

## 目录

第 5 章 不对称成环反应 .....	323
5.1 传统的不对称 Diels-Alder 反应 .....	324
5.1.1 丙烯酸酯类亲双烯体(I 型试剂) .....	325
5.1.2 $\alpha,\beta$ -不饱和酮类亲双烯体(II 型试剂) .....	325
5.1.3 手性 $\alpha,\beta$ -不饱和 <i>N</i> -酰基噁唑烷酮 .....	326
5.1.4 手性烷氧基亚铵盐 .....	327
5.1.5 手性双烯体参与的不对称 Diels-Alder 反应 .....	328
5.2 手性 Lewis/ Brønsted 酸催化剂用于不对称 DA 反应 .....	330
5.2.1 Narasaka 催化剂 .....	330
5.2.2 手性镧系金属催化剂 .....	331
5.2.3 双磺酰胺 .....	332
5.2.4 手性酰氧基硼烷催化剂 .....	332
5.2.5 Brønsted 酸辅助下的手性 Lewis 酸催化剂 .....	333
5.2.6 双噁唑啉类催化剂 .....	336
5.2.7 有机催化的不对称 Diels-Alder 反应 .....	337
5.2.8 含季碳手性中心化合物的制备 .....	339
5.3 杂 Diels-Alder 反应 .....	341
5.3.1 氧杂 DA 反应 .....	342
5.3.2 氮杂 DA 反应 .....	348
5.4 分子内 Diels-Alder 反应 .....	355
5.5 逆-Diels-Alder 反应 .....	356
5.6 不对称[3+2]反应 .....	358
5.6.1 底物控制及含金属催化剂催化的 1,3-偶极体加成反应 .....	358
5.6.2 金属和有机催化的[3+2]成环反应 .....	360
5.6.3 氮杂次甲基叶立德的 1,3-偶极成环反应 .....	363
5.6.4 金属与手性膦或双烯诱导的成环反应 .....	365
5.6.5 醛醇缩合——不对称 Prins 环化反应 .....	369
5.7 不对称环丙烷化反应 .....	372
5.7.1 过渡金属络合物催化的不对称环丙烷化反应 .....	373
5.7.2 不对称 Simmons-Smith 反应 .....	377
5.7.3 有机分子催化的不对称环丙烷化反应 .....	380
5.7.4 钯、金等催化的环丙烷化反应 .....	382
5.8 [2+2]环加成反应和 Nazarov 反应 .....	385
5.9 不对称烯反应 .....	392
5.10 不对称 Pauson-Khand 反应 .....	397
5.11 分子间[4+3]环加成反应 .....	399
5.12 小结 .....	400
参考文献 .....	401

## 第 5 章 不对称成环反应

环化反应是构建诸如萜类、生物碱类和甾体类等复杂分子不可缺少的手段，近年来化学家发展了种类繁多的环化反应。例如，复分解反应(RCM)反应、多组分反应、有机催化环加成、亲电取代环化反应、自由基化学和仿生多烯环化反应等，提出的新思路并广泛被采用。比如 Carreira 通过 Lewis 酸  $Zn(OTf)_2$  与铱(Ir)配体催化的不对称多烯环化反应，一步可合成多达四环的全碳式化合物<sup>[1]</sup>。手性过渡金属催化环化反应包括 [2+2]、[3+2]、[4+1]、[4+2]、[3+3]<sup>[2]</sup>和[6+3]<sup>[3]</sup>等成环反应，是非常有效地构筑全碳环或杂碳环的方法<sup>[4]</sup>。催化环化反应中，膦配体用得较多，既是 $\sigma$ 供体又可作为 $\pi$ 受体，在磷上的取代基可调节金属催化剂的电子和立体效应。

Tang 用其发展的 BI-DIME 金属配合物催化的不对称分子内 Heck 反应和去对称环化反应，成功地构建了含手性季碳多环骨架<sup>[5]</sup>。去芳构环化反应是常用的成环反应方法。苯酚的催化氧化去芳构环化生成的双烯，可通过 Diels-Alder 等多类反应实现，如 Reisman 从取代苯出发，实现苯环的去芳构环化，得到具有抗人肺腺癌活性的天然产物 Salvileucalin B 的核心骨架<sup>[6]</sup>。吡啶类是缺电子的，在有取代基的情况下变为更缺电子性，有利于亲电试剂的加成。Magnus 利用这点实现了吡啶的去芳构环化，通过 Diels-Alder 反应，最终完成天然产物 Nirurine 的全合成<sup>[7]</sup>。另外，在构建杂环化合物中，除烯烃外，炔的环化反应也有诸多报道，如炔基与亲核试剂、偶极体-自由基及卡宾的反应等。

本章将介绍不对称 Diels-Alder 反应([4+2]反应)、1,3-偶极反应{[3+2]反应和铜催化 1,3-偶极子与 tropone (环庚三烯酮)反应}、[2+2]反应和环丙烷化反应([1+2]反应)、ene 反应及烯炔环化包括 Pauson-Khand 反应等环加成反应。

Diels-Alder 环加成反应简称 DA 反应，即[4+2]环加成反应，是构建六元碳杂环的有效方法之一。自 1928 年被发现以来，已被广泛研究与改进<sup>[8]</sup>。它可以立体选择性地同时新生成两个键，多达四个手性中心。在一些情况下，可预见反应的立体化学。如图 5-1 所示，双烯体 **1** 和亲双烯体 **2** 在手性 Lewis 酸作用下发生环加成反应。产物 **3** 中的 C-2, C-3, C-4 和 C-5 都可以是手性的，理论上，**3** 可以存在 16 ( $2^4$ )个立体异构体。

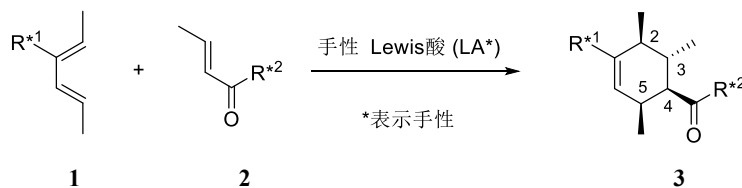


图 5-1 典型的 DA 反应

除 DA 反应中双烯体和亲双烯体以 *syn* 面加成外，有三种方法控制反应的立体选择性：①在亲双烯体上连接手性辅基，如图 5-1 亲双烯体 **2** 中的  $R^{*2}$ ；②在双烯体上连接手性辅基，如图 5-1 双烯体 **1** 中的  $R^{*1}$ ；③使用手性催化剂，通常是 Lewis 酸，如图 5-1 中的  $LA^*$ 。初期主要采用第一种方法，后来人们用易得的手性 Lewis 酸催化反应，获得很高的区域选择性和立体选择性。目前集中在寻找有效的手性 Lewis 酸和有机催化的 DA 反应。虽然 DA 反应成为有效地构筑复杂分子的最常用手段之一，但是在医药、农业和工业中的规模应用甚少，原因可能是人们对安全性的顾虑及双烯、亲双烯体的稳定性欠缺，今后应加强 DA 反应的工业应用<sup>[9]</sup>。

本章首先讨论一些不对称环加成反应的经典方法，然后讨论催化的不对称环合反应。

在讨论环加成反应之前，应对前缀“*exo*”和“*endo*”作简要说明。对桥环化合物及其取代基不在桥头上的相对位置而言，当不含取代基的两个桥具有不相等的长度时，*endo* 指比较靠近这两个未取代的桥中较长的桥的取代基，意指环内；*exo* 则指更靠近比较短的桥的取代基，也称为环外(图 5-2a)。另一种方法是以反应的过渡态来指认产物的 *endo/exo*：内侧的 a/b 定义为 *endo*，外侧的 c/d 定义为 *exo* (图 5-2b)。

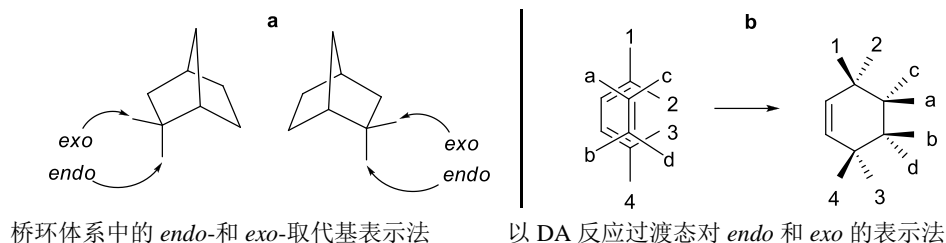


图 5-2

通常双烯与 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物分子间的 AD 反应，得到的是 *endo* 选择性产物，即邻-顺周环产物，甚至于在 Lewis 酸催化下更是如此<sup>[10]</sup>。因此要想得到以 *exo*-选择性为主的 DA 反应的邻-反周环产物是另一话题，因为在自然界存在邻-反式的环状化合物(图 5-3)。



图 5-3

若达到 *exo*-选择性 DA 反应，需要克服 Woodward 和 Hoffmann<sup>[11]</sup>提出的 2 级轨道相互作用中 *endo* 过渡态的立体不稳定性，使 *exo* 过渡成为优势态。例如起用构象受限的环状 S-顺式双烯体、有机金属取代的大位阻双烯体、多取代环双烯控制策略和小分子催化剂等。

Song 报道<sup>[12]</sup>用偕双硅基取代 **4** 的立体效应，能以高 *exo* 选择性实施分子间的 DA 反应，产物 **5** 以 *exo*-为主。

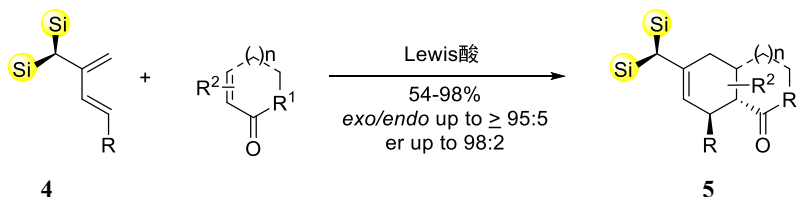


图 5-4

## 5.1 传统的不对称 Diels-Alder 反应

起初，使用手性底物进行不对称 DA 反应，这类反应可分为手性亲双烯体、手性双烯体以及双不对称 DA 反应。常用的手性亲双烯体有 I 型、II 型和 III 型三种类型(图 5-5)。I 型亲双烯体属于手性丙烯酸酯类化合物，其手性辅基与反应中心以酯的方式相连；与 I 型亲双烯体比较，II 型亲双烯体中手性基团与双键更靠近，中间仅隔个羰基，可期待有更好的不对称诱导，但 II 型化合物较难合成，产物的手性辅基脱除也较

困难，其循环使用成为了问题；III 型亲双烯体属于丙烯酰胺类化合物，手性辅基通过酰胺键与反应中心相连，由于相应的亚铵盐氮原子的正的电子效应，III 型亲双烯体的反应活性较高。

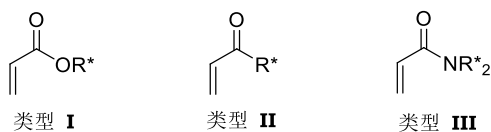


图 5-5 三种类型的手性亲双烯体

### 5.1.1 丙烯酸酯类亲双烯体(I 型试剂)

在没有催化剂存在的情况下，DA 反应需要较高的温度或压力。相比之下，Lewis 酸催化的 DA 反应条件要温和得多。反应在较低的温度下进行，有较高的区域/立体选择性。有时为了提高催化反应的选择性，须采用低温反应。在设计 Lewis 酸催化剂的时候，要使反应过渡态中催化剂和底物之间具有更好的络合。如图 5-6 所示，在 Lewis 酸作用下，采用 I 型手性亲双烯体 6~9 进行反应，非对映选择性高达 100:1 以上<sup>[13]</sup>。

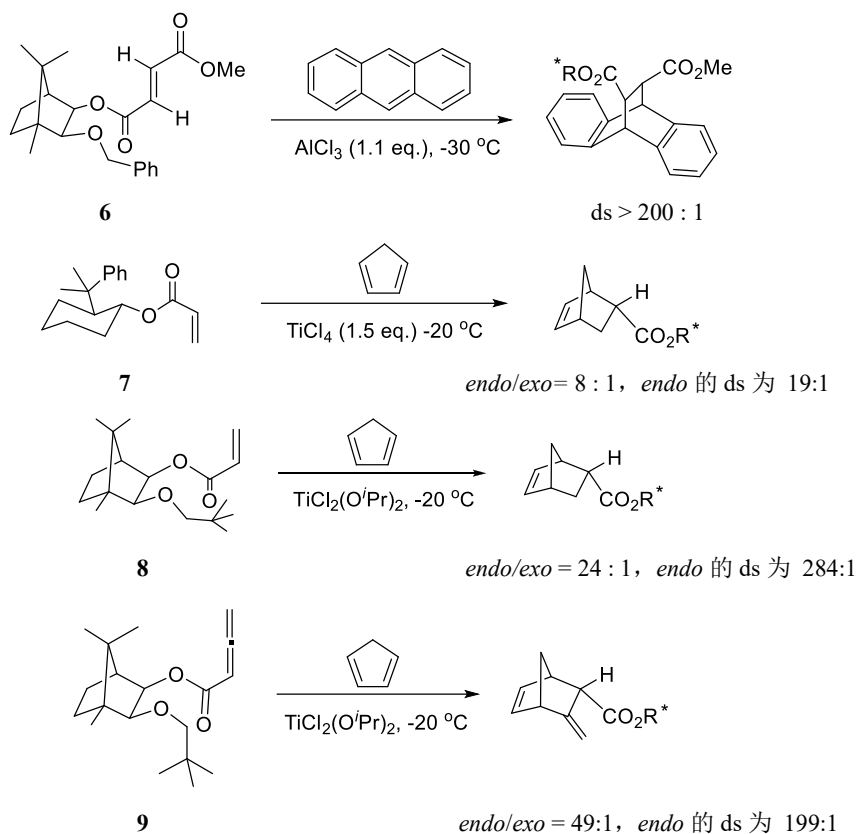
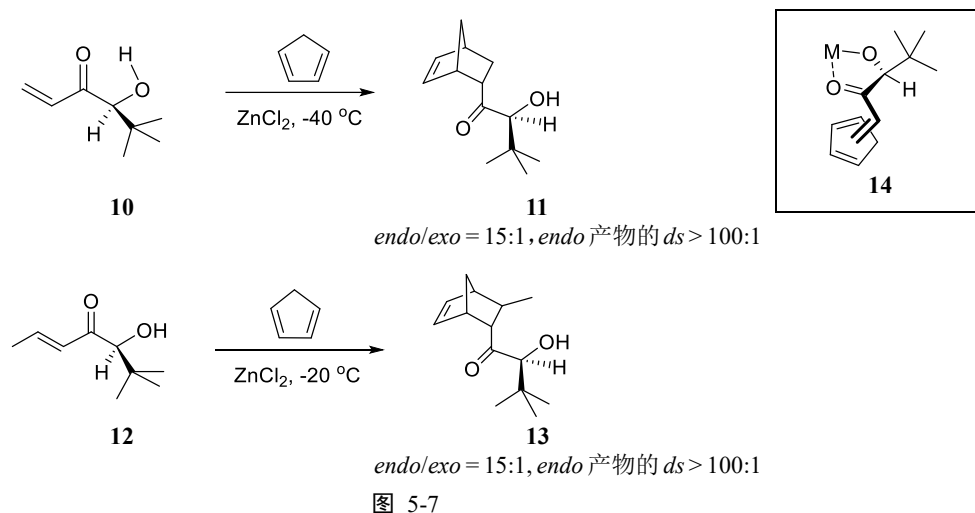


图 5-6

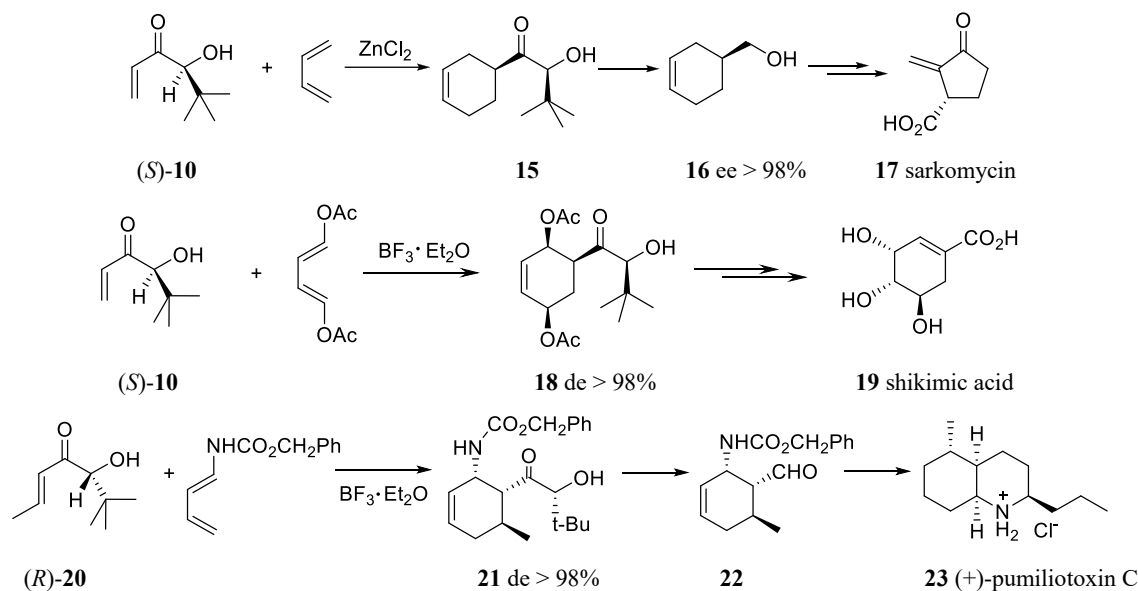
在不对称 DA 反应的丙烯酸酯(I 型试剂)中，可以使用的手性辅基有薄荷醇衍生物<sup>[14]</sup>、樟脑衍生物<sup>[15,8e]</sup>和噁唑烷酮<sup>[16]</sup>等，也有使用碳水化合物为手性辅剂进行反应的<sup>[17]</sup>。

### 5.1.2 $\alpha,\beta$ -不饱和酮类亲双烯体(II 型试剂)

II 型底物的反应位点与手性辅基的距离接近，辅基 R\* 的手性诱导作用易显现。图 5-7 中的手性底物 10 和 12 是 II 型亲双烯体。如 ZnCl<sub>2</sub> 在 Lewis 酸存在下，10 和环戊二烯于 -40 °C 反应 1 h，得单一的 endo 产物 11，非对映选择性超过 100:1。同样，10 的高碳同系物 12 的 DA 反应生成 13，立体选择性也很高<sup>[18]</sup>。



反应的高对映选择性由金属络合过渡态控制：Lewis 酸的金属 M 与亲二烯体 **10** 或 **12** 的  $\alpha$ -羟基和酮配位成刚性结构的五元环螯合体 **14**，使得烯酮亲双烯体对双烯(如环戊二烯)作用时，其中一个非对映面占优势。从产物 **11** 和 **13** 绝对构型可以看出，在过渡态 **14** 中分子内烯酮部分的 DA 反应是朝羟基反方向进行的。



这类亲双烯体属于  $\alpha$ -羟基羰基化合物，反应后产物中的手性辅基可通过高碘酸盐氧化去掉。尽管这是一种有效的不对称诱导方法，但是该破坏性地去除手性辅基的方法从某种程度上说是一种浪费。除 **(S)-10** 外，**(R)-20** 也有报道用于不对称 DA 反应，一些双烯体的反应都给出单一的加成物。这些加成产物去除手性辅基后是有用的手性砌块，经随后的化学转化制备到相应的天然产物 **17**、**19** 和 **23**(图 5-8)<sup>[18]</sup>。

### 5.1.3 手性 $\alpha,\beta$ -不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮

手性  $\alpha,\beta$ -不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮是 I 型亲双烯体试剂的补充，由 Evans 首次报道<sup>[16]</sup>。在二烷基氯化铝作用下， $\alpha,\beta$ -不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮 **24a/24b/26** 与各种双烯发生 DA 反应，都表现出非常高的反应活性和非对映选择性。加成物 **25** 和 **27** 的立体化学则由噁唑烷酮辅基中 C-4 的手性所决定。从亲双烯体 **24a**、**24b** 和 **26** 出发，可分别得到非对映体加成物 **25a**、**25b** 和 **27** (图 5-9)。

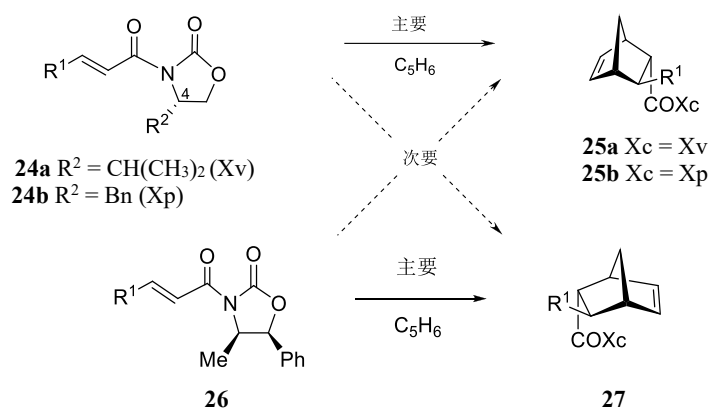


图 5-9

反应的局限性仅是单取代和 *E*-双取代的酰亚胺亲双烯体的反应结果较好，对其他类型底物的结果较不理想。

#### 5.1.4 手性烷氧基铵盐

含有拉电子基团的亲双烯体有较高的 DA 反应活性。例如，酰胺 **28** 转化成相应的亚胺阳离子后发生 DA 反应，其非对映选择性及产率一般都在 90% 以上<sup>[19]</sup>。手性酰胺 **28a~28c** 用 TMSOTf 处理发生烯醇化，得到相应的烷氧基铵盐 **29a~29c**，与环戊二烯反应，以高产率及高立体选择性得到丙烯酰胺 **30a~30c** (图 5-10)。

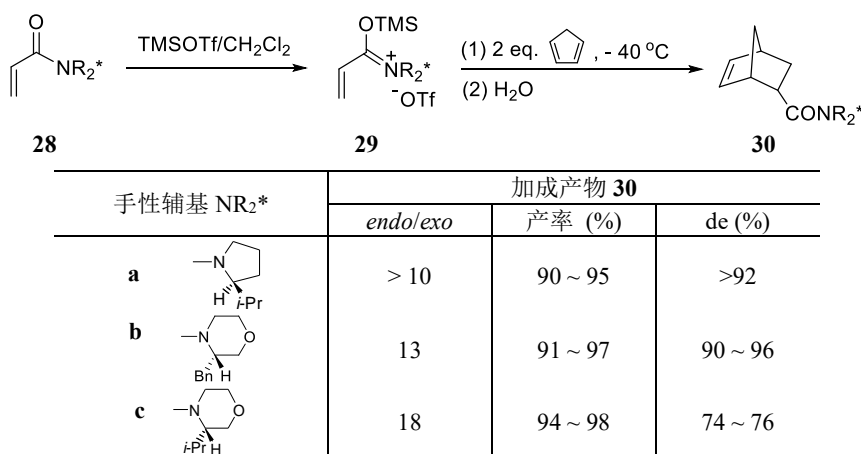


图 5-10

产物的立体选择性可由过渡态 A 和 B 说明(图 5-11)。在过渡态 A 中，双烯以 *endo* 方式从亲双烯体位阻较大的一侧接近；而在过渡态 B 中，双烯是以 *endo* 方式从亲双烯体位阻较小的一侧接近。因此，过渡态 B 的能垒较低，优势地得到羰基 $\alpha$ -位具 *S* 构型的产物 **30a**。同样的道理对 **28b** 和 **28c** 也适用，它们主要给出具有 *R* 构型的 DA 产物 **30b** 和 **30c** (图 5-11)。由于对映体纯的吗啉和吡咯烷手性辅剂容易制备，这个方法为制备 (*R*)-和 (*S*)-构型的双环羧酸提供了一条有效的合成路线。产物 **30** 去除手性辅基以后即为相应的羧酸。

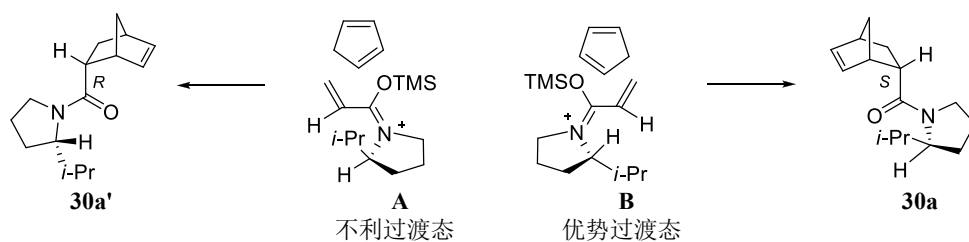


图 5-11

Kitagawa 制备了轴手性化合物 **31** 和 **32** [**31**, *N*-丙烯酰基-*N*-烯丙基-邻叔丁基苯胺; **32**, *N*-(邻叔丁基苯基)-2-甲基马来酰亚胺]用于不对称 DA 反应<sup>[20]</sup>。丙烯酰胺官能团是有轴手性的亲双烯体,这是首次非联芳基轴手性辅剂用于不对称 DA 反应的实例。在碘存在下, **31** 和 **32** 的 DA 反应获得了高 *endo* 和高非对映面选择性。

碘参与的反应提高了底物的反应活性和立体选择性。以酰胺(+)-**31** 的反应为例,在碘存在下,产率最高达到 92%,最高的 *endo/exo* 比例大于 50/1(表 5-1)。一般认为, *N*-烯丙基烯酰胺的 DA 反应经阳离子碘环化中间体进行,该活化的中间体提高了亲双烯体的活性及立体选择性。

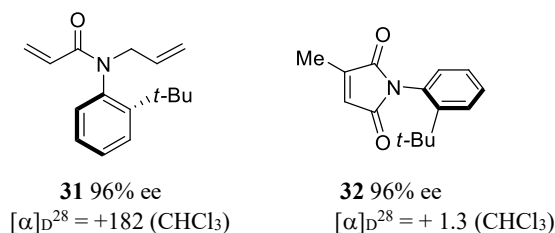

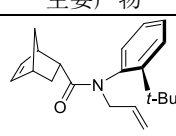

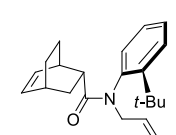

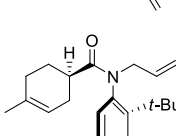


表 5-1 碘作用下(+)-**31** 参与的不对称 DA 反应

双烯	主要产物	产率 (%)	<i>endo/exo</i>	ds
		92	30	29/1
		84	>50	14/1
		87	20	

反应条件: **31** (1 mmol), I<sub>2</sub> 和双烯体 (2 mmol), 乙酸(5 mL), -78 °C 至室温。

同样,在马来酰亚胺类亲双烯体(+)-**32** 与环戊二烯的 DA 反应中,当不存在活化剂时,反应在室温进行 3 天,产率为 80%左右;在 Lewis 酸如 Et<sub>2</sub>AlCl 存在下,反应于室温下可在 20 min 内几乎定量完成(图 5-12)。

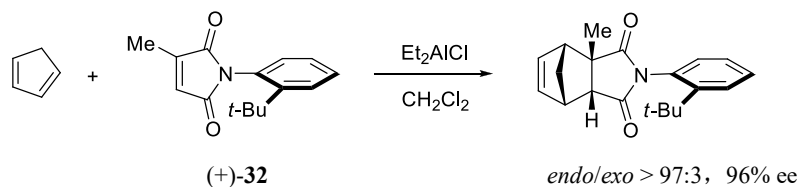
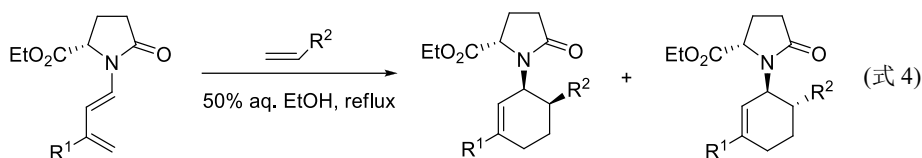
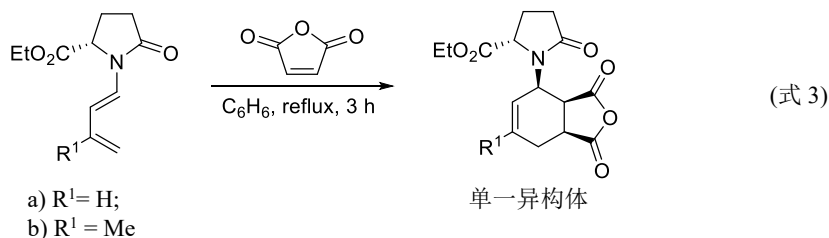
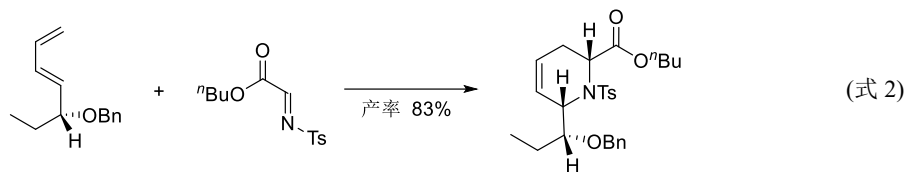
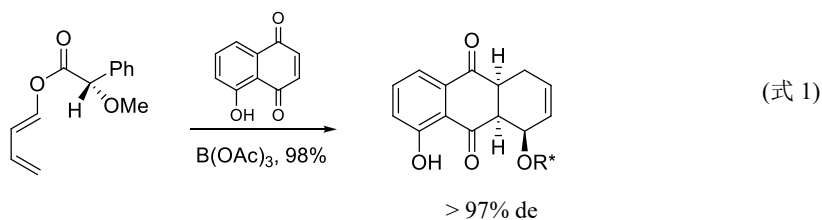


图 5-12

### 5.1.5 手性双烯体参与的不对称 Diels-Alder 反应

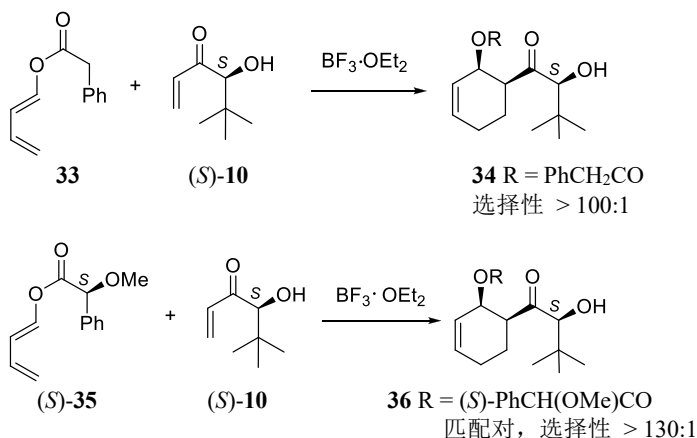
含有手性辅基的双烯体的不对称 DA 反应实例较少,原因是这类修饰的底物较难制备。图 5-13 中式 1<sup>[21]</sup>、式 2<sup>[21b]</sup>、式 3<sup>[22]</sup>和式 4<sup>[22]</sup>是一些实例。



反应物	<i>cis</i> (ds)	<i>trans</i> (ds)
R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Et	93 (91.5/1)	7 (65:1)
R <sup>1</sup> = Me, R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Et	92 (18/1)	8 (84:1)
R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = COMe	82 (40/1)	18 (180:1)

图 5-13

手性亲双烯体 **10** 也有双不对称 DA 反应的实例。将手性亲双烯体 **10** 分别与非手性双烯 **33** 和甲基扁桃酸酯(*S*)/(*R*)-**35** 反应<sup>[13a]</sup>。在 BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 的催化下, (*S*)-**10** 和非手性双烯 **33** 的反应主产物是 **34**, 非对映选择性超过 100:1。而(*S*)-**10** 与(*S*)-或(*R*)-**35** 反应, 产物 **36** 的非对映选择性分别为 130:1 和 35:1(图 5-14), 说明(*S*)-**10** 与(*S*)-**35** 为匹配对, (*S*)-**10** 与(*R*)-**35** 为错配对。值得一提的是, 即使是错配对, 该反应的立体选择性仍具有合成上的应用价值。





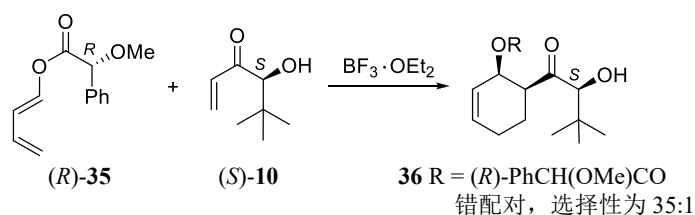


图 5-14

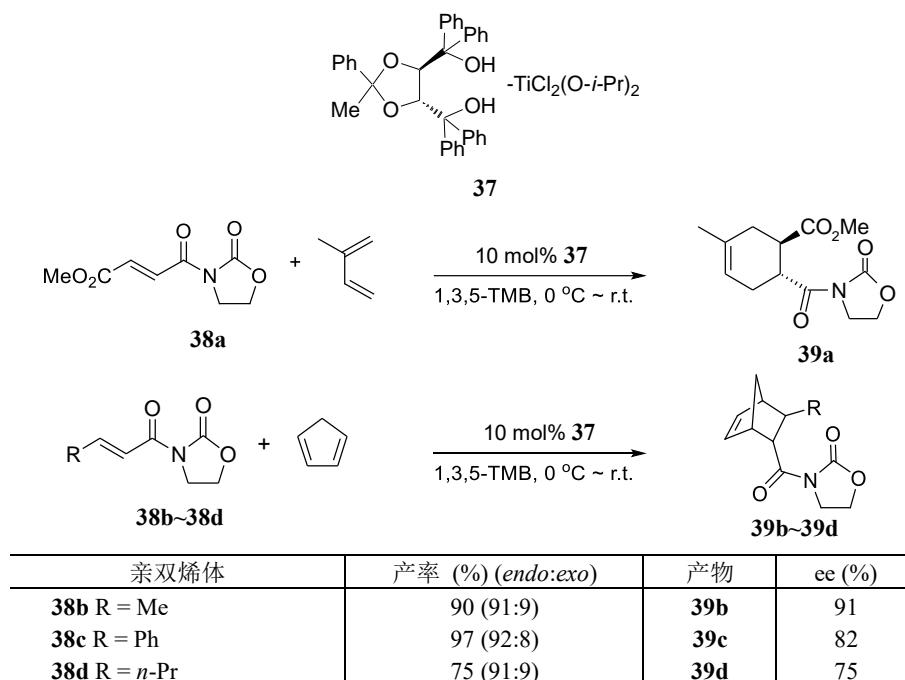
## 5.2 手性 Lewis/ Brønsted 酸催化剂用于不对称 DA 反应

手性 Lewis 酸是不对称 DA 反应的有效催化剂, 许多高性能的手性 Lewis 酸催化剂相继问世。对手性配体-金属的组合, 强 Lewis 酸和硬金属及与氧原子的配位较强的硼(B)、钛(Ti)和铝(Al)等有利于提高 DA 反应的速率和立体选择性; 铜(Cu)、镁(Mg)和镧系金属络合物在不对称催化 DA 反应中也有出色的结果。

起初, 常用具  $C_2$  对称性如手性二醇或联萘酚化合物作为手性 Lewis 酸络合物。该  $C_2$  对称性减少了反应过程中竞争的过渡态数目, 在中心金属的配位数大于 4 时尤为重要。早期的 DA 反应中所使用的手性 Lewis 酸属于这种类型<sup>[23]</sup>, 有较好的立体选择性, 但缺点是须用到化学计量试剂。目前所使用的手性 Lewis 酸属于活性更高的 DA 反应催化剂, 高活性的有机 Brønsted 酸催化剂, 在低催化量的条件下就可得到不对称诱导效果<sup>[24]</sup>。

### 5.2.1 Narasaka 催化剂

Narasaka 将 TADDOL 类似物与  $\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2$  组合, 得到钛酸酯类 Lewis 酸 **37**<sup>[25]</sup>。在 4Å 分子筛存在下, **37** 可催化噁唑烷酮 **38** 与双烯的不对称 DA 反应。溶剂对反应的对映选择性有明显的影响, 用均三甲苯(1,3,5-TMB)获得了最佳对映选择性, **38a** 与异戊二烯反应, 产物 **39a** 的 ee 值达到 92%。其他 3-(3-取代的丙烯酰基)-1,3-噁唑烷-2-酮类亲双烯体 **38b~38d** 与环戊二烯的反应, 产物的 ee 值为 75%~91% (图 5-15)。

图 5-15 手性 Lewis 酸 **37** 用于不对称 DA 反应

**TADDOL** 类手性二醇容易从酒石酸酯制备得到，广泛应用于不对称的 DA 反应、羰基的烷基化反应以及烯丙基加成等反应。

Narasaka 采用 **37** 为催化剂，成功地制备了高度氧化的倍半萜(+)-穿心莲组培内酯 **A** [(+)-paniculide A, **44**]<sup>[26]</sup>。关键一步是，**37** 催化下烯基硼酸酯(**40**)和 1-乙酰氧基-3-甲基-1,3-丁二烯(**41**)的环加成反应 (图 5-16)。在 **40** 中，3-羟基以其硼酸酯的形式掩蔽起来，反应之后可通过 MCPBA 氧化，将产物 **42** 中保护起来的羟基复原，得到 **43**，再通过化学转化得到目标分子 **44**。

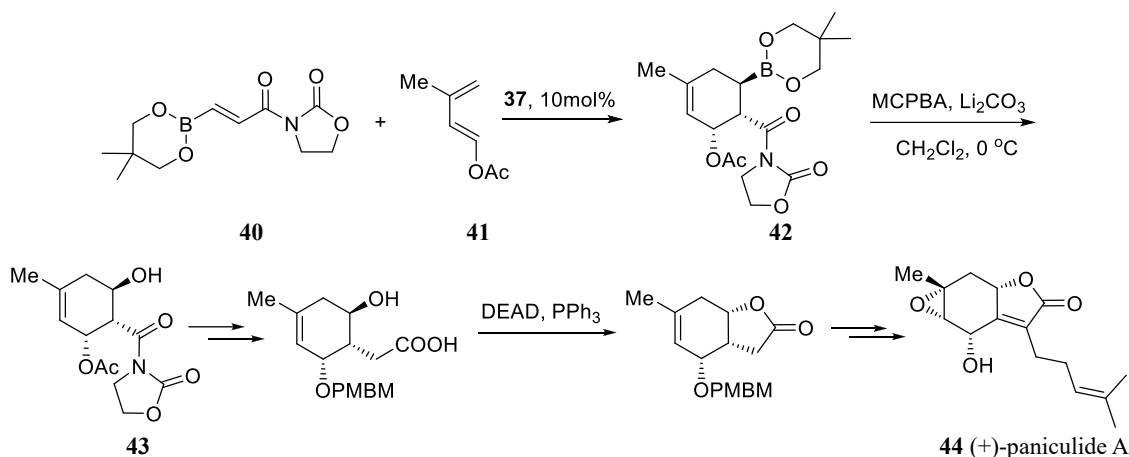
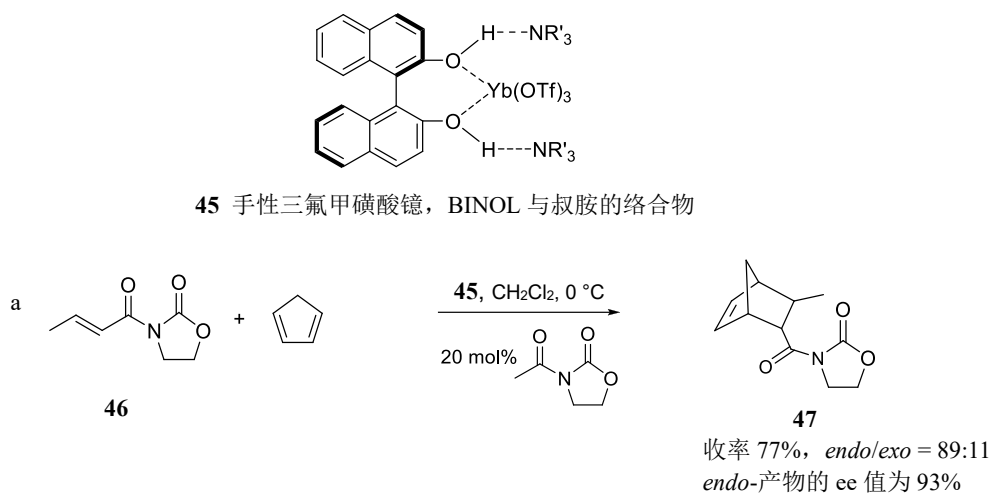


图 5-16 (+)-paniculide A 的不对称合成

与 **37** 同类的 TADDOL 结构能提供两个氢键质子，同样被用于氮杂 DA 反应中，详见 5.3.2 小节。

### 5.2.2 手性镧系金属催化剂

三氟甲磺酸铈、(*R*)-(+)-联萘酚和叔胺作用得到镧系金属络合物 **45**，催化 3-酰基-1,3-噁唑烷-2-酮与环戊二烯的 DA 反应，立体选择性优异。反应需添加一种非手性添加剂来稳定催化剂，防止失活。这样，使用相同的手性源(*R*)-(+)-联萘酚和不同的非手性配体，通过不对称 DA 反应可以得到相反的立体选择性。例如，采用不同的添加剂，**45** 催化的反应可以制备两个对映体 **47** 和 *ent*-**47**。同样条件下还可催化不对称氮杂-DA 反应(图 5-17)<sup>[27]</sup>。



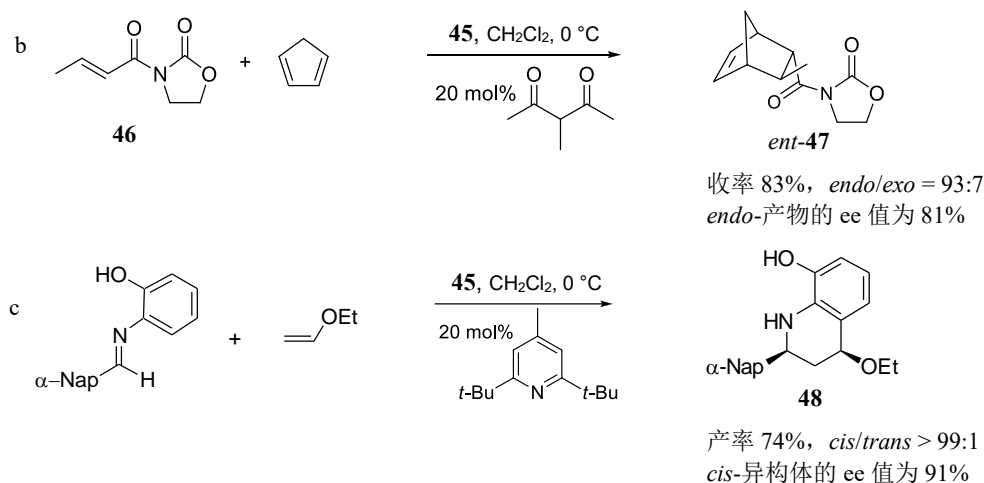


图 5-17

### 5.2.3 双磺酰胺

从 $\alpha$ -氨基酸的磺酰胺和手性二胺的双磺酰胺(Corey 催化剂)可制备手性 Lewis 酸催化剂。Corey 曾报道溴代硼化合物 **49** (M = B, X = Br, R = SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), 催化羰基的不对称烯丙基化反应(参见第 4 章)。该类手性 Lewis 酸也用于不对称 DA 反应中<sup>[28]</sup>, 用 10 mol% 催化剂 **49a**, 在 -78 °C 下进行。环戊二烯和 $\alpha,\beta$ -不饱和酰亚胺反应, 产物的 *endo:exo* > 50:1, *endo*-产物的 ee 值达到 91%。若反应温度降低至 -90 °C, 产物的 ee 值可提高到 95%<sup>[28]</sup>。另一种铝络合物 **49b** 也有高催化活性和更高的对映选择性。环戊二烯衍生物与酰亚胺在 -78 °C 反应, 产物的 ee 值达到 95%<sup>[28,29]</sup>。环加成产物 **52c** 是制备光学活性前列腺素的前体(图 5-18)。

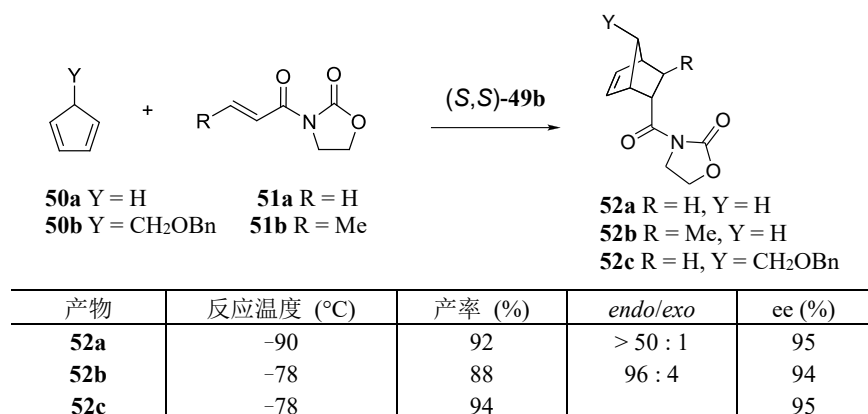
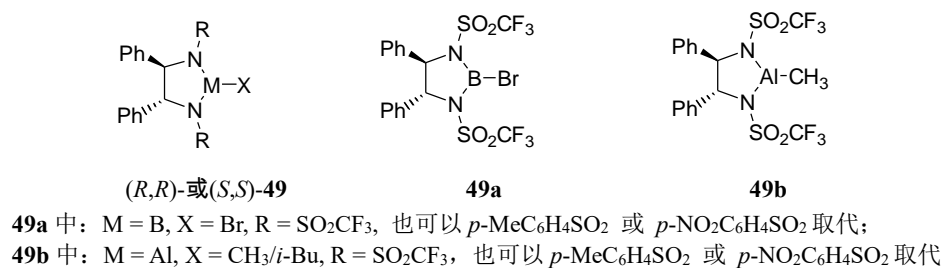


图 5-18

### 5.2.4 手性酰氧基硼烷催化剂

手性酰氧基硼化合物, 如酒石酸衍生的芳基硼酸酯 **55** (chiral acyloxy borane, 简称 CAB)能有效催化不

对称 DA 和杂-DA 等反应。**55** 催化环戊二烯与乙烯基醛的 DA 反应, 有较高的对映选择性。图 5-19 是 **55**(R=H) 催化下  $\alpha$ -溴- $\alpha,\beta$ -丙烯醛(**53**)与环戊二烯反应的实例。10 mol% 的 **55** (R=H) 催化 **53** 与环戊二烯反应, 得到定量产物(*S*)-**54**, ee 值为 95%<sup>[30]</sup>。(S)-**54** 是合成前列腺素的中间体。NOE 表明, **55** 络合了 **53** 后, 2,6-二异丙氧基苯环与络合的醛通过  $\pi$ - $\pi$  堆积作用, 有效地将 **53** 中双键的 *Si* 面屏蔽, 因此反应在 *Re* 面发生。除了对  $\alpha,\beta$ -烯醛底物外, 催化剂 **55** 对丙烯酸、 $\alpha,\beta$ -炔醛也是有效的<sup>[31]</sup>。

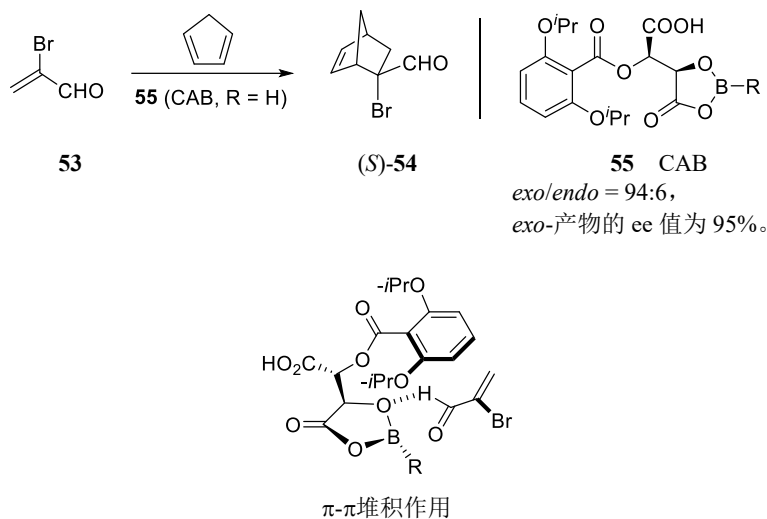


图 5-19

### 5.2.5 Brønsted 酸辅助下的手性 Lewis 酸催化剂

光学活性联萘酚与金属化合物作用得到手性金属芳氧基化合物。这些金属物作为 Lewis 酸, 在一些不对称催化反应中虽有好结果<sup>[32]</sup>, 但在不对称 DA 反应中不尽人意。原因是在 DA 反应中, 手性金属芳氧基物的不对称诱导是通过手性催化剂与双烯体的作用来实现的。仅靠亲双烯体和手性配体间的位阻效应, 不足以给出好的不对称诱导。有人设计新的催化剂, 增强与双烯体或亲双烯体的作用, 稳定反应过渡态, 以获高选择性。即在双烯体和手性催化剂之间存在  $\pi$ - $\pi$  键供体-受体之间的作用, 能提高催化剂的不对称诱导能力<sup>[33]</sup>。缺电子芳环与富电子双烯的  $\pi$ - $\pi$  电子供体-受体作用, 成为手性识别的有效因素。Yamamoto 制备了 Brønsted 酸辅助的手性 Lewis 酸(Brønsted acid-assisted chiral Lewis acid, BLA, 图 5-20), 这种催化剂将酚与金属芳氧基化合物相结合, 催化剂的配体是取代的手性联萘酚, 分子中四个羟基与硼键合。其中三个羟基形成连接硼的 C-O-B 键, 第四个游离的羟基与 Lewis 酸的硼原子配位并具有 Brønsted 酸的作用。这些催化剂促进了双烯体和手性配体之间的  $\pi$ - $\pi$  作用, 以及酚羟基与金属之间的分子内氢键作用, 提高了催化剂的手性传递效果<sup>[34]</sup>。

