

铜催化氧化偶联反应合成芳基磺类化合物 ——适合本科生的基础探究教学实验

江黎黎¹, 郑少瑜², 刘雪娇², 谢小敏^{2,*}

¹上海交通大学分析测试中心, 上海 200240

²上海交通大学化学化工学院, 上海 200240

摘要: 过渡金属催化偶联反应是非常重要的现代有机合成方法, 但由于一些反应条件及催化剂的价格限制, 尚未在本科实验教学中大规模推广。为了让学生亲身体会现代有机化学的发展及绿色化学理念, 我们设计了一个反应条件温和、操作步骤简单、原料及催化剂廉价易得的过渡金属催化偶联反应——铜催化芳基硼酸与烷基亚磺酸盐的氧化偶联反应合成芳基磺类化合物。以醋酸铜和*N*-甲基咪唑为催化剂、空气作为氧化剂, 催化4-乙酰基苯硼酸及甲基亚磺酸钠的偶联反应, 以中等产率得到4-甲磺基苯乙酮。本实验包括无水实验操作、微量试剂的称量及加料、薄层色谱及旋转蒸发技术、熔点测定等实验操作。此外, 本实验可以拓展为探究实验, 让学生初步学习有机合成实验研究方法及数据处理、分析方法, 了解过渡金属催化有机反应中主要的影响因素, 培养学生科学研究的思维, 提高学生的综合化学素养。本实验已经在本科生实验教学中进行了验证。

关键词: 过渡金属催化偶联反应; 铜催化氧化偶联反应; 芳基磺类化合物; 基础实验教学; 探究实验教学

中图分类号: G64; O6

Copper-Catalyzed Oxidative Coupling Reactions for the Synthesis of Aryl Sulfones: A Fundamental and Exploratory Experiment for Undergraduate Teaching

Lili Jiang¹, Shaoyu Zheng², Xuejiao Liu², Xiaomin Xie^{2,*}

¹ Instrumental Analysis Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China.

² School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China.

Abstract: Transition-metal-catalyzed coupling reactions are among the most important methodologies in modern organic synthesis. However, due to the cost of catalysts and specific reaction conditions, these reactions have not been widely adopted in undergraduate laboratory courses. To allow students to experience the development of modern organic chemistry and the principles of green chemistry firsthand, we designed a copper-catalyzed oxidative coupling reaction between aryl boronic acids and alkyl sulfonates to synthesize aryl sulfones. The reaction uses copper acetate ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$) and *N*-methylimidazole as catalysts, with air as the oxidant. The coupling of 4-acetylphenylboronic acid with sodium methylsulfonate results in the formation of 4-(methylsulfonyl)phenyl ethanone in moderate yield. This experiment involves anhydrous techniques, microscale reagent handling, thin-layer chromatography, rotary evaporation, and melting point determination. Additionally, the experiment can be extended into an exploratory exercise, enabling students to investigate the key factors influencing transition metal-catalyzed organic reactions. It fosters the development of scientific research skills and enhances students' overall experimental competence. The experiment has been successfully implemented in undergraduate laboratory courses.

收稿: 2024-08-10; 录用: 2024-11-04; 网络发表: 2025-01-15

*通讯作者, Email: xiaominxie@sjtu.edu.cn

基金资助: 上海交通大学教学设计创新专项(CTLD24D0004); 上海交通大学化学化工学院教学改革研究项目(CHTR2202)

Key Words: Transition metal catalyzed coupling reaction; Copper catalyzed oxidative coupling reaction; Aryl sulfones; Fundamental experiment teaching; Exploratory experiment teaching

在过去的几十年里，过渡金属催化偶联反应构建碳-碳键和碳-杂键已经发展成为最广泛应用的合成方法之一，为合成天然产物、复杂药物分子、聚合物、功能材料、生命活性化合物等提供了高效、精致的工具，成为支撑制药、材料化学、电子工业等现代工业文明的巨大力量^[1,2]。作为重要的现代合成方法，过渡金属催化偶联反应引入本科生基础实验教学，可以帮助学生更好地了解和学习的现代有机化学的发展。尽管已经有一些研究成果转化为本科实验的探索^[3,4]，经典的过渡金属催化交叉偶联反应通常需要使用贵金属催化剂(例如钯)、特殊结构的配体或催化剂，而且需要惰性气体保护。这些因素限制了这类重要合成方法在有机化学基础实验课程教学中推广，因此我们希望设计适合“量大、面广”本科生的基础实验教学的过渡金属催化偶联反应实验，以提升本科生对现代有机合成方法发展的认识。

