

官能化二硫缩烯酮的选择性 α -溴代反应

巴哈尔古丽·别克吐尔逊^{1,2}, 王 芒¹, 韩 锋¹, 刘 群¹

(1. 东北师范大学化学学院, 长春 130024; 2. 伊犁师范学院化学系, 伊犁 835000)

摘要 发展了一种适用范围广、高效且高选择性的官能化二硫缩烯酮的 α -溴代反应. 在少量水存在下, 在四氢呋喃溶液中, 以溴化铜为溴代试剂, 经由官能化二硫缩烯酮(**1**)的 α -溴代反应制备了结构多样的 α -溴代二硫缩烯酮(**2**).

关键词 官能化二硫缩烯酮; 溴化铜; α -溴代反应

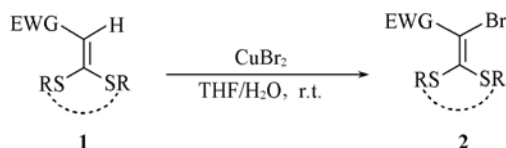
中图分类号 O621.2

文献标识码 A

文章编号 0251-0790(2010)04-0727-04

官能化二硫缩烯酮在有机合成中的应用十分广泛^[1,2], 近年来, 本课题组围绕着二硫缩烯酮(**1**, 结构见 Scheme 1)的 α -官能化反应开展了系列研究工作^[3-12], 以期扩展二硫缩烯酮在合成中的应用. 先后实现了二硫缩烯酮的 α -卤代脱羧反应(包括 α -碘代脱羧^[6,7]和溴代脱羧反应^[9])、 α -硝化脱乙酰基反应^[10]、 α -溴代脱乙酰基反应^[11]以及 α -重氮偶联脱羧反应^[12].

α -卤代二硫缩烯酮(**2**, 结构见 Scheme 1)是一类重要的有机中间体^[1,2,6,7], 其与肼的反应被成功地用于吡啶类衍生物的合成^[11,13]. Junjappa 等^[13,14]曾以 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)为溴源, 实现了二硫缩烯酮的 α -溴代反应, 但反应仅局限于 α -芳甲酰基二硫缩烯酮的溴代. 我们曾利用单质溴与 α -羧基二硫缩烯酮的溴代脱羧反应, 制备了 α -溴代二硫缩烯酮^[6,7], 但反应的区域选择性较差. 当反应物分子中含有富电子芳基或双键时, 往往伴随着芳基的溴代或双键的溴加成产物的生成. 为了提高 α -溴代反应的选择性, 本文采用廉价且易于处理的溴化铜为溴代试剂^[15], 以四氢呋喃为溶剂, 以水为辅助试剂, 实施了官能化二硫缩烯酮(**1**)的 α -溴代反应. 实验结果表明, 该溴代反应的适用范围扩大, 并可高生产率及高选择性地制备结构多样的 α -溴代二硫缩烯酮(**2**), 其反应式如 Scheme 1.



EWG: electron-withdrawing group

Scheme 1 α -Bromination of functionalized ketene dithioacetals

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

INOVA-500 核磁共振仪; MAGNA-560 显微红外光谱仪; AGILIENT-1100 质谱仪; Vario Elchns-O 型全自动元素分析仪; WRS-A 数字熔点仪.

实验所用试剂均为分析纯; 官能化二硫缩烯酮(**1**)按照文献[6~12]方法制备.

1.2 官能化二硫缩烯酮(**1**)的 α -溴代反应

以化合物 **1a** 为例. 向 25 mL 圆底烧瓶中加入 5.0 mL 四氢呋喃及化合物 **1a**(80 mg, 0.5 mmol), 待溶解后加入 0.4 mL 水. 在室温搅拌下, 向该混合物中加入溴化铜(448 mg, 2.0 mmol). TCL 监测底物

收稿日期: 2009-05-12.

基金项目: 国家自然科学基金(批准号: 20872015)和东北师范大学分析测试基金(2009)资助.

联系人简介: 王 芒, 女, 博士, 副教授, 主要从事有机合成研究. E-mail: wangm452@nenu.edu.cn

1a 消失后, 将反应液倾入盛有 15 mL 冷水的烧杯中, 析出固体, 抽滤, 洗涤, 干燥, 得到无色晶体 **2a** (212 mg), 产率 89%.

