钯催化炔溴和烯烃偶联合成共轭烯炔的研究

温燕梅^a 江焕峰^{*,b}

(^a 广东海洋大学理学院 湛江 524088)

(^b 华南理工大学化学与化工学院 广州 510640)

摘要 1,3-共轭烯炔不仅是有机合成的重要中间体,许多天然产物和具有生理活性的化合物的核心骨架都含有共轭烯炔单元,在已有的共轭烯炔的合成方法中钯铜共催化的烯基卤与端炔的 Sonogashira 偶联反应占据了统治地位.炔卤化合物是一种独特有趣的有机分子,它既能参与类似于端炔的偶联反应,又具有卤苯的过渡金属氧化加成的性能,这些特点使炔卤在构建复杂有机分子中起着重要的作用.我们以 Pd(OAc)₂ 为催化剂, K₂CO₃ 为碱,在 DMF 溶剂中实现了末端烯和炔基溴的交叉偶联反应高区域和立体选择性地合成 1,3-共轭烯炔,考察了催化剂的种类、碱的种类和温度对反应的影响.研究表明: 5 mol% Pd(OAc)₂, 2.5 equiv. K₂CO₃, 在 DMF 溶剂中,不需要任何配体和添加剂,炔基溴与苯乙烯衍生物于 80 °C,与贫电子烯炔于室温反应 2 h 可以高产率得到所需产物,所有化合物的结构用 IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS, 高分辨质谱等方法进行了表征,该偶联反应合成途径简洁、反应条件温和,可为共轭烯炔化合物合成提供简便的途径.

关键词 钯催化; 共轭烯炔; 烯炔; 炔溴; 偶联反应

Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of 1-Bromoalkynes with Olefins to Synthesize Enynes

Wen, Yanmei^a Jiang, Huanfeng^{*,b}

(^a College of Science, Guangdong Ocean University, Zhanjiang 524088, China)

(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract 1,3-Enynes are very useful synthetic intermediates. Furthermore, enyne moiety is also an important unit often found in many naturally occurring and biologically active compounds. For these reasons, the design and synthesis of such compounds containing an enyne moiety have received considerable attention in organic synthesis and have been extensively studied. Among of these methods, the Sonogashira cross-coupling reaction for the synthesis of enynes between a vinyl halide and a terminal alkyne or organometallic alkyne using Pd-Cu catalyst has become an indispensable and powerful tool for the synthesis of enynes. However, limited attention has been turned to another alternative cross-coupling reaction between a terminal alkene and a haloalkyne which is highly valuable synthon and widely used in synthetic organic chemistry for constructing complex organic compounds due to their versatility. Using Pd(OAc)₂ as the catalyst and K₂CO₃ as the base in DMF, an efficient procedure for the stereoselective synthesis of a series of conjugated enynes by a simple cross-coupling reaction of alkenes and alkynyl bromides has been developed. The effects of catalyst, base and reaction temperature were studied. The result indicated that the reaction proceeds smoothly to give the corresponding products in good to excellent yields using 5 mol% Pd(OAc)₂ and 2.5 equiv. K₂CO₃ in DMF for 2 h at 80 °C for arylalkene compounds, room temperature for electron-deficient alkenes. The structure of enyne derivatives was confirmed by IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, MS and HRMS. In summary, an efficient and general catalytic system has been developed for the cross-coupling reaction of a wide range of alkenes and bromoalkynes in the absence of any stabilizing ligands or special additives. The process is regio- and stereoselective, and provides good access to a series of functionalized 1,3-enynes in good to excellent yields. Moreover, the reaction is a convenient and simple path for the synthesis of the 1,3-enyne, and tolerates several functional groups on both coupling partners.

Keywords palladium-catalyzed; conjugated enynes; alkene; cross-coupling reaction; ethynyl bromide

1 引言

炔卤化合物是一种结构独特的有机分子,同时含有

炔叁键和 sp 杂化的碳-卤键,卤原子有强的吸电子能力,可以在一定程度上活化炔叁键并起到定位基的效

* E-mail: jianghf@scut.edu.cn

Received May 30, 2012; published June 29, 2012.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172076) and Guangdong Natural Science Foundation (No. 8451064101000236).

