

赖氨酸修饰氧化石墨烯固体配体在 C—N 偶联中的应用研究

杨琴¹, 周娟², 尹梦云¹, 郎文成¹, 周丽梅^{1*}

(1. 化学合成与污染控制四川省重点实验室, 西华师范大学 化学化工学院, 四川 南充 637002;

2. 中国化工集团公司, 北京 海淀 100080)

摘要: 通过 L-赖氨酸修饰氧化石墨烯 (GO) 制备了一种石墨烯杂化材料 (Lys-GO). 该材料作为一种固体配体用于铜催化的 C—N 偶联反应. 考察了碱和温度对反应的影响. 在 100 °C 氮气气氛中, NaOH 存在下, 该固体配体辅助碘化亚铜催化一系列芳基化合物和氮杂化合物偶联, 达到中等及以上收率. 另外, 该催化体系解决了均相催化剂和产品的分离困难和难循环使用的问题, 降低了催化剂成本, 减少了环境污染.

关键词: 石墨烯; 固体配体; C—N 偶联

中图分类号: O643.32

文献标志码: A

C—N 的构建在精细化工、材料化学、医药化学方面都在占据着重要地位^[1-3]. 尤其是在医药化学当中, 许多活性药物分子均为含氮杂环芳基化结构化合物及其衍生物^[4]. 如用于治疗急性外耳炎的非那沙星、近来用于治疗慢性淋巴细胞白血病的 Venetoclax 等的合成都经过氮杂芳香化结构的中间体^[5]. 因此杂环化合物的 N-芳基化反应在有机合成日益受到广泛关注^[6].

早在 1903 年 Ullmann 等^[7]就报道了一种用铜催化的卤代苯 N-芳基化反应. 之后人们陆续在 Ullmann 偶联的基础上进行条件优化, 实现了各种 C—N 键的构建^[8-10]. 然而早期的偶联条件依然苛刻, 主要表现在反应温度高、底物受限、催化剂用量大等, 并且这类体系伴随着反应复杂、产率低、产物难分离等缺点^[11-12]. 慢慢地, 人们发现在反应体系中加入适当的配体能很好的促进催化反应的进行^[13]. 2004 年, Buchwald 课题组^[14]报道的一系列二胺配体用于 CuI 催化卤代芳烃与各类含氮杂环化合物的偶联反应产率可达 83% ~ 96%. 和最早的 Ullmann 偶联相比, Buchwald 报道的催化体系温度可降到 110 °C, 并且对含各种官能团(醛、酮、氰等)底物都适用. 2009 年, Zhou 课题组^[15-16]报道了

N,O 型配体能用于水相中铜催化芳基卤化物和咪唑的偶联. 随着大量配体的开发, Ullmann 偶联反应条件越来越温和, 适用性也越来越广^[17]. 然而, 这类配体的引入使反应体系变得更加复杂, 配体和产物的分离成为一个新的挑战.

石墨烯作为一种由单层碳原子紧密排列形成的新型二维平面蜂窝状碳纳米材料, 广泛应用在电化学、材料学、催化等领域^[18]. 氧化石墨烯 (GO) 是石墨烯被氧化后的材料, 其表面富含羟基、羧基、环氧结构等, 有利于石墨烯的进一步修饰^[19]. 2013 年, Tan 等^[20]利用 L-脯氨酸修饰氧化石墨烯用于 aldol 反应的多相催化. 我们利用 L-赖氨酸氨基和氧化石墨烯结构中的羧基酰胺化作用, 制备了 L-赖氨酸修饰的石墨烯固体配体, 并用于铜催化的杂环化合物 N-芳基化反应. 该催化体系不仅对多种卤代芳烃底物适用, 而且解决了配体和偶联产物分离困难的问题, 实现了催化剂的循环使用.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

¹H NMR 在 Bruker DPX (400 MHz) 上测定, TMS 为内标, DMSO-d₆ 为溶剂; 气相色谱仪 (Agi-

收稿日期: 2015-12-07; 修回日期: 2016-01-10.

基金项目: 国家自然科学基金 (21303139) (The National Natural Science Foundation of China (21303139)).

