

原位生成的烯丙基磷叶立德与醛的化学反应性研究

徐四龙 贺峥杰*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 介绍了我们小组最近有关原位生成的烯丙基磷叶立德与醛的化学反应性研究结果. 在化学计量叔膦作用下, 烯丙基碳酸酯或联烯酸酯经原位生成的烯丙基磷叶立德活性中间体, 与醛发生高度立体选择性的三组分 Wittig 烯化反应和 vinylogous Wittig 烯化反应, 该类反应为合成多取代 1,3-二烯衍生物提供了简单、高效的新方法; 在催化量叔膦作用下, γ -甲基联烯酸酯经烯丙基磷叶立德关键中间体与醛发生多个膦催化的环化反应, 为五元、六元含氧杂环化合物的合成提供了原子经济性的方法. 通过氘代实验和核磁跟踪等方法, 对上述反应机理进行了初步探索.

关键词 磷叶立德; Wittig 反应; vinylogous Wittig 反应; 环化反应

Studies on Reactivity of *in situ* Generated Allylic Phosphorus Ylides with Aldehydes

Xu, Silong He, Zhengjie*

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Department of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract This account primarily summarizes our recent work on the reactivity of *in situ* generated allylic phosphorus ylides with aldehydes. Under the mediation of stoichiometric tertiary phosphines, allylic carbonates or allenates readily undergo highly stereoselective three-component Wittig and vinylogous Wittig olefination reactions through *in situ* generated allylic phosphorus ylides. These reactions constitute simple and efficient synthetic methods for polysubstituted 1,3-dienes. Under the catalysis of tertiary phosphines, γ -methyl allenates chemoselectively undertake several annulations with aldehydes via a key intermediate of allylic phosphorus ylide, providing atom economical synthesis of 5- and 6-membered oxygen heterocycles. By experimental approaches such as deuterium-labeling and NMR monitoring, mechanisms of the above mentioned reactions have also been investigated.

Keywords phosphorus ylide; Wittig reaction; vinylogous Wittig reaction; annulation reaction

磷叶立德作为一类特殊的碳负离子亲核试剂在有机合成中具有广泛的用途^[1]. 作为磷叶立德最经典、最重要的有机合成反应, Wittig 烯化反应^[2]已成为有机合成中构建碳碳双键最有效的方法之一, 广泛用于天然产物及药物分子的合成^[3]. 磷叶立德的合成, 一般通过卤代烃与叔膦反应, 先制得相应的季磷盐, 然后在强碱作用下脱质子而产生. 磷叶立德具有内鎓盐结构, 由于鎓阳离子具有较强稳定碳负离子的能力, 相对于氮叶立德和硫叶立德而言, 磷叶立德具有较高的稳定性^[4]. 根据碳负离子中心所连取代基的拉电子能力不同, 磷叶立德可分为稳定磷叶立德(Stabilized P-ylide)、活泼磷叶立德(Unstabilized P-ylide)和半稳定磷叶立德(Semistabilized

P-ylide) (Scheme 1). 在 Wittig 反应中, 稳定磷叶立德和活泼磷叶立德通常表现出优良的立体选择性; 然而半稳定磷叶立德, 尤其是烯丙基磷叶立德的立体选择性较差, 并且常伴有副反应的发生^[5]. 因此, 如何实现烯丙基磷叶立德高度立体选择性 Wittig 反应, 仍然是 Wittig 反应研究中一个具有挑战性的课题.

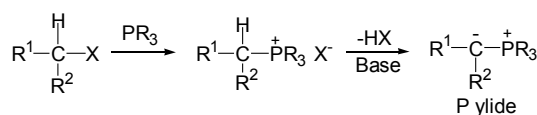
近十几年来, 随着有机小分子催化的迅速发展, 叔膦作为亲核有机催化剂(nucleophilic organocatalyst)直接参与的有机合成新反应大量涌现^[6], 为有机磷化合物在有机合成中的应用开辟了新领域. 在已报道的一系列叔膦催化的碳碳键形成反应中, 磷叶立德常常被认为是这些反应合理机制中的重要中间体. 这些研究结果不仅揭

* E-mail: zhengjiehe@nankai.edu.cn

Received May 3, 2012; revised May 19, 2012; published online May 23, 2012.

Project Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20872063, 21072100) and the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20110031110012).

国家自然科学基金(Nos. 20872063; 21072100)、高等学校博士点基金(No. 20110031110012)资助项目.



Stabilized P ylide: R^1 or $\text{R}^2 = \text{COR}, \text{CO}_2\text{R}, \text{CN}$

Unstabilized P ylide: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{alkyl}, \text{alkoxyl}$

Semistabilized P ylide: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{vinyl}, \text{aryl}, \text{alkynyl}$

Scheme 1

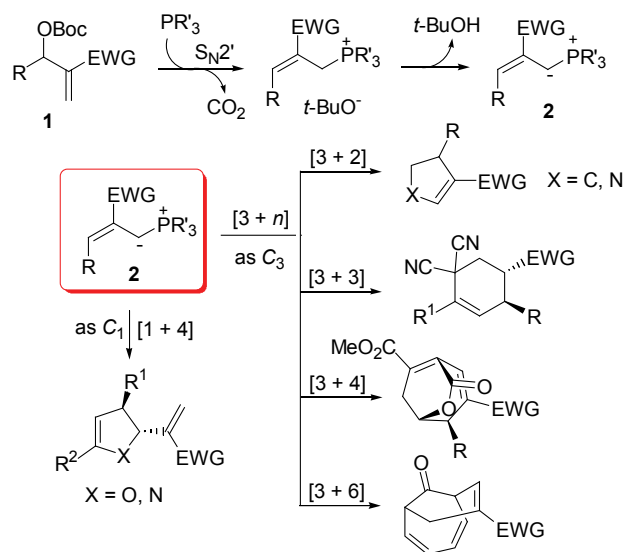
示了磷叶立德可以参与磷催化的化学转化, 而且揭示了在中性和无盐条件下产生磷叶立德的合理途径. 利用醛或酮捕获此类原位生成的磷叶立德中间体, 则可以实现在中性和无盐条件下的 Wittig 烯化反应^[7]. 基于以上考虑, 近年来我们课题组从烯丙基碳酸酯或联烯酸酯出发, 采用中性和无盐条件下原位生成磷叶立德策略, 着重研究了烯丙基磷叶立德与醛的化学反应性, 实现了多个化学计量叔磷参与的 Wittig 烯化反应和叔磷催化下的环化反应, 本文将重点报道这些相关的研究结果. 为了读者能够更好地了解相关研究工作的背景和最新进展, 其他研究小组的工作也有所涉及.

