

铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应研究进展

刘 伟* 毕艳兰

(河南工业大学粮油食品学院 郑州 450001)

摘要 铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应已成为一种合成联芳烃化合物的重要手段, 近年来一直是有机化学和催化化学的研究热点和难点之一。按照参与反应的底物或成键模式的不同对近年来铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应的研究进展进行了综述。

关键词 铜催化; 直接芳基化反应; C—H 键活化; 联芳烃; 进展

Progress in Copper-Catalyzed Direct Arylation of Aromatic C—H Bonds

Liu, Wei* Bi, Yanlan

(School of Food Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001)

Abstract Copper-catalyzed direct arylation of aromatic C—H bonds becomes an important method for the synthesis of biaryl compounds and also a highlight on organic and catalyst chemistry. The recent progress in copper-catalyzed direct arylation of aromatic C—H bonds is reviewed according to the different types of substrates or bond formation.

Keywords copper catalysis; direct arylation; C—H activation; biaryls; progress

含联芳烃骨架的有机分子广泛存在于医药、农药、有机功能材料等领域中, 因此合成各种联芳烃化合物长期以来一直是有机合成方法学中一个十分重要的研究方向。在过去的数十年时间里, 过渡金属催化的交叉偶联反应为高效地实现芳基-芳基偶联合成联芳烃提供了一种重要的合成手段^[1]。近年来, 随着人们对反应原子经济性和绿色化学的要求, 传统的交叉偶联反应合成联芳烃化合物需要使用卤代芳烃和芳基金属试剂作为反应底物, 反应会产生大量的金属盐副产物, 且卤代烃与有机金属试剂的制备合成也都需要耗费大量资源。因此, 直接利用各种芳烃或杂芳烃作为反应原料代替传统的交叉偶联反应中所使用的芳基金属试剂(如格氏试剂、有机锌试剂、有机硼试剂、有机锡试剂、有机硅试剂等)和卤代芳烃等亲电试剂, 采用直接芳基化反应实现芳基-芳基偶联制备联芳烃化合物无疑具有更重要的科学意义和应用价值。

近年来, 利用贵金属催化的芳环 C—H 键直接芳基

化反应已经取得了许多重要的研究进展^[2~6]。但是相比较钯等贵金属催化剂, 发展廉价且低毒的 Cu 等过渡金属催化剂去实现该类反应合成各种联芳烃化合物是该领域研究的新动向^[4,7]。目前, 铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应已出现较多的研究和报道。而铜催化剂是在碳-杂偶联反应中人们最为关注的一种廉价过渡金属催化剂^[8~10]。为了更好地了解该领域的最新动态, 本文对近年来铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应的最新研究进展进行综述。根据参与芳环 C—H 键直接芳基化反应底物类型的不同, 该反应主要可分为如下三种成键模式^[2]: (1)芳烃(Ar¹H)与卤代芳烃(Ar²X)等亲电试剂的反应; (2)芳烃(Ar¹H)与芳基金属试剂(Ar²M)的反应; (3)芳烃(Ar¹H)与芳烃(Ar²H)的反应。以下我们将根据以上不同的成键模式将铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应分类, 并对不同类型的芳烃底物的反应分别加以介绍。

* E-mail: liuwei307@hotmail.com

Received November 3, 2011; revised December 17, 2011; published online January 6, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21102036) and the Doctoral Fund of Henan University of Technology (No. 2010BS042).

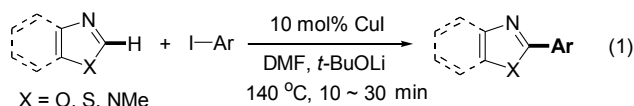
国家自然科学基金(No. 21102036)和河南工业大学博士基金(No. 2010BS042)资助项目。

1 芳烃(Ar¹H)与卤代芳烃(Ar²X)等的反应

1.1 杂环芳烃的反应

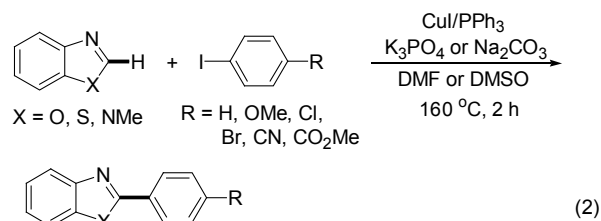
含有杂芳环-芳环(arylheterocycles)结构的有机化合物及其衍生物广泛存在于许多重要的药物分子和有机功能材料分子中,因此,发展高效地合成杂芳环-芳环结构的有机合成方法成为了人们关注的重点^[1].传统的过渡金属催化的偶联反应在构建各种联芳烃骨架分子发挥了重要的作用.但是,传统的偶联反应需要卤代芳烃等亲电试剂与作为亲核试剂的芳基金属试剂进行反应,而从根本上,芳基金属试剂(ArM)以及卤代芳烃(ArX)等都需要从各种芳烃化合物(ArH)经过一步或多步“预活化”反应过程制备得到,相比较直接利用各种芳烃化合物作为反应底物,这种传统的方法不够直接、经济和绿色,原子经济性也较低.因此,利用杂芳烃化合物与卤代芳烃等进行C—H键直接芳基化反应既能保证较高的原子经济性又能较好地保证反应的选择性,是一条实用和直接的反应途径.随着人们研究Pd催化芳环C—H键直接芳基化反应的深入^[2],发现加入Cu盐对反应有不同程度的促进作用,从而掀起了人们研究Cu催化或促进的芳环C—H键直接芳基化反应的热潮.

2007年,Daugulis等^[12]首次报道使用催化量的廉价铜盐催化的杂芳环与碘代芳烃直接芳基化反应合成得到含杂芳环的联芳烃化合物(Eq. 1).该实验以10 mol% CuI为催化剂,使用强碱叔丁醇锂(*t*-BuOLi),以DMF为溶剂,不需加入配体,使用过量的碘代芳烃,苯并噁唑、苯并噻唑、咖啡因等吡咯系杂环都能进行直接芳基化反应,得到55%~91%的产率.其中溴代芳烃、氯代芳烃在该反应中结果很差.机理研究表明,当反应在强碱叔丁醇钾(*t*-BuOK)存在条件下,反应经过苯炔中间体历程.而在叔丁醇锂存在条件下,证明其通过杂芳环C—H首先与碱发生金属化,然后在铜催化剂作用下进行偶联反应的历程.

