

# N-甲基吡咯烷酮作为一碳合成子在曼尼希反应中的应用

王 薪\* 孙 凯

(安阳师范学院化学化工学院 河南 安阳 455000)

**摘 要** 以苯乙酮衍生物为原料, N-甲基吡咯烷酮替代甲醛类似物, 考察了其作为一碳合成子在曼尼希反应中的应用。在最优条件下, 以 46% ~ 93% 的收率成功合成了系列曼尼希碱衍生物。该反应底物范围宽泛, 官能团兼容性好, 并且初步研究了该反应的机理。

**关键词** 曼尼希碱; N-甲基吡咯烷酮; 一碳合成子; C—C 键形成; C—N 键形成

中图分类号: O622

文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2017)05-0534-07

DOI: 10.11944/j.issn.1000-0518.2017.05.160286

曼尼希反应(Mannich 反应, 产物为曼尼希碱), 也称作胺甲基化反应, 是含有活泼氢的化合物与醛和胺或氨缩合, 生成  $\beta$ -氨基(羰基)化合物的三组分有机化学反应<sup>[1]</sup>。曼尼希碱在许多天然产物以及具有生物活性的药物分子当中广泛存在<sup>[2-3]</sup>。例如: 曼尼希碱衍生物已经在抗肿瘤<sup>[4-5]</sup>、抗病毒<sup>[6-7]</sup>、杀菌剂<sup>[8-9]</sup>、消炎药物<sup>[10]</sup>当中经过临床试验并广泛应用。虽然目前已有较多的关于曼尼希碱类化合物合成方法的报道, 但是开发更加简洁高效的合成曼尼希碱的新方法仍然令人期待。

传统的合成曼尼希碱的方法一般都会用到醛类化合物<sup>[11-12]</sup>。甲醛是最常用的醛, 一般用它的水溶液、三聚甲醛或多聚甲醛。然而醛类化合物对环境、对人体均不友好, 而且传统合成曼尼希碱的方法副反应较多。所以发展新型、高效的合成曼尼希碱的方法特别重要。近年来, 借助金属催化剂和氧化剂的协助, 氧化曼尼希反应取得了很大进展<sup>[13-14]</sup>。例如: 2004 年, Li 研究小组<sup>[15]</sup>利用铜盐催化, 同时活化叔胺 C(sp<sup>3</sup>)—H 键和炔烃 C(sp)—H 键, 构建了系列具有手性中心并有显著光学活性的 1-炔基四氢异喹啉衍生物。2014 年, Tang 小组<sup>[16]</sup>在不需金属催化剂、酸碱添加剂以及剂量的化学氧化剂参与的情况下, 利用三苯基铵盐作为诱导剂, 成功实现了叔胺和非活化酮类化合物的氧化曼尼希反应。该反应利用交叉脱氢偶联策略, 步骤简洁高效, 而氧气作为唯一氧化剂, 符合绿色化学的要求。最近, Liu 小组<sup>[17]</sup>巧妙设计了 N-羟基取代的炔丙基胺底物, 利用铜催化, 氧气氧化, 得到一系列结构重排的曼尼希产物。机理研究认为甲醇对体系中现场生成的硝酮中间体进行亲核进攻是反应的关键起始步骤。该反应具有底物官能团兼容性好, 并且可以大量生产的优点。在取得这些成果的同时, 不可否认的是氧化曼尼希反应面临底物范围并不宽泛的缺点。长期以来, 我们小组<sup>[18-23]</sup>致力于 C—H 键活化官能团化反应研究, 同时, 也致力于环境友好型的曼尼希新反应的开发。近年, 我们成功克服了有毒的甲醛类似物的参与, 利用金属钌催化, 过量 1-氟-4-甲基-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷四氟硼酸盐(selectfluor)作为氧化剂, 二甲基亚砜(DMSO)作为一碳合成子, 同时构建了 C—C 键和 C—N 键, 高效合成系列曼尼希碱化合物<sup>[13]</sup>。综上所述, 我们设想, 避免金属催化剂的使用, 开发新的无毒一碳合成子来源, 是我们开发新型曼尼希反应需要解决的问题。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

