

·综述与进展·

## Rh(II) - 卡宾分子内 C—H 键插入反应研究进展

陈 蓓 梁锋廷 侯益华 王剑波\*

(北京大学化学系 北京 100871)

**摘要** 综述了 Rh(II) - 卡宾分子内 C—H 键插入反应的研究进展, 参考文献 38 篇。

**关键词** Rh(II) - 卡宾, C—H 键插入反应, 合成, 反应机理

### Development in the Research of Rh(II) - Mediated Intramolecular C—H Insertions of Carbenoids

CHEN Bei, LIANG Feng - Ting, HOU Yi - Hua, WANG Jian - Bo\*

(Department of Chemistry, Peking University, 100871 Beijing)

**Abstract** The history and the recent development of Rh(II) - mediated intramolecular C—H insertions of carbenoids, including their application in organic synthesis and their mechanistic aspects, are briefly reviewed in this article.

**Key words** Rh(II) - mediated carbenoids, intramolecular C—H insertion, organic synthesis, reaction mechanism

#### 1 前言

金属卡宾 (Metal Carbene) 是类卡宾 (Carbenoid) 的一种, 被用来描述和金属络合在一起的一类二价碳中间体。金属卡宾通常可以通过过渡金属催化剂催化分解重氮化合物产生。卡宾和金属的配位使得二价碳中间体的活性降低从而提高了其反应选择性。有一些金属卡宾, 例如 Fisher 卡宾, 可以稳定地存在。而另一些金属卡宾, 例如由铜、铑等催化剂催化分解  $\alpha$ -重氮羰基化合物产生的金属卡宾络合物通常具有高度的反应活性。因此, 由不同的过渡金属和卡宾作用形成了一系列具有不同稳定性以及反应活性的金属卡宾络合物, 导致了金属卡宾反应的多样性<sup>[1-4]</sup>。

用于催化分解重氮化合物的过渡金属催化剂主要是可溶于有机溶剂的铜络合物, 以及二价铑络合物。钯和钴络合物有时也用于分解重氮化合物, 但其使用的广泛程度远不及前两种金属络合物。由这

些金属络合物催化形成的金属卡宾的反应主要可以分为四类:

- (1) 和 C=C 发生环丙烷化反应;
- (2) C—H 键插入反应;
- (3) X—H 键插入反应 (X = O, S, N 等);
- (4) 形成叶立德及相应的反应。

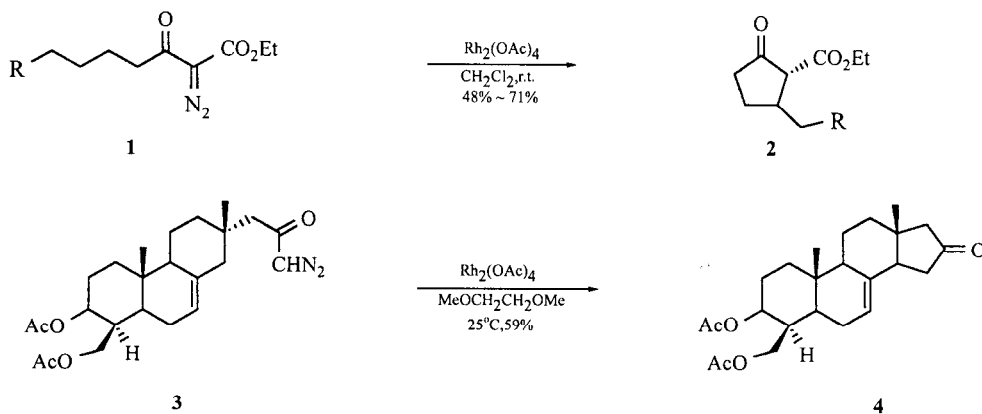
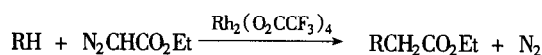
金属卡宾的早期工作主要集中在环丙烷化反应, 这类反应已在合成上得到十分广泛的应用, 已有不少综述详细描述这方面的工作<sup>[5]</sup>。本文将集中介绍近年来发展迅速的在 Rh(II) 催化下形成的 Rh(II) - 卡宾对分子内 C—H 键的插入反应。

#### 2 Rh(II) - 卡宾分子内插入反应在合成中的应用

尽管卡宾对 C—H 键的插入反应很早就已经知道, 但直到 80 年代初人们开始使用 Rh(II) 催化剂以后这类反应才在合成中得到了广泛的应用。Teysse 等在 1973 年首次报道 Rh(II) 羧酸盐可以催

