

特约稿

Suzuki 羰基化反应的最新研究进展

韩 维, 钟延珍, 金凤莉, 杜宏艳

(南京师范大学化学与材料科学学院, 江苏 南京 210023)

[摘要] Suzuki 羰基化反应是合成二芳甲酮类化合物最有效的方法之一, 其研究引起了广泛的兴趣. 本文综述了近几年 Suzuki 羰基化反应的重要进展, 并对羰基化 Suzuki 反应的发展及应用前景进行了展望.

[关键词] Suzuki 羰基化反应, 交叉偶联反应, 过渡金属催化, C_1 化学

[中图分类号] O621.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2015)03-0001-13

Recent Progress in Carbonylative Suzuki Reaction

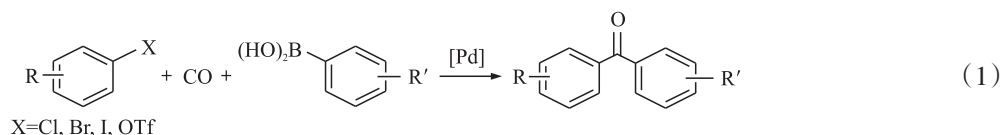
Han Wei, Zhong Yanzhen, Jin Fengli, Du Hongyan

(School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

Abstract: Carbonylative Suzuki reaction is one of the most efficient methods for the synthesis of biarylketones and has caused considerable interest. In this review the newest development of the transformation is summarized, and the development and application prospects for this reaction have also been discussed.

Key words: carbonylative Suzuki reaction, cross-coupling reaction, transition-metal catalysis, C_1 chemistry

催化芳卤、芳硼酸和一氧化碳的三组分偶联反应通常被称之为 Suzuki 羰基化反应(式(1)). 目前, 该反应使用的金属催化剂主要是钯.



1993年, Suzuki 小组首次报道了该反应, 经过 20 余年的发展, 该反应已经成为合成二芳甲酮类化合物最重要的方法之一^[1]. 该反应之所以成为一个重要的人名反应, 与其自身的优势密切相关: (1) 反应物来源广泛, 且对空气和水稳定; (2) 反应选择性好和产率高; (3) 官能团的相容性好; (4) 适用范围广; (5) 催化剂活性具有可设计性.

Suzuki 羰基化反应机理通常认为零价钯 $[\text{Pd}(0)]$ 为活性催化剂, 首先是 $\text{Pd}(0)$ 与芳基卤代物 $[\text{ArX}]$ 进行氧化加成反应生成金属有机中间体 $\text{Ar}-\text{Pd}-\text{X}$, 紧接着进行一氧化碳的迁移插入反应, 然后芳硼酸 $[\text{Ar}'\text{B}(\text{OH})_2]$ 在碱的作用下进行金属转移化反应形成关键的中间体 $\text{ArCO}-\text{Pd}-\text{Ar}'$, 最后发生还原消除反应给出产品和活性催化剂 $\text{Pd}(0)$, 完成了一次催化循环(图1). 其中芳基卤代物反应的活性顺序为 $\text{ArI} > \text{ArOTf} > \text{ArBr} > \text{ArCl}$. 活化芳基氯代物是 Suzuki 羰基化反应中具有挑战性的课题, 并且芳基氯代物廉价, 在实际应用中更受青睐, 具有重要的研究价值. Suzuki 羰基化反应一般都需要碱的参与, 这是为了促进芳硼酸的金属转移化反应顺利进行. 催化循环最后进行的还原消除反应一般都需要配体存在下才能有效进行. 研究 Suzuki 羰基化反应中, 经常会遇到化学选择性的难题: Suzuki 羰基化反应与 Suzuki 反应^[2]的竞争. 这是因为这两个反应发生反应的条件相似, 如果金属有机中间体 $\text{Ar}-\text{Pd}-\text{X}$ 发生金属转移化的反应快于插一氧化碳的反应, 则主要形成 Suzuki 反应的产品, 故要使 Suzuki 羰基化反应顺利进行, 抑制 Suzuki 反应的发生尤为关键(图1).

收稿日期: 2015-02-20.

基金项目: 国家自然科学基金(21302099)、江苏省自然科学基金(BK2012449)、教育部留学回国人员科研启动基金、江苏省优势学科.

通讯联系人: 韩维, 博士, 副教授, 研究方向: 有机合成新方法研究. E-mail: hanwei@njnu.edu.cn

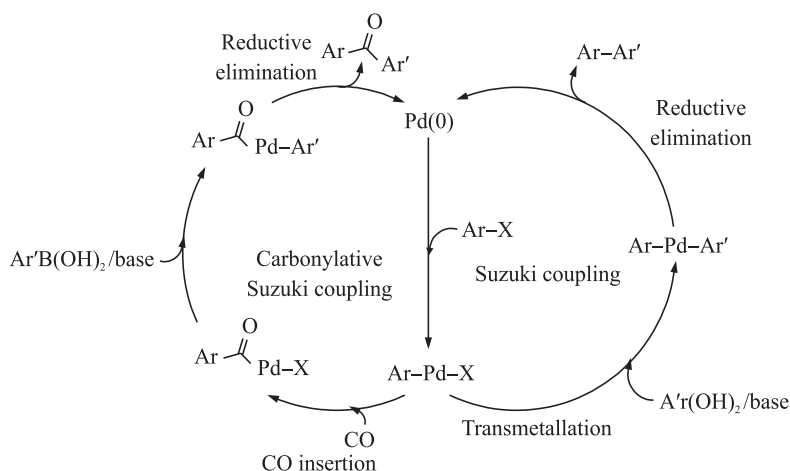


图1 钯催化芳基卤代物与芳硼酸的 Suzuki 羰基化反应机理

Fig.1 Mechanism of Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl halides with aryl boronic acids

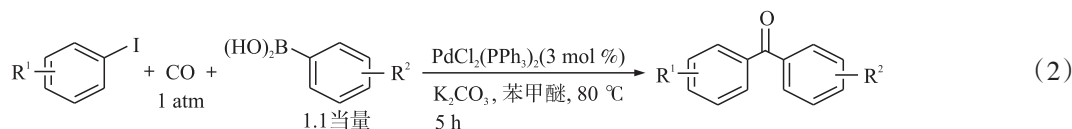
我们主要从配体助钯的钯催化 Suzuki 羰基化反应、无配体参与的钯催化 Suzuki 羰基化反应和非钯催化的 Suzuki 羰基化反应方面综述近年来 Suzuki 羰基化反应的研究进展,并对 Suzuki 羰基化反应的应用前景进行了展望.

1 配体助钯的钯催化 Suzuki 羰基化反应

一般而言,钯催化 Suzuki 羰基化反应需要配体的参与,才能有效地进行.富电子的配体与钯配位增强了钯催化剂的亲核性,从而降低了与芳基卤代物进行氧化加成反应的活化能^[3-5];同时,配体的引入增大了钯催化剂的位阻效应,这个位阻效应在一定范围内有利于发生还原消除过程^[5].因此,配体助钯的钯催化体系在 Suzuki 羰基化反应发展中具有重要的地位.

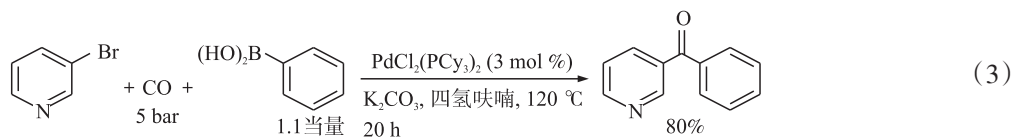
1.1 膦配体助钯的钯催化 Suzuki 羰基化反应

膦配体是在 Suzuki 羰基化反应中应用最为广泛的配体,设计新型催化剂,在很大程度上是设计合成膦配体.首例 Suzuki 羰基化反应用到的配体就是三苯基膦,它与氯化钯形成配合物催化剂 $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$,在 K_2CO_3 作为碱和苯甲醚作为溶剂,80 °C 和常压一氧化碳条件下,较好地芳基碘代物进行了 Suzuki 羰基化反应,然而对较惰性的芳基溴代物的反应效果较差(式(2))^[1].



紧接着,该课题组为了解决芳基溴进行 Suzuki 羰基化反应难的问题,以对溴苯乙酮、苯硼酸与常压一氧化碳的反应为模板反应进行催化体系的优化(图2)^[6].研究发现,引入3当量的碘化钾或碘化钠能促进反应的进行,同时膦配体的影响也非常显著,只有当茂铁膦配体 dppf 存在时,活性与选择性最好,形成二芳酮的产率为81%,而 Suzuki 副产物得到很好的抑制,仅为3%.碘化钾或碘化钠对反应的促进作用,是因为碘化钯的金属有机中间体比溴化钯的金属有机中间体更易于进行 Suzuki 羰基化反应.

2001年, Castanet 等人报道了相对难于活化的溴代吡啶的 Suzuki 羰基化反应,研究发现三环己基膦比三苯基膦配体更优,以3-溴吡啶催化为例:三苯基膦为配体时,反应24 h,未生成目标产品,而三环己基膦为配体时,反应20 h,得到80%目标产品(式(3))^[7].紧接着,他们进行了选择性的二溴吡啶的 Suzuki 羰基化反应研究:一氧化碳的压力显著影响 Suzuki 双羰基化过程,压力从5个大气压提高到50个大气压时, Suzuki 双羰基化产品产率明显提高,同时 Suzuki 副反应也相应减少或完全抑制^[8].



