

水溶性亚胺配体/钯催化的室温 Suzuki 反应

刘 春, 倪祁健, 胡萍萍, 袁 浩, 金子林

大连理工大学化工学院精细化工国家重点实验室, 辽宁大连 116012

摘要: 设计并合成了一种新型水溶性亚胺双齿配体 **I**, 并得到其单晶结构. 该配体具有半配位效应和绿色化学特征, 与氯化钯组成的催化体系在空气和室温条件下, 可有效催化乙醇水溶液中的溴代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应. 在 $n(\text{ArBr}) = 0.5$ mmol, $n(\text{ArB}(\text{OH})_2) = 0.75$ mmol, $x(\text{PdCl}_2) = 1\%$, $x(\text{I}) = 2\%$, $n(\text{K}_2\text{CO}_3) = 1.0$ mmol, $c(\text{EtOH}) = 50\%$ 水溶液的优化条件下, 经 20 min 反应, 分离收率即可达到 99%.

关键词: Suzuki 反应; 交叉偶联; 亚胺配体; 钯; 水相

中图分类号: O643

文献标识码: A

Water-Soluble Imine Ligand/Palladium-Catalyzed Suzuki Reaction at Room Temperature

LIU Chun*, NI Qijian, HU Pingping, YUAN Hao, JIN Zilin

State Key Laboratory of Fine Chemicals, School of Chemical Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116012, Liaoning, China

Abstract: A new air-stable and water-soluble imine ligand (**I**) has been synthesized and its single crystal structure has been characterized. This *N,O*-bidentate ligand, with the possible hemilability and the property of green chemistry, is efficient in the palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling of aryl bromide and aryl-boronic acid at room temperature in aqueous ethanol. Under the optimized reaction conditions (i.e., $n(\text{ArBr}) = 0.5$ mmol, $n(\text{ArB}(\text{OH})_2) = 0.75$ mmol, $x(\text{PdCl}_2) = 1\%$, $x(\text{I}) = 2$ mol%, $n(\text{K}_2\text{CO}_3) = 1.0$ mmol, and $c(\text{EtOH}) = 50\%$ aqueous solution), a 99% isolated yield of the product was obtained in 20 min.

Key words: Suzuki reaction; cross-coupling; imine ligand; palladium; aqueous media

Suzuki 交叉偶联反应是现代有机合成中构建 C—C 键最为有效的方法之一^[1]. 自 1979 年首次报道以来^[2], Suzuki 偶联反应因具有反应条件温和、有机硼试剂低毒及稳定性好、底物适用范围广等优点而广泛应用于药物中间体、天然产物以及功能材料等的合成. 该反应通常需要膦配体^[3~9]或 *N*-杂环卡宾配体^[10,11]等的促进. 然而, 目前报道的多数配体存在结构复杂、对空气或水敏感、合成条件苛刻等问题, 因而限制了它的应用. 近年来, 非膦双齿配体由于其可能的半配位效应及不易受氧气和水的影响而被用于 Pd 催化的 Suzuki 反应. Lai 等^[12]制备了多种 *N,O*-和 *N,N*-双齿配体, 并考察了它们在 Pd 催化的 Suzuki

反应中的性能. 结果表明, 该催化剂可在室温下有效催化多种芳基溴代物的偶联反应. Cui 等^[13]报道了一种喹啉类 *N,O*-双齿配体, 其与 Pd 组成的催化剂可高效催化芳基溴代物的 Suzuki 反应, 最高 TON 值可达 10 000.

以环境友好型反应介质替代传统的有毒、易挥发有机溶剂是当今绿色化学的重要研究目标^[14,15]. 水具有价廉、无毒、不燃及易与多种有机溶剂形成两相体系而利于有机产物分离的特点, 因而水相 Suzuki 反应备受关注^[16]. 已有水-PEG^[17]、水-乙醇^[18]、水-丙酮^[19]、水-DMF^[20]、水-乙二醇单甲醚^[21]等水/有机溶剂反应体系见诸报道.

收稿日期: 2010-04-07.