Bruker Ascend™ 400 spectrometer 型核磁共振仪(瑞士 Bruker 公司); Waters LCT Premierxe™ 型质谱

2016-07-12 收稿, 2016-08-29 修回, 2016-10-08 接受

国家自然科学基金资助项目(U1504210), 吉林省有机功能分子设计与合成重点实验室资助项目(130028651)

通讯联系人: 王薪, 讲师; Tel: 0372-2900101; E-mail: wangx933@nenu.edu.cn; 研究方向: 有机合成

仪(日本岛津公司);RE52AA型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂);XT5A型显微熔点仪(北京市科仪电光学仪器厂)。

所用的苯乙酮衍生物、糖精、1,2,4-三氮唑、苯并三氮唑和氟试剂 selectfluor 购自北京耦合科技有限公司和百灵威科技有限公司,其它试剂除标明外均为分析纯。

## 1.2 曼尼希碱产物 2 和 4 的合成

*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)作为一碳合成子,和酮衍生物、糖精合成曼尼希碱产物的实验方法:向干燥的25 mL密封反应管中分别加入酮 1 或 3(0.5 mmol)、糖精(1.0 mmol)、selectfluor(0.55 mmol)、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ (1.0 mmol)和NMP(2 mL),随后将反应管密封,150 °C条件下搅拌10 h。反应完毕冷却至室温,将反应混合物倾倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取(10 mL×3),合并有机相并用无水硫酸钠干燥。减压蒸馏后得到的混合物进行柱层析( $V$ (石油醚): $V$ (乙酸乙酯)=5:1)分离纯化,得到曼尼希碱产物 2 或 4。

## 1.3 代表性产物表征数据

$\beta$ -苯并酰基磺酰胺基苯乙酮(2a):白色固体。mp 138 ~ 140 °C,  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.59(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 4.28(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.48(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.58(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.86(d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.89 ~ 7.95(m, 3H), 7.98(dd,  $J=2.8$  Hz, 6.8 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.5, 36.8, 121.0, 125.2, 127.4, 128.1, 128.7, 133.5, 134.4, 134.8, 136.2, 137.8, 158.8, 196.8; HRMS(ESI-TOF)计算值 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}[\text{M} + \text{H}]^+$ : 316.0644, 实测值: 316.0641。

$\beta$ -苯并酰基磺酰胺基-2-甲基苯乙酮(2b):白色固体。mp 134 ~ 135 °C,  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.56(s, 3H), 3.52(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 4.25(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.26(d,  $J=8.0$  Hz, 2H), 7.41(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.70(d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.88(dd,  $J=2.4$  Hz, 7.6 Hz, 2H), 7.94(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.09(d,  $J=7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 21.5, 34.6, 39.2, 121.0, 125.2, 125.8, 127.4, 128.9, 131.9, 132.2, 134.4, 134.8, 137.8, 138.9, 158.8, 200.0; HRMS(ESI-TOF)计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}[\text{M} + \text{H}]^+$ : 330.0794, 实测值: 330.0797。

$\beta$ -1,2,4-三氮唑苯乙酮(2n):白色固体。mp 85 ~ 86 °C,  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.54(t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.18(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 6.98(s, 1H), 7.13(s, 1H), 7.36(d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.38 ~ 7.42(m, 1H), 7.48(d,  $J=8.4$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 32.4, 36.1, 122.0, 123.6, 127.3, 127.4, 128.6, 133.5, 196.4; HRMS(ESI-TOF)计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ : 202.0981, 实测值: 202.0986。

$\beta$ -苯并三氮唑苯乙酮(2o):白色固体。mp 114 ~ 115 °C,  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.47(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 4.27(t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.06(d,  $J=6.8$  Hz, 2H), 7.15 ~ 7.26(m, 3H), 7.35(d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.46(d,  $J=8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 32.4, 37.7, 120.4, 122.2, 123.8, 127.2, 127.7, 129.8, 130.1, 131.4, 134.2, 135.8, 194.8; HRMS(ESI-TOF)计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}[\text{M} + \text{H}]^+$ : 252.1136, 实测值: 252.1133。

