无金属条件下的肉桂酸类和酰胺的脱羧氧化偶联反应构建碳-碳键

卢小彪^a 肖茜^a 万常峰^{*,a} 汪志勇^b 刘晋彪^c

(^a 江西师范大学化学化工学院 南昌 330022)

(^b 中国科学技术大学微尺度物质科学国家实验室 合肥 230026)

(^c 江西理工大学化学化工学院 赣州 341000)

摘要 碳-碳键的构建是有机反应中最常见的一类反应,也是构建有机化合物骨架最常用的手段.近些年,通过脱羧反应来构建碳-碳键,碳-杂原子键得到了广泛而深入的研究.肉桂酸类化合物的脱羧偶联反应也得到了较多的关注.这类反应一般包括两个过程,自由基加成和羧基的脱去,从而得到新的有机化合物.这类反应的特点是用氧化剂产生自由基,在反应过程产生二氧化碳和水为副产物,相比使用卤代试剂或者有机金属试剂来说,更为绿色.作者在之前的研究过程基础上发现,在无需任何金属催化剂的条件下,只用过氧叔丁醇(有机溶剂)作为氧化剂,肉桂酸类衍生物和酰胺类能够发生脱羧氧化偶联反应,实现 C(sp³)-C(sp³)键的生成.该反应特点是没有用过渡金属盐作为催化剂,符合绿色化学的发展要求.

关键词 C-H 键官能团化;脱羧;氧化偶联;酰胺

Direct C—C Bond Formation through Decarboxylative Oxidative Cross-Coupling of Cinnamic Acids with Amides under Metal-Free Condition

Xiaobiao Lu^a Xi Xiao^a Changfeng Wan^{*,a} Zhiyong Wang^b Jinbiao Liu^c

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China)

(^b Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China)

(^c School of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi University of Science and Technology, Ganzhou 341000, China)

Abstract Traditional coupling reactions generally employ metal organic compounds, boron reagents or halogenated compounds as reaction starting materials under the condition of noble metal-catalyst, such as Suzuki reaction and Heck reaction. Although these reactions have been widely used in synthesis, due to the need for prefunctionalization of reactants, they do not have high atomic economy and step economy. Especially for some substrates that are not easy to introduce functional groups, the application of such reactions is limited. In recent years, with the development of organic chemistry, direct C—H bond functionalization has become a research hotspot in organic synthesis. This kind of reaction can overcome the deficiency of traditional coupling reaction, making this kind of reaction more attractive. Amides are very important compounds, which are widely found in natural products and drugs. Through literature investigation, it was found that some functionalization reactions of C(sp³)-H bond adjacent to the nitrogen atom of amides had already reported. Due to the facile synthesis, stability and low toxicity of cinnamic acid compounds, they are also used in organic synthesis to obtain desired product. When we studied the decarboxylation reaction of cinnamic acid compounds, we found that the decarboxylative coupling product of cinnamic acid with amides could be obtained by using amide as solvent, *tert*-butyl hydroperoxide (TBHP) as oxidant and cinnamic acid as starting material without the use of metal catalyst. The reaction mechanism was also proposed. First, homolysis of *tert*-butyl alcohol peroxide generated tertiary butyl oxygen free radical and hydroxyl free radicals, the oxidation of C(sp³)-H bonds adjacent to the nitrogen atom of *N,N*-dimethylacetamide offered carbon free radical, which adds to the α -position of the double bond of cinnamic acid to produce intermediate **A**. A hydroxyl radical, generated from homolysis of TBHP, then combined with **A** to generate **B**, and **B** was further oxidized to **C**. Finally, **C** decarboxylated easily to generate the desired product.

Keywords C—H bond functionalization; decarboxylation; oxidative cross-coupling; amide

1 引言

传统的偶联反应一般在贵金属条件下^[1]使用有机金

属试剂或者有机卤代物作为起始原料实现碳-碳键,碳-杂原子键的构建(图式 1, a),例如 Suzuki 反应^[2]和 Heck

* E-mail: wanfeng@jxnu.edu.cn

Received May 10, 2021; published May 27, 2021.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21402068, 21502075).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21402068, 21502075)资助.

