

有机膦催化炔酮分子间的环化反应研究

陈艳艳¹, 傅俊峰¹, 韩小瑜^{1,2}

(1. 浙江科技学院 生物与化学工程学院, 杭州 310023; 2. 浙江省农产品化学与生物加工技术重点实验室, 杭州 310023)

摘 要: 小分子膦催化环化反应是构建五/六元碳(杂)环的有机合成方法之一。炔酮作为缺电子反应物, 可用作潜在的 C2、C3、C4 合成子参与环化反应, 从而构建多种碳环或杂环化合物。为此, 研究在叔膦催化下炔酮作为 C2 和 C3 合成子参与分子间[3+2]环化反应, 生成环戊烯酮类化合物的情况。试验通过对反应催化剂、溶剂、温度及催化剂用量的考察, 对反应条件进行优化。结果表明, 以 1,2-二氯乙烷为反应溶剂, 对甲氧基三苯基膦为催化剂, 在 60 °C 条件下反应 2 h, 可获得良好的收率(73%)。该研究为环戊烯酮类化合物的合成提供了新方法。

关键词: 膦催化; 环戊烯酮; 环化反应

中图分类号: O621.36

文献标志码: A

文章编号: 1671-8798(2020)03-0169-05

Organophosphine catalyzed intermolecular cyclization of acetylenic ketone

CHEN Yanyan¹, FU Junfeng¹, HAN Xiaoyu^{1,2}

(1. School of Biological and Chemical Engineering, Zhejiang University of Science and Technology, Hangzhou 310023, Zhejiang, China; 2. Zhejiang Provincial Key Laboratory for Chemical and Biological Processing Technology of Farm Produce, Hangzhou 310023, Zhejiang, China)

Abstract: The phosphine catalyzed cyclization has become one of organic syntheses for construction of five and six member ring systems. As electron-deficient reactants, acetylenic ketone can be used as potential C2, C3 and C4 synthons to participate in cyclization reactions, for the construction of various carbocyclic or heterocyclic compounds. This paper studied the phosphine catalyzed intermolecular [3+2] cyclization for synthesis of cyclopentenones, in which acetylenic ketone participated as C2 and C3 synthons. The best reaction conditions were achieved through a series of optimization including reaction catalysts, solvents, temperatures as well as catalyst loadings. The best chemical yield, up to 73%, can be obtained by using (*p*-OMePh)₃P as catalyst and DCE as reaction solvent at 60 °C for 2 h. The developed method provides a new methodology for preparation of cyclopentenone compounds.

Keywords: phosphine catalysis; cyclopentenones; cyclization

收稿日期: 2019-06-18

基金项目: 浙江科技学院青年英才项目(F702103H06); 浙江科技学院青年科学基金项目(12019QN19)

通信作者: 韩小瑜(1981—), 女, 山西省灵石人, 教授, 博士, 主要从事有机合成及药物工艺研究。E-mail: chemhanxy@zust.edu.cn。

炔酮是一类化学性质相对活泼的有机化合物,含有双官能团^[1]。基于其所含的碳-碳三键及羰基独特的化学反应活性,炔酮介导了诸多独特的化学转化,可作为潜在的 C2、C3、C4 合成子构建各种碳环或杂环化合物^[2]。在小分子叔膦催化剂的作用下,炔酮产生两性离子中间体,进而发生环加成反应,如 $[3+2]$ ^[3-4]、 $[4+1]$ ^[5]、 $[4+2]$ ^[6-7]和 $[6+3]$ ^[8]等环加成反应,成为近年来有机合成的研究热点。许多合成反应已应用于天然产物和生物活性分子的合成中^[9],使其在合成方法学及药物化学领域占据重要地位。

环戊烯酮骨架是天然产物和生物活性分子中的多功能结构单元,可以在烯酮基序上进行广泛的功能化^[10-11]。特别是含有环戊烯酮单元的前列腺素显示出多种生物活性,如抗肿瘤、抗病毒和抗炎活性^[12]。合成这种结构单元的方法有通过 Nazarov 环化、Pauson-Khand 反应、分子内羟醛反应和亚砷消除,进而发生 Diels-Alder 反应及炔酮的等位环羰基化等有机化学反应^[13-14]。然而,这些合成方法大多存在多级操作或效率低等问题,因此开发一种简单、经济和高效的合成方法,对环戊烯酮类化合物的合成有重要意义和潜在的应用价值。

