

合成与工艺技术

吡咯烷-2-酮化合物的合成

李金辉¹, 赵敏^{*1}, 陈建中^{*2}

(1.华东理工大学 化学与分子工程学院, 上海 200237; 2.上海交通大学 化学化工学院, 上海 200240)

摘要:以常见的苯乙酮为起始原料,通过盐酸羟胺的加成形成肟,部分肟在钯碳/氢气的条件下直接还原以较好产率得到相应伯胺;另一部分难以直接还原的肟,通过二苯基氯化膦的修饰,随后用硼氢化钠还原、氯化氢脱保护可得到一系列相应的伯胺。最后伯胺在碱性条件下与 4-氯丁酰氯进行环化反应,以良好产率得到广泛用于生物活性物质的 N-(1'-芳基烷基)-2-吡咯烷酮化合物。目标产物结构通过 ¹HNMR、¹³CNMR、HRMS-ESI 等方式表征。

关键词:吡咯烷-2-酮;芳基烷基酮;芳基烷基酮肟;N-(二苯基膦酰基)-亚胺;伯胺

中图分类号:O65 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-3283(2023)10-0138-11

DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0327

Synthesis of Pyrrolidine-2-ones Li Jin-hui¹, ZHAO Min^{*1}, CHEN Jian-zhong^{*2} (1.School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2.School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: N-(diphenylphosphinyl)-imines were prepared via the reaction of aryl acetophenone with hydroxylamine hydrochloride. Among them, some primary amines were obtained by directly reducing the corresponding oximes under Pd/C/H₂ conditions. Regarding the oximes that are difficult to be directly reduced, they were modified with diphenyl phosphorus chloride, reduced with sodium borohydride, and deprotected with hydrogen chloride to obtain primary amines. The desired products, which can be used in the synthesis of many bioactive compounds, were obtained by cyclization of a primary amine with 4-chlorobutyl chloride under basic conditions. The structures of the target products were characterized by ¹HNMR, ¹³CNMR, and HRMS-ESI.

Key words: pyrrolidin-2-one; aryl alkyl ketone; aryl alkyl ketone oxime; N-(diphenylphosphine)-imine; primary amines

酰胺是一类重要的化合物,广泛用于各类合成反应中^[1-9]。拥有酰胺官能团的吡咯烷-2-酮更是一门重要的结构单元和合成模块,存在于天然产物与生物活性分子中,用于医药、农业、生物等领域^[10-16]。因 1-苄基-2-吡咯烷酮化合物具有优良的除草活性,在农业领域得到广泛的应用。而相比于 1-苄基-2-吡咯烷酮, N-(1'-苄基)-2-吡咯烷酮化合物拥有更高的除草活性,其合成方法更是受到关注。

通过查阅现有文献,获得吡咯烷-2-酮化合物主要可以通过以下的几种方法:通过微波反应对伯胺进行环化反应,然而该方法需要微波条件以及 >200 °C 的高温^[17];通过偶联反应也可以得到具有吡咯烷-2-酮骨架的产物,该方法需要添加额外的金属催化剂^[18,19];通过苯乙酮或苯胺与特定的羧酸进行还原环化,此类反应需要在金属催化剂与氢气氛围下,或使用硅氢试剂,通常需要较长的反应时间^[20-22];除以上方法外,还有伯胺与酰

氯卤化物的环化方法,该方法操作简单,碱性条件下,无需过多额外的添加剂,即可获得目标产物。然而对于反应所需要的伯胺,来源单一,种类较少。因此开发一种高效的、产物多元的方法来合成吡咯烷-2-酮化合物显得至关重要。

本文以廉价易得的苯乙酮为起始原料,通过盐酸羟胺的加成形成肟,部分肟在钯碳/氢气的条件下直接还原以较好产率得到相应伯胺;该方法不能适用所有的肟,另一部分难以直接还原的肟,使用二苯基氯化膦的修饰,随后用硼氢化钠还原,

收稿日期:2023-04-28;网络首发日期:2023-07-19

基金项目:国家自然科学基金项目(21702134)。

作者简介:李金辉(1997-),男,湖北襄阳人,硕士生,主要从事药物开发研究。

通讯作者:赵敏, E-mail: zhaomin6502@sina.com; 陈建中, E-mail: 0091109001@sjtu.edu.cn。

引用本文:李金辉,赵敏,陈建中.吡咯烷-2-酮化合物的合成[J].化学试剂,2023,45(10):138-148。

氯化氢的甲醇溶液脱保护可得到种类丰富的伯胺,最后在碱性条件下与 4-氯丁酰氯环化,以高产率得到相应的吡咯烷-2-酮。中间体以及产物结构通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、 ^{19}F NMR、 ^{31}P NMR、HRMS-ESI 等表征,具体线路如图 1 所示。

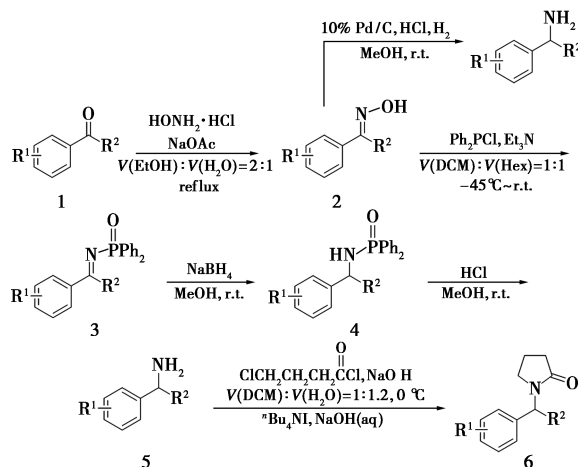


图 1 吡咯烷-2-酮合成路线

Fig.1 Synthetic route of pyrrolidine-2-one

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

400 MHz 型核磁共振波谱仪 (TMS 为内标, 美国安捷伦科技有限公司); Q-Tof Premier 型高分辨质谱仪 (HRMS-ESI, 沃特世科技(上海)有限公司); RE2000 型真空旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); ZNCL-GS130 * 70 型恒温磁力搅拌器 (巩义市予华仪器有限责任公司); DHJF-8002 型低温恒温搅拌反应浴 (上海道京仪器有限公司)。

硼氢化钠、醋酸钠、石油醚 (PE)、乙酸乙酯 (EA)、乙醇 (EtOH)、甲醇 (MeOH)、二氯甲烷 (DCM)、正己烷 (上海泰坦科技股份有限公司); 三乙胺 (分析纯, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 浓盐酸、浓硫酸、4-氯丁酰氯 (国药集团化学试剂有限公司); 二苯基氯化膦、盐酸羟胺 (上海毕得医药科技股份有限公司); 钯碳 (10%, 加约 55% 水湿润, 萨恩化学技术(上海)有限公司), 所用试剂均为分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 肟的制备

以苯乙酮肟 (2a) 合成为例, 于 100 mL 的两口圆底烧瓶中, 将 2.4 g (20 mmol) 苯乙酮 (1a) 溶解于 30 mL ($V(\text{乙醇}):V(\text{水})=2:1$) 混合溶剂中, 再加入 2.08 g (30 mmol) 盐酸羟胺、2.4 g (30

mmol) 醋酸钠, 将反应混合物置于油浴中加热回流 1~4 h。冷却至室温, 向反应溶液中逐滴加入饱和碳酸钠溶液至反应溶液无气泡产生。用 (20 mL×3) 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂得白色固体, 称重 2.62 g, 产率 97%, 直接用于下一步反应。

用类似的方法得到化合物 2b~2j。

(E)-苯乙酮肟 (2a): 2.62 g 白色固体, 产率 97%, m. p. 60.4~61.4 °C (文献^[23]值 m. p. 59~60 °C)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 9.53 (br, 1H, —NOH); 7.70~7.57 (m, 2H, Ar—H); 7.38 (t, 3H, $J=3.4$ Hz, Ar—H); 2.31 (s, 3H, —CH₃)。

