

Pd^(II)催化的芳基次膦酸衍生物 C—H 键活化芳基化反应及衍生化反应

关 静^{a,b} 吴国杰^c 韩福社^{a*}

(^a中国科学院长春应用化学研究所 长春 130022;

^b中国科学院大学 北京 100864; ^c东北师范大学化学系 长春 130024)

摘 要 通过对钯催化的不同次膦酸衍生物芳基偶联反应的深入探索,发现在Pd(OAc)₂作催化剂,Ag₂CO₃作氧化剂,对苯醌(BQ)作添加剂的反应条件下,可以高效地实现芳基次膦酰胺邻位 C—H 键的直接芳基化。机理研究表明,芳基次膦酰胺邻位 C—H 键活化芳基偶联反应经历了 Pd⁽⁰⁾到 Pd^(II)的催化循环。在对偶联产物衍生化的研究过程中,发现芳基次膦酰胺化合物可以高效地转化为芳基次膦酸酯和芳基膦化氢,收率分别为 98% 和 82%。因此,本文报道的实验结果可以为多芳基膦化合物的合成提供一个新的方法。

关键词 钯, C—H 键官能化, 次膦酰胺, 芳基化, 衍生化

中图分类号: O621.2

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2014)11-1280-10

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2014.40064

随着有机磷(膦)化合物的广泛应用,不同种类的合成方法也随之蓬勃发展起来。目前, C—P 键的构建方法主要有有机金属试剂对 X(O)PR₂ 或 XPR₂ 的亲核取代反应^[1-4]、过渡金属催化的芳基卤代物与 H(O)PR₂ 或 HPR₂ 的交叉偶联反应^[5-15] 以及金属 Ag 或 Mn 促进的自由基反应^[16-20]。芳香膦化合物也可以通过 C—H 键直接官能化形成 C—P 键来获得^[21-23]。对于复杂有机磷(膦)化合物可以通过简单的有机磷(膦)化合物 C—H 键直接官能团化来制备。2013 年,新加坡的 Kim 小组^[24-27]报道了在过渡金属 Pd 催化作用下磷酸酯邻位 C—H 键与 Ar₂IOTf 进行的芳基化反应和磷(膦)酸单酯邻位 C—H 键与带有吸电子基的末端烯烃的偶联反应。Lee^[28] 和 Miura^[29] 小组分别报道了在 [Cp* RhCl₂]₂ 和 [Cp* Rh(MeCN)₃][SbF₆]₂ 的催化作用下芳基次膦酸单酯与炔烃的氧化偶联。同年 Lee^[30] 又报道了在 [Cp* RhCl₂]₂ 催化作用下,丙烯酸甲酯或炔烃与(次)膦酰胺的 C—H 键活化 C—N 键, C—C 键形成的关环反应。最近,我们小组^[31]报道了在 Pd(OAc)₂ 催化下次膦酰胺邻位 C—H 键与芳基硼酸的偶联反应的初步结果,本文将对该研究过程中所得到的一些其它结果进行详细的总结和讨论。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

AV-300、400 和 600 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司), TMS 为内标, CDCl₃, DMSO-d₆ 或 CD₃COCD₃ 为溶剂; Ultima 7.0 T 型傅里叶变换离子回旋共振质谱仪(美国 IonSpec 公司); 反应应用薄层色谱法(TLC)跟踪, 紫外灯(254 nm)检测; 产物用柱层析(硅胶 54~75 μm, 上海上邦有限公司)分离、纯化。N, N-二甲基甲酰胺(DMF)在 70 °C 与氢化钙共热 24 h, 减压蒸出。

1.2 实验方法

芳基次膦酰胺 C—H 键活化芳基偶联反应: 在 30 mL 反应管中加入二苯基次膦酰胺 **1a** (96 mg, 0.25 mmol), 芳基硼酸 (0.5 mmol), Ag₂CO₃ (103.4 mg, 0.375 mmol), CsF (38 mg, 0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol), 对苯醌(BQ, 2.7 mg, 0.025 mmol)。反应管用 N₂ 置换 3 次后, 加入干

燥的 DMF (3 mL), 40 °C 搅拌 12 h。反应结束后用 EtOAc 稀释, 通过硅藻土过滤。滤液用饱和 NH₄Cl 洗涤, EtOAc 萃取两次, 合并有机相。有机相用 H₂O 洗 3 次, 饱和 NaCl 洗涤 1 次, 无水 Na₂SO₄ 干燥后浓缩并经硅胶柱色谱纯化, 得到偶联产物。

环钯活性中间体 **2** 的制备: 在 30 mL 反应管中加入 Pd(OAc)₂ (22.5 mg, 0.1 mmol), 化合物 **1a** (38.3 mg, 0.1 mmol) 和干燥的 DMF (3 mL)。在 40 °C 下搅拌 12 h, 体系由砖红色透明溶液变为黄绿色悬浊液。过滤得灰绿色固体粉末, 二氯甲烷洗涤滤饼, 真空干燥, 收率 64%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ: 8.16 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (dt, *J* = 10.6, 5.4 Hz, 1H), 6.99 ~ 6.91 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆), δ: 162.61, 147.51, 146.03, 140.58 (d, *J* = 18.3 Hz), 138.99, 137.86, 132.21 (d, *J* = 13.0 Hz), 131.69 (d, *J* = 8.6 Hz), 130.06 (d, *J* = 65.2 Hz), 129.51 (d, *J* = 17.1 Hz), 128.10 (d, *J* = 11.2 Hz), 125.25 (d, *J* = 12.9 Hz), 36.07, 31.07; ³¹P NMR (162 MHz, DMSO-d₆), δ: 36.78。

