苯酚与烯烃的氧化环加成反应研究进展

崔娜 赵宇 王云侠*

(西北大学合成与天然功能分子化学教育部重点实验室 化学与材料科学学院 西安 710127)

摘要 苯酚的氧化和随后丰富的化学转化可以构筑多种生物活性分子的核心骨架, 其中苯酚与烯烃氧化环加成反应的产物-二氢苯并呋喃广泛存在于新木脂素和白藜芦醇低聚物等活性天然产物结构当中, 因此苯酚与烯烃的氧化环加成反应受到了有机化学家的广泛关注. 根据反应条件的不同, 对近年来苯酚与烯烃的氧化环加成反应进行了分类与综述, 并对相应的机理进行了讨论.

关键词 苯酚; 烯烃; 氧化环加成反应; 二氢苯并呋喃

Recent Advances in Oxidative Cycloaddition Reactions of Phenols with Olefins

Cui, Na Zhao, Yu Wang, Yunxia*

(Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecule Chemistry of Ministry of Education, School of Chemistry & Material Science, Northwest University, Xi'an 710127)

Abstract Phenol oxidation and the induced transformations can construct various core skeletons of bioactive molecules. Due to the extensive existence of dihydrobenzofuran core, which could be generated from the oxidative cycloaddition reaction of phenols and olefins in bioactive neolignans and resveratrol oligomers, the oxidative cycloaddition reaction of phenols and olefins caught broad attention from organic chemists. Herein, the progress of oxidative cycloaddition reactions of phenols and olefins in recent years is reviewed according to the difference of reaction conditions, and the corresponding reaction mechanisms are discussed.

Keywords phenol; olefin; oxidative cycloaddition reaction; dihydrobenzofuran

苯酚的氧化和随后丰富的化学转换可以实现多种有机结构骨架的构建, 例如苯酚氧化去芳香性以及随后的亲核加成反应广泛用于一些复杂有机化合物的合成^[1], 苯酚自身氧化偶联反应可以构建联苯类化合物^[2], 苯酚与烯烃、炔烃^[3]、 β -酮酸酯^[4]、呋喃^[5]、2-氨基苯乙酮^[6]、醛^[7]和苯及其衍生物^[8]等分子间氧化偶联反应也可以构建结构多样的杂环结构, 其中苯酚与烯烃的氧化环加成反应构建的二氢苯并呋喃骨架存在于多种生物活性分子中, 例如一些生物活性的新木脂素和白藜芦醇低聚物结构中, 都含有二氢苯并呋喃核心骨架^[9](图 1), 因此苯酚与烯烃的氧化环加成反应受到有机化学家的广泛关注. 本文主要根据反应条件的不同, 将苯酚与烯烃的氧化环加成反应进行了分类与综述, 并对相应的反应机理进行了讨论.

1 催化的氧化环加成反应

1.1 铁盐催化

2013 年 Lei 等^[10]报道了 FeCl_3 催化的苯酚与烯烃的氧化自由基交叉偶联/环化反应(Scheme 1). 该研究首先以对甲氧基苯酚和 α -甲基苯乙烯为模板化合物, FeCl_3 为催化剂, 2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)为氧化剂, 甲苯为溶剂, 室温条件下实现了苯酚和烯烃的氧化交叉偶联/环化反应, 得到了相应的二氢苯并呋喃类化合物. 在底物拓展研究中发现, 该反应可以高效率、高选择性地实现对甲氧基苯酚、萘酚等酚类和 α -烷基苯乙烯、萘取代的乙烯等烯烃的氧化环加成反应. 2014 年, Vincent 等^[11]也在同样条件下实现了苯酚与 N -乙酰基呋喃的氧化偶联反应, 构建了苯并呋喃并呋喃核心骨

* Corresponding author. E-mail: wyx27210@nwu.edu.cn

Received July 10, 2016; revised August 30, 2016; published online September 8, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of Shaanxi Province (No. 2011JQ2001).

陕西省自然科学基金(No. 2011JQ2001)资助项目.

图1 一些含有二氢苯并呋喃核心骨架的新木脂素和白藜芦醇低聚物

Figure 1 Some neolignans and resveratrol oligomers featured with dihydrobenzofuran core

架. 2016年, Xia等^[12]也将该方法应用到5-羟基吡啶与苯乙烯及其衍生物或肉桂酸衍生物的氧化自由基偶联反应, 构建了吡啶呋喃核心骨架及相关的活性天然产物.

