

基于二氢吡喃骨架修饰构建其官能化衍生物的研究进展

魏泽齐[†] 孙鑫浩[†] 黎思瑞 宋汪泽*

(大连理工大学化学学院 辽宁大连 116024)

摘要 二氢吡喃类化合物是一种常见于天然产物中的含氧杂环类化合物, 具有广泛的生物活性, 同时也是糖类化合物及一些天然产物的重要合成前体。因此, 研究这类化合物及其衍生物的合成方法具有重要意义。根据生成二氢吡喃结构的不同, 主要综述了氧基、碳基和氮基二氢吡喃类衍生物的合成研究进展, 并探讨了相关反应的机理和应用范围。

关键词 二氢吡喃; 氧基二氢吡喃类衍生物; 碳基二氢吡喃类衍生物; 氮基二氢吡喃类衍生物

Progress in the Construction of Functionalized Derivatives Based on Dihydropyran Skeleton Modification

Wei, Zeqi[†] Sun, Xinhao[†] Li, Sirui Song, Wangze*

(School of Chemistry, Dalian University of Technology, Dalian, Liaoning 116024)

Abstract Dihydropyran compounds are one of oxygen-containing heterocyclic compounds widely existing in natural products and have a wide range of biological activities. They are also important synthetic precursors of carbohydrate compounds and some natural products. Therefore, it is of great significance to study the synthesis of these compounds and their derivatives. According to the different dihydropyran products, this review mainly focuses on the research progress in the synthesis of dihydropyran derivatives substituted by oxygen-, carbon- and nitrogen-based groups, and discusses the related mechanism and application range of related reactions.

Keywords dihydropyrans; oxygen-based dihydropyran derivatives; carbon-based dihydropyran derivatives; nitrogen-based dihydropyran derivatives

吡喃是含有一个氧原子和两个双键的不饱和六元杂环化合物, 而二氢吡喃是吡喃的重要饱和衍生物之一, 在吡喃环上存在一个双键。按照双键位置不同, 主要分为 2,3-二氢吡喃和 3,4-二氢吡喃两大类(图 1a)。二氢吡喃结构是大量存在于天然产物和生物活性分子中的一类重要的结构单元, 在有机合成领域也是一类应用广泛的合成前体, 主要用于糖类化合物及天然产物的合成领域^[1]。例如, 从海洋海绵体中分离得到的天然产物 Laulimalide^[2], 含有两个二氢吡喃结构, 能促进微管蛋白聚合, 具有抗癌活性; 从红藻中分离出具有二氢吡喃结构的天然产物 Martiriol^[3], 具有抗肿瘤的作用; 从海洋真菌中分离出来的含有二氢吡喃的大环内酯类化合物 Aspergillide C^[4], 具有显著的细胞毒性; 由二氢吡喃

环氧化得到的二氢吡喃内酯 Tipranavir^[5], 是一种人类免疫缺陷病毒 1 型(HIV-1)蛋白酶抑制剂(图 1b)。因此, 对于二氢吡喃类化合物的合成尤其是对其环上碳原子的立体选择性控制一直以来吸引了许多化学家的密切关注。

传统上合成二氢吡喃类化合物的方法主要包括: (1)通过 Ferrier 重排反应或 Achmatowicz 重排反应构建二氢吡喃骨架, (2)通过 Hetero-Diels-Alder (HAD)反应构建二氢吡喃骨架, (3)通过烯烃复分解(RCM)构建二氢吡喃骨架等。上述方法已经被包括作者在内的国内外诸多学者进行过系统梳理和全面总结^[6], 但是目前较少有专门关于二氢吡喃骨架修饰构建其官能化衍生物的系统性综述总结。二氢吡喃类化合物可在一定条件下与各种

* Corresponding author. E-mail: wzsong@dlut.edu.cn

Received February 4, 2025; revised March 24, 2025; published online April 24, 2025.

Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. DUT24YG125, DUT24ZD114, 2023JH2/101700293) and the National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (No. 20251014110007).

中央高校基本科研业务费(Nos. DUT24YG125, DUT24ZD114, 2023JH2/101700293)和国家大学生创新创业训练计划(No. 20251014110007)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

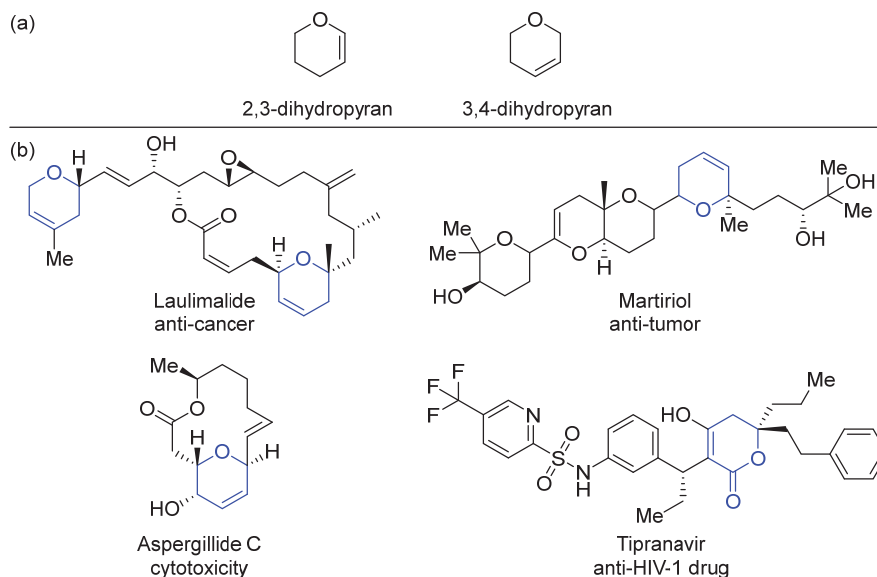
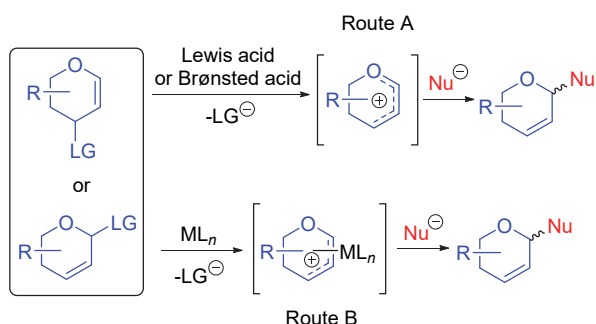


图1 二氢吡喃的结构及具有生物活性的二氢吡喃类衍生物
Figure 1 Structure of dihydropyrans and bioactive dihydropyran derivatives

含氧、碳、氮基亲核试剂反应, 得到相应的氧基、碳基、氮基二氢吡喃类衍生物, 这些衍生物可进一步转化为相应的氧苷糖、碳苷糖和氮苷糖等. 此外, 对于硫基二氢吡喃类衍生物的合成与转化制备硫苷糖也有少量文献报道^[7]. 一般来说, 使用二氢吡喃类衍生物作为糖基供体, 大致通过两种反应机理制备相应衍生物^[8](如 Scheme 1): 路径 A 使用路易斯酸或者布朗斯特酸促进二氢吡喃类衍生物离去基团离去, 形成碳正离子或氧鎓离子中间体, 之后被亲核试剂进攻得到相应的产物; 路径 B 在金属催化剂的作用下, 通过离去基团的离去得到 π -烯丙基-金属中间体, 之后再被亲核试剂进攻得到相应的产物.



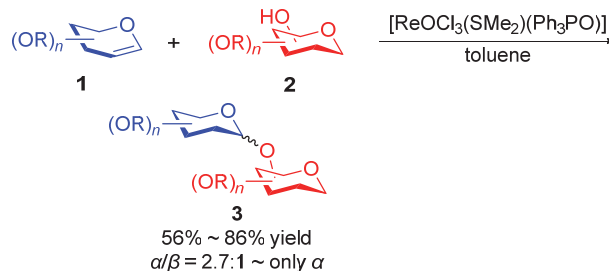
图式1 两种主要合成二氢吡喃类衍生物方法
Scheme 1 Two main methods for the synthesis of dihydropyran derivatives

在本文中, 我们将主要综述氧基二氢吡喃类衍生物、碳基二氢吡喃类衍生物和氮基二氢吡喃类衍生物的合成研究进展, 探讨相关反应机理及应用, 并对该领域的发展前景进行总结与展望.

1 氧基二氢吡喃类衍生物的研究进展

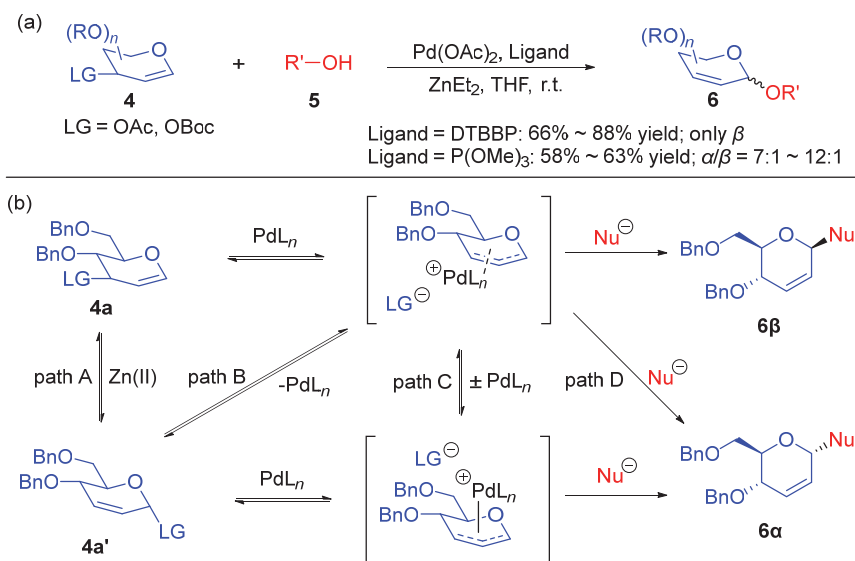
1.1 氧基 2,3-二氢吡喃类衍生物的研究进展

2004 年, Toste 课题组^[9]使用高价金属铼络合物 $[\text{ReOCl}_3(\text{SMe}_2)(\text{Ph}_3\text{PO})]$ 作为催化剂, 甲苯为溶剂, 多种 2,3-二氢吡喃类化合物 **1** 作为糖基供体与糖基受体 **2** 发生加成反应, 立体选择性地生成相应的 α -氧苷糖类化合物 **3**, 产率中等到良好(Scheme 2). 此外, 该方法还可用于氮苷糖和硫苷糖的合成.



图式2 铼催化合成氧苷糖类化合物
Scheme 2 Re-catalyzed the synthesis of oxyglycoside compounds

2004 年, Lee 等^[10]使用 2,3-二氢吡喃衍生物作为糖基供体, 在铈催化下实现了 *O*-糖基化反应. 其中, 使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, 引入 ZnEt_2 添加剂既能促进亲核加成又有助于离去基团的离去. 另外, 该反应的立体选择性完全由配体结构控制, 当使用 2-(叔丁基)-2-联苯膦 (DTBBP) 作为配体时, 得到了完全 β 构型的 *O*-苷糖; 而使用 $\text{P}(\text{OMe})_3$ 作为配体时, 以 α -构型的 *O*-苷糖为主要产物(Scheme 3a). 从反应机理可知, 获得产物的构型主要由铈-配体与底物的配位方式, 以及亲核试剂进攻方式

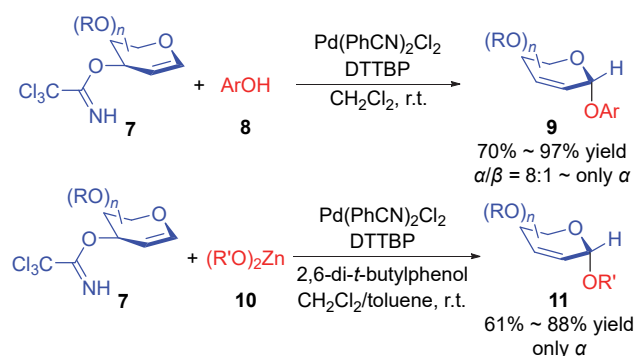


图式 3 钯催化立体选择性合成二氢吡喃类衍生物

Scheme 3 Pd-catalyzed stereoselective synthesis of dihydropyran derivatives

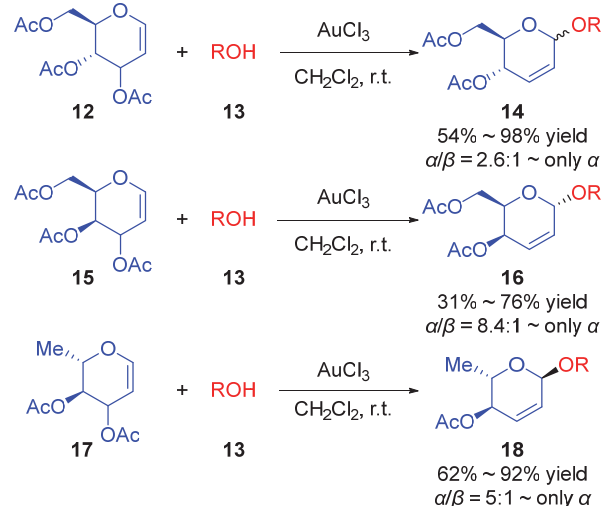
所决定. 此外, 作者推测了四条路线 A~D 获得 α -构型产物可能的反应路径: 使用 $P(OMe)_3$ 作为配体, 这些反应路径可能会相互竞争; 而当 DTBBP 为配体时, 只保留了直接从 **4a** $\rightarrow$ **6 β** 的反应机制(Scheme 3b).

2007, Nguyen 小组^[11]使用钯-配体-糖基供体络合物的策略来控制二氢吡喃底物上的立体化学, 以较高的立体选择性合成了 α -O-苷糖. 以 $Pd(PhCN)_2Cl_2$ 作为催化剂, 2-(二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(DTTBP))作为配体, C(3)-三氯乙酰胺甲酸酯基作为离去基团, 多种芳基醇 **8** 作为糖基受体直接参与反应, 以较好的产率和良好的 α -选择性获得 O-苷糖 **9**. 对于活性较低的脂肪醇, 则需要使用更为活泼的锌(II)烷氧基化合物 **10** 作为反应底物, 并且以 2,6-二叔丁基苯酚作为质子供体促进反应进行, 最终伯醇、仲醇等均可顺利参与反应, 得到单一立体选择性的 α -构型产物 **11** (Scheme 4).

图式 4 钯催化立体选择性合成 α -O-苷糖Scheme 4 Pd-catalyzed stereoselective synthesis of α -O-glycosides

2009 年, Balamurugan 等^[12]报道了 $AuCl_3$ 催化的

3,4,6-三-O-乙酰基-D-葡萄糖烯(**12**)、3,4,6-三-O-乙酰基-D-半乳糖烯(**15**)和 3,4-二-O-乙酰基-L-鼠李糖烯(**17**)与醇的反应. 多种醇类化合物, 如伯醇、仲醇、烯丙醇、苄醇和炔丙醇等均可作为糖基受体, 以中等到良好的 α -选择性得到相应的二氢吡喃类衍生物 **14**、**16** 和 **18** (Scheme 5).

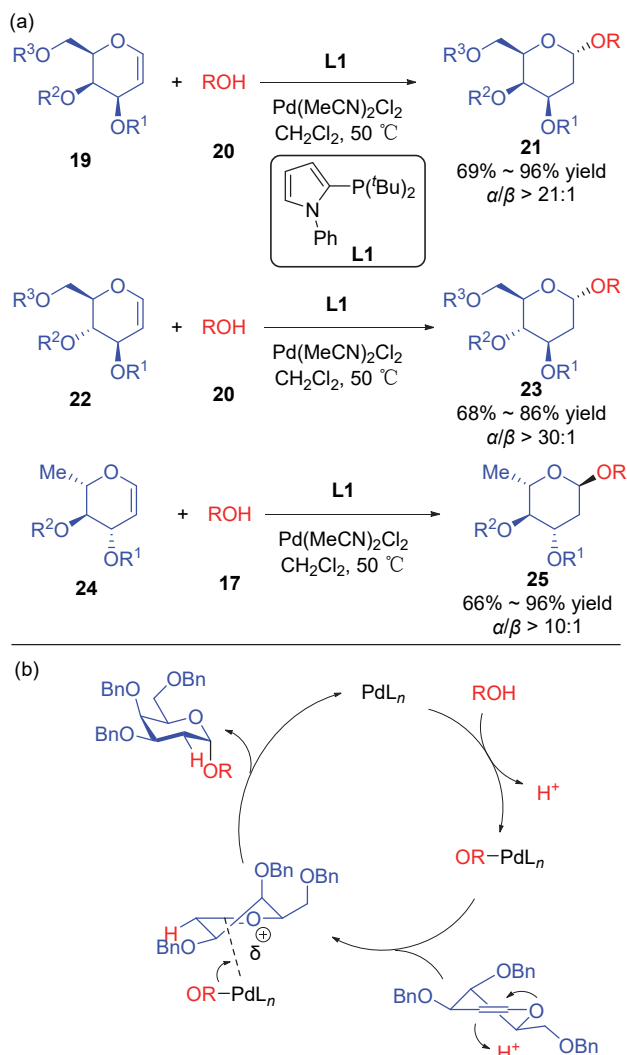


图式 5 金催化合成二氢吡喃类氧基衍生物

Scheme 5 Au-catalyzed synthesis of dihydropyranyl oxygen derivatives

2017 年, Galan 课题组^[13]提出了一种钯催化非 π -烯丙基钯介导的立体选择性糖基化反应. $Pd(MeCN)_2Cl_2$ 催化剂与单齿 N-苯基-2-(二叔丁基膦)吡咯配体 **L1** 相结合, 多种 2,3-二氢吡喃类化合物 **19**、**22**、**24** 和多种醇试剂 **17** 均可参与反应, 得到具有较高 α -选择性的 3-脱氧糖 **21**、**23** 和 **25** (Scheme 6a). 从反应机理可知, 在配体作用

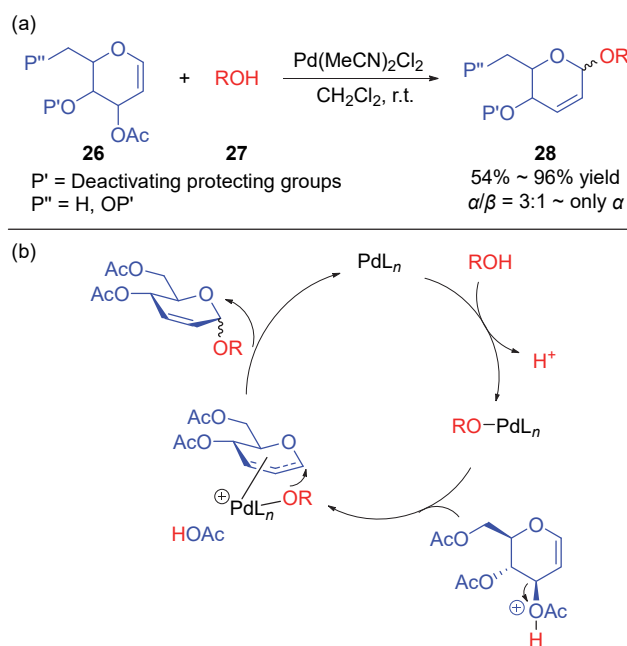
下形成烷氧基钯中间体, 并释放质子. 经质子催化在位阻较小的平面形成瞬态氧鎓离子. 随后由于空间效应、异头效应和椅状过渡态的影响, 烷氧基钯通过立体选择性反应生成 α -构型为主的产物(Scheme 6b).



