

学校编号: 10384

分类号: _____ 密级 _____

学号: 20520121151598

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

经三氟甲磺酸酐活化的仲酰胺与烯胺的反应研究

Studies on Reaction of Trifluoromethanesulfonic

Anhydride Activated Secondary Amides with

Enamines

刘永鹏

指导教师姓名: 王爱娥 副教授

黄培强 教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2015 年 7 月

论文答辩时间: 2015 年 7 月

学位授予日期: 2015 年 9 月

答辩委员会主席: 徐海超 教授

评 阅 人: 唐旭 副研究员

张慧君 副教授

2015 年 7 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(化学化工学院 **黄培强**)课题(组)的研究成果,获得(化学化工学院 **黄培强**)课题(组)经费或实验室的资助,在(化学化工学院 **黄培强**)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名) 刘永鹏

2015年7月29日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.本论文所涉及的部分研究成果已申请专利，部分研究成果尚未公开发表，因此本论文全文需保密 2 年，于 2015 年 7 月 29 日解密，解密后适用上述授权。

3.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人： 刘永鹏

2015 年 7 月 29 日

目 录

摘 要	I
Abstract	III
缩略语简表	V
第一章 前 言	1
第二章 三氟甲磺酸酐活化的仲酰胺与 α,α -双取代醛烯胺的反应研究	9
第一节 研究背景	9
第二节 文献回顾	11
第三节 研究计划	15
第四节 结果与讨论	16
第五节 本章小结	26
第六节 实验部分	27
参考文献	42
第三章 三氟甲磺酸酐活化的仲酰胺与酮烯胺的反应研究	46
第一节 研究背景	46
第二节 文献回顾	47
第三节 研究计划	55
第四节 结果与讨论	56
第五节 本章小结	66
第六节 实验部分	67
参考文献	80
第四章 结 论	82
致 谢	84

Contents

Abstract (in Chinese)	I
Abstract (in English)	III
Abbreviation	V
Chapter 1 Preface	1
Chapter 2 Studies on Reaction of Enamines of α,α-Disubstituted Aldehydes with Trifluoromethanesulfonic Anhydride Activated Secondary Amides	9
2.1 Background.....	9
2.2 Review on the Reported Methods.....	11
2.3 Research Plan.....	15
2.4 Results and Discussion	16
2.5 Conclusions.....	26
2.6 Experimental Section.....	27
References.....	42
Chapter 3 Studies on Reaction of Enamines of Ketones with Trifluoromethanesulfonic Anhydride Activated Secondary Amides	46
3.1 Background.....	46
3.2 Review on the Reported Methods.....	47
3.3 Research Plan.....	55
3.4 Results and Discussion	56
3.5 Conclusions.....	66
3.6 Experimental Section.....	67
References.....	80
Chapter 4 Conclusions	82
Acknowledgements	84

摘要

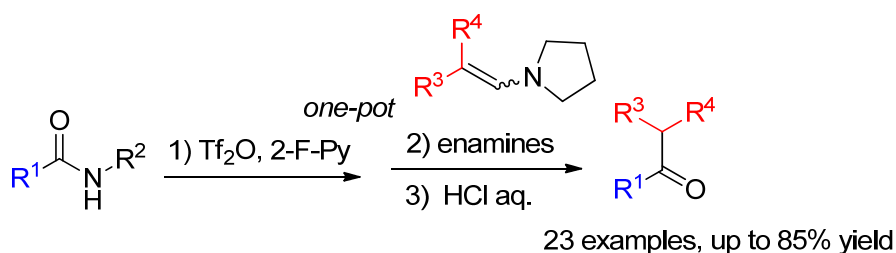
酰胺是一类常见的稳定性很高的有机化合物。由于酰胺的高稳定性，酰胺很难直接转化，通常需要活化后才能与各类亲核试剂反应。目前，用于酰胺活化反应中的碳亲核试剂主要为有机金属试剂，包括有机镁试剂、锌试剂、锂试剂、铈试剂等，而弱亲核性的烯胺与活化酰胺的反应却研究的比较少。

