

有机叔磷催化缺电子炔酯(炔酮)环加成反应研究进展

张甲勇^b 木尼热·阿布都克力木^{*,a} 苗志伟^{*,a,b}^(a) 喀什大学化学与环境科学学院 新疆喀什 844006^(b) 南开大学化学学院 元素有机化学研究所 天津 300071

摘要 有机磷小分子催化剂是一类具有较强亲核性的路易斯碱,在有机合成研究领域具有广泛应用.缺电子炔酯或炔酮与叔磷发生亲核加成反应可以生成两性离子中间体,进而发生各种有机化学反应,包括异构化反应、 α -、 β -、 γ -加成反应以及[2+2]、[3+2]、[4+2]环加成反应,其中环加成反应为构建各种药物分子、天然产物以及生物活性分子提供了有效的手段,因此研究有机磷催化缺电子炔酯(炔酮)的环加成反应具有重要的意义,综述了近年来有机磷催化缺电子炔酯(炔酮)环加成反应研究进展与应用.

关键词 有机叔磷催化; 缺电子炔酯(炔酮); 环加成反应

Research Progress of Organophosphine-Catalyzed Annulation Reaction of Electron-Deficient Alkynoates or Ynones

Zhang, Jiayong^b Abudukeremu, Munira^{*,a} Miao, Zhiwei^{*,a,b}^(a) College of Chemistry and Environmental Sciences, Kashgar University, Kashgar 844006^(b) College of Chemistry, Research Institute of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071

Abstract Organophosphine catalyst is a kind of strong nucleophilic Lewis base. It is widely used in the field of organic synthesis. An active and important zwitterion intermediate can be generated via nucleophilic addition of the tertiary phosphine to electron-deficient alkynoates or ynones and achieves further transformation, including isomerization, α -, β -, γ -addition reactions and [2+2], [3+2], [4+2] cycloaddition reactions. Varieties of pharmaceuticals, natural products and other bioactive moleculars could be efficiently synthesized through organophosphine-catalyzed cycloaddition reaction. The research of organophosphine-catalyzed cycloaddition reaction of electron-deficient alkynoates or ynones has gained more attention. The recent development of organophosphine-catalyzed cycloaddition reaction of electron-deficient alkynoates or ynones is summarized.

Keywords tertiary organophosphine-catalyzed reaction; electron-deficient alkynoates (ynones); cycloaddition reaction

Lewis 碱有机小分子催化剂主要分为有机磷类、有机胺类以及有机醇类等三种类型,相对于金属催化剂以及酶催化剂,有机小分子催化剂具有高效、反应操作条件容易控制、价格便宜和对环境的污染及危害小等优点.叔磷是一类具有较强亲核性的有机磷小分子催化剂,其中所含有的磷原子是富电子中心,可以与底物作用生成两性活性中间体,同时有机叔磷催化剂利用自身结构因素可以控制反应的非对映选择性或对映选择性,最后经过其离去生成相应的产物^[1].炔酯或炔酮类化合物作为一种非常重要的反应底物,可以在有机磷小分子催化下

发生一系列反应,包括异构化反应、 α -、 β -、 γ -加成反应以及[2+2]、[3+2]、[4+2]环加成反应(Scheme 1)^[2]. Scheme 2 中列出了常见的叔磷催化剂包括三苯基磷(PPh₃)、三丁基磷(PBu₃)及部分手性磷催化剂等.

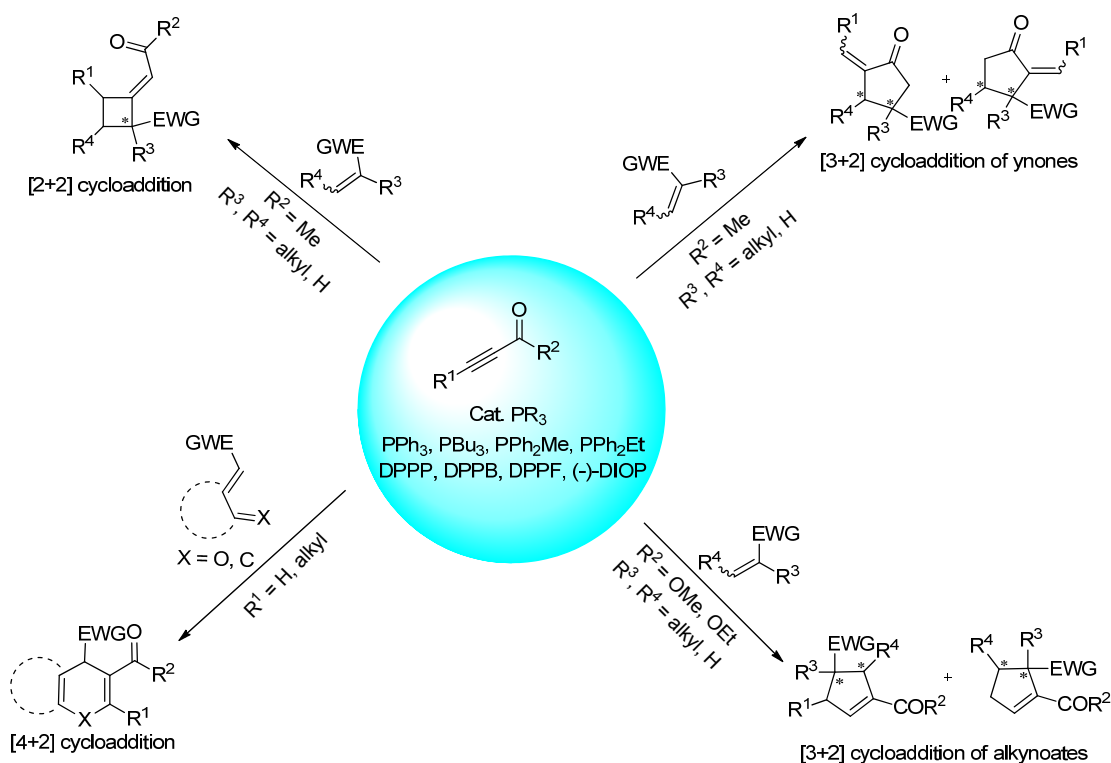
有机叔磷催化剂催化缺电子炔酯(炔酮)的环加成反应可以构建各种碳环或杂环化合物,为合成各种药物分子、天然产物分子以及生物活性分子提供了高效简便的合成方法.其中有机叔磷催化缺电子炔酯(炔酮)的[2+2]、[3+2]和[4+2]环加成反应最为常见^[3],成为近年来有机化学家的研究热点.

* Corresponding author. E-mail: miaozhiwei@nankai.edu.cn

Received May 7, 2017; revised June 28, 2017; published online July 7, 2017.

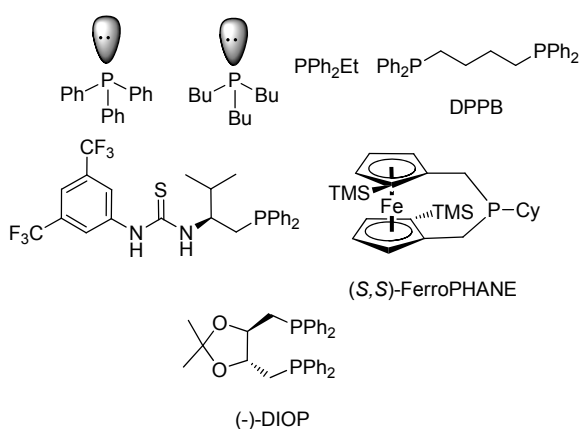
Project supported by the Committee of Science and Technology of Xinjiang (No. 2016D01A016).

新疆维吾尔自治区自然科学基金(No. 2016D01A016)资助项目.



图式 1 有机膦催化炔酯(炔酮)环化反应类型

Scheme 1 Organophosphine catalyzed cycloaddition of alkynoates (ynones)



图式 2 常见的有机膦催化剂

Scheme 2 Common organophosphine catalysts

1 叔膦催化缺电子炔酯环加成反应

1.1 叔膦催化缺电子炔酯[3+2]环加成反应

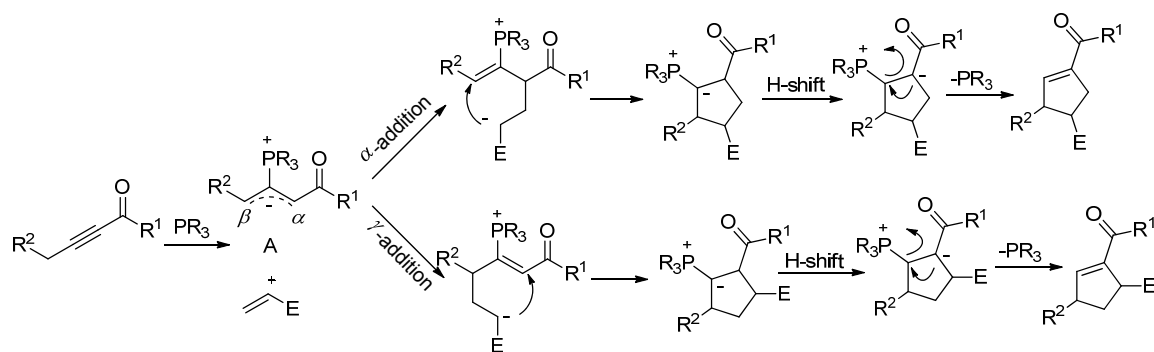
缺电子炔酯在有机叔膦的催化下会生成类似于联烯的两性离子中间体 **A**, 该中间体主要与 α,β -不饱和活泼烯烃发生[3+2]环加成反应, 生成五元碳环或五元杂环化合物, 反应机理如 Scheme 3 所示. 首先叔膦 PR_3 与炔酯发生亲核加成反应, 生成中间体 **A**, 然后中间体 **A** 与 α,β -不饱和活泼烯烃发生 α -或者 γ -加成反应, 再经过迈克尔加成反应以及质子迁移, 最后离去叔膦 PR_3 得到

目标产物.

1995 年, 陆熙炎课题组^[4]在研究联烯[3+2]环加成反应的基础上, 利用 2-丁炔酸乙酯 **1** 与带有吸电子基团的 α,β -不饱和活泼烯烃(*E*)-丁烯二酸二乙酯(**2**)反应, 在 10 mol%三丁基膦的催化下, 以苯为溶剂在氩气保护下, 室温发生[3+2]环加成反应, 以 88%的收率得到多取代环戊烯化合物 **3** (Scheme 4).