反应^[3]. 尽管这些反应已经广泛应用在有机合成和工业生产中, 但是由于需要反应底物的预官能团化, 导致不具有很高的原子和步骤经济性. 特别是对于一些不易引入官能团的底物, 此类反应的应用受到限制. 近年来, 随着有机化学的发展, C—H 键直接官能化已成为有机合成中的一个研究热点^[4](图式 1, b). 这种反应可以克服传统偶联反应的不足, 使这种反应更具吸引力.

图式 1 碳-碳键的构建方法

Scheme 1 Methods for the construction of C—C bond

酰胺化合物是一类非常重要的化合物, 广泛存在于天然产物和药物中^[5]. 通过文献调查发现, 在酰胺类化合物中, 酰胺氮 α 位 C—H 键的官能化反应已有一些文献报道^[6], 通过这些反应可以引入酰胺官能团. 苯丙烯酸类化合物是一类非常常见的化合物, 一般通过 Perkin 反应得到, 由于合成方便、稳定、低毒, 近些年来也被用于有机合成以获得所需的产物^[7]. 文献调研中发现可以用金属催化剂和氧化剂作为催化体系实现肉桂酸和酰胺类化合物中酰胺氮 α 位 C—H 键的脱羧氧化偶联来构建碳-碳键(图式 2)^[8]. 而我们在研究肉桂酸的脱羧反应时^[9], 我们发现在不添加任何催化剂的条件下, 只用过氧叔丁醇(有机溶剂)作为氧化剂, 就可实现肉桂酸类和酰胺类化合物的脱羧偶联反应.

Mao' work

Wang' work

图式 2 肉桂酸类化合物和酰胺的脱羧氧化偶联反应

Scheme 2 Decarboxylative oxidative cross-coupling of cinnamic acids with amides

2 结果与讨论

2.1 反应条件的筛选和优化

首先我们对反应条件进行了优化. 肉桂酸被选为一个模型底物去探索最优的反应条件(表 1). 在 2 equiv. 的 TBHP(环己烷溶液, 质量分数为 51.7%)作为氧化剂, *N,N*-二甲基乙酰胺为溶剂, 没有添加任何其它的催化剂下可得到目标产物 45% 的产率(表 1, Entry 1). 然后氧化剂被筛选, 当我们使用过氧化二叔丁基、过硫酸铵和

2,3-二氯-5,6-二氧对苯醌(DDQ)作为氧化剂, 没有得到目标产物(表 1, Entries 2~4). 此外, 我们发现使用 TBHP 水溶液(质量分数 70%)作为氧化剂时, 得到的产物很少(表 1, Entry 5), 这和之前的文献报道是一致的^[8a], 原因可能是在不同溶液中, 氧化剂的均裂难易程度不一样. 我们还优化了氧化剂的用量, 发现降低氧化剂的用量, 反应效果降低, 而使用 3 equiv. 的氧化剂效果最好(表 1, Entries 6~8). 然后我们选择不同的添加剂, 加入碱, 反应产率降低, 而加入金属氧化剂也没有发现明显的改善(表 1, Entries 9~11). 最后, 对温度进行优化, 降低温度反应效果降低, 而在室温下反应不进行(表 1, Entry 12). 综上所述, 我们选择最优的条件为反应温度 110 °C, 氧化剂的量为 3 equiv., 不添加任何催化剂.

