



叔膦参与下联烯酸酯与醛的反应

徐四龙, 贺峥杰*

元素有机化学国家重点实验室; 南开大学化学学院, 天津 300071

*通讯作者, E-mail: zhengjiehe@nankai.edu.cn

收稿日期: 2010-02-17; 接受日期: 2010-04-28

摘要 联烯酸酯是近年来研究较多的一类重要的缺电子联烯, 具有丰富的化学反应. 本文着重总结了近年来在叔膦参与下 (催化或化学计量方式) 联烯酸酯与醛的新反应, 包括 2,3-丁二烯酸酯与醛的成环反应、 γ -取代联烯酸酯与醛的 [3+2] 环加成反应和烯化反应、 α -取代联烯酸酯与醛的 Vinylogous Wittig 反应以及环丙烷化反应, 并从反应机理的角度, 探讨了联烯酸酯与亲电试剂活化烯、亚胺和醛在反应性上的差异. 在这些重要的化学转化中, 叔膦的特殊性质如亲核性与夺氧能力起了关键的作用.

关键词

叔膦
联烯
醛
催化
合成反应

1 引言

联烯 (allenes) 是一类在结构上含有两个相互垂直 π 键的丙二烯化合物 (图 1). 自从发现这类特殊结构的不饱和化合物以来^[1, 2], 在相当长时间内, 人们普遍认为该类化合物具有高度的热不稳定性, 因而对其相关化学研究甚少. 直到 20 世纪 50 年代, 化学家才逐渐认识到联烯的核心结构, 不仅广泛存在于许多具有生物活性的天然产物分子结构中^[3], 而且联烯类化合物具有相当的稳定性和丰富的化学反应性^[4, 5]. 其多样的化学反应性不仅源于其独特的电子结构, 也深受烯键上取代基的立体构型和电子性质影响.

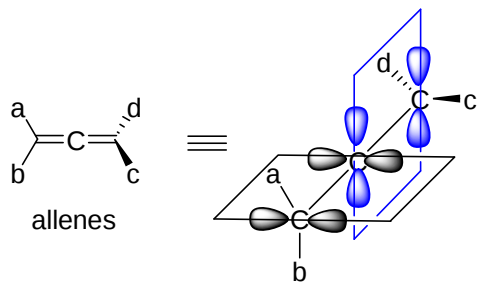


图 1 联烯的结构

当联烯的一端连有拉电子基团如: 酯基、酰基等时, 拉电子基团的存在直接导致联烯双键上电子密度降低, 因此常称之为缺电子联烯. 由于联烯结构中两 π 键在空间取向上相互垂直, 彼此之间缺少共轭相互作用, 因此, 取代基的拉电子效应主要作用于与其直接相连的 α, β -碳碳双键, 导致其易受亲核试剂的进攻; 而 β, γ -碳碳双键受吸电子基团的影响相对较小 (图 2). 近年来的研究表明, 在亲核性有机小分子催化剂叔膦或叔胺作用下, 缺电子联烯表现出丰富而又多样的化学反应性, 提供了一系列构建碳碳键和碳杂原子键的有效新方法^[4-7]. 在这些新的化学转化中, 人们普遍认为亲核性叔膦或叔胺作为 Lewis 碱, 首先进攻缺电子联烯的 β 位, 产生具有共振结构的 1,3-偶极活性中间体, 然后与多种亲电试剂反应, 从而完成类型多样的化学转化 (图 2)^[6, 7]. 缺电子联烯所表现出的不同化学反应类型, 不仅与联烯的结构有关, 而且与亲核催化剂及亲电试剂的性质有关.

近年来, 叔膦催化下, 缺电子联烯与包括活化烯和亚胺在内的一系列亲电试剂的反应得到了化学家的广泛关注, 相关研究取得了显著的进展, 发现了包括环加成反应在内的许多重要的有机合成反应.

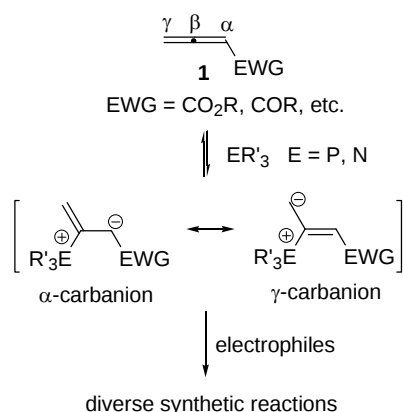


图2 亲核催化下缺电子联烯的化学转化方式

目前, 已有多篇优秀的综述性文章对这些研究成果进行了总结^[8-10]. 与活化烯或亚胺相比, 醛作为亲电试剂与缺电子联烯的反应则报道较少. 从现有的研究结果来看, 醛与联烯的反应在反应机制和反应类型上均表现出某些有趣的特殊性. 本文旨在着重介绍近年来有关叔膦参与下, 缺电子联烯与醛的反应性研究中所取得的最新进展, 也包括了作者在这一领域所做的工作. 出于比较的目的, 对叔膦催化下联烯与活化烯或亚胺的反应也进行了选择性地介绍.

2 2,3-丁二烯酸酯与醛的反应

联烯酸酯属迄今研究较多的缺电子联烯. 2,3-丁二烯酸酯如 **1a** (图 3), 通常被称为没有取代的联烯酸酯 (nonsubstituted allenoates). 早在 1995 年, Lu 等人^[11] 首次报道了叔膦催化下 2,3-丁二烯酸酯与活化烯之间的[3+2]环加成反应. 在 10 mol% 三苯基膦催化下, 联烯酸酯 **1a** 与丙烯酸乙酯 **2a** 能以较高的收率生成环戊烯化合物 **3**, 其中, 以联烯 α -位碳负离子对丙烯酸酯进行加成而生成的产物 **3 α** 为主产物 (图 3). 作者提出了如下已被广泛接受的反应机理: 首先, 联烯在叔膦的亲核进攻下生成 1,3-偶极活性中间体, 然后分别以其 α -或 γ -位碳负中心对活化烯进行亲核加成 (α -位进攻方式占主导), 接着经分子内 Michael 加成成环和质子转移步骤以及叔膦催化剂的消除, 生成[3+2]环加成产物 **3** (图 4). 在后来的研究中, Yu 等人^[12, 13] 通过理论计算和实验手段, 证明了在上述机理中, 质子转移步骤是一个水参与下的分步过程.

在后续研究中, Lu 研究小组发现, 用亚胺代替活化烯, 在类似的反应条件下, 相应的[3+2]环加成反

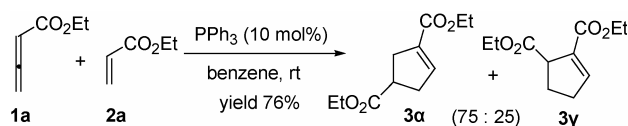


图3 Lu[3+2]环加成反应

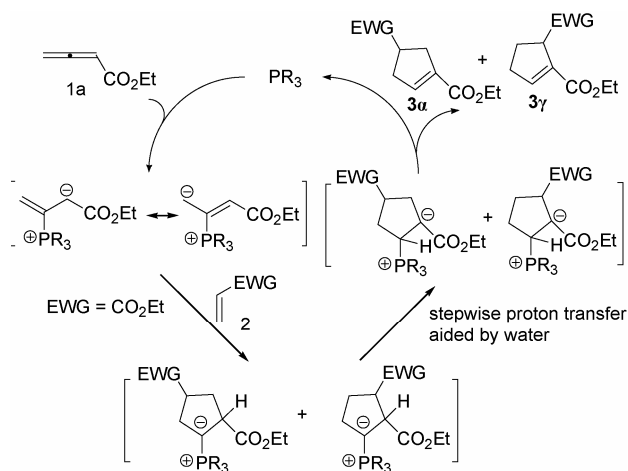


图4 膦催化的[3+2]环加成反应可能机理

应也能顺利进行^[14]. 如: 联烯酸酯 **1b** 与磺酰亚胺 **4** 在 10 mol% 三苯基膦催化下, 能以 83%~98% 收率生成二氢吡咯衍生物 **5** (图 5). 与活化烯不同, 亚胺与联烯酸酯的[3+2]环加成反应只得到单一的产物, 反应只经联烯酸酯 α -碳负离子中间体对亚胺进行加成这一途径而完成 (图 5).

