Lewis 酸诱导芳基三氮烯为底物的 Stille 偶联反应研究

南光明^{*,a} 周 均^b^(a) 伊犁师范学院化学与生物科学学院 新疆凝聚态相变与微结构实验室 伊宁 835000^(b) 伊犁出入境检验检疫局综合技术服务中心 伊宁 835000

摘要 首次以芳基三氮烯为新型亲电底物进行 Stille 偶联反应研究. 反应在室温、氩气保护下进行. 溶剂、两底物物质的量比、催化剂用量等影响收率的因素被优化, 取得最佳的优化条件, 获得较好的收率. 芳基三氮烯通过助催化剂路易斯酸迁移到钯化合物, 偶联反应由钯催化剂催化完成. 产物纯化通过硅胶柱层析完成, 结构被 ¹H NMR, ¹³C NMR 确定.

关键词 芳基三氮烯; 偶联反应; 三丁基苯基锡

Study on Lewis Acid Induced the Stille Cross-Coupling Reactions of Aryltriazenes as Substrates

Nan, Guangming^{*,a} Zhou, Jun^b^(a) Xinjiang Laboratory of Phase Transitions and Microstructures of Condensed Matters, College of Chemistry and Biology, Yili Normal University, Yining 835000^(b) Comprehensive Technical Service Centre of Yili Entry-exit Inspection and Quarantine Bureau, Yining 835000

Abstract The Stille cross-coupling reaction of aryltriazene as a novel electrophilic substrate has been realized for the first time. The reactions were performed at room temperature under an argon atmosphere. Solvents, molar ratio of aryltriazene/tributyl(phenyl)stannane, amount of catalyst were optimized and excellent yield was obtained. Aryltriazene via Lewis acid-assisted was transferred to palladium(II) compound. Cross-coupling reactions were catalyzed by palladium(II) compound. The products were purified via column chromatography on silica gel. Structures of all products were confirmed by ¹H NMR and ¹³C NMR techniques.

Keywords aryltriazenes; cross-coupling reaction; tributyl(phenyl)stannane

芳环与芳环键的构建是现代有机合成最重要的手段之一. 在许多的天然产物(如生物碱)、为数众多的具有生物活性的药物分子和农药, 以及已商品化的染料中都含有联芳环结构单元; 聚芳烃由于其特殊的物理和电子特性, 已被用作有机导体、半导体和液晶材料; 此外, 具有阻转异构现象的手性联芳环类化合物可用于不对称催化反应研究, 它们在对映选择性反应中是一类非常重要的手性配体, 是过渡金属催化的不对称反应中最重要的配体之一^[1].

碳(sp²)-碳偶联反应中的 sp² 碳可以来自于芳环、烯烃. 亲核性碳原子则通常来自于 C—C 双键(Heck 反应)、C—C 叁键(Sonogashira 反应)、C—Mg 键(Kumada 反应)、C—Zn 键(Negishi 反应)、C—Sn 键(Stille 反应)以及 C—

B 键(Suzuki 反应)^[2].

过渡金属钯催化的 Stille 偶联反应是构建联苯键行之有效的方法^[3], 该法不仅对底物的兼容性好, 而且反应条件较为温和^[4], 因此, Stille 交叉偶联反应在现代有机合成以及复杂的天然产物的合成中均得到了广泛的应用^[5~6]. 目前, 进行偶联反应的亲电底物为 ArX (X = Cl, Br, I, OTf, OTs, OMes), RSO₂Cl 等. 本文以新型亲电底物芳基三氮烯进行 Stille 偶联反应研究. 芳基三氮烯是一种制备简单, 用途广泛的试剂, 在有机合成中常用于天然产物合成中的保护基^[7]、组合化学^[8]、聚合物合成^[9~10]、新的杂环形成^[11]、三氮烯为配体的配合物形成^[12]、偶联反应等. 其中, 芳基三氮烯应用于偶联反应的报道很少, 目前, 仅有几篇关于 Suzuki 偶联反应研究

* E-mail: nanguangming02@sohu.com

Received January 31, 2012; revised May 1, 2012; published online May 18, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20962022), the Opening Project of Xinjiang Laboratory of Phase Transitions and Microstructures of Condensed Matters (No. 2012YLSYnjt 01).

