

纳米钯催化芳基卤化物与四苯基硼酸钠的水相 高效偶联反应研究

胡 贝 张源民 王天昀 杜正银

(西北师范大学 化学化工学院,甘肃 兰州 730070)

摘 要 使用原位生成的钯纳米颗粒作催化剂,芳基溴化物/碘化物和四苯基硼酸钠在聚乙二醇/水混合溶剂中发生快速、高效的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应.该反应具有较高的原子利用率,四苯基硼酸钠的四个苯基均参与反应,并以非常高的收率得到了多官能化联芳化合物,催化剂体系可循环使用多次.该方法绿色环保,反应效率高.

关键词 氯化钯;四苯基硼酸钠;Suzuki-Miyaura 反应;水相反应;芳基卤化物

中图分类号 O614

文献标识码 A

作为有机合成的中间体,联苯类化合物在许多天然产物、医药合成和有机聚合物的制备等领域具有广泛的应用^[1-3].合成联芳化合物离不开芳基化试剂.尽管近些年二芳基碘盐作为芳基化试剂在形成碳碳键、碳氮键方面有较多研究^[4-6],但是过渡金属催化的芳基硼酸参与形成联芳化合物已被证实是最有效的芳基化试剂之一^[7-9].与芳基硼酸相比,四苯基硼酸钠可以与 4 当量的亲电试剂反应.从经济和环境的角度来看,这是有机合成中的原子经济反应.尽管有这个明显优势,但使用四苯基硼酸钠构建 C-C 键的反应并不多^[10,11].

通常 Suzuki-Miyaura 偶联法使用钯配合物作为催化剂,并且反应在高温下进行.然而,这些催化剂大多数是有毒的,价格昂贵并且所得产物经常被钯金属和配体污染.近些年来无配体钯盐及负载零价钯催化体系由于其在绿色催化方面的应用引起了化学家的广泛关注^[7,12,14].

水作为溶剂具有低成本,易得和无毒等显著的优点.由于其高介电常数,水是传统热条件和微波辐射 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应非常有用的溶剂^[15-17].低分子量的聚乙二醇(PEG)也是一种高效溶剂,可替代传统的挥发性有机溶剂用于化工分离、催化和有机合成中^[18].聚乙二醇因其具有高极性、高沸点、低毒性和良好的环境相容性也已被用于 Suzuki-Miyaura 反应研究中^[19-21].我们以工业来源丰富、价格低廉的氯化钯为钯源,在 PEG400 中制备了纳米钯,将其作为催化 Heck 反应^[22]、Suzuki 反应^[23]和 Stiller 偶联反应^[13]的高效催化体系,取得了很好的结果.研究表明,PEG 能够将 Pd(II)还原为 Pd(0),并且其羟基被氧化成醛基.这使得在不使用还原剂的情况下可以很容易地在 PEG 中制备钯纳米颗粒.由于其特殊的分子结构,PEG 还可充当稳定剂来稳定钯纳米颗粒.这里,我们以 PdCl₂-PEG400 原位生成的纳米钯颗粒作为催化剂,研究了卤代芳烃与四苯基硼酸钠在水相中发生高原子利用率的交叉偶联生成联芳化合物的反应.

1 实验部分

1.1 试剂与表征

实验中所用的石油醚和乙酸乙酯为工业品,使用前需进行蒸馏纯化.其他所有试剂均为市售分析纯.

¹H NMR 光谱和¹³C NMR 光谱在 Mercury 400 plus Nuclear Magnetic Resonance 光谱仪上测定,使用 TMS 作为内标,以氘代氯仿(CDCl₃)作为溶剂,化学位移(δ)以 ppm 给出,偶合常数(J)以赫兹(Hz)给出.

收稿日期:2019-10-08

基金项目:国家自然科学基金项目(21762039)资助

通讯作者:杜正银,男,汉族,博士,教授,博士生导师,研究方向:有机合成方法学,E-mail:clinton_du@126.com.

