

合成化学中的“焊接”技术

——2010 年度诺贝尔化学奖成果介绍

施章杰, 余达刚

北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

摘要 在过渡金属特别是钯的催化下, 金属有机化合物和卤化物两个有机片段的高效高选择性的连接已经成为被广泛使用的有机合成方法。本文概述了 2010 年度诺贝尔化学奖得主 Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi 和 Akira Suzuki 的主要研究, 及其对钯催化的交叉偶联反应研究的杰出贡献。

关键词 诺贝尔化学奖; 钯催化; 交叉偶联反应

中图分类号 O6-1

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)24-0029-04

The "Welding" Technology in Organic Synthesis

SHI Zhangjie, YU Dagang

College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China

Abstract Transition metals, especially Pd, catalyzed cross-coupling reactions from organohalides and organometallic reagents have been well developed and broadly utilized in organic synthesis. This paper summarizes the main research of the 2010 Nobel Prize in Chemistry laureates, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi, Akira Suzuki, and their outstanding contribution to the palladium-catalyzed cross-coupling reactions.

Keywords Nobel Prize in Chemistry; palladium catalysis; cross coupling

0 引言

2010 年 10 月 6 日瑞典皇家科学院宣布, 将 2010 年诺贝尔化学奖授予美国科学家理查德·赫克 (Richard F. Heck)、日本科学家根岸英一 (Ei-ichi Negishi) 和铃木彰 (Akira Suzuki) (图 1), 以表彰他们在有机合成领域中钯催化的交叉偶联反应研究做出的杰出贡献。

瑞典皇家科学院诺贝尔颁奖委员会在颁奖辞中写到, 钯催化的交叉偶联反应是今天的化学家所拥有的最为先进的技术。这种技术大大提高了化学家们创造高级化合物的可能性, 例如, 创造和自然本身一样复杂的有机分子。有机化学是生命的基石, 它也是无数令人惊叹的自然现象的原因: 花朵的颜色、蛇的毒性、青霉素能杀死细菌的本质等。有机化学使人们能够模仿大自然的化学, 利用碳原子魔术般的不同的连接方式为能发挥作用的分子提供一个稳定的框架, 这使人类获得了新的药物分子和诸如塑料等结构独特的革命性材料。

为了创造这些复杂的有机分子, 化学家需要将碳原子连



Richard F. Heck



Ei-ichi Negishi



Akira Suzuki

图 1 2010 年度诺贝尔化学奖获得者理查德·赫克 (Richard F. Heck)、根岸英一 (Ei-ichi Negishi) 和铃木彰 (Akira Suzuki)

Fig. 1 The laureates of Nobel Prize in Chemistry 2010, Richard F. Heck, Ei-ichi Negishi and Akira Suzuki

接起来。然而, 由于碳电负性居中, 导致碳基化合物的活性不高, 碳原子之间并不会轻易发生反应直接连接起来。目前, 科

收稿日期: 2010-11-13; 修回日期: 2010-12-17

作者简介: 施章杰 (中国科协所属全国学会个人会员登记号: S060000644M), 教授, 研究方向为有机化学和化学的生物学的的前沿交叉区域, 电子邮箱: zshi@pku.edu.cn

学家们将碳原子连在一起的首选就是使碳更为活泼的技术。

1901年法国化学家维克多·格林尼亚(Victor Grignard)发现金属镁与许多卤代烃的醚溶液反应,生成了一类高活性的有机合成的中间体——有机金属镁化合物,即以他的名字命名的“格氏试剂”,可以和许多亲电试剂反应构建碳碳键,他本人也因这类研究工作获得1912年度诺贝尔化学奖。这样的方法在创造简单的分子时效果还不错,然而,由于格氏试剂反应活性太高,在合成较为复杂的分子时,往往会产生大量的副产物,使反应体系变得复杂;另一方面,这类方法一般难以用来合成两个不饱和碳之间的碳碳键(如芳基/烯基与芳基/烯基之间的键)。

