

• 研究论文 •

RuCl₃/O₂ 催化的叔胺与 2-硅氧基呋喃衍生物的偶联反应研究

陈 德^a 申有名^a 吴运东^a 何卫民^a 何纯莲^b 向建南^{*,a}

(^a 湖南大学化学生物传感与计量学国家重点实验室 长沙 410082)

(^b 湖南师范大学医学院 长沙 410081)

摘要 在 RuCl₃ 催化下, 分子氧作氧化剂, 叔胺和 2-硅氧基呋喃衍生物发生氧化脱氢形成碳碳键的偶联反应. 水解后, 以良好的收率(88%)得到了相应化合物 **3**, 用 ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, MS 和 HRMS 对目标产物的结构进行了表征.

关键词 RuCl₃; O₂; 叔胺; 偶联反应

RuCl₃/O₂ Catalyzed Coupling Reactions between Tertiary Amines and 2-Siloxyfurans

Chen, De^a Shen, Youming^a Wu, Yundong^a He, Weimin^a

He, Chunlian^b Xiang, Jiannan^{*,a}

(^a State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, Hunan University, Changsha 410082)

(^b Medical College, Hunan Normal University, Changsha 410081)

Abstract Tertiary amines and 2-siloxyfurans were coupled to give the corresponding products **3** in good yields through the C—C bonds formation when RuCl₃ was used as the catalyst under oxygen atmosphere. The structures of the target products **3** were characterized by ¹H NMR, ¹³C NMR, IR, MS and HRMS.

Keywords ruthenium trichloride; oxygen; tertiary amine; coupling reaction

含氮化合物因具有各种各样的生物活性, 它们的合成方法一直是化学工作者广泛研究对象之一. 碳碳键的偶联反应是有机合成的重要方法^[1,2], 特别是通过活化氮原子邻位的 C—H 键与具有亲核碳原子的化合物间发生碳碳键的交叉偶联反应, 为许多含氮化合物的合成提供了有效途径, 已成为现代有机合成中一个极具吸引力的研究领域^[3].

2006 年 Doyle^[4]报道了在铑盐催化下, 以叔丁基过氧化氢(TBHP)水溶液为氧化剂, 叔胺与 2-硅氧基呋喃衍生物反应而生成丁烯酸内酯的反应, 但该反应需用昂贵的铑催化剂, 其氧化剂存在易爆炸, 对环境不友好等特点. 因而, 大大降低其实际应用性. 寻找廉价的催化剂和更为安全环保的氧化剂来进行碳氢活化成为现代化学家们的研究热点之一^[5~8]. Shim^[9]和 Murai 等^[10,11]报

道了钌盐的一系列催化反应, 体现出了钌盐高效的催化活性. O₂ 作为氧化剂具有温和、绿色、环保等优点, 能够在温和的反应条件下有效地促进多种有机反应的顺利进行, 显示出良好的反应前景. 根据文献[4~11], 本文采用三氯化钌代替昂贵的铑盐催化剂, 用安全廉价的氧气作氧化剂, 系统地研究了叔胺和 2-硅氧基呋喃衍生物的交叉偶联反应. 本研究为许多含氮化合物的合成提供了一条操作简便、绿色环保、收率良好的合成方法.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Varian INOVA-400 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标); FD-5DX 红外光谱仪(涂膜法测定); 美国

* E-mail: jnxiang@hnu.cn

Received March 13, 2009; revised May 21, 2009; accepted June 30, 2009.

湖南省自然科学基金(No. 07JJ3019)和长沙市科研基金(No. K0802152-31)资助项目.

Thermo-Finnigan LCQ-Advantage 型质谱仪; Shimadzu QP-2000 高分辨质谱仪。所有的试剂均为分析纯, 购自中国医药(集团)上海化学试剂公司或 Alfa Aesar 公司。

1.2 3(以 3a 为例)的合成

在氧气氛下, 于 25 mL 的圆底烧瓶中依次加入 *N,N*-二甲基苯胺(0.145 g, 1.2 mmol), 2-三异丙基硅氧基咪喃(0.224 g, 1 mmol)和催化剂(0.005 g, 0.025 mmol), 磁力搅拌, 加热至 55 °C 反应 4 h, 降至室温, 向反应瓶中加入水(10 mL)淬灭反应, 用乙醚萃取(40 mL×3), 有机相用 20 mL 饱和食盐水洗涤一次, 无水硫酸镁干燥。用旋转蒸发仪蒸去乙醚后, 残余物用柱色谱法分离[硅胶柱, 淋洗剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:8]得淡黄色油状液体 **3a** 0.179 g, 产率 88%。用类似方法合成 **3b**~**3k**。化合物 **3a**~**3c**, **3i**, **3j** 的表征数据与文献报道^[4]一致, 其余化合物结构表征如下。

