新型四齿膦配体在钯催化的 Suzuki 偶联反应中的应用

张 愚 易 韬 王 堃 付海燕 陈 华 李瑞祥*

(四川大学化学学院 有机金属络合催化研究所 绿色化学及技术教育部重点实验室 成都 610064)

摘要 由廉价易得的 1,2-环己二胺作为起始原料, 通过简单的合成步骤制备了一种新型的四齿膦配体 **1**, 并将该配体应用于钯催化的 Suzuki 交叉偶联反应中. 在仅为 0.1 mol% 的催化剂用量下, 成功地实现了多种氯/溴代芳烃、氯/溴代杂环芳烃以及溴代烷烃底物与苯硼酸的交叉偶联反应, 产率最高可达 99%.

关键词 催化; 钯; 四膦配体; Suzuki 交叉偶联; 苯硼酸

A New Tetraphosphine and Its Application in Pd-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling Reaction

Zhang, Yu Yi, Tao Wang, Kun Fu, Haiyan Chen, Hua Li, Ruixiang*

(Key Laboratory of Green Chemistry and Technology of the Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

Abstract A new tetraphosphine, N,N,N',N' -tetra(diphenylphosphinomethyl)-cyclohexane-1,2-diamine (**1**) has been designed and synthesized from the commercially available cyclohexane-1,2-diamine as starting material. This tetraphosphine in combination with $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ is a very efficient catalyst for Suzuki cross-coupling reaction. Various aryl- and heteroaryl-chlorides as well as aryl-, heteroaryl-, and alkyl-bromides could be successfully transformed to the desired products in up to 99% yield with 0.1 mol% catalyst loading.

Keywords catalysis; palladium; tetraphosphine; Suzuki cross-coupling; phenylboronic acid

钯催化的 Suzuki 交叉偶联反应作为一种形成碳-碳键的有效方法, 被广泛应用于现代有机合成中^[1]. 近年来, 在研究 Suzuki 反应的报道中, 新型配体的设计与合成一直是该研究领域的热点^[2]. 最近, Santelli 小组^[3a]发展了一种基于环戊烷骨架的顺式四齿膦配体, 经研究发现, 该四齿膦配体能够有效稳定活性金属钯物种, 从而以较低的催化剂用量实现高效的催化反应^[3-5]. 应用这一策略, 他们成功地实现了钯催化的溴代芳烃与芳基/烷基硼酸的 Suzuki 偶联反应, 底物和催化剂的最大物质的量比可以达到 10^8 . 然而使用该配体催化氯代芳烃底物时, 反应活性大幅下降, 需要大幅增加催化剂用量来得到较好的收率^[6]. 此外, 叔丁基二茂铁四膦配体 $[Fc(P)_4Bu-t]$ 也被用于催化 Suzuki 交叉偶联反应, 对于溴代芳烃类底物能得到理想的收率, 尤其是对活化的溴代芳烃类底物, 催化剂用量可以低至 0.001 mol%, 但是对于氯代芳烃底物催化效果不佳^[3b].

对于卤代烷烃化合物, 由于催化反应过程中容易发生 β -氢消去, 导致反应难于进行^[7]. 因此, 成功实现该类转化的例子不多. 2002 年, Fu 小组^[8]报道了首例直链溴代烷烃与苯硼酸的偶联反应, 在 5 mol% 醋酸钯与 10 mol% 二叔丁基甲基膦催化下得到了 87% 的收率. 2004 年, 该小组^[9]使用 4 mol% $Ni(cod)_2$ 与 8 mol% 菲罗琳催化剂实现了溴代环己烷与苯硼酸的偶联反应, 得到了 91% 的收率. 据文献调研, 目前还未发现四齿膦配体催化的卤代烷烃底物 Suzuki 交叉偶联反应的报道.

鉴于四齿膦配体在稳定活性金属钯方面的良好特性, 以及目前报道的四齿膦配体难以合成等局限性. 本文通过易得的 1,2-环己二胺原料为起始物质, 采用简单的方法合成出了一种新型的四齿膦配体 N,N,N',N' -四(二苯基膦甲基)-环己烷-1,2-二胺 (Eq. 1), 并研究其在钯催化的 Suzuki 偶联反应中的应用, 取得了良好的结果.

* E-mail: liruixiang@scu.edu.cn

Received August 18, 2011; revised November 21, 2011; accepted December 14, 2011.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、核磁共振磷谱用 Bruker ARX 400 型超导核磁共振仪测定(^1H 谱, ^{13}C 谱: TMS 为内标; ^{31}P 谱: 85% H_3PO_4 为外标). 四膦配体的合成与 Suzuki 偶联反应都采用 Schlenk 技术, 在氩气条件下进行. 所用溶剂都经过无水无氧处理.

1.2 Suzuki 偶联反应

氩气条件下, 将 0.05 mol% 的烯丙基氯化钯^[10]和 0.1 mol% 的配体 **1** 溶于 0.1 mL DMF, 25 °C 下搅拌 30 min. 然后将反应溶液加入到事先装有卤代化合物(1 mmol)、苯基硼酸(1 mmol)、碱(2 mmol)、异丙醇(4 mL)的 Schlenk 管中. 在 60 °C 下搅拌反应 6 h, 经真空浓缩后, 柱层析分离得到目标产物.

