一种 β -取代烯酮的 α -溴代方法

于海昕^{†,a,b} 万春云^{†,b} 韩静^{*,a} 李昂^{*,b}

(^a 沈阳药科大学制药工程学院 沈阳 110016)

(^b 中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 α -卤代共轭烯酮是有机合成中的一个重要砌块。从机理上划分, 有两类基本反应可用于制备 α -卤代共轭烯酮: 一类经过 Baylis-Hillman 类型的 Michael 加成/ α -卤代/ β -消除过程; 另一类则通过溴单质的亲电加成及随后的溴化氢消除来实现。前一种方法依赖于是否容易形成 Baylis-Hillman 类型的暂时烯醇负离子, 而烯酮 β -位置的取代基会阻碍亲核试剂的共轭加成从而抑制上述暂时的烯醇负离子的形成。后一种方法得益于溴单质的强亲电性, 可以用于位阻较大的底物, 但副反应如非选择性的过度溴代使得该方法的收率不高, 在较大量制备中收率的重现性很差。本工作报道了一种以三溴化氢吡啶复合物为溴化试剂的制备 α -溴代- β -取代烯酮的方法。该反应适用于较大量制备, 所用试剂具有较低腐蚀性和毒性。

关键词 共轭烯酮; α -溴代反应; 加成-消除机理; 三溴化氢吡啶复合物; 天然产物合成

A Protocol for α -Bromination of β -Substituted Enones

Yu, Haixin^{†,a,b} Wan, Chunyun^{†,b} Han, Jing^{*,a} Li, Ang^{*,b}

(^a School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

(^b State Key Laboratory of Bioorganic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China)

Abstract α -Haloenone is an important building block in organic synthesis, especially in natural product synthesis. There are at least 4 different reaction modes of this class of compounds: 1, crossing coupling reactions at the α -position; 2, conjugate additions at the β -position; 3, deprotonation at the α' -position; 4, deprotonation at the γ -position. Representative examples of the utilities of α -haloenone include the syntheses of diversanol and the core structures of lomaiviticins and guanacastepenes. From a mechanistic perspective, two types of α -halogenation methods have been developed previously: one through a sequential Baylis-Hillman-type Michael addition/ α -halogenation/ β -elimination process; the other one involving an electrophilic bromination followed by a β -elimination. The success of the former type of reactions highly depends on the formation of the transient enolate; the β -substituent on the enone substrates drastically slows down the rate of the first Michael addition step which is responsible for the enolate formation. The latter takes advantage of the strong electrophilicity of molecular bromine to overcome the steric effect of the substrates. However, quite a few side reactions including non-selective bromination often occur, resulting in modest to low yield and poor reproducibility of the desired product on a large scale. Here, we report a protocol for α -bromination of β -substituted enones using pyridine hydrobromide perbromide as a brominating reagent. Cyclic enones prove to be suitable substrates for this reaction, and the corresponding products were obtained in >80% yield in general. Notably, β -phenyl cyclohexenone, a rather unreactive substrate due to both steric and electronic reasons, was brominated smoothly. These bromination products may serve as useful synthon in organic synthesis. For acyclic enones and enoates, the reaction has to be performed at elevated temperature, which may be attributable to the rather poor acidity of the α -proton of the dibromo intermediate. The reaction is reliable on a large scale, and the reagents used are safe and low-toxic.

Keywords conjugated enones; α -bromination; addition-elimination mechanism; pyridine hydrobromide perbromide; natural product synthesis

1 引言

α -卤代共轭烯酮是有机合成中的一个重要砌块。从反应位点上看, 这类化合物至少可以发生以下 4 种模式

的反应: (a) α -位置的金属催化偶联反应; (b) β -位置的共轭加成反应; (c) α' -位置的烷基化或者羟醛缩合反应; (d) γ -位置去质子及随后的烷基化等反应。因此, 这类化合物在复杂分子特别是天然产物的合成中得到了广泛的

* E-mail: hj-8080@163.com, ali@sioc.ac.cn † These authors contribute equally

Received June 1, 2013; published August 14, 2013.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by National Basic Research Program of China (973 program, 2013CB836900), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172235, 21222202, and 21290180), Shanghai Pujiang Plan (12PJ1410800), and Chinese Academy of Sciences.

项目受科技部 973 计划(No. 2013CB836900)、国家自然科学基金(Nos. 21172235, 21222202, 21290180)、上海市浦江人才计划(12PJ1410800)和中国科学院资助。

应用. 图 1 列举了一些实例, 包括 Nicolaou 对于 lomaiviticin B 核心结构^[1]和 diversonol 的合成^[2], 以及 Sorensen 对于 guanacastepene 核心结构^[3]的合成.