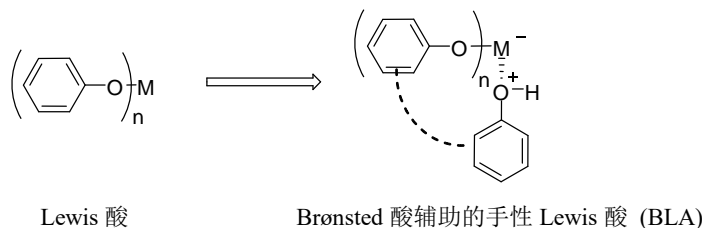


图 5-20 Brønsted 酸辅助的手性 Lewis 酸示意图

Yamamoto 将手性 BLA 催化剂 **56**, 用于  $\alpha$ -取代- $\alpha,\beta$ -烯醛与活性较高的双烯如环戊二烯的环加成反应,

得较高的 *exo*-选择性及对映选择性，并根据所用的催化剂判断产物的绝对构型。如表 5-2 **56a** 催化反应，可获满意的结果(1-5 项)。**56a** 催化丙烯醛反应的立体选择性较差，但可改换用催化剂 **56b** 来解决(比较表 5-2 中 6 和 7 项)。

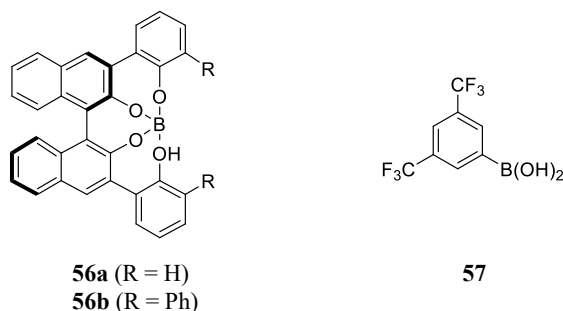
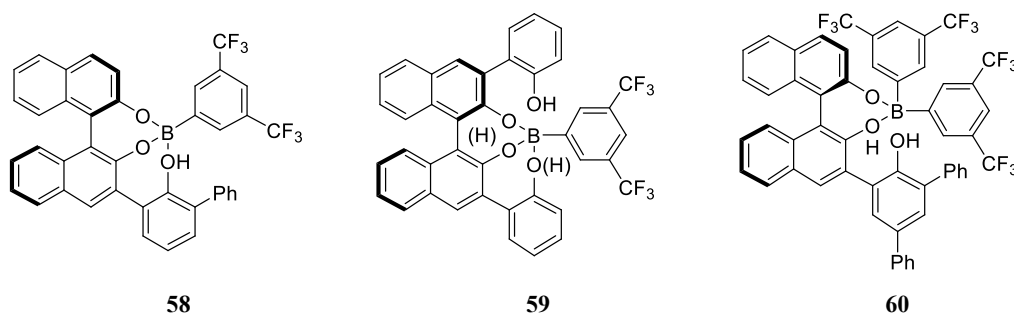


表 5-2 (*R*)-BLA **56a** 存在下 $\alpha$ -取代- $\alpha,\beta$ -烯醛与环戊二烯的对映选择性 DA 反应

项	亲双烯体	收率 (%) ( <i>exo:endo</i> )	ee (%) (绝对构型)
1	$\alpha$ -溴代丙烯醛	>99 (>99 : 1)	99 ( <i>S</i> )
2	CH <sub>2</sub> =CMeCHO	>99 (>99 : 1)	99 ( <i>R</i> )
3	CH <sub>2</sub> =CEtCHO	>99 (97 : 3)	92
4	( <i>E</i> )-MeCH=CHMeCHO	>99 (>99 : 1)	98
5	1-环戊烯基甲醛	>99 (98 : 2)	93
6	CH <sub>2</sub> =CHCHO	91(9 : 91)	40 ( <i>R</i> )
7*	CH <sub>2</sub> =CHCHO	85 (14 : 86)	92 ( <i>R</i> )
8	( <i>E</i> )-MeCH=CHCHO	12 (11 : 89)	36 ( <i>R</i> )

\*使用(*R*)-**56b** 为催化剂进行反应

为了提高双烯 DA 反应的适用范围，对这类 BLA 催化剂又进行了改进，以适用反应活性较低的双烯。使用 3,5-双三氟甲基苯基硼酸(**57**)生成新的催化剂 **58-60**。分子中除了酚羟基与硼原子配位的芳环是缺电子的外，还连接上另一个与硼相连的芳环，芳环 3, 5 位上有两个 CF<sub>3</sub> 取代。它们的强吸电子效应通过硼原子又传递到其余部分。因此，这些 BLA 化合物由于与反应底物形成氢键及 $\pi$ - $\pi$ 键供体-受体作用更强，在 $\alpha$ -取代及非取代 $\alpha,\beta$ -烯醛与双烯的环加成反应中，有较高的催化活性和对映选择性。BLA **58** 得到最佳的结果。例如在 5 mol% 的 **58** 存在下，(*E*)-甲基丙烯醛与环戊二烯的不对称环加成反应，产物的产率达到 96%，ee 值为 99%，为 *S* 构型。



从同一手性配体取代联萘酚出发，采用不同的硼化合物可以制备到不同的手性催化剂：采用简单的硼化合物可以得到 **56a**，使用 3,5-双三氟甲基苯基硼酸(**57**)则得到催化剂 **59**。这两种催化剂的不对称环加成反应时给出了相反构型的产物。例如在 2-甲基丙烯醛与环戊二烯的反应中，使用 **56a** 为催化剂时主要产物的绝对构型为 *R*，产物的 ee 值为 99 %；使用 **59** 为催化剂时主要产物的绝对构型为 *S*，产物的 ee 值为 90 % (图 5-21)。

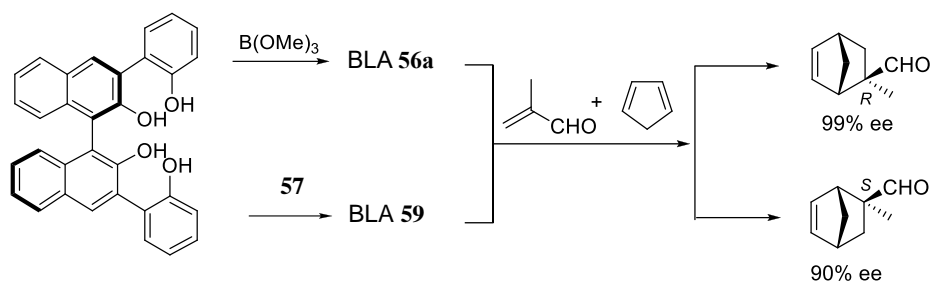


图 5-21

另举个 Lewis 酸辅助 Brønsted 酸(LBA)的例子<sup>[35]</sup>。化合物 **66** 是手性 BINOL 的 Brønsted 酸与 Lewis 酸  $\text{SnCl}_4$  复合成的 LBH，可催化 3-取代吲哚 **61** 与 2-取代胺丙烯酸酯 **62** 的共轭加成反应。期间经可逆的加成物烯醇式 **63** 及对映选择性质子化得到 **64**，还原后即成取代吲哚 **65** (图 5-22)。

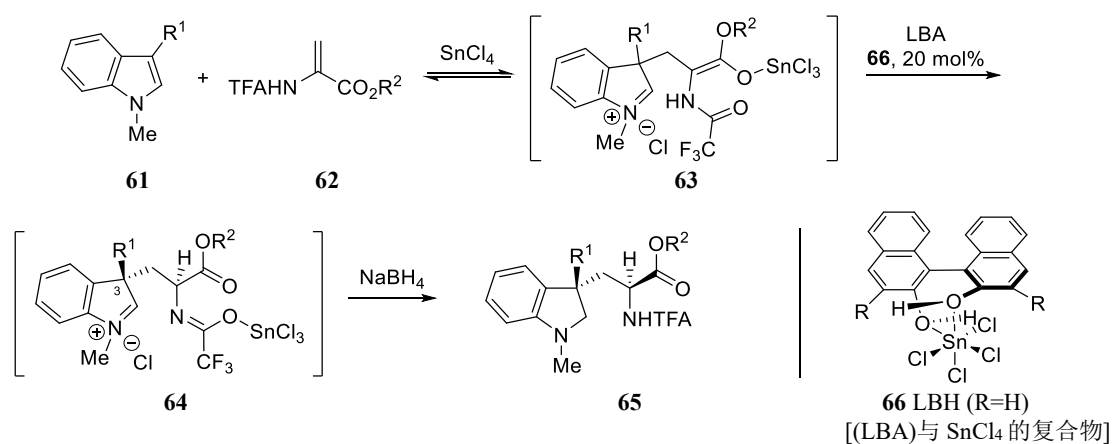
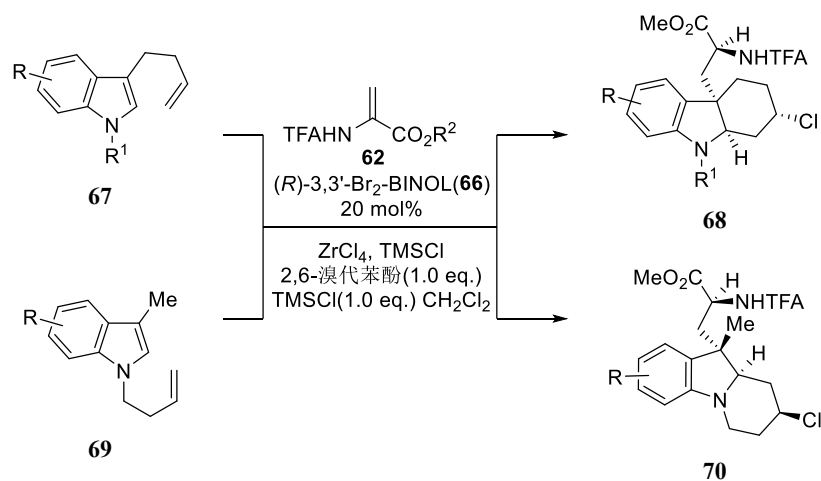


图 5-22

随后又发现邻 Br 取代的手性 BINOL 与  $\text{SnCl}_4$  (**66** 中  $\text{R}=\text{Br}$ ) 络合后可催化共轭加成/不对称质子化/氮杂-Prins 串联反应，以 Prins 反应为终结<sup>[36]</sup>。取代吲哚可用 **67** 和 **69** 两种，得到 **68** 和 **70** 不同产物，有很好的产率和 ee 值。共轭加成产物经催化剂对映选择性诱导的质子化后，在 Prins 关环反应中， $\text{Cl}^-$  被捕获。以 **68** 的合成例，反应可能的机理如图 5-23。TMSCl 原供体，2,6-二溴代酚与 TMSCl 组合促使反应的循环。



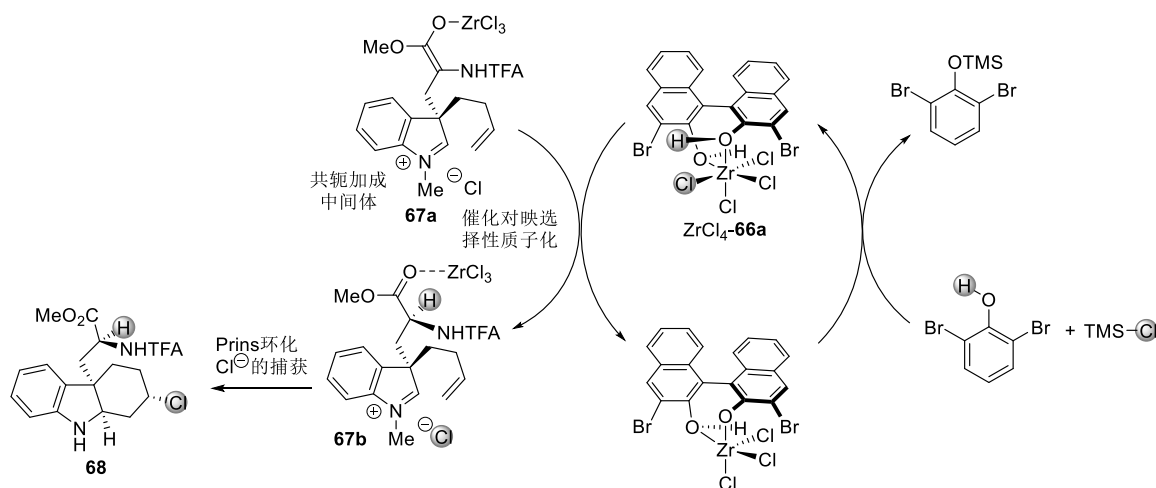


图 5-23

除通过 $\pi$ - $\pi$ 作用的因素外,如铜阳离子- $\pi$ 作用也被用来控制配体中芳环臂的构象,从而控制对映选择性<sup>[31]</sup>。

### 5.2.6 双噁唑啉类催化剂

具有  $C_2$  对称性的双噁唑啉配体与铁(III)<sup>[37]</sup>、镁(II)<sup>[38]</sup>、铜(II)<sup>[39]</sup>和铬(III)<sup>[33]</sup>等配位得到的手性络合物,在不对称 DA 反应中也有应用<sup>[40]</sup>。Corey 报道了双噁唑啉镁络合物 **72** 的不对称 DA 反应<sup>[38]</sup>。配体(S)-**71** 由(S)-苯基甘氨酸合成,用  $MgI_2 \cdot I_2$  处理(S)-**71** 得到催化剂 **72** (图 5-24)。将其用于环戊二烯与 **51a** 的 DA 反应,产物 **52a** 的对映体比为 20:1(图 5-25)。

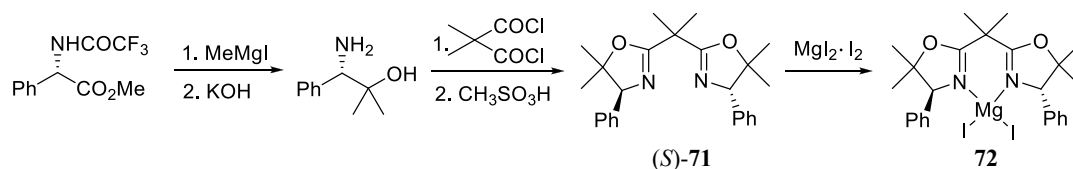


图 5-24 二碘化双噁唑啉合镁(II)72 的制备

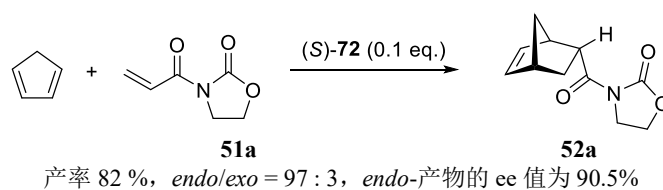


图 5-25

Evans 制备了手性双噁唑啉配体 **73**。络合物 **74** 和 **75** 的结构相似,只是 **75** 是 **74** 分子中的两个苯基被两个叔丁基替代。使用 **73** 的铜络合物作为催化剂进行图 5-25 的反应时,却得到了相反构型的选择性:主要产物 *ent*-**52a** 的非对映选择性为 98% (*endo*),产物的 ee 值大于 98%<sup>[39]</sup>。

对这两个催化剂不同的面选择性解释见图 5-26。尽管 **74** 和 **75** 具有类似的  $C_2$  对称结构,但和不同金属配位时的空间结构是不同的: Mg 络合物具四面体结构,而 Cu 络合物则为平面正方结构。在 Corey 的 Mg 络合物中,底物的 *Re* 面被后面的苯基所阻挡(过渡态 **74**),使得四面体的 Mg 络合物 **74** 催化的反应在底物的 *Si* 面发生环加成。在 Cu 络合物中,由于叔丁基阻挡了底物的 *Si* 面(过渡态 **75**),环加成反应发生在底物的 *Re* 面。

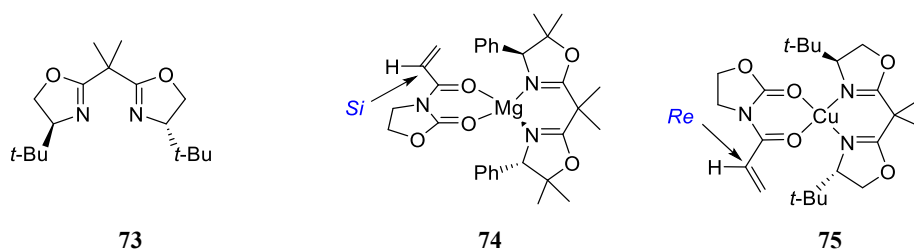


图 5-26 双噁唑啉络合物的不同面选择性

在使用双噁唑啉配体等过渡金属络合物进行不对称 DA 反应时，质子性溶剂会带来一些负面影响。例如，这类溶剂可以通过与催化剂的配位而降低其催化活性或甚至完全失活，因此，该催化体系在反应时需采用非质子型溶剂，不能采用水或乙醇等质子型溶剂，关于双噁唑啉配体用于不对称催化反应可参见早期综述<sup>[41]</sup>。

### 5.2.7 有机催化的不对称 Diels-Alder 反应

有机催化的 DA 反应有亚铵(iminium)、烯胺、双功能酸-碱催化剂及氢键供体等诸多催化剂模式。Kagan 首次报道一些生物碱、脯氨酸及 *N*-甲基麻黄碱作为有机催化剂，诱导不对称的 DA 反应<sup>[42]</sup>。以 10 mol% 奎尼定 **79** 为催化剂，以 97% 产率和 61% ee 值得到产物 **78**(图 5-27)。催化剂 **79** 中游离的羟基是必需的。随后又有一些类似反应的报道，例如，Okamura 利用其他双烯底物和金鸡纳碱类型催化剂，产物的 ee 值中等<sup>[43]</sup>。

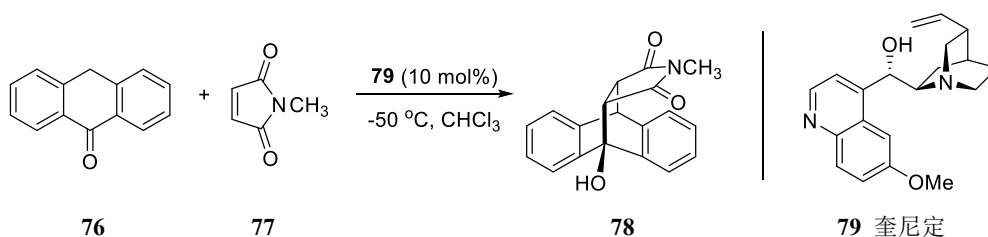


图 5-27

2000 年，MacMillan 首次发表了利用  $\alpha$ -氨基酸衍生物的咪唑啉酮盐酸盐为催化剂<sup>[44]</sup>，高对映选择性的不对称有机催化 DA 反应(图 5-28)。反应中式 1、式 2 使用的是同一类型的从氨基酸衍生的有机分子催化剂<sup>[45]</sup>，对很多类型的亲双烯体和双烯体都适用，亲双烯体上可以有芳基或脂肪基取代，均能得到高的产率和对映选择性。反应还可在“有氧”及非干燥溶剂中进行。

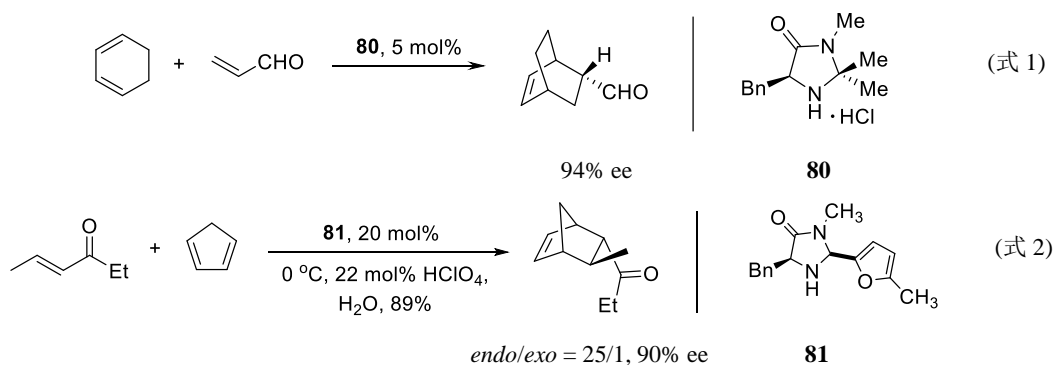


图 5-28

反应通过亚铵阳离子模式进行，机理如图 5-29 所示。羰基底物通过降低 LUMO 轨道的能量而被活化，更具有亲电性，起周环反应。咪唑啉酮与  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基形成可逆性亚铵离子 **I**，接着与双烯体反应形成加成



物 **II**，然后得到产物，催化剂再生后进入反应循环<sup>[44b]</sup>。这类反应催化剂的固定化反应也有报道<sup>[46]</sup>，且反应产率相同。有机催化剂在杂 DA 反应及其他反应见后叙。

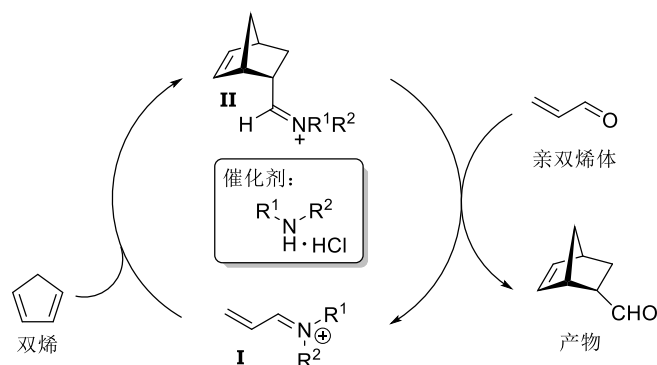
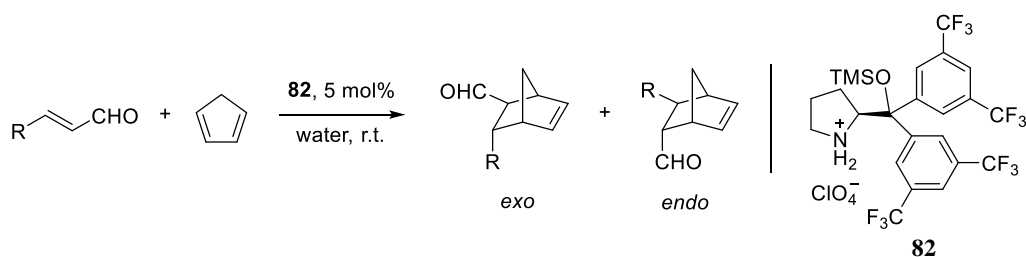


图 5-29

有机催化的另一显著优点是，有些反应可在水存在下进行。在已报道的 DA 反应中，水有时起到加速反应的作用。分别为“in water (均相)”<sup>[47]</sup>和“on water (双相)”两种类型<sup>[48]</sup>。Hayashi<sup>[49]</sup>发现，在水存在的两相体系中，二芳基脲醇硅醚与  $\text{HClO}_4$  的复盐 **82**，能有效地催化  $\alpha, \beta$ -不饱和醛与双烯的不对称 DA 反应。所选择的酸以  $\text{HClO}_4$  最佳，用弱酸如  $\text{CCl}_3\text{CO}_2\text{H}$  则反应缓慢，反应结果如图 5-30。应提到的是，在有水情况下，环戊二烯的自聚被抑制；而在  $\text{MeOH}$  中，反应进行缓慢，产率与选择性均有所降低。



R	时间 (h)	产率 (%)	exo/endo	ee (%)	
				exo	endo
Ph	7	93	80:20	97	92
<i>p</i> -BrPh	7	89	84:16	96	86
<i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph	5	94	84:16	95	86
2-furyl	40	76	76:24	92	84
Me	4	72	72:28	99	99
<i>n</i> -Bu	2	95	80:20	98	92
Cy	7	91	85:15	98	98
H	24	85	62:38	98	97

图 5-30 **82** 催化的不对称 DA 反应

Barbas III 报道<sup>[50]</sup>用  $C_2$  对称硫脲 **86** 催化的 DA 反应。采用 15 mol% 硫脲 **86**，反应不到 10 min 即完成。**85** 产率为 75~99%，非对映选择性为 >99:1，ee 值为 88~93% (图 5-31)。

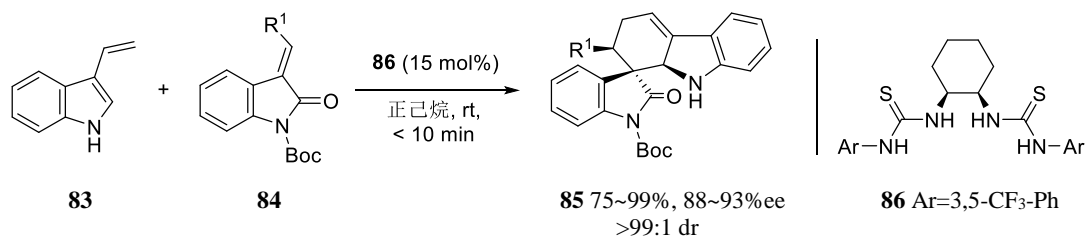


图 5-31

## 5.2.8 含季碳手性中心化合物的制备

DA 反应也用于构筑手性季碳。采用 2-取代的丙烯醛如 **53** 及 **87~89** 与不同的双烯反应可得到各种含有手性季碳原子的化合物。在这些亲双烯体中, 2-氯丙烯醛 **87** 及 2-溴丙烯醛 **53** 的反应比较有价值。

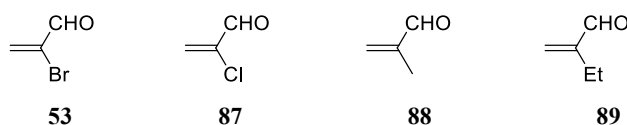


表 5-3 列出了这些反应的结果。关于这些丙烯醛类化合物的不对称 DA 反应可参阅 Corey 的综述<sup>[51]</sup>。

表 5-3 2-溴丙烯醛与不同底物的 DA 反应

底物	催化剂*	ee (%)	底物	催化剂*	ee (%)
	<b>98a</b>	> 99		<b>98a</b>	98
	<b>98b</b>	> 99		<b>98b</b>	99
	<b>98c</b>	96		<b>98c</b>	92
	<b>56a</b>	> 99		<b>56a</b>	94
	<b>100</b>	95			<b>101b</b>
	<b>102</b>	96	<b>100</b>		98
	<b>58</b>	> 99	<b>58</b>		91
	<b>103a</b>	95			
	<b>103b</b>	98			
		<b>98c</b>	92		<b>98b</b>
<b>56a</b>		98			<b>100</b>
<b>100</b>		97		<b>58</b>	95
<b>101b</b>		95		<b>103b</b>	93
<b>58</b>		> 99			
<b>103b</b>	> 96				
	<b>98b</b>	92		<b>103b</b>	94

\*注: 表中催化剂结构见表 5-4。

图 5-32 是报道的阳离子型小分子催化 DA 反应, 制备手性季碳<sup>[44e]</sup>。由脯氨酸衍生的硼杂噁唑烷 **90** 被用于  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  还原酮羰基反应(第 7 章), 但是在  $\alpha,\beta$ -不饱和醛的 DA 反应中无效。有意思的是, **90** 与等当量的无水三氟甲磺酸混合后, 得到了 **91** 和 **92** 的平衡物。而 **91** 则是体现在硼原子上的强 Lewis 酸, 使  $\alpha,\beta$ -不饱和醛活化, 甚至能与不活泼的双烯体进行环加成反应。这是通过氢键  $\text{C}=\text{H}\cdots\text{O}$  作用以及  $\pi-\pi$  受体—供体作用的事例。 $\alpha,\beta$ -不饱和醛是缺电子的, 但被活化后可与富电子的双烯体反应<sup>[52]</sup>。将抗衡离子  $\text{TfO}^-$  换成  $\text{Tf}_2\text{N}^-$  或 **96** 还可提高反应活性, 如图 5-33 所示。在合成第三代口服避孕药雌激素中是非常有用的甾体中间体 **95**, 可应用该方法来制备, 有 92~94% 的产率和 94~97% 的 ee 值, 是制备该类化合物有效的方法之一<sup>[53]</sup>。

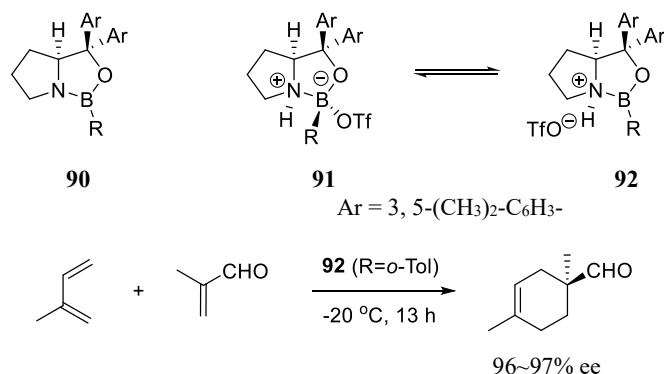


图 5-32

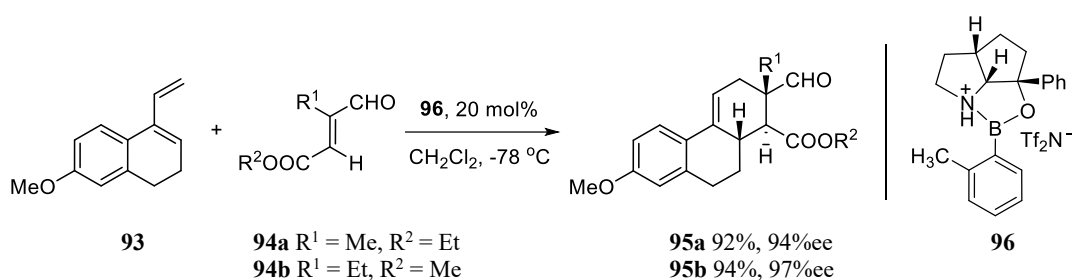
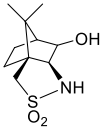
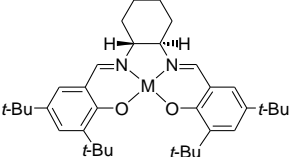
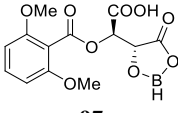
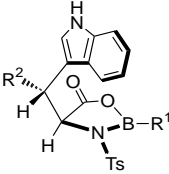
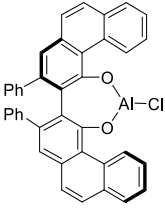
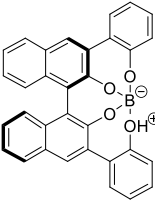
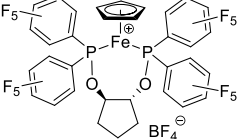
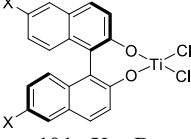
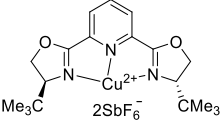
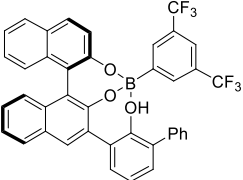
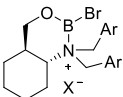
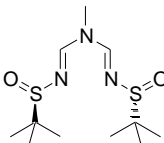
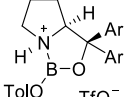
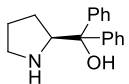


图 5-33

表 5-4 列出了不对称 DA 反应的部分常用催化剂，当前已远不止这些。

表 5-4 用于不对称 DA 反应的含金属催化剂或配体

手性催化剂(或配体)	参考文献	手性催化剂(或配体)	参考文献
<p><math>R = \text{SiPh}_3, \text{Si}(t\text{-Bu})\text{Ph}_2</math></p>	54		28, 29b
	56		55
<p><math>M = \text{Al}, \text{B}, \text{Ti}</math></p>	77, 58	<p><math>M = \text{Al}, \text{B}, \text{Ti}</math></p>	59a
<p><math>M = \text{Al}, \text{B}, \text{Ti}</math></p>	60	<p><math>n\text{-Bu}</math></p>	30, 60c, 61
<p><math>M = \text{Cu}, \text{Fe}</math></p>	37, 38, 39		62
<p><math>\text{Cr}(\text{CO})_3</math></p>	63		59b
	64		58a, 59b, 65

	59b		83
 <p>97</p>	66	 <p>98a R<sup>1</sup> = <i>n</i>-Bu, R<sup>2</sup> = H 98b R<sup>1</sup> = <i>n</i>-Bu, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> 98c R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H</p>	33c
 <p>99</p>	58d	 <p>56a</p>	67
 <p>100</p>	68	 <p>101a X = Br 101b X = Cl</p>	76a
 <p>102</p>	39c	 <p>58</p>	69
 <p>103a X = Br 103b X = B[3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]<sub>4</sub></p>	70		71
	44d		72

### 5.3 杂 Diels-Alder 反应

前述不对称 DA 反应中参与成环的原子都是碳原子。含有杂原子的底物也可作为双烯体或亲双烯体参与反应,称为杂-DA 反应。由于生成的含氧、氮杂环产物在天然产物及药物化学中的重要性,因此含金属或有机催化的不对称催化杂-DA 反应的研究倍受关注。根据反应物中杂原子的不同,分为氧杂-DA 反应和氮杂-DA 反应,以及近来发展的亚硝基(Ar-N=O)和偶氮的杂-DA 类反应<sup>[73]</sup>。杂-DA 反应的可参见综述<sup>[74]</sup>。

## 5.3.1 氧杂 DA 反应

氧杂 DA 反应一般使用醛类进行反应,这些醛连接有吸电子基团,另外在反应中采用 Lewis 酸或 Brønsted 酸催化剂,以增加羰基的亲双烯体活性。

有很多有效的催化剂用于氧杂-DA 反应。Danishefsky 使用 C=O 底物的不对称杂 DA 反应,制备碳水化合物的衍生物<sup>[74b]</sup>。羰基化合物作为亲双烯体的杂-DA 反应已成为构成含氧碳骨架的方法之一<sup>[75]</sup>。Mikami 发现,在 BINOL-TiCl<sub>2</sub> 催化剂体系中,异戊二烯作为双烯体进行氧杂-DA 反应时,产物有很高的 ee 值。同样,使用 1-甲氧基-1,3-丁二烯作为双烯体,反应也顺利进行,得高立体选择性的顺式产物(*endo*), ee 值达 96% (图 5-34)<sup>[76]</sup>。

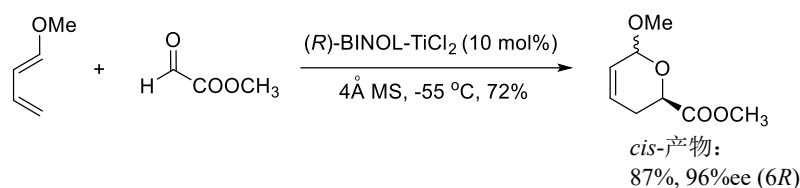


图 5-34

Yamamoto 报道<sup>[77]</sup>了手性金属催化剂 **106**, 用于各种硅氧基双烯与醛的杂-DA 反应, 取得很高的对映选择性。例如, (*R*)-**106** (Ar=Ph, 10 mol%) 于 -20 °C 催化硅氧基双烯 **104** 与苯甲醛的反应, 2 h 后用三氟乙酸处理, 得到顺式二氢吡喃酮 **105**, 产物的产率为 77%, ee 值为 95%, 并伴有少量(7%)反式异构体(图 5-35)。取代的二氢吡喃酮是重要的中间体<sup>[78]</sup>。以同样方式将醛与不同结构的硅氧基双烯 **107a~107c** 反应, 产物都有较好的对映选择性(表 5-5)。**104** 和 **107a~107c** 这类富电子双烯体称为 Danishefsky 双烯体。另外, **107d** 也是一种富电子双烯体, 称为 Brassard 双烯体<sup>[79]</sup>, 也用于杂-DA 反应。**107e** 称为 Rawal 双烯体<sup>[80]</sup>, 得到含氮的 DA 产物。

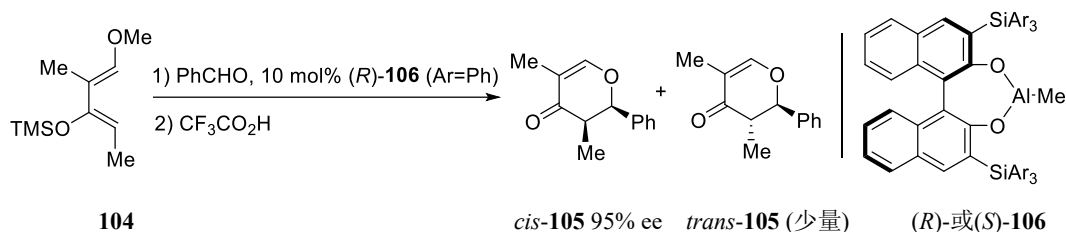


图 5-35

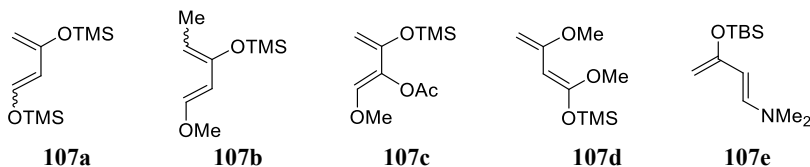


表 5-5

醛	二烯	( <i>R</i> )- <b>106</b>	产物	产率(%)	ee (构型)
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	<b>104</b>	Ar = Ph		65	91 (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )
PhCHO	<b>107a</b>	Ar = Ph		71	67 ( <i>R</i> )

Snyder 用 Rawal 双烯(**109**)在 **111** 催化下得到 **110**, 进而制备了双环壬烷[4.4.0](**115**)<sup>[81]</sup>。这是一类连续 4

个手性碳，其中有 2 个季碳的骨架，出现在超过千种鼠尾草属克罗登烷(clerodane)二萜类中(图 5-36)。

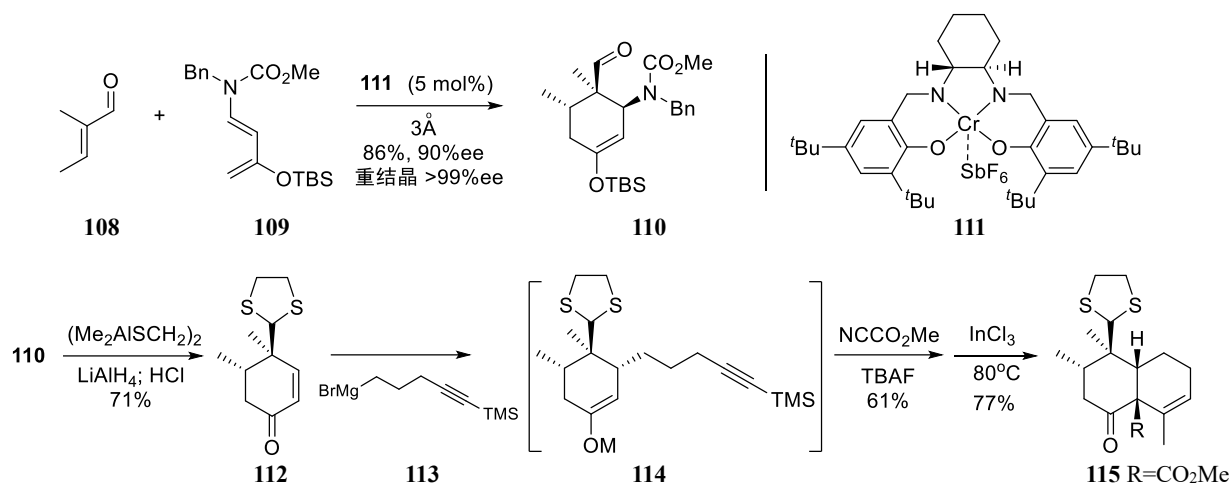


图 5-36

手性 salen 配位的铬(III)络合物 **119** 催化 Danishefsky 双烯体 **116**<sup>[82]</sup>与醛 **117** 的不对称氧杂-DA 反应，产物 **118** 的 ee 值最高达到 99% (图 5-37，表 5-6)<sup>[83]</sup>。

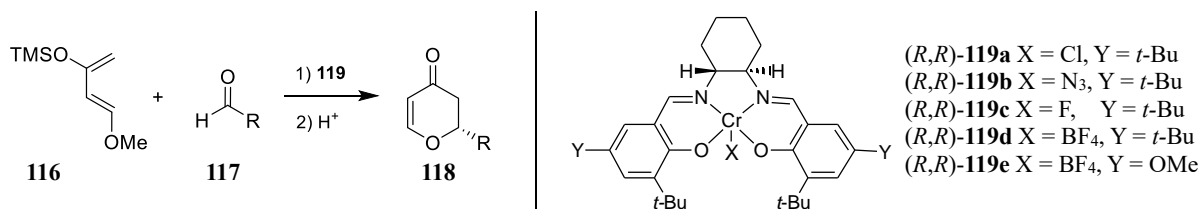


图 5-37

表 5-6 119 催化的不对称杂 DA 反应

醛 <b>117</b>	ee (%)	
	催化剂 <b>119d</b>	催化剂 <b>119e</b>
PhCHO	87	65
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> CHO	93	85
<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> CHO	83	62
2-furylCHO	76(99)	68
<i>E</i> -PhCH=CHCHO	70	73(99)
<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CHO	79	84(99)
<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COOCH <sub>2</sub> CHO	83(99)	72

注：括号内的数据为重结晶 ee 值。

具有 C<sub>2</sub> 对称性的双噁唑啉的铜络合物在不对称羟醛缩合反应及不对称 DA 反应中都有好的结果。这类手性配体也用于不对称杂-DA 反应中。图 5-38 列出了具有代表性的手性配体。

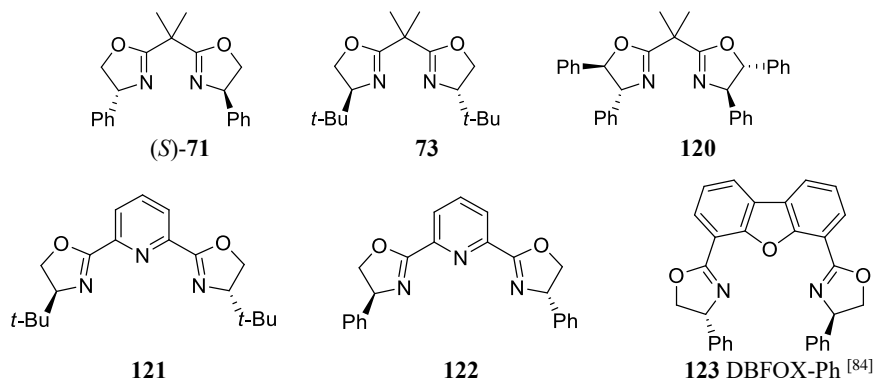


图 5-38 用于杂-DA 反应的几种配体

Evans<sup>[85]</sup>和 Jørgensen<sup>[86]</sup>分别报道双噁唑啉 **71** 及 **73** 的铜络合物催化下的不对称杂 DA 反应，均获得了较高的收率和对映选择性。

Jørgensen 报道 Cu-络合物 **124** 和 **125** 在无水条件下的不对称杂 DA 反应，催化剂 **124** 结果较好。图 5-39 所示，在 **124a** 作用下， $\beta,\gamma$ -不饱和 $\alpha$ -酮酸酯与开链烯醇醚发生杂 DA 反应，有定量转化产率，ee 值高达 99.7%<sup>[86a]</sup>。

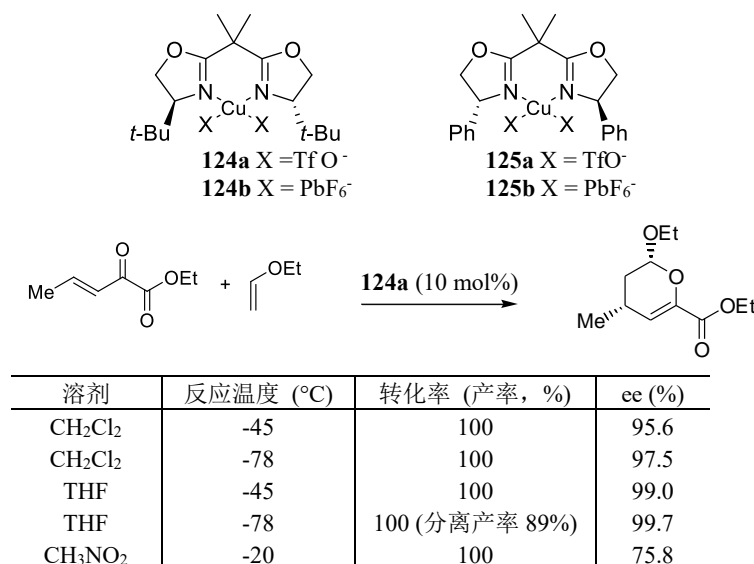


图 5-39

该催化剂体系对环状的烯醇醚底物同样有效<sup>[86a]</sup>。如图 5-40 所示，环状底物二氢呋喃与 $\beta,\gamma$ -不饱和 $\alpha$ -酮酸酯反应，产物的 ee 值最高达到 99.5%以上。

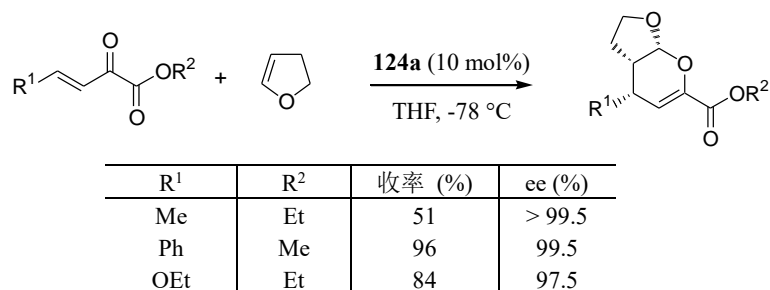


图 5-40

最初，Jørgensen 使用无水的铜络合物作为催化剂进行反应。这类铜络合物极易吸水，在反应时须保持无水状态。之后 Evans 发现，在分子筛存在下，使用铜络合物的水合物 **128** 进行反应也可得到很好的结果<sup>[85a]</sup>，由此简化了反应的操作。如图 5-41 所示，无论是开环的还是环状的烯醇醚与 $\beta,\gamma$ -不饱和 $\alpha$ -酮酸酯发生不对称杂-DA 反应，产物 **126**(开环的烯醇醚)和 **127**(环状烯醇醚)都具有很高的收率、非对映和对映过量值(表 5-7)。

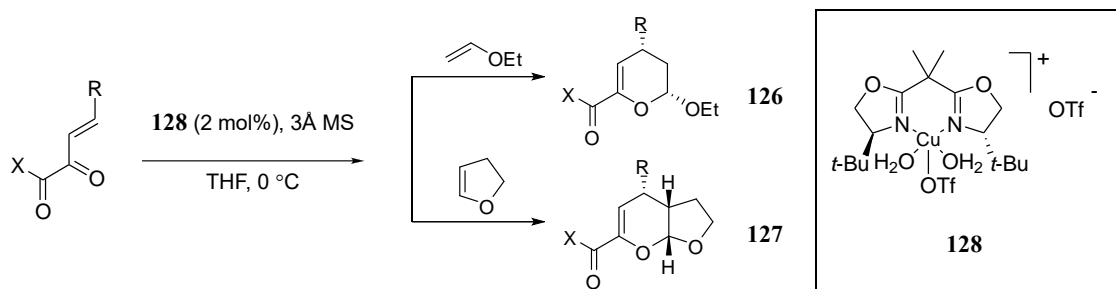


图 5-41

表 5-7

X	R	烯醇醚	<i>endo/exo</i>	产率 (%)	ee (%)
OEt	Ph		>20 : 1	93	97
OEt	<i>i</i> -Pr		22 : 1	95	96
OEt	Me		24 : 1	87	97
OEt	OMe		59 : 1	90	98
OEt	OEt		55 : 1	98	98
OEt	SBn		>20 : 1	97	99
OEt	Ph		16 : 1	96	97
OEt	<i>i</i> -Pr		16 : 1	94	95
N(OMe)Me	Me		64 : 1	99	99

通常，杂-DA 反应中催化剂的用量在 2~10 mol%。Jørgensen 发现，在一定条件下可使用更少的催化剂<sup>[86b]</sup>。在 **73**-Cu(OTf)<sub>2</sub> 催化下，**129** 与双烯的反应仅在 0.05 mol% 催化剂存在下就能完成。这应该是杂-DA 反应中的最低催化剂用量的例子之一。催化剂由手性配体 **73** 与三氟甲磺酸铜原位制备。 $\alpha$ -酮酸酯类底物 **129** 与各种取代的双烯反应，反应后经三氟乙酸处理，产物 **130** 的 ee 值最高达到 98.7% (图 5-42，表 5-8)。