酮在有机合成中是一类极其重要的多用途的化合物，由于其显著的反应活性和多反应位点，酮可进行许多反应，包括经典的羟醛缩合 (Aldol) 反应、Wittig 反应以及 Michael 加成反应等。酮也是很多天然产物和具有生物活性药物的官能团结构。因此，发展一种以烯胺为亲核试剂，将仲酰胺转化为酮的方法是一项很有意义的工作。

烯胺酮是一类非常重要的有机合成中间体，在杂环化物、天然产物和药物合成方面具有很大的潜力。烯胺酮的合成方法主要有两种：一、通过酮与 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲缩醛 (DMFDMA) 缩合，这些方法大都需要高温回流等苛刻的条件；二、通过 1,3-二羰基化合物与胺脱水缩合，这一方法有到化学选择性的问题。因此，发展一种条件温和、具有普适性的合成烯胺酮的方法是很有意义的一项工作。

本论文包括以下四个方面工作：

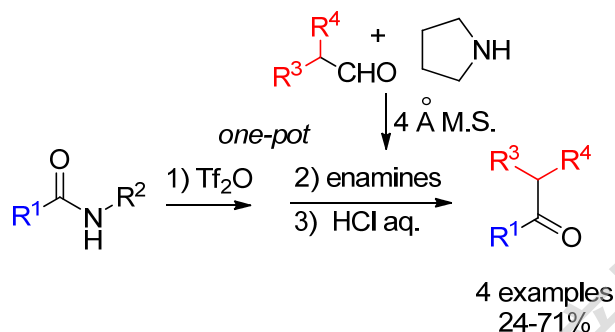
一、发展了一种以 α,α -双取代醛烯胺为亲核试剂，与 Tf_2O 活化的仲酰胺反应，将仲酰胺转化为酮的方法。



