DOI:10. 19431/j. cnki. 1673-0062. 2018. 06. 010

无膦配体双金属共催化唑类杂环与芳基碘的直接芳基化研究

颜雪明

(南华大学 化学化工学院,湖南 衡阳 421001)

摘　要:研究开发了一个新型无膦配体双金属共催化体系,避免了高毒性和高污染性配体的使用,使催化反应更简洁,更具有开发应用价值.在摩尔分数 5% $Pd(OAc)_2$,摩尔分数 10% $Cu(OAc)_2$、无需任何配体存在下,能够顺利实现唑类杂环与各种芳基碘苯的直接芳基化,产率中等、反应条件温和、底物适用范围较广.

关键词:无配体催化;钯催化;铜催化

中图分类号:O643.36;O623.225　**文献标志码**:A　**文章编号**:1673-0062(2018)06-0065-05

The Direct Arylation of Benzoazoles with Aryl Iodides Cocatalyzed by $Pd(OAc)_2$ and $Cu(OAc)_2$ Without Phosphorus Ligands

YAN Xueming

(School of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: A practical, efficient $Pd(OAc)_2$\$Cu(OAc)_2$ cocatalytic system has been developed. With only 5% $Pd(OAc)_2$, 10% $Cu(OAc)_2$, without any phosphorus ligands, the direct arylation of benzoazoles with aryliodides could be performed smoothly in mild condition, affording the desired arylated benzoazoles in good yields.

key words: catalyst witout ligands; palladium catalysis; copper catalysis

0　引　言

双芳(杂)环结构单元普遍存在于在各种天然产物、化学药品以及高分子材料等分子结构中[1-4].双芳芳(杂)环结构的合成方法虽然很多,但是,通过直接催化活化惰性芳(杂)环的 C—H 键而实现官能团化是一条的新型、高效而快捷的途径.与传统的过渡金属催化的相比,该方法具有诸多优点,比如,反应过程中无需制备稳定性较差的有机金属试剂中间体,较少了合成步骤,因而大

收稿日期:2018-06-14

基金项目:湖南省教育厅科研项目(11C1084);南华大学博士人才启动基金项目(2012XQD32)

作者简介:颜雪明(1976-),男,副教授,博士,主要从事有机合成及催化方面的研究.E-mail:yanxueming88@ 126.com

大简化了合成路线,减少了原材料的利用,减少了废物的排放,极大地提高了有机合成的效率,是一种真正意义上的直线合成[5-8](如图 1 所示).

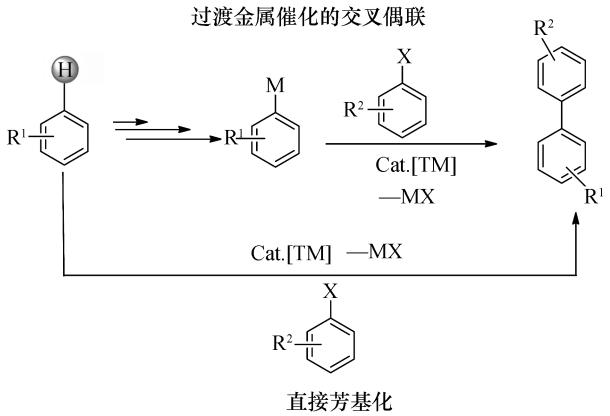

图 1 传统的过渡金属催化与 C—H 直接官能化的比较

Fig.1 Comparison between traditional transition metal catalysis and direct functionalization of C—H

钯是惰性 C—H 键的直接官能化反应中最常用的催化元素,各种钯的无机和有机化合物展示出良好的催化性能.当然也存在一些明显的缺点,比如,通常需要反应活性较强的反应底物[9-12]、较为苛刻的反应条件[13-15]、大多数情况下还需要各种复杂膦或胺配体[14-15],而这些膦或胺配体往往结构复杂难以制备和保存,且对空气和水非常敏感,对环境也会造成严重污染.另一方面,虽然各种铜,铁等无机化合物廉价易得,可是其催化 C—H直接芳基化的能力很差,适用的底物范围也极为有限[16-17].钯与铜的有效组合能够顺利催化各种偶联反应[18-20],但在杂环 C—H 直接芳基化研究中很少有文献报道.J.Huang[21]首次报道了采用钯铜双金属共催化惰性 C—H 键的直接官能化,钯和铜催化剂的催化计量也很低,然而,该催化体系的最大缺点是,钯和铜都需要预先制备成复杂的配合物才具有催化活性,可见,该催化体系的实际应用的价值受到限制.基于此,我们开展了钯和铜共催化杂环 C—H 直接芳基化的深入研究,也取得了一些研究成果[18],本论文是在前期研究基础上的进一步深入,探索了无膦配体条件下的双金属共催化体系.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker ARX-300 MHz 型核磁共振仪($CDCl_3$ 为溶剂),醋酸钯(分析纯),$Cu(OAc)_2$等其它试剂均为分析纯.

