铜催化胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应合成烯胺酮化合物

瞿益萍 王龙翔 周晓玉 冯秀娟* 包明

(大连理工大学精细化工国家重点实验室 大连 116023)

摘要 报道了铜催化胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应. 在 CuCl 催化剂的存在下, 胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应, 可在四氢呋喃溶剂中、室温条件下顺利进行, 生成烯胺酮化合物, 收率为 75%~98%. 合成了 16 种烯胺酮化合物 **3a**~**3p**, 其中, **3p** 为未知化合物.

关键词 铜催化; 胺; 1,3-二羰基化合物; 烯胺酮; 合成

Copper-Catalyzed Condensation Reaction of Amines with 1,3-Dicarbonyl Compounds to Produce Enaminones

Qu, Yiping Wang, Longxiang Zhou, Xiaoyu Feng, Xiujuan* Bao, Ming

(State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116023)

Abstract Copper-catalyzed condensation reaction of amines with 1,3-dicarbonyl compounds is described. The condensation reaction of amines with 1,3-dicarbonyl compounds proceeded smoothly in the presence of copper chloride (CuCl) catalyst at room temperature in tetrahydrofuran (THF) to produce enaminones in range of 75%~98% yields. Sixteen kinds of enaminones **3a**~**3p** were prepared, and the **3p** is an unknown product.

Keywords copper catalysis; amine; 1,3-dicarbonyl compound; enaminone; synthesis

烯胺酮化合物的特殊结构特点($N=C-C=O$), 使其兼有烯胺的亲核性和烯酮的亲电性. 因此, 烯胺酮化合物可发生多种类型的有机反应. 作为重要的有机合成中间体, 烯胺酮化合物已被广泛应用于药物分子及天然产物的合成^[1]. 另外, 烯胺酮化合物亦是合成吡啶酮^[2]、哒嗪^[3]、吡唑^[4]、噁唑^[5]和异噁唑^[6]等杂环化合物的重要中间体. 因此, 开发烯胺酮化合物的简便合成方法, 受到有机合成化学家的广泛关注.

在过去几十年里, 人们开发了多种合成烯胺酮化合物的方法. 这些方法包括: 胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应^[7]; α,β -不饱和酮与胺的迈克尔加成反应(Michael reaction)^[8]; 活泼亚甲基化合物对活化的脂肪腈类化合物的加成反应(Adol-type addition)^[9]. 最近, C—H 键催化活化的策略, 亦被成功地应用于烯胺酮化合物的合成^[10]. 在上述合成方法中, 胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应, 由于其原料易得, 反应条件温和, 不仅能够合成含游离胺基的烯胺酮化合物, 还可以合成 *N*-取代的

烯胺酮化合物, 而受到人们的关注.

在 Brønsted 酸或 Lewis 酸催化下, 胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应, 才能够顺利进行. 因此, 人们开发了多种酸催化体系, 应用于这种缩合反应. 广泛使用的酸催化剂包括: HCl^[11], H₂SO₄^[12], AcOH^[13], HClO₄^[14]等 Brønsted 酸; Al₂O₃^[15], BF₃·OEt₂^[16], Zn(ClO₄)₂·6H₂O^[17], CeCl₃·7H₂O^[18], NaAuCl₄^[19], InBr₃^[20]等 Lewis 酸. 由于 Brønsted 酸催化剂具有腐蚀性, 反应后处理繁琐, 逐渐被 Lewis 酸催化剂所取代. 然而, 催化活性高的 Lewis 酸催化剂通常价格较昂贵. 因此, 开发高效、廉价的 Lewis 酸催化剂, 应用于催化胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应, 具有重要的理论和现实意义. 在过去开展铜催化有机反应研究工作的基础上^[21], 我们研究了铜催化胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应, 首次发现 CuCl 作为一种廉价 Lewis 酸催化剂, 可高效催化目标反应.

* E-mail: fengxiujuan@dlut.edu.cn

Received January 5, 2013; revised January 25, 2013; published online February 1, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21073025).

