

供体-受体氮杂环丙烷碳-碳键断裂的环加成反应研究进展

陈祖良^{*,a} 魏颖静^a 张俊良^{*,b}^(a) 宜春学院化学与生物工程学院 江西宜春 336000^(b) 复旦大学化学系 上海 200438

摘要 氮杂环丙烷有两种不同的开环方式: 一种是碳-氮键断裂开环, 另一种是碳-碳键断裂开环. 其中, 氮杂环丙烷以碳-氮键断裂的反应已经有很多综述报道. 主要概述了近二十年来供体-受体(Donor-Acceptor, D-A)氮杂环丙烷以碳-碳键断裂的环加成反应研究进展. 在合适催化剂作用下, D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂开环形成亚胺叶立德, 该叶立德可以和醛、亚胺、烯烃、炔烃和吲哚等发生[3+n]环加成反应.

关键词 D-A 氮杂环丙烷; 碳-碳键断裂; 环加成反应; 亚胺叶立德

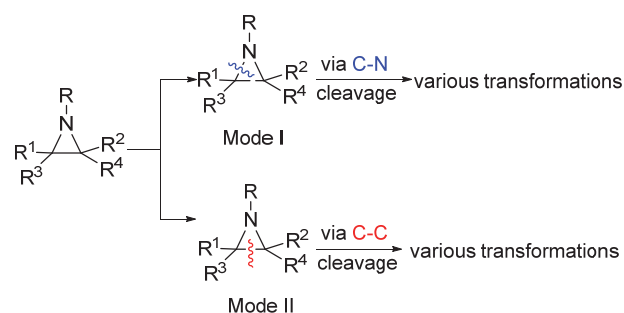
Recent Advances in Cycloaddition Reactions of Donor-Acceptor Aziridines via Carbon-Carbon Bond Cleavage

Chen, Zuliang^{*,a} Wei, Yingjing^a Zhang, Junliang^{*,b}^(a) College of Chemistry and Bio-engineering, Yichun University, Yichun, Jiangxi 333600^(b) Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200438

Abstract There are two different ring-opening modes of aziridines: ring-opening of aziridines via carbon-nitrogen bond cleavage, and ring-opening of aziridines via carbon-carbon bond cleavage. Among them, the reaction of aziridines via carbon-nitrogen bond cleavage has been reported in many reviews. The cycloaddition reactions of donor-acceptor (D-A) aziridines via carbon-carbon bond cleavage in recent 20 years are mainly summarized. Under some proper catalysts, the ring-opening of D-A aziridines via carbon-carbon bond cleavage yield azomethine ylides, which can undergo [3+n] cycloaddition reaction with aldehydes, imines, alkenes, alkynes, indoles *etc.*

Keywords D-A aziridines; carbon-carbon bond cleavage; cycloaddition reaction; azomethine ylide

氮杂环丙烷及其衍生物广泛存在于许多药物或者生物活性分子中^[1]. 此外, 氮杂环丙烷在有机合成化学领域也是一类非常有用的有机合成砌块, 这类分子可以广泛应用于各种新颖的有机分子骨架的构建. 氮杂环丙烷化合物属于张力小环的一种, 本身具有较高的环张力. 因此, 氮杂环丙烷化合物具有很高的反应活性. 理论上, 氮杂环丙烷有两种不同的断键方式: 碳-碳键断裂或者碳-氮键断裂(Scheme 1). 目前研究比较成熟的主要是氮杂环丙烷以碳-氮键断裂, 继而与各种亲核试剂或者与亲偶极体发生化学反应, 这类反应已经有大量综述文献报道^[2], 本综述不再阐述. 然而, 对于另外一种氮杂环丙烷以碳-碳键断裂参与的化学反应的综述却未见报道.



图式 1 氮杂环丙烷两种不同断键方式

Scheme 1 Two different ring-opening modes of aziridines

供体-受体(Donor-Acceptor)氮杂环丙烷(通常简称为 D-A 氮杂环丙烷)是在氮杂环丙烷邻位的两个碳原子上分别引入供电子基团(Donor, 通常是芳基)和缺电子

* Corresponding authors. E-mail: zai81789@163.com; junliangzhang@fudan.edu.cn

Received March 17, 2023; revised April 27, 2023; published online May 15, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21861041).

国家自然科学基金(No. 21861041)资助项目.

(接受电子)基团(Acceptor, 通常是偕二酯基), 使氮杂环丙烷的反应活性大大增加, 该类化合物在路易斯酸或者质子酸的催化下可以发生碳-碳键断裂形成亚胺叶立德中间体. 该中间体可以被一系列的亲偶极子, 比如醛、亚胺、烯炔、炔炔和吡啶等捕获发生 $[3+n]$ 环加成反应, 从而生成相应的含氮杂环化合物. 将基于D-A氮杂环丙烷通过碳-碳键断裂的方式参与的环加成反应进行简要综述.

1 D-A 氮杂环丙烷参与的 $[3+2]$ 环加成反应

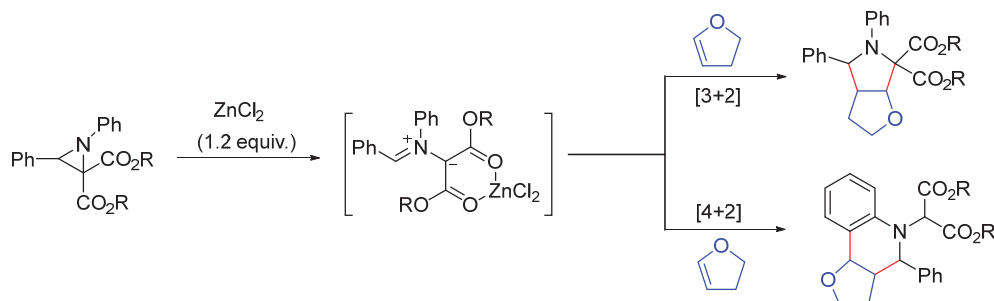
1.1 D-A 氮杂环丙烷和烯炔或炔炔的 $[3+2]$ 环加成反应

早在 1978 年, Carrie 小组^[3]通过一系列核磁共振测试实验发现, 偕二酯基取代的氮杂环丙烷在 LiClO_4 作用下能发生碳-碳键断裂. 然而, 在接下来的几十年里, 这一现象都被有机化学家所遗忘. 直到 2004 年, 美国 Johnson 小组^[4]报道了在 ZnCl_2 促进下, 实现了 D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂形成亚胺叶立德中间体, 该中间体被富电子烯炔捕捉从而生成相应的环加成产物. 该研究具有重要意义, 但遗憾的是, 该反应需要用到 1.2 equiv. ZnCl_2 作为促进剂(Scheme 2).

直到 2011 年, 张俊良小组^[5]报道了在温和的条件下, 使用催化量的路易斯酸 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 可以催化 D-A 氮杂

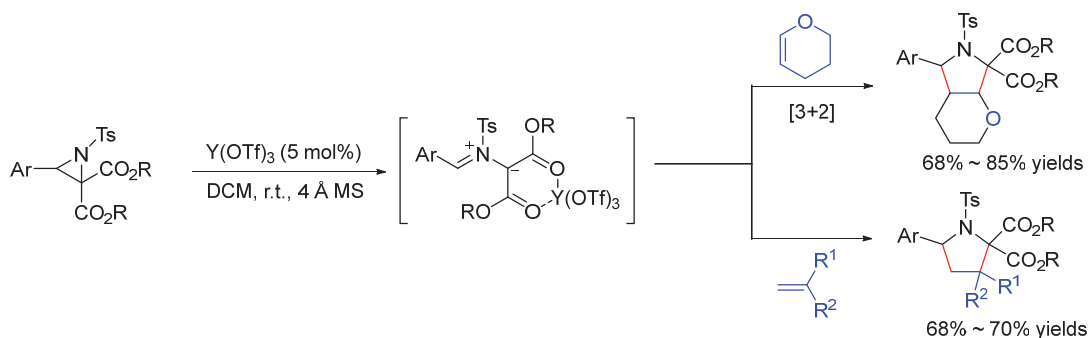
环丙烷通过 C—C 键断裂与富电子 3,4-二氢吡喃发生 $[3+2]$ 环加成反应, 从而合成四氢吡咯类衍生物的反应(Scheme 3). 反应的广普性研究表明, 无论是哪种芳香基取代的 D-A 氮杂环丙烷, 均能以中等到良好的收率得到环加成产物四氢吡咯类衍生物. 另外, 对于非环状烯炔, 该类底物也可以和 D-A 氮杂环丙烷发生环加成反应(Scheme 3). 在此基础上, 该小组对反应可能的机理提出了解释: 最初, 路易斯酸 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 与氮杂环丙烷上的酯基结合生成中间体 **IA**. 接下来 **IA** 直接发生 C—C 键断裂生成金属配位的亚胺叶立德中间体 **IB**, 如果体系中含有微量水, 该中间体容易分解生成副产物 $\text{TsNH-CH}(\text{CO}_2\text{R})_2$. 如果体系中加入了分子筛除去微量水, 该中间体可以被富电子 3,4-二氢吡喃进攻生成中间体 **IC**, 随后发生分子内关环得到环加成产物 **2**, 并使催化剂再生(Scheme 4).

