

Cu(II)/Ag(I)催化芳香羧酸和邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化反应

沈丽 张洁 谢建伟*

(石河子大学化学化工学院/新疆兵团化工绿色过程重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地 石河子 832003)

摘要 以 Cu(OTf)₂ 和 AgOTf 为催化剂, 研究了取代邻硝基苯甲酸和取代邻氨基苯甲酰胺的选择性 C—N 交叉偶联反应, 以中等收率合成了 17 个二芳基胺类苯甲酰胺. 该方法为芳香胺的选择性 *N*-芳基化提供了一种新的选择.

关键词 脱羧反应; 选择性胺化; 邻硝基苯甲酸; 邻氨基苯甲酰胺

Cu(II)/Ag(I)-Catalyzed Selective Decarboxylated Amination of Aromatic Carboxylic Acids with *o*-Aminobenzamides

Shen, Li Zhang, Jie Xie, Jianwei*

(School of Chemistry and Chemical Engineering/Key Laboratory for Green Processing of Chemical Engineering of Xinjiang Bingtuan, Shihezi University, Shihezi 832003)

Abstract Cu(OTf)₂/AgOTf-catalyzed selective decarboxylation C—N crossing coupling of *o*-nitro aromatic carboxylic acids with *o*-aminobenzamides has been established, affording seventeen diarylaminobenzamides in moderate yields. The present protocol provides a new choice for selective *N*-arylation of amines.

Keywords decarboxylation; selective amination; *o*-nitro aromatic carboxylic acid; *o*-aminobenzamide

芳基含氮化合物是天然产物和生物活性分子中重要的结构单元, 其中过渡金属催化芳基卤化物、芳基硼酸或芳烃与含 NH 亲核试剂的 C—N 交叉偶联是合成该类化合物的重要方法, 如 Buchwald-Hartwig 胺化反应^[1]、Ullmann 型 C—N 偶联反应^[2]、Chan-Lam-Evans 偶联反应^[3]和芳烃的 C—H 胺化反应^[4]等.

和传统的芳基试剂相比, 羧酸化合物具有价廉、易得、稳定和低毒等特点, 且广泛存在于自然界中^[5]. 因此, 以羧酸为原料通过脱羧偶联来构建 C—X 键吸引了众多合成化学家的目光, 并在近些年引起了人们的广泛重视, 并得到了快速的发展. 2002 年, Myers 等^[6]首次报道了芳基羧酸和苯乙烯、丙烯酸酯的脱羧 Heck 偶联反应. 随后, Goossen^[7], Forgione^[8]及其他课题组^[9]在 C—C 键构建上开展了系列研究工作. 与此同时, 在 C—S^[10], C—X (X=I, Br, Cl)^[11], C—P^[12]和 C—O^[13]等化学键的构建中也有相关文献报道. 然而, 对于铜催化羧酸与含氮化合物的脱羧交叉偶联形成 C—N 键的报道相对较少.

2010 年, Jia 等^[14]报道了以 CuCl₂·2H₂O 为催化, 以甲苯为溶剂, 在 100 °C 空气氛围下丙炔酸与环内酰胺进行脱羧胺化反应, 以 32%~86% 的产率得到一系列的炔酰胺类化合物. 2012 年, Zhang 等^[15]报道了以 CuCl₂ 为催化剂, 1,10-邻菲罗啉为配体, 苯甲醚为溶剂, 在 170 °C 下芳香羧酸与环内酰胺进行脱羧胺化反应. 2015 年, Sheng 等^[16]报道了以 CuSO₄ 和 Ag₂CO₃ 为催化剂, *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)为溶剂, 在 140 °C 严格无水的条件下, 芳香羧酸分别与酰胺、缺电子芳胺进行脱羧胺化反应. 反应以 35%~91% 的产率得到一系列 *N*-芳酰胺及二芳基胺类化合物, 值得注意的是, 部分邻位没有硝基取代基的苯甲酸作为反应物, 也可以使得反应顺利进行. 但是, 芳香羧酸与同时含有氨基和酰胺基团底物的选择性脱羧胺化反应目前还未见有文献报道. 基于本课题组^[17]近年来长期从事铜催化的 C—N 键构建研究, 本文报道了以 Cu(II)/Ag(I)为共催化剂下邻硝基芳香羧酸与邻氨基苯甲酰胺的选择性脱羧胺化反应.

