

·综述与进展·

氟两相催化反应的进展

廖永卫* 陈卫平

(第二军医大学化学教研室 上海 200433)

摘要 对氟两相催化反应作一介绍。氟两相体系是一种新的相分离和固定化技术,全氟溶剂与大多数有机溶剂不互溶,而在催化剂分子中引入适当数量、大小和形状的氟尾能使之优先溶于全氟溶剂,在氟两相体系中进行催化反应就使催化剂的回收再用及产物的纯化都变得极为方便。

关键词 氟两相体系,全氟溶剂,相行为,氟代催化剂,氟两相催化反应

Fluorous Biphasic Catalysis

LIAO Yong-Wei*, CHEN Wei-Ping

(Department of Chemistry, Second Military Medical University, 200032 Shanghai)

Abstract Fluorous biphasic system represents a new phase-separation and immobilization technique. Perfluorinated solvents have limited miscibility with most of organic solvents. Combined with the fact that compounds functionalized with fluorous ponytails of appropriate number, size, and shape often dissolve preferentially in perfluorinated solvents allows the easy recovery and recycling of fluorous catalysts. This review focuses on fluorous biphasic catalysis.

Key words fluorous biphasic system, perfluorinated solvents, phase behavior, fluorous catalysts, fluorous biphasic catalysis

目前绿色有机合成化学,即环境友好的有机合成方法,已越来越引起人们的重视,正成为当代化学的一个重要内容^[1]。应用环境友好的原料和溶剂、发展高活性高选择性的催化剂,并有效地回收利用这些催化剂是绿色有机合成化学的重要组成部分。

在催化反应中,均相催化反应一般优于非均相催化反应,因为前者具有更高的催化活性和选择性,但均相催化反应普遍存在着产物难分离、催化剂难回收的问题。为此,已发展了许多负载催化剂(supported catalysts)^[2],即将催化剂固定在无机物(如硅胶或氧化铝)和有机聚合物上。负载催化剂虽具有易分离、易回收的优点,但与均相反应相比,催化活性和选择性一般都较低。此外,还发展了水两相体系(aqueous biphasic system)方法,尽管在水两相体系中的催化反应具有催化剂易分离、回收的优点,但仍有许多不足:一些反应物和催化剂遇水会水解;由于反应在两相条件下进行,催化剂与底物不能均匀地

混合,底物必须穿过相界面才能发生反应,这就使反应速度比在均相体系中有明显的降低,在水中溶解度低的底物更是如此。

1994年Horvath等发展起来的氟两相体系(fluorous biphasic system, FBS)既保持均相催化反应活性高、选择性高的特点,又具有负载催化剂及水两相体系的催化剂易分离、回收的优点^[3]。这一新概念一经提出,立即引起了各国的重视,特别是在1996年后氟两相体系在有机合成中的应用得到了飞速的发展,已发展了氟两相催化(fluorous biphasic catalysis),氟相合成(fluorous synthesis)和氟相组合化学(fluorous combinatorial chemistry)。由于篇幅关系,本文仅对氟两相催化作一介绍,其它内容可参阅近期的其它一些综述^[4]。

1 全氟溶剂及氟两相体系的相行为

全氟溶剂(perfluorinated solvents),也称为氟溶

* Received 2000-06-21; Revised 2000-08-13; Accepted 2000-09-22.

剂 (fluorous solvents) 或全氟碳 (perfluorocarbons)，是指碳原子上的氢原子全部被氟原子取代的烷烃、醚和胺。全氟溶剂与一般有机溶剂的物理化学性质有很大的不同，它们为高密度，无色、无毒、具有高度热稳定性的液体，其特征是低折射率、低表面张力和低介电常数。全氟溶剂对于气体是极好的溶剂，能溶解大量的氧气、氢气、氮气和二氧化碳等气体，而对于有机化合物却是很差的溶剂，它们不能与大多数的有机溶剂或水混溶。

全氟溶剂的特殊性质主要是由于氟原子的高电负性 (4.0, 基于 Pauling 的标准) 和范德华半径 (1.47 nm) 与氢原子 (1.2 nm) 相近，C—F 键具有高度的稳定性。虽然 C—F 键是高度极性的，但全氟烷却是非极性介质^[5]。由于氟原子极难被极化，全氟烷之间的范德华相互作用比烷烃要弱得多，弱的范德华相互作用导致全氟烷的沸点低于相应的烷烃，也不利于全氟烷与有机溶剂混溶。因为从能量来看，混溶时从全氟烷与烷烃之间范德华相互作用得到的能量不足以补偿失去全氟烷与全氟烷及烷烃与烷烃之间范德华相互作用的能量，这就使得全氟溶剂与有机溶剂的混溶性很低。

全氟溶剂与有机溶剂的混溶性和临界温度 T_c (critical temperature, 即高于这一温度两相能以任何比例混溶) 可用如图 1 所示的相图来确定。从相图可以看出，当温度低于 T_c (但接近 T_c 时)，有一定量的全氟溶剂溶于有机层。一般来说， T_c 与由等体积两相构成的两相体系的相分离温度相近。 T_c 也可

用 Hildebrand-Scatchard 理论，也称为常规溶液理论 (Regular Solution Theory)^[5,6] (方程 1 和 2) 来计算。方程中 R 为气体常数 ($\text{cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)； v_i 为摩尔体积 ($\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1}$)； T_c 为临界温度 (K)； K ($\text{cal} \cdot \text{cm}^3$) 是不相似分子间相互作用能的量度，两个不相似分子间的相互作用越弱， K 值越大，相应于两相体系的混溶性越小；溶剂的 Hildebrand 参数 δ_i ($\text{cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{3/2}$) 定义为汽化熵 (ΔH_i^v) 除以摩尔体积 (v_i) 的平方根 (方程 3)。

$$T_c = \frac{K(v_1 + v_2)}{4R} \quad (1)$$

$$K = (\delta_1 - \delta_2)^2 \quad (2)$$

$$\delta_i = (\Delta H_i^v/v_i)^{1/2} \quad (3)$$

Scott^[5] 和 Lo Nostro^[6] 已将特定两相体系的 δ 值和 T_c 值列表。大的 Hildebrand 参数差相应于大的 K 值，导致低混溶性；从方程 (1) 也可看出， K 值越大，临界温度就越高。根据方程 (1) 和 (2) 可以算出，对于平均摩尔体积为 100 mL 的两相体系，当 $|\delta_1 - \delta_2|$ 小于 $3.5 \text{ cal}^{1/2} \cdot \text{cm}^{3/2}$ 时，两种液体在室温就混溶。上述的常规溶液理论并非针对氟两相体系，因此用于氟两相体系时有一定的偏差。全氟烷的 Hildebrand 参数非常低 (5.7 ~ 6.1)，而烷烃相对较高 (> 7.1)，因此全氟烷不能完全与有机液体混溶。一些常见溶剂的 δ 值如下：正己烷 ($\delta = 7.3$)，环己烷 ($\delta = 8.2$)，甲苯 ($\delta = 8.9$)。实际上， δ 值在 9 左右的溶剂尤其适用于氟两相体系，因为它们在加热下能混溶，而在室温就能发生相分离。一般来说，溶剂的极性越大， δ 值也越高，因此也就越容易与全氟烷发生相分离。

2 氟两相体系的原理

基于全氟溶剂与有机溶剂的低混溶性，Horvath 等提出了氟两相概念^[3]，催化反应或计量反应能在氟两相体系，即由全氟溶剂 (氟相) 和有机溶剂 (有机相) 组成的两相混合物中进行。氟两相催化反应的原理如图 2 所示，将催化剂固定在氟相，而反应物溶于有机相，如选用合适的全氟溶剂/有机溶剂对，就有可能通过加热 (高于前述的临界温度 T_c) 使两相体系变成均相，从而使反应在均相中进行，反应完成后，温度降低，又分成两相，通过简单的相分离就能方便地分出产物 (有机相) 和回收催化剂 (氟相)，不