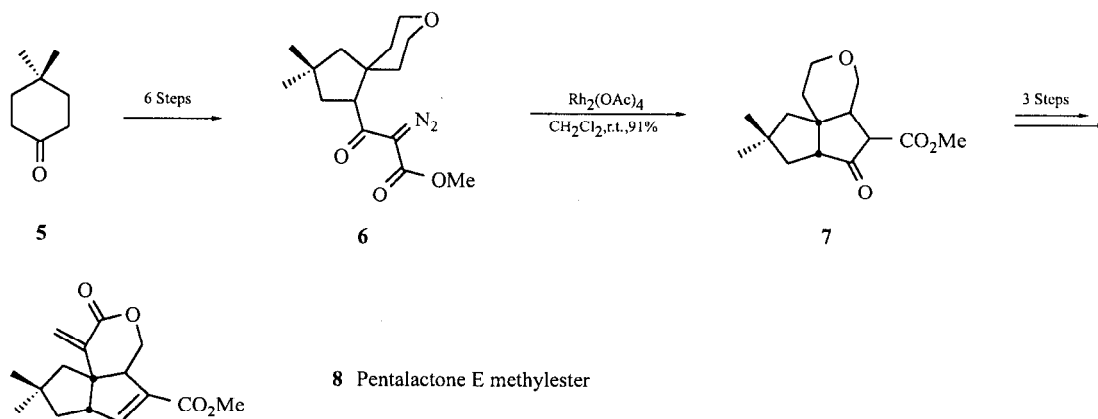
\* Received 1999-01-01; Revised 1999-03-15; Accepted 1999-03-30.  
国家自然科学基金资助课题 (批准号: 29702002)。

化分解重氮化合物,这一发现对金属卡宾化学产生了重要的影响<sup>[6]</sup>。Rh(II)羧酸盐初期主要是被用来作为环丙烷化反应的催化剂, Noels 等人在 1981 年报导 Rh(II)催化剂催化分解重氮乙酸乙酯对一系列烷烃化合物发生分子间 C—H 插入反应<sup>[7]</sup>。为了防止重氮化合物自身之间的反应,必需使用大过量的烷烃,同时这些插入反应并无很好的区域选择性。因此,分子间的 Rh(II)-卡宾 C—H 插入反应在合成上也未能得到应用。



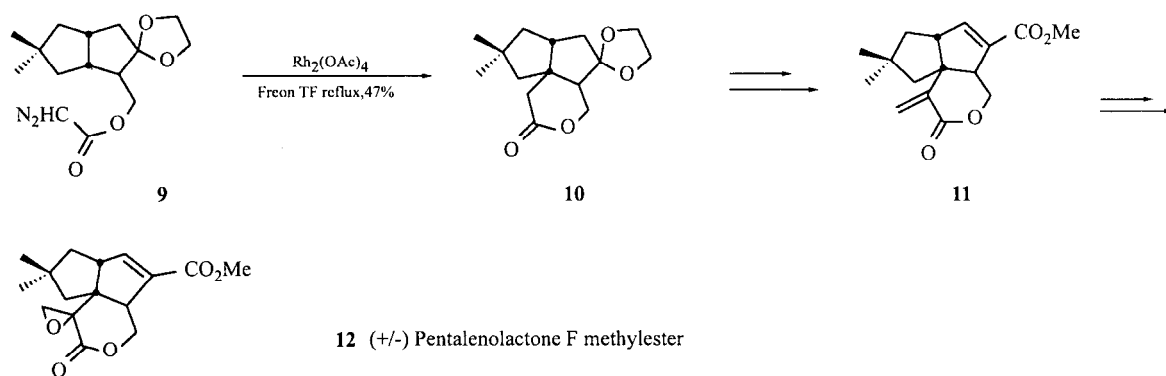
Taber 等应用  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  催化分解  $\alpha$ -重氮- $\beta$ -酮酯化合物 **6** 产生 Rh(II)-卡宾的分子内 C—H 插入反应形成五元环这一反应,合成了关键化合

物 **7,7** 再经三步反应得到倍半萜烯抗生素 Pentalactone E methylester **8**<sup>[10]</sup>。



Cane 和 Thomas 用  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  催化分解  $\alpha$ -重氮羰基化合物 **9**,得到了关键环化合物 **10**, **10** 再经数步