叔膦催化下, 联烯酸酯与活化烯或亚胺的[3+2]

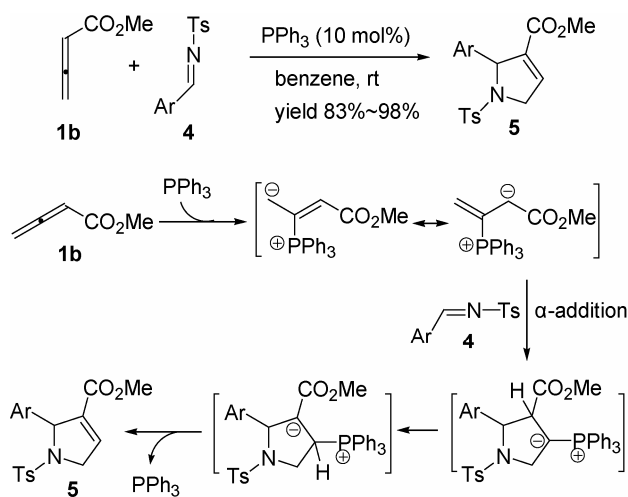


图5 联烯酸酯与亚胺的[3+2]环加成反应

环加成反应具有反应条件温和、底物简单易得、无需金属参与、高度原子经济性等优点, 为构建五元碳环和氮杂环化合物提供了有效的方法. 近年来, 相关研究引起了合成化学家的广泛关注, 并得到快速发展^[9, 10].

2005 年 Kwon 等人^[15]首次报道了叔膦催化下联烯酸酯与醛的反应. 基于醛与亚胺在化学性质上的相似性, 作者希望实现膦催化下, 联烯酸酯与醛的 [3+2] 环加成反应来构建五元氧杂环化合物. 实验表明, 在叔膦 (PBU₃ 或 PMe₃) 催化下, 联烯酸酯 **1c** 与芳香醛 **6** 没有生成预期的 [3+2] 环加成产物 **7**, 而是以一分子联烯缩合两分子醛, 产生 1,3-二氧六环衍生物 **8**. 反应表现出单一的 *cis* 选择性和较高的 *E/Z* 选择性, 并给出了满意的收率. 产物 **8** 在酸性条件下经水解, 可顺利地转化为 δ -羟基- β -羧基羧酸酯衍生物, 由此提供了合成该类化合物一条新途径 (图 6).

除在实验中没有观察到预期的环加成产物 **7** 外, 控制实验也表明, 相同反应条件下, 独立合成的二氢呋喃 **7** 并不能转化为产物 **8** (图 7). 这些结果确证在上述条件下, 联烯与醛不能发生 [3+2] 环加成反应.

基于所获得的实验结果, 作者提出了如下反应机理: 首先, 联烯酸酯 **1c** 在叔膦亲核进攻下形成活性中间体 **9**, 此中间体通过 γ -碳负离子 **9b** 与醛加成生成中间体 **10**, 该烷氧负离子继续缩合另一分子醛产生中间体 **11**, 然后经分子内 Michael 加成关环以及叔膦的消去, 完成产物 **8** 的形成 (图 8).

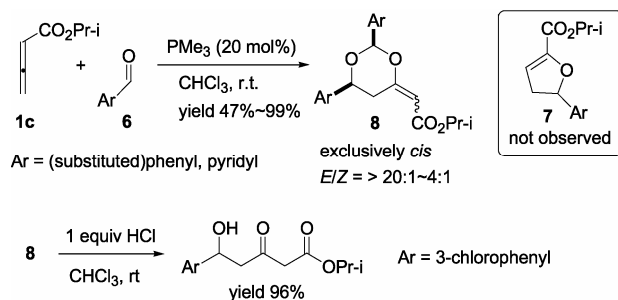


图 6 联烯酸酯与芳香醛的关环反应

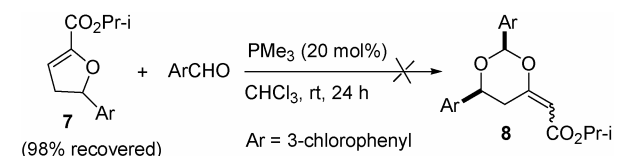


图 7 控制实验

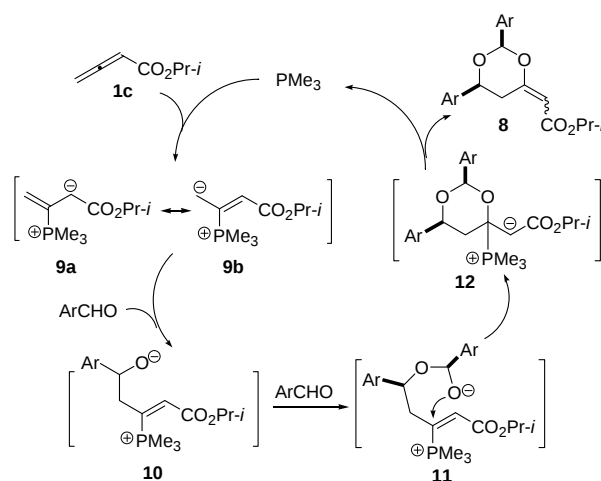


图 8 1,3-二氧杂环 **8** 的可能形成机制

有趣的是, 采用大体积的叔膦催化剂能够改变该反应的化学选择性^[16]. 在相似反应条件下, 三环戊基膦 (10~30 mol%) 催化联烯酸酯 **1a** 与醛反应, 以 34%~91% 收率生成吡喃酮化合物 **13** (图 9). 就机理而言 (图 10), 随着叔膦催化剂体积增大, 由于立体位阻效应, 中间体 **14** 和 **15** 中双键构型主要都以更稳定的 *E* 式为主. 相比对应的 *Z* 式构型, *E* 式构型中间体 **15** 更有利于发生分子内酯交换反应而导致关环. 离去的醇氧负离子作为碱, 继而诱导后续的质子转移步

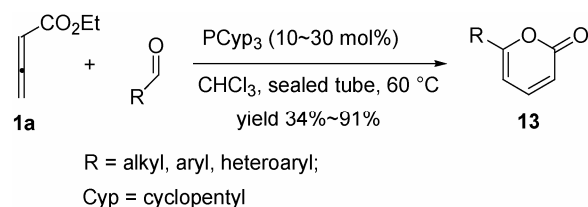


图 9 大体积叔膦催化联烯酸酯与醛的反应

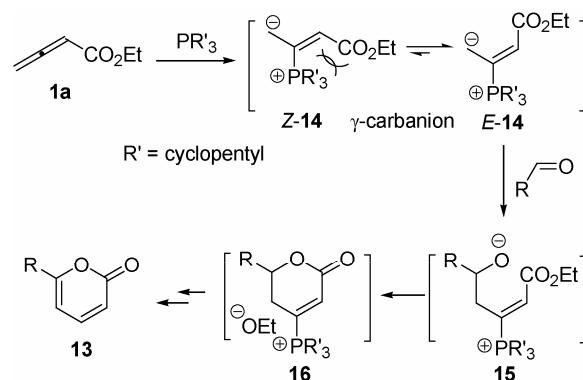


图 10 吡喃酮 **13** 的形成机制

骤, 最终生成吡喃酮化合物 **13** (图 10).

最近, 同一研究小组发现, 在小体积磷催化下, 以甲醇/甲醇锂作为添加剂, 同样可以导致吡喃酮产物的生成^[17]. 例如, 以 25 mol% 三甲基磷作为催化剂, 并加入当量的甲醇和甲醇锂添加剂, 联烯酸酯 **1d** 与芳香醛 **6** 在室温下反应, 以中等收率生成二氢吡喃酮化合物 **17** (图 11). 对比 1,3-二氧六环衍生物 **8** 的生成条件 (图 6), 联烯酸酯与醛在小体积磷催化下反应, 其反应化学选择性的改变主要归因于甲醇和甲醇锂添加剂的加入 (图 12). 带有酸性质子的甲醇减弱了烯醇氧负离子与磷盐阳离子间库仑力作用, 从而有利于活性中间体 **14** 的 *s-trans*-构象朝 *s-cis*-构象转变. *s-cis*-**14** 与醛发生 γ -加成, 生成有利于发生分子内酯交换的中间体 **15**. **15** 经分子内酯交换生成中间体 **16**. 由于甲醇锂的加入增加了烷氧负离子的浓度, 且小体积磷的使用也有利于烷氧负离子对中间体 **16** 进行 Michael 加成, 从而导致吡喃酮衍生物 **17** 的生成.