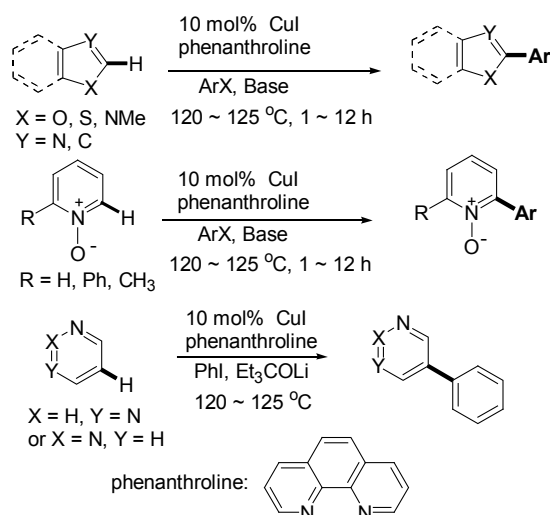


2008年,Miura等^[13]也发现在催化量至等物质的量的铜盐CuI作用下,加入廉价的三苯基膦作配体,可以使苯并噁唑、苯并噻唑等杂芳环与碘代芳烃进行直接芳基化反应,得到相应的联芳烃化合物产率较高(Eq. 2).该反应体系使用碱性温和的K₃PO₄或Na₂CO₃,因此反应能够较好地兼容含有氯、溴、酯基以及氰基的底物.

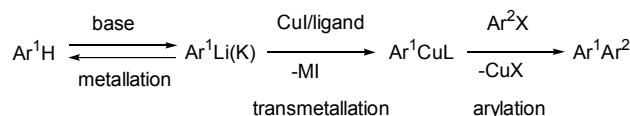
同年,Daugulis等^[14]系统研究了铜催化的各种富电子杂环芳烃、贫电子杂环芳烃与碘代芳烃或溴代芳烃的直接芳基化反应(Scheme 1).该实验采用CuI为催化剂,



加入N,N型配体1,10-菲啰啉,根据杂环芳烃底物C—H键酸性的差异^[15],分别使用弱碱K₃PO₄、强碱*t*-BuOLi或Et₃COLi,苯并噁唑等吡咯系杂环以及氧化吡啶等都能与碘代芳烃或活泼的溴代芳烃高产率地进行直接芳基化反应.其中卤代芳烃的电子效应和空间位阻效应对反应影响不大.机理研究表明,当反应使用强碱*t*-BuOK,反应通过苯炔中间体历程;使用*t*-BuOLi作碱时,反应首先通过杂芳环C—H键与碱发生金属化反应,然后在铜催化剂作用下进行偶联反应历程(Scheme 2).



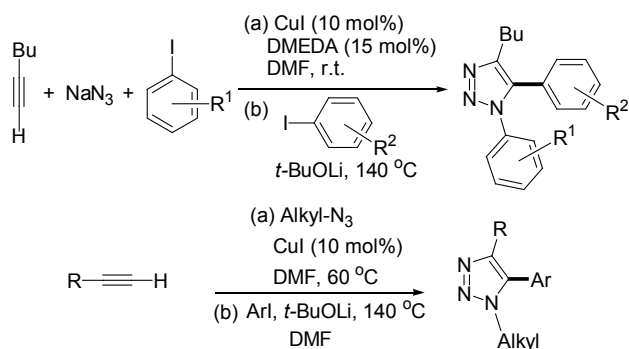
Scheme 1



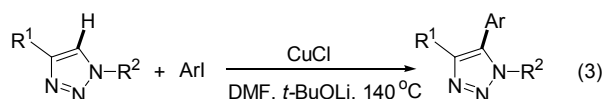
Scheme 2

同年,Ackermann等^[16]报道了在CuI催化下,端炔、叠氮化钠和卤代芳烃的多组分反应合成芳基取代的三唑衍生物(Scheme 3).该反应巧妙地将铜催化的1,3-偶极环加成反应与杂环C—H键直接芳基化反应组合在一锅反应中进行,收率最高可达84%.

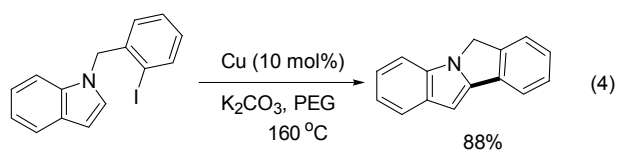
2009年,Fukuzawa等^[17]也研究了1,4-二取代的1,2,3-三唑化合物与芳基碘的直接芳基化反应(Eq. 3).该反应采用CuCl为催化剂,叔丁醇锂作碱,DMF为溶剂,能高产率地得到1,2,3-三唑C-5位的直接芳基化产物.



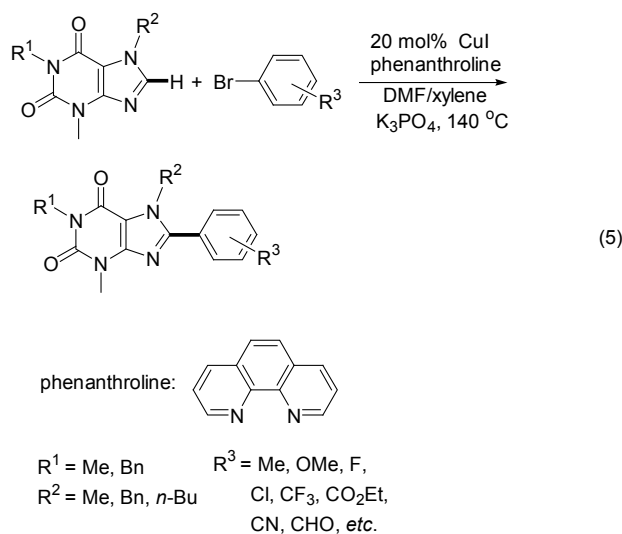
Scheme 3



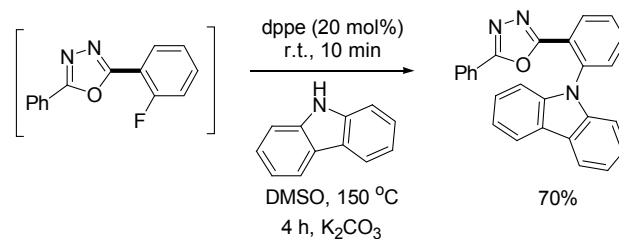
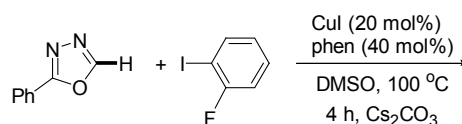
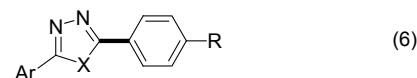
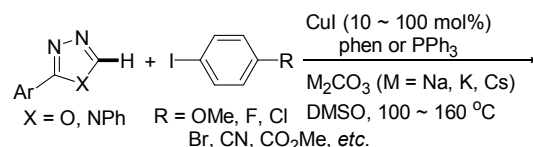
2009年, SanMartin 与 Dominguez 等^[18]利用廉价 Cu 粉作催化剂, 加入聚乙二醇(PEG)作溶剂兼配体, 以 K_2CO_3 作碱, 能高产率地实现吡啶化合物的分子内直接芳基化反应, 合成具有重要生物活性的稠杂环化合物(isoindolo[2,1-*a*]indole) (Eq. 4).



