

镍催化 α,β -不饱和醛的选择性 α,β -双芳基化反应

谢君瑶 曾小明 罗美明*

(四川大学化学学院 成都 610065)

摘要 三组分双官能化反应是一种高效、简便构建 C—C 键、C—X 键的方式。双键广泛存在于众多有机化合物中, 对双键的双官能化反应研究有巨大的应用潜力。本工作以 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 为催化剂, 以芳基溴化镁、芳基溴化物为芳基化试剂, 实现了 3-芳基-2-丙烯醛亚胺中碳碳双键的双芳基化反应。该反应建立了一个新的镍催化 α,β -不饱和醛的 α,β -双芳基化方法, 可以高度区域选择性地向底物分子中引入两个不同取代的芳环, 得到多种 2,3,3-三芳基丙醛骨架的产物。利用这一反应作为核心步骤实现了天然产物 Quebecol 的简便合成。机理研究表明, 该反应可能经历了亲核加成、金属交换、还原消除的历程。

关键词 双芳基化; α,β -不饱和醛; 醛亚胺; 镍催化; 三组分反应

Ni-Catalysed Regioselective α,β -Diarylation of α,β -Unsaturated Aldehydes

Junyao Xie Xiaoming Zeng Meiming Luo*

(Department of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract Three-component difunctionalization reaction is one of the most important ways to construct C—C bond or C—X bond in organic chemistry. It has the characteristics of high efficiency by introducing two new chemical bonds into the substrate at the same time. Most current reports on the difunctionalization follow the interest of unsaturated bonds such as olefins. Olefins exist in many natural products and play an important role in organic synthesis, and they are widely used in pharmaceutical manufacture, chemical industry and experimental study. Therefore, the study on the difunctionalization reaction of olefins is of a great potential application. In this paper, we report an α,β -diarylation reaction of α,β -unsaturated aldimines with $\text{Ni}(\text{COD})_2$ as catalyst, and aryl magnesium bromides and aryl bromides as the arylating reagents. This method offers a new straightforward strategy to introduce two different aryls concurrently and provides a readily access to various triphenyl-substituted propionaldehydes. Moreover, the synthesis of natural product Quebecol (2,3,3-tri-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)propan-1-ol) can be realized by using the established reaction as the core step. Mechanistic studies revealed that the reaction underwent a process of nucleophilic addition, metal exchange and reductive elimination. A general procedure of this nickel-catalyzed diarylation is as follows: To a 25 mL Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar were added an aldimine (0.20 mmol), aryl bromide (0.40 mmol), PPh_3 (0.04 mmol, 20 mol%) and $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (0.02 mmol, 10 mol%). After being evacuated and backfilled with nitrogen for three times, dry THF (1.6 mL) and aromatic Grignard reagent (0.4 mL, 1.0 mol/L in THF, 0.40 mmol) were added to the tube. The reaction mixture was stirred at 80 °C under a nitrogen atmosphere for 12 h and quenched with 3 mol/L HCl (aq.). The mixture was extracted with ethyl acetate (20 mL $\times$ 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the desired triphenyl-substituted propionaldehydes.

Keywords diarylation; α,β -unsaturated aldehyde; aldimine; nickel-catalysis; three-component reaction

1 引言

三组分的烯烃的 1,2-双官能化反应是一种非常高效的成键方式, 被广泛应用于合成多取代的化合物。其中 C—C/C—C 双官能化的反应在近年得到了研究者的广泛关注, 该类反应多采用过渡金属催化, 在反应中底物与一组分作用后形成较稳定的金属配位中间体, 避免 β -

氢消除, 继续与第三组分作用从而完成双官能化^[1]。合成化学家已实现了多种烯烃底物的 C—C/C—C 双官能化, 比如具环内双键结构的降冰片烯^[2]、共轭二烯^[3]、芳基乙烯^[4-8]以及接有多种导向基的烯烃(图 1)^[9-14], 上述研究多以末端烯烃为底物。对于 α,β -不饱和羰基化合物双键的双官能化而言, 已有报道的 α,β -不饱和酮^[15]、 α,β -不饱和酰胺^[16-17]、 α,β -不饱和羧酸酯^[18]的底物范围有限,

* E-mail: luomm@scu.edu.cn

Received June 9, 2021; published July 30, 2021.

