

乙二醇中钯催化无配体的室温 Suzuki 反应

刘春*, 韩娜, 袁浩, 何晓宇, 金子林

大连理工大学精细化工国家重点实验室, 辽宁大连 116024

摘要: 报道了一种在室温下醋酸钯催化乙二醇中无外加配体的 Suzuki 反应体系. 以 $K_3PO_4 \cdot 7H_2O$ 为碱, 在该体系中可高效进行芳基溴代物和芳基硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应, 具有反应条件温和、无需惰性气体保护等特点. 在 $n(\text{ArBr})=0.5 \text{ mmol}$, $n(\text{ArB}(\text{OH})_2)=0.75 \text{ mmol}$, $x(\text{Pd}(\text{OAc})_2)=0.5 \text{ mol}\%$, $n(\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O})=1.0 \text{ mmol}$, $v(\text{乙二醇})=2 \text{ ml}$ 的优化条件下, 4-溴苯甲醚和苯硼酸反应 20 min, 分离收率即达 95%.

关键词: Suzuki 反应; 钯; 无配体; 乙二醇; 室温

中图分类号: O643 **文献标识码:** A

收稿日期: 2011-02-20. 接受日期: 2011-03-16.

*通讯联系人. 电话/传真: (0411)84986182; 电子信箱: cliu@dlut.edu.cn

基金来源: 国家自然科学基金 (21076034, 20976024, 20923006); 中央高校基本科研业务费专项资金 (DUT11LK15).

Pd(OAc)₂-Catalyzed Ligand-Free Suzuki Reaction in Ethylene Glycol at Room Temperature

LIU Chun*, HAN Na, YUAN Hao, HE Xiaoyu, JIN Zilin

State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China

Abstract: An aerobic and efficient protocol has been developed for the Pd(OAc)₂-catalyzed ligand-free Suzuki reaction of aryl bromides with aryl boronic acids in ethylene glycol at room temperature, affording cross-coupling products in good to excellent yields. Under the optimized reaction conditions (i.e., 0.5 mmol ArBr, 0.75 mmol ArB(OH)₂, 0.5 mol% Pd(OAc)₂, 1.0 mmol K₃PO₄·7H₂O, and 2 ml ethylene glycol), the Suzuki reaction between 4-bromoanisole and phenylboronic acid provided a 95% isolated yield in 20 min.

Key words: Suzuki reaction; palladium; ligand-free; ethylene glycol; room temperature

Received 20 February 2011. Accepted 16 March 2011.

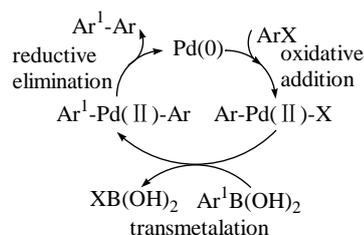
*Corresponding author. Tel/Fax: +86-411-84986182; E-mail: cliu@dlut.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (21076034, 20976024, 20923006) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (DUT11LK15).

Suzuki 交叉偶联反应是现代有机合成中构建 C-C 键最为有效的方法之一^[1~5]. 它具有反应条件温和、有机硼试剂低毒和稳定性好、底物适用范围广等优点, 已广泛应用于天然产物、医药、农药、除草剂、高分子传导材料和液晶材料等的合成^[6,7]. 目前公认的 Suzuki 反应机理分为三个步骤, 依次为氧化加成、金属转移化和还原消除^[2,8](见图式 1), 其中氧化加成为反应决速步骤.

该反应通常需要添加膦配体^[9]或 *N*-杂环卡宾配

体等^[10]. 但大多数配体存在合成困难, 成本较高, 且



图式 1 钯催化的 Suzuki 反应机理

Scheme 1. Mechanism of palladium-catalyzed Suzuki reaction.

对水和氧敏感,反应过程中需要溶剂除水和惰性气体保护等措施等问题,因而限制了它的应用. Pd 催化无配体的反应体系因具有操作简单和成本低等优点而备受关注^[11-16]. 目前,有机溶剂作为反应介质已广泛应用于无配体的 Suzuki 反应. Deng 等^[17]以乙醇为溶剂,与 Pd(OAc)₂-NaOCH₃ 组成催化体系,考察了芳基溴代物和芳基碘代物的 Suzuki 反应. Yin 等^[18]报道了在分子量为 300 的聚乙二醇中,以 PdCl₂ 为催化剂的高效催化芳基氯代物与芳基硼酸的无配体 Suzuki 反应.

