

镁粉促进 Weinreb 酰胺和卤代烃的“一锅法”制备酮类反应研究

王凤娇 陆爱玲 黄丹凤* 苏瀛鹏
夏晓文 徐艳丽 王克虎* 胡雨来

(西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 探索了空气中镁粉促进 Weinreb 酰胺和卤代烃“一锅法”制备酮类化合物的反应. 研究发现一元 Weinreb 酰胺和卤代烃可在空气中镁粉直接促进下反应, 简单高效地得到了相应的酮类化合物. 二元 Weinreb 酰胺和卤代烃在不同的原料配比下反应, 得到羰基 Weinreb 酰胺或二酮类化合物. 本方法具有操作简便、合成效率高等优点, 为酮类化合物的制备提供了一种简单、高效的合成方法.

关键词 一锅法; Weinreb 酰胺; 羰基 Weinreb 酰胺; 二酮

“One-Pot” Synthesis of Ketones from the Reaction of Weinreb Amides and Halides Prompted by Magnesium Powder

Wang, Fengjiao Lu, Ailing Huang, Danfeng* Su, Yingpeng
Xia, Xiaowen Xü, Yanli Wang, Ke-Hu* Hu, Yulai

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract The “one-pot” reaction of Weinreb amides and halides promoted by magnesium powder was investigated under air atmosphere at room temperature. It was found that the Weinreb amides from monocarboxylic acid can react with halides to give corresponding ketones efficiently. Keto Weinreb amides or diketones can be obtained from the reaction of the Weinreb amides with halides under different reaction conditions. The method has the advantages of simple operation and high yields.

Keywords one-pot; Weinreb amides; keto Weinreb amides; diketones

1981 年 Weinreb 等^[1]发现 *N*-甲氧基-*N*-甲基酰胺 (Weinreb 酰胺) 与有机金属试剂或金属氢化物加成后形成稳定的五元环状中间体, 不会进一步还原, 水解后可得醛或酮. 由于 Weinreb 酰胺这些特殊的反应性质, Weinreb 酰胺在有机化学中的应用受到了合成化学家的广泛关注^[2,3]. 该法制备醛酮有以下优点: Weinreb 酰胺较为稳定; 反应条件较温和, 操作方便; 反应进程可控, 水解后高产率地得到醛、酮. 因此, Weinreb 酰胺被成功应用于许多天然产物及药物分子的全合成中^[3]. 2009 年我们小组^[4]报道了一种简便有效地合成 Weinreb 酰胺的方法, 之后研究了带 Weinreb 酰胺官能团的有机锌试剂与酰氯的反应, 以及 Weinreb 酰胺结构类似物 5-甲氧基菲啶-6(5*H*)-酮化合物与芳基格氏试剂的反应^[5]. 为了进一步探索 Weinreb 酰胺的性质, 扩大它在有机合成中的

应用, 继续探索了 Weinreb 酰胺与有机金属试剂的反应研究.

Weinreb 酰胺与 Grignard 试剂反应是制备酮类化合物的一种重要方法^[3]. 众所周知, 由于 Grignard 试剂反应活性很高, 不能与水、二氧化碳等接触, 因此 Grignard 试剂的制备及其参与的反应需要在无水无氧条件下进行. 之前我们研究小组报道了镁粉促进“一锅法”卤代烃与硝基烯烃的 Michael 加成反应, 以及卤代烃与羰基化合物的加成反应^[6], 发现镁粉促进的“一锅法”反应可避免预先制备活泼卤代烃的 Grignard 试剂, 镁粉与卤代烃原位生成 Grignard 试剂, 然后直接与其它反应物发生反应, 不需要严格的无水无氧条件, 反应条件温和, 操作简便. 在此, 我们报道无氮气保护空气中镁粉促进 Weinreb 酰胺和卤代烃的“一锅法”反应研究 (Scheme 1).

* E-mail: huangdf@nwnu.edu.cn; wangkh@nwnu.edu.cn

Received November 10, 2014; revised December 11, 2014; published online January 9, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21462037).

国家自然科学基金(No. 21462037)资助项目.

