

文章编号: 1004-4353(2016)02-0115-04

铜催化制备 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺

蔡顺有

(闽南师范大学 化学与环境学院, 福建 漳州 363000)

摘要: 在催化剂氧化亚铜、氢氧化钾和 1 大气压氧气及室温条件下, 用苯甲醇与 N,N-二甲基乙酰胺一步反应生成 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺, 并初步讨论了该反应机理.

关键词: 铜催化; 氧化偶联; β -羰基酰胺

中图分类号: O622

文献标识码: A

An approach to N,N-dimethyl-3-oxo-3-phenylpropanamide through copper catalyzed

CAI Shunyou

(School of Chemistry and Environment, Minnan Normal University, Zhangzhou 363000, China)

Abstract: N,N-dimethyl-3-oxo-3-phenylpropanamide is smoothly prepared through a copper-catalyzed the benzyl alcohol with N,N-dimethylacetamide in present of potassium hydroxide (KOH), under a balloon-oxygen atmosphere at room temperature. Additionally, a preliminary mechanistic investigation is suggested.

Keywords: copper catalysis; oxidative coupling; β -ketoamide

过渡金属催化一直是有机合成研究领域的重要研究课题. 过渡金属铜由于其自身存在多种价态形式, 如 Cu(0), Cu(I), Cu(II) 等, 使它在有机合成中既可以作为硬的路易斯酸活化羰基, 也可以作为软的路易斯酸活化叁键双键等官能团. 铜催化已经被成功地应用于催化多种常见的有机反应中, 如 Sonogashira^[1]、Still^[2]、Suzuki-Miyaura^[3]、Buchwald-Harting N-芳基化反应^[4] 等. 氧气由于具有可再生、环境友好并且大量存在等优点, 是一种理想的氧化剂. 而在以氧气为最终氧化剂的催化反应中, 相比于其他类型的过渡金属, 如钯、铑、金及钌等贵金属, 铜催化剂具有廉价且易得等优点. 研究人员已经发展出了一系列有关于 C—C、C—N 及 C—O 键的生成反应^[5-8].

目前, N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺的合成方法主要有两种: 一种是在低温的条件下 (−78 °C), 在强碱二异丙基胺锂 (LDA) 作用下夺取二甲基乙酰胺中的氢, 使其生成碳负离子, 接着该负离子再与苯甲酸乙酯反应生成目标化合物^[9], 这种方法需要用到对氧气和水敏感的强碱; 另外一种是以苯甲醛作为反应的原料, 在碘化亚铜的催化下与重氮乙酰胺化合物反应生成目标化合物^[10], 这种方法需使用毒性较大且容易发生爆炸的重氮试剂. 鉴于此, 本文尝试开发一种合成 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺的方法, 即利用廉价的铜作为催化剂, 选用苯甲醇作为反应底物, 以温和的条件一步合成 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺.

收稿日期: 2016-04-26

作者简介: 蔡顺有(1985—), 男, 博士, 讲师, 研究方向为有机合成.

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目(21502086); 福建省自然科学基金创新项目(2015J05028); 闽南师范大学杰出青年科研人才培养计划项目(MJ14005)

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、氢氧化钾、氢氧化钠、醋酸铜、氧化亚铜及氯化亚铜等试剂均为分析纯;所用的 TLC 板为 0.25 mm 厚青岛海洋化工厂生产的硅胶板;柱层析所用的硅胶为青岛海洋化工厂生产的 200~300 目的硅胶。

^1H NMR 谱和 ^{13}C NMR 谱用 Bruker Avance 400 核磁共振仪, TMS 作内标, CDCl_3 作溶剂; MS 谱使用 ESI 条件。

1.2 实验方法

在干燥的 10 mL 单口圆底烧瓶中放入磁子、苯甲醇 **1** (0.462 mmol)、铜催化剂 (0.092 mmol) 及溶于 2 mL 的 DMA 中的氢氧化钠或者氢氧化钾 (2.31 mmol)。在 1 大气压空气或者氧气的存在下, 室温搅拌直到 TLC 检测苯甲醇原料完全消失。向反应体系中加入 5 mL 的稀盐酸中和未反应的碱, 所得到的水相再用乙酸乙酯萃取 5 次, 合并有机相并用无水的硫酸钠干燥 1 h, 过滤浓缩得到 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺粗产品。最后通过柱层析(乙酸乙酯与正己烷的体积比为 1:2), 最终得到淡黄色固体产品。

