

溴水催化还原的 α,α,α -三溴甲基酮类化合物的高选择性控制脱溴反应研究

伊力努热·热夏提, 储向龙, 曾 竟*, 阿布都热西提·阿布力克木*

新疆师范大学化学系, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2022年6月1日; 录用日期: 2022年6月30日; 发布日期: 2022年7月7日

摘 要

以1,4-二氧六环为溶剂, 通过调节溴水溶液的质量和反应温度, 实现了 α,α,α -三溴甲基酮的高选择性还原脱溴。以中等至良好的收率合成了 α,α -二溴甲基酮和 α -一溴甲基酮。该反应具有广泛的底物和官能团耐受性, 为 α,α -二溴甲基酮和 α -单溴甲基酮衍生物的合成提供了新途径。以 α,α,α -三溴甲基酮(0.1 mmol)为反应底物, 在80℃下1,4-二氧六环溶剂中加入20 mg溴水(Br_2 (3.2 mg), H_2O (16.8 mg))作为还原剂可得到产率为86%的 α,α -二溴甲基酮。在 α,α,α -三溴甲基酮类化合物的单次脱溴反应中, 发现反应温度和溴水质量对 α -一溴甲基酮的合成产生重大影响。因此, 在本实验中, 我们不断调整溴水的质量, 调整反应温度, 实现选择性合成 α -一溴甲基酮。以 α,α,α -三溴甲基酮(0.1 mmol)为原料, 30 mg溴水(Br_2 (4.8 mg), H_2O (25.2 mg))为催化剂, 温度120℃, 在1,4-二氧六环溶剂中可得到收率77%的 α -一溴甲基酮。

关键词

溴水, α,α,α -三溴甲基酮, 选择性脱溴

Study on Highly Selective Control of Debromination Reaction of α,α,α -Tribromomethyl Ketones Catalyzed by Bromine Water

Rexiati Yilnure, Xianglong Chu, Jing Zeng*, Abulikemu Abudu Rexit*

Department of Chemistry, Xinjiang Normal University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 1st, 2022; accepted: Jun. 30th, 2022; published: Jul. 7th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 伊力努热·热夏提, 储向龙, 曾竟, 阿布都热西提·阿布力克木. 溴水催化还原的 α,α,α -三溴甲基酮类化合物的高选择性控制脱溴反应研究[J]. 化学工程与技术, 2022, 12(4): 241-251. DOI: 10.12677/hjct.2022.124032

Abstract

Using 1,4-dioxane or tetrahydrofuran as a solvent, the highly selective reductive debromination of α,α,α -tribromomethyl ketones was achieved by adjusting the quality of bromine water solution and reaction temperature. The α,α -dibromomethyl ketones, α -monobromomethyl ketones, and methyl ketones with moderate to good yields were synthesized. This reaction has a wide range of substrates and functional group tolerance, providing a new pathway for the synthesis of α,α -dibromomethyl ketone, α -monobromomethyl ketone methyl ketone derivatives. With α,α,α -Tribromomethyl ketone (0.1 mmol) was used as the reaction substrate, and 20 mg of bromine water (Br_2 (3.2 mg), H_2O (16.8 mg)) was added to 1,4-dioxane solvent at 80°C as the reducing agent to obtain a product with a yield of 86% α,α -Dibromomethyl ketone. In the single debromination reaction of tribromomethyl ketone compounds, it was found that the reaction temperature and the quality of bromine water were important to the synthesis of α -bromomethyl ketone and have a significant impact. The synthesis of Dibromomethyl ketones can have a significant impact. Therefore, in this experiment, we constantly adjust the quality of bromine water, adjust the reaction temperature, and realize selective synthesis α -Bromomethyl ketone. With α,α,α -tribromophenone (0.1 mmol) as the raw material, 30 mg of bromine aqueous solution, Br_2 (4.8 mg) as a catalyst, H_2O (25.2 mg)), the temperature being 120°C , a 77% yield can be obtained within a 1,4-dioxane solvent α -Monobromomethyl ketone.

Keywords

Bromine Water, α,α,α -Tribromomethyl Ketones, Selective Debromination

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

α -一卤甲基酮和 α,α -二卤甲基酮作为重要的有机合成中间体, 在各类有机物的合成中被广泛使用[1]-[6]。例如它们常被用于环丙烷[7]、酰胺[8]、醛[9]、炔[10]、酮[11]、 α,β -二卤甲基酮[12] [13] [14] [15]、不饱和酮或 1,4-二酮、炔醇、杂环化合物等的合成, 除此之外, α -一卤甲基酮和 α,α -二卤甲基酮骨架也广泛存在于天然产物、药物、农药中, 并表现出较优的生物活性, 比如抗真菌、抗艾滋病毒和抗肿瘤活性等[16] (图 1)。鉴于 α -一卤甲基酮和 α,α -二卤甲基酮类化合物的重要作用, 建立该类化合物的合成新方法具有重要的意义。

