Vol.32, No.4 Aug. 2018

文章编号: 1001-3555(2018)04-0342-07

钯和四齿膦配体催化剂应用于 Heck 反应的研究

黄锦,汪伟*

(西华师范大学化学化工学院化学合成与污染控制四川省重点实验室应用化学研究所,四川南充 637002)

摘要:设计合成了以联萘二胺为骨架的四齿膦配体 N,N,N',N'-四(二苯基膦甲基)-(1,1'-联萘)-2,2'-二胺,并将 其与钯组成的催化体系用于苯乙烯和芳卤的 Heck 反应,该催化体系对各种卤代芳烃都表现出了很高的催化活性. 对活化底物对溴苯腈,即使底物与催化剂的物质的量比达到 10 000,反应 20 h 几乎能达到定量转化;该催化体系 对活性更低的杂环底物也取得了良好的催化效果.

关键词: Heck 反应; 钯; 四齿膦配体

中图分类号: 0643.32 文献标志码: A

钯催化的 Heck 偶联反应是形成碳-碳键的有效 方法之一,在有机合成中具有非常重要的地位^[1-2]. 该反应自上世纪七十年代由 Heck 和 Mizoroki 分别 独立发现以来,已逐渐成为大家研究的热点,并被 广泛的应用于肉桂酸酯类衍生物、二苯乙烯衍生物 和某些医药中间体的合成中^[3-5],同时也为新化合 物的合成与探究提供了重要的合成手段.

在钯催化的 Heck 反应中通常认为零价钯是反 应的活性物种,然而零价钯在反应过程中很容易团 聚致使其活性显著降低,为了解决该问题,Heck 尝 试在反应体系中加入三苯基膦(PPh,),确实显著 提高了反应的催化效果^[2].由于单膦配体不能与零 价钯活性物种形成螯合作用,需要大幅增加钯催化 剂的用量才能保持较好的催化效果. 钯催化剂昂贵 的价格一定程度上也限制了单膦配体在 Heck 反应 中的应用,因此,科研工作者们合成了一系列具有 螯合效应的双齿膦配体并将其用于该反应中. 该配 体很大程度上延长了催化剂寿命,大幅减少了催化 剂的用量,提高了反应的 TON 值^[6-7],但双膦体系 相对较低的催化活性使其显得仍然不够完美. 近年 来,多齿膦配体由于有多个配位点可以较长时间稳 定催化剂,延长催化剂寿命,而逐渐得到更多关注. 2003年, Hierso 等^[8-9]将二茂铁为骨架的四膦配体 Fc(P)₄'Bu 的钯配合物用于苯乙烯与对溴苯甲醚的 Heck 反应中,该催化体系表现出了很高的催化活 性, TON 值高达 65 000. 在 Heck 反应中表现最优异 的四齿膦配体当属 Santelli 报道的 Tedicyp, 他详细 研究了该配体的钯催化体系在各类反应中的活性, 对于溴苯和丙烯酸丁酯的反应,获得了迄今为止最 高的 TON 值(2.1×10⁸)^[10].



图 1 四齿膦配体 Fig.1 Tetrapodal phosphine ligands

然而,四齿膦配体 $Fc(P)_4$ 'Bu 和 Tedicyp 的合成方法非常复杂,这在很大程度上限制了这些配体在有机合成中的应用.因此,简单高效的四齿膦配体的设计和合成显得尤为重要.基于此,我们课题组利用廉价的 PPh₃作原料合成得到稳定的季鏻盐,然后与二胺发生缩合反应,得到了一系列含氮的四齿膦配体,同时考察了这些四齿膦配体在各类偶联反应中的活性(Scheme 1).乙二胺的四齿膦配体 L1 与钯的配合物最先被用于各类传统的偶联反应如Heck^[11-12],Suzuki^[13],Sonogashira^[14]反应中,该催

收稿日期: 2018-05-19; 修回日期: 2018-07-19.

基金项目:国家自然科学基金(No. 21602144);四川省科技计划资助(2018JY0485)(The National Natural Science Foundation of China (No. 21602144), SiChuan Science and Technology Program (2018JY0485)).

作者简介:黄锦(1991-),女,硕士研究生,实验员,主要研究有机催化((Huang Jin (1991-), female, master, lab assistant, major in organic catalysis)).

