

[综合评述]

doi: 10.7503/ejcu20200537

CM-Phos 配体在钯催化交叉偶联反应中的应用

苏秋铭¹, 原安莹^{1,2}, 邝福儿², 陈志强³,
白呈超³, 辛伟贤³

(1. 香港理工大学应用生物及化学科技学系, 香港;

2. 香港中文大学化学系, 香港;

3. 广州理文科技有限公司, 广州 510000)

摘要 本文综合评述了近年来2-[2-(二环己磷基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡咯(CM-Phos)膦配体及其衍生物在钯催化的交叉偶联反应中的应用, 主要根据不同种类的交叉偶联反应进行系统性分述, 并对该领域的发展前景进行了展望.

关键词 膦配体; 2-[2-(二环己磷基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡咯; 钯催化; 交叉偶联

中图分类号 O643.3

文献标志码 A

通过亲电和亲核试剂之间的连接来构建钯催化的交叉偶联反应中的碳-碳和碳-杂原子键, 已成为有机合成中最高效的工具之一^[1]. 交叉偶联反应能够以相对简单的方式合成高度复杂且多样的分子, 广泛应用于合成药物、先进材料和精细化学品^[2]. 由于配体能提供无限可能性, 亦是成功发展交叉偶联反应的关键, 自20世纪90年代末, 各个研究组相继开发出新型的富电子和大位阻的膦配体^[3-7]. 各种在研的膦配体中, 2-芳基吡咯类膦配体是较为突出的一个类型. 使用2-芳基吡咯作为主要的配体骨架具有许多优点, 如能够应用经典的费歇尔吡咯反应, 利用便宜且易得的起始原料进行非常简单快速的合成. 此类配体极具多样性, 通过芳基基团和取代的苯乙酮的随机匹配能提供高效的空间和电子微调. 此外, 此类配体也易于通过重结晶纯化, 并且在固态和液态下对空气稳定. 最近的配体相关研究表明, 2-芳基吡咯膦对各种钯催化的偶联反应非常有效, 如 Suzuki-Miyaura 偶联、Sonogashira 偶联、Buchwald-Hartwig 胺化、Hiyama 偶联、氰化、磷酸化、C-H 键官能化和硼化反应^[7,8].

本文将集中探讨2-[2-(二环己磷基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡咯(CM-Phos)系列配体在各种钯催化的交叉偶联反应中的应用. CM-Phos 配体 L2 及其衍生物的结构见图 1.

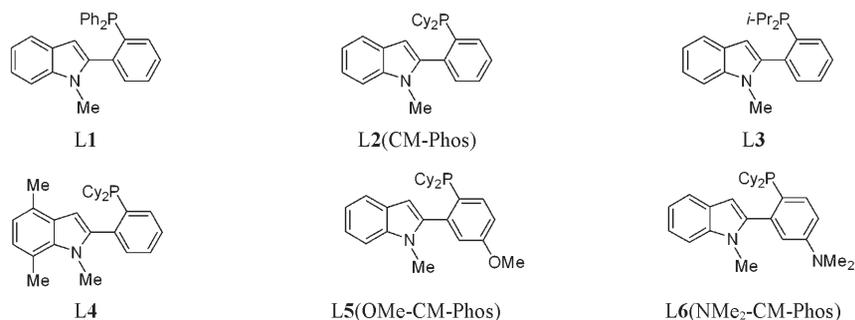


Fig. 1 Structures of CM-Phos phosphine ligand derivatives

收稿日期: 2020-08-07. 网络出版日期: 2020-09-29.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 21972122)和深圳市基础研究计划项目(批准号: JCYJ20180306173843318)资助.

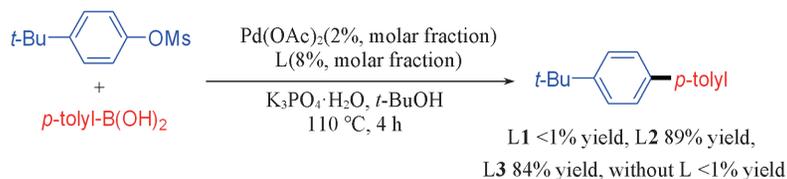
联系人简介: 苏秋铭, 男, 博士, 助理教授, 主要从事膦配体开发及催化反应研究. E-mail: chau.ming.so@polyu.edu.hk

1 CM-Phos 配体在碳-碳键形成中的应用

1.1 Suzuki-Miyaura 偶联反应

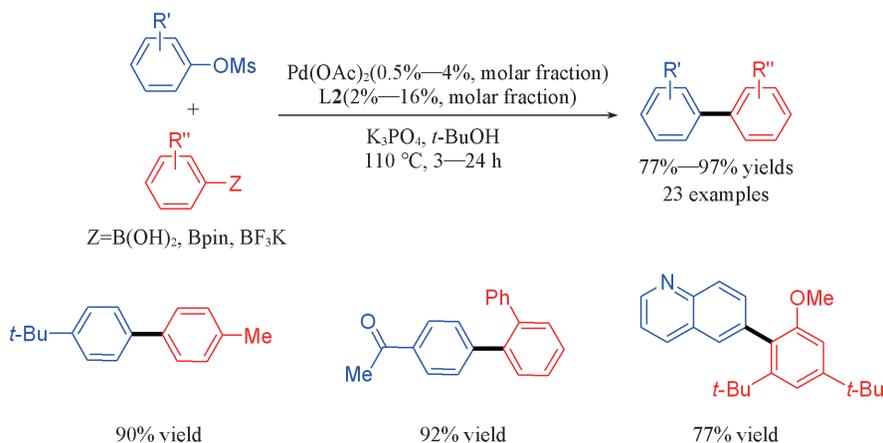
1979年,钯催化的Suzuki-Miyaura交叉偶联反应被首次报道^[9],并成为合成联芳基化合物的高效方法,在医药、材料和农业化学中被广泛应用^[10].该方法具有良好的官能团相容性、有机硼化合物的低毒性以及芳基硼酸易得等许多优点.

So和Kwong等^[11]开发了CM-Phos配体L2,并应用于钯催化的芳基甲磺酸酯的Suzuki-Miyaura偶联反应(Scheme 1).



Scheme 1 Ligands L1, L2 and L3 screening of Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura reaction of aryl mesylate

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和CM-Phos(L2)的组合被证明是一种能有效催化各种富电子、中性、缺电子芳基和杂芳基甲磺酸酯的偶联反应的催化剂体系(Scheme 2).



Scheme 2 Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling reaction of (hetero)aryl mesylates

大阻位的2,4-二叔丁基-6-甲氧基苯基硼酸可与喹啉基甲磺酸酯高效地偶联.除芳基硼酸外,其它硼酸替代物,如芳基三氟硼酸盐和频哪醇硼酸酯也可作为反应底物.单晶X射线分析结果表明,当在碱性介质中将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与L2络合时,会形成具有2个乙酸根桥连基团的二聚钯络合物.其中吡啶基骨架的C3位参与了二聚钯-L2配合物的形成(图2).这一配体系列在交叉偶联反应中有着优异的性能,其富电子的二烷基膦能加快氧化加成反应速度,而具位阻的吡啶基能提高还原消除反应速度,并能稳定

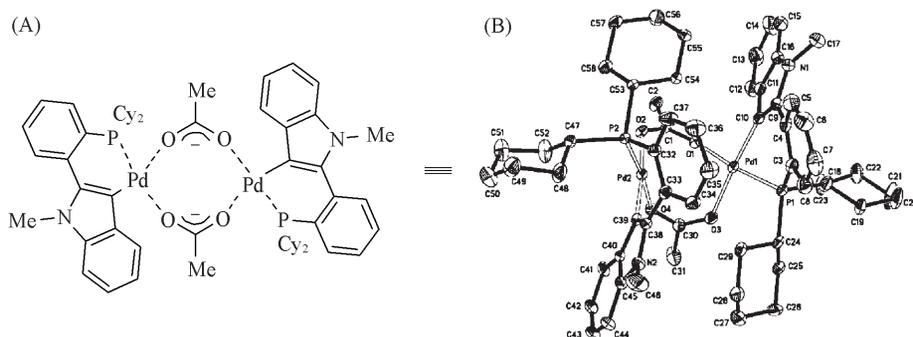


Fig. 2 Structure(A) and Oak Ridge thermal-ellipsoid plot(ORTEP) diagram(B) of dimeric Pd-CM-Phos complex