国家自然科学基金(No. 20962022)、新疆凝聚态相变与微结构实验室开放课题基金(No. 2012YLSYnjt 01)资助项目.

报道^[13]. 以芳基三氮烯为底物的 Stille 偶联反应通式见 (Eq. 1).

在 Eq. 1 中, Lewis 酸三氟化硼-乙醚作为助催化剂, 其在反应过程中的作用可以描述为 Scheme 1.

Scheme 1

使用钯作为催化剂, 在没有催化剂或助催化剂 Lewis 酸存在下, 交叉偶联反应不进行.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

除芳基三氮烯自制外, 其它试剂、溶剂来自购买并对溶剂进行了进一步纯化. 使用 Varian INOVA 400 MHz & Bruker Avance 600 MHz 核磁共振仪测定产物的 ¹H NMR 和 ¹³C NMR (CDCl₃ 作溶剂, TMS 为内标).

1.2 实验方法

1.2.1 芳基三氮烯制备通法

向 100 mL 的圆底烧瓶中加入一级芳胺类化合物 (0.029 mol), 再加入 6 mL 浓冷盐酸 (36%~38%). 在 50 mL 的小烧杯中加入亚硝酸钠 (0.029 mol), 加入 5 mL 冷的蒸馏水使其溶解, 逐滴加入到圆底烧瓶中, 在 0~1 °C 搅拌 10 min, 立即加入到溶有 2.65 mL 吡咯烷的 1 mol/L 的氢氧化钾溶液 (25 mL) 中, 在 0~1 °C 缓慢搅拌 20 min, 粗产物立即析出, 将析出的粗产品用二次蒸馏水洗涤 3~5 次, 减压抽滤得芳基三氮烯.

1.2.2 芳基三氮烯与三丁基苯基锡的 Stille 偶联反应通法

向 50 mL 的两颈反应瓶中加入醋酸钯 (0.025 mmol)、芳基三氮烯 (0.5 mmol)、三丁基苯基锡 (0.75 mmol)、磁子, 然后再加入溶剂 1,4-二氧六环 (5 mL), 用氩气置换三次空气并用氩气保护, 将反应瓶置于磁力搅拌器上搅拌, 同时使用微量进样器缓慢加入助催化剂三

氟化硼-乙醚 (0.5 mmol), 5 min 完成. TLC 跟踪, 反应结束后减压蒸馏除去溶剂, 产物经柱层析纯化 [洗脱剂: *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯) = 20:1], 真空干燥, 称重, 以芳基三氮烯为标准计算收率.

1.3 数据分析

3-硝基联苯^[14]: 黄色固体. m.p. 59~60 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.41~7.51 (m, 3H), 7.59~7.63 (m, 3H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.18~8.20 (m, 1H), 8.45 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 148.73, 142.88, 138.66, 133.08, 129.74, 129.20, 128.78, 128.58, 127.18, 122.06, 121.96.

2-硝基联苯^[15]: 淡黄色油状物. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.31~7.34 (m, 2H), 7.40~7.51 (m, 5H), 7.62 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J*=8.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 149.32, 137.41, 136.35, 132.35, 132.00, 128.73, 128.27, 128.21, 127.91, 124.11.

4-硝基联苯^[16]: 黄色固体. m.p. 114 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.43~7.52 (m, 3H), 7.61~7.64 (m, 2H), 7.72~7.76 (m, 2H), 8.29~8.32 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 147.64, 147.08, 138.76, 129.19, 128.96, 127.82, 127.41, 124.13.

4-碘联苯^[16]: 白色固体. m.p. 112~113 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.27~7.38 (m, 3H), 7.44 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.76 (d, *J*=8.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 140.74, 140.07, 137.85, 129.02, 128.92, 127.71, 126.91, 93.04.