* Corresponding author. E-mail: cesxjw@foxmail.com

Received November 5, 2018; revised December 15, 2018; published online December 28, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21606153, 21868032).

国家自然科学基金(No. 21606153, 21868032)资助项目.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

为了确定最佳反应条件,我们选取邻硝基苯甲酸(**1a**)与邻氨基苯甲酰胺(**2a**)作为模型反应底物,考察了催化剂用量、碱、溶剂、温度和时间等因素对反应的影响,结果如表1所示.当用二甲基亚砜(DMSO)为反应溶剂, K_2CO_3 为碱时,催化剂优化结果表明, $Cu(OTf)_2$ 和 $AgOTf$ 共催化效果最佳,模型反应的分离产率为 62%,空白实验证实,单一催化剂催化效率显著下降(Entries 1~11).接着,考察了各种碱,包括 K_2CO_3 、 Cs_2CO_3 、 K_3PO_4 、 KOH 、 $t-BuOK$ 、 KF 、 $KOAc$ 、 $KHCO_3$ 和 Na_2CO_3 等对反应的影响,其中, K_2CO_3 效果最佳(Entries 12~20).溶剂对反应也有较大影响,其中 DMSO 效果最好(Entries 21~24).筛选过程中发现,该反应对水比较敏感,如溶剂含有水或不加 4Å 分子筛(molecular sieve, MS),反应产率明显下降(Entry 25).反应温度和反应时间优化结果显示,升高或降低温度产率都有所降低,缩短反应时间至 12 h,原料反应不完全,而延长反应时间对产率提高不大(Entries 26~29).综上,通过条件筛选确定优化反应条件为: **1a** (1 mmol)、**2a** (0.5 mmol)、 K_2CO_3 (1 mmol), $Cu(OTf)_2$ (0.75 mmol), $AgOTf$ (0.5 mmol)和 4Å MS (160 mg)加入到 DMSO (2 mL)中, Ar 保护,在 120 °C 下反应 24 h,得到 62%的 2-[(2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3a**),该结构经 1H NMR 和 ^{13}C NMR 确证,并培养了单晶(CCDC 号 1875531),进行了 X 射线单晶衍射分析,进一步确认为芳香胺的选择性 *N*-芳基化产物.

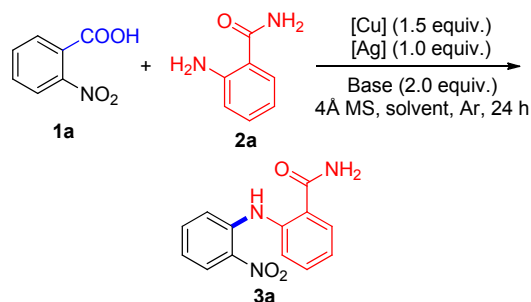
1.2 反应底物普适性研究

将以上优化的反应条件用于各种含有不同取代基的邻硝基苯甲酸和邻氨基苯甲酰胺的脱羧偶联反应,探究该方法的普适性,以实现目标化合物的结构多样化,其结果如表 2 所示.

对于含有不同取代基的邻硝基苯甲酸,不管 4 位为给电子基团(如甲氧基或甲基),还是吸电子基团(如氯原子、氟原子或三氟甲基),反应都能在较低温度(100 °C)下顺利发生,得到 59%~69%的分离产率(**3b**~**3f**).特别是氯原子取代的底物只需 12 h 即可反应完全,得到 65%的产率(**3d**).当 5 位为甲氧基和甲基取代时,结果与 4 位取代结果类似,产率分别为 58% (**3g**)和 55% (**3h**);但当 5 位为吸电子基如氯原子和氟原子取代时,反应时间需要延长至 36 h,分别得到 64% (**3i**)和 60% (**3j**)的产率.其它位置含有不同取代基时,产率为 26%~56% (**3k**~**3m**)不等.值得注意的是,空间位阻效应对反应影响不大,如 6-甲基-2-硝基苯甲酸,只要将反应时间延长