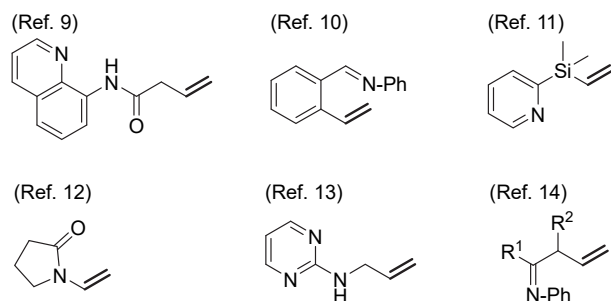
Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21871186).

项目受国家自然科学基金(No. 21871186)资助。

而关于 α,β -不饱和醛双键的双官能化较少, 已有的研究使用有机锂试剂进行双键的双烷基化^[19-20], 目前还未见有双芳基化的报道。

(a) Previous researches on alkenes with a directing group



(b) this work

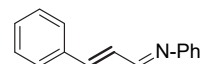
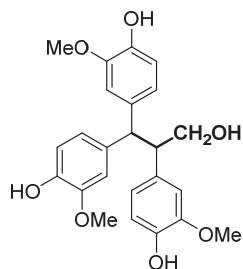


图1 基团辅助的烯烃的 C-C/C-C 双官能化反应的底物
Figure 1 Substrates with double bond for C-C/C-C dicarbofunctionalization assisted by a directing group

三取代的丙醛类化合物是一类重要化学品和合成中间体。通过醛基的衍生可以延长碳链, 或得到其他多取代的丙醇、丙胺、丙酸等。其中在丙醇的 2,3,3-位接有三个相同的 4-羟基-3-甲氧基苯基的 Quebecol(图 2a), 即为枫糖浆里的天然成分, 该物质及其衍生后对应的羧酸、羧酸酯、酮等具有抗炎的功效^[21]; 以 2,3,3-三芳基丙酸甲酯为原料, 可以实现 2,3-二芳基茚的合成^[22], 后者作为雌激素受体配体(图 2b), 可参与治疗雌激素受体相关的一些病症, 比如抑郁症、焦虑症、阿尔兹海默症、骨质疏松症、动脉硬化、自身免疫病等^[23]。由此可见, 多取代的丙醛是一类非常有用的化合物, 然而现有的合成方法需要多步操作, 且未能从 α,β -不饱和醛实现双芳

(a) Quebecol



(b) Estrogen Receptor Ligands and its precursor

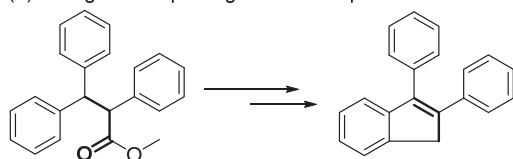


图2 衍生自三芳基丙醛骨架的活性分子

Figure 2 Bioactive molecules derived from triaryl-substituted propionaldehyde scaffold

基的引入。我们注意到, Giri 课题组^[10,14]以亚胺作为导向基团实现了 Ni 催化下的苯乙烯的双官能化反应, 并对机理进行探索^[14]后提出: 金属镍在反应中形成二价中间体可与底物成环, 促进迁移插入和转金属化, 压制该类双官能化历程中常存在的 β -氢消除副反应。在此基础上, 我们设想以 α,β -不饱和醛亚胺为底物(图 1b), 以芳基格氏试剂和芳基溴化物为芳基化试剂在镍的催化下进行三组分反应, 有可能抑制常见的格氏试剂与 α,β -不饱和醛的 1,2-加成反应, 实现对 α,β -不饱和醛的 α,β -双芳基化反应, 从而建立一条高效合成 2,3,3-三芳基丙醛类化合物的新途径。

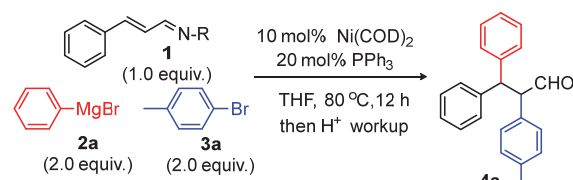
2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