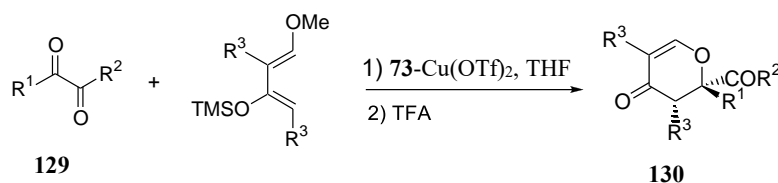


图 5-42

表 5-8

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	双烯(R <sup>3</sup> )	催化剂用量(mol%)	反应温度(°C)	反应时间(h)	收率(%)	ee (%)
Me	OMe	<b>116</b> (H)	0.05	-78 ~ -40	20	90	98.4
Me	Me	<b>116</b> (H)	0.05	-78	18	88	93.9
Me	Et	<b>116</b> (H)	0.05	-78	20	76	97.8
Me	Ph	<b>116</b> (H)	0.05	-78	20	25	96.4
Et	OMe	<b>116</b> (H)	0.5	-78	30	70	96.8
Me	OMe	<b>104</b> (Me)	2.5	-40	12	85	97.4
Ph	OEt	<b>104</b> (Me)	2.5	-40	12	65	98.7
Me	Me	<b>104</b> (Me)	2.5	-40	12	81	97.1

双噁唑啉铜也用于催化酰基膦酸酯与烯醇醚的杂-DA 反应<sup>[85b]</sup>。反应中，羰基及处于羰基邻位的膦酰基(P=O)与催化剂之间的螯合作用，促进了与底物之间的作用，有利于反应的进行(图 5-43)。这种螯合作用使得羰基烯醇底物有较高的活性，与富电子底物如烯醇醚等反应。产物的非对映选择性最高超过 99:1，ee 值最高达 99% (表 5-9)。顺便提一下，膦酸酯化合物 **131** 及 **132** 是重要的合成中间体。



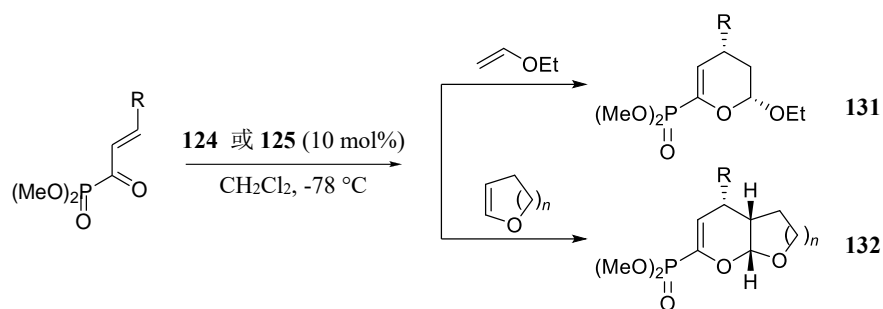


图 5-43

表 5-9

亲双烯体(R)	烯醇醚	催化剂	<i>endo/exo</i>	产率 (%)	ee (%)
Me		<b>124a</b>	99 : 1	89	99
Me		<b>124b</b>	69 : 1	84	93
Me		<b>125a</b>	> 99 : 1	85	94
Me		<b>125b</b>	> 99 : 1	100	93
<i>i</i> -Pr		<b>125b</b>	146 : 1	99	96
Ph		<b>125b</b>	167 : 1	98	98
Me		<b>124a</b>	> 99 : 1	91	
Ph		<b>125a</b>	171 : 1	100	93
<i>i</i> -Pr		<b>124b</b>	98 : 2	79	90
OEt		<b>124b</b>	> 99 : 1	98	97
Me		<b>124b</b>	98 : 2	55	92

Ding 采用组合化学的方法对一系列芳香醛、脂肪醛与 Danishefsky 双烯之间的氧杂-DA 反应的催化剂进行筛选<sup>[87]</sup>。他们对 12 个不同结构的手性配体进行随机组合，与  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  形成催化剂库。结果发现，**133a**/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 、**133a**及 **133a**/ $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ /**133b** 之间组合得到的催化剂进行的反应，无论是反应的产率还是产物的对映选择性都较高，仅需极少量的催化剂(0.1~0.005 mol%)。在室温无溶剂的条件下反应可定量进行，ee 值最高达到 99.8%。

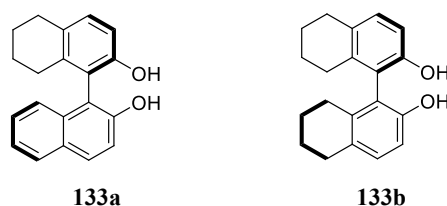


图 5-44

Feng 报道了 *N,N*-双氧化物 **135**/ $\text{In}(\text{OTf})_3$  催化的不对称氮杂-DA 反应。Danishefsky 双烯与脂肪醛、芳香醛或杂环醛进行加成反应，产物为取代二氢吡喃，有很高的顺/反比和非常高的 ee 值(图 5-45)<sup>[88]</sup>。例如，当 R 为 Ph 时，产率为 96%，顺/反比>20:1，主产物 ee 值为 98%，产物 **134** 构型为(2*S*,3*S*)。

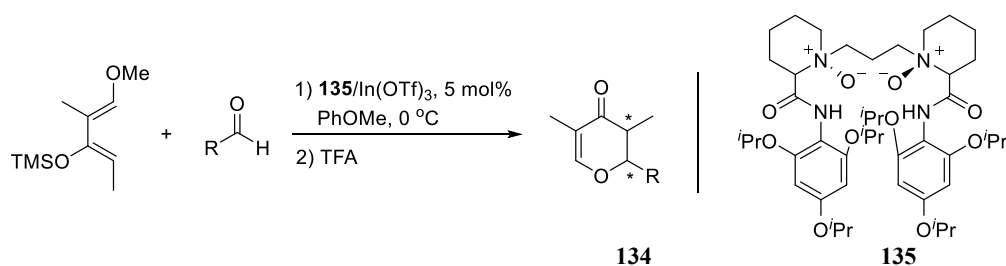


图 5-45

有机催化的杂-DA 反应也有报道。例如, Rawal 报道<sup>[89]</sup>20 mol% 的 TADDOL 骨架的 **136**, 催化氧杂-DA 反应, 产率中等, 但 ee 值高。反应适用于芳醛和脂肪醛。**136** 与底物形成如 **137** 氢键作用是必需的。**136** 与羰基的氢键作用, 具有加速形成 C-C 键的环加成反应<sup>[90]</sup>。List 用称为 DSI 的手性双磺酰胺 **138** 催化亲双烯体 **107e** 及类似物, 芳醛及杂芳醛的反应取得满意的 **139** 产率和高达 99:1 的 er 值<sup>[91]</sup>(图 5-46)。

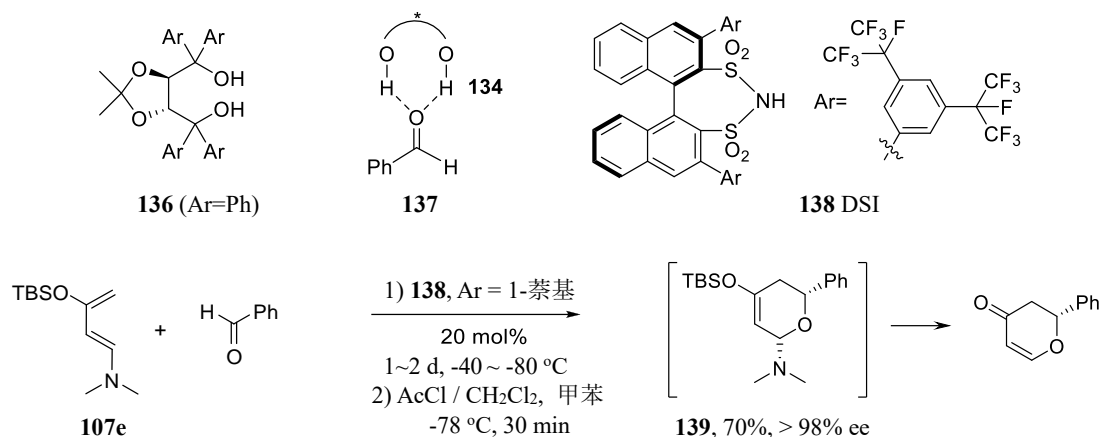


图 5-46

原理上, 有机催化的[4+2]环加成与共轭加成有类似性。两种反应中的两个底物: 一个是缺电子体, 另一个是富电子体。通常, [4+2]的环加成反应的产率和立体选择性要更高些。然后对醛羰基(IV)而言其环加成活性并不高, 称不上是富电子的亲双烯体。但是, 如图 5-47 所示, 可先通过手性仲胺(I)先与能烯醇化的醛(III)反应, 原位形成富电子烯胺(II), 然后作为亲双烯体与烯酮(IV)反应, 得到氧杂 DA 反应产物 VI。反应中需添加少量硅胶, 加快 V 的水解, 促使催化剂 I 的循环。这是一种有机催化反电子需求的环加成反应, 如图 5-48<sup>[92]</sup>。

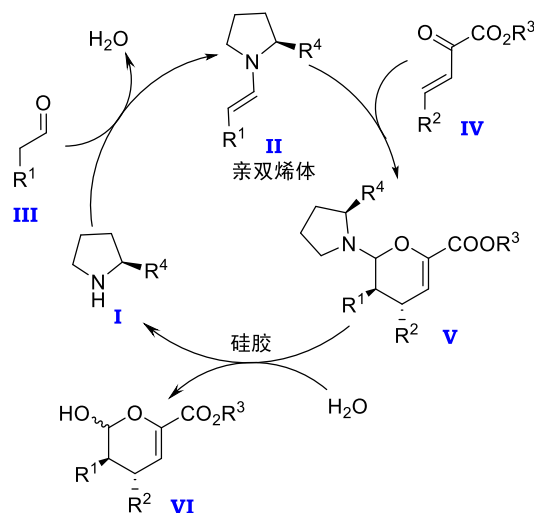


图 5-47 有机催化的氧杂-DA 反应的反电子需求机理

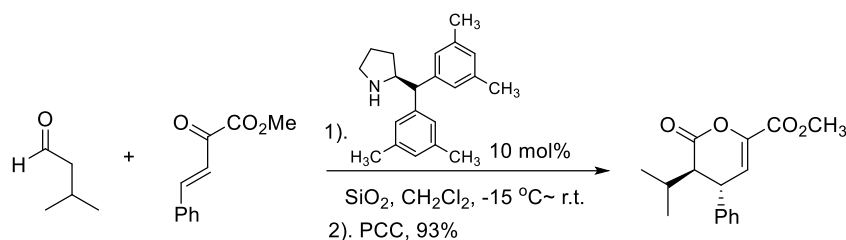


图 5-48

Shi 报道辛可宁类生物碱 **143** 催化 $\beta,\gamma$ -不饱和 $\alpha$ -氧代磷酸酯 **140** 与联烯酯 **141** 的不对称[4+2]反应。根据辛可宁类催化剂的不同得到磷酸取代的吡喃或双氢吡喃，有好的产率和高 ee 值<sup>[93]</sup>，这也可视为反电子需求的氧杂-DA 反应(图 5-49)。例如，当  $R^1=\text{Ph}$ 、 $R^2=\text{Et}$ 、 $R^3=\text{Me}$ ，或  $R^1=\text{Ph}$ 、 $R^2=\text{Et}$ 、 $R^3=t\text{-Bu}$  时，**142** 的产率和 ee 值分别为 87%、89%和 83%、95%。

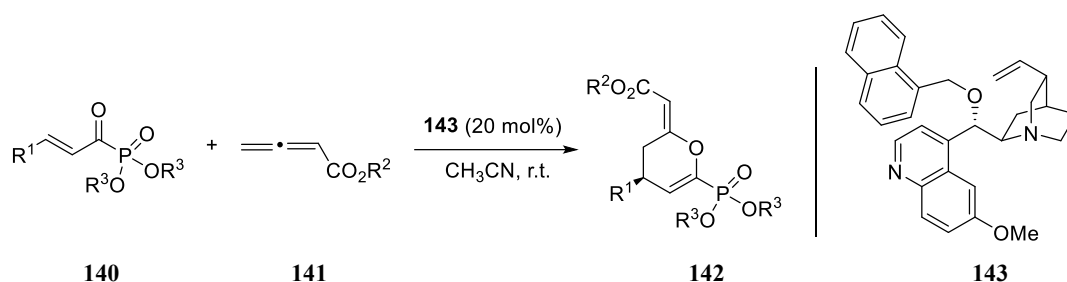


图 5-49

### 5.3.2 氮杂 DA 反应

前文中氧杂-DA 反应使用醛、酮等含有氧原子的亲双烯体。还有一类杂-DA 反应，用的是含氮亲双烯体，被称为氮杂 DA 反应，可制备各种光学活性的氮杂环化合物，如光学活性的哌啶或四氢喹啉等<sup>[94]</sup>。

与非对映选择性氮杂-DA 反应相比，对映选择性氮杂-DA 反应的研究开始得较晚。前者早在 20 世纪 80~90 年代开始<sup>[95]</sup>，后者的研究则于 1996 年后<sup>[96]</sup>。图 5-50 是非对映选择性氮杂-DA 反应的一个实例。手性芳香烯胺 **144** 与 Brassard 双烯体 **145** 作用，产物 **146** 的非对映选择性最高达到 95%<sup>[97]</sup>。

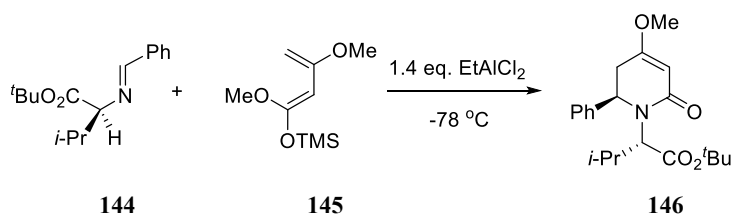


图 5-50

图 5-51 显示的方法适用于季碳手性取代环己烯酮的制备<sup>[98]</sup>。

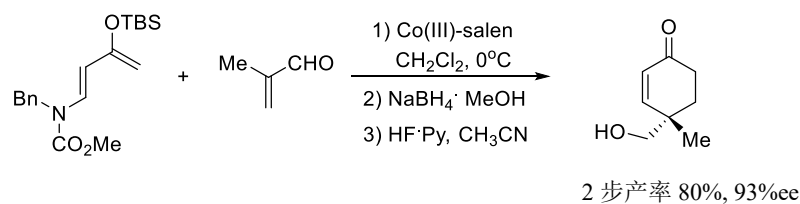
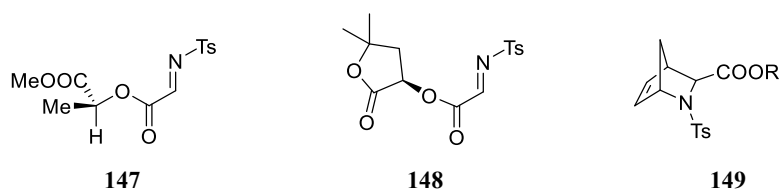


图 5-51

在 Lewis 酸催化下，手性亚胺 **147** 或 **148** 与环戊二烯作用给出 **149**，有较高的立体选择性<sup>[99]</sup>。



采用 Tol-BINAP(**151**)与  $\text{CuClO}_4$  作用得到的络合物进行氮杂-DA 反应则取得了较好的结果<sup>[100]</sup>。如图 5-52 所示,  $\alpha$ -亚胺酯与双烯 **116** 或 **104** 进行反应, 产物 **150** 的 ee 值最高达到 96%。

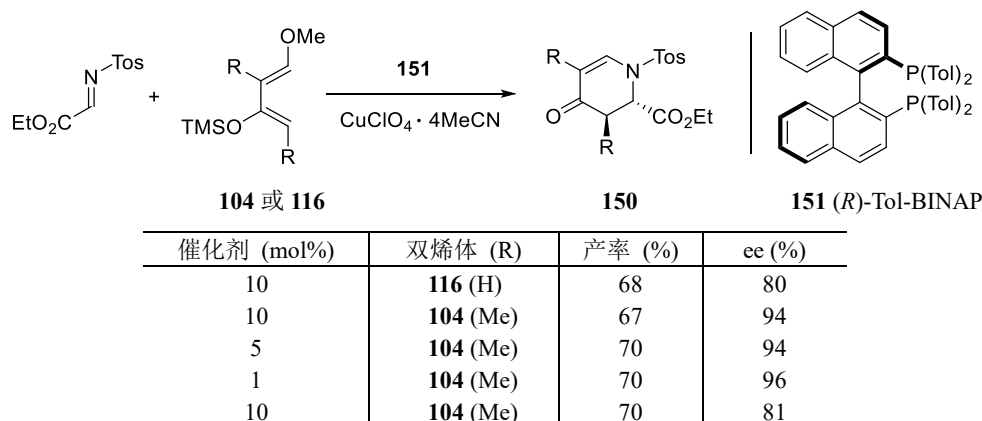


图 5-52

在双噁唑啉铜 **124a** 的催化下, 亚胺 **152** 与噁唑啉酮类亲双烯体 **153** 反应, 产物 **154** 具有较高的 *exo/endo* 比, *exo*-产物的 ee 值最高达到 98% (图 5-53, 表 5-10)<sup>[101]</sup>。反应的高 *Re* 加成的对映选择性源于手性催化剂与亲双烯体之间的作用。这种作用发生在催化剂金属与亲双烯体 **153** 中的官能团上, 而不发生在底物 **152** 上, 提高了亲双烯体的活性。

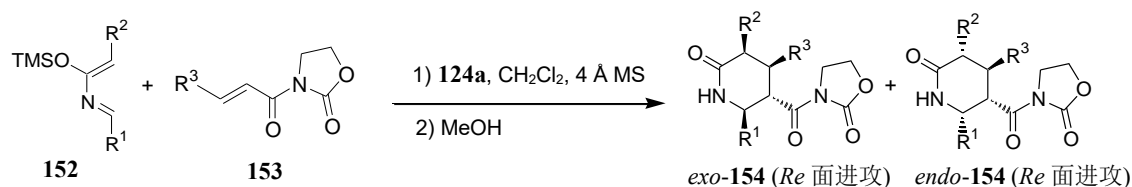


图 5-53

表 5-10

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	催化剂用量 (mol%)	反应温度 (°C)	<i>exo/endo</i>	产率 (%)	ee (%)
Ph	Me	Me	8	-78	-	0	-
Ph	Me	Me	8	-45	> 99 : 1	80	95.1
Ph	Me	Me	8	r.t.	> 99 : 1	96	94
Ph	Me	Me	5	r.t.	> 99 : 1	85	93.4
Ph	H	H	8	-45	6.1 : 1	83	98.3
Ph	Me	H	8	-45	> 99 : 1	96	98.3
Ph	H	Me	8	r.t.	> 99 : 1	80	93
	Me	Me	8	r.t.	> 99 : 1	98	90
	Me	Me	8	-45	> 99 : 1	62	95.4

图 5-54 所示为 **124a** 催化 **152** 和噁唑啉酮类亲双烯体 **153** 之间的反应过渡态, 催化剂 **124a** 的中心金属与底物 **153** 的两个氧之间发生络合作用, 形成具有平面正方结构的络合物, 使 **153** 对类双烯 **152** 的 *endo*-面或 *exo*-面进攻的差异增大, 提高了反应的立体选择性。由于叔丁基的高位阻, 反应优先从 *Re* 面进行。因此, **153** 从类双烯的 *exo*-面(*Re*)进攻有利。

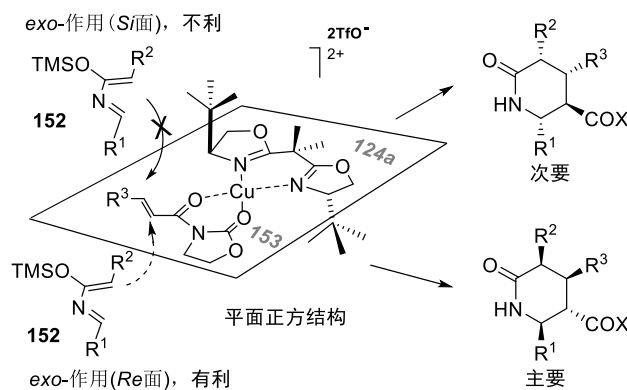
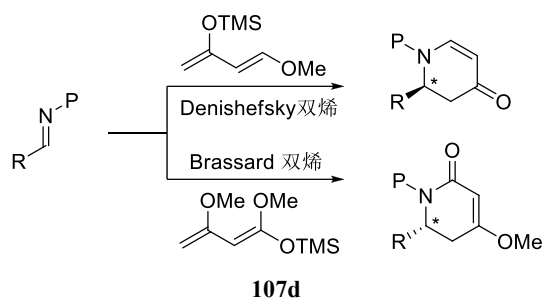


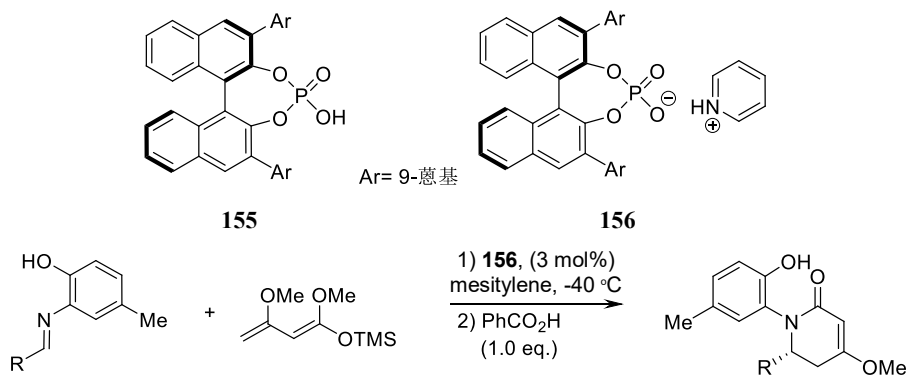
图 5-54

保护的醛亚胺与富电子双烯，例如 Denishefsky 双烯或 Brassard 双烯(107d)的环加成，生成的是含氮六元环化合物，在药物化学或天然产物中有广泛的应用。



107d

Akiyama 报道了<sup>[102]</sup>手性磷酸催化的，富电子 Brassard 双烯体与亚胺的氮杂-DA 反应。手性联萘衍生的磷酸 **155** 是很强的 Brønsted 酸，已用于多类有机分子催化的不对称反应中<sup>[103]</sup>。但是在氮杂-DA 反应时，由于 **155** 的酸性太强，会造成 Brassard 双烯体底物的不稳定。解决的办法是，将 **155** 转变为吡啶盐 **156** 以降低酸性，上述反应就可顺利发生，产物的 ee 值高达 99%。不仅芳基亚胺，烷基亚胺也适应该反应(图 5-55)。在 **156** 中 3,3'-9 蒽基的 Ar 取代基是至关重要的，同时，芳基亚胺上的酚羟基也是必要的。



R	产率 (%)	ee (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	87	94
<i>p</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	96
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	97
<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	98
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	95
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	84	99
<i>o</i> -BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	83	98
<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	86	98
H <sub>3</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	76	96

2-furyl	63	97
PhCH=CH	76	98
Cyclohexyl	69	99
<i>i</i> -Pr	65	93

图 5-55

Akiyama 还报道了 Brønsted 酸 **155** 催化的反电子需求的氮杂-DA 反应<sup>[104]</sup>(图 5-56 中式 3)。

如图 5-56 中(式 4)所示,亚硝基(nitroso)物种通常由于稳定性差需通过氧化现场制作,用作为氮的供体进行 DA 反应或 ene 反应<sup>[105]</sup>。由于亚硝基参与的 DA 反应可直接引入 N 和 O 两个杂原子,产物便可转换为 1-胺基-4-羟基-2-烯烃,这是许多天然产物或生物活性分子的关键骨架。采用手性双膦或手性磷配体的报道参见文献<sup>[106]</sup>。

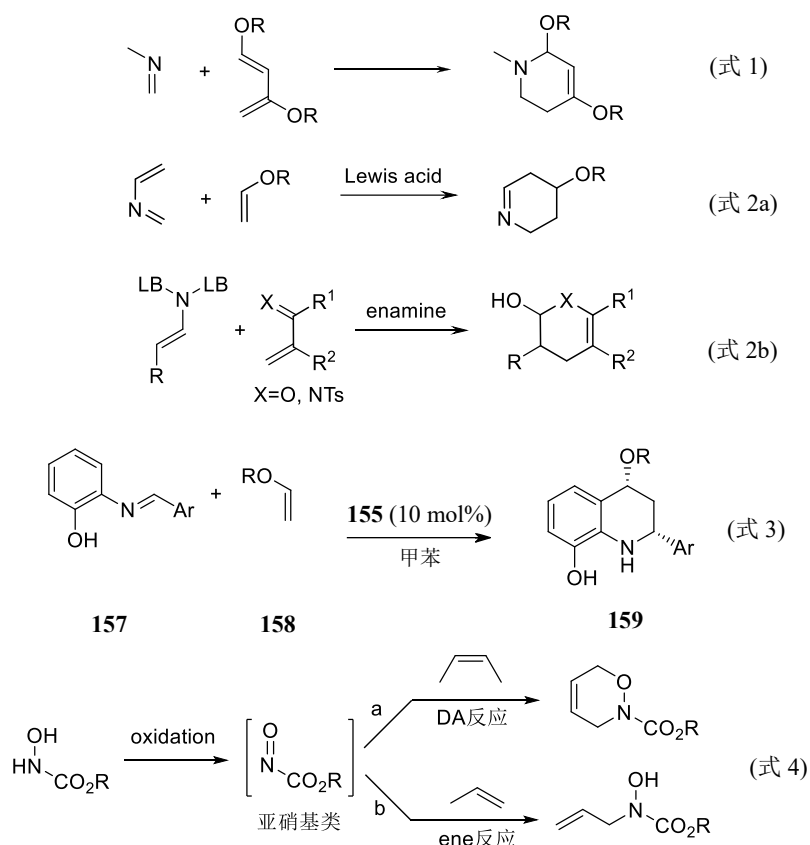
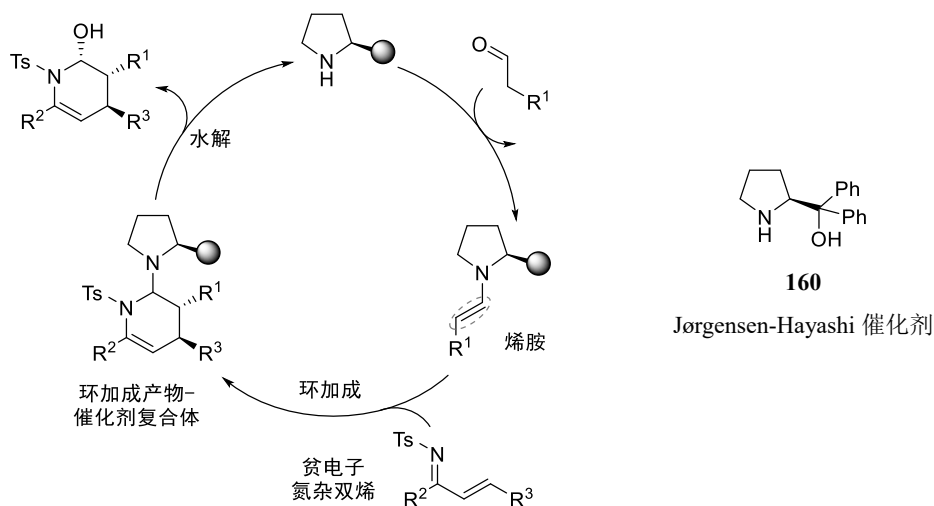
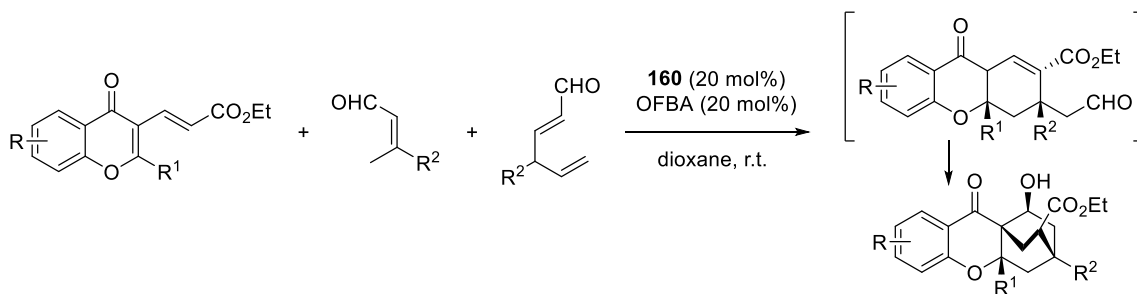


图 5-56 氮杂 DA 反应的几种作用模式

前述许多例子是富电子双烯与缺电子亚胺的氮杂-DA 反应(图 5-56 式 1)。但原则上也可反过来,即缺电子氧(氮)杂双烯与富电子烯烃的环加成反应(式 2 中 a 和 b)。式 2a 中 *N*-芳基亚胺与富电子烯烃的环加成反应称为 **Povarov 反应**<sup>[107]</sup>。带金属的 Lewis 酸催化的反电子需求 DA 反应,是通过降低双烯的 LUMO 从而活化双烯体而实现的;式 2b 中应用有机催化剂,提高亲双烯体的 HOMO 能级活化亲双烯体来实现反应的。其难点在于:氮杂双烯或 *N*-芳基亚胺的低反应活性,以及在 Lewis 酸条件下的氮杂双烯、芳基亚胺和亲双烯体均易分解。但是,通过简单的胺可有效地催化 DA 类反应,反应中需少量水的存在,以加快催化剂从环加成反应中释放出参与催化的循环(图 5-57)<sup>[108]</sup>。

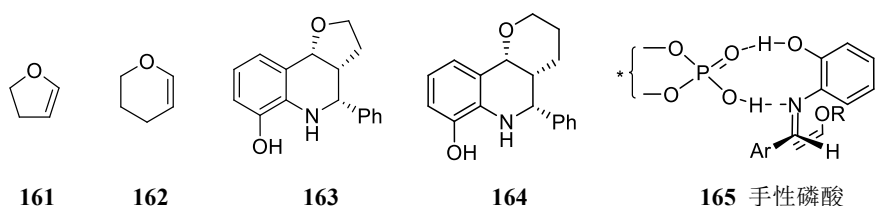


**160** 是被提到多次的有机催化剂, 也称为 Jorgenson-Hayashi 催化剂。上述反应已应用到 $\beta,\beta'$ -双取代的烯醛以及随后的串联 aldol 反应(图 5-58)。反应产物有很高的 ee 值, 当  $R=R^1=R^2=H$  时, 产率为 76%, 97% ee。



Chen<sup>[109]</sup>成功地以手性胺为催化剂, 通过活化 HOMO-方法, 完成了如图 5-56 (式 2b)中将烯作为亲双烯体的 DA 反应[如图 5-47 和图 5-48]。此方法还可延伸, 胺与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛反应, 得到富电子的双烯胺, 既可作为富电子的双烯进行 DA 反应, 又可作为亲双烯体进行反电子需求的 DA 反应; 此外, 还可从 2,4-双烯醛(酮)合成到三烯体(trienamine), 以此为双烯体, 提供了官能团化的环骨架, 为新结构合成所用。

3,3'-9-蒎基取代的联萘磷酸 **155** 具有很好的催化活性, 以 10 mol% 的量, 催化由芳醛和邻-羟基苯胺生成的亚胺 **157** 和乙烯基烷基醚 **158** 的氮杂-DA 反应(式 3)。在甲苯中于 0~10 °C 下, 产物的顺/反比在 99:1, ee 值最高为 97%。对丁基醚和苯基醚也有效。例如, 当 Ar 为 Ph, R 为 *n*-Bu, **159** 产率为 82%, *cis/trans* = 99:1, 96% ee。当 Ar 为 Ph, R 分别为 **161** 和 **162** 时得到产物 **163** 和 **164**, 顺/反比达 99:1, ee 值分别为 90% 和 97%。应说明 **157** 中苯环上的羟基对于得到产物的高对映选择性是非常重要的。由此推测生成九元环过渡态 **165**, 两对氢键的形成使亲核试剂对亚胺的 *Re* 面优先进攻得 **159**, **163** 和 **164**。**164** 是许多天然产物及药用化合物的结构单元<sup>[110]</sup>。



Jacobsen 报道了亚磺酰胺型手性脲 **169** 与强酸型间硝基苯磺酸(NBSA)协同作用, 催化芳基亚胺 **166** 与富电子烯烃 **167** 的不对称 Pavarov 反应<sup>[11]</sup>, 产物 **168** 是一些重要化合物的单元部分。如图 5-59 所示, 当亚胺 **166** 中 R 为取代芳基 **166a** 时, 富电子烯 **167a~167c** 分别为亲核试剂, 能高对映选择性地获得以 *exo*-为主的产物 **168a~168c**; 当 **166** 为乙醛酸乙酯的亚胺 **166b** 时, 与 2,3-二氢吡咯 **167c** 反应, 主产物是 *endo* 型, ee 值在 95%~97%。在反应中, **169** 中的亚磺酰胺和脲部分的 NH 通过氢键作用对亚胺的活化起到了重要的作用。

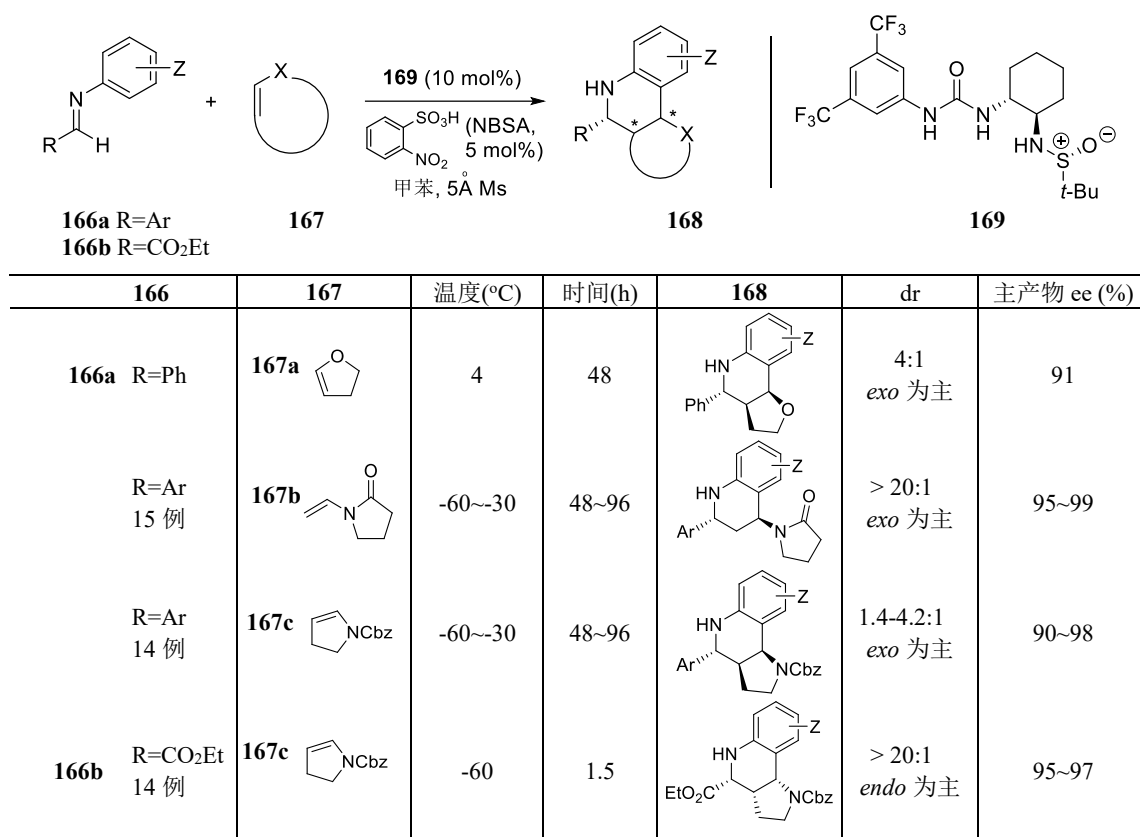
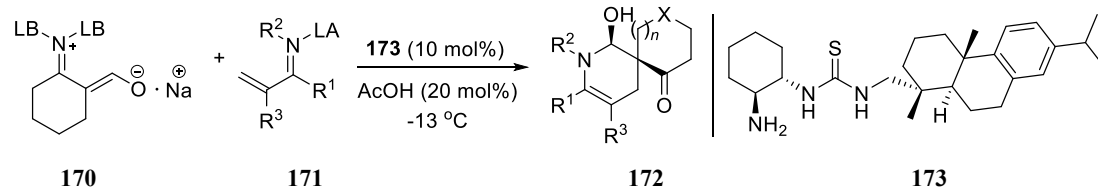


图 5-59

前述图 5-56 中式 2 的两种活化模式, 通过降低 LUMO 活化双烯和提高 HOMO 活化亲双烯盐, Wang<sup>[12]</sup> 提出了既活化亲双烯体又活化双烯的双功能催化剂 **173**。 **173** 分子中的伯胺能与酮烯生成酮亚胺, 从而提高 HOMO 活化了亲双烯体 **170**, 而手性分子中的硫脲中的两个氢键供体, 通过降低 LUMO 能活化双烯体 **171**, 由此高产率地合成氮杂螺环物 **172**, 催化剂的乙酸盐有助于反应的进行, 产物 **172** 的例子如图 5-60。





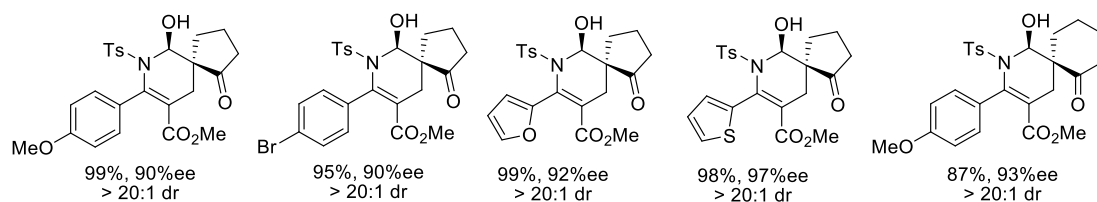


图 5-60

氮杂卡宾(NHC)是催化[3+3]、[4+2]环合反应的有力工具,反应经过从醛、烯酮、酯等生成烯醇式的 Breslow 中间体。如图 5-61 上部所示,从较稳定的醛、烯酮、 $\alpha$ -卤代醛或酯等出发,可制备到烯醇体。例如,从醛出发,经过 NHC 催化生成 Breslow 中间体 I。然后是氧化及通过碱的去质子得到稳定的烯醇体 III,再与双烯体作用,可以实现 DA 反应或杂氧/氮-DA 反应 (图 5-61)。

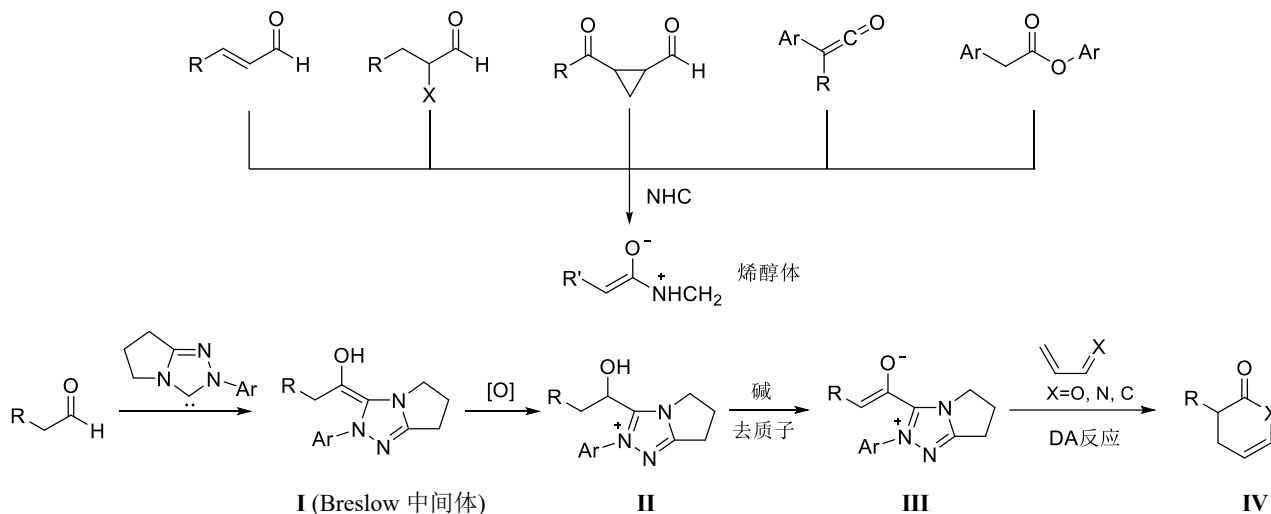


图 5-61

Rovis 发现<sup>[113]</sup>三唑盐 **177** 是适宜的 NHC 催化剂。如图 5-62 所示, 20 mol% 的 **177** 可催化烷基醛对 $\alpha,\beta$ -不饱和醛亚胺 **175** 的杂氮-DA 反应及 $\alpha,\beta$ -不饱和酮 **179** 的氧杂-DA 反应。前者在反应中用到等当量的 **178**, 后者用到等当量的 **181** 为氧化剂, 分别得到反式-**176** 和顺式-**180** 的内酰胺或内酯。产率从一般到良好, 但 ee 值和 de 值均极佳。至于为何生成的 **176** 中 R、R<sup>1</sup> 为反式, 而 **180** 中的为顺式, 机理尚不清楚。

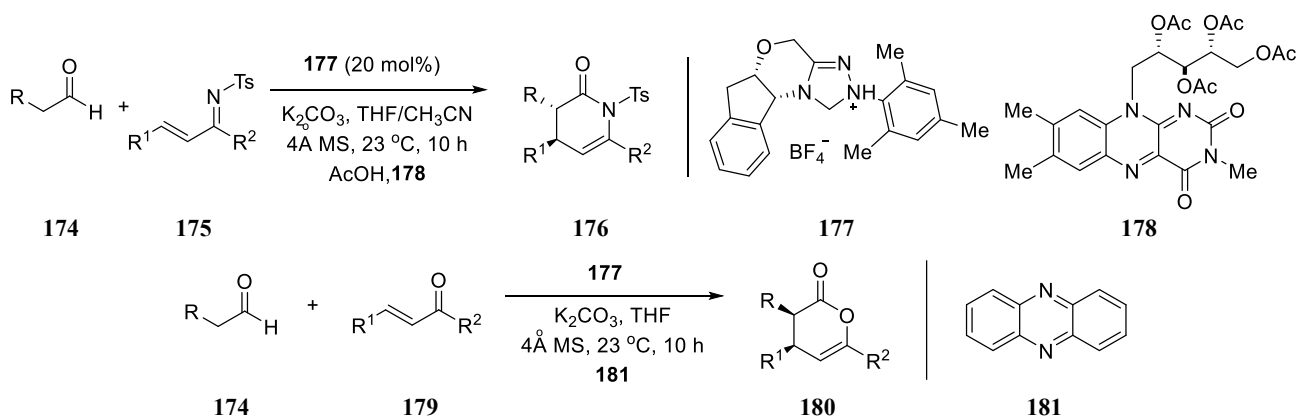


图 5-62

手性 Brønsted 酸催化反应的综述参见文献<sup>[114]</sup>; 氮杂环卡宾催化的偶氮[4+2]环加成反应和其他环加成反应<sup>[73b]</sup>及杂[3+3]环加成反应等参见综述<sup>[115]</sup>。

此外,在催化剂硫脲氢键作用下,亚胺与可烯醇化的高碳苯酐类酸酐经历表观[4+2]环加成反应,对映选择性地得到环酐内酯 **184**,异构化为环内酰胺 **185**。相信这也是硫脲与可烯醇化的羧酸酯 **182** 生成离子对 **183**,然后氮氧离子对羧酸酐的烯醇体 **184** 的 Mannich 加成<sup>[116]</sup>,得到产物 **185**。表观[4+2]反应于 1969 年由 Castagnoli 报道<sup>[117]</sup>,即烯醇化的羧酸酐与亚胺的反应生成 $\beta$ -内酰胺(图 5-63)。

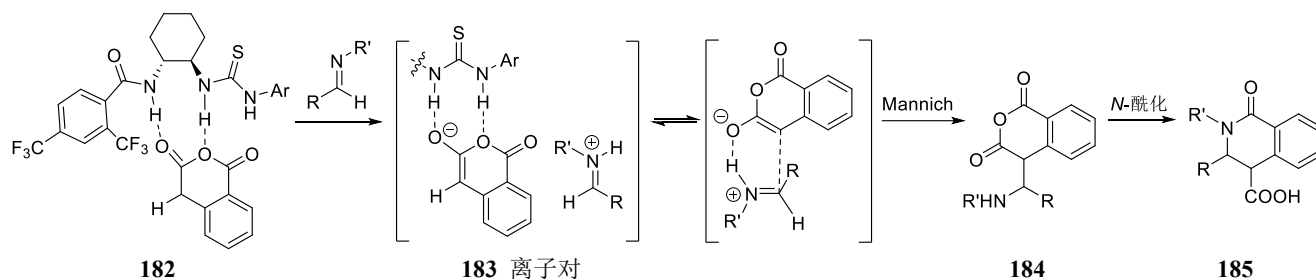


图 5-63

#### 5.4 分子内 Diels-Alder 反应

前面介绍双烯体和亲双烯体的分子间反应,这类反应也可在分子内进行。如 4.6.1 小节,在八氢萘片段的不对称合成中,经两次 Roush 反应及分子内环化后得到关键中间体,是几种天然抗肿瘤活性物的配基。

磺内酰胺的亲双烯体进行分子内 DA 反应,事例见图 5-64 所示,樟脑磺内酰胺化合物 **186** 与醛 **187** 发生 Wittig 反应,在烯炔底物中引入樟脑磺内酰胺手性辅基得底物 **188**,后者在  $-28^{\circ}\text{C}$  及  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  作用下发生分子内 DA 反应,得反式成环产物 **190**,该化合物是制备(-)-pulo'upone (**192**)的关键前体。分子内 DA 反应经过过渡态 **189** 进行,环加成产物去除手性辅基后得到内酯 **191**,已具备(-)-pulo'upone (**192**)分子的骨架<sup>[118]</sup>。

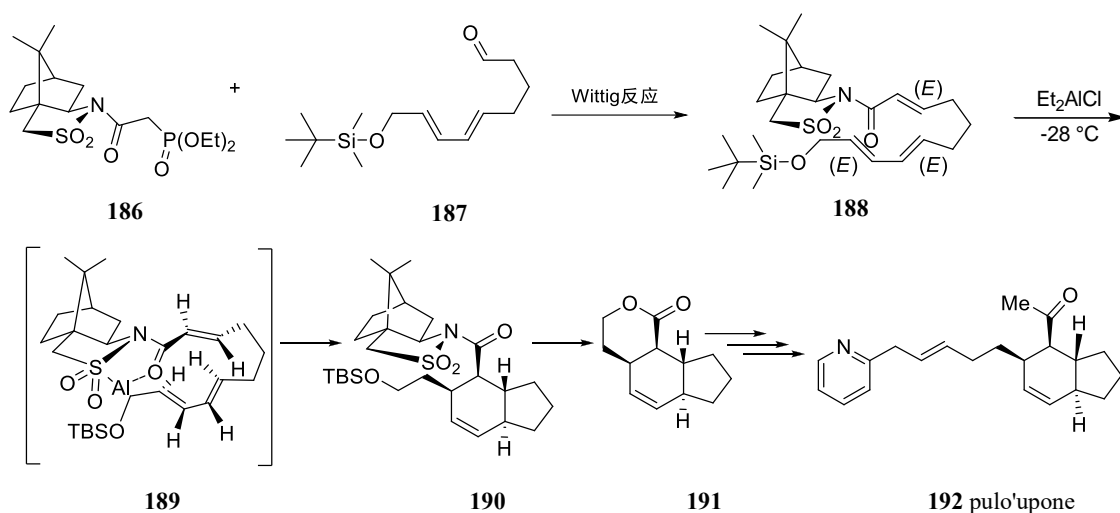


图 5-64

手性酰氧基硼催化剂(CAB, **55**)除可催化分子间的 DA 反应外,也用于分子内的 DA 反应(图 5-65)<sup>[119]</sup>。其他的对映选择性分子内 DA 反应的实例参见文献<sup>[120]</sup>。

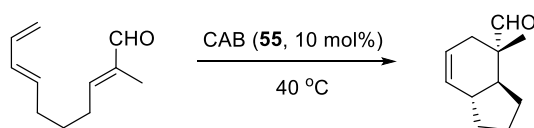


图 5-65

在分子内的 DA 反应中，跨环 DA 反应(transannular Diels-Alder reaction, 简称 TADA 反应)能产生多手性中心的多环化合物(图 5-66)。因此，催化不对称 TADA 反应受到人们的关注。