5-甲基-5-[甲基(4-甲基苯基)胺]甲基}-2(5*H*)咪喃酮 (**3d**): 淡黄色油状液体, 收率 75%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 5.94 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 3.68~3.59 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.51 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.1, 157.9, 146.8, 129.7, 126.2, 121.3, 112.2, 90.7, 59.2, 40.1, 21.9, 20.1; IR (neat) *v*: 1751 cm⁻¹ (C=O); MS (EI) *m/z*: 232 [M+1]⁺. HRMS (EI) calcd for C₁₄H₁₇NO₂ [M]⁺ 231.1259, found 231.1257.

5-烯丙基-5-[甲基(4-甲基苯基)胺]甲基}-2(5*H*)咪喃酮 (**3e**): 淡黄色油状液体, 收率 81%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.56 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.95 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.70~5.62 (m, 1H), 5.19~5.14 (m, 2H), 3.74 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.62 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.65~2.53 (m, 2H), 2.24 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.0, 156.5, 146.7, 130.2, 129.6, 126.1, 122.2, 120.4, 112.1, 92.3, 57.9, 40.1, 39.5, 20.1; IR (neat) *v*: 1755 cm⁻¹ (C=O); MS (EI) *m/z*: 258 [M+1]⁺. HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₉NO₂ [M]⁺ 257.1416, found 257.1402.

5-甲基-5-[甲基(3-甲基苯基)胺]甲基}-2(5*H*)咪喃酮 (**3f**): 淡黄色油状液体, 收率 72%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.37 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 7.13~7.09 (m, 1H), 6.56 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.47 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 5.95 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 3.72~3.61 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.1, 156.8, 147.8, 137.9, 128.0, 120.3, 116.9, 111.7, 108.2, 89.7, 57.8, 39.1, 20.9, 20.9; IR (neat) *v*: 1753 cm⁻¹ (C=O);

MS (EI) *m/z*: 232 [M+1]⁺. HRMS (EI) calcd for C₁₄H₁₇NO₂ [M]⁺ 231.1259, found 231.1250.

5-烯丙基-5-[甲基(3-甲基苯基)胺]甲基}-2(5*H*)咪喃酮 (**3g**): 淡黄色油状液体, 收率 78%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 7.12~7.08 (m, 1H), 6.55 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 5.95 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.73~5.62 (m, 1H), 5.20~5.15 (m, 2H), 3.77 (d, *J*=16.0 Hz, 1H), 3.63 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.66~2.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 172.0, 156.4, 148.8, 138.9, 130.1, 128.9, 122.2, 120.5, 117.9, 112.7, 109.2, 92.3, 57.5, 40.1, 39.5, 21.9; IR (neat) *v*: 1751 cm⁻¹ (C=O); MS (EI) *m/z*: 258 [M+1]⁺. HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₉NO₂ [M]⁺ 257.1416, found 257.1411.

5-[丁基(4-甲基苯基)胺]甲基}-2(5*H*)咪喃酮 (**3h**): 淡黄色油状液体, 收率 49%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.41 (dd, *J*=5.6, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 6.55 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.05 (dd, *J*=5.6, 1.6 Hz, 1H), 5.17~5.14 (m, 1H), 3.62 (dd, *J*=15.2, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J*=14.8, 6.4 Hz, 1H), 3.32~3.14 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.49~1.46 (m, 2H), 1.29~1.23 (m, 2H), 0.86 (t, *J*=7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.7, 154.0, 144.0, 129.0, 125.4, 120.9, 111.9, 80.7, 52.7, 50.7, 27.9, 19.2, 12.9; IR (neat) *v*: 1754 cm⁻¹ (C=O); MS (CI) *m/z*: 260 [M+1]⁺. HRMS (EI) calcd for C₁₆H₂₁NO₂ [M]⁺ 259.1572, found 259.1545.