图式 6 钯催化通过二氢吡喃立体选择性合成 3-脱氧糖
 Scheme 6 Pd-catalyzed stereoselective synthesis of 3-deoxyglycosides from dihydropyrans

2017 年, Galan 等^[14]随后报道了一种无添加剂的钯催化立体选择性合成 O -苷糖的方法. 在室温下使用 $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ 作为催化剂, 在二氯甲烷中一系列含氧亲核试剂 27 均可与 3- O -酰化糖烯 26 反应, 以良好的 α -选择性得到相应的氧基二氢吡喃类衍生物 28 (Scheme 7a). 该反应同样通过形成烷氧基钯中间体进行. 不同的是, 质子促进酯基的离去形成环状氧鎓离子, 随后通过亲核试剂的立体选择性加成得到 3,4-不饱和二氢吡喃衍生物(Scheme 7b).

2017 年, Liu 课题组^[15]使用 3,4- O -碳酸酯半乳糖烯 29 为糖基供体, 通过使用不同的价态的钯催化剂

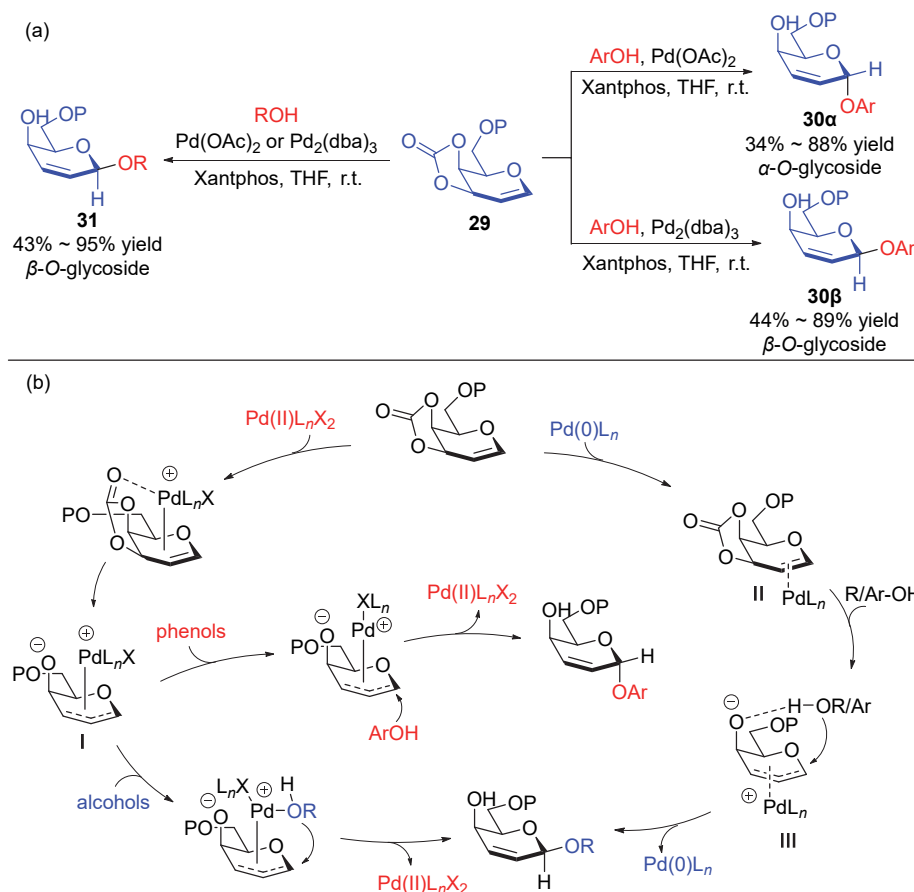
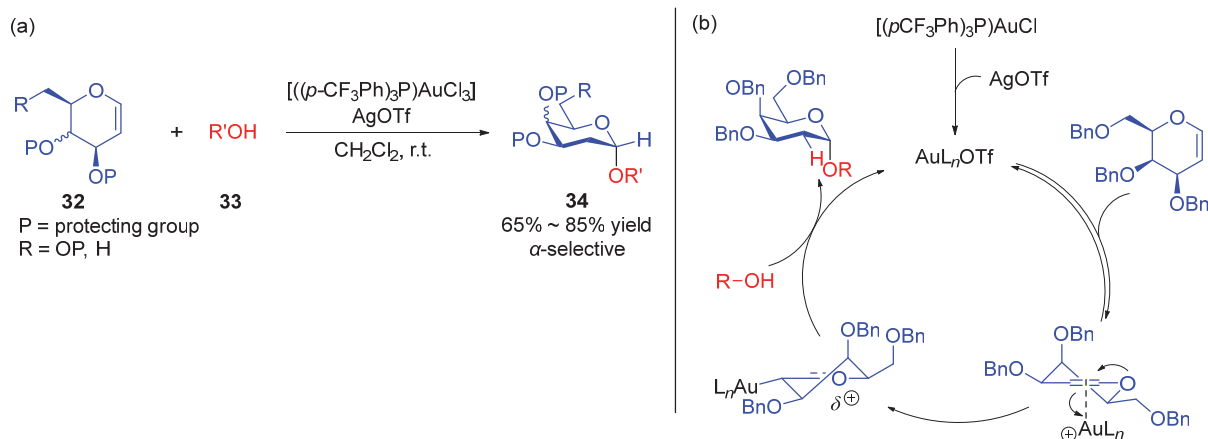


图式 7 钯催化 3- O -酰化糖烯的立体选择性 α - O -糖基化反应
 Scheme 7 Pd-catalyzed α -stereoselective O -glycosylation of 3- O -acylated glycals

[Pd(0)和 Pd(II)]实现了各种糖苷键的立体选择性构建. 当使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂时, 脂肪醇会与 Pd(II)在 β 面上配位, 从而得到 β - O -苷糖产物 31, 使用芳香醇则会获得 α - O -苷糖产物 30 α ; 以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为催化剂时, 由于空间位阻效应只能在 β 面进行配位, 无论是脂肪醇还是芳香醇都只能得到 β - O -苷糖产物 30 β 和 31 (Scheme 8a). 根据实验结果, 他们提出了可能的反应机理: Pd(II)更倾向于与二氢吡喃的双键直接配位, 通过碳酸酯的导向作用脱羧生成中间体 I, 钯配合物会阻碍氢键的生成, 并通过两个路径获得不同构型的产物. 与之相反, Pd(0)与膦配体配位后体积太大, 无法在 β 面与二氢吡喃的双键配位, 因此 Pd(0)配合物与二氢吡喃的双键在反面配位形成中间体 II, 脱羧后由于氢键的作用使脂肪醇或酚类受体在 β 面进攻 π -烯丙基钯中间体 III, 得到 β - O -苷糖 (Scheme 8b).

2017 年, Galan 课题组^[16]通过 Au(I)和 AgOTf 相结合催化糖烯的立体选择性合成 3-脱氧糖. $[(p\text{-CF}_3\text{Ph})_3\text{P}]\text{-AuCl}_3$ 作为催化剂, 与 AgOTf 协同促进二氢吡喃 32 和醇 33 的反应, 在温和的条件下以优异的产率和高立体选择性合成 α -3-脱氧糖 34 (Scheme 9a). 机理研究表明, Au(I)通过活化二氢吡喃的双键形成 π -金配合物, 该配合物可导致形成瞬时氧鎓离子, 该离子迅速被氧亲核试剂捕获, 并伴随碳-金键质子化, 得到最终产物 34 (Scheme 9b).

2019 年, 柴永海和张琦课题组^[17]通过控制反应温度和布朗斯特酸, 实现了硅基保护鼠李糖烯 35 与醇 36

图式 8 Pd(0)和 Pd(II)催化立体选择性 *O*-糖基化反应Scheme 8 Pd(0) and Pd(II)-catalyzed stereoselective *O*-glycosylation

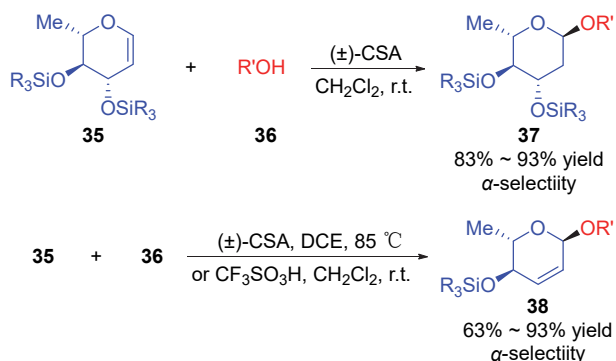
图式 9 金催化立体选择性合成 3-脱氧糖

Scheme 9 Au-catalyzed stereoselective synthesis of 3-deoxyglycosides

的立体选择性糖基化反应. 在室温条件下, 以消旋樟脑磺酸[(±)-CSA]为催化剂, 通过动力学控制得到 3-脱氧鼠李糖 **37**; 当反应温度升高到 85 °C 或使用 CF₃SO₃H 作为催化剂时, 通过热力学控制的 I 型费里尔重排反应生成 3,4-二氢吡喃 **38** (Scheme 10).

2022 年, 姚辉、邹坤和黄年玉课题组^[18]以空气(氧

气)为氧化剂, 实现了糖烯 **39** 与芳基硼酸 **40** 的立体选择性 *O*-糖基化反应. 在室温下, 以 1,2-二(苯亚磺酰基)乙烷-醋酸钯(II)为催化剂, 1,4-双(二苯膦)丁烷为配体, 碳酸铯为添加剂, 在空气中高产率地获得各种 *O*-苷糖 **41**, 具有优异的 β -选择性, 并且该反应可以容忍芳基硼酸苯环上的羟基或氨基等基团. 机理研究表明, 该反应

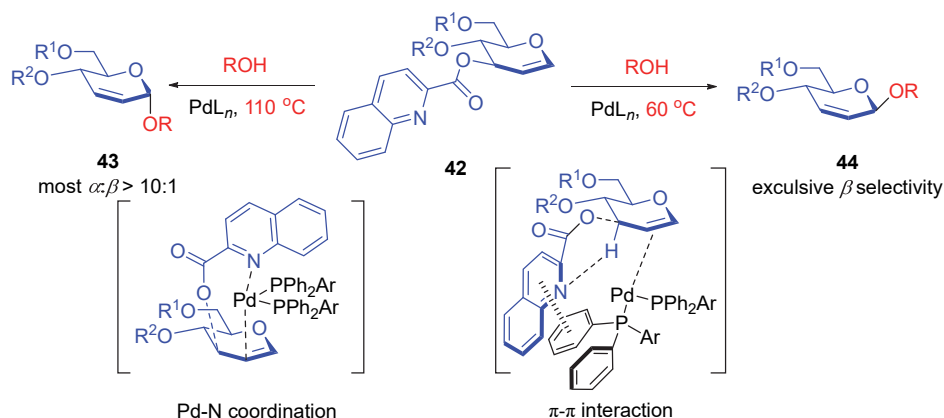


图式 10 温度和布朗斯特酸调控硅基保护鼠李糖类化合物的转化

Scheme 10 Temperature and Brønsted acid-controlled the transformation of silyl protected rhamnals

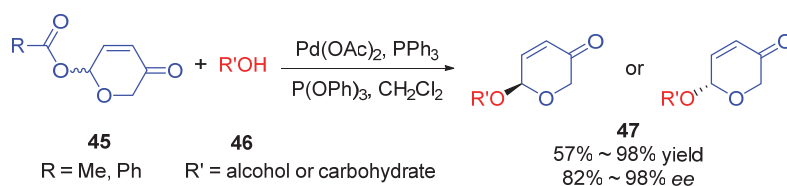
可能通过钯和空气协同作用于芳基硼酸，原位生成苯酚，之后通过钯与苯酚的配位作用控制反应的化学选择性和立体选择性(Scheme 11)。

2024 年，李晓溪和颜年玉、姚辉等^[19]发展了钯催化 3-*O*-喹啉酸葡萄糖烯 42 和醇的反应，立体发散性合成 α -*O*-苷糖 43 和 β -*O*-苷糖 44。密度泛函理论(DFT)计算证明，在较高温度下(110 °C)，通过喹啉中的氮原子与中心金属钯的配位作用(Pd-N coordination)实现优异的 α -选择性；而在较低温度下(60 °C)，通过喹啉环与三芳基膦配体的 π - π 作用(π - π interaction)实现优异的 β -选择性(Scheme 12)。



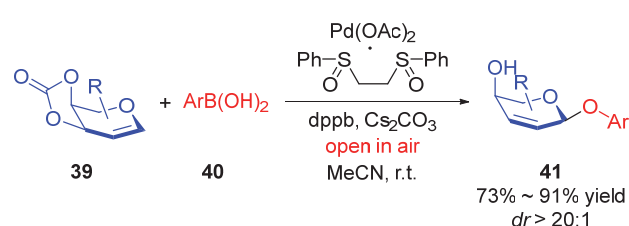
图式 12 钯催化糖烯与醇的立体发散性 *O*-糖基化反应

Scheme 12 Pd-catalyzed stereodivergent *O*-glycosylation of glycals and alcohols



图式 13 钯催化合成氧基 3,4-二氢吡喃酮类衍生物

Scheme 13 Pd-catalyzed the synthesis of 3,4-dihydropyranoneoxy derivatives



图式 11 钯催化空气氧化糖烯与芳基硼酸的立体选择性 *O*-糖基化反应

Scheme 11 Pd-catalyzed stereoselective *O*-glycosylation of glycals with arylboronic acids using air as the oxidant

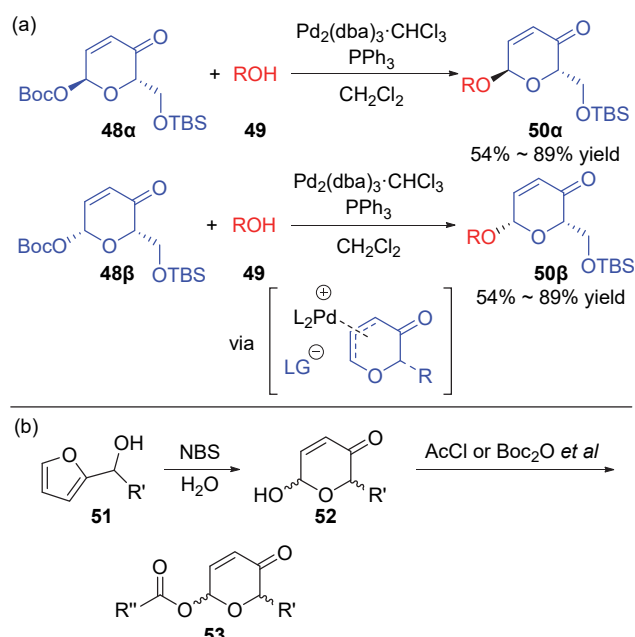
随着自由基化学在有机合成领域的复兴，最近，叶新山、熊德彩等^[20]使用光诱导或电促进等方式，通过产生活性自由基中间体制备了一系列氧基 2,3-二氢吡喃类衍生物。

1.2 氧基 3,4-二氢吡喃类衍生物的研究进展

2003 年，Feringa 课题组^[21]以脂肪酶拆分得到的手性二氢吡喃酮酯 45 为原料，Pd(OAc)₂ 为催化剂，在亚磷酸三苯酯的参与下，通过钯催化的烯丙基取代反应成功合成了一系列 3,4-二氢吡喃酮类氧基衍生物 47 (Scheme 13)。一级和二级脂肪醇均能与纯对映体的二氢吡喃酮酯顺利反应，得到相应的二氢吡喃酮衍生物，并且完全保持立体化学性特征。

2003 年，O'Doherty 等^[22]采用与 Feringa 课题组类似的方法，在三(二亚苄基丙酮)二钯/氯仿加合物[Pd₂-

(dba)₃•CHCl₃]的催化作用下, 选择性地将 α -2-取代 6-酯基-2H-吡喃-3(6H)-酮 **48a** 转化为立体构型完全保持的 α -2-取代 6-烷氧基-2H-吡喃-3(6H)-酮 **50a**, 同样地将含有 β -酯基的吡喃酮 **48b** 转化为含有 β -烷氧基的吡喃酮 **50b** (Scheme 14a). 该类二氢吡喃酮碳酸酯是通过 Achmatowicz 重排产物进行酰化得到的. 首先, 糠醇 **51** 在 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)的作用下发生 Achmatowicz 重排, 得到羟基无保护的二氢吡喃酮 **52**, 之后进行酰化反应获得相应的二氢吡喃酮碳酸酯类化合物 **53** (Scheme 14b).

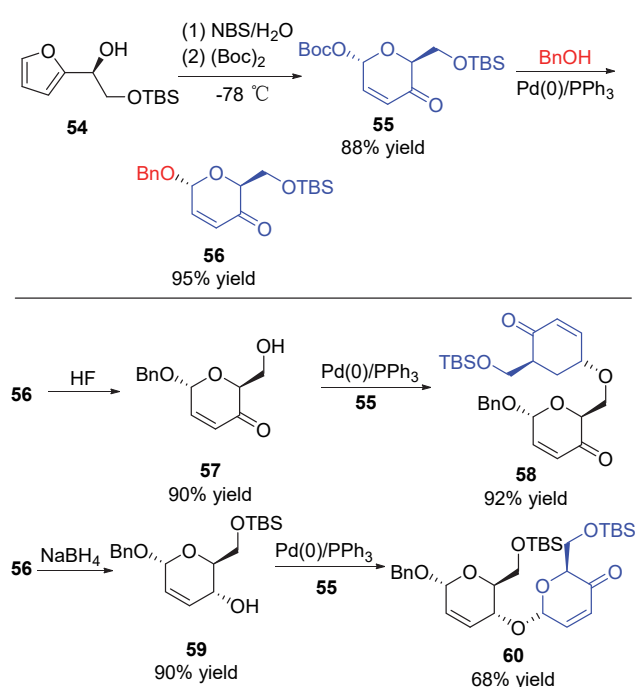


图式 14 以 Achmatowicz 重排产物为原料合成 3,4-二氢吡喃酮类衍生物

Scheme 14 Synthesis of 3,4-dihydropyranone derivatives from the products of Achmatowicz rearrangement

2004 年, O'Doherty 课题组^[23]将钯催化的糖基化反应用于寡聚二氢吡喃酮衍生物的合成. 首先, 从糠醇类化合物 **54** 出发, 经过 Achmatowicz 重排和酰化反应合成 Boc 保护二氢吡喃酮 **55**, 之后在钯催化下, 与苯醇反应得到苯氧基二氢吡喃酮 **56**. 产物 **56** 可以在 HF 的作用下脱 TBS 基团, 在钯催化下进一步与二氢吡喃酮 **55** 反应生成 1,6-双吡喃酮 **58**; 另外还可以通过 NaBH₄ 将羰基还原为 **59**, 之后与二氢吡喃酮反应 **55** 生成 1,4-双吡喃酮 **60** (Scheme 15). 上述反应均可以通过底物的立体化学控制产物的立体选择性.