不饱和零价钯络合物来加快反应(图3和图4)。

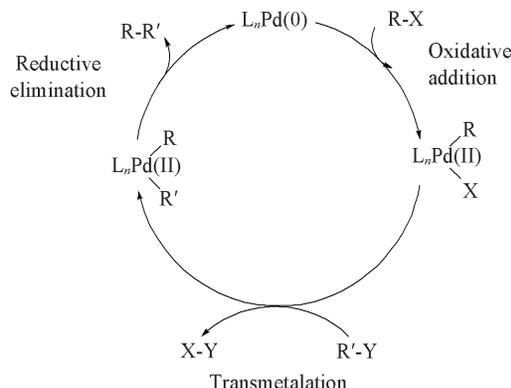


Fig. 3 General catalytic cycle of cross-coupling reactions

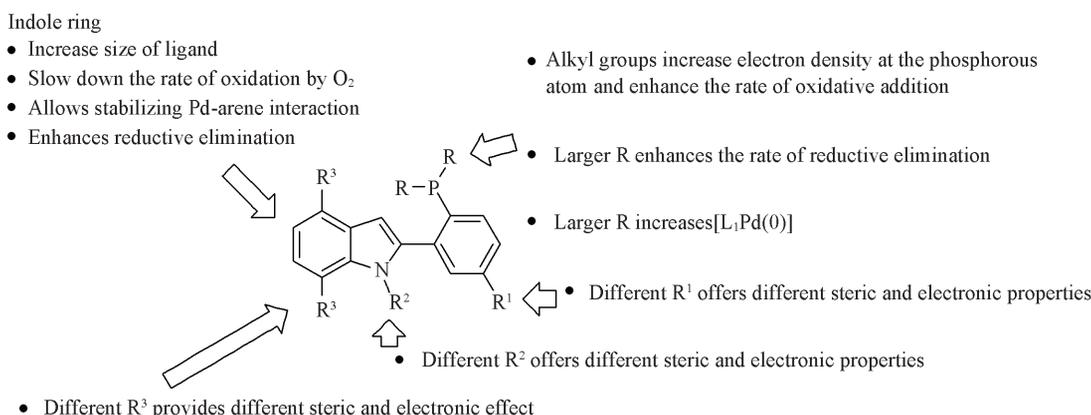
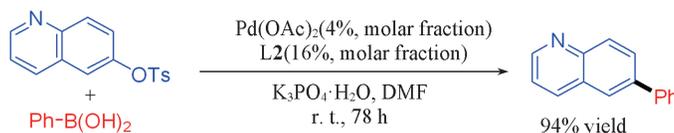


Fig. 4 Structural features of CM-Phos ligand derivatives and their effect on the efficiency of the catalysts

So 和 Kwong 等^[12] 又用 Pd(OAc)₂/L2 催化剂进行钯催化的芳基对甲苯磺酸酯的 Suzuki-Miyaura 偶联。各种芳基和杂芳基对甲苯磺酸酯能与不同的有机硼亲核试剂有效地偶联。对于低活性的芳基对甲苯磺酸酯底物, 催化剂的用量仍可降低至 0.2% (摩尔分数)。这一催化体系也首次成功实现了对甲苯磺酸芳基酯在室温下进行偶联反应 (Scheme 3)。

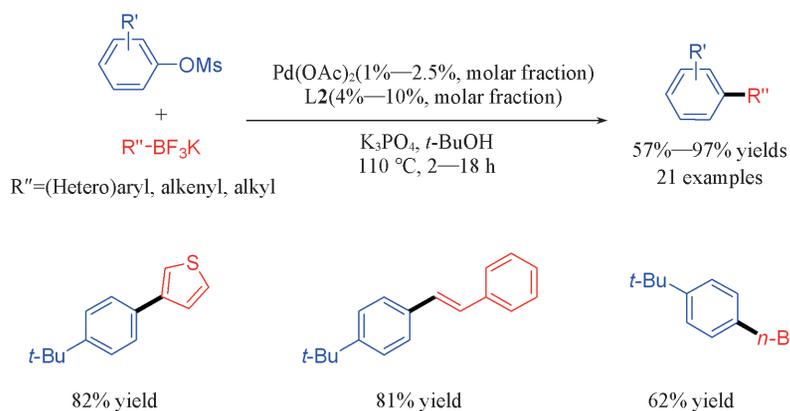


Scheme 3 Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of heteroaryl tosylate at room temperature

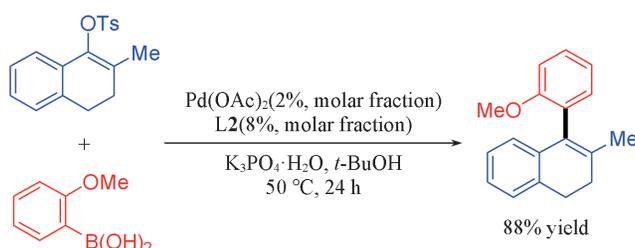
Kwong 等^[13] 进一步拓展了钯催化 Suzuki-Miyaura 偶联的应用范围。Pd(OAc)₂/L2 能有效催化大范围的芳基与杂芳基三氟硼酸盐、芳基甲磺酸酯和杂芳基甲磺酸酯进行偶联反应 (Scheme 4)。除了芳基和杂芳基三氟硼酸盐以外, 烷基和乙烯基三氟硼酸盐也是很好的底物。

Kwong 等^[14] 报道了对甲苯磺酸烯基酯和甲磺酸烯基酯的 Suzuki-Miyaura 偶联反应。使用 Pd(OAc)₂/L2 作为催化剂, 大范围的甲苯磺酸烯基酯和甲磺酸烯基酯均可作为反应底物, 并能得到优异的产物收率。此外, 还首次应用于对甲苯磺酸烯基酯合成三邻位取代产物的反应 (Scheme 5)。

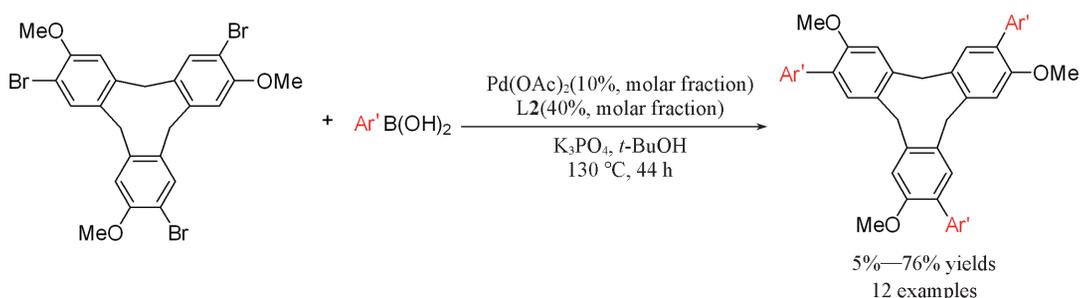
Zheng 等^[15] 证明了 Pd(OAc)₂ 和 L2 体系可有效催化溴代环三萜烯 (CTV-Br₃) 与多种芳基和杂芳基硼酸的 Suzuki-Miyaura 偶联反应 (Scheme 6)。并且成功制备了一系列具有刚性和深腔的新型 C3 对称芳基延伸的孔穴化合物, 丰富了环三萜烯 (CTV) 类型的系列。



Scheme 4 Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of (hetero)aryl mesylates with potassium (hetero)aryltrifluoroborates



Scheme 5 Tri-*ortho*-substituted biaryl synthesis via Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of alkenyl tosylate



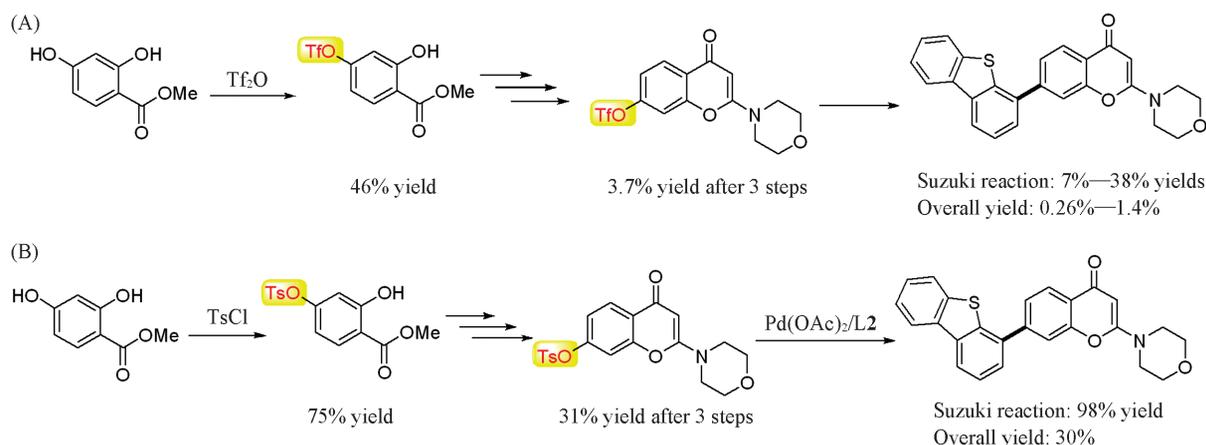
Scheme 6 Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of CTV-Br₃