作者简介: 杨琴 (1987-), 女, 硕士研究生, 实验员, 主要研究有机催化. E-mail: yq20060500655@163.com (Yang Qin (1987-), Female, lab assistant, major in organic catalysis. E-mail: yq20060500655@163.com).

* 通讯联系人, Tel: 0817-2568081; E-mail: cwnuzhoulimei@163.com.

lent 7890A); X 射线光电电子能谱(Thermo scientific ESCALAB 250Xi); ICP-AES(ICP-AES WFX -120) 所有试剂都为直接购买使用.

1.2 功能化石墨烯的制备

按照文献方法合成了功能化石墨烯^[21]. 2 g 石墨烯和 2 g 硝酸钠混合均匀后加入 500 mL 圆底烧瓶中, 缓慢加入 100 mL 浓硫酸, 冰浴下剧烈搅拌 1 h, 之后在搅拌状态下加入 12 g 高锰酸钾, 继续搅拌 5 min 后, 40 ℃ 下反应 14 h. 反应结束后, 缓慢滴加 120 mL 水, 升温至 100 ℃ 继续搅拌 0.5 h 后, 过滤, 滤饼用 1 mol/L 的盐酸洗涤 5~6 次, 最后水洗至中性, 干燥得黑色粉末 GO.

150 mg GO, 100 mL 氯化亚砷加入 250 mL 圆底烧瓶中, 滴加数滴 DMF, 70 ℃ 下搅拌 24 h. 减压蒸馏除去氯化亚砷, 加入 1.46 g L-赖氨酸, 100 mL DMF 后搅拌 14 h. 过滤, 滤饼依次用水洗涤 3 次, 乙醇洗涤 3 次. 50 ℃ 下真空干燥 4 h 得黑色固体 Lys-GO.

1.3 碘化亚铜催化 N-芳基化反应

依次称取 10 mg Lys-GO, 82 mg (1.2 mmol) 咪唑, 204 mg (1 mmol) 碘苯, 10 mg (0.05 mmol) CuI, 以及 80 mg (2 mmol) NaOH 于反应试管中, 注

入 2 mL DMSO, N₂ 保护下反应 24 h. 反应停止后加入 10 mL 水稀释, 10 mL 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相浓缩, 粗产品经过柱色谱分离, 得 N-芳基化偶联产品. 1-苯基-1H-咪唑: ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz): δ 7.111 (s, 1H), 7.355~7.370 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.509 (s, 2H), 7.643 (s, 2H), 7.740 (s, 1H), 8.255 (s, 1H).

1.4 催化体系稳定性测试

反应结束后, 反应液经过离心过滤得催化剂, 催化剂经 DMSO 洗涤 3 次后直接投入下一次催化反应.

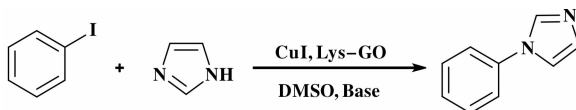
2 结果与讨论

2.1 催化条件优化

以碘苯和咪唑的偶联为模板反应, 对 Lys-GO 在碘化亚铜催化 N-芳基化反应中碱和反应温度进行了优化. 从表 1 可以看出, 该催化体系受碱性强弱影响较大, 随着碱性的减弱, 催化效果呈递减趋势. 在较强的碱如 KOH、NaOH 中, 偶联收率分别为 92%、93%; 而以碳酸盐作碱时, 偶联收率不足 10%. 同时, 温度对反应的影响也相当明显, 随着反应温度降低, 偶联收率同样呈递减趋势. 以

表 1 碱和温度的影响

Table 1 Effects of different base and temperature



Entry	Base	Temperature /℃	Yield/% ^a
1	KOH	100	92
2	NaOH	100	93
3	LiOH	100	62
4	K ₂ CO ₃	100	8
5	Na ₂ CO ₃	100	6
6	NaOH	90	80
7	NaOH	80	62
8	NaOH	70	48
9	NaOH	90	85 ^b
10	KOH	100	88 ^c

a. Reaction conditions: iodobenzene (1 mmol), imidazole (1.2 mmol), CuI (0.05 mmol), Lys-GO (10 mg), base (2 mmol), DMSO (2 mL), t=24 h, GC yield; b. in the absence of Lys-GO; c. Lys-GO-CuI.