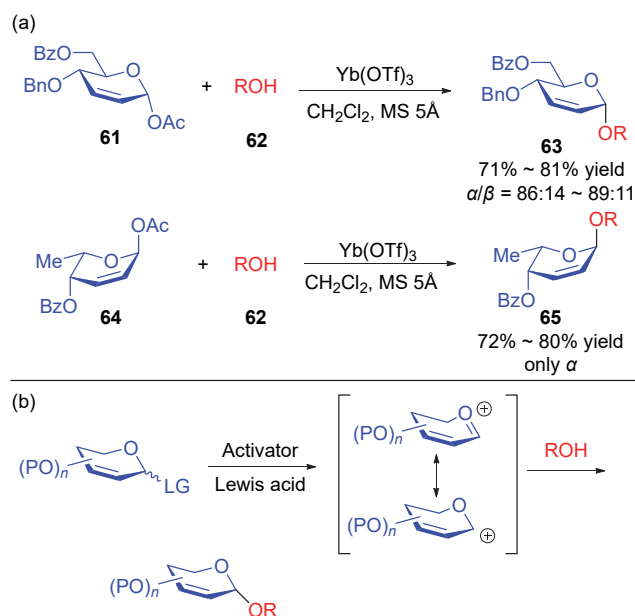
2006 年, Toshima 等^[24]通过模拟溶菌酶引发的水解反应, 设计了以 3,4-二氢吡喃类衍生物为糖基供体的策略. 在 Yb(OTf)₃ 的活化下, 醇 **62** 作为亲核试剂与 3,4-二氢吡喃化合物 **61** 和 **64** 反应, 以良好的立体选择性获



图式 15 钯催化合成寡聚二氢吡喃酮衍生物

Scheme 15 Pd-catalyzed synthesis of oligopyranone derivatives

得了相应的 *O*-苷糖 **63** 和 **65** (Scheme 16a). 他们认为二氢吡喃乙酸酯经过路易斯酸的活化, 生成稳定的氧鎓离子或碳正离子, 之后被亲核试剂捕获得到最终产物 (Scheme 16b).

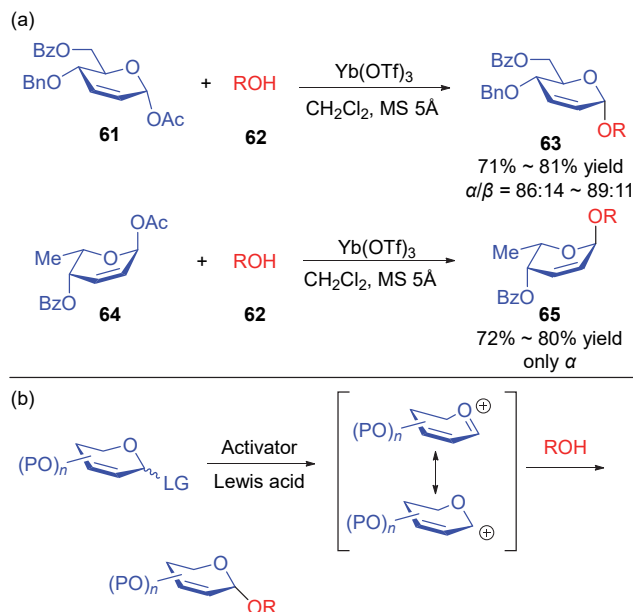


图式 16 路易斯酸催化糖苷化反应

Scheme 16 Lewis acid-catalyzed the glycosidation

2006 年, O'Doherty 等^[25]报道了钯催化受保护的 *D*-酪氨酸 **66** 和二氢吡喃酮 **55** 的反应. 它们在 Pd₂(dba)₃/PPh₃ 的催化下于 CHCl₃ 中反应, 以 92% 的产率得到 α -

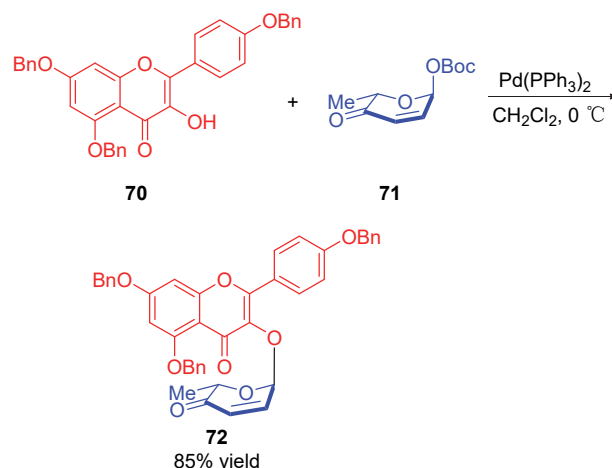
选择性的二氢吡喃酮 **67**. **67** 在 $-24\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下用 NaBH_4 还原, 通过底物控制得到烯丙醇 **68** ($dr > 20:1$). 在钪的催化下将烯丙醇 **68** 与 **55** 进行二次反应, 得到 1,4-连接- α -双二氢吡喃酮 **69**, 并且立体化学完全保持(Scheme 17).



图式 17 钪催化 *D*-酪氨酸和二氢吡喃酮的反应

Scheme 17 Pd-catalyzed reaction of *D*-tyrosine and dihydropyranones

2006 年, O'Doherty 课题组^[26]以修饰的山奈酚 **70** 为供体, 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ 的催化下, 在 CH_2Cl_2 中于 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下和 *L*-吡喃酮酯 **71** 进行糖基化反应, 以 85% 的产率和 α -选择性得到氧基二氢吡喃酮类衍生物 **72** (Scheme 18), 产物可进行后续转化获得山奈酚苷糖及其衍生物.

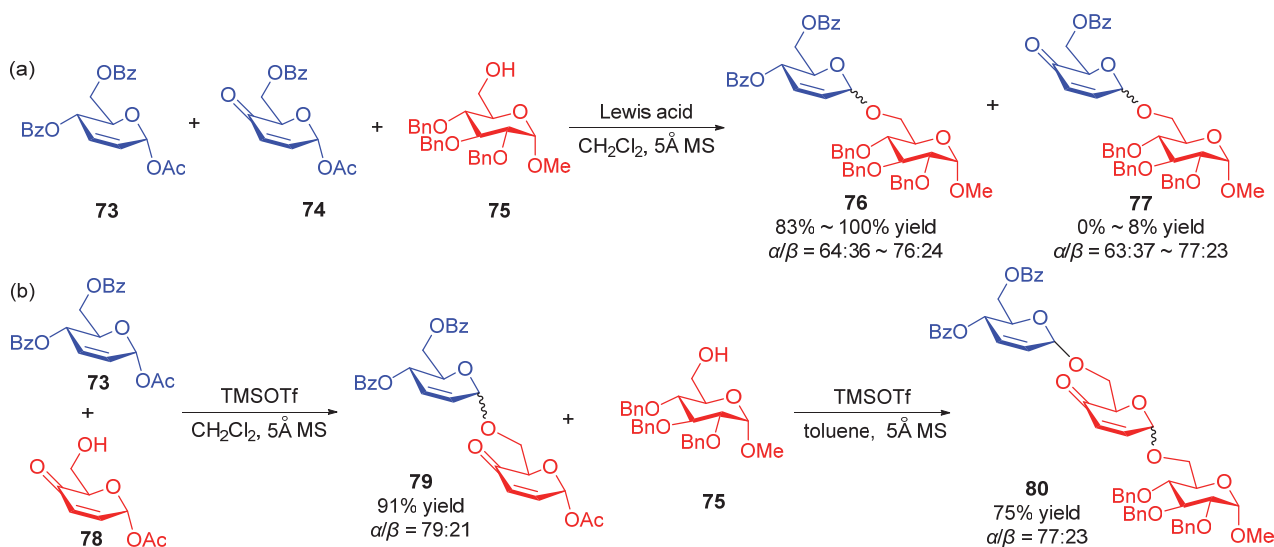


图式 18 以山奈酚为原料合成二氢吡喃酮类衍生物

Scheme 18 Synthesis of dihydropyranone derivatives derived from perbenzylated kaempferol

2010 年, Toshima 课题组^[27]发现使用路易斯酸作为催化剂, **75** 作为糖基受体选择性地与 3,4-二氢吡喃 **73** (非 3,4-二氢吡喃酮 **74**) 发生糖基化反应(Scheme 19a). 于是, 他们利用该特性, 在 TMSOTf 的催化作用下, 通过两步串联反应, 成功实现了三糖 **80** 的合成. 通过改变溶剂防止了第一个糖苷键的断裂, 并提高了第二步 α -糖苷化的立体选择性(Scheme 19b).

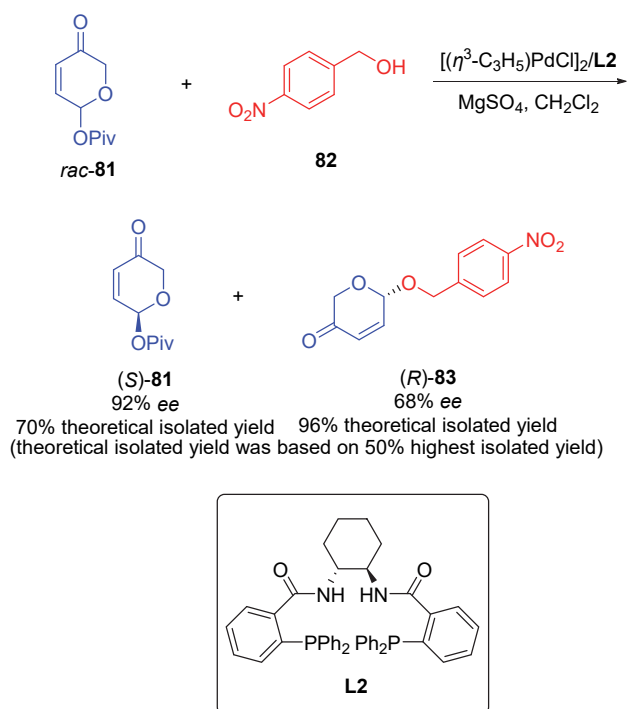
2009 年, Krische 课题组^[28]报道了钪催化的烯丙酯的动力学拆分. 首先, 通过 Achmatowicz 重排以及酰化反应, 得到外消旋的二氢吡喃酮戊酸酯 *rac*-**81**. 之后, 在 $[\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5]\text{PdCl}_2$ 和 Trost 配体 **L2** 作用下, 使用对硝基苯甲醇 **82** 作为亲核试剂, 通过烯丙基取代反应对 *rac*-**81** 进行了动力学拆分, 以 70% 的产率、92% 的 *ee* 值得到 *S*



图式 19 3,4-二氢吡喃类衍生物的化学选择性糖基化

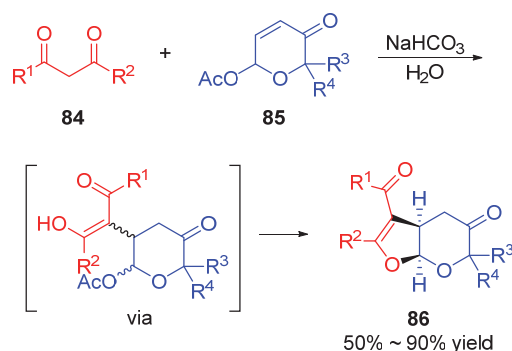
Scheme 19 Chemoselective glycosylations using 3,4-dihydropyranone derivatives

构型的二氢吡喃酮特戊酸酯(*S*)-**81**。以 96% 的产率、68% 的 *ee* 值获得另一产物氧基二氢吡喃酮类衍生物(*R*)-**83** (Scheme 20)。



2014 年, Ramasastry 课题组^[29]开发了一种在温和的水相条件下合成双环缩醛的简便方法。在水相中, NaHCO_3 作碱, 1,3-二羰基化物 **84** 先与二氢吡喃酮 **85** 发生 Michael 加成反应, 然后通过烯醇的环化形成环缩醛, 通过这种串联反应得到双环缩醛 **86** (Scheme 21)。

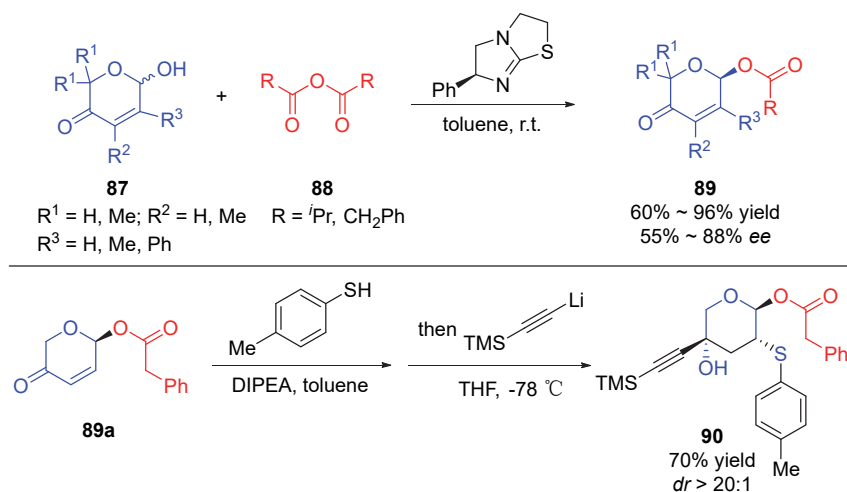
2015 年, Ortiz 等^[30]报道了一种有机催化剂介导的



图式 21 碱促进合成双环缩醛化物
Scheme 21 Base-promoted synthesis of bicyclic acetal compound

动态动力学选择性酰化反应(Non-Enzymatic Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation, DKEAT)。商业化的 (一)-左旋咪唑作为 DKEA 反应的催化剂, 从消旋体羟基二氢吡喃酮 **87** 出发, 以良好的对映选择性得到相应的酯 **89**。产物 **89a** 可进一步与对甲苯硫酚发生亲核加成得到 C-2 硫化物, 而后在 -78°C 立即与三甲基硅炔基锂试剂在一锅中反应制备脱氧吡喃糖 **90** (Scheme 22)。

2015 年, Tang 课题组^[31]开发了一种有机催化剂介导的动态动力学选择性酰化(DKDA), 对所有底物都具有较高的非对映选择性。首先, 在手性有机催化剂 2,3-二氢-2-苯基咪唑并[2,1-b]苯并噻唑(BTM)作用下, 二氢吡喃酮 **91** 发生 DKDA 反应得到相应的酯 **92**。之后, 在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作用下, 通过 π -烯丙基-Pd 中间体立体选择性地构筑糖苷键。其中, 有机碱 *N,N*-二异丙基乙胺显著提高了顺式二氢吡喃酯 *cis*-**92** 的立体选择性(Scheme 23)。因此, 通过手性有机催化剂介导的 DKDA 和钯催化的糖基化反应相结合, 可以实现对吡喃异头位手性中心的立体选择性控制。



图式 22 二氢吡喃酮的动态动力学选择性酰化反应
Scheme 22 DKEAT of dihydropyranones

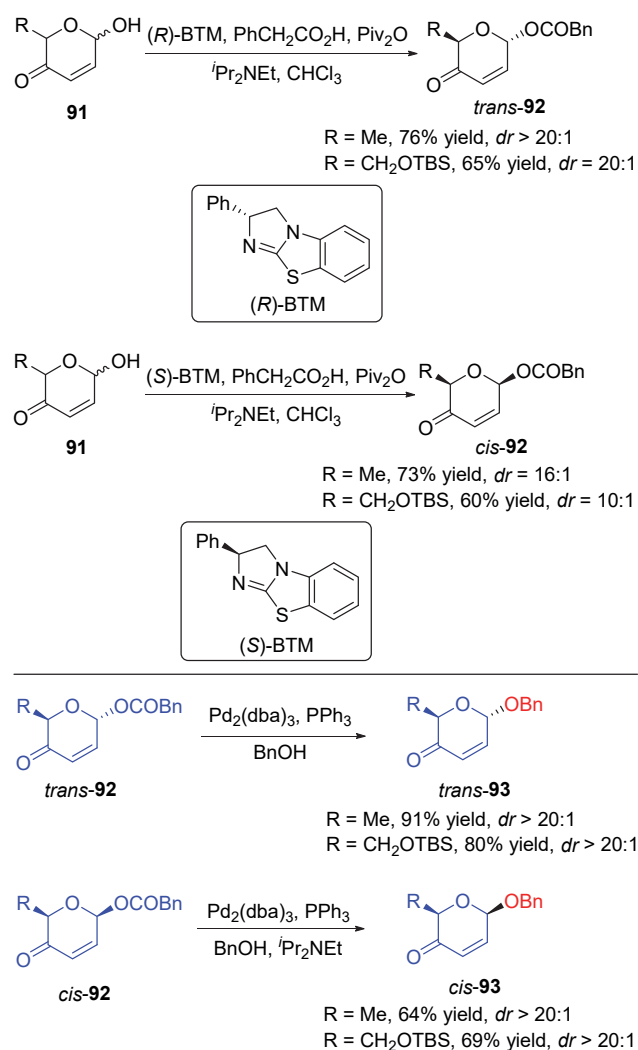


Figure 23 DKDA method for high stereoselective synthesis of oxydihydropyranone derivatives

Scheme 23 High stereoselective synthesis of oxydihydropyranone derivatives by DKDA method

2016 年, 汪舰课题组^[32]通过手性 *N*-杂环卡宾 (NHCs) 催化 6-羟基吡喃酮(**94**、**97**)和烯基醛 **95** 或炔基醛 **98** 的动态动力学酰化反应, 合成了多种 6-取代 3-吡喃酮类化合物(**96**、**99**), 具有较高的非对映选择性和对映体选择性(Scheme 24). 他们将此方法成功地运用在糖苷类化合物的合成中, 有效地解决了立体选择性构建糖苷键的难题, 为糖苷类化合物的合成提供了新的方法.

2015 年, O'Doherty 和陈迁等^[33]开发了金或银催化的吡喃酮糖基供体的 *O*-糖基化反应, 在温和的条件下以良好的非对映选择性顺利地得到了 α -氧基二氢吡喃酮. 他们以 Boc 保护的二氢吡喃酮 **100** 为糖基供体, 在 AuCl_3 或 AgSbF_6 的催化下, 温和、高效和非对映选择性地合成了一系列氧基二氢吡喃酮衍生物 **102** (Scheme 25).

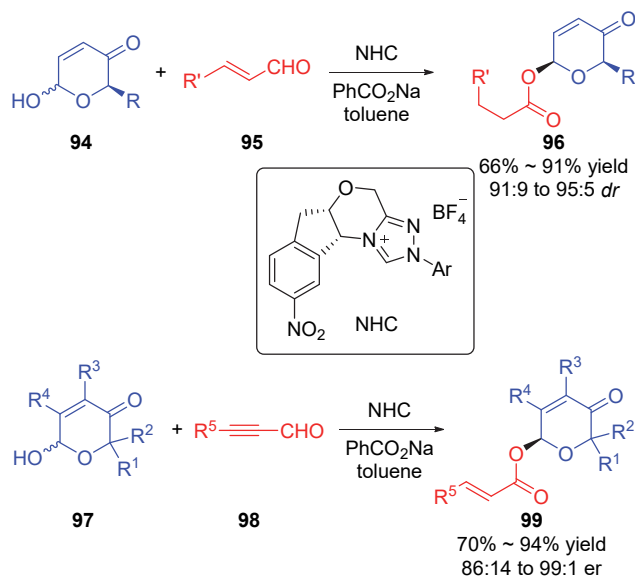


Figure 24 NHC catalyzed dynamic kinetic stereoselective acylation of dihydropyranones

Scheme 24 NHC-catalyzed dynamic kinetic stereoselective acylation of dihydropyranones

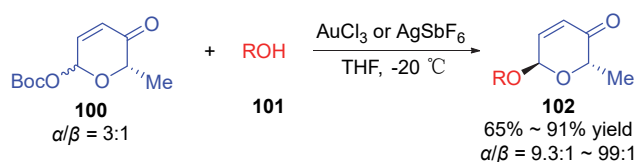


Figure 25 Au or Ag-catalyzed synthesis of dihydropyranone derivatives

Scheme 25 Au or Ag-catalyzed the synthesis of dihydropyranone derivatives

2015 年, Tang 与 Guo 等^[34]报道了铱催化二氢吡喃酮的高立体选择性动态动力学异构化反应. 异构化反应的底物 **103** 很容易通过 Achmatowicz 重排来制备, 以 $[(\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl})_2]$ 为催化剂, 可以在非常温和的条件下以高的对映和非对映选择性生成二氢吡喃内酯 **104** (Scheme 26). 这种新型内部氧化还原异构化反应为一系列天然糖的对映或非对映选择性合成提供了关键的中间体砌块.

