无催化剂微波促进下 C—O, C—N 和 C—S 交叉偶联反应研究

袁艳琴 郭圣荣* 莫建军 钱利 石泽凤

(丽水学院化学化工系 丽水 323000)

摘要 在无金属催化剂的条件下, 利用微波加热促进 C—O, C—N 和 C—S 交叉偶联反应. 实验发现以 DMSO 为溶剂, *t*-BuOK 为碱, 利用微波加热, 活化的氯代芳烃能与各类亲核试剂顺利反应, 得到中等及优良的产率.

关键词 微波; 交叉偶联反应; 芳基醚; 芳基硫醚; *N*-芳基化

Rapid and Highly Efficient Microwave-Assisted C—N, C—O and C—S Coupling Reactions without a Transition-Metal Catalyst

Yuan, Yanqin Guo, Shengrong* Mo, Jianjun Qian, Li Shi, Zefeng

(Department of Chemistry, Lishui University, Lishui 323000)

Abstract A rapid and direct coupling reactions of various N/O/S nucleophilic reagents with aryl halides have been developed in good to high yields under microwave irradiation without a transition-metal catalyst. These reactions are a particularly powerful method for the coupling of electron-withdraw aryl halides with various nucleophilic reagents. A variety of products including aryl ethers, *N*-arylamides, and aryl thioethers were synthesized in good to excellent yields.

Keywords microwave; cross-coupling reactions; aryl ethers; aryl thioethers; *N*-arylation

不对称的二芳基醚、芳胺及二芳基硫醚化合物是化学化工中重要的合成中间体, 广泛应用于医药、农药及生命科学的各个领域^[1]. 常见的合成上述三类化合物的方法为铜催化下的乌尔曼偶联反应, 但该反应条件较为苛刻, 需要较高的温度及大量的铜盐, 且产率不是很理想^[2]. 由于铜盐的廉价性及稳定性较好, 用铜盐催化合成二芳基醚、芳胺及二芳基硫醚化合物的方法研究是近年来有机合成领域中的一个热点^[3~5], 铜盐催化偶联反应的主要方向为不断地进行配体改进与探索^[6], 如 Taillefer 等^[7]利用脲类化合物为配体, 铜盐为催化剂, 成功地进行了 C—C 及 C—N 偶联反应; Buchwald 等^[8]利用邻二胺或邻二醇类化合物如 *N,N*-二甲基乙二胺或乙二醇等为配体, 一价铜盐为催化剂, 在较低温度下进行了 C—N 及 C—S 偶联反应. 在近几年的文献报道中, 催化效果较好的配体有 1,3-二羰基化合物如 2-氧代环己烷甲酸乙酯^[9], 氨基酸类化合物如脯氨酸^[10]. 利用铜盐为催化剂结合配体构成的催化体系是目前较为理想的交叉偶联方法, 反应具有反应速率较快, 反应温度较低

等特点, 但也可以看到, 反应需要较贵的溴代烃或碘代烃为反应底物, 限制了该类反应体系的应用范围. 利用钯盐催化是交叉偶联反应的一个较为重要的方法, 但利用钯盐催化反应时, 存在价格昂贵一些, 对空气和水分敏感等缺点, 同样使该类反应的规模生产受到了限制. 自从 1986 年微波新技术引入有机合成以来, 由于其具有使反应快速、副反应少、环境友好甚至能完成传统加热难于进行的反应等特点, 已成为有机合成的新技术与新手段^[11].

本文主要研究微波对 C—O, C—N, C—S 等交叉偶联反应的影响, 探索在极性溶剂中, 比较铜盐催化及无铜盐催化条件下对反应的影响(Eq. 1), 实验发现, 接有吸电子的氯代芳烃可以在不需要催化剂的条件下顺利发生取代反应, 对于亲核试剂(酚、胺及硫酚)而言, 即

NuH: Phenols (3a ~ 3k), Amines (4a ~ 4m), Thiols (5a ~ 5i)

* E-mail: guosr9609@lsu.edu.cn

Received August 30, 2011; revised November 3, 2011; accepted December 9, 2011.

Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. Y407240) and the Key Science Foundation of Lishui University (No. KZ20H03).

浙江省自然科学基金基金(No. Y407240)和丽水学院重点科研(No. KZ20H03)资助项目.

使其接有吸电子基团, 同样也能顺利地发生偶联反应。

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

反应在 Discover 单模微波反应器中进行。熔点用 XT-4A 型显微熔点测定仪, 温度未校正; 核磁共振仪: Bruker Avance 300, 以 TMS 为内标, 氘代氯仿为溶剂; 元素分析仪: Perkin-Elmer 240C。所用的药品均为市售的分析纯或化学纯, 除特别注明外, 未经进一步处理。

1.2 交叉偶联反应的一般实验步骤

将氯代芳烃 1 mmol, 酚(胺或硫酚)1.2 mmol, 碱 2 mmol, 2 mL DMSO 加入到 5 mL 的 Discover 微波反应器专用反应管中, 在功率为 50 W 下辐射 2 min 升温至 120 °C 后, 反应温度维持在 120 °C, 继续微波辐射 5~15 min, TLC 跟踪反应。反应结束后, 倒入 15 mL 冰水中, 用 15 mL×3 乙酸乙酯萃取, 用适量的水洗涤萃取液后, 用无水硫酸钠进行干燥, 减压除去乙酸乙酯, 硅胶柱层析分离得到目标产物二芳基醚 **3a**~**3k**、二芳基胺 **4a**~**4m** 及二芳基硫醚 **5a**~**5i**[展开剂为 *V*(乙酸乙酯): *V*(环己烷)=1:3 或 1:5]。

1.3 产物光谱数据

4-甲砒基-4'-硝基二苯醚(**3a**): 淡黄色固体, m.p. 118~120 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 8.01 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.0, 159.8, 136.6, 130.1, 126.2, 119.9, 119.0, 44.7. Anal. calcd for Cl₃H₁₁NO₅S: C 53.24, H 3.78, N 4.78; found C 53.26, H 3.80, N 4.76.

2-硝基-4'-甲砒基二苯醚(**3b**): 淡黄色固体, m.p. 98~99 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (dd, *J*=8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.54~7.58 (m, 1H), 7.33 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.2, 147.9, 142.3, 135.5, 134.8, 129.9, 126.2, 125.8, 123.3, 117.7, 44.7. Anal. calcd for Cl₃H₁₁NO₅S: C 53.24, H 3.78, N 4.78; found C 53.21, H 3.81, N 4.74.

2-(4-甲砒基苯氧基)吡啶(**3c**): 淡黄色油状液体, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.81 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.13 (t, *J*=6.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162.2, 158.7, 147.6, 140.2, 135.9, 129.5, 121.2, 119.9, 112.7, 44.8. Anal. calcd for Cl₂H₁₁NO₃S: C 57.82, H 4.45, N 5.62; found C 57.80, H 4.44, N 5.66.

4-乙砒基-4'-硝基二苯醚(**3d**): 淡黄色固体, m.p. 125~127 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.14 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 3.15 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 160.9, 159.9, 144.0, 134.6, 130.9, 130.3, 126.2, 119.7, 119.0, 114.8, 50.8, 7.49. Anal. calcd for Cl₄H₁₃NO₅S: C 54.71, H 4.26, N 4.56; found C 54.75, H 4.25, N 4.55.

2-硝基-4'-乙砒基二苯醚(**3e**): 淡黄色固体, m.p. 105~107 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.12 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.69 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 3.11 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.2, 148.0, 142.3, 134.8, 133.4, 130.7, 126.1, 125.7, 123.2, 117.7, 50.8, 7.49. Anal. calcd for Cl₄H₁₃NO₅S: C 54.71, H 4.26, N 4.56; found C 54.73, H 4.23, N 4.58.

2-(4-乙砒基苯氧基)吡啶(**3f**): 淡黄色油状液体, ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (s, 1H), 7.92 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.79 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 3.12 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.8, 140.3, 140.2, 133.9, 133.8, 130.3, 130.2, 120.9, 120.8, 50.8, 7.48. Anal. calcd for Cl₃H₁₃NO₅S: C 59.30, H 4.98, N 5.32; found C 59.33, H 5.01, N 5.35.

