

文章编号: 1001-3555(2013)02-0145-07

钯铜共催化苯并咪唑类杂环与芳基溴的直接芳基化反应研究

颜雪明, 肖新荣, 谭 倪

(南华大学 化工学院制药工程系, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 研究开发了一个实用高效的钯铜共催化体系, 1% Pd(OAc)₂ 与 10% CuCl₂ · 2H₂O 双金属组合催化剂在弱碱和 0.5 equiv PPh₃ 配体存在下, 顺利催化苯并咪唑类杂环与各种芳基溴的直接芳基化, 并得到良好的收率. 该钯铜共催化体系具有钯催化计量低、配体廉价易得、底物适用范围广、反应条件温和等特点.

关键词: 双金属催化; 钯催化; 铜催化

中图分类号: O643.36; O623.225 **文献标志码:** A

双芳环结构普遍存于具有生物活性的天然产物、化学医药品、农药化学品以及各种材料中^[1-2]. 芳环 C—H 键的直接芳基化是形成双芳环结构的新颖、高效方法之一, 与传统的过渡金属催化的芳基化反应不同, 该方法不需要采用难以制备的稳定性差的有机金属试剂, 是直接的, 高效的直线合成, 因而, 已成为近年来研究的热点^[3-5]. 钯催化芳香杂环 C—H 键的直接芳基化, 通常需要反应活性较强的碘代苯作为芳基化试剂^[6-8]、复杂磷配体^[9-11]、需要较高的钯催化计量, 且多数情况下还需要 1.0~2.5 equiv 的 CuI、Cu(OTf)₂、Cu(OAc)₂、AgCO₃ 等作为添加物^[7-8, 12-17]. 铜催化杂环 C—H 键的直接芳基化近年来也有文献报道^[18-19], 但其催化能力极其有限. 虽然, 钯与铜的有效组合能够顺利催化 Sonogashira 等偶联反应^[20-21], 而在杂环 C—H 直接芳基化研究中却鲜有文献报道. 直至最近, Huang 等^[22]首次报道了采用钯和铜双金属, 在温和的反应条件下使某些芳香杂环非常容易地进行直接芳基化反应, 钯和铜催化剂的用量很低, 然而, 该体系的最主要的缺点: 钯和铜都需要预先制备成特定的复杂配合物才具有催化活性, 因而, 该催化体系的实际应用价值受到限制. 为此, 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.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker ARX-300 MHz 型核磁共振仪(CDCl₃ 为

溶剂), 醋酸钯购买于 Sigma-Aldrich 公司, 纯度 99%; 其他试剂均购买于国药集团上海化学试剂有限公司, 均为分析纯.

1.2 催化合成

在苯并咪唑类杂环底物 **1** (1.0 mmol) 和芳基溴 **2** (1.2 mmol) 的甲苯 (3 mL) 溶液, 加入 Pd(OAc)₂ (0.0022 g, 0.01 mmol), CuCl₂ · 2H₂O (0.0171 g, 0.1 mmol) PPh₃ (0.151 g, 0.5 mmol), K₂CO₃ (0.276 g, 2.0 equiv). 混合液在 110 °C 下反应, TLC 跟踪反应, 反应完全后, 过滤, 并用乙酸乙酯 (5 mL×3) 洗涤, 合并滤液, 减压浓缩, 快速柱层析分离 (苯并咪唑和苯并恶唑为反应底物时用石油醚/乙酸乙酯作为洗提液, N-甲基苯并咪唑为反应底物时用乙酸乙酯和甲醇作为洗提液) 得纯化化合物 **3** 或 **4** 或 **5**.

1.3 产物表征

3a¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.30-8.25 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.60-7.36 (m, 4H), 7.36-7.26 (m, 2H).

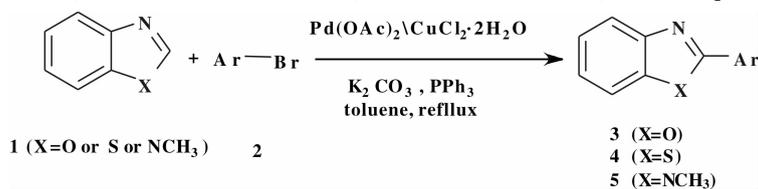
3b¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.22-8.20 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 3.88 (s, 3H).

3c¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.14-8.11 (m, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.33-7.09 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 3.97 (s, 3H).

收稿日期: 2012-09-21; 修回日期: 2012-10-31.