1 原位生成的烯丙基磷叶立德与醛的三组分 Wittig 烯化反应

1.1 MBH 碳酸酯与醛的 Wittig 烯化反应

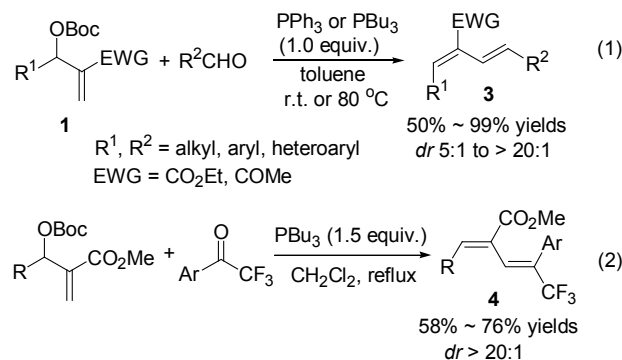
由 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反应^[8]产物衍生的 MBH 碳酸酯 **1** 在叔磷催化下具有丰富的化学反应性. 陆熙炎等报道, 在叔磷催化下, MBH 碳酸酯不仅可以作为三碳合成子与亲电试剂发生 $[3+n]$ ($n=2, 3, 4, 6$) 环加成反应^[9], 也可以作为一碳合成子与氧/氮杂双烯发生 $[1+4]$ 环加成反应^[10] (Scheme 2). 这类反应为构建结构多样的碳环及杂环化合物提供了高效的途径, 因而吸引了许多合成化学家的浓厚兴趣^[11]. 在可能的反应机理中, MBH 碳酸酯与叔磷原位生成的烯丙基磷叶立德 **2** 通常被认为是反应的关键中间体 (Scheme 2). 首先, 叔磷与 MBH 碳酸酯经 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反应途径, 产生烯丙基磷盐及强碱性的叔丁基氧负离子, 叔丁基氧负离子进而夺取磷盐 α 位质子, 从而原位生成烯丙基磷叶立德 **2**. 该叶立德中间体作为形式上的 1,3-偶极子与多种亲电试剂完成类型多样的环加成反应 (Scheme 2).

我们小组^[12]利用 Wittig 反应捕获了上述 MBH 碳酸酯与叔磷原位生成的烯丙基磷叶立德. 研究表明, 在化学计量 PPh_3 参与下, MBH 碳酸酯 **1** 与醛发生三组分 Wittig 烯化反应, 以 50%~99% 收率和高度立体选择性 (5:1~20:1) 生成了 1,2,4-三取代 1,3-二烯化合物 **3** (Eq. 1). 该反应底物范围宽, 产物中 R^1 和 R^2 取代基可以灵活变换, 同时反应条件温和, 原料简单易得, 提供了一条合成 *E,E*-构型的 1,2,4-三取代 1,3-二烯化合物的有



Scheme 2

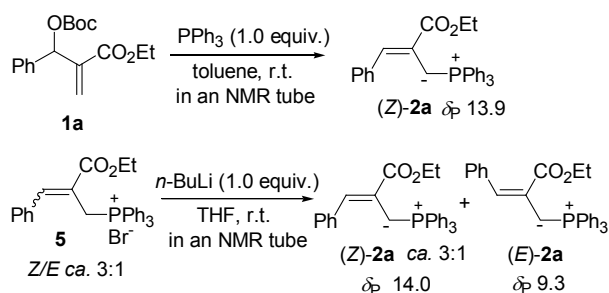
效方法. 最近, 叶松小组^[13]将三氟甲基酮应用于该反应, 立体选择性地合成了一类含三氟甲基的共轭二烯 **4** (Eq. 2).



我们通过 ^{31}P NMR 跟踪实验, 成功检测到了 MBH 碳酸酯与叔磷原位生成的烯丙基磷叶立德中间体^[12] (Scheme 3). 将 MBH 碳酸酯 **1a** 与 PPh_3 在核磁管中进行反应, 从 ^{31}P NMR 跟踪谱图上可清楚地观测到反应生成了单一构型的烯丙基磷叶立德 (*Z*)-**2a** (δ 13.9 in toluene); 在对照实验中, 采用 *Z/E* 比例为 3:1 的烯丙基磷盐 **5** 与丁基锂反应, 以同样 3:1 的比例生成了烯丙基磷叶立德 (*Z*)-**2a** (δ 14.0 in THF) 及其异构体 (*E*)-**2a** (δ 9.3). 由此可见, 在中性和无盐条件下, 由 MBH 碳酸酯与叔磷作用, 可以高度立体选择性地生成相应的烯丙基磷叶立德, 从而保证与醛发生 Wittig 烯化反应时的高度立体选择性^[5c].

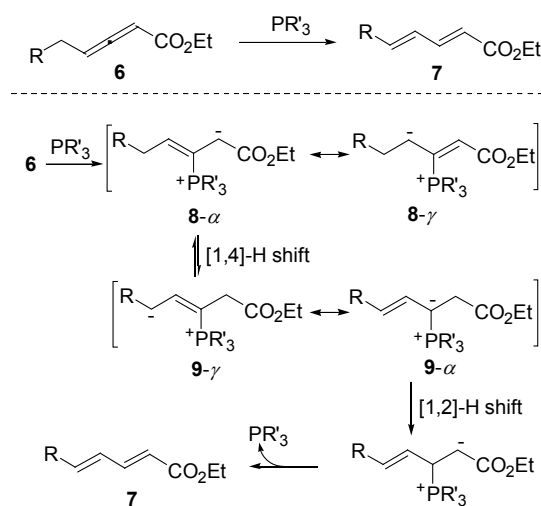
1.2 γ -取代联烯酸酯与醛的 Wittig 烯化反应

在亲核性磷催化的有机合成反应中, 联烯酸酯作为一类重要的底物, 显示出了丰富的化学反应性^[6b, 6c, 14]. 在叔磷催化联烯酸酯的反应中, 相对稳定的磷叶立德常常被认为是催化循环中的关键中间体. 例如, 在叔磷催



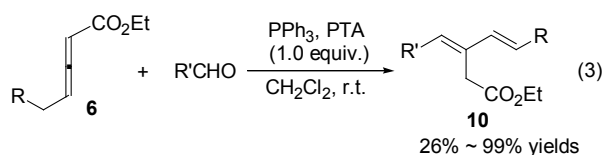
Scheme 3

化 γ -取代联烯酸酯的异构化反应机理中^[15](Scheme 4), 叔磷首先对联烯酸酯 **6** 亲核进攻生成 1,3-偶极中间体 **8**, 然后经形式上的[1,4]质子转移过程, 原位产生了相对稳定的烯丙基磷叶立德中间体 **9**, 最后经过[1,2]质子转移和叔磷催化剂的消除, 得到异构化反应产物 **7**.



Scheme 4

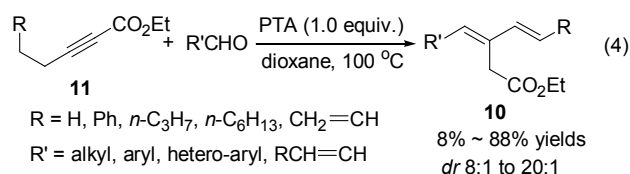
我们小组^[16]实现了上述原位生成的烯丙基磷叶立德中间体 **9** 与醛的高度立体选择性 Wittig 烯化反应, 以 26%~99%收率和高度的(*E,E*)选择性生成了 1,2,4-三取代 1,3-二烯化合物 **10** (Eq. 3). 反应中带有拉电子基团的芳香醛表现出较高的反应活性, 在 PPh_3 作用下能高收率地给出烯化产物; 相对富电子的芳香醛或脂肪醛, 在亲核性较强的叔磷 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA)^[17]作用下也能以较好的收率生成对应的共轭二烯. γ -取代联烯酸酯中 R 为苯基或酯基等共轭性基团时, 反应收率较高, R 为烷基或 H 时, 只能获得中等收率^[16b].



