钯催化 2-羟基苯基二茂铁乙烯的合成

刘世娟 马文兵* 郑志花 马忠平 曹端林*

(中北大学化工与环境学院 太原 030051)

摘要 以 Pd 为催化剂, 实现二茂铁乙烯与邻碘(溴)苯酚化合物的交叉偶联, 考察了钯催化剂种类、碱的种类、溶剂等因素对反应的影响. 结果表明, 在 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 为催化剂, 用量为 5 mol%, Cs_2CO_3 为碱, CH_3CN 为溶剂的条件下, 可高效率高产率地得到一系列邻羟基二茂铁芪类化合物.

关键词 Heck 偶联反应; 二茂铁乙烯; 邻碘(溴)苯酚; 钯催化

Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Hydroxyphenyl Vinylferrocene

Liu, Shijuan Ma, Wenbing* Zheng, Zhihua Ma, Zhongping Cao, Duanlin*

(School of Chemical and Environmental Engineering, North University of China, Taiyuan 030051)

Abstract A Pd-catalyzed method was developed for Heck-type cross-coupling reaction of a wide range of *o*-iodo(bromo)-phenols with vinylferrocene. The influences of different palladium catalyst, bases, solvents and other conditions were investigated. In the presence of $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, Cs_2CO_3 and CH_3CN , the cross-coupling products can be obtained in moderate to good yields. This catalyst system exhibits good activity in the synthesis of *o*-hydroxyphenyl vinylferrocene compounds.

Keywords Heck-type cross-coupling reaction; vinylferrocene; *o*-iodo(bromo)phenols; palladium-catalyzed

芪类化合物是以二苯乙烯为母核结构的化合物, 因分子内拥有共轭体系而被广泛应用于医药^[1-3]、荧光增白剂、染料^[4]、分子探针^[5,6]和有机光电材料^[7]等众多领域中. 不仅如此, 其中的邻羟基芪类化合物因结构中存在双键和邻位羟基, 可进一步关环合成广泛应用的苯并呋喃类化合物^[8,9].

苯乙烯基二茂铁是芪的二茂铁类似物, 即以二茂铁基代替二苯乙烯中的一个苯环. 因二茂铁优良的性质, 使这类具有二茂铁的共轭体系化合物表现出很强的非线性光学性质^[10]. 有关二茂铁取代的芪类化合物的研究较多, 但仅限于烯烃对位为磷酸盐以及吸电子取代基的化合物^[11,12]. 近年来, 已有研究者报道二茂铁修饰的邻羟基芪类化合物可以显著提高其生物活性并产生惊人的药用效果^[13-15]; 此外, 邻羟基取代的二茂铁芪类化合物由于羟基的存在很容易被外界条件影响^[16], 这一敏感性在光学、结构和磁性方面发挥着巨大作用.

二茂铁基芪类化合物的合成方法很多, 可通过 Wittig 缩合反应^[17]、有机金属催化加成^[18]以及 Heck 反应合成. 对于邻羟基取代的二茂铁芪类化合物的合成报道却很少, 而直接通过 Heck 偶联反应来合成此类化合

物却未见文献报道. 鉴于二茂铁取代的邻羟基芪类化合物具有重要的研究价值, 本文在前者的研究基础上, 进一步以一系列邻碘(溴)苯酚为底物, 以自制二茂铁乙烯为原料, 在 Pd 催化条件下, 研究了它们的偶联反应. 结果表明, 以 CH_3CN 为溶剂, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ 为催化剂, 用量为 5 mol% 时, 在 Cs_2CO_3 作用下能以较高产率(52%~90%)简洁、高选择性地合成了一系列的 2-羟基苯基二茂铁乙烯类化合物.

1 结果与讨论

1.1 Heck 偶联反应条件优化

为了得到优化的反应条件, 实验过程中以二茂铁乙烯(**1**)与邻碘苯酚(**2a**)的 Heck 偶联反应为模版反应, 考察了碱的种类、催化剂的种类以及溶剂对反应的影响, 具体结果如表 1 所示.

钯催化卤代芳烃与烯烃的 Heck 偶联反应中会产生 HX, 因而选用合适的缚酸剂对反应的进行有很大的影响. 首先, 我们考察了不同碱对反应的影响, 实验结果表明不同的碱对反应的影响不同(表 1, Entries 1~7), 当选用有机碱时, 反应产率较低(表 1, Entries 1, 2), 而选

* E-mail: mawenbing@nuc.edu.cn; cdl@nuc.edu.cn

Received July 2, 2014; revised September 3, 2014; published online September 18, 2014.

