Rh/Ag 双金属催化的碳氢键氧化 Heck 反应研究

鲁平^a 冯超^{*,a,b} 罗德平^{*,a,b}

(^a 中国科技大学化学与材料科学学院化学系 合肥 230026)

(^b 南洋理工大学数理学院化学与生物化学系 新加坡 637616)

摘要 报道了 Rh/Ag 双金属催化的苯甲腈类底物碳氢键氧化烯基化反应, 并合成了一系列苯甲酰胺类衍生物。另外, 对反应的机理也做了研究, 提出了一个可能的机理。

关键词 铑催化; 双金属催化; 碳氢键活化; 氧化 Heck 反应; 苯甲腈

Rh/Ag Bimetallic Catalyzed C—H Bond Olefination of Benzonitriles

Lu, Ping^a Feng, Chao^{*,a,b} Loh, Teck-Peng^{*,a,b}

(^a Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei, Anhui 230026, P.R. China)

(^b Division of Chemistry and Biological Chemistry, School of Physical and Mathematical Sciences, Nanyang Technological University, Singapore 637616)

Abstract Transition-metal-catalyzed C—H functionalization emerges as an atom-economical and highly efficient strategy in the synthetic organic chemistry. In this regard, oxidative Heck reaction, pioneered by Fujiwara and Moritani, represents a great evolvement to the traditional Heck reaction by obviating the substrate preactivation. While palladium was routinely adopted as the catalyst of choice because of its well established catalytic activities, other transition metals, especially rhodium also proved to be suitable candidate in pursuit of such oxidative C—H alkenylation because of its low catalyst loading, high efficiency and function group tolerance. Under such circumstance, the Rh(III)-catalyzed oxidative C—H alkenylation has witnessed a great advancement in the past decade, with many functionalities such as -COOH, -CONHR, CO₂Et, NHAc *etc.* being explored as suitable directing groups for the initiation of C—H activation. However, most of these directing groups needed prior installation. With our continuing interest in Rh(III)-catalyzed C—H functionalization, herein we would like to present a nitrile based bimetallic Rh/Ag catalyzed C—H alkenylation reaction. In this protocol, nitrile was assumed to transform into imine which then took part into the Rh(III) catalyzed C—H bond olefination reaction. With such reaction cascade, a library of ortho-alkenylated benzamides could be directly obtained from benzonitriles in one pot fashion. All the substrates are commercially available and easy to obtain. A general procedure for the bimetallic Rh/Ag catalyzed C—H olefination of benzonitriles: an oven-dried 10 mL Schlenk tube was charged with nitrile **1** (If the nitrile was solid, 0.2 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (6.2 mg, 0.01 mmol), AgSbF₆ (13.8 mg, 0.04 mmol) in sequence, followed by refilling with N₂. Then olefins **2** (0.5 mmol), nitriles **1** (If the nitrile was liquid, 0.2 mmol) and AcOH were added through syringe. After stirring at 120 °C for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a celite plug. The solvent was removed in vacuo and the residue was purified by column chromatography to afford the desired product **3**.

Keywords rhodium; bimetallic catalyzed reaction; C—H activation; oxidative Heck reaction; benzonitriles

1 引言

过渡金属催化的 C—H 键官能团化反应以其高原子经济性和反应效率, 日渐成为有机合成研究中的重要手段。相关反应当中, 由 Fujiwara 和 Moritani 提出的氧化 Heck 反应更是对传统 Heck 反应的巨大改进^[1]。这一反应可以避免使用需要事先制备的活性反应底物, 而是通过直接活化反应底物中的碳氢键来进行反应, 从而大大提高反应效率。基于钯催化体系在传统 Heck 反应领域优秀的表现, 在氧化 Heck 反应的研究当中, 使用最多的催化体系仍然为钯催化剂^[2]。但是, 除了钯催化体系

之外, 也有很多研究人员把目光投向其他过渡金属, 比如 Ru^[3]、Ir^[4]等。近年来, Rh(III)催化碳氢键官能团化反应因其极低的催化剂使用量、高反应效率以及优秀的官能团兼容性而得到了非常广泛的关注^[5~7]。而 Rh(III)催化体系在氧化 Heck 反应的研究中也取得了非常丰硕的研究成果。研究者使用多种官能团(比如 -COOH^[8], -CONHR^[9], -CO₂Et^[10], -NHAc^[11]等)作为导向基团协助完成了一系列 Rh(III)催化的碳氢键氧化 Heck 反应。然而, 这些导向基团往往需要经过多步反应才能制备得到, 从而大大限制了其使用范围。

* E-mail: fengchao@ntu.edu.sg; teckpeng@ntu.edu.sg

Received May 10, 2015; published June 3, 2015.