^{*} 通讯联系人, E-mail: wang520520wei@163.com.

化体系对这些反应都表现出了很好的催化活性,这 也体现了该类配体良好的兼容性.然而,该催化剂 的寿命与 Tedicyp 体系相比差很多,反应的 TON 值 与之相差甚远,这可能是由于配体 L1 的基本骨架 为乙二胺,配体的柔变性较好不利于四个磷原子与 中心金属钯配位.因此,尝试将乙二胺骨架换成更 加刚性的间苯二胺和 2,6-二胺基吡啶,成功合成了 四齿膦配体 L2 和 L3 并将其用于 Suzuki^[15-16]和 Sonogashira^[17-18]反应中,正如预期催化剂的寿命大幅 延长,反应的 TON 值最高可达 3.35×10⁶(Suzuki)^[16]和 8.6×10⁵(Sonogashira)^[17].基于前期的研 究,我们设计用骨架刚性介于乙二胺和间苯二胺之 间的(1,1'-联萘)-2,2'-二胺作前体,成功合成了相 应的四齿膦配体 L4,并将其与钯的催化体系用于 Heck 偶联反应中,以期通过配体骨架刚性的调变 提高反应的催化活性(Scheme 1).



图式 1 新型四齿膦配体的合成及其在偶联反应中的应用 Scheme 1 Synthesis and application of tetrapodal phosphine ligands

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

所有对空气和水敏感的操作均使用标准的 Schlenk 瓶,在氮气保护下进行.¹H NMR 在 Bruker Avance II-400 核磁共振仪上测定,以氘代氯仿作溶 剂, TMS 为内标;反应收率在 GC-6890 (ALL-TECHTM, SE-30TM, 30 mm × 0.32 mm × 0.25 μm) 气相色谱仪上测得. *N*,*N*-二甲基甲酰胺, *N*,*N*-二甲 基乙酰胺, 1,4-二氧六环,三乙胺,甲苯等试剂使 用前按照文献方法处理.其它试剂均为分析纯或化 学纯,未经纯化直接使用.

1.2 四齿膦配体 L4 的合成

称取季鏻盐[Ph₂P(CH₂OH)₂]*Cl⁻(1.4 g, 5 mmol)加入到 100 mL 三颈圆底烧瓶中,并将(1,1'-联萘)-2,2'-二胺(284 mg, 1 mmol)加入到 50 mL 恒 压滴液漏斗中,用氮气置换 5 次后,加入 15 mL 无 水无氧甲苯和 10 mL 乙醇到三颈烧瓶中,并将 8 mL 三乙胺和 5 mL 乙醇加到恒压滴液漏斗中使联萘二 胺完全溶解,然后将其缓慢滴加至烧瓶中,滴加完 毕后回流 40 h.反应结束后降至室温,反应液用水 (2 × 20 mL)洗涤,有机相用无水 MgSO₄干燥后过 滤,并减压除去溶剂得到油状物.油状物用二氯甲 烷和乙醇重结晶得到 690 mg 白色固体产物 N,N, N',N'-四(二苯基膦甲基)-(1,1'-联萘)-2,2'-二胺 L4, 产率为64%.

1.3 L4/钯催化的 Heck 偶联反应

将碱(1 mmol)、TBAB(0.5 mmol)、[Pd-(C₃H₅)Cl]₂和配体 L4 加入到一个带有搅拌子的干 燥 Schlenk 反应管中,用氮气置换 5 次后,加入溴代 芳烃(0.5 mmol)和苯乙烯(1 mmol),然后加入1.5 mL 新鲜蒸馏的 DMF 和 1.5 mL DMA,升高温度到 120 ℃ 反应相应时间.反应结束后,冷至室温,加入 5 mL 水淬灭反应,然后用乙酸乙酯萃取(3 × 5 mL),有机 层用无水硫酸钠干燥,过滤并减压除去溶剂.所得粗 产物经柱层析分离后得到 Heck 偶联产物.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的筛选