用相同的方法合成了其它化合物 **2b** ~ **2k**, 结果列于表 1 中.

Table 1 α -Bromination of functionalized ketene dithioacetals

Entry	Compl.	EWG	R, R or R	t/h	Product	Yield(%)
1	1a	MeCO	—(CH ₂) ₂ —	1.5	2a	89
2	1b	CN	—(CH ₂) ₂ —	2.0	2b	98
3	1c	CO ₂ Et	—(CH ₂) ₂ —	4.0	2c	94
4	1d	PhCO	—(CH ₂) ₂ —	1.0	2d	83
5	1e	PhCH=CHCO	—(CH ₂) ₂ —	0.5	2e	99
6	1f	4-MeOC ₆ H ₄ CH=CHCO	—(CH ₂) ₂ —	0.5	2f	98
7	1g	4-ClC ₆ H ₄ CH=CHCO	—(CH ₂) ₂ —	1.0	2g	93
8	1h	PhCO	Me	1.0	2h	97
9	1i	4-MeOC ₆ H ₄ CH=CHCO	Me	2.5	2i	90
10	1j	MeCO	Et	3.0	2j	90
11	1k	PhCH=CHCO	Et	1.5	2k	98

1.3 化合物的表征

化合物 **2a**: m. p. 115 ~ 116 °C (文献值^[11]: 116 ~ 118 °C).

化合物 **2b** 为淡黄色晶体, m. p. 95 ~ 97 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 3.61 ~ 3.63 (m, 2H), 3.74 ~ 3.77 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 163.0, 130.8, 129.7, 36.6, 31.3. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2968, 2211, 1532, 1411, 1279. ES-MS, m/z : 222 [M + 1]⁺. 元素分析(% , C₅H₄NS₂Br 计算值): C 27.25(27.04), H 1.73(1.82), N 6.33(6.31).

化合物 **2c** 为黄色晶体, m. p. 110 ~ 112 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 1.34 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.43 ~ 3.46 (m, 2H), 3.64 ~ 3.67 (m, 2H), 4.26 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 163.1, 162.4, 92.5, 61.8, 41.0, 36.5, 14.0. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2999, 1713, 1437, 1229. ES-MS, m/z : 269 [M + 1]⁺. 元素分析(% , C₇H₉O₂S₂Br 计算值): C 31.10(31.23), H 3.45(3.37).

化合物 **2d** 为棕色晶体, m. p. 99 ~ 101 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 3.45 ~ 3.47 (m, 2H), 3.62 ~ 3.64 (m, 2H), 7.39 ~ 7.42 (m, 2H), 7.46 ~ 7.49 (m, 1H), 7.69 ~ 7.71 (m, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 188.8, 165.7, 138.4, 131.5, 129.0(2C), 127.9(2C), 100.6, 41.2, 36.4. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3065, 2933, 1658, 1605, 1416, 1272. ES-MS, m/z : 301 [M + 1]⁺. 元素分析(% , C₁₁H₉OS₂Br 计算值): C 43.95(43.86), H 2.99(3.01).

化合物 **2e**: m. p. 141 ~ 143 °C (文献值^[9]: 142 ~ 144 °C).

化合物 **2f**: m. p. 167 ~ 168 °C (文献值^[9]: 168 ~ 170 °C).

化合物 **2g** 为黄色晶体, m. p. 123 ~ 125 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 3.43 ~ 3.46 (m, 2H), 3.64 ~ 3.67 (m, 2H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.65 (s, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 181.2, 167.1, 142.7, 135.6, 133.9, 130.8(2C), 129.6(2C), 123.0, 102.1, 41.7, 36.5. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3044, 2969, 1630, 1420, 1169. ES-MS, m/z : 361 [M + 1]⁺. 元素分析(% , C₁₃H₁₀OS₂BrCl 计算值): C 43.09(43.17), H 2.85(2.79).

化合物 **2h**: m. p. 53 ~ 55 °C (文献值^[14]: 51 ~ 52 °C).