表 1 钯催化二茂铁乙烯与邻碘苯酚的 Heck 偶联反应^aTable 1 Pd-catalyzed Heck coupling reaction of *o*-iodophenol with vinylferrocene

Entry	Base	Pd catalyst	Cat./mol%	Solvent	Yield/%
1	Et ₃ N	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	31
2	Pyridine	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	37
3	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	30
4	KOAc	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	51
5	Cs ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	55
6	NaOAc	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	40
7	Na ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	35
8	Cs ₂ CO ₃	[Pd(dba) ₂]/2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	17
9	Cs ₂ CO ₃	[Pd(PPh ₃) ₄]	5	CH ₃ CN	0
10	Cs ₂ CO ₃	[PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂]	5	CH ₃ CN	47
11	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ /2 PPh ₃	5	CH ₃ CN	60
12	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	5	CH ₃ CN	76
13	Cs ₂ CO ₃	Pd(OC=OCF ₃) ₂	5	CH ₃ CN	16
14	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	5	CH ₃ CN	79
15	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	3	CH ₃ CN	57
16	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	5	DMF	0
17	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	5	Toluene	65
18	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	5	Dioxane	26
19	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	5	THF	40
20	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	5	NMP	20
21	Cs ₂ CO ₃	PdCl ₂ (dppf)	5	HMPA	13

^a Reaction condition: **1** (1.1 mmol), **2** (1 mmol), solvent 10 mL, Ar atmosphere, 85 °C, 6 h.

用无机碱时, 反应活性得到明显的提高(表 1, Entries 3~7), 而且选用碱性较强的 Cs₂CO₃ 时产率最高, 可达到 55%。接下来, 考察了不同钯催化剂在邻碘苯酚与二茂铁乙烯反应中的催化活性。从表 1 (Entries 8~14)可以看出, 以 Pd(PPh₃)₄ 和 Pd(dba)₂/2 PPh₃ 为催化剂, 反应效果较差。当以 PdCl₂(dppf) 为催化剂, 用量为 5 mol% 时, 反应有较高的产率, 可达到 79%。针对催化剂用量, 我们进行了初步筛选, 当减小催化剂用量, 反应产率会降低(表 1, Entry 15)。接下来进行了溶剂的筛选(表 1, Entries 16~21), 实验结果与溶剂极性不呈现规律性, 但选用极性适中的 CH₃CN 为溶剂可以得到很好的反应效果(表 1, Entry 14)。

1.2 不同卤代芳烃原料的影响

通过模版反应的研究, 我们确定了反应的最优条件: 氩气保护下, 二茂铁乙烯(**1**, 1.1 mmol), 邻碘苯酚(**2a**, 1 mmol), PdCl₂(dppf) (5 mol%), Cs₂CO₃ (2 mmol), CH₃CN (10 mL), 回流条件下反应 6 h。

在优化条件下, 我们选择了一系列的邻碘(溴)苯酚与二茂铁乙烯进行 Heck 偶联反应, 实验结果见表 2。

表 2 钯催化取代邻碘(溴)苯酚与二茂铁乙烯的 Heck 偶联反应^aTable 2 Pd-catalyzed Heck coupling reaction of vinylferrocene with substituted *o*-iodo(bromo)phenol

Entry	ArX (2)	React time/h	Product	Yield/%
1		6	3a	79
2		6	3b	75
3		6	3c	75
4		6	3d	64
5		6	3e	90
6		6	3f	52
7		8	3g	88
8		8	—	—
9		12	—	—
10		12	—	—

^a Reaction condition: **1** (1.1 mmol), **2** (1 mmol), CH₃CN 10 mL, PdCl₂(dppf) (5 mol%), Cs₂CO₃ (2 equiv.), Ar atmosphere, reflux, 6 h.

从表 2 中可以看出, 以不同的邻碘(溴)苯酚为原料, 反应产率不同。特别是当卤素(Br, I)的两个邻位均有取代基时, 几乎无产物生成, 这可能是由于钯插入 Ph—X 键以及二茂铁乙烯对所形成的 Ph—PdX 配合物进行亲核进攻过程中存在较大的空间位阻, 从而影响反应的进行。此外, 当芳基上连有 CHO 等吸电子基团时, 能得到

产物产率大于85%的目标产物。CHO的吸电子效应弱化Ph—PdX键,从而使PdX更容易脱离利于反应的进一步进行。同时还可以看出,与邻溴苯酚类相比,邻碘苯酚类在反应体系中活性更高。

