

文章编号: 1000-5013(2011)02-0121-04

Pd 催化交叉偶联反应研究进展

熊 兴 泉

(华侨大学 材料科学与工程学院, 福建 泉州 362021)

摘要: 综述以 Heck 反应、Negishi 反应和 Suzuki 反应为主导的 Pd 催化交叉偶联技术,着重阐述以磁性纳米粒子(MNPs)、高分子为载体的负载型 Pd 催化剂的研究进展及其在有机化学中的应用.

关键词: Pd 催化剂; 交叉偶联反应; Heck 反应; Negishi 反应; Suzuki 反应

中图分类号: O 643. 32; TQ 426. 81

文献标志码: A

目前,Pd 催化交叉偶联反应主要包括卤代芳香烃与烯烃之间的 Heck 反应^[1-4]、与有机锌试剂之间的 Negishi 反应^[5-6],以及与有机硼酸之间的 Suzuki 反应^[7-9]. 由于有着反应选择性好、催化效率高、反应条件温和及反应原料来源丰富等优点,该类型的反应已经成为有机合成化学和催化化学领域研究的热点,在天然产物、高分子材料、功能材料和液晶材料的合成及医药生产中得到广泛应用^[10-11]. 就催化机理而言,Pd 催化交叉偶联反应有 3 个相似的历程:(1) 氧化加成,即 Pd 催化剂氧化插入卤代物形成中间体 $R^2-Pd(II)-X$;(2) 金属转移,即过渡金属化产生 $R^1-Pd(II)-R^2$ 中间体;(3) 还原消除,即生成偶联产物 R^1-R^2 ,同时 Pd 催化剂重新进入催化循环. Pd 催化交叉偶联反应是以贵金属 Pd 作催化剂的,但由于 Pd 有毒且在使用过程中易析出极细的 Pd 粉,不仅使催化剂的使用寿命短、实用性差,也使产物的纯化困难. 因此,如何提高催化剂的使用寿命成为降低反应成本一个非常关键的因素.

1 磁性纳米粒子负载 Pd 催化剂

磁性纳米粒子(MNPs)由于制备方法多样,工艺相对容易控制,具有结构和功能的可调控性,以及其在磁性、催化等多方面的良好特性,日渐成为研究热点. 将 MNPs 作为 Pd 催化剂的载体,可以使催化剂易从反应体系中分离和回收.

文献[12]利用叠氮与炔基之间的“点击”反应,将外围为叠氮功能化的 MNPs 与炔基功能化的二吡啶基甲醇连接起来;然后,利用吡啶与 Pd 之间的配位作用,制备出负载 Pd 催化剂的 MNPs,并利用红外光谱(IR)和透射电子显微镜(TEM)等手段对其进行表征. 磁性纳米粒子负载 Pd 催化剂能很好地催化芳基硼酸与芳基溴之间的 Suzuki 反应,合成含有取代基的联苯型芳香化合物的产率为 85%~99%. 实验表明,该类催化剂在外加磁场作用下容易回收,并具有较好的重复使用性能.

2009 年,韩国仁荷大学的 Taher 等^[13]分别将含有咪唑基团的三甲氧基硅烷及氮杂 Pd 卡宾键合到外围为羟基功能化的 MNPs 上,制备出具有磁性的氮杂 Pd 卡宾纳米粒子. 同时,在以水作溶剂的反应体系中,将该催化剂用于催化芳基硼酸与芳基溴之间的 Suzuki 反应,以 92%~98%的高产率合成联苯型芳香化合物. 实验表明,该类催化剂表现出优良的催化性能及较高的稳定性,且连续使用 5 次后,仍显示出好的催化特性(Suzuki 反应产率仍能维持在 93%).

2 高分子负载 Pd 催化剂

高分子载体材料可以分为天然高分子载体和合成高分子载体. 一般而言,作为高分子载体应该具有

收稿日期: 2010-11-22

通信作者: 熊兴泉(1980-),男,博士,主要从事“点击”化学及结构可控聚合物的研究. E-mail:xxqluli@hqu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(21004024);福建省青年科技人才创新项目(2008F3067)

以下 3 个特点:(1) 容易进行化学修饰,即一般可以利用功能性单体进行聚合或在聚合完成后再进行功能化,使 $-OH$, $-NH_2$ 或 $-COOH$ 功能化的高分子载体能与 Pd 催化剂的配体(如三芳基膦)结合;(2) 较大的比表面积,即可提高 Pd 催化剂的分散度,从而可提高催化剂的催化效率;(3) 具有一定的强度及较好的化学稳定性,可达到延长催化剂使用寿命并使其易于分离和回收的目的。

