

## 糖基配体促进的铜催化水相 Ullmann 型 C—N 偶联反应

刘学民<sup>a</sup> 陈 雯<sup>a</sup> 倪邦庆<sup>a</sup> 陈新志<sup>b</sup> 钱 超<sup>b</sup> 葛 新<sup>\*a</sup>(<sup>a</sup> 江南大学化学与材料工程学院 无锡 214122)(<sup>b</sup> 浙江大学浙江省化工高效制造技术重点实验室 杭州 310027)

**摘要** 开发了一种用于实现水相中的铜催化 Ullmann 型 C—N 偶联反应的绿色且高效的催化体系。以 CuI 为催化剂、N-(2-羟乙基)-β-D-吡喃葡萄糖胺为配体，芳基碘化物、芳基溴化物与 N-亲核试剂都能在水中实现偶联反应，芳基碘化物的吸电子取代和供电子取代效应影响较小。偶联产物的收率良好(61%~96%)。该催化体系也成功扩展到各种吲哚与 4-碘苯甲醚的水相偶联反应中。绿色且可降解的配体、温和的反应条件、绿色的水溶剂和广泛的底物适用性，使得该水相偶联策略具有重要的意义。

**关键词** 铜; Ullmann 反应; 糖基配体; 水

## Cu-Catalyzed Aqueous Phase Ullmann-Type C—N Coupling Reaction Promoted by Glycosyl Ligand

Liu, Xuemin<sup>a</sup> Chen, Wen<sup>a</sup> Ni, Bangqing<sup>a</sup> Chen, Xinzhi<sup>b</sup> Qian, Chao<sup>b</sup> Ge, Xin<sup>\*a</sup>(<sup>a</sup> School of Chemical and Material Engineering, Jiangnan University, Wuxi 214122)(<sup>b</sup> Zhejiang Provincial Key Laboratory of Advanced Chemical Engineering Manufacture Technology, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

**Abstract** A green and efficient catalytic system has been developed for the Cu-catalyzed Ullmann-type C—N coupling reactions in water. With CuI as catalyst, N-(2-hydroxyethyl)-β-D-glucopyranosylamine as ligand, aryl iodides and aryl bromides bearing various electron-withdrawing and electron-donating groups could be coupled with N-nucleophiles in water with good yields (61%~96%). The catalytic system was expanded successfully to the reaction of indoles with 4-idoanisole in water.

**Keywords** copper; Ullmann reaction; glycosyl ligand; water

含氮化合物是有机合成中重要的中间体，在药物、染料、农药的合成以及功能材料中得到了广泛应用<sup>[1]</sup>。铜催化的 Ullmann 偶联反应，因铜催化剂低毒低价、原料来源简单、反应条件较温和、收率高等优点，成为构筑 C—N 键和合成这类含氮化合物的重要方法之一<sup>[2]</sup>。但是，早期的 Ullmann 偶联反应需要较高的温度(高达 200 °C)、强碱、过量的铜源以及具有较差的官能团耐受性。近几十年来，配体的引入<sup>[3]</sup>使偶联反应更加温和<sup>[4]</sup>。目前，围绕配体的设计和筛选<sup>[5]</sup>，Ullmann 反应的配体类型主要分为 N-N、N-O、O-O 类配体，其中主要

的配体是马大为小组<sup>[6]</sup>的氨基酸类配体、Buchwald 小组<sup>[7]</sup>的二胺类配体、Tallefer 小组的席夫碱类配体<sup>[8]</sup>以及二酮类配体<sup>[9]</sup>。然而，大多数的配体仍然需要在二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、甲苯等有机溶剂中才能促进铜催化 Ullmann 偶联反应的进行。有机溶剂又会对环境造成一定的污染，一定程度上限制了工业化应用。因此，溶剂的绿色化也一直是科研工作者们的研究方向。

最近，相继报道了一些在水相中金属催化的有机反应，如 Suzuki 反应<sup>[10]</sup>、Mizoroki-Heck 反应<sup>[11]</sup>、烯烃复

\* Corresponding author. E-mail: gexin@jiangnan.edu.cn

Received January 23, 2018; revised March 5, 2018; published online April 4, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21476194, 21606104), the National Key Research and Development Program of China (No. 2016YFB0301800) and the Opening Foundation from Zhejiang Provincial Key Laboratory of Advanced Chemical Engineering Manufacture Technology (No. ACEMT-17-03).

