α,β -不饱和羰基化合物的不对称 Diels-Alder 反应研究进展刘文香^{a,b} 吴宇强^{a,b} 李灵芝^{*,b,c} 李霞^{*,b,c}(^a 天津医科大学药学院 天津 300070)(^b 武警后勤学院药物化学教研室 天津 300309)(^c 天津市职业与环境危害防制重点实验室 天津 300309)

摘要 Diels-Alder 反应是典型的[4+2]环合反应, 自被发现以来备受化学家们的重视. 不对称 Diels-Alder 反应是合成手性中间体的有效手段, 在手性药物和天然产物全合成中得到广泛应用. α,β -不饱和羰基化合物是有机合成反应的关键中间体, 根据其结构特点和催化体系类型, 分类阐述了 α,β -不饱和羰基化合物为亲双烯体的不对称正电子需求 Diels-Alder 反应的研究进展.

关键词 不对称 Diels-Alder 反应; 天然产物; 有机合成反应; α,β -不饱和羰基化合物

Progress on the Asymmetric Diels-Alder Reaction of α,β -Unsaturated Carbonyl CompoundsLiu, Wenxiang^{a,b} Wu, Yuqiang^{a,b} Li, Lingzhi^{*,b,c} Li, Xia^{*,b,c}(^a Pharmaceutical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070)(^b Department of Pharmaceutical Chemistry, Logistic University of PAP, Tianjin 300309)(^c Tianjin Key Laboratory for Prevention and Control of Occupational and Environmental Hazards, Tianjin 300309)

Abstract Diels-Alder reaction is a [4+2] concerted cycloaddition reaction, which has attracted considerable attention since its discovery. Asymmetric Diels-Alder reaction is an effective method for synthesis of chiral intermediates, so it was widely applied in the total synthesis of drugs and natural products. α,β -Unsaturated carbonyl compounds are a kind of highly reactive versatile intermediates in organic synthesis, according to its structural characteristics and catalytic types, recent advances in asymmetric normal electron-demand Diels-Alder reaction of α,β -unsaturated carbonyl compounds are reviewed in this paper.

Keywords asymmetric Diels-Alder reaction; natural product; organic synthesis; α,β -unsaturated carbonyl compounds

1 背景介绍

1928 年德国化学家 Diels 和他的学生 Alder 研究了二烯与顺丁烯二酐的相互作用, 首次发现和记载 Diels-Alder 反应^[1]. Diels-Alder 反应是有机合成领域具有里程碑性质的研究发现, 在天然产物和相关复杂化合物的全合成领域具有重大意义. 该反应由共轭二烯与烯炔或者炔烃通过协同过程生成具有环己烯结构的产物, 可以一步生成两个碳碳键和最多四个相邻的手性中心, 并能预知环合产物的立体化学结构, 在六元环化合物的合成中起着不可替代的作用^[2]. 研究发现, Lewis 酸^[3]、加热^[4]

等条件都能够促进 Diels-Alder 环合反应. 由于 Diels-Alder 反应形成化学键的高效性、原子经济性和立体专一性, 常被用作设计有机合成路线的关键策略, 在手性药物和天然产物全合成中具有广泛的应用前景^[5].

手性药物大多能够立体选择性与生物大分子识别, 从而引起对映体之间药理活性、临床疗效和毒副作用等方面的差异^[6]. 另外, 从天然资源分离得到的天然产物大多具有光学活性. 天然产物独特的化学结构赋予其与特定靶点专一性结合的能力和具有良好的生物活性, 因此天然产物成为发现新药的重要来源. 由此可见, 不对称合成手性药物和天然产物成为化学家们亟待解决的研究

* E-mail: lixiazzu@163.com

Received January 20, 2016; revised March 1, 2016; published online March 28, 2016.

Project supported by the Doctoral Operation Foundation of Medical College of PAP (No. WHB201506) and the Innovative Research Team Program for Science and Technology in Logistics University of PAP (No. WHTD201303).

武警后勤学院博士启动基金(No. WHB201506)和武警后勤学院创新团队科学基金(No. WHTD201303)资助项目.

课题. 目前通过化学合成手段获得手性化合物的方法主要有三种, 包括外消旋体拆分、化学计量不对称合成和催化不对称合成, 其中催化不对称合成方法是合成手性药物及天然产物最经济有效的策略.

α,β -不饱和羰基化合物是有机合成反应的关键中间体, 包括羧酸衍生物、酮及醛类等化合物. α,β -不饱和羰基化合物的羰基和碳碳双键处于共轭状态, 因此具有良好的化学反应活性, 吸引了众多合成化学家的关注. 据报道, 该类化合物常见反应有 Michael 加成反应^[7]、氧化反应^[8]和 Diels-Alder 反应^[9]等. 众多活性药物和天然产物都可由 α,β -不饱和羰基化合物合成得到, 如蒽环类药物、黄酮类天然产物等. 因此, α,β -不饱和羰基化合物作为有机合成的重要结构单元, 广泛应用于医药、农药和香料等领域^[10]. 根据 Woodward-Hofmann 规则^[11]和前线轨道理论^[12], Diels-Alder 反应中双烯和亲双烯体的轨道能量差越小, 反应越容易进行. 因此双烯带有给电子基团, 同时亲双烯体带有吸电子基团, 有利于正电子需求的 Diels-Alder 反应的顺利进行. α,β -不饱和羰基化合物是良好的具有缺电子特性的亲双烯体, 本文概述通过降低 LUMO 轨道能量的活化途径促进 α,β -不饱和羰基化合物发生不对称 Diels-Alder 反应的研究进展, 并针对各项催化体系的特点进行简要点评.

2 不对称 Diels-Alder 反应催化体系

不对称 Diels-Alder 反应是一种重要的催化不对称环加成反应, 迄今为止已发现许多种类具有高对映选择性的催化体系. 针对 α,β -不饱和羰基化合物为亲双烯体的不对称 Diels-Alder 反应, 主要催化类型包括: (1) 手性底物参与的 Diels-Alder 反应, (2) 手性 Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应, (3) 氢键作用催化的 Diels-Alder 反应, (4) 手性胺催化的 Diels-Alder 反应, (5) 手性配体-硼复合物促进的 Diels-Alder 反应.

