

文章编号: 1001-3555(2011)06-0489-07

钯催化芳基溴代物和氨基乙醛缩二乙醇的偶联反应研究

洪灵芬, 孙楠¹⁾, 任鸿, 莫卫民, 胡宝祥, 沈振陆, 胡信全
(浙江工业大学 化学工程与材料学院, 浙江 杭州 310014)

摘要: 以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XantPhos}$ 为原位生成的催化剂, 研究了以芳基溴代物与氨基乙醛缩二乙醇之间的偶联反应合成 *N*-(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺的反应, 考察了催化剂前体、配体以及催化剂前体与配体的用量对该反应的影响. 实验结果表明, 当以 2.5% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为催化剂前体, 3.75% XantPhos 作为配体, 吸电子取代和给电子取代的芳基溴代物均可与氨基乙醛缩二乙醇发生 C-N 交叉偶联反应, 高选择性的得到产物 *N*-(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺, 分离收率为 73% ~ 96%.

关键词: 芳基溴代物; 氨基乙醛缩二乙醇; 钯催化; C-N 交叉偶联反应

中图分类号: O643.32 **文献标识码:** A

Pd 催化芳基卤代物和含有 N-H 键的化合物之间的交叉偶联形成 C-N 键的反应 (Buchwald-Hartwig 偶联反应) 是当前有机合成中构筑 C-N 键的重要方法之一^[1, 2]. 该反应具有选择性好, 底物适用范围广, 官能团兼容性强等特点, 因而在天然化合物、医药中间体等有机化合物的合成中有着广泛的应用^[3-5]. 然而该反应的应用范围和催化效率受到许多因素的影响, 如: 底物的种类, Pd-催化剂前体, 配体, 碱等. 迄今为止, 已经报道了许多针对不同反应底物而研究开发的不同催化剂体系, 主要是探索、设计和开发新型配体. 通常在 Pd 催化的形成 C-N 键交叉偶联反应中, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 分别是最常用的 Pd 催化剂前体. 在金属配合物参与的催化反应中, 配体起到活化和稳定催化剂的作用, 当然也促进催化剂体系的反应活性, 因而配体的研究是均相催化反应中最活跃的领域. 针对形成不同类型 C-N 键的 Pd 催化交叉偶联反应, 目前已开发应用的配体很丰富, 主要有单齿膦配体、双齿膦配体和卡宾配体等^[6, 7].

为了制备含不同取代基的 *N*-(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺用于其它合成反应的研究. 我们一开始采用传统的制备方法合成 *N*-(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺, 即以 NaH 为碱, 由取代芳胺与溴乙醛缩二乙醇

之间进行缩合反应得到目标化合物^[8]. 然而实验结果表明, 该方法选择性较差, 同时生成二取代的副产物 *N,N*-二(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺, 通常达到 20% ~ 30%, 加大了产物分离纯化的难度. 更加值得指出的是, 当芳胺的芳香环上带有强吸电子基 (如 CF_3 , CN, NO_2 等) 时, 芳胺的反应活性显著降低, 甚至得不到相应的缩合产物. 当我们采用 Buchwald-Hartwig 偶联反应, 在优化反应条件的基础上, 发现以芳基溴代物与氨基乙醛缩二乙醇为起始原料, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为 Pd 催化剂前体, XantPhos 为配体, KO^tBu 为碱, 能够高收率地获得 *N*-(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺. 与传统的亲核取代反应相比, 本方法具有选择性好, 收率高, 反应条件温和等特点. 同时, 本方法还适用于芳香环上有强吸电子取代 *N*-(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺的制备.

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

所有反应在 N_2 保护中进行. 溶剂使用前经无水无氧处理, 在 N_2 气氛下, 甲苯用金属钠回流除水, 然后蒸馏至 500 mL 的单口瓶中密封保存. 除底物 10a 参照文献^[9]由对溴苯乙酮为原料自制外, 其它原料、底物、配体和溶剂均为国产试剂,

收稿日期: 2011-10-05; 修回日期: 2011-11-10.

基金项目: 国家自然科学基金(20772111)和浙江省自然科学基金(Y407193)资助.

作者简介: 洪灵芬, 女, 1986 年生, 硕士研究生.

1) 通讯联系人, Tel: 0571-88320103, E-mail: sunnan@zjut.edu.cn.