基于文献调研^[19-20]和前期对钯/四膦配体催化

的 Heck 反应的研究^[11-12],首先选择 4-硝基氯苯与 苯乙烯的偶联作为模板反应,选用 Heck 反应中效 果较好的 $[Pd(C_3H_5)Cl]$,作钯源,催化剂与底物的 比(S/C)为1000, DMA 作溶剂,考察了反应所用碱 对收率的影响(表1). 当用碱性较弱的 NaOAc 作碱 时,并没有检测到相应的偶联产物(表1, entry 1). 当用碱性较强的 NaHCO, 时, 反应检测到了目标产 物, 但产率仅为 5% (表 1, entry 2). 基于此, 继续 增加碱的强度,当用 Na₂CO₃作碱时,反应得到了中 等左右的收率(49%,表1,entry3).然而,当碱性 继续增强时,反应的收率却显著降低,NaOH 和 KOH 作碱时, 几乎检测不到相应的产物(表 1, entries 4-8). 此外, 有机碱如 Et₃N, DIPEA 等也被用 到该反应中,反应收率非常低(表1, entries 9-11). 综合以上实验结果, 我们选择 Na, CO, 作碱, 继续进行后续的反应条件优化.

Table 1 Effect of bases on Heck reaction of 4-nitrochlorobenzene with styrene					
	Γ Ph Ph	Cl] ₂ /L4	Ph		
	O_2N Base, DMA,	120 °C, 20 h O ₂ N			
Entry	Base	S/C	Yield /%		
1	NaOAc	1000	0		
2	NaHCO ₃	1000	5		
3	Na ₂ CO ₃	1000	49		
4	K_2CO_3	1000	6		
5	K_3PO_4	1000	0		
6	NaOH	1000	0		
7	КОН	1000	0		
8	NaOt-Bu	1000	24		
9	$\mathrm{Et}_{3}\mathbf{N}$	1000	18		
10	DIPEA	1000	23		
11	pyridine	1000	0		

	影响
--	----

a. Reaction conditions: 4-nitrochlorobenzene (0.5 mmol), styrene (1 mmol), $[Pd(C_3H_5)Cl]_2/L4 = 1 : 2$, base (1 mmol), DMA (3 mL), 120 °C, under argon, *E*-isomer was obtained selectively in all cases (>95%), GC yields.

为了进一步提高反应产率,对反应溶剂进行了 考察,实验结果见表 2. 当用沸点较低的醇,1,4-二 氧六环,甲苯作溶剂时,即使延长反应时间至 30 h,反应也无法进行(表 2, entries 1-4);而用高沸

表 2 溶剂和添加剂的影响"

Table 2 Effect of solvents and additives on the Heck reaction

$$O_2N \xrightarrow{Cl} Ph \xrightarrow{[Pd(C_3H_3)Cl]_2/L4} O_2N \xrightarrow{Ph} O_2N$$

Entry	Solvent	TBAB /mmol	Temperature ∕℃	Time ∕h	Yield /%
1	ethanol	0	70	30	0
2	<i>i</i> -propanol	0	70	30	0
3	1,4-dioxane	0	90	30	0
4	toluene	0	90	30	0
5	DMA	0	120	20	49
6	toluene	0.25	90	30	11
7	1,4-dioxane	0.25	90	30	39
8	DMA	0.25	120	20	81
9	DMF	0.25	120	20	85
10	DMF : DMA = 2 : 1	0.25	120	20	72
11	DMF: DMA = 1:2	0.25	120	20	89
12	DMF : DMA = 1 : 1	0.25	120	20	92
13	DMF : DMA = 1 : 1	0.25	120	6	56
14	DMF : DMA = 1 : 1	0.5	120	6	77
15	DMF : DMA = 1 : 1	0.75	120	6	67
16	DMF : DMA = 1 : 1	1	120	6	46

a. Reaction conditions: 4-nitrochlorobenzene (0.5 mmol), styrene (1 mmol), [Pd(C₃H₅)Cl]₂/L4 = 1 : 2, S/C = 1000, Na₂ CO₃(1 mmol), solvent (3 mL), under argon, E-isomer was obtained selectively in all cases (>95%), GC yields.