国家自然科学基金(No. 21073025)资助项目.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

核磁共振谱用 Varian Inova-400 型或 Bruker Avance II-400 型核磁共振仪测定, CDCl_3 作溶剂, TMS 作内标; 红外光谱用 Nicolet Nexus 670 型傅立叶变换红外光谱仪测定 (固体样品用 KBr 压片, 液体样品直接涂在盐片上); 高分辨质谱用 LC/Q-T 质谱仪测定; 熔点测定用 RY-1 型显微熔点仪测定; 柱层析用 200~300 目硅胶; 所有试剂均为市售分析纯或化学纯, 使用均经标准方法进行无氧无水处理。

1.2 实验方法

在 25 mL 的 Schlenk 反应管中加入对甲氧基苯胺 (**1a**, 0.5 mmol, 61.6 mg)、乙酰丙酮 (**2a**, 1.0 mmol, 100.1 mg)、CuCl (0.025 mmol, 2.3 mg)、THF (4 mL), 在室温下搅拌反应, 用薄层层析色谱法监测反应进程, 当原料反应完毕, 停止反应, 减压浓缩后, 用硅胶柱层析分离纯化产物 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1 或 5:1], 即得到纯净烯胺酮产物 **3a**。

3a^[20]: 100.5 mg, 淡黄色固体, 收率 98%. m.p. 42~43 °C (lit.^[20] m.p. 41~43 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.30 (bs, 1H, NH), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.7, 161.2, 157.7, 131.5, 126.6, 114.2, 96.8, 55.4, 29.0, 19.6.

3b^[20]: 89.8 mg, 淡黄色固体, 收率 95%. m.p. 65~67 °C (lit.^[20] m.p. 66~68 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.41 (bs, 1H, NH), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.16 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.8, 160.6, 136.0, 135.4, 129.6, 124.7, 97.2, 29.0, 20.8, 19.7.

3c^[20]: 76.2 mg, 淡黄色固体, 收率 87%. m.p. 48~49 °C (lit.^[20] m.p. 48~49 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.48 (bs, 1H, NH), 7.34~7.08 (m, 5H), 5.18 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.0, 160.2, 138.7, 129.1, 125.5, 124.7, 97.6, 29.1, 19.8.

3d^[20]: 87.0 mg, 淡黄色固体, 收率 83%. m.p. 58~60 °C (lit.^[20] m.p. 61~62 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.38 (bs, 1H), 7.23 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.14 (s, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.5, 159.7, 137.4, 131.0, 129.2, 125.8, 98.2, 29.3, 19.8.

3e^[22]: 101.2 mg, 淡黄色固体, 收率 80%. m.p. 52~53 °C (lit.^[22] m.p. 49~50 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400

MHz) δ : 12.44 (bs, 1H, NH), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.98 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.5, 159.5, 137.9, 132.2, 126.1, 118.7, 98.3, 29.2, 19.8.

3f^[23]: 84.8 mg, 淡黄色固体, 收率 83%. m.p. 46~48 °C (lit.^[24] m.p. 50~51 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.32 (bs, 1H, NH), 7.16~7.10 (m, 2H), 6.92~6.89 (m, 2H), 5.20 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.9, 160.5, 152.9, 128.1, 126.3, 125.1, 120.4, 111.4, 97.9, 55.8, 29.2, 20.0.

3g^[20]: 90.8 mg, 淡黄色固体, 收率 96%. m.p. 34~36 °C (lit.^[20] m.p. 37~38 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.34 (brs, 1H, NH), 7.23~7.05 (m, 4H), 5.20 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.0, 161.2, 137.5, 133.6, 130.8, 126.4, 126.2, 97.0, 29.0, 19.6, 18.0.

3h^[25]: 92.3 mg, 淡黄色固体, 收率 88%. m.p. 60~63 °C (lit.^[26] m.p. 66~67 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.36 (bs, 1H, NH), 7.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=7.2$, 7.2 Hz, 2H), 5.25 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.7, 159.7, 137.8, 133.3, 127.9, 127.3, 127.2, 120.5, 98.3, 29.3, 19.8.

3i^[27]: 90.8 mg, 淡黄色固体, 收率 95%. m.p. 126~129 °C (lit.^[26] m.p. 126~128 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.50 (bs, 1H, NH), 10.0 (bs, 1H, OH), 7.17 (dd, $J=8.4$, 8.4 Hz, 1H), 6.77~6.76 (m, 2H), 6.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 195.9, 162.9, 158.4, 138.7, 130.0, 115.7, 114.0, 111.5, 97.5, 28.4, 20.0.

