

钯催化氟磺酸酚酯 Suzuki 反应合成三联苯类化合物

任常玥 陈正军 杨明焱 杨德志 袁泽利* 李新民*

(遵义医科大学药学院 遵义 563000)

摘要 发展了一个高效、简便合成三联苯类化合物的方法。以氯化钯为催化剂,碳酸钾与三乙胺为碱,无需加入任何配体,在乙醇水溶液中氟磺酸联苯酚酯与芳基硼酸进行 Suzuki 反应,可高效合成含有多种官能团的三联苯类化合物。该方法操作简便、无需氮气保护,且芳基硼酸自偶联副产物少,有利于产品的分离,为三联苯类化合物的合成提供了一条简便而高效的途径。

关键词 钯 无配体 三联苯 氟磺酸酚酯 Suzuki 反应

DOI:10.14159/j.cnki.0441-3776.2020.12.009

**Palladium Catalyzed Suzuki Reaction of Biaryl Fluorosulfates
to the Synthesis of Terphenyls**

Ren Changyue, Chen Zhengjun, Yang Mingyan, Yang Dezhi, Yuan Zeli*, Li Xinmin*

(College of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, 563000)

Abstract An efficient and simple protocol has been developed for the preparation of terphenyls. Using PdCl₂ as the catalyst, K₂CO₃ and Et₃N as the base, without adding any ligands, the Suzuki reaction between biphenyl fluorosulfonate and aryl boronic acid in ethanol aqueous solution can efficiently generate terphenyls containing multiple functional groups. This coupling reaction protocol is convenient to operate, does not require nitrogen protection, and has few by-products from the self-coupling of aryl boronic acid, which is beneficial to product separation. This method provides a simple and efficient way for the synthesis of terphenyl compounds.

Keywords Palladium, Ligand-free, Terphenyls, Biaryl fluorosulfates, Suzuki reaction

三联苯类化合物具有免疫抑制、抗氧化、神经保护、抗血栓等多种生物活性,而且是多种液晶及电致发光材料的重要中间体,因此在生物医学及材料科学等领域具有重要应用价值^[1]。2013 年, Gallego 等^[2]报道三联苯化合物(图式 1(A))能够与艾滋病的遗传物质结合,从而阻断病毒的复制,这个发现为艾滋病治疗的新靶点设计提供了新思路。2018 年, Dow 等^[3]发现了一种三联芳环类 MAP4K4(丝裂原激活蛋白激酶)抑制剂,其酶抑制活性处于纳摩尔级(IC₅₀ = 0.4 nmol/L),且无中枢神经蓄积毒性,具有非常好的开发前景(图式 1(B))。Murakami 等^[4]以氯代三联苯为原料(图式 1(C)),通过多步聚合及脱氢反应合成了含 18 个碳环的石墨烯分子,为温和、简便合成石墨烯提供了新策略。由于三联苯类化合物的低毒性、生

物活性及在各领域的重要应用价值,因此探索该类化合物的高效合成方法成为一个重要的研究课题。

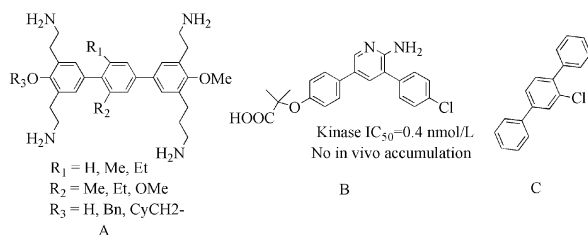
Suzuki 偶联反应具有反应条件温和、官能团兼容性好、底物适用范围广等优点,已成为合成三联苯类化合物的重要方法^[5]。然而已报道的方法中仍有许多不足,例如多数反应需要加入有机膦配体,且需在氮气等惰性气体保护下进行反应,同时需要使用甲苯、四氢呋喃等毒性较大的溶剂作为反应介质,硼酸自偶联经常造成产品分离困难等^[6]。基于以上原因,开发高效、绿色、操作简便的三联苯类化合物的合成方法具有重要价值。近年来,氟磺酸酚酯(Ar-OSO₂F)类化合物得到了广泛关注。2014 年 Sharpless 课题组报道了含有双氟磺酸酯的化合物室温下以近乎 100% 产率实