Lei课题组^[10]通过2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)自由基捕捉实验、电子顺磁共振(EPR)实验和原位红外实验等对该反应机理进行研究, 推测反应可能的机理如Scheme 1所示: 首先DDQ氧化苯酚, 产生苯酚氧自由基1和HDDQ·, 接着FeCl₃作为路易斯酸促使1转化为碳自由基2, 接着2再与烯烃发生自由基加成反应形成自由基中间体3, 最后HDDQ·提取中间体3中的氢自由基, 从而生成目标产物二氢苯并呋喃类化合物. 作者认为在该反应过程中, FeCl₃稳定了自由基2, 并提高了2的反应活性, 从而高选择性地形成了目标化合物二氢苯并呋喃, 反应也未检测到酚氧自由基1与烯烃发生自由基加成反应的产物.

2013年Pappo等^[13]报道了FeCl₃·(H₂O)₆为催化剂, 二叔丁基过氧化物(DTBP)为氧化剂, 苯酚与共轭烯烃在二氯甲烷的稀溶液中的氧化环加成反应, 为二氢苯并呋喃提供了一种新的合成策略(Scheme 2). 该方法适用于富电子的苯酚或萘酚与苯乙烯、 α -烷基取代的苯乙烯、 α -芳基取代的苯乙烯、 β -烷基取代的苯乙烯及二苯代乙烯类化合物的氧化环加成反应. 研究发现, 该反应对铁源和反应浓度都很敏感, 当用FeCl₂作催化剂, 反应物浓度较高时, 萘酚发生自身偶联反应生成1,1'-联萘酚, 再与苯乙烯发生氧化/加成去芳香化反应. 同时, 该

图式1 FeCl₃催化苯酚与烯烃的氧化交叉偶联/环化反应

Scheme 1 FeCl₃-catalyzed oxidative cross-coupling/cyclization reaction of phenols and olefins

课题组比较了无水FeCl₃和FeCl₃·(H₂O)₆的催化反应, 发现FeCl₃·(H₂O)₆的催化效果较好, 从而推测出水在质子传输过程中起着重要作用. Pappo课题组^[14]后续的研究工作表明, 氟醇类溶剂可以提高铁催化的苯酚交叉偶联反应的效率和选择性.

图式 2 $\text{FeCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ 催化苯酚与烯烃的氧化交叉偶联反应Scheme 2 $\text{FeCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ -catalyzed oxidative cross-coupling reaction of phenols and olefins

Pappo 课题组在实验研究基础上推测该反应是以铁螯合的自由基偶联机理进行的。首先, $\text{FeCl}_3 \cdot (\text{H}_2\text{O})_6$ 与酚和烯烃形成的螯合物 **4**, 被二叔丁基过氧化物(DTBP)氧化经中间体 **5** 形成亲电的自由基中间体 **6**, 接着 **6** 与烯烃发生自由基加成反应并经酮式互变异构形成烯醇式生成中间体 **7**, 随后 **7** 发生还原消除反应经由苯基阳离子中间体 **8**, 最终生成目标化合物二氢苯并呋喃类化合物。

1.2 三氟甲磺酸催化

2013 年 Lei 课题组^[15]也报道了三氟甲磺酸(HOTf)催化苯醌与烯烃的协同氧化/[3+2]环化反应(Scheme 3)。在 HOTf 作用下, 苯醌首先与一分子的烯烃发生[3+2]环化反应, 形成 2,3-二氢苯并呋喃-5-醇中间体, 接着该中间体在 HOTf 为催化剂, 苯醌为氧化剂条件下与另外一分子烯烃发生氧化环化反应, 形成最终的四氢苯并二

图式 3 三氟甲磺酸催化苯醌与烯烃的氧化/[3+2]环化反应

Scheme 3 HOTf-catalyzed oxidative/[3+2] cyclization of quinones and olefins

呋喃. 该反应底物适用范围较广, 一锅条件下制备的四氢苯并二呋喃可以是对称的, 也可以是不对称的. 如 Scheme 3 所示, 2,3-二氢苯并呋喃-5-醇中间体与烯烃的氧化环化反应可通过阳离子或自由基途径形成最终产物四氢苯并二呋喃类化合物.