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	[Cu]	[Ag]	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	$CuSO_4$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	20
2	$Cu(OTf)_2$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	31
3	$Cu(OAc)_2$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	NR
4	$CuCl_2$	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	Trace
5	CuI	Ag_2CO_3	K_2CO_3	DMSO	10
6	$Cu(OTf)_2$	$AgNO_3$	K_2CO_3	DMSO	Trace
7	$Cu(OTf)_2$	Ag_2O	K_2CO_3	DMSO	11
8	$Cu(OTf)_2$	$AgOAc$	K_2CO_3	DMSO	16
9	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	DMSO	62
10	—	$AgOTf$	K_2CO_3	DMSO	NR
11	$Cu(OTf)_2$	—	K_2CO_3	DMSO	15
12	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	Cs_2CO_3	DMSO	15
13	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_3PO_4	DMSO	NR
14	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	KOH	DMSO	Trace
15	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	$t-BuOK$	DMSO	32
16	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	KF	DMSO	45
17	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	$KOAc$	DMSO	18
18	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	$KHCO_3$	DMSO	61
19	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	Na_2CO_3	DMSO	43
20	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	—	DMSO	Trace
21	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	PhMe	NR
22	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	Anisole	NR
23	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	DMF	Trace
24	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	NMP	58
25 ^c	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	DMSO	25
26 ^d	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	DMSO	34
27 ^e	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	DMSO	52
28 ^f	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	DMSO	28
29 ^g	$Cu(OTf)_2$	$AgOTf$	K_2CO_3	DMSO	61

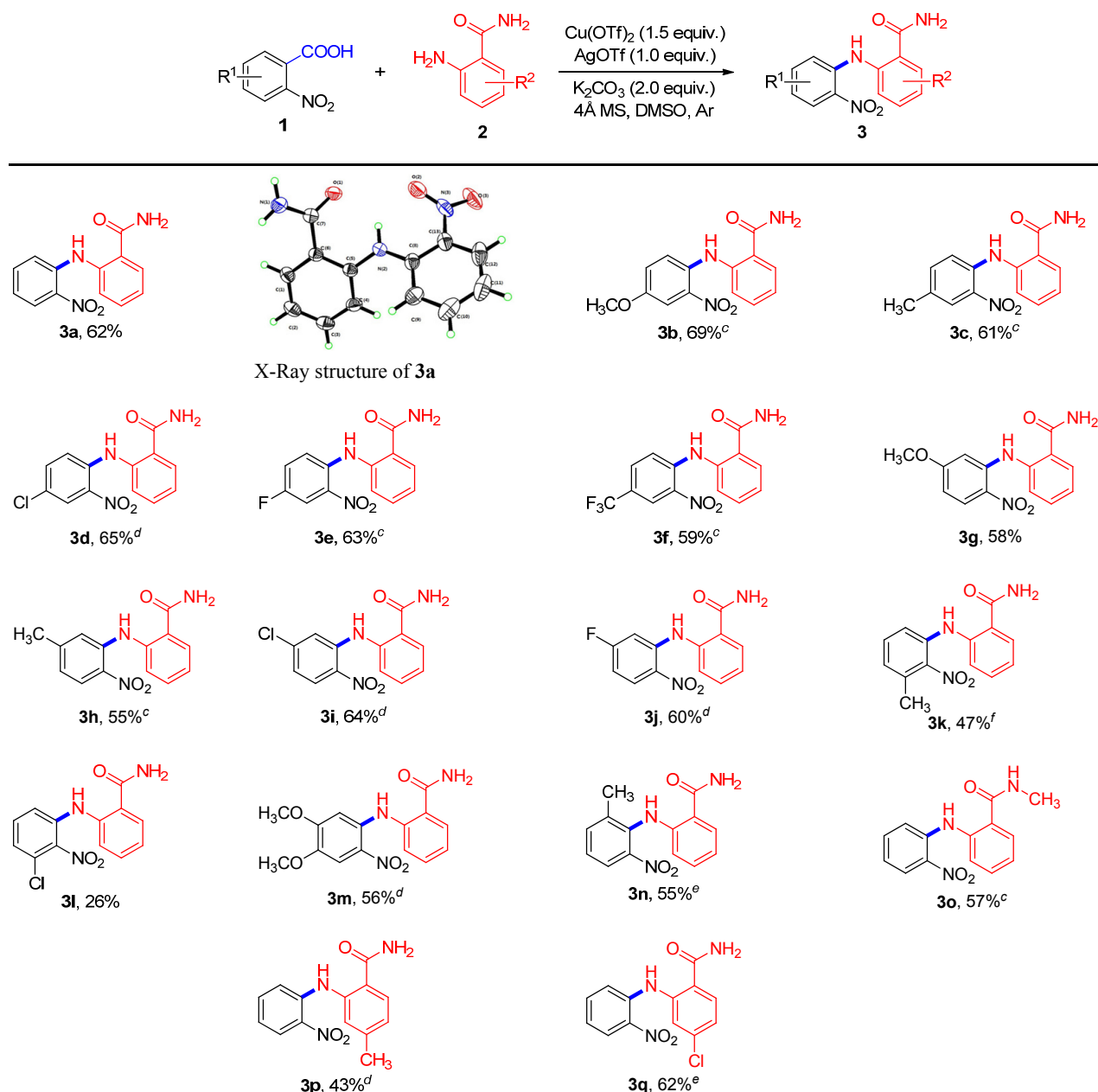
^a Reaction conditions: **1a** (1 mmol), **2a** (0.5 mmol), base (1 mmol), [Cu] (0.75 mmol), [Ag] (0.5 mmol), 4Å MS (160 mg), solvent (2 mL), 120 °C, 24 h, Ar.

