新型氮杂环卡宾-钯配合物的设计、制备及在 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应中的应用

王 凡 胡宇才 沈 安* 曹育才*

(上海化工研究院 上海市聚烯烃催化技术重点实验室 聚烯烃催化技术与高性能材料国家重点实验室 上海 200062)

摘要 发展了一类含有不同亚胺配体的氮杂环卡宾-钯配合物, 并将其应用到 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应中. 研究发现亚胺配体的结构对催化活性有明显的影响, 尤其带有强吸电子基团的亚胺配体表现最佳. 利用该类配合物可以在低至 0.5 mol% 的催化剂用量下实现不同氯代芳烃和各种胺的高效偶联反应.

关键词 氮杂环卡宾; 钯配合物; Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应

Novel Pd-N-Heterocyclic Carbene Complexes: Design, Synthesis and Applymt in Buchwald-Hartwig Cross Coupling Reaction

Wang, Fan Hu, Yucai Shen, An* Cao, Yucai*

(State Key Laboratory of Polyolefins and Catalysis, Shanghai Key Laboratory of Catalysis Technology for Polyolefins, Shanghai Research Institute of Chemical Industry, Shanghai 200062)

Abstract N-Heterocyclic carbene (NHC) palladium complexes with different imine ligands have been developed and applied in Buchwald-Hartwig cross coupling reaction. The structure of imine ligand would influence the catalytic activity apparently. Especially, the imine ligand with electron withdrawing group performed best. Low to 0.5 mol% catalyst loading could realize effective Buchwald-Hartwig cross coupling reaction between various aryl chlorides and amines.

Keywords N-heterocyclic carbene; palladium complexes; Buchwald-Hartwig cross coupling reaction

官能化芳胺衍生物具有生物分子中咪唑、嘌呤碱和嘧啶碱等配位基团类似的配位性质, 并且本身具有抗菌、抗癌等生物活性, 普遍存在于生物活性物质和药物中, 也常常被选作金属酶及蛋白等模型化合物的有效配体(图 1)^[1].

C—N 键交叉偶联反应是构建芳胺 C—N 键的重要策略, 也是有机合成领域的热点之一. 自从 1995 年 Buchwald^[2]和 Hartwig^[3]两个团队发现了不使用有机锡化合物参与的溴苯胺化反应以来, Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应取得了长足的发展(图 2)^[4]. 其中, Buchwald 小组^[5]开发出了大位阻、强给电子能力的膦配体, 能够有效催化卤代杂环芳烃的 C—N 键交叉偶联反应, 对一级胺、二级胺均有较好的反应性能. Organ 小组^[6]通过对咪唑环上 N 原子所连基团的结构调变, 发展出新型大位

图 1 具有芳胺结构的药物及天然产物中间体
Figure 1 Representative intermediate of medicine and natural product with aryl amine structures

* Corresponding authors. E-mail: caoyc@srici.cn, shenan_cn@126.com

Received December 26, 2016; revised January 22, 2017; published online April 13, 2017.

Project supported by the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 15QB1401700).

上海市科委青年科技启明星计划(No. 15QB1401700)资助项目.

阻 Pd-PEPPSI-NHC 络合物, 在 4 mol%(相对于底物卤代芳烃的量)的催化剂用量下, 能有效催化烷基胺和卤代底物的 C—N 交叉偶联反应. Nolan 小组^[7]在 Pd-PEPPSI 型催化剂的基础上, 通过改变 N 原子所连苯环上的基团来合成结构更加多变的催化剂. 1 mol% 催化剂用量在 KO^tBu 存在的条件下, 室温反应很短时间(5 min~2 h)便可极其高效地催化多种氯代芳烃与大位阻有机胺类的 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应, 收率多在 90% 以上.

