

三价磷介入的 Kukhtin-Ramirez 反应研究进展

邓玉华^{1,3,4}, 褚文道^{2,3}, 黄汉民^{1,4}, 樊春安^{3*}

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2. 西华师范大学 化学化工学院, 四川 南充 637002;

3. 兰州大学 化学化工学院 功能有机分子化学国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

4. 中国科学院大学, 中国 北京 100049)

摘要: Kukhtin-Ramirez 反应是有机化学中一类重要的极性反转反应. 利用三价磷的还原性对 α -羰基酮化合物进行极性反转, 所生成的 Kukhtin-Ramirez 活性中间体在诸多转化中都展现出了其作为 1,1-偶极子的化学性质. 近年来关于该活性中间体的反应研究主要包括: 极性 X—H 键插入反应、还原性加成反应、形式 [2+1] 环加成反应、形式 [4+1] 环加成反应、形式 [4+2] 环加成反应. 这些转化为一些重要的多官能团化合成中间体及结构复杂的环状化合物提供了高效简洁的合成方法, 凸显了 Kukhtin-Ramirez 极性反转反应在有机合成中的重要性.

关键词: 三价磷; Kukhtin-Ramirez 反应; α -羰基酮化合物; 极性反转反应; 1,1-偶极子

中图分类号: O643.32

文献标志码: A

众所周知, 三价磷化合物因其磷中心含有不等性 sp^3 杂化孤对电子而展现出了独特的亲核性, 被广泛用作有机金属配体和亲核性有机催化剂, 如手性联萘二苯基膦 (BINAP)、三苯基膦及其双功能有机膦等, 此类研究极大地促进了有机化学相关领域的发展及其工业化应用^[1]. 三价磷化合物除了具有上述提及的亲核性之外, 其本身固有的还原性也是有机合成中许多重要反应研究的基础, 如 Michaelis-Arbuzov 反应、Mitsunobu 反应、Staudinger 反应等^[2].

20 世纪 50 年代, Kukhtin 与 Ramirez^[3] 分别先后发现三价磷类化合物 (PL_3), 如亚磷酸酯或亚磷酸酰胺, 可与 α -羰基酮化合物 **1/2/3** 发生还原性加成、重排, 原位生成 Kukhtin-Ramirez 中间体 (图 1). 该中间体通常以等量的“烯醇式二氧环磷戊烯 **A**”与“季磷内盐离子对 **B**”两种形式存在于反应体系中. 在原位生成 Kukhtin-Ramirez 中间体的过程中, 由于三价磷的固有还原性, 可以使原本亲电性的“酮羰基碳中心”发生极性反转成为亲核中心 (*d*-Synthon); 与此同时, 由于具有离去基团性质的季

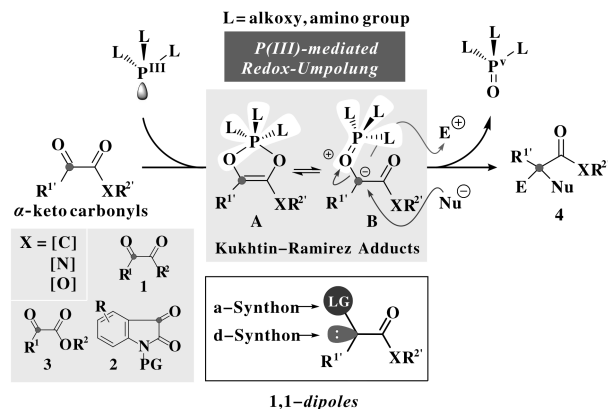


图 1 三价磷介入的 Kukhtin-Ramirez 反应

Fig. 1 Phosphorus (III)-mediated Kukhtin-Ramirez reaction

磷盐结构 ($[—O=PL_3]^+$) 的原位引入, 该碳中心还兼有亲电性质 (*a*-Synthon), 即在酮羰基极性反转的碳中心同时形成一个氧化态离去基团 (LG). 因此, 从化学性质上来讲, 该活性中间体相当于一个 1,1-偶极子 (1,1-Dipoles), 易于发生一系列亲核、亲电反应. 从形式上看, 该类转化是 α -羰基酮化合物的酮羰基被三价磷还原脱除氧原子, 并在酮羰基的碳

收稿日期: 2017-02-12; 修回日期: 2017-03-10.

基金项目: 国家自然科学基金 (21572083, 21322201, 21290180) (National Natural Science Foundation of China (21572083, 21322201, 21290180)).

作者简介: 邓玉华 (1988-), 女, 博士研究生, 不对称催化与有机合成方法学 (Yu-Hua Deng (1988-), female, PhD degree candidate, Asymmetric catalysis and Synthetic methodology).

* 通讯联系人, E-mail: fanchunan@lzu.edu.cn.

中心形成两个新的化学键, 其中三价磷化合物作为还原剂被氧化生成易溶于水的磷酸胺、磷酸酯等五价磷酸衍生物。

三价磷介入的 Kukhtin-Ramirez 反应是有机化学中一类非常重要的极性反转反应, 但其早期研究仅主要集中于: (1) 醛酮的环丙化反应, 合成环氧丙烷化合物^[4]; (2) 缺电子烯烃的环丙化反应, 合成环丙烷衍生物^[5]; (3) S—Cl 键形式插入反应, 合成 α 位硫代羰基化合物^[6]。除此之外, 关于 Kukhtin-Ramirez 中间体的化学研究报告不多。令人欣慰的是, 随着现代极性反转化学合成重要性的不断显现, 自 20 世纪末特别是 2010 年之后, Kukhtin-Ramirez 反应在有机合成中应用与研究受到了极大

的关注。我们就近 5 年来有关 Kukhtin-Ramirez 中间体在极性化学键插入、还原性加成以及成环反应研究方面的一些重要进展进行综述性介绍。

1 极性 X—H 插入反应

2012 年, Radosevich 等^[7]发现 *N,N,N*-六甲基亚磷酸胺 ($\text{P}(\text{NMe}_2)_3$) 可催化 α -酮酸酯 **3** 对酚 O—H 键的插入反应 (图 2, eq 1), 并以高达 99% 的收率合成了一系列 α 位酚氧取代的酯类化合物 **6**。若以其它含有活泼氢的化合物 (如醇 **5b**、酸 **5c**、磺酰胺 **5d**、酰亚胺 **5e**、氮杂环 **5f**) 代替酚类化合物 **5a** 时, 该转化也可生成对应的 α 位氧取代、氮取代的酯类产物 (eq1)。为了探讨可能的反应历程, 以苯

