温和条件下去丙酮保护制备末端单炔烃及末端二炔的方法

关志朋 师瑶 石炜* 陈浩

(华中农业大学理学院 武汉 430070)

摘要 末端炔烃是有机合成中重要的原料或中间体. 通过钯催化的 Sonogashira 偶联反应, 将 2-甲基-3-丁炔-2-醇连接到其它基团上所得到的结构, 可以看作是一类丙酮保护的末端炔烃. 目前, 对于这种丙酮保护的末端炔烃, 其去保护得到端基炔主要是通过 KOH 存在下在甲苯中回流数小时的方法, 但是反应温度高, 条件苛刻, 适用范围较窄. 对这一脱保护过程进行研究, 通过对多种溶剂和反应温度进行对比, 发现以 1,4-二氧六环作为溶剂, KOH 作为碱, 可以在相对较低的温度(60 °C)下得到较高的产率, 而且所需时间大大缩短(0.5~2 h), 拓展了这种方法的应用范围.

关键词 1,4-二氧六环; 去保护; 末端炔烃; 2-甲基-3-丁炔-2-醇

Synthesis of Terminal Alkynes/Diynes through Deprotection of Acetone Protected Alkynes under Mild Conditions

Guan, Zhipeng Shi, Yao Shi, Wei* Chen, Hao

(College of Science, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070)

Abstract Terminal alkynes are important building blocks in organic synthesis. Acetone protected terminal alkynes are frequently used in alkyne synthesis and reactions, which could be easily prepared by Pd-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions between electrophiles and 2-methyl-3-butyn-2-ol. At present, the deprotection of the acetone protected terminal alkynes is generally carried out in reflux toluene in the presence of potassium hydroxide for hours. However, this procedure suffers from the harsh reaction conditions and its application has been limited. Here in the deprotection of acetones has been discussed, and various solvent, temperature, substrates were investigated to advance the procedure, and it is found that by employing 1,4-dioxane as solvent, this process can undergo smoothly at 60 °C with satisfying yields in 0.5~2 h in the presence of 2.0 equiv. KOH.

Keywords 1,4-dioxane; deprotection; terminal alkyne; 2-methyl-3-butyn-2-ol

具有芳基末端炔烃结构的化合物, 不仅是有机合成中重要的原料或者中间体, 广泛应用于农药以及药物等合成过程中, 而且还是许多天然产物和具有生理活性的化合物的核心骨架^[1~3], 还可以通过末端炔烃之间的二聚反应得到共轭多炔结构^[4~7], 因此发展这类炔烃具有重要的意义和广阔的应用前景^[8~10]. 目前, 合成端基炔化合物的过程, 一种重要的方法是通过卤代烃和 2-甲基-3-丁炔-2-醇的 Sonogashira 偶联^[11~13], 得到的产物可以看作是丙酮保护的末端炔烃^[14]. 该产物在一定条件下脱去丙酮的保护, 即得炔烃, 如图 1 所示.

如果将图 1 中的 2-甲基-3-丁炔-2-醇替换成乙炔或

三甲基硅基乙炔^[15], 反应也可以进行. 但是, 乙炔难以操作、储存、运输, 且使用过程中有一定的危险性; 三甲基硅基乙炔虽然反应迅速、脱保护条件温和^[16], 但是价格却非常昂贵^[17]. 相比较而言, 2-甲基-3-丁炔-2-醇的价格低廉^[17], 易于存储和运输, 反应简便而迅速, 具备更好的应用前景, 但是存在的问题是其脱保护操作较困难. 根据已有报道, 2-甲基-3-丁炔-2-醇需要在 KOH、NaOH 或 NaH 等强碱存在下, 甲苯中 110 °C 回流数小时才能脱去丙酮的保护^[14,18,19], 部分文献曾报道在 70 °C 下可以得到部分炔烃产物^[20,21], 但产率较低(58%), 因此限制了其应用. Huang 等^[22]发现在甲醇-甲苯混合溶

* Corresponding author. E-mail: shiwei@mail.hzau.edu.cn

Received July 20, 2016; revised September 19, 2016; published online October 11, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202050), and the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2014CFB930).

国家自然科学基金(No. 21202050)、湖北省自然科学基金(No. 2014CFB930)资助项目.

