

钯催化的酰胺羰化反应研究—溶剂的影响

李成^{1,2}, 赵水使¹, 赵庆鲁^{1,2}, 王来来¹

(1 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 甘肃 兰州 730000)

(2 中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要: 考察了不同溶剂(如 N-甲基吡咯烷酮、乙腈、聚乙二醇、1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐)以及不同共催化剂(如十六烷基三甲基溴化铵、四丁基溴化铵、溴化锂)对苯甲醛酰胺羰化反应的影响。与使用高沸点的有机溶剂 N-甲基吡咯烷酮相比, 使用乙腈、聚乙二醇和 1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐作溶剂, 反应后处理过程大大简化, 反应界面更加友好。聚乙二醇作溶剂首次应用于酰胺羰化反应。

关键词: 苯甲醛; 酰胺羰化; 溶剂; 共催化剂

中图分类号: O643.32

文献标识码: A

酰胺羰化反应作为典型的原子经济型反应, 一直备受人们的关注, 钯催化体系具有钴催化体系所不具备的优点, 因此, 目前人们对酰胺羰化反应的研究较多集中于钯催化体系^{[1][2]}。以芳香醛类化合物为反应底物的酰胺羰化产物是许多具有生理活性的药物组成部分, 比如活性最高的糖肽, 如 vancomycin, β -avoparcin 和 chloropertin I^[3]。目前, 对于苯甲醛酰胺羰化反应的详细研究还未见文献报道, 以其它芳香醛为底物对酰胺羰化反应的研究, 很少见有高收率的文献报道^[4,5,6]。

对于钯催化体系来说, 目前研究认为适合于酰胺羰化反应的溶剂一般为极性非质子性溶剂, 这类溶剂一般沸点较高, 产物的后处理比较复杂, 如被认为酰胺羰化反应最合适的溶剂 NMP 沸点为 202℃^[7]。而后 Kobayashi 在研究负载型的钯催化剂时, 筛选出的混合溶剂, 如 1,3-二甲基-2-咪唑酮(DMI)-1,2,3,4-四氢萘(THN)^[5], 以及姜玄珍^[4]等人研究的 Pd-HZSM 时选择的 NMP-甲苯混合溶剂, 同样沸点很高, 不利于产物的后处理。而且, 传统有机溶剂具有一些缺陷: 比如毒性、污染严重、反应界面不太友好等。如何使用更友好和绿色的溶剂是科研人员努力的方向, 聚乙二醇^[8]和烷基咪唑六氟磷酸盐^[9]作为新型绿色溶剂可以避免大量易挥发溶剂所带来的环境污染问题, 也为催化反应提

供了一个新的反应环境。

使用不同的溶剂, 如 N-甲基吡咯烷酮(NMP)、乙腈、聚乙二醇(PEG₄₀₀)和 1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐, 考察了苯甲醛的酰胺羰化反应活性及不同共催化剂对反应的影响。使用氯化钯催化前体, 在 NMP 中获得了较好的收率, 但后处理较为冗繁, 乙腈、聚乙二醇、1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐作溶剂使得产物的后处理较为简化。聚乙二醇作为反应介质首次应用到酰胺羰化反应中。

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

氯化钯: 钯含量不少于 47.2%, 上海稀有金属研究所; 乙酰胺: AR, 沪试, 国药集团化学有限公司; 苯甲醛: AR, 天津化学试剂二厂; 溴化锂: AR, 天津市光复精细化工研究所; 四丁基溴化铵: AR, 上海三友试剂厂; 三苯基膦: CP, 中国上海试剂一厂; 一氧化碳: 含量 99.5%, 北京京高气体有限公司; 1-甲基吡咯烷酮: CP, 国药集团化学试剂有限公司; 磷酸: 白银市良友化学试剂有限公司; 氢氧化钠: AR, 天津化学试剂一厂; 无水硫酸镁: 中国上海振新试剂厂。核磁共振仪: ¹³C NMR 和 ¹H NMR 使用 Bruker AM400 型核磁共振仪测定, TMS 作为内标; 红外光谱仪: 红外光谱使用 Bruker IFS 120

收稿日期: 2007-05-28; 修回日期: 2007-06-27.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No. 20343005, No. 20473107, No. 20673130, No. 20773147) 和

中科院知识创新工程重要方向项目 (No. KGXCX2-SW-211).

