微波加速 Ullmann 反应的研究

肖尚友* 朱俊 穆小静 李正华

(重庆大学化学化工学院 重庆 40030)

摘要 Ullmann 反应被广泛用于有机中间体的合成, 包括 C—C, C—O, C—S, C—N 键的形成. 近年的研究表明, 微波能加速 Ullmann 反应, 并能明显提高其反应产率. 因此, 微波在 Ullmann 反应中的应用日益受到人们的重视. 围绕 C—C, C—O, C—S, C—N 键的形成, 对微波在反应中的应用进展进行了综述.

关键词 Ullmann 反应; 微波; 合成; 综述

Advances in Investigation of Ullmann Reaction Accelerated by Microwave Irradiation

Xiao, Shangyou* Zhu, Jun Mu, Xiaojing Li, Zhenghua

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030)

Abstract The Ullmann reaction has been extensively applied in the synthesis of organic intermediates, especially in the formation of carbon-carbon bond, carbon-oxygen bond, carbon-sulfur bond and carbon-nitrogen bond. It has been demonstrated that microwave irradiation can obviously accelerate the Ullmann reaction and improve the yields, so the application of microwave in the Ullmann reaction has caught increasing attention in recent years. The application of microwave in the Ullmann reaction and the progresses in the formation of carbon-carbon bond, carbon-oxygen bond, carbon-sulfur bond and carbon-nitrogen bond are reviewed in this paper.

Keywords Ullmann reaction; microwave; synthesis; review

经典的 Ullmann 反应是指以两芳基卤代物为原料, 在铜粉催化作用下, 生成二芳基化合物 **2** (Eq. 1) 的反应. 不过, 该反应可以采用不同的过渡金属进行催化^[1].

后来, 人们将 Ullmann 反应扩展为二芳基醚、烷基芳基醚、二芳基胺、烷基芳基胺、二芳基硫醚、烷基芳基硫醚的合成^[2], 涉及的反应包括: Ullmann 缩合反应 (Eq. 2) 和 Goldberg-Ullmann 缩合反应 (Eq. 3).

研究还发现, 除铜及铜盐可以作催化剂外, 过渡金属尤其是 Ni 和 Pd 的配合物也可以催化 Ullmann 反应的进行, 形成 C—C, C—H, C—N, C—O, C—S 及 C—P 键, 在有机合成中发挥着重要作用.

尽管 Ullmann 反应的应用广泛, 但是该类反应一般

* E-mail: xsycqu@yahoo.com.cn

Received October 15, 2012; revised February 20, 2013; accepted February 22, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20805060).

国家自然科学基金(No. 20805060)资助项目.

产率不高而且反应条件比较苛刻, 大都需要在高温^[3]、强碱^[4]的条件下且时间反应长, 这使得 Ullmann 应用受到很大限制. 不过一些新的技术和方法已被应用于此反应, 例如采用超声辅助^[5]或采用选择性更强的试剂^[6], 然而这些方法的产率仍然不高.

微波化学^[7,8]主要研究微波条件下物质的特性、物质之间的相互作用以及微波辐射下的化学反应, 是在微波介电加热的基础上发展起来的. 微波能加速反应的进行是因为微波加热存在热效应^[9]、“过热”现象^[10]和非热效应^[11], 加之微波的介电加热和内加热特性, 使得微波辐射下的化学反应具有快速高效等特点, 并形成了一个重要研究领域——微波辅助合成^[12]. 微波辅助合成具有反应快、产率高、安全环保、副反应少、易操作等特点, 在化学化工领域尤其是有机合成领域得到了广泛的应用.

目前, 微波辅助合成在 Ullmann 反应及类似反应中已得到了广泛应用, 具有反应产率高, 反应时间短等特点^[2]. 下面围绕 C—C, C—O, C—S 和 C—N 的形成, 对微波辅助合成 Ullmann 反应的应用进行综述.