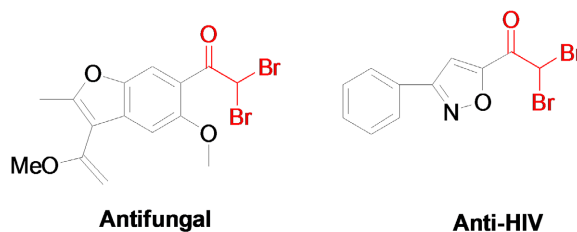


Figure 1. Important α,α -dihalomethyl ketone compounds
图 1. 重要的 α,α -二卤甲基酮化合物

到目前为止, 人们对 α -一卤甲基酮和 α,α -二卤甲基酮的合成方法也进行了研究, 除利用苯乙酮与溴源的

溴化反应外[17], 还有以下三种常用的方法: 一是以炔烃为起始原料(图 2(I)) [18] [19] [20] [21], $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、氧化酮、氯化铁、 MnO_4^- 为催化剂或氧化剂的溴代反应。二是使用单质溴作为溴源, 实现了 α -一卤甲基酮和 α,α -二卤甲基酮的高效合成(图 2(II)) [22] [23], 但该方法较难停留在 α -一卤甲基酮的合成。三是使用 1,3-二氯-5,5-二甲基乙内酰脲(DCDMH)为选择性氯代试剂来制备 α -单氯酮或 α,α -二氯酮(图 2(III)) [24] [25]。

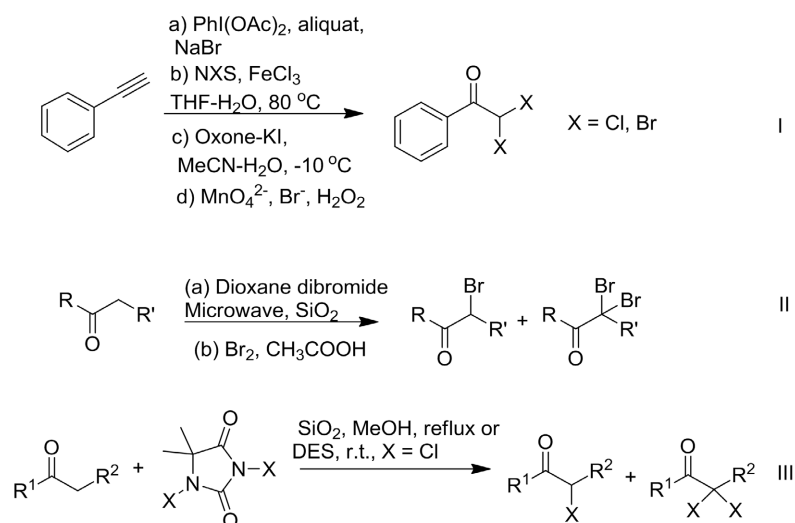


Figure 2. Direct halogenation synthesis of α -mono- and α,α -dihalo-methylketones
图 2. 直接卤代法合成 α -一卤甲基酮和 α,α -二卤甲基酮

与上述直接卤代方式制备 α -一卤甲基酮和 α,α -二卤甲基酮相比, α -多卤代酮的选择性脱卤也是较为有效的方式, 例如在金属钪、铟、碲或离子液体等催化下的选择性脱卤反应(图 3(I)) [26] [27] [28] [29], 这些反应大多数在选择性方面受到限制, 因此建立高选择性、便捷的脱卤反应显得非常重要, 目前阿布都热西提课题组在 2020 年提出了以 H_2O - HBr 为还原条件, 对 α,α,α -三溴甲基酮进行脱溴, 实现高选择性地合成 α -一溴甲基酮和 α,α -二溴甲基酮(图 3(II)) [16]。

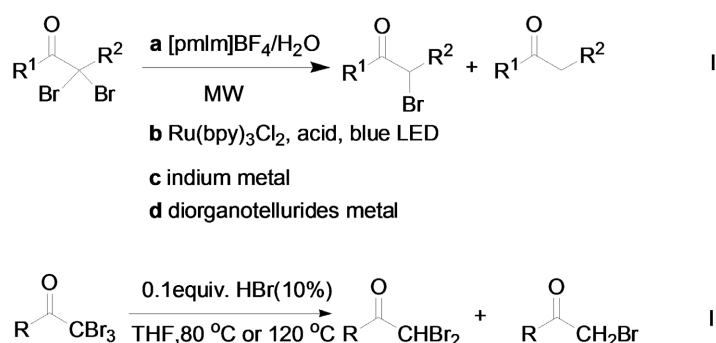


Figure 3. Selective debromination of α -polyhalogenones
图 3. α -多卤代酮的选择性脱溴反应

受上述反应鼓舞, 本课题组继续研究 α -多溴代甲基酮的选择性脱溴反应, 在本论文中, 从 α,α,α -三溴甲基酮出发, 通过改变反应温度和溴水质量、溶剂等因素, 实现了 α -多溴代甲基酮的高效选择性控制还原, 分别获得 α -一溴甲基酮和 α,α -二溴甲基酮等化合物。该类反应产物易于调控, 产率较优, 底物适

用范围广, 官能团耐受力强, 并对反应机理进行了研究, 初步推测了溴水催化下的 α -多溴代甲基酮类化合物的选择性脱溴反应机理。

2. 实验部分

2.1. 仪器和试剂

HMS-14 数字型加热磁力搅拌器(上海泰坦科技股份有限公司); IKA-HB10 型旋转蒸发器(上海兴创仪器设备有限公司); XT4-100B 型熔点仪(北京市科仪电光仪器厂); Varian Inoova-400 型核磁共振谱仪(美国 Varian 公司); 研究过程中使用的所有试剂均在泰坦科技探索平台购买。