$\beta$ -苯并酰基磺酰胺基-咪唑乙酮(4b):白色固体。mp 93 ~ 94 °C,  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.43(q,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.24(q,  $J=6.4$  Hz, 2H), 6.55(q,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.25(q,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.59(t,  $J=0.8$  Hz, 1H), 7.84 ~ 7.93(m, 3H), 7.94 ~ 8.09(m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.0, 36.7, 112.4, 117.5, 120.9, 125.2, 127.3, 134.4, 137.7, 146.7, 152.2, 185.6; HRMS(ESI-TOF)计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_5\text{S}[\text{M} + \text{H}]^+$ : 306.0435, 实测值: 306.0439。

$\beta$ -苯并酰基磺酰胺基-噻吩乙酮(4c):白色固体。mp 138 ~ 139 °C,  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.52(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 4.26(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.14(q,  $J=4.0$  Hz, 1H), 7.67(q,  $J=4.0$  Hz, 1H), 7.75(d,  $J=3.2$  Hz, 1H), 7.86 ~ 8.08(m, 3H), 8.09(d,  $J=6.8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.3, 37.4, 120.9, 125.2, 127.3, 128.2, 132.4, 134.2, 134.4, 134.9, 137.7, 143.4, 158.7, 159.5; HRMS(ESI-TOF)计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{S}_2[\text{M} + \text{H}]^+$ : 322.0204, 实测值: 322.0208。

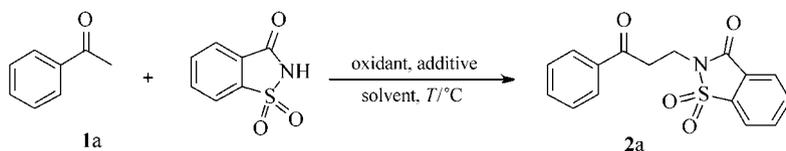
$\beta$ -苯并酰基磺酰胺基-吡嗪乙酮(4d):白色固体。mp 124 ~ 125 °C,  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.79(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 4.28(t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 7.85 ~ 7.92(m, 3H), 8.08(d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 8.63

(t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.26 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 34.1, 36.6, 120.9, 125.2, 127.3, 134.4, 134.8, 137.8, 143.6, 146.9, 148.1, 158.8, 198.1; HRMS (ESI-TOF) 计算值  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}[\text{M} + \text{H}]^+$ : 318.0545, 实测值: 318.0541。

## 2 结果与讨论

### 2.1 条件优化

在我们先前的工作中,无金属参与情况下,过量的 selectfluor 为氧化剂,DMSO 作为一碳合成子,以较低的收率(37%)成功桥连苯乙酮和糖精,合成了曼尼希碱 **2a**。本研究工作中,为了彻底避免贵金属催化剂的使用,进一步提高反应收率,我们分别从溶剂、添加剂和温度等方面进行了反应条件的优化(Scheme 1),结果列于表 1 中。首先,我们以 DMSO 作为一碳合成子,对反应添加剂进行了筛选。从表 1 可以看到,不同的碱类添加剂对目标产物收率影响较大,其中以 KOAc 和  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  作为添加剂时,反应 10 h,产物 **2a** 收率最高(表 1, entry 3 和 entry 5)。随后,我们对一碳合成子的溶剂来源进行了优化选择,发现以 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)为溶剂时,反应效果最好,产物 **2a** 收率为 71%(表 1, entry 8)。而我们前期工作中,DMSO 作为最优溶剂,产物 **2a** 的收率仅能达到 56%(表 1, entry 5)。因此,我们确定 NMP 为最佳溶剂。另外,还对反应温度进行了梯度优化。在反应温度升高到 140  $^\circ\text{C}$  时,目标产物 **2a** 的收率几乎不变(72%,表 1, entry 8)。然而反应温度升高到 150  $^\circ\text{C}$ ,产物 **2a** 的收率大幅提高到 87%(表 1, entry 10)。因此,我们得出的最优反应条件是 **1a** (0.5 mmol), selectfluor (0.55 mmol),  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1.0 mmol), NMP (2 mL), 150  $^\circ\text{C}$  反应 10 h。