1.3 光催化

2014 年, Yoon 等^[16]报道了可见光引发的过渡金属配合物 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ 催化 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 参与的苯酚与烯烃的氧化[3+2]环加成反应(Scheme 4). 该反应适用于多种富电子的苯酚、萘酚和苯乙烯类化合物. 研究推测该反应可能机理如下: 以苯酚 **9** 和烯烃 **12** 为例, 钌配合物 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ 首先和 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 发生复分解反应产生沉淀 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{S}_2\text{O}_8)$, 可见光条件下, 受激发的 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{S}_2\text{O}_8)$ 发生氧化猝灭形成活性氧化剂 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{SO}_4)^+$, 接着 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{SO}_4)^+$ 将苯酚 **9** 氧化成自由基阳离子 **10**, 再进一步被氧化并失去一个质子形成共振稳定的苯氧正离子 **11**, **11** 再与烯烃 **12** 发生[3+2]环加成反应得到目标产物 **13**. 同时, 活性氧化剂 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{SO}_4)^+$ 被还原形成 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{SO}_4)$, 接着再与 $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ 发生复分解反应并循环催化该氧化环加成反应. 底物研究发现, 该反应需要富电子的 2-或 4-烷氧基苯酚, 因为该类苯酚氧化生成的苯氧正离子 **11** 较为稳定, 这也证明了反应中间体 **11** 的存在.

Liu 和 Wang 等^[17]于 2013 年首次报道在可见光条件下, 介孔石墨型氮化碳($\text{mpg-C}_3\text{N}_4$)催化, 空气氧化室温条件下实现了白藜芦醇及其类似物的氧化偶联反应

(Scheme 5), 为 δ -葡萄糖素(**16**)及其类似物提供了一种简洁、高效、绿色的合成方法, 也是非均相光催化首次用于该类氧化偶联反应. 该反应机理如 Scheme 5 所示: 在可见光照射条件下, $\text{mpg-C}_3\text{N}_4$ 上的电子受激发后从价带跃迁到导带上, 从而使得导带上具有电子, 价带上产生了电子空穴. 空气中的氧气在导带上得到电子形成 $\text{O}_2^{\cdot-}$, $\text{O}_2^{\cdot-}$ 与白藜芦醇 **14** 反应形成 **14'**, 或者 **14** 与碱作用产生 **14'**, **14'** 再将电子转移给价键上的电子空穴形成 **14'**, **14'** 离域形成的醌类自由基 **M₅** 和苄基自由基 **M₁₀** 发生偶联并互变异构得到中间体 **15**, 接着 **15** 发生分子内的共轭加成并失去一个质子得到 δ -葡萄糖素 **16**.

2 直接氧化环化反应

2.1 过硫酸钠氧化

2015 年, Xia 等^[18]报道了通过 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 参与的三甲基硅(TMS)保护的苯酚与烯烃的氧化偶联反应来制备二氢苯并呋喃类化合物, 并用该方法以 21% 的产率一步制备了天然产物 corsifuran A (Scheme 6). 该方法主要适用于 TMS 保护的对甲氧基苯酚以及苯乙烯的衍生物, 避免了使用金属催化剂, 而是通过 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 直接氧化简单高效地实现了苯酚和烯烃的氧化环加成反应.

反应可能的机理如 Scheme 6 所示: 过硫酸根在加热条件下将 TMS 保护的对甲氧基苯酚 **17** 氧化成自由基阳离子 **18**, 同时过二硫酸根被还原成 SO_4^{2-} , **18** 消除 TMS^+ 后得到的酚氧自由基 **19** 离域形成碳自由基 **20**, 这时有两种可能的反应途径: 一是碳自由基 **20** 与苯乙烯

图式 4 $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ 光催化苯酚与烯烃的氧化[3+2]环加成反应

Scheme 4 Oxidative [3+2] cycloaddition reaction of phenols and olefins using $\text{Ru}(\text{bpz})_3(\text{PF}_6)_2$ as photocatalyst

图式 5 mpg-C₃N₄ 光催化白藜芦醇的氧化偶联反应Scheme 5 Oxidative coupling reaction of resveratrol using mpg-C₃N₄ as photocatalyst 图式 6 Na₂S₂O₈ 促进的苯酚与烯烃的[3+2]氧化偶联反应Scheme 6 [3+2] oxidative coupling reaction of phenols and olefins promoted by Na₂S₂O₈

21 发生[3+2]自由基加成反应得到环状的自由基中间体 **22**, 接着再失去一个氢自由基得到目标产物 **23** (Path A). 另一种可能是中间体 **20** 继续被氧化形成阳离子 **24**, **24** 再与烯烃 **21** 发生[3+2]环加成反应得到阳离子中间体 **25**, **25** 失去一个质子便得到了相应的目标产物 **23** (Path B).