1 试验部分

1.1 材料和仪器

1.1.1 材料

正丁基锂、三氟化硼乙醚、苯酚、冰乙酸、叔膦催化剂等化学品,以及分析纯溶剂甲苯、四氢呋喃、1,2-二氯乙烷、冰乙酸、石油醚等,均购自萨恩化学技术(上海)有限公司。4-苯基-3-丁炔-2-酮参照文献^[15]制备。

1.1.2 仪器

核磁共振仪 AV500(德国布鲁克公司),磁力搅拌低温槽 EYELAPSL-1810(日本东京理化器械株式会社),电子分析天平 BSA224S(德国赛多利斯集团),旋转蒸发仪 N-1300D-W(日本东京理化器械株式会社),熔点测定仪 JH60(上海佳航仪器公司)。

1.2 试验方法

1.2.1 4-苯基-3-丁炔-2-酮制备

以苯乙炔和乙酸乙酯为原料,通过图 1 方法制得化合物 3^[15]。

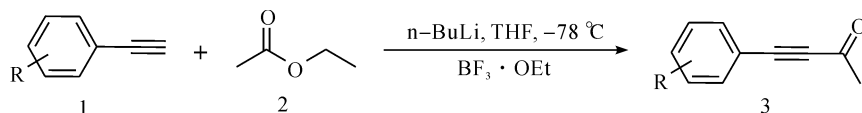


图 1 4-苯基-3-丁炔-2-酮底物的制备

Fig. 1 Preparation of 4-phenylbut-3-yn-2-one

在烘干的 50 mL 圆底烧瓶中,在氮气保护下分别加入 7.6 mL 无水四氢呋喃(THF)溶液和 7.6 mmol 的化合物 1,将该混合物冷却至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$,再加入正丁基锂($n\text{-BuLi}$)3.04 mL,使反应进行 30 min。之后加入乙酸乙酯 2(溶解于 11.4 mL 的无水四氢呋喃中)及三氟化硼乙醚溶液($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$)1.13 mL,并继续反应 30 min。经 TLC(thin layer chromatography,薄层色谱)点板监测反应进行,直至反应完成。加入饱和的氯化铵溶液(20 mL)淬灭反应,再将反应物升温至室温。先用乙酸乙酯萃取 3 次,再用饱和氯化钠溶液洗涤,最后用无水硫酸钠进行干燥。除去有机溶剂后,残余物通过层析柱(石油醚与乙酸乙酯的体积比为 50 : 1)分离纯化得到化合物 3。

1.2.2 叔膦催化炔酮分子间 $[3+2]$ 环加成反应

如图 2 所示,催化剂对甲氧基三苯基膦($p\text{-OMePh}$)₃P,100 mol%)溶于 1 mL 1,2-二氯乙烷溶剂中,加入冰醋酸(AcOH ,30 mol%),之后加入 4-苯基-3-丁炔-2-酮(DCE,0.04 mol)。通过 TLC 点板跟踪反应直至反应结束。真空除去有机溶剂,残余物通过层析柱(石油醚与乙酸乙酯的体积比为 50 : 1)分离纯化,得到化合物 4。

