

## 新型 P, N-配体的合成及其在钯催化碳-氮键偶联反应中的应用

戴 耀<sup>1</sup>, 刘鹤松<sup>2,a</sup>, 冯秀娟<sup>1,b</sup>, 包 明<sup>1</sup><sup>1</sup>大连理工大学精细化工国家重点实验室, 辽宁大连 116024<sup>2</sup>吉林大学第一医院皮肤性病科, 吉林长春 130021

**摘要:** 以三苯基膦为母体骨架, 设计合成了在苯环上连有环状仲胺取代基的五种新型 P, N-配体 (**L1**~**L5**), 利用核磁共振谱 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P)、红外光谱、高分辨质谱和 X 射线单晶衍射等对配体进行了表征, 并将它们应用于 Pd 催化的 C-N 键偶联反应中. 结果表明, 三(2-吗啉基苯基)膦 (**L5**) 与三(二亚苄基丙酮)二钯 (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) 组成的体系可有效催化芳基溴代物与仲胺的偶联反应, 当以 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1 mol%) 为催化剂前体、**L5** (6 mol%) 为配体、叔丁醇钠 (1.4 mmol) 为碱、甲苯为溶剂时, 溴代芳烃与仲胺的偶联反应在 100 °C 下可顺利进行, 最高分离收率达到 95%.

**关键词:** 膦, 氮-配体; 钯催化; 碳-氮键偶联反应; 芳基溴代物; 仲胺

中图分类号: O643 文献标识码: A

收稿日期: 2011-06-09. 接受日期: 2011-06-28.

<sup>a</sup>通讯联系人. 电话: (0431)88782663; 传真: (0431)85654528; 电子信箱: liuhesong126@126.com

<sup>b</sup>通讯联系人. 电话: (0411)84986181; 传真: (0411)84986180; 电子信箱: fengxiujuan@dlut.edu.cn

基金来源: 国家自然科学基金 (21073025).

## Preparation and Application of New P, N-Ligands for Palladium-Catalyzed C-N Bond Coupling Reaction

DAI Yao<sup>1</sup>, LIU Hesong<sup>2,a</sup>, FENG Xiujuan<sup>1,b</sup>, BAO Ming<sup>1</sup><sup>1</sup>State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China<sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China

**Abstract:** P,N-ligands (**L1**~**L5**) with cyclic secondary amine moieties linked to the benzene rings of triphenylphosphine were designed and synthesized for the palladium-catalyzed C-N bond coupling reactions. The structures of these new P,N-ligands were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>31</sup>P NMR, infrared, high resolution mass spectroscopy, and X-ray single crystal diffraction. The desired C-N bond coupling products were obtained in good to excellent yields (up to 95%) when the reactions of aryl bromides with secondary amines were performed under the optimized reaction conditions (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 1 mol%; **L5**, 6 mol%; NaO<sup>t</sup>Bu, 1.4 mmol; toluene, 2.5 ml; 100 °C).

**Key words:** P, N-ligand; palladium catalysis; C-N bond coupling; aryl bromide; secondary amine

Received 9 June 2011. Accepted 28 June 2011.

<sup>a</sup>Corresponding author. Tel: +86-431-88782663; Fax: +86-431-85654528; E-mail: liuhesong126@126.com

<sup>b</sup>Corresponding author. Tel: +86-411-84986181; Fax: +86-411-84986180; E-mail: fengxiujuan@dlut.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (21073025).

N-取代芳香胺类化合物是一类重要的有机合成中间体, 广泛应用于合成药物和功能材料分子中, 因此, 其高选择性合成是有机合成的重要研究内容之一. 在众多合成 N-取代芳香胺类化合物的方法中, 过渡金属催化的 C-N 键形成反应是公认的选择性高

和环境友好的途径, 因而备受关注. 目前已开发的催化剂包括 Pd<sup>[1-6]</sup>、Cu<sup>[7-21]</sup>、Ni<sup>[22-24]</sup>及 Fe<sup>[25,26]</sup>等. 对于 Pd 催化的卤代芳烃与胺类化合物的交叉偶联反应, 以 Buchwald 和 Hartwig 为代表的研究者进行了深入系统的研究, 确立了合成 N-取代芳香胺类化合物的

有效方法, 该类反应被称之为 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应. 在该反应中, 通常使用位阻大、供电子能力强的单齿或双齿膦配体, 如  $P(t\text{-Bu})_3$ ,  $\text{PCy}_3$ ,  $t\text{-Butyl-Xphos}^{[5,27]}$  及  $\text{DavePhos}^{[5,28-30]}$  等, 可使 Pd 催化的 C–N 键形成反应在温和条件下高效完成, 但这些配体通常稳定性差或难以简便合成.