1.2 Suzuki-Miyaura 偶联反应

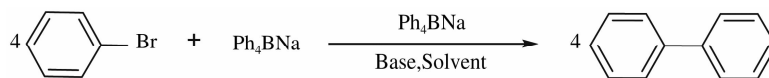
将芳基卤化物(1.0 mmol), Ph_4BNa (0.25 mmol), K_2CO_3 (3.0 mmol), PdCl_2 (0.01 mmol), PEG400(1.0 mL)和 H_2O (2.0 mL)的混合物加入到 50 mL 圆底烧瓶中. 在 50°C 下搅拌反应, 通过 TLC 判断直至原料完全消耗. 停止搅拌, 将反应混合物用盐酸酸化后倒入分液漏斗中, 用乙醚(10 mL \times 4)萃取, 将合并的有机层用无水 MgSO_4 干燥. 通过减压蒸发除去溶剂, 得到粗产物, 使用石油醚和乙酸乙酯作为洗脱剂, 将粗产物通过硅胶柱色谱进一步纯化得到产物. 产物均为已知化合物, 经测定熔点、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 表征, 与文献保持一致. 代表性化合物的表征数据如下: 4-Carboxaldehydebipheny: white solid, mp: $57\text{--}58^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta=10.06$ (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta=191.9, 147.2, 139.7, 135.2, 130.2, 129.0, 128.4, 127.7, 127.3$. 1,4-Diphenylbenzene: white solid, mp $213\text{--}214^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta=7.69\text{--}7.63$ (m, 9H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.38-7.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta=140.7, 140.1, 128.8, 127.5, 127.3, 127.0$.

2 结果和讨论

2.1 实验条件的探索与优化

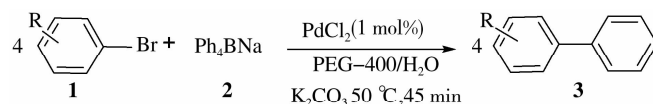
为了探索一个好的反应条件, 我们使用溴苯和四苯基硼酸钠的反应作为模板反应进行反应条件的筛选. 我们测试了不同的溶剂、碱、反应温度及催化剂的用量等对该偶联反应的影响. 如下表 1 所示. 从表 1 可以看出, 首先, 在室温下, PEG400: $\text{H}_2\text{O}=1:1$ (vol/vol), 1.0 mol% PdCl_2 存在下, 使用 K_2CO_3 作为碱, 1 mmol 的溴苯与 0.25 mmol 的四苯基硼酸钠反应 180 min 后联苯的产率达到 76%; 当溶剂 PEG400/ $\text{H}_2\text{O}=1/2$ (vol/vol) 时产率达到 83% (表 1, 条目 1 和 2). 当水的量仅为微量时, 反应几乎不能发生 (表 1, 条目 3). 反应温度升至 50°C , 反应时间则缩短为 45 min, 而目标产物的收率高达 99% (表 1, 条目 4). 当反应在单独的 PEG400 中和纯水中进行时产物的收率都不高 (表 1, 条目 5 和 6). 可见, 水在该体系中是必须的, 太多不利于卤代芳烃的形成均相反应, 太少则四苯基硼酸钠的溶解受限, 不利于反应. 接下来我们对碱的种类进行了筛选, 使用同样量的 Na_2CO_3 、 NaOH 、DMAP 和 K_3PO_4 时发现产物收率都低于碳酸钾 (表 1, 条目 7-10). 继续对 K_2CO_3 的用量进行优化, 发现当其用量为 2.5 mmol 时产率降为 98% (表 1, 条目 11). 最后对催化剂 PdCl_2 的用量进行了考察, 当 PdCl_2 用量减为 0.5 mol% 时, 产率降为 94% (表 1, 条目 12). 通过上述实验, 我们决定采用 PEG400/ H_2O (1 mL/2 mL)、 K_2CO_3 (3.0 mmol)、 PdCl_2 (1.0 mol%), 50°C 为该反应的最佳反应条件.