* 联系人 李新民 男 博士 主要从事有机合成研究 E-mail: lixm@zmu.edu.cn; 袁泽利 E-mail: zlyuan@zmu.edu.cn

国家自然科学基金项目(81660575, 81860611)、贵州省科学技术基金项目(黔科合基础[2018]1187)和贵州省高层次创新型人才培养项目(黔科合平台人才[2020]4104)资助

2020-05-19 收稿 2020-06-12 接受

现聚硫酸酯的合成,该方法为聚硫酸酯和聚磺酸酯类材料的合成打开了一条全新的途径^[7]。同时,氟磺酸酯基团(-OSO₂F)可作为离去基团参与多种交叉偶联反应及官能团化反应,成为丰富分子结构的重要方法^[8]。本文发展了一个无配体的氯化钯催化氟磺酸联苯酚酯与芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应体系,该方法可高效合成含有多种官能团的三联苯类化合物。



图式 1 三联苯类分子结构示例

Scheme 1 The examples of terphenyls

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Bruker ADVANCEII 400 型核磁共振谱仪,

TMS 为内标,氘代氯仿为溶剂;取代酚类、芳基硼酸购自上海萨恩化学技术有限公司,硫酰氟气体购自武汉纽瑞德特种气体有限公司;其他试剂均为国产分析纯试剂,未经进一步处理,直接使用;柱层析硅胶(试剂级,200~300 目)购自青岛海洋化工有限公司。

1.2 Suzuki 偶联反应的一般步骤

空气中,依次将取代联苯酚(0.5mmol)、芳基硼试剂(0.55mmol)、无水碳酸钾(1mmol)、三乙胺(1mmol)、氯化钯(0.005mmol)、6mL 50%乙醇水溶液,加入到 15mL 单口耐压瓶中,80℃ 下搅拌。待反应结束后,加入 20mL 饱和氯化钠和 20mL 乙酸乙酯进行萃取,将有机相减压浓缩,粗产品经柱层析(洗脱剂为石油醚与乙酸乙酯)得目标产物。产物 1a~1u 的结构经¹H NMR 和¹³C NMR 等表征。相关数据见表 1。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

钯源、碱等条件对 Suzuki 反应均有较大的影

表 1 目标化合物的¹H NMR 及¹³C NMR 谱数据Tab.1 ¹H NMR and ¹³C NMR data for the target compounds

化合物	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ	¹³ C NMR (101MHz, CDCl ₃) δ
4-甲基对三联苯(1a, 白色固体)	7.70~7.60 (m, 6H), 7.55 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.46 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.31~7.23 (m, 2H), 2.42 (s, 1H)	140.7, 140.0, 139.8, 137.7, 137.1, 129.5, 128.7, 127.4, 127.2, 127.0, 126.8, 21.1
4-甲氧基对三联苯(1b, 白色固体)	7.66 (d, J=8.5Hz, 6H), 7.59 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.46 (d, J=13.9Hz, 2H), 7.36 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.87 (s, 3H)	159.2, 140.7, 139.7, 139.4, 133.2, 128.7, 128.0, 127.4, 127.2, 127.0, 126.9, 114.2, 55.3
3-甲氧基对三联苯(1c, 白色固体)	7.65 (d, J=15.2Hz, 6H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (d, J=6.7Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)	159.9, 142.2, 140.6, 140.2, 139.9, 129.8, 128.8, 127.5, 127.4, 127.3, 127.0, 119.5, 112.7, 55.3
2-甲氧基对三联苯(1d, 白色固体)	7.72~7.57 (m, 6H), 7.45 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.35 (dd, J=17.8, 7.7Hz, 3H), 7.05 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.2Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)	156.4, 141.0, 139.7, 137.5, 130.7, 130.1, 129.9, 128.7, 128.6, 127.1, 127.1, 126.7, 120.8, 111.1, 55.5
3,4,5-三甲氧基对三联苯(1e, 白色固体)	7.78~7.59 (m, 6H), 7.47 (t, J=6.9Hz, 2H), 7.43~7.34 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 (s, 3H)	153.5, 140.6, 140.2, 137.7, 136.7, 128.8, 127.4, 127.4, 127.3, 127.0, 104.3, 60.9, 56.2
4-氟对三联苯(1f, 白色固体)	7.81~7.69 (m, 8H), 7.49 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.3Hz, 1H), 7.35~7.26 (m, 2H)	163.7, 161.2, 140.5, 140.1, 139.1, 136.8, 136.7, 128.8, 128.5, 127.5, 127.3, 127.3, 127.0, 115.7, 115.5
4-甲醛对三联苯(1g, 白色固体)	10.07 (s, 1H), 7.98 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.73 (s, 4H), 7.69~7.60 (m, 2H), 7.48 (t, J=7.7Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.0Hz, 1H)	191.8, 146.6, 138.5, 130.3, 128.8, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.0
4-硝基对三联苯(1h, 白色固体)	8.32 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.73 (d, J=9.1Hz, 4H), 7.65 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.48 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.40 (t, J=7.3Hz, 1H)	147.1, 141.8, 140.1, 137.5, 128.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3, 127.0, 124.1
4-氰基对三联苯(1i, 白色固体)	7.79~7.60 (m, 10 H), 7.48 (t, J=7.5Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.4Hz, 1H)	145.1, 141.5, 140.1, 137.9, 132.6, 128.8, 127.7, 127.7, 127.5, 127.5, 127.0, 118.9, 110.9