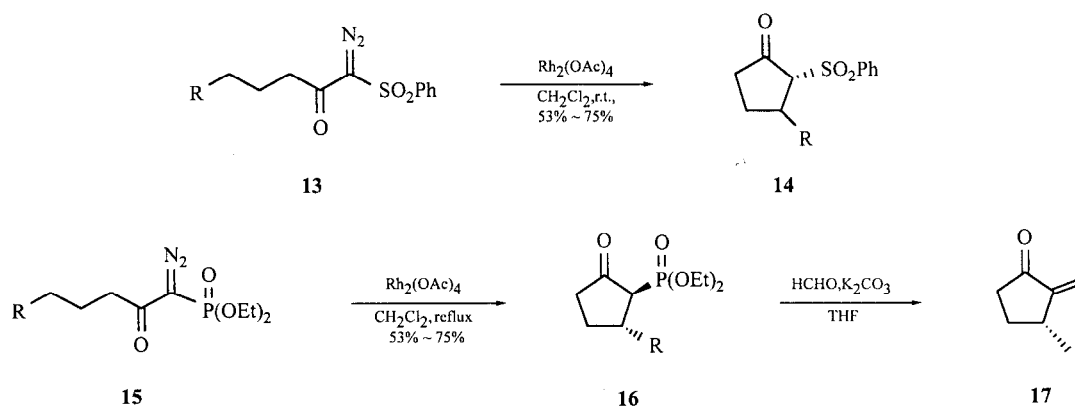
反应得到 (+)Pentalenolactone F methylester **12**<sup>[11]</sup>。



从上面例子我们可以看到, Rh(II)催化分解  $\alpha$ -重氮酮或  $\alpha$ -重氮- $\beta$ -酮酯化合物的分子内 C-H 插入反应具有很高的区域选择性和立体选择性, 在大多数情况下 C-H 插入生成五元环。在有机反应中形成新的 C-C 键时, 通常碳原子需要被官能团活化, 而在 Rh(II)催化分解的重氮化合物的 C-H 插入反应中, 可以在没有官能团活化的碳上形成新

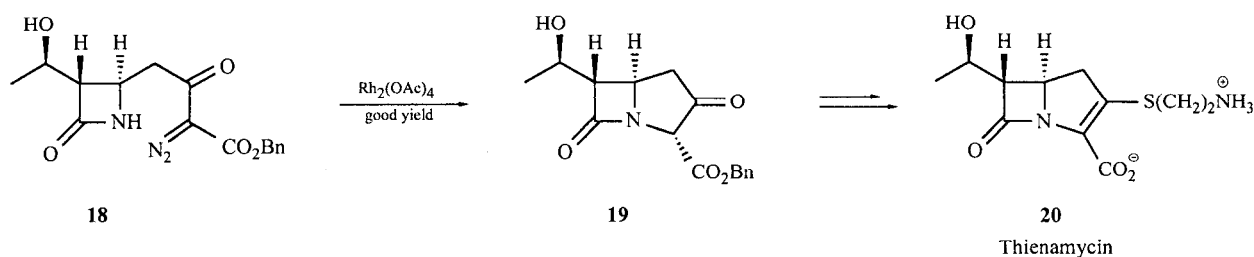
的 C-C 键, 这无疑是该反应的一个重要特征。

如果  $\alpha$ -重氮- $\beta$ -酮酯化合物中的酯基被其它的吸电子基取代, 例如  $-\text{SO}_2\text{R}$ ,  $-\text{PO}(\text{OEt})_2$  等, Rh(II)催化的 Rh(II)-卡宾的分子内 C-H 插入反应仍具有好的反应选择性<sup>[12-13]</sup>, 这使得这类反应的应用范围进一步拓宽。



Rh(II)-卡宾还可以对分子内的 X-H (X = O, N, S, Si 等) 键进行插入, 这类反应可以用于合成酯、内酰胺等化合物<sup>[14-16]</sup>。Merck 公司将 Rh(II)催化的 N-H 插入反应用于合成  $\beta$ -内酰胺抗生素, 他们发现铑催化的方法比以前的光化学方法更