2017 年, 王忠文小组^[6]报道了 D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂的分子内环加成反应. 在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 或 SnCl_4 催化下, D-A 氮杂环丙烷生成亚胺叶立德, 该叶立德和分子内的共轭二烯发生 $[3+2]$ 环加成反应, 从而构建一系列结构复杂的氮杂 $[n.2.1]$ 桥环骨架. 值得一提的是, 除了芳基取代的氮杂环丙烷和分子内共轭二烯发生环加成外, 烷基取代的氮杂环丙烷也可以发生分子内环加成反应(Scheme 5).



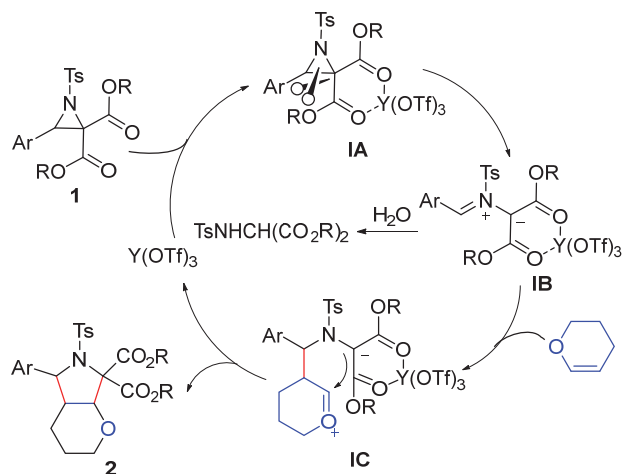
图式 2 路易斯酸促进下 D-A 氮杂环丙烷碳-碳键断裂

Scheme 2 Lewis acid-promoted carbon-carbon bond cleavage of D-A aziridines



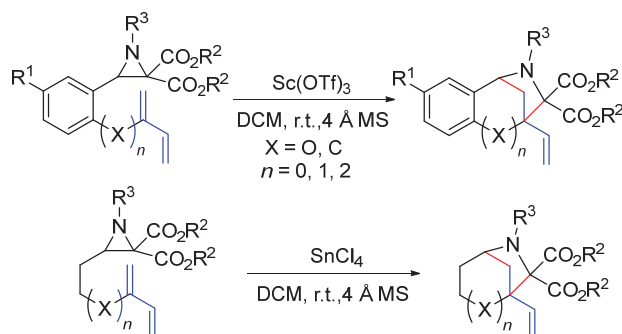
图式 3 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和烯炔的 $[3+2]$ 环加成反应

Scheme 3 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ -catalyzed $[3+2]$ cycloaddition reaction of D-A aziridines with alkenes



图式 4 D-A 氮杂环丙烷和烯烃的[3+2]环加成反应的可能反应机理

Scheme 4 Plausible mechanism of [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with alkenes

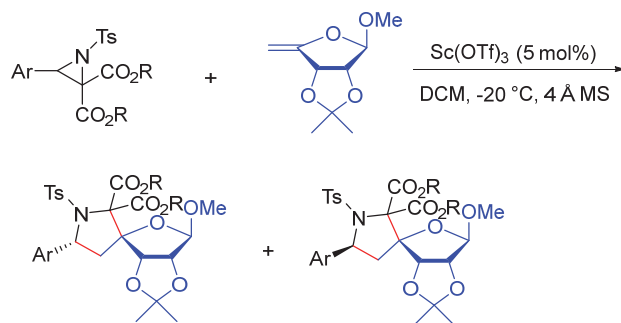


图式 5 路易斯酸催化下 D-A 氮杂环丙烷和共轭二烯的分子内[3+2]环加成反应

Scheme 5 Lewis acid-catalyzed intramolecular [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with conjugated dienes

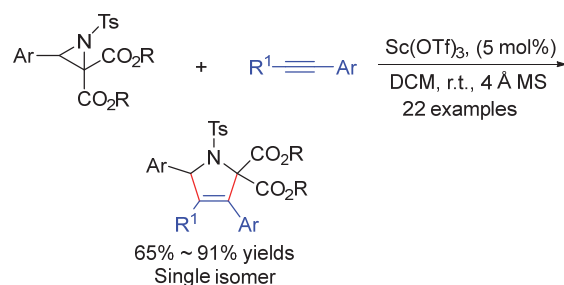
最近, 罗永春/徐鹏飞小组^[7]实现了在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化下, D-A 氮杂环丙烷和糖类化合物衍生的手性烯烃的[3+2]环加成反应, 构建了一系列手性含氮螺糖苷骨架, 这类骨架具有广泛的药理作用. 比如螺旋藻苷衍生物在检测抗病毒和抗癌药物方面具有临床价值(Scheme 6).

炔烃在有机合成化学中是非常常见而且有用的合成砌块, 可以被用来合成各种有机化合物或者高分子聚合物. 炔烃也可以用于 D-A 氮杂环丙烷的环加成反应中. 2011 年, 张俊良小组^[8]报道了在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化下 D-A 氮杂环丙烷碳-碳键断裂和富电子炔烃的[3+2]环加成反应, 以非常优秀的选择性和高达 91% 的收率得到 2,5-二氢吡咯类化合物(Scheme 7). 此外, 该小组还对不对称催化的环加成反应进行了初步探索, 利用商业可得的手性三齿配体 Pybox 和路易斯复配, 然后催化该反应, 能以 70% *ee* 值得到手性环加成产物.



图式 6 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和手性烯烃的[3+2]环加成反应

Scheme 6 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with methylene *exo*-glycols



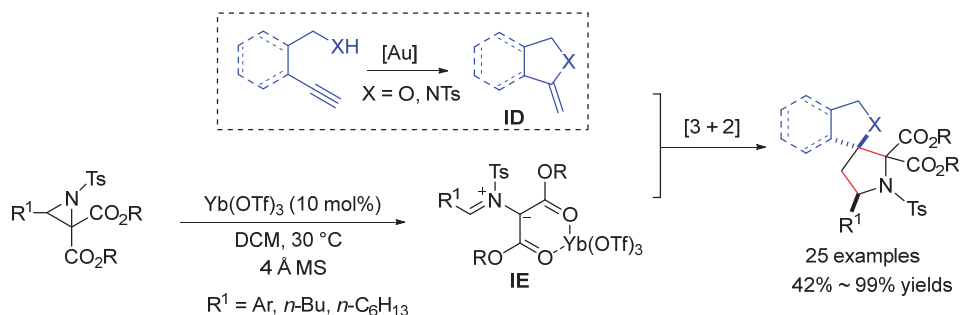
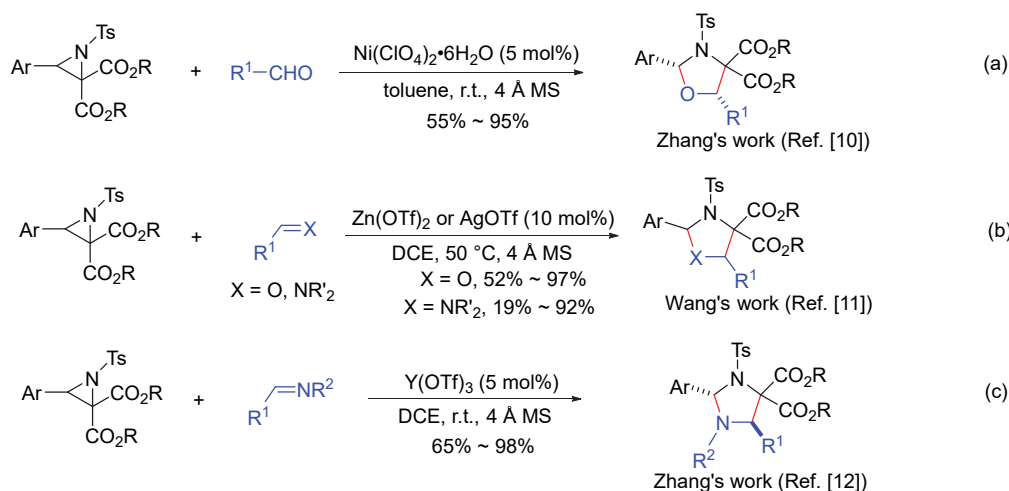
图式 7 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和炔烃的[3+2]环加成反应