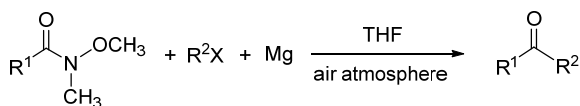


图1 镁粉促进 Weinreb 酰胺和卤代烃“一锅法”反应研究
Figure 1 “One-pot” reaction of Weinreb amines with halides promoted by magnesium

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们以 Weinreb 酰胺 **1a**、溴苯 **2a** 和镁粉 **3** 反应为例,首先在氮气保护下,对反应的物料比、溶剂和反应时间等条件进行了优化,结果列于表 1。

表 1 反应条件筛选和优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Solvent	<i>n</i> (1a) : <i>n</i> (2a) : <i>n</i> (3)	Time/h	Yield ^b /%
1	THF	1 : 1 : 1	2	63
2	THF	1 : 1.5 : 1.5	2	83
3	THF	1 : 2 : 2	2	86
4	THF	1 : 2.5 : 2.5	2	84
5	THF	1 : 3 : 3	2	80
6	Et ₂ O	1 : 2 : 2	2	78
7	1,4-Dioxane	1 : 2 : 2	2	—
8	Toluene	1 : 2 : 2	2	—
9	CH ₂ Cl ₂	1 : 2 : 2	2	—
10	—	1 : 2 : 2	2	—
11	THF	1 : 2 : 2	1.5	82
12	THF	1 : 2 : 2	3	86
13	THF	1 : 2 : 2	5	87
14 ^c	THF	1 : 2 : 2	2	84

^a反应条件: 3 mmol 的 **1a** 和 **2a** 及 **3** 在室温搅拌反应, 溶剂(10 mL), 氮气保护, TLC 检测反应; ^b分离产率; ^c空气氛。

我们首先考察了反应的物料比对反应产率的影响。由表 1 可以看出,随着 **2a** 和 **3** 的物质的量比增大,化合物 **4a** 的产率逐渐升高。当 **1a**、**2a** 和 **3** 的物质的量比变为 1 : 2 : 2 时,化合物 **4a** 的产率可达到 86%。继续增大 **2a** 和 **3** 的量,化合物 **4a** 的产率反而有所下降(表 1, Entries 1~5)。

溶剂对反应的发生有显著的影响。由表 1 可以看出,在 1,4-二氧六环、二氯甲烷和甲苯中,反应几乎不能发生(表 1, Entries 7~9); 在乙醚中以 78% 的产率生成 **4a** (表 1, Entry 6); 以四氢呋喃为溶剂时,化合物 **4a** 的产率最高,达到 87%。TLC 检测显示,2 h 后原料基本反应完全,化合物 **4a** 的产率达到最高,延长反应时间对化合物 **4a** 的反应产率几乎没有影响(表 1, Entries 11~13)。

我们之前的研究发现镁粉促进“一锅法”卤代烃与硝基烯烃的 Michael 加成反应以及卤代烃与羰基化合物的加成反应,不需要严格的无水无氧条件。因此,我们继续探索了空气氛中 **1a**、**2a** 和 **3** 反应制备 **4a** 的实验,结果以 84% 的产率得到了 **4a**,与氮气氛的反应相比产率几乎没有变化(表 1, Entry 14)。

我们最终确定生成 **4a** 的最佳反应条件为:反应时间 2 h, 溶剂为 THF, 空气中, **1a**、**2a** 和 **3** 的物质的量比为 1 : 2 : 2。在最佳反应条件下,我们对 Weinreb 酰胺和卤代烃进行了底物拓展,以探讨该方法对底物的适应性。

1.2 镁粉促进 Weinreb 酰胺和卤代烃的“一锅法”反应研究

在上述最佳反应条件下,首先探讨了镁粉促进下一元 Weinreb 酰胺与不同的卤代烃的反应,结果表明反应均可高产率地得到酮类化合物(表 2)。芳香族 Weinreb 酰胺苯环上取代基的性质和位置对反应产率几乎没有影响(表 2, Entries 1~4, 6)。无论苯环上取代基为吸电子基团还是供电子基团,取代位置是邻位、间位还是对位,都以较高的产率得到相应的酮类化合物。当苯环取代基为硝基时,不能得到预期的目标产物(表 2, Entry 5)。R¹ 是苄基、烷基和环烷基时也以较高的产率得到相应酮类化合物(表 2, Entries 7~10)。底物卤代烃中卤素原子的种类对反应活性有一定的影响。当底物为氯代烃时,表现出较低的反应活性(表 2, Entries 11 和 13); 而溴代烃和碘代烃则表现出较高的反应活性。