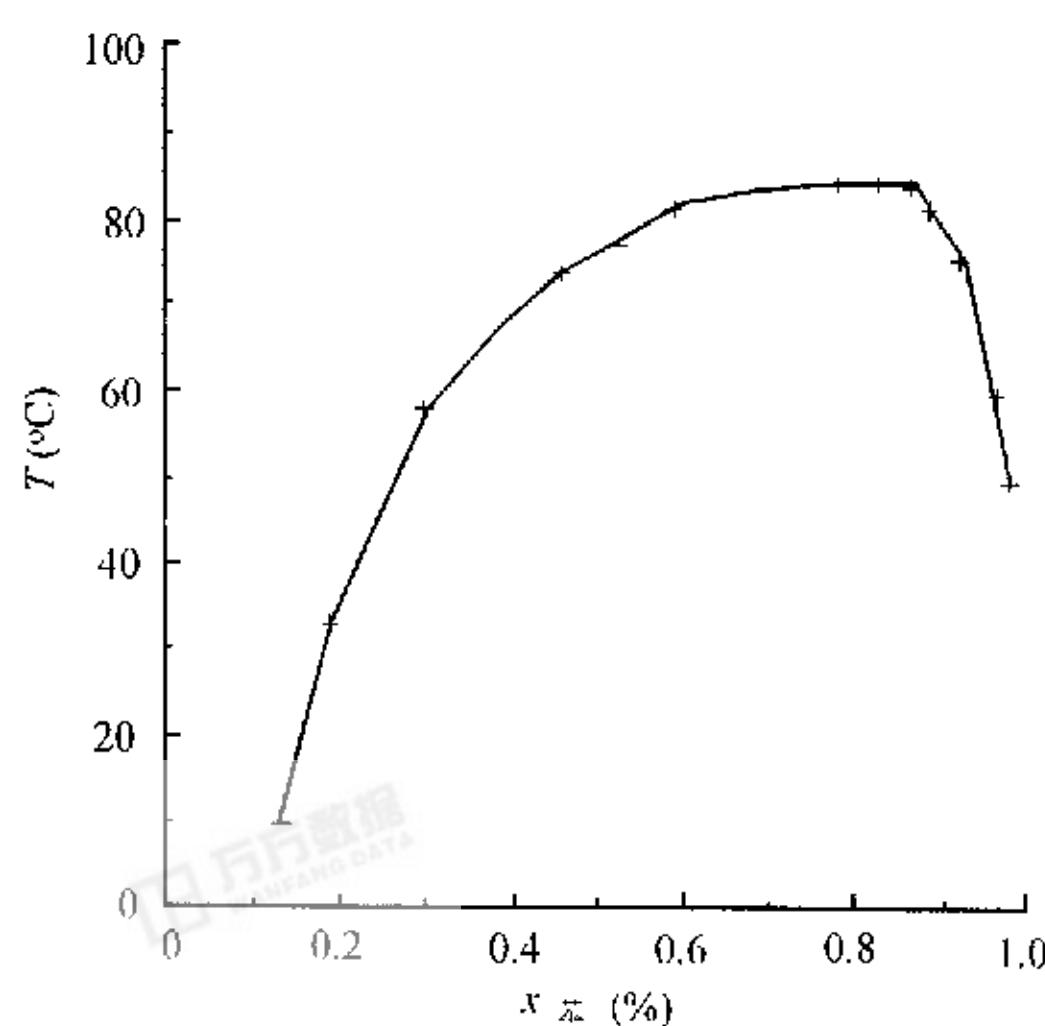


图 1 全氟甲基环己烷和苯的相图

Figure 1 Phase diagram of perfluoromethylcyclohexane and benzene

需作进一步的处理就可将含催化剂的氟相用于新的反应循环。如果将催化剂换成一种试剂,就可在氟两相体系中进行计量的反应,即氟相合成。

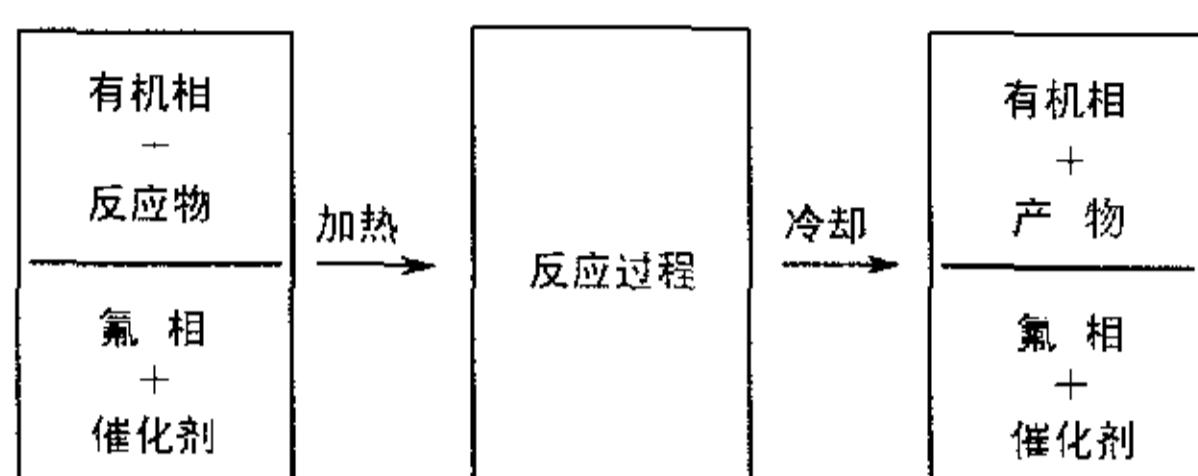


图2 氟两相催化反应的基本原理

Figure 2 Principle of fluorous biphasic catalysis

氟两相体系的应用范围非常广,特别适用于将非极性反应物转变成高极性产物的反应和反应物为气体的反应,因为气体在氟相的溶解度比在有机相中高很多,有利于提高反应速度,高极性产物的形成则有利于氟相和有机相的两相分离;对于在水中溶解度低的反应物,扩散到水中受限制,或对水敏感,而不能在水两相体系中进行的反应,在氟两相体系中进行是非常有利的,水在全氟溶剂中的溶解度极低,只有 10^{-6} 水平;另外由于全氟溶剂的高度惰性,不会与金属催化剂配位,还有可能提高催化剂的稳定性和催化活性。

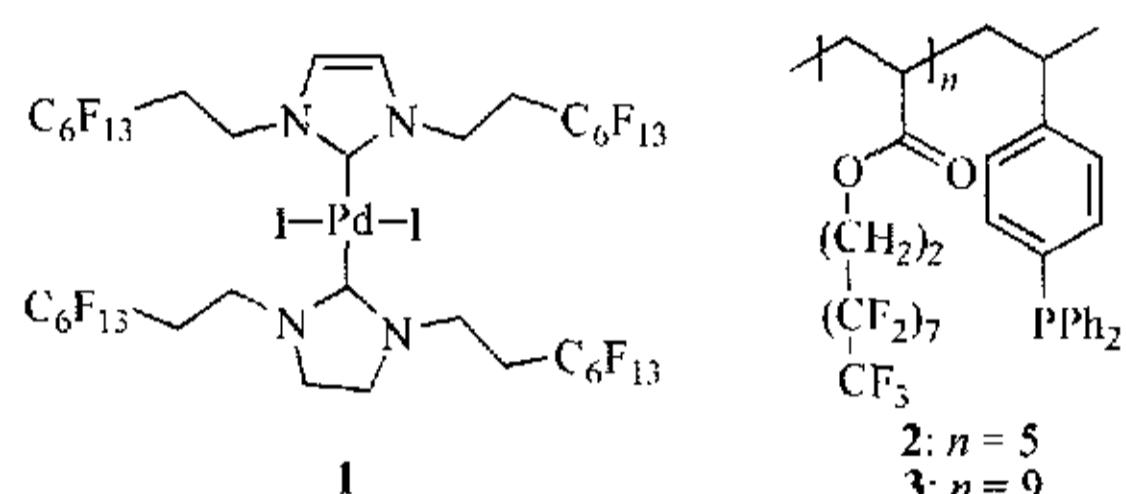
3 氟代催化剂

成功进行氟两相催化反应的关键是氟代催化剂(fluorous catalysts)在氟相中的选择性分配。在一般催化剂的结构中引入适当数量、适当大小的全氟烷基就可使之成为氟溶的催化剂,即为氟代催化剂;最有效的全氟烷基是链状或分支的高级全氟烷基,称为氟尾(fluorous ponytails),氟代催化剂的氟分配系数(fluorous partition coefficients, $P_{FBS} = c_{\text{fluorous phase}}/c_{\text{organic phase}}$)取决于氟尾的类型、大小和数量。已经证明^[7],通常随着氟尾数量的增多,氟分配系数明显增大,氟尾的数量是控制氟分配系数的重要因素。经验表明只有当分子中总的氟含量大于60%,才有较大的氟分配系数。因为氟原子的强吸电子性质,将氟尾连于催化剂必然明显地改变其电子性质,从而也可能改变其催化活性(或反应活性)。因此,为了减少氟尾的强吸电子效应,在氟尾与催化剂(或试剂)分子之间插入隔绝基团是非常必要的^[8]。

影响氟代催化剂在氟相中溶解度的因素比较复杂,除氟代催化剂分子中氟含量外,别的因素也起作

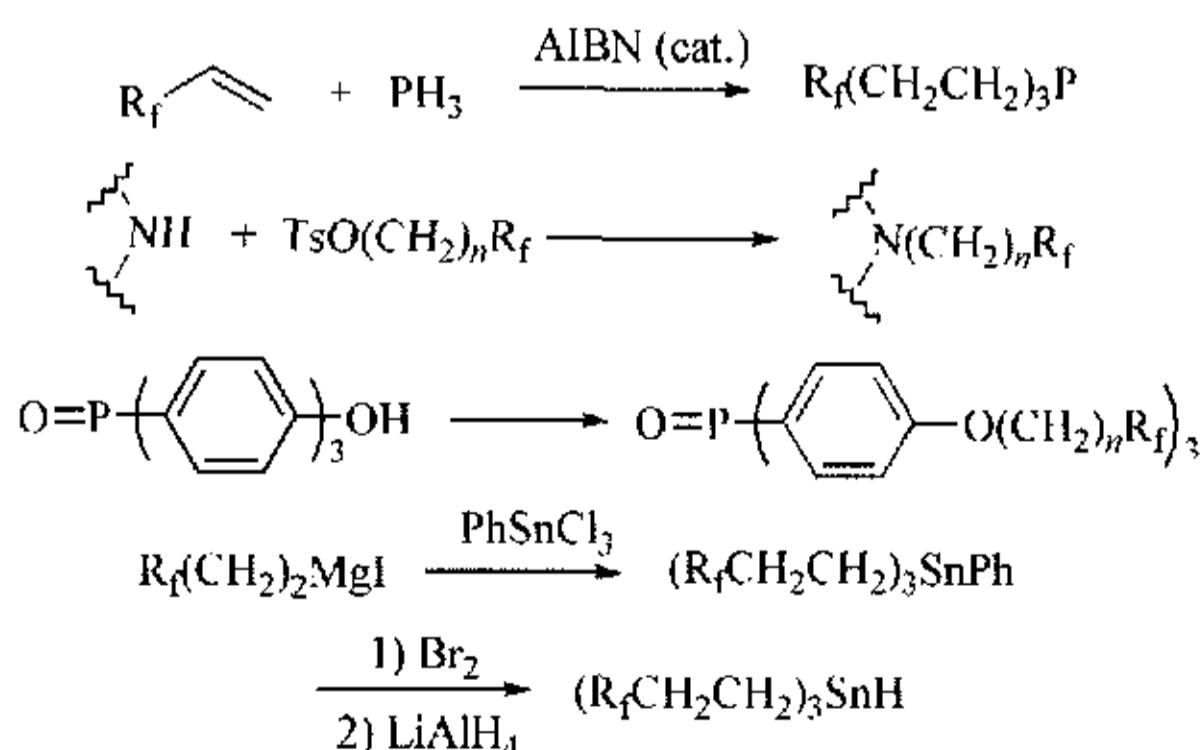
用。如我们合成的氟卡宾钯络合物^[9],几乎完全不溶于氟相。

小分子的氟代催化剂在有机溶剂中一般都有一定的溶解度,为了解决这一问题,寻找仅溶于氟相而不溶于有机相的氟代聚合物催化剂是一个发展方向。Bergbreiter等^[10~12]合成了一些氟代聚合物,本文作者合成了^[13]2和^[13]3。