基金项目: 湖南省教育厅科学研究资助项目(11C1084); 湖南省科技计划项目(2010FJ3014); 南华大学博士启动基金项目(2012XQD008).

作者简介: 颜雪明, 男, 博士, 讲师. E-mail: yanxueming88@126.com

表1 Pd(OAc)₂/CuCl₂·2H₂O 共催化苯并咪唑类杂环与芳基溴的直接芳基化反应Table 1 The direct arylation of benzimidazoles with aryl bromides cocatalyzed by Pd(OAc)₂ and CuCl₂·2H₂O

Entry	Product	Ar	Entry	Product	Ar
1	3a	C ₆ H ₅	11	3k	Naphthalen-1-yl
2	3b	4-MeOC ₆ H ₄	12	4a	C ₆ H ₅
3	3c	2-MeOC ₆ H ₄	13	4b	4-MeOC ₆ H ₄
4	3d	4-MeC ₆ H ₄	14	4c	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃
5	3e	3-MeC ₆ H ₄	15	4d	pyridine-3-yl
6	3f	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	16	4e	4-FC ₆ H ₄
7	3g	pyridine-3-yl	17	5a	C ₆ H ₅
8	3h	4-Cl C ₆ H ₄	18	5b	4-MeOC ₆ H ₄
9	3i	4-FC ₆ H ₄	19	5c	4-MeC ₆ H ₄
10	3j	3-CH ₃ CO C ₆ H ₄	20	5d	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃

3d¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.17-8.13 (m, 2 H), 7.78-7.75 (m, 1 H), 7.59-7.55 (m, 1 H), 7.36-7.25 (m, 4 H), 2.44 (s, 3H).

3e¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.10-8.05 (m, 2 H), 7.80-7.76 (m, 1 H), 7.60-7.56 (m, 1 H), 7.45-7.26 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H).

3f¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.90-7.78 (m, 2 H), 7.78-7.75 (m, 1 H), 7.58-7.55 (m, 1 H), 7.36-7.32 (m, 2 H), 7.26-7.15 (m, 1 H), 2.41 (s, 6 H).

3g¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.46 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.50 (d, 1 H), 7.79-7.77 (m, 1 H), 7.60-7.58 (m, 1 H), 7.48-7.44 (m, 1 H), 7.40-7.35 (m, 2 H).

3h¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.16-8.15 (d, 2 H), 7.76-7.74 (m, 1 H), 7.56-7.53 (m, 1 H), 7.48-7.45 (m, 2 H), 7.35-7.26 (m, 2 H).

3i¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.28-8.22 (d, 2 H), 7.78-7.74 (m, 1 H), 7.58-7.55 (m, 1 H), 7.36-7.23 (m, 2 H), 7.23-7.17 (m, 2 H).

3j¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.14-8.11 (m, 1 H), 7.83-7.80 (m, 1 H), 7.58-7.54 (m, 1 H), 7.46-7.43 (m, 1 H), 7.33-7.09 (m,

2H), 7.07-7.02 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H).

3k¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.47 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.45-8.43 (m, 1 H), 8.04 (d, J=5.1, 1 H), 7.96-7.89 (m, 2 H), 7.74-7.41 (m, 4 H), 7.41-7.40 (m, 2 H),

4a¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.12-8.07 (m, 3 H), 7.92-7.89 (m, 1 H), 7.53-7.47 (m, 4 H), 7.42-7.36 (m, 1 H).

4b¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.06-8.04 (m, 3 H), 7.88 (d, 1 H), 7.50-7.46 (m, 1 H), 7.38-7.26 (m, 1 H), 7.02-7.00 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H).

4c¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, 1 H), 7.89 (d, 1 H), 7.72 (s, 2 H), 7.52-7.46 (m, 1 H), 7.40-7.35 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 2.41 (s, 6 H).

4d¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 9.28 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.38-8.36 (m, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.51-7.40 (m, 3H).

4e¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 8.10-8.05 (m, 3 H), 7.88 (d, 1 H), 7.52-7.46 (m, 1 H), 7.40-7.35 (m, 1 H), 7.20-7.14 (m, 2 H).

5a¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.78-7.76 (m,

1 H), 7.75-7.76 (m, 2 H), 7.53-7.51 (m, 3 H), 7.33-7.30 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H)

5b $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.82-7.78 (m, 1 H), 7.68-7.65 (m, 2 H), 7.30-7.26 (m, 3 H), 7.01-6.98 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H).