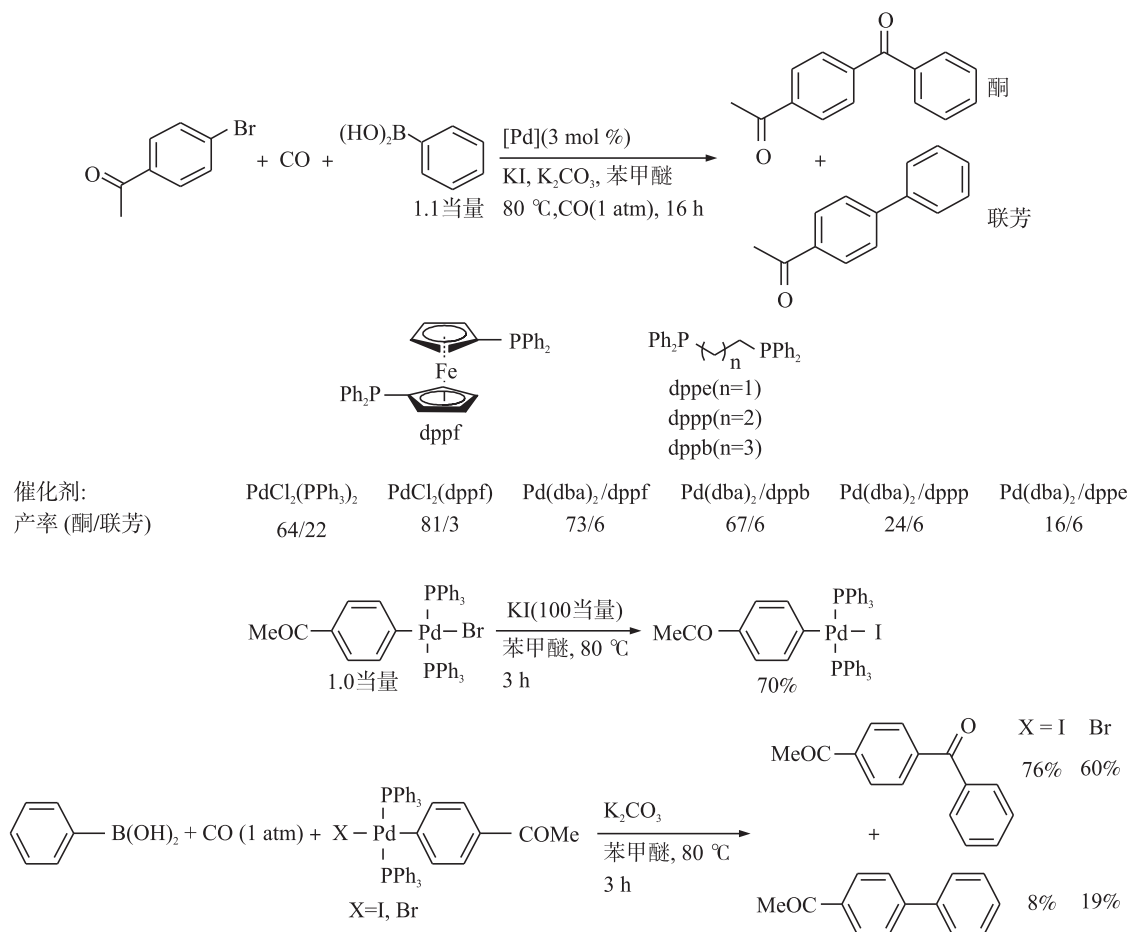


图2 碘化钾助的钯催化芳基溴与芳硼酸的 Suzuki 羰基化反应

Fig.2 KI-promoted Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl bromides with aryl boronic acids

尽管上面报道了芳基溴的 Suzuki 羰基化反应,但是还存在着底物适用面窄的不足,例如富电子的芳基溴还不能有效地进行 Suzuki 羰基化反应. 2008 年, Beller 课题组优化出了 1 个有效的催化体系: $\text{cataCXium A}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 四甲基乙二胺 (TMEDA) 为碱, 一氧化碳压力为 2.5~5.0 atm, 在甲苯中 $80\sim 120^\circ\text{C}$ 反应. 该催化体系对各类芳基溴代物, 包括富电子芳基溴、贫电子芳基溴、位阻芳基溴和杂环芳基溴均取得了较好的催化效果 (图 3)^[9].

基于对芳基溴的 Suzuki 羰基化反应的基础, 该小组对具有生理活性的化合物溴己新 (Bromhexine) 进行了双 Suzuki 羰基化反应, 在原有催化体系的基础上, 将一氧化碳的压力提高到 10 atm, 得到了适中的反应效果 (图 4)^[10].

2006 年, Zeni 等人使用芳香杂环硒的碘代物为底物, 以四三苯基膦钯为催化剂, 碳酸钠为碱, 常压下在甲苯中反应, 对富电子硼酸的 Suzuki 羰基化反应效果明显优于贫电子的芳硼酸和位阻的芳硼酸, 所得产品具有潜在的药物活性 (图 5)^[11].

2000 年, Skoda-Földes 小组用烯基卤代物和烯的三氟甲磺酸酯代替芳基卤, 和四苯基硼酸钠替代芳硼酸. 在常压下和甲苯中, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 较好地催化了烯基溴与四苯基硼酸钠的 Suzuki 羰基化反应. 值得注意的是: 烯基溴也能取得满意的催化效果, 给出羰基化偶联产品 76% 的收率. 然而, 烯基三氟甲磺酸酯效果较差, 仅给出 45% 产品收率 (图 6)^[12]. 紧接着, Occhiato 等人用杂环烯酮缩胺三氟甲磺酸酯和杂环烯酮缩醇三氟甲磺酸酯为对应的卤代物和烯基硼酸为对应的硼试剂, 进行了常压下 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ 催化的 Suzuki 羰基化反应, 得到了适中的催化效果^[13].

2005 年, Asensio 课题组首次将 α -溴代的苯甲亚砷引入到了 Suzuki 羰基化反应中, 以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mol%) 为催化剂和氟化铯为碱, 在四氢呋喃中, 常压 60°C 反应, 实现了高选择性的三组分羰基化偶联, 且具有吸电子基的芳硼酸反应效果相对较差 (图 7)^[14].

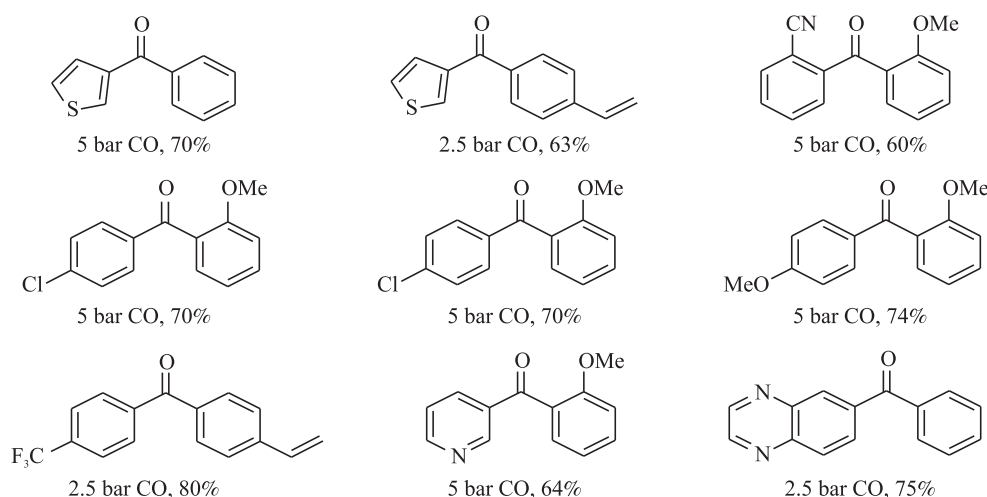
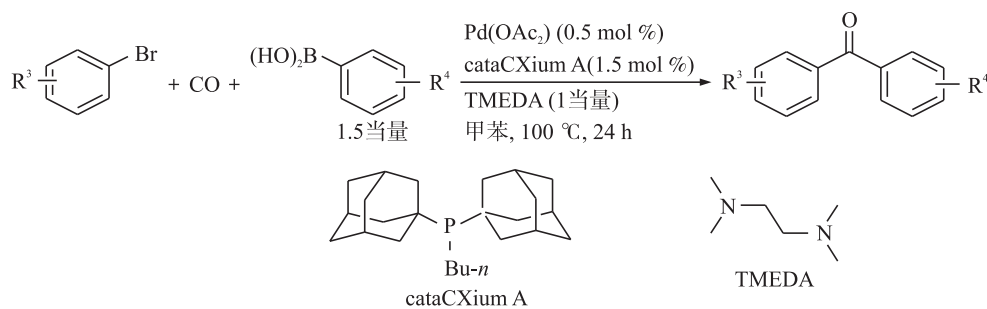


