过渡金属催化和有机小分子参与的 α,β -不饱和酮与烯丙醇的 Morita-Baylis-Hillman 反应

李娅琼 黄志真*
(浙江大学化学系 杭州 310058)

摘要 在过渡金属催化和有机小分子参与下, α,β -不饱和酮与烯丙醇可顺利地发生 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反应, 生成相应的烯丙基化偶联产物. 该 MBH 反应具有原料易制备、与许多官能团兼容、很好的区域和立体选择性和令人满意的产率. 并提出利用六氟异丙醇形成磷盐和活化烯丙醇的可能机理.

关键词 MBH 反应; α,β -不饱和酮; 烯丙醇; 过渡金属催化; 有机小分子参与

Morita-Baylis-Hillman Reaction of α,β -Unsaturated Ketones with Allylic Alcohols by the Combination of Transition-Metal Catalysis and Organomediation

Li, Yaqiong Huang, Zhizhen*
(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310058)

Abstract The Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction of α,β -unsaturated carbonyl compounds with allylic halides or allylic esters has been reported. Compared with allylic halides and allylic esters, allylic alcohols are usually more easily prepared. However, to the best of our knowledge, there is no systematic results on the MBH reaction of α,β -unsaturated carbonyl compounds with allylic alcohols. Our experimental results demonstrated that by the catalysis of 10 mol% Pd(PPh₃)₄ and the mediation of 100 mol% P(*n*-Bu)₃, various aryl vinyl ketones **1a**~**1g** were able to undergo the MBH reaction smoothly with allylic alcohol **2a** in the mixed solvents of toluene/(CF₃)₂CHOH (*V/V*=35/1) at 60 °C under nitrogen, affording desired α -allylated products **3aa**~**3ga** in the yields of 57%~80%. The MBH reaction is compatible with a series of functional groups on the benzene ring in **1a**~**1g**, such as fluoro, chloro, trifluoromethyl, methyl, and methoxyl group. Naphthyl group instead of benzene group in aryl vinyl ketone **1h** also led to α -coupling product **3ha** in a good yield. Various 3-aryl allylic alcohols **2b**~**2f** were also able to undergo the MBH reaction smoothly with vinyl ketone **1b**, affording the desired α -allylated products **3bb**~**3bf** in good yields with excellent regioselectivities and *E*-selectivities. 2-Methylprop-2-en-1-ol (**2g**), 1-phenylprop-2-en-1-ol (**2h**) or 1,3-diphenylprop-2-en-1-ol (**2i**) also performed the MBH reaction expediently with vinyl ketone **1b** to give the corresponding α -coupling product **3bg**, **3bb**, or **3bi**. A plausible mechanism using (CF₃)₂CHOH to both form phosphonium salt **4** and activate allylic alcohols was also proposed. The MBH reaction has many advantages, such as easy availability of starting materials, good tolerance to many functional groups, excellent regioselectivities and *E*-stereoselectivities, and satisfactory yields. Thus the MBH reaction of aryl vinyl ketones with allylic alcohols may have practical applications in organic synthesis or industry in the future.

Keywords MBH reaction; α,β -unsaturated ketone; allylic alcohol; transition-metal catalysis; organomediation

1 引言

Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反应是一类形成碳-碳键的重要反应, 并被广泛用于合成多官能团分子^[1]. 在有机小分子的影响下, 通常在胺或磷的催化下, MBH 反应可高效地在活化烯烃的 α -位与碳亲电试剂偶联. 所用的活化烯烃可以是丙烯醛、烷基烯基酮、丙烯酸酯、丙烯酸酰胺、丙烯腈、烯基砜、烯基磺酸酯、烯基磷酸酯等^[1a]. 所用的碳亲电试剂可以是醛^[1a]、1,2-二酮^[1a]、

