

一种简单、高效合成 α -卤代甲基酮化合物的新方法

刘开建

(湖南工学院材料与化学工程系, 衡阳 421002)

摘要 发展了一种简单、高效、温和的卤代炔烃水合反应体系。在阳离子金催化剂的催化作用下, 以二氯乙烷为溶剂, 室温下卤代炔烃发生水合反应, 高收率、高区域选择性地得到单一的 α -卤代甲基酮化合物(收率 $\geq 91\%$)。该方法具有底物适用范围广、反应条件温和和环境友好等优点, 为含 α -卤代甲基酮结构单元的天然产物及复杂药物分子的合成提供了新方法。

关键词 卤代甲基酮; 卤代炔烃; 金催化; 水合反应

中图分类号 O625

文献标志码 A

α -卤代甲基酮是许多天然产物和药物中的重要结构单元^[1~5], 也是一类重要的有机化合物和反应中间体^[6~8]。目前, 合成 α -卤代甲基酮主要是通过卤化甲基酮化合物得到, 常用的卤化试剂包括 *N*-卤代琥珀酰亚胺^[9~11]、分子卤素^[12,13]和金属卤化物^[14]等, 但是这些卤化反应存在着过卤化和反应温度过高等不足^[15]。因此, 发展一种用于合成该类化合物的反应条件温和、原子经济性高且环境友好的新方法十分必要。

炔烃水合反应是一种高原子经济性且环境友好的合成羰基化合物的重要反应^[16]。在过去的几十年里, 炔烃水合反应已取得了一定的进展, 但是水合反应的底物主要集中在末端炔烃及烷基中间炔烃^[17~22], 对于杂原子取代炔烃方面的研究还较少。本文在深入研究炔烃水合反应的基础上, 发展了一种简单、高效且高区域选择性合成 α -卤代甲基酮化合物的反应体系。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

INOVA-400 型核磁共振仪(内标为 TMS, 溶剂为 CDCl₃, 美国 Varian 公司); MAT95XP 型高分辨质谱仪(美国 Thermo Finnigan 公司)。

2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺(BrettPhosAuNTf₂)、三苯基膦金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺(Ph₃PAuNTf₂)、三-(4-三氟甲基苯基)膦金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺[(4-CF₃Ph)₃PAuNTf₂]、三-(4-甲氧基苯基)膦金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺[(4-MeOPh)₃PAuNTf₂]、[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺(IPrAuNTf₂)、三乙基膦金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺(Et₃PAuNTf₂)、(2-联苯)二环己基膦金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺(LAuNTf₂)、2-二环己基磷-2'-甲基联苯金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺(MePhosAuNTf₂)、2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯金(I)双(三氟甲烷磺酰)亚胺(XPhosAuNTf₂)、双三氟甲烷磺酰亚胺银盐(AgNTf₂)和双(三氟甲烷磺酰)亚胺(HNTf₂)等均购自百灵威公司(结构见图 1); 1,2-二氯乙烷(DCE)、四氢呋喃(THF)、4-(二巯基亚甲基)-2-甲基-6-(对二甲氨基苯乙烯基)-4H-吡喃(DCM)、二甲醚(DME)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、CH₃CN 和 1,4-二氧六环分别购自阿拉丁、百灵威和安耐吉等公司, 所用试剂均为分析纯。

收稿日期: 2013-08-19.

