

• 综述与进展 •

## 碲、硒叶立德在立体选择性小环化反应中的应用

韩 汛<sup>a</sup> 叶龙武<sup>b</sup> 孙秀丽<sup>\*,b</sup>

(<sup>a</sup> 南京大学强化部 南京 210093)

(<sup>b</sup> 中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

**摘要** 概述了碲及硒叶立德在立体选择性小环化反应中的应用, 包括环丙烷化反应、环氧化反应、氮杂环丙烷化反应等.

**关键词** 叶立德; 环丙烷化; 环氧化; 氮杂环丙烷化; 立体选择性

## Cyclization Reactions for the Stereoselective Synthesis of Small Ring Compounds via Selenonium and Telluronium Ylides

Han, Xun<sup>a</sup> Ye, Longwu<sup>b</sup> Sun, Xiuli<sup>\*,b</sup>

(<sup>a</sup> Department for Intensive Instruction, Nanjing University, Nanjing 210093)

(<sup>b</sup> State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

**Abstract** Recent progress in the application of selenonium and telluronium ylide in the stereoselective formation of three-membered ring compounds, such as cyclopropanation, epoxidation, and aziridination are summarized.

**Keywords** ylide; cyclopropanation; epoxidation; aziridination; stereoselectivity

自从1953年 Wittig 等<sup>[1]</sup>报道了利用磷叶立德将羰基化合物转化为烯基化合物的反应后, 人们开始意识到叶立德在有机合成中的重要价值. 于是, 叶立德化学迅速地发展起来<sup>[2]</sup>. 时至今日, 除了叶立德的烯基化反应<sup>[2,3]</sup>外, 人们还发展了环丙烷化<sup>[4]</sup>、环氧化<sup>[5]</sup>和氮杂环丙烷化<sup>[6]</sup>这三种叶立德小环化反应以及[2,3]-重排<sup>[7]</sup>和[1,2]-重排<sup>[8]</sup>等重排反应. 最近, 人们对于叶立德在合成其它环状化合物中的应用也进行了探索<sup>[9]</sup>.

硒和碲这两种元素的叶立德比相应的磷、硫叶立德具有更高的活性和亲核性<sup>[2a,2d,2e,5]</sup>. 相对于硫、磷叶立德而言, 目前人们对硒、碲叶立德的研究<sup>[2a,10]</sup>仍旧比较少, 但近些年来, 硒、碲叶立德已经在有机合成中得到了很大的应用与发展, 特别是在制备合成上非常有用的乙烯基取代的小环化合物方面, 展示了优异的立体选择性.

本文将系统地介绍硒、碲这两种叶立德在立体选择性的小环化反应中的研究进展.

### 1 叶立德环丙烷化反应

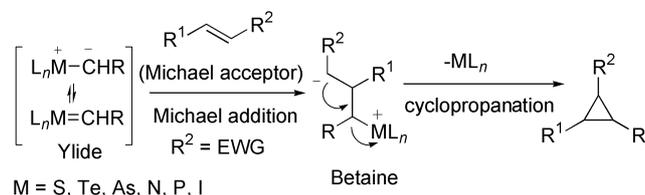
环丙烷由于其特殊的张力结构, 容易发生开环或扩环反应而得到各种类型的合成中间体<sup>[11]</sup>, 成为有机合成中非常有用的砌块. 作为一个基本结构单元, 环丙烷结构广泛存在于许多天然和非天然的具有生物活性的分子中<sup>[12]</sup>, 并发挥着十分重要的作用. 因此, 发展高选择性地合成环丙烷衍生物的方法已受到人们广泛的重视. 到目前为止, 人们已经发展了多种有效的环丙烷衍生物的合成方法<sup>[4]</sup>, 叶立德途径<sup>[4,13]</sup>是其中应用比较多的一种.

\* E-mail: xlsun@mail.sioc.ac.cn

Received April 18, 2008; revised July 17, 2008; accepted August 29, 2008.

国家自然科学基金(No. 20772139)资助项目.

叶立德可以看成是带有特殊离去基团的碳负离子<sup>[14]</sup>, 当它和贫电子的碳碳不饱和键(Michael 受体)反应时, 一般认为首先是叶立德碳负离子对 Michael 受体加成, 生成内盐(betaine), 然后发生分子内取代, 杂原子化合物  $ML_n$  离去, 同时得到环化产物(Scheme 1).

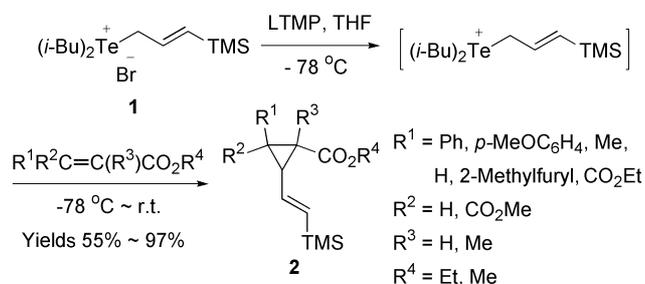


Scheme 1

关于硫<sup>[2b,15,16]</sup>叶立德环丙烷化反应的研究已取得了较好的结果. 近年来的研究表明, 碲叶立德也可以很好地应用于不饱和化合物的环丙烷化反应, 而且由于碲醚的亲核性, 利用碲叶立德还可以实现催化的环丙烷化反应. 硒叶立德在环丙烷化反应中的应用到目前为止还鲜有报道, 因此, 本文将主要介绍近年来碲叶立德在环丙烷化反应中的一些研究进展.

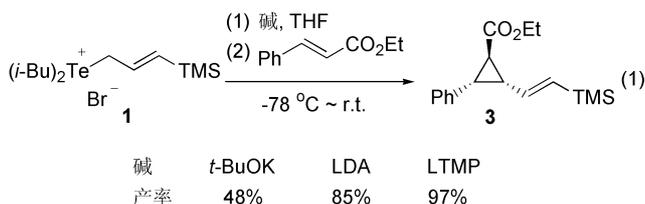
### 1.1 碲叶立德环丙烷化反应

1993 年, 黄耀曾等<sup>[17]</sup>首次报道了利用末端硅基取代的烯丙基碲盐 **1** 在碱的作用下现场产生碲叶立德并与  $\alpha,\beta$ -不饱和酯的反应. 该反应以中等到良好的产率得到多取代的环丙烷衍生物 **2** (Scheme 2).



Scheme 2

碱对该环丙烷化反应有非常重要的影响. 当用 *t*-BuOK 和二异丁基胺基锂(LDA)时, 反应只能达到中等到良好的产率; 用 2,2,6,6-四甲基哌啶锂(LTMP)作碱时, 反应以最高 97% 的产率得到环丙烷化产物 **3** (Eq. 1).



对于  $\beta$ -芳基取代的  $\alpha,\beta$ -不饱和酯的底物, 反应能够

以优异的非对映选择性得到几乎单一的 1,2-反式环丙烷产物; 当底物为巴豆酸甲酯或甲基丙烯酸甲酯时, 反应只能得到两个非对映异构体接近 1 : 1 的混合物.

