

文章编号:1674-2869(2017)01-0001-04

带有远端双键的取代碘苯的合成

董志兵*, 高帆, 操强, 王敏, 刘方, 王稼伟

武汉工程大学化学与环境工程学院, 湖北 武汉 430074

摘要: 由于1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物在有机合成中具有重要的应用价值, 但此类化合物的价格昂贵, 或者没有被商业化, 且其合成方法鲜见文献报道. 报道了一种通用的制备带有远端双键的取代碘苯[1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物]的合成方法: 用烯丙基溴格氏试剂对溴苄进行交叉偶联, 或者对芳香醛进行加成, 所得的产物产率高, 易分离, 生成的1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类化合物也可以进一步被修饰. 本方法简单, 方便快捷, 也可以用于这些目标化合物的大量制备中, 为这类远端双键取代碘苯化合物的合成提供一条重要的参考途径.

关键词: 碘苯; 远端双键; 合成

中图分类号: O621 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1674-2869.2017.01.001

Synthesis of Iodobenzenes with a Remote Double Bond

DONG Zhibing*, GAO Fan, CAO Qiang, WANG Min, LIU Fang, WANG Jiawei

School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China

Abstract: The derivatives of 1-butyl-3-enyl-2-iodo-benzene are very important in organic synthesis, but they are rarely reported in literatures because they are expensive or not commercialized. Hereby, we proposed a facile and general synthetic method for the iodobenzenes with a remote double bond (derivatives of 1-butyl-3-enyl-2-iodo-benzene). By using allylbromide maganesium reagent as the starting materials, coupling to 2-iodobenzyl bromides or addition to 2-iodobenzaldehyde, a series of iodobenzenes with a remote double bond were synthesized. The final products can be easily synthesized with high yield and without further purification. This method could be applied to the scaled-up synthesis, showing its practical value to prepare the target molecules.

Keywords: iodobenzene; remote double bond; synthesis

1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物(图1)在有机合成中具有重要的应用价值, 它们可以和卤代烃的有机金属试剂进行分子间交叉偶联反应^[1-6](图2), 也能进行分子内的 Heck 反应^[7](图3), 同时, 在催化剂作用之下进行自身的自由基环合反应^[8-10](图4).

这类化合物的价格较为昂贵, 或者没有被商

业化, 文献对这些化合物的合成也鲜见报道. 在这里报道一种通用的制备带有远端双键的取代碘苯[1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物]的合成方法, 本研究用烯丙基溴格氏试剂^[11-15]对溴苄进行交叉偶联, 或者对芳香醛进行加成, 所得的产物产率高, 易分离(无需分离提纯), 生成的1-(3-烯-丁基)-2-

收稿日期: 2015-04-21

基金项目: 国家自然科学基金(21302150); 教育部留学回国人员基金【2012】1707; 湖北省教育厅重点基金(D20131501); 武汉工程大学研究生创新基金(CX2013011); 武汉工程大学校长基金(2014038)

作者简介: 董志兵, 博士, 教授. E-mail: zhibingdong80@aliyun.com

引文格式: 董志兵, 高帆, 操强, 等. 带有远端双键的取代碘苯的合成[J]. 武汉工程大学学报, 2017, 39(1): 1-4.

DONG Z B, GAO F, CAO Q, et al. Synthesis of iodobenzenes with a remote double bond[J]. Journal of Wuhan Institute of Technology, 2017, 39(1): 1-4.

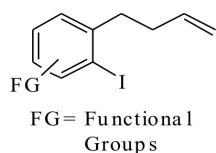


图1 1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物

Fig. 1 Derivatives of 1-but-3-enyl-2-iodo-benzene

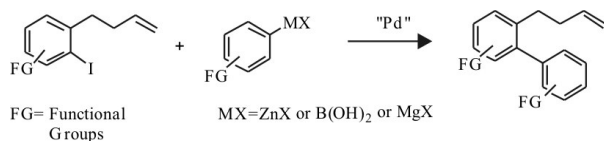


图2 1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物参与的分子间交叉偶联反应

Fig. 2 Cross-coupling reactions starting from the derivatives of 1-but-3-enyl-2-iodo-benzene

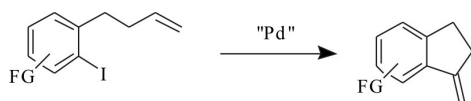


图3 1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物的分子内 Heck 反应

Fig. 3 Intra-molecular Heck reactions starting from the derivatives of 1-but-3-enyl-2-iodo-benzene

