钯催化的 1,4-环己二烯的立体选择性 1,3-双芳基化反应

庞海亮 吴冬 阴国印*

(武汉大学高等研究院 武汉 430072)

摘要 基于金属迁移的策略,发展了钯催化的 1,4-环己二烯的 1,3-双芳基化反应,得到单一的非对映选择性的双芳基化的产物. 此反应具有优秀的区域选择性和单一的非对映选择性. 实验结果表明在钯迁移的过程中烯烃并没有从钯上解离下来. 这一研究为 *cis*-1,3-双芳基取代的环己烷类化合物的合成提供了简便的方法.

关键词 钯催化; 金属迁移; 烯烃; 立体选择性

Palladium-Catalyzed Stereoselective 1,3-Diarylation of 1,4-Cyclohexadiene

Pang, Hailiang Wu, Dong Yin, Guoyin*

(Institute for Advanced Studies, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract A palladium-catalyzed migratory diarylation of unconjugated cyclohexadiene is disclosed, which exhibits high 1,3-regioselectivity and exclusive *cis*-diastereoselectivity. The excellent selectivity suggests that the olefin does not dissociate from the palladium during chain-walking. This study provides a simple method for the synthesis of 1,3-diaryl-substituted cyclohexanes.

Keywords palladium catalysis; metal migration; alkene; stereoselectivity

近年来, 基于片段的药物发现已发展成为一种识别先导化合物的重要策略, 具有三维(3D)立体结构的化合物往往有着优异的表现^[1]. 其中, 1,3-双取代的环己烷骨架广泛存在于生物活性分子中^[2]. 化学工作者已发展了许多方法来构建 3-芳基取代的环己烷类化合物, 其中比较有代表性的是 Larock 课题组^[3]发展的钯催化的 1,4-环己二烯的双官能团化反应(Scheme 1a). 此类反应可以从 1,4-环己二烯、芳基碘化物和碳(氮)亲核试剂来制备 1,3-二取代的环己烷类衍生物. 最近, Zhou 课题组^[4]实现了 1,3-芳基氨化反应的不对称. 值得注意的是, 这些反应都是选择性地生成反式的产物. 2019 年, 我们课题组^[5]报道了钯催化的 1,4-环己二烯的 1,3-芳基硼化反应, 选择性地生成顺式的产物(Scheme 1a). 含硼基团的引入, 为后续官能团的转化提供了很多机会. 然而, 在向 1,3-双芳基取代的环己烷类化合物转化时, 不能得到立体构型单一的产物. 另外, 文献中关于 1,3-二芳基化合物的

合成方法仍然有限, 存在立体选择性的问题. 例如, Li 和 Knockel 等^[6]报道了金属铬催化的烷基卤化物与格氏试剂进行偶联反应制备 1,3-二取代环己烷类化合物, 仅得到 4/1 的非对映选择性(Scheme 1b). 基于我们前面的研究, 本文发展了钯催化的 1,4-环己二烯、芳基碘代物和芳基硼酸酯的三组分反应, 以优异的区域选择性和非对映选择性合成了一系列 1,3-双芳基取代的环己烷类化合物(Scheme 1c).

1 结果与讨论

选择 1,4-环己二烯、对甲氧基碘苯和苯硼酸作为模板反应, 研究了添加剂、碱、溶剂、钯源对反应的影响. 从表 1 可以看出, 不同种类的添加剂对反应产率有明显的影响(Table 1, Entries 1~6). 当使用铵盐类添加剂时, 反应顺利进行, 其中 Me₄NCl 最好, 以 47%的产率得到目标产物 **4a**. 值得注意的是, 不加添加剂时, 反应也可

* Corresponding author. E-mail: yinguoyin@whu.edu.cn

Received June 12, 2020; revised August 28, 2020; published online September 15, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21702151, 21871211) and the Fundamental Research Funds for Central Universities (No. 2042019kf0208).

国家自然科学基金(Nos. 21702151, 21871211)和中央大学基础研究基金(No. 2042019kf0208)资助项目.