表 1 反应条件的优化^a



Entry	Solvent/mL	Base/mmol	$T/^\circ\text{C}$	$\text{PdCl}_2/\text{mol}\%$	Time/min	Yield / % ^b
1	PEG400/ H_2O (1.5/1.5)	K_2CO_3 (3.0)	rt	1.0	180	76
2	PEG400/ H_2O (1/2)	K_2CO_3 (3.0)	rt	1.0	180	83
3	PEG400/ H_2O (3 mL/0.05 g)	K_2CO_3 (3.0)	rt	1.0	180	Trace
4	PEG400/ H_2O (1/2)	K_2CO_3 (3.0)	50	1.0	45	99
5	PEG400 (3)	K_2CO_3 (3.0)	50	1.0	45	63
6	H_2O (3)	K_2CO_3 (3.0)	50	1.0	45	31
7	PEG400/ H_2O (1/2)	Na_2CO_3 (3.0)	50	1.0	45	96
8	PEG400/ H_2O (1/2)	NaOH (3.0)	50	1.0	45	72
9	PEG400/ H_2O (1/2)	DMAP (3.0)	50	1.0	45	54
10	PEG400/ H_2O (1/2)	K_3PO_4 (3.0)	50	1.0	45	90
11	PEG400/ H_2O (1/2)	K_2CO_3 (2.5)	50	1.0	45	98
12 ^c	PEG400/ H_2O (1/2)	K_2CO_3 (3.0)	50	0.5	45	94

注: a: 反应条件: 溴苯(1.0 mmol), 四苯基硼酸钠(0.25 mmol), 碱, PdCl_2 (0.01 mmol); b 分离产率; c: 氯化钾的用量为 0.005 mmol.

表 2 芳基溴化物与四苯基硼酸钠的交叉偶联反应^a

Entry	R	Time /min	Product ^b	Yield/%
1	H	45		99
2	4-CHO	60		97
3	4-COCH ₃	45		98
4	4-Cl	45		96
5	3-Cl	55		94
6	4-CN	45		99
7	4-COOH	45		99
8	4-OCH ₃	60		91
9	4-OH	60		92
10	2-OCH ₃	60		76
11	4-NH ₂	60		87
12	4-CH ₃	60		90
13	4-Ph	45		93
14		45		96
15		60		94

注: a: 反应条件: 1 (1.0 mmol), 2 (0.25 mmol), PdCl₂ (1 mol%), K₂CO₃ (3.0 mmol) 和 PEG400 / H₂O (1 mL / 2 mL), 50 °C; b: 所有产物均已测试熔点, 并经过¹H NMR 和¹³C NMR 表征.

在优化反应条件后, 我们开始对芳基溴化物的适用范围进行了研究. 实验结果如表 2 所示. 根据条件优化结果我们知道, 溴苯与四苯基硼酸钠反应生成联苯的收率为 99% (表 2, 条目 1). 当使用含有吸电子基团如, 醛基、乙酰基、氯原子、氰基、羧基的芳基溴化物与四苯基硼酸钠反应时产物的分离收率均能达到 94% 以上 (表 2, 条目 2-7). 芳基溴化物的对位有给电子官能团如甲氧基、甲基、氨基的交叉偶联反应也能顺利进行, 产物收率不低于 87%, 而 2-位有取代基时因位阻原因收率稍低 (表 2, 条目 8-12). 与吸电子取代基相比, 含有供电子取代基的溴苯反应产物的收率略低. 当以 4-溴联苯和 1-溴代萘作为反应底物时, 1,4-三联苯和 1-苯基萘的收率分别为 93% 和 96% (表 2, 条目 13 和 14). 进一步的研究表明, 1,3-二溴苯也能以 94% 的收率得到同时发生双苯基化的 1,3-三联苯产物 (表 2, 条目 15). 可见该反应对溴代芳烃具有很好的适用性, 对各种官能团也具有良好的兼容性.

与相应的芳基溴化物的反应性相比, 芳基碘化物与四苯基硼酸钠的交叉偶联反应也是非常高效的, 如表

3 所示,产物收率比溴化物的反应略高(表 3, 条目 1-4). 然而当以氯苯作为反应底物时联苯的收率仅有 31% (表 3, 条目 5). 这说明卤代芳烃的反应活性顺序是碘代苯 > 溴代苯 > 氯代苯.