图3 芳基溴与芳硼酸的Suzuki羰基化反应

Fig.3 Carbonylative Suzuki coupling of aryl bromides with aryl boronic acids

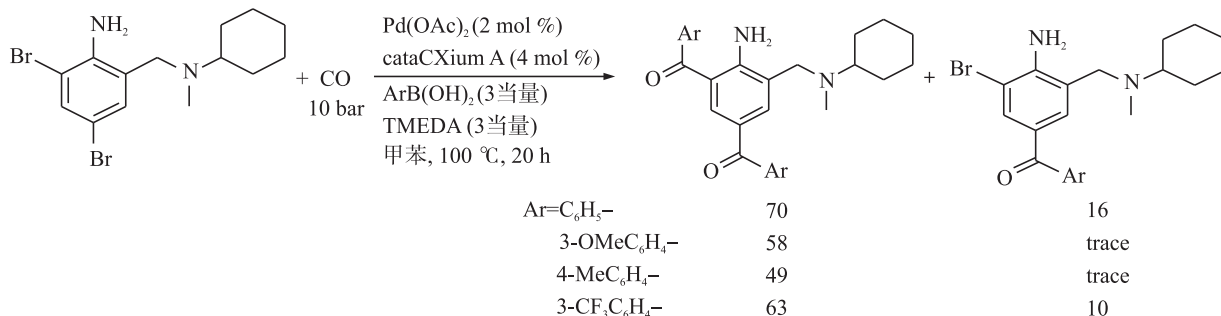


图4 溴己新与芳硼酸的Suzuki羰基化反应

Fig.4 Carbonylative Suzuki coupling of bromhexine with aryl boronic acids

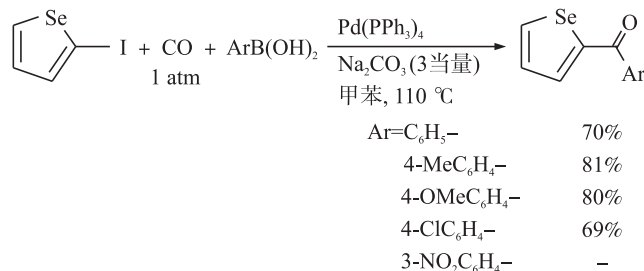


图5 杂环硒的碘化物与芳硼酸的Suzuki羰基化反应

Fig.5 Carbonylative Suzuki coupling of 2-iodoselenophene with aryl boronic acids

最近, Beller等人又进一步拓展了Suzuki羰基化反应中的使用范围, 首次实现了苄氯类化合物的Suzuki羰基化反应. Pd(OAc)₂/PCy₃为催化剂, K₃PO₄为碱, 在1 MPa的一氧化碳压力下, 较好地实现了与芳硼酸的羰基化偶联, 但, 同时存在着一定的非羰基化偶联的副产形成(图8, a)^[15]. 为了提高反应的选择性, 该课题组用芳基三氟硼酸钾代替芳硼酸, 选择碳酸氢钾为碱, 100 °C反应, 而其他反应条件不变, 反应选择性明显提高, 产品分离收率高达89%(图8, b)^[16]. 值得一提的是: 反应用到的溶剂为水, 具有环境友好的特点.

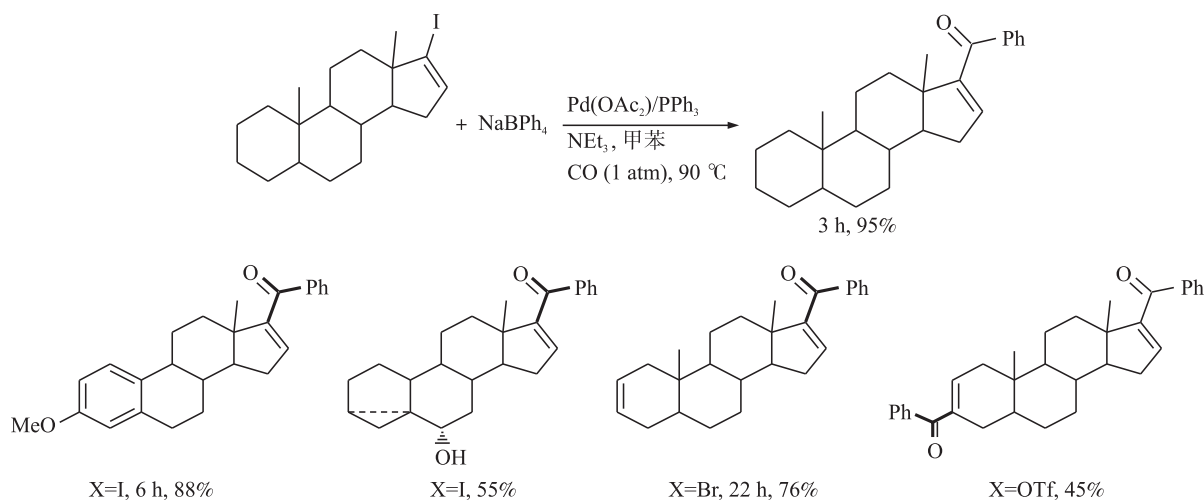


图6 甾类烯基碘与四苯基硼酸钠的Suzuki羰基化反应

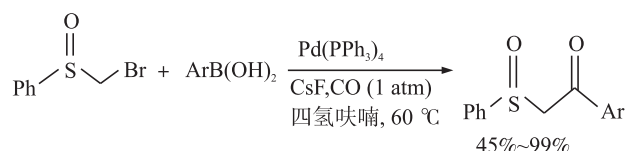
 Fig.6 Carbonylative Suzuki coupling of steroidal alkenyl iodides with NaBPh₄

 图7 α -溴代的苯甲亚砜与芳硼酸的Suzuki羰基化反应

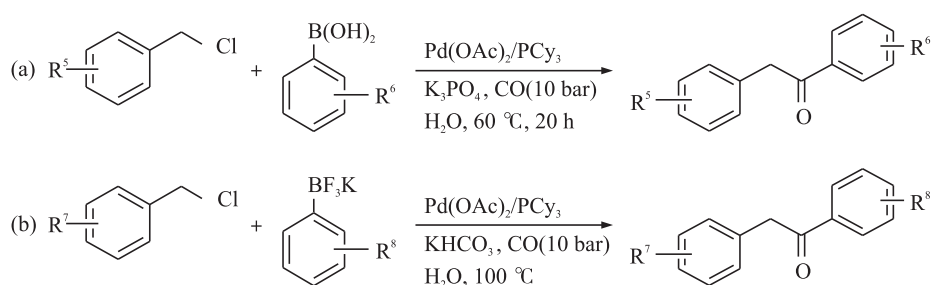
 Fig.7 Carbonylative Suzuki coupling of α -bromo sulfoxide with aryl boronic acids


图8 钯催化苄氯在水中的Suzuki羰基化反应

Fig.8 Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of benzyl chloride in water

考虑到一氧化碳易燃和有毒的不足, Skrydstrup 和 Gary A M 等人利用一氧化碳的前体 COgen, 在钯催化下释放一氧化碳, 产生的一氧化碳扩散到另一个反应室发生 Suzuki 羰基化反应中. 首次实现了计量一氧化碳参与的芳基溴代物的 Suzuki 羰基化反应. 发生 Suzuki 羰基化反应用到的膦配体为正丁基二(1-金刚烷基)膦氢碘酸(CataCXium A·HI) (图9)^[17].

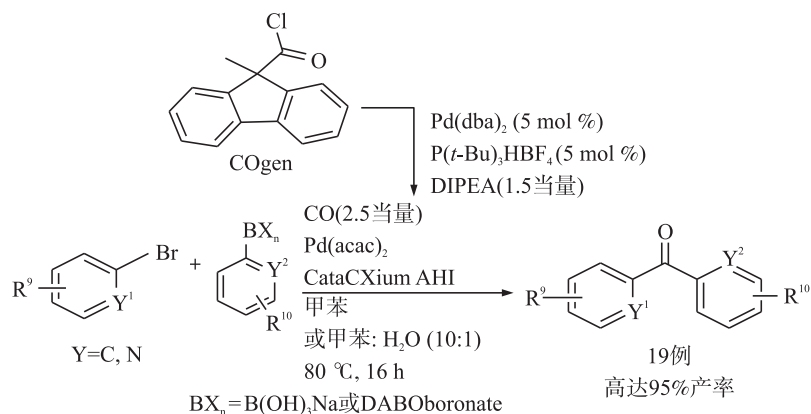


图9 化学计量一氧化碳参与的钯催化芳基溴的Suzuki羰基化反应

Fig.9 Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl bromides by applying stoichiometric carbon monoxide

钯作为催化剂具有价格昂贵和毒性大的缺点,实现钯循环使用具有重要的意义.蔡明中等人将双齿膦配体钯负载在介孔材料MCM-41上,在常压下苯甲醚中有效地实现了芳基碘代物的Suzuki羰基化反应,且催化剂可以循环利用10次,而活性未见明显下降(图10)^[18].