2.2 高价碘(III)氧化

1991 年 Swenton 等^[19]报道了用乙腈作溶剂, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 参与的对甲氧基苯酚类化合物与富电子苯乙烯衍生物的氧化环加成反应(Scheme 7). 研究发现, $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 比 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 作氧化剂时, 反应效果较好, 间甲氧基苯酚与富电子苯乙烯不能发生该反应, 同时 *E* 式或 *Z* 式的苯乙烯衍生物都得到反式的二氢苯并呋喃衍生物. 因此作者推测该反应经过中间体 **27**, 双键立体化学消失, 因此只得到了反式的二氢呋喃类化合物 **26**.

1992 年 Swenton 课题组^[20]又用电化学阳极氧化方法研究了对甲氧基苯酚与富电子苯乙烯和丙烯基苯衍生物的氧化环加成反应. 实验结果表明, 该反应以较高产率得到反式二氢苯并呋喃类化合物; 4-甲氧基苯酚的反应产率也较高, 但 1-萘酚和 2-萘酚的反应产率很低; *E* 式或 *Z* 式的 1,2-二甲氧基-4-丙烯基苯在该反应中都以类似产率得到相应的反式二氢苯并呋喃类化合物; 将电化学阳极氧化与 $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 参与该类反应相比较, $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 的整体反应产率较高, 底物适用范围也较广泛. 电化学阳极氧化反应可能的机理与 Scheme 4 类似, 反应中苯酚先被氧化形成的相应苯氧正离子 **11**, 接着再与苯乙烯发生环加成反应, 形成了相应的二氢苯并呋喃类化合物.

2008 年 Canesi 等^[21]报道了以 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 为氧化剂, 氟代醇为溶剂条件下苯酚衍生物与富电子的烯烃, 烯丙基硅烷和呋喃的[3+2]环加成反应(Scheme 8). 其中, 取代的苯酚、 β -萘酚都可以与富电子的苯乙烯类化合物,

二氢呋喃或二氢吡喃, 烯丙基硅烷和呋喃发生氧化环加成反应, 生成相应的二氢苯并呋喃、四氢呋喃苯并呋喃、四氢吡喃苯并呋喃、二氢呋喃苯并呋喃以及相关的活性天然产物等. 和 Swenton 课题组的工作相比, 该反应底物适用范围较广, 作者推测可能的原因是氟代醇这类质子性溶剂, 使得反应中间体 **28** 比较稳定而引起. 其中, 苯酚与环状烯醇醚反应时, 溶剂选用六氟异丙醇(HFIP)比三氟乙醇(TFE)效果好; 与呋喃反应时, TFE 或呋喃作溶剂反应效果较好. 环状烯醇醚类化合物与呋喃相比较, 呋喃与苯酚衍生物反应效果较好. 除了二氢苯并呋喃结构外, 该研究工作一步构建的二氢呋喃苯并呋喃和四氢呋喃苯并呋喃等结构, 是许多活性天然产物的核心骨架^[22]. 例如拒食剂 panacene 和具有抗癌活性的 psorofebrin 中就含有的二氢呋喃苯并呋喃骨架; *Aspergillus flavus*(黄曲霉)的食源性致突变代谢物 aflatoxin B₂ 和从 *Aspergillus parasiticus* 中提取出来的 versicolorin B₂ 中含有的四氢呋喃苯并呋喃核心骨架(图 2).

图 2 Panacene, psorofebrin, aflatoxin B₂ 和 versicolorin B₂ 的结构

Figure 2 Structures of panacene, psorofebrin, aflatoxin B₂ and versicolorin B₂

图式 7 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 促进苯酚与烯烃的氧化环加成反应

Scheme 7 Oxidative cycloaddition reaction of phenols and olefins promoted by $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ and $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$

图式 8 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 促进苯酚与富电子烯烃、烯丙基硅烷和呋喃的[3+2]环加成反应

Scheme 8 [3+2] cycloaddition reaction of phenols with electron-rich olefins, allylsilanes and furan promoted by $\text{PhI}(\text{OAc})_2$

此外, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 参与的异丁子香酚的氧化偶联反应可以合成天然产物 dehydrodiisoeugenol, 并可以进一步用于 salvinal 和 fragnasols A, B, C 等天然产物的合成^[23](Eq. 1).

