



基于芳基氟磺酸酯的Sonogashira偶联反应研究

詹乐武^{1,2}, 邢萍¹, 姜标^{1,2*}

1. 中国科学院上海有机化学研究所先进氟氮材料国家重点实验室, 上海 200032

2. 南京理工大学化学与化工学院, 南京 210094

*通讯作者, E-mail: jiangb@mail.sioc.ac.cn

收稿日期: 2022-11-11; 接受日期: 2022-12-19; 网络版发表日期: 2023-02-24

上海市科技委员会社会发展科技攻关项目(编号: 20dz1201000)资助

摘要 氟磺酸酯作为第二代“点击化学”的载体被广泛应用于材料化学、药物化学以及有机化学等多个领域。本文以氟磺酸酯作为离去基团探索芳基氟磺酸酯在Sonogashira偶联反应中的应用。首先以经典的PdCl₂(PPh₃)₂和CuI催化体系, 以高达97%的产率实现芳基氟磺酸酯和芳炔的Sonogashira偶联反应。随后探索了铜氮杂卡宾化合物和Pd(PPh₃)₄组成的共催化体系, 以丙炔酸作为炔源, 以高达92%的产率得到Sonogashira偶联产物。

关键词 芳基氟磺酸酯, Sonogashira偶联, 铜氮杂卡宾, 芳炔

1 引言

芳炔基团常见于一些天然产物或者具有生物活性的化合物中^[1], 同时也常见于“点击化学”创制新药的关键中间体中^[2,3], 自Sonogashira课题组^[4]通过芳基碘化物或者烯基溴化物与乙炔在(PPh₃)₂PdCl₂和CuI的催化下合成对称取代的炔烃, 使此类反应成为高效、简洁地构建C(sp)-C(sp²)的重要方法之一。由于Sonogashira偶联反应的巨大应用价值, 化学工作者们对此反应进行了大量研究, 主要集中在三个方面: (1) 活化比较惰性的卤代物, 如溴苯、氯苯、苄氯等与炔的偶联反应, 并优化催化体系, 使用不含铜甚至不含钯的催化体系; (2) 为了合成对称及非对称二芳基炔, 使用不同的炔来代替较危险不易操作的乙炔气体; (3) 使用不同的偶联基团代替芳卤代基团也成为了化学工作者的兴趣之一^[5,6]。如目前常见用于替代芳基卤化物的So-

nogashira偶联芳基化合物有ArOTs^[7]、ArSO₂Cl^[8]、ArN₂BF₄^[9]、ArB(OH)₂^[10]等, 但此类替代物合成成本均较高。

2014年, Sharpless等^[11]报道了一种由酚制备芳基氟磺酸酯的简易方法, 而-SO₂F基团因其能够在大部分条件下稳定存在, 而能在某些特定条件下活化, 被认为是一种“SuFEx点击化学”的链接基团^[12]。早在1991年, Roth课题组^[13]报道了基于氟磺酸酯的交叉偶联反应。Jiang课题组^[14]报道了使用醋酸钯作为催化剂, 不含配体的水相体系的Suzuki偶联反应, 使氟磺酸酯与芳基硼酸在空气中, 常温条件下偶联, 得到目标产物, Hanley课题组^[15]也报道了[Ni]催化剂催化氟磺酸酯与芳基硼酸的偶联反应, 随后开发出钯金属和镍金属两种催化体系, 进行芳基氟磺酸酯与苯胺化合物之间的Ar-N偶联反应, 合成二芳基胺^[16]。Mei课题组^[17]采用CO₂为炔源, 镍金属为催化剂, 在磺酰氟

引用格式: Zhan L, Xing P, Jiang B. Sonogashira cross-coupling reaction of aryl fluorosulfates. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 544-549, doi: [10.1360/SSC-2022-0224](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0224)

(SO₂F₂)气体介导下完成一锅法酚类化合物的脱羟羰基化反应. Qin课题组^[18]以钯为催化剂在磺酰氟(SO₂F₂)气体介导下完成一锅法酚类化合物的脱羟氰基化反应.

芳基氟磺酸酯具有合成原料廉价、合成操作简单等优点, 在有机化学领域能够作为活性中间体用于多种芳香类化合物的合成. 尤其以芳基氟磺酸酯为反应底物进行的金属催化类偶联反应具有操作过程简便、转化率更高、副产物更少等优点. 本文探索了芳基氟磺酸酯在Sonogashira偶联反应中的应用(图1).