R = Ph (**6a**), MeO_2C (**6b**), Me (**6c**), H (**6d**)
 R' = alkyl, aryl, heteroaryl, salicyl, $\text{PhCH}=\text{CH}$

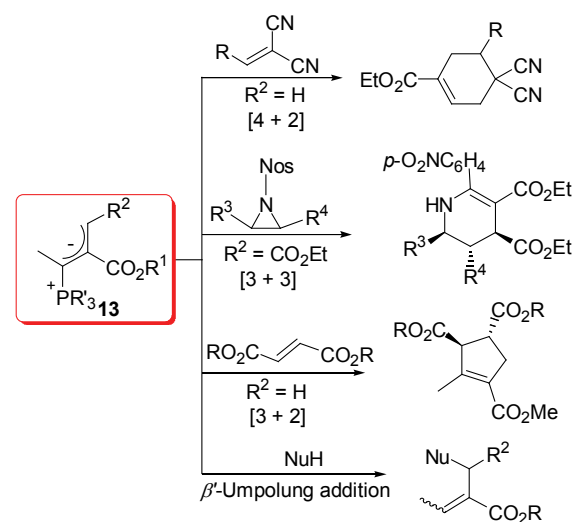
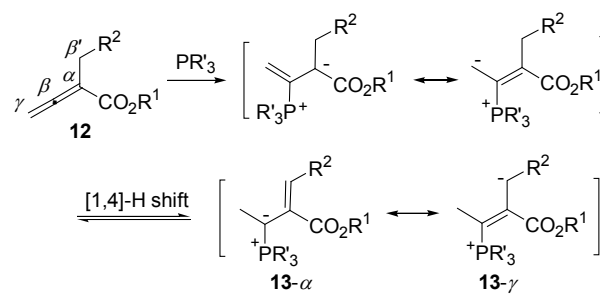
上述叔磷参与的 γ -取代联烯酸酯与醛的 Wittig 烯化反应同样提供了制备三取代共轭二烯化合物的简单方法. 同时, 该反应也为叔磷催化联烯酸酯异构化反应^[15]机理提供了实验证据.

炔酸酯与联烯酸酯在许多叔磷参与的反应中都互为反应等价物. 最近, Gothelf等^[18]将炔酸酯 **11** 应用于上述 Wittig 烯化反应中, 以较好的收率和立体选择性得到了类似的烯化产物 **10** (Eq. 4).



1.3 α -取代联烯酸酯与醛的 Wittig 烯化反应

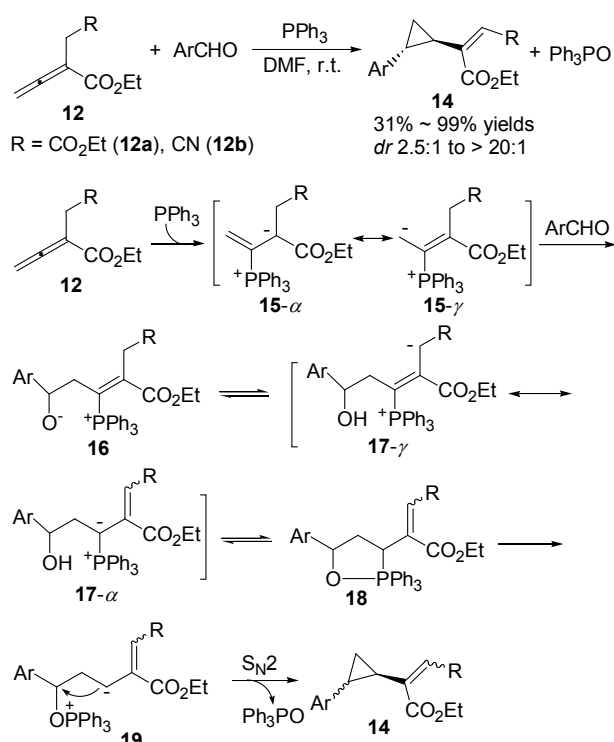
作为缺电子联烯, 近年来 α -取代联烯酸酯 **12** 在叔磷催化下的有机合成反应, 同样受到了人们的关注, 实现了多个磷催化的新反应^[19](Scheme 5). 在这些反应的合理机制中, 经叔磷对 α -取代联烯酸酯 **12** 的亲核进攻及必要的氢迁移过程, 原位生成的烯丙基磷叶立德 **13** 被认为是相关化学转化的关键中间体(Scheme 5).



Scheme 5

最近我们小组^[20]研究了由叔磷与 α -取代联烯酸酯

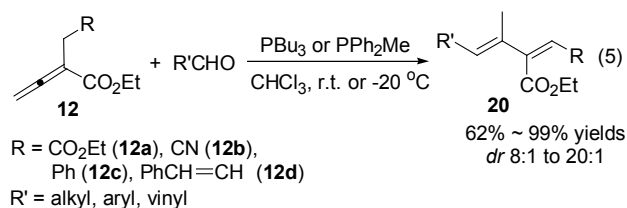
原位形成的烯丙基磷叶立德 **13** 与醛的化学反应性, 发现叔磷的性质显著地影响反应的化学选择性. 在当量 PPh_3 参与下, α -取代联烯酸酯 **12** 与醛发生了一个新颖的还原环丙烷化反应, 以 31%~99% 收率和较好的立体选择性 (*dr* 2.5 : 1~20 : 1) 生成了乙烯基环丙烷产物 **14** (Scheme 6). 根据氘代实验和 ^{31}P NMR 跟踪实验结果, 我们提出了如下可能机理: 首先, 叔磷对联烯酸酯的亲核进攻产生 1,3-偶极中间体 **15**, 然后经 γ 位碳负离子与醛的亲核加成生成中间体 **16**, 并经质子转移形成烯丙基磷叶立德中间体 **17**, 最后通过五配位磷氧杂环中间体 **18** 发生磷碳键异裂和分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应关环, 生成乙烯基环丙烷产物 **14** (Scheme 6). 该反应代表了首例叔磷参与下由联烯酸酯出发构建三元环化合物的报道.



Scheme 6

进一步研究发现, 在亲核性较强的叔磷如 PBu_3 或 PPh_2Me 参与下, 反应的化学选择性则发生了显著改变, 实现了 α -取代联烯酸酯与醛经原位生成的烯丙基磷叶立德 **13** 的三组分 Wittig 烯化反应^[21](Eq. 5). 优化的条件下, 反应具有较宽的底物适用范围, 能以 62%~99% 收率生成 1,2,3,4-四取代共轭二烯产物 **20**, 并且反应显示出优秀的立体选择性, 产生几乎单一构型的烯化产物 (Eq. 5).

通过 ^{31}P NMR 跟踪实验, 成功地检测到反应中原位生成的烯丙基磷叶立德中间体 **13** (图 1). 将联烯酸酯 **12a** (0.075 mmol)、对氯苯甲醛 (0.05 mmol) 与 PBu_3 (0.075 mmol) 在核磁管中进行反应, 通过 ^{31}P NMR 跟踪, 清楚



地观测到单一构型的烯丙基磷叶立德中间体 (*E*)-**13a** (δ 21.7). 往反应混合物中加入过量的醛时, 该叶立德中间体信号很快消失.

