一种简便高效的 Ta₂O₅ 催化溴代芳烃和芳酸的 Barbier-Grignard 反应制备三级醇

王华然 唐 渝* 杨 骏 张渊明*

(暨南大学生命科学技术学院化学系 广州 510632)

摘要 首次报道了在四氢呋喃和甲苯的混合溶剂中, 10 mol% 的 Ta₂O₅ 在 103 °C 条件下催化不活泼溴代芳烃与芳酸进行 Barbier-Grignard 反应, “一锅法”制备三级醇的方法. 获得了一系列具有不同取代基的三级醇, 并得到了 48%~87% 的良好收率, 同时讨论了底物空间位阻和电子效应对反应的影响, 提出了 Ta₂O₅ 催化反应的可能机理.

关键词 芳香羧酸; Barbieri-Grignard 反应; 合成; 三级醇

A Simple and Efficient Synthesis of Tertiary Alcohols via Ta₂O₅-Catalyzed Barbier-Grignard Addition of Unactivated Aryl Bromides to Aryl Acids

Wang, Huaran Tang, Yu* Yang, Jun Zhang, Yuanming*

(Department of Chemistry, Jinan University, Guangzhou 510632)

Abstract Carried out in THF-toluene at 103 °C, the first one-pot Barbier-Grignard reaction to synthesize tertiary alcohols has been developed and systematically investigated using aromatic acids and unactivated aryl bromides in the presence of 10 mol% of Ta₂O₅. A wide range of substituted tertiary alcohols were obtained in moderate to good yields of 48%~87%. Steric and electronic effects of reactants on the reaction have been discussed. A possible mechanism catalyzed by Ta₂O₅ is proposed.

Keywords aryl acid; barbier-grignard-type reaction; synthesis; tertiary alcohol

形成 C—C 键是有机合成不可或缺的重要基础之一^[1], 有机金属化合物与羰基化合物的反应被广泛用于生成新的 C—C 键^[2], 在这些反应中, 从格氏试剂制备各类醇是最经常使用, 也是最基本的方法^[3]. 虽然有较多的相关研究报道, 但格氏试剂需要预先制备, 且其制备和反应都需在严格的无水、无氧条件下进行^[4], 这在某些情况下限制了其使用, 因此近年来对 Barbier-Grignard 反应的研究不断发展, 方兴未艾^[5].

有关醛^[6]、酮^[6a,6b,6c,7]和卤代烃的 Barbier-Grignard 反应的研究相对较多, 但这些研究多局限于烯丙基、苄基和炔丙基等活泼卤代烃^[8]. 近来有文献报道了不活泼的碘苯和醛在水中的 Barbier-Grignard 反应^[9], 但溴代芳烃不能反应, 我们课题组最近报道了不活泼的溴代芳烃与醛在四氢呋喃(THF)中的 Barbier-Grignard 反应, 高效、

高收率地制备了不同的加成产物醇^[10]. 另外一方面, 很少有羧酸衍生物被用于 Barbier-Grignard 反应的研究中, 可能因为羧酸含有活泼氢, 尚未见到与其相关的 Barbier-Grignard 反应的研究报道^[7b,11]. 2014 年我们课题组^[11b]首次报道了纳米 CuO 催化酯和芳基、烷基溴代物的 Barbier-Grignard 反应, 但在该条件下, 芳酸酯如苯甲酸乙酯却不能与溴苯进行 Barbier-Grignard 反应. 与羧酸酯相比, 羧酸是一种来源更为广泛、也更为容易获得的原料, 因此寻找一种用羧酸和不活泼溴代烃有效地制备三级醇的方法仍然是很有挑战性的课题^[7b].

由于含有活泼氢, 羧酸很少被用于和有机金属化合物加成合成三级醇, 这方面的研究也较少. 在早期报道的方法中, 为了保证羧酸完全转化及提高收率, 均需加入大过量的格氏试剂^[12~15]. 羧酸和格氏试剂加成通常

* E-mail: tytang@jnu.edu.cn, tzhangym@jnu.edu.cn

Received February 24, 2016; revised May 3, 2016; published online June 1, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21276104).

国家自然科学基金(No. 21276104)资助项目.

只会生成少量的三级醇, 同时还有部分酮, 以及还原该酮产生的二级醇等产物的生成. 如全氟取代羧酸和异丙基溴化镁反应得到的三级醇收率非常低, 但是加成形成的酮却达到了低到中等的收率^[12,13], 使用镍催化剂可以抑制反应中三级醇的生成而使酮成为主要产物^[14]. 此外, 不加入催化剂, 虽然苯甲酸和乙烯基氯化镁可以得到 86% 收率的酮, 但是使用其他羧酸只能得到低到中等收率^[15], 这似乎说明羧酸和格氏试剂反应更倾向于生成酮.

