

分类号：
学号：20202007083

密级：
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



钯催化的噻吩、咪唑 C-H 键芳基化反应研究

学位申请人	王宇
指导教师	刘宁教授 卜庆青副教授
申请学位门类级别	工学硕士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	有机化学
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子
2024年2月

分类号：
学号：20202007083

密级：
单位代码：10759

石河子大学

硕士学位论文



钯催化的噻吩、咪唑 C-H 键芳基化反应研究

学位申请人	王宇
指导教师	刘宁 教授
	卜庆青 副教授
申请学位门类级别	工学硕士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	有机化学
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子
2024 年 2 月

**Palladium catalyzed C–H bond arylation reaction of thiophene and
imidazole**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Engineering

By

Wang Yu

(Chemical Engineering and Technology)

Dissertation Supervisor: Prof. Liu Ning, Associate Prof. Qingqing Bu

Feb, 2024

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 王宇

时间：2024年2月29日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 王宇

时间：2024年2月29日

导师签名： 卜庆青

时间：2024年2月29日

摘要

C-H 活化反应可一步构筑 C-C 键、C-X 键，因其具有原子经济性及绿色性受到了众多科研人员的关注。过渡金属催化是实现 C-H 键活化的主要方式之一，其中钯催化的该类反应，通常因反应条件温和、底物普适性广而受到人们的广泛关注。五元杂环类芳基化产物，如芳基噻吩、芳基咪唑是众多药物分子结构的重要组成部分，因此探索五元杂环化合物的直接芳基化反应具有重要的科学意义。本论文开展了在钯-配体催化体系下实现溴代芳烃与噻吩的芳基化反应、溴代芳烃与咪唑的芳基化反应及反应活性低的氯代芳烃与咪唑的芳基化反应，具体内容如下：

1. 基于非对称吡啶桥连类化合物的合成方法，合成了一系列咪唑-吡啶-氨基酸型配体。通过引入缬氨酸、甘氨酸、酪氨酸、亮氨酸和不含羧基的异丁胺合成了五种配体，并通过核磁、单晶、高分辨质谱对其结构进行了表征。

2. 以 4-溴苯乙酮与 2-甲基噻吩的芳基化反应为模型反应，考察了原料的比例、催化剂种类和用量、配体种类、溶剂等对芳基化反应的影响，得出钯催化的噻吩的 C-H 键芳基化反应的最优反应条件为 4-溴苯乙酮 0.5 mmol、2-甲基噻吩 2 mmol、醋酸钯 2.0 mol%、配体 L1 4.0 mol%、乙酸钾 1.5 当量、溶剂 N,N-二甲基甲酰胺、120 °C、氮气气氛下反应 24 h，收率 75%。在最优反应条件下进行底物拓展，底物收率可高达 98%，吸电子基团取代的底物均以较高的收率获得了芳基化产物。

3. 以溴苯与 1,2-二甲基咪唑的芳基化反应为模型反应，通过一系列的反应条件优化，确定了钯催化的咪唑与溴苯的芳基化反应的最优反应条件为溴苯 0.5 mmol、1,2-二甲基咪唑 0.75 mmol、醋酸钯 2.5 mol%、配体 L1 2.5 mol%、氢氧化钾 1.5 当量、溶剂 N-甲基吡咯烷酮、110 °C、氮气气氛下反应 24 h，收率 95%。在最优反应条件下进行底物拓展，含有吸电子基、给电子基的溴代芳烃均能高收率地转化为目标产物，从而获得一系列的芳基咪唑化合物。

4. 在溴代芳烃与咪唑的 C-H 键芳基化反应的基础上，进一步探索活性低的氯代芳烃与咪唑的 C-H 键芳基化反应。在反应温度为 120 °C 下，氯苯与 1,2-二甲基咪唑反应 24 h，通过柱色谱分离，目标产物收率达 93%。随后对反应底物的官能团耐受性进行探究，吸电子基团与供电子基团取代的底物均具有较好的反应活性。通过空白实验得出配体结构中的羧基、氨基酸、咪唑结构均对催化剂的催化活性有明显促进作用，对于活性低的氯苯有配体参与反应时目标产物收率可由无配体时的 25% 提高至 93%。最后提出了可能的反应机理。

关键词：钯催化；配体；噻吩；咪唑；C-H 键芳基化

Abstract

The C-H activation reaction can construct C–C and C–X bonds in one step, which has attracted the attention of many researchers due to its atomic economy and green nature. Transition metal catalysis is one of the main ways to achieve C–H bond activation, and palladium catalyzed reactions of this type are usually widely concerned due to mild reaction conditions and wide substrate universality. Five membered heterocyclic arylation products, such as aryl thiophene and aryl imidazole, are important components of the molecular structure of many drugs. Therefore, exploring direct arylation reactions of five membered heterocyclic compounds is of great scientific significance. This paper carried out the aromatization reaction between brominated aromatic hydrocarbons and thiophene, the aromatization reaction between brominated aromatic hydrocarbons and imidazole, and the aromatization reaction between chlorinated aromatic hydrocarbons with low reactivity and imidazole under the palladium ligand catalytic system. The specific content is as follows:

1. Based on the synthesis method of asymmetric pyridine bridging, a series of imidazole pyridine amino acid ligands were synthesized. Five ligands were synthesized by introducing valine, glycine, tyrosine, leucine, and carboxyl free isobutylamine, and their structures were characterized by nuclear magnetic resonance, single crystal, and high-resolution mass spectrometry.