4-氯-4'-硝基二苯醚(**3g**): 淡黄色油状液体^[12], ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (dd, *J*=6.87, 2.40 Hz, 2H), 7.26 (dd, *J*=6.51, 2.10 Hz, 4H), 6.87~6.94 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.0, 153.4, 143.0, 130.7, 130.4, 126.1, 121.9, 117.3.

4,4'-二硝基二苯醚(**3h**): 淡黄色固体, m.p. 138~140 °C (lit.^[12] m.p. 137~139 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.30~8.36 (m, 4H), 7.34~7.40 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 168.8, 143.3, 126.8, 118.9.

4-硝基-4'-氰基二苯醚(**3i**): 淡黄色固体, m.p. 154~156 °C (lit.^[13] m.p. 155~157 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (dd, *J*=7.24, 2.50 Hz, 2H), 7.94 (dd, *J*=8.17, 2.30 Hz, 2H), 7.27~7.36 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 163.0, 161.8, 143.2, 131.2, 128.6, 126.2, 125.9, 118.6, 117.8.

4-氯-4'-氰基二苯醚(**3j**): 白色固体, m.p. 81~82 °C (lit.^[13] m.p. 80~81 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.85 (dd, *J*=7.32, 1.50 Hz, 2H), 7.50~7.54 (dd, *J*=6.89, 1.80 Hz, 2H), 7.12~7.21 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.5, 155.9, 131.9, 130.5, 127.8, 120.7, 120.2,

118.8, 107.1.

4-氟-4'-氰基二苯醚(**3k**): 白色固体, m.p. 66~69 °C (lit.^[13] m.p. 68~70 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60~7.62 (m, 2H), 7.03~7.14 (m, 4H), 6.97~7.02 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 161.9, 156.1, 152.6, 132.4, 122.5, 120.7, 118.5, 116.8, 106.7.

2-丁胺基吡啶 (**4a**): 白色固体, m.p. 30~31 °C (lit.^[10a] m.p. 32~33 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (s, 1H), 7.52 (t, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.59 (t, *J*=6.0 Hz, 1H), 6.50 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.59 (br, 1H), 3.21~3.30 (m, 2H), 1.56~1.65 (m, 2H), 1.37~1.46 (m, 2H), 0.94 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.6, 147.3, 137.8, 112.5, 106.5, 42.0, 31.6, 20.2, 13.8.

2-吡咯烷基吡啶(**4b**): 无色油状液体^[10a]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.52 (t, *J*=6.3 Hz, 1H), 6.36 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.46 (t, *J*=6.3 Hz, 4H), 1.99~2.03 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 156.9, 147.7, 137.2, 111.0, 106.7, 46.8, 25.5.

2-哌啶基吡啶(**4c**): 无色油状液体^[10a]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (s, 1H), 7.49 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.30 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.52 (br, 4H), 1.64 (br, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 159.6, 147.7, 137.4, 112.4, 107.2, 46.4, 25.5, 24.7.

N-(4-氯苯基)-2-氨基吡啶(**4d**): 白色固体, m.p. 62~63.6 °C (lit.^[14] m.p. 62~63 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.15 (br, 1H), 8.13 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*=4.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.72~6.81 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 155.9, 147.6, 141.2, 137.8, 128.8, 123.9, 119.7, 115.1, 111.4.

N-苄基-2-氨基吡啶(**4e**): 白色固体, m.p. 79~80 °C (lit.^[15] m.p. 78~79 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 4.47 (d, *J*=4.0 Hz, 2H), 5.06 (br, 1H), 6.34 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 6.52~6.57 (m, 1H), 7.26~7.39 (m, 1H), 8.06 (d, *J*=4.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.5, 148.1, 139.9, 138.3, 128.5, 126.9, 126.7, 117.9, 106.4, 45.9.