我们在此报道了一个只需小过量的溴代物(按反应摩尔比, 溴代物与芳酸为 1.5 : 1)、10 mol% Ta₂O₅ 催化的芳基溴代物和芳香酸在四氢呋喃和甲苯中 103 °C 条件下反应高效地形成三级醇的方法(图 1).

图 1 催化剂参与的芳香酸和芳香溴代物的 Barbier-Grignard 型反应

Scheme 1 Catalyst mediated Barbier-Grignard reaction of aryl acids with aryl bromides.

1 结果与讨论

在实验中, 苯甲酸和溴苯被用作模型化合物优化反应条件(表 1), 基于我们对于酯的 Barbier-Grignard 反应的研究结果^[11b], CuO 被首先用于催化反应, 但没有催化效果(表 1, Entries 1, 2). 我们考虑苯甲酸的酸性可能不利于反应, 于是常见的有机碱吡啶(25 mol%)被尝试加入反应中, 产物三苯甲醇的收率从 45% 增加到 54%(表 1, Entries 2, 3), 但是进一步增加吡啶用量到 50 mol%, 收率基本无变化(表 1, Entry 4). 在保持 25 mol% 吡啶用量的条件下, 催化剂 NiCl₂、CoCl₂ 和 Pd(CH₃CO₂)₂ 都使三苯甲醇的收率明显下降(表 1, Entries 5~7). 而 CuBr、纳米 CuO 和 Cu₂O 等其他铜催化剂催化反应获得接近 60% 的收率(表 1, Entries 8~10), 当使用 Nb₂O₅ 和 Ta₂O₅ 作催化剂时, 反应收率分别继续被提高到 70% 和 79%(表 1, Entries 11, 12). 以 Ta₂O₅ 作催化剂, 我们尝试使用了 25 mol% 的其他无机或有机碱, 但反应收率都只能维持在 70% 左右(表 1, Entries 13~16), 因此 Ta₂O₅ 和 25 mol% 的吡啶被用于下面的讨论中. 在没有催化剂, 只添加 25 mol% 吡啶的反应中, 获得 61% 收率的三苯甲醇(表 1, Entry 17), 比没有催化剂也没有吡啶的反应结果明显要高(表 1, Entry 1), 这表明吡啶是通过与苯甲酸作用而促进反应.

表 2 列出了温度、催化剂用量对反应收率的影响. 单独用 THF 作为溶剂, 在 65 °C 回流条件下反应, 产物

表 1 碱和催化剂对反应影响^a

Table 1 Effects of bases and catalysts on the reaction

Entry	Catalyst	Base	Yield ^b /%
1	None	None	43
2	CuO	None	45
3	CuO	Pyridine	54
4 ^c	CuO	Pyridine	52
5	NiCl ₂	Pyridine	31
6	CoCl ₂	Pyridine	Trace
7	Pd(CH ₃ COO) ₂	Pyridine	6
8	CuBr	Pyridine	62
9	CuO (nano)	Pyridine	60
10	Cu ₂ O	Pyridine	59
11	Nb ₂ O ₅	Pyridine	70
12	Ta ₂ O ₅	Pyridine	79
13	Ta ₂ O ₅	KOH	67
14	Ta ₂ O ₅	Triethylamine	69
15	Ta ₂ O ₅	N-Methylmorpholine	71
16	Ta ₂ O ₅	N,N-Dimethylcyclohexylamine	69
17	None	Pyridine	61

^a Reaction conditions: PhBr (15 mmol, 3 equiv.), Mg (15 mmol, 3 equiv.), benzoic acid (5 mmol, 1 equiv.), base (25 mol%), catalyst (15 mol%) reacting in 5 mL of THF and 20 mL of toluene for 10 h. ^b Isolated yield. ^c 50 mol% of pyridine.

表 2 温度和催化剂用量对反应的影响^a

Table 2 Effects of temperature and catalyst amount on the reaction

Entry	T/°C	Catalyst/mol%	Yield ^b /%
1 ^c	65	15	43
2 ^d	78	15	67
3	103	15	79
4	103	25	37
5	103	10	84
6	103	5	70

^a Reaction conditions: PhBr (15 mmol, 3 equiv.), Mg (15 mmol, 3 equiv.), benzoic acid (5 mmol, 1 equiv.), pyridine (25 mol%), reacting in 5 mL of THF and 20 mL of toluene at 103 °C for 10 h. ^b Isolated yield. ^c Reacting in 25 mL THF. ^d Reacting in 15 mL THF and 10 mL toluene.

收率为 43%(表 2, Entry 1). 在 THF 中加入甲苯分别提升反应温度至 78 °C (10 mL THF+15 mL 甲苯)和 103 °C (5 mL THF+20 mL 甲苯)时, 反应收率分别为 67%和 79%(表 2, Entries 2, 3), 可以看到温度升高对反应有利.

