

六氟异丙醇促进的羟烷基化反应研究

刘共慧 窦素玲 董丽芳

山东瀚华工程设计有限公司

摘要: 六氟异丙醇 (HFIP) 因其独特的氢键供体能力和溶剂化特性, 在有机合成中展现出重要的应用潜力。本文以苯基酮醛水合物 (2-1a) 与 N,N-二甲基苯胺 (2-2a) 之间的羟烷基化反应为模型, 系统研究了 HFIP 对反应性能的促进作用, 包括催化特性、底物适用性及衍生物的拓展应用。通过对催化剂用量、溶剂及反应温度等条件的优化, 最终在 0℃、HFIP (2.0 当量)、二氯甲烷溶剂条件下实现了 95% 的目标产物收率, 并抑制了副反应的发生。进一步拓展研究表明, 目标产物可通过简单的后续反应构建多样化功能分子, 为药物化学和材料合成提供了新的路径。

关键词: 六氟异丙醇; 羟烷基化; 氢键催化; 衍生物合成

羟烷基化反应是有机合成中构建 C-C 和 C-O 键的重要手段, 广泛应用于药物分子、天然产物及功能材料的合成。近年来, 为提高反应效率和选择性, 研究者们不断开发新型催化剂和反应体系, 其中溶剂和助催化剂的选择起着关键作用。六氟异丙醇 (HFIP) 因其强极性、低亲核性及优异的氢键供体能力, 在多种有机反应中显示出独特的促进作用, 尤其在羰基化合物的活化中表现突出^[1]。

本文以苯基酮醛水合物 (2-1a) 与 N,N-二甲基苯胺 (2-2a) 之间的羟烷基化反应为模型, 系统研究了 HFIP 对反应性能的影响, 并通过条件优化确定了最佳反应条件。

进一步考察了底物适用性, 发现该反应体系对多种胺类和酮醛类底物均具有良好的容忍性。目标产物作为关键中间体, 通过衍生化研究成功合成了一系列功能分子, 验证了其在药物化学和材料合成中的潜在应用价值。

1 反应机理与条件优化

1.1 六氟异丙醇的催化特性

六氟异丙醇 (HFIP) 是一种具有独特分子结构和化学特性的氟醇类化合物, 在有机合成中表现出优异的催化性能。其分子结构如图 1 所示, 由一个羟基 (-OH) 和两个强吸电子的三氟甲基 (-CF₃) 组成, 这种特殊的结构赋予了 HFIP 极高的极性、较低的亲核性以及强氢键供体能力, 这些性质使其在反应中能够显著调控底物活性与反应路径^[1]。

HFIP 的强氢键供体能力来源于羟基与底物形成的氢键络合, 可有效增强底物的亲电性。在羟烷基化反应中, HFIP 通过稳定羰基的氧原子, 增加羰

基碳原子的亲电性, 使其更容易接受亲核试剂的进攻。HFIP 的氢键作用还能稳定反应的过渡态和中间体, 降低活化能, 从而加速反应进程。HFIP 的低 pK_a (约 9.3) 使其具备温和的酸性, 能够在不引发副反应的情况下促进质子转移或活化反应底物。两个三氟甲基通过强吸电子效应进一步增强了羟基的酸性, 使 HFIP 在促进电荷分布和反应活性方面表现卓越。更重要的是, HFIP 的高介电常数 ($\epsilon = 16.7$) 能够有效调整溶剂化环境, 减弱溶剂对亲核试剂的屏蔽作用, 从而提高反应选择性和产率。