(E)-1-(3-氯苯基)乙烷-1-酮肟 (2b): 3.22 g 白色固体, 产率 94%, m. p. 90.8~92.8 °C (文献^[24]值 m. p. 90.7~91.5 °C)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.73 (br, 1H, —NOH); 7.60 (t, 1H, $J=1.6$ Hz, Ar—H); 7.49 (dq, 1H, $J=7.3, 1.4$ Hz, Ar—H); 7.38~7.26 (m, 2H, Ar—H); 2.26 (s, 3H, —CH₃)。

(E)-1-(4-氯苯基)乙烷-1-酮肟 (2c): 3.97 g 白色固体, 产率 94%, m. p. 98.4~100.4 °C (文献^[23]值 m. p. 99~100 °C)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.35 (br, 1H, —NOH); 7.55 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, Ar—H); 7.33 (d, 2H, $J=8.6$ Hz, Ar—H); 2.25 (s, 3H, —CH₃)。

(E)-1-([1, 1'-联苯]-4-基)乙烷-1-酮肟 (2d): 4.06 g 白色固体, 产率 96%, m. p. 184~186 °C (文献^[25]值 m. p. 184~186 °C)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.32 (br, 1H, —NOH); 7.73 (d, 2H, $J=9.9$ Hz, Ar—H); 7.62 (d, 4H, $J=5.0$ Hz, Ar—H); 7.46 (d, 2H, $J=7.5$ Hz, Ar—H); 7.38 (t, 1H, $J=9.9$ Hz, Ar—H); 2.33 (s, 3H, —CH₃)。

(E)-1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙烷-1-酮肟 (2e): 3.48 g 白色固体, 产率 95%, m. p. 105~107 °C (文献^[26]值 m. p. 106~107 °C)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.53 (br, 1H, —NOH); 7.37 (t, 1H, $J=8.7$ Hz, Ar—H); 6.68 (dd, 1H, $J=8.6, 2.5$ Hz, Ar—H); 6.62 (dd, 1H, $J=12.8, 2.5$ Hz, Ar—H); 3.80 (s, 3H, —OMe); 2.25 (d, 3H, $J=2.4$ Hz, —CH₃)。

(E)-1-(3, 4-二氟苯基)乙烷-1-酮肟 (2f): 3.15 g 白色固体, 产率 92%, m. p. 76~78 °C (文

献^[26]值 m. p. 76 ~ 77 °C)。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 9.16 (br, 1H, —NOH); 7.52 ~ 7.36 (m, 1H, Ar—H); 6.99 ~ 6.76 (m, 2H, Ar—H); 2.26 (s, 3H, —CH₃)。

(*E*)-1-(萘-2-基)乙烷-1-酮肟(2g): 3.56 g 白色固体, 产率 96%, m. p. 146 ~ 148 °C (文献^[27]值 m. p. 146 ~ 147 °C)。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.87 (br, 1H, —NOH); 8.08 ~ 7.98 (m, 1H, Ar—H); 7.90 ~ 7.84 (m, 2H, Ar—H); 7.55 ~ 7.43 (m, 4H, Ar—H); 2.39 (s, 3H, —CH₃)。

(*E*)-1-(萘-1-基)乙烷-1-酮肟(2h): 3.48 g 白色固体, 产率 94%, m. p. 108 ~ 110 °C。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.64 (br, 1H, —NOH); 8.03 (s, 1H, Ar—H); 7.92 ~ 7.81 (m, 4H, Ar—H); 7.55 ~ 7.47 (m, 2H, Ar—H); 2.43 (s, 3H, —CH₃)。

2-甲基-1-苯基丙-1-酮肟(2i) [(*E*)-2i:(*Z*)-2i = 1:1]: 3.00 g 白色固体, 产率 92%, m. p. 58 ~ 60 °C (文献^[28]值 m. p. 58 ~ 60 °C)。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.83 (br, 2H, —NOH); 7.47 ~ 7.28 (m, 10H, Ar—H); 3.62 (m, 1H, —CH); 2.92 ~ 2.79 (m, 1H, —CH); 1.23 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz, —CH(CH₃)₂); 1.14 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz, —CH(CH₃)₂)。

(*E*)-1,3-二苯基丙烷-1-酮肟(2j): 4.19 g 白色固体, 产率 93%, m. p. 80 ~ 81 °C (文献^[29]值 m. p. 80 ~ 81 °C)。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 9.42 (br, 1H, —NOH); 7.62 ~ 7.53 (m, 2H, Ar—H); 7.45 ~ 7.34 (m, 3H, Ar—H); 7.32 ~ 7.14 (m, 5H, Ar—H); 3.16 ~ 3.05 (m, 2H, —CH₂Ph); 2.95 ~ 2.86 (m, 2H, —CH₂CH₂—Ph)。

1.2.2 (*E*)-*N*-(1-(4-氯苯基)亚乙基)-*P*,*P*-二苯基次膦酰胺(3c)及其衍生物的合成

以化合物 3c 的合成为例。在 100 mL 的干燥的两口圆底烧瓶中, 将 1.69 g (10 mmol) 苯乙酮肟(2a) 用 30 mL 干燥的混合溶剂 (V (二氯甲烷): V (正己烷) = 1:1) 溶解, 使用真空水泵将反应瓶抽至真空, 再充入氮气, 反复 3 次。将反应瓶置于 -45 °C 的低温中, 加入 1.01 g (10 mmol) 三乙胺, 并在此温度下搅拌 20 min, 随后将 2.21 g (10 mmol) 二苯基氯化膦用 3 mL 干燥的二氯甲烷稀释, 逐滴加入 (30 min 滴完)。滴加完毕, 在 -45 °C 搅拌 1 h, 随后将反应温度升至室温, 反应过夜, TLC 监测。反应完全后, 过滤除去大部分盐

分, 旋干, 柱层析分离。 V (PE): V (EA) = 5:1 ~ 1:1, 得到 1.84 g 白色固体, 产率 52%。

用类似的方法得到化合物 3d、3e、3f、3h、3j。

(*E*)-*N*-(1-(4-氯苯基)亚乙基)-*P*,*P*-二苯基次膦酰胺(3c): 1.84 g 白色固体, 产率 52%, m. p. 149.2 ~ 151.2 °C。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.08 ~ 7.88 (m, 6H, Ar—H); 7.52 ~ 7.39 (m, 8H, Ar—H); 2.94 (d, 3H, $J = 2.2$ Hz, —CH₃)。¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 180.2 (d, $J = 7.4$ Hz), 138.9, 137.9 (d, $J = 24.3$ Hz), 134.6 (d, $J = 131.0$ Hz), 131.9 (d, $J = 8.9$ Hz), 131.7 (d, $J = 7.1$ Hz), 129.4, 128.9, 128.6 (d, $J = 12.4$ Hz), 23.0 (d, $J = 12.4$ Hz)。³¹PNMR (CDCl₃, 162 MHz), δ : 19.1。HRMS-ESI, C₂₀H₁₇ClNOP, 实测值 (计算值), m/z : 376.063 1 (376.062 8) [M+Na]⁺。

(*E*)-*N*-(1-(4-苯基苯基)亚乙基)-*P*,*P*-二苯基次膦酰胺(3d): 3.12 g 白色固体, 产率 79%, m. p. 153.3 ~ 155.3 °C (文献^[30]值 m. p. 153 ~ 154 °C)。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.17 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ar—H); 8.03 ~ 7.97 (m, 4H, Ar—H); 7.71 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Ar—H); 7.68 ~ 7.61 (m, 2H, Ar—H); 7.51 ~ 7.38 (m, 9H, Ar—H); 3.00 (d, 3H, $J = 2.0$ Hz, —CH₃)。