2.2. 实验方法

2.2.1. 化合物 2 的合成

在 15 mL 厚壁耐压瓶中依次加入磁子、0.1 mmol **1**、1,4-二氧六环为溶剂, 添加 20 mg 溴水溶液(Br_2 (3.2 mg)、水(16.8 mg)), 80°C 下进行反应, 底物全部反应完后, 用薄层层析板纯化, 石油醚: 二氯甲烷(3:1 体积比), 得到产物 **2a**~**2o**。因为都是已知物, 所以只提供了核磁共振氢谱。

2.2.2. 化合物 3 的合成

在 15 mL 厚壁耐压瓶中依次加入磁子、0.1 mmol **1**、1,4-二氧六环为溶剂, 添加 30 mg 溴水溶液(Br_2 (4.8 mg)、水(25.2 mg)), 120°C 下进行反应, 底物全部反应完后, 用薄层层析板纯化, 石油醚: 二氯甲烷(3:1 体积比), 得到产物 **3a**~**3o**。因为都是已知物, 提供了核磁共振氢谱。

2.3. 化合物的结构与表征

2,2-二溴-1-苯基乙酮(**2a**) [8]: 23.9 mg, 白色固体, 分离产率 86%。m.p. 36.0°C; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.05 (t, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-(2-氯苯基)-乙酮(**2b**): 27.9 mg, 无色液体, 分离产率 90%。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50~7.46 (m, 2H), 7.40~7.34 (m, 1H), 6.76 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-(3-氯苯基)-乙酮(**2c**): 20.2 mg, 无色液体, 分离产率 65%。 ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.05 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-(4-氯苯基)-乙酮(**2d**) [8]: 24.2 mg, 白色固体, 分离产率 78%。m.p. 91.0°C~92.0°C; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.07 (d, $J=12$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-(4-溴-苯基)-乙酮(**2e**) [8]: 28 mg, 白色固体, 分离产率 78%。m.p. 90.0°C~91.0°C; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-(4-氟苯基)-乙酮(**2f**) [8]: 21.8 mg, 白色固体, 分离产率 74%。m.p. 36°C; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.17~8.14 (m, 2H), 7.21~7.17 (m, 2H), 6.62 (s, 1H)。

4-(2,2-二溴-乙酰基)-苄腈(**2g**) [8]: 22.6 mg, 白色固体, 分离产率 75%。m.p. 97.0°C~98.0°C; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.23 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H)。

4-(2,2-二溴-乙酰基)-苯甲酸甲酯(**2h**) [8]: 25.7 mg, 白色固体, 分离产率 77%。m.p. 41.0°C~42.0°C; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.13 (s, 4H), 6.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)。

2,2-二溴-1-(4-溴-2-氟-苯基)-乙酮(**2i**) [8]: 27.8 mg, 白色固体, 分离产率 74%。m.p. 47.0°C~48.0°C; ^1H NMR (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.88 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-对甲苯基乙酮(**2j**) [8]: 20.5 mg, 白色固体, 分离产率 70%。m.p. 95.0°C~96.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 2.43 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-(4-叔丁基-苯基)-乙酮(**2k**): 25.8 mg, 无色液体, 分离产率 77%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 1.34 (s, 9H)。

2,2-二溴-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮(**2l**): 22.4 mg, 无色液体, 分离产率 73%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 3.88 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-噻吩-2-基乙酮(**2m**): 22.3 mg, 无色液体, 分离产率 79%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.00 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.98 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H)。

2,2-二溴-1-萘-2-基乙酮(**2n**) [8]: 27 mg, 白色固体, 分离产率 82%。m.p. 97.0°C~98.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.63 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.94~7.84 (m, 2H), 7.65 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H)。

1,1-二溴-4-苯基-丁烷-2-酮(**2o**): 12.9 mg, 无色液体, 分离产率 42%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.30 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.23~7.20 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 3.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。

2-溴-1-苯基乙酮(**3a**) [8]: 15.3 mg, 白色固体, 分离产率 77%。m.p. 45.0°C~46.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.63~7.59 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.46 (s, 2H)。

2-溴-1-(2-氯苯基)-乙酮(**3b**): 16.7 mg, 无色液体, 分离产率 72%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.39~7.35 (m, 1H), 4.52 (s, 2H)。

2-溴-1-(3-氯苯基)-乙酮(**3c**) [8]: 14 mg, 白色固体, 分离产率 60%。m.p. 39.0°C~40.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60~7.57 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H)。

2-溴-1-(4-氯苯基)-乙酮(**3d**) [8]: 15.4 mg, 白色固体, 分离产率 66%。m.p. 92.0°C~93.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.39 (s, 2H)。

2-溴-1-(4-溴苯基)-乙酮(**3e**) [8]: 18.6 mg, 白色固体, 分离产率 67%。m.p. 109.0°C~110.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H)。

2-溴-1-(4-氟苯基)-乙酮(**3f**) [8]: 13.2 mg, 白色固体, 分离产率 61%。m.p. 43.0°C~44.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.04~8.00 (m, 2H), 7.20~7.14 (m, 2H), 4.41 (s, 2H)。

4-(2-溴-乙酰基)-苄腈(**3g**) [8]: 15.7 mg, 白色固体, 分离产率 70%。m.p. 91.0°C~92.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H)。

4-(2-溴-乙酰基)-苯甲酸甲酯(**3h**) [8]: 16.6 mg, 白色固体, 分离产率 65%。m.p. 135.0°C~136.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.95 (s, 3H)。