图1 Sonogashira 偶联制备端炔的方法

Figure 1 Sonogashira coupling to prepare terminal alkynes

剂中, 75 °C 下四丁基氢氧化铵也可以得到炔烃, 但是四丁基氢氧化铵价格昂贵, 且对制备、运输、操作等环节都有较高的要求. Li 等^[23]则发现使用二乙二醇单乙基醚和甲苯作为混合溶剂, NaOH 为碱, 75 °C 下可以得到末端炔烃, 但是需要 5 倍量以上的强碱, 且在报道的反应中, 产率均未超过 90%. 本研究针对这一问题, 对丙酮保护的末端炔烃的去保护进行了研究, 发现可以在更低的温度下, 在较短时间内(0.5~2 h)即可实现这一去保护过程, 且反应体系更简便, 实现了末端 1,3-二炔及末端炔烃的相对简便和廉价的合成, 具备一定的有机合成意义.

1 结果与讨论

1.1 合成丙酮保护的末端炔烃

按照 Eq. 1 所示, 合成丙酮保护的末端炔烃^[18], 结果如表 1 所示.

表1 合成丙酮保护的末端 1,3-二炔烃

Table 1 Synthesis of acetone protected 1,3-butadiynes

Entry	R	3	Isolated yield/%
1	H	3a	91
2	4-F	3b	88
3	4-OEt	3c	92
4	4-Me	3d	86

以 **3a** 的合成例, 量取 28 mL 正丁胺于 150 mL 烧瓶中, 加入 43.56 mg (0.44 mmol) CuCl, 再分 2~4 次加入过量的盐酸羟胺(约 0.5~0.8 mmol), 使体系保持为还原态. 加入 2.04 g (20 mmol) 苯乙炔, 0 °C 下, 边搅拌边向上述体系加入 3.52 g (24 mmol) 2-甲基-4-溴-3-丁炔-2-醇(**2**)反应 5 h, TLC 检测反应结束后, 以乙醚萃取分离, 无水硫酸钠干燥后, 减压蒸发除去溶剂, 重结晶提纯得到 3.33 g **3a**, 产率 91%.

1.2 合成末端炔烃标样

参考传统方法^[14], 将 233 mg (1.27 mmol) 原料 **3a** 溶于经金属钠回流处理过的干甲苯(25 mL)中, 加入 80 mg NaOH, 氩气保护下回流, 薄层色谱(TLC)检测至反应完全. 石油醚作流动相进行硅胶柱色谱分离提纯, 最终得到端基炔化合物 **4a**(产率 70%), 为浅黄色油状液体, 留作气相色谱(GC)标准样品, 如 Eq. 2 所示.

1.3 脱保护反应条件优化

分别取 92 mg (0.5 mmol) **3a** 溶于 2 mL 甲苯、甲醇、乙醇、二氯甲烷、四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基叔丁基醚七种溶剂中, 加入 56 mg (1.0 mmol) KOH, 70 °C 氩气保护下反应 2 h, 以联苯作为内标进行气相色谱分析. GC 产率如表 2 所示. 可以看出 1,4-二氧六环条件下有较高的产率.

表2 条件筛选

Table 2 Screening of reaction conditions

Entry	溶剂	t/°C	GC 产率/%
1	甲苯	70	42
2	甲醇	70	7
3	乙醇	70	16
4	二氯甲烷	70	58
5	四氢呋喃	70	40
6	1,4-二氧六环	70	74
7	甲基叔丁基醚	70	44
8	1,4-二氧六环	50	53
9	1,4-二氧六环	60	88

随后以 1,4-二氧六环为溶剂, 对反应温度进行了探索, 发现 60 °C 时反应的产率达到 88%, 低于或高于此温度, 反应产率均有所下降. 因此, 我们确定了最佳的反应条件: 2 倍量的 KOH 存在条件下, 以 1,4-二氧六环为溶剂, 60 °C 下反应.

对反应时间也进行了研究, 结果如图 2 所示. 我们发现此反应在 15 min 内可基本完成, 30 min 左右达到最大收率. 随着反应时间的延长, 产率反而有下降的趋势. 通过 GC-MS 及 NMR 等手段进行分析, 发现在数小时后, 有 20% 左右的产物转化为结构相对比较复杂的混合物, 其结构包含炔基、甲基等, 但是通过薄层层析对比, 并未发现有末端炔烃自身偶联的四炔产物. 进一步的研究目前正在进行中.

