

Cu-Catalyzed Benzyl Cyanide and Secondary Amines for the Synthesis of Tertiary Amides

Xiaohong Cui, Zhu Qiao, Xuan Huang, Xiaoqin Yang, Xiuling Chen, Shaofa Sun*

Non-Power Nuclear Technology Collaborative Innovation Center, School of Nuclear Technology and Chemistry & Biology, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei
Email: sunshaofa@mail.hbust.com.cn

Received: Jan. 24th, 2018; accepted: Feb. 4th, 2018; published: Feb. 11th, 2018

Abstract

Amides are common functional groups that have widely existed in natural products which are the key building blocks of proteins. Amides have wide applications in the synthesis of many synthetic drugs, pharmaceuticals and fine chemicals. Herein, we report a novel copper-catalyzed oxidative benzyl cyanide and secondary amines for the synthesis of tertiary amides. Under the optimal reaction condition, both electron-rich and electron-deficient group substituted 2-phenylacetonitrile with secondary amines could give the amide products in high yields.

Keywords

Cu-Catalyzed, Benzyl Cyanide, Secondary Amines, Tertiary Amides

铜催化苄腈化合物与二级胺合成三级酰胺

崔晓红, 乔 助, 黄 轩, 杨小琴, 陈秀玲, 孙绍发*

湖北科技学院核技术与化学生物学院/非动力核技术研发中心, 湖北 咸宁
Email: sunshaofa@mail.hbust.com.cn

收稿日期: 2018年1月24日; 录用日期: 2018年2月4日; 发布日期: 2018年2月11日

摘 要

酰胺是天然产物中普遍存在的功能基团, 是蛋白质的重要组成部分。酰胺在许多合成药物、医药和精细化学品的合成中有着广泛的应用。本文报道了一种新颖的铜催化氧化苄腈化合物与二级胺合成三级酰胺化合物的方法。在最优反应条件下, 含有吸电子取代基或者给电子取代基的苄腈化合物都可以与二级胺反应高产率地合成三级酰胺化合物。

*通讯作者。

文章引用: 崔晓红, 乔助, 黄轩, 杨小琴, 陈秀玲, 孙绍发. 铜催化苄腈化合物与二级胺合成三级酰胺[J]. 合成化学研究, 2018, 6(1): 8-14. DOI: 10.12677/ssc.2018.61002

关键词

铜催化, 苄腈, 二级胺, 三级酰胺

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

酰胺化合物广泛存在于天然产物中, 是蛋白主的重要组成部分[1] [2]。酰胺在许多合成药物、医药和精细化学品的合成中有着广泛的应用[3] [4], 据统计约有 25% 的药物分子中含有酰胺官能团, 因此对酰胺化合物的合成研究具有重要的意义[5]。实验室酰胺化合物的合成方法有很多。传统酰胺化合物的合成是由羧酸或者羧酸衍生物与胺反应合成[6] [7] [8]。近年来随着新型催化剂的应用和新方法的研究, 酰胺化合物的合成方法得到进一步的提高。在氧化剂和催化剂的存在下, 由醛与胺合成酰胺化合物被国内外很多课题组所报道[9] [10] [11]。由于醛化学性质不稳定, 该方法受到了一定的限制。随后汪志勇教授报道了催化氧化醇与胺合成酰胺化合物的方法[12], 继汪教授课题组之后, 很多课题组也相继报道了催化氧化醇与胺合成酰胺[13] [14]。为了开发新的酰胺化合物的合成方法, 末端炔烃被作为底物与胺反应合成酰胺[15]。虽然这些方法都有效地合成酰胺化合物, 但是仍存在反应条件苛刻, 底物不稳定, 操作复杂等缺点。2014 年尹双凤教授课题组报道了铜催化不活泼化合物与三级胺合成酰胺化合物[16]。该方法首次通过不活泼 C-C 键的断裂与三级胺合成酰胺化合物, 但是该反应存在反应温度较高, 原子经济性不好等缺点。因此, 开发一条绿色、经济、环保的酰胺化合物的合成方法是目前的研究热点。本文开发了一种简单、有效、高原子经济性的酰胺化合物的合成方法。该方法以铜为催化剂, 取代的苄腈和二级胺为底物, 高产率地合成酰胺化合物。这种合成方法具有催化剂廉价, 反应条件温和, 底物的适用范围广等优点。