2. Using the aromatization reaction of 4-bromophenone with 2-methylthiophene as a model reaction, the effects of raw material ratio, catalyst type and dosage, ligand type, solvent, etc. on the aromatization reaction were investigated. The optimal reaction conditions for the palladium catalyzed C–H bond aromatization reaction of thiophene were found to be 0.5 mmol of 4-bromophenone, 2 mmol of 2-methylthiophene, 2.0 mol% of palladium acetate, 4.0 mol% of ligand L1, 1.5 equivalents of potassium acetate, and N, N-dimethylformamide as the solvent. The reaction was carried out at 120 °C and nitrogen atmosphere for 24 hours, with a yield of 75 %. Under the optimal reaction conditions, substrate expansion was carried out, and the substrate yield could reach up to 98 %. The substituted thiophene with electron withdrawing groups obtained arylation products with high yields.

3. Using the aromatization reaction of bromobenzene with 1,2-dimethylimidazole as a model reaction, the optimal reaction conditions for the palladium catalyzed aromatization reaction of imidazole with bromobenzene were determined through a series of reaction conditions optimization, which were bromobenzene 0.5 mmol, 1,2-dimethylimidazole 0.75 mmol, palladium acetate 2.5 mol%, ligand L1 2.5 mol%, potassium hydroxide 1.5 equivalent, solvent N-methylpyrrolidone, reaction at 110 °C, nitrogen atmosphere for 24 hours, and a yield of 95 %. Under the optimal reaction conditions, substrate expansion can be carried out, and brominated aromatic hydrocarbons containing electron withdrawing and electron donating groups can be efficiently converted into target products, thereby obtaining a series of aryl imidazole compounds.

4. Based on the C–H bond arylation reaction between brominated aromatic hydrocarbons and imidazole, further explore the C–H bond arylation reaction between low activity chlorinated aromatic hydrocarbons and imidazole. At a reaction temperature of 120 °C, chlorobenzene reacted with 1,2-dimethylimidazole for 24 hours and was separated by column chromatography. The yield of the target product reached 93%. Subsequently, the functional group tolerance of the reaction substrate was explored, and the substrates substituted by electron withdrawing and electron donating groups showed good reaction activity. Through blank experiments, it was found that the carboxyl, amino acid, and imidazole structures in the ligand structure have a significant promoting effect on the catalytic activity of the catalyst. For low activity chlorobenzene, the yield of the target product can be increased from 25 % without the ligand to 93 % when the ligand participates in the reaction. Finally, a possible reaction mechanism was proposed.

Key words: Palladium catalysis; Ligands; Thiophene; Imidazole; C–H bond arylation

目录

摘要.....	I
Abstract	III
第 1 章 文献综述	1
1.1 研究目的及意义	1
1.2 C-H 键活化反应	2
1.3 钪催化的 C-H 键活化	3
1.3.1 氨基酸配体促进钪催化的 C-H 键活化	4
1.3.2 含有咪唑结构的钪配合物催化的 C-H 键活化	5
1.3.3 吡啶配体促进钪催化的 C-H 键活化	8
1.4 钪催化的噻吩 C-H 键芳基化反应	9
1.5 钪催化的咪唑 C-H 键芳基化反应	11
1.5.1 钪催化的咪唑 N-芳基化反应.....	12
1.5.2 钪催化的咪唑 C2 位 C-H 键芳基化反应.....	13
1.5.3 钪催化的咪唑 C4 位 C-H 键芳基化反应.....	13
1.5.4 钪催化的咪唑 C5 位 C-H 键芳基化反应.....	14
1.6 选题依据	22
第 2 章 咪唑-吡啶-氨基酸配体的合成	23
2.1 引言	23
2.2 主要仪器及试剂	23
2.2.1 主要仪器	23
2.2.2 主要试剂	23
2.3 实验部分	24
2.3.1 咪唑-吡啶-氨基酸配体的合成	24
2.3.2 本章小结	26
2.3.3 产物结构及数据	26
第 3 章 钪催化的噻吩 C-H 键芳基化反应	30
3.1 引言	30
3.2 主要仪器及试剂	30
3.2.1 主要仪器	30
3.2.2 主要试剂	30
3.3 实验结果及讨论	31
3.3.1 钪催化的噻吩 C-H 键芳基化反应研究	31

