钯催化溴代水杨醛与吡啶硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应

王碧玉^a 倪沛钟^a 范吉理^a 郑辉东^a 赵素英^a 白正帅^{*,a,b}^(a) 福州大学石油化工学院 福州 350108^(b) 能源与环境光催化国家重点实验室 福州 350002

摘要 通过研究不同种类钯催化剂[Pd(dppf)₂Cl₂, Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₄]、碱(Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, CsF)、溶剂(DME/H₂O, DMF/H₂O, Dioxane/H₂O)及温度(70, 80, 100 °C)对 5-溴-3-叔丁基水杨醛与吡啶-4-硼酸制备 5-(4-吡啶)-3-叔丁基水杨醛化合物的 Suzuki 偶联反应的影响, 开发出一种高效催化吸或供电子基取代的芳基硼酸与吸电子基取代的溴代芳烃的偶联反应的方法, 该反应在 Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, Dioxane/H₂O (*V*:*V*=4:1)、80 °C 的条件下产率达到 97%, 且具有分离简单、重现性好的特征; 但对供电子基取代的溴代芳烃参与的反应催化效果一般。

关键词 Suzuki 偶联反应; 吡啶硼酸; 溴代芳烃; 催化机理

Pd-Complex Catalyzed Suzuki Cross-Coupling Reaction of Brominated Salicylaldehyde with Pyridylboronic Acid

Wang, Biyu^a Ni, Peizhong^a Fan, Jili^a Zheng, Huidong^aZhao, Suying^a Bai, Zhengshuai^{*,a,b}^(a) School of Chemical Engineering, Fuzhou University, Fuzhou 350108^(b) State Key Laboratory of Photocatalysis on Energy and Environment, Fuzhou University, Fuzhou 350002

Abstract The synthesis of 3-*tert*-butyl-2-hydroxy-5-(pyridin-4-yl)benzaldehyde by Suzuki cross coupling reaction of 5-bromo-3-*tert*-butyl-2-hydroxybenzaldehyde with pyridin-4-ylboronic acid was studied by using different catalysts [Pd(dppf)₂Cl₂, Pd(OAc)₂ and Pd(PPh₃)₄], bases (Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃ and CsF) and solvents (DME/H₂O, DMF/H₂O and dioxane/H₂O) under different temperature of 70, 80 and 100 °C. A compatible method was developed for the coupling reaction of arylboronic acids (having electron donating or withdrawing group) with aryl bromides (having electron withdrawing group). Under the condition of Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, dioxane/H₂O (*V*:*V*=4:1), 80 °C, the yield is excellent (97%) and the product separation is easy. The compatibility for aryl bromides with electron donating group is moderate.

Keywords Suzuki cross coupling reaction; pyridylboronic acid; aryl bromide; catalytic mechanism

作为一种典型的过渡金属催化碳-碳键形成反应, Suzuki 偶联反应自 1981 年被发现以来被广泛深入地研究^[1]. 该反应是在过渡金属钯催化下, 将芳基硼酸与氯代芳烃、溴代芳烃、碘代芳烃或烯炔发生交叉偶联生成联芳化合物的反应^[2], 因其良好的反应性能及较强的底物适用性已被广泛应用于合成天然产物、医药中间体、农药以及精细化学品中. 例如, Wright 等^[3]研究发现 Pd(PPh₃)₄ 作为催化剂, 加入 CsF 作助催化剂, 能够加快芳基硼酸与溴代芳烃的偶联反应, 并且具有较高的产率; Tagata 等^[4]研究发现 Pd/C 体系在加入 PPh₃ 的条件下