综合以上结果, 与活化烯和亚胺相比, 在亲核性叔磷催化下, 醛与 2,3-丁二烯酸酯并不能发生相应的 [3+2] 环加成反应. 这一化学反应性的差别可能因联烯酸酯与亲电试剂的加成方式不同而引起. 在叔磷催化下, 联烯酸酯仅通过 γ -位碳负离子中间体对醛羰基进行加成; 而在与活化烯或亚胺的 [3+2] 环加成反应中, 联烯酸酯主要通过 α -位碳负离子实现对亲电试剂的加成. Kwon 等人^[18-20]通过理论计算等方法,

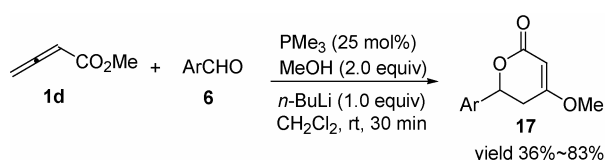


图 11 添加剂存在下联烯酸酯与醛的反应

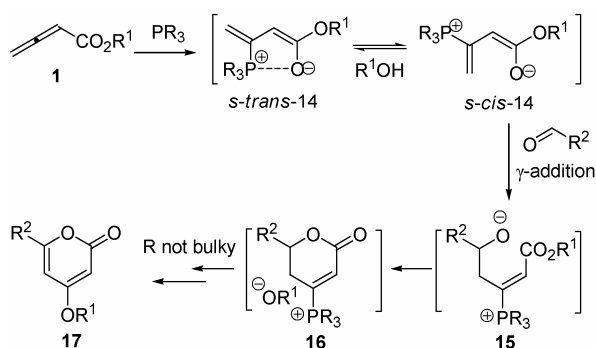


图 12 添加剂的作用及吡喃酮 **17** 的形成

考究了磷催化下联烯酸酯与不同亲电试剂的化学反应性差别, 并给出了合理的解释.

3 γ -取代联烯酸酯与醛的反应

当联烯酸酯的 γ -位带有取代基时, 通常简单地称之为 γ -取代联烯酸酯. 虽然 γ -取代基的引入不仅导致联烯酸酯分子具有了轴手性元素, 取代基的立体电子性质势必影响联烯反应的立体选择性, 而且 γ -取代基的存在也降低了联烯酸酯的反应活性. 但在叔磷催化下, γ -取代联烯酸酯与活化烯或亚胺仍旧稳定地发生 [3+2] 环加成反应.

Pyne 等人^[21]发现, γ -取代联烯酸酯 **1** 与环状活化烯 **18** 在三苯基磷催化下发生 [3+2] 环加成反应. 产物中新形成的三级碳手性中心的立体构型取决于联烯酸酯 γ -取代基的性质. 外消旋 γ -甲基联烯酸酯 **1e** 和 γ -苯基联烯酸酯 **1f** 分别给出构型相反的产品 (图 13). γ -取代联烯酸酯与叔磷催化剂作用生成内盐中间体时, 其轴手性消失. 利用这一性质, Miller 等人^[22]采用手性磷催化剂 **21**, 首次实现了外消旋 γ -甲基联烯酸酯 **1g** 与 α,β -不饱和酮 **22** 之间的动态动力学不对称 [3+2] 环加成反应 (图 14).

Kwon 研究小组首次报道了 γ -取代联烯酸酯 **1** 与磺酰亚胺 **4** 的磷催化 [3+2] 环加成反应 (图 15)^[23]. 由于 γ -取代联烯酸酯的反应活性相对较低, 反应需要在强亲核性三烷基磷如三丁基磷催化下才能顺利完成.

众所周知, 强亲核性的三烷基磷极易氧化, 在空气中甚至可以自燃, 因此给使用带来诸多不便. 我们在研究中发现, 笼状 P/N 杂环化合物 1,3,5-triaza-7-

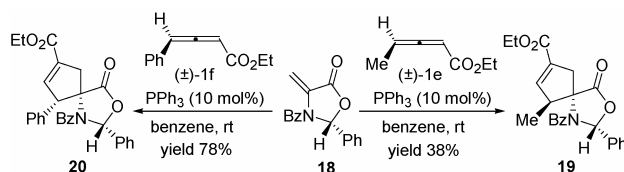


图 13 底物控制的立体选择性 [3+2] 环加成反应

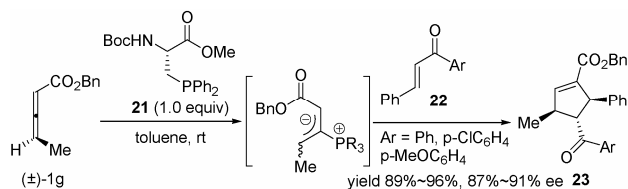
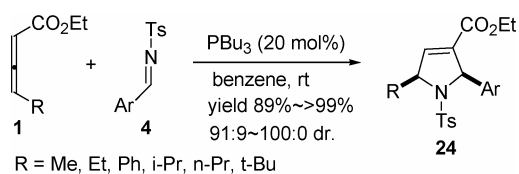


图 14 动态动力学不对称 [3+2] 环加成反应

图 15 γ -取代联烯酸酯与亚胺的[3+2]环加成反应

phosphaadamantane (PTA) 不仅具有与三烷基磷相当的亲核性, 而且具有很好的空气稳定性和水溶性, 在一系列的亲核有机催化反应中, 可以替代空气敏感的三烷基磷来催化反应^[24-27]. 例如, γ -甲基联烯酸酯 **1e** 与硫代磷酰亚胺 **25** 在 PTA 催化下顺利地实现了 [3+2] 环加成反应. 其环加成产物 **26** 在酸性甲醇解条件下, 可以容易地去除硫代磷酰基团而没有导致二氢吡咯环发生明显的芳香化, 由此提供了合成二氢吡咯游离胺衍生物 **27** 的新途径^[27]. 有趣的是, 在该反应条件下, 只有顺式环加成产物才能实现保护基的脱除(图 16).

综上所述, 联烯酸酯与活化烯或亚胺反应时, γ -位取代基的存在对联烯酸酯的反应类型影响较小. 从反应机理上而言(图 4, 5), 在 [3+2] 环化反应中, 叔磷与联烯形成的 1,3-偶极活性中间体主要通过 α -位碳负离子对亲电试剂进攻的方式来完成环化反应, γ -位取代基因而对其影响较小. 与活化烯或亚胺不同, 醛与联烯酸酯反应时, 1,3-偶极中间体主要经 γ -位碳负离子对醛羰基进行亲核加成(图 8, 10, 12). 由此可以预见, γ -位取代基的性质将会对联烯酸酯与醛的反应性产生较显著的影响.

3.1 磷催化下 γ -取代联烯酸酯与醛的[3+2]环加成

在联烯酸酯 γ -位引入不同立体电子性质的取代

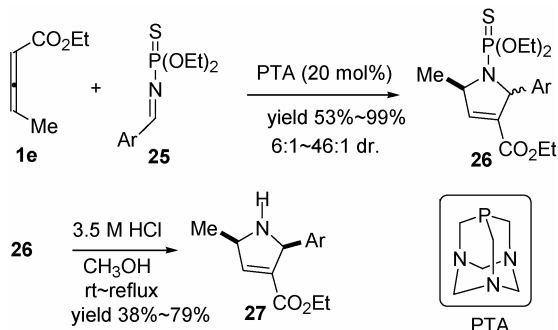


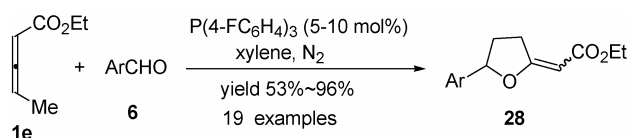
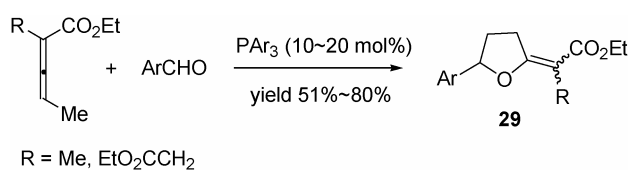
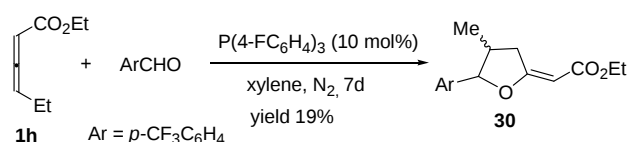
图 16 二氢吡咯游离胺衍生物的合成

基, 能否改变其与醛的反应方式, 从而实现其相应的 [3+2] 环加成反应? 带着这样的猜测, 我们探索了叔磷参与下 γ -位带有不同取代基的联烯酸酯与醛的反应. 结果表明, γ -苯基或特丁基联烯酸酯与醛没有发生反应; 然而, 在三芳基磷 (5~10 mol%) 催化下, γ -甲基联烯酸酯 **1e** 与芳香醛确实发生了 [3+2] 环加成反应, 以 53%~96% 收率生成四氢呋喃化合物 **28** (图 17)^[28]. 反应表现出中等的立体选择性, 其 *E/Z* 比值范围为 1:1~20:1. 从产物 **28** 的结构确证可知, 关环产物中, 呋喃环由联烯酸酯 **1e** 的 γ -甲基及 β,γ -碳碳双键和醛羰基组成, γ -甲基直接参与了碳碳键的形成. 这与联烯酸酯和活化烯或亚胺发生的 [3+2] 环加成反应的成环方式截然不同, 因此属于一种新的 [3+2] 环加成反应模式.

