铜催化水相 Ullmann 类型偶联反应研究进展

李正凯^a 吴之清^a 邓 杭^a 周向葛^{*,a,b}^(a) 四川大学化学学院 成都 610064^(b) 苏州大学材料与化学化工学院 有机合成江苏省重点实验室 苏州 215123

摘要 铜催化的 Ullmann 类型交叉偶联反应是有机合成中重要的合成方法. 与通常有机反应中采用的有机溶剂相比, 利用自然界储量丰富、廉价、绿色环保的水作为有机反应介质更符合当前所倡导的“绿色”化学和低碳可持续发展的要求. 综述了最近几年来水相铜催化的包括 C—N, C—O, C—S 和 C—C 等 Ullmann 类型交叉偶联反应的最新研究进展.

关键词 铜; 催化; 水; Ullmann 偶联反应; 绿色化学

Progress in Copper-Catalyzed Ullmann-Type Coupling Reactions in Water

Li, Zhengkai^a Wu, Zhiqing^a Deng, Hang^a Zhou, Xiangge^{*,a,b}^(a) College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064^(b) Key Laboratory of Organic Synthesis of Jiangsu Province, College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Soochow University, Suzhou 215123

Abstract Copper-catalyzed Ullmann-type coupling reactions have become an important powerful synthetic method in modern organic synthesis. Compared with the usually used organic solvent, employing abundant, cheap, environmental-friendly water as reaction media is obviously more fitful for green chemistry and low carbon sustainable development. The recent progress of copper-catalyzed Ullmann-type including C—N, C—O, C—S and C—C coupling reactions by using water as solvent is reviewed.

Keywords copper; catalysis; water; Ullmann coupling reaction; green chemistry

近几十年来, 过渡金属催化的交叉偶联反应一直是有机化学的研究热点, 也是构建碳碳和碳杂键最为有效的方法之一. 其中, Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck, Kumada, Stille, Negishi 等经典偶联人名反应由于其良好的底物兼容性、高效率、温和的反应条件等优点得到了广泛的关注, 在药物、天然产物、染料、以及日用化工产品的合成和制备中都有着非常重要应用^[1]. 但是这些传统的偶联反应的应用依然受限于稀有的贵金属催化剂(例如钯, 铑, 钌等)、难以修饰的配体或者较为苛刻的无水无氧反应条件等因素. 因此发展其他廉价、简单、高效的催化体系就成为了有机化学家的研究重点之一. 相对而言, 铜^[2]、铁^[3]、锌^[4]等金属在自然界中储量丰富, 且毒性较小, 已经越来越广泛地应用于有机催化反应中. 事实上, 早在一百多年前, 金属铜就已经被

Ullmann 等^[5]应用到 C—C 偶联反应中(Eq. 1). 目前, 铜催化的 Ullmann 类型偶联反应依然是有机化学的热门研究领域.

另一方面, 在过去的十多年里, 绿色化学的理念已经得到了人们的广泛认可, 发展环境友好的化学已经成为本世纪化学领域最重要的研究议题之一. 水在自然界中普遍存在, 且作为生物体中许多化学反应的介质, 是一种无毒无害的天然反应介质. 因此如何用环境友好的水替换有机化学反应中普遍用到的毒性大、易挥发、难

* E-mail: zhouxiange@scu.edu.cn

Received January 16, 2013; revised February 5, 2013; published online February 18, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21072132, 21272161).

国家自然科学基金(Nos. 21072132, 21272161)资助项目.

以回收的有机溶剂是使化学工业“绿色化”的重要研究方向。^[6]然而,在水相中进行有机催化反应,必然面临着诸多的挑战,例如反应底物的溶解性、催化剂与水的兼容性、产物的分离等。本文将对近几年来,铜催化的水相 Ullmann 类型(包括 C—N, C—O, C—S, C—C 等)偶联反应的最新研究进展进行介绍。

1 铜催化水相 C—N 偶联反应

早在 1903 年, Ullmann^[7]便报道了首例当量铜促进的苯胺与邻氯苯甲酸反应合成二苯基胺类化合物的方法。在此基础上, Goldberg^[8]在 1906 年首次将此类反应的反应条件改进为催化量的铜。但是早期的 Ullmann-Goldberg C—N 偶联反应条件十分苛刻,通常需要较高的反应温度(>200 °C),大量铜粉,底物范围窄等,限制了该类反应的应用。近十多年来,由于 Buchwald^[9], Ma^[10]等的杰出工作,配体促进的铜催化 Ullmann 类型 C—N 偶联反应又成为有机化学的研究热点。其中水相催化也得到了发展。