2 实验部分

2.1 试剂与仪器

试剂: 芳香胺、环己胺、丙炔酸、四(三苯基膦)钯、氯化钯、二(三苯基膦)氯化钯等原料均为商业购买的国产分析纯试剂, 无需提纯, 直接使用; DBU为商业购买的国产分析纯试剂, 经过减压重蒸后使用; 三乙胺和二甲基亚砜(DMSO)溶剂用氢化钙干燥蒸馏后使用. 若无特别说明, 本章所说的无水无氧操作均采用Schlenk技术在氩气保护下利用双排管进行; 快速柱层析在青岛黄海牌硅胶(10~40 μm、200~300目或300~400目)上进行. 薄层层析采用紫外荧光显色, 碘缸显色或磷钼酸显色.

仪器: ¹H NMR、¹³C NMR、¹⁹F NMR核磁共振谱图由Varian Mercury 300M或者Bruker 400M核磁共振仪测定, 如果没有特别说明, ¹H NMR (7.26 ppm)和¹³C NMR (77.00 ppm)是以CHCl₃残留为内标. LR-ESI-MS由Agilent Technologies 1200 Series型仪器测定, 电喷雾

质谱(ESI-HRMS)由Bruker APEXIII 7.0 TESLA EI型仪器测定, 电子轰击源质谱(EI-MS)由HP5989a和HP5973N型质子仪测定, EI-HRMS由FinniganMA+或者Waters Micromass GCT型仪器测定.

2.2 实验方法

2.2.1 芳基氟磺酸酯与芳基炔的Sonogashira偶联反应

在带有磁子的10 mL封管中加入PdCl₂(PPh₃)₂ (35.0 mg, 0.05 mmol), CuI (9.5 mg, 0.05 mmol), 抽换气3次, 在氩气的保护下加入ArOSO₂F (1.00 mmol), 苯乙炔(0.16 mL, 1.58 mmol), 三乙胺2.50 mL, 60°C条件下反应24 h. 反应结束后加入二氯甲烷10 mL, 饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发仪除去溶剂, 柱层析分离得到产物.

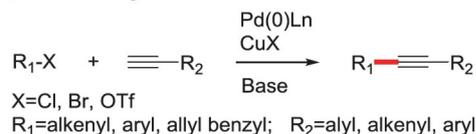
2.2.2 对称二芳基炔的合成反应

在带有磁子的10 mL封管中加入Pd(PPh₃)₄ (11.6 mg, 0.01 mmol), SIPrCuCl (19.6 mg, 0.04 mmol), 抽换气3次, 在氩气的保护下加入ArOSO₂F (1.00 mmol), 丙炔酸(56.00 mg, 0.80 mmol), 三乙胺2.00 mL, 溶解在2 mL乙腈中, 80°C条件下反应16 h. 反应结束后加入二氯甲烷10 mL, 饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发仪除去溶剂, 柱层析分离得到产物.

2.2.3 非对称二芳基炔的合成反应

在带有磁子的10 mL封管中加入Pd(PPh₃)₂Cl₂ (17.5 mg, 0.025 mmol), 抽换气3次, 在氩气的保护下加入芳基碘(1.00 mmol), DBU (0.36 mL, 2.40 mmol), 丙炔酸(84.0 mg, 1.2 mmol)和DMSO (2.00 mL). 常温条件下搅拌12 h后加入ArOSO₂F (1.10 mmol), 80°C条件下反应12 h. 反应结束后使用旋转蒸发仪除去溶剂, 柱层析分离得到产物.

(a) 经典Sonogashira反应



(b) 本文Sonogashira反应

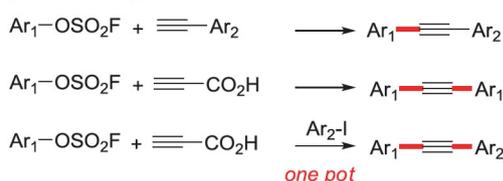


图1 Sonogashira偶联反应(网络版彩图)

Figure 1 Sonogashira reaction (color online).

