钯/碳催化三唑导向 C—H 键活化芳基化

谢晓强 邢运哲 张国富* 丁成荣*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 以钯/碳为催化剂, 三唑作为易移除导向基团, 可实现苯环 C(sp²)—H 键活化芳基化反应. 这是钯/碳作为催化剂催化导向基团促进的 C—H 键活化芳基化反应的首例报道. 该反应具有官能团容忍性好, 无需银盐氧化剂, 导向基团易移除等优点.

关键词 钯/碳; 三唑; 芳基化; C—H 活化

Pd/C Catalyzed C—H Arylation with Click-Triazoles as Removable Directing Group

Xie, Xiaoqiang Xing, Yunzhe Zhang, Guofu* Ding, Chengrong*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract A novel protocol for Pd/C catalyzed C(sp²)—H arylation of benzamides with good functional group compatibility under silver-free conditions by using click-triazoles as a removable directing group has been first developed.

Keywords Pd/C; click-triazoles; arylation; C—H bond activation

联芳香类化合物是一类重要的精细合成中间体, 广泛运用于医药、农药、染料、有机功能材料等领域^[1]. 目前, 制备联芳香类化合物的方法主要包括有机金属偶联法、电化学合成法、分子内偶联法等, 其中有机过渡金属催化的交叉偶联反应是合成联芳香类化合物最有效的方法之一, 如经典的 Suzuki-Miyaura 反应^[2]、Stille 反应^[3]、Negishi 反应^[4]等. 但是这些方法通常需要将底物预先官能化, 再经过过渡金属催化一步或多步官能团转化得到所需的联芳香类产物, 此类方法的缺陷在于通常需要多步转化, 原子利用率低, 效率不高. 近年来, 过渡金属催化导向基团促进的 C—H 键活化官能化研究不断发展, 与传统的偶联反应相比, 底物无需进行预官能团化, 大大减少了化学试剂的使用, 缩短了反应步骤, 极大的提高合成效率, 是绿色化学发展的主要趋势之一^[5].

为提高催化剂的催化效率, 化学家通常采用可溶性钯盐或钌盐作为催化剂促进 C—H 键活化官能化反应, 但是该方法存在贵金属催化剂难以回收等问题, 因此发展利用可回收催化剂催化的 C—H 键活化官能化反应具

有非常重要的理论意义和实际应用价值. 钯/碳作为一种常见的过渡金属负载催化剂, 常用于催化还原羰基或不饱和烯烃, 具有催化效率高、操作简单、可反复套用等优点, 同时钯/碳也可应用于催化偶联反应^[6]. 虽然醋酸钯等钯盐在导向基团促进的 C—H 键活化芳基化反应中已经被广泛应用, 但是以钯/碳作为催化剂实现该类反应却未见文献报道. 近年来, 醋酸钯催化酰胺和羧酸等单官能团导向的 C—H 键活化芳基化反应有较多报导, 但非常可惜的是我们运用钯/碳作为催化剂来实现该类反应却无法获得目标产物(底物 **1b**~**1f**, 表 1). 因此我们思考用配位能力更强的双导向基团来实现这一反应, 2015 年, 我们^[7]发展了一例醋酸钯催化三唑导向的氨基酸类底物 C(sp³)—H 键活化芳基化反应, 制备了一系列非天然氨基酸产物. 在同一时间, 其他课题组也报道了一系列利用三唑作导向基团的过渡金属催化 C—H 键活化官能化反应^[8]. 这些工作均有力证明了三唑具有较好的配位导向能力. 鉴于此我们设计了钯/碳催化三唑作为可离去导向基团促进的苯环 C—H 键活化芳基化

* Corresponding author. E-mail: dingcr@zjut.edu.cn

Received December 22, 2016; revised April 3, 2017; published online April 21, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20702051), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY13B020017) and the Key Innovation Team of Science and Technology in Zhejiang Province (No. 2010R50018).

国家自然科学基金(No. 20702051)、浙江省自然科学基金(No. LY13B020017)、浙江省科技重点创新团队(No. 2010R50018)资助项目

反应思路, 从而为联芳香类化合物的合成提供一个新方法(Scheme 1).