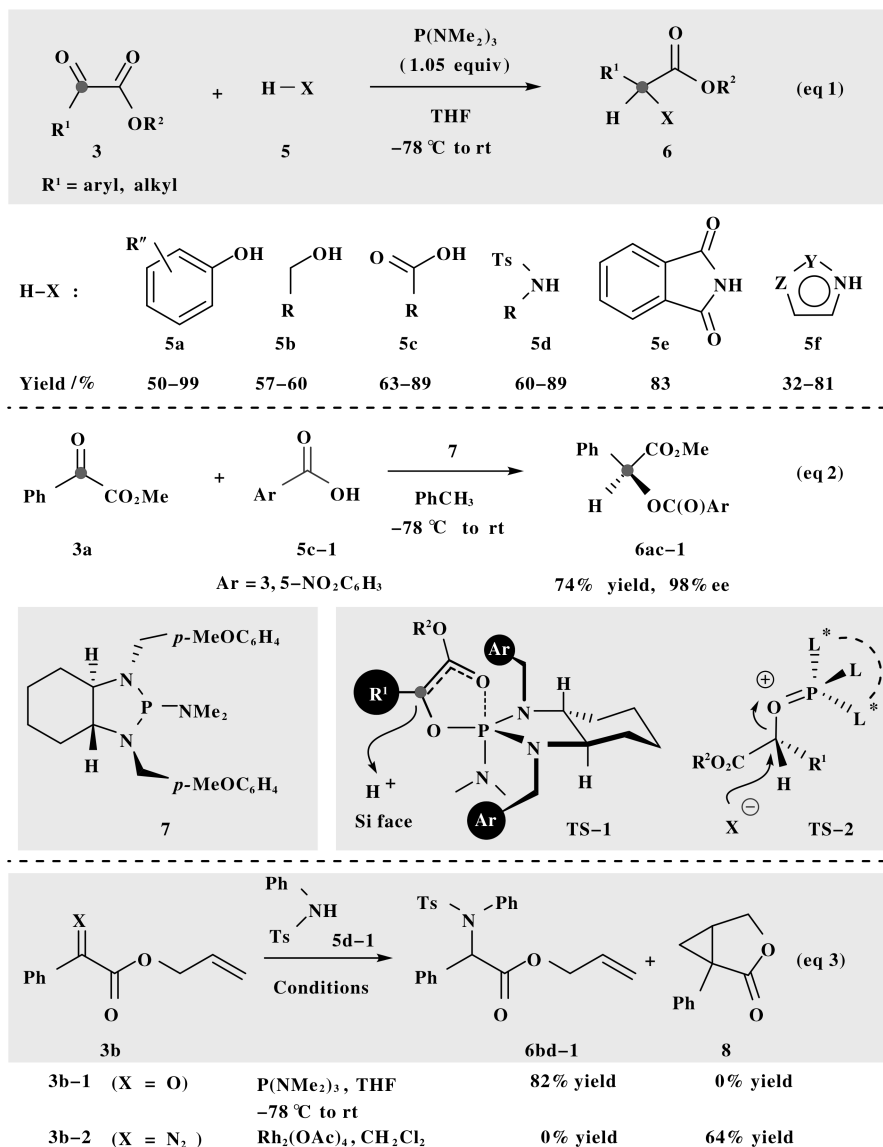


图2 极性 O—H 键、N—H 键插入反应

Fig. 2 Insertion reaction of polar O—H and N—H bonds

甲酞甲酸甲酯 **3a** 与 3,5-二硝基苯甲酸 **5c-1** 为模型底物, 在计量 (1*R*, 2*R*)-环己二胺衍生的手性亚磷酰胺 **7** 的存在下, 对 O—H 键插入过程进行了研究 (图 2, eq 2), 值得一提的是, 该反应以 74% 产率、98% ee 得到目标产物 α -芳甲酰氧基苯乙酸甲酯 **6ac-1**. 由于在金属铈催化下重氮化合物极易生成卡宾中间体, 其也能与带质子的亲核试剂发生插入反应. 因此他们设计了一组对照实验 (图 2, eq 3), 在金属铈催化体系中, 苯乙酸重氮烯丙酯 **3b-2** 与苯磺酰胺 **5d-1** 反应, 但只得到环丙烷化产物 **8**, 而并未监测到酯基 α 位官能团化的产物 **6bd-1**; 但在 $P(NMe_2)_3$ 低温催化体系中, 相应的酮酸酯化合物 **3b-1** 与 **5d-1** 反应, 却可以 82% 产率分离到酯基 α 位官能团化产物 **6bd-1**. 根据这些实验结果, 作者认为三价磷促进的 α -酮酸酯 O—H/N—H 插入反应的实际历程并非卡宾中间体直接介入的 X—H 键插入过程, 而应是首先在过渡态 **TS-1** 中发生高活性 Kukhtin-Ramirez 中间体的立体选择性质子化, 再发生 **TS-2** 中 S_N2 型亲核取代, 经非协同分步过程生成酯基 α 位官能团化产物.

2015 年, Zhao 等^[8] 还实现了该类转化的 Kukhtin-Ramirez 催化反应 (图 3). 在硅氢还原剂的作用

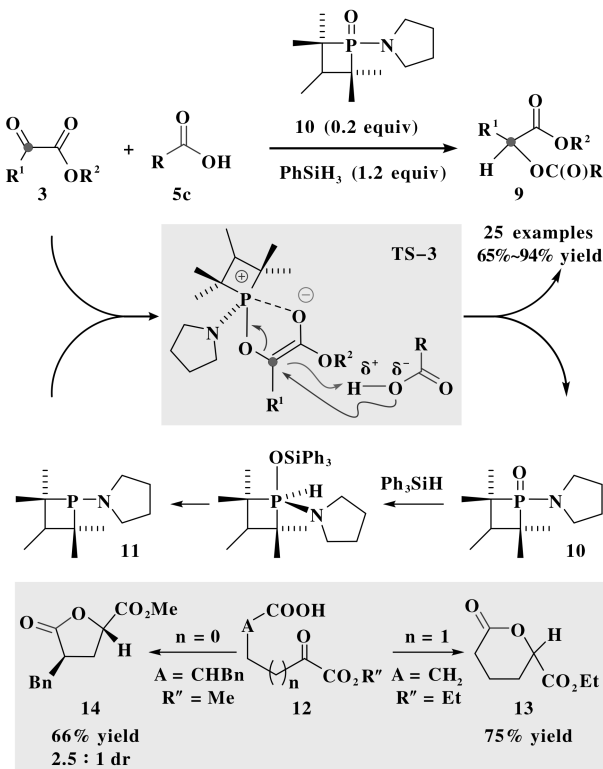


图3 极性 O—H 键催化插入反应

Fig. 3 Catalytic insertion reaction of polar O—H bonds

下, 催化量环丁膦酰胺 **10** 可原位还原生成环膦催化剂 **11**, 然后与 α -酮酸酯 **3** 发生偶极反转反应, 生成 Kukhtin-Ramirez 中间体, 再经酸 **5c** 捕获, 生成酯基 α 位酰氧化产物 **9**. 当 α -酮酸酯底物分子内引入羧基团时, 通过该转化还可获得相应的环状内酯化合物 **13** 与 **14**.

随后, Radosevich 等^[9] 又将 α -酮酸酯衍生的 Kukhtin-Ramirez 活性中间体成功地应用于具有 α -酸性氢的羰基化合物的 C—H 键插入反应 (图 4),

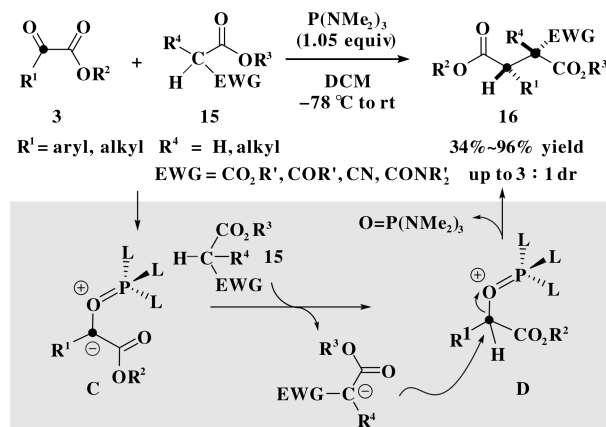


图4 极性 C—H 键插入反应

Fig. 4 Insertion reaction of polar C—H bonds

其中含有活性氢的底物主要是易于烯醇化的酯类化合物 **15**, 如丙二酸酯、1,3-酮酸酯、氰基乙酸酯及丙二酸单酯单酰胺. 通过此类 C—H 键插入反应, 可以方便地合成一系列 1,4-二羰基化合物 **16**, 为药用分子及天然产物中广泛存在的 1,4-二羰基结构单元的快速构建提供了新方法. 从反应途径上来看, 该 C—H 键插入反应是首先经 Kukhtin-Ramirez 中间体 **C** 的质子化形成 **D**, 然后再与酯的烯醇亲核体的进行 S_N2 取代, 最后生成以碳亲核取代反应为主的 1,4-二羰基产物. 值得一提的是, 基于取代酯类底物 ($R^4 = \text{alkyl}$) 的使用, 该反应还可以高达 3 : 1 的非对映选择性合成一些含有手性季碳中心的 1,4-二羰基化合物.