(*E*)-*N*-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)亚乙基)-*P*,*P*-二苯基次膦酰胺(3e): 2.57 g 白色固体, 产率 70%, m. p. 123.5 ~ 125.5 °C。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 8.03 ~ 7.90 (m, 5H, Ar—H); 7.50 ~ 7.39 (m, 6H, Ar—H); 6.78 (dd, 1H, $J = 8.9, 2.5$ Hz, Ar—H); 6.62 (dd, 1H, $J = 13.5, 2.4$ Hz, Ar—H); 3.86 (s, 3H, —OCH₃); 2.93 (dd, 3H, $J = 4.7, 2.1$ Hz, —CH₃)。¹³CNMR (DMSO, 101 MHz), δ : 179.2 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz), 164.1, 164.0 (d, $J = 2.9$ Hz), 161.4, 135.5, 134.2, 131.7 (d, $J = 3.9$ Hz), 131.5 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.1 (d, $J = 8.9$ Hz), 128.6 (d, $J = 12.1$ Hz), 120.0 (dd, $J = 24.7, 9.9$ Hz), 111.2 (d, $J = 2.5$ Hz), 102.0 (d, $J = 27.3$ Hz), 56.1, 26.4 (dd, $J = 13.0, 7.0$ Hz)。³¹PNMR (CDCl₃, 162 MHz), δ : 18.5 (t, $J = 12.5$ Hz)。¹⁹FNMR (CDCl₃, 377 MHz), δ : -116.5 (dd, $J = 12.5, 8.8$ Hz)。HRMS-ESI, C₂₁H₁₉FO₂P, 实测值 (计算值), m/z : 390.103 0 (390.103 0) [M+Na]⁺。

(*E*)-*N*-(1-(3,4-二氟苯基)亚乙基)-*P*,*P*-二苯基次膦酰胺(3f): 2.31 g 白色固体, 产率 65%,

m. p. 118~120 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.99~7.92 (m, 5H, Ar—H); 7.52~7.41 (m, 6H, Ar—H); 6.99~6.94 (m, 1H, Ar—H); 6.90~6.84 (m, 1H, Ar—H); 2.94 (dd, 3H, $J = 4.3, 2.1$ Hz, —CH₃)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 179.5 (dd, $J = 2.3, 6.5$ Hz), 166.3 (d, $J = 11.5$ Hz), 163.7 (dd, $J = 10, 30.4$ Hz), 161.0 (d, $J = 14.8$ Hz), 134.1 (d, $J = 130.5$ Hz), 132.1 (dd, $J = 9.6, 3.6$ Hz), 131.8 (d, $J = 9.4$ Hz), 131.5 (d, $J = 10.6$ Hz), 128.5 (d, $J = 12.9$ Hz), 111.9 (dd, $J = 21.6, 3.5$ Hz), 104.9 (t, $J = 26.1$ Hz), 27.0 (t, $J = 10.1$ Hz)。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz), δ : 9.1 (t, $J = 13.1$ Hz)。 ^{19}F NMR (CDCl_3 , 376 MHz), δ : -103.8 (dq, $J = 10.9, 7.5$ Hz), -105.0 (dt, $J = 11.6, 8.2, 4.4$ Hz)。 HRMS-ESI, $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{NOP}$, 实测值(计算值), m/z : 378.082 8 (378.083 0) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

(*E*)-*N*-(1-(蔡-1-基)亚乙基)-*P,P*-二苯基次膦酰胺(3h): 2.81 g 白色固体, 产率 76%, m. p. 98~100 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.14 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar—H); 7.99~7.85 (m, 6H, Ar—H); 7.65~7.38 (m, 10H, Ar—H); 3.03 (d, 3H, $J = 1.8$ Hz, —CH₃)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 186.3 (d, $J = 9.2$ Hz), 140.1, 139.9, 134.7, 133.7, 133.0, 132.2, 131.9, 131.8, 131.7, 131.5, 130.7, 129.6, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 126.8, 126.2, 126.1, 125.5, 28.4 (d, $J = 13.3$ Hz)。 ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162 MHz), δ : 17.0 (t, $J = 12.2$ Hz)。 HRMS-ESI, $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NOP}$, 实测值(计算值), m/z : 370.135 0 (370.135 5) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(*E*)-*N*-(1,3-二苯基亚丙基)-*P,P*-二苯基次膦酰胺(3j): 2.50 g 白色固体, 产率 61%, m. p. 102.3~104.3 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 8.10~8.04 (m, 2H, Ar—H); 8.03~7.94 (m, 4H, Ar—H); 7.59~7.38 (m, 9H, Ar—H); 7.30~7.18 (m, 4H, Ar—H); 7.16~7.09 (m, 1H, Ar—H); 3.74~3.68 (m, 2H, —CH₂Ph); 2.93~2.86 (m, 2H, —CH₂CH₂Ph)。 ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 101 MHz), δ : 184.5 (d, $J = 7.3$ Hz), 140.2, 137.7 (d, $J = 23.4$ Hz), 134.9 (d, $J = 129.5$ Hz), 132.7, 131.5 (d, $J = 2.6$ Hz), 131.1 (d, $J = 9.0$ Hz), 128.9, 128.7 (d, $J = 12.1$ Hz), 128.3 (d, $J = 5.4$ Hz), 126.1, 37.1 (d, $J = 11.8$ Hz), 34.1。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz), δ : 22.5。 HRMS-ESI, $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{NOP}$, 实测值(计算值), m/z : 432.148 8 (432.148 8)

$[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1.2.3 *N*-(1-(4-氯苯基)乙基)-*P,P*-二苯基膦酰胺(4c)及其衍生物的合成

以化合物 4c 合成为例, 在 25 mL 的圆底烧瓶中, 加入 424.5 mg (1.2 mmol) 化合物 3c, 用 8 mL 甲醇溶解, 分批加入硼氢化钠, TLC 监测, 反应完全后滴入两滴水淬灭反应, 旋干除去溶剂, 加入 6 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (4 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 得 414.2 mg 白色固体, 产率 97%。

用类似的方法得到化合物 4d、4e、4f、4h、4j。

N-(1-(4-氯苯基)乙基)-*P,P*-二苯基膦酰胺(4c): 414.2 mg 白色固体, 产率 97%, m. p. 150.7~152.7 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.88 (dd, 2H, $J = 11.8, 7.5$ Hz, Ar—H); 7.78 (dd, 2H, $J = 11.9, 7.6$ Hz, Ar—H); 7.55~7.30 (m, 6H, Ar—H); 7.24~7.19 (m, 4H, Ar—H); 4.39~4.30 (m, 1H, —CH); 3.34 (br, 1H, —NH); 1.53 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz, —CH₃)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 143.7 (d, $J = 5.9$ Hz), 133.2 (d, $J = 78.2$ Hz), 132.7, 132.4 (d, $J = 9.6$ Hz), 132.0 (d, $J = 9.5$ Hz), 131.8 (d, $J = 2.7$ Hz), 131.5, 128.6 (d, $J = 1.8$ Hz), 128.5 (d, $J = 2.0$ Hz), 128.4, 127.5, 50.4, 25.9 (d, $J = 4.2$ Hz)。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz), δ : 22.3。 HRMS-ESI, $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNOP}$, 实测值(计算值), m/z : 378.077 9 (378.078 5) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

N-(1-(4-苯基苯基)乙基)-*P,P*-二苯基膦酰胺(4d): 462.6 mg 白色固体, 产率 97%, m. p. 169.7~171.7 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.93 (dd, 2H, $J = 12.0, 7.5$ Hz, Ar—H); 7.85 (dd, 2H, $J = 11.9, 7.5$ Hz, Ar—H); 7.70~7.28 (m, 15H, Ar—H); 4.48~4.42 (m, 1H, —CH); 3.39~3.20 (m, 1H, —NH); 1.62 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, —CH₃)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 144.2 (d, $J = 6.4$ Hz), 140.5 (d, $J = 76.3$ Hz), 133.4 (d, $J = 99.2$ Hz), 132.5 (d, $J = 9.6$ Hz), 132.1 (d, $J = 9.5$ Hz), 131.9 (dd, $J = 10.2, 2.8$ Hz), 131.7, 128.9, 128.6 (dd, $J = 12.5, 9.3$ Hz), 127.4 (d, $J = 2.3$ Hz), 127.1, 126.6, 50.9, 26.0 (d, $J = 3.7$ Hz)。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162 MHz), δ : 22.6。 HRMS-ESI, $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NOP}$, 实测值(计算值), m/z : 420.1488 0 (420.148 8) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