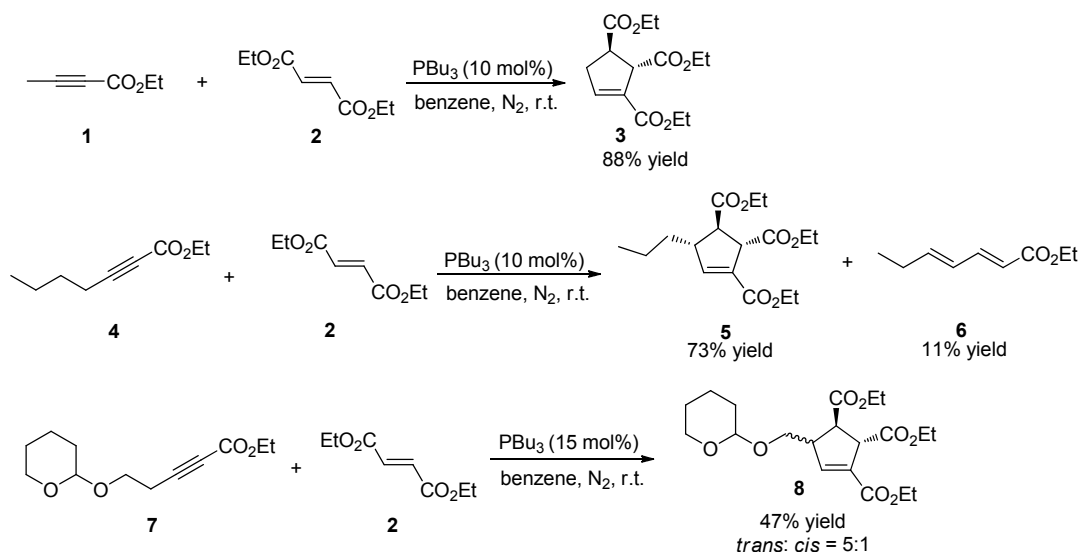
1999 年, 陆熙炎课题组^[5]报道了在 10 mol%三丁基膦的催化下, 以苯为溶剂室温条件下 2-炔基庚酸乙酯(**4**)与(*E*)-丁烯二酸二乙酯(**2**)发生[3+2]环加成反应, 以 73%的收率得到环戊烯骨架结构化合物 **5**, 同时以 11%的收率得到了化合物 **4** 的异构化产物 **6** (Scheme 4). 与此同时, 以炔酯类化合物 **7** 和(*E*)-丁烯二酸二乙酯(**2**)为底物, 在 15 mol%三丁基膦的催化下, 以 47%的收率得到 *trans*:*cis*=5:1 的四取代环戊烯化合物 **8** (Scheme 4)^[5].

2003 年, 陆熙炎课题组^[6]报道了三丁基膦催化丁炔酸叔丁酯(**10**)与具有环外双键底物 **9** 参与的[3+2]环加成反应, 以大于 97:3 的区域选择性构建了环戊烯骨架结构的螺环化合物 **11a** 和 **11b** (Eq. 1). 实验结果显示三丁基膦催化该环加成反应的区域选择性受反应底物分子结构的影响较大, 当作为三碳合成子的丁炔酸酯由乙酯变为叔丁酯时, 该反应的区域选择性会得到明显提



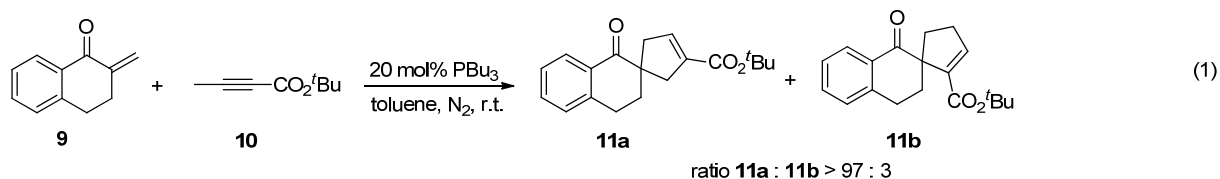
图式3 叔磷催化炔酯[3+2]环加成反应

Scheme 3 Tertiary organophosphines catalyze [3+2] cycloaddition of alkynoates



图式4 三丁基磷催化炔酯与(E)-丁烯二酸二乙酯的[3+2]环加成反应

Scheme 4 Tributylphosphine catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of alkynoates with diethyl fumarate

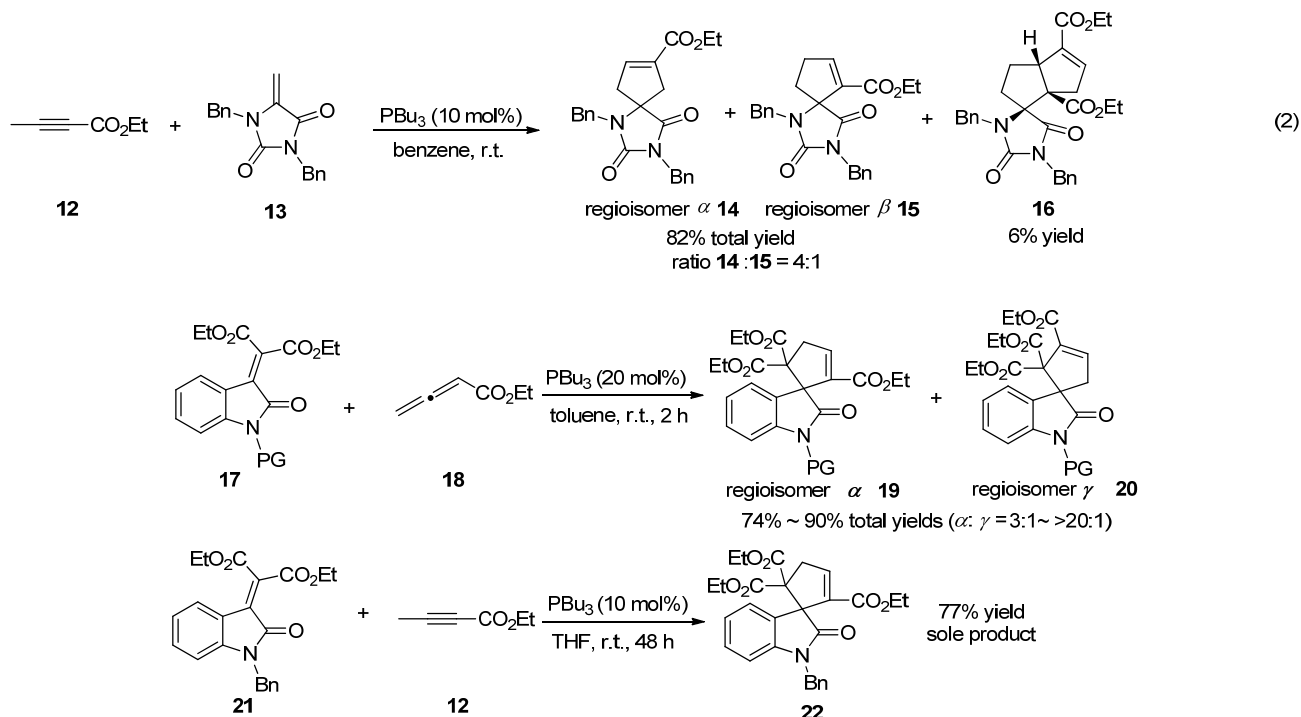


高,这可能与反应过程中形成中间体的空间位阻效应有关。

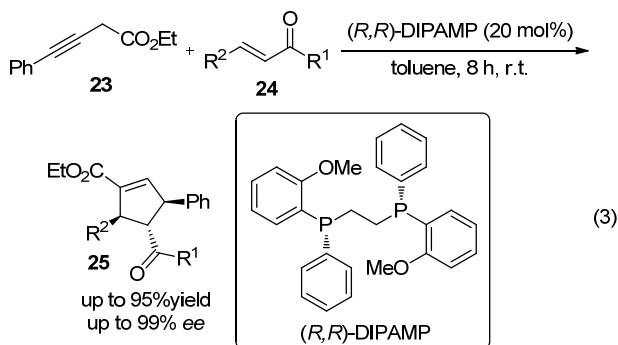
2005年,White课题组^[7]利用2-丁炔碳酸乙酯(**12**)与烯基咪唑烷二酮环化合物**13**为底物,在10 mol%三丁基磷催化条件下,以苯为溶剂室温条件下发生[3+2]环加成反应,以82%的总收率得到两种比例为4:1的 α 与 γ 加成的环戊烯类螺环化合物**14**和**15**。反应体系中生成的产物**15**可以再一次发生[3+2]环加成反应,以6%的收率得到连续[3+2]/[3+2]环加成产物**16**,这是一种构建复杂多环骨架结构化合物的合成方法(Eq. 2)。

2011年,施敏课题组^[8]利用丙二酸二乙酯和靛红衍

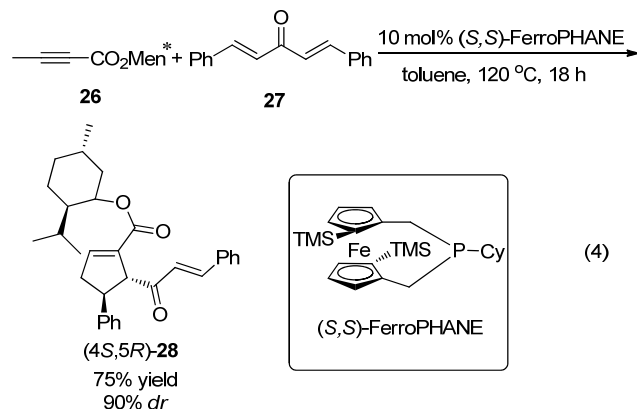
生的不饱和活泼烯烃**17**与丙二烯碳酸酯类联烯**18**,以20 mol% PBu_3 为催化剂,以甲苯为溶剂在室温条件下反应2 h,以90%的总收率得到了 α 加成和 γ 加成产物环戊烯螺环化合物**19**和**20**,反应的区域选择性最高为 $\alpha:\gamma>20:1$ (Scheme 5, a)。如果将联烯类底物更换成2-丁炔碳酸乙酯**12**,以10 mol% PBu_3 为催化剂,以THF为溶剂在室温下反应48 h,能够以77%的收率得到单一结构的 α 加成的环戊烯螺环化合物**22**。炔酯在叔磷作用下可生成与联烯类似的中间体,有利于反应的正常进行,同时反应溶剂以及反应底物N端保护基的不同,对改变该反应的区域选择性有一定影响(Scheme 5)。

图式 5 三丁基磷催化 2-丁炔酸乙酯与 α,β -不饱和和活泼烯烃的[3+2]环加成反应Scheme 5 Tributylphosphine catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of ethyl 2-butynoate with α,β -unsaturated olefin

2010 年, Loh 课题组利用 3-丁炔碳酸乙酯 **23** 与查尔酮类化合物 **24**, 在 20 mol% 手性双膦催化剂 (*R,R*)-DIPAMP 的催化下发生[3+2]环加成反应, 以甲苯为溶剂, 在室温下反应 8 h, 以 95% 的收率和 99% *ee* 构建了含有三个连续手性中心的环戊烯多取代化合物 **25** (Eq. 3)^[9].