1.1 氮杂环作为亲核试剂

2008 年, Majoral 和 Taillefer 等^[11]发现结合氨基噻唑单膦配体, CuI 可以在水相中催化碘苯或溴苯与吡啶的 C—N 偶联反应,合成氮苯基吡啶(Eq. 2)。值得注意的是溴代苯乙烯也适用于该水相体系,采用此方法可高效合成 *N*-乙烯苯基吡啶。相转移催化剂十六烷基三甲基溴化铵(CTAB)在该反应中起到重要的作用,在没有相转移催化剂的条件下,产率小于 10%。

2009 年, Zhou 等^[12]合成了一种带磺酸基团的水溶性席夫碱二价铜配合物,解决了催化剂在水相中的溶解性问题。该配合物在催化咪唑、苯并咪唑、吡啶等氮杂环的 *N*-芳基化反应中都有较好效果,碘代或溴代芳烃都可适用于该体系,最高产率可达到 97% (Eq. 3)。该水相体系采用四丁基溴化铵作为相转移催化剂(TBAB),无需惰性气体保护,催化剂使用量少,后处理简单。最值得一提的是,该铜配合物催化剂在乙酸乙酯等有机溶剂中几乎不溶,在后处理萃取分离出有机相后,溶有催化剂的水溶剂可至少循环利用三次,充分展示了水相反

应的优势。

随后,该课题组^[13]又发展了一种新颖的水溶性联吡啶氮氧化物配体,结合简单铜盐 CuSO₄,在不加相转移催化剂的条件下,也可以有效的催化氮杂环与卤代芳烃的 C—N 偶联反应(Eq. 4)。该催化体系对于反应底物有良好的官能团兼容性,甚至带羟基或氨基的卤代芳烃都无需保护,得到较好的结果。但是富电子的卤代芳烃效果相对较差,例如对甲氧基溴苯与咪唑只得到 32% 的偶联产物。

同年, Wan 等^[14]报道了一类 CuO/乙二酰肼/2,5-己二酮的水相催化体系,在微波或常规加热条件下都可以有效的催化咪唑及其衍生物的 *N*-芳基化,碘代或溴代芳烃底物都可高效转化,最高产率可达到 89% (Eq. 5)。但该体系需要 50% 的乙二酰肼配体和 1 equiv. 的 2,5-己二酮添加剂。随后,作者在此基础上继续优化条件,延长反应时间,实现了氮杂环与氯代芳烃的 C—N 偶联。^[15]值得注意的是,采用氯代芳烃作为偶联底物在铜催化 Ullmann 类型偶联反应中并不多见。

2010 年, Nageswar 等^[16]报道了以环己二胺作为配

体, CuI 在水相中催化氮杂环与碘代或溴代芳烃的 C—N 偶联反应, 咪唑、苯并咪唑、吡咯等杂环都适用于该催化体系(Eq. 6). 该体系简单、高效, 无需相转移催化剂, 并且催化剂也可至少循环利用四次, 展示了很好的应用前景.

Fu 等^[17]报道了一种非常容易合成的乙二醛二肟作为配体, 结合 CuCl 作为催化剂在水相中催化了氮杂环的 N-芳基化反应. 咪唑、苯并咪唑、吡咯、呋唑等杂环都适用于该催化体系. 碘代、带吸电基的溴代芳烃都能得到较好的产率, 缺电子的间硝基氯苯在加入 1 equiv. KI 添加剂的条件下也可以与咪唑反应得到 66% 的偶联产物(Eq. 7).

2010 年, Wu 等^[18]报道了采用丁二酮肟作为配体, 在水相中用 CuSO₄ 催化咪唑类衍生物的 N-芳基化, 碘代或溴代芳烃都能取得较好的结果. 更值得注意的是, 在该条件下, 2-溴代吡啶和溴代噻吩等杂环底物都能有效的反应得到 C—N 偶联产物(Eq. 8).

2011 年, Teo 等^[19]发展了一类基于 Cu₂O 的水相催化体系, 该体系的最大优点是无需加入配体. 在 TBAB 作为相转移催化剂, K₃PO₄ 作为碱的条件下, 咪唑、吡

咯、呋唑、苯并吡唑等一系列氮杂环都可以高效的与碘代芳烃类底物反应, 最高产率可以达到 90%. 但是溴代底物在该条件下效果较差(Eq. 9).

2012 年, Wang 和 Kuang 等^[20]发现另外一种酮肟配体(L7)在 CuI 催化咪唑的 N-芳基化反应中展示了优越的活性, 碘代、溴代、缺电子的氯代芳烃都可以有效转化. 最重要的是, 在该水相体系中, 催化剂 CuI 的使用量一般只需要 1%, 这在铜催化的 Ullmann 类型反应中并不多见, 展示了该水相催化体系的高效率(Eq. 10).