2-溴-1-(4-溴-2-氟苯基)-乙酮(**3i**): 19.5 mg, 无色液体, 分离产率 66%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7.39 (m, $J = 8$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J = 4$ Hz, 2H)。

2-溴-1-对甲苯基乙酮(**3j**) [8]: 14.5 mg, 白色固体, 分离产率 68%。m.p. 49.0°C~50.0°C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.43 (s, 3H)。

2-溴-1-(4-叔丁基苯基)-乙酮(**3k**): 18.2 mg, 无色液体, 分离产率 71%。 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.93 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.44 (s, 2H), 1.35 (s, 9H)。

2-溴-1-(4-甲氧基-苯基)-乙酮(**3l**): 15.2 mg, 无色液体, 分离产率 67%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.87 (s, 1H)。

2-溴-1-噻吩-2-基乙酮(**3m**): 12.5 mg, 无色液体, 分离产率 61%。¹H NMR(CDCl₃, TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.37 (s, 2H)。

2-溴-1-萘-2-基乙酮(**3n**) [8]: 19 mg, 白色固体, 分离产率 76%。m.p. 81.0°C~82.0°C; ¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz) (ppm) δ 8.51 (s, 1H), 8.04~7.97 (m, 2H), 7.93~7.88 (m, 2H), 7.65~7.56 (m, 2H), 4.58 (s, 2H)。

1-溴-4-苯基丁烷-2-酮(**3o**): 9.2 mg, 无色液体, 分离产率 41%。¹H NMR (CDCl₃, TMS, 400 MHz) (ppm) δ 7.29 (t, J =8.0 Hz, 2H), 7.22~7.18 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.01~2.92 (m, 4H)。

3. 结果与讨论

3.1. α,α -二溴甲基酮类化合物的合成研究

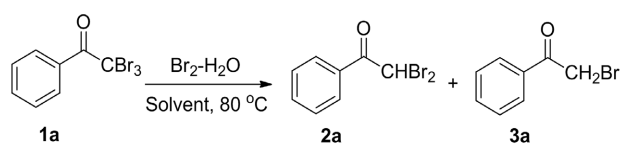
3.1.1. 反应条件优化

α -多溴代甲基酮的高选择性控制脱溴反应仍然是一个巨大的挑战, 在研究开始时, 首先选择 α,α,α -三溴苯乙酮(**1a**, 0.1 mmol)作为反应底物, 在 80°C 下, 加入 100 mg 溴水溶液(Br₂ (16 mg)、水(84 mg))对不同溶剂进行了筛选, 令人欣喜的是, 相较乙酸乙酯、乙醇、乙腈、四氢呋喃等溶剂(表 1, Entries 2~5), 以 1,4-二氧六环作为溶剂时, 目标产物 α,α -二溴苯乙酮(**2a**)产率可达 58% (表 1, Entry 1)。因此在下一步条件优化时选用 1,4-二氧六环为溶剂进行反应。紧接着, 继续考查了溴水溶液质量对 α -多溴代甲基酮的选择性脱溴反应的影响, 研究表明溴水溶液质量也是实现选择性脱溴的关键所在, 当使用 20 mg 溴水溶液, **2a** 产率达到最优(表 1, Entry 8), 产率高达 86%, 增加或降低溴水质量均导致 **2a** 产率下降(表 1, Entries 6~12)。最后, 考察温度影响时发现, 升高温度或降低温度均导致 **2a** 产率下降(表 1, Entry 13), 温度降低到 60°C 时, 发现 **2a** 产率为 73%, 而温度升高至 100°C 时, **2a** 的产率明显下降, 为 28%, 并伴随 58% 产率的 α -一溴苯乙酮 **3a** 生成。

通过上述反应条件筛选, 确定了目标分子 **2a** 的最佳条件: α,α,α -三溴苯乙酮(**1a**, 0.1 mmol)作为反应底物, 在 80°C 的 1,4-二氧六环溶剂中, 溴水溶液 20 mg (Br₂ (3.2 mg)、H₂O (16.8 mg))为还原剂在 3.5 h 内可获得 86% 的 **2a**。

Table 1. Optimization of reaction conditions for synthesis of α,α -dibromomethyl ketone compounds^a

表 1. α,α -二溴甲基酮类化合物的合成反应条件优化^a



Entry	Br ₂ (eq.)	H ₂ O (eq.)	m (Br ₂ -H ₂ O)/mg	solvent	Yield/ 2a % ^b	Yield/ 3a % ^b
1	1	46.7	100	1,4-dioxane	58	5
2	1	46.7	100	THF	52	0
3	1	46.7	100	EtOAc	30	16
4	1	46.7	100	EtOH	39	29
5	1	46.7	100	MeCN	0	0
6	0.05	2.3	5	1,4-dioxane	30	0
7	0.1	4.6	10	1,4-dioxane	29	0
8	0.2	9.3	20	1,4-dioxane	86	0

Continued

9	0.3	14	30	1,4-dioxane	85	0
10	0.4	18.7	40	1,4-dioxane	68	0
11	0.6	28	60	1,4-dioxane	59	0
12	0.8	37.3	80	1,4-dioxane	58	0
13 ^c	0.2	9.3	20	1,4-dioxane	73	0
14 ^d	0.2	9.3	20	1,4-dioxane	28	58

