

2-吡喃酮的催化不对称 Diels-Alder 反应研究进展

徐萌萌 蔡 泉*

(复旦大学化学系 上海 200433)

摘要 2-吡喃酮是一种含有共轭二烯的杂环化合物, 它可以作为一种特殊的双烯体参与 Diels-Alder 反应. 经过几十年的发展, 2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应在复杂天然产物的合成中得到了广泛地应用. 近年来, 2-吡喃酮的催化不对称 Diels-Alder 反应也引起了合成化学家的关注. 对 2-吡喃酮参与的不对称正电子需求和反电子需求的 Diels-Alder 反应的发展, 以及它们在天然产物全合成中的应用进行了总结.

关键词 2-吡喃酮; Diels-Alder 反应; 不对称催化; 天然产物全合成

Progress of Catalytic Asymmetric Diels-Alder Reactions of 2-Pyrones

Xu, Mengmeng Cai, Quan*

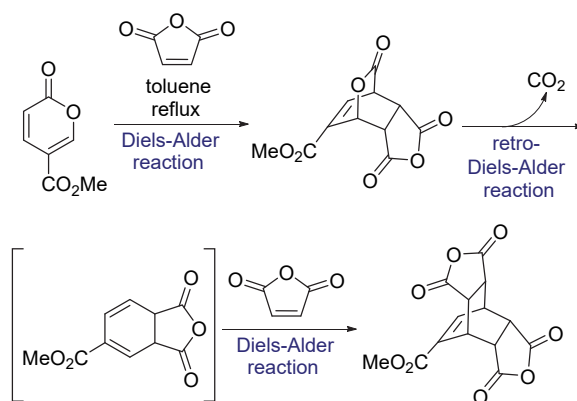
(Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433)

Abstract 2-Pyrone is a type of heterocycles with a conjugated diene motif. It can react as a privileged diene in Diels-Alder reactions. In the past several decades, 2-pyrone-based Diels-Alder reactions have been widely used in the total synthesis of complex natural products. Therefore, the catalytic asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrones have attracted increasing attention from the synthetic community in recent years. The research progress of catalytic asymmetric normal-electron-demand Diels-Alder reactions and inverse-electron-demand Diels-Alder reactions, and their applications in total synthesis of natural products are summarized.

Keywords 2-pyrone; Diels-Alder reactions; asymmetric catalysis; total synthesis of natural products

Diels-Alder 反应^[1]是有机合成中最重要的反应之一, 有关它的合成方法、应用及机理的研究在有机化学中占据重要的地位^[2]. 2-吡喃酮是一种具有部分芳香性的杂环化合物, 其结构中含有共轭二烯和内酯官能团. 它作为一种特殊的双烯体参与 Diels-Alder 反应有很长的历史. 1931 年, 也就是 Diels-Alder 反应被发现三年之后, Diels 和 Alder 又报道了香豆灵酸甲酯与马来酸酐在甲苯回流的条件下发生[4+2]反应, 然后发生逆[4+2]反应脱除二氧化碳, 再与过量的马来酸酐发生第二次[4+2]反应(Scheme 1)^[3]. 这是首个 2-吡喃酮参与 Diels-Alder 反应的例子.

2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应性质十分丰富^[4]. 它可以与炔烃发生 Diels-Alder 反应生成 1,4-环己二烯桥环内酯中间体 **I**, 然后在芳构化驱动力的促进下, 发生自发的逆 Diels-Alder 反应, 脱除二氧化碳, 生成芳环产物(Scheme 2a). 它也可以与烯烃发生反应, 得到相对稳定



图式 1 首例 2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应

Scheme 1 The first example of Diels-Alder reaction of 2-pyrone

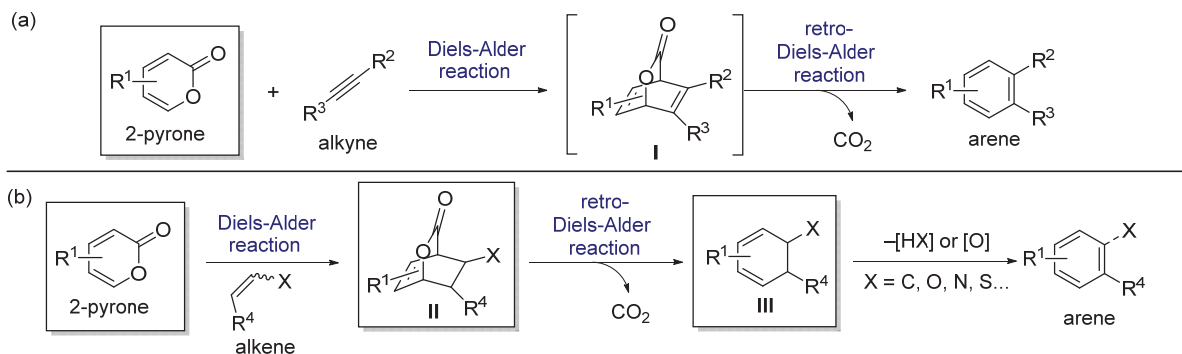
的环己单烯桥环内酯中间体 **II**. 该中间体在热条件下发生逆 Diels-Alder 反应生成 1,3-环己二烯中间体 **III**, 然后

* Corresponding author. E-mail: quan_cai@fudan.edu.cn

Received September 17, 2021; revised November 1, 2021; published online November 17, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21801043, 22071030).

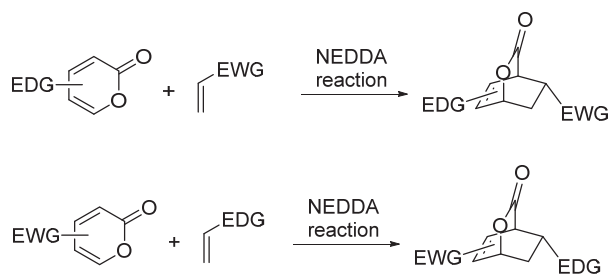
国家自然科学基金(Nos. 21801043, 22071030)资助项目.



图式 2 2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应
Scheme 2 Diels-Alder reaction of 2-pyrone

进一步发生氧化或杂原子消除反应, 同样生成芳环产物 (Scheme 2b). 值得指出的是, 在较为温和的反应条件下, 2-吡喃酮与烯炔的反应能停留在 Diels-Alder 反应或逆 Diels-Alder 反应这一步, 得到稳定的[2,2,2]双环内酯产物 II 或 1,3-环己二烯产物 III (Scheme 2b). 这些产物结构中含有多个手性中心以及易于转化的官能团, 因此可以作为有用的合成子应用于复杂分子的合成中.

2-吡喃酮作为双烯体参与 Diels-Alder 反应的另一特点在于, 它可以通过改变环上取代基来调节电性, 降低其与具有相反电性的亲双烯体之间的 HOMO 轨道和 LUMO 轨道能量差, 从而促进 Diels-Alder 反应的发生. 当 2-吡喃酮环上带有给电子取代基时, 它是富电子双烯, 容易与缺电子烯炔发生正电子需求的 Diels-Alder 反应. 相反, 如果 2-吡喃酮环上带有吸电子取代基时, 它是缺电子双烯, 容易与富电子烯炔发生反电子需求的 Diels-Alder 反应 (Scheme 3).



图式 3 2-吡喃酮的正电子需求的 Diels-Alder (NEDDA) 反应和反电子需求的 Diels-Alder (IEDDA) 反应

Scheme 3 Normal-electron-demand Diels-Alder (NEDDA) reaction and inverse-electron-demand Diels-Alder (IEDDA) reaction of 2-pyrone

由于其丰富的反应性质, 2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应在复杂天然产物合成中得到了广泛地应用. 其中, 包括了一些非常经典的例子: 1972 年, Corey 课题组^[5]将该反应应用于天然产物的合成中, 他们发展了 2-吡喃酮-3-甲酯与 γ,δ -不饱和环己烯酮在热条件下的 Diels-Alder/

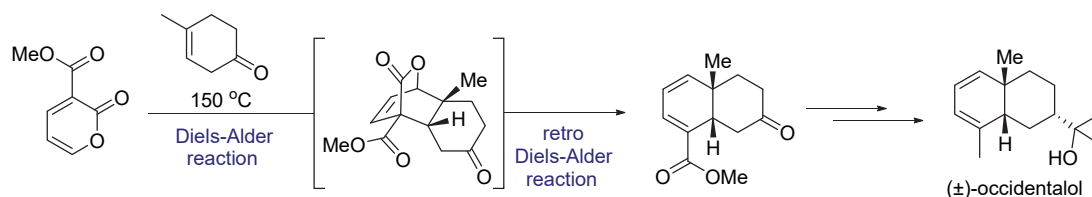
逆 Diels-Alder 反应, 实现了萜类天然产物(±)-occidentalol 的高效全合成 (Scheme 4a); 1992 年, Nicolaou 等^[6]利用 2-吡喃酮的分子内 Diels-Alder 反应构建了分子中关键的多取代 C 环, 实现了紫杉醇的全合成 (Scheme 4b); 2006 年, Baran 等^[7]利用 2-吡喃酮与炔烃的分子内 Diels-Alder/逆 Diels-Alder 反应, 构建了(±)-Haouamine 分子中具有较大环张力的扭曲苯环 (Scheme 4c); 2007 年, Cho 等^[8]利用 3,5-二溴-2-吡喃酮与取代苯乙烯的 Diels-Alder 反应实现了石蒜科生物碱(±)-*trans*-dihydro-naciclasine 的全合成 (Scheme 4d); 2013 年, Snyder 课题组^[9]利用香豆灵酸甲酯与 α,β -不饱和酮的 Diels-Alder 反应作为起始反应步骤, 实现了吲哚生物碱(+)-scholarisine A 的全合成 (Scheme 4e); 近期, 罗佗平课题组^[10]巧妙地利用 2-吡喃酮的分子内 Diels-Alder 反应作为关键步骤, 实现了萜类天然产物(-)-vinigrol 的高效全合成 (Scheme 4f).

尽管 2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应在天然产物合成应用方面取得了长足的发展, 然而, 在已报道的天然产物合成中, 却鲜有以 2-吡喃酮的不对称 Diels-Alder 反应作为关键的手性控制步骤. 其原因在于, 相比较于其合成应用研究, 2-吡喃酮的不对称催化 Diels-Alder 反应研究较少. 近些年来, 随着这类反应在复杂分子合成方面的应用潜力逐渐展现, 它们的催化不对称反应也受到了越来越多的关注, 并取得了一些显著的进展. 本综述将根据 2-吡喃酮的电性, 总结其参与的正电子需求和反电子需求的不对称 Diels-Alder 反应, 以及在天然产物全合成应用方面的研究进展.