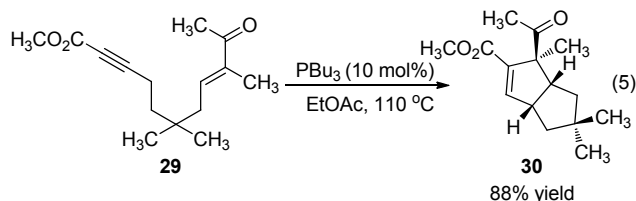


2010 年, Marinetti 课题组^[10]利用手性薄荷醇衍生的 2-炔基丁酸酯(**26**)与查尔酮类化合物 **27**, 在 10 mol% 手性叔膦 (*S,S*)-FerroPHANE 催化下, 以甲苯为溶剂在 120 °C 下反应 18 h, 以 75% 的收率和 90% *dr* 值得到环戊烯骨架结构的化合物 **28**, 该反应中的炔酯 **26** 含有位阻较大的薄荷醇手性辅基, 同时利用含有二茂铁结构的手性叔膦作为催化剂, 通过协同效应控制该反应的非对映选择性(Eq. 4).



2013 年, Krische 课题组^[11]利用分子内同时含有 2-炔基碳酸酯和 α,β -不饱和甲基酮结构的化合物 **29** 为底物, 在 10 mol% PBu_3 的催化下, 以乙酸乙酯为溶剂在 110 °C 条件下发生分子内的[3+2]环加成反应, 以 88% 的收率合成具有环戊烯骨架结构的多取代并环化合物 **30** (Eq. 5). 通过设计合成结构复杂的反应底物, 发生叔膦催化的分子内的[3+2]环加成反应是一种高效构建复杂并环结构骨架化合物的新型合成策略.

2014 年, Miller 课题组^[12]报道了合成环戊烯并环己内酯化物的新方法. 反应利用 100 mol% PCy_3 作为催化剂, 以 THF 为溶剂在室温反应条件下催化 2-丁炔碳酸甲酯 **31** 与芳基酮酸甲酯 **32** 发生环化反应, 该反应以 68% 的收率得到环戊烯并环己内酯化合物 **33**. 反应机



理是首先叔磷对炔酯发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 进一步与另一分子炔酯发生亲核加成反应, 生成中间体 **B**, 然后中间体 **B** 发生质子迁移后, 与芳基酮酸酯 **32** 发生亲核加成反应生成中间体 **C**, 然后中间体 **C** 经过分子内的亲核加成以及质子迁移, 生成中间体 **E**, 然后经过分子内的亲核加成, 离去 MeO^- , 生成中间体 **F**, 经过分子内的质子迁移生成中间体 **G**, 然后在 MeO^- 的作用下脱掉质子, 离去 MeOH , 生成中间体 **H**, 最后经过分子内[3+2]环加成反应生成最终的产物 **33** (Scheme 6).

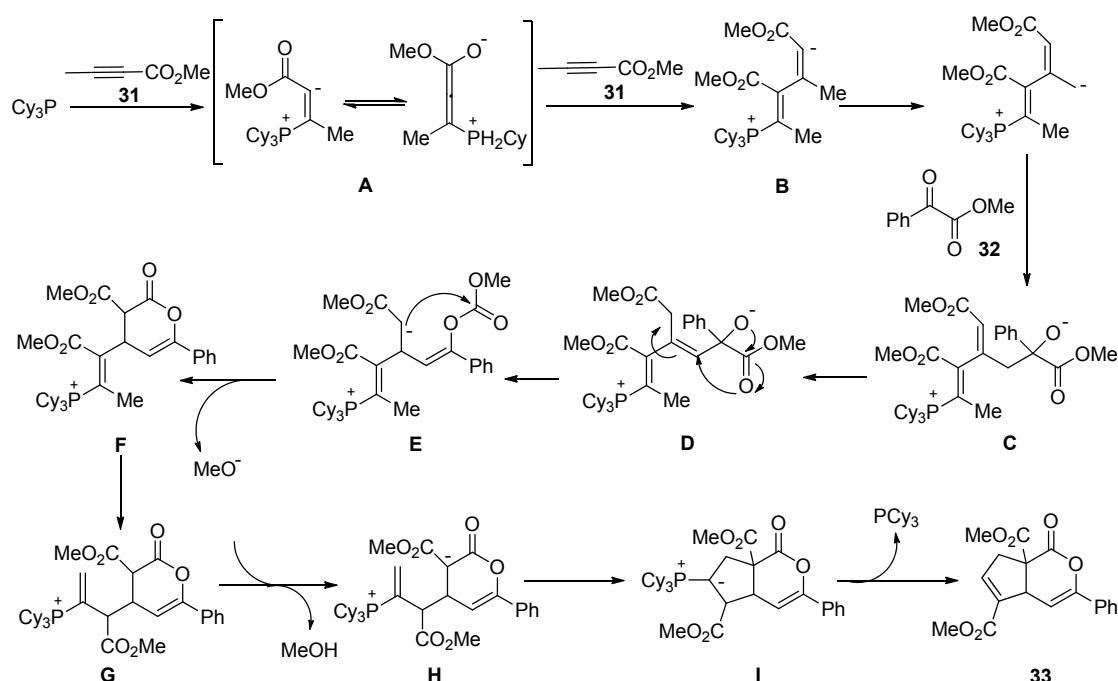
2014 年, Yan 课题组^[13]报道了叔磷参与的多组分[3+2]环加成反应. 利用当量的 PPh_3 、丁炔二碳酸酯 **34** 及靛红衍生的 α, β -不饱和酮 **35** 为反应底物, 以 DME 为溶剂, 从 0°C 升到室温, 能够以 92% 的收率得到含有三苯基磷和靛红骨架结构的螺环环戊烯类化合物 **36** (Scheme 7). 反应机理是首先 PPh_3 与丁炔二碳酸酯 **34** 发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 进而与不饱和酮 **35** 发生 Michael 加成反应生成中间体 **B**, 然后发生分子内的亲核加成反应生成中间体 **C**, 同时脱去一分子 R^1OH 生

成中间体 **D**, 最后经过质子迁移生成最终的产物 **36** (Scheme 7).

2016 年, 崔海磊课题组^[14]报道了丙二腈与靛红衍生的活泼烯烃 **37** 与 3-丁基丙炔芳香酮 **38** 在微波的协助下, 以叔磷 PPh_3 作为催化剂, 发生[3+2]环加成反应, 以 87% 的收率和大于 20:1 的非对映选择性构建了含有靛红骨架结构的环戊烯类化合物 **39** (Eq. 6). 其中 3-丁基丙炔芳香酮的 γ 位连有丙基, 通过位阻效应可以有效控制该反应的非对映选择性.

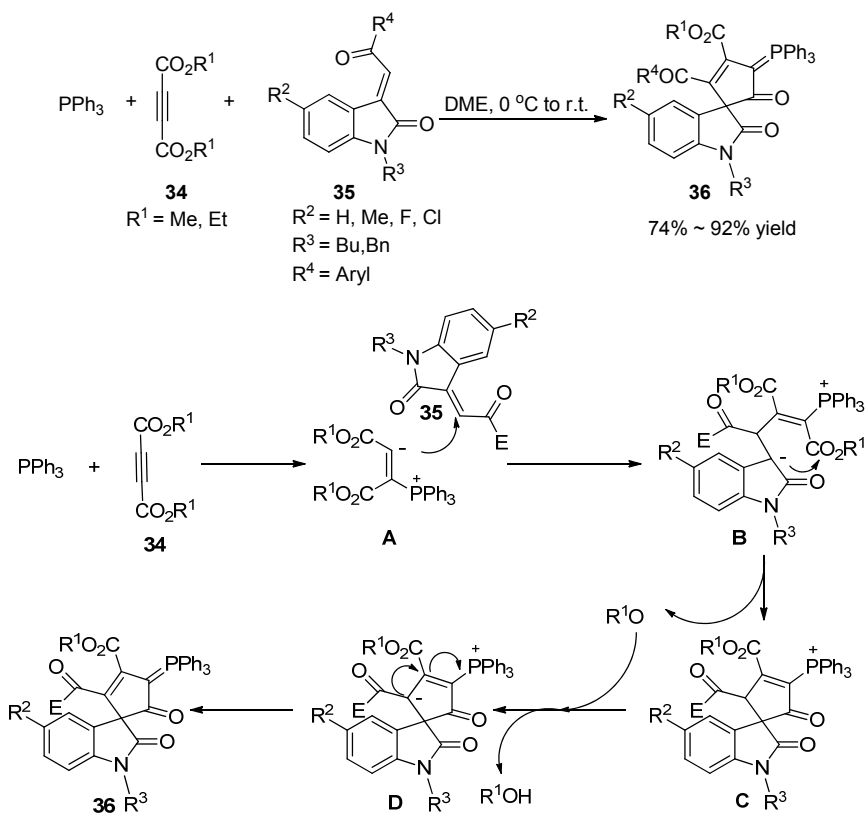
2016 年, 苗志伟课题组^[15]报道了有机叔磷催化的基于 γ -苄基-2-丁炔碳酸乙酯类化合物与罗丹宁衍生的 α, β -不饱和和活泼烯烃的[3+2]环加成反应. 首先利用 γ -苄基-2-丁炔碳酸乙酯类化合物 **40** 与罗丹宁衍生的 α, β -不饱和和活泼烯烃 **41** 在 20 mol% 三丁基磷的催化下, 以甲苯为溶剂在室温下反应 24 h, 即可以高达 99% 的收率和大于 20:1 的 *d.r.* 值得到含有罗丹宁骨架结构的螺环环戊烯类化合物 **42** (Scheme 8).

进一步利用简便高效的四组分“一锅法”反应策略, 以 γ -苄基-2-丁炔碳酸乙酯(**43**)、 β -芳基丙炔酸乙酯 **44**、胺类化合物 **45** 和 CS_2 **46** 为底物, 在 20 mol% 三丁基磷的催化下, 以甲苯为溶剂在室温下反应 24 h, 发生连续的[3+2]/[3+2]环加成反应, 以 92% 的收率和大于 20:1 的 *dr* 值得到含有罗丹宁骨架结构的螺环环戊烯类化