N-环己基-2-氨基吡啶(**4f**): 白色固体, m.p. 103~104 °C (lit.^[11i] m.p. 102.5~103.5 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.49~6.54 (m, 1H), 6.35 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.48 (br, 1H), 3.48~3.56 (m, 1H), 2.01~2.05 (m, 2H), 1.60~1.78 (m, 3H), 1.35~1.42 (m, 2H), 1.18~1.24 (m, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.9, 145.9, 138.2, 113.8, 106.8, 54.9, 32.8, 25.6, 25.1.

N-(2-吡啶基)吗啡啉(**4g**): 无色油状液体^[11i]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.18~8.20 (m, 1H), 7.45~7.49 (m, 1H), 6.60~6.65 (m, 2H), 3.79 (t, *J*=6.0 Hz, 4H), 3.47 (t, *J*=4.0 Hz, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 158.1, 147.8, 138.8, 118.5, 107.5, 67.8, 48.6.

N-(2-吡啶基)咪唑(**4h**): 白色固体, m.p. 38~40 °C (lit.^[16] m.p. 39~40 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.64~7.70 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.22 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.07~7.11 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 148.4, 138.4, 134.3, 130.0, 121.4, 115.5, 111.7.

N-(4-硝基苯基)咪唑(**4i**): 淡黄色固体, m.p. 177~178 °C (lit.^[16] m.p. 177~179 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.31~7.32 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.75 (t, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 146.3, 142.0, 135.4, 131.7, 125.8, 121.1, 117.6.

N-(4-乙酰基苯基)咪唑(**4j**): 白色固体, m.p. 110~111 °C (lit.^[16] m.p. 111~112 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.09 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.64 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 196.4, 140.7, 135.8, 135.4, 131.2, 130.3, 120.7, 117.7, 26.6.

N-(3-硝基苯基)咪唑(**4k**): 淡黄色固体, m.p. 93~94 °C (lit.^[17] m.p. 94~95 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.27~7.38 (m, 2H), 7.69~7.78 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.23~8.28 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 145.1, 139.5, 136.7, 131.5, 131.2, 128.4, 123.4, 118.8, 106.5.

N-(3-硝基苯基)哌啶(**4l**): 无色油状液体^[15]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.70 (s, 1H), 7.55~7.60 (m, 1H), 7.22~7.36 (m, 1H), 7.177.19 (m, 1H), 3.25~3.27 (m, 4H), 1.70~1.74 (m, 4H), 1.62~1.63 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 149.1, 148.5, 134.7, 117.8, 115.4, 107.9, 48.6, 25.8, 25.1.

N-(3-硝基苯基)吡咯烷(**4m**): 黄色固体, m.p. 33~34 °C (lit.^[17] m.p. 33~35 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31~7.35 (m, 1H), 6.91 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 3.36~3.37 (m, 4H), 2.07~2.09 (m, 4H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 148.2, 147.9, 131.5, 117.6, 113.5, 106.4, 46.9, 25.6.

4-甲基苯基-2'-吡啶基硫醚(**5a**): 淡黄色油状液体^[18]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8.44 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.44 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.00 (t, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J*=8.1 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ: 162.2, 149.1,

139.6, 136.1, 135.3, 130.5, 126.8, 120.9, 119.6.

2-甲基苯基-2'-吡啶基硫醚(**5b**): 淡黄色油状液体^[18]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.45 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 161.1, 148.8, 142.8, 137.4, 136.7, 131.2, 130.2, 127.3, 120.7, 119.7.

1-苯基-2'-吡啶基硫醚(**5c**): 无色油状液体^[18]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.39 (br d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.55~7.60 (m, 2H), 7.37~7.42 (m, 4H), 6.96 (ddd, $J=1.1, 4.8, 7.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=7.5$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 119.8, 121.3, 129.0, 129.6, 131.1, 134.9, 136.6, 149.5, 161.5.

2-甲氧基苯基-2'-吡啶基硫醚(**5d**): 淡黄色油状液体^[18]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8.42 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.41~7.47 (m, 2H), 6.96~7.04 (m, 3H), 6.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 160.8, 159.7, 149.2, 136.9, 136.6, 131.4, 122.2, 121.4, 119.6, 118.5, 111.6, 55.9.