Scheme 1 Condition optimization

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of the reaction conditions<sup>a</sup>

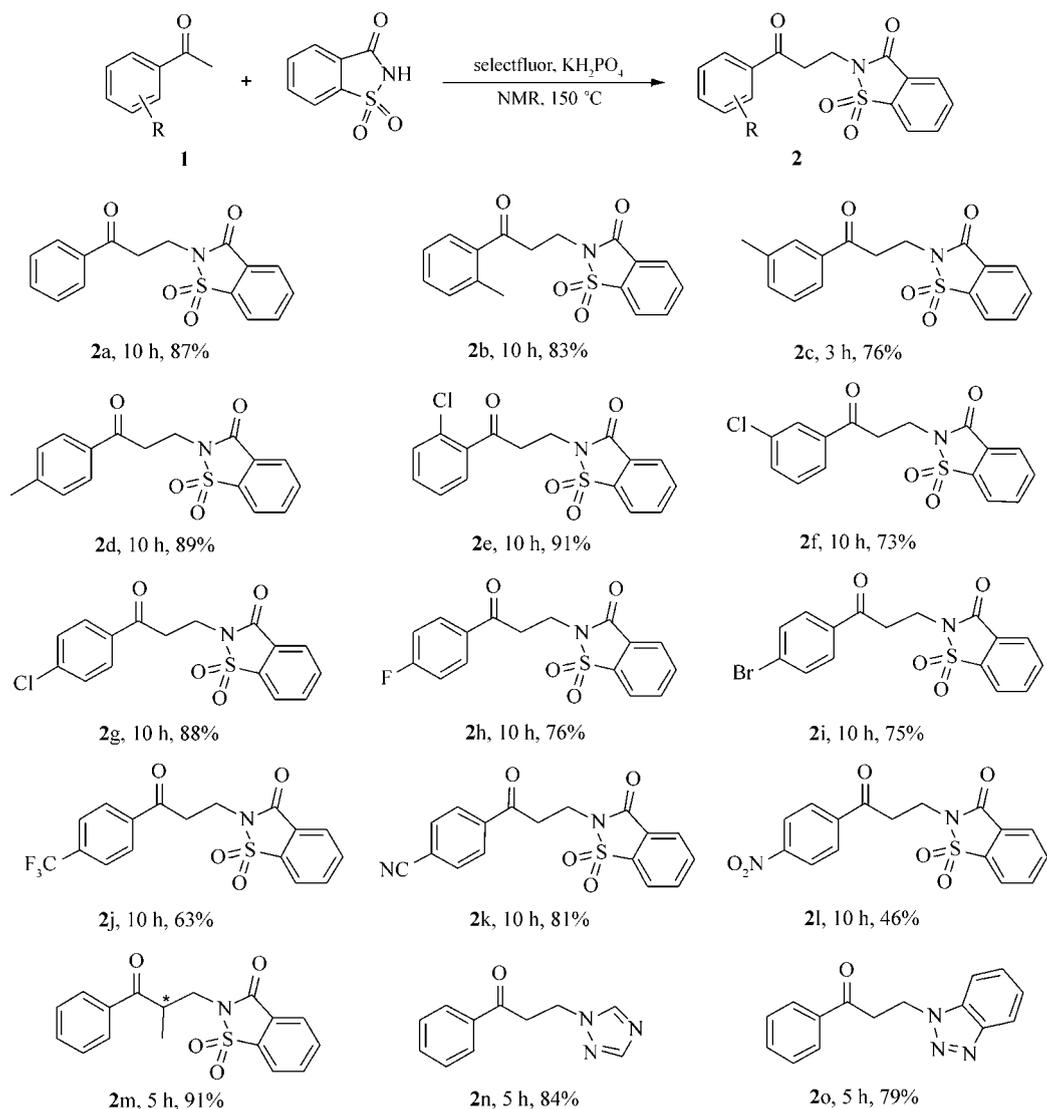
Entry	Additive	Solvent	Temperature/ $^\circ\text{C}$	Yield of <b>2a</b> <sup>b</sup> /%
1	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	DMSO	120	37
2	$\text{NaHCO}_3$	DMSO	120	30
3	KOAc	DMSO	120	55
4	$\text{K}_3\text{PO}_4$	DMSO	120	41
5	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	DMSO	120	56
6	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	DMF	120	45
7	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	DMA	120	33
8	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	NMP	120	71
9	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	NMP	140	72
10	$\text{KH}_2\text{PO}_4$	NMP	150	87
11		NMP	150	38