So 等^[16]应用具有生物活性的羟基黄酮合成了一系列对甲苯磺酰氧基和甲基磺酰氧基黄酮类化合物, 通过钯催化交叉偶联反应成功制备了一系列黄酮衍生物. Pd(OAc)₂/L2 体系有效催化了一系列对甲苯磺酰氧基和甲基磺酰氧基黄酮与硼亲核试剂的偶联反应, 并得到了优异的产率. 重要的是, 该合成方法可大幅提高合成效率, 成功制备了以色原酮为基础的有效的 DNA 依赖蛋白激酶抑制剂 (Scheme 7).

1.2 Hiyama 偶联反应

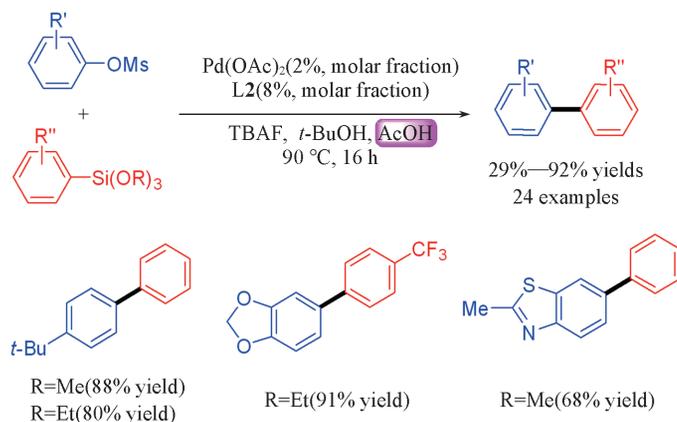
Hiyama 交叉偶联反应是使用有机硅化合物来构建 C—C 键的一种重要方法^[17-20]. 与其它传统的金属有机试剂, 如有机锌和有机锡化合物相比, 有机硅化合物具有许多优势, 如对空气和湿气稳定, 易于处理, 毒性低, 有市售供应. 可是, 由于有机硅化合物中的 C—Si 键的极化性较小, 因此 C—Si 键的稳定性较高, 导致有机硅亲核试剂的反应活性相对较低.

So 和 Kwong 等^[21]使用 Pd(OAc)₂/L2 作为催化剂进行甲磺酸芳基酯的 Hiyama 交叉偶联反应 (Scheme 8). 富电子、缺电子和有位阻的芳基和杂芳基甲磺酸酯均能与芳基硅烷进行偶联反应, 并以优异的产率生成产物. 值得注意的是, 该反应加入乙酸 [*n*(乙酸):*n*(甲磺酸芳基酯) = 0.25:1] 能有效地抑制甲磺酸芳基酯的分解, 并有效地提高了偶联产物的收率. 进一步研究发现, 四正丁基氟化铵 (TBAF)



Scheme 7 Synthesis of an analogue of a potent inhibitor of DNA-dependent protein kinase

(A) Previous report; (B) So's report.



Scheme 8 Pd-catalyzed Hiyama coupling reaction of (hetero)aryl mesylates

和芳基三甲氧基硅会发生亲核反应生成甲醇盐。而生成的甲醇盐能有效地被乙酸添加剂中和，从而减少了甲磺酸芳基酯被醇盐分解的可能性。

1.3 使用有机钛亲核试剂的交叉偶联反应

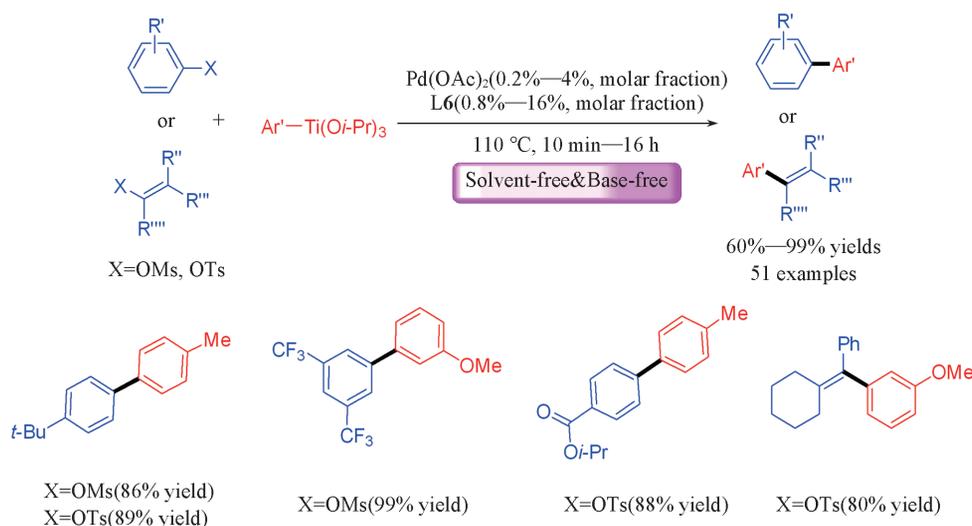
有机硼^[10]、有机锡^[22]、有机锌^[23]、有机镁^[24]、有机硅^[17]和有机铝^[25]等是较为常用来构建C(sp²)—C(sp²)键的亲核试剂。但由于每种试剂都有其局限性，开发和引入新的亲核试剂是一种有效拓展交叉偶联反应应用范围的方法。

So等^[26]使用Pd(OAc)₂和4-(二环己基膦基)-N,N-二甲基-3-(1-甲基-1*H*-吡啶-2-基)苯胺(L6, NMe₂-CM-Phos)作为芳基/杂芳基和烯基甲磺酸酯以及对甲苯磺酸酯和芳基钛的偶联反应的催化剂。其中，钯催化剂负载量可以降低到0.2% (摩尔分数)，即使将反应时间缩短到10 min，仍能取得良好收率。此外，该反应可以容易地放大到克级规模，目标产物的产率并未降低(Scheme 9)。

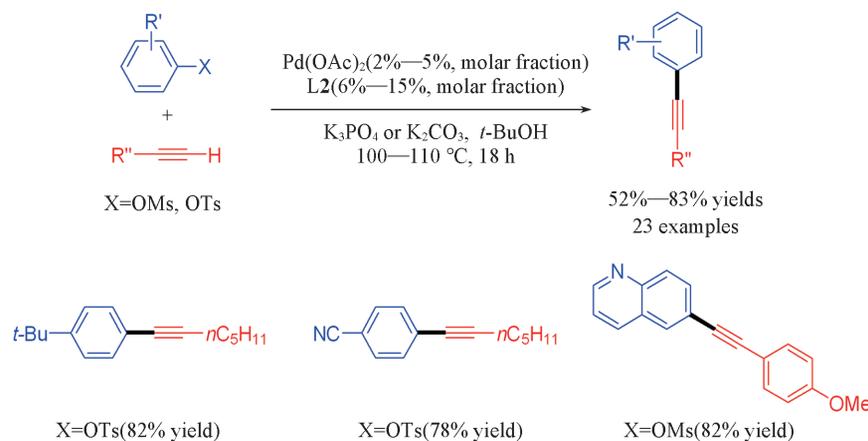
1.4 Sonogashira 偶联反应

钯催化芳基卤、杂芳基卤、乙烯基卤和三氟甲磺酸酯与末端乙炔的Sonogashira交叉偶联反应是构建C(sp²)—C(sp)键的最重要工具之一。内炔类是农药、分子材料和药物等一系列天然产物的重要合成前体^[27]。

