

一种 *N*-杂环卡宾催化合成氘代苯偶姻的方法

张心予 耿慧慧 张士磊 王卫* 陈晓蓓*

(华东理工大学药学院 上海市细胞代谢光遗传学技术前沿科学研究基地 上海市新药设计重点实验室
生物反应器工程国家重点实验室 上海 200237)

摘要 利用 D₂O 作为氘源, 在 *N*-杂环卡宾的催化下, 两分子醛发生苯偶姻缩合反应(benzoin condensation)得到酮基 α -位氘代的苯偶姻产物. 反应条件温和、操作简单, 多种芳香醛底物都可以给出高氘代率的产物.

关键词 氘代; 重水; 苯偶姻缩合; *N*-杂环卡宾; 有机催化

A Method for the Synthesis of Deuterated Benzoin Condensates Catalyzed by *N*-Heterocyclic Carbene

Zhang, Xinyu Geng, Huihui Zhang, Shilei Wang, Wei* Chen, Xiaobei*

(Shanghai Frontiers Science Center of Optogenetic Techniques for Cell Metabolism, Shanghai Key Laboratory of New Drug Design, and State Key Laboratory of Bioengineering Reactor, School of Pharmacy, East China University of Science & Technology, Shanghai 200237)

Abstract An efficient method has been developed for the synthesis of deuterated benzoin condensates from two molecules of aldehydes under the catalysis of *N*-heterocyclic carbene by using D₂O as the deuterium source, providing the products with deuterium selectively incorporated at the α -position of ketone group. The method features simple operation and mild reaction conditions, and a variety of aromatic aldehyde substrates could afford products with high deuterium incorporation.

Keywords deuteration; deuterioxide; benzoin condensation; *N*-heterocyclic carbene; organocatalysis

氘(²H 或者 D)是氢(¹H)安全、稳定的同位素, 氘代化合物具有广泛的用途, 可用于核磁共振分析、反应机理研究、材料科学和药物研发^[1-4]. 2017 年, 氘代丁苯那嗪(SD-809)作为第一个氘代药物被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市^[5]. 氘代分子的制备主要有合成砌块法、化学转化法和氢-氘交换方法(hydrogen deuterium exchange, HDE)等^[1-4,6]. 与传统的源于氘代合成砌块的多步合成方法不同, HDE 反应不需要稀缺或昂贵的原料, 一般采用常见的氘代溶剂或市售氘气作为氘源, 在催化剂作用下发生反应, 简便易操作. 从机理上讲, HDE 属于一个可逆过程, 通过活化特定的 C—H 键达到 H-D 交换的目的. 化学家们已经成功开发了多种 HDE 反应^[7-15], 经典的 HDE 方法使用酸/碱^[7]或过渡金属^[8]催化, 通常导致非选择性的多位点氘代. 最近的研究主要

集中在芳香族 C(sp²)—H^[9]、未活化的脂肪族 C(sp³)—H^[10]、与杂原子相邻的 C—H 键^[11]、糖^[12]、氨基酸^[13]、烯烃^[14]和醛^[15]的位点选择性氘代.

苯偶姻是一类具有广泛用途的结构, 是重要的化工原料和有机合成砌块, 可用做药物合成中间体, 如抗癫痫药物苯妥英钠的合成^[16-17]; 另外, 苯偶姻的衍生物在光敏剂、有机聚合材料制备中也有广泛的应用^[18-21]. 从氘代苯偶姻出发, 就可以得到相应的氘代药物、氘代材料等, 因此, 对氘代苯偶姻新合成方法的研究具有较重要的应用价值和学术意义.

目前, 关于氘代苯偶姻的合成有如下几个方法: Wang 等^[22]在研究光催化产生脱氧苯偶姻的反应机理时, 用氘代苄醇经脱氧偶联, 进一步脱氧得到了氘代苯偶姻(Scheme 1a). Bao 等^[23]以苯偶酰为底物, 用金属镁和

* Corresponding authors. E-mail: wwang@pharmacy.arizona.edu; xiaobei@ecust.edu.cn

Received October 6, 2022; revised November 20, 2022; published online December 7, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22071053, 22271206), the Shanghai Frontiers Science Center of Optogenetic Techniques for Cell Metabolism (Shanghai Municipal Education Commission, grant 2021 Sci & Tech 03-28) and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD).

国家自然科学基金(Nos. 22071053, 22271206)、上海市细胞代谢光遗传学技术前沿科学研究基地(上海市教育委员会, grant 2021 Sci & Tech 03-28)以及江苏省高校重点学科建设(PAPD)资助项目.

D₂O 选择性还原单羰基, 获得了单氘代产物; Fan 等^[24]以取代的苯偶酰为底物, 通过在 D₂O 氛围中以 Zn(OTf)₂ 为催化剂、锌粉为还原剂, 还原得到氘代苯偶姻(Scheme 1b). 然而这两种还原方法都只报道了极少的相关例子, 没有对此类氘代方法进行详细的研究. 最近, Sawama 等^[25]在研究 NHC 催化醛基生成氘代醛的同时, 发现产生了氘代苯偶姻副产物, 但他们没有对其进行深入地探索.