5c $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.83-7.81 (m, 1 H), 7.62-7.60 (m, 2 H), 7.28-7.26 (m, 5 H), 3.74 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H).

5d $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 7.83-7.80 (m, 1 H), 7.33-7.27 (m, 2 H), 7.26-7.24 (m, 3 H), 7.09 (s, 1 H), 3.75 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H).

2 结果与讨论

CuI 具有很好的催化活性, 是各种偶联反应中最常用的催化剂^[22-25], $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 也是一种最简单易得的钯催化剂, 因此, 最初我们选用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuI}$ 组合为催化剂, 以苯并咪唑与溴苯为反应底物, DMF 为溶剂, 在 K_2CO_3 存在下的直接芳基化为反应模型, 在不同的反应温度下, 在不同的溶剂中,

以及在各种碱的存在下进行试验, 都没有得到直接芳基化产物. Huang 等^[26] 利用 PXPd/Cu (Xantphos)I 的配合物作为苯并咪唑与溴苯的共催化剂的研究给了我们这样的启示: 配体在钯铜共催化体系中扮演着重要的角色, 配体的存在能够有效地促进杂环与不太活泼的芳基溴之间的偶联. 于是, 我们直接在 5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2/10\% \text{CuX}$ 共催化体系中加入 C—H 活化的官能化反应中常用的配体如 TMEDA, 1,10-phenanthroline、2,2-bipyridine 等, 可是反应仍然不能进行. 当以 PPh_3 为配体时, 不同的钯铜催化组合都能够得到较高产率的芳基化产物.

2.1 不同钯铜共催化剂组合对反应的影响

我们以苯并咪唑与溴苯的反应为模型, 在 K_2CO_3 存在下考察了溶剂对反应的影响, 结果表明无论是在强极性溶剂如 DMF、DMSO 等, 还是非极性的 Toluene、Xylene 溶剂中均可得到较高产率直接芳基化产物. 由于甲苯价格便宜且后处理比较容易, 因此, 我们选择甲苯作为反应溶剂进一步考察不同铜盐共催化剂对反应的影响, 结果如表 2 所示.

表 2 不同钯铜共催化剂对反应产率的影响

Table 2 Effect of different palladium and copper cocatalysts on isolated yields

Entry	Base	Palladium\Copper	Ligand	Isolated Yields
1	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuI}$	PPh_3	75
2	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuBr}$	PPh_3	77
3	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}$	PPh_3	82
4	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	PPh_3	85
5	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	70
6	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	90
7	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	70
8	K_2CO_3	$\text{PdCl}_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	85
9	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{acac})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	82
10	K_2CO_3	PdX	PPh_3	0
11	K_2CO_3	CuX (CuI 除外)	PPh_3	0
12	K_2CO_3	$\text{PdX} \setminus \text{CuX}$	—	0

$\text{CuX} = \text{CuI}, \text{CuCl}, \text{CuBr}, \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}, \text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}, \text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}, \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. $\text{PdX} = \text{PdCl}_2, \text{Pd}(\text{PPh}_3)_4, \text{Pd}(\text{dba})_2, \text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2, \text{Pd}(\text{acac})_2$

实验表明, 在 PPh_3 配体存在下, 不仅 CuI 能够顺利催化苯并咪唑与溴苯的直接芳基化, 其它的大多

数的铜盐如 $\text{CuBr}, \text{CuCl}, \text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}, \text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}, \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}, \text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 都具有非常

好的共催化效果(Entry 2-7). 在实验中我们还发现: 除 PPh_3 外其它的有机磷如 $(n\text{-Bu})_3\text{P}$, DPPP 也可用该催化反应的有效配体; 只要有磷配体存在, 其它形式的配体钯如 PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 等可与表中所列铜盐任意组合成共催化体系, 顺利进行催化反应. 值得一提的是, 钯、铜、磷配体缺少 3 者中的任何一个, 都不能催化苯并恶唑与溴苯的直接芳基化(Entry 10-12).

PPh_3 相对其它磷配体价格便宜, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 也比其他的配体钯便宜, 我们选定了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} \setminus \text{PPh}_3$ 共催化体系进一步地探讨.

2.2 不同碱对催化反应的影响

碱通常在 C—H 活化的官能团化反应中参与整个催化循环过程, 是催化反应能否进行的重要影响因素, 因此, 有必要研究不同碱对该反应的影响, 结果如表 3 所示.