Previous work: using Pd salt as catalyst

This work: using Pd/C as catalyst

图式 1 钯催化导向基团促进 C—H 键活化芳基化

Scheme 1 Palladium-catalyzed directing-group promoted C—H arylation

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们以苯甲酰胺连三唑(**1a**)为模板底物来探索 C—H 键活化芳基化的最优条件(表 1). 首先考察溶

剂对反应的影响. 以钯/碳(8.0 mol%)为催化剂, 二苯基高碘鎓盐 $[\text{Ph}_2\text{I}]\text{BF}_4$ 既作为氧化剂又作芳基化试剂, 碳酸钾作碱, 二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 于 110 °C 反应 12 h, 得到少量的目标芳基化产物 **2a** (14%, Entry 1, 表 1). 换用其他溶剂如 1,2-二氯乙烷(DCE)、叔丁醇(*t*-BuOH)、乙腈(CH_3CN)、四氢呋喃(THF)、甲苯(PhMe)等都无法获得相关的目标产物 **2a** (Entries 3~7, 表 1), 只有 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂时能得到少量的目标产物 **2a** (23%, Entry 2, 表 1). 但当将溶剂换为六氟异丙醇(HFIP)时目标产物 **2a** 收率大幅提高至 72% (Entry 8, 表 1). 接下来我们考察了碱对反应的影响. 结果发现, 不同的碱对钯/碳催化效果有较大影响. 其他的碱如碳酸钠、碳酸铯、碳酸氢钾等都对反应有一定的促进效果, 但效果不如碳酸钾好(Entries 8~13, 表 1), 减少碳酸钾的用量发现目标产物收率明显降低(54%, Entry 14, 表 1). 降低钯/碳催化剂用量会造成目标产物收率降低(61%, Entry 15, 表 1), 最后通过优化反应温度发现升高温度对反应影响不大, 但是降低温度对反应影响巨大, 只得

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Catalyst	Base	Solvent	Temperature/°C	Yield ^b /%
1	Pd/C	K_2CO_3	DMSO	110	14
2	Pd/C	K_2CO_3	DMF	110	23
3	Pd/C	K_2CO_3	DCE	110	N.D. ^c
4	Pd/C	K_2CO_3	<i>t</i> -BuOH	110	N.D. ^c
5	Pd/C	K_2CO_3	CH_3CN	110	N.D. ^c
6	Pd/C	K_2CO_3	THF	110	N.D. ^c
7	Pd/C	K_2CO_3	PhMe	110	N.D. ^c
8	Pd/C	K_2CO_3	HFIP	110	72
9	Pd/C	KOH	HFIP	110	60
10	Pd/C	NaOH	HFIP	110	57
11	Pd/C	Na_2CO_3	HFIP	110	32
12	Pd/C	Cs_2CO_3	HFIP	110	45
13	Pd/C	KHCO_3	HFIP	110	44
14 ^d	Pd/C	K_2CO_3	HFIP	110	54
15 ^e	Pd/C	K_2CO_3	HFIP	110	61
16	Pd/C	K_2CO_3	HFIP	120	70
17	Pd/C	K_2CO_3	HFIP	100	12
18	—	K_2CO_3	HFIP	110	N.D. ^c

^a Reaction conditions: **1a** (0.20 mmol), Pd/C (0.016 mmol), $[\text{Ph}_2\text{I}]\text{BF}_4$ (0.40 mmol), and base (2.0 mmol) in solvent (2.0 mL) at 110 °C for 12 h unless otherwise noted. ^b Isolated yield.; ^c Not detected. ^d 1.50 mmol of K_2CO_3 was used; ^e 0.012 mmol of Pd/C was used.

到少量的目标产物(Entries 16, 17, 表 1). 在无钯/碳催化剂参与的条件该芳基化反应不能发生(Entry 18, 表 1). 最终我们确定以表 1 中 Entry 8 所列反应参数为最优反应条件, 即底物 **1a** 与二苯基高碘鎓盐 $[\text{Ph}_2\text{I}]\text{BF}_4$ 物质的量之比为 1 : 2, 8.0 mol% 的钯/碳作为催化剂, 10.0 equiv. 的碳酸钾作碱, 六氟异丙醇为溶剂, 于 110 °C 条件下反应 12 h.

