

乙酰乙酰苯胺类化合物导向的 2,2-二溴乙酰苯胺衍生物的合成

刘卫兵* 陈 翠 邱会华

(广东石油化工学院 化学工程学院 茂名 525000)

摘要 以 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)为溴源, 醋酸为催化剂和溶剂, 经过活泼亚甲基的两次连续的溴化, 羰基的质子化和碳碳键的断裂等过程合成了 2,2-二溴乙酰苯胺衍生物. 该方法具有操作简便、反应条件温和和高效等特点. 所有反应都能以极高的收率得到相应的目标产物.

关键词 碳溴键形成; 碳碳键断裂; 2,2-二溴乙酰苯胺衍生物; 乙酰乙酰苯胺类化合物

An Efficient Access to α -Dibromosubstituted Arylamides from β -Keto Arylamides

Liu, Weibing* Chen, Cui Qiu, Huihua

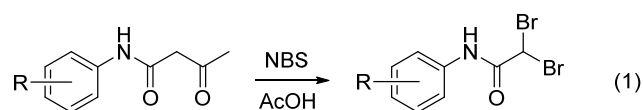
(College of Chemical Engineering, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000)

Abstract A remarkably simple, mild and efficient approach for carbon-carbon bond cleavage of β -keto amides using *N*-bromobutanamide (NBS) as the bromine source and acetic acid as the catalyst to construct α -dibromosubstituted arylamides is achieved. Moreover, tandem carbon-bromine bond formation, followed by protonation of carbonyl and cleavage of C—C bond in one pot has also been demonstrated. All the reactions were carried out under extremely mild conditions and provided almost quantitative yields of the products.

Keywords carbon-bromine bond formation; carbon-carbon bond cleavage; α -dibromosubstituted arylamides; acetoacetanilides

由于乙酰乙酰苯胺类化合物分子具有多个反应活性位点^[1,2], 所以该类化合物在有机合成中是一类倍受关注和倍受欢迎的有机原料^[3~6], 并且已被广泛应用于化学化工企业和学术研究中. 到目前为止, 我们课题组对碳碳^[5~7]、碳杂键^[8~11]的切断和形成一直具有非常浓厚的兴趣. 乙酰乙酰苯胺是一类构建新的碳碳和碳杂键非常理想的原料, 因此, 我们课题组以它为研究中心, 已经开展了一系列的研究工作, 并且已经取得了一定的成绩^[12~14]. 本文将报道我们最新的研究成果: 以乙酰乙酰苯胺类化合物为原料, *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)为溴源, 醋酸为催化剂, 发展了一种极其简便、高效的构建 2,2-二溴乙酰苯胺衍生物^[15~16] (Eq. 1). NBS 是一种非常重要的有机原料, 常用于调节低能溴化反应, 也用于生产橡胶助剂和医药品, 还可用作水果保鲜剂以及防腐、防霉剂等^[17~20]. 到目前为止, NBS 被广泛应用于有

机合成中, 并且有大量的文献对其进行了报道^[21,22]. 然而, 以 NBS 为溴源, 对同一个碳经历两次连续溴化过程还未见报道^[23,24].



1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

首先, 以乙酰乙酰苯胺(**1a**)作为反应模版, 从反应时间和反应溶剂等方面对反应条件进行了简单的优化, 实验结果见表 1. 从表 1 的数据可以看出, 在室温的条件下, 该反应反应 30 min 之后, 产率不再增加, 并且能以 66%的气相色谱(GC)收率得到相应的目标化合物(表

* E-mail: lwb409@aliyun.com

Received October 8, 2014; revised November 11, 2014; published online November 11, 2014.

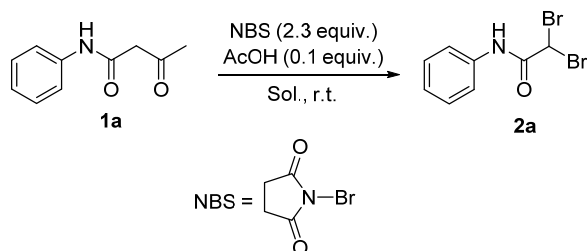
Project supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. S2012040007868) and the Excellent Young Scientist Fund of Education Department of Guangdong Province (No. 2013LYM_0059).

广东省自然科学基金(No. S2012040007868)和广东省优秀青年基金(No. 2013LYM_0059)资助项目.

1, Entries 1~4). 接下来我们考察了溶剂对该反应体系的影响(表 1, Entries 5~9), 由实验结果可知, 该反应体系对溶剂比较敏感, 非极性溶剂不利于该反应的进行, 极性溶剂将加速反应的进行. 如当该反应以环己烷为溶剂时, 该反应不发生(表 1, Entry 5); 但是当以乙腈、醋酸和 *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂时, 该反应都能以极高的收率得到目标化合物(表 1, Entries 7~9).