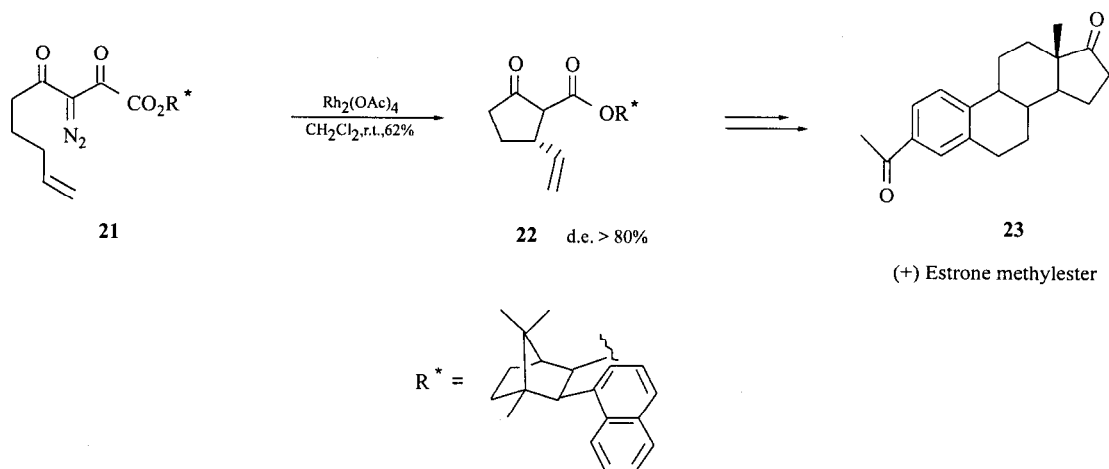
为优越<sup>[17]</sup>。光化学分解重氮酮除产生所需的 N-H 插入产物外, 还会生成 Wolff 重排产物。下图所示的以 Rh(II)-卡宾分子内 N-H 键插入反应为关键步骤的抗生素 Thienamycin **20** 的全合成已被用于工业化生产<sup>[18-19]</sup>。



另一方面, 随着不对称合成研究深入到有机反应的各种类型, 相应的不对称 Rh(II)-卡宾的分子内 C-H 插入反应近年来也成为新的研究领域。

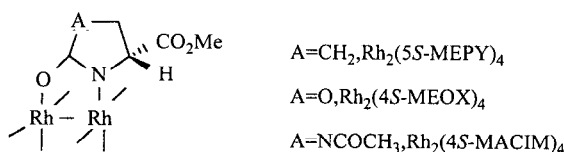
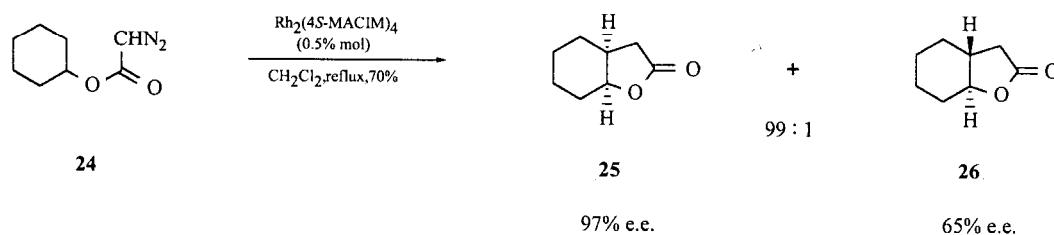
这方面的工作早期是应用手性助剂的方法。例如 Taber 等用 Rh(II)催化含手性酯基的  $\alpha$ -重氮- $\beta$ -酮酯的分子内 C-H 插入反应, 得到了较高的立体

选择性。用此方法成功地合成了 (+) Estrone methylester **23** [20]。



近年来的工作主要侧重于用含手性配体的 Rh(II) 催化剂进行相应的 C—H 插入反应, 通过手性配体控制插入反应的立体化学, 达到手性诱导的目的。例如 Doyle 等人设计合成了一系列含手性配体

的 Rh(II) 催化剂, 并在催化分解一些  $\alpha$ -重氮羰基化合物中达到了较高 e.e. 值的不对称诱导 [21~27]。其中  $\text{Rh}_2(5R\text{-MEPY})_4$  和  $\text{Rh}_2(5S\text{-MEPY})_4$  两种手性催化剂已商品化。



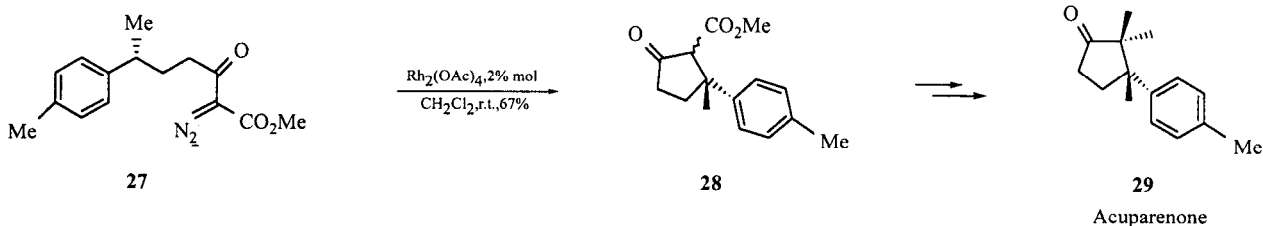
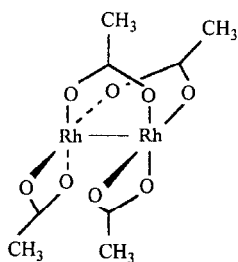
### 3 Rh(II) - 卡宾分子内 C—H 插入反应的机理研究

