

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2019.01.013

# 亚碘酰苯(PhIO)在苯乙酮的 $\alpha$ -乙酰氧化反应中的应用<sup>①</sup>

段益琴<sup>1,2</sup>, 张 财<sup>1,3</sup>, 周永福<sup>2</sup>, 傅相锴<sup>1</sup>, 穆瑞珠<sup>1</sup>

1. 西南大学 化学化工学院/重庆市应用化学重点实验室, 重庆 400715;
2. 重庆工业职业技术学院 化学与制药工程学院, 重庆 401120;
3. 重庆安全技术职业学院 安全监督管理系, 重庆 404020

**摘要:** 利用有机高价碘中的亚碘酰苯(PhIO)对苯乙酮进行 $\alpha$ -乙酰氧化, 并分别就溶剂、水、亚碘酰苯(PhIO)和催化剂三氟化硼乙醚的用量, 以及反应温度对反应的影响进行了讨论. 在得出的较优反应条件下, 最高分离收率可达 86.5%. 该反应条件温和, 操作简便, 选择性好, 为合成 $\alpha$ -乙酰氧基苯乙酮提供了一种简便有效的新方法.

**关键词:** 高价碘; 亚碘酰苯; 乙酰氧化; 苯乙酮

**中图分类号:** O625.42

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-9868(2019)01-0084-05

苯乙酮 $\alpha$ -C上的乙酰氧化反应是合成生物医药中间体的重要途径, 向苯乙酮的 $\alpha$ -C上引入乙酰氧基以后, 可进一步转化成酮酸酯、酮酸、酮醛和 $\alpha$ -羟基苯乙酮等<sup>[1-4]</sup>, 用以合成一些具有生物活性的天然化合物以及杂环化合物.

在已报道的 $\alpha$ -乙酰氧基苯乙酮的合成方法中, 有利用金属化合物作催化剂或氧化剂的<sup>[5-9]</sup>, 也有采用电化学方法进行合成法<sup>[10]</sup>的, 还有通过 $\alpha$ -溴代酮<sup>[11]</sup>进行酸解合成 $\alpha$ -乙酰氧基苯乙酮的. 近些年来, 有机高价碘类化合物在有机合成中的应用研究越来越深入, 在酮的乙酰氧化反应中也有涉及, 如二乙酰氧基碘苯(DIB)<sup>[12-13]</sup>、间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)<sup>[14]</sup>、碘苯<sup>[15]</sup>等均已成功应用. 本研究将探讨亚碘酰苯(PhIO)对对位取代的苯乙酮进行 $\alpha$ -乙酰氧化的反应条件并进行优化, 以探索有机高价碘在乙酰氧化反应中的新应用.

## 1 实验部分

### 1.1 仪器

LA204 数显电子天平, HH-6 数显恒温磁力搅拌水浴锅, 北光 X4 型显微熔点仪(温度未校正), DLSB20L 低温冷却循环泵, RF-02A(2L)旋转蒸发仪, SHB-III 循环水真空泵, Bruker AV300 核磁共振仪(氘代氯仿作溶剂, TMS 作内标), 各种玻璃仪器.

### 1.2 试剂

苯乙酮(AR), 乙酸酐(AR), 三氟化硼乙醚(AR), 二氯甲烷(AR), 亚碘酰苯(PhIO)(自制<sup>[16-17]</sup>, 熔点 209~209.8 °C), 碳酸氢钠(AR), 乙酸乙酯(AR), 石油醚(AR), 无水硫酸钠(AR), 柱层析硅胶(200~400 目).