进一步增加溶剂中甲苯比例, 虽然能略微提高温度, 但是由于 THF 的量太少, 不利于溴苯与镁的反应,

因此收率反而明显降低. 催化剂用量增加到 25 mol% 时, 反应收率显著下降到 37%(表 2, Entry 4); 催化剂用量从 15 mol% 降至 10 mol% 时, 收率从 79%(表 2, Entry 3)略提升到 84%(表 2, Entry 5), 15 mol% Ta₂O₅ 催化时, 二苯甲酮的分离收率约 15%, 高于 10 mol% Ta₂O₅ 催化时的 7%. 因此催化剂用量的增加, 有可能会因促进副产物的增加而导致三苯甲醇收率降低. 继续减少催化剂用量到 5 mol%, 反应收率降低到 70%(表 2, Entry 6), 表明 10 mol% 的催化剂用量较合适.

随后我们探讨了反应时间、镁和溴苯用量以及加入配体对反应的影响. 反应从 1.5 h 延长至 3 h, 收率从 65% 提高到 87%(表 3, Entries 1, 2), 但进一步延长反应时间时, 收率呈现下降趋势(表 3, Entries 3~5). 溴苯和镁用量从 3 倍量增加到 3.5~4 倍量时, 反应收率变化不大(表 3, Entries 6, 7), 但是减少溴苯和镁用量到 2.5 和 2 倍, 反应收率却明显下降, 为 55% 和 31%(表 3, Entries 8, 9).

表 3 反应时间、溴苯和镁的用量以及配体对反应影响^a

Table 3 Effects of reaction time, amount of Mg and PhBr, and different ligands on the reaction

Entry	X/equiv.	Ligand	Time/h	Yield ^b /%
1	3.0	None	1.5	65
2	3.0	None	3	87
3	3.0	None	4.5	78
4	3.0	None	6	75
5	3.0	None	8	73
6	3.5	None	3	87
7	4.0	None	3	88
8	2.5	None	3	55
9	2.0	None	3	31
10	6.0	None ^d	3	86
11	3.0	PPh ₃	3	67
12	3.0	DPPP	3	68
13	3.0	L-Cysteine	3	48
14	3.0	TED	3	55
15	3.0	Glycine	3	49
16	3.0	PMDETA	3	54
17	3.0	BDMAEE ^c	3	57

^a Reaction conditions: PhBr (*X* equiv.), Mg (*X* equiv.), benzoic acid (5 mmol, 1 equiv.), Ta₂O₅, pyridine and ligand, reacting in 5 mL of THF and 20 mL of toluene. ^b Isolated yield. ^c Bis(2-dimethylaminoethyl) ether. ^d No pyridine or ligand.

不添加吡啶, Ta₂O₅ 催化 6 倍量溴苯和苯甲酸反应的收率为 86%, 与添加 25 mol% 吡啶, 使用 3 倍量溴苯的收率相近(表 3, Entries 2, 10), 可以看到, 加入 25 mol%

吡啶可以减少 3 倍溴苯的用量, 体现出了吡啶在此反应的重要作用. 一些常见的氮、磷配体对反应没有促进作用, 反而使反应收率降到了 48%~68%(表 3, Entries 11~17), 因此最后确定较优反应条件为: 使用苯甲酸 3 倍量的溴苯和镁、10 mol% 的 Ta₂O₅ 和 25 mol% 吡啶在 5 mL THF 和 20 mL 甲苯混合溶剂的共沸温度即 103 °C 条件下反应 3 h. 此外, 由于 THF 沸点低易挥发同时在混合溶剂中比例较少, 我们在冷凝管上端套上一个气球, 密封三口瓶的玻璃塞则用生料带缠紧, 减少 THF 挥发对反应的影响^[7d].

采用上述较优反应条件, 我们考察了反应对于不同的溴代物和芳酸的耐受性(表 4). 在与苯甲酸的反应中, 具有供电子基团的对甲氧基溴苯和对甲基溴苯都能获得超过 80% 的较好收率, 与溴苯的反应结果接近(表 4, Entries 1~3). 从邻甲基溴苯和邻甲氧基溴得到的三级醇产物的收率分别只有 61% 和 53%, 表现出明显的空间位阻效应影响(表 4, Entries 4, 5). 弱的吸电子作用使间甲氧基溴苯生成收率 71% 的产物(表 4, Entry 6), 虽比其对位同系物所获收率低, 但仍比其邻位同系物收率高, 仍然相对较好. 与间氟溴苯、对氯溴苯对应的反应收率

表 4 较优反应条件下合成不同结构三级醇的收率^a

Table 4 Screening of the optimum reacting conditions for synthesis of tertiary alcohol compounds