国家自然科学基金(Nos. 21476194, 21606104)，国家重点研发计划(No. 2016YFB0301800)和浙江省化工高效制造技术重点实验室开放课题(No. ACEMT-17-03)资助项目。



应的收率大不相同。弱碱  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  和  $\text{K}_2\text{CO}_3$  都能以良好的收率生成偶联产物，但是明显差于  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  的反应效果(Entries 4, 10, 11)。当反应使用强碱  $\text{KOH}$  和  $\text{NaOH}$  时，收率较低(Entries 12, 13)。这可能是因为 4-碘苯甲醚在强碱体系下水解产生了副产物从而降低了反应收率。由于温度也是偶联反应不容忽视的因素，因此又研究了不同温度下的水相偶联反应。结果发现，随着温度的降低，水相偶联反应的收率也随之降低(Entries 4, 14~17)。因此，该水相 Ullmann 反应的最佳反应条件为： $\text{CuI}$  为催化剂，**L4** 为配体， $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  为碱，100 °C。

## 1.2 底物拓展

在最佳反应条件下，本文将该催化体系应用到不同芳基卤化物与含氮化合物的偶联反应中，来考察该催化体系的底物适用性(表 2)。带吸电子和给电子基团的芳基卤化物与咪唑都能有效地反应，并且以优异的产率生成相应的偶联产物。当苯环上带有吸电子基 F、Cl、 $\text{CF}_3$  和  $\text{COCH}_3$  时，收率都较高(Entries 2~5)。这可能是因为苯环上的吸电子基减少了其电子云密度，从而促进了偶

联反应的进行。但当碘苯上连有强电负性的  $\text{NO}_2$ ，收率反而不是很高，这可能是因为 4-硝基碘苯的活性太强，产生了水解产物从而降低了反应收率(Entry 6)。与对位取代的 4-碘苯甲醚和间位取代的 3-碘苯甲醚相比，邻位取代的 2-碘苯甲醚的反应收率高(表 2, Entries 1, 7, 8)，这可能是因为邻位的  $\text{OCH}_3$  会与铜配位从而促进了氧化加成反应。然而，邻位取代的 2-碘甲苯的反应收率要比对位取代的 4-碘甲苯的收率要低得多(Entries 9, 10)，这可能是因为甲基没有配位能力，邻位取代的位阻效应就会使反应速率显著降低。带有供电子基  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  和  $\text{OCF}_3$  的碘苯在该催化体系下，同样能以较高的收率生成相应的偶联产物(Entries 11, 12)。对于活性较低的溴苯来说，其反应收率低于碘苯的收率；带有取代基  $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$  和  $\text{CH}_3$  的溴苯的反应收率同样也较低；而活性更低的氯苯则不能与咪唑进行反应(Entries 13~18)。苯并咪唑、吡咯烷、2-甲基咪唑、苯胺和正丁胺作 N-亲核试剂时，也能在水相中与 4-碘苯甲醚进行偶联反应，收率中等到优异(Entries 19~23)。

**表 2 CuI/L4 在水中催化芳基卤化物和氮亲核试剂的偶联反应<sup>a</sup>**  
**Table 2 CuI/L4-catalyzed coupling of aryl halides and nitrogen nucleophiles in water**

Entry	Aryl halide	N-Nucleophile	Product 3	Yield <sup>b</sup> /%
1				91
2				88
3				72
4				85
5				85

续表

Entry	Aryl halide	<i>N</i> -Nucleophile	Product 3	Yield <sup>b</sup> /%
6				76
7				94
8				85
9				82
10				61
11				96
12				82
13				85
14				67
15				0
16				70

续表

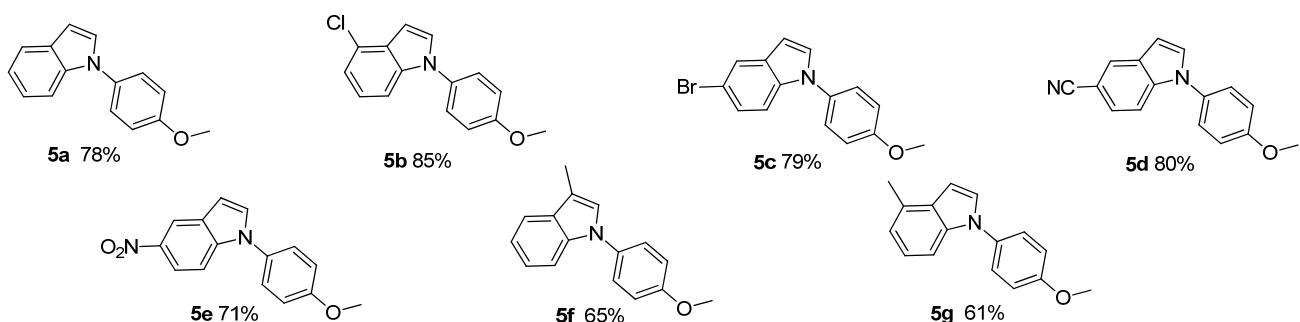
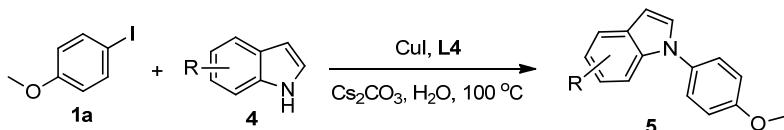
Entry	Aryl halide	N-Nucleophile	Product 3	Yield <sup>b</sup> /%
17				66
18				61
19				94
20				78
21				89
22				76
23				91

