

Diels-Alder反应研究进展

刘飞宇, 武雅茹, 陈家乐, 王崔天*, 樊晓辉*

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2025年6月17日; 录用日期: 2025年7月9日; 发布日期: 2025年7月17日

摘要

Diels-Alder反应作为有机化学中构建六元环骨架的经典反应, 因其高效的成环特性与广泛的底物适用性, 在医药合成、功能材料开发及生物大分子修饰等领域具有不可替代的重要地位。近年来, 随着催化技术的持续革新, 该反应在催化体系设计、立体选择性调控及绿色合成路径开发等方向取得了突破性进展。本文以催化体系为核心脉络, 系统综述近年来金属催化、有机催化及手性催化Diels-Alder反应的研究成果, 为拓展其在复杂分子合成、新型材料制备等前沿领域的应用提供参考。

关键词

Diels-Alder反应, 金属催化, 有机催化, 手性催化

Research Progress in Diels-Alder Reaction

Feiyu Liu, Yaru Wu, Jiale Chen, Cuitian Wang*, Xiaohui Fan*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Jun. 17th, 2025; accepted: Jul. 9th, 2025; published: Jul. 17th, 2025

Abstract

The Diels-Alder reaction, as a classic method for constructing six-membered ring frameworks in organic chemistry, holds an irreplaceable and important position in fields such as pharmaceutical synthesis, functional materials development, and biomolecule modification due to its efficient ring-forming characteristics and broad substrate applicability. In recent years, with the continuous innovation of catalytic technologies, this reaction has made groundbreaking progress in areas such as catalytic system design, stereoselectivity regulation, and the development of green synthesis pathways. This article focuses on catalytic systems and systematically reviews the latest research achievements in metal-catalyzed, organic-catalyzed, and chiral-catalyzed Diels-Alder reactions in recent years, aiming to provide strategic references for expanding its applications in cutting-edge

*通讯作者。

文章引用: 刘飞宇, 武雅茹, 陈家乐, 王崔天, 樊晓辉. Diels-Alder 反应研究进展[J]. 材料化学前沿, 2025, 13(3): 326-338. DOI: 10.12677/amc.2025.133035

fields such as complex molecule synthesis and novel material preparation.

Keywords

Diels-Alder Reaction, Metal Catalysis, Organic Catalysis, Chiral Catalysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

环化反应是由线性或开链前体分子形成环状分子的基本化学反应[1]。这些反应在有机合成中具有重要应用,因为环状化合物通常存在于各种生物活性分子和天然产物中[2][3]。此外,这些反应可分为两大类,即分子间环化和分子内环化。第一种分子间反应涉及两个或多个独立分子的反应,以产生环状化合物,而后者则是单个分子内的反应,从而产生环状分子[4][5]。Friedel-Crafts 反应会形成芳香环, Diels-Alder 反应则会形成六元环,这是两个最著名的环化反应[6][7]。环化也是其他几种众所周知的反应的一个组成部分,包括 Bucherer-Bergs 反应[8]、Nazarov 环化[9]、Pictet-Spengler 反应[10]和 Fischer-Indole 反应[11]。Diels-Alder 环加成反应是由 Otto Diels 和 Kurt Alder 在 1928 年首次提出的。该反应是共轭二烯与亲二烯试剂之间的环加成反应,形成一个六元环,对产物的区域化学和立体化学进行精确控制,如图 1 所示[12][13]。Diels-Alder 反应通过逐步形成“过渡态”进行。根据所使用的二烯和亲二烯,该机制可以通过协同或逐步的周环过程发生。通常,二烯是一种共轭分子,含有由单键分开的两个双键,而亲二烯是一种缺乏电子的分子,双键容易受到二烯的进攻。一旦二烯进攻亲二烯试剂,就会形成一个高活性的过渡态,这个过渡态迅速瓦解,生成最终产物。产物的立体化学是由二烯和亲二烯化合物的立体化学以及过渡态的性质决定的[14][15]。Diels-Alder 反应主要有两种类型: endo 和 exo,产物的立体化学由六元环中新形成的 π 键的位置决定[16]。不同类型的 Diels-Alder 环加成反应可以根据所涉及的二烯和亲二烯试剂的性质进行分类,并讨论如下。正常的 Diels-Alder 反应是最常见的,涉及共轭二烯和烯或炔[17]。逆 Diels-Alder 反应是一个缺电子的二烯体与一个富电子的亲二烯体反应[18],而异 Diels-Alder 反应是一个带杂原子的二烯与含有吸电子基团的亲二烯反应[19]。Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应和金属催化的 Diels-Alder 反应分别使用 Lewis 酸或金属催化剂来激活二烯和亲二烯试剂[20][21]。分子内 Diels-Alder 反应涉及到当二烯和亲二烯是同一分子的一部分时形成环状化合物[22]。