^b Isolated yield. ^c No 4Å MS. ^d $T=140$ °C. ^e $T=100$ °C. ^f $t=12$ h. ^g $t=36$ h.

到 36 h, 也可得到 55%的产率(**3n**).遗憾的是,当底物拓展到邻位没有硝基取代的苯甲酸时,如五氟苯甲酸、邻三氟甲基苯甲酸、对硝基苯甲酸等,均不能反应,说明苯甲酸邻位的硝基是必须官能团.

对于邻氨基苯甲酰胺,我们考察了在苯环和酰胺氮上有取代基的底物对反应的影响.结果表明, *N*-甲基取代酰胺底物,在 100 °C 可顺利地进行该反应,得到 57%的产率(**3o**);当苯环 4 位有甲基和氯取代也可进行该反

表 2 反应底物普适性研究^a
Table 2 Evaluation of substrate scope



^a Reaction conditions: **1** (1 mmol), **2** (0.5 mmol), Cu(OTf)₂ (0.75 mmol), AgOTf (0.5 mmol), K₂CO₃ (1 mmol), 4Å MS (160 mg), DMSO (2 mL), 120 °C, 24 h, Ar.

^b Isolated yield based on **2**. ^c 100 °C, 24 h. ^d 100 °C, 12 h. ^e 100 °C, 36 h. ^f 120 °C, 36 h.

应, 在 100 °C 下分别反应 12 h 和 36 h, 分别以 43% 和 62% 的产率得到对应的偶联产物(**3p**, **3q**).

1.3 反应机理

基于文献[13, 16]提出的 Cu/Ag 共催化脱羧偶联反应的机理, 我们提出了如下可能的反应机理(Scheme1). 首先, 邻硝基苯甲酸在 K₂CO₃ 作用下形成羧酸钾盐 **I**, 在银盐的作用下形成邻硝基苯甲酸银 **II**, 脱去一分子 CO₂ 得到芳基银络合物 **III**, **III** 在二价铜盐作用下形成芳基铜络合物 **IV**, 与邻氨基苯甲酰胺氧化加成形成中

间体 **V**, 最后还原消除得目标产物 **VI**.

2 结论

以 DMSO 为溶剂, K₂CO₃ 为碱, 在 Cu(OTf)₂ 和 AgOTf 的共催化下, 成功实现了取代邻氨基苯甲酰胺与取代邻硝基苯甲酸的选择性脱羧胺化, 以中等产率合成了 17 个二芳基胺类化合物, 其中有 15 个为新化合物. 该反应为取代邻氨基苯甲酰胺的选择性胺化提供了一种新思路, 但存在一定的底物局限性, 进一步的研究工作还在进行中.