N-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙基)-*P,P*-二苯基膦酰胺(4e): 421.1 mg 白色固体, 产率 95%, m. p. 140.8~142.8 °C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400

MHz), δ : 7.87~7.76 (m, 4H, Ar—H); 7.48~7.29 (m, 6H, Ar—H); 7.07 (t, 1H, J =8.7 Hz, Ar—H); 6.60~6.51 (m, 2H, Ar—H); 4.48~4.40 (m, 1H, —CH); 3.74 (s, 3H, —OCH₃); 3.54 (br, 1H, —NH); 1.55 (d, 3H, J =6.9 Hz, —CH₃)。 ¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 162.1, 159.9 (d, J =11.2 Hz), 159.7, 133.9, 132.5 (d, J =9.7 Hz), 131.9 (d, J =9.3 Hz), 131.7 (d, J =2.7 Hz), 128.5 (d, J =12.3 Hz), 128.3 (d, J =6.5 Hz), 124.2 (dd, J =13.9, 6.1 Hz), 109.7 (d, J =2.9 Hz), 102.1 (d, J =25.7 Hz), 55.6, 47.1, 25.3 (d, J =3.2 Hz)。 ³¹PNMR (CDCl₃, 162 MHz), δ : 22.6。 ¹⁹FNMR (CDCl₃, 376 MHz), δ : -116.5 (dd, J =12.6, 8.5 Hz)。 HRMS-ESI, C₂₁H₂₁NO₂P, 实测值 (计算值), m/z : 392.118 6 (392.118 6) [M+Na]⁺。

N-(1-(3,4-二氟苯基)乙基)-*P,P*-二苯基膦酰胺 (4f): 411.7 mg 白色固体, 产率 96%, m. p. 174.2 ~ 176.2 °C。 ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.86 (dd, 2H, J =12.0, 7.6 Hz, Ar—H); 7.77 (dd, 2H, J =12.1, 7.6 Hz, Ar—H); 7.54~7.39 (m, 4H, Ar—H); 7.35~7.33 (m, 2H, Ar—H); 7.17 (q, 1H, J =8.0 Hz, Ar—H); 6.80~6.70 (m, 2H, Ar—H); 4.55~4.45 (m, 1H, —CH); 3.52 (br, 1H, —NH); 1.58 (d, 3H, J =6.9 Hz, —CH₃)。 ¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 163.3 (d, J =12.2 Hz), 161.6 (d, J =11.9 Hz), 160.8 (d, J =12.3 Hz), 159.1 (d, J =11.7 Hz), 133.5, 132.7, 132.4 (d, J =9.6 Hz), 132.3, 132.1~131.8 (m), 131.4, 111.3 (dd, J =21.0, 3.6 Hz), 104.2 (t, J =25.6 Hz), 47.1, 25.2 (d, J =3.6 Hz)。 ³¹PNMR (CDCl₃, 162 MHz), δ : 22.6。 ¹⁹FNMR (CDCl₃, 377 MHz), δ : -112.1 (p, J =7.7 Hz), -114.5 (q, J =8.8 Hz)。 HRMS-ESI, C₂₀H₁₈F₂NOP, 实测值 (计算值), m/z : 380.098 3 (380.098 6) [M+Na]⁺。

N-(1-萘乙基)二苯基膦酰胺 (4h): 441.2 mg 白色固体, 产率 99%, m. p. 165~166 °C (文献^[31]值 m. p. 165~166 °C)。 ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.86~7.75 (m, 4H, Ar—H); 7.71~7.66 (m, 3H, Ar—H); 7.55 (d, 1H, J =7.2 Hz, Ar—H); 7.42~7.27 (m, 7H, Ar—H); 7.20~7.15 (m, 2H, Ar—H); 5.19~5.10 (m, 1H, —CH); 3.39~3.34 (m, 1H, —NH); 1.61 (d, 3H, J =6.7 Hz, —CH₃)。 ¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 141.2 (d,

J =7.1 Hz), 133.9, 132.7 (d, J =7.8 Hz), 132.4 (d, J =9.7 Hz), 132.0 (d, J =3.7 Hz), 131.9 (d, J =2.8 Hz), 130.2, 128.9, 128.6 (dd, J =14.53, 12.6 Hz), 127.9, 126.2, 125.6 (d, J =14 Hz), 122.9 (d, J =52.2 Hz), 47.3, 26.2 (d, J =2.5 Hz)。 ³¹PNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 23.1。

N-(1,3-二苯基丙基)-*P,P*-二苯基膦酰胺 (4j): 469.1 mg 白色固体, 产率 95%, m. p. 159.8~161.8 °C。 ¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz), δ : 7.85~7.80 (m, 2H, Ar—H); 7.74~7.69 (m, 2H, Ar—H); 7.48~7.37 (m, 4H, Ar—H); 7.32~7.05 (m, 12H, Ar—H); 4.22~4.14 (m, 1H, —CH); 3.29 (dd, 1H, J =10.0, 6.5 Hz, —NH); 2.61~2.53 (m, 1H, —CH₂Ph); 2.50~2.42 (m, 1H, —CH₂Ph); 2.34~2.25 (m, 1H, —CH₂CH₂Ph); 2.16~2.10 (m, 1H, —CH₂CH₂Ph)。 ¹³CNMR (CDCl₃, 101 MHz), δ : 143.6 (d, J =5.2 Hz), 141.5, 133.9, 132.6 (d, J =9.8 Hz), 131.9 (d, J =9.2 Hz), 131.7 (d, J =2.9 Hz), 131.4, 128.6 (d, J =9.4 Hz), 128.4 (dd, J =6.7, 3.8 Hz), 128.2, 127.3, 126.6, 125.8, 55.6, 41.1 (d, J =4.0 Hz), 32.4。 ³¹PNMR (CDCl₃, 162 MHz), δ : 22.5。 HRMS-ESI, C₂₇H₂₆NOP, 实测值 (计算值), m/z : 434.164 9 (434.164 4) [M+Na]⁺。

1.2.4 苯基-乙基胺 (5a) 及其衍生物的合成

方法 A 以 1-苯基乙烷-1-胺 (5a) 为例子, 将 135.6 mg (1 mmol) 化合物 2a 用 2 mL 甲醇溶解, 加入 14 mg 钨碳及 6 滴浓盐酸, 将反应管置于高压反应釜中, 向高压反应釜中充入氢气至 10 MPa, 打开放气阀缓慢释放氢气, 重复 2 次后, 充入氢气至 30 MPa。将高压反应釜至于室温, 搅拌反应过夜。反应完成后, 释放氢气, 打开高压反应釜, 过滤钨碳, 旋干溶剂, 得白色固体, 加入 4 mL 饱和碳酸钠将其溶解, 使用乙酸乙酯萃取 (6 mL×3), 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 得 100.6 mg 浅黄色液体, 产率 83%。使用该方法可得到伯胺 5a、5b、5g、5i。

方法 B 以 1-(4-氯苯基)乙胺 (5c) 为例子, 将 414.2 mg (1.16 mmol) 化合物 4c 用 8 mL 甲醇溶解, 向瓶中反应溶液通入氯化氢气体, 室温搅拌反应 3 h, 反应完全后, 旋干溶剂, 向瓶中加入 6 mL (1 mol/L) 盐酸溶液, EA 萃取 (4 mL×3), 保留水相层, 向水相层中逐滴加入 50% 氢氧化钠溶液, 至溶液 pH>8, EA 萃取 (6 mL×4), 合并有机相, 无

水硫酸钠干燥,旋干溶剂,得 158.9 mg 浅黄色液体,产率 88%。使用该方法可得到产物 5c、5d、5e、5f、5h、5j。

苯基-乙基胺(5a):100.6 mg 浅黄色液体,产率 83%^[32]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.35~7.30(m,4H,Ar—H);7.25~7.20(m,1H,Ar—H);4.09(q,1H, J =6.6 Hz,—CH);1.57(br,2H,—NH₂);1.37(d,3H, J =6.7 Hz,—CH₃)。