Scheme 7 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ -catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with alkynes

五年后, 徐政虎小组^[9]报道了在金和三氟甲磺酸铯催化下 D-A 氮杂环丙烷和炔醇/胺的[3+2]环加成反应. 炔醇/胺在 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ 催化下发生分子内环化生成环状烯炔中间体 **ID**, 与此同时, D-A 氮杂环丙烷在 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化下发生碳-碳键断裂形成金属配位的亚胺叶立德 **IE**, 两种中间体发生[3+2]环加成反应生成一系列取代的含氮螺环化合物. 底物普适性研究表明, D-A 氮杂环丙烷的供体(Donor)既可以是各种类型的芳基, 也可以是烷基. 当氮杂环丙烷上的 R^1 是正丁基或正己基时, 以 48%~53% 的收率得到相应的含氮螺环产物(Scheme 8).

1.2 D-A 氮杂环丙烷和醛或亚胺类化合物的[3+2]环加成反应

2011 年, 张俊良小组^[10]报道了在 $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化下, D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂与醛的[3+2]环加成反应. 该反应在室温条件下, 以甲苯作溶剂, 4 Å MS 为添加剂, 取得了高的非对映选择性和区域选择性, 以中等到优秀的产率得到相应的环加成产物(Scheme 9a). 在对醛底物的拓展中发现, 富电子芳香醛反应效果优于缺电子芳香醛; 而在对氮杂环丙烷底物的扩展中可以看出, 芳香氮杂环丙烷上苯环上的取代基无论是吸电子还是给电子基团, 都能很好地兼容该环加成反应.

图式 8 Au/Yb(OTf)₃ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和炔醇/胺的[3+2]环加成反应Scheme 8 Au/Yb(OTf)₃-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with alkynyl alcohols/amines

图式 9 路易斯酸催化下 D-A 氮杂环丙烷和醛/亚胺的[3+2]环加成反应

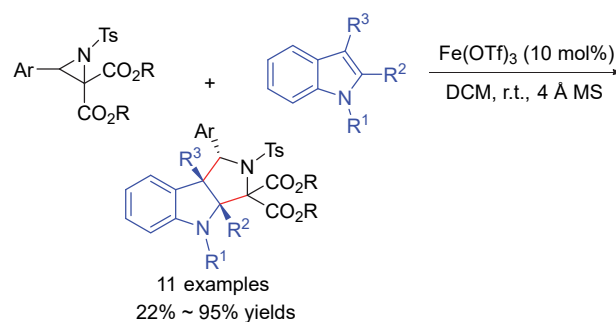
Scheme 9 Lewis Acid-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with aldehydes/imines

同年,王彦广小组^[11]也报道了 D-A 氮杂环丙烷和醛的环加成反应. 反应条件为: 温度升至 50 °C, 以 Zn(OTf)₂ 为催化剂. 该小组还把环加成反应的亲偶极子扩展至亚胺, 在 AgOTf 催化下, 该反应以 1,2-二氯乙烷 (DCE) 作溶剂, 在 50 °C 条件下反应, 所考察的 13 种底物均取得了中等到良好的收率 (Scheme 9b). 2012 年, 张俊良小组^[12]报道了在 Y(OTf)₃ 催化下, D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂与亚胺发生 [3+2] 环加成反应, 从而生成一系列多取代四氢咪唑类化合物. 该研究表明, 对不同的芳香亚胺底物普适性较好, 给电子和吸电子官能团取代的 *N*-苄基亚胺反应均可以中等到良好的收率得到目标产物 (Scheme 9c).

1.3 D-A 氮杂环丙烷和吲哚、腈、1,3,5-三嗪烷或烯酮亚胺类化合物的[3+2]环加成反应

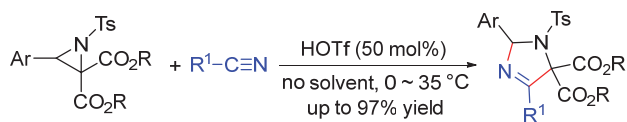
吲哚类化合物^[13]广泛存在于许多天然产物中, 既可以作为潜在的药物分子, 也可以进行一系列的化学转化, 是有机合成中非常有用的合成砌块. 2014 年, 游书力小组^[14]报道了在 Fe(OTf)₃ 催化下, D-A 氮杂环丙烷发生碳-碳键断裂, 与 2,3-二取代吲哚类化合物发生 [3+2] 环加成反应, 以中等到优秀的收率得到一系列取代的六

氢吡咯[3,4-*b*]咪唑类化合物. 反应广普性研究表明, D-A 氮杂环丙烷的供体是芳基时, 该反应能很好地发生; 如果把供体换成环己基时, 环加成反应不能进行 (Scheme 10).

图式 10 Fe(OTf)₃ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和吲哚的[3+2]环加成反应Scheme 10 Fe(OTf)₃-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with indoles

在偶极环加成反应中, 虽然腈类化合物相对于其他类型的亲偶极子来说, 反应活性没那么活泼, 但还是有许多研究小组陆续报道了腈类化合物和张应力小环的环

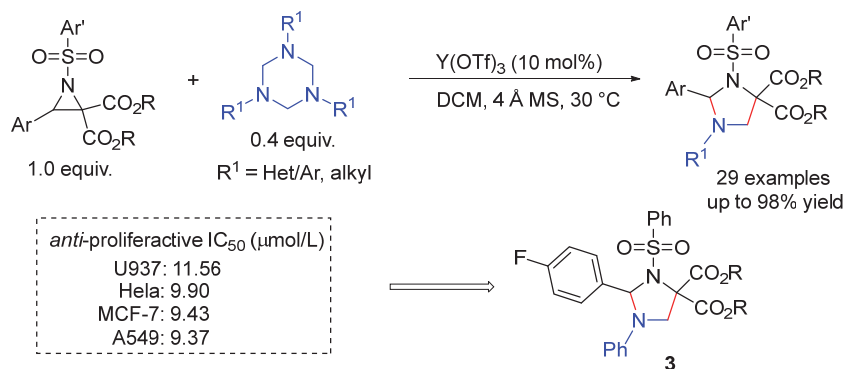
加成反应, 得到相应的环化产物. 例如, 王忠文小组^[15]报道了 D-A 环丙烷和腈类化合物在 0.5 equiv. HOTf 催化下的环加成反应. Pagenkopf 小组^[16]研究了在 SnCl₄ 促进下, D-A 环丁烷和腈类化合物的[4+2]环加成反应, 得到不同取代的四氢吡啶化合物. 2015 年, 钟国富小组^[17]报道了 D-A 氧杂环丙烷和腈类化合物在 0.5 equiv. HOTf 催化下的环加成反应, 生成相应的噁唑啉化合物. 最近, 蒋宇扬小组^[18]报道了 D-A 氮杂环丙烷在 0.5 equiv. 的 HOTf 催化下发生碳-碳键断裂与腈类化合物的[3+2]环加成反应, 以中等到优秀的收率得到一系列取代的 2-咪唑啉化合物(Scheme 11). 底物扩展研究表明, 无论是芳基还是烷基取代的腈类化合物, 该反应都能很好地发生. 不过当腈类化合物是乙腈时, 只有 20% 的收率得到相应的环加成产物.