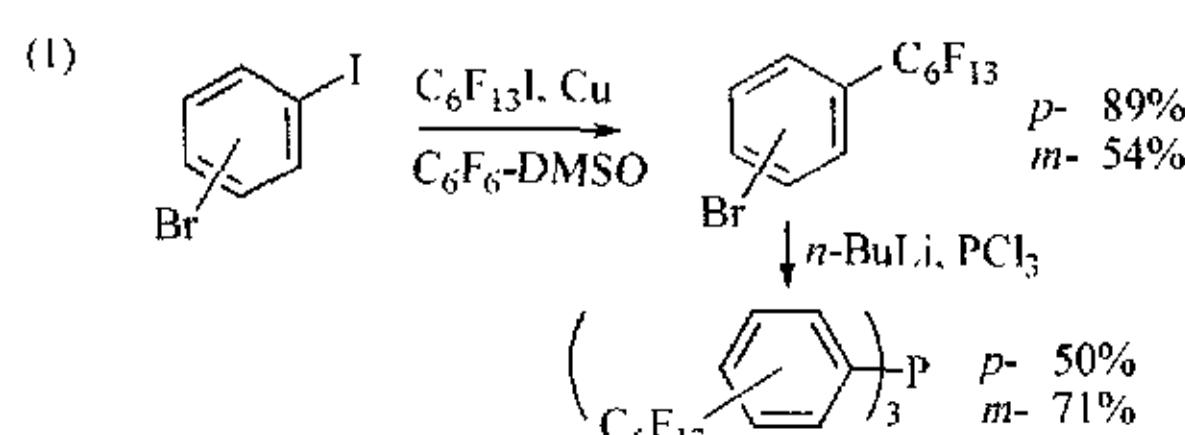


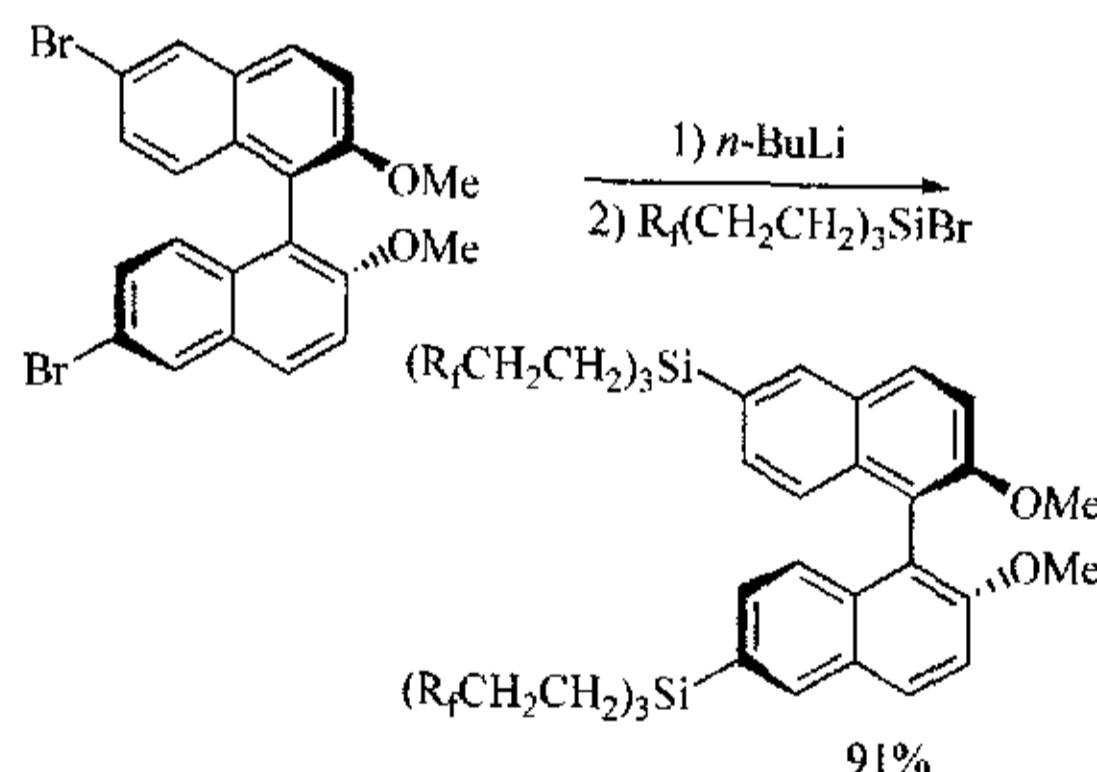
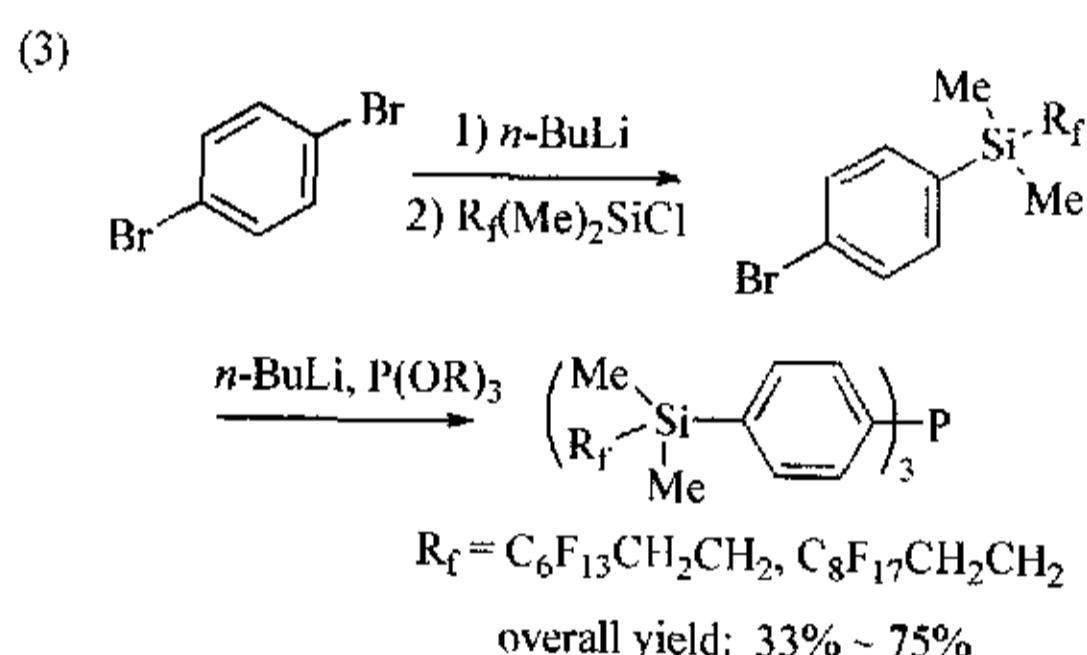
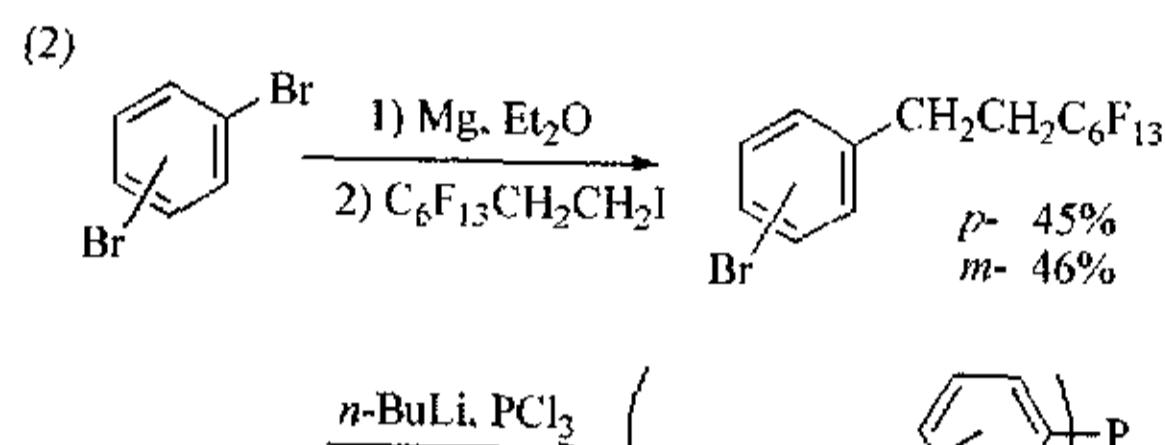
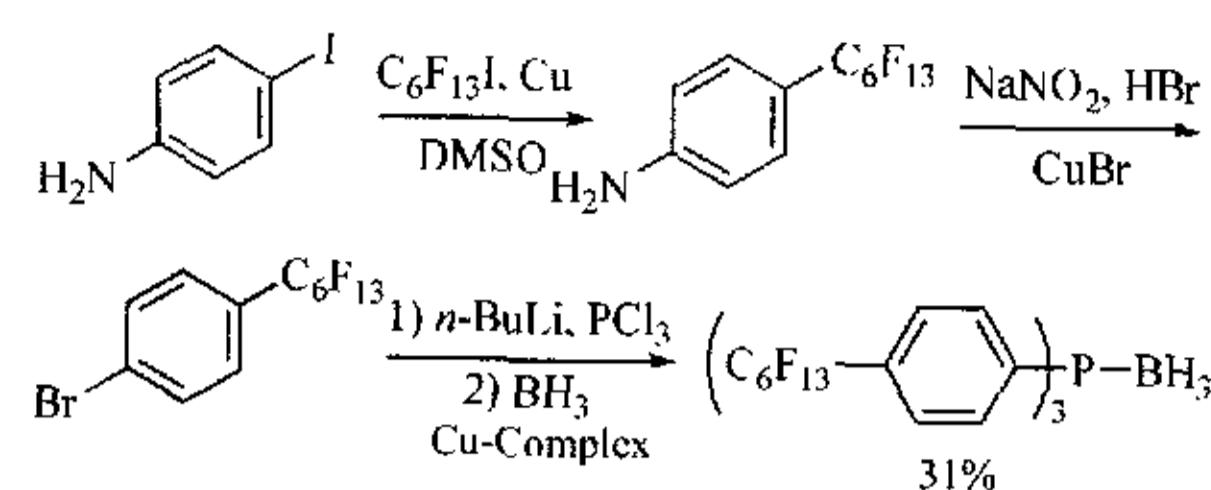
4 氟代催化剂或配体的合成

对于氟尾直接与杂原子相连的氟代催化剂或配体,合成方法相对比较简单^[14~17],而氟尾与芳环相连的氟代催化剂或配体则相对较难合成,这也在某种程度上制约了氟两相化学的发展。在芳环上引入氟尾的经典方法为:1)在铜的存在下,全氟碘代烷与卤代芳烃直接偶联^[18~20];2)在铜等金属络合物的催化下,含全氟烷基的金属化合物,如格氏试剂或锂试剂与卤代芳烃偶联^[21,22];3)芳基锂试剂与全氟烷基卤代硅烷偶联^[23,24]。氟尾直接与杂原子相联:

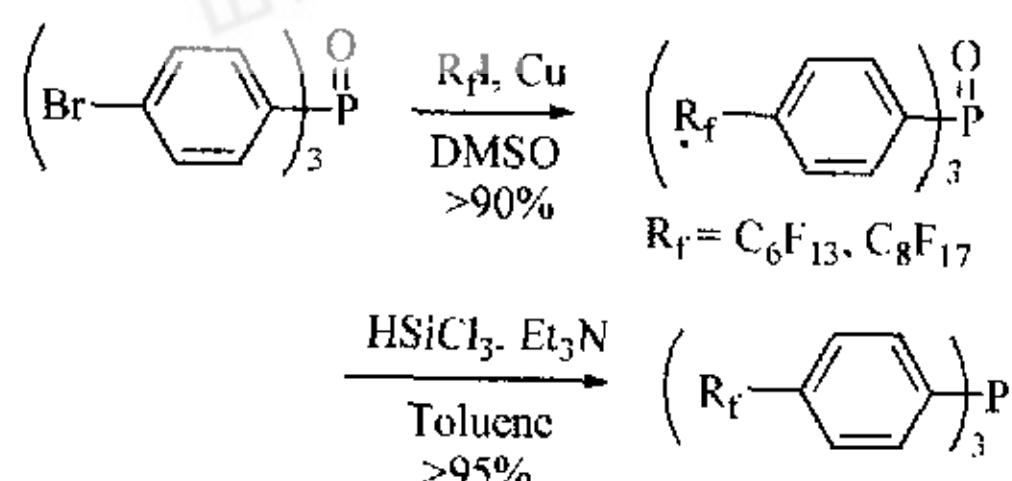


氟尾与芳环相联有三种方式:

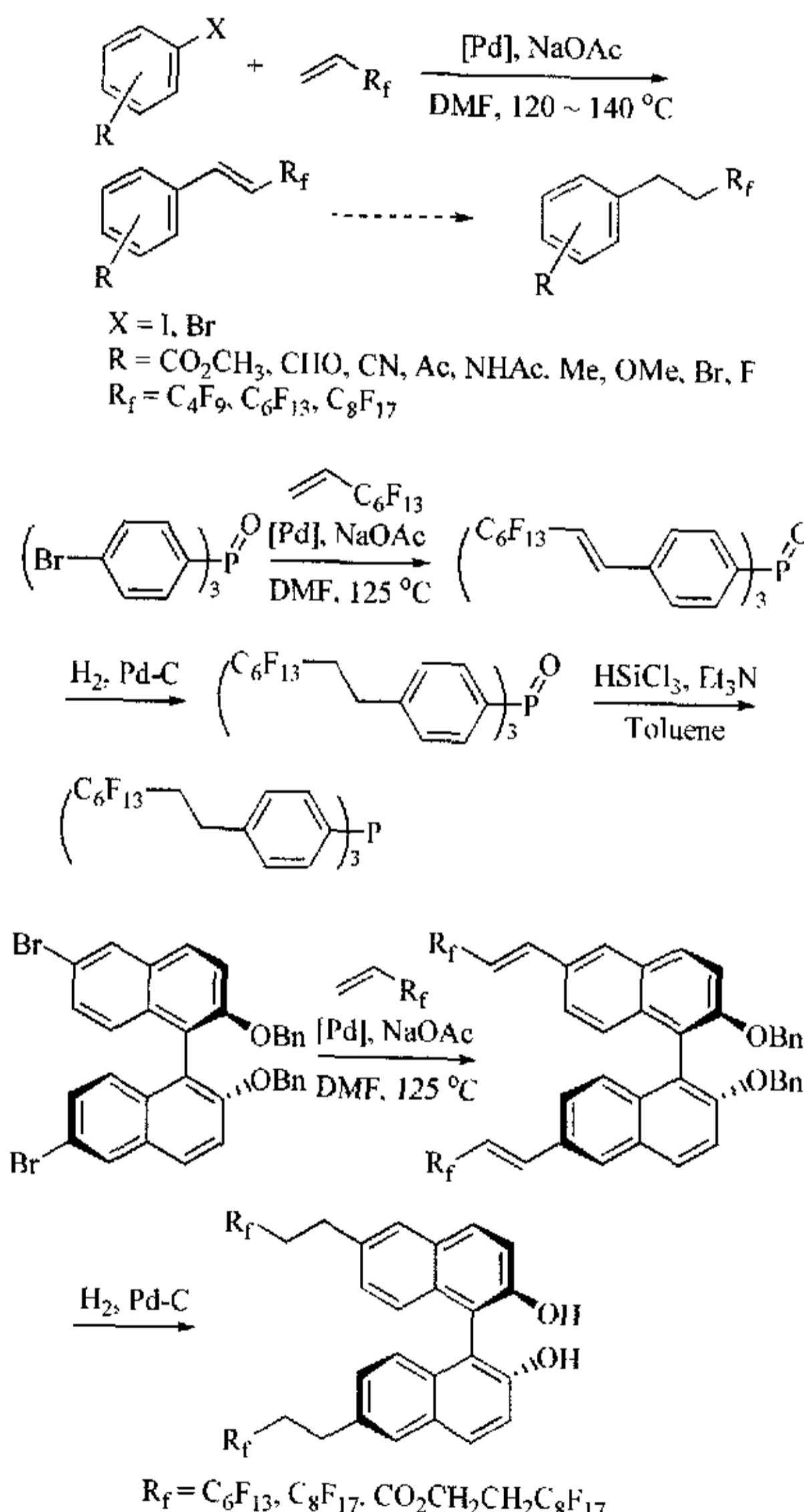




以第一种方法合成三(氟烷基芳基)膦时,都是在第一步引入全氟烷基,且总产率低,昂贵的全氟碘代烷不能被有效地利用,为克服这一缺点,本文作者发展了以卤代芳基膦氧化物与全氟碘代烷偶联,再还原脱氧合成三(氟烷基芳基)膦的新方法^[25],两步总收率约为90%,全氟碘代烷得到有效的利用,同时使用不同的全氟碘代烷,能方便地合成带不同长短氟尾的三芳基膦。



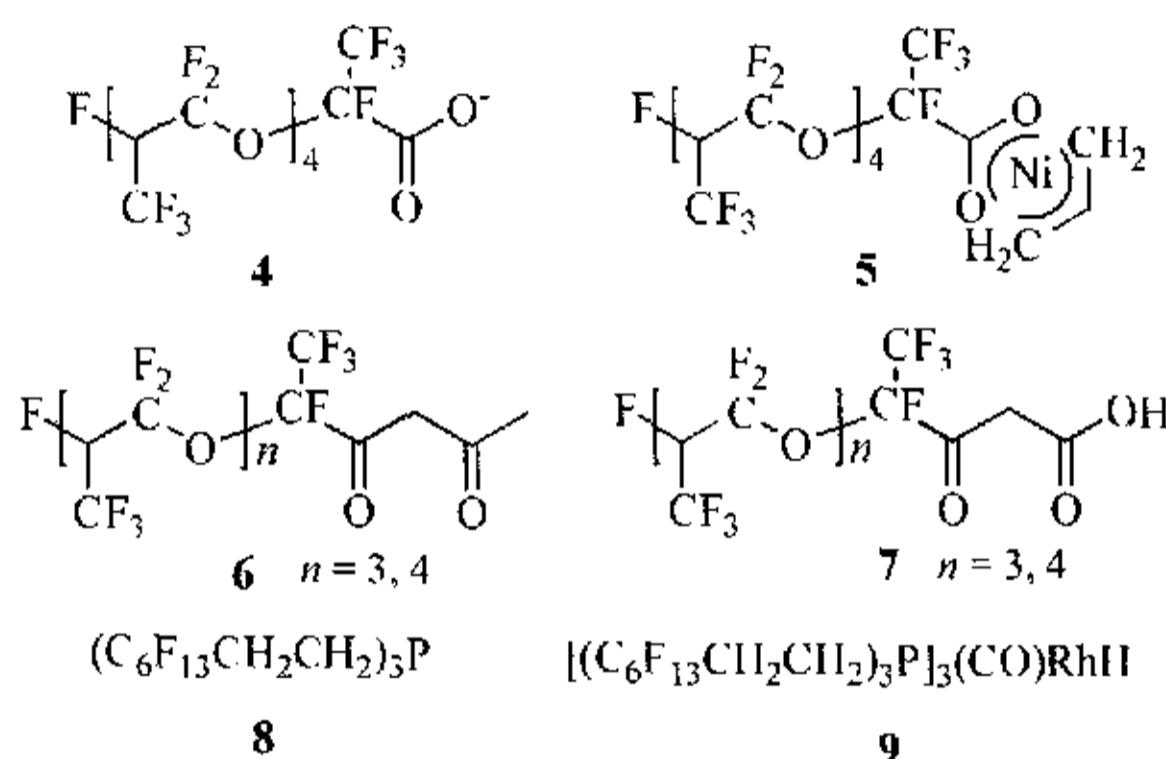
第二和第三种方法的最大缺点是不适用于在带有对有机金属试剂敏感官能团的芳环上引入氟尾,为了克服这一缺点,本文作者发展了通过Heck反应,在芳环上引入氟尾的新方法^[26],这一方法适用于在带各种官能团的芳环上引入氟尾,但对于带供电子基团的溴代芳烃需要较剧烈的条件和较长的反应时间,产率也较低。该方法已成功地应用于三(氟烷基芳基)膦^[27]和手性氟代BINOL^[28]的合成。



5 氟两相催化反应

最早进行氟两相体系中的催化反应研究是Vogt^[29],他研究了在全氟醚-有机溶剂两相体系中,全氟代配体4的钴或锰络合物催化环己烯的氧气氧化、镍络合物5催化丁二烯的聚合以及在镍-环辛二烯存在下配体6和7催化的乙烯聚合,尽管Vogt在博士论文中提出了氟两相体系概念并预测了后来的许多发展,但由于实验结果不十分理想,没有公开

发表,故这一新概念没有引起注意。Vogt 也提出了用全氟烷基化的膦-铑作催化剂在氟两相体系中进行烯烃的氢甲酰化反应的设想,但他没能合成出合适的全氟烷基化的膦配体。1994 年 Horvath 等制备了 **8** 和相应的铑络合物 **9**^[3], 并成功地用于催化氟两相体系中的烯烃的氢甲酰化。此后氟两相中的催化反应得到了迅速的发展。下面按反应类型作一介绍。



5.1 烯烃的氢甲酰化反应

以一般的膦-铑催化剂催化的高级烯烃的氢甲酰化时, 催化剂难以回收再用, 通过蒸馏分离醛, 由于高级醛的沸点高, 使催化剂分解。而用水溶性催化剂虽然催化剂易于回收, 但由于高级烯烃的低水溶性, 也限制了其应用。氟代膦-铑催化剂则极为适合于高级烯烃的氢甲酰化, 因为烯烃在氟相中有较高的溶解度, 而在氟两相体系中氟代催化剂的分离又极为方便。以铑络合物 **9** 作催化剂, 在全氟甲基环己烷和甲苯两相中进行 1-癸烯的氢甲酰化^[3, 8], 络合物 **9** 的催化活性与非氟代类似物 $\text{HRh}(\text{CO})\{\text{P}[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]\}_3$ ^[8] 相似, 但比 $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 低一个数量级; 所得到产物的直链醛和支链醛的比 (n/i) 与 $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ ($n/i = 2.9$) 相似, 而高于相应的非氟代类似物 $\text{HRh}(\text{CO})\{\text{P}[(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3]\}_3$ ($n/i = 2.3$); 催化剂的回收极为方便, 只需通过简单的相分离, 经过连续九次的反应/分离, 总的 TON 达到 35000, 而每形成 1 摩尔十一醛所流失的铑仅为 1.18×10^6 。络合物 **9** 比 $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 稳定得多, 可连续使用 60 天。络合物 **9** 是第一个同时能用于催化高级烯烃和低级烯烃氢甲酰化并极易回收的催化剂。