由此可见, 涉及 Kukhtin-Ramirez 反应中间体的各类插入反应操作简单、条件温和^[7-9], 可以避免传统合成方法中贵金属催化剂或者亲电型氧化试剂的使用, 为羰基化合物 α 位官能团化提供了一种基于极性反转过程的有效方法.

2 还原性加成反应

2014 年, Ashfeld 等^[11] 报道了 *N,N,N*-六甲基

亚磷酰胺 $P(NMe_2)_3$ 促进的 α -酮酸酯 **3** 与芳基亚硝基化合物 **17** 的还原性加成反应. 在该反应研究中, 酮羰基的碳中心发生极性反转, 由亲电中心变为亲核碳中心, 而后与亲电性的芳基亚硝基发生加成反应, 伴随着 N,N,N -六甲基磷酰胺 ($O=P(NMe_2)_3$) 的脱除离去, 一步生成具有重要合成价值的 N -芳基硝酮化合物 **18** (图 5, eq 1). 若以二苯基乙二酮 **1a** 以及环状酮酰胺 **2a** 作为 Kukhtin-Ramirez 中间体的前体, 该反应也能以中等收率生成对应的目标产物. 需要指出的是, 硝酮类化合物是非常重要的 1,3-偶极合成子, 可与烯烃发生 [3+2] 偶极环加成反应, 合成一系列含有异噁唑烷骨架的杂环化合物 **19**.

随后, 他们^[12] 又将上述 α -酮酸酯经过极性反转形成的 Kukhtin-Ramirez 中间体用于亲电性偶氮二羧酸酯的反应体系. 在 $P(NMe_2)_3$ 的存在下, α -酮酸酯 **3** 与偶氮二羧酸酯类化合物 **20** 发生还原性加成反应, 以 52% ~ 95% 的收率生成相应的酮腈产物 **21** (图 5, eq 2).

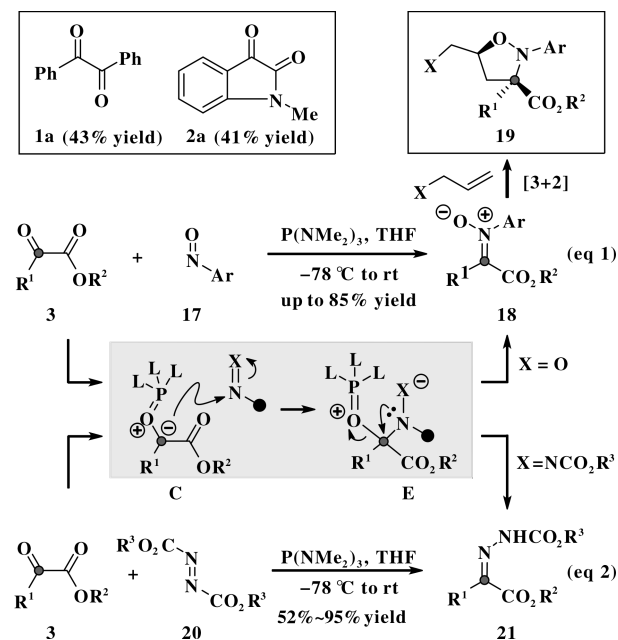


图 5 涉及亚硝基、偶氮化合物的还原加成反应

Fig. 5 Reductive addition with nitroso and azo compounds

2015 年, Radosevich 等^[10] 基于三价磷介入的极性反转反应, 发现 $P(NMe_2)_3$ 能够促进 α -酮酸酯 **3** 与取代苄溴或者取代烯丙溴 **22** 发生还原性加成反应, 经过 Kukhtin-Ramirez 中间体, 一步生成可分离的烷氧基季磷盐产物 **23** (图 6). 在低温干燥惰性

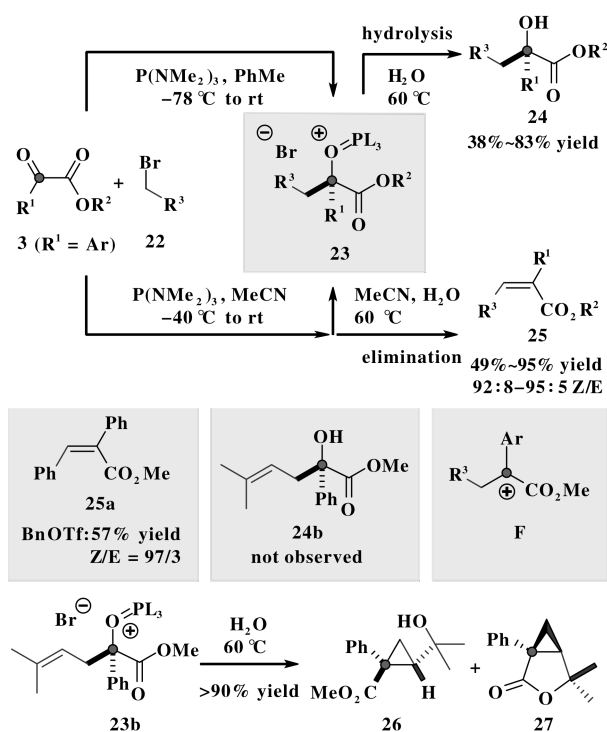


图 6 涉及卤代物的还原加成反应及其转化

Fig. 6 Reductive addition with halides and its transformations

气体氛围中, 该固体季磷盐能存放数月, 但在含水、加热条件下该化合物易于发生水解、消除反应. 例如, 在零下 78 °C 至室温的甲苯体系中, 反应生成的季磷盐 **23** 经过滤分离后, 以水为溶剂, 升温至 60 °C, 反应 2 h 可得到水解产物的 α -羟基羧酸酯 **24**; 若在零下 40 °C 乙腈体系中, 反应恢复至室温后, 直接向反应体系加入水 (少量水), 升温至 60 °C, 加热反应 2 h 后则主要得到热力学稳定的消除产物——Z 式三取代烯烃 **25**. 为了排除 Wittig 反应竞争性生成烯烃的可能性, 作者单独制备了 Wittig 反应前体季磷盐 ($\{(Me_2N)_3P-Bn\}^+Br^-$), 但在平行条件下并没有得到与 α -酮酸酯 **3** 反应的相应烯烃产物 **25**. 值得一提的是, 在低温条件下, 反应体系中也未监测到 $P(NMe_2)_3$ 与苄溴直接加成的季磷盐的存在. 此外, 为了进一步排除 $P(NMe_2)_3$ 与苄溴发生“亲卤置换反应 (Halophilic Displacement)”生成苄基负离子中间体参与反应的可能性, 作者在相关对照实验中用三氟甲磺酸苄酯 (BnOTf) 替代苄溴, 结果发现在平行条件下仍可生成相应的烯烃产物 **25a** (57% 产率, 97 : 3 Z/E), 该实验事实表明此三价磷试剂促进的还原性加成反应不同于经典的烷基卤代物与羰基化合物的 Barbier 类型加成反应.