图式 11 HOTf 催化下 D-A 氮杂环丙烷和腈类化合物的[3+2]环加成反应

Scheme 11 HOTf-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with nitriles

1,3,5-三嗪类化合物作为亚胺的等当体已经被用于各种环加成反应中. 2017 年, Werz 小组^[19]报道了 D-A 环丙烷和 D-A 环丁烷分别与 1,3,5-三嗪类化合物的环加成反应, 得到各种取代的吡咯或哌啶类化合物. 2021 年, 蒋宇扬小组^[20]报道了 D-A 氮杂环丙烷在 Y(OTf)₃ 催化下发生碳-碳键断裂和 1,3,5-三嗪类化合物的[3+2]环加成反应, 以 39%~98% 的产率得到各种取代的咪唑啉类化合物. 接下来他们还对各种取代的咪唑啉产物进行了生物活性筛选, 最终结果表明, 咪唑啉化合物 **3** 表现出优秀的生物活性(Scheme 12). 该小组还对反应的机理进行了初步研究, 手性的 D-A 氮杂环丙烷(97% ee



图式 12 Y(OTf)₃ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和 1,3,5-三嗪类化合物的[3+2]环加成反应

Scheme 12 Y(OTf)₃-catalyzed [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with 1,3,5-triazinanes

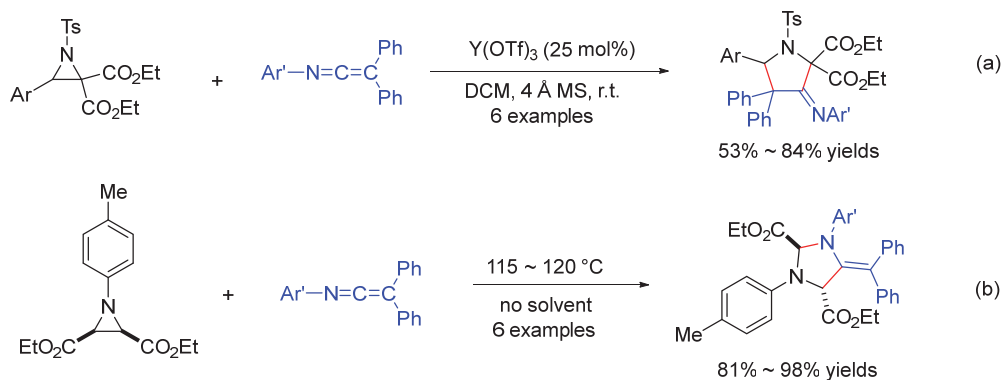
值)在标准条件下和 1,3,5-三嗪反应, 生成几乎外消旋的咪唑啉产物(3% ee 值). 基于上述实验结果, 他们提出了可能的反应机理, 该机理与张俊良小组^[5,12]报道的基于 D-A 氮杂环丙烷[3+2]环加成反应的机理类似.

烯酮亚胺是一种含有 N=C=C 结构的分子, 和联烯结构类似, 被广泛用于构建各类含氮杂环化合物的反应中. 2018 年, Vidal 小组^[21]报道了 D-A 氮杂环丙烷或 D-A 氧杂环丙烷分别和烯酮亚胺的[3+2]环加成反应. D-A 氮杂环丙烷在 25 mol% Y(OTf)₃ 催化下经碳-碳键断裂和烯酮亚胺反应, 以 53%~84% 的分离收率得到多取代的吡咯类化合物. 此外, 他们还研究了在高温和无溶剂条件下, 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂和烯酮亚胺的[3+2]环加成反应, 以 81%~98% 的收率得到多取代的咪唑啉化合物(Scheme 13). 从反应结果可以看出, 烯酮亚胺以 C=C 键还是 C=N 键参与反应, 主要取决于氮杂环丙烷的具体结构和反应条件. 该小组对烯酮亚胺以 C=C 键参与的环加成反应(Scheme 13a)进行了反应机理计算, 但是对烯酮亚胺以 C=N 键参与的反应(Scheme 13b)没有给出合理解释.

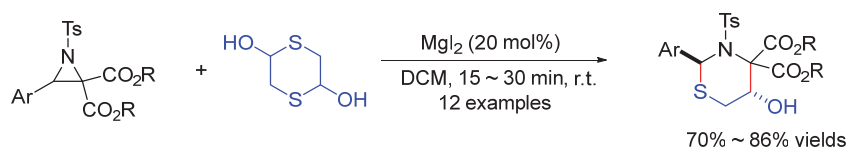
2 D-A 氮杂环丙烷参与的[3+3]环加成反应

2.1 D-A 氮杂环丙烷和 1,4-二硫-2,5-二醇的[3+3]环加成反应

1,4-二硫-2,5-二醇可以应用于[3+3]环加成反应以构建噻嗪化合物, 噻嗪化合物广泛存在于各类具有生物活性的天然产物中. 2017 年, Banerjee 小组^[22]报道了 D-A 氮杂环丙烷在 MgI₂ 催化下经碳-碳键断裂, 和 1,4-二硫-2,5-二醇发生[3+3]环加成反应合成 1,3-噻嗪类化合物. 该反应在室温下以二氯甲烷为溶剂, 在 20 mol% 碘化镁催化下, 30 min 内能以 70%~86% 的分离产率和优秀的反应选择性得到 1,3-噻嗪类杂环化合物(Scheme 14).



图式 13 D-A 氮杂环丙烷和烯酮亚胺类化合物的[3+2]环加成反应
Scheme 13 [3+2] cycloaddition reaction of D-A aziridines with ketenimines



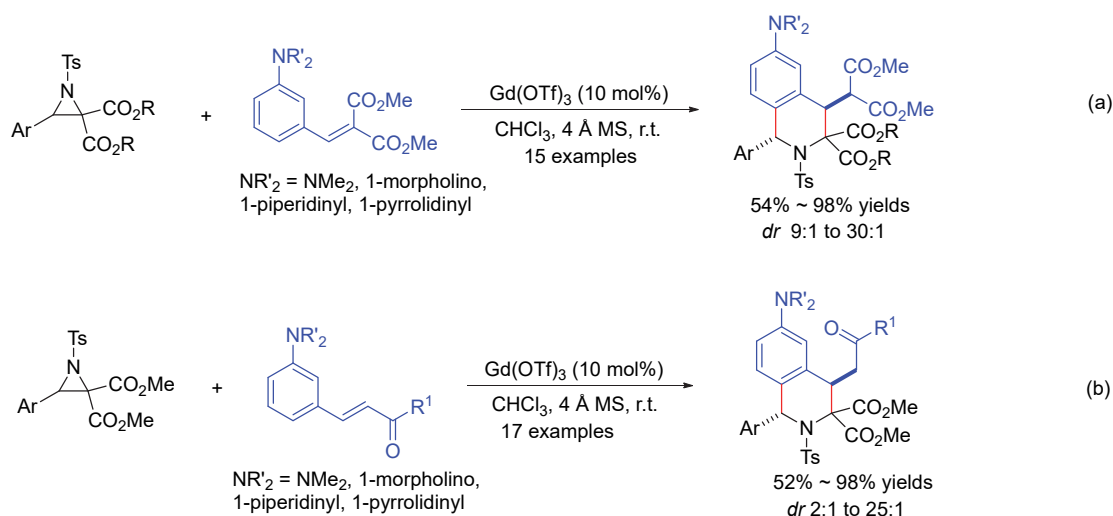
图式 14 MgI_2 催化下 D-A 氮杂环丙烷和 1,4-二硫-2,5-二醇的[3+3]环加成反应
Scheme 14 MgI_2 -catalyzed [3+3] cycloaddition reaction of D-A aziridines with 1,4-dithiane-2,5-diol

