

运用 NMR 和 DFT 研究 Michael 加成反应的动力学行为 及反应机理: $(\text{CO})_5\text{W}=\text{C}(\text{OEt})\text{C}_2\text{Ph}$ 作为底物

顾开春¹ 杨 刚¹ 张维萍¹ 刘秀梅¹ 余正坤² 韩秀文^{*,1} 包信和¹

(¹ 中国科学院大连化学物理研究所催化基础国家重点实验室, 大连 116023)

(² 中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023)

摘要: 利用核磁共振方法研究了取代吡唑对炔基 Fischer 卡宾化合物的 Michael 加成的动力学行为, 该反应为典型的二级反应。当吡唑的 3,5-位由较大基团取代时, 反应速率常数变小, 而活化焓和活化熵明显增大。利用密度泛函理论研究了炔基钨卡宾为底物的 Michael 加成反应机理, 发现吡唑上取代基团的增大可以导致第三步反应的活化能大于第一步, 从而使反应的决速步骤由原来的第一步转变为第三步。

关键词: Fischer 卡宾化合物; Michael 加成; 核磁共振; 密度泛函; 机理

中图分类号: O614.111; O614.112; O614.22

文章标识码: A

文章编号: 1001-4861(2006)06-1043-06

Mechanistic Studies on Michael Type Addition by NMR Technique and DFT Methods: $(\text{CO})_5\text{W}=\text{C}(\text{OEt})\text{C}_2\text{Ph}$ as the Substrate

GU Kai-Chun¹ YANG Gang¹ ZHANG Wei-Ping¹ LIU Xiu-Mei¹

YU Zheng-Kun² HAN Xiu-Wen^{*,1} BAO Xin-He¹

(¹State Key Laboratory of Catalysis, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian, Liaoning 116023)

(²Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian, Liaoning 116023)

Abstract: Kinetics of Michael type addition using alkynyl carbene complex as substituent was studied by ¹H NMR technique. To either substituted pyrazols or tungsten Fischer carbene, the reaction is of first order. And when the substituted groups at 3,5-positions become larger, the reaction rates slow down, with the obvious increase in activation enthalpies and entropies. Through density functional calculations, the mechanism of Michael type addition was investigated with alkynyl carbene complex as the substrate and 3,5-diphenyl-pyrazole (or 3,5-ditertbutyl-pyrazole) as the nucleophile. It was found that the large substituted groups will increase greatly the activation barrier of step 3, making it larger than that of step 1. Accordingly, the rate-determining step should be step 3, which is different from the Michael reactions with pyrazoles containing smaller substituted groups or without substituted groups.

Key words: Fischer carbene complex; Michael addition; NMR; density functional; mechanism

Fischer 卡宾化合物自上世纪 70 年代首次成功合成以来, 引起了有机合成界的普遍关注^[1,2]。特别是烯基 Fischer 卡宾化合物, 由于相邻 $\text{M}(\text{CO})_5$ ($\text{M}=\text{Cr}$,

Mo 或 W) 基团的存在, 其不饱和键具有很高的反应活性和选择性。烯基 Fischer 卡宾化合物能参与许多化学反应, 如生成苯酚类化合物(Dötz 产物)^[3]、吡啶