2008 年 Morrow 等^[24]报道了 4-烷氧基苯酚或 4-甲氧基苯酚与 7-甲氧基-1,2-二氢萘或 7-甲氧基-2H-苯并吡喃在 $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 作用的氧化环加成反应, 得到 5-碳紫檀素或紫檀素类化合物(Scheme 9). 机理研究表明, 该反应也通过酚氧正离子的环加成反应进行的.

图式 9 $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 促进酚类化合物与二氢萘或 2H-苯并吡喃的氧化环加成反应

Scheme 9 Oxidative cycloaddition reaction of phenols and dihydronaphthalene or 2H-chromene promoted by $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$

2015 年, Kita 等^[25]用一种新的高价碘试剂 $[\text{Ph}(\text{CF}_3\text{COO})\text{I}]\text{-O-}[\text{I}(\text{OOCF}_3)\text{Ph}]$ (PIFA dimer)研究了苯酚和苯胺与烯烃的氧化环加成反应(Eq. 2). 研究发现, 以乙腈为溶剂, 对甲氧基苯酚和对甲氧基苯乙烯反应, 用 PIFA dimer 作氧化剂所得产物产率比 $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 作氧化剂高出 20%左右. 随后研究表明, 该反应适用于多取代的对甲氧基苯酚、4-甲氧基苯酚和多取代的苯乙烯衍生物, 其中酚羟基邻位取代基的位阻效应和电子效应对反应产率的影响比较大, 而且三氟乙醇比乙腈作溶剂时反应产率有所提高. PIFA dimer 比 $\text{PhI}(\text{OOCF}_3)_2$ 反应活性高, 作者推测可能的原因是 PIFA dimer 中 I-OCOCF_3 键极性更强, 从而使其碘原子的正电性更强, 更容易与苯酚中的氧原子结合形成过渡中间体. 同时, 作者将该 PIFA dimer 的氧化体

系拓展到对甲苯磺酰基保护的4-甲氧基苯胺和五元环状烯胺与对甲氧基苯乙烯的反应,成功地一步构建了二氢吡啶骨架和吡啶并吡咯骨架,为含有相关骨架的生物活性药物或天然产物的合成提供了新方法。

2.3 硝酸铈铵氧化

2013年, Wang等^[26]报道了硝酸铈铵(CAN)参与的对乙烯基苯酚类化合物的氧化二聚反应,制备了一系列反式二氢苯并呋喃类化合物,其中包括 conocarpan, licarin A 和 acuminatin 这三个天然产物(Scheme 10)。这类反应中硝酸铈铵为1.5 equiv.且逐渐加入,反应时间为0.5 h 时反应效果最好,其中硝酸铈铵量增大或者反应时间延长都会影响该二聚反应。反应可能的机理如 Scheme 10 所示: 苯酚 **29** 被硝酸铈铵氧化形成自由基阳离子 **30**, 接着 **30** 的共振式 **31** 与 **29** 发生自由基偶联反应得到 **32**, **32** 失去氢自由基得到 **33**, 最后 **33** 经过分子内的共轭加成反应并失去质子得到反式的二氢苯并呋喃类化合物 **35**。

2.4 DDQ 及其类似物氧化

2008年, Janin 课题组^[27]在研究 furo[3,2-f]chrome 类

似物的合成和抗菌活性研究中,用 DDQ 氧化 2,5-二羟基苯甲醛得到 2-甲酰基苯醌,接着向反应体系中加入不同的烯醇醚衍生物,从而通过 2-甲酰基苯醌和烯醇醚的 [3+2] 环加成反应得到相应的二氢苯并呋喃类化合物(Scheme 11)。该反应要求烯醇醚过量,反应产率整体较低,适用的烯醇醚种类较少,当用 1,1-二乙氧基乙烯和三甲基硅基烯醇醚时,直接生成相应的苯并呋喃类化合物。2009年, Zhou 和 Fang 课题组^[28]在研究白藜芦醇及其类似物的自由基捕捉活性和机理研究中,发现和 DDQ 结构类似的加尔万氧自由基也能够将白藜芦醇及其类似物氧化二聚形成相应的 δ -葡萄糖素 **16** 及其类似物。