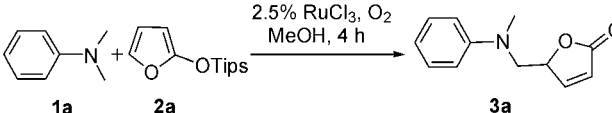
5-甲基-5(1-苯基-2-吡咯烷基)-2(5*H*)咪喃酮 (**3k**): 淡黄色油状液体, 收率 54%; 异构比为 4.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38~7.26 (m, 1H), 7.18~7.12 (m, 2H), 6.70~6.64 (m, 1H), 6.62~6.60 (m, 2H), 5.96 (d, *J*=5.6 Hz, 0.87H) [5.74 (d, *J*=5.6 Hz, 0.21H)], 4.03 (d, *J*=8.4 Hz, 0.24H) [3.90 (d, *J*=7.6 Hz, 0.98H)], 3.60~3.50 (m, 2H), 3.20~3.10 (m, 2H), 2.10~1.97 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 171.2 (2C), 159.3, 157.1, 147.1, 147.0, 128.0, 127.9, 119.3, 119.1, 116.3, 115.9, 112.6, 112.1, 83.2, 81.4, 61.3, 49.9, 49.6, 26.7, 26.2, 23.2, 22.9, 21.0, 19.3; IR (neat) *v*: 1755 (C=O) cm⁻¹; MS (EI) *m/z*: 244 [M+1]⁺. HRMS (EI) calcd for C₁₅H₁₇NO₂ [M]⁺ 243.1259, found 243.1266.

2 结果与讨论

以 *N,N*-二甲基苯胺(**1a**)和 2-硅氧基咪喃(**2a**)为底物, 考察不同的溶剂和催化剂用量等因素对叔胺和 2-硅氧基咪喃衍生物的偶联反应的影响(表 1)。

表 1 不同的溶剂和催化剂用量等因素作用下叔胺和 2-硅氧基呋喃的偶联反应

Table 1 Screening of reaction conditions for the coupling reaction of tertiary amines and 2-siloxyfuran^a



Entry	RuCl ₃	Solvent	Yield ^b /%
1	10	CH ₃ OH	78
2	5	CH ₃ OH	82
3	2.5	CH ₃ OH	88 ^c
4	1.25	CH ₃ OH	76
5	0	CH ₃ OH	Trace
6	2.5	DMF	47
7	2.5	THF	39
8	2.5	CH ₃ CN	36
9	2.5	CH ₃ OH/H ₂ O ^d	51
10	2.5	C ₂ H ₅ OH	65
11	2.5	H ₂ O	41
12	2.5	CH ₃ OH	57 ^e
13	2.5	CH ₃ OH	62 ^{c,f}
14	2.5	CH ₃ OH	88 ^g
15	2.5	CH ₃ OH	58 ^{c,h}
16	2.5	CH ₃ OH	0 ^{c,i}

^a Reaction conditions: under a balloon of O₂, **1a** (1.2 mmol), **2a** (1 mmol), catalyst, solvent (1 mL). ^b All yields are isolated. ^c Reaction run for 4 or 24 h at 55 °C. ^d CH₃OH/H₂O (1 : 1). ^e **1a** (1 mmol), **2a** (1.2 mmol). ^f Room temperature. ^g Reflux. ^h O₂ was replaced by air gas. ⁱ O₂ was replaced by N₂.

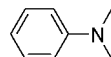
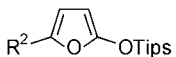
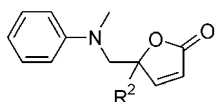

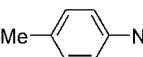
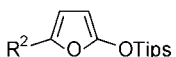
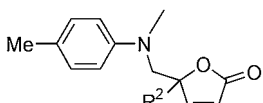


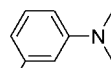
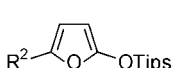
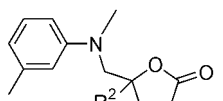

