

# Ag(I)催化的分子内氢胺化-Michael 加成串联反应

吴佩煜, 韩志勇

(中国科学技术大学化学系, 安徽合肥 230026)

**摘要:**通过甘氨酸酯衍生的炔胺化合物在 Ag(I)催化下发生分子内氢胺化-Michael 加成串联反应, 在较为温和的条件下合成了多取代的 3,4-二氢吡咯结构. 该方法为合成多取代的 3,4-二氢吡咯结构提供了一种高效简便的途径.

**关键词:**串联反应; 氢胺化; 银催化; Michael 加成; 3,4-二氢吡咯

**中图分类号:** O626.2      **文献标识码:** A      doi:10.3969/j.issn.0253-2778.2016.10.003

**引用格式:** 吴佩煜, 韩志勇. Ag(I)催化的分子内氢胺化-Michael 加成串联反应[J]. 中国科学技术大学学报, 2016, 46(10): 809-813.

WU Peiyu, HAN Zhiyong. Ag(I) catalyzed intramolecular hydroamination-Michael addition cascade reaction[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2016, 46(10): 809-813.

## Ag(I) catalyzed intramolecular hydroamination-Michael addition cascade reaction

WU Peiyu, HAN Zhiyong

(Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

**Abstract:** Starting from amino alkynes derived from glycine esters, silver(I) catalyst was employed for a tandem intramolecular hydroamination/Michael addition process under mild conditions. This reaction provides an efficient approach to substituted 3,4-dihydro-2H-pyrroles

**Key words:** cascade reaction; hydroamination; silver catalysis; Michael addition; 3,4-dihydro-2H-pyrroles

### 0 引言

串联反应是指在一步反应操作中同时进行连续的多步反应的过程. 相较于一般的“一锅法”反应过程, 串联反应除了对反应空间上的要求外(同一反应容器), 在时间上也有限制, 即多步反应同时进行. 严格意义上的串联反应甚至要求整个过程不涉及反应条件的改变与额外反应物、催化剂等的后期加入. 正因为串联反应对反应步骤经济性的严格要求, 才使

其成为绿色化学领域重要的研究方向<sup>[1-4]</sup>.

3,4-二氢吡咯类化合物 **2** 是一类重要的合成中间体. 该类化合物既可以作为 Michael 加成反应的给体, 又可以在加热或碱性条件下形成甲亚胺叶立德与亲偶极体发生 3+2 环加成反应(图 1). 1987 年 Hamelin 等<sup>[5]</sup>报道了化合物 **2** 与亚苯基丙二酸二甲酯能够发生 Michael 加成反应, 但反应温度高达 180 °C. Laude 课题组<sup>[6]</sup>在 1994 年报道了化合物 **2** 与马来酰亚胺在 130 °C 下能够发生 3+2 环加成反应. 在合适的催化剂存在下, 这类反应可以在温和的

收稿日期: 2015-12-28; 修回日期: 2016-03-25

基金项目: 中央高校基本科研业务费专项资金(WK2060190041)资助.

作者简介: 吴佩煜, 男, 1989 年生, 硕士. 研究方向: 过渡金属催化. E-mail: wupeiyu@mail.ustc.edu.cn

通讯作者: 韩志勇, 博士/特任副研究员. E-mail: hanzy2014@ustc.edu.cn

条件下进行. 2014 年, 王春江课题组<sup>[7]</sup>与 Fukuzawa 课题组<sup>[8]</sup>分别独立报道了手性银配合物催化的 3, 4-二氢吡咯 **2** 与马来酰亚胺的不对称环加成反应. 在后者的工作中, 会得到少量的 Michael 加成副产物.

在本文中, 我们尝试通过炔胺类化合物 **1** 发生分子内氢胺化反应, 现场生成 3, 4-二氢吡咯 **2**, 随后发生 Michael 加成反应, 得到目标产物 **3**. 氢胺化反应可以通过稀土金属或过渡金属催化来实现<sup>[9]</sup>. 整个过程以串联反应的方式进行.