2.5 醋酸银, 氧化银和氯化铁等金属盐或金属氧化物氧化

白藜芦醇及其类似物的氧化二聚反应中常用醋酸银、氧化银和氯化铁等金属盐或金属氧化物等作氧化剂^[29]。2004年 Sako 等^[29a]报道了 AgOAc 参与的白藜芦醇的自身氧化偶联反应,以 97% 的产率得到 δ -葡萄糖素 **16** (Scheme 12)。由于 AgOAc 在大部分有机溶剂中的溶解性很小,因此该反应的有效性主要取决于溶剂,实验发

图式 10 硝酸铈铵促进对乙烯基苯酚的氧化二聚反应

Scheme 10 Oxidative dimerization of *p*-alkenylphenols promoted by cerium ammonium nitrate

图式 11 DDQ 促进 2,5-二羟基苯甲醛与烯醇醚的氧化环加成反应

Scheme 11 Oxidative cycloaddition reaction of 2,5-dihydrobenzaldehyde and enol ethers promoted by DDQ

现甲醇是最佳溶剂. 在该研究工作中, 作者把 AgOAc 与其它的氧化剂, 例如 Ag_2O , Ag_2CO_3 , AgNO_3 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, CuOAc , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$, DDQ 和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 做了比较, 结果发现 AgOAc 的氧化偶联效果最好. 该反应可能的机理如 Scheme 12 所示: 首先 AgOAc 氧化白藜芦醇并脱去质子形成酚氧自由基, 接着该自由基共振并区域选择性地发生偶联, 然后经分子内环化最终得到 δ -葡萄糖素 **16**.

图式 12 AgOAc 促进白藜芦醇的二聚反应

Scheme 12 Oxidative dimerization of resveratrol promoted by AgOAc

2005 年 Niwa 等^[29b]也报道了白藜芦醇的仿生转化. 使用几种无机氧化剂和过氧化物酶研究发现, 白藜芦醇在 $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 体系中以 68% 产率得到 ε -葡萄糖素 **36**, 在 $\text{FeCl}_3/\text{丙酮}$ 和 $\text{MnO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 体系中, 得到反式的 δ -葡萄糖素 (**16**); 在过氧化物酶体系中主要得到 δ -葡萄糖素 **16** 和 pallidol **37** 的混合物(图 3).

图 3 ε -葡萄糖素 **36** 和 pallidol **37** 的结构

Figure 3 Structures of ε -viniferin **36** and pallidol **37**

2006 年, Rindone 等^[29c]报道了酚类化合物在 Evans 2-噁唑烷酮手性辅基作用下的不对称氧化偶联反应 (Scheme 13). 作者首先将阿魏酸 **38** 和手性 2-噁唑烷酮 **39a~39d** 反应得到手性化合物 **40a~40d**, 接着 **40a~40d** 在 $\text{HRP}/\text{H}_2\text{O}_2$ 或者 Ag_2O 作用下发生双分子自由基偶联反应得到一对非对映异构体 **41a~41d** 和 **42a~42d**,

图式 15 阿魏酸的立体选择性自由基偶联反应

Scheme 15 Stereoselective radical coupling reaction of ferulic acid

最后 LiBH_4/THF 条件下还原脱去手性辅基, 得到含有二氢苯并呋喃结构的脱氢双松柏醇对映异构体 **43** 和 **44**, 反应总产率为 40%~50%, 对映异构体过量为 18%~62%。作者推测中间体的稳定差异导致了该对映选择性。此外, 2006 年, Youn 等^[30]报道的 AgOTf 催化苯酚或萘酚与共轭二烯的反应也可以用来构建二氢苯并呋喃或二氢苯并吡喃类化合物。

苯酚与烯烃的氧化环加成反应, 除了上述介绍的典型反应条件, 电化学阳极氧化^[20,31]、漆酶氧化^[32]和酶催化的过氧化物氧化^[29d,33]等也可以实现苯酚与烯烃的氧化环加成反应, 并用于二氢苯并呋喃骨架的构建。只是电化学氧化要用专门的电化学装置; 酶催化氧化的实验条件需要严格控制, 目前也仅用于白藜芦醇及其类似物的二聚反应, 且反应化学选择性不高。因此这些方法在合成上并未得到广泛的应用。