芳基次膦酰胺的酯化反应: 在 5 mL 反应管中加入化合物 **3a** (118 mg, 0.25 mmol) 和 MeOH (1 mL), 室温搅拌至化合物 **3a** 溶解后, 滴加 TfOH (44 μL, 0.5 mmol)。用聚四氟乙烯旋塞将反应管封闭, 60 °C 搅拌 4 h。TLC 跟踪显示化合物 **3a** 转化完全, 冷却至室温, EtOAc 稀释反应体系, 缓慢加入 2 mol/L NaOH 水溶液中和, 剧烈搅拌至有机相 pH = 7, 转移至分液漏斗进行分液, EtOAc 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 旋转蒸发除去溶剂后得到白色固体 **4** 79 mg, 收率为 98%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.06 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 11.7, 7.5 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 12.4, 7.7 Hz, 6H), 7.27 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 11.1 Hz, 3H), 2.41 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ: 146.15 (d, *J* = 11.8 Hz), 137.26 (d, *J* = 4.1 Hz), 136.44, 132.60 (d, *J* = 8.5 Hz), 131.62, 131.36, 131.18 (d, *J* = 10.5 Hz), 130.98, 130.93, 130.72, 130.16, 129.26, 129.08, 127.54, 127.36 (d, *J* = 13.4 Hz), 126.18 (d, *J* = 12.2 Hz), 50.48 (d, *J* = 5.6 Hz), 20.74; ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃), δ: 33.04; ESI-MS *m/z* 323.1 ([M + H]⁺)。

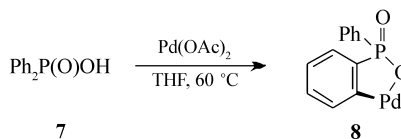
芳基次膦酰胺的还原反应: 向 30 mL 反应管中加入次膦酰胺 **5a** (140 mg, 0.25 mmol), 体系置换 N₂ 3 次, 加入脱水的 THF (1.5 mL) 和甲苯 (1.5 mL), Et₃N (348 μL, 2.5 mmol), 缓慢加入 HSiCl₃ (0.8 mL)。室温搅拌 10 min 后, 用聚四氟乙烯旋塞将反应管封闭。在 100 °C 下搅拌 4 h, 冷却至室温。EtOAc 稀释, 缓慢滴加 2 mol/L NaOH 水溶液中和, 剧烈搅拌至有机相 pH = 7, 转移至分液漏斗进行分液, EtOAc 萃取, 合并有机相, 饱和 NaCl 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 浓缩并经硅胶柱色谱纯化, 得到 **6** 75.3 mg 还原产物, 收率 82%。¹H NMR (600 MHz, Acetone-d₆), δ: 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.17 ~ 7.09 (m, 9H), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.79 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 4.91 (d, *J* = 225.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, Acetone-d₆), δ: 147.79 (d, *J* = 9.8 Hz), 140.08, 136.69, 133.88 (d, *J* = 17.7 Hz), 129.88, 129.46, 129.06, 128.63, 128.54, 127.94, 127.72, 127.56 (d, *J* = 6.4 Hz), 20.24; ³¹P NMR (162 MHz, Acetone-d₆), δ: -61.51。

2 结果与讨论

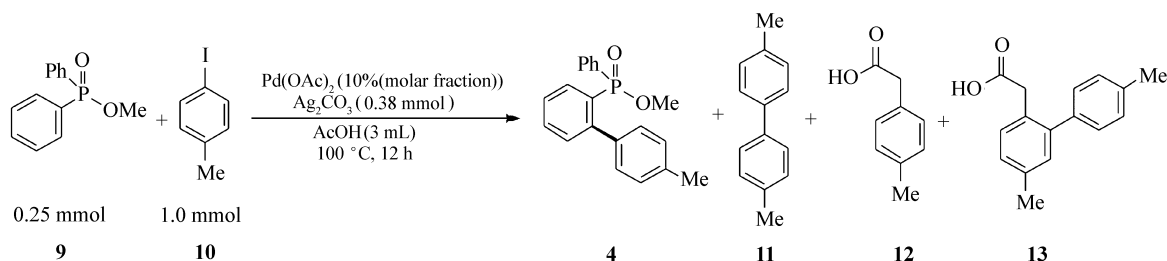
2.1 Pd 催化的二苯基次膦酸(酯)与卤代芳烃的交叉偶联反应

首先, 尝试了二苯基次膦酸与卤代芳烃的偶联反应。韩立彪小组^[32]曾报道了二苯基次膦酸 **7** 能够与 Pd(OAc)₂ 发生 C—H 键活化生成环钯配合物 **8** (Scheme 1)。证明次膦酸基团是一类有效的 C—H 键活化导向官能团。根据这一结果作者尝试了二苯基次膦酸与卤代芳烃的偶联反应, 但未得到期望的二苯基次膦酸邻位 C—H 键活化芳基偶联的产物, 可能是由于生成的环钯配合物比较稳定, 官能团化反应难以发生。于是选择二苯基次膦酸甲酯 **9** 作为反应底物, 在 Pd(OAc)₂ 作为催化剂、Ag₂CO₃ 作为氧化剂的条件下反应 12 h, 体系中有 4% 的目标化合物 **4** 生成, 大部分对碘甲苯 **10** 转化为自偶联产物 **11**, 对甲基苯乙酸 **12** 及其衍生物 **13** (Scheme 2)。其中, 对甲基苯乙酸 **12** 是溶剂 AcOH 发生 C(sp³)—H 键活化