2.1 手性底物参与的 Diels-Alder 反应

通过手性助剂控制有机反应的立体选择性是合成手性化合物的重要手段, 该合成策略已经应用于许多化学反应过程, 比如羟醛缩合反应、羟基取代反应和 Diels-Alder 反应等. 其中, 手性底物参与 Diels-Alder 反应的主要过程如下: 首先 Diels-Alder 反应的底物与手性助剂通过酯基、酰胺等共价键链接, 从而形成具有手性的底物; 之后在 Lewis 酸或 Brønsted 酸催化作用下与双烯发生 Diels-Alder 环合反应, 得到具有立体选择性的环合产物; 最后脱除手性助剂即可得到目标化合物 (Scheme 1).

图式 1 手性助剂参与的不对称 Diels-Alder 反应过程
Scheme 1 Chiral auxiliaries in asymmetric Diels-Alder reaction

手性助剂的来源主要有三种: 自然界广泛存在的手性化合物, 如糖类、氨基酸类、生物碱等; 经微生物合成途径获得手性化合物, 如乳糖、酒石酸、维生素等; 通过化学合成途径得到的光学纯化合物, 如薄荷醇衍生物、果糖衍生物等. 很多天然产物和人工合成手性助剂的应用使 Diels-Alder 反应具有较高的立体选择性, 包括薄荷醇衍生物^[13]、Evans 助剂^[14]、樟脑衍生物^[15]、果糖衍生物^[16]等.

1984 年 Evans 课题组^[14]首次报道以噁唑烷酮为手性助剂的亲双烯体参与的 Diels-Alder 反应. 在该不对称 Diels-Alder 反应中, Et_2AlCl 催化手性亲双烯体 **1** 与环戊二烯发生 Diels-Alder 反应, 得到具有高度非对映选择性的环合产物 *endo*-**3** 和 *exo*-**4**. Diels-Alder 环合产物经酯交换反应得到的苄酯产物, 以及后续氢化还原得到的羧基产物在适宜溶剂中测得相应的比旋光值 (Eq. 1). 该手性亲双烯体也可与非环体系双烯发生 Diels-Alder 环合反应, 比如异戊二烯、间戊二烯等.

樟脑衍生物为手性助剂的亲双烯体在天然产物全合成中得到应用. 2010 年 Palomo 课题组^[17]报道 (1*R*)-(+)-樟脑衍生的 α' -羟基不饱和酮为亲双烯体的 Diels-Alder 反应, 并首次不对称合成 (-)-nicolaoidesin C. 在 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 或三氟甲磺酸的催化作用下, 手性亲双烯体 **5** 与月桂烯 **6** 发生不对称 Diels-Alder 反应, 得到单一的非对映异构体 **7** 经过几步化学转化, 即得到 (-)-nicolaoidesin C **8** (Scheme 2).

图式 2 不对称合成(-)-nicolaoidesin C

Scheme 2 Asymmetric total synthesis of (-)-nicolaoidesin C

手性双烯参与的 Diels-Alder 环合反应,也是合成得到对映选择性产物的方法,包括碳水化合物为手性助剂的双烯参与的 Diels-Alder 环合反应^[18],薄荷醇衍生物为手性助剂的双烯参与的杂 Diels-Alder 反应^[19],吡喃葡萄糖基为手性助剂的双烯参与的 Diels-Alder 环合反应^[20]等。

1999 年 Rawal 课题组^[21]报道手性双烯参与的 Diels-Alder 反应,合成得到环己烯酮衍生物。在 85 °C 加热条件下,以 C(2)-对称 2,5-二苯基-吡咯烷为手性助剂的双烯 9 即可与肉桂酸甲酯 10 发生 Diels-Alder 环合反应,以 78% 产率得到非对映体混合物 11 (*endo*:*exo*=20:80)。该环合产物经还原甲酯和水解处理,以 84% 产率和 96% 对映体过量值得到 4,5-二取代环己烯酮化合物 12 (Scheme 3)。

图式 3 手性双烯参与的 Diels-Alder 反应

Scheme 3 Chiral diene in the Diels-Alder reaction

手性底物通过 Diels-Alder 反应可以合成具有光学活性的环合产物,但是目前该方法存在的局限性如下:(1)手性助剂的引入和脱除,增加了合成路线的步骤;(2)有的 Diels-Alder 反应底物不适合引入手性助剂,比如底

物不具备可供引入手性助剂的官能团,或者底物在引入和脱除手性助剂的反应条件下不稳定等。手性底物参与的 Diels-Alder 反应在早期不对称 Diels-Alder 环合反应中应用较多,随着新型手性配体和催化体系的出现,大量不对称催化 Diels-Alder 反应的新方法和全合成工作陆续被报道。

2.2 手性 Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应

迄今为止,已经实现的不对称催化反应只是全部有机合成反应的很小一部分。对于手性催化碳碳键形成的反应来说,存在的普遍性问题是缺乏具有高对映选择性和广泛底物适用性的催化体系。近年来,国内外化学家通过设计新型手性配体,使配体-金属复合物在不对称 Diels-Alder 环合反应中得到广泛应用。报道较多的 Lewis 酸是 Ti、Al、B 等与底物氧原子配位较强的 Lewis 酸,但是 Cu、Mg 和镧系金属等弱 Lewis 酸也得到应用。具有特定立体结构的配体-金属复合物的结构受很多因素影响,比如配体的种类、金属离子的配位需求等,其中配体的影响相对较大,因此合适手性配体的选择至关重要。手性 Lewis 酸复合物中应用较广泛的配体,主要包括手性联二醇、联二萘酚、噁唑啉和手性磷酸等^[22]。

1960 年 Yates 和 Eaton^[3]首次报道发现 AlCl₃ 可加速 Diels-Alder 环合反应。研究发现,加入 1 equiv. 或者更多当量的三氯化铝,可使 Diels-Alder 环合反应在温和的条件下进行,并能加快反应进程。1969 年 Corey 课题组^[23]报道 prostaglandin F 的全合成,合成路线的关键步骤为四氟硼酸铜催化的 Diels-Alder 环合反应。该项研究首次报道催化量 Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应,并应用于复杂天然产物全合成。

