



动力学同位素效应及其在过渡金属催化机理研究中的应用

周钰静, 王剑波*

生物有机与分子工程教育部重点实验室; 北京分子科学国家实验室; 北京大学化学与分子工程学院, 北京 100871

*通讯作者, E-mail: wangjb@pku.edu.cn

收稿日期: 2015-12-11; 接受日期: 2016-01-14; 网络版发表日期: 2016-05-26

国家自然科学基金(编号: 21472004, 21332002)和国家重点基础研究发展规划(编号: 2015CB856600)资助项目

摘要 反应机理的阐明是有机化学研究的重要内容之一. 作为机理研究的一部分, 我们往往需要知道某一特定键的形成或者断裂是否包含在反应的决速步中, 而解决这个问题的有效手段之一是应用动力学同位素效应. 本文简要介绍了动力学同位素效应的概念和 3 种基本的实验测量方法, 并结合本课题组在过渡金属催化反应机理研究中的应用说明不同测量方法得到的同位素效应结果在阐释机理时的区别.

关键词 动力学同位素效应, 反应机理, 过渡金属催化, 有机合成

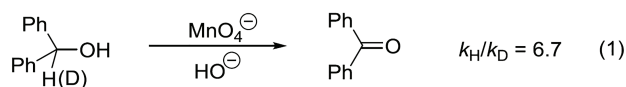
1 引言

研究一个有机化学反应的详细机理对于有机合成方法的发展有着重要的意义, 能够为这个反应的控制和改进提供线索和方向. 作为机理研究的一部分, 往往需要知道某一特定键的形成或者断裂是否包含在反应的决速步(rate-determining step, RDS)中, 而解决这个问题的一个有效手段是应用动力学同位素效应(kinetic isotope effects, KIE).

当分子中的某些原子用同位素取代时, 反应速率可能会发生变化, 这种现象即为动力学同位素效应. 常见的动力学同位素效应分为一级动力学同位素效应(primary kinetic isotope effects, PKIE)和二级动力学同位素效应(secondary kinetic isotope effects,

SKIE).

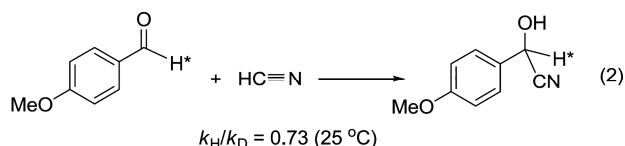
一级动力学同位素效应是指与同位素相连的化学键发生了断裂, 且为整个反应的决速步. 例如, 反应式(1)中所示的醇的氧化反应, 显著的动力学同位素效应表明 C-H 键的断裂包含在决速步中.



二级动力学同位素效应是指与同位素相连的化学键在反应过程中并没有发生断裂, 但是该化学键在反应过程中可能被削弱, 或者与同位素相连的碳原子的杂化状态发生改变. 例如, 在反应式(2)的亲核加成反应中, C-H*键并没有发生断裂, 但却表现

引用格式: 周钰静, 王剑波. 动力学同位素效应及其在过渡金属催化机理研究中的应用. 中国科学: 化学, 2016, 46: 573-578
Zhou YJ, Wang JB. Kinetic isotope effects and their application in the mechanistic studies of some transition-metal-catalyzed reactions. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 573-578, doi: 10.1360/N032015-00254

出反向的同位素效应(即氘取代以后反应反而加速). 这是因为反应从起始物到过渡态的过程中, 中心碳原子经历了从 sp^2 杂化到 sp^3 杂化的变化, 弯曲振动经历阻力的增加. 这种阻力的增加对于 C-H 键更大, 而对于 C-D 键则较小, 造成了反应活化能的差别. 因此, C-H 键由 C-D 键取代后反应速率会增加. 很显然, 相比于一级动力学同位素效应, 二级动力学同位素效应在数值上是较小的.



同位素效应实验原则上可以研究碳、氮、氧以及氢等各种元素, 但是除氢之外, 其他元素和其自身同位素之间质量的相对差很小, 使得相应 KIE 的数值接近 1, 这需要精确的实验测量. 同时, 一级动力学同位素效应也是机理研究中最常用的, 因此本文重点讨论氢元素的一级动力学同位素效应.

动力学同位素效应的起因是由于键的振动频率在反应过程中的变化所引起的. 一种理想的模型如图 1 所示. 由于氘的质量比氢大 1 倍, 故 C-D 键的振动频率低于 C-H 键的振动频率, 即 C-D 键的零点能低于 C-H 键的零点能. 相比于 C-H 键, C-D 键的断裂需要更高的反应活化能, 因此该步的速率会比 C-H 键的断裂速率慢.