图 1 一些 α -卤代共轭烯酮作为天然产物全合成的关键砌块

Figure 1 Some α -haloenones as the key building blocks in natural product synthesis

α -卤代共轭烯酮的合成方法主要分为两类, 如图 2 所示. 第一类是 Baylis-Hillman 类型的卤代反应. 利用较强的亲核试剂对烯酮进行共轭加成得到暂时的烯醇负离子, 该活性中间体与亲电的卤代试剂如 I_2 等反应^[4], 得到 α -卤代酮中间体, 并迅速进一步发生 β -消除重新形成 $C=C$ 键. 由于中间体烯醇负离子具有很强的亲核活性, 温和的亲电试剂(如 I_2)足以使该反应顺利进行, 避免了强亲电试剂与酮发生的可能的副反应, 可视为该方法的一个优点. 其劣势也较为明显: 对于 β -位置取代的共轭烯酮, 由于空间位阻的原因, 亲核试剂加成反应的平衡大大不利于烯醇负离子的形成; 而更强的亲核试剂(如烷基膦)则可以直接与卤代试剂(如 I_2)反应, 从机制上破坏了正常反应的进程. 为了弥补以上不足, 沙晋康等^[5]发展了一种一锅但分步的共轭烯酮的 β -取代共轭烯酮 α -碘代方法, 即先用 $TMSN_3$ 将烯酮转化成相应的 β - N_3 烯醇硅醚, 再用 I_2 处理并发生 β - N_3 消除获得相应的产物. 这一方法尽管有效却并不方便, 官能团容忍性也不尽理想. 由于上述明显的局限, 第二种类型的反应(主要为溴代)在某些情况下成为更好选择. 以液态溴直接与共轭烯酮的 $C=C$ 键反应得到相应的二溴化物, 再向反应体系中加入有机胺, 发生 β -Br 消除反应^[6]. 图 1

中 diversonol 的合成原料就使用了此种方法^[2]. 由于溴单质的极高的反应活性, 该方法适用于 β -取代烯酮; 同样也由于溴单质的反应活性过高, 该反应常伴随 α' -溴代和芳构化成酚的副反应, 在较大量制备时尤其严重. 鉴于 α -溴代- β -取代烯酮在合成上的重要性, 发展温和、通用且可以可靠放大的制备方法十分必要. 在过去数十年间, 已有部分文献工作对于基于这种机理的方法进行了一定改进, 主要借助一些原位产生低浓度溴的手段^[7], 但是专门针对 β -取代共轭烯酮的溴代的系统研究和比较仍然缺乏, 使得在复杂分子合成中需要该溴化物砌块时很难判断何种方法更为实用. 我们在此报道一种以三溴化氢吡啶复合物^[8]为溴化试剂的制备 α -溴代- β -取代烯酮的方法.

第一种机理:

第二种机理:

图 2 共轭烯酮 α -卤代反应的两种主要机理

Figure 2 Two representative mechanisms of α -halogenation of enones

2 结果与讨论

我们首先以一个在天然产物全合成中应用较广泛的 β -甲基共轭烯酮 **1**^[9]作为底物研究 α -卤代(出于后续转化的原因, 只考虑溴代和碘代)反应. 结果如表 1 所示. 首先, 在碘和吡啶的条件下(Entry 1), 该反应进行得非常缓慢, 尽管在 β -位置没有取代基的底物上用同样的条件可以高效率地获得相应的产物. 最终可以获得不足 20% 的目标产物. 由于这类卤代反应的底物和产物的极性类似, 很难进行有效的柱层析分离. 因此这样转化率较低的反应没有实际的合成意义. 从机理上看, 吡啶作为路易斯碱的活性不及 4-二甲氨基吡啶(4-DMAP), 且在 β -位置没有取代基的底物上后者可以明显加快反应速率. 然而, 4-DAMP 并未使本反应结果得到明显改善(Entry 2). 改用活性更高的亲电试剂 N-碘代丁二酰亚胺(NIS), 没有观察到碘代产物的生成(Entry 3). 在制备碘代产物遇到困难后, 我们转而尝试溴代反应. 在经典条件(Entry 4, 溴加成后用三乙胺淬灭)下, 我们以大约 40% 的收率获得了目标溴化产物 **1a**. 该过程中有明显的过度溴化(α' -位置溴化)产物以及芳构化成酚的副产物生成. 缓慢滴加也未能改善这一结果. 改用无机碱碳酸钾淬灭, 反应现象和结果基本相同. 我们猜测 β -Br 消除以及各种副反应发生的速率都很快, 最后加入不同的碱

“淬灭”之前各种反应早已结束,因此碱的加入并没有产生不同的结果,也没有起到缓冲体系酸度以降低过度溴化的预期作用.三溴化氢吡啶复合物常用作液态溴的替代物,可以视为低浓度且缓释的溴.当我们使用三溴化氢吡啶复合物和碳酸钾固体在二氯甲烷中对烯酮**1**进行溴代时,顺利地以82%的产率获得**1a**.我们推测,在此条件下,反应过程中一旦产生微量的溴化氢即被碳酸钾淬灭,因此抑制了其他副反应的发生.