其中 5% Pd/C、Pd(OAc)₂ 和 Pd₂(dba)₃ 购自浙江省冶金研究院. 柱层析填料为碱性 Al₂O₃ (粒径 0.071 ~ 0.050 mm). 所用仪器为: Thermo Trace GC Ultra 气相色谱仪, Bruker DRX 500 核磁共振仪, Agilent 7890/5975 色质联用仪, BUCHI B-545 熔点测定仪等.

1.2 交叉偶联反应的典型过程

以溴苯和氨基乙醛缩二乙醇之间的交叉偶联反应为例, 操作过程如下, 在 N₂ 保护下, 向 150 mL 的四口烧瓶中依次加入甲苯 (60 mL), 溴苯 (3.14 g, 20 mmol), 氨基乙醛缩二乙醇 (2.66 g, 20 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.46 g, 0.5 mmol (按 Pd 的量计则是 1.0 mmol)), XantPhos (0.43 g, 0.75 mmol), KO^tBu (3.14 g, 28 mmol) 加热至 80 °C 反应, 用 GC 监测反应过程. 待 GC 监测结果表明溴苯完全转化后, 冷却反应液, 过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗涤数次. 用旋转蒸发器在减压下除去溶剂. 残余物用碱性 Al₂O₃ 的层析柱分离, 以石油醚和乙酸乙酯为洗脱剂. 分离纯化得到目标产物. 产物的结构通过 ¹H NMR、¹³C NMR 和 MS 表征确认. GC 分析的条件为: HP-5 色谱柱 (30 m × 0.32 mm × 0.25 μm); 柱温: 起始温度为 150 °C, 保持 5 min, 以 10 °C/min 的速度程序升温至 280 °C, 保持 10 min; 载气为 N₂, 流速: 1.0 mL/min, 分流比 30: 1, FID 检测器.

N-(2, 2-Diethoxyethyl) aniline (1b)

Yellowish oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.27 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.28-3.62 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 4.16 (bs, 1H), 4.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.67-6.69 (m, 2H), 6.73-6.76 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.1, 46.1, 62.0, 100.7, 112.8, 117.3, 128.9, 147.8; GC-MS (EI): m/z (relative intensity) 209 (M⁺, 30), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-4-methylaniline (2b)

Yellowish oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.26 (s, 3H), 3.25 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.73-3.76 (m, 2H), 4.70 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.59-6.61 (m, 2H), 7.00-7.02 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.1, 20.1, 46.6, 62.0, 100.7, 113.0, 126.4, 129.6, 145.5; MS (EI): m/

z (relative intensity) 223 (M⁺, 27), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-3-methylaniline (3b)

Yellowish oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.30 (s, 3H), 3.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 4.71 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.49-6.51 (m, 2H), 6.57-6.59 (m, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 21.4, 46.2, 62.0, 100.8, 110.1, 113.7, 118.4, 128.9, 138.7, 147.9; MS (EI): m/z (relative intensity) 223 (M⁺, 28), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-2-methylaniline (4b)

Yellowish oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.17 (s, 3H), 3.31 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 4.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.64-6.71 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.5, 17.4, 46.4, 62.3, 101.0, 110.1, 117.3, 122.3, 127.2, 130.2, 146.0; MS (EI): m/z (relative intensity) 223 (M⁺, 27), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-4-(methylthio) aniline (5b)

Yellowish oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 2.42 (s, 3H), 3.24 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.70-3.78 (m, 2H), 4.01 (bs, 1H), 4.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.60-6.62 (m, 2H), 7.22-7.24 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 18.8, 46.2, 62.2, 100.6, 113.5, 124.3, 130.9, 146.7; MS (EI): m/z (relative intensity) 239 (M⁺, 35), 103 (100).

4-Chloro-N-(2, 2-diethoxyethyl) aniline (6b)

Yellowish oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 6H), 3.23 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 4.69 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.58-6.60 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 46.3, 62.3, 100.6, 113.9, 121.9, 128.8, 146.5; MS (EI): m/z (relative intensity) 243 (M⁺, 17), 103 (100).