联系人: 刘 春. Tel/Fax: (0411)39893854; E-mail: cliu@dlut.edu.cn

基金来源: 国家自然科学基金(20976024, 20923006); 教育部长江学者和创新团队发展计划(IRT0711); 精细化工国家重点实验室开放课题(KF0801); 大连理工大学理学研究基金及研究生教育改革基金.

本文从双齿配体的半配位效应^[22,23]和绿色化学的角度出发,设计并合成了新型水溶性亚胺配体 5-[1-(2,6-二异丙基苯亚胺基)-乙基]-2-呋喃磺酸三乙基铵 (**I**),考察了它与 Pd 组成的催化体系在水/有机溶剂体系中催化 Suzuki 反应性能.

1 实验部分

1.1 水溶性亚胺配体 **I** 的合成

在干燥洁净的 100 ml 三口烧瓶中安装回流冷凝管、恒压滴液漏斗、磁力搅拌器、油浴和氮气保护装置. 将 5-甲酰基-2-呋喃磺酸钠 (AR, Alfa Aesar 公司; 1.01 g, 5 mmol) 和对甲基苯磺酸 (8.6 mg, 0.05 mmol) 加入到三口瓶中,用油泵抽真空充氮气置换 3 次,在氮气保护下,于恒压滴液漏斗中加入 2,6-二异丙基苯胺 (AR, Alfa Aesar 公司; 1.57 ml, 7.5 mmol) 及 15 ml 甲醇,于 45 °C 反应 8 h. 待 5-甲酰基-2-呋喃磺酸钠反应完全后,将溶剂旋干,用柱层析分离产物. 层析柱先用含 5% 三乙胺的乙酸乙酯-石油醚淋洗剂 (体积比为 1:1) 处理,再用乙酸乙酯-石油醚混合溶液将 2,6-二异丙基苯胺洗脱,然后改用甲醇作淋洗剂淋洗产物,再减压除去溶剂得到粗产物. 用 2 ml 石油醚-乙酸乙酯混合液溶解粗产物,置于冰箱中冷藏 24 h 即有淡黄色固体析出,过滤,用冷乙醇洗涤滤饼,产物为淡黄色固体. 真空干燥,得 1.38 g 产物,收率 75%. 合成路线如图式 1 所示.

1.2 配体 **I**/钯催化 Suzuki 反应

依次加入溴代芳烃 (0.5 mmol)、芳基硼酸 (0.75 mmol)、碱 (1.0 mol)、Pd 催化剂 (1%; Pd(OAc)₂ 和 PdCl₂ 购自 Alfa Aesar 公司, Pd₂(dba)₃ 购自 Acros 公司, Pd/C 购自 Fluka 公司)、配体 **I** (2%, 4.4 mg) 和一定浓度的乙醇水溶液于三口瓶中,在 25 °C 搅拌反应 20 min. 结束后,加入 15 ml 饱和 NaCl 溶液,并用乙酸乙

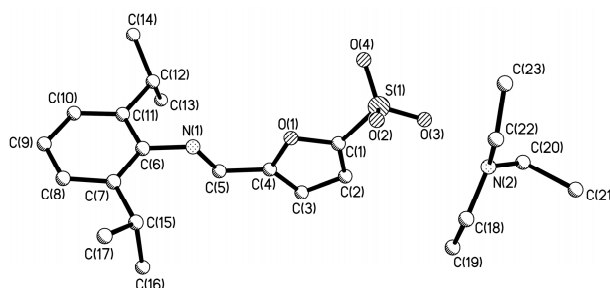
酯萃取 (15 ml × 4), 溶剂真空浓缩,再用柱层析提纯偶联产物.

2 结果与讨论

2.1 水溶性亚胺配体 **I** 的结构

配体 **I** 的结构经 ¹H NMR, ¹³C NMR 和 MS 表征,确认产物是一种磺酸铵盐. 这可能是由于在硅胶柱上发生了 Na⁺ 与 H⁺ 的交换所致.

为了进一步确定配体 **I** 的结构,将 5 mg 配体在 0.2 ml 石油醚和 0.2 ml 乙酸乙酯组成的混合液中培养并得到合适的晶体,用 CCD X 射线单晶衍射仪 (Bruker Smart APEX II 型) 作单晶测试,晶体结构采用 SHELXTL 程序由直接法解出. 结果如图式 2 所示. 可以看出,铵根离子为以 N 为中心的四面体结构, C18–N2–C22 键角为 123.2°, C18–N2–C20 键角为 120.9°, C22–N2–C20 键角为 105.2°. N(1)–C(5) 键长为 0.1266(3) nm, 可判断为 C=N. 这证实了图式 1 所示配体 **I** 结构的正确性.