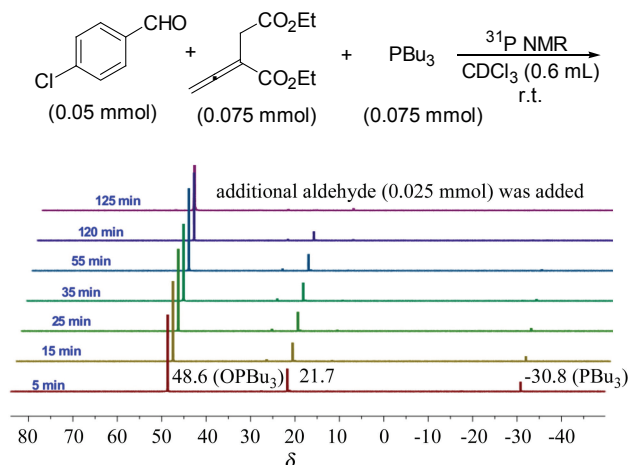
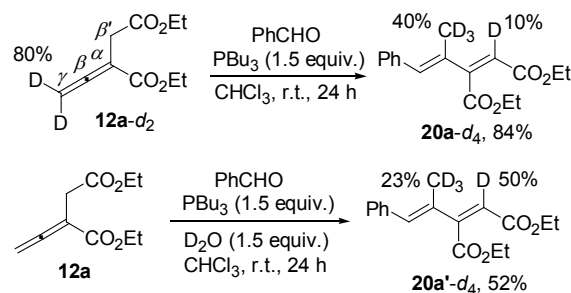


图 1 ^{31}P NMR 跟踪实验
 Figure 1 ^{31}P NMR monitoring experiment

另外, 氘代实验为烯丙基磷叶立德中间体 **13** 的形成机制提供了重要的信息 (Scheme 7). 在 PBu_3 参与下, 氘代联烯 **12a-d₂** 与苯甲醛反应, 以 84% 产率得到氘代烯化产物 **20a-d₄**. 产物中, 来自于联烯的 γ 位氘原子部分转移到了 β' 碳上, 证实了反应过程中联烯酸酯 γ 碳和 β' 碳之间存在氢迁移过程 (Scheme 5); 同时, 在重水存在下, 未氘代的联烯酸酯 **12a** 与苯甲醛在 PBu_3 作用下, 同样生成了类似氘代产物 **20a'-d₄**. 该结果显示反应中氢转移过程可能是在水参与下完成. 这一实验结果很好地佐证了余志祥等^[19d]在相关研究中的理论计算结果.



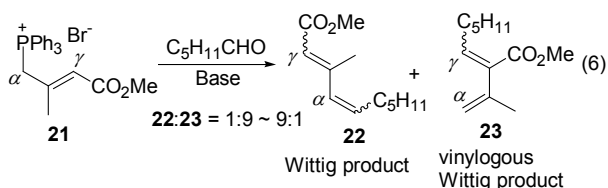
Scheme 7

从简单易得的原料出发, 高度立体选择性地合成 1,3-二烯化合物, 特别是多取代 1,3-二烯衍生物, 一直是

合成化学家感兴趣的研究课题^[22]. 烯丙基磷叶立德与醛的 Wittig 烯化反应能够提供一种合成 1,3-二烯化合物的有效方法, 但传统方式生成的烯丙基磷叶立德在 Wittig 反应中缺少必要的立体选择性. 上述原位生成的烯丙基磷叶立德在中性和无盐条件下的 Wittig 烯化反应策略, 成功地实现了不同类型的烯丙基磷叶立德与醛的高度立体选择性 Wittig 反应, 为多取代 1,3-二烯化合物提供了高效、高立体选择性的合成方法.

2 α -甲基联烯酸酯与醛的 vinylogous Wittig 烯化反应及机理研究

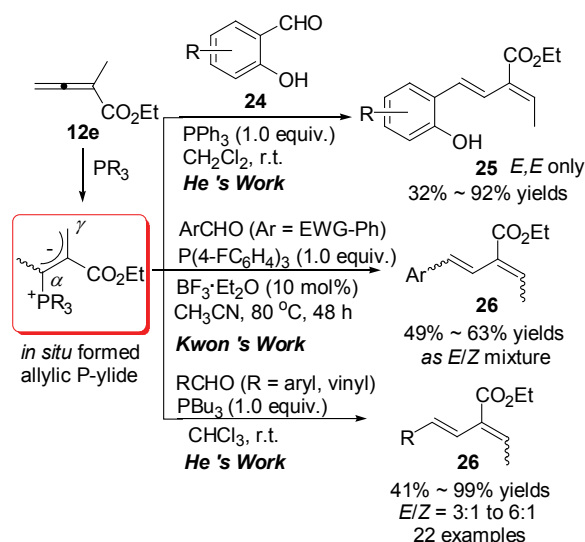
烯丙基磷叶立德由于分子内双键的存在, 与羰基化合物反应时存在区域选择性. 烯化反应发生在 α 位时即为正常的 Wittig 反应; 而当烯化反应发生在 γ 位时则称之为 vinylogous Wittig 反应^[23]. 文献中关于 vinylogous Wittig 反应迄今只有零星的报道. 1974 年 Corey 等^[23a]首次报道了 vinylogous Wittig 反应(Eq. 6). 他们发现, 通过反应条件的改变, 烯丙基磷盐 **21** 在碱作用下与正己醛反应, 能以较好的化学选择性分别生成 Wittig 产物 **22** 和 vinylogous Wittig 产物 **23**, 但反应缺乏立体选择性, 生成了几乎等量的立体异构体.



最近, 我们小组^[23c]和 Kwon 小组^[23d]先后报道了 α -甲基联烯酸酯(**12e**)与三芳基磷原位生成的烯丙基磷叶立德与醛的 vinylogous Wittig 反应(Scheme 8), 但反应底物仅限于水杨醛和带有拉电子基团的苯甲醛. 我们进一步研究发现: 相比于芳基磷, 烷基磷 PBU_3 能更好地促进该反应^[23e]. 在优化的反应条件下, 一系列取代苯甲醛、杂芳香醛、不饱和醛均能顺利地发生反应, 以较高收率和立体选择性生成 vinylogous Wittig 产物 **26** (Scheme 8), 从而提供了首例具有合成应用价值的 vinylogous Wittig 反应, 为三取代 1,3-二烯化合物的合成提供了一种新方法.

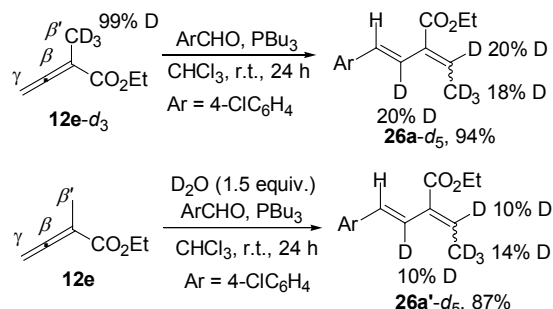
在以前的文献报道中^[23], 有关 vinylogous Wittig 反应机理存在多种推测, 但缺少必要的实验证据, 由此, 我们对 PBU_3 参与的 α -甲基联烯酸酯与醛的 vinylogous Wittig 反应机理进行了详细研究^[23e].