在 γ -甲基联烯的 α -位再引入其他取代基, 如 Me 或 EtO_2CCH_2 , 相应的 α,γ -双取代联烯在三芳基磷催化下, 同样与芳香醛发生类似的 [3+2] 环加成反应, 以中等收率获得四氢呋喃产物 **29** (图 18)^[28, 29]. 由此可见, α -位取代基对此反应模式影响较小.

然而, γ -位取代基的变化对反应存在显著影响. 例如, γ -乙基联烯酸酯 **1h** 的反应活性显著降低. 在相似条件下与对三氟甲基苯甲醛反应 7 天, 才以较低的收率获得相应的环加成产物 **30** (图 19).

关于反应机理, 氢/氘交换实验提供了有价值的

图 17 γ -甲基联烯酸酯与芳香醛的[3+2]环加成反应图 18 α -取代基的影响图 19 γ -乙基联烯酸酯的[3+2]环加成反应

信息. 在优化的反应条件下, γ -氘代甲基联烯 **1e-d₃** 与对氯苯甲醛反应, 以 59% 收率获得氘代产物 **31a** (图 20). 产物 **31a** 中氘原子的分布表明, 反应过程中, γ -甲基氢与 α -和 γ -碳上的氢存在交换. 有趣的是, 在普通联烯 **1e** 与对氯苯甲醛的反应中加入重水, 同样可以获得带有类似氘原子分布的氘代产物 **31b** (图 20)^[28].

根据以上实验结果, 我们提出了如下可能的机理: 首先, 联烯 **1e** ($R = H$) 与叔膦催化剂作用, 形成 1,3-偶极活性中间体 **32**; 然后经过一个水参与的、可逆的氢转移过程^[12, 13, 19], 生成相对较稳定的烯丙基磷叶立德中间体 **33**; 该磷叶立德以烯丙基碳负离子的形式对醛进行亲核加成, 得到中间体 **34**; 然后经分子内双键迁移得到中间体 **35**; 最后经过分子内 Michael 加成关环步骤及叔膦催化剂的消去, 生成 [3+2] 环加成产物 **28** (图 21)^[28].

四氢呋喃衍生物 **28** 是一类非常重要的多用途有机合成中间体^[30]. γ -取代联烯酸酯与醛的 [3+2] 环加成

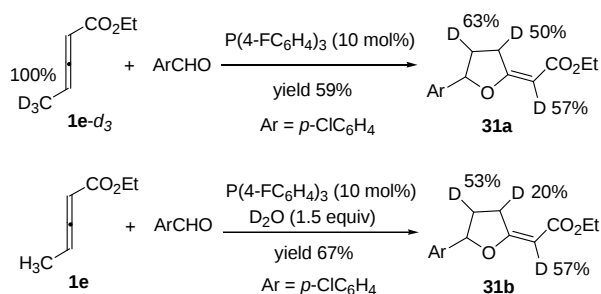


图 20 氘代实验结果

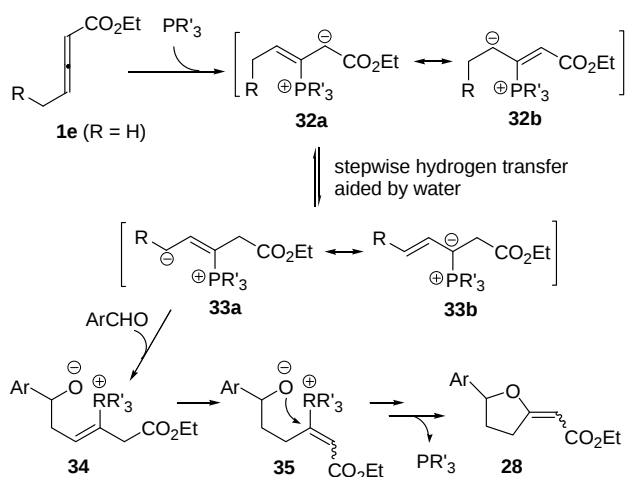


图 21 呋喃环形成的可能机理

反应, 不仅为这类化合物的合成提供了一个高效的新方法, 同时也代表了叔膦催化下联烯酸酯与亲电试剂的一种新反应类型.

3.2 膦与 γ -取代联烯酸酯和醛的三组分烯化反应

正如上部分所述, 在 γ -取代联烯酸酯与醛的反应中, γ -取代基的类型对反应的发生存在显著的影响. 进一步研究发现, 不同的 γ -取代联烯酸酯可表现出完全不同的化学选择性. 例如, 当联烯酸酯的 γ -位带有苄基或甲氧羰甲基时, 在当量膦参与下, 联烯酸酯与醛发生了化学计量的三组分烯化反应^[31].

该反应在二氯甲烷和室温下即可顺利进行, 以 30%~99% 收率生成 1,3-丁二烯化合物 **36** (图 22), 且表现出高度的立体选择性, 几乎生成单一的 (*E,E*)-构型产物. 反应底物范围包括脂肪醛和芳香醛. 带有拉电子取代基的芳香醛表现出较高的反应活性, 在三苯基膦作用下能高收率地给出烯化产物; 而相对富电子的芳香醛或脂肪醛, 则需强亲核性膦 PTA 作用下, 才能以中等收率生成对应的共轭二烯.

从简单易得的原料出发, 高度立体选择性地合成 1,3-丁二烯类化合物, 特别是多取代丁二烯衍生物, 一直是合成化学家感兴趣的课题^[32]. 很显然, 此三组分烯化反应为立体选择性地构建三取代 1,3-丁二烯提供了一条非常简单的路线, 同时也代表了缺电子联烯酸酯与醛的一种新的反应方式.

在可能的烯化反应机理中^[31], 叔膦发挥了双重功效: 既是诱导反应发生的亲核试剂, 又是完成 Wittig 烯化反应的脱氧试剂. 首先, 联烯酸酯在叔膦的亲核进攻下形成 1,3-偶极活性中间体 **32**, 然后经可逆的氢迁移过程, 产生烯丙基磷叶立德中间体 **33**, 最后叶立德 **33** 与醛发生 Wittig 反应, 生成 1,3-丁二烯产物 **36** (图 23).

经过简单的比较可以发现, γ -取代联烯酸酯发生三组分烯化反应和 [3+2] 环加成反应的反应条件十分相似 (图 17, 22), 因此, 联烯上取代基的性质差别应

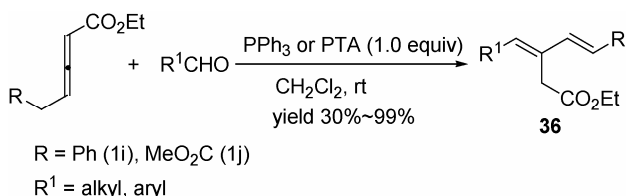


图 22 联烯-醛-膦三组分烯化反应

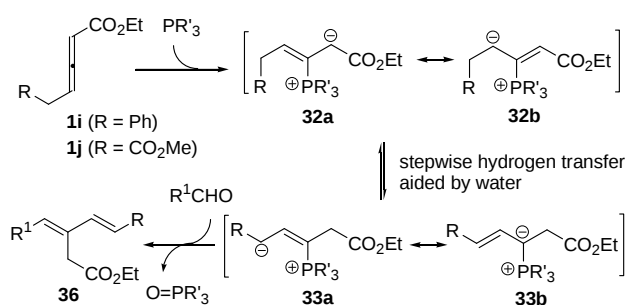


图 23 三组分烯化反应的可能机理

该是决定该化学选择性的主要因素。从机理上看, 取代基的性质差别决定了反应过程中磷叶立德中间体 **33** 与醛的反应方式, 从而导致整个反应模式的不同 (图 24)。当 $R = H$ 时, 磷叶立德中间体 **33** (由 γ -甲基联烯酸酯 **1e** 产生) 以烯丙基碳负离子共振式 **33a** 对醛羰基进行亲核加成, 这种反应方式在动力学上是有利的, 为主要的反应方式, 从而导致 [3+2] 环加成反应的发生; 相反, 当 $R = Ph$ 或 CO_2Me 时, 由于苯基或酯基的共轭作用, 共振式 **33b** 较 **33a** 具有更好的稳定性, 为中间体 **33** 的主要存在形式, 有利于与醛发生 Wittig 反应, 从而导致烯化反应的发生 (图 24)。

