二醋酸碘苯促进的芳酮类化合物羰基邻位乙酰化反应研究

谭丽泉* 刘卫兵 黄敏 余梅

(广东石油化工学院化学与生命科学学院 茂名 525000)

摘要 以苯乙酮类化合物为原料, 氧化锌(ZnO)为催化剂, 二醋酸碘苯为氧化剂, 通过对羰基邻位饱和 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键的氧化与乙酰化, 成功的构建出了 α -乙酰基苯乙酮类衍生物, 其结构经 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 得到了确认, 并提出了可能的反应机理.

关键词 二醋酸碘苯; 乙酰苯酮; 饱和 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键氧化; 乙酰化

 α -Acetoxylation of Aromatic Ketones Mediated by Iodobenzene Diacetate

Tan, Liquan* Liu, Weibing Huang, Min Yu, Mei

(School of Chemistry and Life Science, Guangdong University of Petrochemical Technology, Maoming 525000)

Abstract This paper reports a simple method for the synthesis of α -acetoxyacetophenone derivatives from acetophenones using ZnO as a catalyst and iodobenzene diacetate as an oxidant. This transformation undergoes two processes: the oxidation of saturated $\text{sp}^3\text{-C-H}$ bond and the acetoxylation of $\text{C}=\text{C}$ bond. The structures of products were confirmed by IR, ^1H NMR and ^{13}C NMR. In addition, a possible reaction mechanism was proposed.

Keywords iodobenzene diacetate; acetophenones; oxidation of saturated $\text{sp}^3\text{-C-H}$ bond; acetoxylation

近年来, 化学家对 C—H 键的官能化反应产生了浓厚的兴趣, 这主要是由于这些反应为一些复杂有机化合物、天然产物和药物的合成指明了一个新的方向^[1~7]. 尤其是在利用温和的氧化剂, 如: 二醋酸碘苯(PIDA)、过氧化氢、过氧化物等, 通过温和的氧化过程, 对饱和 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键的官能化这一领域, 科学家已高度关注^[8~14]. 二醋酸碘苯, 作为一个温和的化学选择性氧化剂, 已受到广大化学工作者的亲睐, 主要是由于其低毒、易得、易于后处理等^[15~20]. 笔者课题组的主要研究方向是有机小分子氧化剂在有机合成中的应用. 到目前为止, 本课题组对高价碘试剂做了一些研究工作^[11,12,17]. 本文以苯乙酮类化合物为原料, 氧化锌(ZnO)为催化剂, 二醋酸碘苯为氧化剂发展了一种高化学选择性的氧化手段来构建 α -乙酰基苯乙酮类衍生物^[21](Eq. 1).

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

最初, 以苯乙酮(**1a**)的反应为模版反应, 探索了反应时间、催化剂与氧化剂以及它们的用量和溶剂对该反应的影响, 实验结果见表 1. 在无氧化剂 PIDA 或无催化剂 ZnO 存在的条件下, 该反应不发生, 得不到任何的产品(实验 1 和 2), 而当 PIDA 与 ZnO 都以一个等物质的量进行投料的时候, 该反应的最佳的反应时长为 24 h(实验 3~6). 接下来我们考察了催化剂与氧化剂的用量对该反应的影响(实验 7~12), 从实验结果我们可以发现, 氧化剂的最佳用量为 1.3 equiv., 而催化剂 ZnO 的最佳用量为 0.1 equiv. 在此基础上, 我们考察了溶剂对该反应体系的影响(实验 13~16), 经研究发现, 二甲亚砜与 1,4-二氧六环是比较理想的溶剂, 分别能以 83%和 84%的收率得到目标化合物.

* E-mail: touching522@163.com

Received November 13, 2013; revised December 14, 2013; published online January 2, 2014.

Project supported by the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. S2012040007868).

广东省自然科学基金(No. S2012040007868)资助项目.

