

金属催化的烯烃的直接酰胺化反应研究

张媛媛, 冷雪, 肖晓

(沈阳药科大学制药工程学院)

- 5 **摘要:** 本文报道了一种金属催化的烯烃酰胺化反应方法。反应以 PhI=NTs 作为氮源, 金属 Pd 和 Fe 为催化剂, 在室温的温和条件下合成在有机化学和药物化学中有着重要意义的酰胺产物。该方法采用连续性操作, 以中等的收率直接得到一系列取代苯甲酰胺, 可能的反应机理同时被提出。
- 10 **关键词:** 有机化学; 金属催化; 烯烃的酰胺化反应;
中图分类号: O622.5

Study on Metal-catalyzed Amidation of Alkene

Zhang Yuanyuan, Leng Xue, Xiao Xiao

- 15 (School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University)

Abstract: An effective procedure of synthesis of amides from alkenes and PhI=NTs via Pd and Fe catalysts under mild conditions is described. A series of benzamides containing various functional groups can be obtained in reasonable yield and the possible reaction pathway is proposed in this paper.

- 20 **Key words:** Organic Chemistry; Metal Catalysis; Amidation of Alkenes;

0 引言

酰胺不仅是天然产物和药物分子中的重要结构片段, 也是构成肽键的基本结构单元, 因此成为有机化学、药物化学、生物化学、天然产物化学等众多领域中非常重要的一类物质^[1]。

- 25 传统方法中酰胺的合成是通过将羧酸转化成活性更高的羧酸衍生物, 再与相应的胺类脱水缩合形成, 这种方法附加了活化羧酸的步骤, 且活化的羧酸衍生物稳定性差增大了操作复杂性, 并生成了大量副产物不符合绿色化学要求^[2]。因此, 一直以来有机化学家致力于发展更高效的方法合成酰胺化合物, 例如: 卤化物^[3]、烯烃^[4]、炔烃^[5]的胺化羰基化反应, 醛或醇的氧化酰胺化反应^[6], 胺的氧化反应^[7], 重排反应等^[8]。

- 30 不以 CO 作为羰基来源的由烯烃生成酰胺的研究相对来说并不多, 仅有少数例子报道了强氧化剂存在下的无金属参与的烯烃直接氧化偶联形成酰胺^[9]。鉴于烯烃直接转化成酰胺键极大的提高了有机合成的效率, 发展新的、高效的烯烃转化成酰胺的方法仍然有着较重要的意义。我们在研究中发现以 PhI=NTs 为氮源, 反式二苯乙烯在金属 Pd 的作用下, C=C 双键能够断裂生成 C=N 键。最近, Chan 报道了芳香醛在金属 Fe 的催化下, 同样以 PhI=NTs 为氮源, 能够较为顺利的得到相应的酰胺产物^[10]。受 Chan 的启发, 我们设计将两个反应串联, 使反式二苯乙烯在 Pd, Fe 的连续催化下, 与氮转移试剂 PhI=NTs 反应, 得到酰胺产物,

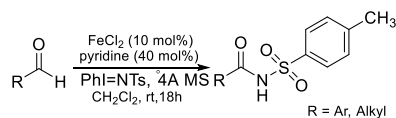
基金项目: 高等学校博士学科点专项科研基金 (20132134120005)