接着我们探索了二元 Weinreb 酰胺与卤代烃的反应(表 3)。实验发现不同结构的二元 Weinreb 酰胺与卤代烃反应,实验结果不同。草酸型的二元 Weinreb 酰胺 **5a** 与溴苯和镁粉在空气中反应,以 85% 的产率得到了 α -羰基 Weinreb 酰胺 **6a**。改变 **5a**、溴苯和镁的物质的量比,由 1 : 1 : 1 改变为 1 : 4 : 4,产物均为 α -羰基 Weinreb 酰胺 **6a**。**5a** 也可以很好地与碘苯,正丁基溴或正丁基碘反应得到相应的 α -羰基 Weinreb 酰胺。氯代烃反应活性较低,与 **5a** 反应时,需要在回流条件下用碘引发(表 3, Entries 8 和 10)。

其他结构二元 Weinreb 酰胺与溴苯和镁反应时,原料的摩尔比对反应结果有较大的影响(表 4)。当二元 Weinreb 酰胺、卤代烃和镁的物质的量比为 1 : 1 : 1 时,我们得到了羰基 Weinreb 酰胺化合物 **7** 和二酮类化合物 **8** 的混合物;继续增大卤代烃和镁的物质的量比,**7** 和 **8** 的产率也同时提高;当二元 Weinreb 酰胺、卤代烃和镁的物质的量比为 1 : 4 : 4 时,只得到二酮类化合物 **8**,TLC 没有检测到 **7** 的生成。

表 2 镁粉促进下 Weinreb 酰胺和卤代烃“一锅法”反应研究^a

Table 2 Study on the “one-pot” reaction of Weinreb amines with halides promoted by magnesium

Entry	R ¹	R ² X	Product	Yield ^b /%
1	C ₆ H ₅	PhBr	4a	84
2	2-CH ₃ C ₆ H ₄	PhBr	4b	75
3	3-CH ₃ C ₆ H ₄	PhBr	4c	80
4	4-CH ₃ C ₆ H ₄	PhBr	4d	83
5	4-NO ₂ C ₆ H ₄	PhBr	—	0
6	4-ClC ₆ H ₄	PhBr	4e	87
7	C ₆ H ₅ CH ₂	PhBr	4f	85
8	C ₆ H ₅ CH=CH	PhBr	4g	80
9	CH ₃ (CH ₂) ₃	PhBr	4h	80
10	Cyclohexyl	PhBr	4i	75
11 ^c	C ₆ H ₅	PhCl	4a	65
12	C ₆ H ₅	PhI	4a	77
13 ^c	C ₆ H ₅	<i>n</i> -BuCl	4h	70
14	C ₆ H ₅	<i>n</i> -BuBr	4h	85
15	C ₆ H ₅	<i>n</i> -BuI	4h	85
16	C ₆ H ₅	CH ₂ =CHCH ₂ Br	4j	75
17	C ₆ H ₅	PhCH ₂ Br	4f	70
18	C ₆ H ₅	PhCH ₂ Cl	4f	85

^a反应条件: 1a (3 mmol), 2a (6 mmol)和 3 (6 mmol)在 THF 中室温搅拌反应, 空气氛, 2 h; ^b分离产率; ^c加入少量碘单质回流, 5 h.

2 结论

探索了“一锅法”空气中镁粉促进 Weinreb 酰胺和卤代烃一步合成酮类化合物的反应. 该法无需预先制备格氏试剂, 镁粉与卤代烃原位生成金属镁试剂之后直接与 Weinreb 酰胺反应生成相应的酮类化合物. 一元羧酸型的 Weinreb 酰胺和卤代烃在空气中镁粉促进下反应, 简单高效地得到了相应的酮类化合物. 苄基型和烯丙基型卤代烃也可在最佳条件下生成相应的酮类化合物. 二元 Weinreb 酰胺和卤代烃在不同的原料配比下反应, 得到羰基 Weinreb 酰胺或二酮类化合物. 本方法具有操作简便、合成效率高的优点, 为酮类化合物的制备提供了一种简单、高效的合成方法.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