2-溴苯基-2'-吡啶基硫醚(**5e**): 淡黄色油状液体^[18]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.55~7.57 (m, 1H), 7.34~7.47 (m, 5H), 7.12~7.16 (m, 1H), 7.01~7.05 (m, 1H), 6.91~6.94 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 159.5, 151.0, 150.9, 138.5, 138.2, 135.8, 131.8, 131.5, 127.2, 124.4, 120.6.

2-氯苯基-2'-吡啶基硫醚(**5f**): 淡黄色油状液体^[18]. ¹H NMR (CDCl₃, 300 Hz) δ : 8.46 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.53~7.61 (m, 2H), 7.32~7.39 (m, 2H), 7.06 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.1$ Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ : 159.1, 150.3, 149.7, 138.7, 137.0, 136.7, 130.6, 130.5, 127.7, 121.9, 120.4.

4-甲基-4'-硝基二苯硫醚(**5g**): 黄色固体, m.p. 81~82 °C (lit.^[19] m.p. 82~83 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.05~8.07 (m, 2H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14~7.17 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 149.3, 145.4, 140.3, 135.1, 130.9, 126.8, 126.5, 124.3, 21.4.

4-硝基二苯硫醚(**5h**): 黄色固体, m.p. 56~57 °C (lit.^[20] m.p. 55~57 °C); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.13 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=2.8$ Hz, 2H), 7.52~7.56 (m, 3H), 7.28 (dd, $J=9.2, 2.3$ Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 148.7, 145.5, 134.9, 130.5, 130.2, 129.9, 126.8, 124.2.

4-氯-4'-硝基二苯硫醚(**5i**): 淡黄色固体. m.p. 87~88 °C (lit.^[20] m.p. 87~88.5 °C); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ : 8.14 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 147.8, 136.7, 136.1, 131.0, 130.4, 130.1, 128.1, 124.9.

4-甲基苯硫基苯甲醛(**5j**): 淡黄色固体, m.p. 63~65 °C (lit.^[23] m.p. 63~64 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 2.36 (s, 3H), 7.20~7.34 (m, 4H), 7.43 (dd, $J=8.0, 1.9$ Hz, 2H), 7.70 (dd, $J=8.2, 1.7$ Hz, 2H), 9.81 (s, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 21.3, 126.6, 128.5, 129.4, 129.8, 130.1, 130.6, 134.8, 139.7, 148.2, 191.1.

4-苯硫基苯甲醛(**5k**): 淡黄色固体, m.p. 52~54 °C (lit.^[22] m.p. 52~53 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.91 (s, 1H), 7.71 (q, $J=4.6$ Hz, 2H), 7.50~7.54 (m, 2H), 7.41~7.48 (m, 3H), 7.22 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); MS (70 eV) m/z (%): 215 ([M+2]⁺, 5.8), 214 (M⁺, 70), 213 ([M-1]⁺, 100), 186 (28), 78 (55), 34 (35).

4-氯苯硫基苯甲醛(**5l**): 淡黄色固体, m.p. 94~96 °C (lit.^[23] m.p. 95~96 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.83 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32 (q, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.6$ Hz, 2H); MS (70 eV) m/z (%): 232 (M⁺, 50), 231 ([M-1]⁺, 70), 128 (100), 108 (34), 77 (15), 29 (28).

2 结果与讨论

2.1 溶剂及碱对反应的影响

首先以对甲砒基苯酚与对氯硝基苯的反应为模板反应, 探索溶剂及碱对反应影响. 利用常用的有机溶剂如 DMF, DME, DMSO, NMP, 水, 氯仿, 乙腈及 THF 等为反应溶剂, 加入适量的碱进行反应, 在无催化剂的条件下, 按第 1.2 节所述的实验步骤进行反应, 反应产率结果见表 1.