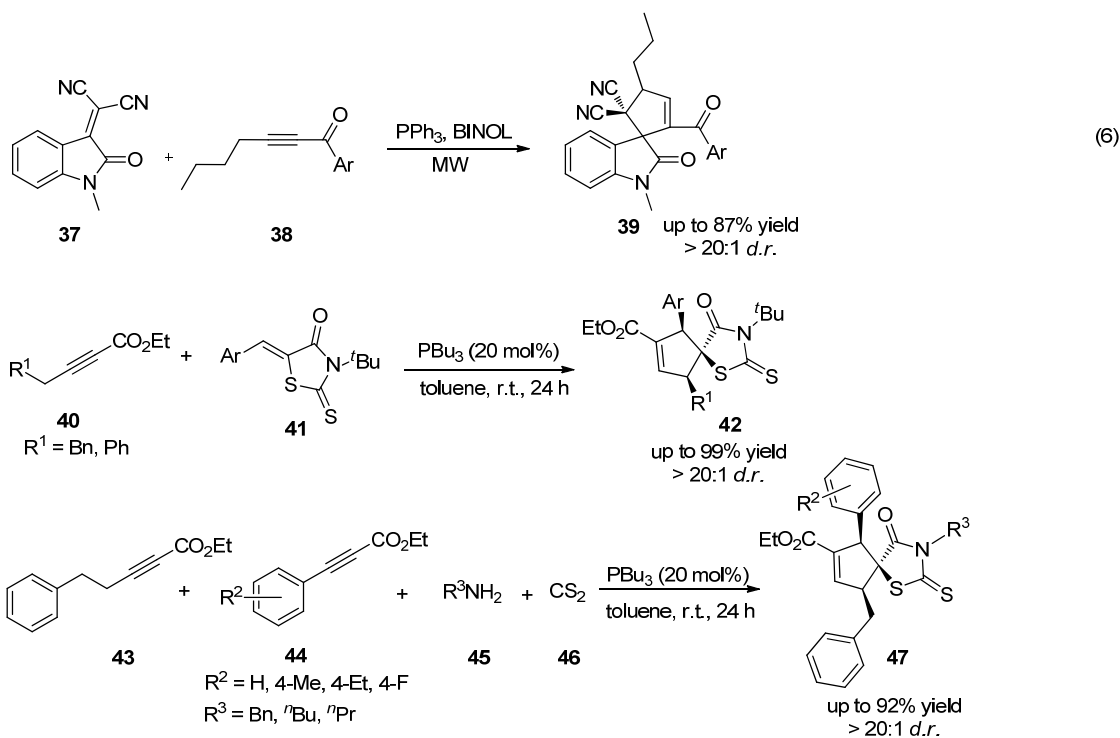
图式 6 三环己基磷催化 2-丁炔酸甲酯与 α -羰基碳酸酯类化合物的环化反应及反应机理

Scheme 6 Tricyclohexylphosphine catalyzed cycloaddition reaction of methyl 2-butynoate with α -carbonyl carbonate ester and reaction mechanism



图式 7 三苯基膦参与丁炔二酸酯类化合物的多组分的环化反应及反应机理

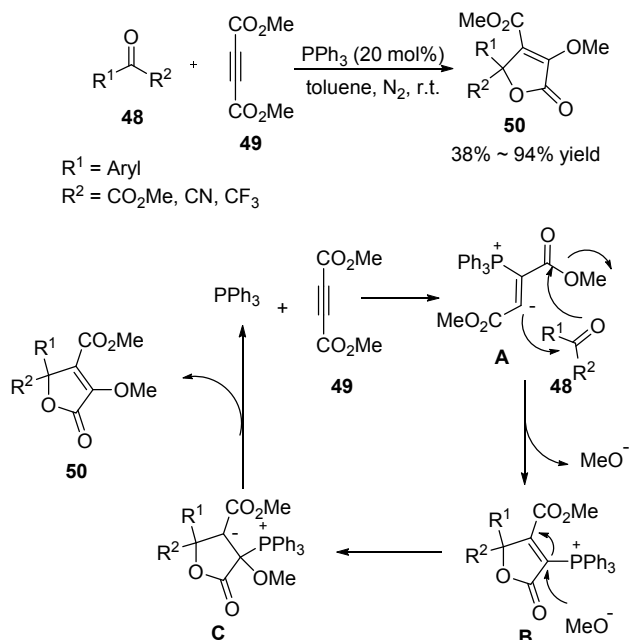
Scheme 7 Triphenylphosphine mediated multicomponent cycloaddition reaction of dialkyl acetylenedicarboxylate and reaction mechanism

图式 8 三丁基膦催化炔酯与罗丹宁衍生的 α,β -不饱和和活泼烯烃的[3+2]或连续[3+2]/[3+2]环加成反应

Scheme 8 Tributylphosphine catalyzed [3+2] or sequential [3+2]/[3+2] cycloaddition reaction of alkynoates with rhodamine derived α,β -unsaturated olefin

合物 **47** (Scheme 8)^[15]. 实验结果证明, 当炔酯的 R^1 基团由苯基改为苄基时, 该反应的非对映选择性得到了明显的提高, 说明空间位阻效应对该类反应的非对映选择性具有一定影响.

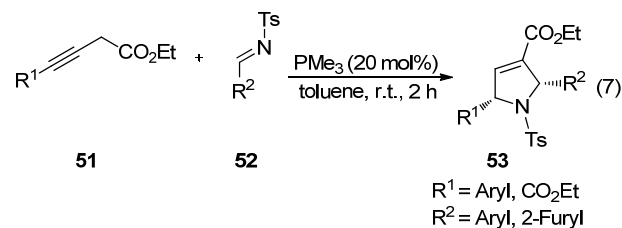
1996 年, Takaya 课题组^[16]报道了叔磷催化炔酯与酮的[3+2]重排反应. 以 α -羰基碳酸酯类化合物 **48** 与丁炔二酸二甲酯 **49** 为反应底物, 以 20 mol% PPh_3 为催化剂, 在氮气保护下以甲苯为溶剂, 在室温条件下发生[3+2]重排反应, 以 94% 的收率得到具有呋喃环戊酮类似物结构的化合物 **50** (Scheme 9). 反应机理是首先 PPh_3 与丁炔二酸二甲酯 **49** 发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 然后中间体 **A** 与 α -羰基碳酸酯类化合物 **48** 发生连续分子间亲核加成反应和分子内的亲核加成反应生成中间体 **B**, 离去的 MeO^- 与中间体 **B** 发生加成反应, 生成中间体 **C**, 最后离去 PPh_3 生成目标产物 **50** (Scheme 9).



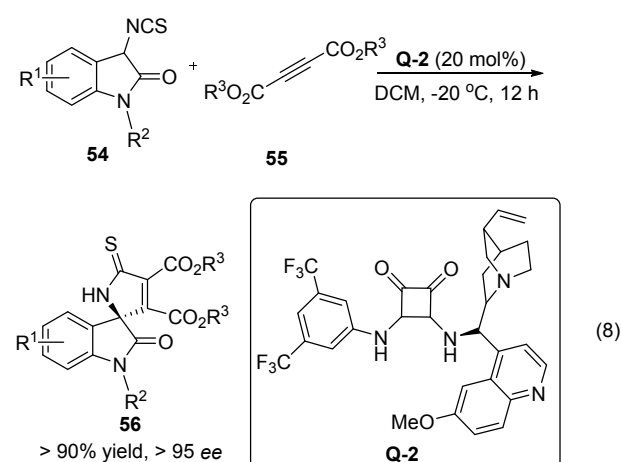
图式 9 三苯基膦催化 α -羰基碳酸酯类化合物与丁炔二酸二甲酯的[3+2]环加成反应和反应机理

Scheme 9 Triphenylphosphine catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of α -carbonyl carbonate ester with dimethyl acetylenedicarboxylate and reaction mechanism

2011 年, Loh 课题组^[17]报道了 PMe_3 催化炔酯与亚胺的[3+2]环加成反应. 利用 3-丁炔碳酸乙酯(**51**)与带有 Ts 基团取代的活泼亚胺类化合物 **52** 为反应底物, 在 20 mol% 三甲基膦催化下, 以甲苯为溶剂在室温条件下反应 2 h, 即可以较高的产率构建多取代二氢吡咯 **53** (Eq. 7). 反应结果显示利用叔磷催化炔酯与亚胺的反应, 是一种构建含有多取代基团二氢吡咯结构骨架的重要反应途径.

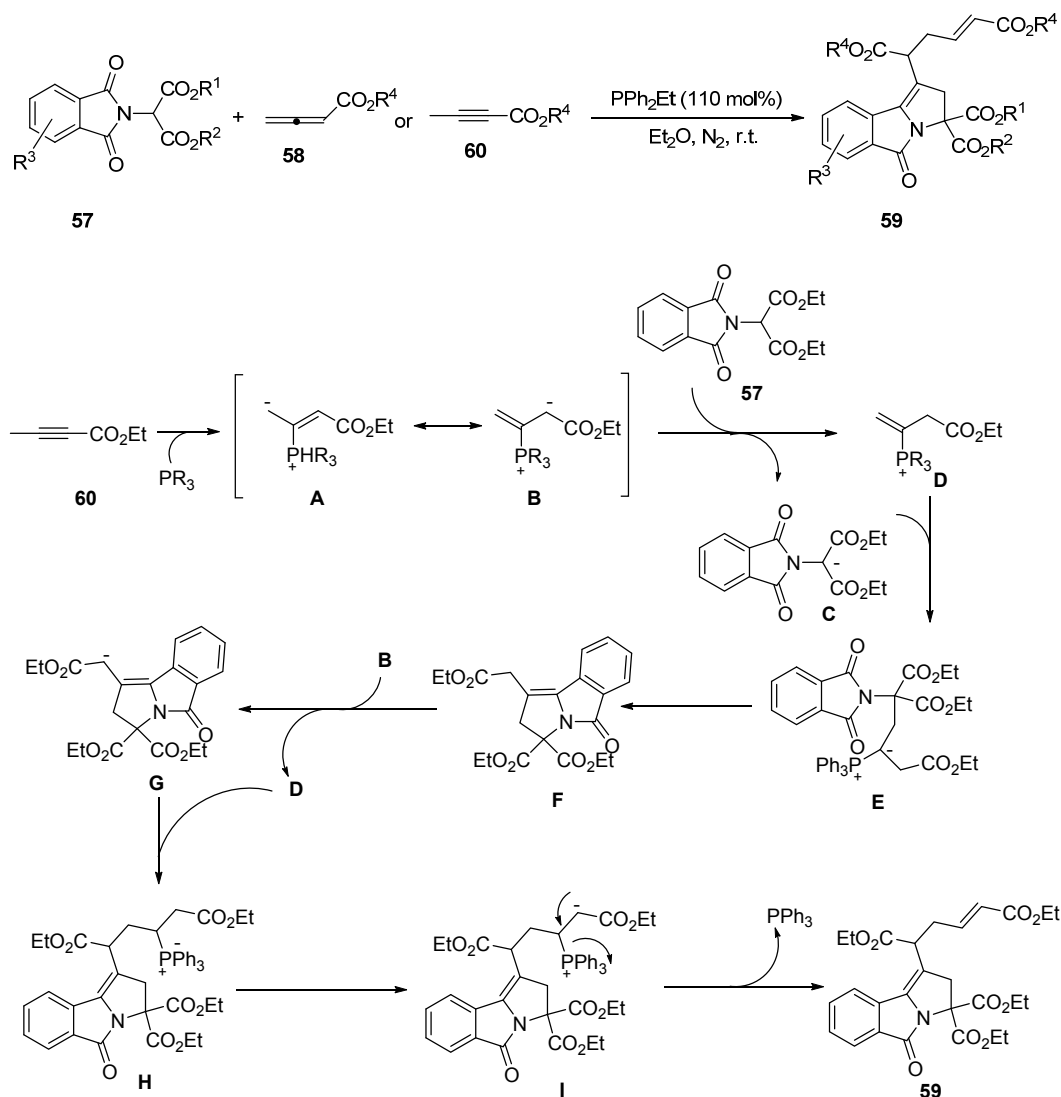


2013 年, 施敏课题组^[18]报道了以丁炔二碳酸酯化合物 **54** 作为合成子, 与 3-位异硫氰酸根取代的靛红 **55** 发生反应, 在以具有方酰胺结构的奎宁衍生的双功能团催化剂 **Q-2** 催化下发生[3+2]环加成反应, 以高于 90% 的收率和大于 95% *ee* 构建了五元杂环螺环化合物 **56** (Eq. 8).