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 (Nos. 21372210, 21432009).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21372210, 21432009)资助。

近年来,多催化体系协作的串联反应得到了非常广泛的研究^[12].多催化体系协作的反应可以在一锅反应中完成多步催化过程,各催化反应之间形成一种接力的关系:前一步反应的产物作为原料参与到下一步反应当中,以此类推,在最后一步催化反应结束后得到最终的目标产物.因此,多催化体系协作的反应往往可以完成许多单一催化体系无法一步完成的反应,从而大大提高反应效率.基于此,我们希望能够将这一思路与 Rh(III) 催化体系相结合来完成一些新的反应.我们注意到氰在 Lewis 酸催化作用下可以转化成酰胺基团^[13],而酰胺基团正是 Rh(III)催化的一种不错的导向基团^[14].因此,我们希望能够在一锅反应中实现苯甲腈类化合物的氧化 Heck 反应,从而得到一系列邻位烯基化的苯甲酰胺类衍生物(Eq. 1).

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

在最初的反应中,我们采用苯甲腈和苯乙烯作为反应底物来进行研究.根据之前的报道,苯甲腈在醋酸溶液中通过醋酸铜的催化作用可以转化为苯甲酰胺^[15].于是我们也采用了类似的条件进行了最初的尝试:苯甲腈 **1a** 和苯乙烯 **2a** 作为反应底物,加入 5 mol% [RhCp*Cl₂]₂ 作为催化剂, 20 mol% AgSbF₆ 作为添加剂,同时加入 2.1 equiv. 的一水合醋酸铜作为氧化剂和 Lewis 酸,在醋酸溶剂中进行反应.在 120 °C 下反应 24 h 后,我们很高兴的拿到了 32% 产率的目标产物 **3aa** (表 1, Entry 1). 接下来我们首先对反应条件中的氧化剂进行了筛选:当我们把氧化剂换成醋酸银之后, **3aa** 产率迅速提高到 58% (表 1, Entry 2),而当我们把醋酸银进一步更换成碳酸银之后,产率可以提高到 66%. 对其他氧化剂进行筛选之后,都没有碳酸银的效果好:当使用氧化银替代碳酸银之后, **3aa** 产率只有 47%;而当使用醋酸碘苯作为氧化剂时,反应不能得到目标产物(表 1, Entries 4~5). 接下来,我们又对反应中使用的溶剂进行了优化.在这一过程中,我们发现,醋酸是反应中所必需的,没有醋酸的话,苯甲腈不能顺利转化成活性反应中间体.然而,我们同时也发现,其他溶剂的加入都会大大降低反应的产率,甚至直接抑制反应的进行(表 1, Entries 6~10). 进一步做空白对照反应表明, [RhCp*Cl₂]₂, AgSbF₆ 以及碳酸银都是反应所必需的,缺少任何一个试剂,反应都不能顺利进行.因此,我们得

到了最优反应条件: 5 mol% [RhCp*Cl₂]₂ 作为催化剂, 20 mol% AgSbF₆ 作为添加剂, 2.1 equiv. 的碳酸银作为氧化剂, 醋酸作为反应溶剂, 氮气条件下在 120 °C 的油浴中反应 24 h.

表 1 反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction condition^a

Entry	Oxidant	Solvent	Yield/%
1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	AcOH	32
2	AgOAc	AcOH	58
3	Ag ₂ CO ₃	AcOH	66
4	Ag ₂ O	AcOH	47
5	PhI(OAc) ₂	AcOH	NR
6	Ag ₂ CO ₃	AcOH/DCE (1 : 1)	trace
7	Ag ₂ CO ₃	AcOH/ <i>t</i> -AmylOH (1 : 1)	NR
8	Ag ₂ CO ₃	AcOH/DMF (1 : 1)	trace
9	Ag ₂ CO ₃	AcOH/Toluene (1 : 1)	NR
10	Ag ₂ CO ₃	AcOH/THF (1 : 1)	trace

^a Unless otherwise noted, the reactions was carried out at 120 °C using **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.5 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (0.01 mmol), AgSbF₆ (0.04 mmol), oxidant (0.42 mmol) in solvent (1 mL) under N₂ and stirred for 24 h with isolated yield.