Entry	R ¹	R ²	Product	Time ^b /h	Yield ^c /%
1	Ph	C ₆ H ₅	4a	3	87
2	4-MeC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4b	3	85
3	4-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4c	5	81
4	2-Me C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4d	4	61
5	2-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4e	5	53
6	3-MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4f	3	71
7	3-FC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4g	5	72
8	4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	4h	4	48
9	1-Naphthyl	C ₆ H ₅	4i	10	57
10	2-Thienyl	C ₆ H ₅	4j	3	84
11	Cyclohexyl	C ₆ H ₅	4k	3	12 (36 ^d)
12	Ph	4-MeC ₆ H ₄	4l	3	77
13	Ph	4- <i>t</i> -ButylC ₆ H ₄	4m	4	63
14	4-MeOC ₆ H ₄	4- <i>t</i> -ButylC ₆ H ₄	4n^e	3	68
15	Ph	2-ClC ₆ H ₄	4o	10	48
16	2-MeOC ₆ H ₄	4- <i>t</i> -ButylC ₆ H ₄	4p^e	3	50
17	2-MeOC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	4q^e	5	63
18	2-MeC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	4r^e	3	58
19	Ph	<i>i</i> -Bu	4s	10	56

^a Reaction conditions: PhBr (15 mmol, 3 equiv.), Mg (15 mmol, 3 equiv.), benzoic acid (5 mmol, 1 equiv.), Ta₂O₅ and pyridine, reacting in 5 mL of THF and 20 mL of toluene. ^b Determined by TLC. ^c Isolated yield. ^d 7 equiv. of cyclohexyl bromide and magnesium employed. ^e New compound.

分别为 72% 和 48% (表 4, Entries 7, 8), 间氟取代时的吸电子效应对反应收率的影响与间甲氧基接近, 对氯溴苯可能存在别的作用, 其对应的反应收率明显下降。

1-溴代苯的反应活性相对较低, 因此反应时间较长, 获得了中等的反应收率 57% (表 4, Entry 9), 2-溴噻吩表现出了与溴苯接近的反应活性, 获得了 84% 的较好收率 (表 4, Entry 10)。需要说明的是, 上面这些反应中, 通过 TLC 检测苯甲酸都已完全转化, 与三级醇同时产生的副产物二级醇和酮是导致目标产物收率下降的一个重要原因。当用环己基溴与苯甲酸的反应时, 3 倍量的环己基溴得到的三级醇的收率为 12% (表 4, Entry 11), 由于烷基溴代物的反应活性比芳基溴代物低^[11b], 因此环己基溴和镁的用量被增加到 7 倍, 但对应的三级醇的收率虽明显增加到 36%, 但也仍然较低 (表 4, Entry 11)。

虽然比从苯甲酸制备三级醇的收率低, 烷基取代的苯甲酸也得到中等偏好收率 (63%~77%) 的三级醇产物 (表 4, Entries 12~14)。邻氯苯甲酸和溴苯反应收率得到 48% 的收率 (表 4, Entry 15)。2-甲氧基溴苯和 2-甲基溴苯只能获得 50%~63% 中等收率的产物 (表 4, Entries 16~18)。溴苯和异丁酸反应得到 56% 收率的三级醇 (表 4, Entry 19), 但是其他脂肪族酸如棕榈酸, 与溴苯反应 20 h 只能得到约 20% 的三级醇, 而乙酸即使与溴苯反应 24 h 也没有检测到目标产物的生成。

根据文献报道, 无催化剂时, 苯甲酸与格氏试剂反应的主要产物为三级醇, 加入催化剂 $\text{Ni}(\text{DPPE})\text{Cl}_2$, 则主要产物为酮^[14], 但需用 6 倍量的格氏试剂, 羧酸才能完全转化, 使用 3 倍量格氏试剂反应时, 有 50% 的羧酸被回收。为了更好地理解本文所讨论的反应, 在其他最优条件保持不变、 $\text{Ni}(\text{DPPE})\text{Cl}_2$ 催化的情况下, 6 倍量的溴苯和镁被用于与苯甲酸反应, 得到了 30% 的二苯甲酮以及少量的三苯甲醇。这一结果与 $\text{Ni}(\text{DPPE})\text{Cl}_2$ 催化的苯甲酸与格氏试剂反应的趋势一致, 但酮的收率却比较低, 也表明 Barbier-Grignard 反应更加适合用于制备三芳基醇而不是酮。

在反应开始发生 5 min 后, 我们用 TLC 进行监控发现三苯甲醇和二苯甲酮同时出现, 从斑点的大小初步判断三苯甲醇相对较多。当我们在较优反应条件下, 用 1.1 倍量的 Mg 和溴苯与苯甲酸连续反应 12 h, 得到二苯甲酮和三苯甲醇收率分别为 9% 和 21%, 这与我们在 3 倍量溴苯与苯甲酸反应初期, 从 TLC 监测结果的初步判断一致, 如果溴苯与苯甲酸的加成反应先生成二苯甲酮, 然后其再与溴苯反应得到三苯甲醇, 在上面的反应中应该得到二苯甲酮比三苯甲醇多的结果, 而事实并非如此。因此我们认为三苯甲醇可能是直接由溴苯与苯甲酸生成, 而不是经二苯甲酮转化得来。此外, 以二苯甲

