

铂催化环加成反应的研究进展

程 果 杨定乔*

(华南师范大学化学与环境学院 教育部环境理论化学重点实验室 广州 510006)

摘要 综述了近年来铂催化[3+2]、[4+2]、[4+3]、[2+2]和[2+1]等环加成反应的研究进展,并对部分环加成反应可能的机理进行了讨论,同时提出了铂催化环加成反应的特点.

关键词 铂催化; 环加成反应; 研究进展

Progress in Platinum-Catalyzed Cycloaddition Reactions

Cheng, Guo Yang, Dingqiao*

(Key Laboratory of Theoretical Chemistry of Environment, Ministry of Education, School of Chemistry and Environment, South China Normal University, Guangzhou 510006)

Abstract The recent progress in platinum-catalyzed cycloaddition reactions is reviewed, including [3+2], [4+2], [4+3], [2+2] and [2+1] cycloaddition reactions. Moreover, the possible mechanisms of some parts of cycloaddition reactions are discussed and the characteristics of the reactions are also presented.

Keywords platinum catalysis; cycloaddition reactions; research progress

环加成反应(Cycloaddition Reaction)是两个或多个不饱和化合物(或同一化合物的不同部分)结合生成环状化合物,并伴随有系统总键级数减少的化学反应.这类环加成反应是合成单环及多环化合物的重要方法之一.早在1928年,德国化学家Diels与其学生Alder^[1]研究发现,在加热的条件下,1,3-环戊二烯与顺丁烯二酸酐发生[4+2]环加成反应一步形成六元环,该反应称为Diels-Alder反应,在1950年授予他们诺贝尔化学奖.环加成反应除了常见的[4+2]环加成反应外,还包括[3+2]、[2+2+2]、[3+2+2]和[4+2+2]等.另外环加成反应还可以将不饱和脂肪链状化合物直接转变成环状化合物,其中包括三元环、四元环到九元环、十元环等.该类环加成反应主要特点是:原子利用率高、反应条件温和、立体专一性高和产率高等.在天然产物的全合成、药物合成化学和精细化学品等领域有着广泛的应用.

近几十年来,将过渡金属催化剂应用于催化环加成反应是化学家研究的热点之一,许多需要加热、光照等特殊条件才能发生的环加成反应,加入过渡金属催化剂后,在温和条件下即可实现,并且可以获得较高的产率

和较高的立体选择性.本课题组从事过渡金属催化不对称开环反应,已经发表了铑^[2]、钌^[3]、铱^[4]、钼^[5]、镍^[6]等过渡金属的环加成反应的综述文章,但对近年来铂催化的环加成反应研究进展没有归纳总结.本文将综述铂催化的环加成反应最新研究进展.

过渡金属铂属于第六周期后过渡金属元素,它除了具有一般过渡金属所具有的性质之外,还具有特殊的路易斯酸性性质,而这一性质一般由第四周期金属元素所具有的,如Sc、Ti、Fe、Cu和Ga等.这一性质的发现使得铂催化的环加成反应有了不同的特点.在环加成反应中,具有 π -Lewis酸性铂的催化剂活化炔基研究得最多、最深入.如Scheme 1所示,当催化剂活化炔基之后,形成Pt-炔 π 配合物B,亲核部分以 $endo-dig$ 形式自身亲核进攻被过渡金属亲电活化的炔基,形成中间体C,当亲核基团为甲亚胺基或羰基时,可形成1,3-偶极体(铂甲亚胺叶立德中间体D和铂羰基叶立德中间体E),再与活泼烯烃进行[3+2]环加成反应;当 $R=CH_2OR^3$ 时,通过消除 OR^3 基团,可形成 α,β -不饱和铂卡宾中间体F,再与活泼烯烃或1,3-丁二烯型化合物或硝酮类化合物进行

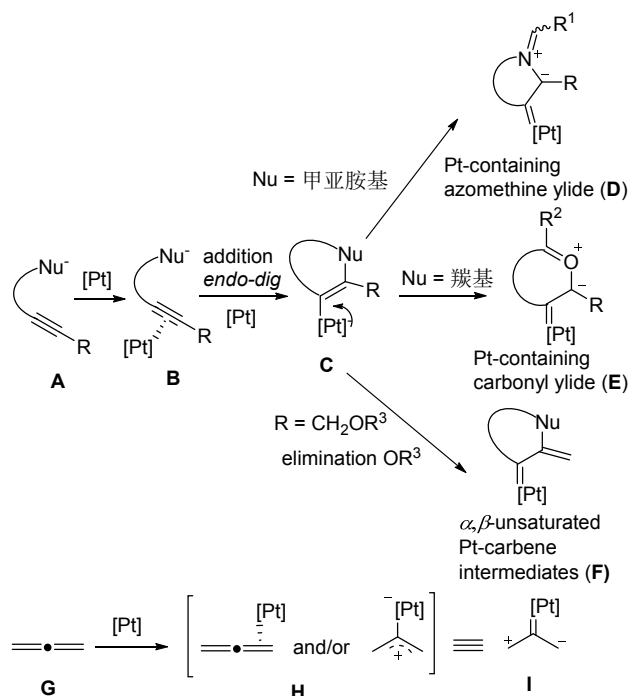
* E-mail: yangdq@scnu.edu.cn

Received May 15, 2015; revised June 18, 2015; published online July 8, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21172081, 21372090), the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. S2013020013091) and the City of Guangzhou Science and Technology Plan Projects (No. 156300018).

国家自然科学基金(Nos. 21172081, 21372090)、广东省自然科学基金重点(No. S2013020013091)和广州市科技计划(No. 156300018)资助项目.

[3+2]、[4+3]和[3+3]环加成反应. 除此之外, 铂催化剂还可以催化丙二烯型化合物, 形成1,3-偶极体**I**, 同样也能与烯炔进行[3+2]环加成反应. 除了以上主要的环加成反应外, 铂催化的环加成反应还有[4+2]、[2+2]和[2+1]等. 总之, 铂配合物催化环加成反应催化活性高、区域选择性高、原子经济性高和产率高, 这将对合成手性药物及天然产物具有一定的科学意义和潜在的应用前景.



图式1 铂催化剂活化炔烃或者丙二烯生成多种中间体
Scheme 1 Platinum catalyst activated acetylenes or allenes to generate various intermediates

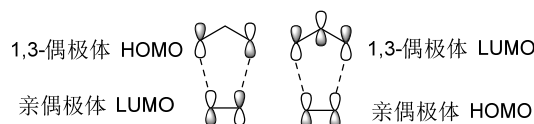
1 [3+2]环加成反应

过渡金属催化的[3+2]环加成反应主要是在1,3-偶极体与烯炔或炔烃及其衍生物之间的反应. 烯炔或炔烃在反应中称为亲偶极体. 这类反应是合成含有五元杂环结构的天然产物和药物的重要方法之一^[7]. 铂催化的1,3-偶极反应与其它过渡金属的不同之处在于, 一方面反应体系中底物结构相对简单, 如丙二烯型化合物、炔基亚胺衍生物、炔丙酮类化合物等; 另一方面底物一般先经过铂催化剂活化, 再形成1,3-偶极体. 而在镍^[8]等过渡金属催化1,3-偶极反应中, 底物本身就是1,3-偶极体, 而且结构相对复杂. 此外, [3+2]环加成反应中还报道了铂催化形成的 α,β -不饱和铂卡宾中间体与碳碳重键的反应.

1.1 丙二烯作为三碳单元的[3+2]环加成

丙二烯是由两个碳碳双键累积在同一碳原子上, 该

碳原子为 sp 杂化, 两末端碳原子为 sp^2 杂化. 丙二烯三个碳原子上存在两个相互垂直的 π 键, 末端碳上连的四个氢原子处于两个相互垂直的平面. 在过渡金属 Pt 催化下, 丙二烯可形成1,3-偶极体**I** (Scheme 1), 它是一个具有三个碳原子四个 p 电子的 π_3^4 体系中间体. 如 Scheme 2 所示, 通过前线轨道理论可以解释1,3-偶极体与亲偶极体的[3+2]环加成反应, 在基态时它具有以下的过渡态, 是分子轨道对称守恒原理所允许的.



图式2 1,3-偶极环加成的过渡状态
Scheme 2 The transition state of 1,3-dipolar cycloaddition

丙二烯作为三碳单元, 在过渡金属催化下, 可以合成五元环化合物^[9]. 2007年, Iwasawa等^[10]报道了 $PtCl_2$ 催化含有丙二烯结构的1,2,4-三烯化合物**1**进行分子内[3+2]环加成反应, 生成多取代的1,3-环戊二烯化合物**2** (Eq. 1). 目标产物**2**的产率为54%~88%. 产物**2c**的产率只有54%, 这是由于取代基 R^2 中存在较活泼的碳碳双键, 使副反应增加(表1). 环戊二烯可以作为底物应用于 Diels-Alder 反应中, 还可作为金属有机化学中的配体, 因此该方法合成多取代的环戊二烯具有一定的科学意义.