由以上的一些例子我们可以看到 Rh(II) - 卡宾分子内 C—H 插入反应有很好的合成应用价值。作为一类反应, 其反应机理方面的研究报道也很多, 机理方面的研究主要有以下几个方面内容。

#### 3.1 Rh(II) 催化剂的结构

在 Rh(II) - 卡宾的分子内 C—H 插入反应中, 最常用的 Rh(II) 催化剂是  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , 它由  $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  在醋酸中加热得到的。其它的 Rh(II) 羧酸盐可以通过  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  的配体交换反应得到。Rh(II)

羧酸盐以二聚体形式存在, 为八面体  $D_4$  对称, 四个羧酸盐形成桥键和两个铑原子络合, Rh 和 Rh 之间为单键。Rh(II) 羧酸盐的这种结构被形象地称为“灯笼形”。每个铑原子轴向有一个空配位位置, 该空轨道在催化分解重氮化合物时首先和  $\text{C}=\text{N}^+=\text{N}^-$  中的碳原子结合。因此, 如果 Rh 的轴向空轨道被其他配体占领, 例如 MeOH, 则催化剂将失去分解重氮化合物的能力。此外, 与 Rh(II) 相连的配体也影响反应过程中形成的 Rh(II) - 卡宾的性质。因此, 用不同配体的 Rh(II) 催化剂分解重氮化合物产生的 Rh(II) - 卡宾会表现出不同的反应活性和选择性。



### 3.3 电子效应的影响

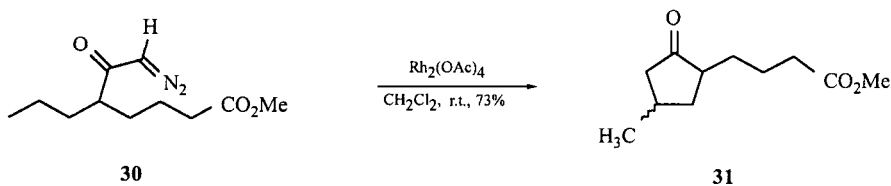
Taber 应用分子内竞争反应的方法对 Rh(II) - 卡宾的分子内 C-H 插入反应进行了研究<sup>[29]</sup>。他们发现被插入的 C-H 键的反应活性为:次甲基 > 亚甲基 > 甲基,烷基取代加强了插入反应的活性。而意外的是,烯丙位和苯甲位碳进行 C-H 插入反应时活性变低。Taber 的解释是由于取代基的电子诱导作用造成,即 Rh(II) - 卡宾是一种亲电性试剂,烷基的推电子作用使反应中心 C-H 键的电子云密度增大,因而插入反应活性提高;而乙烯基和苯基的吸电子作用使反应中心的电子云密度减小,导致

### 3.2 C-H 插入反应的立体化学

Taber 的研究表明,在 Rh(II) - 卡宾分子内 C-H 插入反应中,反应中心碳的立体构型不变。由此可以推断,插入反应可能为协同机理。利用这一特点,Taber 合成了 (+) - Acuparenone **29**,光学纯度达到 96% e. e.<sup>[28]</sup>。

烯丙位和苯甲位 C-H 插入反应困难。可见,给电子基有利于插入反应进行,吸电子基使插入反应钝化。

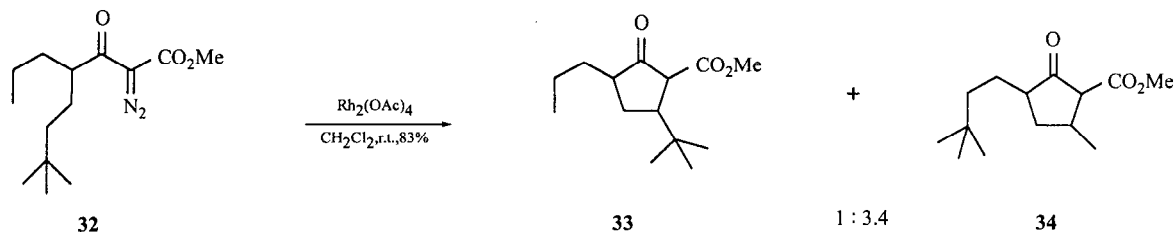
Stork 和 Nakatani 的研究进一步发现,被插入的 C-H 键邻位的强吸电子基,例如酯基,对插入反应的区域选择性有很大的影响。在化合物 **30** 中酯基的  $\alpha$  位以及  $\beta$  位碳均不发生 C-H 插入反应<sup>[30]</sup>。这些实验事实进一步证明 Rh(II) - 卡宾中间体是亲电性的。