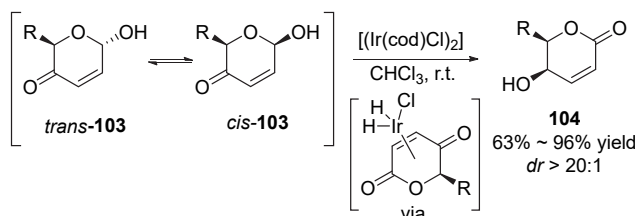
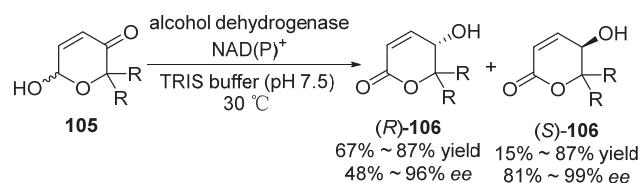


Figure 26 Ir-catalyzed redox isomerization

Scheme 26 Ir-catalyzed redox isomerization

2018 年, Deska 等^[35]开发了酶催化方法替代铱催化剂实现二氢吡喃酮衍生物的氧化还原异构化. 同样使用 Achmatowicz 重排的产物 **105** 作为原料, 通过改造乙醇脱氢酶为人工羟基烯酮异构酶, 成功地以高度对映体和

非对映选择性的方式生成了 γ -羟基- δ -内酯 **106** (Scheme 27), 这种受化学启发的酶催化方式进一步丰富了酶催化反应的类型。



图式 27 酶催化的氧化还原异构化反应

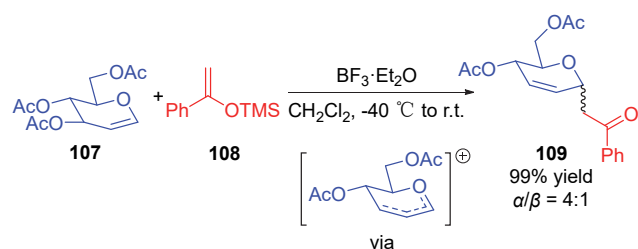
Scheme 27 Enzyme-catalyzed redox isomerization

2 碳基二氢吡喃类衍生物的研究进展

目前, 已有综述详细总结了基于糖烯的碳苷合成方法研究进展^[36], 本文仅总结烯结构处无额外取代基或官能团的碳基二氢吡喃类衍生物的研究进展。

2.1 碳基 2,3-二氢吡喃类衍生物的研究进展

1981 年, Fraser-Reid 等^[37]使用路易斯酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 为催化剂, 以三乙酰葡萄糖烯 **107** 和三甲基硅氧基苯乙烯 **108** 为原料, 通过形成烯丙基碳正离子-氧鎓离子中间体, 成功合成了 C -苷糖 **109**, 产率 99%, α 与 β 构型比为 4:1 (Scheme 28)。



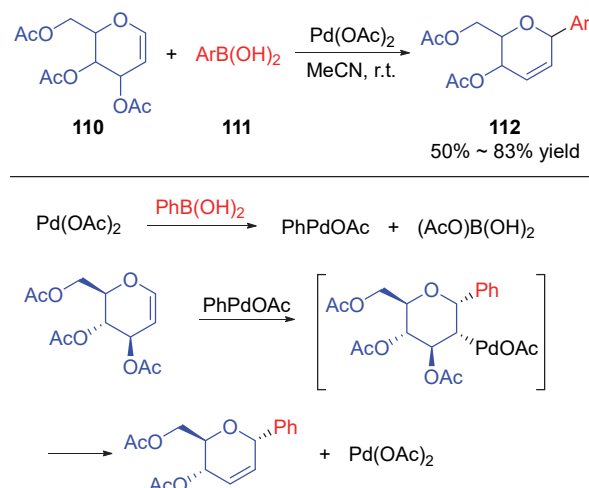
图式 28 路易斯酸催化以烯醇硅烷为供体的 C -糖基化反应

Scheme 28 Lewis acid-catalyzed C -glycosylation with enol-silane as donor

2001 年, Maddaford 课题组^[38]报道了钯催化糖烯 **110** 与芳基硼酸 **111** 的立体选择性 C -芳基糖苷化反应。在温和的条件下, 通过硼酸衍生物与 Pd(II) 盐反应生成 σ -芳基- Pd 络合物, 之后与糖烯的双键发生加成反应, 并伴随着 Pd 的反式消除, 最终立体选择性地得到 C -苷糖 **112** (Scheme 29)。

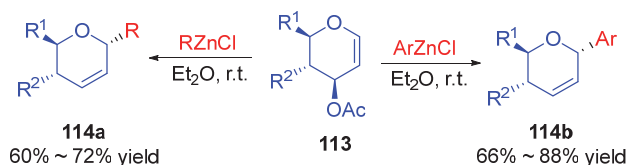
2002 年, Du Bois 等^[39]开发了有机锌试剂与 2,3-二氢吡喃乙酸酯 **113** 的亲核加成反应, 合成了 α -二氢吡喃类碳基衍生物。该方法具有良好的官能团容忍度和立体选择性(**114a**、**114b**) (Scheme 30)。

2008 年, Stefani 和 Lüdtkke 等^[40]在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化下, 使用 D -葡萄糖烯 **115** 与多种炔基三氟硼酸钾 **116** 在乙腈



图式 29 钯催化过糖烯与芳基硼酸的立体选择性 C -糖苷化反应

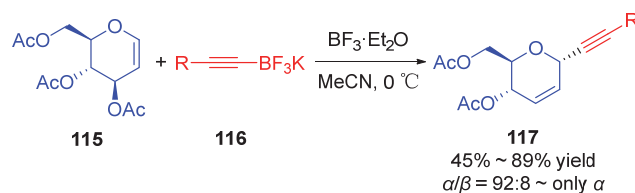
Scheme 29 Pd-catalyzed stereoselective C -glycosidation of glycals with arylboronic acids



图式 30 有机锌试剂与 2,3-二氢吡喃的立体选择性加成反应

Scheme 30 Stereoselective addition reaction between organo-zinc reagents and 2,3-dihydropyrans

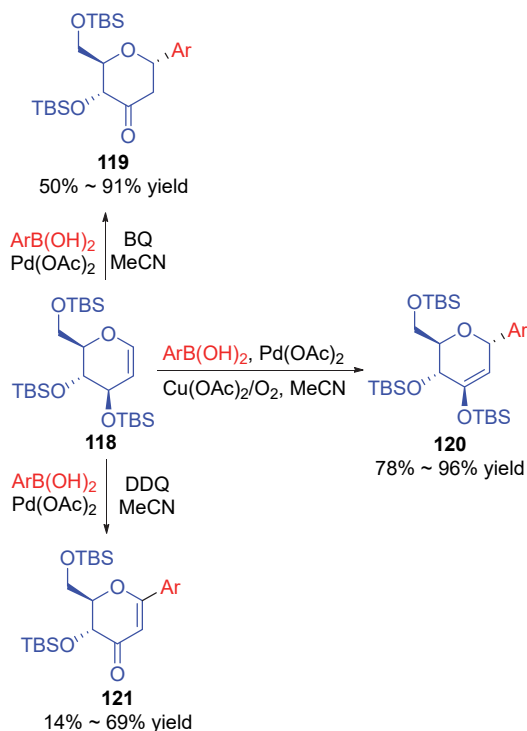
中于 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下发生 C -糖苷化反应, 高产率、高非对映选择性地获得了一系列 α -二氢吡喃类炔基衍生物 **117** (Scheme 31)。



图式 31 路易斯酸催化的炔基三氟硼酸钾与 D -葡萄糖的亲核加成反应

Scheme 31 Lewis acid-catalyzed nucleophilic addition of acetylenyl potassium trifluoroborate with D -glucose

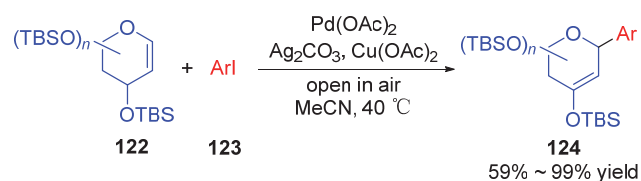
2009 年, 叶新山课题组^[41]以 Pd(OAc)_2 为催化剂, 在氧化剂存在下实现了 2,3-二氢吡喃 **118** 与不同的芳基硼酸的氧化 Heck 类型 C -糖基化反应。当使用 1,4-苯醌 (BQ) 作为氧化剂时, 得到相应的芳基-吡喃酮 **119**; 在 $\text{Cu(OAc)}_2/\text{O}_2$ 作用下, 获得芳基-二氢吡喃 **120**; 而当使用二氯二氧苯醌 (DDQ) 作为氧化剂时, 则会合成芳基-二氢吡喃酮 **121** (Scheme 32)。



图式 32 氧化剂控制的二氢吡喃与芳基硼酸的 Heck-型 C-糖基化反应

Scheme 32 Oxidant-controlled Heck-type C-glycosylation of dihydropyrans with arylboronic acids

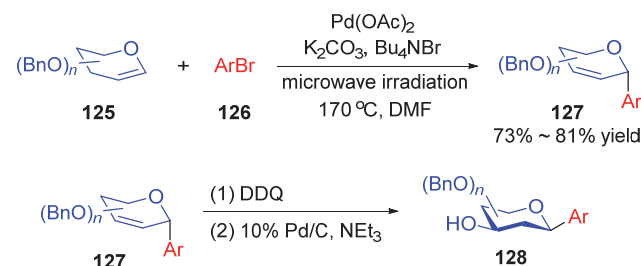
2009 年, 叶新山等^[42]使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, 实现了 2,3-二氢吡喃 **122** 和芳基碘化物 **123** 的 Heck 偶联反应, 合成了吡喃类 C-芳基苷糖. 在乙腈中, 使用 Ag_2CO_3 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为添加剂, Ag_2CO_3 在与碘反应的同时又可以起到碱的作用, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 则作为弱氧化剂使用. 该反应能够兼容空气条件, 以良好的区域和立体选择性地获得单一的烯醇硅醚类二氢吡喃产物 **124** (Scheme 33).



图式 33 钯催化二氢吡喃与芳基碘化物的 Heck 偶联反应
Scheme 33 Pd-catalyzed Heck coupling reactions of dihydropyrans and aryl iodides

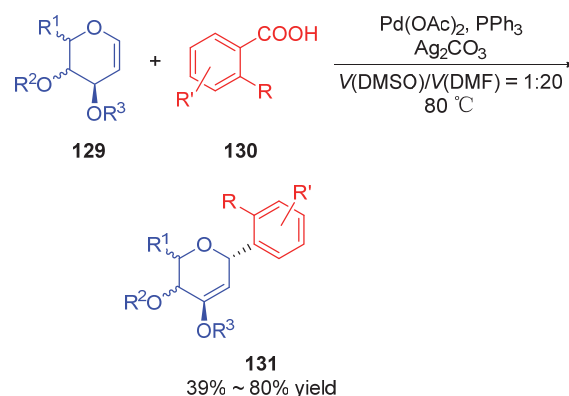
2009 年, 杨劲松课题组^[43]报道了微波辅助钯催化吡喃糖烯 **125** 和芳基溴化物 **126** 之间的交叉偶联反应. 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中, 使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 四丁基溴化铵(TBAB)为添加剂, K_2CO_3 为碱, 在 170 °C 的微波辅助下, 高产率、立体选择性地得到结构多样性的不饱和 α -芳基碳苷糖 **127**, 该化合物可进一步

通过 DDQ 氧化和还原反应制备 2-脱氧- β -芳基碳苷糖 **128** (Scheme 34).



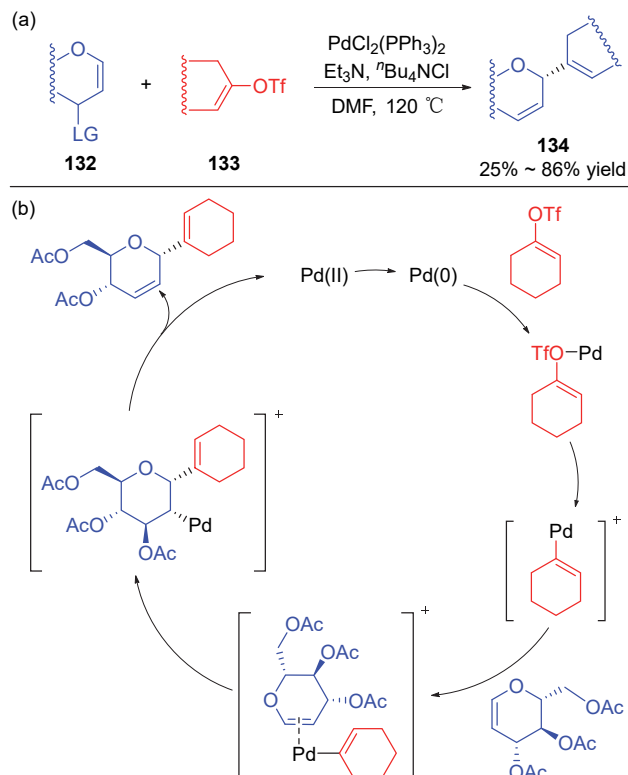
图式 34 微波辅助钯催化合成 C-芳基二氢吡喃
Scheme 34 Microwave-assisted Pd-catalyzed synthesis of C-aryldihydropyrans

2011 年, Liu 课题组^[44]开发了钯催化 2,3-二氢吡喃和芳基羧酸的脱羧基 Heck 偶联反应. 在钯催化剂和化学计量的 Ag_2CO_3 作用下, 多种 2,3-二氢吡喃 **129** 与邻位取代的苯甲酸 **130** 在 80 °C 下反应, 以中等到良好的产率得到 2-脱氧-C-芳基苷糖 **131**, **131** 经过 X 射线单晶衍射确定了产物构型为 α -构型, 并且具有很高的区域和立体选择性(Scheme 35).



图式 35 钯催化脱羧反应合成 2-脱氧-C-芳基苷糖
Scheme 35 Synthesis of 2-deoxy-C-aryl glycosides by Pd-catalyzed decarboxylation

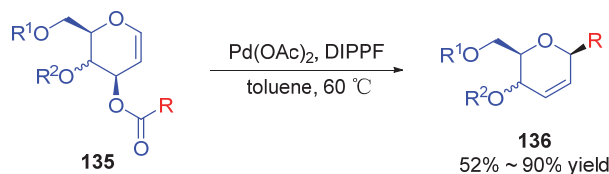
2011 年, Liu 等^[45]开发了一种高效的钯催化三氟甲磺酸烯醇酯糖基化反应的方法. 使用 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 为催化剂, 在 Et_3N 和 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ 作用下, 多种具有离去基团的 2,3-二氢吡喃 **132** 与各种三氟甲磺酸烯醇酯 **133** 发生偶联反应, 以较高区域和立体选择性得到一系列 α -碳基二氢吡喃类衍生物 **134** (Scheme 36a), 烯基官能团的引入也为后续转化提供了可能. 作者认为在该反应中, 首先 $\text{Pd}(\text{II})$ 还原 $\text{Pd}(\text{0})$, 之后通过氧化加成形成烯基-Pd 阳离子络合物, 然后该络合物与二氢吡喃上的双键配位从而形成 Pd-糖烯络合物, 最后发生反式- β -消除得到 α -C-苷糖并释放 $\text{Pd}(\text{II})$ (Scheme 36b).



图式 36 钯催化三氟甲磺酸烯醇酯与二氢吡喃的立体选择性 C-糖基化反应

Scheme 36 Pd-catalyzed stereoselective C-glycosylation of dihydropyrans with enol triflates

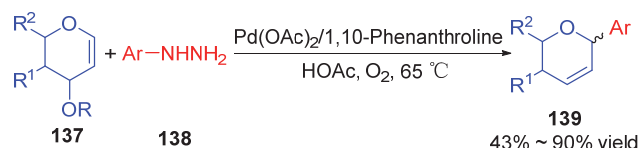
2013 年, Liu 课题组^[46]通过钯催化的分子内脱羧基偶联反应, 实现了立体选择性和区域选择性的 C-糖基化. 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/1,1'$ -双(二异丙基膦基)二茂铁(DIPPF)作用下, 在二氢吡喃 **135** 骨架上发生脱羧和重排的串联反应, 获得高产率、单一区域选择性和 β -选择性的碳基二氢吡喃类衍生物 **136** (Scheme 37), 并且, 该反应可以放大到克级制备.



图式 37 钯催化的脱羧烯丙基化立体选择性合成碳基二氢吡喃类衍生物

Scheme 37 Pd-catalyzed decarboxylation stereoselective synthesis of dihydropyrans

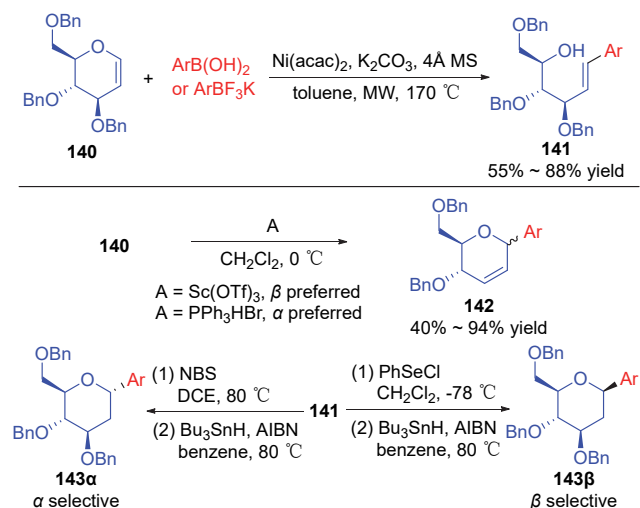
2013 年, Liu 等^[47]通过芳基肼的 C-N 键断裂, 开发了一种高效的 Heck 型糖基化反应. 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的催化下, 邻菲罗啉作为配体, 醋酸为溶剂, 在氧气的参与下, 多种二氢吡喃化合物 **137** 均能与芳基肼 **138** 发生氧化 Heck 反应制备碳基二氢吡喃类衍生物 **139** (Scheme 38).



图式 38 钯催化二氢吡喃与芳基肼的氧化 Heck 反应

Scheme 38 Pd-catalyzed oxidative Heck reaction of dihydropyrans with arylhydrazine

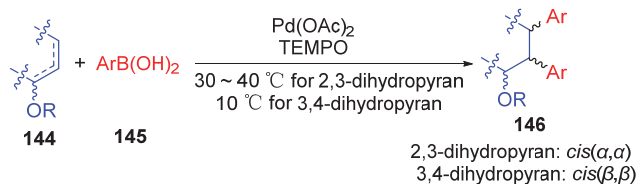
2014 年, 叶新山课题组^[48]采用“开环-闭环”的策略, 实现了多种 C-芳基糖苷的合成. 首先, 在微波辅助下, 使用 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 作为催化剂, 二氢吡喃化合物 **140** 与不同的芳基硼酸或芳基三氟硼酸钾反应, 区域选择性地消除糖醛的 β -O, 得到开环产物 **141**. 从开环产物出发, 可以在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 或 Ph_3PHBr 作用下发生闭环反应, 立体选择性地合成 α 或 β -C-芳基- $\Delta^{2,3}$ -呋喃糖 **142**; 或者通过 PhSeCl 介导的环化反应, 用 $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ 成功合成 β -D-芳基-C-呋喃糖 **143 β** . 而 α 构型的呋喃糖 **143 α** 可由 NBS 介导的环化反应, 经 $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ 作用后被立体选择性合成 (Scheme 39).