表 1 反应条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions^a

Entry	Additive	Oxidant	Yield ^b
1	-	TBHP	45
2	-	DTBP	0
3	-	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	0
4	-	DDQ	0
5	-	TBHP (aqueous)	trace
6	-	-	0
7 ^c	-	TBHP	23
8 ^d	-	TBHP	67
9 ^e	K ₂ CO ₃	TBHP	42
10 ^f	Ag ₂ O	TBHP	64
11 ^f	CuO	TBHP	69
12 ^g	-	TBHP	0
13 ^h	-	TBHP	43

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), DMA (1 mL), 2 equiv. TBHP (51.7%), 110 °C, 4 h, air. ^b Isolated yields of **2a**. ^c 1 equiv. TBHP, ^d 3 equiv. TBHP, ^e 1.2 equiv. K₂CO₃, ^f 5 mol% catalyst, ^g r.t., ^h 80 °C.

2.2 底物拓展

我们对反应条件进行筛选优化后, 进一步探索了该反应对底物的适用范围(表 2). 首先, 利用苯环上带有不同卤素取代基的肉桂酸化合物(表 2, **2b**~**2f**)与 *N,N*-二甲基乙酰胺反应, 得到了中等偏上的收率. 例如, 我们使用 4-氟苯基丙烯酸和 4-氯苯基丙烯酸作为反应底物时, 分别可以得到 66% 和 71% 的产率. 但使用邻氟苯基丙烯酸作为反应底物(表 2, **2g**), 发现效果较差, 产率只有 46%, 而且在实验过程中我们也选择了其他几种邻位取代的肉桂酸, 得到了类似的实验结果, 可能是因为空间

位阻的原因. 当苯环上带有强吸电子基时, 反应效率降低(表 2, **2h~2i**), 特别是如果对位连有一个硝基的时候, 点板发现体系很乱, 观察不到有产物的生成(表 2, **2h**), 而在间位连有三氟甲基、氰基等取代基的底物, 反应效果也不是很好(表 2, **2g~2i**), 分别只得到了 51% 和 46% 的产率. 如果以多取代肉桂酸为反应物, 反应收率为 63%(表 2, **2k**). 然后我们选用一个杂环丙烯酸类作为反应底物, 以 4-吡啶丙烯酸为底物, 通过点板跟踪, 反应体系点板很杂乱(表 2, **2l**), 这可能是因为吡啶的强吸电子能力降低了反应效率. 然后, 以含给电子取代基的肉桂酸为反应底物, 继续探讨该反应的适用性(表 2, **2m~2o**), 如以甲基或甲氧基取代的肉桂酸为反应底物, 反应可以得到中等产率的产物, 例如, 4-甲基苯基丙烯酸和 4-甲氧基苯基丙烯酸作为反应底物时, 分别可以得到 63% 和 59% 的产率. 通过实验结果发现, 强吸电子基的官能团对该反应的影响较大, 而具有弱电子效应的取代基对反应效果的影响并不明显. 随后, 我们选择了两种不同的酰胺作为底物来探讨在该反应中的效果. 例如我们用 *N,N*-二甲基甲酰胺作溶剂和底物时, 可得到 48% 的收率, 而用 *N*-甲基吡咯烷酮作为底物时, 得到 52% 的收率(表 2, **2p~2q**). 为了进一步验证这个反应的应用性, 我们进行大量的一个实验, 选用肉桂酸作为底物, 在同

表 2 底物范围^a

Table 2 Substrate scope

^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), amide (1 mL), 3 equiv. TBHP, 110 °C, 4 h, air. Isolated yields. ^b *N,N*-dimethylformamide (DMF) as solvent. ^c *N*-methylpyrrolidone (NMP) as solvent.

样的条件下, 把量放大五倍, 实验发现, 产率同样可以达到 59%, 而且我们把这个产物做下一步的还原, 可得到麻黄碱的类似物, 产率可达到 95%(图式 3).