Kwong等^[28]用Pd(OAc)₂和L2作为催化剂进行芳基对甲苯磺酸酯与炔烃的Sonogashira交叉偶联反应(Scheme 10)。各种芳基和杂芳基对甲苯磺酸酯/甲磺酸酯均能有效地转化为炔基类产物。该催化体系的特点之一是不需要CuI助催化剂，并且不需要在反应过程中缓慢地添加稀释的炔烃底物，亦成功实现了应用一锅法Sonogashira偶联和环化反应合成2-取代异喹啉。



Scheme 9 Pd-catalyzed cross-coupling reaction of (hetero)aryl and alkenyl sulfonates with aryl titanium reagents



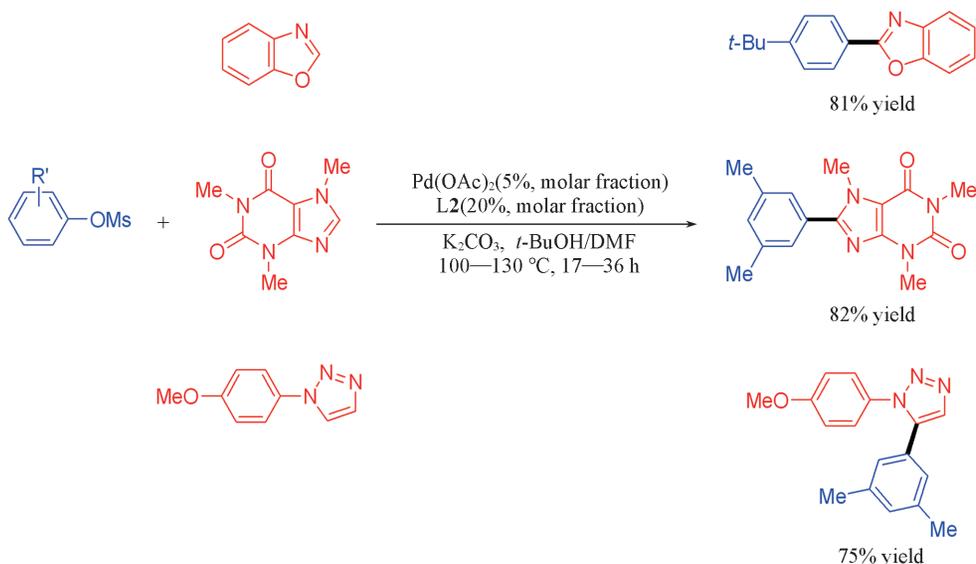
Scheme 10 Pd-catalyzed Sonogashira reaction of (hetero)aryl sulfonates

1.5 直接构建C—H键的芳基化反应

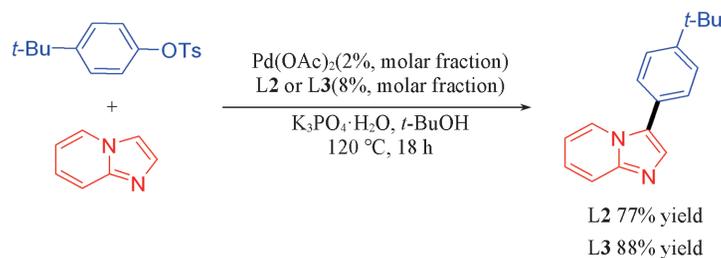
钯催化的有机卤化物与有机金属亲核试剂间的交叉偶联反应, 如 Suzuki-Miyaura^[10], Hiyama^[17], Kumada^[24]和 Negishi^[23]反应在构建联芳基化合物中被广泛应用. 但金属有机试剂并不能全部由市售取得, 常需要自行制备相关的有机镁或有机锌试剂. 此外, 有机金属亲核试剂, 如有机硼试剂, 通常在合成后需要进行分离、提纯等多个步骤. 在反应开始时需要投入最少和反应底物摩尔比为 1:1 的金属有机试剂, 而在反应后又要处理金属废料是此方法的较大缺点. 为了提高原子经济性和环境友好性, 直接构建C—H键的芳基化反应受到了关注^[29-31].

1.5.1 杂芳烃直接构建C—H键的芳基化反应 苯并恶唑衍生物具有一系列生物性质^[32]. So等^[33]发现由 Pd(OAc)₂和 L2组成的催化体系能够在不添加酸或铜盐添加剂的情况下, 实现钯催化杂芳烃与甲磺酸芳基酯的直接芳基化反应(Scheme 11).

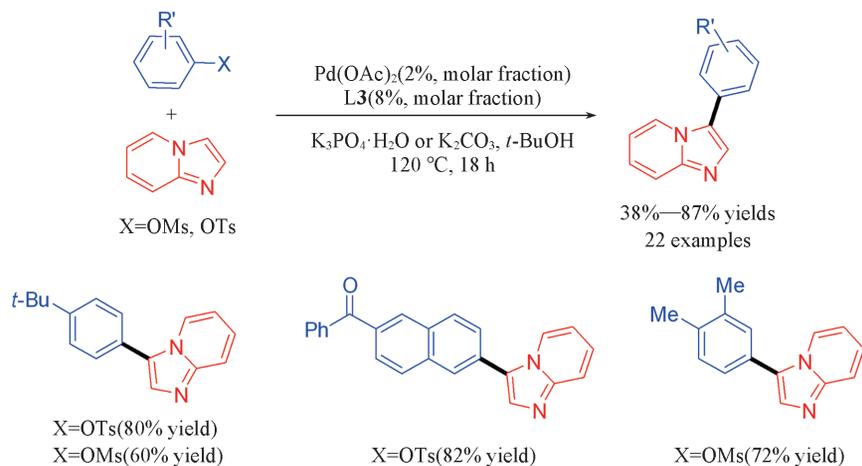
3-芳基咪唑并[1,2-*a*]吡啶是肝X受体(LXR)激动剂^[34]、GABA_Aα2/α3激动剂^[35]、代谢型谷氨酸2受体的阳性变构调节剂(PAMs)^[36]和GABA_A受体(α3亚型)部分激动剂(TP-003)^[37]等各种生物活性化合物的重要结构. Kwong等^[38]使用Pd(OAc)₂和2-(2-(二异丙基膦基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶(L3)络合的催化剂进行了芳基对甲苯磺酸酯或甲磺酸酯对咪唑并[1,2-*a*]吡啶的直接芳基化反应(Scheme 12). 该催化体系适用于各种芳基对甲苯磺酸酯和芳基甲磺酸酯底物的反应, 并获得了优异的区域选择性(Scheme 13).



Scheme 11 Pd-catalyzed direct C—H arylation of heteroarenes with aryl mesylates

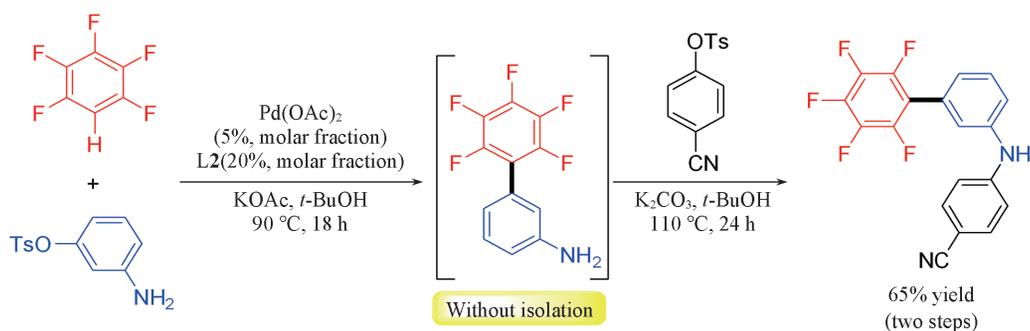


Scheme 12 Ligands L2 and L3 screening of Pd-catalyzed direct C—H arylation of imidazo[1,2-a]pyridines with aryl tosylate



Scheme 13 Pd-catalyzed direct C—H arylation of imidazo[1,2-a]pyridines with aryl sulfonates

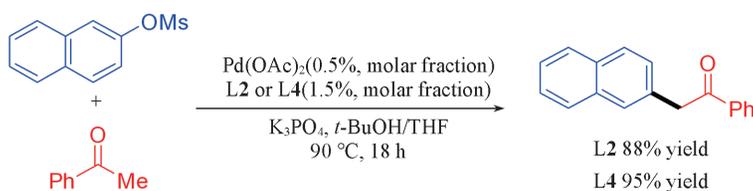
1.5.2 多氟芳烃的直接 C—H 芳基化反应 多氟联苯类的结构经常在药物化学中的一些潜在有效的分子中出现^[39]. Kwong 等^[40]应用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 L2 组成的催化体系进行钯催化的多氟芳烃和芳基对甲苯磺酸酯以及芳基甲磺酸酯的直接芳基化反应. 这一直接芳基化的反应条件相对温和, 可以应用弱碱 KOAc, 并且不需要任何常用的酸添加剂以辅助 C—H 活化. 应用一锅法成功连续进行了 C—H 键功能化和胺化反应, 合成了一种布氏锥虫半胱氨酸蛋白酶组织蛋白酶 B (TbcatB) 抑制剂, 该抑制剂由 $-\text{C}_6\text{F}_5$, $\text{N}-\text{Ar}$ 和 $-\text{CN}$ 部分组成 (Scheme 14)^[41].