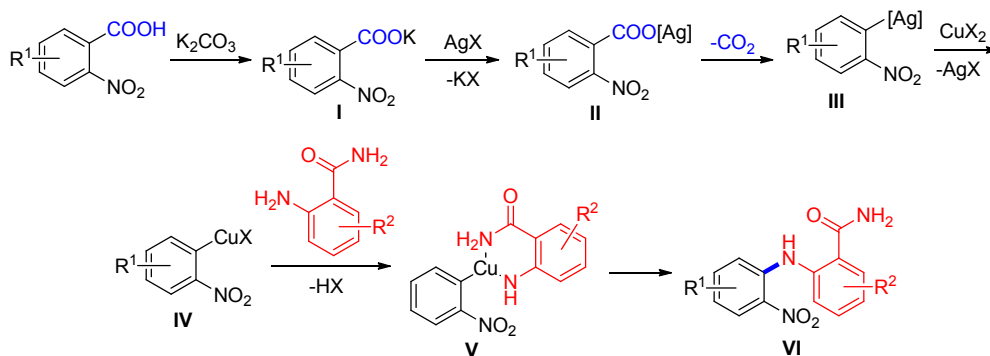


图1 可能的反应机理
Scheme 1 Possible mechanism

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 以 TMS 为内标, 氘代 DMSO 为溶剂, 用 Bruker Avance III HD 400 型核磁共振仪测试; 高分辨质谱用 Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL 型高分辨质谱仪测定, ESI 离子源; 单晶结构用 Bruker APEX-II CCD 型 X 射线单晶体衍射仪测定; 熔点用 X-5 型显微熔点测定仪测定; 薄层色谱用 GF254 硅胶板和柱层析硅胶 (200~300 目) 购自青岛海洋化工厂。超干 DMSO 购买于 Acros Organics 化学试剂公司; 其他化学试剂均为分析纯, 购买于阿达玛斯化学试剂公司。

3.2 实验方法

3.2.1 目标化合物 3 的合成通法

将 10 mL 的反应管放入红外干燥箱干燥 30 min, 抽真空冷却至室温后, 加入 1.0 mmol **1**、0.5 mmol **2**、171.5 mg (0.75 mmol) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、129 mg (0.5 mmol) AgOTf、138 mg (1.0 mmol) 无水碳酸钾和 160 mg 4 Å MS。抽真空 20 min, 再充氩气, 如此反复三次, 在氩气保护下加入 2.0 mL 超干 DMSO。在表 2 中对应的温度和时间下反应。反应结束后, 反应液冷却至室温, 用短硅胶柱过滤, 甲醇洗涤, 滤液用旋转蒸发仪旋蒸除去甲醇, 后水洗除去 DMSO, 乙酸乙酯萃取, 有机层加入无水硫酸钠干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 2 : 1] 得到目标产物 **3**。

3.2.2 产物的表征数据

2-[(2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3a**)^[18]: 83 mg 橙色固体, 产率 62%。m.p. 191.5~192.7 °C (lit.^[18] 201.3~203.2 °C); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.21 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 2H), 7.73 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.43~7.59 (m, 5H), 7.12 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=8.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.5, 140.2, 139.8, 136.4, 136.1, 131.9, 129.6, 126.8,

124.9, 122.7, 120.6, 120.0, 118.4.

2-[(4-甲氧基-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3b**): 99 mg 红色固体, 产率 69%。m.p. 163.8~164.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.06 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=9.2, 3.2$ Hz, 1H), 7.01 (td, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.8, 152.9, 141.7, 137.8, 133.2, 132.1, 129.7, 124.5, 122.8, 121.6, 121.4, 118.7, 108.5, 56.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.09788, found 288.09775.

2-[(4-甲基-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3c**): 82 mg 红色固体, 产率 61%。m.p. 167.8~168.5 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.40~7.47 (m, 4H), 7.07 (td, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.6, 140.8, 137.3, 137.0, 136.6, 132.0, 129.7, 129.6, 126.0, 124.1, 122.1, 119.8, 118.9, 20.1; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.10297, found 272.10278.