Han 等^[21]研究发现采用廉价、商业可得的 8-羟基喹啉为配体, 以 Cu₂O 为催化剂, TBAB 为相转移催化剂, 在 100 °C 水中可高效实现碘代芳烃与吡唑、咪唑等杂环化合物 N-芳基化反应. 带各种电性的碘代芳烃都可以得到中等到优良的产率, 但是溴苯在该反应条件下, 只发现痕量的偶联产物, 用缺电子的对乙酰基溴苯时可以得到中等产率的目标产物(Eq. 11).

最近, Ulven 等^[22]报道了一例采用双吡咯烷基取代的邻菲罗啉作为配体, CuBr 催化的杂环化合物 N-芳基化水相体系. 作者系统研究了各种取代的邻菲罗啉、乙

二胺、环己二胺配体对反应的影响,发现带有两个较强供电效应的吡咯烷基的邻菲罗啉效果最佳.最引人注目的是,该体系具有优越的选择性,带氨基的咪唑、吡啶、苯并咪唑等杂环都选择性的对杂环氮进行芳基化(Eq. 12).

1.2 芳胺或脂肪胺作为亲核试剂

2005年, Twieg 等^[23]报道了首例铜催化的脂肪胺的 *N*-芳基化反应, 氨基酸、氨基醇等氨基化合物都可在该反应条件下成功进行 *N*-芳基化. 在该反应中过量的 *N,N*-二甲基乙醇胺既作为配体, 同时可能还起到相转移催化剂的作用. 碘代或溴代芳烃都可以得到较理想的收率, 但二级胺在该体系下效果较差(Eq. 13).

2006年, Wan 等^[24]使用双环己酮草酰二脲作为配体, CuO 作为催化剂, 成功的在水相中实现了一系列脂肪胺、芳香胺的 *N*-芳基化. 在常规或微波加热条件下, 碘代或溴代芳烃都能得到中等到良好的收率. 但是该体系需要 25 mol% 的氧化铜和 50 mol% 的配体(Eq. 14).

2007年, Larhed 等^[25]系统的研究了微波促进的水相

铜催化氨基酸及氨基酸酯的 *N*-芳基化. 研究发现当溴苯作为反应底物时, KI 添加剂的加入是反应发生的关键. 该体系的优点是不需要配体以及相转移催化剂, 但是反应条件较为苛刻, 需要 185 °C 的反应温度. 作者利用质谱等手段发现反应液中存在一种阴离子铜氨基酸配合物, 这也为进一步研究该类反应的机理提供了信息(Eq. 15).

2010年, Feng 等^[26]也报道了一例无需配体参与的, CuCl 催化脂肪胺的 *N*-芳基化水相体系. 该体系的缺点是需要过量的四丁基氢氧化铵作为碱和相转移催化剂, 且只限于苄胺和正己胺两种胺类底物(Eq. 16).

Wan 等^[14]利用他们发展的 CuO/乙二酰肼/2,5-己二酮的水相催化体系, 系统研究了微波及常规加热条件下脂肪胺和芳香胺与卤代芳烃的 C-N 偶联. 值得注意的是, 作者发现当催化量提高到 20 mol%, 延长反应时间到 96 h, 该反应可以在室温下发生, 最高收率可达到 92% (Eq. 17).

随后, 该课题组^[27]又发展了一类新颖的 *N*-苯基吡咯酰肼配体, 在 130 °C 的微波加热条件下, 带各种取代基的碘代或溴代芳烃都可以高效转化, 氯苯则在该体系下没有活性(Eq. 18).

Zhou 等^[28]系统研究了该课题组发展的水溶性席夫碱二价铜配合物催化剂在脂肪胺的 *N*-芳基化反应中的应用. 发现在该配合物的催化作用下, 不需要额外添加

相转移催化剂, 一级脂肪胺、氨基酸、氨基醇等都可高效的与碘代或溴代芳烃反应, 但是二级胺在该体系中不能反应(Eq. 19).

Nageswar 等^[16]所报道的 CuI/环己二胺水相催化体系也可有效催化胺的 *N*-芳基化. 但作者只研究了碘苯与脂肪胺或苯胺的反应, 得到中等到良好的收率(Eq. 20).

Fu 等^[17]也将他们发展的 CuBr/乙二醛二肟催化体系的底物扩展到脂肪族胺类. 氨基酸、氨基醇、一级和二级脂肪胺都能高效的和碘代或缺电子的溴代芳烃反应(Eq. 21).

2011 年, Wei 等^[29]报道了一例简单实用的水相催化体系进行一级脂肪胺与卤代芳烃的 C—N 偶联反应. 该体系的特点是采用铜粉作为催化剂, 无需配体的参与. 研究发现适量的空气是将铜粉氧化成活性催化物种 Cu(I)的关键, 在没有空气或加入过量纯氧的条件下反应都不能有效发生. 二级脂肪胺和芳香胺在该体系下活性较低 (Eq. 22).