近年来, 原位形成的磷叶立德在有机合成中的应用, 受到了化学家越来越多的关注, 同时也开发出许多新的碳碳双键构建方法^[33, 34]。在这些磷叶立德相关的化学转化中, 磷的亲核性和脱氧能力起了关键的作用。

4 α -取代联烯酸酯与醛的反应

在联烯酸酯 α -位引入简单的甲基等基团时, 可导致其与亲电试剂的反应类型发生显著改变。2003 年 Kwon 研究小组首次报道, α -甲基联烯酸酯 **1k** 与亚胺在叔磷催化下发生 [4+2] 环加成反应, 而非原有的 [3+2] 环加成反应^[35]。在 PBu_3 (20 mol%) 催化下, 联烯

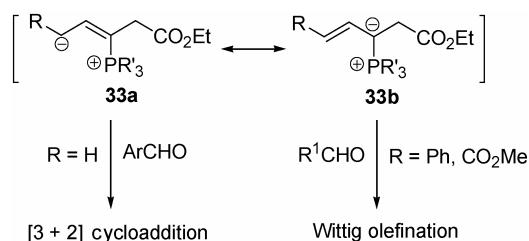


图 24 底物控制的化学选择性

酸酯 **1k** 与磺酰亚胺 **4** 在室温下反应, 以 82%~99% 高收率生成四氢吡啶化合物 **37** (图 25)。该反应底物范围包括联烯 α -位带有亚甲基的一系列化合物。在这些底物的 [4+2] 环加成反应中, 产物立体构型主要为顺式, 反应具有很好的立体选择性 (图 25)。这一反应为合成四氢吡啶衍生物提供了简单高效的方法。目前已实现其不对称转化, 以及在天然产物合成中的应用^[36-38]。

就机理而言, 反应同样经叔磷对联烯酸酯的亲核进攻, 产生活性中间体 **39**; 由于 α -位取代基的位阻效应, 中间体 **39** 以 γ -位碳负离子的形式对亚胺进行亲核加成, 产生中间体 **40**; 然后经多步质子转移步骤, 以及分子内 Michael 关环, 得到 [4+2] 环加成产物 **37** (图 26)^[35]。

随后, 该小组又实现了 α -取代联烯酸酯 **1** 与双活化烯 **43** 在磷催化下的 [4+2] 环加成反应^[39]。有趣的是, 采用亲核性不同的磷催化剂, 反应表现出了迥然不同的区域选择性: 在六甲基亚磷酞三胺 (HMPT) 催化

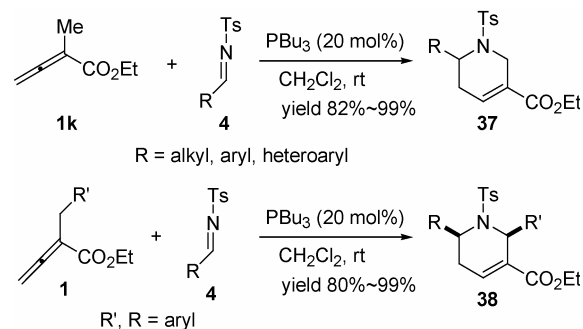
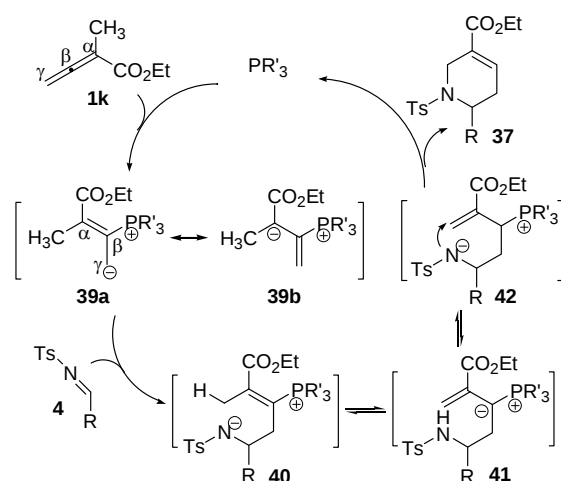
图 25 α -联烯酸酯与亚胺的 [4+2] 环加成反应

图 26 [4+2] 环加成反应的可能机理

下, 反应单一地生成环己烯 **44**; 而在 $P(4\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3$ 催化下, 则生成另一种位置异构产物 **45** (图 27). 其反应机理与 α -取代联烯与亚胺的[4 + 2]环加成反应相似 (图 26), 活性中间体 **39** 主要以 γ -碳负离子 **39a** 对活化烯 **43** 进行亲核加成, 然后经质子转移及分子内 Michael 加成步骤, 生成环己烯产物 **44**.

最近 Yu 等人^[40]报道, 在三苯基膦和水共催化下, α -甲基联烯酸酯 **11** 与马来酸酯 **46** 发生了一个新颖的 [3+2]环加成反应 (图 28). 在该反应中, 联烯上 α -甲基直接参与了碳碳键成键和五元环的构成. 作者通过实验和理论计算, 证明了水作为共催化剂在反应中起了重要作用, 协助了反应活性中间体 **48** 到 **49** 的转化 (图 28).

由此, 在亲核性膦催化下, 联烯酸酯 α -位取代

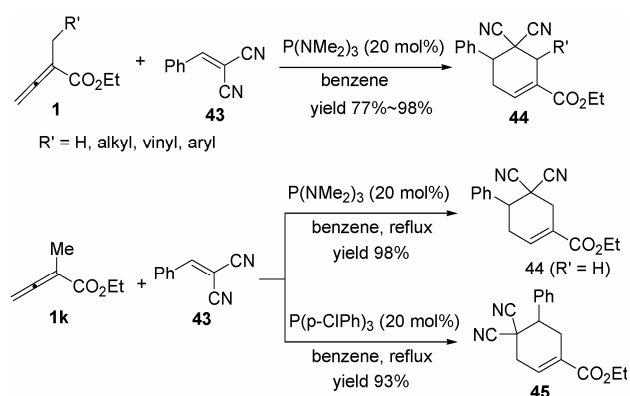


图 27 α -取代联烯与活化烯的[4+2]环加成反应

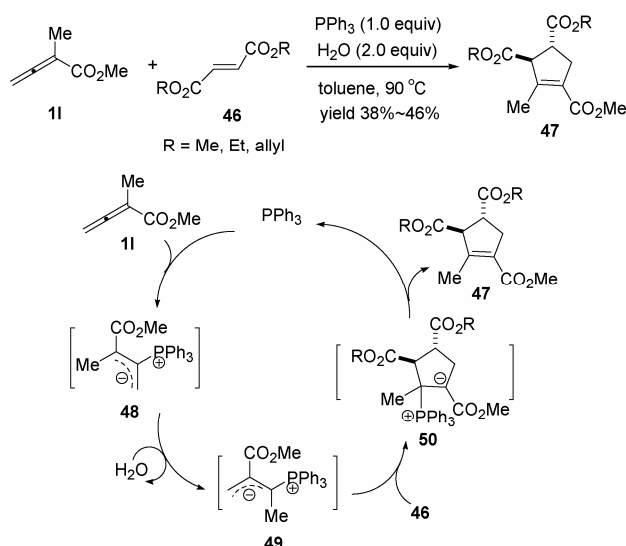


图 28 α -甲基联烯酸酯与活化烯的[3+2]环加成反应

基的引入赋予了其与亲电试剂更多的反应性. α -取代基不仅改变了联烯与亲电试剂反应的成键位置, 而且其本身也可以参与新键的形成. 鉴于 α -取代联烯酸酯所表现出的丰富反应性能, 我们课题组着重探索了其与醛的反应, 并取得了积极的进展.

4.1 膦参与下 α -甲基联烯酸酯与醛的 Vinylogous Wittig 反应

1974 年 Corey 等人^[41]发现, 烯丙基磷叶立德 **51** 与正己醛反应, 不仅产生了烯化反应发生在烯丙基磷叶立德 α -位的正常 Wittig 产物, 而且生成了反应发生在 γ -位的非正常产物 (图 29). 生成这一非正常产物的烯化反应可以称之为 vinylogous Wittig 反应. 就目前所知而言, 这是第一次有关 vinylogous Wittig 反应的报道. 然而, 从那以后, 人们很少对这一位置反常的 Wittig 反应进行过深入地研究. 最近, Ghosh 等^[42]报道了第一例 vinylogous Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) 反应, 发现丙烯基磷化合物 **54**, 经强碱作用后与醛反应时, 多数情况下几乎只得到 γ -位烯化的非正常产物 **55** (图 30).