2.2 D-A 氮杂环丙烷和缺电子烯烃的[3+3]环加成反应

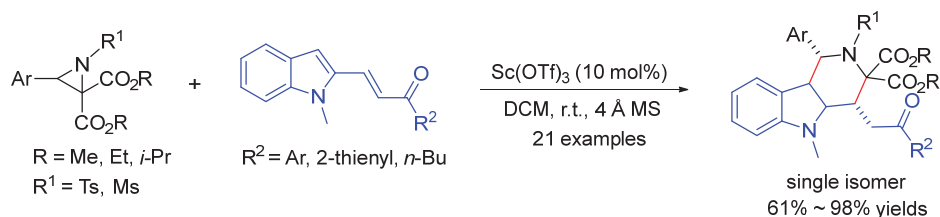
2018 年, Kim 小组^[23]报道了 D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂和 N,N -二烷基-3-烯基苯胺类化合物的[3+3]环加成反应。研究表明, 当双键上的吸电子取代基是偕二酯基时, 该反应的选择性较好, 扩展的 15 个底物均能以 dr 值大于 9:1 的非对映选择性和中等到优秀的收率得到四氢异喹啉衍生物(Scheme 15a)。当双键上的吸电子取代基是单个酮基时, 该反应也能很好地发生, 以中等到优秀的产率得到目标产物。不过, 反应的非对

映选择性有所降低, 扩展的 17 个底物中超过一半的产物 dr 值介于 2:1 和 7:1 之间(Scheme 15b)。

2020 年, 杨武林/邓卫平小组^[24]报道了 D-A 氮杂环丙烷和 β -(2-呋喃)- α,β -不饱和酮的[3+3]环加成反应。该反应在室温条件下, 以二氯甲烷作溶剂, 4 Å MS 为添加剂, 以 61%~98% 的分离收率得到相应的环加成产物四氢- γ -呋喃。值得一提的是, 该反应的选择性非常高, 所拓展的 21 个底物中, 得到的都是单一的异构体, 这为构建多取代四氢- γ -呋喃类化合物提供了非常高效的合成方法(Scheme 16)。



图式 15 $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和 N,N -二烷基-3-烯基苯胺的[3+3]环加成反应
Scheme 15 $\text{Gd}(\text{OTf})_3$ -catalyzed [3+3] cycloaddition reaction of D-A aziridines with N,N -dialkyl-3-vinylanilines

图式 16 D-A 氮杂环丙烷和 β -(2-吲哚)- α,β -不饱和酮的[3+3]环加成反应Scheme 16 [3+3] cycloaddition reaction of D-A aziridines with β -(indol-2-yl)- α,β -unsaturated ketones

3 D-A 氮杂环丙烷参与的其他类型的环加成反应

3.1 D-A 氮杂环丙烷和异腈的[3+1+1]或[3+1]环加成反应

自从 Passerini 和 Ugi 反应被发现以来, 异腈^[25]作为亲电或者亲核反应试剂被广泛地应用于现代有机合成反应当中, 这类化合物还被应用于有生理活性的药物分子合成, 以及复杂的天然产物的全合成研究中. 2014 年, Ukaji 小组^[26]研究了 D-A 氮杂环丙烷和异腈的环加成反应. 研究表明, 该反应在室温条件下, 以甲苯作溶剂, 当异腈上的 R^1 基团是烷基时, 得到的是[3+1+1]环加成产物. 如果 D-A 氮杂环丙烷的酯基是叔丁酯时, 该反应不能发生(Scheme 17a). 当异腈上的取代基是芳基时, 能以 49%~76% 的分离收率得到[3+1]环加成的产物(Scheme 17b).

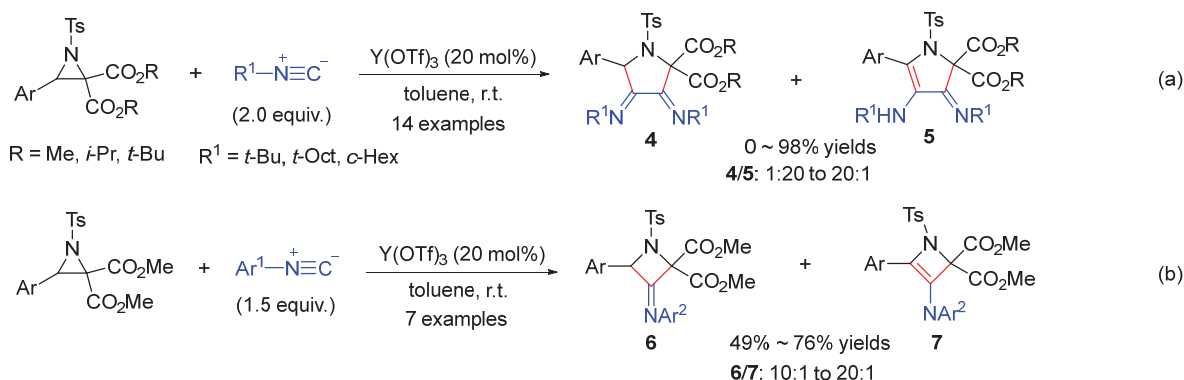
D-A 氮杂环丙烷除了和常见的不饱和键(双键或三键)化合物发生环加成反应以外, 还可以和张力小环发生环加成反应. 例如, Banerjee 小组^[27]报道了 D-A 氮杂环丙烷在 MgI_2 催化下经碳-碳键断裂和 D-A 环丙烷的环加成反应, 以高选择性和中等以上的收率得到多取代 2H-咪唑[2,3-c]吡咯类化合物. 他们还对环加成反应的机理进行了初步探索, 根据实验结果提出了以下机理: 首先, D-A 环丙烷在碘化镁作用下形成中间体 **I**, 中