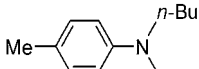
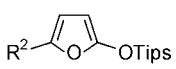
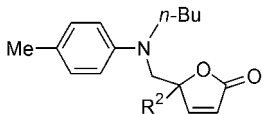
从表中可以看出, 当反应中既没有钌催化剂也没有氧气存在时不能得到预期产物(Entries 5, 16). 表 1 (Entries 1~5)考察了不同的 RuCl₃ 催化剂用量的催化反应, 可以看出当催化剂用量为 2.5 mol% 量时效果最佳(Entry 3). 在 RuCl₃ 催化下比较了不同溶剂对反应的影响, 甲醇的效果最好(Entries 3, 6, 11), 采用乙醇做溶剂时产率有所降低(Entry 10), 当用水做溶剂时, 由于溶解性太差, 难以形成均相反应体系, 因而产率也较低(Entry 11). 比较反应的温度, 温度为 55 °C 时产率为 88%, 而当温度为室温或回流状态下时产率分别为 62% 和 88% (Entries 3, 13, 14), 从节能角度考虑, 作者选择 55 °C 作为反应温度. 用空气代替氧气做氧化剂时, 产率有一定幅度的降低(Entry 15). TLC 监测反应进程发现 4 h 后反应结束. 综上所述, 本文确定以 RuCl₃ 催化剂用量 2.5%, 氧气做氧化剂, 甲醇做溶剂, 温度为 55 °C, 反应时间为 4 h 为最佳反应条件.

为了研究反应的适用范围以及底物结构的影响, 作者在此最佳条件下, 采用不同类型的叔胺和 2-硅氧基呋喃衍生物合成了一系列目标化合物 **3a~3k**, 结果表明该反应适用于大量的底物(表 2).

从表 2 中可以看出, 当底物为 *N,N*-二甲基苯胺类或四氢异喹啉类时, 都能以良好的收率得到相对应的目标产物(**3a~3i**). 其他环状的叔胺比如 1-苯基哌啶也能以良好的收率发生交叉偶联反应(**3j~3k**). 当呋喃环 5 位被甲基或烯丙基所取代, 同样能以较高的收率得到产物, 这是因为呋喃衍生物 5 位上连有这些给电子基后,

表 2 RuCl₃/O₂ 催化的叔胺和 2-硅氧基呋喃衍生物的交叉偶联反应

Table 2 RuCl₃/O₂ catalyzed coupling reaction between tertiary amines and 2-siloxyfurans^a

Entry	Amine	2-Siloxyfuran	Product	Yield ^b /%
1				R ² =H (3a) 88
				R ² =Me (3b) 83
2				R ² =H (3c) 70
				R ² =Me (3d) 75
				R ² =Allyl (3e) 81
3				R ² =Me (3f) 72
				R ² =Allyl (3g) 78
4				R ² =H (3h) 49

续表

Entry	Amine	2-Siloxyfuran	Product	Yield ^b /%
5				R ² =H (3i) 70
6				R ² =H (3j) 67
7				R ² =H (3l) 10 ^c
8				R ² =H (3m) Trace ^c

^a Reaction conditions: under a balloon of O₂, amine (1.2 mmol), 2-siloxyfuran (1 mmol), RuCl₃ (2.5% mmol), CH₃OH (1 mL), 55 °C, 4 h. ^b All yields are isolated.

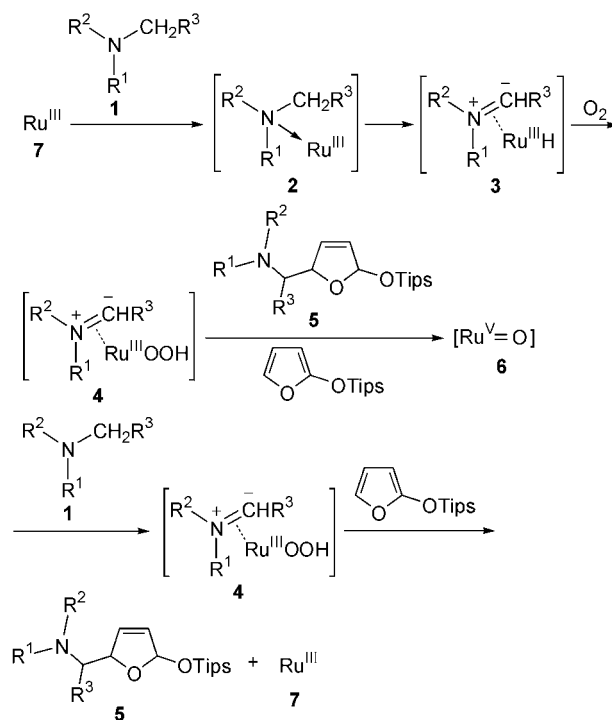
^c Reaction run for 20 h.

其供电子能力增强, 亲核进攻更容易进行, 从而产率提高(**3b**, **3d**~**3g**). 当叔胺氮原子上一个甲基被其他基团取代, 空间位阻加大, 导致 2-硅氧基呋喃衍生物的亲核进攻受阻而产率降低(**3h**~**3k**).