点的 DMA 作溶剂升高温度至 120 ℃时,反应能达 到 49%的收率(表 2, entry 5).更重要的是,在反应 体系中加入添加剂四丁基溴化胺(TBAB)时,无论 是用甲苯,1,4-二氧六环还是 DMA,反应产率都有 显著提高(表 2, entries 3-8).进一步筛选溶剂后, 当混合溶剂 DMF 和 DMA 的比例为 1:1 时,反应 达到最高收率 92%(表 2, entries 9-12).由于添加 剂很好地促进了该反应,添加剂 TBAB 的用量可能 对反应有重要影响,当 TBAB 的用量为 0.5 mmol 时,反应 6 h 产率就能达到 77%,继续增加 TBAB 的用量反应的产率反而有所下降(表 2, entries 13-16).基于此,确定了钯/L4 催化的 Heck 反应的最 佳反应条件为:使用 [Pd(C_3H_5)Cl]₂和配体 L4 作 催化剂, 1 equiv.的 TBAB 作添加剂, 2 equiv.的碱, 在 DMF 和 DMA 混合溶剂中反应温度为 120 ℃.

2.2 反应底物拓展

在上述最佳反应条件下,对钯/四膦配体催化 剂催化的 Heck 反应的底物适用性进行了研究,实 验结果见表 3. 首先对溴代芳烃苯环上的取代基进 行了考察. 当苯环上含有吸电子基团如-CF₃,-NO₂, -CN,-COMe 时,催化剂的用量为 0.05%(摩尔百分 比)时,反应能在很短的时间内达到非常高的转化 率(86%~100%,表 3, entries 2-6). 而当苯环上含 供电子基团时,反应活性有所降低,但延长时间至 6 h 后,反应同样能达到 80% 以上的收率(88%, 84%,表 3, entries7-8).更重要的是,当进一步减少

表 3 对位取代卤代芳烃与苯乙烯的 Heck 反应"

Table 3 Heck reactions of styrene with para-substituted aryl halides



Entry	Aryl halides	Base	S/C	Time /h	Yield $/\%^b$
1	Br	K_3PO_4	1000	6	82 (75)
		NaOAc	10000	24	67
2	Br	K ₃ PO ₄	1000	3	94 (82)
	F ₃ C	NaOAc	10000	20	88
3	Br	NaHCO ₃	1000	20	100 (89)
	O ₂ N	NaOAc	10000	24	82
4	Br	K ₂ PO ₄	1000	3	100 (91)
	NC	NaOAc	10000	20	99
	Br	K ₃ PO ₄	1000	3	100 (86)
5	MeOC	Na ₂ CO ₃	10000	20	90
6	Br	K ₂ PO.	1000	3	100 (66)
	онс	NaOAc	10000	20	87
7	Br	K ₂ PO.	1000	6	88 (78)
	Me	Na ₂ CO ₃	10000	24	65
	Br	K.PO.	1000	6	94 (91)
8	MeO	$M_{31}O_4$ Na ₂ CO ₃	1000	24	61
	A Cl	2 5			
9		Na_2CO_3	1000	20	92 (84)
	$O_2 N$ ~				

a. Reaction conditions: aryl halides (0.5 mmol), styrene (1 mmol), $[Pd(C_3H_5)Cl]_2/L4 = 1:2$, base (1 mmol), TBAB (0. 5 mmol), DMF : DMA = 1:1 (3 mL), under argon, 120 °C, *E*-isomer was obtained selectively in all cases (>95%); b. GC yields. Isolated yields were shown in parentheses.

催化剂的用量至 0.005% (摩尔百分比)时, 延长反 应时间至 24 h, 反应转化率都能达到 80%以上, 这 也再次体现了四齿膦配体的优势, 大幅延长了催化 剂的寿命, 使其能在极少的催化剂用量下仍然保持 很高的催化活性.

继而,进一步考察了溴代芳烃底物空间位阻对 反应催化活性的影响.当苯环间位上为吸电子基团 时,反应依然能在较短时间内达到 90%以上的转化 率,但反应的选择性相对较差(表4, entries 1-2); 当邻位为吸电子基团时,延长反应时间也能达到理 想的收率(表4, entry 3).而当苯环上含供电子基 团-OMe时,由于间位取代基共轭效应较弱,使得 其反应活性高于对位取代的底物(表3, entry 8 vs 表4, entry 4).尤其值得一提的是,该催化体系对 于杂环底物 3-溴吡啶和 3-溴喹啉也表现出了很高 的催化活性,反应能以 68%和 84%的分离收率得到 相应的偶联产物(表4, entries 6-7),这也再次证明 该催化体系对官能团有很好的容忍性.