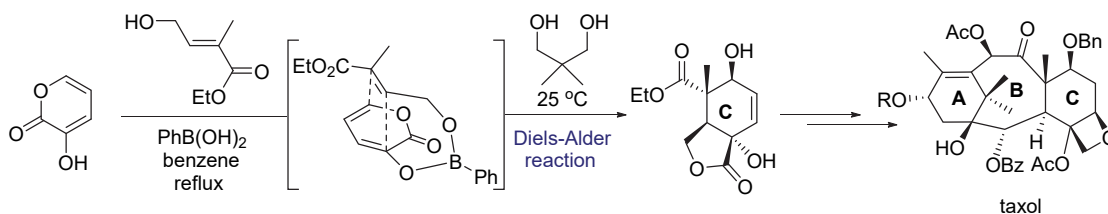
1 2-吡喃酮的不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应

首例 2-吡喃酮的催化不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应是由 Nakatani 等^[11]报道. 1996 年, 他们利用辛可尼丁 **cat-1** 作为手性碱催化剂, 实现了富电子

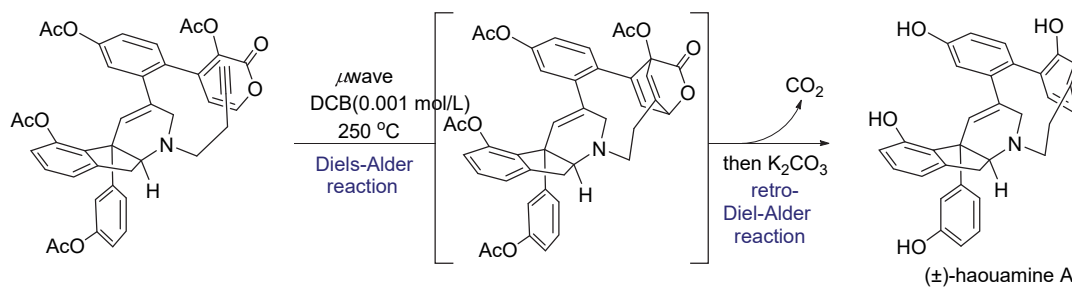
(a) Total synthesis of (±)-occidentol (by Corey in 1972)



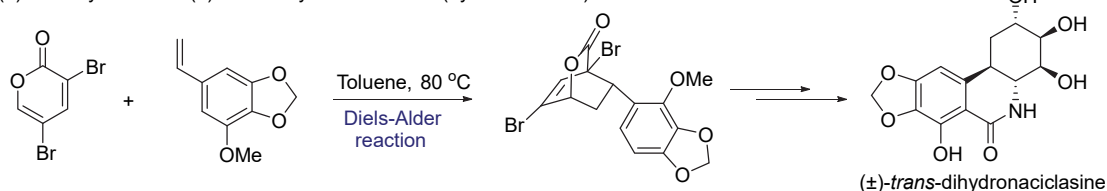
(b) Total synthesis of taxol (by Nicolaou in 1992)



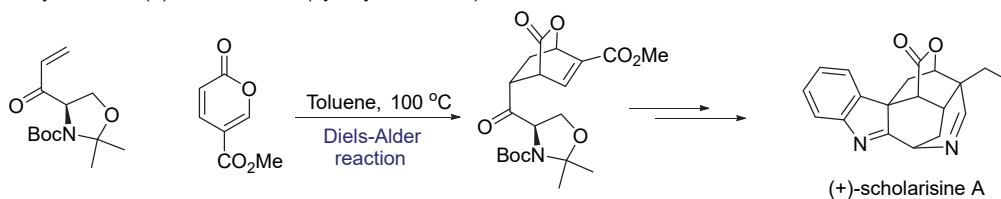
(c) Total synthesis of (±)-haouamine (by Baran in 2006)



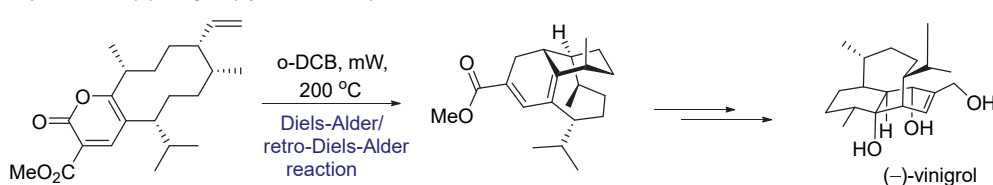
(d) Total synthesis of (±)-trans-dihydonacislasine (by Cho in 2017)



(e) Total synthesis of (+)-scholarisine A (by Snyder in 2013)

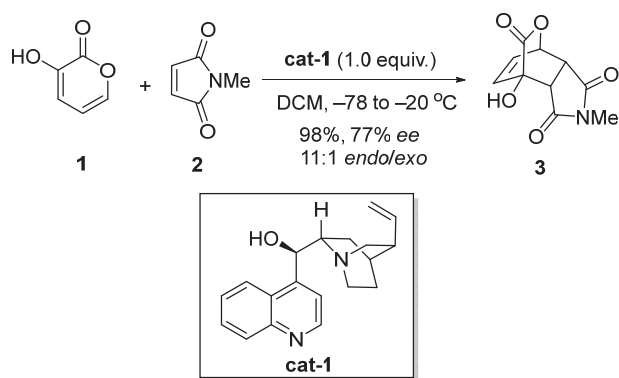


(f) Total synthesis of (–)-vinigrol (by Luo in 2019)



图式 4 2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应在天然产物全合成中的应用

Scheme 4 Applications of 2-pyrone-based Diels-Alder reaction in natural product synthesis



图式 5 2-吡喃酮与马来酰亚胺的不对称 Diels-Alder 反应
Scheme 5 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrone with maleimide

3-羟基-2-吡喃酮 **1** 与缺电子 *N*-甲基马来酰亚胺 **2** 的正电子需求的 Diels-Alder 反应, 反应能以 98% 的产率, 77% 的 *ee* 值和 11:1 的非对映选择性得到 *endo* 型的环加成产物 **3** (Scheme 5). 尽管该反应使用了等物质的量的催化剂, 且反应的对映选择性只有中等, 但它是早期使用有机小分子作为催化剂实现不对称反应的例子之一。

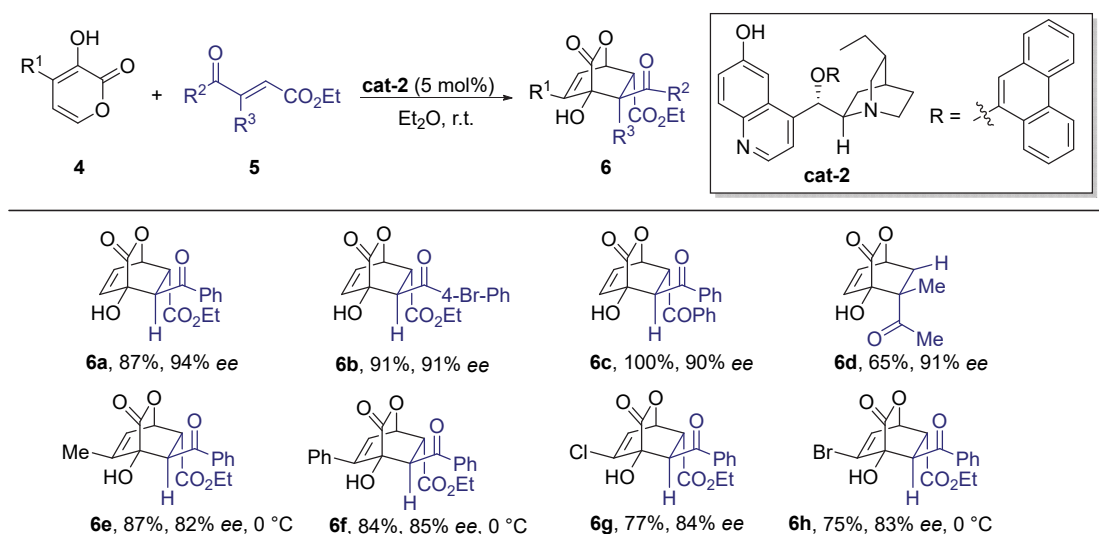
随着有机催化概念的提出以及有机催化剂和反应的发展^[12], 2007 年, 邓力课题组^[13]成功实现了 2-吡喃酮的高对映选择性的正电子需求 Diels-Alder 反应 (Scheme 6). 作者以 3-羟基-2-吡喃酮 **4** 为双烯体, 苯甲酰丙烯酸酯 **5** 为亲双烯体, 在鸡纳碱衍生物 **cat-2** 的催化下, 反应能以高产率和高对映选择性得到 *exo* 型的 [2,2,2] 桥环内酯产物 **6**. 在该反应中, 鸡纳碱催化剂以双官能团活化的模式来促进反应, 并同时控制反应的立体选择性. 其中, 三级胺部分作为碱, 通过活化 3-羟基-2-吡喃酮上的羟基, 提高双烯体的 HOMO 轨道能量; 喹啉环

上的羟基作为布朗斯特酸, 通过活化苯甲酰丙烯酸酯, 降低亲双烯体的 LUMO 轨道能量。

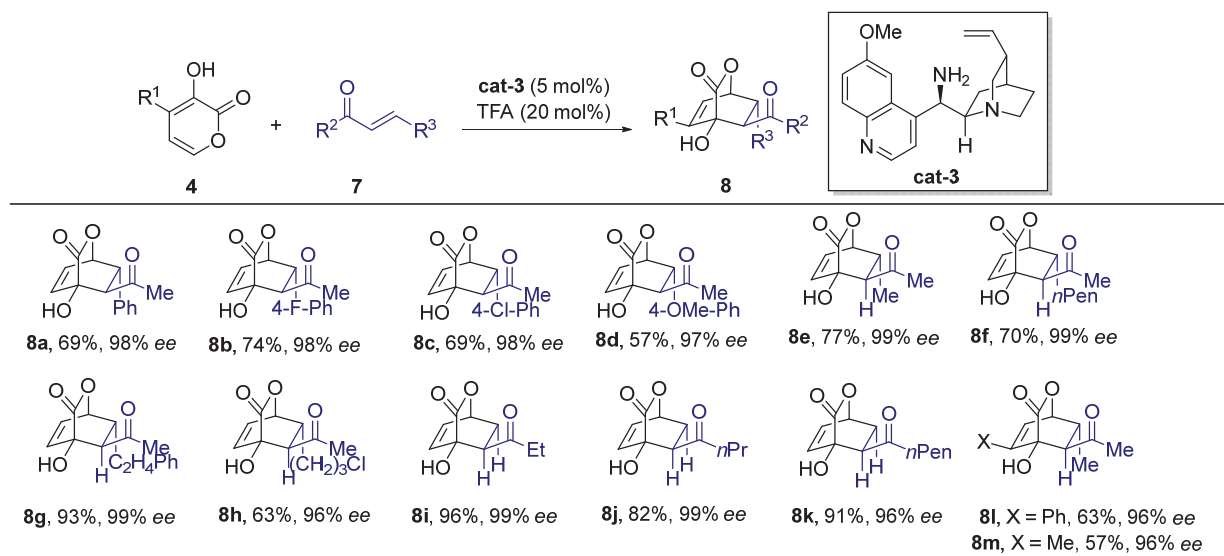
2008 年, 邓力课题组^[14]使用鸡纳碱衍生的手性伯胺 **cat-3** 为催化剂, 实现了 3-羟基-2-吡喃酮 **4** 与活性相对较低的 α,β -不饱和酮 **7** 的正电子需求的 Diels-Alder 反应 (Scheme 7). 在三氟乙酸的催化下, 伯胺催化剂 **cat-3** 与不饱和酮 **7** 生成 α,β -不饱和亚胺中间体, 降低了缺电子双键的 LUMO 轨道能量, 从而促进 Diels-Alder 反应的发生. 在最优反应条件下, 3-羟基-2-吡喃酮 **4** 与各种芳基、烷基以及未取代的不饱和酮 **7** 的反应能以不错的产率和较高对映选择性得到 *exo* 型环加成产物 **8**.

2009 年, Tan 课题组^[15]报道了用简单的手性氨基醇 **cat-4** 催化的 3-羟基-2-吡喃酮 **1** 与 *N*-芳基马来酰亚胺 **9** 的不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应 (Scheme 8). 在该反应中, 所得到的产物 **10** 以 *endo* 型为主 (产率 73%, 90% *ee*).