Fu 等^[12]最近报道了脂肪族叔胺和终端炔烃在铜催化下经 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)引发的偶联反应. 本文分别尝试了三乙胺和 *N,N*-二甲基十二烷基-1-胺与 2-硅氧基呋喃的偶联反应, 但产率较低(**3l**, **3m**). 这主要是脂肪族叔胺和金属钌形成的亚胺离子稳定性差所引起的.

RuCl₃ 和氧气体系下催化叔胺和 2-硅氧基呋喃衍生物的交叉偶联反应可能的机理如图式 1 所示.

钌(III)离子因为含有未被填满的 d 轨道, 而氮原子则有孤对电子, 故钌物种和叔胺配位, 形成配合物 **2**. 电子转移和随后由胺向钌的氢迁移形成[亚胺离子]-Ru^{III}H 络合物 **3**^[13]. 氢化钌物种和分子氧反应形成[亚胺离子]-Ru^{III}OOH 络合物 **4**^[14,15]. 接着[亚胺离子]-Ru^{III}OOH 络合物 **4**和 2-硅氧基呋喃反应得到 **5**, 水和 Ru^V=O 物种 **6**^[16]. 后者又和另外一分子叔胺 **1** 反应, 通过电子转移和随后的氢迁移形成亚胺中间体 **4**^[17~19]. 亚胺中间体 **4**可以被 2-硅氧基呋喃捕获反应形成物种 **5**和 Ru^{III} **7**, 完成催化过程. 从图式 1 中可以看出, 当反应中缺乏钌催化剂或氧气时, 由于不能形成物种 **3**和 **4**, 因而不发生反应(表 1, Entries 5, 16); 当芳香族叔胺存在时, 由于芳环与[亚胺离子]的共轭效应, 物种 **3**和 **4**的稳定性更高, 所以芳香族叔胺比脂肪族叔胺更容易与 2-硅氧基呋喃衍生物进行偶联反应(表 2, Entries 1~8).



图式 1 可能的机理

Scheme 1 Possible mechanism

3 结论

在氧气存在下, RuCl₃ 能够催化叔胺和 2-硅氧基呋喃衍生物的交叉偶联反应, 以良好的收率得到相应的目标产物. 该方法采用廉价的氧气做氧化剂, 只需使用催化量的 RuCl₃, 操作安全简便, 环境友好, 产品收率较高, 是过渡金属催化碳氢键活化形成碳碳键反应的有效方法之一.

References

- 1 Liu, X.-Y.; Li, Z.-Z.; Wu, Y.-D.; Zhang, Z.-Y.; Xiang, J.-N. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 1086 (in Chinese). (刘西洋, 李治章, 吴运东, 张尊英, 向建南, 化学学报, **2008**, *66*, 1086.)
- 2 Gu, Z.; Li, Z.-Z.; Liu, Z.-C.; Wang, Y.; Liu, C.-B.; Xiang, J.-N. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2154.
- 3 Murahashi, S.-I.; Imada, Y. In *Transition Metals for Organic Synthesis*, Vol. 2, Eds.: Beller, M.; Bolm, C., Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, p. 373.
- 4 Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Nettles, B. J.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5648.
- 5 Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11810.
- 6 Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997.
- 7 Li, Z.; Bohle, D. S.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103*, 8928.
- 8 Basle, O.; Li, C.-J. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1047.
- 9 Cho, C. S.; Oh, B. H.; Kim, J. S.; Kim, T. J.; Shim, S. C. *Chem. Commun.* **2000**, *19*, 1885.
- 10 Ie, Y.; Chatani, N.; Ogo, T.; Fukuyama, T.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1475.
- 11 Kakiuchi, F.; Kan, S.; Igi, K.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1698.
- 12 Niu, M.; Yin, Z.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3961.
- 13 Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 348.
- 14 Hosokawa, T.; Uno, T.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318.
- 15 Hosokawa, T.; Murahashi, S.-I. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 49.
- 16 Allen, C. F. H.; Kimball, R. K. *Organic Syntheses*, Wiley & Sons, New York, **1943**, p. 498.
- 17 Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Yonemura, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8256.
- 18 Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Miyaguchi, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6991.
- 19 Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Kuwabara, T.; Satito, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7820.

(A0903131 Ding, W.)