对于上述还原性加成反应得到的烷氧基季磷盐 **23** (图 6) 的水解过程, 作者提出了阳离子中间体 **F** 参与的可能性. 作为支持性实验之一, 在异戊烯基取代的季磷盐 **23b** 的水解反应中, 通过 NMR 监测分析, 并未观测到直接水解产物 **24b**, 而是反应生成了阳离子亲电环化产物 **26/27** (1 : 1, 90% 产率), 其中化合物 **27** 为顺式环化/内酯化产物. 该实验结果在一定程度上有力地支持了 *N,N,N*-六甲基磷酰胺 ($\text{O}=\text{P}(\text{NMe}_2)_3$) 作为离去基团生成阳离子中间体 **F** 参与相应水解、消除过程的反应性.

结合上述实验事实, 推测该反应的主要历程可能为: 三价磷试剂 $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 与 α -酮酸酯 **3** 首先反应得到 Kukhtin-Ramirez 中间体, 然后与苄溴发生烷基化加成反应, 生成季磷盐 **23**; 在加热条件下, 该极性季磷盐中的磷鎓离子结构单元离去形成芳基稳定的“类三级碳正离子中间体”, 然后再发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 取代反应或 E1 消除反应, 生成水解产物 **24** 或消除产物 **25**.

3 形式[2+1]环加成反应

早在 1971 年, Foucaud 等^[5a]就发现缺电子烯烃 **28** 可与二氧化磷烯 **29** 经过形式[2+1]环加成反应, 一步生成多取代的环丙烷化合物 **30** (图 7, eq 1). 该反应中的二氧化磷烯 **29** 是通过丁二酮与亚

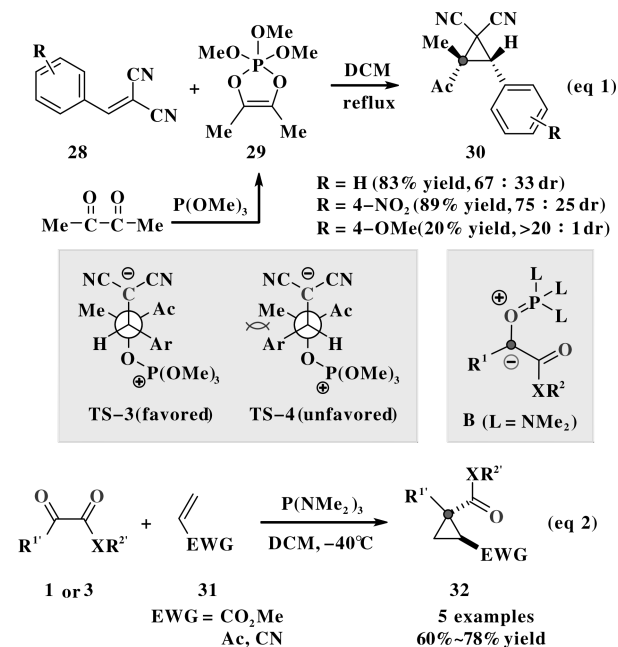


图 7 涉及缺电子烯烃的形式[2+1]环加成反应

Fig. 7 Formal [2+1] cycloaddition with electron-deficient olefins

磷酸三甲酯预先反应制得, 属于典型的 Kukhtin-Ramirez 反应中间体之一. 相比于亚磷酰胺 ($\text{P}(\text{NR}_2)_3$) 生成的偶极反转 Kukhtin-Ramirez 中间体, 二氧化磷烯 **29** 可以稳定分离, 其较高的环丙化反应温度 (二氯甲烷回流) 也显示出了该中间体反应活性较低的化学性质.

1980 年, Burgada 等^[5b]发现: 在低温条件下, $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 活化 α -羰基酮 **1** 或 **3** 原位生成活性较高的 Kukhtin-Ramirez 中间体 **B**, 再与缺电子共轭烯烃 **31** 发生形式[2+1]环加成反应 (图 7, eq 2). 从可能的反应途径上来看, 此类转化是首先经 Kukhtin-Ramirez 中间体对缺电子烯烃发生共轭加成, 然后经分子内亲核取代而实现环丙烷化过程. 对于多取代烯烃的[2+1]成环反应 (eq 1), 为了减少分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代过程中的不利空间位阻作用, 成环反应会优先以过渡态 **TS-3** 的方式发生取代环化, 生成苯基 (Ph) 与乙酰基 (MeCO) 处于同侧的 *cis*-环丙烷主要异构体. 需要指出的是, 此类基于 Kukhtin-Ramirez 反应中间体的缺电子烯烃形式[2+1]环加成是经典的金属卡宾参与的环丙烷化反应的重要补充.

环丙基取代的足球烯化合物在有机光电材料中有较为重要的用途^[13]. 2011 年, Bogdanov 等^[14]利用 $\text{P}(\text{NEt}_2)_3$ 促进的形式[2+1]环加成, 将萘二乙酮 **1b** 与 C_{60} 足球烯通过环丙化进行共价组装, 并以 40% 的收率合成了环丙烷足球烯产物 (图 8). 当使用蒽二乙酮 **1c**、靛红 **2b-2d** 等环状邻二羰基化合物时, 足球烯的环丙烷化也能顺利进行, 并生成 C_{60} 足球烯[6,6]并环双键上的环丙烷化产物 **33**, 相应产物结构由单晶衍射确认.

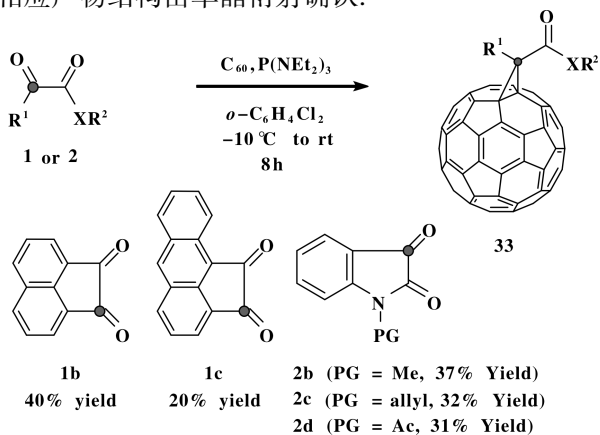


图 8 涉及 C_{60} 富勒烯的形式[2+1]环加成反应

Fig. 8 Formal [2+1] cycloaddition with [60] fullerene

2014 年, Zhou 等^[15] 利用 $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 促进的形式 [2+1] 环加成反应, 以 α -酮酸酯 **3** 与 *E*-吲哚烯酮