NaOH 为碱时, 100 ℃ 下, 偶联收率可达 93%, 当温度降低至 70 ℃ 时, 偶联收率降低至 48%。因此我们筛选出 100 ℃ 为最佳温度, NaOH 为最佳碱。另外, 我们考查了没有 Lys-GO 存在情况下的反应, 尽管可获得比有 Lys-GO 存在情况下略高的收率 (Entry 6 和 Entry 9), 但是, 不加 Lys-GO 固体配体, 催化剂很难分离和循环使用。为了进一步研究 Lys-GO 在催化体系中的作用, 我们将 CuI 和 Lys-GO 制备成固体催化剂 (Lys-GO-CuI) 并用于该反应可获得 88% 的收率 (Entry 10), 略低于原位催化体系 92% 的收率 (Entry 1)。可能的原因是 CuI 并没有完全负

载到 Lys-GO 材料上, 因此与原位催化相比活性略微降低。为了研究 CuI 和 Lys-GO 是如何结合的, 我们对 Lys-GO 和 Lys-GO-CuI 进行了 XPS 分析 (图 1)。对比图 1 中 a 和 b 图我们发现, C1s 的光谱吸收基本没有发生改变。而从 c 图中可以看出 Lys-GO 和 Lys-GO-CuI 中 N1s 光谱吸收发生了明显改变。Lys-GO 中 N1s 吸收峰为 399.8 eV^[22], Lys-GO-CuI 中受 Cu 配位作用的影响使得 N1s 吸收峰变为 400.2 eV。该实验结果表明 CuI 可能是与 Lys-GO 上的氨基配位而负载到石墨烯材料上的。

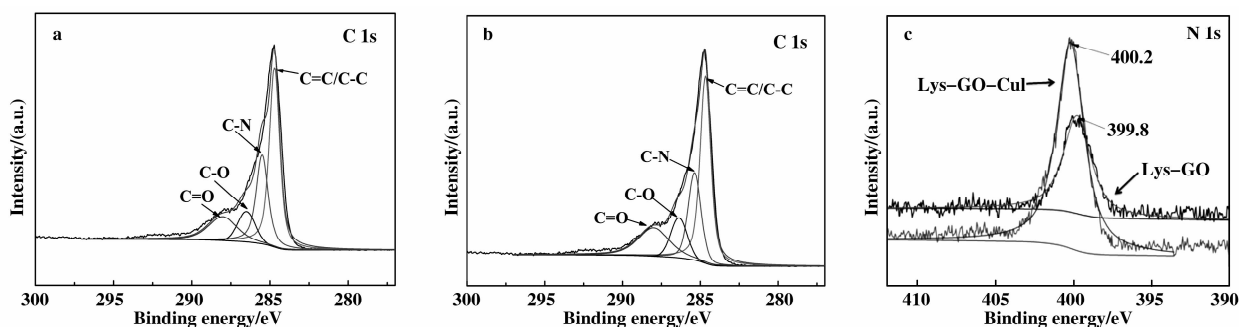


图 1 Lys-GO 和 Lys-GO-CuI 的 XPS 分析
Fig. 1 XPS spectra of Lys-GO and Lys-GO-CuI

2.2 催化底物拓展

在优化条件下, 我们对各种芳烃底物以及氮杂环化合物进行了考察。从表 2 中我们可以很明显的看出, 受 C—X 键能的影响, 不同卤原子取代芳烃与咪唑偶联所得 N-芳香化合物收率差异明显。碘代苯、溴代苯都能得到较高的偶联收率, 而氯代苯为底物时收率急剧降为 28% (Entries 1-3)。同样地, 含甲氧基的碘代物偶联收率高于溴代物偶联收率 (Entries 6 和 8)。由于键能 C—I > C—Br, 对氯碘苯为底物时, 我们得到的是 N-咪唑氯苯 (Entry 4)。一般来讲, 电子效应对此类偶联反应有一定的影响。吸电子基团使得芳环上电子密度降低, 对 C—X 键有活化作用, 有利于反应进行; 相反地, 供电子基团增加芳环上电子密度, 对 C—X 键有钝化作用不利于反应进行。含吸电子基团的碘代苯乙酮对应偶联收率为 99%, 明显高于含供电子基团的碘代苯甲醚 (Entries 5 和 6)。溴代苯中, 含三氟甲基的底物同样优于含甲氧基的底物 (Entries 7 和 8)。因此, 该催化体系受底物电子密度影响较为明显。据文献报道, 一般催化体系对底物空间位阻有一定的