1-(3-氯苯基)乙胺(5b):121.4 mg 浅黄色液体,产率 78%^[33]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.32(s,1H,Ar—H);7.25~7.10(m,3H,Ar—H);4.06(q,1H, J =6.6 Hz,—CH);1.70(br,2H,—NH₂);1.33(d,3H, J =6.7 Hz,—CH₃)。

[1-(萘-2-基)乙基]胺(5g):137 mg 浅黄色液体,产率 80%^[34]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.85~7.75(m,3H,Ar—H);7.74(s,1H,Ar—H);7.50~7.38(m,3H,Ar—H);4.23(q,1H, J =6.6 Hz,—CH);1.89(br,2H,—NH₂);1.43(d,3H, J =6.6 Hz,—CH₃)。

2-甲基-1-苯基-丙胺(5i):116.4 mg 浅黄色液体,产率 78%^[35]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.28~7.08(m,5H,Ar—H);3.50(d,1H, J =7.2 Hz,—CH);1.83~1.69(m,1H,—CH(CH₃)₂);1.46(br,2H,—NH₂);0.89(d,3H, J =6.7 Hz,—CH(CH₃)₂);0.68(d,3H, J =6.8 Hz,—CH(CH₃)₂)。

1-(4-氯苯基)乙胺(5c):158.9 mg 浅黄色液体,产率 88%^[34]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.21(s,4H,Ar—H);4.08~4.00(m,1H,—CH);1.61(br,2H,—NH₂);1.28(d,3H, J =6.6 Hz,—CH₃)。

1-(4-苯基苯基)乙胺(5d):117.3 mg 白色固体,产率 65%,m.p.218~219 °C(文献^[36]值 m.p.218~219 °C)。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.55~7.51(m,4H,Ar—H);7.45~7.38(m,4H,Ar—H);7.34~7.30(m,1H,Ar—H);4.22(q,1H, J =6.7 Hz,—CH);1.66(br,2H,—NH₂);1.50(d,3H, J =6.7 Hz,—CH₃)。

1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙胺(5e):176.6 mg 浅黄色液体,产率 90%。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.22(t,1H, J =8.7 Hz,Ar—H);6.60(dd,1H, J =8.5,2.5 Hz,Ar—H);6.51(dd,1H, J =12.4,2.5 Hz,Ar—H);4.24(q,1H, J =6.6 Hz,—CH);3.70(s,3H,—OCH₃);

1.68(br,2H,—NH₂);1.31(d,3H, J =6.7 Hz,—CH₃)。¹³CNMR(CDCl₃,101 MHz), δ :162.0,159.5(d, J =2.7 Hz),127.1(d, J =7.2 Hz),126.3(d, J =14.1 Hz),109.6(d, J =3.1 Hz),101.6(d, J =26.3 Hz),55.4,44.9(d, J =2.7 Hz),24.0。¹⁹FNMR(CDCl₃,376 MHz), δ :−118.0(dd, J =12.3,8.9 Hz)。HRMS-ESI,C₉H₁₂FNO,实测值(计算值), m/z :192.079 4(192.079 5)[M+Na]⁺。

1-(3,4-二氟苯基)乙胺(5f):133.1 mg 浅黄色液体,产率 73%^[37]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.37(td,1H, J =8.6,6.5 Hz,Ar—H);6.86~6.78(m,1H,Ar—H);6.74(ddd,1H, J =11.2,8.9,2.5 Hz,Ar—H);4.34(q,1H, J =6.7 Hz,—CH);1.76(br,2H,—NH₂);1.37(d,3H, J =6.6 Hz,—CH₃)。

1-(1-萘基)乙胺(5h):162.9 mg 浅黄色液体,产率 82%^[38]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :8.11(d,1H, J =7.4 Hz,Ar—H);7.87(dd,1H, J =7.7,1.6 Hz,Ar—H);7.74(d,1H, J =6.9 Hz,Ar—H);7.65(d,1H, J =7.2 Hz,Ar—H);7.56~7.43(m,3H,Ar—H);4.92(q,1H, J =6.6 Hz,—CH);2.00(br,2H,—NH₂);1.54(d,3H, J =6.6 Hz,—CH₃)。

1,3-二苯基丙基胺(5j):124.6 mg 浅黄色液体,产率 72%^[34]。¹HNMR(CDCl₃,400 MHz), δ :7.29~7.23(m,4H,Ar—H);7.21~7.16(m,3H,Ar—H);7.11~7.07(t,3H, J =8.3 Hz,Ar—H);3.82(t,1H, J =6.9 Hz,—CH);2.61~2.41(m,2H,—CH₂Ph₂);2.02~1.86(m,2H,—CH₂CH₂Ph₂);1.55(br,2H,—NH₂)。

1.2.5 1-(1-苯基乙基)吡咯烷-2-酮(6a)及其衍生物的合成

以化合物 6a 合成为例,向 10 mL 圆底烧瓶中加入 100.8 mg(0.84 mmol) 化合物 5a、4.8 mL H₂O、2.4 mL 二氯甲烷,加入 420 mg 氢氧化钠,反应瓶置于冰水浴中搅拌 10 min,随后量取 2 mL 二氯甲烷加入反应液中,再用微量进样器量取 94 μ L(118.4 mg,0.84 mmol) 的 4-氯丁酰氯,逐滴滴入反应混合物。滴加完毕,在 0 °C 下搅拌 20 min。随后,将反应混合物分液,保留水相。向水相中加入 15.6 mg(0.042 mmol) 四丁基碘化铵,4 mL 50% 氢氧化钠溶液,加热回流,反应过夜。反应完毕,EA 萃取反应液(4 mL $\times$ 4),合并有

机相,无水硫酸钠干燥,柱层析 $V(\text{PE}):V(\text{EA})=2:1$,得 135.2 mg 浅黄色液体,产率 85%。

1-(1-苯基乙基)吡咯烷-2-酮(6a):135.2 mg 浅黄色液体,产率 85%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.35 ~ 7.19 (m, 5H, Ar—H); 5.46 (q, 1H, $J=7.1$ Hz, —CH); 3.31 ~ 3.25 (m, 1H, —N—CH₂); 2.97 ~ 2.91 (m, 1H, —N—CH₂); 2.46 ~ 2.30 (m, 2H, —CH₂C(O)); 2.00 ~ 1.79 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 1.48 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, —CH₃)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 174.6, 140.3, 128.6, 127.5, 127.1, 49.0, 42.4, 31.5, 18.0, 16.3。 HRMS-ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$, 实测值(计算值), m/z : 212.104 2(212.104 6) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1-(1-(3-氯苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(6b):127.8 mg 棕色液体,产率 68%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.23 ~ 7.14 (m, 3H, Ar—H); 7.13 ~ 7.07 (m, 1H, Ar—H); 5.38 (q, 1H, $J=7.1$ Hz, —CH); 3.28 ~ 3.22 (m, 1H, —N—CH₂); 2.96 ~ 2.87 (m, 1H, —N—CH₂); 2.43 ~ 2.26 (m, 2H, —CH₂C(O)); 2.00 ~ 1.77 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 1.43 (d, 3H, $J=7.1$ Hz, —CH₃)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 174.5, 142.5, 134.4, 129.8, 127.6, 127.1, 125.3, 48.5, 42.2, 31.3, 17.9, 16.2。 HRMS-ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$, 实测值(计算值), m/z : 246.066 0(246.065 6) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1-(1-(4-氯苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(6c):131.5 mg 浅黄色液体,产率 70%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.26 ~ 7.20 (m, 2H, Ar—H); 7.18 ~ 7.16 (m, 2H, Ar—H); 5.40 (q, 1H, $J=7.1$ Hz, —CH); 3.26 (ddd, 1H, $J=9.4, 8.2, 6.1$ Hz, —N—CH₂); 2.90 (ddd, 1H, $J=9.4, 8.5, 5.2$ Hz, —N—CH₂); 2.43 ~ 2.27 (m, 2H, —CH₂C(O)); 2.02 ~ 1.76 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 1.44 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, —CH₃)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 174.4, 138.8, 133.1, 128.6, 128.4, 48.3, 42.1, 31.3, 17.8, 16.2。 HRMS-ESI, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}$, 实测值(计算值), m/z : 246.066 0(246.065 6) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1-(1-(1,1'-联苯)-4-基)乙基)吡咯烷-2-酮(6d):124.8 mg 白色固体,产率 56%, m. p. 50.5 ~ 52.5 °C。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.65 ~ 7.52 (m, 4H, Ar—H); 7.44 (t, 2H, $J=7.7$ Hz,

