

碘化亚铜/亚磷酸三乙酯催化碘代芳烃和末端炔烃的偶联反应

何 亭, 葛轶岑, 武垒垒, 付海燕, 陈 华*, 李贤均

四川大学化学学院有机金属络合催化研究所, 教育部绿色化学与技术重点实验室, 四川成都 610064

摘要: 以廉价的亚磷酸三乙酯为配体, 首次用于 Cu 催化的碘代芳烃和末端炔烃的偶联反应, 考察了不同 Cu 盐、金属纯度、碱和催化剂用量等条件对反应性能的影响. 结果表明, 当以高纯度的 CuI (99.999%) 为铜源, 催化剂用量为 5 mol% 时, 在 KOH 作用下, 该催化体系成功催化了一系列碘代芳烃和末端炔烃的反应, 表现出良好的催化活性, 此外, 该催化体系还可用于 2-苯基苯并咪唑的合成, 为该类化合物的合成提供了一条较为经济的途径.

关键词: 碘化亚铜; 亚磷酸三乙酯; 碘代芳烃; 末端炔烃; 偶联反应

中图分类号: O643 **文献标识码:** A

收稿日期: 2011-03-07. 接受日期: 2011-04-18.

*通讯联系人. 电话/传真: (028)85412904; 电子邮箱: scuhchen@163.com

CuI/P(OCH₂CH₃)₃ Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Alkynes

HE Ting, GE Yicen, WU Leilei, FU Haiyan, CHEN Hua*, LI Xianjun

Institute of Homogeneous Catalysis, Faculty of Chemistry, Key Laboratory of Green Chemistry and Technology of Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610064, Sichuan, China

Abstract: The commercially available ligand P(OCH₂CH₃)₃ was first used in the copper catalyzed cross-coupling reaction of aryl iodides with alkynes. The influences of different copper salts, metal purity, bases, and catalyst dosages were investigated. The results indicate that the coupling of a broad range of aryl iodides with alkynes can be catalyzed by the system of 5 mol% CuI/ P(OCH₂CH₃)₃ efficiently. In addition, this catalyst also exhibits good activity in the synthesis of 2-phenyl-benzofuran in one pot, which provides an economical way for the synthesis of similar compounds.

Key words: cuprous iodide; triethyl phosphite; aryl iodide; alkyne; cross-coupling reaction

Received 7 March 2011. Accepted 18 April 2011.

*Corresponding author: Tel/Fax: +86-28-85412904; E-mail: scuhchen@163.com

做为一种新兴材料、医药中间体、纳米分子器件以及天然产物合成中的重要构建骨架, 芳香炔烃在有机合成中具有广泛的应用前景. 最常用合成芳香炔烃的方法是以末端炔烃和芳香卤代烃为原料, 经 Pd/Cu 催化的 Sonogashira 偶联反应完成^[1]. 该法可以得到高产率的目标产物, 但是在实际大规模应用时存在着诸多不足: (1) 金属 Pd 价格昂贵, 不利于大规模应用; (2) 催化体系毒性高, 反应后处理复杂, 产物中残留的催化剂难以彻底分离^[2]. 因此, 发展廉价、低毒的非钯催化体系在理论研究和实际应

用上都具有重要意义.

近年来, 以 Cu, Fe 和 Ni 等金属催化的末端炔烃同卤代芳烃的偶联反应受到人们的关注. 其中, 具有较高催化活性且廉价的 Cu 盐最为引人注目. 早在 1963 年, Castro-Stephens 反应^[3]即以等量末端炔铜盐和卤代芳烃反应成功实现了炔烃与芳烃的偶联. 受此启发, Miura 课题组^[4]以 CuI 为铜源, PPh₃ 为配体, 首次实现了铜盐催化的碘代芳烃和末端炔烃的偶联反应, 但是催化剂用量大 (10 mol%), 反应条件也较为苛刻. 因此, 为了提高催化活性和降低

催化剂用量, 一系列新配体被用于 Cu 催化的末端炔烃与卤代芳烃的反应中, 如氮配体^[5-8]、磷配体^[9-11]、氮-氧配体^[12]、氨基酸类配体^[13,14]及其它类型的配体^[15,16]. 尽管 Cu 催化的末端炔烃和碘代芳烃偶联反应的研究取得了一定的进展, 但很少考察 Cu 盐纯度对反应的影响, 因而不能确定具有催化活性的是金属盐本身还是其中微量杂质 Pd 等; 其次, 反应条件较为苛刻, 通常需要在高温完成, 且催化剂用量较多 (10 mol% 以上), 甚至有的催化体系须使用 TBAB 等添加剂才能有效完成反应, 因而其应用范围受限. 因此, 有必要开发更加高效廉价的催化剂. 本文选取廉价的亚磷酸三乙酯为配体, 中等用量的 CuI 为金属源, 系统地研究了其催化的末端炔烃与碘代芳烃的偶联反应.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

CuI 购自 Alfa, 纯度为 99.999%, 其它试剂均为分析纯, 使用前未作处理; 所用溶剂均经过脱水脱氧处理. 柱色谱使用 300~400 目硅胶. 样品组分用安捷伦 6890 型气相色谱仪测定, EC-1 毛细管柱 30 m × 0.32 mm × 0.25 μm, FID 检测器.