催化卤代喹啉和卤代吡啶的 Suzuki 偶联反应, 得到较高产率的产物; Lépine 等^[5]首次应用微波辅助分子内的 Suzuki 偶联反应, 成功地合成了具有抗革兰氏阳性药物活性的二羰基联苯霉菌素 B; Andereu 等^[6]则选择 Suzuki 偶联反应为合成路线, 合成出了医药中间体 8-芳基异喹啉系列衍生物. 水杨醛类化合物作为一种用途极广泛的有机合成中间体, 在精细有机化工领域占据重要地位^[7], 其中水杨醛双 Schiff 碱及其配合物在催化剂、医药、农药、新材料、有机合成等领域得到广泛的应用^[8]. 近几年, 以吡啶官能团类水杨醛为初始原料与二胺合成的新

* E-mail: baizs@fzu.edu.cn

Received July 12, 2014; revised August 17, 2014; published online September 9, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. J1103303) and the Research Fund of Fuzhou University (No. XRC-1305).

国家基础科学人才培养基金(No. J1103303)和福州大学科研启动基金(No. XRC-1305)资助项目.

型 Salen 化合物作为一种结构多样的含氮配体, 被广泛应用于兼有催化性能的金属有机骨架化合物(MOFs)的合成^[9]. Nguyen 等^[10]利用 5-吡啶-3-叔丁基水杨醛与环己二胺合成的手性 Salen-Mn 配合物、联苯二酸与硝酸锌制备出一种新型多孔 MOFs, 这种 MOFs 具有较好的烯烃环氧化催化效果; 曹荣等^[11]利用 5-吡啶-3-叔丁基水杨醛与手性环己二胺合成的手性 Salen-Ni 与联苯二酸制备出新型的 Ni-MOFs, 并且探究了不同反应因素对苯乙烯氧化合成氧化苯乙烯的转化率及选择性的影响; 崔勇等^[12]利用 5-吡啶-3-叔丁基水杨醛与二胺合成的手性 Salen-Ti 制备了一种具有 3D 微孔的 MOFs, 将其应用于硫醚的不对称催化反应, 表现出优于均相催化剂的立体选择性; Lee 等^[13]利用 5-吡啶-3-叔丁基水杨醛与二胺合成出系列多孔结构的 MOFs, 表现出较好的气体吸附能力及催化性能.

金属钯催化剂由于其较高的活性和选择性, 已成为合成这种新型 MOFs 的构筑单元——含氮水杨醛化合物的重要方法. 2001 年, Nguyen 等^[14]首次报道了具有吡啶官能团水杨醛的化合物合成的研究, 尝试了多种合成方法以期能够高收率地合成含氮水杨醛化合物, 最终发现用 5 mol% Pd(dppf)₂Cl₂ 作为催化剂, DME/H₂O 作为反应溶剂催化溴代水杨醛和吡啶-4-硼酸的 Suzuki 偶联反应, 能够直接合成目标产物 5-吡啶-3-叔丁基水杨醛, 产率为 66%. 2013 年, Kim 等^[15]用 10 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂ 作为催化剂, 改用 Dioxane/H₂O 作为反应溶剂催化溴代水杨醛和吡啶-4-硼酸 Suzuki 偶联反应, 产率也仅为 59%. 以上研究中具有吡啶官能团类水杨醛配体的合成多采用 Pd(dppf)₂Cl₂ 或 Pd(PPh₃)₂Cl₂ 催化的溴代芳烃与吡啶硼酸的偶联反应, 存在反应产率低、副产品多且产物分离繁琐等问题. 目前关于含氮水杨醛化合物的合成报道较少, 未能建立一个较佳的催化体系, 因此本实验以 5-溴-3-叔丁基水杨醛和吡啶硼酸为原料, 通过研究不同种类的钯催化剂、碱、溶剂、温度对产物 5-(4-吡啶)-3-叔丁基水杨醛产率的影响, 优化出一种高效、产物易分离且重现性高的合成方法(Eq. 1), 进一步扩展性研究该反应条件下吸或供电子基取代的芳烃硼酸与 5-溴-3-叔丁基水杨醛以及吸或供电子基取代的溴代芳烃与吡啶-4-硼酸的偶联反应的适用性, 并对其反应机理进行了探讨.