图式 1 1,3-双取代环己烷类化合物的合成

Scheme 1 Synthesis of 1,3-disubstituted cyclohexanes

以发生, 得到 23% 的产率 (Table 1, Entry 7). 随后以 Me_4NCl 作为最优添加剂, 研究了不同极性的溶剂对反应的影响 (Table 1, Entries 8~14). 实验结果表明, 在使用 1,2-二氯乙烷 (DCE) 时, 以 73% 收率得到 1,3-双芳基产物 (Table 1, Entry 14). 随后研究了无机碱对此反应的影响 (Table 1, Entries 14~18), 研究结果表明 CsF 仍然是最优的碱. 最后使用 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 代替 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作催化剂, 得到 79% 的分离收率 (Table 1, Entry 20). 通过上述反应条件的筛选, 获得了最佳反应条件: 5 mol% $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 作为催化剂, CsF 作为碱, Me_4NCl 作为添加剂, DCE 作为反应溶剂.

在获得最佳反应条件后, 对反应的普适性进行了研究. 结果如表 2 所示, 只有模板底物能以较好的收率得到 1,3-双芳基化合物 (**4a**). 使用其它的芳基碘代物和芳基硼酸, 反应收率普遍较低. 这些反应都产生了大量 Suzuki 偶联反应的副产物, 可能是芳基碘代物氧化加成后, 烯烃插入速率小于芳基硼酸转金属速率导致的. 另外, 该条件下底物范围也非常受限, 许多芳基碘代物和芳基硼酸都不发生反应. 我们希望通过降低芳基硼试剂

表 1 反应条件优化^a
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Base	Additive	Solvent	Yield ^b /%
1	CsF	Me_4NCl	DMF	47
2	CsF	<i>n</i> -Bu ₄ NCl	DMF	38
3	CsF	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	DMF	30
4	CsF	Et ₄ NBr	DMF	35
5	CsF	LiCl	DMF	12
6	CsF	MgCl_2	DMF	Trace
7	CsF	—	DMF	23
8	CsF	Me_4NCl	NMP	60
9	CsF	Me_4NCl	DMA	68
10	CsF	Me_4NCl	CH_3CN	28
11	CsF	Me_4NCl	DME	33
12	CsF	Me_4NCl	Dioxane	44
13	CsF	Me_4NCl	CHCl_3	20
14	CsF	Me_4NCl	DCE	73
15	KF	Me_4NCl	DCE	5
16	Na_2CO_3	Me_4NCl	DCE	37
17	K_2CO_3	Me_4NCl	DCE	67
18	K_3PO_4	Me_4NCl	DCE	31
19 ^c	CsF	Me_4NCl	DCE	37
20 ^d	CsF	Me_4NCl	DCE	81 (79) ^e

^a Reaction conditions: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%), base (2.2 equiv.), additive (1 equiv.), 1,4-cyclohexadiene (0.6 mmol), 4-iodoanisole (0.2 mmol), phenylboronic acid (0.4 mmol) in the specified solvent (1 mL), 80 °C, 24 h; ^b GC yields against naphthalene, *dr* > 20 : 1; ^c 5 mol% PdCl_2 ; ^d 5 mol% $\text{Pd}(\text{acac})_2$; ^e The number in parentheses is isolated yield.

的活性、抑制转金属速率的方式来抑制副产物.

接下来选择 1,4-环己二烯、对碘苯甲酸甲酯和苯硼酸频哪醇酯作为新的模板反应, 进一步进行反应条件的优化. 实验结果如表 3 所示, 不同的碱对反应有显著影响 (Table 3, Entries 1~13). 使用有机碱三乙胺和无机碱氟化钾、乙酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、氢氧化钾、磷酸钾、甲醇钠时, 该反应不能发生 (Table 3, Entries 1~4, 8~10, 13); 当使用碳酸铯、碳酸钾和叔丁醇锂时, 以较低的收率得到目标产物 (Table 3, Entries 5~6, 11); 当使用甲醇锂时结果最好, 也只能以 34% 收率得到 1,3-双芳基化合物 **4c** (Table 3, Entry 11). 随后使用甲醇锂作为最优的碱对反应溶剂进行了优化. 结果显示, 在大极性的溶剂 DMF 中不能发生反应 (Table 3, Entry 14). 使用氯类溶剂时, 反应效果类似, 34%~39% 收率得到目标产物

表 2 反应底物拓展^a
Table 2 Substrate scopes

^a Reaction conditions: $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (5 mol%), CsF (2.2 equiv.), Me_4NCl (1 equiv.), 1,4-cyclohexadiene (1.5 mmol), aryl iodide (0.5 mmol), arylboronic acid (1 mmol) in DCE (1 mL), 80 °C, 24 h. ^b Isolated yields. ^c NMR yield against 1,3,5-trimethoxybenzene.

