



碳氢键活化-一氧化碳羰基化偶联反应研究进展

易育堃, 陈明, 关正辉*

西北大学化学与材料科学学院, 合成与天然功能分子化学教育部重点实验室, 西安 710127

* 联系人, E-mail: guanzhh@nwu.edu.cn

2015-04-23 收稿, 2015-05-25 接受, 2015-08-31 网络版发表

国家自然科学基金(21472147, 21272183)和陕西省青年科技新星基金(2012KJXX-26)资助

摘要 自从Heck小组于1974年报道了有机卤代物的插-一氧化碳(CO)反应之后, 羰基化反应便引起了众多化学科研工作者的兴趣及关注. 羰基化反应是合成含羰基化合物最有效的方法之一, CO作为现成的C1来源, 它不仅价格便宜而且原子利用率高, 并且可以有效地延长碳链. 如今, 羰基化反应在科研与工业上已经有了广泛的应用. 据此, 本文对近期关于过渡金属催化碳氢键活化羰基化领域的研究进展进行了综述, 主要从 sp , sp^2 和 sp^3 碳氢键的活化羰基化反应3个部分进行了介绍, 并对部分反应的机理进行了阐述. 这些碳氢键活化羰基化反应为酸、酮、酯、酰胺、酸酐等羰基化合物的合成提供了简便和高效的途径.

关键词

碳氢键活化
羰基化
过渡金属催化
一氧化碳

碳氢键活化官能化反应是当前有机化学的前沿和热点研究领域之一. 过去的几十年中, 过渡金属催化的碳氢键活化官能化反应研究取得了长足的发展, 相关成果已经被大量应用于有机合成中^[1-6]. 在碳氢键活化官能化研究领域中, 碳氢键的羰基化反应由于可以直接在底物上引入羰基官能团从而可以实现羰基化合物的高效合成, 是有机合成中极具吸引力的反应之一. 但是由于一氧化碳(CO)对过渡金属具有强配位性和还原性, 加之过渡金属催化的插羰基和脱羰基步骤的可逆性等原因, 碳氢键的羰基化反应研究又充满挑战性^[7-10]. 科学家在20世纪80年代初期报道了化学量的醋酸钯促进的碳氢键羰基化反应^[11-13], 紧跟着便报道了钯催化的碳氢键羰基化反应^[14]. 随后钨、铼等过渡金属催化的碳氢键羰基化反应得到了发展^[15,16], 特别是近十余年来, 钯、钨、铼等过渡金属催化的碳氢键羰基化反应得到了较为快速的发展^[17,18]. 因此, 本文主要综述近十年间过渡金属催化的碳氢键活化羰基化反应研究进展.

1 sp^2 碳氢键活化羰基化

1.1 芳烃的碳氢键活化羰基化反应

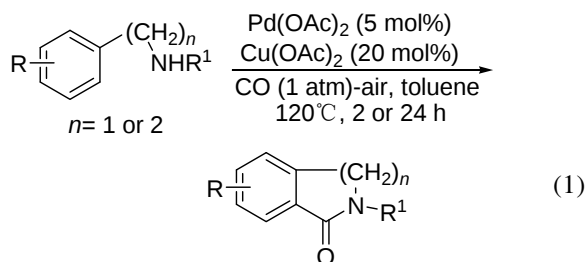
自1974年Heck研究组^[19,20]发展了钯催化芳香卤代物的羰基化反应以来, 钯催化芳基卤代物的羰基化反应已经被广泛地应用于羰基化合物的合成^[21,22]. 20世纪80年代初期, Fujiwara等人^[11]以及Horino和Inoue^[12]分别以化学量的醋酸钯实现了芳香碳氢键的羧基化和酯基化反应. 但是化学量醋酸钯的使用, 限制了该反应在合成中的应用. 随后, Fujiwara课题组^[23]发展了钯催化的芳烃氧化羧基化反应, 但反应需用过量的芳烃底物作为溶剂且反应的区域选择性不高. 在随后的十几年里, Murai研究组^[16,24]先后报道了钨与铼催化芳基碳氢键与乙烯的还原性羰基化反应. 以上这些研究为以后的碳氢键羰基化反应奠定了基础, 具有重要的学术意义.

2004年, Orito等人^[25]报道了钯催化芳基碳氢键的插羰基内酰胺化反应(式(1)). 该反应以 N -烷基- ω -

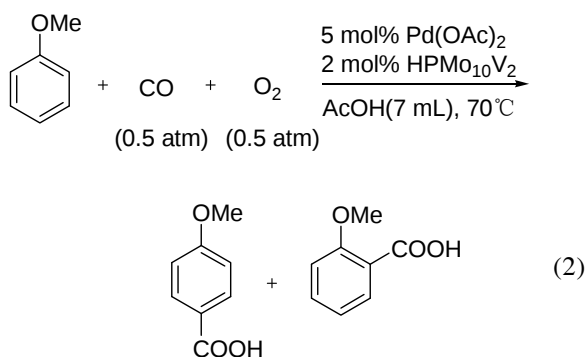
引用格式: 易育堃, 陈明, 关正辉. 碳氢键活化-一氧化碳羰基化偶联反应研究进展. 科学通报, 2015, 60: 2927-2941

Yi Y K, Chen M, Guan Z H. A review on transition-metal catalyzed C-H bond carbonylation reactions with CO (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 2927-2941, doi: 10.1360/N972015-00436

芳基烷基胺和CO为原料, 醋酸钯为催化剂, 醋酸铜作为氧化剂, 甲苯为溶剂, 在120℃下回流得到具有五元或六元环的内酰胺类化合物. 原料的取代基在对位时反应产率最高(吸电子和给电子基团区别不大). Granel研究组^[26]也报道了类似的研究工作, 不同的是, 该底物氮原子的 α 位必须有2个不同的取代基, 且以苯醌作氧化剂.

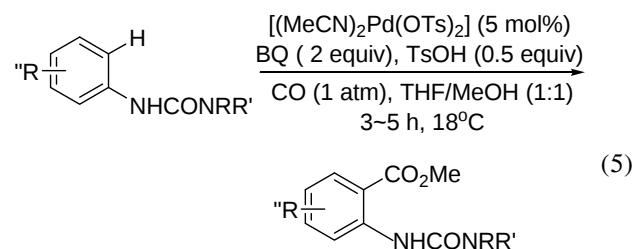
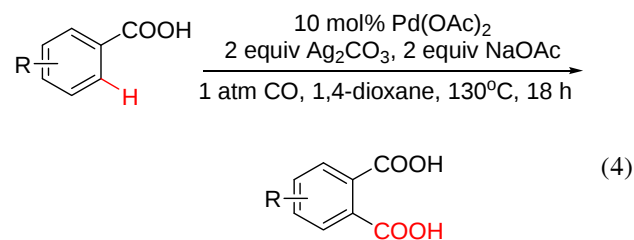
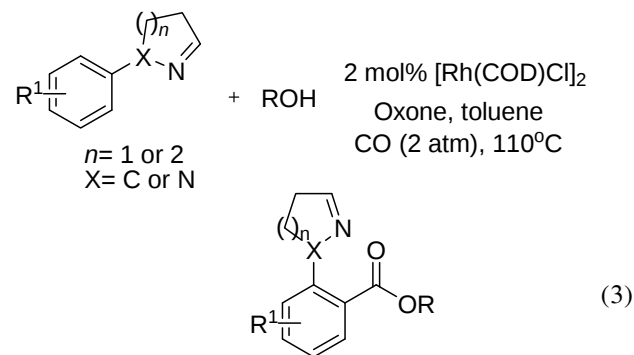


2005年, Ishii研究组^[27]报道了钯催化的苯甲醚及其衍生物羰基化生成苯甲酸的反应(式(2)). 此反应中2%的HPMoV与钯作共催化剂, 如反应中不加HPMo₁₀V₂, 则不发生反应. 同时, CO与O₂的最佳压力比为0.5:0.5. 反应中苯甲醚的对位和邻位都可能被活化得到羰基化的酸, 其中以生成对位的产物为主.

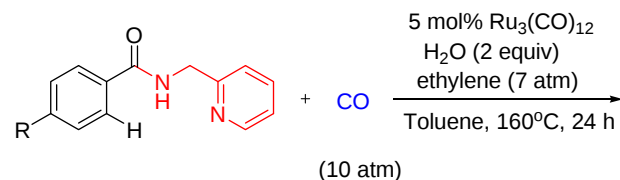


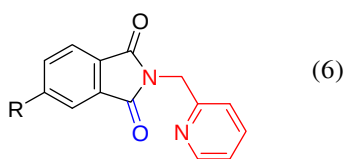
2008年, 芳香碳氢键选择性氧化羰基化反应取得了巨大的进展, 具有里程碑意义的3个工作几乎同时被报道. 其中梁永民和张绪穆研究组^[28]合作发展了钯催化芳基碳氢键的插羰基酯基化反应(式(3)), 不同的氮杂环可以作为导向基团, 研究发现过硫酸氢钾复合盐(oxone)在反应中起到了重要的作用; 余金泉研究组^[29]发展了钯催化羧酸导向的邻位羰基化反应(式(4)), 该反应以碳酸银为氧化剂在常压CO的条件下进行, 溶剂中少量的水对产物的形成起到了促进作用, 且通过分离得到的四聚环钯中间体解释了反应机理; Lloyd-Jones和Booker-Milburn研究组^[30]合作发展了钯催化非对称脒做导向基团的邻位碳氢键插羰基酯基化反应(式(5)), 该反应以离子型的钯

为催化剂在室温下即可进行, 底物的电子效应和位阻效应都比较明显, 含有吸电子取代基或邻位取代基的芳基碳氢键仅得到较低的产率.