图 2 几种应用于交叉偶联反应的典型(前体)催化剂或配体
Figure 2 Selected (pre)-catalyst or ligand for cross-coupling reactions

我们小组^[8]一直致力于新型氮杂环卡宾-钯(NHC-Pd)配合物的设计制备及其应用. 特别是近年来发展的亚胺型 NHC-Pd 配合物可以在极低用量(0.005 mol%)下作为前体催化剂催化 Suzuki 交叉偶联反应的进行, 并取得非常好的收率(图 2)^[8a]. 同时, 在该反应的研究中, 我们发现亚胺配体的体积效应和电子效应对催化剂的催化活性有明显影响, 当亚胺配体上氮原子取代基为苯基时(Cat. c), 在 Suzuki 交叉偶联反应中展现出很高的催化活性. 该研究结果充分揭示了亚胺配体在偶联反应中起到了重要作用. 因此, 本文前期研究的基础上, 设计了不同结构的亚胺配体, 制备出相应前体催化剂, 考察其在 C—N 键交叉偶联反应中的催化活性, 发展适

用于 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应的高效偶联催化剂.

1 结果与讨论

1.1 亚胺-钯-氮杂环卡宾配合物的设计与制备

我们从亚胺配体的体积效应和电子效应两个角度出发, 在原有催化剂(Cat. c)的基础上, 分别设计了三种不同结构亚胺配体. 配合物的合成路线如 Scheme 1^[9].

图式 1 Pd-NHC 配合物的合成路线
Scheme 1 Preparation of Pd-NHC complexes

苯亚胺化合物 1 与氯化钯在室温下反应得到相应的钯环二聚体, 钯环二聚体与氮杂环卡宾盐酸盐在强碱 KO^tBu 的作用下进一步合成 Pd-NHC 配合物 2. 我们通过核磁氢谱、碳谱以及高分辨质谱对配合物的结构进行了确认. 同时拿到了配合物 2a 与 2c 的单晶结构(图 3). 从单晶结构中可以看到钯原子的四个配体均处于稍微扭曲的正方形结构. 晶体数据存于英国剑桥晶体结构数据中心, CCDC 号分别为 1417437, 1417438.

1.2 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应条件的筛选

影响 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应的重要因素有碱、溶剂、反应温度等^[10]. 选用 2b 作为前体催化剂, 以邻氯甲苯和对氯苯胺为模型底物, 对反应条件进行筛选(表 1). 考察碱性逐渐增强的四种常见无机碱: K₂CO₃, Cs₂CO₃, KOH, KO^tBu, 以及常用的三种溶剂: Toluene, Dioxane, ^tPrOH. 首先, 我们以 KO^tBu 为碱, 考察溶剂对反应的影响(Entries 1~3), 发现 Dioxane 取得 90% 以上的收率, 高于其余两种溶剂. 其次, 进一步考察碱对反应的影响, 选取 Dioxane 作为溶剂, 改变碱的种类(Entries 4~6), 除了碱性最强的 KO^tBu 外, 采用其他碱的情况下均没有产物的生成. 最后, 考察了温度对 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应的影响(Entries 3、7、8), 反应随着反应温度升高, 产率增加, 在接近溶剂回流温度(100 °C)时取得最好的结果, 可能的原因是随着

图3 配合物 2a 与 2c 的单晶结构

Figure 3 X-ray single crystal structures of 2a and 2c

温度升高, 使其更易突破能垒, 更有利于催化循环的进行. 另一方面, 在实际生产应用中, 贵金属催化剂的用量与生产成本息息相关, 降低催化剂用量有利于提高该反应在实际生产应用中的可能性. 因此, 我们对该反应中催化剂用量做了进一步的考察. 从表 1 的结果可以看出(Entries 8~10), 配合物 Pd 用量在 0.5 mol% 时, 催化效果最理想, 反应完全定量地转化. 而配合物 Pd 用量在 0.2 mol% 时, 依然保有较高催化活性, 产率 93%, 该条件也具有很好的应用潜力, 有待进一步开发. 最后, 确定优化反应条件: 以 Dioxane 为溶剂, 叔丁醇钾为碱在 100 °C 下进行反应, 催化剂用量为 0.5 mol%. 相较于文献报道的多数 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应来说, 本文设计的氮杂环卡宾-钯配合物的用量极具优势(其他报道中催化剂用量多为 1~10 mol%)^[11].