2 结论

本文实现了二茂铁乙烯与邻碘(溴)苯酚化合物的Heck偶联反应。一系列的研究结果表明:在PdCl₂(dppf)(5 mol%), Cs₂CO₃ (2 mmol), CH₃CN (10 mL), 氩气保护的条件下,各种邻碘(溴)苯酚与二茂铁乙烯能够得到优良的偶联产率,而且反应有着较好的区域选择性和立体选择性。这一简洁、高效的二茂铁乙烯与邻碘(溴)苯酚的钯催化Heck合成路线为很多重要的天然或非天然的化合物进行二茂铁结构修饰提供了可能性。此外,对二茂铁取代的芪类化合物的合成与其潜在应用价值的研究是有益的发展。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

原料邻碘(溴)苯酚^[19,20]、二茂铁乙烯^[21]均参考相应文献合成。所有溶剂均经标准程序处理,其他试剂为市售分析纯,未进一步处理。柱层析使用200~300目硅胶。FTIR-7600红外光谱仪, KBr压片; AVANCE III Bruker-400 MHz型核磁共振谱仪(CDCl₃和CD₃COCD₃为溶剂, TMS为内标); Bruker APEX IV型傅立叶变换高分辨质谱; 北京泰克X-4数字显微熔点仪(温度计未校正)。

3.2 实验方法

Ar保护下,在干燥的50 mL三口烧瓶中加入1 mmol邻碘(溴)苯酚, 1.1 mmol二茂铁乙烯, 5 mol% PdCl₂(dppf), 2 mmol碱, 10 mL溶剂, 85 °C油浴中加热反应, TLC跟踪检测。反应结束后,用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,减压旋蒸掉溶剂后,粗品经柱层析分离纯化得目标产物,结构经¹H NMR, ¹³C NMR, IR, HRMS确证。

3.3 产物结构表征

1-二茂铁基-2-(1-羟基苯基)乙烯(**3a**): 橙红色固体; 产率79%。m.p. 158~160 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.15 (s, 5H), 4.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.93 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 66.954, 69.160, 69.360, 115.914, 120.112, 121.114, 125.154, 126.813, 127.903, 128.784, 152.373; IR (KBr) ν : 3249.47, 3093.36, 1652.70,

1220.72 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₈H₁₆FeO 304.05451, found 304.05425.

1-二茂铁基-2-(1-羟基-4-甲基苯基)乙烯(**3b**): 橙红色固体; 产率75%。m.p. 141~143 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.30 (s, 3H), 4.14 (s, 5H), 4.27 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.82 (s, 1H), 6.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.26 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 20.655, 66.901, 69.044, 69.277, 115.847, 120.190, 124.810, 127.037, 128.449, 130.229, 150.227; IR (KBr) ν : 3534.88, 3099.05, 2921.63, 1255.43 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₉H₁₈FeO₃ 18.07016, found 318.0698.

1-二茂铁基-2-(1-羟基-4-氯苯基)乙烯(**3c**): 橙红色固体; 产率75%。m.p. 156~158 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 4.15 (s, 5H), 4.30 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.908 (s, 1H), 6.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=16$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J=16$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=2.8$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 67.077, 69.332, 117.148, 118.607, 126.080, 126.107, 126.825, 127.304, 130.152, 150.826; IR (KBr) ν : 3523.31, 3099.05, 1267.00 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₈H₁₅ClFeO 338.01557, found 338.01474.

1-二茂铁基-2-(1-羟基-4-叔丁基苯基)乙烯(**3d**): 橙红色固体; 产率64%。m.p. 39~42 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 1.33 (s, 9H), 4.14 (s, 5H), 4.27 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 6.73 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 31.579, 34.187, 66.883, 68.317, 69.011, 69.287, 115.592, 120.966, 123.695, 124.281, 125.001, 128.370, 143.731, 150.263; IR (KBr) ν : 3498.24, 3089.40, 2904.27, 1261.22 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₂H₂₄FeO 360.11711, found 360.11689.

1-二茂铁基-2-(1-羟基-4-醛基-6-甲氧基苯基)乙烯(**3e**): 橙红色固体; 产率90%。m.p. 184~186 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3.98 (s, 3H), 4.15 (s, 5H), 4.31 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 7.06 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 56.384, 67.115, 69.291, 69.338, 106.506, 118.701, 124.126, 124.490, 129.184, 129.590, 147.349, 148.091, 191.285; IR (KBr) ν : 3374.82, 3089.40, 1660.41, 1280.50 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₀H₁₈FeO₃ 362.05999, found 362.05966.