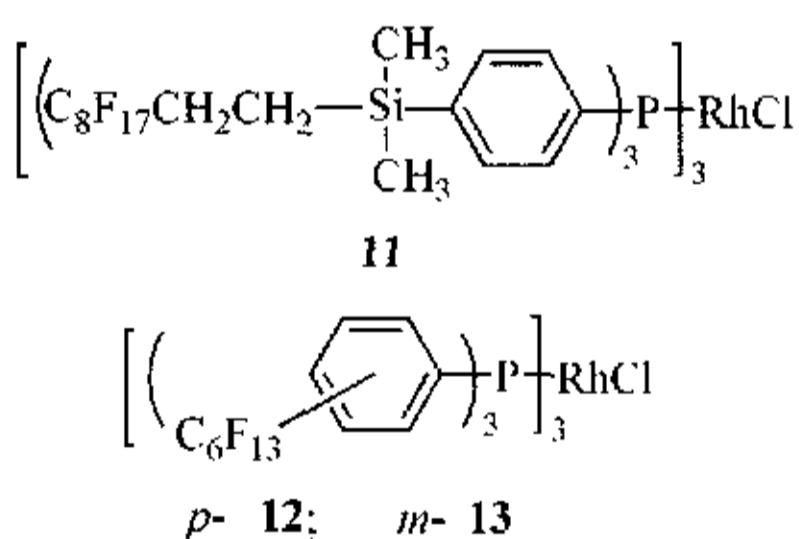
我们用氟代聚合物 **2** 或 **3** 与 $\text{Rh}(\text{CO})_2\text{acac}$ 原位形成的络合物作催化剂进行烯烃的氢甲酰化^[13], 对低级烯烃, 如 1-己烯具有与 $\text{HRh}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 相似的催化活性, 但 n/i 值明显提高 ($\text{P/Rh} = 6$ 时,

$n/i = 4.6$), 对高级烯烃的催化活性则明显降低, 如对 1-十六烯的活性比 1-己烯要低近一个数量级, 可能原因是在反应条件下高级烯烃与氟相不能形成均相。

5.2 烯烃的氢化反应

Wilkinson 催化剂的氟代类似物 $\text{ClRh}[\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_{13})_3]_3$ **10** 能作为烯烃氢化的催化剂^[30]。在 0.8 ~ 1.1 mol% 催化剂的存在下, 在全氟甲基环己烷和甲苯两相体系中, 在 45 °C, 10325Pa H_2 下氢化 8 ~ 26 小时, 各种烯烃的氢化产率为 87% ~ 78%, 催化剂回收使用三次, 催化活性没有明显降低。

催化剂 **11** 的活性与 Wilkinson 催化剂相似^[23], 但在氟两相体系中, 催化剂 **11** 的回收极为方便, 回收使用九次催化活性不仅没有降低, 反而有明显增高, 如在 1-辛烯的催化氢化中, 第一次的 TOF 为 177/h, 第八次循环使用时的 TOF 为 600/h, 这可能是由于依赖于 Rh 的非零级速度效应和全氟溶剂的流失所致。以 **12** 和 **13** 作催化剂, 进行烯烃的氟两相催化氢化也得到相似的结果^[31]。



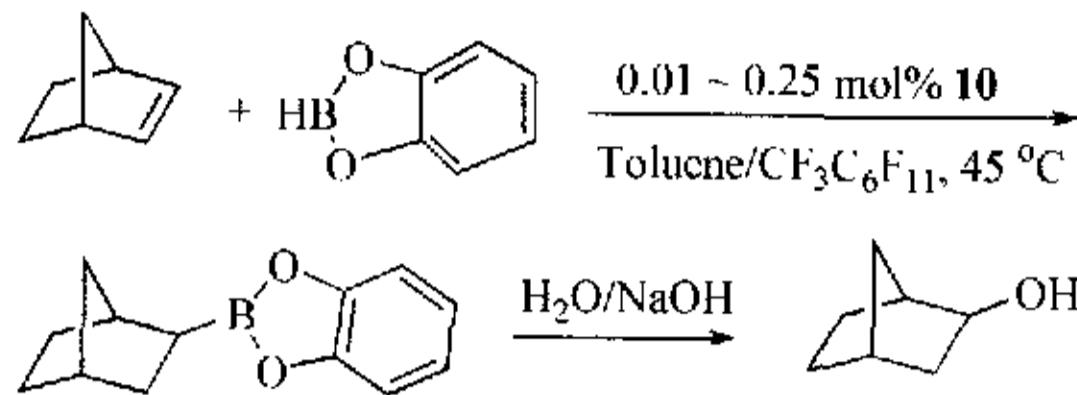
Bergbreiter 等报道了氟代聚合物与 Rh 形成的络合物催化烯烃的氟两相氢化^[11], 结果表明氟代聚合物-Rh 络合物的催化活性与均相催化剂相似, 催化剂的回收极为方便, Rh 几乎没有流失, 回收使用 10 次, 催化活性没有明显降低。

最近, Chechik 等报道在氟两相体系中, 以氟代 dendrimer 包裹的金属钯纳米粒子催化烯烃的氢化反应^[32], 这一方法极为简单, 催化剂也极易与产物分离, 并可回收再用。

5.3 烯烃的硼氢化反应

Wilkinson 催化剂的氟代类似物 $\text{ClRh}[\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_{13})_3]_3$ **10** 也能作为烯烃硼氢化的催化剂^[33, 34]。在 0.01 ~ 0.25 mol% 络合物 **10** 的存在下, 在全氟甲基环己烷-甲苯两相中烯烃与儿茶酚硼烷反应得到烷基硼烷, TON 可达 8500, 通过简单的相

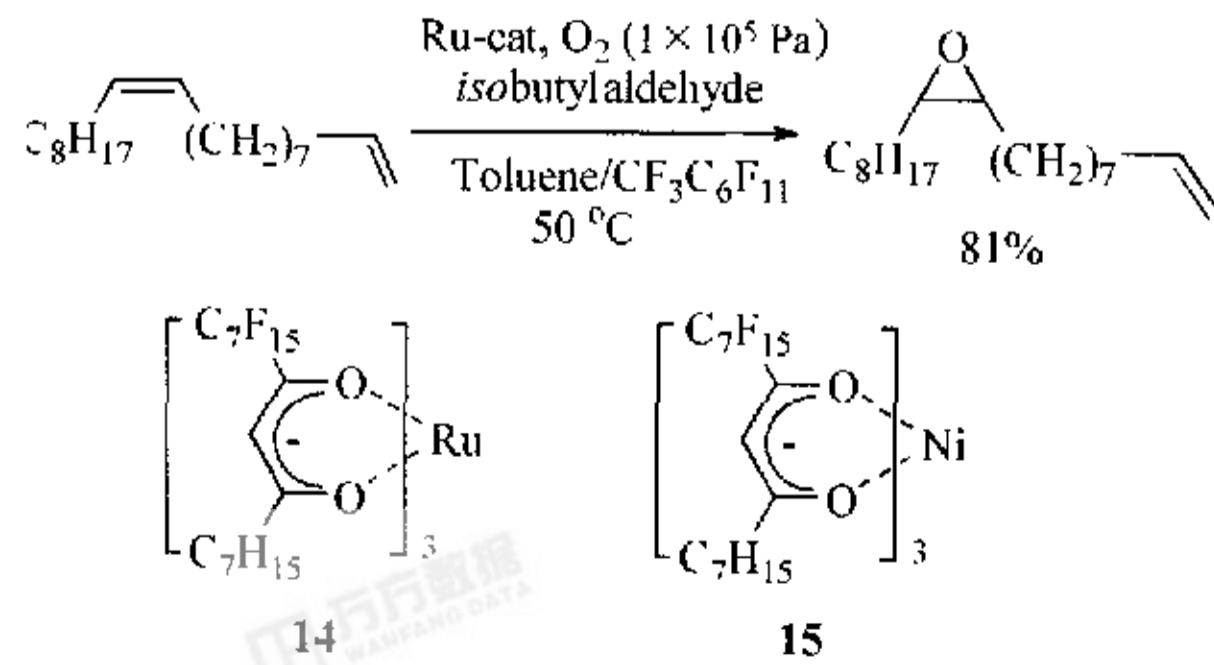
分离就能回收催化剂 **10**, 在含烷基硼烷的甲苯相中加入 $H_2O_2/NaOH$ 就将烷基硼烷转变成醇。



5.4 氧化反应

在氟两相体系中特别适合于进行氧化反应, 因为氧气在全氟溶剂中的溶解度非常高, 全氟溶剂对氧化剂非常稳定, 另外, 大多数氧化反应都是形成高极性的产物, 而极性化合物在全氟溶剂中的溶解度较小, 这有利于分离。因此氧化反应是目前氟两相催化中研究最多的反应。Pozzi 等合成了一系列氟代卟啉^[35,36], 发现^[37]只有带八条氟尾的氟代卟啉能溶于全氟溶剂。在氟两相体系中, 带八条氟尾的氟代卟啉的钴络合物可用于催化烯烃的环氧化反应, 并具有极高的选择性和催化活性, 反应完成后, 产物的分离和催化剂的回收也极为方便, 回收氟代催化剂的催化活性和选择性都没有降低。

氟代钌络合物 **14** 是烯烃环氧化反应的极好催化剂^[38]。在 FBS 中, 以 5 mol% **14** 为催化剂, 在异丁醛的存在下, 各种二取代烯烃被氧气氧化形成环氧化物, 在反应条件下, 反应为均相, 冷却后, 倾倒出含产物的有机层, 就能回收催化剂。这一催化剂对一取代烯烃的活性很低, 因此当分子中同时存在二取代和一取代双键时, 能选择性地将二取代双键转变成环氧化物。

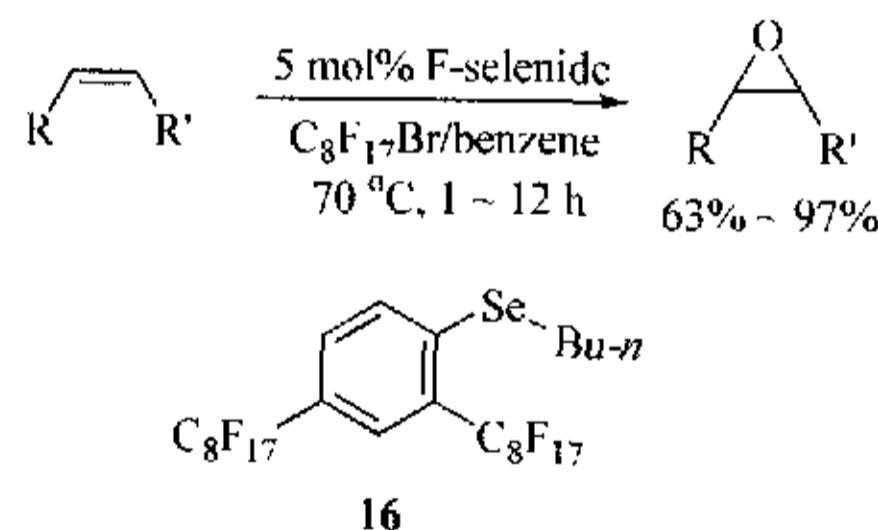


在 O_2 下, 氟代镍催化剂 **15** 能催化各种脂肪醛和芳香醛氧化成相应的羧酸^[38], 在反应温度下, 甲苯-全氟十氢萘两相体系成为一相, 将反应混合物冷至室温, 发生相分离, 检测不到催化剂的流失, 回收使用六次后, 催化活性仅降低 17%。在异丁醛的存