a. Reactions were carried out with **1a** (0.5 mmol), oxidant (0.55 mmol, 0.11 equiv) and additive (1.0 mmol, 2.0 equiv) in NMP (2 mL) at 150  $^\circ\text{C}$  for 10 h; b. yield of the isolated product.

### 2.2 产物拓展

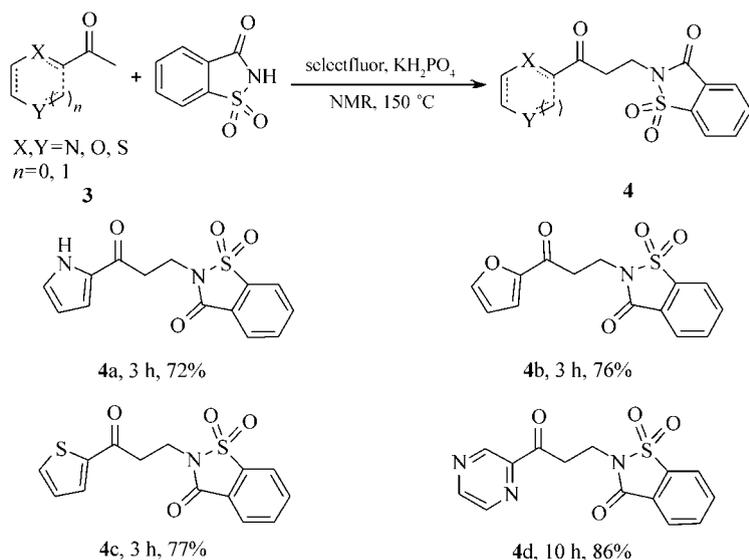
在最优反应条件下,对底物的普适性进行了考察(Scheme 2)。如 Scheme 2 所示,从一系列的苯乙酮衍生物出发,均能以中等到较高的收率获得预期的曼尼希碱产物。苯乙酮芳环上的取代基可以是供电子的甲基和甲氧基,目标产物 **2b**、**2c**、**2d** 以及 **2m** 收率在 76% 到 93% 之间;同时,芳环上为吸电子的氟、氯、溴、三氟甲基、硝基和氰基时,反应均能顺利进行,产物 **2e**、**2f**、**2g**、**2h** 和 **2i** 收率在 73% 到 91% 之间。

从 Scheme 2 数据中还可以看出,芳环上取代基在羰基的邻位、间位和对位均能获得预期的目标产物。例如:甲基在苯乙酮的 2-、3-和 4-位时,产物 **2b**、**2c** 和 **2d** 的收率分别为 83%、76% 和 89%;氯取代基在羰基的 2-、3-和 4-位时,产物 **2e**、**2f** 和 **2g** 的收率分别为 91%、73% 和 88%。值得一提的是,产物 **2e**、**2f**、**2g**、**2h** 以及 **2i** 芳环上的卤原子使得产物曼尼希碱的进一步官能团化成为可能。我们用 4-硝基取代的苯乙酮反应时,仅能以 46% 的收率获得目标产物 **2l**,这一现象可能是由于硝基的强吸电子作用所致。随后我们用苯丙酮 **1m** 作为底物时,可以得到含有一个手性碳中心的曼尼希碱产物 **2m**。鉴于唑类化合物的诸多生物活性,还考察了 1,2,4-三氮唑和苯并三氮唑作为胺源的反应情况,并且顺利得到了相应的曼尼希碱产物 **2n** 和 **2o**。

Scheme 2 Substrate scope of the reaction<sup>a,b</sup>

a. reactions were carried out with **1** (0.5 mmol), selectfluor (0.55 mmol, 0.11 equiv) and  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (1.0 mmol, 2.0 stoichiometric number) in NMP (2 mL) at 150 °C for 10 h; b. yield of the isolated product