酮代替苯甲酸和 3 倍量的溴苯、镁反应 3 h 得到的三苯甲醇收率为 69%, 并回收到 16% 的二苯甲酮, 需要延长反应时间到 10 h 三苯甲醇的收率才能达到 82%, 这说明溴苯与二苯甲酮反应的速度比与苯甲酸的反应低。这进一步证明我们关于三苯甲醇来源的观点, 也与我们获得的 CuO 催化溴苯与乙酸乙酯的 Barbier-Grignard 反应机理相似^[11b]。但两者使用的催化剂不同, 催化剂的效果也不同, CuO 不能催化溴苯与酮的反应, 而 Ta_2O_5 可以。钽具有 5d 空轨道, 而且钽酸 ($\text{Ta}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) 具有和铌酸 ($\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) 相近的空间构型^[16], Ta_2O_5 的结构有利于其与氧原子络合。结合上述讨论, 我们提出了一个 Ta_2O_5 催化溴代芳烃与苯甲酸进行 Grignard-Barbier 反应的可能机理 (Scheme 2)。

首先, 芳香酸和吡啶生成盐 **1**, 减弱了酸的酸性, 这有利于溴苯与 Mg 反应, 然后 Ta_2O_5 与羧酸中的氧原子结合形成络合物 **2**, 这有利于断开碳氧键, 接下来现场生成的 RMgBr 与络合物 **2** 的羰基加成得到中间体 **3**, 由于中间体 **3** 存在一个碳原子与两个氧原子成键的结构而不稳定, 其被另一分子 RMgBr 进攻时, 在吡啶和 Ta_2O_5 的辅助下, 中间体 **3** 断开一个碳氧键形成三级醇, 并释放出吡啶、 Ta_2O_5 在反应中循环。可能 Ta_2O_5 通过与二苯甲酮的羰基氧作用, 使其能催化溴苯与二苯甲酮的反应, 而在中间体 **2** 和 **3** 中, Ta_2O_5 与羧酸形成的络合物具有六元环结构, 相对稳定, 因此 Ta_2O_5 催化溴苯与苯甲酸的反应比与二苯甲酮反应的速度快, 进一步的理解则需要更多的实验结果支撑, 将在今后的研究中进行, 并可以考虑中间体 **2** 或 **3** 在其他反应中的应用。

2 结论

成功探索出了一种简单、有效的 Ta_2O_5 催化的芳酸和不活泼芳基溴代物, 在 THF 和甲苯混合溶剂中 103 °C 条件下进行 Barbier-Grignard 反应制备三级醇的方法, 在较优反应条件下获得中等到良好的反应收率, 提出了 Ta_2O_5 催化溴代物与羧酸反应直接生成三级醇的合理反应机理, 这也是关于芳香酸和不活泼溴代物进行 Barbier-Grignard 反应的首次报道。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振谱 Bruker 300M 核磁共振仪测定, 以 CDCl_3 作溶剂, 质谱用 Finnigan Trace GC/MS 仪测定, 红外光谱 Equinox 55 FT-IR 红外光谱仪测定, 实验所用试剂均为市售化学纯或分析纯试剂。

3.2 实验方法

在 50 mL 的三口烧瓶中加入 15 mmol 镁屑 (打磨掉

图2 可能的反应历程

Scheme 2 Proposed mechanism

镁条表面的氧化膜, 然后剪碎), 5 mL 的未经处理的分析纯 THF 和 20 mL 甲苯, 5 mmol 苯甲酸, 15 mmol 溴苯, 25 mol%吡啶, 10 mol%催化剂 Ta_2O_5 , 连接好冷凝管, 并在冷凝管上端用气球密封, 三口瓶的玻璃塞用生料带密封, 以减少因 THF 挥发带来的对反应的影响^[7d], 搅拌下将混合物加热到 103 °C 恒温回流反应一定时间, 然后冷却反应液到室温, 加入用 15 mL 饱和氯化铵溶液搅拌淬灭反应, 抽滤反应液, 用少量乙酸乙酯洗涤滤渣, 滤液用乙酸乙酯萃取(3×10 mL), 合并有机层, 将有机层用无水硫酸镁干燥、过滤、旋转蒸发得到粗产物。称重, 并用薄层层析法(TLC)进行分离提纯得到分离收率[所用展开剂为 $V(\text{石油醚}):V(\text{乙酸乙酯})=8:1$]。目标化合物的结构经 ^1H NMR, IR, MS 确证并和文献对比, 新化合物通过 ^{13}C NMR 和 HRMS 进一步证实。

三苯基甲醇(**4a**)^[17]: 白色固体, m.p. 163.8 ~ 164.4 °C(文献值 m.p. 160 ~ 163 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 ~ 7.36 (m, 15H), 3.06 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3466, 3059, 1489, 1445, 1327, 1154, 1008, 890, 759, 637 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 260 (M^+), 183, 154, 105, 77.