收稿日期: 2006-01-09。收修改稿日期: 2006-03-27。

国家科技部资助项目(No.2003CB615806)。

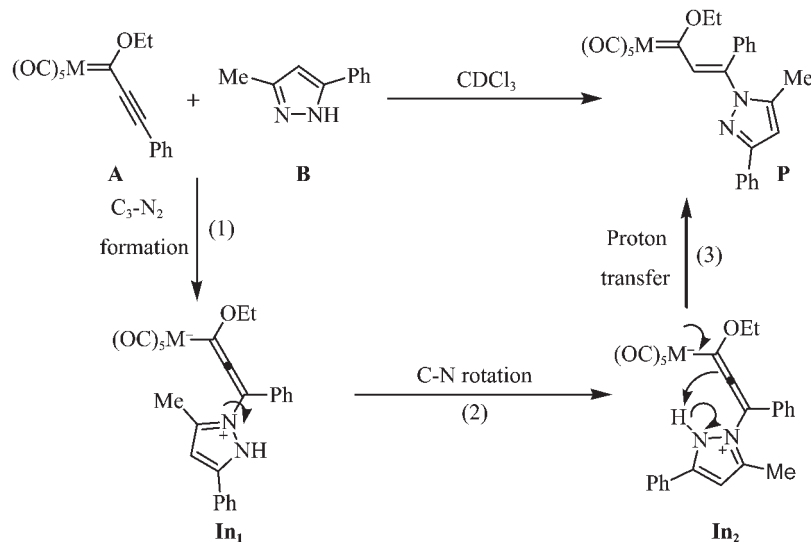
*通讯联系人。E-mail: xwhan@dicp.ac.cn

第一作者: 顾开春, 男, 31 岁, 博士研究生; 研究方向: 金属有机化学。

衍生物^[4]以及多个手性中心的新颖杂环类化合物等^[5]。

烯基 Fischer 卡宾可以由炔基 Fischer 卡宾通过 Michael 加成反应得到,控制反应条件可以抑制其它竞争反应的发生,并且可以得到高选择性的产物^[6]。但关于这一加成过程的反应机理,目前仍不是十分清楚。van Eldik 等^[7]利用紫外-可见光谱和停止流动法研究了四氢吡咯和炔基卡宾反应,推测该反应分两步进行,中间经历了 1 个两性离子中间体。其中, $M(CO)_5$ 基团具有很强的分散电荷能力^[8,9]。不过,由于该中间体很不稳定,难以通过实验直接观测。我们前期的研究工作曾利用变温核磁共振实验和密度泛

函计算方法,详细研究了由 3-甲基-5-苯基-吡唑和炔基 Fischer 钨卡宾进行的 Michael 加成反应的动力学^[10],发现该过程分为 3 步进行,如 Scheme 1 所示:(1) 碳-氮键的形成;(2) 中间体 **1** 向中间体 **2** 的转化;(3) 分子内氢转移形成最终产物。其计算结果表明:第 1 步的活化能大于第 3 步,是整个 Michael 加成反应的决速步骤。本文则选取 3,5-位由较大基团取代的吡唑,如 3,5-二苯基-吡唑 (**B**₁) 和 3,5-二叔丁基-吡唑 (**B**₂) 作为亲核试剂,以期更进一步理解 Michael 加成反应的机理,为有效合成目标产物提供理论依据。



式 1 关于取代吡唑和 Fischer 卡宾化合物的反应途径

Scheme 1 Reaction pathway of the addition of substituted pyrazole to Fischer carbene complex A

1 实验方法

将 0.04 mmol 卡宾化合物(A)和 3,5-二苯基-吡唑(**B**₁)[或 3,5-二叔丁基-吡唑 (**B**₂)]溶解于 0.5 mL 氙代氯仿中,混匀。核磁共振实验在 Bruker DRX-400 核磁共振谱仪上进行,实验温度为 35、40、45、50 和 55 °C,在指定温度下,每隔 10 min 采集一张 ¹H NMR 谱。根据化合物 A 的浓度与反应时间 *t* 的关系可以获得速率常数 *k*:

$$1/c_A = kt + \text{Constant} \quad (1)$$

基于过渡态理论和 Eyring 方程(式 2)可以得到反应的活化自由能($\Delta G^\ddagger$)、活化焓($\Delta H^\ddagger$)以及活化熵($\Delta S^\ddagger$)。

$$k = k_B T / h \exp(-\Delta G^\ddagger / RT) = k_B T / h \exp(\Delta S^\ddagger / R) \exp(-\Delta H^\ddagger / RT) \quad (2)$$