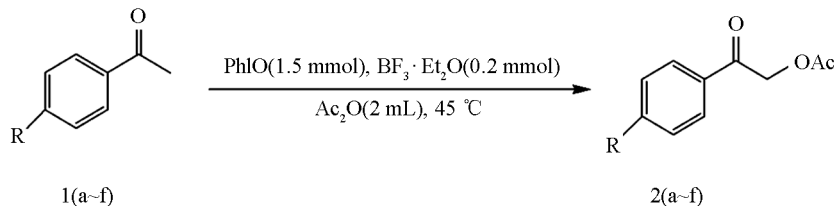
① 收稿日期: 2018-02-27

基金项目: 重庆市教委科学技术研究计划项目(KJ1603009, KJ1603006); 重庆工业职业技术学院校级重点科研项目(GZY201603-ZK).  
作者简介: 段益琴(1979-), 女, 讲师, 博士研究生, 主要从事有机合成、稀土提取的研究.

### 1.3 实验步骤

在 25 mL 烧瓶中加入苯乙酮 0.5 mmol、亚碘酰苯(PhIO) 1.5 mmol 和醋酸酐 2 mL, 于室温下搅拌使其溶解, 然后滴加 0.2 mmol 三氟化硼乙醚溶液, 再缓慢升温至 45 °C, 反应通过薄层色谱(TLC)进行跟踪。

反应结束后, 用 10 mL 蒸馏水稀释, 然后缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液中和至中性. 用 3×10 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机层后用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去大部分二氯甲烷, 然后柱层析分离(V(石油醚): V(乙酸乙酯)=10:1)产物, 并回收碘苯. 其反应式为:



Comp	a	b	c	d	e	f
1	H	Me	MeO	Cl	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>
2	H	Me	MeO	Cl	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>

产物结构通过<sup>1</sup>H NMR 进行表征。

## 2 结果与讨论

### 2.1 探索实验

固定苯乙酮 1a (R=H) 0.5 mmol, 亚碘酰苯(PhIO) 0.6 mmol, 溶剂 2 mL, 探索溶剂、水及三氟化硼乙醚(BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>)对反应是否有影响. 实验结果见表 1.

表 1 溶剂、水对反应的影响

编号	溶剂	H <sub>2</sub> O 的用量/ mmol	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> 的用量/ mmol	温度	反应时间/ h	分离收率/ %
1	乙酸	0	0	室温	37	4.0
2	乙酸	0	0	45 °C	37	5.0
3	乙酸	5	0	室温	37	3.5
4	乙酸	5	0	45 °C	37	4.5
5	乙酸	5	0.2	室温	37	8.2
6	乙酸	5	0.2	45 °C	19	18.0
7	乙酸酐	0	0.2	45 °C	3.5	45.0
8	乙酸酐	5	0.2	45 °C	12	47.0

在反应体系中, 溶剂除了溶解反应试剂以外, 还须提供乙酰氧基, 因此主要考查了乙酸和乙酸酐. 通过实验发现, 在其他条件相同的情况下, 45 °C 比室温条件下的反应快; 在反应体系中加入一定的三氟化硼乙醚(BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>)会使反应加快, 说明三氟化硼乙醚(BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>)对本反应具有催化作用; 水的存在对反应的影响不明显; 乙酸与乙酸酐相比, 后者的选择性更好。

因此确定选用乙酸酐作溶剂, 三氟化硼乙醚(BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>)作催化剂。

### 2.2 亚碘酰苯(PhIO)用量的确定

固定苯乙酮 0.5 mmol, 溶剂乙酸酐 2 mL, 三氟化硼乙醚(BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) 0.2 mmol, 温度 45 °C, 讨论亚碘酰苯(PhIO)用量对反应的影响. 实验数据见表 2.

表 2 亚碘酰苯(PhIO)用量对反应的影响

编号	PhIO 的用量/mmole	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> 的用量/mmole	温度/°C	分离收率/%
1	0.75	0.2	45	46.0
2	1.00	0.2	45	60.0
3	1.25	0.2	45	78.0
4	1.50	0.2	45	86.5

实验表明, 在相同条件下, 增加亚碘酰苯(PhIO)的用量有利于反应分离收率的提高. 当亚碘酰苯(PhIO)的用量由 0.75 mmol 增加至 1.25 mmol 时, 分离收率由 46.0% 上升至 78.0%; 当用量增加至 1.50 mmol 时, 分离收率可达到 86.5%. 从变化趋势分析, 再继续增加亚碘酰苯的用量对反应分离收率提高的程度会逐渐减弱, 故确定亚碘酰苯的用量为 1.50 mmol.