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Solvent	Reaction time/min	Yield ^b /%
1	Dioxane	20	53
2	Dioxane	30	66
3	Dioxane	40	66
4	Dioxane	60	66
5	Cyclohexane	30	None
6	DCE	30	61
7	AcOH	30	94
8	DMF	30	88
9	Acetonitrile	30	92

^a All reactions were carried out on 0.25 mmol of **1a** and 2.0 mL of solvent;
^b GC yield.

1.2 底物的拓展

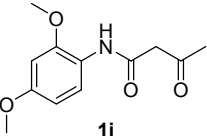
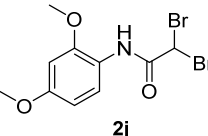
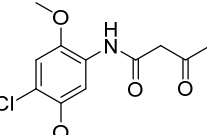
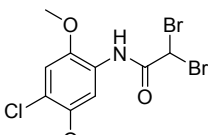
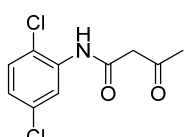
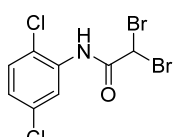
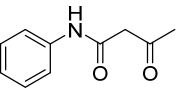
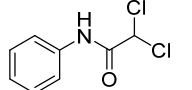
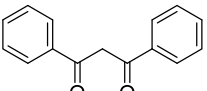
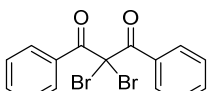
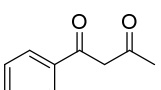
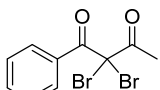
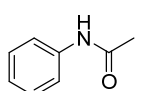
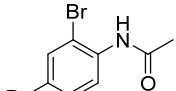
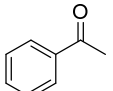
为了研究此反应的适用范围, 在最优化的反应条件下, 考察了一系列的乙酰乙酰苯胺类衍生物, 结果见表 2. 由实验结果可知: 所有被考察的带有不同取代基的乙酰乙酰苯胺化合物, 针对此反应而言, 都是非常理想的底物, 并且基本都能以定量转化的收率得到相应的目标化合物(表 2, Entries 1~12). 值得注意的是, 反应物芳环上是否带有取代基, 取代基的个数、及这些取代基是给电子的还是吸电子的基团, 所有这些对该反应体系基本没有影响. 为了进一步拓展该反应体系的应用范围, 做了一下一些尝试性的实验(表 2, Entries 13~17). 首先, 利用 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)替代 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS), 尝试能否得到相应的 2,2-二氯乙酰苯胺类化合物, 经研究发现, 该反应同样能以极高的收率得到相应的二氯化产物(表 2, Entry 13); 接下来, 我们以 1,3-二羰基化合物, 如二苯甲酰甲烷、苯甲酰丙酮, 乙酰苯胺和苯乙酮替换乙酰乙酰苯胺类化合物为原料, 在同样的条件下, 尝试是否也能得到相应的二溴化合物(表 2, Entries 14~15). 经检测, 当以二苯甲酰甲烷、苯甲酰丙

表 2 底物的拓展^a

Table 2 Scope of the substrates

Entry	1	2	Yield ^b /%
1			90
2			92
3			96
4			91
5			87
6			88
7			90
8			94
9			93

续表

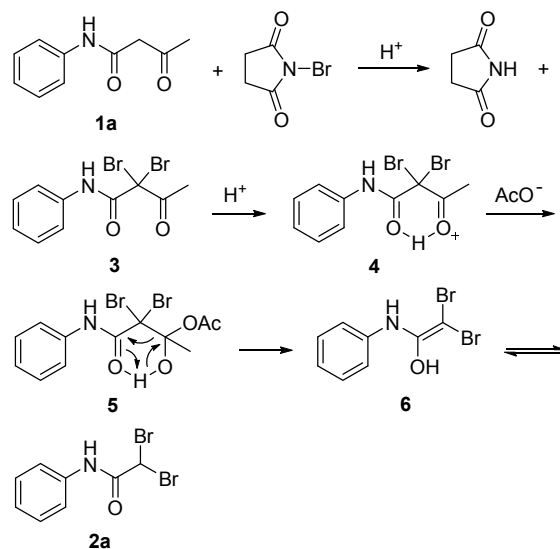
Entry	1	2	Yield ^b /%
10			92
11			94
12			88
13 ^c			92
14			84
15			82
16			92
17		—	—

^a All the reactions are carried out using 1.0 mmol of **1**, 2.3 mmol of NBS in AcOH (2.0 mL) at room temperature for 30 min; ^b isolated yield; ^c reaction conditions: 2.3 mmol of NCS in AcOH (2.0 mL) at room temperature for 30 min.