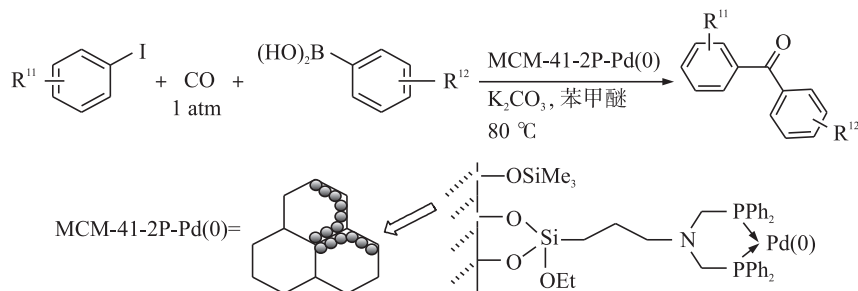


图10 介孔材料负载钯催化芳基碘的Suzuki羰基化反应

Fig.10 MCM-41 supported Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides

1.2 非膦配体助的钯催化Suzuki羰基化反应

膦配体是Suzuki羰基化反应中最为常用的配体,为提高反应活性与选择性起了关键性的作用.然而,众所周知,膦配体有对空气水敏感、有毒和难于合成等不足.因此,开发高效的非膦配体体系引起了人们的广泛关注.

氮卡宾配体是另一大类广泛应用于过渡金属催化的配体,具有多重优点:对空气/水稳定;易于引入大位阻基团在金属中心周围,有利于发生还原消除;强的 σ 给电子性,有利于发生氧化加成过程^[19-25].

2002年,Andrus等人首次使用卡宾配体在钯催化的类卤芳基重氮盐的Suzuki羰基化反应中,一个大气压下,在二氧六环溶剂中100 °C反应,与芳硼酸或苯乙烯基硼酸有效地进行了羰基化偶联,产品收率为76%~90%,同时伴随着2%~12%的联芳副产物(图11)^[26].

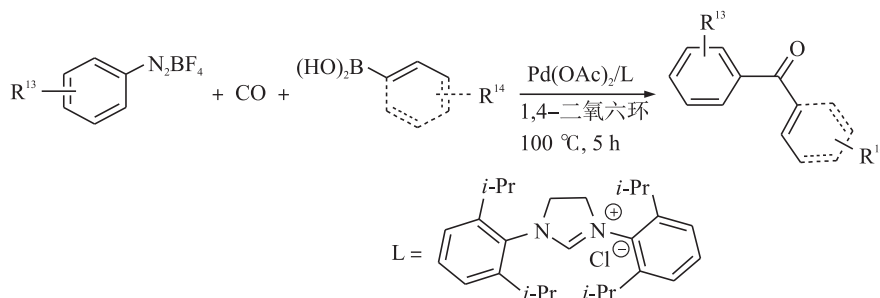


图11 卡宾配体助的钯催化芳基重氮盐的Suzuki羰基化反应

Fig.11 A N-Carbene ligand-assisted Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl diazonium salts

抑制联芳副产物的形成是Suzuki羰基化反应成功的关键.夏春谷课题组在对芳基碘代物的Suzuki羰基化反应进行研究,发现单使用氮卡宾配体与钯配位形成的催化剂对羰基化产品的选择性为81%,而使用卡宾和膦配体同时与钯配位形成的催化剂对羰基化产品的选择性显著提高到97%(图12)^[27].

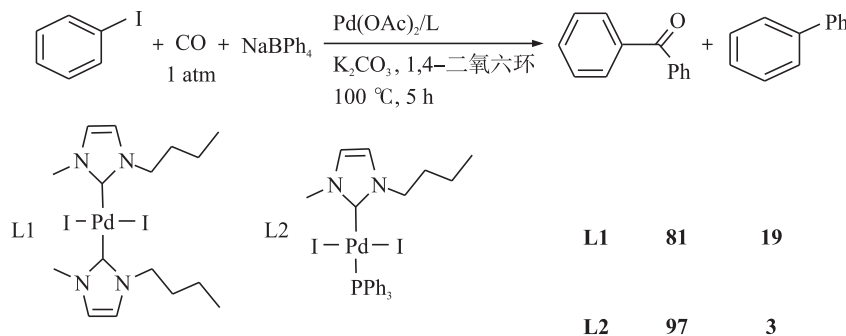


图12 卡宾配体和膦配体助的钯催化芳基碘与四苯硼酸钠的Suzuki羰基化反应

Fig.12 A N-Carbene ligand and a phosphine ligand assisted Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides with NaBPh₄

Stephen 等人使用氮卡宾与间氯吡啶为配体与钯形成的配合物 PEPPSI-IPr 为催化剂首次高效实现了极大位阻的芳基碘与芳硼酸的 Suzuki 羰基化反应. 值得一提的是:反应只需常压下进行,就能保持较高的反应选择性(图 13)^[28,29].

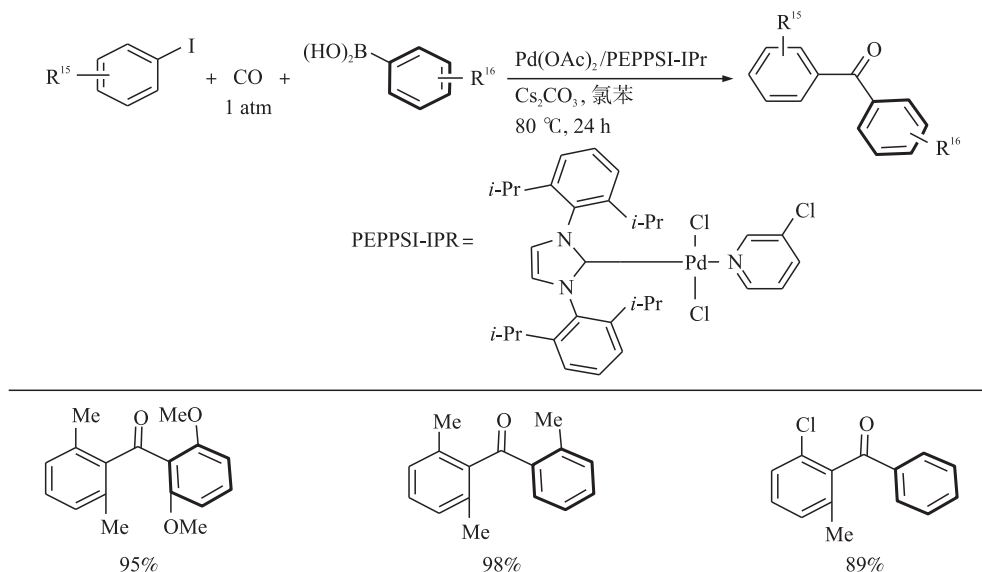


图 13 卡宾配体助钯催化的大位阻芳基碘与芳硼酸的 Suzuki 羰基化反应

Fig.13 A N-Carbene ligand assisted Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of ortho-disubstituted aryl iodides with aryl boronic acids

芳基氯代物的活化是 Suzuki 羰基化反应中具有挑战性的研究课题. Castanet 等人首次实现了在氮卡宾作用下氯吡啶和氯喹啉的 Suzuki 羰基化反应. 该反应在 50 个大气压和二氧六环中,碳酸铯为碱,140 °C 反应给出最优催化效果^[30,31]. 此催化体系存在着一定的局限性,有如选择性和底物适用范围窄等的不足.

最近, Bhanage 小组通过负载技术将钯卡宾配合物催化剂固载在分子筛和硅胶上,在甲苯中 K_2CO_3 作为碱,一氧化碳压力分别为 100 psi^[32] 和 1 MPa^[33], 100 °C 下反应,对杂环芳基碘代物,如碘代吡啶和碘代噻吩与芳硼酸的 Suzuki 羰基化反应取得了较好的催化效果. 高分子固载的钯卡宾配合物催化剂还对碘代吡啶和碘代噻吩有较好的催化效果. 这些固载体系都可以连续循环使用 4 次,而钯的流失都在检测限以下.

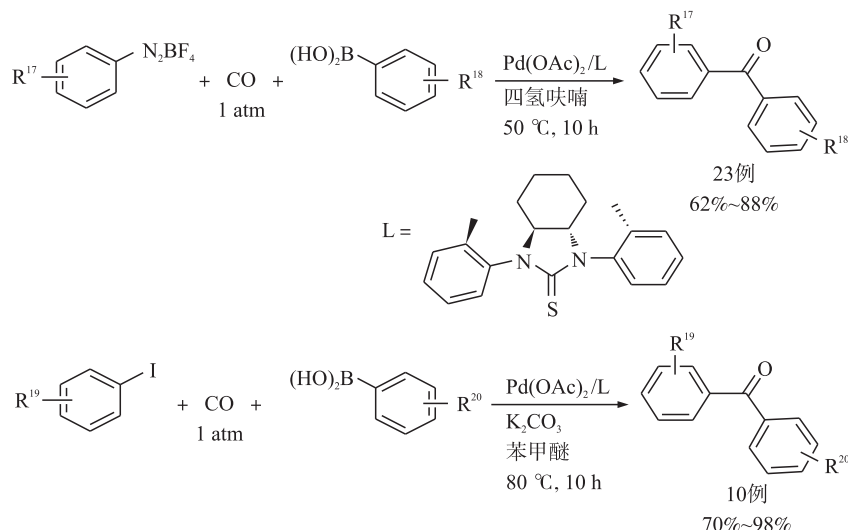


图 14 硫脲配体助钯催化的芳基碘与芳基重氮盐的 Suzuki 羰基化反应

Fig.14 A thiourea ligand assisted Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl diazonium salts with aryl boronic acids

均相催化中发明新的催化剂,在很大程度上是设计和发现新的配体. 2004 年,杨震等人合成了一种硫脲配体,常压有效地实现了钯催化的芳基重氮盐和芳基碘代物的 Suzuki 羰基化反应(图 14)^[34]. 杂环碘代物,如 3-碘吡啶和 2-碘噻吩都能取得较好的催化效果.