首先通过氘代实验考察了反应机理(Scheme 9). 采用氘代 α -甲基联烯酸酯 **12e-d₃** 与对氯苯甲醛反应, 以 94% 收率生成了氘代 vinylogous Wittig 产物 **26a-d₅**. 产



Scheme 8

物中联烯甲基上氘原子部分转移到 γ 和 β 碳原子上; 同时, 在重水存在下, 未氘代的联烯酸酯 **12e** 与对氯苯甲醛反应, 也生成了类似的氘代产物 **26a'-d₅**. 以上结果表明反应中可能存在水参与的质子转移过程^[19d,24].



Scheme 9

基于氘代实验结果, 我们调查了酸性质子添加剂存在下 **12e** 与叔磷的化学转化(表 1). 在酸性较强的三氟醋酸存在下, **12e** 与 PBU_3 反应, 以几乎定量收率生成烯基磷盐 **27**; 在酸性较弱的醋酸、苯甲酸或苯酚存在下, **12e** 与 PBU_3 却选择性地生成烯丙基磷盐 **28**. 烯基磷盐 **27** 应由叔磷与联烯酸酯产生的烯醇盐被三氟醋酸质子化所形成^[25]. 在烯丙基磷盐 **28** 中, 磷阳离子与联烯 β' -位碳原子直接相连, 其结构反映了一种未知的形成机制.

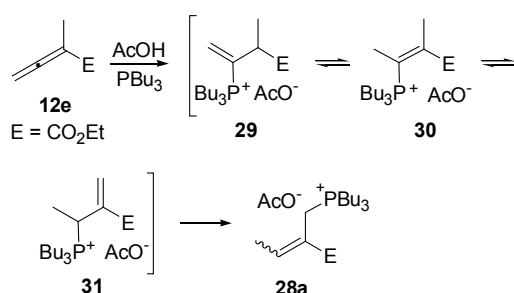
令人高兴的是, ^{31}P 和 ^1H NMR 跟踪实验清楚地揭示了磷盐 **28** 的形成机制(图 2). 以 **28a** 为例, 首先, 联烯酸酯 **12e** 经 PBU_3 亲核进攻及醋酸的质子化产生烯基磷盐中间体 **29**, 然后经质子转移步骤生成中间体 **30** 和烯丙基磷盐 **31**, 最后通过形式上的磷阳离子 1,3-烯丙位重排^[26]产生烯丙基磷盐 **28a** (Scheme 10). 相关的控制实验证明, 上述磷阳离子 1,3-烯丙位重排通过叔磷参与的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 途径实现.

表 1 利用酸性添加剂捕获叔磷与 α -甲基联烯酸酯的反应中

Table 1 Entrapment of intermediates from the reaction of α -methyl allenolate and PBu_3 by using acidic additives

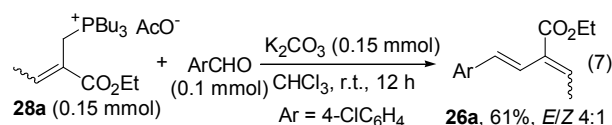
Compd.	HA	27, Yield ^a /%	28, Yield ^a / % (E/Z ^b)
1	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	27a, 99	—
2	AcOH	—	28a, 89 (6 : 1)
3	PhCO_2H	—	28b, 82 (5 : 1)
4	PhOH	—	28c, 74 (10 : 1)

^a Isolated yield; ^b determined by ^{31}P NMR assay.



将烯丙基磷盐 **28a** 在无机碱碳酸钾存在下与醛反应, 以 61% 收率顺利获得了与 vinylogous Wittig 反应相同的二烯产物 **26a**, 并且产物表现出几乎一致的立体选择性(Eq. 7). 该实验结果显示类似 **28a** 的烯丙基磷盐可

能是 vinylogous Wittig 反应的关键中间体.



综合以上实验结果, 我们提出了 PBu_3 参与下 α -甲基联烯酸酯与醛的 vinylogous Wittig 反应可能机理 (Scheme 11). 首先, 联烯酸酯 **12e** 在 PBu_3 亲核进攻下生成共振稳定的内盐中间体 **32**, 然后经微量水参与的氢迁移过程^[19d,24] 原位生成烯丙基磷叶立德 **13a**. 中间体 **13a** 被水质子化生成烯丙基磷盐 **33**, 并经 PBu_3 参与的磷阳离子 1,3-烯丙位重排产生烯丙基磷盐 **34**, 最后, 磷盐 **34** 脱去质子生成烯丙基磷叶立德 **35**, 并与醛发生 Wittig 反应, 形成最终的 vinylogous Wittig 产物. 该机理与 Kwon 等^[23d] 提出的基于 retro-Diels-Alder 途径的反应机理截然不同.

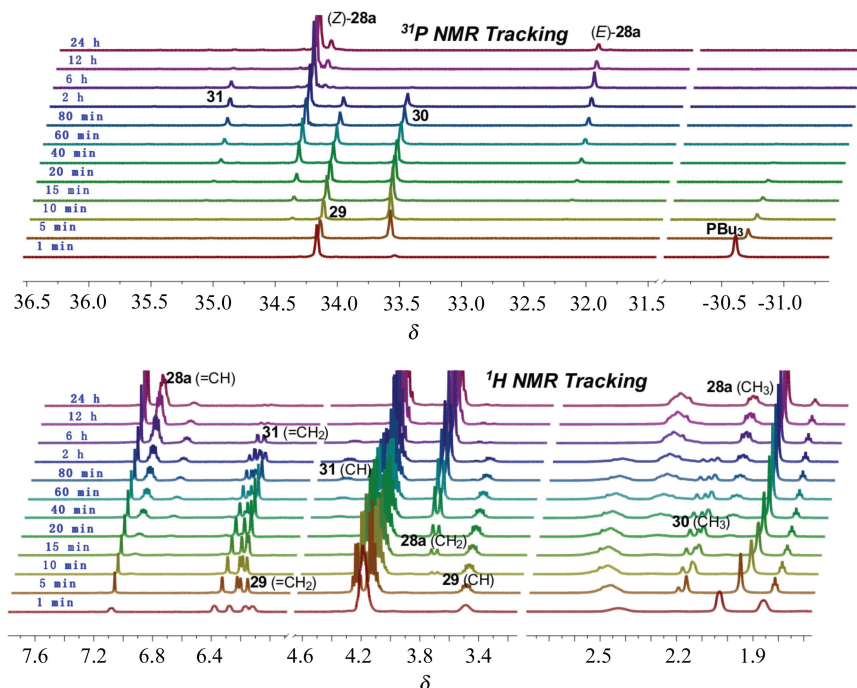
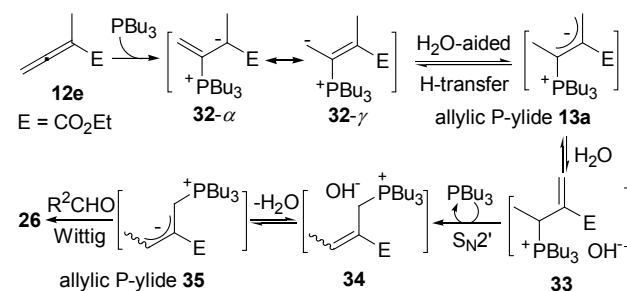