2. 实验部分

2.1. 实验仪器与试剂

^1H NMR (400 MHz)以 TMS 为内标, 用 Bruker 400 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂); 薄层色谱板为青岛海洋化工厂 GF254 硅胶板; 柱层析硅胶为青岛海洋化工厂生产(200~300 目); 其它化学试剂均为分析纯或化学纯, 分别购于安耐吉、百灵威、阿拉丁等试剂厂。

2.2. 实验步骤

铜催化苄腈与二级胺反应合成三级酰胺的一般过程如下: 在 25 mL 的 Schlenk 管中加入 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (10 mol% 基于底物苄腈), 然后抽真空通氧气三次, 在氧气氛围下加入 0.2 mmol 的苄腈化合物, 0.24 mmol 的二级胺, 1 mL 甲苯, 封管, 置于 90°C 的油浴锅反应 12 h。反应结束后, 用饱和 NH_4Cl 水溶液洗涤, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机溶剂, 真空旋干, TLC 过柱得到目标产物。

2.3. 目标化合物的结构表征

目标化合物 *N,N*-取代的苯甲酰胺是由铜氧化苄腈, 经过 C-CN 键断裂与二级胺反应合成三级苯甲酰胺。

1) *N,N*-diethylbenzamide (**3a**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.29 (s, br, 5H), 3.45 (s, br, 2H), 3.16 (s, br, 2H), 1.16 (s, br, 3H), 1.01 (s, br, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.3, 137.2, 129.1, 128.4, 126.2, 43.3, 39.2, 14.2, 12.9.

2) *N,N*-dipropylbenzamide (**3b**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (s, br, 5H), 3.45 (s, br, 2H), 3.14 (s, br, 2H), 1.67 (s, br, 2H), 1.50 (s, br, 2H), 0.97 (s, br, 3H), 0.72 (s, br, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 137.4, 129.0, 128.4, 126.4, 50.6, 46.2, 21.9, 20.7, 11.4, 11.0.

3) *N*-cyclohexyl-*N*-methylbenzamide (**3c**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.38 (s, br, 5H), 4.52 (s, br, 0.5H), 3.44 (s, br, 0.5H), 2.96 (s, br, 2H), 2.17 (s, br, 2H), 1.04~1.79 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.8, 129.2, 128.5, 126.8, 126.1, 58.3, 52.8, 32.1, 30.8, 29.7, 27.6, 25.6, 25.5, 25.2.

4) phenyl(piperidin-1-yl)methanone (**3d**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (s, br, 5H), 3.71 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 1.67 (s, 4H), 1.51 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.3, 136.5, 129.4, 128.4, 126.8, 48.8, 43.1, 26.6, 25.7, 24.6.

5) morpholino(phenyl)methanone (**3e**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40 (s, br, 5H), 3.75 (s, br, 4H), 3.62 (s, br, 2H), 3.42 (s, br, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.5, 135.3, 129.9, 128.6, 127.1, 66.9, 66.4, 51.9, 46.2.

6) phenyl(pyrrolidin-1-yl)methanone (**3f**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (s, 2H), 7.39 (s, 2H), 3.64 (s, br, 2H), 3.42 (s, br, 2H), 1.96 (s, br, 2H), 1.86 (s, br, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.7, 137.1, 129.8, 128.2, 127.0, 49.6, 46.2, 26.4, 24.4.

7) *N,N*-diethyl-4-methylbenzamide (**3g**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.18 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.54 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.24 (s, br, 3H), 1.11 (s, br, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 139.1, 134.3, 128.9, 126.3, 43.3, 39.3, 21.3, 14.2, 12.9.