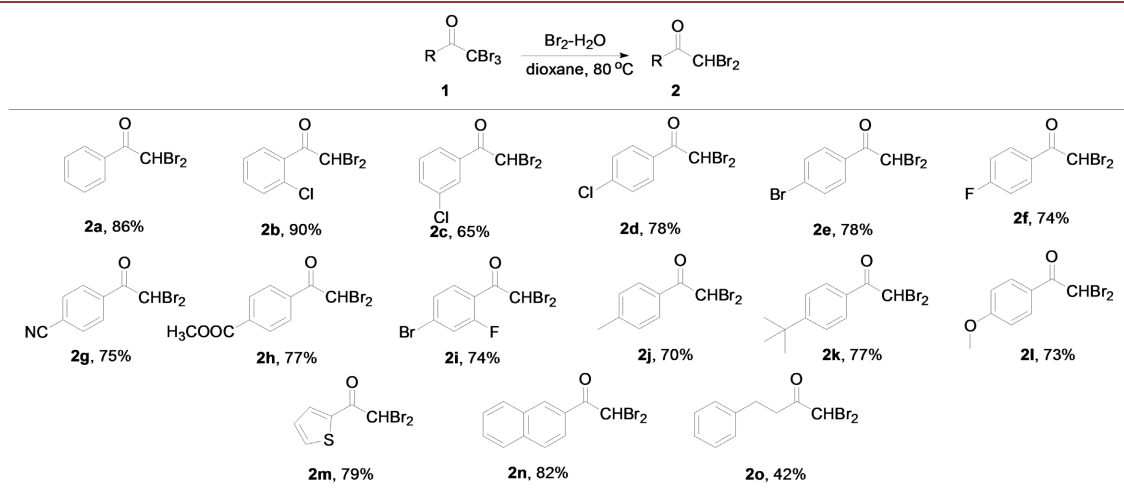
^aReaction conditions: 80 °C, **1a** (0.1 mmol), bromine water solution (Eq. (Br₂):(Eq. H₂O) = 0.2:9.3), solvent (1 mL). ^bIsolated yield. ^ctemperature was at 60 °C. ^dtemperature was at 100 °C.

3.1.2. 底物的扩展

在上述最优条件下,继续考察了该法的底物范围和官能团耐受性,结果如表 2 所示,研究结果表明:不同芳基取代的 α,α,α -三溴甲基酮均能顺利地进行了脱溴反应,获得 42%~90%产率的 α,α -二溴甲基酮化合物(**2a**~**2o**),其中芳环上带有吸电子性质的取代基往往对 **2** 的产率有积极影响。考察芳环上取代基位置对产物 **2** 的产率影响时发现:与芳环上间位和对位有取代基相比,当羰基邻位上有取代基基时,脱溴反应更具优势(**2b**~**2d**),值得一提的是,缺电子芳香族和大共轭芳香族底物也可分别以 79%和 82%的产率顺利地实现选择性脱溴反应(**2m**~**2n**)。此外, α -多卤代烷基酮的脱溴反应同样能顺利进行,得到相应的产物 **2o**,产率为 42%,同时发现,该选择性脱溴反应在卤素、酯基、氰基、酮基等官能团存在下,同样也能实现 **2a**~**2o** 的有效合成。上述研究结果表明,该反应条件易于控制,底物适用范围广,官能团耐受性强,为 α,α -二溴甲基酮化合物的制备提供了较优的合成策略。

Table 2. Synthesis of the α,α -dibromomethyl ketones **2a**~**2o**^{a,b}

表 2. α,α -二溴甲基酮 **2a**~**2o** 的合成^{a,b}



^aReaction conditions: 80 °C, **1a** (0.1 mmol), bromine water solution (Eq. (Br₂):(Eq. H₂O) = 0.2:9.3), solvent (1 mL). ^bIsolated yield.

3.2. α -一溴甲基酮类化合物的合成研究

3.2.1. 反应条件优化

在 α,α,α -三溴甲基酮化合物的单脱溴反应中发现,反应温度和溴水质量等对 α,α -二溴甲基酮类化合物

的合成均能产生较大影响, 因此本实验中继续通过调整溴水质量和调控反应温度, 以期实现 α -溴甲基酮类化合物的选择性合成。首先将反应温度升高至 100℃, 发现使用 20 mg 溴水时, 就能获得 58% 产率的 α -溴苯乙酮 **3a**, 但继续增加溴水质量, **3a** 的产率略微下降(表 3, Entries 2~3)。因此改变反应温度, 欣喜的是当反应温度提高到 120℃, 20 mg 溴水存在下, **3a** 产率有了明显提高, 产率可达 70% (表 3, Entry 4), 在此条件下, 通过调整溴水质量, 当使用 30 mg 溴水时 **3a** 产率达到最优, 可至 77% (表 3, Entry 5)。但继续将温度提高到 160℃ 时, **3a** 产率明显下降, 仅有 25% 产率的 **3a** 生成, 并伴随大量全脱溴产物苯乙酮 **4a** 生成(表 3, Entry 8)。

获得了 **3a** 的最优反应条件: **1a** (0.1 mmol) 为原料, 溴水溶液 30 mg Br₂ (4.8 mg) 为催化剂, H₂O (25.2 mg), 温度为 120℃, 在 1,4-二氧六环溶剂中进行时 0.5 h 内可获得 77% 的 **3a**。