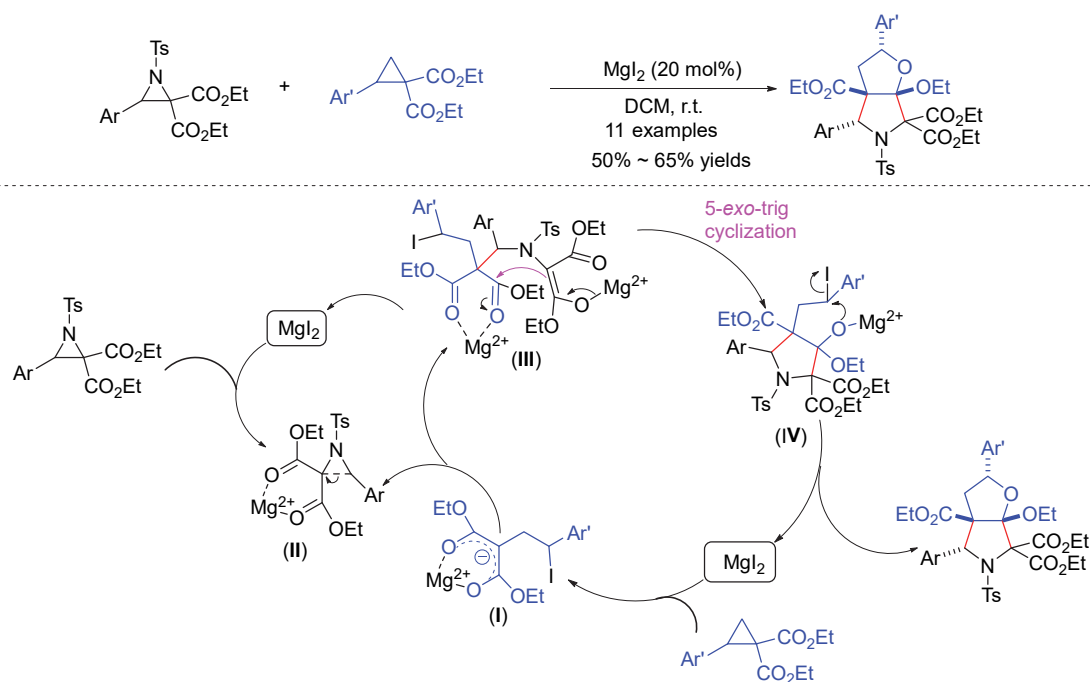
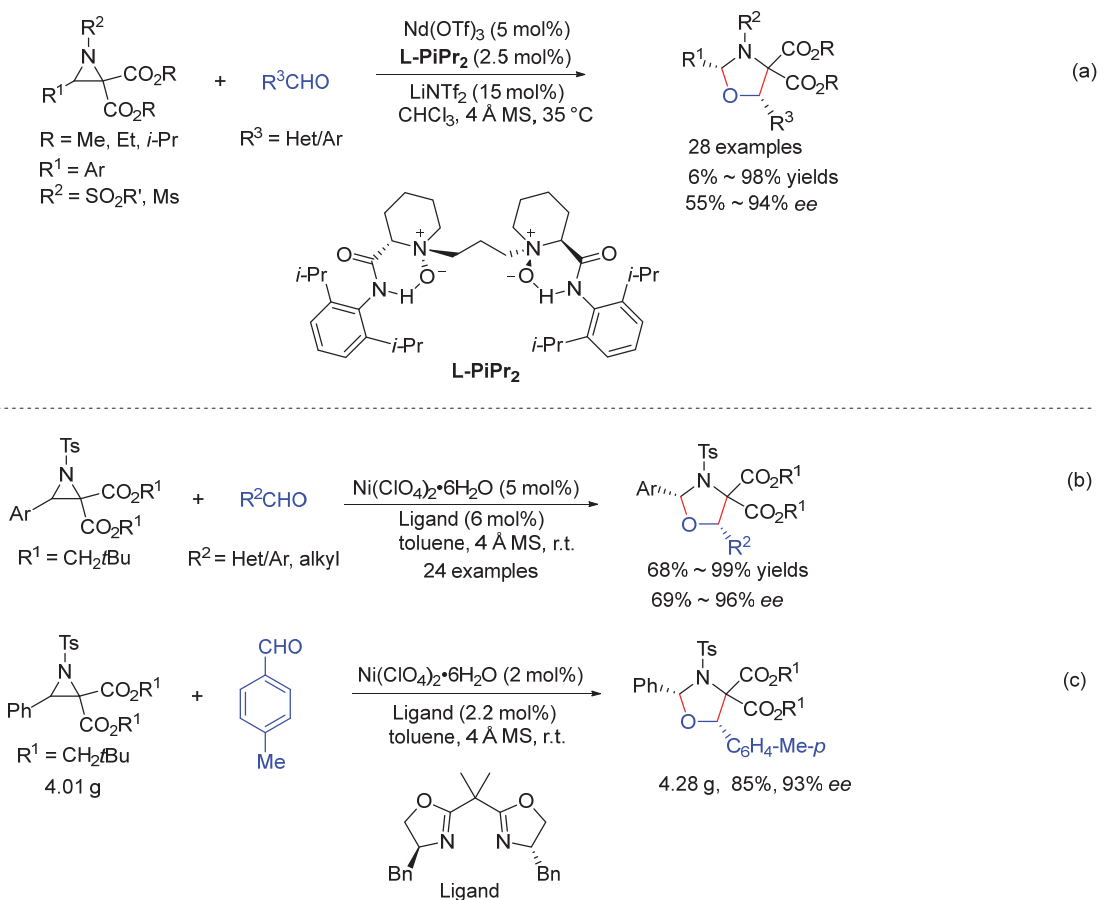
间体 **I** 很不稳定, 马上进攻被碘化镁活化的 D-A 氮杂环丙烷中间体 **II**, 从而生成中间体 **III**, 然后该中间体发生分子内的 5-*exo-trig* 环化生成中间体 **IV**, 随后发生分子内关环得到环加成产物 2H-咪唑[2,3-c]吡咯并使催化剂再生(Scheme 18).

4 D-A 氮杂环丙烷参与的不对称[3+n]环加成反应

4.1 D-A 氮杂环丙烷和醛的不对称[3+2]环加成反应

手性化合物在医药、香料、食品添加剂、农药和手性液晶材料等许多方面都有越来越广的用途. 不对称催化是合成手性化合物最常用最有效的手段之一. D-A 氮杂环丙烷作为有机合成子, 在合适的路易斯酸和手性配体的催化下, 也可以和不同的亲偶极子发生不对称转化. 例如, 2016 年, 冯小明小组^[28]报道了 D-A 氮杂环丙烷和醛的不对称[3+2]环加成反应. 该反应使用他们小组发展的手性氮氧配体和路易斯酸 $Nd(OTf)_3$ 复配, 在 $LiNTf_2$ 助力下, 以高达 98% 的分离产率和 94% *ee* 值得到一系列手性的噁唑啉类化合物. 研究表明, 氮杂环丙烷的供体基团(R^1)只能是芳基, 当 R^1 是环己烷基时, 该反应不能发生. 另外, 环己基甲醛也不能兼容该反应(Scheme 19a).

图式 17 $Y(OTf)_3$ 催化下 D-A 氮杂环丙烷和异腈的[3+1+1]或[3+1]环加成反应Scheme 17 $Y(OTf)_3$ -catalyzed [3+1+1] or [3+1] cycloaddition reaction of D-A aziridines with isocyanides

图式 18 MgI_2 催化下 D-A 氮杂环丙烷和 D-A 环丙烷的环加成反应及其机理Scheme 18 MgI_2 -catalyzed cycloaddition of D-A aziridines with D-A cyclopropanes and their mechanism

图式 19 D-A 氮杂环丙烷和醛的不对称[3+2]环加成反应

Scheme 19 Asymmetric [3+2] cycloaddition of D-A aziridines with aldehydes

一年后, 张俊良小组^[29]也发展了 D-A 氮杂环丙烷和醛的不对称[3+2]环加成反应, 他们使用六水合高氯酸镍和手性双齿噁唑啉体系催化该反应, 能以 68%~99%的产率和 69%~96% *ee* 值得到各种取代的手性噁唑啉环. 同样地, 氮杂环丙烷的供体基团(Donor)也只能是芳基. 不过, 无论是芳香醛还是烷基醛类化合物, 该反应都能很好地发生(Scheme 19b). 为了验证该不对称环加成反应的实用性, 他们进行了克级规模制备, 仅使用 2 mol%催化剂就可以催化该反应, 以 85%产率和 93% *ee* 值得到相应的手性环加成产物(Scheme 19c).

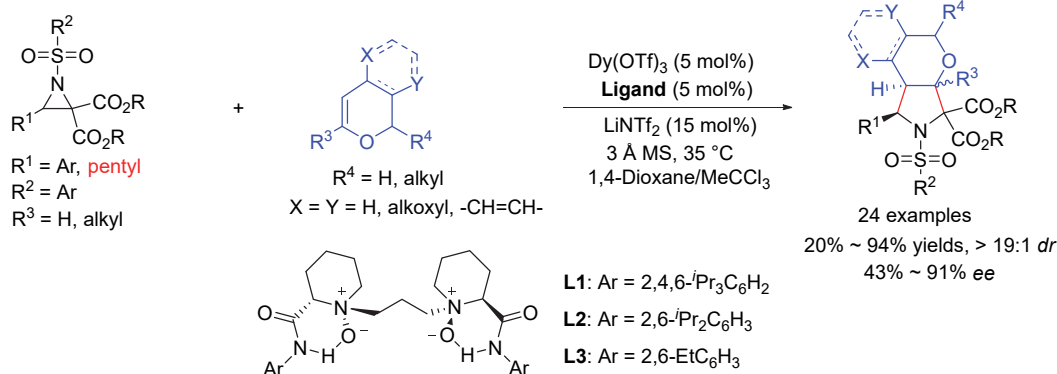
4.2 D-A 氮杂环丙烷和烯烃或炔烃的不对称[3+2]环加成反应

2017 年, 冯小明小组^[30]发展了在路易斯酸 Dy(OTf)₃ 和手性氮氧配体催化下, D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂和 3,4-二氢吡喃衍生物或非环状烯醚化合物的不对称[3+2]环加成反应, 以优秀的非对映选择性和 20%~94%收率以及 43%~91% *ee* 值得到一系列取代的手性环化产物. 值得一提的是, 氮杂环丙烷的供体基团(R¹)除了芳基以外, R¹ 也可以是烷基. 底物扩展研究表明, 当 R¹ 基团是正戊基时, 该不对称[3+2]环加成反应也可以发生, 以优秀的非对映选择性(*dr* > 19:1), 20%产率以及 43% *ee* 值得到相应的环加成产物. 四年