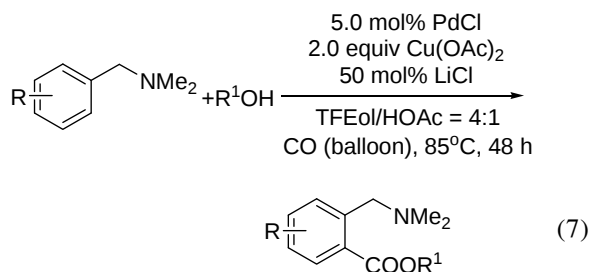


2009年, Chatani研究组^[31]发展了钯催化芳酰胺的邻位碳氢键插羰基内酰胺化反应(式(6)). 该反应以双齿导向基在7 atm(1 atm=101325 Pa)的乙烯、10 atm的CO和160℃的条件下进行. 由于反应体系中钯催化剂中间体容易发生二聚失活, 必须添加少量的水来抑制催化剂二聚以保证较高的产率. Rovis研究组^[32]后来发展了RhCp*(MeCN)₃(ClO₄)₂(Cp*=五甲基环戊二烯)作为催化剂, Ag₂CO₃和KH₂PO₄分别作为氧化剂和添加剂, 100℃及常压CO氛围下的苯甲酰胺的羰基化反应. 该反应条件更为温和, 而且不同的N-取代苯甲酰胺均能很好地反应.

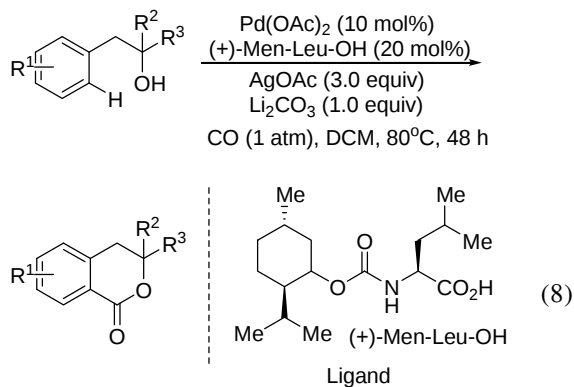




2010年,施章杰研究组^[9]发展了钯催化*N,N*-二甲基苄胺的邻位碳氢键插羰基酯化反应,该反应首次以三级胺*N,N*-二甲基作为导向基团, LiCl添加剂在反应中起到了关键的作用,反应在CO气球氛围下的醋酸和三氟乙醇混合溶剂中进行(式(7)). 产物中的*N,N*-二甲基导向基可以在Pd/C催化氢化的条件下脱去,从而可以应用该反应来合成邻甲基苯甲酸酯类化合物.

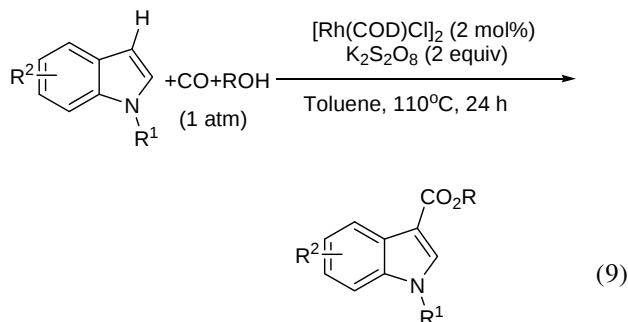


2011年,余金泉研究组^[33]报道了钯催化苯乙醇类化合物的插羰基内酯化反应(式(8)). 该反应以三级醇为导向基, (+)-Men-Leu-OH氨基酸为配体用来合成1-异苯并二氢吡喃酮等重要化合物. 以一级醇或二级醇为导向基仅得到少于50%的产物收率, 主要原因是一或二级醇容易发生氧化以及 β -氢消除反应.



2011年,李福伟研究组^[34]报道了铑催化吲哚和醇的插羰基酯化反应,过硫酸钾作为氧化剂,甲苯作溶剂,取代的吲哚(*N*-H吲哚得到的产率低)与各种醇都能取得很好的结果(式(9)). 次年,李福伟研究组^[35]又报道了钯催化吲哚和醇的羰基化反应,该反应最大的不同之处在于用碘单质作为氧化剂,在反应机理中提出吲哚3位在碱性条件下被碘单质碘化,3-碘

吲哚再参与反应. 雷爱文研究组^[36]报道了钯催化氧化的吲哚、噻吩等杂环的插羰基酯基化反应, PPh_3 作为配体. 当底物为*N*-H吲哚时,反应则选择性的发生在*N*-H位点上.



在这些研究工作的基础上,本课题组^[37]发展了钯催化吲哚与芳基硼酸羰基化合成吲哚3位取代的芳基酮的反应(图1). 该方法合成了一系列有价值的吲哚3位取代的芳基酮,反应条件温和,底物适用广泛,产率高. 在研究中发现吲哚氮原子上的取代基对反应影响较大,烷基取代的效果最好,其次是氢取代,最后是芳基取代,乙酰基取代没有得到相应的产物. 另外还发现,富电子的芳基硼酸反应效果不好,原因可能是富电子的芳基硼酸在反应体系中更容易生成二芳基甲酮. 而且芳基硼酸对位阻比较敏感,邻位取代的芳基硼酸反应效果一般. 机理研究发现,吲哚3位先被碘单质碘化,再进行羰基化是可能性较大的反应途径.

2012年,雷爱文研究组^[38]报道了使用钯作催化剂,过硫酸钾作氧化剂,三氟乙酸作溶剂,在温和的条件下实现二芳基醚的双碳氢键活化插羰基化反应,高效地合成了各种取代基的氧杂蒽酮类化合物(图2). 文中指出,钯催化剂的选择是关键,氯化钯不反应, $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ 只能得到17%的产率. 当底物中 R^1 和 R^2 均为非氢时,产率普遍较高,单取代时产率降低,而无取代基的联苯醚的产率最低. 相较以前通常需要强酸强碱等苛刻条件以及繁杂的多步反应,该方法便显得高效又实用. 而且此类化合物具有抗菌、抗癌、抗病毒等生物活性,所以此方法具有很大的实用价值.

2012年,本课题组^[39]发展了*N*-烷基苯胺邻位碳氢键的双羰基化合成取代靛红酸酐的新方法(图3). *N*-烷基可以作为一类新的导向基团应用于羰基化反应中,在研究中分离并表征了*N*-甲基苯胺和醋酸钯形成的二聚钯中间体,该中间体为机理的研究提供

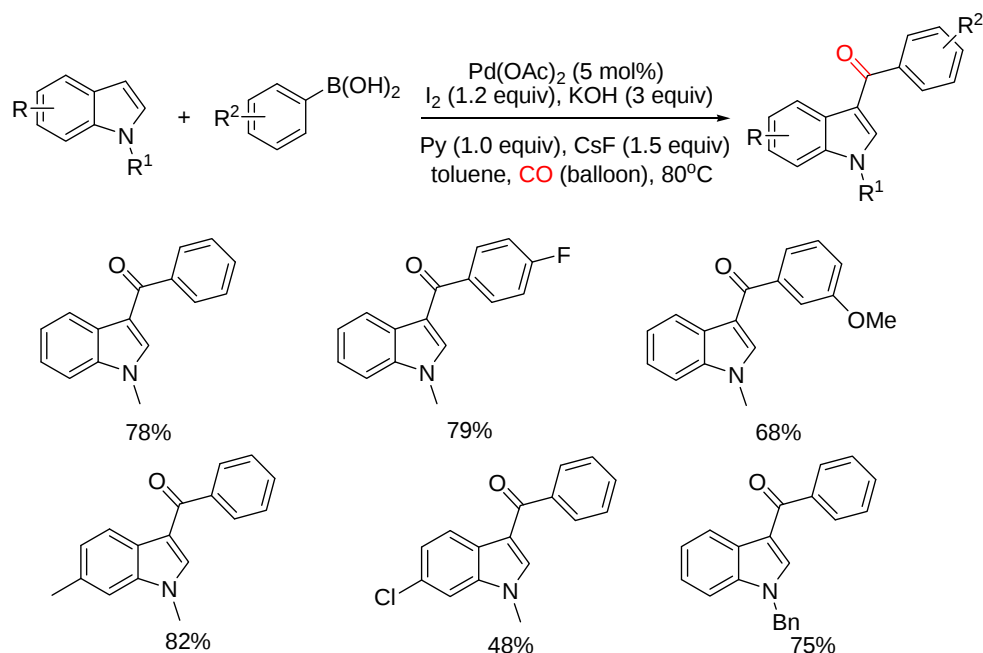


图1 钯催化吲哚与芳香硼酸的羰基化

Figure 1 Palladium-catalyzed carbonylation of indoles with arylboronic acids

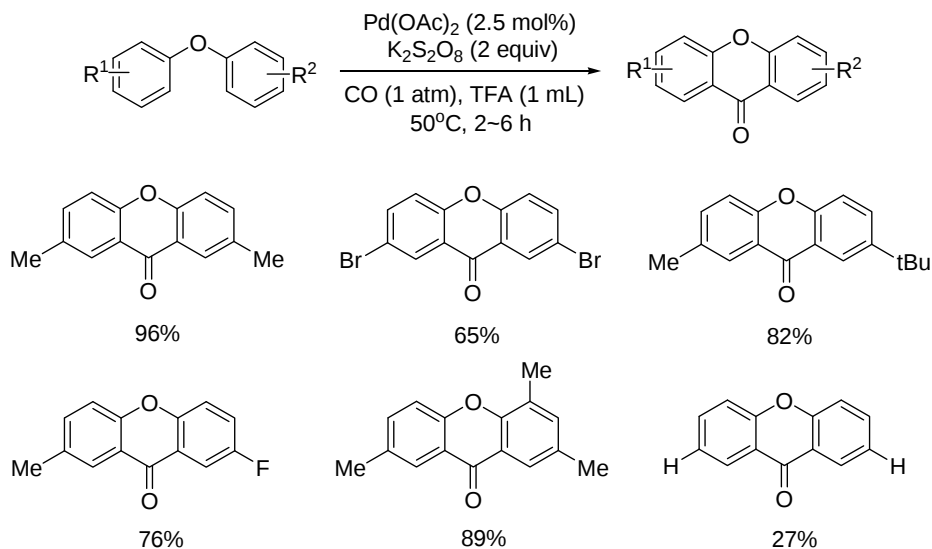


图2 钯催化氧化二芳基醚的羰基化

Figure 2 Pd-catalyzed oxidative double C-H carbonylation of diaryl ethers

了可靠的证据. 此方法具有原料简单易得、反应条件温和、官能团容忍性好、操作简单等优点, 为合成各种所需的靛红酸酐提供了一条简便而有效的途径. 随后, 本课题组^[40]用邻碘苯胺作为底物进行羰基化得到了*N*-H靛红酸酐. 雷爱文研究组^[41]发展了钯催化芳胺碳氢键的双羰基化合成靛红的反应. 反应以

$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 为催化剂, 三甲基乙酸铜(Cu(OPiv)_2)为氧化剂, 二甲基亚砜(DMSO)和甲苯作为混合溶剂. 该反应以简单芳胺为底物, 高效地合成了具有潜在应用价值的靛红.