作者简介: 李成, 男, 1982 年生, 硕士.

1) 通讯联系人, Tel: 0931-4968161. E-mail: wl@lzb.ac.cn.

HR 型红外光谱仪测定, 溴化钾压片; MS: MSD4000.

1.2 1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐的合成

参考文献[10]合成了 1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐 $[\text{C}_6\text{mim}]\text{PF}_6$.

1.3 酰胺羰化反应的一般过程

将钯盐(0.0125 mmol), PPh_3 (66 mg, 0.025 mmol) 加入到少量的溶剂中, 滴加 35 μL H_2SO_4 , 于 25 mL 圆底烧瓶中搅拌 15 min, 100 mL 不锈钢反应

釜中加入乙酰胺(1.48 g, 0.025 mol), 苯甲醛(0.030 mol), $\text{LiBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.92 g, 8.75 mmol) 或 Bu_4NBr (2.82 g, 8.75 mmol), 在氮气气氛下将烧瓶中的溶液转移至反应釜中, 加入相应的溶剂(整个实验用量为 20 mL, 1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐用量为 8 mL)使溶液转移彻底. 一氧化碳使压力充至 5 MPa, 80 $^\circ\text{C}$ 下反应 12 h 后, 冷却至室温, 放空未反应的气体(反应式如图 1).

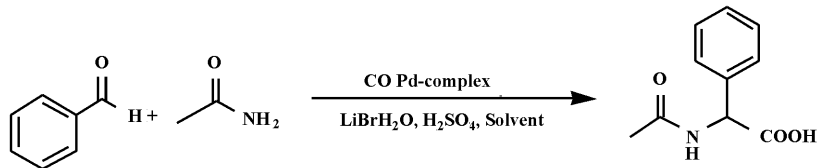


图 1 苯甲醛和乙酰胺发生的酰胺羰化反应

使用不同溶剂的后处理过程:

NMP: 把反应混合液抽滤, 所得滤液经减压蒸除 NMP, 向剩余物中加入 25 mL NaHCO_3 饱和溶液, 搅拌 0.5 h, 过滤, 滤液分别用三氯甲烷(20 mL $\times$ 3), 乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)洗涤三次, 获得的水相用磷酸调节至 pH 2~3, 有白色沉淀析出, 抽滤, 冷水洗涤, 抽真空干燥. 产物经 ^1H NMR 检测, 纯度很高, 无需重结晶处理.

乙腈: 反应结束后, 冷却, 立即放空未反应的气体, 将反应混合物转移至烧杯中, 降温冷却, 析晶, 过滤, 产物用异丙醇/水重结晶.

聚乙二醇, 离子液体: 釜中混合物加入 20 mL 二氯甲烷, 抽滤除去钯黑, 将溶液加入 25 mL 5% 的 NaOH 溶液中, 搅拌后置于分液漏斗中, 水相用二氯甲烷洗, 直至二氯甲烷变为无色, 用浓磷酸调节水相使 pH 2~3, 有白色沉淀析出, 抽滤, 真空干燥. 产物经 ^1H NMR 检测, 纯度很高, 无需重结晶处理.

2 产物 N-乙酰苯基甘氨酸的波谱数据

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.61 ppm(d, J = 7.60, 1H) (NH-), 7.34~7.31(m, 5H) (Ar-), 5.30(d, J = 7.60, 1H) (-CH-), 1.88(s, 3H) (CH_3 -); 在 δ 12.6 处的 H 没有显示, 但 ^{13}C NMR 显示了 COOH 的 C 的存在;

^{13}C NMR(100MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 172.1 ppm (-COOH), 169.1 ppm (-CONH), 137.3, 128.5, 128.0, 127.7 ppm(Ar-), 56.3 ppm (-CH), 22.3 ppm (-

CH_3);

MS(3.34×10^8 eV): 194 ($M + H^+$) (4), 238 (100), 241 (80), 214 (76), 204 (65).