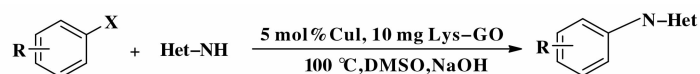
局限性。我们通过考察不同位置硝基取代氯苯发现, 该催化体系受底物空间位阻影响不明显, 邻位、间位、对位依次得到对应产物收率差别不大, 依次为 76%、81%、88%。

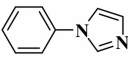
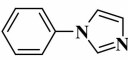
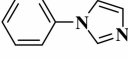
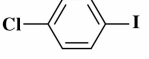
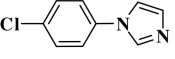
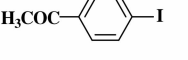
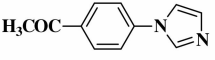
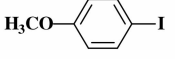
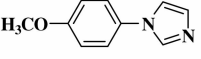
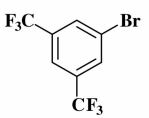
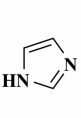
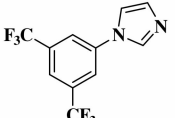
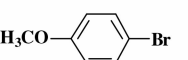
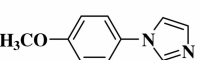
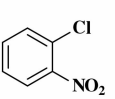
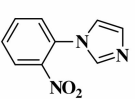
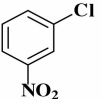
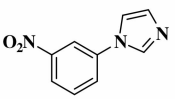
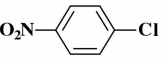
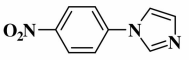
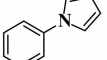
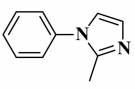
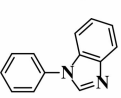
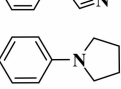
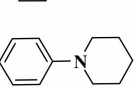
考察完各类卤代芳烃后, 我们对各类氮杂环化合物进行了一定的考察。从表 2 中我们可以看出, 该催化体系对咪唑外的其他氮杂环化合物同样有效。据文献报道, 苯并咪唑受苯环位阻影响, 不利偶联反应进行^[11], 而我们这个催化体系依然得到 70% 的中等收率。此外, 对于非芳香性的氮杂环化合物, 如氢化吡咯和氢化哌啶与碘苯偶联分别得到 90% 和 81% 的收率。

2.3 催化剂的循环

催化剂的循环利用是催化剂性能的一个重要指标, 能循环利用的催化剂大大地降低了催化剂成本。我们以碘苯和咪唑的偶联为模板反应对催化剂的循环进行了考察。第 1 次反应结束后, 我们用 DMSO 对催化剂洗涤 3 次后投入第 2 次反应, 我们发现偶联收率仍然可达 90%; 催化剂第 3 次使用, 催化效率虽然出现降低, 但是依然能达到 79% 的偶

表 2 不同 N-杂环化合物和各类芳基卤化物的 C—N 偶联

Table 2 C—N coupling reactions of different *N*-heterocycles with various aryl halides

Entry	Arylhalides	Het-NH ₂	Product	Yield/%
1				93
2				81
3				28
4				96
5				99
6				88
7				92
8				78
9				76
10				81
11				88
12				99
13				75
14				70
15				90
16				81

Reaction conditions: aryl halides (1 mmol), Het-NH₂ (1.2 mmol), NaOH (2 mmol), CuI (0.05 mmol), Lys-GO (10 mg), DMSO (2 mL), t=24 h, T=100 °C, isolated yield.