1.2 催化合成

在芳环底物 1(1.0 mmol)和芳基碘 2(1.2 mmol)的甲苯(3 mL)溶液中,加入 $Pd(OAc)_2$(0.002 2 g, 0.01 mmol), $Cu(OAc)_2$(0.019 9 g, 0.1 mmol),K_2CO_3(0.138 g,1.0 mmol).110 ℃下反应并采用薄层色谱跟踪,反应完毕后,过滤,用乙酸乙酯(5 mL×3)洗涤,合并滤液,减压浓缩,快速柱层析分离(乙酸乙酯与石油醚或乙酸乙酯甲醇作为洗提液)得纯化合物 3 或 4 或 5.

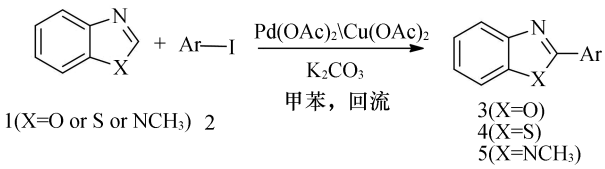

表 1 杂环 C—H 键与芳基碘的直接芳基化

Table 1 Direct arylation of heterocyclic C—H bonds with aryl iodine

序号	产品	芳环 Ar	序号	产品	芳环 Ar
1	3a	C_6H_5	11	3k	Naphthalen-1-yl
2	3b	4-$MeOC_6H_4$	12	4a	C_6H_5
3	3c	2-$MeOC_6H_4$	13	4b	4-$MeOC_6H_4$
4	3d	4-MeC_6H_4	14	4c	3,5-$Me_2C_6H_3$
5	3e	3-MeC_6H_4	15	4d	pyridine-3-yl
6	3f	3,5-Me2C_6H_3	16	4e	4-FC_6H_4
7	3g	pyridine-3-yl	17	5a	C_6H_5
8	3h	4-ClC_6H_4	18	5b	4-$MeOC_6H_4$
9	3i	4-FC_6H_4	19	5c	4-MeC_6H_4
10	3j	3-$CH_3COC_6H_4$	20	5d	3,5-$Me_2C_6H_3$

1.3 产物表征

3a ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.30-8.27(m,2H),7.82-7.78(m,1 H),7.62-7.36(m,4H),7.38-7.25(m,2H).

3b ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.23-8.21(m,2 H),7.75-7.71(m,1 H),7.58-7.55(m,1 H),7.36-7.27(m,2 H),7.08-7.03(m,2 H),3.87(s,3 H).

3c ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.16-8.13(m,1 H),7.84-7.81(m,1 H),7.59-7.55(m,1 H),7.47-7.45(m,1 H),7.31-7.06(m,2H),7.05-7.0(m,2 H),3.94(s,3 H).

3d ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.18-8.14(m,2 H),7.77-7.74(m,1 H),7.57-7.52(m,1 H),7.34-7.22(m,4 H),2.46(s,3H).

3e ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.11-8.06(m,2 H),7.81-7.77(m,1 H),7.61-7.57(m,1 H),7.44-7.25(m,4 H),2.44(s,3 H).

3f ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:7.91-7.79(m,2 H),7.77-7.75(m,1 H),7.56-7.53(m,1 H),7.37-7.33(m,2 H),7.27-7.16(m,1 H),2.43(s,6 H).

3g ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:9.45(s,1 H),8.74(d,1 H),8.51(d,1 H),7.79-7.76(m,1 H),7.60-7.56(m,1 H),7.48-7.43(m,1 H),7.40-7.32(m,2 H).

3h ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.17-8.15(d,2 H),7.77-7.75(m,1 H),7.57-7.54(m,1 H),7.47-7.44(m,2 H),7.34-7.25(m,2 H).