红外光谱仪为 Alpha Centauri FI-IR 型仪器, 液体采用液膜法; 核磁共振谱用 BRUKER PT jxf790425-AM400 MHz 型核磁共振仪测定, 以氘代氯仿作为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱用 Bruker APEX II 傅里叶变

表 3 镁粉促进草酸型二元 Weinreb 酰胺与卤代烃“一锅法”反应研究^a

Table 3 Study on the “one-pot” reaction of 5a with halides promoted by magnesium

Entry	2	<i>n</i> (5) : <i>n</i> (2) : <i>n</i> (3)	Time/h	Product	Yield ^b /%
1	PhBr	1 : 1 : 1	2	6a	78
2	PhBr	1 : 1.5 : 1.5	2	6a	82
3	PhBr	1 : 2 : 2	2	6a	85
4	PhBr	1 : 3 : 3	2	6a	82
5	PhBr	1 : 4 : 4	2	6a	85
6	PhBr	1 : 2 : 2	1.5	6a	82
7	PhBr	1 : 2 : 2	1	6a	78
8 ^c	PhCl	1 : 2 : 2	5	6a	72
9	PhI	1 : 2 : 2	2	6a	84
10 ^c	<i>n</i> -BuCl	1 : 2 : 2	5	6b	75
11	<i>n</i> -BuBr	1 : 2 : 2	5	6b	78
12	<i>n</i> -BuI	1 : 2 : 2	2	6b	83

^a反应条件: 3 mmol 的 5a 和 2 及 3 在 THF 中室温搅拌反应; ^b分离产率; ^c加入少量碘单质回流引发反应.

表 4 镁粉促进下二元 Weinreb 酰胺和溴苯的反应研究^a

Table 4 Reaction results of Weinreb amides with halides promoted by magnesium

Entry	W	<i>n</i> (5) : <i>n</i> (2) : <i>n</i> (3)	7	8	Yield ^b /%	
					7	8
1	(CH ₂) ₃	1 : 2 : 2	7a	8a	48	20
2	(CH ₂) ₄	1 : 2 : 2	7b	8b	47	25
3	1,3-C ₆ H ₄	1 : 2 : 2	7c	8c	45	20
4	(CH ₂) ₃	1 : 1 : 1	7a	8a	33	15
5	(CH ₂) ₃	1 : 4 : 4	—	8a	—	85
6	(CH ₂) ₄	1 : 4 : 4	—	8b	—	89
7	1,3-C ₆ H ₄	1 : 4 : 4	—	8c	—	87
8	1,4-C ₆ H ₄	1 : 4 : 4	—	8d	—	88
9	2,5-C ₆ H ₄ S	1 : 4 : 4	—	8e	—	80
10	2,6-C ₆ H ₄ N	1 : 4 : 4	—	8f	—	84

^a反应条件: 5, 2 和 3 在 THF 中室温搅拌反应 2.5 h; ^b分离产率.

换离子回旋共振质谱仪测定, ESI 源; 熔点测定用显微熔点测定仪测定, 温度未校正. 化合物 1, 5 按照文献[7]方法制备, 其它试剂均为国产分析纯.

3.2 化合物 4a~4j 的合成

50 mL 干燥两口瓶中, 加入镁屑(6 mmol), 再加入 0.5 mL 干燥 THF 溶液, 搅拌. 将溴苯(6 mmol)先用针管滴入 0.6 mL, 用电吹风加热, 并使混合液保持微沸 2 min. 再将剩余溴苯和 Weinreb 酰胺 **1a** (3 mmol)溶于 6 mL THF 中, 缓慢滴入反应体系, 加完后补加 3.5 mL THF, 室温继续搅拌反应, TLC 检测反应完全后, 向反应混合物中加入 10 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 min, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 分出有机相, 用无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂后, 进行柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=40:1]分离得产物 **4a**. **4b**~**4j** 制备程序与之相同.

二苯甲酮(**4a**): 黄色固体, 产率 84%. m.p. 49~51 °C(文献值^[8] 47~48 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.84~7.72 (m, 4H), 7.57~7.47 (m, 2H), 7.47~7.36 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 196.3, 137.2, 132.1, 129.7, 128.0.