经典的过渡金属催化交叉偶联反应被广泛认可的机理包括三部分：亲电试剂 $R-X$ 的碳-杂键与低价金属(例如： $Pd(0)$)催化剂发生氧化加成得到中间体 $R^1-Pd(II)-X$ ；亲核试剂 R^2-M^1 与上一步形成的中间体 $Pd(II)-X$ 发生转金属化反应形成 $R^1-Pd(II)-R^2$ ；中间体 $R^1-Pd(II)-R^2$ 发生还原消除反应形成偶联产物 R^1-R^2 及活性催化剂($Pd(0)$)的再生，见图1A。在这一催化循环中低价金属催化剂的氧化加成步骤非常重要，通常为偶联反应的决速步^[5]。因此为了避免低价活性催化剂被氧化而失活，反应体系通常需要惰性气体保护；同时，对于活性较低的反应底物需要特殊结构的配体或催化剂、较长反应时间等。相对于这类经典的过渡金属催化交叉偶联反应，过渡金属催化的氧化偶联反应是两个亲核试剂在过渡金属催化剂作用下的偶联反应，也被广泛地用于碳-碳键及碳-杂键的构建^[6]。氧化偶联反应的反应过程为：高价金属催化剂分别与两个亲核试剂发生转金属化反应形成 R^1-M-R^2 ，再发生还原消除得到偶联产物 R^1-R^2 及低价金属化合物，然后形成的低价金属化合物需要被氧化回到高价活性催化剂，见图1B。因此氧化偶联反应体系可以不用惰性气体进行保护，同时，在反应过程中不涉及到亲电试剂的氧化加成步骤，使用简单的催化体系可以实现一些偶联反应。虽然氧化偶联反应中需要使用氧化剂完成低价金属化合物氧化回到高价活性催化剂的关键步骤，一些反应中氧气可以作为氧化剂实现催化剂的循环。以氧气作为氧化剂时，反应形成环境友好的副产物——水或双氧水，被广泛接受的“绿色”化学过程。因此，我们设计了一个操作简单、原料易得、“绿色”的过渡金属催化的氧化偶联反应，适用于有机化学实验基础或探究实验的教学，以帮助学生了解和学习的现代有机合成新方法过渡金属催化偶联反应。

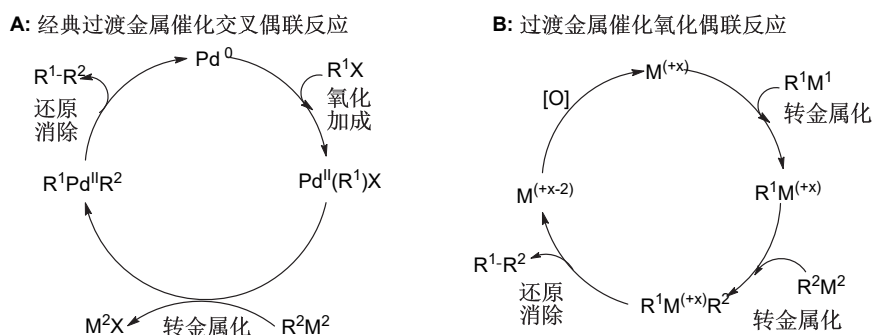


图1 经典过渡金属(钯)催化交叉偶联反应机理及氧化偶联反应机理

1 实验目的

- (1) 了解过渡金属催化偶联反应的发展及应用；
- (2) 学习过渡金属催化偶联反应及氧化偶联反应基本原理；

- (3) 掌握薄层色谱和液相色谱的基本原理;
 (4) 熟悉薄层色谱、熔点测定、干燥管使用等基础有机实验操作。

2 实验原理

过渡金属催化偶联反应构建C-S键是合成含硫化合物非常重要的方法,尤其是一些具有抗肿瘤、抗炎、抗菌性、抗HIV等生物活性的砜类化合物的合成关键步骤^[7]。铜盐促进下不同杂原子作为亲核试剂与芳基硼酸进行偶联反应构建碳-杂键的方法,与其他过渡金属(如钯、镍等)参与的偶联反应相比,具有催化剂(铜盐)价格便宜、反应条件温和、不需要复杂配体、操作简便、在空气氛围中搅拌就能顺利进行等特点,因此本实验选择铜催化芳基硼酸与亚磺酸盐的氧化偶联反应合成砜类化合物^[8-10]。以廉价易得的醋酸铜及甲基咪唑分别作为催化剂前体及配体,乙酰基苯硼酸与甲基亚磺酸钠为反应底物,空气为氧化剂,二甲亚砜为溶剂,碳酸钾为碱,反应温度为65-70 °C,合成4-甲砜基苯乙酮,反应式如图2所示。

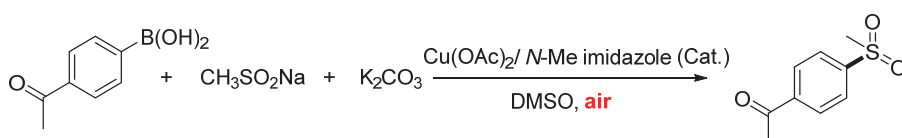


图2 铜催化乙酰基苯硼酸与甲基亚磺酸钠氧化偶联反应式

本实验中铜催化的乙酰基苯硼酸与甲基亚磺酸钠氧化偶联反应可能的反应机理如图3所示:醋酸铜与被碱活化的芳基硼酸发生转金属化得到芳基铜中间体,芳基铜中间体与另一分子Cu(II)发生歧化反应形成三价芳基铜化合物与一价铜盐;然后三价芳基铜化合物与甲基亚磺酸钠发生转金属化及还原消除得到偶联产物4-甲砜基苯乙酮及一价铜盐,一价铜盐被氧气氧化回到活性二价铜催化剂^[11]。