3 结果与讨论

使用 NMP 作溶剂反应后处理需要冗繁的减压过程, 而使用乙腈, 聚乙二醇和 1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐使反应免除了减压蒸馏过程. 表 1 列出了不同溶剂中苯甲醛的酰胺羰化反应的结果, 由表中可以看出, 以 NMP 为溶剂的反应, 使用 35 mol% $\text{LiBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 获得很高的收率, 而 Bu_4NBr 反应结果较差. 可能与 Li^+ 的 lewis 酸性作用有关, 也可能与 Li^+ 极化作用有关(entries 1, 2). 对于乙腈作溶剂, 使用不同的催化剂, 对反应的影响是不同的, 当用 35 mol% 的 $\text{LiBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$, 反应不能发生(entry 3), 当使用 Bu_4NBr 和 CTAB(十六烷基三甲基溴化铵)做催化剂时, 反应能够发生(entries 4, 5), 具体原因有待进一步的研究. 以聚乙二醇(PEG_{400})为溶剂, 以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 当用 35 mol% 的 $\text{LiBr} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 时, 反应不能发生(entry 6), Bu_4NBr 为共催化剂苯甲醛能够发生酰胺羰化反应(entry 7), 但由于聚乙二醇易溶于水, 使得反应的后处理变得复杂. 使用 1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐 $[\text{C}_6\text{mim}]\text{PF}_6$, 苯甲醛的酰胺羰化反应能够发生(entry 8), 当反应中加入膦配体, 催化前体醋酸钯反应活性稍高, 而反应体系中不加入膦配体, 收率更高(entries 8~10). 当降低 NMP 的用量时, 反应收率降低(entry 11), 这可能与高浓度的底物更倾向于生成副产

物二酰胺^[11]，而在1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐中，反应更倾向于主反应的方向。1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐作为反应介质比NMP、聚乙二醇和乙腈优越，原因是：1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐有

低的挥发性，而且1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐作为极性和非配位溶剂能够稳定过渡金属催化剂^[12]。而1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐是如何影响酰胺化反应历程的，目前还在进一步研究之中。

表1 不同溶剂中苯甲醛的酰胺羰化反应

Table 1 Study on amidocarbonylation of benzaldehyde in different solvents

entry	catalyst	co-catalyst	solvent	yield/ % ^b	TON ^c
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	LiBr · H ₂ O	NMP	84.5	169
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Bu ₄ NBr	NMP	33.7	67
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	LiBr · H ₂ O	CH ₃ CN	N. R. ^d	-
4	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Bu ₄ NBr	CH ₃ CN	59.8	120
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	CTAB	CH ₃ CN	26.3	53
6	Pd(PPh ₃) ₂ (OAc) ₂	LiBr · H ₂ O	PEG ₍₄₀₀₎	N. R.	-
7	Pd(PPh ₃) ₂ (OAc) ₂	Bu ₄ NBr	PEG ₍₄₀₀₎	22.3	45
8	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	LiBr · H ₂ O	[C ₆ mim]PF ₆	29.6	60
9	Pd(PPh ₃) ₂ (OAc) ₂	LiBr · H ₂ O	[C ₆ mim]PF ₆	32.5	65
10	Pd(OAc) ₂	LiBr · H ₂ O	[C ₆ mim]PF ₆	59.5	119
11	Pd(OAc) ₂	LiBr · H ₂ O	NMP ^e	13.3	27

^aReaction condition: 0.025 mol benzaldehyde and acetamide, 0.5 mol% Pd(PPh₃)₂Cl₂ or Pd(PPh₃)₂(OAc)₂, Pd(OAc)₂, 6 mol% H₂SO₄, 35 mol % LiBr · H₂O or Bu₄NBr, 20 mL solvent (the volume of ILs was 8 mL), CO pressure 5 MPa, 80 °C, 12h. ^bisolated yield. ^cTON = Turn Over Number. ^dN. R. = no reaction. ^e using 8 mL NMP.