1.2 底物的拓展

在获得上述最优反应条件之后, 对反应的底物范围进行了考察(表 2). 研究发现底物苯环上的取代基电子效应对芳基化反应影响不大. 无论苯环上连有给电子基团取代基(**2b~2f**)还是吸电子基团取代基(**2g~2l**), 反应都能顺利进行, 获得中等到良好的收率(61%~91%, 表 2). 稠环芳烃如萘(**2m, 2n**)作为底物时也能顺利反应得

表 2 钯/碳催化芳基化反应结果^a
Table 2 Pd/C-catalyzed arylation of C—H bond

1	2	Yield ^b /%	1	2	Yield ^b /%
72			63
71			70
75			61
76			77
79			61
85			81
91			75

^a Reaction conditions: **1** (0.20 mmol), Pd/C (0.016 mmol), $[\text{Ph}_2\text{I}]\text{BF}_4$ (0.40 mmol), and K_2CO_3 (2.0 mmol) in HFIP (2.0 mL) at 110 °C for 12 h. ^b Isolated yields.

到相应芳基化产物。同时发现不同位置的取代基对反应结果影响不大,如邻位取代的甲基(**2b**)、氯(**2h**)、溴(**2i**)都能顺利得到目标产物。接下来我们又进行了催化剂套用实验,发现将反应后的催化剂过滤淋洗后继续投入反应依旧有一定的催化效果。以 **1a** 为原料,两次钯/碳套用后分别获得了收率为 66%、47% 的芳基化产物 **2a**。

1.3 实际运用实验

实现钯/碳催化苯环邻位芳基化反应后,我们尝试对导向基团进行撤除,并合成降压药替米沙坦的关键中间体 2-(对甲基苯基)苯甲酸叔丁酯。发现在简单的盐酸回流后即可拆掉 TAH 导向基团,并且高收率地回收所需的 2-(对甲基苯基)苯甲酸,进而高效地合成出 2-(对甲基苯基)苯甲酸叔丁酯(Scheme 2)。

图2 实际应用研究

Scheme 2 Synthetic utilities of the method

2 结论

以钯/碳为催化剂,二苯基高碘鎓盐[Ph₂I]BF₄作氧化剂和芳基化试剂,成功实现了三唑导向芳香酰胺邻位C(sp²)-H键芳基化反应。这是首次将钯/碳作为催化剂实现导向基团促进的C-H活化芳基化反应的报道。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

实验所用溶剂在使用前均作无水纯化处理。¹H NMR 和 ¹³C NMR 均在德国 Bruker 公司 500 MHz 核磁共振仪上测定,溶剂 CDCl₃, 内标 TMS; 高分辨质谱数据的测定采用 Waters Q-TOF 高分辨质谱仪测定。柱层析使用 200~300 目硅胶,以丙酮和二氯甲烷为洗脱剂。

二芳基高碘鎓盐试剂按照文献[10]方法合成。

3.2 实验方法

3.2.1 钯/碳催化三唑导向芳香酰胺邻位 C-H 键活化芳基化反应的通法

在一密闭的反应封管中加入 0.2 mmol 原料 **1a**、0.016 mmol 钯/碳、0.4 mmol [Ph₂I]BF₄、2.0 mmol 碳酸钾,2.0 mL 六氟异丙醇,反应混合物在 110 °C 搅拌反应 12 h,停止反应,冷却至室温,反应液中加入 10 mL 乙酸乙酯,过滤、减压除去溶剂,残留物经柱层析纯化,洗脱剂为丙酮和二氯甲烷(*V/V*=1/10)。

4-(2-苯基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2a**): 产率 72%。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.65 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.49~7.46 (m, 1H), 7.41~7.38 (m, 1H), 7.35~7.31 (m, 6H), 7.20 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.44 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.26 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.88~1.83 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.89 (t, *J*=5.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 169.48, 140.11, 139.55, 135.29, 130.26, 130.17, 128.70, 128.53, 128.43, 127.56, 121.94, 50.27, 35.33, 31.12, 30.20, 26.13, 22.39, 13.92; HRMS (ESI) calcd for C₂₂H₂₆N₄O 362.2101, found 362.2115.