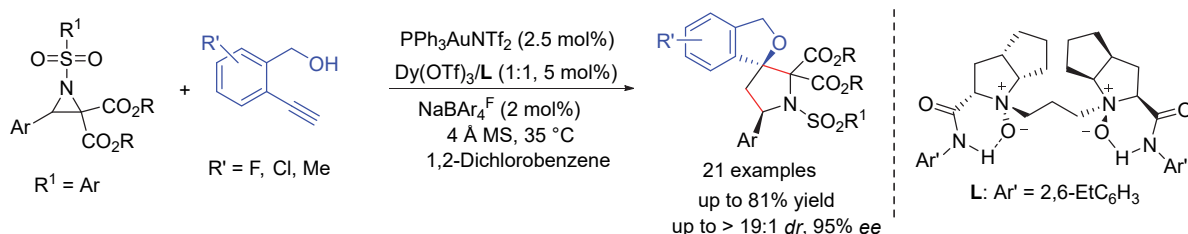
后, 该小组^[31]研究了 D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂和芳基炔醇的不对称环加成反应. 该反应在 PPh₃AuNTf₂、三氟甲磺酸铯以及手性氮氧配体催化下, 室温条件下, 以 1,2-二氯苯作溶剂, 2 mol% NaBAr₄^F 和 4 Å MS 作为添加剂, 能以最高 81%的分离产率和高达 95% *ee* 值得到相应的手性含氮、氧杂原子螺环化合物. 底物扩展研究表明, 如果把芳基炔醇换成芳基炔胺或者 4-戊炔醇时, 这类化合物和 D-A 氮杂环丙烷的不对称环加成反应不能发生(Scheme 20).

4.3 D-A 氮杂环丙烷和吲哚的不对称[3+2]环加成反应

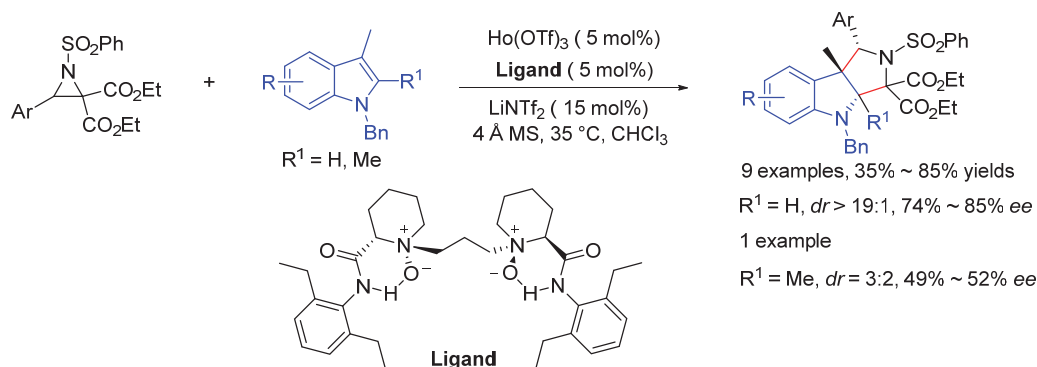
2018 年, 冯小明小组^[32]报道了 D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂和 3-甲基吲哚类化合物的不对称开环反应以及[3+2]环加成反应. 该反应在 Ho(OTf)₃ 和手性氮氧配体催化下, 以氯仿为溶剂, 4 Å MS 为添加剂, 得到各种取代的手性六氢吡咯[3,4-b]吲哚类化合物(Scheme 22). 当吲哚上的 R¹ 基团是氢时, 该反应所得到的 9 个产物的非对映选择性都很高(*dr* > 19:1), 以 35%~85%产率和 74%~85% *ee* 值得到相对应的环加成产物; 不过当 R¹ 基团是甲基时, 该环加成产物的非对映选择性下降明显(*dr* = 3:2).



图式 20 D-A 氮杂环丙烷和烯烃的不对称[3+2]环加成反应
Scheme 20 Asymmetric [3+2] cycloaddition of D-A aziridines with alkenes



图式 21 D-A 氮杂环丙烷和炔烃的不对称[3+2]环加成反应
Scheme 21 Asymmetric [3+2] cycloaddition of D-A aziridines with alkynes



图式 22 D-A 氮杂环丙烷和吲哚的不对称[3+2]环加成反应
Scheme 22 Asymmetric [3+2] cycloaddition of D-A aziridines with indoles

4.4 D-A 氮杂环丙烷和缺电子烯烃的不对称[3+3]环加成反应

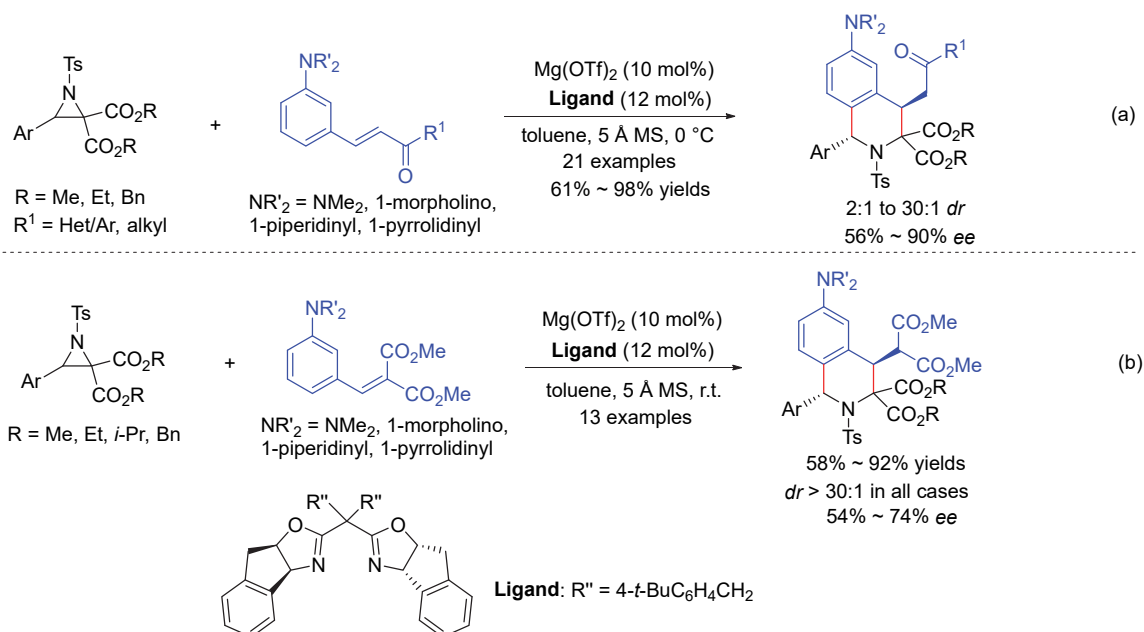
2019 年, Kim 小组^[33]报道了 D-A 氮杂环丙烷在 $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ 和手性双噁唑啉配体催化下经碳-碳键断裂和 *N,N*-二烷基-3-烯基苯胺类化合物的不对称[3+3]环加成反应. 研究表明, 当双键上的吸电子取代基是单个酮基的时候, 该反应能很好地发生, 以 61%~98% 的产率和 56%~90% *ee* 值得到手性四氢异喹啉衍生物. 不过, 反应的非对映选择性大部分不够理想, 扩展的 21 个底物中超过一半的产物 *dr* 值介于 2:1 和 4:1 之间 (Scheme 23a). 当双键上的吸电子取代基是偕二酯基时, 该反应的非对映选择性较好, 扩展的 13 个底物均能以 *dr* 值大于 30:1 的非对映选择性和中等到优秀的收率得到手性目标产物, 不过产物的对映选择性不够理想 (Scheme 23b).