4 结 论

分别以NMP、乙腈、聚乙二醇和1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐做溶剂，考察了钯催化苯甲醛的酰胺羰化反应，对于NMP和1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐反应都能够发生，而对于乙腈，聚乙二醇，不同的共催化剂对反应影响差别很大，LiBr · H₂O作为共催化剂时反应不能发生，而使用季铵盐时反应能够进行。影响酰胺羰化反应的因素是多方面的，这从另一个方面也说明多组分反应的复杂性。对于四种溶剂来说，高沸点的NMP使得反应的后处理比较复杂；而乙腈毒性很大，限制了其的应用；聚乙二醇与水互溶的性质也为反应的后处理增加了难度；1-甲基-3-己基咪唑六氟磷酸盐作为一种绿色和友好的“可设计溶剂”的使用大大简化了反应的后处理过程，在酰胺羰化反应中有较好的应用前景。

参考文献：

[1] Beller M, Eckert M. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J],

2000, **39**: 1 010
[2] Huang xue-yuan (黄雪原), Chen Li (陈 黎), Chen Hua (陈 华), *et al. J. mol. Catal (China)*. (分子催化) [J], 2001, **15**(6): 432 ~ 434
[3] [a] Zinic M, Skaric V. *J. Org. Chem.* [J], 1988, **53**: 2 582 ~ 2 588;
[b] James H A. *Organic Chemistry Series.* [M]. No. 6, Butterworth: London, 1973. ;
[c] Burgess K, Lim D, Martinez C I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* [J], 1996, **35**: 1 077;
[d] Boger D L, Borzilleri R M, Nukui S. *J. Org. Chem.* [J], 1996, **61**: 3 561;
[e] Searle M. S, Westwell M S, Mackay J P, *et al. Chemtracts: Org. Chem.* [J], 1994, **7**: 133 ~ 159;
[f] Rao A V R, Gurjar M K, Reddy K L, *et al. Chem. Rev.* [J], 1995, **95**: 2 135
[4] Yang K W, Jiang X Z, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* [J], 2006, **79**(5): 806 ~ 809
[5] Beller M, Eckert M, Holla E W, *et al. J. Org. Chem.* [J], 1998, **63**: 5 658 ~ 5 661
[6] Akiyama R, Sagae T, Kobayashi S, *J. Organometal. Chem.* [J], 2004, **89**: 3 806 ~ 3 809

- [7] Beller M, Eckert M, Vollmüller F. *J. Mol. Catal. A: Chemical*. [J], 1998, **135**: 23
- [8] Lu Y D, Wang Y H, Jin Z L. *Chin. J. Org. Chem.* [J], 2006, **26**: 181
- [9] Wasserscheid P, Welton T. *Ionic Liquids in Synthesis*. [M], Wiley-VCH: Weinheim. 2003.
- [10] Huddleston J G, Visser A E, Rogers R D. *Green Chemistry*. [J], 2001, **3**: 156 ~ 164
- [11] Beller M, Eckert M, Holla E. W. *J. Org. Chem.* [J], 1998, **63**: 5 658 ~ 5 661
- [12] Wang H. J., Wang L. L., Lam W. S., *et al. Tetrahedron: Asymmetry*[J], 2006, **17**: 7 ~ 11

Effect of Solvents on Palladium-catalyzed Amidocarbonylation of Benzaldehyde, Acetamide and CO

LI Cheng^{1,2}, ZHAO Shui-xia¹, ZHAO qing-lu^{1,2}, WANG Lai-lai^{1*}

(1. *State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, CAS, Lanzhou 730000, China*;

2. *Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China*)

Abstract: The Palladium-catalyzed amidocarbonylation of benzaldehyde, acetamide and CO using different co-catalysts in various solvents such as N-methylpyrrolidone (NMP), acetonitrile, polyethyleneglycol(PEG) and 1-hexyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate was investigated. The used co-catalysts included hexadecyl trimethyl ammonium bromide, tetrabutyl ammonium bromide, and lithium bromide. In contrast with high boiling point solvent NMP, the separation and purification of the product were greatly simplified and the reaction interface became more friendly using acetonitrile, PEG and 1-hexyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate as solvents. For the first time PEG was employed as solvent in the reaction.

Key words: Benzaldehyde; Amidocarbonylation; Solvents; co-Catalyst