1.3 酰胺类作为亲核试剂

2010 年, Nageswar 等^[16]用 CuI/环己二胺水相催化体系研究了酰胺的 *N*-芳基化反应, 苯甲酰胺与硫代苯甲酰胺都可高效的与碘苯偶联得到中等收率的产物. 但作者只尝试了这两种酰胺类底物, 并没有对卤代芳烃以及酰胺的底物范围进行深入研究(Eq. 23).

2011 年, Teo 等^[30]报道了 Cu₂O 催化的水相酰胺 *N*-芳基化反应. 该体系无需配体参与, TPAB 作为相转移催化剂, K₃PO₄ 作为碱, 在 130 °C 的水相环境中可催化酰胺与碘代芳烃的 C—N 偶联. 但是该体系的酰胺底物范围有限, 只报道了脂肪族环内酰胺、噻吩酰胺、对甲氧基苯甲酰胺等 4 种酰胺底物, 且大多数只能得到中等的收率(Eq. 24).

2007 年, SanMartin 等^[31]报道了一例水相分子内 C—N 偶联反应. 作者采用 CuI 作为催化剂, 在过量的二甲基乙二胺存在下, 磺酰胺可发生分子内 C—N 偶联反应, 合成一类重要的药物合成中间体苯并咪唑啉类杂环化合物. 值得注意的是, 在该体系中二甲基乙二胺不仅充当配体, 还起到碱的作用(Eq. 25).

2008 年, 该课题组^[32]又报道了采用类似的水相体系催化 2-溴代芳基脲类底物进行分子内 C—N 偶联合成苯并咪唑酮类化合物. 作者系统研究了不同配体及碱对反应的影响, 发现四甲基乙二胺的效果最佳. 一系列带各种官能团的苯并咪唑酮类化合物都可在该体系下高效合成, 最高产率可以达到 92% (Eq. 26).

1.4 氨水作为亲核试剂

作为一种廉价易得的化学试剂, 以氨水为原料合成有机胺一直是有机化学的研究热点和难点之一. 在过去的几年中, 过渡金属催化氨水与卤代芳烃偶联合成一级芳香胺成为了有机化学的一项热门研究课题^[33]. 随着铜催化的氨水与卤代芳烃偶联的发展, Ullmann 类型 C—N 偶联得到了进一步的拓展.

2010 年, Zhou 等^[34]报道了首例在纯水相中铜催化氨水与卤代芳烃的 C—N 偶联. 作者采用该课题组发展的水溶性席夫碱二价铜配合物催化剂, 加入 NaOH 作为碱, 在不需要额外添加相转移催化剂的条件下, 即可高产率的实现碘代或溴代芳烃的直接胺化反应合成一级芳香胺. 该体系具有良好的官能团兼容性, 且当采用邻乙酰氨基碘苯作为底物时, 可通过串联反应一锅合成具有重要应用价值的苯并咪唑类化合物 (Eq. 27).

随后, Wan 等^[35]也报道了 CuO/二异丙基乙二酰肼水相催化体系, 同样可催化碘代或溴代芳烃与氨水的 C—N 偶联反应, 直接合成一级芳香胺. 值得注意的是, 该体系只需要 60 °C 的反应温度, 当温度升到 120 °C 时, 30 min 即可完成反应, 充分展示了该水相体系的高效率 (Eq. 28).

2011 年, Zhu 和 Wan 等^[36]将其原先报道的 CuO/乙二酰肼/己二酮的水相催化体系应用到氨水与卤代芳烃的反应中. 经过铜盐和酮添加剂的筛选, 发现当采用 CuSO₄ 作为催化剂, 2-丁酮作为添加剂时效果最佳. 并且延长反应时间到 24 至 72 h, 碘代或溴代芳烃底物都可在室温下反应, 最高收率可达到 91% (Eq. 29).

Xu 和 Feng 等^[37]报道了采用 CuI 纳米颗粒作为催化剂, 四丁基氢氧化铵作为碱, 在水相中催化卤代芳烃与氨水的偶联, 同样取得非常理想的效果. 当反应底物为碘代芳烃时, 该反应只需要 1.5 mol% 的催化剂即可在室温下进行, 最高可得到 97% 的收率. 更重要的是, 在反应结束后, 催化剂可通过离心分离后循环使用. 通过 TEM 和粉末 X 射线衍射分析表明, CuI 纳米颗粒的形态与大小在反应前后并没有明显变化 (Eq. 30).

1.5 其它类型的水相 C—N 偶联

2010 年, Mukhopadhyay 等^[38]报道了 CuI 催化邻卤代重氮氨基苯分子内 C—N 偶联合成具有重要生物活性的苯并三唑类化合物的水相反应. 该反应无需配体的辅助作用, 在纯水中反应十分缓慢, 但当添加少量 PEG-400 作为相转移催化剂后, 底物可 100% 转化. 带不同官能团的底物在该催化体系中都体现了良好的适应性, 在生物活性氮杂环化合物的合成中展示了相当的应用前景 (Eq. 31).