最近,本课题组报道了一个甲苯中醋酸钯催化无配体的 Suzuki 反应体系,以 K₃PO₄·7H₂O 为碱,在空气中即可高效催化芳基溴代物和芳基硼酸的 Suzuki 反应^[19]. 因此,发展新型钯催化无外加配体的 Suzuki 反应体系仍具有学术意义和应用价值.

本文报道一种在乙二醇中 Pd(OAc)₂ 催化无配体的 Suzuki 反应体系,在该体系中,芳基溴代物和芳基硼酸的 Suzuki 交叉偶联反应可在室温及空气条件下快速高效地进行,并发现乙二醇中羟基能促进 Suzuki 反应.

1 实验部分

于二口瓶中,依次加入溴代芳烃 (0.5 mmol)、芳基硼酸 (0.75 mmol)、碱 (1.0 mol)、Pd 催化剂 (0.5 mol%, Pd(OAc)₂ 和 PdCl₂ 购自 Alfa Aesar 公司, Pd₂(dba)₃ 购自 Acros 公司, Pd/C 购自 Fluka 公司) 和乙二醇 (2 ml), 在 25 °C 进行反应. 反应结束后,加入 15 ml 饱和 NaCl 溶液淬灭,并用乙醚萃取 4 次,每次 15 ml. 偶联产物经柱层析提纯. 所有产物的结构均由 ¹H 核磁共振谱确证.

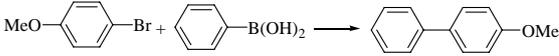
2 结果与讨论

2.1 催化剂前体对 Suzuki 反应的影响

以 4-溴苯甲醚与苯硼酸的偶联为模型反应,考察不同催化剂前体对 Suzuki 反应的影响,结果见表 1. 由表可见,以 Pd(OAc)₂ 为催化剂前体时反应效果最好,反应 20 min 后,4-甲氧基联苯的分离收率可达 95%. 其次是 PdCl₂, 反应 20 min 后,分离收率为 51%; 而零价 Pd 源 10% Pd/C 或 Pd₂(dba)₃ 的催化活性明显很低,产物均为痕量. 因此,以下实验均以 Pd(OAc)₂ 为 Suzuki 反应的催化剂前体.

表 1 催化剂前体对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响

Table 1 Effect of precatalysts on the Suzuki reaction of 4-bromoanisole and phenylboronic acid



Precatalyst	Isolated yield (%)
Pd(OAc) ₂	95
PdCl ₂	51
10% Pd/C	trace
Pd ₂ (dba) ₃	trace

Reaction conditions: 4-bromoanisole 0.5 mmol, phenylboronic acid 0.75 mmol, Pd 0.5 mol%, K₃PO₄·7H₂O 1.0 mmol, ethylene glycol 2 ml, 25 °C, 20 min, in air. The reactions were monitored by thin layer chromatography.

2.2 碱对 Suzuki 反应的影响

表 2 为碱对 4-溴苯甲醚与苯硼酸的 Suzuki 反应的影响. 由表可见,在本文考察的碱中,以 K₃PO₄·7H₂O 的促进效果最强,反应 20 min,产物分离收率达 95%; 其次是 K₂CO₃, 反应 60 min,产物分离收率达 88%. 另外,相对于钾盐,以 CH₃ONa 和 NaOH 为碱,反应 20 min,产物收率较低. 由此可见,钾盐好于钠盐,这可能是由于具有较大离子半径的钾离子在金属交换过程中起到模板作用,因而促进了该步骤的进行^[20].

表 2 碱对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响

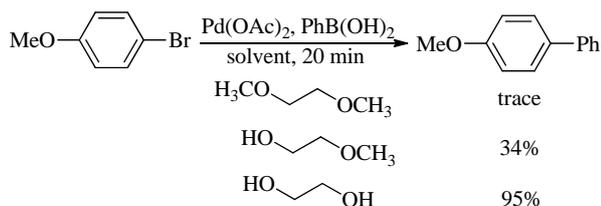
Table 2 Effect of bases on the Suzuki reaction of 4-bromoanisole and phenylboronic acid

Base	Time (min)	Isolated yield (%)
K ₃ PO ₄ ·7H ₂ O	20	95
K ₂ CO ₃	60	88
CH ₃ ONa	20	49
NaOH	20	42

Reaction conditions: 4-bromoanisole 0.5 mmol, phenylboronic acid 0.75 mmol, Pd(OAc)₂ 0.5 mol%, base 1.0 mmol, ethylene glycol 2 ml, 25 °C, in air. The reactions were monitored by thin layer chromatography.