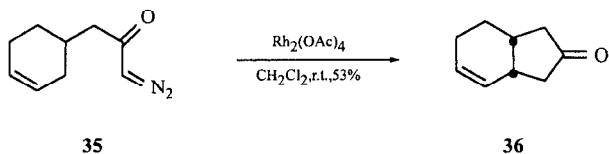
### 3.4 立体因素的影响

在对 Rh(II) - 卡宾的分子内 C-H 插入反应的研究中,人们还发现立体因素和构象因素的作用也很大。Taber 研究了  $\alpha$  - 重氮羰基化合物 **32** 在 Rh(II) 催化下的分解反应。它存在两个二级碳插入

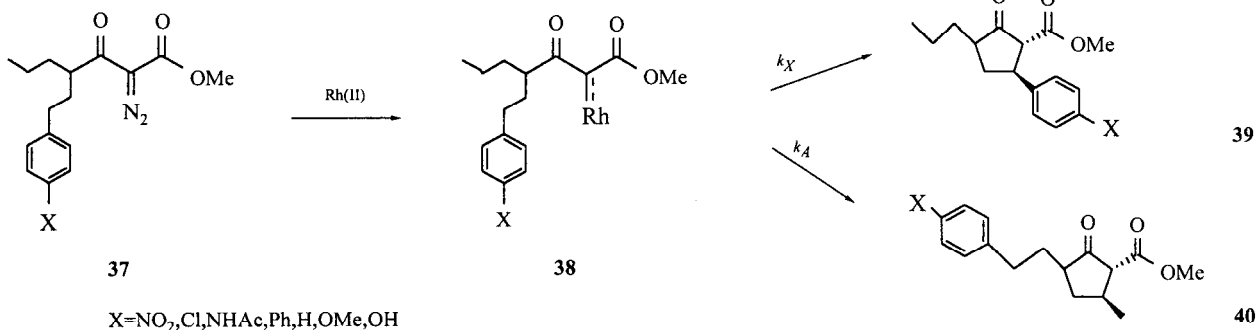
反应位置,可分别得产物 **33** 和 **34**。由于叔丁基的空间位阻,使得与它相邻的碳氢插入困难,反应主要产物为 **34**<sup>[29]</sup>。



有的时候,由于立体因素的影响,插入反应会得到与电子效应预测相反的结果。在 Taber 的研究中,烯丙基碳的插入反应活性小于二级碳。但是 Ceccherelli 发现,当  $\text{C}=\text{C}$  处于环系统时,插入反应的情况会有所不同。化合物 35 有两个插入反应位置,与电子效应预测相反,只得到烯丙位插入反应产物 36<sup>[31]</sup>,这可能是由于  $\text{C}=\text{C}$  处于刚性环中,立体因素和构象因素的作用掩盖了电子效应。



由此可见,  $\text{Rh}(\text{II})$  - 卡宾的分子内插入反应受电子效应、立体效应和化合物构象因素的综合影响,它们的作用处于一种平衡。立体因素和构象因素的存在使得研究纯电子效应受到影响。当取代基离反应中心近时,立体效应的作用增强,有时甚至会掩盖电子效应。因此要准确地评价电子效应,应将立体因素和构象因素的影响最大程度地减小。基于这点,我们研究组最近测量了一系列对位取代苯的苯位碳上的  $\text{C}-\text{H}$  键对分子内  $\text{Rh}$  - 卡宾的反应活性,并进一步用 Hammett 线性自由能相关来处理所得相对反应速率数据<sup>[32-33]</sup>。



由此得到的反应常数  $\rho$ , 列于 Table 1。由 Hammett 线性自由能相关可知:在  $\text{Rh}(\text{II})$  催化分解下的分子内  $\text{C}-\text{H}$  插入反应  $\rho < 0$ , 绝对数值小,说明插入反应可能是协同机理。协同机理和插入反应过程中反应中心碳构型保持的实验事实是一致的<sup>[28]</sup>。由我们研究得到的负的、且数值较小的反应常数进一步说明  $\text{C}-\text{H}$  插入过程中苯甲位碳上有部分正电荷产生,但不可能有较大程度的电荷分离或离子对生成。

我们的研究还证实了重氮碳上的取代基对反应

的选择性有很大的影响<sup>[34]</sup>。当重氮碳上的取代基是甲基而不是酯基时,在  $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$  的催化下,分子内  $\text{C}-\text{H}$  插入的反应常数为  $-1.18$  ( $r = 0.99$ )。这说明和取代基为酯基的情况相比 ( $\rho = -0.66, r = 0.97$ , 见 Tab. 1), 推电子的甲基使得卡宾中间体较为稳定,因而对芳香环上的取代基更具有选择性。换句话说,在这种情况下  $\text{C}-\text{H}$  插入的过渡态出现得较晚,这与 Doyle 根据机理对反应选择性的预测是一致的<sup>[35]</sup>。