表 1(续)

化合物	^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ	^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ
4-氟基-4"-甲氧基-对三联苯(1j, 白色固体)	7.72~7.63 (m, 5H), 7.62~7.55 (m, 3H), 7.55~7.46 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.79 (s, 3H)	159.4, 145.1, 141.1, 137.2, 132.7, 132.6, 128.0, 127.9, 127.5, 127.4, 127.2, 118.9, 114.3, 110.7, 55.3.
4-醛基-4"-甲氧基-对三联苯(1k, 白色固体)	10.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=10.4$, 7.1Hz, 3H), 7.58 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 3H), 7.00 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 3H), 3.86 (s, 3H)	191.8, 160.0, 146.7, 135.1, 134.6, 132.0, 130.3, 128.4, 128.0, 127.6, 127.4, 127.2, 127.0, 114.4, 55.3
4-氟-4"-甲氧基-对三联苯(1l, 白色固体)	7.66~7.55 (m, 8H), 7.14 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H)	163.6, 161.1, 159.2, 146.2, 139.7, 138.4, 136.8, 133.0, 128.5, 128.4, 128.0, 127.2, 127.0, 115.7, 115.5, 114.2, 55.3
4-甲氧基-4"-甲基-对三联苯(1m, 白色固体)	7.66~7.59 (m, 4H), 7.56 (dd, $J=15.3$, 8.3Hz, 4H), 7.26 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)	159.1, 139.4, 137.8, 137.0, 133.2, 129.4, 128.0, 127.2, 126.9, 126.7, 114.2, 55.3, 21.1
4-乙基-4"-甲氧基-对三联苯(1n, 白色固体)	7.67~7.60 (m, 4H), 7.59~7.53 (m, 4H), 7.29 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.03~6.96 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.29 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)	159.2, 143.4, 139.4, 139.4, 138.1, 133.3, 128.3, 128.0, 127.0, 127.0, 126.2, 114.2, 55.3, 28.5, 15.5
2-氟基-4"-甲氧基-对三联苯(1o, 白色固体)	7.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.73~7.51 (m, 7H), 7.45 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.87 (s, 3H)	159.4, 159.1, 145.1, 141.1, 136.3, 133.8, 132.8, 129.9, 129.1, 128.1, 127.4, 126.9, 118.8, 114.3, 111.1, 55.3, 29.7
2-氟基-4"-甲基-对三联苯(1p, 白色固体)	7.79 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 7.64 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H), 7.58~7.52 (m, 3H), 7.45 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 7.28 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.41 (s, 3H)	144.4, 140.6, 137.5, 136.8, 136.6, 135.4, 135.2, 134.2, 133.9, 133.4, 130.3, 129.9, 129.5, 128.8, 128.5, 126.9, 126.8, 118.9, 110.3, 21.0
4-氟-3"-4"-二甲氧基-对三联苯(1q, 白色固体)	7.69~7.51 (m, 6H), 7.19 (dd, $J=8.3$, 2.1Hz, 1H), 7.17~7.10 (m, 3H), 6.97 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)	149.2, 148.7, 139.9, 138.7, 133.6, 128.5, 128.5, 127.3, 127.2, 119.3, 115.8, 115.5, 111.5, 110.3, 56.0, 55.9
4-氟基-3", 4", 5"-三甲基-对三联苯(1r, 白色固体)	7.79~7.72 (m, 4H), 7.67 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 4H), 6.83 (s, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.91 (s, 3H)	153.5, 145.0, 141.6, 137.9, 137.8, 136.1, 132.6, 127.7, 127.5, 127.5, 118.9, 110.9, 104.2, 60.9, 56.2