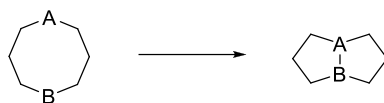


图 5-66 跨环反应示意图

Jacobsen 报道<sup>[121]</sup>，硼杂噁唑烷类化合物 **195** 能有效地催化含双烯与活化的烯烃单元的大环内酯，如 **193** 的 TADA 反应，得到的是三环化合物 **194**，优势产物为 *endo* 型，有很高的对映选择性(图 5-67)。对大环内酯 **193** 的共轭双键要求是 *E,E* 型；如果是 *E,Z* 双烯，反应则不能进行。可能的原因是，反应过渡态中无法达到所要求的顺式环加成的构象。

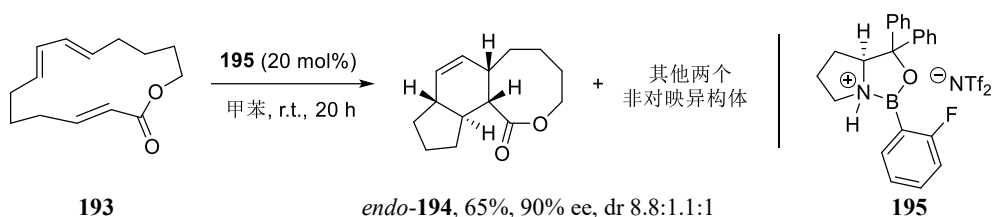


图 5-67

图 5-68 是另一个例子，*E,E*-硅氧大环内酯 **196** 的 TADA 反应，得到产物 **197**，*dr*>20:1。**197** 不经分离可直接通过 Tamo 氧化和随后的半缩酮氧化断裂得到内酯 **198**，*ee* 值为 83%。

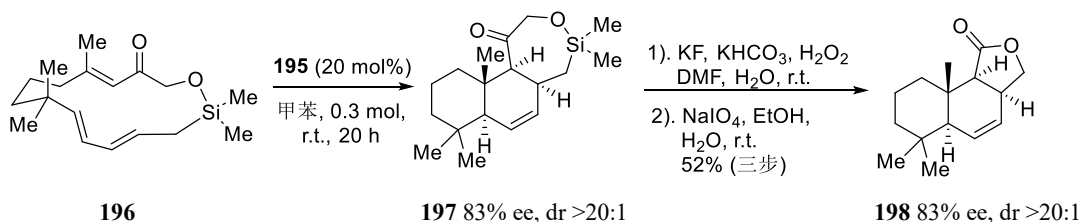


图 5-68

## 5.5 逆-Diels-Alder 反应

DA 反应是指双烯体与亲双烯体间的反应，而逆-DA 反应则指在某些条件下产生双烯和烯烃或含 C=C 键体的反向过程。常规方法难以制备的烯烃可通过逆-DA 反应得到<sup>[122]</sup>。通常，逆-DA 反应须通过较高温度下的热分解来实现(图 5-69 和图 5-70)<sup>[123]</sup>，能够制备热力学上欠稳定的化合物，如 4,5-二烷基环戊-2-烯酮等。在此，如 **199** 和 **202** 分子中的烯烃部分可看成是由环戊二烯保护着的，通过快速热解使原来这种保护形式的烯烃复原，得到 **200** 和 **203**。

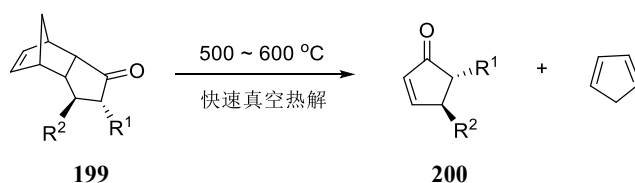


图 5-69

化合物 **201** 是一个从环戊二烯二聚体产生的刚性骨架，从该结构出发能立体选择性地许多反应。

图 5-70 是前列腺素 A<sub>1</sub> 或 A<sub>2</sub>(**203**)的合成。通过三组分偶合过程<sup>[124]</sup>将前列腺素的两个侧链连接到 **201** 上得到 **202**，后者快速热裂解得到相应的前列腺素类似物 **203**<sup>[125]</sup>。

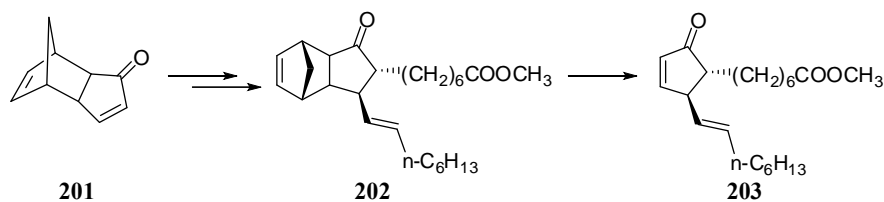


图 5-70

在 Lewis 酸催化更为活泼的亲双烯体，逆-DA 反应可以在室温或低于室温的条件下进行<sup>[126]</sup>。这一过程看作是交换的 DA 反应(*trans*-Diels-Alder 反应)，反应中 C=C 键被另一个更为活泼的亲双烯体所取代。如图 5-71 所示，在 MeAlCl<sub>2</sub> 存在下，**204** 在室温下用富马腈处理 2 h 得到相应的化合物 **205**。

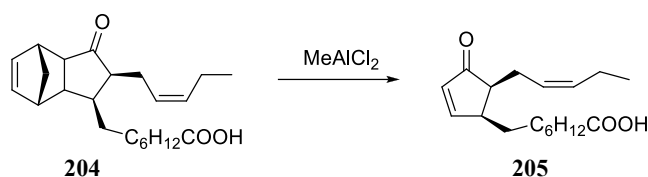


图 5-71

为避免高温或 Lewis 酸处理造成的双键异构化、重排或分解等情况，Grieco 用双聚五甲基环戊二烯 **206** 代替 **201**，有利[4+2]裂环反应<sup>[127]</sup>。图 5-72 是 **206** 在合成(+)-(15*S*)-前列腺素 A<sub>2</sub>(**208**)的应用。将 **207** 的 1,2-二氯乙烷稀溶液(0.06 M)与 Me<sub>2</sub>AlCl(3.5 eq.)和富马腈(5.0 eq.)于 10 °C 下处理 48 小时，得到 70%的逆-DA 反应产物 **208**。

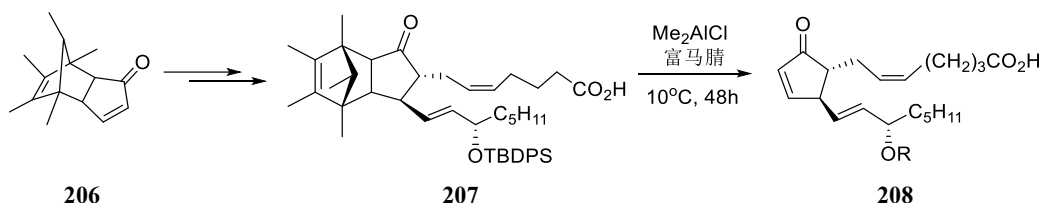


图 5-72

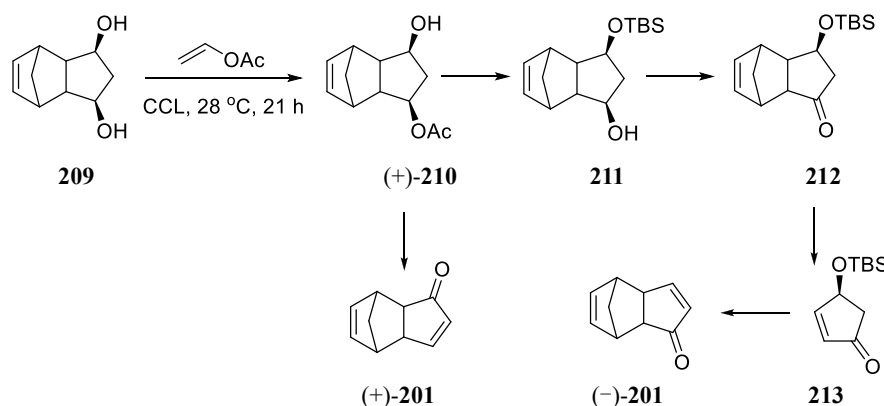
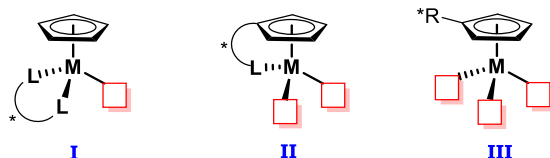


图 5-73

手性化合物 **213** 是制备前列腺素类物的关键中间体，它可通过逆-DA 反应及相关的化学转化得到。Liu 利用酶催化的选择性乙酰化反应，从 *meso*-二醇 **209** 实现了对映体纯的(+)/(-)-**201** 和(-)-**213** 的不对称合成<sup>[128]</sup>。在圆柱状假丝酵母(*Candida cyclindracea*)脂肪酶(CCL)存在下用乙酸乙烯酯处理，*meso*-二醇(**209**)选择

性地乙酰化为(+)-**210**，产率为 81%，产物的 ee 值为 98.3%。用常规化学反应即可将(+)-**210** 转化为(+)-和(-)-**201** (图 5-73)。



除了环戊二烯作为双键的保护基团外，还用环戊二烯(Cp)来制备手性环戊二烯(\*Cp)，作为不对称催化剂配体，有如上三种模式，但总的要求是参与的金具有最大的配位空间，常用到的是 **I** 和 **II** 型<sup>[129]</sup>。

## 5.6 不对称[3+2]反应

[3+2]环合反应中一个重要的反应是 1,3-偶极环加成。[3+2]环加成反应涉及 6p 电子反应，在热力学上是不利的，但通过过渡金属或有机配位催化可克服该困难，以[3+2]极化方式进行，成为制备五元环骨架的方法。1,3-偶极化合物又称 1,3-偶极子，分子中含有三个原子 4 个  $\pi$  电子的共轭体系。1,3-偶极子与普通双烯体相似，可以与亲双烯体进行 1,3-偶极环加成反应<sup>[130]</sup>，形成包括杂环戊烷衍生物在内的五元环加成物。与 DA 反应相似，1,3-偶极环加成反应涉及 1,3-偶极分子(4 $\pi$ 组分和亲偶极子 2 $\pi$ 组分)的[3+2]协同反应。1,3-偶极体有多种，如氧化腈( $-\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^-$ )、氧化甲亚胺( $>\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^-$ )、腈叶立德( $-\text{C}=\text{N}^+-\text{C}^-$ )、重氮化合物( $>\text{C}=\text{N}^+-\text{N}^-$ )，甚至叠氮物( $-\text{N}=\text{N}^+-\text{N}^-$ )和臭氧等，亲偶极体可以是含 C、N、O 和 S 等双键或叁键结构<sup>[131]</sup>。在这类反应中，硝酮与烯烃之间的 1,3-偶极环加成反应研究较多，生成的异噁唑啉类化合物，在温和的条件下水解得到 1,3-氨基醇类化合物<sup>[132]</sup>，该产物是许多生物活性物，如 $\beta$ -内酰胺和非天然氨基酸的中间体。另外通过[3+2]反应，也是高选择性地制备五元螺环氧化吡啶类化合物的有效方法<sup>[133]</sup>。

### 5.6.1 底物控制及含金属催化剂催化的 1,3-偶极体加成反应

通常，手性丙烯酸酯与腈氧化物或硝酮的缩合反应仅得到中等的非对映选择性<sup>[134]</sup>，改进方法之一是在底物中引入手性辅基。如图 5-74 所示，手性辅剂 **214** 与丙烯酰氯反应，将手性辅基磺内酰胺引入 1,3-偶极加成底物中。环加成反应给出产物 **215**，非对映体比例为 90:10<sup>[135]</sup>，分离后除手性辅基后得相应的异噁唑啉化合物 **216**。

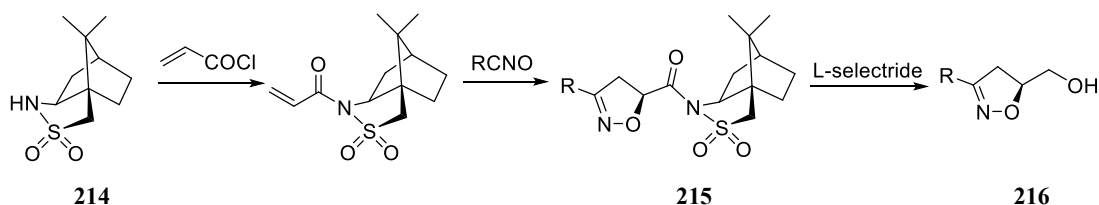


图 5-74

Kobayashi 报道的手性铈络合物 **45** 催化 DA 反应，产物的 ee 值在 90% 以上。该类络合物也可用于不对称 1,3-偶极加成反应<sup>[136]</sup>。将  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 、(*S*)-BINOL 及叔胺按一定比例原位混合即可得到相应的催化剂。反应于室温下进行，以较高的收率及立体选择性获得异噁唑啉类化合物。BINOL 与所使用的手性胺的手性相匹配性是取得较高 ee 值的关键。使用的手性胺为 *N,N*-二-[(1*R*)-( $\alpha$ -萘基)乙基]-*N*-甲胺<sup>[217]</sup>，(*R*)-MNEA<sup>[1]</sup>时，

反应的对映选择性最高。如图 5-75 所示, 使用 **45** 为催化剂, 加入手性胺 **217**, 在 4Å 分子筛存在下, 硝酮 **218** 和亲偶极体 **219** 进行 1,3-偶极加成, 产物 **220** 的 *endo/exo* 比例一般为 99:1, *endo*-主产物的 ee 值大于 85% (表 5-11)。

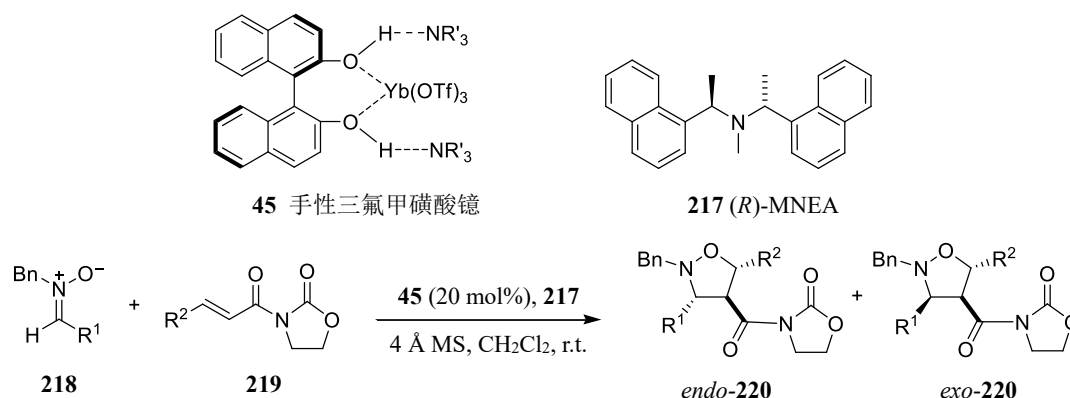


图 5-75

表 5-11

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	产率 (%)	<i>endo/exo</i>	ee (%)
Ph	CH <sub>3</sub>	92	99:1	96
<i>p</i> -ClPh	CH <sub>3</sub>	93	99:1	92
<i>p</i> -MePh	CH <sub>3</sub>	82	95:5	90
2-呋喃基	CH <sub>3</sub>	89	95:5	89
1-萘基	CH <sub>3</sub>	88	98:2	85
Ph	H	91	>99:1	79
Ph	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	89	98:2	93
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	88	54:46	96

在不对称 DA 反应及杂-DA 反应中表现出色的双噁唑啉类络合物也可用于不对称 1,3-偶极加成反应, **221** 就是其中一例。该催化剂可通过等物质量比的 Ni(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 与 (*R,R*)-4,6-二苯并呋喃二基-2,3'-双(4-苯基噁唑啉) (DBFOX/Ph) 在二氯甲烷中反应得到。在 4Å 分子筛存在下, 1,3-偶极加成反应顺利进行, 有很高的 *endo*-选择性及对映选择性(图 5-76, 表 5-12)<sup>[137]</sup>, 不添加分子筛时, 立体选择性会有所降低。

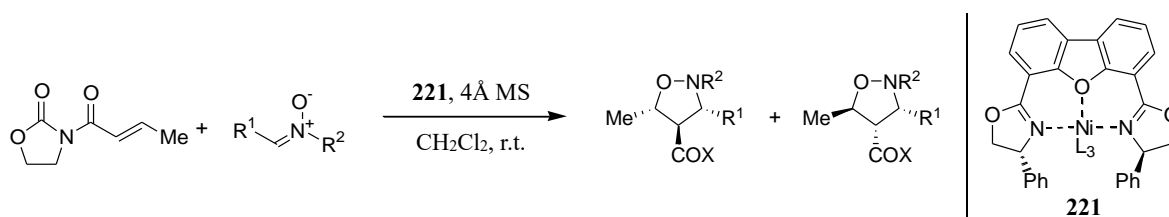


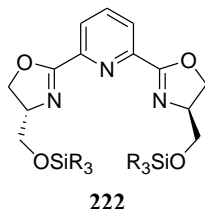
图 5-76

表 5-12

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	催化剂/(mol%)	4Å 分子筛(mg)	时间(h)	产率(%)	<i>endo/exo</i>	ee (%)
Ph	Me	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> /10	100	72	63	99:1	> 99
Ph	Me	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O/10	100	72	72	98:2	> 99
Ph	Bn	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O/10	500	48	76	>99:1	95
Ph	Ph	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O/10	300	48	96	98:2	89
<i>p</i> -MeOPh	Bn	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O/2	500	86	75	>99:1	99
<i>p</i> -MeOPh	Bn	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O/10	500	120	100	97:3	99
<i>p</i> -MePh	Ph	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O/10	500	36	100	99:1	> 99
Et	Bn	Ni(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O/10	500	48	92	94:6	97

Iwasa 使用 2,6-双(4*R*-三烷基硅氧基甲基噁唑啉)吡啶 **222** 为手性配体, 进行丙烯酰基噁唑啉酮与硝酮的

不对称 1,3-偶极加成反应, 产物的 ee 值最高达到 99%<sup>[138]</sup>。在手性配体分子中存在着两个三烷基硅氧甲基基团, 在反应中心周围提供了良好的手性环境, 与传统手性配体如 Pybox 分子中的异丙基或叔丁基相比, 这些基团与 1,3-偶极加成的反应物如丙烯酰基噁唑啉酮及硝酮等的体积更匹配, 使得这类手性配体在反应中表现出高的立体选择性。同时在分子中引入的硅基增加了催化剂的脂溶性, 提高了催化剂的效能。



Yamada 使用 salen-钴(Co)**223** 催化硝酮与环戊烯-1-甲醛的 1,3-偶极加成反应, 获得高的对映选择性<sup>[139]</sup>。如图 5-77 所示, 几种芳基取代的硝酮在 5 mol% 催化剂存在下反应, *endo*-产物的选择性高达 99%, ee 值高达 91%。

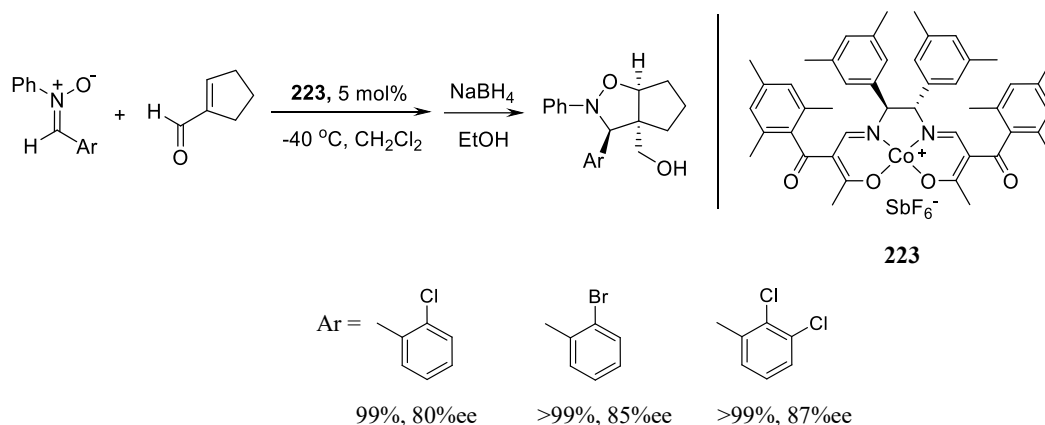


图 5-77

Maruoka 报道了三组分 1,3-偶极反应<sup>[140]</sup>, 在手性联萘酸和乙酸亚铜经过类似的[2+2]成环形成催化下, 从醛 **225**、酰肼 **224** 和末端炔 **226** 合成到连氮的杂氮五元环物 **227**。推测在 Lewis 酸催化下醛与酰肼 **225** 原位生成偶极亚胺(azomethine imine)即甲基叶立德, 后与炔铜缩合成环化物 **227** (图 5-78)。虽然反应的时间稍长了些, 但适用各种芳/烷基醛 **225**。多数例子有较高的产率及优秀的 ee 值。2,3 取代吡咯嗪产物 **227** 可转化为 1,3-二胺。

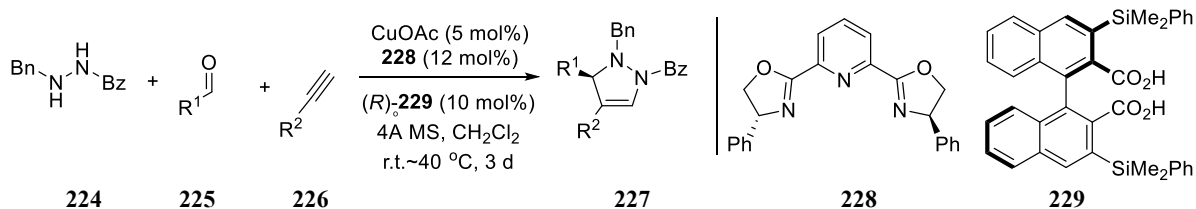


图 5-78

### 5.6.2 金属和有机催化的[3+2]成环反应

有机催化的[3+2]成环反应是一个很活跃的领域, 包括了硝酮和缺电子烯烃的反应, 以及通过醛、酮和  $\alpha,\beta$ -不饱和  $\alpha$ -酮羧酸酯转化为甲亚胺叶立德(azomethin ylid)的[3+2]反应, 均可构建吡咯里西啉(pyrrolizidine)<sup>[141]</sup>。

前述硝酮与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛在含金属的 Lewis 酸催化反应时, 在作为缺电子的单齿羰基存在下, Lewis 酸易与硝酮配位而减弱了催化活性。用有机催化剂如 **232** 克服了此类问题, 首次成功地催化 1,3-偶极加成。对 Brønsted 酸筛选后发现, **232** 的  $\text{HClO}_4$  盐最为有效。该反应对硝酮有普适性, 芳基和烷基取代的硝酮均可反应。反应的催化剂易得, 且可在有氧、有水条件的下进行。反应式及结果见图 5-79<sup>[142]</sup>。

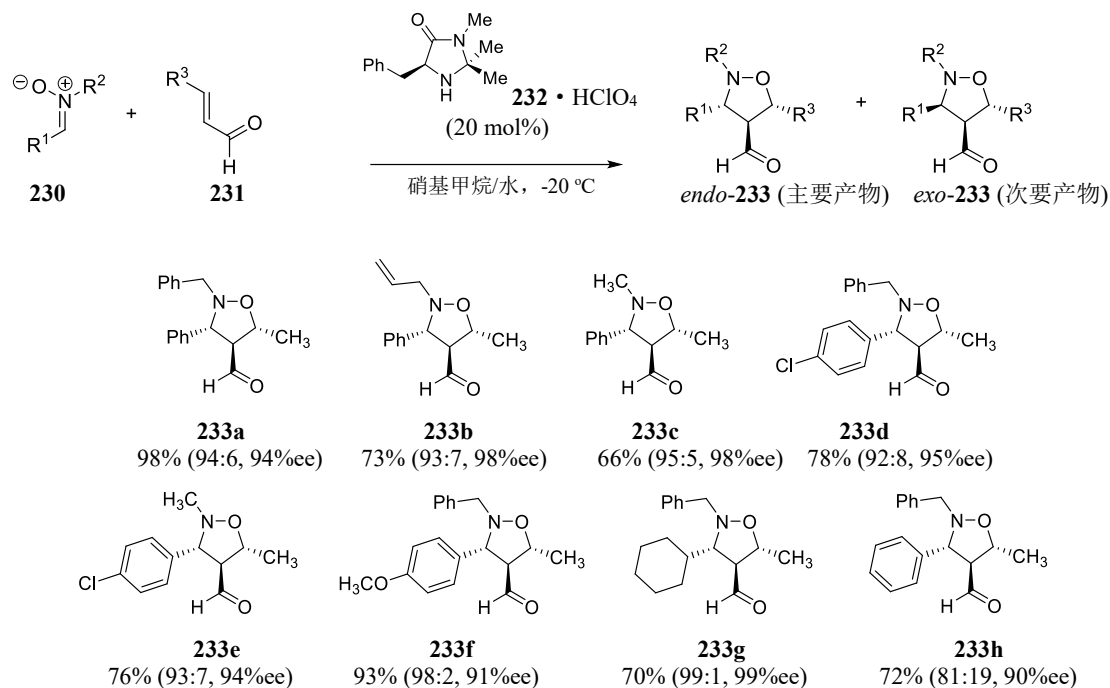


图 5-79 **232**· $\text{HClO}_4$  催化的硝酮与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛反应的结果

通常, 手性萘酚磷酸 **155** 虽能催化如图 5-56 式 3 的亚胺 **157** 与乙烯基乙基醚 **158** 的反应, 但无法催化硝酮 **230** 与 **158** 的 DA 反应。由 Yamamoto 发展的磷酸胺 **234** 可催化图 5-80 的 1,3-偶极加成反应<sup>[143]</sup>。这是因为 **155** 的酸性不够强, 而 **234** 的 Brønsted 酸性比 **155** 强, 因此催化活性高。催化剂 **234** 曾被成功地用于乙烯基乙基醚与硅氧基双烯体的 DA 反应, 得到 *endo*-产物, ee 值最高为 92%<sup>[144]</sup>。

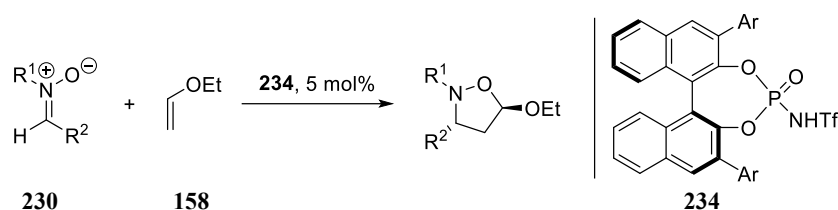
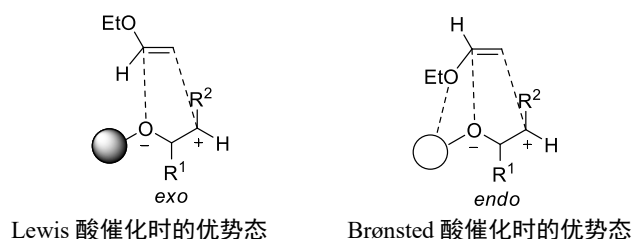


图 5-80

图 5-80 硝酮 **230** 中, 要求  $\text{R}^2$  是吸电子取代的芳基, 反应最高 *endo/exo* 比为 97:3, *endo*-产物的 ee 值最高为 92%。通常在 Lewis 酸催化时, 为避免 Lewis 酸与烷氧基的空间位阻, 采取优势过渡态得到的产物为 *exo*; 而 Brønsted 催化剂的酸性质子无位阻问题, 另外可能存在氢键的原因, 该优势态生成的是 *endo*-产物。





手性杂环卡宾 **235**、**236** 和 **238** 催化的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛分别与硝酮、靛红(isatine)或乙酰基磷酸酯的[3+2]反应,如图 5-81 所示,产物的 ee 值均超过 90%<sup>[145]</sup>。在此 $\alpha,\beta$ -不饱和醛经过极性翻转变成亲核性,相当于烯醇体可以各种亲电试剂反应<sup>[146]</sup>。关于含 N-O 键杂环的开环反应可参考综述<sup>[147]</sup>。

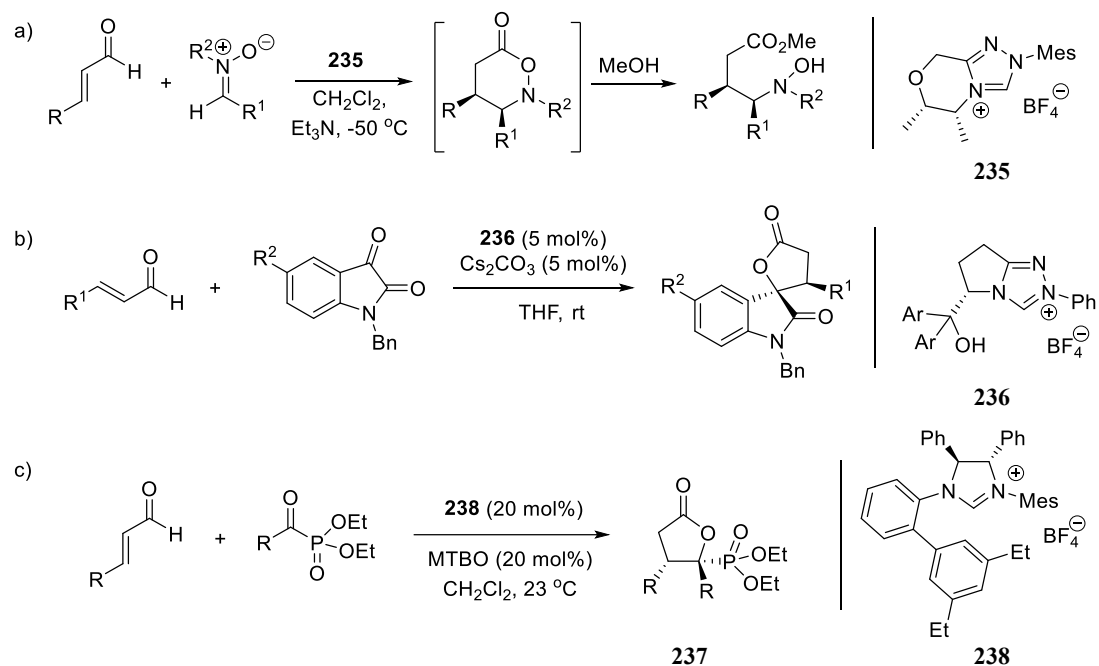


图 5-81

以图 5-81 中 c 为例,反应历程如图 5-82。乙酰基磷酸酯是强亲电试剂,通过  $C_1$  对称双芳基饱和咪唑盐 NHC **238** 催化[3+2]加成反应,有好的产率和选择性<sup>[148]</sup>。同样也是 NHC 催化的极性翻转反应。NHC **238** 与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛加成,随后的 1,2-氢迁移生成 Breslow 烯醇中体 **I**,优势过渡态是磷酸酯上的羰基与烯醇之间生成的氢键。然后 C-C 键生成得烯醇 **II**,经互变异构后得到盐 **III**,后者经 O-酰化得内酯 **237**,并释放出 NHC 催化剂。

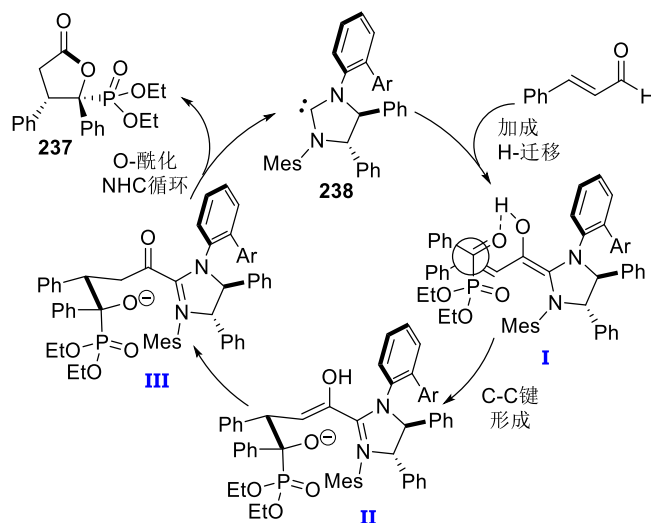


图 5-82

自 2007 年 Miller<sup>[149]</sup>首次将亲核性磷引入到氨基酸,且成功地实施联烯酸酯参与的[3+2]成环反应后,这类有机磷-氨基酸催化剂引起了人们的关注。为解决催化剂量使用过大的问题,Zhao<sup>[150]</sup>从廉价的氨基酸出发,

合成新型双官能团有机磷催化剂，该催化剂有更多的调控位点，可用于联烯酸酯与贫电子烯烃的[3+2]成环反应(图 5-83)，及与 *N*-磺酰亚胺的[4+2]环加成反应。

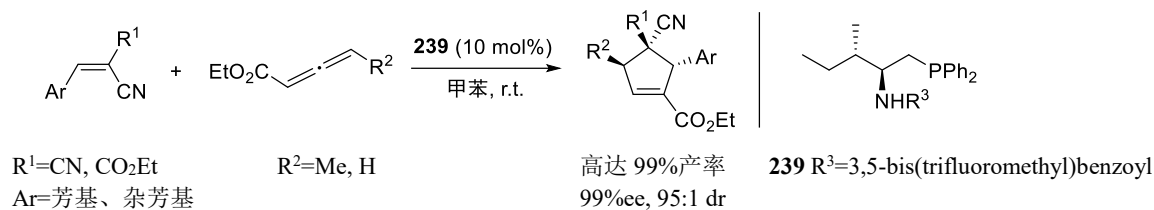


图 5-83

从反应可看出该双官能有机磷催化剂除了磷的亲核性外，还引入了氢键供体。这也是有机磷催化剂的新发展。从 1963 年 Rauhut 和 Currier<sup>[151]</sup> 首例报道的 Rauhut-Currier 反应，到 Morita<sup>[152]</sup> 报道的有机磷等，催化贫电子烯烃与醛的加成反应，即 Morita-Baylis-Hillman 反应。此外，叔磷作为强亲核性 Lewis 碱，有代替的反应均与此有关。但在现代有机磷发展中，有机磷常被用于配体与金属络合参与金属催化的反应。还有，就是近年来发展的季磷盐催化剂，广泛被用于催化 Michael 反应，羰基的  $\alpha$ -取代反应杂氮 Darzen 反应和环化反应等。

Hou 报道用钯催化的[3+2]环加成，从乙烯基氮杂烷丙烷与  $\alpha,\beta$ -不饱和酮可制备到手性取代吡咯<sup>[153]</sup>(图 5-84)。

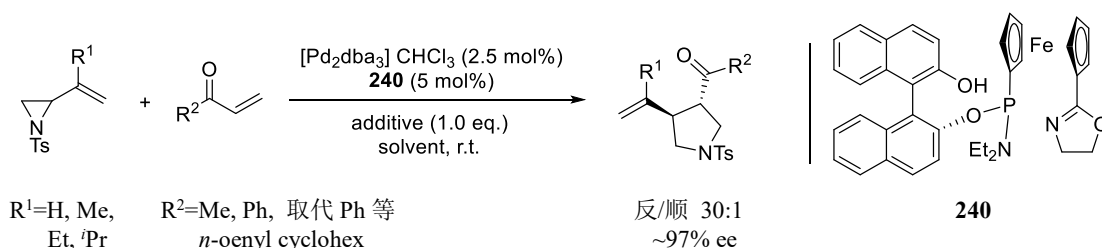
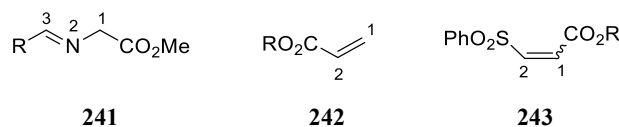


图 5-84

### 5.6.3 氮杂次甲基叶立德的 1,3-偶极成环反应

氨基酸的席夫碱即氮杂次甲基叶立德与缺电子烯烃的反应也归属在 1,3-偶极反应范围，涉及 3 个原子加 2 个原子，共 4 个  $\pi$  电子运作的[3+2]成环反应，产物是手性取代四氢吡咯<sup>[154]</sup>。



反应中亚胺酯 **241** 由氨基乙酸衍生而来，是理想的 1,3-偶极子。丙烯酸酯 **242** 属缺电子烯烃，应与 **241** 反应。但考虑到磺基系强吸电子基团，同时反应后又易从产物中除去，因此，替用 **243** 作为缺电子烯烃。Carretero<sup>[155]</sup> 在 2009 年报道了如图 5-85 所示的反应，用二茂铁类配体如 Josiphos、Taniaphos 或二磷双齿配体如 Chiraphos、Norphos、Phanephos 仅得到低的选择性；用双磷轴手性配体如 (*R*)-Binap、(*R*)-Tolbinap、(*R*)-Segphos 时，得到了中等程度 ee 值的产物。可喜的是，当用到大体积的(*R*)-DTBA-Segphos **246** 时，产物 **245** 以 R=Ph 为例，以 *exo* 为主，*exo*-**245**/*endo*-**245** 达到 86:14，并且 ee 值为 96%，产率 80%，结果汇总见表 5-13。产物中亚砷可以通过还原断裂法，即用 Na(Hg)/ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/MeOH/THF 于室温下除去。

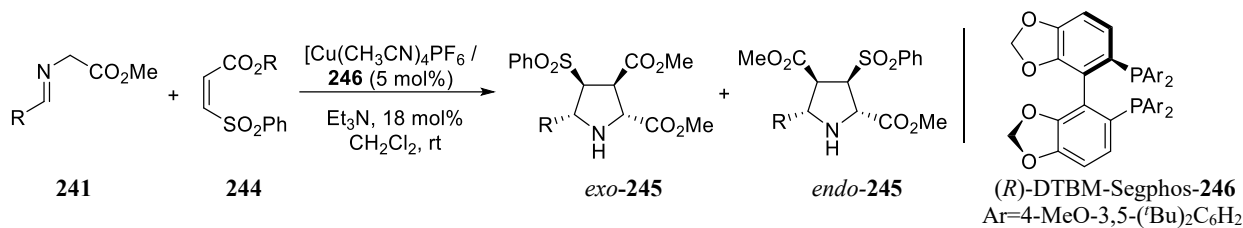


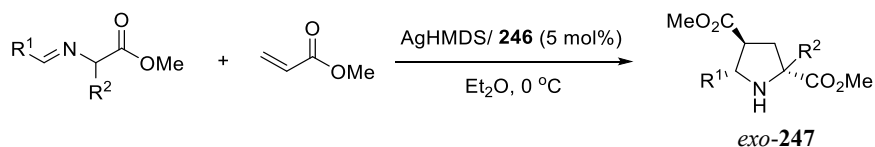
图 5-85

表 5-13

R	<i>exo</i> - <b>245</b> / <i>endo</i> - <b>245</b>	<i>exo</i> - <b>245</b> 产率 (%)	<i>exo</i> - <b>245</b> ee (%)
Ph	86:14	80	96
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	87:13	73	96
<i>m</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	78:22	75	99
<i>p</i> -Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	82:16	71	88
<i>p</i> -N(Boc) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	>98:2	75	88
<i>p</i> -COMeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	80:20	65	99
CH=CHPh	86:14	67	99

$\alpha$ -氨基酯的席夫碱与取代烯烃的不对称催化[3+2]环加成反应是制备手性吡咯的最有效方法之一<sup>[156]</sup>。所用的催化剂有含金属 Lewis 酸与叔胺结合的体系,也有有机小分子催化的体系。但通常得到的产物是 *endo*,且要求底物是芳酮的席夫碱。

Kobayashi 以芳基或烷基醛的席夫碱与丙烯酸甲酯反应,得到高的产率和 ee 值的 *exo* 吡咯产物<sup>[157]</sup>(图 5-86)。反应用到碱性的银盐 AgHMDS [Silver bis(trimethylsilyl)amide, HMDS=Hexamethyldisilazide], 其他如 AgOTf+Et<sub>3</sub>N、AgOTf+DBU 或 AgOAc 等均无效。配体中以 (*R*)-OTBM-Segphos-(**246**)最好。其他双膦配体如 (*R*)-Binap、(*R*)-ClMeObiphenep、(*R*)-DM-Segphos 等不如 **246**, 该[3+2]环加成反应对其他的缺电子烯烃也是有效的。



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	产率 (%)	ee (%)	<i>exo/endo</i>
4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	90	99	>99:1
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	93	98	>99:1
4-Fc <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	82	95	>99:1
3-pyridyl	H	92	90	>99:1
Ph	Me	78	97	>99:1
Ph	<i>t</i> -Bu	87	94	97 : 3
Ph	Bn	81	90	94 : 6
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	71	97	>99:1
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	H	64	88	>99:1
CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	H	62	82	>99:1

图 5-86

Maruoka 首次报道的<sup>[158]</sup>亚胺离子 **248** (C-N-环状杂氮次甲基亚胺, C-N-cyclic azomethic imine)与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛 **249** 的 1,3-偶极环加成反应,以 Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub>-BINOL 催化得到高对映选择性、高 *exo/endo* 比的环加成产物 **250**。该类 C-N 环状亚胺离子型盐无须现场制备,稳定且反应活性高。Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub>与 (*S*)-BINOL 组合也是很好的催化剂体系。如图 5-87 左边的氮离子反应中,当 R<sup>1</sup>=6-Me, R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me 时,得到 99%产率、92%ee

和 *exo/endo*>95:5 的 **250**。有机催化的不饱和 N、O 成盐离子参与的 DA 反应离子又称 **Gassman 环化反应**<sup>[159]</sup>，图 5-87 右边是氧鎓离子及不饱和醛在酸性条件下与有供氢的磷硫酰组成的离子对 **251**<sup>[160]</sup>。

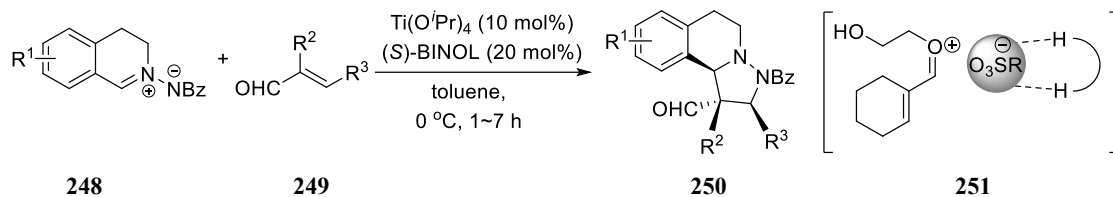


图 5-87

Hou 报道以 Cu(I)-P,N-二茂铁催化的 1,3-偶极环化反应<sup>[161]</sup>，系氮杂次甲基叶立德和硝基烯烃的环加成反应(图 5-88)。其特征是可通过催化剂中二茂铁磷上基团推电子或吸电子性质的调控，分别得到以 *exo* 或 *endo* 为主的产物，其中的 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 分别为苯基或其他取代苯基等。以 **255a** 为配体时，几乎得到单一的 *exo*-**253**，产物的 ee 值最高可达 98%；而以 **255b** 为吸电子的 3,5-三氟甲基苯取代磷时则得到产物以 *endo* 为主，ee 值最高为 97%。当用 Et<sub>3</sub>N 时，反应的副产物是硝基烯烃 **252** 与亚胺酯 **241** 的 Michael 加成产物。随后发现用较强碱性的 <sup>t</sup>BuOK 代替 Et<sub>3</sub>N 可以克服该问题，对提高产率有帮助。

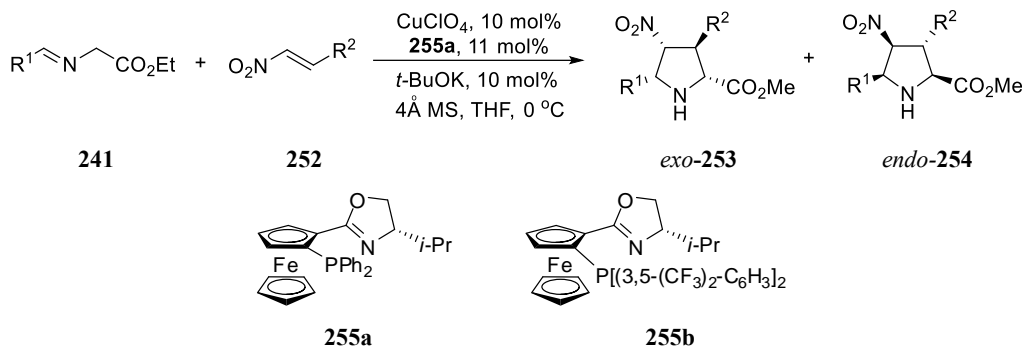


图 5-88

#### 5.6.4 金属与手性磷或双烯诱导的成环反应

金属催化的不对称分子内/分子间成五元环反应有不少报道，如 Lu 的[3+2]成环反应、Troost 的双[3+2]成环反应<sup>[162]</sup>、Murakami-Ito 的[4+1]成环反应<sup>[163]</sup>以及 Pauson-Khand [2+2+1]成环反应<sup>[164]</sup>。本节将主要介绍以金属参与的和双磷双烯配位为主的成环反应。

自从 Lu 报道<sup>[165]</sup>了贫电子联烯或炔烃与烯烃的[3+2]环合反应生成环戊烯后，相关的研究陆续见报。例如 Zhang 报道了磷杂双环[2.2.1]庚烷 **259** 作为有机催化剂，促进 2,3-丁二烯酸酯 **256** 与缺电子烯烃 **257** 的加成<sup>[166]</sup>。由于采用了刚性双环的单磷结构作为催化剂，反应的产率与选择性均很高。推测反应的机理是磷催化剂首先对 2,3-丁二烯酸酯的加成，然后再对丙烯酸酯进行环加成(图 5-89)。

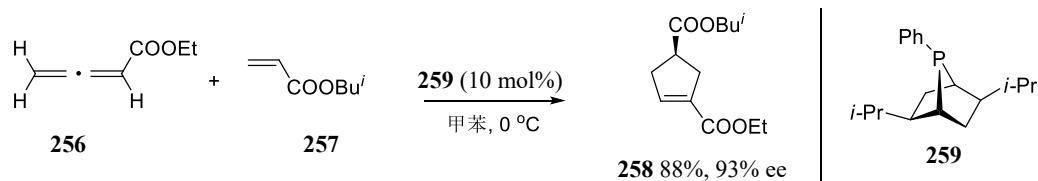


图 5-89

Fu<sup>[167]</sup>报道新的手性 phosphepine (*S*)-**263** 催化的[3+2]环加成，从丙二烯 **260** 与缺电子烯烃 **261** 得到含

N、P、O 和 S 的环戊烯化合物 **262**(图 5-90)。

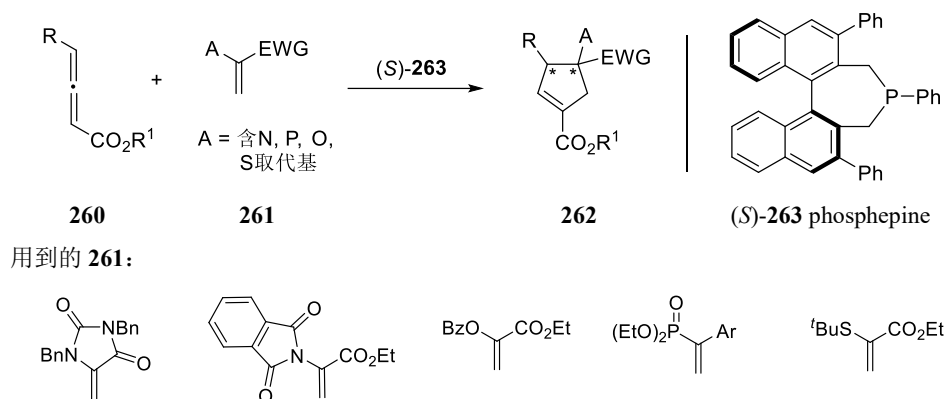


图 5-90

Yu 报道的含炔烃的乙烯基环丙烷(VCP, **264**), 在 Rh(I)-双膦催化下的[3+2]成环反应(图 5-91), 有效地构建了季碳乙烯基环戊烯 **265**<sup>[168]</sup>。底物 **264** 与产物 **265** 中, X 可以是氮、氧或碳, 产率从中到高, 最高 ee 值达 99%。反应先是 Rh 与双膦的交换, 生成 16 电子的 Rh(I)双膦络合物, 然后与乙烯基环丙烷配位, 该配位决定了之后反应产物的立体化学; Rh 对炔烃的插入成 Rh-C 键, 是反应速率的决定步骤, 经还原消除得到产物 **265** 及催化剂 **266** 的再生与循环。