2017 年, Zhou 课题组^[19]报道了叔磷介导的邻苯二甲酰亚胺 **57** 与联烯酸酯 **58** 的[3+2]多米诺环化反应, 能以良好的收率得到高度官能团化的吡咯异吡啶啉衍生物 **59**. 当底物换作 2-丁炔酸乙酯 **60** 时, 与邻苯二甲酰亚胺在相同条件下反应, 同样可以良好至较高的收率得到目标产物 **59** (Scheme 10). 该反应可能经历了 γ -umpolung 加成反应/分子内 Wittig 反应/ γ -umpolung 加成反应的串联过程, 不仅拓展了联烯酸酯及炔酯的合成应用, 同时也扩大了叔磷参与关环反应的适用范围.

反应机理是首先叔磷 PR_3 与 2-丁炔酸乙酯(**60**)发生亲核加成反应, 生成中间体 **A**, 然后与邻苯二甲酰亚胺 **57** 发生质子交换生成中间体 **C** 和 **D**, 进一步发生迈克尔加成反应生成中间体 **E**, 然后发生分子内的质子迁移以及 Aldol 反应, 脱掉一分子 H_2O 生成中间体 **F**. 在中间体 **B** 的作用下中间体 **F** 发生分子间的质子迁移生成中间体 **D** 和 **G**, 中间体 **D** 与 **G** 发生迈克尔加成反应生成中间体 **H**, 经过分子内的质子迁移以及离去叔磷 PR_3 , 生成最终的产物 **59** (Scheme 10).



图式 10 二苯基乙基膦催化邻苯二甲酰亚胺与联烯或炔酯的[3+2]环加成反应及反应机理

Scheme 10 PPh_2Et catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of phthalimidomalonates with allenoates or alkynoates and reaction mechanism

1.2 叔膦催化缺电子炔酯[4+2]环加成反应

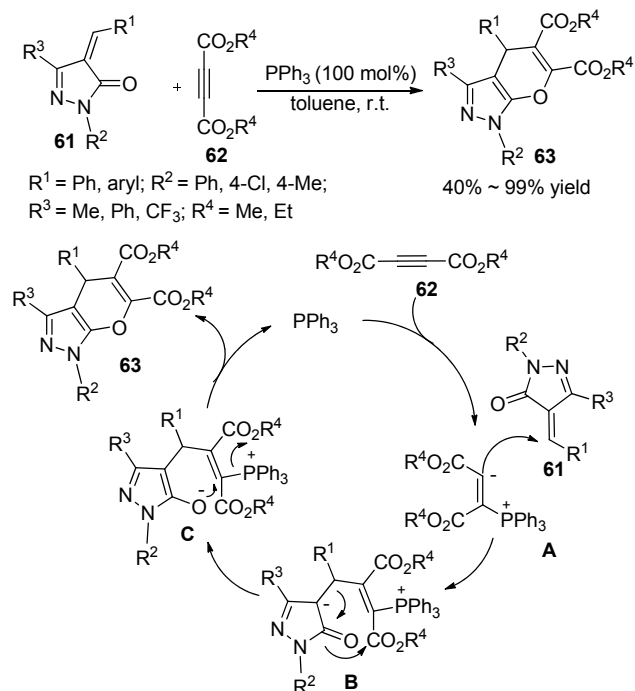
2015 年, 杜大明课题组^[20]报道了叔膦催化吡唑酮与苯甲醛类化合物衍生的 α,β -不饱和酮 **61** 和丁炔二碳酸酯 **62** 的[4+2]环加成反应. 在 100 mol% PPh_3 的催化下, 室温以甲苯为溶剂, 该反应以 99% 的产率得到多取代吡唑并吡喃化合物 **63**. 反应机理是首先 PPh_3 与丁炔二碳酸酯 **62** 发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 然后与 α,β -不饱和酮 **61** 发生分子间 Michael 加成反应生成中间体 **B**, 最后经过质子迁移以及环化反应同时离去 PPh_3 , 生成最终的产物 **63** (Scheme 11).

2012 年, Kwon 课题组^[21]报道了在 10 mol% PPh_3 的催化下制备多取代喹啉衍生物的新方法. 该反应以邻氨基苯甲醛或酮 **64** 和 2-炔基丁酮 **65** 为反应底物, 以乙腈为溶剂, 在室温条件下先发生 Michael 加成反应, 然后

再发生一次分子内的 Aldol 反应, 最后经过盐酸的处理, 异构化为多取代具有喹啉结构的化合物 **66**. 反应机理是首先 PPh_3 与 2-炔基丁酮 **65** 发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 然后与邻氨基苯甲醛 **64** 发生质子交换生成中间体 **B** 和 **C**, 进而发生亲核加成反应生成中间体 **D**, 中间体 **D** 发生分子内的 Aldol 反应生成中间体 **E**, 经过质子迁移以及离去 PPh_3 , 生成中间体 **G**, 最后在 HCl 的作用下离去 TsCl 和 H_2O 生成产物 **66** (Scheme 12).

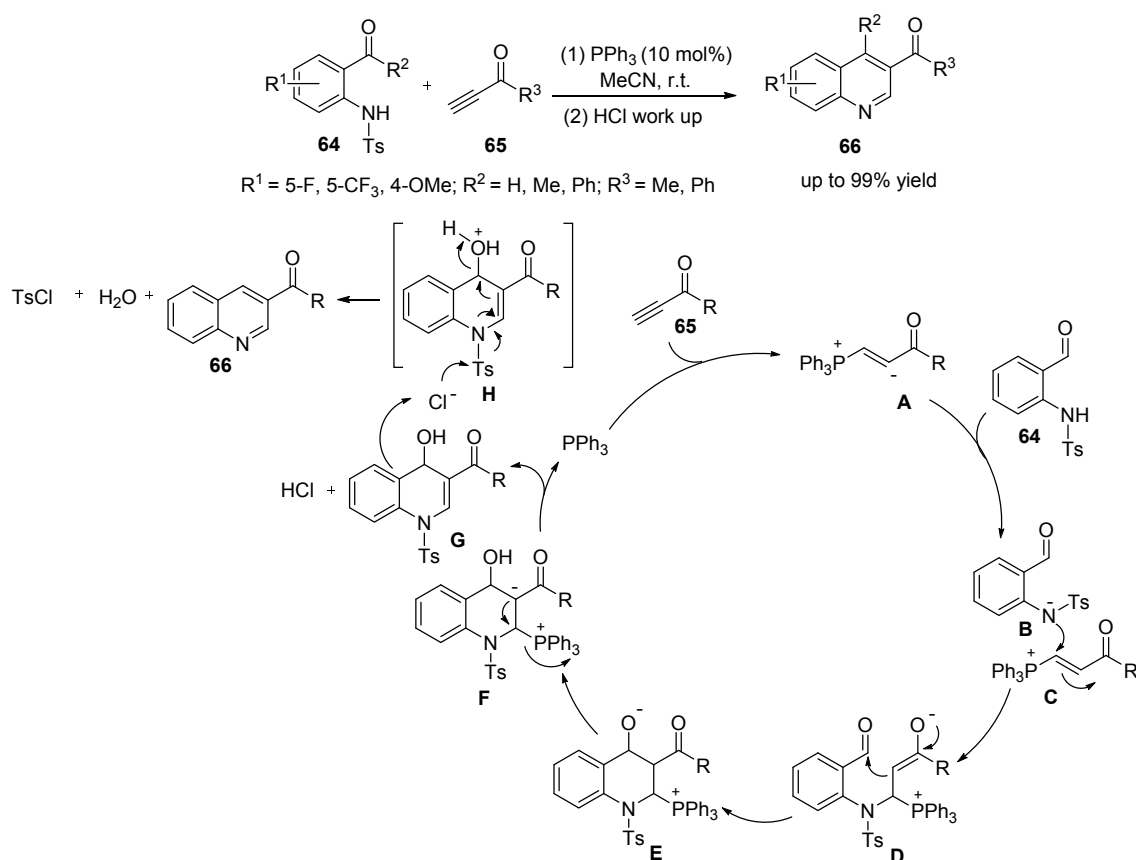
1.3 叔膦催化缺电子炔酯 [2+2]环加成反应

1995 年, 郑建鸿课题组^[22]报道了叔膦催化缺电子炔酯的[2+2]环加成反应. 反应以足球烯 C_{60} 和炔基碳酸酯 **67** 为反应底物, 在 PCy_3 的催化下以甲苯为溶剂, 可以发生[2+2]环加成反应, 生成具有足球烯骨架结构的四元碳环且带有环外双键的 α,β -不饱和酮 **68**. 反应机



图式 11 三苯基膦参与丁炔二酸二酯与吡唑酮衍生 α,β -不饱和和烯烃[4+2]环加成反应及反应机理

Scheme 11 Triphenylphosphine mediated [4+2] cycloaddition reaction of dialkyl acetylenedicarboxylate with pyrazolone derived α,β -unsaturated olefin and reaction mechanism



图式 12 三苯基膦催化 2-炔基丁酮与邻氨基苯甲醛或酮的[2+4]环加成反应及反应机理

Scheme 12 Triphenylphosphine catalyzed [2+4] cycloaddition reaction of 2-butyne with 2-aminobenzaldehyde and reaction mechanism

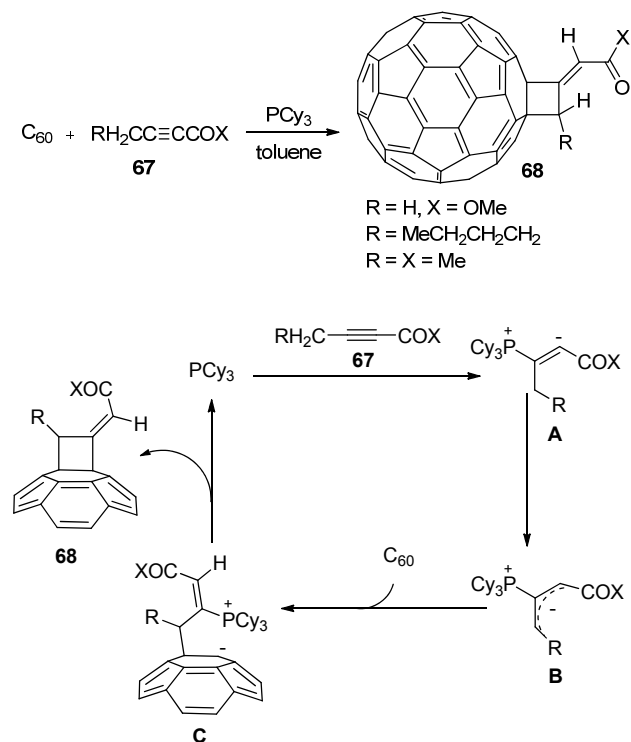
理是首先叔膦 PCy_3 与炔基碳酸酯 **67** 发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 然后互变为中间体 **B**, 中间体 **B** 与足球烯 C_{60} 发生加成反应生成中间体 **C**, 然后发生分子内的 Michael 加成反应, 经过质子转移和 PCy_3 离去, 生成最终产物 **68** (Scheme 13).