2011 年, 邓力课题组^[16]实现了脂肪族硝基烯烃的不对称 [4+2] 环加成反应 (Scheme 9). 在硅醚修饰的鸡纳碱 **cat-5** 的催化下, 3-羟基-2-吡喃酮 **4** 与脂肪族硝基烯烃 **11** 发生 Diels-Alder 反应, 能以较高的产率和对映选择性主要得到 *endo* 型环加成产物 **12**, 并且伴随少量 *exo* 型环加成产物 **13** 和顺式加成产物 **14** 的生成. 顺式产物 **14** 的生成, 表明该反应可能经历了协同的 Diels-Alder 反应/逆 Henry 反应/Henry 反应 (途径 A), 或分步的 Michael 加成/Henry 反应 (途径 B) 两种反应途径. 为了验证反应的机理, 作者利用 Singleton 等^[17]发展的方法, 以 **1** 和 **11a** 为底物研究了该反应的碳同位素效应. 实验结果表明, 当反应的转化率为 73% 时, 回收的硝基烯烃原料 **11a** 只有 β 碳具有碳同位素效应 [$^{13}\text{C}(\text{recovered})$]

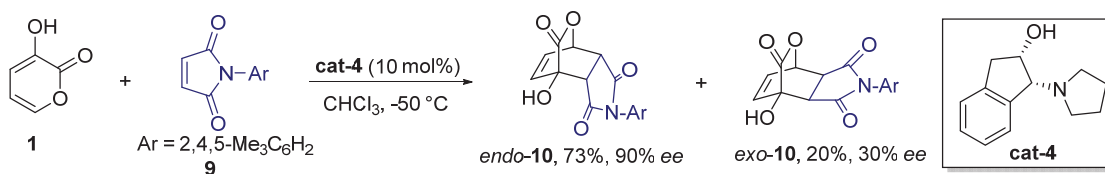
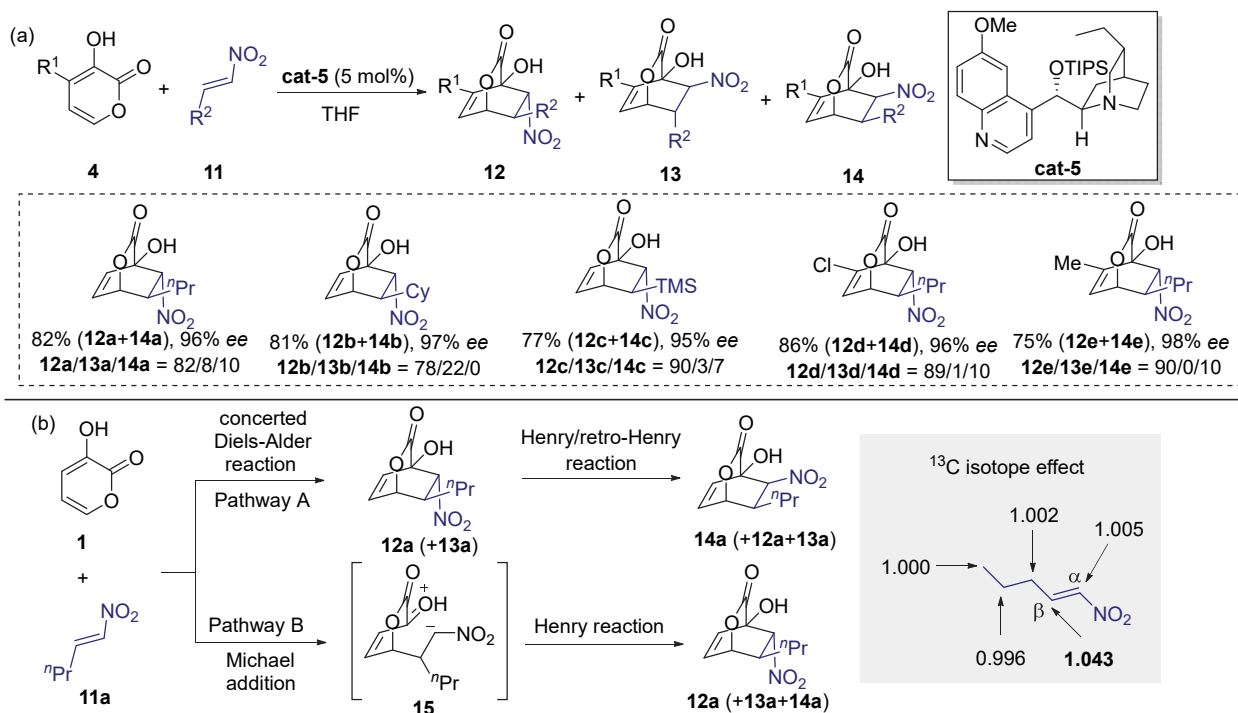


图式 6 2-吡喃酮与苯甲酰丙烯酸酯的不对称 Diels-Alder 反应
Scheme 6 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrone with benzoylacrylic esters



图式 7 2-吡喃酮与烯酮的不对称 Diels-Alder 反应

Scheme 7 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrone with enones

图式 8 2-吡喃酮与 *N*-芳基马来酰亚胺的不对称 Diels-Alder 反应Scheme 8 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrone with *N*-phenyl-maleimide

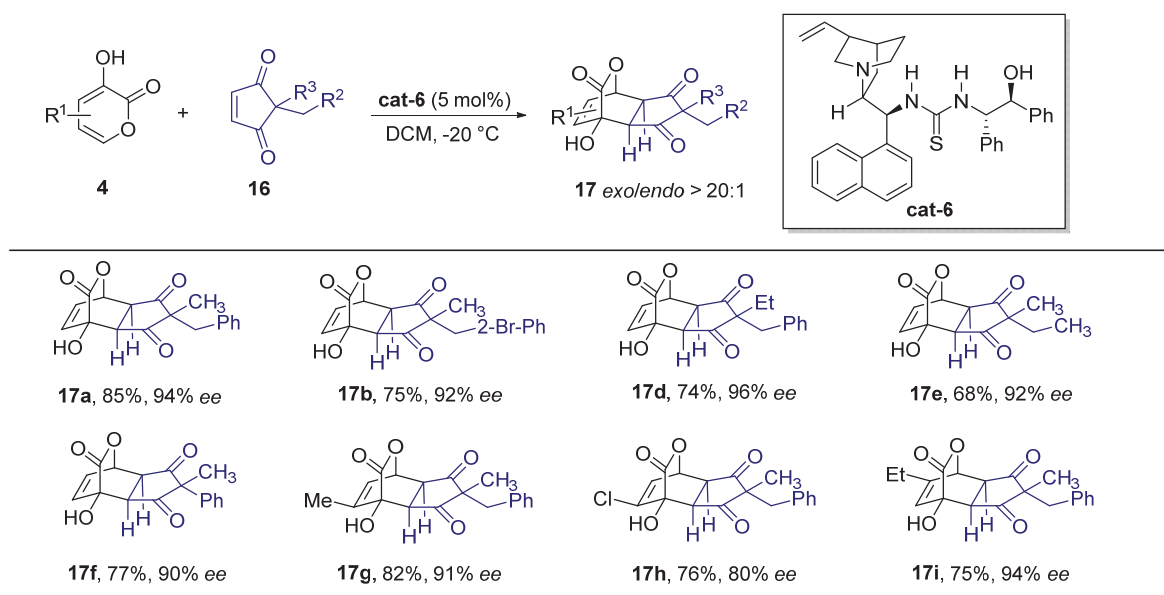
图式 9 2-吡喃酮与硝基烯烃的不对称 Diels-Alder 反应

Scheme 9 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrone with nitroalkenes

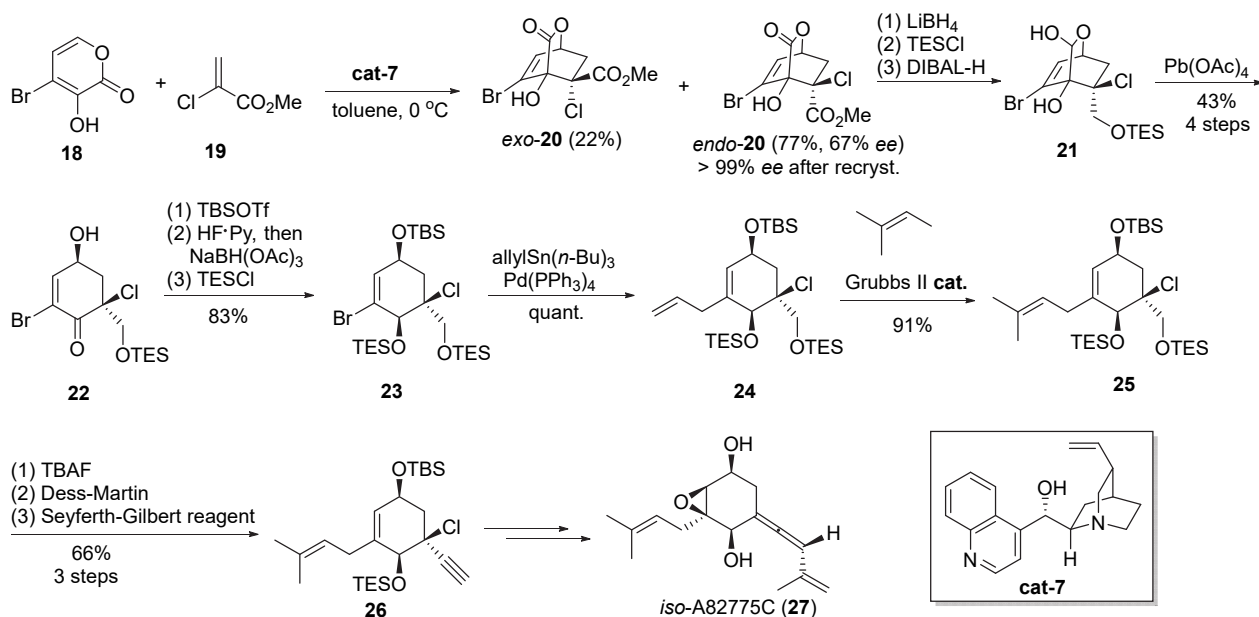
$^{13}\text{C}(\text{virgin})=1.043]$. 由于在协同的 Diels-Alder 反应中, 硝基烯烃的 α 碳和 β 碳都会有明显的同位素效应. 因此, 实验结果表明该[4+2]反应经历了分步的 Michael 加成/Henry 反应的机理.

2017 年, 王春江课题组^[18]报道了 3-羟基-2-吡喃酮 **4** 与对称的 4-环戊烯-1,3-二酮 **16** 的不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应(Scheme 10). 在双官能团硫脲催化剂 **cat-6** 的催化下, 反应能实现 1,3-二酮 **16** 季碳手性中心的去对称化, 以较高的产率和对映选择性得到含有五个手性中心 *exo* 型环加成产物[2,2,2]桥环内酯 **17**.