醛亚胺^[1a]、环氧化物^[2]、氯化三芳基铋^[3]等. 2005 年 Krafft 等^[4]报道, 在叔磷作用下, 含 α,β -不饱和酮和卤代烷结构单元的底物, 可发生分子内 MBH 反应, 生成含五元或六元环的 α,β -不饱和酮. 目前, MBH 烷基化, 尤其是分子间的 MBH 烷基化, 仍然具有挑战性. 文献报道, 在有机小分子催化或参与下, α,β -不饱和羰基化合物可与烯丙基卤化物发生 MBH 反应^[5]. Krafft 等^[5a]还报道, 在叔磷作用下, 含 α,β -不饱和酮和烯丙醇结构单元的底物, 可发生烯丙醇的氯代和随后的分子内 MBH “一锅”反

* E-mail: huangzhizhen@zju.edu.cn

Received November 10, 2016; published December 19, 2016.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21372195).

项目受国家自然科学基金(No. 21372195)资助.

应,生成含五元或六元环的 α,β -不饱和酮. 2016 年我们课题组^[6a]发现,在过渡金属催化和有机小分子参与下,如果有质子酸存在, α,β -不饱和酮可与烯丙基羧酸酯顺利地发生分子间的 MBH 反应. 大多数情况下,烯丙基卤化物或烯丙基羧酸酯比烯丙醇难制备. 然而,有关 α,β -不饱和羰基化合物与烯丙醇的 MBH 反应的系统性研究,还未见报道. 在此,我们报道有关过渡金属催化和有机小分子参与的 α,β -不饱和酮与烯丙醇的 MBH 反应.

2 结果和讨论

我们将芳基烯基酮 **1b** 和烯丙醇 **2a** 作为模板底物,来探索并优化它们的 MBH 反应. 实验表明,在氮气氛围中,在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%)催化下和 $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ (100 mol%)参与下,如果在 60 °C 温度下单一地用甲苯或 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 作溶剂^[7],没有得到所需的 α -烯丙基化产物 **3ba**(表 1, Entries 1~2). 然而,当使用甲苯和 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ 的混合溶剂,得到了所需的 α -烯丙基化产物 **3ba**,但产率较低(表 1, Entry 3). 用各种醇与甲苯作混合溶剂后发

表 1 优化芳基烯基酮 **1b** 和烯丙醇 **2a** 的 MBH 反应^a

Table 1 Optimization of MBH reaction of aryl vinyl ketone **1b** with allylic alcohol **2a**^a

Entry	[Pd]	Phosphine or Amine	Solvent (V/V)	Yield ^b /%
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene	0
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	0
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene/ $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (15/1)	18
4	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene/HFIP (15/1)	31
5	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene/HFIP (35/1)	75 (31 ^c)
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene/HFIP (60/1)	66
7	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene/HFIP (35/1)	53
8	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene/HFIP (35/1)	71
9	$\text{Pd}(\text{TFA})_2$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	toluene/HFIP (35/1)	65
10	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(\text{Me})_3$	toluene/HFIP (35/1)	54
11	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	PPh_3	toluene/HFIP (35/1)	0
12	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	NEt_3	toluene/HFIP (35/1)	0
13	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	dioxane/HFIP (35/1)	38
14	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	$\text{P}(n\text{-Bu})_3$	DME/HFIP (35/1)	0

^a The mixture of **1b** (0.10 mmol), **2a** (0.30 mmol), catalyst (10 mol%), and phosphine (100 mol%) was stirred in solvent (1.5 mL) at 60 °C under N_2 for 24 h. ^b Isolated yields. ^c 50 mol% $\text{P}(n\text{-Bu})_3$.

现,更易解离出质子的 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (HFIP)^[8]与甲苯的混合溶剂,效果最好,可以较好的产率得到 α -烯丙基化产物 **3ba**(表 1, Entry 5; 以及 SI). 同时,也筛选了其它钯催化剂、叔膦和叔胺,均未获得更好的产率(表 1, Entries 7~12 vs. Entry 5). 用其它有机溶剂与 HFIP 混合,得不到或得到低产率的 α -烯丙基化产物 **3ba**(表 1, Entries 13~14 vs. Entry 5; 以及 SI). $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ 的使用量降至 50 mol%时, **3ba** 的产率大幅度降至 31%(表 1, Entry 5). 单一使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 或 $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ 时,不能得到 **3ba**. 因此,该 MBH 反应的优化条件可概括为: 10 mol% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 100 mol% $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, 甲苯/ $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ (V/V=35/1)作溶剂, 60 °C 反应温度, 氮气保护.