表 1 Hammett 反应常数

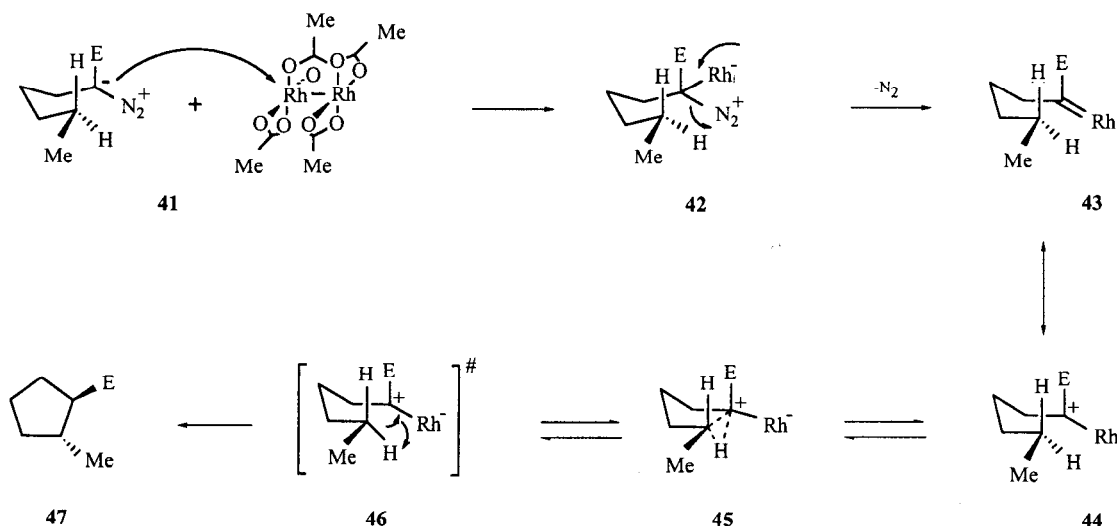
Tab. 1 Hammett Reaction Constants

Catalyst	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	Rh <sub>2</sub> (acam) <sub>4</sub>	Rh <sub>2</sub> (O <sub>2</sub> CCF <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>
Solvent	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	benzene
σ	ρ = -1.26 (r = 0.98)	ρ = -0.66 (r = 0.97)	ρ = -1.39 (r = 0.98)	ρ = -1.22 (r = 0.96)
σ <sup>+</sup>	ρ <sup>+</sup> = -0.75 (r = 0.92)	ρ <sup>+</sup> = -0.41 (r = 0.94)	ρ <sup>+</sup> = -0.83 (r = 0.92)	ρ <sup>+</sup> = -0.78 (r = 0.96)

## 3.5 C—H 插入反应机理的两种假设

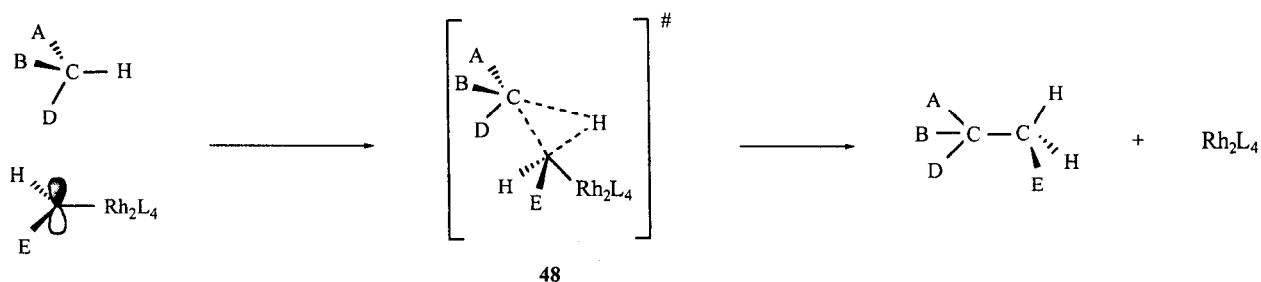
关于 Rh(II) - 卡宾分子内 C—H 插入反应的机理, Taber 和 Doyle 分别提出了机理假设。在 Taber<sup>[36-37]</sup> 提出的机理假设中, 亲电性的 Rh(II) - 卡宾和 C—H 键形成一个三中心两电子中间体 45,