34 为底物, 合成了一系列“吲哚酮螺环丙烷”类化合物 **35** (图 9, eq1), 反应显示出了较好的非对映

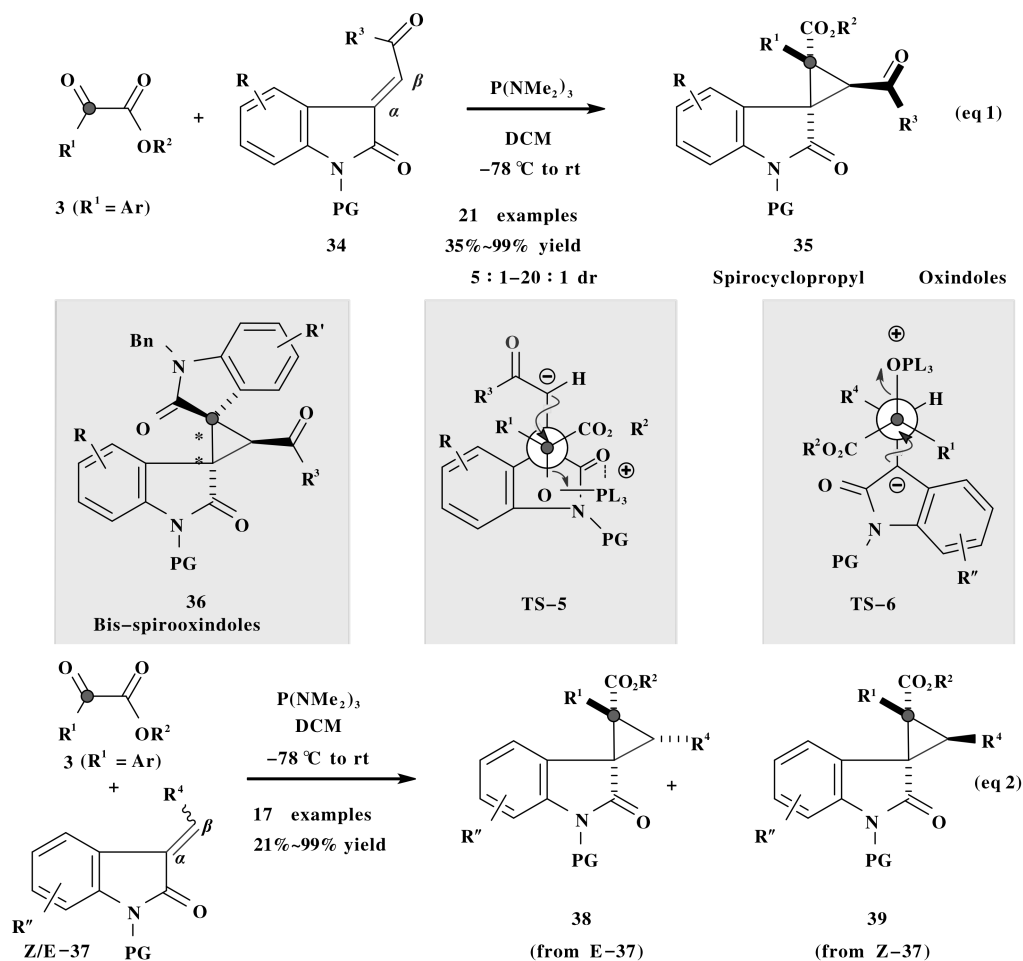


图 9 涉及吲哚烯酮的形式 [2+1] 环加成反应

Fig. 9 Formal [2+1] cycloaddition with 3-alkylidene oxindoles

选择性. 在该成环转化中, 活性 Kukhtin-Ramirez 中间体首先与缺电子吲哚烯酮 **34** 的 α 位加成, 然后再与其 β 位发生亲核取代, 经过 **TS-5** 过渡态立体选择性地得到环丙化产物 **35**. 若以靛红为 Kukhtin-Ramirez 活性中间体的前体化合物与吲哚烯酮 **34** 进行环丙化, 则最后可生成结构复杂的双螺吲哚酮 **36**.

随后, Ashfeld 等^[16] 又报道了以 β -烷基/芳基取代的吲哚烯酮 **37** 为环化受体底物的 Kukhtin-Ramirez 环丙化反应, 在 $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 的作用下, 合成了一系列吲哚酮螺环丙烷产物 **38** 与 **39** (图 9, eq 2). 由于受体底物分子中 π 键电性分布的变化, Kukhtin-Ramirez 中间体先与吲哚烯酮 **37** 的 β 位加成, 然后再经过过渡态 **TS-6** 与其 α 位发生亲核取代.

在此反应中, 吲哚烯酮的构象对环丙烷产物的立体选择性影响较大, 对于 *E*-式吲哚烯酮底物 *E*-**37**, 得到以 **38** 为主的非对映异构体产物 (up to >98 : 2 dr); 而对于 *Z*-式吲哚烯酮底物 *Z*-**37**, 则得到以 **39** 为主的非对映异构体 (**39/38** 2 : 1 dr).

2016 年, Han 等^[17] 利用 $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 促进的靛红衍生物 **2** 的极性反转, 生成活性 Kukhtin-Ramirez 中间体 (图 10), 与叔丁酮取代的烯烃 **40** 发生形式 [2+1] 环加成反应, 高度非对映选择性地得到环丙烷螺吲哚酮产物 **41**. 当与四取代的吲哚烯酮 **42** 反应, 可以得到含有“双螺双吲哚酮环丙烷骨架”的全取代环丙烷产物 **43**.

除了上述缺电子烯烃环丙化, Kukhtin-Ramirez 中间体参与的形式 [2+1] 环加成反应在“杂环丙烷”

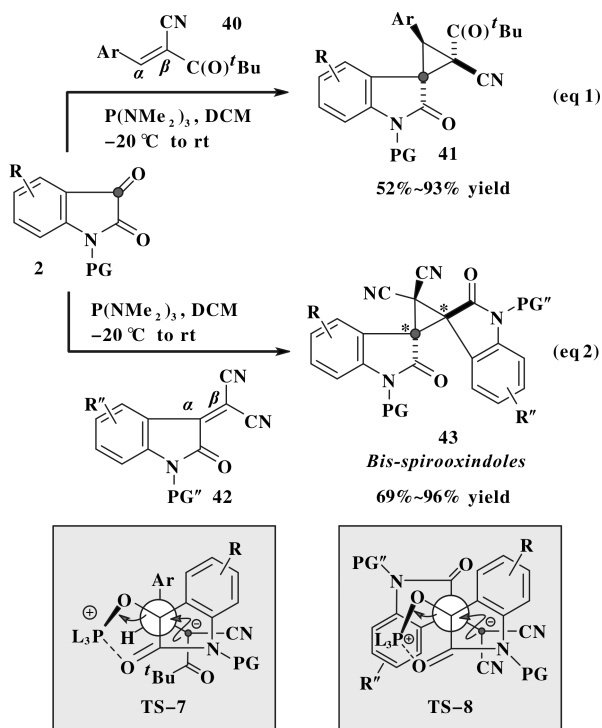


图 10 基于靛红类化合物极性反转的形式[2+1]环加成反应
Fig. 10 Formal [2+1] cycloaddition based on the umpolung of isatin-type compounds

的合成中也有应用. 文献[4]较早利用 Kukhtin-Ramirez 中间体来实现杂环丙烷化的报道是羰基化合物的环氧化反应. 当反应温度高于零下 40 °C 时, 高活性的 Kukhtin-Ramirez 中间体极易与其前体羰基酮加成、环化, 生成二聚式的环氧丙烷^[10,16,18]. 需要说明的是, 此类环氧化过程在 Kukhtin-Ramirez 反应的之前研究中通常被视为应尽量避免的副反应.