在下, 氟代镍催化剂也用于催化 O_2 氧化硫醚成相应的亚砜和砜^[38]。氟两相体系中, 氟代多氮大环的几种过渡金属(Mn, Co, Cu)络合物能用于催化烯丙位氧化及烷烃的氧化^[39,40]。

1994 年 Horvath 提出氟两相体系这一概念时就指出^[3], 全氟溶剂所提供的独特溶剂化环境应有利于提高反应的选择性, 另外从经济角度考虑, 在氟两相中进行不对称催化反应, 昂贵的手性催化剂易于回收再用, 但直到 1998 年才出现在氟两相中进行催化不对称反应的报道。Pozzi 等报道了手性氟代 salen-Mn 络合物催化的烯烃的不对称环氧化^[41], 用手性氟代 salen-Mn 络合物在氟两相中进行催化的烯烃的不对称环氧化的显著优点是: 催化剂的用量只需 1.2 mol%, 比均相催化的用量(一般 > 10 mol%)少得多; 增加了催化剂对氧化剂(如 $NaClO$)的稳定性; 回收的催化剂仍具有高活性; 产物的分离和催化剂的回收极为方便。

在氟两相体系中, 以 H_2O_2 为氧化剂, 氟烷基苯基硒醚 **16** 可催化各种烯烃的环氧化^[42]。氟代催化剂能选择性分配于氟相, 通过简单的相分离就能回收催化剂, 回收催化剂使用多次不影响活性, 如在环辛烯的环氧化反应中, 同一催化剂重复使用十次, 反应都在 1 小时内完成, 产率为 90% ~ 93%。

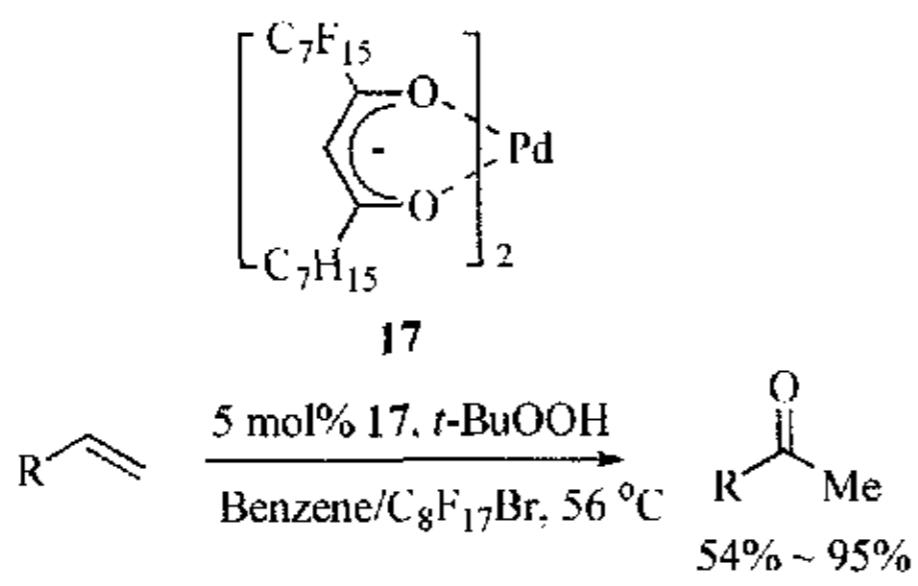


在氟-有机-水三相体系中, 以 $NaIO_4$ 为氧化剂, 氟代双吡啶-钌络合物能催化烯烃的环氧化^[43], 催化剂回收使用四次, 活性没有明显降低。在全氟辛烷/氯苯两相体系中, 在 3.5 mol% TEMPO 和 2 mol% 氟代双吡啶-铜络合物存在下, 用空气能将各种醇氧化成相应的醛和酮^[44], 产率可达 96%, 同一催化剂回收使用八次, 催化活性没有明显降低。

以 H_2O_2 作氧化剂, 全氟烷基酮也能作为烯烃环氧化反应的催化剂^[45]。以 5 mol% 全氟十七-9-酮作催化剂, 以无水 H_2O_2 作氧化剂, 在回流二氯乙烷-乙酸乙酯中, 大多数烯烃都能在二小时内完成反应, 得到高产率的环氧化物, 将反应混合物冷至 0°C, 催化剂析出, 过滤即可回收催化剂, 回收率 > 90%。在这

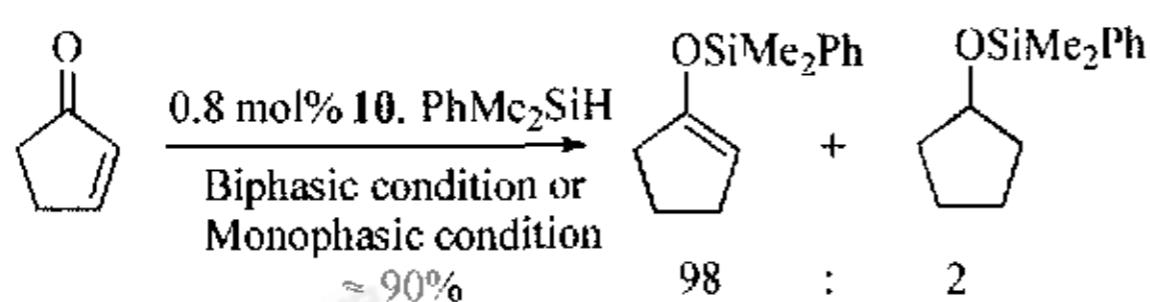
里省去了用全氟溶剂,比一般的氟两相催化反应具有更大的优势。

氟代钯络合物 **17** 可作为 Wacker 氧化的催化剂^[46]。在 5 mol% 的 **17** 存在下,以 *t*-BuOOH 作氧化剂,在溴代全氟正辛烷和苯两相体系中,各种烯烃被氧化成相应的酮,产率为 54% ~ 95%, 催化剂易于回收,使用回收的催化剂并不影响产率,但需较长的反应时间。如在将 4-甲氧基苯乙烯氧化成 4-甲氧基苯乙酮的反应中,同一催化剂回收使用八次,每次反应的产率都在 70% ~ 78%。

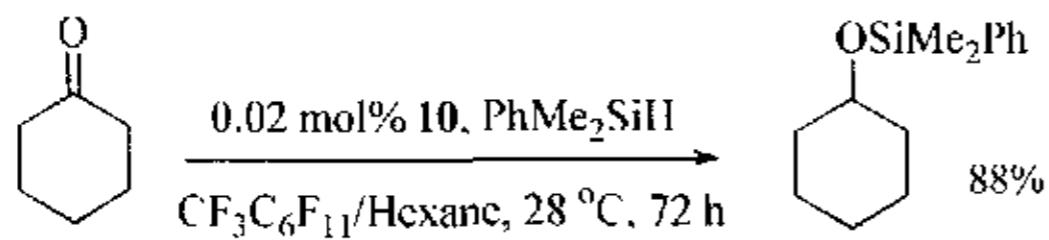


5.5 氢硅化反应

Wilkinson 催化剂的氟代类似物 $\text{ClRh}[\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_{13})_3]_3$ **10** 还能作为酮或烯酮的氢硅化反应催化剂^[47], 反应既可在两相条件下进行, 也可在均相条件下进行。以全氟甲基环己烷为氟相, 以甲苯为有机相, 在反应条件下为两相体系, 在 0.8 mol% **10** 的存在下, 烯酮与 PhMe_2SiH 的反应 10 小时完成, 1,4-氢硅化产物烯醇硅醚为主要产物, 冷至室温即通过相分离分出产物, 回收催化剂。以全氟甲基环己烷为氟相, 己烷或乙醚为有机相, 在室温时就能形成均相, 而在 0 °C 时会分成两相, 上述反应在该体系中只需 1 小时就能完成, 将反应混合物冷至 -30 °C 后再进行相分离, 就可方便地回收催化剂。在两相或均相条件下, 催化剂的回收都极为方便, 每个循环铑的流失相当于 $2 \times 10^6 \sim 4 \times 10^6$ 。

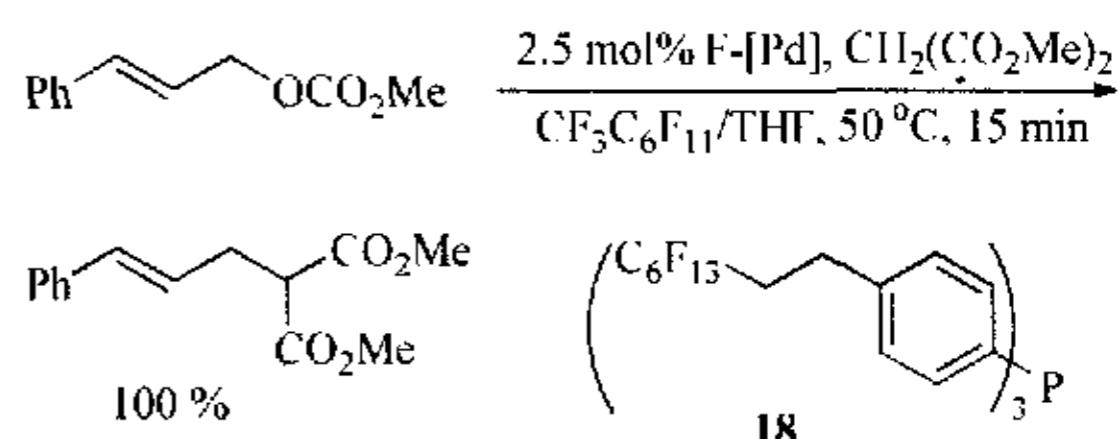


Biphasic condition: $\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}/\text{Toluene}$, 60 °C, 10 h
Monophasic condition: $\text{CF}_3\text{C}_6\text{F}_{11}/\text{Hexane}$ or ether, 60 °C, 1 h