反应物普适性实验表明,在优化条件下,各种含推电子基或吸电子基芳基烯基酮 **1a**~**1g** 均能与烯丙醇 **2a** 顺利地进行 MBH 反应,以 57%~80%的产率得到所需的 α -烯丙基化产物 **3aa**~**3ga**(表 2, Entries 1~7). 该 MBH 反应与芳基烯基酮 **1a**~**1g** 中的各种官能团均兼容,例如: 氟、氯、三氟甲基和甲氧基. 然而,用 4-硝基苯基烯基酮不能得到所需的 α -烯丙基化产物. 萘基烯基酮 **1h** 可与烯丙醇 **2a** 发生 MBH 反应,以良好的产率得到 α -偶联产物 **3ha**(表 2, Entry 8). 各种 3-芳基烯丙醇 **2b**~**2f** 均能与芳基烯基酮 **1b** 反应,以较好的产率得到 α -烯丙基化产物 **3bb**~**3bf**. 该 3-芳基烯丙醇 **2b**~**2f** 发生的 MBH 反应,还具有很好的区域选择性和立体选择性,没有得到相关的异构体(表 2, Entries 9~13). 2-甲基丙烯-1-醇 **2g** 也能与芳基烯基酮 **1b** 顺利反应生成相应的 α -偶联产物 **3bg**(表 2, Entry 14). 带支链的烯丙醇 **2h** 可与芳基烯基酮 **1b** 反应,以优秀的区域选择性得到直链的 α -烯丙基化产物 **3bh**,该产物等同于用直链的烯丙醇 **2b** 反应所得的产物(表 2, Entry 15). 用 1,3-二苯基烯丙醇 **2i** 与芳基烯基酮 **1b** 反应,也能以较好的产率和优秀的 *E*-立体选择性得到所需的 α -烯丙基化产物 **3bi**(表 2, Entry 16).

如所用的 α,β -不饱和酮为烷基烯基酮 **1i**,在优化条件下,也能与烯丙醇 **2b** 进行 MBH 反应,生成 α -烯丙基化产物 **3ib**. 但产率相比较用芳基烯基酮 **1b**,有显著降低(图式 1, Eq. 1 vs. 表 2, Entry 9). 当使用 β -位有取代基的芳基烯基酮 **1j**,需将温度提高至 105 °C,才能与烯丙醇 **2a** 发生 MBH 反应,生成 α -偶联产物 **3ja**(图式 1, Eq. 2).

在参考以往 MBH 反应和 π -烯丙基钯的文献基础上^[1a,9],我们提出了如下可能的反应机理(图式 2). 首先, $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ 亲核加成到芳基烯基酮 **1** 上,得到的膦中间体随即从六氟异丙醇(HFIP)获得质子,从而生成磷盐 **4**. 磷盐 **4** 的形成旨在减少 Rauhut-Currier 副产物^[6a]. 然后,磷盐 **4** 上的质子被六氟异丙氧基负离子缓慢夺走,形成活性膦中间体 **5**. 此时,被 HFIP 活化的烯丙醇^[7]与钯(0)催化剂发生氧化加成,形成 π -烯丙基钯络合物 **6**. 膦中

Table 2 The MBH reaction of aryl vinyl ketones **1** with allylic alcohols **2** by the combination of transition-metal catalysis and organomediation^a