3 结果与讨论

3.1 芳基氟磺酸酯与芳基炔的Sonogashira偶联反应

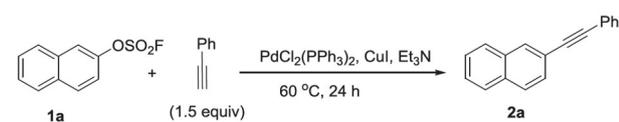
芳基的氟磺酸酯基团(-OSO₂F)整体可以作为一个离去基团参与反应. 我们首先尝试2-萘酚的氟磺酸酯与苯乙炔的Sonogashira偶联反应, 用2.5% mol PdCl₂(PPh₃)₂和2.5% mol CuI催化偶联可以获得近乎定量的

产率. 当催化剂量降低到0.5% mol时, 偶联产率仍然达到96% (表1).

随后扩展到其他氟磺酸酯底物, 实验发现带有吸电子基团的底物有着较高的反应活性, 可以得到产率良好到优异的**2a~2h**. 双氟磺酸酯与两分子苯乙炔反应也可以以中等收率获得双炔基化合物**2i**. 富电子体系和活性相对较低的烷基端炔反应, 如环丙基乙炔、丁基乙炔也得到良好产率的偶联产物**2j~2l** (表2).

表1 Sonogashira偶联反应的条件优化

Table 1 Optimization of the equivalent of the catalysts for Sonogashira reaction

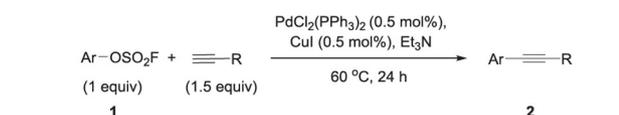


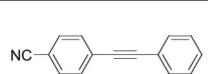
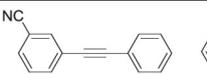
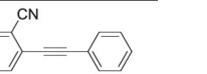
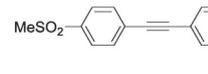
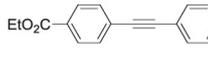
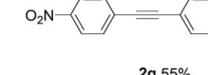
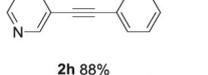
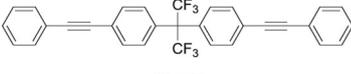
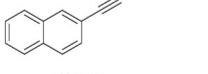
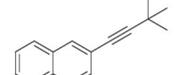
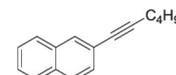
条目	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (mol%)	CuI (mol%)	产率 (%) ^{a)}
1	2.5	2.5	99
2	1.0	1.0	96
3	0.5	0.5	96
4	0.1	0.1	15

a) 分离产率

表2 Sonogashira偶联反应的底物扩展

Table 2 Synthesis of unsymmetrical diarylalkynes



		
2b 95%	2c 96%	2d 97%
		
2e 87%	2f 70%	
		
2g 55%	2h 88%	
		
2i 57%	2j 96%	
		
2k 98%	2l 97%	

3.2 芳基氟磺酸酯与丙炔酸的Sonogashira反应合成对称二芳基炔的研究

随后尝试使用2-萘氟磺酸酯作为底物, 丙炔酸作为炔源, 在不同钯催化剂和铜盐条件下制备对称的二芳基炔. 我们尝试使用1.0 eq.的2-萘氟磺酸酯和0.5 eq.的丙炔酸在Pd(PPh₃)₂Cl₂和铜盐的作用下, 80°C条件下反应12 h, 发现无论是增加催化剂的用量还是更换不同的铜盐, 均不能增加二芳基炔产物的产率, 但以Pd(PPh₃)₂Cl₂和CuI组成的催化体系具有更高的催化活性; 当将丙炔酸的用量提高到0.8 eq., 产率显著提高, 并且当使用5.0 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂作为钯催化剂, 使用SIPrCuCl作为共催化剂代替铜盐时, 能够以最高94%的产率得到目标产物; 只使用SIPrCuCl作催化剂, 并没有检测到目标产物的生成; 进一步降低钯催化剂的用量, 发现在使用4.0 mol%的SIPrCuCl作为共催化剂时, 仅仅使用0.5 mol%的Pd(PPh₃)₂Cl₂就能以84%的产率得到目标产物; 但将Pd(PPh₃)₂Cl₂的用量降低到0.1 mol%时, 目标产物的产率明显降低到63%; 当尝试使用Pd(PPh₃)₄替代Pd(PPh₃)₂Cl₂作为催化剂时, 使用1.0 mol%的Pd(PPh₃)₄, 目标产物的产率从88%提高到92%; 如果降低SIPrCuCl的用量至2%, 目标产物的产率从92%降低到83%; 如果降低Pd(PPh₃)₄用量至0.5%时, 目标产物的产率从92%降低到88% (表3).