催化量的手性 Lewis 酸即可高效催化 Diels-Alder 反应,合成得到具有光学活性的环合产物具有重要意义。1989 年 Corey 课题组^[24]报道手性有机铝复合物高效催化的 Diels-Alder 反应。以 *N*-烯丙酰噁唑烷酮为底物,通过手性有机铝复合物催化的不对称 Diels-Alder 反应得到前列腺素关键中间体。Corey 课题组陆续报道高效催化不对称 Diels-Alder 环合反应的方法,包括手性噁唑啉硼烷^[25]、手性双噁唑啉配体-镁复合物^[26]、新型手性超级 Lewis 酸(阳离子复合物四溴化硼盐^[27]、手性噁唑啉硼烷三氟甲磺酰胺盐^[28])等。

联二醇或者联二萘酚配体具有比较大的刚性骨架结构,其与金属络合得到的手性金属复合物,可使 Diels-Alder 反应具有较好的对映选择性。1987 年 Chapuis 课题组^[29]报道手性联萘酚骨架三甲基硅醚衍生物-钛复合物催化的 Diels-Alder 反应。亲双烯体 13 与环戊二烯在手性有机钛试剂的催化作用下,以高达 99% 产率得到 *R*-构型的环合产物 *endo*-15 和 *exo*-16,通过(-)-

MTPA 酯测得环合产物的非对映体过量值大于 98% (Eq. 2).

2015 年 Ishihara 课题组^[30]报道手性联二萘酚衍生物-双金属配合物催化的 Diels-Alder 反应, 取得十分优异的对映选择性. 在手性联二萘酚衍生物-锌(II)-镁(II)双金属配合物催化的 Diels-Alder 反应中, 手性配体-镁络合物首先与双烯 18 的烯醇锌试剂反应, 之后镁离子络合亲双烯体 17, 得到的关键中间体相继发生 Diels-Alder 反应和内酯化反应, 以较高产率和对映体过量值得到双环 γ -内酯化合物 19 (Scheme 4).

图式 4 手性锌(II)-镁(II)双金属 Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应

Scheme 4 Diels-Alder reaction catalyzed by chiral Zn(II)/Mg(II) bimetallic Lewis acid

手性(4*R*,5*R*)-2,2-二甲基-*a,a,a'*,*a'*-四苯基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇(TADDOL)配体是联二萘酚配体外, 应用于不对称合成反应的有效配体. TADDOL 配体与钛金属

离子形成的手性 Lewis 酸复合物可活化具有双齿配位官能团的底物. 1989 年 Narasaka 课题组^[31]报道手性 TADDOL-钛复合物催化不对称 Diels-Alder 反应. 在低温条件下, 噁唑烷酮取代的 α,β -不饱和羰基化合物 20 即可与环戊二烯发生 Diels-Alder 反应, 以 80% 产率得到环合产物 22 (*endo*:*exo*=95:5), 其中 *endo*-22 的对映体过量值为 94% (Eq. 3). TADDOL-铝复合物也用于催化 *N*-烷氧基取代亲双烯体的 Diels-Alder 反应^[32]. 研究发现, 环合产物的对映体过量值随 α,β -不饱和羰基化合物取代基体积的增大而增加.

手性噁唑啉配体具有结构稳定、能够与多种过渡金属离子配位等优点, 成为不对称催化领域的一类重要配体, 因此含有噁唑啉配体的金属配合物在不对称反应中得到广泛使用. 2013 年 Nakada 课题组^[33]报道手性双噁唑啉配体-铜复合物催化的 Diels-Alder 反应. 在手性双噁唑啉配体-铜复合物的催化作用下, 不饱和羰基化合物 23 与取代双烯 24 发生 Diels-Alder 反应, 以高达 100% 产率和 99% 对映体过量值得到含有季碳中心的环合产物 26 (Eq. 4).

2013 年 Nishida 课题组^[34]报道新型手性 Ho(III)-硫脲复合物催化的 Diels-Alder 反应. 在手性 Ho(III)复合物的催化作用下, 3-(1-硅氧基-乙基)-吡啶 27 与缺电子底物 28 发生不对称环合反应, 以高产率和对映选择性得到具有取代的氢化喹啉产物 30, 很多具有生物活性

的天然产物和生物碱都具有该基本骨架(Eq. 5).

手性 Lewis 酸催化不对称 Diels-Alder 反应的研究工作中, 该催化剂能够有效活化具有羰基不饱和基团的底物, 在生物活性分子和天然产物合成中得到广泛应用^[35].

2001 年 Noyori^[36]指出, 理想的合成化学是以 100% 产率和 100% 立体选择性生成目标产物. 使用催化量手性 Lewis 酸复合物即可高效催化不对称反应, 是实现理想合成化学目标的重要途径之一. 随着对手性 Lewis 酸催化剂的深入研究, 希望解决底物适用性、催化效率、立体选择性、区域选择性和手性诱导过程中的多因素控制等问题.

目前为止, 手性金属配合物在催化不对称 Diels-Alder 反应方面取得了重要进展. 大量手性配体被合成应用, 新型催化剂也在不断涌现, 但是没有任何一种配体或催化剂是通用的. 因此, 设计合成新型手性配体仍然是手性催化研究中的研究方向. 近年来, 我国科学家在设计合成膦配体、氮膦配体、含氮配体等方面取得重要进展, 并成功催化一系列的不对称反应, 未来有可能应用于催化不对称 Diels-Alder 反应^[37].

2.3 氢键作用催化的 Diels-Alder 反应

最近发展起来的有机小分子催化剂具有独特优势, 成为不对称催化研究领域的热点^[38]. 有机小分子通过氢键作用活化反应底物, 主要包括双氢键活化和单氢键活化两种模式. 氢键作用的强度介于化学键和范德华力之间, 作为分子内或分子间的弱相互作用, 形成和破坏都比较容易, 因此在催化领域起到重大作用.