如前所述, 在膦参与下, α -或 γ -甲基联烯酸酯与亲电试剂的反应中, 原位生成的烯丙基磷叶立德如 **33b** 和 **49**, 常常被认为是相关反应的关键中间体^[31, 40]. 最近我们发现, 由 α -甲基联烯酸酯 **1k** 与三苯基膦作用, 原位生成的烯丙基磷叶立德中间体能被水杨醛所捕获, 并发生高度立体选择性的 vinylogous Wittig 反应^[43]. 在当量的三苯基膦作用下, α -甲基联烯酸酯 **1k** 与水杨醛 **57** 反应, 以 32%~92% 分离收率得到单一的 (*E,E*)-1,3-丁二烯化合物 **58**, 同

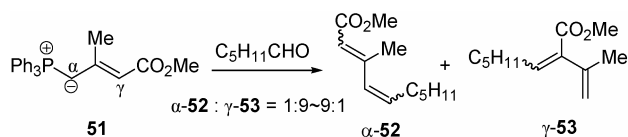


图 29 第一例 vinylogous Wittig 反应

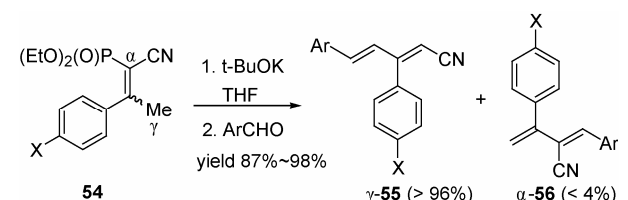


图 30 第一例 vinylogous HWE 烯化反应

时生成三苯基氧磷副产物 (图 31). 产物结构经 NMR 波谱及 X-射线晶体衍射确定, 新的碳碳双键构建发生在联烯酸酯 α -位甲基上 (图 32).

虽然我们在报道中提出了一个异构化-烯化的可能反应机理^[43], 然而, 通过进一步对磷参与下联烯酸酯与醛的反应性研究, 我们认为如下机理更加合理, 该反应属于一个高度立体和化学选择性的 vinylogous Wittig 反应: 首先, α -甲基联烯酸酯 **1k** 在三苯基磷亲核进攻下生成 1,3-偶极中间体 **59**; 然后经分步质子转移步骤, 形成烯丙基磷叶立德中间体 **60**; 该叶立德通过 γ -位碳负离子与醛发生亲核加成, 产生烷氧基磷盐 **61**; 最后经六元磷氧杂环中间体 **62**, 消除三苯基磷氧化物得到双烯产物 **58** (图 33). 在反应底物的调查中发现, 醛上酚羟基的存在对反应的发生起着关键的作用, 不带有酚羟基的其他芳香醛在相同条件下并不能发生反应. 我们认为, 水杨醛在质子转移过程中起着自催化的作用, 这一点与 Yu 等人^[40]所报

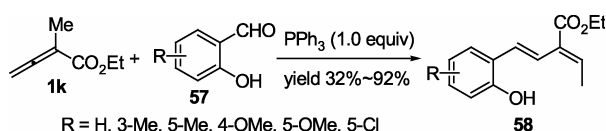


图 31 α -甲基联烯与醛的 vinylogous Wittig 反应

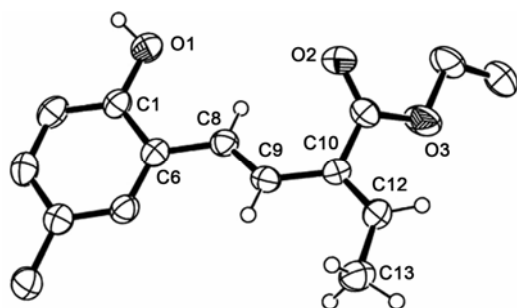


图 32 化合物 **58** ($R = 5\text{-Me}$) 的晶体结构

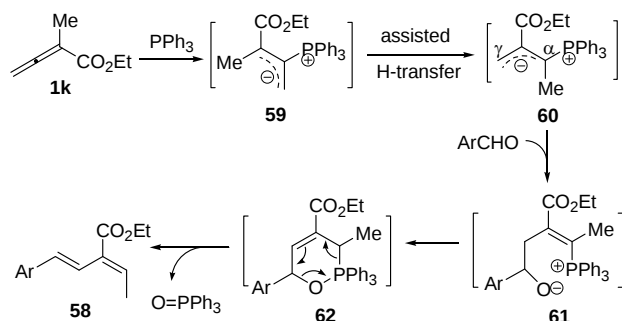


图 33 Vinylogous Wittig 反应的可能机理

道的水共催化作用相似. 尽管所报道的反应包含底物较少, 但该反应代表了联烯酸酯与醛的一种新颖的反应模式, 同时也为立体选择性的合成三取代丁二烯衍生物提供了有效的方法.

4.2 磷参与下 α -取代联烯酸酯与醛的环丙烷化反应

近年来, 亲核性磷催化下, 缺电子联烯与多种亲电试剂的关环反应得到了广泛研究, 已发展成为有效构建五、六、七元环化合物的可靠平台^[9, 10]. 最近, 我们小组发现了一个基于 α -取代联烯酸酯的三组分环丙烷化反应, 为合成三元环化合物提供了新颖的方法^[29]. 在当量三苯基磷作用下, α -取代联烯酸酯 **1** 与芳香醛在温和条件下反应, 以 31%~99% 收率和较高立体选择性 (dr. 2.5:1~> 20:1) 生成乙烯基环丙烷化合物 **63**, 同时产生三苯基氧磷副产物 (图 34).

反应底物范围的研究表明, 联烯分子中, R 基团必须为拉电子基团, 如 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 或 $-\text{CN}$, 该反应才可顺利发生; 当 R 为苯基或 H 时, 环丙烷化反应不能发生. 带有拉电子取代基的苯甲醛、杂芳香醛、卤代苯甲醛反应较快, 产物收率也较高, 但产物立体选择性相对较低; 相对富电子的取代苯甲醛反应活性较低, 产物收率降低, 但产物立体选择性却较高; 脂肪醛如丙醛和正丁醛不发生该反应.

为了更好地揭示该反应的机理, 我们进行了如下氘代实验: 采用纯度约 80% 的 γ -氘代联烯 **1m-d₂** 与 2,4-二氯苯甲醛在无水条件下进行反应, 以 98% 收率获得氘代环丙烷产物 **64**. 产物结构测定显示, 氘原子仍旧主要保留在 γ -碳原子上. 这一结果说明, 在反应中, 联烯 γ -位氢原子并没有显著地参与可能的分子内氢迁移过程 (图 35). 与此形成鲜明对照的是, 在联烯 **1m** 与对氯苯甲醛的反应中加入 1.5 当量的重水, 则生成了分子中 β -, β' -, γ -碳原子被部分氘代的产物 **65**. 这一结果表明, 在反应中, 上述碳原子上的氢可以与介质中的水发生质子交换 (图 35).

为了检测磷在反应中的转化, 我们对联烯 **1m** 与邻氯苯甲醛、三苯基磷在 CDCl_3 中的环丙烷化反应进

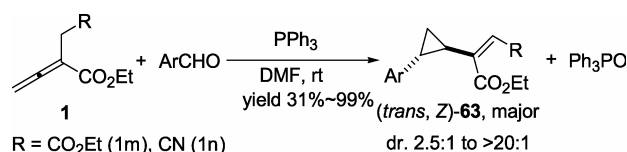


图 34 α -取代联烯的三组分环丙烷化反应

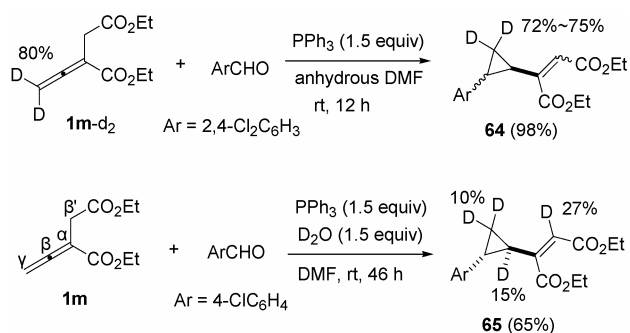
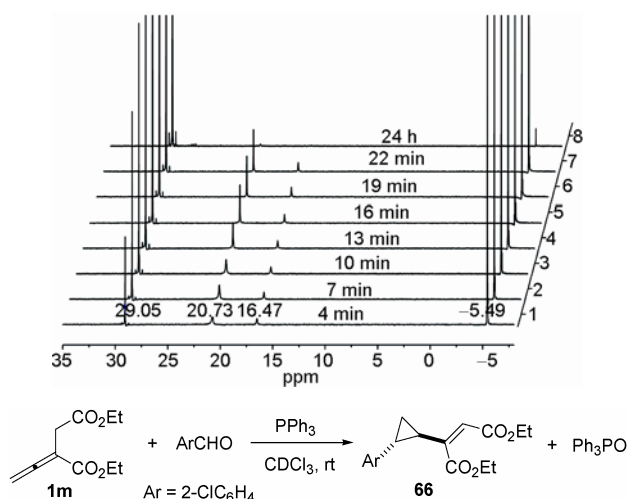


图 35 环丙烷化反应的氘代实验

行了 ^{31}P NMR 跟踪实验 (图 36). 结果发现, 在该反应过程中, 产生了除三苯基膦及其氧化物之外的另外两个含磷中间体, 其 ^{31}P NMR 信号分别出现在 20.7 和 16.5 ppm 处, 且峰面积比例约为 3:1. 在反应进行 24 h 后, 该含磷中间体消失. 从 ^{31}P NMR 化学位移判断, 该中间体最可能是四配位磷化合物^[44, 45].