化合物 **2i** 为黄色晶体, m. p. 100 ~ 102 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃), δ : 2.30 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.51 ~ 7.54 (m, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), δ : 188.7, 162.3, 146.0, 139.4, 131.5(2C), 127.1, 122.8, 119.3, 115.2(2C), 56.0, 19.3, 16.6. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3056, 2968, 1634, 1598, 1410. ES-MS, m/z : 359 [M + 1]⁺. 元素分析(% , C₁₄H₁₅O₂S₂Br 计算值): C 46.68(46.80), H 4.29(4.21).

化合物 **2j** 为黄色液体, $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.92 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 195.1, 137.8, 122.0, 29.9, 29.1, 28.2, 14.7, 14.0. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 2968, 1696, 1450, 1199. ES-MS, m/z : 269 $[\text{M} + 1]^+$; 元素分析 (% , $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{OS}_2\text{Br}$ 计算值): C 35.82 (35.69), H 4.66 (4.87).

化合物 **2k** 为桔黄色晶体, m. p. 78 ~ 79 $^\circ\text{C}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.79 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.99 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.40 ~ 7.43 (m, 3H), 7.54 ~ 7.58 (m, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 193.5, 178.4, 139.2, 129.9, 129.4 (2C), 128.8, 128.7, 127.7 (2C), 116.5, 57.5, 51.7, 14.6, 14.1. IR (KBr), $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$: 3065, 2966, 1693, 1494, 1234. ES-MS, m/z : 357 $[\text{M} + 1]^+$. 元素分析 (% , $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{OS}_2\text{Br}$ 计算值): C 50.34 (50.42), H 4.76 (4.80).

2 结果与讨论

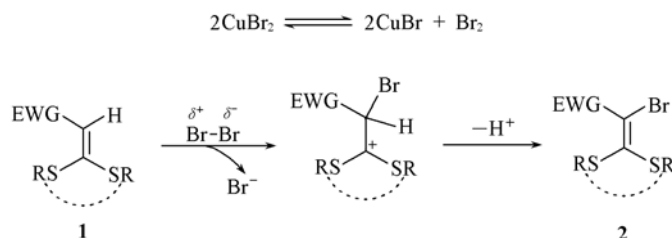
2.1 反应条件的优化和反应的适用范围

在室温及确定 THF 为反应介质的前提下, 以溴化铜为溴代试剂, 选择 α -乙酰基二硫缩烯酮 (**1a**) 的 α -溴代反应为模型反应, 重点考察了原料 **1a** 和溴化铜的物料比以及水对反应的影响. 实验结果表明, 当化合物 **1a** 与溴化铜的摩尔比为 1:4 时, α -溴代产物 **2a** 的产率可达到 40%. 值得注意的是, 水可提高 α -溴代反应的效率. 当向反应混合物中加入 0.4 mL 水时, 可以 89% 的产率获得 α -溴代产物 **2a**.

在优化的反应条件下, 选择具有不同结构的二硫缩烯酮 (**1**), 如化合物 **1** 中的 α -EWG 取代基为酰基、腈基、酯基及烯酰基等任意吸电子基团, 烷硫基为环状的和开链式的取代基团, 研究化合物 **1** 的 α -溴代反应的适用范围. 由表 1 可知, 所有反应都高产率地给出 α -溴代产物 **2**. 当反应物分子中含有双键或富电子芳基时, 反应同样近于定量地完成, 未观察到双键的溴加成产物或芳基的溴代产物的生成. 对于具有开链式结构的二硫缩烯酮而言, 溴代反应同样得到了满意的结果. 与以溴单质^[6] 或 NBS^[13,14] 为溴源条件的 α -溴代反应相比较, 采用溴化铜为溴代试剂, 改善了二硫缩烯酮的 α -溴代反应的区域选择性, 反应物的适用范围扩大, 从而提供了一种高效且高选择性的 α -溴代二硫缩烯酮的制备方法.