### 1.2 非对映选择性的调控

多取代的环丙烷会产生顺反异构体, 因此, 实现环丙烷产物的非对映异构体选择性合成已成为一个很受关注的问题. 针对环丙烷化反应的非对映选择性调控, 黄耀曾以及唐勇等<sup>[2a,18,19]</sup>进行了深入的研究, 分别通过碱、反应温度、溶剂、添加剂等条件的改变方便地实现了环丙烷化化合物的非对映选择性合成.

体系中的 Lewis 酸对反应的非对映选择性的影响非常明显<sup>[18]</sup>(表 1). 例如, 在锂离子存在的条件下, 反应生成以 **4** 为主的产物(最高 >99/1); 用  $KN(SiMe_3)_2$  作碱时, 反应可以 87% 的产率得到异构体 **4'**; 当使用  $NaN(SiMe_3)_2$  时, 产物中异构体 **4** 与 **4'** 的比例几乎相同 (Entries 1~3, 表 1). 因此通过碱的选择就可以很好地实现对反应非对映选择性的调控.

表 1 Lewis 酸对碲叶立德环丙烷化反应的非对映选择性的影响

Table 1 Effect of Lewis acids on the stereochemistry of the cyclopropanation reactions via telluronium ylide

Entry	碱	比例(4 : 4')	产率/%
1	$NaN(SiMe_3)_2$	54 : 46	91
2	$LiBr + NaN(SiMe_3)_2$	>99 : 1	93
3	$KN(SiMe_3)_2$	<1 : 99	87
4	$LiCl + KN(SiMe_3)_2$	82 : 18	85
5	$LiN(SiMe_3)_2$	97 : 3	41
6	$MgBr_2 + KN(SiMe_3)_2$	90 : 10	73

碱的用量也影响产物的非对映选择性以及产率. 例如, 在碲盐 **1** 与  $\beta$ -对甲基苯基丙烯酸乙酯的环丙烷化反应中, 随着  $KN(SiMe_3)_2$  用量的增加, 反应的非对映选择性以及产率均明显下降(Eq. 2).

改变反应的温度也可以实现对产物的非对映选择性的调控(表 2). 例如, 同样用 LTMP 作碱的情况下, 在 0 °C, 肉桂酸甲酯和碲盐 **1** 反应生成 1,2-顺式的产物 **6'**; 降低反应的温度至 -78 °C, 该反应以 93% 的产率选择性地生成其非对映异构体 1,2-反式的环丙烷产物 **6** (Entries 1~2, 表 2). 对于脂肪族底物如巴豆酸酯而言, 这种调控作用并不理想(Entries 3~6, 表 2).

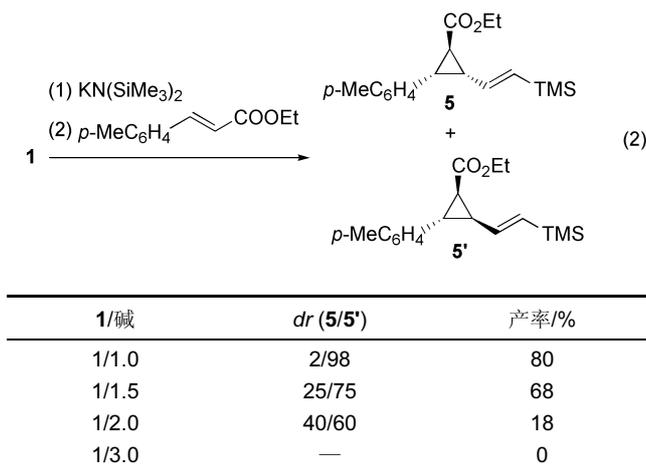
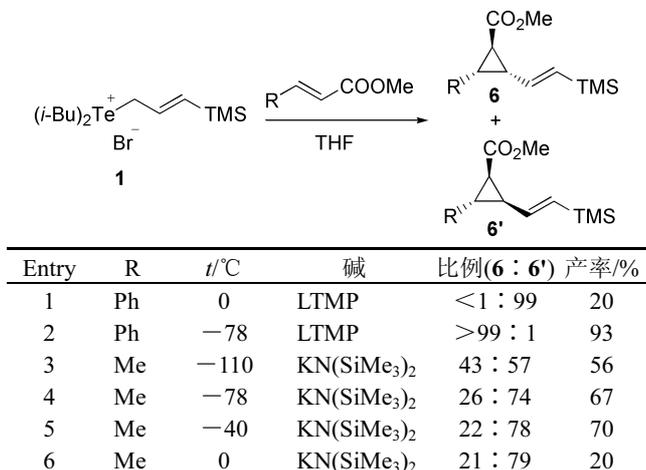


表 2 温度对碲叶立德环丙烷化反应的非对映选择性的影响

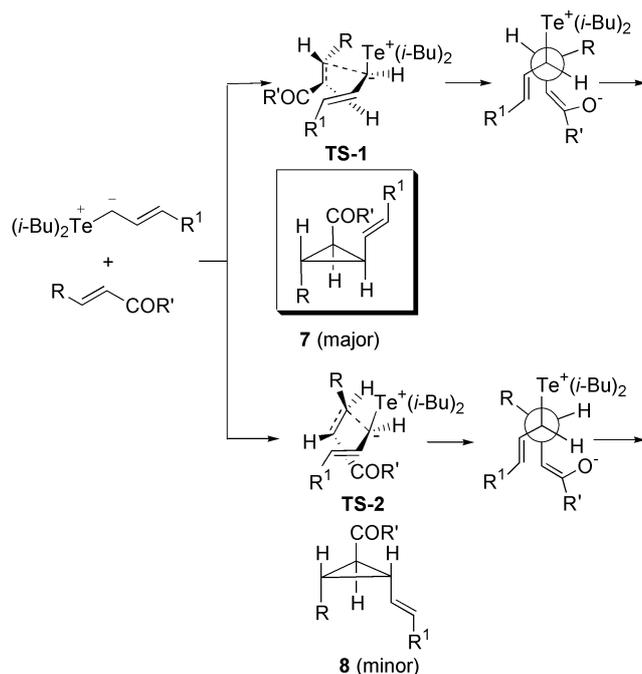
Table 2 Effect of temperature on the stereochemistry of the telluronyl ylide cyclopropanation reactions



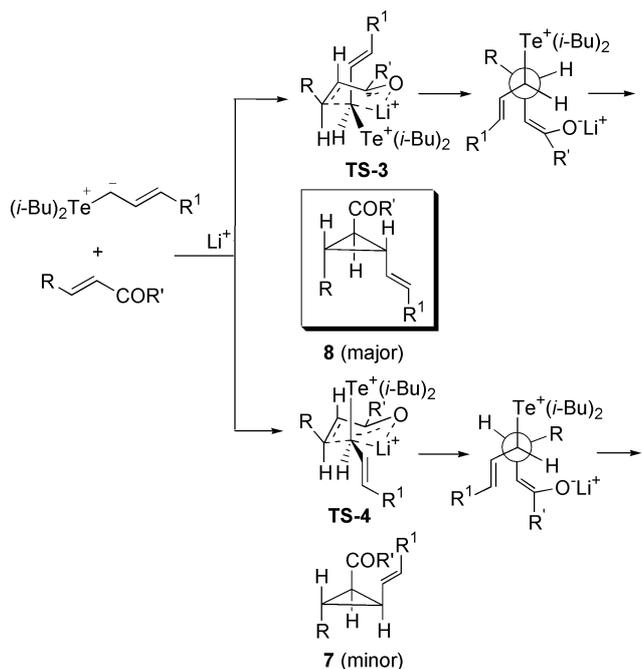
THF, DMF, hexane, toluene, DME 等溶剂虽然对反应的非对映选择性和产率有一定的影响,但总体上效果不是很明显。