表 1 Buchwald-Hartwig 反应条件筛选^a

Table 1 Screening of Buchwald-Hartwig coupling reaction conditions

Entry	Base	Solvent	Temperature/°C	Cat. loading/mol%	Yield ^b /%
1	KO ^t Bu	Toluene	80	0.5	14
2	KO ^t Bu	<i>i</i> -PrOH	80	0.5	0
3	KO ^t Bu	Dioxane	80	0.5	91
4	K ₂ CO ₃	Dioxane	80	0.5	—
5	KOH	Dioxane	80	0.5	—
6	Cs ₂ CO ₃	Dioxane	80	0.5	—
7	KO ^t Bu	Dioxane	60	0.5	6
8	KO ^t Bu	Dioxane	100	0.5	100
9	KO ^t Bu	Dioxane	100	0.2	93
10	KO ^t Bu	Dioxane	100	0.1	—

^a Reaction condition: 3a (1.0 mmol), 4a (1.1 mmol, 1.1 equiv.), base (1.1 mmol, 1.1 equiv.), solvent (3 mL). Reaction was performed for 4 h. ^b GC yield of coupling product, average of two runs.

1.3 不同亚胺配体的钯配合物催化活性比较

在得到了优化的反应条件后, 我们对三种不同配合物 2a, 2b 和 2c 在 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应中的催化活性进行比较, 同时对比 Cat. c 来考察配合物中亚胺配体的电子效应和体积效应变化对催化活性的影响. 在 0.5 mol% 催化剂用量下, 由于催化活性高, 对于均达到了 100% 的转化率, 不能很好地体现出不同催化剂之间的差异, 因此我们又进一步降低催化剂用量至 0.2 mol%, 同时选取了多种底物进行详细考察. 结果如表 2 所示.

表 2 不同配合物 Cat. c, 2a, 2b, 2c 在 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应中的催化性能评价^a

Table 2 Catalytic activity study of complexes Cat. c, 2a, 2b, 2c in Buchwald cross coupling reaction

Entry	Product	Yield/%			
		Cat. c	2a	2b	2c
1	5g	36	26	36	88
2	5d	33	28	35	53
3	5f	40	23	55	64

^a Reaction condition: 3 (1.0 mmol), 4 (1.1 mmol, 1.1 equiv.), KO^tBu (1.1 mmol, 1.1 equiv.), dioxane (3 mL). Reaction was performed for 4 h. ^b GC yield of coupling product, average of two runs.

从表 2 的结果可以看出, 随着配合物中亚胺配体吸电子能力逐渐加强, 配合物催化活性也有所增加 $2c > 2b > \text{Cat. c} > 2a$, 即配合物中亚胺配体吸电子能力最强的前体催化剂 $2c$ 表现最好. 推测其原因是配合物中亚胺配体吸电子能力强, 影响亚胺配体的电子密度, 使其更容易同金属钯活性中心解离, 有利于催化循环的进行.

1.4 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应普适性研究

通过反应条件优化以及不同结构配合物催化活性比较筛选出较适合 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应的催化体系后(采用 0.5 mol% $2c$, 以二氧六环为溶剂, 叔丁醇钾为碱在 100 °C 下进行反应), 我们进行了 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应普适性研究(表 3).