基金项目: 湖南省重点建设学科项目和湖南省科技计划项目(批准号: 2014FJ3053)资助。

联系人简介: 刘开建, 男, 博士, 讲师, 主要从事有机合成及金属催化方面的研究. E-mail: liukaijian_1982@163.com

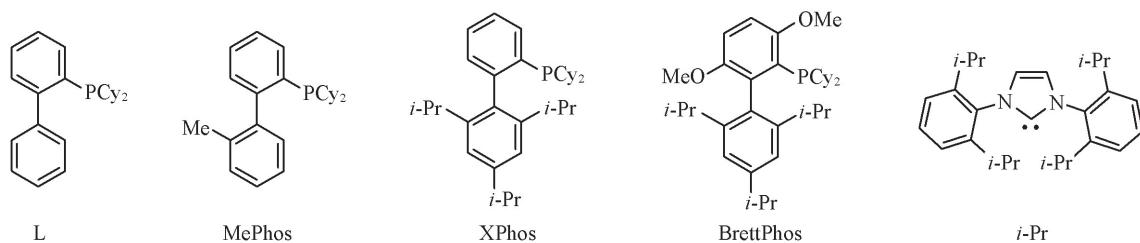


Fig. 1 Structures of the catalyst ligands

1.2 卤代炔烃在金催化剂催化下的水合反应

室温下, 向 10 mL 圆底烧瓶中依次加入 3 mL 1,2-二氯乙烷、0.3 mmol 卤代炔烃、0.9 mmol 水和 3% (摩尔分数) BrettPhosAuNTf_2 , 搅拌一段时间后用 TLC 监测反应完成。减压旋蒸除去溶剂, 得到黏稠液或固体, 经柱层析分离提纯得目标产物 **2**.

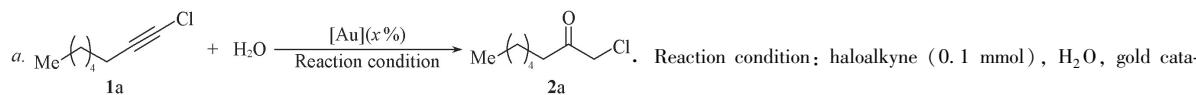
2 结果与讨论

2.1 金催化卤代炔烃水合反应条件的优化

以 1-氯-1-辛炔与水的反应为模型反应, 分别考察了水的用量、催化剂种类、催化剂用量及溶剂等对反应的影响, 结果列于表 1.

Table 1 Optimization of reaction conditions^a

Entry	Gold catalyst	Catalyst content, x (%)	$n(\text{H}_2\text{O})/\text{mmol}$	Solution	Time/h	Yield (%) ^b
1	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	3	0.1	DCE	72	20
2	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	3	0.3	DCE	15	64
3	$\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$	3	1.0	DCE	12	64
4	$(4\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{P AuNTf}_2$	3	0.3	DCE	16	66
5	$(4\text{-MeOPh})_3\text{P AuNTf}_2$	3	0.3	DCE	15	67
6	IPrAuNTf_2	3	0.3	DCE	15	69
7	$\text{Et}_3\text{PAuNTf}_2$	3	0.3	DCE	24	34
8	LAuNTf_2	3	0.3	DCE	15	72
9	MePhos AuNTf ₂	3	0.3	DCE	15	77
10	XPhos AuNTf ₂	3	0.3	DCE	15	88
11	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	DCE	15	94 ^c
12	BrettPhos AuNTf ₂	2	0.3	DCE	24	83
13	BrettPhos AuNTf ₂	1	0.3	DCE	72	40
14	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	DCM	16	88
15	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	THF	48	15
16	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	DME	48	25
17	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	1,4-Dioxane	48	22
18	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	CH_3CN	48	20
19	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	DMF	48	20
20	AgNTf_2	20	0.3	DCE	48	—
21	HNTf_2	20	0.3	DCE	48	—
22 ^d	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	DCE	15	94
23 ^e	BrettPhos AuNTf ₂	3	0.3	DCE	16	94



lyst, solvent 1 mL, r. t.; ^b estimated by ^1H NMR spectroscopy using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal reference; ^c isolated yield was 94%; ^d under O_2 ; ^e under N_2 .