HFIP 不仅是一种理想的反应介质, 还能在无金属催化体系中作为独特的助

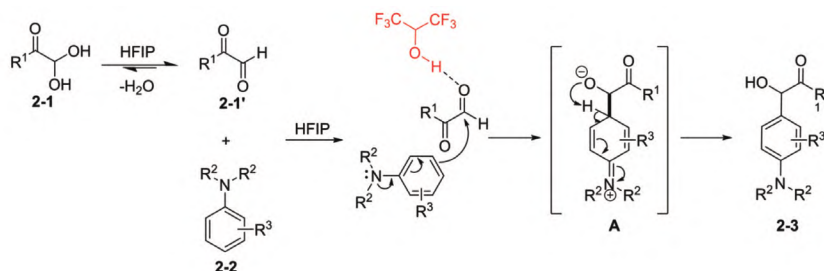


图 1 六氟异丙醇分子结构

催化剂使用。其多功能特性为开发绿色、高效、有选择性的有机反应奠定了基础，尤其在羟烷基化、自由基反应和不对称催化中具有重要应用价值。

1.2 羟烷基化反应的机理探讨

羟烷基化反应是一类重要的 C-C 和 C-O 键构筑反应，广泛应用于天然产物合成和药物分子修饰，其反应机理受到底物类型、催化体系以及溶剂效应的影响。在 HFIP 参与的羟烷基化反应中，可能涉及以下三种主要机理。首先是亲电加成机理 (Electrophilic Addition)，在该机理中，HFIP 通过氢键作用增强羰基或亚胺基的亲电性，使亲核试剂 (如醇或酚) 更容易发生加成反应。在 α, β -不饱和羰基化合物的羟烷基化过程中，HFIP 可能通过稳定共轭体系，促进 Michael 加成。二是自由基机理 (Radical Hydroxyalkylation)，该机理通常依赖于光催化或过渡金属催化，其中 HFIP 可能通过稳定自由基中间体的方式调控反应路径。在铁催化的 C-H 羟烷基化反应中，HFIP 可能通过稳定碳自由基，提高目标产物的选择性。第三是质子转移机理 (Proton Transfer Mechanism)，在某些酸催化体系中，HFIP 可能与 Brønsted 酸协同作用，提高底物的质子化能力，使其更容易发生亲核进攻。这些机理的深入研究对于理解 HFIP 在羟烷基化反应中的作用至关重要，并有助于设计更高效的催化体系。

1.3 反应条件优化

以苯基酮醛水合物 (2-1a) 与 N,N-二甲基苯胺 (2-2a) 之间的羟烷基化反应为模型，优化反应条件见表 1。在室温下，以二氯甲烷为溶剂，考察了不同催化剂或促进剂对反应的影响。结果显示，Lewis 酸 Sc (OTf)、Cu (OTf) 和 Brønsted 酸 (TfOH、磷酸二苯酯) 虽能在 6 h 内完成反应，但选择性较低，生成了大量副产物 2-3a' (entries 1-4)。需要更高效的促进剂来提高反应选择性。

引入六氟异丙醇 (HFIP) 后，发现其强氢键供体能力可有效活化底物。当使用 10 mol% 或 1.0 当量 HFIP 时，尽管延长反应时间至 12 h，产率仍较低 (entries 5-6)。当 HFIP 用量增加至 2.0 当量时，目标产物 2-3a 的产率提升至 63%，且副产物显著减少 (entry 7)。进一步将反应温度降至 0℃，2-3a 的产率提高至 95%，且未检测到副产物 (entry 8)。随后考察了溶剂的影响。用其他溶剂 (如 1,2-二氯乙烷、甲苯或水) 代替二氯甲烷时，目标产物的产率显著降低 (entries 9-11)。试验还表明，HFIP 的强氢键供体能力对反应至关重要。使用异丙醇或六氟异丙基甲醚作为促进剂时，反应无法进行 (entries 12-13)。当 HFIP 作为溶剂时，虽然反应速率加快，但产率降低，并生成了大量副产物 2-3a' (entry 14)^[2]。最终确定最佳条件为 0℃，以二氯甲烷为溶剂，2.0 当量 HFIP 为促进剂 (entry 8)。在该条件下，目标产物收率高，选择性良好，避免了副产物的生成。

2 反应结果与产物分析

2.1 目标化合物的分离与表征

在羟烷基化反应完成后，为了确保

目标化合物的高纯度和准确结构表征，需采用合理的分离与分析手段。通常，反应混合物首先通过有机溶剂萃取 (如乙酸乙酯或二氯甲烷) 去除无机盐和副产物，随后使用减压旋转蒸发除去溶剂，得到粗产物。接下来，通过柱层析分离提纯目标化合物，使用硅胶柱、极性溶剂体系 (如乙酸乙酯/正己烷) 进行洗脱，优化展开剂比例可提高纯度。在某些情况下，重结晶法也可用于提高产物的纯度，尤其是对于结晶性较强的羟烷基化产物。为了准确鉴定目标化合物的结构，需结合多种光谱分析手段。核磁共振 (NMR) 光谱是确认结构的核心工具，包括氢谱 (¹H NMR)、碳谱 (¹³C NMR) 以及二维 NMR (如 COSY、HSQC 和 HMBC)，可以确定分子骨架和关键官能团的连接方式。高分辨质谱 (HRMS) 可用于确定分子量，进一步证实分子组成。对于含有羰基、羟基或醚基等官能团的化合物，红外光谱 (FT-IR) 也可提供额外的结构信息，例如羰基 (C=O, 约 1 700 cm⁻¹) 和羟基 (O-H, 约 3 200 ~ 3 500 cm⁻¹) 吸收峰。在某些情况下，单晶 X 射线衍射 (XRD) 也可用于进一步确认产物的三维结构，尤其是手性分子的绝对构型。综合以上分