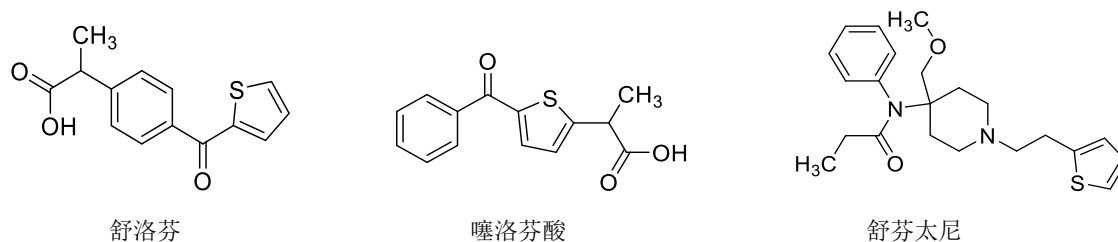
3.3.2 底物拓展.....	35
3.4 本章小结.....	37
3.5 实验过程.....	38
3.5.1 实验步骤.....	38
3.5.2 产物核磁数据.....	38
第4章 钯催化的溴代芳烃与咪唑的 C-H 键芳基化反应.....	43
4.1 引言.....	43
4.2 主要仪器及试剂.....	43
4.2.1 主要仪器.....	43
4.2.2 主要试剂.....	44
4.3 实验结果及讨论.....	44
4.3.1 钯催化的咪唑与溴苯的 C-H 键芳基化反应研究.....	44
4.3.2 底物拓展.....	50
4.4 本章小结.....	55
4.5 实验过程.....	55
4.5.1 钯催化的咪唑与溴代芳烃的 C-H 键芳基化反应实验步骤.....	55
4.5.2 产物核磁数据.....	55
第5章 钯催化的氯代芳烃与咪唑的 C-H 键芳基化反应.....	66
5.1 引言.....	66
5.2 主要仪器及试剂.....	66
5.2.1 主要仪器.....	66
5.2.2 主要试剂.....	67
5.3 结果及讨论.....	68
5.3.1 钯催化的咪唑与氯苯的 C-H 键芳基化反应条件优化.....	68
5.3.2 底物拓展.....	69
5.3.3 克级反应.....	73
5.3.4 机理探究.....	73
5.4 本章小结.....	76
5.5 实验过程.....	76
5.5.1 实验过程.....	76
5.5.2 产物数据及表征.....	77
第6章 总结与展望.....	82
6.1 总结.....	82
6.2 展望.....	83

参考文献.....	84
附图-部分配体及产物核磁谱图.....	92
致谢.....	130
作者简介.....	131
石河子大学硕士研究生学位论文导师评阅表.....	132

第1章 文献综述

1.1 研究目的及意义

五元杂环作为基本骨架广泛存在于药物分子、有机中间体、生物活性分子、精细化学品、材料等结构中^[1]。其中噻吩与咪唑作为基本骨架广泛存在于药物分子中，当抗生素中引入噻吩环后，能较好的提高药物疗效，如对羟麻黄碱、舒洛芬、噻布洛酸、噻洛芬酸、苯噻啉、舒芬太尼等 10 余种疗效显著的消炎镇痛药均为噻吩的衍生物(图 1-1)； α -噻吩衍生物在精细化工领域有广泛的应用，如 2,5-双(5-叔丁基-2 苯并恶唑基)噻吩(图 1-2)可用作塑料、注塑成型材料、EVA 发泡及橡胶制品、合成纤维、软塑料、转光农膜、天然漆、油漆、涂料等的荧光增白剂。咪唑及咪唑环中的 N 原子具有与氢键和金属配位的能力，能够与多种活性分子发生作用，生成含有咪唑及咪唑环的生物分子，广泛存在于许多生物活性化合物中，如 DNA、血红蛋白等^[2]；含有咪唑及咪唑环的药物分子在癌症治疗领域也有应用，抗癌剂如达卡巴嗪、唑来膦酸、硫唑嘌呤中含有咪唑及其衍生物分子^[3](图 1-3)。因此，发展五元杂环化合物的官能团化反应具有重要的意义。



舒洛芬

噻洛芬酸

舒芬太尼

图 1-1 噻吩衍生物

Figure 1-1 Thiophene Derivatives

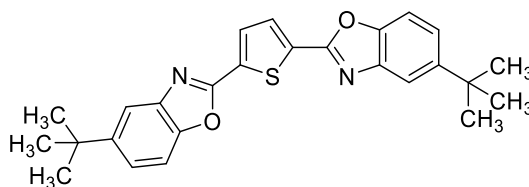


图 1-2 2,5-双(5-叔丁基-2 苯并恶唑基)噻吩

Figure 1-2 2,5-Bis(5-(tert-butyl)benzo[d]oxazol-2-yl)thiophene