图式 39 “开环-闭环”的策略合成 C-芳基糖

Scheme 39 “Ring Opening-Ring Closure” strategy for the synthesis of C-aryl glycosides

2015 年, Mukherjee 等^[49]报道了二氢吡喃 **144** 和芳基硼酸 **145** 的高非对映选择性二芳基化反应. 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下, 以 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)为氧化剂, 基于 Heck-Suzuki 芳基多米诺偶联反应, 多种芳基硼酸均可参与该反应. 当使用 2,3-二氢吡喃作为底物, 产物 **146** 的选择性为 C2-C3(α,α); 而当 3,4-二氢吡喃参与反应时, 产物 **146** 的选择性则为 C3-C4(β,β) (Scheme 40). 最近, 英国葛兰素史克公司的科学家 Pascoe, Lindsay 和 Valette 等^[50]通过使用手性 PyrOx 配体进一步完善该策略.



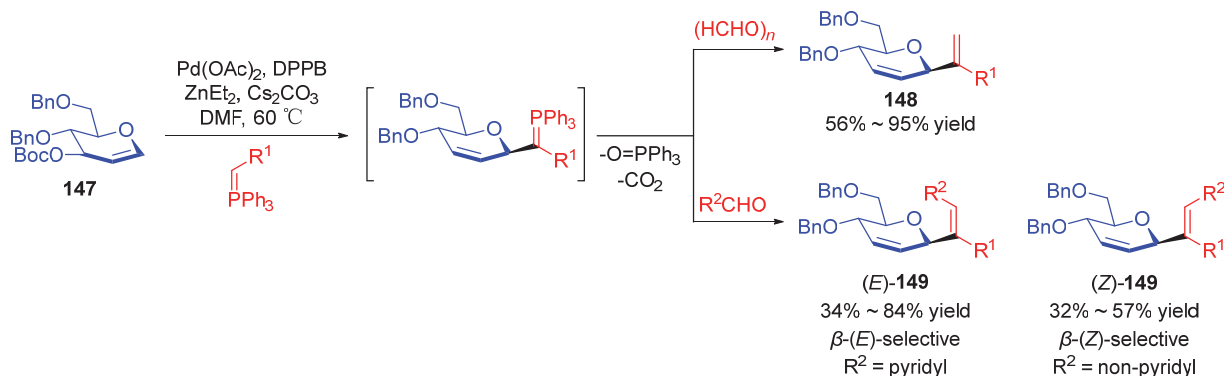
图式 40 TEMPO 促进的多步 Heck-Suzuki 芳基化反应
Scheme 40 TEMPO-promoted domino Heck-Suzuki arylation

2017 年, Liu 课题组^[51]通过钯催化的一锅 Tsuji-Trost 型脱羧烯丙基化和 Wittig 串联反应, 成功合成了 C-乙烯基二氢吡喃. 在 60 °C 的 DMF 中加入 Pd(OAc)₂、1,4-二(二苯基膦)丁烷(DPPB)、Cs₂CO₃ 以及 ZnEt₂, 使用 2,3-二氢吡喃 **147**、Wittig 试剂 *P*-叶立德和醛进行一锅烯丙基化/Wittig 反应, 产物的非对映选择性由醛底物与钯的配位来控制, 使用多聚甲醛获得 β 构型的产物 **148**, 吡啶基醛生成 β-(*E*)-选择性 C-乙烯基二氢吡喃(*E*)-**149**, 非吡啶基醛则产生 β-(*Z*)-选择性 C-乙烯基二氢吡喃

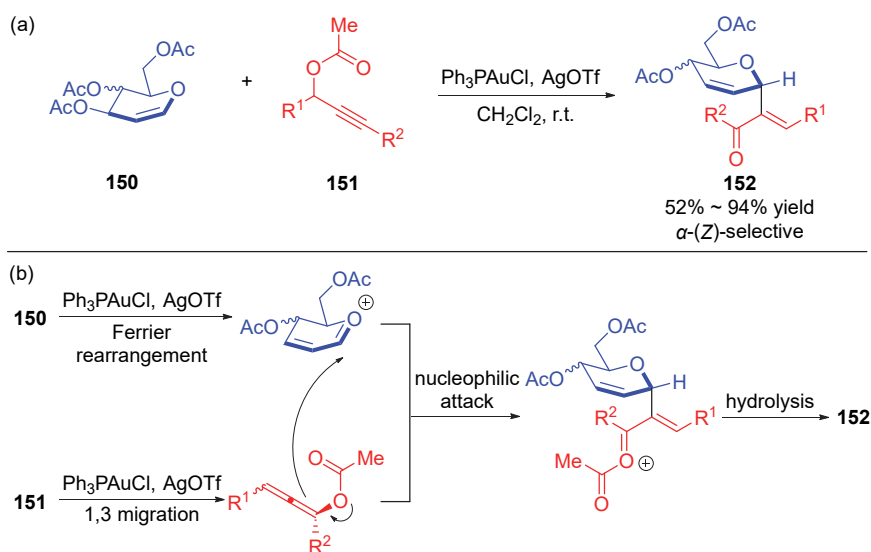
(*Z*)-**149** (Scheme 41).

2018 年, Liu 与邹坤等^[52]开发了一种新型金催化的 C-糖基化反应, 制备 α-(*Z*)-选择性的乙烯基二氢吡喃类衍生物. 研究发现, Ph₃AuCl/AgOTf 原位生成的 PPh₃AuOTf 为该反应最佳催化剂, 使用 2,3-二氢吡喃 **150** 和炔丙酯 **151** 为原料, 经过分子间的费里尔重排反应以及 1,3-酰氧基迁移, 得到了 α-(*Z*)-选择性的乙烯基二氢吡喃类衍生物 **152**, 具有广泛的底物范围和中等到良好的产率(Scheme 42).

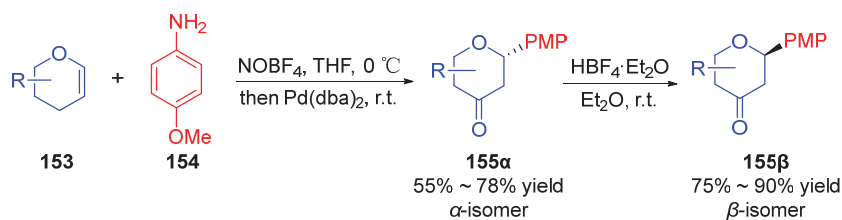
2018 年, 叶新山和熊德彩等^[53]使用芳香胺形成重氮盐, 开发了一锅两步立体选择性糖基化反应. 在 0 °C 下四氢呋喃中, 对甲氧基苯胺 **154** 与 NOBF₄ 通过原位重氮化来替代直接使用重氮化合物, 之后与 2,3-二氢吡喃 **153** 在 Pd(dba)₂ 的催化下反应, 合成 2-脱氧-α-*D*-芳基糖苷 **155a**. 此外, **155a** 还可以通过 HBF₄ 的作用进一步异构化为 β-*C*-苷糖 **155β** (Scheme 43).



图式 41 钯催化串联脱羧烯丙基化和 Wittig 反应
Scheme 41 Pd-catalyzed tandem decarboxylative allylation and Wittig reaction



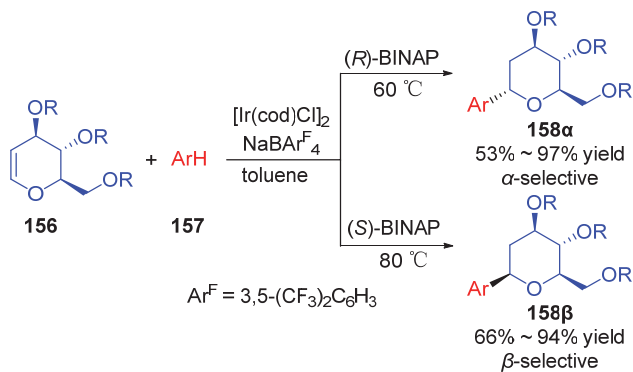
图式 42 金催化串联 1,3-酰氧基迁移和费里尔重排合成乙烯基二氢吡喃衍生物
Scheme 42 Au-catalyzed synthesis of vinyl dihydropyran derivatives via tandem 1,3-acyloxy migration and Ferrier rearrangement



图式 43 通过二氢吡喃和芳香胺合成 2-脱氧-C-吡喃芳基糖

Scheme 43 Synthesis of 2-deoxy-C-glycosides using dihydropyrans and aromatic amines

2019 年, Nishimura 和 Yorimitsu 等^[54]开发了铱催化的手性二氢吡喃与芳香烃的区域和立体选择性氢芳基化反应. 使用 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 作为催化剂, 将芳烃 **157** 的邻位 C—H 进行活化, 然后与二氢吡喃 **156** 进行区域和立体选择性加成, 产物的立体选择性是由配体 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(BINAP)的空间构型决定, 使用(*R*)-BINAP 可得到 α -C-芳基苷糖 **158α**, 而(*S*)-BINAP 用于合成 β -C-芳基苷糖 **158β** (Scheme 44).

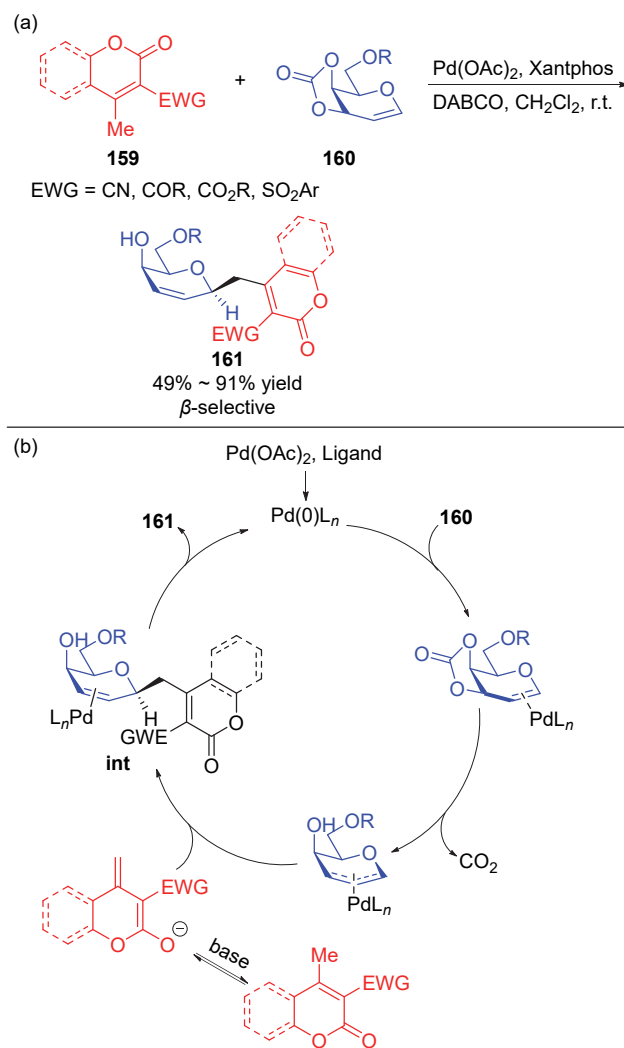


图式 44 铱催化二氢吡喃氢芳基化反应

Scheme 44 Ir-catalyzed hydroarylation of dihydropyrans

2019 年, Zhang 课题组^[55]报道了钯催化香豆素 **159** 与二氢吡喃化物 **160** 的区域和立体选择性反应. 室温下在二氯甲烷中, 以及 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、Xantphos 和三乙三胺 (DABCO) 存在下, 多种香豆素 **159** 与二氢吡喃化物 **160** 均可发生反应, 得到 β -C-烯基苷糖 **161** (Scheme 45a), 并实现了克级制备. 机理研究表明: $\text{Pd}(\text{II})$ 首先被膦配体还原为 $\text{Pd}(0)$, $\text{Pd}(0)$ 在二氢吡喃的 α -面与双键进行配位, 之后经脱羧形成 π -烯丙基- $\text{Pd}(\text{II})$ 中间体, 香豆素与 π -烯丙基- $\text{Pd}(\text{II})$ 中间体发生亲核加成反应生成络合物 **int**. 最后释放产物 **161** 并实现 $\text{Pd}(0)$ 的再生 (Scheme 45b).

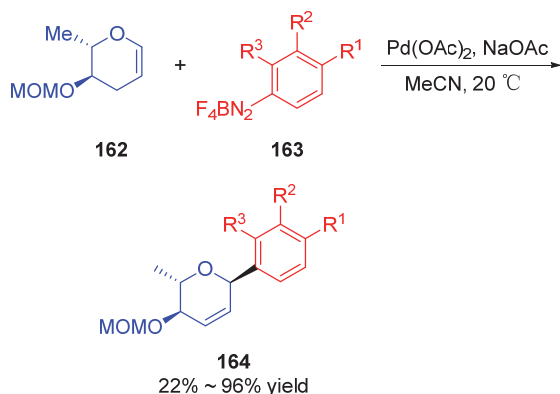
2019 年, Schmidt 小组^[56]通过钯催化二氢吡喃化物 **162** 和重氮盐反应合成了芳基苷糖. 通过从头合成的甲氧基甲基保护的二氢吡喃化物 **162** 作为糖基供体, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下与各种芳香重氮盐 **163** 进行立体选择性 Heck 偶联反应, 以中等至极好的产率合成 3,4-不饱和芳基碳苷糖 **164** (Scheme 46).



图式 45 钯催化二氢吡喃与香豆素的立体选择性 C-糖基化反应

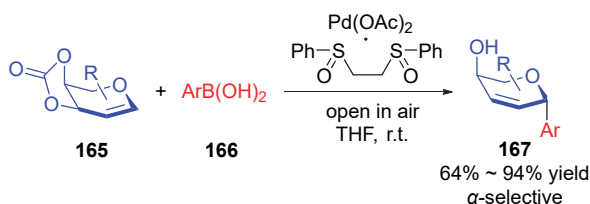
Scheme 45 Pd-catalyzed stereoselective C-glycosylation of dihydropyrans with coumarins

2020 年, 邹坤、黄年玉和姚辉等^[57]以二氢吡喃碳酸酯 **165** 和芳基硼酸 **166** 为原料, 在 1,2-二(苯亚磺酰基)乙烷-醋酸钯(II)催化下, 在温和的条件下(空气、室温), 高立体选择性地合成了 α -C-芳基苷糖 **167** (Scheme 47). 该方法操作简单, 底物范围广.



图式 46 钯催化二氢吡喃与芳烃重氮盐立体选择性反应

Scheme 46 Pd-catalyzed stereoselective reaction of dihydropyrans and aromatic diazo salts

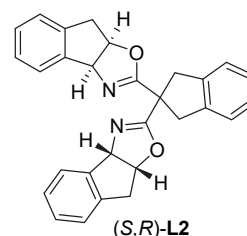
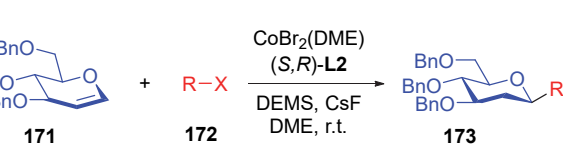
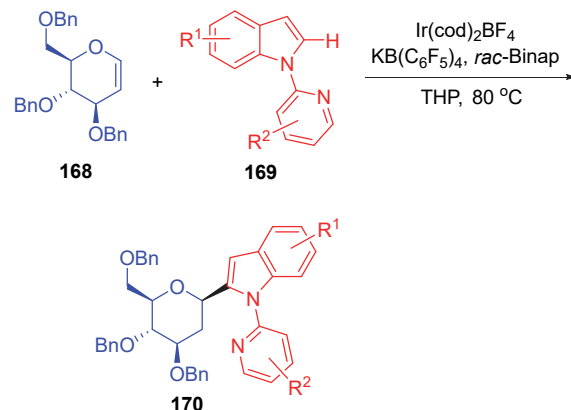


图式 47 钯催化二氢吡喃碳酸酯和芳基硼酸的反应

Scheme 47 Pd-catalyzed reaction of dihydropyran carbonates and aryl boronic acids

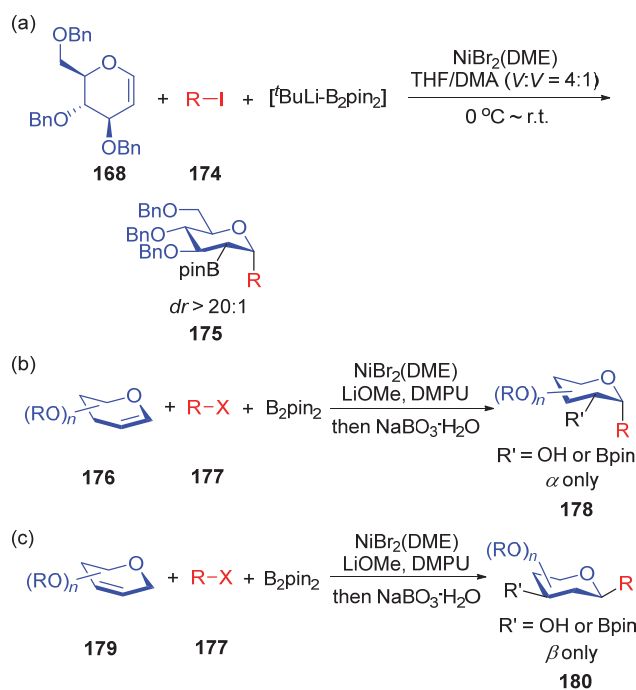
2021~2023 年, 王江、柳红等^[58]实现了其他过渡金属催化(如 Ir、Co)二氢吡喃参与的立体选择性偶联反应。以 2,3-二氢吡喃 **168** 为原料, 通过铱催化吡啶 **169** 中 2-号位的 C—H 活化制备 β -2-脱氧-C-吡啶基糖 **170**; 以 2,3-二氢吡喃 **171** 为原料, 通过钴氢化以及和卤代烃 **172** 的自由基加成反应制备 β -2-脱氧-C-烷基糖 **173** (Scheme 48). **L2** 配体能够有效控制产物的立体选择性仅为 β -构型。

2024 年, Brown 课题组^[59]报道了镍催化二氢吡喃 **168**、碘代烃 **174** 和叔丁基锂-联硼酸频那醇酯 ($\text{tBuLi-B}_2\text{pin}_2$) 的多组分偶联反应, 实现了高立体选择性地在糖烯类化合物的 C2、C3 位同时形成 C—C 键和 C—B 键的反应, 制备含硼 α -C-苷糖衍生物 **175**。该反应具有底物范围广, 产物可以转化为多种单糖化合物等优点 (Scheme 49a)。随后, 钱德云等^[60]和李阳阳、阴国印等^[61]分别独立报道了底物范围更广泛的镍催化 2,3-二氢吡喃 **176**、卤代烃 **177** 和联硼酸频那醇酯 (B_2pin_2) 的多组分偶联反应, 高选择性地在糖烯类化合物的 C2、C3 位同时形成 C—C 键和 C—B 键的反应, 制备含硼 α -C-苷糖衍生物 **178** (Scheme 49b)。值得注意的是, 当以 3,4-二氢吡喃 **179** 为反应底物时, 能够实现高选择性地在糖烯类化合物的 C2、C4 位同时形成 C—C 键和 C—B 键的反应, 制备含硼 β -C-苷糖衍生物 **180** (Scheme 49c)。



图式 48 其他过渡金属催化二氢吡喃的转化反应

Scheme 48 Other transition metal-catalyzed transformation reactions of dihydropyrans

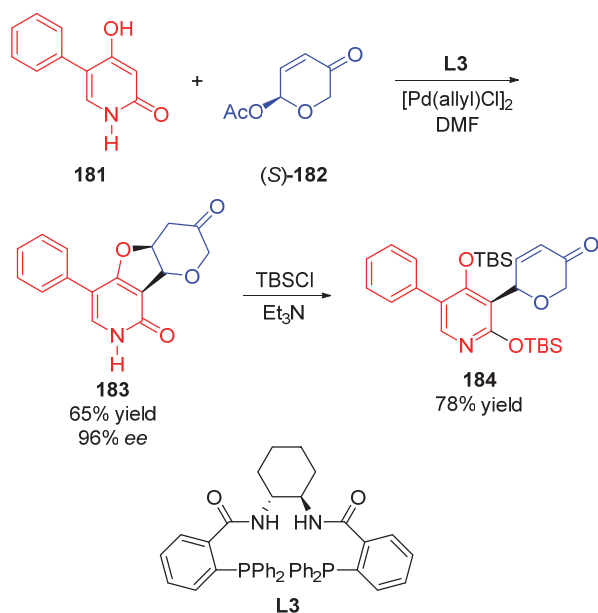


图式 49 镍催化二氢吡喃的转化反应

Scheme 49 Ni-catalyzed transformation reactions of dihydropyrans

2.2 碳基 3,4-二氢吡喃类衍生物的研究进展

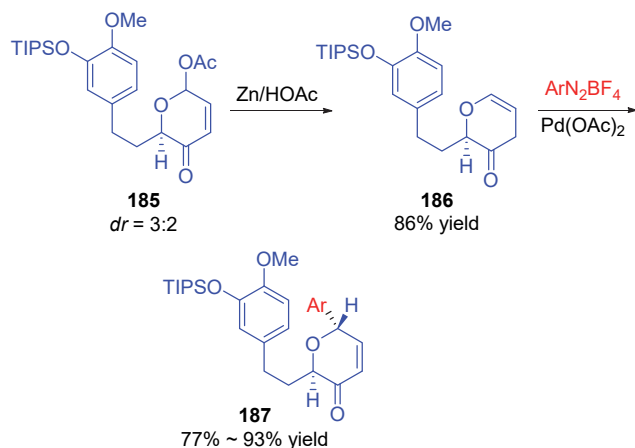
2004 年, Fürstner 等^[62]通过钯催化的 4-羟基-2-吡啶酮与吡喃乙酸酯的区域选择性加成, 并串联酚羟基与新出现的烯酮的原位 1,4-加成, 以良好的产率得到了三环化合物. 在烯丙基氯化钯二聚体($[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$)和手性配体 **L3** 的存在下, 4-羟基-2-吡啶酮 **181** 与由脂肪酶催化的动力学拆分制备的纯光学异构(*S*)-**182** 反应, 以 96% 的 *ee* 值合成三环化物 **183**. **183** 在 Et_3N 作用下, 通过 TBSCl 进行逆 Michael 加成反应得到碳基二氢吡喃酮类衍生物 **184** (Scheme 50).