由表 1 可见, 向反应体系中加入 0.1 mmol 水, 室温下搅拌 72 h, 卤代炔烃的转化率仅为 20% (表 1 Entry 1); 当水量增至 0.3 mmol 时, 反应产物收率提高到 64% (表 1 Entry 2); 继续增加水量至 1 mmol 时 (表 1 Entry 3), 反应收率不再增加。因此, 选择水的用量为 0.3 mmol。

在对阳离子金催化剂的筛选中, 发现含缺电子磷配体 $(4\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{P}$ 和 Ph_3P 、富电子磷配体

(4-MeOPh)₃P及富电子氮杂环配体*i*-Pr(文献[23]报道的超低装载量金催化剂催化炔烃水合反应中使用的配体)的金催化剂在该反应中的催化效率接近(表1 Entries 3~6). 同时发现, 体积越大的催化剂表现出的催化效率越高(BrettPhos>XPhos>MePhos>L>Et₃P, 表1 Entries 7~11), 表明在该反应中催化剂配体的体积效应处于主导地位, 电子效应(电荷密度)处于次要地位. 进一步研究了减少催化剂使用量对反应的影响, 发现2%(摩尔分数)的催化剂也可以催化反应进行. 延长反应时间至36 h, 约有15%的原料未反应, 产物产率为83%(表1 Entry 12); 继续延长反应时间至72 h, 产率没有提高. 当使用1%的催化剂催化反应进行, 室温下搅拌72 h, 目标化合物的产率仅为40%, 核磁共振结果表明, 约有60%的原料存在(表1 Entry 13).

对反应溶剂体系进行筛选发现, 二氯甲烷是效果仅次于1,2-二氯乙烷的反应溶剂(表1 Entry 14); 含氧溶剂(表1 Entries 15~17)及极性溶剂(表1 Entries 18和19)均不适合该催化水合反应体系. 控制实验结果表明, 金在该反应中起催化作用(表1 Entries 20, 21). 分别在氧气和氮气下进行了该反应, 产率无变化, 表明溴代甲基酮产物中氧来源于水.

考虑到金催化剂的价格昂贵, 本文探讨了金催化剂循环催化水合反应的可能性. 金催化1-氯-1-辛炔水合反应结束后, 减压旋蒸除去反应物及溶剂, 向反应瓶中继续加入1-氯-1-辛炔烃、水及溶剂, 发现反应仍可进行, 产率达90%.

综上所述, 金催化卤代炔烃合成α-卤代甲基酮化合物的最佳反应条件是卤代炔烃0.1 mmol, 水0.3 mmol, BrettPhosAuNTf₂(3%, 摩尔分数), 1,2-二氯乙烷溶剂1 mL, 室温下反应15 h.

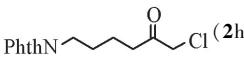
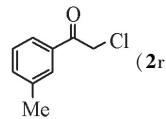
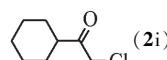
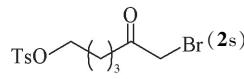
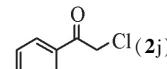
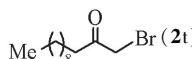
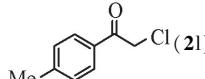
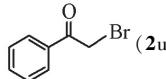
2.2 反应适用性研究

为探讨本文方法的普适性, 在最佳反应条件下, 对反应底物进行了扩展研究, 结果如表2所示. 金催化卤代炔烃水合反应的反应条件非常温和, 不需任何酸碱添加剂, 所以该反应的普适性非常好. 该反应能很好地兼容含多种重要官能团的氯代炔烃, 包括卤素(表2 Entry 1)、苯醚(表2 Entry 2)、硅醚(表2 Entry 3)、乙酸酯(表2 Entry 4)、对甲基苯磺酸酯(表2 Entry 5)、苯基(表2 Entry 6)以及邻苯二甲酰亚胺(表2 Entry 7), 即使是大位阻的环己基乙炔也能顺利完成反应(表2 Entry 8). 在芳烃炔的实验中, 发现无论上芳环的对位、间位存在供电子取代基或者吸电子取代基, 都能以较高的产率得到α-卤代苯乙酮化合物(表2 Entries 9~18). 该反应体系同样适用于溴代炔烃的水合反应, 实验中测试的溴代脂肪炔和溴代芳炔均能顺利地完成反应.