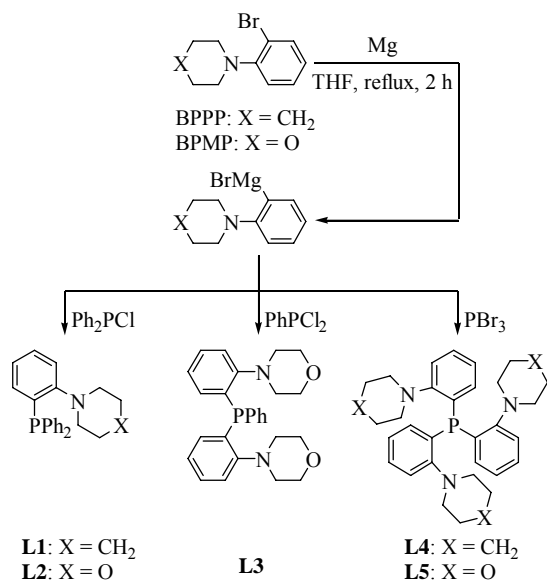
作为芳香烃基膦配体, 三苯基膦具有较高的稳定性. 因此, 本文以三苯基膦为母体骨架结构, 设计合成了新型的 P, N 配体 (**L1**~**L5**, 见图式 1), 并将其应用于钯催化的溴代芳烃与仲胺的交叉偶联反应中.

## 1 实验部分

所有反应均在  $\text{N}_2$  气氛下于 Schlenk 瓶中进行. 1-(2-溴苯基)哌啶 (BPPP)、4-(2-溴苯基)吗啉 (BPMP) 和 (2-溴苯基)二苯基膦 (BDPP) 参照文献[31,32]合成. 四氢呋喃 (THF)、甲苯及 1,4-二氧六环与钠一起回流, 二苯甲酮作指示剂,  $\text{N}_2$  保护下蒸入 Schlenk 瓶备用; *N*-甲基吡咯烷酮 (NMP) 用无水 BaO 干燥后, 减压蒸入 Schlenk 瓶, 并低温除氧备用. 除特别说明以外, 其它试剂均为分析纯, 未经纯化直接使用.

### 1.1 新型 P, N 配体合成的一般步骤

配体 **L1**~**L5** 的合成路线如图式 1 所示. 以 (2-哌啶基苯基)二苯基膦 (**L1**) 的合成为例, 具体步骤如下. 向配有恒压漏斗及冷凝管的 100 ml 三口瓶中加入 Mg 屑 (267 mg, 11 mmol) 后,  $\text{N}_2$  置换三次, 再加入两粒



图式 1 配体 **L1**~**L5** 的合成

Scheme 1. Synthesis of the ligands **L1**~**L5**.

碘、THF (10 ml) 及 BPPP (2.64 g, 11 mmol), 然后加热至沸腾状态下搅拌 2 h. 用冰水浴将三口瓶中的反应液冷却至  $0^\circ\text{C}$  后, 将溶于 THF (5 ml) 的  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  (2.21 g, 10 mmol, 阿拉丁试剂公司) 缓慢滴入到三口瓶中, 约 20 min 滴完, 于室温搅拌 1 h 后, 加热至沸腾状态下继续搅拌 2 h. 冷至室温后, 加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (50 ml) 搅拌 10 min, 再用乙醚萃取 (50 ml  $\times$  3), 合并的有机相用饱和  $\text{NaCl}$  溶液 (50 ml) 洗一次, 无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 旋蒸除去溶剂后用无水乙醇重结晶, 得到的 **L1** 为白色粉末状固体 (2.28 g, 66%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32~7.28 (m, 11H), 7.15~7.12 (m, 1H), 7.00 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H), 6.71~6.68 (m, 1H), 2.76~2.75 (m, 4H), 1.36~1.34 (m, 6H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  157.4, 157.2, 138.5, 138.4, 136.8, 136.7, 134.1, 133.9, 133.0, 129.6, 128.33, 128.30, 128.2, 124.8, 121.6, 121.6, 54.1, 26.1, 24.2;  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -11.23 (Bruker DPX-400 型核磁共振仪, 德国); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051, 2938, 2850, 2797, 1579, 1466, 1433, 1224, 922, 765, 740, 696 (Perkin-Elmer FT-IR 430 型红外光谱仪, 美国); HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NP}$ : 345.1646  $[\text{M}]^+$ ; found: 345.1652 (Micromass GC-TOF MS 高分辨质谱仪, EI 源, 英国); m.p.:  $96\sim 98^\circ\text{C}$  (X-6 型熔点仪, 北京泰克仪器公司, 使用前未经校正).