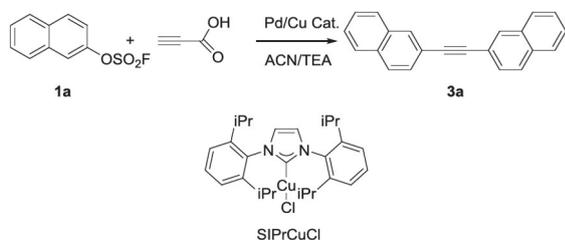
以1.0 mol%的Pd(PPh₃)₄, 4.0 mol% SIPrCuCl作为共催化剂, 在三乙胺作为碱的作用下, 催化不同的氟磺酸酯与丙炔酸的Sonogashira偶联反应. 含有吸电子取代基的氟磺酸酯, 如*p*-CN、*p*-NO₂、*p*-Cl、*m*-Cl等该反应均能以较好的产率得到目标产物**3c~3f**; 对于含有供电子取代基的氟磺酸酯, 仅以中等收率得到目标产物**3h**; 而对于*o*-Cl取代的的氟磺酸酯反应产物**3g**, 因位阻效应其反应产率相对于*p*-Cl、*m*-Cl取代的氟磺酸酯底物较低; 对于*o*-CH₃和*p*-OCH₃取代的氟磺酸酯因电性和位阻双重影响需要将Pd(PPh₃)₄的用量提高到5.0 mol%, 使用更强碱DBU代替三乙胺作为碱才能以中等的收率得到目标产物**3j**, **3k** (表4).

3.3 基于芳基氟磺酸酯、芳基碘与丙炔酸的Sonogashira反应一锅法合成非对称二芳基炔

实现芳基氟磺酸酯和芳炔Sonogashira偶联反应后, 我们考虑一锅法合成非对称二芳基炔. 首先用碘苯与丙炔酸在Pd(PPh₃)₂Cl₂/DBU/DMSO体系中常温条件

表3 对称的二芳基炔的反应条件优化

Table 3 Pd-catalyzed decarboxylative couplings of naphthalen-2-yl fluorosulfate and propiolic acid



条目	丙炔酸 (equiv.)	钯催化剂 (equiv.)	铜催化剂 (equiv.)	时间 (h)	产率 (%) ^{a)}
1	0.5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5.0%	none	12	41
2	0.5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5.0%	CuCl 10.0%	12	52
3	0.5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5.0%	CuBr 10.0%	12	58
4	0.5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5.0%	CuI 10.0%	12	62
5	0.8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5.0%	CuI 10.0%	16	85
6	0.8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5.0%	SIPrCuCl 10.0%	16	94
7	0.8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 5.0%	SIPrCuCl 4.0%	16	93
8	0.8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 1.0%	SIPrCuCl 4.0%	16	88
9	0.8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 0.5%	SIPrCuCl 4.0%	16	84
10	0.8	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ 0.1%	SIPrCuCl 4.0%	16	63
11	0.8	Pd(PPh ₃) ₄ 1.0%	SIPrCuCl 4.0%	16	92
12	0.8	Pd(PPh ₃) ₄ 1.0%	SIPrCuCl 2.0%	16	83
13	0.8	Pd(PPh ₃) ₄ 0.5%	SIPrCuCl 4.0%	16	88

a) 分离产率

下反应得到苯丙炔酸中间体, 随后加入氟磺酸酚酯并提高反应温度得到非对称的二芳基炔(表5).