2.2 底物普适性考察

在得到最优条件之后,我们对反应的普适性进行了考察.我们分别对苯甲腈类衍生物和苯乙烯类衍生物进行了拓展,结果如表 2 所示.首先,对于苯甲腈类衍生物,具有给电子基团的反应底物,比如 3-甲基, 4-甲基, 4-甲氧基苯甲腈,分别拿到 73%, 43%以及 54%的产率(**3ba**, **3fa** and **3ea**).然后,对于具有拉电子基团的底物,比如 3-三氟甲基和 4-硝基苯甲腈,相应的酰胺产物产率分别是 35%和 41% (**3da**, **3ha**).同时,反应对卤素原子也具有一定的兼容性,包含卤素原子的底物,比如 3-氯和 4-溴苯甲腈,也能顺利拿到反应产物(**3ca**, **3ga**).另外,我们还是用 2-氰基萘作为反应底物对反应进行了检验,结果也能得到相应的酰胺产物,产率为 46% (**3ia**).

接下来,我们又对苯乙烯类衍生物进行了拓展.让我们高兴的是,该反应对于卤素有不错的兼容性:间氯苯乙烯的产率为 74%,对氟苯乙烯的产率为 43%,而对溴苯乙烯和对氯苯乙烯的产率可以分别达到 67%和 71% (**3ab**~**3ae**).具有给电子基团的苯乙烯类衍生物,

如 4-甲基苯乙烯、茚烯以及 4-苯基苯乙烯分别得到 41%、31%和 49%的产率(**3ag**, **3ah**, **3ai**).

2.3 可能的反应机理

为了对反应有进一步的认识, 我们对反应机理也做了一些研究工作. 在之前的一些使用苯甲腈类衍生物作为底物的报道中, 反应活性中间体被推测为苯甲腈在 Lewis 酸作用下生成的苯甲酰胺^[15]. 然而, 当我们使用苯甲酰胺作为反应底物替代苯甲腈时, 在同样的反应条件下, 我们得不到苯甲酰胺的烯基化产物 **3aa** (Eq. 2). 这一结果说明苯甲酰胺并非反应的活性中间体.

另外, 当我们使用氘代乙酸做溶剂进行反应时, 我们观察到烯基双键和苯甲酰胺芳环结构上都存在一定

程度的氘代, 说明反应过程中发生了 H-D 交换^[16], 的确是一个碳氢键活化的反应过程(Eq. 3).

表 2 底物普适性考察

Table 2 Substrate scope of the reaction^a

^a Unless otherwise noted, the reactions were carried out at 120 °C using **1** (0.2 mmol), **2** (0.5 mmol), [RhCp*Cl₂]₂ (0.01 mmol), AgSbF₆ (0.04 mmol) and Ag₂CO₃ (0.42 mmol) in AcOH (1 mL) under N₂ atmosphere for 24 h. Yield of isolated products are given.

而当我们单独将苯甲腈在不同条件下加入到反应中时, 我们发现在单独使用 Rh(III) 或者 Ag(I) 时, 苯甲腈都不能发生转化. 只有当同时存在 Rh(III)/Ag(I) 两种金属的条件下, 苯甲腈才会以较高的产率转化为苯甲酰胺 (Eqs. 4~6).

于是, 结合之前的报道, 我们推测反应的机理为: 首先, 苯甲腈在 Rh(III)/Ag(I) 双金属的作用下, 与醋酸加成, 得到亚胺类活性中间体 II. 在 Rh(III) 作用下, 活性中间体 II 发生碳氢键活化, 得到中间体 III. 紧接着, 中间体 III 与烯烃发生插入反应, 得到中间体 IV. 经过 β -H 消除过程后, 得到中间产物 V 和 Rh(I) 中间体. 中间产物 V 经过水解后, 得到最终的产物 3aa. 而 Rh(I) 中间体经过碳酸银的氧化之后, 重新生成 Rh(III) 活性催化剂, 从而完成催化循环 (图 1).

3 结论

我们报道了一类新型的 Rh(III)/Ag(I) 双金属催化的碳氢键氧化烯基化反应. 氰基在反应中经过 Lewis 酸的催化作用, 变成亚胺类类型的活性中间体, 再参与到铑催化的碳氢键官能团化反应当中, 最终我们在一锅反应中从苯甲腈类化合物直接得到邻位烯基化的苯甲酰胺类衍生物.