图 2 醋酸存在下联烯酸酯 **12e** 与 PBu_3 反应的 ^{31}P NMR, ^1H NMR 跟踪谱图
Figure 2 ^{31}P and ^1H NMR monitoring of the reaction between allenolate **12e**, PBu_3 and acetic acid

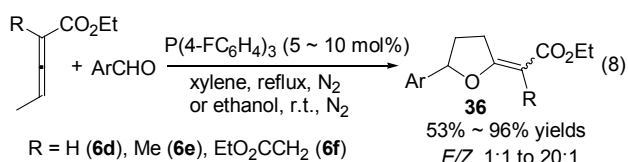
我们的机理研究结果不仅为 vinylogous Wittig 反应机理提供了有力的实验证据, 而且为叔磷催化 α -取代联烯酸酯参与的相关反应机理^[19]提供了重要的信息. 此外, 机理实验结果也有力地佐证了余志祥等^[19d]有关水催化联烯酸酯[3+2]环加成反应的理论计算结果.

3 叔磷催化 γ -甲基联烯酸酯经烯丙基磷叶立德与醛的环化反应

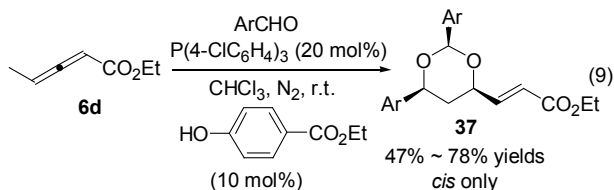
原位生成的烯丙基磷叶立德除了与醛发生高度立体选择性的 Wittig 反应和 vinylogous Wittig 反应外, 还能作为关键中间体实现叔磷催化下与醛的环化反应.

3.1 叔磷催化 γ -甲基联烯酸酯与醛的环化反应

如前所述, 在化学计量叔磷参与下, γ -苄基联烯酸酯(**6a**)或 γ -甲氧羰甲基联烯酸酯(**6b**)与醛发生了三组分 Wittig 烯化反应^[16]. 然而, γ -甲基联烯酸酯(**6d**)却表现出特殊的反应性, 在芳基磷催化下与醛发生了新颖的[3+2]环加成反应^[27]. 在 5~10 mol% $P(4-FC_6H_4)_3$ 催化下, 于二甲苯中回流反应, **6d** 与一系列芳香醛稳定地发生[3+2]环加成反应, 以 53%~96% 收率生成四氢呋喃化合物 **36** (Eq. 8). 在联烯酸酯的 α 位带有 Me 或 EtO_2CCH_2 时, 相应的[3+2]环加成反应也能顺利进行^[20]. 此外, γ -乙基联烯酸酯也能发生相似的[3+2]环加成反应, 但收率较低. 四氢呋喃衍生物 **36** 是一类非常重要的有机合成中间体^[28], 上述[3+2]环加成反应通过汇集的方式构建四氢呋喃环, 为这类化合物提供了原子经济的合成方法.

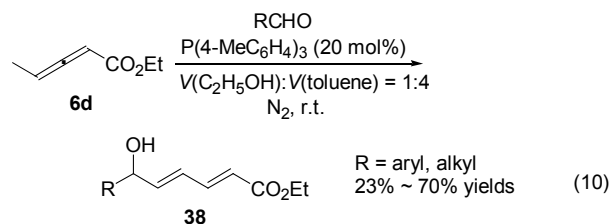


有趣的是, 质子添加剂的加入能够显著地改变反应的化学选择性. 在 20 mol% $P(4-ClC_6H_4)_3$ 催化下, 以对羟基苯甲酸乙酯为添加剂, 在氯仿溶液中室温下反应, **6d** 与芳香醛化学选择性地发生了[2+2+2]环化反应^[29], 以 44%~78% 收率高度立体选择性地生成 1,3-二氧六环产物 **37** (Eq. 9).

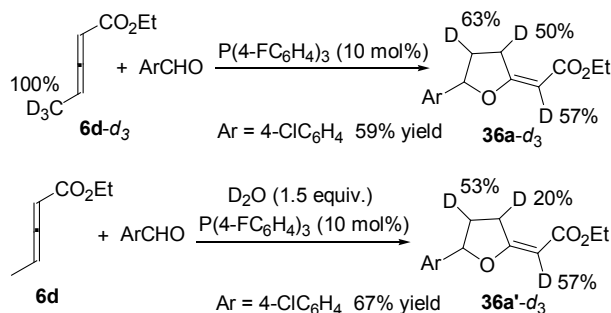


此外, 以 $P(4-MeC_6H_4)_3$ 为催化剂, 在甲苯/乙醇(V : $V=1:4$)混合溶剂中室温反应, **6d** 与醛却发生了形式上

的 vinylogous aldol 反应, 化学选择性地生成(*E,E*)-二烯醇产物 **38**^[29] (Eq. 10).



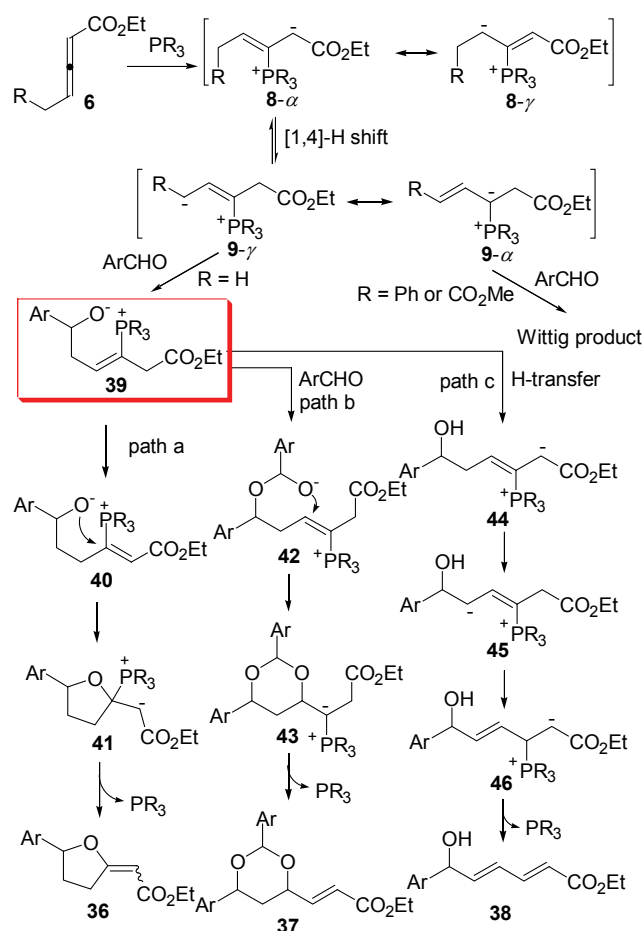
在上述反应中, **6d** 的 γ -甲基直接参与成键, 这代表了叔磷催化下联烯酸酯新颖的成键模式. 为了揭示反应机理, 我们通过氘代实验对[3+2]环加成反应进行了研究^[27] (Scheme 12). 在优化的反应条件下, γ -氘代甲基联烯 **6d-d₃** 与醛顺利地生成了氘代[3+2]环加成产物 **36a-d₃**. 产物结构显示, 反应过程中联烯 γ -甲基氘原子与 α 和 γ 位碳上的氢发生了交换. 此外, 在重水存在下, 联烯酸酯 **6d** 与醛反应生成了类似的氘代产物 **36a'-d₃**, 证明水参与了反应中质子交换.