1.3 配体 **1** 的合成

氩气条件下, 在 100 mL 的 Schlenk 瓶中加入三乙胺 (3 mL, 20 mmol), $[\text{PPh}_2(\text{CH}_2\text{OH})_2]\text{Cl}^{[11]}$ (3 g, 10.6 mmol), 水-乙醇($V:V=2:1$, 50 mL), 然后加入 1,2-环己二胺 (320 μL , 2.6 mmol). 回流搅拌 24 h, 冷却至室温, 加入二氯甲烷(20 mL $\times$ 2)萃取, 有机相用硫酸镁干燥, 过滤后浓缩滤液至 10 mL, 然后缓慢加入 20 mL 乙醇, 有白色沉淀析出, 过滤沉淀, 用乙醇洗涤, 真空抽掉溶剂得到白色固体 1.7 g, 收率 75%. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.68~7.07 (m, 40H, PhH), 3.55~3.64 (m, 8H, 4CH₂), 2.93 (d, 2H, CHN), 1.61~1.01 (m, 8H, C₆H₁₀); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz) δ : -24.82, -24.56; ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 133.22, 133.04, 132.16, 132.13, 131.44, 131.35, 131.10, 130.14, 129.03, 128.91, 128.73, 128.67, 128.62, 128.46, 128.41, 128.34, 128.28, 128.22, 61.7, 60.9, 24.2, 21.6.

配体 **1** 在空气中不稳定, 要在氩气条件下贮存. 由于在质谱分析测试过程中, 不能得到保护, 导致配体 **1** 已经氧化. 测试氧化物的质谱: HRMS calcd for $\text{C}_{58}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{P}_4\text{O}_4$ 970.3347, found 970.3351.

2 结果与讨论

首先, 从廉价、易得的 1,2-环己二胺为原料出发, 经过一步反应, 以良好的收率合成了新型的四齿膦配体 **1**. 随后以苯基硼酸(**3**)与 4-甲氧基溴苯(**2a**)作为底物, 0.05 mol% 的烯丙基氯化钯和 0.1 mol% 的配体 **1** 作为催化剂建立模型反应. 如表 1 所示, 当使用极性非质子溶剂时, 反应活性不高(表 1, Entries 1~3); 甲苯、二甲苯和二氧六环都能使反应活性有一定程度的提高(表 1, Entries 4~6); 当使用极性质子溶剂异丙醇时, 可以得到令人满意的收率(表 1, Entry 7). 接下来考察了不同强度的碱对反应体系的影响(表 1, Entries 7~11), 最终得到最优条件为: 2 equiv. 的碳酸钾作为碱, 异丙醇作为溶剂, 在 60 °C 反应 6 h, 得到 96% 收率的偶联产物 **4a** (表 1, Entry 7).

表 1 碱与溶剂对于钯催化 Suzuki 交叉偶联反应的影响^a

Table 1 Effect of base and solvent on the palladium catalyzed Suzuki coupling reaction

Entry	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	K_2CO_3	DMSO	26
2	K_2CO_3	DMF	38
3	K_2CO_3	MeCN	34
4	K_2CO_3	Toluene	66
5	K_2CO_3	Xylene	73
6	K_2CO_3	Dioxane	85
7	K_2CO_3	<i>i</i> -Propanol	96
8	KOH	<i>i</i> -Propanol	86
9	NaOH	<i>i</i> -Propanol	87
10	K_3PO_4	<i>i</i> -Propanol	95
11	Na_2CO_3	<i>i</i> -Propanol	86

^a Reaction conditions: 0.05 mol% ($[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$), 0.1 mol% **1**, 4-bromoanisole (1 mmol), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (1.5 mmol), base (2 mmol), solvent (4 mL), 60 °C, 6 h; ^b isolated yields.

在此最优条件下, 对该催化体系的底物普适性进行了考察. 如表 2 所示, 对于各种取代的溴代芳烃以及溴代杂环芳烃底物, 该反应均能获得收率为 94%~99% 偶联产物(表 2, Entries 1~10). 与已报道的四齿膦配体相比较, 本文设计的基于环己二胺骨架的四齿膦配体 **1** 对于催化缺电子氯代芳烃类底物表现出更高的催化活性, 在 60 °C 下, 反应 6 h 可以得到 94%~99% 的收率(表 2, Entries 11~14). 还研究了富电子氯代芳烃类底物, 发现对于 1-氯-3-甲氧基苯(**2p**)可以得到 80% 产率(表 2,

Entry 15). 然而对于 1-氯-2-甲苯(**2r**)和 1-氯萘(**2s**)即使加热到 110 °C 并延长反应时间到 24 h 也只能检测到痕量的目标产物(表 2, Entries 17, 18). 值得一提的是, 对于氯代杂芳环底物 **2q**, 反应可以得到高达 99% 的收率.