项目受国家自然科学基金(No. 21172076)、广东省自然科学基金(No. 8451064101000236)资助。

果. 炔卤既能参与类似于端炔的偶联反应, 又具有卤苯的过渡金属氧化加成的性能, 这些特点使其在构建复杂有机分子中起着重要的作用. 至今, 过渡金属催化基于炔卤化合物的反应已得到广泛的应用. 近几年来, 我们报道了一系列基于炔卤化合物的官能团化反应. 其中, 首次在醋酸钯的催化下, 炔卤直接对内炔进行的炔卤化反应得到共轭烯炔溴化合物^[1]; 另外, 当炔卤与高张力的降冰片烯反应时, 反应通过碳正离子重排, 得到 1,7-加成的 7-炔基降冰片烷产物, 而使用低张力的环辛烯时, 炔基卤化合物和环辛烯经[2+2]环加成得到环丁烯炔化合物^[2]. 此外, 其它过渡金属也可以催化各种亲核试剂对炔基卤进行功能化修饰反应. 例如, 在四氟硼酸银的催化下, 可以发生醋酸酐对炔卤的加成反应得到 (Z)- β -卤代烯醇醋酸酯^[3], 接着可以通过钯催化末端炔与 (Z)- β -卤代烯醇醋酸酯的 Sonogashira 偶联反应并再经碘环化合成 2,5-二取代-3-碘呋喃^[4]; 同时, 利用碘化钾对炔基卤化合物的高效亲核加成得到 (Z)-2-卤-1-碘烯等^[5]. 最近, 我们发现氟化银可以同时作为催化剂和亲核试剂对炔卤进行氢氟化反应, 高产率得到 (Z)-2-卤-1-氟烯产物^[6].

共轭烯炔不但是有机合成中重要的原料或中间体, 也是一些抗癌药物以及抗生素等物质的重要砌块, 而且是许多天然产物和具有生理活性的化合物的核心骨架, 含有共轭烯炔结构的天然产物是目前所知抗癌抗菌活性最强的化合物之一^[7]. 另一方面, 烯炔化合物含有炔烃和烯烃的基本结构, 兼有这两类化合物的基本性质, 同时, 作为一类特殊的烯炔化合物, 共轭烯炔由于具有双键和三键相互共轭的结构特征, 从而又具有一些不同于非共轭烯炔化合物的独特性质, 并在有机化学、高分子化学、特别是材料科学等领域得到广泛应用^[8]. 因此发展合成共轭烯炔的方法和技术具有重要意义及广阔的应用前景. 近年来, 寻找共轭烯炔化合物的合成新方法一直是有机合成化学的重要内容之一. 其中通过 $C(sp^2)$ 和 $C(sp)$ 中心之间的偶联可以构建新的 C—C 键直接得到这样的一些共轭烯炔衍生物, 很多小组对此进行了大量的研究, 发展了许多共轭烯炔衍生物的合成方法, 在这么多方法之中钯铜共催化的端炔和烯基卤之间的 Sonogashira 偶联是最普遍的一种^[9], 占据了统治性的地位. 其中烯基碘代物和 Pd(0) 的氧化加成活性高, 与端炔发生 Sonogashira 偶联反应具有条件温和、操作简便等优点. 钯催化的共轭烯炔衍生物的合成方法, 还包括先制备有机炔金属化合物或者有机烯金属化合物, 再进行炔烯的偶联, 但是这样的方法明显比较复杂, 代价高昂, 而且往往副反应的存在使收率较低. 1987 年, Jeffery 课题组^[10]报道了钯催化在相转移催化剂存在的条件下, 以碘炔和活泼烯烃为原料合成共轭烯炔, 但该方法底物范围较窄, 仅限于丙烯酸酯和丙烯腈. 最近 Xie 等^[11]报道了铜或铁催化端基炔烃和烯基卤之间的 Sonogashira 偶联.

结合我们在炔卤的偶联反应方面的研究兴趣, 我们发展了一种合成 1,3-共轭烯炔衍生物的方法, 该方法是通过钯催化炔基溴与末端烯的偶联反应实现的. 该反应具有非常广泛的底物普适性, 苯乙烯衍生物与炔基溴在钯催化下 80 °C 反应 2 h 可以高区域选择性、高效地得到共轭烯炔化合物^[12]. 在进一步的研究中, 我们发现贫电子末端烯与炔基溴室温反应 2 h 就可以高产率得到所需产物. 本文详细地论述我们的研究成果.

2 结果与讨论

2.1 交叉偶联反应的条件优化

为了得到最佳的反应条件, 实验过程中以苯乙烯和苯乙炔溴的偶联反应为例, 考察了催化剂的种类、碱的种类和温度对反应的影响, 具体结果如表 1 所示.

表 1 合成 1,3-共轭烯炔的条件优化

Table 1 Optimization of experimental conditions for the formation of 1,3-enynes^a

Entry	Catalyst	Base	T/°C	Yield ^b /%
1	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	40	0
2	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	60	86
3	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	80	92 (E/Z 93 : 7)
4	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	100	90 (E/Z 85 : 15)
5	Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃	80	82
6	Pd(OAc) ₂	Et ₃ N	80	0
7	Pd(OAc) ₂	KOAc	80	73
8	Pd(OAc) ₂	Cs ₂ CO ₃	80	0
9	Pd(OAc) ₂	—	80	0
10	PdCl ₂	K ₂ CO ₃	80	80
11	10%Pd/C	K ₂ CO ₃	80	0
12	Pd ₂ (dba) ₃	K ₂ CO ₃	80	16
13	—	K ₂ CO ₃	80	0

^a Reaction conditions: 1.0 mmol phenylethynyl bromide, 10.0 mmol styrene, 5 mol% Pd(II) catalyst, 2.5 equiv. K₂CO₃, DMF, 80 °C, 2 h. ^b Determined by GC.