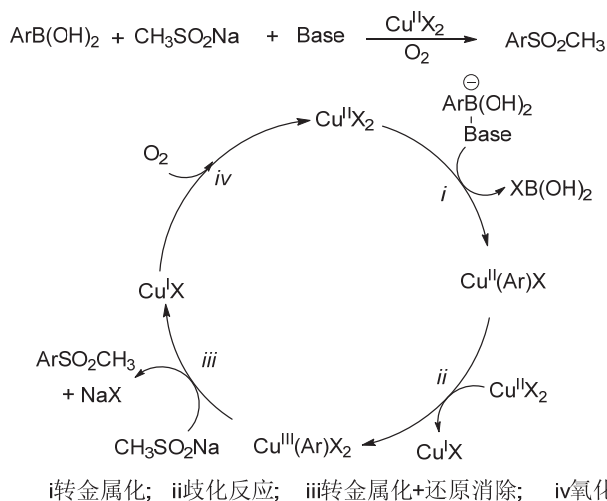


图3 铜催化芳基硼酸与甲基亚磺酸钠氧化偶联反应的可能机理

3 实验部分

3.1 试剂

4-乙酰基苯硼酸(泰坦科技, 98%)、甲基亚磺酸钠(泰坦科技, 95%)、醋酸铜(泰坦科技, 99%)、N-甲基咪唑(泰坦科技, 99%)、碳酸钾(泰坦科技, 99%)、4Å分子筛(Sigma-Aldrich)、二甲亚砜(DMSO, 国药集团, AR)、二氯甲烷(国药集团, AR)、异丙醇(国药集团, AR)、正己烷(国药集团, AR)、乙酸

乙酯(国药集团, AR)、无水硫酸钠(国药集团, AR)、无水氯化钙(国药集团, AR)。

3.2 仪器及耗材

电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多, MA104)、恒温磁力搅拌器(上海志威电器, 85-2)、旋转蒸发器(上海小聪科技, SMCRE-M20)、真空隔膜泵(上海科兴仪器, B40-8-YK)、暗箱式紫外分析仪(上海顾村电光仪器, ZF-20D)、熔点仪(上海精密科学仪器, X-4)。

圆底三口烧瓶(100 mL)、干燥管、温度计及温度计套管、水(油)浴锅、量筒(100 mL)、布氏漏斗、抽滤瓶、分液漏斗、锥形瓶(100 mL)、茄形瓶或圆底瓶(100 mL)、长颈漏斗、表面皿、薄层层析展开缸、磁力搅拌子、镊子、药勺。

称量纸、滤纸、脱脂棉、分析薄层层析板、毛细管、熔点管、注射器(2 mL)、塑料样品管、滴管。

3.3 实验步骤

干燥的圆底三口烧瓶(100 mL)加入磁力搅拌子, 安装干燥管、温度套管及温度计、空心塞(图4)。加入醋酸铜(109.0 mg, 0.6 mmol, 20 mol%)和甲基咪唑(123.1 mg, 1.5 mmol, 50 mol%)及DMSO (5 mL), 室温搅拌5 min。然后向反应瓶中依次加入碳酸钾(829.3 mg, 6.0 mmol, 2.0 eq.), 活化后4Å分子筛(1.8 g), 甲基亚磺酸钠(459.4 mg, 4.5 mmol, 1.5 eq.)及4-乙酰基苯硼酸(491.9 mg, 3.0 mmol, 1.0 eq.), 然后补加DMSO (10 mL)。将反应瓶在水(油)浴加热至反应体系的温度达到65–70 °C反应, TLC (薄层层析)检测反应进程($V_{\text{正己烷}} : V_{\text{乙酸乙酯}} = 1 : 1$)。当反应原料基本转化(2.0–2.5 h), 将反应体系冷却至室温, 加入水(40 mL), 使用布氏漏斗抽滤除去分子筛, 固体使用二氯甲烷(10 mL × 2)洗涤。滤液转移到分液漏斗进行分液, 水相用二氯甲烷(10 mL × 2)萃取两次, 合并有机相; 有机相用水(10 mL × 2)洗涤两次, 用无水硫酸钠进行干燥。过滤除去干燥剂, 使用旋转蒸发器(或常压蒸馏装置)除去溶剂, 剩余物中依次加入异丙醇(1.0 mL), 正己烷(4.0 mL)室温搅拌5 min, 过滤, 固体用正己烷(2 mL × 2)洗涤两次, 固体转移至表面皿用红外灯烘干, 得到287.0 mg偶联产物, 产率48%。测量熔点, 熔点为125–127 °C。