2009年, Bhanage 小组报道了 2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮(tmhd)作为配体用于钯催化的芳基碘和杂芳基碘的 Suzuki 羰基化反应. 在 100~200 psi 下和苯甲醚溶剂中, 碳酸钾为碱, 80~100 °C 下反应, 形成不对称二芳酮的产率为 70%~96% (图 15)^[35].

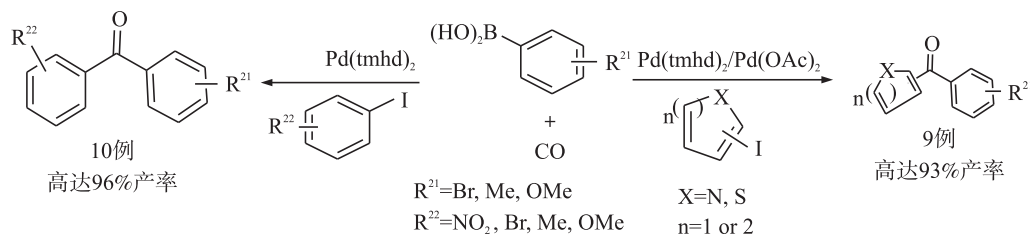


图 15 2,2,6,6-四甲基-3,5-庚二酮钯催化芳基碘和杂芳基碘的 Suzuki 羰基化反应

Fig.15 Pd(tmhd)₂-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides and heteroaryl iodides with aryl boronic acids

2011年, 蔡明中等人使用乙二胺为双齿氮配体与钯形成配合物负载在介孔材料上, 形成一个多相的钯催化剂[MCM-41-2N-Pd(II)], 在常压下 80 °C 反应, 较好地实现了芳基碘与芳硼酸的 Suzuki 羰基化反应. 而且, 该催化体系连续循环使用 10 次活性未见明显下降, 为解决均相催化中催化剂难于回收的难题提供了一种新途径 (图 16)^[36].

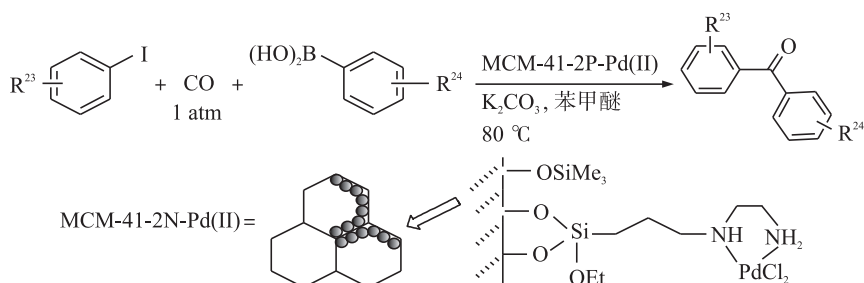


图 16 可循环回收的钯催化芳基碘的 Suzuki 羰基化反应

Fig.16 Recyclable Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides

2 无配体参与的钯催化 Suzuki 羰基化反应

一般而言, Suzuki 羰基化反应需要配体的参与来提高反应的活性与选择性. 然而, 配体的存在增加了反应的成本, 而且还会增加反应后处理的难度. 因此, 发展无配体高效和高选择性的催化 Suzuki 羰基化反应的方法具有重要的研究意义. 令人遗憾的是, 目前有效的无配体催化 Suzuki 羰基化反应新体系的报道还非常少.

2011年, Jafarpour 等人使用 Pd(OAc)₂ 为催化剂, Mo(CO)₆ 为羰基化试剂, K₂CO₃ 为碱, 在苯甲醚中于 140 °C 反应, 有效地实现了不同芳基碘代物与芳硼酸间的羰基化交叉偶联反应. 杂环碘代物, 如 3-碘吡啶、2-碘噻吩和 6-甲基-2-碘吡啶基-3-酚, 都很好地参加了反应 (图 17)^[37].

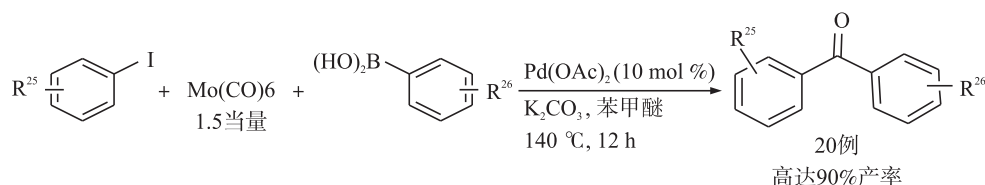


图 17 无配体与无一氧化碳的钯催化芳基碘的 Suzuki 羰基化反应

Fig.17 Ligand- and CO gas-free Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides

同时, 薛吉军等人使用 Pd(dba)₂ 为催化剂和 K₂CO₃ 为碱, 一个大气压一氧化碳下, 在苯甲醚中, 100 °C 反应, 给出羰基化的产品收率高达 98%. 3-碘吡啶, 2-碘吡啶和 2-碘噻吩都给出了较好的催化效果 (图 18)^[38].

通过以上例子, 不难看出无配体参与的钯催化的 Suzuki 羰基化反应都需要较高的反应温度.

最近, 我们课题组首次实现了常温常压下无配体钯催化的 Suzuki 羰基化反应 (图 19)^[39]. 我们设计了

一个原位钯纳米体系:聚乙二醇-400为溶剂,同时也是将二价钯还原成零价钯的还原剂和稳定剂.此原位钯纳米体系常温常压下应用于各种芳基碘代物与芳硼酸的Suzuki羰基化反应,均取得了优良的催化效果.而且,双Suzuki羰基化二芳碘代物也能有效地进行,产品收率高达95%.考虑到钯价格昂贵,我们对催化剂进行了回收实验,催化剂循环使用9次,仍旧给出80%的产品收率,钯流失率为4.2%.汞毒化实验和二硫化碳毒化实验表明催化过程很可能是均相进行.

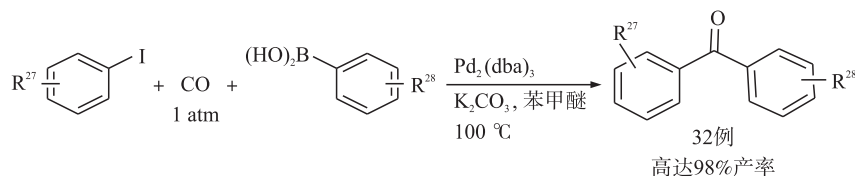


图 18 常压下无配体钯催化芳基碘的 Suzuki 羰基化反应

Fig.18 Ligand-free Pd-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides under ambient pressure

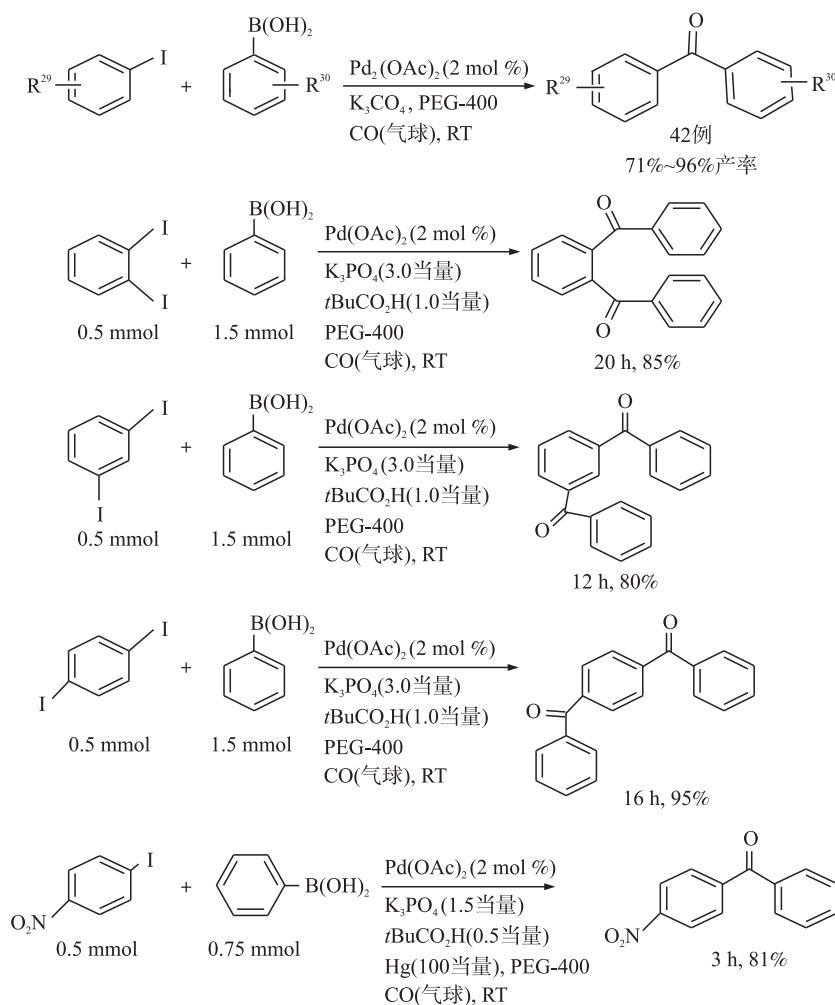


图 19 常温常压下原位钯纳米催化芳基碘的 Suzuki 羰基化反应

Fig.19 In situ generation of palladium nanoparticles-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides under ambient conditions