当使用碘苯与丙炔酸反应生成苯丙炔酸, 对于含吸电子基团的氟磺酸酚酯 *p*-Cl、*p*-CN 的氟磺酸酚酯或 2-萘氟磺酸酚酯能以较好的产率得到目标产物; 对于 *p*-NO₂ 氟磺酸酚酯、3-氟磺酸吡啶酯, 目标产物的产率较低, 可能由于含氮底物与钯的配位降低其催化活性; 对于供电子基团 *p*-OCH₃、*o*-CH₃、*m*-CH₃、*p*-CH₃ 的氟磺酸酚酯均能以较好的产率得到非对称二芳基炔;

表4 对称的二芳基炔的合成

Table 4 Synthesis of symmetrical diarylalkynes

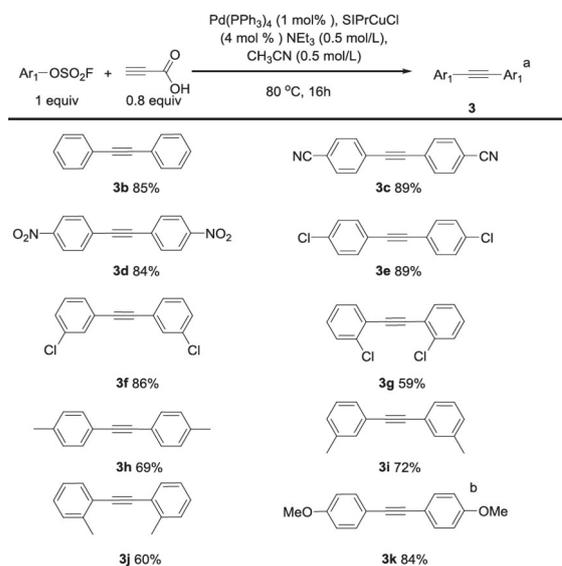
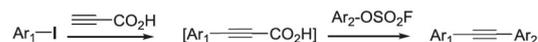
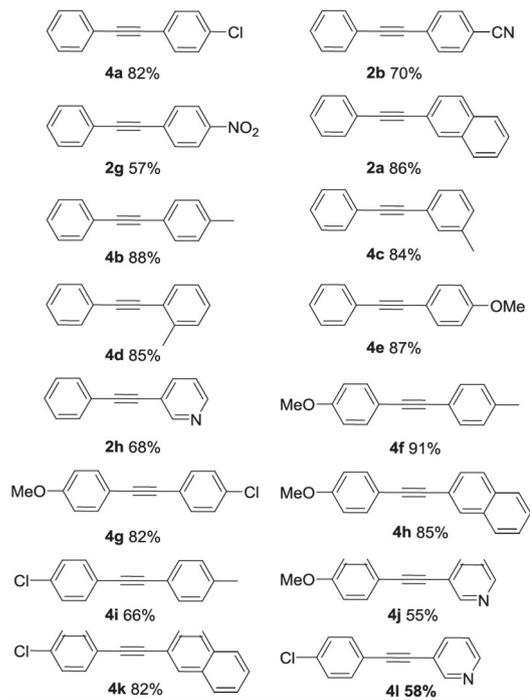
a all Isolate yield. b Pd(PPh₃)₄ (5 mol%), SIPrCuCl (4 mol%) and DBU (4.0 equiv) were used.

表5 非对称的二芳基炔的合成

Table 5 Synthesis of unsymmetrical diarylalkynes



Reaction condition: PdCl₂(PPh₃)₂ (2.5 mol%), propiolic acid (1.2 equiv), DBU (2.4 equiv), DMSO, rt to 80 °C



对于含有吸电子基团的氟磺酸酯, 如 p -Cl、 p -CN的氟磺酸酯和2-萘氟磺酸酯也能以较好的产率得到目标产物. 对于含有供电子基团的芳基碘, 如对甲氧基碘苯与丙炔酸反应生成苯丙炔酸, 无论是对于含有供电子基团的氟磺酸酯还是吸电子基团的氟磺酸酯, 均能以较好的产率得到非对称二芳基炔; 但同样对于杂环吡啶类氟磺酸酯底物, 产率较低. 含有吸电子基团的对氯碘苯与丙炔酸反应生成苯丙炔酸, 对于缺电子的2-萘氟磺酸酯生成非对称二芳基炔的产率高于富电子的对甲基氟磺酸酯; 同样对于杂环吡啶类氟磺酸酯底物, 产率较低.