由于这类正电子需求的 Diels-Alder 反应产物结构中含有多个易于转化的官能团和手性中心, 且相对立体化学控制较好, 因此, 这类反应被逐渐作为合成的关键手性构建步骤, 应用于天然产物的合成中. 2017 年, Suzuki 和 Tanino 等^[19]利用 4-溴-3-羟基-2-吡喃酮 **18** 与 2-氯代丙烯酸酯 **19** 的不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应作为起始反应步骤, 实现了(+)-*iso*-A82775C 的全合成(Scheme 11). 2-吡喃酮 **18** 与缺电子亲双烯体 **19** 在金鸡纳碱 **cat-7** 的催化下, 能以 77%的产率, 67%的 *ee* 值以及 3.6:1 的 *dr* 值得到 *endo* 型加成产物 **20**. 尽管化



图式 10 2-吡喃酮与环戊烯-1,3-二酮的不对称 Diels-Alder 反应
Scheme 10 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrones with cyclopentenediones

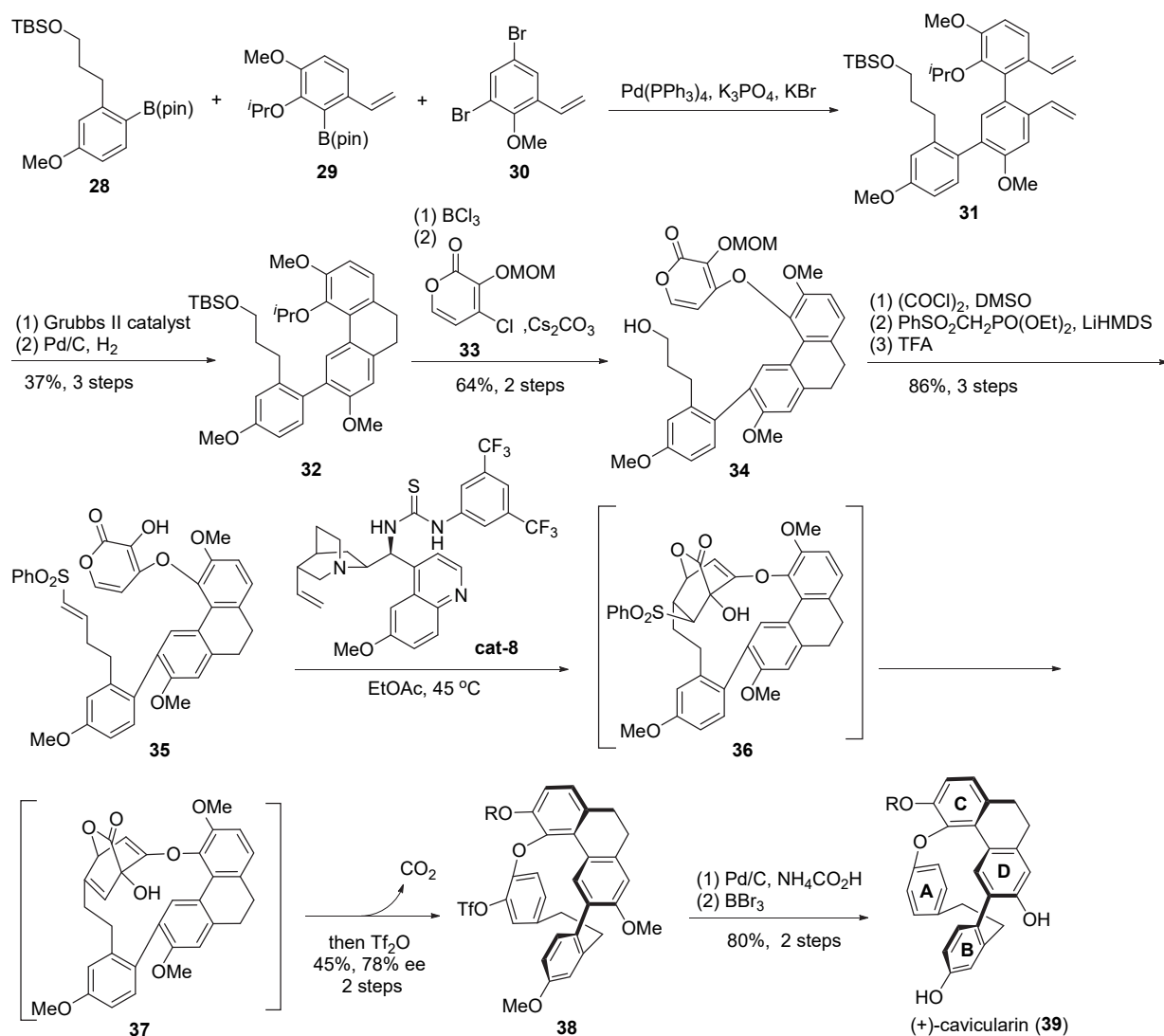


图式 11 (+)-*iso*-A82775C 的不对称全合成
Scheme 11 Asymmetric total synthesis of (+)-*iso*-A82775C

合物 **20** 的对映选择性不高,但它可以通过重结晶得到近乎光学纯的产物. 化合物 **20** 经过酯基的选择性还原、硅醚保护,再 DIBAL-H 还原内酯,得到半缩醛 **21**. 化合物 **21** 经过醋酸铅的 Criegee 氧化断裂碳碳键得到化合物 **22**. 随后对 **22** 的二级醇保护、一级醇选择性脱保护、羰基还原和二醇保护得到 **23**. 化合物 **23** 通过 Stille 偶联反应及烯炔交叉复分解反应引入异戊烯基,再经过伯醇脱保护、氧化、Seyferth-Gilbert 同系化反应合成关键中间体 **26**. 化合物 **26** 经过后续转化即可实现天然产物 (+)-*iso*-A82775C (**27**) 的对映选择性合成.

Cavicularin 是一种具有较大环张力的环蕃类天然产物^[20],其 A 环为苯环,但呈现出扭曲的船式构象. 由于分子的刚性结构无法自由旋转,因此,整个分子具有阻旋手性. 2014 年,Beaudry 课题组^[21]利用 2-吡喃酮的分子内不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应,构建了分子中

的扭曲苯环,实现了 (+)-cavicularin 的对映选择性合成. 如 Scheme 12 所示,作者首先利用二溴苯乙烯 **30** 与苯硼酸酯 **28** 和 **29** 的一锅两步 Suzuki 偶联反应合成三联苯化合物 **31**,然后经过烯炔关环复分解和氢化得到化合物 **32**. 从化合物 **32** 出发,利用三氯化硼对异丙氧基和硅醚的选择性脱保护,再与 4-氯-2-吡喃酮进行原位取代反应合成化合物 **34**. 化合物 **34** 经过氧化、烯基化、MOM(甲氧基亚甲基)的脱保护反应,合成关键的 Diels-Alder 反应前体 **35**. 在金鸡纳碱衍生的硫脲 **cat-8** 的催化下,化合物 **35** 能顺利地发生分子内 Diels-Alder 反应、酮基的消除反应、逆 Diels-Alder 反应脱除二氧化碳,再发生后续的酚羟基的原位三氟甲磺酸酯化反应,从而以 45% 的产率和 78% 的 *ee* 值得到手性环蕃中间体 **38**. 化合物 **38** 经过钯/碳氢化还原三氟甲磺酸酯和三溴化硼脱甲基,最终实现了 (+)-cavicularin (**39**) 的首次对映选择性

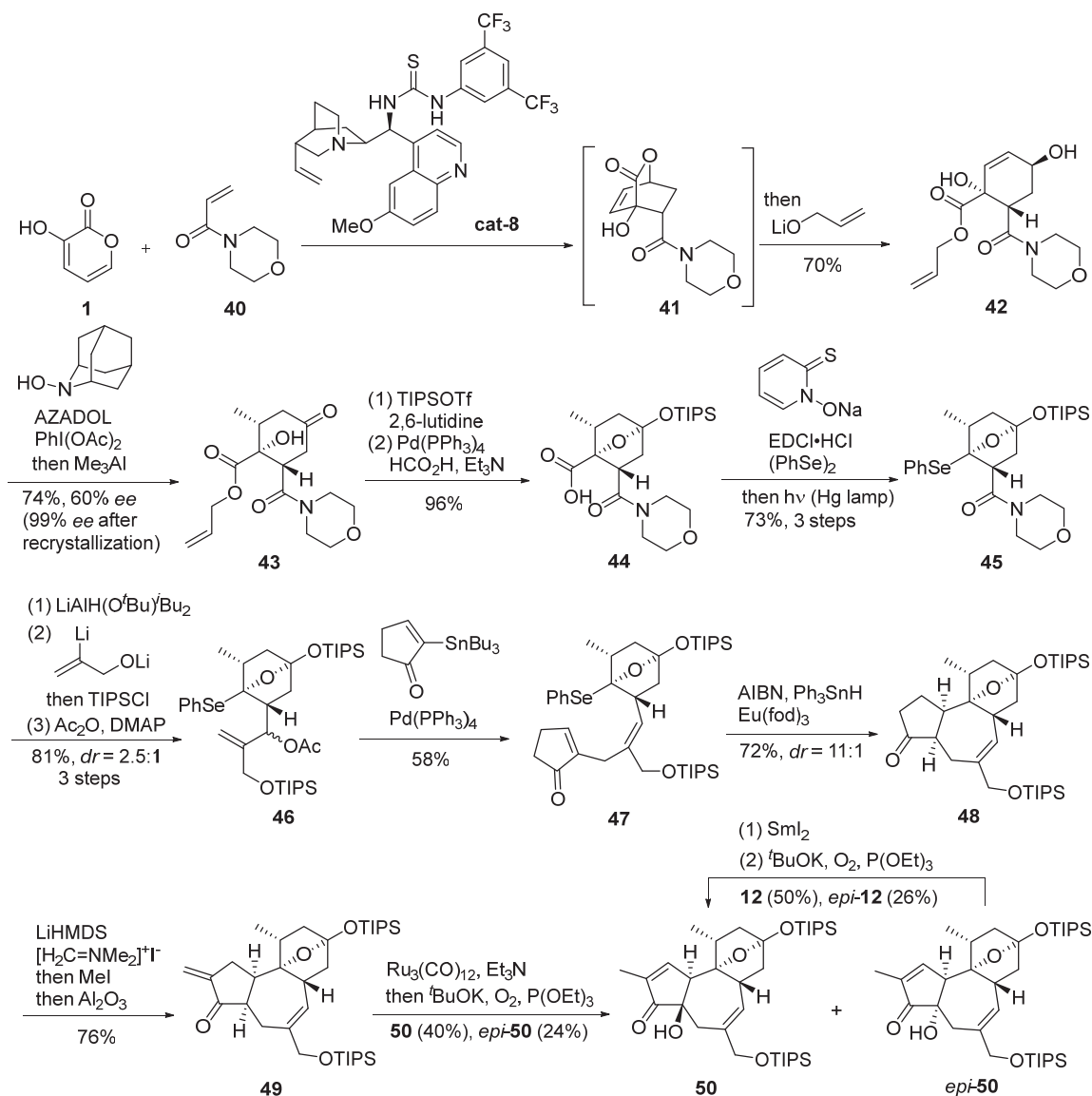


图式 12 (+)-cavicularin 的不对称全合成
Scheme 12 Asymmetric total synthesis of (+)-cavicularin

全合成.

Rhamnofolane, tiglane 和 daphnane 是三种结构类似的多环二萜类天然产物^[22], 其分子结构含有相同的 [5/7/6] 反式三并环结构. 由于这几类天然产物具有抗病毒、抗癌、镇痛、免疫调节等一系列重要的生物活性^[23], 它们的全合成引起了合成化学家广泛的研究兴趣. 在过去几十年里, Wender^[24]、Cha^[25]、Baran^[26]、李鹏飞^[27]、刘波^[28]、Inoue^[29] 课题组发展了多种合成策略, 实现了这三类天然产物部分分子的全合成. 尽管这三类分子具有高度相似的多环结构, 但是, 到目前为止, 仍缺乏一种通用的合成策略实现这三类分子的统一式合成. 最近, Inoue 课题组基^[30]于 2-吡喃酮的不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应以及自由基关环的策略实现了 rhamnofolane 天然产物 crotophorbolone 和 langduin A, tiglane

类天然产物 prostratin, daphnane 类天然产物 resiniferatoxin 和 tinyatoxin 这五种天然产物分子的集群式合成 (Schemes 13, 14). 如 Scheme 13 所示, 作者利用金鸡纳碱衍生的硫脲 **cat-8** 催化了 3-羟基-2-吡喃酮 **1** 与丙烯酰胺 **40** 的不对称正电子需求的 Diels-Alder 反应, 实现了桥环内酯中间体 **41** 的构建, 再发生丙烯醇锂对内酯进行开环、氧化、三甲基铝的 1,4-加成反应, 从而以 74% 的产率和 60% *ee* 值合成化合物 **43**. 化合物 **43** 通过重结晶将光学纯度提高到 99% *ee*. 随后, 化合物 **43** 通过脱羧自由基硒基化以及钯催化的烯丙基 Stille 偶联反应, 合成了自由基关环前体 **47**. 在 $\text{Ph}_3\text{SnH/AIBN}$ 自由基引发以及 Lewis 酸 $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 活化羰基的条件下, 化合物 **47** 发生 7-*endo* 自由基环化反应, 以 72% 的产率得到化合物 **48**, **48** 再经过几步官能团转化就能合成通用中间