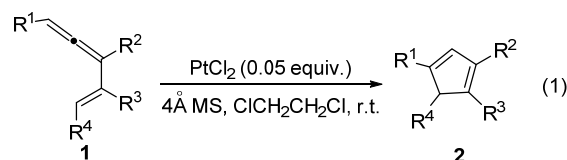


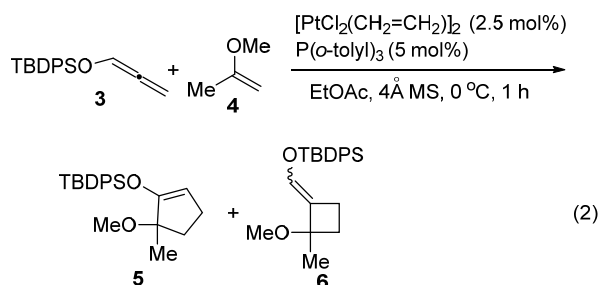
表1 铂(II)催化1,2,4-三烯化合物**1**生成1,3-环戊二烯衍生物**2**

Table 1 Platinum(II)-catalyzed cyclization of 1,2,4-trienes **1** to obtain 1,3-cyclopentadienes **2**

Entry	R^1	R^2	R^3	R^4	t/h	2 (Yield/%)
1	$Ph(CH_2)_2$	Et	$(CH_2)_4$		19	2a (86)
2	$Ph(CH_2)_2$	n -Bu	$(CH_2)_4$		24	2b (80)
3	$Ph(CH_2)_2$	$CH_2=CH(CH_2)_2$	$(CH_2)_4$		54	2c (54)
4	$Ph(CH_2)_2$	$AcO(CH_2)_5$	$(CH_2)_4$		48	2d (88)
5	$Ph(CH_2)_2$	Bn	Me	H	48	2e (77)
6	i -Pr	n -Bu	$(CH_2)_4$		23	2f (77)
7	i -Pr	Bn	Me	H	60	2g (86)

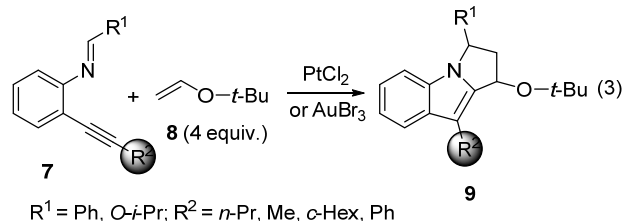
2009年, Iwasawa等^[11]报道了在催化剂 $[PtCl_2(C-H_2=CH_2)_2]$ 和配体三(邻甲苯基)膦 $[P(o-tolyl)_3]$ 组成的催化体系, 催化丙二烯型化合物与烯醇醚化合物进行分子间[3+2]或[2+2]环加成反应, 分别得到相应的环戊烯

衍生物或环丁烷衍生物。为了提高该反应的化学选择性,他们尝试了降低丙二烯化合物上取代基的亲核性,来提高[3+2]环加成反应的产率,因此他们选择了供电子相对较弱的叔丁基二苯基硅基(TBDPS)代替三异丙基硅基(TIPS),该反应总产率达 97%,其中化合物 **5**:**6**=98:2 (Eq. 2)。



1.2 甲亚胺叶立德参与的[3+2]环加成

甲亚胺叶立德与活泼烯烃的[3+2]环加成反应,可以合成多取代含五元环的稠环吡咯。2006 年, Iwasawa 等^[12]探讨了过渡金属催化 *N*-(邻炔基苯基)亚胺衍生物 **7** 与叔丁基乙烯醚(**8**)进行[3+2]环加成反应(Eq. 3)。研究表明软金属配合物,如第六周期过渡金属(如 Re、Ir、Pt、Au 和 W 等)配合物,由于它们具有适当的路易斯酸酸性,因此被用作该反应的催化剂。其中 PtCl₂ 或 AuBr₃ 仅需 1~3 mol% 的用量,可实现该反应高效地催化。该[3+2]环加成反应能够高效地制备 3-位取代的吡咯衍生物 **9**。



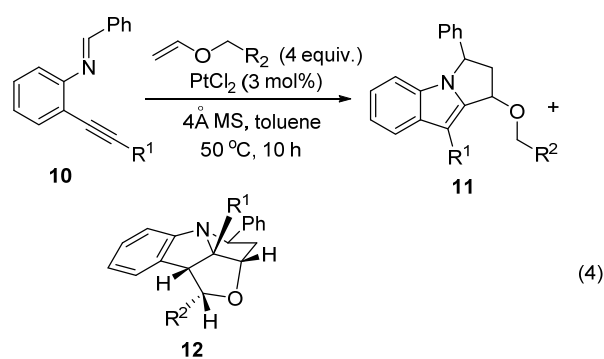
2011 年, Iwasawa 等^[13]在以前研究的基础上,进一步合成了三环吡咯化合物 **11** 和四环吡咯啉化合物 **12** (Eq. 4)。当 R² 基团为富电子的芳环时,如 R² = *p*-MeOC₆H₄, 能大幅度提高四环吡咯啉 **12** 的产率, **12b** 的产率达 41%(表 2)。

表 2 形成四环吡咯啉的衍生物 **12**

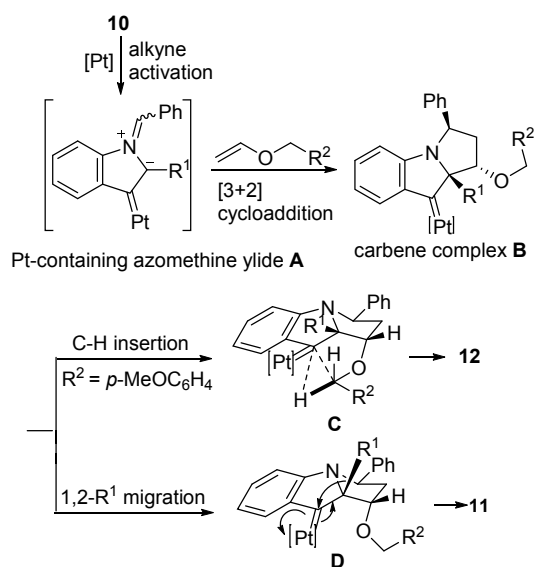
Table 2 Formation of tetracyclic indoline derivative **12**

Entry	R ¹	R ²	11 (Yield/%)	<i>cis</i> : <i>trans</i> of 11	12 (Yield/%)
1	<i>n</i> -Pr	Ph	11a (42)	53:47	12a (14)
2	Me	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	11b (43)	70:30	12b (41)

基于上述研究结果,该课题组提出了可能的环加成反应机理(Scheme 3),底物 **10** 在铂(II)的催化下形成了



铂甲亚胺叶立德 **A**,再与富电子的烯醇醚进行[3+2]环加成反应,形成铂卡宾中间体 **B**。当 R² = *p*-MeOC₆H₄, 铂卡宾中间体 **B** 插入到苄基 C—H 键,得到四环吡咯啉化合物 **12**; 另一种途径是中间体 **B** 发生 1,2-R¹ 迁移,得到相应的三环吡咯衍生物 **11**。



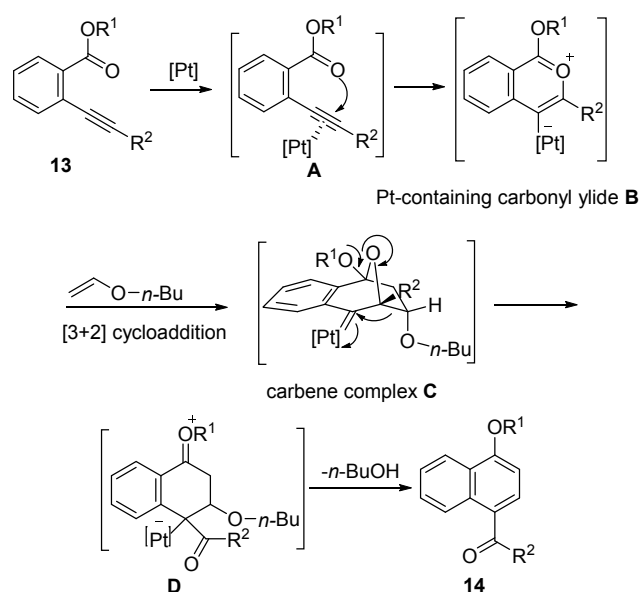
图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Plausible mechanism