4 结论

芳基的氟磺酸酯基团(-OSO₂F)整体可以作为一个

离去基团与端炔发生Sonogashira偶联反应. 实验结果表明氟磺酸酯能够有效地与丙炔酸在Pd(PPh₃)₄和SiPrCuCl组成的催化体系条件下反应得到对称的二芳基炔, 该体系对于缺电子底物具有良好的反应活性, 但对于富电子底物, 反应活性较差, 对于有位阻的富电子底物如邻甲基氟磺酸酯, 甚至需要使用碱性更强的DBU代替三乙胺; 对于非对称二芳基炔的合成, 使用碘苯及氟磺酸酯为底物, 丙炔酸为炔源, 在Pd(PPh₃)₂Cl₂催化剂下, 得到目标产物; 对于含有吸电子基团或者供电子基团的氟磺酸酯, 均能以较好的收率得到目标产物, 但对于含氮底物, 反应活性较差. 该方法使用的初始原料(苯酚)易得, 通过简单方法就能制备得氟磺酸酯作为反应底物, 在温和的条件下以丙炔酸作为炔源, 制备对称及非对称的二芳基炔, 为合成二芳基炔类化合物提供了一条新的路径.

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- 1 Wang D, Gao S. *Org Chem Front*, 2014, 1: 556–566
- 2 Finn MG, Kolb HC, Sharpless KB. *Nat Synth*, 2022, 1: 8–10
- 3 Wu P. *ACS Chem Biol*, 2022, 17: 2959–2961
- 4 Sonogashira K, Tohda Y, Hagihara N. *Tetrahedron Lett*, 1975, 16: 4467–4470
- 5 Mohajer F, Heravi MM, Zadsirjan V, Poormohammad N. *RSC Adv*, 2021, 11: 6885–6925
- 6 Kanwal I, Mujahid A, Rasool N, Rizwan K, Malik A, Ahmad G, Shah SAA, Rashid U, Nasir NM. *Catalysts*, 2020, 10: 443
- 7 Choy P, Chow W, So C, Lau C, Kwong F. *Chem Eur J*, 2010, 16: 9982–9985
- 8 Reddy Dubbaka S, Vogel P. *Adv Synth Catal*, 2004, 346: 1793–1797
- 9 Fabrizi G, Goggiamani A, Sferrazza A, Cacchi S. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 4067–4070
- 10 Heo Y, Kang YY, Palani T, Lee J, Lee S. *InOrg Chem Commun*, 2012, 23: 1–5
- 11 Dong J, Sharpless KB, Kwisnek L, Oakdale JS, Fokin VV. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 9466–9470
- 12 Smedley CJ, Homer JA, Gialelis TL, Barrow AS, Koelln RA, Moses JE. *Angew Chem*, 2022, 134: e202112375
- 13 Roth GP, Fuller CE. *J Org Chem*, 1991, 56: 3493–3496
- 14 Liang Q, Xing P, Huang Z, Dong J, Sharpless KB, Li X, Jiang B. *Org Lett*, 2015, 17: 1942–1945
- 15 Hanley PS, Ober MS, Krasovskiy AL, Whiteker GT, Kruper WJ. *ACS Catal*, 2015, 5: 5041–5046
- 16 Hanley PS, Clark TP, Krasovskiy AL, Ober MS, O'Brien JP, Staton TS. *ACS Catal*, 2016, 6: 3515–3519
- 17 Ma C, Zhao CQ, Xu XT, Li ZM, Wang XY, Zhang K, Mei TS. *Org Lett*, 2019, 21: 2464–2467
- 18 Zhao C, Fang WY, Rakesh KP, Qin HL. *Org Chem Front*, 2018, 5: 1835–1839

Sonogashira cross-coupling reaction of aryl fluorosulfates

Lewu Zhan^{1,2}, Ping Xing¹, Biao Jiang^{1,2*}

¹ National Laboratory for Advanced Fluorine and Nitrogen Material, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

² School of Chemistry Engineering Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China

*Corresponding author (email: jiangb@mail.sioc.ac.cn)

Abstract: Aryl fluorosulfates were employed as coupling partners with terminal alkyne or propiolic acid in Sonogashira reaction. The symmetrical diarylalkynes were synthesized *via* decarboxylative cross-coupling of aryl fluorosulfates and propiolic acid in good yields. The unsymmetrical arylalkynes were obtained from aryl fluorosulfates and terminal alkynes or decarboxylative cross-coupling of aryl iodides, aryl fluorosulfates and propiolic acid in one pot with moderate to good yield.

Keywords: aryl fluorosulfate, Sonogashira reaction, copper *N*-heterocyclic carbene, diarylalkyne

doi: [10.1360/SSC-2022-0224](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0224)