图式 13 共同中间体 **50** 的合成
Scheme 13 Synthesis of common intermediate **50**

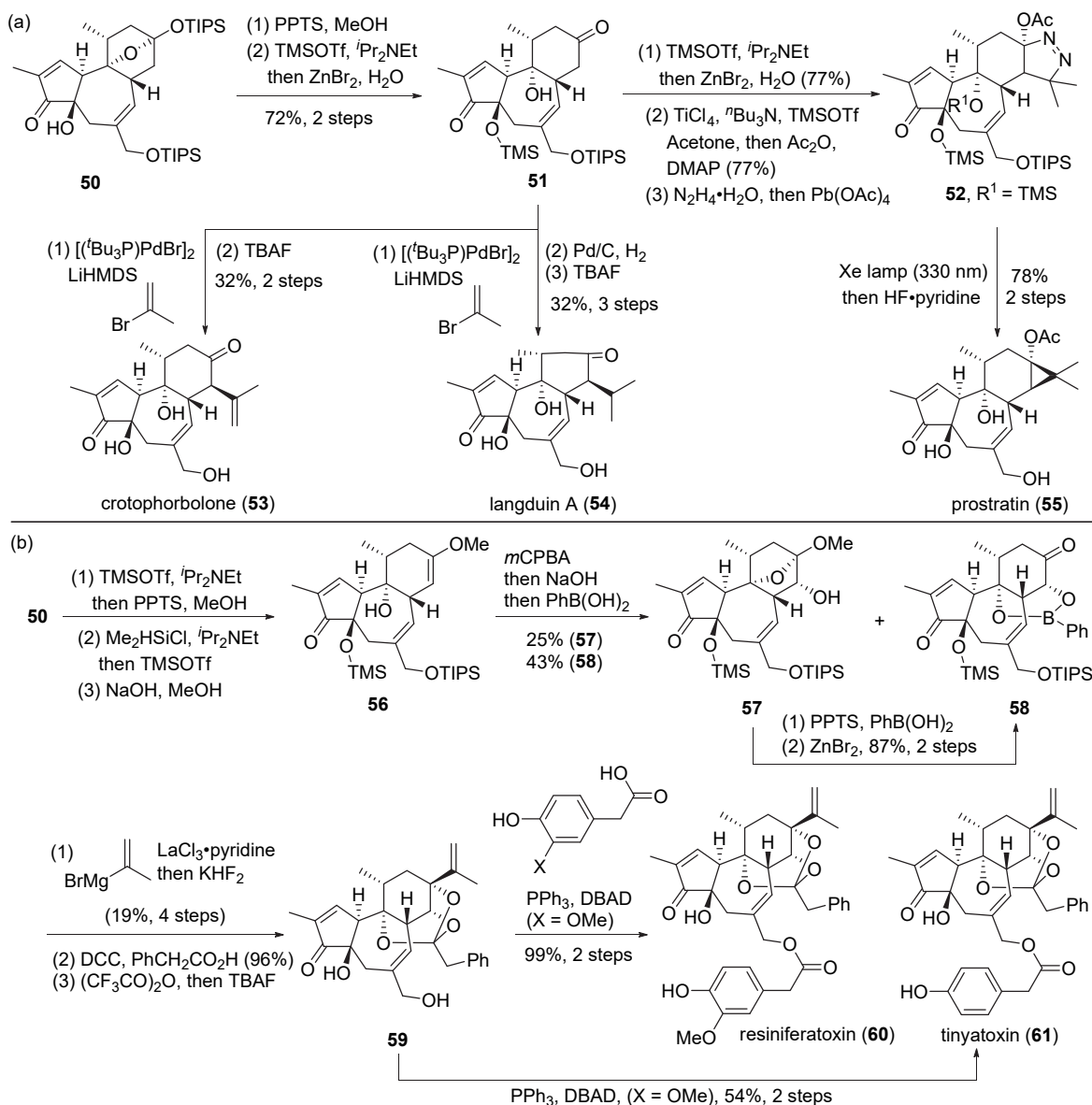
体 **50**.

随后, 中间体 **50** 经过两步反应转化成化合物 **51** (Scheme 14a). 在 LiHMDS 促进下, 化合物 **51** 区域选择性地生成烯醇锂, 再发生钼催化的羰基 α 位的烯基化反应, 脱去两个硅基保护基, 即能以 16 步得到天然产物 crotophorbolone (**53**). 此外, 化合物 **51** 经过 α 位的烯基化后, 再发生还原-脱保护基两步反应, 从而以 17 步合成天然产物 langduin A (**54**). 化合物 **51** 也可以和丙酮发生 aldol 缩合, 再与水合肼缩合环化, 得到吡唑啉中间体, 并在醋酸铅氧化下合成 **52**. **52** 在 330 nm 氙气灯照射下, 脱去一分子氮气, 发生双自由基环丙烷化反应, 再脱去保护基, 从而以 17 步合成天然产物 prostratin (**55**). 如 Scheme 14b 所示, 通用中间体 **50** 经过 3 步反应

可转化为烯基甲基醚中间体 **56**, 然后利用环氧化引入 α 位羟基, 苯硼酸保护二醇, 得到化合物 **58**. **58** 经过烯基格式试剂的 1,2-加成反应和三醇的保护, 以及后续的 Mitsunobu 酯化反应, 即可以 20 步反应分别合成 daphnane 类天然产物 resiniferatoxin (**60**) 和 tinyatoxin (**61**).

2 2-吡喃酮的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应

相比较于正电子需求的 Diels-Alder 反应, 基于全碳的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应研究较少^[31]. 因此, 在手性六碳环的合成中, 很少通过反电子需求的 Diels-Alder 反应对其进行逆合成分析. 2-吡喃酮的一个



图式 14 Crotophorbolone, langduin A, prostratin, resiniferatoxin 和 tinyatoxin 的全合成
Scheme 14 Total synthesis of crotophorbolone, langduin A, prostratin, resiniferatoxin and tinyatoxin

重要的特点是,当其结构上带有吸电子取代基时,它的共轭二烯部分能作为缺电子双烯体参与反电子需求的 Diels-Alder 反应,因此,它可以为官能团化的六碳环的合成提供新思路。

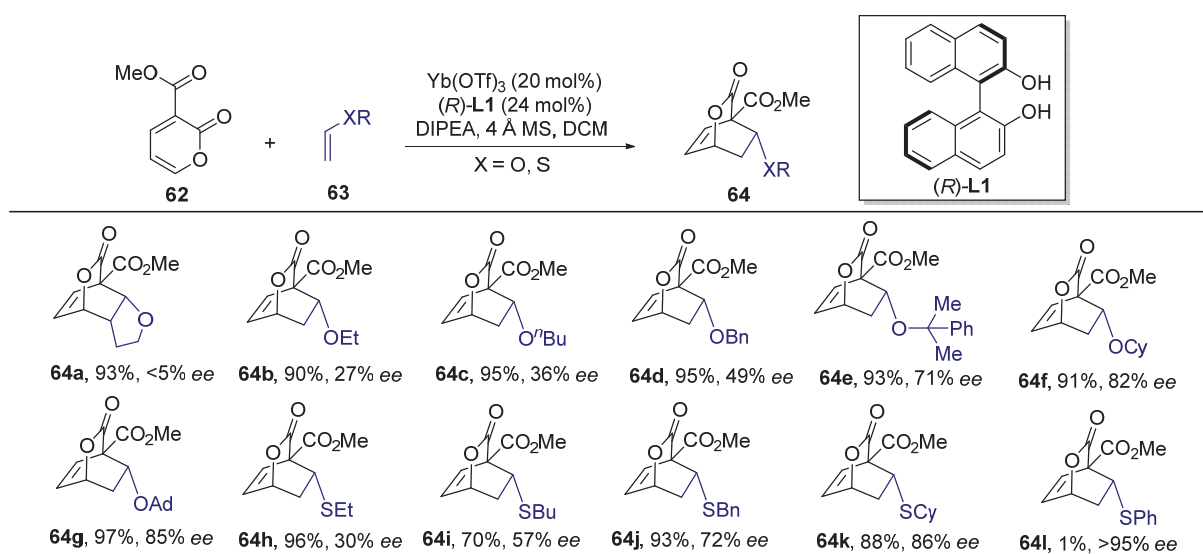
首例 2-吡喃酮的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应是由 Markó 等报道。1994 年,他们^[32]利用三氟甲磺酸镱与 1,1'-联二萘酚(BINOL)配体(R)-L1 为催化剂,实现了 3-酯基-2-吡喃酮 **62** 与富电子乙烯基醚或乙烯基硫醚 **63** 的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应(Scheme 15)。然而,该反应对底物有一定的局限性:当烯基醚上的取代基较小时,产物的 *ee* 值较低,当使用乙烯基乙醚为底物时,产物的 *ee* 值仅为 27%;随着取代基的增大,产物的 *ee* 值有了明显的提高,当使用金刚烷基乙烯基醚时,产物的 *ee* 值为 95%。

几乎同时,Posner 课题组^[33]利用铈(IV)与 BINOL 的配合物,实现了 2-吡喃酮 **62** 与烯基醚硅醚 **65** 的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应,从而以 90%的产率和 96%~98%的 *ee* 值得到 *endo* 型加成产物 **66**。以此为基础,他们完成了治疗骨质疏松的维生素 D3 类药物骨钙三醇的对映选择性合成。如 Scheme 16 所示,化合物 **66** 经过烯丙醇负离子对内酯的开环得到化合物 **67**。从化合物 **67** 出发,利用醋酸钡和甲酸脱除烯丙基酯,同时发生烯丙位双键异构得到化合物 **68**,再经过醇的保护得到化合物 **69**。化合物 **69** 经过酯基的还原、Johnson-Claisen 重排、碘基消除以及光致异构得到化合物 **72**。化合物 **72** 经过酯基的还原、烯丙醇的氯代、双苯基磷取代和氧化四步反应得到关键中间体 **73**。化合物 **73** 经过罗氏公司开发的 Lythgoe-type 偶联策略^[34],可实现 calcitriol (**74**)的对映选择性全合成。该工作很好地展示