8) 4-bromo-*N,N*-dipropylbenzamide (**3h**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.21 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 3.42 (s, br, 2H), 3.12 (s, br, 2H), 1.67 (s, br, 2H), 1.51 (s, br, 2H), 0.95 (s, br, 3H), 0.73 (s, br, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.7, 136.2, 131.6, 128.2, 123.2, 50.7, 49.4, 22.1, 21.9, 11.4, 11.3.

9) *N,N*-dibenzyl-4-nitrobenzamide (**3i**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.63 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.31~7.38 (m, 8H), 7.11 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 4.74 (s, 2H), 4.35 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.1, 148.3, 142.3, 136.3, 135.6, 129.1, 128.9, 128.5, 128.1, 127.9, 127.8, 126.8, 123.9, 51.4, 47.3.

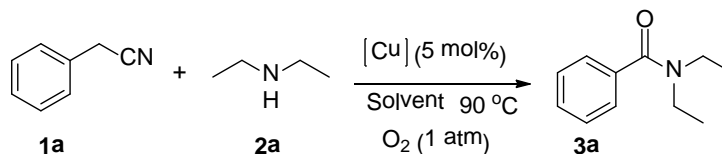
10) *N,N*-dibenzyl-2-naphthamide (**3j**), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, 3H, $J = 10.0$ Hz), 7.58 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (d, 2H, $J = 4.8$ Hz), 7.35 (s, 8H), 7.16 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.45 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.4, 137.0, 136.4, 133.7, 133.5, 132.7, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.8, 126.6, 124.1, 51.7, 47.0.

3. 结果与讨论

3.1. 反应条件的优化

表 1 反应条件的优化^a。

该反应以苕脞(**1a**)和二乙胺(**2a**)作为模板底物, 分别考察催化剂、氧化剂、添加剂、溶剂以及温度对反应产率的影响(见表 1)。首先以 CuCl_2 为催化剂, 氧气为氧化剂, 吡啶为添加剂, 甲苯为溶剂, 90°C 下反应 12 h, 得到 73% 的 **3a** (编号 1)。接着我们改用不同配体, 从结果显示配体的改变并没有提高反应产率(编号 2~3)。相反, 在不加配体的条件下, **3a** 的产率提高到 81% (编号 4)。所以我们推断该反应的进行

Table 1. Optimization of the reaction conditions^a**表 1.** 反应条件的优化^a

编号	催化剂(10 mol%)	添加剂(20 mol%)	溶剂(1 mL)	产率 ^b
1	CuCl ₂	吡啶	甲苯	73
2	CuCl ₂	1,10-邻菲罗啉	甲苯	70
3	CuCl ₂	2,2-联吡啶	甲苯	68
4	CuCl ₂	---	甲苯	81
5	Cu(OAc) ₂	---	甲苯	77
6	Cu(NO ₃) ₂	---	甲苯	90
7	CuBr ₂	---	甲苯	85
8	CuBr	---	甲苯	80
9	CuI	---	甲苯	84
10	Cu(NO ₃) ₂	---	DMF	24
11	Cu(NO ₃) ₂	---	1,4-二氧六环	66
12	Cu(NO ₃) ₂	---	CH ₃ CN	35

^aReaction conditions: 2-benzyl cyanide (0.2 mmol), diethylamine (0.24 mmol), Cat (0.02 mmol), additive (0.04 mmol), O₂ (1 atm), 90°C, Schlenk for 12 h. ^bIsolated yield. ^a反应条件: 苄腈(0.2 mmol), 二乙胺(0.24 mmol), 催化剂(0.02 mmol), 添加剂(0.04 mmol), O₂ (1 atm), 90°C, Schlenk 中反应 12 h. ^b分离产率。