1.3 羰基叶立德参与的分子间[3+2]环加成

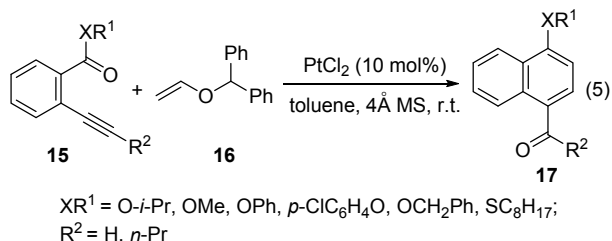
羰基叶立德也是常见的 1,3-偶极体,与活泼烯烃的环加成反应可以形成五元杂环化合物。2004 年, Iwasawa 等^[14]首次报道了铂羰基叶立德中间体与烯烃的[3+2]环加成反应。并提出了可能的反应机理(Scheme 4): 首先铂催化剂与邻炔基苯甲酸酯 **13** 中的碳碳叁键形成 Pt-炔 π 配合物 **A**, 接着 **A** 中羰基氧原子以 6-*endo* 的方式进攻 Pt-炔基配合物,形成羰基叶立德中间体 **B**,再与活泼烯烃进行[3+2]环加成反应,形成铂卡宾中间体 **C**,最后经过 1,2-烷基迁移和消除 *n*-BuOH,形成了 1,4-二取代萘衍生物 **14**。

2007 年, Iwasawa 等^[15]报道了在 PtCl₂ 的催化下,邻炔芳酮化合物 **15** 与二苯次甲基乙烯醚(**16**)反应,生成的



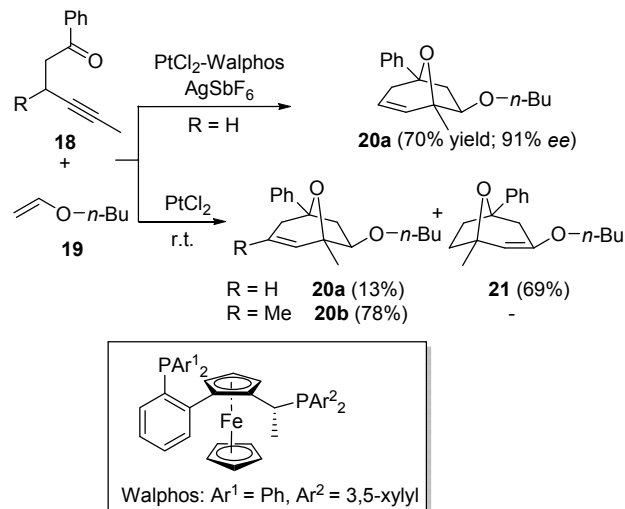
图式 4 可能的反应机理
Scheme 4 Plausible mechanism

1,4-二取代萘环化合物 **17**, 产率 60%~86%, 取代基(OR 或 SR)对该反应的影响不大(Eq. 5). Iwasawa 等还通过核磁共振氢谱(^1H NMR)分析了邻乙炔基苯甲酸酯和催化剂 $[\text{PtCl}_2(\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2)]_2$ 的混合物, 证实了铂羰基叶立德中间体的存在。



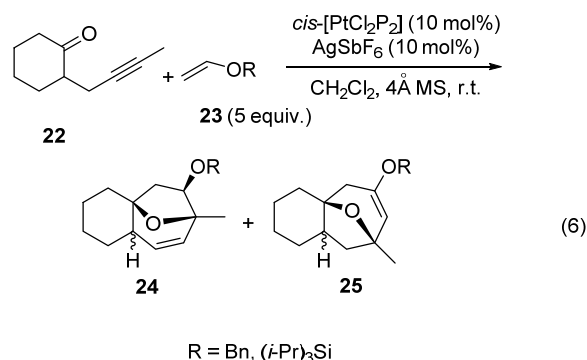
近几年来, Iwasawa 等^[16,17]继续报道了一种新颖的铂(II)催化无环 1,4-炔酮 **18** 与富电子烯烃 **19** 的环加成反应。他们发现, 在 PtCl_2 的催化下, 底物 1,4-炔酮 **18** 的 R 位有无甲基取代, 会导致反应产生不同的结果。当 R 位有甲基取代时, 生成单一的非对映选择性 *exo* 型产物 **20b**, 产率 78%; 而当 R 位没有甲基取代时, 生成少量的 *exo* 型产物 **20a** (13%) 和大量的异构体 **21** (69%)。接着在 2010 年他们进一步研究发现, 当以手性双膦配体 Walphos 与 PtCl_2 组成催化体系, 体系中添加 AgSbF_6 , 底物 **18** 的 R 位没有甲基取代时, 却生成大量的 *exo* 型产物 **20a**, 产率达 70%, 对映选择性达到 91% *ee*, 该反应具有较高的立体专一性(Scheme 5)。

2011 年, Iwasawa 等^[18]尝试了铂(II)催化环状 1,4-炔酮 **22** 与烯醇醚 **23** 的 [3+2] 环加成反应。由于空间位阻



图式 5 铂催化无环 1,4-炔基酮与正丁基乙烯醚的环加成反应
Scheme 5 Platinum(II)-catalyzed cycloaddition reactions from acyclic 1,4-dicarbonyl compounds with *n*-butyl vinyl ether

的影响, 导致反应产生不同构型的化合物。当膦配体为 $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, 而 R 为三异丙基硅基(TIPS), 此时的空间位阻较大, 进行 [3+2] 环加成反应, 主要生成萘环化合物 **24**, 产率达 83% (顺式: 反式 = 88:12); 而当膦配体为 PhPMe_2 , R 为苄基时, 在同样的反应条件下, 主要生成另一种构型的萘环化合物 **25**, 产率达 73% (顺式: 反式 = 90:10) (Eq. 6)。



2010 年, Oh 等^[19]也报道了羰基叶立德参与的分子间 [3+2] 环加成。他们以 PtCl_2 催化 2-(3-苄氧基)丙炔基苯甲醛(**26**), 形成羰基叶立德中间体 **A**, 再与不同的烯烃衍生物进行环加成反应, 得到了 4 种不同的多环化合物。其反应机理(Scheme 6)可以解释为: 第一种途径是与环状烯烃发生 [3+2] 环加成反应, 形成了铂卡宾络合物 **B1**, 再经过分子内迁移, 生成了多环化合物 **27**; 第二种途径是与含富电子的烯烃发生 [3+2] 环加成反应, 形成铂卡宾络合物 **B2**, 中间体 **B2** 再插入到醚的 α -位 C—H 键, 生成多环化合物 **28**; 第三种途径是与缺电子烯烃发生 [3+2] 环加成反应, 形成的铂卡宾络合物 **B3**, 接着中间体 **B3** 插入到苄基 C—H 键, 得到了多环化合物 **29**。第

四种途径是与烯丙醇发生[3+2]环加成反应,形成的铂卡宾络合物 **B₄**, 通过环的骨架重排, 生成了多环化合物 **30**. 这系列反应对合成多取代的萜环化合物提供了良好的方法.

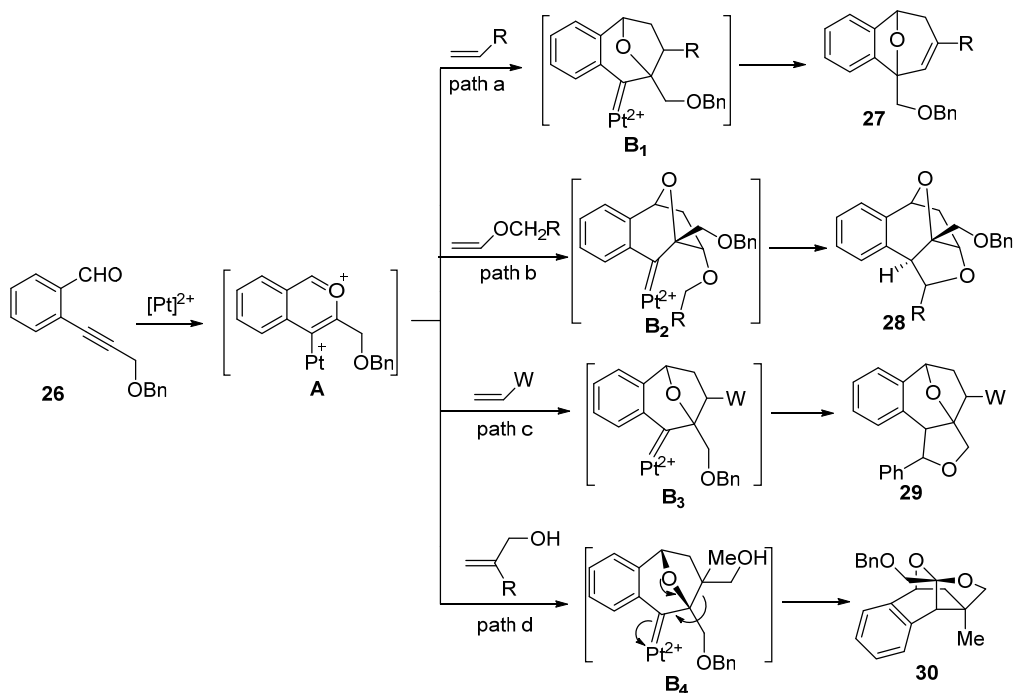
1.4 羰基叶立德参与的分子内[3+2]环加成

近几年来, 羰基叶立德参与的分子内[3+2]环加成反应也有一些报道. 2005年, Oh 等已经报道了 Au(III)^[20] 和 Rh(II)^[21]催化的此类[3+2]环加成反应. 在过渡金属催化下, 烯炔醛类化合物 **31** 首先形成羰基叶立德中间体 **A**, 再进行分子内的[3+2]环加成反应形成过渡金属

卡宾络合物 **B** (Scheme 7).