为了估算一级动力学同位素效应的大小, 我们使用一种简化的模型: 当反应达到过渡态时, 氢或者氘的转移形成完全对称的线性结构. 对于对称的伸

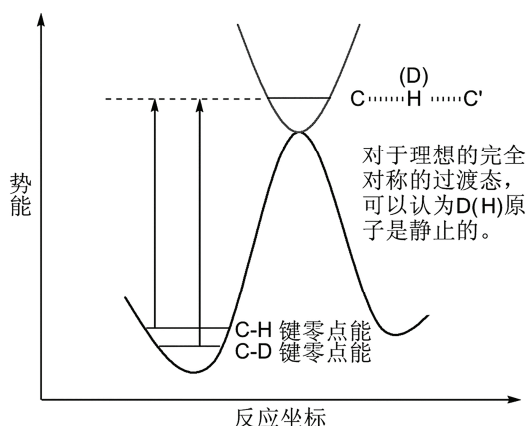


图 1 C-H/C-D 键断裂的理想模型

缩振动, 氢或者氘可以看作是“静止”的, 两者的差别消失. 这时通过计算零点能的差别就可以估算出反应的动力学同位素效应. 根据这种简单模型估算的一级动力学同位素效应 k_H/k_D 大约在 6.5 左右. 类似的模型可以估算出二级动力学同位素效应的数值为 0.71~1.41.

需要指出的是, 动力学同位素效应受到诸多因素的影响, 包括多步反应的动力学、过渡态的位置(出现的早晚)以及过渡态的结构等, 其数值变化范围较大. 一般而言, 对于一级动力学同位素效应, KIE 值大于 2.0 时, 即被认为有显著的动力学同位素效应^[1].

同样地, 以上结论也可以应用于催化反应的研究中. 对于一个催化循环而言, 它所包含的每一步反应速率应当是相同的, 差别在于每一步反应的速率常数不同. 因此在催化反应中, 我们定义具有最小反应速率常数的一步为转化控制步(turnover limiting step), 通常也称为速控步或者决速步.

2 动力学同位素效应测量的实验方法

2.1 常见的动力学同位素效应实验

常见的动力学同位素效应实验分为以下 3 种, 如图 2 所示^[2].

第一种实验方法是平行实验, 即分别在两个不同的反应容器中加入正常的反应物和氘代的反应物, 独立测量这两个反应的速率常数 k_H 和 k_D , 通过计算两者的比值得到动力学同位素效应的数值.

值得注意的是, 我们在实验中实际测量的是产物浓度随时间的变化, 而不是真正的反应速率常数. 除零级反应外(即速率和浓度无关), 反应产物的增加或者起始物的减少和时间的关系呈曲线关系, 并且反应的速率方程未知. 因此, 通过测量产物浓度随时间的变化并不能得到速率常数. 所以在实际研究中必须采用近似处理. 在反应物的转化率低于 10% 时, 可以认为体系内各组分的平衡浓度近似不变, 从而将整个反应看作准零级反应, 此时得到的反应速率即可当作零级反应的速率常数, 即:

$$r = d[P]/dt = k[R]^x \approx k'$$

式中, $[P]$ 和 $[R]$ 分别表示产物和反应物的平衡浓度.

此时有:

$$[P] = k't$$

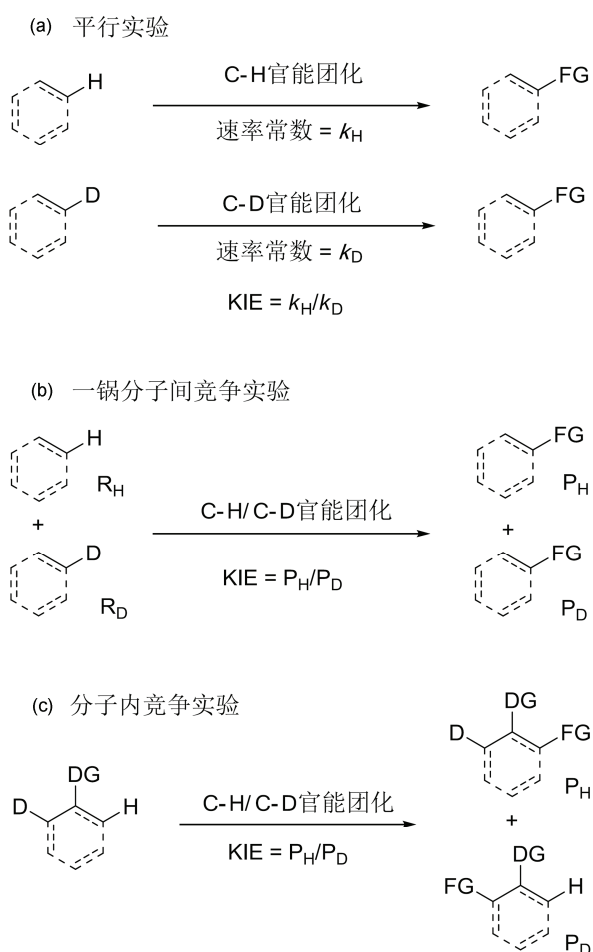


图2 3种动力学同位素效应实验

在实验中,我们一般采用的方法是在较低的转化率下,测定一系列不同时间点的产物浓度,然后作出[P]- t 图,通过拟合数据得到直线的斜率,即为 k 值,如图3所示.

第二种实验方法是一锅分子间竞争实验,即在同一反应容器中加入正常的反应物和氘代的反应物,

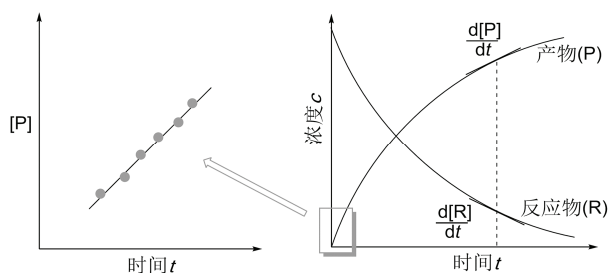


图3 平行实验测定反应速率常数

通过在低转化率条件下测量生成两种产物的比例,近似得到动力学同位素效应的数值.

第三种实验方法是分子内竞争实验,即在反应容器中加入同时含有 C-H 键和 C-D 键的反应物,通过测量生成 C-H 键或 C-D 键断裂的产物比例得到动力学同位素效应的数值.

2.2 动力学同位素效应实验的结果解释

一般而言,平行实验所得到 KIE 值的精确程度取决于相应速率常数测量的精确程度.实际上,平行反应之间体系不完全一致,以及准零级反应的假设,都会造成一定的实验误差.然而平行实验的结果仍然是非常重要的,因为只有通过平行实验得到的 KIE 值才是判断 C-H 键断裂是否是决速步的决定性证据.

在一锅分子间竞争实验和分子内竞争实验中,我们不需要得到相应的速率常数,而是通过计算产物的比例即可得到 KIE 值.同时,可以确保 C-H 键和 C-D 键的官能团化在相同的反应条件下发生,因此这两种方法相较于平行实验具有更高的准确度.分析实验结果,如果没有发现同位素效应,则可以得出 C-H 键断裂没有包含在决速步中;而当发现存在同位素效应时,则不能确定 C-H 键断裂是否包含在决速步中.

假设下列讨论的反应中, C-H 键的断裂是一个不可逆的过程.如果一个反应中, C-H 键的断裂包含在决速步中,则容易得出,平行实验、一锅内分子间竞争实验和分子内竞争实验都能观察到动力学同位素效应.而当 C-H 键的断裂发生在整个反应的决速步之后,情况则比较复杂.如果该反应的决速步与 C-H 键断裂的底物没有关系,如决速步为配体交换、解离或者氧化加成、还原消除等过程,则此时平行实验中不会产生同位素效应,而一锅内分子间竞争实验和分子内竞争实验都会观察到同位素效应.而如果该反应的决速步与 C-H 键断裂的底物有关系,如决速步为金属中心与底物的结合过程,则此时平行实验和一锅内分子间竞争实验中都不会产生同位素效应,而分子内竞争实验会观察到同位素效应.

以上我们讨论了 C-H 键断裂为不可逆步骤时的情况,当 C-H 键断裂可逆时,也可以按照上述的思路来具体分析.

综上所述,动力学同位素效应实验可以给我们

提供很多关于反应机理, 尤其是有关决速步的重要信息, 但在分析总结实验数据的时候应该谨慎小心, 以免得出不充分甚至错误的结论.