反应温度是影响反应的一个重要因素, 从文献可知, 偶联反应的温度一般在 90~150 °C 之间, 且多在 120 °C 左右, 我们也尝试了在较低的温度 90 °C 和较高的温度 140 °C 下的上述模板偶联反应, 但反应的产率均不如在 120 °C 下的反应产率, 因而把反应的温度设定在 120 °C. 从以上的结果可以看出, 在 DMSO, DMF 及 NMP 等极性有机溶剂中反应比较理想, 最高产率可以达到 92% (表 1, Entries 1~9) 而在水中基本没有反应 (表 1, Entry 10), 在丁醇、氯仿、乙腈及 THF 等弱极性溶剂中反应的产率较低 (表 1, Entries 10~14), 在无溶剂条件下, 用液态的有机碱如吡啶时, 反应的收率可以达到中等 70% 的产率 (表 1, Entry 15), 较用 *t*-BuOK 为碱时的产率要高. 在无微波的促进作用下, 仅仅利用常规的加热方式此类偶联反应难以进行 (表 1, Entry 16), 从整

表 1 反应溶剂及碱对反应产率的影响^a

Table 1 The effect of solvents and base on the yield

Entry	Solvent	Base	Yield ^b /%	Entry	Solvent	Base	Yield ^b /%
1	DMSO	KOH	68	9	NMP	<i>t</i> -BuOK	82
2	DMSO	K ₂ CO ₃	54	10	H ₂ O	KOH	Trace
3	DMSO	K ₃ PO ₄ ·3H ₂ O	76	11	<i>n</i> -BuOH	<i>t</i> -BuOK	45
4	DMSO	DBU	70	12	CH ₃ CN	<i>t</i> -BuOK	65
5	DMSO	<i>t</i> -BuOK	92	13	CHCl ₃	<i>t</i> -BuOK	38
6	DMSO	NaOCH ₃	84	14	THF	<i>t</i> -BuOK	50
7	DMF	<i>t</i> -BuOK	67	15	Neat	Pyridine	70
8	DME	<i>t</i> -BuOK	86	16	DMSO	<i>t</i> -BuOK	Trace ^c

^a反应条件: 酚(1.2 mmol), 对氯硝基苯(1.0 mmol), 碱(2.0 mmol), 溶剂(2.0 mL), 反应时间 5~15 min. ^b分离产率. ^c常规加热 120 °C 反应 12 h 无反应.

体来看, *t*-BuOK 在上述的溶剂中的产率较其它碱存在下的产率高, 是较适合此反应的碱. 表 1 的实验结果也可以看出在 DMSO 中, 以 *t*-BuOK 为碱, 可以得到最好的反应结果. 偶联反应多在催化剂存在的情况下进行反应, 在进行溶剂及碱的优化后, 我们加入适量催化剂进行反应, 探索催化剂对产率及反应时间的影响, 在加入 10 mol% 的醋酸钯催化模板反应时, 反应的产率并未得到提高, 相反由于钯盐容易与溶剂形成乳液, 给反应产物分离带来加大的影响; 同样加入 10 mol% 碘化亚铜, 反应产率和未加入催化剂时基本没有提高, 因而我们选择在没有催化剂的条件下, 进行反应条件适用范围的扩充

研究.

2.2 酚与卤代芳烃的偶联反应

从模板反应的优化过程中可以看出, 以 DMSO 为溶剂, *t*-BuOK 为碱, 在无催化剂的情况下可以得到较佳的结果. 为了探索该反应条件的适用范围, 用接有吸电子基的苯酚与相对较为活泼的氯代芳烃进行 C—O 交叉偶联, 实验结果见表 2. 对氯硝基苯等活泼的氯代芳烃均可高产率地得到产物, 但对于没有活化的氯苯基本上不反应.