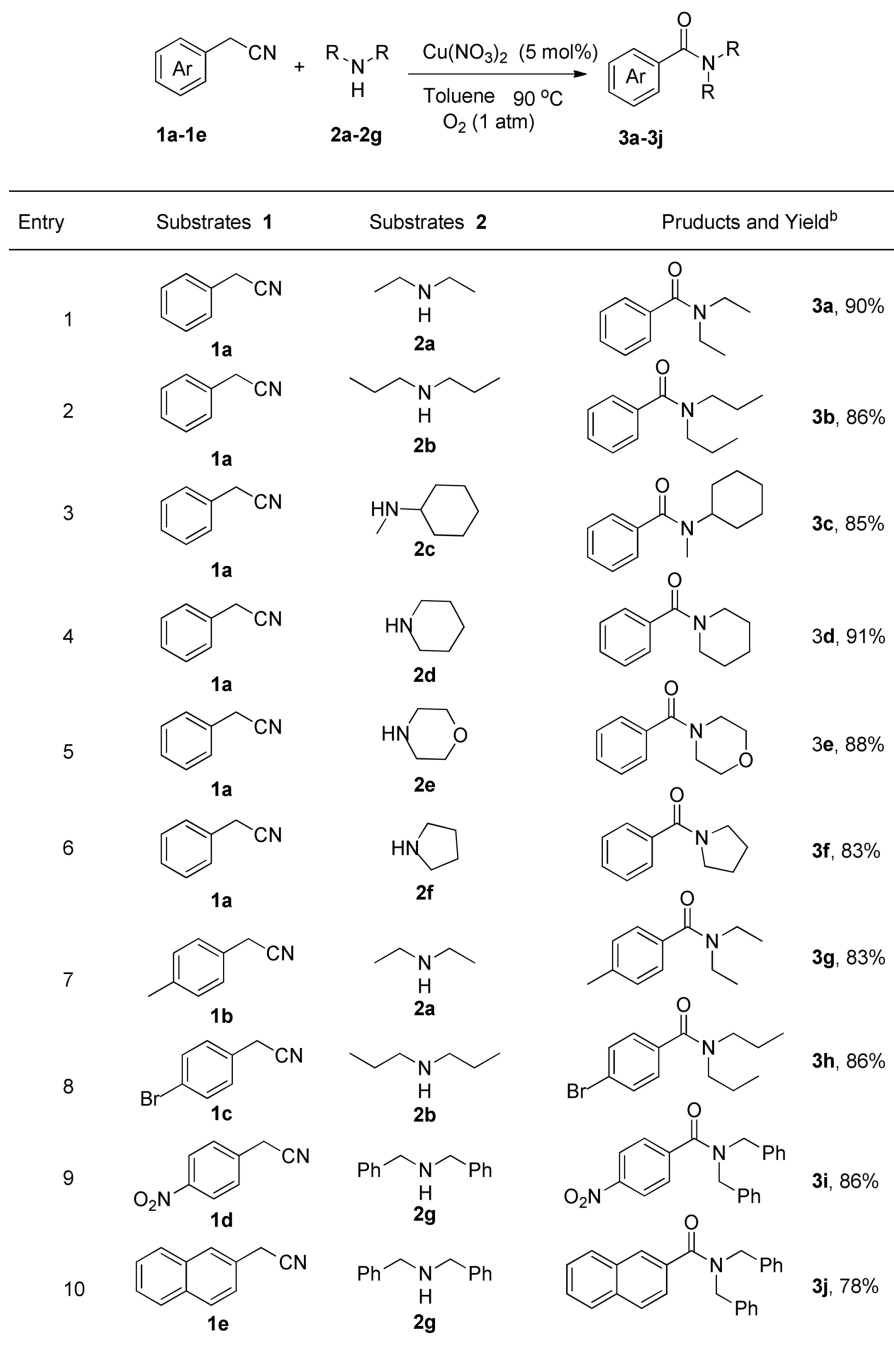
不需要额外增加配体, 所以, 以甲苯为溶剂, 在不添加配体的条件下, 我们尝试不同铜催化剂对该反应的影响(编号 5~9), 当以 Cu(OAc)₂、Cu(NO₃)₂、CuBr₂、CuBr、CuI 为催化剂时, Cu(NO₃)₂ 显示了很好的催化效果, **3a** 产率高达 90% (编号 6)。接着以 Cu(NO₃)₂ 为催化剂, 尝试不同溶剂对反应的影响(编号 10~12), 结果显示该反应在 DMF、CH₃CN 中产率较低, 在 1,4-二氧六环中收率中等, 从以上结果显示, 甲苯是该反应的最优溶剂。最终我们确定该反应的最优条件为: 催化剂为 Cu(NO₃)₂, (0.02 mmol), 溶剂为甲苯(1 mL), 无添加剂, 温度为 90°C, 反应时间 12 h。