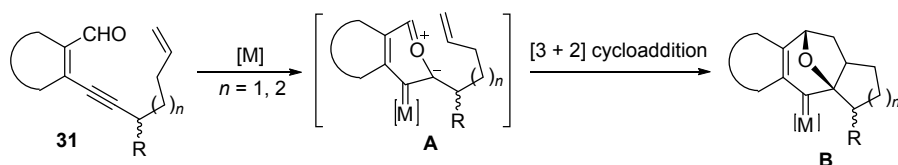
2008年, Oh 等^[22]选择 $\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂, 邻 1,7-烯炔苯甲醛 **32** 为底物, 甲苯为溶剂, 在 120 °C 下反应 4 h, 形成铂卡宾络合物 **A₁**, **A₁** 插入到苄基 C—H¹ 键, 得到单一的萜环化合物 **33**, 产率达 77% (Scheme 8).

接着, 2009年 Oh 等^[23]利用 PtCl_2 催化类似结构化合物 **34**, 铂卡宾络合物 **A₂** 插入到 C—H² 键, 形成了含有环丙烷结构的化合物 **35**, 产率高达 95%, 该化合物经对甲基苯磺酸(TsOH)作用, 可以转化成异构体 **36**, 产率高达 91% (Scheme 9). 2010年, Oh 等^[24]利用 PtCl_2 为催化



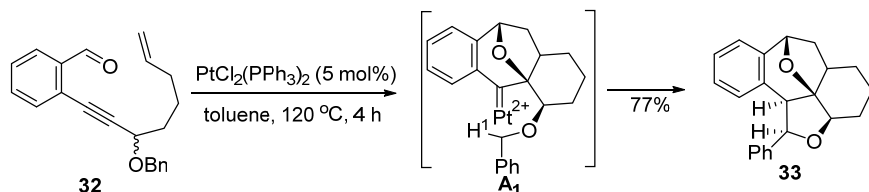
图式 6 铂羰基叶立德中间体 **A** 与不同烯烃的发生不同类型的环化反应

Scheme 6 Different modes of cyclization of platinum-containing carbonyl ylide intermediate **A** with different alkenes



图式 7 过渡金属催化分子内[3+2]环加成反应

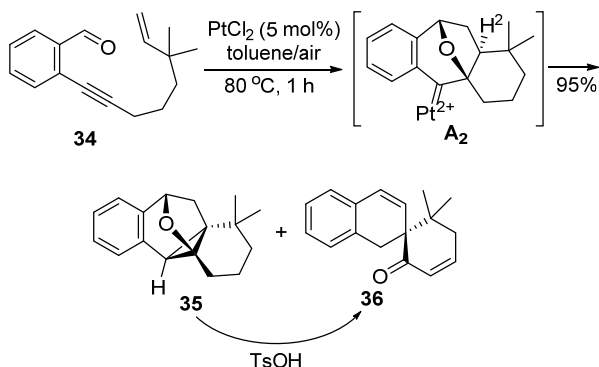
Scheme 7 Transition metal catalyzed intramolecular [3+2] cycloaddition reaction



图式 8 铂催化邻 1,7-烯炔苯甲醛 **32** 合成萜环化合物 **33**

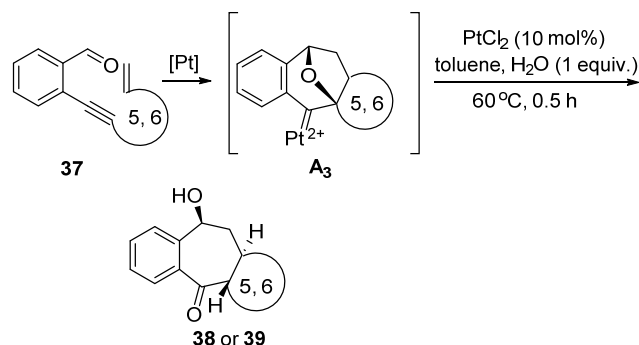
Scheme 8 Platinum(II)-catalyzed 2-(1,7-enyne)benzaldehyde **32** synthesis of seven-membered carbocycle compound **33**

剂, 催化类似结构 **37**, 合成[6,7,5]-三环化合物 **38** 或 [6,7,6]-三环化合物 **39**。有趣的是, 在体系中加入少量的水, 能够大大地提高该反应的产率(Scheme 10)。



图式 9 铂催化邻 1,7-烯炔苯甲醛 **34** 生成含环丙烷结构化合物 **35**

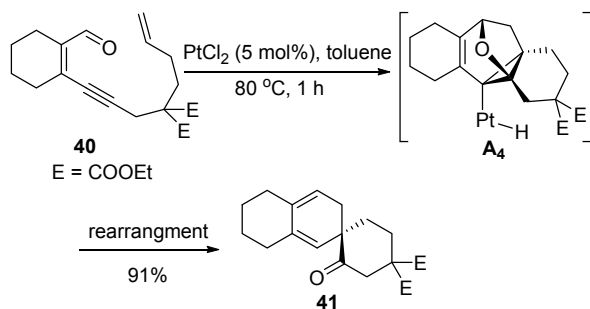
Scheme 9 Platinum(II)-catalyzed 2-(1,7-enyne)benzaldehyde **34** generate containing-cyclopropane-structure compound **35**



图式 10 铂催化合成[6,7,5]三环化合物 **38** 或[6,7,6]三环化合物 **39**

Scheme 10 Pt-catalyzed reaction to generate [6,7,5]-tricyclic compound **38** or [6,7,6]-tricyclic compound **39**

2011 年, 该课题组^[25]尝试了铂(II)催化脂环结构的烯炔醛化合物 **40**, 同样经过铂卡宾中间体插入到 C—H 键形成中间体 **A₄**, 再经过重排、开环生成化合物 **41**, 产率高达 91% (Scheme 11)。

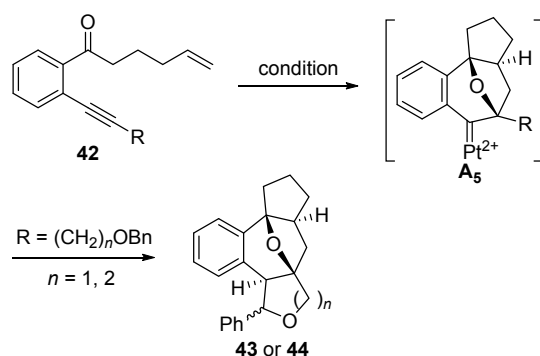


图式 11 铂催化非芳香化合物 **40** 的反应

Scheme 11 Pt-catalyzed reaction of non aromatic substrate **40**

2013 年, Oh 等^[26]尝试了在 PtCl₂ 的催化下, 以烯炔

酮化合物 **42** 作为底物, 形成铂卡宾络合物 **A₅**, 再插入到苄基 C—H 键, 生成五环化合物 **43** 或 **44**, 产率分别为 76% 和 80% (Scheme 12)。

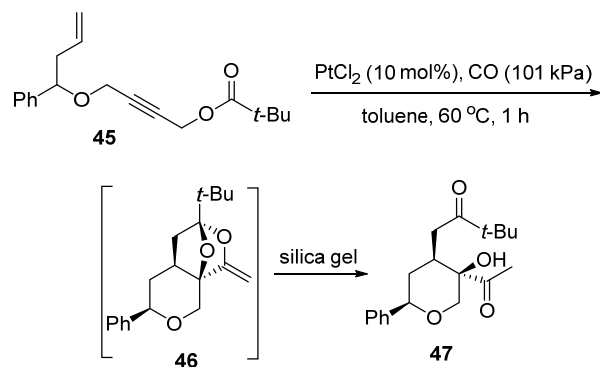


Conditions: $n = 1$, PtCl₂ (5 mol%), toluene, 25 °C, 2 h, **43** (76%)
 $n = 2$, PtCl₂ (5 mol%), toluene, 25 °C, 1 h, **44** (80%)

图式 12 铂催化 1-(2-炔基苯基)己-5-烯-1-酮 **42** 合成多环化合物 **43** 或 **44**

Scheme 12 Platinum(II)-catalyzed 1-(2-alkynylphenyl)hex-5-en-1-ones **42** generate polycyclic compound **43** or **44**