表 1 苯基酮醛水合物与 N,N 二甲基苯胺的反应条件优化

entry	catalyst/promoter	solvent	time/h	yield/%b	
				2-3a	2-3a'
1	Sc(OTf) ₃ (10 mol %)	DCM	6	9	52
2	Cu(OTf) ₂ (10 mol %)	DCM	6	6	41
3	TfOH (10 mol %)	DCM	6	12	66
4	DPP (10 mol %)	DCM	6	34	26
5	HFIP (10 mol %)	DCM	12	10	6
6	HFIP (1.0 equiv.)	DCM	12	16	5
7	HFIP (2.0 equiv.)	DCM	12	63	4
8b	HFIP (2.0 equiv.)	DCM	12	95	n.d
9 b	HFIP (2.0 equiv.)	DCE	12	75	n.d
10 b	HFIP (2.0 equiv.)	toluene	12	42	n.d
11 b	HFIP (2.0 equiv.)	H ₂ O	12	45	n.d
12 b	iPrOH (2.0 equiv.)	DCM	24	0	n.d
13 b	HFIPME (2.0 equiv.)	DCM	24	0	n.d
14 b		HFIP	1	13	62

析手段, 可以确保目标产物的结构准确无误, 并为反应机理研究提供有力证据。

2.2 反应收率及选择性分析

在羟烷基化反应研究中, 收率和选择性是衡量反应有效性的重要指标。反应收率主要受底物类型、催化剂、溶剂及反应条件的影响, 因此需通过系统优化提升反应效率。试验收率通过称重法测定, 即将纯化后的目标化合物干燥至恒重后称重, 并与理论收率计算比对。在一些具有复杂副反应的体系中, 也可以采用内标法高效液相色谱 (HPLC) 或气相色谱 (GC) 分析反应产物, 并结合标准曲线计算目标化合物的实际产率。

对于选择性分析, 通常关注区域选择性、立体选择性和化学选择性。区域选择性是指羟烷基基团在分子中不同位置的选择性, 常通过 ^1H NMR 结合 HPLC 或 GC-MS 确定各异构体的比例。立体选择性 (对映选择性或非对映选择性) 在手性催化反应中尤为重要, 可通过旋光分析 (ORD)、圆二色光谱 (CD) 或手性 HPLC 进行测定。在金属催化的不对称羟烷基化反应中, HFIP 可能影响催化剂的手性诱导效应, 从而提高对映体过量值 (ee)。化学选择性是指目标反应的优先性, 例如在可能发生多种副反应的体系中, HFIP 可能通过氢键络合作用稳定特定的中间体, 从而减少竞争反应的发生^[3]。为了更深入理解 HFIP 对反应收率及选择性的影响, 可以结合动力学研究计算不同条件下的反应速率常数 (k), 分析 HFIP 在反应中的作用。通过变温 NMR 监测反应进程, 考察 HFIP 通过氢键作用如何影响过渡态能垒。理论计算 (DFT 计算) 也可用于评估 HFIP 介导的过渡态稳定性, 为机理研究提供更坚实的理论支撑。通过综合收率优化、选择性分析及机理探讨, 可以为 HFIP 促进的羟烷基化反应提供全面的评估, 为后续应用与拓展奠定基础。

3 反应拓展及应用

3.1 底物适用性研究

为了全面评估六氟异丙醇 (HFIP) 促进的羟烷基化反应的底物普适性, 以苯基酮醛水合物 (2-1a) 为模型底物, 系统考察了不同胺类化合物和芳基酮醛底物的适用性。在最优反应条件下 (0°C , 二氯甲烷为溶剂, HFIP 用量为 2.0 当量), 通过改变底物的电子效应和空间效应, 探索其对目标产物收率和选择性的影响。

结果表明该反应体系对胺类底物具有广泛的适应性。对于带有烷基取代基的胺类底物 (如甲基、乙基和苯基取代的胺, 2-3a ~ 2-3c), 目标产物的收率均在 85% 以上, 表明供电子基团对