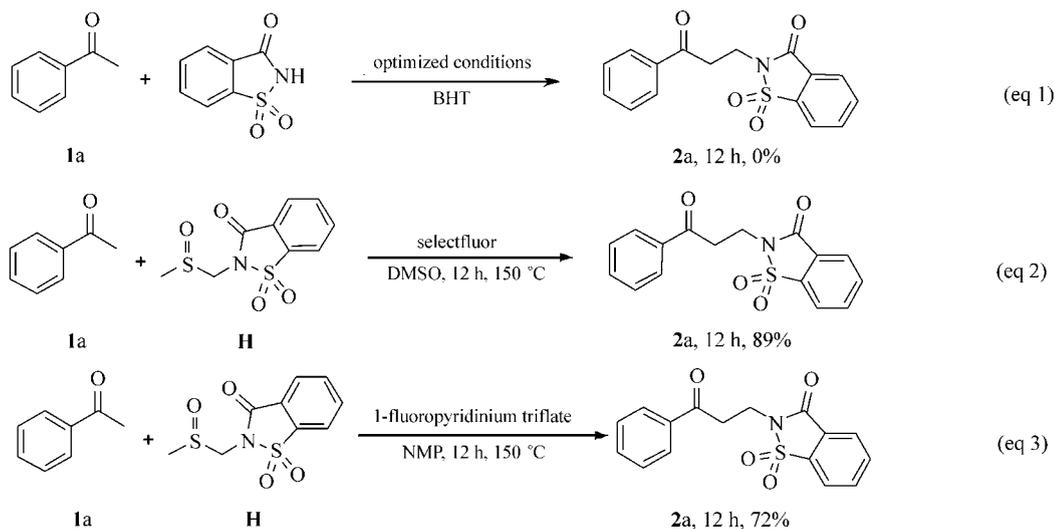
另外,我们还对杂环酮衍生物的活性进行了考察 (Scheme 3)。我们选择 2-乙酰基吡咯 **3a**、2-乙酰基咪唑 **3b**、2-乙酰基噻吩 **3c** 以及 2-乙酰基吡嗪 **3d** 作为底物,在最优反应条件下反应 3 ~ 10 h 后,分离得到的产物 **4a**、**4b**、**4c** 和 **4e** 收率分别为 72%、76%、77% 和 86%。其中化合物 **4d** 的收率较高,我们分析可能是在强氧化剂作用下吡咯、咪唑和噻吩衍生物容易发生自生氧化导致收率较低。

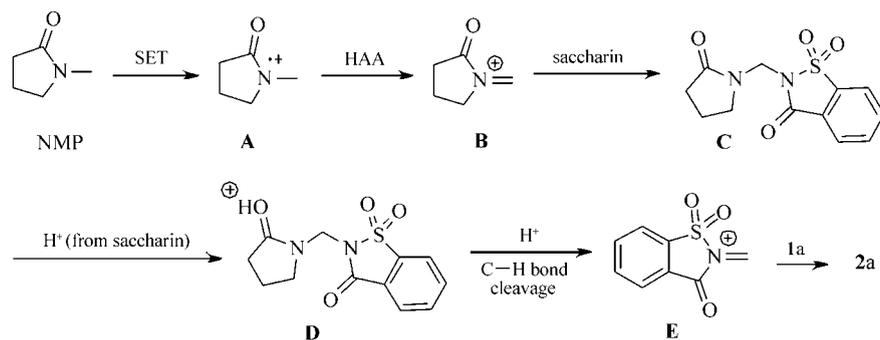


*a.* reactions were carried out with **3** (0.5 mmol), selectfluor (0.55 mmol, 0.11 equiv.) and  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (0.8 mmol, 2.0 equiv.) in NMP (2 mL) at 150 °C for 10 h; *b.* yield of the isolated product