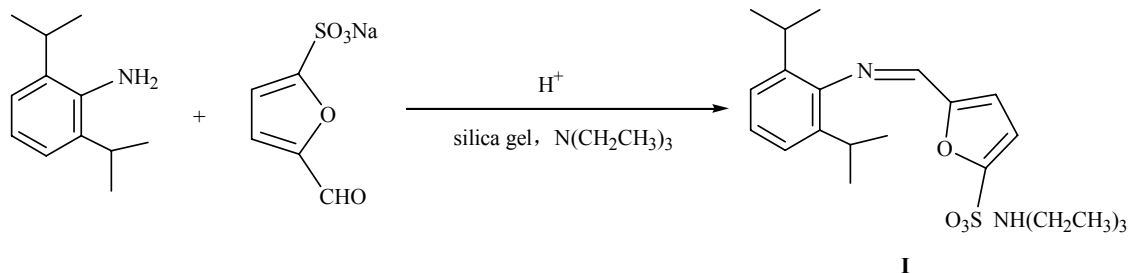


图式 2 水溶性亚胺配体 **I** 的单晶结构

Scheme 2. The crystal structure of water-soluble imine ligand **I**.

2.2 催化剂前体对 Suzuki 反应的影响

以 4-溴苯甲醚与苯硼酸的偶联为模型反应,考察不同催化剂前体对 Suzuki 反应的影响,结果列于表 1. 由表可见,以 PdCl₂ 为催化剂前体时反应效果最

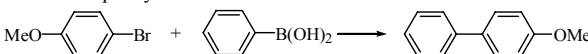


图式 1 水溶性亚胺配体 **I** 的合成

Scheme 1. The synthesis of water-soluble imine ligand **I**.

表 1 催化剂前体对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响

Table 1 Effect of precatalysts on the Suzuki reaction of 4-bromoanisole with phenylboronic acid

	
Precatalyst	Isolated yield (%)
PdCl ₂	99
Pd(OAc) ₂	93
10% Pd/C	29
Pd ₂ (dba) ₃	—

Reaction conditions: 4-bromoanisole 0.5 mmol, phenylboronic acid 0.75 mmol, Pd 1%, ligand **I** 2%, K₂CO₃ 1.0 mmol, 50% EtOH aqueous solution 4 ml, 25 °C, 20 min. The reaction was monitored by thin layer chromatography.

好, 4-甲氧基联苯的分离收率可达 99%; 其次是 Pd(OAc)₂, 分离收率为 93%; 以 Pd/C 为催化剂前体时, 4-甲氧基联苯的收率仅为 29%; 以 Pd₂(dba)₃ 为催化剂前体时, 无产物生成. 因此, 下文均以 PdCl₂ 为 Suzuki 反应的催化剂前体.

2.3 溶剂对 Suzuki 反应的影响

表 2 为溶剂对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响. 由表可见, 当以 1,4-二氧六环和甲醇-水混合液为溶剂时, 4-甲氧基联苯的分离收率分别为 91% 和 90%; 以乙醇-水混合液为溶剂时, 4-甲氧基联苯的收率可达 99%. 鉴于甲醇和 1,4-二氧六环毒性较大, 因此本文以乙醇-水混合液为溶剂, 进一步考察了溶剂组成对 Suzuki 反应的影响. 可以发现, 当乙醇/水体积比为 1 时, 产物收率最高 (为 99%), 增加乙醇或水的比例, 产物分离收率都有所降低. 以水或乙醇为单一溶剂时, 前者反应基本不发生, 后者产物收率仅为 80%. 因此, 该反应适宜溶剂为体积比为 1 的乙醇-水混合液.