在实验过程中, 分离出中间体A并对其进行了表征, 推测可能的反应机理如图4所示. 醋酸钯与1在

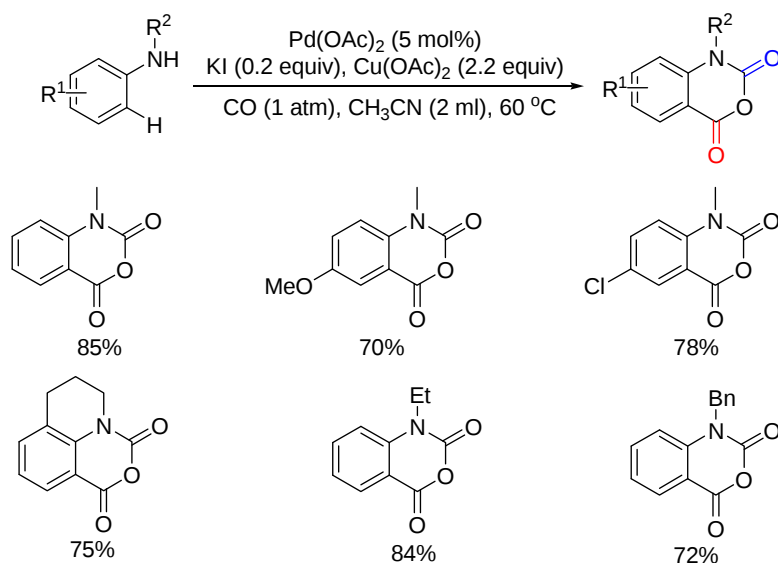


图3 钯催化 *N*-烷基苯胺羰基化合成靛红酸酐

Figure 3 Pd-catalyzed carbonylation of *N*-alkyl anilines for the synthesis of Isatoic anhydrides

CO氛围中形成二聚钯中间体**A**, **A**经CO迁移插入得到**B**, 随后还原消除得到**C**, 同时Pd(0)被Cu(OAc)₂氧化生成Pd(OAc)₂, **C**与Pd(OAc)₂作用生成**D**, 接着CO插入**D**得到中间体**E**, 最后还原消除得到目标产物靛红酸酐**2**, 同时释放出的Pd(0)再被Cu(OAc)₂氧化生成Pd(OAc)₂完成催化循环. 在此反应中另外一个很重要的中间体是邻氨基苯甲酸.

在靛红酸酐的应用研究中发现, 靛红酸酐与乙醇在碱性条件下可以得到邻氨基苯甲酸酯, 于是我们研究了*N*-烷基苯胺和醇在碱性条件下羰基化合成邻氨基苯甲酸酯的反应. 本课题组^[42]发展了钯催化*N*-烷基苯胺和醇羰基化合成邻氨基苯甲酸酯的反应, 各种脂肪醇和苯酚都可以得到相应的产物(式(10)). 雷爱文研究组^[43]也报道了类似的研究工作, 以Pd/Cu催化碳氢键氧化羰基化合成邻氨基苯甲酸酯. 该反应以氧气和Cu(OPiv)₂共同作为氧化剂, DMSO、甲苯和乙腈三者作为混合溶剂.

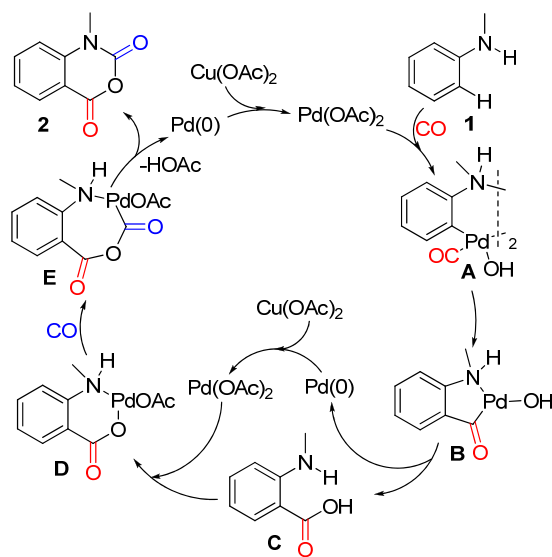
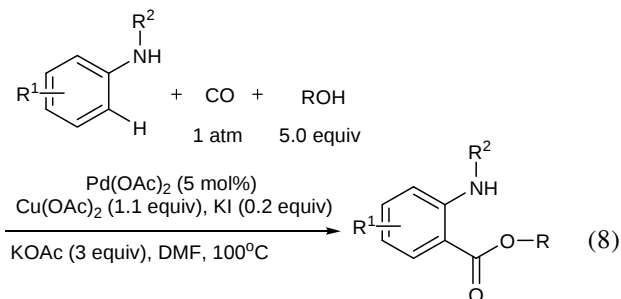
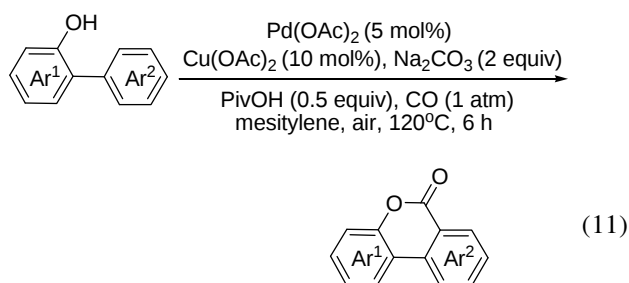


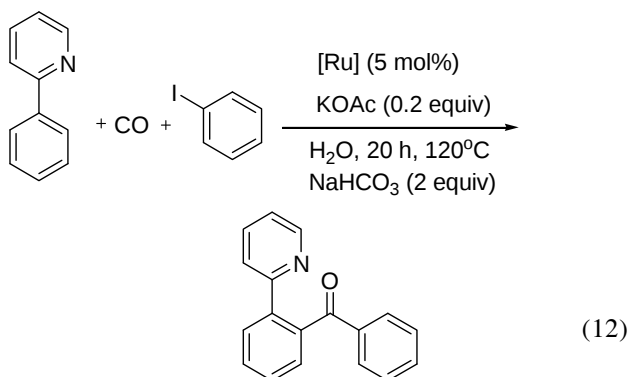
图4 *N*-甲基苯胺羰基化反应可能的机理

Figure 4 Proposed mechanism for the carbonylation of *N*-Methyl aniline

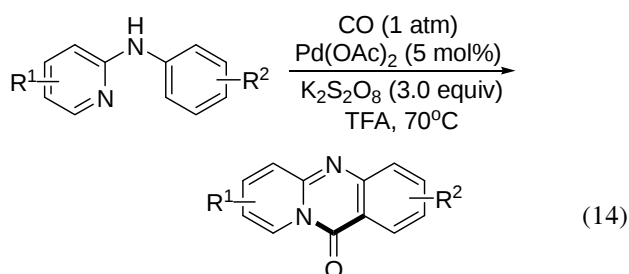
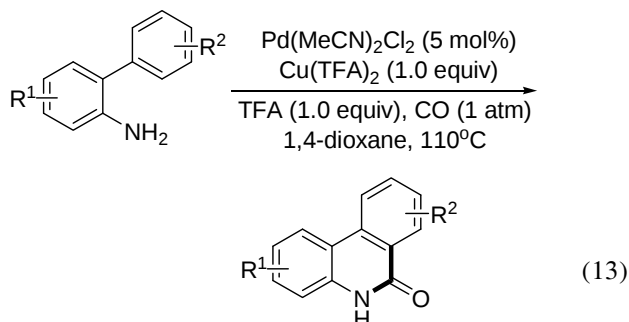
2013年, 施章杰研究组^[44]报道了钯催化邻芳基苯酚生成二苯基吡喃酮的反应(式(11)). 与传统合成吡喃酮的方法相比, 该方法条件相对比较温和, 原料也不需要预官能团化, 原子经济性好, 操作简单, 只需一步便可得到目标产物. 与此同时, Chuang课题组^[45]用更简单、温和的反应条件得到了相近的反应结果. Kondo课题组^[46]使用钌催化剂也合成出了这种吡喃酮类的化合物.



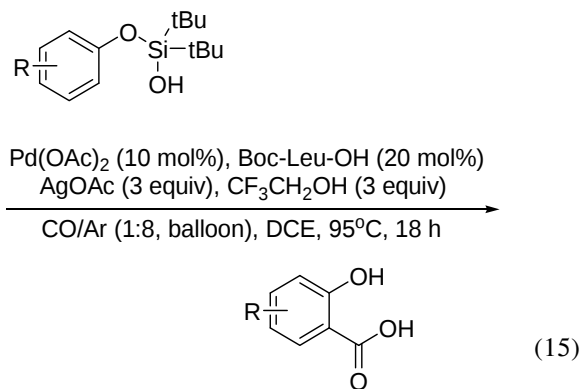
2013年, Beller研究组^[47]报道了钌催化碳氢键活化羰基化构筑碳碳键的例子(式(12)). 该反应使用2-芳基吡啶、CO和碘苯作为原料, 以水为溶剂, KOAc为碱, NaHCO₃作为添加剂, 在120℃下通过钌催化合成了二苯甲酮衍生物. 该反应选择性好, 但产率不高.