2009年, You 等^[19]报道了 CuI 催化的咖啡因等富电子杂环化合物与溴代芳烃的直接芳基化反应合成具有荧光性的杂环化合物(Eq. 5). 该催化体系简单温和, 使用常见的 1,10-菲啰啉为配体, 加入弱碱 K_3PO_4 , 140 °C 下反应, 即能高产率地得到相应的直接芳基化产物. 该催化体系具有很好的官能团兼容性, 兼容醛基、氰基、酯基等官能团.



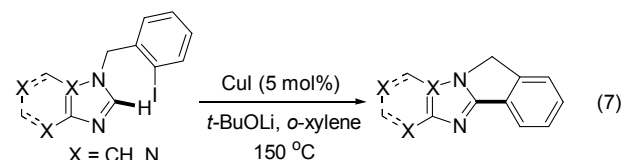
同年, Miura 等^[20]发现 CuI 能在合适的配体和碳酸钠等弱碱的条件下促进 1,3,4-噁二唑(1,3,4-oxadiazoles) 以及 1,2,4-三唑化合物与芳基碘的直接芳基化反应(Eq. 6). 该反应产率高, 且能兼容芳环上的酮基、酯基、氰基等官能团. 该方法还能很好地应用于合成含大共轭结构的杂环化合物反应中(Scheme 4).



Scheme 4

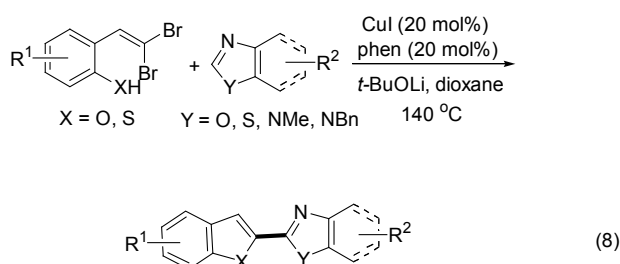
发展高效地构建复杂的稠杂环化合物的合成方法一直是有机化学家们的研究热点和难点. 利用 Pd 等贵金属催化剂实现分子内直接芳基化反应在构建各种稠杂环化合物等方面已显示出其特有的威力^[2]. 而将廉价易得的铜催化剂代替贵金属催化剂应用于分子内直接芳基化反应无疑极大地降低了成本.

2010年 SanMartin 与 Dominguez 等^[21]发现不使用配体, 仅采用 CuI 作催化剂, 加入强碱叔丁醇锂, 150 °C 温度下, 即能高产率地实现分子内杂芳环 C—H 直接芳基化反应合成较复杂的含氮稠杂环化合物(Eq. 7).

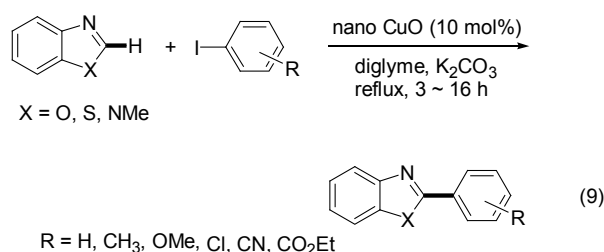


2011年 Lan 等^[22]利用铜催化碳-杂偶联/C—H 键活化直接芳基化串联反应合成苯并杂芳烃取代的吡咯系杂环化合物(Eq. 8). 该反应以 CuI 为催化剂, 加入配体

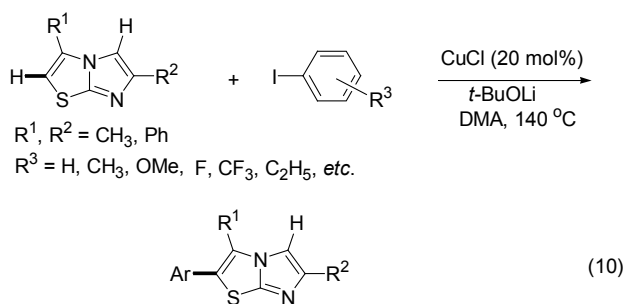
1,10-菲啰啉, 叔丁醇锂作碱, 能在一锅反应中实现碳-杂偶联与 C—H 键直接芳基化两步反应合成较复杂的杂芳环, 最高产率达 92%, 具有较高的应用价值。



2011 年, Zhang 与 Wang 等^[23]报道了纳米 CuO 催化的苯并噁唑、苯并噻唑等杂环化合物的直接芳基化反应 (Eq. 9). 实验发现仅用纳米 CuO 作催化剂, 不加配体, 用温和的 K₂CO₃ 作碱, 能够高产率地使杂环化合物与各种芳基碘进行直接芳基化反应. 该催化体系能兼容底物中的酯基、氰基等官能团. 并且纳米 CuO 催化剂回收使用 3 次还能保持很好的催化活性。

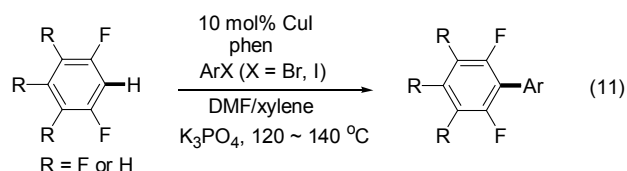


2011 年, Jiang 与 Wang 等^[24]研究了咪唑并[2,1-*b*]噻唑(imidazo[2,1-*b*]thiazole)化合物的直接芳基化反应 (Eq. 10). 该实验采用 CuCl 作催化剂, 不加配体, 用叔丁醇锂作碱, 使咪唑并[2,1-*b*]噻唑化合物与各种芳基碘高产率地进行直接芳基化反应, 选择性地得到咪唑并[2,1-*b*]噻唑化合物 C-2 位芳基取代的产物. 该方法能克服芳基碘底物的空间位阻, 为简单快速合成较复杂的芳基取代的稠杂环化合物提供了新的反应途径. 反应机理研究排除了“苯炔”机理和“傅-克”反应机理, 推测通过脱质子-金属化反应过程实现直接芳基化反应。