1 微波加速形成 C—C 键

2005 年, Kappe 研究小组^[13]采用 4-氯喹啉-2(1*H*)-酮类化合物 **8** 作为原料, 在 NiCl₂, Zn 粉, PPh₃ 以及 KI 作用下, 用微波在 205 °C 条件下加热 25 min 合成了一系列的双喹诺酮类化合物 **9** (Eq. 4). 该方法同样可以合成其他的联芳类化合物. 2007 年, Kappe 研究小组^[14]对该方法的催化体系进行了改进, 采用了 1,5-环辛二烯与镍的配合物作催化剂, 并添加了具有双配位基的双(2-二苯基磷)苯醚作为配体, 同样在微波 130 °C 条件下反应 35 分钟, 可获得 70%~92% 的产率.

Hajipour 研究小组^[15]以 K₄[Fe(CN)₆] 作为氰化源, 不同的卤代芳基化合物 **1** 为原料, 在自制新型催化剂 **12** (palladacycle) 的催化作用下, 微波在 130 °C 条件下加热 2~30 min 快速合成了一系列的芳香氰基化合物 **11** (Eq.

5), 产率可达 81%~95%. 与传统加热方式相比较, 微波加热能将反应时间从数小时缩短至数分钟. 此外, 该类氰化反应还可以采用其他的氰源. 例如, Ni(CN)₂ 或 NaCN 与 NiBr₂^[16], CuCN 或 NaCN 与 CuI^[17], Cu₂Fe(CN)₆^[18] 等, 在微波 170~200 °C 条件下加热 5~10 min, 可获得 41%~78% 的产率. 因此上述方法不仅丰富了 Ullmann 反应的内容, 而且为 C—C 键的形成提供了新型的催化剂 **12** (palladacycle).

Tominack 研究小组^[19]采用聚乙二醇作相转移催化剂, 氢氧化钠作碱, 水做溶剂, 在微波 150~185 °C 条件下加热 5 min, 可获得 38%~85% 的产率, 但该类方法的适用性没有 Ley 研究小组报道的方法高. 值得注意的是, Shook 等^[20]以杂环甲硫醚代替碘代或溴代芳基化合物与末端炔反应合成了芳香炔烃类化合物, 该方法采用钯类催化剂, 三乙胺作为碱, 在四氢呋喃溶剂中, 微波在 100 °C 条件下加热 1~2 h 合成了一系列的芳香炔烃类化合物, 但该方法只有 31%~74% 的产率.

2 微波加速形成 C—O 键

2003 年, He 和 Wu^[21]报道了一种合成二芳基醚类的简便高效的方法, 该方法采用 CuI 作催化剂, Cs₂CO₃ 作碱, 以酚类化合物 **16** 与不同的芳基卤化物 **17** 为原料, 在微波 195 °C 条件下反应 2 h, 二芳基醚 **18** 的产率为 45%~90% (Eq. 6). 2006 年, Kim 研究小组^[22]采用 Cu 粉作催化剂, DMF 作溶剂, 研究了杂环芳基化合物与酚类化合物的偶合反应, 结果显示微波加热条件下反应时间明显缩短. 2007 年, 万一千等^[23]对该类反应进行改进, 其采用 CuI 作催化剂, 四甲基乙二胺作配体, DMF 作溶剂, 以酚类化合物与芳基卤化物为原料, 微波 150 °C 条件下加热 20 min, 合成了一系列的二芳基醚类化合物, 该方法相对前述两种方法所需要时间更短, 仅为 20 min. 此外, 谢庆兰研究小组^[24]研究了对氯苯酚与 2,4-二氯苯乙酮间的 Ullmann 反应. 由此可见, 通过在 Ullmann 反应中引入微波, 可将形成 C—O 键的反应时间从数小时缩短为数分钟, 且产率明显提高, 显示出了微波辅助合成方法的潜在应用价值.

