

# The Ligand-Free Palladium Catalyzed Suzuki Reaction in Water

Jin Guo<sup>1\*</sup>, Yimin Xie<sup>2</sup>, Guoli Zhao<sup>1</sup>, Shaojun Wang<sup>1</sup>, Fengxiang Ling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dalian Research Institute of Petroleum and Petrochemicals, SINOPEC, Dalian Liaoning

<sup>2</sup>Shandong Tianli Energy Co., Ltd., Jinan Shandong

Email: [guojin.fshy@sinopec.com](mailto:guojin.fshy@sinopec.com)

Received: Jun. 16<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jun. 30<sup>th</sup>, 2020; published: Jul. 7<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

This paper explores a palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction system of aryl-bromides and arylboronic acids without using any ligands. Using Pd(OAc)<sub>2</sub> as catalyst, Et<sub>3</sub>N as base in water, various aryl bromides could be efficiently coupled with aryl boronic acids, with the excellent product yield up to 93%.

## Keywords

Suzuki Reaction, Ligand-Free, Aqueous Reaction, Biaryl Compounds

---

# 无配体钯催化水相Suzuki偶联反应

郭金<sup>1\*</sup>, 谢以民<sup>2</sup>, 赵国利<sup>1</sup>, 王少军<sup>1</sup>, 凌凤香<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中国石油化工股份有限公司大连石油化工研究院, 辽宁 大连

<sup>2</sup>山东天力能源股份有限公司, 山东 济南

Email: [guojin.fshy@sinopec.com](mailto:guojin.fshy@sinopec.com)

收稿日期: 2020年6月16日; 录用日期: 2020年6月30日; 发布日期: 2020年7月7日

---

## 摘要

建立了水相中无配体钯催化芳基硼酸与溴代芳烃的Suzuki芳基偶联反应体系。该体系以醋酸钯为催化剂, 三乙胺为碱, 水为溶剂, 无需加入任何配体, 在100℃下能够有效催化各种芳基硼酸与溴代芳烃的Suzuki偶联反应, 底物容忍性好, 产品分离收率最高达93%。

\*通讯作者。

## 关键词

Suzuki反应, 无配体, 水相反应, 联苯化合物

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

钯催化卤代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 反应是构建碳-碳键及合成联芳类化合物的重要方法之一[1]。该反应具有反应条件温和、官能团容忍性好、底物对水和空气不敏感等优异特性。该方法一直被广泛应用于药物中间体、荧光材料及大分子聚合物的合成[2]。在过去的 40 年里, 大量新型膦配体[3]、氮杂环卡宾配体[4]、及环钯配合物[5]的开发促进了 Suzuki 反应发展和应用。然而, 大多数配体及配合物价格昂贵或合成复杂, 且配体对空气敏感的问题也增加了实验的操作难度, 使工业生产变得较为困难[6]。近年来, 探索绿色、高效的 Suzuki 反应得到了较多关注, 尤其无配体催化剂以及绿色溶剂体系的开发成为研究的热点内容。

水来源广泛并且价格低廉, 可作为化学反应的理想溶剂[7]。因此, 开发以水为溶剂的 Suzuki 反应体系具有重要意义。然而由于多数卤代底物不易溶于水, 进而导致了反应收率较差, 为解决这一难题, 常添加水溶性配体或离子液体, 或采用微波辅助促进底物溶解, 然而以上方法常需用高温以及微波等苛刻反应条件。

为实现在水相体温和条件下快速催化 Suzuki 反应, Bora 等人[8]报道了 PdCl<sub>2</sub> 在水相体系中室温条件下催化 Suzuki 反应体系, 硫酸钠、氯化钠、乙酸钠等钠盐均能有效提升 Suzuki 反应效率。刘春科研团队[9]报道了以 Pd/C 催化剂, 在乙醇水体系中实现 Suzuki-Miyaura 反应合成了芳杂环取代三苯胺衍生物, 产率分别为 54%~99%。Saikia 等[10]报在香蕉中提取物(WEB)体系中室温条件下可以进行 Suzuki 反应, 且提出香蕉皮提取物中的碳酸钠和碳酸钾作为碱以及氯化钠和氯化钾均可促进 Suzuki 反应进行。

本文以醋酸钯为催化剂, 三乙胺为碱, 不加入任何配体情况下实现了 100℃ 溴代芳烃与芳基硼酸高效 Suzuki 反应, 底物适用范围广, 联芳类化合物的产品收率最高达 93%。