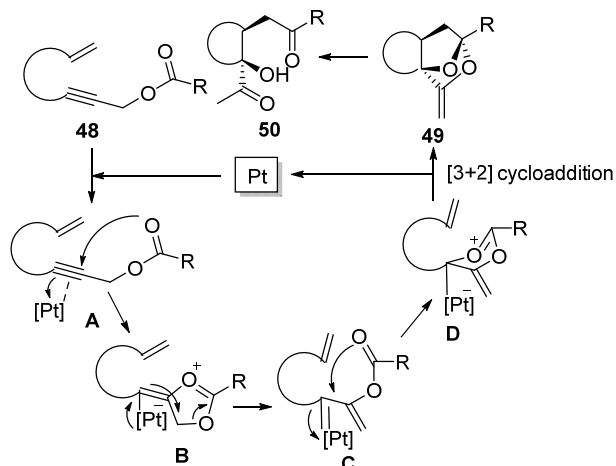
2009 年, 库学功等^[27]尝试了在 PtCl₂ 催化下, 在体系中通入 101 kPa CO, 以烯炔醚酯类化合物 **45** 为底物, 发生分子内[3+2]环加成反应, 生成不稳定的烯醚中间体 **46** 后, 在硅胶上快速水解成四氢吡喃型化合物 **47**, 产率高达 97% (Scheme 13)。



图式 13 铂催化生成四氢吡喃型化合物 **47**

Scheme 13 Platinum(II)-catalyzed reaction to generate containing tetrahydropyran structure compound **47**

基于上述研究, 库学功等提出了可能的反应机理 (Scheme 14), 在 Pt(II) 的催化下, 烯炔醚酯类化合物 **48** 先形成 Pt-炔 π 配合物 **A**, 接着 **A** 中羰基氧原子进攻 Pt-炔基配合物, 形成含氧杂中间体 **B**, 接着中间体 **B** 经过 1,2-酰氧基迁移形成铂卡宾络合物 **C**, 然后 **C** 经历了一个分子内的羰基氧亲核加成形成羰基叶立德中间体 **D**, **D** 经过分子内[3+2]环加成反应生成多环化合物 **49**, 并释放出 Pt(II) 催化剂, 最后 **49** 经开环得到 **50**。

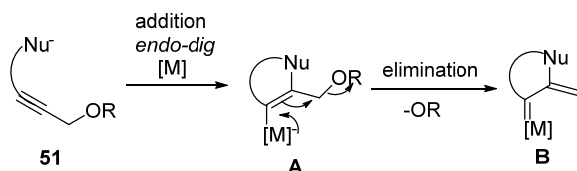


图式 14 PtCl_2 催化烯炔化合物的[3+2]环加成可能的反应机理

Scheme 14 PtCl_2 -catalyzed [3+2] cycloaddition of enynes and the proposed mechanism

1.5 烯-炔的[3+2]环加成

2011 年, Iwasawa 等^[28]设计了在过渡金属的催化下, 含亲核基团的炔丙基衍生物 **51**, 以 *endo-dig* 形式自身亲核进攻被过渡金属亲电活化的炔基, 形成中间体 **A**, 然后消除离去基团(OR), 形成 α,β -不饱和和卡宾中间体 **B**, 像这种含有亲核基团的炔丙基醚类化合物, 可以高效地合成多种多环化合物(Scheme 15).

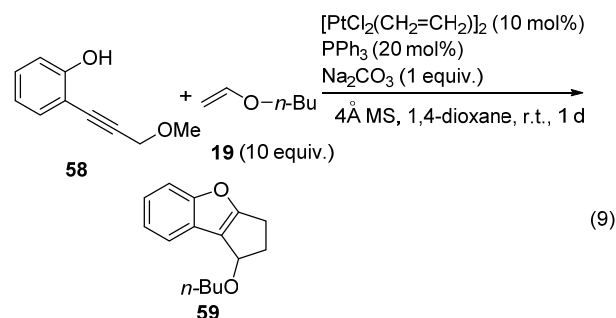
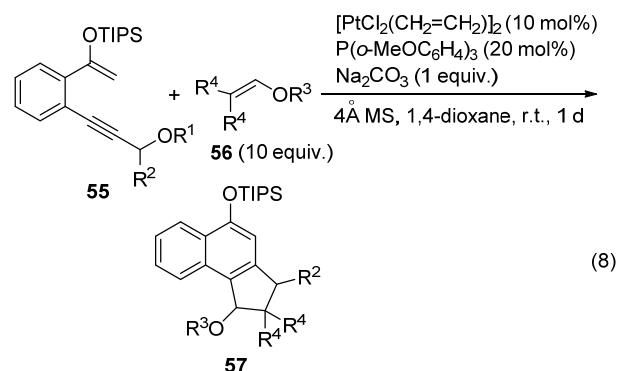
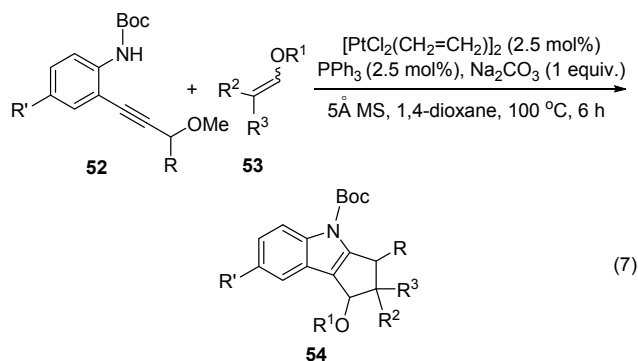


图式 15 催化生成 α,β -不饱和和卡宾中间体

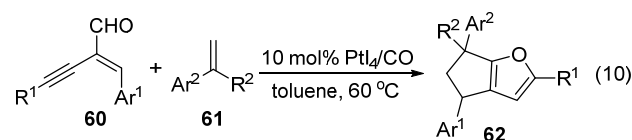
Scheme 15 Catalytic generation of α,β -unsaturated carbene intermediates

根据 Scheme 15, Iwasawa 等首先尝试了在 $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)_2]$ 和 PPh_3 组成的催化体系下, 以邻炔苯胺衍生物 **52** 为底物, 与烯醇醚化合物 **53** 发生反应, 生成多取代的稠环吡啶化合物 **54**, 产率 63%~88%。烯醇醚 **53** 上取代基对反应结果影响不大; **52** 苯环上取代基 R' 为拉电子基或推电子基时, 对环加成产物的影响也不大, 产率较高(Eq. 7).

接着, Iwasawa 等尝试了含有其它亲核基团的炔丙基醚类化合物为底物, 如含有乙烯基硅醚化合物 **55** 和含有酚羟基的化合物 **58**, 这两种化合物在 $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)_2]$ 的催化下, 都能形成 α,β -不饱和和卡宾中间体, 再与活泼烯炔发生[3+2]环加成反应, 该方法能够合成多取代的含五元环萘酚衍生物 **57** 和苯并呋喃衍生物 **59** (Eqs. 8, 9).



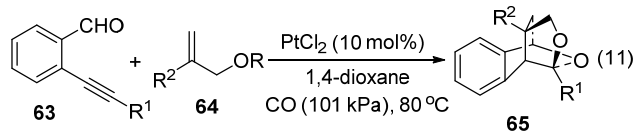
在众多的杂环中, 多取代的呋喃是最常见的天然产物骨架单元, 它是合成一些天然产物和药物的重要中间体^[29,30]. 2013 年, 梁永明等^[31]尝试了在 PtI_4 的催化下, 1-炔基丙烯醛化合物 **60** 与烯炔 **61** 通过分子间的[3+2]环加成反应, 生成了多取代的 4*H*-环戊二烯并[*b*]呋喃 **62**. 底物 **60** 上取代基 R^1 连有拉电子或推电子基团的芳环时, 对反应的产率影响不大; 但芳环 Ar^1 上连有拉电子基比推电子基生成目标产物 **62** 的产率要高; 同时, **61** 芳环 Ar^2 上的取代基连有拉电子或推电子基时, 对环加成产物的产率影响不明显(Eq. 10).



2 [4+2]环加成反应

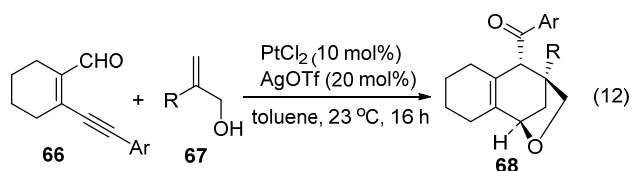
2008 年, 刘瑞雄等^[32]报道了在 PtCl_2 的催化下, 1,4-

二噁烷为溶剂, 通入 101 kPa 的 CO, 2-炔基苯甲醛化合物 **63** 与烯炔 **64** 发生[4+2]环加成反应, 生成氧杂环状化合物 **65**, 产率 61%~78% (Eq. 11).