2.1 天然高分子载体

天然高分子材料,例如淀粉、田菁胶、壳聚糖等,由于原料价廉易得,表面官能团丰富(分子中含有大量羟基或氨基),是负载 Pd 的理想载体材料. 2004 年, Hdary 等^[14]以天然高分子壳聚糖为载体,制备出壳聚糖 Pd 配合物催化剂,并成功将该催化剂用于 Sukuzi 和 Heck 偶联反应中. 实验表明,该催化剂催化取代型卤代芳烃与苯硼酸之间的 Suzuki 反应效果很好,短时间就可以获得较高的产率. 特别对于有供电子基团(如 $-OMe$)的底物,其产率会更高一些;含吸电子基团(如 $-NO_2$ 或 $-CN$)的产率很低,并且催化剂会分解成黑色固体.

溴代和碘代芳烃均有明显活性,但氯代苯在反应 18 h 后产率仅为 3%,基本无活性. 催化剂用极性溶剂,如甲醇洗涤后可以重复使用. 将此催化剂用于碘代苯和丙烯酸正丁酯、苯乙烯等的 Heck 反应中,催化活性也很高,分别以 87%和 88%的产率合成出肉桂酸丁酯和反式的 1,2-二苯乙烯.

Calo 等^[15]也以壳聚糖为原料制备出壳聚糖负载的纳米 Pd 催化剂,并在离子液体中系统研究该催化剂对卤代苯与丙烯酸正丁酯之间 Heck 反应的催化性能. 结果表明,当以四丁基溴化铵为溶剂、四丁基乙酸铵为碱时,该催化剂的活性较高. 在 130 °C 条件下反应 15 min,溴代苯生成酯的产率高达 98%;而在 100 °C 下,仅反应 5 min,碘代苯的产率也达 95%,并且在该条件下重复使用 10 次以上,催化剂仍能保持明显的催化活性.

2.2 合成高分子载体

合成高分子载体一般分为可溶性高分子载体与不溶性高分子载体. 研究表明,不溶性高分子载体存在负载量低、传质困难、催化活性中心与底物接触几率小等缺陷;而可溶性高分子载体可克服以上不溶性高分子载体的缺点. 通过将催化剂负载在可溶性载体上可以实现“均相反应,两相分离”的目的. 目前,常见的合成高分子载体材料主要有聚酰亚胺、聚苯乙烯、聚苯乙烯-聚乙二醇接枝共聚物、聚醚型树状分子等聚合物材料.

Seokin 等^[16]通过二酐单体与含 Pd 的二胺单体之间的缩聚反应,合成了一种新型的含 Pd 的聚酰亚胺催化剂. 在极性溶剂中,以 CS_2CO_3 做缚酸剂,可以高效催化苯乙烯与卤代芳烃的 Heck 反应. 实验表明,在 80 °C 条件下反应 2 h,碘代苯与苯乙烯反应产率可达 93%. 在相似条件下,该催化剂也能高效催化卤代苯与苯硼酸之间的 Suzuki 反应,反应 2 h 后的 Suzuki 反应产率也可达 93%. 研究表明,该类催化剂能有效克服有机膦,特别是富电子的苯基膦导致的在大规模制备中存在的高价格、低反应速率及空气敏感等缺陷.

Dahan 等^[17]以羟基功能化的聚苯乙烯树脂为原料,将其与羧酸功能化的苯基膦进行缩合反应,合成了不同代数且固定于聚苯乙烯树脂上的树枝状载体负载 Pd 催化剂. 将其用于溴代苯和丙烯酸正丁酯、苯乙烯等的 Heck 反应中,表现出良好的催化活性. 研究表明,树状分子代数越高,对 Heck 反应的催化活性和选择性越高,代数增加一代,可以使其中一些反应产率增加 5 倍.

3 Pd 催化交叉偶联反应在有机合成中的应用

Pd 催化交叉偶联反应已经被广泛应用于许多物质,特别是一些抗癌药物及抗炎症药物的合成研究和工业化生产^[18-20]. 在天然产物合成方面,分子间或分子内的 Pd 催化交叉偶联反应被用作合成中的关键步骤. 值得一提的是,1996 年, Danishefsky 等^[21]成功地将 Heck 反应应用在紫杉醇全合成的关键步骤中,并取得良好的效果. 另外, Heck 反应也被成功应用于另一新的绿色抗肿瘤药物——白藜芦醇的全合成中. Guiso 等^[22]以 $Pd(OAc)_2$ 作催化剂,以 3,5-二乙酰酯基取代的苯乙烯与对乙酰基碘苯进行 Heck 反应,以 70%的收率制备出全乙酰化白藜芦醇,最后几乎以定量的产率去掉乙酰基后得到白藜芦醇. Andrus 等^[23]用 3,5-二羟基苯甲酸为起始原料进行 4 步反应,以 52%的总产率合成出白藜芦醇,其中 Heck 反应一步收率可达 73%.