3 动力学同位素效应实验实例

3.1 平行实验与一锅分子间竞争实验

2014 年, 本课题组^[3]报道了三价铑催化的环丙烯环转化反应. 高度张力的环丙烯在金属作用下能够开环形成烯基金属卡宾. 他们利用这个性质, 结合具有内氧化性的 *N*-苯氧基乙酰胺, 通过 C-H 键活化形成芳基铑物种并与环丙烯作用, 高效合成了 2-氢苯并吡喃类化合物.

为了研究该反应的机理, 他们使用正常的反应物 **1a** 和氘代的反应物 **[D₅]-1a**, 在标准条件下分别进行平行实验和一锅分子间竞争实验, 结果如图 4 所示.

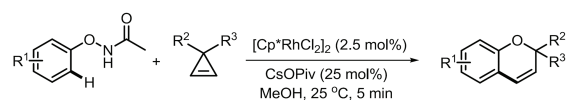
根据以上结果, 由于在平行实验($k_H/k_D=3.4$)以及一锅分子间竞争实验($P_H/P_D=4.0$)中都观察到了显著的动力学同位素效应, 因此认为在该反应中, C-H 键的断裂(由中间体 **B₁** 到 **C₁**)很有可能是反应的决速步.

2015 年, 我们^[4]又发展了三价铑催化的芳香碳氢键与重氮化合物的卡宾偶联反应. 这个反应可以通过选择不同的双酯基重氮化合物, 分别得到丙二酸酯单元、乙酸酯单元以及乙酸单元官能团化的产物. 同时, 通过调控重氮化合物当量, 该反应也可以高效地实现碳氢键的双烷基化过程. 我们认为反应经历了铑卡宾的转移插入过程. 在机理研究方面, 他们使用正常的反应物 **1b** 和氘代的反应物 **[D₅]-1b**, 在标准条件下分别进行平行实验和一锅分子间竞争实验, 结果如图 5 所示.

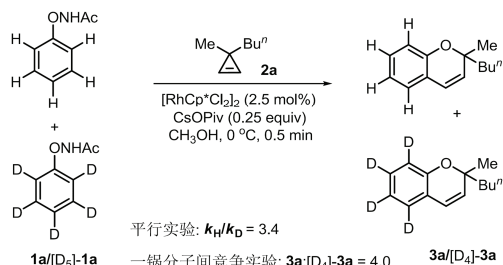
根据上述实验结果, 可以得出结论: 与之前反应不同的是, 由于在平行实验中没有观察到动力学同位素效应($k_H/k_D=1.1$), 因此 C-H 键的断裂步骤不是该反应的决速步. 同时, 在一锅分子间竞争反应中观察到了显著的动力学同位素效应($P_H/P_D=3.0$), 说明反应的决速步应该发生在 C-H 键断裂步骤之前, 有可能为生成催化活性中间体 **A₂** 的过程.

3.2 一锅分子间竞争实验与分子内竞争实验

有些情况下, 一锅分子间竞争实验和分子内竞争实验的结果也可以为反应机理提供实验证据. 2010 年, 本课题组^[5]报道了二价钯催化下对甲苯磺酰胺与



(a) 机理实验:



(b) 可能的机理:

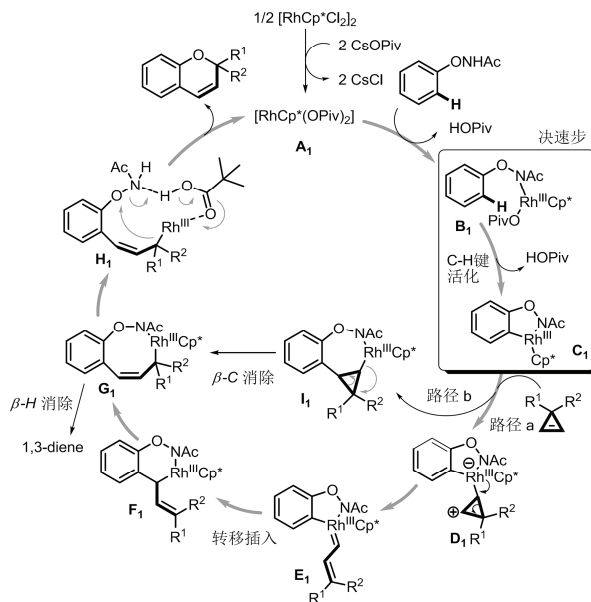


图 4 铑催化的环丙烯环转化反应及其可能的机理

芳基硼酸的氧化偶联反应, 该反应以氧气为氧化试剂, 可以合成一系列取代的烯烃化合物.