同年, 朱强研究组^[48]报道了钌催化邻芳基苯胺碳氢键插羰基胺化反应(式(13)), 反应中面临的一个难题是, 脲作为副产物难以抑制. 加入一倍量三氟乙酸作为添加剂是为了增强二价钌的亲电性, 同时也用到了酸性较强的三氟乙酸酐作为氧化剂, 在二氧六环中110℃反应, 得到了满意的结果. 当氨基上的氢原子被烷基或芳基取代时, 也能得到较好的反应结果. 2014年, 朱强研究组^[49]还报道了钌催化*N*-芳基-2-氨基吡啶碳氢键的羰基化反应(式(14)), 其中吡啶基在反应中有2个作用, 一个是它可以作为导向基团, 另一个作用是作为亲核体. 反应以过硫酸钾作为氧化剂, 三氟乙酸作为溶剂.



2015年, Gevorgyan研究组^[50]报道了钌催化苯酚羰基化合成水杨酸类化合物的例子(式(15)). 反应中, 使用酚氧基硅醇进行羰基化, 之后再脱甲硅基, 得到目标产物. 水杨酸类化合物是一些生物活性分子的重要构架及有用的合成中间体, 虽然以前报道的合成方法也不少, 但都或多或少存在各种缺陷. 而该方法不但高效而且选择性好, 底物适用范围也更加广泛, 为水杨酸类化合物的合成提供了一条简便而有效的途径.

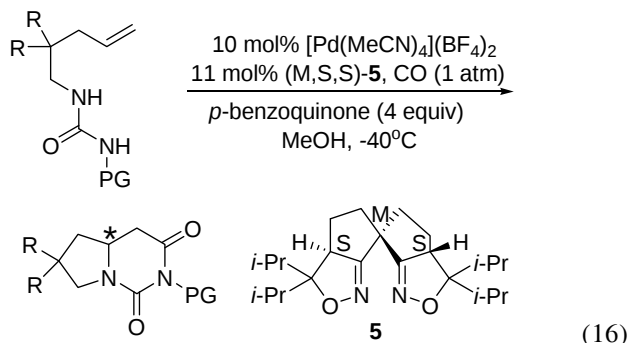


1.2 烯烃的碳氢键活化羰基化

烯烃的羰基化反应同样是工业上最重要的催化过程之一^[51,52]. 过渡金属催化的烯烃的羰基化反应, 在合适的亲核试剂的参与下, 诸如水, 醇, 胺等, 就可以形成饱和或不饱和的羧酸衍生物^[53].

2007年, Liang等人^[54]合成了一种新型的*S,N*-杂环二齿配体, 并将之用于琥珀酸衍生物的合成当中, 取得了相对满意的结果(图5). 该反应以苯乙烯为原料, [PdCl(C₃H₅)₂]为催化剂, CuCl为添加剂, 甲醇作为溶剂, 在配体3或4的参与下, 于20℃在1 atm的CO与O₂(4:1)的氛围中, 便可得到目标产物. 需要指出的是, 甲醇作为溶剂的同时也是反应的原料, EtOH, *i*PrOH, 四氢呋喃(THF)/MeOH等作溶剂时效果都不如甲醇好. 反应的产率很高, 可是对映体过量(ee值)只有60%左右.

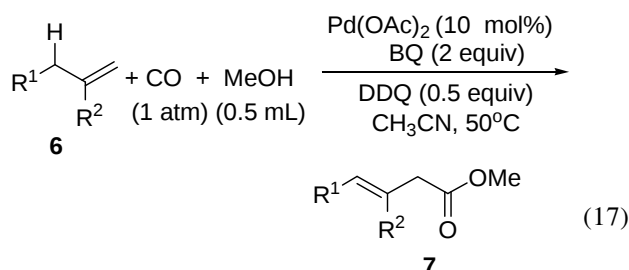
2009年, Sasai研究组^[55]报道了钯催化下烯基尿素的胺羰基化反应(式(16)). 反应中的配体**5**(螺环双异恶唑啉配体, *i*-Pr-spiro bis(isoxazoline), 简称*i*-Pr-SPRIX)是得到目标产物的关键, 其中的SPRIXs与二价钯盐能很好地配位, 配位后所得的催化剂在一些不对称催化的反应中有特别的效果. 反应只需一步即可得到高产率和高ee值的带有手性中心的环状β-氨基酸衍生物.



PG=Ts, C₆H₅SO₂, 4-ClC₆H₄SO₂, etc

2011年, 江焕峰研究组^[56]报道钯催化烯丙基的烯

基碳氢键的羰基化反应(式(17)). 该反应使用醋酸钯为催化剂, 苯醌(BQ)和2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)作为氧化剂, 乙腈作溶剂, 50℃下便实现了烯烃的氧化羰基化, 这为合成β-巴豆酸酯类化合物提供了一条新的途径. 文中提出了2条可能的反应途径, 还通过同位素标记实验证实了烯丙基的碳氢键活化过程是不可逆的决速步.



烯酰胺是不对称催化氢化合成手性胺的重要前体, 也可以和不同的炔环化成吡咯或吡啶等含氮杂环^[57-59]. 2013年, 本课题组^[60]发展了钯催化烯酰胺的烯基碳氢键羰基化合成噁嗪酮的反应(图6). 一般钯催化的羰基化反应往往倾向在酸性条件下反应, 因

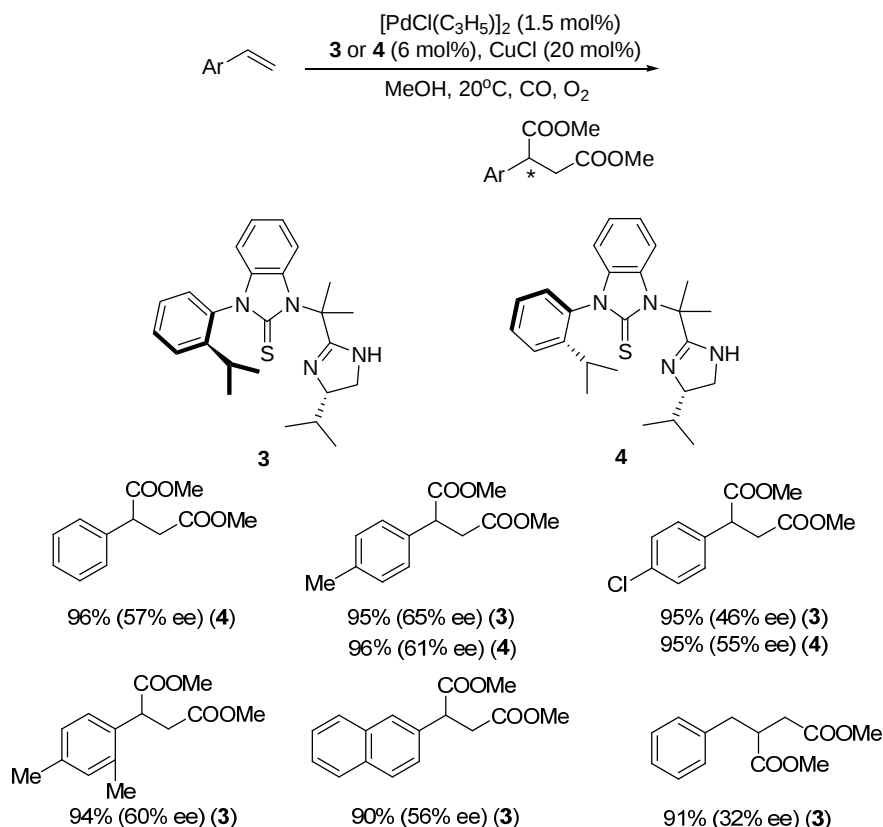


图5 钯催化末端烯的双甲氧羰基化

Figure 5 Ligand based Pd-catalyzed bis(methoxycarbonylation) of terminal alkenes

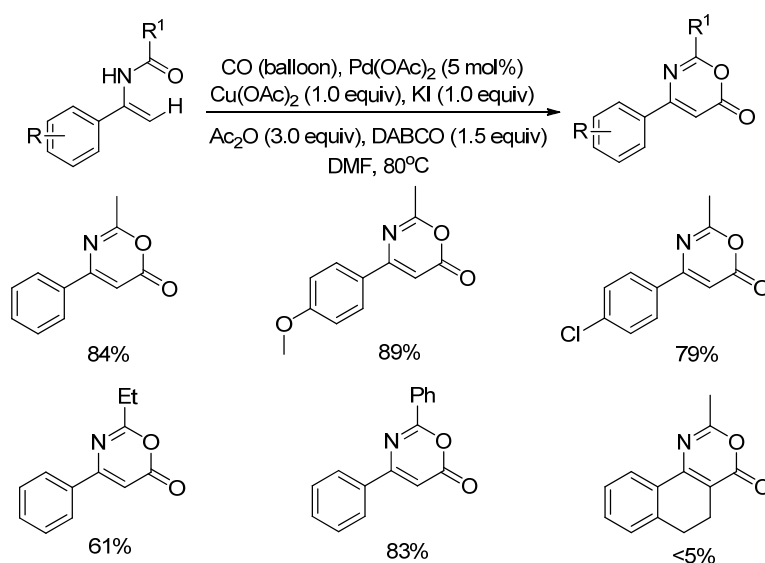


图6 钯催化烯酰胺烯基碳氢键羰基化合成噁嗪酮

Figure 6 Palladium-catalyzed carbonylation of the alkenyl C–H bond of enamides for the synthesis of 1,3-oxazin-6-ones

为酸性环境可以提高钯的离子性并且有可能阻止CO把Pd(II)还原成Pd(0)，然而烯酰胺在酸性条件下却很容易分解。以KI和Ac₂O作为添加剂，首次实现了烯酰胺烯基碳氢键的羰基化环化反应。