4-(2-苯基-6-甲基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2b**): 产率 71%。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.40~7.38 (m, 2H), 7.33~7.30 (m, 4H), 7.20 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=10.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.43 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.23 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (dd, *J*=15.0, 5.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.90 (t, *J*=5.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 169.68, 144.08, 140.57, 139.10, 135.91, 135.44, 129.29, 128.97, 128.78, 128.14, 127.13, 121.73, 50.23, 34.98, 31.13, 30.19, 26.12, 22.40, 19.38, 13.92; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₈N₄O 376.2278, found 376.2278.

4-(2-苯基-5-甲基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2c**): 产率 75%。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.46 (s, 1H), 7.32~7.28 (m, 5H), 7.28 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.43 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.27 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.86 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.89 (t, *J*=7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ : 169.69, 140.10, 137.45, 136.70, 135.05, 130.92, 130.20, 129.08, 128.72, 128.38, 127.34, 50.29, 35.29, 31.11, 30.18, 26.13, 22.38, 20.90, 13.90; HRMS (ESI) calcd for C₂₃H₂₈N₄O 376.2278, found 376.2252.

4-(2-苯基-4-甲基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2d**): 产率 76%。¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 7.57 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.32~7.30 (m, 5H), 7.23~7.20 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.42 (d, *J*=5.0 Hz, 2H), 4.27 (t, *J*=5.0 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.87 (dd, *J*=15.0 Hz, 5.0 Hz,

2H), 1.32 (d, $J=5.0$ Hz, 6H), 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 169.52, 140.37, 140.31, 139.61, 132.37, 130.98, 130.17, 128.72, 128.39, 128.20, 127.50, 121.99, 50.29, 35.29, 31.12, 30.19, 26.13, 22.38, 21.29, 13.91; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$ 376.2278, found 376.2247.

4-(2-苯基-4,5-二甲基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2e**): 产率 79%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.37 (s, 1H), 7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 5H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.34 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.81~1.75 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 0.81 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 169.58, 140.20, 139.04, 137.09, 136.08, 132.43, 131.50, 129.81, 128.71, 128.35, 127.29, 121.94, 50.24, 35.26, 31.10, 30.17, 26.11, 22.37, 19.61, 19.20, 13.90; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}$ 390.2412, found 390.2412.

4-(2-苯基-5-甲氧基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2f**): 产率 85%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.30~7.27 (m, 5H), 7.25 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.00 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.87~1.82 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 169.35, 158.92, 143.97, 139.85, 136.18, 132.0, 131.57, 128.79, 128.39, 127.19, 121.92, 116.61, 113.21, 55.51, 50.27, 35.31, 31.13, 30.19, 26.14, 22.39, 13.92; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$ 392.2205, found 392.2193.

4-(2-苯基-4-三氟甲基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2g**): 产率 91%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.71 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.33~7.26 (m, 6H), 6.60 (s, 1H), 4.40 (d, $J=10.0$ Hz, 2H), 4.25 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.86 (q, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.88 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 168.37, 143.68, 140.38, 138.65, 128.99, 128.55, 128.52, 128.13, 127.05, 124.67, 124.17, 122.50, 122.06, 50.27, 35.16, 31.07, 30.14, 26.09, 22.35, 13.85; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ 430.1973, found 430.1963.

4-(2-苯基-6-氯苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2h**): 产率 63%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.34~7.31 (m, 3H), 7.30~7.25 (m, 3H), 7.20~7.18 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.42 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.80~1.75 (m, 2H), 1.24 (s, 6H), 0.83 (t,

$J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 166.75, 141.43, 139.17, 135.30, 131.52, 130.14, 128.73, 128.45, 128.31, 127.80, 50.32, 35.21, 31.18, 30.25, 26.16, 22.44, 13.96; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ 396.1710, found 396.1711.