Entry	Aryl halides	Base	S/C	Time / h	Yield $/\%^b$
1	MeOC	K ₃ PO ₄	1000	3	95 (59)
1		NaOAc	10000	20	88
0	OHC Br	K ₃ PO ₄	1000	3	90 (62)
		NaOAc	10000	20	89
3	CHO Br	K_3PO_4	1000	6	86
4	MeO	K_3PO_4	1000	6	90 (85)
4		Na_2CO_3	10000	24	85
5	Br Me — Me	K ₃ PO ₄	1000	20	95 (89)
6	Br	K_3PO_4	1000	24	90 (68)
7	Br	K ₂ CO ₃	1000	6	100 (84)

表 4 邻位或间位取代卤代芳烃与苯乙烯的 Heck 反应"

Table 4 Heck reactions of styrene with ortho- or meta- aryl halides

a. Reaction conditions: aryl halides (0.5 mmol), styrene (1 mmol), [Pd(C₃H₅)Cl]₂/L4 = 1 : 2, base (1 mmol), TBAB (0.5 mmol), DMF : DMA = 1 : 1 (3 mL), under argon, 120 °C, E-isomer was obtained selectively in all cases (>95%); b. GC yields. Isolated yields were shown in parentheses.

3 总结

研究了[Pd(C₃H₅)Cl]₂/N,N,N',N'-四(二苯 基膦甲基)-(1,1'-联萘)-2,2'-二胺组成的催化体系 对卤代芳烃与苯乙烯的 Heck 反应. 该催化体系对 含各种取代基的溴代芳烃都表现出了良好的催化活 性,更重要的是,对活性更低的杂环溴代芳烃也能 以较好的收率得到相应的偶联产物. 该催化体系对 Heck 反应表现出了优秀的普适性.

参考文献:

- [1] a. Mizoroki T, Mori K, Ozaki A. Arylation of olefin with aryl iodide catalyzed by palladium [J]. Bull Chem Soc Jpn, 1971, 44(2): 581.
 b. Chen Xiang-ning(陈向宁), Gao Bao(高宝), Xie Pan (解攀), et al. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of arylazosvia N=N double bondCleavage(钯催化芳基偶氮的氧化羰基化反应) [J]. J Mol Catal(China)
- [2] Heck R F, Nolley J P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl

(分子催化), 2016, 30(3): 207-213.

halides [J]. J Org Chem, 1972, 37(14): 2320-2322.

- [3] Mariampillai B, Herse C, Lautens M. Intermolecular Heck-type coupling of aryl iodides and allylic acetates
 [J]. Org Lett, 2005, 7(21): 4745-4747.
- [4] Polshettiwar V, Molnûr A. Silica-supported Pd catalysts for Heck coupling reactions [J]. *Tetrahedron*, 2007, 63 (30): 6949-6976.
- [5] Yin L X, Liebscher J. Carbon-carbon coupling reactions catalyzed by heterogeneous palladium catalysts [J]. Chem Rev, 2007, 107(1): 133-173.
- [6] Beletskaya I P, Cheprakov A V. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis [J]. *Chem Rev*, 2000, 100(8): 3009-3066.
- [7] Doucet H, Santelli M. cis, cis, cis, 1, 2, 3, 4-Tetrakis (diphenylphosphinomethyl) cyclopentane: tedicyp, an efficient ligand in palladium-catalysed reactions [J]. Synlett, 2006, 2006(13): 2001–2015.
- [8] Fihri A, Meunier P, Hierso J C. Performances of symmetrical achiral ferrocenylphosphine ligands in palladiumcatalyzed cross-coupling reactions: A review of syntheses, catalytic applications and structural properties [J]. *Coord Chem Rev*, 2007, 251(15): 2017–2055.