为了探究该反应中 β -H 消除是否是反应的决速步, 我们分别进行了一锅分子间竞争实验和分子内竞争实验. 从实验结果来看, 一锅分子间竞争实验中没有观察到动力学同位素效应($P_H/P_D=1.0$), 因此 C-H 键的断裂步骤不是该反应的决速步(图 6). 同时, 分子内竞争实验观察到动力学同位素效应数值为 2.5, 这也与之前文献所报道的钯催化反应中 β -H 消除步骤的 KIE 值是较为符合的^[6-10].



(a) 机理实验:



一锅分子间竞争实验: **3b**: $[D_4]$ -**3b** = 3.0

(b) 可能的机理:

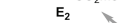


图5 铈催化的卡宾偶联反应及其可能的机理

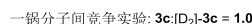
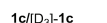
4 结论

动力学同位素效应是研究反应机理的有效的手段之一。这一方法可以为过渡金属催化的有机反应,尤其是 C-H 键活化反应的决速步研究提供许多有用的信息。本文首先介绍了动力学同位素效应的概念,以及 3 种基本动力学同位素效应测量的实验方法。其中,平行实验所观察到的明显的动力学同位素效应

致谢 感谢课题组成员张行、王波参与学术讨论且给予指导性意见.

参考文献

- 1 王剑波. 物理有机化学简明教程. 北京: 北京大学出版社, 2013
- 2 Simmons EM, Hartwig JF. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 3066–3072



分子内竞争实验: $[D_1]-3c:3c = 2.5$

(b) 可能的机理:

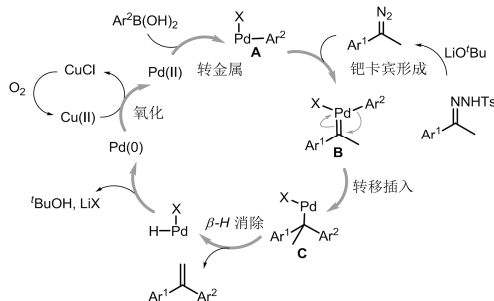


图 6 胍与芳基硼酸的氧化偶联反应及其可能的机理

可以作为 C-H 键断裂是决速步的支持性证据; 而一锅分子间竞争实验和分子内竞争实验中观察到的明显的动力学同位素效应, 与 C-H 键断裂是否为决速步没有确定的关系。

在实际的反应研究中, 研究者应该首先对反应提出可能的机理, 然后根据相应的机理设计合理的动力学同位素实验, 最后通过对数据的解释佐证有关机理的假设. 需要注意的是, 3 种动力学同位素效应实验测得的 KIE 值所说明的问题不同, 因此在对数据进行解释时应该认真谨慎, 避免得出无法被实验结果所支持的结论.

- 3 Zhang H, Wang K, Wang B, Yi H, Hu FD, Li CK, Zhang Y, Wang JB. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 13234–13238
- 4 Xia Y, Liu Z, Feng S, Zhang Y, Wang JB. *J Org Chem*, 2015, 80: 223–236
- 5 Zhao X, Jing J, Lu K, Zhang Y, Wang JB. *Chem Commun*, 2010, 46: 1724–1726
- 6 Keinan E, Kumar S, Dangur V, Vaya J. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 11151–11152
- 7 Netherton MR, Fu GC. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 3910–3912
- 8 Chrisope DR, Beak P, Saunders WH. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 230–238
- 9 Takacs JM, Lawson EC, Clement F. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 5956–5957
- 10 Peng C, Yan GB, Wang Y, Jiang YB, Zhang Y, Wang JB. *Synthesis*, 2010, 24: 4154–4168

Kinetic isotope effects and their application in the mechanistic studies of some transition-metal-catalyzed reactions

Yujing Zhou, Jian-Bo Wang*

Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education; Beijing National Laboratory of Molecular Sciences; College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871, China

*Corresponding author (email: wangjb@pku.edu.cn)

Abstract: Getting insight to the reaction mechanism is very important in organic synthetic methodology research. As a part of mechanistic study, generally we need to know whether the formation or cleavage of a certain bond is involved in the rate-determining step. One of the most effective solutions for this problem is the measurement of kinetic isotope effects (KIE). In this article, we provide a brief overview of the concept of kinetic isotope effect and introduce three common types of KIE experiments. We also employ a few examples to illustrate the application of the KIE method in the mechanistic study of transition-metal-catalyzed reactions.

Keywords: kinetic isotope effect, reaction mechanism, transition-metal catalysis, organic synthesis

doi: 10.1360/N032015-00254