最近, 我们课题组^[26]报道了在 *N*-杂环卡宾(NHC)催化下各种醛类底物和重水的 H-D 交换反应, 高效地得到了氘代醛产物(≥95% D). 在研究中发现, 该类反应也经常伴随着少量苯偶姻缩合产物的产生, 而这些羟基酮结构的 α-位也有很高的氘代率. 本文报道以芳香醛为底物, 使用 D₂O 作为氘源, 在氮杂环卡宾 NHC 催化下, 发生苯偶姻缩合的同时, 选择性地地在产物的酮基 α-位引入氘原子(Scheme 1c), 该方法条件温和、操作简单, 适用于多种醛类底物.

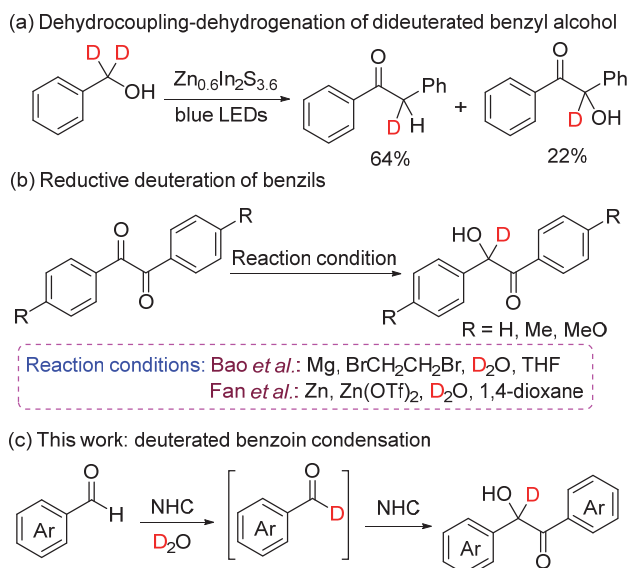


图1 氘代苯偶姻的合成方法

Scheme 1 Synthetic methods for deuterated benzoin

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

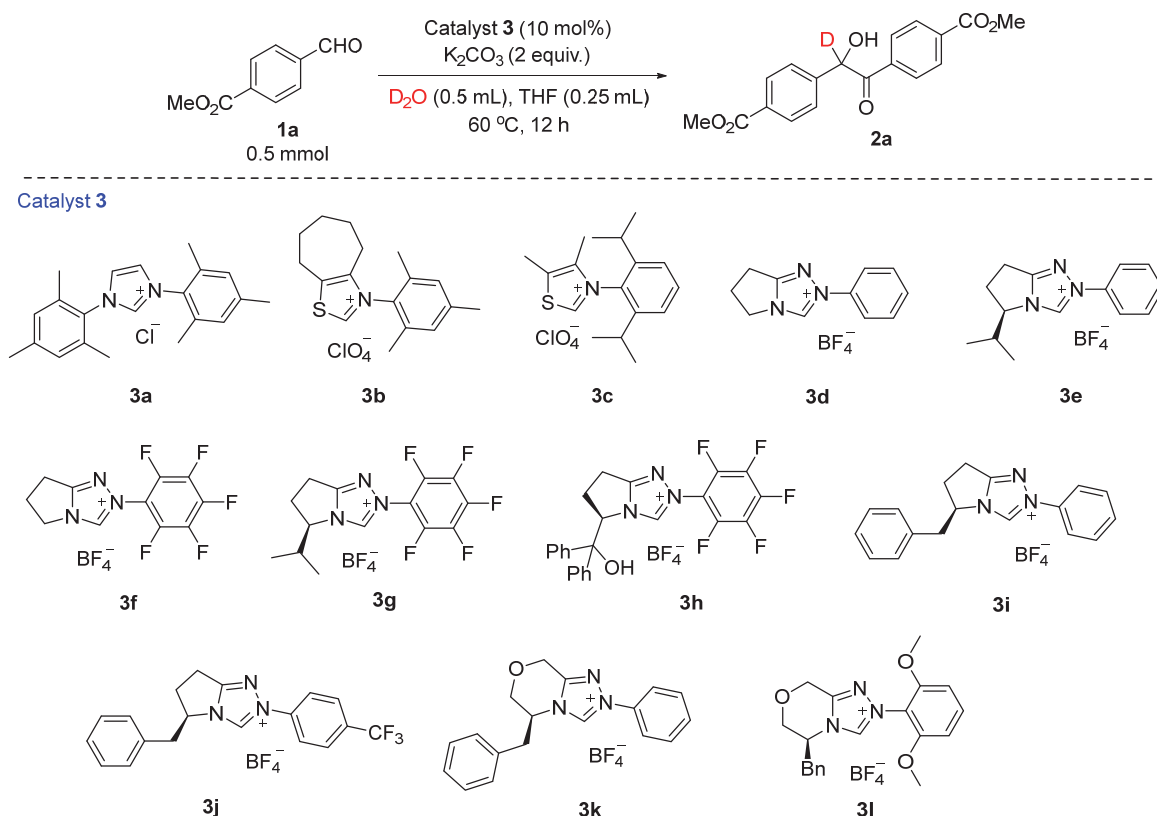
基于我们课题组^[26]在研究醛 C-1 位氘代时, 发现作为副产物的苯偶姻结构也有很高的氘代率, 因此我们把该反应条件作为基础, 以 4-羧酸酯取代的苯甲醛 **1a** 为底物, 初步探索发现, 使用 10 mol% NHC 前体 **3a** 作为催化剂, K₂CO₃ (2.0 equiv.) 作为碱, 四氢呋喃和 D₂O (V: V=1:2) 作为溶剂, 在 60 °C 反应 12 h 效果最好 (58% yield, 75% D, Table 1, Entry 1). 接下来是进行催化剂的筛选. 筛选了十几种催化剂后发现, 除了最简单常