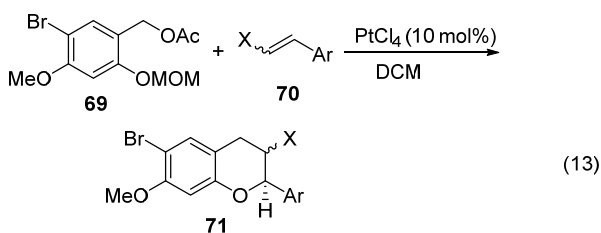
$R^1 = n\text{-Bu, Me, CH}_2\text{OBn}$; $R^2 = n\text{-Bu, Me, TMSCH}_2$; $R = \text{H, TMS}$

然而, 当以烯炔醛 **66** 为底物, 在 PtCl_2 和 AgOTf 的催化下, 以甲苯为溶剂, 当反应体系中没有通入 CO, 与烯丙醇化合物 **67** 反应, 则主要生成三环化合物 **68**, 产率 42%~78% (Eq. 12).



$\text{Ar} = \text{Ph, 4-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$; $R = \text{Me, } n\text{-Bu, Ph}$

2010 年, Ploypradith 等^[33]报道了在 10 mol% PtCl_4 的催化下, 以二氯甲烷(DCM)为溶剂, 化合物 **69** 与芳香烯炔 **70** 进行[4+2]环加成反应, 生成苯并二氢吡喃 **71**. 当 **70** 为顺式烯炔时, 目标产物 **71** 的产率顺式比反式为 1:1; 而当 **70** 为反式烯炔时, 则得到的是单一的反式非对映体 **71**, 产率高达 99%. 当 **70** 取代基 X 为拉电子基时, 目标产物 **71** 的产率则明显降低(Eq. 13).

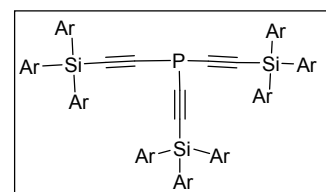
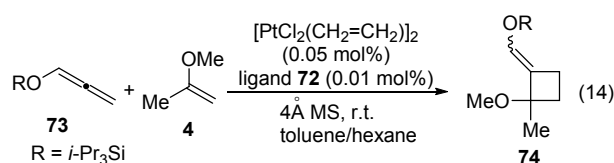


$X = n\text{-Pr, Me, CH}_2\text{OBz, CO}_2\text{Et}$; $\text{Ar} = \text{Ph, C}_6\text{H}_4\text{OMe-p}$

3 [2+2]环加成反应

[2+2]环加成反应可以形成四元环化合物. 目前过渡金属催化的[2+2]环加成反应研究最多的是二环烯烃和炔烃的反应, 其中包括钴、镍、钨、铑和铱等^[34]过渡金属都已经报道了此类型的反应. 但铂催化的[2+2]环加成反应中并没有出现这一类型的反应. 近几年, 过渡金属催化丙二烯型化合物的[2+2]环加成反应也有一些报道^[35]. 铂催化丙二烯型化合物可形成 1,3-偶极体, 发生[3+2]环加成反应; 也可直接与活泼烯炔进行[2+2]环加成反应.

2009 年, Iwasawa 等^[11]报道了 $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$ 催化丙二烯型化合物与烯炔化合物反应, 生成大量的[3+2]环加成产物和少量的[2+2]环加成产物(Eq. 2). 2013 年, Iwasawa 等^[36]为了提高[2+2]环加成反应的产率, 他们利用膦配体 **72** 与 $[\text{PtCl}_2(\text{CH}_2=\text{CH}_2)]_2$ 组成的催化体系, 以甲苯/正己烷(体积比 1/149)作为溶剂, 在室温下丙二烯基三异丙基硅醚(**73**)与 2-甲氧基-1-丙烯(**4**)反应, 得到高产率的[2+2]环加成产物 **74**, 产率达 95%. 在反应中催化剂的用量非常低, 只有 0.05 mol%, 而配体的用量也只有 0.1 mol%, 该反应体现了催化剂的高效性(Eq. 14).



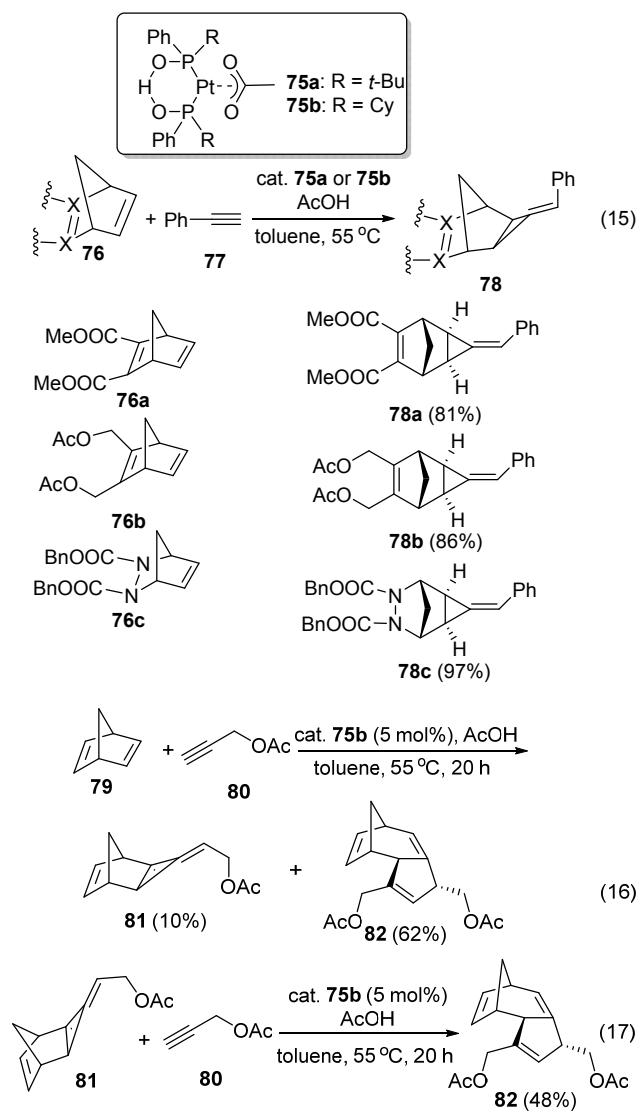
ligand **72** $\text{Ar} = 3,5\text{-(}t\text{-Bu)}_2\text{-4-MeO-C}_6\text{H}_2$

4 [2+1]环加成反应

[2+1]环加成反应可以形成三元环化合物. 过渡金属催化二环烯烃和炔烃发生[2+2]环加成反应已经有了大量的报道, 但发生[2+1]环加成反应报道的却很少. 2007 年, Buono 等^[37]报道了铂催化二环烯烃衍生物和炔烃的[2+1]环加成反应. 首先利用 $\text{PtCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ 与二级氧化膦(SPOs)反应, 再与 AgOAc 作用来合成催化剂 $\text{Pt}(\eta^2\text{-acetato})[(\text{RPhPO})_2\text{H}]$ (**75**), 接着用此催化剂催化降冰片烯衍生物 **76** 与苯乙炔 **77** 反应, 生成甲撑环丙烷型衍生物 **78**, 产率 51%~97% (Eq. 15).

接着, 2011 年 Buono 等^[38]报道了在催化剂 $\text{Pt}(\eta^2\text{-acetato})[(\text{RPhPO})_2\text{H}]$ (**75b**)的催化下, 2,5-降冰片二烯 **79** 与醋酸丙炔酯(**80**)进行[2+1]/[3+2]环加成反应, 得到[2+1]环加成产物 **81** 和[3+2]环加成产物 **82** (Eq. 16). 进一步研究发现, [3+2]环加成产物 **82** 是以[2+1]环加成产物为中间体与底物 **80** 进一步发生[3+2]环加成反应得到, 产率达 48% (Eq. 17).