联收率. 尽管该催化剂稳定性出现小幅度降低, 但仍然能够实现一定程度的循环使用. 为了探索催化剂循环效率降低的原因, 我们通过 ICP-AES 对催化剂中的铜含量进行了测试. 催化剂第 1 次循环后其铜的负载量为 14.3%, 第 3 次循环后铜的负载量为 9.0%. 尽管铜与氨基酸配位, 但是在催化反应条件下, 这种配位还不够稳定, 导致催化剂在循环过程中出现一定程度的铜流失.

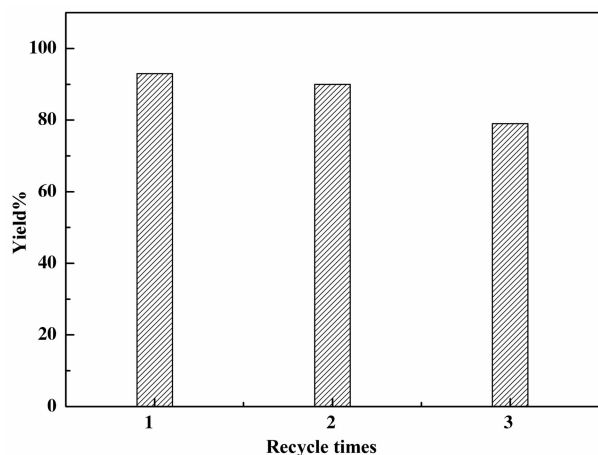


图2 催化剂的稳定性

Fig.2 Recyclability of Lys-GO/CuI

3 总结

我们制备了一种氨基酸修饰石墨烯固体材料, 并将它作为固体配体用于碘化亚铜催化氮杂环化合物的 N-芳基化反应. 对该催化反应条件进行了优化, 在优化条件下, 拓展了各类卤代芳烃和氮杂环化合物, 都得到中等以上收率. 此外, 该固体配体在反应结束后很容易与体系分离, 解决了配体和产物分离的问题, 并且配体还能实现循环使用.

参考文献:

- [1] Coralie K, Till O. Modular synthesis of tetrasubstituted imidazoles and trisubstituted oxazoles by aldimine cross-coupling[J]. *Chem-Eur J*, 2009, **15**(4): 843–845.
- [2] Sho-Hei F, Ryosuke Y, Takayuki M, *et al.* Ligand-directed acyl imidazole chemistry for labeling of membrane-bound proteins on live cells. [J]. *J Am Chem Soc*. 2012, **134**(9): 3961–3964.
- [3] Boswell M, Yeung F, Wolf C. Copper-catalyzed C—N bond formation with N-heterocycles and aryl halides[J]. *Synlett*, 2012, **23**(08): 1240–1244.
- [4] Debasish K, Sukalyan B, Nirmalya M, *et al.* Heteroge-