Table 3. Optimization of reaction conditions for synthesis of α -mono-bromomethyl ketones^a

表 3. α -溴甲基酮类化合物的合成反应条件优化^a

Entry	Br ₂ (eq.)	H ₂ O (eq.)	m (Br ₂ -H ₂ O)/mg	T/°C	Yield/ 3a % ^b	Yield/ 4a % ^b
1	0.2	9.3	20	100	58	0
2	0.3	14	30	100	55	0
3	0.4	18.7	40	100	53	0
4	0.2	9.3	20	120	70	0
5	0.3	14	30	120	77	0
6	0.4	18.7	40	120	76	0
7	0.6	28	60	120	57	0
8	0.3	14	30	160	25	43

^aReaction conditions: 120℃, **1a** (0.1 mmol), bromine water solution (Eq. (Br₂):(Eq. H₂O) = 0.3:14), solvent (1 mL). ^bIsolated yield.

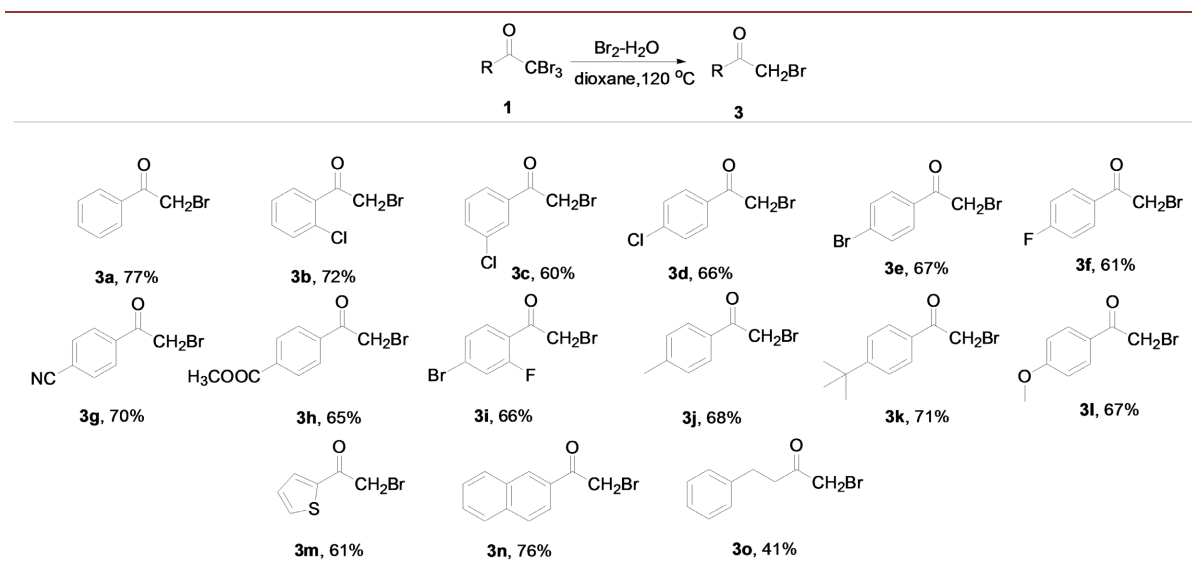
3.2.2. 底物的扩展

在上述最优条件下, 继续研究了该法的底物范围和官能团耐受性(表 4)。值得一提的是各种取代底物在脱二溴反应中具有良好的相容性, 通过实验观察到芳香环上带有吸电子取代基和给电子基团的 α -多卤代物均适用于该方法, 获得中等至良好产率的脱溴产物 **3a~3l**, 同时发现在 α -溴甲基酮的合成中, 缺电子芳香底物、大共轭芳香族底物和脂肪族取代的 α,α,α -三溴甲基酮都可以顺利进行, 以中等产率得到相应的产物 **3m~3o**。

3.3. 反应机理

为深入地了解反应机理, 以 α,α,α -三溴甲基 4-叔丁基苯基酮为原料, 在 160℃ 温度下, 以四氢呋喃为溶剂, 40 mg (Br₂ (6.4 mg)、D₂O (33.6 mg)) Br₂/D₂O 为催化剂进行了对照实验, 获得收率 70% 的氘化产物, 氘代率 99%, 表明 H 原子来自 H₂O (图 4)。

Table 4. Synthesis of the α -monobromomethyl ketones **3a~3o**^{a,b}
表 4. α -溴甲基酮 **3a~3o** 的合成^{a,b}



^aReaction conditions: 120 °C, **1a** (0.1 mmol), bromine water solution (Eq. (Br₂):(Eq. H₂O) = 0.3:14), solvent (1 mL). ^bIsolated yield.