表 3 反应条件优化^a
Table 3 Optimization of reaction conditions

Entry	Base	Solvent	Yield ^b /%	Entry	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	Et_3N	DCE	0	12	LiOMe	DCE	34
2	KF	DCE	0	13	NaOMe	DCE	0
3	NaOAc	DCE	0	14	LiOMe	DMF	0
4	NaHCO_3	DCE	Trace	15	LiOMe	CHCl_3	39
5	Cs_2CO_3	DCE	14	16	LiOMe	DME	4
6	K_2CO_3	DCE	23	17	LiOMe	Dioxane	49
7	LiOH	DCE	10	18	LiOMe	THF	7
8	NaOH	DCE	0	19 ^c	LiOMe	Dioxane	20
9	KOH	DCE	0	20 ^d	LiOMe	Dioxane	75 ^f
10	K_3PO_3	DCE	0	21 ^e	LiOMe	Dioxane	Trace
11	LiO^tBu	DCE	27				

^a Reaction conditions: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%), base (1.5 equiv.), Me_4NCl (1 equiv.), 1,4-cyclohexadiene (0.6 mmol), methyl 4-iodobenzoate (0.2 mmol), phenylboronic acid pinacol ester (0.24 mmol) in the specified solvent (1 mL), 60 °C, 24 h; ^b GC yields against naphthalene; ^c $\text{dr} > 20 : 1$; ^d $\text{dr} > 20 : 1$; ^e $\text{dr} > 20 : 1$; ^f Isolated yields.

(Table 3, Entries 12, 15). 醚类溶剂对反应的收率有较大的影响, 使用 Dioxane 时, 反应收率最高达 49% (Table 3, Entry 17). 该反应仍然存在 Suzuki 偶联反应的竞争反应, 以及收率偏低的问题. 考察了其它不同位阻或溶解

性差异的芳基硼试剂. 当使用苯硼酸酯 3d 时反应中的 Suzuki 偶联反应得到了抑制, 以 75% 收率得到目标产物. 使用在 Dioxane 中溶解性较差的苯基三氟硼酸钾 (3e) 时反应基本不发生.

在新的反应条件下对反应底物的范围进行了研究, 实验结果如表 4 所示. 不同取代基的芳基碘代物和芳基硼酸酯都能顺利进行迁移反应, 以中等到良好的收率得到顺式-1,3-双芳基取代的环己烷类化合物, 反应均表现出优秀的区域选择性和非对映选择性 ($\text{dr} > 20 : 1$). 一系列常见的官能团, 例如酯基 (COOR)、芳基胺 (ArNH_2)、

表 4 反应底物的拓展^a
Table 4 Substrate scopes

^a Reaction conditions: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%), LiOMe (1.5 equiv.), Me_4NCl (1 equiv.), 1,4-cyclohexadiene (1.5 mmol), aryl iodide (0.5 mmol), aryl boron reagent (0.6 mmol) in dioxane (1 mL), 60 °C, 36 h.

氯基团(Cl)、溴基团(Br)、三氟甲基(CF_3)等都能很好地兼容。缺电子的芳基硼酸酯比富电子的更有利于反应 (Table 4, **4s** vs **4t**)。值得注意的是, 对于芳基上同时含有氯、溴、碘的亲电试剂, 与碘发生反应表现出了优异的化学选择性 (Table 4, **4j**~**4l**, **4n**~**4q**), 这类产物为利用交叉偶联反应进行后续转化提供了机会, 例如化合物 **4j** 与吗啉通过 Buchwald-Hartwig 胺化可以以 74% 收率得到化合物 **5**^[7] (Scheme 2a)。化合物 **4j** 的双键可以通过间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA) 氧化得到环氧化合物 **6**^[5] (Scheme 2b)。另外, 使用共轭的 1,3-环己二烯作为底物, 可以以 18% 的收率得到 1,4-顺式加成产物 **7** (Scheme 2c)。

基于相关的文献报道^[3a-3b,8-9], 我们推测了该反应的机理, 如 Scheme 3 所示: 首先, 零价的钯催化剂 **I** 与芳基碘化物氧化加成, 生成二价的芳基钯物种 **II**。中间体 **II** 在四甲基氯化铵的作用下生成阴离子的二价钯中间体 **III**。随后, 烯烃 **1** 顺式插入 C—Pd 键生成中间体 **IV**。接着, β -H 消除生成中间体 **V**, 烯烃插入生成中间体 **VI**。

图 2 目标产物 **4j** 的应用研究与共轭环己二烯的反应
Scheme 2 Transformation of compound **4j** and reaction with 1,3-cyclohexadiene

由于生成的产物立体选择性很好, 说明在钯迁移过程中烯烃并没有解离下来. 再接着, 芳基硼酸酯 **3** 转金属生成中间体 **VII**. 最后, 中间体 **VII** 发生还原消除生成顺式-1,3-双芳基化物 **4**, 再生零价钯催化剂, 完成催化循环.