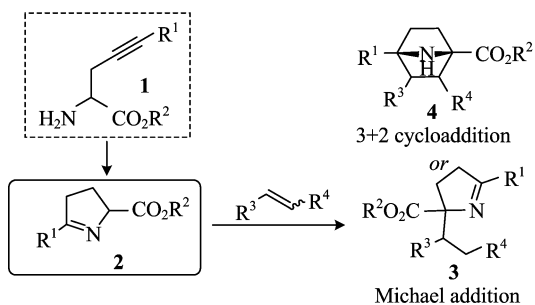


图 1 3,4-二氢吡咯 **2** 在有机合成中的应用

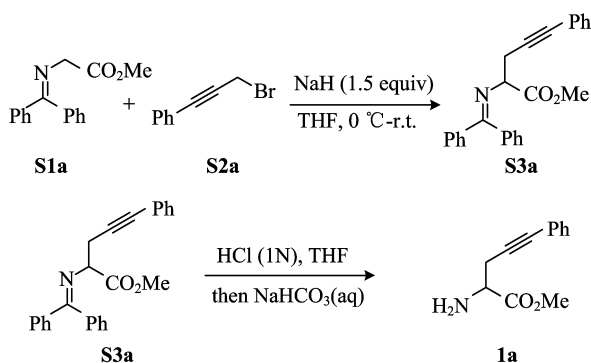
Fig. 1 Applications of 3,4-dihydro-2H-pyrroles **2** in Organic Synthesis

## 1 实验

### 1.1 试剂与仪器

四氢呋喃、甲苯、乙醚在使用前经二苯甲酮、金属钠回流干燥除氧处理; 二氯甲烷、氯仿使用前用氯化钙干燥除氧处理; 取代的硝基烯烃根据文献合成; 其他试剂均为市售的商品化试剂. 快速柱层析使用青岛海洋化工有限公司生产的 H 型硅胶. 红外光谱用 Nicolet MX-1E 红外光谱仪测得; <sup>1</sup>H-NMR 和 <sup>13</sup>C-NMR 用 Bruker-300,400 型核磁共振仪测定; 高分辨质谱用 Bruker BIO TOF Q 质谱仪测定.

### 1.2 底物的合成

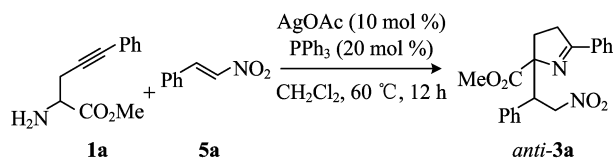


向 100 mL 的圆底烧瓶中加入二苯亚甲基甘氨酸

酸甲酯 **S1a** (2.53 g, 10 mmol) 和 10 mL 四氢呋喃, 0 °C 搅拌 10 min, 缓慢分批加入 60% 的氢氧化钠 (600 mg, 15 mmol), 并维持反应体系温度在 0 °C. 待反应不再有气泡产生, 再在 0 °C 反应 10 min. 随后滴加 3-苯基-2-丙炔-1-溴 **S2a** (2.14 g, 11 mmol). 转移至室温继续反应 2 h. 加入饱和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液淬灭反应, 加乙酸乙酯萃取 (3 × 20 mL), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5 : 1) 得到 2.83 g 无色油状液体 **S3a**, 收率 58%.

将 **S3a** (2.8 g, 7.8 mmol) 溶于 10 mL 四氢呋喃, 室温条件下缓慢滴加 8 mL 稀盐酸 (1 mol/L), 室温搅拌 30 min. 加入 10 mL 的水, 乙酸乙酯萃取 (3 × 10 mL). 水相缓慢加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液, 调节水相 pH 值至 7, 室温继续搅拌 30 min. 乙酸乙酯萃取 (3 × 10 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1) 得到 1.34 g 无色油状液体 **1a**, 收率 85%. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.41 ~ 7.38 (m, 2H), 7.31 ~ 7.28 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.87 ~ 2.85 (m, 2H), 1.77 (brs, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4, 131.7, 128.2, 128.1, 123.1, 84.8, 83.4, 53.5, 52.3, 25.9; IR (KBr)  $\nu$  2979, 2932, 1735, 1490, 1371, 1250, 1155, 846, 758, 697 cm<sup>-1</sup>; HRMS (ESI-MS) exact mass calcd for (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N)<sup>+</sup>; requires 204.0946 m/z, found, 204.0945.