1,1-二(4-甲基苯基)-1-苯基甲醇(**4b**)^[18]: 白色固体, m.p. 75 ~ 77 °C(文献值 m.p. 70 ~ 71 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (s, 5H), 7.17 (d, $J=5.8$ Hz, 8H), 2.78 (s, 1H), 2.38 (s, 6H); IR (KBr) ν : 3471, 3056, 2918, 1508, 1445, 1152, 1008, 814, 752, 723, 602 cm^{-1} ; MS (EI)

m/z : 288 (M^+), 211, 119, 105, 91, 77.

1,1-二(4-甲氧基苯基)-1-苯基甲醇(**4c**)^[19]: 白色固体, m.p. 76 ~ 79 °C(文献值 m.p. 77 ~ 80 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.74 ~ 6.44 (m, 14H), 3.83 (s, 6H); IR (KBr) ν : 3493, 2954, 2835, 1608, 1509, 1447, 1248, 1177, 1003, 830, 729, 584 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 320 (M^+), 303, 243, 135, 105, 77.

1,1-二(2-甲基苯基)-1-苯基甲醇(**4d**)^[20]: 白色固体, m.p. 81 ~ 82 °C(文献值 m.p. 81 ~ 83 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (t, $J=6.1$ Hz, 4H), 7.28 ~ 6.66 (m, 9H), 3.01 (s, 1H), 2.24 (s, 6H); IR (KBr) ν : 3557, 3058, 1658, 1599, 1486, 1448, 1006, 830, 759, 640 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 20 (M^+), 270, 211, 197, 119, 105, 91.

1,1-二-(2-甲氧基苯基)-1-苯基甲醇(**4e**)^[21]: 白色固体, m.p. 112 ~ 113 °C(文献值 m.p. 115.8 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 ~ 7.25 (m, 7H), 7.01 (dd, $J=7.7, 1.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 6.89 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.56 (s, 6H); IR (KBr) ν : 3495, 3002, 2834, 1591, 1034, 779 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 320 (M^+), 303, 243, 213, 185, 135, 105, 77.

1,1-二(3-甲氧基苯基)-1-苯基甲醇(**4f**)^[22]: 白色固体, m.p. 77 ~ 80 °C(文献值 m.p. 82 ~ 83 °C); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 ~ 7.20 (m, 7H), 6.94 ~ 6.90 (m, 2H), 6.89 ~ 6.81 (m, 5H), 3.77 (s, 6H); IR (KBr) ν : 3495,

3002, 2834, 1591, 1034, 779 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 320 (M^+), 303, 243, 213, 185, 135, 105, 77.

1,1-二(3-氟苯基)-1-苯基甲醇(**4g**)^[23]: 淡黄色固体, m.p. 114~116 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 113~114 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.68~7.27 (m, 7H), 7.24~6.94 (m, 6H), 2.85 (s, 1H); IR (KBr) ν : 2928, 2362, 1568, 1470, 1292, 1196, 1031, 856 cm^{-1} ; MS(EI) m/z : 296 (M^+), 219, 201, 123, 105, 95, 77.

1,1-二(4-氯苯基)-1-苯基甲醇(**4h**)^[24]: 淡黄色固体, m.p. 86~87 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 87~88 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.40~7.29 (m, 10H), 7.28~7.20 (m, 3H), 1.52~1.01 (m, 1H). IR (KBr) ν : 3454, 3062, 2822, 1488, 1093, 1011, 823, 783, 701 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 328 (M^+), 251, 216, 138, 105, 77.

1,1-二(1-萘基)-1-苯基甲醇(**4i**)^[25]: 白色固体, m.p. 167~170 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 165 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 7.37 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.93 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.72 (s, 1H, OH); IR (KBr) ν : 3548, 3048, 1597, 1501, 1341, 996, 779 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 360 (M^+), 303, 283, 255, 128, 105, 102, 77.

1,1-二(2-噻吩基)-1-苯基甲醇(**4j**)^[26]: 黑色固体, m.p. 92~93 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 90~91 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.74~7.30 (m, 7H), 7.17~6.65 (m, 4H), 3.17 (s, 1H); IR (KBr) ν : 3055, 2369, 1468, 1285, 1025, 698 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 272 (M^+), 243, 195, 111, 105, 77.

1,1-二环己基-1-苯基甲醇(**4k**)^[27]: 无色固体, m.p. 76~79 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 77 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.04~0.41 (m, 25H); IR (KBr) ν : 3463, 2927, 2851, 1664, 1448, 829, 769, 704 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 272 (M^+), 271, 189, 171, 107, 91, 83.