作为环氧丙烷类似物的氮杂环丙烷, 具有与其相似的合成及反应特性, 是有机合成中的重要合成砌块^[19]. 最近 Lu 等^[20]利用 $P(NMe_2)_3$ 与芳甲酰甲酸酯 3 原位反应产生活性 Kukhtin-Ramirez 中间体, 再与磺酰亚胺 44 反应合成氮杂环丙烷 45 (图 11), 反应收率与非对映选择性可以分别高达 99% 与 20 : 1. 对于该形式[2+1]环加成反应, 首先 Kukhtin-Ramirez 中间体经过过渡态 TS-9 与亚胺发生加成, 然后再经 TS-10 发生分子内取代, 实现立体选择性的氮杂环丙烷化过程. 从反应可能的过渡态 TS-9 与 TS-10 分析来看, 如果芳基上取代基团 R^1 ($R^1 = Ar$) 或亚胺 R^3 基团体积较大, 将明显导致 R^1 ($R^1 = Ar$) 与 R^3 之间的位阻增加, 从而导致成环反应的非对映选择性降低甚至反转.

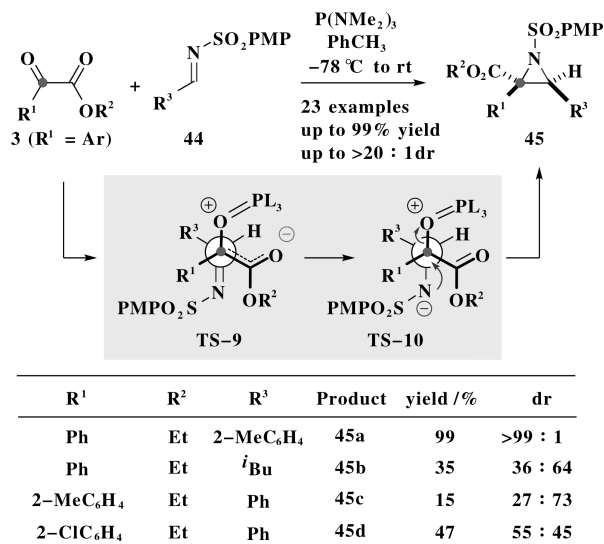


图 11 涉及亚胺的形式[2+1]环加成反应
Fig. 11 Formal [2+1] cycloaddition with imines

4 形式[4+1]环加成反应

2015 年, Zhou 等^[22]以靛红衍生物 2 与芳基烯酮 46 为底物, 在 $P(NMe_2)_3$ 作用下, 经过形式[4+1]环加成反应, 可以高达 99% 的收率和 95 : 5 的非对映选择性得到了一系列吡咯酮螺二氢呋喃 47 (图 12, eq 1). 在该转化中, 烯酮化合物存在竞争

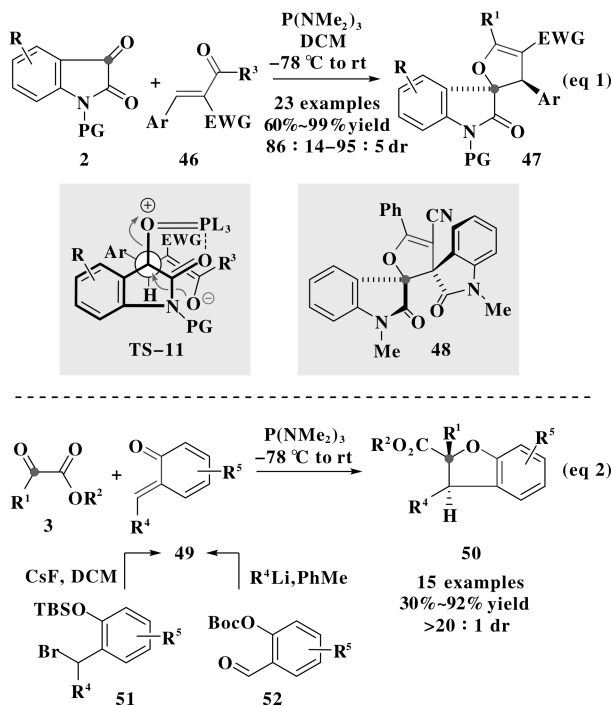


图 12 涉及不饱和羰基化合物的形式[4+1]环加成反应
Fig. 12 Formal [4+1] cycloaddition with unsaturated carbonyls

性的环丙烷化反应. 为了提高[4+1]成环产物的收率, 芳基烯酮的 C3 位需要带有吸电子基团, 以此吸电子基团的引入有效稳定过渡态 **TS-11** 中的烯醇负电荷, 从而利于氧端发生分子内亲核取代. 另外, C3 位吸电子基团的引入不仅可以降低 C3 位碳中心的亲核性, 而且还可以增加碳中心的位阻, 从而在一定程度上避免[2+1]环丙化反应的竞争性发生. 如果以四取代的 3-吡啶烯酮为成环受体底物, 反应能以 62% 的收率和 10 : 1 的非对映选择性生成结构新颖的“吡啶酮/螺二氢呋喃/螺吡啶酮”化合物 **48**.

2016 年, Ashfeld 等^[23]将该转化进行了更加深入的研究. 他们利用 $P(NMe_2)_3$ 与芳甲酰甲酸酯 **3** 的极性反转反应产生活性 Kukhtin-Ramirez 中间体, 与邻亚甲基苯醌 **49** 发生形式[4+1]环加成反应, 可以高达 92% 的收率和大于 20 : 1 的非对映选择性合成了一系列“苯并二氢呋喃”化合物 **50** (图 12, eq 2). 在该报道中, 当利用溴代硅基保护的苯酚 **51** 作为底物时, 反应中需要添加碱性 CsF 以原位生成邻亚甲基苯醌底物 **49**; 而对于 Boc 保护的水杨醛 **52** 而言, 各种不同金属锂试剂 (R^4-Li) 的使用为原位合成具有不同 C4 取代基的邻亚甲基苯醌 **49** 提供了可能.

2016 年, Zhou 等^[21]还发现在碱性条件下, 活性 Kukhtin-Ramirez 中间体可与二氰基取代的双烯化合物 **53** 反应, 生成多官能团化的环戊烯酮亚胺 **54** (图 13). 环戊烯酮亚胺 **54** 通过水解可生成热力

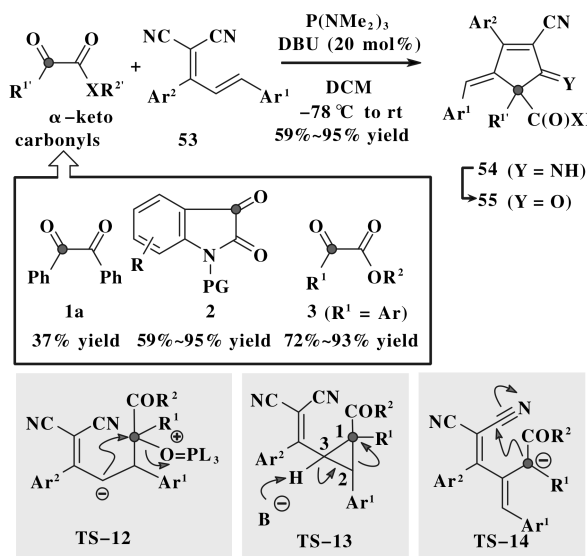


图 13 涉及缺电子双烯的形式[4+1]环加成反应

Fig. 13 Formal [4+1] cycloaddition with electron-deficient dienes

学稳定的官能团密集的环境烯酮 **55**. 结合实验数据分析, 该反应转化主要是经过过渡态 **TS-12** 发生 Kukhtin-Ramirez 中间体与缺电烯酮的区域选择性 1,6-共轭加成、分子内环化, 再在碱性条件下经过过渡态 **TS-13** 去质子化, 从而导致环丙烷 C1—C2 键断裂开环, 最后经 **TS-14** 发生分子内亲核加成, 完成形式[4+1]环化反应.