表 3 不同碱对反应产率的影响
Table 3 Effect of base on product yield

Entry	Base	Palladium\Copper	Ligand	Reaction time/h	Yield
1	K_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	90
2	Na_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	87
3	KOAc	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	5	72
4	Cs_2CO_3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	5	76
5	$\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	72
6	KOH	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	70
7	NaOH	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	75
8	<i>t</i> -BuOLi	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	35
9	<i>t</i> -BuOK	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	45
10	EtONa	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	3	55
11	No base	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 \setminus \text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	PPh_3	6	21

Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), **2** (1.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%), $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10%), PPh_3 (0.5 equiv), and base (2.0 equiv) in toluene (3 mL), 110 °C; 3 h under air.

从上述实验结果来看, 以甲苯为溶剂, PPh_3 作为配体, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5%) 和 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10%) 用作共催化剂时, 各种强度的碱存在的条件下, 反应都能顺利进行, 强碱如 *t*-BuOLi、*t*-BuOK、EtONa 存在下得到中等产率(Entry 8-10), 而用弱碱如 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 、KOAc、 Cs_2CO_3 时产率较高(Entry 1-4). 通过柱色谱和核磁共振分析, 发现其主要原因是在强碱存在下, 反应体系中的溴苯和苯并恶唑都非常容易发生自偶联, 而使直接芳基化的主产物大大降低. 在没有碱存在的情况下, 即使延长反应时间至 6 h, 产率也只有 21%(Entry 11).

2.3 不同催化剂比例对反应的影响

催化剂与碱的实验优化时, 我们都是 5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 10% $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 条件下进行. 由于钯价格昂贵, 所以我们尝试进一步降低 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的

催化量, 考查催化效果. 从下表的实验结果可知, 不同的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 催化剂用量对反应产率的影响比较大, 当采用 5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 5% $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 催化时, 产率只有 56%, TLC 分析发现主要是由于溴苯的自偶联导致(Entry 2). 加大 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的催化量, 产率并未提高(Entry 3, 4). 降低 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的催化量为 1% 时候, 产率可达 92%(Entry 6), 进一步降低至 0.1%, 产率大大降低(Entry 7). 综合分析得到钯铜最佳的催化计量比为 1% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 10% $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

2.4 催化体系的底物适用范围考察

在对不同钯铜共催化剂组合、碱、催化剂配比进行了优化后, 我们采用中等活性的各种溴代苯为反应底物, 考查该催化体系的底物适用范围, 结果见表 5.

表4 不同催化剂比例对反应产率的影响

Table 4 Effect of catalyst loading of Pd(OAc)₂ and CuCl₂ · 2H₂O on isolated yields

Entry	Pd(OAc) ₂ (X%)/CuCl ₂ · 2H ₂ O (Y%)	Base	Sovent	Isolated Yields
1	5/10	K ₂ CO ₃	Toluene	85
2	5/5	K ₂ CO ₃	Toluene	56
3	5/20	K ₂ CO ₃	Toluene	80
4	5/30	K ₂ CO ₃	Toluene	72
5	2/10	K ₂ CO ₃	Toluene	91
6	1/10	K ₂ CO ₃	Toluene	92
7	0.1/10	K ₂ CO ₃	Toluene	45

Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), **2** (1.2 mmol), Pd(OAc)₂(X%), CuCl₂ · 2H₂O (Y%), PPh₃(0.5 equiv), and KCO₃ (2.0 equiv) in toluene (3 mL), 110 °C; 3 h under air.

表5 该催化体系底物适用范围的考察

Table 5 Applicability of the direct arylation of benzoazoles with aryl bromides

Entry	Product	Isolated Yields	Entry	Product	Isolated Yields
1	3a	92	11	3k	75
2	3b	91	12	4a	86
3	3c	83	13	4b	92
4	3d	89	14	4c	92
5	3e	84	15	4d	79
6	3f	88	16	4e	81
7	3g	84	17	5a	80
8	3h	75	18	5b	85
9	3i	78	19	5c	83
10	3j	42	20	5d	75

Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), **2** (1.2 mmol), Pd(OAc)₂(1%), CuCl₂ · 2H₂O (10%), PPh₃(0.5 equiv), and K₂CO₃ (2.0 equiv) in toluene(3 mL), 110 °C; 3 h under air.