Menche 等^[24]在 H₂O 与 MeCN 的混合体系中,以三乙胺做缚酸剂,二(三苯基膦)二氯化 Pd 作为催化剂,催化烯基碘化物与乙烯衍生物之间的 Heck 反应,合成具有抑制癌细胞生长活性的药物活性分子 Archazolid A. 结果表明,该反应以 55% 的收率合成出关键中间体,并有较好的选择性(*E/Z*=6:1).

Negishi 反应也被成功应用于药物及天然产物的合成中. Chacko 等^[25]以二(三叔丁基膦)Pd 作催化剂,以碘代核苷衍生物及多种有机锌试剂进行 Negishi 反应,以 34%~65% 的收率制备出一系列具有生物活性和药物活性的 5-氟烷基嘧啶核苷衍生物. 另外, Negishi 等^[26]利用两步 Negishi 反应成功合成出 β -胡萝卜素和其相关衍生物. Negishi 反应也可以方便地合成一些具有药物活性的海洋天然产物,如 Discodermolide, Nakienone A 的关键结构片段^[27-28].

与金属有机化合物相比,芳基硼酸对热、空气、水不敏感,具有廉价、低毒等优点. 因此,苯硼酸与芳基溴代物之间的 Suzuki 反应也成为合成具有生物活性天然产物的常用方法. 例如,具有调节钙和磷代谢作用的维生素 D₃ 的合成就采用了 Suzuki 反应^[29].

4 研究展望

Pd 催化交叉偶联反应是现代有机合成中构成 C—C 键的重要方法之一. 由于该类型的反应具有选择性好、产率高、官能团耐受性好,以及对底物的兼容性较好等优点,因而受到人们越来越多的关注,并已经在医药以及天然产物合成中得到了广泛的应用. 然而,到目前为止, Pd 催化交叉偶联反应还存在以下 3 个关键问题: (1) Pd 催化剂价格昂贵且有毒,使其在医药合成工业上的应用受到限制; (2) 如何研究出高活性负载型 Pd 催化剂,使其既保持活性又易于分离和回收; (3) 如何进一步拓宽 Pd 催化交叉偶联反应的应用范围.

2010 年的诺贝尔化学奖颁发给了长期从事于 Pd 催化交叉偶联反应的 Heck, Negishi 和 Suzuki 等 3 位化学家,这将进一步激发越来越多研究者关注这一领域,并解决以上问题. 实践证明,将 Pd 催化剂以化学或物理的方式负载于无机或有机高分子载体,如 MNPs 或聚合物等上,不仅可以延长其使用寿命,而且催化剂也易于分离和回收.

参考文献:

- [1] HECK R F, NOLLEY J P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides[J]. J Org Chem, 1972, 37(14): 2320-2322.
- [2] HECK R F. Palladium-catalyzed reactions of organic halides with olefins[J]. Acc Chem Res, 1979, 12(4): 146-151.
- [3] BELETSKAYA I P, CHEPRAKOV A V. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis[J]. Chem Rev, 2000, 100(8): 3009-3066.
- [4] NEGISHI E, COPERET C, MA S, et al. Cyclic carbopalladation: A versatile synthetic methodology for the construction of cyclic organic compounds[J]. Chem Rev, 1996, 96(1): 365-394.
- [5] NEGISHI E, KING A O, OKUKADO N. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis(3): A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides[J]. J Org Chem, 1977, 42(10): 1821-1823.
- [6] NEGISHI E, HU Qian, HUANG Zhi-hong, et al. Palladium-catalyzed alkenylation by the negishi coupling[J]. Aldrichimica Acta, 2005, 38(3): 71-88.
- [8] SUZUKI A. Organoborates in new synthetic reactions[J]. Acc Chem Res, 1982, 15(6): 178-184.
- [9] MIYAURA N, YANAGA T, SUZUKI A. The palladium-catalyzed cross-coupling reaction of phenylboronic acid with haloarenes in the presence of bases[J]. Synthetic Communications, 1981, 11(7): 513-519.
- [10] NICOLAOU K C, BULGER P G, SARLAH D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2005, 44(29): 4442-4489.
- [11] TORBORG C, BELLER M. Recent applications of palladium-catalyzed coupling reactions in the pharmaceutical, agrochemical, and fine chemical industries[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2009, 351(18): 3027-3043.
- [12] LÜ Guang-hua, MAI Wen-peng, JIN Ri-zhe, et al. Immobilization of dipyriddy complex to magnetic nanoparticle via click chemistry as a recyclable catalyst for Suzuki cross-coupling reactions[J]. Synlett, 2008, 19(9): 1418-1422.