用的 1,3-二均三甲苯基-1*H*-咪唑盐(**3a**)给出的氘代率较低外, 在催化剂 **3b**~**3l** 催化下, 苯偶姻产物都可以达到 95%~99% 的氘代率, 说明在活化醛基与重水进行 H-D 交换时, 由咪唑衍生的 NHC 催化剂的活性要低于噻唑和三氮唑类 HNC 催化剂. 其中 **3d**、**3h**~**3j** 给出的收率较低, 其它催化剂可以得到大于 50% 收率的产物. 特别值得注意的是催化剂 **3l**, 虽然在标准条件下反应收率只有 51%, 氘代率能到达 99% (Table 1, Entry 12), 但是当把碳酸钾改换成等物质的量的醋酸钾后, 收率提升到 74%, 氘代率依旧是 99% (Table 1, Entry 13). 不过在接下来扩展底物时发现, 大部分情况下碳酸钾仍然是优于醋酸钾的更好选择, 而醋酸钾则对少量底物是最佳的. 在催化剂的用量上, 在增加至 20 mol% 后, 能大大提高反应效率, 对大部分底物有更优的选择. 另外需要提及的是, 虽然催化剂 **3e**、**3g**~**3l** 都是手性体, 但是不能对产物产生手性诱导, 猜测可能是因为反应中使用了大量重水的缘故.

1.2 底物范围扩展

确定了最佳条件后, 接下来对氘代苯偶姻缩合的底物范围进行了扩展(Table 2). 无论处于苯环邻位或对位的供电子基团如甲氧基、苄氧基和甲基(**2b**~**2e**), 还是吸电子基团如酯基、氯和溴(**2a**, **2f**~**2h**), 都对这类 NHC 催化的 H-D 交换过程影响很小, 得到中等至良好产率 (50%~74%) 的氘代产物(氘代率 96%~99%). 对于电中性的萘环(**2i**)和无取代基的苯甲醛底物(**2j**), 也同样能得到中等产率和较高的氘代率. 该反应同样适用于杂芳环醛底物, 如噻吩醛 **1k**、呋喃醛 **1l** 和吡啶醛 **1m**, 以中等产率 (53%~63%) 和不错的氘代率 (73%~85%) 产生相应的氘代苯偶姻产物 **2k**~**2m**. 特别值得一提的是, 4-(二甲氨基)苯甲醛 **1n** 是一个特别具有挑战性的底物, 因为二甲氨基强烈的供电子效应, 使得其对位的醛基很难被 NHC 活化, 所以普通条件下难以反应. 我们进行了大量的探索, 最终确定使用磷酸钾作为碱, 在甲苯中 100 °C 反应 12 h, 可以得到 10% 收率的所需产物 **2n**, 氘代率高达 93%. 接下来, 又对烷基醛进行了尝试, 以苯丙醛为底物时, 能够顺利产生缩合物 **2o**, 但是整个分子有多达四个位点被氘代, 氘代率中等. 对于更加令人感兴趣的不同的醛的交叉缩合, 首先使用邻氯苯甲醛和对甲基苯甲醛为底物, 在标准反应条件下得到的是邻氯苯甲醛为受体、对甲基苯甲醛为供体的缩合物 **2p**, 氘代率保持在 98% 的高水平. 芳醛和烷基醛的交叉缩合也可以发生, 以对甲氧羰基苯甲醛 **1a** 和异丁醛的反应为例, 给出的主产物是 **2q**, 除了羟基 α-位高达 89% 的氘代率, 异丙基的 C-H 也被高效氘代 (99%).