3 非钯催化的 Suzuki 羰基化反应

催化 Suzuki 羰基化反应的催化剂中心金属一般都是使用钯.尽管钯催化的反应具有高的反应效率和反应的选择性,但钯是贵金属,在地壳中的含量仅为亿分之一^[40],来源少,价格昂贵,同时,具有较大的毒性^[41].因此,发展高效、来源广泛、价格低廉和毒性小的催化剂具有重要的研究意义和应用价值.

目前,非钯催化的 Suzuki 羰基化反应的报道还非常少.1996年,Kang 等人报道了铜催化的高价态碘试剂的 Suzuki 羰基化反应(图 20)^[42].在常压和 35 °C 的温和条件下,氢氧化钠为碱,碘化亚铜在乙二醇二甲

醚和水的混合溶剂中有效地催化了二苯碘鎓四氟硼酸盐与芳硼酸或苯硼酸甲酯的 Suzuki 羰基化反应,收率可达 78%. 不足的是,底物使用范围较窄:碘试剂局限于二苯碘鎓四氟硼酸盐,而且带吸电子基的芳硼试剂的反应未见报道. 同时,此类碘试剂是通过氧化对应的芳碘代物制备而来,相对芳碘代物的 Suzuki 羰基化反应,具有反应步骤多和价格昂贵等的不足.

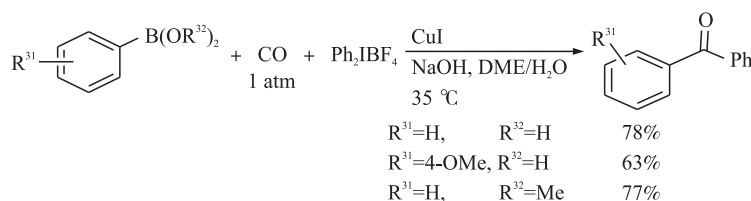


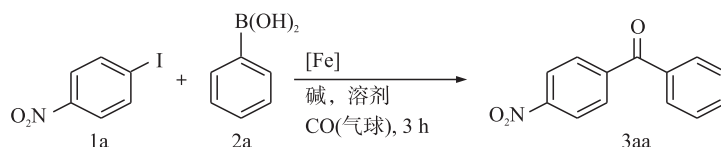
图 20 铜催化二苯碘鎓四氟硼酸盐与芳硼试剂的 Suzuki 羰基化反应

Fig.20 Copper-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of iodonium salts with organoboron compounds

铁被公认是理想的催化剂,因为它来源广泛,是地壳中含量第二大的金属,并且价格低廉,同时其毒性非常小. 我们课题组最近成功报道了铁催化芳基碘代物的 Suzuki 羰基化反应^[43]. 首先选取 4-硝基碘苯与苯硼酸在常压一氧化碳下的偶联为模板反应进行反应条件的考察,研究发现铁对该反应的催化具有关键性的作用,而且加配体三苯基膦对反应效果影响不大(表 1, 条目 1-3). 碱对反应的影响明显:碳酸钠、碳酸钾和碳酸铯随着阳离子半径的增大,反应效果依次变差(表 1, 条目 5-7). 最后发现碳酸氢钠能给出最好的反应效果:氯化亚铁为催化剂时,给出产品收率为 84%(表 1, 条目 4);氯化铁为催化剂时,给出产品收率为 71%(表 1, 条目 8);氯化亚铁和氯化铁的组合作为催化剂时,给出产品收率高达 92%(表 1, 条目 9). 溶剂对反应的影响非常显著:二甲酰胺、1,2-二氯乙烷和二氧化六环为溶剂时给出的产率低于 20%,而聚乙二醇(PEG-400)为溶剂时产率高达 92%,进一步用聚乙二醇二甲醚(PEGDM-190)为溶剂时反应不能发生(表 1, 条目 10),这说明羟基对反应有重要的影响,最后,用乙醇为溶剂反应同样不能发生,这些充分说明聚乙二醇具有的羟基和独特的聚醚链状结构对该反应具有至关重要的影响. 为了消除杂质对反应的影响,高纯的铁催化剂和高纯的碱用于该反应,得到了同样好的催化结果.

表 1 铁催化 4-硝基碘苯与苯硼酸的 Suzuki 羰基化反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions by using carbonylative Suzuki coupling of 4-nitroiodobenzene with phenyl boronic acid



条目	[铁]/(mol%)	碱	溶剂	3aa 产率/%
1 ^{b,c}	氯化亚铁(10)	碳酸氢钠	PEG-400	36
2 ^{b,c}	—	碳酸氢钠	PEG-400	—
3 ^c	氯化亚铁(10)	碳酸氢钠	PEG-400	36
4	氯化亚铁(10)	碳酸氢钠	PEG-400	84
5	氯化亚铁(10)	碳酸钠	PEG-400	79
6	氯化亚铁(10)	碳酸钾	PEG-400	73
7	氯化亚铁(10)	碳酸铯	PEG-400	41
8	氯化亚铁(10)	碳酸氢钠	PEG-400	71
9	氯化亚铁(4) 氯化铁(6)	碳酸氢钠	PEG-400	92
10	氯化亚铁(4) 氯化铁(6)	碳酸氢钠	PEGDM-190	—
11	氯化亚铁(4) 氯化铁(6)	碳酸氢钠	EtOH	—
12 ^d	氯化亚铁(4) 氯化铁(6)	碳酸氢钠	PEG-400	94
13 ^e	氯化亚铁(4) 氯化铁(6)	碳酸氢钠	PEG-400	94

^a反应条件: 4-硝基碘苯(0.5 mmol), 苯硼酸(0.75 mmol), CO(气球), 碱(1.0 mmol), 氯化亚铁(98%), 氯化铁(99%), 溶剂(2.0 mL), 100 °C. ^b三苯基膦(1 mol%). ^c80 °C. ^d氯化亚铁(99.99%), 氯化铁(99.99%). ^e碳酸氢钠(99.998%).

进一步对不同的芳基碘代物和芳基硼酸的反应进行扩展,在常压下单、间和对位取代的芳基碘代物和芳基硼酸都能取得好的催化效果,并且取代基的电子特性对反应效果的影响不显著,都能给出好的反