3, 5-二甲基-4"-叔丁基-对三联苯(1s, 白色固体)	7.65 (s, 4H), 7.59 (dd, $J=6.8$, 1.0Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.01 (s, 1H), 2.39 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)	150.4, 140.9, 140.1, 139.8, 138.4, 137.9, 129.0, 127.6, 127.3, 126.8, 125.8, 125.1, 34.7, 31.5, 21.5
3, 5-二甲基-4"-甲氧基-间三联苯(1t, 白色固体)	7.77 (s, 1H), 7.74 (s, 4H), 7.67~7.61 (m, 1H), 7.54 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 4H), 7.29 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.42 (s, 3H)	145.6, 142.1, 139.6, 137.7, 137.5, 132.6, 129.6, 129.4, 127.8, 127.2, 127.0, 125.9, 125.8, 118.9, 110.9, 21.1
4, 3", 5"-三甲基对叔苯基(1u, 白色固体)	7.63 (s, 4H), 7.54 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.26 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 7.00 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)	140.7, 140.0, 139.8, 138.2, 137.8, 137.0, 129.4, 128.9, 127.4, 127.1, 126.8, 124.9, 77.3, 21.4, 21.1
4-甲氧基间三联苯(1v, 白色固体)	7.76 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.49 (dt, $J=24.4$, 7.5Hz, 5H), 7.36 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 2H), 3.85 (s, 3H)	159.2, 141.7, 141.3, 141.2, 133.6, 129.1, 128.7, 128.2, 127.3, 127.2, 125.7, 125.6, 125.5, 114.2, 55.3
4-氟基间三联苯(1w, 白色固体)	7.86~7.70 (m, 5H), 7.63 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 7.55 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 7.47 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.39 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H)	145.6, 142.2, 140.6, 139.7, 132.6, 129.5, 129.3, 128.9, 128.8, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 126.2, 118.9, 111.1
4-氟基-4"-甲基-间三联苯(1x, 白色固体)	7.76 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 5H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 4H), 7.32~7.24 (m, 2H), 2.42 (s, 3H)	145.7, 142.1, 139.7, 137.7, 137.6, 132.6, 129.6, 129.5, 127.8, 127.3, 127.0, 125.9, 125.8, 119.0, 111.0, 21.1
3-(联苯-4-基)-6-甲氧基吡啶(1y, 白色固体)	8.06 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.65 (dd, $J=7.3$, 4.7Hz, 3H), 7.57 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.65 (s, 3H)	158.4, 156.5, 141.4, 140.6, 138.6, 136.8, 128.7, 127.4, 127.3, 127.3, 127.0, 121.6, 117.5, 24.7
2-(联苯基-4-基)-6-甲氧基吡啶(1z, 白色固体)	8.46 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.62 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 4H), 7.47 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H)	163.1, 143.9, 140.4, 138.1, 136.2, 129.2, 128.8, 127.7, 127.1, 127.4, 127.3, 127.0, 126.9, 111.1, 54.2
1-(5-(4-(叔丁基)-1'-联苯)-4-基)噻吩-2-基)乙酮(1ab, 白色固体)	7.65 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)	190.6, 152.9, 152.4, 142.6, 133.5, 130.5, 126.0, 126.0, 123.4, 34.7, 31.1, 26.5