2 结果与讨论

2.1 合成探索

选用苯甲醇作为反应的原料, 在催化量醋酸铜 (10 mol%) 及氢氧化钠 (2.0~5.0 equiv) 的存在下, 在室温条件下敞口反应, 以初步考察该反应的可行性。当反应进行到 24 h 时, 在 TLC 板上观察到有新的产物生成。对所生成的产物进行分离纯化, 经核磁鉴定为目标产物 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺 **3**, 反应产率为 18%。合成反应路线如图 1 所示。

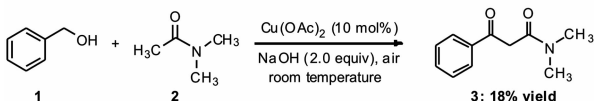


图 1 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺的合成

2.2 产品的结构表征

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ): (酮式和烯醇式) 7.98~7.96 (m, 2H), 7.76~7.74 (m, 1H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.53~7.36 (m, 4H), 5.77 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ): (酮式和烯醇式) 193.8, 172.2, 171.1, 167.1, 136.1, 134.9, 133.6, 132.8, 130.5, 129.8, 128.6, 128.5, 128.3, 128.2, 125.8, 84.5, 45.8, 38.0, 35.5. MS ($\text{M}+\text{H}^+$): 192.23.

图 2 为 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺氢谱。从图 2 可以看出, 所生成的产物结构中由于 1,3-二酮的存在, 使得产物中存在烯醇与羰基的互变异构现象, 因此图中同时存在 2 种互变异构结构的核磁数据。 δ 5.77 峰为烯醇式中烯烃上氢的特征位置(a), 而 δ 4.09 峰为酮式上亚甲基上氢的特征位置(b), 所得到的产物的酮式与烯醇式的比率为 3.3:1。经质谱数据证实, 反应产物为 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺。以上所测得的数据与文献[9-10]报道的相一致。

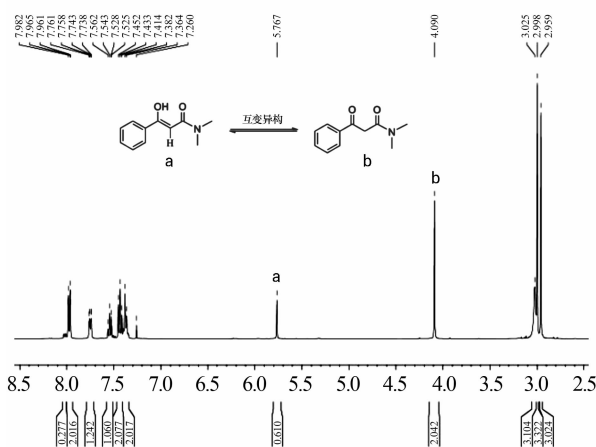


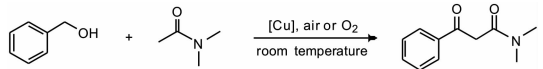
图 2 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺核磁共振氢谱

2.3 反应条件对合成产率的影响

以不同的铜催化剂、碱及反应溶剂考察反应的合成产率, 以筛选最优反应条件, 如表 1 所示。首先, 考察氢氧化钠的用量对反应的影响。发现随着碱用量的增加, 所得的产物的产率也随之增加。当使用 5 equiv 的氢氧化钠时, 反应收率为 45% (序列 2)。其次, 考察不同铜催化剂对反应的影

响,依次尝试了多种性质不同的二价铜催化剂,如三氟甲磺酸铜[Cu(OTf)₂]、碱式碳酸铜、氯化铜及硫酸铜等(序列 2—6),但是发现这些铜催化剂均不能有效提高反应产率.最后,考察一价铜作为催化剂对反应的影响.当选用氧化亚铜作为反应催化剂时,在其他反应条件相同的情况下,该反应的收率可以提高到 50%(序列 7),而使用其他常见的一价铜(如噻吩-2-甲酸铜(CuTC)、氯化亚铜、溴化亚铜)作为反应催化剂时,均不同程度降低了反应收率(序列 8—9).