- neous Cu-II-catalysed solvent-controlled selective N-arylation of cyclic amides and amines with bromo-iodoarenes [J]. *Chem Eur J*, 2013, **19**(46): 15759–15768.
- [5] Doherty G A, Elmore S W, Hasvold L A, *et al.* Apoptosis-inducing agents for the treatment of cancer and immune and autoimmune diseases: US [P], US8343967 B2. 2013.
- [6] Zhang Yan-ping(张颜萍), Jia Mei-lin(贾美林), Bao Yong-sheng(包永胜), *et al.* The research of C—N coupling of catalyst obtained from CuZnAl hydrotalcite precursors. 以类水滑石 CuZnAl 为前驱体制备的催化剂对 C—N 交叉偶联反应的性能研究[J]. *J Mol Catal (China)* 分子催化, 2015, **29**(4): 315–322.
- [7] F Ullmann, Weinschenk, Arthur. Ueber eine condensation von acetone mit harnstoff [J]. *Berichte Der Deutschen Chem Gesell*, 1901, **34**(2): 2185–2187.
- [8] Choudary B M, Chidara S, Kantam M L, *et al.* Design and evolution of copper apatite catalysts for N-arylation of heterocycles with chloro- and fluoroarenes [J]. *J Am Chem Soc*, 2005, **127**(28): 9948–9949.
- [9] Florian M, Marc T. Catalytic C—C, C—N, and C—O Ullmann-type coupling reactions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(38): 6954–6971.
- [10] Lv X, Bao W L. A β -Keto Ester as a novel, efficient, and versatile ligand for copper(I)-catalyzed C—N, C—O, and C—S coupling reactions [J]. *J Org Chem*, 2007, **72**(36): 3863–3867.
- [11] Xiaolong Q I, Zhou L, Jiang X, *et al.* Montmorillonite-supported copper(I) for catalyzing N-arylation of nitrogen heterocycles [J]. *Chin J Catal*, 2012, **33**(11/12): 1877–1882.
- [12] Soltani R M N, Somayeh B, Mahdi D M, *et al.* Copper nanoparticle-doped silica cuprous sulfate as a highly efficient and reusable heterogeneous catalysis for n-arylation of nucleobases and N-heterocyclic compounds [J]. *Synthesis*, 2011, **51**(23): 3915–3924.
- [13] Altman R A, Koval E D, Buchwald S L. Copper-catalyzed N-arylation of imidazoles and benzimidazoles. [J]. *J Org Chem*, 2007, **72**(51): 6190–6199.
- [14] Antilla J C, Baskin J M, Barder T E, *et al.* Copper-diamine-catalyzed N-arylation of pyrroles, pyrazoles, indazoles, imidazoles, and triazoles [J]. *J Org Chem*, 2004, **69**(17): 5578–5587.
- [15] Liang L, Li Z, Zhou X. Pyridine N-oxides as ligands in Cu-catalyzed N-arylation of imidazoles in water. [J]. *Org Lett*, 2009, **11**(15): 3294–3297.
- [16] Yi W, Zhiqing W, Lixia W, *et al.* A simple and effi-

- cient catalytic system for N-arylation of imidazoles in water [J]. *Chem-Eur J*, 2009, **15**(36): 8971–8974.
- [17] Xu, Man H, Lin Q, *et al.* Recent progress in copper catalyzed carbon-hetero cross-coupling reactions [J]. *Chin J Org Chem*, 2010, **30**(1): 9–22.
- [18] Yan J M, Wang Z L, Wang H L, *et al.* Rapid and energy-efficient synthesis of a graphene – CuCo hybrid as a high performance catalyst [J]. *J Mater Chem*, 2012, **22**(22): 10990–10993.
- [19] Gao W, Alemany L B, Ci L, *et al.* New insights into the structure and reduction of graphite oxide [J]. *Nature Chem*, 2009, **1**(5): 403–408.
- [20] Tan R, Li C, Luo J, *et al.* An effective heterogeneous l-proline catalyst for the direct asymmetric aldol reaction using graphene oxide as support [J]. *J Catal*, 2013, **298**(2): 138–147.
- [21] Huang Q, Zhou L, Jiang X, *et al.* Synthesis of copper graphene materials functionalized by amino acids and their catalytic applications [J]. *Acs Appl Mat Inter*, 2014, **6**(16): 13502–13509.
- [22] Song X, Ma Y, Wang C, *et al.* Effects of protonation, hydrogen bonding, and photodamaging on x-ray spectroscopy of the amine terminal group in aminothiolate monolayers [J]. *J Phys Chem C*, 2012, **116**(23): 12649–12654.

Lysine-Graphene Oxide as a Heterogeneous Ligand Applied in CuI-catalyzed C—N Coupling Reaction

YANG Qin¹, ZHOU Juan², YIN Meng-yun¹, LANG Wen-cheng¹, ZHOU Li-mei^{1*}

(1. *Chemical Synthesis and Pollution Control Key Laboratory of Sichuan Province, College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637002, China;*

2. *China National Chemical Corporation, Beijing 100080, China*)

Abstract: A graphene hybrid material (Lys-GO) was prepared by L-lysine grafted on the graphene oxide. The Lys-GO materials can be used as heterogeneous ligands for CuI catalyzed C—N coupling reactions. The effects of base and temperature on the reaction were investigated. The desired products were obtained with good yields at 100 °C under N₂ atmosphere with KOH as base. Additionally, this catalyst system resolved the problem which homogeneous catalysts are difficult to be separated from the reaction product and recycled, which reduced the cost of catalyst and the release of environment pollutions.

Key words: graphene; heterogeneous ligand; C—N coupling