### 2.3 催化剂三氟化硼乙醚( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ )用量的确定

固定苯乙酮 0.5 mmol, 亚碘酰苯(PhIO) 1.50 mmol, 溶剂乙酸酐 2 mL, 温度 45 °C, 探讨催化剂三氟化硼乙醚( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ )用量对反应的影响. 实验数据见表 3.

表 3 三氟化硼乙醚用量对反应的影响

编号	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 的用量/mmole	PhIO 的用量/mmole	温度/°C	分离收率/%
1	0.10	1.50	45	78.6
2	0.15	1.50	45	79.8
3	0.20	1.50	45	86.5
4	0.25	1.50	45	82.0
5	0.50	1.50	45	66.0

实验数据表明, 当三氟化硼乙醚的用量从 0.10 mmol 增加至 0.20 mmol 时, 分离收率有不同程度的提高; 当继续增加时, 分离收率反而降低; 当使用 0.5 mmol 时, 会导致选择性降低, 产物复杂.

因此确定三氟化硼乙醚用量为 0.20 mmol.

### 2.4 反应温度的确定

固定苯乙酮 0.5 mmol, 亚碘酰苯(PhIO) 1.50 mmol, 溶剂乙酸酐 2 mL, 三氟化硼乙醚( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) 0.20 mmol, 讨论温度对反应的影响, 其实验数据见表 4.

表 4 温度对反应的影响

编号	温度/°C	PhIO/mmole	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ /mmole	分离收率/%
1	35	1.50	0.2	18.0
2	45	1.50	0.2	86.5
3	55	1.50	0.2	60.0
4	65	1.50	0.2	48.0

在相同条件下, 当温度由 35 °C 提高至 45 °C 时, 分离收率由 18.0% 显著提高至 86.5%; 当继续升温至 65 °C 时, 选择性降低, 分离收率降至 48.0%.

因此确定反应温度为 45 °C.

### 2.5 优化条件下对位取代苯乙酮乙酰氧化实验结果

根据实验确定的优化条件, 取对位取代的苯乙酮 0.5 mmol、亚碘酰苯(PhIO) 1.50 mmol、溶剂乙酸酐 2 mL、三氟化硼乙醚( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) 0.20 mmol, 于 45 °C 下反应. 产物经分离后, 测其熔点及  $^1\text{H}$  NMR 数据, 实验结果见表 5.

表 5 优化条件下对位取代苯乙酮乙酰氧化实验结果

对位取代的苯乙酮	产物	R	分离收率/%	熔点/°C	文献熔点值 <sup>[4-13]</sup>
1a	2a	H	86.5	41~42	40~41
1b	2b	Me	77	84~85	84.5
1c	2c	MeO	72	液态	液态
1d	2d	Cl	77	71~72	73
1e	2e	$\text{NO}_2$	71	123~124	123.8
1f	2f	CN	62	100~101	

$^1\text{H}$  NMR 数据:

Compound 2a (2-acetoxyacetophenone):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.24 (s, 3H), 5.35 (s, 2H), 7.49 (t, 2H,  $J$  = 7.5 Hz), 7.62 (t, 1H,  $J$  = 7.2 Hz), 7.92 (d, 2H,  $J$  = 7.7 Hz).

Compound 2b (2-acetoxy-4'-methylacetophenone):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.24 (s, 3H),

2.43 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 7.28 (d, 2H,  $J=7.9$  Hz), 7.82(d, 2H,  $J=7.9$  Hz).