同年,德国化学家乌尔曼(Fritz Ullmann)发现芳香卤化物与铜共热可以发生偶联反应,用来合成许多对称与不对称的联芳烃衍生物,例如碘苯与铜共热得到联苯等^[1]。后来,此类反应也被称为乌尔曼反应。早期的乌尔曼反应一般条件较为苛刻,如通常需要高温、强碱、当量的铜、较长的反应时间等苛刻的条件,却只能得到中等或更低的产率,同时对于不对称的联芳烃衍生物的合成则无能为力,因此大大限制了其在有机合成上运用。苛刻的条件和低效率极大地限制了乌尔曼反应的应用,但由于铜价格相对便宜,人们一直关注的是乌尔曼反应的改进和提高。

直到20世纪70年代,金属有机化学的蓬勃发展使有机合成进入了一个崭新的时代,特别是钯催化的交叉偶联的出现(图2),为化学家们提供了一个更为精确、更为有效的工具,使得化学家们寻求到一种高效合成碳碳键,特别是两个不饱和碳之间的碳碳键的方法不再困难。

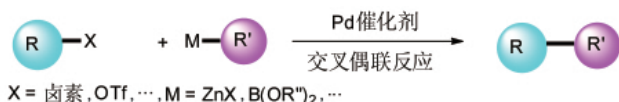


图2 钯催化的交叉偶联反应

Fig. 2 Pd catalyzed cross-coupling reactions

1 偶联反应的发展过程

1968年,理查德·赫克首次报道了有机汞、锡和铅等有机金属试剂可以在钯的存在下和烯烃进行反应构建碳碳键,生成一系列的烯烃衍生物,这类反应也可以在氯化铜等氧化剂的存在下可以实现钯的催化循环。但是大量的有机金属试剂以及泥浆般的盐的使用,限制了此类反应的广泛应用。鉴于芳基钯物种可以由有机碘化物和零价钯化合物来制备,直接由有机碘化物和烯烃在钯催化剂的存在下反应制备烯烃衍生物则可大大提高该类反应的可操作性和实用性。1971年日本的有机化学家沟吕木勉(Tsutomu Mizoroki)发现以氯化钯为催化剂和以醋酸钾为碱,芳基碘化合物可以在甲醇中、120℃时与苯乙烯反应制备二苯乙烯衍生物^[2]。次年,赫克也独立报道了利用有机碱三丁基胺,醋酸钯在100℃无溶剂条件下就可以催化这类反应^[3],这就是现在为人们所熟知的赫克

反应(或沟吕木-赫克反应)。赫克等之后对该类反应进行了深入系统的研究,大大扩展了底物范围,条件越来越温和,并广泛应用于天然产物以及药物萘普生,防晒霜组分对甲氧基肉桂酸异辛酯的合成当中^[4]。

1972年,熊田(Kumada)等报道了芳基格氏试剂与卤代芳烃或卤代烯烃在二氯化镍的络合物的催化作用下实现交叉偶联生成苯乙烯的反应^[5]。同年,Corriu等独立发现苯基溴化镁与β-溴苯乙烯在另一镍催化剂——乙酰丙酮合镍的催化之下,可得反式二苯乙烯^[6]。1975年Murahashi等将此反应拓展至钯催化^[7]。这类由有机卤化物在过渡金属镍或钯催化剂的作用下和格氏试剂反应构建新的碳碳键的反应被称为熊田反应(Kumada反应,或Kumada-Tamao-Corriu反应)。除了烯基卤化物外,芳基卤化物也可以和芳基格氏试剂偶联生成以前较难合成的不对称联芳基化合物。此外,烷基卤化物以及一系列格氏试剂都可以参与到这类反应当中。

1975年赫克将赫克反应的条件适用于卤代物与端炔,发现可以生成二取代炔。同年,薮头健吉发现在加入催化量的铜盐后,反应在室温就可以实现。卤代烯烃或芳烃与端炔在碱性条件下经钯和铜的共催化(或不需铜)生成烯炔或苯炔化合物的反应则称为薮头健吉反应(Sonogashira反应,或Sonogashira-Hagihara反应)^[8]。除了卤代烯烃和芳炔外,烷基碘化合物和溴化合物都可以应用于该反应。