- [13] TAHER A, KIM J B, JUNG J Y. Highly active and magnetically recoverable Pd-NHC catalyst immobilized on Fe_3O_4 nanoparticle-ionic liquid matrix for Suzuki reaction in water[J]. *Synlett*, 2009(15): 2477-2482.
- [14] HARDY J J E, HUBERT S, MACQUARRIE D J, et al. Chitosan-based heterogeneous catalysts for Suzuki and Heck reactions[J]. *Green Chem*, 2004(6): 53-56.
- [15] CALO V, NAEI A, MONOPOLI A, et al. Heck reaction catalyzed by nanosized palladium on chitosan in ionic liquids[J]. *Organometallics*, 2004, 23(22): 5154-5158.
- [16] SEÇKIN T, KÖYTEPE L, DEMİR S, et al. Novel type of metal-containing polyimides for the heck and Suzuki-miyaura cross-coupling reactions as highly active catalysts[J]. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers*, 2003, 13(4): 223-235.
- [17] DAHAN A, PORTNOY M. Remarkable dendritic effect in the polymer-supported catalysis of the Heck arylation of olefins[J]. *Organic Letters*, 2003, 5(8): 1197-1200.
- [18] BELLER M, BOLM C. Transition metals for organic synthesis: Building blocks and fine chemicals[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [19] DIEDERICH F, STANG P J. Metal-catalyzed cross-coupling reactions[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 1998.
- [20] MEIJERE A, DIEDERICH F. Metal-catalyzed cross-coupling reactions[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [21] DANISHEFSKY S J, MASTERSTERS J, YOUNG W B, et al. Total synthesis of baccatin III and taxol[J]. *J Am Chem Soc*, 1996, 118(12): 2843-2859.
- [22] GUISO M, MARRA C, FARINA A. A new efficient resveratrol synthesis[J]. *Tetrahedron Letters*, 2002, 43(4): 597-598.
- [23] ANDRUS M B, LIU J, MEREDITH E L, et al. Synthesis of resveratrol using a direct decarbonylative Heck approach from resorcylic acid[J]. *Tetrahedron Letters*, 2003, 44(26): 4819-4822.
- [24] MENCHE D, HASSFELD J, LI J, et al. Total synthesis of archazolid A[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(19): 6100-6101.
- [25] CHACKO A M, QU W C, KUNG H F. Synthesis of 5-fluoroalkylated pyrimidine nucleosides via negishi cross-coupling[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73(13): 4874-4881.
- [26] ZENG F X, NEGISHI E. A Novel, selective and efficient route to carotenoids and related natural products via zirconium-catalyzed carboalumination and palladium- and zinc-catalyzed cross coupling[J]. *Organic Letters*, 2001, 3(5): 719-722.
- [27] SMITH A B, BEAUCHAMP T J, LAMARCHE M J, et al. Evolution of a gram-scale synthesis of (+)-discodermolide[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(36): 8654-8664.
- [28] POUR M, NEGISHI E. An efficient and selective synthesis of nakienone involving a novel protocol for α -alkenylation of ketones via palladium-catalyzed alkenyl-alkenyl coupling[J]. *Tetrahedron Letters*, 1997, 38(4): 525-528.
- [29] HANAZAWA T, KOYAMA A, WADA T, et al. Efficient convergent synthesis of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D_3 and its analogues by Suzuki-miyaura coupling[J]. *Organic Letters*, 2003, 5(4): 523-525.

Recent Advances in Pd-Catalyzed Cross-Coupling Reaction

XIONG Xing-quan

(College of Material Science and Engineering, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

Abstract: Recent advances in the palladium-catalyzed cross-coupling reactions, which mainly exemplified by Heck reaction, Negishi reaction and Suzuki reaction, are discussed herein. At the same time, it emphasizes the progress of magnetic nanoparticles (MNPs) or polymer-supported Pd catalysts and its applications in organic chemistry.

Keywords: palladium-catalyzed; cross-coupling reaction; Heck reaction; Negishi reaction; Suzuki reaction

(责任编辑: 陈志贤 英文审校: 熊兴泉)