图3 推测的反应机理
Scheme 3 Proposed mechanism

2 结论

基于金属迁移策略, 发展了钯催化的 1,4-环己二烯、芳基碘代物和芳基硼酸酯的三组分反应. 该反应立体选择性地合成了一系列普通方法难以合成的顺式-1,3-双芳基取代的环己烷类化合物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振使用 Bruker 400 MHz 或 Bruker 600 MHz 核磁共振波谱仪测定, CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标; 高分辨质谱(HRMS)使用 Bruker Compact TOF 质谱仪测定; 熔点采用 SGW®X-4 显微熔点仪测定. 实验所用的超干溶剂均购买自上海泰坦科技股份有限公司.

3.2 实验方法

在充满氩气的手套箱中, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.5 mg, 0.0125 mmol, 2.5 mol%), 甲醇锂(28.5 mg, 0.75 mmol, 1.5 equiv.), 四甲基氯化铵(54.8 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.), 芳基硼酸酯(0.6 mmol, 1.2 equiv.)和芳基碘代物(0.5 mmol, 1 equiv.)溶于 1 mL 干燥的 Dioxane 溶剂中, 然后加入 1,4-环己二烯(142 μL , 1.5 mmol, 3 equiv.), 将反应管密封并从手套箱中取出, 在 60 $^\circ\text{C}$ 下反应 36 h. 反应结束

后, 减压浓缩除去反应溶剂, 使用乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:100\sim1:10$)作为洗脱剂, 通过柱层析分离纯化得到目标产物.

顺式-3-苯基-5-((4-甲氧羰基)苯基)环己烯(**4c**): 无色油状物, 109.5 mg, 产率 75%, $dr>20:1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ : 8.00~7.93 (m, 2H), 7.34~7.27 (m, 4H), 7.25~7.20 (m, 3H), 5.97~5.92 (m, 1H), 5.83~5.79 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.64~3.57 (m, 1H), 3.12~3.05 (m, 1H), 2.42~2.32 (m, 1H), 2.28~2.15 (m, 2H), 1.77 (td, $J=12.7, 11.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ : 167.2, 152.1, 146.0, 130.8, 130.0, 128.7, 128.3, 127.5, 127.0, 126.5, 52.1, 44.0, 41.2, 40.1, 33.6; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 293.1536, found 293.1535.

顺式-3-苯基-5-((2-氯-4-氨基)苯基)环己烯(**4g**): 无色油状物, 114.6 mg, 产率 81%, $dr>20:1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ : 7.34~7.29 (m, 2H), 7.25~7.18 (m, 3H), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J=8.4, 2.4$ Hz, 1H), 5.97~5.92 (m, 1H), 5.83~5.73 (m, 1H), 3.78~3.47 (m, 3H), 3.46~3.35 (m, 1H), 2.47~2.33 (m, 1H), 2.16~2.01 (m, 2H), 1.79~1.64 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ : 146.4, 145.4, 134.0, 133.4, 130.6, 128.6, 128.0, 127.7, 127.5, 126.3, 115.8, 114.2, 44.2, 39.7, 36.3, 32.5. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClN}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 284.1201, found 284.1201.

顺式-3-苯基-5-((4-苯基)苯基)环己烯(**4h**): 白色固体, 110.1 mg, 产率 71%, $dr>20:1$. m.p. 117.5~119.4 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ : 7.64~7.60 (m, 2H), 7.59~7.55 (m, 2H), 7.49~7.44 (m, 2H), 7.40~7.33 (m, 5H), 7.32~7.24 (m, 3H), 6.07~5.98 (m, 1H), 5.91~5.81 (m, 1H), 3.74~3.62 (m, 1H), 3.18~3.05 (m, 1H), 2.53~2.41 (m, 1H), 2.39~2.24 (m, 2H), 1.92~1.79 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-d) δ : 146.3, 145.9, 141.2, 139.3, 130.8, 128.9, 128.6, 127.9, 127.5, 127.4, 127.3, 127.18, 127.16, 126.4, 44.2, 40.7, 40.5, 33.9. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 333.1614, found 333.1613.