20 世纪 80 年代人们开始进行基于氢键作用诱导的不对称催化反应研究. 1985 年 Hine 课题组^[39]报道二酚类配体催化环氧化合物的环加成反应. 研究发现, 相对于苯酚的单氢键活化作用, 联二酚配体的双氢键作用可大大提高环氧化合物环加成反应的效率. 1990 年 Kelly 课题组^[40]报道联二酚类配体通过双氢键作用催化 α,β -

不饱和羰基化合物的 Diels-Alder 反应. 在该 Diels-Alder 反应中, 亲双烯体底物包括甲基取代的 α,β -不饱和醛、酮化合物, 双烯底物包括环戊二烯、2,3-二甲基二烯和 1-甲氧基二烯. 在亚联苯基联二酚配体 32 的催化作用下, Diels-Alder 环合反应的速度显著提高, 可能是该催化过程涉及联二酚配体通过氢键作用活化亲双烯体 31 (Scheme 5).

图式 5 亚联苯基联二酚化合物催化的 Diels-Alder 反应
Scheme 5 Diels-Alder reaction catalyzed by biphenylenediol

手性二醇配体具有形成氢键的活性位点, 可以通过氢键作用催化 Diels-Alder 反应. 2003 年 Rawal 课题组^[41]首次报道 TADDOL 衍生物催化醛基化合物与氨基取代双烯发生杂 Diels-Alder 反应. 联二酚配体 TADDOL 通过分子内氢键作用使羧基酸性增强, 从而能够再次通过分子间氢键作用活化底物, 加速 Diels-Alder 反应的进行. 2004 年 Rawal 课题组^[42]报道 TADDOL 衍生物催化 α,β -不饱和醛化合物发生的 Diels-Alder 环合反应.

手性联二萘酚配体是金属催化剂的重要配体, 结构中的酚羟基可通过氢键作用催化 Diels-Alder 反应. 2010 年雷晓光课题组^[43]报道复杂天然产物 (+)-ainsliadimer A 的仿生合成, 该合成路线的关键步骤是通过 1,1'-联二萘酚(BINOL)氢键作用催化的杂 Diels-Alder 反应. 该项研究发现, 光学活性 BINOL 比消旋 BINOL 催化活性稍有提高(Entries 1~3). 可能由于固态形式下的消旋 BINOL 中 (+)-和 (-)-对映体之间形成氢键, 进而形成具有交叉结构且中心对称的二聚体, 导致催化剂和底物之间的作用当量减少, 从而使得环合反应的产率偏低. 单体化合物 34 通过 Diels-Alder 反应得到同源二聚体产物 35, 之后经过多步化学转化得到复杂天然产物 (+)-ainsliadimer A (36) (Scheme 6).

Entry	Catalyst	Conversion/%	Yield/%
1	(±)-BINOL	79	64
2	(+)-BINOL	86	71
3	(-)-BINOL	85	70

图式 6 通过氢键作用促进的杂 Diels-Alder 反应

Scheme 6 Hydrogen bonding promoted Hetero-Diels-Alder dimerization

近年来研究较为热门的有机小分子催化剂手性磷酸配体, 该催化剂的羟基可与底物形成氢键, 磷氧双键又可作为 Lewis 碱提供孤对电子, 因此具有双功能催化剂的特点. 手性磷酸配体不仅可以提高反应的催化活性, 还可在反应过程中实现对底物的对映选择性控制. 含有 BINOL 骨架的手性磷酸催化剂受到人们的关注, 2006 年龚流柱课题组和 Akiyama 课题组^[44]分别报道手性磷酸催化的不对称杂 Diels-Alder 反应.

2012 年龚流柱课题组^[45]报道 Au(I)催化炔烃硅醇化合物原位生成双烯, 之后在手性 Brønsted 酸催化作用下与取代苯醌发生 Diels-Alder 反应. 在 Au(I)催化剂 **39** 作

用下, 炔烃硅醇化合物 **37** 发生环化反应, 原位生成 1,3-硅氧取代双烯 **42**. 在 BINOL 骨架衍生的手性 Brønsted 酸 **40** 的催化作用下, 原位生成的双烯与取代 1,4-苯醌 **38** 发生 Diels-Alder 反应, 以较高产率和对映选择性得到多环化合物 **41**. 该项研究发现, 手性磷酰胺的催化效率优于手性磷酸(Scheme 7).

2015 年石砢课题组^[46]报道手性磷酸催化的 Diels-Alder 环合反应, 用于合成一系列手性螺环化合物. 在 BINOL 骨架衍生手性磷酸 **45** 的催化作用下, 甲基烯唑酮 **43** 与 2-乙烯基吡啶 **44** 发生 Diels-Alder 反应, 以高达 99% 产率和 97% 对映体过量值得到手性螺环产物 **46**, 该螺环化合物含有一个季碳和三个连续手性中心 (Scheme 8).

手性单磷酸配体是研究较为热门的有机小分子催化剂, 手性二磷酸化合物作为新型的催化剂, 也应用于不对称 Diels-Alder 反应^[47]. 与手性 Lewis 酸催化剂相比, 手性磷酸催化剂的应用范围相对较窄, 仅适用于活性较高底物参与的 Diels-Alder 反应. Yamamoto 课题组^[48]报道强手性 Brønsted 酸的合成及其在不对称 Diels-Alder 反应中的应用. 在 BINOL 骨架磷酸衍生物的结构中引入三氟甲磺酰胺基团(NHTf), 得到的强 Brønsted 酸可高效催化 α,β -不饱和酯与双烯发生不对称环合反应, 而相应的磷酸催化剂则不能诱导环合反应.

目前通过氢键作用催化不对称 Diels-Alder 环合反应的催化剂, 大多为手性联二醇、手性联二酚和手性磷酸等有机小分子. 研究发现手性铵盐催化剂也可与底物形成氢键, 活化底物的同时达到对手性环境的控制. 2000 年 Gobel 课题组^[49]报道手性铵盐通过氢键作用促进的 Diels-Alder 反应, 但是该反应需要化学当量的手性

图式 7 炔醇环化/Diels-Alder 串联反应

Scheme 7 Cyclization of alkynols/Diels-Alder cascade reaction

图式 8 手性磷酸催化的 Diels-Alder 反应

Scheme 8 Diels-Alder reaction catalyzed by chiral phosphoric acid

催化剂, 并且底物的对映选择性低. 在此研究基础上, 2010 年 Gobel 课题组^[50]应用手性铵盐催化体系不对称全合成 (+)-estrone. 通过对手性铵盐的种类进行筛选, 发现催化量的手性铵盐即可高效催化 Diels-Alder 环合反应.