该方法对仲酰胺具有良好的普适性和官能团容忍性，以中等至良好的收率得

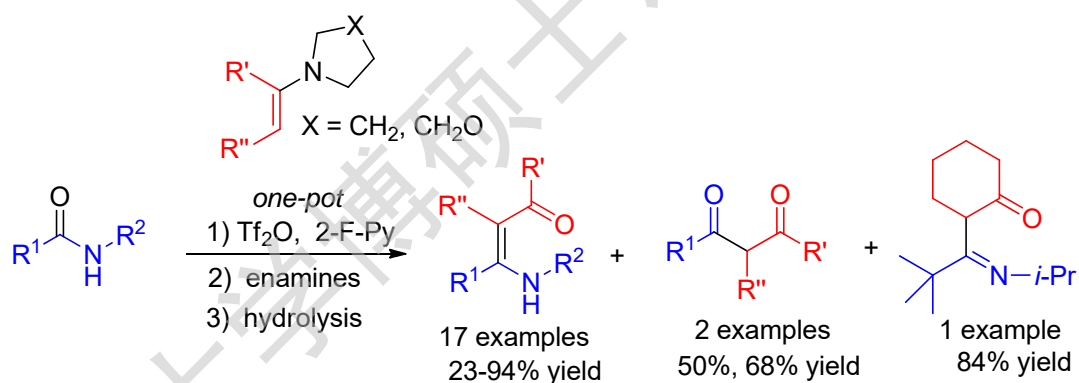
到酮。

二、在此基础上，又发展了 α,α -双取代醛、仲胺、 Tf_2O 活化的仲酰胺三组分“一瓶”反应，将仲酰胺转化为酮的方法。



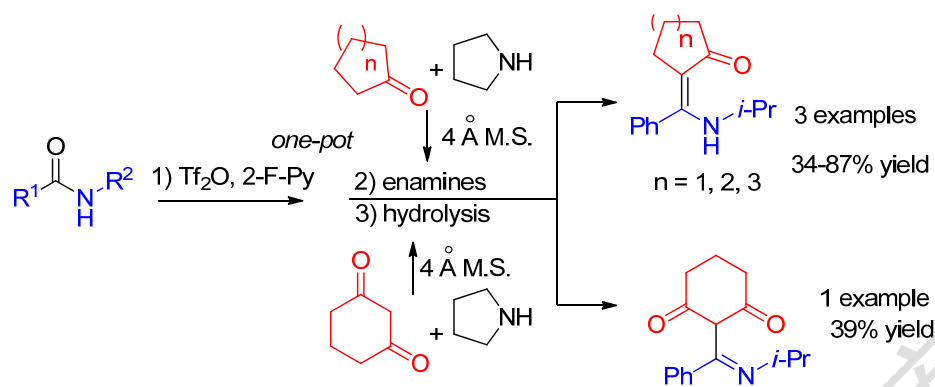
该“一瓶”反应无需进行烯胺的分离纯化，操作更简单；总产率更高。

三、发展了一种酮烯胺为亲核试剂，与活 Tf_2O 活化的仲酰胺反应合成烯胺酮的方法。



该方法对仲酰胺底物具有很好的普适性和官能团容忍性，产率最高达到94%。与前人的方法相比，我们的方法条件温和、普适性好、产率高。

四、在此基础上，又发展了环酮、仲胺、活化酰胺三组分“一瓶”反应合成烯胺酮的方法。



该“一瓶”反应无需进行烯胺的分离纯化，操作更简单；反应的总产率更高。

关键词： 酰胺活化 醛/酮 烯胺 烯胺酮 “一瓶”反应

Abstract

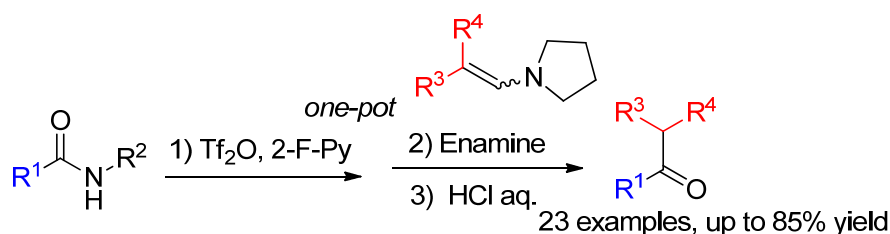
Amides are a class of organic compounds with high stability. Because of the high stability of amides, it is extremely difficult to realize the direct transformation of amides. With the activated amides, organometallic reagents, such as organomagnesium reagents, organozinc reagents, organolithium reagents and organocerium reagents, are usually used as carbon nucleophiles. The reaction of activated amides with less nucleophilic enamines has been rarely reported.

Ketones are a class of extremely important compounds with high reactivity in organic synthesis, which are involved in many classic reactions, such as Aldol reaction, Wittig reaction and Michael reaction. Lots of natural products and biologically active drugs contain ketone group. So the transformation of secondary amides into ketones by alkylation with enamines as nucleophilic reagents is very challenging.

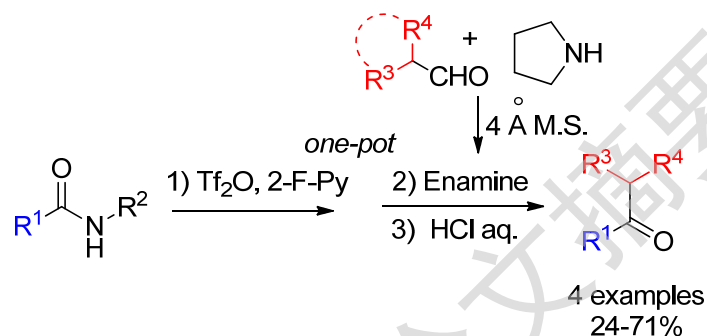
Enaminones are of importance as intermediates for the synthesis of heterocyclic compounds, natural products and pharmaceuticals. They are usually synthesized by condensation of ketones with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (DMFDMA) or condensation of 1,3-dicarbonyl compounds with amines. Harsh reaction conditions, such as refluxing at high-temperature and use of strong alkalis, were usually required or the chemical selectivity was to be considered. The development of a mild and versatile synthetic approach to enaminones is thus of great significance.