3i ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.27-8.21(d,2 H),7.77-7.73(m,1 H),7.57-7.54(m,1 H),7.38-7.23(m,2 H),7.24-7.15(m,2 H).

3j ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:δ:8.15-8.12(m,1 H),7.85-7.79(m,1 H),7.57-7.53(m,1 H),7.45-7.43(m,1 H),7.33-7.09(m,2H),7.06-7.02(m,2 H),3.97(s,3 H).

3k ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:9.48(d,J=5.1,1 H),8.46-8.44(m,1 H),8.05(d,J=5.1,1 H),7.94-7.87(m,2 H),7.75-7.42(m,4 H),7.40-7.38(m,2 H).

4a ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.15-8.12(m,3 H),7.90-7.87(m,1 H),7.50-7.45(m,4 H),7.40-7.35(m,1 H).

4b ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.07-8.05(m,3 H),7.87(d,1 H),7.52-7.48(m,1 H),7.40-7.27(m,1 H),7.03-7.01(m,2 H),3.87(s,3 H).

4c ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.08(d,1 H),7.88(d,1 H),7.70(s,2 H),7.50-7.44(m,1 H),7.40-7.36(m,1 H),7.11(s,1 H),2.41(s,6 H).

4d ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:9.27(s,1 H),8.71(s,1 H),8.38-8.36(m,1 H),8.09(d,1 H),7.90(d,1 H),7.51-7.42(m,3H).

4e ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:8.12-8.07(m,3 H),7.86(d,1 H),7.50-7.44(m,1 H),7.40-7.34(m,1 H),7.20-7.14(m,2 H).

5a ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:7.79-7.76(m,1 H),7.76-7.75(m,2 H),7.55-7.53(m,3 H),7.33-7.31(m,3 H),3.82(s,3 H)

5b ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:7.84-7.78(m,1 H),7.66-7.63(m,2 H),7.31-7.27(m,3 H),7.03-6.97(m,2 H),3.77(s,3 H),3.75(s,3 H).

5c^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:7.80-7.78(m,1 H),7.63-7.61(m,2 H),7.27-7.25(m,5 H),3.75(s,3 H),2.40(s,3 H).

5d ^{1}H NMR($CDCl_3$) δ:7.83-7.81(m,1 H),7.32-7.25(m,2 H),7.27-7.23(m,3 H),7.10(s,1 H),3.76(s,3 H),2.37(s,6 H).

2　结果与讨论

选择苯并恶唑与碘苯为反应模型,$Pd(OAc)_2$为催化剂,Cs_2CO_3用着无机碱,甲苯为溶剂,最初实验发现,在催化体系中加入 C—H 活化的官能化反应中常用的配体如三苯基膦、四甲基乙二胺、1,10-菲罗啉、2,2′-联吡啶等,反应可以顺利进行.由于这些配体有较大毒性、结构复杂、价格昂贵,对环境有严重污染,因此,开发无配体条件下 C—H 键的直接芳基化是研究努力的方向.在这样的目标指引下,进行各种实验探索发现,在 K_2CO_3 存在时,采用 $Cu(OAc)_2$作为 $Pd(OAc)_2$的共催化剂时,无需任何配体,可以实现苯并恶唑与碘苯反应的顺利进行.

2.1　不同碱对催化反应的影响

以 $Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$为组合催化剂,无任何配体条件下,苯并恶唑与溴苯为反应底物,考察不同碱对反应的影响.当反应条件为:1(1.0 mmol),2(1.2 mmol),$Pd(OAc)_2$(摩尔分数 5%),$Cu(OAc)_2$(摩尔分数 10%),碱(2.0 mmol),甲苯(3 mL),110 ℃,在空气中反应 3 h,结果如表 2.