与对碘甲苯 **10** 的偶联产物^[33], 能够捕捉到的另外一个化合物 **13** 是对甲基苯乙酸的羧基导向的 C—H 活化芳基偶联产物。为了尽量避免副反应的发生, 将 AcOH 降为 0.88 mmol, 与 2.5 mmol 对碘甲苯在 100 °C 条件下进行无溶剂反应, 此时收率提高到 52% (表 1, Entry 3)。但遗憾的是, 经过大量的条件优化均没能使反应收率有明显提高。对二苯基次膦酸甲酯 **9** 与溴代芳烃和芳基硼酸等化合物在碱性条件下的交叉偶联进行了考察, 反应没有相应的产物生成。



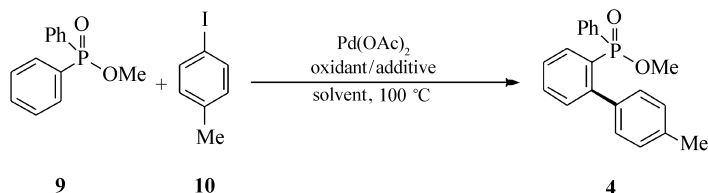
Scheme 1 Direct *ortho* C—H activation of phenylphosphinic acid $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$ with $\text{Pd}(\text{OAc})_2$



Scheme 2 Palladium-catalyzed direct *ortho* C—H activation of aryl phosphinate with 4-iodotoluene

表 1 钯催化的二苯基次膦酸甲酯与对碘甲苯 C—H 键活化芳基偶联反应的条件优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions for the palladium-catalyzed coupling of 4-iodotoluene and methyl diphenylphosphinate



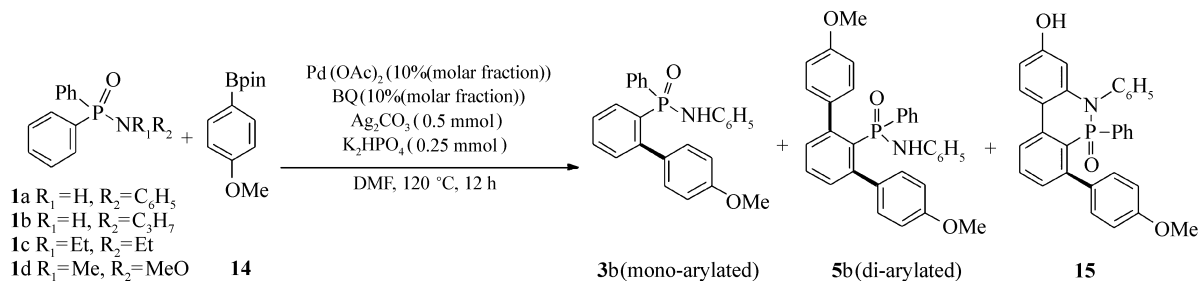
Entry ^a	10 (mmol)	Catalyst	Oxidant (mmol)	Additive (mmol)	Solvent	Yield/% ^b
1	4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Ag_2CO_3 (0.38)	—	AcOH	4
2 ^c	4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Ag_2CO_3 (0.38)	—	AcOH	6
3	10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Ag_2CO_3 (0.38)	AcOH (0.88)	—	52
4	10	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	Ag_2CO_3 (0.38)	AcOH (0.88)	—	10
5	10	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	Ag_2CO_3 (0.38)	AcOH (0.88)	—	25
6	10	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	Ag_2CO_3 (0.38)	AcOH (0.88)	—	12
7	10	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	Ag_2CO_3 (0.38)	AcOH (0.88)	—	30
8	10	PdCl_2	Ag_2CO_3 (0.38)	AcOH (0.88)	—	16
9	10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	AgOAc (0.75)	AcOH (0.88)	—	30
10	10	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	Ag_2O (0.38)	AcOH (0.88)	—	18

a. Reaction conditions: methyl diphenylphosphinate **9** (0.25 mmol), catalyst (10% molar fraction), oxidant, additive, solvent (3.0 mL), 100 °C, 24 h; b. isolated yield, calculated based on the ratio of **4** and **9** in NMR; c. the reaction was run at 120 °C.

2.2 Pd 催化的芳基次膦酰胺与芳基硼酸的交叉偶联反应

二苯基次膦酸甲酯 **9** 作为底物时反应收率较低的主要原因在于次膦酸酯基是一个弱导向基团^[10], 次膦酸酯基导向的 C—H 键活化芳基偶联反应不容易进行。于是作者尝试了二苯基次膦酰胺衍生物, 希望次膦酰胺对过渡金属 Pd 有较好的配合作用。分别将化合物 **1a** ~ **1d** 作为反应底物, 与对甲氧基苯硼酸频哪醇酯 (0.5 mmol), 催化剂 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10% 摩尔分数), 添加剂 BQ (10% 摩尔分数), 氧化剂 Ag_2CO_3 (0.5 mmol) 和碱 K_2HPO_4 (0.25 mmol), DMF (3 mL) 在 120 °C、 N_2 气条件下一同搅拌 12 h

(Scheme 3)。实验结果表明,化合物 **1a** 的反应活性较高,可得到单芳基化产物 **3b** 和双芳基化产物 **5b**。其它 N 上带有给电子基团的次膦酰胺(**1b**~**1d**)均没有发生反应。这可能是因为五氟苯胺的 N—H 具有较强的酸性,在体系中生成氮负离子,增加了底物的反应活性。在温度较高,氧化剂过量的条件下,化合物 **1a** 与对甲氧基苯硼酸频哪醇酯发生反应,除目标产物 **3b**、**5b** 之外还生成了副产物化合物 **15**,如果减少氧化剂的用量可以避免化合物 **15** 的生成,但反应仍然需要比较高的温度才能进行。