This dissertation contains the following four parts:

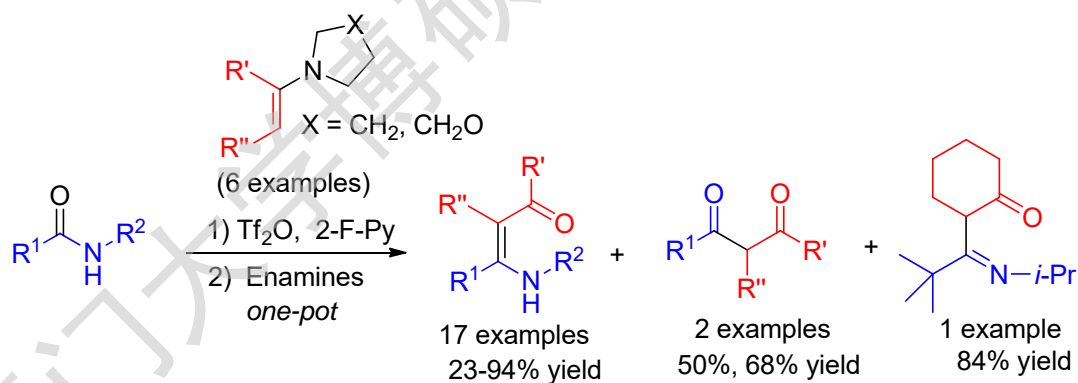
(1) A versatile and direct transformation of secondary amides into ketones with enamines of α,α -disubstituted aldehydes as nucleophiles via amide activation. This method shows a good chemoselectivity and tolerance of functional groups. Ketones were obtained in a moderate to good yield.



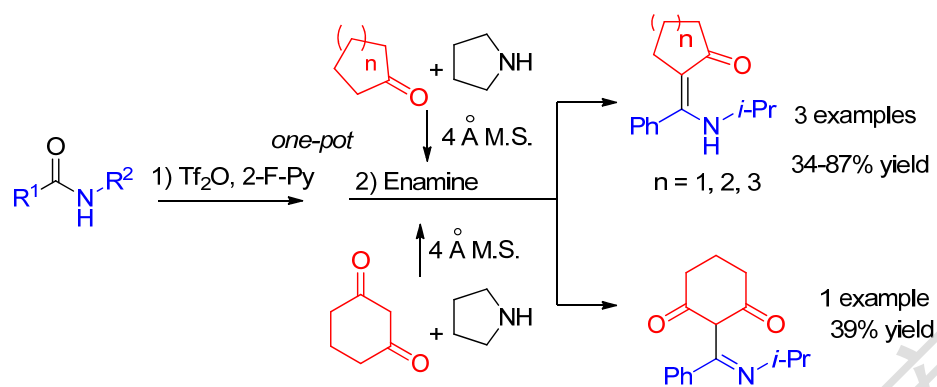
(2) Synthesis of ketones by one-pot reaction of α,α -disubstituted aldehydes, secondary amines and activated secondary amides. In this one-pot reaction, there is no need to separate and purify enamines. It should be mentioned that using cyclohexanone-4-carbaldehyde as the alkylation reagent, the carbonyl functionalized alkyl group was introduced, which is hard to be realized by using organometallic reagents.



(3) Synthesis of enamines by reaction of activated secondary amines with enamines. This method shows a good chemoselectivity and tolerance of functional groups to secondary amides, and enamines were produced in up to 94% yield.



(4) Synthesis of enamines by one-pot reaction of ketones, secondary amines and activated secondary amides. In this one-pot reaction, there is no need to separate and purify enamines.