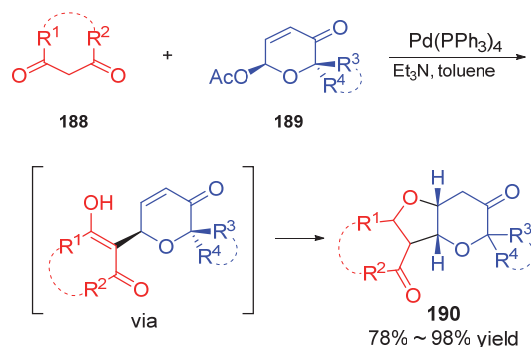
图式 50 钯催化串联环化反应
Scheme 50 Pd-catalyzed tandem cyclization

2015 年, 荣标课题组^[63]通过两步反应实现了 Achmatowicz 重排产物二氢吡喃酮的反式芳基化. 首先, 二氢吡喃酮 **185** 在 Zn/HOAc 的作用下发生了高区域选择性的 γ -脱氢反应获得化合物 **186**, 之后在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的催化下与富含电子的芳基重氮化物 ArN_2BF_4 进行 Heck-Matsuda 反应, 高效、高立体选择性地合成了反式-2-芳基-6-烷基二氢吡喃酮 **187** (Scheme 51). 他们随后将这一反式芳基化反应成功运用到(-)-蝇草素及其类似物的全合成中, 扩展了 Achmatowicz 重排在合成吡喃类天然产物中的用途.

2016 年, 童荣标等^[64]报道了环状 1,3-二羰基化合物与 Achmatowicz 重排产物的氧杂[3+2]环加成反应, 合成了二环呋喃并吡喃类化合物. 使用环状 1,3-二羰基化合物 **188** 和二氢吡喃酮乙酸酯 **189** 作为原料, 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3$ 和 Et_3N 的作用下, 经过钯催化的 Tsuji-Trost 烯丙基化反应以及串联碱催化的 *oxa*-Michael 环化反应, 合成了二环呋喃并吡喃类化合物 **190** (Scheme 52).



图式 51 两步法合成反式-芳基二氢吡喃酮类衍生物
Scheme 51 Synthesis of *trans*-aryl dihydropyranone derivatives by two-step method

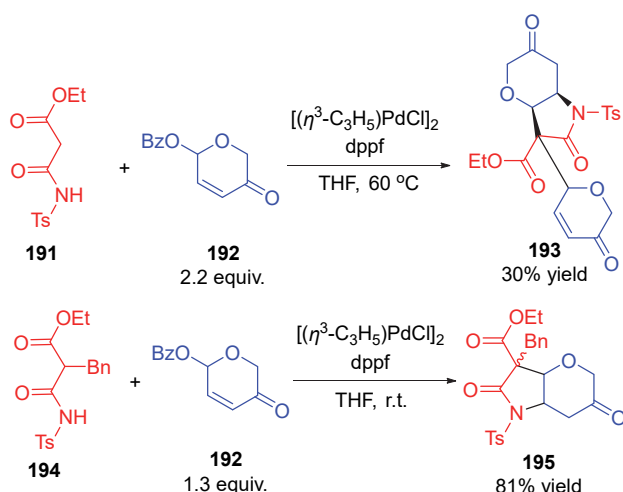


图式 52 二氢吡喃酮和环状 1,3-二羰基化合物的氧杂[3+2]环加成反应

Scheme 52 Oxa-[3+2] cycloaddition of dihydropyranones and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds

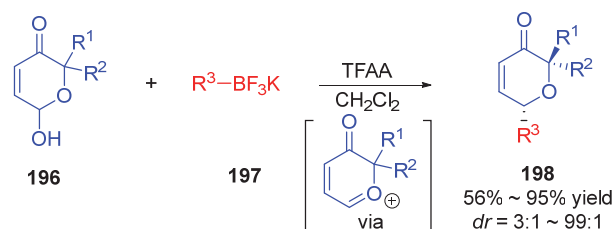
2018 年, Poli 和 Oble 课题组^[65]研究了 *N*-对甲苯磺酰胺取代的 1,3-二羰基化合物与二氢吡喃酮苯甲酸酯的 [3+2] 环化反应. 在 $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ 的催化作用下, *N*-对甲苯磺酰胺取代的 1,3-二羰基化合物 **191** 与 2.2 equiv. 的二氢吡喃酮苯甲酸酯 **192** 反应, 通过 1,3-二羰基化合物对烯丙基的共轭加成, 串联 1,3-二羰基化合物对二氢吡喃酮苯甲酸酯 **192** 的两次烯丙基化反应, 以 30% 的产率得到了加合物 **193**. 在相同条件下, 用苄基取代的 1,3-二羰基化合物 **194** 替代 **191** 进行反应, 只发生了加成反应, 以良好的产率得到了加合物 **195** (Scheme 53).

2018 年, Csáky 等^[66]报道无过渡金属催化的 2,6-*trans*-二氢吡喃酮类化合物的合成方法. 他们使用羟基无保护的二氢吡喃酮 **196** 和有机三氟硼酸钾 **197** 为反应原料, 在三氟乙酸酐(TFAA)促进下, 通过形成氧鎓离子中间体, 随后立体选择性地合成了 2,6-反式二氢吡喃酮 **198** (Scheme 54). 其中, 烯基、炔基和芳基取代的三氟硼酸钾均可顺利参与反应, 得到相应的产物.



图式 53 钯催化的[3+2] C-C/C-N 成键环化反应

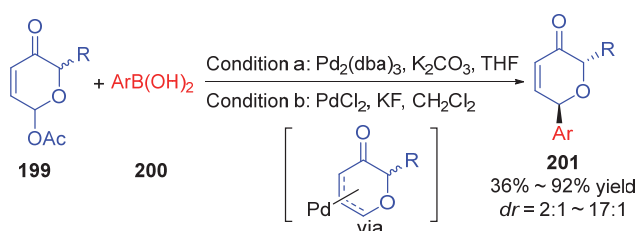
Scheme 53 Pd-catalyzed [3+2] C-C/C-N bond-formation annulation

R¹ = Me, ⁱPr, Ph; R² = H, Me; R³ = alkenyl, alkynyl, aryl

图式 54 TFAA 催化合成反式二氢吡喃酮衍生物

Scheme 54 TFAA-catalyzed the synthesis of *trans*-dihydropyranone derivatives

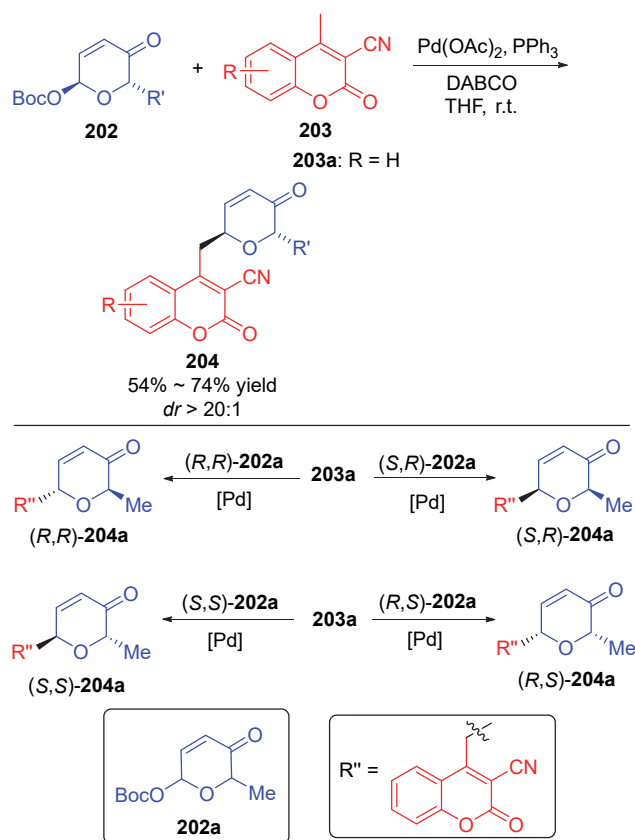
2020 年, 童荣标等^[67]报道了钯催化二氢吡喃酮与芳基硼酸在温和条件下的偶联反应, 合成了芳基二氢吡喃酮类衍生物. 研究发现, 二氢吡喃酮上的离去基团对形成中间体 π -烯丙基-Pd 配合物的反应活性十分重要, 并且加入膦配体对反应是不利的. 因此, 他们使用乙酰基保护的二氢吡喃酮 **199** 为原料, 在无配体存在下, 使用钯催化剂和无机碱实现了二氢吡喃酮与芳基硼酸 **200** 的偶联反应, 得到了一系列 C-芳基苷糖 **201** (Scheme 55).



图式 55 钯催化二氢吡喃酮与芳基硼酸的偶联反应

Scheme 55 Pd-catalyzed coupling reaction of dihydropyrans and aryl boronic acids

2021 年, 我们课题组^[68]以 Boc 保护的二氢吡喃酮 **202** 为供体, 甲基香豆素 **203** 为受体, 通过钯催化烯丙基-烯丙基偶联反应, 在温和条件下高区域选择性及非对映选择性地合成了碳苷糖类衍生物 **204**. 通过使用 Pd(OAc)₂ 为催化剂, PPh₃ 为配体, 三乙烯二胺(DABCO)为碱, 实现了环状烯丙基供体和烯丙基受体之间的烯丙基-烯丙基偶联反应. 另外, 通过 C-苷糖的立体发散式对映体选择性合成进一步突出了这一方法的价值 (Scheme 56). 除此之外, 我们还研究了香豆素-糖苷类化合物的荧光性能, 它具有良好的荧光量子产率和红移发射波长.



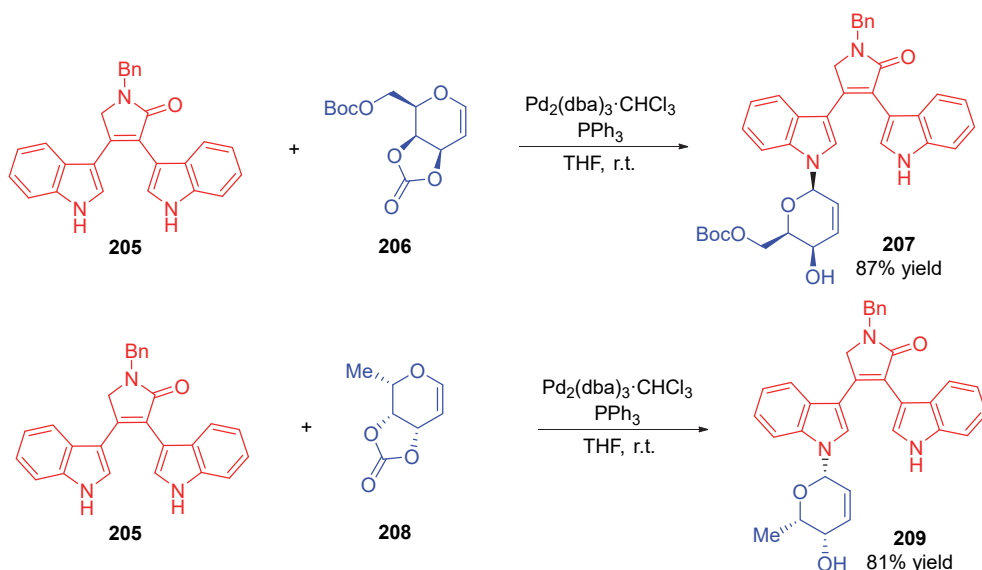
图式 56 钯催化烯丙基-烯丙基偶联合成香豆素基二氢吡喃酮衍生物

Scheme 56 Pd-catalyzed the synthesis of coumarin-dihydropyranones derivatives by allyl-allyl coupling

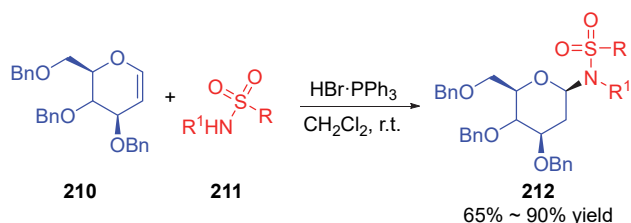
3 氨基二氢吡喃类衍生物的研究进展

3.1 氨基 2,3-二氢吡喃类衍生物的研究进展

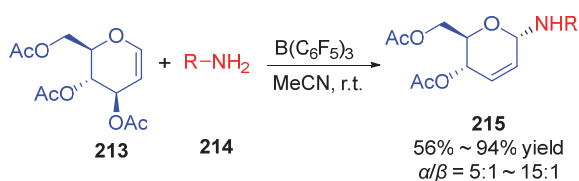
2002 年, Trost 等^[69]使用 Pd₂(dba)₃·CHCl₃ 为催化剂, 探索了(双)吡啶内酰胺 **205** 与半乳糖烯 **206**、岩藻糖衍生物糖烯 **208** 的反应. 利用钯催化的烯丙基化反应, 高区域和立体选择性地得到了相应的 N-二氢吡喃 **207** 和 **209** (Scheme 57).

图式 57 钯催化(双)吲哚内酰胺和二氢吡喃的 *N*-氨基化反应Scheme 57 Palladium-catalyzed *N*-amination of di-indolectams and dihydropyrans

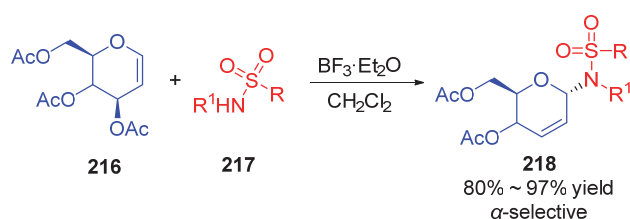
2003 年, Colinas 小组^[70]开发了一种立体选择性合成 β -磺胺苷糖的新方法. 在催化剂 $\text{HBr}\cdot\text{PPh}_3$ 的作用下, 2,3-二氢吡喃 **210** 与多种磺胺 **211** 发生加成反应, 以中等到良好的产率获得了 β -构型的 *N*-磺胺基苷糖 **212** (Scheme 58). 其中, 一些新的糖基磺胺类化合物在体外实验中被证实有抗肿瘤细胞活性.

图式 58 钯催化磺胺的 *N*-糖基化反应Scheme 58 Pd-catalyzed *N*-glycosylation of sulfonamide

2004 年, Chandrasekhar 等^[71]使用 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 作为路易斯酸催化剂, 三-*O*-乙酰基-*D*-葡萄糖烯(**213**)与不同的含氮亲核试剂(如磺胺类、氨基甲酸酯类和叠氮类化合物)**214** 在室温下乙腈中反应, 通过费里尔重排生成了多种氨基二氢吡喃类衍生物 **215**, 产率较高, 具有较好的立体选择性 (Scheme 59).

图式 59 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ 催化的 *N*-氨基化反应Scheme 59 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -catalyzed *N*-amination

2007 年, Colinas 等^[72]通过费里尔重排合成了一系列具有较高 α -立体选择性的 *N*-氨基二氢吡喃类化合物. $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 作为催化剂, 2,3-二氢吡喃 **216** 与磺胺 **217** 发生反应, 制备了多种二氢吡喃类磺胺基衍生物 **218** (Scheme 60). 其中两个新的产物对碳酸酐酶(CA II)有抑制作用.

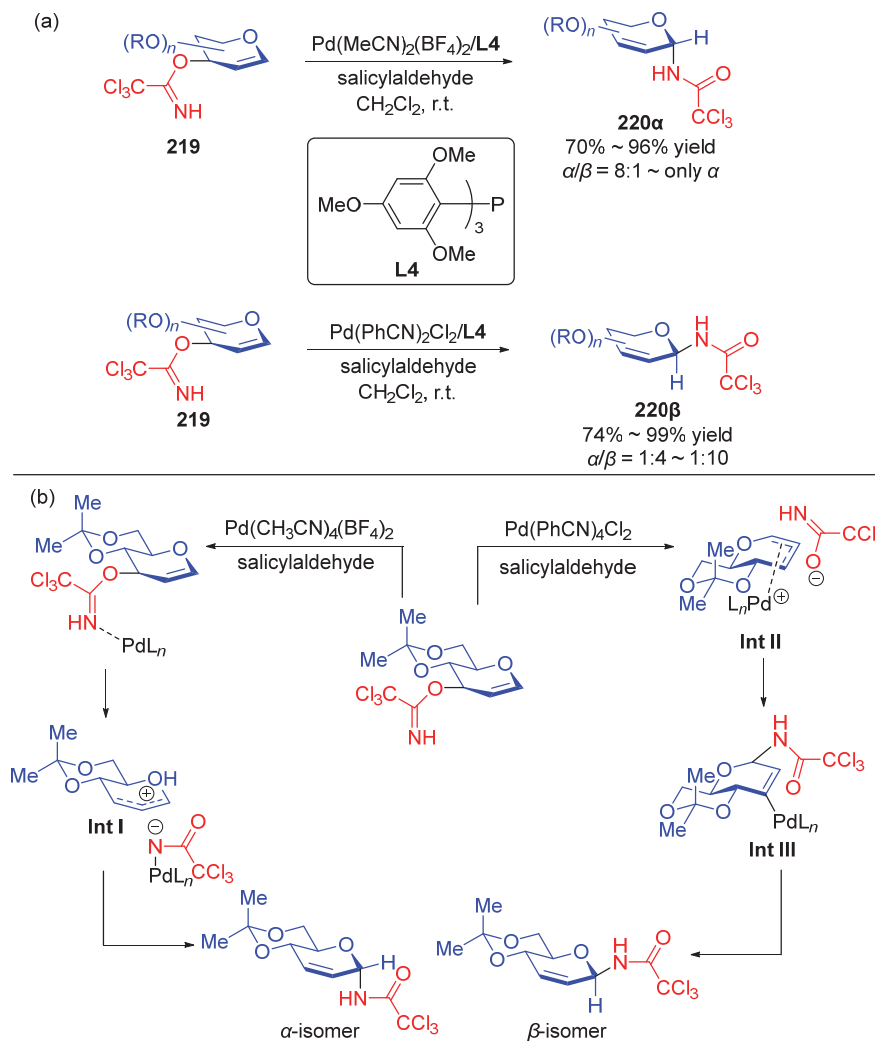
图式 60 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ 催化的 *N*-氨基化反应Scheme 60 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ -catalyzed *N*-amination

2007 年, Nguyen 课题组^[73]发展了一种 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化立体选择性合成 α -和 β -*N*-二氢吡喃基三氯乙酰胺的方法. 反应在二氯甲烷中进行, 使用水杨醛作为添加剂, 以三氯亚胺酯 **219** 为底物, 通过钯-配体作用控制异头碳的立体选择性, 使用阳离子型钯催化剂 $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ 提高了产物的 α -选择性, 而中性钯催化剂 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ 更有利于 β 构型产物的生成(Scheme 61a). 机理研究表明: 对于阳离子型催化剂, $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ -水杨醛配合物与三氯亚胺酯的氮原子配位, 随后离去生成烯丙基阳离子 **Int I**, 三氯酰胺区域选择性地加成到 **Int I** 的 α 面上, 最终得到 α -构型产物 **220a**. 相反, 使用 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ -水杨醛配合物会促进分子内环化诱导的重排反应发生, 钯催化剂与底物的双键配位形成 π -烯丙基-钯络合物 **Int II**, 该络合物被亚胺亲核进攻, 随后 **Int II** 发

生环化得到 σ -复合物 **Int III**, 最后发生 Grob 断裂反应解离释放 β -构型产物 **220 β** (Scheme 61b).

