使用 DBDMH 和 $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ 的苯乙酮一锅法 α -亲核氟代

朱 伟 李忠洲 姚璐璐 郑祖彪 邹新琢*

(华东师范大学化学系 上海 200062)

摘要 报道一种通过溴代和氟代的一锅法操作, 从苯乙酮直接制备 α -氟代苯乙酮的新方法. 使用 1,3-二溴-5,5-二甲基海因(DBDMH)作为溴代试剂, 三乙胺三氟化氢作为氟代试剂, 除了 *p*-和 *m*-硝基苯乙酮之外, α -氟代苯乙酮以 82%~87%的收率被获得. 本方法使用的试剂价廉、收率较高、操作简单方便, 有较高的应用价值.

关键词 α -亲核氟代; α -氟代苯乙酮; 苯乙酮; 一锅法; 三乙胺三氟化氢; 1,3-二溴-5,5-二甲基海因

One-Pot α -Nucleophilic Fluorination of Acetophenones by DBDMH and $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$

Zhu, Wei Li, Zhongzhou Yao, Lulu Zheng, Zubiao Zou, Xinzhuo*

(Department of Chemistry, East China Normal University, Shanghai 200062)

Abstract A novel synthetic method of α -fluoroacetophenones directly from acetophenones via one-pot reactions of bromination and fluorination is reported. Based on the nucleophilic fluorination, using 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBDMH) as brominating reagent, triethylamine tris(hydrogen fluoride) as fluorinating reagent, α -fluoroacetophenones were obtained from acetophenones in 82%~87% total yields, except *p*- and *m*-nitroacetophenones. The proposed method has a high application value, because of its simplicity, low cost and good yields.

Keywords α -nucleophilic fluorination; α -fluoroacetophenones; acetophenones; one-pot; $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$; 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin

有机化合物中引入氟原子或含氟基团后, 常表现出独特的物理、化学性质和生物活性, 这在医药、农药以及功能材料等领域得到广泛应用^[1~6]. α -氟代苯乙酮类化合物含有氟原子、羰基和各种取代基的苯环官能团, 可以作为含氟砌块较容易地转化成多种含氟化合物, 被广泛地应用于各种新型的含氟医药、农药的合成中, 具有良好的应用价值^[7~13](如图 1 所示).

从苯乙酮制备 α -氟代苯乙酮可以采用亲电和亲核氟化两种策略^[14~19]. 用 Selectfluor, NFSI 和 CF_3OF 等亲电氟化试剂可以直接、高效地将苯乙酮转化为 α -氟代苯乙酮^[20~24]. 但上述亲电氟化试剂由于大多价格昂贵, 毒性大, 尤其是在规模较大的反应中很少被使用^[25]. 与此相比较, 先将苯乙酮的 α -位溴代或氯代之后, 再用 KF 或四丁基氟化铵(TBAPF)等亲核氟化试剂对其进行氟代的策略, 尤其是在规模化反应中更具有安全、低成本的优势. 进一步, 本课题组报道了使用二氯海因(DCDMH)作为氯代试剂, 在对甲苯磺酸和氯化胆碱形

成的低共熔物中, 先反应生成 α -氯代苯乙酮; 产物不经分离, 以 ZnCl_2 为催化剂, TBAF 为氟化试剂, 以 32%~80%的收率一锅法合成得到了 α -氟代产物^[19]. 该方法虽然实现了用亲核策略从苯乙酮一锅法制备了 α -氟代苯乙酮, 反应条件温和, 所用试剂安全, 中间产物无需分离, 比较符合绿色化学的要求, 是合成 α -氟代苯乙酮类化合物的新方法. 但该方法的缺点也是明显的: 需要在低共熔物中进行, 使用了较多量的 ZnCl_2 , TBAPF 价格较高, 收率中等偏低.

三乙胺三氟化氢是一种接近于中性的无色液体, 对玻璃容器腐蚀性小, 容易制备、价格便宜. 作为一种新型的氟化试剂, 近年来开始被广泛应用^[26].

本文应用亲核策略, 使用硅胶为催化剂、廉价的二溴海因作为溴代试剂进行溴代反应; 再加入三乙胺三氟化氢进行氟代, 以更好的收率高效地从苯乙酮一锅法制备 α -氟代苯乙酮类化合物(Scheme 1).