1 结果与讨论

在 Suzuki 催化偶联反应中, 所用金属盐的种类与用

量、配体的种类与用量、碱的强弱及反应溶剂等因素均对反应结果产生较大影响. 本工作探究了不同种类的钯催化剂、碱、溶剂及温度对该反应产率的影响, 从而筛选出催化效果最佳的体系(详见表 1). Lu 等^[16]报道了不同种类的钯催化剂对 Suzuki 偶联反应转化率具有明显的影响. 因此先探究不同种类的钯催化剂对反应产率的影响: 当 **2** 与吡啶-4-硼酸在含有 Pd(dppf)₂Cl₂ 和 Na₂CO₃ 的 DME/H₂O 溶剂中于 100 °C 且 N₂ 保护下反应 12 h 时, 产率仅为 40%, 且自身偶联等副产物较多; 在同样的反应条件下, 选用其它种类钯催化剂及膦配体, 发现 Pd(PPh₃)₄ 相比于 Pd(OAc)₂/PCy₃, Pd(OAc)₂/PPh₃, Pd(OAc)₂ 催化效果最好, 目标产物产率达到 80%, 通过 GC-MS 检测发现采用 Pd(PPh₃)₄ 催化剂相比于其它种类钯催化剂参与反应产生的副产物较少, 且便于分离(表 1, Entries 1~4); 而在相同反应条件下无膦配体参与反应时, 仅检测到痕量的目标产物(表 1, Entry 5). 在选择 Pd(PPh₃)₄ 作为催化剂的同时, 研究了不同种类的碱 NaHCO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃ 及 CsF 对该反应的影响,

表 1 Suzuki 偶联反应优化结果^a

Table 1 Result of Suzuki cross-coupling reaction under different conditions

Entry	[Pd]	Base	Solvent ^b	Temp./°C	Yield ^c /%
1	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	Na ₂ CO ₃	DME/H ₂ O	80	40
2	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃ ^d	Na ₂ CO ₃	DME/H ₂ O	80	66
3	Pd(PPh ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	DME/H ₂ O	80	80
4	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ ^e	Na ₂ CO ₃	DME/H ₂ O	80	39
5	Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃	DME/H ₂ O	80	<5
6	Pd(PPh ₃) ₄	—	DME/H ₂ O	80	<5
7	Pd(PPh ₃) ₄	NaHCO ₃	DME/H ₂ O	80	61
8	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	DME/H ₂ O	80	86
9	Pd(PPh ₃) ₄	K ₃ PO ₄	DME/H ₂ O	80	78
10	Pd(PPh ₃) ₄	Cs ₂ CO ₃	DME/H ₂ O	80	75
11	Pd(PPh ₃) ₄	CsF	DME/H ₂ O	80	70
12	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	DMF/H ₂ O	80	54
13	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	Dioxane/H ₂ O	80	97
14	Pd(dppf) ₂ Cl ₂	K ₂ CO ₃	Dioxane/H ₂ O	80	92
15	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	Dioxane	80	0
16	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	Dioxane/H ₂ O	70	87
17	Pd(PPh ₃) ₄	K ₂ CO ₃	Dioxane/H ₂ O	100	83

^a Reaction conditions: **2** (0.64 g, 2.5 mmol), pyridin-4-ylboronic acid (0.369 g, 3.0 mmol), [Pd] (0.1 mmol), base (7.5 mmol), solvent (5 mL), under N₂, 12 h;

^b 4 : 1 by volume; ^c yields determined by GC method using dodecane as the internal standard; ^d 0.2 mmol of PCy₃ (tricyclohexyl phosphine) was used; ^e 0.2 mmol of PPh₃ (triphenylphosphine) was used.