3j^[20]: 93.0 mg, 淡黄色固体, 收率 89%. m.p. 36~39 °C (lit.^[20] m.p. 39~40 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.43 (bs, 1H, NH), 7.20 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.10~7.05 (m, 2H), 6.93 (dd, $J=8.0$, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.6, 159.3, 140.1, 134.7, 134.6, 130.2, 130.1, 125.3, 124.4, 122.5, 118.1, 114.8, 113.1, 98.5, 29.2, 19.8.

3k^[25]: 87.9 mg, 淡黄色固体, 收率 78%. m.p. 49~50 °C (lit.^[28] m.p. 51~53 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 12.80 (bs, 1H, NH), 8.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57~7.51 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=8.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 196.5, 161.9, 134.9, 134.3, 130.0, 128.3, 127.0, 126.6, 125.3, 123.5, 122.8, 97.6, 29.3, 19.7.

3l^[20]: 92.7 mg, 淡黄色固体, 收率 98%. m.p. 24~26 °C (lit.^[20] m.p. 23~24 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 11.2 (bs, 1H, NH), 7.34~7.22 (m, 5H), 5.03 (s, 1H), 4.42 (d, J =6.4 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.89 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 195.3, 163.1, 138.0, 128.8, 127.4, 126.6, 95.9, 46.6, 28.8, 18.8.

3m^[20]: 58.4 mg, 无色液体, 收率 75%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 10.9 (bs, 1H, NH), 4.96 (s, 1H), 3.23 (q, J =6.8 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.59~1.54 (m, 2H), 1.46~1.39 (m, 2H), 0.94 (t, J =7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 194.6, 163.2, 95.0, 42.7, 32.1, 28.7, 20.0, 18.8, 13.8.

3n^[29]: 112.3 mg, 无色液体, 收率 92%. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 10.9 (bs, 1H, NH), 4.97 (s, 1H), 3.24 (q, J =6.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.62~1.57 (m, 2H), 1.41~1.28 (m, 18H), 0.91 (t, J =6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 194.6, 163.2, 95.0, 43.1, 32.0, 30.2, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 28.8, 26.9, 22.7, 18.9, 14.2.

3o^[27]: 108.3 mg, 淡黄色固体, 收率 81%. m.p. 104~106 °C (lit.^[7a] m.p. 100~102 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 12.94 (bs, 1H, NH), 7.91 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.44~7.41 (m, 3H), 7.09 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J =8.8 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 188.4, 163.2, 157.9, 140.2, 130.8, 128.3, 127.1, 126.6, 114.4, 93.6, 55.5, 20.2.

3p: 143.7 mg, 淡黄色固体, 收率 83%. m.p. 120~122 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 12.91 (bs, 1H, NH), 7.78 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J =8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J =8.8 Hz, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 187.1, 163.8, 158.1, 139.1, 131.6, 128.8, 126.8, 125.5, 114.5, 93.4, 55.6, 20.4; IR (neat) ν : 2968, 2925, 2841, 1606, 1573, 1539, 1505, 1311, 1243, 1196, 1176, 1029, 1009, 846, 818, 763, 714 cm⁻¹. HRMS (EI) calcd for C₁₇H₁₆NO₂ [M+H]⁺: 346.0443; found 346.0449.

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

我们首先以对甲氧基苯胺(**1a**)和乙酰丙酮(**2a**)的缩合反应为模型, 对反应条件进行了优化, 结果列于表 1. 反应条件的优化包括催化剂、溶剂和乙酰丙酮用量的筛选. 首先, 使用二倍量的乙酰丙酮, 并以乙腈(CH₃CN)为反应溶剂, 筛选催化剂. 在所考察的一价铜盐(CuI, CuBr, CuCl 和 Cu₂O)及二价铜盐[Cu(acac)₂ 和 Cu(OAc)₂] 催化剂中(Entries 1~6), CuCl 呈现出较高的催化活性,