(2-吗啉基苯基)二苯基膦 (**L2**): 以 BPMP (2.66 g, 11 mmol) 替换 BPPP, 重复上述步骤得到 **L2**, 为白色粉末状固体 (1.91 g, 55%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33~7.30 (m, 11H), 7.17~7.14 (m, 1H), 7.03 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H), 6.75~6.72 (m, 1H), 3.48 (t,  $J=4.2$  Hz, 4H), 2.80 (t,  $J=4.5$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.4, 155.3, 138.0, 137.9, 136.9, 136.9, 134.2, 134.0, 133.2, 129.8, 128.6, 128.4, 128.3, 125.5, 121.8, 121.7, 67.2, 52.8, 52.8;  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -3.97; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3052, 2956, 2853, 2814, 1580, 1466, 1433, 1219, 1113, 932, 767, 742, 697; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NOP}$ : 347.1439  $[\text{M}]^+$ ; found: 347.1440; m.p.:  $116\sim 118^\circ\text{C}$ .

二(2-吗啉基苯基)苯基膦 (**L3**): 以  $\text{PhPCl}_2$  (1.79 g, 10 mmol, 阿拉丁试剂公司) 替换  $\text{Ph}_2\text{PCl}$ , 其余步骤同 **L1** (镁屑: 535 mg, 22 mmol; BPMP: 5.33 g, 22 mmol; THF: 20 ml), 得到 **L3**, 为白色粉末状固体 (2.11 g, 49%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.33~7.31 (m, 7H), 7.17~7.14 (m, 2H), 7.00 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.59~3.52 (m, 8H), 2.92~2.89 (m, 4H),

2.85~2.82 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155.7, 155.5, 138.8, 138.7, 137.1, 137.0, 134.6, 134.4, 133.6, 129.5, 128.4, 128.3, 128.2, 125.0, 121.1, 67.3, 53.0, 52.9;  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -19.69; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3347, 3053, 2957, 2853, 2814, 1580, 1466, 1445, 1371, 1263, 1219, 1113, 932, 919, 847, 768, 735, 699; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{P}$ : 432.1967  $[\text{M}]^+$ ; found: 432.1973; m.p.: 153~154 °C.

三(2-哌啶基苯基)膦 (**L4**): 以  $\text{PBr}_3$  (2.71 g, 10 mmol, 上海国药试剂公司) 替换  $\text{Ph}_2\text{PCl}$  (镁屑: 802 mg, 33 mmol; BPPP: 7.92 g, 33 mmol; THF: 30 ml), 同上法合成 **L4**, 为白色粉末状固体 (2.25 g, 44%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25~7.21 (m, 3H), 7.08~7.06 (m, 3H), 6.90~6.86 (m, 3H), 6.63~6.61 (m, 3H), 3.12 (s, 6H), 2.58 (s, 6H), 1.58~1.43 (m, 18H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  158.1, 157.9, 138.4, 138.3, 134.2, 128.7, 124.0, 120.1, 120.0, 54.5, 54.4, 26.4, 24.5;  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -27.85; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051, 2932, 2851, 2794, 1579, 1465, 1448, 1437, 1379, 1224, 922, 764, 738; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{P}$ : 511.3116  $[\text{M}]^+$ ; found: 511.3122; m.p.: 148~150 °C.

三(2-吗啉基苯基)膦 (**L5**): 以 BPMP (7.99 g, 33 mmol) 替换 BPPP, 其它步骤同 **L4**, 得到 **L5**, 为白色粉末状固体 (2.43 g, 47%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32~7.28 (m, 3H), 7.15~7.12 (m, 3H), 6.98~6.94 (m, 3H), 6.71~6.68 (m, 3H), 3.61 (s, 12H), 3.15 (s, 6H), 2.69 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  156.1, 155.9, 137.0, 136.9, 134.3, 129.4, 124.8, 120.43, 120.41, 67.4, 53.1;  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -19.69; IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3051, 2956, 2851, 2812, 1580, 1466, 1444, 1370, 1295, 1253, 1220, 1113, 932, 919, 846, 768, 735; HRMS (EI) calcd for  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$ : 517.2494  $[\text{M}]^+$ ; found: 517.2495; m.p.: 242~244 °C.