其中 k_B , h , R 和 T 分别为 Boltzmann 常数, Planck 常数, 气体常数和反应温度。

2 计算方法

所有结构优化和过渡态计算均在 SGI O2 工作站完成,使用 Cerius2 软件包中的 DMOL3 模块^[11]。我们采用非局域态密度近似(GGA)方法中的 BP 泛函来处理交互相关能,因为它在处理重原子,如钨时可以得到较为满意的结果。选取 DNP 基组,它对应于 Gaussian 程序中 6-31G** 型轨道基组,但其精度要远高于 6-31G** 基组。在 DMOL3 程序中,原子序数小于 21 的原子的全部电子参与计算,而大于 21 的钨则只有价电子(5s5p5d6s6p)参与计算,内层电子用一个有效势(Effective core potential)代替。为了得到可靠的过渡态结构,使用 DMOL3 中最精确的过渡态

搜索方法,即 Complete LST/QST 方法。利用吸附结构和过渡态结构能量差值,可以计算出反应的活化能。

3 结果与讨论

3.1 核磁共振动力学研究

图 1 的 ¹H NMR 谱显示了 50 °C 时随着反应的进行,反应物 3,5-二苯基取代吡唑(B₁)和卡宾化合物(A)的峰强逐渐降低,而产物 P(B₁)的峰逐渐升高。选择易于区分和积分的乙氧基来代表化合物 A 和产物 P(B₁)的浓度,其中产物 P(B₁)的乙氧基峰处于

相对高场,产物 P(B₁)吡唑环上的氢峰出现在 6.75 ppm 处,而相应的 3,5-二苯基吡唑上的 4-H 峰位于 6.87 ppm。在 35,40,45 和 50 °C 这 4 个温度下,分别用 1/c_A 对反应时间作图,得到可以用方程 1 表达的直线。显然反应为二级反应,由于 2 个反应物浓度相同,则这个双分子反应对吡唑和化合物 A 分别为为一级反应^[10]。由方程 1 所得到的 *k* 及由方程 2 所得活化参数列于表 1,值得注意的是当吡唑 3,5 位上的取代基为苯基或叔丁基时,计算所得的 *k*(298 K)分别等于 1.7 × 10⁻⁴ 或 1.0 × 10⁻⁴ mol⁻¹·dm³·s⁻¹,其值比 3-甲基-5-苯基吡唑的(1.2 × 10⁻³ mol⁻¹·dm³·s⁻¹)小了