2011 年, Peng 和 Chen 等^[39]报道了 N-卤代芳基脲在水相中通过分子内 C—N 偶联合成苯并咪唑. 该反应采用 Cu₂O 作为催化剂, 二甲基乙二胺作为配体, 在不需

要添加相转移催化剂的条件下即可在 120 °C 的水中高效反应, 最高收率可达到 99% 以上. 当氨基苯环对位上存在取代基时, 由于碳氮双键的位移, 可能存在两种异构体. 研究发现取代基的电子效应对双键位移有较大影响, 当取代基为硝基时则只得到单一构型的产物(Eq. 32).

2012 年, Beifuss 等^[40]采用了类似的催化体系在水相中通过串联反应合成了喹唑啉类化合物. 按照作者的设计, 2-卤代苄卤化合物 **A** 和脒 **B** 经过 *N*-苄基化中间体 **C** 或 *N*-芳基化中间体 **D** 都可以通过后续的关环和芳构化步骤构筑喹唑啉骨架. 该工作为高效合成喹唑啉类化合物提供了一种简单、绿色环保的方法(Scheme 1).

Scheme 1

2 铜催化水相 C—O 偶联反应

在 1905 年, Ullmann 等^[41]报道了首例酚与芳基卤化物在铜或铜盐催化下偶联为二芳醚. 反应常在高沸点溶剂(如 *N*-甲基吡咯烷酮、硝基苯、二甲基甲酰胺)中、高温(>200 °C)和化学计量的铜存在下进行. 苛刻的反应

条件限制了该类反应的应用和发展. 经过近十几年来的发展, Ullmann 类型的水相 C—O 偶联反应主要有以下 2 种.

2.1 分子内氧-芳基化反应

2006 年, Carril 等^[42]报道了结合四甲基乙二胺 (TMEDA) 配体, 水相中碘化亚铜催化 C—O 偶联合成苯并呋喃衍生物的方法, 最高产率可达 99%. 值得指出的是在水相中的催化剂可以重复使用(尽管产率略有下降), 而且在该反应中二胺既充当了配体又担当了碱, 所以必须过量加入(Eq. 33).

2007 年, Carril 等^[43]又使用该方法进行苯并噁唑衍生物的合成, 最高产率达到 73%. 在该反应中, 他们发现富电子芳环和杂环产率较低, 而且可以用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 或 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 替代 CuBr , CuCl , 得到近似的结果(Eq. 34).

2009 年, Barbero 等^[44]采用与 Carril 课题组类似的催化体系提出一种合成氧杂蒽酮的新方法, 该方法最高产率可达 96%. 值得指出的是苯环上的不同卤取代基以及卤素的位置对于该反应产率有一定的影响(Eq. 35).

2.2 铜催化的水解反应

2010 年, Zhou 等^[45]报道了采用哌啶甲酸锂为配体, 在水中相转移催化剂存在情况下, CuI 能有效地催化芳卤的水解反应, 产率为 45%~91%. 该催化水解体系适用范围较广, 甚至对芳氯的水解也有很好效果(Eq. 36).

同年, Fu 等^[46]采用脲配体, 同样加入相转移催化

剂, 在 N_2 气氛中, 水相中 Cu_2O 催化芳卤的水解反应, 产率最高可达 96%. 值得指出的是在该催化体系, 含有吸电子基团的底物的反应活性要高于含有供电子基团的底物(Eq. 37).

2011 年, Feng 等^[37]报道了在 N_2 气氛中, 以纳米级 CuI 为催化剂, 在添加 $(\text{n-Bu})_4\text{NOH}$ 的条件下, 成功实现水相中的芳卤催化水解, 产率最高可达 97% (Eq. 38).

3 铜催化水相 C—S 偶联反应

含硫化合物不仅是许多天然产物及生物活性分子的重要结构单元, 而且还存在于许多药物结构中. 自 1980 年, Migita 等^[47]首次采用 Pd 催化剂发展 C—S 偶联以来, 各种 Pd 催化 C—S 键偶联反应文献陆续出现. 2002 年 Buchwald 小组就^[48]以 CuI 为铜源, 在 K_2CO_3 的体系下作用下促进碘代芳烃和苯硫酚合成硫醚类化合物(Eq. 39), 虽然该方法需要在 N_2 保护下进行, 但打开了以一扇利用新型 Cu 催化探索 C—S 键偶联反应的大门.