表 2 溶剂对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响

Table 2 Effect of solvents on the Suzuki reaction of 4-bromoanisole with phenylboronic acid

Solvent (V/V)	Isolated yield (%)
1,4-Dioxane/H ₂ O (1/1)	91
MeOH/H ₂ O (1/1)	90
Pure EtOH	80
EtOH/H ₂ O (2/1)	84
EtOH/H ₂ O (1/1)	99
EtOH/H ₂ O (1/2)	65
Pure H ₂ O	trace

Reaction conditions: 4-bromoanisole 0.5 mmol, phenylboronic acid 0.75 mmol, PdCl₂ 1%, ligand **I** 2%, K₂CO₃ 1.0 mmol, solvent 4 ml, 25 °C, 20 min.

2.4 碱对 Suzuki 反应的影响

表 3 为碱对 4-溴苯甲醚与苯硼酸的 Suzuki 反应的影响. 由表可见, 当以 K₂CO₃ 和 NaOH 为碱时, 可得定量的分离收率; 以 Na₂CO₃, K₃PO₄·7H₂O 和 CH₃ONa 为碱时, 分离收率分别为 89%, 75% 和 66%; 以 HCOONa·2H₂O 和 CH₃COONa 为碱时, 只有少量 4-甲氧基联苯生成. 还可以看出, 无机碱比有机碱效果好, 有机强碱比有机弱碱效果好. 这可能是由于强碱的亲核性强, 易与苯硼酸结合形成亲核性更强的 PhB(OH)₃⁻, 从而有利于金属的转移. 以 K₂CO₃ 为 Suzuki 反应的碱比较适宜.

表 3 碱对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响

Table 3 Effect of bases on the Suzuki reaction of 4-bromoanisole with phenylboronic acid

Base	Isolated yield (%)
K ₂ CO ₃	99
NaOH	98
Na ₂ CO ₃	89
K ₃ PO ₄ ·7H ₂ O	75
CH ₃ ONa	66
HCOONa·2H ₂ O	9
CH ₃ COONa	7

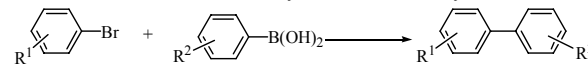
Reaction conditions: 4-bromoanisole 0.5 mmol, phenylboronic acid 0.75 mmol, PdCl₂ 1%, ligand **I** 2%, base 1.0 mmol, 50% EtOH aqueous solution 4 ml, 25 °C, 20 min.

2.5 配体 I/钯催化体系的底物普适性

在上述优化反应条件下考察了含不同取代基的溴代芳基与芳基硼酸的 Suzuki 反应, 结果列于表 4.

表 4 溴代芳烃和芳基硼酸的 Suzuki 反应

Table 4 Suzuki reaction of aryl bromides with aryl boronic acids

				
Entry	R ¹	R ²	t/min	Isolated yield (%)
1	4-OCH ₃	H	20	99
2	4-CH ₃	H	40	80
3	4-CN	H	8	98
4	4-COCH ₃	H	5	99
5	4-COCH ₃	4-F	20	97
6	4-OCH ₃	4-F	50	98
7	4-OCH ₃	3-CH ₃	6	97
8	4-OCH ₃	4-CH ₃	5	90
9	4-OCH ₃	2-CH ₃	16	83
10	2-OCH ₃	H	40	82
11	2-OCH ₃	3-CH ₃	35	95
12	2-OCH ₃	4-CH ₃	40	93

Reaction conditions: aryl bromide 0.5 mmol, aryl boronic acid 0.75 mmol, PdCl₂ 1%, ligand **I** 2%, K₂CO₃ 1 mmol, 50% EtOH aqueous solution 4 ml, 25 °C.