### 2.3 可能的反应机理

为了验证反应的作用机制,我们用苯乙酮 **1a** (0.5 mmol) 作为底物,在最优反应条件(表 1, Entry 10)下,向体系中加入 0.5 mmol 自由基抑制剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)并对反应进行监测发现:反应不能发生,底物全部回收(eq 1)。根据以上实验结果,我们推测该反应可能经历了自由基历程(如 Scheme 4 所示)。然而,我们并未捕获分离到可能的自由基中间体。为了得到关于反应机理的更多信息,我们合成了 DMSO 和糖精的胺化产物 **H**<sup>[24]</sup>,苯乙酮和 **H** 在氧化剂 selectfluor 作用下直接反应,能以 89% 的收率得到目标产物 **2a**(eq 2)。以上实验结果证明,所得曼尼希碱产物中的一碳合成子应该是来源于 DMSO 和 NMP。为了进一步排除一碳合成子可能来源于 selectfluor 中的氯甲基,利用三氟甲磺酸 *N*-吡啶鎓代替 selectfluor,苯乙酮和 **H** 在三氟甲磺酸 *N*-吡啶鎓氧化条件下反应,可以顺利得到相应的偶联产物 **2a**(eq 3)。根据上述实验结果,我们推测可能的反应机理如 Scheme 5 所示。





Scheme 5 Proposed mechanism

### 3 结论

本文克服了有毒的甲醛类似物的使用,利用常规溶剂 NMP 作为一碳合成子,发展了一种简洁、高效的合成系列曼尼希碱产物的新方法。该反应底物范围宽泛、官能团兼容性好,为制备具有潜在生物活性的曼尼希碱类似物提供了新的选择途径。

### 参 考 文 献

- [1] Robinson R. A Synthesis of Tropinone[J]. *J Chem Soc*, 1917, **111**:762-768.
- [2] Kleinmann E F. In *Comprehensive Organic Synthesis*[M]. Vol. 2(Trost B M, Ed). New York: Pergamon Press, 1991, Chapter 4. 1.
- [3] Arend B, Westermann M, Risch N. Modern Variants of the Mannich Reaction[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1998, **37**(8): 1044-1070.
- [4] Kumbhare R M, Kumar K V, Ramaiah M J, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Mannich Bases of 2-Arylimidazo[2,1-b]benzothiazoles as Potential Anti-cancer Agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, **46**(9): 4258-4266.
- [5] Shaw A Y, Chang C Y, Hsu M Y, et al. Synthesis and Structure-activity Relationship Study of 8-Hydroxyquinoline-derived Mannich Bases as Anticancer Agents[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, **45**(7): 2860-2867.
- [6] Aytemir M D, Oezcelik B. A Study of Cytotoxicity of Novel Chlorokojeic Acid Derivatives with Their Antimicrobial and Antiviral Activities[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, **45**(9): 4089-4095.
- [7] Sriram D, Yogeewari P, Kishore M R K. Synthesis and Anti-HIV Activity of Nevirapine Prodrugs[J]. *Pharmazie*, 2006, **61**(11): 895-897.
- [8] Shivananda M K, Prakash M S. Antifungal Activity Studies of Some Mannich Bases Carrying Nitrofuranyl Moiety[J]. *J Chem Pharm Res*, 2011, **3**(6): 303-309.
- [9] Chouhan H S, Singh S K, Moorthy N S H N. Synthesis and Characterization of Some Mannich Bases as Potential Antimicrobial Agents[J]. *Asian J Chem*, 2010, **22**(2010): 7903-7908.
- [10] Sujith K V, Kalluraya B, Adhikari A, et al. Synthesis and Pharmacological Study of Some Mannich Bases[J]. *Indian J Heterocycl Chem*, 2010, **20**: 95-96.
- [11] Kobayashi S, Mori Y, Fossey J S, et al. Catalytic Enantioselective Formation of C—C Bonds by Addition to Imines and Hydrazones: A Ten-year Update[J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(4): 2626-2704.
- [12] Karimi B, Enders D, Jafari E. Recent Advances in Metal-catalyzed Asymmetric Mannich Reactions[J]. *Synthesis*, 2013, **45**: 2769-2812.
- [13] Xie J, Li H, Zhou J, et al. A Highly Efficient Gold-catalyzed Oxidative C—C Coupling from C—H Bonds Using Air as Oxidant[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(4): 1252-1255.
- [14] Zhang G, Ma Y, Wang S, et al. Chiral Organic Contact Ion Pairs in Metal-free Catalytic Enantioselective Oxidative Cross-dehydrogenative Coupling of Tertiary Amines to Ketones[J]. *Chem Sci*, 2013, **4**: 2645-2651 and references there in.
- [15] Li Z P, L C J. Catalytic Enantioselective Alkynylation of Prochiral  $sp^3$ C—H Bonds Adjacent to a Nitrogen Atom[J]. *Org Lett*, 2004, **6**(4): 4997-4999.
- [16] Huo C D, Wu M X, Jia X D, et al. Aerobic Oxidative Mannich Reaction Promoted by Catalytic Amounts of Stable Radical Cation Salt[J]. *J Org Chem*, 2014, **79**(20): 9860-9864.
- [17] Kawade R K, Tseng Chang-Chin, Liu R S. Copper-catalyzed Aerobic Oxidations of 3-*N*-Hydroxyaminoprop-1-ynes to form 3-Substituted 3-Smino-2-en-1-ones; Oxidative Mannich Reactions with a Skeletal Rearrangement[J]. *Chem Eur J*, 2014, **20**