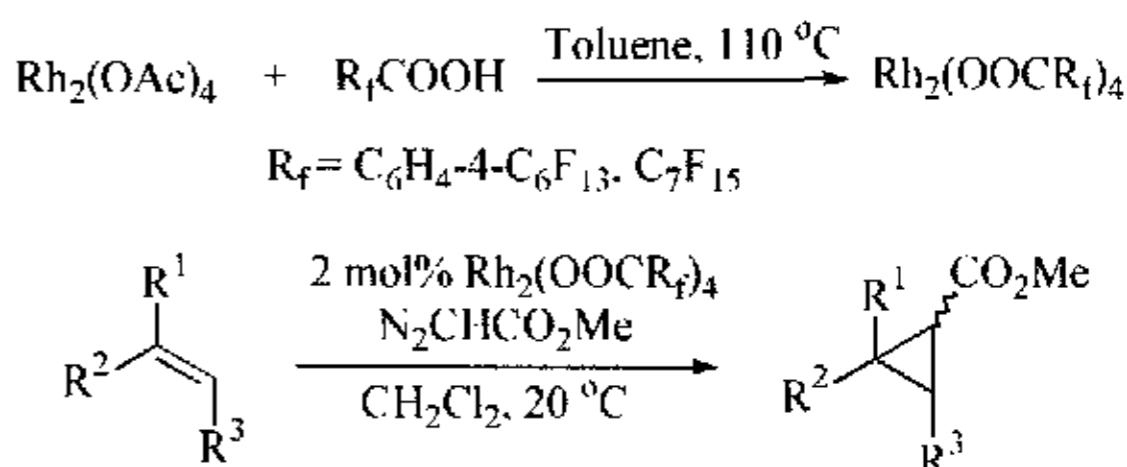
5.6 烯丙位取代反应

氟代钯络合物能催化氟两相的烯丙位取代反应^[48], 在全氟甲基环己烷中, 氟膦 **18** 与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 原位反应形成氟钯催化剂, 然后加入含反应物的 THF 溶液, 在一定温度下搅拌至反应完成, 冷至 0 °C, 分出含产物的 THF 相, 钯催化剂保留在氟相中, 再加入新的含反应物的 THF 溶液就可进行新的催化反应, 如此反复, 同一催化剂可重复使用多次, 直到第八次循环催化活性才有所降低。我们用氟代聚合物 **2** 和 **3** 与 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 原位形成的氟代钯催化剂进行这一反应也得极好的结果^[49]。



5.7 环丙烷化反应

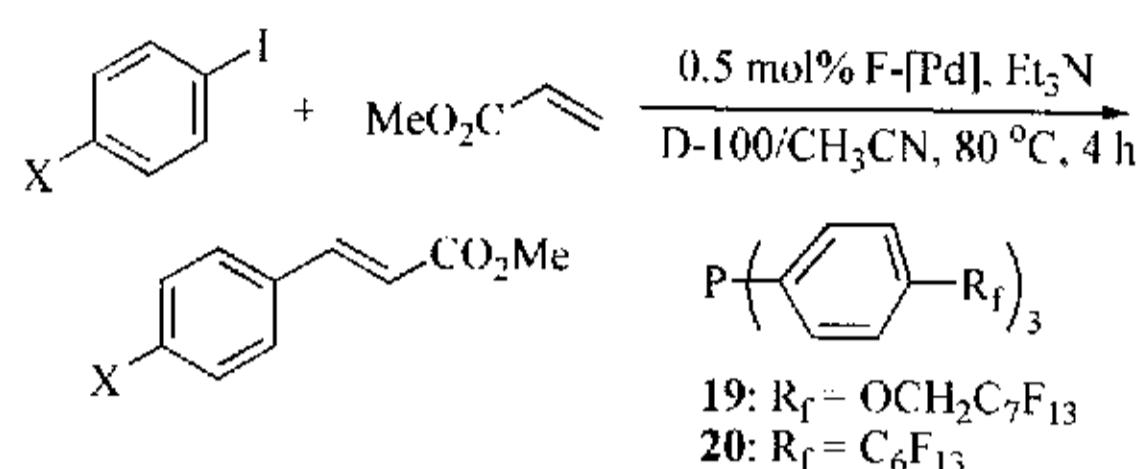
$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 是一个常用的催化剂, 用于催化烯烃与重氮化物反应形成环丙烷, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 与全氟烷基羧酸进行配体交换就形成 $\text{Rh}_2(\text{OOCR}_f)_4$, 在 2 mol% $\text{Rh}_2(\text{OOCR}_f)_4$ 的存在下, 在二氯甲烷中烯烃与重氮乙酸甲酯反应形成相应的环丙烷, 反应完成后, 用全氟甲基环己烷提取就可方便地回收催化剂, 同一催化剂重复使用四次, 活性没有明显降低^[50]。 $\text{Rh}_2(\text{OOCR}_f)_4$ 催化的环丙烷化反应, 不仅催化剂的回收极为方便, 而且由于全氟烷基的强吸电子作用, $\text{Rh}_2(\text{OOCR}_f)_4$ 是高亲电性催化剂, 与 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 相比, 具有更好的化学选择性。



5.8 Heck 反应

氟代钯络合物可用于催化氟两相 Heck 反应^[51]。在 D-100(主要为全氟辛烷)中, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与氟代膦 **19** 或 **20** ($\text{Pd} : \text{P} = 1 : 2$) 于室温搅拌, 原位形成氟代钯催化剂, 然后加入含反应物的

乙腈溶液, 将两相体系在 80 ℃搅拌 4 小时, 将反应混合物冷至 0 ℃, 倾倒出含产物的乙腈溶液, 钯催化剂仍保留在氟相中, 反应具有高产率和高选择性, 但回收的催化剂活性有所降低, 这可能是由于一些钯黑形成或是由于膦的流失所致。



5.9 芳醛的不对称烷基化反应

在各种手性催化剂的存在下, 用二烷基锌与醛进行不对称烷基化是一个研究极广的反应, 最近人们也研究了在氟两相体系中进行这一反应。Kleijn 等报道了手性氟代锌络合物的合成, 并将它们用于催化氟两相芳醛的不对称烷基化^[52]。Nakamura 等报道了手性氟代 BINOL-Ti 络合物催化的氟两相芳醛的不对称烷基化^[24], 同一 (R)-F-BINOL 重复使用 5 次, 产物的 ee 值仍高于 80%, 但每次反应后, (R)-F-BINOL 的流失量约为 10%。

5.10 烯醇钐盐的不对称质子化

以 C_2 -对称的手性二醇 (DHPEX) 为催化剂, 三苯甲醇 (Ph_3COH) 为再生手性催化剂的非手性质子源, 在 THF 中, 于 -45 ℃, 烯醇钐盐能被对映选择地质子化形成光学活性的酮, 但在这一反应中, 只有当以极慢的迅速将 Ph_3COH 加入到反应混合物中 (需 26 小时), 才能得到高的对映选择性 (93% ee), 如较快地加入 Ph_3COH (1 小时内), ee 值就低于 67%。Takeuchi 等合成了氟代叔醇: 三-[(全氟己基)乙基]甲醇 (R_fH_3COH)^[53], 并发现如将其作为非手性质子源, 迅速加入到反应混合物中 (1 分钟内加入), 反应也具有高对映选择性 (90% ee), 与极慢加入 Ph_3COH 的结果相似。这是由于在 -45 ℃, R_fH_3COH 在 THF 中的溶解度很低, 反应实际上是在固 (R_fH_3COH)-液 (THF 溶液) 两相体系中进行 (这就相当于慢慢加入)。在 THF 和 FC-72 (主要为全氟己烷) 氟两相体系中进行这一反应, 也能得相似的结果 (89% ee)。

最近, Nakamura 等报道了另一种用氟代手性二醇 (R, S)-FDHPEB 进行烯醇钐盐不对称质子化的方法^[54]。在 THF 中, (R, S)-FDHPEB 与 SmI_2 , 2-甲氧基-2-苯基环己酮反应, 得到 ee 值为 95% 的 (R)-2-苯

基环己酮, 比用相应的非氟代手性二醇 (R, S)-DHPEB (87% ee) 的对映选择性要高, 并且氟手性二醇回收极为方便, 在反应完成后, 酸化, 用 FC-72 提取, 或反应混合物通过氟反相硅胶 (flourous reverse phase silica gel) 过滤, 即可定量地回收 (R, S)-FDHPEB。

5.11 C—C 交叉偶联反应

氟代钯络合物可催化氟两相的溴化有机锌化合物与芳基碘化物的交叉偶联反应^[20]。在 0.15 mol% $Pd_2(dba)_3$, 0.6 mol% 氟代膦 **20** 的存在下, 在溴代全氟正辛烷和甲苯两相体系中, 各种溴化有机锌化合物与芳基碘化物反应, 得到高产率的交叉偶联产物, 在 60 ℃反应时, 反应混合物成均相, 反应完成后冷至室温, 又回到两相体系, 偶联产物可方便地从甲苯相中分出, 而钯络合物则保留在氟相, 重复使用数次不影响活性; 氟代钯络合物的催化活性明显高于 $Pd(PPh_3)_4$, 这可能是由于氟尾的吸电子作用使磷原子上的电子密度降低, 有利于这些偶联反应中的还原消除; 这些偶联反应能耐受许多官能团, 如 Cl, Br, NO_2 , CO_2R , CF_3 , R_3SiO 等。

5.12 游离基反应

这类反应包括: 氟代镍络合物催化 Kharasch 反应^[55]; 在含氟多胺-Cu(I)络合物催化下, 不饱和三氯酯的环合内酯^[56]; 在氟两相体系中, 含氟多胺-Cu(I)络合物催化原子转移活游离基聚合 (atom-transfer living radical polymerization)^[56]; 在 $NaCNBH_3$ 存在下, 氟代锡化氢 ($C_6F_{13}CH_2CH_2)_3SnH$ 可催化卤代烃的还原脱卤^[57]、Giese 反应^[58]和羟甲基化反应^[58]。

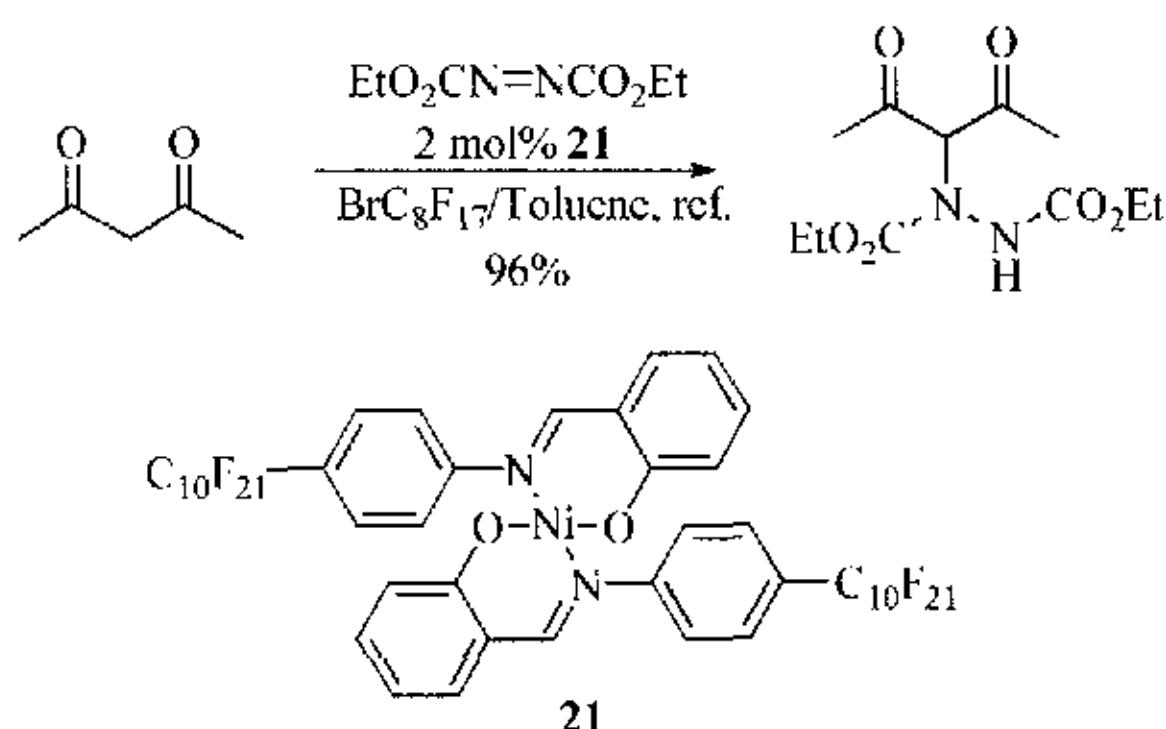
5.13 Friedel-Crafts 酰化反应

双(全氟烷磺酰)亚胺 [bis (perfluoroalkanesulfonyl) imide] 和三(全氟烷磺酰)甲基 [tris (perfluoroalkanesulfonyl) methide] 的镧系金属化合物是 Friedel-Crafts 反应的有效催化剂^[59], 其催化活性明显高于非氟代催化剂。