对比实验结果发现, 采用 K_2CO_3 参与该反应的效果最好, 反应产率为 86%(表 1, Entries 7~11); 同样实验条件下, 在无碱参与反应的情况下仅检测到痕量的目标产物(表 1, Entry 6). 进一步研究溶剂效应对该反应结果的影响时发现, 当用 Dioxane/ H_2O 体系替代 DME/ H_2O 体系后, 发现产率提高至 97%(表 1, Entry 13); 而在同一体系将催化剂 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 换成 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 时, 产率也高达 92%(表 1, Entry 14), 这些结果都说明 Dioxane/ H_2O 体系相比于 DMF/ H_2O 及 DME/ H_2O 体系作为反应溶剂得到更好的反应效果(表 1, Entries 12, 13); 仅以 Dioxane 作为反应溶剂, 则无目标产物生成(表 1, Entry 15), 这可能是由于在无水情况下无机碱无法溶解, 无法形成有机钯氢氧化物中间体, 同时也阻碍了硼酸盐的生成. 在研究了不同种类的钯催化剂、碱以及溶剂对反应产率的影响后, 最终探究反应温度对反应产率的影响. 由表 1 可以得出, 反应温度为 70 $^\circ\text{C}$ 时, 目标产物产率为 87%(表 1, Entry 16); 随着反应温度升高到 80 $^\circ\text{C}$ 时, 产率提高至 97%(表 1, Entry 13); 继续升高温度至 100 $^\circ\text{C}$, 产率反而降为 83%(表 1, Entry 17), 经过 GC-MS 分析发现反应温度过高, 加速了苯硼酸的自身偶联及苯硼酸脱硼反应, 降低了产品的收率, 所以反应温度为 80 $^\circ\text{C}$ 时最适宜. 通过以上实验发现 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 , dioxane/ H_2O ($V:V=4:1$), 80 $^\circ\text{C}$ 体系为该催化反应的最佳反应条件.

在最佳反应条件下, 对该催化体系的底物普适性进行了考察, 探究了该催化体系应用于不同电子效应取代基的芳基硼酸与 **2** 的 Suzuki 偶联催化反应效果(表 2). 实验结果表明, 4 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 能够顺利催化 **2** 与芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应, 且得到较好的产率. 由表 2 可以得出, 硼酸上取代基的电子效应对反应效果有较大的影响: 硼酸上具有给电子能力的取代基较吸电子能力的取代基反应产率高. 吡啶硼酸相对于苯硼酸具有更高的反应活性, 反应产率达到 97%(表 2, Entry 1), 可能由于其氮原子具有一对以 sp^2 杂化未参与成键的孤对电子, 使其具有一定的碱性增加反应体系的碱催化活性, 同时吡啶环较芳环上的电子云密度大, 亲核能力也随之增大, 提高了硼酸盐与金属交换能力并降低了脱硼作用^[17], 所以相对于芳基硼酸具有更高的反应产率(表 2, Entry 2). 当芳基硼酸上具有给电子基 4-甲基苯硼酸时, 反应效果较苯硼酸好, 产率为 67%(表 2, Entry 3), 而 4-甲氧基苯硼酸的效果较差(表 2, Entry 4), 可能由于甲氧基供电子能力太强, 降低的脱硼作用相对于提高的硼酸盐与金属交换的能力更为显著. 芳环上的吸电子基团因其能降低苯环上的电子云密度, 减小其亲核能力, 从而降低反应活性. 芳基硼酸上有吸电子取代基如 4-乙酰基苯硼酸与 4-甲酰基苯硼酸时, 反应产率分别为 61%和

62%(表 2, Entries 5, 6). 该体系在催化 4-甲氧基苯硼酸与 **2** 的偶联反应时, 反应产率达到 83%, 可能由于 4-甲酰基苯硼酸的脱硼作用更为显著, 同时 4-甲酰基苯硼酸在与碱生成硼酸盐的亲核能力没有 4-甲氧基苯硼酸盐的亲核能力强, 因此产率会更低, 并且 GC-MS 分析结果表明其自身偶联的副产物较多. 同时发现 4-甲酰基苯硼酸的加入量提高至 1.5 equiv., **4f** 的产率仅提高至 72%, 也恰恰说明 4-甲酰基苯硼酸的自身偶联反应是该偶联反应的竞争反应.