2.3 机理探究

接下来我们对反应机理进行了探究. 首先, 在标准条件下我们加入了自由基抑制剂 4-甲基-2,6-二叔丁基苯酚(BHT), 结果发现没有反应, 说明该反应过程可能是个自由基的过程(图式 4, a), 再结合我们之前的工作和相关文献^[8,10], 我们提出了以下可能的反应机理(图式 4). 首先, 过氧化叔丁醇在加热条件下均裂生成叔丁基氧自由基和羟基自由基(图式 4, b), 酰胺键氮的 α 位 C—H(sp³)键在叔丁基氧自由基作用下均裂生成碳自由基(图式 4, c), 酰胺碳自由基进攻肉桂酸中的羧基 α 位得到中间体 A(图式 4, d), 羟基自由基和中间体 A 结合生成中间体 B, 中间体 B 进一步氧化生成中间体 C, 最后中间体 C 在吸电子效应和加热条件下容易脱羧生成目标产物.

图式 3 反应的放大和应用

Scheme 3 A large scale and application experiment of reaction

图式 4 可能的反应机理

Scheme 4 A possible reaction mechanism

3 结论

综上所述, 我们发展了一个无金属催化剂参与的肉桂酸和酰胺类的脱羧氧化偶联反应, 从而实现了直接 C—C 键的构建, 该反应条件简单, 产率中等. 接下来我们仍将对反应机理和反应的拓展做进一步的探究.

4 实验部分

实验步骤: 在 10 mL 的刻度试管中, 将 TBHP (0.6 mmol, 环己烷溶液) 加入到 1.0 mL 的肉桂酸 (0.2 mmol) 酰胺溶液中. 反应混合物在 110 °C 加热搅拌反应. 点板跟踪反应, 反应完成后, 体系加 10 mL 的水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取反应体系三次, 合并有机层, 合并的有机层再用饱和的 NaCl 水溶液洗涤三次, 有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥. 然后在减压下除去溶剂, 用硅胶柱层析纯化, 得到所需的产品.