1.4 底物的扩展

按照文献方法, 合成了包含不同取代基的底物 **3**, 包括含二炔结构和含单炔结构的底物, 并对其进行了脱保护试验, 结果如表 3 所示. 可以看到, 不论是富电子取代基还是贫电子取代基, 均可以满意的产率得到末端炔烃的产物. 对于产物为共轭二炔的反应, 基本上可以在 30 min 之内完成(Entries 1~5); 而对于产物为单炔的反应, 反应时间需延长到 2 h, 但温度保持不变(Entries 6~9). 对于 Entry 6, GC 显示反应物 **3f** 基本完全转化, 但由于产物苯乙炔沸点较低, 因此对其分离产率造成了影响.

图 2 反应时间的影响

Figure 2 Optimization of reaction time

响.

2 结论

研究了丙酮保护的末端炔烃及二炔烃在温和条件下保护的方法, 发现该方法可以实现较低的反应温度 (60 °C)、较短的反应时间 (30 min~2 h)、较高的收率, 相

表 3 不同底物的产率

Table 3 Substrate scope

Entry	3	4	Isolated yield/%	Entry	3	4	Isolated yield/%
1			90	7			87
2			90	8			79
3			81	9			93
4			86	10			74
5			99	11			94
6			67	12			84

比传统方法(110 °C 甲苯回流)具备明显的优点, 尤其是对末端二炔烃的制备, 反应可以在 15~30 min 内完成, 避免了高温下的副反应的发生, 从而完善了制备末端炔烃的成本相对低廉的方法。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Bruker ADVANCE III 400 MHz 测定, 以 TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂; 气相色谱在 Agilent 7820A GC System 上测定。所用试剂均为分析纯, 甲苯、1,4-二氧六环在氩气氛中金属钠存在下回流 4 h 后蒸出密封备用。其余溶剂均以分子筛干燥。

3.2 实验方法

取 0.5 mmol **3** 于 15 mL 的 Schlenk 管中, 加入磁子、KOH (1.0 mmol), 用双排管将体系置换为氩气氛。保持氩气正压情况下, 向体系中加入 2 mL 干燥过的 1,4-二氧六环, 60 °C 油浴中反应 30 min, 冷却至室温。向体系中加入 4 mL 水, 以乙酸甲酯进行萃取(2 mL $\times$ 2)。有机相以无水硫酸钠干燥后, 浓缩, 柱层析。以正己烷为淋洗剂, 得到对应的产物 **4**。

1-苯基-1,3-丁二炔(**4a**)^[14]: 淡黄色液体。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 7.35~7.42 (m, 3H), 2.52 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 133.0, 129.6, 128.5, 121.0, 75.4, 73.5, 71.3, 68.2。

1-对氟苯基-1,3-丁二炔(**4b**)^[14]: 黄色固体。 m.p. 69~70 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.52 (m, 2H), 7.03 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 2.48 (s, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 164.5, 162.0, 134.9, 116.0, 74.3, 73.3, 71.3, 68.0。

1-对乙氧基苯基-1,3-丁二炔(**4c**)^[14]: 白色固体。 m.p. 57~58 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 4.01~4.06 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.42 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 160.0, 134.4, 114.6, 112.6, 75.7, 72.3, 70.7, 68.4, 63.6, 14.7。

1-对甲基苯基-1,3-丁二炔(**4d**)^[14]: 浅黄色液体。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 139.2, 131.9, 128.5, 117.2, 74.7, 72.2, 70.2, 67.6, 20.8。

4-乙炔基苯乙酮(**4e**): 黄色固体。 m.p. 69~70 °C(文献值^[24]: 68~70 °C); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.26 (s, 1H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 197.30, 136.76, 132.30, 128.19, 126.92, 82.75, 80.37, 26.66。

苯乙炔(**4f**): 浅黄色液体。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.55 (m, 2H), 7.29~7.39 (m, 3H), 3.08 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 132.10, 128.78, 128.29, 122.04, 83.63, 77.15。

4-乙炔基甲苯(**4g**): 浅黄色液体。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 138.94, 132.00, 129.05, 119.01, 83.83, 76.45, 21.49。

4-乙炔基苯甲醚(**4h**): 无色液体。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.00 (s, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 159.92, 133.58, 114.14, 113.92, 83.66, 75.77, 55.28。