作者简介: 张媛媛 (1989-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 有机合成, 药物化学

通信联系人: 肖晓 (1984-), 女, 讲师, 主要研究方向: 有机合成方法学. E-mail: xxiao1207@iccas.ac.cn

实现了形式上的烯烃直接氧化断裂生成酰胺（图1）。

Chan's work : Fe catalyzed amidation of aldehydes with PhI=NTs¹⁰



Our work : Pd and Fe catalyzed formal amidation of stilbenes with PhI=NTs

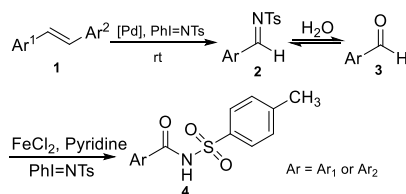


图1 一锅法烯烃酰胺化的设计方案

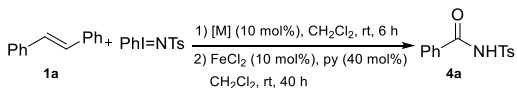
1 结果与讨论

1.1 酰胺化反应中金属催化剂的筛选

初步的实验探索以反式二苯乙烯（**1a**）为标准底物，以 PhI=NTs 为氮源，金属 Pd 为催化剂，在室温下于二氯甲烷溶剂中反应 6 个小时原位生成苯甲醛亚胺 **2a**，由于亚胺在空气中缓慢水解成醛，苯甲醛在 FeCl₂ 催化下最终生成苯甲酰胺 **4a**（图1）。我们首先尝试了不同的金属 Pd 催化剂（表1）。Pd(0) 催化剂普遍能使反应较顺利的进行，以 52-60% 的收率得到目标产物。Pd(OAc)₂ 和 Pd(COD)Cl₂ 在该反应中活性较差，反应以 PdCl₂ 为催化剂时能够以 62% 收率生成酰胺。因此，在接下来的优化实验中，以 PdCl₂ 作为第一步的催化剂。

表1 烯烃酰胺化反应中金属 Pd 催化剂的筛选

Tab. 1 Study on Pd metal in amidation of stilbene



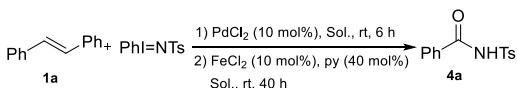
Entry	Pd	Yield(%) ^a	Entry	Pd	Yield(%) ^a
1	Pd ₂ (dba) ₃	52	5	PdCl ₂	62
2	Pd(dba) ₂	56	6	PdBr ₂	53
3	Pd(PPh ₃) ₄	60	7	Pd(COD)Cl ₂	31
4	Pd(OAc) ₂	26	8	Pd(acac) ₂	59

^a Isolated yield.

1.2 溶剂对酰胺化反应的影响

表2 溶剂对转氨化反应的影响^a

Tab. 2 Studies on solvent of amidation^a



Entry	Solvent	Yield(%) ^a	Entry	Solvent	Yield(%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	62	5	THF	40
2	CHCl ₃	66	6	DMF	12
3	ClCH ₂ CH ₂ Cl	54	7	1,4-Dioxane	36
4	Toluene	34	8	MeOH	-

^a Isolated yield.

常温下 PdCl₂ 和 FeCl₂ 催化的，以 PhI=NTs 为氮源的酰胺化反应在二氯甲烷溶剂中能够

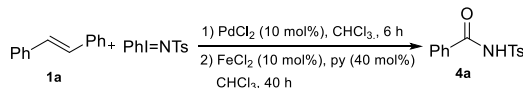
以中等的收率生成酰胺产物 **4a** (Tab. 1, entry 5)。为了进一步提高反应活性, 我们尝试酰胺化反应的溶剂效应。如表 2 所示, 总的来说反应在卤代烃中进行得更为顺利, 其中 CHCl_3 溶剂能够给出最高的收率。反应在甲苯、四氢呋喃和 1,4-二氧六环中以 34-40% 的收率进行。在极性溶剂 DMF 中被分离出的酰胺产物很少, 在甲醇中更是没有任何反应的迹象。

1.3 反应温度对转氨化反应的影响

我们尝试让反应在不同的温度下进行, 将反应温度升到 40 度, 亚胺可正常产生, 然而 FeCl_2 几乎不能顺利催化第二步的醛基酰胺化, 只监测到痕量的产物。降低反应温度到 0 度, 第一步反应即无法正常进行, 因此没有酰胺生成。无论升高还是降低反应温度都对酰胺化反应不利, 因此室温仍然是最佳的反应温度。改变加料方式, 将所有原料一起加入反应瓶中反应, 室温反应 46 小时之后却只有 16% 的收率。以上实验证实分步的苯甲醛亚胺的生成是很有必要的。