反应的促进作用尤为明显 (如甲基胺, 2 ~ 3h, 98%)。相反, 带有吸电子基团 (如溴, 2-3j) 的芳胺表现出较低的反应效率 (40%), 推测是由于吸电子基团降低了底物的亲核性, 从而减缓了反应速率, 芳香胺范围如图 2 所示。该体系对芳基酮醛底物的适用性也表现出较好的容忍度^[4], 芳基酮醛范围如图 3 所示。带有供电子基团 (如甲氧基, 2-3q) 的酮醛底物能高效反应 (50%), 而吸电子基团 (如硝基, 2 ~ 3s) 虽降低了电子云密度, 但仍能以 55% 的收率生成目标产物。这说明 HFIP 通过氢键作用和溶剂效应, 能够有效调控底物的活化行为。

HFIP 促进的羟烷基化反应体系具

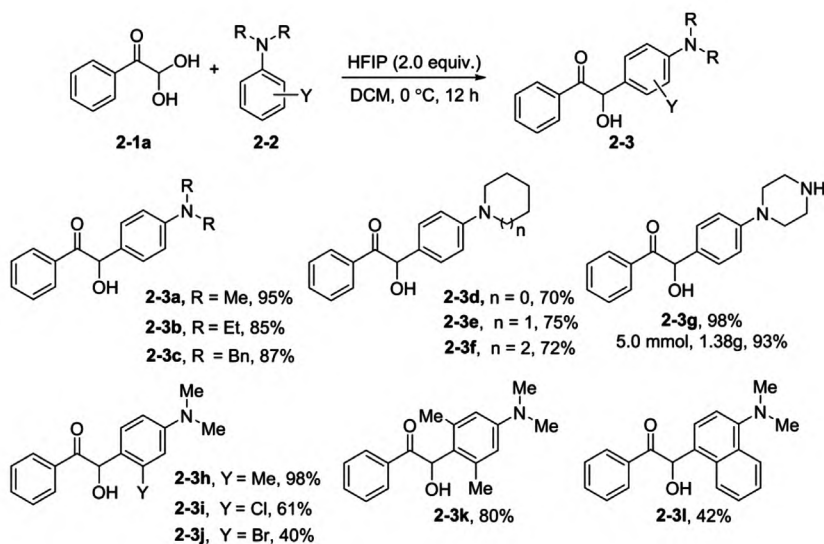


图 2 芳香胺范围

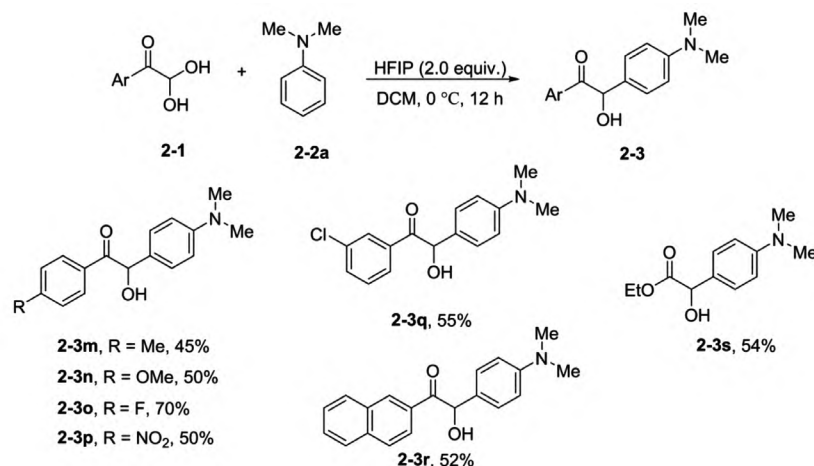


图 3 芳基酮醛范围

有优异的底物普适性和反应容忍性,不仅适用于多种胺类化合物,也能高效支持不同芳基酮醛底物的参与。这一特性为合成具有多样官能团结构的复杂分子提供了理论和实践依据,进一步拓宽了该反应在有机合成中的应用潜力。

3.2 反应在有机合成中的应用

HFIP 促进的羟烷基化反应不仅生成高效、高选择性的目标产物,还为其后续在复杂分子的合成与修饰中提供了广泛的应用前景。以目标产物 2-3a 为关键中间体,通过调控反应条件和引入不同试剂,可以实现一系列功能化衍生物的高效构建,从而拓展了该反应的应用价值。