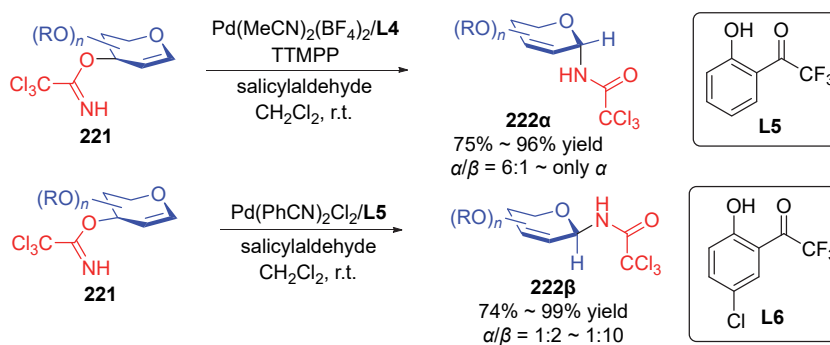
2008 年, Nguyen 等^[74]通过 Pd(II)催化的三氯亚胺酯 **221** 的重排反应, 立体选择性地合成了 α -和 β -*N*-二氢吡喃基三氯乙酰胺. 其中, *N*-二氢吡喃基三氯乙酰胺(**222**

在异头碳上的 α -和 β -选择性取决于钯-配体的相互作用. 阳离子型 $\text{Pd}(\text{MeCN})_4(\text{BF}_4)_2$ -**L5**(2-三氟乙酰基苯酚)络合物可促进生成 α -选择性的产物 **222 α** ; 而中性 $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ -**L6**(4-氯-2-三氟乙酰基苯酚)络合物更有利于生成 β -选择性的产物 **222 β** (Scheme 62).



图式 61 钯催化三氯亚胺酯的重排反应

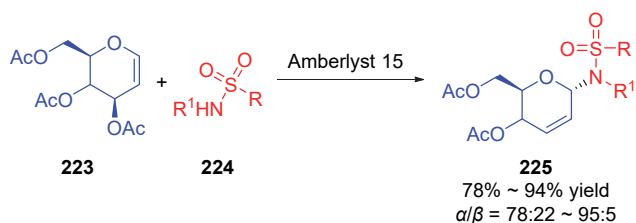
Scheme 61 Pd-catalyzed trichloroimine ester rearrangement



图式 62 配体控制三氯亚胺酯的重排反应

Scheme 62 Ligand-controlled trichloroimine ester rearrangement

2010 年, Colinas 课题组^[75]使用酸性阳离子交换树脂 Amberlyst 15 作为催化剂, 实现 3,4-不饱和二氢吡喃类磺胺基衍生物的合成. 二氢吡喃 **223** 与磺胺 **224** 在 Amberlyst 15 催化下有效地进行反应, 操作简单, 在较短的时间内以良好的产率得到 *N*-磺胺基二氢吡喃类化合物 **225** (Scheme 63).



图式 63 Amberlyst 15 催化 *N*-氨基化反应
Scheme 63 Amberlyst 15-catalyzed *N*-amination

2010 年, Liu 等^[76]改进了三-*O*-乙酰基-*D*-葡萄糖烯 (**226**)与不同含氮亲核试剂 **227**的 *N*-氨基化反应. 使用活性氧化铝负载氯化锌的催化体系, 在室温下二氯甲烷中将 3,4,6-三-*O*-乙酰基-*D*-葡萄糖烯 (**226**)转化为氨基 3,4-不饱和二氢吡喃类衍生物 **228**, 产率高, 具有较好的 α -立体选择性 (Scheme 64).

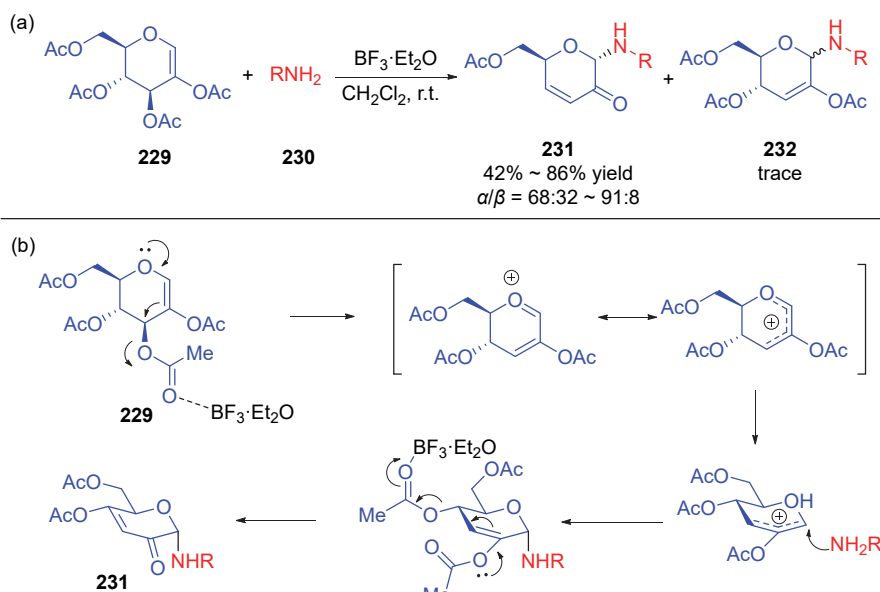


图式 64 $\text{ZnCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化 *N*-氨基化反应
Scheme 64 $\text{ZnCl}_2/\text{Al}_2\text{O}_3$ -catalyzed *N*-amination

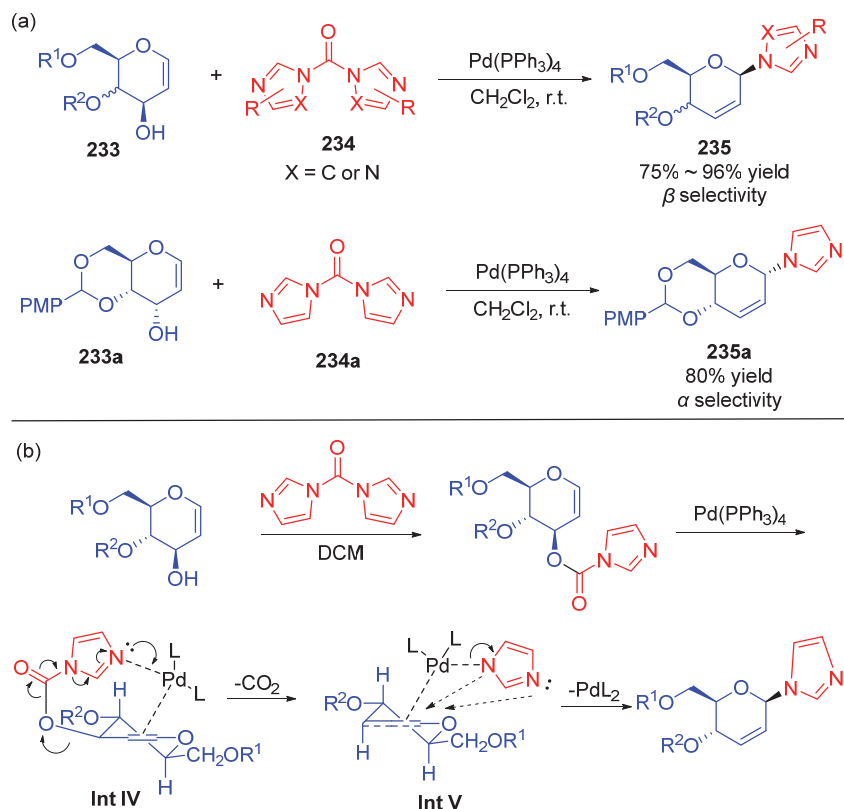
2013 年, Liu 课题组^[77]报道了一种路易斯酸催化合成 *N*-氨基烯酮类化合物的方法. 在 CH_2Cl_2 中, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作为催化剂, 实现了二氢吡喃 **229** 与各种含氮亲核试剂 **230** 的反应, 结果没有得到预期的 2-氨基-3-*O*-Ac 取代的不饱和吡喃 **232**, 而是观察到生成重排后的 *N*-氨基烯酮类化合物 **231**, 并具有优异的 α -立体选择性 (Scheme 65a). 他们推测可能的反应机理: 首先, 化合物 **229** 与路易斯酸配位, 可以容易地消除乙酰氧基, 同时双键发生迁移 (费里尔重排), 在 C-1 处产生阳离子, 得到氧鎓离子或碳正离子中间体. 含氮亲核试剂从 α -面进攻, 得到具有 α -构型的二氢吡喃. 最后该中间体经过酯解得到二氢吡喃酮 **231** (Scheme 65b).

2014 年, Liu 等^[78]通过一锅法合成了 β -*N*-咪唑基二氢吡喃衍生物. 该反应以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的脱酸烯丙基取代反应为基础, 经过酯化、脱羧和烯丙取代三步反应, 对含不同的保护基团的糖烯 **223** 和不同的羰基二咪唑类似物 **234** 都能以良好的产率和立体选择性, 得到了相应的产物 **235**. 另外, 通过改变二氢吡喃 C3 位的手性可实现对底物 α -和 β -选择性的控制 (Scheme 66a). 根据实验结果, 他们提出了该反应的机理: 首先, 二氢吡喃 **233** 与羰基二咪唑 **234a** 反应生成酯基中间体. 之后, 在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化下, 由于二氢吡喃双键和氮孤对电子与钯催化剂的双重配位效应, 导致关键中间体 **Int IV** 与钯催化剂在 β -面配位. 随后, 在钯催化剂的促进下通过脱羧反应生成中间体 **Int V**. 最后, 通过亲核加成得到具有 β -选择性的产物 (Scheme 66b).

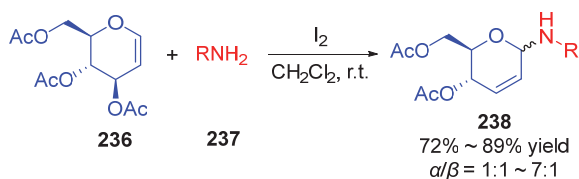
2014 年, Reddy 课题组^[79]使用分子碘实现了氮杂-费里尔重排反应. 在温和的条件下, 用等物质的量的分



图式 65 路易斯酸催化合成 *N*-氨基烯酮
Scheme 65 Lewis acid-catalyzed synthesis of *N*-amino enones

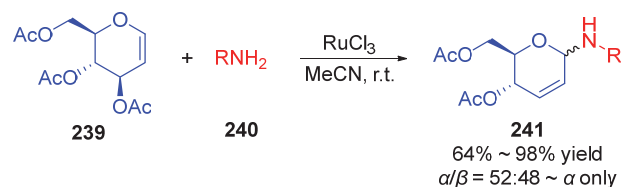
图式 66 钯催化脱羧烯丙基化一锅法合成 β -*N*-咪唑基二氢吡喃衍生物Scheme 66 Pd-catalyzed decarboxylative allylation for one-pot synthesis of β -*N*-imidazolyl dihydropyrans

子碘实现了三-*O*-乙酰基-*D*-葡萄糖烯(236)与不同的 *N*-亲核试剂 237, 如氨基甲酸叔丁酯、氨基甲酸丁酯、氨基甲酸乙酯、对甲苯磺酰胺和甲磺酰胺的氨基糖苷化反应, 得到了产率较高, 但选择性中等的 *N*-氨基二氢吡喃类衍生物 238 (Scheme 67).

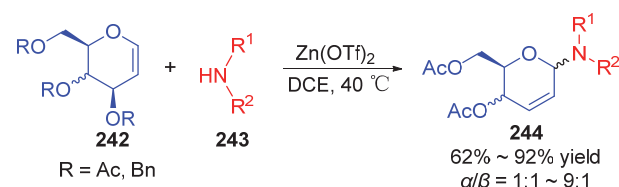
图式 67 分子碘促进二氢吡喃与胺的氮杂-费里尔重排反应
Scheme 67 I_2 -promoted *aza*-Ferrier rearrangement of dihydropyrans with amines

2014年, Kashyap 等^[80]使用 $RuCl_3$ 为催化剂, 合成了 *N*-氨基二氢吡喃衍生物. 室温下以乙腈为溶剂, 糖烯 239 与各种含氮亲核试剂, 如磺胺、苯甲酰胺、氨基甲酸酯和 *N*-取代磺胺 240 的氨基化反应顺利进行, 以较好的产率得到相应的 *N*-氨基二氢吡喃衍生物 241 (Scheme 68). 其中, *N*-取代磺胺类化合物作为底物时, 能够获得具有较高的 α -选择性的产物.

2015年, Kashyap 课题组^[81]报道了一种以三氟甲磺

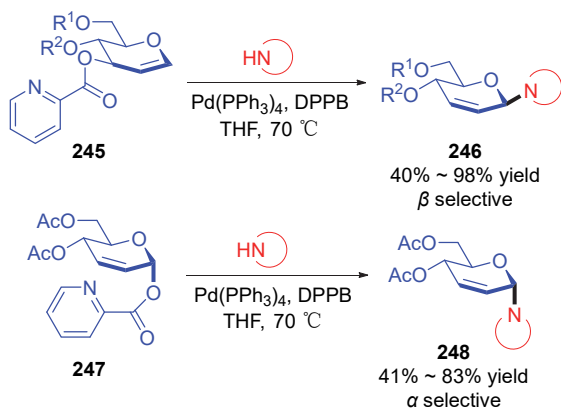
图式 68 钌催化 *N*-氨基化反应Scheme 68 Ru-catalyzed *N*-amination

酸锌为催化剂, 以糖烯 242 为原料合成 *N*-氨基二氢吡喃衍生物的方法. 由磺胺、苯甲酰胺和氨基甲酸酯等各种伯胺、仲胺类 *N*-亲核试剂 243 可与糖烯 242 发生反应, 以较高产率得到相应的 *N*-氨基二氢吡喃衍生物 244 (Scheme 69).

图式 69 $Zn(OTf)_2$ 催化的 *N*-氨基化反应Scheme 69 $Zn(OTf)_2$ -catalyzed *N*-amination

2015年, Liu 等^[82]基于氨基作为亲核试剂的钯催化烯丙基化反应, 高立体选择性合成了 *N*-氨基二氢吡喃衍

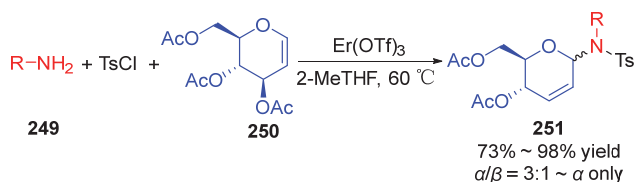
生物. 在 70 °C Pd(PPh₃)₄ 和 DPPB 存在下, 4-吡啶酸酯葡萄糖烯 **245**、 α 构型的 2-吡啶酸酯-3,4-不饱和二氢吡喃 **247** 与多种胺类化合物反应, 分别得到了相应的 β -和 α -选择性的产物 **246** 和 **248**, 大多数底物都具有良好的产率和立体选择性(Scheme 70).



图式 70 钯催化合成多种 *N*-氨基二氢吡喃衍生物

Scheme 70 Pd-catalyzed synthesis of *N*-amino dihydropyran derivatives

2017 年, Nardi 课题组^[83]使用 Er(OTf)₃ 为催化剂, 在 2-甲基四氢呋喃中, 以伯氨 **249**、对甲苯磺酰氯以及 3,4,6-三-*O*-乙酰基-*D*-葡萄糖烯(**250**)为原料, 在较短的时间内一锅法实现了 3,4-不饱和-*N*-氨基二氢吡喃衍生物 **251** 的立体选择性合成(Scheme 71).

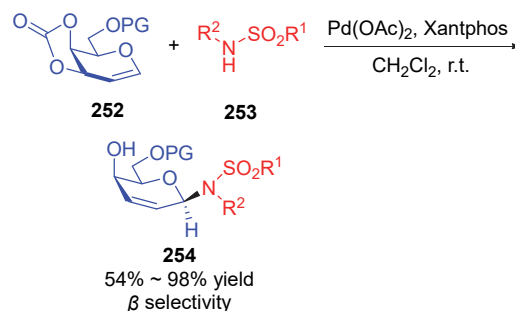


图式 71 Er(OTf)₃ 催化一锅法合成 *N*-氨基二氢吡喃衍生物

Scheme 71 Er(OTf)₃-catalyzed one-pot synthesis of *N*-amino dihydropyran derivatives

2018 年, Zhang 等^[84]报道了钯催化 2,3-二氢吡喃 **252** 与苯磺基胺或芳香胺 **253** 之间的高效、温和的氨化反应. 在 Pd(OAc)₂/Xantphos 的作用下, 通过脱羧烯丙基化反应, 以良好到优异的产率、区域选择性和立体选择性得到 3,4-不饱和 β -*N*-氨基二氢吡喃 **254** (Scheme 72). 此外, 该方法反应条件温和, 能进行克级制备, 并表现出良好的官能团容忍性. 最近, 贺耘、代元伟等^[85]通过改变不同的氮源, 高选择性合成更多种类的 β -*N*-氨基二氢吡喃类化合物.