了 2-吡喃酮的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应在复杂分子合成方面的应用潜力。

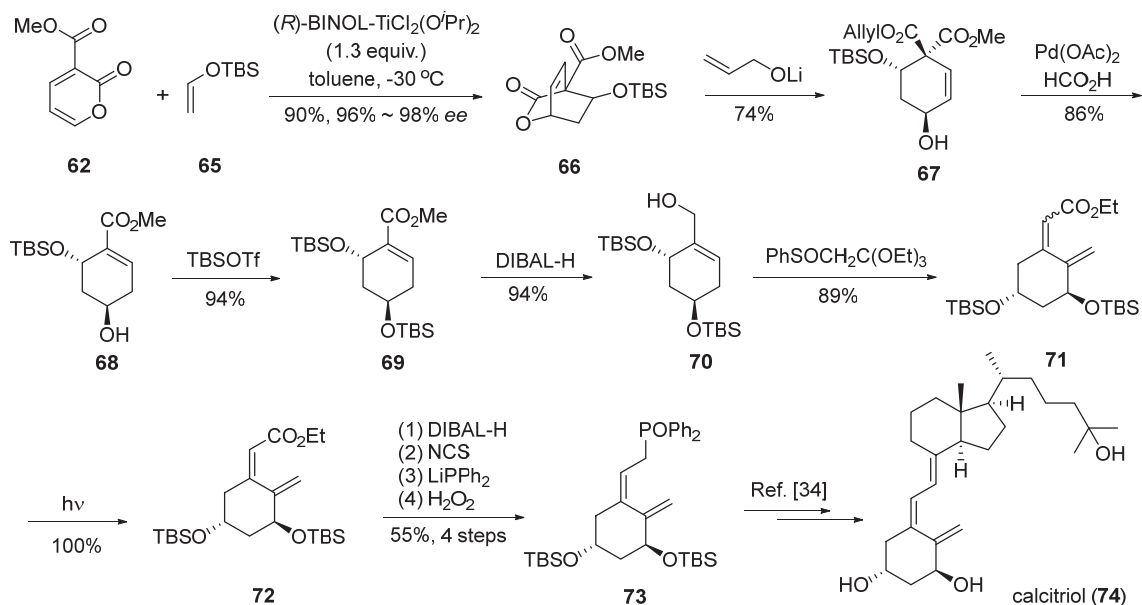
2000 年,Markó 等^[35]又发现三氟甲磺酸铜与手性双噁唑啉配体 **L2** 可以催化 3-酯基-2-吡喃酮 **62** 与乙烯基苯硫醚 **75** 的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应(Scheme 17a)。尽管该反应的对映选择性只有中等,但由于铜较强的 Lewis 酸性,且手性双噁唑啉配体很容易通过取代基进行改造和调控^[36],因此这类反应有望得到进一步的拓展。2013 年,Gademann 等^[37]在此基础上,利用三氟甲磺酸铜与手性双噁唑啉配体 **L3** 催化了 3-酯基-2-吡喃酮 **62** 与反式苯硫醚 **77** 的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应,以 91%的产率和 84%的 *ee* 值得到 *endo* 型桥环内酯 **78**。从化合物 **78** 出发,通过自由基重排反应以及后续的几步简单的转化,即能实现含有五个连续手性中心天然产物(+)-gelsemiol (**81**)的对映选择性全合成(Scheme 17b)。

甲苯双加氧酶(toluene dioxygenase, TDO)催化的芳烃不对称双羟化反应^[38]所得到的产物手性环己二烯-*cis*-二醇是一种重要的手性合成子,被广泛地应用于天然产物和手性药物分子的合成中^[39]。尽管有关它的酶催化合成和应用研究取得了长足的发展,但它的化学不对称合成一直是有机合成化学中的一个难点。2019 年,蔡泉课题组^[40]基于 2-吡喃酮的 Diels-Alder 反应和逆 Diels-Alder 反应,发展了一种两步合成的策略,高效地实现了手性环己二烯-*cis*-二醇的化学催化不对称合成(Scheme 18a)。在三氟甲磺酸镱和五氟苯基取代的 BINOL 配体(R)-L4 的催化下,3-酯基-2 吡喃酮 **82** 与 1,3-二氧杂环戊烯 **83** 的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应可以以较高的产率和较高的对映选择性得到 *endo*

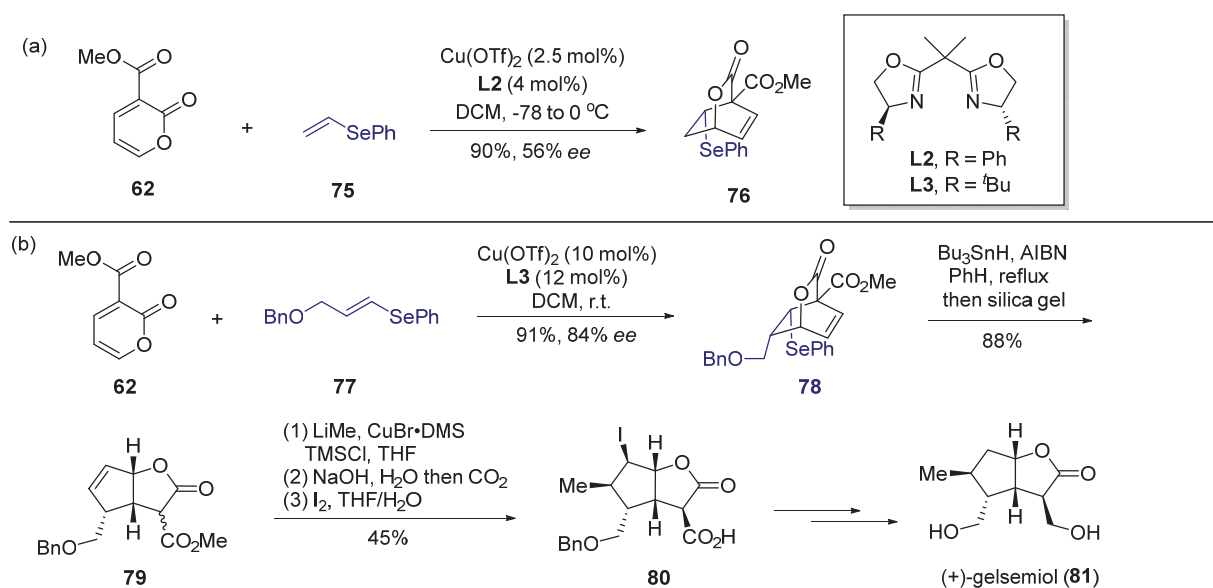


图式 15 2-吡喃酮的首例不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应

Scheme 15 First examples of IEDDA reactions of 2-pyrone



图式 16 骨钙三醇的不对称合成
Scheme 16 Asymmetric total synthesis of calcitriol



图式 17 铜催化的 2-吡喃酮与烯基硒基醚的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应
Scheme 17 Cu-catalyzed asymmetric IEDDA reaction of 2-pyrones and vinylselenides

型桥环内酯产物 **84**。随后, 化合物 **84** 在氯苯回流的条件下得到 *ee* 值保留的手性环己二烯-*cis*-二醇衍生物 **85**。该方法具有非常好的底物普适性, 2-吡喃酮的酯基、C(4)位、C(5)位均能容忍各种不同的取代基, 反应均能取得不错的结果。有趣的是, 当使用 C(6)位取代的吡喃酮为底物时, 在标准的 Diels-Alder 反应条件下, 该反应能一步得到目标产物。密度泛函理论(DFT)计算表明, C(6)位取代基的引入能显著的降低逆 Diels-Alder 反应脱除二氧化碳的能垒, 从而实现环己二烯-*cis*-二醇一步合成。为了进一步验证该合成方法在合成中的应用价值, 作者

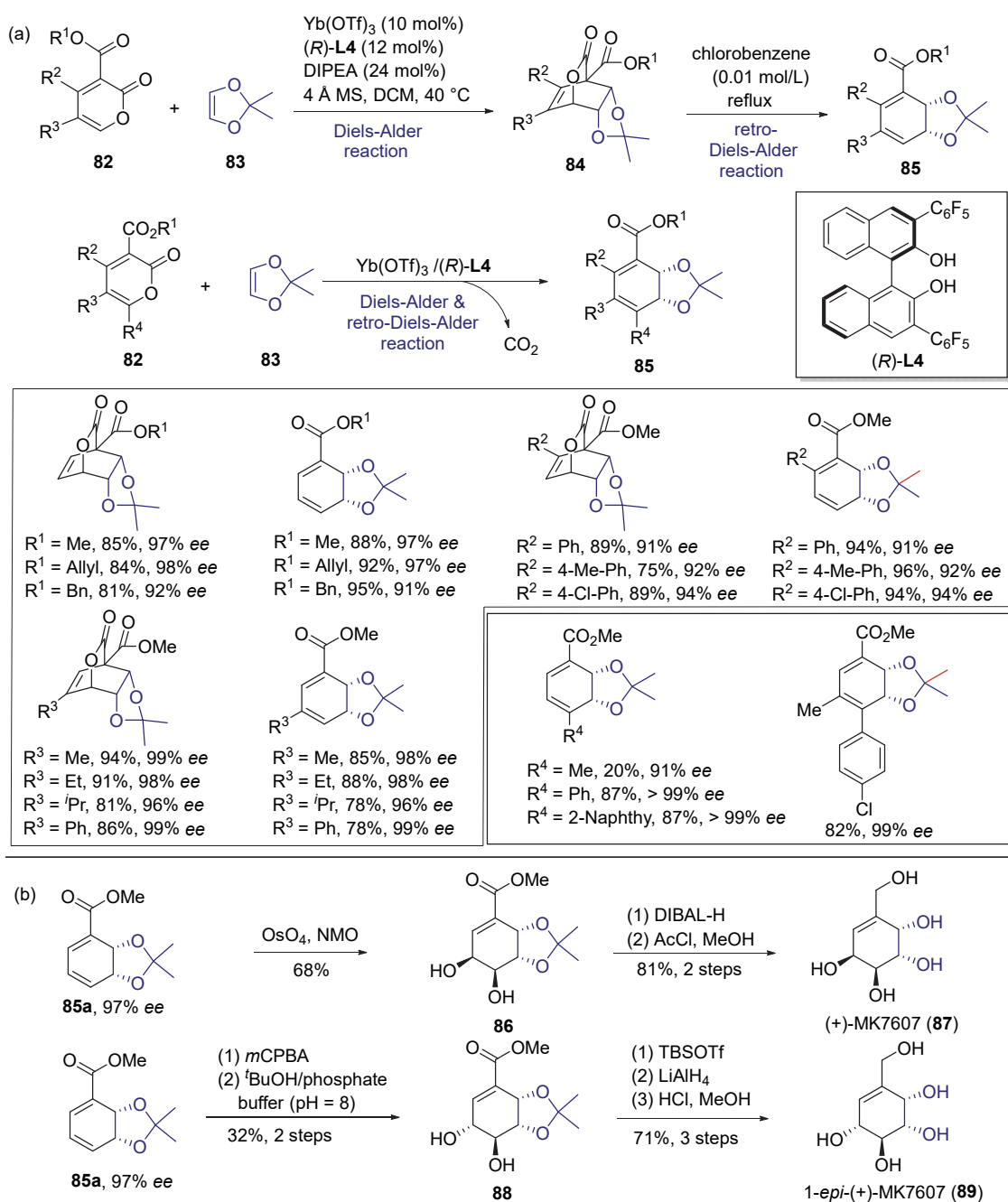
利用 97% *ee* 值的产物 **85a** 为起始原料, 经过三步和五步反应分别实现了活性伪糖天然产物(+)-MK7607 和它的差向异构体 1-*epi*-(+)-MK7607 的对映选择性合成 (Scheme 18b)。

cis-十氢合萜是一种重要的结构单元, 广泛地存在于天然产物及药物分子中^[41]。目前, 构建 *cis*-十氢合萜的方法主要包括 Robinson 环化/氢化合成, 以及正电子需求的 Diels-Alder 反应等策略^[42]。2020 年, 蔡泉课题组^[43]利用 2-吡喃酮的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应, 发展了一种合成手性 *cis*-十氢合萜的新策略。如