1.2 偶联反应

所有反应均在 Ar 气氛下进行, 向干燥的反应试管中依次加入 CuI (0.0125 mmol)、亚磷酸三乙酯 (0.025 mmol)、碱 (0.5 mmol)、碘代芳烃 (0.25 mmol)、末端炔烃 (0.35 mmol) 和溶剂 (2 ml), 于预定温度下反应. 反应结束后, 用乙酸乙酯萃取产物 5 次 (4 ml × 5), 合并萃取液经无水硫酸镁干燥, 减压旋转蒸发除去乙酸乙酯, 粗产品用柱色谱纯化.

2 结果与讨论

2.1 Cu 源的影响

不同价态 Cu 盐的催化活性差别较大, 直接影响偶联反应性能^[2], 因此, 本文以偶联反应常用的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 为溶剂, K₂CO₃ 为碱, 考察了不同 Cu 盐在碘苯和苯乙炔反应中的催化活性, 结果见表 1. 可以看出, 以 CuSO₄, Cu(OAc)₂ 和 CuCl₂ 等二价 Cu 盐为 Cu 源时, 在 135 °C 反应 20 h 后, 产物收率均非常低 (表 1, 实验 1~3). 当以 Cu(acac)₂ 配合物为 Cu 源时, 产物产率为 24% (表 1,

表 1 不同价态铜盐催化剂对碘苯和苯乙炔的偶联反应的催化活性

Table 1 Catalytic performance of different copper catalysts in the coupling reaction of iodobenzene with phenylacetylene

Entry	Catalyst	Reaction time (h)	GC yield (%)
1	CuSO ₄	20	4
2	Cu(OAc) ₂	20	3
3	CuCl ₂	20	11
4	Cu(acac) ₂	20	24
5	CuBr	20	7
6	Cu ₂ O	20	5
7	CuI	20	96
8	CuI	14	94

Reaction conditions: catalyst 5% equivalent, P(OCH₂CH₃)₃ 10% equivalent, iodobenzene 1.0 equivalent, 0.25 mmol, phenylacetylene 1.4 equivalent, 0.35 mmol, DMF 2 ml, K₂CO₃ 2.0 equivalent, 135 °C.

实验 4). 另外, 本文所选的一价铜盐中 (表 1, 实验 5~9), CuI 表现出最高的催化活性: 在相同条件下反应 20 h, 碘苯转化率可达 96% (表 1, 实验 7), 即使将反应时间缩短至 14 h, 仍有 94% (表 1, 实验 8), 这与文献^[17]结果一致.

2.2 CuI 纯度及碱的影响

最近, 人们发现, 在非钯金属催化的末端炔烃与卤代芳烃的偶联反应中, 金属盐纯度对反应的影响很大, 即金属盐纯度越高, 其活性反而更低^[18,19]. 由此认为, 起催化作用的可能是此类金属中所含的杂质, 如 Pd 等. 因此, 本文考察了 CuI 纯度对末端炔烃与卤代芳烃偶联反应的影响, 结果见表 2. 由表可见, 以亚磷酸三乙酯作为配体时, 纯度为 99.999% 的 CuI 在完全相同的反应条件下催化碘苯与苯乙炔的反应, 碘苯转化率为 72% (表 2, 实验 1), 比纯度为 99% CuI 的明显降低 (见表 1). 基于此, 可认为 99% CuI 中微量的 Pd 杂质起到了共催化的作用, 提高了反应活性.

为了提高高纯度 CuI 的催化活性, 本文尝试使用碱性更强的碱为助剂 (表 2, 实验 2~4). 结果发现, 强碱 KOH 的加入明显提高了反应活性, 底物转化率高达 99% (表 2, 实验 2). 虽然碱性更强的 KO^tBu 的效果不如 KOH (表 2, 实验 3), 但若将反应温度提高至 140 °C, 也能使反应接近定量完成 (表 2, 实验 4). 而以 K₂CO₃ 为碱助剂在 140 °C 反应, 底物转化率仅为 82% (表 2, 实验 5). 综上可见, 高纯度 CuI 对反应具有较好的催化活性, 而强碱的加入有助于反应活性的提高.