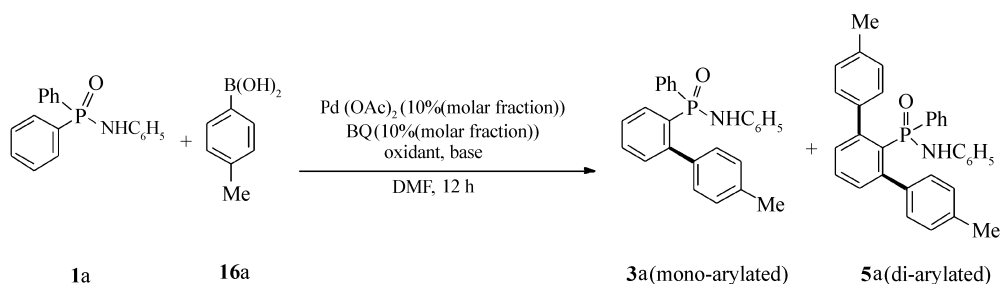


Scheme 3 Palladium-catalyzed direct *ortho* C—H activation of aryl phosphinamide with aryl boronate

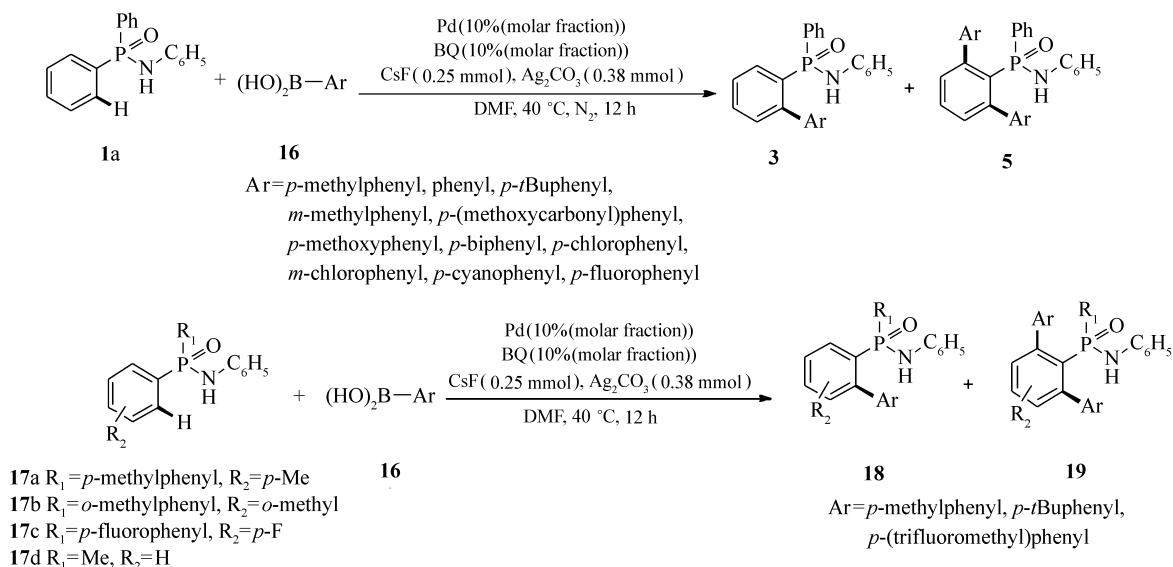
换用反应活性较高的对甲基苯硼酸,反应的温度可以降低到 40 °C。在此温度下,对反应所用的碱的种类和用量进行了筛选,实验结果表明,以 0.5 mmol 的 CsF、K₃PO₄、KF 和 Na₂CO₃ 作碱时均可以获得较高的收率(表 2, Entry 1, 2, 5, 6),其中 CsF 不仅收率略高而且相对于 K₃PO₄ 单芳基化产物与双芳基化产物的选择性也有所提高(表 2, Entry 1, 2)。芳基硼酸酯作为偶联试剂时适用的 K₂HPO₄,由于碱性较弱在芳基硼酸作为偶联试剂时不再适用,体系中没有目标产物生成(表 2, Entry 3)。我们也考察了有机碱对反应的影响,结果发现,反应在 Et₃N 存在下反应不能发生(表 2, Entry 11)。在确定了 CsF 为最佳碱后,对氧化剂进行了优化,发现 Ag₂CO₃ 和 AgOAc 作为氧化剂收率分别是 77% 和 19%,而其它的银盐和铜盐均不能使反应顺利进行(表 2, Entry 1, 12~22)。

表 2 Pd(OAc)₂ 催化的二苯基次膦酰胺邻位芳基偶联反应中碱和氧化剂的优化

Table 2 Optimization of base and oxidant in Pd(OAc)₂-catalyzed *ortho* arylation of diphenyl phosphinamide