我们以肉桂醛叔丁基亚胺 **1a**, 苯基溴化镁 **2a** 和对溴甲苯 **3a** 作为模板底物, 双-(1,5-环辛二烯)镍($\text{Ni}(\text{COD})_2$)为催化剂, 四氢呋喃(THF)为溶剂, 在 40 °C 下反应, 以 7% 的分离产率获得目标产物 **4a**(表 1, Entry 1)。将温度提升到 80 °C, **4a** 的产率提升至 30%(表 1, Entry 2)。而使用氯化镍(NiCl_2)为催化剂, 反应未能得到更好的结果(表 1, Entry 3)。在 80 °C 下, 对一系列配体进行筛选, 发现三苯基膦(PPh_3)效果最好, 产率达 80%(表 1, Entry 5)。反应过程中没有观测到格氏试剂与 C=N 双键反应生成仲胺产物, 但是有观测到格氏试剂与溴代芳烃的交叉偶联副产物。以 PPh_3 为配体, 降低温度, 产率下降(表 1, Entry 10)。加大 **2a**、**3a** 以及催化剂

表1 镍催化 α,β -不饱和醛亚胺的双芳基化反应条件优化^a

Table 1 Optimization of Ni-catalyzed diarylation of α,β -unsaturated aldimines^a



Entry	Catalyst	Ligand	Yield ^b /%
1 ^c	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	—	7
2	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	—	30
3	NiCl_2	—	19
4	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	$\text{IPr}\cdot\text{HCl}$	27
5	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	PPh_3	80
6	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	PCy_3	18
7	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	DEPPhos	75
8	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	XPhos	37
9 ^d	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	PPh_3	78
10 ^e	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	PPh_3	53
11 ^f	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	PPh_3	79
12 ^g	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	PPh_3	80

^a Reactions conditions unless specified otherwise: **1** (0.20 mmol), **2a** (0.40 mmol), **3a** (0.40 mmol), catalyst (0.02 mmol), ligand (0.04 mmol), THF (2.0 mL), 80 °C, 12 h, under Ar, R = *tert*-butyl; ^b Isolated yield; ^c 40 °C; ^d **2a** (0.60 mmol), **3a** (0.60 mmol); ^e 40 °C; ^f catalyst (0.03 mmol); ^g R = 4-methoxyphenyl.

的投料比, 对产率并无促进(表 1, Entries 9, 11). 将肉桂醛叔丁基亚胺的叔丁基换成对甲氧基苯基(-PMP), 也可以获得相当的产率(表 1, Entry 12). 基于上述结果确定反应条件为: $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 为催化剂($n_{\text{催化剂}}/n_{\text{底物}}=10\%$), PPh_3 为配体($n_{\text{配体}}/n_{\text{底物}}=20\%$), THF 为溶剂, 反应温度为 80°C .