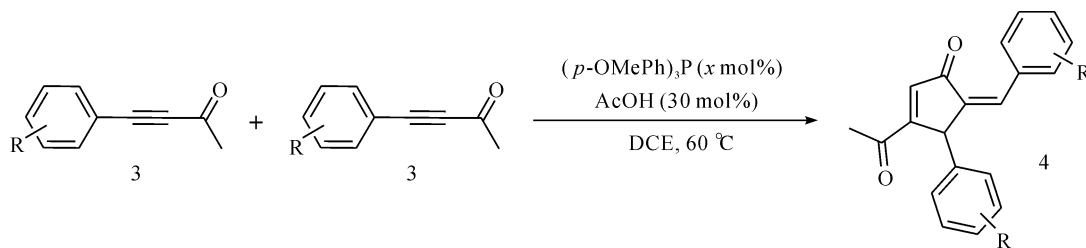


图2 叔膦催化炔酮分子间环化反应

Fig. 2 Phosphine catalyzed intermolecular cyclization reaction

2 结果和讨论

2.1 炔酮分子间环化反应条件的优化

以 4-苯基-3-丁炔-2-酮为反应底物,1,2-二氯乙烷为反应溶剂,选取三价叔膦催化剂在含有 30 mol% 添加剂苯酚的条件下进行[3+2]环化反应试验。结果表明,在强亲核性 Bu_3P 催化作用下并未发生反应,故未得到环戊烯酮化合物;而筛选的其他三价叔膦催化剂(表 1,编号 3—5)都能得到目标产物,并表现出良好的催化活性(表 1,编号 1—5)。从表 1 中可以看出,在相同反应条件下, $(p\text{-OMePh})_3\text{P}$ 对反应的催化活性最好,产物的收率较高;增加催化剂用量时,反应所需时间缩短,产物的收率得到提高(表 1,编号 6—8)。

表 1 催化剂及其用量的试验及结果

Table 1 Test and result of catalyst and its dosage

编号	催化剂	用量/(mol%)	反应时间/h	收率/%
1	PPh_3	20	24	26
2	Bu_3P	20	24	—
3	$(p\text{-MeO-Ph})_3\text{P}$	20	24	35
4	$(p\text{-F-Ph})_3\text{P}$	20	24	22
5	Me_2PPh	20	24	27
6	$(p\text{-MeO-Ph})_3\text{P}$	30	24	36
7	$(p\text{-MeO-Ph})_3\text{P}$	50	18	50
8	$(p\text{-MeO-Ph})_3\text{P}$	100	13	65

在确定最佳催化剂及其用量后,我们对反应添加剂进行了筛选,选取实验室比较常用的添加剂如邻氟苯甲酸($o\text{-FPhCOOH}$)、冰乙酸(AcOH)及联二萘酚(BINOL , 30 mol%)等进行试验,结果见表 2。由表 2 可知,当添加剂为对甲基苯磺酸(TsOH)时,分子间不发生[3+2]反应;当冰乙酸和苯酚(PhOH)为反应添加剂时,产物的收率较高。但苯酚作为反应添加剂时,反应物完全反应时间过长,综合考虑后确定冰乙酸为最佳反应添加剂。

表 2 添加剂的优化试验及结果

Table 2 Optimization test and result of additives

编号	催化剂	添加剂	反应时间/h	收率/%
1	$(p\text{-OMePh})_3\text{P}$	$o\text{-FPhCOOH}$	2	48
2	$(p\text{-OMePh})_3\text{P}$	AcOH	2	73
3	$(p\text{-OMePh})_3\text{P}$	PhCOOH	2	50
4	$(p\text{-OMePh})_3\text{P}$	TsOH	24	—
5	$(p\text{-OMePh})_3\text{P}$	BINOL	24	14
6	$(p\text{-OMePh})_3\text{P}$	PhOH	13	65

此外,从表 3 试验结果来看,溶剂和反应温度对炔酮的分子间[3+2]反应有较大的影响。以甲苯、二氯乙烷、四氢呋喃等作为反应溶剂进行试验条件筛选,醚类溶剂和苯类溶剂的反应结果较差(表 3,编号 1—6),而 1,2-二氯乙烷为溶剂时反应结果较好,在反应温度从室温升至 40 °C 时,反应时间减少,收率提

高。在 60 °C 条件下产物的收率最高(表 3, 编号 7)。

表 3 溶剂和反应温度的优化试验及结果

Table 3 Optimization test and result of solvents and reaction temperatures

编号	溶剂	反应温度/°C	反应时间/h	收率/%
1	CH ₂ Cl ₂	60	12	18
2	Toluene	60	12	20
3	THF	40	12	34
4	THF	60	12	20
5	CHCl ₃	60	12	15
6	<i>t</i> -BuOH	60	12	—
7	DCE	60	2	73
8	DCE	80	24	16
9	DCE	室温	24	15
10	DCE	40	12	34

以上试验结果表明:在(*p*-MeOPh)₃P 和 AcOH 共同催化作用下,以 1,2-二氯乙烷作为反应溶剂,在反应温度为 60 °C 下反应 2 h,5-次烷基-2-环戊烯酮化合物收率较高。因此,该反应条件被确定为叔磷催化炔酮分子间[3+2]环化反应的最佳反应条件。