Entry	Ar	R	Product	Yield ^b /%
1	4-MeOC ₆ H ₄ 1a	H 2a	3aa	57
2	4-MeC ₆ H ₄ 1b	H 2a	3ba	75
3	3-MeC ₆ H ₄ 1c	H 2a	3ca	69
4	Ph 1d	H 2a	3da	80
5	4-FC ₆ H ₄ 1e	H 2a	3ea	73
6	4-ClC ₆ H ₄ 1f	H 2a	3fa	64
7	4-CF ₃ C ₆ H ₄ 1g	H 2a	3ga	76
8	2-naphthyl 1h	H 2a	3ha	82
9	4-MeC ₆ H ₄ 1b	C ₆ H ₅ 2b	3bb	68
10	4-MeC ₆ H ₄ 1b	4-MeOC ₆ H ₄ 2c	3bc	77
11	4-MeC ₆ H ₄ 1b	2-MeOC ₆ H ₄ 2d	3bd	63
12	4-MeC ₆ H ₄ 1b	4-FC ₆ H ₄ 2e	3be	71
13	4-MeC ₆ H ₄ 1b	4-ClC ₆ H ₄ 2f	3bf	65
14 ^c	4-MeC ₆ H ₄ 1b	2g	3bg	40
15	4-MeC ₆ H ₄ 1b	2h	3bh	82
16	4-MeC ₆ H ₄ 1b	2i	3bi	74

^a The mixture of **1** (0.10 mmol), **2** (0.30 mmol), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%), P(*n*-Bu)₃ (100 mol%) was stirred in toluene/(CF₃)₂CHOH (*V/V*=35/1, 1.5 mL) at 60 °C under N₂ for 24 h. ^b Isolated yields. ^c toluene/(CF₃)₂CHOH (*V/V*=25/1, 1.5 mL) at 80 °C.

Scheme 1 The MBH reactions of expanded scope of α,β -unsaturated ketones **1i~1j**

3 结论

综上所述, 我们利用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化和 $\text{P}(n\text{-Bu})_3$ 参与, 在 $\text{toluene}/(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ 混合溶剂中, 开发出一种新

图式 2 芳基烯基酮 **1** 和烯丙醇 **2** 的 MBH 反应的可能机理

Scheme 2 Possible mechanism for the MBH reaction of aryl vinyl ketone **1** with allylic alcohol **2**

颖的 α,β -不饱和酮 **1** 和烯丙醇 **2** 的 MBH 反应, 以较好的产率得到 α -烯丙基化产物 **3**. 并提出了利用 $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ 生成磷盐和活化烯丙醇的可能机理. 该 MBH 反应具有原料易制备、官能团兼容性好、优秀的区域选择性和立体选择性、较好的产率等诸多优点, 使得该反应未来有可能被应用于有机合成或化工生产中.

References

- [1] Reviews on MBH reactions: (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; (b) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581; (c) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447; (d) Bhadraraj, K. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 75923; (e) Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
- [2] (a) Krafft, M. E.; Wright, J. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2977; (b) Cran, J. W.; Krafft, M. E.; Seibert, K. A.; Haxell, T. F. N.; Wright, J. A.; Hirose, C.; Abboud, K. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9922.
- [3] Koech, P. K.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5350.
- [4] Krafft, M. E.; Seibert, K. A.; Haxell, T. F. N.; Hirose, C. *Chem. Commun.* **2005**, 5772.
- [5] (a) Krafft, M. E.; Haxell, T. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10168; (b) Villar, I. S.; Gradillas, A.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2418; (c) Gradillas, A.; Belmonte, E.; Silva, R. F.; Pérez-Castells, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *9*, 1935; (d) Basavaiah, D.; Sharada, D. S.; Kumaragurubaran, N.; Reddy, R. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7135.
- [6] (a) Li, Y.-Q.; Wang, H.-J.; Huang, Z.-Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4429; (b) Jellerichs, B. G.; Kong, J. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7758.
- [7] (a) Huo, X.; Yang, G.; Liu, D.; Liu, Y.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6776; (b) Usui, I.; Schmidt, S.; Breit, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1453.
- [8] The $\text{p}K_a$ value of $(\text{CF}_3)_2\text{CHOH}$ is 9.3. For details, see: Fedotova, A.; Crousse, B.; Chataigner, I.; Maddaluno, J.; Rulev, A. Y.; Legros, J. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 10375.
- [9] (a) Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4467; (b) Butt, N. A.; Zhang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7929.

(Cheng, B.; Lu, Z.)