缩合反应产物烯胺酮化合物 **3a** 的收率为 87% (Entry 3). 随后, 以 CuCl 为最佳催化剂, 并继续使用二倍量的乙酰丙酮, 考察了溶剂对该缩合反应的影响(Entries 3, 7~12). 结果表明, 极性溶剂 CH₃CN, 1,4-二氧六环(Dioxane), 乙醇(EtOH)和四氢呋喃(THF)均有利于 **1a** 和 **2a** 缩合反应的进行, 其中, 使用 THF 为反应溶剂时, 缩合反应产物 **3a** 的收率高达 98% (Entry 9). 使用非极性溶剂[甲苯(Toluene)和 1,2-二氯乙烷(DCE)]时, 所得缩合反应产物 **3a** 的收率很低(14%或 34%). 不使用 CuCl 催化剂时, 仅检测到痕量产物的生成(Entry 12). 最后, 考察了乙酰丙酮的使用量对反应的影响(Entries 13, 14). 考察结果表明, 随着乙酰丙酮使用量的减少, 缩合反应产物 **3a** 的收率逐渐降低(Entry 9 vs. Entries 13, 14). 因此, 在后续研究中, 选择 CuCl 和 THF 分别为最佳催化剂和溶剂, 并使用二倍量的 1,3-二羰基化合物, 在室温条件下, 考察该缩合反应的底物适用范围.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Reaction condition screening

Entry	Catalyst	Solvent	Yield ^b /%
1	CuI	CH ₃ CN	76
2	CuBr	CH ₃ CN	81
3	CuCl	CH ₃ CN	87
4	Cu ₂ O	CH ₃ CN	11
5	Cu(acac) ₂	CH ₃ CN	Trace
6	Cu(OAc) ₂	CH ₃ CN	61
7	CuCl	Dioxane	77
8	CuCl	EtOH	89
9	CuCl	THF	98
10	CuCl	Toluene	14
11	CuCl	DCE	34
12	None	THF	Trace
13	CuCl	THF	82 ^c
14	CuCl	THF	79 ^d

^a Reaction conditions: 4-methoxyaniline (**1a**, 0.5 mmol, 61.6 mg), acetone (**2a**, 1.0 mmol, 100.1 mg), copper salt (5 mol%), and solvent (4 mL) at room temperature for 20 h. ^b Isolated yield. ^c 1.5 equiv. **2a** (0.75 mmol) was used. ^d 1.2 equiv. **2a** (0.6 mmol) was used.

2.2 CuCl 催化不同胺与乙酰丙酮的缩合反应

在上述所得最佳反应条件下, 考察了不同胺与乙酰丙酮的缩合反应, 实验结果列于表 2. 对甲基苯胺(**1b**)呈现出如对甲氧基苯胺(**1a**)一样的高反应活性, 与 **2a** 的缩合反应亦可在 12 h 内完成, 生成产物 **3b** 的收率为 95% (Entry 2 vs. Entry 1). 苯胺(**1c**)作为最简单的芳香

胺, 在 CuCl 的催化下亦可与 **2a** 顺利发生缩合反应, 生成烯胺酮目标产物 **3c** (Entry 3, 87% yield). 当使用对氯苯胺(**1d**)和对溴苯胺(**1e**)等对位连有吸电子基的芳香胺时, 反应时间需分别延长至 48 和 24 h, 烯胺酮产物 **3d** 和 **3e** 的收率分别为 83% 和 80% (Entries 4, 5). 以上结果表明, 芳香胺的苯环上连有供电子基时, 有利于缩合反应的发生. 这是由于甲氧基和甲基等取代基的供电子作用, 增强了氨基氮原子的亲核性所致. 邻位取代基的空间位阻作用, 降低了芳香胺的反应活性. 如邻甲氧基苯胺(**1f**)和邻甲基苯胺(**1g**)参与的缩合反应, 需要 24 h 才

能完成, 对应的烯胺酮产物 **3f** 和 **3g** 的收率分别为 83% 和 96% (Entries 6, 7). 正如我们的预测, 邻氯苯胺(**1h**)与 **2a** 的缩合反应也需延长反应时间才能完成(Entry 8, 24 h, 88% yield). 间羟基苯胺(**1i**)和间氯苯胺(**1j**)与 **2a** 的缩合反应亦可顺利进行, 只是反应时间需要延长(Entries 9, 10). 空间位阻较大的 α -萘胺(**1k**)与 **2a** 的缩合反应, 48 h 才能反应完全(Entry 11, 78% yield). 最后, 考察了脂肪族胺(Entries 12~14)的反应情况. 苯基胺(**1l**)、正丁胺(**1m**)和正十二烷胺(**1n**)与 **2a** 的缩合反应, 亦可在 12 h 内完成, 烯胺酮产物的收率分别为 98%, 75% 和 92%.