1976—1978年,根岸英一发展了一系列的方法,分别应用格氏试剂、锌试剂、硼试剂、锡试剂、铝试剂和锆试剂在过渡金属Ni或者Pd络合物的催化下实现了与芳基或烯基卤代物的偶联反应,而有机锌试剂、铝试剂和锆试剂参与的偶联反应则称为根岸反应(Negishi反应)^[9-11]。由于其他金属试剂比格氏试剂较为温和,很多官能团得以兼容。在之后的研究中,根岸英一将卤代物的范围由芳基或烯基卤化物扩展到炔基、烯丙基、苄基、炔丙基卤化物以及酰氯,之后α-卤代羰基化合物以及普通的烷基卤化物也成功地应用于该类反应。随着这类反应不断成熟,根岸英一以及其他有机化学家将其广泛应用到天然产物的全合成中。

1978年,施蒂勒(Stille)等发展了有机锡试剂和卤代物在钯催化、温和条件下的偶联反应,即施蒂勒反应^[12]。由于其官能团容忍性很好,至今,施蒂勒反应已经成为有机合成化学中最常用的方法之一,在全合成的后期合成当中也广泛应用。

1979年铃木彰首次报道了炔基溴或烯基溴化合物可以在四三苯基膦钯的催化和碱的促进下与烯基硼烷反应以高产率生成构型保持的烯炔或二烯化合物,芳基卤化物也可以和烯基硼烷生成构型保持的苯乙烯衍生物^[13]。这类在零价钯配合物催化下,芳基或烯基硼烷、硼酸或硼酸酯与卤代芳烃或卤代烯烃发生的交叉偶联就称为铃木反应(Suzuki反应)或铃木-宫浦反应(Suzuki-Miyaura反应)。之后研究表明,烷基硼烷、硼酸或硼酸酯,卤代烷,三氟甲酸酯都可以很好地参与这类反应。镍、铑、铁等多种金属都可以作为催化剂。除了常

见的碱外,氟离子也可以促进这类反应。这类反应由于条件温和,具有较强的底物适应性以及官能团容忍性,加之有机硼酸及其衍生物对氧气和水不敏感,能在空气中能稳定存在,无毒,而且很多都可以买到,铃木反应广泛应用与实验室和工业合成天然产物、药物分子以及有机材料中。

1988年,桧山(Hiyama)等通过氟离子活化剂的使用,成功实现了更为惰性的有机硅试剂与卤代物的桧山反应^[14]。与Suzuki反应类似,这个反应也需要氟离子或碱做活化剂。该反应条件温和、产率和选择性高以及对其他官能团的耐受性较好,有机硅试剂容易储存、易于操作、低毒性。但其制备不易以及活化剂的昂贵,在一定程度上限制了此反应的应用。

2 偶联反应的前沿研究

从之前的介绍可以知道,最初应用于交叉偶联反应的是活性较高的烯基、芳基碘化合物,溴化合物以及一些三氟甲磺酸酯,但是这些化合物较为昂贵。特别是人们对环境要求的进一步提高和可持续发展的重视,迫使有机化学家们寻找更加高效洁净的途径合成有用的化合物。随着人们对反应机制的深入了解,以及对反应条件的不断改进,尤其是配体的改进,越来越多的亲电试剂能够成功地参与到这些反应。更为廉价易得的芳基、烯基氯化物也能广泛应用于各类偶联反应。除了卤化物外,基于不同离去基团,亲电试剂主要可以分为以下几类。

1) 基于 N、P、C 等离去基团的亲电试剂。最早应用于偶联反应的这类亲电试剂是芳基重氮盐,1977 年就被应用于赫克反应^[15]。此外,芳基三甲基铵盐^[16]、芳基三唑^[17]、芳基咪唑^[18]、芳基磷盐^[19]、酸(酐)^[20]、腈类化合物^[21]在近十年以来也有所报道参与偶联反应当中。

2) 基于 O 离去基团的亲电试剂。烯基、芳基三氟甲磺酸酯因其很高的活性,几乎在交叉偶联反应诞生的时候就被应用于这类反应。但由于其不稳定,大大限制了其应用。随着对催化体系的改进,化学家们可以利用更为稳定的芳基磺酸酯、磷酸酯作为亲电试剂。近些年来,更为廉价易得但也更惰性的芳基甲基醚、醋酸酯、碳酸酰胺等都成功地作为亲电试剂参与到偶联反应当中^[22]。为了避免使用酰基化或甲基化试剂,提高该类偶联反应的原子经济性,最近实现的酚的直接熊田反应,不仅可以高效生成联芳基化合物,而且大大提高了该类偶联反应的原子经济性和步骤经济性^[23]。