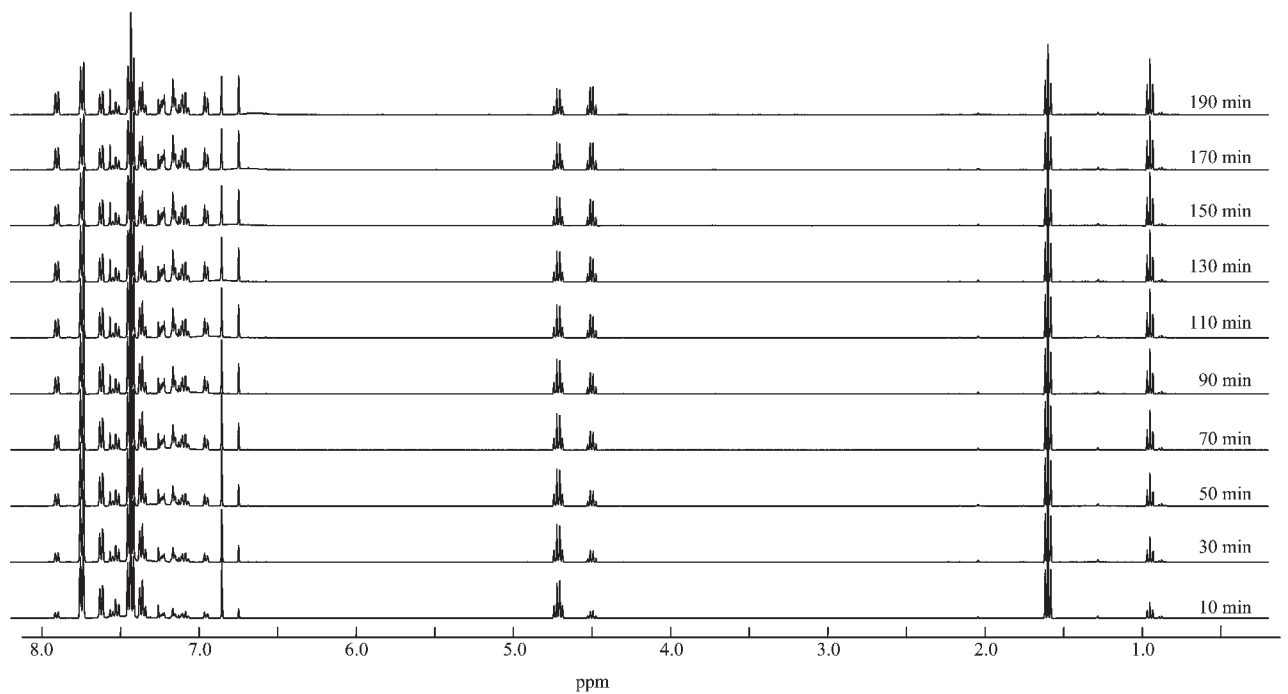


图 1 3,5-二苯基吡唑与 Fischer 钨卡宾化合物随反应时间变化的核磁氢谱
Fig.1 ¹H NMR spectra for reaction of 3,5-diphenyl-pyrazole and alkynyl carbene in CDCl₃ (50 °C)

表 1 Michael 加成反应在不同温度下的反应速率和活化参数

Table 1 Rate constants and activation parameters for Michael type addition

Pyrazole	Tem. / °C	<i>k</i> (<i>T</i>) / (10 ⁻³ mol ⁻¹ ·dm ³ ·s ⁻¹)	<i>k</i> (298 K) / (10 ⁻³ mol ⁻¹ ·dm ³ ·s ⁻¹)	Δ <i>G</i> [‡] (298 K) / (kJ·mol ⁻¹)	Δ <i>H</i> [‡] / (kJ·mol ⁻¹)	Δ <i>S</i> [‡] / (J·mol ⁻¹ ·K ⁻¹)	Linear correlation
B ₁	35	0.49	0.17	94.5	77.5	-57.2	0.98
	40	0.93					
	45	1.26					
	50	1.92					
B ₂	40	0.56	0.1	95.8	83.3	-41.8	0.98
	45	0.89					
	50	1.33					
	55	2.64					

一个数量级^[10],而活化焓 $\Delta H^\ddagger$ (77.5 或 83.3 kJ·mol⁻¹) 及活化熵 $\Delta S^\ddagger$ (-57.2 或 -41.8 J·mol⁻¹·K⁻¹) 都比 3-甲基-5-苯基吡唑 ($\Delta H^\ddagger=58.4$ kJ·mol⁻¹, $\Delta S^\ddagger=-109.6$ J·mol⁻¹·K⁻¹) 有了明显的提高,这可能由于大的取代基不利于反应中心原子之间的相互靠近,消耗了 C-N(或 C-H)键的结合能(增加了活化焓 $\Delta H^\ddagger$)。同时,大的取代基也使得中间体成为一个相对比较松散的结构,从而活化熵的减少变得不那么明显。

3.2 结构优化

在此前提出机理的基础上^[10],本文以 3,5-二苯基吡唑(**B₁**)作为亲核试剂,优化了反应物、中间体、产物的结构模型(图 2)。在此基础上利用过渡态搜索方法得到了反应的 2 个过渡态(图 3)。我们还选取了

3,5-二叔丁基吡唑(**B₂**)作为亲核试剂,优化了一系列的结构并得到相应的过渡态。所有碳基的键长均在 0.160 nm 左右,所有 W-C 键长大约等于 0.208 nm。只有与卡宾碳相连的 W-C 键是个例外,其长度为 0.219 nm。