应产品收率(图 21)。

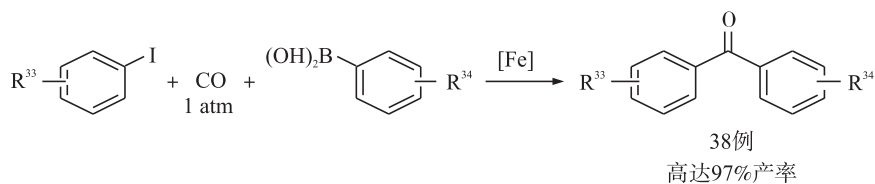
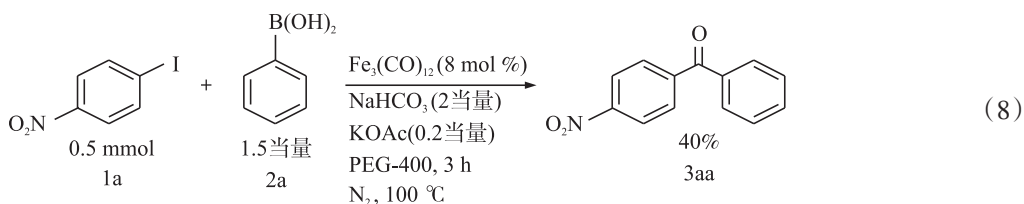
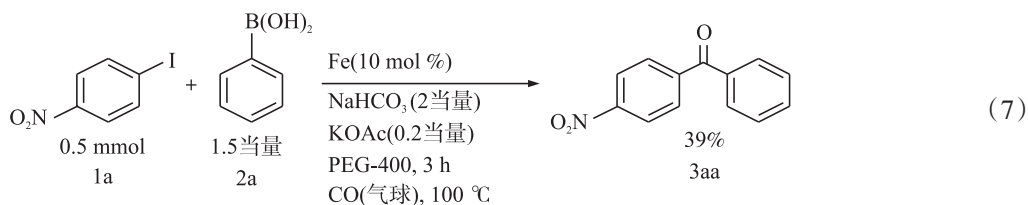
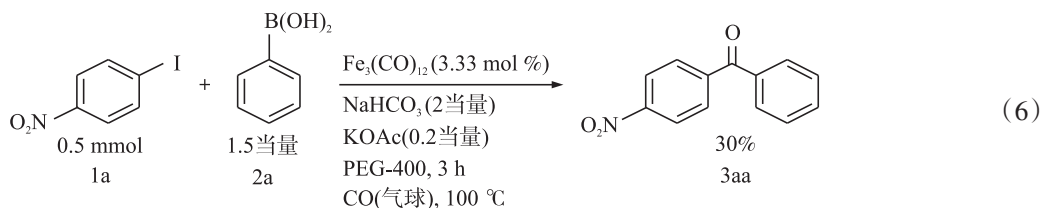
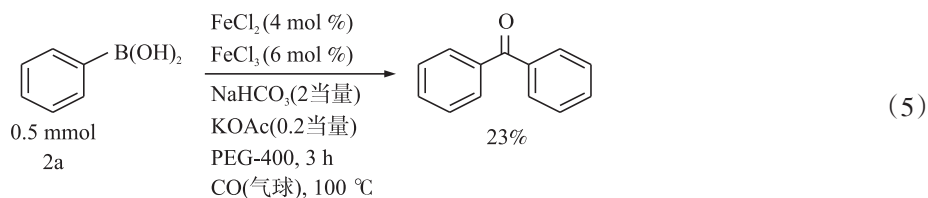
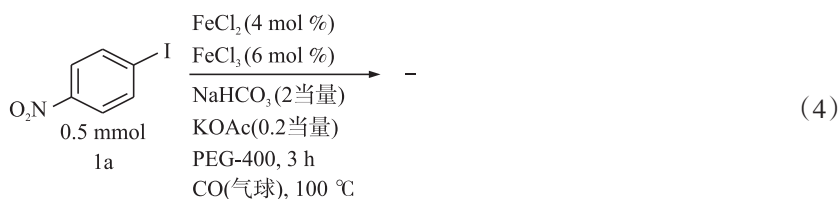


图 21 常压下铁催化芳碘与芳硼酸的 Suzuki 羰基化反应

Fig.21 Iron-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides with aryl boronic acids under ambient pressure

最后对反应过程进行了初步研究:在标准条件下,不加反应底物苯硼酸时,羰基化的反应不能发生(式(4));不加反应底物 4-硝基碘苯时,可得到羰基化的产品二苯甲酮 23%的收率(式(5)),这说明在铁催化的反应中,芳基硼酸相对于碘代物而言更容易被羰基化.用十二羰基三铁为催化剂代替铁盐时,可得到目标产品 30%的收率(式(6));用铁粉为催化剂时,可得到目标产品 39%的收率(式(7));在氮气气氛下,不使用一氧化碳,用十二羰基三铁(8 mol%)为催化剂仍旧可以到 40%的目标产品(式(8)),这些实验说明反应起催化作用的很可能是零价态的铁,产品中的羰基应该是从铁羰基化合物中转移而来.故铁催化芳基碘代物和芳硼酸的过程应该是:铁盐在还原剂一氧化碳的作用下,形成催化活性物种羰基铁 A,紧接着与芳硼酸作用形成高亲核的有机铁 B,进一步发生分子内的一氧化碳转移插入形成有机铁 C.有机铁 C 与芳碘化合物进行单分子自由基亲核取代型(SN1)的氧化加成生成重要的有机铁中间体 D.最后发生还原消除形成目标产品,并再生出活性催化剂 A(图 22)。



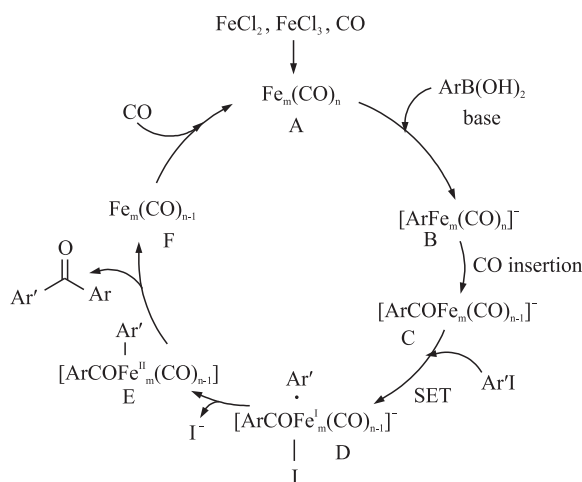


图22 常压铁催化芳碘与芳硼酸的Suzuki羰基化反应机理

Fig.22 Proposed mechanism for iron-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of aryl iodides with aryl boronic acids under ambient pressure

3 结论和展望

Suzuki 羰基化反应经过 20 余年的发展,已经取得了较大的进展,使其成为有机合成中有效的反应途径之一:高效的膦配体设计开发,使反应的效率大大提高和底物使用范围大大扩展;无膦配体的使用使催化体系更加稳定;无配体体系的开发克服了配体的存在增加反应的成本和增加反应后处理难度的问题;非钯催化突破了 Suzuki 羰基化反应只能使用钯金属催化的局限,既克服了钯催化的不足,又扩展了 Suzuki 羰基化反应的应用范围和节约了生产成本。

然而,该领域仍存在着一些有待进一步研究的课题。芳基卤代物如芳基碘、芳基溴和芳基氯的 Suzuki 羰基化反应活性依次降低,但是芳基氯代物价格最低廉,最具有应用前景,但是,到目前为止,还没有一种通用的方法来进行芳基氯代物的 Suzuki 羰基化反应;发展烷基硼试剂来进行 Suzuki 羰基化反应还未有报道,同时,烷基卤代物,仅局限于较活性的苄卤,其他相对惰性的烷基卤代物的应用有待进一步研究;发展非钯催化,特别是廉价金属催化,依然是研究的一个重要方向;绿色催化体系的研究也是该反应研究的一个重要趋势;开发新的羰基化试剂来引入羰基,无论是对发展 Suzuki 羰基化反应还是发展新的合成方法,都具有十分重要的意义。

从可持续发展的角度出发,一个更大的挑战是发展直接的 Suzuki 羰基化反应,即不使用芳卤,而直接使用相应的更加廉价易得的芳烃类化合物。这种途径使整个合成过程更加简洁和产生的废物更少。

[参考文献]

- [1] Ishiyama T, Kizaki H, Miyaura N, et al. Synthesis of unsymmetrical biaryl ketones via palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction of arylboronic acids with iodoarenes[J]. Tetrahedron Lett, 1993, 34(47): 7 595-7 598.
- [2] Miyaura N, Yamada K, Suzuki A. The relative rates of electron-rich and electron-deficient alkene cycloadditions to benzyne. Enhanced electrophilicity as a consequence of alkyne bending distortions[J]. Tetrahedron Lett, 1979, 20(36): 3 437-3 440.
- [3] Littke A F, Fu G C. A convenient and general method for Pd-catalyzed Suzuki cross-couplings of aryl chlorides and arylboronic acids[J]. Angew Chem Int Ed, 1998, 37(24): 3 387-3 388.
- [4] Old D W, Wolfe J P, Buchwald S L. A highly active catalyst for palladium-catalyzed cross-coupling reactions: room-temperature Suzuki couplings and amination of unactivated aryl chlorides[J]. J Am Chem Soc, 1998, 120(37): 9 722-9 723.
- [5] Littke A F, Fu G C. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides[J]. Angew Chem Int Ed, 2002, 41(22): 4 176-4 211.
- [6] Ishiyama T, Kizaki H, Hayashi T, et al. Palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction of arylboronic acids with aryl electrophiles: synthesis of biaryl ketones[J]. J Org Chem, 1998, 63(14): 4 726-4 731.
- [7] Couve-Bonnaire S, Carpentier J F, Mortreux A, et al. Palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reactions of pyridine