苯并恶唑与绝大部分芳基溴反应效果良好,特别是带有供电子基团如甲基、甲氧基,反应速度快,产率高(Entry 2-6).对于有氯或氟取代的溴苯,产率稍低,而有强吸电子基的如乙酰基,虽然延长了反应时间,但仍然只能分离到较低的产率(Entry10).3-溴吡啶也是非常好的芳基化试剂,芳基化产物收率也较高(Entry 7).1-萘溴作为芳基化试剂时,产率中等(Entry 11),TLC分析是由于1-萘溴在反应条件下发生自偶联.当苯并咪唑用于反应底物时,具有吸电子取代基的芳基溴能够顺利对其直接芳基化,但反应时间相对于苯并恶唑来说稍

长,薄层色谱 TLC 跟踪反应显示,需要6 h,才能反应完全.而对于活性更弱的N-甲基苯并咪唑,反应时间则需延长至10 h,具有供电子基团的溴苯同样能获得较高产率的直接芳基化产物(Entry17-20).

2.5 催化剂的重复使用性能

我们以苯并恶唑与溴苯为反应模型考察了该催化体系的稳定性及催化剂的重复使用性能,结果列于表6,由表可见,重复使用3次直接芳基化产物的分离收率仍比较高,但重复使用3次以后,苯并恶唑的转化率和产物收率均迅速下降.这可能是反复分离操作造成催化剂损失所致.

表6 催化剂在直接芳基化反应中的重复使用性能

Table 6 Reusability of the cocatalyst in direct arylation reaction

Run	Reaction time	Conversion	Isolated yields
1	3	95	92
2	3	88	85
3	5	84	79
4	8	51	43
5	8	45	40

Reaction conditions: Benzoxazole (1.0 mmol), Bromobenzene (1.2 mmol), Pd(OAc)₂ (1%), CuCl₂ · 2H₂O (10%), PPh₃ (0.5 equiv), and K₂CO₃ (2.0 equiv) in toluene (3 mL), 110 °C, under air.

2.6 钯铜共催化机理的探讨

参考最近的相关文献[22-24]我们提出了以下钯铜共催化的反应机理. 首先二价钯(Pd^{II})在三苯基膦配体的作用下还原得到零价钯(Pd⁰), 随后与卤苯发生氧化加成得A. 在碱的作用下, 铜与杂环可形成铜卡宾配合物B, B与A发生金属交换得到重要的中间体C, C还原消除得到双芳基产物D. 在这一催化循环里面, 膦配体的加入使体系获得Pd⁰, 继而通过氧化加成活化卤苯, 这是该催化循环的起点. 钯和铜在循环中各自活化不同的反应底物, 缺一不可, 可以很好解释表2的实验结果.

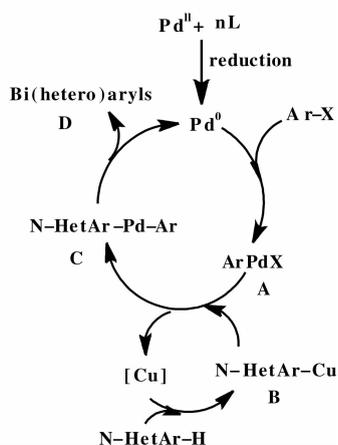


图1 钯铜共催化可能的催化循环

Fig. 1 Plausible mechanism for the Pd/Cu-cocatalyzed direct C—H arylation of benzoazoles with aryl bromides

3 结论

芳环 C—H 键与卤代苯的直接芳基化是合成双

芳环结构的一种新型、高效的直线合成方法. 我们以苯并唑类杂环和反应活性较弱的芳基溴为反应底物, 研究并开发了一种高效实用的钯铜共催化体系, 该钯铜共催化体系具有钯催化计量低、配体廉价易得、底物适用范围较广、反应条件温和、产率较高、具有潜在的实际应用价值等特点. 我们也正尝试将该催化体系应用于一些复杂中间体及天然产物的合成.

参考文献:

- [1] Surry D S, Buchwald S L. Biaryl phosphane ligands in palladium-catalyzed amination [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**: 6338–6361.
- [2] Nicolaou K C, Bulger P G, Sarlah D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2005, **44**: 4442–4489.
- [3] Ackermann L, Vicente R, Kapdi A R. Transition-metal-catalyzed direct arylation of (hetero) arenes by C—H bond Cleavage [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**: 9792–9826.
- [4] Alberico D, Scott M E, Lautens M. Aryl-aryl bond formation by transition-metal-catalyzed direct arylation [J]. *Chem Rev*, 2007, **107**: 174–238.
- [5] Sereginand V Y, Gevorgyan V. Direct transition metal-catalyzed functionalization of heteroaromatic compounds [J]. *Chem Soc Rev*, 2007, **36**: 1173–1193.
- [6] 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]. *Chem Commun*, 2010, **46**: 2471–2473.
- [7] Turner G L, Morris J A, Greaney M F. Direct arylation of thiazoles on water [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**: 7996–8000.
- [8] Sezen B, Sames D. Selective C-arylation of free (NH)-heteroarenes via catalytic C—H bond functionalization [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**: 5274–5275.
- [9] Wang J X, Mccubbin J A, Jin M, et al. Palladium-catalyzed direct arylation of dual π-deficient/π-excessive heteroaromatics synthesis of C-5 arylated imidazo[1,5-a]pyrazines [J]. *Org Lett*, 2008, **10**: 2923–2926.
- [10] 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]. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**: 3291–3306.
- [11] Chiong H A, Daugulis O. Palladium-catalyzed arylation

- of electron-rich heterocycles with aryl chlorides [J]. *Org Lett*, 2007, **9**:1449–1451.
- [12] Bellina F, Cauteruccio S, Mannina L, *et al.* Regiocontrolled synthesis of 1,2-diaryl-1H-imidazoles by palladium- and copper-mediated direct coupling of 1-aryl-1H-imidazoles with aryl halides under ligandless conditions [J]. *Eur J Org Chem*, 2006, **3**: 693–703.
- [13] Bellina F, Cauteruccio S, Rossi R. Palladium and copper-mediated direct C-2 arylation of azoles-including free (NH)-imidazole, -benzimidazole and -indole-under base-free and ligandless conditions [J]. *Eur J Org Chem*, 2006, **6**: 1379–1382.
- [14] Xi P, Yang F, Qin S, Zhao D B, *et al.* Palladium(II)-catalyzed oxidative C—H/C—H cross-coupling of heteroarenes [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**: 1822–1824.
- [15] Yang S, Sun C, Fang Z, *et al.* Palladium-catalyzed direct arylation of (hetero)arenes with aryl boronic acids [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, **47**: 1473–1476.
- [16] Ohnmacht S, Mamone P, Culshaw A J, *et al.* Direct arylations on water: synthesis of 2,5-disubstituted oxazoles balsoxin and texaline [J]. *Chem Commun*, 2008, **10**:1241–1243.
- [17] Ohnmacht S, Mamone P, Culshaw A J, *et al.* Direct arylations of 2H-indazoles on water [J]. *Org Lett*, 2010, **12**: 224–226.
- [18] Zhao D B, Wang W H, Yang F, *et al.* Copper-catalyzed direct C-arylation of heterocycles with aryl bromides: discovery of fluorescent core frameworks [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**: 3296–3300.
- [19] Do H Q, Daugulis O. Copper-catalyzed arylation of heterocycle C—H bonds [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**: 12404–12405.
- [20] Chinchilla R, Na'jera C. Recent advances in sonogashira reactions [J]. *Chem Soc Rev*, 2011, **40**: 5084–5121.
- [21] Evano G, Blanchard N, Toumi M. Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis [J]. *Chem Rev*, 2008, **108**: 3054–3056.
- [22] Huang J, Chan J, Chen Y, *et al.* A highly efficient palladium/copper cocatalytic system for direct arylation of heteroarenes: an unexpected effect of Cu(Xantphos)I [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**: 3674–3675.
- [23] Zhao X, Wu G J, Zhang Y, *et al.* Copper-catalyzed direct benzylation or allylation of 1,3-azoles with N-tosylhydrazones [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133** (10): 3296–3299.
- [24] Matsuyama N, Hirano K, Satoh T, *et al.* Nickel-catalyzed direct alkynylation of azoles with alkynyl bromides [J]. *Org Lett*, 2009, **18**: 4156–4159.

The Direct Arylation of Benzoazoles with Aryl Bromides Cocatalyzed by Palladium and Copper

YAN Xue-ming, XIAO Xin-rong, TAN Ni

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

Abstract: A practical, efficient palladium \ copper cocatalytic system has been developed. With only 1% Pd(OAc)₂, 10% CuCl₂ · 2H₂O, 0.5 equiv of inexpensive PPh₃ as ligand, and K₂CO₃ as the base, the direct arylation of benzoazoles with aryl bromides could be performed smoothly and afforded the desired arylated benzoazoles in good yields. The cocatalytic system has the property of low catalyst loading, simple ligand, wild substrate scope and mild reaction conditions.

Key words: bimetallic catalysis; palladium catalysis; copper catalysis