Ar—H); 7.40 ~ 7.31 (m, 3H, Ar—H); 5.55 (q, 1H, $J=7.1$ Hz, —CH); 3.36 (ddd, 1H, $J=9.4, 8.2, 6.2$ Hz, —N—CH₂); 3.16 ~ 2.93 (m, 1H, —N—CH₂); 2.51 ~ 2.36 (m, 2H, —CH₂C(O)); 2.07 ~ 1.86 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 1.56 (d, 3H, $J=7.1$ Hz, —CH₃)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 174.6, 140.7, 140.4, 139.4, 128.9, 127.6, 127.5, 127.3, 127.1, 48.8, 42.4, 31.6, 18.0, 16.4。 HRMS-ESI, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}$, 实测值(计算值), m/z : 288.136 2(288.135 9) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1-(1-(2-氟-4-甲氧基苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(6e):143.5 mg 浅黄色液体,产率 72%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.15 (t, 1H, $J=8.6$ Hz, Ar—H); 6.58 (dd, 1H, $J=8.6, 2.6$ Hz, Ar—H); 6.51 (dd, 1H, $J=12.2, 2.6$ Hz, Ar—H); 5.46 (q, 1H, $J=7.2$ Hz, —CH); 3.70 (s, 3H, —OCH₃); 3.32 ~ 3.22 (m, 1H, —N—CH₂); 2.95 (td, 1H, $J=8.9, 5.7$ Hz, —N—CH₂); 2.29 (t, 2H, $J=8.1$ Hz, —CH₂C(O)); 1.95 ~ 1.76 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 1.42 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, —CH₃)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 173.9, 162.7, 160.4 ~ 160.2 (m), 129.1 (d, $J=6.5$ Hz), 119.1 (d, $J=14.8$ Hz), 109.5 (d, $J=3.2$ Hz), 101.9 (d, $J=25.9$ Hz), 55.5, 44.6, 43.0, 31.3, 17.9, 16.4 (d, $J=1.8$ Hz)。 $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz), δ : -113.6 (dd, $J=12.2, 8.6$ Hz)。 HRMS-ESI, $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$, 实测值(计算值), m/z : 260.105 8(260.105 7) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

1-(1-(3,4-二氟苯基)乙基)吡咯烷-2-酮(6f):125 mg 浅褐色液体,产率 66%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ : 7.32 ~ 7.17 (m, 1H, Ar—H); 6.82 ~ 6.70 (m, 2H, Ar—H); 5.48 (q, 1H, $J=7.2$ Hz, —CH); 3.35 ~ 3.29 (m, 1H, —N—CH₂); 3.06 ~ 2.94 (m, 1H, —N—CH₂); 2.32 (t, 2H, $J=8.3$ Hz, —CH₂C(O)); 2.02 ~ 1.81 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 1.47 (d, 3H, $J=7.2$ Hz, —CH₃)。 $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 101 MHz), δ : 174.2, 162.9 (dd, $J=138.1, 12.4$ Hz), 160.4 (dd, $J=140.7, 12.4$ Hz), 129.5 (dd, $J=9.7, 6.1$ Hz), 123.6, 111.1 (dd, $J=21.0, 3.8$ Hz), 104.2 (t, $J=25.7$ Hz), 44.8, 43.2, 31.2, 18.0, 16.5 (d, $J=1.9$ Hz)。 $^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3 , 376 MHz), δ : -111.1 (p, $J=7.9$

Hz), -111.3 (q, $J = 8.4$ Hz)。HRMS-ESI, $C_{12}H_{13}F_2NO$, 实测值(计算值), m/z : 248.086 1 (248.085 7) $[M+Na]^+$ 。

1-(1-(蔡-2-基)乙基)吡咯烷-2-酮(6g): 164.8 mg 浅黄色液体, 产率 82%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.86 ~ 7.75 (m, 3H, Ar—H); 7.73 (s, 1H, Ar—H); 7.52 ~ 7.42 (m, 2H, Ar—H); 7.39 (dd, 1H, $J = 8.5, 1.9$ Hz, Ar—H); 5.66 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz, —CH); 3.33 ~ 3.28 (m, 1H, —N—CH₂); 2.95 ~ 2.90 (m, 1H, —N—CH₂); 2.50 ~ 2.35 (m, 2H, —CH₂C(O)); 2.01 ~ 1.77 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 1.61 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, —CH₃)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz), δ : 174.6, 137.8, 133.2, 132.7, 128.3, 128.0, 127.6, 126.3, 126.1, 125.8, 125.3, 49.0, 42.3, 31.5, 17.9, 16.1。HRMS-ESI, $C_{16}H_{17}NO$, 实测值(计算值), m/z : 262.120 5 (262.120 2) $[M+Na]^+$ 。

1-(1-(蔡-1-基)乙基)吡咯烷-2-酮(6h): 162.8 mg 浅黄色液体, 产率 81%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 8.09 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz, Ar—H); 7.89 ~ 7.70 (m, 2H, Ar—H); 7.58 ~ 7.37 (m, 4H, Ar—H); 6.12 (q, 1H, $J = 6.9$ Hz, —CH); 3.26 ~ 3.12 (m, 1H, —N—CH₂); 2.54 ~ 2.43 (m, 1H, —N—CH₂); 2.41 ~ 2.27 (m, 2H, —CH₂C(O)); 1.87 ~ 1.77 (m, 1H, —N—CH₂CH₂); 1.62 (d, 3H, $J = 6.9$ Hz, —CH₃)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz), δ : 173.8, 135.3, 133.7, 131.6, 128.6, 126.8, 125.9, 124.8, 124.0, 123.5, 45.5, 42.3, 31.3, 17.7, 16.1。HRMS-ESI, $C_{16}H_{17}NO$, 实测值(计算值), m/z : 262.120 7 (262.120 2) $[M+Na]^+$ 。

1-(2-甲基-1-苯基丙基)吡咯烷-2-酮(6i): 129.6 mg 浅黄色液体, 产率 71%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.29 ~ 7.18 (m, 5H, Ar—H); 4.80 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, —N—CH); 3.32 ~ 3.26 (m, 1H, —N—CH₂); 3.05 ~ 2.99 (m, 1H, —N—CH₂); 2.45 ~ 2.16 (m, 3H, —CH₂C(O), —CH(CH₃)₂); 1.97 ~ 1.74 (m, 2H, —N—CH₂CH₂); 0.94 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, —CH(CH₃)₂); 0.78 (d, 3H, $J = 6.5$ Hz, —CH(CH₃)₂)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz), δ : 174.6, 138.5, 128.5 (d, $J = 3.8$ Hz), 127.5, 61.4, 42.6, 31.3, 27.4, 20.1, 19.6, 17.9。HRMS-ESI, $C_{14}H_{19}NO$, 实测值(计算值), m/z :