图4 反应装置图

3.4 注意事项

- (1) 反应体系中加入4Å分子筛需要活化后使用。
- (2) 反应温度需要控制, 反应温度过高会导致副产物的产率增加。
- (3) 该反应使用常压的空气作为氧化剂, 为了确保催化剂的循环需要确保空气与反应液有较大的接触面积。

4 结果与讨论

4.1 反应及后处理

过渡金属催化的氧化偶联反应合成方法中主要存在的挑战：亲核试剂的自偶联副反应(也存在于经典过渡金属催化的交叉偶联反应中)，亲核试剂直接与氧化剂或中间体反应形成副产物。催化体系中金属催化剂的配阴离子、配体、碱、溶剂及反应温度对其活性及选择性都可能会有较大的影响。本反应体系中有这两种主要副产物的形成：芳基硼酸被氧化形成4-羟基苯乙酮，苯硼酸自偶联副产物4,4'-二乙酰基联苯。这两种副产物及可能剩余的原料可以在后处理过程中比较容易地被除去。由于反应体系中加入过量的碱，未反应的芳基硼酸及氧化的副产物对羟基苯乙酮形成相应的盐，反应结束后向反应体系中加入水，这些盐溶于水中，通过萃取和分液可以方便地被除去。自偶联副产物的极性和溶解度与目标产物有一定的差异，可以通过使用异丙醇及正己烷的混合溶剂洗涤粗产物的方式除去(见图5)，得到产物的纯度 > 97%，见核磁氢谱。

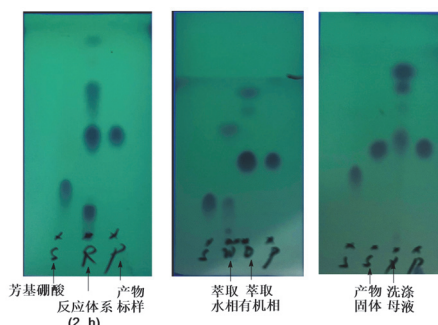


图5 反应及后处理过程中TLC检测

4.2 核磁共振氢谱与碳谱

目标产物4-甲磺基苯乙酮的¹H NMR谱图如图6所示。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.67 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H)。由于甲磺基的吸电子诱导效应较强，δ 3.08处的单峰为甲磺基的甲基峰，δ 2.67处的单峰为乙酰基的甲基峰；乙酰基的吸电子共轭效应导致苯环上其邻位氢的化学位移较高为δ 8.13，受邻位氢的耦合裂分为双峰。

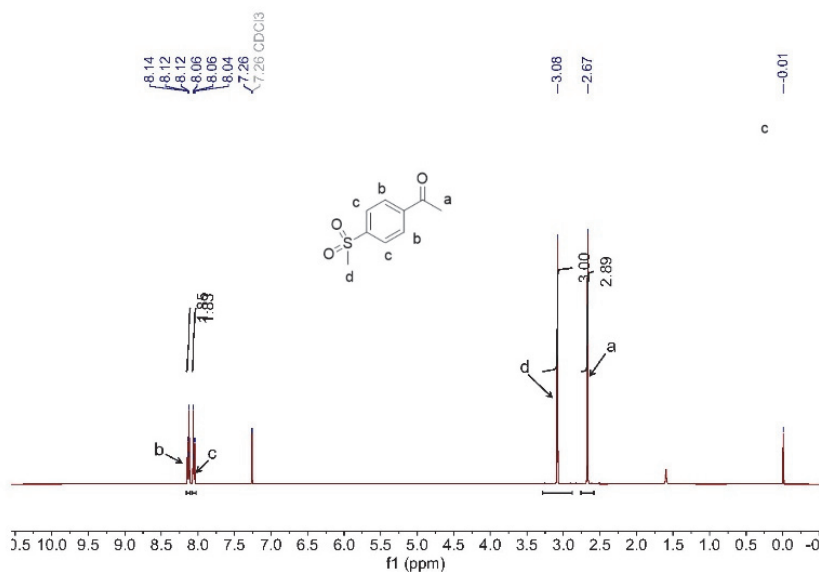


图6 产物的¹H NMR谱图

产物4-甲磺基苯乙酮的 ^{13}C NMR谱图如图7所示, ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 27.1, 44.5, 128.0, 129.3, 141.1, 144.3, 196.8。由于甲磺基的强吸电子诱导效应, 甲基及相连的芳环上的碳的化学位移相对较高 δ 44.5和144.3; 乙酰基的吸电子共轭效应导致苯环上其邻位碳的化学位移相对较高 δ 129.3; δ 196.8的峰为酮碳基的特性峰。