2-甲基二苯甲酮(**4b**)^[8]: 淡黄色液体, 产率 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.42~7.33 (m, 3H), 7.29~7.18 (m, 3H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 198.3, 138.4, 137.5, 136.5, 132.9, 130.8, 129.9, 128.3, 128.2, 125.0, 19.8.

3-甲基二苯甲酮(**4c**)^[7]: 黄色液体, 产率 80%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78 (d, *J*=7.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.30~7.23 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 196.4, 143.2, 137.9, 134.9, 132.1, 130.2, 129.9, 128.9, 128.2, 21.6.

4-甲基二苯甲酮(**4d**): 白色固体, 产率 83%. m.p. 57~58 °C(文献值^[9] 55~56 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83~7.77 (m, 2H), 7.63~7.57 (m, 3H), 7.48 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.41~7.34 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 196.9, 138.1, 137.8, 133.1, 132.3, 130.4, 130.0, 128.2, 127.3, 21.3.

4-氯二苯甲酮(**4e**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 75~77 °C(文献值^[10] 76~77 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.77~7.03 (m, 4H), 7.60~7.56 (m, 1H), 7.49~7.43 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 195.3, 138.7, 137.1, 135.7, 132.5, 131.3, 129.8, 128.5, 128.3.

1,2-二苯基乙酮(**4f**): 淡黄色晶体, 产率 85%. m.p. 57~58 °C(文献值^[11] 53~55 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.98 (d, *J*=6.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 7.28~7.23 (m, 5H), 4.22 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.4, 136.4, 134.4, 133.0, 129.3, 128.5, 128.5, 128.4, 126.7, 45.3.

1,3-二苯基丙烯酮(**4g**): 淡黄色固体, 产率 80%. m.p. 55~57 °C(文献值^[12] 53~54 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.79 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 7.62~7.56 (m, 2H), 7.56~7.37 (m, 5H), 7.36 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 190.1, 144.4, 137.9, 134.5, 132.5, 130.2, 128.6, 128.3, 128.2, 128.2, 121.7.

1-苯基-1-戊酮(**4h**)^[13]: 无色液体, 产率 80%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90 (d, *J*=7.3 Hz, 2H), 7.49~7.45 (m, 1H), 7.40~7.36 (m, 2H), 2.89 (t, *J*=7.4 Hz, 2H), 1.71~1.61 (m, 2H), 1.42~1.29 (m, 2H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 200.0, 136.7, 132.5, 128.2, 127.7, 38.0, 26.1, 22.2, 13.7.

1-环己基-1-苯基甲酮(**4i**): 白色固体, 产率 75%. m.p. 54~56 °C(文献值^[14] 53~54 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96~7.92 (m, 2H), 7.54~7.51 (m, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 3.29~3.22 (m, 1H), 1.90~1.71 (m, 4H), 1.73 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 1.54~1.23 (m, 5H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 203.6, 136.2, 132.5, 128.4, 128.1, 45.4, 29.3, 25.8, 25.7.

1-苯基-3-丁烯-1-酮(**4j**)^[15]: 淡黄色液体, 产率 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (t, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.46~7.42 (m, 2H), 6.13~6.03 (m, 1H), 5.26~5.16 (m, 2H), 3.74 (d, *J*=6.7 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 197.7, 136.3, 133.0, 130.9, 128.4, 128.1, 118.5, 43.2.

3.3 化合物 6 和 7 的合成

50 mL 干燥两口瓶中, 加入镁屑(6 mmol), 再加入 0.5 mL 干燥 THF 溶液, 搅拌. 将卤代烃(6 mmol)先用针管滴入 0.6 mL, 用电吹风加热, 并使混合液保持微沸 2 分钟. 再将剩余卤代烃和 Weinreb 酰胺 **5** (3 mmol)溶于 6 mL THF 中, 缓慢滴入反应体系, 加完后补加 3.5 mL THF, 室温继续搅拌反应, TLC 检测反应完全后, 向反应混合物中加入 10 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 min, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 分出有机相, 用无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂后, 进行柱层析[V(石油醚): V(乙酸乙酯)=40:1]分离得产物 **6** 和 **7**.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-苯基-2-氧代乙酰胺(**6a**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 66~67 °C(文献值^[16] 65~66 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.82 (d, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.56~7.53 (m, 1H), 7.44~7.40 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 190.8, 167.2, 134.5, 132.7, 129.2, 128.8, 61.9, 31.2.