## 2. 实验部分

### 2.1. 主要仪器与试剂

Bruker ADVANCEII 400 型核磁共振仪, 选用 TMS 作为内标物, 溶剂选用氘代氯仿; 卤代芳烃及芳基硼酸购自北京百灵威有限责任公司, 剩余试剂均采用国产分析纯试剂, 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, 直接使用。

### 2.2. Suzuki 偶联反应的一般步骤

空气中, 依次将卤代芳烃(0.5 mmol)、芳基硼试剂(0.6 mmol)、三乙胺(1 mmol)、醋酸钯(0.005 mmol)水(3 mL)加入到 25 mL 圆底烧瓶中, 100℃ 下回流搅拌反应。通过薄层色谱监测反应, 待反应结束后将反应液减压浓缩, 粗产品经柱层析获得目标产物, 其中石油醚与乙酸乙酯作为洗脱剂。

联苯产品核磁表征数据如下:

4-甲氧基联苯(74.6 mg, 81%yield): 白色固体, 熔点 82°C~83°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 140.2, 133.3, 128.6, 128.0, 126.7, 126.6, 114.1, 55.3。

4-甲基联苯(67.2 mg, 80%yield): 无色液体, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.0, 138.5, 137.1, 129.6, 128.2, 127.0, 126.9, 126.9, 21.1。

4-氨基联苯: 黄色固体, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 9.5 Hz, 4H), 7.34 – 7.06 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.8, 141.1, 131.5, 128.6, 128.0, 126.3, 126.2, 115.4。

4-乙酰基联苯(87.3 mg, 89%yield): 白色固体, 熔点 115.5°C~116°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.6, 145.5, 139.6, 135.6, 128.6, 128.9, 128.2, 127.2, 127.2, 26.4。

4-甲酰基联苯(77.4 mg, 85%yield): 白色固体, 熔点 52.5°C~53.5°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.04 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.9, 147.1, 139.7, 135.1, 130.2, 129.0, 128.4, 127.6, 127.3。

4-硝基联苯(86.7 mg, 88%yield): 黄色固体, 108°C~109.5°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.88 – 7.66 (m, *J* = 11.3, 7.7 Hz, 6H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.5, 145.7, 142.2, 130.8, 128.1, 127.0, 126.2, 124.0。

4-氰基联苯(83.3 mg, 93%yield): 白色固体, mp 80°C~81°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.6, 139.1, 132.5, 129.0, 128.6, 127.7, 127.2, 118.9, 110.8。

2-氰基联苯(69.8 mg, 78%yield): 无色液体, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 5H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.4, 138.1, 133.7, 132.8, 130.0, 128.7, 128.7, 127.5, 118.7, 111.2。

4-腈基-4'-甲氧基联苯(86.9 mg, 90%yield): 白色固体, 熔点 97.5°C~98.5°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.1, 145.2, 132.5, 131.4, 128.3, 127.1, 119.0, 114.5, 110.0, 21.2。

3-甲基-4'-腈基联苯(83.0 mg, 86%yield): 无色液体, *R*<sub>f</sub> = 0.3 (PE)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67 (q, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.7, 139.1, 138.8, 132.5, 129.4, 129.0, 127.9, 127.7, 124.3, 119.0, 110.7, 21.5。

2-甲基-4'-腈基联苯(77.3 mg, 80%yield): 白色固体, *R*<sub>f</sub> = 0.2 (PE), 熔点 62°C~64°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.7, 139.9, 135.0, 131.9, 130.6, 129.9, 129.4, 128.2, 126.0, 118.9, 110.6, 20.3。

4-甲基-4'-甲氧基联苯(80.2 mg, 81%yield): 白色固体, 熔点 92°C~94°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 14.4, 8.3 Hz, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.85 (s, 3H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.8, 149.0, 148.1, 133.9, 133.6, 127.8, 118.9, 114.1, 111.4, 110.1, 55.9, 55.9, 55.3。

4-氰基-4'-氟联苯(74.9 mg, 76% yield): 白色固体, 熔点 108.5°C~109°C。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 7.18 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 161.9, 144.6, 135.2, 132.6, 128.9, 128.9, 127.5, 118.8, 116.2, 116.0, 110.9。

4-甲酰基-4'-氟联苯(74.0 mg, 74% yield): 白色固体, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.06 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 191.8, 146.1, 135.1, 130.3, 129.0, 128.9, 127.5, 116.0, 115.8。