<sup>a</sup> Reaction conditions: aryl halide (1.0 mmol), *N*-nucleophile (1.2 mmol), copper catalyst (0.1 mmol), **L4** (0.1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 mmol), water (3 mL), 100 °C, 24 h; <sup>b</sup> isolated yield.

为了进一步考察 CuI/**L4** 的催化体系在水相反应中的底物适用性, 将该催化体系应用到各种吲哚衍生物的合成中(表 3)。在水相中, CuI/**L4** 能催化大多数的吲哚化

合物与 4-碘苯甲醚的偶联反应, 以中等到极好的收率 (61%~85%)生成相应的偶联产物。当吲哚带有吸电子基团(包括 Cl, Br, CN 和 NO<sub>2</sub>)时, 与带有供电子取代基

表 3 4-碘苯甲醚和各种吲哚类化合物的偶联反应<sup>a</sup>  
Table 3 Reaction of various indoles with 4-idoanisole

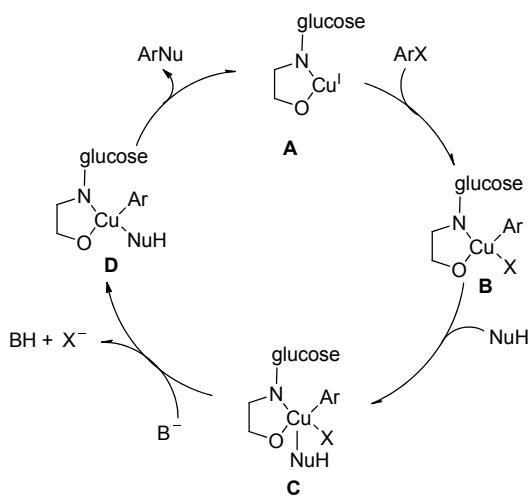


<sup>a</sup> Reaction conditions: 4-idoanisole (1.0 mmol), indole (1.2 mmol), CuI (0.1 mmol), **L4** (0.1 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 mmol), water (3 mL), 100 °C, 24 h. <sup>b</sup> Isolated yield.

的吲哚相比，收率普遍较高。实验表明，吲哚与 4-碘苯甲醚的水相偶联反应在该催化体系下得到了成功应用。

### 1.3 可能的机理

目前，已经报道了许多关于 N-N、N-O 和 O-O 类二齿配体促进铜催化 C—N 偶联反应的机理<sup>[5b,23b]</sup>。在铜/配体催化芳基卤化物和亲核试剂的几种可能的反应路径中，多数研究认为反应遵循的是 Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>III</sup> 催化循环。同时，不同性质的二齿配体会对具体的反应路径有较大的影响<sup>[5c]</sup>。因此，结合以上实验，本文推测出了该反应较为可能的机理路径(Scheme 1)。首先，在碱性条件下，N-O 二齿配体 L4 与 CuI 进行配位，形成了以 Cu 为中心的铜络合物 A。接着，具有催化活性的络合物 A 与芳基卤化物进行氧化加成，生成四配位的三价铜中间体 B。中间体 B 又与亲核试剂进行配位生成五配位的中间体 C。然后中间体 C 又与碱反应脱质子 H，生成过渡态 D。最后过渡态 D 还原消除生成偶联产物，同时释放出铜络合物 A。铜络合物 A 又可以继续进入下一个反应，从而实现了整个 Cu<sup>I</sup>/Cu<sup>III</sup> 催化循环。