1-(4-甲基苯基)-1,1-二苯基甲醇(**4l**)^[18]: 无色固体, m.p. 70~72 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 65~66 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (s, 10H), 7.18 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.86 (s, 1H), 2.39 (s, 3H); IR (KBr) ν : 3467, 2920, 2361, 1445, 1328, 1153, 814, 758, 699 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 274 (M^+), 297, 183, 168, 119, 105, 91, 77.

1-(4-叔丁基苯基)-1,1-二苯基-甲醇(**4m**)^[28]: 白色固体, m.p. 80~82 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 80~81 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.39~7.31 (m, 12H), 7.28~7.17 (m, 2H), 2.82 (s, 1H), 1.32 (d, $J=15.6$ Hz, 10H); IR (KBr) ν : 3562, 3463, 2960, 1490, 1446, 1007, 831, 710, 596 cm^{-1} ;

MS (EI) m/z : 316 (M^+), 238, 209, 183, 119, 105, 91, 77.

1,1-二-(4-甲氧基苯基)-1-(4-叔丁基苯基)甲醇(**4n**): 无色固体, m.p. 109~111 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.25~6.76 (m, 10H), 3.83 (s, 6H), 2.76 (s, 1H), 1.34 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 158.6, 149.9, 144.3, 139.7, 129.1, 127.5, 124.8, 113.1, 81.3, 55.3, 34.5, 31.4; IR (KBr) ν : 3503, 2959, 1607, 1508, 1462, 1249, 1177, 1104, 829, 591 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 376 (M^+), 269, 243, 161, 135, 118, 105, 77; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_3$: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 375.1966, found 375.1961.

1-(2-氯苯基)-1,1-二苯基-甲醇(**4o**)^[29]: 无色固体, m.p. 89~91 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 m.p. 91~92 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.43 (dd, $J=7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.39~7.24 (m, 10H), 7.14 (dd, $J=1.2, 7.8$, 1H), 6.73~6.78 (m, 1H), 4.47 (s, 1H, OH); IR (KBr) ν : 3565, 3060, 1589, 1441, 1158, 1011, 761, 697, 630 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 294 (M^+), 277, 217, 183, 154, 139, 105, 91, 77;

1,1-二-(2-甲氧基苯基)-1-(4-叔丁基苯基)甲醇(**4p**): 白色固体, m.p. 151~153 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.37~6.84 (m, 13H), 3.64~3.41 (m, 6H), 1.37~1.32 (m, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 193.9, 157.5, 149.4, 143.0, 134.8, 129.6, 128.5, 127.6, 124.2, 120.4, 112.5, 81.0, 76.6, 55.7, 34.4, 31.4; IR (KBr) ν : 3550, 2951, 1934, 1591, 1104, 911, 788, 634, 581 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 376 (M^+), 269, 243, 211, 181, 165, 121, 105, 91, 77; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 361.1798, found 361.1803.

1,1-二-(2-甲氧基苯基)-1-(4-甲基苯基)甲醇(**4q**): 白色固体, m.p. 124~127 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.35~7.29 (m, 1H), 7.28~6.85 (m, 11H), 3.64~3.51 (m, 6H), 2.39~2.35 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 157.5, 143.4, 136.1, 134.6, 127.8, 120.3, 112.4, 76.9, 55.7, 21.1; IR (KBr) ν : 3532, 2930, 2834, 1905, 1591, 1242, 1052, 918, 748, 630, 582 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 334 (M^+), 316, 243, 227, 211, 181, 135, 121, 105, 91, 77; HR-ESI-MS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$ 319.1329, found 319.1329.

1,1-二-(2-甲基苯基)-1-(4-甲基苯基)甲醇(**4r**): 淡黄色固体, m.p. 105~107 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.24~7.02 (m, 10H), 6.79~6.72 (m, 2H), 2.41 (t, $J=5.9$ Hz, 3H), 2.26~2.15 (m, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 144.5, 143.3, 137.7, 136.7, 132.6, 129.1, 128.6, 127.9, 127.5, 125.0, 84.4, 22.4, 21.1; IR (KBr) ν : 3550, 2924, 1484, 1454, 1011, 819, 778, 638 cm^{-1} ; MS (EI) m/z :

302 (M^+), 284, 243, 119, 104, 91; HR-ESI-MS calcd for $C_{22}H_{21}O [M-H]^+$ 301.1598, found 301.1595.

2-甲基-1,1-二苯基-1-丙醇(**4s**)^[11b]: 白色固体, m.p. 44~46 °C(文献值 m.p. 46~47 °C); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.63~7.00 (m, 10H), 2.93 (dt, $J=13.4, 6.7$ Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 0.93 (d, $J=6.7$ Hz, 6H); IR (KBr) ν : 3583, 2970, 1466, 1162, 1008, 757, 701, 632 cm^{-1} ; MS (EI) m/z : 226 (M^+), 183, 165, 105, 77, 91.