表 1 反应条件的筛选优化



序列	[Cu] (mol%)	碱(equiv)	溶剂(V/V)	收率 ^c /%
1 ^a	Cu(OAc) ₂ (10)	NaOH (3.0)	DMA	32
2 ^a	Cu(OAc) ₂ (10)	NaOH (5.0)	DMA	45
3 ^a	Cu(OTf) ₂ (10)	NaOH (5.0)	DMA	42
4 ^a	CuCO ₃ (10)	NaOH (5.0)	DMA	38
5 ^a	CuCl ₂ (10)	NaOH (5.0)	DMA	41
6 ^a	CuSO ₄ (10)	NaOH (5.0)	DMA	37
7 ^a	Cu ₂ O (10)	NaOH (5.0)	DMA	50
8 ^a	CuTC (10)	NaOH (5.0)	DMA	43
9 ^a	CuCl (10)	NaOH (5.0)	DMA	41
10 ^a	Cu ₂ O (10)	KOH (5.0)	DMA	55
11 ^b	Cu ₂ O (10)	KOH (5.0)	DMA	65
12 ^b	Cu ₂ O (10)	KOH (4.0)	DMA	73
13 ^b	Cu ₂ O (20)	KOH (4.0)	DMA	68
14 ^b	Cu ₂ O (10)	tBuOK (4.0)	DMA	分解
15 ^b	Cu ₂ O (10)	NaH (4.0)	DMA	分解
16 ^b	Cu ₂ O (10)	KOH (4.0)	DMA/THF (1/1)	39
17 ^b	Cu ₂ O (10)	KOH (4.0)	DMA/DMF (1/1)	32
18 ^b	Cu ₂ O (10)	KOH (4.0)	DMA/DMSO (1/1)	分解

注: a 为反应在空气氛围中进行; b 为反应在氧气氛围中进行; c 为分离得到的产率.

当用碱性更强的氢氧化钾替换氢氧化钠后发现,目标产物 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺的反应收率可以提高到 55%(序列 10). 反应收率较低的一个可能的原因是空气中的氧气含量不足,在一定程度上降低了苯甲醇的氧化速率,同时增加了其他副反应(如脱水反应等)的发生;因此,本文尝试使用 1 大气压的氧气替代空气来进一步研究该反应的反应效率.当反应在 1 大气压氧气

的氛围中进行时,反应产率(序列 11)达到 65%;降低氢氧化钾的用量时,产率可以进一步提高到 73%(序列 12);当提高氧化亚铜的催化用量时,反应收率(序列 13)没有明显改变.当使用碱性更强的叔丁醇钾或者氢化钠代替(氢氧化钾)时,只能观察到反应原料分解的现象(序列 14—15);当选用其他溶剂作为反应的混合溶剂,如四氢呋喃、DMA 及 DMSO 等,目标反应的反应活性被明显抑制(序列 16—18).

经上述对反应中所涉及的各个反应要素进行筛选优化后,获得从苯甲醇出发制备出 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺的最优反应条件,具体为:以 DMA 作为反应的原料及反应溶剂,以 10 mol% 的氧化亚铜作为反应催化剂,以 4 mol 的氢氧化钾作为碱,氧气压强为 1 大气压.

2.4 控制实验研究

控制该反应实验过程如图 3 所示.当保持其他的反应条件不变,在没有氧化亚铜或者没有氢氧化钾的情况下,均不能观察到反应的发生;另外,当加入 1 equiv 的自由基捕获剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)时,同样观察到反应被完全抑制.这暗示该反应过程中可能包含自由基参与的反应.当选用苯甲醛作为反应底物时,在上述优化得到的反应条件中,可以获得产率为 52% 的 N,N-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺.