对于该环加成反应, 他们提出了可能的反应机理 (Scheme 16): 首先阳离子铂 **A** 从化合物 **83** 的 *exo* 面进攻环外碳碳双键, 同时也进攻炔烃 **84** 的碳碳三键, 形成中间体 **B**; 接着发生分子内的氧化偶联反应, 形成铂环戊烯中间体 **C**; 醚中的氧原子再进攻三元环形成中间体 **D**, 中间体 **D** 发生开环和 1,2 迁移形成中间体 **E**, 最后经



图式 16 [3+2]环加成反应可能的反应机理

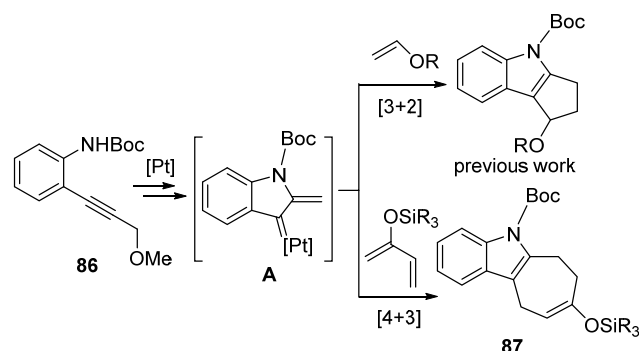
Scheme 16 Plausible mechanism for [3+2] cycloaddition

过还原消除得到[3+2]环加成产物 **85**, 并释放出阳离子铂 **A**, 形成了一个催化循环体系。

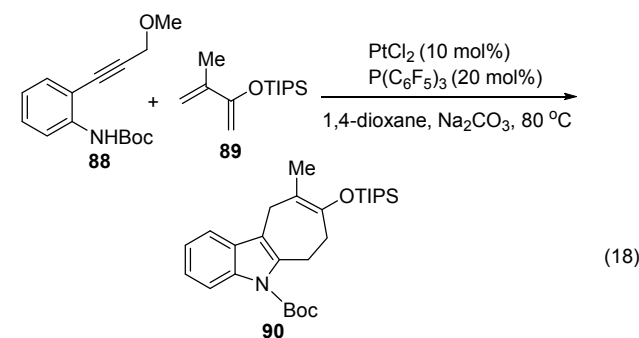
5 [4+3]环加成反应

天然产物中含有萼环骨架的化合物一般都具有特定的生物活性和药理特性。特别是含有吲哚结构的萼环化合物^[39-41]。[4+3]环加成反应是合成萼环化合物最常见的方法之一。过渡金属催化的[4+3]环加成反应并不常见, 而铂催化活化邻炔苯胺衍生物或丙二烯型化合物, 可形成 α,β -不饱和卡宾中间体或 1,3-偶极体, 再与 1,3-丁二烯型化合物进行[4+3]环加成反应。

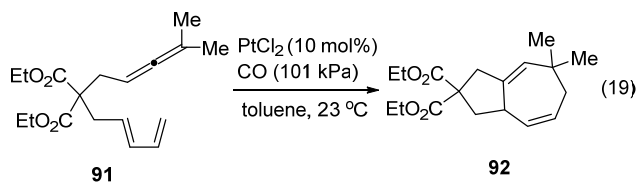
在 2011 年, Iwasawa 等^[28]已经报道了 α,β -不饱和卡宾中间体与乙烯基醚的[3+2]环加成反应。2013 年, Iwasawa 等^[42]进一步研究发现, 在 $[PtCl_2(CH_2=CH_2)]_2$ 的催化下, 以三苯基膦为配体, 以 2-取代炔苯胺衍生物 **86** 为底物, 当用 1,3-丁二烯-2-三烷基硅醚代替乙烯烷基醚, 通过[4+3]环加成反应, 可以得到含萼并吲哚化合物 **87** (Scheme 17)。

图式 17 α,β -不饱和卡宾中间体 **A** 的[3+2]和[4+3]环加成反应Scheme 17 [3+2] and [4+3] cycloaddition reaction of α,β -unsaturated carbene intermediate **A**

2013 年, Tang 等^[43]报道了在 $PtCl_2$ 催化下, 以 $P(C_6F_5)_3$ 为配体, 1,4-二噁烷为溶剂, Na_2CO_3 为碱, 在 80 °C 下, 邻炔苯胺衍生物 **88** 和 2-甲基丁二烯型化合物 **89** 进行[4+3]环加成反应, 生成萼环并吲哚化合物 **90**, 产率达 85% (Eq. 18)。

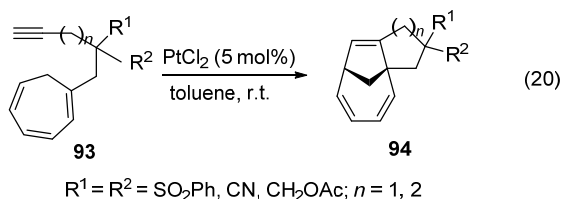


2008年, Trillo 等^[44]在 PtCl_2 的催化下, 以分子内含有丙二烯和 1,3-丁二烯结构的化合物 **91** 为底物, 进行分子内[4+3]环加成反应, 生成萜环化合物 **92**, 产率高达 98% (Eq. 19).

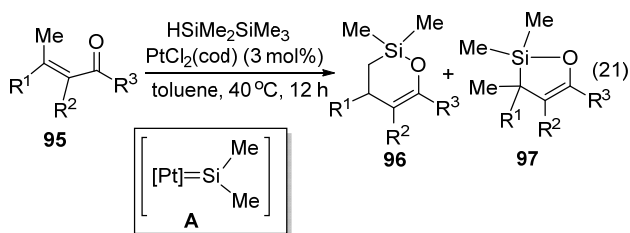


6 其它环加成反应

通过[6+2]环加成反应合成八元环化合物, 在有机合成中并不常见. 2008年, Tenaglia 等^[45]报道了在 PtCl_2 的催化下, 含末端炔基的环庚三烯化合物 **93** 进行分子内[6+2]环加成反应, 生成八元环化合物 **94**. 底物 R^1 和 R^2 上的取代基对反应的影响不大, 目标产物的产率 53%~99% (Eq. 20).

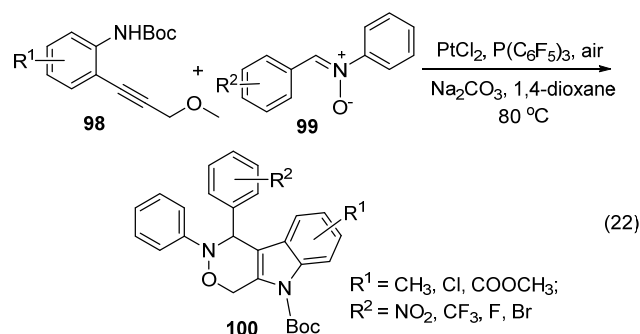


2007年, Hayashi 等^[46]报道了五甲基二硅在铂(II)的催化下形成铂二甲基硅烯 **A**, 再与 α,β -不饱和酮 **95** 进行[5+1]环加成反应, 生成六元杂环化合物 **96**, 产率 63%~95% (Eq. 21). **95** 羰基碳上的取代基 R^3 不管是连有拉电子还是供电子基团的芳环, 对反应结果影响都不大; 而 α,β -不饱和酮 **95** 不管是顺式结构, 还是反式结构, 都生成了同样构型的目标产物 **96**.

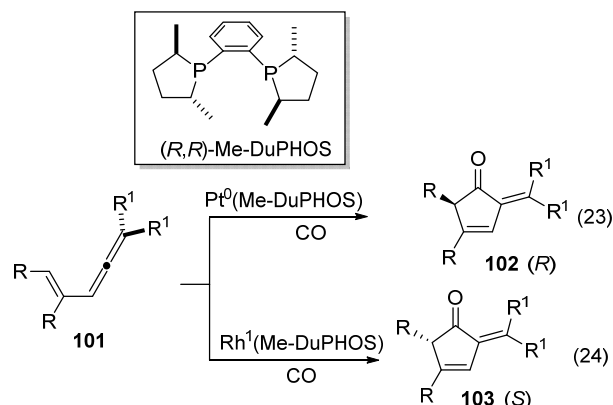


在过渡金属的催化下, α,β -不饱和卡宾中间体与烯炔或 1,3-丁二烯型化合物的[3+2]环加成反应和[4+3]环加成反应已经有大量的报道. 而 α,β -不饱和卡宾中间体参与的[3+3]环加成反应报道的却很少. 2011年, Doyle 小组^[47]首次报道了铑催化 α,β -不饱和卡宾中间体与硝酮类化合物的[3+3]环加成反应. 2013年, Hashmi 课题组^[48]报道了以 PtCl_2 和 $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 组成的催化体系, 催化邻炔苯胺衍生物 **98** 与硝酮 **99** 进行[3+3]环加成反应,

生成噻唑并吲哚 **100**, 产率 41%~95% (Eq. 22). **98** 苯环上 R^1 为供电子基(CH_3), R^2 为拉电子基(NO_2 , CF_3 , Br)时, 目标产物 **100** 的产率较高.



Pauson-Khand 型反应^[49]可合成一系列环戊烯酮化合物, 它是通过过渡金属的催化烯、炔和 CO 发生[2+2+1]环加成反应来完成, 其中钴、铑和铱等过渡金属都过这类型反应的. 1999年, Murakami 等^[50]报道了 $\text{Pt}(0)$ 和 $\text{Rh}(\text{I})$ 催化含有双键和丙二烯的链状化 **101** 与 CO 发生[4+1]环加成反应, 合成戊烯酮衍生物. 研究发现, 在反应体系中加入手性配体(*R,R*)-Me-DuPHOS, 当在 $\text{Pt}(0)$ 催化下, 生成的产物是(*R*)-3-环戊烯酮衍生物 **102** (Eq. 23); 而在 $\text{Rh}(\text{I})$ 催化下, 产物却是(*S*)-**103** (Eq. 24). 2014年, Mazumder 等^[51]通过密度泛函计算解释了 $\text{Pt}(0)$ 和 $\text{Rh}(\text{I})$ 催化形成不同构型的环戊烯酮衍生物的原因, 主要是催化反应的过程中, 过渡金属几何中心的构型不同造成的, 其中铂形成的是正方形平面, 有利于形成 *R* 的构型产物; 而铑形成的是四方锥构型, 有利于形成 *S* 的构型产物.