通过对反应的深入研究，我们提出了可能的机理，如图7所示，烯基碳氢键被醋酸钯活化后形成烯基钯中间体F，随后，CO插入得到G中间体并在碱的协助下形成H，之后经过还原消除得到目标产物9，释放出的Pd(0)被醋酸铜氧化得到醋酸钯，从而实现了催化循环。

同年，Beller研究组^[53]报道了钯催化烯烃分别与

芳胺和硝基芳烃进行羰基化合成酰胺的例子(图8)。以前利用羰基钴化合物、氰化镍、羰基铁化合物以及氯化钨等催化剂催化这类反应，均表现出反应条件苛刻，如高温高压、底物范围受限并且副产物不能被抑制。而此反应克服了以上种种缺点，反应底物适用广泛，各种烯烃都能取得好的结果，条件温和、产率和选择性都很高，而且硝基芳烃参与的烯烃胺羰基化反应是首次报道。

2014年，Beller研究组^[61]又报道了共轭双烯的烷氧羰基化反应(式(18))。反应需要添加Xantphos作为钯催化剂的配体，在温和的条件下得到了多种有用的β,γ-不饱和酯，而且首次实现了1,3-二烯的二烷氧和三烷氧羰基化反应。随后，Beller研究组^[62]做了关于共轭双烯的胺羰基化研究。

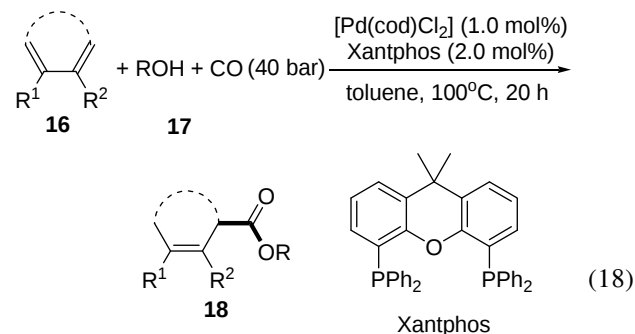


图7 烯酰胺羰基化反应可能的机理

Figure 7 A plausible mechanism for palladium-catalyzed carbonylation of enamides

同年，Liu课题组^[63]报道了烯烃的胺羰基化反应(式(19))。该反应也是在不加酸等添加剂的条

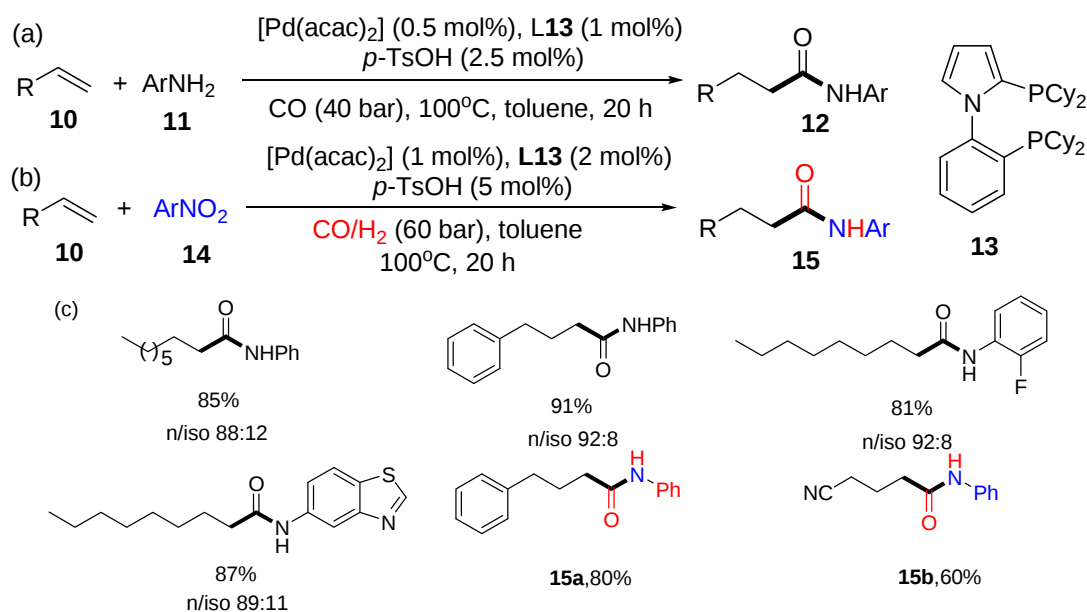
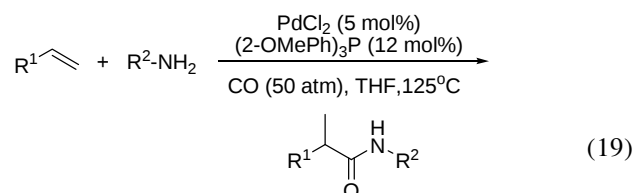


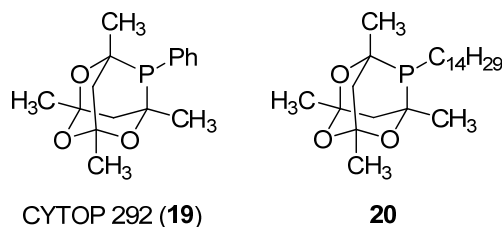
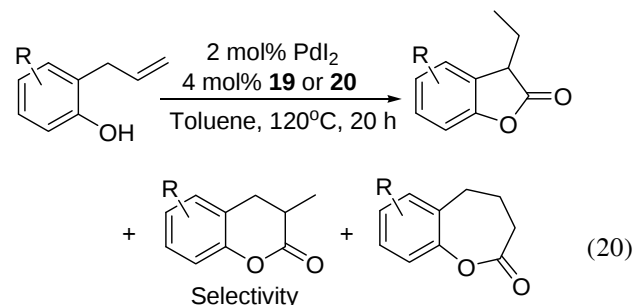
图 8 (a) 钯催化烯烃的胺羰基化反应(用胺类化合物作为底物); (b) 钯催化烯烃的胺羰基化反应(用硝基芳烃作为底物); (c) 分离产率分别以 **11** 和 **14** 为基准; 异构体的比例通过气质检测得到

Figure 8 (a) Palladium-catalyzed aminocarbonylation of olefins (**10**) with aniline (**11**). (b) Palladium-catalyzed aminocarbonylation of olefins (**10**) with nitroarenes (**14**). (c) Yield of isolated linear product based on **11** and **14**; the regioselectivity was determined by GC-MS analysis

件下实现的, 具有高的产率和选择性(支链/直链), 并且商品化的配体也使得反应在扩大量时不会受到限制.



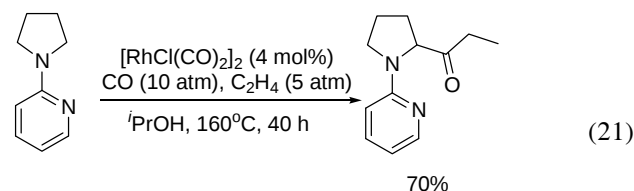
2014年, Alper研究组^[64]报道了2-烯丙基苯酚在钯催化下羰基化生成二氢香豆素的研究(式(20)). 3,4-二氢香豆素作为合成一些活性生物分子的关键中间体, 而且自身也具有较好的生物活性. 反应所使用的配体**19**和**20**都能使反应很好地进行, 且反应条件简单、产率和选择性都较高. 该反应为3,4-二氢香豆素提供了一条有效的合成途径.



2 sp^3 碳氢键活化羰基化反应

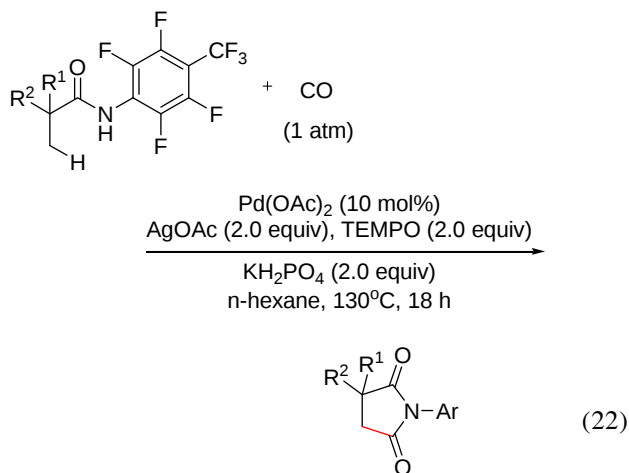
在过去的几十年间, 有关 sp^3 碳氢键断裂的催化反应报道的较少^[24]. 相对 sp^2 碳氢键而言, sp^3 碳氢键的官能团化更具挑战性, 这是由于 sp^3 碳氢键的键能大, 不易断裂, 而且在反应中很难控制其反应位点.

2000年, Murai研究组^[24]报道了第1例铑催化烷基胺的 sp^3 碳氢键羰基化反应(式(21)). 因为反应条件较为苛刻, 所以底物范围受到一定的限制. 另外值得注意的是, 在该反应中烷基胺氮原子上连接的吡啶环对反应是必需的.

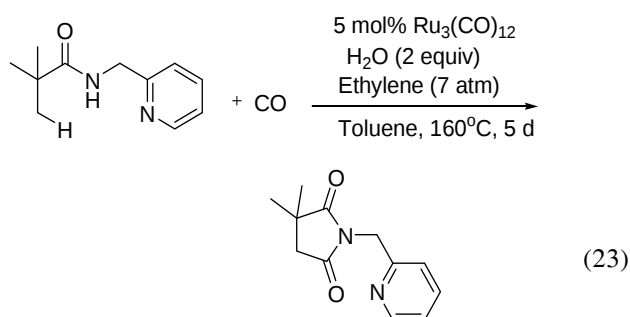


2010年, 余金泉研究组^[65]报道了钯催化羰基化

sp^3 碳氢键合成二酰基亚胺的反应(式(22)). 酰胺作为导入基团对反应具有重要作用, 它能协助钯催化剂促进碳氢键活化. 同时, 以 AgOAc 为氧化剂, 四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)为助氧化剂大幅提高了反应的产率. 该反应对于包含 α -氢原子的底物和含有亚甲基的环丙烷都具有很好的结果. 除此之外, 反应生成的琥珀酰亚胺还可以进一步开环生成有用的二羧酸化合物.