2-苯基吡啶(24.8 mg, 32% yield): 黄色液体, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 – 8.57 (m, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.61 – 7.45 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, *J* = 7.7, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.09 (m, 1H)。<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4, 149.6, 139.3, 136.7, 128.9, 128.7, 126.9, 122.0, 120.5。

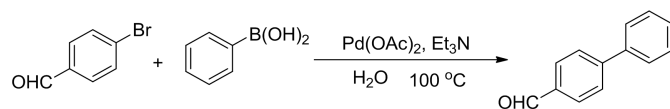
### 3. 结果与讨论

#### 3.1. 反应条件优化

为了得到最佳反应条件, 作者以 4-溴苯甲醛与苯硼酸在 100°C 下的 Suzuki 反应为模板考察了碱对 Suzuki 反应的影响规律。结果如表 1 所示, 作者首先考察了无机碱碳酸钾、碳酸钠、磷酸钾、碳酸铯、氢氧化钠对反应的影响, 然而使用以上碱时, 产品收率均较低(表 1, entries 1~5)。进一步对有机碱进行了筛选, 有机碱中三乙胺反应效果最好, 可以提供 85% 的分离收率(表 1, entry 9), 当使用二异丙基胺时, 可以提供 77% 的分离收率(表 1, entry 6)。有机碱二乙胺及四丁基溴化铵分别得到 62% 及 25% 的产品收率(表 1, entries 7、8)。因此采用三乙胺为碱进行后续研究。

**Table 1.** Optimization of the Suzuki reaction condition<sup>[a]</sup>

**表 1.** Suzuki 反应体系优化<sup>[a]</sup>



序号	碱	产率/%
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	32
2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	26
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24
4	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> ·3H <sub>2</sub> O	39
5	NaOH	20
6	( <i>i</i> -Pr) <sub>2</sub> NH	77
7	Et <sub>2</sub> NH	62
8	TBAB	25
9	Et <sub>3</sub> N	85

<sup>[a]</sup>反应条件: 4-溴苯甲醛(0.5 mmol), 苯硼酸(0.6 mmol), 碱(1.0 mmol), 水 = 3 mL, 100°C 空气氛围中反应 12 h, 分离收率。

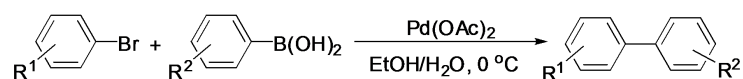
#### 3.2. 底物普适性研究

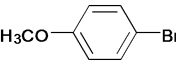
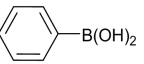
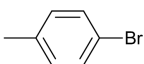
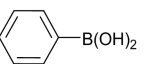
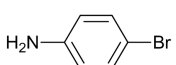
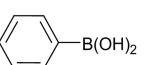
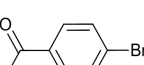
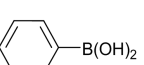
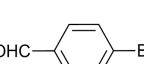
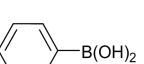
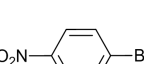
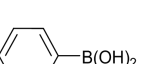
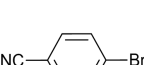
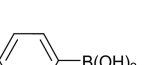
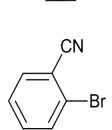
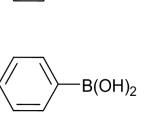
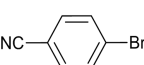
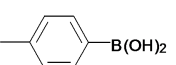
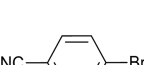
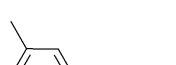

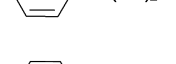
在确定了最佳反应条件即 5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> 催化剂, 2 当量三乙胺为碱, 水为溶剂, 100°C 空气氛围下反应, 作者考察该反应体系的底物普适性, 主要从取代基电子效应及位阻效应两个方面进行考察。首先考察含有不同取代基的溴代芳烃与苯硼酸的 Suzuki 反应, 结果如表 2 所示, 对位含甲氧基或甲基的溴代