表 2 酚与氯代芳烃的偶联反应^a

Table 2 The C—O cross-coupling reaction of phenol with aryl chlorides

Entry	Phenol	Aryl chloride	Product	Yield ^b /%
1				92
2				80
3				88
4				90

续表

Entry	Phenol	Aryl chloride	Product	Yield ^b /%
5			3e	81
6			3f	80
7			3g	90
8			3h	88
9			3i	81
10			3j	80
11			3k	84
12				Trace

^a 反应条件: 酚(1.2 mmol)、氯代芳烃(1.0 mmol)、叔丁醇钾(2.0 mmol)、DMSO (2.0 mL)、反应时间 5~15 min. ^b 分离产率

2.3 胺与卤代芳烃的偶联反应

在微波的特殊加热方式的促进作用下,使得该类在常规加热下较难完成的 C—O 偶联反应可以在无催化剂的条件下顺利发生,这一结果促使我们进行其它的偶联反应. 实验发现 C—N 偶联反应可以在同样的条件下进行偶联,实验结果较为理想,产率在 75%~94%之间,反应时间只需要 5~15 min (表 3, Eq. 2). 氯代吡啶、氯代硝基苯等活化的芳环可以和脂肪胺及芳香胺进行偶联,产率较高,且脂肪胺活性要高于芳香胺;未活化的卤代芳烃较难发生反应,如氯苯及对甲基氯苯反应产率小于 5%.

2.4 硫酚与卤代芳烃的偶联反应

最后, 对 C—S 偶联反应进行了同样的探索, 实验结果见表 4. 芳基硫酚的反应活性要强于 C—O 及 C—N 偶联反应, 由于硫酚的亲核性较强, 反应可以在较短的时间内完成. 与氯代吡啶、氯代硝基苯等强活化底物反应时, 可以得到 90% 以上的良好的产率; 与弱活化的底物如氯代苯甲醛及氯代苯乙酮反应时, 可以得到 80% 以上的产率; 与未活化的氯代烃较难反应. 但总体而言, C—S 偶联反应的产率较 C—O 及 C—N 偶联反应的产率要高.

综上所述, 在无催化剂条件下, 以二甲亚砜为溶剂, 叔丁醇钾为碱, 利用微波加热, 实现了酚、胺及硫酚与活化的氯代芳烃的C—O, C—N及C—S偶联反应, 该方法具有原料易得, 操作简便, 反应条件温和, 产率较高等特点, 可以完成一些传统加热方法难以完成的偶联反应。

表 3 胺与氯代芳烃的偶联反应^a

Table 3 The C—N cross-coupling reaction of amines with aryl chlorides

Entry	Amine	Aryl chloride	Product	Yield ^b /%
1			4a	86
2			4b	91
3			4c	86
4			4d	92
5			4e	84
6			4f	89
7			4g	85
8			4h	90
9			4i	94
10			4j	75

续表

Entry	Amine	Aryl chloride	Product	Yield ^b /%
11			 4k	78
12			 4l	76
13			 4m	81

^a反应条件: 胺(1.2 mmol), 氯代芳烃(1.0 mmol), 叔丁醇钾(2.0 mmol), DMSO (2.0 mL), 反应时间 5~15 min. ^b分离产率.

表 4 硫酚与氯代芳烃的偶联反应^a

Table 3 The C—S cross-coupling reaction of thiophene with aryl chlorides

Entry	Thiophene	Aryl chloride	Product	Yield ^b /%
1			 5a	95
2			 5b	78
3			 5c	92
4			 5d	82
5			 5e	80
6			 5f	88

续表

Entry	Thiophene	Aryl chloride	Product	Yield ^b /%
7			5g	94
8			5h	91
9			5i	92
10			5j	93
11			5k	84
12			5l	81

^a反应条件: 胺(1.2 mmol), 氯代芳烃(1.0 mmol), 叔丁醇钾(2.0 mmol), DMSO (2.0 mL), 反应时间 5~15 min. ^b分离产率.