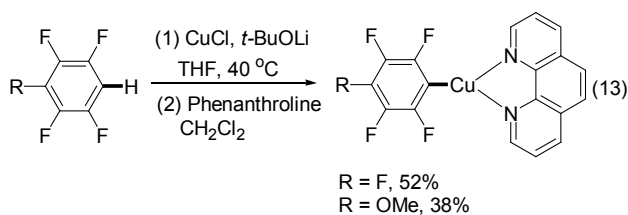
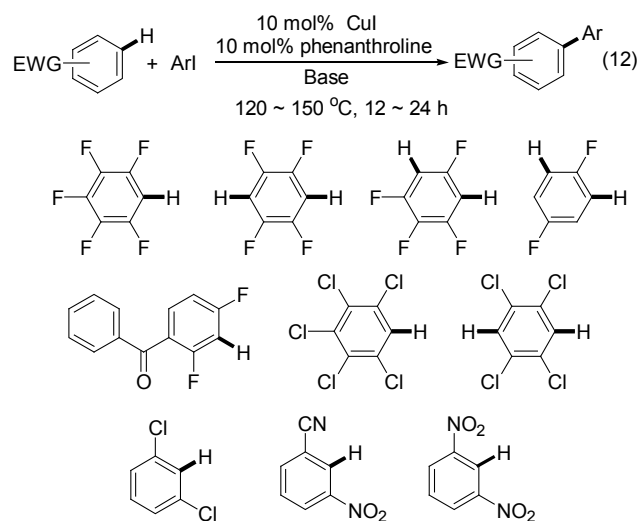


1.2 贫电子芳烃的反应

2008 年, Daugulis 等^[25]报道了铜催化的贫电子(含两个以上拉电子取代基)芳烃的直接芳基化反应 (Eq. 11). 研究表明, 以 10 mol% CuI 为催化剂, 加入 N,N 型配体 1,10-菲啰啉, 以 K₃PO₄ 为碱, 溴代芳烃、碘代芳烃都能高产率地进行直接芳基化反应. 其中贫电子芳烃氟苯在该条件下不反应。



同年, Daugulis 等^[14]又系统地研究了铜催化的贫电子芳烃的直接芳基化反应 (Eq. 12). 研究表明, 以 10 mol% CuI 为催化剂, 1,10-菲啰啉为配体, 根据贫电子芳烃 C—H 键的酸性的不同使用弱碱或强碱, 能使含两个以上拉电子取代基(如: 氟、氯、氰基、硝基等)的贫电子芳烃与碘代芳烃或溴代芳烃进行直接芳基化反应, 产率最高达 91%. 作者对反应机理进行了研究, 通过使用等物质的量的铜盐反应实验证明直接芳基化反应中生成了相应的芳基铜中间体 (Eq. 13).

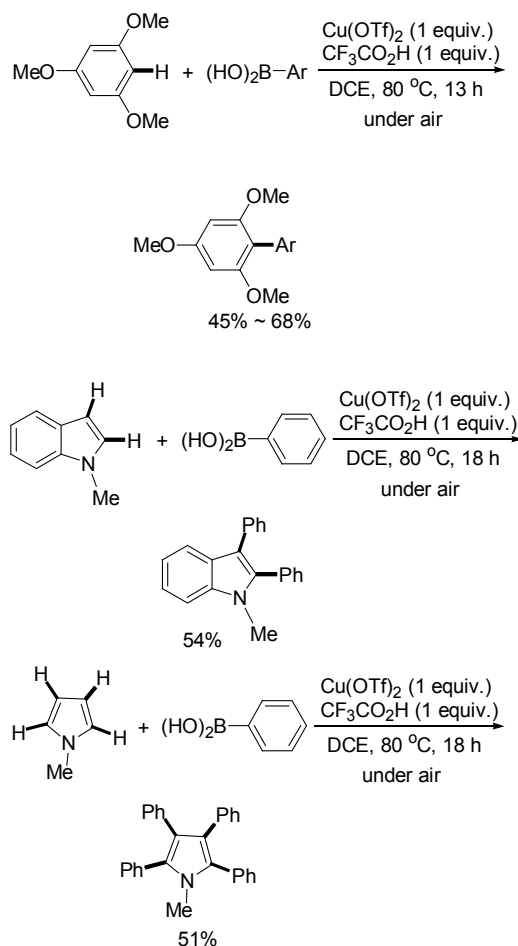


R = F, 52%
R = OMe, 38%

2 芳烃(Ar¹H)与芳基金属试剂(Ar²M)的反应

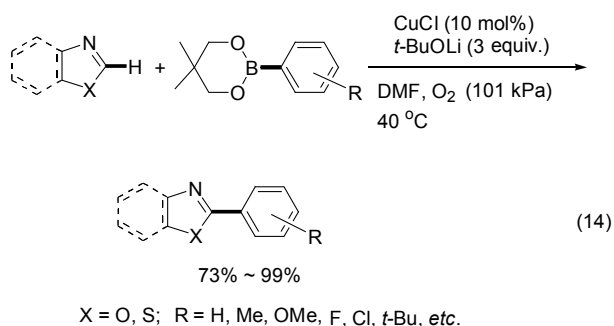
2008 年 Itami 等^[26]发现在等物质的量的铜盐

$\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 作用下, 富电子芳烃能与芳基硼酸进行偶联得到直接芳基化反应产物(Scheme 5). 该反应条件温和, 在空气条件下即可进行, 还能兼容底物中的 F, Cl, Br 等取代基. 并且反应中没有芳烃或芳基硼酸的自身偶联产物生成.



Scheme 5

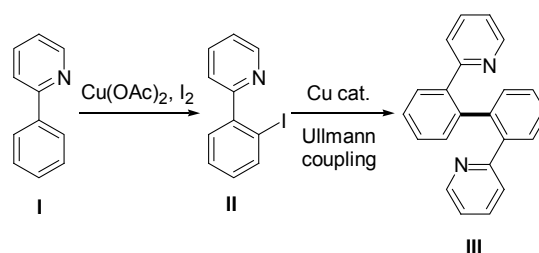
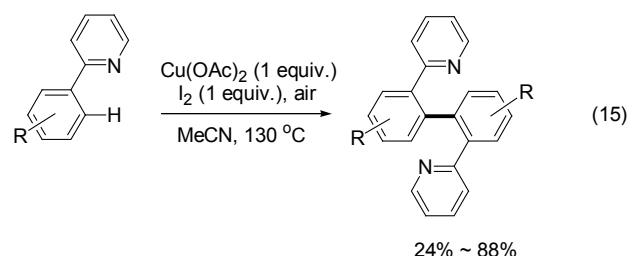
2011 年, Xu, Yu 和 Wu 等^[27]利用廉价铜盐 CuCl 作催化剂, 在绿色的氧气作氧化剂的条件下, 使噻唑、噻唑及其衍生物与芳基硼酸酯进行氧化偶联反应得到杂环 C—H 直接芳基化产物, 产率最高达 99% (Eq. 14). 该反应条件简单温和, 在 40 °C 温度下, 使用叔丁醇锂作碱, 10~20 min 即可完全反应.