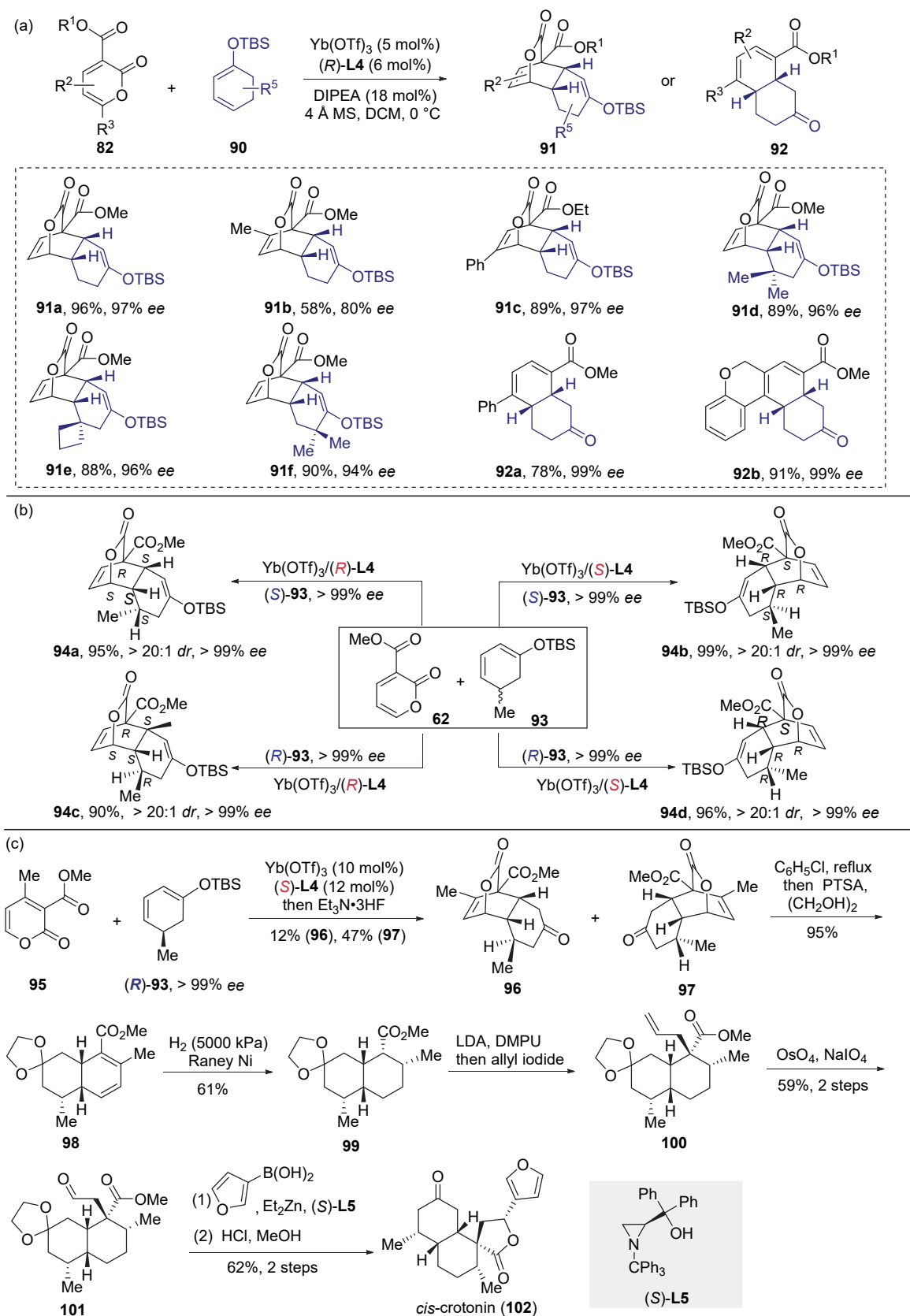
Scheme 19a 所示, 在 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 和手性 BINOL 配体 (*R*)-**L4** 的催化下, 3-酯基-2-吡喃酮 **82** 与环己二烯基硅醚 **90** 的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应能以较高的产率和对映选择性得到高度官能团化的 *cis*-十氢合萘产物. 该反应条件温和、立体选择性高, 且对各种取代的 2-吡喃酮和环己二烯基硅醚均有很好的底物普适性, 为取代的 *cis*-十氢合萘的合成提供了新思路. 此外, 由于该不对称催化体系具有很好的手性控制, 因此它可以通过调节手性环己二烯硅醚上取代基以及 BINOL 配体的绝对构型, 实现含有五个连续手性中心的 *cis*-十氢合

萘的立体发散性合成, 四种异构体均能取得优异的立体选择性控制(Scheme 19b). 利用该立体发散性合成策略, 作者以 4-甲基取代的吡喃酮 **95** 和环己二烯基硅醚 (*R*)-**93** 为底物, (*S*)-**L4** 为配体, 实现了桥环内酯 **97** 的立体选择性合成, 再经过后续的转化, 最终以七步实现了萜类天然产物 *cis*-crotonin (**102**) 的全合成(Scheme 19c).

2-吡喃酮与炔烃在热条件下的 Diels-Alder/逆 Diels-Alder 串联反应是合成苯环的有效方法. 最近, 蔡泉与杨丽敏等^[44]报道了一种铜催化的 2-吡喃酮与炔烃的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应/逆 Diels-Alder 反应,



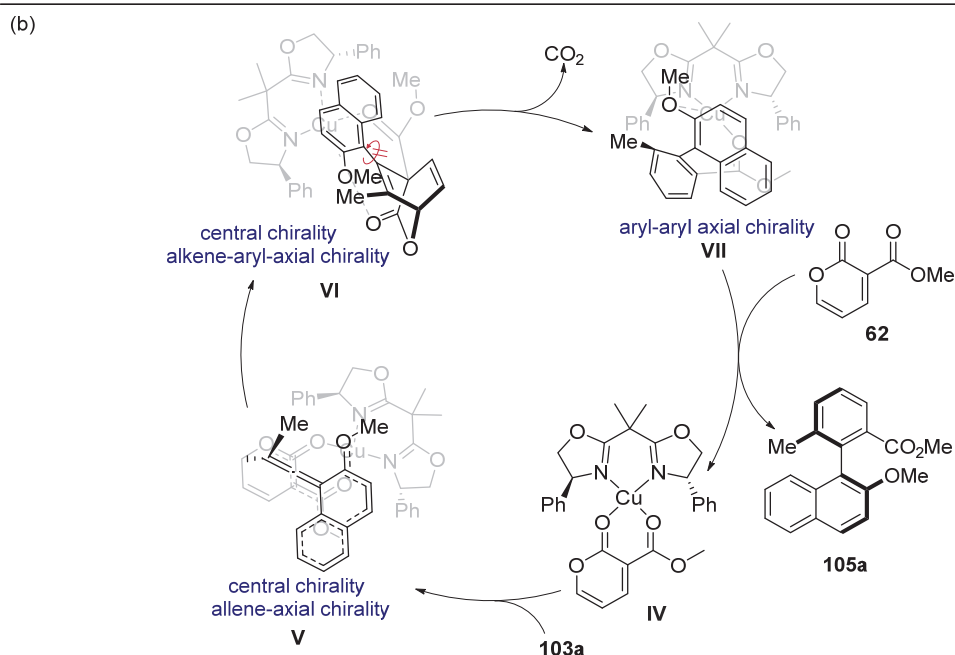
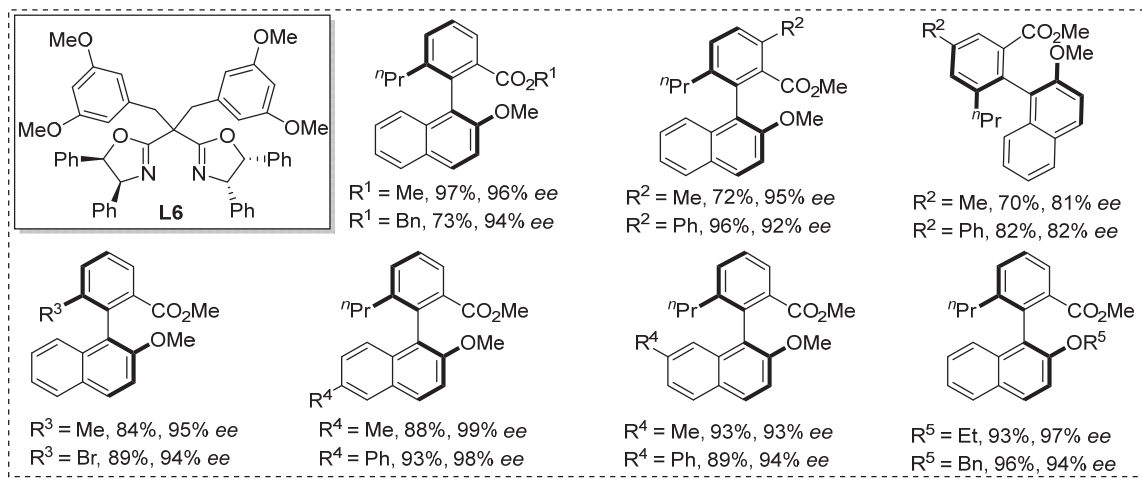
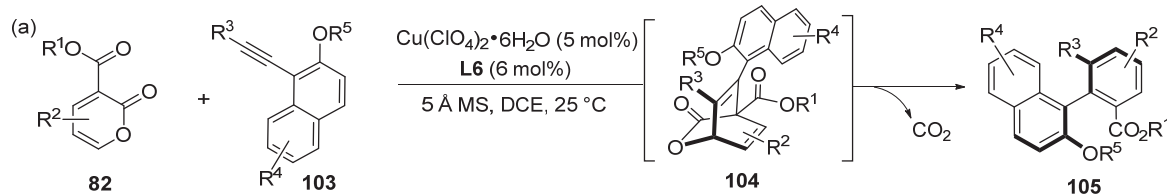
图式 18 手性环己二烯-*cis*-二醇的对映选择性合成
Scheme 18 Asymmetric synthesis of arene *cis*-dihydrodiols

图式 19 *cis*-十氢合萘的不对称合成Scheme 19 Asymmetric synthesis of *cis*-decalins

实现了轴手性联芳基化合物的高效对映选择性合成 (Scheme 20a). 在三氟甲磺酸铜和边臂修饰的双噁唑啉配体 **L6** 的催化下, 3-酯基-2-吡喃酮 **82** 与 2-烷氧基-1-萘炔 **103** 的不对称 Diels-Alder/逆 Diels-Alder 反应对各种取代的 2-吡喃酮和 1-萘炔底物具有较好的普适性, 实现了各种多取代联芳基酯的高对映选择性合成. 为了研究反应的机理, 作者利用密度泛函理论(DFT)计算对反应机理进行了研究. 计算的结果表明: 在铜催化下, 1-萘炔 **103** 对 2-吡喃酮 **62** 进行亲核进攻, 得到

同时具有中心手性和联烯轴手性的亚甲基萘醌(VQM)中间体 **V**; 该中间体发生环化反应, 将联烯轴手性转移至烯炔-芳基轴手性, 得到含有中心手性和烯炔-芳基轴手性的桥环内酯中间体 **VI**; 随后, **VI** 在芳构化驱动力和铜的催化下, 发生协同的逆 Diels-Alder 反应脱除二氧化碳, 将烯炔-芳基轴手性转移至芳基-芳基轴手性, 得到最终联芳基产物 **105a** (Scheme 20b).

以上 2-吡喃酮的反电子需求的 Diels-Alder 反应均



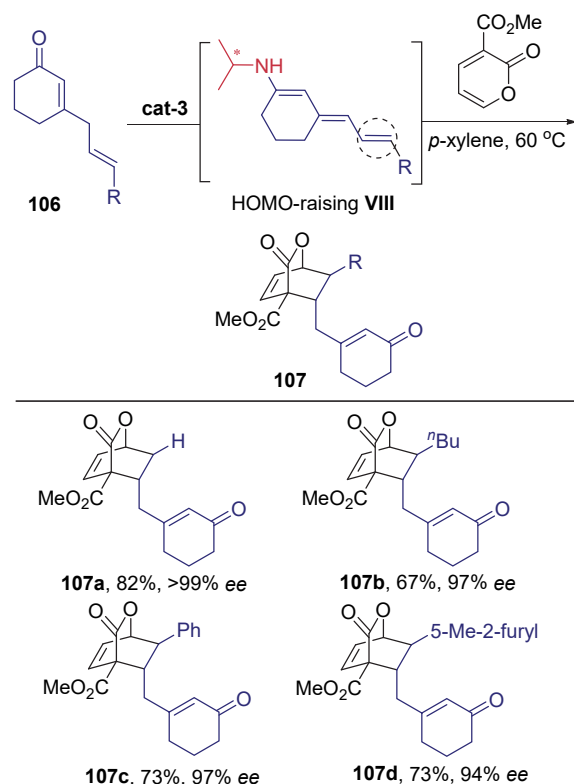
图式 20 轴手性联芳基化合物的不对称合成
Scheme 20 Asymmetric synthesis of axially chiral biaryls

是通过手性 Lewis 酸活化缺电子的 2-吡喃酮, 降低双烯体的 LUMO 轨道能量, 实现其与富电子烯烃的反应. 该反应活化模式相对较为单一, 限制了该反应的进一步拓展. 因此, 发展新型反应活化模式具有重要的研究意义. 2018 年, 陈应春课题组^[45]利用手性伯胺 **cat-3** 活化环状 2,5-二烯酮 **106**, 形成延伸型三烯胺中间体 **VIII**. 该中间体具有较高的 HOMO 轨道能量, 其远端的 δ,ϵ -双键能作为亲双烯体选择性的与缺电子 2-吡喃酮发生不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应, 从而以较高的产率和对映选择性得到双环内酯产物 **107** (Scheme 21).