## 1.2 芳基溴代物与胺 C-N 偶联反应的一般步骤

以 4-(对甲苯基)吗啉 (**3a**) 的合成为例, 具体操作步骤如下. 向 25 ml Schlenk 瓶中加入对溴甲苯 (**1a**, 171 mg, 1 mmol),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (135 mg, 1.4 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (9.2 mg, 0.01 mmol) 和 **L5** (31.0 mg, 0.06 mmol), 用  $\text{N}_2$  置换三次后, 加入甲苯 (2.5 ml) 和吗啉 (105 mg, 1.2 mmol). 封闭 Schlenk 瓶, 将其放入已预热至 100 °C 的油浴中, 加热搅拌至反应完全. 冷却至室温后, 加入 20 ml 水, 用乙酸乙酯萃取 (10 ml  $\times$  3), 有机相用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤除去固体物质, 以 *N,N*-二甲基对甲基苯胺作为内标, 进行气相色谱分

析 (Agilent 7820 气相色谱仪, HP-5: 30 m  $\times$  0.320 mm  $\times$  0.25  $\mu\text{m}$ , FID 检测器, 采用程序升温, 美国 Hewlett-Packard 公司), 得到气相色谱收率为 95%. 旋蒸除去溶剂, 硅胶柱色谱分离 (洗脱剂为乙酸乙酯:石油醚 = 1:20), 得到的 **3a** 为白色固体 (163 mg, 分离收率 92%).

**3a**: 白色固体<sup>[33]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.84 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 3.86 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H), 3.11 (t,  $J$  = 4.8 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H); m.p.: 46~47 °C (文献值 47~48 °C)<sup>[33]</sup>.

1-(对甲苯基)哌啶 (**3b**): 黄色液体<sup>[24]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.05 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.86 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.09 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.72~1.68 (m, 4H), 1.58~1.54 (m, 2H).

*N,N*-二正丁基-4-甲基苯胺 (**3c**): 黄色液体<sup>[33]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.01 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 6.58 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 3.22 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.58~1.50 (m, 4H), 1.38~1.29 (m, 4H), 0.94 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 6H).

*N*-甲基-*N*-(4-甲基苯基)苯胺 (**3d**): 黄色液体<sup>[34]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.22 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.11 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.99 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

*N*-(4-甲基苯基)二苯胺 (**3e**): 白色固体<sup>[34]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 4H), 7.07~7.04 (m, 6H), 7.01~6.94 (m, 4H), 2.31 (s, 3H); m.p.: 62~63 °C (文献值 66~67 °C)<sup>[33]</sup>.

*N*-苄基-4-甲基苯胺 (**3f**): 黄色液体<sup>[35]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.38~7.31 (m, 4H), 7.28~7.24 (m, 1H), 6.98 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 2.23 (s, 3H).

*N*-(4-甲基苯基)苯胺 (**3g**): 白色固体<sup>[34]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25~7.21 (m, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.01~6.99 (m, 4H), 6.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); m.p.: 88~89 °C (文献值 86~87 °C)<sup>[8]</sup>.

*N*-十二烷基-4-甲基苯胺 (**3h**): 淡黄色固体<sup>[36]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.98 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.53 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.07 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.62~1.57 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 1.26 (s, 18H), 0.88 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H); m.p.: 36~37 °C.

4-(4-甲氧基苯基)吗啉 (**3k**): 淡黄色固体<sup>[34]</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.90~6.84 (m, 4H), 3.86 (t,  $J$

= 4.7 Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.06 (t,  $J=4.7$  Hz, 4H); m.p.: 74~75 °C (文献值 73~74 °C)<sup>[33]</sup>.

4-(4-正丁基苯基)吗啉 (**3l**): 淡黄色固体<sup>[37]</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.09 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J=8.5$  Hz, 2H), 3.85 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 3.12 (m,  $J=4.8$  Hz, 4H), 2.54 (t,  $J=7.7$  Hz, 2H), 1.60~1.52 (m, 2H), 1.39~1.29 (m, 2H), 0.91 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H); m.p.: 40~41 °C (文献值 39~40 °C)<sup>[37]</sup>.

4-(2-甲基苯基)吗啉 (**3m**): 黄色液体<sup>[34]</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.18 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 7.04~6.98 (m, 2H), 3.86 (t,  $J=4.6$  Hz, 4H), 2.92 (m,  $J=4.6$  Hz, 4H), 2.32 (s, 3H).

4-(4-氟苯基)吗啉 (**3n**): 黄色液体<sup>[38]</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.02~6.94 (m, 2H), 6.91~6.83 (m, 2H), 3.86 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H), 3.08 (t,  $J=4.8$  Hz, 4H).