2 叔膦催化缺电子炔酮环加成反应

2.1 叔膦催化缺电子炔酮[3+2]环加成反应

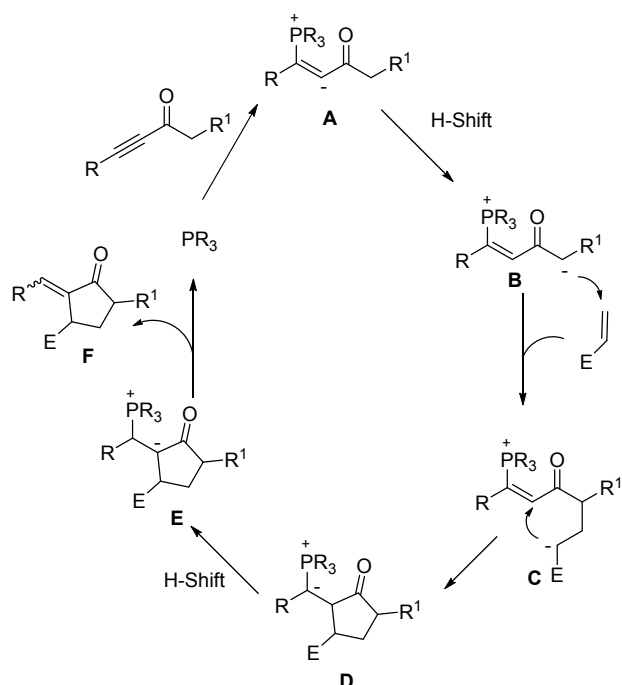
叔膦催化缺电子炔酮发生[3+2]环加成反应的机理如 Scheme 14 所示. 首先叔膦 PR_3 与炔酮发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 然后经过质子迁移生成中间体 **B**, 中间体 **B** 与 α,β -不饱和烯烃发生分子间 Michael 加成反应生成中间体 **C**, 然后发生分子内的 Michael 加成反应生成中间体 **D**, 经过 1,2-H 迁移生成中间体 **E**, 最后离去 PPh_3 生成最后的产物 **F**.

2010 年, Fu 课题组^[23]报道了以分子内带有不饱和双键的炔酮类化合物 **69** 为底物的分子内连续[3+2]/[3+2]反应. 反应以 20 mol% 三丁基膦作为催化剂, 以 $V_{\text{DCM}}:V_{\text{AcOEt}}=9:1$ 为溶剂, 发生两次分子内的[3+2]环加成反应, 以 89% 的收率生成具有带有环外双键的环戊酮并环结构的化合物 **70** (Scheme 15). 反应机理是首



图式 13 PCy_3 催化炔基碳酸酯类化合物与足球烯 C_{60} 的[2+2]环加成反应及反应机理

Scheme 13 PCy_3 catalyzed [2+2] cycloaddition reaction of alkynoates with [60]fullerene and reaction mechanism

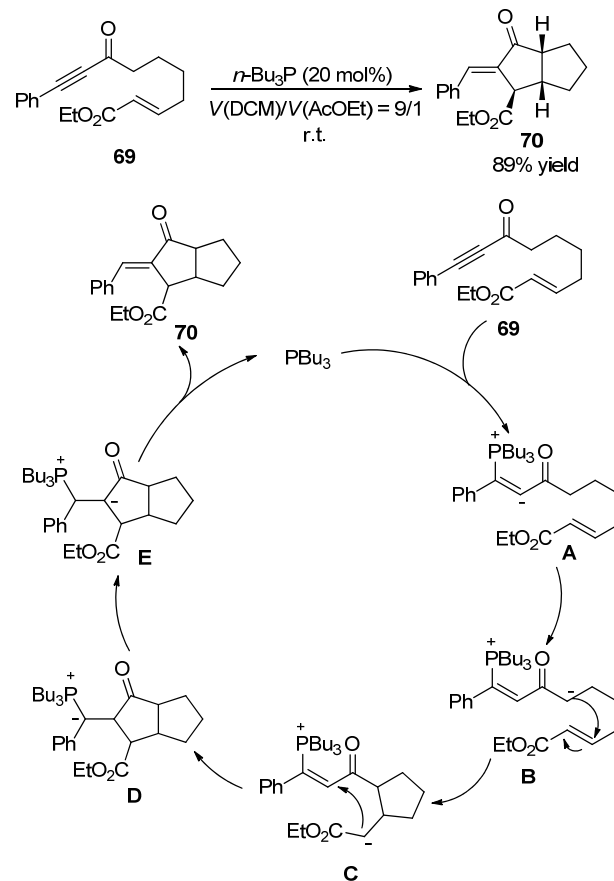


图式 14 叔膦催化炔酮[3+2]环加成反应机理

Scheme 14 Reaction mechanism of tertiary phosphine catalyzed [3+2] cycloaddition of ynones

先 PBu_3 与炔酮类化合物 **69** 发生亲核加成反应生成中间

体 **A**, 然后发生分子内的 1,3-H 迁移生成中间体 **B**, 中间体 **B** 发生分子内的 Michael 加成反应生成中间体 **D**, 然后再一次发生分子内的 Michael 加成反应生成中间体 **E**, 最后经过 1,2-H 迁移, 离去 PBu_3 生成产物 **70** (Scheme 15).

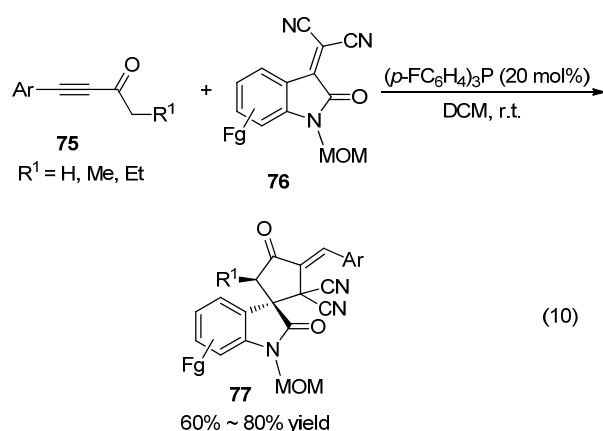
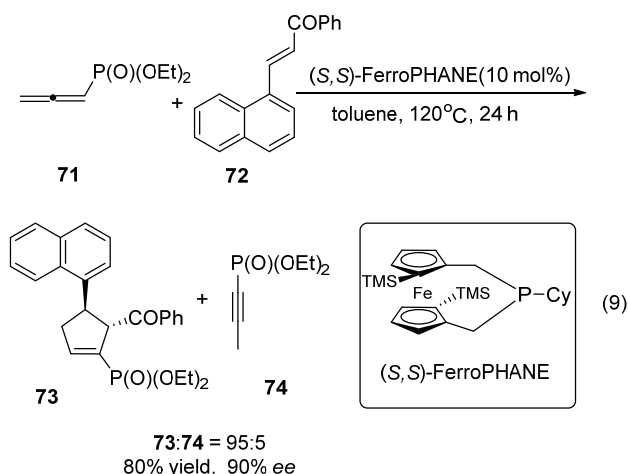


图式 15 三丁基膦催化炔酮分子内的连续[3+2]/[3+2]环加成反应及反应机理

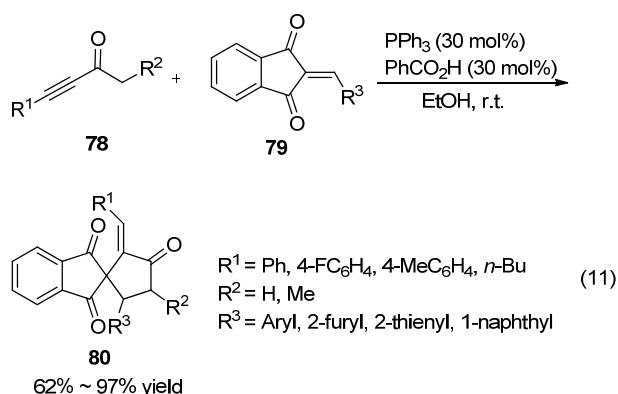
Scheme 15 Tributylphosphine catalyzed intramolecular sequential [3+2]/[3+2] cycloaddition reaction of ynones and reaction mechanism

2010 年, Marinetti 课题组^[24]报道了丙二烯磷酸酯类化合物 **71** 和 β -萘基取代的 α,β -不饱和酮 **72** 之间的[3+2]环加成反应. 该反应在 10 mol% 手性叔膦(*S,S*)-FerroPHANE 的催化下, 以甲苯为溶剂在 120 °C 条件下反应 24 h, 以 95:5 的化学选择性和 80% 的总收率得到[3+2]环加成产物 **73** 和 2-丙炔基磷酸酯类产物 **74**, 化合物 **73** 的 $ee=90\%$ (Eq. 9).

2013 年, Krishna 课题组^[25]利用炔酮类底物 **75** 与丙二腈衍生的靛红类化合物 **76** 为反应底物, 在 20 mol% (*p*- FC_6H_4)₃P 的催化下, 以 DCM 为溶剂, 在室温条件下发生[3+2]环加成反应, 以 80% 的收率得到带有环外双键结构的环戊酮螺环化合物 **77** (Eq. 10).

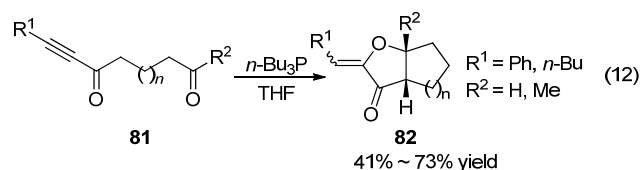


2014 年, 黄有课题组^[26]报道了叔膦催化的炔基甲基或乙基酮类化合物 **78** 和茚三酮衍生的 α,β -不饱和酮 **79** 之间的[3+2]环加成反应. 反应利用 30 mol% PPh_3 作为催化剂, 同时以 30 mol% 苯甲酸作为共催化剂, 以乙醇为溶剂, 在室温条件下发生[3+2]环加成反应, 生成具有环外双键的五元螺环结构骨架的化合物 **80** (Eq. 11).