响,因此以氟磺酸联苯酚酯与 4-甲氧基苯硼酸的 Suzuki 反应为模板,考察各条件对反应的影响。首先考察碱对 Suzuki 反应的影响,结果见表 2。当以 1 (mol) % 钯碳为催化剂,使用单一的无机碱或有机碱时,均无产物生成(试验 1~8)。当同时加入碳酸钠与三乙胺作为碱时,相同时间内得到 40.1% 的产品收率(试验 9)。使用混合碱碳酸钾与三乙胺,产率为 47.8% (试验 10)。然而,当使用其他混合碱时,收率均较低(试验 11~13)。在模板反应中,以碳酸钾与三乙胺作为碱,考察钯源对反应的影响。结果表明,使用零价钯前体为催化剂,反应活性较低(试验 14~16)。当使

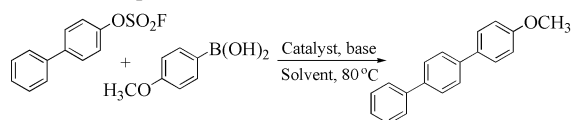
用醋酸钯为催化剂时,反应 12h 可得到 80.2% 的收率(试验 17)。氯化钯活性最高,反应 12h 可得到 92.0% 的产品收率(试验 18)。当降低氯化钯使用量至 0.5 (mol) % 时,仅得到 75.2% 的产品收率。当使用 1 (mol) % 氯化钯,但降低碳酸钾与三乙胺量时,反应收率下降。当使用甲醇水溶液或异丙醇水溶液作为反应溶剂时,仅得到中等产品收率(试验 21、22)。当降低反应温度至 60℃ 时,反应 12h 得到 62.4% 的产品收率(试验 23)。室温下反应 12h,产品收率降低为 23.4% (试验 24)。因此,选择在 1 (mol) % 氯化钯作为催化剂、2 倍量碳酸钾与 2 倍量三乙胺混合作为碱、乙醇水溶液为溶剂、80℃ 下反应的优化条件下进行后续研究。

2.2 底物普适性研究

在优化反应条件下考察该体系的底物适应性。首先考察芳基硼酸的取代基电子效应对反应的影响,结果表明,取代基的电子效应对芳基硼酸的活性影响较大,含有供电子基的芳基硼酸均可与氟磺酸联苯酚酯顺利反应,且得到良好的产品收率(图式 2, 1a~1e); 其中,以 2-甲氧基苯硼酸为底物也取得了 80.4% 的产品收率(图式 2, 1d)。反应中未发现有芳基硼酸自偶联产品生成,产率低于 90% 的主要原因是部分氟磺酸酯被还原为酚类化合物。含吸电子基的芳基硼酸活性较低,与氟磺酸联苯酚酯反应仅得到中等收率(图式 2, 1f~1i),推测原因是由于吸电子基的存在使芳环电子云密度下降,导致金属交换步骤速率下降,进而降低反应速率。进一步考察了含有多种官能团的氟磺酸酯与含给电子基团的芳基硼酸的偶联反应,三联苯类化合物(1j~1u)的产率均在 80% 以上,其中氟磺酸(4-氟基)联苯酚酯与 4-甲氧基苯硼酸偶联产率可达到 94.6% (图式 2, 1j)。对间位三联苯类化合物的合成也进行了考察,产品(1v~1x)收率较好。此外,对含有杂原子的氟磺酸酯与硼酸的偶联反应也进行了考察,可以得到 85% 以上的分离产品收率(1y~1z)。然而在喹啉类硼酸为底物时,反应效果较差,仅得到 20.3% 的收率(图式 2, 1ab)。为考察该反应体系可放大性,尝试氟磺酸酯与 4-甲氧基硼酸偶联的克级实验,成功制备了 1.07g 4-甲氧基三联苯(1b),产品收率 82.2%。