Suzuki 偶联反应中, 不仅芳基硼酸上的取代基效应对反应结果有较大影响, 而且溴苯上取代基种类对反应活性也具有较大影响^[18]. 因此, 本工作进一步通过改变溴代芳烃取代基的种类, 探究溴代芳烃上取代基团效应对该催化体系催化 Suzuki 偶联反应产率的影响: 当溴代芳烃上具有吸电子基如 4-溴苯乙酮、4-溴苯甲醛、对溴苯甲酸甲酯时表现出较高的反应活性(表 3, Entries 1~3), 当存在较强的吸电子基团如甲酰基时, 该反应产率达到 100%, 4-溴苯乙酮参与反应的产率也达到 99%, 这可能是由于吸电子基团有利于卤代芳烃与 $\text{Pd}(0)$ 氧化加成从而提高 Suzuki 偶联反应的活性^[19]; 相比于无取代基的溴苯, 当溴代芳烃上为供电子基团如 4-溴苯甲醚、对溴甲苯、溴苯、2-溴-4-甲基苯胺时, 偶联反应的目标产物产率明显降低(表 3, Entries 4~7), 这说明溴苯上供电子取代基的存在使得溴代苯环不易于 $\text{Pd}(0)$ 的氧化. OCH_3 的供电子能力较 CH_3 强, 相应的溴代芳烃参与反应的目标产物产率较低(表 3, Entries 5, 6), 特别是同时存在强供电子基 NH_2 及弱供电子基 CH_3 时, 2-溴-4-甲基苯胺参与的偶联反应的转化率仅为 37%(表 3, Entry 7). 以上实验结果表明, 该偶联反应条件能够有效催化带吸或供电子基的芳基硼酸与带吸电子基溴代芳烃的偶联反应, 但对带供电子基溴代芳烃参与的反应催化效果一般, 需进一步研究.

2 反应机理研究

根据上述实验及相关文献报道^[20], 我们提出了一种针对该催化体系可能的 Suzuki 偶联反应机理, 如图 1 所示. 首先溴代芳烃 Ar^2Br 与 $\text{Pd}(0)$ 氧化加成, 活性中心 $\text{Pd}(II)$ 将 $\text{C}-\text{Br}$ 键断开, 生成 $\text{Pd}(II)$ 配合物中间体 **6**; 而后, 弱碱 K_2CO_3 与 H_2O 形成的 OH^- 进攻 **6**, $\text{Pd}-\text{OH}$ 键取代了 **6** 上极性相对较弱的 $\text{Pd}-\text{Br}$ 键, 生成强亲电性的有机钯氢氧化物中间体 **7**; 同时芳基硼酸与 OH^- 作用生成具有较强富电性的四价硼酸盐中间体 **8**, 它极易向 $\text{Ar}-\text{Pd}(II)-\text{OH}$ 中的活性中心 $\text{Pd}(II)$ 迁移, 通过两方面的协同作用形成 $\text{Ar}^2-\text{Pd}-\text{Ar}^1$ 配合物 **9**, 最后配合物 **9** 再经还原消除形成偶联产物 Ar^2Ar^1 和 $\text{Pd}(0)$, $\text{Pd}(0)$ 再与溴代

表 2 Pd(PPh₃)₄ 催化不同取代硼酸 Suzuki 偶联反应结果^aTable 2 Result of Suzuki cross-coupling reaction for various groups of boric acid catalyzed by Pd(PPh₃)₄

Entry	Ar ¹ B(OH) ₂	Product	Yield ^b /%
1			97
2			64
3			62
4			67
5			61
6			62 72 ^c
7			83

^a Reaction conditions: **2** (0.5 mmol), Ar¹B(OH)₂ (0.6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0.02 mmol), K₂CO₃ (1.5 mmol), dioxane (4 mL), H₂O (1 mL), under N₂, reflux, stirring 12 h; ^b yields determined by GC and GC-MS methods using dodecane as the internal standard; ^c increasing Ar¹B(OH)₂ of 0.75 mmol.