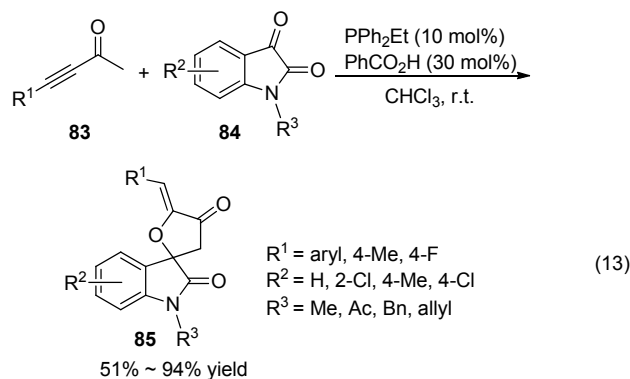


2003 年, Endo 课题组^[27]报道了三丁基膦催化分子内连续[3+2]/[3+2]环加成反应, 高效构建并环四氢呋喃酮类化合物的新方法. 反应以分子内带有羰基的炔酮

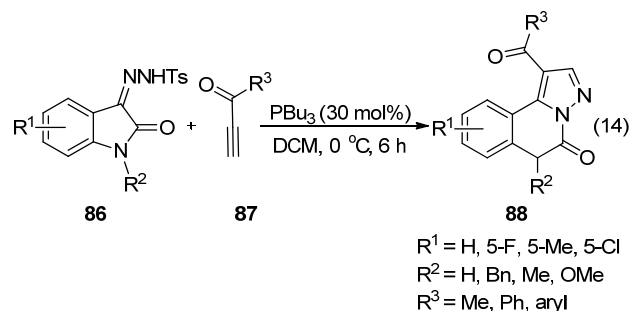
81 为底物, 利用三丁基膦作为催化剂, 以 THF 为溶剂, 发生两次分子内连续的[3+2]环加成反应, 以较高收率生成具有呋喃酮骨架结构的并环化合物 **82** (Eq. 12).



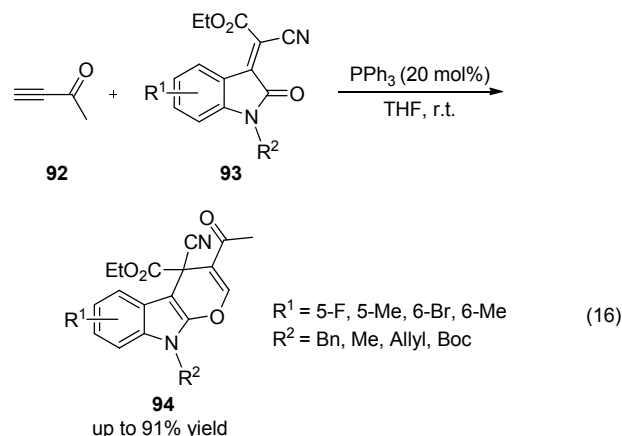
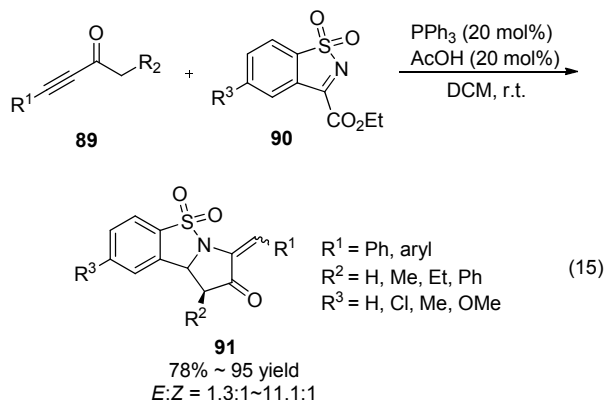
2012 年, 黄有课题组^[28]报道了以炔酮类化合物 **83** 和靛红 **84** 为底物, 以 10 mol% PPh₂Et 为催化剂, 同时在 30 mol% 苯甲酸作为添加剂的条件下, 以氯仿为溶剂, 在室温条件下发生[3+2]环加成反应, 以 94% 的收率得到五元螺环呋喃酮类化合物 **85** (Eq. 13).



2016 年, 陆涛课题组^[29]报道了以靛红衍生的腈类化合物 **86** 与乙炔基酮类化合物 **87** 为底物, 在 30 mol% PBu_3 的催化下, 以 DCM 为溶剂, 在 0 °C 下反应 6 h, 先发生 [3+2] 环加成反应, 再发生分子内的开环及异构化反应, 生成具有吡唑结构的化合物 **88** (Eq. 14).



2016 年, Reddy 课题组^[30]报道了立体选择性合成环戊酮并苯并磺内酰胺骨架结构的反应. 该反应以炔酮 **89** 和苯并内磺酰胺 **90** 为底物, 以 20 mol% PPh₃ 作为催化剂, 以 20 mol% 乙酸作为添加剂, 发生 [3+2] 环加成反应, 以 95% 的收率和 11:1 的 *E/Z* 选择性得到环戊酮并磺内酰胺骨架结构的化合物 **91** (Eq. 15).



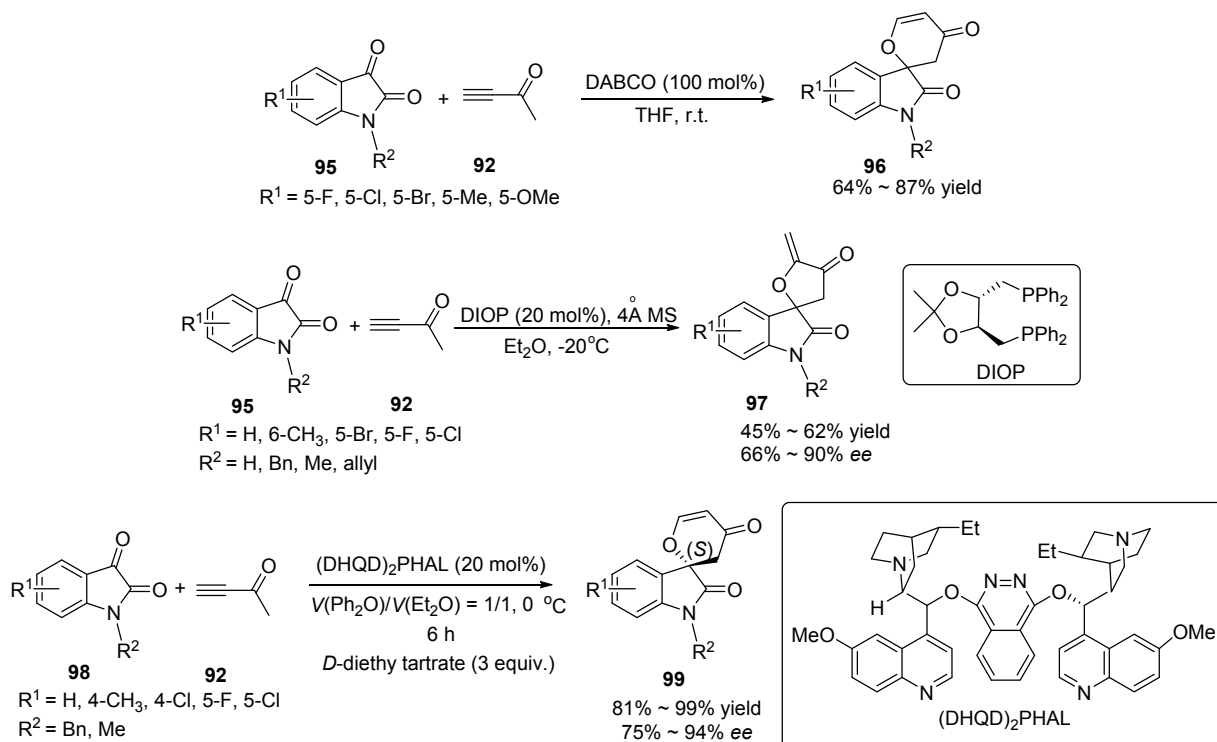
2.2 叔膦催化缺电子炔酮[4+2]环加成反应

2012年, 施敏课题组^[31]报道了以 2-乙炔基甲基酮(92)与靛红衍生带有腈基和碳酸酯的 α,β -不饱和化合物 93 为底物, 在 20 mol% PPh_3 的催化下, 以 THF 为溶剂, 在室温条件下发生区域选择性的[4+2]环加成反应, 以 91% 的收率构建了具有呋喃并吡喃结构的化合物 94 (Eq. 16).

2012年, 施敏课题组^[32]报道了靛红 95 和乙炔甲基酮(92)在 100 mol% DABCO 的催化下, 室温条件下以 THF 为溶剂发生[4+2]环加成反应, 以 64%~87% 的收率得到具有靛红螺环吡喃酮骨架结构的化合物 96 (Scheme 16). 同年, 该课题组^[33]利用相同的底物, 在 20 mol% 手性双膦催化剂 DIOP 的催化下, 以乙醚为溶剂在

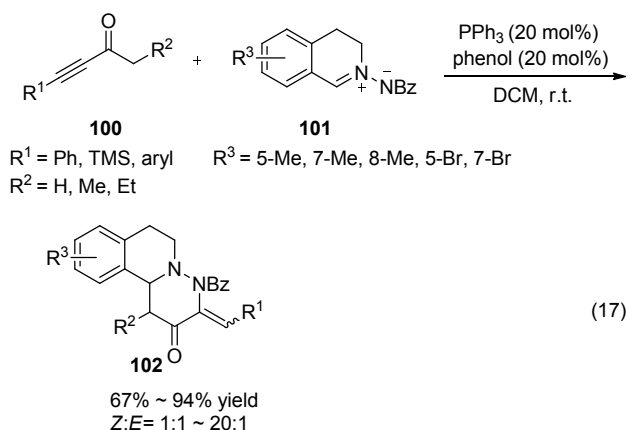
-20 °C 下反应, 发生[3+2]环加成反应, 以高达 62% 的收率和 90% *ee* 值, 得到氧杂五元螺环化合物 97 (Scheme 16). 2013年, 施敏课题组^[34]报道了靛红 98 和乙炔甲基酮 92 在 20 mol% 手性叔胺催化剂(DHQD)₂PHAL 的催化下, 以 $V(\text{Ph}_2\text{O})/V(\text{Et}_2\text{O})=1:1$ 为溶剂, 在 0 °C 下反应 6 h, 发生[4+2]环加成反应, 以 99% 的收率和 94% *ee* 值得到氧杂六元螺环化合物 99 (Scheme 16).

2016年, 郭红超课题组^[35]报道了以炔酮 100 和亚甲基叶立德类化合物 101 为底物, 以 20 mol% PPh_3 作为催化剂, 以 20 mol% 苯酚作为添加剂, 以 DCM 为溶剂, 在室温条件下发生[3+3]环加成反应, 以 94% 的收率和 20:1 的 *Z/E* 选择性得到异喹啉类化合物 102 (Eq. 17).