如图 4 所示,2-3a 在碱性条件下与多种试剂反应,表现出良好的化学活性和官能团耐受性。在 $t\text{-BuOK}$ 与 THF 体系中,2-3a 通过分子内环化反应生成杂环化合物 2-4,产率高达 98%,表明该产物在杂环化学中的应用潜力。在碱性醇溶液中 (EtOH, KOH, 回流),2-3a 可分别与不同胺类化合物反应生成酰胺类衍生物 (2-5 和 2-6),收率分别为 70% 和 95%。这些反应显示出目标产物在多样化化合物构建中的优异反应活性^[5]。在高温条件下 (DMSO, 100 °C),2-3a 与硫代脲反应生成含硫杂环化合物 2-8 (产率 75%),进一步拓宽了其在药物化学和材料化学中的应用范围。

这些衍生化研究充分体现了 2-3a 的多功能性及其作为合成关键中间体的独特价值。通过调控不同反应条件,该产物可以高效转化为具有生物活性或特殊性能的复杂化合物,为天然产物的改造、新型药物的开发及功能材料的设计

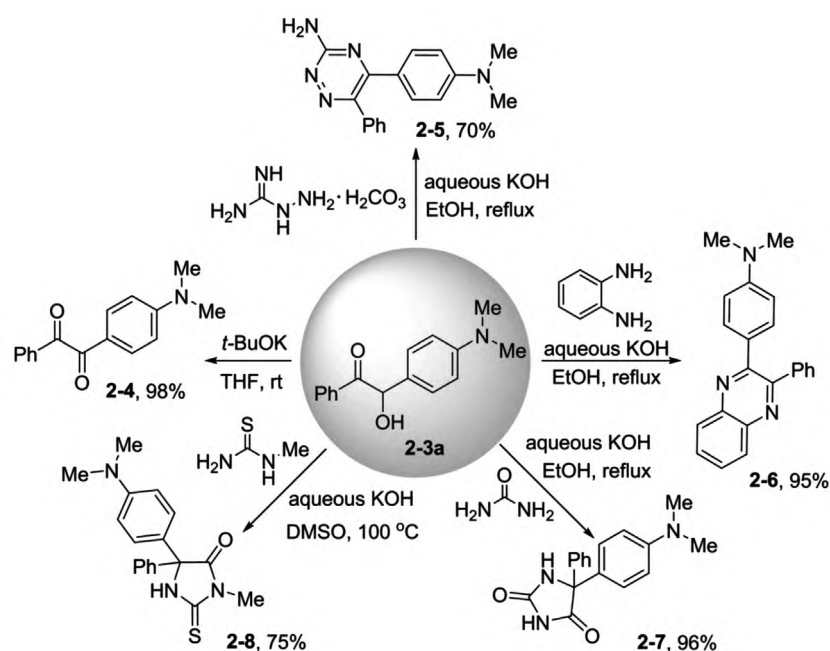


图 4 产物的衍生化

提供了可靠的技术支持。HFIP 促进的羟烷基化反应不仅在底物普适性和选择性方面表现优异,其产物的广泛衍生化能力进一步验证了该反应在有机合成中的巨大潜力。这一体系为构建结构多样的功能分子奠定了坚实的基础。

4 结语

本文研究了六氟异丙醇促进的羟烷基化反应的催化性能,并通过条件优化实现了高选择性和高收率的目标产物合成。研究表明,HFIP 不仅能通过氢键作用活化底物,显著提高反应效率,还能通过调控溶剂化环境有效抑制副反应。该反应体系对胺类和酮醛类底物表现出较宽的适用性,其目标产物在多功能分子的构建中展现出卓越的衍生化能力。HFIP 作为一种绿色、高效的促进剂,为开发高选择性、高效率的有机反应提供了新策略。本研究为进一步

拓展 HFIP 在药物合成和材料开发中的应用奠定了理论和实践基础。

参考文献:

- [1] 吴献章, 陶佳欣, 陈建山, 等. MIL-101 (Fe) -SO₃H 作为苯酚/甲醛羟烷基化反应的高效催化剂 [J]. 当代化工研究, 2024(18):77-79.
- [2] 王法军. 微反应器技术在化学工业节能降碳方面的应用 [J]. 流程工业 2024(11):20-23.
- [3] 张哲. 钌催化芳烃选择性 C-H 官能化串联反应研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2024.
- [4] 李艳清. 碳基固体酸的制备及其在合成生物质液体燃料中的应用 [D]. 汉中: 陕西理工大学, 2024.
- [5] 杨健国. 六氟异丙醇促进的羟烷基化反应研究 [D]. 武汉: 湖北大学, 2023.