表 2 CuCl 催化不同胺与乙酰丙酮的缩合反应^a

Table 2 CuCl -catalyzed condensation reaction of various amines with acetylacetone

$\text{R-NH}_2 + \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3 \xrightarrow[\text{THF, r.t.}]{\text{CuCl (5 mol\%)}} \text{R-NH-CH=CH-COCH}_3$ <div> <div>$\text{1a} \sim \text{1n}$</div> <div>2a</div> <div>$\text{3a} \sim \text{3n}$</div> </div>						
Entry	Amine	1	Product	3	Time/h	Yield ^b /%
1		1a		3a	12	98
2		1b		3b	12	95
3		1c		3c	16	87
4		1d		3d	48	83
5		1e		3e	24	80
6		1f		3f	24	83
7		1g		3g	24	96
8		1h		3h	24	88
9		1i		3i	18	95

续表

Entry	Amine	1	Product	3	Time/h	Yield ^b /%
10		1j		3j	48	89
11		1k		3k	48	78
12		1l		3l	12	98
13	CH ₃ (CH ₂) ₃ NH ₂	1m		3m	12	75
14	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ NH ₂	1n		3n	12	92

^a Reaction conditions: amine (**1a**~**1n**, 0.5 mmol), acetylacetone (**2a**, 1.0 mmol, 100.1 mg), CuCl (5 mol%, 2.3 mg) in THF (4 mL) at room temperature; the reaction progress was monitored by thin layer chromatography. ^b Isolated yield.

2.3 CuCl 催化对甲氧基苯胺与 1-苯基-1,3-丁二酮或 1-(4-溴苯基)-1,3-丁二酮的缩合反应

在上述所得最佳反应条件下, 考察了对甲氧基苯胺 (**1a**) 与 1-苯基-1,3-丁二酮 (**2o**) 或 1-(4-溴苯基)-1,3-丁二酮 (**2p**) 的缩合反应, 结果列于反应式(1)。不对称的 1,3-二羰基化合物 **2o** 和 **2p** 与 **1a** 发生区域选择性的缩合反应, 生成唯一产物 **3o** 或 **3p**, 收率分别为 81% 和 83%。这可能是由于苯环的空间位阻和共轭效应影响, 使临近苯环羰基的反应活性降低所致。

2.4 反应机理

该催化反应的可能机理如图 1 所示。首先, Cu(I) 盐与 1,3-二羰基化合物 **2** 的羰基进行配位, 提高羰基的亲电反应活性(中间体 **A**)。胺分子 **1** 的氮原子对空间位阻小的羰基进行亲核加成, 生成加成产物(中间体 **B**)。然

后, 中间体 **B** 脱去一分子水, 生成烯胺酮化合物 **3**, 再生成 Cu(I) 盐催化剂, 进行下一催化循环反应。

图 1 反应机理
Figure 1 Reaction mechanism

3 结论

本文首次报道 CuCl 催化胺与 1,3-二羰基化合物的缩合反应。该催化反应体系具有催化剂廉价易得、反应条件温和、反应底物适用范围广等优点。不对称 1,3-二羰基化合物的缩合反应, 区域选择性地发生在位阻较小的羰基上。该铜催化反应体系的确立, 为烯胺酮化合物的合成提供了高效、经济的新方法。