2-[(4-氯-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3d**)^[19]: 94 mg 红色固体, 产率 65%。m.p. 246.5~247.7 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.26 (s, 1H), 8.14 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 7.74 (dd, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.45~7.55 (m, 3H), 7.15 (td, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.4, 139.7, 138.9, 136.4, 135.9, 132.0, 129.7, 125.8, 125.1, 123.2, 122.7, 120.8, 120.3.

2-[(4-氟-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3e**): 86 mg 黄色固体, 产率 63%。m.p. 203.6~204.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.35 (s, 1H), 8.26 (dd, $J=9.6, 6.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.16~7.23 (m, 2H), 6.82 (td, $J=9.6, 2.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.6, 154.6 ($J=238.5$ Hz), 140.6, 136.6, 136.4 ($J=8.6$ Hz), 132.1, 129.7, 124.2 ($J=23.3$ Hz), 124.1, 122.5, 121.0 ($J=7.7$ Hz), 119.8, 112.5 ($J=26.6$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -122.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.07790, found 276.07822.

2-[(4-三氟甲基-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3f**): 95 mg 黄色固体, 产率 59%. m.p. 161.5~162.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.44 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.84 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.1, 143.1, 138.5, 134.6, 132.1 ($J=3.2$ Hz), 132.0, 129.7, 126.7, 124.6 ($J=4.2$ Hz), 124.5, 124.0 ($J=269.4$ Hz), 122.2, 118.9 ($J=33.4$ Hz), 118.8; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -60.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.07470, found 326.07462.

2-[(5-甲氧基-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3g**): 83 mg 黄色固体, 产率 58%. m.p. 230.2~231.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.28 (s, 1H), 8.14 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.3, 165.3, 142.7, 139.3, 131.8, 129.6, 129.5, 129.3, 126.2, 123.4, 121.7, 107.9, 99.7, 56.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288.09788, found 288.09784.

2-[(5-甲基-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3h**): 74 mg 橙色固体, 产率 55%. m.p. 204.2~205.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.28 (s, 1H), 8.14 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.3, 165.3, 142.7, 139.3, 131.8, 129.6, 129.5, 129.3, 126.2, 123.4, 121.7, 107.9, 99.7, 56.3; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.10297, found 272.10318.

2-[(5-氯-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3i**): 93 mg 橙黄色固体, 产率 64%. m.p. 232.8~233.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.25 (s, 1H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J=14.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.20 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8,$

2.0 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.2, 141.2, 140.9, 139.1, 134.6, 132.1, 129.7, 128.9, 126.1, 123.9, 121.5, 119.6, 116.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.04835, found 292.04855.

2-[(5-氟-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3j**): 82 mg 黄色固体, 产率 60%. m.p. 225.7~226.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.33 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=9.6, 6.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.51 (td, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.15~7.22 (m, 2H), 6.82 (td, $J=7.6, 2.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.2, 166.5 ($J=251.7$ Hz), 142.6 ($J=12.9$ Hz), 139.0, 132.6 ($J=1.4$ Hz), 132.1, 130.3 ($J=12.1$ Hz), 129.6, 126.1, 123.9, 121.6, 107.6 ($J=24.5$ Hz), 103.3 ($J=27.5$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : -100.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 276.07790, found 276.07800.

2-[(3-甲基-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3k**): 63 mg 橙黄色固体, 产率 47%. m.p. 188.2~189.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35~7.43 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 171.4, 144.0, 143.9, 135.4, 132.6, 132.1, 132.1, 129.7, 124.9, 120.2, 119.7, 119.2, 117.0, 18.2; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.10297, found 272.10312.

2-[(3-氯-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3l**): 37 mg 橙色固体, 产率 26%. m.p. 212.3~213.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.20 (s, 1H), 8.12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=7.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.5, 140.2, 139.8, 136.4, 136.1, 131.9, 129.6, 126.8, 124.9, 122.8, 120.6, 120.0, 118.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.04835, found 292.04865.

2-[(4,5-二甲氧基-2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3m**): 88 mg 橙黄色固体, 产率 56%. m.p. 227.8~228.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.36 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 170.4, 156.2, 142.6, 140.2, 137.0, 133.0, 129.7, 128.0, 125.0, 122.6, 120.5, 107.6, 99.8, 56.4, 56.4; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.10845, found 318.10834.