物与苯硼酸反应后可获得 80% 以上的收率(表 2, entries 1、2)。然而 4-溴苯胺不与苯硼酸反应(表 2, entry 3)。含有吸电子基的溴代物均表现出良好的反应活性, 其中 4-溴苯氰与苯硼酸反应可得到 93% 的产品收率(表 2, entry 7)。作者考察了溴代芳烃与含有不同取代基芳基硼酸的 Suzuki 反应, 结果表明, 无论在对位、间位、邻位上含有给电子基的芳基硼酸均具有较好的反应活性(表 2, entries 9~11)。此外, 该 4-溴苯甲醚与 4-甲氧基苯硼酸反应可得到 81% 以上的产品收率(表 2, entry 12)。然而含有吸电子基的芳基硼酸活性较差, 反应 12 小时仅得到 70% 左右的产品收率(表 2, entries 13、14); 作者推测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。作者以 2-溴吡啶为底物与苯硼酸进行偶联, 由于溴代杂化芳烃活性较低, 仅得到 32% 的收率(表 2, entry 15)。

**Table 2.** The Suzuki reaction of aryl bromides and aryl boronic acid<sup>[a]</sup>

**表 2.** 溴代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 反应<sup>[a]</sup>



序号	芳基卤化物	芳基硼酸	产率(%)
1			81
2			80
3			0
4			89
5			85
6			88
7			93
8			78
9			90
10			86
11			80

## Continued

12			81
13			76
14			74
15			32

<sup>[a]</sup>反应条件: 卤代芳烃(0.5 mmol), 芳基硼酸(0.6 mmol), 醋酸钯(5 mol%), 三乙胺(1.0 mmol), 水 = 3 mL, 100°C下反应。

## 4. 结论

- 1) 本文发展了一种水相中醋酸钯为催化剂的无配体 Suzuki 反应体系。
- 2) 该体系能够有效催化溴代芳烃与芳基硼酸的 Suzuki 偶联反应, 底物容忍性好, 具有操作简便、绿色、高效的特点。

## 参考文献

- [1] Suzuki, A. (2011) Cross-Coupling Reactions of Organoboranes: An Easy Way to Construct C-C Bonds. *Angewandte Chemie International Edition*, **50**, 6722-6737. <https://doi.org/10.1002/anie.201101379>
- [2] Liu, C. and Li, X. (2016) Oxygen-Promoted Suzuki-Miyaura Reaction for Efficient Construction of Biaryls. *The Chemical Record*, **16**, 84-97. <https://doi.org/10.1002/tcr.201500218>
- [3] Bardert, E., Walker, S.D., Martinelli, J.R., *et al.* (2005) Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *Journal of the American Chemical Society*, **127**, 4685-4696. <https://doi.org/10.1021/ja042491j>
- [4] Khajehzadeh, M. and Moghadamm, M. (2018) A New Poly(N-heterocyclic carbene Pd complex) Immobilized on Nano Silica: An Efficient and Reusable Catalyst for Suzuki-Miyaura, Sonogashira and Heck-Mizoroki C-C Coupling Reactions. *Journal of Organometallic Chemistry*, **863**, 60-69. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.03.030>
- [5] Agnes, F., Maximilian, G., Ohannesl, J., *et al.* (2017) Cyclopalladation in the Periphery of a NHC Ligand as the Crucial Step in the Synthesis of Highly Active Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Catalysts. *Chemistry—A European Journal*, **23**, 14563-14575. <https://doi.org/10.1002/chem.201702877>
- [6] Hussain, I., Capricho, J. and Yawer, M.A. (2016) Synthesis of Biaryls via Ligand-Free Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions: A Review of Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Developments. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **358**, 3320-3349. <https://doi.org/10.1002/adsc.201600354>
- [7] Liu, C., Zhang, Y., Liu, N., *et al.* (2012) A Simple and Efficient Approach for the Palladium-Catalyzed Ligand-Free Suzuki Reaction in Water. *Green Chemistry*, **14**, 2999-3003. <https://doi.org/10.1039/c2gc36098e>
- [8] Mondal, M. and Bora, U. (2012) An Efficient Protocol for Palladium-Catalyzed Ligand-Free Suzuki-Miyaura Coupling in Water. *Green Chemistry*, **14**, 1873-1876. <https://doi.org/10.1039/c2gc35401b>
- [9] 闫营营, 刘春, 等. 钯碳催化 Suzuki-Miyaura 反应合成芳杂环取代三苯胺衍生物[J]. 精细化工, 2019, 36(5): 1016-1020.
- [10] Boruah, P.R., Ali, A.A., Saikia, B., *et al.* (2015) A Novel Green Protocol for Ligand Free Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions in WEB at Room Temperature. *Green Chemistry*, **17**, 1442-1445. <https://doi.org/10.1039/C4GC02522A>