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



Entry	Catalyst	Yield ^b /%	D ^c /%	ee ^d /%
1	3a	58	75	—
2	3b	52	98	—
3	3c	55	98	—
4	3d	38	98	—
5	3e	54	95	<5
6	3f	51	98	—
7	3g	78	95	<5
8	3h	20	96	<5
9	3i	35	98	<5
10	3j	20	98	<5
11	3k	78	95	<5
12	3l	51	99	<5
13 ^e	3l	74	99	<5

^a Reaction conditions unless otherwise specified: aldehyde **1a** (0.5 mmol), K₂CO₃ (1.0 mmol, 2 equiv.) and catalyst **3** (10 mol%) in D₂O (0.5 mL) and THF (0.25 mL), stirred at 60 °C for 12 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by ¹H NMR. ^d Enantiomeric excess. ^e AcOK instead of K₂CO₃ was used.

2 结论

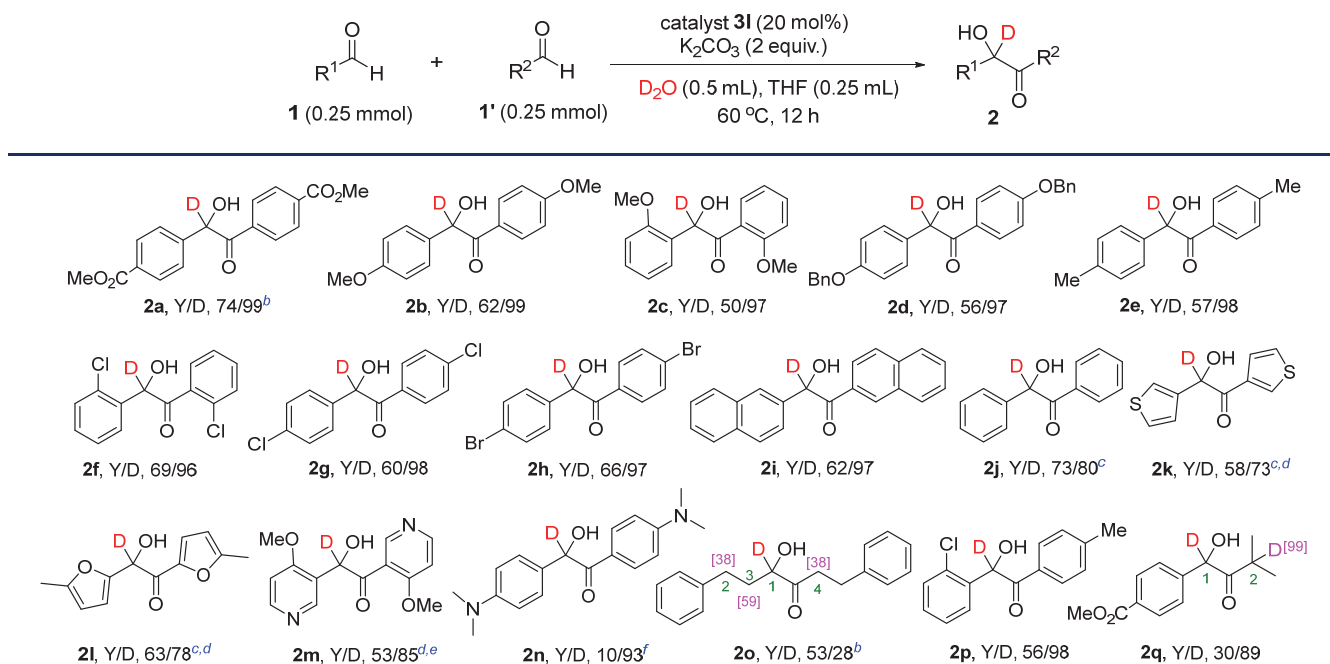
总之, 我们开发了一种以 D₂O 为氘源, 使用氮杂环卡宾催化芳香醛和烷基醛进行苯偶姻缩合, 得到酮基 α -位氘代苯偶姻的有效方法. 该反应条件温和、操作简单且氘代率高, 为氘代苯偶姻的合成提供了一种实用的技术. 反应产物可作为合成中间体, 为合成化学、药物化学和材料科学等提供有价值的氘代合成砌块.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

核磁共振由 Unity Inova 400/600M 型核磁共振仪测定, 所用内标物为 TMS; 所用石油醚、乙酸乙酯等均为分析纯或工业品重蒸; 所用原料和试剂均为国产; 硅胶柱所用硅胶为青岛海洋化工厂产品(200~300 目), 薄层层析为烟台化工厂的 HSGF-254 薄层层析硅胶板, 采用紫外灯观察, 或者磷钼酸、高锰酸钾等显色剂显色.

表 2 醛的底物扩展^a
Table 2 Substrate scope for aldehydes



^a Reaction conditions unless otherwise specified: aldehyde **1** (0.25 mmol), aldehyde **1'** (0.25 mmol), K_2CO_3 (1 mmol, 2 equiv.) and catalyst **3I** (0.10 mmol, 20 mol%) in D_2O (0.5 mL) and THF (0.25 mL) was vigorously stirred at 60 °C for 12 h. ^b Catalyst **3I** (10 mol%) and AcOK instead of K_2CO_3 were used. ^c Catalyst **3I** (10 mol%) and AcOK (1 equiv.) were used. ^d At 50 °C. ^e Catalyst **3I** (10 mol%) and K_2CO_3 (1 equiv.) were used. ^f K_3PO_4 (1 equiv.) and toluene instead of THF were used, and stirred at 100 °C.