Compound 2c (2-acetoxy-4'-methoxyacetophenone):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.23$ (s, 3H), 3.88(s, 3H), 5.30(s, 2H), 6.95(d, 2H,  $J=8.6$  Hz), 7.90(d, 2H,  $J=8.6$  Hz).

Compound 2d (2-acetoxy-4'-chloroacetophenone):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.23$ (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 7.47(d, 2H,  $J=8.4$  Hz), 7.86(d, 2H,  $J=8.4$  Hz).

Compound 2e (2-acetoxy-4'-nitroacetophenone):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.24$ (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 8.09(d, 2H,  $J=8.5$  Hz), 8.35(d, 2H,  $J=8.5$  Hz).

Compound 2f (2-acetoxy-4'-cyanoacetophenone):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=2.23$ (s, 3H), 5.31(s, 2H), 7.80(d, 2H,  $J=8.1$  Hz), 8.01(d, 2H,  $J=8.1$  Hz).

根据实验结果,可看出在优化的实验条件下,亚碘酰苯(PhIO)对对位取代的苯乙酮进行 $\alpha$ -乙酰氧化可行,且能取得较好的效果.当苯环上无取代基时,反应分离收率最高,可达到86.5%;当对位连接的是甲基和氯原子时,分离收率可达到77%;而连接甲氧基时,分离收率有所下降,可能是空间位阻以及氧原子上的孤电子对的影响;而当取代基R为强吸电基硝基时,分离收率下降并不明显,而当R为氰基时下降显著.

在实验中还发现,反应结束后应立即对产物进行后处理及分离,否则在酸性条件下,产物 $\alpha$ -乙酰氧基苯乙酮易发生水解或逆反应,使副产物种类增加,分离收率下降.

### 3 结 论

1) 利用亚碘酰苯(PhIO)对对位取代的苯乙酮成功实现了 $\alpha$ -乙酰氧化,其中溶剂以乙酸酐较好,水的存在对反应无明显影响,反应温度和亚碘酰苯的用量是影响该反应的重要因素;催化剂三氟化硼乙醚( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ )的存在及用量对提高反应速度和分离收率有影响.

2) 较优反应条件:对位取代的苯乙酮 0.5 mmol、亚碘酰苯(PhIO) 1.50 mmol、溶剂乙酸酐 2 mL、三氟化硼乙醚( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) 0.20 mmol,于45 $^\circ\text{C}$ 下反应,最高分离收率可达86.5%.

### 参考文献:

- [1] KAILA N, JANZ K, DEBERNARDO S, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Quinoline Salicylic Acids as p-Selectin Antagonists [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50(1): 21-39.
- [2] BERND Radüchel. Inversion of Configuration of Secondary Alcohols, in Particular in the Steroid and Prostaglandin Series [J]. Synthesis, 1980, 1980(4): 292-295.
- [3] 王景富,王静霞,滕云,等.药食两用植物酸模萜醌类成分含量测定研究[J].西南大学学报(自然科学版),2017,39(4):199-204.
- [4] 管晓渝,李尔康,刘章琴,等.三乙胺催化微波法合成乙酰水杨酸实验研究[J].西南师范大学学报(自然科学版),2017,42(11):184-187.
- [5] CAVILL G W K, SOLOMON D H. Organic Oxidation Processes (Part IV): The Reaction of Lead Tetra-Acetate with Some Carbonyl Compounds [J]. Journal of the Chemical Society, 1955(0): 4426-4429.
- [6] DEMIR A, NURETTIN C, HULYA A, et al. Oxidation of Aryl Alkyl Ketones To  $\alpha$ -Acyloxy,  $\alpha$ -(Camphorsulfonyloxy), or  $\alpha$ -Hydroxy Derivatives Using Manganese(III) Acetate in Combination with Carboxylic Acids or (1S)-(+)10-Camphorsulfonic Acid [J]. Synthetic Communications, 1990, 20(15): 2279-2289.
- [7] KUROSAWA K, YAMAGUCHI K. The Reaction of Acetophenones with Manganese(III) Acetate [J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1981, 54(6): 1757-1760.
- [8] LEE J C, JIN Y S, CHOI J H. Synthesis of Alpha-Acetoxy and Formyloxy Ketones by Thallium(III) Promoted Alpha-Oxidation [J]. Chemical Communications, 2001(11): 956-957.
- [9] SHINADA T, KAWAKAMI T, SAKAI H, et al. An Efficient Synthesis of  $\alpha$ -Acyloxyketone by  $\text{Cu}(\text{acac})_2$ -Catalyzed Insertion Reaction of  $\alpha$ -Diazoketone to Carboxylic Acid [J]. Tetrahedron Letters, 1998, 39(22): 3757-3760.
- [10] SHONO T, OKAWA M, NISHIGUCHI I. Electroorganic Chemistry (XXI) Selective Formation of Alpha-Acetoxy Ketones and General Synthesis of 2, 3-Disubstituted 2-Cyclopentenones Through the Anodic Oxidation of EAcetates [J].