## 2 结果与讨论

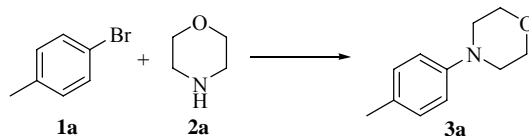
### 2.1 反应条件的优化

本文以 **1a** 与吗啉 (**2a**) 的交叉偶联反应为模型反应, 优化了反应条件, 结果见表 1. 首先, 以

Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 为催化剂前体, NaO'Bu 为碱, 甲苯为溶剂, 考察了不同配体对反应性能的影响. 由表可见, 以空间位阻较大的 **L5** 为配体时, 可获得较高的反应转化率和收率, 其中最高值分别为 100% 和 95% (实验 1~5). 然后, 仍以 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 为催化剂前体, **L5** 为配体, 分别考察了不同溶剂和碱对反应性能的影响. 可以看出, 在所考察的溶剂 (甲苯、1,4-二氧六环、*N*-甲基吡咯烷酮) 和碱 (NaO'Bu, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH) 中, 甲苯和 NaO'Bu 分别是该 C–N 键形成反应的最佳溶剂和碱 (实验 6~10). 另外, 在所考察的 4 种钯源 (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>) 中, 以 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 为催化剂前体时, 可获得较高的反应转化率和收率 (实验 5, 11~13). 当配体 **L5** 的用量降为 4 mol% 或 2 mol% 时, 尽管延长反应时间后转化率仍可达 100%, 但反应收率分别降至 90% 和 86% (实验 14 和 15). 将 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 和 **L5** 的用量分别降至一半 (即使用量分别为 0.5 mol% 和 3 mol%) 时, 虽然仍可得到较高收率, 但反应时间需延长至 10 h (实验 16). 当其他条件不变将反应温度降低为 80 °C 时, 反应需 5 h

表 1 C–N 偶联反应的条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions for the C–N coupling reaction



Entry	Pd catalyst	Ligand	Solvent	Base	Time (h)	Conversion of <b>1a</b> <sup>a</sup> (%)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L1</b>	toluene	NaO'Bu	2	75	66
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L2</b>	toluene	NaO'Bu	2	100	85
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L3</b>	toluene	NaO'Bu	2	100	89
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L4</b>	toluene	NaO'Bu	2	81	70
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	2	100	95 (92) <sup>c</sup>
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	dioxane	NaO'Bu	2	83	62
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	NMP	NaO'Bu	2	50	16
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	4	22	14
9	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	7	2
10	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaOH	4	22	18
11	Pd(OAc) <sub>2</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	2	71	54
12	Pd(acac) <sub>2</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	2	100	76
13	PdCl <sub>2</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	2	57	44
14 <sup>d</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	3	100	90
15 <sup>e</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	6	100	86
16 <sup>f</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	10	100	90
17 <sup>g</sup>	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<b>L5</b>	toluene	NaO'Bu	5	100	95

Unless otherwise noted, reactions were carried out in solvent (2.5 ml) under N<sub>2</sub> at 100 °C with 1-bromo-4-methylbenzene (**1a**, 1 mmol), morpholine (**2a**, 1.2 mmol), base (1.4 mmol), and ligand (6 mol%) in the presence of Pd catalyst (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 1 mol%; Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub>, and PdCl<sub>2</sub>, 2 mol%, respectively). <sup>a</sup>Determined by GC analysis. <sup>b</sup>Determined by GC analysis with *N,N*-dimethyl-4-methylaniline as internal standard and comparison with an authentic sample of the product. <sup>c</sup>Isolated yield. <sup>d</sup>**L5** (4 mol%). <sup>e</sup>**L5** (2 mol%). <sup>f</sup>Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.5 mol%), **L5** (3 mol%). <sup>g</sup>At 80 °C. NMP—*N*-methylpyrrolidone.

才能完成(实验 17).

综上所述, 适宜反应条件为: 钯催化剂前体为  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1 mol%), 膦配体为 **L5** (6 mol%), 碱为  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (1.4 mmol), 溶剂为甲苯 (2.5 ml), 反应温度为  $100^\circ\text{C}$ , **1a** (1 mmol), **2a** (1.2 mmol).

## 2.2 芳基溴代物和胺的 C-N 偶联反应

在最佳反应条件下, 考察了不同溴代芳烃与胺的交叉偶联反应, 结果见表 2. 可以看出, 结构相似的脂肪族环状胺吗啉 (**2a**) 或哌啶 (**2b**) 与对甲基溴苯 (**1a**) 的反应均可在 2 h 内完成, 反应收率分别为 92%