240.136 2 (240.135 9) $[M+Na]^+$ 。

1-(1,3-二苯基丙基)吡咯烷-2-酮(6j): 169 mg 无色液体, 产率 72%。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ : 7.29 ~ 7.18 (m, 7H, Ar—H); 7.13 (d, 3H, $J = 7.4$ Hz, Ar—H); 5.32 (t, 1H, $J = 7.9$ Hz, —CH); 3.24 ~ 3.19 (m, 1H, —N—CH₂); 2.96 ~ 2.90 (m, 1H, —N—CH₂); 2.64 ~ 2.50 (m, —CH₂Ph); 2.38 ~ 2.26 (m, 2H, —CH₂C(O)); 2.23 ~ 2.11 (m, 2H, —CH₂CH₂Ph); 1.85 ~ 1.76 (m, 2H, —N—CH₂CH₂)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 101 MHz), δ : 175.2, 141.6, 139.3, 128.7, 128.6, 128.5, 127.8, 126.2, 54.1, 42.5, 33.1, 32.1, 31.6, 18.0。HRMS-ESI, $C_{19}H_{21}NO$, 实测值(计算值), m/z : 302.152 1 (302.151 5) $[M+Na]^+$ 。

2 结果与讨论

2.1 化合物的合成

吡咯烷-2-酮的合成, 目前报道的方法有以下几类, 但均有不足之处。无论是通过微波反应还是偶联反应获得目标产物, 均需要提供特定条件, 不利于工业化应用。通过伯胺, 在碱性与相转移催化剂条件下, 与 4-氯丁酰氯发生关环反应, 反应简单, 快速, 然而伯胺的来源却有限。本文通过简单的步骤与常规的试剂, 得到了一系列具有吡咯烷-2-酮骨架的底物。

首先, 将苯乙酮在乙醇-水混合溶剂溶解, 在醋酸钠与盐酸羟胺的作用下, 加热回流 1~4 h, 反应仅需碱化、萃取等简单后处理即可得到脞, 所得到的脞, 在钨碳、浓盐酸、氢气的条件还原, 使用该方法可得到伯胺化合物 5a、5b、5g、5i。当使用底物 2c、2d、2e、2f、2h、2j 时, 反应转化率极低。使用其他还原剂, 例如硼氢化钠、氢化铝锂、雷尼镍时, 均不能得到目标产物。对这些底物, 通过二苯基氯化磷的修饰, 即可以中等到良好的产率得到相应的磷酰基保护的亚胺。随后, 通过硼氢化钠的还原, 淬灭、萃取简单的后处理即可以 >90% 的产率得到相应的磷酰胺, 并且可直接用于下一步反应。在氯化氢的甲醇溶液搅拌反应 2~3 h, 通过酸化、碱化、萃取等简单操作即可得到相应的伯胺。伯胺在碱性的条件下与 4-氯丁酰氯关环得到带有不同取代基, 具有吡咯烷-2-酮骨架的目标产物。这些新化合物经 1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS-ESI 等表征。

2.2 1-1-(1-芳基烷基)吡咯烷-2-酮底物拓展

以中等(52%)产率获得产物 3c,在相同的条件下,进行了底物拓展,如图 2 所示。首先在苯环上加入苯基,反应的产率有所上升(底物 3d),随后在芳基上加入两个取代基(底物 3e、3f),反应也可以正常进行。接着该反应又尝试了萘环,底物 3h 的产率可以达到 76%。同时也尝试了对烷基部分修饰的底物(3j),结果发现,烷基部分的改变并不会影响反应的进行,底物 3j 的产率为 61%。随后,使用硼氢化钠对这些底物还原,氯化氢的甲醇溶液脱保护,以中等到良好的产率(72%~90%)得到相应的伯胺(底物 5a~5j)在碱性条件下,与 4-氯丁酰氯进行关环,以良好的产率得到目标产物,如图 3 所示。

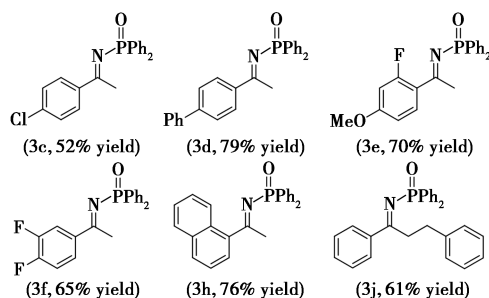


图 2 (E)-P,P-二苯基-N-(1-苯基乙基)次膦酰胺底物拓展

Fig.2 Scope of *N*-(diPhenylPhosPhenyl)-imines

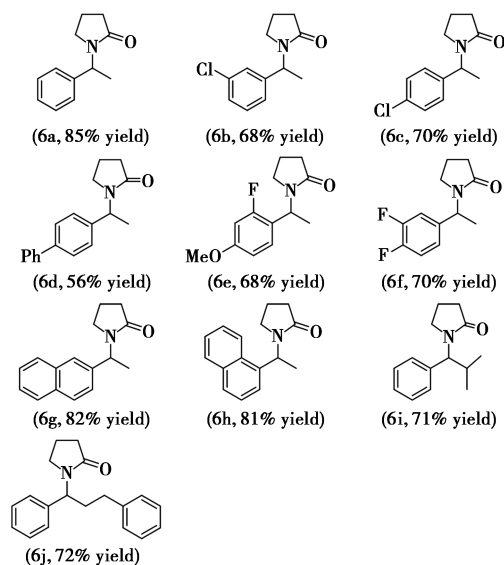


图 3 吡咯烷-2-酮拓展

Fig.3 Scope of pyrrolidin-2-ones

2.3 应用

将该方法用于活性物质的合成中。如喹诺酮

类抗菌剂(7)的合成,根据本方法,以苯乙酮为起始原料,经过三步,以 68%的总产率获得合成前体 6a,再根据相关文献进一步反应即可得到喹诺酮类抗菌剂 7(图 4)。

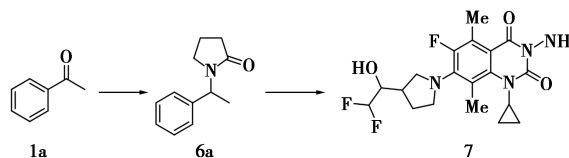


图 4 产物的应用

Fig.4 Application of product

3 结论

本文以最常见芳基乙酮为起始原料,提供了两种获得伯胺的方法。苯乙酮经过盐酸羟胺的加成得到相应的肟,使用钨碳对肟还原,可直接得到部分伯胺,对于反应结果不好的肟,使用二苯基氯化膦保护得到相应的磷酰基保护的亚胺,接着用硼氢化钠还原、氯化氢的甲醇溶液脱保护得到相应伯胺,最后伯胺在碱性条件下与 4-氯丁酰氯环化。该方法原料易得,操作简单,产率较好。经过多种方式进行表征。该方法也可用于活性物质的前体合成中,为合成 1-1-(1-芳基烷基)吡咯烷-2-酮提供了一条新路线。另外,关于中间体 3 的进一步不对称氢化研究,目前已获得较好的初步结果,进一步的优化正在进行中。

参考文献:

- [1]李哲健,高宝,黄汉民.铵盐与酰氯的酰胺化合成伯酰胺[J].有机化学,2018,**38**(6):1 431-1 436.
- [2]XU S,SU X,CUI H,et al.One-pot synthesis of *N*-substituted isoindolin-1-ones via reductive amination/lactamization of methyl 2-formylbenzoate[J].Chinese J. Org. Chem.,2022,**42**(8):2 456-2 461.
- [3]张文生,李焱,崔海燕,等.邻甲酰基苯甲酸甲酯还原胺化/内酰胺化一锅法合成 *N*-取代异吲哚-1-酮[J].有机化学,2023,**43**(1):57-73.
- [4]李飞龙,胡雅雯,王玉麟,等. α -磺酰胺芳基酰胺化合物的合成研究[J].化学试剂,2018,**40**(9):823-830.
- [5]岳新珠,秦育红,常宏宏,等.过渡金属催化 *N*-烷氧基芳香酰胺邻位碳氢键官能团反应的研究进展[J].化学试剂,2018,**40**(11):1 059-1 066.
- [6]陈一芬,刘爱霞,冀亚飞.氯虫酰胺的合成[J].化学试剂,2010,**32**(10):937-938.