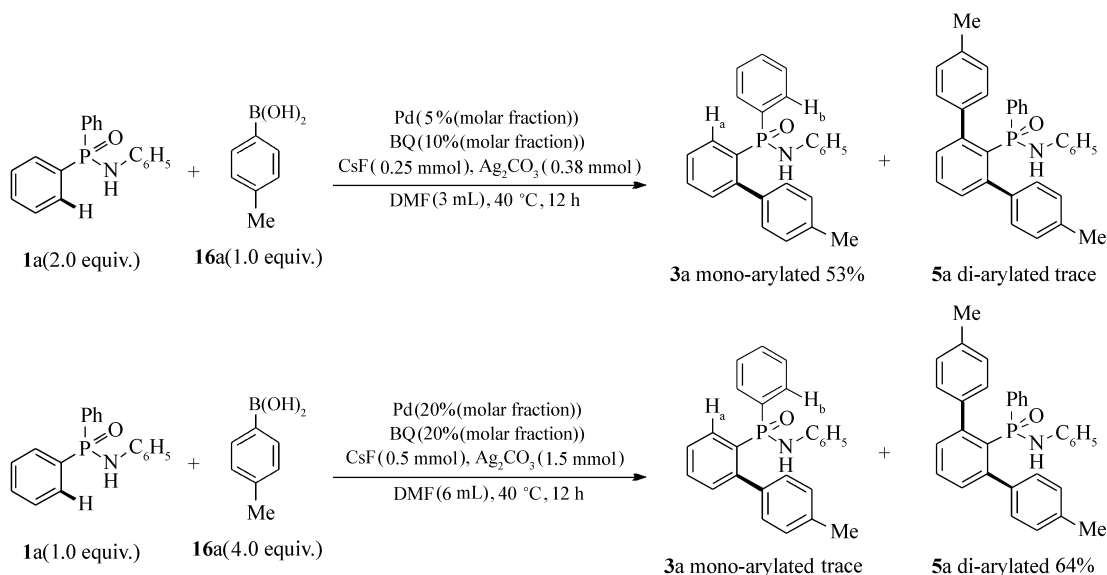


Entry ^a	Oxidant (mmol)	Base (mmol)	Compd. 3a/5a	Yield/% ^b
1	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	CsF (0.25)	1:0.74	77
2	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	K ₃ PO ₄ (0.25)	1:1.1	77
3	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	K ₂ HPO ₄ (0.25)	—	0
4	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	K ₂ CO ₃ (0.25)	—	6
5	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	KF (0.25)	1:1.4	61
6	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	Na ₂ CO ₃ (0.25)	1:0.7	63
7	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	Li ₂ CO ₃ (0.25)	—	trace
8	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	Cs ₂ CO ₃ (0.25)	—	trace
9	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	CsF (0.13)	—	0
10	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	CsF (0.38)	1:0.9	64
11	Ag ₂ CO ₃ (0.38)	Et ₃ N (1.0)	—	0
12	Ag ₂ O (0.38)	CsF (0.25)	—	trace
13	AgOAc (0.75)	CsF (0.25)	—	19
14	AgBF ₄ (0.75)	CsF (0.25)	—	0



Scheme 4 Arylation of various phosphinamides with aryl boronic acids

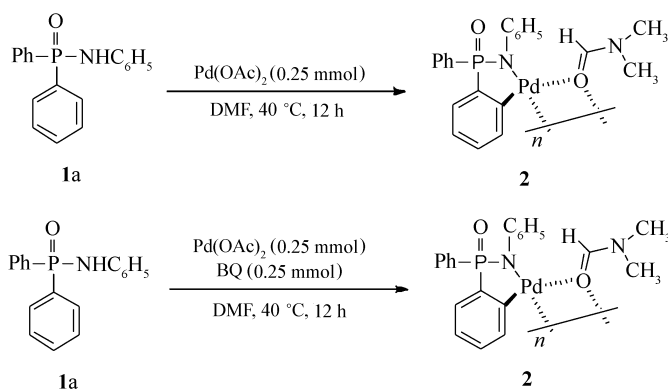
酰胺 **1a** 和 0.25 mmol 对甲基苯硼酸 **16a** 时,可以得到 53% 的产物 **3a** 和痕量的产物 **5a**;当体系内加入 0.25 mmol 二苯基次膦酰胺 **1a**,其它试剂和溶剂全部投 2 倍量时,可以得到 64% 的产物 **5a** 和痕量的产物 **3a**。



Scheme 5 The optimization results of the selectivity of mono- or di-arylation reaction

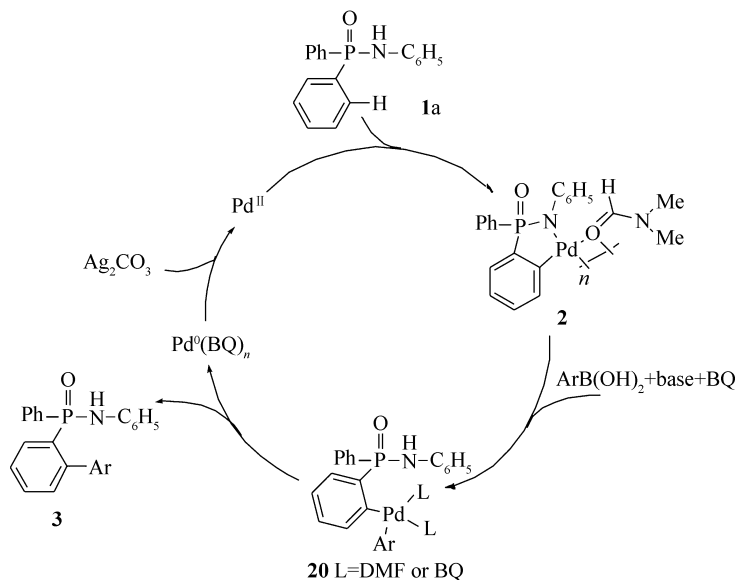
为了加深对反应的理解,我们对反应机理进行了深入的研究。将等化学计量的二苯基次膦酰胺 **1a** 和 Pd(OAc)₂ 加入到 DMF 中 40 °C 搅拌 24 h,体系由砖红色透明溶液转变成黄绿色悬浊液,过滤,洗涤,真空干燥后得到灰绿色固体粉末。经过 ¹H、¹³C 和 ³¹P NMR 并结合 X 射线单晶衍射分析其结构为配合了一分子 DMF 的环钯配合物 **2** (Scheme 6),这表明二苯基次膦酰胺 **1a** 与 Pd(OAc)₂ 能够在温和的条件下发生 C—H 键的活化反应。并且,环钯物种 **2** 制备过程简单,稳定性好,可以在空气中长期放置。如果在上述制备过程中加入 0.25 mmol BQ,其它条件不变的情况下所得到的化合物的结构与化合物 **2** 相同,表明在过渡金属 Pd 对 C—H 键进行活化过程中不需要 BQ 的参与。另外,次膦酰胺环钯化合物 **2** 的制备过程中也不需要碱的参与,说明体系中的 ⁻OAc 辅助 N—H 和 C—H 的两个质子的离去。推测原本与 Pd^(II) 以紧密离子对形式存在的 ⁻OAc 攫取了 N 上的质子而与 Pd²⁺ 脱离,氮负离子与 Pd^(II) 成键,在这