2.2 底物拓展

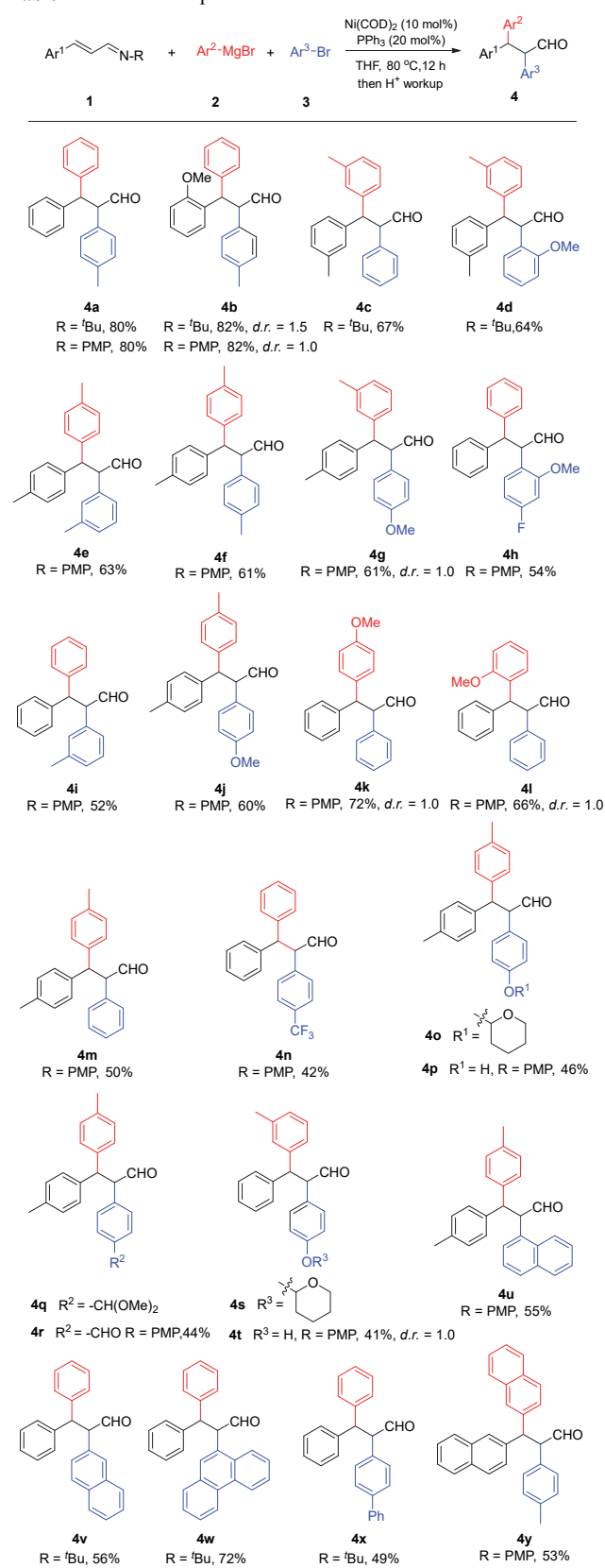
在上述优化反应条件下, 我们对底物普适性进行了考察(表 2), 结果表明, 一系列甲基、甲氧基取代的苯环都可以兼容. 稠环芳烃比如萘、菲也能以比较理想的产率得到对应产物(4u, 4v, 4w). 三氟甲基取代的芳基溴化物产率有所下降(4n). 除此之外, 像醛基、羟基这样对格氏试剂敏感的基团在该条件下不能兼容, 但是可以预先对该类底物的羟基、醛基进行保护再参与反应, 后处理时脱保护得到相应的产物(4p, 4r, 4t). 遗憾的是, 杂环底物以及部分对于格氏试剂敏感的基团比如硝基、酯基、酰胺不兼容此反应; 当产物 β 位的两个芳基不不同时, 未能获得好的非对映选择性(4b, 4g, 4k, 4l, 4t). 对于脂肪族取代的 α,β -不饱和醛亚胺, 反应体系混乱复杂. 以肉桂醛和叔丁胺代替 α,β -不饱和醛亚胺进行反应, 可以得到目标产物, 但是产率显著降低至 30%.

2.3 机理研究

接着我们对反应机理进行了探讨. 首先, 参考相关文献^[10], 我们设计使用化学计量的催化剂与底物 1b、对溴甲苯 3a 作用, 反应后氘水淬灭, 没有得到预期的氘代产物 5a(图 3, 式 1), 预示可能存在不同的反应机理. 由于底物双键与亚胺共轭, 我们推测该反应也可能经过共轭亲核加成、转金属化、还原消除的过程. 为此, 做了一系列控制实验进行验证. 在没有催化剂的情况下, 格氏试剂自身就能与底物共轭亲核加成生成 5b(表 3, Entry 1). 在无催化剂的情况下, 溴苯不与底物作用(表 3, Entry 2). 加入 $\text{Ni}(\text{COD})_2$, 但是不加入配体, 目标物产率为 30%, 同时观察到生成少量底物与格氏试剂作用、但双键保留的产物 5c(表 3, Entry 3). 为了验证反应中间体, 我们设计了氘代实验. 在不加入催化剂与溴代芳烃的条件下, 1a 与 2a 作用生成醛基 α -位被氘代的产物 5d(图 3, 式 2). 虽然烷基格氏试剂亲核性强于芳基格氏试剂, 但是在模板反应的一锅法投料中却只得到烷基格氏试剂与醛亚胺共轭加成的产物 5e 而无法获得相应的烷基取代产物 4z(图 3, 式 3), 我们设计了分步实验, 使得亚胺 1a 和异丙基格氏试剂 2b, 对溴甲苯 3a 和镍催化剂分别独自作用一定时间后再混合, 生成了相应的烷基取代产物 4z(图 3, 式 4), 这表明以 $\text{Aryl}(\text{NiII})\text{X}$ 为底物也可以反应. 基于以上实验的结果, 我们提出该反应可能的机理(图 4): 首先, 格氏试剂与 α,β -不饱和醛亚胺发生共轭加成生成 A, 与此同时溴代芳烃与 $\text{Ni}(0)$ 发生氧化加成得到中间体 $\text{R}^3\text{-Ni(II)-X}$, 其与 A 发生金属交换生