3 芳烃(Ar^1H)与芳烃(Ar^2H)的反应

相比较前面两种反应模式, 直接利用两分子芳烃作为底物进行直接芳基化反应或分子内两个芳环 C—H 键直接反应构建各种含联芳烃骨架的分子, 无疑是最直接和最具原子经济性的芳基-芳基偶联反应. 利用钯等贵金属催化剂, 通过氧化偶联实现芳烃与芳烃的直接芳基化反应已经取得了许多可喜的研究结果^[2,3,28]. 但是利用廉价易得的催化剂, 如 Cu 催化剂, 实现芳烃与芳烃的直接芳基化反应却少有研究报道^[29]. 并且如何调控两个芳环 C—H 键的反应选择性也成为制约有效地利用这种方法的关键, 特别是在实现不同芳环 C—H 键的偶联反应时显得尤为突出. 针对以上问题, 化学家们不断地进行着大胆的尝试和努力.

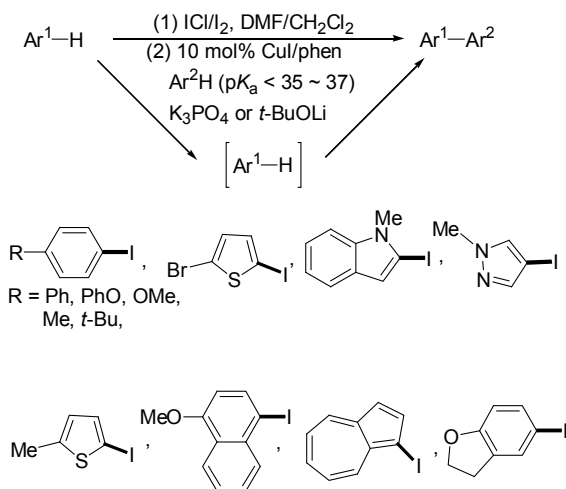
2009 年, Yu 等^[30]报道了等物质的量的铜盐促进的 2-芳基吡啶化合物的分子间二聚反应. 在空气条件下, 加入 1 equiv. 的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 1 equiv. 的 I_2 , 乙腈作溶剂, 在 130 °C 反应, 能得到两分子 2-芳基吡啶化合物二聚反应产物(Eq. 15). 该反应产率较高, 并能兼容氟、三氟甲基等官能团. 作者对反应机理作了如下推测(Scheme 6): 首先 2-芳基吡啶(**I**)在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$ 作用下通过单电子转移(SET)过程或亲电金属化/碘代过程得到碘代的中间产物 **II**, 该中间产物 **II** 在铜催化剂作用下通过经典的 Ullmann 反应最终得到二聚产物 **III**.



Scheme 6

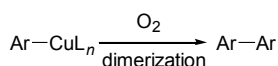
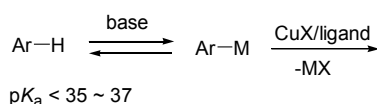
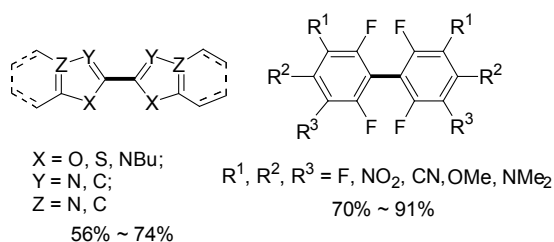
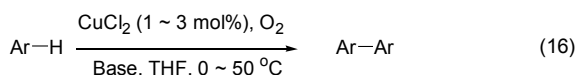
同年, Daugulis 等^[31]利用亲电卤化反应组合铜催化直接芳基化反应实现了两种不同芳烃的偶联(Scheme 7). 该反应先通过氧化性较强的 ICl/I_2 对富电子的杂环或芳环进行碘代反应, 再利用铜催化直接芳基化反应使原位生成的碘代芳烃(杂环)高选择性地与贫电子芳烃反

应. 通过原位卤化/直接芳基化两步串联反应的方法能在一锅反应中实现不同芳烃底物的交叉偶联, 避免了芳烃自身偶联副反应.



Scheme 7

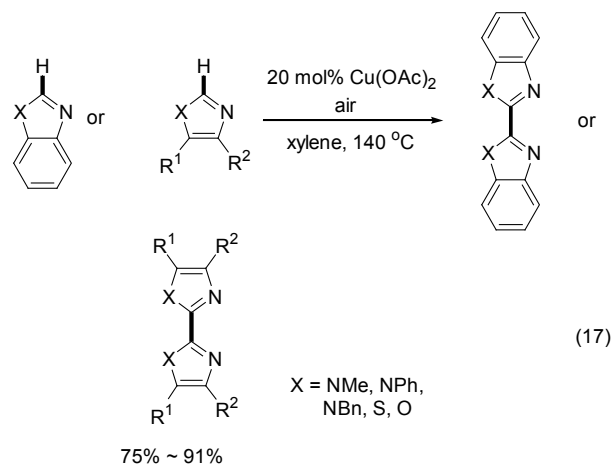
2009 年, Daugulis 等^[32]报道了以 CuCl_2 为催化剂, 利用氧气作为氧化剂, 贫电子芳烃以及杂环芳烃的氧化自偶联反应(Eq. 16). 该反应条件简单, 在较低反应温度下, 选择合适的碱将具有一定酸性的芳烃或杂芳烃转化为相应的金属试剂, 从而进行氧化自偶联反应得到二聚产物(Scheme 8).



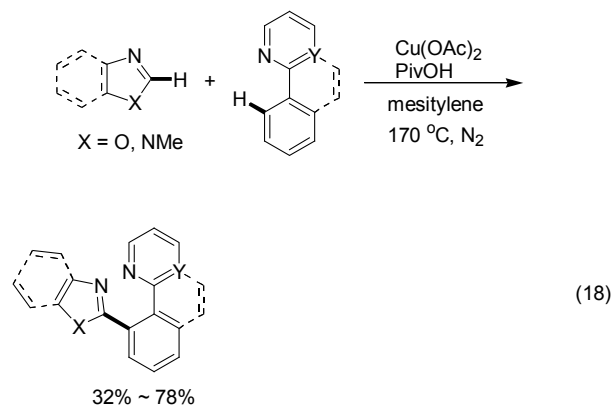
Scheme 8

2010 年, Bao 等^[33]报道了以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 用空气作氧化剂, 二甲苯为溶剂, 140 °C 反应, 不需使用配体和碱, 即能够通过杂芳环 C—H 键活化实现吡咯系杂环(azoles)化合物的自偶联反应(Eq. 17). 并且还能直接实现不同苯并吡咯系杂环(benzimidazoles)化合物的

交叉偶联, 尽管产率中等, 但也不失为一种简便合成该类化合物(cross bisazoles)的方法.