在此基础上, 2020 年, Snyder 课题组^[46]对该反应模式进行了进一步的拓展. 他们利用手性脯氨酸衍生物 **cat-9** 为二级胺催化剂, 实现了 5-酯基-2-吡喃酮 **108** 与简单不饱和醛 **109** 的不对称反电子需求的 Diels-Alder 反应 (Scheme 22). 在该反应中, α,β -不饱和醛与二级胺形成二烯胺中间体, 醛的 β,γ -位被活化, 从而区域选择性地作为亲双烯体参与 Diels-Alder 反应. 该反应具有非常好的底物适用性: 当底物是环状的不饱和醛时, 随着环的增大, 反应的对映选择性逐渐降低, 但非对映选择性会逐渐提高; 对于含有不同芳环取代基的底物时, 也能得到不错的产率和对映选择性; 另外, 不同吸电子的 2-吡喃酮也有很好的底物普适性. 值得指出的是, 该反应实现了一系列带有季碳手性中心的 [2,2,2] 桥环内酯 **110** 的高效对映选择性合成, 因此有望在复杂天然产物的合成中得到应用.

3 总结与展望

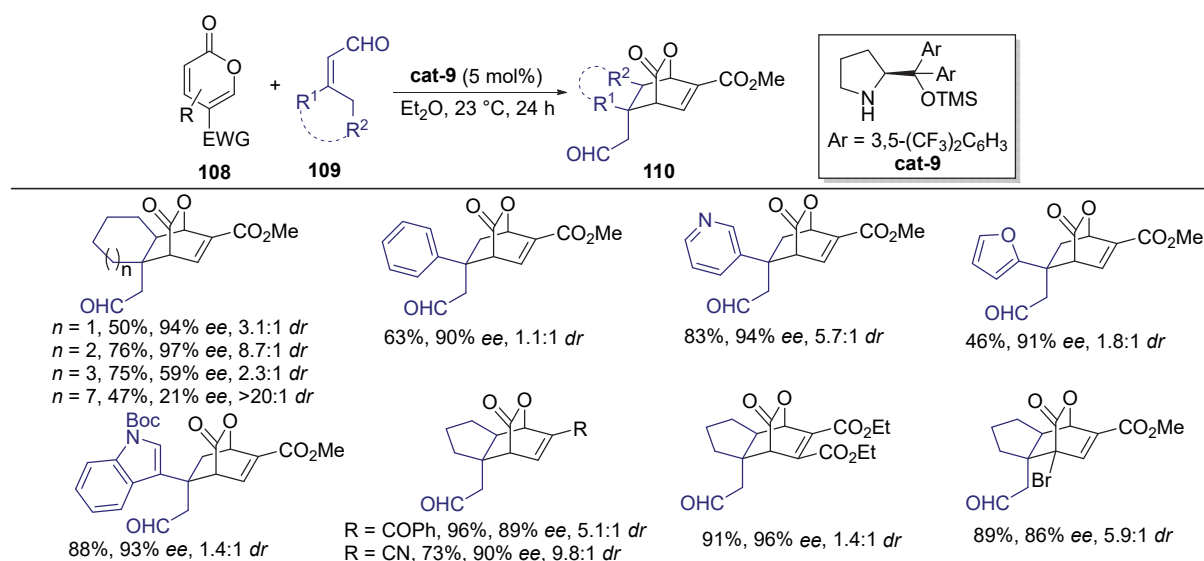
综述了近年来 2-吡喃酮的催化不对称 Diels-Alder



图式 21 2-吡喃酮与环状 2,5-二烯酮的不对称 Diels-Alder 反应

Scheme 21 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrones with cyclic 2,5-dienones

反应及其在合成应用方面的一些重要研究进展. 这些研究成果表明这类反应是合成多官能团化手性六碳环的有效方法, 在生物活性天然产物的合成中展现出较大的应用潜力. 但是, 这类反应的研究中仍存在一些挑战性



图式 22 2-吡喃酮与 α,β -不饱和醛的不对称 Diels-Alder 反应

Scheme 22 Asymmetric Diels-Alder reactions of 2-pyrones with α,β -unsaturated aldehydes

的问题. 首先, 反应的活化模式相对单一, 一般采用 Lewis 酸活化 2-吡喃酮双烯体, 或使用有机催化剂活化亲双烯体. 其次, 亲双烯体一般局限于一些易被活化的富电子或缺电子的烯烃, 电中性的烯烃到目前为止还未得到成功的应用. 因此, 这类反应有待进一步更加深入地研究和探索. 其中, 发展新型的催化体系和反应模式, 实现非活化烯烃与 2-吡喃酮的催化不对称 Diels-Alder 反应是该领域今后重要的发展方向, 为传统的 Diels-Alder 反应研究注入新活力.

References

- [1] Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 460, 98.
- [2] (a) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 17.
(b) Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1650.
(c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T. M.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
- [3] Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 490, 257.
- [4] (a) Afarinkia, K.; Vinader, V.; Nelson, T. D.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9111.
(b) Cai, Q. *Chin. J. Chem.* **2019**, 37, 946.
(c) Huang, G.; Kouklovsky, C.; de la Torre, A. *Chem.-Eur. J.* **2021**, 27, 4760.
- [5] Watt, D. S.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 4651.
- [6] (a) Nicolaou, K. C.; Liu, J. J.; Hwang, C.-K.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1118.
(b) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Guy, R. K.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1997**, 367, 630.
- [7] Baran, P. S.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3908.
- [8] Shim, I.-J.; Choi, E.-S.; Cho, C.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2303.
- [9] Smith, M. W.; Synder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12964.
- [10] Yu, X.; Xiao, L.; Wang, Z.; Luo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 3440.
- [11] Okamura, H.; Nakamura, Y.; Iwagawa, T.; Nakatani, M. *Chem. Lett.* **1996**, 193.
- [12] Shen, J.; Tan, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3229.
- [13] Wang, Y.; Li, H.; Wang, Y.-Q.; Liu, Y.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6364.
- [14] Singh, R. P.; Bartelson, K.; Wang, Y.; Su, H.; Lu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2422.
- [15] Soh, J. Y.-T.; Tan, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6904.
- [16] Bartelson, K. J.; Singh, R. P.; Foxman, B. M.; Deng, L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1940.
- [17] Singleton, D. A.; Thomas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 9357.
- [18] Shi, L.-M.; Dong, W.-W.; Tao, H.-Y.; Dong, X.-Q.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4532.
- [19] Suzuki, T.; Watanabe, S.; Kobayashi, S.; Tanino, K. *Org. Lett.* **2017**, 19, 922.
- [20] Toyota, M.; Yoshida, T.; Kan, Y.; Takaoka, S.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4745.
- [21] Zhao, P.; Beaudry, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10500.
- [22] Adolf, W.; Hecker, E. *Isr. J. Chem.* **1977**, 16, 75.
- [23] Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, 83, 770.
- [24] (a) Wender, P. A.; Kogen, H.; Lee, H. Y.; Munger, J. D., Jr.; Wilhelm, R. S.; Williams, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8957.
(b) Wender, P. A.; McDonald, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4956.
(c) Wender, P. A.; Rice, K. D.; Schnute, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7897.
- (d) Wender, P. A.; Jesudason, C. D.; Nakahira, H.; Tamura, N.; Tebbe, A. L.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12976.
- (e) Wender, P. A.; Kee, J.-M.; Warrington, J. M. *Science* **2008**, 320, 649.
- [25] Lee, K.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5590.
- [26] Kawamura, S.; Chu, H.; Felding, J.; Baran, P. S. *Nature* **2016**, 532, 90.
- [27] (a) Tong, G.; Liu, Z.; Li, P. *Chem* **2018**, 4, 2944.
(b) Tong, G.; Ding, Z.; Liu, Z.; Ding, Y.-S.; Xu, L.; Zhang, H.; Li, P. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4813.
(c) Ding, Z.; Liu, Z.; Tong, G.; Hu, L.; He, Y.; Bao, Y.; Lei, Z.; Zhang, H.; Li, P. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 1862.
- [28] Yu, T.; Sun, Y.; Tu, C.; Chen, T.; Fu, S.; Liu, B. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 7177.
- [29] (a) Asaba, T.; Katoh, Y.; Urabe, D.; Inoue, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 14457.
(b) Urabe, D.; Asaba, T.; Inoue, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, 89, 1137.
(c) Hashimoto, S.; Katoh, S.; Kato, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 16420.
- [30] Hirose, A.; Watanabe, A.; Ogino, K.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 12387.
- [31] (a) Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1984**, 23, 876.
(b) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.
(c) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580.
- [32] Markó, I. E.; Evans, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2771.
- [33] Posner, G. H.; Eydoux, F.; Lee, J. K.; Bull, D. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7541.
- [34] (a) Lythgoe, B. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, 449.
(b) Kocienski, P. J.; Lythgoe, B. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 1400.
- [35] Markó, I. E.; Warriner, S. L.; Augustyns, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3123.
- [36] Liao, S.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2260.
- [37] Burch, P.; Binaghi, M.; Scherer, M.; Wentzel, C.; Bossert, D.; Eberhardt, L.; Neuburger, M.; Scheiffele, P.; Gademann, K. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 19, 2589.
- [38] (a) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, 7, 2653.
(b) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Schuld, C. L.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, 7, 3795.
- [39] (a) Duchek, J.; Adams, D. R.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4223.
(b) Reed, J. W.; Hudlicky, T. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 674.
(c) Hudlicky, T. *ACS Omega* **2018**, 3, 17326.
- [40] Liang, X.-W.; Zhao, Y.; Si, X.-G.; Xu, M.-M.; Tan, J.-H.; Zhang, Z.-M.; Zheng, C.-G.; Zheng, C.; Cai, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 14562.
- [41] For selected reviews, see:
(a) Li, G.; Kusari, S.; Spiteller, M. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, 31, 1175.
(b) Schnermann, M. J.; Shenvi, R. A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 543.
- [42] (a) Singh, V.; Iyer, S. R.; Pal, S. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9197.
(b) Dhambri, S.; Mohammad, S.; Nguyen Van Buu, O.; Galvani, G.; Meyer, Y.; Lannou, M.-I.; Sorin, G.; Ardisson, J. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 841.
- [43] Si, X.-G.; Zhang, Z.-M.; Zheng, C.-G.; Li, Z.-T.; Cai, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 18412.
- [44] Xu, M.-M.; You, X.-Y.; Zhang, Y.-Z.; Lu, Y.; Yang, L.-M.; Cai, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 8993.
- [45] Zhou, Y.; Zhou, Z.; Du, W.; Chen, Y. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 382 (in Chinese).
(周远春, 周志, 杜玮, 陈应春, 化学学报, **2018**, 76, 382.)
- [46] Cole, C.; Fuentes, L.; Snyder, S. A. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 2175.

(Lu, Y.)