表 2 底物扩展^a

Table 2 Substrate scope^a



^a Reactions conditions: 1 (0.20 mmol), 2 (0.40 mmol), 3 (0.40 mmol), ^tBu = *tert*-butyl, PMP = 4-methoxyphenyl, $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (0.02 mmol), PPh_3 (0.04 mmol), THF (2.0 mL), 80°C , 12 h, under N_2 ; isolated yield; 4p, 4r, 4t were obtained after quenching the reaction of 4o, 4q, 4s with HCl (aq).

成 **B** 或 **B'**, 再经过还原消除完成催化循环, 同时给出双芳基化产物 **C**, 最后水解得到醛. 其中 **A** 水解得到 **5d**(表 3, Entries 1 and 2; 图 3 式 2); **B'** 发生 β -氢消除得到 **5c**(表 3, Entry 3). 配体三苯基膦与 **B** 和 **B'** 的共振杂化体 π -氮杂烯丙基镍中间体 **D**(目前还无实验证据支持) 的配位可有效抑制 β -氢消除^[14].

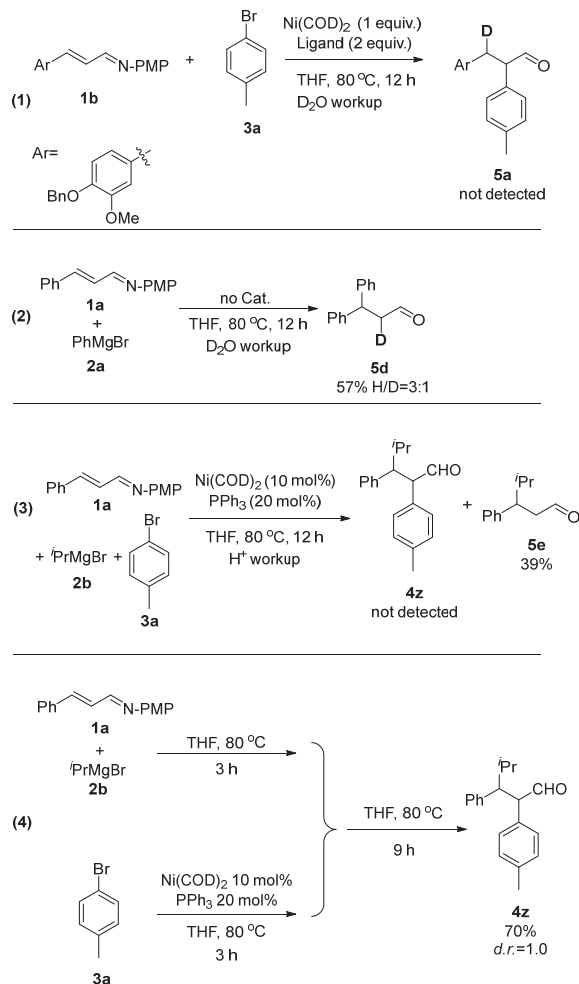
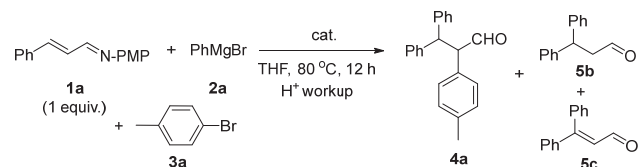


图 3 机理探索实验

Figure 3 Experiments for probing the reaction mechanism

表 3 控制实验^a

Table 3 Control Experiments^a



Entry	2a	3a	Catalyst	Yield ^b /%		
				4a	5c	5b
1	2 equiv.	—	—	—	—	57
2	2 equiv.	2 equiv.	—	—	—	18
3	2 equiv.	2 equiv.	Ni(COD) ₂	30	15	—

^a Reactions conditions unless specified otherwise: **1a** (0.20 mmol), **2a** (0.40 mmol), **3a** (0.40 mmol), catalyst: Ni(COD)₂ (0.02 mmol), ligand: PPh₃ (0.04 mmol), THF (2.0 mL), 80 °C, 12 h, under Ar; ^b Isolated yield.