Wheatley 等^[25]报道了一种在微波 120~140 °C 条件下加热 40~240 min, 采用平均粒径为 10 nm 的铜催化剂催化 4-氯吡啶盐化合物 **19** 与苯酚类化合物 **20** 的反应 (Eq. 7), 反应结果表明该催化剂具有很好的稳定性并可重复使用. 随后, 该研究小组进一步研究了不同的纳米铜类催化剂对该反应的催化性能, 同时采用了相转移催化剂 18-冠醚-6, 发现在不使用任何碱的情况下就有 63%~90% 的收率^[26]. 另外, Pellon 等^[27]采用 CuSO₄ 作催化剂, K₂CO₃ 作碱, 以邻氯苯甲酸类化合物 **22** 与苯酚类化合物 **23** 为原料合成了 2-苯氧基苯甲酸类化合物 **24** (Eq. 8), 该方法在微波 120~150 °C 条件下加热 3~10 min, 反应时间仅为 3~10 min 就可获得 75%~82% 的产率, 该反应表明在无溶剂的条件下也能进行, 从而有效的降低污染, 具有处理条件简单且有低消耗等特点. 其原因是微波降低了反应活化能, 从而加速了反应的进行.

3 微波加速形成 C—S 键

2003 年, He 和 Wu^[28]报道一种合成二芳基硫醚类的方法, 该方法采用 CuI 作催化剂, Cs₂CO₃ 作碱, 以苯硫酚 **25** 与芳基化合物 **26** 为原料, 在微波 195 °C 条件下加热 2~6 h 合成二芳基硫醚类化合物 **27**, 可获得 64%~88% 的产率 (Eq. 9). Bagley 研究小组^[29]对该方法进行了改进, 采用反-1,2-环己二醇作配体, K₂CO₃ 作为碱, 2-丙

醇作溶剂, 以硫醇类化合物 **28** 和氯代喹啉类化合物 **29** 为原料, 在微波 120 °C 条件下加热 3 h, 可获得产率为 92% 的偶联 C—S 键类化合物 **30** (Eq. 10). Bagley 研究组^[30]将该方法成功应用到有丝分裂原激活蛋白激酶 P38α 的临床候选药物 VX-745 中间体的合成中, 并且将反应产率提高到 92%. 此外, Corelli 研究小组^[31]通过 Ullmann 类型偶联反应合成了系列可能成为人体免疫缺陷病毒 1 型 (HIV-1) 抑制剂的化合物, 该方法采用 Cu(AC)₂ 作催化剂, 1,10-邻二氮杂菲作配体, 以硫脲嘧啶类化合物 **31** 和芳基硼酸类化合物 **32** 为原料, 通过微波 85 °C 条件下加热 10 min, 目标产物 **33** 都可以获得 30%~88% 产率 (Eq. 11), 为合成一些低毒的 HIV-1 抑制剂提供了一种新方法.

4 微波加速形成 C—N 键

Vaquero 研究小组^[32]以苯并三唑类化合物 **34** 与卤代吡啶类化合物 **35** 为原料, 在微波 180 °C 条件下加热 10 min 通过 Graebe-Ullmann 反应合成具有抗病毒和抗肿瘤药物 α -咪唑 **36** 的中间体(Eq. 12). 刘影英等^[33]在微波 75~110 °C 条件下加热 10~60 min, CuI 作催化剂, *L*-脯氨酸作配体, 二甲基亚砜作溶剂, 以多种卤素取代的芳基化合物 **37** 与苯并咪唑 **38** 为原料, 在较低温度 75~110 °C 条件下可得到 6 种高产率的芳基取代苯并咪唑衍生物 **39** (Eq. 13). Lamaty 等^[34]对该类型反应进行了改进, 采用聚乙二醇作溶剂, Cu₂O 作催化剂, 且不使用任何配体, 以咪唑或苯并咪唑 **40** 与碘代芳基化合物 **41** 为原料, 在微波 150 °C 条件下加热 1 h 合成 1-苯基-1*H*-咪唑类化合物 **42** (Eq. 14). Pabba 研究小组^[35]以 2-卤苯醛类或 2-卤苯乙酮类 **43** 与苯肼 **44** 为原料, 在 Cu₂O 作催化剂, K₂CO₃ 作碱, 一种二元胺作配体, 通过一锅两步法在微波 160 °C 条件下加热 10 min 合成系列 1-芳基-1*H*-苯并咪唑类化合物 **45**, 反应产率为 69%~95% (Eq. 15). 上述系列方法均以卤代杂环类化合物与芳基卤化合物做原料, 在微波的辐射下, 通过 Ullmann 反应形成 C—N 键, 具有反应时间短, 产率高的优点.