表 2 碱对纯度为 99.999% 的 CuI 催化的碘苯和苯乙炔的偶联反应的影响

Table 2 Effects of bases on 99.999% CuI catalyzed coupling reaction of iodobenzene with phenylacetylene

Entry	Base	T/°C	GC yield (%)
1	K ₂ CO ₃	135	72
2	KOH	135	99
3	KO ^t Bu	135	70
4	KO ^t Bu	140	97
5	K ₂ CO ₃	140	82

Reaction conditions: 99.999% CuI 5% equivalent, P(OCH₂CH₃)₃ 10% equivalent, iodobenzene 1.0 equivalent, 0.25 mmol, phenylacetylene 1.4 equivalent, 0.35 mmol, DMF 2 ml, base 2.0 equivalent, 24 h.

2.3 催化剂用量的影响

以 99.999% CuI 为催化剂, 亚磷酸三乙酯为配体, 考察了催化剂用量对苯乙炔与碘苯偶联反应的影响, 结果见表 3. 由表可见, 当催化剂用量为 1.0 mol% 时, 几乎得不到目标产物 (表 3, 实验 1). 随着催化剂用量的增加, 反应活性也逐渐提高, 至 5 mol% 时 (表 3, 实验 4), 即可定量完成苯乙炔同碘苯的偶联反应. 说明亚磷酸三乙酯能够有效地与中心金属配位, 同传统的催化剂 CuI/PPh₃ 相比^[4], 催化剂用量有所降低. 此外, 在没有加入配体的情况下, 转化率仅为 20% (表 3, 实验 5), 说明配体的加入是必需的.

表 3 催化剂用量对碘苯和苯乙炔偶联反应的影响

Table 3 Effects of CuI/substrate molar ratio on coupling reaction of iodobenzene with phenylacetylene

Entry	CuI/substrate molar ratio	GC yield (%)
1	1/100	trace
2	2/100	20
3	4/100	72
4	5/100	99
5	5/100	20 ^a

Reaction conditions: 99.999% CuI/P(OCH₂CH₃)₃ = 1/2, iodobenzene 1.0 equivalent, 0.25 mmol, phenylacetylene 1.4 equivalent, 0.35 mmol, DMF 2 ml, KOH 2.0 equivalent, 135 °C, 24 h.

^aWithout ligand.

2.4 不同取代碘苯和末端炔烃的偶联反应

表 4 为在上述优化条件下以 99.999% CuI 为催化剂, P(OCH₂CH₃)₃ 为配体的催化体系对碘代芳烃和末端炔烃的偶联反应结果. 由表可见, 与苯乙炔反应时, 带有 Cl-, Br-, MeO- 和 CH₃CO- 等供电子或吸电子取代基的碘代芳烃都能够得到分离产率大于 90% 的目标产物 (表 4, 实验 2~6). 而含 NO₂- 吸电

表 4 CuI/P(OCH₂CH₃)₃ 催化的碘代芳烃与末端炔烃的偶联反应

Table 4 Coupling reaction of aryl iodides with terminal alkynes catalyzed by CuI/P(OCH₂CH₃)₃

Entry	Arl	Alkyne	Time (h)	Yield (%)
1			24	92
2			25	96
3			30	92
4			30	90
5			30	92
6			30	91
7			30	43
8			30	49
9			25	61
10			30	91
11			30	98
12			30	96
13			30	83
14			30	87
15			30	75
16			30	72

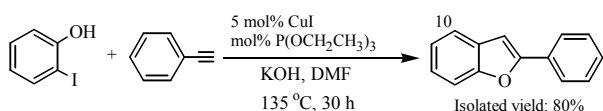
Reaction conditions: 99.999% CuI 5% equivalent, P(OCH₂CH₃)₃ 10% equivalent, aryl iodides 1.0 equivalent, 0.25 mmol, terminal alkynes 1.4 equivalent, 0.35 mmol, DMF 2 ml, KOH 2.0 equivalent, 135 °C, isolated yield, average of two runs.

子基的对碘硝基苯 (表 4, 实验 8) 在该反应条件下所得产物收率中等, 这可能是由于反应体系的碱性太强, 使得副产物增多所致. 对位和间位取代基的空间位阻对反应活性的影响不大, 如对氯碘苯或间氯碘苯与苯乙炔反应时, 产物分离产率分别为 96% 和 92% (表 4, 实验 2 和 3).