4-溴联苯^[16]: 白色固体. m.p. 89~90 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7.35~7.47 (m, 5H), 7.53~7.61 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 140.24, 140.11, 131.98, 129.02, 128.86, 127.77, 127.06, 121.67.

4-甲氧基联苯^[15]: 白色固体. m.p. 89~90 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 3.85 (s, 3H), 6.97 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.30 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.52~7.55 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 159.13, 140.83, 133.78, 128.74, 128.18, 127.75, 126.75, 126.67, 114.20, 114.16, 55.37.

3-甲氧基联苯^[17]: 白色固体. m.p. 31~32 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3.84 (s, 3H), 6.87 (dd, *J*=2.40, 2.00 Hz, 1H), 7.12~7.21 (m, 2H), 7.32~7.35 (m, 2H), 7.42 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J*=7.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.07, 142.91, 141.24, 129.87, 128.86, 127.54, 127.33, 119.81, 113.04, 112.80, 55.41.

2-甲氧基联苯^[18]: 白色固体. m.p. 31~32 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.76 (s, 3H), 6.89~6.96 (m,

2H), 7.22~7.25 (m, 3H), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.43, 137.51, 129.85, 129.70, 128.51, 127.68, 126.93, 125.86, 119.79, 110.19, 54.49.

4-氰基联苯^[19]: 白色固体. m.p. 85~86 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7.68~7.75 (m, 4H), 7.58~7.61 (m, 2H), 7.47~7.51 (m, 2H), 7.43~7.45 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 145.7, 139.2, 132.6, 129.1, 128.6, 127.7, 127.2, 118.9, 110.9.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的选择

影响偶联产物收率的有诸多因素, 包括催化剂选择、助催化剂 Lewis 酸选择、溶剂筛选、反应时间的确定等. 我们使用 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯(芳基三氮烯)为标准底物进行 Stille 偶联反应(Eq. 2).

研究中发现 Lewis 酸三氟化硼-乙醚起到诱导芳基三氮烯分解、转移芳环至金属 Pd 的作用, 其用量与芳基三氮烯用量相等, 在无 Lewis 酸三氟化硼-乙醚存在下, 检测不到交叉偶联产物, 控制反应在无水条件下进行, 以避免水与三氟化硼-乙醚结合而使其失去活性. 采用 TLC 技术监控反应的进程. 反应在室温下可以顺利进行, 因此, 我们在优化反应条件时对于温度的选择定在室温, 经 TLC 示踪中发现底物 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯在 10 h 荧光点消失, 确定反应的时间以 10 h 为基准. 溶剂对反应收率的影响很大, 选用了常用的 6 种溶剂, 包括质子性溶剂与非质子溶剂, 在对溶剂的筛选中, 发现 1,4-二氧六环对产物收率的影响效果最明显, 收率达到 71% (表 1, Entry 1), 其次为 DME, 产物收率达到了 56% (表 1, Entry 2), 而 THF, CH_3CN 作为溶剂时, 收率小于 50% (表 1, Entries 3, 4). 在 DMF, DMSO (表 1, Entries 5, 6) 溶剂中进行反应, 无产物生成. 在反应中有极性比产物更小的联苯生成, 分析原因可能是三丁基苯基锡的自偶联产物^[20].

由于三丁基苯基锡在反应中产生自偶联等因素的影响, 三丁基苯基锡的用量对收率有一定的影响, 因此, 在选定溶剂 1,4-二氧六环后, 两种底物的物质的量比就成为探索反应条件必不可少的因素, 选取 5 种比例进行,

表 1 溶剂对偶联反应收率的影响^a

Table 1 Effect of solvent on the cross-coupling reaction

Entry	Solvent	Yield ^b /%
1	Dioxane	71
2	DME	56
3	THF	41
4	CH_3CN	39
5	DMF	0
6	DMSO	0

^a 反应条件: 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯(0.5 mmol), 三氟化硼-乙醚(0.5 mmol), 三正丁基苯基锡(0.5 mmol), 醋酸钯(0.025 mmol), 溶剂(5 mL), 10 h, r.t.; ^b 柱层析获得产物, 以 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯为标准计算收率.