- [9] Hierso J C, Doucet H, Santelli M. A palladium-ferrocenyl tetraphosphine system as catalyst for Suzuki cross-coupling and Heck vinylation of aryl halides: dynamic behavior of the palladium/phosphine species [J]. Organometallics, 2003, 22(22): 4490-4499.
- [10] Laurenti D, Doucet H, Santelli M, et al. A new tetratertiary phosphine ligand and its use in Pd-catalyzed allylic substitution [J]. J Org Chem, 2001, 66 (5): 1633-1637.
- [11] Yu X J, Zhou R, Li R X, et al. Heck coupling reaction catalyzed by [(C₃H₅)PdCl]₂-N, N, N', N'-tetra(diphenylphosphinomethyl)-1, 2-ethylenediamine [J]. Catal Commun, 2010, **12**(3): 222-225.
- [12] Zhou Rong(周蓉), Wang Wei(汪伟), Li Rui-xiang (李瑞祥), et al. N,N,N',N'-Tetra-[(diphenylphosphino) methyl] ethylenediamine/palladium catalyzed Heck reaction (N,N,N',N'-四[(二苯基膦)甲基]乙二胺钯 配合物催化 Heck 反应研究) [J]. Chin J Org Chem (China) (有机化学), 2011, **31**(9): 1490-1494.
- [13] Wang K, Yi T, Li R X, et al. Palladium-catalyzed Suzu-ki-Miyaura coupling with aryl and heteroaryl bromides using N, N, N', N'-tetra (diphenylphosphinomethyl)-1, 2-Ethylenediamine [J]. Appl Org Chem, 2012, 26(7): 342-346.
- [14] Yi T, Mo M, Li R X, et al. Highly efficient Pd/tetraphosphine catalytic system for copper-free Sonogashira reactions of aryl bromides with terminal alkynes [J]. *Catal Lett*, 2012, 142(5): 594-600.

- [15] Wang K, Wang W, Li R X, et al. An easily prepared tetraphosphine and its use in the palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of aryl chlorides [J]. *Catal Lett*, 2013, 143(11): 1214–1219.
- [16] Guo F C, Zhou R, Li R X, et al. N, N, N', N'-tetra(diphenylphosphinomethyl) pyridine-2, 6-diamine/palladium catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of aryl and heteroaryl halides[J]. Catal Commun, 2015, 66(1): 87-90.
- [17] Zhou R, Wang W, Li R X, et al. Pd/tetraphosphine catalytic system for Cu-free Sonogashira reaction "on water"
 [J]. Catal Sci Technol, 2014, 4(3): 746-751.
- [18] Zhou R, Wang W, Li R X, et al. One-pot synthesis of 2substituted benzo [b] furans via Pd-tetraphosphine catalyzed coupling of 2-halophenols with alkynes [J]. Chem Commun, 2014, 50(45): 6023-6026.
- [19] Wu Qi(吴琦), Wu Zhi-Chuan(吴之传), Huang Ya (黄雅), et al. Synthesis of AOCF supported palladium (II) complex and its catalytic properties for Heck reaction. (偕胺肟纤维-钯(II)配合物的制备及对 Heck 反 应的催化性能研究) [J]. J Mol Catal (China) (分子 催化), 2010, 24(3): 254-261.
- [20] Li Wen (刘文), Zheng Long-zhen (郑龙珍), Liu Qiang (刘强). Synthesis of Fe₃O₄-graphene oxide-palladium catalyst and its application in Heck reaction (Fe₃O₄-氧化石墨烯-钯催化剂的制备及其对 Heck 反应催化研究) [J]. J Mol Catal (China) (分子催化), 2011, 25(6): 549-556.

Palladium-Tetraphosphine Catalyzed Heck Coupling Reaction

HUANG Jin, WANG Wei*

(Chemical Synthesis and Pollution Control Key Laboratory of Sichuan Province, Province Institute of Applied Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637002, China)

Abstract: The catalytic performance of tetraphosphine based on binaphthyldiamine as backbone, N, N, N', N'-tetra-[(diphenylphosphino)methyl]-1,1'-binaphthalene-2,2'-diamine, combined with palladium for the Heck reactions of styrene and aryl halides was investigated. This system could catalyze a variety of aryl halide substrates with a wide range of functional groups as well as heteroaryl halides. The yield of 99% was obtained with activated 4-bromobenzonitrile even the molar ratio of substrate to catalyst up to 10 000.

Key words: Heck reaction; palladium; tetraphosphine ligand