### 1.3 串联反应操作



25 mL 的封管进行避光处理, 加入 AgOAc (1.6 mg, 0.01 mmol)、三苯基膦 (5.2 mg, 0.02 mmol)、苯基硝基烯烃 **5a** (22.5 mg, 0.15 mmol) 以及 0.25 mL 二氯甲烷. 随后将 **1a** (20.3 mg, 0.1 mmol) 溶于 0.25 mL 的二氯甲烷, 滴加入反应管中, 密封处理, 移至 60 °C 反应 12 h. 反应结束后, 加入 5 mL 饱和氯化钠溶液淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (3 × 5 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂, 石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1 柱层析得到 21.1 mg 的串联反应底物 **anti-3a** (收率 60%, *anti/syn* = 10 : 1). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.82 (d, *J* = 7.1 Hz,

2H), 7.50 ~ 7.41 (m, 3H), 7.22 ~ 7.19 (m, 5H), 5.14 (dd,  $J=13.3, 11.0$  Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J=13.4, 4.0$  Hz, 1H), 4.39 (dd,  $J=10.9, 4.0$  Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.85 ~ 2.77 (m, 1H), 2.26 ~ 2.14 (m, 1H), 2.08 ~ 1.93 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 177.6, 174.1, 135.2, 133.4, 131.4, 129.8, 128.5, 128.2, 128.1, 84.7, 77.6, 53.0, 50.2, 35.3, 31.5; IR (KBr)  $\nu$  2955, 2923, 1730, 1616, 1552, 1443, 1377, 1342, 1238, 739,  $690\text{cm}^{-1}$ ; HRMS (ESI-MS) exact mass calcd for  $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}_2)^+$ ; requires 352.1423  $m/z$ , found, 352.1422.

## 2 结果和讨论

### 2.1 串联反应的初步尝试

我们首先通过甘氨酸甲酯衍生物,合成得到了炔胺底物 **1a**. 随后,在  $\text{AgOAc}$  的催化下,  $\text{PPh}_3$  作为配体,二氯甲烷作为溶剂,  $40^\circ\text{C}$  反应 3 h, 能够以 79% 的收率得到环化 **2a**. 而化合物 **2a** 与硝基烯烃反应,同样在  $\text{AgOAc}$  与  $\text{PPh}_3$  的催化下,二氯甲烷作为溶剂,  $40^\circ\text{C}$  反应 4 h, 能够以 82% 的收率得到 Michael 加成产物 **3a**, 未发现有 1,3-偶极环加成反应的产物 **4** 生成. 随后我们对于上述两步反应进行串联,在  $\text{AgOAc}$  催化下,  $40^\circ\text{C}$  反应 12 h, 只能以 23% 的收率得到串联反应产物 **3a**, 体系中同时仍有 42% 的环化产物 **2a** 剩余, 继续延长反应时间后对于第二步反应的转化率没有明显的影响.

### 2.2 反应温度的筛选

首先我们尝试通过调节反应温度来提升第二步反应的转化率. 表 1 为反应温度对于串联反应结果的影响. 从表中数据可以看出, 提升反应温度能够有效地提升第二步加成反应的转化率, 当反应温度提升至  $60^\circ\text{C}$  时, 环化产物剩余 10%, 而串联产物的产率可达 55%; 继续提升温度至  $70^\circ\text{C}$ , 反应体系则会变得复杂.