图 1 推测的反应机理

Figure 1 Proposed reaction mechanism

4 实验部分

氧化烯基化产物的一般合成过程: 在烘干的 10 mL Schlenk 管中, 称取 6.2 mg, 0.01 mmol 的 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, 13.8 mg, 0.04 mmol 的 AgSbF_6 , 以及 0.2 mmol 的苯甲腈类底物 1 (如果是固体的情况). 然后将 Schlenk 管中的空气置换成氮气 (反复三次). 接着用注射器向 Schlenk 管中加入 0.5 mmol 的苯乙烯类底物 2、苯甲腈类底物 1 (如果是液体的情况) 以及 1 mL 醋酸溶剂. 加料完成后, 将反应体系置于 120 °C 油浴中搅拌反应 24 h. 反应结束后, 让反应体系自然冷却到室温, 然后用硅藻土过滤. 滤液在减压条件下去除溶剂, 残留物通过柱层析色谱柱进行分离纯化, 最终得到产物 3.

References

- [1] (a) Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 1119. (b) Fujiwara, Y.; Noritani, I.; Danno, S.; Asano, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7166.
- [2] (a) Jia, C.; Lu, W.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2097. (b) Dams, M.; De Vos, D. E.; Celen, S.; Jacobs, P. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3512. (c) Tani, M.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1221. (d) Zhang, Y.-H.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 5072. (e) Li, H.; Ding, C.; Xu, B.; Hou, X. *Acta Chim. Sinica* **2014**, 72, 765. (李浩, 丁昌华, 许斌, 侯雪龙, 化学学报, **2014**, 72, 765.)
- [3] (a) Farrington, E. J.; Brown, J. M.; Barnard, C. F. J.; Rowsell, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 169. (b) Ackermann, L.; Pospesch, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4153. (c) Ueyama, T.; Mochida, S.; Fukutani, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 706. (d) Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 886.
- [4] (a) Pan, S.; Wakaki, T.; Ryu, N.; Shibata, T. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 1257. (b) Sevov, C. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10625.

- [5] For selected examples of Rh(III)-catalyzed C—C bond formation, see: (a) Hesp, K. D.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11430. (b) Chan, W.-W.; Lo, S.-F.; Zhou, Z.; Yu, W.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13565. (c) Gong, T. J.; Xiao, B.; Cheng, W. M.; Su, W.; Xu, J.; Liu, Z. J.; Liu, L.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10630. (d) Xie, F.; Qi, Z.; Yu, S.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4780. (e) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007.
- [6] For selected examples of Rh(III)-catalyzed C-heteroatom bond formation, see: (a) Schroder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298. (b) Wu, K.; Fan, Z.; Xue, Y.; Yao, Q.; Zhang, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 42. (c) Yang, Y.; Hou, W.; Qin, L.; Du, J.; Feng, H.; Zhou, B.; Li, Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 416.
- [7] For selected examples of Rh(III)-catalyzed annulation reaction, see: (a) Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474. (b) Tan, X.; Liu, B.; Li, X.; Li, B.; Xu, S.; Song, H.; Wang, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16163. (c) Cui, S.; Zhang, Y.; Wang, D.; Wu, Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3912. (d) Shi, X.-Y.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1476.
- [8] Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407.
- [9] (a) Wang, F.; Song, G.; Li, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5430. (b) Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350.
- [10] Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2372.
- [11] Patureau, F. W.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9982.
- [12] (a) Choudary, B. M.; Chowdari, N. S.; Madhi, S.; Kantam, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4619. (b) Lee, J. M.; Na, Y.; Han, H.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 302.
- [13] (a) Mitsudome, T.; Mikami, Y.; Mori, H.; Arita, S.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Kaneda, K. *Chem. Commun.* **2009**, 3258. (b) Kiss, A.; Hell, Z. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6021. (c) Li, Z.; Wang, L.; Zhou, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 584. (d) Liu, Y. M.; He, L.; Wang, M. M.; Cao, Y.; He, H. Y.; Fan, K. N. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 1392. (e) He, R.; Jin, X.; Chen, H.; Huang, Z. T.; Zheng, Q. Y.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6558. Cyan group can be used as directing group for the C—H bond activation directly, see: (f) Li, W.; Xu, Z.; Sun, P.; Jiang, X.; Fang, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1286. (g) Du, B.; Jiang, X.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2786. (h) Li, W.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8362.
- [14] Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064.
- [15] Reddy, M. C.; Manikandan, R.; Jegannathan, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6060.
- [16] For the spin-spin splitting wasn't clear enough, the exact deuteration rate can't be determined. The NMR information can be found in the Supporting Information.

(Cheng, B.; Fan, Y.)