吡咯、金鸡纳生物碱和硫脲等化合物氮上的氢可与 α,β -不饱和羰基化合物形成氢键, 降低底物不饱和双键的电子云密度, 从而催化不对称 Diels-Alder 反应^[51]. 2011 年 Barbas 课题组^[52]报道手性双硫脲催化的 Diels-Alder 反应. 在双硫脲 **49** 的催化作用下, 3-乙烯基吡咯 **47** 与甲基烯酮 **48** 发生 Diels-Alder 环合反应, 高效构建含三个或四个手性中心的咪唑螺杂环骨架产物 **50**, 对映体过量值高达 99%. 该催化反应条件温和, 手性双硫脲催化剂可回收再利用(Eq. 6).

联二醇、联萘酚、手性 Brønsted 酸和硫脲等通过氢键作用催化 Diels-Alder 环合反应, 适用于含有羰基不饱和和官能团的活性较高底物. 在不对称 Diels-Alder 反应中, 强 Brønsted 酸可高效催化环合反应, 而相应的磷酸催化剂则效果不佳, 甚至不能诱导环合反应. 通过氢键作用催化的不对称 Diels-Alder 反应条件温和、催化剂易回收利用等优点, 符合绿色化学的要求.

2.4 手性胺催化的 Diels-Alder 反应

一般来说, Diels-Alder 反应的亲双烯体连接羰基、硝基、亚胺等吸电子取代基, 都能够提高环合反应的速度. 在 Diels-Alder 反应中, 亚胺底物的反应活性高于相应的酯或者氰基取代的衍生物, 因此手性胺与不饱和羰基化合物形成亚胺活性中间体也是活化亲双烯体的重要方式. 1976 年 Baum 课题组^[53]首次报道炔烃亚胺盐底物的合成及其在环合反应中的应用. 研究发现, 亚胺四氟硼酸盐 **51** 可与环戊二烯发生 Diels-Alder 反应得到环合产物 **52**, 稳定的水解产物 **53** 用于结构鉴定(Scheme 9).

图式 9 手性胺催化的 Diels-Alder 反应

Scheme 9 Diels-Alder reaction catalyzed by chiral amines

2000 年 MacMillan 课题组^[54]报道手性仲胺催化 α,β -不饱和醛化合物与双烯发生 Diels-Alder 反应. 在此工作基础上, 该课题组^[55]将亲双烯体的适用范围扩展到 α,β -不饱和酮衍生物. 研究发现, 环状和链状 α,β -不饱和酮化合物均可与取代双烯发生不对称 Diels-Alder 反应, 也可实现分子内的 Diels-Alder 环合反应(Scheme 10).

手性仲胺催化剂可通过形成亚胺离子的方式活化 α,β -不饱和醛、酮化合物, 在不对称 Diels-Alder 反应中得到应用, 同时手性叔胺也可用于催化不对称 Diels-Alder 反应. 2014 年 Romo 课题组^[56]报道手性叔胺催化 α,β -不饱和羧酸衍生物发生 Diels-Alder 环合反应. 在该不对称 Diels-Alder 反应中, α,β -不饱和羧酸衍生物 **58** 与叔胺形成酰基铵盐化合物 **59**, 该化合物与双烯 **60** 发生串联 Diels-Alder 反应/内酯化反应, 以高区域选择性和高对映选择性得到具有四个连续手性中心的双环 γ -内酯化合物或 δ -内酯化合物 **61** (Scheme 11). 不对称合成得到的 γ -内酯化合物可用于构建 glaciolide 的核心骨架, 以及表合成 fraxinellone 等化合物.

图式 10 手性仲胺催化的 Diels-Alder 反应

Scheme 10 Diels-Alder reaction catalyzed by chiral secondary amines

图式 11 手性叔胺催化的 Diels-Alder 反应

Scheme 11 Diels-Alder reaction catalyzed by chiral tertiary amines

手性胺催化的 Diels-Alder 环合反应是近期发展的不对称催化方法, 适用于含有醛基或者羰基的底物, 以及能够与叔胺形成酰基铵盐的 α,β -不饱和羧酸衍生物. 目前该不对称催化方法的应用范围相对较小, 有待于在不对称反应中得到更广泛的应用.

2.5 手性配体-硼复合物促进的 Diels-Alder 反应

蒽环类药物自 20 世纪 70 年代问世以来, 因其疗效确切、抗肿瘤谱广, 成为临床上常用且有效的抗肿瘤药物, 但是具有剂量累积而导致的心脏毒性. 通过结构改造合成新型蒽环衍生物可为肿瘤治疗提供更多的药物, 因此蒽环类化合物及其同系物的合成备受国内外化学工作者们关注.

目前研究报道蒽环衍生物的不对称合成路线中, 以萘醌衍生物为亲双烯体, 通过手性配体-硼复合物催化其与双烯发生 Diels-Alder 环合反应, 即可得到蒽环类化合物关键中间体. 1986 年 Kelly 课题组^[57]首次报道手性联二萘酚衍生物-硼复合物催化的 Diels-Alder 反应. 在

该不对称 Diels-Alder 反应中, 首先手性联二萘酚衍生物 **62** 与硼烷形成手性硼复合物, 冰醋酸可加速该复合物的形成过程. 之后在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下加入亲双烯体 **63**, 充分搅拌使底物与手性硼复合物结合. 最后加入双烯 **64** 即可发生不对称 Diels-Alder 环合反应, 以 90% 产率和 98% 对映体过量值得到环合产物 **65**. 文中推测该不对称催化过程中, 亲双烯体羰基邻位的酚羟基可能参与形成 **67** 中间体 (Scheme 12).

图式 12 手性 BINOL 衍生物-硼复合物催化的 Diels-Alder 反应

Scheme 12 Diels-Alder reaction catalyzed by chiral BINOL derivatives-boron complex

1986 年 Yamamoto 课题组^[58]报道手性酒石酸衍生物-硼复合物催化的 Diels-Alder 反应. 手性酒石酸衍生物 **66** 和硼酸甲酯形成手性复合物, 底物胡桃醌 **63** 经过与 Kelly 课题组报道类似的反应过渡态, 与双烯 **67** 发生 Diels-Alder 反应, 以 73% 产率和 92% 对映体过量值得到环合产物 **68** (Scheme 13).