表 3 反应温度对酰胺化反应的影响^a

Tab. 3 Studies on temperature of amidation^a



Entry	Temperature(°C)	Yield(%) ^a
1	rt	66
2	40	trace
3	0	-
4	rt	16

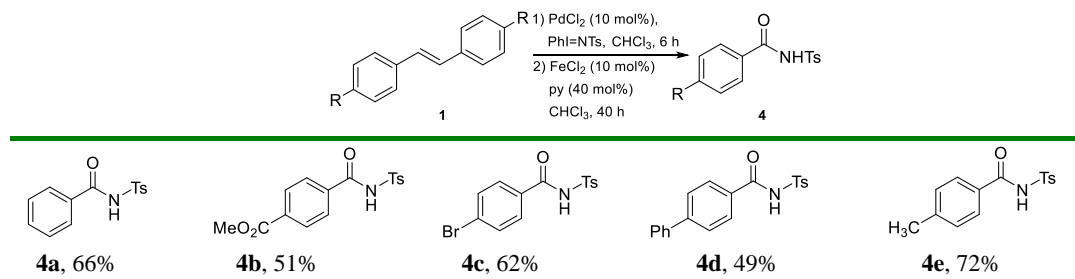
^a Isolated yield

1.4 酰胺化反应底物的适用范围研究

在优化反应条件之后, 我们开展了底物的适用范围研究 (表 4)。标准反应条件为: 以 PhI=NTs 为氮源, 取代的对苯二烯 **1** 在室温下二氯甲烷溶液中, 首先被 10 % mmol 的 PdCl_2 氧化断裂生成醛亚胺 (亚胺在空气中会水解生成醛), 反应 6 小时后加入 FeCl_2 (10 % mmol) 和配体吡啶, 完成醛的酰胺化反应。底物的适用范围研究显示该反应条件取代的反式对苯二烯具有较好的普适性, 例如, 除了标准底物 **1a** 取得较好的收率之外, 吸电取代底物 **1b-d** 也能够以中等的收率生成酰胺衍生物, 而具有供电基团的底物能够以更好的活性发生酰胺化反应。

表 4 酰胺化反应底物的适用范围研究^a

Tab. 4 Study on substrate scope in amidation of alkenes^a



2 实验部分

2.1 仪器与试剂

所有的商品化的试剂都直接使用, 没有进一步纯化。柱层析硅胶的规格为 200-300 目。¹H NMR 和 ¹³C NMR 的表征仪器为 Bruker AV (400M)核磁共振仪, 用四甲基硅烷作为内标, 氘代氯仿, 氘代甲醇作为溶剂。底物 **1a-d** 直接购买使用, PhI=NTs¹¹ 参照相关文献合成。

2.2 底物 **1e** 的合成

-20 °C 下, 向反式-4,4'-二溴-二苯乙烯(1.0g, 3.0 mmol)和 Ni(dppp)Cl₂(0.049g, 0.090 mmol)的乙醚(10 mL)溶液中, 滴加 CH₃MgBr(1.6 mL, 4.8 mmol)乙醚溶液, 30 min 左右滴加完毕。混合物回流 3 个小时后, 室温下搅拌过夜, 于氮气保护下加入正己烷(10mL)继续室温下搅拌 2 个小时后, 将反应混合物使用硅胶过滤, 用正己烷洗, 滤液旋干后柱层析得到白色固体 **1e**, 所得底物 **1e** 用正己烷进一步纯化, 进行重结晶。

化合物 **1e**: 收率 52%; 白色固体; 熔点: 144 - 145 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 7.16 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.04 (s, 2H), 2.36 (s, 6H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 137.48, 134.94, 129.57, 127.84, 126.51, 21.44; Calcd for C₁₆H₁₆: C, 92.26; H, 7.74. Found: C, 92.13; H, 7.87.

2.3 酰胺化反应通用方法

向试管中依次加入二苯乙烯 **1a**(0.090g, 0.50 mmol), PhI=NTs(0.746g, 2.0 mmol), PdCl₂(0.008 g, 0.05 mmol)和 CHCl₃(1.0 mL)。反应物在室温搅拌 6 小时后依次向试管中加入 FeCl₂ (0.006 g, 0.05 mmol), 吡啶(0.016 mL, 0.20 mmol)和 CHCl₃(1.0 mL)。室温下继续搅拌 40 个小时后, 将反应液旋干溶剂, 粗产品经柱层析(乙酸乙酯/甲醇 40/1)得到酰胺产物 **4a**。

化合物 **4a**: 白色固体; 熔点: 146 - 147 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 - 7.42 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 175.21, 143.25, 142.40, 138.74, 132.36, 130.15, 129.98, 128.80, 127.61, 21.39; HRMS Calcd for C₁₄H₁₃NO₃S (M+Na): 298.0508. Found: 298.0499.

化合物 **4b**: 白色固体; 熔点: 136 - 137 °C; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ 173.43, 168.09, 143.53, 142.90, 141.96, 133.54, 130.07, 130.03, 129.99, 127.75, 52.74, 21.41; HRMS Calcd for C₁₆H₁₅NO₅S (M+Na): 356.0563. Found: 356.0564.

化合物 **4c**: 白色固体; 熔点: 136 - 137 °C; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ 173.43, 168.09, 143.53, 142.90, 141.96, 133.54, 130.07, 130.03, 129.99, 127.75, 52.74, 21.41; HRMS Calcd for C₁₆H₁₅NO₅S (M+Na): 356.0563. Found: 356.0564.