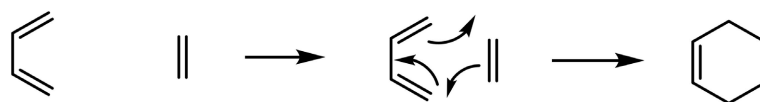


Figure 1. Diels-Alder reaction

图 1. Diels-Alder 反应

[4+2]环加成反应在有机合成中是必不可少的,它已被用于合成广泛的天然产物、药物和生物活性化合物。屈大麻酚(图 2)是 δ -9-四氢大麻酚(THC)的一种合成形式,由环戊二烯与 THC 的醛衍生物 Diels-Alder 反应合成。用于治疗艾滋病患者化疗引起的恶心和呕吐。此外,他达拉非(图 2)是由吡唑酮和反式肉桂醇之间的 Diels-Alder 反应合成的,随后进行环化反应,用于治疗勃起功能障碍和肺动脉高压。同样,

二甲基吗啡、托品烷、生物碱、银杏内酯、利血平和雷帕霉素(图 2)也可以通过 Diels-Alder 反应由不同的亲二烯和二烯合成[23] [24]。

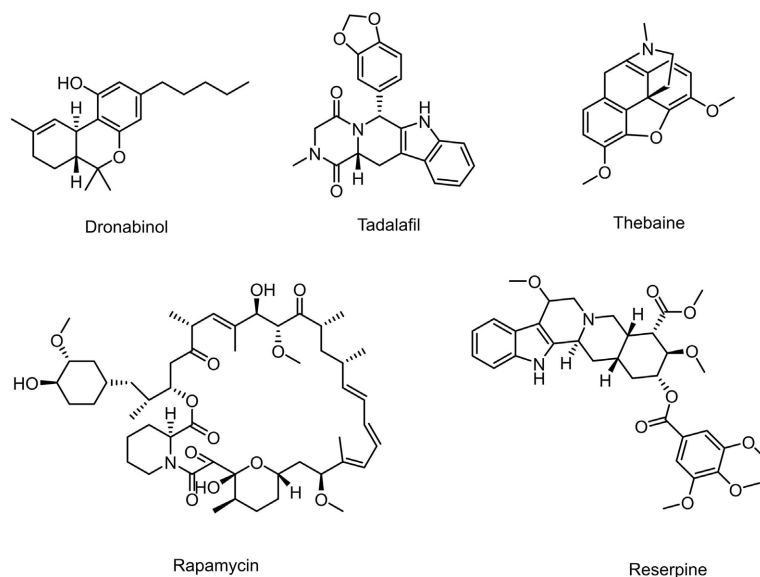


Figure 2. Drug structures synthesized by [4 + 2] cycloaddition
图 2. [4 + 2]环加成合成的药物结构

2. 不同催化剂催化的 Diels-Alder 反应

2.1. 有机催化剂催化 Diels-Alder 反应

2020 年, 罗乃丽研究小组[25]利用杂 Diels-Alder 反应, 以 2-氨基-4H-色烯和 β -硝基苯乙烯为原料合成了 5H-色烯[2,3-b]吡啶。采用 Cs_2CO_3 、 K_2CO_3 、 NaOH 、 DBU 等不同碱和 DMF、乙醇、甲苯等不同溶剂对反应进行优化。在所有溶剂和碱的组合中, DMF 和 DBU 的产率最高, 在 63%~84% 之间(图 3), 2-氨基-4H-色烯(5, 1 mol)和(E)-1-甲氧基-4-(2-硝基)苯(6, 2 mol)在 DBU 存在下, 在 120°C 下反应 9 小时, 化合物 **2.3** 的产率最高, 为 84%。这种新颖的转化为合成各种 5H-色烯并[2,3-b]吡啶提供了一种实用的方法, 具有实验操作简单、起始原料易于获取、官能团耐受性良好以及产率高的特点。重要的是, 所得到的产物易于转化为有价值的药物和光物理材料。