* E-mail: xzzou@chem.ecnu.edu.cn

Received November 26, 2011; revised December 23, 2011; published online February 4, 2012.

图1 α -氟代苯乙酮类化合物的应用
Figure 1 The application of α -fluoroacetophenones

1 实验部分

NMR 由 varian INOVA-500 型核磁共振仪测定, 内标为 TMS; IR 由 NICOLET, FT-IR 红外仪测定; 元素分析由 MOD.1106 分析仪测定; 质谱由 Agilent HP6890-5973N 质谱仪测定; 熔点由 Yanano MP 500 熔点仪测定 (未校正). 试剂为市售品, 按常规方法进行纯化处理.

1.1 制备 α -溴代苯乙酮(2)的通用方法

苯乙酮 **1a**~**1e** (10 mmol) 用 10 mL 无水甲醇溶解后, 加入 0.1 g 硅胶. 反应体系升温到 40 °C 后加入二溴海因 (1.72 g, 6 mmol), 反应 3 h. 冷至室温后, 过滤和除溶剂. 加入 30 mL CH_2Cl_2 , 经水洗, 干燥, 减压蒸除溶剂; 粗产物经柱层析纯化, 展开剂为石油醚和乙酸乙酯 ($V:V=30:1$).

2-溴-苯乙酮(**2a**)^[27]: 白色固体. m.p. 49~51 °C (lit. 48~50 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4.44 (s, 2H, CH_2Br), 7.60~7.62 (m, 2H, ArH), 7.68~7.70 (m, 1H, ArH), 8.00~8.03 (m, 2H, ArH).

2-溴-(4'-甲基)-苯乙酮(**2b**)^[27]: 白色固体. m.p. 44~46 °C (lit. 44~48 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.40 (s, 2H, CH_2Br), 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, ArH).

2-溴-(4'-氯)-苯乙酮(**2c**)^[27]: 白色固体. m.p. 91~93 °C (lit. 90~92 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4.39 (s, 2H, CH_2Br), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH).

2-溴-(4'-溴)-苯乙酮(**2d**)^[27]: 白色固体. m.p. 106~108 °C (lit. 106~110 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4.40 (s, 2H, CH_2Br), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.86

(d, $J=8.5$ Hz, 2H, ArH).

2-溴-(4'-硝基)-苯乙酮(**2e**)^[27]: 白色固体. m.p. 97~98 °C (lit. 96~98 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 4.52 (s, 2H, CH_2Br), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, ArH), 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, ArH).

4-硝基-1',1'-二甲氧基-2'-溴-乙苯(**4e**): 淡黄色固体. m.p. 49~50 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (d, $J=9$ Hz, 2H, ArH), 7.71 (d, $J=9$ Hz, 2H, ArH), 3.62 (s, 2H, CH_2), 3.25 (s, 6H, OCH_3); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 148.0, 145.7, 128.5, 123.2, 101.0, 49.6, 34.5; m/z : 258, 196, 150; IR (KBr) ν : 1522, 1352, 1282, 1114, 1047 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_4\text{Br}$: C 41.40, N 4.83, H 4.17; found C 41.45, N 4.81, H 4.15.

1.2 苯乙酮一锅法制备 α -氟代苯乙酮的一般程序

苯乙酮 **1a**~**1h** (10 mmol) 用 10 mL 无水甲醇溶解后, 加入 0.1 g 硅胶. 反应体系升温到 40 °C 后加入二溴海因 (1.72 g, 6 mmol), 反应 3 h. 冷至室温后, 过滤和减压蒸除溶剂. 在上述残余物中加入 20 mL 乙腈和三乙胺三氟化氢 (3.78 g, 25 mmol); 加热至回流, TLC 跟踪反应至原料消失后停止加热, 冷却和减压蒸除溶剂. 在残余物中加入 30 mL 二氯甲烷使其溶解, 经水洗, 干燥, 减压蒸除溶剂; 粗产物经柱层析纯化, 展开剂为石油醚和乙酸乙酯 ($V:V=30:1$).