种导向作用下过渡金属与 C—H 键十分靠近,使得 $\text{Pd}^{(\text{II})}$ 的空轨道与 C—H 键的成键轨道发生交叠,致使 C—H 键在一定程度上被削弱,在 ^-OAc 的辅助作用下, C—H 键断裂, H 质子离去,形成 C—Pd 键。



Scheme 6 Synthesis of the cyclopalladated complex **2**

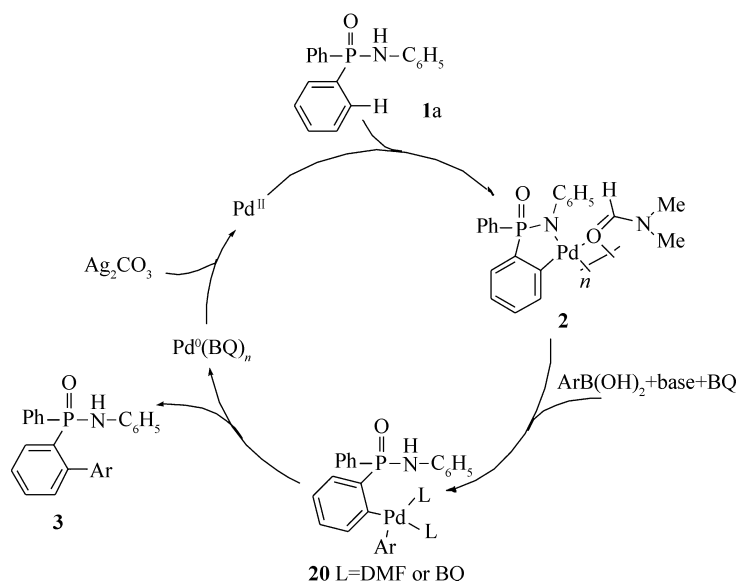
我们在成功合成环钯化合物 **2** 的基础上,设计了一系列控制实验,对反应的中间过程及各试剂在反应过程中所起的作用进行了探索,提出了该反应的机理。 $\text{Pd}^{(\text{II})}$ 与芳基次膦酰胺 **1a** 发生邻位 C—H 键活化,生成环钯化合物 **2**;环钯化合物 **2** 再经过与芳基硼酸的转金属化作用生成二芳基钯中间体 **20**;中间体 **20** 经过还原消除过程生成邻位芳基化产物 **3**;零价钯中间体被体系中的氧化剂氧化生成 $\text{Pd}^{(\text{II})}$,完成钯的催化循环(Scheme 7)。



Scheme 7 Proposed reaction mechanism

2.3 芳基次膦酰胺的衍生化

本文对芳基次膦酰胺偶联产物的应用进行了初步研究。五氟苯基芳基次膦酰胺 **3a** 在酸性条件下能发生次膦酰胺的醇解反应,例如在三氟甲磺酸的作用下与甲醇反应生成芳基次膦酸甲酯 **4** (Scheme 8)。该反应为合成多芳基取代的次膦酸酯提供了一种新方法。次膦酰胺衍生物还可以通过还原的方法进行衍生化,例如偶联产物 **5a** 经 HSiCl_3 还原为三价磷后五氟苯胺也随之离去,于是得到了还原产物 **6** (Scheme 8)。二芳基磷化氢是有机磷化合物合成中最常用的中间体之一,它可以用来与双卤代物在碱性条件下发生取代反应合成双齿膦配体^[34-36],与胺和醛发生 Mannich 反应制备氮膦配体^[34-39],在过渡金属催化下与卤代芳烃进行交叉偶联反应^[40-41]和对双键进行 Michael 加成等一系列转化^[42-44]。



Scheme 8 Esterification and reduction of phosphinamide

3 结 论

我们发展了过渡金属 Pd 催化的芳基次膦酸衍生物的 C—H 键活化芳基偶联反应。其中,以二苯基次膦酸甲酯为底物能够以中等的收率获得邻位 C—H 键活化芳基偶联产物,以芳基次膦酰胺为底物能够在温和的条件下实现芳基次膦酰胺邻位 C—H 键与芳基硼酸的偶联反应。机理研究表明环钯化合物 **2** 为反应活性中间体,并且该反应经历了 Pd⁽⁰⁾ 到 Pd^(II) 的循环历程。另外,对所得偶联产物的进一步衍生化进行了研究,发现次膦酰胺在酸性条件下能发生醇解反应,在还原条件下可以实现从二芳基次膦酰胺到二芳基膦化氢的转化。本文报道的合成方法为有机磷配体的设计合成、有机磷功能材料的多样化以及含磷药物的结构衍生化均提供了一些新的思路。