和 91% (实验 1 和 2). 当使用脂肪族非环状仲胺二正丁胺 (**2c**) 时, 则需 3 h 才能将原料完全转化, 收率也有所降低, 为 84% (实验 3). 而使用带有苯基取代基的仲胺 *N*-甲基苯胺 (**2d**) 和二苯胺 (**2e**) 时, 则需要更长的时间才能使溴代物完全转化, 特别是后者, 反应时间长达 24 h, 但反应收率均高达 90% (实验 4 和 5). 然而, 作为伯胺的苯胺 (**2f**)、苯胺 (**2g**) 及正十二胺 (**2h**) 与 **1a** 反应, 即使搅拌 36 h 后, 收率仅分别为 55%, 21% 和 34% (实验 6~8). 搅拌处理 L-脯氨酸 (**2i**) 及吡咯 (**2j**) 与 **1a** 的反应混合物 30 h 后, 仍未检测到目标

表 2  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L5}$  催化芳基溴代物与胺的 C-N 键偶联反应  
Table 2 C-N coupling reactions between aryl bromides and amines catalyzed by  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L5}$

Entry	Aryl bromide	Amine	Product	Time (h)	Yield <sup>a</sup> (%)
1	<b>1a</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	2	92
2	<b>1a</b>	<b>2b</b>	<b>3b</b>	2	91
3	<b>1a</b>	<b>2c</b>	<b>3c</b>	3	84
4	<b>1a</b>	<b>2d</b>	<b>3d</b>	6	90
5	<b>1a</b>	<b>2e</b>	<b>3e</b>	24	90
6 <sup>b</sup>	<b>1a</b>	<b>2f</b>	<b>3f</b>	36	55
7 <sup>c</sup>	<b>1a</b>	<b>2g</b>	<b>3g</b>	36	21
8 <sup>d</sup>	<b>1a</b>	<b>2h</b>	<b>3h</b>	36	34
9	<b>1a</b>	<b>2i</b>	<b>3i</b>	18	N.R. <sup>e</sup>
10	<b>1a</b>	<b>2j</b>	<b>3j</b>	30	N.R. <sup>e</sup>
11	<b>1b</b>	<b>2a</b>	<b>3k</b>	3	92
12	<b>1c</b>	<b>2a</b>	<b>3l</b>	3	90
13	<b>1d</b>	<b>2a</b>	<b>3m</b>	12	92
14	<b>1e</b>	<b>2a</b>	<b>L2</b>	24	95
15	<b>1e</b>	<b>2b</b>	<b>L1</b>	24	92
16	<b>1f</b>	<b>2a</b>	<b>3n</b>	24	86
17	<b>1g</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	14	N.R. <sup>e</sup>
18 <sup>f</sup>	<b>1g</b>	<b>2a</b>	<b>3a</b>	10	trace

Reaction conditions: aryl bromide (1 mmol), amine (1.2 mmol),  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  (1.4 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1 mol%), **L5** (6 mol%), 2.5 ml toluene,  $100^\circ\text{C}$ . <sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>The conversion of **1a** was 60%. <sup>c</sup>The conversion of **1a** was 22%. <sup>d</sup>The conversion of **1a** was 41%. <sup>e</sup>No reaction. <sup>f</sup>At  $120^\circ\text{C}$ .

产物 **3i** 及 **3j** 的生成 (实验 9 和 10). 由此可见,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L5}$  催化体系对于不同种类仲胺的反应, 均表现出较高的催化活性, 而对于伯胺、氨基酸及含氮芳杂环吡咯的反应, 则催化活性较低或没有活性.

本文还考察了不同的溴代芳烃与吗啉的交叉偶联反应. 可以看出, 当以对甲氧基溴苯 (**1b**) 或对正丁基溴苯 (**1c**) 为底物时, 虽然需要稍长的反应时间 (3 h), 但反应收率分别达 92% 和 90% (实验 11 和 12). 邻位基团的引入降低了溴代芳烃的反应活性, 而且大的邻位基团影响较大. 如邻甲基溴苯 (**1d**) 和邻溴苯基二苯基膦 (**1e**) 与吗啉的反应, 分别需要 12 和 24 h 才能完成, 反应收率分别为 92% 和 95% (实验 13 和 14). **1e** 与哌啶反应 24 h 后, 反应收率也高达 92% (实验 15). 由此可见, **1e** 分别与哌啶和吗啉的反应是合成配体 **L1** 和 **L2** 的另一条有效途径. 含氟底物对氟溴苯 (**1f**) 也表现出较好的反应活性, 收率为 86% (**3n**, 实验 16). 鉴于溴代底物在该反应体系中表现出良好的反应活性, 本文考察了对甲基氯苯 (**1g**) 与吗啉的反应. 然而, 在最佳反应条件下, 反应混合物搅拌处理 14 h 后, 未观察到产物 **3a** 的生成, 即使将反应温度升至 120 °C, 也仅能生成痕量的产物 (实验 17 和 18).