表 3 芳基碘化物与四苯基硼酸钠的交叉偶联反应^[3]

Entry	R	Time/min	Product	Yield/%
1	H	45		99
2	4-OCH ₃	45		98
3	4-COOH	45		99
4	4-NH ₂	45		94
5		90		31

注: a: 反应条件: 1 (1.0 mmol), 2 (0.25 mmol), PdCl₂ (1 mol%), K₂CO₃ (3.0 mmol) 和 PEG400/H₂O (1 mL / 2 mL), 50 °C.

为了考察反应介质以及催化剂的可重复使用性, 选择芳基溴与四苯基硼酸钠的偶联作为模型反应. 初次实验结束后, 将反应混合物用乙醚萃取, 减压蒸馏除去 PEG 中的残余乙醚. 反应介质和 Pd 催化剂体系可直接用于下一轮反应. 表 4 总结了该催化剂体系循环利用的结果. 可以看出, 催化剂的活性在循环使用 3 次后有较明显的降低, 反应时间从 45 min 延长至 70 min, 也能获得 88% 的产率. 这可能是原位生成的纳米钯颗粒在循环使用过程中团聚导致催化活性降低^[23].

表 4 催化剂体系的循环使用^a

Entry	Recycle number	Time/min	Yield/%
1	fresh	45	99
2	recycle 1	45	97
3	recycle 2	45	95
4	recycle 3	70	88

注: a: 反应条件: 溴苯 (1.0 mmol), Ph₄BNa (0.25 mmol), PdCl₂ (1 mol%), K₂CO₃ (3.0 mmol) 和 PEG400/H₂O (1 mL / 2 mL), 50 °C.

3 结论

我们以廉价易得的氯化钯为钯源, 以聚乙二醇 400 和水作为反应介质, 发展了一种原位生成的钯纳米颗粒作为催化剂, 催化芳基卤化物与四苯基硼酸钠发生 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应生成联芳化合物的高效且经济的方法. 该方法反应条件温和, 反应时间短, 有机基团原子利用率高, 产物收率高, 底物适用范围广, 反应过程经济环保.

参 考 文 献

- [1] Hoffmann I, Blumenröder B, Thumann S, et al. Suzuki cross-coupling in aqueous media[J]. Green Chem, 2015, 17(7): 3844-3857.
- [2] 万江, 孙佐浩, 刘志勇, 等. 基于 Suzuki-Miyaura 反应合成联苯乙酸乙酯衍生物[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2017, 35(5): 539-541.
- [3] Liu Y, Bai X, Li S. In-situ preparation of Pd nanoparticles in the pore channel of CMK-3 for Suzuki coupling reaction [J]. Microporous Mesoporous Mater, 2018, 260: 40-44.
- [4] Zhang W Y, Wang Y Y, Jia X R, et al. Cu-catalyzed arylation of 1-acyl-1H-1,2,3-benzotriazoles via C-N activation [J]. J Organometal Chem, 2019, 895: 64-67.
- [5] Yang P, Wang R, Wu H, et al. Pd-catalyzed C-H arylation of benzothiazoles with diaryliodonium salt: One-pot synthesis of 2-Arylbzothi-