2011年, Chatani课题组^[66]报道了钌催化不活泼 sp^3 碳氢键的羰基化反应(式(23)). 底物中的2-吡啶甲基氨基片段是反应成功的关键. 在这个反应中, 底物是具有2个氮的双配基体系(相较单配基体系, 它与催化剂能结合的更牢固, 从而对底物起到更好的活化作用), 它与钌催化剂配位后, 使得C-H键得到有效活化, 从而顺利实现羰基化反应得到目标产物. 该方法官能团容忍性好、产物产率高, 但是反应所需时间长、温度高.



对于该反应, 文中给出了一个可能的机理, 如图9所示. 底物与钌催化剂形成中间体 $\mathbf{22}$ 的同时形成了一个双核钌的中间体 $\mathbf{21}$, $\mathbf{21}$ 自身并没有催化活性, 而是在水的促进下裂解成单体来催化反应. 底物的氮氢键被活化后得到钌氢化合物 $\mathbf{22}$, 烯烃插入 $\mathbf{22}$ 得到 $\mathbf{23}$, $\mathbf{23}$ 经过不可逆的碳氢键活化得到环钌 $\mathbf{24}$, 同时释放出1分子乙烷, 最后CO插入 $\mathbf{24}$, 再经过还原消除得到目标产物 $\mathbf{26}$, 同时释放出钌实现了催化循环. 其中, 乙烯作为氢原子的受体是反应的关键.

同年, Albini研究组^[67]报道了光催化的烷烃与CO和缺电子的烯烃合成不对称酮类化合物的反应(式(24)). 该方法使用 $(n\text{-Bu}_4\text{N})_4\text{W}_{10}\text{O}_{32}$ (TBADT)作为光催化剂, 在500 W的氙灯照射下室温合成了各种不对称的酮类化合物, 反应原料易得, 原子经济性好, 但所需CO的压力较高.

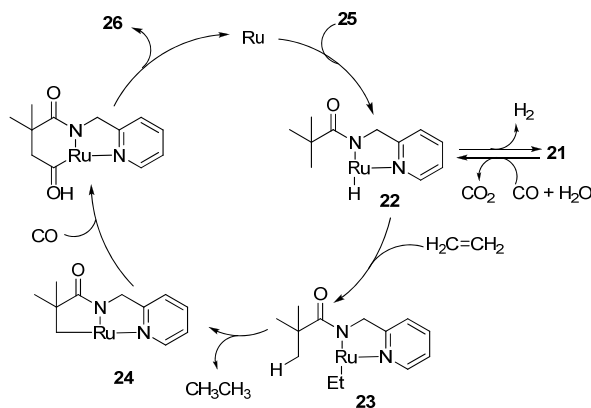
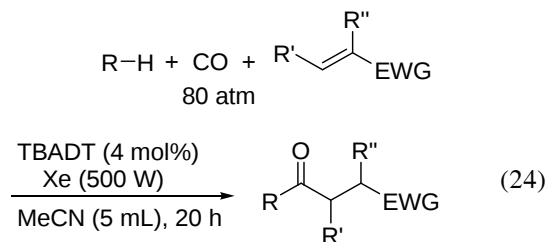
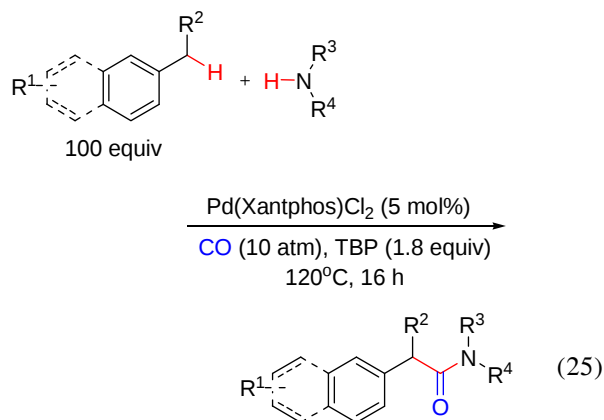


图9 可能的反应机理
Figure 9 Proposed mechanism

2012年, 黄汉民研究组^[68]报道了钯催化苄位 sp^3 碳氢键羰基化合成取代的苯基乙酸酯类化合物的反应(图10). 此方法催化剂用量少(仅2%), 而配体和醇的选择是反应成功的关键, 经过筛选确定Xantphos为反应的最佳配体, 乙醇是最好的醇源. 反应中产生的苄基钯中间体可为一些新型的碳氢键官能团化反应提供参考.

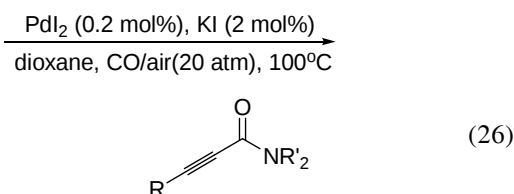
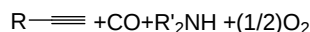
随后, 黄汉民研究组^[69]报道了钯催化苄基型 sp^3 碳氢键的胺羰基化反应(式(25)). 该方法可以用来合成各种芳基的乙酰胺化合物.



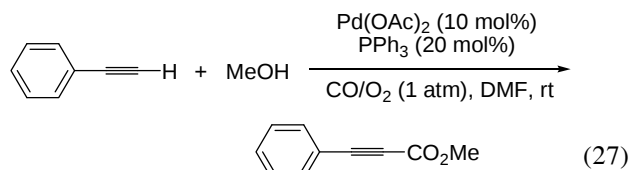
3 sp 碳氢键活化羰基化

炔烃的碳氢键相对易于活化, 这是由于其键能更小, 更易断裂. 炔烃与CO反应是合成 α,β -不饱和羧酸酯类化合物, γ -内酯类化合物, 苯并呋喃类化合物以及 β -烷氧基丙烯酸酯类化合物的有效方法^[70]. 同时, 也可以用来合成一些羧酸类及酰胺类化合物.

Gabriele等人^[71]在2001年报道了钯催化氧化合成2-炔酰胺的反应(式(26)). 反应由末端炔、二级脂肪胺及CO 3个组分在钯催化下得到目标产物, 相比通常用烷基-1-炔与氨基甲酰氯反应, 该方法显得更加简便与环保. 反应的选择性好、产率高, 得到的产物2-炔酰胺化合物是合成一些生物活性分子及杂环衍生物的有用中间体. 随后, Gabriele等人^[72]在此基础上又进行了合成一些杂环化合物的研究.



2004年, Yamamoto研究组^[73]报道了一种合成烷基2-炔酸酯的新方法(式(27)). 反应以末端炔、醇和CO为原料, PPh_3 作为配体, O_2 作为氧化剂, DMF作为溶剂, 在醋酸钯的催化作用下室温便可得到目标产物. 相较以前的方法^[74], 该反应条件更为简单, 产率更为优良.



2006年, Kato等人^[75]报道了一种钯催化的通过丙炔酸酯的环化羰基化合成螺环呋喃酮骨架的简便方法(式(28)). 该反应是将炔转化成 γ -乙酰氧基- β -酮酯的一种有用方法, 而且还可以进一步得到螺环呋

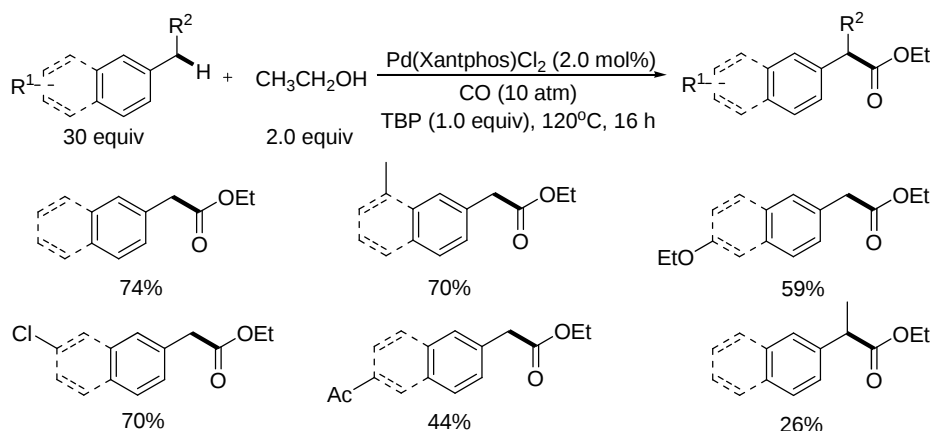
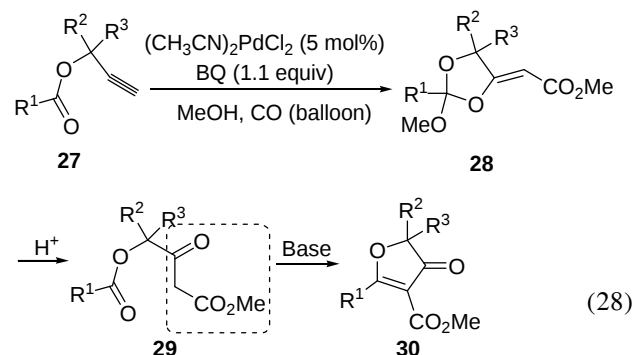