7 结论与展望

总而言之, 环加成反应是合成环状分子及多环分子的一类重要合成方法, 其中过渡金属催化剂应用于环加成反应是金属有机化学研究的热点之一. 铂催化[3+2]、[4+2]、[4+3]、[2+2]和[2+1]等环加成反应的研

究为合成各种环状化合物提供了更多方法和手段,实现了许多由直链化合物到环状化合物的转化. 与其它过渡金属催化相比, 铂催化的环加成反应中所使用的反应底物结构相对简单, 一般是含有重键的丙炔基化合物或丙二烯型化合物; 又因过渡金属铂具有特殊的路易斯酸性, 容易活化不饱和键, 在反应过程中先形成有利于环加成反应的活性中间体, 如 1,3-偶极体或 α,β -不饱和铂卡宾中间体, 再进行环加成反应, 这样使得铂催化的环加成反应更具有多样性. 此外, 在许多过渡金属催化的反应中, 过渡金属都需与配体络合后, 才能催化反应, 但在许多铂催化的环加成反应中, 很少使用配体, 这也体现了铂催化剂的高效性. 总之, 铂催化的环加成反应显示出了较好的催化活性和较高的区域选择性和立体专一性, 有着广阔的应用前景. 但不足之处是铂催化剂过于昂贵, 以及许多铂催化环加成反应没有考虑到催化剂的回收与循环利用. 因此, 发展高催化活性、高对映选择性和立体专一性的铂配合物催化剂仍然是将来需要研究的重点课题之一.

References

- [1] Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- [2] Luo, R.-S.; Yang, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 958 (in Chinese).
(罗人仕, 杨定乔, 有机化学, **2007**, 27, 958.)
- [3] Hu, P.; Long, Y.-H.; Wang, H.; Mo, H.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1181 (in Chinese).
(胡萍, 龙玉华, 王辉, 莫海洪, 杨定乔, 有机化学, **2008**, 28, 1181.)
- [4] Bian, H.-X.; Yang, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 506 (in Chinese).
(边红旭, 杨定乔, 有机化学, **2010**, 30, 506.)
- [5] Duan, Z.-B.; Long, Y.-H.; Yang, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 368 (in Chinese).
(段泽斌, 龙玉华, 杨定乔, 有机化学, **2010**, 30, 368.)
- [6] Zeng, Z.-Y.; Yang, D.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 2131 (in Chinese).
(曾中一, 杨定乔, 有机化学, **2013**, 33, 2131.)
- [7] (a) Kumar, K. R. R.; Mallesha, H.; Rangappa, K. S. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, 336, 159.
(b) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.
(c) Kumar, R. S.; Perumal, S.; Shetty, K. A.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 124.
(d) Loh, B.; Vozzolo, L.; Mok, B. J.; Lee, C. C.; Fitzmaurice, J.; Caddick, S.; Fassati, A. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, 75, 461.
- [8] (a) Suga, H.; Nakajima, T.; Itoh, K.; Kakehi, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1431.
(b) Chen, D.-H.; Wang, Z.; Li, J.-T.; Yang, Z.-G.; Lin, L.-L.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 5226.
(c) Suga, H.; Funyu, A.; Kakehi, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 97.
- [9] (a) Yudha, S.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 9318.
(b) Chaudhuri, R.; Liao, H.-Y.; Liu, R.-S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 8895.
- [10] Funami, H.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 909.
- [11] Kusama, H.; Ebisawa, M.; Funami, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16352.
- [12] Kusama, H.; Miyashita, Y.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2006**, 8, 289.
- [13] Jun, T.; Yui, C. M.; Hirokyu, K.; Iwasawa, N. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4455.
- [14] Kusama, H.; Funami, H.; Takaya, J.; Iwasawa, N. *Org. Lett.* **2004**, 6, 605.
- [15] Kusama, H.; Funami, H.; Iwasawa, N. *Synthesis* **2007**, 2014.
- [16] Kusama, H.; Ishida, K.; Funami, H.; Iwasawa, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4903.
- [17] Ishida, K.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 842.
- [18] Kusama, H.; Watanabe, E.; Ishida, K.; Iwasawa, N. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2273.
- [19] Oh, C. H.; Yi, H. J.; Lee, J. H.; Lim, D. H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3007.
- [20] Kim, N.; Kim, Y.; Park, W.; Sung, D.; Gupta, A. K.; Oh, C. H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5289.
- [21] Shin, S.; Gupta, A. K.; Rhim, C. Y.; Oh, C. H. *Chem. Commun.* **2005**, 4429.
- [22] Oh, C. H.; Lee, J. H.; Lee, S. J.; Kim, J. I.; Hong, C. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7505.
- [23] Oh, C. H.; Lee, J. H.; Lee, S. M.; Yi, H. J.; Hong, C. S. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 71.
- [24] Oh, C. H.; Lee, S. M.; Hong, C. S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1308.
- [25] Oh, C. H.; Tak, S. Y.; Lee, J. H.; Piao, L. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 2978.
- [26] Kim, J. H.; Ray, D.; Hong, C. S.; Hana, J. W.; Oh, C. H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5690.
- [27] Zheng, H.-J.; Zheng, J.-J.; Yu, B.-X.; Chen, Q.; Wang, X.-L.; He, Y.-P.; Yang, Z.; She, X.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1788.
- [28] Saito, K.; Sogou, H.; Suga, T.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 689.
- [29] (a) Nagata, T.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7484.
(b) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 953.
(c) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1465.
(d) Deng, H.-B.; Yang, X.-B.; Tong, Z.-L.; Li, Z.; Zhai, H.-B. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1791.
(e) Jakubec, P.; Cockfield, D. M.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16632.
(f) Inagaki, F.; Kinebuchi, M.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1800.
(g) Cheng, B.; Wu, F.-F.; Yang, X.-B.; Zhou, Y.-D.; Wan, X.-L.; Zhai, H.-B. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 12569.
- [30] (a) Skuballa, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, 20, 1046.
(b) Nickolson, R. C.; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 47.
- [31] He, T.; Gao, P.; Zhao, S.-C.; Shi, Y.-D.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 365.
- [32] Hsu, Y.-C.; Ting, C.-M.; Liu, R.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2090.
- [33] Radomkit, S.; Sarnpitak, P.; Tummatorn, J.; Batsomboon, P.; Ruchirawat, S.; Ploypradith, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3904.
- [34] William, T.; Kelsey, J.; Jordan, G.; Neil, C. *Adv. Org. Synth.* **2013**, 6, 59.
- [35] (a) Conner, M. L.; Xu, Y.; Brown, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 3482.

- (b) Jia, M.-Q.; Monari, M.; Yang, Q.-Q.; Bandini, M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2320.
- (c) Li, X.-X.; Zhu, L.-L.; Zhou, W.; Chen, Z. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1185.
- [36] Ebisawa, M.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **2012**, 41, 786.
- [37] Bigeault, J.; Giordano, L.; Riggi, I. D.; Gimbert, Y.; Buono, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3567.
- [38] Achard, T.; Lepronier, A.; Gimbert, Y.; Clavier, H.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 3614.
- [39] Shafiee, A.; Ahond, A.; Bui, A. M.; Langlois, Y.; Riche, C.; Potier, P. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 921.
- [40] Andriantsiferana, M.; Besselievre, R.; Riche, C.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 2587.
- [41] (a) Carroll, A. R.; Hyde, E.; Smith, J.; Quinn, R. J.; Guymer, G.; Forster, P. I. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1096.
- (b) Taniguchi, T.; Martin, C. L.; Monde, K.; Nakanishi, K.; Berova, N.; Overman, L. E. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 430.
- [42] Kusama, H.; Sogo, H.; Saito, K.; Suga, T.; Iwasawa, N. *Synlett* **2013**, 24, 1364.
- [43] Shu, D.-X.; Song, W.-Z.; Li, X.-X.; Tang, W.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3237.
- [44] Trillo, B.; López, F.; Gulías, M.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 951.
- [45] Tenaglia, A.; Gaillard, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 2454.
- [46] Okamoto, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5067.
- [47] Wang, X.; Xu, X.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16402.
- [48] Yang, W.; Wang, T.; Yu, Y.; Shi, S.; Zhang, T.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1523.
- [49] Blanco-Urgoiti, J.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 32.
- [50] Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1430.
- [51] Mazumder, S.; Crandell, D. W.; Lord, R. L.; Baik, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 9414.

(Li, L.)