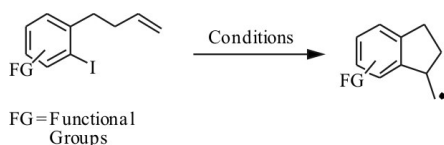


图4 1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物的分子内自由基环合反应

Fig. 4 Intra-molecular radical cyclization reactions starting from the derivatives of 1-but-3-enyl-2-iodo-benzene

碘苯类化合物也可以进一步被修饰。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

所有底物都是来自 Merck 或 Aldrich 或 Alfa Aesar, 所有的溶剂都严格的按照标准方法来处理。取无水溶剂和试剂的注射器在使用前均用氮气置换空气, 所有的无水无氧操作都采用严格的 Schlenk 真空线技术。

GC(气相色谱, 流动相为氢气)用带有自动注射器的 GC-8130 (Fisons) 色谱仪测定。详细信息为: a FI detector, and an Optima-1710 capillary column (0.25 $\mu\text{m} \times 25 \text{ m} \times 0.25 \text{ mm}$, Macherey-Nagel). 核磁采用 Agilent 400MR 型核磁共振波谱仪, 以 CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱用 Finnigan MAT 95Q 质谱仪测定, 轰击源为 EI。

1.2 烯丙基溴格氏试剂的合成

在一干燥好的并装有磁子的 250 mL 三口烧瓶中, 加入镁粉 (7.2 g, 300 mmol), 使其在高度负压下高温 (约 170 $^{\circ}\text{C}$) 加热约 20 min, 然后使支口瓶内的气氛被氮气置换 3 次。支口瓶被再次冷却到室温后, 向混合物中加入无水乙醚 100 mL, 剧烈搅拌下, 向混合物中加入 1, 2-二溴乙烷 (摩尔分数 5%), 用热风枪使其保持弱的沸腾 (稍稍冒泡即可) 并维持约 10 min, 待体系冷却到室温后, 向其中加入三甲基氯硅烷 (TMSCl: 摩尔分数 1%~2%), 并维持弱的沸腾约 10 min。最后用恒压滴液漏斗向混合物中加入烯丙基溴的乙醚溶液 (烯丙基溴 12 g, 100 mmol, 无水乙醚 50 mL), 反应在常温下搅拌 1 h, 利用水解反应在 GC 上监测反应, 反应结束后将反应液静置并用 I_2 来测定格氏试剂的浓度 (0.71 mol/L) (图 5)。

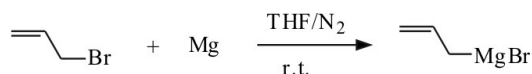


图5 烯丙基溴格氏试剂的合成

Fig. 5 Synthesis of allyl bromide magnesium reagent

1.3 1-(3-烯-丁基)-2-碘苯的制备

邻碘溴苄(2)的合成: 向溶有化合物 1 (邻碘苄醇, 3.51 g, 15 mmol) 的 40 mL 无水二氯甲烷溶液中缓慢加入 PBr_3 (2.85 mL, 30 mmol), 反应液在室温条件下搅拌 16 h。TLC 显示原料完全反应, 反应液真空条件下浓缩, 浓缩得到的油状物用饱和的 NaHCO_3 溶液洗涤, 二氯甲烷萃取水相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相得 4.0 g 无色晶体 2 (邻碘溴苄), 收率 90%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76–7.10 (m, 4H), 4.56 (s, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_6\text{BrI}$: 295.869 8, found 295.884 0。

1-(3-烯-丁基)-2-碘苯(3)的合成: 向溶有化合物 2 (邻碘溴苄, 4.0 g, 13.5 mmol) 的 30 mL 无水 THF 溶液中缓慢滴加烯丙基溴化镁 (17.5 mmol, 24.7 mL) 的乙醚溶液, 反应液加热至回流并反应过夜, TLC 显示原料完全反应。反应液用质量分数 5% HCl 小心淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 无需过柱分离, 得 3.3 g 无色油状物 3 [1-(3-烯-丁基)-2-碘苯], 收率 96%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83–6.92 (m, 4H), 6.02–5.80 (m, 1H), 5.25–4.98 (m, 1H), 2.91–2.70 (m, 2H), 2.49–2.25 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{I}$:

257.990 5, found 257.988 0(图6).