Table 2 Reaction scope of the method^a

Entry	Product	Yield(%) ^b	Entry	Product	Yield(%) ^b
1		97	11		96
2		91	12		95
3		92	13		96
4		98	14		92
5		93	15		95
6		98	16		91

Continued

Entry	Product	Yield(%) ^b	Entry	Product	Yield(%) ^b
7		99	17		96
8		93	18		96
9		97	19		96
10		97	20		93

a. $n(\text{compound 1}) = 0.1 \text{ mol}$, the reaction was carried out in 3 mL of 1,2-dichloroethane in open flask; b. isolated yield.

2.3 化合物表征数据

目标化合物 **2a**~**2u** 的质谱数据如表 3 所示。

Table 3 MS data of compounds **2a**—**2u**

Compd.	MS (ES ⁺), m/z (Ref.)	Compd.	MS (ES ⁺), m/z (Ref.)
2a	162.7(162.7) ^[24]	2l	184.1(184.1) ^[24]
2b	169.0(169.0) ^[25]	2m	172.3(172.3) ^[26]
2c	241.1(241.1) ^[26]	2n	233.4(233.4) ^[24]
2d	251.1(251.1) ^[26]	2o	233.4(233.4) ^[26]
2e	193.1(193.1) ^[26]	2p	222.4(222.4) ^[26]
2f	305.1(305.1) ^[26]	2q	199.4(199.4) ^[24]
2g	182.1(182.1) ^[24]	2r	168.1(168.1) ^[24]
2h	280.1(280.1) ^[26]	2s	349.0(349.0) ^[24]
2i	161.1(161.1) ^[26]	2t	263.1(263.1) ^[26]
2j	155.0(155.0) ^[26]	2u	198.9(198.9) ^[26]
2k	168.1(168.1) ^[24]		

3 结 论

发展了阳离子金催化剂催化卤代炔烃的水合反应体系，建立了一种高收率、高区域选择性制备 α -卤代甲基酮的新方法。该方法在水合反应及后处理过程中不使用、不产生有毒危害试剂，反应条件温和且具有广泛的反应底物普适性。使用回收的金催化剂催化水合反应也能获得良好的产率，不仅降低了催化剂成本，同时提高了反应的绿色性。该方法的建立不仅符合绿色化学的发展趋势，也丰富了炔烃水合反应体系，为含有卤代甲基酮结构的复杂分子合成提供了新途径。

参 考 文 献

- [1] Thomas G. , de Chimie P. , *Medicinal Chemistry: An Introduction* , John Wiley, West Sussex, **2000** , 68—71
- [2] Ostrowski T. , Golankiewicz B. , de Clercq E. , Andrei G. , Snoeck R. , *Eur. J. Med. Chem.* , **2009** , 44(8) , 3313—3317
- [3] Alexander J. , Bindra D. S. , Glass J. D. , Holahan M. A. , Renyer M. L. , Rork G. S. , Sitko G. R. , Stranieri M. T. , Stupienski R. F. , Veerapanane H. , Cook J. J. , *J. Med. Chem.* , **1996** , 39(2) , 480—486
- [4] Conde S. , Pérez D. I. , Martinez A. , Perez C. , Moreno F. J. , *J. Med. Chem.* , **2003** , 46(22) , 4631—4633
- [5] Arabaci G. , Yi T. , Fu H. , Porter M. E. , Beebe K. D. , Pei D. , *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , **2002** , 12(21) , 3047—3050
- [6] Erian A. , Sherif S. , Gaber H. , *Molecules* , **2003** , 8(11) , 793—865
- [7] de Kimpe N. , Verhé R. , *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes, and α -Haloimines* , Wiley, New York, **1999** , 9—13
- [8] Reeder M. R. , Anderson R. M. , *Chem. Rev.* , **2006** , 106(7) , 2828—2842
- [9] Pravst I. , Zupan M. , Stavber S. , *Tetrahedron* , **2008** , 64(22) , 5191—5199
- [10] Arbuja S. S. , Waghmode S. B. , Ramaswamy A. V. , *Tetrahedron Lett.* , **2007** , 48(8) , 1411—1415