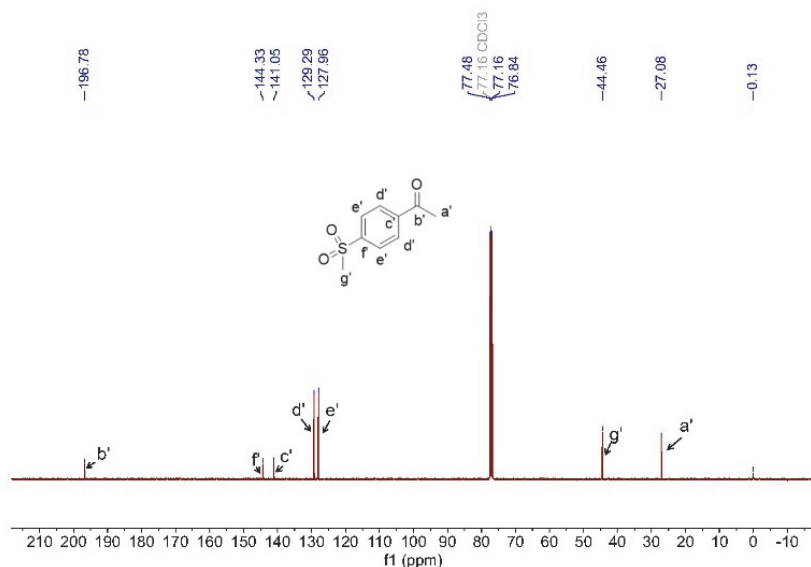


图7 产物的 ^{13}C NMR谱图

5 教学实验实施安排

本实验共需6学时, 可分为三个阶段。

第一阶段: 教师讲解无水实验的装置要求、干燥管的使用及微量反应称量及投料的注意事项, 预计10–15 min; 学生进行搭建实验装置、投料、加热反应, 预计30 min。

第二阶段: 反应进行时, 教师讲解色谱法基本原理及应用, 重点讲解薄层层析的操作和应用, 预计20–25 min; 学生实践薄层层析操作(检测反应进程), 预计10 min左右; 教师介绍过渡金属催化偶联反应的基本原理及应用、对比介绍过渡金属催化的氧化偶联反应的原理, 学生思考(教师总结)两类反应的异、同点, 预计30 min左右; 复习减压蒸馏的基本操作, 结合减压蒸馏讲解旋转蒸发仪的构造、操作步骤及注意事项, 预计20 min左右。

第三阶段: 学生进行实验操作包括TLC检测反应进程、过滤、萃取、有机相洗涤、干燥、旋转蒸发(或常压蒸馏)除去溶剂、固体洗涤、干燥、测熔点、预计60–80 min左右。本实验已经在本科生实验教学中进行了两轮次。

6 思考题

本实验结束后需一周内提交实验报告, 并完成下列思考题。

(1) 在无水实验中通常会使用干燥管, 干燥管中常用的干燥剂是无水氯化钙, 是否可以使用无水硫酸镁代替无水氯化钙, 为什么? 装干燥管及使用干燥管时有哪些注意事项?

(2) TLC在有机实验中有哪些应用? 是否所有的有机合成实验都可以使用TLC进行检测, 为什么?

(3) 在使用硅胶板通过TLC法对样品进行纯度检测时, 样品在展开剂中展开结束后, 发现硅胶板上有两个点, 这个结果是否说明分析样品中有杂质存在, 为什么, 进一步采取什么简易实验操作来

验证你的结论?

- (4) 与芳基卤代烃的亲核取代反应相比, 过渡金属催化偶联反应有哪些优点?
- (5) 对比过渡金属催化交叉偶联反应及氧化偶联反应的优、缺点?
- (6) 查阅文献, 给出提高铜催化芳基硼酸与甲基亚磺酸钠氧化偶联反应选择性的方案?

7 探究实验

过渡金属催化的各类偶联反应中, 催化体系中金属催化剂的配阴离子、配体、碱、溶剂及反应温度等因素对反应的活性及选择性都会有一定的影响。我们可以将本实验拓展为探究实验, 引导学生们探究、了解金属催化的现代合成方法中可能影响反应活性及选择性的因素, 学习如何进行有机合成实验的探究。以铜催化的4-乙酰基苯硼酸与甲基亚磺酸钠的氧化偶联反应为模型反应, 通过分别改变反应中使用的金属配阴离子、配体、碱的结构、种类或反应温度, 分析、对比实验结果, 了解这类金属催化反应中的影响因素, 引导学生思考过渡金属催化反应研究领域催化剂的发展及现代有机合成方法的发展。

7.1 实验部分

7.1.1 试剂及仪器

试剂: 4-乙酰基苯硼酸(泰坦科技, 98%)、甲基亚磺酸钠(泰坦科技, 95%)、4Å分子筛(Sigma-Aldrich)、二甲亚砜(国药集团, AR)、无水氯化钙(国药集团, AR)、1 mol·L⁻¹盐酸。铜盐: 醋酸铜(泰坦科技, 99%)、三氟甲磺酸铜(Sigma-Aldrich)、溴化铜(泰坦科技, 99%); 配体: *N*-甲基咪唑(泰坦科技, 99%)、1,1'-联吡啶(泰坦科技, 99%)、1,10-菲洛林(泰坦科技, 99%)。碱: 碳酸钾(国药集团, AR)、碳酸铯(泰坦科技, 99%)。