2.3 溶剂对 Suzuki 反应的影响

图式 2 为溶剂对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响. 可以看出,溶剂分子中羟基对 Suzuki 反应活性有重要影响. 当以甲氧基取代乙二醇中一个羟基时反应活性明显下降,反应 20 min,分离收率仅为 34%; 以甲氧基取代乙二醇中两个羟基时,反应 20 min 后得到痕量产物. 由此可见,乙二醇在反应中不仅起到溶剂的作用,还能促进 Suzuki 反应的进行.



图式 2 溶剂对 4-溴苯甲醚与苯硼酸 Suzuki 反应的影响

Scheme 2. The effect of solvents on the Suzuki reaction of 4-bromoanisole with phenylboronic acid.

2.4 乙二醇中醋酸钯催化无外加配体 Suzuki 反应的底物普适性

在上述优化的反应条件下,考察了含不同取代基的溴代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 反应,结果见表 3. 由表可见,含吸电子基芳基卤代物的反应活性反而不如含给电子基芳基卤代物的. 例如 4-硝基溴苯与苯硼酸反应 120 min,分离收率为 77% (实验 7); 4-溴苯乙酮与 4-甲基苯硼酸反应 90 min,分离收率为 95% (实验 13); 而 4-甲基溴苯与苯硼酸反应 60

表 3 溴代芳烃和芳基硼酸的 Suzuki 反应

Table 3 The Suzuki reaction of aryl bromides with aryl boronic acids

Entry	R ¹	R ²	Time (min)	Isolated yield (%)
1	4-OMe	H	20	95
2	2-OMe	H	25	95
3	4-CN	H	90	93
4	2-CN	H	90	95
5	4-Me	H	60	96
6	2-Me	H	60	87
7	4-NO ₂	H	120	77
8	4-OMe	4-F	25	91
9	4-OMe	2-Me	120	80
10	4-OMe	4-Me	25	95
11	4-OMe	3-Me	40	95
12	4-COCH ₃	4-F	120	94
13	4-COCH ₃	4-Me	90	95
14	4-Me	4-F	100	96
15	4-Me	2-Me	120	75
16	4-Me	4-Me	60	93
17	2-OMe	4-F	25	95
18	2-OMe	2-Me	120	83
19	2-OMe	4-Me	20	95

Reaction conditions: aryl bromides 0.5 mmol, aryl boronic acids 0.75 mmol, Pd(OAc)₂ 0.5 mol%, K₃PO₄·7H₂O 1.0 mmol, ethylene glycol 2 ml, 25 °C, in air. The reactions were monitored by thin layer chromatography.

min, 分离收率达到 96% (实验 5). 另外, 芳基硼酸上取代基的电子效应影响不明显. 例如芳基硼酸上的给电子基 (如甲基) 并没有明显加快反应速率: 2-溴苯甲醚与苯硼酸或 4-甲基苯硼酸分别反应 25 或 20 min, 分离收率都为 95% (实验 2 和 19). 再如有吸电子基 (如氟) 的芳基硼酸反应活性也没有明显降低: 4-溴苯甲醚与苯硼酸或 4-氟苯硼酸分别反应 20 或 25 min, 分离收率分别为 95% 和 91% (实验 1 和 8); 2-溴苯甲醚与苯硼酸或 4-氟苯硼酸分别反应 25 min, 分离收率都为 95% (实验 2 和 17).

还可以看出, 该体系中芳基溴代物上相同取代基在邻位或对位时对反应效果的影响不大, 即位阻效应不明显. 例如, 4-溴苯甲醚或 2-溴苯甲醚与苯硼酸分别反应 20 或 25 min, 分离收率都为 95% (实验 1 和 2); 4-溴苯腈或 2-溴苯腈与苯硼酸分别反应 90 min, 分离收率分别为 93% 和 95% (实验 3 和 4). 带有邻位取代基的苯硼酸受空间位阻的影响, 反应速率下降, 适当延长反应时间仍可得到较高的收率. 例如, 2-甲基苯硼酸与 4-溴苯甲醚或 4-甲基溴苯分别反应 120 min, 分离收率分别为 80% 和 75% (实验 9 和 15).

3 结论

发展了一种以乙二醇为溶剂, 醋酸钯为催化剂的无外加配体的 Suzuki 反应体系. 该体系可在室温及空气条件下高效催化含不同取代基的溴代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 反应. 结果表明, 溴代芳烃取代基的电子效应和空间效应对反应活性的影响不大, 而邻位取代的芳基硼酸的反应活性明显低于对位取代的芳基硼酸. 另外, 乙二醇在反应中不仅起到溶剂的作用, 还能促进 Suzuki 反应. 该体系溶剂作用机理的研究正在进行.