Scheme 12

根据实验结果, 我们提出了如下可能机理 (Scheme 13): 首先, γ -取代联烯酸酯与叔磷作用形成 1,3-偶极中间体 **8**; 然后经过水参与的氢转移过程, 原位生成烯丙基磷叶立德中间体 **9**; 该磷叶立德通过 γ 碳负离子对醛进行亲核加成得到中间体 **39**. 作为共同的反应中间体, 在不同反应条件下, 中间体 **39** 分别化学选择性地导向不同的产物.

在较高温度下, 中间体 **39** 发生了分子内双键迁移, 生成了更稳定的中间体 **40**; 然后经分子内 Michael 加成关环及叔磷催化剂消除, 形成[3+2]环加成产物 **36** (Scheme 13, path a); 在苯酚添加剂存在下, 中间体 **39** 与另一分子醛反应得到中间体 **42**, 然后经 6-exo-trig 方式关环生成 **43**, 最后经质子转移和叔磷催化剂消除生成[2+2+2]环化产物 **37** (Scheme 13, path b); 在乙醇和甲苯混合溶剂中反应时, 中间体 **39** 直接经一系列质子迁移过程和磷的消去, 产生二烯醇产物 **38** (Scheme 13, path c).



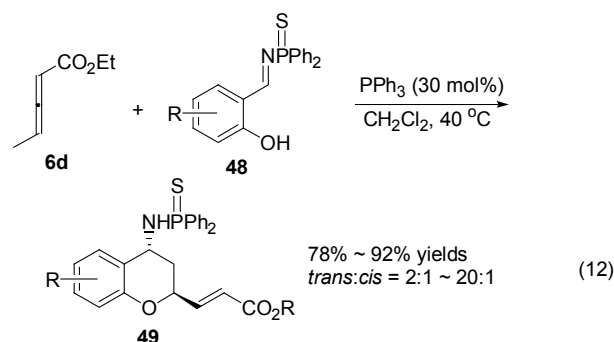
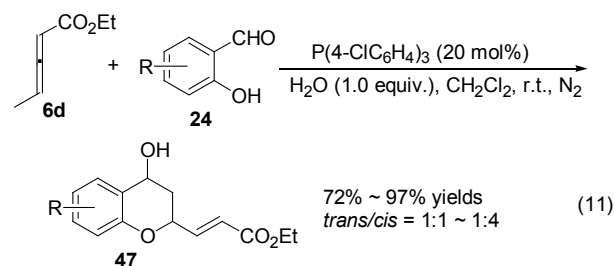
Scheme 13

值得注意的是, **6d** 与 γ -苄基和 γ -甲氧羰甲基联烯酸酯相比, 在叔磷作用下与醛反应时, 更倾向于发生 γ -甲基直接参与的磷催化化学转化, 而不是化学计量磷参与的 Wittig 烯化反应^[16]. 从机理上看, 取代基的性质差别决定了反应中原位生成的烯丙基磷叶立德中间体 **9** 与醛的化学反应性, 从而导致反应方式的不同 (Scheme 13). 当 $R=H$ 时, 磷叶立德中间体 **9** (由 **6d** 产生) 倾向于以烯丙基碳负离子共振式 **9- γ** 对醛进行亲核加成, 这种反应方式在动力学上是有利的, 从而导致叔磷催化 [3+2] 环加成等反应的发生; 与此相对照, 当 $R=Ph$ 或 CO_2Me 时, 由于苯基或酯基的共轭作用, 共振式 **9- α** 较 **9- γ** 具有更好的稳定性, 为中间体 **9** 的主要存在形式, 因而有利于和醛发生 Wittig 反应.

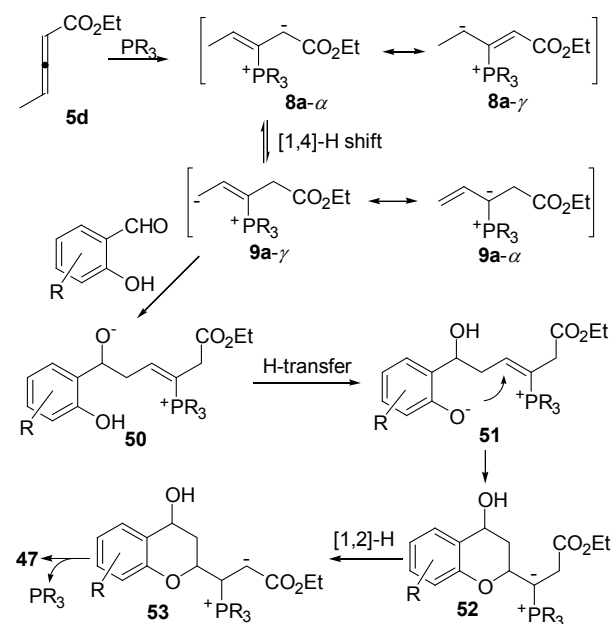
3.2 叔磷催化 γ -甲基联烯酸酯与水杨醛的环化反应

水杨醛具有亲电性的醛基和亲核性的酚羟基, 是一类重要的双官能团合成子, 广泛用于具有药物活性的苯并吡喃等氧杂环化合物的合成^[30]. 我们小组^[16b,31]发现, 在叔磷催化下, **6d** 同样通过 γ -甲基成键与水杨醛发生关环反应, 生成二氢苯并吡喃化合物 **47**. 反应在温和条件下进行, 多种取代水杨醛均能顺利地以 72%~97% 收率

和中等立体选择性得到相应的二氢苯并吡喃产物 (Eq. 11). 最近, 黄有小组^[32]将硫代磷酰水杨亚胺 **48** 应用于该反应, 以 78%~92% 收率和较高立体选择性制得了氨基取代的二氢苯并吡喃产物 **49** (Eq. 12).



根据氘代实验结果^[16b], 提出了 Scheme 14 所示的反应机理. 与上述 γ -甲基联烯与醛的反应类似, 首先叔磷与 **6d** 经亲核加成和质子转移步骤, 原位生成烯丙基磷叶立德 **9a**, 然后通过烯丙位碳负离子 **9a- γ** 与水杨醛羰基的亲核加成, 得到中间体 **50**, 经质子转移和分子内 Michael 加成关环产生中间体 **52**, 最后经过 [1,2] 质子转移及磷催化剂消除, 实现二氢苯并吡喃产物 **47** 的生成.