3.2. 反应底物的拓展

在最优反应条件下, 考察了底物腈和胺的适用范围(见图 1)。首先考虑不同的二级胺对反应的影响, 除二乙胺外, 二正丙胺为胺底物与苄腈反应, 酰胺 **3b** 的收率为 86% (编号 2)。结果显示该反应与胺的链长没有关系。当以 *N*-甲基环己胺为底物, *N*-甲基-*N*-环己基苯甲酰胺 **3c** 的收率为 85%, 该反应结果证明即使胺分子连有位阻较大的环己基, 也不会阻碍反应的发生(编号 3)。当以哌啶、吗啡啉、吡咯烷为底物与苄腈反应, 相应酰胺的收率都较高(编号 4~6)。从胺反应的结果可以看出, 无论是链状胺还是环状胺都可以作为很好的底物, 与苄腈反应得到相应的酰胺。随后我们考虑苄腈芳环上取代基对反应的影响, 当苄腈芳环连有给电子取代基甲基 **1b**, 与胺 **2a** 反应也可以得到相应的酰胺 **3g**, 产率 83% (编号 7)。当芳环上连有卤素溴取代基 **1c**, 也可以与胺 **2b** 反应得到相应的酰胺 **3h**, 收率为 86% (编号 8)。当强吸电子基团硝基存在时, 比如 **1d** 作为底物可以与 2-苄胺 **2g** 反应生成相应的酰胺 **3i**, 产率 86% (编号 9)。从结

果可以看出, 无论苯腈芳环上连有给电子取代基还是吸电子取代基, 都可以与二级胺反应得到相应的酰胺产物。当以 2-萘乙腈 **1e** 为反应底物时, 也可以与胺 **2g** 反应得到相应的酰胺 **3j** (标号 10)。

图 1 反应底物的拓展^a。



^aReaction conditions: substituted-benzyl cyanide (0.2 mmol), secondary amine (0.24 mmol), Cu(NO₃)₂ (0.02 mmol, 10%), O₂ (1 atm), 90°C, Schlenk for 12 h. ^bIsolated yield. ^a反应条件: 取代的芳腈(0.2 mmol), 二级胺(0.24 mmol), Cu(NO₃)₂ (0.02 mmol, 10%), O₂ (1 atm), 90°C, Schlenk 中反应 12 h. ^b分离产率。

Figure 1. Expansion of reactive substrate^a

图 1. 反应底物的拓展^a

3.3. 可能的反应机理

为了探索该反应可能的反应历程,我们做了相应的控制实验(见图2),首先以苯甲醛 **1f** 为反应底物,在标准条件下与二级胺反应,结果没有得到想要的酰胺(见图2 Eq.1),此结果说明,该反应不是苯腈变为醛再与胺反应生成酰胺产物。接着以 α -羰基苯乙腈为底物,与二级胺反应,结果显示在较短的反应内,所要酰胺的产物高达 91%,从此结果可以看出,在苯腈反应过程中,苯腈首先氧化为 α -羰基苯乙腈化合物再与胺反应生成相应的酰胺产物(见图2 Eq.1)。

根据以上控制实验结果和文献报道[17],铜催化苯腈与二级胺反应生成酰胺的反应机理可能如下(见图3):首先二级胺 **2** 在铜离子和氧气的作用下生成中间体铜胺离子 **I2a**,苯腈 **1** 被氧化为相应的 α -羰基腈 **I1a**,然后中间体胺离子 **I2a** 进攻 α -羰基腈 **I1a** 生成相应的酰胺 **3**,释放出铜离子进行下一步的催化反应。