其他形成 C—N 键的实例见表 1.

表 1 微波在 Ullmann 反应中的应用举例
Table 1 The application of microwave in ullman reaction

编号	底物	微波功率/温度	反应时间	产物	产率/%	参考文献
1	<p> 46 47 R¹ = NO₂, MeO, H R² = BnO, H R³ = H, MeO R⁴ = H, MeO, F R⁵ = NO₂, MeO, F </p>	120 W	1 h	<p>48</p>	38~92	[36]
2	<p> 49 50 </p>	120~140 °C	5 min	<p>51</p>	42~93	[37]

续表

编号	底物	微波功率/温度	反应时间	产物	产率/%	参考文献
3	<p>49 X = Br, I</p> <p>+ Aliphatic amines 52</p>	120~140 °C	5 min	<p>Arylamine 53</p>	67~87	[37]
4	<p>54</p> <p>+ </p> <p>55</p>	110 °C	1~22 h	<p>56</p>	49~96	[38]
5	<p> </p> <p>57a R = H 57b R = CH₂Ph</p> <p>+ </p> <p>58a R¹ = H 58b R¹ = Me 58c R¹ = Et 58d R¹ = Bu 58f R¹ = Bz 58g R¹ = Allyl</p>	185 °C	40 min	<p>59</p>	18~94	[39]
6	<p> </p> <p>60a R = H 60b R = OCH₃</p> <p>+ </p> <p>61</p>	250 W	20 min	<p>62</p>	56~76	[40]
7	<p> </p> <p>63</p> <p>+ </p> <p>64a R = CF₃ 64b R = ClC₆H₄ 64c R = BrC₆H₄ 64d R = EtO 64e R = MeO 64f R = Ph</p>	300 W	1 h	<p>65</p>	83~97	[41]
8	<p> </p> <p>66</p> <p>+ </p> <p>67</p>	80~120 °C	2~20 min	<p>68</p>	56~76	[42]

综上所述, Ullmann 反应在 1901 年被发现至今已有 100 多年的时间, 该反应已得到广泛的应用, 然而, Ullmann 反应一般需要 200 °C 以上的反应温度, 且反应

时间长。微波加热具有快速、均匀的特点, 在有机合成领域的应用十分广泛, 将其应用于 Ullmann 反应可降低反应温度, 缩短反应时间, 提高收率。微波不仅是一种

加热技术, 它还存在“热效应”以外的“非热效应”^[43], 故在 Ullmann 反应中使用具有不同表面特征的催化剂, 在施加微波的情况下, 有可能产生不同的效应, 我们认为这将成为微波辅助 Ullmann 反应的研究方向。