从表 3 可以看出, 我们改变芳胺对位的取代基, 同时选取了邻氯甲苯和对氯甲苯作为底物, 均取得了较高的产率, 其中两种底物反应性能相当, 邻氯甲苯略高些 ($5a \sim 5f$). 当我们变换底物为二苯胺, 并选用邻氯甲苯和对氯甲苯为底物, 发现也能取得不错的效果, 收率为 81% 和 87% ($5h \sim 5i$). 考虑到大位阻底物在催化循环过程中可能存在位阻的影响, 我们考察了大位阻芳胺 2,6-二异丙基苯胺与 2-氯间二甲苯和邻氯甲苯的反应, 也取

得了不错的结果, 产率为 88~89% ($5g, 5m$). 同时还考察了其他一些不同氯代芳烃底物的 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应. 使用 2-氯吡啶以及 3-氯吡啶底物的反应证明了该催化体系对吡啶杂环类底物有很好的兼容性, 收率在 66%~73% ($5q \sim 5u$). 我们曾尝试使用邻硝基苯胺和对硝基苯胺作为反应底物, 但遗憾的是均没有能够得到产物, 这可能是因为硝基的吸电子能力太强, 影响胺与钯活性中心配位($5v, 5w$)^[12].

2 结论

合成了具有不同亚胺配体结构的三种钯配合物, 筛选出最优反应条件: 以二氧六环为溶剂, 叔丁醇钾为碱在 100 °C 的反应条件. 对比了几种前体催化剂 Cat. c, $2a, 2b, 2c$ 的催化活性, 发现随着配合物中亚胺配体吸电子能力逐渐加强, 配合物催化活性也有所提升($2c > 2b > \text{Cat. c} > 2a$), 即配合物中亚胺配体吸电子能力最强的前体催化剂 $2c$ 表现最好. 所以, 我们将前体催化剂配合物 $2c$ 应用到 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应中, 在催化剂 Pd 用量为 0.5 mol% 的条件下, 针对 21 种不同底物, 包括伯芳胺、二级胺、大位阻苯胺与各种不同的氯代芳

表 3 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应普适性研究
Table 3 Scope of Buchwald-Hartwig cross-coupling reaction

^a Reaction condition: **3** (1.0 mmol), **4** (1.1 mmol, 1.1 equiv.), KOtBu (1.1 mmol, 1.1 equiv.), dioxane (3 mL). Reaction was performed for 4 h. ^b Isolated yield of coupling product.

烃、氯代杂芳烃, 均能够很好的完成催化反应, 产率最高可达 99%。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

本文所有金属配合物的合成及分离操作全部在氮气保护的真空线上采用; Schlenk 技术, 有特殊要求的操作需要在手套箱中进行, 实验过程所有使用的玻璃烧瓶, 反应管等在使用之前需在红外灯或烘箱烘烤干燥后使用; 甲苯用钠钾合金加热回流至加入二苯甲酮后显蓝紫色; ^1H NMR 谱、 ^{13}C NMR 谱在 Bruker AM 400, Bruker AM 500 或 Bruker AM 700 型核磁共振仪上测定。

3.2 实验方法

3.2.1 Pd-NHC 配合物 **2a**~**2c** 的制备

反应瓶中加入 0.02 mol 氯化钯、0.04 mol 氯化锂以及 100 mL 甲醇溶液, 搅拌至完全溶解。然后加入 0.01 mol 醋酸钠以及 0.01 mol 苯乙酮亚胺, 在环境温度下 (15~20 °C) 搅拌反应 3 d。将反应液过滤, 同时用 20 mL 的甲醇洗涤滤饼, 然后将滤饼干燥至恒重, 即可得到苯乙酮苯亚胺钯环二聚体。氮气氛围下, 10 mL 的双颈圆底烧瓶加入 0.5 mmol 环钯二聚体、1.3 mmol 叔丁醇钾, 再加入 1.25 mmol 的 NHC(IPr)•HCl, 无水 THF 溶液 2.5 mL。反应液在室温下搅拌反应 24 h。将反应液过滤, 通过柱层析纯化即得目标产物 Pd-NHC 配合物。