5 形式[4+2]环加成反应

2013 年, Radosевич 等^[24]报道了 $P(NMe_2)_3$ 促进的取代亚甲基丙酮酸酯 **56** 的自身形式[4+2]环加成反应. 在该成环反应中, 原位生成的活性 Kukhtin-Ramirez 中间体通过电荷离域可以共振形成 1,1-偶极体 (1,1-Dipoles) 与 1,3-偶极体 (1,3-Dipoles). 该 1,3-偶极体首先与一分子的取代亚甲基丙酮酸酯 **56** 发生 Michael 加成引发的分步形式[4+2]环加成反应, 形成中间体 **G** 后再与另一分子的取代亚甲基丙酮酸酯 **56** 发生环丙化反应得到中间体 **H**, 然后经过环丙烷开环、异构化形成中间体 **J**, 最后经过 N,N,N -六甲基磷酰胺 ($O=P(NMe_2)_3$) 的消除, 可得到三分子芳基亚甲基丙酮酸酯缩合的“多官能团化二氢吡喃”化合物 **57** (图 14). 在该转化中, Kukhtin-Ramirez 中间体一方面作为 1,3-偶极体直接构筑二氢吡喃环, 另一方面又作为 1,1-偶极

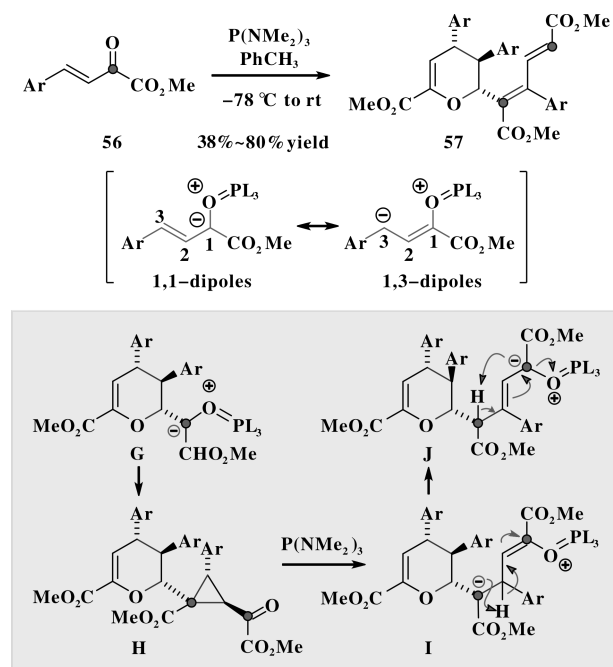


图 14 涉及取代亚甲基丙酮酸酯的形式[4+2]环加成反应

Fig. 14 Formal [4+2] cycloaddition with alkylidene pyruvates

体参与环丙基结构单元的形成、开环和质子迁移异构等过程,这充分体现了 Kukhtin-Ramirez 中间体在有机合成中的独特反应性。

6 结论与展望

综上所述,三价磷介入的 Kukhtin-Ramirez 反应自从上个世纪 50 年代被首次报道以来,经过跨越半个多世纪的发展,从早期为数不多的几例反应研究,到近期许多报道的陆续涌现,充分显示了其在现代极性反转化学研究中不断增加的重要性。Kukhtin-Ramirez 反应具有原料易得、反应条件温和、操作简单等特点,其活性中间体在“极性 X—H 键插入、还原性加成、形式[2+1]环加成、形式[4+1]环加成、形式[4+2]环加成”等方面展现了 1,1-偶极子的独特化学反应性,为一系列高度官能团化的链状、环状合成砌块(如酯、烯烃、硝酮、腈、环丙烷、氮杂环丙烷、环戊烯酮(亚胺)、氢化呋喃、氢化吡喃)的高效构建提供了新途径。这些反应研究不仅丰富了羰基亲电碳中心的极性反转内容,而且极大地拓展了极性反转化学在方法学设计中的研究模型,是现代有机合成化学中值得关注的研究亮点。

但此类三价磷促进的极性反转反应仍有诸多主题有待于进一步探讨,如:

(1)设计新的底物模型,发展新的极性反转串联反应,为多官能团化合成砌块提供新的多样性合成方法;

(2)发展新的催化体系,实现三价磷与五价磷之间的催化循环,提高三价磷的反应利用率;

(3)实现 Kukhtin-Ramirez 反应的不对称催化,为相关手性化合物的催化合成提供新策略;

(4)探究 Kukhtin-Ramirez 反应的极性反转机理,洞悉电子转移机制,为了解认识相关反应性、选择性的化学本质奠定基础。

我们相信随着极性反转化学研究的深入,三价磷促进的 Kukhtin-Ramirez 反应在有机合成中的研究与应用将会取得更多令人瞩目的重要进展。

参考文献:

[1] a. Yang Li-jun (杨丽军), Ma Jun-an (马军安). New advances on nucleophilic phosphine-triggered annulation reactions of allenates (亲核叔磷促进的联烯酸酯环加成反应研究进展) [J]. *Acta Chim Sin* (化学学报),

2016, **74**(2): 130–148.

b. Wang T, Han X, Zhong F, *et al.* Amino acid-derived bifunctional phosphines for enantioselective transformations [J]. *Acc Chem Res*, 2016, **49**(7): 1369–1378.

c. Fu W, Tang W. Chiral monophosphorus ligands for asymmetric catalytic reactions [J]. *ACS Catal*, 2016, **6**(8): 4814–4858.

d. Ren Xin-yi (任新意), Zhang Lei (张磊), Wang Zheng (王正), *et al.* Rh-Catalyzed Hydroformylation of Alkynes to α , β -Unsaturated Aldehydes (铑催化炔烃氢甲酰化反应合成 α , β -不饱和醛) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2016, **30**(6): 497–504.

e. Liao Ben-ren (廖本仁), Fan Man-man (范曼曼), Gong Lei (龚磊), *et al.* Study on hydroformylation of butene with diphosphite and diphosphine mixed-ligands modified catalysts (双亚磷酸酯和双膦混合配体在丁烯氢甲酰化反应中的应用研究) [J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2015, **29**(1): 19–26.

[2] Swamy K C K, Kumar N N B, Balaraman E, *et al.* Mitsunobu and related reactions: advances and applications [J]. *Chem Rev*, 2009, **109**(6): 2551–2651.

[3] a. Ramirez F. Oxyphosphoranes [J]. *Acc Chem Res*, 1968, **1**(6): 168–174.

b. Nifantiev E E, Grachev M K, Burmistrov S Y. Amides of trivalent phosphorus acids as phosphorylating reagents for proton-donating nucleophiles [J]. *Chem Rev*, 2000, **100**(10): 3755–3799.

c. Osman F H, El-Samahy F A. Reactions of α -diketones and o-quinones with phosphorus compounds [J]. *Chem Rev*, 2002, **102**(3): 629–677 and references therein.

[4] Harvey R G, Schneider J F. Hexamethylphosphorous triamide. e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis [M]. John Wiley and Sons, Inc, 2013.