3) 基于 H 离去基团的亲电试剂。C—H 键在大自然中广泛存在,比如,石油、天然气等主要由碳氢化合物组成;而普通的生物分子中,也存在各种类型的 C—H 键。如果能直接从 C—H 键出发构建官能团化的分子,无疑是更高效、更原子经济性的。近几十年来,随着人们对 C—H 键活性的认识 and 对其反应机制的理解的加深,逐步将 C—H 键应用于各种偶联反应,如赫克反应、施蒂勒反应、铃木反应、根岸反应、熊田反应等,大大提高了偶联反应的原子经济性和步骤经济性,并广泛应用于天然产物的全合成当中^[24-26]。目前中国科学家在此

领域也取得了一些重要的研究成果^[27-37]。

除了随着配体的发展而底物范围大大扩展之外,钯催化的偶联反应的模式也变得多样化,近年来,固相反应、非均相催化(如催化剂固载)、离子液体以及超临界流体等都成功应用于偶联反应,为这类反应在工业中的广泛利用提供基础^[38]。

3 展望

从 20 世纪 70 年代发展至今,钯催化的交叉偶联反应虽只经过了不到 30 年发展,但早已在有机合成领域大显身手,叱咤风云。小至简单的烷烃,大至复杂的天然产物,药物分子以及高分子材料,都可以由有机化学家们手中的这个强力电焊机焊接而成。哈佛大学的 Jacobsen 教授谈到今年的诺贝尔化学奖时说:“毫无疑问,在过去 50 年间发展的化学方法学当中,钯催化的交叉偶联反应对如何合成有机化合物的影响是最大的。”而早在 2005 年有机合成大师 Nicolaou 教授就指出,“(钯催化的交叉偶联反应)大大增强了有机化学家合成复杂结构的能力,并已经改变了我们关于合成的思路”^[39]。

路漫漫其修远兮,吾将上下而求索。尽管钯催化的交叉偶联反应已经取得了很大的成就,但还有很长的路要走。比如现在参与交叉偶联反应的底物还主要是卤代物,而很多卤代物难于制备,价格昂贵,且制备过程产生大量酸,对环境不友好。如何利用大自然中广泛存在并可再生的物质,通过 C—H 键、C—O 键以及 C—C 键活化实现其高效合成有用的化合物,此外,如何扩大偶联反应的应用范围,提高催化效率,都是有机化学家们需要长期摸索的课题。

参考文献 (References)

- [1] Ullmann F, Bielecki J. Synthesis in the biphenyl series. (I. Announcement)[J]. *Chem Ber*, 1901, 34: 2174–2185.
- [2] Mizoroki T, Mori K, Ozaki A. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium[J]. *Bull Chem Soc Jap*, 1971, 44(2): 581.
- [3] Heck R F, Nolley J P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides [J]. *J Org Chem*, 1972, 37 (14): 2320–2322.
- [4] Beletskaya I P, Cheprakov A V. The heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis[J]. *Chem Rev*, 2000, 100(8): 3009–3066.
- [5] Tamao K, Sumitani K, Kumada M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes [J]. *J Am Chem Soc*, 1972, 94 (12): 4374–4376.
- [6] Corriu R J P, Masse J P. Activation of Grignard-reagents by transition-metal complexes: A new and simple synthesis of trans-stilbenes and polyphenyls[J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1972:144.
- [7] Yamamura M, Moritani I, Murahashi S. The reaction of σ -vinylpalladium complexes with alkyllithiums. Stereospecific syntheses of olefins from vinyl halides and alkyllithiums[J]. *J Organomet Chem*, 1975, 91(2): C39–C42.
- [8] Chinchilla R, Nájera C. The sonogashira reaction: A booming methodology in synthetic organic chemistry[J]. *Chem. Rev*, 2007, 107(3): 874–922.
- [9] Negishi E, Baba S. Novel stereoselective alkenyl-aryl coupling via nick-