图式 13 手性酒石酸衍生物-硼复合物催化的 Diels-Alder 反应

Scheme 13 Diels-Alder reaction catalyzed by chiral tartaric acid derivatives-boron complex

2000 年 Wipf 课题组^[59]报道萘醌型天然产物 (+)-diepoxin σ 的全合成。Diepoxin 类化合物分离自真菌发酵液, 其中最高氧化态的天然产物 diepoxin σ 具有较强的抗菌活性。(+)-Diepoxin σ 合成路线中采用不对称 Diels-Alder/逆 Diels-Alder 反应策略, 保护萘醌化合物 **69** 结构中的羰基官能团。研究发现, 手性 BINOL 邻位取代基的体积越大, 环合反应的对映选择性越高 (Scheme 14)。

图式 14 手性配体-硼复合物在(+)-diepoxin σ 全合成的应用
Scheme 14 Application of chiral ligand boron complex in the total synthesis of (+)-diepoxin σ

桑科(Moraceae)植物的根皮“桑白皮”是中国传统中药。迄今为止, 从桑科植物中分离和鉴定约有四十多

类上百种 Diels-Alder 类型天然产物^[60]。从生源途径来看, 2'-羟基查尔酮衍生物可能作为亲双烯体, 在 Diels-Alder 酶的催化作用下与双烯发生 Diels-Alder 反应, 之后经过一系列生物转化得到不同类型的天然产物。通过 Diels-Alder 反应合成该类天然产物相关研究发现, FeCl_3 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 和 EtAlCl_2 等 Lewis 酸催化作用下大多得到双烯的聚合产物, 或者并无明显 Diels-Alder 环合产物^[61]。目前仅有加热^[62]、单电子转移^[63]和纳米银颗粒^[64]三种方法可以促进[4+2]环合反应, 但是这三种催化体系的底物适用范围窄, 只能合成一种或少数几种天然产物或者天然产物类似物, 而且合成得到的都是消旋化合物。因此, 不对称全合成该类天然产物成为国内外化学家的热点研究课题^[65]。

雷晓光课题组^[66]致力于通过不对称 Diels-Alder 反应合成策略, 高效构建 Diels-Alder 类型天然产物的环己烯核心骨架, 最终实现对于包含此类骨架结构天然产物的全合成。2'-羟基查尔酮为亲双烯体的不对称 Diels-Alder 反应研究工作中, 课题组成员李霞等^[67]研究发现, 新型手性弧形配体 VANOL-硼复合物可高效催化 2'-羟基查尔酮与双烯发生 Diels-Alder 反应, 构建一系列具有不同取代的环己烯核心骨架, 并首次应用于 (-)-panduratin A 等天然产物的不对称全合成 (Scheme 15)。

新型手性配体 VANOL 在不对称 Diels-Alder 反应中显示了良好的催化活性和对映选择性, 可能的反应机理如下: 手性配体与亲双烯体形成 6/7 环中间体, 降低亲双烯体双键的电子云密度而活化底物; 同时手性配体的萘环可能与亲双烯体芳香环通过 π - π 相互作用增加亲双

图式 15 手性 VANOL-硼复合物催化 2'-羟基查尔酮的 Diels-Alder 反应
Scheme 15 Diels-Alder of 2'-hydroxy chalcone catalyzed by chiral VANOL-boron complex

烯体双键位阻, 双烯只能从位阻小的另一面进攻, 从而实现对映选择性. 通过对影响 Diels-Alder 反应活性和立体选择性的相关因素进行研究, 雷晓光课题组^[68]陆续报道不对称全合成复杂天然产物(−)-kuwanon I, (+)-kuwanon J, (−)-brosimone A, (−)-brosimone B 等.

手性配体-硼复合物促进 Diels-Alder 反应的方法, 催化具有邻羟基的萘醌化合物通过 Diels-Alder 反应构建萜环类化合物. 雷晓光课题组将该不对称催化方法的底物适用范围扩展到 2'-羟基查尔酮体系, 并应用在 Diels-Alder 类型天然产物的不对称全合成. 该项研究工作可为 Diels-Alder 类型天然产物的全合成提供指导, 同时也为后继天然产物导向的化学生物学研究奠定基础. 目前手性配体-硼复合物催化的不对称 Diels-Alder 反应适用于含有具有邻位酚羟基的 α,β -不饱和羰基化合物, 促进 Diels-Alder 环合反应需要反应当量的手性配体-硼复合物, 并且操作过程中需要控制反应的干燥程度.

3 总结与展望

Diels-Alder 反应被用作合成六元环化合物的关键策略, 在手性药物和天然产物全合成中具有广泛的应用前景, 因此研究不对称催化 Diels-Alder 反应有重要的学术价值. α,β -不饱和羰基化合物是众多生物活性药物和天然产物的重要结构单元, 具有良好的化学反应活性. α,β -不饱和羰基化合物为亲双烯体的 Diels-Alder 反应, 促进不对称环合的方法主要有手性助剂诱导、手性 Lewis 酸复合物催化、氢键作用催化、亚胺离子中间体和酰基铵盐以及手性配体-硼复合物等. 由此可见, 不对称催化 α,β -不饱和羰基化合物发生 Diels-Alder 反应的方法多种多样, 并应用于相关 Diels-Alder 类型天然产物的全合成.

本文概述 α,β -不饱和羰基化合物为亲双烯体的不对称 Diels-Alder 环合反应, 亲双烯体底物包括 α,β -不饱和酮、醛类和羧酸衍生物等. 目前报道的不对称催化体系大多通过降低亲双烯体 LUMO 轨道能量, 从而降低与双烯 HOMO 轨道之间能量差, 完成正电子需求的 Diels-Alder 反应和杂 Diels-Alder 反应. 随着 Diels-Alder 反应合成策略越来越多被使用, 不对称 Diels-Alder 反应底物的种类也越来越多样化, 除了文中提到 α,β -不饱和羰基化合物为亲双烯体的正电子需求的 Diels-Alder 反应, 还有逆电子需求的 Diels-Alder 反应^[69]. 该篇综述介绍了 α,β -不饱和羰基化合物在 Diels-Alder 反应领域中的应用, 该类底物在其他领域中也得到广泛应用, 比如丁烯酮作为重要的聚合物单体已被开发成为阴离子树脂^[70].