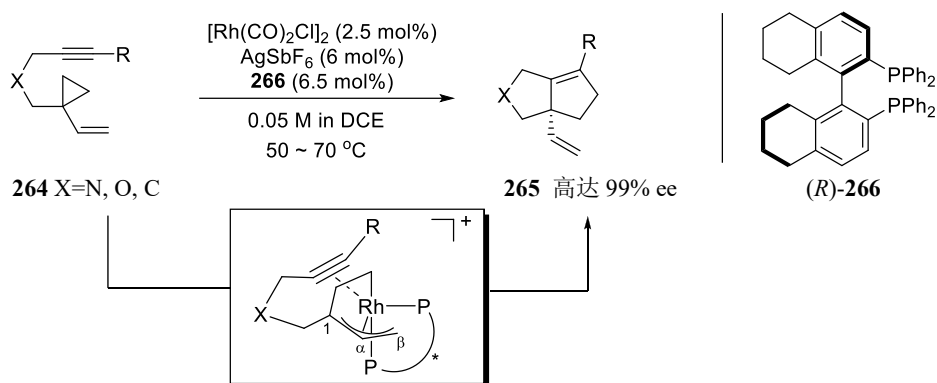


图 5-91

双膦配体参与的催化成环反应已有成功事例的报道, 例如 Pd 阳离子络合物催化的高对映选择性[3+2]环加成反应<sup>[169]</sup>。与中性的 Pd(II)相比, 阳离子 Pd(II)的催化剂有以下几个特点: ①对底物与试剂有可供配位的空轨道; ②较强的 Lewis 酸性; ③硬金属性质。Lu 报道的反应以(S)-**267** 为配体的 Pd 离子催化, 有高的产率及 ee 值(图 5-92)<sup>[170]</sup>。

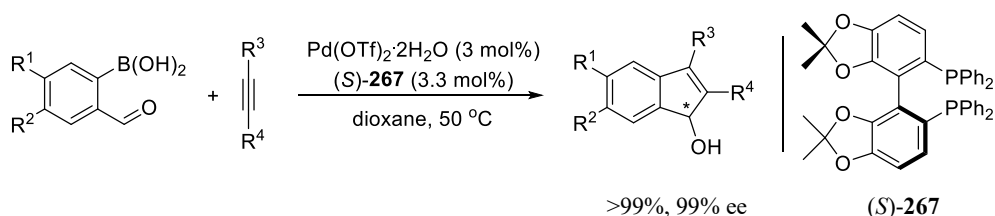
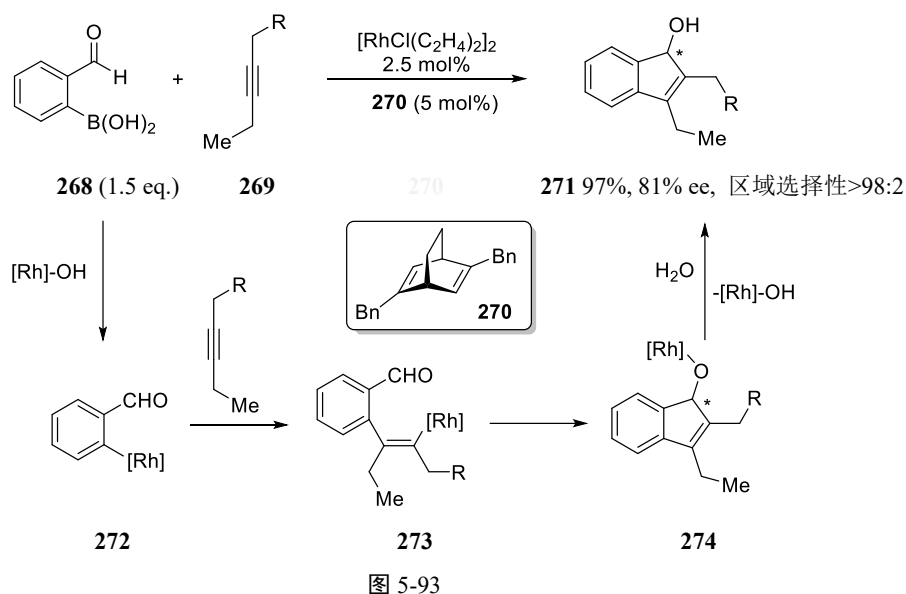


图 5-92

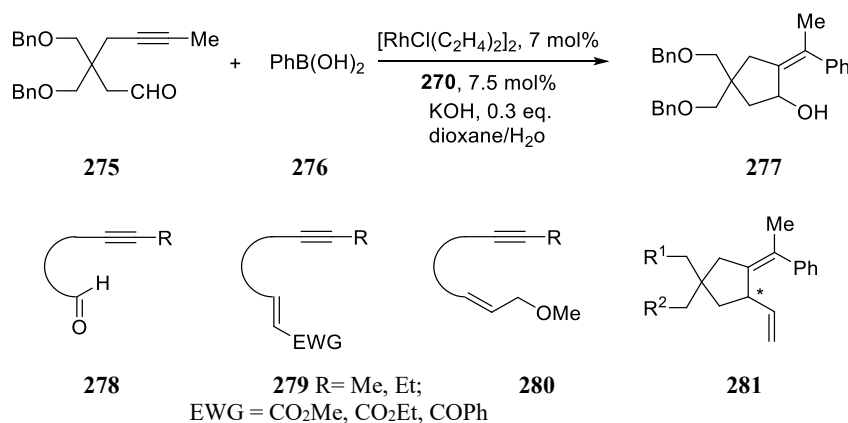
从配体考虑, 烯炔电子的 Lewis 碱性比磷原子的孤对电子要弱, 其配位中反馈效应又赋予烯炔 Lewis 酸性性质, 配位后使金属中心更缺电子, 进一步使碳-金属键稳定。使某些催化反应的转金属步骤中比膦配体更

快的反应速率。在双烯配体与金属络合物中，具笼状结构，有利于手性的控制。

用铑(Rh)、钯(Pd)与手性双烯络合物催化的成环反应有了进展。Hayashi 报道了类似的反应，但用的是手性双烯 Rh-**270** 催化反应。从炔烃 **269** 出发，与邻羧基的苯基硼酸 **268** 反应得到 **271**。反应机理是，先通过 Rh 与硼酸的金属交换得到 **272**，接着炔烃向 Rh-C 顺向加成后，再完成 **273** 的分子内 1,2-加成环合得到 **274**。水解后成 **271**，反应的区域和对映选择性很高<sup>[171]</sup>(图 5-93)。



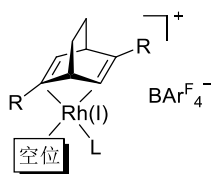
Hayashi 还报道了 Rh-双烯 **270** 催化的炔-醛环加成反应<sup>[172]</sup>。Rh-双烯 **270** 与 **276** 交换后生成的中间体，先是顺向加成到必须含季碳的 **275** 炔键，然后是分子内向醛的亲核加成得到 95%ee 以上的产物 **277**。事实上，可将 **275** 写成通式 **278** 或 **279**。当炔-烯化合物 **280** 进行上述反应时，铑-双烯对炔的铑-碳顺式加成后，接着[Rh]物种对烯丙醛进行加成，再通过随后的β-烷氧基消除，生成乙烯取代的五元环化合物 **281**<sup>[173]</sup>(图 5-94)。



手性双烯的另一个应用例子是催化氧(氮)桥连的 1,6-炔烯环化反应，得到[4.1.0]双环氧(氮)杂庚烯烷。1995 年 Blum 报道了 PtCl<sub>2</sub> 催化的从烯丙基丙炔醚合成 3-氧杂[4.1.0]庚烯<sup>[174]</sup>。用到的铂、金是强π-酸性金属，对炔烃的络合能力强；而 Rh、Ir 则是较弱的π-酸性金属，因此以前的办法是与 CO 配位，或在 CO 环境下反应，以提高其活性。Shibata 曾报道氮桥连的 1,6-炔烯环化反应，用了 Ir-双膦络合物在 CO 下的催化不对

称条件<sup>[175]</sup>。

而 Hayashi 设想用一种新模式的不对称催化成环反应，即 Rh(I)-手性双烯，同时，以另一个等当量的非手性膦作为第二配体，催化 1,6-炔烯环化反应，高对映选择性地制备有氧或氮桥头的 3-氧(氮)双环[4.1.0]庚烯<sup>[176]</sup>。选择 **282** 为催化剂的设想是：①与手性双烯配位的正离子 Rh 金属中心，同时与一个单膦配位，这样 Rh(I)平面正四边形的另一边仍留有空位，仅可与底物 1,6-炔烯中的单炔配位，不再与烯炔配位。抗衡离子  $\text{BARF}_4^-$  配位能力弱；②与双膦配体相比，双烯的弱杂电子及较小的位阻作用，可以对已有一个单膦配位的 Rh 络合物起到稳定作用；③ $\text{C}_2$  手性双烯提供的手性环境，控制底物配位时的立体结构。一价铑 Rh(I) 中 Rh 的外层电子为  $dsp^2$ ，Rh 在空间中呈现平面四边形；若二价铑 Rh(II)，则外层电子为  $d^2sp^3$ ，呈套环形。



**282**

筛选后发现双烯配体 Tfb(**285**)催化活性最高，可能是由于其 $\pi$ -受体能力。单膦配体中以  $\text{PPh}_3$  为最好，例如，4-三氟甲基苯取代的有吸电子特性的单膦的活性及对映选择性均有降低。Rh(I)催化环化反应机理同 Pt(II)催化<sup>[177]</sup>相似，1,6-炔烯 **283** 的炔与双烯-Rh(I)络合得到物种 **290**，然后经过 6-endo 环化，再经 $\beta$ -H 消除，得到产物 **284**，同时 Rh(I)又重新参与催化循环。产物的绝对构型取决于中间体 **290** 之后的 C-C 形成。总之，从氮桥连 **283** 或氧桥连 **286**、**288** 得到环化产物 **284**、**287** 和 **289**，有良好到优异的对映选择性(图 5-95)。

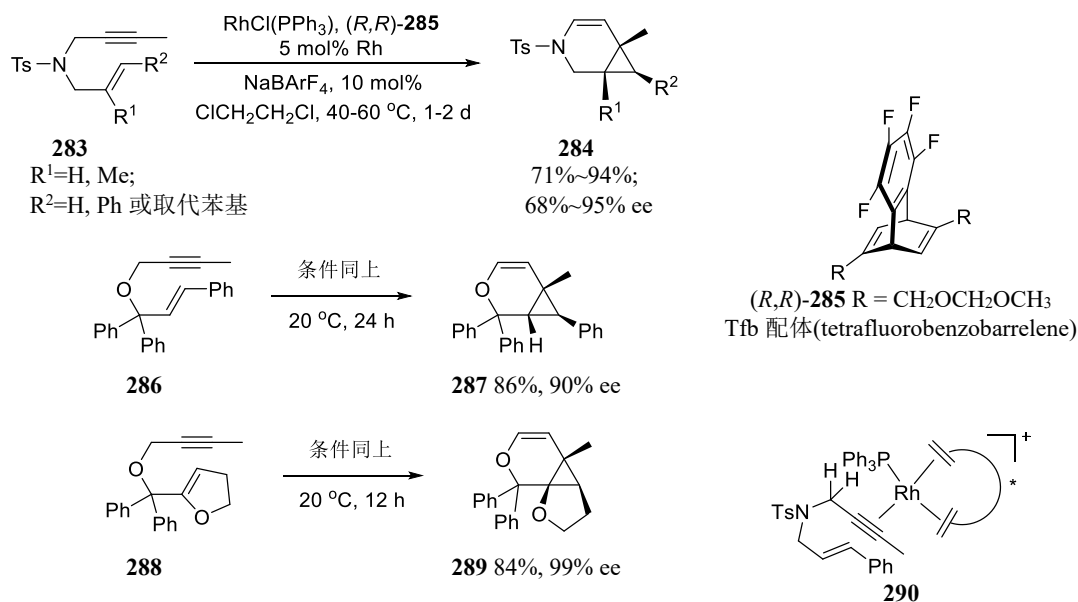


图 5-95 Rh(I)-双烯催化氮(氧)桥连的 1,6-炔烯化反应

关于手性金属双烯配体催化反应的最新报道参见文献<sup>[178]</sup>。

前述过渡金属催化的炔醛/炔酮环加成反应构筑手性环醇化合物，用 Rh、Ir、Ru 或 Pd 见多，Ni 催化环加成例子不多。Tang<sup>[179]</sup>报道以 **293** (AntPhos)为配体，实施炔酮的分子内还原性偶联环化加成，以高对映选择性和高产率得到一系列含咪唑/吡咯环的烯丙叔酯物 **292b**。反应的普适性强， $\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  可以是苯环、取代苯以及烷基等。可能的机理如下，以  $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2 = \text{Ph}$  为例，配体为 **293**-AntPhos。如图 5-96 所示，炔酮 **291** 与

$L^*$ -Ni(0)(**I**)加成得到 Ni(II)金属环物种 **II**，然后便是还原剂  $Et_3SiH$  参与配位。同时进行 $\sigma$ 键复分解得到 Ni(II)氢化物 **III**，再经过还原消除得到产物 **292a**，以及 Ni(0)的再循环(4.4.5 已有表述)。

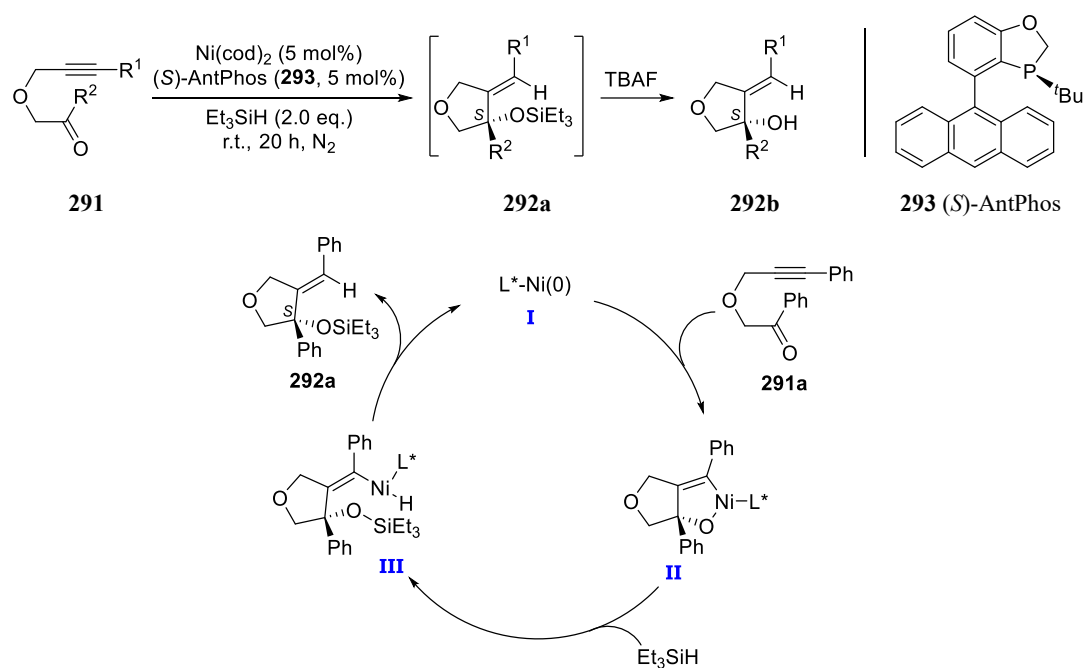


图 5-96

手性双烯在 Ir-催化的杂环[3+2]环化反应中也非常有效<sup>[180]</sup>。图 5-97 所示，(式 1)中苯基 Ir(I)物种通过分子内络合生成 **294** 后，与 1,3-丁二烯[3+2]氧化环化形成 $\pi$ -烯丙基铱(III)**296**，然后还原消除得到六元环产物 **297**；类似地，(式 2)中酰胺铱(0)物种与羰基氧络合物 **298** 及 1,3-丁二烯进行氧化环化反应，此时新 C-C 键生成得到 $\pi$ -烯丙基铱(III)物种 **300**，然后还原消除生成含新的 C-N 键的杂氮五元环化合物 **301**。反应中最好的手性双烯是(*S,S*)-**285**。

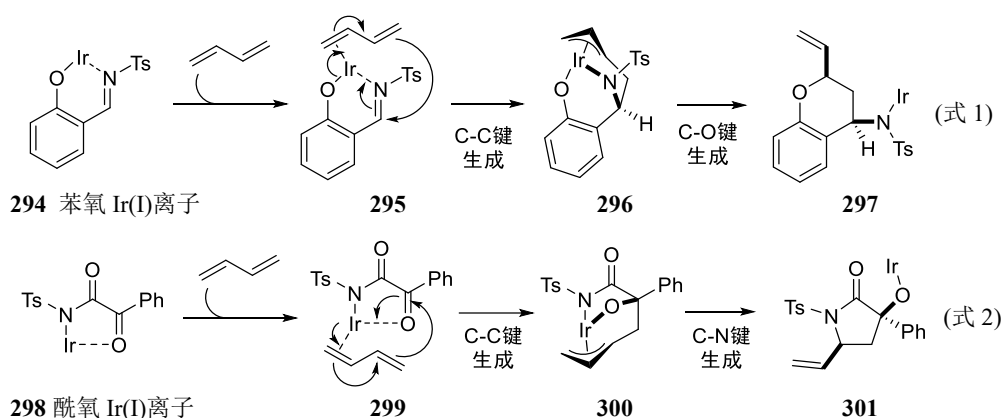


图 5-97

### 5.6.5 醛醇缩合——不对称 Prins 环化反应

Prins 环化反应最早由 Hanschke 发现<sup>[181]</sup>，成为合成四氢吡喃(THP)和四氢呋喃(THF)的有效方法。所谓 Prins 环化反应就是酸催化下，醛与高烯丙醇的缩合反应，经氧鎓碳阳离子的生成，通过 6-endo 环化椅式过渡态，生成四氢吡喃环(图 5-98 式 1)。由此可见，适度的酸性催化剂，包括手性 Brønsted 酸及除去反应条件中水分，均有利于手性吡喃环的生成，是一个原子经济型的反应。而同样的反应，用二烯基高烯丙醇也可朝



插烯四氢呋喃的生成方式进行, 经 5-endo 环的途径, 又称插烯 Prins 环化反应。由于可能会经过烯丙正离子 (oxocarbenium) 中间态的干扰, 会有其它副反应(图 5-98 式 2)。

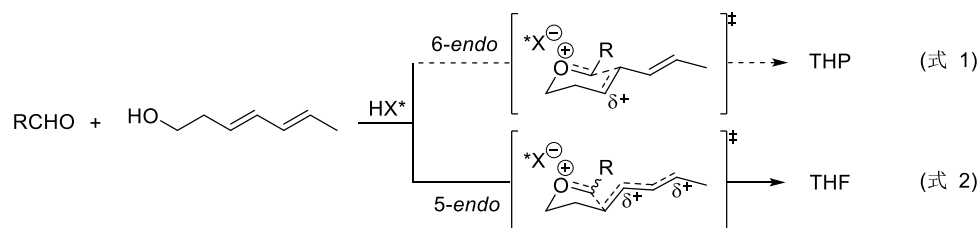
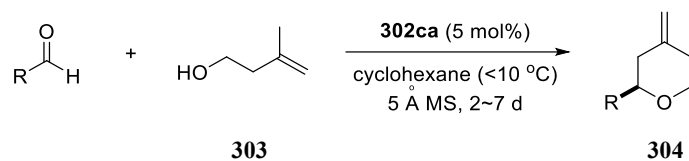
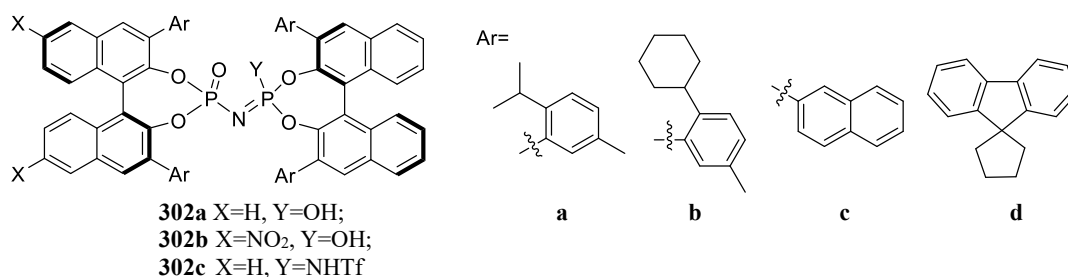


图 5-98

有关不对称 Prins 环化反应的报道并不多。List 用近来发展的亚胺双磷酸酯 **302** (imino-imidodiphosphate, IDP) 作为强手性酸, 催化六元环的成环反应<sup>[182]</sup>。他曾尝试在 BINOL 骨架引入吸电子的硝基 **302b** 以增加酸性, 结果确实能提高反应活性及产物的对映选择性。之后又将 **302a** 中的 OH 更换为酸性更强的 NHTf (**302c**), 得到高产率和高对映选择性的产物(图 5-99)。



R	产率 (%)	er	rr	R	产率 (%)	er	rr
	89	95.5 : 4.5	9:1		69	96 : 4	>20:1
	85	95 : 5	>20:1		80	95.5 : 4.5	>20:1
	80	90 : 10	>20:1		86	96.5 : 3.5	>20:1
	81	95 : 5	11:1		73	95 : 5	13:1

注: a 反应温度>10 °C 时, 溶剂为甲基环己烷;  
b rr 表示 *exo* 与 *endo* 环戊物之比

图 5-99

手性 Brønsted 酸催化的 Prins 反应机理如图 5-100, 醛和高烯丙醇 **303** 缩合生成氧鎓碳阴离子 I, 这是活

性非常高的中间体，因此很快被烯烃进攻得到阳离子 **II** 的新手性中心，该手性中心的立体化学受 **302a** 的诱导。此时的抗衡离子  $X^*$  有两个作用：①抗衡离子不对称催化引起的对映选择性；②去质子后产生烯烃产物 **304**。

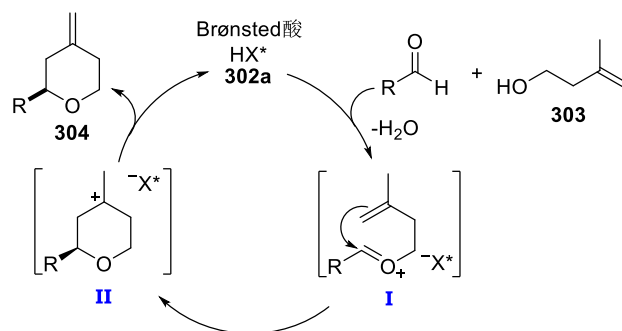


图 5-100

接着，List 对生成五元环取代四氢呋喃进行探索<sup>[183]</sup>，发现 **302** 确实催化插烯 Prins 反应。*(S,S)*-**302ac** 催化反应，对映和非对映选择性俱佳。富电子、中性或缺电子的醛均是适合的底物，杂芳醛的选择性甚至更高，其对于双烯的要求似乎不高(图 5-101)。但对脂肪醛， $\alpha,\beta$ -不饱和醛进行的是氧-Michael 加成，而不是期望的 Prins 反应。针对解决脂肪醛底物问题，采用酸性更强的 **302dd**，果然顺利地得到产物 **305**，有高的产率和极佳的非对映和对映选择性。

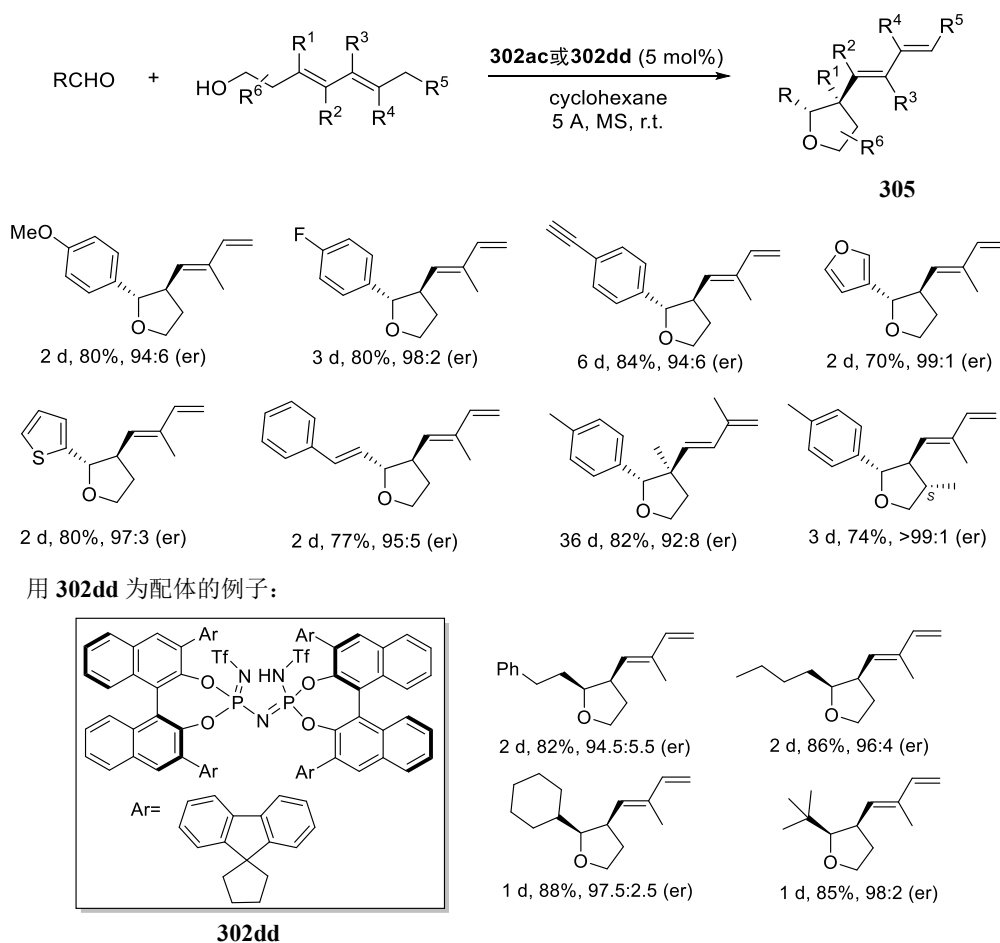


图 5-101

## 5.7 不对称环丙烷化反应

自 1884 年 Bayer 和 Perkin 发现<sup>[184]</sup>环丙烷后, 诸多研究围绕环丙烷的结构、性质与化学转化展开。研究表明, 环丙烷中碳碳键远小于正常  $sp^3$  杂化的  $109.5^\circ$ (图 5-102)。环丙烷中碳的  $sp^3$  杂化轨道的成键方向与原子之间的连线夹角为  $22^\circ$ , 分子内的张力较强( $\sim 27$  kcal/mol), 易于开环反应以及被用于合成一些复杂结构的化合物。因此, 环丙烷类物质有独特的物理性能和生物活性。

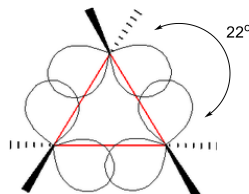
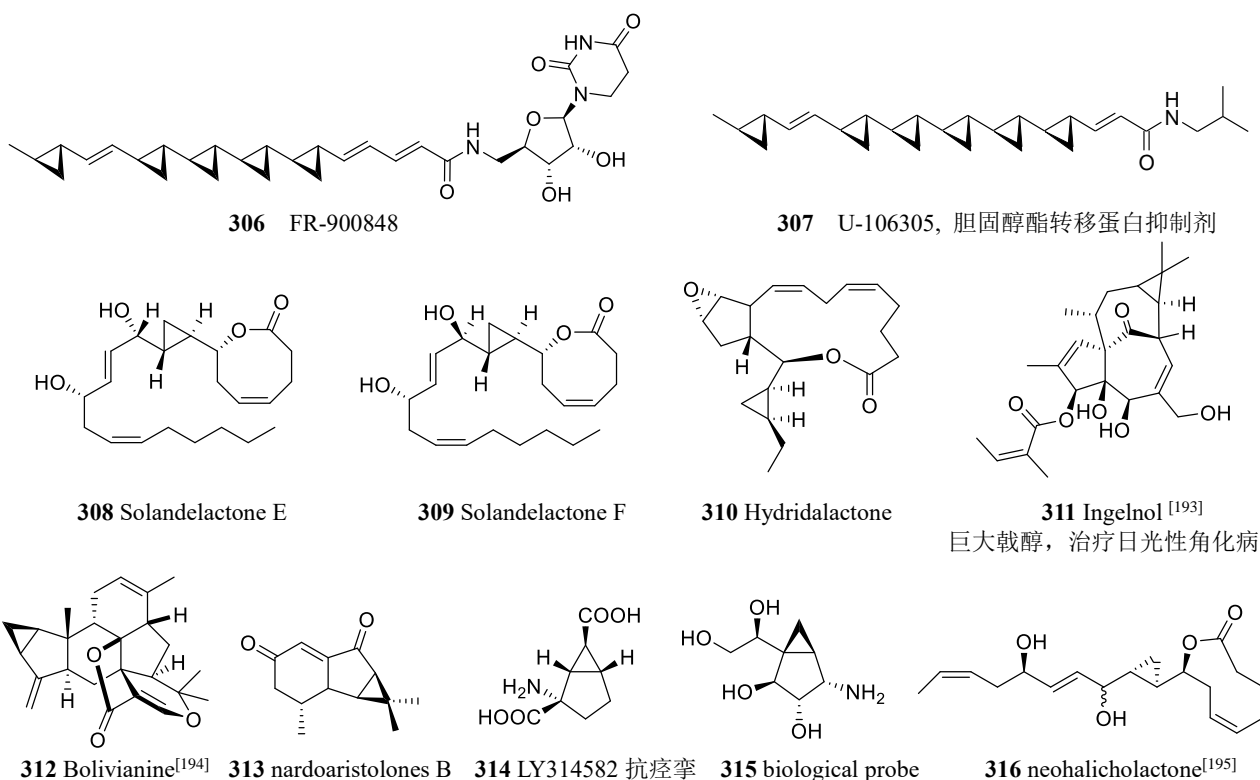


图 5-102 Förster-Coulson-Moffitt 模型

手性环丙烷结构常出现在天然或人工合成的化合物及药物中。如化合物 FR-900848(**306**)<sup>[185]</sup>和 U-106305(**307**)<sup>[186]</sup>, **307** 是胆固醇酯转移蛋白抑制剂, 以及最近分离到的 Solandelactone E(**308**)、F(**309**)<sup>[187]</sup>和 Hydridalacton (**310**)<sup>[188]</sup>。**310** 是从红藻 *Laurencia hudrida* 中分离出来有环丙烷结构的二十碳环内酯次代谢物质, 还有骈环的环丙烷占据了特殊的地位(**311~315**)。据统计, 含环丙烷的天然化合物就达 4000 余个, 而药物分子也有近 100 个<sup>[189]</sup>。另外, 含有环丙烷结构的化合物以及环丙烷选择性开环产物<sup>[190]</sup>, 是有机合成的重要中间体。例如 Johnson 发展的缺电子手性取代环丙烷与 2-吡啶基醛的环加成反应<sup>[191]</sup>。Kerr<sup>[192]</sup>采用 Johnson 的环合反应, 制备了从板蓝根中分离的双吡啶物(+)-Isatisin A。由此, 长期以来人们非常关注环丙烷化合物的制备以及不对称环丙烷化反应。



合成手性环丙烷类化合物的方法有: Simmons-Smith 反应<sup>[196]</sup>(图 5-103 式 1); 多数环丙烷骨架的合成是

在金属催化剂的作用下,运用有机金属卡宾化合物的方法来实现的(式 2)<sup>[197]</sup>。包括近年来探索从炔到环丙烷的方法,即炔被氧化生成 $\alpha$ -酮金属卡宾,然后与烯烃反应,得到(式 2)所示的环丙烷产物<sup>[198]</sup>。其中合成带有硼酸基取代的环丙烷很有用,因为硼基可进一步官能团化<sup>[199]</sup>。有机分子催化的环丙烷化反应尚不多见,例如通过手性叶立德来实现的(式 3)<sup>[200]</sup>。

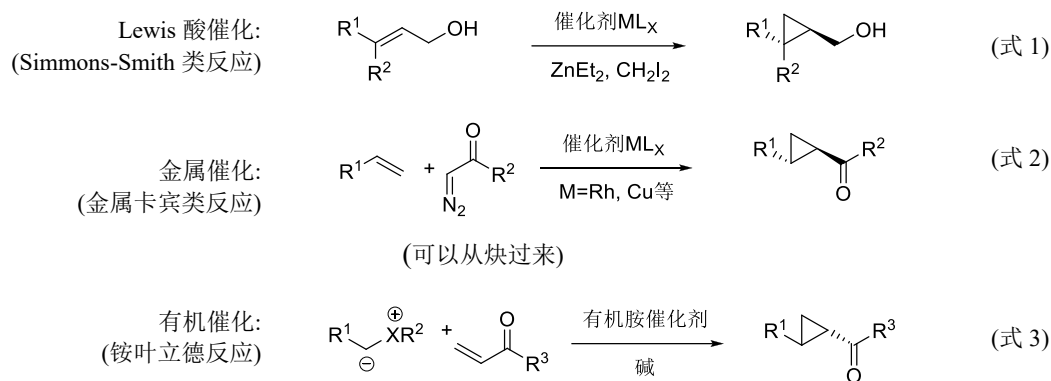


图 5-103

以 1,2-二取代环丙烷为例,逆向合成分析有 a、b 和 c 三种拼接法(图 5-104)。路线 a 需要亚甲基的跨双键的顺式加成,即 Simmons-Smith 反应<sup>[201]</sup>。路线 b 和 c 会遇到顺式/反式产物的立体化学问题。

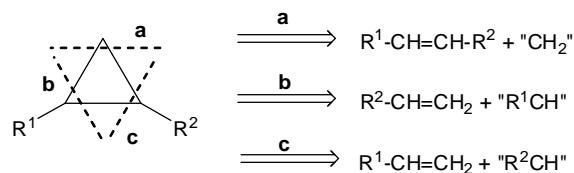


图 5-104 环丙烷的逆向合成分析

实现不对称环丙烷化可采取三种策略:第一种方法是基于辅剂的方法,使烯烃或环丙烷化试剂获得手性;第二种方法是手性金属催化剂以及最近发展的有机催化反应,更有用工程化的肌红蛋白催化的苯乙烯与 $\alpha$ -重氮乙酸乙酯的方法<sup>[202]</sup>。最后一种更适用于路线 b 或 c,因而在不对称环丙烷化反应中也更被重视。

### 5.7.1 过渡金属络合物催化的不对称环丙烷化反应

四甲基铵盐 $(\text{CH}_3)_4\text{NX}$ 在诸如 Ni 催化下,作为次甲基供体的 Ni(II)卡宾能加成到烯烃上<sup>[203]</sup>,但目前尚未做到不对称模式。早在 1959 年 Wittig 已报道利用重氮甲烷的分解从  $\text{ZnI}_2$  制备到  $\text{IZnCH}_2\text{I}$ ,但由于重氮甲烷有剧毒和易爆性,未被广泛采用。随后发现,过渡金属络合物可催化重氮化合物的分解。在过渡金属络合物存在下,金属键合的卡宾中间体的性质会与通过光解或热解产生的游离卡宾不同。首例催化不对称环丙烷化反应由 Nozaki 和 Noyori 于 1966 年报道<sup>[204]</sup>,使用手性水杨醛亚胺的铜络合物 **318**,催化苯乙烯和重氮基乙酸乙酯的不对称环丙烷化反应,主产物反式-**317**的 ee 值为 6%。尽管现在看来该 ee 值微不足道,但当时却是不对称催化环丙烷反应的一个突破。

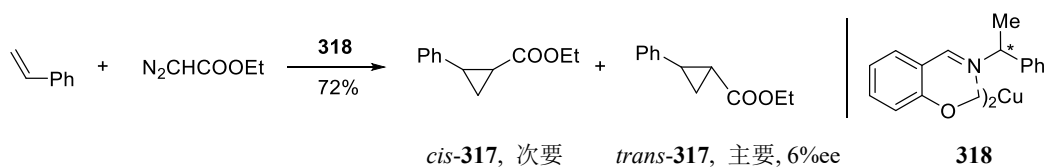


图 5-105

该报道引发了人们对这类反应的兴趣,并导致了催化剂 **319** 的发现。该铜络合物在工业上也称作 Aratani 催化剂,它可用于 2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯的对映选择性合成。后者是制备西司他丁(cilastatin)的中间体(图 5-106)<sup>[205]</sup>。临床上西司他丁钠盐与β-内酰胺类抗生素配伍,可降低抗生素所引起的肾毒性。

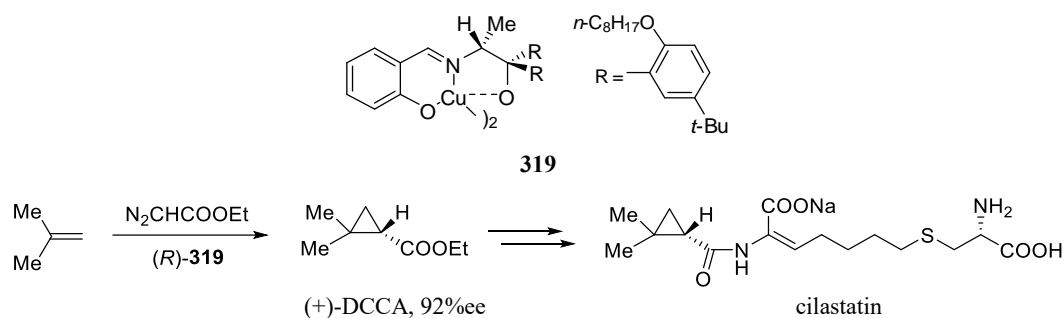


图 5-106

### 1. 含有噁唑啉基团的手性配体用于不对称环丙烷化反应

不对称环丙烷化反应研究初期,采用手性 salen 为配体的铜催化剂,以半咕啉和双噁唑啉为配体居多。例如,由 Pfaltz 引入的手性半咕啉的 Cu-络合物 **320**(图 5-107)<sup>[206]</sup>,在单取代烯烃的不对称环丙烷化反应中获得了较高的对映选择性。一般认为,Cu(I)是反应过程中具有催化活性的氧化态,它只与 1 个半咕啉配体分子配位<sup>[207]</sup>。该 Cu(I)氧化态可直接通过用重氮化合物还原 Cu(II)L<sub>2</sub> 或用苯肼处理半咕啉-Cu(II)得到(图 5-107)。

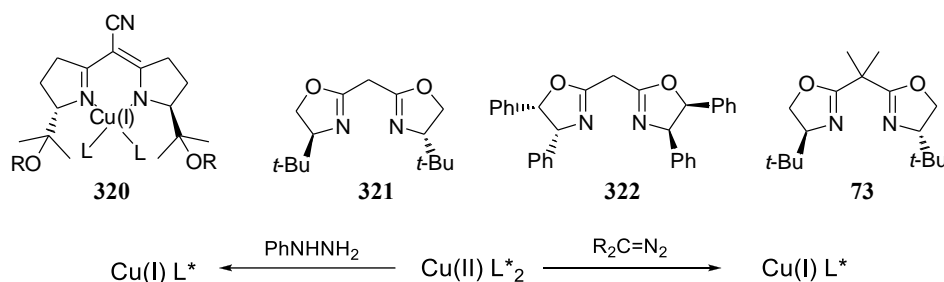
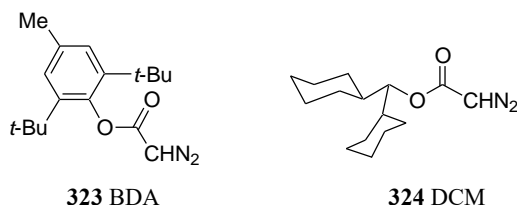


图 5-107

随后, Masamune<sup>[40a,208]</sup>、Evans<sup>[40b]</sup>和 Pfaltz<sup>[209]</sup>分别报道了新的手性双噁唑啉配体 **321**、**322** 和 **73**。偕二甲基双噁唑啉 **73** 的铜络合物是应用得较广的催化剂之一,可通过将配体 **73** 与化学计量的 CuOTf 原位混合制得。将该催化剂用于异丁烯与重氮基乙酸乙酯(EDA)的反应,产物 2,2-二甲基环丙烷羧酸乙酯的 ee 值超过了 99%。



从控制反应的立体化学上看,与烯烃的环氧化反应及氮杂环丙烷化反应相比较,不对称环丙烷化反应难度更高。前两者仅需要单一的对映体控制就能实现反应的立体选择性,而环丙烷化反应多在分子间进行,必须同时实现对反应的非对映控制(产物的顺/反异构)和对映控制(主要产物的 ee 值)。一种选择是使用有位阻的重氮基乙酸酯如 BDA(**323**)<sup>[210]</sup>或 DCM(**324**)<sup>[208]</sup>实现反式异构体的高非对映选择性。例如,CuOTf-**73** 催化

BDA(**323**)对苯乙烯进行不对称环丙烷化反应,产物的 *anti/syn* 比例为 94:6,反式异构体的 ee 值达到 99%<sup>[40b]</sup>。

Katsuki<sup>[211]</sup>报道了手性配体 **325~328** 的不对称环丙烷化反应。例如,手性联吡啶配体同样有效的配体,将 **326** 用于铜络合物催化苯乙烯和重氮基乙酸叔丁酯的反应,反式产物的 ee 值为 92% (图 5-108)。

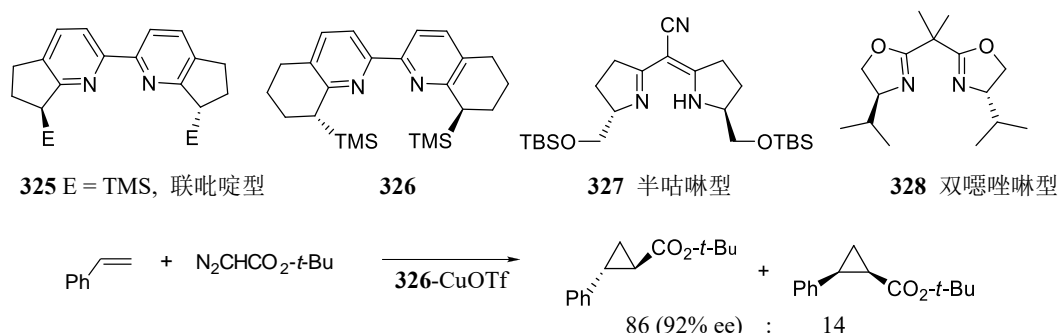
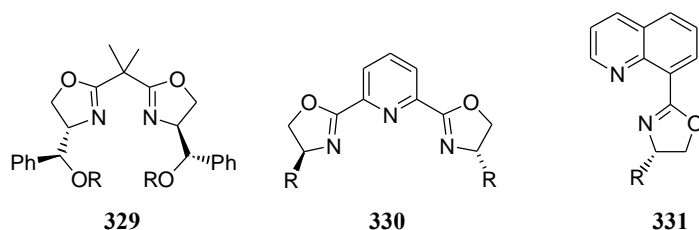


图 5-108

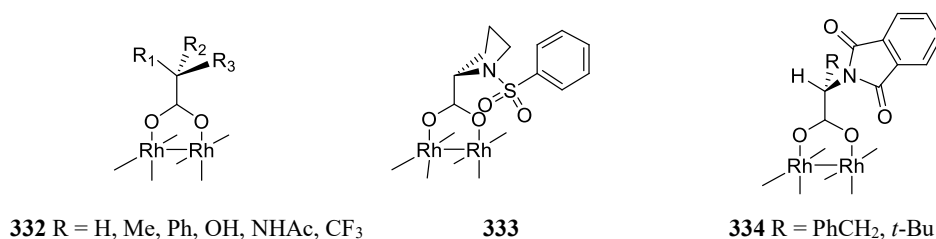
除上面介绍的手性配体 **325~328** 外,含双噁唑啉基吡啶配体 **329~331** 的铜络合物也用于烯烃的不对称环丙烷化反应,但是反应的对映选择性不高<sup>[212]</sup>。



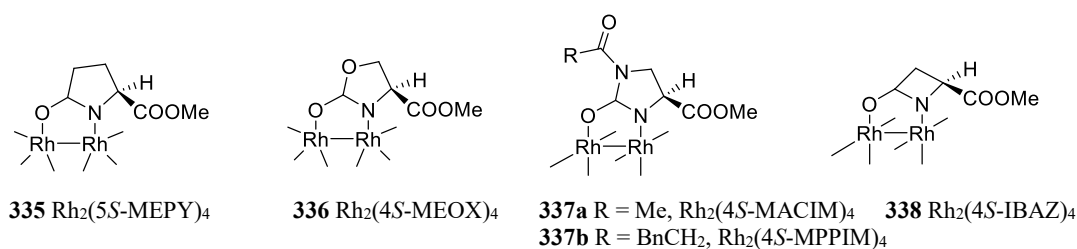
关于手性半咕啉和相关的氮杂环用于不对称催化反应已有若干综述,可供参阅<sup>[213]</sup>。

## 2. 手性单核及双核铑等金属络合物用于不对称环丙烷化反应

早期报道的含羧酸或羧酰胺配体的双核铑(II)的手性催化剂 **332~334**,用于金属卡宾转移的反应,但立体选择性都较差。例如 **332** 用于不对称环丙烷化反应,产物的 ee 值为 12%<sup>[214]</sup>; **333**<sup>[215]</sup>和 **334**<sup>[216]</sup>用于不对称碳碳键生成,产物的 ee 值不超过 40%。



之后发展较好的催化剂是手性羧酰胺配位的双核铑(II)络合物 **335**<sup>[217]</sup>、**336**<sup>[218]</sup>、**337**<sup>[219]</sup>和 **338**<sup>[220]</sup>等。这些催化剂对氧不敏感,可长期贮存,在苯乙烯与重氮基乙酸 *l*-或 *d*-薄荷酯的分子间环丙烷化反应中,其立体选择性略逊于 Aratani 催化剂,是重氮基乙酸酯或重氮基乙酰胺在分子内环丙烷化反应中的有效催化剂(图 5-109)<sup>[221]</sup>。此外,这类络合物还可催化丙炔胺或丙炔卤代物的不对称环丙烷化反应<sup>[222]</sup>。与分子间反应相比,分子内环丙烷化反应的优势在于:由于产物中双环体系环张力的影响,分子内环丙烷化反应只生成一种非对映异构体。Doyle 采用不同的烯基重氮乙酸酯进行分子内环丙烷化反应, **335** 和 **337** 能给出最好的结果。



如图 5-109 所示, 在最简单的分子内进行不对称环丙烷化反应, 当使用(*S*)-**335** 或(*R*)-**335** 为催化剂时, 即使低至 0.1 mol% 的催化剂量, 仍给出很高的不对称诱导作用, 产物 3-噁双环[3.1.0]己烷-2-酮(**339**)的两个对映体的 ee 值均达到 95%。取代的重氨基乙酸烷基丙烯醇酯也得到了  $\geq 90\%$  ee 的类似结果(图 5-110)。关于双核铑络合物用于不对称环丙烷化反应, 可参阅 Doyle 发表的综述文章<sup>[196j]</sup>。除了双核铑不对称催化烯烃与偶氮乙酸酯的环丙烷加成反应外, 其他单核金属如 Rh、Cu、Ru、Co 和 Ir 等络合物也是有效的催化剂<sup>[223]</sup>。

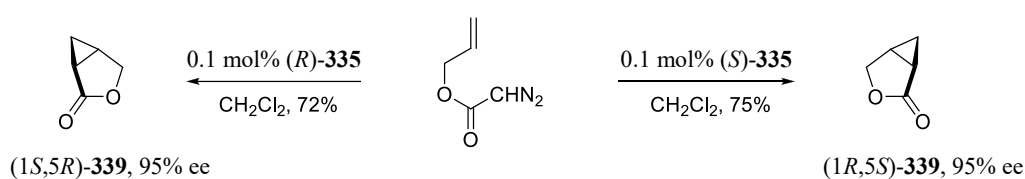


图 5-109

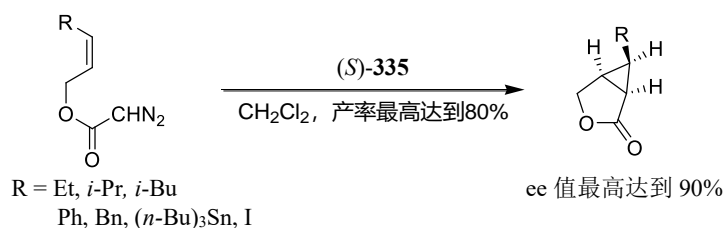


图 5-110

直到 Co(II)-卟啉催化剂报道之前, 构建环丙烷骨架的催化剂中含 Cu 和双核 Rh 的一直位列优秀。就目前而言, Co(II)-卟啉催化剂应用在某些底物的不对称环丙烷化反应, 得到了优异的选择性<sup>[224]</sup>。2003 年至今, Zhang 连续报道了 Co(II)与手性卟啉 **340** 金属自由基催化反应。通过自由基加成反应, 从烯烃制备环丙烷, 得到非常高的选择性<sup>[225]</sup>。如图 5-111 所示, 在报道的 20 余个例子中, 产物 **343** 的产率几乎是定量的, dr 与 ee 值大于 99%。而且, **343** 又很容易转化为环丙烷基羧酸 **344** 或胺 **345**。Zhang 还发现, 该手性卟啉的新配体在其他底物如对甲苯磺酰偶氮甲烷 **346** 和苯乙烯的反应中, 得到非常高的反/顺比和 ee 值。继而他将催化剂 **340** 中酰胺部分中的双甲基环丙烷以四氢呋喃环取代(图 5-112)。呋喃环中的氧原子与酰胺中的氢存在氢键, 分子更具刚性, 形成了良好的手性环境, 是苯乙烯类烯烃与 **346** 的不对称环丙烷化的有效催化剂, 且对苯乙烯类底物普适性高。