### 2.3 配体 **L2**, **L3** 和 **L5** 的单晶结构

分别由 **L2**, **L3** 和 **L5** 的乙醇溶液经缓慢挥发得到适于测定单晶结构的晶体. 使用 Bruker 公司 Smart APEX II 型 X 射线单晶衍射仪进行测试, 晶体结构采用 SHELXTL 97 程序由直接法解出. 晶体结构如图 1 所示, 主要的键长及键角数据列于表 3. 晶体结构数据已在 2010 年 3 月 11 上传至剑桥晶体数据库, 晶体结构数据可从剑桥晶体数据中心通过 [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif) 地址免费下载. 剑桥晶体数据库编号为: **L2** (769048), **L3** (769049), **L5** (769050). **L2**, **L3** 和 **L5** 三种膦配体中 P 原子采用三角锥体的空间几何构型, 周围的芳基基团呈一种扭曲的螺旋桨叶片形状分布. 可能是由于空间位阻效应的影响, 芳环上吗啉取代基采取远离三角锥体的分布方式. **L5** 中 P–C 键的平均键长为 0.1846 nm, 大于 **L2** 的 0.1834 nm 和 **L3** 的 0.1836 nm. 这表明 **L5** 的分子内空间位阻效应强于 **L2** 和 **L3**. 另外, **L5** 中 C–P–C 键角平均值小于 **L2** 和 **L3** 的, 也表明 **L5** 具有较大的空间位阻效应. 因此我们认为, 配体 **L5** 较大的空间位阻效应使其有利于钯催化 C–N 偶联反应的进行.

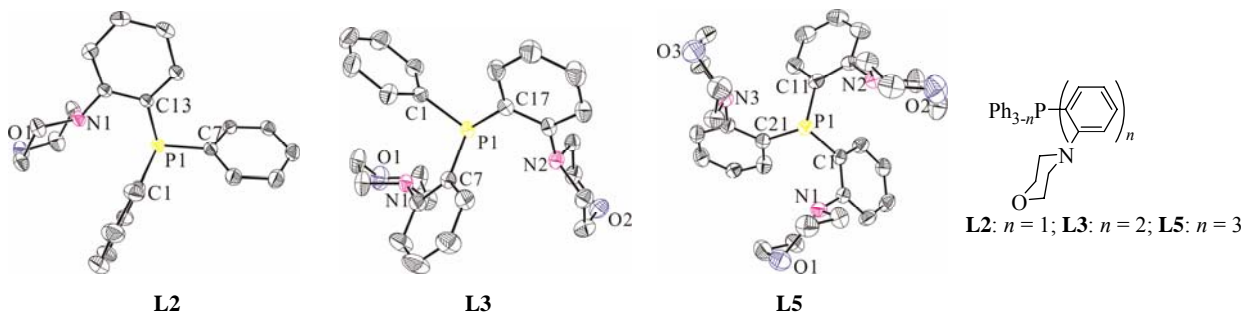


图 1 配体 **L2**, **L3** 和 **L5** 的单晶结构图

Fig. 1. Single crystal structures of **L2**, **L3**, and **L5** at 30% probability level. Hydrogen atoms are omitted for clarity.

表 3 **L2**, **L3** 和 **L5** 的主要键长键角数据

Table 3 Selected bond lengths (nm) and angles (°) for **L2**, **L3**, and **L5**

<b>L2</b>		<b>L3</b>		<b>L5</b>	
Parameter	Value	Parameter	Value	Parameter	Value
P1–C1	0.1826(2)	P1–C1	0.1834(2)	P1–C1	0.1842(2)
P1–C7	0.1835(2)	P1–C7	0.1835(2)	P1–C11	0.1848(2)
P1–C13	0.1840(2)	P1–C17	0.1839(2)	P1–C21	0.1847(2)
Average P1–C	0.1834	Average P1–C	0.1836	Average P1–C	0.1846
∠C1–P1–C7	103.20(9)	∠C1–P1–C7	101.39(9)	∠C1–P1–C11	99.7(1)
∠C1–P1–C13	102.74(9)	∠C1–P1–C17	101.9(1)	∠C1–P1–C21	99.1(1)
∠C7–P1–C13	101.14(8)	∠C7–P1–C17	100.29(9)	∠C11–P1–C21	100.9(1)
Average ∠C–P–C	102.36	Average ∠C–P–C	101.19	Average ∠C–P–C	99.9

The numbers in parentheses are estimated standard deviations.

### 3 结论

设计合成了一类新型 P, N-配体 **L1~L5**, 其中 **L5** 与 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 组成的催化体系表现出最佳的催化活性, 能够有效催化溴代芳烃与各种仲胺的偶联反应. 该类膦配体具有合成方法简便、空气中相对稳定的优点, 但是对于其他种类的胺及芳基氯代物的偶联反应, 其活性有待进一步提高.