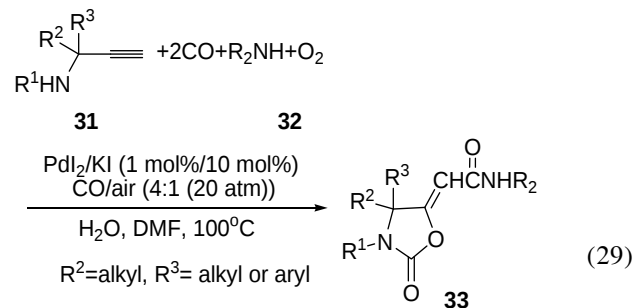
图10 钯催化氧化苄位碳氢键的羰基化

Figure 10 Pd-catalyzed oxidative benzylic carbonylation

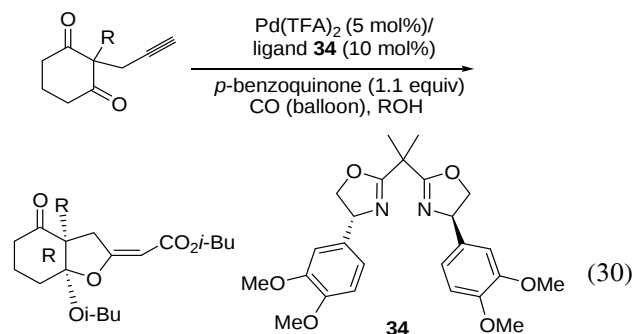
喃酮和含有螺环呋喃酮骨架的甾族衍生物, 这些化合物均表现出良好的生物活性。



Gabriele 研究组^[76]于 2007 年报道了一种合成 2-噁唑烷酮类化合物的新方法(式(29)). 带有手性的该类化合物被广泛用于不对称合成中, 而且这类化合物的衍生物表现出了重要的药理活性. 反应的优势在于, 由原料 **31** 经过氧化胺羰基化-环化羰基化, 一步便可得到目标产物 **33**, 且反应条件温和、产率高, 水在反应中起了促进作用。



2008 年, Kusakabe 等人^[77]报道了不对称合成具有光学活性的八氢茚类化合物的方法(式(30)). 许多重要的天然产物中都含有官能团化了的二环[4.3.0]壬烷构架, 所以研究此类化合物的合成具有一定的实用价值. 该反应所选择的手性配体 **34** 对反应的成功发生起了很大作用. 该反应的不足之处在于, 产率不是很高, ee 值也不是很理想。



4 总结和展望

本文综述了最近十余年来过渡金属催化 CO 参与的碳氢键羰基化反应的研究进展, 以不同类型碳氢键的羰基化分别作了较为详尽的介绍, 对部分反应的机理作了阐明. 这些碳氢键羰基化反应在合成酸、酯、酰胺、酸酐等羰基化合物方面显示了其高效、高选择性和原子经济等巨大的优势和应用前景. 然而该研究的领域还有许多科学难题尚未解决, 发展碳氢键羰基化反应新的导向基团、新的催化体系以及 sp^3 碳氢键的羰基化将是化学家关注的重点。

参考文献

- Engle K M, Mei T S, Wasa M, et al. Weak coordination as a powerful means for developing broadly useful C-H functionalization reactions. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 788-802
- Sun C L, Li B J, Shi Z J. Direct C-H transformation via iron catalysis. *Chem Rev*, 2011, 111: 1293-1314
- Colby D A, Bergman R G, Ellman J A. Rhodium-catalyzed C-C bond formation via heteroatom-directed C-H bond activation. *Chem Rev*, 2010, 110: 624-655
- Lyons T W, Sanford M S. Palladium-catalyzed ligand-directed C-H functionalization reactions. *Chem Rev*, 2010, 110: 1147-1169
- Shilov A E, Shul'pin G B. Activation of C-H bonds by metal complexes. *Chem Rev*, 1997, 97: 2879-2932
- Arockiam P B, Bruneau C, Dixneuf P H. Ruthenium(II)-catalyzed C-H bond activation and functionalization. *Chem Rev*, 2012, 112: 5879-5981
- Dupont J, Consorti C S, Spencer J. The potential of palladacycles: More than just precatalysts. *Chem Rev*, 2005, 105: 2527-2571
- Yu W Y, Sit W N, Lai K M, et al. Palladium-catalyzed oxidative ethoxycarbonylation of aromatic C-H bond with diethyl azodicarboxylate. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 3304-3306
- Li H, Cai G X, Shi Z J. LiCl-promoted Pd(II)-catalyzed *ortho* carbonylation of *N,N*-dimethylbenzylamines. *Dalton Trans*, 2010, 39: 10442-10446

- 10 Ryabov A D. Cyclopalladated complexes in organic synthesis. *Synthesis*, 1985, (3): 233–252
- 11 Fujiwara Y, Kawauchi T, Taniguchi H. Palladium-promoted one-step carboxylation of aromatic compounds with carbon monoxide. *J Chem Soc Chem Commun*, 1980, (5): 220–221
- 12 Horino H, Inoue N. *Ortho* vinylation of aromatic amides via cyclopalladation complexe. *J Org Chem*, 1981, 46: 4416–4422
- 13 Fujiwara Y, Kawata I, Kawauchi T, et al. Palladium-promoted one-step synthesis of aromatic acid anhydrides from aromatic compounds with carbon monoxide. *J Chem Soc Chem Commun*, 1982, (2): 132–133
- 14 Fujiwara Y, kawata I, Sugimoto H, et al. Palladium-catalyzed one-step synthesis of aromatic acids from aromatic compounds with carbon monoxide. *J Organomet Chem*, 1983, 256: 35–36
- 15 Fukumoto Y, Chatani N, Murai S. Rhodium-catalyzed ring-opening silylformylation of epoxides leading to β -siloxy aldehydes. *J Org Chem*, 1993, 58: 4187–4188
- 16 Chatani N, Fukuyama T, Kakiuchi F, et al. $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ -catalyzed coupling of heteroaromatic C–H/CO/olefins. Regioselective acylation of the imidazole ring. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 493–494
- 17 Wu X F, Fang X J, Wu L P, et al. Transition-metal-catalyzed carbonylation reactions of olefins and alkynes: A personal account. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1041–1053
- 18 Hebrard F, Kalck P. Cobalt-catalyzed hydroformylation of alkenes: Generation and recycling of the carbonyl species, and catalytic cycle. *Chem Rev*, 2009, 109: 4272–4282
- 19 Shoenberg A, Bartoletti I, Heck R F. Palladium-catalyzed carboalkoxylation of aryl, benzyl, and vinylic halides. *J Org Chem*, 1974, 39: 3318–3326
- 20 Shoenberg A, Heck R F. Palladium-catalyzed amidation of aryl, heterocyclic, and vinylic halides. *J Org Chem*, 1974, 39: 3327–3331
- 21 Wu X F, Neumann H, Beller M. Palladium-catalyzed carbonylative coupling reaction between Ar–X and carbon nucleophiles. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 4986–5009
- 22 Grigg R, Mutton S P. Pd-catalysed carbonylations: Versatile technology for discovery and process chemists. *Tetrahedron*, 2010, 66: 5515–5548
- 23 Jintoku T, Taniguchi H, Fujiwara Y, et al. Pd-catalyzed selective one-step synthesis of β -naphthoic acid from naphthalene and CO. *Chem Lett*, 1987, (6): 1159–1162
- 24 Chatani N, Asaumi T, Ikeda T, et al. Carbonylation at sp^3 C–H bonds adjacent to a nitrogen atom in alkylamines catalyzed by rhodium complexes. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 12882–12883
- 25 Orito K, Horibata A, Nakamura T, et al. Preparation of benzolactams by $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -catalyzed direct aromatic carbonylation. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 14342–14343
- 26 López B, Rodríguez A, Santos D, et al. Preparation of benzolactams by $\text{Pd}(\text{II})$ -catalyzed carbonylation of *N*-unprotected aryethylamines. *Chem Commun*, 2011, 47: 1054–1056
- 27 Ohashi S, Sakaguchi S, Ishii Y. Carboxylation of anisole derivatives with CO and O_2 catalyzed by $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and molybdovanadophosphates. *Chem Commun*, 2005, (4): 486–488
- 28 Guan Z H, Ren Z H, Spinella S M, et al. Rhodium-catalyzed direct oxidative carbonylation of aromatic C–H bond with CO and alcohols. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 729–733
- 29 Giri R, Yu J Q. Synthesis of 1,2- and 1,3-dicarboxylic acids via $\text{Pd}(\text{II})$ -catalyzed carboxylation of aryl and vinyl C–H bonds. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 14082–14083
- 30 Houlden C E, Hutchby M, Bailey C D, et al. Room-temperature palladium-catalyzed C–H activation: *Ortho*-carbonylation of aniline derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 1830–1833
- 31 Inoue S, Shiota H, Fukumoto Y, et al. Ruthenium-catalyzed carbonylation at *ortho* C–H bonds in aromatic amides leading to phthalimides: C–H bond activation utilizing a bidentate system. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 6898–6899
- 32 Du Y, Hyster T K, Rovis T. Rhodium(III)-catalyzed oxidative carbonylation of benzamides with carbon monoxide. *Chem Commun*, 2011, 47: 12074–12076
- 33 Lu Y, Leow D, Wang X S, et al. Hydroxyl-directed C–H carbonylation enabled by mono-*N*-protected amino acid ligands: An expedient route to 1-isochromanones. *Chem Sci*, 2011, 2: 967–971
- 34 Lang R, Wu J L, Shi L J, et al. Regioselective Rh-catalyzed direct carbonylation of indoles to synthesize indole-3-carboxylates. *Chem Commun*, 2011, 47: 12553–12555
- 35 Lang R, Shi L J, Li D F, et al. A general method for palladium-catalyzed direct carbonylation of indole with alcohol and phenol. *Org Lett*, 2012, 14: 4130–4133
- 36 Zhang H, Liu D, Chen C Y, et al. Palladium-catalyzed regioselective aerobic oxidative C–H/N–H carbonylation of heteroarenes under base-free conditions. *Chem Eur J*, 2011, 17: 9581–9585