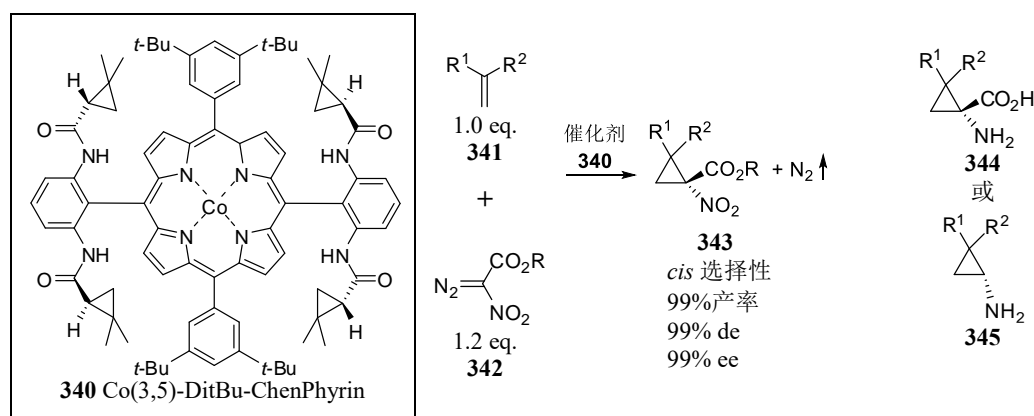


图 5-111



新催化剂将 **340** 催化剂中的环丙烷部分结构改为咪喃结构:

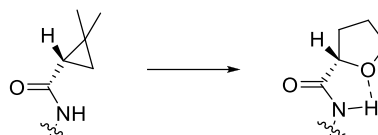


图 5-112

Zhang 又发展了卟啉-Co(II)催化剂[Co(P<sub>2</sub>), **349**], 用于不对称分子内的环丙烷化反应<sup>[226]</sup>(图 5-113)。反应先生成 Co(III)-卡宾自由基中间体, 随后是自由基的加成以及取代步骤, 具有高产率以及极佳的非对映与对映选择性, 对 R<sup>2</sup> 是取代芳基或其他杂环均是适用的。但当底物 **347** 是共轭双烯或顺式烯时, 非对映选择性较差。

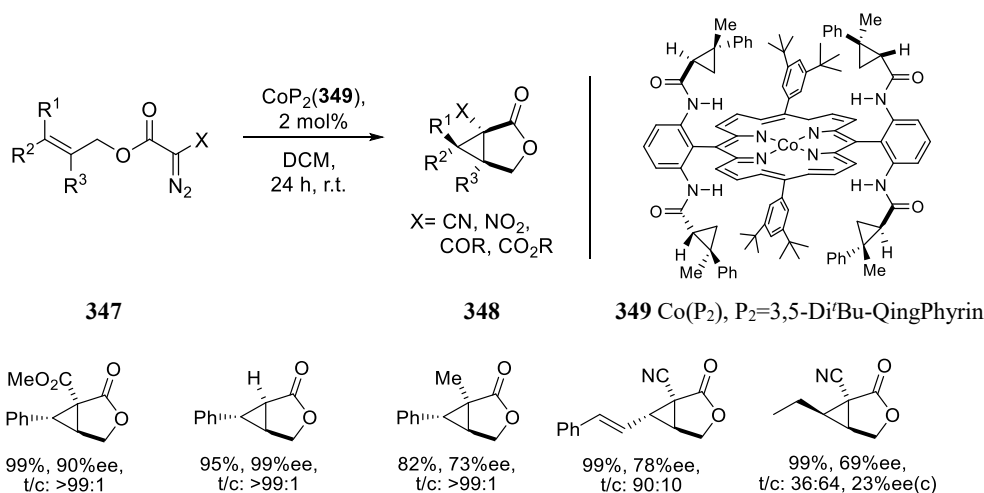


图 5-113

### 5.7.2 不对称 Simmons-Smith 反应

1958 年首次报道的 Simmons-Smith 反应仍是制备环丙烷化合物的常用方法。最初, 用过铜锌合金与二碘甲烷原位产生类卡宾中间体, 对烯烃进行不对称环丙烷化反应。与游离卡宾的反应相比, 该反应副反应少。在 Simmons-Smith 反应中, Cu 的作用仅使 Zn 的表面活化, 但其机理不明。碘代甲基锌起弱亲核试剂



的作用。底物中的烯丙基氧的存在会使反应速率加快，邻近氧原子能对反应的选择性起导向作用。随后发现，有机锌试剂与二卤甲烷的烷基置换制备甲基卡宾试剂，称为 Furukawa 试剂，以及用乙基碘化锌与二卤甲烷的 Sawada 试剂都可用于 Simmons-Smith 反应，其反应条件温和，可在低温下进行。还有就是前述 Wittig 发现的重氮甲烷方法，但不常用。

这类反应最初曾使用含有手性辅基的底物进行。图 5-114 和图 5-115 是反应的实例。图 5-114 的反应中使用光学纯 2,4-戊二醇为手性辅剂<sup>[227]</sup>，图 5-115 使用反式-1,2-环己烷二醇为手性辅剂<sup>[228]</sup>，立体选择性高。

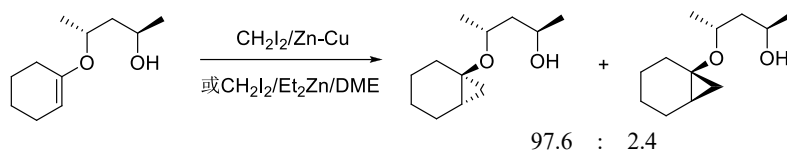
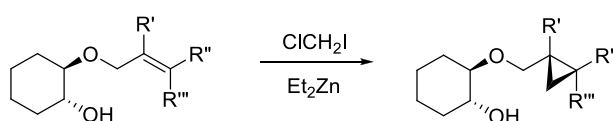


图 5-114



R'	R''	R'''	温度 (°C)	产率 (%)	ds
H	Pr	H	-30	98	21:1
H	H	Pr	-20	97	24:1
H	Me	Me	-30	98	23:1
H	Ph	H	-20	97	24:1
Me	Ph	H	-10 → 0	90	15:1
H	H	CH <sub>2</sub> OTIPS	-20	95	>20:1

图 5-115

Fujisawa 使用化学计量酒石酸二乙酯进行环丙烷化反应，得到中等程度的对映选择性<sup>[229]</sup>。Kobayashi 使用具有 C<sub>2</sub> 对称性的双磺酰胺 **350** 为手性配体进行反应，对映选择性有较大的提高<sup>[230]</sup>。反应的过渡态如图 5-116 右边所示。底物中的羟基与锌(Zn)相连接产生有效的手性环境，控制了反应的对映选择性<sup>[230]</sup>。

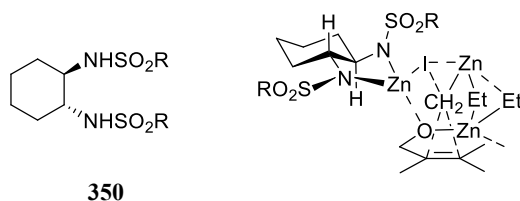


图 5-116

图 5-117 是另一例。以双磺酰胺 **350** 为配体，对烯丙醇类底物进行环丙烷化反应，ee 值高达 89%<sup>[231]</sup>。

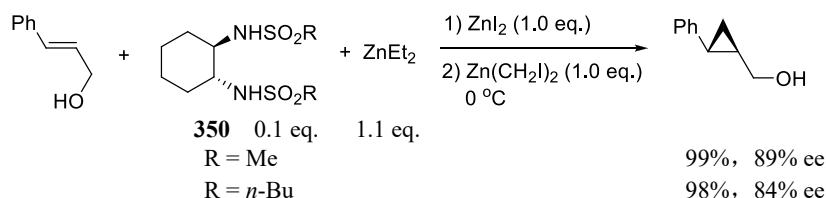


图 5-117

Charette 使用亚化学计量的 TADDOL-Ti 进行 3-芳基烯丙醇的不对称 Simmons-Smith 反应，ee 值高达 91%<sup>[232]</sup>。之后又报道了双官能团手性硼杂二氧环戊烷配体 **351**<sup>[233]</sup>，由 (R,R)-N,N,N',N'-四甲基酒石酸酰胺制备，在烯丙醇类物的不对称环丙烷化反应中得到很高的产率和对映选择性<sup>[234]</sup>。该方法也成功地用于非共轭

和共轭的多烯醇和高烯丙醇的不对称环丙烷化反应。配体 **351** 的成功在于 Lewis 酸性的硼和 Lewis 碱性的酰胺的存在, 使酸性卤代甲基锌试剂和碱性烯丙基金属的烷氧化物络合, 对如烯丙醇、多烯、2,4-二烯-1-醇、高烯丙醇和烯丙胺等的不对称环丙烷化反应均有效<sup>[233]</sup>。例如, 肉桂醇在 **351** 存在下的对映选择性环丙烷化反应, 其过渡态如图 5-118 右边所示。酰胺基团的氧与锌配位使卡宾对 C=C 的进攻呈高的面选择性。

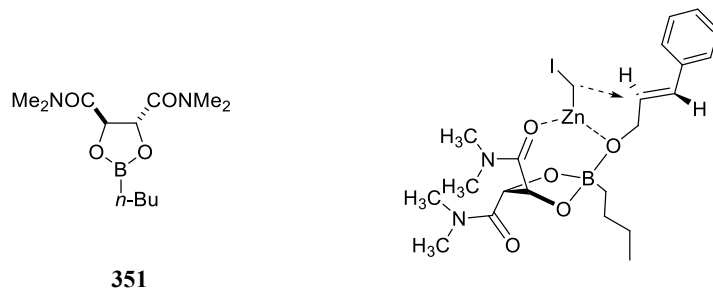


图 5-118

前述 Evans 试剂制得的烯基酰胺手性辅剂, 已成功地应用于 DA 反应<sup>[235]</sup>、反电子需求的 DA 反应<sup>[236]</sup>和环氧化反应<sup>[237]</sup>。近来 Hsung 报道的烯基酰胺 **352**, 作为辅剂控制的 Simmons-Smith 反应, 用于制备环丙基胺<sup>[238]</sup>。反应中用  $\text{ICH}_2\text{Cl}$  作为次甲基源, 比  $\text{ICH}_2\text{I}$  更活泼。Simmons-Smith 反应是亲电性的, 因而应用富电子的 **352** 是合适的。从 **352** 得到 Z 式 **353** 后, 经过环丙烷化反应得到 dr 为 86/14 的 **354**, 然后脱去辅基得 **355**。化合物 **355** 是抗病毒药物(-)-**356** 的关键中间体<sup>[239]</sup>(图 5-119)。

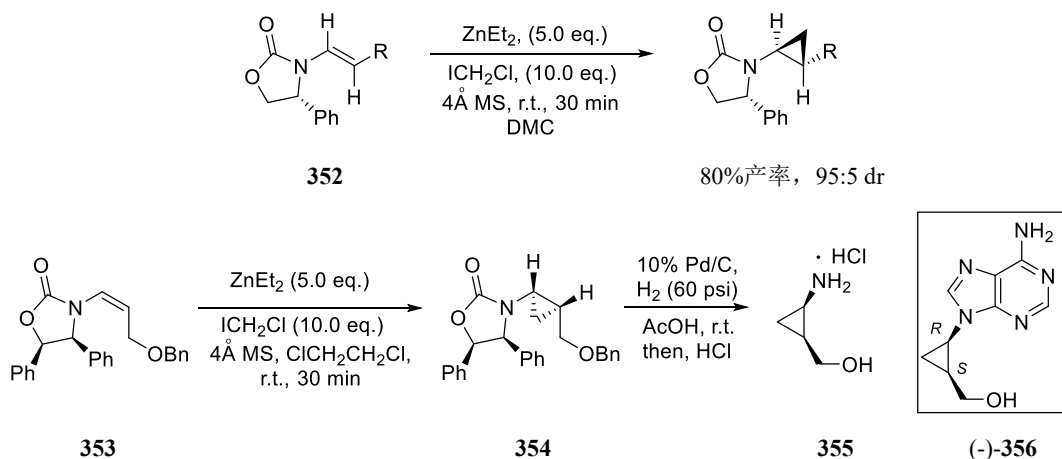
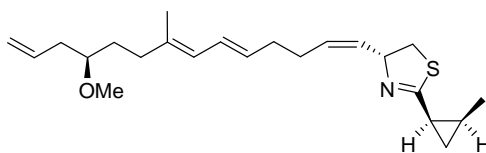


图 5-119

下面是不对称环丙烷化反应在合成具有生物活性分子的其他例子。

Curacin A(**357**)是一种从加勒比蓝藻 *Lyngbya majuscula* 分离得到的抗有丝分裂剂, 分子中的噻唑啉上有带手性的环丙烷环和手性的脂族侧链。该手性环丙烷结构单元可按图 5-120 所示进行构建<sup>[240]</sup>。



357 curacin A, 一种新颖的抗有丝分裂剂

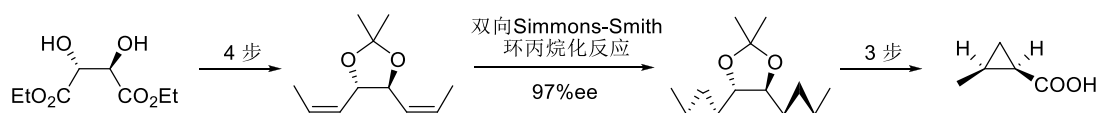


图 5-120

### 5.7.3 有机分子催化的不对称环丙烷化反应

Shi 首次用修饰的二肽，有机催化非官能团化烯烃的不对称 Simmons-Smith 环丙烷化反应<sup>[241]</sup>，得到中等以上的产率和 ee 值(图 5-121)。随后，他们又发展了催化的不对称环丙烷化反应体系<sup>[242]</sup>。

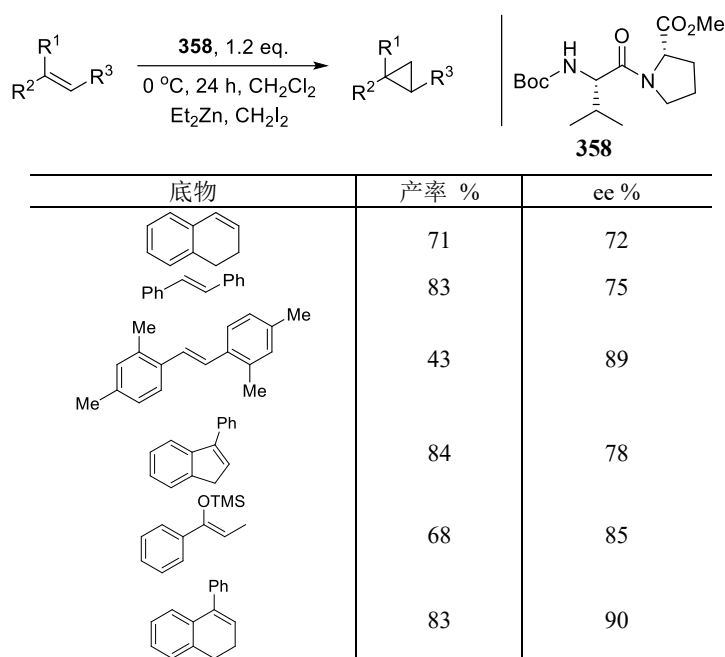


图 5-121

MacMillan 报道了稳定的叶立德与 $\alpha, \beta$ -不饱和醛生成的环丙烷化反应<sup>[243]</sup>，催化剂为二氢吡唑化合物。其概念可追溯到 1965 年 Corey 的报道，当时用稳定的叶立德与亲电试剂生成环氧化物<sup>[244]</sup>。经过对一系列胺化合物的筛选发现，常用的咪唑烷酮 **360** 和 **361** 毫无催化效果，普通的 L-脯氨酸却有 72% 的原料转化和 46% 的 ee 值。又发现二氢吡唑羧酸 **363** 的催化效果最好(图 5-122)，对于一般的 $\alpha, \beta$ -不饱和醛均有效。反应在 20 mol% 的 **363** 存在下，氯仿作为溶剂和 $-10\text{ }^\circ\text{C}$  下进行，得到中等至好的产率和高的对映选择性(89%~96% ee)。但该反应对缺电子烯炔如 $\alpha, \beta$ -不饱和腈、 $\alpha, \beta$ -不饱和硝基化合物和丙二酸酯相连的烯炔是无效的。

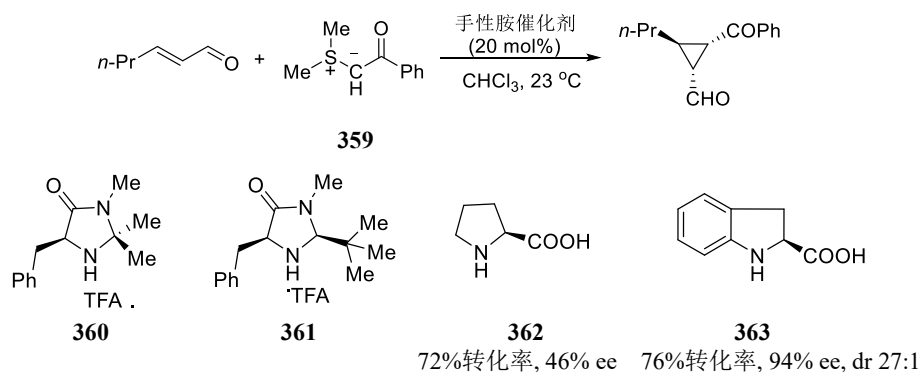


图 5-122

Gaunt<sup>[245]</sup>报道了通过卤代物转变为含氮的铵叶立德的方法。如 **367** 这类金鸡纳碱衍生物为催化剂，在碱性条件下将溴代化合物 **364**，通过铵盐转变为叶立德，然后与 $\alpha,\beta$ -不饱和酮 **365** 反应，可制得反式环丙烷衍生物 **366**(图 5-123)，产率与对映选择性均很高。

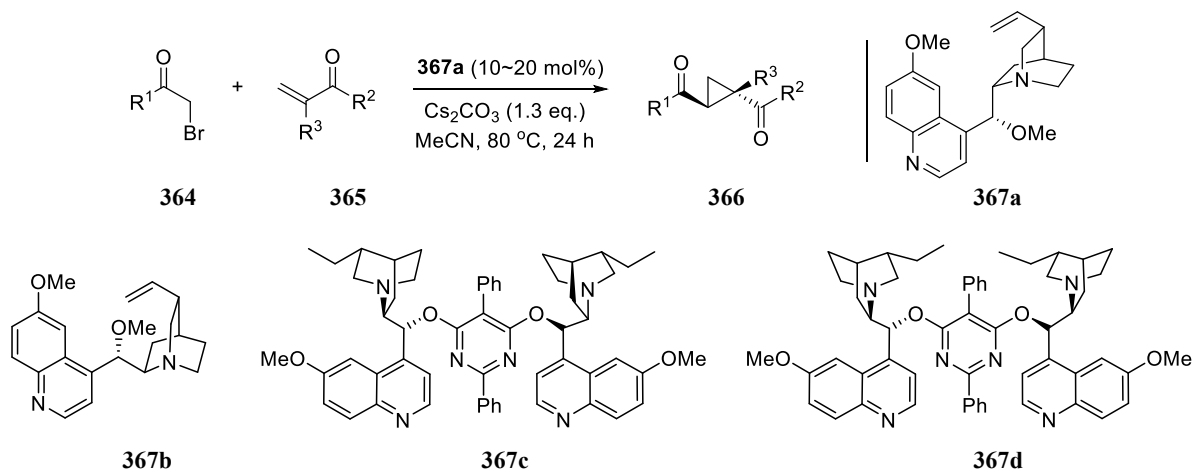


图 5-123

推测其反应机理见图 5-124。 $\alpha$ -溴代羰基化合物 **364** 与三级胺 **367** 进行  $S_N2$  取代，得到铵盐 **I**。在温和的碱性条件下，**I** 去质子生成叶立德 **II**。**II** 对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基的烯烃进行 1,4-加成生成 **III**，最后环化反应生成环丙烷 **366** 和催化剂 **367**。

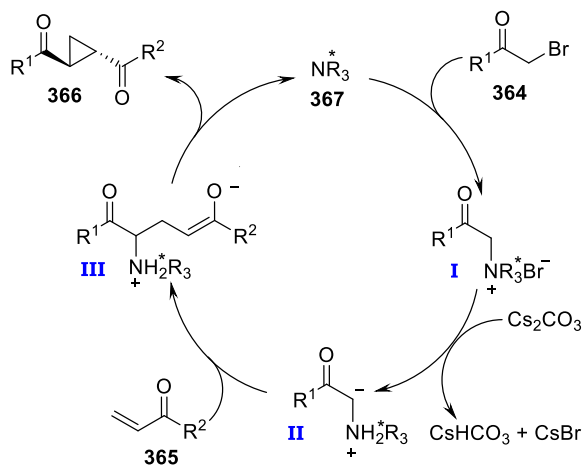
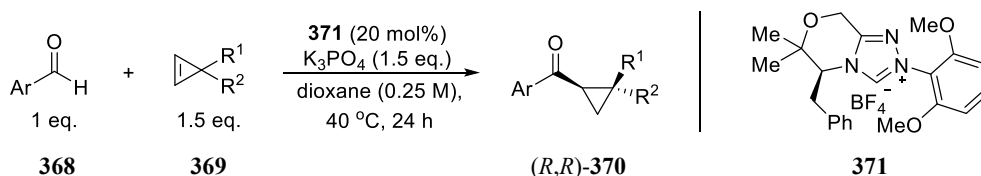


图 5-124

Glorius<sup>[246]</sup>设计了一个新的三唑啉盐 NHC 催化剂 **371**，实现环丙烯烷<sup>[247]</sup>**369** 的芳甲酰化反应，得到环丙烷化合物 **370**(图 5-125)。Dong 报道<sup>[248]</sup>曾用 Rh 催化环丙烯的芳酰化反应，虽有满意的非对映选择性和极佳的对映选择性，但芳基甲醛底物中须有邻位羟基取代。



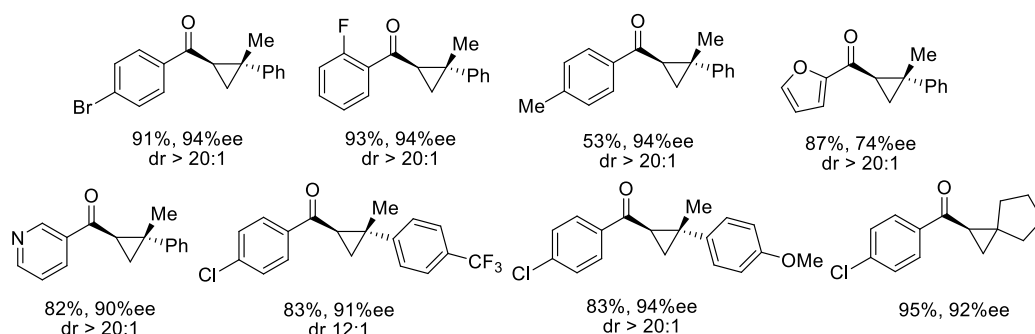


图 5-125

与正离子氮上相连的苯环上邻位杂电子取代基是必要的，既是出于位阻也是电子性质的考虑。图 5-126 是生成五元环的 Breslow 中间体，由苯甲酰生成烯醇体中 *E* 式或 *Z* 式，只要是对烯烃 *Re* 面进攻的，均有利于生成 (*R,R*)-**370**。

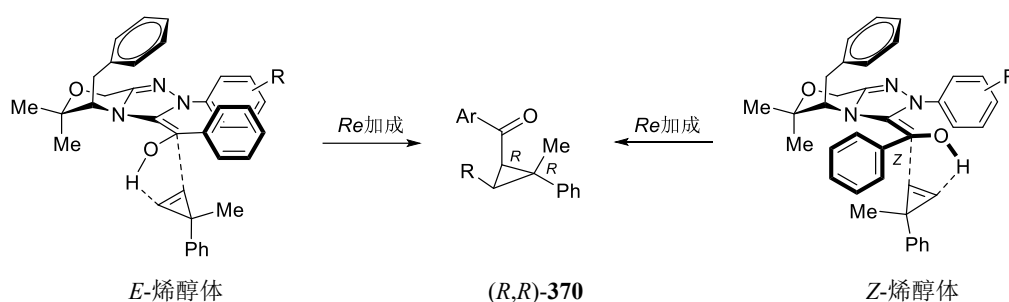


图 5-126

#### 5.7.4 钯、金等催化的环丙烷化反应

另一种环丙烷化反应是  $\pi$ -烯丙基钯(Pd)络合物在亲核加成下的反应。如图 5-127 所示，多数情况下，亲核试剂对烯丙化的  $\pi$ -Pd 物种发生链末端的 C-1 或 C-3 进攻，发生烯丙基烷基化反应。Hegedus 首次报道 Pd 催化的环丙烷反应<sup>[249]</sup>，进攻发生在中间 C-2 位，生成环丙烷化合物。但是，Pd 催化环丙烷反应的高对映选择性的报道不多<sup>[250]</sup>。Hou 报道<sup>[251]</sup>了一个开链酰胺与单取代烯丙基碳酸酯的反应，在 Pd-SiocPhox (**375**)催化下，得到高立体选择性结果。LiCl 的存在对反应的选择性非常重要。反应中各组分最佳比例为 **372**:Pd-L\*(**375**):LHMDS:**373**:LiCl=100:2:4:100:120。当  $R^1$ =Me,  $R^2$ =Ph,  $R^3$ =Me 时，产物的 dr 值为 30:1, ee 值为 98% (图 5-128)。

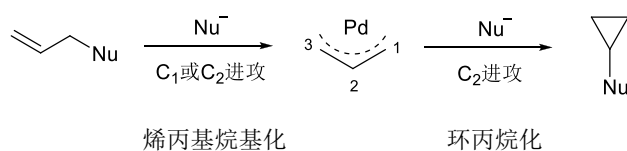


图 5-127

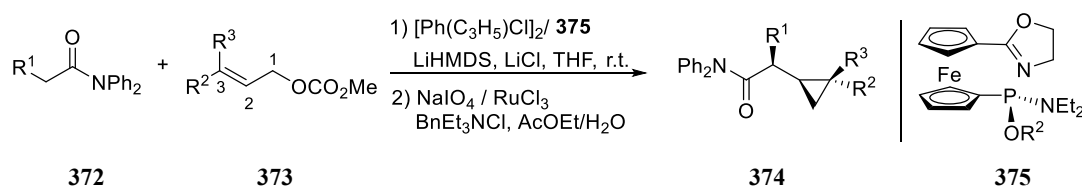


图 5-128

曾有报道 1,5-烯炔或 1,6-烯炔在 Pd 或 Au 催化下转成亲电性的 $\alpha$ -羰基卡宾与烯炔反应制得环丙烷<sup>[252]</sup>, 克服了以往卡宾 **376** 须从 $\alpha$ -羰基偶氮物 **377** 制备因易爆而不安全的不足。如今 Zhang 通过金催化氧化末端炔的办法, 从分子间制得 $\alpha$ -羰基金卡宾中间体 **376**<sup>[253]</sup>, 条件温和(图 5-129), 用于制备双氢化呋喃-3-酮。

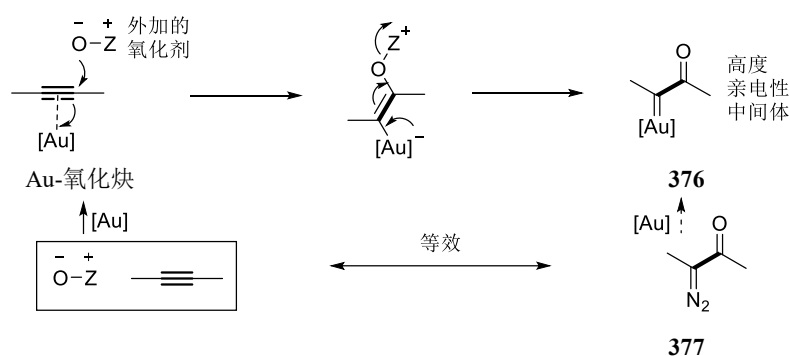


图 5-129 制备金卡宾中间体的方法

Zhang 认为 $\alpha$ -羰基金卡宾比相应的铑卡宾更具亲核性。于是又筛选到  $C_2$  对称的手性 P,N-二齿配体 **381**, 设想由此配体在金卡宾周围造成手性空腔, 实现图 5-130 所示的环丙烷化反应<sup>[254]</sup>。**378** 中的炔基经氧化剂 **379** 的作用, 有取代的炔烃端被氧化, 生成 $\alpha$ -羰基金卡宾, 然后实施分子内的双键加成, 得到产物 **380** 有很高的产率和 ee 值。**378** 中的取代苯环以环烯(五元、六元和七元)或取代烯形式取代, 均可得到好的产率和 ee 值。之前, 用 $\alpha$ -羰基金卡宾 **382** 通过炔氧化制备环丙烷如图 5-131, **382** 的 R 可以是苯基、取代苯基、2-噻吩基和环烯基等, 产物 **383** 有很高的产率和 er 值<sup>[255]</sup>。

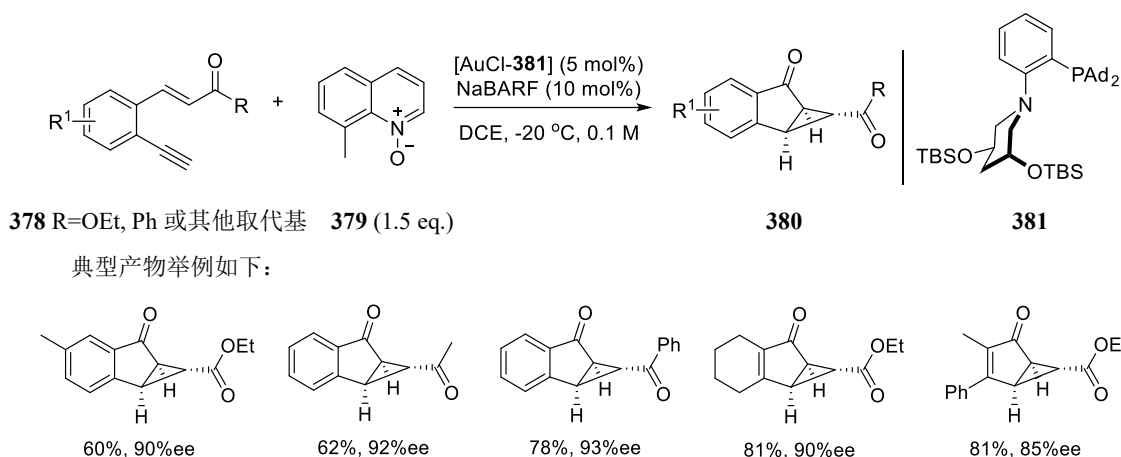


图 5-130

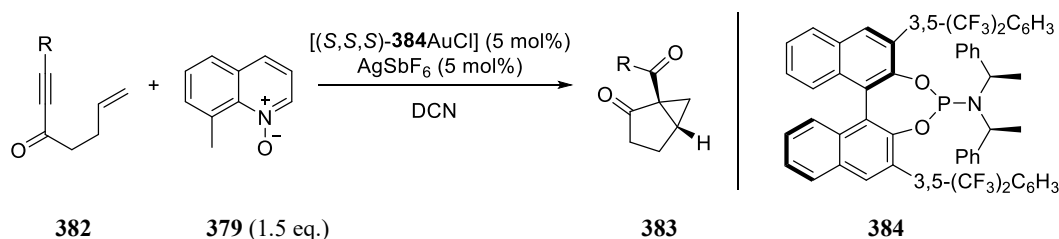
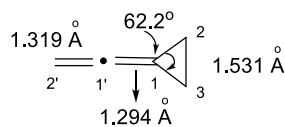


图 5-131

值得一提的是, 显然亚乙烯基环丙烷(vinyldenecyclopropanes, VDCPs)是最具有张力的小环化合物。VDCP (**385**)的键角为  $62.2^\circ$ , 相比环丙烷的( $60^\circ$ )大, 比亚甲基环丙烷的(methylenecyclopropane,  $63.9^\circ$ )小, 与

一般的联烯相比,  $C_1-C_1'$ 键要强, 而  $C_1'-C_2'$ 键显得弱。VDCP 不如通常所想象的稳定, 因而在光照、热及 Lewis 酸、Brønsted 酸处理时会表现出独特的反应性, 可以期待在不对称合成中会有报道<sup>[256]</sup>。



385

环丙烯烷在有机合成中也是重要的合成单元<sup>[257]</sup>。合成方法分为三类: 1) 乙烯叠氮物的热或光的去氮反应, 但起始物非常不稳定; 2) 氮杂环丙烷的消除反应, 即 Neber 类反应, 反应底物有限; 3) 过渡金属催化的脱羧反应。下述有效的合成方法之一是金属催化偶氮化合物与炔烃的不对称环丙烯化反应。报道中金属为 Rh(II) 居多, 也有用 Co(II) 和 Ir(II) 的。具有挑战性的是非末端炔烃的不对称环丙烯化反应, Davies 首先发现了  $Ag^+$  可催化该反应(图 5-132)<sup>[258]</sup>。由于芳基偶氮酯是优秀的卡宾前体, 生成银(Ag)键的供体/受体。卡宾比相应的铑(Rh)活性更高, 亲电性更强, 对另一反应组份的位阻要低。

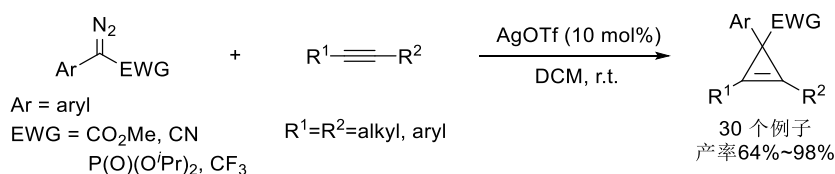
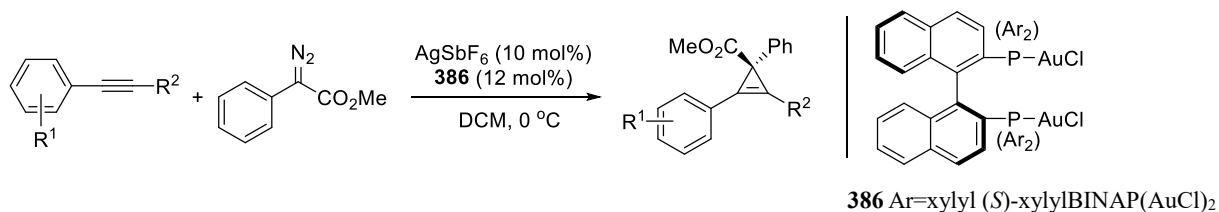


图 5-132

受手性 Ag(I) 膦络合物在一系列碳碳成键中被广泛研究和应用的启发, Davies 筛选了配体后发现上述反应可以实现不对称控制<sup>[259]</sup>。反应中用到  $AgSbF_6$  激活的双金属催化剂 **386**, 结果如图 5-133。



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	产率(%)	ee (%)
H	Me	81	93
H	Et	68	90
H	<i>i</i> -Bu	70	94
H	Cy	83	86
H	<i>n</i> -Bu	72	90
H	CH <sub>2</sub> OTBS	62	98
H	CH <sub>2</sub> Cy	78	92
H	CH <sub>2</sub> CHCH <sub>3</sub>	58	96
<i>p</i> -Br	<i>n</i> -Bu	76	89
<i>o</i> -Me	<i>n</i> -Bu	75	93

图 5-133

关于不对称环丙烯化反应的新方法参考综述<sup>[260]</sup>, 手性氮杂环丙烷的合成见第 6 章。此外, 铜催化联炔基三元环(含 C、N、O)开环生成联烯或烯基硼酸酯的研究参见文献<sup>[261]</sup>。

## 5.8 [2+2]环加成反应和 Nazarov 反应

有些天然产物或药物分子具有四元环骨架<sup>[262]</sup>, 如神经痛药物(-)-incarvilleine。Frontier 通过铈催化下咪喃不对称 Nazarov 去芳构环化, 完成从八角茴香中分离得到的神经活性分子 Merrilactone A 的全合成<sup>[263]</sup>。[2+2]成四元环反应的例子相对较少<sup>[264]</sup>。含 C-C  $\pi$ 键 2 个底物的[2+2]反应是提供环丁烷、环丁烯的首选策略。但从轨道对称守恒理论来说, 热力学上不利, 因此直接从烯烃或炔烃来制备仍有许多限制。多数情况下, 须通过偶极化 2 个底物来完成[2+2]反应<sup>[265]</sup>。生成的环丁烯可开环产生扩环物或 1,3-丁二烯。催化剂 **37** 由二异丙氧基二氯化钛和酒石酸衍生物手性二醇原位生成, 它由 Narasaka 首先使用, 故而也称为 **Narasaka 催化剂**。这类催化剂除了可以进行前述不对称 DA 反应之外, 在不对称[2+2]环加成反应中也有应用。如图 5-134 所示, 带有烷硫基的烯烃如烯酮二硫代缩醛、烯炔硫化物和炔炔硫化物等与缺电子烯烃反应得到相应的环丁烷或亚甲基环丁烷衍生物, 产率和 ee 值都大于 98%<sup>[266]</sup>。

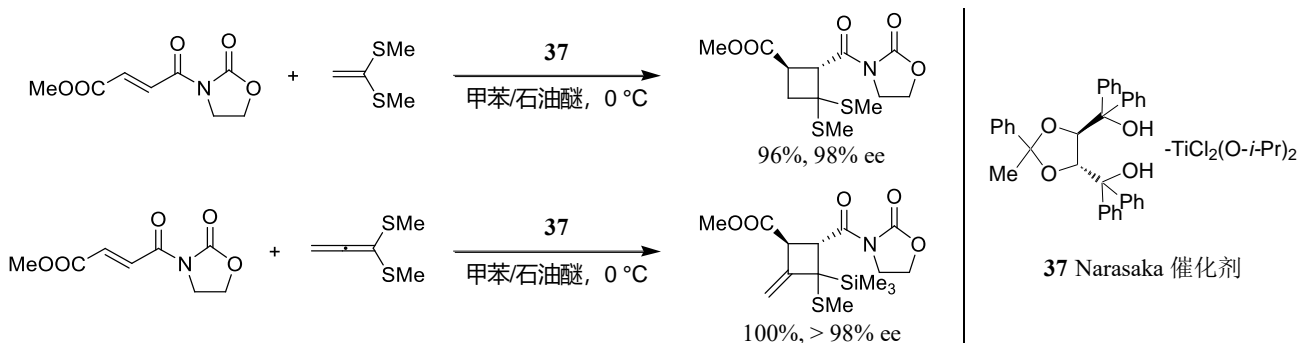


图 5-134

$\alpha,\beta$ -不饱和醛和硝基烯烃在胺催化下, 通常发生 Michael 加成反应(图 5-135a)。但是, 在双胺催化剂的存在下, 如果可以将 $\alpha,\beta$ -不饱和醛烯醇化, 避开 $\alpha$ -位点的 Michael-类型反应, 将反应发生在亚胺离子的 $\gamma$ -位上, 则就能实现[2+2]环加成反应(图 5-135b)<sup>[267]</sup>。

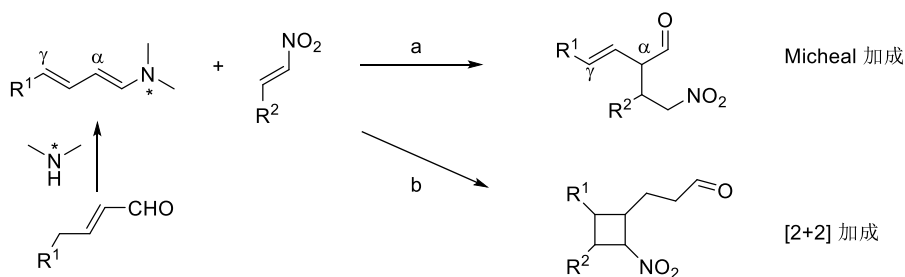


图 5-135

Vicario 用手性胺 **387** 与非手性硫脲 **388** 的组合, 作为活化醛 **389** 与硝基烯烃 **390** 的双功能催化剂, 胺 **387** 与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛 **389** 生成双烯胺, **388** 可以与硝基烯烃形成氢键, 实施了[2+2]环加成反应, 得到产物 **391**(图 5-136)<sup>[268]</sup>。反应对芳基取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛是有效的, 所报道的 12 例中, 产率最高为 90%, ee 值最高为 95%。当  $R^1$  和  $R^2$  为 Ph, 产率为 86%, ee 值为 91%; 当  $R^1$  为 Et,  $R^2$  为 Ph, 则产率为 38%, ee 值为 85%。相关反应参见文献<sup>[269]</sup>。



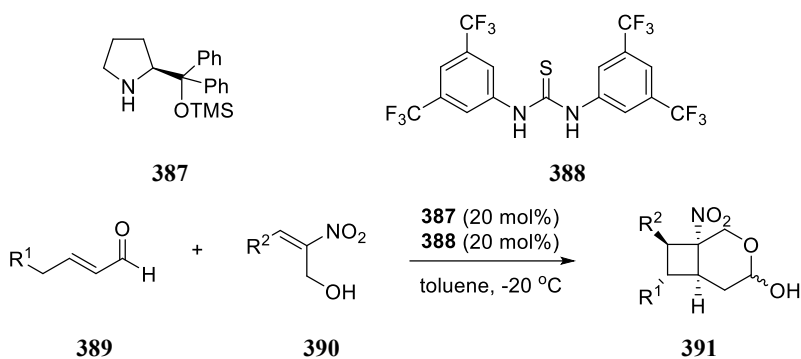
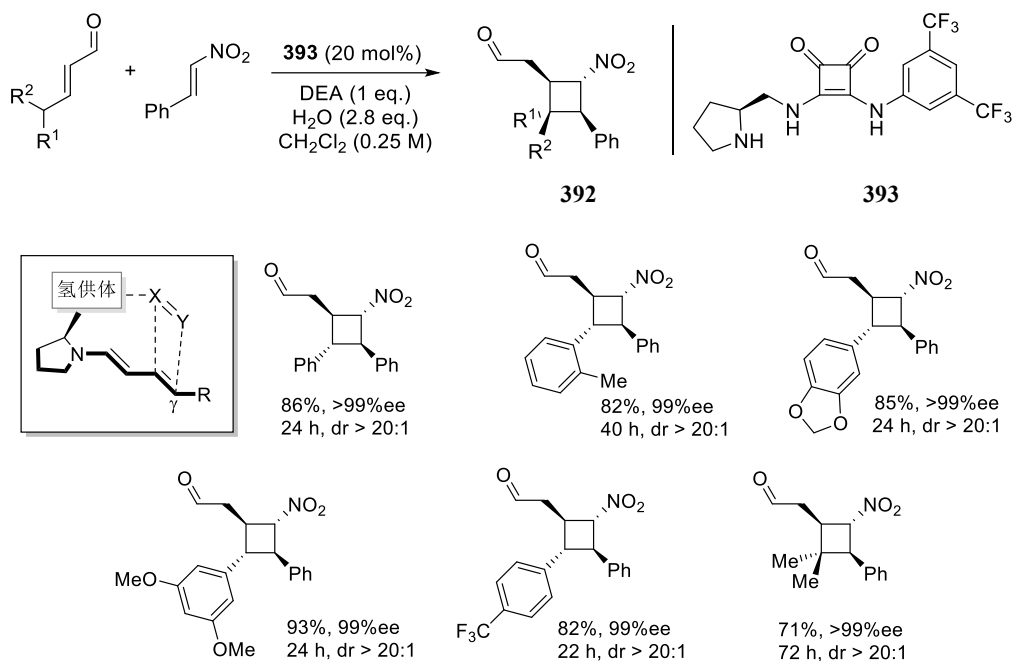
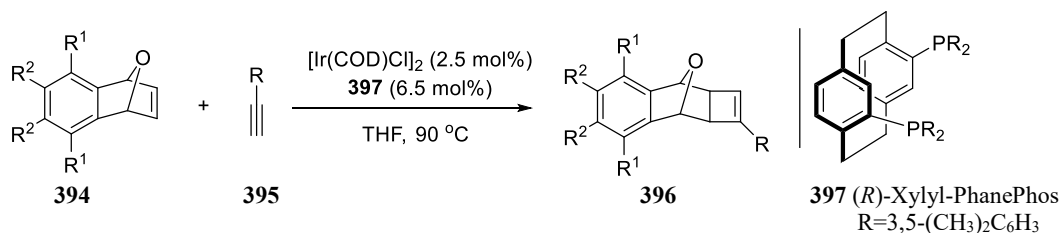


图 5-136

有机催化[2+2]环加成反应还用到手性仲胺和氢键供体导向相结合的双功能四方胺催化剂 **393**，催化 $\alpha,\beta$ -烯醛与缺电子的硝基烯烃加成，得到多取代 4 个手性中心的环丁烷 **392**，ee 值优异。不饱和醛可以是芳基或烷基<sup>[270]</sup>。如图 5-137 所示催化剂 **393** 的吡咯胺与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛形成双烯胺活化的亚胺，催化剂分子中的氢供体又活化了硝基烯烃中的双键。**393** 称为四方胺，一些实例中催化剂用量少且反应可在水相中进行<sup>[271]</sup>。

图 5-137 **393** 催化的[2+2]反应及产物

由于含氧双环烯的特殊活性，可与末端炔烃发生[2+2]的四元环成环反应。其成环产物可通过开环、环加成以及羟炔基化等化学转化，成为有机合成的关注点<sup>[272]</sup>。Shao 首次发展了 Ir-配体 **397** 催化的含氧双环烯 **394** 与末端炔 **395** 的[2+2]反应<sup>[273]</sup>，得到单一的 *exo*-**396** 产物，ee 值在 94%~99%。但反应底物的普适性不够，当 R 为 CO<sub>2</sub>Me 或 -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> 时，反应基本上不发生。



394		395 R	产率(%)	ee (%)
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>			
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	79	99
H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	70	97
H	H	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	61	98
H	H	3-CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57	96
H	H	3,5-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	60	98
MeO	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60	98
H	Me	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	63	94

光照诱导的不对称催化[2+2]环化反应也值得了解<sup>[274]</sup>。Bach 注意到手性砌块(+)-**398** 与非手性酰胺或氮杂内酯形成由氢键引起的超分子络合物形态，由此用来进行异喹啉(含酰胺) **399** 与烯烃的光照催化[2+2]环化反应，得到高对映选择性、高产率和 dr、ee 值的环丁烷产物 **400**<sup>[275]</sup>(图 5-138)。

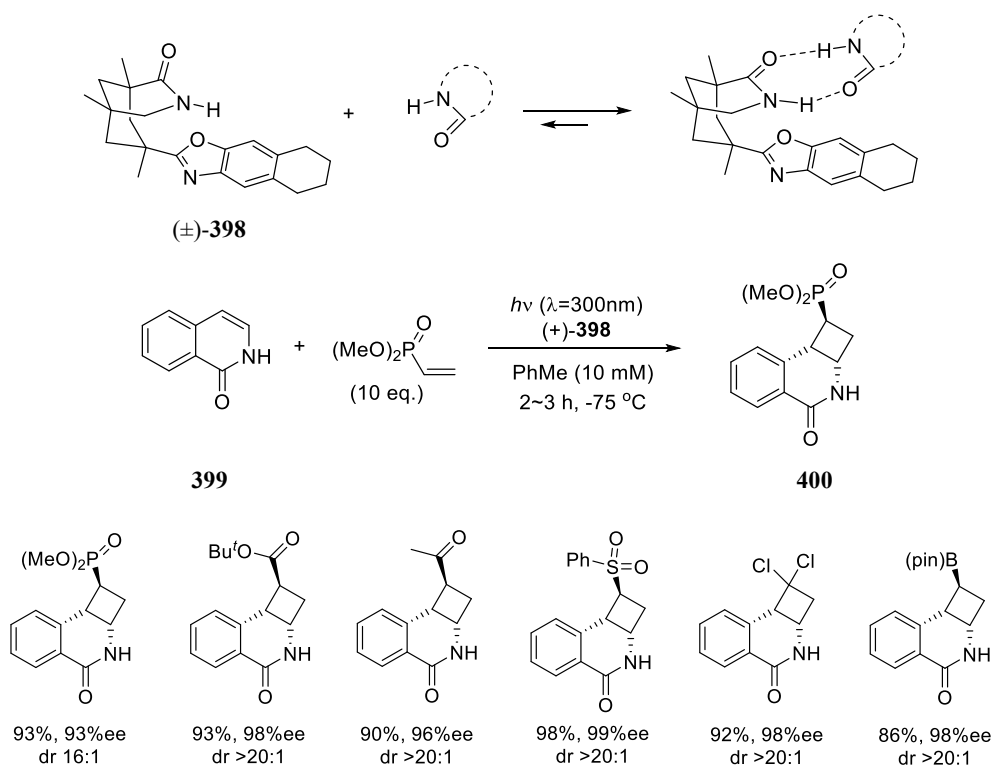


图 5-138

如前所述，二个不同烯烃之间的分子间[2+2]光照环加成反应是合成环丁烷最直接的方法。关键点是需要找到一条途径，某一烯烃底物一旦被光激发到单线态或三态后，立即与催化剂如手性 Brønsted 酸结合。Bach<sup>[276]</sup>发现 *N,O*-缩醛经质子化后与亚铵离子呈可逆互变态(图 5-139)，并且从能垒上说，铵盐 **c** 更为稳定。所用到手性磷酸催化剂不仅为底物提供了必须的三重态，而且保证了所需的高对映面选择性的要求，反应结果如图 5-140 所示。