2.2 不同取代基对[3+2]炔酮环化反应的影响

在确定最佳反应条件的基础上,我们进一步考察了该环加成反应对底物的普适性。试验结果(图 3)表明,反应物炔酮的苯环上连有供电子及吸电子取代基时,反应都表现出良好的兼容性,均以良好的收率得到环戊烯酮化合物(4a~4e)。这表明该叔磷催化的炔酮的分子间[3+2]环化反应的底物适用性较为广泛,是合成 5-次烷基-2-环戊烯酮类化合物的一种经济可行的方法。所有合成产物均通过¹H NMR、¹³C NMR 进行结构表征确认。

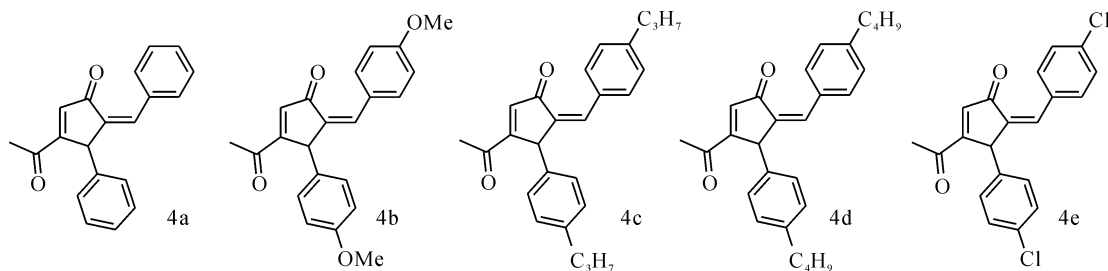


图 3 对甲氧基三苯基膦催化[3+2]环加成反应底物普适性考察

Fig. 3 (*p*-OmePh)₃P catalyzed [3+2] cyclization reaction-substrates exploration

4a: 收率 73%, 淡黄色固体; 熔点 178~180 °C。¹H NMR(500 MHz, 丙酮) δ 7.58(s, 1H), 7.41(d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.25–7.24(m, 5H), 7.19(t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.11(t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 5.26(s, 1H), 2.36(s, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, 丙酮) δ 198.0, 196.5, 166.2, 137.8, 137.5, 135.8, 135.0, 133.5, 131.2, 130.0, 128.6, 128.5, 128.4, 127.2, 48.6, 28.4; 理论值为 C₂₀H₁₆O₂Na[M+Na]⁺ = 311.104 8, 实测值 = 311.104 9。

4b: 收率 56%, 淡黄色固体; 熔点 185~186 °C。¹H NMR(500 MHz, 丙酮) δ 8.06(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 7.43–7.36(m, 1H), 7.19(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.88(dd, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 1H), 6.87–6.83(m, 1H), 6.83–6.81(m, 1H), 6.80–6.76(m, 1H), 6.75–6.71(m, 1H), 3.85–3.69(m, 6H), 2.35(d, *J* = 4.6 Hz, 3H); ¹³C NMR(126 MHz, 丙酮) δ 198.1, 195.2, 165.8, 162.3, 161.6, 158.7, 142.3, 139.6, 137.2, 135.8, 134.6, 131.8, 129.3, 129.0, 127.4, 114.3, 114.0, 55.3, 55.1, 26.9; 理论值为 C₂₂H₂₀O₄Na[M+Na]⁺ = 371.125 9, 实测值 = 371.126 6。

4c: 收率 51%, 淡黄色固体; 熔点 115~116 °C。¹H NMR(500 MHz, 丙酮) δ 7.55(s, 1H), 7.34(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15(d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.05(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.99(d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84(s,

1H), 5.20(s, 1H), 2.54–2.49(m, 2H), 2.49–2.42(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.55(m, 2H), 0.86(t, $J=7.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, 丙酮) δ 198.2, 196.6, 166.1, 145.3, 141.5, 137.0, 135.7, 134.9, 134.7, 131.4, 131.1, 128.6, 128.4, 48.4, 37.8, 37.5, 28.4, 24.2, 24.1, 13.7; 理论值为 $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+=395.1987$, 实测值=395.1990。