3-Chloro-N-(2, 2-diethoxyethyl) aniline (7b)

Yellowish oil, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ

1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.40 (bs, 1H), 4.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.50-6.69 (m, 3H), 7.07-7.10 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.2, 46.0, 62.4, 100.5, 111.2, 112.5, 117.1, 130.0, 134, 8, 149.0; MS (EI): m/z (relative intensity) 243 (M^+ , 10), 103 (100).

2-Chloro-N-(2, 2-diethoxyethyl) aniline (8b)

Yellowish oil, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.32 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.74-3.80 (m, 2H), 3.50 (bs, 1H), 4.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 7.13-7.26 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.1, 45.8, 62.2, 100.5, 117.1, 119.0, 127.5, 128.9, 143.6; MS (EI): m/z (relative intensity) 243 (M^+ , 16), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-4-(trifluoromethyl) aniline (9b)

Yellowish oil, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.29 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.26 (bs, 1H), 4.69 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.64-6.66 (m, 2H), 7.41-7.42 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.2, 45.8, 62.5, 100.6, 112.0, 123.9, 126.1, 126.4, 150.5; MS (EI): m/z (relative intensity) 277 (M^+ , 6), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-4-(2-methyl-1, 3-dioxolan-2-yl) aniline (10b)

Yellowish oil, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.65 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 3.60-3.81 (m, 4H), 4.01-4.03 (m, 2H), 3.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.61-6.63 (m, 2H), 7.28-7.30 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.3, 27.5, 46.4, 62.3, 64.3, 100.9, 111.6, 112.5, 126.3, 130.8, 132.2, 147.6; MS (EI): m/z (relative intensity) 295 (M^+ , 13), 103 (100).

4-(2, 2-Diethoxyethylamino)-N, N-dimethylbenzamide (11b)

Yellowish oil, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.06 (s, 6H), 3.28 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.55-3.61 (m, 2H), 3.71-

3.77 (m, 2H), 4.13 (bs, 1H), 4.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.60-6.61 (m, 2H), 7.31-7.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.2, 45.9, 62.4, 100.6, 111.8, 124.4, 129.2, 149.2, 171.9; MS (EI): m/z (relative intensity) 280 (M^+ , 18), 103 (100).

4-(2, 2-Diethoxyethylamino) benzonitrile (12b)

Yellowish solid, mp 70.3-72.1 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.55-3.62 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.45 (bs, 1H), 4.68 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.59-6.61 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.2, 45.5, 62.6, 98.9, 100.3, 112.4, 120.3, 133.6, 151.1; MS (EI): m/z (relative intensity) 234 (M^+ , 8), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-4-nitroaniline (13b)

Yellow solid, mp 49.7-50.3 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.37-3.63 (m, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 4.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.57-6.59 (m, 2H), 8.10-8.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.1, 45.6, 62.6, 100.3, 111.2, 126.2, 134.6, 153.2; MS (EI): m/z (relative intensity) 254 (M^+ , 4), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl)-3, 5-dimethylaniline (14b)

Yellowish oil, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 3.25 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 4.19 (bs, 1H), 4.70 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 6.42 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.2, 21.3, 46.3, 62.0, 100.8, 110.9, 119.5, 138.6, 147.9; MS (EI): m/z (relative intensity) 237 (M^+ , 32), 103 (100).

N-(2, 2-Diethoxyethyl) naphthalen-1-amine (15b)

Yellowish oil, ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H), 3.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 2H), 4.92 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 6.75-6.77 (m, 1H), 7.32-7.50 (m, 4H), 7.81-7.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 15.3, 46.4, 62.2, 100.7, 104.5, 117.6, 119.8, 123.6, 124.7,

125.6, 126.5, 128.5, 134.3, 143.2; MS (EI): m/z (relative intensity) 259 (M^+ , 33), 103 (100).

