通过 Michael 加成反应和氧化环化反应合成多取代缺电子环丁烷

王广银^a 吕绪良^{*,a} 翁泉迪^a 汤雪峰^b 荣先辉^b^(a) 解放军理工大学电磁环境效应与光电工程重点实验室 南京 210007)^(b) 解放军理工大学科研部 南京 210007)

摘要 从简单易得的原料出发实现了多取代缺电子环丁烷的合成. 该合成方法的关键反应是 Michael 加成反应和氧化环化反应. 得到了目标产物的单晶结构, 并且提出了可能的氧化环化反应机理.

关键词 环丁烷; Michael 加成; 氧化环化

Synthesis of Polysubstituted Electron-Deficient Cyclobutane via Michael Addition and Oxidative Cyclization

Wang, Guangyin^a Lv, Xuliang^{*,a} Weng, Xiaodi^a Tang, Xuefeng^b Rong, Xianhui^b^(a) Key Laboratory of Science and Technology on Electro-magnetic Environmental Effects and Electro-optical Engineering, PLA University of Science and Technology, Nanjing 210007)^(b) Department of Scientific Research, PLA University of Science and Technology, Nanjing 210007)

Abstract An efficient synthetic method to polysubstituted electron-deficient cyclobutane from simple starting materials was developed. The key reactions were a Michael addition and an iodine(III)-mediated oxidative cyclization. The structure of product was confirmed by its single-crystal diffraction analysis. A tentative pathway for the oxidative cyclization was proposed.

Keywords cyclobutane; Michael addition; oxidative cyclization

环丁烷结构单元广泛地存在于天然产物和具有生物活性的分子中^[1], 同时环丁烷类化合物是有机合成中的重要中间体^[2], 它可以发生开环反应、扩环反应, 以及缩环反应等转化反应. 此外, 具有环丁烷结构的手性配体也被广泛地应用于不对称催化反应^[3]. 合成环丁烷类化合物的经典方法是光化学条件下的两分子烯烃间的[2+2]环加成反应^[4], 在加热条件下^[5]或过渡金属催化^[6]的条件下, [2+2]环加成反应也可以发生. 而一些特定结构的环丁烷类化合物还可以通过环丙烷的扩环反应^[7], 二氢吡喃^[8]或烯基呋喃糖苷的缩环反应^[9], 以及相应关环反应^[10]或重排反应^[11]来制备. 虽然目前构建环丁烷的方法有很多, 但是合成多取代缺电子环丁烷的报道却很少.

近年来有机高碘化学得到了很大的发展^[12]. 有机三价高碘化合物不但能用于各类氧化反应, 它们的某些反应性质还与过渡金属化合物类似^[13]. 在亲核试剂的存在下, 它们可以发生配体交换反应, 从而实现不同高

碘化合物间的转化. 在一定条件下, 有机高碘化合物还可以发生还原消除反应, 生成相应偶联产物和芳基碘化物. 基于有机高碘化合物的配体交换反应和还原消除反应, 有机高碘化合物已被用于多种环状化合物的合成^[14]. 在这里, 我们介绍通过一种形式上的[2+2]环加成反应合成多取代缺电子环丁烷的方法. 该[2+2]环加成反应经由了 1 个 Michael 加成反应和 1 个三价碘参与的氧化环化反应.

1 结果与讨论

1.1 实验讨论

我们设计通过 Scheme 1 所示的路线合成多取代的缺电子环丁烷 **8**. 以对氯苯甲醛和苯乙酮为原料在氢氧化钠水溶液中合成查尔酮 **5**. 以溴代苯乙酮和丙二酸二乙酯为原料, 在叔丁醇钾的作用下合成具有双亲核位点的原料 **6**. 我们对化合物 **6** 与查尔酮 **5** 的 Michael 加成反应的条件进行了筛选. 该 Michael 加成反应在各种有机

* E-mail: xllu1957@126.com

Received April 19, 2013; revised May 13, 2013; published online May 15, 2013.