表 2 列出了 Michael 加成反应的一些关键性原子间距。C3 和 N2 原子的起始距离大于 0.4 nm,远远超出了 C-N 单键的允许范围,而在中间体 **1**[**In₁**(**B₁**)或 **In₁**(**B₂**)]中,C3 和 N2 原子间形成了化学键。起始结构经历过渡态 **1** 到达中间体 **1**,过渡态 **1** 中的 C3 和 N2 原子的距离约为 0.21 nm,介于起始结构和中间体 **1** 之间。这是 Michael 加成反应的第 1 步,为吸热反应。对于亲核试剂 3,5-二苯基吡唑 (**B₁**)和

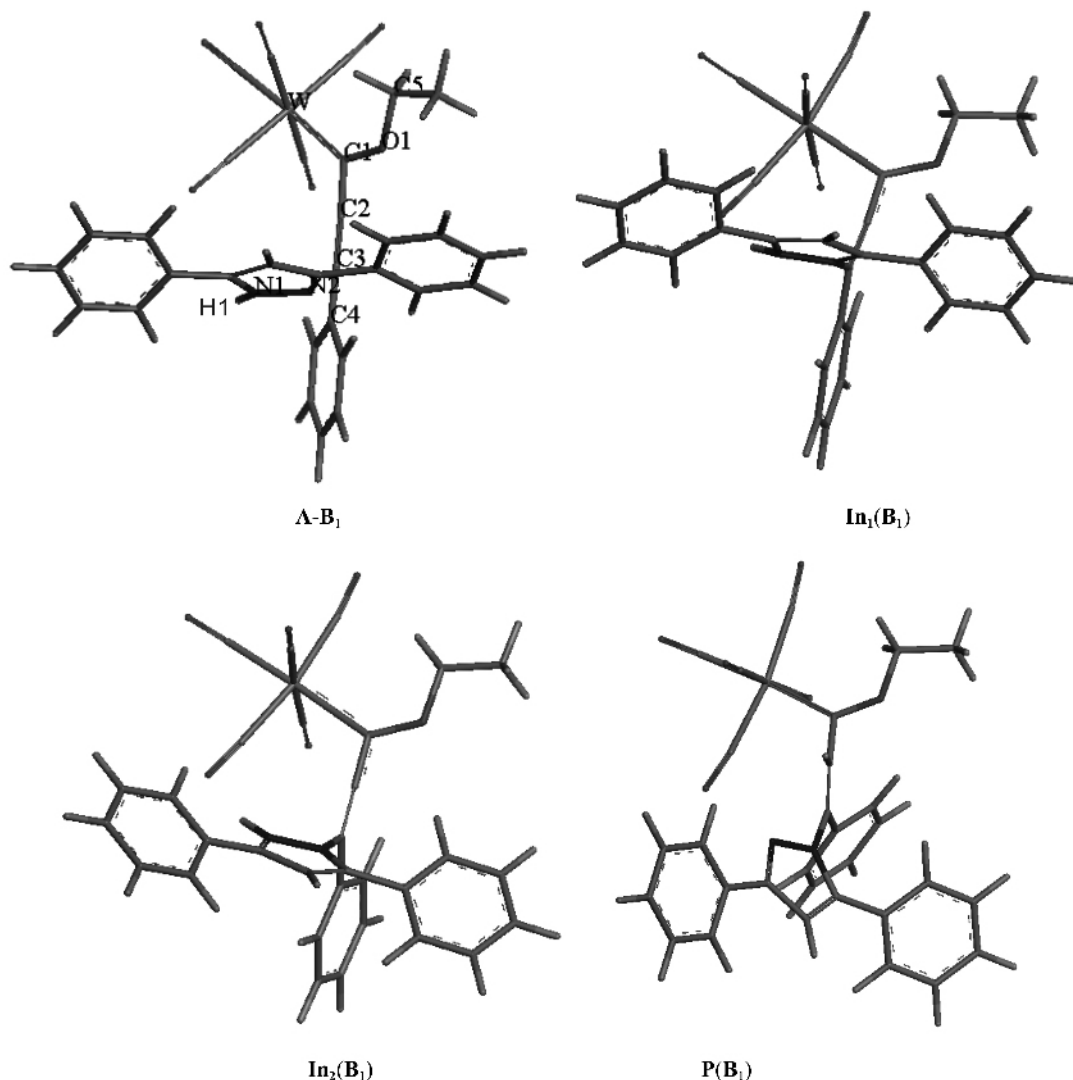


图 2 Michael 加成反应的反应物、中间体和产物的结构