基于以上实验结果, 以及磷叶立德参与下的环丙烷化反应相关文献^[46~48], 我们提出了如下可能机理: 首先, 三苯基膦亲核进攻联烯酸酯生成 1,3-偶极中间体 **67**, 接着以 γ -位碳负离子的形式对醛羰基进行亲核加成, 得到中间体 **68**. 经过一系列质子转移步骤, 中间体 **68** 转化为相对更稳定的磷叶立德中间体 **70**. 从理论上讲, 由于分子中双键构型的变化, **70** 应为一对 *Z/E* 异构体. 由此, 在磷谱跟踪实验中观察到的一对四配位磷化合物很可能对应于中间体 **70**. 最后, 中间体 **70** 经五元磷氧杂环中间体 **71**, 并发生 P-C 键断裂和分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 得到环丙烷产物 **63** 和副

图 36 ^{31}P NMR 跟踪实验

产物三苯基氧磷 (图 37)^[29].

该反应首次实现了磷参与下缺电子联烯与亲电试剂构建三元环的环化反应, 丰富了从联烯出发来合成环状化合物的方法学. 在反应中, 磷的亲核性和夺氧能力起了关键作用. 最近 Shi 等人^[49]的报道揭示出这一新的环化反应, 有望扩展至联烯以外的其他缺电子多重键底物, 如活化烯和亚胺, 从而发展出构建三元环化合物的通用方法 (图 38).

5 结束语

综上所述, 在叔磷参与下, 联烯酸酯与醛表现出丰富的化学反应, 这些新反应的发生不仅与联烯酸酯的特殊结构有关, 而且与叔磷的特殊性质如亲核性和脱氧能力紧密相关. 所揭示的这些新的化学转化为碳碳键和碳杂原子键的构建提供了有效的途径. 最近, Tong 等人的研究发现, α -乙酰氧甲基联烯酸酯在叔磷催化下, 作为 1,4-双亲电试剂可与双亲核试剂发生有趣的关环反应^[50]. 随着对这一领域的深入研究, 相信会有更多具有重要合成价值的新反应被发现, 同时也会进一步促进联烯和有机磷试剂在有机合成中的应用.

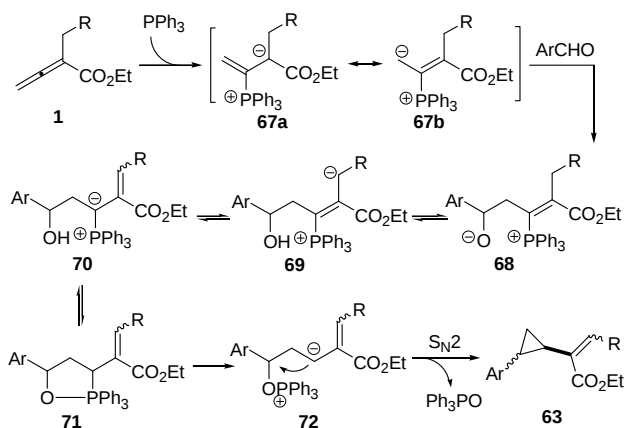


图 37 环丙烷化反应的可能机理

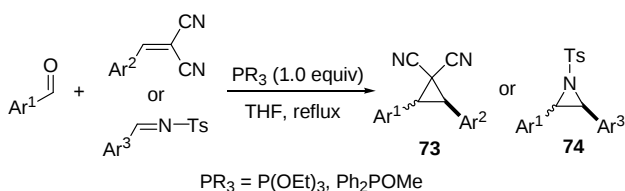


图 38 三配位磷-醛-活化烯或亚胺的三元环关环反应

致谢 本工作得到国家自然科学基金(20672057, 20872063)的资助, 特此致谢

参考文献

- 1 Van't Hoff JH. *La chimie dans l'Espace*. Rotterdam: Bazendijk P M (publisher), 1875
- 2 Burton BS, von Pechmann H. Ueber die einwirkung von chlorphosphor auf acetondicarbonsaureather. *Chem Ber*, 1887, 20(1): 145—149
- 3 Hoffmann A, Krause N. Synthesis and properties of allenic natural products and pharmaceuticals. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(10): 1196—1216
- 4 Ma S. Some typical advances in the synthetic applications of allenes. *Chem Rev*, 2005, 105(7): 2829—2871
- 5 Ma S. Recent advances in the chemistry of allenes. *Aldrichimica Acta*, 2007, 40(4): 91—102
- 6 Lu X, Zhang C, Xu Z. Reactions of electron-deficient alkynes and allenes under phosphine catalysis. *Acc Chem Res*, 2001, 34(7): 535—544
- 7 Nair V, Menon RS, Sreekanth AR, Abhilash N, Biju AT. Engaging zwitterions in carbon-carbon and carbon-nitrogen bond-forming reactions: A promising synthetic strategy. *Acc Chem Res*, 2006, 39(8): 520—530
- 8 Methot JL, Roush WR. Nucleophilic phosphine organocatalysis. *Adv Synth Catal*, 2004, 346(9-10): 1035—1050
- 9 Ye L-W, Zhou J, Tang Y. Phosphine-triggered synthesis of functionalized cyclic compounds. *Chem Soc Rev*, 2008, 37(6): 1140—1152
- 10 Cowen BJ, Miller SJ. Enantioselective catalysis and complexity generation from allenates. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(11): 3102—3116
- 11 Zhang C, Lu X. Phosphine-catalyzed cycloaddition of 2,3-butadienates or 2-butyneates with electron-deficient olefins. A novel [3+2] annulation approach to cyclopentenones. *J Org Chem*, 1995, 60(9): 2906—2908
- 12 Xia Y, Liang Y, Chen Y, Wang M, Jiao L, Huang F, Liu S, Li Y, Yu Z-X. An unexpected role of a trace amount of water in catalyzing proton transfer in phosphine-catalyzed (3+2) cycloaddition of allenates and alkenes. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(12): 3470—3471
- 13 Liang Y, Liu S, Xia Y, Li Y, Yu Z-X. Mechanism regioselectivity and the kinetics of phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition reactions of allenates and electron-deficient alkenes. *Chem Eur J*, 2008, 14(9): 4361—4373
- 14 Xu Z, Lu X. Phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of methyl 2,3-butadienates and *N*-tosylimines. A novel approach to nitrogen heterocycles. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38(19): 3461—3464
- 15 Zhu X-F, Henry CE, Wang J, Dudding T, Kwon O. Phosphine-catalyzed synthesis of 1,3-dioxan-4-ylidenes. *Org Lett*, 2005, 7(7): 1387—1390
- 16 Zhu X-F, Schaffner A-P, Li R C, Kwon O. Phosphine-catalyzed synthesis of 6-substituted 2-pyrones: Manifestation of *E/Z*-isomerism in the zwitterionic intermediate. *Org Lett*, 2005, 7(14): 2977—2980
- 17 Creech GS, Kwon O. Alcohol-assisted phosphine catalysis: One-step syntheses of dihydropyrones from aldehydes and allenates. *Org Lett*, 2008, 10(3): 429—432
- 18 Dudding T, Kwon O, Mercier E. Theoretical rationale for regioselection in phosphine-catalyzed allenate additions to acrylates, imines and aldehydes. *Org Lett*, 2006, 8(17): 3643—3646
- 19 Mercier E, Fonovic B, Henry C, Kwon O, Dudding T. Phosphine triggered [3+2] allenate-acrylate annulation: a mechanistic enlightenment. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48(20): 3617—3620
- 20 Creech GS, Zhu X-F, Fonovic B, Dudding T, Kwon O. Theory-guided design of brønsted acid-assisted phosphine catalysis: Synthesis of dihydropyrones from aldehydes and allenates. *Tetrahedron*, 2008, 64(29): 6935—6942
- 21 Ung AT, Schafer K, Lindsay KB, Pyne SG, Amornraksa K, Wouters R, Van der Linden I, Biesmans I, Lesage ASJ, Skelton BW, White AH. Synthesis and biological activities of conformationally restricted cyclopentenyl-glutamate analogues. *J Org Chem*, 2002, 67(1): 227—233
- 22 Cowen BJ, Miller SJ. Enantioselective [3+2]-cycloadditions catalyzed by a protected multifunctional phosphine-containing α -amino acid. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(36): 10988—10989
- 23 Zhu X-F, Henry CE, Kwon O. A highly diastereoselective synthesis of 3-carbethoxy-2,5-disubstituted-3-pyrrolines by phosphine catalysis. *Tetrahedron*, 2005, 61(26): 6276—6282
- 24 He Z, Tang X, Chen Y, He Z. The first air-stable and efficient nucleophilic trialkylphosphine organocatalyst for the Baylis-Hillman reaction. *Adv Synth Catal*, 2006, 348(4-5): 413—417
- 25 Tang X, Zhang B, He Z, Gao R, He Z. 1,3,5-Triaza-7-phosphadmantane (PTA): A practical and versatile nucleophilic phosphine organocatalyst. *Adv Synth Catal*, 2007, 349(11-12): 2007—2017
- 26 Xu X, Wang C, Zhou Z, Tang X, He Z, Tang C. The aza-Morita-Baylis-Hillman reaction of *N*-thiophosphoryl imines catalyzed by