图式 1 可能的铜催化 Ullmann 反应机理

**Scheme 1** Possible copper-catalyzed Ullmann reaction mechanism

### 2 结论

本文设计并制备了一种新颖、绿色和可降解的糖基配体 L4，在没有表面活性剂等媒介的辅助下能在水中促进铜催化的 Ullmann C—N 偶联反应，且无需惰性气体的保护。在该催化体系下，各种芳基卤化物与 N-亲核试剂都能在水中实现偶联反应，收率最高可达 96%。此外，该催化体系也成功扩展到吲哚与 4-碘苯甲醚的偶联反应中。该体系具有催化剂廉价易得、溶剂绿色安全、反应条件温和、底物适应性良好等优点。

## 3 实验部分

### 3.1 仪器与试剂

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) 和 <sup>13</sup>C NMR (100 MHz) 采用 Bruker AVANCE DRX-400 MHz 核磁共振仪测定，柱层析使用青岛海洋化工厂的 200~300 目硅胶，实验所用试剂均为市售分析纯试剂，购于安耐吉、国药等公司。

### 3.2 糖基配体 L4 的合成

在 50 mL 单口夹套反应瓶中，加入葡萄糖(1.8 g, 10 mmol)、2-羟基乙胺(0.6 g, 10 mmol)、乙酸(0.02 g, 0.33 mmol)和乙醇(48 mL)，在 30 °C 下恒温加热反应 8 h。反应结束后呈透明澄清溶液，用真空泵除去甲醇溶剂得到粗产品。用乙醇重结晶得到纯净的白色固体，产率为 90%。经核磁证明与文献一致<sup>[30]</sup>，为 N-(2-羟乙基)-β-D-吡喃葡萄糖胺(L4)。m.p. 114.9~115.2 °C (lit.<sup>[30]</sup> 114.8~115 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 3.99 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.86 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.45 (t, *J*=8.6 Hz, 1H), 3.39~3.30 (m, 2H), 3.18 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.03~2.80 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 89.89, 76.83, 76.77, 73.04, 69.98, 61.22, 60.98, 46.99; MS (EI) *m/z*: 224 [M]<sup>+</sup>。

### 3.3 Ullmann 偶联反应

在反应管中，依次投入催化剂(0.1 mmol)、配体(0.1 mmol)、芳基卤化物(1.0 mmol)、含氮化合物(1.2 mmol)、碱(2.0 mmol)和 3 mL 的 H<sub>2</sub>O，在一定温度下反应 24 h，冷却至室温。将反应液移至分液漏斗中，加入 20 mL 乙酸乙酯和 20 mL 水进行萃取。将分离得到的上层有机相用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。过滤后，所得滤液旋蒸除去溶剂乙酸乙酯，得到粗产品。以石油醚和乙酸乙酯的混合溶液为洗脱剂液，通过柱层析的方法提纯，薄层色谱(TLC)检测洗脱进程，合并收集液并旋蒸除去洗脱剂得到相应的纯品，计算收率。

1-(4-甲氧基苯基)-1*H*-咪唑(**3a**)：淡黄色固体。m.p. 60~61 °C (lit.<sup>[24b]</sup> 60~62 °C); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.20 (d, *J*=6.7 Hz, 2H), 6.99 (d, *J*=8.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 159.00, 135.84, 130.67, 129.86, 123.25, 118.82, 114.93, 55.62。

1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑(**3b**)<sup>[31]</sup>：黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (d, *J*=15.0 Hz, 1H), 7.42~7.32 (m, 2H), 7.26~7.11 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 162.92, 160.46, 135.78, 133.61, 130.44, 123.51 (*J*=8.5 Hz), 118.61, 116.76 (*J*=23.0 Hz)。

1-(4-氯苯基)-1*H*-咪唑(**3c**)<sup>[24b]</sup>：黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.84 (s, 1H), 7.52~7.42 (m,