对于 Lewis 酸,特别是锂离子对环丙烷化反应中非对映选择性的调控作用,黄耀曾等<sup>[18]</sup>提出了可能的机理解释(Schemes 3, 4): 当用  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  作碱时,由于基团的相互排斥作用,过渡态 **TS-2** 的能量高于过渡态 **TS-1**,因此在  $\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$  作碱的情况下 **7** 是主要产物(Scheme 3); 而当用  $\text{Li}^+/\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$  作碱时(Scheme 4),体系中的锂离子与羰基氧和叶立德碳负离子存在配位作用,反应经历一个稳定的六元环过渡态,过渡态 **TS-3** 由于大位阻基团  $i\text{-Bu}_2\text{Te}$  处于  $e$  键而比 **TS-4** 更稳定,因此反应产物是以 **8** 为主的产物。

基于这个机理研究,唐勇等<sup>[19]</sup>认为既然锂离子能通过于底物的配位作用而实现对产物非对映选择性的控制,那么如果在反应体系中加入合适的添加剂破坏过渡态中锂离子与反应底物之间的作用,就有可能改变优



Scheme 3



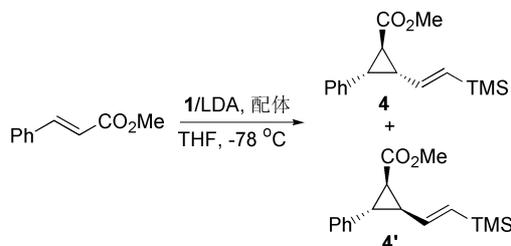
Scheme 4

势过渡态从而改变产物构型. 因此,唐勇、戴立信等<sup>[19]</sup>发展了通过选择合适的添加剂实现非对映选择性调控的方法(表 3). 如表中所示,以 LDA 作碱时,在体系中没有外加配体存在的条件下,反应以 83%的产率,高于 99/1 的非对映选择性得到 1,2-反式产物 **4**,当体系中加入与锂离子具有强配位作用的六甲基磷酰胺(HMPA)或 12-冠-4 时,反应则以高的选择性和产率得到 1,2-顺式环丙烷产物 **4'**; 六甲基亚磷酸三酰胺(HMPT)、四甲基乙二

胺(TMEDA)对反应的非对映选择性几乎没有影响. 这样, 在LDA作碱的条件下, 仅通过HMPA或12-冠-4的加入与否就方便地实现了一对非对映异构体**4**和**4'**的选择性合成.

表3 添加剂对环丙烷化反应的非对映选择性的影响

Table 3 Effect of additives on the stereochemistry of cyclopropanation reactions



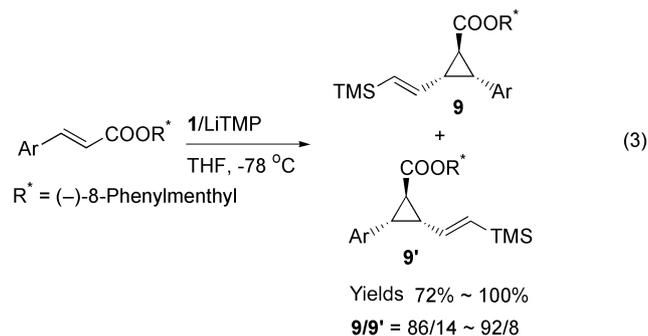
Entry	配体(2 equiv.)	比例( <b>4</b> : <b>4'</b> )	产率/%
1	—	>99:1	83
2	HMPA	>99:1	80
3	TMEDA	>99:1	80
4	PMDETA	85:15	94
5	HMPA	10:90	73
6	12-crown-4	8:92	71

这种调控作用具有很好的普适性, 通过这种方式, 一系列 $\beta$ -芳基和 $\beta$ -烷基取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和酯和酰胺都以高的非对映选择性实现了环丙烷化反应从而完成了一对非对映异构体的合成.

### 1.3 碲叶立德不对称环丙烷化反应

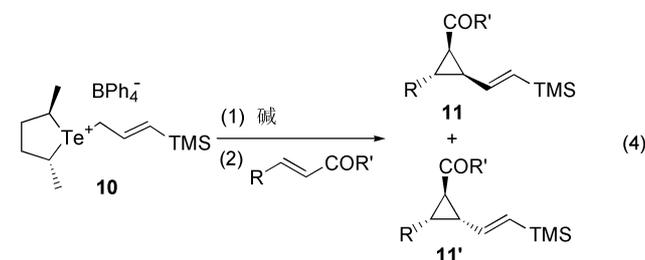
高对映选择性地合成多取代官能团化的环丙烷衍生物一直是有机化学领域里的一个热门课题, 人们已经发展了许多合成官能团化的光学活性环丙烷衍生物的方法<sup>[4,15,20]</sup>. 不对称的叶立德环丙烷化反应由于其转移基团丰富、条件温和, 成为其中很好的一种方法.

2001年, 唐勇小组<sup>[21]</sup>将手性基团引入 $\alpha,\beta$ -不饱和酯中并利用手性辅基的诱导效应, 在碱的作用下, 通过碲盐**1**与(-)-8-苯基薄荷醇衍生的Michael受体反应顺利得到了手性的烯基环丙烷衍生物**9/9'** (Eq. 3). 通过水解反应, 手性辅基可以非常容易地实现回收.



2003年, 唐勇等<sup>[22]</sup>又合成了具有 $C_2$ 对称性的烯丙基碲叶立德前体—— $C_2$ 对称的手性碲盐**10**, 并成功将该碲盐应用于不对称叶立德环丙烷化反应(Eq. 4).

在LTMP/HMPA的作用下, **10**与 $\alpha,\beta$ -不饱和酯、 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺反应以优秀的对映选择性和非对映选择性得到了1,2-顺式环丙烷衍生物**11**, 产物的对映选择性过量最高达到97% ee. 巴豆酸甲酯同样也可以高选择性地实现环丙烷化反应(94% ee), 但是产率相对于肉桂酸底物明显降低. 将反应中的碱由LTMP/HMPA换为LDA/LiBr后, 反应的非对映选择性发生了翻转, 1,2-反式环丙烷**11'**成为主要产物, 反应的对映选择性略有下降. 当底物为 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺时, 在两种不同的反应条件下, 反应可以分别高对映选择性地得到单一的1,2-顺式和1,2-反式烯基环丙烷产物**11/11'** (Eq. 4).