N-甲基-*N*-甲氧基-2-氧代己酰胺(**6b**)^[16]: 无色液体, 产率 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.68 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.69 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.67~1.60 (m, 2H),

1.41~1.32 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.7, 168.1, 62.1, 39.2, 31.3, 24.4, 22.0, 13.6.

N-甲基-*N*-甲氧基-5-氧代-5-苯基戊酰胺(**7a**)^[17]: 淡黄色液体, 产率 83%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00~7.95 (m, 2H), 7.55 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.09 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.12~2.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.8, 174.0, 136.8, 132.9, 128.5, 128.0, 61.1, 37.6, 32.0, 30.9, 19.1.

N-甲基-*N*-甲氧基-6-氧代-6-苯基己酰胺(**7b**): 淡黄色液体, 产率 47%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.01 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 1.84~1.68 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.0, 174.2, 137.0, 132.9, 128.5, 128.0, 61.2, 38.3, 32.2, 31.7, 24.3, 24.0; IR (film) ν : 2815, 1725, 1348, 1200, 928 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 250.1438, found 250.1435.

N-甲基-*N*-甲氧基-3-苯甲酰基苯甲酰胺(**7c**)^[18]: 淡黄色液体, 产率 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.53~7.35 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.27 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.7, 168.7, 137.2, 137.0, 134.1, 132.5, 131.9, 131.7, 129.9, 129.6, 128.3, 128.1, 61.0, 33.3.

3.4 化合物 8 的合成

50 mL 干燥两口瓶中, 加入镁屑(12 mmol), 1 mL 干燥 THF 溶液, 搅拌. 将溴苯(12 mmol)先用针管滴入 1.2 mL, 用电吹风加热, 并使混合液保持微沸 2 min. 再将剩余溴苯和 Weinreb 酰胺 **5** (3 mmol)溶于 14 mL THF 中, 缓慢滴入反应体系, 加完后补加 5 mL THF, 室温继续搅拌反应, TLC 检测反应完全后, 向反应混合物中加入 20 mL 饱和氯化铵溶液, 搅拌 10 min, 用乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 分出有机相, 用无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂后, 进行柱层析[V (石油醚): V (乙酸乙酯)=40:1]分离得产物 **8**.

1,5-二苯基-1,5-戊二酮(**8a**): 白色固体, 产率 85%. m.p. 65~67 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[19] 65~66 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=7.7$ Hz, 4H), 7.55 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.47~7.43 (m, 4H), 3.12 (t, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.23~2.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 199.7, 136.8, 132.9, 128.5, 128.0, 37.5, 18.7.

1,6-二苯基-1,6-己二酮(**8b**): 白色固体, 产率 89%. m.p. 105~107 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[19] 106~107 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.99~7.93 (m, 4H), 7.56 (t, $J=7.4$

Hz, 2H), 7.46 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 3.07~3.01 (m, 4H), 1.88~1.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 200.0, 137.0, 132.9, 128.5, 128.0, 38.4, 23.9.

3-苯甲酰基二苯甲酮(**8c**): 白色固体, 产率 87%. m.p. 100~102 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[10] 96~98 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (s, 1H), 8.04~8.01 (m, 2H), 7.82 (d, $J=7.9$ Hz, 4H), 7.65~7.58 (m, 3H), 7.51~7.47 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.7, 137.7, 136.9, 133.4, 132.8, 131.1, 130.0, 128.5, 128.4.

4-苯甲酰基二苯甲酮(**8d**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 160~162 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[10] 158~160 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (s, 4H), 7.84 (d, $J=7.5$ Hz, 4H), 7.65~7.61 (m, 2H), 7.54~7.50 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 195.9, 140.6, 136.9, 132.9, 130.0, 129.6, 128.4.

2,5-二苯甲酰基噻吩(**8e**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 110~112 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[20] 108~109 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 7.67~7.62 (m, 4H), 7.54~7.51 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 187.9, 148.4, 137.2, 133.7, 132.9, 129.3, 128.6.