3.2 实验方法

3.2.1 2-羟基-1,2-双(芳杂基)乙-1-酮- α - d_1 的合成通用步骤

在反应容器(5 mL)中将醛(0.5 mmol)(如果使用两个不同的醛进行交叉缩合,各投料0.25 mmol)、催化剂 **3I** (43.9 mg, 0.1 mmol, 20 mol%)和 K_2CO_3 (1 mmol, 2 equiv.)溶解在 D_2O (0.5 mL)和四氢呋喃(THF) (0.25 mL)的混合物中。无需氮气保护,在 60 °C下剧烈搅拌反应混合物 12 h。冷却至室温后,用二氯甲烷(DCM)萃取反应,无水硫酸钠干燥,在真空中浓缩,并通过柱层析纯化,得到氘代苯偶姻产物。产物的总氘代率通过比较核磁共振氢谱(1H NMR)中产物的氘取代 H 位置的积分和非氘取代对照物的 H 位置的积分来确定,计算公式如 Eq. 1 所示。

$$\text{氘代率(\%)} = \left(1 - \frac{\text{氘代产物的积分}}{\text{非氘代产物的积分}} \right) \times 100\% \quad (1)$$

4,4'-(1-羟基-2-氧乙烷-1,2-二基- α - d_1)二苯甲酸二甲酯(**2a**): 参照通用步骤,催化剂 **3I**用量降至 10 mol%,碱用 AcOK 代替 K_2CO_3 ,总收率 74%,氘代率 99%。白色固体, m.p. 136~138 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.08~8.04 (m, 2H), 8.01~7.97 (m, 2H), 7.95~7.91 (m, 2H), 7.43~7.38 (m, 2H), 6.02 (s, 0.01H), 4.51 (s, 1H),

3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 198.28, 166.43, 165.79, 142.97, 136.59, 134.75, 130.52, 130.47, 129.93, 128.96, 127.76, 75.79 (t, $J=22.2$ Hz), 52.60, 52.25; HRMS (ESI) calcd for $C_{18}H_{15}DNaO_6$ ($M+Na$)⁺ 352.0907, found 352.0909.

2-羟基-1,2-双(4-甲氧基苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2b**): 根据通用步骤,总收率 62%,氘代率 99%。白色固体, m.p. 107~109 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.96~7.83 (m, 2H), 7.32~7.18 (m, 3H), 6.91~6.79 (m, 4H), 5.85 (s, 0.01H), 4.56 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ : 197.33, 163.99, 159.63, 131.80, 131.55, 128.99, 126.31, 114.50, 113.92, 74.83 (t, $J=21.9$ Hz), 55.48, 55.24; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}DNaO_4$ ($M+Na$)⁺ 296.1009, found 296.1010.

2-羟基-1,2-双(2-甲氧基苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2c**): 根据通用步骤,总收率 50%,氘代率 97%。白色固体, m.p. 98~100 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.69 (dd, $J=7.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.4, 7.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.22~7.12 (m, 2H), 6.93 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.84 (td, $J=7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.76 (td, $J=8.3, 1.1$ Hz, 2H), 6.10 (d, $J=3.6$ Hz, 0.03H), 4.46 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 201.63, 158.18, 157.22, 133.93, 130.68, 129.95, 129.60, 127.47, 125.20, 120.52,

111.20, 110.85, 75.50 (t, $J=23.2$ Hz), 55.24, 55.14; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}DNaO_4$ ($M+Na$)⁺ 296.1009, found 296.1008.

2-羟基-1,2-双(4-苄氧基苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2d**): 根据通用步骤, 总收率 56%, 氘代率 97%. 白色固体, m.p. 123~125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.40~7.36 (m, 8H), 7.25 (d, $J=9.3$ Hz, 4H), 6.93 (dd, $J=8.9, 6.1$ Hz, 4H), 5.84 (d, $J=3.6$ Hz, 0.03H), 5.08 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.55 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 196.20, 162.11, 157.83, 135.64, 134.82, 130.94, 130.55, 127.97, 127.68, 127.55, 127.30, 126.99, 126.43, 125.39, 114.36, 113.69, 73.78 (t, $J=18.2$ Hz), 69.14, 68.95; HRMS (ESI) calcd for $C_{28}H_{23}DNaO_4$ ($M+Na$)⁺ 448.1635, found 448.1637.

2-羟基-1,2-双(4-甲基苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2e**): 根据通用步骤, 总收率 57%, 氘代率 98%. 白色固体, m.p. 82~84 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.82 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.24~7.16 (m, 4H), 7.12 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.89 (d, $J=7.2$ Hz, 0.02H), 4.51 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 198.56, 144.92, 138.34, 136.32, 130.95, 129.79, 129.37, 129.26, 127.62, 75.38 (t, $J=22.6$ Hz), 21.72, 21.15; HRMS (ESI) calcd for $C_{16}H_{15}DNaO_2$ ($M+Na$)⁺ 264.1111, found 264.1110.