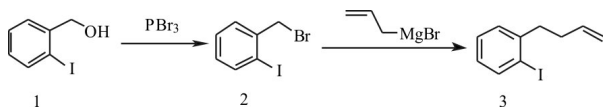


图6 1-(3-烯丁基)-2-碘苯的合成

Fig. 6 Synthesis of 1-but-3-enyl-2-iodo-benzene

1.4 1-[(1-叔丁基二甲基硅氧基)-3-烯-丁基]-2-碘苯的制备

1-[(1-羟基)-3-烯-丁基]-2-碘苯(5)的合成:在冰浴条件下,向溶有化合物4(邻碘苯甲醛,0.23 g, 1 mmol)的2 mL无水THF溶液中缓慢滴加烯丙基溴化镁(1.83 mL, 1.3 mmol)的乙醚溶液,滴完后在0℃下搅拌10 min,升至室温条件下反应0.5 h, TLC显示原料完全反应.用少量水淬灭反应液,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩有机相得0.27 g黄色油状物5,收率99%.¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.81–6.99 (m, 4H), 5.92–5.70 (m, 1H), 5.04–4.98 (m, 1H), 4.98–4.90 (m, 2H), 2.58–2.31 (m, 2H), 1.46(s, 1H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₀H₁₁IO: 273.985 5, found 273.973 4.

1-[(1-叔丁基二甲基硅氧基)-3-烯-丁基]-2-碘苯(6)的合成(图7):在室温条件下,向溶有化合物5(0.27 g, 1 mmol)和咪唑(0.09 g, 1.3 mmol)的5 mL无水THF溶液中滴加TBSCl(0.18 g, 1.3 mmol),反应液搅拌24 h, TLC显示原料完全反应.反应液在真空条件下浓缩,粗产品柱层析分离(质量比 $m_{\text{石油醚}}:m_{\text{乙酸乙酯}}=100:1$)得0.27 g无色油状物6,收率70%.¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.78–6.88 (m, 4H), 5.95–5.78 (m, 1H), 5.11–5.01 (m, 2H), 4.88(m, 1H), 2.48–2.21(m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.01 (s, 3H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₆H₂₅IOSi: 388.071 9, found 388.078 8.

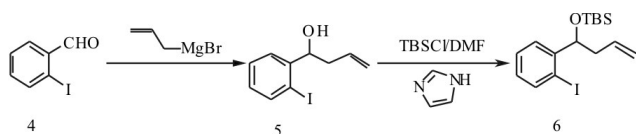


图7 1-[(1-叔丁基二甲基硅氧基)-3-烯-丁基]-2-碘苯的合成

Fig. 7 Synthesis of *tert*-butyl-[1-(2-iodo-phenyl)-but-3-enyloxy]-dimethyl-silane

1.5 1-[(1-甲基)-3-烯-丁基]-2-碘苯(8)的制备

在N₂保护下,向溶有化合物7(1-(1-溴-乙

基)-2-碘苯,3.80 g, 12 mmol)的5 mL乙醚溶液中缓慢滴加烯丙基溴化镁(22 mL, 15.6 mmol)的无水乙醚溶液,搅拌升温回流1 h,反应室温过夜, TLC显示原料完全反应.反应液用少量水小心淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,浓缩有机相得3.10 g无色油状物8,产物无需过柱纯化,收率95%(图8).¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83–6.92 (m, 4H), 5.90–5.70 (m, 1H), 5.08–4.89 (m, 2H), 3.11–2.94 (m, 1H), 2.41–2.06 (m, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₁H₁₃I: 272.006 2, found 272.010 5.

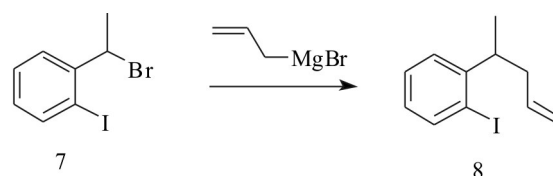


图8 1-[(1-甲基)-3-烯-丁基]-2-碘苯的合成

Fig. 8 Synthesis of 1-iodo-2-(1-methyl-but-3-enyl)-benzene

2 结果与讨论

本文所报道的方法,能适用于带有远端双键的取代碘苯[1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物]的大剂量制备.烯丙基溴格氏试剂的合成简单易行,用其对溴苯进行交叉偶联,或者对芳香醛进行加成,便可以定量的合成偶联产物或者加成产物,所得的产物产率高,可以不用分离而直接使用.在对中间产物1-[(1-羟基)-3-烯-丁基]-2-碘苯(5)的进行进一步修饰(保护羟基)中,产物1-[(1-叔丁基二甲基硅氧基)-3-烯-丁基]-2-碘苯(6)的产率也可以达到70%.产物3和产物8的大剂量合成也证明该方法具有一定的工业应用价值.本方法合成简单,方便快捷,收率高.