Scheme 14

4 结束语

利用亲核性叔磷与缺电子的烯丙基碳酸酯或联烯酸酯作用, 经必要的质子迁移步骤, 可以在中性和无盐条件下实现烯丙基磷叶立德的生成。我们的研究揭示, 如此原位形成的烯丙基磷叶立德与亲电试剂醛表现出丰富而独特的化学反应性。在化学计量叔磷作用下, 由烯丙基碳酸酯或联烯酸酯原位生成的烯丙基磷叶立德活性中间体, 与醛发生高度立体选择性的三组分 Wittig 烯化反应和 vinylogous Wittig 烯化反应, 该类反应为合成多取代 1,3-二烯衍生物提供了简单、高效的新方法; 在催化量叔磷作用下, γ -甲基联烯酸酯经烯丙基磷叶立德关键中间体与醛发生多个磷催化的环化反应, 为五元、六元含氧杂环化合物的合成提供了原子经济性的方法。随着研究的深入, 相信原位生成的烯丙基磷叶立德与其他亲电试剂的新反应还会不断涌现, 同时也会进一步促进磷叶立德在有机合成中的应用。

References

- [1] Kolodiazny, O. I. *Phosphorus Ylides: Chemistry and Application in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, 1999.
- [2] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- [3] Nicolaou, K. C.; Härter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 1997, 1283.
- [4] Riches, S. L.; Saha, C.; Filgueira, N. F. N.; Grange, E.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7626.
- [5] (a) Tamura, R.; Saegusa, K.; Kakihana, M.; Oda, D. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2723.
(b) Wang, Q.; El Khoury, M.; Schlosser, M. *Chem.-Eur. J.* **2000**, 6, 420.
(c) Robiette, R.; Richardson, J.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2394.
- [6] (a) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1035.
(b) Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3102.
(c) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 535.
(d) Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1005.
(e) Ye, L.-W.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1140.
(f) Nair, V.; Menon, R. S.; Sreekanth, A. R.; Abhilash, N.; Biju, A. T. *Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 520.
(g) Zhao, Q.-Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1724.
- [7] (a) Oda, R.; Kawabata, T.; Tanimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1653.
(b) McClure, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 8, 2401.
(c) Hedaya, E.; Theodoropoulos, S. *Tetrahedron* **1968**, 24, 2241.
(d) McCombie, S. W.; Luchaco, C. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5775.
(e) Heys, L.; Murphy, P. J.; Coles, S. J.; Gelbrich, T.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7151.
(f) Low, K. H.; Magomedov, N. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2003.
- [8] Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5447.
- [9] (a) Du, Y.; Lu, X.; Zhang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 1035.
(b) Du, Y.; Feng, J.; Lu, X. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1987.
(c) Feng, J.; Lu, X.; Kong, A.; Han, X. *Tetrahedron* **2007**, 63, 6035.
(d) Zheng, S.; Lu, X. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4481.
(e) Zheng, S.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4532.
(f) Zheng, S.; Lu, X. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3978.
(g) Deng, H.-P.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 783.
- [10] (a) Chen, Z. L.; Zhang, J. L. *Chem.-Asian J.* **2010**, 5, 1542.
(b) Tian, J.; Zhou, R.; Sun, H.; Song, H.; He, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2374.
(c) Xie, P. Z.; Huang, Y.; Chen, R. Y. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3768.
- [11] (a) Deng, H.-P.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3348.
(b) Zhong, F.; Han, X.; Wang, Y.; Lu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7837.
(c) Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas, C. F. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 4672.
(d) Ye, L. W.; Sun, X. L.; Wang, Q. G.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5951.
(e) Wang, Q.-G.; Zhu, S.-F.; Ye, L.-W.; Zhou, C.-Y.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1914.
(f) Zhou, R.; Wang, J.; Song, H.; He, Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 580.
- [12] Zhou, R.; Wang, C.; Song, H.; He, Z. *Org. Lett.* **2010**, 12, 976.
- [13] Ye, S.; Wang, T.; Shen, L.-T. *Synthesis* **2011**, 2011, 3359.
- [14] (a) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2829.
(b) Xu, S.; He, Z. *Sci. Sinica Chim.* **2010**, 40, 856 (in Chinese). (徐四龙, 贺峰杰, 中国科学: 化学, **2010**, 40, 856.)
(c) Zhang, X.-C.; Cao, S.-H.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1548.
(d) Zhao, Q.; Han, X.; Wei, Y.; Shi, M.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 970.
- [15] (a) Trost, B. M.; Kazmaier, U. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7933;
(b) Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1921.
- [16] (a) Xu, S.; Zhou, L.; Zeng, S.; Ma, R.; Wang, Z.; He, Z. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3498.
(b) Ma, R.; Xu, S.; Tang, X.; Wu, G.; He, Z. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1053.
- [17] Tang, X.; Zhang, B.; He, Z.; Gao, R.; He, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 2007.
- [18] Jacobsen, M. J.; Funder, E. D.; Cramer, J. R.; Gothelf, K. V. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3418.
- [19] (a) Tran, Y. S.; Martin, T. J.; Kwon, O. *Chem.-Asian J.* **2011**, 6, 2101.
(b) Tran, Y. S.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12632.
(c) Guo, H. C.; Xu, Q. H.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6318.
(d) Liang, Y.; Liu, S.; Yu, Z.-X. *Synlett* **2009**, 2009, 905.
(e) Martin, T. J.; Vakhshori, V. G.; Tran, Y. S.; Kwon, O. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2586.
(f) Guan, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2673.
- [20] Xu, S.; Zhou, L.; Ma, R.; Song, H.; He, Z. *Org. Lett.* **2010**, 12, 544.
- [21] Xu, S.; Zou, W.; Wu, G.; Song, H.; He, Z. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3556.
- [22] (a) Perez, L. J.; Shimp, H. L.; Micalizio, G. C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7211.
(b) Clark, D. A.; Kulkarni, A. A.; Kalbarczyk, K.; Schertzer, B.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15632.
- [23] (a) Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 821.
(b) Date, S. M.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 386.
(c) He, Z.; Tang, X.; He, Z. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 1518.
(d) Khong, S. N.; Tran, Y. S.; Kwon, O. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4760.
(e) Xu, S.; Chen, R.; He, Z. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7528.
- [24] (a) Liang, Y.; Liu, S.; Xia, Y. Z.; Li, Y. H.; Yu, Z. X. *Chem.-Eur. J.* **2008**, 14, 4361.

- (b) Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470.
- [25] Virieux, D.; Guillouzie, A.-F.; Cristau, H.-J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3710.
- [26] (a) Berenguer, M. J.; Castells, J.; Galard, R. M.; Moreno-Manas, M. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 495.
(b) Font, J.; March, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3601.
(c) Sunggak, K.; Youn, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2901.
- [27] Xu, S.; Zhou, L.; Ma, R.; Song, H.; He, Z. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 8698.
- [28] Bellur, E.; Feist, H.; Langer, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10865.
- [29] Ma, R. *M.S. Thesis*, Nankai University, Tianjin, **2010** (in Chinese). (马仁芹, 硕士论文, 南开大学, 天津, **2010**.)
- [30] (a) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3057.
(b) Zhao, G.-L.; Shi, Y.-L.; Shi, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4527.
(c) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1499.
- [31] Tang, X. *M.S. Thesis*, Nankai University, Tianjin, **2007** (in Chinese). (汤小芳, 硕士论文, 南开大学, 天津, **2007**.)
- [32] Meng, X.; Huang, Y.; Zhao, H.; Xie, P.; Ma, J.; Chen, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 991.

(Li, L.)