4.5 D-A 氮杂环丙烷和异氰的不对称[3+1]环加成反应

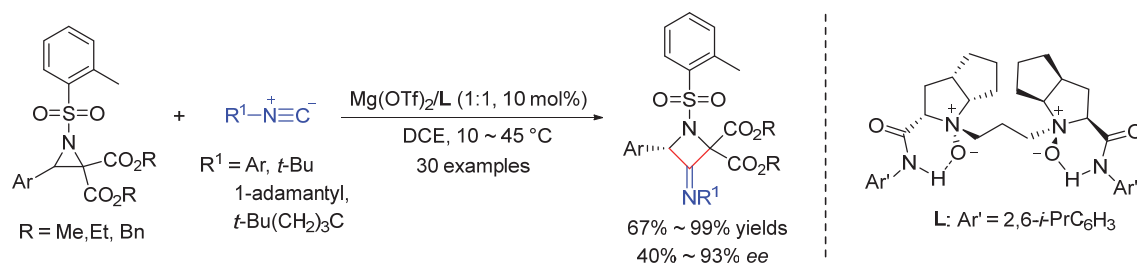
2022 年, 冯小明小组^[34]报道了 D-A 氮杂环丙烷在 $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ 和手性氮氧配体催化下 D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键断裂和异氰化合物的不对称[3+1]环加成反应. 底物扩展研究表明, 该反应在 10~45 °C 条件下, 以二氯乙烷作溶剂, 无论是芳基取代还是烷基取代的异氰化合物, 都能很好地与 D-A 氮杂环丙烷发生不对称环加成反应, 以 67%~99% 的分离收率和 40%~93% *ee* 值得到相对应的手性氮杂环丁烷产物 (Scheme 24).

5 总结与展望

综上所述, 基于 D-A 氮杂环丙烷为合成子, 在路易斯酸或质子酸催化下经碳-碳键断裂的环加成反应近些年来已取得较大进展, 被广泛应用于合成各种各样的含



图式 23 D-A 氮杂环丙烷和烯烃的不对称[3+3]环加成反应
Scheme 23 Asymmetric [3+3] cycloaddition of D-A aziridines with alkenes



图式 24 D-A 氮杂环丙烷和异氰的不对称[3+1]环加成反应
Scheme 24 Asymmetric [3+1] cycloaddition of D-A aziridines with isocyanides

氮杂环化合物, 比如四氢吡咯、噁唑啉、1,3-噻嗪、咪唑啉和氮杂环丁烷等。从已报道的文献来看, D-A 氮杂环丙烷在路易斯酸或者质子酸的催化下发生碳-碳键断裂, 所形成的亚胺叶立德中间体是亲电性的, 该中间体可以被富电子烯烃^[4-5,7]、富电子炔烃化合物^[8]捕获, 生成相应的环化产物。此外, D-A 氮杂环丙烷和两种不同芳香醛的竞争反应实验也验证了亚胺叶立德中间体是亲电性的, 因为苯甲醛反应活性比对氯苯甲醛的反应活性高^[28]。D-A 氮杂环丙烷和 D-A 环丙烷的结构具有相似性, 相对发展比较成熟的 D-A 环丙烷化学来说, D-A 氮杂环丙烷参与的环加成反应类型远远不够, 拓展 D-A 氮杂环丙烷和不同类型的亲偶极子的环加成, 尤其是不对称环加成反应, 值得有机化学工作者继续研究和探索。我们相信随着有机化学的不断发展, 有机化学工作者将会开发出更多基于 D-A 氮杂环丙烷经碳-碳键参与的新型环加成反应, 以构建种类更加丰富的含氮杂环化合物。

References

- [1] (a) Wakaki, S.; Marumo, H.; Tomoika, K.; Shimizu, E.; Kato, G.; Kamada, H.; Kudo, S.; Fujimoto, Y. *Antibiot. Chemother.* **1958**, *8*, 228.
(b) Hata, T.; Sano, Y.; Sugawara, R.; Matsumae, A.; Kanamori, K.; Shima, T.; Hoshi, T. *J. Antibiot.* **1956**, *9*, 141.
- [2] (a) Ohno, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7784.
(b) Wang, Q.; Chang, H.; Wei, W.; Liu, Q.; Gao, W.; Li, Y.; Li, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 939 (in Chinese).
(王清宇, 常宏宏, 魏文珑, 刘强, 高文超, 李彦威, 李兴, 有机化学, **2016**, *36*, 939.)
(c) Ilardi, E. A.; Njardarson, J. T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9533.
(d) Mack, D. J.; Njardarson, J. T. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 272.
(e) Kuznetsov, M. A.; Kuznetsova, L. M.; Pankova, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3575.
- [3] Vaultier, M.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1195.
- [4] Pohlhaus, P. D.; Bowman, R. K.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2294.
- [5] Li, L.; Wu, X.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5049.
- [6] Zhan, Y.; Liu, T.; Ren, J.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17862.
- [7] Zhang, J.-H.; Pan, C.-L.; Zhang, H.-H.; Xu, P.-F.; Luo, Y.-C. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2203.
- [8] Li, L.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5940.
- [9] Wang, B.; Liang, M.; Tang, J.; Deng, Y.; Zhao, J.; Sun, H.; Tung, C.-H.; Jia, J.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4614.
- [10] Wu, X.; Li, L.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7824.
- [11] Jiang, Z.; Wang, J.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9609.
- [12] Wu, X.; Zhang, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 2147.
- [13] (a) Feng, L.-W.; Ren, H.; Xiong, H.; Wang, P.; Wang, L.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3055.
(b) Shenje, R.; Martin, M. C.; France, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13907.
(c) Zhang, J.; Chen, Z.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1817.
- [14] Liu, H.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 709.
- [15] Cui, B.; Ren, J.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 790.
- [16] Tong, D.; Wu, J.; Bazinski, N.; Koo, D.; Vemula, N.; Pagenkopf, B. L. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 15244.
- [17] Zhou, H.; Zeng, X.; Ding, L.; Xie, Y.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2385.
- [18] Zuo, Q.; Shi, Z.; Zhan, F.; Wang, Z.; Lin, J.-S.; Jiang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151576.
- [19] Garve, L. K. B.; Kreft, A.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9235.
- [20] Shi, Z.; Fan, T.; Zhang, X.; Zhan, F.; Wang, Z.; Zhao, L.; Lin, J.-S.; Jiang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2619.
- [21] Alajarin, M.; Bañón, D.; Egea, A.; Marín-Luna, M.; Orenes, R.-A.; Vidal, A. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2020.
- [22] Varshnaya, R. K.; Banerjee, P. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5182.
- [23] (a) Lee, S. G.; Sin, S.; Kim, S.; Kim, S.-G. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1480.
(b) Lee, S. G.; Kim, S.-G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3671.
- [24] Zou, X.; Liu, Y.; Shang, S.; Yang, W.; Deng, W. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1293.
- [25] (a) Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajdenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235.
(b) Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 5257.
- [26] Soeta, T.; Miyamoto, Y.; Fujinami, S.; Ukaji, Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6623.
- [27] Ghosh, A.; Pandey, A. K.; Banerjee, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7235.
- [28] Liao, Y.; Liu, X.; Zhang, Y.; Xu, Y.; Xia, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3775.
- [29] Wu, X.; Zhou, W.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5661.
- [30] Liao, Y.; Zhou, B.; Xia, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3934.
- [31] Dong, P.; Chen, L.; Yang, Z.; Dong, S.; Feng, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6874.
- [32] Xu, Y.; Chang, F.; Cao, W.; Liu, X.; Feng, X. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10261.
- [33] (a) Kim, S.; Kim, S.-G. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1621.
(b) Kim, S.-G. *B. Korean Chem. Soc.* **2019**, *40*, 747.
- [34] Zhang, F.; Sang, X.; Zhou, Y.; Cao, W.; Feng, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1513.

(Lu, Y.)