参 考 文 献

- [1] Jeught S V D, Stevens C V. Direct Phosphonylation of Aromatic Azaheterocycles[J]. *Chem Rev*, 2009, **109** (6): 2672-2702.
- [2] Baillie C, Xiao J. Catalytic Synthesis of Phosphines and Related Compounds[J]. *Curr Org Chem*, 2003, **7** (5): 477-514.
- [3] Tappe F M J, Trepohl V T, Oestreich M. Transition-Metal-Catalyzed C—P Cross-Coupling Reactions[J]. *Synthesis*, 2010, (18): 3037-3062.
- [4] Demmer C S, Krogsgaard L N, Bunch L. Review on Modern Advances of Chemical Methods for the Introduction of a Phosphonic Acid Group[J]. *Chem Rev*, 2011, **111** (12): 7981-8006.
- [5] Kalek M, Jezowska M, Stawinski J. Preparation of Arylphosphonates by Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling in the Presence of Acetate Additives: Synthetic and Mechanistic Studies[J]. *Adv Synth Catal*, 2009, **351** (18): 3207-3216.
- [6] Andaloussi M, Lindh J, S marker J, et al. Microwave-Promoted Palladium(II)-Catalyzed C—P Bond Formation by Using Arylboronic Acids or Aryltrifluoroborates[J]. *Chem Eur J*, 2009, **15** (47): 13069-13074.
- [7] Deal E L, Petit C, Montchamp J L. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of H-Phosphinate Esters with Chloroarenes[J]. *Org Lett*, 2011, **13** (12): 3270-3273.
- [8] Rummelt S M, Ranocchiari M, van Bokhoven J A. Synthesis of Water-Soluble Phosphine Oxides by Pd/C-Catalyzed P—C Coupling in Water[J]. *Org Lett*, 2012, **14** (8): 2188-2190.
- [9] Gelman D, Jiang L, Buchwald S L. Copper-Catalyzed C—P Bond Construction via Direct Coupling of Secondary Phosphines and Phosphites with Aryl and Vinyl Halides[J]. *Org Lett*, 2003, **5** (13): 2315-2318.
- [10] Van Allen D, Venkataraman D. Copper-Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Triarylphosphines[J]. *J Org Chem*, 2003, **68** (11): 4590-4593.
- [11] Zhuang R, Xu J A, Cai Z, et al. Copper-Catalyzed C—P Bond Construction via Direct Coupling of Phenylboronic Acids with H-Phosphonate Diesters[J]. *Org Lett*, 2011, **13** (8): 2110-2113.

- [12] Kawashima M, Nakayama M. Production of Tertiary Phosphine; JP, 2000109490A[P], 2004-04-18.
- [13] Zhao Y L, Wu G J, Li Y, *et al.* [NiCl₂(dppp)]-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides with Dialkyl Phosphite, Diphenylphosphine Oxide, and Diphenylphosphine[J]. *Chem Eur J*, 2012, **18**(31):9622-9627.
- [14] Zhang H Y, Sun M, Ma Y N, *et al.* Nickel-Catalyzed C—P Cross-coupling of Diphenylphosphine Oxide with Aryl Chlorides[J]. *Org Biomol Chem*, 2012, **10**:9627-9633.
- [15] Shen C, Yang G, Zhang W. Nickel-Catalyzed C P Coupling of Aryl Mesylates and Tosylates with H(O)PR¹R²[J]. *Org Biomol Chem*, 2012, **10**:3500-3505.
- [16] Kagayama T, Nakano A, Sakaguchi S, *et al.* Phosphonation of Arenes with Dialkyl Phosphites Catalyzed by Mn(II)/Co(II)/O₂ Redox Couple[J]. *Org Lett*, 2006, **8**(3):407-409.
- [17] Mu X J, Zou J P, Qian Q F, *et al.* Manganese(III) Acetate Promoted Regioselective Phosphonation of Heteroaryl Compounds[J]. *Org Lett*, 2006, **8**(23):5291-5293.
- [18] Xiang C B, Bian Y J, Mao X R, *et al.* Coupling Reactions of Heteroarenes with Phosphites under Silver Catalysis[J]. *J Org Chem*, 2012, **77**(17):7706-7710.
- [19] Wang H, Li X, Wu F, *et al.* Direct Oxidative C—P Bond Formation of Indoles with Dialkyl Phosphites[J]. *Synthesis*, 2012, **44**(6):941-945.
- [20] Unoh Y, Hirano K, Satoh T, *et al.* An Approach to Benzophosphole Oxides Through Silver- or Manganese-Mediated Dehydrogenative Annulation Involving C—C and C—P Bond Formation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(49):12975-12979.
- [21] Kuninobu Y, Yoshida T, Takai K. Palladium-Catalyzed Synthesis of Dibenzophosphole Oxides *via* Intramolecular Dehydrogenative Cyclization[J]. *J Org Chem*, 2011, **76**(18):7370-7376.
- [22] Hou C D, Ren Y L, Lang R, *et al.* Palladium-Catalyzed Direct Phosphonation of Azoles with Dialkyl Phosphites[J]. *Chem Commun*, 2012, **48**:5181-5183.
- [23] Feng C G, Ye M, Xiao K J, *et al.* Pd(II)-Catalyzed Phosphorylation of Aryl C—H Bonds[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, **135**(25):9322-9325.
- [24] Chary B C, Kim S, Park Y, Kim J, *et al.* Palladium-Catalyzed C—H Arylation Using Phosphoramidate as a Directing Group at Room Temperature[J]. *Org Lett*, 2013, **15**(11):2692-2695.
- [25] Chan L Y, Cheong L, Kim S. Pd(II)-Catalyzed ortho-Arylation of Aryl Phosphates and Aryl Hydrogen Phosphates with Diaryliodonium Triflates[J]. *Org Lett*, 2013, **15**(9):2186-2189.
- [26] Meng X J, Kim S. Palladium(II)-Catalyzed ortho-Olefination of Benzylic Phosphonic Monoesters[J]. *Org Lett*, 2013, **15**(8):1910-1913.
- [27] Chan L Y, Kim S, Ryu T, *et al.* Palladium-Catalyzed ortho-Alkenylation of Aryl Hydrogen Phosphates Using a New mono-Phosphoric Acid Directing Group[J]. *Chem Commun*, 2013, **49**:4682-4684.
- [28] Seo J, Park Y, Jeon I, Ryu T, *et al.* Synthesis of Phosphaisocoumarins through Rhodium-Catalyzed Cyclization Using Alkynes and Arylphosphonic Acid Monoesters[J]. *Org Lett*, 2013, **15**(13):3358-3361.
- [29] Unoh Y, Hashimoto Y, Takeda D, Hirano, *et al.* Rhodium(III)-catalyzed Oxidative Coupling Through C H Bond Cleavage Directed by Phosphinoxy Groups[J]. *Org Lett*, 2013, **15**(13):3258-3261.
- [30] Park S, Seo B, Shin S, *et al.* Rhodium-catalyzed Oxidative Coupling Through C—H Activation and Annulation Directed by Phosphoramidate and Phosphinamide Groups[J]. *Chem Commun*, 2013, **49**:8671-8673.
- [31] Guan J, Wu G J, Han F S. Pd(II)-Catalyzed Mild C—H ortho Arylation and Intramolecular Amination Oriented by a Phosphinamide Group[J]. *Chem Eur J*, 2014, **20**(12):3301-3305.
- [32] Xu Q, Shen R, Ono Y, *et al.* A New Oxapalladacycle Generated *via* ortho C—H Activation of Phenylphosphinic Acid: An Efficient Catalyst for Markovnikov-type Additions of E—H Bonds to Alkynes[J]. *Chem Commun*, 2011, **47**:2333-2335.
- [33] Chiong H A, Pham Q N, Daugulis O. Two Methods for Direct ortho-Arylation of Benzoic Acids[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, **129**(32):9879-9884.
- [34] Hargett J L, Honaker M T, McDaniel A L, *et al.* CsOH-promoted P-alkylation: A Convenient and Highly Efficient Synthesis of Tertiary Phosphines[J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, **44**(46):8373-7377.
- [35] Hu Q S, Pu L, Yu H B. The First Optically Active BINOL-BINAP Copolymer Catalyst: Highly Stereoselective Tandem Asymmetric Reactions[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, **122**(27):6500-6501.
- [36] Li W G, Zhang X M, Synthesis of 3,4-*O*-Isopropylidene-(3*S*,4*S*)-dihydroxy-(2*A*,5*R*)-bis(diphenylphosphino) hexane and Its Application in Rh-Catalyzed Highly Enantioselective Hydrogenation of Enamides[J]. *J Org Chem*, 2000, **65**(18):5871-5874.
- [37] Jayamurugan G, Jayaraman N. Increased Efficacies of an Individual Catalytic Site in Clustered Multivalent Dendritic Catalysts[J]. *Adv Synth Catal*, 2009, **351**(14/15):2379-2390.
- [38] Hor T S A, Vittal J J, Zhang J Y, *et al.* Tricarbonyl Rhenium(I) Complexes of Phosphine-derivatized Amines, Amino Acids and a Model Peptide: Structures, Solution Behavior and Cytotoxicity[J]. *J Organomet Chem*, 2002, **650**(1/2):123-132.