Keyword: amide activation, aldehyde/ketone, enamine, enaminone, one-pot reaction

缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
Ar	aryl / 芳基
<i>n</i> -Bu	butyl / 正丁基
Bn	benzyl / 苄基
Ph	phenyl / 苯基
<i>i</i> -Pr	isopropyl / 异丙基
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butyl / 叔丁基
Et	ethyl / 乙基
Me	methyl / 甲基
<i>p</i> -Ts	tosyl / 对甲苯磺酰基
D-A	Diels-Alder 反应
M.S.	molecular sieve / 分子筛
M	metal / 金属
TfOH	trifluoromethanesulfonic acid / 三氟甲烷磺酸
TMS	trimethylsilyl / 三甲基硅基
TBDMSOTf	trifluoromethanesulfonic acid <i>tert</i> -butyldimethylsilyl ester / 叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯
TMSOTf	trimethylsilyl triflate / 三氟甲磺酸三甲基硅酯
TFA	trifluoroacetic acid / 三氟乙酸
Tf	trifluoromethanesulfonyl / 三氟甲磺酰基
2-F-Py	2-fluoropyridine / 2-氟吡啶
2,6-lutidine	2,6-dimethylpyridine / 2,6-二甲基吡啶
2-Cl-Py	2-chloropyridine / 2-氯吡啶
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine / 2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶
LDA	lithium diisopropylamide / 二异丙基氨基锂
<i>i</i> -Pr ₂ NEt	diisopropylethylamine / 二异丙基乙基胺
DMFDMA	<i>N,N</i> -dimethylformamide dimethyl acetal / <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺二甲缩醛

TRIS-DMAM	tris(<i>N,N</i> -dimethylamino)methane; /三（二甲氨基）甲烷
aq.	aqueous solution/ 水溶液
EtOAc	ethyl acetate / 乙酸乙酯
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide/ <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
CH ₂ Cl ₂	dichloromethane / 二氯甲烷
ESI	electrospray ionization / 电喷雾电离
HRMS	high-resolution mass spectroscopy / 高分辨质谱
IR	infrared spectroscopy / 红外光谱
MS	mass spectroscopy / 质谱
Mp.	melting point / 熔点
NMR	nuclear magnetic resonance / 核磁共振

第一章 前言

酰胺是一类常见的稳定性很高的有机化合物，在许多天然产物、药物和化工产品中都含有酰胺结构单元^[1]。近年来，仲酰胺官能团还作为 C-H 活化反应中一类重要的定位基团，得到了广泛应用^[2]。在酰胺分子中，由于氮原子上的孤对电子与羰基的 π 键形成 p- π 共轭体使酰胺官能团的电子云密度平均化，导致其羰基的 C=O 双键具有某些单键的性质，而 C-N 键具有某些双键的性质，从而导致酰胺羰基碳的亲电性显著降低（图 1.1）。因此，酰胺很难直接转化，通常需要活化后才能与各类亲核试剂反应。

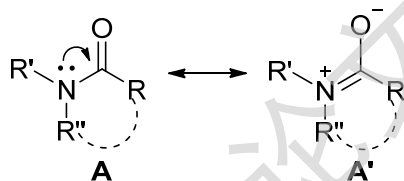


图 1.1

本实验室一直致力于酰胺活化形成 C-C 键的反应研究，采用三氟甲磺酸酐 (Tf₂O) 作为酰胺的活化试剂，实现叔酰胺、仲酰胺的一系列转化，取得了许多具有重要意义研究成果^[3]，包括：1. 叔酰胺还原双烷基化直接合成 α, α -双取代叔胺；2. 叔酰胺还原烷基化直接合成 α -取代叔胺；3. 具有步骤经济性和普适性的叔酰胺去胺基烷基化直接合成酮；4. 仲酰胺还原烷基化直接合成 α -取代仲胺；5. 仲酰胺经酰胺活化直接合成亚胺；6. 具有步骤经济性和普适性的仲酰胺去胺基烷基化直接合成酮；7. 叔酰胺的 Knoevenagel 缩合反应转化为烯胺酯及其 1,3-双官能团类似物；8. SmI₂ 介入的仲酰胺还原偶联反应合成邻二胺；9. 分子内的烯醇硅醚与 Tf₂O 活化叔酰胺发生卤离子促进的内环化反应，构筑出一系列桥头卤代的氮杂双环 [3,2,1] 和 [3,3,1] 环系化合物等（图 1.2）。除本课题组外，还有加拿大 Bélanger^[4] 小组和 Charette^[5] 小组及美国 Movassaghi^[6] 小组等也都一直致力酰胺活化及其相关转化的应用研究。