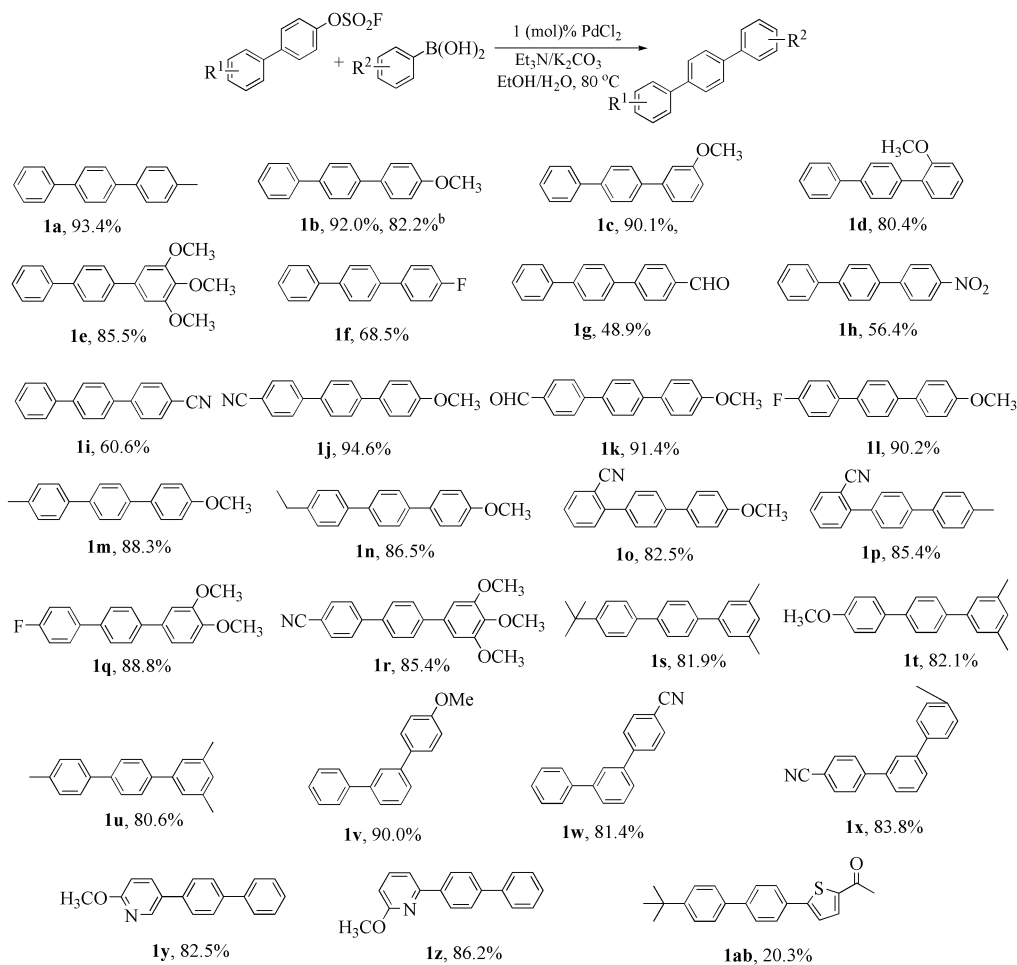
表 2 Suzuki 反应条件优化^a

Tab.2 Optimization of the Suzuki reaction conditions^a



序号	钯催化剂	碱	产率/%
1	Pd/C	Na ₂ CO ₃	trace
2	Pd/C	K ₂ CO ₃	trace
3	Pd/C	Cs ₂ CO ₃	trace
4	Pd/C	KHCO ₃	trace
5	Pd/C	K ₃ PO ₄	trace
6	Pd/C	Et ₃ N	trace
7	Pd/C	Et ₂ NH	trace
8	Pd/C	(<i>i</i> -Pr) ₂ NH	trace
9	Pd/C	Na ₂ CO ₃ /Et ₃ N	40.1
10	Pd/C	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	47.8
11	Pd/C	Cs ₂ CO ₃ /Et ₃ N	20.3
12	Pd/C	KHCO ₃ /Et ₃ N	10.8
13	Pd/C	K ₃ PO ₄ /Et ₃ N	36.1
14	Pd/Al ₂ O ₃	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	18.2
15	Pd/CaCO ₃	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	33.5
16	Pd/BaSO ₄	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	28.9
17	Pd(OAc) ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	80.2
18	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	92.0
19	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	75.2 ^b
20	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	73.1 ^c
21	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	56.0 ^d
22	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	71.4 ^e
23	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	23.4 ^f
24	PdCl ₂	K ₂ CO ₃ /Et ₃ N	62.4 ^g