辅助材料(Supporting Information) 所合成已知化合物的 ^1H NMR 和 GC/MS 谱图; 新化合物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 以及高分辨质谱(HRMS)谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Corey, E. J.; Cheng, X.-M. *The Logic of Chemical Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1989**.
- [2] Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.
- [3] (a) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302.
(b) Silverman, G. S.; Rakita, P. E. *Handbook of Grignard Reagents*, CRC Press, New York, **1996**.
(c) Richey, H. G. *Grignard Reagents: New Developments*, John Wiley & Sons Inc, New York, **2000**.
- [4] Wakefield, B. J.; Salford, U. O. *Organomagnesium Methods in Organic Chemistry*, Academic Press, New York, **1995**.
- [5] (a) Li, C.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643.
(b) Li, C.-J.; C.T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149.
- [6] (a) Kashyap, B.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6324.
(b) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Thiaw-Woaye, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9245.
(c) Li, C.-J.; Zhang, W.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9102.
(d) Keh, C. C. K.; Wei, C.-M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4062.
(e) Hirayama, L. C.; Haddad, T. D.; Oliver, A. G.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4342.
(f) Munoz-Bascon, J.; Sancho-Sanz, I.; Alvarez-Manzaneda, E.; Rosales, A.; Oltra, J. E. *Chemistry* **2012**, *18*, 14479.
- [7] (a) Oudeyer, S.; Léonel, E.; Paugam, J. P.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 919.
(b) Scala, A. D.; Garbacia, S.; Helion, F.; Lannou, M. I.; Namy, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2989.
(c) Chouhan, M.; Sharma, R.; Nair, V. A. *Appl. Organomet. Chem.* **2011**, *25*, 470.
(d) Wen, Y.-M.; Chen, G.-F.; Huang, S.-Q.; Tang, Y.; Yang, J.; Zhang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 947.
- [8] (a) Shen, Z.-L.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5413.
(b) Lombardo, M.; Morganti, S.; Trombini, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 997.
- [9] Zhou, F.; Li, C.-J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4254.
- [10] Wen, Y.-M.; Chen, G.-F.; Tang, Y.; Chen, J.; Yang, J.; Zhang, Y.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2545 (in Chinese).
(温运明, 陈桂芳, 唐渝, 陈静, 杨骏, 张渊明, 有机化学, **2015**, *35*, 2545.)
- [11] (a) Marie-Isabelle L.; Hélicon, F.; Namy, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8007.
(b) Gao, F.; Deng, X.-J.; Tang, Y.; Tang, J.-P.; Yang, J.; Zhang, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 880.
- [12] Dishart, K. T.; Levin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2268.
- [13] Watanabe, S.; Suga, K.; Fujita, T.; Saito, N. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 427.
- [14] Fiandanese, V.; Marchese, G.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3677.
- [15] Watanabe, S.; Suga, K.; Yamaguchi, Y. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1972**, *22*, 43.
- [16] Li, Y.-C.; Yue, B.; Yang, W.-M.; Xie, Z.-K.; Chen, Q.-L.; Yan, S.-R.; He, H.-Y. *Chemistry* **2005**, *3*, 172 (in Chinese).
(李应成, 岳斌, 杨为民, 谢在库, 陈庆龄, 闫世润, 贺鹤勇, 化学通报, **2005**, *3*, 172.)
- [17] Eisch, J. J.; Liu, W.; Zhu, L.; Rheingold, A. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7384.
- [18] Good, J. A.; Wang, F.; Rath, O.; Kaan, H. Y. K.; Talapatra, S. K.; Podgórski, D.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1878.
- [19] Hatano, T.; Kato, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8368.
- [20] Chen, C.; Yang, Y.; Xi, F. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 430.
- [21] Bodendiek, S. B.; Rubinos, C.; Trelles, M. P.; Coleman, N.; Jenkins, D. P.; Wulff, H.; Srinivas, M. *Front. Pharmacol.* **2012**, *3*, 106.
- [22] Teng, M.-Y.; Liu, Y.; Li, S.-L.; Huang, G.-L.; Jiang, J.-L.; Wang, L.-Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 9016.
- [23] Horn, M.; Mayr, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 6470.
- [24] Ueura, K.; Miyamura, S.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2821.
- [25] Weber, E.; Skobridis, K.; Wierig, A.; Goldberg, I. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1997**, *28*, 163.
- [26] Abarca, B.; Asensio, G.; Ballesteros, R.; Varea, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3224.
- [27] Bai, J.-C.; Zhou, W.-K.; Ding, H.-X. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *367*, C9.
- [28] Evans, A. G.; Jones, J.; Osborne, G. *Trans. Faraday Soc.* **1954**, *50*, 16.
- [29] Wang, F.; Good, J. A.; Rath, O.; Kaan, H. Y. K.; Sutcliffe, O. B.; Mackay, S. P.; Kozielski, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1511.

(Lu, Y.)