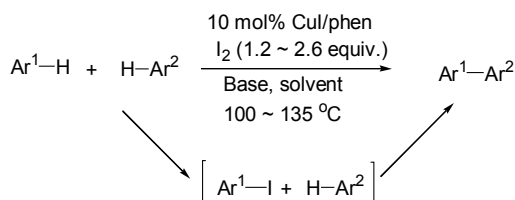


利用廉价过渡金属催化剂高选择性地实现两种不同芳烃化合物的直接芳基化反应是该领域有机化学家们追求的终极研究目标. 2011 年, Hirano 和 Miura 等^[34]发现在等物质的量的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作用下, 而不需使用昂贵的 Pd 等催化剂, 即能实现 2-芳基吡啶与噁唑的直接芳基化反应, 得到 32%~78%的高产率(Eq. 18). 实验发现用 CuCl_2 或 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 等二价铜盐代替 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 则无法得到目标产物. 该反应不足之处在于当苯并噁唑与部分 2-芳基吡啶反应时, 还会有少量二取代的直接芳基化产物生成. 作者推测反应经过了噁唑的 C—H 键金属(铜)化、2-芳基吡啶的 C—H 键金属化、还原消除三个步骤完成反应得到最终产物.



2011 年, Daugulis 等^[35]报道了一种铜催化的两种芳烃的交叉偶联反应(Scheme 9). 该反应利用氧化性较弱的 I_2 作为氧化剂, 选择性地将富电子芳烃、贫电子芳烃或五元杂环化合物原位转化为相应的碘代物, 再利用铜催化的直接芳基化反应使之与另一种芳烃偶联, 最终实现了不同芳烃底物的交叉偶联. 该反应优点在于使用催化量的廉价铜盐, 利用氧化性较弱的 I_2 替代等物质的量

的过渡金属盐或其它强氧化剂, 能在保证两种芳烃底物用量相当的情况下较好地实现反应的选择性, 反应产率最高可达 85%. 该反应体系不足之处在于反应要根据不同芳烃性质选择不同的碱和溶剂, 且部分底物反应时间过长.

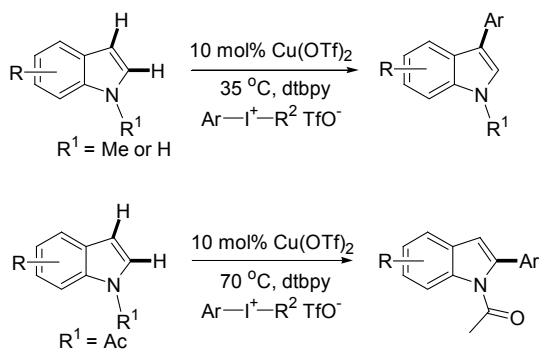


Scheme 9

4 芳烃与其它芳基化试剂的反应

在芳环 C—H 键的直接芳基化反应或其他官能团化反应中, 如何有效地控制芳环 C—H 键的反应选择性是极其重要的科学问题. 在已研究报道的杂环芳烃的直接芳基化反应中, 如吲哚化合物的反应, Pd(II) 等催化的直接芳基化反应多发生在吲哚 C-2 位^[36-38], 而在其 C-3 位直接引入芳基的则鲜有研究报道^[28,39], 并且反应条件比较苛刻(强碱、高温等). 最近, 一些新型的芳基化试剂[如芳基碘(III)试剂]为解决以上问题提供了一条新的途径.

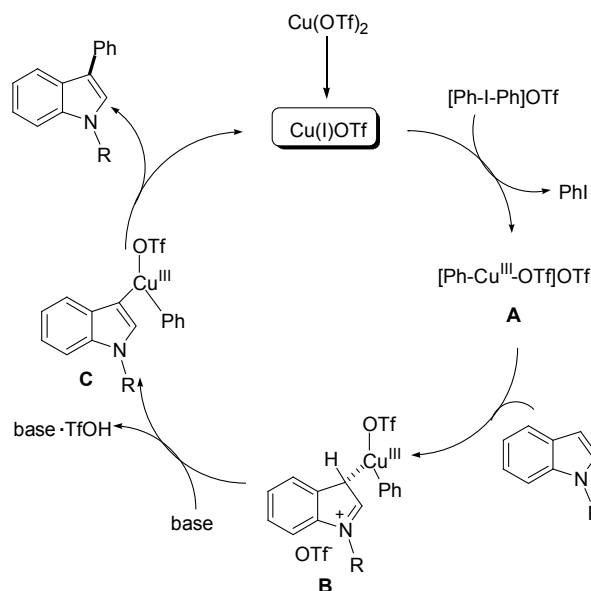
2008 年, Gaunt 等^[40]报道了二价铜催化的吲哚化合物的 C—H 键直接芳基化反应(Scheme 10). 该反应采用 Cu(OTf)₂ 作催化剂, 以 2,6-二叔丁基吡啶(dtbpy)为碱, 能够在 35~70 °C 下使吲哚化合物与芳基碘(III)试剂(如 [TRIP-I-Ar]OTf 等)高选择性地 C-3 或 C-2 位进行反应. 该方法通过控制吲哚化合物 N 原子上取代基(如 H, Me, Ac 等)的不同, 很容易地实现吲哚在 C-3 或 C-2 位的直接芳基化反应, 并且反应收率高, 能兼容其它已报道的方法难以保留的 I, Br, Cl 等取代基. 该反应是对过渡金属催化的吲哚化合物 C—H 直接芳基化反应的重要补充和发展.



Scheme 10

对于该反应能得到不同其他反应的 C-3 位的直接芳

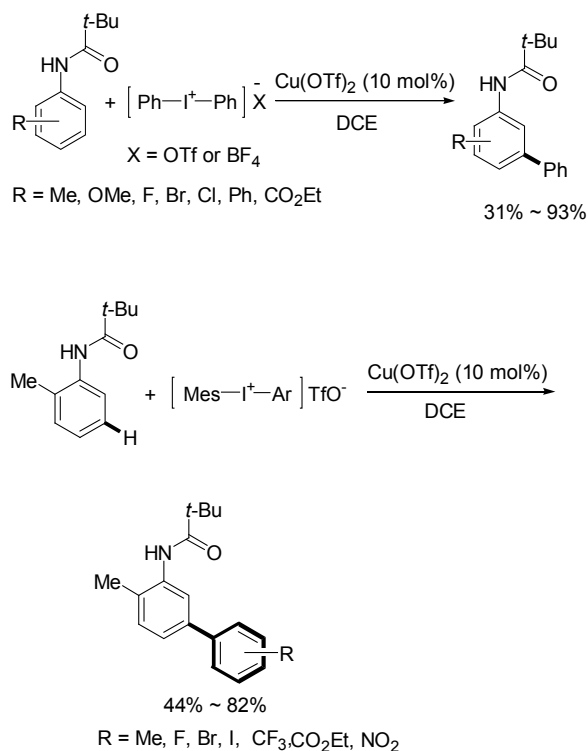
基化反应产物, 作者推测该反应经过了 Cu(I)-Cu(III) 催化循环(Scheme 11). 首先, 加入的 Cu(II) 催化剂[如 Cu(OTf)₂, Cu(OAc)₂]被吲哚还原至 Cu(I), Cu(I) 与芳基碘(III)试剂发生氧化加成生成 Cu(III) 物种 A, 具有强亲电性的 Cu(III) 物种 A 再进攻吲哚的 C-3 位得到物种 B, 物种 B 在碱作用下通过 C—H 消除得到物种 C, 物种 C 最后通过还原消除生成产物和 Cu(I).