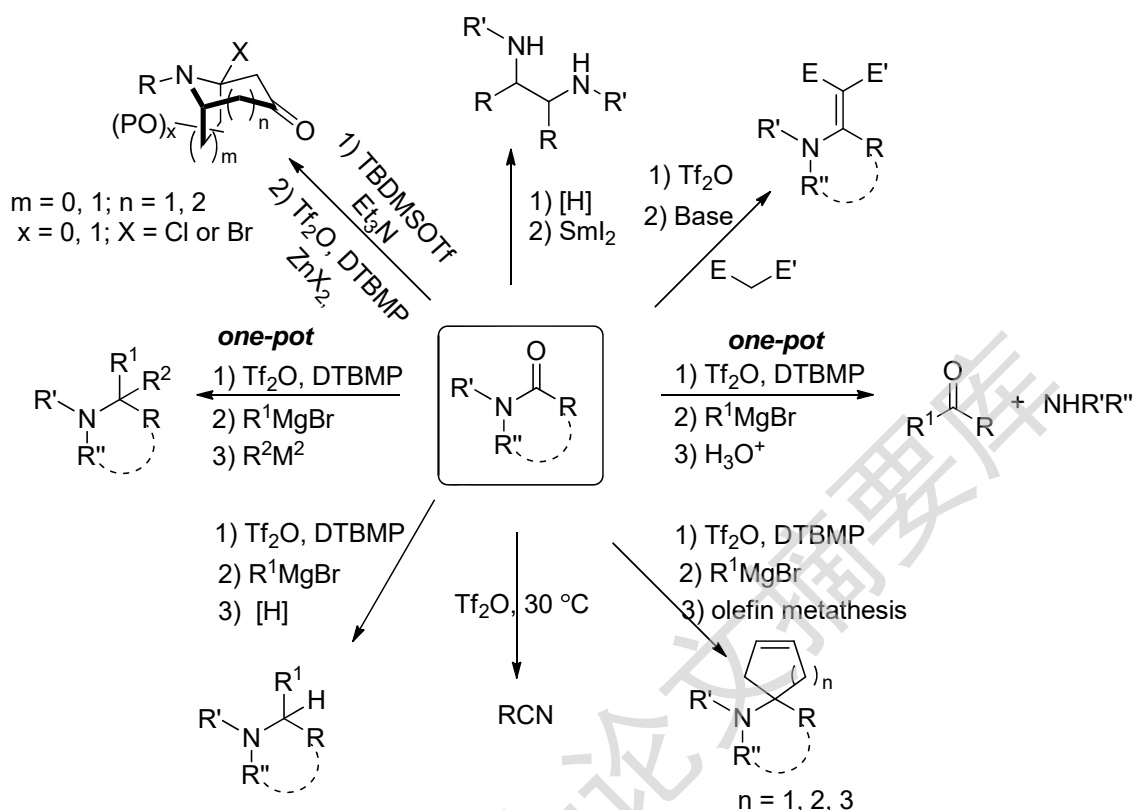


图 1.2

目前，用于酰胺活化反应中的碳亲核试剂主要为有机金属试剂，包括有机镁试剂、有机锌试剂、有机锂试剂、有机铈试剂等，而用弱亲核性的烯胺与活化酰胺反应的报道却很少见。只有 Bélanger 小组于 2005 年报道了烯胺与 Tf_2O 活化的叔酰胺发生内环化得到亚胺鎓盐的反应，醛 **1.1** 和仲胺 **1.2** 现场形成烯胺 **1.3**，然后加入 Tf_2O 活化化合物 **1.3** 分子内的叔酰胺，发生烯胺与活化叔酰胺的分子内亲核加成，反应完全后，直接浓缩分离得到 74% 产率的亚胺鎓盐 **1.4** (图 1.3)。