	LiTMP/HMPA		LDA/LiBr			
	<b>11/11'</b> 产率/%	ee/%	<b>11/11'</b> 产率/%	ee/%		
Ph-CH=CH-CO <sub>2</sub> Me	96/4	95	96	4/96	98	81
p-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-CO <sub>2</sub> Me	98/2	97	97	2/98	87	80
CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH-CO <sub>2</sub> Me	88/12	99	96	7/93	98	68
CH <sub>2</sub> =CH-CO <sub>2</sub> Me	92/8	57	94	18/82	70	43
Ph-CH=CH-CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	99/1	83	93	0/100	83	92

2005年, 唐勇等<sup>[23]</sup>在研究 $C_2$ 对称的手性碲盐**10**与 $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺的反应中发现, 在碱的作用下, 使用等物质的量的碲盐和 $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺时, 反应能够以中等到良好的产率、优秀的对映选择性(>95% ee)和非对映选择性( $dr > 36/1$ )得到1,2-顺式烯基环丙基甲醛衍生物**12**. 尽管该反应对芳香族底物可以取得很好的结果, 但是脂肪族底物不能发生这个反应(表4).

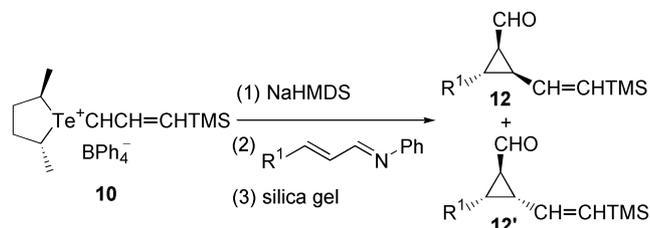
### 1.4 催化的碲叶立德环丙烷化反应

1994年, 黄耀曾等<sup>[24]</sup>报道了首例经碲叶立德途径实现的催化的环丙烷化反应. 他们采用“一锅法”, 以20 mol%的*i*-Bu<sub>2</sub>Te为催化剂, THF和微量的水为溶剂, 碳酸铯为碱, 在50 °C的条件下, 由三甲硅基烯丙基溴和 $\alpha,\beta$ -不饱和酮以良好的产率和优秀的非对映选择性得

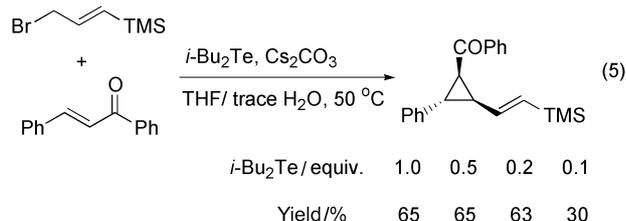
到了 1,2-顺式烯基环丙烷. 产率与使用等物质的量的  $i\text{-Bu}_2\text{Te}$  时相当, 但是继续降低催化剂的用量至 10 mol% 时, 反应的产率迅速降低至 30% (Eq. 5).

表 4 碲盐 **10** 与  $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺的环丙烷化反应

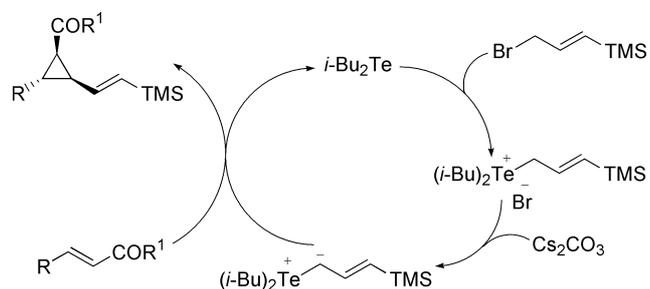
Table 4 Cyclopropanation reactions between tellururium **10** with  $\alpha,\beta$ -unsaturated imine



R <sup>1</sup>	产率/%	ee/%	比例(12/12')
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	85	99	>60/1
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	73	95	>60/1
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	95	>36/1
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	68	95	>99/1
2-Furyl	61	95	>99/1

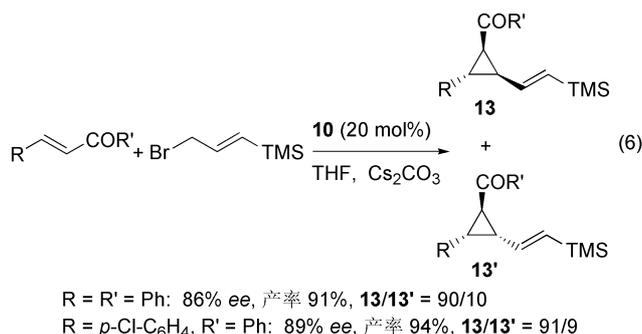


该反应首先是  $i\text{-Bu}_2\text{Te}$  与三甲硅基烯丙基溴反应生成碲盐, 碲盐在碱的作用下生成相应的叶立德, 随后现场生成的碲叶立德与  $\alpha,\beta$ -不饱和酮作用生成环丙烷化合物并释放一分子  $i\text{-Bu}_2\text{Te}$ , 再生的  $i\text{-Bu}_2\text{Te}$  可以继续与溴化物反应实现催化循环(Scheme 5).



Scheme 5

唐勇等<sup>[22]</sup>用他们小组发展的 C<sub>2</sub> 对称性结构的手性碲化合物, 尝试了催化的不对称环丙烷化反应. 在 20 mol% 的碲盐 **10** 的存在下, 烯丙基溴化物与查尔酮类化合物反应, 高产率、高对映选择性地得到了相应的环丙烷化产物 **13/13'**, 取得了好的结果(Eq. 6).



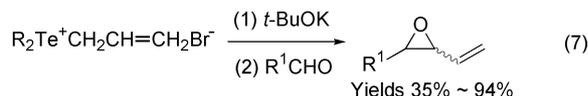
## 2 经碲、硒叶立德途径实现的环氧化反应

官能团化的环氧化物在有机合成中是一类非常重要的功能砌块, 在许多医药和生物分子的合成过程中有着重要的作用<sup>[25]</sup>. 因此, 该类化合物的合成方法历来受到人们的关注, 其中, 有关通过叶立德(包括硫、硒、碲等叶立德)途径实现的环氧化反应的研究也有很大的发展<sup>[2a,2b,5]</sup>, 本文中我们着重讨论碲、硒叶立德环氧化反应的最新进展.

### 2.1 通过碲叶立德途径合成多取代环氧化物

#### 2.1.1 立体选择性的碲叶立德环氧化反应

尽管 Johnson 等<sup>[26]</sup>于 1961 年就报道了由硫叶立德实现的环氧化反应, 首例关于碲叶立德的环氧化反应的报道直到 1983 年才出现. 1983 年, Osuka 等<sup>[27]</sup>通过半稳定的碲叶立德与醛反应得到了烯基环氧乙烷衍生物(Eq. 7).



在该反应中, 产物的非对映选择性较差. 虽然对于苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、胡椒醛等几个底物, *cis/trans* 的比值能达到 85/15 左右, 但对于其它一些底物, *cis/trans* 的比值多处于 45/55 与 75/25 之间.

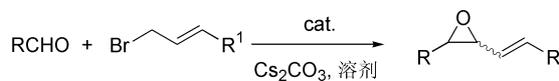
之后, 黄耀曾小组<sup>[28]</sup>又对该反应进行了深入的研究. 1992 年, 他们利用碲盐 **1** 与醛反应, 以中等的非对映选择性高产率地得到了烯基环氧乙烷衍生物, 产物以顺式为主. 用碲盐 **14** 代替 **1**, 反应的非对映选择性显著提高, 最高能够以 99/1 的比例得到顺式炔基取代的环氧乙烷衍生物(表 5). 该反应不仅适用于芳香醛, 对于脂肪醛同样可以取得很好的结果. 例如环己基甲醛与碲盐 **14** 在碱的作用下以 99/1 的非对映选择性, 86% 的产率得到相应的顺式环氧化产物.