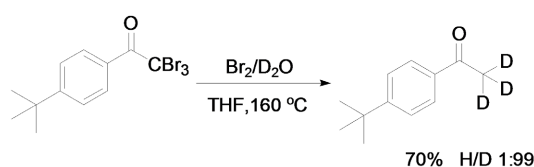


Figure 4. Control experiments
图 4. 对照实验

基于上述结果和文献报道[8], 提出了可能的反应机理(图 5), 溴单质和水反应产生 HBr 和 HBrO, HBrO 也可以进行歧化反应生成 HBr 和 HBrO₃, α,α,α -三溴甲基酮 **1a** 和 HBr 在溶剂 1,4-二氧六环等作用下生成中间体 **A**, **A** 继续通过消除反应产生烯醇化的中间体 **B**, 最后中间体 **B** 异构化获得产物 **2a**, 在体系中 **2a** 可进一步进行脱溴反应得到 **3a**。

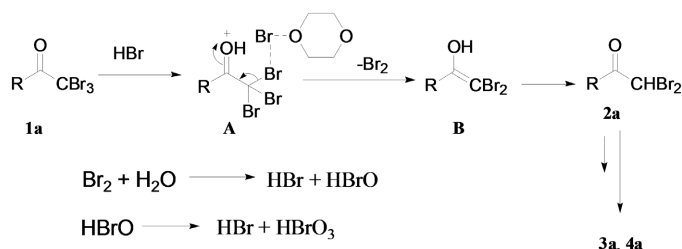


Figure 5. Possible selective debromination mechanism of α,α,α -tribromomethyl ketone

图 5. α,α,α -三溴甲基酮的可能脱溴反应机理

4. 结论

本文报道了以 1,4-二氧六环为溶剂, 通过调节溴水溶液的质量和反应温度, 实现了 α,α,α -三溴甲基酮

的高选择性还原脱溴。以中等至良好的收率合成了 α,α -二溴甲基酮和 α -溴甲基酮。是一种基于溴水溶液催化还原的 α,α,α -三溴甲基酮类化合物的高选择性脱溴反应, 通过调整溴水溶液质量、改变反应温度和溶剂, 建立了 α,α -二溴甲基酮和 α -溴甲基酮类化合物的合成新方法, 该法具有催化剂易得、条件便于控制, 官能团耐受性好、底物范围广等优点。通过对照实验, 确定了脱溴还原的氢源来自水中的氢, 并提出了该类脱溴反应可能的反应机理。

基金项目

新疆维吾尔自治区高校科研计划自然科学重点项目(No. XJEDU2020I015)资助项目。

参考文献

- [1] Roman, B.I., De Kimpe, N. and Stevens, C.V. (2010) Synthesis of β -, γ -, δ -, ..., ω -Halogenated Ketones and Aldehydes. *Chemical Reviews*, **110**, 5914-5988. <https://doi.org/10.1021/cr900409h>
- [2] Shakya, N., Srivastav, N.C., Desroches, N., Agrawa, B., Kunimoto, D.Y. and Kumar, R. (2010) 3'-Bromo Analogues of Pyrimidine Nucleosides as a New Class of Potent Inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. *Medicinal Chemistry Research*, **53**, 4130-4140. <https://doi.org/10.1021/jm100165w>
- [3] Yang, Y., Balati, H. and Rexit, A.A. (2019) Research on Reduction of α,α,α -Tribromomethyl Ketones via Thiophenol. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **39**, 727-733. <https://doi.org/10.6023/cjoc201810003>
- [4] 刘世钊, 阿布都热西提·阿布力克木. 一种简单、温和、高效、无金属催化的双硫化物合成方法[J]. 化学通报, 2019, 82(3): 270-274.
- [5] 郑梦霞, 曾竟, 买里克扎提·买合木提, 阿布都热西提·阿布力克木. HBr 催化 α -溴代甲基酮类化合物的全脱溴反应研究[J]. 有机化学, 2021, 41(5): 2121-2126.
- [6] Abulipizi, G., Balati, H. and Rexit, A.A. (2021) Synthesis of α -Bromomethyl Ketones in CuBr-bpy System. *Heterocycles*, **102**, 318-324. <https://doi.org/10.3987/COM-20-14360>
- [7] Simmons, H.E. and Smith, R.D.J. (1959) A New Synthesis of Cyclopropanes. *Journal of the American Chemical Society*, **81**, 4256-4264. <https://doi.org/10.1021/ja01525a036>
- [8] Shanmugapriya, D., Shankar, R., Satyanarayana, G., Dahanukar, V.H., Syam Kumar, U.K., Vembu, N., et al. (2008) Aerial Oxidation of 2,2-Dibromo-1-Aryl and Heteroaryl Ethanones: A Facile Synthesis of Aryl and Heteroaryl α -Keto Amides. *Synlett*, No. 19, 2945-2950. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087353>
- [9] Li, W., Li, J., DeVincentis, D. and Mansour, T.S. (2004) Oxygen Transfer from Sulfoxide: Formation of Aromatic Aldehydes from Di-Halomethylarenes. *Tetrahedron Letters*, **45**, 1071-1074. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2003.11.072>
- [10] Corey, E.J. and Fuchs, P.L. (1972) A Synthetic Method for Formyl \rightarrow Ethynyl Conversion. *Tetrahedron Letters*, **36**, 3769-3772. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94157-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94157-7)
- [11] Marvel, C.S. and Sperry, W.M. (1928) Benzophenone. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 26. <https://doi.org/10.1002/0471264180.os008.08>
- [12] 吴红伟, 杨高升. α -卤代酮与芳香二胺经氧化-缩合过程一锅法合成喹啉衍生物[J]. 有机化学, 2008, 28(12): 2132-2136.
- [13] 孙楠, 王欣, 丁志彬, 张齐, 徐徐, 徐海军, 王石发. 新型蒗烷基噻唑衍生物的合成及其生物活性研究[J]. 有机化学, 2016, 36(10): 2489-2495.
- [14] 杨靖文, 陈建波, 王诗婕, 吴小梅, 马宝娣, 徐毅. “一锅煮”的化学-酶法合成手性 α -卤代芳基醇[J]. 有机化学, 2018, 38(7): 1811-1816.
- [15] Wang, M.R., Wu, Y.Z., Yao, J., Deng, L., Pan, Y., Huang, K., et al. (2019) Triethylamine Promoted the C-C Bond Cleavage of α -Halo Ketones: α -Acetoxyaryl Ketone Synthesis. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **39**, 3223-3229. <https://doi.org/10.6023/cjoc201904051>
- [16] Wang, H., Zheng, M.X., Rexit, A.A., Huang, G., Cheng, Z. and Rexit, A.A. (2020) Selective Debromination of α,α,α -Tribromomethylketones with HBr-H₂O Reductive Catalytic System. *European Journal of Organic Chemistry*, **2020**, 6455-6458. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001118>
- [17] Norihiro, T., Kazunori, B., Takafumi, I., Nobuta, T., Miura, T. and Itoh, A. (2011) Tandem Oxidation/Bromination of Ethyl Aromatics to α,α -Dibromoacetophenones with Molecular Oxygen under Visible Light Irradiation. *Tetrahedron Letters*, **52**, 3821-3824. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.077>