- halides and aryl boronic acids: a convenient access to α -pyridyl ketones[J]. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42(23): 3 689–3 691.
- [8] Couve-Bonnaire S, Carpentier J F, Morteux A, et al. Palladium-catalyzed carbonylative coupling of pyridine halides with aryl boronic acids[J]. *Tetrahedron*, 2003, 59(16): 2 793–2 799.
- [9] Neumann H, Brennfürer A, Beller M. A general synthesis of diarylketones by means of a three-component cross-coupling of aryl and heteroaryl bromides, carbon monoxide, and boronic acids[J]. *Chem Eur J*, 2008, 14(12): 3 645–3 652.
- [10] Sharif M, Pews-Davtyan A, Lukas J, et al. Palladium-catalyzed carbonylative transformations of bromhexine into bioactive compounds as glucocerebrosidase inhibitors[J]. *Eur J Org Chem*, 2014(1): 222–230.
- [11] Prediger P, Moro A V, Nogueira C W, et al. Palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling of 2-haloselenophenes: synthesis of 2-arylselenophenes, 2,5-diarylselenophenes, and 2-arylselenophenyl ketones[J]. *J Org Chem*, 2006, 71(10): 3 786–3 792.
- [12] Skoda-Földes R, Székvölgyi Z, Kollár L, et al. Facile synthesis of steroidal phenyl ketones via homogeneous catalytic carbonylation[J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(21): 3 415–3 418.
- [13] Bartali L, Guarna A, Larini P, et al. Carbonylative Suzuki-Miyaura coupling reaction of lactam-, lactone- and thiolactone-derived enol triflates for the synthesis of unsymmetrical dienones[J]. *Eur J Org Chem*, 2007(13): 2 152–2 163.
- [14] Medio-Simón M, Mollar C, Rodríguez N, et al. First synthesis of β -keto sulfoxides by a palladium-catalyzed carbonylative Suzuki reaction[J]. *Org Lett*, 2005, 7(20): 4 669–4 672.
- [15] Wu X F, Neumann H, Beller M. Palladium-catalyzed carbonylative coupling of benzyl chlorides with arylboronic acids in aqueous media[J]. *Tetrahedron Lett*, 2010, 51(47): 6 146–6 149.
- [16] Wu X F, Neumann H, Beller M. Palladium-catalyzed carbonylative Suzuki coupling of benzyl halides with potassium aryltrifluoroborates in aqueous media[J]. *Adv Synth Catal*, 2011, 353(5): 788–792.
- [17] Bjerglund K M, Skrydstrup T, Molander G A. carbonylative Suzuki couplings of aryl bromides with boronic acid derivatives under base-free conditions[J]. *Org Lett*, 2014, 16(7): 1 888–1 891.
- [18] Zheng G M, Wang P P, Cai M Z. A new route to biaryl ketones via carbonylative Suzuki coupling catalyzed by MCM-41-supported bidentate phosphine palladium(0) complex[J]. *Chin J Chem*, 2009, 27(7): 1 420–1 426.
- [19] Kantchev E A B, O'Brien C J, Organ M G. Palladium complexes of N-heterocyclic carbenes as catalysts for cross-coupling reactions—a synthetic chemist's perspective[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46(16): 2 768–2 813.
- [20] Covell K J, McGuinness D S. Redox processes involving hydrocarbylmatal(N-heterocyclic carbene) complexes and associated imidazolium salts; ramifications for catalysis[J]. *Coord Chem Rev*, 2004, 248(7/8): 671–681.
- [21] Herrmann W A. N-heterocyclic carbenes: a new concept in organometallic catalysis[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41(8): 1 290–1 309.
- [22] Hillier A C, Grasa G A, Viciu M S, et al. Catalytic cross-coupling reactions mediated by palladium/nucleophilic carbene systems[J]. *J Organomet Chem*, 2002, 653(1/2): 69–82.
- [23] Nolan S P. The development and catalytic uses of N-heterocyclic carbene gold complexes[J]. *Acc Chem Res*, 2011, 44(2): 91–100.
- [24] Marion N, Nolan S P. Well-defined N-heterocyclic carbenes–palladium(II) precatalysts for cross-coupling reactions[J]. *Acc Chem Res*, 2008, 41(11): 1 440–1 449.
- [25] Díez-González S, Marion N, Nolan S P. N-heterocyclic carbenes in late transition metal catalysis[J]. *Chem Rev*, 2009, 109(8): 3 612–3 676.
- [26] Andrus M B, Ma Y D, Zang Y F, et al. Palladium-imidazolium-catalyzed carbonylative coupling of aryl diazonium ions and aryl boronic acids[J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43(50): 9 137–9 140.
- [27] Zheng S Z, Xu L W, Xia C G. Highly efficient N-heterocyclic carbene-palladium complex-catalyzed multicomponent carbonylative Suzuki reaction: novel practical synthesis of unsymmetric aryl ketones[J]. *Appl Organometal Chem*, 2007(21): 772–776.
- [28] O'Keefe B M, Simmons N, Martin S F. Carbonylative cross-coupling of ortho-disubstituted aryl iodides. convenient synthesis of sterically hindered aryl ketones[J]. *Org Lett*, 2008, 10(22): 5 301–5 304.
- [29] O'Keefe B M, Simmons N, Martin S F. Facile access to sterically hindered aryl ketones via carbonylative cross-coupling: application to the total synthesis of luteolin[J]. *Tetrahedron*, 2001, 67(24): 4 344–4 351.
- [30] Maerten E, Sauthier M, Morteux A, et al. Palladium-N-heterocyclic carbene an efficient catalytic system for the carbonylative cross-coupling of pyridine halides with boronic acids[J]. *Tetrahedron*, 2007, 63(3): 682–689.

(下转第 30 页)

- Mater Sci, 1998, 3(4): 419–431.
- [8] Yaghi O M, Li G, Li H. Selective binding and removal of guests in a microporous metal-organic framework[J]. Nature, 1995, 378: 703–706.
- [9] Dong X Y, Li B, Ma B B. Ferroelectric switchable behavior through fast reversible de/adsorption of water spirals in a chiral 3D metal-organic framework[J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(28): 10 214–10 217.
- [10] Zheng S T, Zhao X, Lau S. Entrapment of metal clusters in metal-organic framework channels by extended hooks anchored at open metal sites[J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(28): 10 270–10 273.
- [11] Wu H, Chua Y S, Krungleviciute V. Unusual and highly tunable missing-linker defects in zirconium metal-organic framework UiO-66 and their important effects on gas adsorption[J]. J Am Chem Soc, 2013, 135(28): 10 525–10 532.
- [12] Vogel A I. Textbook of Practical Organic Chemistry[M]. London: Longman Group Limited, 1978.
- [13] 刘建行, 徐风华. 紫外分光光度计法同时测定双组分体系中阿司匹林和水杨酸含量[J]. 药物鉴定, 2007, 16(5): 12–13.

[责任编辑: 顾晓天]

(上接第13页)

- [31] Maerten E, Hassouna F, Couve-Bonnaire S, et al. Direct synthesis of benzoylpyridines from chloropyridines via a palladium-carbene catalyzed carbonylative Suzuki cross-coupling reaction[J]. Synlett, 2003(12): 1 874–1 876.
- [32] Qureshi Z S, Deshmukh K M, Tambade P J, et al. A simple, efficient, and recyclable phosphine-free catalytic system for carbonylative Suzuki coupling reaction of aryl and heteroaryl iodides recyclable catalyst for carbonylative Suzuki coupling reaction[J]. Synthesis, 2011(2): 243–250.
- [33] Khedkar M V, Sasaki T, Bhanage B M. Efficient, recyclable and phosphine-free carbonylative Suzuki coupling reaction using immobilized palladium ion-containing ionic liquid: synthesis of aryl ketones and heteroaryl ketones[J]. RSC Adv, 2013(3): 7 791–7 797.
- [34] Dai M J, Liang B, Wang C H, et al. A novel thiourea ligand applied in the Pd-catalyzed Heck, Suzuki and Suzuki carbonylative reactions[J]. Adv Synth Catal, 2004, 346(13/14/15): 1 669–1 673.
- [35] Tambade P J, Patil Y P, Panda A G, et al. Phosphane-free palladium-catalyzed carbonylative Suzuki coupling reaction of aryl and heteroaryl iodides[J]. Eur J Org Chem, 2009(18): 3 022–3 025.
- [36] Cai M Z, Peng J, Hao W Y, et al. A phosphine-free carbonylative cross-coupling reaction of aryl iodides with arylboronic acids catalyzed by immobilization of palladium in MCM-41[J]. Green Chem, 2011, 13(1): 190–196.
- [37] Jafarpour F, Rashidi-Ranjbar P, Kashani A O. Easy-to-execute carbonylative arylation of aryl halides using molybdenum hexacarbonyl: efficient synthesis of unsymmetrical diaryl ketones[J]. Eur J Org Chem, 2011(11): 2 128–2 132.
- [38] Li H L, Yang M, Qi Y X, et al. Ligand-free Pd-catalyzed carbonylative cross-coupling reactions under atmospheric pressure of carbon monoxide: synthesis of aryl ketones and heteroaromatic ketones[J]. Eur J Org Chem, 2011(14): 2 662–2 667.
- [39] Zhou Q, Wei S H, Han W. In situ generation of palladium nanoparticles: ligand-free palladium catalyzed pivalic acid assisted carbonylative Suzuki reactions at ambient conditions[J]. J Org Chem, 2014, 79(3): 1 454–1 460.
- [40] Renner H, Schmuckler G. Metals and Their Compounds in the Environment[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 1991.
- [41] Zereini F, Alt F. Palladium Emissions in the Environment[M]. Berlin Heidelberg: Springer, 2006.
- [42] Kang S K, Yamaguchi T, Kim T H, et al. Copper-catalyzed cross-coupling and carbonylative cross-coupling of organostannanes and organoboranes with hypervalent iodine compounds[J]. J Org Chem, 1996, 61(26): 9 082–9 083.
- [43] Zhong Y Z, Han W. Iron-catalyzed carbonylative Suzuki reactions under atmospheric pressure of carbon monoxide[J]. Chem Commun, 2014, 50(29): 3 874–3 877.

[责任编辑: 顾晓天]