1-二茂铁基-2-(1-羟基-4,6-二甲基苯基)乙烯(**3f**): 橙红色固体; 产率52%。m.p. 26~28 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.14 (s, 5H), 4.28

(s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.74 (s, 1H), 6.86 (q, $J=16.4$, 16.4 Hz, 3H), 7.10 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 15.914, 20.597, 66.858, 68.646, 69.030, 69.257, 120.409, 123.578, 124.453, 124.819, 128.659, 129.622, 130.132, 148.606; IR (KBr) ν : 3380.60, 3089.40, 2927.41, 1670.05, 1301.72 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FeO}$ 332.08581, found 332.08559.

1-二茂铁基-2-(1-羟基-4-醛基苯基)乙烯(**3g**): 橙红色固体; 产率 88%. m.p. 189~192 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CD_3COCD_3 , 400 MHz) δ : 4.17 (s, 5H), 4.33 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.19 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.68 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.92 (s, 1H); ^{13}C NMR (CD_3COCD_3 , 100 MHz) δ : 64.994, 66.895, 68.997, 69.071, 116.110, 119.395, 125.827, 128.804, 129.242, 129.913, 131.090, 159.279, 190.442; IR (KBr) ν : 3434.46, 3127.97, 1658.48, 1280.50 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FeO}_2$ 332.04942, found 332.04910.

辅助材料(Supporting Information) 所合成新化合物的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 和 HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G. O.; Slowing, K. V.; Thomas, C. F.; Beecher, C. W. W.; Fong, H. H. S.; Farnsworth, N. R.; Kinghorn, A. D.; Mehta, R. G.; Moon, R. C.; Pezzuto, J. M. *Science* **1997**, 279, 218.
- [2] Corder, R.; Douthwaite, J. A.; Lees, D. M.; Khan, N. Q.; dos Santos, A. C. V.; Wood, E. G.; Carrier, M. J. *Nature* **2001**, 414, 863.
- [3] Frémont, L. *Life Sci.* **2000**, 66, 663.
- [4] Lee, J. K.; Um, S.; Kang, Y. H.; Baek, D. J. *Dyes Pigm.* **2005**, 64, 25.
- [5] Yang, J. S.; Lin, Y. D.; Lin, Y. H.; Liao, F. L. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3517.
- [6] Lin, Y. D.; Peng, Y. S.; Su, W. T.; Tu, C. H.; Sun, C. H.; Chow, T. J. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2523.
- [7] Lin, Y. D.; Chow, T. J. *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 14907.
- [8] Singh, F. V.; Wirth, T. *Synthesis* **2012**, 44, 1171.
- [9] Aslam, S. N.; Stevenson, P. C.; Phythian, S. J.; Veitch, N. C.; Hall, D. R. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4214.
- [10] Marder, S. R.; Perry, J. W.; Tiemann, B. G.; Schaefer, W. P. *Organometallics* **1991**, 10, 1896.
- [11] Frantz, R.; Durand, J. O.; Lanneau, G. F. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1867.
- [12] Frantz, R.; Durand, J. O.; Carré, F.; Lanneau, G. F. *New J. Chem.* **2001**, 25, 188.
- [13] Spencer, J.; Amin, J.; Wang, M. *Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 358.
- [14] Quirante, J.; Dubar, F.; González, A.; Cascante, M.; Cortés, R.; Forfar, I.; Pradines, B.; Biot, C. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1011.
- [15] Spencer, J.; Mendham, A. P.; Kotha, A. K.; Richardson, S. C. W.; Hillard, E. A.; Jaouen, G.; Male, L.; Hursthouse, M. B. *Dalton Trans.* **2009**, 38, 918.
- [16] Kurihara, M.; Sano, H.; Murata, M.; Nishihara, H. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 4.
- [17] Balavoine, G. G. A.; Daran, J. C.; Iftime, G.; Lacroix, P. G.; Manoury, E. *Organometallics* **1999**, 18, 21.
- [18] Jong, S. J.; Fang, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3533.
- [19] Edgar, K. J.; Falling, S. N. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5287.
- [20] Yin, J. P.; Wang, F. B.; Huang, K. L.; Yu, J. G. *Fine Chem.* **2006**, 23, 460 (in Chinese).
(殷建平, 王芳斌, 黄可龙, 于金刚, 精细化工, **2006**, 23, 460.)
- [21] Arimoto, F. S.; Haven, A. C. *Du Pont Nemours Co.* **1955**, 77, 6295.

(Li, L.; Fan, Y.)