仪器: 电子分析天平、恒温磁力搅拌器、真空隔膜泵、液相色谱仪(美国Waters, ACQUITY Arc)。圆底瓶(15 mL)、干燥管、水(油)浴锅、布氏漏斗、抽滤瓶、容量瓶(10 mL)、容量瓶(5 mL)、长颈漏斗、磁力搅拌子、药勺、液相样品瓶。称量纸、滤纸、脱脂棉、注射器(2 mL)、塑料样品管、滴管。

7.1.2 实验步骤

干燥单口瓶(15 mL)加入磁力搅拌子, 加入铜盐(0.1 mmol, 20 mol%)和相应的配体(单齿配体0.25 mmol, 50 mol%, 或双齿配体0.11 mmol, 22 mol%)的DMSO溶液(1 mL), 室温搅拌5 min。然后向反应瓶中依次加入碱(1.0 mmol, 2.0 eq.), 活化过的4Å分子筛(300 mg), 甲烷亚磺酸钠(76.6 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.), 及对乙酰基苯硼酸(82.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.), 然后补加DMSO (2 mL), 在单口瓶上加上干燥管, 水浴加热至设定温度, 反应2 h。将反应体系冷却至室温, 加入1 mol·L⁻¹盐酸将反应体系酸化至酸性(pH = 3左右), 过滤(或抽滤), 固体用DMSO (1.0 mL × 2)洗两次。将所有滤液转移至容量瓶(10 mL)中, 抽滤瓶用少量DMSO洗两次, 洗液也转移至容量瓶, 再用DMSO将容量瓶中反应液定容至10 mL。用注射器取1.0 mL溶液至液相样品瓶, 进行液相测试。

液相测试条件。色谱柱型号: MicroPulite XP tC18, 3.5 μm, 4.6 mm × 150 mm; 柱温: 35 °C; 进样体积: 1 μL; 检测器: UV; 检测波长: 254 nm。

流动相。C相: 10 mmol·L⁻¹甲酸铵, D相: 甲醇; 流速: 1 mL·min⁻¹。

洗脱梯度: 0 min, C相95%, D相5%; 10 min, C相55%, D相45%; 15 min, C相0%, D相100%; 20 min, C相0%, D相100%; 20.1 min, C相95%, D相5%; 25 min, C相95%, D相5%; 曲线: 6。

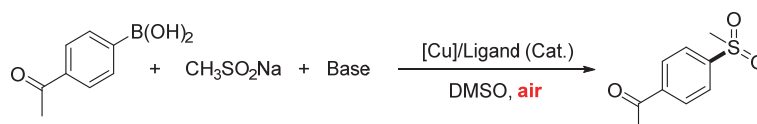
7.2 结果与讨论

7.2.1 探究影响铜催化氧化偶联反应的因素

铜催化芳基硼酸与甲基亚磺酸钠氧化偶联反应合成芳基砜类化合物的方法中, 催化体系中的金属盐的配阴离子、配体的结构、碱及反应温度对这类反应的反应活性及选择性都有显著的影响。使用醋酸铜作为前体催化剂时, 在70 °C水浴下, 反应2 h, 4-乙酰基苯硼酸的转化率达到96%, 以49%产率得到偶联产物, 4-乙酰基苯乙酮, 同时有产率为19%的氧化副产物(对羟基苯乙酮)形成及自偶联

副产物形成；而使用阴离子配位性较弱的Cu(OTf)₂或阴离子具有较好配位性的CuBr₂作为前体催化剂，都会促使副产物的产率升高，而导致偶联产物的产率降低，(表1，序号1-3)。含氮芳杂环类配体的结构对反应的选择性没有显著的影响(表1，序号1, 4和5)。碱对反应活性的影响非常明显，用碳酸铯替换碳酸钾作为碱时，芳基硼酸的转化率降低到37%，也会伴随氧化副产物的生成(序号4 vs. 6)。此外，升高反应温度会降低反应的选择性。当反应温度升到90 °C时，4-乙酰基苯乙酮的产率降低到16%，自偶联副产物的产率大大提高。

表1 前体催化剂的配阴离子、配体、碱基温度对铜催化芳基硼酸及烷基亚磺酸盐偶联反应的影响



序号	前体催化剂 20 mol%	配体	碱 2.0 eq.	温度/°C	芳基硼酸 转化率/%	目标产物 产率/%	氧化副产物 产率/%
1	Cu(OAc) ₂	<i>N</i> -甲基咪唑(50 mol%)	碳酸钾	70	98	49	19
2	Cu(OTf) ₂	<i>N</i> -甲基咪唑(50 mol%)	碳酸钾	70	99	33	17
3	CuBr ₂	<i>N</i> -甲基咪唑(50 mol%)	碳酸钾	70	99	30	40
4	Cu(OAc) ₂	1,1'-联吡啶(22 mol%)	碳酸钾	70	98	52	14
5	Cu(OAc) ₂	1,10-菲洛林(22 mol%)	碳酸钾	70	99	50	15
6	Cu(OAc) ₂	1,1'-联吡啶(22 mol%)	碳酸铯	70	37	18	16
7	Cu(OAc) ₂	<i>N</i> -甲基咪唑(50 mol%)	碳酸钾	50	83	53	27
8	Cu(OAc) ₂	<i>N</i> -甲基咪唑(50 mol%)	碳酸钾	90	99	16	11