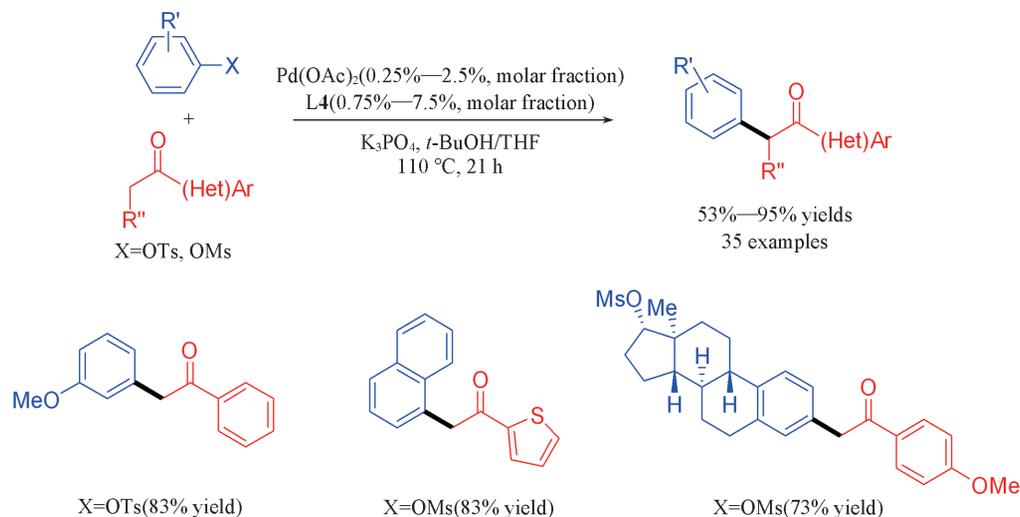
Scheme 14 One-pot sequential C—H bond functionalization and amination

1.5.3 α -芳基化反应 钯催化的羰基化合物与芳基卤化物和芳基磺酸酯的直接 α -芳基化反应已成为构建C(sp^2)—C(sp^3)键的有用工具,可用于生物学合成药物活性化合物、天然产物和精细化学品等^[42].

Kwong等^[43]首次报道了钯催化的芳基/杂芳基甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯的单 α -芳基化反应(Scheme 15),应用Pd(OAc)₂/2-(2-(二环己基膦基)苯基)-1,4,7-三甲基-1*H*-吡啶(L4)催化剂进行含有各种官能团的芳基甲磺酸酯和芳基对甲苯磺酸酯如酰胺、酯和杂环的反应,均获得了良好的产率(Scheme 16).杂环芳基酮也成功地被单芳基化,并显示出良好的兼容性.利用这个催化剂成功催化甲磺酸化的17 β -雌二醇与芳基甲基酮的偶联反应,并得到了良好的收率,对人类性激素17 β -雌二醇进行了成功的修饰.

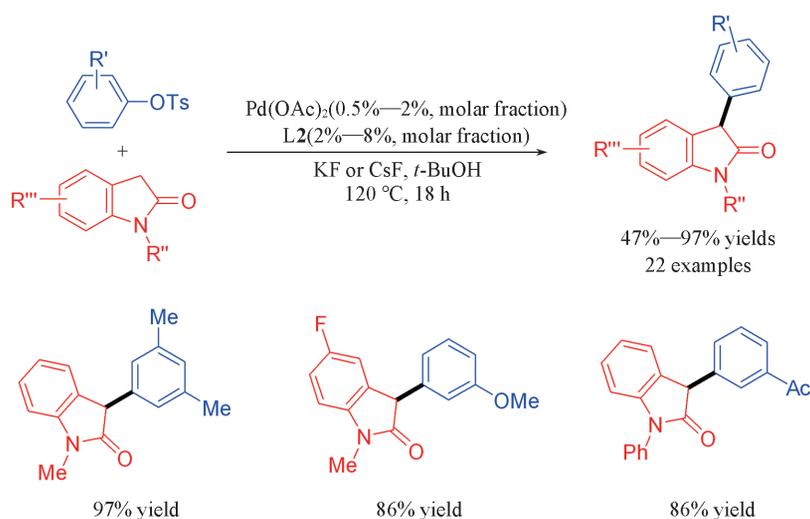


Scheme 15 Ligands L2 and L4 screening of Pd-catalyzed mono- α -arylation of aryl ketone with aryl mesylate



Scheme 16 Pd-catalyzed α -arylation of (hetero)aryl ketones with aryl sulfonates

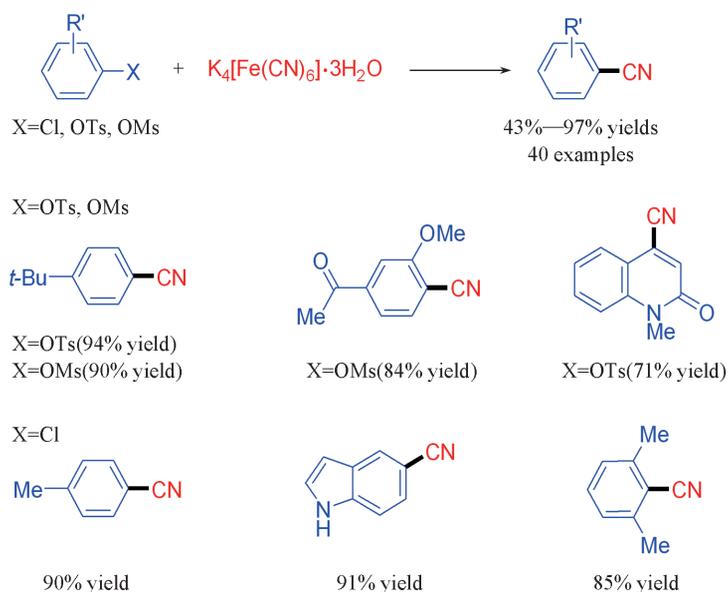
Kwong等^[44]首次报道了钯催化的2-吡啶酮与芳基对甲苯磺酸酯的 α -芳基化反应(Scheme 17). Pd(OAc)₂/L2催化剂显示出良好的官能团兼容性,并且能以良好的收率获得相应的3-芳基化的2-吡啶酮.

Scheme 17 Pd-catalyzed α -arylation of oxindoles with (hetero)aryl tosylates

1.6 氰化反应

芳腈是药物、农药、除草剂、染料和天然产物中的重要结构单元。腈基是重要的合成官能团，可转化为各种其它官能团，如羧酸/酯、胺、酰胺、亚氨基酯、醛和含氮杂环等^[45]。而过渡金属催化的氰化反应是制备各种芳基腈必需的方法之一^[46]。

Kwong 等^[47]使用无毒的 $K_4[Fe(CN)_6] \cdot 3H_2O$ 作为氰离子源，进行钯催化的芳基甲磺酸酯的氰化反应。使用 $Pd(OAc)_2/L2$ 催化剂，各种的甲磺酸芳基酯在 80 °C 可被转化为芳基腈，反应温度是目前最温和的。另外，该反应使用水作为溶剂和助溶剂，能调节水合 $K_4[Fe(CN)_6]$ 的溶解度，从而促进氰化反应。芳基对甲苯磺酸酯、烯基芳基对甲苯磺酸酯和芳基氯也可作为底物。 $Pd(OAc)_2/L2$ 可催化芳基氯化物在 70 °C 下顺利进行反应 (Scheme 18)^[48]。