^a 反应条件: 氟磺酸联苯酚酯(0.5mmol), 4-甲氧基苯硼酸(0.55mmol), 碱(2.0mmol 或 1mmol/1mmol), 乙醇/水 = 2mL/2mL, 80℃ 空气氛围中反应 12h, 分离收率; ^b PdCl₂(0.5 (mol) %); ^c K₂CO₃/Et₃N(0.5mmol/0.5mmol); ^d 甲醇/水 = 2mL/2mL; ^e 异丙醇/水 = 2mL/2mL; ^f 60℃ 反应 12h; ^g 25℃ 反应 12h。

图式 2 三联苯类化合物的制备^aScheme 2 The preparation of terphenyls^a

^a 反应条件: 氟磺酸联苯酚酯 (0.5 mmol), 芳基硼酸 (0.55 mmol), K₂CO₃/Et₃N (1 mmol/1 mmol), 乙醇/水 = 2 mL/2 mL, 80 °C 空气氛围中反应 12 h, 分离收率。^b 氟磺酸联苯酚酯 (5 mmol), 4-甲氧基芳基硼酸 (5.5 mmol), K₂CO₃/Et₃N (10 mmol/10 mmol), 乙醇/水 = 20 mL/20 mL, 80 °C 反应 24 h, 分离收率。

3 结论

本文发展了一个钯催化氟磺酸联苯酚酯与芳基硼酸 Suzuki 偶联的高效反应体系。该体系无需加入任何配体, 以 1 (mol) % 氯化钯为催化剂、碳酸钾与三乙胺为混合碱、乙醇水为溶剂 80 °C 下反应可高效合成含有多种官能团的三联苯类化合物。该体系中电子效应对氟磺酸酯底物影响较小, 而对芳基硼酸活性影响较大。此外该方法可应用于克级三联苯类化合物的合成。

参考文献

- [1] (a) Li W, Li X B, Lou H X. J. Asian Nat. Prod. Res., 2017, 20: 1~13; (b) 石巍, 俞婷婷, 崔冬梅. 有机化学, 2015, 35: 362~372; (c) Liu J K. Chem. Rev., 2006, 106: 2209~2223; (d) Zhang X Q, Mou X F, Mao N, et al. Eur. J. Med. Chem., 2018, 146: 232~244; (e) Li W, Gao W, Zhang M, et al. J. Nat. Prod., 2016, 79: 2188~2194.

- [2] González-Bulnes L, Ibáñez I, Bedoya L M, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2013, 52: 13405~13409.
- [3] Dow R L, Ammirati M, Bagley S W, et al. J. Med. Chem., 2018, 61: 3114~3125.
- [4] Koga Y, Kaneda T, Saito Y, et al. Science, 2018, 359: 435~439.
- [5] (a) Li X, Liu C, Wang L, et al. Org. Biomol. Chem., 2018, 16: 8719~8723; (b) Kazi S A, Campi E M, Hearn M T. Tetrahedron, 2018, 74: 1731~1741; (c) Takahashi S, Suda Y, Nakamura T, et al. J. Org. Chem., 2017, 82: 3159~3166; (d) Sebastian L, Anton W, Bernd E, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55: 10872~10876; (e) Chang M Y, Chan C K, Wu M H, Tetrahedron, 2013, 69: 7916~7924; (f) Antelo Miguez J M, Adrio L A, Sousa-Pedraes A, et al. J. Org. Chem., 2007, 72: 7771~7774; (g) 韩娜, 刘春, 袁浩, 等. 催化学报, 2011, 32: 1204~1207; (h) 张斌, 苏良俊, 张文鸿, 等. 化学通报, 2015, 78(7): 633~637; (i) Rao X, Liu C, Zhang Y, et al. Chin. J. Catal., 2014, 35: 357~361.