在三丁基苯基锡/芳基三氮烯的物质的量比为 1.50:1.00 时, 得到最好的收率为 91% (表 2, Entry 3), 继续增加三正丁基苯基锡的用量, 产物收率不再增加 (表 2, Entries 4, 5).

表 2 底物物质的量比对偶联反应收率的影响^a

Table 2 Effect of the molar ratio of substrates on the cross-coupling reactions

Entry	Molar ratio	Yield ^b /%
1	1.00	71
2	1.25	82
3	1.50	91
4	1.75	89
5	2.00	87

^a 反应条件: 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯(0.5 mmol), 三氟化硼-乙醚(0.5 mmol), 醋酸钯(0.025 mmol), 1,4-二氧六环(5 mL), 10 h, r.t.; ^b 柱层析获得产物, 以 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯为标准计算收率.

在对底物的物质的量比进行研究以后, 我们对催化剂用量进行了探索, 选取 3, 4, 5, 6, 7 mol% 五组不同质量催化剂 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 进行反应研究 (以芳基三氮烯为标准, 计算催化剂用量). 随着催化剂用量增加, 产物收率增加, 当催化剂用量为 5 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 时, 取得了偶联产物最佳的收率 91% (表 3, Entries 1~3), 继续增加催化剂用量产物收率不再增加 (表 3, Entries 4, 5).

表 3 催化剂用量对偶联反应收率的影响^a

Table 3 Effect of the catalyst amount on the cross-coupling reaction^a

Entry	Catalyst amount/mol%	Yield ^b /%
1	3.0	75
2	4.0	83
3	5.0	91
4	6.0	91
5	7.0	90

^a 反应条件: 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯(0.5 mmol), 三氟化硼-乙醚(0.5 mmol), 三丁基苯基锡(0.75 mmol), 1,4-二氧六环(5 mL), 10 h, r.t.; ^b 柱层析获得产物, 以 1-(4-硝基苯基)-2-吡咯烷基二氮烯为标准计算收率.

2.2 芳基三氮烯底物的普适性研究

通过对影响产物收率的因素的考察, 得出了偶联反

应的最佳条件: 反应温度为室温, 氩气保护, 使用助催化剂三氟化硼-乙醚(0.5 mmol)、催化剂 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.025 mmol)、溶剂为 1,4-二氧六环(5 mL)、三丁基苯基锡(0.75 mmol)、芳基三氮烯(0.5 mmol), 以此优化条件对 Stille 偶联反应(Eq. 3)中芳基三氮烯底物的普适性进行了初步研究, 结果见表 4.

表 4 醋酸钯催化芳基三氮烯与三丁基苯基锡偶联反应^a

Table 4 Cross-couplings of aryltriazenes and tributyl(phenyl)-stannane catalyzed by the $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

Entry	Ar	时间/h	产物	Yield ^b /%
1	4-NO ₂ C ₆ H ₄	10		91
2	3-NO ₂ C ₆ H ₄	10		90
3	2-NO ₂ C ₆ H ₄	12		81
4	4-MeOC ₆ H ₄	11		84
5	3-MeOC ₆ H ₄	10		86
6	2-MeOC ₆ H ₄	13		71
7	4-NCC ₆ H ₄	11		85
8	4-BrC ₆ H ₄	12		61
9	4-IC ₆ H ₄	12		45

^a 反应条件: 芳基三氮烯(0.5 mmol), 三氟化硼-乙醚(0.5 mmol), 三丁基苯基锡(0.75 mmol), 醋酸钯(0.025 mmol), 1,4-二氧六环(5 mL), 10~13 h, r.t.;

^b 柱层析获得产物, 以芳基三氮烯为标准计算收率.