Scheme 18 Pd-catalyzed cyanation of (hetero)aryl sulfonates and chlorides

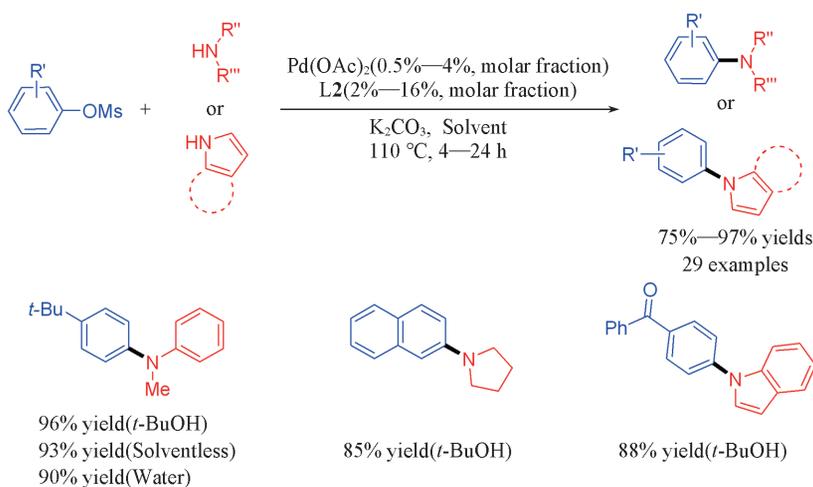
X=OTs and OMs, reaction condition: $Pd(OAc)_2$ (2%–5%, molar fraction), L2 (8%–20%, molar fraction), K_2CO_3 , H_2O or $t-BuOH/H_2O$, 80 °C, 18 h; X=Cl, reaction condition: $Pd(OAc)_2$ (2%–5%, molar fraction), L2 (4%–10%, molar fraction), Na_2CO_3 , MeCN/ H_2O , 70 °C, 18 h.

2 CM-Phos 配体在碳-杂键形成中的应用

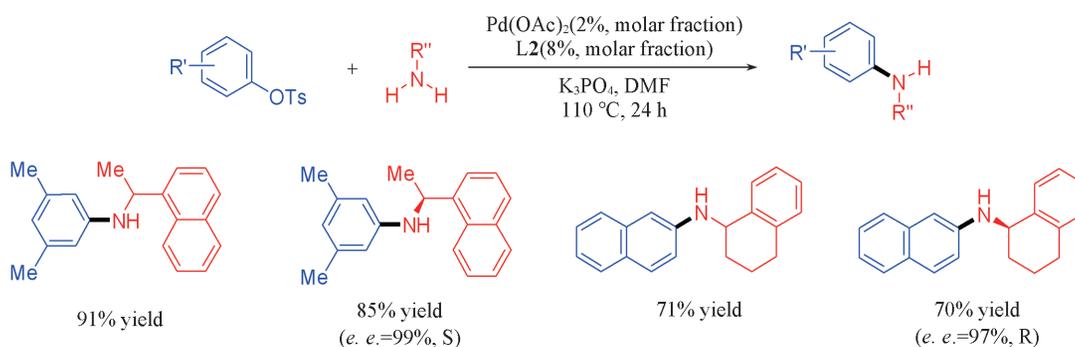
2.1 Buchwald-Hartwig 胺化反应

1983年, Migita等^[49]首次提出钯催化的C—N键偶联反应. 随后, Buchwald等^[50]和Hartwig等^[51]对此反应进行了广泛的开发和推广. 该反应已成为构建C(sp²)—N键的最常用方法之一, 并已在药物合成中得到广泛应用^[52].

So和Kwong等^[53]研究了钯催化的甲磺酸甲基芳基酯的胺化反应(Scheme 19). 该反应的关键是使用Pd(OAc)₂和L2催化体系催化带有供电子和吸电子取代基的各种芳基和杂芳基甲磺酸酯与胺顺利反应. 仲胺、伯胺和杂芳基胺, 如吡啶、咪唑和吡咯均是适用的底物. 甲磺酸芳基酯的胺化反应也可以在没有溶剂和使用水作为溶剂的条件下进行. So和Kwong等^[54]也在应用相同的催化体系下, 使用芳基和杂芳基对甲苯磺酸酯对各种胺进行单一选择性的N-芳基化反应. 证明了Pd(OAc)₂/L2催化剂可应用于具旋光性α-手性胺与芳基对甲苯磺酸酯的分子间胺化反应, 并且对映体的纯度能够保持(Scheme 20). So等^[16]进一步应用了该催化体系进行了黄酮的对甲苯磺酸酯的胺化反应, 并获得了优良的产率(Scheme 21).

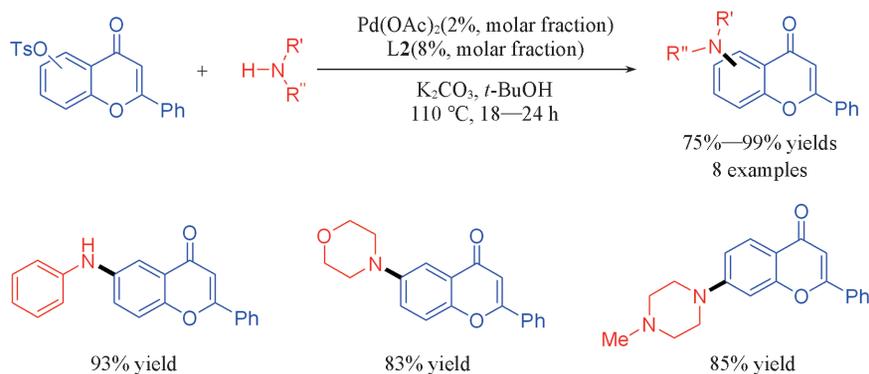


Scheme 19 Pd-catalyzed amination of aryl mesylates

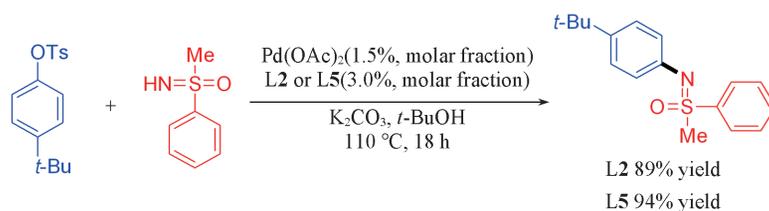
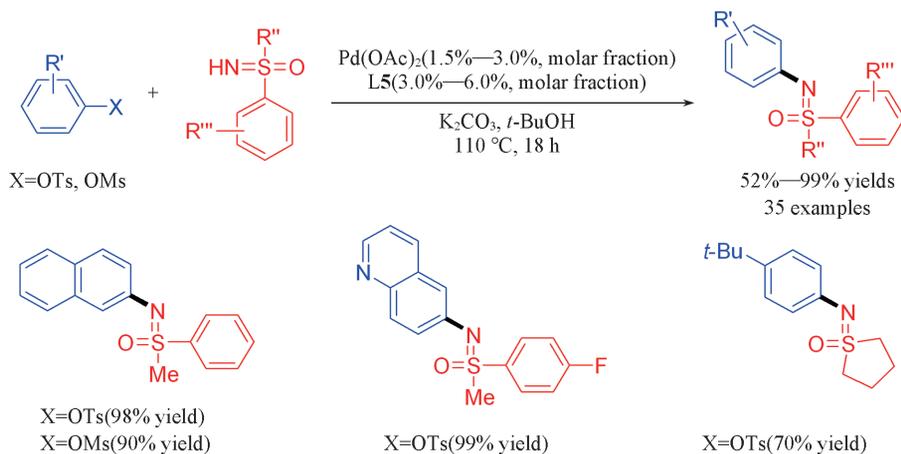


Scheme 20 Pd-catalyzed N-arylation of α-chiral amines with aryl tosylates

亚砷亚胺(Sulfoximines)具有独特的理化和生物学特性^[55], 常应用于药物化学^[56]. 亚砷亚胺可在合成化学中用作拆分步骤中的手性助剂^[57], 在不对称催化中用作配体^[58], 在组装假肽中用作建筑模块^[59], 也可被用于催化邻位C—H官能化的导向基团^[60]. 钯催化的亚砷亚胺的N-芳基化反应是获得这些重要结构单元的方法之一. Kwong等^[61]使用2-(2-(二环己基膦基)-5-甲氧基苯基)-1-甲基-1*H*-吡啶(L5, Pd(OAc)₂/OMe-CM-Phos)作为催化剂, 进行亚砷亚胺与芳基对甲苯磺酸酯的N-芳基化反应(Scheme 22), 获得兼容多种官能团的N-芳基亚砷亚胺产物(Scheme 23).