图式 16 路易斯碱催化 2-乙炔基甲基酮与靛红的环化反应

Scheme 16 Lewis base catalyzed cycloaddition reactions of but-3-yn-2-one with isatin

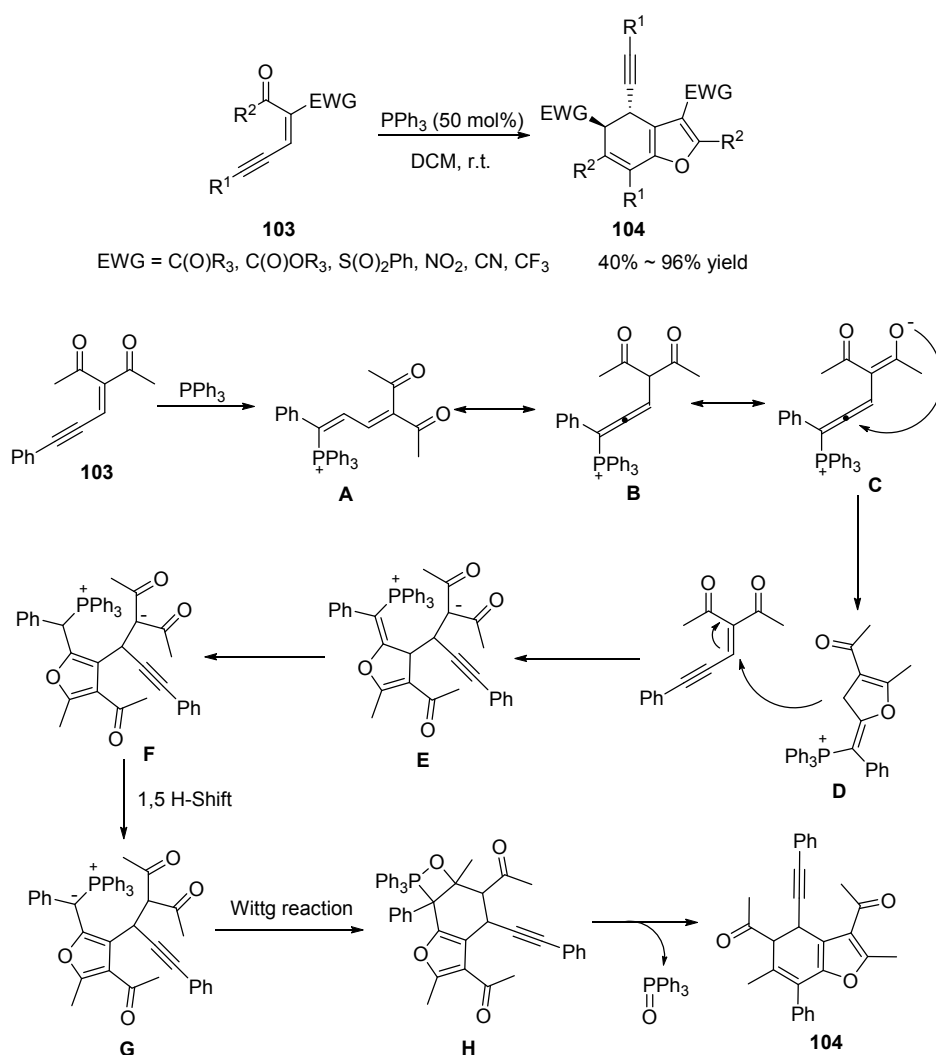


2017 年, 施敏课题组^[36]报道了叔膦催化烯炔酮间二聚的多米诺环化反应, 以非常高效简便的方法构建了

二氢苯并呋喃结构的化合物. 烯炔酮化合物 **103** 在 50 mol% 三苯基膦的催化下, 以 DCM 为溶剂, 在室温下反应, 即可以高达 96% 的收率构建二氢苯并呋喃结构的化合物 **104** (Scheme 17). 反应机理是首先 PPh_3 与烯炔酮化合物 **103** 发生亲核加成反应生成中间体 **A**, 然后互变为联烯中间体 **B** 和 **C**, 进一步发生分子内的亲核加成反应生成中间体 **D**, 中间体 **D** 与另一分子烯炔酮化合物 **103** 发生 Michael 加成反应生成中间体 **E**, 然后发生质子迁移生成中间体 **F**, 经过分子内的 1,5-H 迁移生成中间体 **G**, 最后经过分子内的 Wittig 反应脱除一分子三苯氧膦生成最终的产物 **104** (Scheme 17).

3 结论与展望

有机叔膦催化炔酯(炔酮)的环加成反应近年来成为有机化学家研究的热点, 该类反应可以简便高效地构建



图式 17 三苯基膦催化烯炔酮间二聚的多米诺环化反应及反应机理

Scheme 17 Triphenylphosphine catalyzed domino cycloaddition of ynone dimerization and reaction mechanism

各种复杂骨架结构的化合物。相对于金属催化剂以及酶催化剂,有机叔膦小分子催化剂具有高效、反应操作条件容易控制、价格便宜、对环境的污染及危害小等诸多优点。叔膦催化剂可以有效促进炔酯(炔酮)发生[2+2]、[3+2]和[4+2]环加成反应,构建含有四元、五元和六元碳环或杂环功能分子。利用手性叔膦催化剂催化的多组分“一锅法”同样可以较高的对映选择性以及非对映选择性高效合成多种含有五元杂环骨架结构的化合物,为构建各种药物分子、天然产物以及生物活性分子提供了高效简便的手段。未来随着新型廉价高效的手性叔膦催化剂的不断出现和对催化反应机理研究的不断深入,有机叔膦催化炔酯(炔酮)环加成反应必将迎来更大发展。

References

- [1] For selected reviews on tertiary organophosphine-catalyzed annulation reactions of electron-deficient alkynoates or ynones, see:
 - (a) Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3102.
 - (b) Ye, L. W.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1140.
 - (c) Nair, V.; Menon, R. S.; Sreekanth, A. R.; Abhilash, N.; Biju, A. T. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 520.
 - (d) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035.
 - (e) Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synlett* **2010**, 174.
 - (f) Fan, Y. C.; Kwon, O. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11588.
 - (g) Wang, Z. M.; Xu, X. Z.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
 - (h) Xiao, Y.; Guo, H.; Kwon, O. *Aldrichim. Acta* **2016**, *49*, 3.
- [2] Lu, X. Y.; Zhang, C. M.; Xu, Z. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535.
 - (b) Jacobsen, M. J.; Funder, E. D.; Cramer, J. R.; Gothelf, K. V. *Org. Lett.* **2005**, *13*, 3418.
 - (c) Xu, Z. R.; Lu, X. Y. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5031.
 - (d) Meng, L. G.; Cai, P. J.; Guo, Q. X.; Xue, S. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 8491.
 - (e) Yang, Z. L.; Yu, H.; Zhang, L.; Wei, H.; Xiao, Y. M.; Chen, L. Z.; Guo, H. C. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 313.
 - (f) Ge, X.; Chen, X. Z.; Qian, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1208 (in Chinese).
 - (葛新, 陈新志, 钱超, 有机化学, **2016**, *36*, 1208.)
 - (g) Yang, L. J.; Ma, J. A. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 130 (in Chinese).
 - (杨丽军, 马军安, 化学学报, **2016**, *74*, 130.)
 - (h) Zhou, W.; Gao, L. H.; Tao, M. N.; Su, X.; Zhao, Q. J.; Zhang, J. L. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 800 (in Chinese).
 - (周伟, 高利华, 陶梦娜, 宿晓, 赵庆杰, 张俊良, 化学学报, **2016**, *74*, 800.)
- [3] (a) Du, Y. S.; Yu, Y. H.; Lu, X. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8901.
 - (b) Zhao, G. L.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9975.
 - (c) Sampath, M.; Loh, T. P. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 739.
 - (d) Mbofana, C. T.; Miller, S. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3671.
 - (e) Lian, Z.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 581.
 - (f) Kuroda, H.; Tomita, L.; Endo, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 129.
 - (g) Ramachary, D. B.; Venkaiah, C.; Madhavachary, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3042.
 - (h) Wei, Y.; Shi, M. *Chem.-Asian J.* **2014**, *9*, 2720.
 - (i) Wang, S. X.; Han, X. Y.; Zhong, F. R.; Wang, Y. Q.; Lu, Y. X. *Synlett* **2011**, *19*, 2766.
 - (j) Zhao, Q. Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724.
 - (k) Wang, Z. M.; Xu, X. Z.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
 - (l) Xie, P. Z.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8578.
 - (m) Li, W. B.; Zhang, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1657.
 - (n) Wang, T. L.; Han, X. Y.; Zhong, F. R.; Yao, W. J.; Lu, Y. X. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1369.
 - (o) Xiao, Y. M.; Sun, Z. H.; Guo, H. C.; Kwon, O. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089.
- [4] Zhang, C. M.; Lu, X. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906.
- [5] Xu, Z. R.; Lu, X. Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 549.
- [6] Du, Y. S.; Lu, X. Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6463.
- [7] Pham, T. Q.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6369.
- [8] Zhang, X. C.; Cao, S. H.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1142.
- [9] Sampath, M. S.; Loh, T. P. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 739.
- [10] Pinto, N.; Neel, M.; Panossian, A.; Retailleau, P.; Frison, G.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 1033.
- [11] Wang, J. C.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5855.
- [12] Mbofana, C. T.; Miller, S. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 3671.
- [13] Gong, H.; Sun, J.; Yan, C. G. *Synthesis* **2014**, 2327.
- [14] Zhang, X. Y.; Shen, Z.; Hu, L. L.; Wang, L. J.; Lin, Y. S.; Xie, J. W.; Cui, H. L. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3790.
- [15] Zhang, J. Y.; Zhang, M. X.; Li, Y. M.; Liu, S.; Miao, Z. W. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 107984.
- [16] Nozaki, K.; Sato, N.; Ikeda, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4516.
- [17] Sampath, M.; Lee, P. Y. B.; Loh, T. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1988.
- [18] Du, D.; Jiang, Y.; Xu, Q.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2249.
- [19] Huang, Z. S.; Chen, Q. Q.; Yang, X. Q.; Liu, Y.; Zhang, L.; Liu, T.; Zhou, Q. F. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 967.
- [20] Li, J. H.; Du, D. M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3986.
- [21] Khong, S.; Kwon, O. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8257.
- [22] Liou, K. F.; Cheng, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2473.
- [23] Wilson, J. E.; Sun, J.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 161.
- [24] Pinto, N.; Neel, M.; Panossian, A.; Retailleau, P.; Frison, G.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 1033.
- [25] Ramachary, D. B.; Venkaiah, C.; Krishna, P. M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4714.
- [26] Liang, L.; Li, E. Q.; Xie, P. Z.; Huang, Y. *Chem.-Asian J.* **2014**, *9*, 1270.
- [27] Kuroda, H.; Tomita, I.; Endo, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 129.
- [28] Yang, L. H.; Xie, P. Z.; Li, E. Q.; Li, X.; Huang, Y.; Chen, R. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7628.
- [29] Chen, Q. Q.; Li, K. X.; Lu, T.; Zhou, Q. F. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 24792.
- [30] Ramachray, D. B.; Krishna, P. M.; Reddy, T. P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6413.
- [31] Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2401.
- [32] Lian, Z.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 581.
- [33] Lian, Z.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 8048.
- [34] Lian, Z.; Xu, Q.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3344.
- [35] Li, Z.; Yu, H.; Liu, Y.; Zhou, L. J.; Sun, Z. H.; Guo, H. C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1880.
- [36] Zhu, C. Z.; Sun, Y. L.; Wei, Y.; Shi, Min. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1263.

(Zhao, X.)