此外, 本文首次将萘乙炔作为底物进行了 CuI 催化的碘代芳烃和末端炔烃的反应 (表 4, 实验 9~16). 由表可见, 萘乙炔活性比苯乙炔的稍低. 以碘苯的偶联为例, 反应 25 h 后, 产物收率仅为 61% (表 4, 实验 9), 若反应时间延长至 30 h 则可达 91% (表 4, 实验 10). 含有其它取代基团如 Cl-, Br- 和 MeO- 等的碘代芳烃都能很好地与 β -萘乙炔反应 (表 4, 实验 11~14). 另外, α -萘乙炔的反应活性又略低于 β -萘乙炔, 它和碘苯或对氯碘苯反应时, 产物产率分别为 75% 和 72% (表 4, 实验 15 和 16).

2.5 2-苯基苯并呋喃的合成

苯并呋喃是一类生物活性很强的化合物, 因此苯并呋喃及其衍生物的合成一直备受关注. 其传统合成方法普遍存在路线较长和反应条件苛刻等缺点, 因此以便宜的过渡金属 Cu 作为催化剂合成苯并呋喃逐渐成为研究热点. Venkataraman^[20]课题组以 $[\text{Cu}(\text{phen})(\text{PPh}_3)_2]\text{NO}_3$ 为催化剂, 成功地合成了此类化合物, 但该法催化剂用量较大 (10 mol%), 且以较贵的碳酸铯作为碱. 为此, 本文尝试以廉价的 $\text{CuI}/\text{P}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_3$ 为催化剂, 催化剂用量为 5 mol%, 一锅法合成了 2-苯基苯并呋喃 (见图式 1), 产物分离产率达 80%, 为苯并呋喃及其衍生物的合成提供了一条较为经济的途径.



图式 1 一锅法合成 2-苯基苯并呋喃

Scheme 1. The synthesis of 2-phenyl-benzofuran in one pot.

3 结论

以廉价的亚磷酸三乙酯为配体, 应用于 CuI 催化的碘代芳烃和末端炔烃的偶联反应. 当催化剂用量为 5 mol% 时, 该催化体系对含不同取代基团的碘代芳烃均表现出良好的催化活性, 并首次将活性较低的苯乙炔引入到 CuI 催化的该类偶联反应中, 也得到了较好的反应结果. 此外, 将该催化体系应用于 2-苯基苯并呋喃的合成, 也取得了较好的结果.

参 考 文 献

- Chinchilla R, Nájera C. *Chem Rev*, 2007, **107**: 874
- 邓维, 刘磊, 郭庆祥. 有机化学 (Deng W, Liu L, Guo Q X. *Chin J Org Chem*), 2004, **24**: 150
- Stephens R D, Castro C E. *J Org Chem*, 1963, **28**: 3313
- Okuro K, Furuune M, Enna M, Miura M, Nonura M. *J Org Chem*, 1993, **58**: 4716
- Deng C L, Xie Y X, Yin D L, Li J H. *Synthesis*, 2006, **20**: 3370
- Li J H, Li J L, Wang D P, Pi S F, Xie Y X, Zhang M B, Hu X C. *J Org Chem*, 2006, **72**: 2053
- Wang Y F, Deng W, Liu L, Guo Q X. *Chin Chem Lett*, 2005, **16**: 1197
- Xie Y X, Deng C L, Pi S F, Li J H, Yin D L. *Chin J Chem*, 2006, **24**: 1290
- Tang B X, Wang F, Li J H, Xie Y X, Zhang M B. *J Org Chem*, 2007, **72**: 6294
- Guan J T, Yu G A, Chen L, Weng T Q, Yuan J J, Liu S H. *Appl Organomet Chem*, 2009, **23**: 75
- Lin C H, Wang Y J, Lee C F. *Eur J Org Chem*, 2010: 4368
- Wu M Y, Mao J C, Guo J, Ji S J. *Eur J Org Chem*, 2008: 4050
- Ma D W, Liu F. *Chem Commun*, 2004: 1934
- Liu F, Ma D W. *J Org Chem*, 2007, **72**: 4844
- Mao J, Guo J, Ji S J. *J Mol Catal A*, 2008, **284**: 85
- Monnier F, Turtaut F, Duroure L, Taillefer M. *Org Lett*, 2008, **10**: 3203
- Klapars A, Huang X H, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**: 7421
- Gonda Z, Tolnai G L, Novák Z. *Chem Eur J*, 2010, **16**: 11822
- Lauterbach T, Livendahl M, Rosellón A, Esplnet P, Echavarren A M. *Org Lett*, 2010, **12**: 3006
- Bates C G, Saejueng P, Murphy J M, Venkataraman D. *Org Lett*, 2002, **4**: 4727