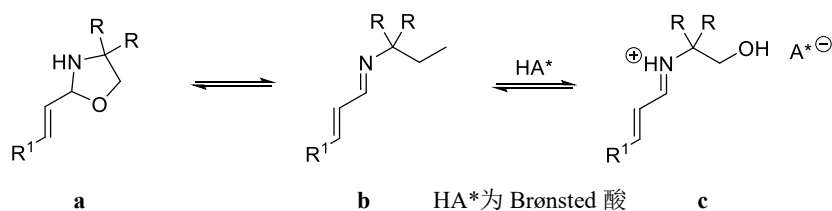


图 5-139

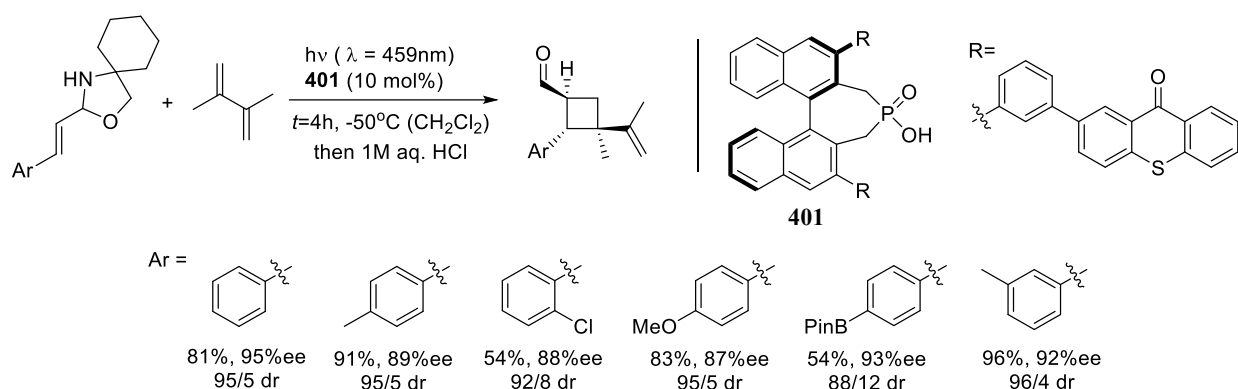
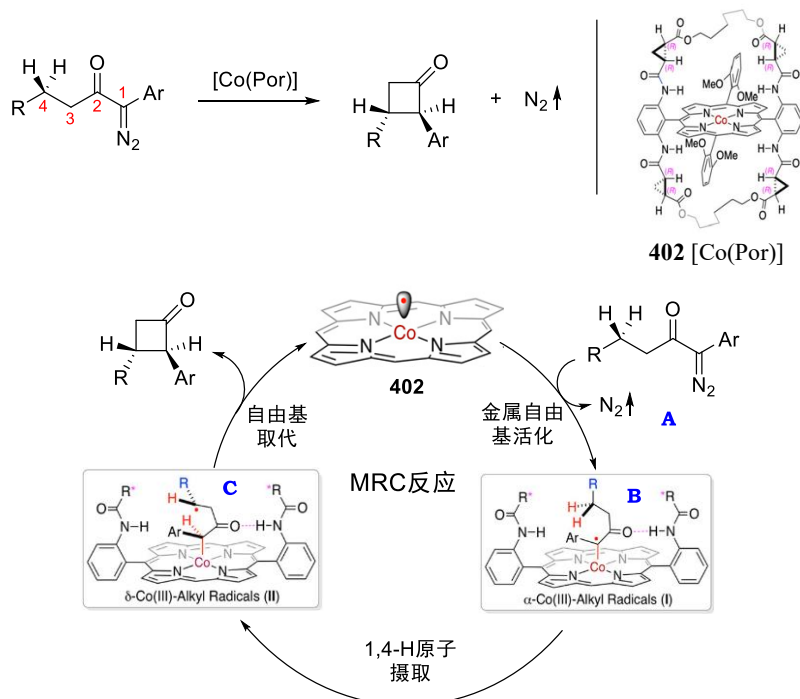


图 5-140

另外一个构成四员环的方法是用到金属自由基催化反应(Metalloradical catalysis, MRC), 通过金属稳定的有机体自由基, 摄取邻近 4 位 C-H 键上的氢原子, 制备四元环合物。Zhang 发现<sup>[277]</sup>稳定的手性  $D_2$  对称性酰胺卟啉[402,  $\text{Co}^{\text{II}}(\text{D}_2\text{-Pro}^*)$ ]能活化偶氮化合物(A), 生成 Co-稳定的自由基(B), 该自由基又能摄取 1,4-C-H 上的氢原子生成 C, 实施如图 5-141 所示的催化不对称环丁酮制备, 有很好的产率和 ee 值。

图 5-141  $\text{Co}^{\text{II}}$  金属自由基催化 1,4-C-H 烷基化自由基反应构建环丁酮

炔胺是很有用的一种含氮合成子, 可进行 $\alpha$ 或 $\beta$ 位的加成氧化或还原偶联、关环复分解或加成等一系列反应<sup>[278]</sup>。一个直接应用炔胺的反应称为 Ficini 反应<sup>[279]</sup>, 即炔胺与环烯酮的加热[2+2]成环反应。Mezzetti 报道了首例不对称 Ficini 反应, 即活化的 Ru/PNNP(406)催化的炔胺与环烯酮酯的[2+2]环加成反应<sup>[280]</sup>。他曾用  $(\text{Et}_3\text{O})\text{PF}_6$  活化 406 得到离子型催化剂, 催化一系列双烯与环烯酮酯 403 进行不对称[4+2]环加成反应<sup>[281]</sup>。如今拓展到用于上述环烯酮酯 403 与炔胺 404 的[2+2]反应, 得到胺基环丁烯 405, 有高产率及对映选择性。404 中  $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$  分别为一个推电子基团和一个吸电子基团, 其中  $\text{R}^1$  应是有空间位阻的大基团(如  $c\text{-C}_5\text{H}_{11}$  或 Ph), 403 中是叔丁酯而不是乙酯, 才能获得高的对映选择性。另外,  $\text{R}^1$  是推电子性质才有高的产率(图 5-142)。

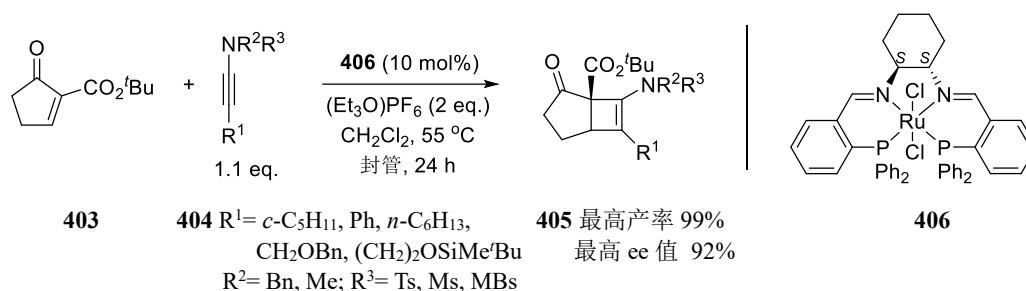


图 5-142

[2+2]环化反应中另一个重要的反应是 **Staudinger** 烯酮环加成<sup>[282]</sup>, 即烯酮与亚胺的环加成, 生成β-内酰胺<sup>[283]</sup>。其他一些诸如烯炔、羟基化合物也可与烯酮反应分别生成环丁酮或β-丁内酯。这些化合物, 尤其是β-内酰胺在医药上的重要性不言而喻。β-内酰胺生成机理各有表述, 涉及[2+2]加成反应, 又生成两个手性中心, 但至今仍未被充分阐明。

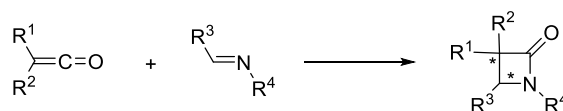


图 5-143 烯酮与亚胺的环加成反应

联烯酮与亚胺反应是合成β-内酰胺的方法。如图 5-144, **407** 与催化剂苯甲酰化奎宁试剂 **408** (BQ) 生成烯酮 **409** (与烯醇体 **410** 平衡存在)。考虑到另一反应底物亚胺 **412** 的反应活性不够, 该反应时间过长, 会生一些多聚体副产物, 因此, 添加催化量的  $\text{In}(\text{OTf})_3$  作为 Lewis 酸, 将 **412** 转为 **413**, 使得亚胺更具有亲电性, 提高了[2+2]反应的速率, 产物 **411** 的一些实例如图 5-144<sup>[284]</sup>。

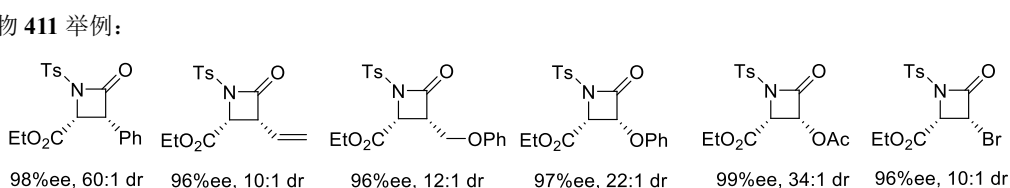
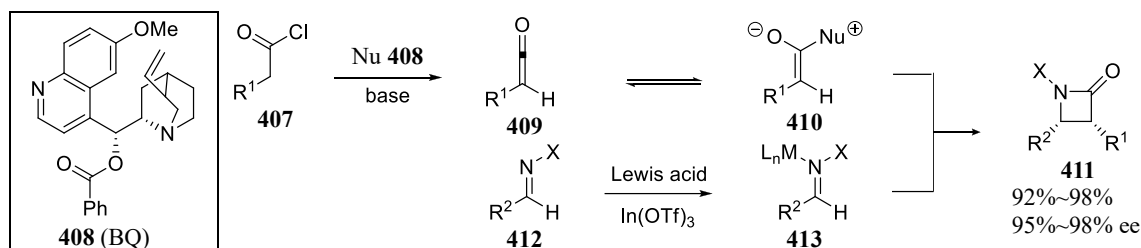


图 5-144 串激 Lewis 酸亲核试剂催化的β-内酰胺合成

**Nazarov** 成环反应通常认为是戊二烯基正离子的  $4\pi$ 电子顺旋环合反应<sup>[285]</sup>, 能立体选择性地合成多取代的环戊烯酮, 同时生成 2 个甚至 3 个手性中心。要求在反应中能产生  $4\pi$ 电子中间体化合物及活化反应底物。如图 5-145 所示, 在酸催化条件下, 产物以反式为主。

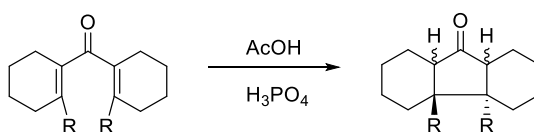


图 5-145

如图 5-146 所示, 首先是 Lewis 酸与底物 **414** 的羰基络合形成五碳二烯阳离子 **415**, 然后才是经过环合失去质子得到化合物 **416**。此时, **415** 环合后也可被一个亲核试剂捕获得到化合物 **417**。

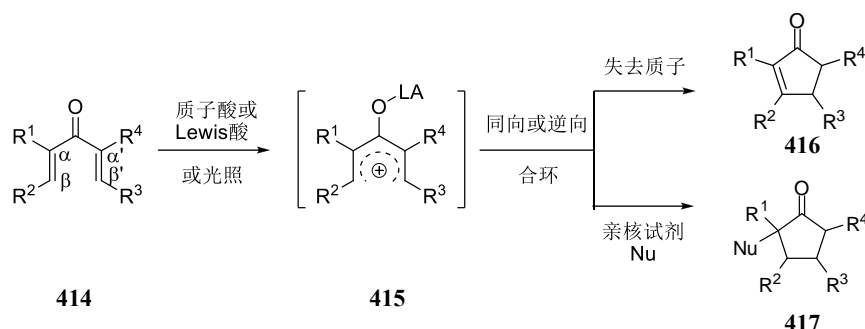


图 5-146 Lewis 酸催化的 Nazarov 反应模式

控制对映选择性的困难在于反应机理的复杂性, 这包括了质子的失与得的步骤; 同时在反应速率较低的情况下, 产物易消旋;  $4\pi$  电子成环时, 可通过顺时针或逆时针进行, 因此当乙烯酮为底物时会有立体异构体产生。另外, 还需要化学计量的 Lewis 酸作催化剂, 这意味着催化剂的循环较难实现。

直到 2003 年, 才由 Aggarwal 报道了不对称催化的 Nazarov 反应<sup>[286]</sup>。其报道的两个有效的配体 **420a** 和 **420b**, 使反应产物 **419** 有较高的 ee 值 (图 5-147)。

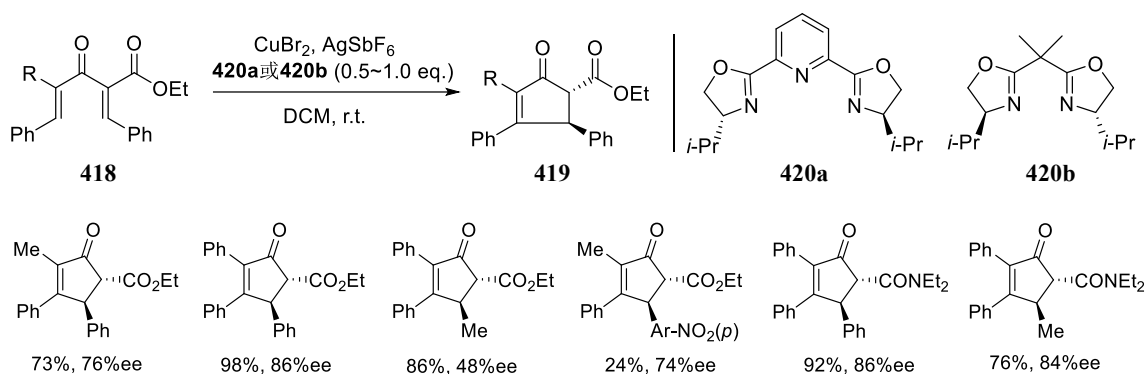


图 5-147 手性配体 **420** 用于 Nazarov 反应的结果

之后, Rueping 报道了一个 Brønsted 酸(**155**)催化的 Nazarov 反应<sup>[287]</sup>, 其结果如图 5-148。

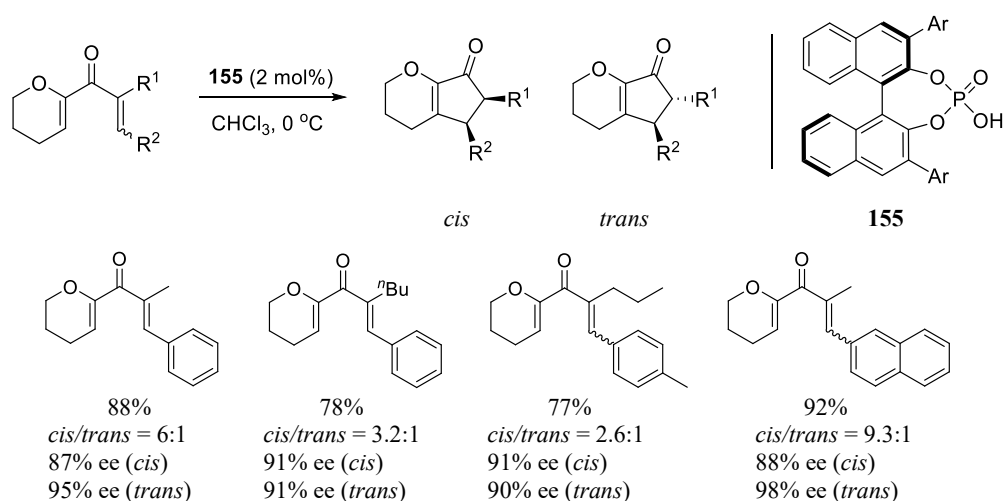


图 5-148

烯酮与烯烃的[2+2]环加成反应可从热力学方法改为 Lewis 酸如  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  诱导的方法。在图 5-149 中, 目

前虽然未见不对称催化的实例，但是合成的环丁烷酮是很有用的合成子<sup>[288]</sup>。

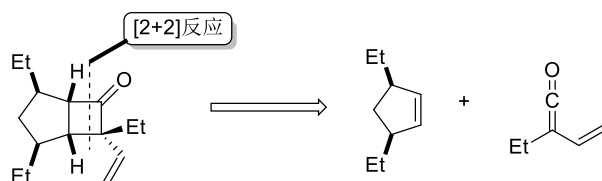


图 5-149

一个对映选择性氟代反应的例子如图 5-150 所示<sup>[289]</sup>，在环合去质子后，与亲电氟代反应相结合得到 **421**，所用的催化剂是 **422**。该反应的机理是通过铜离子与氧成键，与羰基配位的烯基碳正离子成环(图 5-150)。这类反应的其他例子见文献<sup>[290]</sup>。

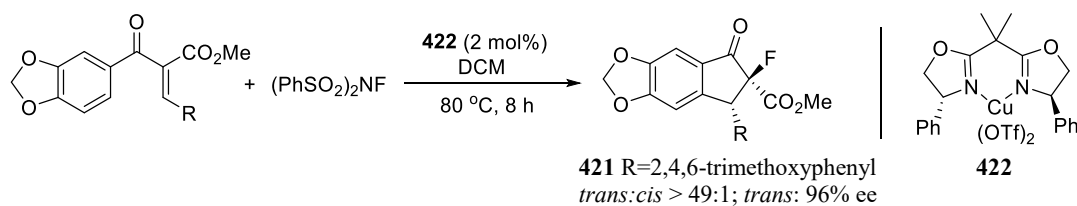
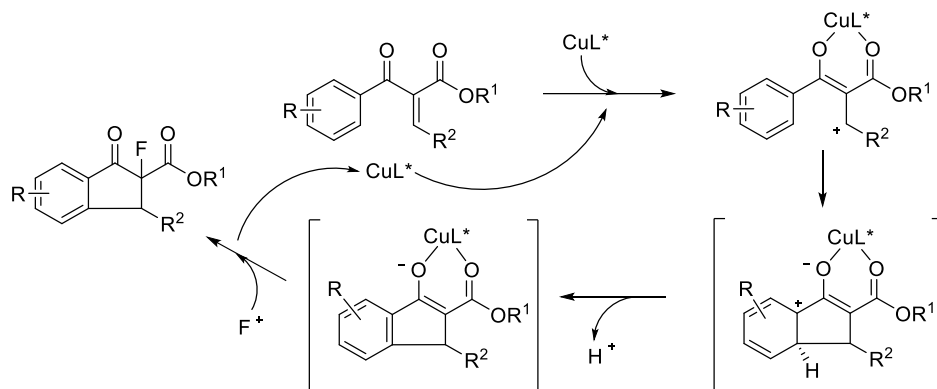
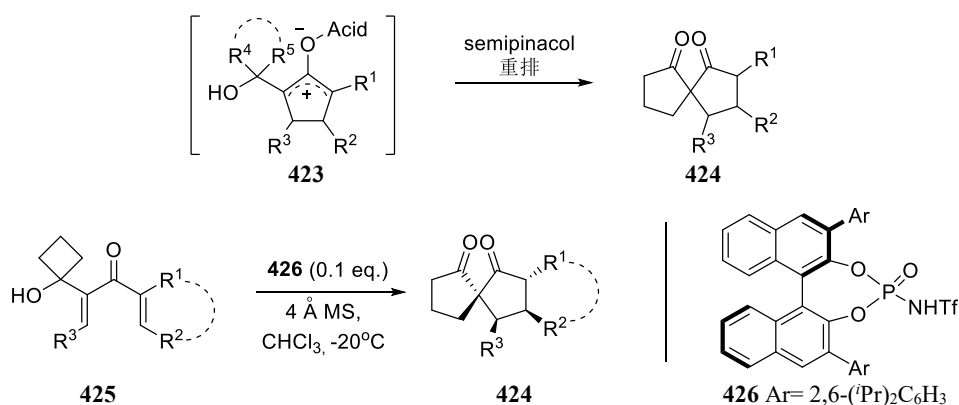


图 5-150



通常 Nazarov 环合反应要求用到强酸条件。Tius 发展了有机催化的不对称双酮的环化反应，采用兼具 Brønsted 酸和 Lewis 碱双功能的硫脲型胺类催化剂，反应有良好的产率和极佳的立体选择性<sup>[291]</sup>。

Tu 设想在图 5-146 的 **415** 阳离子中，如果有氧烯丙基结构 **423**，将是引起后续半频哪醇重排的必须条件，得到螺环[4,4]壬烷双酮骨架 **424**<sup>[292]</sup>。经过筛选发现以 *N*-三氟磷酰胺 **426** 为强 Brønsted 酸(0.1%当量)，催化底物 **425** 的串激 Nazarov 反应及半频哪醇重排，得到壬烷双酮 **424**。在 4 Å 分子筛存在下，低温环境下即得到高产率和出色的对映/非对映选择性(图 5-151)。



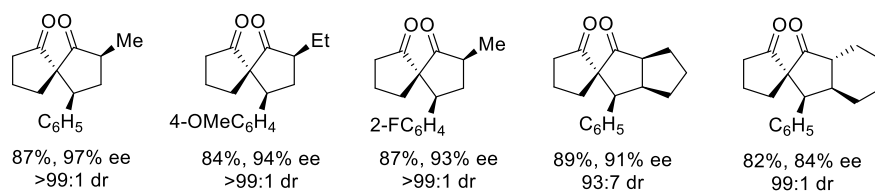


图 5-151

如前所述, Nazarov 环化反应经历正离子中间体, 易发生碳正离子的 $\beta$ -氢消除, 因此在已有的报道中均在底物引入芳环或环状烯烃, 或通过两侧烯烃上取代基的电子效应, 以稳定碳正离子及控制双键的区域选择性。Denmark 曾报道<sup>[293]</sup>在底物中引入硅基, 利用硅基的 $\beta$ -效应起稳定碳正离子的作用, 然后硅基消去, 但反应的活性较低。之后, Zhu 和 Zhou<sup>[294]</sup>利用强 Lewis 酸和手性 Brønsted 酸的协同作用, 实现硅基导向的不对称 Nazarov 环化反应(图 5-152)。反应底物的普适性宽, 双键区域选择性极佳, ee 值高。

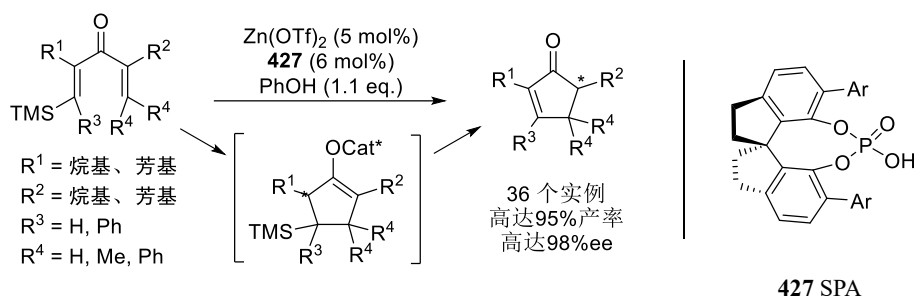


图 5-152

不对称 Nazarov 反应报道可参见综述<sup>[295]</sup>。

## 5.9 不对称烯反应

烯反应(ene reaction)是生成 C-C 键的有效方法之一。1943 年由 Alder 提出, 并于 1950 年奠定了其反应的地位<sup>[296]</sup>。Ene 反应是具烯丙基的双键与缺电子的双键体(亲 ene 体)之间成键, 生成新的 $\sigma$ 键和 $\pi$ 键, 其中发生 X=Y 键转移和[1,5]氢的迁移(图 5-153)。因此, 如果烯丙基 C(1)的 C-H 键及 X=Y 的 $\pi$ 键得到活化, 则可通过 6 电子的周环反应, 形成新的 Y-H 和 X-C 的 $\sigma$ 键。通常亲核体具有较低的 LUMO (lowest unoccupied molecular orbital)有利于 Alder-ene 反应, 因此将要提到酰基亚硝基物种 RC(O)N=O (acylnitroso)。具备低 LUMO 条件, 有利于从高电子烯烃的电子迁移过程。

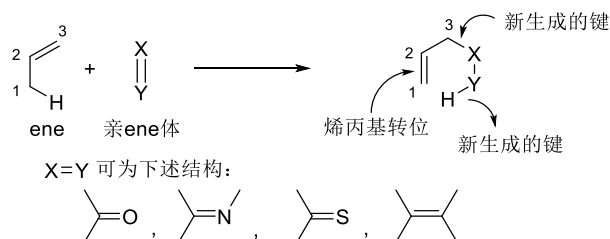


图 5-153 Ene 反应及生成产物的示意图

在反应机理上, 烯反应(ene 反应)更像 Diels-Alder 反应。不同的是, 在 ene 反应中烯丙基氢的 2 个 $\sigma$ (C-H)电子代替了 DA 反应中双烯的 2 个 $\pi$ 电子。Ene 反应中, 贫电子的亲 ene 体有利于反应的进行。与加热驱动的 ene 反应不同, Lewis 酸诱导的 ene 反应中, 双键与烯丙基氢的立体位阻是首位的。Ene 反应可分为全

碳 ene 反应(碳 ene 和碳亲 ene 体间的反应)和杂 ene 反应(在 ene 或亲 ene 体中至少有一个杂原子)。羰基 ene 的反应研究较早也较多,加热的 ene 反应需要较高的温度,研究较少。人们更多的是关注 Lewis 催化的 ene 反应。Lewis 酸促进的 ene 反应的难点在于 Lewis 酸较远离新生成的手性中心,以及底物选择仍限于乙醛酸酯、甲醛、三氯乙醛或活性非常高的 ene 化合物,需要寻找有效的 Lewis 酸,来活化亲核性低的双键以及克服产物高烯丙醇与催化剂的配位作用。Ene 反应的另一个难点是反应的区域选择性。当前,研究得较多的是含铝(Al)、钛(Ti)、钴(Co)、铜(Cu)、钯(Pd)及钌(Ru)等的 Lewis 催化剂。本节介绍将一些报道及综述<sup>[297]</sup>。

Yamamoto 在 1988 年首次报道了不对称羰基-ene 反应<sup>[298]</sup>(图 5-154)。在联萘酚的 Al 催化剂(*R*)-**431** 作用下,醛 **428** 与烯 **429** 反应, ee 值最高可达 88%。联萘酚上的 3,3'-高位阻基团取代对反应的对映选择性是必须的。分子筛的存在也有必要,否则会降低反应的对映选择性。

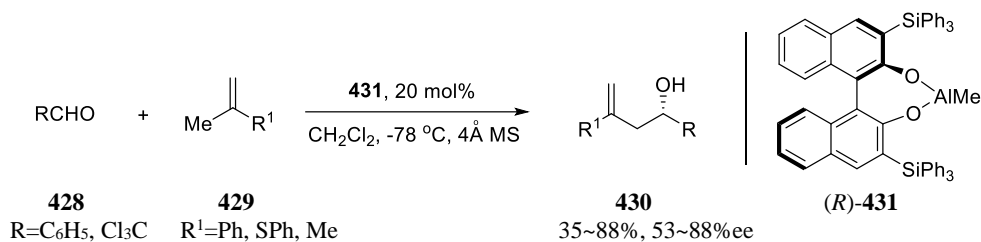
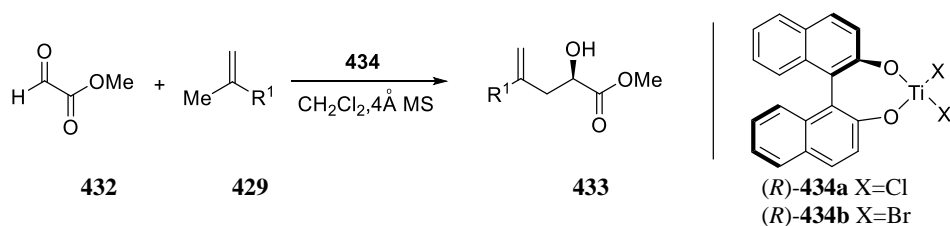
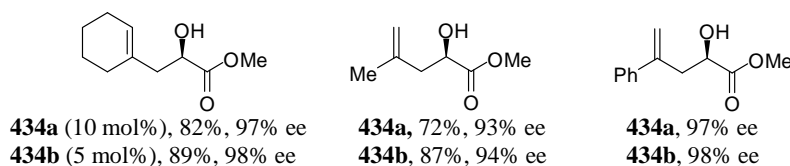


图 5-154

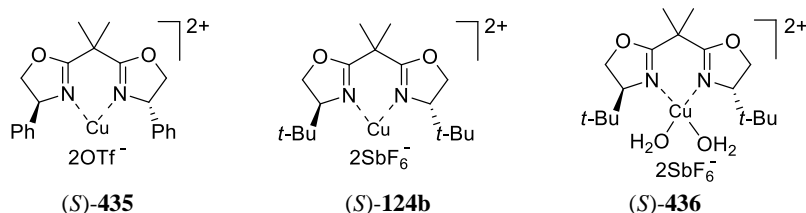
含钛(Ti)的 Lewis 催化剂报道得比较多。Mikami 报道了现场制备的 Ti 催化剂(*R*)-**434**, 在催化醛与 **429** 的反应中,得到高产率和高 ee 值的 **433**<sup>[299]</sup>(图 5-155)。



产物 **433** 举例:

图 5-155 (*R*)-**434a** 或 **434b** 催化的 ene 反应的产物及结果

二齿离子型的噁唑啉催化剂如 **435**、**124b** 和 **436** 在乙醛酸的 ene 反应中非常有效<sup>[300]</sup>。由于(*S*)-构型配体中苯基或叔丁基的位阻,烯烃对醛的进攻发生在 *Re* 面。一系列烯烃包括亲核性较低的烯烃与乙醛酸,在 0 °C 或 25 °C 反应催化剂用量在 10 mol% 时,均能得到高的产率和非常高的对映选择性。催化剂(*S*)-**436** 的对映体诱导与(*S*)-**435**、(*S*)-**124b** 的相反(图 5-156)。





用不同配体得到产物的结果:

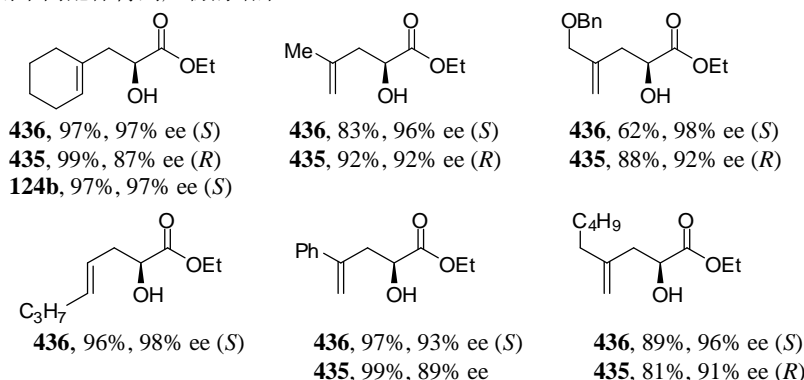


图 5-156 三齿离子型咪唑啉催化剂及 ene 反应产物的结果

联萘膦的  $\text{CuClO}_4$  或  $\text{CuPF}_6$  铜盐(**440**)也被用于氮杂 ene 反应,产物 **439** 的 ee 值最高达 99%,产率在 85%左右<sup>[301]</sup>(图 5-157)。产物 **439** 经过  $\text{HBr}$ /苯酚处理脱保护基,便得到 $\alpha$ -氨基酸。

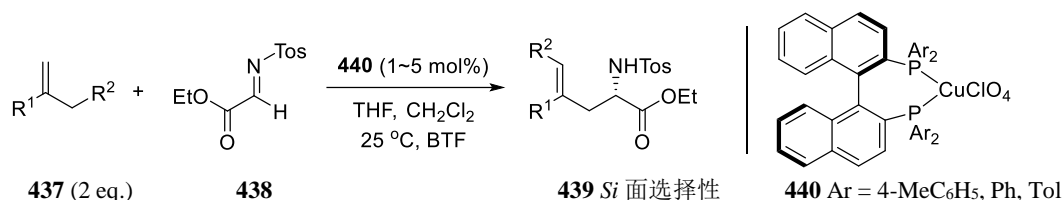


图 5-157

三齿的 Cr(III)催化剂(**441**, 式 1)<sup>[302]</sup>及  $\text{C}_2$ 对称性的铬-salen 络合物(**442**, 式 2)<sup>[303]</sup>在苯乙酮及乙醛酸酯的 ene 反应中也是有效的,前者得到 $\beta$ -羟基酮,后者得到高 ee 值的 $\alpha$ -羟基- $\gamma,\delta$ -不饱和羧酸酯(图 5-158)。

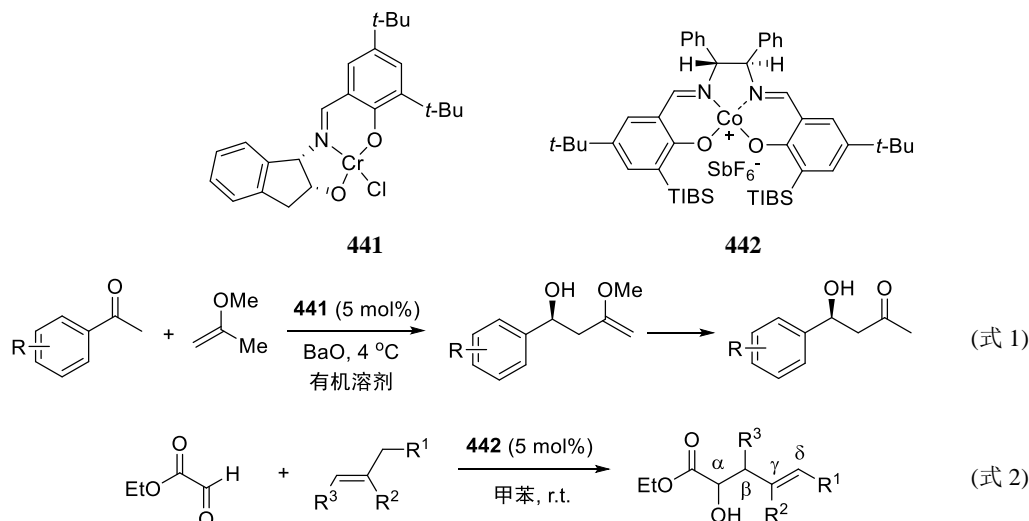


图 5-158 441 与 442 催化的 ene 反应

通过双正离子 Pd 络合物催化,可实现酮酸酯 **444** 与烯醇硅醚 **443** 的 ene 反应,制备得到含叔碳醇的化合物<sup>[304]</sup>。通常,要实现烯醇硅醚的羰基 ene 反应是不太容易的。这是由于在 Lewis 酸存在下,烯醇硅醚 **443** 容易分解;另一个困难是反应中存在 Mukaiyama aldol 反应的竞争。Mikami 发现,应用有位阻的烯醇硅醚和 5 mol% 的手性-SegPhos-Pd(**246**)和  $\text{AgSbF}_6$  (11 mol%) 能实现上述反应,产生含叔醇的化合物 **445** 或 **446** (图 5-159)。

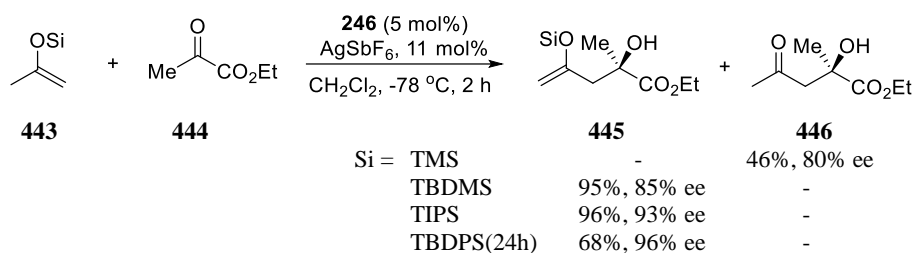
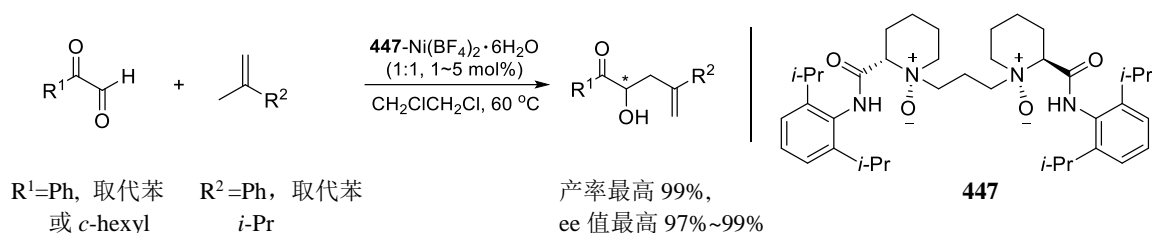


图 5-159

Feng 报道了一个相当成功的 ene 反应。考虑到双 N-O 偶极体能与金属络合, 用 **447**-Ni(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O 为催化剂, 促进芳(烷)基酮醛或醛酸酯与烯炔的反应。底物的范围相当宽, 在 29 个实验例子中, ee 值均在 97~99%<sup>[305]</sup>(图 5-160)。Feng 的 N-O 偶极体(**447**)的不对称催化反应已多次被报道和应用<sup>[306]</sup>。

图 5-160 双氮氧偶极体 **447** 催化的 ene 反应

Feng 又报道<sup>[307]</sup>氧杂 ene 反应。用双氮氧偶极体和 Mg(OTf)<sub>2</sub> 或 Cu(OTf)<sub>2</sub> 形成的络合物, 催化烷基烯醇醚 **449** 与羰基化合物 **448** 的加成反应, 生成的含叔醇化合物 **450** 是重要的中间体。相对常用的  $\alpha$ -甲基苯乙烯, 烷基烯醇醚 **449** 在 Lewis 酸存在时不稳定, 亲核性比相应的硅醚低, 与酮 **448** 反应时会伴随 Mukaiyama 醇醛反应的副产物 **451** (B), 因此难以作为亲核试剂。反应中 Mg(II)或 Cu(II)的络合作用, 将含双氮氧的手性环境与邻双羰基物联接起来, 有利于烷基烯醇醚的对映选择面的进攻, 得到高产率和高 ee 值的 **450**(A)(图 5-161)。

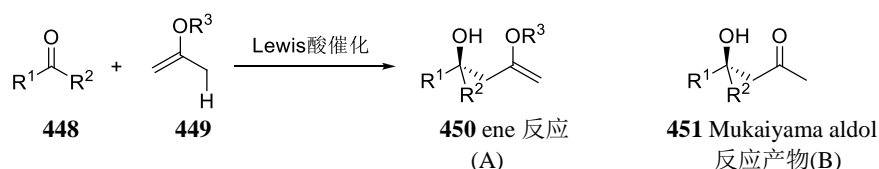
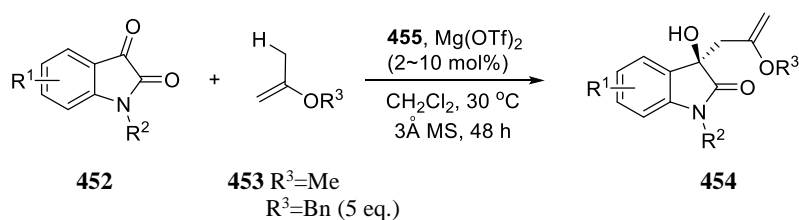


图 5-161

该反应在配体 **455**-Mg 催化的三种 1,2-双羰基化合物, 包括靛红类(isatins) $\alpha$ -羰基酯及乙二醛衍生物的反应都是成功的。例如下表 5-14 中, **452** 的 *Re* 面被配体中的异丙基苯基所屏蔽, 因此有利于亲核试剂 **453** 从 *Si* 面进攻, 得到 *R* 构型的产物。3 取代-3-羟基吲哚 **456** 是天然产物中一类基本单元。



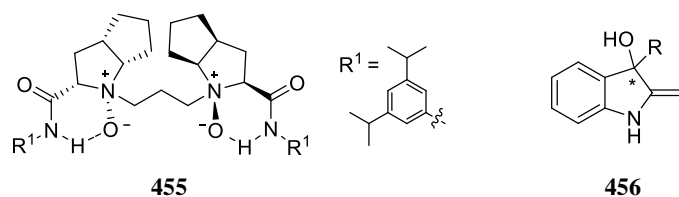


表 5-14

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	产率(%)	ee (%)
H	Me	Me	93	>99
5-F	Me	Me	94	>99
7-F	Me	Me	96	>99
5-Cl	Me	Me	85	>99
4-Br	Me	Me	98	>99
6-Br	Me	Me	92	>99
5-Me	Me	Me	97	>99
5,7-Me	Me	Me	93	>99
5-OMe	Me	Me	88	>99
5-NO <sub>2</sub>	Me	Me	91	>99
H	Me	Bn	80	>99
H	H	Bn	52	97

一个氮杂 ene 反应<sup>[308]</sup>如图 5-162 所示, 反应的过程推测为通过氢键作用实施。即手性磷酸的双功能, 通过质子活化 **457**, 使手性磷酸中磷氧原子接受烯酰胺 **458** 中 NH 上的质子, 然后通过 **461** 中所示化学键的重组完成氮杂 ene 反应。报道中 15 个反应例子, **459** 的产率在 53%~97%, ee 值最高达 98%。

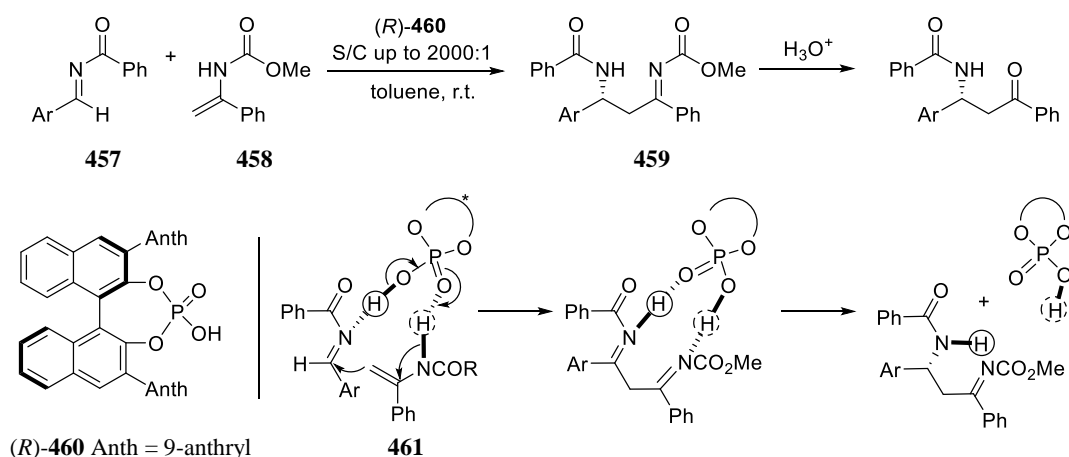


图 5-162

如前所述, 手性磷酸在不对称反应中贡献卓著。亲电试剂被质子活化, 生成离子对中间体, 即由被活化的亲电试剂和手性磷酸抗衡阴离子组成的离子对。已证明这些离子对在醛/酮生成的亚胺对映选择性反应中 useful, 对羰基的催化不对称反应是成功的。Rueping 发现, 手性磷酸能成功地催化羰基-ene 反应<sup>[309]</sup>, 合成含季碳的高烯丙基化合物。催化剂为更酸性的 *N*-三氟甲基磺酰基取代的磷酸酯 **462**(图 5-163), 最低催化剂量可降至 0.1 mol%。所举的 17 个例子中, 产率一般大于 80%, ee 值在 92%~97%。

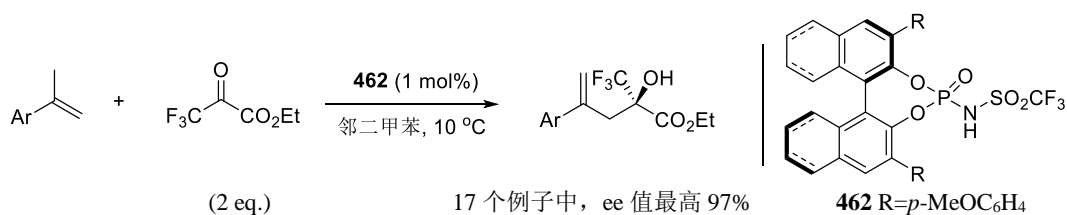


图 5-163

图 5-164a 是亚硝基 **464** 的烯基 Alder 反应和图 5-164b 所示的是酰基亚硝基物 **466** 的烯基 alder 反应。由于 **466** 有非常强的活性，能存在时间极短，因此用前体酰基羟肟酸(acyl hydroxamic acid)现场制备后，即与亲核体反应。如果经环化反应生成 C-N 键，就可根据反应条件及底物来合成含稠环的生物碱或桥式生物碱<sup>[310]</sup>。如图 5-165 所示，从原料 **468** 出发，经数步合成到 **469**，然后经过亚硝基烯的 alder 反应，先用高碘酸铵盐( ${}^n\text{Pr}_4\text{NIO}_4$ )，组合 9,10-DMA(9,10-dimethylantrance)进行氧化反应及随后的烯环化反应等，合成到 **470**，进一步合成到(-)-hosiene A(**471**)。该生物碱为 2-氮杂[3.2.1]八烷结构，具亲合 $\alpha 4\beta 2$  (nAChR)受体达到纳摩克级活性水平。

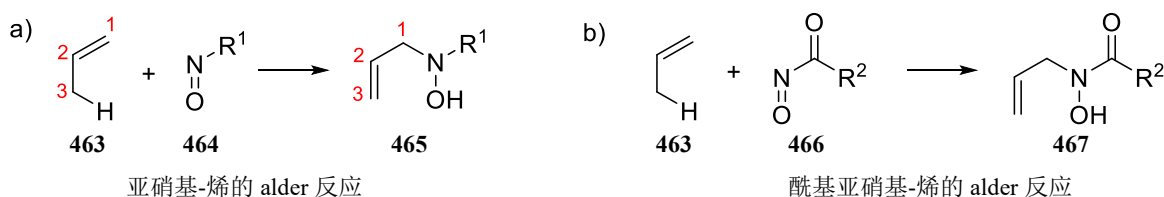


图 5-164

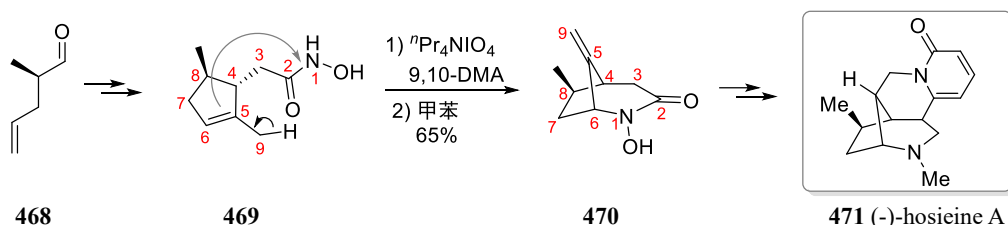


图 5-165

下述虽然是首例不对称有机催化的氮杂[3+3]成环反应，但更像是 Michael 加成反应<sup>[311]</sup>。烯氨基甲酸酯(**473a**, enecarbamate)与烯酰胺(**473b**, enamide)一样可作为活泼的亲核试剂，已用于催化如杂-DA 的不对称反应，在氮杂 ene 反应中也有成功的例子<sup>[312]</sup>。而脯氨酸骨架的硅醚 **474** 作为催化剂，**472** 作为亲烯体与 **473** 成环生成主要产物 $\beta$ -**475**，这是最直接构成哌啶环的方法之一。产物 $\beta$ -**475** 的 ee 值在 88%~99% (图 5-166)。反应的机理是通过亚胺阳离子(4 $\pi$ 电子)模式进行的。烯亲电试剂 **473a** 中，R<sup>1</sup> 是推电子或吸电子取代芳基对反应选择性影响不大。例如当 R 为 Ph，R<sup>1</sup> 为 2-咪喃基时， $\beta$ : $\alpha$  为 81:19，产率为 90%，ee 值为 90%。

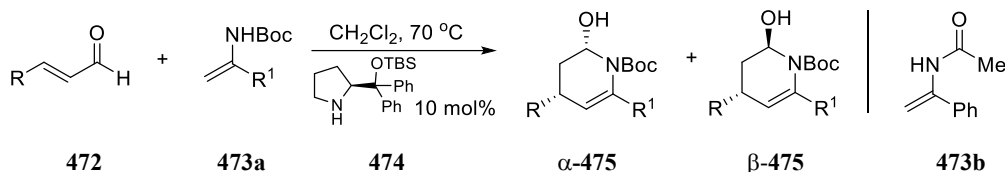


图 5-166

## 5.10 不对称 Pauson-Khand 反应

**Pauson-Khand 反应**(PK 反应)是[2+2+1]环加成反应，由 Pauson 和 Khand 发现<sup>[313]</sup>。1973 年出现了过渡金属催化的 PK 反应<sup>[313b]</sup>。早期用等物质的量的  $\text{Co}(\text{CO})_8$  为催化剂，通常该反应系由金属催化的炔烃、烯炔和 CO 反应三组分生成环戊烯酮(图 5-167)。之后发现也可用芳醛、巴豆醛或甲酸酯等作为 CO 源。前者，醛经金属插入后脱去烷烃，后者经过脱除一份醇即过去羰基化过程，以及随后的转 CO 过程生成 M-CO，进入反