化合物 **4d**: 白色固体; 熔点: 199 - 200 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 4H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD) δ 174.77, 145.37, 143.38, 142.30, 141.68, 137.43, 130.79, 130.03, 129.93, 128.83, 128.08, 127.65, 127.38, 21.41; HRMS Calcd for C₂₀H₁₈NO₃S (M+H): 352.1002. Found: 352.1004.

化合物 **4e**: 白色固体; 熔点: 140 - 142 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.93 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CD_3OD) δ 175.19, 143.29, 143.01, 142.36, 135.83, 130.30, 129.99, 129.47, 127.56, 21.48, 21.39; HRMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ (M+H): 290.0845. Found: 290.0846.

3 结论

本文对金属催化的烯烃的酰胺化反应做了较为系统的探索研究, 并通过优化各类反应条件最终确定了一条较为可行的反应路线: 即利用 $\text{PhI}=\text{NTs}$ 为氮源, 使用金属 PdCl_2 和 FeCl_2 连续催化, 使烯烃发生氧化断裂, 产物苯甲醛继续发生酰胺化反应, 以 49-72% 的收率生成了不同取代的苯甲酰胺衍生物。该方法避免了 CO 和氧化剂的使用, 为目前的酰胺化方法提供了一种新的选择。我们在后续的研究中, 将进一步扩展底物的使用范围, 并开展机理研究。

[参考文献] (References)

- [1] Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. Transition-Metal-Catalyzed C–N Bond Forming Reactions Using Organic Azides as the Nitrogen Source: A Journey for the Mild and Versatile C–H Amination[J]. *Acc. Chem. Res.*, 2015, 48, 1040.
- [2] Valeur, E.; Bradley, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 606.
- [3] a) Brennfuhrer, A.; Neumann, H.; Beller, M. Palladium-Catalyzed Carbonylation Reactions of Aryl Halides and Related Compounds[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, 48, 4114; b) Miyamura, H.; Min, H.; Soulé, J.F.; Kobayashi, S. Size of Gold Nanoparticles Driving Selective Amide Synthesis through Aerobic Condensation of Aldehydes and Amines[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54, 7564.
- [4] Fang, X.; Li, H.; Jackstell, R.; Beller, M. Selective Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of 1,3-Dienes: Atom-Efficient Synthesis of β,γ -Unsaturated Amides[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 16039.
- [5] Li, Y.; Alper, H.; Yu, Z. K. Palladium-Catalyzed Regiospecific Aminocarbonylation of Alkynes in the Ionic Liquid [bmim][Tf2N][J]. *Org. Lett.*, 2006, 8, 5199.
- [6] Nordstrom, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. Amide Synthesis from Alcohols and Amines by the Extrusion of Dihydrogen[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 17672.
- [7] Wang, Y.; Kobayashi, H.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. Manganese oxide-catalyzed transformation of primary amines to primary amides through the sequence of oxidative dehydrogenation and successive hydration[J]. *Chem. Commun.*, 2012, 48, 2642.
- [8] Crochet, P.; Cadierno, V. Catalytic synthesis of amides via aldoximes rearrangement[J]. *Chem. Commun.*, 2015, 51, 2495.
- [9] a) Knudsen, K. R.; Bachmann, S.; Jørgensen, K. A. Catalytic Enantioselective Transamination of α -Keto Esters: an Organic Approach to Enzymatic Reactions[J]. *Chem. Commun.*, 2003, 2602; b) Bachmann, S.; Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. Mimicking Sharif, M.; Gong, J.-L.; Langer, P.; Beller, M.; Wu, X.-F. A novel oxidative procedure for the synthesis of benzamides from styrenes and amines under metal-free conditions[J]. *Chem. Commun.*, 2014, 50, 4747.
- [10] a) Ton, T. M. U.; Tejo, C.; Tania, S.; Chang, J. W. W.; Chan, P. W. W. Iron(II) Catalyzed Amidation of Aldehydes with Iminoiodinanes at Room Temperature and Under Microwave Assisted Conditions[J]. *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 4894; b) Chang, J. W. W.; Ton, T. M. U.; Tania, S.; Taylor, P. C.; Chan, P. W. H. Practical copper(I)-catalysed amidation of aldehydes[J]. *Chem. Commun.*, 2010, 46, 922; c) Chang, J. W. W.; Chan, P. W. H. Highly Efficient Ruthenium(II) Porphyrin Catalyzed Amidation of Aldehydes[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 1138.