Journal of the American Chemical Society, 1975, 97(21): 6144–6147.

- [11] RATHER J B, REID E E. THE IDENTIFICATION OF ACIDS (IV) PHENACYL ESTERS [J]. Journal of the American Chemical Society, 1919, 41(1): 75–83.
- [12] FUJIO M, MORIYASU A, TATSUO T, et al. The Acetoxylation of p-Substituted Acetophenones and  $\beta$ -Diketones with (Diacetoxyiodo) Benzene [J]. Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1978, 51(1): 335–336.
- [13] MO D L, DAI L X, HOU X L. The Reaction of Terminal Alkynes with  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ : A Convenient Procedure for the Preparation of  $\alpha$ -Acyloxy Ketones [J]. Tetrahedron Letters, 2009, 50(40): 5578–5581.
- [14] OCHIAI M, TAKEUCHI Y, KATAYAMA T, et al. Iodobenzene-Catalyzed Alpha-Acetoxylation of Ketones. in Situ Generation of Hypervalent (Diacyloxyiodo) Benzenes Using m-Chloroperbenzoic Acid [J]. Journal of the American Chemical Society, 2005, 127(35): 12244–12245.
- [15] SHENG J M, LI X L, TANG M F, et al. An Efficient Method for the  $\alpha$ -Acetoxylation of Ketones [J]. Synthesis, 2007, 2007(8): 1165–1168.
- [16] SHAREFKIN J G, SALTZMAN H. Iodosobenzene Diacetate [J]. Organic Syntheses, 1963, 43: 62–65.
- [17] SALTZMAN H, SHAREFKIN J G. Iodosobenzene [J]. Organic Syntheses, 1963, 43: 60–61.

## Application of Iodosobenzene (PhIO) in $\alpha$ -Acetoxylation of Acetophenones

DUAN Yi-qin<sup>1,2</sup>, ZHANG Cai<sup>1,3</sup>, ZHOU Yong-fu<sup>2</sup>,  
FU Xiang-kai<sup>1</sup>, MU Rui-zhu<sup>1</sup>

1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University/

Chongqing Key Laboratory of Applied Chemistry, Chongqing 400715, China;

2. Faculty of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Chongqing Industry

Polytechnic College, Chongqing 401120, China;

3. Department of Building and Environmental Safety, Chongqing Vocational Institute of

Safety and Technology, Chongqing 404020, China

**Abstract:** Iodosobenzene (PhIO) was used to acetoxylation acetophenones. The effects of solvent, water, relative dosage of PhIO and catalyst, and temperature on the reaction were discussed. Under the optimum reaction conditions, the highest separation yield was as high as 86.5%. In conclusion, the reaction conditions are mild, the operation is simple and the selectivity is good. It provides a simple and effective new method for the synthesis of alpha-acetoxyacetophenones.

**Key words:** hypervalent iodine; iodosobenzene; acetoxylation; acetophenone

责任编辑 潘春燕