3 结论与展望

综上所述, 苯酚与烯烃的氧化环加成反应大致可以分为催化的氧化环加成和直接氧化环加成两类, 相应的反应机理研究也已取得一定进展, 其中介孔石墨型氮化碳催化的白藜芦醇以及类似物的二聚反应开拓了非均相催化该类反应的新方法, 但是目前尚未见到非均相催化苯酚与烯烃环加成反应的系统研究。考虑到非均相催化具有催化剂容易分离、可以反复使用等符合绿色化学和易于工业化应用的优点, 因此在现有方法的基础上, 发展一些非均相催化, 廉价氧化剂参与的苯酚与烯烃的氧化环加成反应, 为二氢苯并呋喃类核心骨架和相关的天然产物提供绿色, 易于工业化的高效合成方法, 将是该类反应发展的一个重要方向。

References

- [1] (a) Fan, R.; Ding, Q.; Ye, Y. *Synthesis* **2012**, 45, 1.
(b) Su, B.; Deng, M.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1606.
- [2] (a) Libman, A.; Shalit, H.; Vainer, Y.; Narute, S.; Kozuch, S.; Pappo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11453.
(b) More, N. Y.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3042.
(c) Matsushita, M.; Kamata, K.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6632.
(d) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohnishi, Y.; Miyamoto, T.; Ito, M.; Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 8726.
(e) Elsler, B.; Schollmeyer, D.; Dyballa, K. M.; Franke, R.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5210.
(f) Lee, Y. E.; Cao, T.; Torruellas, C.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6782.
(g) Gaster, E.; Vainer, Y.; Regev, A.; Narute, S.; Sudheendran, K.; Werbeloff, A.; Shalit, H.; Pappo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 4198.
(h) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohshika, T.; Dohi, T.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 3652.
- [3] (a) Seoane, A.; Casanova, N.; Quinones, N.; Mascarenas, J. L.; Gu-las, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 7607.
(b) Zuo, Z.; Yang, X.; Liu, J.; Nan, J.; Bai, L.; Wang, Y.; Luan, X. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3349.
- [4] (a) Guo, X.; Yu, R.; Li, H.; Li, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17387.
(b) Parnes, R.; Kshirsagar, U. A.; Werbeloff, A.; Regev, C.; Pappo, D. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3324.
(c) Pappo, D.; Regev, A.; Shalit, H. *Synthesis* **2015**, 47, 1716.
- [5] (a) Denizot, N.; Pouilhes, A.; Cucca, M.; Beaud, R.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5752.
(b) Tomakinian, T.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11881.
(c) Vincent, G.; Beaud, R.; Tomakinian, T.; Denizot, N.; Pouilhès, A.; Kouklovsky, C. *Synlett* **2014**, 26, 432.
- [6] Xu, W.; Nachtsheim, B. J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1585.
- [7] Lee, H.; Yi, C. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 9, 1899.
- [8] (a) Jacquemot, G.; Ménard, M.-A.; L'Homme, C.; Canesi, S. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 1287.
(b) Long, R.; Yan, X.; Wu, Z.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3571.
- [9] (a) Quideau, S.; Deffieux, D.; Douat-Casassus, C.; Pouységu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 586.
(b) Chong, J.; Poutaraud, A.; Huguency, P. *Plant. Sci.* **2009**, 177, 143.
(c) Coy Barrera, E. D.; Cuca, S.; Aacute; rez, L. E. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, 57, 639.
- [10] Huang, Z.; Jin, L.; Feng, Y.; Peng, P.; Yi, H.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7151.
- [11] Tomakinian, T.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11881.
- [12] (a) Liang, K.; Yang, J.; Tong, X.; Shang, W.; Pan, Z.; Xia, C. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1474.
(b) Liang, K.; Wu, T.; Xia, C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4690.
- [13] Kshirsagar, U. A.; Regev, C.; Parnes, R.; Pappo, D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3174.
- [14] Gaster, E.; Vainer, Y.; Regev, A.; Narute, S.; Sudheendran, K.; Werbeloff, A.; Shalit, H.; Pappo, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 4198.
- [15] Meng, L.; Zhang, G.; Liu, C.; Wu, K.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10195.
- [16] Blum, T. R.; Zhu, Y.; Nordeen, S. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11056.
- [17] Song, T.; Zhou, B.; Peng, G. W.; Zhang, Q. B.; Wu, L. Z.; Liu, Q.; Wang, Y. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 678.
- [18] Zhao, Y.; Huang, B.; Yang, C.; Li, B.; Xia, W. *Synthesis* **2015**, 47, 2731.
- [19] Wang, S.; Gates, B. D.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1979.
- [20] Gates, B. D.; Dalidowicz, P.; Tebben, A.; Wang, S.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2135.
- [21] (a) Bérard, D.; Jean, A.; Canesi, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8238.
(b) Bérard, D.; Giroux, M. A.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7537.
(c) Bérard, D.; Racicot, L.; Sabot, C.; Canesi, S. *Synlett* **2008**, 7, 1076.
(d) Sabot, C.; Bérard, D.; Canesi, S. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4629.
- [22] Guérard, K. C.; Sabot, C.; Beaulieu, M. A.; Giroux, M. A.; Canesi, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5893.
- [23] (a) Juha'sz, L.; Ku'rti, L.; Antus, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 866.
(b) Wang, E.; Weinb, Y.; Kuo Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9195.
- [24] Mohr, A. L.; Lombardo, V. M.; Arisco, T. M.; Morrow, G. W. *Synth.*