表 1 对于反应温度的筛选

Tab. 1 The screening of the temperature

编号	温度/ $^\circ\text{C}$	<b>2a</b> /%	<b>3a</b> /%
1	30	46	20
2	40	42	23
3	50	28	34
4	60	10	55
5	70	Complicated	

### 2.3 反应溶剂的筛选

随后我们对反应溶剂进行了筛选(表 2). 由表中数据可见, 能够发生反应的溶剂局限于卤代烷烃, 其中还是以二氯甲烷的反应效果最好. 其他的一些常用溶剂, 如四氢呋喃、甲苯等对于第一步的关环反应无法有效进行, 因此不适用于此反应.

表 2 对于反应溶剂的筛选

Tab. 2 The screening of the solvent

编号	溶剂	<b>2a</b> /%	<b>3a</b> /%
1	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	10	55
2	$\text{CHCl}_3$	<5	12
3	DCE	<5	<5
4	THF	—	—
5	Toluene	—	—
6	1,4-dioxane	—	—

### 2.4 金属催化剂的筛选

表 3 中的数据是对于串联反应中金属催化剂的筛选. 从实验 2~4 可见, 对于不同的金属催化剂,  $\text{Pd}(\text{II})$ ,  $\text{Cu}(\text{I})$ ,  $\text{Cu}(\text{II})$  能够催化第一步的炔胺的环化反应, 但是对于第二步的加成反应则不能有效地进行. 随后我们又对于不同阴离子的  $\text{Ag}(\text{I})$  催化剂进行了筛选, 发现其对于反应的收率略有影响.

表 3 对于金属催化剂的筛选

Tab. 3 The screening of the catalyst

编号	催化剂*	<b>2a</b> /%	<b>3a</b> /%
1	$\text{AgOAc}$	10	55
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	82	—
3	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	73	—
4	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	46	—
5	$\text{AgTFA}$	11	53
6	$\text{AgClO}_4$	12	40
7	$\text{AgOTf}$	8	50
8	$\text{AgOTs}$	10	42

【注】\* 催化剂相对底物的物质的量比例为 10%.

### 2.5 添加剂的筛选

考虑到第二步 Michael 加成反应可能在碱性条件下能够更加有利地进行, 我们尝试了一系列的碱作为添加剂, 考察其对串联反应收率的影响. 由表 4 中的数据可以看出, 碱的加入对于反应的影响较大. 加入一些无机碱时, 反应的收率并没有明显的提高, 同时反应的速度大幅减缓; 而如加入一些有机碱, 则第一步环化反应的收率都会大幅降低.

表 4 对于添加剂的筛选

Tab. 4 The screening of the catalyst

编号	添加剂*	2a/%	3a/%
1	—	10	55
2 <sup>a</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	16	54
3 <sup>a,b</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	10	52
4 <sup>a</sup>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	26	23
5	Et <sub>3</sub> N	25	—
6	DIPEA	<10	—
7	DBU	<10	—

【注】 a 反应时间 24 h, b 添加剂用量为 1.5 倍。\* 添加剂相对反应物的物质的量比例为 40%。

## 2.6 最优条件的确定

随后我们又对其他一些条件如反应时间、催化量、反应浓度等进行了适当的筛选,确定了最优的反应条件(图 2)。

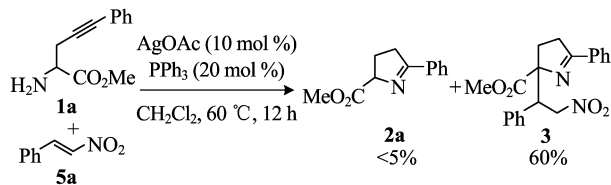


图 2 串联反应的最优条件

Fig. 2 The optimal condition of the reaction

## 2.7 反应底物的扩展

在确定了最优的反应条件之后,我们选取了一些不同取代基的底物在最优条件下进行了底物普适性的研究,反应结果见图 3。

由图中数据的反应结果可以看出,关于硝基烯烃底物方面,不同取代基的底物都能够顺利地发生串联反应得到目标产物. 取代基的不同位置对于串联反应的进行影响不大,均能够以中等收率得到目标产物(3b~3d);芳香环上取代基的电性的影响也较小(3e~3g);而一些杂环取代以及萘环取代的硝基烯烃底物,能够以优秀的收率得到目标产物(3h~3j);同时我们对于共轭的硝基烯烃进行了实验,发现串联反应同样能够顺利进行,得到加成产物(3k)。