综上所述, 不对称催化 Diels-Alder 环合反应的研究

已经取得了很大进展, 在化学合成和医药领域做出了重要贡献. 尽管目前报道的催化不对称 Diels-Alder 反应的方法有多种, 但是难以控制环合产物的立体选择性和区域选择性, 同时底物的适用性方面也存在局限性, 给合成路线的设计带来更大挑战. 因此设计结构新颖、催化效率高、对映选择性好的手性配体, 以及研发底物适用范围广的催化体系成为不对称催化研究的方向, 可用于解决 Diels-Alder 环合反应的相关问题, 也可促进手性药物和天然药物的研究和发展.

References

- [1] Diels, O.; Alder, K. *Ann.* **1928**, 460, 98.
- [2] Wang, C.; Liu, W.-H.; Zhou, X.; Li, Y.-M.; Li, Y.-P. *Prog. Chem.* **2009**, 9, 1857 (in Chinese).
(王春, 刘伟华, 周欣, 李越敏, 李云鹏, 化学进展, **2009**, 9, 1857.)
- [3] (a) Yates, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436.
(b) Walborsky, H. M.; Barash, L.; Davis, T. C. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4778.
(c) Walborsky, H. M.; Barash, L.; Davis, T. C. *Tetrahedron* **1963**, 19, 2333.
- [4] Jeffrey, D. W. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 167.
- [5] Wang, S.-M.; Li, Y.; Guo, R.-X.; Li, L.-G.; Chang, H.-P.; Li, Z.; Shi, Q.-W. *Nat. Prod. Res. Devel.* **2013**, 25, 698 (in Chinese).
(王思明, 郭瑞霞, 李力更, 常和平, 李鹭, 史清文, 李勇, 天然产物研究与开发, **2013**, 25, 698.)
- [6] Dennis, E. D. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1986**, 40, 125.
- [7] (a) Lan, Z.-W.; Li, Y.; Chen, H.; Xiao, Y.-F. *Organic Chemistry*, Ocean Press, Beijing, **2004** (in Chinese).
(蓝仲薇, 李瑛, 陈华, 肖友发, 有机化学, 海洋出版社, 北京, **2004**.)
(b) Ou, Y.-Y.; Yu, H.-F.; Dong, D.-W.; Liu, Q. *J. Northeast Normal Univ.* **2006**, 38, 67 (in Chinese).
(欧阳艳, 于海丰, 董德文, 刘群, 东北师大学报, **2006**, 38(1), 67.)
(c) Fuchs, N.; Augustin, M.; Humam, M.; Alexakis, A.; Taras, R.; Gladiali, S. *Tetrahedron* **2005**, 16, 3143.
- [8] (a) Liu, W.-M.; Wang, Q.-F.; Zhang, S.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 862 (in Chinese).
(柳文敏, 王巧峰, 张生勇, 有机化学, **2007**, 27, 862.)
(b) Mendelovici, M.; Glotter, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1735.
- [9] (a) Pei, W. *J. Yanbian Univ.* **1997**, 23, 29 (in Chinese).
(裴文, 延边大学学报, **1997**, 23, 29.)
(b) Pei, W.; Xun, M. -Z.; Sun, L.; Ni, Z.-M.; Piao, H.-R. *Chin. J. Synth. Chem.* **2002**, 10, 49 (in Chinese).
(裴文, 徐明哲, 孙莉, 倪哲明, 朴虎日, 合成化学, **2002**, 10, 49.)
(c) Pei, W.; Sun, L.; Wang H.-B.; Deng, Q.; Sun, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, 26(5), 727 (in Chinese).
(裴文, 孙莉, 王海滨, 邓琼, 孙莉, 有机化学, **2006**, 26(5), 727.)
- [10] (a) Xu, K.-X. *Refined Chemical Raw Materials and Intermediate Manual*, Chemical Industry Press, Beijing, **1998** (in Chinese).
(徐克勋, 精细有机化工原料及中间体手册, 化学工业出版社, 北京, **1998**.)
(b) Sun, B.-G.; He, J. *Perfume Chemistry Process*, Chemical Industry Press, Beijing, **2004** (in Chinese).
(孙保国, 何坚, 香料化学与工艺, 化学工业出版社, 北京, **2004**.)