催化剂的考察 (Table 1, Entries 3, 10~13) 表明, Pd(OAc)₂ 和 PdCl₂ 催化的偶联反应能获得较好的收率, 以 Pd₂(dba)₃ 为催化剂得到 16% 的 GC 收率, 10% Pd/C 为催化剂或无钯催化剂没有获得所需的产物.

碱的考察 (Table 1, Entries 3, 5~9) 表明, 以 K₂CO₃, Na₂CO₃, KOAc 为碱分别获得 92%, 82% 和 73% 的 GC 收率, 而 Et₃N, Cs₂CO₃ 或不添加碱的情况没有生成烯炔共轭化合物.

温度的考察 (Table 1, Entries 1~4) 表明, 适当升高反应温度, 反应收率有所提高, 超过 80 °C 后, 收率和立体选择性都有所下降. 因此, 综合考虑上述因素, 优化后最佳的反应条件为: 5 mol% Pd(OAc)₂, 2.5 equiv. K₂CO₃, 在 DMF 溶剂中, 苯乙烯衍生物与炔基溴于 80 °C, 贫电子烯炔与炔基溴于室温反应 2 h.

2.2 最适宜反应条件下底物的拓展

2.2.1 苯乙烯衍生物与炔溴的偶联

在最佳的反应条件下, 我们对该反应的底物适用范围进行了研究, 首先研究了苯乙烯衍生物芳环上的取代基对反应的影响, 研究结果如 Scheme 1 所示. 无论芳环上有供电子基还是吸电子基可以得到较高的产率 (Scheme 1, **3ab**~**3ai**); α -甲基苯乙烯也可以顺利得到所需产物 (Scheme 1, **3aj**); 可喜的是, 含芳杂环的烯烃与端基溴也能获得所需的产物 (Scheme 1, **3ak**).

在考察各种苯乙烯衍生物和苯乙炔溴的偶联反应后, 接着, 我们研究了各种炔溴和苯乙烯的偶联情况,

结果如 Scheme 1 所示. 芳基炔溴芳环上的取代基, 无论是吸电子基团(Br)还是推电子的基团(Me, *t*-Bu, OMe)对于反应没有明显影响, 都能与苯乙烯偶联获得所需产物 (Scheme 1, **3ba**~**3ga**); 值得注意的是, 烷基炔溴也可以很好参与反应, 并且碳链上的羟基不会受到影响 (Scheme 1, **3ha** and **3ia**).

2.2.2 贫电子烯烃与炔溴的偶联

炔溴与不活泼的苯乙炔衍生物在最适宜的反应条件都可以有效、高区域、高立体选择性地获得 1,3-共轭炔烯, 为进一步扩大反应的底物范围, 我们以苯乙炔溴与丙烯酸甲酯在上述条件下进行偶联反应, 获得非常满

Scheme 1

意的结果,进一步的研究发现,贫电子的烯炔与炔溴在室温就可以有效地偶联,结果如 Scheme 2 所示. 无论是丙烯酸酯、丙烯酰胺、丙烯腈与芳基、脂肪炔溴的偶联都能高产率得到 100% *E*-构型的产物;令人惊讶的是,1,9-二溴-1,8-壬二炔与丙烯酸甲酯一步偶联形成所需产物(Scheme 2, **3nl**). 在该偶联反应中,底物中的 $C(sp^3)-Br$ 键和 $C(sp^2)-Br$ 键在最佳反应条件是惰性的,所以产物可以实现进一步的官能团化.

2.3 可能的反应机理

根据文献上相类似的报道^[13],我们认为反应的可能机理如 Scheme 3 所示. 首先, $Pd(0)$ 与炔溴氧化加成生成有机钯中间体 **A**, 接着, 烯炔的碳碳双键对有机钯中间体 **A** 的碳钯键顺式插入生成烷基钯中间体 **B**, 然后, 中间体 **B** 发生 β -氢消除得到产物, 并再生 $Pd(0)$ 实现下一催化循环.