[5] a. Corre E, Foucaud A. Synthesis of 2-acetyl-3-aryl-1,1-dicyano-2-methyl-cyclopropanes [J]. *J Chem Soc D*, 1971, (11): 570a–570a.

b. Fauduet H, Burgada R. A convenient synthesis of polysubstituted cyclopropanes [J]. *Synthesis*, 1980, (8): 642–644.

c. Afonso A, Hon F, Weinstein J, *et al.* A new synthesis of penems, the oxalimide cyclization reaction [J]. *J Am. Chem Soc*, 1982, **104**(22): 6138–6139.

[6] a. Harpp D N, Mathiaraman P. Synthesis of β -keto sulfides [J]. *J Org Chem*, 1971, **36**(17): 2540–2541.

b. Harpp D N, Mathiaraman P. 1,3,2-Dioxaphospholene-sulfonyl chloride condensation. scope and mechanism [J]. *J Org Chem*, 1971, **36**(17): 2542–2543.

- hanism [J]. *J Org Chem*, 1972, **37**(9): 1367–1374.
- [7] Miller E J, Zhao W, Herr J D, *et al.* A nonmetal approach to α -heterofunctionalized carbonyl derivatives by formal reductive X-H insertion [J]. *Angew Chem, Int Ed*, 2012, **51**(42): 10605–10609.
- [8] Zhao W, Yan P K, Radosevich A T. A phosphetane catalyzes deoxygenative condensation of α -keto esters and carboxylic acids via P(III)/P(V) = O redox cycling [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, **137**(2): 616–619.
- [9] Zhao W, Fink D M, Labutta C A, *et al.* A Csp³-Csp³ bond forming reductive condensation of α -keto esters and enolizable carbon pronucleophiles [J]. *Org Lett*, 2013, **15**(12): 3090–3093.
- [10] Wang S R, Radosevich A T. P(NMe₂)₃-Mediated umpolung alkylation and nonylidic olefination of α -keto esters [J]. *Org Lett*, 2015, **17**(15): 3810–3813.
- [11] Chavannavar A P, Oliver A G, Ashfeld B L. An umpolung approach toward N-aryl nitron construction: a phosphine-mediated addition of 1,2-dicarbonyls to nitroso electrophiles [J]. *Chem Comm*, 2014, **50**(74): 10853–10856.
- [12] Haugen K C, Rodriguez K X, Chavannavar A P. *et al.* Phosphine-mediated addition of 1,2-dicarbonyls to diazenes: an umpolung approach toward N-acyl hydrazone synthesis [J]. *Tetra Lett*, 2015, **56**(23): 3527–3530.
- [13] He D, Du X, Xiao Z, *et al.* Methanofullerenes, C₆₀(CH₂)_n (n = 1, 2, 3), as building blocks for high-performance acceptors used in organic solar cells [J]. *Org Lett*, 2014, **16**(2): 612–615.
- [14] Romanova I P, Bogdanov A V, Mironov V F, *et al.* Deoxygenation of some α -dicarbonyl compounds by tris(diethylamino) phosphine in the presence of fullerene C₆₀ [J]. *J Org Chem*, 2011, **76**(8): 2548–2557.
- [15] Zhou R, Yang C, Liu Y, *et al.* Diastereoselective synthesis of functionalized spirocyclopropyl oxindoles via P(NMe₂)₃-mediated reductive cyclopropanation [J]. *J Org Chem*, 2014, **79**(21): 10709–10715.
- [16] Wilson E E, Rodriguez K X, Ashfeld B L. Stereochemical implications in the synthesis of 3,3'-spirocyclopropyl oxindoles from β -aryl/alkyl-substituted alkylidene oxindoles [J]. *Tetrahedron*, 2015, **71**(35): 5765–5775.
- [17] Qi W-J, Han Y, Yan C-G. Diastereoselective synthesis of functionalized spiro[cyclopropane-1,3'-indolines] and spiro[indoline-3,1'-cyclopropane-2',3"-indolines] [J]. *Tetrahedron*, 2016, **72**(33): 5057–5063.
- [18] Musin L I, Bogdanov A V, Krivolapov D B, *et al.* Effect of the substituent on the phosphorus atom on the reaction of aminophosphines with 1-alkylisatins [J]. *Russ J Org Chem*, 2014, **50**(6): 822–828.
- [19] a. Callebaut G, Meiresonne T, De Kimpe N, *et al.* Synthesis and reactivity of 2-(carboxymethyl)aziridine derivatives [J]. *Chem Rev*, 2014, **114**(16): 7954–8015.
b. Ohno H. Synthesis and applications of vinylaziridines and ethynylaziridines [J]. *Chem Rev*, 2014, **114**(16): 7784–7814.
c. Zhu Y, Wang Q, Cornwall R G, *et al.* Organocatalytic asymmetric epoxidation and aziridination of olefins and their synthetic applications [J]. *Chem Rev*, 2014, **114**(16): 8199–8256.
- [20] Jiang J, Liu H, Lu C D, *et al.* P(NMe₂)₃-Mediated aziridination of imines with α -ketoesters for synthesis of aziridine-2-carboxylates [J]. *J Org Chem*, 2017, **82**(1): 811–818.
- [21] Zhou R, Zhang K, Han L, *et al.* Unusual formal [1+4] annulation through tandem P(NMe₂)₃-mediated cyclopropanation/base-catalyzed cyclopropane rearrangement: facile syntheses of cyclopentenimines and cyclopentenones [J]. *Chem Eur J*, 2016, **22**(17): 5883–5887.
- [22] Zhou R, Zhang K, Chen Y, *et al.* P(NMe₂)₃-mediated reductive [1+4] annulation of isatins with enones: A facile synthesis of spirooxindole-dihydrofurans [J]. *Chem Comm*, 2015, **51**(78): 14663–14666.
- [23] Rodriguez K X, Vail J D, Ashfeld B L. Phosphorus(III)-mediated stereoconvergent formal [4+1]-cycloannulation of 1,2-dicarbonyls and o-quinone methides: A multicomponent assembly of 2,3-dihydrobenzofurans [J]. *Org Lett*, 2016, **18**(18): 4514–4517.
- [24] Wang S R, Radosevich A T. Reductive homocondensation of benzylidene- and alkylidenepyruvate esters by a P(NMe₂)₃-mediated tandem reaction [J]. *Org Lett*, 2013, **15**(8): 1926–1929.

Progresses on Phosphorus(III) -Mediated Kukhtin-Ramirez Reaction

DENG Yu-hua^{1,3,4}, CHU Wen-dao^{2,3}, HUANG Han-min^{1,4}, FAN Chun-an^{3*}

(1. *State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China;*

2. *College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong 637002, China;*

3. *State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China;*

4. *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)*

Abstract: Kukhtin-Ramirez reaction is one type of the important umpolung reactions in organic chemistry. The Kukhtin-Ramirez adducts, which were formed *in situ* through the umpolung approach by using α -keto carbonyl compounds and trivalent phosphorus reducing reagents, have shown the unique reactivity acting as 1,1-dipoles. Focusing on the recent development of Kukhtin-Ramirez adducts-initiated transformations, this review mainly summarizes its applications in the following reactions: X—H insertion, reductive addition, formal [2+1] cycloaddition, formal [4+1] cycloaddition, and formal [4+2] cycloaddition. These methodologies based on Kukhtin-Ramirez reaction provide effective synthetic approaches to the construction of densely multi-functionalized building blocks and structurally complex cyclic compounds, manifesting the importance of Kukhtin-Ramirez umpolung reaction in organic synthesis.

Key words: trivalent phosphorus; Kukhtin-Ramirez reaction; α -keto carbonyls; umpolung reaction; 1,1-dipoles