- azoles [J]. *Asian J Org Chem*, 2017, 6(2): 184-188.
- [6] Gang F L, Che Y, Du Z Y, et al. Palladium-catalyzed regioselective C-5 arylation of 1,2,3-Triazoles with diaryliodonium salts [J]. *Synlett*, 2017, 28(13): 1624-1629.
- [7] Ogiwara Y, Sakino D, Sakurai Y, et al. Acidfluorides as acyl electrophiles in Suzuki-Miyaura coupling [J]. *Eur J Org Chem*, 2017: 4324-4327.
- [8] 闫营营, 刘春. 钯碳催化 Suzuki-Miyaura 反应合成芳杂环取代三苯胺衍生物 [J]. *精细化工*, 2019, 35(5): 1017-1020.
- [9] 张文莹, 董涛生, 王天响, 等. 铜粉催化三氮唑与芳硼酸的交叉偶联反应研究 [J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2019, 32(6): 35-43.
- [10] Leadbeater N E, Marco M. Transition-Metal-Free Suzuki-Type coupling reactions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 1407-1409.
- [11] Villemain D, Gomez-Escalonilla M J, Saint-Clair J F. Palladium-catalysed phenylation of heteroaromatics in water or methylformamide under microwave irradiation [J]. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 635-637.
- [12] 唐伯孝, 方小牛, 匡仁云, 等. 水/离子液体中无负载 PdCl₂ 循环催化 Suzuki-Miyaura 和 Mizoroki-Heck 反应的研究 [J]. *Chin J Org Chem*, 2017, 37: 2956-2961.
- [13] Xu G L, Zhang Y M, Wang K H, et al. Microwave-assisted stille cross-coupling reaction catalysed by in situ formed palladium nanoparticles [J]. *J Chem Res*, 2015, 39(7): 399-402.
- [14] Yin L X, Liebscher J. Carbon-Carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts [J]. *Chem Rev*, 2007, 107(1): 133-173.
- [15] Ohtaka A, Teratani T, Nomura R, et al. Linear polystyrene-stabilized palladium nanoparticles-catalyzed C-C coupling reaction in water [J]. *J Org Chem*, 2011, 76: 4052-4060.
- [16] Yuan B Z, Pan Y Y, Li Y W, et al. A highly active heterogeneous palladium catalyst for the Suzuki-Miyaura and ullmann coupling reactions of aryl chlorides in aqueous media [J]. *Angew Chem*, 2010, 122: 4148-4152.
- [17] Bai L, Wang J X. Reusable, polymer-supported, palladium-catalyzed, atom-efficient coupling reaction of aryl halides with sodium tetraphenylborate in water by focused microwave irradiation [J]. *Adv Synth Catal*, 2008, 350: 315-320.
- [18] 车阳, 王锐, 杜正银. 聚乙二醇作为溶剂和催化剂载体在有机合成中的应用 [J]. *化学世界*, 2017, 58(8): 490-503.
- [19] 李新民, 陈正军, 袁泽利, 等. 聚乙二醇水溶液中无配体钯催化的 Suzuki 反应 [J]. *化学试剂*, 2018, 40(12): 1205-1211.
- [20] 贾莉. 聚乙二醇功能化的 N-杂环卡宾-膦 Pd 催化剂在水相中的 Suzuki 反应研究 [J]. *合成化学*, 2015, 23(12): 1128-1161.
- [21] Silva A C, Senra J D. Ligand-free Suzuki-Miyaura reactions in PEG-300 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, (51): 3883-3885.
- [22] Du Z, Zhou W, Bai L, Wang F, et al. In situ generation of palladium nanoparticles; reusable, ligand-free heck reaction in PEG-400 assisted by focused microwave irradiation [J]. *Synlett*, 2011, (3): 369-37.
- [23] Du Z Y, Zhou W W, Wang F. In situ generation of palladium nanoparticles; Ligand-Free palladium catalyzed ultrafast Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in aqueous phase at room temperature [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(26): 4914-4918.

Palladium Nanoparticals Catalyzed Atom-Efficient Coupling Reaction of Aryl Halides with Sodium Tetraphenylborate

HU Bei ZHANG Yuan-min WANG Tian-yun DU Zheng-yin

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China)

Abstract A rapid and highly efficient ligand-free Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction occurs between aryl halides and sodium tetraphenylborate using in situ generated palladium nanoparticles as a catalyst from palladium chloride and PEG400. The reaction show high atom utility, as four phenyl groups of sodium tetraphenylborate can participate in the reaction, and a series of functionalized biaryls were prepared in excellent yield in PEG400/H₂O.

Key words palladium chloride; sodium tetraphenylborate; Suzuki-Miyaura cross-coupling; aqueous phase reaction; Aryl halides