4-乙酰基苯硼酸(82.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.); 甲烷亚磺酸钠(76.6 mg, 0.75 mmol, 1.5 eq.), 反应2 h; 转化率及产率通过液相色谱外标法测定

7.2.2 液相定量标准曲线绘制及反应体系液相定量测试

(1) 标准曲线绘制。

准确称量50.0 mg对甲磺基苯乙酮加入容量瓶(10 mL)中，加入DMSO定容至10 mL，配制为5.0 mg·mL⁻¹的4-甲磺基苯乙酮母液。分别移取0.2、0.4、0.8、1.2、1.6、2 mL母液至容量瓶，用DMSO稀释定容至10 mL，配制得到0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2 mg·mL⁻¹浓度的对甲磺基苯乙酮溶液，将每个浓度的溶剂进行液相色谱仪测定。在给定液相条件下对甲磺基苯乙酮的保留时间约为9.08 min，根据标样浓度及甲磺基苯乙酮的积分峰面积做出标准曲线，如图8所示。利用Excel作图并进行线性拟合，得到标准曲线公式 $y = 3960791.076x + 35080.482$ ，其拟合曲线的 R^2 值为0.999，表明拟合度良好。

相同方法配制浓度分别为0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mg·mL⁻¹的4-乙酰基苯硼酸DMSO溶液，将每个浓度的溶剂进行液相色谱仪测定，在给定液相条件下对乙酰基苯硼酸的保留时间约为10.35 min，根据标样浓度及乙酰基苯硼酸的积分峰面积做出标准曲线，如图9所示。利用Excel作图并进行线性拟合，得到标准曲线公式 $y = 10000000x - 56865$ ，其拟合曲线的 R^2 值为0.9998，表明拟合度良好。

相同方法配制浓度分别为0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0 mg·mL⁻¹的4-羟基苯乙酮的DMSO溶液，将每个浓度的溶剂进行液相色谱仪测定，在给定液相条件下对4-羟基苯乙酮的保留时间约为9.92 min，根据标样浓度及4-羟基苯乙酮的积分峰面积做出标准曲线，如图10所示。利用Excel作图并进行线性拟合，得到标准曲线公式 $y = 10000000x + 26164$ ，其拟合曲线的 R^2 值为0.9997，表明拟合度良好。

(2) 反应体系液相定量测试。

准确称取反应体系后处理溶液1.0 mL，用容量瓶稀释5倍后，用注射器取1.0 mL溶液至液相样品瓶，在给定液相条件下进行在液相测试。在液相谱图(例图11)中根据保留时间确定样品中偶联产物4-甲磺基苯乙酮(保留时间：9.07 min)、原料4-乙酰基苯硼酸(保留时间：10.36 min)及氧化副产物4-羟基苯乙酮(保留时间：9.92 min)的积分峰面积，根据前面测得的标准曲线或标准曲线公式计算出不同反应条件下反应体系中的原料、产物及副产物的质量及产率等。