2 结果与讨论

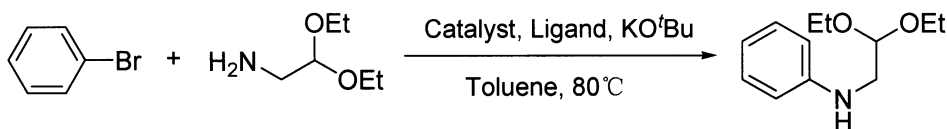
2.1 催化剂和配体及其最佳用量的筛选

钯催化的 C-N 交叉偶联反应, 以溴苯和氨基乙醛缩二乙醇作为反应的代表性底物, 首先以 1.0%

的 $Pd_2(dba)_3$ (按 Pd 的量计则为 2.0%) 为催化剂前体, 1.4 倍摩尔量的 KO^tBu 为碱, 甲苯为反应溶剂, 反应温度为 80 °C, 在配体用量为 3% 下, 考察了不同配体 PPh_3 、DPPP、DPEPhos、BINAP、XantPhos 对交叉偶联反应的转化率和选择性的影响, 其结果列入表 1. 实验结果表明配体对反应的转化率和选择

表 1 溴苯和氨基乙醛缩二乙醇交叉偶联反应的催化剂和配体及其最佳用量的筛选^a

Table 1 Screening of Pd-precursors and ligands in the cross-coupling between phenyl bromide and 2-amino acetaldehyde diethyl acetal^a



Entry	Catalyst/Ligand	Catalyst /Ligand (% equiv of Phenyl bromide)	Time (h)	Conversion ^b (%)	Selectivity ^b (%)
1	$Pd_2(dba)_3/PPh_3$	1.0/3.0	24	—	—
2	$Pd_2(dba)_3/DPPP$	1.0/3.0	24	—	—
3	$Pd_2(dba)_3/DPEPhos$	1.0/3.0	24	—	—
4	$Pd_2(dba)_3/BINAP$	1.0/3.0	24	5	75
5	$Pd_2(dba)_3/XantPhos$	1.0/3.0	24	58	96
6	$Pd_2(dba)_3/XantPhos$	1.5/4.5	24	90	97
7	$Pd_2(dba)_3/XantPhos$	2.5/7.5	4	100	98
8	$Pd_2(dba)_3/XantPhos$	2.5/3.75	4	100	98
9	$Pd_2(dba)_3/XantPhos$	2.5/2.5	4	61	97
10	$Pd(OAc)_2/XantPhos$	2.5/3.75	24	27	71
11	5% Pd/C/ XantPhos	2.5/3.75	24	—	—

a. Reaction conditions: phenyl bromide (20 mmol); 2-amino acetaldehyde diethyl acetal (20 mmol); KO^tBu (1.4 eq.); toluene (60 mL); 80 °C, under nitrogen atmosphere.

b Determined by GC

性有重要影响. 当以 PPh_3 、DPPP 和 DPEPhos 为配体时, 几乎没有观察到有反应. 配体 BINAP 对反应略有促进作用, 反应 24 h 后, 溴苯转化了 5%, 偶联产物 N-(2,2-二乙氧基乙基)苯胺的选择性为 75%. 而配体 XantPhos 则对该反应显示出明显的促进作用, 反应 24 h 后, 溴苯的转化率达到 58%, 生成偶联产物的选择性为 96%. 进一步延长反应时间或升高反应温度, 溴苯的转化率基本不变. 但当增加 $Pd_2(dba)_3$ 和 XantPhos 的用量后, 溴苯的转化率和反应速度相应增加, 并且反应的选择性也略有增加. 实验结果表明, 使用 2.5% $Pd_2(dba)_3$ 和

3.75% XantPhos 作为催化剂前体, 反应 4 h 后, 溴苯完全转化, 选择性达 98%. 我们推测, 单齿配体 PPh_3 和其它二齿配体 DPPP、DPEPhos 以及 BINAP 与 $Pd_2(dba)_3$ 的 dba 交换配体时选择顺式配位, 而 XantPhos 由于其配位角很大, 或者说, 两个配位原子 P 之间的距离很长, 与 Pd 的配位选择反式的配位方式, 这种配位方式有利于在还原消除步骤时, 变成单齿配位, 从而有利于发生还原消除, 而还原消除后, XantPhos 与 Pd 重新为反式二齿配位, 有利于 Pd 催化剂的稳定^[10], 这或许是 XantPhos 在我们进行的 C-N 成键反应具有独特的促进作用原因

所致. 在以 XantPhos 为配体的优化条件下, 考察了另一常用的 Pd 催化剂前体 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 对反应的影响. 实验结果显示, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的反应活性远差于 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 24h 后溴苯转化率为 27%, 选择性为 71%. 考虑到非均相催化剂 Pd/C 已作为 Pd(0) 催化剂大量的用于 C-C 键交叉偶联反应^[11], 我们还尝试了 5% Pd/C 对该反应的影响. 实验结果显示,

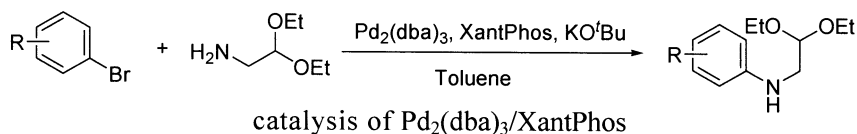
5% Pd/C 对该反应几乎没有催化活性.