2-羟基-1,2-双(2-氯苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2f**): 根据通用步骤, 总收率 69%, 氘代率 96%. 白色固体, m.p. 60~62 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.38~7.29 (m, 3H), 7.27~7.17 (m, 6H), 6.34 (s, 0.04H), 4.42 (s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 200.95, 135.40, 134.70, 133.84, 132.39, 131.59, 130.52, 130.03, 129.97, 129.27, 129.03, 127.38, 126.58, 75.03 (t, $J=23.2$ Hz), HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_9DCl_2NaO_2$ ($M+Na$)⁺ 304.0018, found 304.0017.

2-羟基-1,2-双(4-氯苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2g**): 根据通用步骤, 总收率 60%, 氘代率 98%. 白色固体, m.p. 85~87 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.83 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=9.2$ Hz, 4H), 5.88 (d, $J=7.2$ Hz, 0.02H), 4.47 (s, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 197.49, 140.78, 137.12, 134.81, 131.53, 130.45, 129.49, 129.24, 129.06, 75.07 (t, $J=22.6$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_8DCl_2O_2$ (M)⁻ 280.0042, found 280.0024.

2-羟基-1,2-双(4-溴苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2h**): 根据通用步骤, 总收率 66%, 氘代率 97%. 白色固体, m.p. 93~95 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.74 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.19

(d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.86 (s, 0.03H), 4.47 (s, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 197.63, 137.55, 132.42, 132.22, 131.92, 130.46, 129.57, 129.33, 122.99, 75.11 (t, $J=21.9$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_8DBr_2O_2$ (M)⁻ 367.9032, found 367.9032.

2-羟基-1,2-双(萘-2-基)乙-1-酮- α - d_1 (**2i**): 根据通用步骤, 总收率 62%, 氘代率 97%. 白色固体, m.p. 123~125 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.51 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J=8.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.85~7.73 (m, 5H), 7.60~7.41 (m, 5H), 6.28 (d, $J=7.2$ Hz, 0.03H), 4.71 (s, 1H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ : 198.93, 136.52, 135.85, 133.45, 133.20, 132.22, 131.41, 130.81, 129.75, 129.20, 129.08, 128.67, 128.09, 127.78, 127.72, 127.48, 127.01, 126.53, 126.44, 124.86, 124.25, 76.02 (t, $J=21.9$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{22}H_{15}DNaO_2$ ($M+Na$)⁺ 336.1111, found 336.1112.

2-羟基-1,2-二苯基乙-1-酮- α - d_1 (**2j**): 参照通用步骤, 使用催化剂 **3i** (10 mol%), 碱用 AcOK (1 equiv.)代替 K₂CO₃, 总收率 73%, 氘代率 80%. 白色固体, m.p. 134~136 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.95~7.88 (m, 2H), 7.56~7.50 (m, 1H), 7.43~7.37 (m, 2H), 7.35~7.27 (m, 5H), 5.96 (d, $J=7.2$ Hz, 0.20H), 4.56 (d, $J=12.9$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 198.97, 139.00, 138.94, 133.97, 133.46, 129.17, 128.73, 128.62, 127.77, 75.81 (t, $J=24.7$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{14}H_{11}DNaO_2$ ($M+Na$)⁺ 236.0798, found 236.0799.

2-羟基-1,2-双(噻吩-3-基)乙-1-酮- α - d_1 (**2k**): 参照通用步骤, 使用催化剂 **3i** (10 mol%), 碱用 AcOK (1 equiv.)代替 K₂CO₃, 温度降至 50 °C, 总收率 58%, 氘代率 73%. 白色固体, m.p. 112~114 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.06 (dd, $J=2.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=5.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=3.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.30 (ddd, $J=5.0, 2.9, 1.1$ Hz, 2H), 7.01 (dd, $J=5.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J=7.2$ Hz, 0.27H), 4.34 (d, $J=13.4$ Hz, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 192.47, 139.92, 137.94, 134.29, 127.28, 127.12, 126.64, 126.26, 124.25, 72.05 (t, $J=22.2$ Hz); HRMS (ESI) calcd for $C_{10}H_7DNaO_2S_2$ ($M+Na$)⁺ 247.9926, found 247.9918.

2-羟基-1,2-双(5-甲基呋喃-2-基)乙-1-酮- α - d_1 (**2l**): 参照通用步骤, 使用催化剂 **3i** (10 mol%), 碱用 AcOK (1 equiv.)代替 K₂CO₃, 温度降至 50 °C, 总收率 63%, 氘代率 78%. 白色固体, m.p. 91~93 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.13 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.15 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 5.92 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 5.66

(d, $J=3.6$ Hz, 0.22H), 4.25~4.17 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 183.63, 159.36, 153.10, 149.82, 148.27, 122.29, 109.98, 109.49, 106.75, 68.60 (t, $J=22.6$ Hz), 14.12, 13.58; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{DNaO}_4$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 244.0696, found 244.0695.