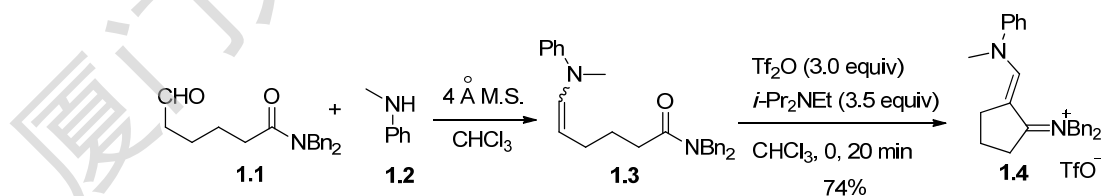


图 1.3

酮在有机合成中是一类极其重要的多用途化合物^[7]，由于其显著的反应活性和多反应位点，可进行许多反应，如：经典的羟醛缩合反应、Wittig 反应以及 Michael 加成反应 (α,β -不饱和酮) 等^[8]。此外，很多天然产物和药物分子中也含有酮类结构，例如：睾酮 (Testosterone)^[9]，由男性的睾丸或女性的卵巢分泌，肾上腺亦分泌少量睾酮，具有维持肌肉强度及质量、维持骨质密度及强度、提神及提升体

能等作用。黄体酮 (Progesterone)^[10]是由卵巢黄体分泌的一种天然孕激素，在体内对雌激素激发过的子宫内膜有显著形态学影响，为维持妊娠所必需 (图 1.4)。

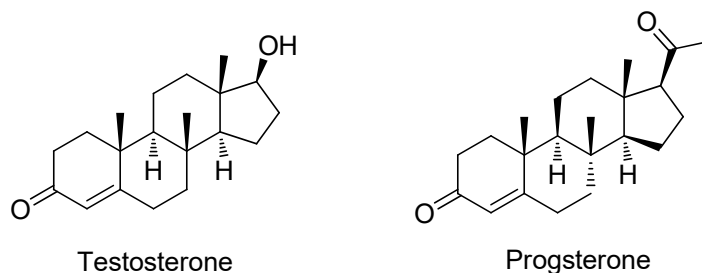


图 1.4

因此，本论文拟将研究以烯胺为亲核试剂与活化仲酰胺的反应。研究内容之一是：通过 α,α -双取代醛烯胺与 Tf_2O 活化的仲酰胺反应，实现仲酰胺去胺基烷基化合成酮 (图 1.5)。

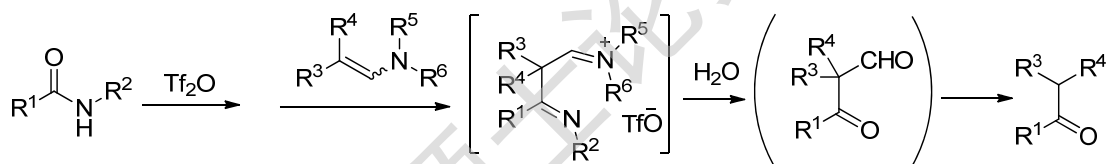


图 1.5

烯胺酮一词由 Greenhill^[11]首先提出，广义上讲，就是含 $\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 结构的化合物，也常称为烯胺基酮或 β -氨基(胺基)- α,β -不饱和酮。近年来，对烯胺酯、烯胺酮类化合物的生物活性评估显示：一些烯胺酯具有促使组织胺释放、促进子宫收缩作用及抗惊厥等生理活性^[12a]；部分烯胺酮也有促使组织胺释放和抗惊厥的生理活性^[10b]。手性萜类烯胺酮被认为是一类很有潜力的活性化合物，可以作为不对称合成的配体和前体药^[10c]。

在药物研发中，以烯胺酮作为合成结构单元或者前体的药物有很多，比如：已报道的烯胺酮 **1.5**，则具有消炎作用；稠多环烯胺酮化合物 **1.6**，则是 Duocarmycin 类抗肿瘤剂的合成类似物^[13]；2001 年 Michael 等^[14]报道的氟化喹诺酮类 **1.7** 是目前为止最有效的广谱口服抗菌剂；羽扇豆生物碱(-)-Multiflorine 是从豆科植物中分离得到的，它的 A 环上具有共轭烯胺酮结构，研究结果显示其具有很好的降血糖生理活性^[15] (图 1.6)。

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库