半稳定的碲叶立德能发生环氧化反应, 不稳定碲叶立德也能够与醛、酮反应得到环氧化物<sup>[29]</sup>, 产率为中等到良好(Scheme 6).



表7 催化剂对催化叶立德环氧化反应的影响

Table 7 Effects of various catalysts on the catalytic ylide epoxidation



序号	催化剂	催化剂用量/mol%	溶剂	R	R <sup>1</sup>	cis/trans	产率/%
1	1	2	<i>t</i> -BuOH	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	49/51	86
2	1	2	<i>t</i> -BuOH	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	49/51	88
3	1	20	<i>t</i> -BuOH	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	TMS	54/46	83
4	1	20	<i>t</i> -BuOH	Cyclohexyl	TMS	58/42	73
5	21	2	<i>t</i> -BuOH	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	49/51	82
6	21	2	<i>t</i> -BuOH	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	50/50	83
7	23	2	<i>t</i> -BuOH	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	55/45	92
8	20	10	<i>i</i> -PrOH	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	—	0
9	22	10	<i>i</i> -PrOH	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TMS	49/51	69

## 2.2 碲叶立德的环氧化反应

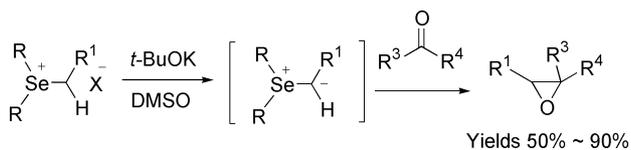
### 2.2.1 立体选择性的碲叶立德环氧化反应

对于碲叶立德对碳氧双键的加成,最早是在1974年由Krief等<sup>[33]</sup>率先报道。Krief合成了如下几种有较高反应活性的碲盐(Scheme 8)。



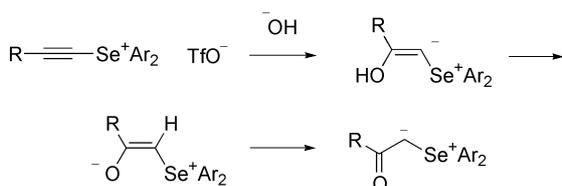
Scheme 8

Krief等<sup>[33]</sup>通过强碱与上述碲盐作用现场产生碲叶立德,并与醛或酮反应得到了相应的取代环氧乙烷化合物(Scheme 9)。



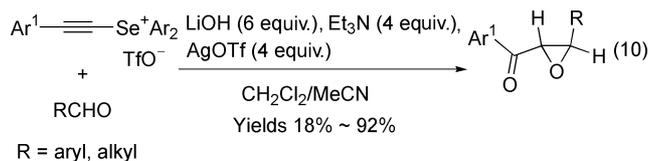
Scheme 9

然而,在Krief之后的很长一段时间中,有关通过碲叶立德途径合成环氧乙烷的研究鲜有报道<sup>[34]</sup>。2000年,Watanabe等<sup>[35]</sup>用炔基碲盐与碱(氢氧根负离子)作用并发生重排的方法现场生成 $\beta$ -羰基碲叶立德,产生的碲叶立德立即与醛反应得到环氧乙烷衍生物(Scheme 10),产物为反式结构。

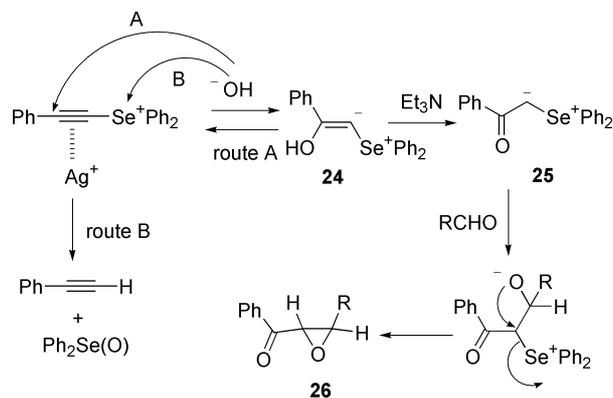


Scheme 10

在最优的条件下,即当醛,炔基碲盐, LiOH, Et<sub>3</sub>N 和 AgOTf 的物质的量比为 1 : 4 : 6 : 4 : 4 的条件下,该反应能够以最高 92% 的产率得到羰基取代的环氧乙烷 (Eq. 10)。在该反应中,炔基底物的芳基取代基对反应的产率影响不是很明显,但醛底物上的 R 取代基却会对该反应的产率及反应速度有较大的影响。当 R 为吸电子基取代或没有取代的苯环时,反应只需 1.5~12 h,且产率较高,为 55%~92%;而当 R 为烷基时,反应至少需要过夜,且产率也仅为 18%~63%。



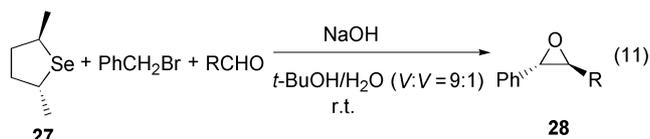
银离子的活化作用非常重要,没有银离子存在的条件下,反应除了生成相应的环氧化合物(产率 17%),还可以分离到 Ph<sub>2</sub>SeO(产率 17%)。结合其它一些实验结果,Watanabe等<sup>[35]</sup>对该反应提出了一个可能的机理 (Scheme 11)。他们认为,当体系中有银离子的存在时,由于银离子可以活化碳碳叁键,反应按 route A 进行,氢氧根负离子进攻三键形成中间体 24,中间体 24 在三乙胺的作用下迅速重排,现场产生碲叶立德 25,然后该碲叶立德再进攻醛得到环氧产物 26。当没有银离子的存在时,氢氧根负离子会直接进攻碲原子,得到苯乙炔和碲化合物,即 route B。



Scheme 11

### 2.2.2 不对称碲叶立德环氧化反应

第一例通过手性碲叶立德来合成手性的取代环氧乙烷化合物是由 Metzner等<sup>[36]</sup>在2001年报道的。他们合成了 C<sub>2</sub> 对称性的手性碲化合物 27,并通过相应的碲叶立德的手性诱导作用以优秀的对映选择性(92%~93% ee)合成了手性的双取代的环氧化合物,反应的产率最高可以达到 97% (Eq. 11)。

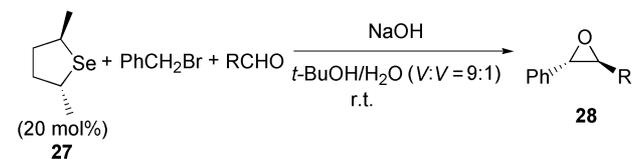


	产率/%	dr (cis/trans)	ee/% (S,S)
Benzaldehyde	71	1/2	92
4-Tolualdehyde	86	1/1.4	93
2-Naphthaldehyde	97	1/1	92