2.2 底物适用性

按照上述优化条件, 考察了一系列带有不同取代基的溴苯为反应底物, 与氨基乙醛缩二乙醇进行交叉偶联反应, 反应生成的目标产物取代 N-(2, 2-二乙氧基乙基) 芳胺通过碱性 Al_2O_3 层析柱分离得到, 结果见表 2. 实验结果表明, 取代溴苯与氨基

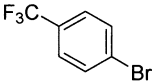
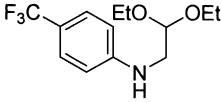
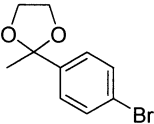
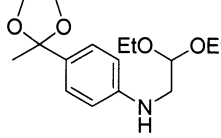
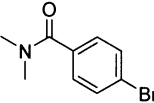
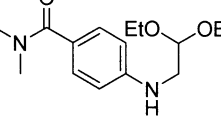
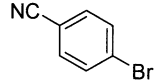
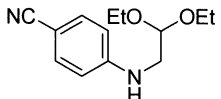
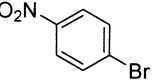
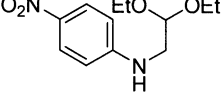
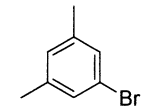
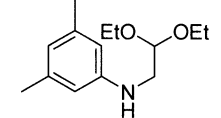
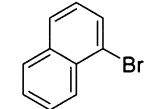
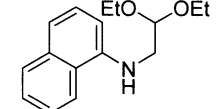
表 2 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XantPhos}$ /催化芳基溴代物和氨基乙醛缩二乙醇的偶联反应^a

Table 2 Cross-coupling of aryl bromides with 2-amino acetaldehyde diethyl acetal catalysed by $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XantPhos}$ ^a



Entry	Substrate	Product	t (°C)	T (h) ^b	Yield (%) ^c
1			80	4	96
2			80 (reflux)	30 (6)	(90)
3			reflux	6	88
4			reflux	6	85
5			reflux	6	92
6			80	2	90
7			80	2	91
8			80	2	92

(续表2)

9		9a		9b	80	2	85
10		10a		10b	80	2	88
11		11a		11b	80	1	78
12		12a		12b	80	1	79
13		13a		13b	80	1	73
14		14a		14b	reflux	4	91
15		15a		15b	80	2	86

a. Reaction conditions: aryl bromide (20 mmol); 2-amino acetaldehyde diethyl acetal (20 mmol); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.5 mmol); XantPhos (0.75 mmol); KO^tBu (28 mmol); toluene (60 mL); under nitrogen atmosphere.

b. Complete conversion of substrate.

c. Isolated yield

乙醛缩二乙醇的反应速度和反应能力与溴苯上取代基的电荷性质有重要关系. 与溴苯相比, 当苯环上带有给电子基团时, 反应速度明显变慢, 升高温度可以加速反应的进行. 如对甲基溴苯和氨基乙醛缩二乙醇在 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下需要 30 h 才能转化完毕, 而在甲苯的回流温度下, 完成反应只需 6 h (Table 2, entry 2). 与此类似, 对甲硫基溴苯在回流温度下 6 h 后也可转化完毕 (Table 2, entry 5). 而随取代基的给电子能力进一步增强, 反应速度和转化率均下降, 如使用更富电子的对甲氧基溴苯作为反应底物时, 即使在回流下反应 24 h, 对甲氧基溴苯的转化率仅为 35%, 选择性也只有 65%. 延长反应时间基本没有改变转化率, 但产物的选择性更差. 与此相反,