(下转第 1148 页)

型 Pim-1 激酶抑制剂的设计提供一定的帮助和支持。

参 考 文 献

- [1] 马丹丹, 刘坤, 齐晓伟. 中华乳腺病杂志(电子版), 2018, 12(06): 375~375.
- [2] 方罗, 吴盈盈, 张翀, 等. 中国肿瘤, 2013, 22(8): 644~655.
- [3] Tarrant M K, Cole P A. Annu. Rev. Biochem., 2009, 78(01): 797~825.
- [4] 郑培根, 郑程隆. 农产品加工, 2016, 1: 49~52.
- [5] 刘浩秋. 中国当代医药, 2014, 21(28): 191~193.
- [6] 郑小洲, 金晓磊, 赵临襄. 中国药物化学杂志, 2013, 23(6): 499~505.
- [7] Narlik-grassow M, Blanco-aparicio C, Camero A. Med. Res. Rev., 2014, 34(1): 136~159.
- [8] 周育奇, 龚晓峰, 全兴萍, 等. 中国新药杂志, 2019, 28(1): 49~53.
- [9] Santio N M, Salmela M, Arola H, et al. Exp. Cell. Res., 2016, 342(02): 113~124.
- [10] Xie Y, Burcu M, Linn D E, et al. Mol. Pharmacol., 2010, 78(02): 310~318.
- [11] Larid P W, Vanderlugt N M T, Clarke A, et al. Nucl. Acids Res., 1993, 21(20): 4750~4755.
- [12] Foulks J M, Carpenter K J, Luo B, et al. Neoplasia, 2014, 16(05): 403~412.
- [13] Lin Y W, Beharry Z M, Hill E G, et al. Blood, 2010, 115(04): 824~833.
- [14] Chao S W, Su M Y, Chiou L C, et al. J. Nat. Prod., 2015, 78(08): 1969~1976.
- [15] Hu H, Wang X, Chan G K Y, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(22): 5258~5264.
- [16] Yu S, Yuan J, Shi J, et al. Chemom. Intell. Lab. Syst., 2015, 146: 34~41.
- [17] Wang X, Magnuson S, Pastor R, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2013, 23(11): 3149~3153.
- [18] Wang X, Kolesnikov A, Tay S, et al. J. Med. Chem., 2017, 60(10): 4458~4473.
- [19] The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.2r3pre, Schrödinger, LLC.
- [20] Niu B, Lu Y, Wang J Y, et al. Comput. Struct. Biotechnol. J., 2019, 17: 36~48.
- [21] Golbraikh A, Tropsha A. J. Mo. Graphics. Modell., 2002, 20(4): 269~276.
- [22] Chirico N, Gramatica P. J. Chem. Inf. Model., 2011, 51(9): 2320~2335.
- [23] Ishchenko A, Zhang L, LeBrazidec J Y, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2015, 25(3): 474~480.
- [6] (a) Beletskaya I P, Alonso F, Tyurin V. Coord. Chem. Rev., 2019, 385: 137~173; (b) Liu C, Li X. Chem. Rec., 2016, 16: 84~97.
- [7] Dong J, Krasnova L, Finn M G, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2014, 53: 9430~9448.
- [8] (a) Zhao C, Zha G F, Fang W Y, et al. Eur. J. Org. Chem., 2019, 2019: 1801~1807; (b) Wang S M, Zhao C, Zhang X, et al. Org. Biomol. Chem., 2019, 17: 4087~4101; (c) Leng J, Qin H L. Org. Biomol. Chem., 2019, 17: 5001~5008; (d) Jiang Y, Sun B, Fang W Y, et al. Eur. J. Org. Chem., 2019, 2019: 3190~3194; (e) Fang W Y, Zha G F, Qin H L. Org. Lett., 2019, 21: 8657~8661; (f) Zhang E X, Tang J Z, Li S H, et al. Chem. Eur. J., 2016, 22: 5692~5697.

(上接第 1137)