Fig.2 Structures of reactant, intermediates and products of Michael type addition with 3,5-diphenyl-pyrazole as the nucleophile

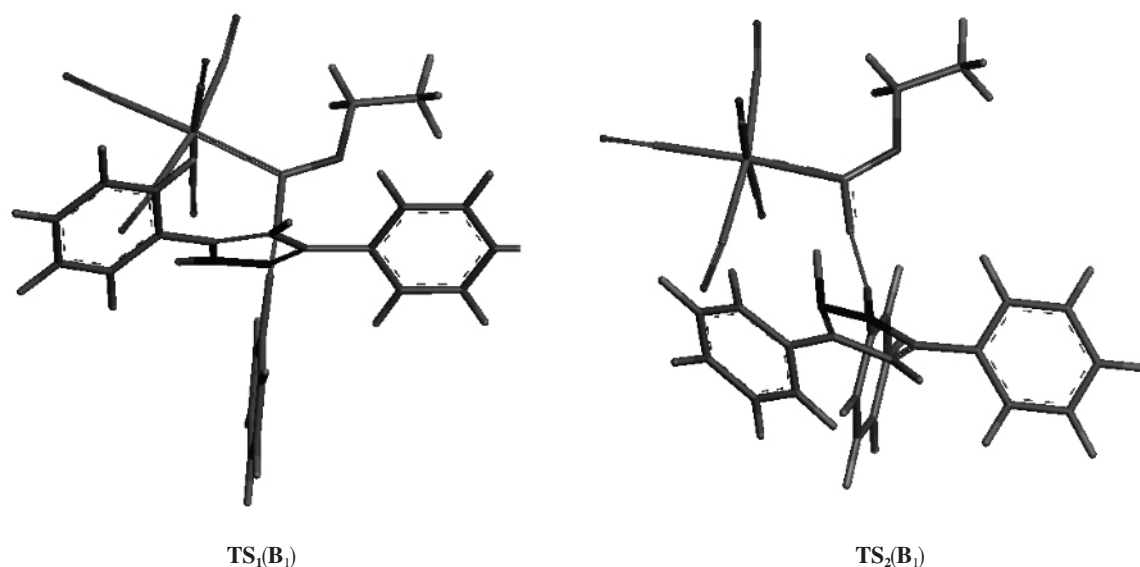


图 3 Michael 加成反应的过渡态结构

Fig.3 Structures of transition states for Michael type addition with 3,5-diphenyl-pyrazole as the nucleophile

表 2 Michael 加成反应的反应物、中间体、过渡态及产物结构参数

Table 2 Geometric parameters for structures related to Michael type addition (Bond lengths in nm)