3 结语

本文报道了一种通用的制备带有远端双键的取代碘苯[1-(3-烯-丁基)-2-碘苯类衍生物]的合成方法:用烯丙基溴格氏试剂对溴苯进行交叉偶联,或者对芳香醛进行加成,所得的产物产率高,易分离,生成的化合物也可以进一步被修饰,本方法也可用于这些目标化合物的大量制备中.本方法简单,方便快捷,可为这类远端双键取代碘苯化合物的合成提供一条重要的参考途径.

致 谢

感谢武汉大学雷爱文教授小组提供的核磁共振检测帮助!

参考文献:

- [1] MANOLIKAKES G, KNOCHEL P. Radical catalysis of Kumada cross-coupling reactions using functionalized Grignard reagents [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2009 (48): 205–209.
- [2] STUDEMANN T, KNOCHEL P. New nickel-catalyzed carbozincation of alkynes: a short synthesis of (Z)-Tamoxifen [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1997 (36): 93–95.
- [3] DAI C Y, FU G C. The first general method for Palladium-catalyzed Negishi cross-coupling of aryl and vinyl chlorides: use of commercially available $\text{Pd}(\text{P}(\text{t-Bu})_3)_2$ as a catalyst [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2001 (123): 2719–2724.
- [4] LITKE A F, SHWARZ L, FU G C. $\text{Pd}/\text{P}(\text{t-Bu})_3$: a mild and general catalyst for Stille reactions of aryl chlorides and aryl bromides [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2002 (124): 6343–6348.
- [5] KARIG G, SPENCER J A, GALLAGHER T. Directed deprotonation-transmetalation as a route to substituted pyridines [J]. *Organic Letters*, 2001 (3): 835–838.
- [6] GAVRYUSHIN A, KOFINK C, MANOLIKAKES G, et al. Efficient cross-coupling of functionalized arylzinc halides catalyzed by a nickel chloride-diethylphosphite system [J]. *Organic Letters*, 2005 (7): 4871–4874.
- [7] BROWN J M, TORRENTE J J P. Stable arylpalladium iodides and reactive arylpalladium trifluoromethanesulfonates in the intramolecular Heck reaction [J]. *Organometallics*, 1995 (14): 207–213.
- [8] UCHIYAMA N, SHIRAKAWA E, HAYASHI T. Single electron transfer-induced Grignard cross-coupling involving ion radicals as exclusive intermediates [J]. *Chemical Communications*, 2013 (49): 364–366.
- [9] THAPA S, BASNET P, GURUNG S K, et al. Copper-catalysed cross-coupling of arylzirconium reagents with aryl and heteroaryl iodides [J]. *Chemical Communications*, 2015 (51): 4009–4012.
- [10] FIER P S, HARTWIG J F. Copper-mediated fluorination of aryl iodides [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012 (134): 10795–10798.
- [11] FURSTNER A. Chemistry of and with highly reactive metals [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1993 (32): 164–189.
- [12] NAKAMURA M, HIRAI A, NAKAMURA E. Reaction pathways of the Simmons-smith reaction [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003 (125): 2341–2350.
- [13] ZAPF A, EHRENTAUT A, BELLER M. A new highly efficient catalyst system for the coupling of nonactivated and deactivated aryl chlorides with arylboronic acids [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2000 (39): 4153–4155.
- [14] ANTES I, FRENKING G. Theoretical studies of organometallic compounds. XIV. structure and bonding of the transition metal methyl and phenyl compounds MCH_3 and MC_6H_5 ($\text{M} = \text{Cu}, \text{Ag}, \text{Au}$) and $\text{M}(\text{CH}_3)_2$ and $\text{M}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ($\text{M} = \text{Zn}, \text{Cd}, \text{Hg}$) [J]. *Organometallics*, 1995 (14): 4263–4268.
- [15] WOLFE J P, BUCHWALD S L. A highly active catalyst for the room-temperature amination and Suzuki coupling of aryl chlorides [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 1999 (38): 2413–2416.

本文编辑:张 瑞