4d: 收率 60%, 淡黄色固体; 熔点 106~108 °C。 ^1H NMR (500 MHz, 丙酮) δ 7.54(d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.34(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.15(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.06(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.00(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.84(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.20(s, 1H), 2.56–2.51(m, 2H), 2.51–2.46(m, 2H), 2.35(s, 3H), 1.51(m, 4H), 1.31–1.24(m, 4H), 0.89(t, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.86(t, $J=6.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, 丙酮) δ 198.3, 196.6, 166.1, 145.58, 141.8, 137.0, 135.7, 134.9, 134.7, 131.5, 131.0, 128.6, 128.6, 128.4, 48.4, 35.5, 35.1, 33.3, 33.2, 28.4, 22.3, 22.2, 13.9, 13.8; 理论值为 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}[\text{M}+\text{Na}]^+=423.2300$, 实测值=423.2308。

4e: 收率 68%, 淡黄色固体; 熔点 106~108 °C。 ^1H NMR (500 MHz, 丙酮) δ 7.53(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.33(m, 2H), 7.25(m, 2H), 7.17(m, 4H), 6.90(d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.21(t, $J=1.5$ Hz, 1H), 2.39(s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, 丙酮) δ 197.4, 196.2, 165.4, 137.6, 136.4, 136.2, 135.8, 133.9, 133.3, 132.3, 131.7, 129.9, 128.91, 128.86, 47.7, 28.3; 理论值为 $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{O}_2[\text{M}+\text{H}]^+=357.0449$, 实测值=357.0449。

3 结 语

本研究报道了(*p*-OMePh)₃P催化的4-苯基-3-丁炔-2-酮分子间[3+2]环化反应。该反应条件温和, 收率良好, 底物适用范围广, 是一种制备环戊烯酮类化合物的有效合成方法。所有产物均经氢谱和碳谱来进行结构表征的确认。叔膦催化环加成反应的发现, 进一步扩充了膦催化[3+2]环化反应类型, 为构建含有环戊烯酮结构单元的生物活性分子提供了潜在的合成方法。未来随着新型廉价高效的手性叔膦催化剂的出现及对催化反应机理研究的深入, 有机叔膦催化炔酮环加成反应必将进一步拓展。

参考文献:

- [1] 张甲勇, 木尼热-阿布都克力木, 苗志伟. 有机叔膦催化缺电子炔酯(炔酮)环加成反应研究进展[J]. 有机化学, 2017, 37(11): 2859.
- [2] WANG X, SUN K. Application of N-Methyl-2-pyrrolidinone as one carbon synthon in mannich reactions[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2017, 34(5): 534.
- [3] CHEN X Y, LIIN R C. SN2-Catalytic [2+2] and [3+2] cycloaddition reactions of allenates with cyclic ketimines[J]. Chemical Communications, 2012, 48(9): 1317.
- [4] PINTO N, NEEL M, PANOSSIAN A, et al. Expanding the scope of enantioselective ferroPHANE-promoted [3+2] annulations with α,β -unsaturated ketones[J]. Chemistry-A European Journal, 2010, 16(3): 1033.
- [5] QIN Z F, LIU W, WANG D Y, et al. Phosphine-catalyzed [4+1] annulation of *o*-hydroxyphenyl and *o*-aminophenyl ketones with allylic carbonates: syntheses and transformations of 3-hydroxy-2,3-disubstituted dihydrobenzofurans and indolines[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2016, 81(11): 4690.
- [6] MA S S, YU A M, MENG X T. Phosphine-catalyzed [4+2] annulation of γ -benzyl allenates: facile synthesis of benzothieno [3,2-*b*] pyran derivatives[J]. Organic and Biomolecular Chemistry, 2018, 16(16): 2885.
- [7] MAO B M, SHI W Y, LIAO J N, et al. Phosphine-catalyzed [4+2] annulation of allenates with sulfamate-derived cyclic imines: a reaction mode involving γ -carbon of α -substituted allenates[J]. Organic Letters, 2017, 19(23): 6340.
- [8] DU Y H, FENG J Q, LU X Y. A phosphine-catalyzed [3+6] annulation reaction of modified allylic compounds and tropone[J]. Organic Letters, 2005, 7(10): 1987.