顺式-3-苯基-5-(1-萘)环己烯(**4i**): 白色固体, 119.2 mg, 产率 84%, $dr>20:1$. m.p. 111.9~112.5 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ : 8.18 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.42~7.34 (m, 2H), 7.34~7.24 (m, 4H), 7.21 (t, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.06~5.94 (m, 1H), 5.93~5.82 (m, 1H), 3.93~3.81 (m, 1H), 3.79~3.67 (m, 1H), 2.63~2.51 (m, 1H), 2.41~2.24 (m,

2H), 2.02~1.93 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 146.3, 142.6, 134.1, 131.6, 130.9, 129.1, 128.7, 128.2, 127.6, 126.7, 126.4, 126.0, 125.9, 125.5, 123.2, 122.5, 44.6, 40.3, 35.8, 33.7. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 307.1457, found 307.1460.

顺式-3-苯基-5-((4-溴)苯基)环己烯(**4j**): 无色油状物, 106.1 mg, 产率 68%, $dr > 20 : 1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.42~7.35 (m, 2H), 7.33~7.27 (m, 2H), 7.24~7.17 (m, 3H), 7.12~7.03 (m, 2H), 5.95~5.89 (m, 1H), 5.81~5.76 (m, 1H), 3.62~3.55 (m, 1H), 3.04~2.90 (m, 1H), 2.38~2.27 (m, 1H), 2.21~2.12 (m, 2H), 1.71 (td, $J=12.7, 11.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 146.1, 145.7, 131.6, 130.8, 128.7, 128.65, 127.6, 127.5, 126.4, 119.9, 44.0, 40.5, 40.3, 33.8. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Br}$ 312.0508, found 312.0525.

顺式-3-苯基-5-((3-氯-4-溴)苯基)环己烯(**4k**): 无色油状物, 102.1 mg, 产率 59%, $dr > 20 : 1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.48 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.34~7.26 (m, 3H), 7.23~7.18 (m, 3H), 6.95 (dd, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.93~5.88 (m, 1H), 5.80~5.76 (m, 1H), 3.61~3.54 (m, 1H), 3.00~2.89 (m, 1H), 2.37~2.28 (m, 1H), 2.19~2.09 (m, 2H), 1.69 (td, $J=12.7, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 147.7, 145.8, 134.4, 133.7, 130.8, 128.9, 128.7, 127.5, 127.3, 126.7, 126.5, 119.7, 43.9, 40.3, 40.0, 33.6. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrCl}$ 346.0118, found 346.0104.

顺式-3-苯基-5-((2-氯-4-溴)苯基)环己烯(**4l**): 无色油状物, 91.6 mg, 产率 53%, $dr > 20 : 1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.51 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.34~7.27 (m, 3H), 7.25~7.18 (m, 3H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.96~5.91 (m, 1H), 5.82~5.77 (m, 1H), 3.67~3.60 (m, 1H), 3.54~3.43 (m, 1H), 2.47~2.36 (m, 1H), 2.15~2.02 (m, 2H), 1.77~1.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 145.9, 142.8, 134.6, 132.1, 130.8, 130.4, 128.7, 128.5, 127.51, 127.46, 126.5, 119.9, 44.0, 39.2, 36.8, 32.0. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrCl}$ 346.0118, found 346.0110.

顺式-3-苯基-5-((4-三氟甲基)苯基)环己烯(**4m**): 无色油状物, 86.0 mg, 产率 57%, $dr > 20 : 1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.55~7.53 (m, 2H), 7.35~7.28 (m, 4H), 7.25~7.19 (m, 3H), 5.97~5.92 (m, 1H), 5.83~5.79 (m, 1H), 3.64~3.58 (m, 1H), 3.15~3.03 (m, 1H), 2.45~2.32 (m, 1H), 2.28~2.15 (m, 2H), 1.77 (td, $J=12.7, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 150.7, 146.0, 130.9, 128.7, 127.5, 127.4, 127.3, 126.5,

125.6 (m), 123.1, 44.0, 41.0, 40.1, 33.7; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -62.2. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3$ 302.1277, found 302.1304.