表1 以 β -甲基共轭烯酮**1**为例进行 α -卤代的条件筛选

Table 1 Screening of the α -bromination conditions using enone **1** as a substrate

Entry	Conditions	Yield/%
1	碘, 吡啶	<20
2	碘, 4-DMAP	<20
3	NIS, 吡啶	0
4	溴, 三乙胺淬灭	约 30 至 40
5	溴, 碳酸钾淬灭	约 30 至 40
6	三溴化氢吡啶复合物, 碳酸钾	82

随后,我们在上述优化条件下进行了底物扩展.所有反应均在室温下进行,结果总结于表2.对于合成上较为常用的3-甲基环戊烯酮,溴代产物的收率达86%(Entry 1). β -位置的取代基改为位阻较大的丁基,仍然获得83%的收率(Entry 2).芳基取代的烯酮在药物分子和天然产物的合成中具有更为灵活的应用.对于苯基取代的环戊烯酮,该溴代方法获得了82%的产率(Entry 3),可见其受到空间位阻和共轭效应等因素的影响较小.类似地,该方法在 β -取代环己烯酮底物上也取得了较好结果,如Entries 4~7所示.我们还进一步研究了一些在天然产物合成中具有潜在重要价值的砌块的溴代(Entries 8~10).值得注意的是,游离烯丙位羟基对该反应并无影响,而 γ -位置具有较大位阻取代基如叔丁基二苯基硅醚的底物也能以很高的收率进行溴化.另一个应用广泛的底物 β -甲基-1,3-二氧六环酮在此条件下以83%的收率得到相应的 α -溴代产物(Entry 11);类似地,色酮的溴代反应也可以顺利进行(Entry 12).该溴代方法在取代的环庚烯酮体系和直链烯酮上表现出的高效率(Entries 13~17)则大大扩展了其在天然产物全合成中的潜在应用.共轭酯的 α -溴代可在60 °C顺利进行(Entry 18).

3 结论

我们报道了一种 β -取代烯酮的 α -溴代方法.使用三

表2 一些 β -取代共轭烯酮的 α -溴代反应结果

Table 2 Results of α -bromination of β -substituted enones

Entry	Substrate	Product	Yield/%
1			86
2			83
3			82
4			81
5			87
6			87
7			80
8			82
9			80
10			88
11			83

续表

Entry	Substrate	Product	Yield/%
12			86
13			78
14			77
15			81
16			82
17			74 (60 °C)
18			72 (60 °C)

溴化氢吡啶复合物为溴化试剂, 既保持了较高的反应活性, 又避免了传统的溴单质反应导致的副反应和低收率. 该方法在大量制备中具有很好的重现性. 在不同烯酮特别是环状烯酮底物上适用性较好. 文中报道的一些溴代

产物有望作为基本的合成砌块在复杂天然产物全合成中得到应用.

4 实验部分

烯酮 **1** 的 α -溴代反应: 将烯酮 **1** (0.124 g, 1.0 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL)中. 在室温下向此混合物中依次加入碳酸钾(0.690 g, 5.0 mmol)和三溴化氢吡啶复合物(0.640 g, 2.0 mmol). 反应混合物在此温度下搅拌 5 h 后用饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL)淬灭. 有机相经乙酸乙酯萃取后干燥浓缩并经硅胶柱色谱纯化, 得到烯酮溴化物 **1a** (0.166 g, 82%).

References

- [1] Nicolaou, K. C.; Denton, R. M.; Lenzen, A.; Edmonds, D. J.; Li, A.; Milburn, R. M.; Harrison, S. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2076.
- [2] Nicolaou, K. C.; Li, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6579.
- [3] Shipe, W. D.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2002**, *13*, 2063.
- [4] (a) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917; (b) Ruel, F. S.; Braun, M. P.; Johnson, C. R. *Org. Synth.* **1998**, *75*, 69.
- [5] Sha, C.-K.; Huang, S.-J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6927.
- [6] (a) Dunn, G. L.; Dipasquo, V. J.; Hoover, J. R. E. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1459; (b) Smith, A. B.; Branca, S. J.; Guaciaro, M. A.; Wovkulich, P. M.; Korn, A. *Org. Synth.* **1983**, *61*, 65.
- [7] (a) Bose, G.; Barua, P. M. B.; Chaudhuri, M. K.; Kalita, D.; Khan, A. T. *Chem. Lett.* **2001**, 290; (b) Ramanarayanan, G. V.; Shukla, V. G.; Akamanchi, K. G. *Synlett* **2002**, 2059; (c) Ye, C.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8561; (d) Kim, M.; Park, I.-H. *Synthesis* **2004**, 2641; (e) Jyothi, D.; HariPrasad, S. *Synlett* **2009**, 2309; (f) Ngatimin, M.; Gartshore, C. J.; Kindler, J. P.; Naidu, S.; Lupton, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6008.
- [8] (a) Djerassi, C.; Scholz, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 417; (b) Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1967**, p. 967; (c) Ed.: Paquette, L. A. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Vol. 6, Wiley, New York, **1995**, pp. 4738 and 4370.
- [9] White, J. D.; Grether, U. M.; Lee, C.-S. *Org. Synth.* **2005**, *82*, 108.

(Cheng, B.; Fan, Y.)