2-羟基-1,2-双(4-甲氧基吡啶-3-基)乙-1-酮- α - d_1 (**2m**): 参照通用步骤, 使用催化剂 **31** (10 mol%), 碱用量降至 1 equiv., 温度降至 50 $^\circ\text{C}$, 总收率 53%, 氘代率 85%. 白色固体, m.p. 126~128 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.75 (s, 1H), 8.49 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.41~8.35 (m, 2H), 6.72 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 5.85 (s, 0.15H), 4.41 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 199.31, 163.45, 163.35, 154.86, 151.99, 151.63, 151.45, 122.68, 121.10, 106.74, 106.70, 74.99 (t, $J=23.4$ Hz), 55.55, 55.32; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{DN}_2\text{O}_4$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ 276.1095, found 276.1096.

1,2-双(4-(二甲氨基)苯基)-2-羟基乙-1-酮- α - d_1 (**2n**): 参照通用步骤, 碱使用磷酸钾, 用量降至 1 equiv., 温度升至 100 $^\circ\text{C}$, 溶剂用甲苯代替四氢呋喃, 总收率 10%, 氘代率 93%. 淡黄色固体, m.p. 136~138 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88~7.81 (m, 2H), 7.22~7.16 (m, 2H), 6.69~6.62 (m, 2H), 6.58~6.53 (m, 2H), 5.78 (s, 0.07H), 4.67 (s, 1H), 3.01 (s, 6H), 2.90 (s, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 196.60, 153.62, 150.36, 131.49, 128.55, 128.21, 121.13, 112.76, 110.60, 74.52 (t, $J=22.6$ Hz), 40.46, 39.95; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{DN}_2\text{NaO}_2$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 322.1642, found 322.1642.

4-羟基-1,6-二苯基己-3-酮- α - d_1 (**2o**): 参照通用步骤, 使用催化剂 **31** (10 mol%), 碱用 AcOK 代替 K_2CO_3 , 总收率 53%, 位点 1 氘代率 28%, 位点 2 和 4 氘代率 38%, 位点 3 氘代率 59%. 黄色油状液体. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (tt, $J=5.6, 2.8$ Hz, 4H), 7.23~7.10 (m, 6H), 4.10 (q, $J=4.0, 2.9$ Hz, 0.72H), 3.55~3.47 (m, 1H), 2.90 (d, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.78~2.61 (m, 2.50H), 2.06 (tt, $J=7.1, 3.6$ Hz, 0.41H), 1.82~1.68 (m, 0.42H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 211.34, 141.02, 140.40, 128.60, 128.50, 128.28, 126.38, 126.15, 75.74 (t, $J=6.04$ Hz), 39.06 (dt, $J=52.7, 19.4$ Hz), 34.99 (t, $J=19.6$ Hz), 30.95 (t, $J=14.3$ Hz), 29.37; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{D}_4\text{NaO}_2$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 295.1612, found 295.1637.

2-(2-氯苯基)-2-羟基-1-(对甲苯基)乙-1-酮- α - d_1 (**2p**): 参照通用步骤, 邻氯苯甲醛和对甲基苯甲醛各使用 0.25 mmol, 总收率 56%, 氘代率 98%. 淡黄色固体, m.p.

86~88 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J=7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.25~7.14 (m, 4H), 7.10 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=4.4$ Hz, 0.02H), 4.59 (s, 1H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 198.25, 145.29, 136.97, 133.60, 130.59, 130.28, 129.93, 129.52, 129.16, 129.01, 127.68, 72.23 (t, $J=21.9$ Hz), 21.75; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{DNaClO}_2$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 284.0565, found 284.0563.

4-(1-羟基-3-甲基-2-氧丁基-1,3- d_2)苯甲酸甲酯 (**2q**): 参照通用步骤, 对甲氧羰基苯甲醛和异丁醛各使用 0.25 mmol, 总收率 30%, 位点 1 氘代率 89%, 位点 2 氘代率 99%. 白色固体, m.p. 87~89 $^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08~8.04 (m, 2H), 7.43~7.39 (m, 2H), 5.27 (d, $J=4.8$ Hz, 0.11H), 4.40 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.69 (s, 0.01H), 1.15 (s, 3H), 0.81 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 212.75, 166.59, 142.75, 130.53, 130.23, 127.55, 77.58 (t, $J=21.9$ Hz), 52.26, 35.69 (t, $J=19.6$ Hz), 19.21, 17.89; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{D}_2\text{NaO}_4$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$ 261.1072, found 261.1071.