顺式-3-((3-溴)苯基)-5-((4-溴)苯基)环己烯(**4n**): 无色油状物, 126.4 mg, 产率 64%, $dr > 20 : 1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.45~7.40 (m, 2H), 7.40~7.38 (m, 1H), 7.36 (dt, $J=6.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.21~7.15 (m, 2H), 7.13~7.07 (m, 2H), 6.00~5.95 (m, 1H), 5.78~5.73 (m, 1H), 3.61~3.54 (m, 1H), 3.05~2.91 (m, 1H), 2.42~2.31 (m, 1H), 2.26~2.11 (m, 2H), 1.70 (td, $J=12.7, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 148.4, 145.4, 131.7, 130.6, 130.2, 129.9, 129.6, 128.7, 128.2, 126.3, 122.7, 120.0, 43.7, 40.4, 40.1, 33.7. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Br}_2$ 389.9613, found 389.9602.

顺式-3-((4-氯)苯基)-5-((4-三氟甲基)苯基)环己烯(**4o**): 白色固体, 94.1 mg, 产率 56%, $dr > 20 : 1$. m.p. 87.0~87.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.54 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.36~7.30 (m, 2H), 7.29~7.25 (m, 2H), 7.19~7.13 (m, 2H), 5.98~5.93 (m, 1H), 5.77~5.73 (m, 1H), 3.63~3.56 (m, 1H), 3.14~3.01 (m, 1H), 2.46~2.31 (m, 1H), 2.28~2.10 (m, 2H), 1.72 (td, $J=12.7, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 150.5, 144.4, 132.2, 130.3, 128.9, 128.8, 127.9, 127.3, 125.6 (m), 123.1, 43.4, 40.9, 40.1, 33.6; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -62.2. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3$ 336.0887, found 336.0885.

顺式-3-((4-溴)苯基)-5-((4-溴)苯基)环己烯(**4p**): 白色固体, 114.9 mg, 产率 59%, $dr > 20 : 1$. m.p. 112.9~114.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.48~7.39 (m, 4H), 7.14~7.09 (m, 4H), 5.99~5.94 (m, 1H), 5.77~5.73 (m, 1H), 3.61~3.55 (m, 1H), 3.02~2.94 (m, 1H), 2.42~2.31 (m, 1H), 2.24~2.11 (m, 2H), 1.68 (td, $J=12.8, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 145.4, 145.1, 131.70, 131.66, 130.1, 129.3, 128.7, 128.1, 120.1, 120.0, 43.5, 40.4, 40.2, 33.7. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Br}_2$ 389.9613, found 389.9620.

顺式-3-((4-氟)苯基)-5-((4-溴)苯基)环己烯(**4q**): 白色固体, 94.1 mg, 产率 57%, $dr > 20 : 1$. m.p. 71.1~73.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.47~7.39 (m, 2H), 7.23~7.19 (m, 2H), 7.16~7.08 (m, 2H), 7.05~7.00 (m, 2H), 5.99~5.94 (m, 1H), 5.80~5.76 (m, 1H), 3.64~3.58 (m, 1H), 3.07~2.94 (m, 1H), 2.43~2.32 (m, 1H), 2.26~2.14 (m, 2H), 1.71 (td, $J=12.7, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 162.8, 160.4, 145.5, 141.7 (d, $J=3.1$ Hz), 131.6, 130.6, 128.9 (d, $J=8.0$

Hz), 128.7, 127.8, 120.0, 115.4 (d, $J=21.3$ Hz), 43.3, 40.5, 40.4, 33.7; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -116.7. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrF}$ 330.0414, found 330.0424.

顺式-3-((4-甲氧羰基)苯基)-5-苯基环己烯(**4r**): 无色油状物, 80.3 mg, 产率 55%, $dr>20:1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 8.02~7.95 (m, 2H), 7.33~7.27 (m, 4H), 7.24~7.16 (m, 3H), 6.02~5.97 (m, 1H), 5.80~5.73 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.70~3.64 (m, 1H), 3.09~2.96 (m, 1H), 2.48~2.33 (m, 1H), 2.32~2.15 (m, 2H), 1.74 (td, $J=12.7, 11.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 167.2, 151.7, 146.4, 130.0, 129.8, 128.63, 128.57, 128.3, 127.6, 126.9, 126.4, 52.1, 44.2, 40.9, 40.2, 33.8; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 293.1536, found 293.1543.