2-氟-苯乙酮(**3a**)^[19]: 无色油状物. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 5.52 (d, $J=47$ Hz, 2H, CH_2F), 7.47~7.50 (m, 2H, ArH), 7.60~7.64 (m, 1H, ArH), 7.87~7.88 (m, 2H, ArH).

2-氟-(4'-甲基)-苯乙酮(**3b**)^[19]: 无色油状物. ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 2.41 (s, 3H, CH_3), 5.50 (d,

Scheme 1

$J=47$ Hz, 2H, CH₂F), 7.26~7.29 (m, 2H, ArH), 7.77~7.79 (m, 2H, ArH).

2-氟-(4'-氯)-苯乙酮(**3c**)^[19]: 白色固体. m.p. 50~52 °C (lit. 51~52 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.48 (d, $J=47$ Hz, 2H, CH₂F), 7.45~7.47 (m, 2H, ArH), 7.83~7.85 (m, 2H, ArH); MS m/z : 173, 155, 140, 126, 112, 100, 86, 76, 61, 50.

2-氟-(4'-溴)-苯乙酮(**3d**)^[19]: 白色固体. m.p. 70~71 °C (lit. 69~70 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.47 (d, $J=47$ Hz, 2H, CH₂F), 7.64~7.66 (m, 2H, ArH), 7.77~7.79 (m, 2H, ArH).

2-氟-(4'-硝基)-苯乙酮(**3e**)^[19]: 白色固体. m.p. 92~93 °C (lit. 90~92 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.52 (d, $J=47$ Hz, 2H, CH₂F), 8.08~8.11 (m, 2H, ArH), 8.35~8.37 (m, 2H, ArH).

2-氟-(3'-硝基)-苯乙酮(**3f**)^[19]: 白色固体. m.p. 91~92 °C (lit. 92~93 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.54 (d, $J=47$ Hz, 2H, CH₂F), 7.73~7.76 (m, 1H, ArH), 8.26~8.28 (m, 1H, ArH), 8.47~8.49 (m, 1H, ArH), 8.73~8.74 (m, 1H, ArH).

2-氟-(2'-氯)-苯乙酮(**3g**)^[19]: 无色油状物. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 5.42 (d, $J=47$ Hz, 2H, CH₂F), 7.37~7.40 (m, 1H, ArH), 7.44~7.47 (m, 2H, ArH), 7.64 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, ArH).

2-氟-(4'-甲氧基)-苯乙酮(**3h**)^[19]: 白色固体. m.p. 78~79 °C (lit. 78~79 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ : 3.88 (s, 3H, OCH₃), 5.47 (d, $J=47$ Hz, 2H, CH₂F), 6.95~6.97 (m, 2H, ArH), 7.89~7.90 (m, 2H, ArH).

2 结果与讨论

要实现亲电氯代或溴代和亲核氟代一锅法的连续反应, 必须充分考虑二者在试剂、溶剂和反应条件等的相容性. 作为第一阶段的反应中间体, α -氯代或溴代物都是选项之一. 在氯化胆碱组成的低共熔物中进行的氟代一锅法反应, 因体系中含有大量的氯负离子, 选择了氯代反应作为中间步骤是合理的^[15]. 离去基团的离去能力是影响亲核氟代反应的重要因素, 卤素负离子的离去能力为 $\text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{F}^-$. 因此在此选择 α -溴代反应

作为中间步骤. 为了减少多溴代物的产生, 选择性较好的溴代试剂如 NBS、二溴海因都可考虑. 由于二溴海因远比 NBS 廉价易得^[23], 在此选择了二溴海因. 作为溴代反应的催化剂, 对甲苯磺酸可以高效地催化苯乙酮的 α -溴代反应^[23], 但其可能会与氟化试剂 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ 作用而被放弃. 近乎中性的硅胶, 可以高效地催化二氯海因对苯乙酮的 α -单氯代反应, 以 92%~98% 的高收率得到 α -单氯苯乙酮, 且条件温和^[24]. 所以首先选用苯乙酮 **1a** 作为底物, 尝试使用硅胶作为 DBDMH 的催化剂进行 α -溴代反应的探索. 反应结果如表 1 所示. 苯乙酮(10 mmol)与二溴海因(7.5 mmol)在 0.1 g 硅胶的催化下, 甲醇中回流 1 h, 即可以 90% 的收率得到 α -溴代苯乙酮 (Table 1, Entry 1). 如将反应温度降低至 40 °C, 延长反应时间至 3 h, 二溴海因的量减至 6 mmol, 则 α -溴代苯乙酮的收率可提高到 95% (Table 1, Entry 2). 有供电子基的 **1b**, 有卤原子的 **1c** 和 **1d** 在同样的条件下进行反应, 都得到了 90% 以上的收率 (Table 1, Entries 3, 4). 对硝基苯乙酮(**1e**)的溴代转化率几乎近 100%, 但其中有 75% 的产物是以 α -溴代产物的缩酮形式 (即 1',1'-二甲氧基-2'-溴-4-硝基乙苯(**4e**)) 存在 (Table 1, Entry 6).