由表可见, 含吸电子基的溴代芳烃 4-溴苯腈或 4-溴苯乙酮与苯硼酸分别反应 8 和 5 min, 即可得到定量的分离收率(实验 3 和 4); 含给电子基的溴代芳烃的反应活性则有所下降(实验 1 和 2). 对于不同取代基的芳基硼酸, 4-溴苯甲醚与含给电子基的 4-甲基苯硼酸或 3-甲基苯硼酸分别反应 5 和 6 min 即可完成(实验 8 和 7); 而与含吸电子基的 4-氟苯硼酸反应则需要 50 min(实验 6). 这是由于给电子基团(如甲基)通过 σ - π 超共轭增加了苯环的电子云密度, 有利于提高芳基硼酸的亲核性, 进而促进 Suzuki 反应中金属的转移和还原消除步骤, 因而反应速率提高; 反之亦然. 此外, 带有邻位取代基的底物受到空间位阻的影响, 使得反应速率下降; 适当延长反应时间仍可得到较高的收率. 例如, 2-溴苯甲醚与 3-甲基苯硼酸或 4-甲基苯硼酸分别反应 35 或 40 min, 分离收率分别为 95% 和 93%(实验 11 和 12). 同样, 4-溴苯甲醚与 2-甲基苯硼酸反应 16 min, 分离收率也可达 83%(实验 9). 总之, 该体系适用于含不同电子效应取代基的溴代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 反应. Lai 等^[12]以 1% 的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, KF 为碱, 在 CH_3CN 中 4-溴苯甲醚与苯硼酸反应 240 min, 分离收率为 34%. Pawar 等^[24]以 5% 的 PdCl_2 为催化剂, K_2CO_3 为碱, 在水溶性配体的作用下, 在水中 4-苯甲醚和苯硼酸反应 4 h, 分离收率为 87%. 由此可见, 本文研究的催化体系表现出比文献更高的催化活性.

3 结论

所制备的新型水溶性亚胺配体 **I**/Pd 催化体系, 在优化的反应条件下, 均能催化含不同取代基的溴代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 反应, 分离收率为 80%~99%.

参 考 文 献

- 1 Miyaura N, Suzuki A. *Chem Rev*, 1995, **95**: 2457
- 2 Miyaura N, Yamada K, Suzuki A. *Tetrahedron Lett*, 1979, **20**: 3437
- 3 Billingsley K, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**: 3358
- 4 Martin R, Buchwald S L. *Acc Chem Res*, 2008, **41**: 1461
- 5 Sawai K, Tatumi R, Nakahodo T, Fujihara H. *Angew Chem, Int Ed*, 2008, **47**: 6917
- 6 Molander G A, Canturk B. *Angew Chem, Int Ed*, 2009, **48**: 9240
- 7 Fujihara T, Yoshida S, Terao J, Tsuji Y. *Org Lett*, 2009, **11**: 2121
- 8 Ullah E, McNulty J, Robertson A. *Tetrahedron Lett*, 2009, **50**: 5599
- 9 Uozumi Y, Matsuura Y, Arakawa T, Yamada Y M A. *Angew Chem, Int Ed*, 2009, **48**: 2708
- 10 Roy S, Plenio H. *Adv Synth Catal*, 2010, **352**: 1014
- 11 Peh G R, Kantchev E A B, Er J C, Ying J Y. *Chem Eur J*, 2010, **16**: 4010
- 12 Lai Y C, Chen H Y, Hung W C, Lin C C, Hong F E. *Tetrahedron*, 2005, **61**: 9484
- 13 Cui X, Li J, Zhang Z P, Fu Y, Liu L, Guo Q X. *J Org Chem*, 2007, **72**: 9342
- 14 Poliakoff M, Fitzpatrick J M, Farren T R, Anastas P T. *Science*, 2002, **297**: 807
- 15 DeSimone J M. *Science*, 2002, **297**: 799
- 16 Alonso F, Beletskaya I P, Yus M. *Tetrahedron*, 2008, **64**: 3047
- 17 Shi S Y, Zhang Y H. *Green Chem*, 2008, **10**: 868
- 18 Yang H Q, Han X J, Ma Z C, Wang R Q, Liu J, Ji X F. *Green Chem*, 2010, **12**: 441
- 19 Liu L F, Zhang Y H, Xin B W. *J Org Chem*, 2006, **71**: 3994
- 20 Qiu H L, Sarkar S M, Lee D H, Jin M J. *Green Chem*, 2008, **10**: 37
- 21 Del Zotto A, Amoroso F, Baratta W, Rigo P. *Eur J Org Chem*, 2009: 110
- 22 Bassetti M. *Eur J Inorg Chem*, 2006: 4473
- 23 Weng Z Q, Teo S, Hor T S A. *Acc Chem Res*, 2007, **40**: 676
- 24 Pawar S S, Uppalla L S, Shingare M S, Thore S N. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**: 5858