- [39] Bar-Nir B A, Portnoy M. Preparation of α -Aminophosphines on Solid Support; Model Studies and Parallel Synthesis [J]. *Tetrahedron*, 2002, **58**(25): 5147-5158.
- [40] Kraatz H B, Pletsch A. P—C Bond Formation; Synthesis of Phosphino Amino Acids by Palladium-catalysed Cross-coupling [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**(7): 1617-1621.
- [41] Belanger E, Courtemanche M A, Paquin J F, *et al.* Synthesis and Applications of Potential Substitutes of *t*-Bu-phosphinooxazoline in Pd-catalyzed Asymmetric Transformations and Their Use for the Improvement of the Enantioselectivity in the Pd-catalyzed Allylation Reaction of Fluorinated Allyl Enol Carbonates [J]. *J Org Chem*, 2012, **77**(1): 317-331.
- [42] Chen C T, Kao J Q, Lin, Y D. Catalytic Conjugate Additions of Nitrogen-, Phosphorus-, and Carbon-containing Nucleophiles by Amphoteric Vanadyl Triflate [J]. *Org Lett*, 2007, **9**(25): 5195-5198.
- [43] Cuadrado P, Gonzalez-Nogal A M, Sarmentero M A. Some Synthetic Applications of Vinylphosphane Oxides [J]. *Tetrahedron*, 2010, **66**(50): 9610-9619.
- [44] Chew R J, Huang Y, Leung P H, *et al.* Enantioselective Addition of Diphenylphosphine to 3-Methyl-4-nitro-5-alkenylisoxazoles [J]. *Adv Synth Catal*, 2013, **355**(7): 1403-1408.

Pd^(II)-Catalyzed C—H Arylation of Aryl Phosphonic Acid Derivatives and the Derivatization Reaction of the Coupled Products

GUAN Jing^{a,b}, WU Guojie^c, HAN Fushe^{a,*}

(^aChangchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun, Jilin 130022, China;

^bThe University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100864, China;

^cDepartment of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun, Jilin 130024, China)

Abstract The C-H arylation of various phosphinic acid derivatives was investigated. After a comprehensive screen of various reaction parameters, we found that direct C—H arylation of aryl phosphinamides could proceed effectively with Pd(OAc)₂ as catalyst, Ag₂CO₃ as oxidant, and benzoquinone (BQ) as additive in DMF. Mechanistic study revealed that the reaction proceeded *via* a Pd^(II) to Pd⁽⁰⁾ cycle. Further elaboration demonstrated that arylated phosphinamides could be converted into the corresponding aryl phosphinates and H-biaryl phosphines in high efficiency, with yields of 98% and 82%, respectively. Consequently, the results presented herein would offer a new method for the synthesis of polyaryl phosphorus compounds.

Keywords palladium, C-H functionalization, phosphinamide, arylation, derivatization