References

- [1] (a) Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of Transition Metals*, 4th ed., Wiley Interscience, New York, **2005**, pp. 1~560. (b) McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R. *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*, Cambridge University Press, Cambridge, U.K., **1991**, pp. 1~614.
- [2] (a) Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602. (b) Li, S. H.; Lin, Y. J.; Cao, J. G.; Zhang, S. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4067. (c) Gurung, S. K.; Thapa, S.; Kafle, A.; Dickie, D. A.; Giri, R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1264.
- [3] (a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (c) Cartney, D. M.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122.
- [4] (a) Li, C. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335. (b) Xie, Y. X.; Song, R. J.; Xiang, J. N.; Li, J. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1555 (in Chinese). (谢叶香, 宋仁杰, 向建南, 李金恒, 有机化学, **2012**, *32*, 1555.) (c) Liao, G.; Wu, Y. J.; Shi, B. F. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 289 (in Chinese). (廖港, 吴勇杰, 史炳峰, 化学学报, **2020**, *78*, 289.) (d) Zhang, H. H.; Yu, S. Y. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 832 (in Chinese). (张洪浩, 俞寿云, 化学学报, **2019**, *77*, 832.) (e) Xiao, L.; Li, J. H.; Wang, T. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 841 (in Chinese). (肖丽, 李嘉恒, 王挺, 化学学报, **2019**, *77*, 841.) (f) Cheng, Z. M.; Chen, P. H.; Liu, G. S. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 856 (in Chinese). (成忠明, 陈品红, 刘国生, 化学学报, **2019**, *77*, 856.) (g) Yang, Q. L.; Wang, X. Y.; Weng, X. J.; Yang, X.; Xu, X. T.; Tong, X. F.; Fang, P.; Wu, X. Y.; Mei, T. S. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 866 (in Chinese). (杨启亮, 王向阳, 翁信军, 杨祥, 徐学涛, 童晓峰, 方萍, 伍新燕, 梅天胜, 化学学报, **2019**, *77*, 866.) (h) Xiao, Y. X.; Liu, Z. Q. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 874 (in Chinese). (肖莹霞, 柳忠全, 化学学报, **2019**, *77*, 874.) (i) Zhao, Y.; Li, S. H.; Zhang, M. M.; Liu, F. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 916 (in Chinese). (赵勇, 李施宏, 张苗苗, 刘峰, 化学学报, **2019**, *77*, 916.) (j) Wu, Y. J.; Shi, B. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3517 (in Chinese). (吴勇杰, 史炳峰, 有机化学, **2020**, *40*, 3517.) (k) Yuan, X. Y.; Yang, G. P.; Yu, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3620 (in Chinese). (袁晓亚, 杨国平, 於兵, 有机化学, **2020**, *40*, 3620.) (l) Jiang, X. L.; Hao, J. Q.; Zhou, G. Q.; Hou, C. C.; Hu, F. D. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1811 (in Chinese). (姜晓蕾, 郝佳奇, 周国庆, 侯程程, 胡芳东, 有机化学, **2019**, *39*, 1811.) (m) Li, X. F.; Xiong, W. K.; Ding, Q. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1867 (in Chinese). (李小芳, 熊伟康, 丁秋平, 有机化学, **2019**, *39*, 1867.) (n) Wang, R. H.; Luan, Y. X.; Ye, M. C. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 720. (o) Shi, Z. J.; Wang, L. H.; Cui, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1596 (in Chinese). (施兆江, 王连会, 崔秀灵, 有机化学, **2019**, *39*, 1596.) (p) Shi, B. F.; Zhang, Y. H.; Lam, J. K.; Wang, D. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 460.
- [5] (a) Nieman, J. A.; Coleman, J. E.; Wallace, D. J.; Piers, E.; Lim, L. Y.; Roberge, M.; Andersen, R. J. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 183. (b) Loganzo, F.; Discafani, C. M.; Annable, T.; Beyer, C.; Musto, S.; Hari, M.; Tan, X. Z.; Hardy, C.; Hernandez, R.; Baxter, M.; Singanallor, T.; Khafizova, G.; Poruchynsky, M. S.; Fojo, T.; Nieman, J. A.; Ayral-Kaloustian, S.; Zask, A.; Andersen, R. J.; Greenberger, L. M. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 1838.
- [6] (a) Heitz, D. R.; Tellis, J. C.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715. (b) Kawasaki, T.; Ishida, N.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3366. (c) Si, X. J.; Zhang, L. M.; Hashmi, A. S. K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6329. (d) Fan, X. Z.; Rong, J. W.; Wu, H. L.; Zhou, Q.; Deng, H. P.; Tan, J. D.; Xue, C. W.; Wu, L. Z.; Tao, H. R.; Wu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8514. (e) Wang, J.; Li, J.; Huang, J. B.; Zhu, Q. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3017. (f) Zhong, R.; Xu, Y.; Sun, M. M.; Wang, Y. R. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5255.
- [7] (a) Tang, R. Y.; Xie, Y. X.; Xie, Y. L.; Xiang, J. N.; Li, J. H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12867. (b) Shepherd, N. E.; Tanabe, H.; Xu, Y. J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3666. (c) Mitchell, E. A.; Peschiulli, A.; Lefevre, N.; Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092. (d) Dai, C. H.; Meschini, F.; Narayanan, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4425. (e) Li, G. C.; Qian, S. Y.; Wang, C. X.; You, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7837.
- [8] (a) Zhang, J. X.; Wang, Y. J.; Wang, N. X.; Zhang, W.; Bai, C. B.; Li, Y. H.; Wen, J. L. *Synlett* **2014**, 249. (b) Yan, H.; Lu, L. H.; Rong, G. W.; Liu, D. F.; Zheng, Y.; Chen, J.; Mao, J. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7103.
- [9] Ye, W. B.; Yan, Z. C.; Wan, C. F.; Hou, H. Q.; Wang, Z. Y. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 99 (in Chinese). (叶文波, 晏子聪, 万常峰, 侯豪情, 汪志勇, 化学学报, **2018**, *76*, 99.)
- [10] Yang, X. H.; Wei, W. T.; Li, H. B.; Song, R. J.; Li, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12867.

(Cheng, B.)