随后我们对于银催化剂催化过程的机理进行了研究. 在分子内氢胺化与 Michael 加成反应中分别不加入银催化剂,发现两步反应均不能正常进行,说明银催化剂对于串联反应的两步均具有催化作用. 首先在分子内氢胺化反应中,银催化剂的主要作用

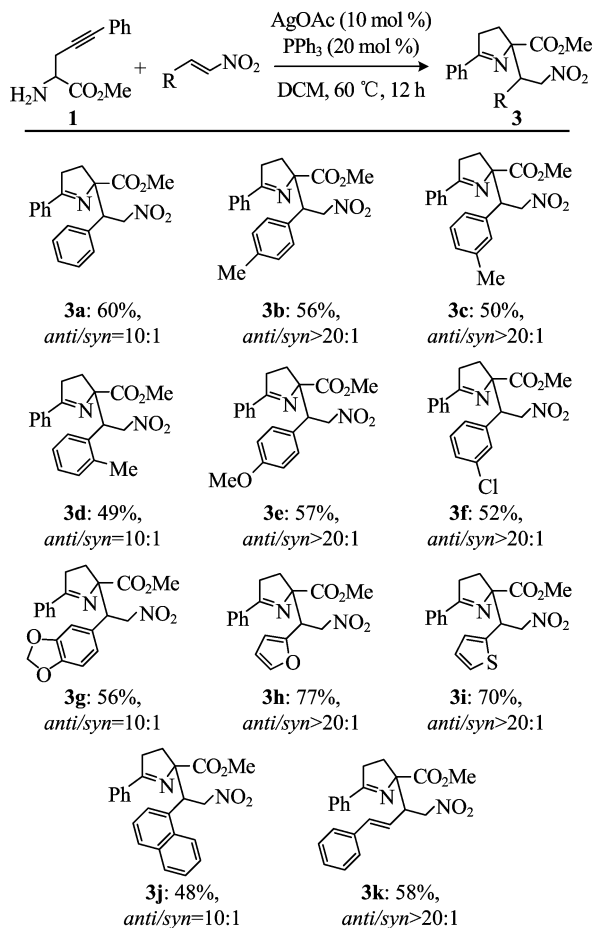


图 3 反应底物的拓展

Fig. 3 Substrate scope

是活化炔键,促进氨基对于炔键的亲核进攻,得到环状亚胺化合物 2. 我们推测银催化剂的主要作用是活化环状亚胺化合物 2,随后通过阴离子(OAc<sup>-</sup>)作为碱夺取亚胺 α-位的氢,进而与硝基烯烃发生 Michael 加成反应,得到最终产物 3(图 6)<sup>[10]</sup>。

在本文完成的同时, Fukuzawa 课题组<sup>[11]</sup>和 Deng 课题组<sup>[12]</sup>分别报道了 Cu(I)或 Ag(I)催化的化合物 2 与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应. 通过与其产物的核磁等数据的比对,确定了本文中第二步 Michael 加成产物以反式为主。

## 3 结论

本文以甘氨酸酯衍生的炔胺化合物作为底物,在 Ag(I)作为催化剂的条件下与硝基烯烃底物发生分子内氢胺化-Michael 加成串联反应,为 3,4-二氢吡咯类产品的合成提供了一种简捷高效的途径。