- [7] SONG T, LUO Y, WANG K, et al. Nickel-catalyzed remote C(sp³)-N/O bond formation of alkenes with unactivated amines and alcohols[J]. *ACS Catal.*, 2023, **13**(7): 4 409-4 420.
- [8] 冀旋, 胥加腾, 刘仁华. 钌催化脱氢制备苯并二氢喹酮类化合物研究[J]. 化学试剂, 2021, **43**(11): 1 604-1 610.
- [9] 宋小文, 倪珊梅, 李萍, 等. 蓝光诱导 N-苯基甲基丙烯酰胺的烷基化环化合成吡啶酮衍生物的研究[J]. 化学试剂, 2021, **43**(9): 1 301-1 308.
- [10] KIM H Y, WILES J A, WANG Q, et al. Exploration of the activity of 7-pyrrolidino-8-methoxyisothiazoloquinolones against methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) [J]. *J. Med. Chem.*, 2011, **54**(9): 3 268-3 282.
- [11] GHOSH A K, BRINDISI M, NYALAPATLA P R, et al. Design of novel HIV-1 protease inhibitors incorporating isophthalamide-derived P2-P3 ligands: Synthesis, biological evaluation and X-ray structural studies of inhibitor-HIV-1 protease complex [J]. *Bioorg. Med. Chem.*, 2017, **25**(19): 5 114-5 127.
- [12] 高燕娇, 肖振华, 刘良先, 等. 含未保护羟基 2-吡咯烷酮衍生物的直接还原氨基化 N-甲基-2-别-Bulgecinine 的立体选择性合成[J]. 有机化学, 2017, **37**: 1 189-1 197.
- [13] 郭澄龙, 许甲, 王力慧, 等. 对苯二甲酰氯与 N-甲基吡咯烷酮反应机理以及对聚对苯二甲酰对苯二胺聚合的影响[J]. 有机化学, 2014, **34**(6): 1 132-1 137.
- [14] 孙明娜, 江晓怡, 曾思莹, 等. 异补骨脂素酰胺类化合物的合成及其 AKR1C3 抑制活性[J]. 化学试剂, 2023, **45**(4): 160-166.
- [15] 鄢龙家, 王琴, 刘力, 等. 含亚胺结构片段的喹唑啉酮衍生物的合成与抗肿瘤活性研究[J]. 化学试剂, 2022, **44**(1): 52-58.
- [16] 王炜祺, 陈昌云, 许小青, 等. 咪唑喹啉衍生物与小牛胸腺 DNA 作用机理研究[J]. 化学试剂, 2022, **44**(3): 376-384.
- [17] KRISTINA M, ORRLING X W, FRANCESCO R, et al. Fast, acid-free, and selective lactamization of lactones in ionic liquids[J]. *J. Org. Chem.*, 2008, **73**: 8 627.
- [18] FUNG A K K, YU L J, SHERBURN M S, et al. Atom transfer radical polymerization-inspired room temperature (sp³) C-N coupling [J]. *J. Org. Chem.*, 2021, **86**(14): 9 723-9 732.
- [19] GURAK J A, ENGLE K M. Practical intermolecular hydroarylation of terminal alkenes via reductive Heck coupling[J]. *ACS Catal.*, 2018, **8**(10): 8 987-8 992.
- [20] TONGDEE S, WEI D, WU J, et al. Synthesis of lactams by reductive amination of carbonyl derivatives with ω -amino fatty acids under hydrosilylation conditions [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2021, **2 021**(40): 5 536-5 539.
- [21] PAN Y, LUO Z, YANG J, et al. Cobalt-catalyzed selective transformation of levulinic acid and amines into pyrrolidines and pyrrolidinones using hydrogen [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2022, **364**(16): 2 830-2 836.
- [22] TOUCHY A S, HAKIM SIDDIKI S M A, KON K, et al. Heterogeneous Pt catalysts for reductive amination of levulinic acid to pyrrolidones [J]. *ACS Catal.*, 2014, **4**(9): 3 045-3 050.
- [23] CHEN Y, CANTILLO D, KAPPE C O. Visible light-promoted beckmann rearrangements: Separating sequential photochemical and thermal phenomena in a continuous flow reactor [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2 019**(11): 2 163-2 171.
- [24] HAN Z, LV J, ZHANG J. One-pot synthesis of 2-amino-3,4-dicyanopyridines from ketoximes and tetracyanoethylene via Cu(I)-catalyzed cyclization [J]. *Tetrahedron*, 2019, **75**(14): 2 162-2 168.
- [25] KENNETH N, CAMPBELL B K C, CHAPUT E P. The reaction of Grignard reagents with Oximes. II. The action of aryl Grignard reagents with mixed ketoximes [J]. *J. Org. Chem.*, 1942, **7**(1): 99-102.
- [26] OU W, ESPINOSA S, MELENDEZ H J, et al. Asymmetric synthesis of nonracemic primary amines via spiroborate-catalyzed reduction of pure (E)- and (Z)-O-benzyloximes: Applications toward the synthesis of calcimimetic agents [J]. *J. Org. Chem.*, 2013, **78**(11): 5 314-5 327.
- [27] ZHAO H, VANDENBOSSCHE C P, KOENIG S G, et al. An efficient synthesis of enamides from ketones [J]. *Org. Lett.*, 2008, **10**(3): 505-507.
- [28] GRAHAM S H, WILLIAMS A J S. Steric effects in the system [J]. *Tetrahedron*, 1965, **61**: 3 263-3 272.
- [29] TANAKA K R D, HASHIMOTO Y, MORITA N, et al. Directing-group-free palladium-catalyzed C-H arylation of aldoxime using oxime's umpolung properties [J]. *Org. Lett.*, 2022, **24**(49): 8 954-8 958.
- [30] NUNEZ M G, FARLEY A J, DIXON D J. Bifunctional iminophosphorane organocatalysts for enantioselective synthesis: Application to the ketimine nitro-Mannich reaction [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**(44): 16 348-16 351.
- [31] DEL AGUILA-SANCHEZ M A, NAVARRO Y, GARCIA

- L J, et al. Synthesis of P-stereogenic diarylphosphinic amides by directed lithiation; Transformation into tertiary phosphine oxides via methanolysis, aryne chemistry and complexation behaviour toward zinc (II) [J]. *Dalton Trans.*, 2016, **45**(5): 2 008-2 022.
- [32] YASUKAWA K, NAKANO S, ASANO Y. Tailoring D-amino acid oxidase from the pig kidney to R-stereoselective amine oxidase and its use in the deracemization of alpha-methylbenzylamine [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2014, **53**(17): 4 428-4 431.
- [33] KONG W, LIU Y, HUANG C, et al. Direct asymmetric reductive amination of alkyl (Hetero)aryl ketones by an engineered amine dehydrogenase [J]. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2022, **61**(21): e202 202 264.
- [34] GUIJARRO D, PABLO O, YUS M. Asymmetric synthesis of chiral primary amines by transfer hydrogenation of N-(tert-butanesulfinyl) ketimines [J]. *J. Org. Chem.*, 2010, **75**(15): 5 265-5 270.
- [35] KIM H G, HAN S W, SHIN J S. Combinatorial mutation analysis of ω -transaminase to create an engineered variant capable of asymmetric amination of isobutyrophenone [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2019, **361**(11): 2 594-2 604.
- [36] LI Z, GELBAUM C, CAMPBELL Z S, et al. Pd-Catalyzed Suzuki coupling reactions of aryl halides containing basic nitrogen centers with arylboronic acids in water in the absence of added base [J]. *New J. Chem.*, 2017, **41**(24): 15 420-15 432.
- [37] QIN Y, ZHANG L, LV J, et al. Bioinspired organocatalytic aerobic C—H oxidation of amines with an ortho-quinone catalyst [J]. *Org. Lett.*, 2015, **17**(6): 1 469-1 472.
- [38] TAN X, GAO S, ZENG W, et al. Asymmetric synthesis of chiral primary amines by Ruthenium-catalyzed direct reductive amination of alkyl aryl ketones with ammonium salts and molecular H₂ [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**(6): 2 024-2 027.