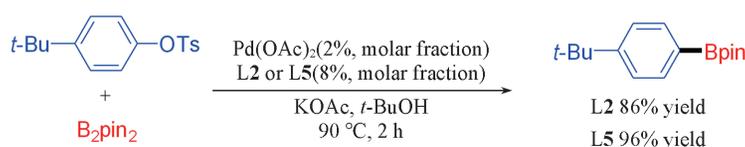
Scheme 21 Pd-catalyzed amination of tosyloxyflavones

Scheme 22 Ligands L2 and L5 screening of Pd-catalyzed *N*-arylation of sulfoximine with aryl tosylateScheme 23 Pd-catalyzed *N*-arylation of sulfoximines with (hetero)aryl sulfonates

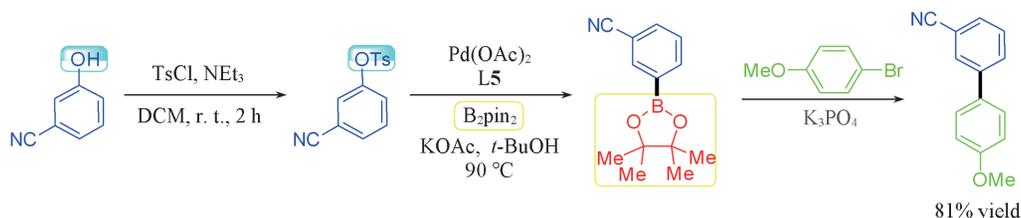
2.2 硼化反应

芳基硼酸、硼酸酯和三氟硼酸钾盐是有机合成中重要的亲核试剂,用以合成各种重要的结构.它们在金属催化的反应中具有多种用途,如应用于 Suzuki-Miyaura 反应^[62,63].制备芳基硼酸和酯的经典方法是先用芳基溴化物/碘化物进行金属-卤素交换,如 Mg 或 Li,再与三烷基硼酸酯反应制备而成.但是,此合成途径难以应用于带有对碱敏感的官能团,如醛、酮和腈等的芳基卤.1995年, Miyaura 等^[64]首次报道了钯催化的芳基卤化物的硼化反应.

Kwong 等^[65]使用 Pd(OAc)₂/OMe-CM-Phos(L5) 催化剂进行芳基对甲苯磺酸酯和甲磺酸酯的硼化反应(Scheme 24).在 90 °C 下,各种芳基对甲苯磺酸酯和甲磺酸酯成功转化为芳基硼酸酯.并且从苯酚开始的一锅三步法合成非对称联芳基,反应中不需分离中间体(Scheme 25).3-氰基苯酚通过硼酸酯化反应转化为相应的芳基对甲苯磺酸酯,并在 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应后,以良好的收率得到所需的联芳基.



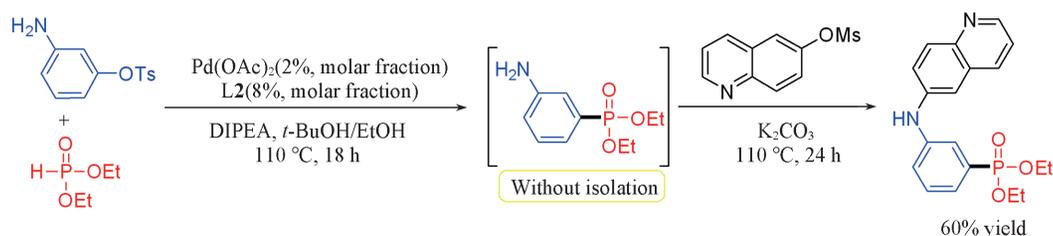
Scheme 24 Ligands L2 and L5 screening of Pd-catalyzed borylation of aryl tosylate



Scheme 25 Synthesis of Pd-catalyzed unsymmetrical biaryl through one-pot three-step

2.3 磷酸化反应

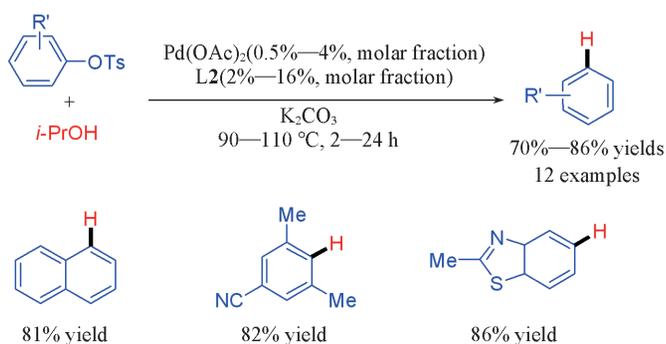
芳基磷酸酯等有机磷化合物作为一类重要的化合物,在药物化学、有机合成和材料化学中被广泛应用^[66]. Kwong等^[67]研究芳基甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯的磷酸化反应.应用Pd(OAc)₂/L2催化剂催化带有游离氨基、酮基、酯基和酰胺基以及杂环基等各种官能团的芳基甲磺酸酯和芳基对甲苯磺酸酯转化成目标产物,也能成功催化17β-雌二醇和6-羟基黄酮等具生物活性的甲磺酸化衍生物生成产物,并通过一锅磷酸化-胺化的合成方法较容易地制备潜在的药效基团(Scheme 26).



Scheme 26 One-pot phosphorylation-amination sequence without isolation of the intermediate

2.4 还原反应

Kwong等^[68]首次使用简单的异丙醇作为温和的还原剂,在钯催化下芳基对甲苯磺酸盐的脱氧反应(Scheme 27).在温和的反应条件下,带有酮基、酯基、腈基和苯并噻唑等官能团的各种芳基对甲苯磺酸酯都能顺利地进行反应.经氘代标记实验证明H来自异丙醇.



Scheme 27 Pd-catalyzed deoxygenation of (hetero)aryl tosylates

3 总结与展望

以2-[2-(二环己膦基)苯基]-1-甲基-1*H*-吡啶(CM-Phos)为代表的2-芳基吡啶膦配体在交叉偶联反

应的发展中意义重大,在钌催化的偶联反应中被广泛应用,如 Suzuki-Miyaura 偶联、Sonogashira 偶联、Hiyama 偶联、与芳基钛亲核试剂偶联、Buchwald-Hartwig 胺化、磷酸化、氰化、C—H 键官能化、硼化反应和还原反应,不仅提高了反应效率,而且拓宽了反应范围.然而钌催化的偶联反应中仍然存在许多难题,一些低活性的亲电试剂,如新戊酸芳基酯、苯甲醚和苯酚的直接应用均未见报道.可以预见开发更高效的新型配体是解决这些问题的有效方法之一,从而进一步开拓交叉偶联反应的应用范围.