溶剂(甲苯、乙腈、二氯甲烷、甲醇和叔丁醇)中都无法反应完全, 产率很低(<40%), 这可能是由于反应的平衡不利于 Michael 加成产物 **7** 的生成. 我们根据文献[14d]的方法, 在无溶剂的条件下, 在化合物 **6** 与查尔酮 **5** 的混合物中加入 1 equiv. 的 PhEt_3NCl 和 0.5 equiv. 的碳酸钾, 在碾钵中碾磨 10 min. 经纯化后以 76% 的分离产率得到 Michael 加成产物 **7**.

Reagents and conditions: (a) 10% NaOH aqueous, 25 °C, 91%; (b) *t*-BuOK (1 equiv.), Et_2O , 25 °C, 87%; (c) K_2CO_3 (0.5 equiv.), PhEt_3NCl (1 equiv.), neat, grind, 76%; (d) discussion in Table 1.

Scheme 1

其后我们对化合物 **7** 的氧化环化反应的条件进行了筛选(表 1). 在 2 equiv. 醋酸碘苯和四丁基溴化铵的存在下没有反应发生(表 1, Entry 1). 使用四丁基碘化铵替换四丁基溴化铵或使用三氟醋酸碘苯替换醋酸碘苯时, 同样没有分离到目标产物(表 1, Entries 2 and 3). 当使用氧化碘苯和四丁基碘化铵的组合时, 能够分离得到目标产物 **8**, 但产率不高(表 1, Entry 4). 但是如果使用四丁基

溴化铵, 反应又不能发生(表 1, Entry 5). 溶剂筛选实验表明乙腈是最好的反应介质, 其反应产率升至 48%(表 1, Entries 6~11). 在 0 °C 下, 能够观察到有反应发生, 但是所生成的却不是目标产物 **8**, 而是化合物 **7** 的碘代产物(表 1, Entry 12). 当反应在 50 °C 下进行, 反应较复杂, 环丁烷 **8** 的分离产率只有 12%(表 1, Entry 13). 当氧化碘苯和四丁基碘化铵的用量增至 3 equiv. 时, 环丁烷 **8** 的分离产率升至 66%, 但进一步提高这两个试剂的用量, 并不能提升产率(表 1, Entries 14, 15). 化合物 **8** 的结构可以由单晶的 X-ray 衍射确定(图 1).

1.2 机理解释

根据实验结果分析, 该氧化环化反应经由三价碘的配体交换反应和还原消除反应(Scheme 2). 首先, 氧化碘苯和四丁基碘化铵反应生成新的三价碘物种 **A**. 在该中间体中, 氧负离子可以作为碱拔去化合物 **7** 中羰基 α 位的质子, 而其中的碘离子具有很好的离去性. 这两个特点使中间体 **A** 能顺利与化合物 **7** 发生三价碘的配体交换反应, 生成中间体 **B** 或 **C**. 其后经还原消除反应环化生成多取代缺电子环丁烷 **8**.

2 结论

以易得的对氯苯甲醛、苯乙酮、溴代苯乙酮以及丙二酸二乙酯为原料, 经 4 步反应顺利合成多取代缺电子环丁烷 **8**. 对其关键的 Michael 加成反应和氧化环化反应, 本文进行了较详细的讨论, 最终确定无溶剂条件下使用 PhEt_3NCl 和碳酸钾的研磨反应是 Michael 加成反应的最优条件, 而氧化碘苯和四丁基碘化铵是氧化环化反应的最优试剂. 得到了目标产物 **8** 的单晶结构, 并且提出了可能的氧化环化反应机理.

表 1 化合物 **7** 的氧化环化反应条件筛选Table 1 Screening of conditions for the oxidative cyclization of compound **7**

Entry	Reagents (equiv.)	Solvent	Temperature/°C	Yield/%
1	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)/ Bu_4NBr (2)	MeOH	25	0
2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (2)/ Bu_4NI (2)	MeOH	25	0
3	$\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ (2)/ Bu_4NI (2)	MeOH	25	0
4	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	MeOH	25	37
5	PhIO (2)/ Bu_4NBr (2)	MeOH	25	0
6	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	CH_2Cl_2	25	<5
7	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	Toluene	25	<5
8	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	THF	25	26
9	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	CH_3CN	25	48
10	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	<i>t</i> -BuOH	25	<5
11	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$	25	<5
12	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	CH_3CN	0	0
13	PhIO (2)/ Bu_4NI (2)	CH_3CN	50	12
14	PhIO (3)/ Bu_4NI (3)	CH_3CN	25	66
15	PhIO (4)/ Bu_4NI (4)	CH_3CN	25	63