3.1 硫酚(醇)作为硫源

2007 年, Domínguez 等^[49]采用环己二胺配体和 CuCl 在水相中催化溴苯和氯苯与芳基硫醇的 C—S 偶联反应,

合成硫醚(Eq. 40). 该反应不需氮气保护, 后处理简单, 而且反应底物具有良好的官能团耐受性. 同时溶有催化剂的水溶剂可至少循环利用三次. 该可循环的水相催化体系充分展示了水相反应的优势.

随后, 该课题组^[50]又采用商业可得的乙二胺作为配体和 CuCl 作用下催化芳基硫醇的 S-芳基化(Eq. 41). 虽然反应只适用于带吸电子基团的氯苯, 限制了反应的普适性, 但是原料和催化剂的廉价易得一定程度上弥补了这一缺陷.

2008 年, Punniyamurth 等^[51]发展了一类基于 CuI 的水相催化体系, 该体系的最大优点是无需加入配体. 在 TBAB 作为相转移催化剂, KOH 作为碱, 80°C 的条件下, 卤代芳烃可以高效的与硫醇类底物反应, 最高产率可以达到 99% (Eq. 42). 值得注意的是脂肪族硫醇也适用于该水相体系.

2012 年, Feng 等^[52]报道一种水相铜纳米颗粒催化的 C—S 反应, 在氩气保护下, 四丁基氢氧化铵做相转移催化剂, CuI 纳米颗粒能促进卤代芳烃和硫醇反应得到相应的硫醚(Eq. 43). 反应能在 50°C 下进行, 条件温和. 此方法底物普适性非常好, 卤代烃上吸电子和推电子基团对反应影响不大, 同时芳基硫醇和脂肪族硫醇都能高效的参与反应.

3.2 单质硫粉作为硫源

2011 年 Feng 等^[37]发现一种新颖的水相合成硫酚的方法. 在 CuI 纳米颗粒的催化下卤代芳烃能和无机硫粉在 40 °C 温度下反应, 然后用锌粉还原得到硫酚 (Scheme 2). 由于纳米颗粒的表面积大, 所需的催化剂量也比较少. 而且条件温和, 所用硫源简单易得. 同时, 在对比试验中当氨水和硫粉同时存在时反应生成硫酚, 证明 S 的芳基化活性较 N 要高些. 唯一不足是反应需要氮气保护.

Scheme 2

2012 年 Zhou 等^[53]发展一种水相合成苯并噻唑的方法. 他们发现在 CuCl₂ 和邻菲罗啉催化下, 醛、邻碘苯胺和硫粉三组分能发生反应得到相应的苯并噻唑衍生物, 温度为 100 °C, 碳酸钾为碱, 反应 24 h. 与传统合成苯并噻唑的方法相比, 此方法最大的优势是硫源简单易得而且毒性小. 该研究小组对此类反应的机理进行探索, 发现反应中铜催化剂只催化了邻碘苯胺与硫粉反应得到二硫二芳基化合物 (Scheme 3).

Scheme 3

3.3 其它含硫化合物作为硫源

2011 年, Zhou 等^[54]发现硫氰化钾可以作为硫源参与 C-S 偶联反应. 他们发现以 CuCl₂ 和邻菲罗啉为催化剂, 四丁基氟化铵作为相转移催化剂, Cs₂CO₃ 作为碱, 130 °C 的条件下, 卤代芳烃可以高效的与硫氰化钾反应生成硫醚 (Scheme 4). 经过进一步研究发现碘苯与硫氰化钾反应得到芳基异硫氰酸酯, 然后其水解产物与碘苯偶联得到相应的硫醚. 该方法提出一种新的无机硫源, 相对于有机硫化物廉价易得.

Scheme 4

2011 年 Fu 等^[55]报道了芳基硼酸在水相中通过分子间 C-S 偶联合成取代磺酰化合物, 该方法用 Cu₂O 和氨水作为催化剂, 室温条件下, 无需氮气保护, 芳基硼酸能高效的和亚磺酸钠类反应得到相应的芳基磺酰化合物 (Eq. 44). 此反应的最大优势就是在室温下反应, 条件温和. 而且底物普适性较好, 溶有催化剂的水溶剂可以重复使用. 相信此方法会受到人们的广泛关注.

2012 年, 在 Zhou 课题组的研究基础上, Xi 等^[56]同样以硫氰化钾为硫源合成苯并异噻唑酮. 他们以 N-取代邻溴苯甲酰胺为底物碘化亚铜为催化剂, DABCO 为碱, 四丁基氟化铵为相转移催化剂, 用一锅法实现通过串联反应得到异噻唑酮衍生物. 避免多次添加反应底物, 操作简单 (Eq. 45).