- 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA): Convenient synthesis of α -methylene- β -amino ketone or acid derivatives. *Eur J Org Chem*, 2007, (27): 4487—4491
- 27 Zhang B, He Z, Xu S, Wu G, He Z. Nucleophilic phosphine-catalyzed [3+2] cycloaddition of allenes with *N*-(thio)phosphoryl imines and acidic methanolysis of adducts *N*-(thio)phosphoryl 3-pyrrolines: A facile synthesis of free amine 3-pyrrolines. *Tetrahedron*, 2008, 64(40): 9471—9479
- 28 Xu S, Zhou L, Ma R, Song H, He Z. Phosphane-catalyzed [3+2] annulation of allenates with aldehydes: A simple and efficient synthesis of 2-alkylidenetetrahydrofurans. *Chem Eur J*, 2009, 15(35): 8698—8702
- 29 Xu S, Zhou L, Ma R, Song H, He Z. Phosphine-mediated stereoselective reductive cyclopropanation of α -substituted allenates with aromatic aldehydes. *Org Lett*, 2010, 12(3): 544—547
- 30 Bellur E, Feist H, Langer P. Recent advances in the chemistry of 2-(2-oxoalkylidene)tetrahydrofurans. *Tetrahedron*, 2007, 63(45): 10865—10888
- 31 Xu S, Zhou L, Zeng S, Ma R, Wang Z, He Z. Phosphine-mediated olefination between aldehydes and allenes: An efficient synthesis of trisubstituted 1,3-dienes with high *E*-selectivity. *Org Lett*, 2009, 11(15): 3498—3501
- 32 Perez LJ, Shimp HL, Micalizio GC. Stereoselective synthesis of trisubstituted (*E,E*)-1,3-dienes by the site-selective reductive cross-coupling of internal alkynes with terminal alkynes: A fragment coupling reaction for natural product synthesis. *J Org Chem*, 2009, 74(19): 7211—7219
- 33 Low KH, Magomedov NA. Phosphine-mediated coupling of gramines with aldehydes: A remarkably simple synthesis of 3-vinylindoles. *Org Lett*, 2005, 7(10): 2003—2005
- 34 McDougal NT, Schaus SE. Highly diastereoselective synthesis of bicyclo[3.2.1]octenones through phosphine-mediated condensations of 1,4-dien-3-ones. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45(19): 3117—3119
- 35 Zhu X-F, Lan J, Kwon O. An expedient phosphine-catalyzed [4+2] annulation: Synthesis of highly functionalized tetrahydropyridines. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(16): 4716—4717
- 36 Wurz RP, Fu GC. Catalytic asymmetric synthesis of piperidine derivatives through the [4+2] annulation of imines with allenes. *J Am Chem Soc*, 2005, 127(35): 12234—12235
- 37 Castellano S, Fiji HDG, Kinderman S S, Watanabe M, de Leon P, Tamanoi F, Kwon O. Small-molecule inhibitors of protein geranylgeranyltransferase type I. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(18): 5843—5845
- 38 Tran YS, Kwon O. An application of the phosphine-catalyzed [4+2] annulation in indole alkaloid synthesis: Formal syntheses of ($\pm$)-alstonerine and ($\pm$)-macroline. *Org Lett*, 2005, 7(19): 4289—4291
- 39 Tran YS, Kwon O. Phosphine-catalyzed [4+2] annulation: Synthesis of cyclohexenes. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(41): 12632—12633
- 40 Liang Y, Liu S, Yu Z-X. Phosphine- and water-cocatalyzed [3+2] cycloaddition reactions of 2-methyl-2,3-butadienoate with fumarates: a computational and experimental study. *Synlett*, 2009, (6): 905—909
- 41 Corey EJ, Erickson BW. γ -Condensation of an allylic phosphonium ylide. *J Org Chem*, 1974, 39(6): 821—825
- 42 Date SM, Ghosh SK. A highly regio- and stereoselective vinylogous Horner-Wadsworth-Emmons route to densely substituted 1,3-butadienes. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46(3): 386—388
- 43 He Z, Tang X, He Z. An unexpected phosphine-mediated olefination of salicylaldehydes with α -methyl allenolate. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, 2008, 183(6): 1518—1525
- 44 Hudson HR, Dillon KB, Walker BJ. ^{31}P NMR data of four coordinated phosphonium salts and betaines. In: Tebb JC, Ed. *Handbook of Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance Data*. Boca Raton: USA CRC Press, 1991. 181—226
- 45 Adam W, Harrer HM, Treiber A. Synthesis of 1,4-dioxo-2 λ^5 -phosphorinanes by insertion of triphenylalkylidenephosphoranes into the peroxide bond of 1,2-dioxetanes: Thermolysis, hydrolysis and Wittig olefination. *J Am Chem Soc*, 1994, 116(17): 7581—7587
- 46 Denney DB, Vill JJ, Boskin MJ. A new synthesis of cyclopropanecarboxylic acids. *J Am Chem Soc*, 1962, 84(20): 3944—3946
- 47 Schweizer EE, Creasy WS. Reactions of phosphorus compounds. XXV. Preparation of cyclopropyl ketones from esters of 3-hydroxypropylphosphonium salts. *J Org Chem*, 1971, 36(16): 2379—2381
- 48 Avery TD, Fallon G, Greatrex BW, Pyke SM, Taylor DK, Tiekink ERT. Mechanistic investigations on the reaction between 1,2-dioxines and bulky stabilized phosphorus ylides: An efficient route to closely related cyclopropane stereoisomers. *J Org Chem*, 2001, 66(24): 7955—7966
- 49 Liu X-G, Wei Y, Shi M. Phosphite-mediated annulation: An efficient protocol for the synthesis of multi-substituted cyclopropanes and aziridines. *Tetrahedron*, 2010, 66(1): 304—313
- 50 Zhang Q, Yang L, Tong X. 2-(Acetoxymethyl)buta-2,3-dienoate, a versatile 1,4-biselectrophile for phosphine-catalyzed (4+n) annulations with 1,*n*-bisnucleophiles (*n* = 1, 2). *J Am Chem Soc*, 2010, 132(8): 2550—2551

Reactivities of allenates with aldehydes under the mediation of tertiary phosphines

XU SiLong & HE ZhengJie

State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry and Department of Chemistry; Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: Allenates as an important class of electron-deficient allenes possess diverse reactivities, which have been extensively investigated in recent years. This review primarily summarizes recent advances in the tertiary phosphine-mediated (catalytic or stoichiometric) reactions between allenates and aldehydes, which include annulations of 2,3-butadienates with aldehydes, the [3+2] cycloaddition reaction and olefination between γ -substituted allenates and aldehydes, vinylogous Wittig reaction and cyclopropanation of α -substituted allenates with aldehydes, respectively. In light of those already accepted plausible mechanisms, rationalized are the differences in the reactivities of allenates with different electrophiles including activated olefins, imines and aldehydes. In the reported chemical transformations, tertiary phosphines with inherent properties like nucleophilicity and deoxygenating ability play critical roles.

Keywords: tertiary phosphine, allene, aldehyde, catalysis, synthetic reaction