表 2　不同碱对反应产率的影响

Table 2　Effects of different alkali on reaction yield

序号	碱	催化剂	反应温度/℃	反应时间/h	产率/%
1	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	6	81
2	Cs_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	6	74
3	KOH	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	6	72
4	NaOH	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)2$	110	6	70
5	t-BuOLi	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	6	23
6	t-BuOK	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	6	18
7	EtONa	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	6	25
8	No base	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	24	11

如表 2 所示,以甲苯为溶剂 $Pd(OAc)_2$(摩尔分数 5%),和 $Cu(OAc)_2$(摩尔分数 10%)为共催化剂时,各种碱存在的条件下,反应都能顺利进行,强碱如 t-BuOLi 、t-BuOK 、EtONa 存在下只能得到中等产率,而采用弱碱 K_2CO_3、Cs_2CO_3则能获得较高的产率.通过分析反应混合物的的柱色谱和核磁发现,可能是在强碱存在下,碘苯和苯并恶唑均易发生自偶联,致使杂环 C—H 键直接芳基化的主产物产率大大降低.体系中没有碱存在时,即使延长反应时间至 24 h,产率也非常低.

2.2 不同溶剂对催化反应的影响

确定了 K_2CO_3作为碱试剂后,进一步考察了溶剂对该催化反应的影响.当反应条件为:1(1.0 mmol),2(1.2 mmol),$Pd(OAc)_2$(摩尔分数 5%),$Cu(OAc)_2$(摩尔分数 10%),K_2CO_3(2.0 mmol),溶剂(3 mL),110~150 ℃,反应 6 h,结果见表 3.

表 3 不同铜催化剂对反应产率的影响

Table 3 Effects of different copper catalysts on reaction yield

序号	溶剂	碱	催化剂	反应温度/℃	产率/%
1	Tolune	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	82
2	Xylene	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	80
3	DMF	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	85
4	DMSO	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	87
5	THF	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	75
6	1,4-Dioxane	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	76
7	t-BuOH	K_2CO_3	$Pd(OAc)_2/Cu(OAc)_2$	110	31

从溶剂的筛选结果可以看出,以 DMF、DMSO 等强极性溶剂如作为反应体系,催化效果非常好.1,4-Dioxane、THF 等中等极性溶剂的反应效果中等,非极性 Tolune、Xylene 反应体系中均可以获得很好的产率.由于甲苯的价格相对比较便宜,反应体系的后处理也比较方便,所以最终我们选用甲苯作为反应溶剂.

2.3 催化体系的底物适用范围考察

在对反应体系中的碱试剂、溶剂进行了优化后,进一步考查了该催化体系的底物适用范围,结果见表 4.

由上述实验的分离产率结果可以看出,在该无配体双金属催化体系中,苯并恶唑比苯并噻唑的反应结果要好,而苯并噻唑又比 N-甲基苯并咪唑的反应活性要强些.苯并恶唑与绝大部分芳基碘反应可以得到比较高的产率,特别是当芳环上具有供电子基团如甲基,甲氧基等取代时催化反应速度快,产率也高.芳基碘苯环上有氯或氟等卤素取代时,产率稍低,如有更强的吸电子基的如乙酰基,尽管延长了反应时间,仍然只能获得较低产率.如果芳基碘的苯环换成了杂环时如 3-碘吡啶则是非常好的芳基化试剂,芳基化产物收率较高.1-萘碘作为反应试剂时,可以得到中等产率,经过薄层色谱分析,得出其原因是 1-萘碘在该催化反应条件下主要发生了自偶联反应.苯并噻唑和杂环 N-甲基苯并咪唑用作底物时,类似地,具有吸电子取代基的芳基碘反应活性更强,相对来说产率稍高.具有供电子取代基的芳基碘反应活性稍弱,产率相对来说也较低.

表 4 该催化体系底物适用范围的考察

Table 4 Investigation of the application range of the substrate of the catalytic system /%

序号	产物	产率	序号	产物	产率
1	3a	72	11	3k	43
2	3b	84	12	4a	68
3	3c	82	13	4b	74
4	3d	75	14	4c	70
5	3e	72	15	4d	56
6	3f	70	16	4e	48
7	3g	32	17	5a	56
8	3h	45	18	5b	62
9	3i	51	19	5c	47
10	3j	22	20	5d	45

遗憾的是,在该催化体系中,如果用反应活性较弱的芳基溴替代芳基碘,所有反应均不能进行.

3 结 论

“钯”在 C—C 键形成的偶联反应中显示出更为优异的催化性能,多种形式和价态的钯络合物已应用于催化杂环 C—H 键的直接官能化,然而,绝大多数钯催化反应需要各种复杂的有机膦或胺为配体以使反应在均相体系中进行,而这类配体对空气和水极不稳定,并具有高毒性和高污染性.本文成功开发了无任何配体存在下钯铜双金属共催化唑类杂环与芳基碘的直接芳基化反应,避免了高毒性和高污染性配体的使用,使催化反应更

简洁,更具有开发应用价值.