- Commun.* **2009**, *39*, 3845.
- [25] Dohi, T.; Nakae, T.; Toyoda, Y.; Koseki, D.; Kubo, H.; Kamitanaka, T.; Kita, Y. *Heterocycles* **2015**, *90*, 631.
- [26] Chen, P. Y.; Wu, Y. H.; Hsu, M. H.; Wang, T. P.; Wang, E. C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 653.
- [27] Alvey, L.; Prado, S.; Huteau, V.; Saint-Joanis, B.; Michel, S.; Koch, M.; Cole, S. T.; Tillequin, F.; Janin, Y. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8264.
- [28] Shang, Y.; Qian, Y.; Liu, X.; Dai, F.; Shang, X.; Jia, W.; Liu, Q.; Fang, J.; Zhou, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5025.
- [29] (a) Sako, M.; Hosokawa, H.; Ito, T.; Iinuma, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2598.
 (b) Takaya, Y.; Terashima, K.; Ito, J.; He, Y. H.; Tateoka, M.; Yamaguchi, N.; Niwa, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10285.
 (c) Bruschi, M.; Orlandi, M.; Rindone, B.; Rummakko, P.; Zoia, L. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 592.
 (d) Wang, G.; Wang, H.; Capretto, D. A.; Han, Q.; Hua, R.; Yang, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5216.
 (e) Althagafy, H. S.; Meza-Aviña, M. E.; Oberlies, N. H.; Croatt, M. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7594.
 (f) Magoulas, G. E.; Papaioannou, D. *Molecules* **2014**, *19*, 19769.
- [30] Youn, S. W.; Eom, J. I. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6705.
- [31] (a) El-Seedi, H. R.; Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7485.
 (b) Kirste, A.; Schnakenburg, G.; Stecker, F.; Fischer, A.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 971.
 (c) El-Seedi, H. R.; Yamamura, S.; Nishiyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3301.
 (d) Okada, Y.; Yshoka, T.; Koike, M.; Chiba, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4690.
 (e) Chiba, K.; Fukuda, M.; Kim, S.; Kitano, Y.; Tada, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7654.
 (f) Kim, S.; Noda, S.; Hayashi, K.; Chiba, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1827.
- [32] Bhusainahalli, V. M.; Spatafora, C.; Chalal, M.; Vervandier-Fasseur, D.; Meunier, P.; Latruffe, N.; Tringali, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5217.
- [33] (a) Nascimento, I. R.; Lopes, L. M. X.; Davin, L. B.; Lewis, N. G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9181.
 (b) Pereira, A. C.; Magalhaes, L. G.; Goncalves, U. O.; Luz, P. P.; Moraes, A. C. G.; Rodrigues, V.; Da Matta Guedes, P. M.; Da Silva Filho, A. A.; Cunha, W. R.; Bastos, J. K.; Nanayakkara, N. P. D.; E Silva, M. L. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 1424.
 (c) Syrjänen, K.; Brunow, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 365.
 (d) Toshiyuki, W.; Makoto, Nitta.; Kana, K.; Taketo, C.; Ye, Y.; Kuniro, T.; Toshiyuki, K.; Haruo, N.; Masaji, I.; Minako, K.; Yoshiaki, Y.; Yoshihide, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5905.
 (e) Li, C.; Lu, J.; Xu, X.; Hu, R.; Pan, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 328.

(Cheng, F.)