酮为原料时,得到的不是为我们预期的目标化合物,而是亚甲基两次连续溴化的产物: 2,2-二溴二苯甲酰甲烷和 2,2-二溴苯甲酰丙酮。而以乙酰苯胺为原料时,得到的不是相应的溴化产物,而是苯环上的邻位和对位都溴化的产物 2',4'-二溴乙酰苯胺(表 2, Entry 16)。值得注意都是,该反应以苯乙酮为原料时,该反应不发生(表 2, Entry 17)。

1.3 可能的催化反应机理

结合以往文献报道和我们自己的工作,以 **2a** 的形成作为模型反应对该反应提出了如 Scheme 1 所示的可能机理。首先,乙酰乙酰苯胺结构中的活泼亚甲基经过两次连续溴化得到中间产物 **3**^[24~27],得到中间产物。在酸性条件下,该中间体的羰基进一步质子化得到中间体 **4**。随后,醋酸根离子对羰基亲核进攻形成不稳定的中间体 **5**,进而通过碳碳键的断裂导致中间体 **6** 的出现^[28~30]。最后,中间体 **6** 异构化成目标化合物 **2a**。



图式 1 可能的反应机理
Scheme 1 Proposed mechanism

2 结论

本文报道了一种构建 2,2-二溴乙酰苯胺类衍生物的极其简便的新方法。该策略以乙酰乙酰苯胺类化合物为原料,醋酸为溶剂和催化剂。该反应经历了几个连续的反应过程: 活泼亚甲基的两次连续溴化、羰基的质子化、碳碳键的断裂和异构化。该合成策略具有反应快速、产率高、后处理过程简单、底物普适性好等优点,为 2,2-二溴乙酰苯胺类化合物的合成提供了新的可选途径。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

熔点采用 RD-II 型显微熔点仪测定; 红外光谱用 WGD-30/6 双光束红外分光光度计(KBr 压片, 美国 Bruck 公司); 核磁共振谱用 Agilent400-MR 型核磁共振仪(美国 Agilent 公司)测定,氘代氯仿作溶剂, TMS 作内标; 质谱用 Agilent1100 型气质联用仪(美国 Agilent 公司)(GC/MSD VL ESI)测定; 紫外-可见吸收光谱用 WFH-204B 型手提式紫外分析仪测定; TLC 用板为

GF254(青岛海洋化工有限公司)高效薄层层析硅胶板. 实验所用试剂均购买于 Aldrich Chemicals 或 J & K Scientific Ltd.

3.2 2,2-二溴乙酰苯胺衍生物合成的一般步骤

在 10 mL 的刻度试管中加入 2.3 mmol NBS、1.0 mmol 反应物 **1**、醋酸 2.0 mL, 在室温的条件下搅拌反应 30 min. 反应结束后, 将所得反应液经过制备性薄层板纯化得到产物 **2**.

2,2-二溴乙酰苯胺(**2a**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 168.2, 137.1, 129.2, 125.6, 120.0, 37.1.

2,2-二溴邻甲基乙酰苯胺(**2b**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.04 (s, 1H), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (q, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 170.9, 132.1, 130.2, 128.8, 128.6, 124.9, 119.8, 36.9, 17.8.

2,2-二溴对甲基乙酰苯胺(**2c**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.12 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 162.0, 135.8, 135.3, 129.6, 120.2, 36.8, 20.9.

2,2-二溴-2',4'-二甲基乙酰苯胺(**2d**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.99 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 163.2, 136.8, 136.3, 131.4, 127.4, 123.2, 123.0, 52.4, 20.9, 17.3.

2,2-二溴-2'-氯乙酰苯胺(**2e**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.78 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 161.9, 133.4, 129.2, 127.8, 125.8, 123.8, 121.3, 36.4.

2,2-二溴-4'-氯乙酰苯胺(**2f**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.07 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 162.3, 133.7, 129.2, 121.4, 121.3, 36.7.

2,2-二溴-2'-甲氧基乙酰苯胺(**2g**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.85 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.92 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 161.6, 148.4, 126.4, 125.0, 121.1, 119.6, 110.2, 56.0, 36.9.

2,2-二溴-4'-甲氧基乙酰苯胺(**2h**)^[31]: ¹H NMR

(CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.06 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 162.0, 156.3, 129.4, 122.0, 114.3, 55.5, 36.8.

2,2-二溴-4'-乙氧基乙酰苯胺(**2i**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.04 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.01 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J=8.0$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 162.01, 156.7, 130.1, 128.4, 121.9, 114.9, 63.7, 14.7.