1-溴-4-乙炔苯(**4i**): 黄色固体, m.p. 64~65 °C(文献值^[25]: 64 °C)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 3.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 133.52, 131.57, 123.12, 121.00, 82.55, 78.36。

1-溴-3-乙炔苯(**4j**): 浅黄色液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.48 (ddd, $J=8.0, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (dt, $J=7.8$ Hz, 1.3 Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.12 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 134.83, 131.99, 130.66, 129.74, 124.05, 122.06, 82.01, 78.55。

1-氯-4-苯乙炔(**4k**): 黄色固体。 m.p. 47~48 °C(文献值^[26]: 45.4~46.1 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.32~7.27 (m, 2H), 3.11 (s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 134.88, 133.34, 128.66, 120.55, 82.50, 78.18。

3-甲基苯乙炔(**4l**): 浅黄色液体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.36~7.26 (m, 2H), 7.23~7.12 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 138.00, 132.67, 129.66, 129.18, 128.19, 121.87, 83.82, 76.76, 21.18。

辅助材料(Supporting Information) 所有产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图。这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载。

References

- [1] Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 2632.
- [2] Shun, A. L. K. S.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 1034.
- [3] Ross, C.; Scherlach, K.; Kloss, F.; Hertweck, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7794.

- [4] Tykwinski, R. R.; Chalifoux, W.; Eisler, S.; Lucotti, A.; Tommasini, M.; Fazzi, D.; Del, Z. M.; Zerbi, G. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 891.
- [5] Chalifoux, W. A.; Tykwinski, R. R. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 967.
- [6] Shi, W. *Curr. Organocatal.* **2015**, *2*, 2.
- [7] Tykwinski, R. R.; Chalifoux, W.; Eisler, S.; Lucotti, A.; Tommasini, M.; Fazzi, D.; Del Zoppo, M.; Zerbi, G. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 891.
- [8] Shi, W.; Lei, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2763.
- [9] Stefko, M.; Tzirakis, M. D.; Breiten, B.; Ebert, M.-O.; Dumele, O.; Schweizer, W. B.; Gisselbrecht, J.-P.; Boudon, C.; Beels, M. T.; Biaggio, I.; Diederich, F. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 12693.
- [10] Sahnoune, H.; Baranova, Z.; Bhuvanesh, N.; Gladysz, J. A.; Halet, J.-F. *Organometallics* **2013**, *32*, 6360.
- [11] Bai, D.; Li, C.; Li, J.; Jia, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 994 (in Chinese).
(白东虎, 李春举, 李健, 贾学顺, 有机化学, **2012**, *32*, 994.)
- [12] Wang, Y.-F.; Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 8 (in Chinese).
(王晔峰, 邓维, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2005**, *25*, 8.)
- [13] Shi, W.; Luo, Y. D.; Luo, X. C.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J.; Lei, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14713.
- [14] Zhang, F.-G.; Ma, H.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7663.
- [15] Xue, Y.-X.; Zhu, Y.-Y.; Gao, L.-M.; He, X.-Y.; Liu, N.; Zhang, W.-Y.; Yin, J.; Ding, Y.; Zhou, H.; Wu, Z.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4706.
- [16] Carpita, A.; Mannocci, L.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1859.
- [17] Li, S.; Mao, F.; Shi, Y.; Wang, Y.; Shi, W. *J. Fujian Normal Univ. (Nat. Sci.)* **2015**, *31*, 120 (in Chinese).
(李硕, 毛凤, 师瑶, 王阳, 石炜, 福建师范大学学报(自然科学版), **2015**, *31*, 120.)
- [18] Jiang, M. X.-W.; Rawat, M.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5970.
- [19] Havens, S. J.; Hergenrother, P. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1763.
- [20] Danilkina, N. A.; Kulyashova, A. E.; Khlebnikov, A. F.; Bräse, S.; Balova, I. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9018.
- [21] West, K.; Wang, C.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8541.
- [22] Li, J.; Huang, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 426.
- [23] Li, J.; Guo, K.; Dong, Q.; Huang, P.; Wang, H.; Xu, B. *CN 104177209*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, 2020360].
- [24] Kabalka, G. W.; Zhou, L.-L.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 857.
- [25] Ghaffarzadeh, M.; Bolourtchian, M.; Fard, Z. H.; Halvagar, M. R.; Mohsenzadeh, F. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1973.
- [26] Vaughn, T. H.; Nieuwland, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 1207.

(Li, L.; Fan, Y.)