当苯环上带有拉电子基团时, 交叉偶联的反应速度明显加快, $80\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 1 ~ 2 h 后底物即可完全转化. 虽然取代溴苯与氨基乙醛缩二乙醇的交叉偶联反应活性与取代基的电荷性质有密切关系, 但与取代基的位置没有明显的关系 (Table 2, entries 2 - 4 和 6 - 8). 底物 4-溴苯乙酮与氨基乙醛缩二乙醇在该反应条件下, 选择性很差. 而将其酮羰基用乙二醇保护后, 再进行反应, 选择性大大提高, 分离收率达 88% (Table 2, entry 10). 对溴苯甲酸乙酯的偶联反应选择性也较差, 约为 40%. 而采用 N, N-二甲基对溴甲酰胺作底物, 反应的选择性也得到了明显改善 (Table 2, entry 11). N, N-二甲氨基甲酰基、氰基、硝基取代的溴苯与氨基乙醛缩二乙醇反

应的产物收率较其它底物低的原因可能是部分产物在层析分离时被 Al_2O_3 吸附造成的损失.

我们还考察了多取代溴苯(3,5-二取代溴苯)和 α -溴萘和氨基乙醛缩二乙醇的交叉偶联反应. 在优化反应条件下, 均能顺利地获得高收率的相应的产物 (Table 2, entries 14, 15).

3 结 论

我们以取代溴苯和氨基乙醛缩二乙醇为起始原料, 在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XantPhos}$ 原位生成的催化剂体系作用下, 以 KO^tBu 作碱, 能够顺利地制备一系列不同取代的 N-(2,2-二乙氧基乙基) 芳胺. 反应对芳基溴代物的取代基有很强的包容性, 尤其对传统方法难以合成带有强拉电子基团的产物有显著的优势. 改进的方法具有选择性好、操作简单、反应条件温和、反应速度快和收率高等特点.

参考文献:

[1] Hu Yue-fei (胡跃飞), Lin Guo-qiang (林国强). *Metal Catalyzed Reaction (金属催化反应)* [M], Beijing:

Chemical Industry Press (北京化学工业出版社), 2008, 5

- [2] Hartwig J F. *Acc. Chem. Res.* [J], 2008, **41**: 1 534 – 1 544
- [3] Torborg C, Beller M. *Adv. Synth. Catal.* [J], 2009, **351**: 3 027 – 3 043
- [4] Surry D S, Buchwald S L. *Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 2008, **47**: 6 338 – 6 361
- [5] Horton D A, Bourne G T, Smythe M L. *Chem. Rev.* [J] 2003, **103**: 893 – 390
- [6] Fors B P, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2010, **132**: 15 914 – 15 917
- [7] Surry D S, Buchwald S L. *Chem. Sci.* [J], 2011, **2**: 27 – 50
- [8] Sundberg J R, Laurino J P. *J. Org. Chem.* [J], 1984, **49**: 249 – 254
- [9] Yamakawa T, Kagechika H, Kawachi E, *et al.* *J. Med. Chem.* [J], 1990, **33**: 1 437 – 1 443
- [10] Kamer P C, van Leewen P N M, Reek J N H. *Acc. Chem. Res.* [J], 2001, **34**: 895 – 904
- [11] Molnar A. *Chem. Rev.* [J], 2011, **111**: 2 251 – 2 320

Study on the Cross-coupling of Aryl bromides with 2-Amino Acetaldehyde Diethyl Acetal under the Pd Catalyst

HONG Ling-fen, SUN Nan¹⁾, REN Hong, MO Wei-min, HU Bao-xiang, SHEN Zhen-lu, HU Xin-quan

(1. College of Chemical Engineering and Materials Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: A facile method for the preparation of a broad range of N-(2,2-diethoxyethyl)anilines have been developed from the corresponding aryl bromides and 2-amino acetaldehyde diethyl acetal via modified Buchwald-Hartwig reaction. Pd catalyst in situ generated by $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{XantPhos}$ was found to be efficient in this C-N cross-coupling reaction. Under the optimal reaction conditions, both electron-deficient and electron-rich aryl bromides could smoothly convert to their corresponding N-(2,2-diethoxyethyl)anilines with highly selectivity and the isolated yields were 73% ~96%. This new developed method was facile, efficient and easy to operate.

Key words: aryl bromides; 2-amino acetaldehyde diethyl acetal; Pd catalyst; C-N cross coupling reaction