3 结论

钯催化末端烯和炔溴的偶联反应, 反应条件温和, 不需要任何配体和添加剂, 能以良好到优秀产率合成 1,3-共轭烯炔衍生物. 烯炔的适用范围较广, 丙烯腈、丙烯酰胺、苯乙烯衍生物、丙烯酸酯都适用于此反应; 该

反应对炔溴也有较好的官能团兼容性, 除含有不同取代基芳基炔溴外, 脂肪族的炔溴也可以与烯炔顺利地偶联. 在该偶联反应中, 底物中的 $C(sp^3)-Br$ 键和 $C(sp^2)-Br$ 键在最佳反应条件是惰性的, 所以产物可以实现进一步的官能团化. 此外, 该反应具有较高的区域立体选择性, 贫电子烯炔与炔溴反应得到 100% *E*-构型的产物. 内烯与炔溴的反应合成共轭烯炔衍生物在我们的实验室正在研究中.

4 目标化合物的合成

往试管中相继加入 $Pd(OAc)_2$ (5 mol %), K_2CO_3 (2.5 equiv.), 2.0 mL *N,N*-二甲基甲酰胺、末端烯(10 mmol), 室温搅拌 25 min, 逐滴加入炔基溴(1 mmol), 将装有反应混合物的试管置于 80 °C 的油浴锅搅拌反应 2 h, 用 TLC 检测反应完成后, 冷却至室温, 往反应混合液中加入 10 mL 饱和食盐水, 再用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)进行萃取, 合并有机层并用饱和食盐水进行洗涤, 用无水 $MgSO_4$ 进行干燥. 所得到的有机相减压蒸馏除去大部分溶剂, 粗产物用柱色谱进行分离提纯. 产物的结构经 1H NMR, ^{13}C NMR, GC-MS, HRMS 和 IR 等进行分析确认.

Scheme 2

References

- [1] Li, Y.-B.; Liu, X.-H.; Jiang, H.-F.; Feng, Z.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3338.
- [2] Li, Y.-B.; Liu, X.-H.; Jiang, H.-F.; Chen, Z.-W.; Zhou, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6341.
- [3] Chen, Z.-W.; Li, J.-H.; Jiang, H.-F.; Zhu, S.-F.; Li, Y.-B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1058.
- [4] Chen, Z.-W.; Jiang, H.-F.; Li, Y.-B. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8049.
- [5] Chen, Z.-W.; Huang, G.; Jiang, H.-F.; Huang, H.-B.; Pan, X.-Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1134.
- [6] Li, Y.-B.; Liu, X.-H.; Jiang, H.-F. *Adv. Synth. Catal.*, Submitted.
- [7] (a) El-Jaber, N.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Munoz-Munoz, O.; Rodriguez-Afonso, A.; Murguia, J. R. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 722; (b) Fontana, A.; D'Ippolito, G.; D'Souza, L.; Mollo, E.; Parameswaram, P. S.; Cimino, G. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 131; (c) Rudi, A.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1434; (d) Bertus, P.; Pale, P. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 173; (e) Nicolaou, K. C.; Dai, W. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1387; (f) Gunawardena, J. W.; Klingberg, G. U.; Huang, D. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6453; (g) Gung, B. W.; Kumi, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3488.
- [8] (a) Saito, S.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2901; (b) Kumar, P.; Naidu, S. V.; Gupta, P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2843; (c) Zweifel, G.; Polston, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4068; (d) Crousse, B.; Mladenova, M.; Ducept, P.; Alami, M.; Linstumelle, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4353; (e) Casey, C. P.; Strotman, N. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2576; (f) Alami, M.; Ferri, F. *Synlett* **1996**, 755; (g) Ferri, F.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7971; (h) Bujard, M.; Ferri, F.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4243; (i) Lipshutz, B. H.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1433.
- [9] (a) Lu, X.; Huang, X.; Ma, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2535; (b) Takeuchi, R.; Tanabe, K.; Tanaka, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1558; (c) Negishi, E.; Anastasia, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1979; (d) Sonogashira, K.; Tokai, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467; (e) Alami, M.; Ferri, F.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6403; (f) Marshall, J. A.; Chobanian, H. R.; Yanik, M. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4107; (g) Hoshi, M.; Shirakawa, K. *Synlett* **2002**, 1101; (h) Alami, M.; Linstumelle, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6109; (i) Alami, M.; Crousse, B.; Ferri, F. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 114; (j) Li, J.-X.; Xue, F.-L.; Tan, Y.-H.; Luo, S.-H.; Wang, C.-Y. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 1688. (李建晓, 薛福玲, 谭越河, 罗时荷, 汪朝阳, 化学学报, **2011**, *69*, 1688.)
- [10] Jeffery, T. *Synthesis* **1987**, 70.
- [11] (a) Xie, X.; Xu, X.; Li, H.; Xu, X.; Yang, J.; Lia, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1263; (b) Liu, Y.; Yang, J.; Bao, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5317.
- [12] Wen, Y.-M.; Wang, A.-Z.; Jiang, H.-F.; Zhu, S.-F.; Huang, L.-B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5736.
- [13] (a) Shi, W.; Luo, Y.-D.; Luo, X.-C.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J.; Lei, A.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14713; (b) Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2096.

(Zhao, X.)