顺式-3-((3-甲基-4-氟)苯基)-5-((4-溴)苯基)环己烯(**4s**): 无色油状物, 91.5 mg, 产率 53%, $dr>20:1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.47~7.39 (m, 2H), 7.16~7.09 (m, 2H), 7.08~7.00 (m, 2H), 6.99~6.93 (m, 1H), 5.99~5.94 (m, 1H), 5.80~5.76 (m, 1H), 3.60~3.54 (m, 1H), 3.09~2.90 (m, 1H), 2.41~2.33 (m, 1H), 2.30~2.29 (m, 3H), 2.26~2.13 (m, 2H), 1.79~1.64 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 161.3, 158.9, 145.6, 141.4 (d, $J=3.6$ Hz), 131.6, 130.8, 130.4 (d, $J=5.1$ Hz), 128.7, 127.6, 126.1 (d, $J=8.0$ Hz), 124.9 (d, $J=17.3$ Hz), 119.9, 115.1 (d, $J=22.2$ Hz), 43.3, 40.5, 40.4, 33.7, 14.74, 14.71; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -121.1.

顺式-3-((3, 4-二甲基)苯基)-5-((4-溴)苯基)环己烯(**4t**): 无色油状物, 53.5 mg, 产率 31%, $dr>20:1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.47~7.40 (m, 2H), 7.15~7.09 (m, 3H), 7.07~6.98 (m, 2H), 5.97~5.92 (m, 1H), 5.84~5.80 (m, 1H), 3.60~3.54 (m, 1H), 3.07~2.94 (m, 1H), 2.41~2.32 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.25~2.15 (m, 2H), 1.75 (td, $J=12.7, 11.3$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 145.8, 143.6, 136.8, 134.6, 131.6, 131.2, 129.9, 128.8, 128.7, 127.3, 124.9, 119.9, 43.6, 40.6, 40.3, 33.9, 19.9, 19.5. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Br}$: 340.0821, found 340.0836.

顺式-3-((3,5-二甲基)苯基)-5-((4-溴)苯基)环己烯(**4u**): 无色油状物, 79.7 mg, 产率 47%, $dr>20:1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.47~7.39 (m, 2H), 7.18~7.11 (m, 2H), 6.92~6.88 (m, 3H), 5.98~5.93 (m, 1H), 5.84~5.80 (m, 1H), 3.59~3.53 (m, 1H), 3.06~2.93 (m, 1H), 2.42~2.35 (m, 1H), 2.35~2.33 (m, 6H), 2.27~

2.14 (m, 2H), 1.76 (td, $J=12.7, 11.2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 146.0, 145.8, 138.2, 131.6, 131.1, 128.7, 128.1, 127.3, 125.3, 119.9, 43.9, 40.6, 40.2, 33.9, 21.4. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Br}$ 340.0821, found 340.0843.

顺式-3,6-双芳基-1-环己烯(**7**): 无色油状物, 21.1 mg, 产率 18%, $dr>20:1$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.36~7.33 (m, 2H), 7.33~7.32 (m, 2H), 7.32~7.31 (m, 2H), 7.31~7.28 (m, 2H), 7.24~7.20 (m, 2H), 5.98 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 3.51~3.48 (m, 2H), 2.01~1.93 (m, 2H), 1.74~1.65 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 146.1, 131.2, 128.5, 128.1, 126.3, 41.3, 29.5. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}$ 234.1409, found 234.1409.

在充满氩气的手套箱中, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.3 mg, 0.0025 mmol, 2.5 mol%), 2-二苯基膦-2',6'-二甲氧基联苯 (2.2 mg, 0.005 mmol, 5 mol%), 叔丁醇钠 (11.5 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.), 化合物 **4j** (31.0 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) 和吗啉 (12 μL , 0.12 mmol, 1.2 equiv.) 溶于 1 mL 干燥的 THF 溶剂中, 将反应管密封并从手套箱中取出, 在 85 $^\circ\text{C}$ 下反应 4 h. 反应结束后, 减压浓缩除去反应溶剂, 使用乙酸乙酯/石油醚 ($V:V=1:10$) 作为洗脱剂, 通过柱层析分离纯化得到化合物 **5**.

顺式-4-(1',2',3',6'-四氢-[1,1':3',1''-三联苯]-4-基)吗啉(**5**): 无色油状物, 23.5 mg, 产率 74%. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.32~7.29 (m, 2H), 7.25~7.23 (m, 2H), 7.22~7.19 (m, 1H), 7.16~7.13 (m, 2H), 6.87~6.84 (m, 2H), 5.95~5.92 (m, 1H), 5.80~5.77 (m, 1H), 3.85~3.83 (m, 4H), 3.62~3.57 (m, 1H), 3.12~3.11 (m, 4H), 2.98~2.93 (m, 1H), 2.37~2.32 (m, 1H), 2.22~2.15 (m, 2H), 1.76~1.68 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform-*d*) δ : 149.8, 146.4, 138.5, 130.7, 128.6, 128.0, 127.6, 127.5, 126.3, 116.0, 67.1, 49.7, 44.2, 40.7, 40.1, 34.0. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 320.2009, found 320.2000.