2,2-二溴-2',4'-二甲氧基乙酰苯胺(**2j**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.65 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 161.3, 157.4, 149.8, 120.4, 120.4, 103.9, 98.7, 56.0, 55.5, 37.0.

2,2-二溴-4'-氯-2',5'-二甲氧基乙酰苯胺(**2k**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.81 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 161.7, 149.2, 142.5, 125.6, 117.4, 112.6, 104.7, 56.8, 56.7, 36.6.

2,2-二溴-2',5'-二氯乙酰苯胺(**2l**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 162.0, 134.2, 133.7, 129.8, 125.8, 121.8, 121.1, 36.1.

2,2-二溴乙酰苯胺(**2m**)^[31]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.27 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 161.9, 136.2, 129.3, 125.7, 120.3, 66.9.

2,2-二溴-二苯甲酰甲烷(**2n**)^[32]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.82 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.44 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32 (q, $J=7.6$ Hz, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 189.1, 134.2, 134.1, 130.5, 128.6, 69.8.

2,2-二溴苯甲酰丙酮(**2o**): CAS: 97467-19-1; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 7.97 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.37 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 191.7, 185.4, 134.4, 134.2, 130.6, 128.6, 68.7, 24.8.

2',4'-二溴乙酰苯胺(**2p**)^[33]: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 168.2, 134.9, 134.3, 131.3, 122.8, 116.6, 113.5, 24.8.

辅助材料(Supporting Information) 化合物原始核磁共振图。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Clemens, R. J. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 241.
- [2] Wang, Y.; Xin, X.; Liang, Y.; Lin, Y.; Duan, H.; Dong, D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2217.
- [3] Tan, L. Q.; Zhou, P.; Chen, C.; Liu, W. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2681.
- [4] Liu, W. B.; Zhou, P.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 542.
- [5] Zhang, B.; Cui, Y. X.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4498.
- [6] Sekine, K.; Takayanagi, A.; Kikuchi, S.; Yamada, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11320.
- [7] Shen, T.; Yuan, Y. Z.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 554.
- [8] Ghorai, S.; Mukherjee, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10180.
- [9] Guo, B.; Zhang, Q.; Li, G. Y.; Yao, J. Y.; Hu, C. W. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1880.
- [10] Cho, S. H.; Kim, I. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068.
- [11] Sharma, S.; Han, S.; Kim, M.; Mishra, N. K.; Park, J.; Shin, Y.; Ha, J.; Kwak, J. H.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1703.
- [12] Liu, W. B.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1436.
- [13] Liu, W. B.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 344.
- [14] Zhang, Q.; Liu, W. B.; Chen, C.; Tan, L. Q. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 453.
- [15] Braddock, D. C.; Roy, D.; Lenoir, D.; Moore, E.; Rzepa, H. S.; Wu, J. I.; Schleyer, P. R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8943.
- [16] Awwadi, F. F.; Haddad, S. F.; Turnbull, M. M.; Landee, C. P.; Willett, R. D. *CrystEngComm* **2013**, *15*, 3111.
- [17] Xu, D. Q.; Wang, S. F.; Shen, Z. Q.; Xia, C. G.; Sun, W. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2730.
- [18] John, A.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5600.
- [19] Xue, H. X.; Tan, H.; Wei, D. L.; Wei, Y.; Lin, S. X.; Liang, F. S.; Zhao, B. Z. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 5382.
- [20] Wei, Y.; Lin, S. X.; Liang, F. S.; Zhang, J. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 852.
- [21] Zong, X. L.; Zheng, Q. Z.; Jiao, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1198.
- [22] Mayhoub, A. S.; Talukdar, A.; Cushman, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3507.
- [23] Ji, X. Y.; Duan, Z. Q.; Qian, Y.; Han, J. L.; Li, G. G.; Pan, Y. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 5565.
- [24] Goswami, P.; Baruah, A.; Dasa, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1483.
- [25] Yang, D.; Yan, Y. L.; Lui, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7429.
- [26] Khan, A. T.; Ali, M. A.; Goswami, P.; Choudhury, L. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8961.
- [27] Jeyakumar, K.; Chand, D. K. *Synthesis* **2009**, 306.
- [28] Biswas, S.; Maiti, S.; Jana, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2861.
- [29] Christoffers, J. *Chem. Commun.* **1997**, 943.
- [30] Christoffers, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 3141.
- [31] Liu, W. B.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 344.
- [32] Kawakami, K.; Tsuda, A. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2240.
- [33] Berson, J. A.; Jones, W. M. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1326.

(Li, L.; Fan, Y.)