辅助材料(Supporting Information) 所合成目标化合物 **2a~2q** 的 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 及高分辨质谱谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Kopf, S.; Bourriquen, F.; Li, W.; Neumann, H.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 6634.
- [2] Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1758.
- [3] Michelotti, A.; Roche, M. *Synthesis* **2019**, *51*, 1319.
- [4] Pirali, T.; Serafini, M.; Cargnin, S.; Genazzani, A. A. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5276.
- [5] DeWitt, S.-H.; Maryanoff, B. E. *Biochemistry* **2018**, *57*, 472.
- [6] (a) Atzrodt, J.; Derdau, V.; Kerr, W. J.; Reid, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3022.
(b) Sun, Q.; Soule, J.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 10806.
(c) Vang, Z. P.; Hintzsche, S. J.; Clark, J. R. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 9988.
- [7] (a) Martin, J.; Eyselein, J.; Grams, S.; Harder, S. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7792.
(b) Hu, Y.; Liang, L.; Wei, W.-T.; Sun, X.; Zhang, X.-J.; Yan, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1425.
(c) Li, W.; Wang, M.-M.; Hu, Y.; Werner, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5768.
- [8] (a) Emmert, M. H.; Gary, J. B.; Villalobos, J. M.; Sanford, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5884.
(b) Hu, G. Q.; Bai, J. W.; Li, E. C.; Liu, K. H.; Sheng, F. F.; Zhang, H. H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1554.
- [9] (a) Yang, H.; Dormer, P. G.; Rivera, N. R.; Hoover, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1883.
(b) Tlahuext-Aca, A.; Hartwig, J. F. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1119.
- [10] Sattler, A. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2296.
- [11] (a) Gao, L.; Perato, S.; Garcia-Argote, S.; Taglang, C.; Martínez-Prieto, L. M.; Chollet, C.; Buisson, D. A.; Dauvois, V.; Lesot, P.

- Chaudret, B.; Rousseau, B.; Feuillastre, S.; Pieters, G. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2986.
- (b) Kar, S.; Goepfert, A.; Sen, R.; Kothandaraman J.; Surya Prakash, G. K. *Green Chem.* **2018**, 20, 2706.
- (c) Valero, M.; Weck, R.; Gussregen, S.; Atzrodt, J.; Derdau, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 8159.
- [12] (a) Sawama, Y.; Yabe, Y.; Iwata, H.; Fujiwara, Y.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 16436.
- (b) Price, N. P. J.; Hartman, T. M.; Vermillion, K. E. *Anal. Chem.* **2015**, 87, 7282.
- [13] (a) Moozeh, K.; So, S. M.; Chin, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 9381.
- (b) Chun, S. W.; Narayan, A. R. H. *ACS Catal.* **2020**, 10, 7413.
- [14] (a) Bechtoldt, A.; Ackermann, L. *ChemCatChem* **2019**, 11, 435.
- (d) Kerr, W. J.; Mudd, R. J.; Paterson, L. C.; Brown, A. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 14604.
- [15] (a) Kerr, W. J.; Reid, M.; Tuttle, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 7808.
- (b) Liu, W.; Zhao, L.-L.; Melaimi, M.; Cao, L.; Xu, X.; Bouffard, J.; Bertrand, G.; Yan, X. *Chem* **2019**, 5, 2484.
- [16] Du, T.; Li, J.; Min, L. *Adv. Mater. Res.* **2012**, 518, 3917.
- [17] Jin, Z.; Yan, C.; Chu, H.; Huang, Q.; Wang, Z. *RSC Adv.* **2022**, 12, 10460.
- [18] Yaylı, N.; Kılıç, G.; Kahriman, N.; Kanbolat, Ş.; Bozdeveci, A.; Alpay, K. Ş.; Aliyazıcıoğlu, R.; Erdinç, S.; Hasan, E. S.; İnci, S. D.; Aydın A.; Tatar, G. *Bioorg. Chem.* **2021**, 115, 105183.
- [19] Fan, T.; Li, Z.; Cheng, B.; Li, J. *J. Membr. Sci.* **2018**, 556, 107.
- [20] Donnelly, L.; Hardy, J. G.; Gorman, S. P.; Jones, D. S.; Irwin, N. J.; McCoy, C. P. *Pharm. Res.* **2017**, 34, 1469.
- [21] Kothapalli, R.B.; Niddana, R.; Balamurugan, R. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1278.
- [22] Luo, N.; Hou, T.; Liu, S.; Zeng, B.; Lu, J.; Zhang, J.; Li, H.; Wang, F. *ACS Catal.* **2020**, 10, 762.
- [23] Zhu, N.; Su, M.; Wan, W. -M.; Li, Y.; Bao, H. *Org. Lett.* **2020**, 22, 991.
- [24] Shen, G.; Liu, H.; Chen, J.; He, Z.; Zhou, Y.; Wang, L.; Luo, Y.; Su, Z.; Fan, B. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3601.
- [25] Sawama, Y.; Miki, Y.; Sajiki, H. *Synlett* **2020**, 31, 699.
- [26] Geng, H.; Chen, X.; Gui, J.; Zhang, Y.; Shen, Z.; Qian, P.; Chen, J.; Zhang, S.; Wang, W. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 1071.

(Cheng, F.)