芳烃 Ar²Br 氧化加成形成 Pd(II)配合物中间体 **6**, 此后催化反应依次循环进行(Scheme 1).

3 结论

探究了不同种类的钯催化剂[Pd(dppf)₂Cl₂, Pd(OAc)₂,

Pd(PPh₃)₄], 碱(Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, CsF)、溶剂(DME/H₂O, DMF/H₂O, dioxane/H₂O)及温度(70, 80, 100 °C)对 5-溴-3-叔丁基水杨醛与吡啶-4-硼酸 Suzuki 偶联反应制备 5-(4-吡啶)-3-叔丁基水杨醛化合物的影响. 研究结果表明 Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃, Dioxane/H₂O

表 3 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化不同取代溴苯 Suzuki 偶联反应结果^aTable 3 Result of Suzuki cross-coupling reaction for various groups of Aryl bromides catalyzed by $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

$\text{Pyridine-4-B(OH)}_2 + \text{Br}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R} \xrightarrow[\text{Dioxane/H}_2\text{O (V:V = 4:1), 80 }^\circ\text{C, N}_2]{\text{Pd(PPh}_3)_4 \text{ (4 mol\%)}, \text{K}_2\text{CO}_3 \text{ (3.0 equiv.)}}$ $\text{Pyridine-4-C}_6\text{H}_4-\text{R} \quad \mathbf{5}$			
Entry	Ar^2Br	Product	Yield ^b /%
1		5a	99
2		5b	100
3		5c	95
4		5d	83
5		5e	69
6		5f	76
7		5g	37

^a Reaction conditions: Ar^2Br (0.5 mmol), pyridine-4-boronic acid **3** (0.6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02 mmol), K_2CO_3 (1.5 mmol), dioxane (4 mL), H_2O (1 mL), under N_2 , reflux, stirring 12 h; ^b yields determined by GC and GC-MS methods using dodecane as the internal standard; ^c compound **5g** was difficult to isolating because of various byproducts generate for its reaction.

图式 1 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的 Suzuki 偶联反应机理Scheme 1 The mechanism of the Suzuki cross-coupling reaction catalyzed by $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

($V:V=4:1$)体系在 80 °C 下能高效催化该反应, 产率达到 97%; 且具有钯催化剂用量少、副产物少、分离简单、重现性好的优点. 进一步研究发现, 该催化体系能够较好地催化吸电子和供电子基团的芳基硼酸与带吸电子取代基溴代芳烃的反应, 但对于带有供电子取代基的溴代芳烃参与的反应催化效果一般, 需进一步研究.

4 实验部分

4.1 仪器与试剂

所用试剂及溶剂均为国内市售分析纯. 3-叔丁基水杨醛与 5-溴-3-叔丁基水杨醛的合成分别参考文献[21, 22]的方法. NMR 采用 AVANCE III 400 MHz 超导核磁共振波谱仪测定, 氘代氯仿作溶剂; GC-MS 采用 SHIMADZU QP2010 型; GC 采用 VARIAN 3900 型; Spectrum 2000 FTIR 光谱仪采用美国 Perkin-Elmer 公司.