在 0 $^\circ\text{C}$ 下, 向化合物 **4j** (31.0 mg, 0.1 mmol) 的二氯甲烷 (DCM) (2 mL) 溶液中加入 *m*-CPBA (85%, 30.5 mg, 0.15 mmol). 在室温下搅拌反应 12 h 后, 用饱和 NaHCO_3 溶液和食盐水依次洗涤, 用 DCM 萃取三次, 合并萃取液经无水 Na_2SO_4 干燥后减压浓缩, 混合物使用乙酸乙酯/石油醚 ($V:V=1:20$) 作为洗脱剂, 通过柱层析分离纯化得到化合物 **6**.

顺式-4-(4-溴苯基)-2-苯基-7-氧杂双环[4.1.0]庚烷(**6**): 无色油状物, 17.7 mg, 产率 54%. ^1H NMR (600 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.42~7.38 (m, 2H), 7.37~7.34

(m, 2H), 7.29~7.27 (m, 2H), 7.26~7.25 (m, 1H), 7.09~7.04 (m, 2H), 3.46~3.45 (m, 1H), 3.30~3.23 (m, 2H), 2.91~2.86 (m, 1H), 2.46~2.42 (m, 1H), 1.96~1.92 (m, 1H), 1.91~1.86 (m, 1H), 1.53 (q, $J=12.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, Chloroform- d) δ : 144.7, 144.1, 131.7, 129.0, 128.7, 127.8, 126.9, 120.1, 56.2, 54.4, 42.8, 38.6, 35.1, 33.7. HRMS (APCI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329.0536, found 329.0520.

辅助材料(Supporting Information) 目标化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>) 上下载.

References

- [1] (a) Erlanson, D. A.; Fesik, S. W.; Hubbard, R. E.; Jahnke, W.; Jhoti, H. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2016**, *15*, 605.
(b) Velvadapu, V.; Farmer, B. T.; Reitz, A. B. *The Practice of Medicinal Chemistry*, 4th ed, Elsevier, Netherlands, **2015**, p. 161.
- [2] (a) Melvin, L. S.; Johnson, M. R.; Harbert, C. A.; Milne, G. M.; Weissman, A. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 67.
(b) Wiley, J. L.; Beletskaya, I. D.; Ng, E. W.; Dai, Z. M.; Crocker, P. J.; Mahadevan, A.; Razdan, R. K.; Martin, B. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *301*, 679.
(c) Huffman, J. W.; Thompson, A. L.; Wiley, J. L.; Martin, B. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 322.
(d) Kare, P.; Bhat, J.; Sobhia, M. E. *Mol. Diversity* **2013**, *17*, 111.
- [3] (a) Larock, R. C.; Lu, Y.-d.; Bain, A. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4589.
(b) Larock, R. C.; Berrios-Peña, N. G.; Fried, C. A.; Yum, E. K.; Tu, C.; Leong, W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4509.
(c) Larock, R. C.; Wang, Y.; Lu, Y.-d.; Russell, C. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8107.
- [4] Zhu, D.; Jiao, Z.; Chi, Y. R.; Goncalves, T. P.; Huang, K. W.; Zhou, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5341.
- [5] Pang, H.; Wu, D.; Cong, H.; Yin, G. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8555.
- [6] Li, J.; Ren, Q.; Cheng, X.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18127.
- [7] Topchiy, M. A.; Asachenko, A. F.; Nechaev, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3319.
- [8] (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
(b) Jeffery, T. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287.
(c) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 79.
(d) Schroeter, F.; Strassner, T. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 5159.
- [9] (a) Stokes, B. J.; Opra, S. M.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11408.
(b) Mei, T. S.; Patel, H. H.; Sigman, M. S. *Nature* **2014**, *508*, 340.
(c) Thornbury, R. T.; Saini, V.; Fernandes, T. A.; Santiago, C. B.; Talbot, E. P. A.; Sigman, M. S.; McKenna, J. M.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2890.
(d) Singh, S.; Bruffaerts, J.; Vasseur, A.; Marek, I. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14200.

(Li, L.; Fan, Y.)