参 考 文 献

- [1] De Meijere A., Bräse S., Oestreich M., *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*, Vol. 1—3, Wiley-VCH, Weinheim, 2014
- [2] Torborg C., Beller M., *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351(18), 3027—3043
- [3] Hamann B. C., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120(29), 7369—7370
- [4] Zapf A., Ehrentraut A., Beller M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39(22), 4153—4155
- [5] Martin R., Buchwald S. L., *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41(11), 1461—1473
- [6] Stradiotto M., *Chim. Oggi.*, **2012**, 30(5), 64—67
- [7] Wong S. M., Yuen O. Y., Choy P. Y., Kwong F. Y., *Coord. Chem. Rev.*, **2015**, 293/294, 158—186
- [8] So C. M., Kwong F. Y., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(10), 4963—4972
- [9] Miyaura N., Yamada K., Suzuki A., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20(36), 3437—3440
- [10] Miyaura N., Suzuki A., *Chem. Rev.*, **1995**, 95(7), 2457—2483
- [11] So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47(42), 8059—8063
- [12] So C. M., Lau C. P., Chan A. S. C., Kwong F. Y., *J. Org. Chem.*, **2008**, 73(19), 7731—7734
- [13] Chow W. K., So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75(15), 5109—5112
- [14] Wong P. Y., Chow W. K., Chung K. H., So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Chem. Commun.*, **2011**, 47(29), 8328—8330
- [15] Yu J. T., Huang Z. T., Zheng Q. Y., *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10(7), 1359—1364
- [16] Yuen O. Y., Pang W. H., Chen X., Chen Z., Kwong F. Y., So C. M., *Synlett*, **2019**, 30(6), 731—737
- [17] Hatanaka Y., Hiyama T., *J. Org. Chem.*, **1988**, 53(4), 918—920
- [18] Nakao Y., Hiyama T., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(10), 4893—4901
- [19] Sore H. F., Galloway W. R. J. D., Spring D. R., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41(5), 1845—1866
- [20] Komiyama T., Minami Y., Hiyama T., *ACS Catal.*, **2017**, 7(1), 631—651
- [21] So C. M., Lee H. W., Lau C. P., Kwong F. Y., *Org. Lett.*, **2009**, 11(2), 317—320
- [22] Espinet P., Echavarren A. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43(36), 4704—4734
- [23] Huang Z., Qian M., Babinski D. J., Negishi E., *Organometallics*, **2005**, 24(4), 475—478
- [24] Hayashi T., Konishi M., Kobori Y., Kumada M., Higuchi T., Hirotsu K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106(1), 158—163
- [25] Ku S. L., Hui X. P., Chen C. A., Kuo Y. Y., Gau H. M., *Chem. Commun.*, **2007**, (37), 3847—3849
- [26] Lee H. W., So C. M., Yuen O. Y., Wong W. T., Kwong F. Y., *Org. Chem. Front.*, **2020**, 7, 926—932
- [27] Chinchilla R., Nájera C., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(10), 5084—5121
- [28] Choy P. Y., Chow W. K., So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16(33), 9982—9985
- [29] Cho S. H., Kim J. Y., Kwak J., Chang S., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(10), 5068—5083
- [30] Wencel-Delord J., Dröge T., Liu F., Glorius F., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(9), 4740—4761
- [31] Théveau L., Schneider C., Fruit C., Hoarau C., *ChemCatChem*, **2016**, 8(20), 3183—3194
- [32] Sato S., Kajiiura T., Noguchi M., Takehana K., Kobayash T., Tsuji T., *J. Antibiot.*, **2001**, 54(1), 102—104
- [33] So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17(3), 761—765
- [34] Singhaus R. R., Bernotas R. C., Steffan R., Matelan E., Quinet E., Nambi P., Feingold I., Huselton C., Wilhelmsson A., Goos-Nilsson A., Wrobel J., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20(2), 521—525
- [35] Goodacre S. C., Street L. J., Hallett D. J., Crawforth J. M., Kelly S., Owens A. P., Blackaby W. P., Lewis R. T., Stanley J., Smith A. J., Ferris P., Sohal B., Cook S. M., Pike A., Brown N., Wafford K. A., Marshall G., Castro J. L., Atack J. R., *J. Med. Chem.*, **2006**, 49(1), 35—38
- [36] Tresadern G., Cid J. M., Macdonald G. J., Vega J. A., Lucas A. I. D., García A., Matesanz E., Linares M. L., Oehlrich D., Lavreysen H., Biesmans I., Trabanco A. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20(1), 175—179
- [37] Fradley R. L., Guscott M. R., Bull S., Hallett D. J., Goodacre S. C., Wafford K. A., Garrett E. M., Newman R. J., O'Meara G. F., Whiting P. J., Rosahl T. W., Dawson G. R., Reynolds D. S., Atack J. R., *J. Psychopharmacol.*, **2007**, 21(4), 384—391
- [38] Choy P. Y., Luk K. C., Wu Y., So C. M., Wang L. L., Kwong F. Y., *J. Org. Chem.*, **2015**, 80(3), 1457—1463
- [39] Okamoto T., Nakahara K., Saeki A., Seki S., Oh J. H., Akkerman H. B., Bao Z., Matsuo Y., *Chem. Mater.*, **2011**, 23(7), 1646—1649
- [40] Lee D. S., Choy P. Y., So C. M., Wang J., Lau C. P., Kwong F. Y., *RSC Adv.*, **2012**, 2(24), 9179—9182
- [41] Mallari J. P., Shelat A. A., Kosinski A., Caffrey C. R., Connelly M., Zhu F., McKerrow J. H., Guy R. K., *J. Med. Chem.*, **2009**, 52(20), 6489—6493
- [42] Hesp K. D., Lundgren R. J., Stradiotto M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133(14), 5194—5197

- [43] Fu W. C., So C. M., Yuen O. Y., Lee I. T. C., Kwong F. Y., *Org. Lett.*, **2016**, 18(8), 1872—1875
- [44] Duan J., Kwong F. Y., *J. Org. Chem.*, **2017**, 82(12), 6468—6473
- [45] Rappoport Z., *The Chemistry of the Cyano Group*, John Wiley & Sons, London, **1970**
- [46] Anbarasan P., Schareina T., Beller M., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(10), 5049—5067
- [47] Yeung P. Y., So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49(47), 8918—8922
- [48] Yeung P. Y., So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Org. Lett.*, **2011**, 13(4), 648—651
- [49] Kosugi M., Kameyama M., Migita T., *Chem. Lett.*, **1983**, 12(6), 927—928
- [50] Guram A. S., Rennels R. A., Buchwald S. L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34(12), 1348—1350
- [51] Louie J., Hartwig J. F., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36(21), 3609—3612
- [52] Hartwig J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37(15), 2046—2067
- [53] So C. M., Zhou Z., Lau C. P., Kwong F. Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47(34), 6402—6406
- [54] Choy P. Y., Chung K. H., Yang Q., So C. M., Sun R. W. Y., Kwong F. Y., *Chem. Asian. J.*, **2018**, 13(17), 2465—2474
- [55] Lücking U., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52(36), 9399—9408
- [56] Siegel S., Haendler B., Ter Laak A., Fernandez-Montalvan A. E., Stoeckigt D., *Bayer Pharma Aktiengesellschaft*, WO 2017/063959, 2017-04-20
- [57] Shen X., Zhang W., Ni C., Gu Y., Hu J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134(41), 16999—17002
- [58] Moessner C., Bolm C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44(46), 7564—7567
- [59] Hackenberger C. P. R., Raabe G., Bolm C., *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10(12), 2942—2952
- [60] Rit R. K., Yadav M. R., Ghosh K., Shankar M., Sahoo A. K., *Org. Lett.*, **2014**, 16(20), 5258—5261
- [61] Yang Q., Choy P. Y., Zhao Q., Leung M. P., Chan H. S., So C. M., Wong W. T., Kwong F. Y., *J. Org. Chem.*, **2018**, 83(18), 11369—11376
- [62] Ishiyama T., Miyaura N., *Chem. Rec.*, **2004**, 3(5), 271—280
- [63] Chow W. K., Yuen O. Y., Choy P. Y., So C. M., Lau C. P., Wong W. T., Kwong F. Y., *RSC Adv.*, **2013**, 3(31), 12518—12539
- [64] Ishiyama T., Murata M., Miyaura N., *J. Org. Chem.*, **1995**, 60(23), 7508—7510
- [65] Chow W. K., So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17(25), 6913—6917
- [66] Queffelec C., Petit M., Janvier P., Knight D. A., Bujoli B., *Chem. Rev.*, **2012**, 112(7), 3777—3807
- [67] Fu W. C., So C. M., Kwong F. Y., *Org. Lett.*, **2015**, 17(23), 5906—5909
- [68] Chow W. K., So C. M., Lau C. P., Kwong F. Y., *Org. Chem. Front.*, **2014**, 1(5), 464—467

Application of CM-Phos Ligand in Palladium-catalyzed Cross-coupling Reactions[†]

SO Chauming^{1*}, YUEN Onying^{1,2}, KWONG Fukyee², CHEN Chihchiang³,
PAI Chengchao³, SUN Raymond Waiyin³

(1. Department of Applied Biology and Chemical Technology, the Hong Kong Polytechnic University,
Hong Kong, China;

2. Department of Chemistry, the Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China;

3. Guangzhou Lee & Man Technology Company Limited, Guangzhou 510000, China)

Abstract Palladium-catalyzed cross-coupling is one of the most effective and widely utilized tools for connecting electrophilic and nucleophilic coupling partners for carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds forming reactions. 2-[2-(dicyclohexylphosphino)phenyl]-*N*-methylindole (CM-Phos) ligand derivatives have proven to be successful catalysts in this context. This review summarizes the recent developments, and applications of different coupling partners in these reactions by using CM-Phos ligand derivatives.

Keywords Phosphine ligand; 2-[2-(Dicyclohexylphosphino)phenyl]-*N*-methylindole (CM-Phos); Palladium-catalyzed; Cross-coupling

(Ed. : P, H, Y, S)

[†] Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21972122) and the Shenzhen Basic Research Program, China (No. JCYJ20180306173843318).