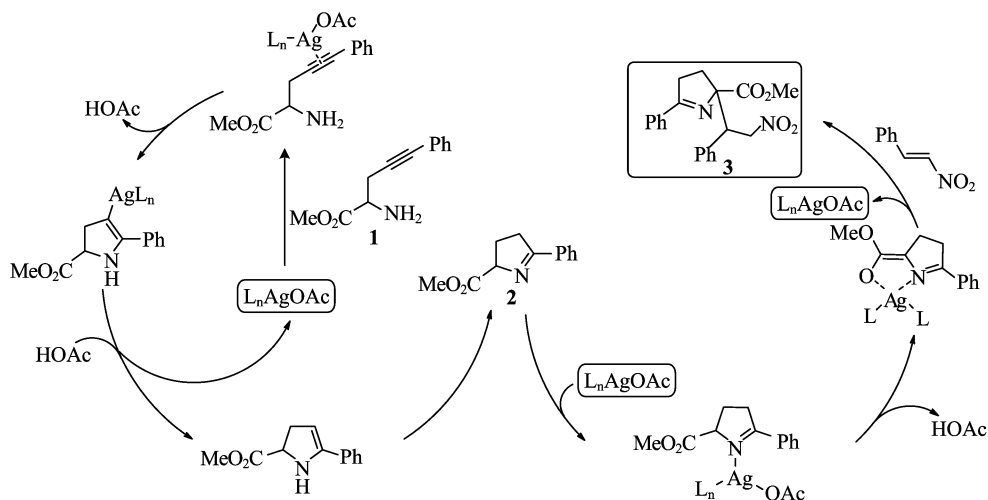


图 6 推测的 Michael 加成反应过程

Fig. 6 Proposed reaction pathway

## 参考文献(References)

- [1] TIETZE L F, BEIFUSS U. Sequential transformations in organic chemistry: A synthetic strategy with a future[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1993, 32(2): 131-163.
- [2] TIETZE L F. Domino reactions in organic synthesis[J]. *Chem Rev*, 1996, 96(1): 115-136.
- [3] ZHANG X, XU Y, LOH T P. Bioinspired cationic polyene cyclization[J]. *Journal of University of Science and Technology of China*, 2013, 43(11): 877-888.
- [4] NICOLAOU K C, CHEN J S. The art of total synthesis through cascade reactions[J]. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(11): 2 993-3 009.
- [5] MKAIRI A, HAMELIN J. Synthesis of  $\alpha$ -activated  $\Delta^1$  pyrroline and  $\Delta^1$  piperidine; 1,3 dipolar and anionic reactivities[J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28(13): 1 397-1 400.
- [6] LAKHLIFI T, SEDQUI A, FATHI T, et al. Double diastéréosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'ylures d'azométhine cycliques substitués[J]. *Can J Chem*, 1994, 72(6): 1 417-1 423.
- [7] XUE Z Y, XIONG Y, WANG C J. Catalytic asymmetric construction of azabicyclo[2.2.1]heptanes bearing two quaternary stereogenic centers *via* silver (i)-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic azomethine ylides[J]. *Synlett*, 2014, 25: 2 733-2 737.
- [8] TADA A, WATANABE S, FUKUZAWA S, et al. Synthesis of 7-azabicyclo[2.2.1]heptane-1-carboxylate *via* silver/ThioClickFerrophos-catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of dihydropyrrole ester with N-substituted maleimide[J]. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 6 224-6 226.
- [9] MÜLLER T E, HULTZSCH K C, YUS M, et al. Hydroamination: Direct addition of amines to alkenes and alkynes[J]. *Chem Rev*, 2008, 108(9): 3 795-3 892.
- [10] KAZUMI I, TAKASHI K, KENICHI O, et al. Silver/ThioClickFerrophos-catalyzed enantioselective conjugate addition and cycloaddition of glycine imino ester with nitroalkenes[J]. *Org Lett*, 2012, 14(17): 4 410-4 413.
- [11] KOIZUMI A, KIMURA M, ARAI Y, et al. Copper- and silver-catalyzed diastereo- and enantioselective conjugate addition reaction of 1-pyrroline esters to nitroalkenes: Diastereoselectivity switch by chiral metal complexes[J]. *J Org Chem*, 2015, 80(21): 10 883-10 891.
- [12] LI C Y, YANG W L, LUO X, et al. Diastereodivergent asymmetric Michael addition of cyclic azomethine ylides to nitroalkenes: Direct approach for the synthesis of 1,7-Diazaspiro[4.4]nonane diastereoisomers[J]. *Chem Eur J* 2015, 21(52): 19 048-19 057.