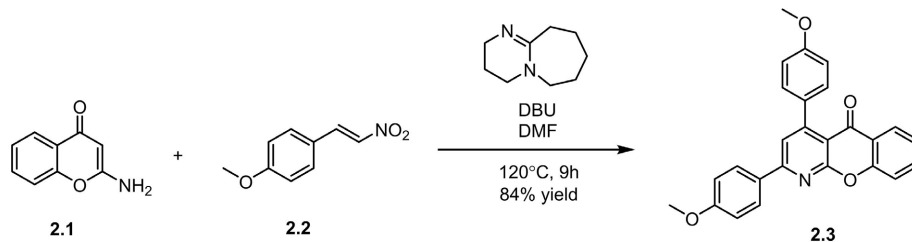


Figure 3. DBU catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction
图 3. DBU 催化的[4 + 2]环加成反应

2023 年, Beeck 研究小组[26]开发了一种通过多组分反应合成硫醚取代的 1,2-二氢萘的方法。在这里, 邻苯二噻类、醛类和硫醇类在四氢呋喃(THF)中以 6,10-二甲基-9,10-二硼蒽($\text{Me}_2\text{-DBA}$)为路易斯酸和

手性胺, 在 65°C 下反应合成硫醚类 1,2-二氢萘, 化合物 **2.7** 的产率为 51% (图 4)。分析了一系列对取代硫醇对该反应的反应性。然而, 该反应体系可耐受的底物很有局限性, 4-甲基苯并硫醇是唯一一种可以产生所需产物的硫醇, 因为其他硫醇不能与 Me₂-DBA 形成配合物, 从而导致形成硫醚萘。

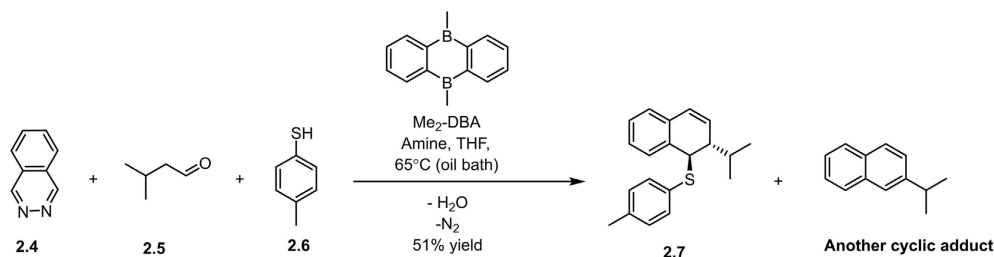


Figure 4. Me₂-DBA catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 4. Me₂-DBA 催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, 沈丽温研究小组[27]进行了 α,β -不饱和硫酯(由 α -卤代胺原位生成)与 1,2-二氮杂-1,3 二烯的逆电子需求氮杂 Diels-Alder 反应。以 α,β -不饱和硫酯为亲二酚, 以优异的收率合成了不同的 3,6-二氢-2H-1,3,4-噻二嗪衍生物。此外, 在氢化铝锂的存在下, 这些化合物可以合成 5,6-二氢-4H-1,3,4-噻二嗪。反应优化结果表明, 以 K₃PO₄ 为碱, 甲苯为溶剂, 收率为 99%, 是碱溶剂组合中收率最高的。K₃PO₄ 为反应提供了合适的环境, 有助于生成反应物质(亲核试剂和亲电试剂)进行环加成。如图 5 所示, 当对应的 1,2-二氮-1,3-二烯(**2.8**, 0.24 mmol)和硫酯(**2.9**, 0.2 mmol)在 K₃PO₄ (0.24 mmol)存在下与甲苯在室温下反应 16 小时, 化合物 **2.10** 的收率最高, 达到 99%。

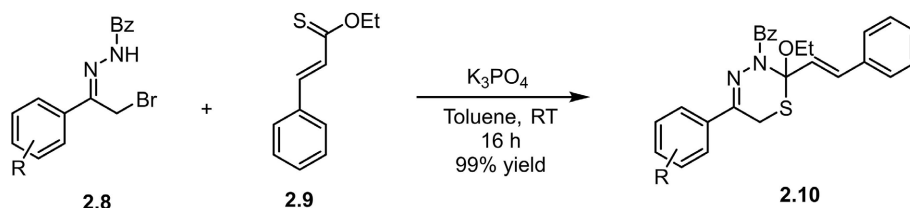


Figure 5. K₃PO₄ catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 5. K₃PO₄ 催化的[4 + 2]环加成反应