表 1 苯乙酮和 DBDMH 在硅胶催化下的 α -溴代反应^a

Table 1 The α -bromination of acetophenone with DBDMH using silica gel

Entry	Substrate	DBDMH/ mmol	T/°C	Time/h	Product	Yield ^b /%
1	1a	7.5	Reflux	1	2a	90
2	1a	6.0	40	3	2a	95
3	1b	6.0	40	3	2b	90
4	1c	6.0	40	3	2c	92
5	1d	6.0	40	3	2d	96
6	1e	6.0	40	3	2e	— ^c

^a All reactions were run with 10 mmol of acetophenone using 0.1 g of silica gel as catalyst in 10 mL of methanol; ^b Isolated yield. ^c The α -monobromoketones and the α -monobrominated ketals as products were found and their ratio is 25 : 75.

在此基础上进行了一锅法氟代反应的探索. 先尝试在同一溶剂下进行溴代和氟代反应. 若在甲醇溶剂中反应, 发现最终氟代产物产率只有 15%, 主要生成 α -溴代苯乙酮缩二甲醇. 若选用乙腈作为单一溶剂, 则有较多的 α, α -二溴代苯乙酮生成. 因此, 一锅法氟代反应使用

了两种溶剂. 即在第一阶段的溴代反应中使用甲醇为溶剂, 反应后经过滤和除甲醇的简单处理, 第二阶段的氟代反应在乙腈中进行. 在使用 10 mmol 苯乙酮 **1a** 时, 三乙胺三氟化氢的用量从 15 mmol 分别提高到 20 和 25 mmol 时, **3a** 的收率也从 38% 分别提高到 74% 和 84% (Table 2, Entries 1~3). 说明 2.5 equiv. 的三乙胺三氟化氢对氟代反应而言是必要的. 有供电子基的对甲氧基乙酮 (**1b**) 和对甲氧基苯乙酮 (**1h**) 的氟代的收率可分别达到 87% 和 82% (Table 2, Entries 4, 9). 带有卤原子的 **1c**, **1d** 和 **1g** 的反应, 都得到了 80% 以上的收率 (Table 2, Entries 5, 6, 10). 对硝基苯乙酮 (**1e**) 和邻硝基苯乙酮 (**1h**) 的氟代的收率分别为 46% 和 61% (Table 2, Entries 7, 8). 上述反应的氟代的收率都明显高于文献收率^[15].

表 2 使用 DBDMH 和 Et₃N·3HF 的苯乙酮—锅法 α -亲核氟代反应^a

Table 2 One-pot fluorination of acetophenones by DBDMH and Et₃N·3HF

Entry	Substrate	Product	Et ₃ N·3HF/mmol	Yield ^b / % (lit. ^[14])
1	1a	3a	15	38
2	1a	3a	20	74
3	1a	3a	25	84 (72)
4	1b	3b	25	87 (80)
5	1c	3c	25	84 (50)
6	1d	3d	25	83 (50)
7	1e	3e	25	46 (35)
8	1f	3f	25	61 (40)
9	1h	3g	25	82
10	1g	3h	25	82

^a **1a** was 10 mmol, DBDMH was 6 mmol, silica gel was 1 g, and methanol was 10 mL. The reaction mixture was stirred in 40 °C for 3 h, and then silica gel was filtered and methanol was removed. Et₃N·3HF in 10 mL of acetonitrile was added and refluxed for 18 h; ^b Isolated yields.