N-(4-甲氧基-苯基)-苯甲亚胺氯[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]钯(II) (**2a**): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.13~7.41 (m, 9H), 6.93 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 6.64~6.75 (m, 5H), 3.22 (s, 3H), 3.33 (dt, $J=14.0$, 6.8 Hz, 2H), 3.19 (dt, $J=13.2$, 6.8 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.4$ Hz, 6H), 1.17 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 0.86 (d, $J=6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR δ : 181.4, 178.8, 159.8, 156.8, 149.0, 147.8, 144.6, 140.8, 136.6, 136.0, 130.5, 129.7, 126.7, 124.7, 124.4, 124.2, 123.8, 122.3, 122.3, 112.9, 55.0, 28.9, 28.3, 26.2, 26.0, 23.2, 17.2; FT-IR (film) ν : 2962.0, 2916.5, 2860.5, 1734.5, 1656.1, 1598.0, 1438.7, 1395.7, 1026.6, 933.1, 872.4, 796.9, 753.6, 700.5 cm^{-1} ; MS m/z : 720 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{OPd}$ ($\text{M}^+ - \text{Cl}$) 684.2912, found 684.2899.

N-(4-氟苯基)-苯甲亚胺氯-[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]钯(II) (**2b**): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.29~6.66 (m, 16H), 3.32 (dt, $J=13.0$, 6.5 Hz, 2H), 3.16 (dt, $J=13.0$, 6.5 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.17 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 0.83 (d, $J=6.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)

δ : 148.7, 147.8, 144.7, 136.6, 136.0, 130.9, 129.8, 127.0, 124.9, 124.8, 124.8, 124.3, 123.9, 122.4, 114.8, 114.6, 28.9, 28.4, 26.2, 26.0, 25.5, 23.2, 23.1, 22.7, 17.2; FT-IR (film) ν : 2962.0, 2921.5, 2860.7, 1734.5, 1600.5, 1592.9, 1499.4, 1443.8, 1322.4, 1089.8, 933.1, 877.5, 796.9, 753.6, 698.3 cm^{-1} ; MS m/z : 708 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$).

N-(3,5-三氟甲基苯基)-苯甲亚胺氯[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]钯(II) (**2c**): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~7.21 (m, 12H), 7.03~6.77 (m, 3H), 3.26 (dt, $J=13.0$, 6.5 Hz, 2H), 3.19 (dt, $J=13.0$, 6.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J=6.5$ Hz, 6H), 0.96 (d, $J=7$ Hz, 6H), 0.82 (d, $J=7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 181.8, 176.0, 158.9, 147.3, 147.2, 146.9, 143.8, 134.8, 130.5, 129.8 (q, $J=23.50$ Hz), 128.9, 126.7, 124.5, 123.9, 123.5 (q, $J=1.75$ Hz), 123.5 (q, $J=193.75$ Hz), 123.3, 122.9, 121.8, 118.3~118.4 (m), 27.9, 27.5, 25.3, 25.2, 22.1, 22.0, 16.5; FT-IR (film) ν : 2962.0, 2926.5, 2862.8, 1595.5, 1580.3, 1507.2, 1456.4, 1441.2, 1398.3, 1370.5, 1271.9, 1170.7, 1121.8, 887.6, 844.6, 766.2, 700.5 cm^{-1} ; MS m/z : 824 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$). HRMS (MALDI) calcd for $\text{C}_{43}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O F}_6\text{Pd}$ ($\text{M}^+ - \text{Cl}$) 820.2647, found 820.2659.

3.2.2 Buchwald 交叉偶联反应

氮气氛围下, 15 mL 反应管加入 1 mmol 氯代底物、1.05 mmol 取代苯胺、1.2 mmol 叔丁醇钾, 再加入 3 mL 二氧六环作为溶剂溶剂, 100 °C 条件下反应 4 h。反应产率通过气相色谱仪进行检测。反应后的产物通过 300~400 目硅胶进行柱层析纯化得到联芳基化合物且均通过 ^1H NMR 以及 EI-MS 检测。

2-甲基-*N*-(4-氟苯基)-苯胺(**5a**)^[13]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 11.18 min(产物); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ : 7.07~7.05 (m, 2H), 6.99~6.89 (m, 2H), 5.50 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); EI-MS m/z : 199.1 (M^+).