Scheme 11

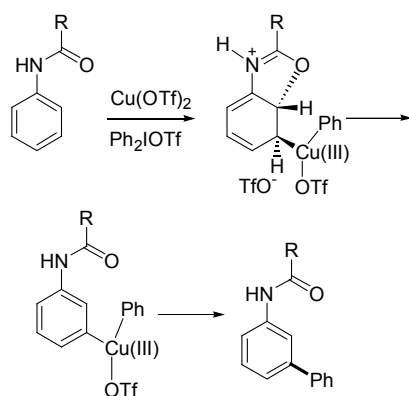
带有导向基团(Directing group, DG)的芳烃, 如芳基酰胺、芳基羧酸类化合物, 由于广泛存在于药物分子和有机材料分子等结构骨架中, 其直接芳基化反应也受到许多有机化学家的关注^[2-4]. 在过渡金属催化剂的作用下, 芳基酰胺类化合物由于环金属化的作用使其 C—H 键直接芳基化反应一般易在邻位进行^[2,4,41]. 因此, 实现芳基酰胺类化合物的间位直接芳基化反应成为一个巨大的挑战.

2009 年, Gaunt 等^[42]报道了首例铜催化的芳基酰胺类化合物的间位选择性 C—H 直接芳基化反应(Scheme 12). 该实验以 10 mol% Cu(OTf)₂ 为催化剂, 利用等物质的量的芳基碘(III)试剂(如 Ph₂IOTf, Ph₂IBF₄ 等)作为芳基偶联试剂, 在 50~70 °C 温度下, 不用加配体和碱, 即能高选择性地实现芳基酰胺类化合物的间位直接芳基化反应, 产率最高可达 93%. 由于使用芳基碘(III)试剂作为芳基化试剂, 与之前常见的反应机理不同, 该反应表现出很好的官能团兼容性, 可保留氯、溴、碘、酯基、硝基等取代基, 并且芳基酰胺邻、对位有取代基存在时对反应产率也无明显影响. 值得注意的是, 当芳基酰胺间位存在甲氧基取代基时, 会导致直接芳基化反应发生在邻位.



Scheme 12

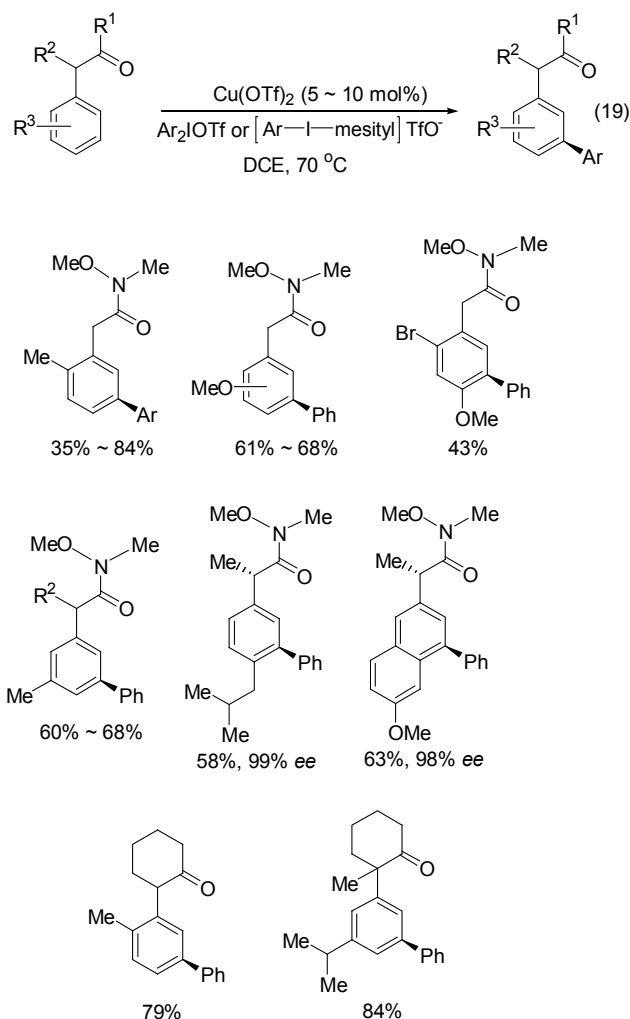
尽管文中未能明确给出反应为何具有间位选择性的真正原因,但是推测该反应通过了以下三个步骤 (Scheme 13): 具有强亲电性的 Cu(III) 物种与芳基酰胺间位反应, 然后质子解重芳构化得到“芳基- Cu(III) -芳基”中间体, 最后该中间体通过还原消除生成芳基酰胺间位直接芳基化产物。



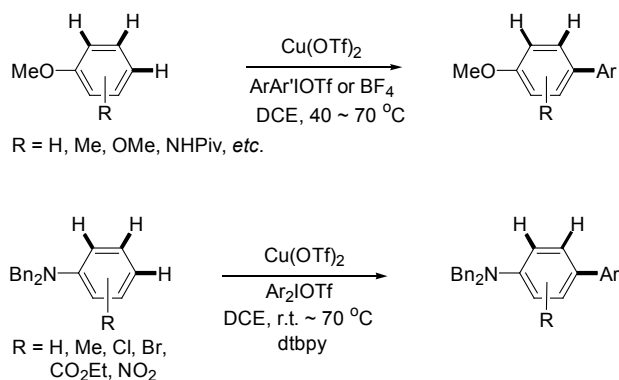
Scheme 13

基于以上研究中芳基酰胺的羰基结构对间位选择性直接芳基化反应的重要影响, 2011 年 Gaunt 等^[43]又研究了 α -芳基羰基化合物的芳基间位 C—H 直接芳基化反应 (Eq. 19). 实验表明, 反应以 Cu(OTf)_2 为催化剂, 利用等物质的量的芳基碘(III)试剂 (如 Ar_2IOTf 等) 作芳基偶联试剂, 70°C 温度下, 不需使用配体和碱, 即能高选择

性地实现 α -芳基羰基化合物的间位直接芳基化反应. 反应表现出很好的底物适用性与官能团兼容性, 不仅 α -芳基羰基化合物芳环上任何位置上的烷基取代基对反应无影响, 还可保留氟、溴、三氟甲基、酯基等取代基. 重要的是具有手性的 α -芳基羰基化合物在该催化体系下苄位的手性构型能够得到很好的保持 (98%~99% ee), 这无疑为合成手性药物提供了一种新的方法. 值得注意的是, 反应在不加入铜催化剂时, 仅提高反应温度也能使反应进行, 尽管转化率较低.