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

实验	溶剂	PIDA/ZnO (物质的量比)	反应温度/°C	反应时间/h	产率 ^b /%
1	1,4-二氧六环	1/0	100	12	None
2	1,4-二氧六环	0/1	100	12	None
3	1,4-二氧六环	1/1	100	12	65
4	1,4-二氧六环	1/1	100	18	77
5	1,4-二氧六环	1/1	100	24	81
6	1,4-二氧六环	1/1	100	30	81
7	1,4-二氧六环	0.1/1	100	24	Trace
8	1,4-二氧六环	1.3/1	100	24	84
9	1,4-二氧六环	1.5/1	100	24	84
10	1,4-二氧六环	1.3/0.1	100	24	84
11	1,4-二氧六环	1.3/0.5	100	24	84
12	1,4-二氧六环	1.3/1.5	100	24	84
13	环己烷	1.3/0.1	reflux	24	45
14	1,2-二氯乙烷	1.3/0.1	reflux	24	63
15	N,N-二甲基甲酰胺	1.3/0.1	100	24	81
16	二甲亚砜	1.3/0.1	100	24	83

^a Unless otherwise specified, all the reactions were carried out on **1a** 0.25 mmol scale; ^b GC yield.

1.2 底物的拓展

在上述优化反应条件下, 我们对该反应体系的底物普适性进行了考察, 如表2所示. 由表2可知, 一系列的乙酰苯酮类衍生物 **1a**~**1k**, 都能应用于该反应体系, 并且都能以66%~87%的分离收率得到相应的目标化合物 **2a**~**2k**. 对该反应体系而言, 反应物芳环上是否有取代基团、有几个取代基以及这些取代基是给电子的还是吸

电子的, 所有这些反应物都能中等到好的分离收率得到相应的目标化合物. 但是, 相对而言, 芳环上带有强的给电子基团反应物比带有相对较弱给电子基团或不带任何取代基的反应物更适合于该反应体系. 例如: 带有强给电子基团的反应物 **1i** 和 **1k**, 比不带任何取代基团的 **1a**、带有弱给电子的基团的 **1d** 和 **1h**, 能以相对较好的收率得到相应的目标化合物.

表 2 底物的拓展^aTable 2 Scope of the substrates^a

Entry	1	2	Yield ^b /%
1	Acetophenone (1a)	2a	79
2	1,2-Diphenylethanone (1b)	2b	84
3	1-Phenyl-2-p-tolyloethanone (1c)	2c	80
4	3-Chloro-1-phenylpropan-1-one (1d)	2d	73
5	1-p-Tolylpropan-1-one (1e)	2e	73
6	1-(4-Chlorophenyl)butan-1-one (1f)	2f	66
7	1-Phenylpentan-1-one (1g)	2g	68
8	1-(4-Chlorophenyl)propan-1-one (1h)	2h	71
9	1-(4-Methoxyphenyl)propan-1-one (1i)	2i	85
10	4-Chloro-1-(4-fluorophenyl)butan-1-one (1j)	2j	70
11	1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanone (1k)	2k	87

^a **1** (1.0 mmol), dioxane (2.0 mL), PIDA (1.3 equiv.), ZnO (0.1 equiv.), 100 °C, 24 h; ^b Isolated yield.

1.3 可能的催化反应机理

通过前面合成条件的研究, 我们对该反应提出了如图 1 所示的可能机理. 首先, 羰基氧原子进攻三价碘, 得到中间体 **3**. 随后的醋酸根离子对 C=C 双键的亲核攻击, 伴随着 O—I 键的断裂, 同时通过消除一个碘苯和一个醋酸根离子, 得到最终的乙酰化产物.

图 1 可能的反应机理

Figure 1 Proposed mechanism

2 结论

本文报道了一种简便的构建 α -乙酰基苯乙酮类衍生物的方法. 该策略以苯乙酮类化合物为原料, 氧化锌 (ZnO) 为催化剂, 二醋酸碘苯 (PIDA) 为氧化剂, 该反应经历两个连续的反应过程: 首先是 PIDA 对羰基邻位饱和 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键的氧化; 其次是醋酸根离子对双键的乙酰化. 本方法不仅为 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键的活化开辟了一条新的极其方便的路线, 同时也为 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键的官能化构建 C—O 键提供了一条可选的途径.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

WGD-30/6 双光束红外分光光度计 (KBr 压片, 美国 Bruck 公司); 核磁共振谱用 Agilent400-MR 型核磁共振仪 (美国 Agilent 公司) 测定, 氘代氯仿作溶剂, TMS 作内标; 质谱用 Agilent1100 型气质联用仪 (美国 Agilent 公司) (GC/MSD VL ESI) 测定; 紫外-可见吸收光谱用 WFH-204B 型手提式紫外分析仪测定; TLC 用板为 GF₂₅₄ (青岛海洋化工有限公司) 高效薄层析硅胶板. 实验所用试剂均购买于 Aldrich Chemicals 或 J & K Scientific Ltd.