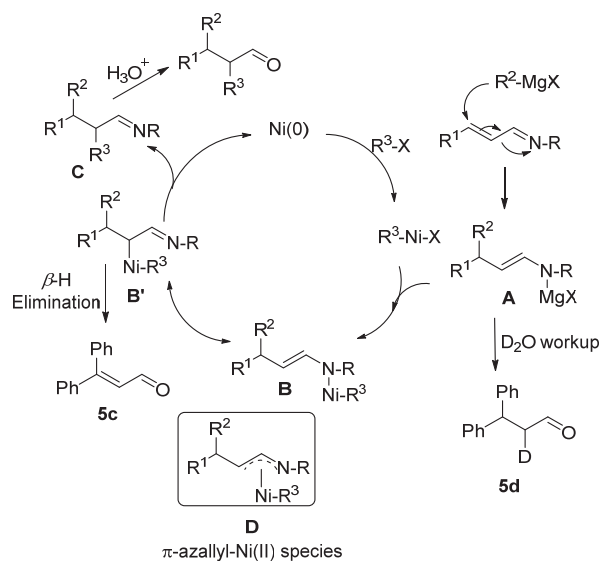
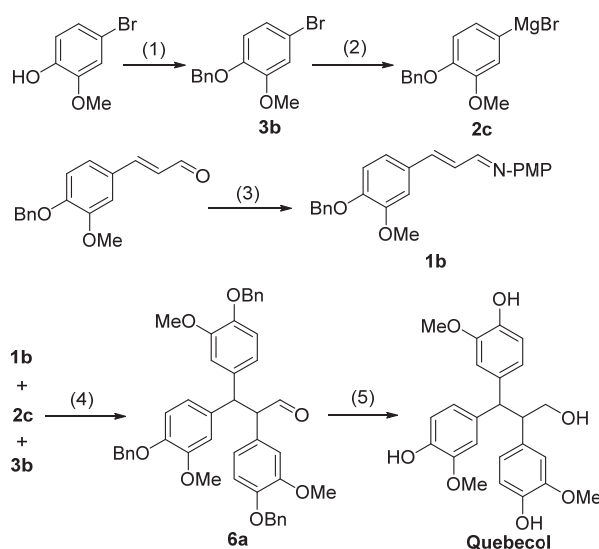


图 4 可能的反应机理

Figure 4 Proposed reaction mechanisms

2.4 应用: Quebecol 的合成

我们以上述反应为核心步骤合成了天然产物 2,3,3-三-(4-羟基-3-甲氧基苯基)丙-1-醇(Quebecol). 从 4-溴-2-甲氧基苯酚和松柏醛出发, 最终以 51% 的产率高效合成了 Quebecol(图 5). 传统合成方法路线较长^[24], 或需要 -78 °C 的低温条件^[25]. 本路线合成步骤少, 原料简单易得, 条件温和, 操作更简便.



(1) BnBr, K₂CO₃, acetone, reflux, 24 h. (2) Mg, THF, 60 °C, 3 h. (3) *p*-MeOC₆H₄NH₂, DCM, reflux, overnight. (4) Ni(COD)₂, PPh₃, THF, 100 °C, 48 h. (5) i. H₂, 6 MPa, Pd/C, EtOAc, 60 °C, overnight; ii. NaBH₄, Et₂O, r.t., 5 h.