2019 年, 李兴龙研究小组[28]利用二烯醇酯中间体与烯醇酯和烯胺中间体进行逆电子需求的 Diels-Alder 反应(图 6)。然而, 双功能硫脲催化剂可以使烯丙基酮与烯丙基 1,2 二酮之间通过逆电子需求的 Diels-Alder 合成具有高对映选择性的二氢吡喃。在这个反应中, 当催化剂和酮结合时, 二烯醇酯中间体在位产生, 因为酮底物发生去质子化。对反应条件进行了优化, 结果表明, 溶剂为乙醚时, 其环加合物收率最高(84%)。图 5 是在乙醚中, 以(E)-1,4-二苯基丁-3-烯-1-酮(0.13 mmol)和(E)-5-(4-氯苯基)戊-4-烯-2,3-二酮(0.1 mmol)为原料, 在 **2.13** 的存在下, 在室温下合成化合物 **2.14**, 收率为 90%, ee 值为 92% (>20:1 dr)。该反应可兼容带有芳香族和脂肪族取代基的底物, 能够得到具有连续三个手性中心的各种二氢吡喃, 且对映选择性良好至优异。与已知的报道相比, 该环化反应展现出了不同的非对映选择性。此外, 通过对产物进行简单的进一步转化, 可以得到具有不同骨架结构的有价值的化合物。

2019 年, 秦佳良研究小组[29]使用双功能催化剂与 β,γ -不饱和酰胺和 β,γ -不饱和- α -酮酯进行了逆电子需求的 Diels-Alder 反应。该反应在 β,γ 位置具有选择性, 生成的二氢吡喃具有较高的收率(99%)和对映体选择性(>99% ee)。当催化剂与酮反应时, 通过去质子过程在位生成二烯醇酯中间体。双功能

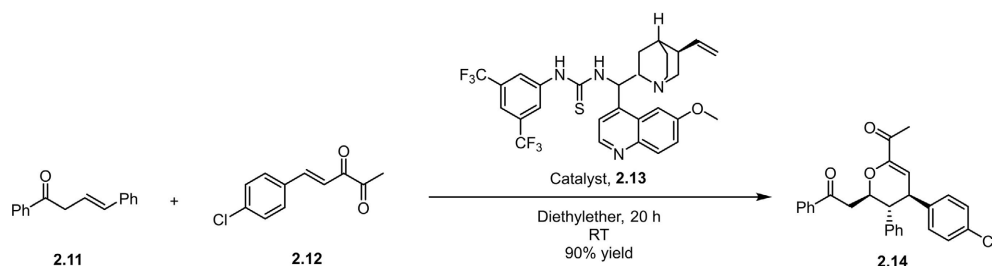


Figure 6. Thiourea catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 6. 硫脲催化的[4 + 2]环加成反应

催化剂(**2.17**) in 甲基氰化物(MeCN)中 -40°C 反应 24 小时, 相应环加成产物的收率为 98%, ee 为 99%。如图 7 所示, β,γ -不饱和酰胺(0.24 mmol)和 β,γ -不饱和- α -酮酯(0.2 mmol)在 MeCN 中与 **14** 在 -40°C 下反应 24 小时, 合成的各种化合物(**2.18**)的产率为 99%, ee 为 95% (>95:5 dr)。通过该策略得到了一系列含有三个连续手性碳原子的二氢吡喃。此外, 吡啶酰胺不仅是良好的离去基团, 也是合成有前景化合物的良好导向基团, 并且此处报道的简单反应将有利于多样性导向合成的发展以及药物结构的修饰。