4-(2-苯基-5-氯苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2i**): 产率 70%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.64 (s, 1H), 7.44 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.33~7.30 (m, 5H), 7.27 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.42 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.88 (dd, $J=7.5$ Hz, 5.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.90 (q, $J=5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 168.08, 138.92, 138.05, 136.64, 133.69, 131.64, 130.24, 128.64, 128.56, 127.93, 122.00, 50.34, 35.30, 31.13, 30.21, 26.15, 22.41, 13.92; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ 396.1710, found 396.1725.

4-(2-苯基-4-氯苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2j**): 产率 61%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.60 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.37 (q, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.35~7.31 (m, 5H), 7.26~7.21 (m, 1H), 7.10~7.0 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.41 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.28 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.87 (dd, $J=7.5$ Hz, 5.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.90 (q, $J=5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 168.51, 141.39, 138.79, 136.07, 133.62, 130.21, 130.10, 128.55, 128.13, 127.81, 127.62, 126.38, 121.97, 50.32, 36.26, 31.12, 30.20, 26.14, 22.40, 13.91; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}$ 396.1710, found 396.1705.

4-(2-苯基-6-溴苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2k**): 产率 77%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.58~7.54 (m, 1H), 7.39 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J=5.0$ Hz, 3H), 7.31~7.26 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.47 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.84 (q, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=12.5$ Hz, 6H), 0.90 (t, $J=5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.52, 141.52, 139.23, 137.28, 131.69, 130.29, 128.99, 128.22, 127.74, 120.28, 50.28, 35.15, 31.15, 30.21, 26.14, 22.41, 13.95; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}$ 440.1205, found 440.1221.

4-(2-苯基-4-氰基苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑(**2l**): 产率 61%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.71 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.68~7.64 (m, 2H), 7.36~7.28 (m, 6H), 6.52 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.89~1.83 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.89 (t, $J=5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.82, 143.43, 140.78, 139.40, 137.77, 133.77, 130.83, 129.30, 128.67, 128.47, 122.02, 117.90, 113.95, 50.34, 35.15, 31.09, 30.16, 26.11, 22.37, 13.89; HRMS (ESI) calcd for

$C_{23}H_{25}N_5O$ 387.2052, found 387.2057.

4-(3-苯基-2-萘甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑 (**2m**): 产率 81%. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.16 (s, 1H), 7.86 (q, $J=10.0$ Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.57~7.51 (m, 2H), 7.42 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=5.0$ Hz, 3H), 7.27 (s, 1H), 6.34 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.27 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.87 (dd, $J=15.0$ Hz, 5.0 Hz, 2H), 1.32 (s, 6H), 0.90 (q, $J=5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 169.45, 144.15, 140.30, 136.88, 133.79, 133.50, 131.83, 128.49, 128.89, 128.39, 128.25, 127.78, 127.65, 127.44, 126.77, 122.12, 50.32, 35.41, 31.14, 30.20, 26.16, 22.41, 13.94; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{28}N_4O$ 412.2256, found 412.2265.

4-(2-苯基-1-萘甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑 (**2n**): 产率 75%. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.02 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.58~7.52 (m, 4H), 7.48 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=15.0$ Hz, 5.0 Hz, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.27 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.88 (q, $J=5.0$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 0.93~0.89 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 169.35, 140.50, 136.55, 132.97, 132.45, 130.21, 129.53, 129.10, 128.36, 128.02, 127.49, 127.41, 126.46, 125.40, 50.85, 35.30, 31.19, 30.25, 26.19, 22.44, 13.97; HRMS (ESI) calcd for $C_{26}H_{28}N_4O$ 412.2256, found 412.2276.