2-甲基-*N*-(4-甲氧基苯基)-苯胺(**5b**)^[14]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 13.28 min(产物); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ : 7.15~6.81 (m, 8H), 5.21 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); EI-MS m/z : 214.1 (M^+).

2-甲基-*N*-苯基苯胺(**5c**)^[15]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 1.89 min(氯代芳烃), 4.98 min(胺), 11.39 min(产物); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ : 7.24~6.86 (m, 9H), 5.60 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); EI-MS m/z : 184.1 (M^+).

4-氟-*N*-(对甲苯基)苯胺(**5d**)^[16]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 1.89 min (脱氯产物), 3.80 min(氯代芳烃), 4.45 min(胺), 11.84 min (产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.07~7.05 (m, 2H), 6.99~6.89 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 2.28 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 199.1 (M⁺).

4-甲氧基-*N*-(对甲苯基)苯胺(**5e**)^[17]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 1.89 min (脱氯产物), 3.80 min(氯代芳烃), 7.09 min(胺), 14.01 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.03~6.83 (m, 8H), 5.39 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 214.1 (M⁺).

4-甲基-*N*-苯基苯胺(**5f**)^[18]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度 (80 °C), 升温速率 (15 °C/min); 保留时间: 3.85 min (氯代芳烃), 4.30 min (胺), 11.95 min (产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.31~6.93 (m, 9H), 5.67 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 184.1 (M⁺).

2,6-异丙基-*N*-(2,6-二甲基苯基)苯胺(**5g**)^[19]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度 (80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 2.45 min(胺), 3.85 min(氯代芳烃), 10.92 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.13~6.70 (m, 6H), 4.78 (s, 1H), 3.13 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.11 (dd, *J*=0.7, 7.0 Hz, 12H); EI-MS (*m/z*, %): 282.1 (M⁺).

4-甲基-*N,N*-二苯基苯胺(**5h**)^[20]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 4.05 min (氯代芳烃), 5.14 min(胺), 11.27 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.16~6.81 (m, 14H), 1.94 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 259.1 (M⁺).

2-甲基-*N,N*-二苯基苯胺(**5i**)^[21]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率 (15 °C/min); 保留时间: 3.81 min(氯代芳烃), 4.91 min(胺), 11.07 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.24~6.90 (m, 14H), 2.03 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 259.1 (M⁺).

2-甲氧基-*N*-(邻甲苯基)苯胺(**5j**)^[22]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 1.25 min(氯代芳烃), 3.52 min(胺), 9.95 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.32~6.81 (m, 8H), 5.87 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 214.3 (M⁺).

2-甲氧基-*N*-(对甲苯基)苯胺(**5k**)^[23]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升

温速率(15 °C/min); 保留时间: 3.50 min(胺), 9.97 min(产物); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.24~6.82 (m, 8H), 6.09 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 213.3 (M⁺).

2-甲氧基-*N*-苯基苯胺(**5l**)^[24]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度 (80 °C), 升温速率 (15 °C/min); 保留时间: 1.42 min(胺), 2.98 min(氯代芳烃), 9.22 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.33~6.87 (m, 8H), 6.16 (s, 1H), 3.91 (s, 3H). EI-MS *m/z*: 200.2 (M⁺).

2,6-二异丙基-*N*-(邻甲苯基)苯胺(**5m**)^[25]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 1.26 min(氯代芳烃), 9.73 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.30~6.10 (m, 8H), 4.90 (s, 1H), 3.11~3.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.12 (dd, *J*=7.0 Hz, 32.2 Hz, 12H); EI-MS *m/z*: 268.3 (M⁺).

N-苯基葱-9-胺(**5n**)^[26]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度 (80 °C), 升温速率 (15 °C/min); 保留时间: 1.43 min (胺), 9.30 min (氯代芳烃), 14.63 min (产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 8.41~6.58 (m, 14H), 6.03 (s, 1H); EI-MS *m/z*: 270.2 (M⁺).