在此基础上, Metzner 等<sup>[37]</sup>又利用 20 mol% 的手性硒化合物实现了对该反应的催化不对称合成(表 8)。

表 8 硒醚 27 催化的醛的不对称环氧化反应

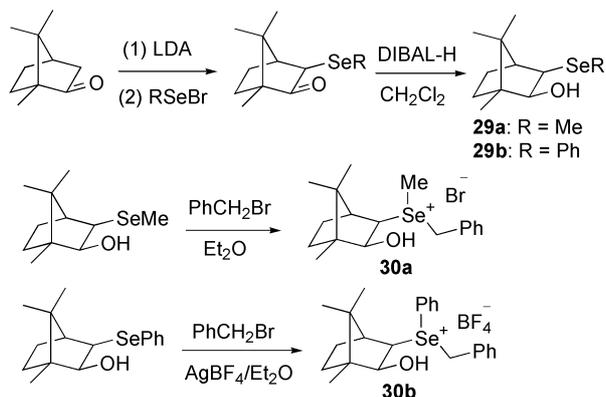
Table 8 Catalytic asymmetric epoxidation of various aldehydes



醛	产率/%	dr (cis/trans)	ee/% (S,S)
Benzaldehyde	91	1 : 1	91
4-Tolualdehyde	97	1 : 1	92
2-Naphthaldehyde	97	1 : 1	92
4-Chlorobenzaldehyde	97	1 : 1	76
4-Trifluoromethylbenzaldehyde	76	1 : 1	83
(E)-Cinnamaldehyde	66	1 : 1	94
2-Furaldehyde	67	1 : 1	93
2-Thiophenecarboxaldehyde	86	1 : 1	94

反应产物以反式异构体为主. 与相应的硫叶立德相比<sup>[37]</sup>, 用该硒叶立德反应的活性和诱导效果都明显增加, 但是产物的非对映选择性显著降低. 例如苯甲醛的环氧化反应, 在化学计量的条件下, 用硒化合物 27 反应, 产物的 *de* 值为 18%~34%, 而用相应的硫叶立德得到的产物的 *de* 值为 86%. 当使用催化量的手性硒化合物时, 该反应只能得到两种非对映异构体 1 : 1 的混合物。

2005 年, 黄志真等<sup>[38]</sup>从樟脑出发合成了光学纯的手性有机硒化合物 29a, 29b, 与苄溴作用后分别得到了相应的硒盐 30a, 30b (Scheme 12)。

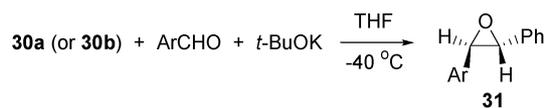


Scheme 12

在碱的作用下, 硒盐 30a, 30b 均可以顺利地与芳香醛反应, 高产率、高非对映选择性地实现手性环氧化物的合成, 反应的对映选择性中等. 相对而言, 增加叶立德的位阻可以有效地提高反应的对映选择性, 如 30b 的不对称诱导效果明显优于 30a(表 9)。

表 9 樟脑衍生的手性硒叶立德与醛的不对称环氧化反应

Table 9 Asymmetric epoxidation of various aldehydes with camphor-derived selenonium ylides

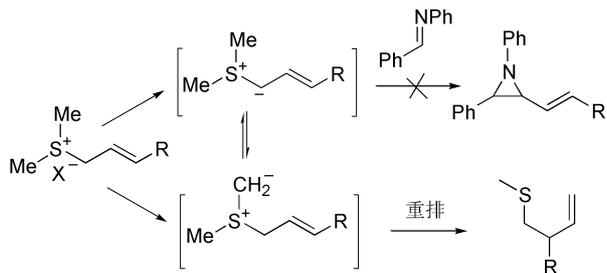


Ar	30a			30b		
	产率/%	de/%	ee/%	产率/%	de/%	ee/%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	78	86	58	85	87	80
4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	80	60	82	82	82
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	77	81	55	81	91	80
2-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	84	37	72	85	70
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80	85	50	86	86	81
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71	78	48	70	93	72

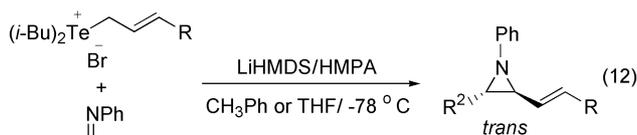
### 3 碲、硒叶立德的氮杂环丙烷化反应

氮杂环丙烷类化合物是最小的含氮杂环化合物. 由于该类化合物分子中含有一个张力很大的三元环, 因此其化学性质主要表现为开环反应<sup>[39]</sup>, 从而应用于合成众多的含氮化合物. 例如, 在合成大量生物活性的含氮化合物如生物碱及与生命直接相关的氨基酸等物质的过程中, 氮杂环丙烷衍生物往往是一种十分有效的合成中间体<sup>[40]</sup>. 因此有效地合成氮杂环丙烷衍生物已成为有机化学家们近年来十分关注的课题之一. 到目前为止, 文献中已出现了多种氮杂环丙烷化合物合成方法的报道<sup>[2b]</sup>, 亚胺与叶立德的氮杂环丙烷化反应是其中很重要的方法之一. 特别是经硫叶立德途径的氮杂环丙烷化反应, 戴立信与侯雪龙的研究小组<sup>[41,42]</sup>在这方面作了大量、深入的研究, 并取得了很好的结果. 但目前对于碲、硒叶立德合成氮杂环丙烷化反应的研究还不是很成熟。

硫叶立德与反应活性较低的 *N*-苯基醛亚胺反应时, 由于存在叶立德的重排反应, 并不能得到预期的氮杂环丙烷衍生物(Scheme 13). 2004 年, 唐勇等<sup>[43]</sup>利用活性较高的烯丙基碲盐 1 和 32 与 *N*-苯基醛亚胺反应, 以中等至良好的产率, 最高 99/1 的非对映选择性实现了氮杂环丙烷的合成, 产物以反式构型为主(Eq. 12). 相对于碲盐 1, 用碲盐 32 得到的产率和非对映选择性都显著下降。

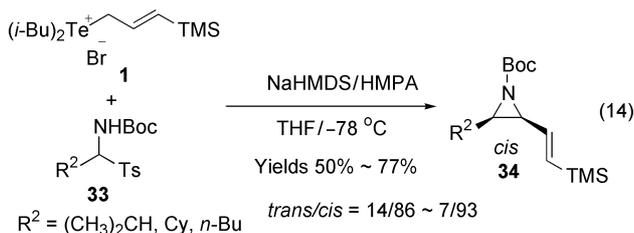
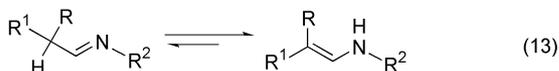


Scheme 13



- 1 R = TMS; *trans/cis* = 96/4 ~ 99/1; Yields 52% ~ 84%  
 32 R = H; *trans/cis* = 80/20; Yield 37%

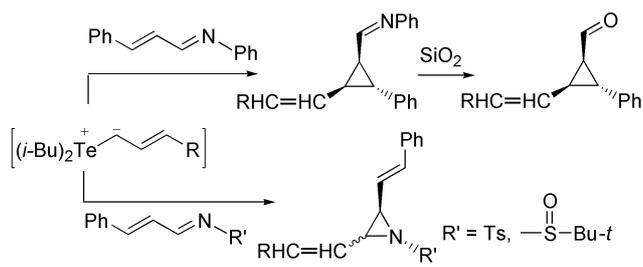
对于R<sup>2</sup>为烷基的底物, 由于其活性低, 易于发生自身的重排(Eq. 13). 针对这个问题, 唐勇等<sup>[43]</sup>采用了“一锅法”的办法, 即反应体系中同时加入碲盐 **1**, *N*-Boc 烷基亚胺前体 **33** 和碱, 现场分别生成相应的碲叶立德和亚胺并进行反应, 以良好的产率和较高的非对映选择性得到了相应的氮杂环丙烷产物 **34** (Eq. 14). 值得一提的是, 尽管使用同样的叶立德, 与芳香族亚胺的结果相反, 脂肪族底物主要得到顺式结构的氮杂环丙烷.