在底物普适性试验中发现, 以芳基三氮烯为底物的偶联反应收率较好. 芳基三氮烯苯环上有吸电子基团时更有利于偶联产物的生成(表 4, Entries 1, 2); 有供电子基团时偶联产物收率有所下降(表 4, Entries 4, 5); 邻位取代基的位阻影响了收率的提高(表 4, Entries 3, 6); 芳基三氮烯的活性优于芳基溴、芳基碘, 具有很好的反应

活性与化学选择性(表 4, Entries 8, 9).

3 结论

通过对催化剂用量、溶剂、底物用量比等因素的优化, 得到了最佳的反应条件, 实现了 Lewis 酸诱导, 醋酸钯催化, 芳基三氮烯为亲电底物的 Stille 偶联反应, 获得了较好的收率. 芳基三氮烯参与的 Stille 偶联反应不需要强碱的参与, 其稳定性比芳基重氮盐好, 反应条件温和, 室温下进行. 在 Stille 偶联反应中, 芳基三氮烯具有很好的反应活性与化学选择性, 因此, 芳基三氮烯是有效的偶联试剂.

References

- (a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
(b) Kohta, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
(c) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
(d) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
(e) Li, W.-Y.; Zhao, D.-M.; Xiong, X.-Q.; Ma, Q.-Q.; Cheng, M.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 784 (in Chinese).
(李文燕, 赵冬梅, 熊绪琼, 马倩倩, 程卯生, 有机化学, **2011**, *31*, 784.)
- (a) Xue, L.-Q.; Lin, Z.-Y. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692.
(b) Li, Z.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1508 (in Chinese).
(李哲, 傅尧, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2005**, *25*, 1508.)
(c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
(d) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
(e) Shi, Y.-L.; Peterson, S. M.; Haberaecker III, W. W.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2168.
- (a) Shirakawa, E.; Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 169.
(b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- Shair, M. D.; Yoo, T. Y.; Mosny, K. K.; Chou, T. C.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9509.
- Pattenden, G.; Sinclair, D. J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 261.
- Wang, D.-P.; Zhang, X.-D.; Liang, Y.; Li, J.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 19 (in Chinese).
(王德平, 张旭东, 梁云, 李金恒, 有机化学, **2006**, *26*, 19.)
- Nicolaou, K. C.; Boddy, C. N. C.; Li, H.; Koumbis, A. E.; Hughes, R.; Natarajan, S.; Jain, N. F.; Ramanjulu, J. M.; Bräse, S.; Solomon, M. E. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2602.
- Bräse, S.; Dahmen, S.; Pfefferkorn, M. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 710.
- Jones II, L.; Schumm, J. S.; Tour, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1388.
- Moore, J. S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 402.
- Wirshun, W.; Winkler, M.; Lutz, K.; Jochims, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *2*, 1755.
- Kimball, D. B.; Haley, M. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3338.
- (a) Nan, G.-M.; Zhu, F.-H.; Wei, Z.-J. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 65.
(b) Nan, G.-M.; Ren, F.; Luo, M.-M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 1.

- (c) Nan, G.-M.; Cheng, S.-L.; Liu, M.-Y.; Fu, J.-H.; Li, J. *J. Southwest Univ.* **2010**, *32*, 66 (in Chinese).
(南光明, 程素玲, 刘美英, 付建华, 李佳, 西南大学学报, **2010**, *32*, 66.)
- (d) Saeki, T.; Son, E. C.; Tamao, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 617.
- [14] Pourbaix, C.; Carreaux, F.; Carboni, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 803.
- [15] Li, J.-H.; Liu, W.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2809.
- [16] Cella, R.; Cunha, R. L. O. R.; Reis, A. E. S.; Pimenta, D. C.; Klitzke, C. F.; Stefani, H. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 244.
- [17] Stevens, P. D.; Fan, J.; Gardimalla, H. M. R.; Yen, M.; Gao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2085.
- [18] Lipshutz, B. H.; Siegmann, K.; Garcia, E.; Kayser, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9276.
- [19] Dawood, K. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9642.
- [20] (a) Cheng, G.-J.; Luo, M.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2519.
(b) Kaboudin, B.; Abedi, Y.; Yokomatsu, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6656.

(Li, L.; Lu, Z.)