4 水相铜催化的 C—C 偶联

相比铜催化的碳杂原子类型的偶联反应,铜催化的 C—C 偶联研究较少,其中最重要的反应类型之一是末端炔烃与卤代芳烃的偶联。最初这类反应是由 Pd/Cu 联合催化(Sonogashira 反应)^[57],最近几年有机化学家对其进行了多方面的改进,并取得了相当重要的进展^[58]。Miura 等^[59]最先报道了铜催化的末端炔烃与卤代芳烃的 C—C 偶联。

2007 年, Wan 等^[60]报道了铜催化的末端炔烃与卤代芳烃的 C—C 交叉偶联水相体系。该反应的最大难点是末端炔烃在铜盐的存在下容易发生自身氧化偶联生产大量二炔化合物等副产物。为了克服上述问题,作者加入三苯基膦作为配体,微波加热或直接在油浴中加热回流都可在纯水相中高效的发生 C—C 交叉偶联反应。但是该体系只适用于碘代芳烃底物,溴代芳烃不发生反应(Eq. 46)。随后, Liu 等^[61]也报道了类似的催化体系,不同的是该体系避免了相转移催化剂 TBAB 的使用。

2010 年, Zhou 等^[62]采用水溶性席夫碱二价铜配合物催化剂,成功的催化了末端炔烃与卤代芳烃的水相偶联。在该体系下,带不同取代基的碘代芳烃都可高效转化,展示了很好的官能团兼容性,最高产率可达到 94%,溴苯同样可得到中等的收率。值得注意的是,当采用邻氨基碘苯作为底物时,可通过串联反应一锅合成 2-芳基吲哚类化合物,拓展了该反应在合成中的应用范围(Scheme 5)。

2011 年, Fu 和 Hu 等^[63]利用商业可得且具有良好水溶性的邻菲罗啉作为配体,以 CuBr 为催化剂,也可有效催化该类反应。然而,对于溴代芳烃底物,需要添加两当量的 KI,并且只能得到中等产率的产物(Eq. 47)。

5 结论与展望

综上所述,铜催化水相 Ullmann 类型偶联反应在近几年取得了令人瞩目的成就,这些催化反应具有以下特点:反应大多采用具有较好水溶性的配合物作为催

Scheme 5

化剂;通常通过加入相转移催化剂来解决反应底物的溶解性问题;利用微波等手段提高催化效率。但是距离我们所期望的在化学工业中有真正实际应用价值的“绿色”环保水相催化体系仍然还有相当的距离,也面临着许多的问题急需解决,例如:对于酰胺类底物在水相中的 N-芳基化反应目前效果较差,如何抑制酰胺在水相体系中的水解问题还有待解决;所报道的催化体系反应条件普遍还比较苛刻,大都需在 100 °C 以上的条件下长时间加热反应,在室温下即可进行的反应还非常少;只有少数体系可进行催化剂的回收和循环利用。因此,发展条件更加温和、简单、高效、可循环利用的催化体系仍然是目前有机化学的前沿问题。尽管铜催化 Ullmann 类型偶联反应通常认为经历一个 Cu(I)/Cu(III) 的催化历程^[64],但目前还存在着很大争议^[65],水相反应中的机理研究还很少。因此,对其机理的进一步深入研究也是亟待化学家们解决的问题,同时对机理的深入探索也有益我们寻找到更加高效的催化体系。

References

- [1] (a) Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.
(b) Negishi, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738.
- [2] Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
- [3] Correa, A.; Mancheno, O. G.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1108.