图 1 化合物 8 的单晶结构

Figure 1 Crystal structure of compound 8

Scheme 2

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

氢谱和碳谱分别用 Bruker vx 400 核磁共振仪测定; 高分辨质谱用 MAT95XP 高分辨质谱仪测定; 柱色谱分离所用硅胶(300~400 目)为烟台江友硅胶公司生产. 溶剂均由实验室蒸馏所制, 其他试剂和药品全部从市场上直接购买.

3.2 实验方法

3.2.1 3-(4-氯)-苯基-1-苯基-丙烯酮(5)的合成

在 25 mL 10% 的氢氧化钠溶液中加入对氯苯甲醛 **1a** (1.4 g, 10 mmol) 和苯乙酮 (1.2 g, 10 mmol), 反应在室温条件下进行. TLC 检测反应完毕后, 加入饱和氯化铵 25 mL, 用二氯甲烷 (25 mL) 萃取 3 次. 合并萃取液, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤浓缩, 经色谱层析柱纯化 [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=10:1] 得化合物 **5** (2.2 g, 91%). 无色固体, m.p. 114~116 °C (文献值^[15] m.p. 113~117 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 7.58~7.55 (m, 3H), 7.51~

7.47 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.2$ Hz, 2H).

3.2.2 2-(2-氧杂-2-苯基)-乙基-丙二酸二乙酯(6)的合成

在溴代苯乙酮 (1.99 g, 10 mmol) 的乙醚 (30 mL) 溶液中加入丙二酸二乙酯 (1.92 g, 12 mmol) 和叔丁醇钾 (1.12 g, 10 mmol). 反应在室温条件下进行, TLC 检测反应完毕后, 加入饱和氯化铵 30 mL, 用乙醚 (25 mL) 萃取 3 次. 合并萃取液, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤浓缩, 经色谱层析柱纯化 [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=5:1] 得 **6**^[16] (2.42 g, 87%). 无色液体, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.58~7.54 (m, 1H), 7.47~7.43 (m, 2H), 4.26~4.18 (m, 4H), 4.08~4.03 (m, 1H), 3.63 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

3.2.3 2-(2-氧杂-2-苯基)-乙基-2-[1-(4-氯)-苯基-3-氧杂-3-苯基]-丙基-丙二酸二乙酯(7)的合成

在研钵中加入化合物 **5** (242 mg, 1 mmol), 化合物 **6** (278 mg, 1 mmol), PhEt_3NCl (213 mg, 1 mmol) 和碳酸钾 (50 mg, 0.5 mmol), 室温下研磨 10 min. 加入饱和氯化铵 30 mL, 用乙醚 (25 mL) 萃取 3 次. 合并萃取液, 用无

水 MgSO_4 干燥, 过滤浓缩, 经色谱层析柱纯化[V (正己烷): V (乙酸乙酯)=5:1]得化合物 **7** (396 mg, 76%). 无色固体, m.p. 176~178 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.35~7.30 (m, 3H), 7.24 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.16~7.10 (m, 5H), 5.13 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1 H), 4.83 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.34~4.10 (m, 2H), 3.84~3.79 (m, 1H), 3.55~3.48 (m, 2H), 2.85 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.79 (t, $J=8.6$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 2969, 1741, 1703, 1665, 1491, 1446 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClO}_6$: C 69.16, H 5.61; found C 69.14, H 5.60.