- 37 Zhao M N, Ran L F, Chen M, et al. Palladium-catalyzed carbonylation of indoles for synthesis of indol-3-yl aryl ketones. *ACS Catal*, 2015, 5: 1210–1213
- 38 Zhang H, Shi R Y, Gan P, et al. Palladium-catalyzed oxidative double C–H functionalization/carbonylation for the synthesis of xanthenes. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 5204–5207
- 39 Guan Z H, Chen M, Ren Z H. Palladium-catalyzed regioselective carbonylation of C–H bonds of *N*-alkyl anilines for synthesis of isatoic anhydrides. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 17490–17493
- 40 Gao S, Chen M, Du W, et al. Palladium-catalyzed carbonylation of *o*-iodoanilines for synthesis of isatoic anhydrides. *J Org Chem*, 2014, 79: 4196–4200
- 41 Li W, Duan Z L, Zhang X Y, et al. From anilines to isatins: Oxidative palladium-catalyzed double carbonylation of C–H bonds. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1893–1896
- 42 Chen M, Ren Z H, Wang Y Y, et al. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of aromatic C–H bonds of *N*-alkylanilines with CO and alcohols for the synthesis of *o*-aminobenzoates. *J Org Chem*, 2015, 80: 1258–1263
- 43 Li W, Duan Z L, Jiang R, et al. Palladium/copper-catalyzed aerobic oxidative C–H carbonylation for the synthesis of *o*-aminobenzoates. *Org Lett*, 2015, 17: 1397–1400
- 44 Luo S, Luo F X, Zhang X S, et al. Synthesis of dibenzopyranones through palladium-catalyzed directed C–H activation/carbonylation of 2-arylphenols. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 10598–10601
- 45 Lee T H, Jayakumar J, Cheng C H, et al. One pot synthesis of bioactive benzopyranones through palladium-catalyzed C–H activation and CO insertion into 2-arylphenols. *Chem Commun*, 2013, 49: 11797–11799
- 46 Inamoto K, Kadokawa J, Kondo Y. Ruthenium-catalyzed carbonylative C–H cyclization of 2-arylphenols: A novel synthetic route to 6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-6-ones. *Org Lett*, 2013, 15: 3962–3965
- 47 Tilili A, Schranck J, Pospech J, et al. Ruthenium-catalyzed carbonylative C–C coupling in water by directed C–H bond activation. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 6293–6297
- 48 Liang D D, Hu Z W, Peng J L, et al. Synthesis of phenanthridinones via palladium-catalyzed C(sp²)-H aminocarbonylation of unprotected *o*-arylanilines. *Chem Commun*, 2013, 49: 173–175
- 49 Liang D D, He Y M, Zhu Q. Palladium-catalyzed C(sp²)-H pyridocarbonylation of *N*-aryl-2-aminopyridines: Dual function of the pyridyl moiety. *Org Lett*, 2014, 16: 2748–2751
- 50 Wang Y, Gevorgyan V. General method for the Synthesis of salicylic acids from phenols through palladium-catalyzed silanol-directed C–H carboxylation. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 2255–2259
- 51 Franke R, Selent D, Börner A. Applied hydroformylation. *Chem Rev*, 2012, 112: 5675–5732
- 52 Yu S C, Chie Y M, Guan Z H, et al. Highly regioselective hydroformylation of styrene and its derivatives catalyzed by Rh complex with tetraphosphorus ligands. *Org Lett*, 2009, 11: 241–244
- 53 Fang X J, Jackstell R, Beller M. Selective palladium-catalyzed aminocarbonylation of olefins with aromatic amines and nitroarenes. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 14089–14093
- 54 Liang B, Liu J, Gao Y X, et al. Synthesis of thiourea-oxazolines, a new class of chiral *S,N*-heterobidentate ligands: Application in Pd-catalyzed asymmetric bis(methoxycarbonylation) of terminal olefins. *Organometallics*, 2007, 26: 4756–4762
- 55 Tsujihara T, Shinohara T, Takenaka K, et al. Enantioselective intramolecular oxidative aminocarbonylation of alkenylureas catalyzed by palladium-spiro bis(isoxazoline) complexes. *J Org Chem*, 2009, 74: 9274–9279
- 56 Chen H J, Cai C B, Liu X H, et al. Highly regioselective palladium-catalyzed oxidative allylic C–H carbonylation of alkenes. *Chem Commun*, 2011, 47: 12224–12226
- 57 Zhao M N, Ren Z H, Wang Y Y, et al. Coupling of enamides with alkynes or arynes for synthesis of substituted pyridines and isoquinolines via amide activation. *Chem Commun*, 2012, 48: 8105–8107
- 58 Zhao M N, Ren Z H, Wang Y Y, et al. Copper-promoted oxidative coupling of enamides and alkynes for the synthesis of substituted pyrroles. *Chem Eur J*, 2014, 20: 1839–1842
- 59 Zhao M N, Ren Z H, Wang Y Y, et al. Pd-catalyzed oxidative coupling of enamides and alkynes for synthesis of substituted pyrroles. *Org Lett*, 2014, 16: 608–611
- 60 Chen M, Ren Z H, Wang Y Y, et al. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of the alkenyl C–H bonds of enamides: Synthesis of 1,3-oxazin-6-ones. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 14196–14199
- 61 Fang X J, Li H Q, Jackstell R, et al. Palladium-catalyzed alkoxy carbonylation of conjugated dienes under acid-free conditions: Atom-economic synthesis of β,γ -unsaturated esters. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 9030–9034
- 62 Fang X J, Li H Q, Jackstell R, et al. Selective palladium-catalyzed aminocarbonylation of 1,3-dienes: Atom-efficient synthesis of β,γ -unsaturated amides. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 16039–16043

- 63 Liu H Z, Yan N, Dyson P J. Acid-free regioselective aminocarbonylation of alkenes. *Chem Commun*, 2014, 50: 7848–7851
- 64 Valencia M A, Alper H. PdI₂-catalyzed regioselective cyclocarbonylation of 2-allyl phenols to dihydrocoumarins. *Org Lett*, 2014, 16: 5827–5829
- 65 Yoo E J, Wasa M, Yu J Q. Pd(II)-catalyzed carbonylation of C(sp³)-H bonds: A new entry to 1,4-dicarbonyl compounds. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 17378–17380
- 66 Hasegawa N, Charra V, Inoue S, et al. Highly regioselective carbonylation of unactivated C(sp³)-H bonds by ruthenium carbonyl. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 8070–8073
- 67 Ryu I, Tani A, Fukuyama T, et al. Atom-economical synthesis of unsymmetrical ketones through photocatalyzed C-H activation of alkanes and coupling with CO and electrophilic alkenes. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 1869–1872
- 68 Xie P, Xie Y J, Qian B, et al. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of benzylic C-H bonds via nondirected C(sp³)-H activation. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 9902–9905
- 69 Xie P, Xia C G, Huang H M. Palladium-catalyzed oxidative aminocarbonylation: A new entry to amides via C-H activation. *Org Lett*, 2013, 15: 3370–3373
- 70 Kato K, Yamamoto Y, Akita H. Unusual formation of cyclic-orthoesters by Pd(II)-mediated cyclization-carbonylation of propargylic acetates. *Tetrahedr Lett*, 2002, 43: 6587–6590
- 71 Gabriele B, Salerno G, Veltri L, et al. Synthesis of 2-ynamides by direct palladium-catalyzed oxidative aminocarbonylation of alk-1-yne. *J Organomet Chem*, 2001, 622: 84–88
- 72 Gabriele B, Salemo G, Veltri L, et al. A new synthesis of 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxine and 3,4-dihydro-2H-benzo[1,4] oxazine derivatives by tandem palladium-catalyzed oxidative aminocarbonylation-cyclization of 2-prop-2-ynyloxyphenols and 2-prop-2-ynyloxyanilines. *J Org Chem*, 2006, 71: 7895–7898
- 73 Zawa Y, Shimizu I, Yamamoto A. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of 1-alkynes into 2-alkynoates with molecular oxygen as oxidant. *Bull Chem Soc Jpn*, 2004, 77: 2033–2045
- 74 Sakurai Y, Sakaguchi S, Ishii Y. Carbonylation of terminal alkynes using a multicatalytic system, Pd(II)/chlorohydroquinone/NPMoV, under carbon monoxide and dioxygen. *Tetrahedr Lett*, 1999, 40: 1701–1704
- 75 Kato K, Nouchi H, Ishikura K, et al. A facile access to spiro furanone skeleton based on Pd(II)-mediated cyclization-carbonylation of propargylic esters. *Tetrahedron*, 2006, 62: 2545–2554
- 76 Gabriele B, Plastina P, Salerno G, et al. An unprecedented Pd-catalyzed, water-promoted sequential oxidative aminocarbonylation-cyclocarbonylation process leading to 2-oxazolidinones. *Org Lett*, 2007, 9: 3319–3322
- 77 Kusakabe T, Kato K, Takaishi S, et al. Asymmetric cyclization-carbonylation of 2-alkyl-2-propargycycloheane-1,3-diones: Facile access to optically active hydrindanes. *Tetrahedron*, 2008, 64: 319–327

A review on transition-metal catalyzed C-H bond carbonylation reactions with CO

YI YuKun, CHEN Ming & GUAN ZhengHui

Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecule Chemistry of Ministry of Education, Department of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China

Carbon monoxide can be used as an inexpensive and readily available C1 source, which is also in agreement with atom economy. Carbonylation reactions with CO have been and continue to be a very active area of research. Since the pioneering work of Heck in 1974, carbonylations of aryl halides and pseudohalides with CO have become one of the most common methods for the addition of a carbonyl group to organic molecules. Recently, transition-metal-catalyzed chelation-assisted carbonylation of C-H bonds for the synthesis of carbonyl compounds. The progress in carbonylation chemistry has been achieved in both academic laboratories and industry. Hence, in this paper, we have reviewed the research work of transition-metal-catalyzed C-H bond carbonylation reactions with CO in recent years. We made introductions of C-H bond carbonylation reactions from three main parts: sp C-H, sp² C-H and sp³ C-H bond. Some reaction mechanisms were described in the paper. These C-H bonds carbonylation reactions provide a simple and effective method for the synthesis of acids, ketones, esters, amides and anhydrides.

C-H activation, carbonylation, transition-metal catalyzed, carbon monoxide

doi: 10.1360/N972015-00436