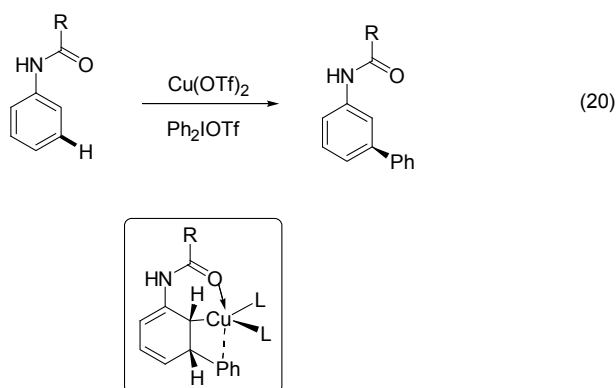


同时, Gaunt 等^[44]又报道了铜催化的芳胺以及酚类化合物的对位选择性直接芳基化反应 (Scheme 14). 实验表明, 以 Cu(OTf)_2 为催化剂, 芳基碘(III)试剂作为芳基化试剂, 在不超过 70°C 条件下, 即可分别实现芳基醚、酚以及苄基取代的芳胺化合物的对位芳环 C—H 键的直接芳基化反应. 并且反应官能团兼容性很好, 氯、溴、酯基等官能团都能保留. 作者排除了单电子转移 (SET) 机理, 鉴于该反应的邻、对位选择性, 推测该反应经过了类似“傅-克”反应的芳基化反应 (Friedel-Crafts arylation) 机理.



Scheme 14

最近, Li 与 Wu 等^[45]利用 DFT 理论计算结合实验的方法研究了 Gaunt 等^[42]报道的铜催化的芳基酰胺间位选择性直接芳基化反应机理(Eq. 20). 其中 DFT 理论计算研究表明, 反应通过了“Cu(III)-芳基”中间体形成的类似“Heck 型四元环”过渡态而得到的间位芳基化产物. 并且实验结果表明直接使用 Cu(I)催化剂的反应速率要明显快于 Cu(II)催化剂等现象与理论计算共同证明该反应经过 Cu^I/Cu^{III}催化循环和 Cu(III)-芳基物种的存在.



5 结论与展望

本文对近年来铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应的研究进展做了全面综述. 从已经报道的许多成功例子来看, 相比较使用的钯等贵金属催化剂以及具有毒性的镍催化剂, 对铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应的研究已经取得了很大的突破. 廉价易得的各种铜催化剂, 廉价低毒或无毒的配体, 成为铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应以及其在他交叉偶联反应中更受人们青睐的原因. 鉴于铜盐具有廉价、稳定和底物适用范围较广的特点, 铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应必将在医药中间体、有机高分子材料等的合成中得到更多重要的应用.

但是在已报道的铜催化芳环 C—H 键直接芳基化反应体系中, 部分反应仍然需要使用较高催化量甚至等物

质的量的铜盐以保证反应转化率. 同时, 许多反应需要使用强碱, 反应中所使用的配体种类还较单一, 底物适用范围不够广泛, 两种不同芳烃进行偶联时的反应选择性难以调控等问题依然存在, 限制了该方法的广泛使用. 因此, 寻找适用性强的催化体系是今后该领域研究的重要内容之一. 另外, 一些不加配体的铜催化芳环 C—H 键直接芳基化反应体系也能取得很好的产率, 这些反应体系在今后的使用中 also 具有很大的潜力. 在反应中所使用的芳基卤化物还主要局限于反应活性高但价格较贵的芳基碘, 而芳基溴和芳基氯的报道较少, 所以使用活性较低的芳基氯以及适用性强的配体也应当引起关注. 相信在接下来的时间里, 经过化学工作者的共同努力, 铜催化的芳环 C—H 键直接芳基化反应将会更加经济、绿色、高效和实用.

References

- [1] Meijere, A. D.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174.
- [3] McGlacken, G. P.; Bateman, L. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447.
- [4] Daugulis, O.; Do, H. Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074.
- [5] Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [6] Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
- [7] Zhang, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 269.
- [8] Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- [9] Xu, H.; Man, Q.; Lin, Y.; Li, Y.; Feng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 9 (in Chinese).
(许华建, 蔺秋石, 林义成, 李源源, 冯乙巳, 有机化学, **2010**, *30*, 9.)
- [10] Wang, Y.; Zeng, J.; Cui, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 181 (in Chinese).
(王晔峰, 曾京辉, 崔晓瑞, 有机化学, **2010**, *30*, 181.)
- [11] Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.
- [12] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404.
- [13] Yoshizumi, T.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1598.
- [14] Do, H.-Q.; Khan, R. M. K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15185.
- [15] Shen, K.; Fu, Y.; Li, J.-N.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568.
- [16] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
- [17] Fukuzawa, S.; Shimizu, E.; Ogata, K. *Heterocycles* **2009**, *78*, 645.
- [18] Barbero, N.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2129.
- [19] Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296.
- [20] Kawano, T.; Yoshizumi, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3072.
- [21] Barbero, N.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 841.
- [22] Qin, X.; Cong, X.; Zhao, D.; You, J.; Lan, J. *Chem. Commun.* **2011**,

- 5611.
- [23] Zhang, W.; Zeng, Q.; Zhang, X.; Tian, Y.; Yue, Y.; Guo, Y.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4741.
- [24] Huang, G.; Sun, H.; Qiu, X.; Jin, C.; Lin, C.; Shen, Y.; Jiang, J.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5224.
- [25] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128.
- [26] Ban, I.; Sudo, T.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3607.
- [27] Yang, F.; Xu, Z.; Wang, Z.; Yu, Z.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6321.
- [28] Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.
- [29] Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6859.
- [30] Chen, X.; Dobereiner, G.; Hao, X.-S.; Giri, R.; Mangel, N.; Yu, J.-Q. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3085.
- [31] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *Chem. Commun.* **2009**, 6433.
- [32] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17052.
- [33] Li, Y.; Jin, J.; Qian, W.; Bao, W. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 326.
- [34] Kitahara, M.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2160.
- [35] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13577.
- [36] Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972.
- [37] Yang, S.; Sun, C.; Fang, Z.; Li, B.; Li, Y.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473.
- [38] Lebrasseur, N.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926.
- [39] Dwight, T. A.; Rue, N. R.; Charyk, D.; Josselyn, R.; DeBoef, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137.
- [40] Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
- [41] Sun, C.-L.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Commun.* **2010**, 677.
- [42] Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593.
- [43] Duong, H. A.; Gilligan, R. E.; Cooke, M. L.; Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 463.
- [44] Ciana, C.-L.; Phipps, R. J.; Brandt, J. R.; Meyer, F.-M.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 458.
- [45] Chen, B.; Hou, X.-L.; Li, Y.-X.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7668.

(Qin, X.)