N-苯基萘-2-胺(**5o**)^[27]: ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.87~6.90 (m, 12H), 5.96 (s, 1H); GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率 (15 °C/min); 保留时间: 1.42 min (胺), 5.64 min (氯代芳烃), 11.55 min (产物). EI-MS *m/z*: 222.3 (M⁺).

1-[4-(*N*-甲基-苯胺基)-苯基]-乙酮(**5p**)^[28]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 1.42 min(胺), 2.98 min(氯代芳烃), 9.22 min(产物); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ: 7.87~6.98 (m, 9H), 6.06 (s, 1H), 2.53 (s, 3H); EI-MS *m/z*: 212.3 (M⁺).

N-苯基吡啶-3-胺(**5q**)^[29]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 0.89 min(氯代芳烃), 1.42 min(胺), 9.22 min(产物); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.38 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.42~6.98 (m, 7H), 5.76 (s, 1H); EI-MS *m/z*: 171.0 (M⁺).

N-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-胺(**5r**)^[30]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μm column (SE-54), 起始温度(80 °C), 升温速率(15 °C/min); 保留时间: 0.90 min(氯代芳烃), 4.00 min(胺), 9.45 min(产物); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.23~

6.87 (m, 6H), 5.61 (s, 1H), 3.81 (s, 3H); EI-MS m/z : 201.1 (M^+).

N-(2-甲氧基苯基)吡啶-3-胺(**5s**)^[30]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μ m column (SE-54), 起始温度(80 $^{\circ}$ C), 升温速率(15 $^{\circ}$ C/min); 保留时间: 0.95 min(氯代芳烃), 3.67 min(胺), 10.09 min(产物); 1 H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.43 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.49~6.89 (m, 6H), 6.14 (s, 1H), 3.90 (s, 3H); EI-MS m/z : 201.2 (M^+).

N-(4-氟苯基)吡啶-3-胺(**5t**)^[31]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μ m column (SE-54), 起始温度(80 $^{\circ}$ C), 升温速率(15 $^{\circ}$ C/min); 保留时间: 0.95 min(氯代芳烃), 1.66 min(胺), 8.95 min(产物); 1 H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.32 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.31~6.99 (m, 6H), 5.66 (s, 1H); EI-MS m/z : 189.3 (M^+).

N-(4-氟苯基)吡啶-2-胺(**5u**)^[32]: GC: 30 m×0.53 mm×1.0 μ m column (SE-54), 起始温度(80 $^{\circ}$ C), 升温速率(15 $^{\circ}$ C/min); 保留时间: 0.95 min(氯代芳烃), 1.66 min(胺), 8.73 min(产物); 1 H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.18 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.50~6.71 (m, 7H), 6.46 (s, 1H); EI-MS m/z : 189.3 (M^+).