3.2.1 导向基团拆除及合成 2-(对甲基苯基)苯甲酸叔丁酯

在一密闭的反应封管中加入原料 **1a** 0.29 g (1.0 mmol)、钨/碳 0.12 g (0.08 mmol, 7%钨/碳)、二甲苯基高碘鎓盐[(PhMe)₂I]BF₄ 0.79 g (2.0 mmol)、碳酸钾 1.38 g (10.0 mmol)、六氟异丙醇 10 mL, 反应混合物在 110 °C 搅拌反应 12 h. 停止反应, 冷却至室温, 反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯, 过滤、减压除去溶剂, 残留物经柱层析纯化, 洗脱剂为丙酮和二氯甲烷($V/V=1/10$), 得到白色固体产品 0.28 g (0.75 mmol, 75%).

将上述所得的白色固体 0.28 g (0.75 mmol)投入 5 mL 浓盐酸中, 130 °C 条件下搅拌反应 48 h, 待反应降至室温, 缓慢加入 40 mL 水, 用乙醚萃取(50 mL $\times$ 3), 有机层用 10%氢氧化钠水溶液洗涤(30 mL $\times$ 3), 合并水层, 冰浴下用稀盐酸调节 pH 至 2, 析出白色固体, 过滤, 滤饼用水洗涤, 烘干得到产品 2-(对甲基苯基)苯甲酸 0.14 g (0.68 mmol, 90%).

将 2-(对甲基苯基)苯甲酸 0.14 g (0.68 mmol)溶于 20 mL 无水二氯甲烷中, 冰浴下滴加草酰氯 0.19 g (1.50 mmol), 待滴加结束, 撤去冰浴, 室温继续反应 5 h, 减

压蒸馏脱去溶剂. 用 20 mL 干燥四氢呋喃溶解制备好的酰氯, 冰浴下分批加入叔丁醇钾 0.11 g (1.0 mmol), 撤去冰浴, 室温继续反应 1 h, 将反应液倒入冰水中, 用乙醚萃取(100 mL $\times$ 2), 有机层用饱和食盐水洗涤后用无水硫酸钠干燥. 减压脱溶后得到油状液体产品 2-(对甲基苯基)苯甲酸叔丁酯 0.16 g [89%, 0.60 mmol, 以 2-(对甲基苯基)苯甲酸计].

4-(2-(对甲基苯基)苯甲酰胺甲基)-1-正己基-1,2,3-三唑 (**3a**): 产率 75%. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7.63 (d, $J=10.0$ Hz, 1H) 7.46~7.32 (m, 4H), 7.22 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.29 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.89 (d, $J=5.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 169.55, 139.55, 137.30, 137.08, 135.12, 130.22, 130.09, 129.09, 128.49, 127.21, 50.46, 35.21, 31.06, 30.13, 26.12, 22.33, 21.13, 13.86; HRMS (ESI) calcd for $C_{23}H_{28}N_4O$ 376.2256, found 376.2253.

2-(对甲基苯基)苯甲酸叔丁酯 (**3c**): 产率 89%. 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 7.84 (t, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.53~7.50 (m, 1H), 7.44~7.38 (m, 2H), 7.30~7.26 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 168.09, 141.95, 138.83, 136.56, 132.95, 130.50, 130.46, 129.47, 128.58, 128.42, 126.78, 81.06, 27.55, 21.10; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{20}O_2$ 268.1470, found 268.1467.

辅助材料(Supporting Information) 产物 **2a~2m**, **3a**, **3c** 的核磁表征图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Lin, G.-Q.; Cheng, Y.-Q.; Cheng, X.-C.; Li, Y.-M. *Chiral Synthesis-Principles and Application of Asymmetric Reaction*, Science Press, Beijing, **2000** (in Chinese). (林国强, 陈耀全, 陈新滋, 李月明, 手性合成-不对称反应及其应用, 科学出版社, 北京, **2000**.) (b) De Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. (c) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A.-W. *Chem. Rev.* **2011**, *11*, 1780. (d) Li, W.-Y.; Zhao, D.-M.; Xiong, X.-Q.; Ma, Q.-Q.; Cheng, M.-A. *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.)
- [2] (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866. (b) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (d) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263. (e) Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2005**, *38*, 4759.
- [3] (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636. (b) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981.