(43);13927-12931.

- [18] Sun K, Li Y, Xiong T, *et al.* Palladium-catalyzed C-H Aminations of Anilides with *N*-Fluorobenzenesulfonimide[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, **133**(6):1694-1697.
- [19] Sun K, Wang X, Li G, *et al.* Efficient Imidation of C(sp<sup>3</sup>)-H Bonds Adjacent to Oxygen Atoms of Aryl Ethers Under Metal-free Conditions[J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(85):12880-12883.
- [20] Wang X, Sun K, Lv Y, *et al.* Regioselective C-H Imidation of Five-membered Heterocyclic Compounds Through a Metal Catalytic or Organocatalytic Approach[J]. *Chem Asian J*, 2014, **9**(12):3413-3416.
- [21] Sun K, Lv Y H, Wang X, *et al.* Regioselective, Molecular Iodine-Mediated C3 Iodination of Quinolines[J]. *Org Lett*, 2015, **17**(18):4408-4411.
- [22] Sun K, Wang X, Liu L, *et al.* Copper-Catalyzed Cross-Dehydrogenative C-N Bond Formation of Azines with Azoles: Overcoming the Limitation of Oxidizing N-O Activation Strategy[J]. *ACS Catal*, 2015, **5**(12):7194-7198.
- [23] Sun K, Wang X, Lv Y H, *et al.* Peroxodisulfate-mediated Selenoamination of Alkenes Yielding Amidoselelide-containing Sulfamides and Azoles[J]. *Chem Commun*, 2016, **52**(54):8471-8474.
- [24] Sun K, Wang X, Jiang Y Q, *et al.* Direct *N*-Methylation Reaction Using DMSO as One-carbon Bridge: Convenient Access to Heterocycle-containing  $\beta$ -Amino Ketones[J]. *Chem Asian J*, 2015, **10**(3):536-539.

## Application of *N*-Methyl-2-pyrrolidinone as One Carbon Synthons in Mannich Reactions

WANG Xin\*, SUN Kai

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Anyang Normal University, Anyang, He'nan 455000, China)

**Abstract** With acetophenone derivatives as raw materials, we reported the application of *N*-methyl-2-pyrrolidinone as one carbon synthon to replace formaldehyde analogues in the Mannich reaction. Under optimal reaction conditions, a series of mannich base derivatives were obtained with 46% ~93% yield. This reaction shows a broad substrate scope and good functional groups compatibility. The preliminary mechanism of the reaction was also studied.

**Keywords** Mannich base; *N*-methyl-pyrrolidinone; one carbon synthon; C-C bond formation; C-N bond formation

Received 2016-07-12; Revised 2016-08-29; Accepted 2016-10-08

Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. U1504210), Funds of the Key Laboratory of Organic Functional Molecule Design and Synthesis of Jilin Province(No. 130028651)

Corresponding author: WANG Xin, lecturer; Tel:0372-2900101; E-mail:wangx933@nenu.edu.cn; Research interests: organic synthesis