- [18] Pandit, P., Gayen, K.S., Khamarui, S., Chatterjee, N. and Maiti, D.K. (2011) Addition of Halide to Pi-Bond Directly from Aqueous NaX Solution: A General Strategy for Installation of Two Different Functional Groups. *Chemical Communications*, **47**, 6933-6935. <https://doi.org/10.1039/c1cc11685a>
- [19] Liu, J., Li, W., Wang, C., Li, Y. and Li, Z. (2011) Selective 1,2-Dihalogenation and Oxy-1,1-Dihalogenation of Alkynes by N-Halosuccinimides. *Tetrahedron Letters*, **52**, 4320-4323. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.047>
- [20] Madabhushi, S., Jillella, R., Mallu, K.K., Godala, K.R. and Vangipuram, V.S. (2013) A New and Efficient Method for the Synthesis of α,α -Dihaloketones by Oxyhalogenation of Alkynes Using Oxone[®]-KX (X = Cl, Br, or I). *Tetrahedron Letters*, **54**, 3993-3996. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.072>
- [21] Conte, V., Floris, B., Galloni, P. and Silvagni, A. (2005) Oxybromination of Ethynylbenzene Catalysed by Molybdenum Complexes in Organic Solvent and in Ionic Liquids. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **347**, 1341-1344. <https://doi.org/10.1002/adsc.200505114>
- [22] Paul, S., Gupta, V., Gupta, R. and Loupy, A. (2003) Microwave-Induced Selective Synthesis of α -Bromo and α,α -Dibromoalkanones Using Dioxane-Dibromide and Silica Gel under Solvent-Free conditions. *Tetrahedron Letters*, **44**, 439-442. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(02\)02601-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02601-1)
- [23] Tatar, J., Baranac-Stojanovic, M., Stojanovic, M. and Marković, R. (2009) Reactions of *Ortho*-Substituted α,α -Dibromoacetophenones with Nucleophiles: First Examples of Combined Carbophilic and Bromophilic Attack on C-Br Bonds. *Tetrahedron Letters*, **50**, 700-703. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.104>
- [24] Chen, Z., Zhou, B., Cai, H., Wei, Z. and Zou, X. (2009) Simple and Efficient Methods for Selective Preparation of α -Mono or α,α -Dichloro Ketones and β -Ketoesters by Using DCDMH. *Green Chemistry*, **11**, 275-278. <https://doi.org/10.1039/B815169E>
- [25] Wu, C., Xin, X., Fu, Z.M., Xie, L.-Y., Liu, K.-J., Wang, Z., *et al.* (2017) Water-Controlled Selective Preparation of α -Mono or α,α' -Dihalo Ketones via Catalytic Cascade Reaction of Unactivated Alkynes with 1,3-Dihalo-5,5-Dimethylhydantoin. *Green Chemistry*, **19**, 1983-1989. <https://doi.org/10.1039/C7GC00283A>
- [26] Ranu, B.C., Chattopadhyay, K. and Jana, R. (2007) Ionic Liquid Promoted Selective Debromination of α -Bromoketones under Microwave Irradiation. *Tetrahedron*, **63**, 155-159. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.10.035>
- [27] Maji, T., Karmakar, A. and Reiser, O. (2011) Visible-Light Photoredox Catalysis: Dehalogenation of Vicinal Dibromo-, α -halo-, and α,α -dibromocarbonyl Compounds. *Journal of Organic Chemistry*, **76**, 736-739. <https://doi.org/10.1021/jo102239x>
- [28] Ranu, B.C., Guchhait, S.K. and Sarkar, A. (1998) Stereoselective Debromination of Aryl-Substituted Vic-Dibromide with Indium Metal. *Chemical Communications*, **19**, 2113-2114. <https://doi.org/10.1039/a806530f>
- [29] Butcher, T.S., Zhou, F. and Detty, M.R. (1998) Debrominations of Vic-Dibromides with Diorganotellurides. 1. Stereoselectivity, Relative Rates, and Mechanistic Implications. *Journal of Organic Chemistry*, **63**, 169-176. <https://doi.org/10.1021/jo9713363>