2.2 反应机理的探讨

卤化铜是良好的卤代试剂, 在卤代反应中可提供亲电性的卤素分子^[15~17]. 结合已有的报道和本文得出的实验结果, 二硫缩烯酮 (**1**) 的 α -溴代反应机理如 Scheme 2 所示. 首先, 溴化铜在反应体系中发生歧化反应, 生成亚铜盐并释放出单质溴, 然后极化的溴分子作为亲电试剂与二硫缩烯酮发生加成消除反应, 生成 α -溴代产物 **2**.



Scheme 2 Mechanism of the α -bromination of compound **1**

参 考 文 献

- [1] Dieter R. K. . Tetrahedron[J], 1986, **42**: 3029—3096
- [2] Junjappa H. , Ila H. , Asokan C. V. . Tetrahedron[J], 1990, **46**: 5423—5506
- [3] Yin Y. , Wang M. , Liu Q. , *et al.* . Tetrahedron Lett. [J], 2005, **46**: 4399—4402
- [4] Zhang Q. , Liu Y. , Wang M. , *et al.* . Synthesis[J], 2006: 3009—3014

- [5] Yuan H. J. , Wang M. , Liu Y. J. , *et al.* . Adv. Synth. Catal. [J] , 2009 , **351** : 112—116
- [6] Wang M. , Xu X. X. Liu Q. , *et al.* . Synth. Commun. [J] , 2002 , **32** : 3437—3443
- [7] Zhao Y. L. , Liu Q. , Sun R. , *et al.* . Synth. Commun. [J] , 2004 , **34** : 463—469
- [8] ZHAO Yu-Long(赵玉龙) , LIU Qun(刘群) , ZHANG Wei(张薇) , *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J] , 2006 , **27**(3) : 482—484
- [9] WANG Mang , XU Xian-xiu , LIU Qun , *et al.* . Chem. Res. Chinese Universities[J] , 2005 , **21**(5) : 626—629
- [10] ZHAO Yu-Long(赵玉龙) , LIU Qun(刘群) , SUN Ran(孙然) , *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J] , 2004 , **25**(2) : 297—298
- [11] ZHAO Yu-Long(赵玉龙) , LIU Qun(刘群) , SUN Ran(孙然) , *et al.* . Chem. J. Chinese Universities(高等学校化学学报)[J] , 2002 , **23**(10) : 1901—1902
- [12] XU Xian-xiu , WANG Mang , LIU Qun , *et al.* . Chin. J. Chem. [J] , 2006 , **24** : 1431—1434
- [13] Singh G. , Ila H. , Junjappa H. . J. Chem. Soc. , Perkin Trans. I [J] , 1987 : 1945—1949
- [14] Singh G. , Ila H. , Junjappa H. . Synthesis[J] , 1985 : 165—169
- [15] Csende F. , Stájer G. . Curr. Org. Chem. [J] , 2005 , **9** : 1737—1755
- [16] Ware J. C. , Borchert E. E. . J. Org. Chem. [J] , 1961 , **26** : 2263—2267
- [17] Castro C. E. , Gaughan E. J. , Owsley D. C. . J. Org. Chem. [J] , 1965 , **30** : 587—592

Selective α -Bromination of Functionalized Ketene Dithioacetals

BEKTURHUM Bahargul^{1,2} , WANG Mang^{1*} , HAN Feng¹ , LIU Qun¹

(1. Faculty of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun 130024, China;

2. Department of Chemistry, Yili Normal University, Yili 835000, China)

Abstract Functionalized ketene dithioacetals are important intermediates in organic synthesis. α -Functionalization reactions based on them provide potential precursors for the construction of usefully carbo- and heterocyclic compounds. In this paper, a versatile α -bromination of functionalized ketene dithioacetals was developed. In the presence of H₂O, the reactions of functionalized ketene dithioacetals(**1**) with CuBr₂ in THF at room temperature gave various α -bromo ketene dithioacetals(**2**) in excellent yields with high regioselectivities. The mechanism of this α -bromination is proposed to undergo an addition of bromine formed *in situ* to compound **1** and sequential elimination of the α -proton. The simplicity of execution, mild conditions, inexpensive, easily usable brominating agent and high yields, make this synthetic method attractive for practical applications.

Keywords Functionalized ketene dithioacetal; Cupric bromide; α -Bromination

(Ed. : H, J, Z)