References

- [1] For reviews, see: (a) Barchechath, S. D.; Tawatao, R. I.; Corr, M.; Carson, D. A.; Cottam, H. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6409.
(b) Zhong, C.; He, J.; Xue, C.; Li, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4009.
(c) Theil, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345.
- [2] Xu, H.; Man, Q.; Lin, Y.; Li, Y.; Feng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*(1), 9 (in Chinese).
(许华建, 蔺秋石, 林义成, 李源源, 冯乙巳, 有机化学, **2010**, *30*.)
- [3] (a) Taillefer, M.; Xia, N.; Ouali, A. *Angew. Chem.* **2007**, *46*, 934.
(b) Chen, Y.-J.; Chen, H.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5609.
(c) Buchwald, S. L.; Altman, R. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779.
(d) Zhang, Z.; Mao, J.; Zhu, D.; Wu, F.; Chen, H.; Wan, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4435.
- [4] (a) Ouali, A.; Spindler, J.-F.; Jutand, A.; Taillefer, M. *Organo-metallics* **2007**, *26*, 65.
(b) Ouali, A.; Spindler, J.-F.; Cristau, H. J.; Taillefer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 499.
- [5] (a) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587.
(b) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517.
- [6] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.
- [7] (a) Cristau, H.-J.; Cellier, P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 695.
(b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*(17), 3096.
(c) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *38*(48), 6954.
(d) Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Hamada, S.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*(6), 913.
- [8] (a) Buchwald, S. L.; Klapars, A.; Huang, X. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
(b) Antilla, J. C.; Baskin, J. M.; Barder, T. E.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*(17), 5578.
- [9] (a) Shafir, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742.
(b) Lv, X.; Bao, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*(10), 3863.
(c) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 793.
(d) Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490.
- [10] (a) Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453.
(b) Pan, X.; Cai, Q.; Ma, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1809.
(c) Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.
(d) Zou, B.; Yuan, Q.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2598.
(e) Wang, Z.; Bao, W.; Jiang, Y. *Chem. Commun.* **2005**, 2849.
(f) Yang, T.; Lin, C.; Fu, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4781.
(g) Deng, W.; Wang, Y. F.; Zhang, C.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, *17*, 313.
- [11] (a) Nilsson, P.; Olofsson, K.; Larhed, M. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *266*, 103.
(b) Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250.
(c) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*(6), 2563.
(d) Appukkuttan, P.; Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1133.
(e) Polshettiwar, V.; Varma, S. *Green Chem.* **2010**, *12*, 743.
(f) Kelsey, R. S.; Platt, Z. H.; Nguyen, M.; Andrew, W. H. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*(11), 4291.
(g) Xu, G.; Wang, Y.-G. *Org. Lett.* **2004**, *6*(6), 985.
(h) Chow, W. S.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1286.
(i) Shi, L.; Wang, M.; Fan, C.-A.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3515.

- (j) Wang, X.-Q.; Zhao, Z.-G.; Li, W.-J.; Liu, X.-L.; Han, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30(5), 764 (in Chinese).
(王晓庆, 赵志刚, 李伟杰, 刘兴利, 韩涛, 有机化学, **2010**, 30(5), 764.)
- [12] Zhu, X.-H.; Chen, G.; Ma, Y.; Song, H.-C.; Xu, Z.-L.; Wan, Y.-Q. *Chin. J. Chem.* **2007**, 25, 546.
- [13] Li, F.; Wang, Q.; Ding, Z.; Tao, F. G. *Org. Lett.* **2003**, 5(12), 2169.
- [14] Xu, L.; Zhu, D.; Wu, F.; Wang, R.; Wan, B. *Tetrahedron* **2005**, 61, 6553.
- [15] Yang, X.-D.; Li, L.; Zhang, H.-B. *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1435.
- [16] Zhang, Z.; Mao, J.; Zhu, D.; Wu, F.; Chen, H.; Wan, B. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4435.
- [17] Zhu, D.; Wang, R.; Mao, J.; Xu, L.; Wu, F.; Wan, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 256, 256.
- [18] Sreedhar, B.; Surendra P.; Reddy, M.; Reddy, A. *Synthesis* **2009**, 1732.
- [19] Rout, L.; Saha, P.; Jammi, S.; Punniyamurthy, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 640.
- [20] Herrero, M. T.; Martin, R. S.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1500.
- [21] Deng, W.; Zou, Y.; Wang, Y.-F.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Synlett* **2004**, 1254.
- [22] Zhu, D.; Xu, L.; Wu, F.; Wan, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5781.
- [23] Verma, A. K.; Singh J.; Chaudhary, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7199.

(Cheng, F.; Lu, Z.)