References

- [1] Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [2] Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- [3] Suresh, S.; Gulotty, R. J.; Bales, S. E.; Inbasekaran, M. N.; Chartier, M. A.; Cummins, C.; Smith, D. W. *Adv. Polym. Sci.* **2003**, *18*, 5111.
- [4] Qi, C. Z.; Sun, X. D.; Lu, C. Y.; Yang, J. Z.; Wu, H. J.; Zhang, X. M. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *18*, 2912.
- [5] Hanoun, J. P.; Galy, J. P.; Tenaglia, A. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2443.
- [6] Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R.; Gómez-Bengo, E. *Chem. Commun.* **1998**, 2091.
- [7] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, L.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rouseu, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
- [8] Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 213.
- [9] Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R.; Tilden, L. *Chem. Soc. Rev.* **1991**, *20*, 1.
- [10] Razzaq, T.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6321.
- [11] Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 674.
- [12] Roy, I.; Gupta, M. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5431.
- [13] Hashim, J.; Glasnov, T. N.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1707.
- [14] Hashim, J.; Kappe, C. O. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2353.
- [15] Hajipour, A. R.; Karami, K.; Tavakoli, G.; Pirisedigh, A. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 819.
- [16] Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E.; Torenus, H. M.; Tye, H. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1119.
- [17] Mehmood, A.; Devine, W. G.; Leadbeater, N. E. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 1073.
- [18] Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713.
- [19] Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tominack, B. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3919.
- [20] Shook, B. C.; Chakravarty, D.; Jackson, P. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1013.
- [21] He, H.; Wu, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3445.
- [22] D'Angelo, N. D.; Peterson, J. J.; Booker, S. K.; Fellows, I.; Dominguez, C.; Hungate, R.; Reider, P. J.; Kim, T. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5045.
- [23] Zhu, X.-H.; Chen, G.; Ma, Y.; Song, H.-C.; Xu, Z.-L.; Wan, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 546 (in Chinese). (朱新海, 陈功, 马彦, 宋化灿, 许遵乐, 万一千, 有机化学, **2007**, *27*, 546.)
- [24] Lan, Z.-L.; Lv, Y.; Xie, Y.-Y.; Liu, Z.; Xie, L.-Q. *Chin. J. Appl. Chem.* **2002**, *19*, 346 (in Chinese). (兰支利, 吕研, 谢永耀, 刘准, 谢庆兰, 应用化学, **2002**, *19*, 346.)
- [25] Benaskar, F.; Engels, V.; Patil, N.; Rebrov, E. V.; Meuldijk, J.; Hessel, V.; Hulshof, L. A.; Jefferson, D. A.; Schouten, J. C.; Wheatley, A. E. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 248.
- [26] Engels, V.; Benaskar, F.; Patil, N.; Rebrov, E. V.; Hessel, V.; Hulshof, L. A.; Jefferson, D. A.; Vekemans, J. A. J. M.; Karwal, S.; Schouten, J. C. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 644.
- [27] Pellon, R. F.; Martin, A.; Mesa, M.; Docampo, M. L.; Gomez, V. J. *Chem. Res.* **2006**, 527.
- [28] Wu, Y. J.; He, H. *Synlett* **2003**, 1789.
- [29] Bagley, M. C.; Dix, M. C.; Fusillo, V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3661.
- [30] Bagley, M. C.; Davis, T.; Dix, M. C.; Fusillo, V.; Pigeaux, M.; Rokicki, M. J.; Kipling, D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8336.
- [31] Mugnaini, C.; Manetti, F.; Este, J. A.; Clotet-Codina, I.; Maga, G.; Cancio, R.; Botta, M.; Corelli, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3541.
- [32] Vera-Luque, P.; Alajarin, R.; Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 415.
- [33] Liu, Y.-Y.; Tao, L.; Feng, G.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 1278 (in Chinese). (刘影英, 陶兰, 冯国仁, 有机化学, **2008**, *28*, 1278.)
- [34] Colacino, E.; Villebrun, L.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3730.
- [35] Pabba, C.; Wang, H. J.; Mulligan, S. R.; Chen, Z. J.; Stark, T. M.; Gregg, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7553.
- [36] Bueno, M. A.; Silva, L.; Corrêa, A. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 1264.
- [37] Meng, F.; Wang, C.; Xie, J.; Zhu, X.; Wan, Y. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 341.
- [38] Wu, Y. J.; He, H.; L. Heures, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4217.
- [39] Röttger, S.; Sjöberg, P. J. R.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 204.
- [40] Lange, J. H. M.; Hofmeyer, L. J. F.; Hout, F. A. S.; Osnabrug, S. J. M.; Verveer, P. C.; Kruse, C. G.; Feenstra, R. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1101.
- [41] Chen, S.; Huang, H.; Liu, X.; Shen, J.; Jiang, H.; Liu, H. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 358.
- [42] Baqi, Y.; Müller, C. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1271.
- [43] Pagnotta, M.; Pooley, C.; Gurland, B.; Choi, M. *J. Phys. Org. Chem.* **1993**, *6*, 407.

(Qin, X.)