4.2 实验方法

4.2.1 5-(4-吡啶)-3-叔丁基水杨醛的合成

参考文献[14]的方法, 向 Schlenk 瓶中加入 5-溴-3-叔丁基水杨醛(0.64 g, 2.5 mmol)、吡啶-4-硼酸(0.369 g, 3 mmol)、[Pd]催化剂(0.1 mmol)、碱(7.5 mmol)和溶剂(5 mL), 在 N_2 保护下, 搅拌反应 12 h. 反应完成后冷却至室温, 将反应液倒入 25 mL H_2O 中, 用 15 mL CH_2Cl_2 萃取 3 次, 有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 旋蒸溶剂后, 硅胶柱色谱分离(洗脱剂为乙酸乙酯/石油醚, $V:V=1:1$), 最终得到淡黄色固体 **4**. 结果列于表 1. m.p. 92~96 °C; 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 1.50 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 7.50 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J=2$ Hz, 2H), 10.01 (s, 1H, CHO), 11.95 (s, 1H, OH); IR (KBr) ν : 3038, 2999, 2962, 2858, 1650, 1597, 1544, 1457, 1438, 1396, 1338, 1269, 1230, 1198, 1167, 1078, 956, 893, 824, 751, 715, 621 cm^{-1} .

4.2.2 Suzuki 偶联反应的一般方法

向 Schlenk 瓶中加入不同取代基的溴代苯(0.5 mmol)与苯硼酸(0.6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.02 mmol), K_2CO_3 (1.5 mmol), Dioxane/ H_2O (4.0 mL/1.0 mL). 在 N_2 保护下, 80 °C 搅拌反应 12 h. 反应完成后冷却至室温, 将反应液倒入 25 mL H_2O 中, 用 15 mL CH_2Cl_2 萃取 3 次, 有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 通过内标法计算产率.

5-苯基-3-叔丁基水杨醛(**4b**): 产率 64%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 1.50 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 7.36~7.60 (m, 5H), 7.63 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 9.99 (s, 1H, CHO), 11.81 (s, 1H, OH).

5-(4-甲氧基苯基)-3-叔丁基水杨醛(**4c**): 产率 62%.

1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 1.49 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 7.00~7.02 (m, 2H), 7.49~7.51 (m, 2H), 7.56 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H, CHO), 11.76 (s, 1H, OH).

5-(4-甲基苯基)-3-叔丁基水杨醛(**4d**): 产率 67%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 1.49 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 2.43 [s, 3H, CH_3], 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 9.97 (s, 1H, CHO), 11.78 (s, 1H, OH).

5-(4-乙酰基苯基)-3-叔丁基水杨醛(**4e**): 产率 61%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 1.51 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 2.67 [s, 3H, $COCH_3$], 7.66~7.69 (m, 3H), 7.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.05~8.07 (m, 2H), 10.00 (s, 1H, CHO), 11.90 (s, 1H, OH).

5-(4-甲酰基苯基)-3-叔丁基水杨醛(**4f**): 产率 62%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 1.51 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 7.70 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.74~8.00 (m, 2H), 10.01 (s, 1H, CHO), 10.09 (s, 1H, CHO), 11.92 (s, 1H, OH).

5-(4-甲酯基苯基)-3-叔丁基水杨醛(**4g**): 产率 83%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 1.50 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 3.97 (s, 3H), 7.51 (s, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 10.00 (s, 1H, CHO), 11.90 (s, 1H, OH).

4-(4-乙酰基苯基)吡啶(**5a**): 产率 99%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 2.69 (s, 3H, CH_3), 7.55~7.57 (m, 2H), 7.75~7.77 (m, 2H), 8.09~8.11 (m, 2H), 8.72~8.74 (m, 2H).

4-(4-甲酰基苯基)吡啶(**5b**): 产率 100%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 7.55~7.57 (m, 2H), 7.82~7.84 (m, 1H), 8.02~8.04 (m, 2H), 8.74~7.76 (m, 2H), 10.01 (s, 1H, CHO).

4-(4-甲酯基苯基)吡啶(**5c**): 产率 95%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 3.98 (s, 3H), 7.56 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.72 (d, $J=6$ Hz, 2H).

4-苯基吡啶(**5d**): 产率 83%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 7.45~7.55 (m, 5H), 7.65~7.69 (m, 1H), 8.67~8.69 (m, 2H).

4-(4-甲氧基苯基)吡啶(**5e**): 产率 69%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.02~7.04 (m, 2H), 7.49~7.50 (m, 2H), 7.62~7.64 (m, 2H), 8.62~8.64 (m, 2H).