- (c) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.
- [4] (a) Baba, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729.
(b) Negishi, E.; Baba, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 596.
- [5] For selected reviews on C—H activations, see: (a) Li, B.-J.; Yang, S.-D.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2008**, 949.
(b) Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashow, D. *Acc. Chem. Rev.* **2009**, *42*, 1074.
(c) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
(d) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
(e) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.
(f) Li, D.; He, C.; Cai, H.; Wang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 203 (in Chinese).
(李丹丹, 何程林, 蔡海婷, 王官武, 有机化学, **2013**, *33*, 203.)
(g) Kuhl, N.; Schroder, N.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1443.
(h) Zhang, B.; Guan, H.-X.; Liu, B.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1487 (in Chinese).
(张博, 管晗曦, 刘斌, 史炳锋, 有机化学, **2014**, *34*, 1487.)
(i) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 74.
(j) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007.
(k) Ye, B.; Cramer, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1308.
(l) Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468.
(m) Gang, F.-L.; Xu, G.-L.; Dong, T.-S.; Yang, L.; Du, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1428 (in Chinese).
(刚芳莉, 徐光利, 董涛生, 杨丽, 杜正银, 有机化学, **2015**, *35*, 1428.)
(n) Yuan, Y.-Z.; Song, S.; Jiao, N. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1231 (in Chinese).
(袁逸之, 宋颂, 焦宁, 化学学报, **2015**, *73*, 1231.)
(o) Shang, X.-J.; Liu, Z.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1275 (in Chinese).
(尚筱洁, 柳忠全, 化学学报, **2015**, *73*, 1275.)
(p) Liao, G.; Shi, B.-F. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1283 (in Chinese).
(廖港, 史炳峰, 化学学报, **2015**, *73*, 1283.)
(q) Wang, L.; Li, Z.; Qu, X.; Peng, W.-M. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 1015.
(r) Zhu, Q.; Wang, L.; Xia, C.-G.; Liu, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2813 (in Chinese).
(朱庆, 王露, 夏春谷, 刘超, 有机化学, **2016**, *36*, 2813.)
(s) Luo, F.-H.; Long, Y.; Li, Z.-K.; Zhou, X.-G. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 805 (in Chinese).
(罗飞华, 龙洋, 李正凯, 周向葛, 化学学报, **2016**, *74*, 805.)
- [6] (a) Brase, S.; Waegell, B.; Meijere, A. *Synthesis* **1998**, 148.
(b) Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 150 (in Chinese).
(邓维, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2004**, *24*, 150.)
(c) Wu, X.-H.; Yang, Z.-C.; Qin, W.; Jiang, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 260 (in Chinese).
(吴晓宏, 杨占成, 秦伟, 姜兆华, 有机化学, **2006**, *26*, 260.)
(d) Tang, D. D.; Collins, K. D.; Glorius, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7450.
(e) Shu, Z.; Li, W.; Wang, B.-Q. *Chem. Cat. Chem.* **2015**, *7*, 605.
(f) Collins, K. D.; Honeker, R.; Vasquez-Céspedes, S.; Tang, D. D.; Glorius, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1816.
- [7] Zhang, G.-F.; Xie, X.-Q.; Zhu, J.-F.; Li, S.-S.; Ding, C.-R.; Ding, P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5444.
- [8] (a) Ye, X.-H.; He, Z.-R.; Ahmed, T.; Weise, K.; Akhmedov, N. J.; Petersena, J. L. Shi, X.-D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712.
(b) Ye, X.-H.; Shi, X.-D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4448.
(c) Al Mamari, H.; Diers, E.; Ackermann, L. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 9739.
(d) Gu, Q.; AlMamari, H.; Graczyk, K.; Diers, E.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3868.
(e) Tirlir, C.; Ackermann, L. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4543.
(f) Ye, X.-H.; Xu, C.; Wojtas, L.; Akhmedov, N. J.; Chen, H.; Shi, X.-D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2970.
(g) Ye, X.-H.; Zhang, Y.-W.; He, Y.; Shi, X.-D. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2756.
(h) Cera, G.; Haven, T.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1484.
(i) Santrac, D.; Cella, S.; Wang, L.; Ackermann, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *32*, 5429.
- [9] Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602.

(Lu, Y.)