### 参 考 文 献

- Muci A R, Buchwald S L. *Top Curr Chem*, 2002, **219**: 131
- Kantchev E A B, O'Brien C J, Organ M G. *Angew Chem, Int Ed*, 2007, **46**: 2768
- Aubin Y, Fischmeister C, Thomas C M, Renaud J L. *Chem Soc Rev*, 2010, **39**: 4130
- Lundgren R J, Stradiotto M. *Angew Chem, Int Ed*, 2010, **49**: 8686
- Surry D S, Buchwald S L. *Chem Sci*, 2011, **2**: 27
- Maiti D, Fors B P, Henderson J L, Nakamura Y, Buchwald S L. *Chem Sci*, 2011, **2**: 57
- Ley S V, Thomas A W. *Angew Chem, Int Ed*, 2003, **42**: 5400
- Zhang H, Cai Q, Ma D W. *J Org Chem*, 2005, **70**: 5164
- Rao H H, Fu H, Jiang Y Y, Zhao Y F. *J Org Chem*, 2005, **70**: 8107
- Zhang Z J, Mao J C, Zhu D, Wu F, Chen H L, Wan B S. *Tetrahedron*, 2006, **62**: 4435
- Liu Y F, Bai Y J, Zhang J, Li Y Y, Jiao J P, Qi X L. *Eur J Org Chem*, 2007: 6084
- Altman R A, Buchwald S L. *Org Lett*, 2007, **9**: 643
- Cheng D P, Gan F F, Qian W X, Bao W L. *Green Chem*, 2008, **10**: 171
- Wang H F, Li Y M, Sun F F, Feng Y, Jin K, Wang X N. *J Org Chem*, 2008, **73**: 8639
- Xi Z X, Liu F H, Zhou Y B, Chen W Z. *Tetrahedron*, 2008, **64**: 4254
- Tao C Z, Li J, Fu Y, Liu L, Guo Q X. *Tetrahedron Lett*, 2008, **49**: 70
- Monnier F, Taillefer M. *Angew Chem, Int Ed*, 2009, **48**: 6954
- Das P, Sharma D, Kumar M, Singh B. *Curr Org Chem*, 2010, **14**: 754
- Meng F, Zhu X H, Li Y, Xie J W, Wang B, Yao J H, Wan Y Q. *Eur J Org Chem*, 2010: 6149
- Li L Y, Zhu L, Chen D G, Hu X L, Wang R H. *Eur J Org Chem*, 2011: 2692
- Huang Y B, Yang C T, Yi J, Deng X J, Fu Y, Liu L. *J Org Chem*, 2011, **76**: 800
- Desmarests C, Schneider R, Fort Y. *J Org Chem*, 2002, **67**: 3029
- Liu C, Shen D M, Chen Q Y. *J Org Chem*, 2007, **72**: 2732
- Manolikakes G, Gavryushin A, Knochel P. *J Org Chem*, 2008, **73**: 1429
- Taillefer M, Xia N, Ouali A. *Angew Chem, Int Ed*, 2007, **46**: 934
- Correa A, Bolm C. *Angew Chem, Int Ed*, 2007, **46**: 8862
- Anderson K W, Tundel R E, Ikawa T, Altman R A, Buchwald S L. *Angew Chem, Int Ed*, 2006, **45**: 6523
- Old D W, Wolfe J P, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 1998, **120**: 9722
- Old D W, Harris M C, Buchwald S L. *Org Lett*, 2000, **2**: 1403
- Anderson K W, Mendez-Perez M, Priego J, Buchwald S L. *J Org Chem*, 2003, **68**: 9563
- Verboom W, Reinhoudt D N, Visser R, Harkema S. *J Org Chem*, 1984, **49**: 269
- Whited M T, Rivard E, Peters J C. *Chem Commun*, 2006: 1613
- Wolfe J P, Tomori H, Sadighi J P, Yin J J, Buchwald S L. *J Org Chem*, 2000, **65**: 1158
- Kuwano R, Utsunomiya M, Hartwig J F. *J Org Chem*, 2002, **67**: 6479
- Yang C T, Fu Y, Huang Y B, Yi J, Guo Q X, Liu L. *Angew Chem, Int Ed*, 2009, **48**: 7398
- Basu B, Paul S, Nanda A K. *Green Chem*, 2009, **11**: 1115
- Huang X H, Anderson K W, Zim D, Jiang L, Klapars A, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**: 6653
- Berman A M, Johnson J S. *J Org Chem*, 2005, **70**: 364