4-(4-甲基苯基)吡啶(**5f**): 产率 76%. 1H NMR (CD_3Cl , 400 MHz) δ : 2.44 (s, 3H, CH_3), 7.32 (d, $J=8.0$

Hz, 2H), 7.51~7.53 (m, 2H), 7.56~7.58 (m, 2H), 8.64~8.66 (m, 2H).

辅助材料(Supporting Information) 所合成的目标化合物的红外、核磁共振氢谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Baranano, D.; Mann, G.; Hartwig, J. F. *Curr. Org. Chem.* **1997**, *1*, 287.
(b) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
(c) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
(d) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
(e) Yan, M.; Feng, X. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 623 (in Chinese).
(颜美, 冯秀娟, 有机化学, **2010**, *30*, 623.)
- [2] (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
(b) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749.
(c) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419.
(d) Zhang, Y.; Yi, T.; Wang, K.; Fu, J.; Chen, H.; Li, R. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 790 (in Chinese).
(张愚, 易韬, 王堃, 付海燕, 陈华, 李瑞祥, 有机化学, **2012**, *32*, 790.)
- [3] Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6095.
- [4] Tagata, T.; Nishida, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9412.
- [5] Lépine, R.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2981.
- [6] Andereu, I.; Cabedo, N.; Fabis, F.; Cortes, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8282.
- [7] (a) Jesmin, M.; Ali, M. M.; Khanam, J. A. *J. Pharm. Sci.* **2010**, *34*(1), 20.
(b) Sinha, D.; Tiwari, A. K.; Singh, S.; Shukla, G.; Mishra, P.; Chandra, H.; Mishra, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 160.
- [8] (a) Iolito, A. B.; Gennaro, A. C.; Vianello, E. E. *Electrochim. Acta*, **1997**, *42*, 2065.
(b) Bastos, R. M. B.; Moreira, J. C.; Farias, P. A. M. *Anal. Chim. Acta* **2000**, *408*, 83.
- [9] (a) McGarrigle, E. M.; Gilheany, D. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1563.
(b) Baleizao, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987.
(c) Decortes, A.; Castilla, A. M.; Kleij, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9822.
(d) Achard, T. R. J.; Clutterbuck, L. A.; North, M. *Synlett* **2005**, 1828.
- [10] Shultz, A. M.; Farha, O. K.; Adhikari, D.; Nguyen, S. T. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 3174.
- [11] Huang, Y.; Liu, T.; Cao, R. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 2191.
- [12] Zhu, C.; Chen, X.; Yang, Z.; Du, X.; Cui, Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7120.
- [13] Ryu, E. H.; Lee, J. H.; Lee, Y. S.; Gu, J. M.; Huh, S.; Lee, S. *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, *14*, 1648.
- [14] Morris, G. A.; Nguyen, S. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2093.
- [15] Kim, W. S.; Lee, K. Y.; Ryu, E. H.; Gu, J. M.; Kim, Y.; Lee, S. J.; Huh, S. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 4228.
- [16] Lu, G. P.; Voigttritter, K. R.; Cai, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3700.
- [17] Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.
- [18] Xu, C.; Li, Z.; Duan, L. M.; Wang, Z. Q.; Fu, W. J.; Hao, X. Q.; Song, M. P. *Transition Met. Chem.* **2012**, *37*, 373.
- [19] (a) Kowitz, C.; Wegner, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15553.
(b) Goubet, D.; Meric, P.; Dormoy, J. R.; Moreau, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4516.
- [20] (a) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
(b) Martin, A. R.; Yang, Y. *Acta Chem. Stand.* **1993**, *47*, 221.
- [21] Tan, R.; Yin, D.; Yu, N.; Tao, L.; Fu, Z.; Yin, D. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *259*, 125.
- [22] Cavazzini, M.; Manfredi, A.; Montanari, F.; Quici, S.; Pozzi, G.; *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *24*, 4639.

(Zhao, C.)