参考文献:

[1] CRAWLEY M L,TROST B M.Applications of transition metal catalysis in drug discovery and development:an Industrial perspective [M]. New York: John Wiley & Sons,2012.

[2] 石燕君,倪振杰,甄永刚,等.碳-氢键活化在有机半导体合成方面的应用[J].有机化学,2016,36(8):1741-1757.

[3] HIRANO K,MIURA M.Directcarbon-hydrogen bond functionalization of heterocyclic compounds[J].Synlett,2011(3):294-300.

[4] 于海珠,苏圣钦,张弛,等.铜催化 C—H 官能团化反应的研究进展[J].有机化学,2013,33(8):1628-1646.

[5] ARMSTONG A,COLLINS J C.Direct azole amination: C—H functionalization as a new approach to biologically important heterocycles[J].Angewandte chemie international edition,2010,49(13):2282-2298.

[6] CHADWICH J C,DUCHATEAU R,FREIXA Z,et al. Homogeneous catalysis[M]. New York: John Wiley & Sons,2011.

[7] CRABTREE R H.Resolvinggeterogeneity problems and impurity artifacts in operationally homogeneous transition metal catalysts[J].Chemical reviews,2012,112(3):1536-1554.

[8] AROCKIAM P B,BRUNEAU C,DIXNEUF P H.Ruthenium(II)-catalyzed C—H bond activation and functionalization[J].Chemical reviews,2012,112(11):5879-5918.

[9] TURNER G L,MORRIS J A,GREANEY M F.Direct arylation of thiazoles on water[J].Angewandte chemie international edition,2007,46(42):7996-8000.

[10] SHIBAHARA F,YAMAGUCHI E,MURAI T.Direct multiple C—H bond arylation reaction of heteroarenes catalyzed by cationic palladium complex bearing 1, 10-phenanthroline[J]. Chemical communication, 2010, 46(14):2471-2526.

[11] SAHA D,ADAK L,RANU B C.Palladium(0) nanoparticles-catalyzed ligand-free direct arylation of benzothiazole via C—H bond functionalization[J]. Tetrahedron letters,2010,51(42):5624-2629.

[12] SEZEN B,SAMES D.Selective C-arylation of free(NH)-heteroarenes via catalytic C—H bond functionalization [J].Journal of the American chemical society,2013,125: 5274-5276.

[13] KUHL N,HOPKINSON M N,WENCEL D J,et al.Beyond directing groups:transition-metal-catalyzed C—H activation of simple arenes[J].Angewandte chemie international edition,2012,51(41):10236-10256.

[14] CAMPEAU L C,STUART D R,LECLERC J P,et al. Palladium-catalyzed direct arylation of azine and azole N-oxides:reaction development,scope and applications in synthesis[J].Journal of the American chemical society,2009,131(9):3291-3306.

[15] CHIONG H A,DAUGULIS O.Palladium-catalyzed arylation of electron-rich heterocycles with aryl chlorides [J].Organic letters,2007,9(8):1449-1451.

[16] ZHAO D B,WANG W H,YFANG F,et al.Copper-catalyzed direct C-arylation of heterocycles with aryl bromides:discovery of fluorescent core frameworks[J].Angewandte chemie international edition,2009,48(18): 3296-3300.

[17] DO H Q,DAUGULIS O.Copper-catalyzed arylation of heterocycle C—H bonds[J].Journal of the American chemical society,2007,129(41):12404-12405.

[18] 颜雪明,肖新荣,谭倪.钯铜共催化苯并唑类杂环与芳基溴的直接芳基化反应研究[J].分子催化,2013,27(2):145-151.

[19] CHINCHILLA R,NAJERA C.Recent advances in Sonogashira reactions[J].Chemcal society review,2011,40(10):5084-5121.

[20] EVANO G,BLANCHARD N,TOUMI M.Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis[J].Chemcal society review,2008,108(8):3054-3131.

[21] HUANG J,CHAN J,CHEN Y,et al.A highly efficient Palladium/Copper cocatalytic system for direct arylation of geteroarenes:an unexpected effect of Cu(Xantphos) [J].Journal of the American chemical society,2010, 132(11):3674-3675.

(责任编辑:扶文静)