R<sup>2</sup> = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH, Cy, *n*-Bu

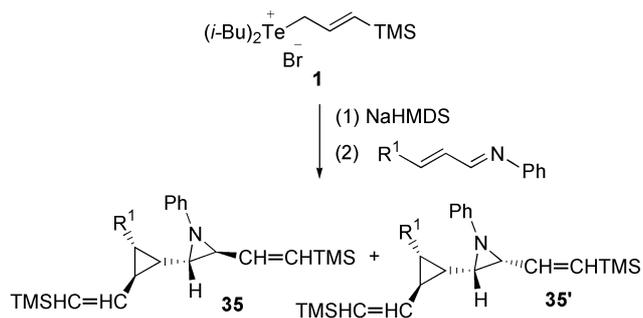
2005年, 唐勇等<sup>[23]</sup>在研究碲叶立德与 $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺的过程中发现了一个有趣的现象: 当 $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺的氮上取代基是苯基时, 碲叶立德与该底物发生1,4-加成得到取代环丙烷基甲酰化合物. 而当氮上取代基是对甲苯磺酰基和叔丁亚磺酰基时, 碲叶立德则与碳氮双键发生1,2-加成反应得到多取代的氮杂环丙烷化合物<sup>[23]</sup> (Scheme 14).

他们分析认为, 对于氮上为苯基取代基的底物, 反应应该是首先发生了叶立德对 $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺的1,4-加成, 即碲叶立德首先与碳氮双键加成得到取代环丙烷



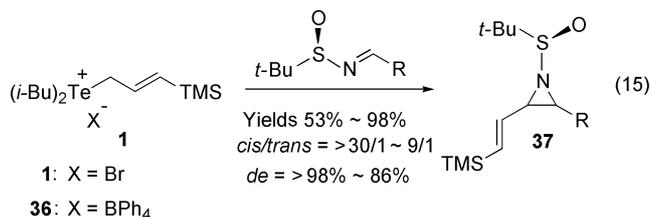
Scheme 14

化合物, 因此若是加大碲叶立德的用量应该能够使过量的叶立德继续与反应的中间体反应而实现氮杂环丙烷的合成. 经过尝试, 他们发现在碱存在下, 使用过量(300~400 mol%)的盐与 $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺反应可以中等到良好的产率得到环丙烷与氮杂环丙烷的累积双环化合物 **35/35'**(表 10).

表 10 碲叶立德与 $\alpha,\beta$ -不饱和亚胺的环丙烷化反应Table 10 Aziridination reaction between telluronyl ylide with  $\alpha,\beta$ -unsaturated imines

R <sup>1</sup>	35/35'	产率/%
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	13/1	82
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13/1	80
4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	13/1	81
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	8/1	63
4-MeO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	15/1	82
2,4-Cl <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	13/1	86

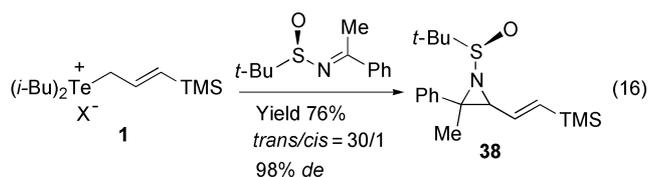
之后, 唐勇等<sup>[44]</sup>又利用该类烯丙型碲叶立德与光学活性的叔丁亚磺酰胺, 以高产率和优异的非对映选择性得到了光学活性的氮杂环丙烷 **37**, 产物以顺式构型为主(Eq. 15).



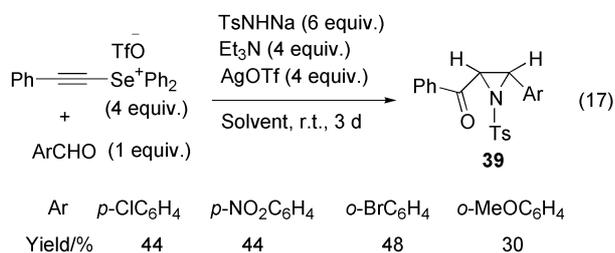
- 1: X = Br  
 36: X = BPh<sub>4</sub>

芳香族底物和脂肪族底物都可以很好地发生该反应。值得一提的是,体系中的阴离子对反应有很大的影响。对于芳香族底物,由碲盐 **1** 衍生的碲叶立德能够顺利与之反应;而对于脂肪族底物的氮杂环丙烷化反应,则只有由碲盐 **36** 衍生的碲叶立德可以得到理想的结果。在有些情况下,添加 2 倍(以亚胺为 1)的  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ , 反应的产率和非对映选择性都有所改善。

酮亚胺也可以很好地与碲盐 **1** 发生反应,以优异的非对映选择性和中等的产率得到反式氮杂环丙烷化产物 **38** (Eq. 16)。



通过硒叶立德途径来得到氮杂环丙烷的例子很少。2004年, Watanabe 等<sup>[35]</sup>在研究炔基硒盐经碱现场生成硒叶立德并与醛反应的过程中发现,当向反应体系中添加 6 倍(摩尔比)的  $\text{TsNHNa}$  后,最终得到取代氮杂环丙烷 (Eq. 17)。



对于以上反应的机理,作者认为是在反应的过程中首先是  $\text{TsNHNa}$  与  $\text{ArCHO}$  作用现场生成了醛亚胺和 1 分子的氢氧根负离子,然后反应再按照 Scheme 11 中 route A 的过程进行。即氢氧根负离子进攻活化的碳碳三键并现场生成硒叶立德,然后生成的硒叶立德(内盐)再与现场生成的醛亚胺反应得到相应的氮杂环丙烷化合物 **39**。

## 4 结语

综上所述,近些年来人们对硒、碲叶立德在小环化方面的研究已经有了很大的发展,特别是硒、碲叶立德在各种小环化反应中显示出来的良好的非对映选择性与对映选择性,并且在部分反应中已经较好地实现了催化。但相对于硫、磷叶立德,有关这两种叶立德的反应的探索还较有限,因此对硒、碲两种叶立德的反应,尤其是在其它方面的如串联、环化反应等方面的应用,还