- [11] Das B. , Venkateswarlu K. , Mahender G. , Mahender I. , *Tetrahedron Lett.* , **2005**, 46(17) , 3041—3044
- [12] Gambaryan N. P. , Rokhlin E. M. , Zeifman Y. V. , Ching Y. , Knunyants I. L. , *Angew. Chem. Int. Ed.* , **1966**, 5(11) , 947—956
- [13] Stevens C. L. , Beereboom J. J. , Rutherford K. G. , *J. Am. Chem. Soc.* , **1955**, 77(17) , 4590—4593
- [14] Dieter R. K. , Nice L. E. , Velu S. E. , *Tetrahedron Lett.* , **1996**, 37(14) , 2377—2380
- [15] Salama T. A. , Novák Z. , *Tetrahedron Lett.* , **2011**, 52(31) , 4026—4029
- [16] Hintermann L. , Labonne A. , *Synthesis* , **2007**, 8 , 1121—1150
- [17] Jennings P. W. , Hartman J. W. , Hiscox W. C. , *Inorg. Chim. Acta* , **1994**, 222(2) , 317—322
- [18] Jin X. , Oishi T. , Yamaguchi K. , Mizuno N. , *Chem. Eur. J.* , **2011**, 17(4) , 1261—1267
- [19] Thuong M. B. T. , Mann A. , Wagner A. , *Chem. Commun.* , **2012**, 48(3) , 434—436
- [20] Tachinami T. , Nishimura T. , Ushimaru R. , Noyori R. , Naka H. , *J. Am. Chem. Soc.* , **2012**, 135(1) , 50—53
- [21] Chen Z. W. , Ye D. N. , Qian Y. P. , Ye M. , Liu L. X. , *Tetrahedron* , **2013**, 69(30) , 6116—6120
- [22] Gao Q. , Li S. , Pan Y. , Xu Y. , Wang H. , *Tetrahedron* , **2013**, 69(19) , 3775—3781
- [23] Marion N. , Ramoón R. N. S. , Nolan S. P. , *J. Am. Chem. Soc.* , **2008**, 131(2) , 448—449
- [24] Ram R. N. , Manoj T. P. , *J. Org. Chem.* , **2008**, 73(14) , 5633—5635
- [25] Prakash G. K. S. , Ismail R. , Garcia J. , Panja C. , Rasul G. , Mathew T. , Olah G. A. , *Tetrahedron Lett.* , **2011**, 52(11) , 1217—1221
- [26] He W. , Xie L. , Xu Y. , Xiang J. , Zhang L. , *Org. Biomol. Chem.* , **2012**, 10(16) , 3168—3171

Mild and Efficient Method for Synthesis of α -Halomethylketones[†]

LIU Kaijian *

(Department of Materials and Chemical Engineering, Hunan Institute of Technology, Hengyang 421002, China)

Abstract α -Halomethylketones are building blocks for the synthesis of various compounds due to their selective transformations with different reagents. Moreover, a wide range of α -halomethylketone derivatives attract increasing interests in pharmaceutical chemistry. α -Halomethylketones are also widespread used as intermediates in organic synthesis, such as in Favorskii rearrangement and Reformatsky reaction. However, their direct synthesis from the corresponding methylketones by *N*-halosuccinimides, molecular halogen and metal halides has been plagued by poor regioselectivity and over-halogenation. For the above reasons, a simple, convenient and environmentally benign protocol to synthesize the α -halomethylketones was developed by catalytic hydration of haloalkynes, which can be easily prepared in one step from commercial terminal alkynes. In the presence of 3% (molar fraction) BrettPhosAuNTf₂ and 3 mmol H₂O in dichloroethane at room temperature, a broad range of haloalkynes were converted into α -halomethylketones in excellent yield through gold-catalyzed hydration reaction. The presented methodology will provide new strategies for α -halomethylketones-type drug design and synthesis, which has important academic significance and application value.

Keywords α -Halomethylketone; Haloalkyne; Gold-catalysis; Hydration reaction

(Ed. : P, H, N, K)

† Supported by the Construct Program of the Key Discipline in Hunan Province, China and the Science and Technology Planning Project of Hunan Province, China (No. 2014FJ3053).