4. 结论

本文开发了一种简单有效的铜催化苯腈与二级胺反应合成三级酰胺化合物的新体系,并且提出了可能的反应机理。该方法一步实现了 C-H 键的氧化, C-C 键的断链和 C-N 键的形成。该反应体系的提出为酰胺化合物的合成开辟了一种新的合成途径。该反应体系下,产物的选择性和产率都很高,催化剂廉价,底物适用范围广,是一种酰胺化合物的绿色合成方法。

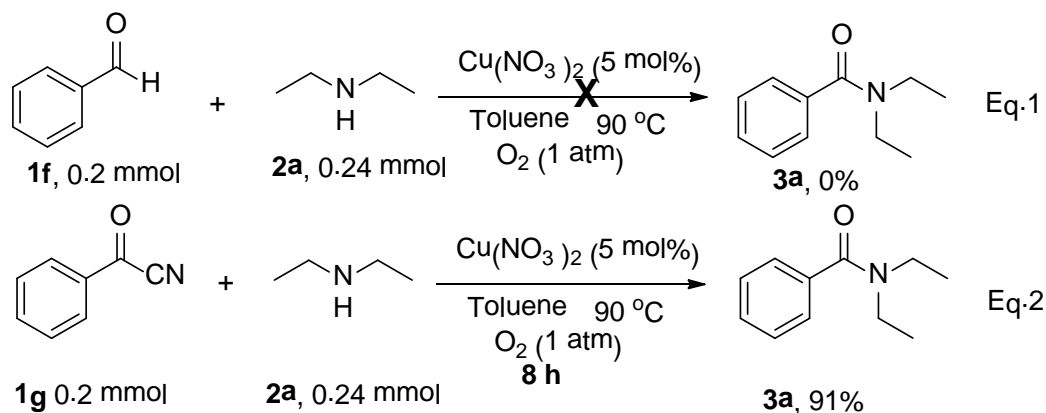


Figure 2. Mechanism Control Experiment

图2. 机理控制实验

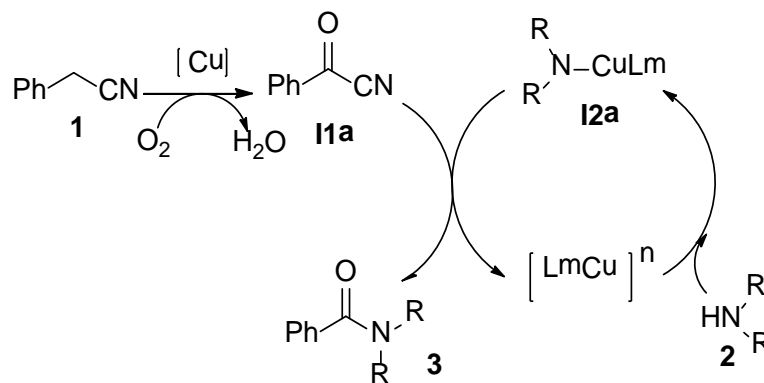


Figure 3. Reaction Mechanism by Copper Catalyzed

图3. 铜催化苯腈与二级胺反应合成三级酰胺的反应机理

致 谢

感谢国家自然科学基金(No. 21603068), 和湖北科技学院博士启动基金(2016-19XB011)对本工作的支持与帮助。

参考文献 (References)