2,6-二苯甲酰基吡啶(**8f**): 白色固体, 产率 84%. m.p. 105~106 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[21] 100 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 8.14~8.08 (m, 5H), 7.57~7.53 (m, 2H), 7.41~7.38 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 192.4, 153.7, 138.2, 135.9, 132.9, 131.0, 127.9, 126.8.

辅助材料(Supporting Information) 产物的 NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815.
- [2] (a) Singh, J. J. *Prakt. Chem.* **2000**, 342, 340.
(b) Sivaraman, B.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, 3707.
(c) Vaske, Y. S. M.; Mahoney, M. E.; Konopelski, J. P.; Rogow, D. L.; McDonald, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11379.
(d) Davis, F. A.; Xu, P.; *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3329.
(e) Hirner, S.; Panknin, O.; Edefuhr, M.; Somfai, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1907.
(f) Kumar, A.; Akula, H. K.; Lakshman, M. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2709.
(g) Bouffroua, H.; Mauduit, M.; Drège, E.; Joseph D. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 2346.
(h) Baker, D. B.; Gallagher, P. T.; Donohoe, T. J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3690.
(i) Zhao, W.; Liu, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 55 (in Chinese).
(赵蔚, 刘伟, 有机化学, **2015**, 35, 55.)

- [3] (a) García-Domínguez, P.; Alvarez, R.; de Lera, Á. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4762.
(b) Borrero, N. V.; Aponick, A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8410.
(c) Giltrap, A. M.; Cergol, K. M.; Pang, A.; Britton, W. J.; Payne, R. J. *Mar. Drugs* **2013**, 11, 2382.
(d) Sivaraman, B.; Aidhen, I. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4991.
(e) Greger, J. G.; Yoon-Miller, S. J. P.; Bechtold, N. R.; Flewelling, S. A.; MacDonald, J. P.; Downey, C. R.; Cohen, E. A.; Pelkey, E. T. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8203.
- [4] Niu, T.; Zhang, W. M.; Huang, D. F.; Xu, C. M.; Wang, H. F.; Hu, Y. L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4474.
- [5] Quan, F.; Huang, D.; Xu, C.; Niu, T.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 450 (in Chinese).
(权锋, 黄丹凤, 徐长明, 牛腾, 胡雨来, 有机化学, **2009**, 29, 450.)
- [6] (a) Li, S.; Wang, J.-X.; Wen, X.; Ma, X. *Tetrahedron* **2011**, 67, 849.
(b) Shi, W.; Wang, J.-X. *Synthesis* **2009**, 597.
(c) Ma, L.; Lv, W.; Huang, D.; Niu, T.; Su, Y.; Wang, K.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 962 (in Chinese).
(马丽芳, 吕文贤, 黄丹凤, 牛腾, 苏瀛鹏, 王克虎, 胡雨来, 有机化学, **2014**, 34, 962.)
- [7] Urawa, Y.; Ogura, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 271.
- [8] Yu, A.; Shen, L.; Cui, X.; Peng, D.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2283.
- [9] Collet, F.; Song, B.; Rudolphi, F.; Gooßen, L. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6486.
- [10] Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12917.
- [11] Wu, X.-F.; Neumann, H.; Bellera, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 788.
- [12] Fang, F.; Li, Y.; Tian, S.-K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1084.
- [13] Lee, P. H.; Lee, S. W.; Lee, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1103.
- [14] Hsieh, J.-C.; Chen, Y.-C.; Cheng, A.-Y.; Tseng, H.-C. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1282.
- [15] Felpin, F.-X.; Bertrand, M.-J.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7381.
- [16] Sibi, M. P.; Marvin, M.; Sharma, R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5016.
- [17] Griesbaum, K.; Liu, X.; Henke, H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1086.
- [18] Yamazaki, Y.; Kido, Y.; Hidaka, K.; Yasui, H.; Kiso, Y. *Bioorgn. Med. Chem.* **2011**, 19, 595.
- [19] Wang, X.; Liu, M.; Xu, L.; Wang, Q.; Chen, J.; Ding, J.; Wu, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5273.
- [20] Shiau, C.-W.; Shen, C. K. F.; Pan, W.; Kuo, C.-H.; Kao, S. C.; Luh, T.-Y. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 63.
- [21] Couve-Bonnaire, S.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A.; Castanet, Y. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2793.

(Li, L.; Fan, Y.)