有很大的空间值得人们去探索。

## References

- Wittig, G.; Geissler, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
- For selected reviews, see:
  - Tang, Y.; Ye, S.; Sun, X.-L. *Synlett* **2005**, 2720.
  - Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341.
  - Huang, Y.-Z. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 182.
  - Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
  - Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.* **1974**, 74, 87.
- For selected examples, see:
  - Li, C.-Y.; Wang, X.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Zheng, Z.-C.; Xu, Z.-H.; Zhou, Y.-G.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1494.
  - Li, C.-Y.; Zhu, B.-H.; Ye, L.-W.; Jing, Q.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Shen, Q. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8046.
  - Cao, P.; Li, C.-Y.; Kang, Y.-B.; Xie, Z.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6628.
  - Li, C.-Y.; Sun, X.-L.; Jing, Q.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 2980.
  - Li, K.; Ran, L.; Yu, Y.-H.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3986.
  - Lee, M.-L.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2003**, 22, 4905.
  - Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6034.
  - Santos, A. M.; Romao, C. C.; Kuhn, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2414.
  - Balema, V. P.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Pecharsky, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6244.
  - Mirafzal, G. A.; Cheng, G.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 176.
  - Huang, Z.-Z.; Ye, S.; Xia, W.; Yu, Y.-H.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3096.
  - Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1671.
  - Harcken, C.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3591.
  - Huang, Z.-Z.; Ye, S.; Xia, W.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2001**, 1384.
- Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977.
  - Müller, P.; Fruit, C. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905.
- Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 611.
- Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Zhou, Y.-G. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 369.
  - Robiette, R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2726.
- Sweeney, J. B.; Tavassoli, A.; Workman, J. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11506.
  - Ma, M.; Peng, L.; Li, C.; Zhang, X.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15016.

- (c) Blid, J.; Panknin, O.; Somfai, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9352.
- 8 Murphy, G. K.; West, F. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4359.
- 9 (a) Ye, L.-W.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1140.  
(b) Wang, Q.-G.; Deng, X.-M.; Zhu, B.-H.; Ye, L.-W.; Sun, X.-L.; Li, C.-Y.; Zhu, C.-Y.; Shen, Q.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5408.  
(c) Zhu, C.-Y.; Deng, X.-M.; Sun, X.-L.; Zheng, J.-C.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 738.  
(d) Janardanan, D.; Sunoj, R. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 331.  
(e) Ye, L.-W.; Sun, X.-L.; Wang, Q.-G.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5951.  
(f) Lu, X.; Lu, Z.; Zhang, X. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 457.  
(g) Kokotos, C. G.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2006**, 2156.  
(h) Ye, L.-W.; Sun, X.-L.; Zhu, C.-Y.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3853.  
(i) Unthank, M. G.; Hussain, N.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7066.  
(j) Du, Y.; Feng, J.; Lu, X. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1987.  
(k) Du, Y.; Lu, X.; Zhang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1035.
- 10 Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1667.
- 11 Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
- 12 (a) McMorris, T. C.; Staake, M. D.; Kelner, M. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 619.  
(b) Nicolaou, K. C.; Sasmal, P. K.; Rassias, G.; Reddy, M. V.; Altmann, K.-H.; Wartmann, M.; O'Brate, A.; Giannakou, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3515.  
(c) Nicolaou, K. C.; Petasis, N. A.; Seitz, S. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1195.
- 13 Tang, Y.; Ye, S.; Huang, Y.-Z. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 463.
- 14 Verhé, R.; de Kimpe, N. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, Eds.: Patai, S.; Rappoport, Z., Wiley & Sons, New York, **1987**, Chapter 9.
- 15 (a) Ye, L.-W.; Sun, X.-L.; Li, C.-Y.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1335.  
(b) Deng, X.-M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X.-L.; Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y.-D.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9730.  
(c) Ye, S.; Huang, Z.-Z.; Xia, C.-A.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432.
- 16 (a) Aggarwal, V. K.; Grange, E. *Chem. Eur. J.* **2006**, 568.  
(b) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1479.  
(c) Midura, W. H.; Krysiak, J. A.; Cypriak, M.; Mikolajczyk, M.; Wiczorek, M. W.; Filipczak, A. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 653  
(d) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Hynd, G.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Spey, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2000**, 3267.
- 17 Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L.; Huang, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 7.
- 18 Tang, Y.; Huang, Y.-Z.; Dai, L.-X.; Chi, Z.-F.; Shi, L.-P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5762.
- 19 Ye, S.; Yuan, L.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6257.
- 20 (a) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393.  
(b) Salaün, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1247.
- 21 Ye, S.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5717.
- 22 Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030.
- 23 Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Tang, Y.; Sun, X.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12222.
- 24 Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L.; Xia, W.; Shi, L.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 893.
- 25 (a) Hudlicky, T.; Reed, J. W. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 5, Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon, Oxford, **1991**, p. 899.  
(b) Lautens, M.; Ouellet, S. G.; Rappel, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4079.  
(c) Salomon, R. G.; Basu, B.; Roy, S.; Sachinvala, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3096.  
(d) Whang, K.; Cooke, R. J.; Okay, G.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8985.
- 26 Johnson, A. W.; LaCount, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 417.
- 27 Osuka, A.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5109
- 28 (a) Zhou, Z.-L.; Huang, Y.-Z.; Shi, L.-L. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5827.  
(b) Zhou, Z.-L.; Huang, Y.-Z.; Shi, L.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 986.  
(c) Zhou, Z.-L.; Sun, Y.-S.; Shi, L.-L.; Huang, Y.-Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1439.
- 29 Shi, L.-L.; Zhou, Z.-L.; Huang, Y.-Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4173.
- 30 Qu, W.-H.; Huang, Z.-Z. *Synthesis* **2005**, 2857.
- 31 Zhou, Z.-L.; Shi, L.-L.; Huang, Y.-Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7657.
- 32 Li, K.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4137.
- 33 Dumont, W.; Bayet, P.; Krief, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, *13*, 274.
- 34 Takaki, K.; Yasumura, M.; Negoro, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 671.
- 35 Watanabe, S.; Asaka, S.; Kataoka, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7459.
- 36 Takada, H.; Metzner, P.; Philouze, C. *Chem. Commun.* **2001**, 2350.
- 37 (a) Julienne, K.; Metzner, P.; Henryon, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 731.  
(b) Julienne, K.; Metzner, P.; Henryon, V.; Greiner, A. J.

- Org. Chem.* **1998**, *63*, 4532.
- 38 Li, X.-L.; Wang, Y.; Huang, Z.-Z. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 749.
- 39 Stamm, H. *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 319.
- 40 (a) Osborn, H. M. I.; Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1698.  
(b) Schkeryantz, J. M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4722.  
(c) Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3651.  
(d) Tanner, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599.
- 41 (a) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Chen, M.-B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4641.  
(b) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 867.
- (c) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Chem. Commun.* **1996**, 491.
- 42 (a) Yang, X.-F.; Zhang, M.-J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8097.  
(b) Hou, X.-L.; Yang, X.-F.; Dai, L.-X.; Chen, X.-F. *Chem. Commun.* **1998**, 747.  
(c) Li, A.-H.; Zhou, Y.-G.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Xia, L.-J.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1317.
- 43 Liao, W.-W.; Deng, X.-M.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2004**, 1516.
- 44 Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Sun, X.-X.; Sun, X.-L.; Tang, Y.; Dai, L.-X.; Deng, J.-G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5789.

(Y0804181 Cheng, B.)