- [4] Wu, X.; Neumann, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3141.
- [5] Ullmann, F.; Bielecki, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 2174.
- [6] Jessop, P. G. *Green Chem.* **2011**, 13, 1391.
- [7] Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 2382.
- [8] Goldberg, I. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1906**, 39, 1691.
- [9] Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, 1, 13.
- [10] Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1450.
- [11] Oshovsky, G. V.; Ouali, A.; Xia, N.; Zablocka, M.; Boere, R. T.; Duhayon, C.; Taillefer, M.; Majoral, J. P. *Organometallics* **2008**, 27, 5733.
- [12] Wang, Y.; Wu, Z.; Wang, L.; Li, Z.; Zhou, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8971.
- [13] Liang, L.; Li, Z.; Zhou, X. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3294.
- [14] Zhu, X.; Su, L.; Huang, L.; Chen, G.; Wang, J.; Song, H.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 635.
- [15] Huang, M.; Lin, X.; Zhu, X.; Peng, W.; Xie, J.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4523.
- [16] Swapna, K.; Murthy, S. N.; Nageswar, Y. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6678.
- [17] Li, X.; Yang, D.; Jiang, Y.; Fu, H. *Green Chem.* **2010**, 12, 1097.
- [18] Wu, X.; Hu, W. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 2124.
- [19] Yong, F.-F.; Teo, Y.-C.; Tay, S.-H.; Tan, B. Y.-H.; Lim, K.-H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1161.
- [20] Wang, D.; Zhang, F.; Kuang, D.; Yu, J.; Li, J. *Green Chem.* **2012**, 14, 1268.
- [21] Zhang, J.; Yin, H.; Han, S. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1429 (in Chinese).
(张敬先, 殷惠清, 韩世清, 有机化学, **2012**, 32, 1429.)
- [22] Engel-Andreasen, J.; Shimpukade, B.; Ulven, T. *Green Chem.* **2013**, 15, 336.
- [23] Lu, Z.; Twieg, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2997.
- [24] Zhu, X.; Ma, Y.; Su, L.; Song, H.; Chen, G.; Liang, D.; Wan, Y. *Synthesis* **2006**, 3955.
- [25] Röttger, S.; Sjöberg, P. J. R.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 204.
- [26] Xu, H.-J.; Zheng, F.-Y.; Liang, Y.-F.; Cai, Z.-Y.; Feng, Y.-S.; Che, D.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 669.
- [27] Xie, J.; Zhu, X.; Huang, M.; Meng, F.; Chen, W.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3219.
- [28] Wu, Z.; Zhou, L.; Jiang, Z.; Wu, D.; Li, Z.; Zhou, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4971.
- [29] Jiao, J.; Zhang, X.-R.; Chang, N.-H.; Wang, J.; Wei, J.-F.; Shi, X.-Y.; Chen, Z.-G. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1180.
- [30] Yong, F.-F.; Teo, Y.-C.; Chua, G.-L.; Lim, G. S.; Lin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1169.
- [31] Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I. *Green Chem.* **2007**, 9, 219.
- [32] Barbero, N.; Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7283.
- [33] Aubin, Y.; Fischmeister, C.; Thomas, C. M.; Renaud, J.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4130.
- [34] Wu, Z.; Jiang, Z.; Wu, D.; Xiang, H.; Zhou, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1854.
- [35] Meng, F.; Zhu, X.; Li, Y.; Xie, J.; Wang, B.; Yao, J.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6149.
- [36] Li, Y.; Zhu, X.; Meng, F.; Wan, Y. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5450.
- [37] Xu, H.-J.; Liang, Y.-F.; Cai, Z.-Y.; Qi, H.-X.; Yang, C.-Y.; Feng, Y.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2296.
- [38] Mukhopadhyay, C.; Tapaswi, P. K.; Butcher, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4720.
- [39] Peng, J.; Ye, M.; Zong, C.; Hu, F.; Feng, L.; Wang, X.; Wang, Y.; Chen, C. J. *Org. Chem.* **2011**, 76, 716.
- [40] Malakar, C. C.; Baskakova, A.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8882.
- [41] Ullmann, F.; Sponagel, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, 38 2211.
- [42] Carril, M.; SanMartin, R.; Tellitu, I.; Dominguez, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1467.
- [43] Barbero, N.; Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10425.
- [44] Barbero, N.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Green Chem.* **2009**, 11, 830.
- [45] Jing, L.-H.; Wei, J.-T.; Zhou, L.; Huang, Z.-Y.; Li, Z.-K.; Zhou, X.-G. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4767.
- [46] Yang, D.-S.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2366.
- [47] (a) Kosugi, M.; Shimizu, T.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1978**, 13.
(b) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1385.
- [48] Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3517.
- [49] Carril, M.; SanMartin, R.; Dominguez, E.; Tellitu, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 5100.
- [50] Herrero, M. T.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Tetrahedron* **2009**, 65, 1500.
- [51] Rout, L.; Saha, P.; Jammi, S.; Punniyamurthy, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 640.
- [52] Xu, H.-J.; Liang, Y.-F.; Zhou, X.-F.; Feng, Y.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2562.
- [53] Deng, H.; Li, Z.-K.; Ke, F.; Zhou, X.-G. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4840.
- [54] Ke, F.; Qu, Y.; Jiang, Z.; Li, Z.; Zhou, X. *Org. Lett.* **2011**, 13, 454.
- [55] Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.-M.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5652.
- [56] Wang, F.; Chen, C.; Deng, G.; Xi, C.-J. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4148.
- [57] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- [58] Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [59] Okuro, K.; Furuue, M.; Enna, M.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4716.
- [60] Chen, G.; Zhu, X.; Cai, J.; Wan, Y. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1355.
- [61] Guan, J. T.; Yu, G.-A.; Chen, L.; Wang, T. Q.; Yuan, J. J.; Liu, S. H. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, 23, 75.
- [62] Yu, L.; Jiang, X.; Wang, L.; Li, Z.; Wu, D.; Zhou, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5560.
- [63] Yang, D.; Li, B.; Yang, H.; Fu, H.; Hu, L. *Synlett* **2011**, 702.
- [64] (a) Huffman, L. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9196.
(b) Casitas, A.; King, A. E.; Parella, T.; Costas, M.; Stahl, S. S.; Ribas, X. *Chem. Sci.* **2010**, 1, 326.
- [65] Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 6205.

(Cheng, F.)