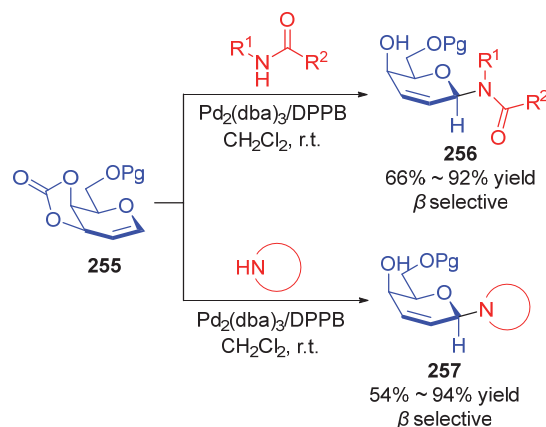
2020 年, 邹坤、黄年玉和姚辉等^[86]通过 3,4-*O*-碳酸酯基糖烯与氨基的反应, 立体选择性地合成了 β -*N*-氨基二氢吡喃. 在 Pd₂(dba)₃ 和 DPPB 存在下, 3,4-*O*-碳酸酯基糖烯 **255** 在室温下能与各种胺、酰胺在二氯甲烷中



图式 72 钯催化立体选择性合成 β -*N*-氨基二氢吡喃

Scheme 72 Pd-catalyzed stereoselective synthesis of β -*N*-amino dihydropyrans

反应, 高产率地合成了一系列 β -*N*-氨基二氢吡喃(**256** 和 **257**), 并具有优异的区域选择性和立体选择性(Scheme 73). 通过初步体外活性评价表明, 其中三种产物对癌细胞增殖有明显抑制作用.



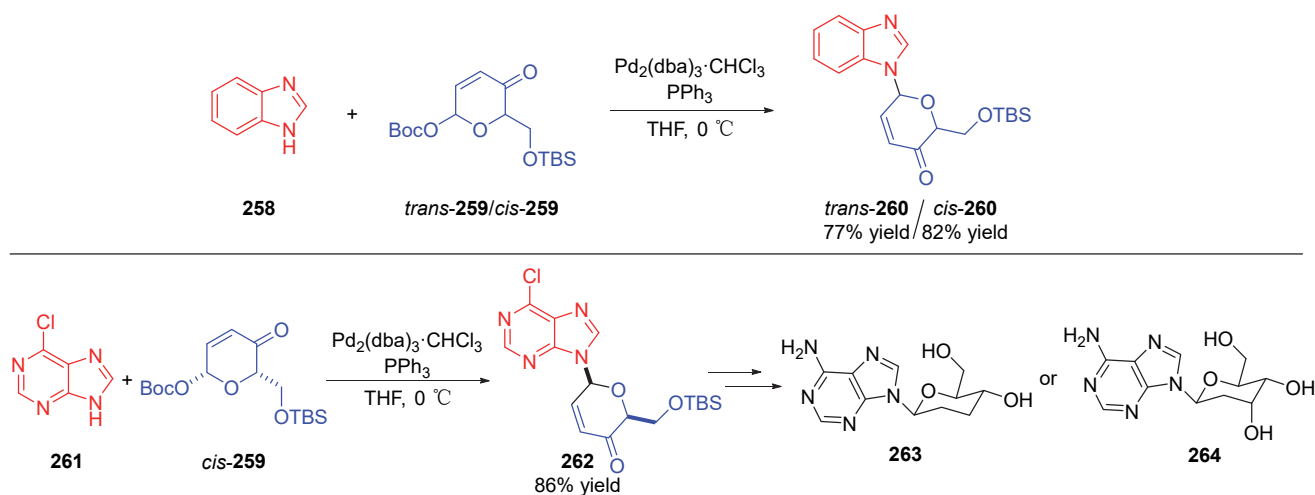
图式 73 酰胺/胺与糖基供体的直接 *N*-糖基化反应

Scheme 73 Direct *N*-glycosylation of amides/amines with glycal donors

3.2 氨基 3,4-二氢吡喃类衍生物的研究进展

2006 年, O'Doherty 课题组^[87]以 Boc 保护的二氢吡喃酮为原料, 通过形成 π -烯丙基钯中间体, 实现了高对映选择性及非对映选择性地合成氨基二氢吡喃酮类衍生物. 使用 Pd₂(dba)₃•CHCl₃ 为催化剂, 以苯并咪唑 **258** 和 Boc 保护的二氢吡喃酮 **259** 为原料, 以优异的立体选择性得到产物 **260**. 随后使用 6-氯嘌呤 **261** 替代苯并咪唑 **258**, 通过钯催化的 *N*-氨基化反应, 将嘌呤碱基高立体选择性地连接在二氢吡喃酮的骨架上. 通过非对映选择性还原等后修饰合成出 *L*-脱氧糖 **263** 和 **264** (Scheme 74). 该方法适合各种天然或非天然的糖基核苷类似物的制备.

2021 年, 我们课题组^[88]使用布朗斯特酸磷酸二苯酯为催化剂, 以 Achmatowicz 重排产物二氢吡喃酮 **266** 为原料, 通过与亚砷亚胺 **265** 的亲核取代反应, 合成了



图式 74 钯催化合成氨基二氢吡喃酮类衍生物

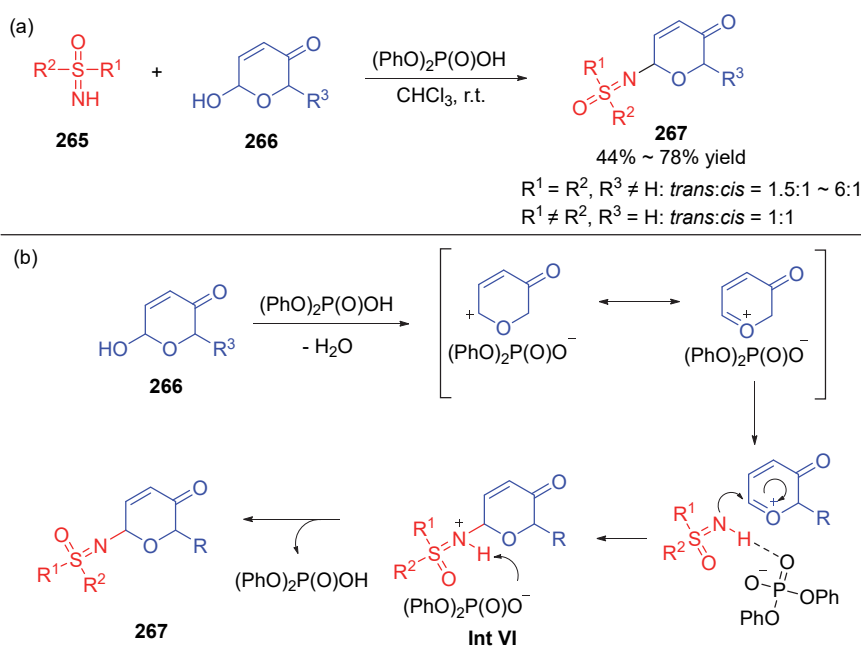
Scheme 74 Pd-catalyzed the synthesis of amino dihydropyranone derivatives

一系列亚砷亚胺基取代的二氢吡喃酮类衍生物 **267**。当亚砷亚胺上的取代基相同时,二氢吡喃酮底物 **266** 上有取代基时,得到 *trans*-结构为主的产物;而当亚砷亚胺上取代基不同时,二氢吡喃酮 **266** 上无取代基时,*trans*-产物和 *cis*-产物的比例 1 : 1 (Scheme 75a)。该方法条件温和、操作简单,避免了传统上使用钼、铼等贵金属催化剂,进一步丰富了“*de novo*”从头合成糖苷类化合物的策略。机理研究表明:磷酸二苯酯作为布朗斯特酸类催化剂,能够促进二氢吡喃酮类化合物 **266** 的羟基脱水形成碳正离子中间体或氧鎓离子中间体。亚砷亚胺类化合物 **265** 通过磷酸酯活化促进亚砷亚胺的氮原子亲核进攻氧鎓离子中间体,生成的中间体 **Int VI** 随后脱除

质子,得到亚砷亚胺基取代的二氢吡喃酮类衍生物 **267** (Scheme 75b)。

4 结论与展望

二氢吡喃类化合物的合成研究在有机合成和药物化学领域具有重要的地位和广泛的应用前景。由于篇幅和能力所限,本文仅详细总结了氧基二氢吡喃类衍生物、碳基二氢吡喃类衍生物和氨基二氢吡喃类衍生物的合成与转化研究进展,这些反应为合成含二氢吡喃结构的农药、医药、功能材料和精细化学品等提供了新方法。其中,基于钼、铼等过渡金属催化以及路易斯酸催化合成二氢吡喃类衍生物反应研究较多,发展最为成熟。但



图式 75 布朗斯特酸催化合成亚砷亚胺基二氢吡喃酮类衍生物

Scheme 75 Brønsted acid-catalyzed the synthesis of sulfoximide substituted dihydropyranone derivatives

是该领域仍有一些未来需要解决的问题: (1)需进一步发展高效、高选择性的合成方法, 提高二氢吡喃类化合物的合成效率和产率; (2)探索新的反应途径和催化剂体系, 实现对二氢吡喃环上各个碳原子的立体选择性精确控制; (3)应用计算化学和理论模拟等手段, 深入理解反应机理和反应动力学; (4)进一步研究二氢吡喃类化合物的生物活性或药理学特性, 探索其在药物研发中的潜在应用。随着新的合成方法和策略不断涌现, 我们相信二氢吡喃类化合物的合成方法将得到进一步发展, 为化学合成和药物研发等相关领域带来更多的机遇。

References

- [1] (a) Yeung, K.; Paterson, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4237.
(b) Kang, E. J.; Lee, E. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4348.
(c) Goldring, W. P. D.; Pattenden, G. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 354.
(d) Kitamura, K.; Ando, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1495.
- [2] Ghosh, A. K.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11027.
- [3] Manriquez, C. P.; Souto, M. L.; Gavín, J. A.; Norte, M.; Fernández, J. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3117.
- [4] Kito, K.; Ookura, R.; Yoshida, S.; Namikoshi, M.; Ooi, T.; Kusumi, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 225.
- [5] Gogineni, V.; Schinazi, R. F.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9655.
- [6] (a) Song, W.; Wang, S.; Tang, W. *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 1027.
(b) Kim, S.; Oiler, J.; Xing, Y.; O'Doherty, G. A. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 12913.
(c) Albanese, D. C. M.; Gaggero, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5631.
(d) Desimoni, G.; Faita, G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2080.
(e) Di, H.; Liu, Y.; Ma, Y.; Yang, X.; Jin, H.; Zhang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2228 (in Chinese).
(底慧明, 刘云婷, 马艳榕, 杨鑫悦, 金辉, 张立新, 有机化学, **2021**, *41*, 2228.)
- [7] (a) Li, J.; Wang, M.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9053.
(b) Related reviews, see: Huang, N.; Yao, H. *J. Carbohydr. Chem.* **2021**, *40*, 401.
- [8] (a) Gao, X.; Ren, K.; Ma, L.; Wang, N.; Huang, N.; Yao, H. *Synlett* **2025**, *36*, 1179.
(b) Xiong, T.; Xie, R.; Huang, C.; Lan, X.; Huang, N.; Yao, H. *J. Carbohydr. Chem.* **2022**, *40*, 401.
- [9] Sherry, B. D.; Loy, R. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4510.
- [10] Kim, H.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336.
- [11] Schuff, B. P.; Mercer, G. J.; Nguyen, H. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3173.
- [12] Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8139.
- [13] Sau, A.; Williams, R.; Palo-Nieto, C.; Franconetti, A.; Medina, S.; Galan, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3640.
- [14] Sau, A.; Galan, M. C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2857.
- [15] Yao, H.; Zhang, S.; Leng, W.; Leow, M.; Xiang, S.; He, J.; Liao, H.; Le Mai Hoang, K.; Liu, X. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5456.
- [16] Palo-Nieto, C.; Sau, A.; Galan, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14041.
- [17] Wang, J.; Deng, C.; Zhang, Q.; Chai, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1103.
- [18] Wang, Q.; Lai, M.; Luo, H.; Ren, K.; Wang, J.; Huang, N.; Deng, Z.; Zou, K.; Yao, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1587.
- [19] Sun, Y.; Ren, K.; Zhang, Z.; Li, Y.; Wang, N.; Zeng, H.; Huang, N.; Li, X.-X.; Deng, W.-Q.; Yao, H. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 5396.
- [20] (a) Liu, M.; Liu, K.-M.; Xiong, D.-C.; Zhang, H.; Li, T.; Li, B.; Qin, X.; Bai, J.; Ye, X.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 15204.
(b) Liu, K.-M.; Wang, P.-Y.; Guo, Z.-Y.; Xiong, D.-C.; Qin, X.-J.; Liu, M.; Liu, M.; Xue, W.-Y.; Ye, X.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202114726.
(c) Related reviews, see: Goti, G. *ChemCatChem* **2022**, *14*, e202200290.
- [21] Comely, A. C.; Eelkema, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8714.
- [22] Babu, R. S.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12406.
- [23] Babu, R. S.; Zhou, M.; O'Doherty, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3428.
- [24] Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9039.
- [25] Babu, R. S.; Guppi, S. R.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1605.
- [26] Shan, M.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5149.
- [27] Kusumi, S.; Wang, S.; Watanabe, T.; Sasaki, K.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 988.
- [28] Jones, R. A.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1849.
- [29] Kasare, S.; Bankar, S. K.; Ramasastry, S. S. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4284.
- [30] Ortiz, A.; Benkovics, T.; Beutner, G. L.; Shi, Z.; Bultman, M.; Nye, J.; Sfougataki, C.; Kronenthal, D. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7185.
- [31] Wang, H.; Yang, K.; Yin, D.; Liu, C.; Glazier, D. A.; Tang, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5272.
- [32] Zhao, C.; Li, F.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1820.
- [33] Liu, W.; Chen, Q.; Liang, J.; Du, Z.; Zhang, K.; Zheng, X.; O'Doherty, G. A. *Synlett* **2015**, *26*, 1683.
- [34] Wang, H.; Yang, K.; Bennett, S. R.; Guo, S.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8756.
- [35] Liu, Y.; Merten, C.; Deska, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12151.
- [36] Guo, Z.; Bai, J.; Liu, M.; Xiong, D.; Ye, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3094 (in Chinese).
(郭真言, 柏金和, 刘苗, 熊德彩, 叶新山, 有机化学, **2020**, *40*, 3094.)
- [37] Dawe, R. D.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1981**, 1180.
- [38] Ramnauth, J.; Poulin, O.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2013.
- [39] Steinhuebel, D. P.; Fleming, J. J.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 293.
- [40] Vieira, A. S.; Fiorante, P. F.; Hough, T. L. S.; Ferreira, F. P.; Lüdtkke, D. S.; Stefani, H. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5215.
- [41] Xiong, D.; Zhang, L.; Ye, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1709.
- [42] Li, H.; Ye, X. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3855.
- [43] Lei, M.; Gao, L.; Yang, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5135.
- [44] Xiang, S.; Cai, S.; Zeng, J.; Liu, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4608.
- [45] Bai, Y.; Leow, M.; Zeng, J.; Liu, X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5648.
- [46] Zeng, J.; Ma, J.; Xiang, S.; Cai, S.; Liu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5134.
- [47] Bai, Y.; Kim, L. M. H.; Liao, H.; Liu, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8821.
- [48] Liu, C.; Xiong, D.; Ye, X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4676.
- [49] Kusunuru, A. K.; Jaladanki, C. K.; Tatina, M. B.; Bharatam, P. V.; Mukherjee, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3742.
- [50] Bonfield, H. E.; Edge, C. M.; Reid, M.; Kennedy, A. R.; Pascoe, D. D.; Lindsay, D. M.; Valette, D. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 2857.
- [51] Leng, W.; Liao, H.; Yao, H.; Ang, Z.; Xiang, S.; Liu, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 416.
- [52] Huang, N.; Liao, H.; Yao, H.; Xie, T.; Zhang, S.; Zou, K.; Liu, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 16.
- [53] Tang, S.; Zheng, Q.; Xiong, D.; Jiang, S.; Li, Q.; Ye, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3079.
- [54] Sakamoto, K.; Nagai, M.; Ebe, Y.; Yorimitsu, H.; Nishimura, T. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1347.
- [55] Dai, Y.; Tian, B.; Chen, H.; Zhang, Q. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2909.
- [56] Otte, F.; Schmidt, B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14816.

- [57] Lai, M.; Othman, K. A.; Yao, H.; Wang, Q.; Feng, Y.; Huang, N.; Liu, M.; Zou, K. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1144.
- [58] (a) Yu, C.; Liu, Y.; Xie, X.; Hu, S.; Zhang, S.; Zeng, M.; Zhang, D.; Wang, J.; Liu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 4926.
(b) Zeng, M.; Yu, C.; Wang, Y.; Wang, J.; Wang, J.; Liu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202300424.
- [59] Lyu, M.-Y.; Jacobo, S. A.; Brown, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 18866.
- [60] Wu, X.; Li, S.; Chen, L.; Ma, S.; Ma, B.; Song, L.; Qian, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 22413.
- [61] Shen, Z.; Yu, Y.; Wu, D.; Wei, Z.; Kong, W.; Li, Y.; Yin, G. *Nat. Commun.* **2024**, 15, 10167.
- [62] Fürstner, A.; Feyen, F.; Prinz, H.; Waldmann, H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9543.
- [63] Li, Z.; Ip, F. C. F.; Ip, N. Y.; Tong, R. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 11152.
- [64] Yu, J.; Ma, H.; Yao, H.; Cheng, H.; Tong, R. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 714.
- [65] Liu, Y.; Mao, Z.; Pradal, A.; Huang, P.; Oble, J.; Poli, G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4057.
- [66] Roscales, S.; Ortega, V.; Csáký, A. G. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 11425.
- [67] Liaw, M. W.; Cheng, W. F.; Tong, R. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6663.
- [68] Li, J.; Zheng, N.; Duan, X.; Li, R.; Song, W. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 846.
- [69] Trost, B. M.; Krische, M. J.; Berl, V.; Grenzer, E. M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2005.
- [70] Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4509.
- [71] Chandrasekhar, S.; Reddy, C. R.; Chandrashekar, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6481.
- [72] Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2297.
- [73] Yang, J.; Mercer, G. J.; Nguyen, H. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4231.
- [74] Mercer, G. J.; Yang, J.; McKay, M. J.; Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 11210.
- [75] Témpere, C. A.; Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5372.
- [76] Ding, F.; William, R.; Gorityala, B. K.; Ma, J.; Wang, S.; Liu, X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3146.
- [77] Ding, F.; William, R.; Liu, X. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1293.
- [78] Xiang, S.; He, J.; Ma, J.; Liu, X. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4222.
- [79] Begum, Z.; Kishore, C.; Veerabhadra Reddy, V.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6048.
- [80] Reddy, T. R.; Chittela, S.; Kashyap, S. *Tetrahedron* **2014**, 70, 9224.
- [81] Reddy, T. R.; Battina, S. K.; Kashyap, S. *J. Carbohydr. Chem.* **2015**, 34, 133.
- [82] Ji, L.; Xiang, S.; Leng, W.; Le Mai Hoang, K.; Liu, X. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1357.
- [83] Nardi, M.; Cano, N. H.; De Nino, A.; Di Gioia, M. L.; Maiuolo, L.; Oliverio, M.; Santiago, A.; Sorrentino, D.; Procopio, A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1721.
- [84] Dai, Y.; Zheng, J.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3923.
- [85] (a) Zhong, L.; Wang, Q.; Wang, Y.; Cheng, Y.; Xiong, Y.; Peng, H.; Zhou, Z.; He, Y.; Dai, Y. *Chem. Commun.* **2023**, 59, 12907.
(b) Xiong, Y.; Dai, Y. *Org. Lett.* **2024**, 26, 6878.
- [86] Wang, Y.; Yao, H.; Hua, M.; Jiao, Y.; He, H.; Liu, M.; Huang, N.; Zou, K. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 7485.
- [87] Guppi, S. R.; Zhou, M.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 293.
- [88] Sun, X.; Duan, X.; Song, W.; Jiang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, 42, 487 (in Chinese).
(孙鑫浩, 段学伦, 宋汪洋, 姜文凤, 有机化学, **2022**, 42, 487.)

(Cheng, F.)