5.14 共轭加成反应

在 2 mol% 氟代镍络合物 **21** 的存在下, 在溴代全氟正辛烷和甲苯两相体系中, 乙酰内酮在偶氮二羧酸二乙酯上加成, 在反应条件下 (70 ~ 80 ℃), 两相体系成为均相, 冷至室温后又分成两相, 从甲苯层中分出的产物不需进一步的纯化, 产率为 96%, 含催化剂的氟相可重新用于新的反应循环, 同一催化剂重复使用三次不影响催化活性^[60]。由于水杨醛

Schiff碱的镍络合物能催化 Michael 加成反应,因此,络合物 21 能催化氟两相的 Michael 反应。



6 结语

氟两相体系是一种新的分离和固定技术,尽管这一新概念出现的时间还不长,但大量的催化和计量反应已证明了其巨大的优越性:能在温和的条件下将催化剂或试剂与产物分离,简化了纯化步骤,可以方便地回收催化剂和有毒的试剂;全氟溶剂是一种高度稳定、无毒、对环境友好的溶剂。这些都符合当今绿色化学的要求,无论对于实验室规模还是工业生产都极具吸引力。

由于有关氟两相体系在有机合成中的应用研究尚属起步阶段,许多方面有待于深入的研究。现有的经验知识表明,分子中氟含量大于 60% 的化合物,一般在全氟溶剂中就有较好的溶解度,但对究竟是什么决定氟化合物在全氟溶剂中溶解度的因素还知之甚少,而方面的知识对于设计氟代催化剂或试剂又是极为重要的;目前合成氟代催化剂或试剂的有效方法还不是很多,氟尾的结构类型也很少,主要限于有 $(CH_2)_n$ 间隔或没有这种间隔的全氟烷基,而有效地引入结构的多样性的氟尾对催化剂或试剂的活性研究是有益的。发展有效的合成氟代催化剂或试剂的方法可以降低其成本;目前有关在氟两相体系中的催化不对称反应研究还很少,而氟两相体系对于回收再用昂贵的手性催化剂具有很大的优越性,因此这是一个值得重视的研究方向;由于全氟溶剂的高挥发性及其与某些有机溶剂一定程度混溶性,在我们的工作中发现全氟溶剂的流失很难避免,而要将氟两相体系应用于工业生产,就必须解决这一问题,因为全氟溶剂极为稳定,不易被降解(在大气中的半衰期 > 2600 年),大量的流失可能会对环境不利。可以相信,通过深入的研究,氟两相体系在有机合成中的应用将有广阔前景。

References

- 1 Lu, X. *Huaxue Jinzhan* 1998, 10, 123 (in Chinese).
- 2 Moulijn, J. A.; van Leeuwen, P. W. N. M.; van Santen, A. R. *Catalysis*, Elsevier, Amsterdam, 1993.
- 3 Horvath, T. H.; Rabai, J. *Science* 1994, 266, 72.
- 4 (a) Betzemeier, B.; Knochel, P. *Top. Curr. Chem.* 1999, 206, 61.
 (b) Maul, J. J.; Ostrowski, P. J.; Ublacker, G. A.; Linclau, B.; Curran, D. P. *Top. Curr. Chem.* 1999, 206, 79.
 (c) Curran, D. P. *Med. Res. Rev.* 1999, 19, 432.
 (d) Cavazzini, M.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *J. Fluorine Chem.* 1999, 94, 183.
 (e) de Wolf, E.; van Koten, G.; Deelman, B. *J. Chem. Soc. Rev.* 1999, 28, 37.
 (f) Horvath, I. T. *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 641.
 (g) Cormils, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2057.
- 5 Scott, R. L. *J. Phys. Chem.* 1958, 62, 136.
- 6 Lo Nostro, P. *Adv. Colloid Interface Sci.* 1995, 56, 245.
- 7 Herrera, V.; de Rege, P. J. F.; Horvath, I. T.; Le Husebo, T.; Hughes, R. P. *Inorg. Chem. Commun.* 1998, 1, 197.
- 8 Horvath, I. T.; Kiss, G.; Cook, R. A.; Bond, J. E.; Stevens, P. A.; Rabai, J.; Mozeleski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 3133.
- 9 Xu, L.; Chen, W.; Bickley, J. F.; Steiner, A.; Xiao, J. *J. Organomet. Chem.* 2000, 598, 409.
- 10 Bergbreiter, D. E.; Franchina, J. G. *Chem. Commun.* 1997, 1531.
- 11 Bergbreiter, D. E.; Franchina, J. G.; Case, B. L. *Org. Lett.* 2000, 2, 393.
- 12 Bergbreiter, D. E.; Koshti, N.; Franchina, J. G.; Frels, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2000, 39, 1040.
- 13 Chen, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Chem. Commun.* 2000, 839.
- 14 Alvey, L. J.; Rutherford, D.; Juliette, J. J. J.; Gladysz, J. A. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 6302.
- 15 De Campo, F.; Lastecoueres, D.; Vincen, J.-M.; Verlhac, J. B. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 4969.
- 16 Sinou, D.; Pozzi, G.; Hope, E. G.; Stuart, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 849.
- 17 Curran, D. P.; Hadida, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 2531.
- 18 Bhattacharyya, P.; Gudmunsen, D.; Hope, E. G.; Kemmitt, R. D. W.; Paige, D. R.; Stuart, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin 1* 1997, 3609.
- 19 Hope, E. G.; Kemmitt, R. D. W.; Paige, D. R.; Stuart, A. M.; Wood, D. R. W. *Polydron* 1999, 18, 2913.

- 20 Betzemeier, B.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2623.
- 21 Kainz, S.; Koch, D.; Baumann, W.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1628.
- 22 Kainz, S.; Luo, Z. Y.; Curran, D. P.; Leitner, W. *Synthesis* **1998**, 1425.
- 23 (a) Richter, B.; Deelman, B.-J.; van Koten, G. *J. Mol. Cat.* *A*, *Chem.* **1999**, *145*, 317.
 (b) Richter, B.; Spek, A. L.; van Koten, G.; Deelman, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3945.
 (c) Richter, B.; de Wolf, E.; van Koten, G.; Deelman, B. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3885.
- 24 Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 57.
- 25 Chen, W.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3697.
- 26 Chen, W.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* (Submitted)
- 27 Chen, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2675.
- 28 Chen, W.; Xiao, J. *Synlett* (Submitted)
- 29 Vogt, M. *Ph. D. Thesis*, Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen, **1991** (Germany).
- 30 Rutherford, D.; Juliette, J. J. J.; Rocaboy, C.; Horvath, I. T.; Gladysz, J. A. *Catalysis Today* **1998**, *42*, 381.
- 31 Hope, E. G.; Kemmitt, R. D. W.; Paige, D. R.; Stuart, A. M. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 197.
- 32 Chechik, V.; Crooks, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1243.
- 33 Juliette, J. J. J.; Horvath, I. T.; Gladysz, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1610.
- 34 Juliette, J. J. J.; Rutherford, D.; Horvath, I. T.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2696.
- 35 Pozzi, G.; Banfi, S.; Manfredi, A.; Montanari, F.; Quici, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11879.
- 36 Pozzi, G.; Colombani, I.; Miglioli, M.; Montanari, F.; Quici, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6145.
- 37 Pozzi, G.; Cavazzini, M.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1997**, 69.
- 38 Klement, I.; Lutjens, H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1454.
- 39 Pozzi, G.; Cavazzini, M.; Quici, S.; Fontana, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7605.
- 40 Vincent, J. M.; Rabion, A.; Yachandra, V. K.; Fish, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2346.
- 41 (a) Pozzi, G.; Cinato, F.; Montanari, F.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1998**, 877.
 (b) Pozzi, G.; Cavazzini, M.; Cinato, F.; Montanari, F.; Quici, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1974.
- 42 Betzemeier, B.; Lhermitte, F.; Knochel, P. *Synlett* **1999**, *489*.
- 43 Quici, S.; Cavazzini, M.; Ceragioli, S.; Montanari, F.; Pozzi, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3647.
- 44 Betzemeier, B.; Cavazzini, M.; Quici, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4343.
- 45 van Vliet, M. C. A.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **1999**, 263.
- 46 Betzemeier, B.; Lhermitte, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6667.
- 47 Dinh, L. V.; Gladysz, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8995.
- 48 Kling, R.; Sinou, D.; Pozzi, G.; Choplén, A.; Quignard, F.; Busch, S.; Kainz, S.; Koch, D.; Leitner, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9439.
- 49 Chen, W.; Xiao, J. *to be published*.
- 50 Endres, A.; Maas, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6365.
- 51 Moineau, J.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7683.
- 52 Kleijn, H.; Rijnberg, E.; Jastrzebski, JTBH; van Koten, G. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 853.
- 53 Takeuchi, S.; Nakamura, Y.; Ohgo, Y.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8691.
- 54 Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 351.
- 55 Kleijn, H.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Gossage, R. A.; Kooijman, H.; Spek, A. L.; van Koten, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1145.
- 56 Haddleton, D. M.; Jackson, S. G.; Bon, S. A. F. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1542.
- 57 Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S. Y.; Lou, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607.
- 58 Ryu, I.; Niguma, T.; Minakata, S.; Komatsu, M.; Hadida, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7883.
- 59 (a) Nishikido, J.; Nakajima, H.; Saeki, T.; Ishii, A.; Mikami, K. *Synlett* **1998**, 1347.
 (b) Nishikido, J.; Yamamoto, F.; Nakajima, H.; Mikami, Y.; Matsumoto, Y.; Mikami, K. *Synlett* **1999**, 1990.
 (c) Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Catterick, D.; Chadwick, D.; Henschke, J. P.; McKinnell, R. M. *Synlett* **2000**, 847.
- 60 Meseguer, M.; Moreno-Manas, M.; Valdribera, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4093.