	W-C1	C1-C2	C2-C3	C3-C4	C1-O1	C3-N2	N1-H1	C2-H1
A-B₁	0.221 2	0.141 2	0.123 0	0.141 7	0.133 9	0.433 1		0.450 4
TS₁(B₁)	0.231 1	0.136 8	0.126 2	0.146 1	0.136 0	0.202 0		0.339 0
In₁(B₁)	0.234 9	0.132 3	0.132 8	0.147 6	0.137 4	0.148 1		0.324 8
In₂(B₁)	0.234 3	0.132 3	0.132 8	0.147 7	0.138 1	0.148 0	0.102 7	0.311 9
TS₂(B₁)	0.224 9	0.141 4	0.135 1	0.149 3	0.136 2	0.146 7	0.132 3	0.164 2
P(B₁)	0.220 7	0.148 1	0.135 6	0.147 6	0.133 4	0.143 0	0.266 0	0.109 3
A-B₂	0.221 5	0.141 0	0.123 0	0.141 6	0.134 1	0.444 5		0.447 4
TS₁(B₂)	0.229 4	0.137 6	0.125 8	0.143 2	0.135 0	0.215 1		0.348 8
In₁(B₂)	0.234 6	0.132 1	0.132 9	0.147 8	0.137 8	0.147 8		0.325 2
In₂(B₂)	0.234 5	0.132 3	0.132 8	0.147 7	0.138 0	0.148 2	0.102 6	0.312 6
TS₂(B₂)	0.224 0	0.141 1	0.135 6	0.149 2	0.137 0	0.146 5	0.137 6	0.162 2
P(B₂)	0.220 0	0.148 4	0.135 3	0.147 6	0.133 3	0.143 9	0.287 9	0.109 3

3,5-二叔丁基-吡唑(**B₂**)来说,反应热分别为 40.8 和 29.0 kJ·mol⁻¹。随着反应的进行,C3 和 N2 原子间的距离继续减小,表明 C3-N2 之间的化学键得到进一步加强。中间体 **1** 经历构象转化生成中间体 **2**,这 2 个中间体结构相似,最大的区别在于 H1 原子的指向,可以通过 C2-C3-H1 键角的变化反映出来。在 **In₁(B₁)** 结构中,C2-C3-H1 键角等于 108.0°,在 **In₂(B₁)** 结构中,这一键角等于 99.3°。从 **In₁(B₂)** 结构转化到 **In₂(B₂)** 结构,C2-C3-H1 键角相应的由 109.2°变成 101.6°。构象转化这一步的能垒很小,亲核试剂 3,5-二苯基-吡唑(**B₁**)和 3,5-二叔丁基-吡唑(**B₂**)的能垒分别等于-3.4 和 7.0 kJ·mol⁻¹。这一步的构型转化是必

须的,它保证了 H1 原子能够顺利地由 N1 转移到 C2 上,即进行第 3 步反应。第 3 步是一个氢转移反应,从 N1-H1 和 C2-H1 原子间的距离可以看出(表 2):N1-H1 键键长伸长最后发生断裂,C2-H1 原子间距缩短并最终形成化学键,从而生成了产物烯基卡宾。这一步经历了过渡态 **2**,它的 N1-H1 和 C2-H1 原子间距介于中间体 **2** 和产物之间。氢转移这一步的放热很大,对于亲核试剂 3,5-二苯基-吡唑(**B₁**)和 3,5-二叔丁基-吡唑(**B₂**),其反应热分别为-124.6 和 -158.4 kJ·mol⁻¹。

3.3 大取代基团的影响

根据 van Eldik 和我们以前的工作^[7,10],Michael

加成反应的第 1 步是决速步骤。我们计算得到第 1 步的活化能大于第 3 步,且第 1 步是吸热,第 3 步则大量放热(表 3)。但是对于本文研究的 2 个大取代基团亲核试剂,第 1 步的活化能却小于第 3 步:3,5-二苯基-吡唑 ($\mathbf{B}_1$) 的第 1 步和第 3 步的活化能分别为 87.4 和 124.6 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,相差 37.2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$;而 3,5-二叔丁基-吡唑 ($\mathbf{B}_2$) 的第 1 步和第 3 步活化能分别为 79.9 和 158.4 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$,相差 78.6 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。结合核磁共振实验得到的活化自由能、活化焓($\Delta H^\ddagger$)以及活化熵($\Delta S^\ddagger$)数据,可以推断第 3 步反应已经成了决速步骤,也就是说,大基团如 3,5-二苯基-吡唑($\mathbf{B}_1$)或 3,5-二叔丁基-吡唑($\mathbf{B}_2$)影响了 Michael 加成反应的进程并进一步改变其控速步骤。研究发现对于未取代、小基团取代或大基团取代吡唑作为亲核试剂,第 1 步反应的活化能数值较为接近(表 3),从图 2、图 3 中 $\mathbf{A}\cdot\mathbf{B}_1$ 、 $\mathbf{TS}_1(\mathbf{B}_1)$ 和 $\mathbf{In}_1(\mathbf{B}_1)$ 的结构也可以看出,在 C3-N2 的形成过程中即使吡唑上取代基较大,也不存在明显的位阻效应。而第 3 步的产物是烯烃 $\mathbf{P}(\mathbf{B}_1)$ 或 $\mathbf{P}(\mathbf{B}_2)$ (如图 2 所示),要求 3,5-二苯基-吡唑基或 3,5-二叔丁基-吡唑基和卡宾上的苯基位于双键的两侧,由于吡唑上 2 个苯基或叔丁基的存在,这一步反应的位阻明显增加,从而导致了活化能的增大。

