“烯醛到芳醛”苯环化反应策略合成联芳基甲醛

谷 枫 姚伟军*

(浙江理工大学化学系 杭州 310018)

“Enal to Aryl Aldehyde” Benzannulation Strategy for the Synthesis of Biaryl Aldehydes

Gu, Feng Yao, Weijun*

(Department of Chemistry, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018)

芳醛类化合物是有机合成化学研究和相关应用中不可替代的基本化学品, 其中具有联芳基骨架的联芳醛类化合物不仅具有常规芳醛的性质, 更在很多前沿研究领域, 如手性荧光探针合成、手性试剂制备以及多环芳基稠环化合物构建等方面展示了重要而独特的应用。已有的联芳醛合成主要策略是官能团转化, 即联芳基底物结构上的其它官能团向甲酰基的转化^[1]。此外, 通过单芳基醛和芳基偶联试剂之间的交叉偶联反应也是构建联芳醛的常用方法^[2]。特定情况下, 多步目标导向合成的方法也可以实现某些联芳醛的合成^[3]。对于已有的合成策略而言, 需要采用联芳基化合物作为原料、过渡金属催化和/或多步合成的效率问题仍在一定程度上限制了相关合成方法的应用。因此, 发展新的合成方法对已有策略进行补充对于联芳醛类化合物仍然是重要研究课题。有趣的是, 尽管芳环化反应是当前合成芳香化合物的主流策略之一, 对于含有甲酰基的芳醛而言, 这类合成策略却长期以来难以得到应用。主要原因是芳环化反应通常需要较强的氧化条件来辅助芳构化过程, 而甲酰基却对氧化条件敏感, 容易在芳环化的同时被氧化。

为解决这一问题, 江西师范大学化学化工学院万结平课题组^[4]曾报道了烯胺酮和共轭二烯醛之间的[2+4]型苯环化反应合成苯甲醛的方法。这个方法的关键是在环化反应之后, 通过氨基和 β -氢的消除, 在非氧化条件下构建一个新的双键, 得到环己二烯结构的中间体。因为环己二烯在结构上具有更接近苯环的不饱和度, 因此可以在极弱甚至无需氧化的条件下完成芳构化, 并不影响体系中的醛官能团, 最终使得芳构化过程和醛官能团在反应中实现了兼容, 揭示了通过非环状醛底物的苯环

化反应直接合成苯甲醛的可行性。

最近, 该小组^[5]基于烯胺消除模式下烯醛底物参与的苯环化反应, 再次建立了联芳醛类化合物的直接合成方法。该方法通过丙炔酸酯加二级胺原位活化构建烯胺酯的模式进行。作者先以丙炔酸乙酯和肉桂醛的反应为模型, 对反应条件进行了系统的优化, 建立了 2 equiv. 甲胺($w=40\%$ 水溶液)为促进剂, 乙酸介质中 80 °C 的反应条件。在该反应条件下, 作者首先采用系列间位或对位含有不同取代结构的肉桂醛和丙炔酸烷基酯反应, 顺利得到了一系列含有不同取代基结构的联芳基-2-醛类化合物 **3**, 产率中等到优秀(图 1A)。随后, 鉴于具有旋转受阻轴不对称结构的芳醛类化合物的重要应用前景^[6], 作者在扩展研究中采用了具有不同邻位取代的肉桂醛作为底物和炔酸酯的反应, 对具有轴不对称结构的联芳醛类化合物合成进行研究。结果如图 1B: 在邻位含有烷氧基、硝基和卤素取代基的产物都能顺利合成, 充分展示了该方法的广泛适用性。

基于反应结果以及对潜在中间体的分离和相应控制反应, 作者提出了可能的反应机理(图 2)。反应主要经历的可能中间体为 **5**、**6** 和 **7**。其中胺消除反应得到环己二烯中间体 **7** 是该反应的关键步骤, 环己二烯中间体形成后, 可在弱氧化条件下实现芳构化, 在完成苯环构建的同时不会影响甲酰基, 从而得到联芳醛类化合物。

总之, 万结平课题组发展了一条通过烯醛和炔酸酯的苯环化反应合成联芳醛类化合物的新途径。该方法可通用于平面和具有轴不对称结构的联芳醛类化合物合成。此外, 该方法不仅原料易得、操作简单和无需任何

* Corresponding author. E-mail: orgywj@zstu.edu.cn. Published online December 7, 2020.

图1 基于烯醛苯环化反应合成联芳醛
Figure 1 Enal-based benzannulation for the synthesis of biaryl aldehydes

图2 可能的反应机理
Figure 2 The plausible reaction mechanism

金属试剂, 而且通过苯环化反应直接实现了从烯醛到联芳醛的合成, 为芳醛合成提供了新的选择。

References

- [1] (a) Meyers, A. I.; Lutomski, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 879.
(b) Schlosser, M.; Bailly, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16042.
- [2] (a) Song, H.-J.; Jiang, W.-T.; Zhou, Q.-L.; Xu, M.-Y.; Xiao, B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9287.
(b) Ding, L.; Sui X.; Gu, Z. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5630.
- [3] Link, A.; Sparr, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5458.
- [4] Yang, L.; Wan, J.-P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7475.
- [5] Hu, D.; Yang, L.; Wan, J.-P. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6773.
- [6] (a) Feng, J.; Gu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1787 (in Chinese).
(冯佳, 顾振华, 有机化学, **2020**, *40*, 1787.)
(b) Zhu, Y.-Y.; Wu, X.-D.; Gu, S.-X.; Pu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 175.
(c) Li, S.; Chen X.-Y.; Enders, D. *Chem* **2018**, *4*, 2026.

(Cheng, F.)