References

- [1] (a) Nagri, G.; Kascheres, C.; Kascheres, A. J. *J. Heterocycl. Chem.*

- 2004, 41, 461.
(b) Fustero, S.; Pina, B.; Salavert, E.; Navarro, A.; Arellano, M. R.; Fuentes, A. S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4667.
(c) Michael, J. P.; Koning, C. B.; Hosken, G. D.; Stanbury, T. V. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9635.
(d) Dannhardt, G.; Bauer, A.; Nowe, U. *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 256.
(e) Wang, Y.-F.; Izawa, T.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6465.
- [2] Alberola, A.; Calvo, L. A.; Ortega, A. G.; Ruiz, M. C. S.; Yustos, P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9493.
[3] Al-Omran, F.; Khalik, M. M. A.; El-khair, A. A.; Elnagdi, M. H. *Synthesis* **1997**, 91.
[4] Neumann, J. J.; Suri, M.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7790.
[5] Augusti, R.; Kascheres, C. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 7079.
[6] Al-Omran, F.; El-Khair, A. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 307.
[7] (a) Xu, S. L.; Li, C. P.; Li, J. H. *Synlett* **2009**, 5, 818.
(b) Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6907.
(c) Henry, F.; Holtzclaw, Jr.; Collman, J. J.; Richard, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 1100.
[8] Seko, S.; Tani, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8117.
[9] (a) Maggi, R.; Bosica, G.; Gherardi, S.; Oro, C.; Sartori, G. *Green Chem.* **2005**, 7, 182.
(b) Sosnovskikh, V. Y.; Kutsenko, V. A.; Ovsyannikov, I. S. *Russ. Chem. Bull.* **2000**, 49, 478.
(c) Veronese, A. C.; Gandolfi, V. *J. Mol. Catal.* **1986**, 36, 339.
(d) Corain, B. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 47, 165
[10] Takaya, H.; Ito, M.; Murahashi, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10824.
[11] (a) Saeed, A. A. H. *J. Chem. Eng. Data* **1984**, 29, 358.
(b) Hauser, C. R.; Reynolds, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2402.
(c) Coffey, S.; Thomson, J. K.; Wilson, F. J. *J. Chem. Soc.* **1936**, 856.
[12] Martin, D. F.; Janusonis, G. A.; Martin, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 73.
[13] Brandt, C. A.; Da Silva, A. C. M. P.; Pancote, C. G.; Brito, C. L.; Da Silveira, M. A. B. *Synthesis* **2004**, 1557.
[14] Das, B.; Venkateswarlu, K.; Majhi, A.; Reddy, R. M.; Reddy, N. K.; Rao, K. Y.; Ravikumar, K.; Sridhar, B. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 246, 276.
[15] Texier-Bouliet, F. *Synthesis* **1985**, 679.
[16] Stefane, B.; Polanc, S. *Synlett* **2004**, 698.
[17] Bartoli, G.; Bosco, M.; Locatelli, M.; Marcantoni, E.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett* **2004**, 239.
[18] Khodaei, M. M.; Khosropour, A. R.; Kookhazadeh, M. *Synlett* **2004**, 1980.
[19] Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F. *Green Chem.* **2003**, 5, 64.
[20] Zhang, Z. H.; Yin, L.; Wang, Y. M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 184.
[21] (a) Feng, X. J.; Qu, Y. P.; Han, Y. L.; Yu, X. Q.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9468.
(b) Wang, L. G.; Yu, X. Q.; Feng, X. J.; Bao, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2418.
(c) Xu, Z. W.; Yu, X. Q.; Feng, X. J.; Bao, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6901.
[22] Khodaei, M. M.; Khosropour, A. R.; Kookhazadeh, M. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 209.
[23] Andrade, C. K. Z.; Barreto, A. F. S.; Silva, Wender A. *ARKIVOC* **2008**, 12, 226.
[24] Zhang, Z. H. *J. Chem. Res.* **2005**, 12, 817.
[25] Duan, Z.; Li, T.; Xuan, X. J.; Wu, Y. J. *Chin. Chem. Lett.* **2006**, 17, 1566.
[26] Roberts, E. *J. Chem. Soc.* **1927**, 1832.
[27] Pathak, S.; Kundu, A.; Pramanik, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5180.
[28] Xu, F. *J. Chem. Res.* **2008**, 12, 707.
[29] Fan, W. M.; Gao, J. R.; Jia, J. H.; Han, L.; Sheng, W. J.; Li, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1732 (in Chinese).
(范文明, 高建荣, 贾建洪, 韩亮, 盛卫坚, 李郁锦, 有机化学, **2010**, 30, 1732.)

(Cheng, F.)