应历程。

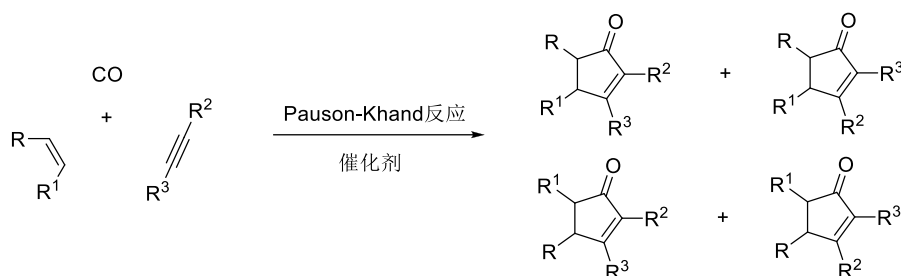


图 5-167

以醛为例，图 5-168 中，前面为去羰基化过程，第三步为羰基插入反应。 $[2+2+1]$ PK 反应，原则上可能生成 4 个对映异构体，但由于是分子间的反应，即便底物是不对称的炔炔，反应产物的几何构型仍可预料。分子内 PK 反应基本上生成的是单一产物。

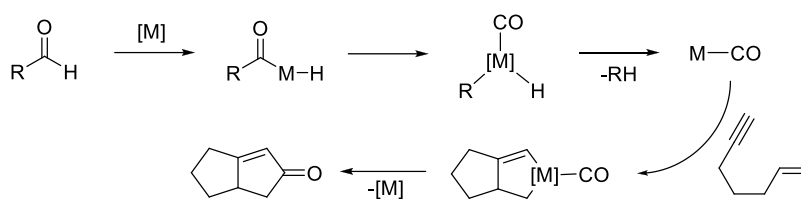


图 5-168

自从 2000 年 Kiroi 首次报道了钴(Co)催化的 PK 反应后<sup>[314]</sup>，不对称反应有了很大的进展，主要是含膦的诸多配体如 Co、Rh、Ir、Pd、Ti 和 Ni 等金属催化剂被应用，同时在天然产物及药物分子上得到应用。

Kwong 报道的 Rh 催化分子内 1,6-烯炔 PK 反应有很高的对映选择性和产率<sup>[315]</sup>。如图 5-169 所示，反应的催化剂为双膦(S)-476 的 Rh 络合物。

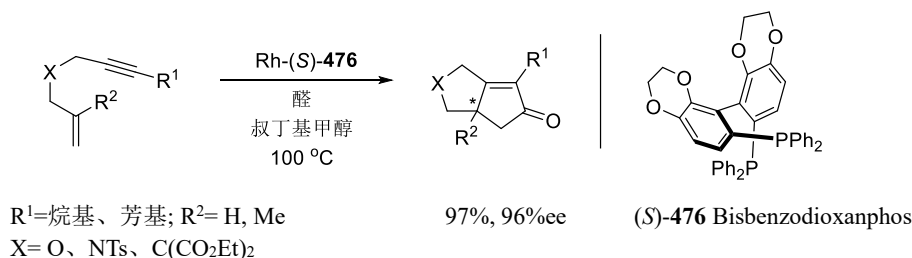


图 5-169

Pfaltz 的离子型催化剂 **477a** 也可用于 PK 反应。反应转化中起作用的是 **477b** (图 5-170)。在优化条件下，Ir(Phox)络合物能有效催化 PK 反应，并且用六氟化锑(SbF<sub>6</sub>)为负离子最好。并环产物的 ee 值>91%<sup>[316]</sup>。

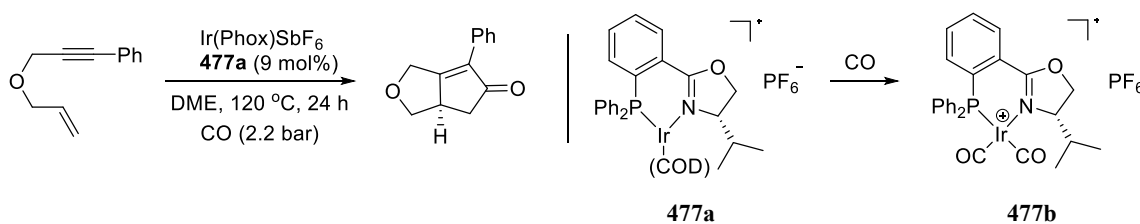


图 5-170

Pu 发现在不用含膦配体的情况下，当底物中存在能参与与金属 Rh(I)配位的官能团时能得到反式并环为主的 PK 反应产物<sup>[317]</sup>。将环丙乙烯基(alkanylidencyclopropanes)代替上述 1,6-烯炔底物中的炔基，可实施类

似 PK 反应的 Rh(III)催化[3+2+1]碳环合反应<sup>[318]</sup>。

再补充一下，PK 反应在有机全合成中非常有用。例如合成天然分子(-)-Principinol C 的最后 5/7/6/5 四环骨架，关键一步用到分子内的 PK 反应(图 5-171)<sup>[319]</sup>。

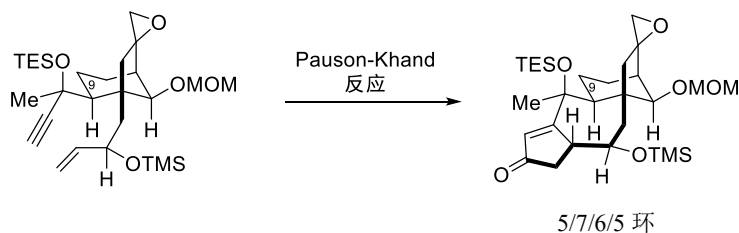


图 5-171 分子内 PK 反应构筑四环体

### 5.11 分子间[4+3]环加成反应

[4+3]环加成反应是指烯丙基阳离子与双烯反应构成七元环化合物<sup>[320]</sup>，反应的特色在于产物与烯基丙基 C2 位上取代基 Z 的性质有密切关系。通常 Z 是带有氧的官能团，例如烷氧烯丙基亚砷，烷氧基烯丙醇，三甲基烯丙基亚砷(醇)，得到产物是环庚烷酮。人们关注的是相对简易的分子内[4+3]反应。其次，当环二烯是环状如呋喃环时，呋喃环既是弱芳烃又是富电子双烯<sup>[321]</sup>，可同步或分步得到[2.3.1]含氧桥双环化合物或其他亲电加成/取代产物，这取决于烯基丙正离子亲电性的强弱。含氧桥的七元化合物也是一系列天然产物的骨架(图 5-172)。

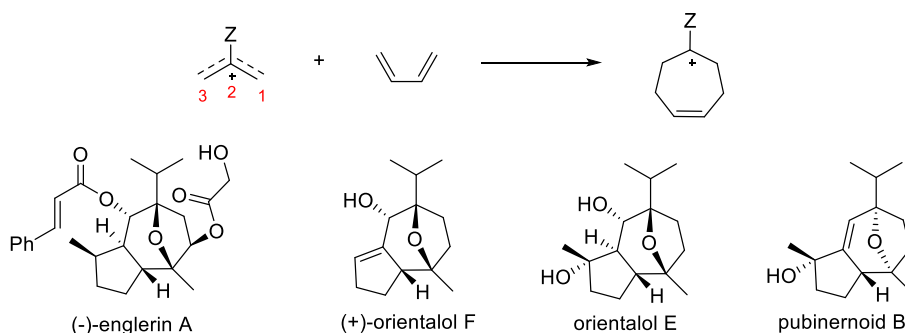
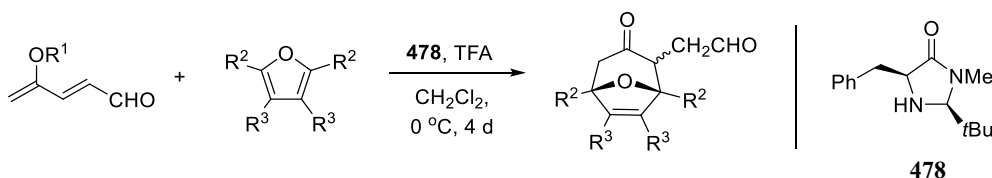


图 5-172

Harmata 报道了首例不对称有机催化的[4+3]环加成反应<sup>[322]</sup>。考虑到不饱和的亚胺正离子反应模式，已在不对称 DA 反应以及傅-克反应中有出色的结果<sup>[323]</sup>，因此考虑试用 MacMillan 发展的胺化合物 **478** 作为有机催化剂，以催化图 5-173 中的[4+3]环加成反应。



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	反应时间(h)	反应温度(°C)	产率(%)	ee (%)
TMS	Me	H	36	-60	64	87
TMS	Me	H	96	-78	64	89
TES	Me	H	96	-60	51	81
TBS	Me	H	96	-60	44	80
TIPS	Me	H	96	-60	21	90

TMS	Et	H	22	-60	55	81
TES	Et	H	95	-65	74	85
TES	Pr	H	95	-65	74	85
TMS	Pr	H	95	-65	33	89

图 5-173

Sun 用该方法实施了[4+3]环加成<sup>[324]</sup>。从取代吡喃和 $\alpha,\gamma$ -不饱和醛出发,合成到 67%ee 的 **479a** 和 82%ee 异构体 **479b**。**479a** /**479b** 为 2.4:1, 总产率 63%(图 5-174)。**479a** 是构建图 5-172 中含氧七元环化合物(-)-Englerin A 的中间体。Englerin A 是从东非植物 *Phyllanthus engleri* 中分离得到的,是活性很高的抗肾癌化合物<sup>[325]</sup>。关于 Englerinins 的全合成综述及优秀报道参见文献<sup>[326]</sup>。

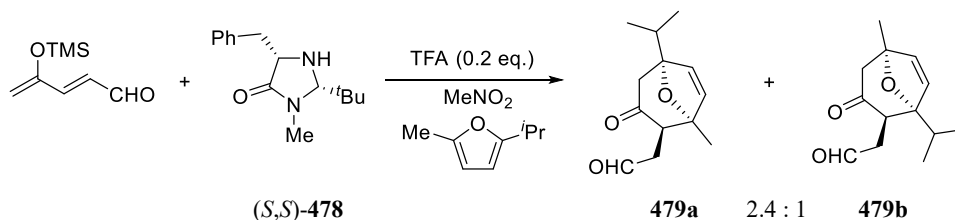


图 5-174

## 5.12 小结

本章着重介绍了不对称 DA 反应及相关的成环反应。不对称催化环加成反应同时构建多个手性中心,是合成复杂结构手性化合物的有效方法之一。

杂-DA 反应是构建杂环化合物的有效方法,用来制备手性杂环化合物。除了 C=O 和 C=N 的杂-DA 反应外,近来 Yamamoto 报道了偶氮(N=N)的杂-DA 反应,用到催化量的(R)/(S)-BINAP 与 AgOTf,得到高对映选择性的复合物,经化学转化可得到 1,4-双胺化合物<sup>[327]</sup>。虽然逆 DA 反应本身并不涉及手性中心的形成,但在有机合成中仍起到很重要的作用,尤其是可以用来制备一些热力学不稳定的产物。临时生成的 DA 加成产物可视为烯炔的保护基团。不对称 ene 反应类似 DA 反应,也在本章中介绍。

腈氧化物、硝酮和硝基烯炔<sup>[328]</sup>以及氮杂次甲基叶立德的不对称 1,3-偶极加成反应是不对称环加成反应的例子。这类反应是制备异噁唑啉或取代吡咯类化合物的有效方法之一,本章中还列有其他[3+2]反应的介绍。

手性环丙烷官能团经常出现在各种合成的及天然的生理活性化合物中,不对称环丙烷化反应不但具有理论上的意义更具有实用价值。许多手性催化剂可用于烯炔的不对称环丙烷化反应,其中手性双核铈络合物及钴-卟啉催化剂在不对称环丙烷化反应中得到了优异结果,而环己烷二胺的双磺酰胺存在下的 Simmons-Smith 反应,以高立体选择性地给出相应的环丙烷化产物;还有用 I<sub>2</sub>CHBpin 的 Simmons-Smith 反应,以烯丙醇为底物,非对映选择性地制备硼取代环丙烷<sup>[329]</sup>。值得指出,还有其他合成环丙烷的好方法。例如稳定的叶立德方法,除已在本章叙述的外, Tang 发展了手性硫叶立德<sup>[330]</sup>或碲叶立德<sup>[331]</sup>的方法等。除[2+2]成环的 Nazarov 反应和 Pauon-Khand[2+2+1]反应外,还有其他诸如[4+3+2]、[5+2]、[4+3]、[3+2+2]<sup>[332]</sup>、[2+2+2]<sup>[333]</sup>和氮次甲基亚胺叶立德<sup>[334]</sup>等环合反应。环化反应内容极其丰富,如联烯的[2+2]环化反应就是一大类<sup>[335]</sup>,联烯常用于[2+2]环合反应,合成环丁烷。新报道 Au-单磺酰胺催化联烯与烯炔的分子间反应,不对称合成次

甲基取代环丁烷, 有较好的产率和高 ee 值<sup>[336]</sup>。环合反应种类繁多, 除列举相关的综述及烯/炔烃的官能团化环化反应在第 7 章外, 篇幅受限, 难以盖全。

## 参考文献

- 1 a) Schafroth M A, Sarlah D, Kroutwald S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20276; b) Jeker O F, Kravina A G, Carreira E M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12166.
- 2 Zhang L, Liu H L, Qiao G Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4316.
- 3 a) Tong H L, You L, Wang C J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4075; b) Li G H, Wei L, Wang C J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8685.
- 4 a) Lu X, Zhang C, Zu Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535; b) Wang Z, Xu X, Kwon O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
- 5 a) Du K, Guo P, Chen Y A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3033; b) Mu X Y, Yu H X, Peng H N, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8143; c) Liu G D, Fu W Z, Mu X Y, et al. *Commun. Chem.* **2018**, *1*, 90.
- 6 Levin S, Nani R R, Reisman S E. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 780.
- 7 Magnus P, Rodriguez L J, Mulholland K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 382.
- 8 简单 Diels-Alder 反应的代表性文献: a) Furuta K, Miwa Y, Iwanaga K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254; b) Chapuis C, Jurczak J. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, *70*, 436; c) Narasaka K, Inoue M, Okada N. *Chem. Lett.* **1986**, 1109; d) Maruoka K, Itoh T, Shirasaka T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310; e) Oppolzer W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 876.
- 9 综述: Funel JA, Abele S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822.
- 10 Inukai T, Kojima T. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 869.
- 11 Hoffmann R, Woodward R B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388.
- 12 Liu Z, Lin X, Yang N, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1877.
- 13 a) Masamune S, Choy W, Peterson J S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 1; b) Helmchen G, Schmierer R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 205; c) Corey E J, Ensley H E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908; d) Oppolzer W, Chapuis C, Dao G M, et al. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4781; e) Oppolzer W, Chapuis C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4665; f) Oppolzer W, Kurth M, Reichlin D, et al. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 2002; g) Oppolzer W, Kurth M, Reichlin D, et al. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2545.
- 14 Lautens M, Lautens J C, Smith A C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5627.
- 15 Tanaka K, Uno H, Osuga H, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, *4*, 629.
- 16 Evans D A, Chapman K T, Bisaha J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1238.
- 17 Ferreira M L G, Pinheiro S, Perrone C C, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 2671.
- 18 a) Masamune S, Reed L A, Davis J T, et al. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4441; b) Choy W, Reed L A, Masamune S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1137.
- 19 Jung M E, Vaccaro W O, Buszek K R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1893.
- 20 a) Kitagawa O, Aoki K, Inoue T, et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 593; b) Kitagawa O, Izawa H, Sato K, et al. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2634.
- 21 a) Trost B M, O'Krongly D, Belletire J L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595; b) Hamada T, Sato H, Hikota M, et al. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6405.
- 22 Menezes R F, Zezza C A, Sheu J, et al. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3295.
- 23 Kelly T R, Whiting A, Chandrakumar N S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510.
- 24 催化对映选择性 DA 反应综述: a) Kagan H B, Riant O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007; b) Togni A, Venanzi L M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 497; c) Deloux L, Srebnik M. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 763; d) Pindur U, Lutz G, Otto C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 741; e) Ghosh A K, Mathivana P, Cappiello J. *Tetrahedron: Asym.* **2002**, *58*, 379; f) Kobayashi S, Jorgenson K A. *Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis*. Wiley-VCH, New York, **2002**; g) Desimoni G, Faita G, Jorgensen K A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561; h) Reymond S, Cossy J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359; i) Ishihara K, Rushimi M, Akakura M. *Acc. Chem. Rev.* **2007**, *40*, 1049.
- 25 Narasaka K, Inoue M, Yamada T, et al. *Chem. Lett.* **1987**, 2409.
- 26 Yamamoto I, Narasaka K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 3327.
- 27 Kobayashi S, Ishitani H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083.
- 28 Corey E J, Imwinkelried R, Pikul S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- 29 a) Corey E J, Imai N, Pikul S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7517; b) Corey E J, Sarshar S, Bordner J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7938.
- 30 Ishihara K, Gao Q, Yamamoto H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6917.
- 31 Ishihara K, Fushimi M, Akakura M. *Acc. Chem. Rev.* **2007**, *40*, 1049.
- 32 手性金属芳氧化合物促进的对映选择性 Diels-Alder 反应: B(OAr)<sub>3</sub>: a) Kaufmann D, Boese R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 545; MeAl(OAr)<sub>2</sub>: b) Maruoka K, Concepcion A B, Yamamoto H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 3501; ClAl(OAr)<sub>2</sub>: c) Bao J, Wulff W D, Rheingold A L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814; d) Heller D P, Goldberg D R, Wulff W D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10551; Ti(OAr)<sub>4</sub>: e) Maruoka K, Murase N, Yamamoto H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2938; Cl<sub>2</sub>Ti(OAr)<sub>2</sub>: f) Harada T, Takeuchi M, Hatsuda M, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1996**, *7*, 2479.
- 33 a) Hawkins J M, Loren S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7794; b) Hawkins J M, Loren S, Nambu M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1657; c) Corey E J, Loh T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966; d) Corey E J, Loh T, Roper T D, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290; e) Ishihara K, Gao Q, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10412.
- 34 Ishihara K, Kurihara H, Matsumoto M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6920.



- 35 a) Repka L M, Ni J, Reisman S E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14418; b) Daniels B E, Ni J, Reisman S E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3398.
- 36 a) Chio F K I, Guese S J J, Hassall T, et al. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9896; b) Syn Y, Chen P, Zhang D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9012.
- 37 Corey E J, Imai N, Zhang H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.
- 38 Corey E J, Ishihara K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.
- 39 a) Evans D A, Miller S J, Lectka T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6460; b) Evans D A, Lectka T, Miller S J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027; c) Evans D A, Murry J A, von Matt P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 798; d) Evans D A, Johnson J S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.
- 40 其他双噁唑啉络合物作为催化剂的反应: a) Lowenthal R E, Abiko A, Masamune S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005; b) Evans D A, Woerpel K A, Hinman M M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726; c) Nishiyama H, Kondo M, Nakamura T, et al. *Organometallics*, **1991**, *10*, 500; d) Lowenthal R E, Masamune S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- 41 Ghosh A K, Mathivanan P, Cappiello J. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 1.
- 42 Riant O, Kagan H B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7403.
- 43 a) Okamura H, Nakamura Y, Iwagawa T, et al. *Chem. Lett.* **1996**, 193; b) Okamura H, Shimizu H, Nakamura Y, et al. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4147.
- 44 a) Ahrendt K A, Borths C J, MacMillan D W C, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243; b) Northup A B, MacMillan W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458; c) Ryu D H, Lee T W, Corey E. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9992; 手性硼杂噁唑啉与溴化铝络合的离子型催化 DA 反应: d) Liu D, Canalew E, Corey E J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1498.
- 45 非金属有机分子催化反应的综述: a) Dalko P I, Moisan L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) Taylor M S, Jacobsen E N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- 46 Selkala S A, Tois J, Pihko P M, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 941.
- 47 a) Rideout D C, Breslow R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816; b) Breslow R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159.
- 48 a) Narayan S, Muldoon J, Finn M G, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275; b) Jung Y, Marcus R H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492.
- 49 Hayashi Y, Samanta S, Gotoh H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6634.
- 50 Tan B, Hernandez-Torres G, Barbas C F III. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354.
- 51 Corey E J, Guzman-Perez A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 388.
- 52 a) Corey E J, Shibata T, Lee T W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3808; b) Ryu D H, Corey E J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6388; c) Gnanadesikan V, Corey E J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4943.
- 53 Hu Q Y, Rege P D, Corey E J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984.
- 54 Maruoka K, Murase N, Yamamoto H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2938.
- 55 Yao S, Johannsen M, Audrain H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8599.
- 56 Rebiere F, Riant O, Kagan H B. *Tetrahedron: Asym.* **1990**, *1*, 199.
- 57 a) Devine P N, Oh T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 883; b) Devine P N, Oh T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 396.
- 58 a) Yamamoto H, Maruoka K, Furuta K, et al. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 419; b) Terada M, Mikami K, Nakai T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 935; c) Kaufmann D, Boese R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 545; d) Bao J, Wulff W D, Rheingold A L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814; e) Hattori K, Yamamoto H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264.
- 59 a) Narasaka K, Iwasawa N, Inoue M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340; b) Ketter A, Glahsl G, Herrmann R. *J. Chem. Res. (S)* **1990**, 278.
- 60 a) Takasu M, Yamamoto H. *Synlett* **1990**, 194; b) Corey E J, Loh T P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3979; c) Corey E J, Loh T, Roper T D, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290; d) Sartor D, Saffrich J, Helmchen G. *Synlett* **1990**, 197; e) Seerden J G, Scheeren H W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2669.
- 61 Gao Q, Maruyama T, Mouri M, et al. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1951.
- 62 Evans D A, Lectka T, Miller S J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7027.
- 63 Uemura M, Hayashi Y, Hayashi Y. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, *4*, 2290.
- 64 Corey E J, Roper T D, Ishihara K, et al. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8399.
- 65 Furuta K, Miwa Y, Iwanaga K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254.
- 66 Furuta K, Shimizu S, Miwa Y, et al. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1481.
- 67 Ishihara K, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561.
- 68 Kündig E P, Bourdin B, Bernardinelli G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1856.
- 69 Ishihara K, Kurihara H, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3049.
- 70 Hayashi Y, Rohde J J, Corey E J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5502.
- 71 Owens T D, Hollander F J, Oliver A G, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1539.
- 72 Xiao Y C, Zhou Q Q, Dong L, et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5940.
- 73 a) Momiyama N, Yamamoto Y, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1190; b) Huang X L, He L, Shao P L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 192; c) nitrosocarbonyl 杂 DA 反应综述: Bondnar B S, Miller M J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630; d) nitrosokarbonyl 的 ene 反应综述: Krebs O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4131.
- 74 a) Jørgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558; b) Danishefsky S J, DeNinno M P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 15; c) Pellissier H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2197.
- 75 a) Keck G E, Li X Y, Krishnamurthy D. *J. Org. Chem.* **1995**, *69*, 5998; b) Ghosh A K, Mathivanan P, Cappiello J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2427; c) Matsukawa S, Mikami K. *Tetrahedron: Asym.* **1997**, *8*, 815; d) Johannsen M, Yao S, Jørgensen K A. *Chem. Commun.* **1997**, 2169; e) Saito T, Takekawa K, Nishimura J, et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 2957; f) Mancheno O G, Arrayas R G, Carretero J C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 456; g) Jesephsohn N S, Snapper M L, Hoveyda A H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *123*, 4018; h) Yamashita Y, Mizuki Y, Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1803.

- 76 a) Mikami K, Motoyama Y, Terada M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812; b) Terada M, Mikami K, Nakai T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 935.
- 77 Maruoka K, Itoh T, Shirasaka T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 310.
- 78 Lin L L, Liu X H, Feng X M. *Synlett* **2007**, 2147.
- 79 a) Savard J, Brassard P. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4911; b) Fan Q, Lin L, Liu J, et al. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2185; c) Du H, Du Z, Ding K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5964; 用 Brassard 双烯体合成 Phorbosazole B: d) Lucas B S, Gopalsamuthiram V, Burke S D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 769.
- 80 Unni A K, Takenawa N, Yamamoto H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.
- 81 Ye Q, Qu P, Snyder S A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18428.
- 82 a) Danishefsky S, Kitahara T. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7807; b) Kerwin J F, Danishefsky S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3739.
- 83 Schaus S E, Brånalt J, Jacobsen E N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 403.
- 84 Esquérias J, Arrayas R G, Carretero J C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1480.
- 85 a) Evans D A, Olhava E J, Johnson J S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372; b) Evans D A, Johnson J S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895.
- 86 a) Thorhauge J, Johannsen M, Jørgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2404; b) Yao S, Johannsen M, Audrain H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8599.
- 87 Long J, Hu J Y, Shen X Q, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10.
- 88 Yu Z P, Liu X H, Dong Z H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1308.
- 89 a) Huang Y, Unni A K, Thadani A N, et al. *Nature* **2003**, *424*, 146; b) Unni A K, Takenaka N, Yamamoto H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336.
- 90 Bolm C, Rantanen T, Schiffrers I, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758.
- 91 Guin J, Rabalakos C, List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8859.
- 92 Juhl K, Jørgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498.
- 93 Pei C K, Jiang Y, Wei Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11328.
- 94 氮杂 DA 反应的原理及其应用: a) Waldmann H. *Synthesis* **1994**, 535; b) Waldmann H. Ed. *Organic Synthesis Highlights*. **1995**, 37; c) Tietze L F, Ketschau G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *189*, 1; d) Weinreb S M in Trost B M, Fleming I, Semmelhock M F. ed. *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 5 Pergamon: Oxford, **1991**, 401; e) Boger D L, Weinreb S M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis* Academic Press: San Diego, **1987**; 杂[3+3]环化反应综述: f) Harrity J P A, Provoost O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1349; g) Hsung R P, Kurdyumov A, Jydorenko N. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23.
- 95 a) Borriero E, Prato M, Scorrano G, et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 2245; b) Waldmann H, Braun M, Dräger M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1468; c) Bailey P D, Londesbrough D J, Hancox T C, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 2543; d) McFarlane A K, Thomas G, Whiting A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 2803; e) Kündig E P, Xu L H, Romanens P, et al. *Synlett* **1996**, 270.
- 96 Ishitani H, Kobayashi S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357.
- 97 Waldmann H, Braun M, Dräger M. *Tetrahedron: Asym.* **1991**, *2*, 1231.
- 98 Kozmin S A, Rawal V H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165.
- 99 Hamley P, Helmchen G, Holmes A B, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 786.
- 100 Yao S, Saaby S, Hazell R G, et al. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2435.
- 101 Jnoff E, Ghosez L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2617.
- 102 Itoh J, Fuchibe K, Akiyama T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4796.
- 103 a) Akiyama T, Itoh J, Yokota K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) Uraguchi D, Terada M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356; c) Uraguchi D, Sorimachi K, Terada M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9360; d) Hoffmann S, Seayada A M, List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; e) Storer R I, Carrera D E, Ni Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84; f) Seayad J, Seayad A M, List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086; g) Terada M, Machioka K, Sorimachi K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.
- 104 a) Akiyama T, Morita H, Fuchibe K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070; 反电子需求的杂 Diels-Alder 反应: b) Boezio A A, Jarvo E R, Lawrence B M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6046; c) Gademann K, Chaves D E, Jacobsen E N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059; d) Gao N, Hall D G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1628.
- 105 Kano T, Shirozu F, Maruoka K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18036.
- 106 a) Maji B, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15957; b) Pous J, Courant T, Bernadat G, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11950.
- 107 Kouznetsov V V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721.
- 108 Li J L, Liu T Y, Chen Y C. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1491.
- 109 Liu T Y, Xie M, Chen Y C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.
- 110 a) Xia Y, Yang Z Y, Xia P, et al. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155; b) Paris D, Cottin M, Demonchaux P, et al. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 669.
- 111 Xu H, Zuend S J, Woll M G, et al. *Science* **2010**, *327*, 986.
- 112 Jiang X, Shi X, Wang S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2084.
- 113 Zhao X, Ruhl K E, Rovis T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12330.
- 114 a) Connon S J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909; b) Akiyama T, Itch J, Fuchibe K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999; c) Bolm C, Rantanen T, Schiffrers I, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1758; d) Pihko P M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062.
- 115 杂[3+3]环化反应综述: a) Harrity J P A, Provoost O. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1349; b) Hsung R P, Kurdyumov A V, Sydorenko N. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23.
- 116 Jarvis C L, Hirschi J S, Vetticatt M J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2670.
- 117 Castagnoli N. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3187.

- 118 a) Oppolzer W, Dupuis D, Poli G, et al. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5885; b) Oppolzer W, Dupuis D. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5437.
- 119 Furuta K, Kanematsu A, Yamamoto H, et al. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7231.
- 120 a) Snyder S A, Corey E J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 740; b) Zhou G, Hu Q Y, Corey E J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3979; c) Wilson R M, Jen W S, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11616.
- 121 Balskus E P, Jacobsen E N. *Science* **2007**, 317, 1736.
- 122 逆 Diels-Alder 反应综述: a) Lasne M, Ripoll J L. *Synthesis* **1985**, 121; b) Ichihara A. *Synthesis* **1987**, 207; c) Ripoll J L, Rouessac A, Rouessac F. *Tetrahedron* **1978**, 34, 19.
- 123 Stork G, Nelson G L, Rouessac F, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3091.
- 124 Suzuki M, Yanagisawa A, Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3348.
- 125 Weil J B, Rouessac F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979**, II-273.
- 126 Grieco P A, Abood N. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 6008.
- 127 Grieco P A, Abood N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 410.
- 128 Liu Z, He L, Zheng H. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, 4, 2277.
- 129 Newton C G, Kossler D, Cramer N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3935.
- 130 a) Gothelf K V, Jørgensen K A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863; 1,3 偶极环合反应综述: b) Najera C, Sansano J M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6272.
- 131 Breugst M, Reissig H U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 12293.
- 132 a) Tufariello J J in Padwa A. ed. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry* John Wiley & Sons: Chichester, **1984**, Vol. 2 83; b) Torssell K B G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis* VCH: Weinheim, **1988**.
- 133 a) Ball-Jones N R, Badillo J J, Tran N T, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9462; b) Brazeau J F, Zhang S, Colomer I, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2742.
- 134 Olsson T, Stern K, Westmann G, et al. *Tetrahedron* **1990**, 46, 2473.
- 135 a) Kim B H, Curran D P. *Tetrahedron* **1993**, 49, 293; b) Curran D P, Heffner T A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4585.
- 136 Kobayashi S, Kawamura M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5840.
- 137 Kanemasa S, Oderaotoshi Y, Tanaka J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12355.
- 138 Iwasa S, Tsushima S, Shimada T, et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6715.
- 139 Mita T, Ohtsuki N, Ikeno T, et al. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2457.
- 140 Hashimoto T, Takiguchi Y, Maruoka K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11473.
- 141 综述: Singh M S, Chowdhury S, Koley S. *Tetrahedron* **2016**, 72, 603;  $\alpha,\beta$ -不饱和 $\alpha$ -酮羧酸酯报道: Kang T R, Cheng Y, He L, et al. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2552.
- 142 Jen W S, Wiener J M, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874.
- 143 Jiao P, Nakashima D, Yamamoto H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2411.
- 144 Nakashima D, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9626.
- 145 Phillips E M, Reynolds T E, Scheidt K A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2416.
- 146 Sun L H, Shen L T, Ye S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10136.
- 147 综述: Hilt G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6390.
- 148 Jang K P, Hutson G E, Johnston R C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 76.
- 149 Cowen J B, Miller S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10988.
- 150 Xiao H, Chai Z, Zheng C W, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4467.
- 151 Rauhut M M, Currier H. *Chem. Abstr.* **1963**, 58, 11224.
- 152 Morita K, Suzuki Z, Hirose H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815.
- 153 Xu C F, Zheng B H, Suo J J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1604.
- 154 综述: a) Stanley L M, Sibi M P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887; b) Adtio J, Carretero J C. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 6784; c) Gothelf A S, Gothelf K V, Hazell R G, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4236; d) Longmire J M, Wang B, Zhang X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13400.
- 155 López-Pérez A, Adrio J, Carretero J C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 340.
- 156 综述: a) Stanley L M, Sibi M P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2887; b) Pellissier H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 3235.
- 157 Yamashita Y, Imaizumi T, Kobayashi S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4893.
- 158 Hashimoto T, Maeda Y, Omote M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4076.
- 159 Gassman P G, Singleton D A, Wilwerding J I, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2182.
- 160 Borovika A, Tang P I, Klapman S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13424.
- 161 Yan X X, Peng Q, Zhang Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1979.
- 162 a) Trost B M, Stambuli J P, Silverman S M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13328; b) Trost B M, Morris P J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6167.
- 163 a) Murakami M, Itami K, Ito Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2950; b) Murakami M, Itami K, Ito Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4130.
- 164 a) Nicks F A, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 11688; b) Turington M, Yue Y, Yu X Q, et al. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6941.
- 165 Zhang Z G, Lu X Y. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2906.
- 166 Zhu G, Chen Z, Jiang Q, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3836.
- 167 Fujiwara Y, Gregory C Fu. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12293.
- 168 Lin M, Kang G Y, Guo Y A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 398.
- 169 Hayashi Y, Gotoh H, Masui R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4012.
- 170 Yang M, Zhang X M, Lu X Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5131.
- 171 Shintani R, Okamoto K, Hayashi T. *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1294.

- 172 Shintani R, Okamoto K, Otomaru Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 54.
- 173 Miura T, Shimada M, Murakami M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1094.
- 174 Blum J, Beer-Kraft H, Badrieh Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5567.
- 175 Shibata T, Kobayashi Y, Maekawa S, et al. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 908.
- 176 Nishimura T, Kawamoto T, Nagaosa M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1638.
- 177 Soriano E, Marco-Contelles T. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1026.
- 178 a) Shintani R, Hayashi T. *Aldrichimica Acta.* **2009**, *42*, 31; b) Shintani R, Isobe S, Takeda M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3795; c) Feng C G, Xu M H, Lin G Q. *Synlett* **2011**, 1345.
- 179 Fu W, Nie M, Wang A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2520.
- 180 a) Ebe Y, Nishimura T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9284; b) Hatano M, Nishimura T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10949.
- 181 Hanschke E. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1053.
- 182 a) Tsui G C, Liu L, List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7703; b) Liu L, Kaib P S J, Tap A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10822.
- 183 Xie Y, Cheng G J, Lee S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14538.
- 184 a) Bayer A. *Chem. Ber.* **1885**, *18*, 2296; b) Perkin W H. *J. Chem. Soc.* **1885**, *47*, 801; c) Lebel H, Matcoux J F, Molinaro C, et al. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
- 185 a) Barrett A G M, Doubleday W W, Kasdorf K, et al. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3280; b) Barrett A G M, Kasdorf K, Tustin G J, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1143.
- 186 Barrett A G M, Hamprecht D, White A J P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7863.
- 187 White J D, Martin W H, Lincoln C, et al. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3481.
- 188 a) Higgs M D, Mulherin L J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4259; b) Corey D J, De B, Ponder J W, et al. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1015; c) Hickmann V, Kondoh A, Gabor B, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13471.
- 189 a) Talele T T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712; b) Ebner C, Carreira E M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651.
- 190 a) Wong H N C, Hon M Y, Tse C W, et al. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165; b) Zhao H, Fan X, Yu J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3490;
- 191 a) Campbell M J, Johnson J S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10370; b) Sanders S D, Ruiz-Olalla A, Johnson J S. *Chem. Commun.* **2009**, 5135; c) Pohlhaus P D, Johnson J S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014.
- 192 Karadeolian A, Kerr M A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1133.
- 193 Jorgensen L, Mckerrall S J, Kuttruff C A, et al. *Science* **2013**, *341*, 878.
- 194 Yuan C, Du B, Yang L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9291.
- 195 Brauns M, Muller F, Gulden D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1548.
- 196 a) Kanemasa S, Hamura S, Harada E, et al. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7985; b) Nagle D G, Gerald S R, Yoo H, et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1189; c) Mitome H, Miyaoka H, Nakano M, et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8231; d) Armstrong R W, Maurer K W. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 357; e) Harm A M, Knight J G, Stemp G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6189; f) Charette A B, Juteau H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651; g) Murali R, Ramana C V, Nagarajan M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 217; h) Barrett A G M, Kasdorf K, White A J P, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 649; 综述: i) Charette A B, Marcoux J. *Synlett* **1995**, 1197; j) Doyle M P, Protopopova M N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7919; k) Padwa A, Austin D J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1797; l) Doyle M P. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1123; m) Lebel H, Marcoux J F, Molinaro C, et al. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977; n) Donaldson W A, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589.
- 197 金属催化不对称环丙烷化反应: Mamai A, Madalengoita J S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9009.
- 198 a) Ye L, Cai L, Zhang G, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8512; b) Yang J M, Zhang Y T, Li Z Q, et al. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7351.
- 199 a) Benoit G, Charette A B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1364; b) Catteras J, Caballero A, Pérez P J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2334.
- 200 a) Papageorgiou C D, Cubillo de Dios M A, Ley S V, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641; b) Aggarwai V K, Alonso E, Fang G, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433.
- 201 Simmons H E, Cairns T L, Vladuchick S A, et al. *Org. React.* **1973**, *20*, 1.
- 202 a) Baja J P, Streenilayan G, Tyagi V, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16110; b) Bordeaux M, Tyagi V, Fasan R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1744.
- 203 Kunzi S A, Toro J M S, den Hartog T, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10670.
- 204 Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, et al. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.
- 205 Aratani T. *Pure Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1839.
- 206 Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1005.
- 207 Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1553.
- 208 Lowenthal R E, Masamune S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373.
- 209 Müller D, Umbricht G, Weber B, et al. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 232.
- 210 Doyle M P, Bagheri V, Wandless T J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906.
- 211 Ito K, Katsuki T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661.
- 212 a) Hoarau O, Ait-Haddou H, Castro M, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1997**, *8*, 3755; b) Nishiyama H, Soeda N, Naito T, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 2865; c) Wu X, Li X, Zhou Q. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 4143.
- 213 Pfaltz A. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339.
- 214 Brunner H, Kluschanzoff H, Wutz K. *Bull. Chem. Soc. Belg.* **1989**, *98*, 63.
- 215 Kennedy M, McKerverey M A, Maguire A R, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 361.
- 216 Hashimoto S, Watanabe N, Ikegami S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173.
- 217 Doyle M P, Winchester W R, Hoorn J A A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9968.
- 218 Doyle M P, Dyatkin A B, Protopopova M N, et al. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1995**, *114*, 163.
- 219 Doyle M.P, Zhou Q, Raab C E, et al. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 6064.

- 220 Doyle M P, Zhou Q, Simonsen S H, et al. *Synlett* **1996**, 697.
- 221 Doyle M P, Austin R E, Bailey A S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5763.
- 222 Müller P, Imogai H. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 4419.
- 223 a) Nishimura T, Maeda Y, Hayashi T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7324; b) Suematsu H, Kanchiku S, Uchida T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10327; c) Uechida T, Katsuki T. *Synthesis* **2006**, 1715; d) Mass G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183.
- 224 综述: Doyle M P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 850.
- 225 a) Zhu S, Ruppei J V, Lu H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *130*, 5042; b) Chen Y, Ruppei J V, Zhang X P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12074; c) Huang L, Chen Y, Gao G Y, et al. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8179; d) Wang X, Ke J, Zhu Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11121.
- 226 Xu X, Lu H, Ruppel J V, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15292.
- 227 Sugimura T, Futagawa T, Tai A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5775.
- 228 Charette A B, Marcoux J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7157.
- 229 Ukaji Y, Nishimura M, Fujisawa T. *Chem. Lett.* **1992**, 61.
- 230 Takahashi H, Yoshioka M, Ohno M, et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575.
- 231 Denmark S E, O'Connor S P, Wilson S R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1149.
- 232 Charette A B, Brochu C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367.
- 233 Charette A B, Juteau H, Lebel H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.
- 234 a) Charette A B, Juteau H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651; b) Kitajima H, Ito K, Aoki Y, et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207; c) Kitajima H, Aoki Y, Ito K, et al. *Chem. Lett.* **1995**, 1113.
- 235 Grenshock T J, Funk R J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3511.
- 236 Gohier F, Bouhadjerz K, Faye D, et al. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 211.
- 237 Xiong H, Huang R P, Shen L, et al. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4449.
- 238 Song Z, Lu T, Hsung R P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4069.
- 239 Csuk R, Scholz Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10431.
- 240 a) Onoda T, Shirai R, Koiso Y, et al. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14543; Solandelactone E 的合成: b) Davoren J E, Martin S F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 510.
- 241 Jia L, Yuan Y, Shi Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632
- 242 Du H, Long J, Shi Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2827.
- 243 Kunz R K, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240.
- 244 Corey E J, Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.
- 245 Papageorgiou C D, Cubillo de Dios M A, Ley S L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.
- 246 Liu F, Bugaut X, Schedler M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12626.
- 247 环丙烯的综述: a) Rubin M, Rubina M, Gevorgyan V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3127; b) Marek I, Simaan S, Masarwa A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364.
- 248 Phan D H T, Kou K G M, Dong V M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16354.
- 249 Hegedus L S, Darlington W H, Russell C E. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5193.
- 250 Satake A, kadohama H, Koshino H, et al. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3597.
- 251 Liu W, Chen D, Zhu X Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8734.
- 252 Vasu D, Huang H H, Bhunia S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6911.
- 253 Ye L, Cui L, Zhang G, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.
- 254 Ji K, Zheng Z, Wang Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1245.
- 255 Qian D, Hu H, Liu F, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13751.
- 256 VDCP 化学综述: Shi M, Shao L X, Lu J M, et al. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5883.
- 257 Rubin M, Rubina M, Gevorgyan V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117.
- 258 Briones J F, Davies H M L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3984.
- 259 Briones J F, Davies H M L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916.
- 260 不对称环丙烷合成方法综述: a) Goudreau S R, Charette A B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 486; b) Pellissier H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041.
- 261 Zhao J, Szabó K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1502.
- 262 a) Huang B, Zhang F Y, Yu G, et al. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3953; b) Antonsen S, Ostby R B, Stenstrom Y. Chapter 1, *Natural Occurring butanes: Their Biological Significance and Synthesis*. In *Studies in Natural Products*, Attaur R. Ed. Elsevier, **2018**, Vol. 57, PP1-40.
- 263 He W, Huang J, Sun X, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 300.
- 264 综述: a) Schmidt A W, Knoelker H J. *Synlett* **2010**, 2207; b) Lee-Rulf E, Mladenova G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449.
- 265 Kratzer P, Gerster H, Maas G. *Synthesis* **2015**, *47*, 2805.
- 266 Narasaka K, Hayashi Y, Shimadzu H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869.
- 267 Ramachary D B, Ramakumar K. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2599; b) Bencivenni G, Galzerano P, Mazzanti G, et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2010**, *107*, 20642.
- 268 Talavera G, Reues E, Vicario J L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4104.
- 269 Ishirara K, Nakano K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930.
- 270 Albrecht L, Dickmeiss G, Acosta F C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.
- 271 Malerich J P, Hagihara K, Rawal V H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- 272 Tam W, Goodreid J, Cockburn N. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 219.
- 273 Fan B M, Li X J, Peng F Z, et al. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 304.
- 274 综述: a) Lu Z, Yoon T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *53*, 10329; b) Riener M, Nicewicz D A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2625.
- 275 Coote S C, Bach T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14948.

- 276 Pecho F, Sempere Y, Gramüller J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9350.
- 277 Xie J, Xu P, Zhu Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11620.
- 278 a) Dekorver K A, Li H, Lohse A G, et al. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064; b) Evano G, Coste A, Jouvin K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840.
- 279 Ficini J. *Tetrahedron* **1926**, *32*, 1449.
- 280 Schotes C, Mezzetti A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3072.
- 281 Schotos C, Mezzetti A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3632.
- 282 Staudinger H. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1907**, *356*, 51.
- 283 综述: a) Fu N Y, Tkdwel T T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465; b) Paull D H, Abraham C J, Scerba M T, et al. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 655.
- 284 France S, Shah M H, Weatherwas A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1206.
- 285 a) Woodward R B, Hoffmann R. *The Conservation of Orbital Symmetry*, **1971**, pp38; b) 综述: Spencer III W T, Vaidya T, Frontier A J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3621; c) Jolit A, Vazquez-Rodrigueg S, Vap G P A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11102.
- 286 Aggarwal V K, Belfield A J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5075.
- 287 Rueping M, Leawsuwan W, Antonchick A P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2097.
- 288 a) Rasik C M, Brown M K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1673; b) Rasik C M, Brown M K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14522.
- 289 Nie J, Zhu H W, Cui H F, et al. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3053.
- 290 Lebceuf D, Huang J, Gandon V, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10981.
- 291 Basak A K, Shimada N, Bow W F, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8266.
- 292 Yang B M, Cai P J, Tu Y Q, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8344.
- 293 Denmark S E, Jones T K. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2642.
- 294 Cao J, Hu M Y, Liu S Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6962.
- 295 Narazov 反应综述: a) Shimada N, Stewart C, Tius M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5851; b) Wenz D R, de Alaniz J R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 23.
- 296 a) Alder K, Pascher F, Schmitz A. *Dtsch. Chem. Ges.* **1943**, *76*, 27; b) Perutz M F, Kendrew J C. *Nobel Lectures-Chemistry 1942-1962*, Elsevier Amsterdam, pp 253-305, **1964**.
- 297 不对称 ene 反应综述: a) Dias L C. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 305; b) Mikami K, Shimizu M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1021.
- 298 Maruoka K, Hoshino Y, Shirasaka T, et al. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3967.
- 299 a) Mikami K, Terada M, Nakai T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 940; b) Mikami K, Tetrade M, Nakai T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.
- 300 Evans, D A, Burgey C S, Paras N A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5824.
- 301 Yao S, Fang X, Jørgensen K A. *Chem. Commun.* **1998**, 2547.
- 302 Ruck R T, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2882.
- 303 Huston G E, Dave A H, Rawal V H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3869.
- 304 Mikami K, Kawakami Y, Aklyama K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12950.
- 305 Zheng K, Shi J, Liu X H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15770.
- 306 氮-氧偶极反应综述: Liu X H, Lin L L, Feng X M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574.
- 307 Zhang K, Yin C, Liu X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2578.
- 308 Terada M, Machioka K, Sorimachi K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254.
- 309 Rueping M, Theissmann T, Kuenkel A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6798.
- 310 Zhai L, Tang Y, Zhang Y, et al. *Chem. Rec.* **2022**, *22*, e202100197.
- 311 Hayashi Y, Gotoh H, Masui R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4012.
- 312 a) Tarada N, Machioka K, Sorimachi K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254; b) Terada K, Machioka K, Sorimachi. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336.
- 313 a) Khand I M, Knox G R, Pauson P L, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 36; b) Khand I M, Knox G R, Pauson P L, et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1973**, 977; c) 综述: Lee H W, Kwong F Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 789.
- 314 a) Hirori R, Watanabe T, Kawagishi R, et al. *Tetrahedron: Asym.* **2001**, *11*, 797; b) Hirovi K, Watanabe T, Kawagishi R, et al. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 891.
- 315 Kwong F Y, Lee H W, Qiu L, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1750.
- 316 Lu Z L, Neumann E, Pfaltz A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4189.
- 317 Turlington M, Pu L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4332.
- 318 Mazumder S, Shang D, Negru D E, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20569.
- 319 Ma T, Cheng H, Pitchakuntla M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20196.
- 320 Harmata M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595.
- 321 Hao H D, Trauner D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4117.
- 322 Harmata M, Ghosh S K, Hong X, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058.
- 323 a) Paras N A, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; b) Northrup A B, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458; c) Austin J F, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172.
- 324 Wang C L, Sun B F, Chen S G, et al. *Synlett* **2012**, *23*, 263.
- 325 a) Ratnayake R, Covell D, Ransom T T, et al. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57; b) Beutler J A, Ratnayake R, Vovell D, et al. WO 2009/088854, **2009**.
- 326 a) Pouwer R H, Richard J A, Tseng C C, et al. *Chem. Asia J.* **2012**, *7*, 22; b) Huang J, Hsung R P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 50; c) Schwartz B D, Denton J R, Lian Y J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8329.

- 
- 327 a) Kawasaki M, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16482; b) Yamamoto Y, Yamamoto H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031; c) Sibi M P, Stanley L M, Nie X P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 395.
- 328 Yan X X, Peng Q, Zhang Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.
- 329 Benoit G, Charette A B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1364.
- 330 Ye S, Huang Z Z, Xia C A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432.
- 331 Liao W W, Li K, Tang Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030.
- 332 a) Mazumder S, Shang D J, Negrun D E, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20569; b) Evans P A, Inglesby P A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12838.
- 333 a) Saito S, Maeda K, Yamasaki R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1830; b) Qiu Z Z, Xie Z W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5729; c) Miyauchi Y, Noguchi K, Tanaka K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5856.
- 334 Guo H C, Liu H L, Zhu F L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12641.
- 335 综述: a) Yu S, Ma S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074; b) Sanuel S P, Cristina H D, Eduardo R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552.
- 336 Suarez-Pantiga S, Diaz-Hernande C, Rubio E, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552.