表 3 几种不同亲核试剂进行 Michael 加成反应的活化能

Table 3 Activation barriers for Michael type addition with several different nucleophiles (units in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

	Step 1	Step 3
3-Methyl-5-phenyl-pyrazole ^[10]	73.0	52.3
3-Phenyl-5-methyl-pyrazole ^[10]	80.1	55.6
3,5-Diphenyl-pyrazole	87.4	124.6
3,5-Di-tert-butyl-pyrazole	79.9	158.4

4 结 论

由核磁共振动力学实验可以得出 Michael 加成反应对取代吡唑和化合物 $\mathbf{A}$ 分别为一级。当 3,5-位由较大体积的苯基和叔丁基所取代时,反应速率常

数变小,而活化焓($\Delta H^\ddagger$)和活化熵 ($\Delta S^\ddagger$)都有明显的增大。选取 3,5-二苯基-吡唑 ($\mathbf{B}_1$) 和 3,5-二叔丁基-吡唑($\mathbf{B}_2$)两种亲核试剂,利用密度泛函理论研究了其与炔基钨卡宾化合物的加成过程,发现取代基团的增大可以导致第 3 步反应的活化能大于第 1 步,从而改变了反应的决速步骤。

参考文献:

- [1] de Meijere A, Schirmer H, Duetsch M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**,**39**:3964~4002
- [2] (a)Aumann R, Nienaber H. *Adv. Organomet. Chem.*, **1997**,**41**:163~242
(b)Sierra M A. *Chem. Rev.*, **2000**,**100**:3591~3637
- [3] (a)Bos M E, Wulff W D, Miller R A, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**,**113**:9293~9319
(b)Waters M L, Bos M E, Wulff W D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**,**121**:6403~6413
(c)Barluenga J, López L A, Martínez S, et al. *Tetrahedron*, **2000**,**56**:4967~4975
- [4] (a)Duetsch M, Lackmann R, Stein F, et al. *Synlett*, **1991**: 324~326
(b)Wulff W D, Bax B M, Brandvold T A, et al. *Organometallics*, **1994**,**13**:102~126
- [5] (a)Barluenga J, Santamaria J, Tomas M. *Chem. Rev.*, **2004**,**104**:2259~2283
(b)Barluenga J, Fernandez-Rodriguez M A, Aguilar E. *J. Organomet. Chem.*, **2005**,**690**:539~587
- [6] Duetsch M, Stein F, Lackmann R, et al. *Chem. Ber.*, **1992**,**125**:2051~2065
- [7] Pipoh R, van Eldik R, Henkel G. *Organometallics*, **1993**,**12**: 2236~2242
- [8] Pipoh R, van Eldik R. *Inorg. Chimi. Acta*, **1994**,**222**:207~212
- [9] Pipoh R, Martinez P, van Eldik R. *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.*, **1993**,**97**:1435~1439
- [10]GU Kai-Chun, YANG Gang, ZHANG Wei-Ping, et al. *J. Organomet. Chem.*, **2006**,**691**:1984~1992
- [11]CERius 2, Version 4.2, DMOL 3, Molecular Simulations Inc., **2000**.