- 2016, 74, 805 (in Chinese).  
 (罗飞华, 龙洋, 李正凯, 周向葛, 化学学报, 2016, 74, 805.)
- [15] (a) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 3275.  
 (b) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* 2010, 110, 6302.
- [16] Lindström, U. M. *Chem. Rev.* 2002, 102, 2751.
- [17] (a) Mukhopadhyay, C.; Tapaswi, P. K.; Butcher, R. J. *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 4720.  
 (b) Yong, F. F.; Teo, Y. C.; Tay, S. H.; Tan, Y. H.; Lim, K. H. *Tetrahedron Lett.* 2011, 52, 1161.
- [18] (a) Bollenbach, M.; Wagner, P.; Aquino, P. G. V.; Bourguignon, J. J.; Bihel, F.; Salomé, C.; Schmitt, M. *ChemSusChem* 2016, 9, 3244.  
 (b) Sorella, G. L.; Strukul, G.; Scarso, A. *Green Chem.* 2015, 17, 644.  
 (c) Mandal, S.; Mandal, S.; Ghosh, S. K.; Sar, P.; Ghosh, A.; Saha, R.; Saha, B. *RSC Adv.* 2016, 6, 69605.
- [19] (a) Xiao, S. Y.; Zhu, J.; Mu, X. J.; Li, Z. H. *Chin. J. Org. Chem.* 2013, 33, 1688 (in Chinese).  
 (肖尚友, 朱俊, 穆小静, 李正华, 有机化学, 2013, 33, 1688.)  
 (b) Röttger, S.; Sjöberg, P. J.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.* 2007, 9, 204.  
 (c) Ke, F.; Chen, X. L.; Li, Z. K.; Xiang, H. F.; Zhou, X. G. *RSC Adv.* 2013, 3, 22837.
- [20] (a) Gholap, A. R.; Venkatesan, K.; Pasricha, R.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 4869.  
 (b) Mandhane, P. G.; Joshi, R. S.; Nagargoje, D. R.; Gill, C. H. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 3138.
- [21] (a) Yang, J.; Fu, T.; Long, Y.; Zhou, X. G. *Chin. J. Org. Chem.* 2017, 37, 1111 (in Chinese).  
 (杨军, 付婷, 龙洋, 周向葛, 有机化学, 2017, 37, 1111.)  
 (b) Sung, F. L.; Liu, X. M.; Chen, X. Z.; Qian, C.; Ge, X. *Chin. J. Org. Chem.* 2017, 37, 2211 (in Chinese).  
 (孙丰莉, 刘学民, 陈新志, 钱超, 葛新, 有机化学, 2017, 37, 2211.)
- [22] (a) Ge, X.; Qian, C.; Chen, Y. B.; Chen, X. Z. *Tetrahedron: Asymmetry* 2014, 25, 596.  
 (b) Ge, X.; Qian, C.; Chen, X. Z. *Tetrahedron: Asymmetry* 2014, 25, 1450.
- [23] (a) Ge, X.; Chen, X. Z.; Qian, C.; Zhou, S. D. *RSC Adv.* 2016, 6, 58898.  
 (b) Ge, X.; Chen, X. Z.; Qian, C.; Zhou, S. D. *RSC Adv.* 2016, 6, 29638.
- [24] (a) Thakur, K. G.; Ganapathy, D.; Sekar, G. *Chem. Commun.* 2011, 47, 5076.  
 (b) Wen, M.; Shen, C.; Wang, L. F.; Zhang, P. F.; Jin, J. Z. *RSC Adv.* 2015, 5, 1522.
- [25] Li, Z. K.; Wu, Z. Q.; Deng, H.; Zhou, X. G. *Chin. J. Org. Chem.* 2013, 33, 760 (in Chinese).  
 (李正凯, 吴之清, 邓杭, 周向葛, 有机化学, 2013, 33, 760.)
- [26] Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 6954.
- [27] Wen, M.; Shen, C.; Wang, L. F.; Zhang, P. F.; Jin, J. Z. *RSC Adv.* 2015, 5, 1522.
- [28] Weingarten, H. *J. Org. Chem.* 1964, 29, 3624.
- [29] Tili, A.; Xia, N.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2009, 48, 8725.
- [30] Muhizi, T.; Coma, V.; Grelier, S. *Carbohydr. Res.* 2008, 343, 2369.
- [31] Wang, Y. B.; Zhang, Y.; Yang, B. B.; Zhang, A.; Yao, Q. Z. *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 4101.
- [32] Suresh, P.; Pitchumani, K. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 9121.
- [33] Wu, F. T.; Yan, N. N.; Liu, P.; Xie, J. W.; Liu, Y.; Dai, B. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 3249.
- [34] Shen, G.; Zhao, L.; Bao, W. *Chem. Res. Chin. Univ.* 2016, 32, 947.
- [35] Farahat, A. A.; Boykin, D. W. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 3049.
- [36] Ding, X. M.; Huang, M. N.; Yi, Z.; Du, D. C.; Zhu, X. H.; Wan, Y. Q. *J. Org. Chem.* 2017, 82, 5416.
- [37] Rao, R. K.; Naidu, A. B.; Jaseer, E. A.; Sekar, G. *Tetrahedron* 2009, 40, 4619.
- [38] Bollenbach, M.; Aquino, P.; AraujoJunior, J.X. Bourguignon, J. J.; Bihel, F.; Salom, C.; Wagner, P.; Schmitt, M. *Chem. Eur. J.* 2017, 23, 13676.
- [39] Liwosz, T. W.; Chemler, S. R. *Synlett* 2014, 26, 335.

(Cheng, F.)