2-[(2-甲基-6-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3n**): 74 mg 橙色固体, 产率 55%. m.p. 188.8~189.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 171.5, 146.5, 145.6, 137.2, 136.3, 133.3, 132.6, 129.6, 125.4, 123.4, 118.4, 117.4, 114.0, 18.9; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.10297, found 272.10306.

N-甲基-2-[(2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3o**): 77 mg 橙色固体, 产率 57%. m.p. 145.7~146.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.09 (s, 1H), 8.60 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.56 (td, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.45 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (td, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H), 6.98 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=4.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.6, 139.9, 136.2, 136.1, 131.7, 129.2, 126.8, 125.6, 123.0, 120.7, 119.9, 118.3, 26.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.10297, found 272.10315.

4-甲基-2-[(2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3p**): 58 mg 橙色固体, 产率 43%. m.p. 170.2~171.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.31 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.97~7.01 (m, 1H), 6.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 170.6, 142.1, 140.5, 139.7, 136.6, 136.0, 129.7, 126.7, 123.4, 121.6, 120.6, 119.9, 118.7, 106.1, 21.5; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 272.10297, found 272.10312.

4-氯-2-[(2-硝基苯基)氨基]苯甲酰胺(**3q**): 90 mg 橙黄色固体, 产率 62%. m.p. 134.5~135.2 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J=6.8, 2.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 169.9, 142.6, 138.4, 137.8, 136.6, 136.1, 131.4, 126.8, 121.3, 119.5, 118.7; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.04835, found 292.04874.

辅助材料(Supporting Information) 偶联产物 **3a~3q** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR, **3e, 3f, 3j** 的 ^{19}F NMR 和 **3a** 的单晶数据. 这些材料可以免费从本刊网站([http://sioc-](http://sioc-journal.cn/)

journal.cn/)上下载.

References

- [1] (a) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969.
(b) Guram, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.
(c) Louie, J.; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609.
(d) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
(e) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Macroux, J. F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805.
(f) Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.
(g) Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 131.
(h) Wang, T.; Xu, K.; Zhang, A. A.; Wang, W. L.; Liu, L. T. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 259 (in Chinese).
(王涛, 许凯, 张安安, 王万里, 刘澜涛, 有机化学, **2018**, *38*, 259.)
- [2] (a) Ullmann, F. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 2382.
(b) Son, S. U.; Park, I. K.; Park, J.; Hyeon, T. *Chem. Commun.* **2004**, *40*, 778.
(c) Audisio, D.; Messaoudi, S.; Peyrat, J. F.; Brion, J. D.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4995.
(d) Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453.
(e) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1450.
(f) Sambiasi, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 3525.
(g) Liu, X. M.; Chen, W.; Ni, B. Q.; Chen, X. Z.; Qian, C.; Ge, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1703 (in Chinese).
(陈学民, 陈雯, 倪邦庆, 陈新志, 钱超, 葛新, 有机化学, **2018**, *38*, 1703.)
- [3] (a) Chan, D. M. T.; Mnaco, K. L.; Wang, R. P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.
(b) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Coms, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941.
(c) Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Averill, K. M.; Chan, D. M. T. *Coms, A. Synlett* **2000**, 674.
(d) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397.
(e) Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sridhar, C.; Screedhar, B.; Choudary, B. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9522.
- [4] Louillat, M. L.; Patureau, F. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901.
- [5] (a) Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1373.
(b) Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Goossen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100.
(c) Rodriguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.
(d) Weaver, J. D.; Recio, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846.
- [6] Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
- [7] (a) Goossen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313*, 662.
(b) Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824.
(c) Goossen, L. J.; Melzer, B. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 7473.
(d) Goossen, L. J.; Zimmermann, B.; Knauber, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103.
(e) Goossen, L. J.; Knauber, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8631.
(f) Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248.
(g) Goossen, L. J.; Manojolinho, F.; Khan, B. A.; Rodriguez, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2620.
(h) Goossen, L. J.; Rudolph, F.; Oppel, C.; Rodriguez, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043.
(i) Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Lange, P.; Linder, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111.
(j) Goossen, L. J.; Linder, C.; Rodriguez, N.; Lange, P. P. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 9336.
(k) Goossen, L. J.; Lange, P. P.; Rodriguez, N.; Linder, C.

- Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 3906.
- [8] (a) Forgione, P.; Brochu, M. C.; St-Onge, M.; Thesen, K. H.; Bai-ley, M. D.; Bilodeau, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350.
(b) Bilodeau, F.; Brochu, M. C.; Guimond, N.; Thesen, K. H.; Forgione, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1550.
- [9] (a) Shang, R.; Fu, Y.; Wang, Y.; Xu, Q.; Yu, H.-Z.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350.
(b) Shang, R.; Xu, Q.; Jiang, Y.-Y.; Wang, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1000.
(c) Zhang, S.-L.; Fu, Y.; Shang, R.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638.
(d) Dai, J.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 677.
(e) Wang, Y. G.; Liu, R. R.; Gao, J. R.; Jia, Y. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 691 (in Chinese).
(王永刚, 刘人荣, 高建荣, 贾义霞, 有机化学, **2017**, *37*, 691.)
- [10] (a) Li, M. H.; Hoover, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8733.
(b) Hu, L.; Wang, D. D.; Chen, X.; Yu, L.; Yu, Y. Q.; Tan, Z.; Zhu, G. G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5674.
- [11] (a) Peng, F. P.; Shao, X. F.; Liu, Z. Q. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3079.
(b) Fu, Z. J.; Li, Z. J.; Song, Y. Y.; Yang, R. C.; Liu, Y. Z.; Cai, H. J. *Org. Chem.* **2016**, *81*, 2794.
(c) Quibell, J. M.; Perry, G. J. P.; Cannas, D. M.; Larrosa, I. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3860.
(d) Yin, X. C.; Jiang, Y.; Chu, S. Y.; Weng, G. F.; Fang, X.; Pan, Y. J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 436 (in Chinese).
(尹欣驰, 江游, 楚士颖, 翁国锋, 方向, 潘远江, 化学学报, **2018**, *76*, 436.)
- [12] (a) Li, J. C.; Bi, X. J.; Wang, H. M.; Xiao, J. H. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1005.
(b) Qiao, H. J.; Sun, S. Y.; Kang, J. X.; Yang, F.; Wu, Y. S.; Wu, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 86.
- [13] Bhadra, S.; Dzik, W. I.; Goossen, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9938.
- [14] Jiao, N.; Jia, W. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000.
- [15] Zhang, Y.; Patel, S.; Mainolfi, N. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3196.
- [16] Sheng, W. J.; Ye, Q.; Yu, W. B.; Liu, R. R.; Xu, M.; Gao, J. R.; Jia, Y. X. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 599.
- [17] (a) Jiao, Y.; Yan, N.; Xie, J.; Ma, X.; Liu, P.; Dai, B. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 267.
(b) Wu, F.-T.; Liu, P.; Ma, X.-W.; Xie, J.-W.; Dai, B. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, *24*, 893.
(c) Wu, F.; Zhang, J.; Wei, Q.; Liu, P.; Xie, J.; Jiang, H.; Dai, B. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9696.
(d) Wu, F.-T.; Yan, N.-N.; Liu, P.; Xie, J.-W.; Liu, Y.; Dai, B. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3249.
(e) Yan, N.-N.; Wu, F.-T.; Zhang, J.; Wei, Q.-B.; Liu, P.; Xie, J.-W.; Dai, B. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 1159.
(f) Li Z.; Meng, F.; Zhang, J.; Xie, J.; Dai, B. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10861.
(g) Wang, X.; Meng, F.; Zhang, J.; Xie, J.; Dai, B. *Catal. Lett.* **2018**, *148*, 1142.
(h) Ma, P.; Meng, F.; Wang, N.; Zhang, J.; Xie, J.; Dai, B. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 10694.
- [18] Li, Y. Q.; Zhan, C. J.; Yang, B. C.; Cao, X. Q.; Ma, C. *Synthesis* **2013**, 45, 111.
- [19] Matloubi, H.; Ghandi, M.; Zarrindast, M.-R.; Saemian, N. *Appl. Radiat. Isotopes* **2001**, *55*, 789.

(Cheng, F.)