这个中间体的形成是快速而且可逆的。C—H 键的插入过程还需通过过渡态 46。在过渡态中 C—Rh 键与进行插入反应的 C—H 键平行。Taber 用这个机理解释了插入反应产物立体选择性问题, 并且用于预测产物的非对映选择性<sup>[38]</sup>。



另一方面, Doyle<sup>[35]</sup> 提出三中心两电子过渡态机理。他认为在 C—H 插入过程中亲电性的 Rh(II) - 卡宾碳上的空 p 轨道和 C—H 键 σ 轨道重叠, 形成三中心两电子过渡态 48, 得到插入产物且催化剂再生。Doyle 的机理可以解释不同催化剂配体对反应选择性的影响。增加配体的吸电子能力, Rh(II) - 卡宾的亲电性增强, 反应活性大, 碳的空 p 轨道在较

远处便可以与 C—H 键的 σ 轨道发生重叠, 此时过渡态出现早, 由 Hammond 假设, 反应选择性降低; 反之, 配体吸电子能力降低, Rh - 卡宾中间体反应活性降低, 过渡态较晚出现, 反应选择性提高。另外, 金属卡宾碳上的取代基的性质对插入反应将会产生相似的影响。Hammett 线性相关研究的结果和这些推测是相一致的。



上述两种机理的区别在于:在 Taber 的机理中三中心两电子结构是中间体,而在 Doyle 的机理中该结构为过渡态。目前从实验上尚无法区分这两种机理。但在 C—H 插入过程为协同步骤,且有微小的电荷分离这一点上人们的看法是一致的。

#### 4 结束

综上所述,Rh(II) - 卡宾的分子内 C—H 插入反应在合成和反应机理两方面引起了人们的注意。由于 Rh(II) - 卡宾能够在完全非活化的 C—H 键上高度选择性地发生插入反应,这类反应将会在合成中得到更多的应用。

#### References

- M P Doyle. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 919
- J Adams, D M Spero. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1765
- T Ye, M A Mckerverey. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1091
- A Padwa, K E Krumpe. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5385
- H M L Davies. *Aldrichimica Acta*, **1997**, *30*, 107
- R Paulissen, H Reimlinger, E Hayez, A J Hubert, P Teyssie. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *95*, 2233
- A Demonceau, A F Noels, A J Hubert, P Tessie. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 688
- D F Taber, E H Petty. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4808
- E Wenkert, L L Davis, B L Mylari B L, M F Solomon, R R da Silva, S Shulom, R J Warnet, P Ceccherelli, M Curini, R Pellicciari. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3242
- D F Taber, J L Schuchardt. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5289
- D E Cane, P J Thomas. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5295
- H J Monteiro. *Tetrahedron*, **1987**, *28*, 3459
- B Corbel, D Hernot, H Haelters, G Sturtz. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6605
- E Lee, K W Jung, Y S Kim. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1023
- M P Doyle, V Bagheri, M M Pearson, J D Edwards. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7001
- M P Doyle, M S Shanklin, S Oon, H Q Pho, F R van der Heide, W R Veal. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3386
- R W Ratcliffe, T N Salzmann, B G Christensen. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 31
- P J Reider, E J J Grabowski. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2293
- S Karady, J S Amato, R A Reamer, C M Weinstock. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6765
- D F Taber, K Raman, M D Gaul. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 28
- M P Doyle, D C Forbes. *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 911
- M P Doyle, M A McKerverey. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1997**, 983
- J W Bode, M P Doyle, M N Protopopova, Q L Zhou. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9146
- M P Doyle, A B Dyatkin, G H P Roos, F Canas, D A Pier-son, A van Basren, P Muller, P Polleux. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4507
- M P Doyle, A V Kalinin, D G Ene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8837
- M P Doyle, W R Winchester, J A A Hoorn, V Lynch, S M Simonson, R Ghosh. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9968
- S Ikegami, H Shun-ichi, N Watanabe. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5137
- D F Taber, K K Petty, K Raman. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7686
- D F Taber, R E Jr Ruckle. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7686
- G Stork, K Nakatani. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2283
- P Ceccherelli, M Curini, M C Marcotullia, O Rasati. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 7403
- J Wang, B Chen, J Bao. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1853
- B Chen, F Liang, H Chen, J Wang. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 410. *J. Chem. Res. (M)*, **1998**, 1701
- J Wang, F Liang, B Chen. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8589
- M P Doyle, L J Westrum, W N E Wolthuis, M M See, W P Boone, V Bagheri, M M Pearson. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 958
- D F Taber, Y Song. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6706
- D F Taber, K K You, A L Rheingold. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 547
- D F Taber, S C Malcolm. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3717

( QIN X Q; FAN Y Y )