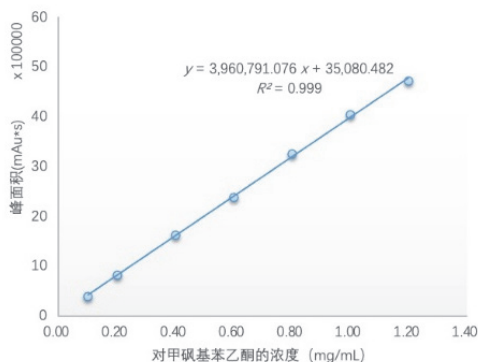


图8 4-甲磺基苯乙酮标准曲线

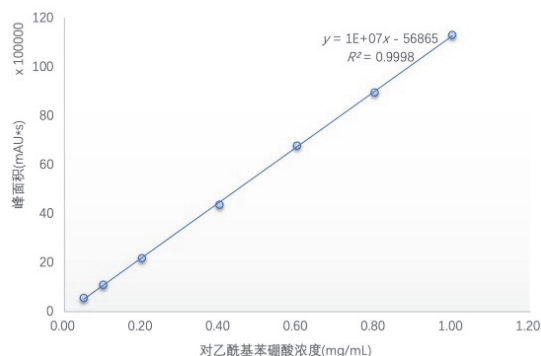


图9 4-乙酰基苯硼酸标准曲线

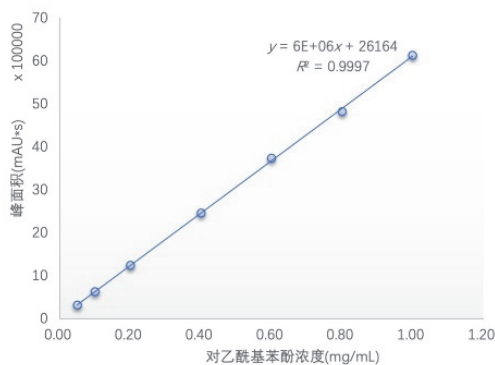


图10 4-羟基苯乙酮标准曲线

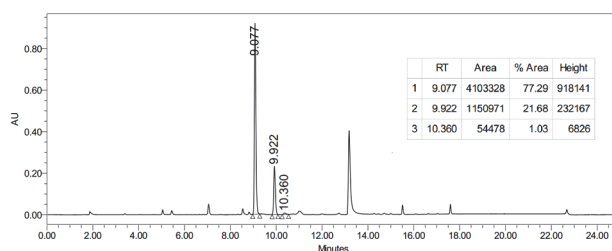


图11 反应体系(表1, 序号5)液相色谱图4

7.3 教学实验实施安排

本实验共需4学时，可分为三个阶段。

第一阶段：简单介绍本次探究实验的安排，学生选择进行研究的变量(铜盐组、配体组、温度组或碱)，每个变量组可安排两组或三组同学平行进行，预计15–20 min；学生进行搭建实验装置、投料、加热反应，预计50–60 min。

第二阶段：根据过渡金属催化的氧化偶联反应的原理，讲解及讨论在铜催化氧化偶联反应中可能影响反应活性及选择性的因素，如何探究这些因素的影响；如何获取准确、真实的实验数据，预计30 min左右；复习色谱法基本原理，简单介绍液相色谱仪的原理和应用，预计10–15 min；讲解及讨论如何科学地进行实验数据处理，预计20 min左右。

第三阶段：学生进行后处理实验操作包括酸化、过滤(或抽滤)、洗涤、定容、装样，预计30 min左右。课后，教师安排样品测试、收集学生样品测试谱图，学生进行数据整理、分析及讨论。本实验已经在本科生实验教学中进行了两轮次。

7.4 思考题

本实验结束后需一周内提交实验报告，并完成下列思考题。

(1) 探究有机反应影响因素的实验中，可以采用哪些分析方法来分析、获得实验结果，这些方法都适用于铜催化芳基硼酸及甲基亚磺酸钠氧化偶联的探究实验吗？

(2) 根据实验结果，讨论实验中探究的因素如何影响反应的活性和选择性；根据反应机理，尝试解释这些因素为什么会影响反应的活性及选择性？

(3) 查阅文献，结合实验结果，给出提高铜催化芳基硼酸与甲基亚磺酸钠氧化偶联反应选择性的方案。

8 结语

本实验基于近年来现代有机合成方法的重要发展，将过渡金属催化偶联反应引入本科生实验教学中。采用廉价、易得的铜盐和 N -甲基咪唑组成催化体系、空气作为氧化剂，实现芳基硼酸与甲基亚磺酸钠的氧化偶联合成芳基砜类化合物(4-甲砜基苯乙酮)，让学生亲身体会现代有机化学的发展及绿色化学理念。本实验具有条件温和、操作步骤简单的优势，适合于“量大、面广”本科生的基础实验教学。实验中可以学习无水实验操作、微量试剂的称量及加料、薄层色谱技术及旋转蒸发等实验操作，同时可以巩固萃取、干燥及熔点测定等基础实验操作。此外，由于这类铜催化的氧化偶联反应操作简单、原料易得，本实验可以拓展为探索实验，让学生可以了解过渡金属催化的有机反应中主要的影响因素有哪些，初步学习有机合成实验的研究及数据分析方法，培养学生从事科学研究的思维，包括发现问题、提出问题、分析问题和解决问题的能力，提高学生的综合化学素养。

参 考 文 献

- [1] Seechurn, C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (21), 5062.
- [2] Beller, M.; Blaser, H.-U. *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*; Springer-Verlag: Heidelberg, Germany, 2012.
- [3] 汪志勇, 查正根, 郑小琦. 实用有机化学实验高级教程. 北京: 高等教育出版社, 2016: 334–340.
- [4] 谢小敏, 章焯, 郑少瑜. 有机化学实验. 北京: 化学工业出版社, 2022: 188–197.
- [5] Negishi, E. I.; Liu, F. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J. Eds.; John Wiley & Sons: Newark, NJ, USA, 1998; p. 1.
- [6] Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (3), 1780.
- [7] Kondo, T.; Mitsudo, T. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3205.
- [8] 马小盼, 刘凤萍, 莫冬亮. 有机化学, **2017**, *37* (5), 1069.
- [9] Kar, A.; Sayyed, I. A.; Wei, F. W. F.; Kaiser, H. M.; Beller, M.; Kin Tse, M. *Org. Lett.* **2007**, *9* (17), 3405.
- [10] Shen, C.; Xu, J.; Yu, W.; Zhang, P. *Green Chem.* **2014**, *16* (6), 3007.
- [11] King, A. E.; Brunold, T. C.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (14), 5044.