- [1] 盛国柱, 张炜. 酰胺官能团构建方法研究新进展[J]. 有机化学, 2013(33): 2271-2282.
- [2] Shen, B., Makley, D.M. and Johnston, J.N. (2010) Umpolung Reactivity in Amide and Peptide Synthesis. *Nature*, **465**, 1027-1033. <https://doi.org/10.1038/nature09125>
- [3] Valeur, E. and Bradley, M. (2009) Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents. *Chemical Society Reviews*, **38**, 606-631. <https://doi.org/10.1039/B701677H>
- [4] Humphrey, J.M. and Chamberlin, A.R. (1997) Chemical Synthesis of Natural Product Peptides: Coupling Methods for the Incorporation of Noncoded Amino Acids into Peptides. *Cheminform*, **97**, 2243-2266.
- [5] Castanho, M. and Santos, N. (2011) Peptide Drug Discovery and Development. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. <https://doi.org/10.1002/9783527636730>
- [6] Li, M., Hu, L., Cao, X.Q., et al. (2011) Direct Hydrogenation of Nitroaromatics and One-Pot Amidation with Carboxylic Acids over Platinum Nanowires. *Chemistry*, **17**, 2763-2768. <https://doi.org/10.1002/chem.201002801>
- [7] Ghaffarzadeh, M., Joghian, S.S. and Faraji, F. (2012) A New Method for the Synthesis of Amides from Imines. *Tetrahedron Letters*, **53**, 203-206. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.11.018>
- [8] Starkov, P. and Sheppard, T.D. (2011) Borate Esters as Convenient Reagents for Direct Amidation of Carboxylic Acids and Transamidation of Primary Amides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 1320-1323. <https://doi.org/10.1039/c0ob01069c>
- [9] Xie, S., Zhang, Y., Ramström, O., et al. (2016) Base-Catalyzed Synthesis of Aryl Amides from Aryl Azides and Aldehydes. *Chemical Science*, **7**, 713-718. <https://doi.org/10.1039/C5SC03510D>
- [10] Liu, Z.J., Zhang, J. and Chen, S.L. (2012) Cross Coupling of Acyl and Aminyl Radicals: Direct Synthesis of Amides Catalyzed by Bu₄Ni with TBHP as an Oxidant. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**, 3231-3235. <https://doi.org/10.1002/anie.201108763>
- [11] Kekeli, E.K. and Wolf, C. (2007) Metal-Free One-Pot Oxidative Amination of Aldehydes to Amides. *Organic Letters*, **9**, 3429-3432. <https://doi.org/10.1021/ol7014626>
- [12] Xu, K., Hu, Y.B., Wang, Z.Y., et al. (2012) Direct Amidation of Alcohols with N-Substituted Formamides under Transition-Metal-Free Conditions. *Chemistry-A European Journal*, **18**, 9793-9797. <https://doi.org/10.1002/chem.201201203>
- [13] Xiao, F., Liu, Y., Deng, G., et al. (2012) Peroxide-Mediated Transition-Metal-Free Direct Amidation of Alcohols with Nitroarenes. *Organic Letters*, **14**, 984-987. <https://doi.org/10.1021/ol203211k>
- [14] Ghosh, S.C., Muthaiah, S., Zhang, Y., et al. (2009) Direct Amide Synthesis from Alcohols and Amines by Phosphine-Free Ruthenium Catalyst Systems. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **351**, 2643-2649. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900482>
- [15] Wei, W., Hu, X.Y., Yan, X.W., et al. (2012) Direct Use of Dioxide as an Oxygen Source: Catalytic Oxidative Synthesis of Amides. *Chemical Communications*, **48**, 305-307. <https://doi.org/10.1039/C1CC14640H>
- [16] Chen, X., Zhou, Y., Yin, S., et al. (2014) Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Inert C-C and C-N Bond Cleavage: A New Strategy for the Synthesis of Tertiary Amides. *Chemistry-A European Journal*, **20**, 1-6. <https://doi.org/10.1002/chem.201403144>
- [17] Guo, S., Qian, B., Xie, Y., et al. (2011) Copper-Catalyzed Oxidative Amination of Benzoxazoles via C-H and C-N Bond Activation: A New Strategy for Using Tertiary Amines as Nitrogen Group Sources. *Organic Letters*, **13**, 522-525. <https://doi.org/10.1021/ol1030298>

Supporting Informations

https://image.hanspub.org/pdf/3160051_paper_images.pdf