3.2 α -乙酰基苯乙酮类衍生物的合成

在 10 mL 的刻度试管中加入 1.3 mmol 二醋酸碘苯 (PIDA)、0.1 mmol 氧化锌 (ZnO)、1,4-二氧六环 2.0 mL、1.0 mmol 反应物 **1**, 在 100 °C 的条件下搅拌反应 24 h. 反应结束后, 将反应体系冷却至室温, 将所得反应液经过制备性薄层板纯化得到产物 **2**. 得到的产品用 IR, ¹H NMR 和 ¹³C NMR 进行表征. 产品的表征数据如下:

α -乙酰基苯乙酮 (**2a**)^[10]: 无色晶体. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 2.20 (s,

3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ : 192.1, 171.2, 133.9, 133.8, 128.8, 127.7, 66.0, 20.5; IR (KBr) ν_{max} : 1751, 1701, 1605, 1552, 1450, 1298, 1174, 752, 675 cm⁻¹.

2-氧-1,2-二苯基醋酸乙酯 (**2b**)^[22]: 无色晶体. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38~7.31 (m, 8H), 6.83 (s, 1H), 2.20 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ : 192.8, 171.1, 134.0, 133.6, 133.1, 129.4, 129.3, 129.1, 128.6, 128.0, 76.2, 21.3; IR (KBr) ν_{max} : 1745, 1710, 1591, 1511, 1457, 1230, 1180, 1160, 739, 694 cm⁻¹.

2-氧-2-苯基-1-对甲苯醋酸乙酯 (**2c**)^[23]: 无色晶体. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.36~7.31 (m, 4H), 6.80 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ : 193.1, 171.4, 138.1, 134.2, 133.8, 131.3, 130.1, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 75.4, 20.1, 20.2; IR (KBr) ν_{max} : 1734, 1712, 1610, 1515, 1462, 1260, 1164, 822, 739, 694 cm⁻¹.

3-氯-1-氧-1-苯基丙烷-2-醋酸酯 (**2d**)^[12]: 淡黄色油状物. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.60~7.56 (m, 1H), 7.50~7.44 (m, 3H), 5.70 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ : 190.7, 169.7, 151.6, 137.2, 132.6, 128.3, 128.0, 115.2, 20.8; IR (KBr) ν_{max} : 1748, 1712, 1600, 1495, 1442, 1298, 1174, 752, 675 cm⁻¹.

1-氧-1-对甲苯丙烷-2-醋酸酯 (**2e**)^[24]: 无色油状物. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.85 (q, $J=8.0$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.54 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ : 194.3, 179.2, 145.1, 132.2, 129.0, 128.8, 70.5, 21.1, 20.7, 17.8; IR (KBr) ν_{max} : 1744, 1706, 1599, 1511, 1468, 1235, 1151, 805 cm⁻¹.

1-(4-氯苯)-1-1-氧丁烷-2-醋酸酯 (**2f**)^[12]: 橙色油状物. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.75 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.87~1.77 (m, 2H), 0.96~0.91 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ : 193.8, 169.5, 138.8, 133.6, 129.3, 128.7, 76.3, 23.2, 21.0, 10.06; IR (KBr) ν_{max} : 1738, 1718, 1608, 1499, 1438, 1210, 1152, 833, 795 cm⁻¹.

1-氧-1-苯基戊烷-2-醋酸酯 (**2g**)^[10]: 无色油状物. ¹H NMR (CDCl₃, 400 Hz) δ : 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.86 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83~1.79 (m, 2H), 1.48~1.43 (m, 2H), 0.99~0.95 (t, $J=8.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 Hz) δ : 195.2, 171.1, 134.8, 133.9, 128.8, 128.0, 75.6, 33.8, 21.3, 18.9, 13.6; IR (KBr) ν_{max} : 1752, 1703, 1611,

1513, 1438, 1246, 1174, 825 cm^{-1} .