3.2.4 1,1-二乙酯基-2,3-二苯甲酰基-4-(4-氯)-苯基-环丁烷(**8**)的合成

在化合物 **7** (260 mg, 0.5 mmol)的乙腈溶液(10 mL)中加入氧化碘苯(330 mg, 1.5 mmol)和四丁基碘化铵(554 mg, 1.5 mmol). 反应在室温条件下进行, TLC 检测反应完毕后, 加入饱和硫代硫酸钠 20 mL, 用乙醚(25 mL)萃取 3 次. 合并萃取液, 用无水 MgSO_4 干燥, 过滤浓缩, 经色谱层析柱纯化[V (正己烷): V (乙酸乙酯)=5:1]得 **8** (171 mg, 66%). 无色固体, m.p. 134~136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.36~7.34 (m, 3H), 7.29~7.21 (m, 6H), 5.46 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.05~3.80 (m, 4H), 0.96 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 197.4, 196.7, 168.7, 168.4, 137.1, 135.8, 135.5, 133.2, 133.0, 129.1, 128.4, 128.2, 127.8, 62.1, 61.5, 59.3, 48.4, 44.8, 43.8, 13.5, 13.4; IR (KBr) ν : 2976, 1736, 1699, 1660, 1491, 1445 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{ClO}_6$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 519.1569, found 519.1574.

References

- [1] (a) Winkler, J. D.; Bowen, C. M.; Liotta, F. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003.
(b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485.
(c) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449.
- [2] (a) Fu, N.-Y.; Chan, S.-H.; Wong, H. N. C. In *Chemistry of Cyclobutanes*, Eds.: Rappoport, Z.; Liebman, J. F., John Wiley & Sons Ltd, Chichester, UK, **2005**, Vol. 1, p. 357.
(b) Kabalka, G. W.; Yao, M.-L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7885.
(c) Anderson, E. A.; Alexanian, E. J.; Sorensen, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1998.
(d) Jung, M. E.; Nishimura, N.; Novack, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11206.
(e) Jiang, M.; Shi, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2239.
- [3] Zhao, D.; Ding, K. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1349.
- [4] (a) Crimmins, M. T. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453.
(b) Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3.
(c) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683.
(d) Iriondo-Alberdi, J.; Greaney, M. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4801.
(e) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052.
- [5] (a) Villeneuve, K.; Tam, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 610.
(b) Takasu, K.; Ueno, M.; Inanaga, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517.
(c) Shibata, T.; Takami, K.; Kawachi, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1343.
- [6] (a) Kimura, M.; Horino, Y.; Wakamiya, Y.; Okajima, T.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10869.
(b) Adam, J.-M.; Ghosez, L.; Houk, K. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2728.
(c) Ohno, H.; Mizutani, T.; Kadoh, Y.; Aso, A.; Miyamura, K.; Fujii, N.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4378.
(d) Canales, E.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686.
(e) Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 177.
(f) Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3666.
- [7] (a) Markham, J. P.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9708.
(b) Trost, B. M.; Xie, J.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17258.
(c) Chen, A.; Lin, R.; Liu, Q.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2009**, 6842.
(d) Ye, S.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 804.
(e) Ye, S.; Yu, Z.-X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 794.
- [8] Boeckman, Jr., R. K.; Zhang, J.; Reeder, M. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3891.
- [9] Paquette, L. A.; Cunière, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1927.
- [10] Tsao, K.-W.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5338.
- [11] Barluenga, J.; Álvarez-Pérez, M.; Wuerth, K.; Rodríguez, F.; Fañanás, F. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 905.
- [12] (a) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. *Synthesis* **1990**, 431.
(b) Stang, P. J.; Zhdankin, V. V.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123.
(c) Grushin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 315.
(d) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523.
(e) Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997.
(f) Moriarty, R. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893.
(g) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299.
- [13] (a) Moriarty, R. M.; Rani, N.; Condeiu, C.; Duncan, M. P.; Prakash, O. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 3273.
(b) Tohma, H.; Takizawa, S.; Watanabe, H.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4547.
(c) Tohma, H.; Takizawa, S.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1306.
(d) Tohma, H.; Maegawa, T.; Takizawa, S.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 328.
(e) Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7439.
(f) Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012.
- [14] (a) Fan, R.; Ye, Y.; Li, W.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2488.
(b) Ye, Y.; Zheng, C.; Fan, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3156.
(c) Fan, R.; Sun, Y.; Ye, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5174.
(d) Ye, Y.; Wang, H.; Fan, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2802.
- [15] Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5320.
- [16] Cai, Y.; Roberts, B. P.; Tocher, D. A.; Barnett, S. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2517.

(Qin, X.)