- [11] Woodward, R.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
- [12] Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 722.
- [13] Corey, E. J.; Ensley, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908.
- [14] Evans, D.; Chapman, K.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261.
- [15] Oppolzer, W.; Christian, C.; Gerald, B. *Preliminary Commun.* **1984**, *67*, 1397.
- [16] Enholm, E. J.; Jiang, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4756.
- [17] Bañuelos, P.; García, J. M.; Enrique, G. B.; Palomo, C.; Herrero, A.; Odriozola, J. M.; Oiarbidet, M.; Razkin, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1458.
- [18] David, S.; Eustache, J.; Lubineau, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2274.
- [19] Bednarski, M.; Danishefsky, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6968.
- [20] (a) Gupta, R. C.; Harland, P. A.; Stoodley, R. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 754.
(b) Gupta, R. C.; Harland, P. A.; Stoodley, R. J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4657.
(c) Gupta, R. C.; Slawin, A. M. Z.; Stoodley, R. J.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 668.
(d) Gupta, R. C.; Slawin, A. M. Z.; Stoodley, R. J.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1116.
(e) Gupta, R. C.; Raynor, C. M.; Stoodley, R. J.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1773.
(f) Gupta, R. C.; Larsen, D. S.; Stoodley, R. J.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 739.
- [21] Kozmin, S. A.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9562.
- [22] (a) Davis, F. A.; Jenkins Jr, R. H.; Awad, S. B.; Stringer, O. D.; Watson, W. H.; Galloy, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5412.
(b) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007.
(c) Dias, L. C. *J. Brazilian Chem. Soc.* **1997**, *8*, 289.
(d) Ahrendt, K. K.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
(e) Li, G.-L.; Liang, T.; Wojtas, L.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4628.
(f) Hatano, M.; Hayashi, K.; Sakamoto, T.; Makino, Y.; Ishihara, K. *Synlett* **2016**, 27, A-G.
- [23] Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675.
- [24] Corey, E. J.; Imwinkelried, R.; Pikul, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5493.
- [25] Corey, E. J.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966.
- [26] Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6807.
- [27] Hayashi, Y.; Rohde, J. J.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5502.
- [28] Hu, Q. Y.; Rege, P. D.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5984.
- [29] Chapuis, C.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 436.
- [30] Ishihara, J.; Nakadachi, S.; Watanabe, Y.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 2037.
- [31] Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340.
- [32] Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735.
- [33] Orimoto, K.; Oyama, H.; Namera, Y.; Niwa, T.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 768.
- [34] Harada, S.; Morikawa, T.; Nishida, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5314.
- [35] Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.
- [36] (a) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 1.
(b) Noyori, R. *Chem. Commun.* **2005**, 1807.
- [37] (a) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
(b) Zhang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1278.
(c) Chan, A. S. C.; Hu, W.; Pai, C. C.; Lau, C. P.; Jiang, Y.; Mi, A.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R.; Deng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570.
(d) Wu, J.; Chan, A. S. C. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 711.
(e) Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581.
(f) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem.-Asian J.* **2009**, *4*, 32.
(g) Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345.
(h) Wang, D.; Hu, X.; Huang, J.; Deng, J.; Yu, S.; Duan, Z.; Xu, X.; Zheng, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7810.
(i) Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030.
- [38] Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. *Synthesis* **2010**, 1.
- [39] Hine, J.; Linden, S. M.; Kanagasabapathy, V. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5096.
- [40] Kelly, T. R.; Meghani, P.; Ekkundi, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3381.
- [41] Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146.
- [42] Thadani, A. N.; Stankovic, A. R.; Rawal, V. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5846.
- [43] Li, C.; Yu, X.; Lei, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4284.
- [44] (a) Liu, H.; Cun, L. F.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6023.
(b) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J. *Synlett* **2006**, 141.
- [45] Han, Z.-Y.; Chen, D.-F.; Wang, Y.-Y.; Guo, R.; Wang, P.-S.; Wang, C.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6532.
- [46] Wang, Y.; Tu, M.-S.; Lei, Y.; Sun, M.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3223.
- [47] (a) Momiyama, N.; Konno, T.; Furiya, Y.; Iwamoto, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294.
(b) Wu, H.; He, Y.-P.; Shi, F. *Synthesis* **2015**, 47, 1990.
- [48] Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- [49] Schuster, T.; Bauch, M.; Dürner, G.; Gobel, M. W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 179.
- [50] Marko, W.; Gerd, D.; Bats, J. W.; Gobel, M. W. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2718.
- [51] (a) Zheng, C.-W.; Lu, Y.-P.; Zhang, J.-K.; Chen, X.-K.; Chai, Z.; Ma, W.-Y.; Zhao, G. *Chemistry* **2010**, *16*, 5853.
(b) Singh, R. P.; Bartelson, K.; Wang, Y.; Su, H.; Lu, X.; Deng, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2422.
(c) Chen, H. -T.; Trewyn, B. G.; Wiench, J. W.; Pruski, M.; Lin, V. S. Y. *Top. Catal.* **2010**, *53*, 187.
(d) Siau, W. Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298.
(e) Jiang, X.-X.; Shi, X.-M.; Wang, S.-L.; Sun, T.; Cao, Y.-M.; Wang, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2084.
(f) Mao, Z.-J.; Lin, A.-J.; Shi, Y.; Mao, H.-B.; Li, W.-P.; Cheng, Y.-X.; Zhu, C.-J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10233.
(g) Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 645.
- [52] Tan, B.; Hernandez-Torres, G.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12354.
- [53] Baum, J. S.; Viehe, H. G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 183.
- [54] Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- [55] Northrup, A. B.; Macmillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458.
- [56] Abbasov, M. E.; Hudson, B. M.; Tantillo, D. J.; Romo, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4492.
- [57] Kelly, T. R.; Whiting, A.; Chandrakumar, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3510.
- [58] Maruoka, K.; Sakurai, M.; Fujiwara, J.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4895.

- [59] Wipf, P.; Jung, J. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6319.
- [60] (a) Nomura, T.; Hano, Y. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 205.
(b) Nomura, T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1115.
(c) Nomura, T.; Hano, Y.; Ueda, S. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1995**, *17*, 451.
(d) Nomura, T. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1115.
- [61] Corbett, J. L.; Weavers, R. T. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 489.
- [62] (a) Jung, E. M.; Lee, Y. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1199.
(b) Chee, C. F.; Abdullah, I.; Buckle, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 495.
(c) Chee, C. F.; Lee, Y. K.; Buckle, M. J. C.; Rahman, N. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1797.
(d) Gunawan, C.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1388.
- [63] Cong, H.; Ledbetter, D.; Rowe, G. T.; Caradonna, J. P.; Porco, Jr. J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9214.
- [64] Cong, H.; Becker, C. F.; Elliott, S. J.; Grinstaff, M. W.; Porco, Jr. J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7514.
- [65] Boonsri, S.; Gunawan, C.; Krenke, E. H. Rizzacasa, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6010.
- [66] Han, J.; Jones, A. X.; Lei, X. *Synthesis* **2014**, 47.
- [67] Li, X.; Han, J.; Jones, A. X.; Lei, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *8*, 458.
- [68] (a) Han, J.; Li, X.; Guan, Y.; Zhao, W.; Wulff, W.; Lei, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9257.
(b) Lei, G.; Han, J.; Lei, X. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 360.
- [69] (a) Pingfan, Li.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16628.
(b) Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3185.
(c) Jiang, X.-X.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5515.
- [70] Wei, W.-D. *Organic Chemical Raw Materials*, Chemical Industry Press, Beijing, **1999** (in Chinese).
(魏文德, 有机化工原料大全(中卷), 化学工业出版社, 北京, **1999**.)

(Li, L.)