参 考 文 献

- Miyaura N, Yamada K, Suzuki A. *Tetrahedron Lett*, 1979, **36**: 3437
- Miyaura N, Suzuki A. *Chem Rev*, 1995, **95**: 2457
- Li C J. *Angew Chem, Int Ed*, 2003, **42**: 4856
- 黄钟斌, 严新焕, 江玲超, 蒋虹. 催化学报 (Huang Zh B, Yan X H, Jiang L Ch, Jiang H. *Chin J Catal*), 2010, **31**: 90
- 刘春, 倪祁健, 胡萍萍, 袁浩, 金子林. 催化学报 (Liu Ch, Ni Q J, Hu P P, Yuan H, Jin Z L. *Chin J Catal*), 2010, **31**: 1277
- Littke A F, Fu G C. *Angew Chem, Int Ed*, 2002, **41**: 4176

- 7 Farina V. *Adv Synth Catal*, 2004, **346**: 1553
 8 Suzuki A. *J Organomet Chem*, 1999, **576**: 147
 9 Billingsley K, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**: 3358
 10 Roy S, Plenio H. *Adv Synth Catal*, 2010, **352**: 1014
 11 周浩, 卓广澜, 姜玄珍, 张波, 葛忠华. 催化学报 (Zhou H, Zhuo G L, Jiang X Zh, Zhang B, Ge Zh H. *Chin J Catal*), 2006, **27**: 335
 12 Zhou W J, Wang K H, Wang J X, Gao Z R. *Tetrahedron*, 2010, **66**: 7633
 13 Kitamura Y, Sako S, Tsutsui A, Monguchi Y, Maegawa T, Kitade Y, Sajiki H. *Adv Synth Catal*, 2010, **352**: 718
 14 Han W, Liu C, Jin Z L. *Org Lett*, 2007, **9**: 4005
 15 Han W, Liu C, Jin Z L. *Adv Synth Catal*, 2008, **350**: 501
 16 Liu C, Yang W B. *Chem Commun*, 2009: 6267
 17 Deng C L, Guo S M, Xie Y X, Li J H. *Eur J Org Chem*, 2007: 1457
 18 Yin L, Zhang Z H, Wang Y M. *Tetrahedron*, 2006, **62**: 9359
 19 刘宁, 刘春, 金子林. 催化学报 (Liu N, Liu Ch, Jin Z L. *Chin J Catal*), 2010, **31**: 1316
 20 Zhang H C, Kwong F Y, Tian Y, Chan K S. *J Org Chem*, 1998, **63**: 6886

《催化反应工程基础》

陈诵英 编著 ISBN 978-7-122-10297-3 定价 68.00 元

化学工业出版社 2011年5月出版



《催化反应工程基础》(*Fundamentals of Catalytic Reaction Engineering*) 详细介绍了催化反应工程的基础知识, 介绍了催化反应工程发展的新趋势以及催化反应器设计的基本思路和方法, 即如何组合这些基础知识建立设计方程以计算达到所希望生产能力的催化剂体积或质量以及反应器体积. 为了使读者容易理解和掌握, 书中给出了大量的例子.

全书共分为 5 章. 第 1 章绪论, 强调催化反应工程是节能和提高效率即实现低碳经济的重要手段和工具.

第 2 章介绍催化反应速率方程的建立, 测量催化反应

速率的实验室催化反应器和实验测量方法, 实验数据的处理加工以及速率方程的建立和速率参数的计算等内容.

第 3 章介绍催化反应过程中的传递现象, 包括多相催化传递过程基本规律, 传递参数的实验测量方法和理论估算方法, 相间传质和传热的经验关联, 催化过程中传递和动力学过程的相互作用, 催化剂效率因子计算和三相催化过程动力学分析等内容.

第 4 章重点介绍等温理想反应器设计的思路和方法, 并辅以多个具体例子来说明催化反应器设计中可能遇到的问题, 以及设计所需要的数值计算方法.

第 5 章介绍非等温反应器设计思路和方法, 重点介绍如何将能量平衡结合到设计方程中, 以及非等温反应器所遇到的一些特别问题, 也辅以说明性和实际应用的催化反应器设计例子, 同时简要介绍催化反应器非理想性的表述和校正.

本书可以作为高等学校化学和化工及相关专业的高年级本科生、研究生和教师的重要参考书, 也是在相关企业从事工业催化反应过程研究开发和设计的科技人员和操作管理人员的重要参考书.

(化学工业出版社)