1-(4-氯苯)-1-氧丙烷-2-醋酸酯(**2h**)^[12]: 橙色油状物. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ : 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.86 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.48 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ : 195.8, 170.4, 140.9, 132.6, 129.8, 129.1, 71.3, 21.3, 16.8; IR (KBr) ν_{max} : 1752, 1712, 1591, 1515, 1460, 1272, 1138, 812, 790 cm^{-1} .

1-(4-甲氧基苯)-1-氧丙烷-2-醋酸酯(**2i**)^[25]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ : 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.88 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.45 (d, $J=8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ : 195.4, 170.6, 164.0, 130.9, 127.3, 114.1, 71.3, 55.6, 20.9, 17.5; IR (KBr) ν_{max} : 1736, 1705, 1612, 1517, 1453, 1255, 1163, 825 cm^{-1} .

4-氯-1-(4-氟苯)-1-氧丁烷-2-醋酸酯(**2j**)^[12]: 淡黄色油状物. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ : 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.13 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.76~3.66 (m, 2H), 2.28~2.27 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ : 194.0, 170.2, 167.3, 164.8, 131.3, 116.2, 71.7, 40.6, 33.9, 20.4; IR (KBr) ν_{max} : 1732, 1704, 1611, 1522, 1431, 1215, 1147, 839, 801 cm^{-1} .

1,2-二(4-甲氧基苯)-2-氧醋酸乙酯(**2k**)^[24]: 无色晶体. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 Hz) δ : 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.88~6.81 (m, 5H), 3.77 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 Hz) δ : 192.1, 170.5, 163.7, 160.3, 131.1, 130.1, 127.4, 126.0, 114.5, 113.8, 76.8, 55.4, 55.2, 20.8; IR (KBr) ν_{max} : 1734, 1702, 1602, 1448, 12450, 1165, 801.

References

- [1] Liu, D.; Liu, C.; Li, H.; Lei, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4453.
- [2] Fuentes, M. A.; Muñoz, B. K.; Jacob, K.; Vendier, L.; Caballero, A.; Etienne, M.; Pérez, P. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 1327.
- [3] Jiang, H.; Chen, X. J.; Zhang, Y.; Yu, S. W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 809.
- [4] Tu, W. Y.; Liu, L.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4184.
- [5] Fan, R. H.; Li, W. X.; Pu, D. M.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1425.
- [6] Bajracharya, G. B.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4625.
- [7] Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
- [8] Rather, J. B.; Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, 41, 4175.
- [9] Sheng, J. M.; Li, X. L.; Tang, T. M.; Gao, G. B.; Huang, G. S. *Synthesis* **2007**, 1165.
- [10] Ochiai, M.; Takeuchi, Y.; Katayama, T.; Sueda, T.; Miyamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12244.
- [11] Liu, W. B.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 1436.
- [12] Liu, W. B.; Chen, C.; Zhang, Q.; Zhu, Z. B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 1823.
- [13] Hall, A.; Jones, K. L.; Jones, T. C.; Killeen, N. M.; Pörzig, R.; Taylor, P. H.; Yau, S. C.; Tomkinson, N. C. O. *Synlett* **2006**, 3435.
- [14] Tanyeli, C.; Iyiguen, C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7135.
- [15] Yu, W. Q.; Du, Y. F.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2956.
- [16] Yu, W. Q.; Du, Y. F.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2417.
- [17] Liu, W. B.; Jiang, H. F.; Huang, L. B. *Org. Lett.* **2010**, 12, 312.
- [18] Zhao, Y.; Yim, W. L.; Tan, C. K.; Yeung, Y. Y. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4308.
- [19] Shu, X. Z.; Xia, X. F.; Yang, Y. F.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7464.
- [20] Zhao, Y.; Yeung, Y. Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2128.
- [21] Mizukami, F.; Ando, M.; Tanaka, T.; Imamura, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 335.
- [22] Cutulic, S. P. Y.; Findlay, N. J.; Zhou, S. Z.; Chrystal, E. J. T.; Murphy, J. A. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 8713.
- [23] House, H. O.; Berkowitz, W. F. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 307.
- [24] Lee, J. C.; Jin, Y. S.; Choi, J. H. *Chem. Commun.* **2001**, 956.
- [25] Sisido, K.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3326.

(Li, L.; Lu, Z.)