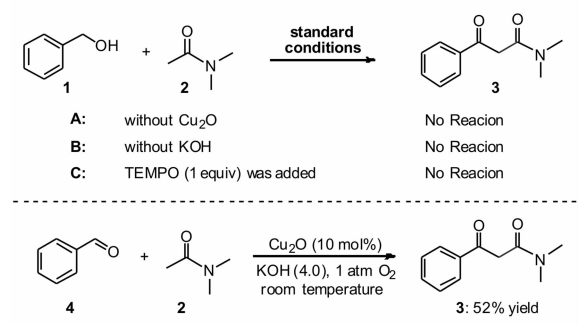


图 3 控制反应图

2.5 反应机理推测

结合上述获得的实验结果,推测该反应可能的反应机理是:首先,氢氧化钾夺取苯甲醇中羟基的氢将其转化成氧负离子中间体,其可能以自由基反应的历程被氧化亚铜及氧气氧化生成苯甲醛

4^[11], 然后苯甲醛 **4** 再与 DMA 发生 1,2 加成反应生成 α -羟基酰胺 **5**, 最后该 α -羟基酰胺 **5** 进一步被氧化铜催化体系氧化生成最终的反应产物 **3**. 反应机理如图 4 所示.

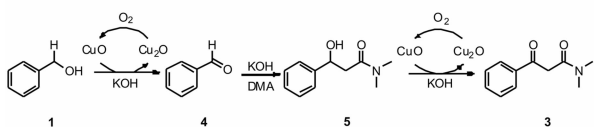


图 4 推测的反应机理图

3 结论

综上所述, 经过系统的条件筛选, 即在氧气氛围中, 氧化亚铜可以在氢氧化钾的存在下, 以温和的反应条件将苯甲醇转化生成 *N,N*-二甲基-3-羰基-3-苯基丙酰胺. 后续的研究工作是进一步尝试将该合成方法应用于其他的 β -羰基酰胺的合成当中.

参考文献:

- [1] Gujadhur R K, Bates C G, Venkataraman D. Formation of aryl-nitrogen, aryl-oxygen, and aryl-carbon bonds using well-defined copper(I)-based catalysts[J]. *Organic Letters*, 2001, 3(26): 4315-4317.
- [2] Azuma S, Nishio K, Kubo K. Three different dimerizations of 2-bromo-3-methyl-1, 4-naphthoquinones[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2012, 77

(10): 4812-4820.

- [3] Thathagar M B, Beckers J, Rothenberg G. Copper-catalyzed Suzuki cross-coupling using mixed nano-cluster catalysts[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2002, 124(40): 11858-11859.
- [4] Zhu L B, Cheng L, Zhang Y X, et al. Highly efficient copper-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles with aryl and heteroaryl halides[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(8): 2737-2743.
- [5] 成宜娟, 孙丽萍. 铜催化 C—N, C—O 偶联反应的研究进展[J]. *有机化学*, 2013, 33(5): 877-890.
- [6] 许华建, 蔺秋石, 林义成, 等. 铜催化碳杂偶联反应的新进展[J]. *有机化学*, 2010, 30(1): 9-22.
- [7] 关金涛, 未本美, 戴志群, 等. 铜催化 Sonogashira 交叉偶联反应的研究进展[J]. *化学世界*, 2012, 53(8): 508-512.
- [8] Chinchilla R, Nájera C. The sonogashira reaction: a booming methodology in synthetic organic chemistry[J]. *Chemical Review*, 2007, 107(3): 874-922.
- [9] Goldys A M, Núñez M G, Dixon D J. Creation through immobilization: a new family of high performance heterogeneous bifunctional iminophosphorane (BIMP) superbase organocatalysts[J]. *Organic Letters*, 2014, 16(24): 6294-6297.
- [10] Helene L, Michael D. Diazo reagents in copper(I)-catalyzed olefination of aldehydes[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2008, 350(14): 2352-2358.
- [11] 吴鑫干, 尹娟娟, 胡在君. 苯甲醛的合成进展[J]. *精细石油化工*, 2002, 4(1): 57-63.