表 2 苯基硼酸与卤代芳烃的 Suzuki 偶联反应^a

Table 2 Suzuki cross-coupling of aryl halides with phenylboronic acids

Entry	Aryl halide	Yield ^b /%
1	1-Bromo-2-methylbenzene (2b)	96
2	4-Bromo-2-methylbenzene (2c)	97
3	2-Bromo-m-xylene (2d)	96
4	4-Bromo-2-methoxybenzene (2e)	96
5	1-Bromo-2-nitrobenzene (2f)	97
6	2-Bromothiophene (2g)	94
7	4-Bromoquinoline (2h)	99
8	2-Bromothiazole (2i)	97
9	3-Bromoquinoline (2g)	96
10	5-Bromopyrimidine (2k)	97
11	1-Chloro-3-nitrobenzene (2l)	99
12	2-Chlorobenzonitrile (2m)	97
13	1-Chloro-4-fluorobenzene (2n)	99
14	2-Chlorobenzaldehyde (2o)	94
15	1-Chloro-3-methoxybenzene (2p)	80
16	2-Chloro-5-nitropyridine (2q)	99
17	1-Chloro-2-methylbenzene (2r)	Trace ^c
18	1-Chloronaphthalene (2s)	Trace ^c

^a Reaction conditions: 0.05 mol% ([Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂), 0.1 mol% **1**, aryl halide (1 mmol), PhB(OH)₂ (1.5 mmol), K₂CO₃ (2 mmol), *i*-propanol (4 mL), 60 °C, 6 h; ^b isolated yields; ^c 110 °C, 24 h.

随后又研究了该催化剂体系对卤代烷烃与苯基硼酸的 Suzuki 偶联反应. 如表 3 所示, 对于各种直链的溴代烷烃底物, 反应收率可以达到 93%~99% (表 3, Entries 1~4); 对于环状底物 **5e**, 在反应 12 h 后, 也可以得到产率高达 97% 的偶联产物(表 3, Entry 5), 这些结果远远好于文献报道值^[8,9]. 当 1-氯丁烷(**5f**)作为底物时(表 3, Entry 6), 反应升温到 110 °C, 延长反应时间到 24 h, 只检测到痕量的目标产物.

总之, 本文设计合成了一种新型的四膦配体: *N,N,N',N'*-四(二苯基膦甲基)-环己烷-1,2-二胺, 并将该配体成功地应用于钯催化的氯/溴代芳烃以及溴代烷烃与苯基硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应中, 反应底物普适性好, 催化剂用量低, 反应时间短, 反应条件相对温和.

表 3 卤代烷烃与苯基硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应^a

Table 3 Suzuki cross-coupling reactions of alkyl halides with phenylboronic acids

Entry	R	X	Compd.	Yield ^b /%
1	CH ₃ (CH ₂) ₃	Br	6a	99 ^c
2	CH ₃ (CH ₂) ₇	Br	6b	97 ^b
3	CH ₃ (CH ₂) ₁₅	Br	6c	96 ^b
4	CH ₃ (CH ₂) ₂₁	Br	6d	93 ^b
5		Br	6e	97 ^d
6	CH ₃ (CH ₂) ₃	Cl	6f	Trace ^e

^a Reaction conditions: 0.05 mol% ([Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂), 0.1 mol% **1**, aryl halide (1 mmol), PhB(OH)₂ (1.5 mmol), K₂CO₃ (2 mmol), isopropanol (4 mL), 60 °C, 6 h; ^b isolated yields; ^c GC yields; ^d 12 h; ^e 110 °C, 24 h.

References

- (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
(b) Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
(c) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
- (a) Suzuki, A. J. *Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
(b) Hahn, F. E.; Jahnke, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3122.
(c) Kantchev, E. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768.
- (a) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5923.
(b) Hierro, J. C.; Amardeil, A. F. R.; Meunier, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4490.
(c) Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3813.
- (a) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
(b) Roca, F. X.; Richards, C. J. *Chem. Commun.* **2003**, 3002.
(c) Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M. *Chem. Commun.* **2004**, 2082.
(d) Itoh, T.; Mase, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3573.
- (a) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6667.
(b) Feuerstein, M.; Laurenti, D.; Bougeant, C. *Chem. Commun.* **2001**, 325.
(c) Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 327.
(d) Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 109.
(e) Falla, Y.; Doucet, H.; Santelli, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 503.
(f) Lemhadri, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 121.
(g) Peyroux, E.; Berthiol, F.; Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1075.
(h) Kondolff, I.; Doucet, H.; Santelli, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *269*, 110.
- Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synlett.* **2001**, 1458.
- Han, X.-L.; Liu, G.-X.; Lu, X.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1182 (in Chinese).

- (韩秀玲, 刘桂霞, 陆熙炎, 有机化学, **2005**, 25, 1182.)
- [8] Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124(46), 13662.
- [9] Zhou, J. (Steve); Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1340.
- [10] Hartley, F. R.; Jones, S. R. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 66, 465.
- [11] Fawcett, J.; Hoyer, P. A. T.; Kemmitt, R. D. W. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 2563.

(Sun, H.; Fan, Y.)