图 5 Quebecol 的合成

Figure 5 Synthesis of Quebecol

3 结论

我们以金属镍为催化剂,探索 α,β -不饱和醛亚胺与格氏试剂、溴代芳烃的三组分双官能化反应,并对反应条件进行优化,尝试了一系列不同的芳基底物后,建立了一个新的镍催化 α,β -不饱和醛的 α,β -双芳基化方法,高度区域选择性地向底物分子中引入了两个不同的芳环,得到多种 2,3,3-三芳基丙醛骨架的产物,并成功地应用于天然产物 Quebecol 的简便合成.此外,我们提出了一条可能的反应机理,并且经过一系列实验进行了验证.

4 实验部分

取醛亚胺(0.2 mmol),芳基溴化物(0.4 mmol),三苯基膦(10.5 mg, 0.04 mmol)和 Ni(COD)_2 (5.5 mg, 0.02 mmol)于耐压密封管中,经高纯氮气置换 3 次后加入无水四氢呋喃(1.6 mL),再用注射器缓慢向体系中滴加芳基格氏试剂(0.4 mmol).将体系密封,于 80 °C 下反应 12 h.反应完毕后,加入稀盐酸水溶液进行淬灭,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,经无水硫酸镁干燥、过滤、减压浓缩后经过柱层析分离纯化.

References

- [1] Dhungana, R. K.; Kc, S.; Basnet, P.; Giri, R. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1314.
- [2] Shaulis, K. M.; Hoskin, B. L.; Townsend, J. R.; Goodson, F. E.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5860.
- [3] Wu, X.; Lin, H. C.; Li, M. L.; Li, L. L.; Han, Z. Y.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13476.
- [4] Liao, L.; Jana, R.; Urkalan, K. B.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5784.
- [5] Rong, J.; Ni, C.; Wang, Y.; Kuang, C.; Gu, Y.; Hu, J. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 105 (in Chinese). (荣健, 倪传法, 王云泽, 匡翠文, 顾玉诚, 胡金波, 化学学报, **2017**, *75*, 105.)
- [6] Zhang, Z.; Gong, L.; Zhou, X.-Y.; Yan, S.-S.; Li, J.; Yu, D.-G. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 783 (in Chinese). (张振, 龚莉, 周晓渝, 颜思顺, 李静, 余达刚, 化学学报, **2019**, *77*, 783.)
- [7] Gao, P.; Chen, L. A.; Brown, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10653.
- [8] Anthony, D.; Lin, Q.; Baudet, J.; Diao, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3198.
- [9] Liu, Z.; Zeng, T.; Yang, K. S.; Engle, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15122.
- [10] Shrestha, B.; Basnet, P.; Dhungana, R. K.; Kc, S.; Thapa, S.; Sears, J. M.; Giri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10653.
- [11] Thapa, S.; Dhungana, R. K.; Magar, R. T.; Shrestha, B.; Kc, S.; Giri, R. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 904.
- [12] Gu, J. W.; Min, Q. Q.; Yu, L. C.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12270.
- [13] Li, W.; Boon, J. K.; Zhao, Y. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 600.
- [14] Basnet, P.; Kc, S.; Dhungana, R. K.; Shrestha, B.; Boyle, T. J.; Giri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15586.
- [15] Shirakawa, E.; Yamamoto, Y.; Nakao, Y.; Tsuchimoto, T.; Hiyama, T. *Chem. Commun. (Camb)* **2001**, 1926.
- [16] Sibi, M. P.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472.
- [17] Wang, K.; Ding, Z.; Zhou, Z.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12364.
- [18] Dieter, R. K.; Guo, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2087.
- [19] Brémand, N.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1883.
- [20] Brémand, N.; Normant, J. F.; Mangeney, P. *Synlett* **2000**, 2000, 532.
- [21] Cardinal, S.; Azelmat, J.; Grenier, D.; Voyer, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 440.
- [22] Jernstedt, H.; Krüger, L.; Rhönnstad, P.; Nöteberg, D. *WO 2008043567*, **2008** [*Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 471704].
- [23] Farzaneh, S.; Zarghi, A. *Sci. Pharm.* **2016**, *84*, 409.
- [24] Cardinal, S.; Voyer, N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5178.
- [25] Pericherla, K.; Shirazi, A. N.; Rao, V. K.; Tiwari, R. K.; DaSilva, N.; McCaffrey, K. T.; Beni, Y. A.; Gonzalez-Sarrias, A.; Seeram, N. P.; Parang, K.; Kumar, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 5329.

(Cheng, B.)