References

- [1] (a) Huang, X.; Anderson, K. W.; Zim, D.; Jiang, L.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6653.
(b) Block, M. H.; Boyer, S.; Brailsford, W.; Brittain, D. R.; Carroll, D.; Chapman, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3509.
(c) Schinzer, D.; Limberg, D. C. A.; Bauer, D. C. A.; Böhm, D. C. O. M.; Cordes, M. *Org. Lett.* **2001**, *42*, 7341.
- [2] Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *26*, 1348.
- [3] Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
- [4] (a) Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686.
(b) Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505.
(c) Nicolas, M.; Steven P. N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1440.
(d) Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344.
(e) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.
(f) Nasr, A.; Winkler, A.; Tamm, M. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *316*, 68.
(g) Yang, J. C.; Niu, D.; Karsten, B. P.; Lima, F.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2577.
(h) Jiang, L.; Li, Z.-N.; Zhao, D.-F. *J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 200 (in Chinese).
(姜岚, 李争宁, 赵德峰, 有机化学, **2010**, *30*, 200.)
(i) Wang, A.-E.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 259.
(j) Tang, Y.-Q.; Lu, J.-M.; Shao, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *696*, 3741.
(k) Shi, J.-C.; Cao, X.-H.; Zheng, Y.; Jia, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 666 (in Chinese).
(施继成, 曹新华, 郑瑛, 贾莉, 有机化学, **2007**, *27*, 666.)
(l) Jin, Z.; Gu, X. P.; Qiu, L. L.; Wu, G. P.; Song, H. B.; Fang, J. X. *J. Org. Chem.* **2011**, *696*, 859.
(m) Nan, G.; Rao, B.; Luo, M. *ARKIVOC* **2010**, *2011*, 29.
(n) Wang, L.; Chi X.-B. *Chem. Ind. Times* **2012**, *26*, 21 (in Chinese).
(王磊, 迟兴宝, 化工时刊, **2012**, *26*, 21.)
- [5] (a) Biscoe, M. R.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6686.
(b) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1461.
- [6] (a) Organ, M. G.; Calimsiz, S.; Sayah, M.; Hoi, K. H.; Lough, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2419.
(b) Valente, C.; Calimsiz, S.; Hoi, K. H. Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314.
(c) Valente, C.; Pompeo, M.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 180.
- [7] Duc, G. L.; Meiries, S.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2013**, *32*, 7547.
- [8] (a) Shen, A.; Hu, Y.-C.; Liu, T.-T.; Ni, C.; Cao, Y.-C. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2055.
(b) Hu, Y.-C.; Huang, Z.-C.; Ding, B.; Shen, A.; Cao, Y.-C. *Chem. World* **2016**, *57*, 187 (in Chinese).
(胡宇才, 黄志成, 丁波, 沈安, 曹育才, 化学世界, **2016**, *57*, 187.)
- [9] (a) Shen, A.; Ni, C.; Cao, Y.-C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *45*, 3278.
(b) Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823.
(c) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783-826.
- [10] (a) Ikawa, T.; Barder, T. E.; M, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13001.
(b) Bastug, G.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2014**, *33*, 1253.
- [11] (a) Ackermann, L. *Org. Lett.* **2005**, *36*, 439.
(b) Weigand, K.; Pelka, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4689.
(c) Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 410.
- [12] Bastug, G.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2014**, *33*, 1253.
- [13] Zhao, X.-Y.; Zhou, Q.; Lu, J.-M. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 24484.
- [14] Ashburn, B. O.; Carter, R. G.; Zakharov, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9109.
- [15] Kaboudin, B.; Mostafalu, R.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *RSC Adv.* **2014**, *46*, 49273.
- [16] Gogoi, A.; Sarmah, G.; Dewan, A.; Bora, U. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 31.
- [17] Shen, Q.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4109.
- [18] Milner, P. J.; Maimone, T. J.; Su, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19922.
- [19] Meiries, S.; Chartoire, A.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2012**, *31*, 3402.
- [20] Wong, K. T.; Ku, S. Y.; Yen, F. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5051.
- [21] Shimizu, K.; Minami, Y.; Goto, O.; Ikehira, H.; Hiyama, T. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 438.
- [22] Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.
- [23] Raghuvanshi, D. S.; Gupta, A. K.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4326.
- [24] Li, J.; Cui, M.; Yu, A.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *692*, 3732.
- [25] Johansson Seechurn, C. C.; Parisel, S. L.; Colacot, T. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7918.
- [26] Yu, M.; Wang, M.; Chen, X.; Hong, B.; Zhang, X.; Cheng, C. *J. Chem. Res.* **2006**, *2005*, 558.
- [27] Roy, S.; Sarma, M. J.; Kashyap, B.; Phukan, P. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1170.
- [28] Tsukada, N.; Ohnishi, N.; Aono, S.; Takahashi, F. *Organometallics* **2012**, *31*, 7336.
- [29] Hanthorn, J. J.; Valgimigli, L.; Pratt, D. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *43*, 6908.
- [30] Shen, Q.; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4109.
- [31] Zhu, L.; Ye, Y. M.; Shao, L. X. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2414.
- [32] Xia, S.; Wang, L. Y.; Sun, H. Z.; Yue, H.; Wang, X. H.; Tan, J. L. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 394.

(Cheng, F.)