本文用亲核策略从苯乙酮—锅法制备了 α -氟代苯乙酮, 和现有的方法相比较, 具有如下优点: 所有使用的试剂都廉价易得和安全、氟代的收率高、反应条件温和、易操作, 更符合绿色化学的要求. 因此该方法具有更好的应用价值.

References

- [1] Perutz, R. N. *Science* **2008**, 321, 1168.
- [2] Chen, Q.; Qiu, X.; Qing, F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3762.
- [3] Qian, J.; Cao, W.; Zhang, H.; Chen, J.; Zhu, S. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 207.
- [4] Zheng, Z. B.; Li, X. J.; Wang, C. C.; Zou, X. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1624 (in Chinese). (郑祖彪, 李新军, 王翠翠, 邹新琢, 有机化学, **2011**, 31, 1624.)
- [5] Li, M. R.; Cai, X. Q.; Zhu, Y. F.; Liu, K. G.; Hu, M. L. *Acta Chim. Sinica* **2011**, 69(4), 425 (in Chinese). (李美容, 蔡晓庆, 朱易峰, 刘宽冠, 胡茂林, 化学学报, **2011**, 69(4), 425.)
- [6] Hou, H. F.; Chen, B. Y.; Zhang, X. S.; Wang, Z. Y. *Acta Chim. Sinica* **2011**, 69(6), 617 (in Chinese). (侯海峰, 陈斌媛, 张学胜, 王遵尧, 化学学报, **2011**, 69(6), 617.)
- [7] Prakash, G. K. S.; Beier, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 2172.
- [8] Lawrence, N. J.; Patterson, R. P.; Ooi, L. L.; Cook, D.; Ducki, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5844.
- [9] Lystvet, S. M.; Hoff, B. H.; Anthonsen, T.; Jacobsen, E. E. *Biotransform.* **2010**, 28, 272.
- [10] Thvedt, T. H. K.; Fuglseth, E.; Sundby, E.; Hoff, B. H. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6733.
- [11] Fuglseth, E.; Sundby, E.; Hoff, B. H. *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 600.
- [12] Katoch-Rouse, R.; Pavlova, O. A.; Caulder, T.; Hoffman, A. F.; Mukhin, A. G.; Horti, A. G. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 642.
- [13] Heinrich, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3895.
- [14] Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*, Blackwell Press, UK, **2006**.
- [15] Qing, F.; Qiu, X. *Organofluorine Chemistry*, Science Press, Beijing, **2007** (in Chinese). (卿凤翎, 邱小龙, 有机氟化学, 科学出版社, 北京, **2007**.)
- [16] Fuglseth, E.; Thvedt, T. H. K.; Moll, M. F.; Hoff, B. H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7318.
- [17] Thvedt, T. H. K.; Fuglseth, E.; Sundby, E.; Hoff, B. H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9550.
- [18] Stavber, G.; Zupan, M.; Stavber, S. *Synlett* **2009**, 589.
- [19] Chen, Z. Z.; Zhu, W.; Zheng, Z. B.; Zou, X. Z. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 340.
- [20] Teresa, H.; Cristina, N. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 248.
- [21] Arthurs, C. L.; Morris, G. A.; Piacenti, M.; Pritchard, R. G.; Stratford, I. J.; Tatic, T.; Whitehead, R. C.; Williams, K. F.; Wind, N. S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9049.
- [22] Loghmani, H.; Dariush, H. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 561.
- [23] Yamamoto, T.; Suzuki, Y.; Ito, E.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2011**, 13, 470.
- [24] Stavber, G.; Zupan, M.; Stavber, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2671.
- [25] Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.
- [26] Dai, X. J.; Wang, Y. P.; Zhao, S. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1307 (in Chinese). (戴希杰, 王亚平, 赵圣印, 有机化学, **2009**, 29, 1307.)
- [27] Gao, G. R.; Guan, X. X.; Zou, X. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 109 (in Chinese). (高国锐, 管细霞, 邹新琢, 有机化学, **2007**, 27, 109.)
- [28] Chen, Z. Z.; Zhou, B.; Cai, H. H.; Zhu, W.; Zou, X. Z. *Green Chem.* **2009**, 11, 275.

(Zhao, X.)