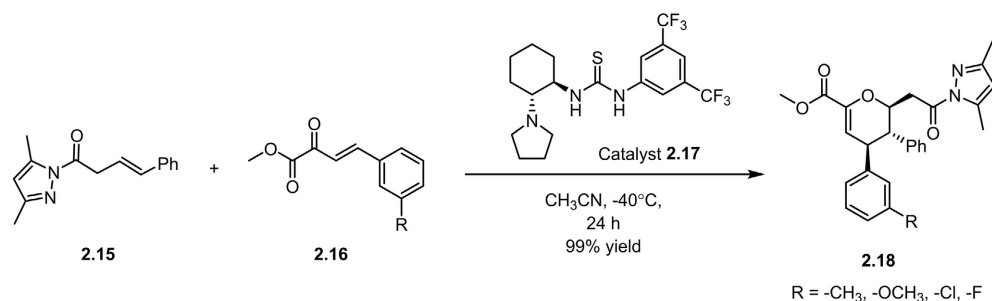


Figure 7. [4 + 2] cycloaddition reaction catalyzed by bifunctional catalyst

图 7. 双功能催化剂催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, Chithanna 研究小组[30]通过三组分反应合成了一系列 1,3-环二酮和四氢环氧异吲哚融合的 β -对氨基二羰基杂环。在甲苯中, 1,3-环二酮、糠醛和烯丙胺在 1,4-重氮杂环[2.2.2]辛烷(DABCO)和 CH_3NO_2 (10 当量)存在下反应。DABCO 是一种碱性亲核催化剂, 可生成亲核试剂, 亲核试剂与亲电试剂反应, 促进新键的形成(环化)。通过生成 β -对氨基二酮中间体, 然后进行分子内 Diels-Alder 环加成合成化合物。当 6-溴-4-羟基喹啉(1 当量)、5-甲基呋喃-2-甲醛(1 当量)和丙-2-烯-1-胺(1.2 当量)在图 8 所示的甲苯和催化剂中反应 4 小时, 化合物 **2.22** 的产率最高, 达 92%。含有喹啉-2,4-二酮片段的分子进一步经过 N-溴琥珀酰亚胺溴化和 NaBH_4 非对映选择性还原, 得到吡喃[3,2c]喹啉衍生的杂环。

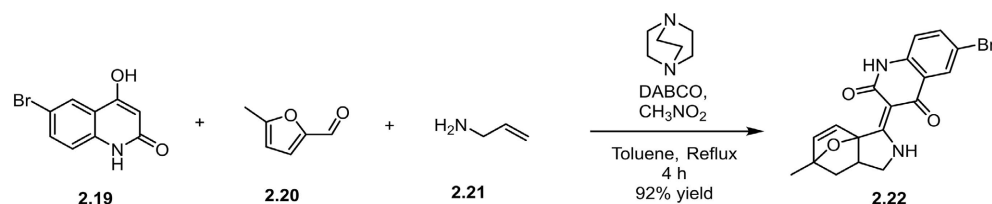


Figure 8. DABCO catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 8. DABCO 催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, 王志超研究小组[31]研究了富马酸单甲基 α -溴苯乙烯功能化酰胺的分子内环加成反应。当

这些酰胺在 Et₃N 存在下于 110℃ 的甲苯中反应时, 合成了 1,4-二氢萘。该反应通过分子内 Diels-Alder 反应、质子转移和碱的脱氢溴化以及质子转移的 C-C 键异构化进行。如图 9 所示, 甲基(E)-4-(苄基((Z)-3-溴-3(3-碘苯基)烯丙基)氨基-4-氧丁-2-烯酸酯(23)在甲苯中 110℃、Et₃N (4 当量)存在下反应 20 小时, 化合物 2.24 的产率最高, 达 77%。Et₃N 在反应中起到促进质子转移, 促使分子内环加成的作用。然而该方法主要围绕 α -溴苯乙烯官能化的富马酸单甲酯酰胺展开, 其他结构的底物普适性未知。

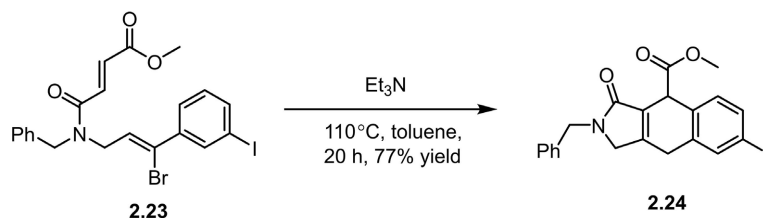


Figure 9. Et₃N catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction
图 9. Et₃N 催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, 程元研究小组[32]描述了在[4 + 2]环加成反应中使用原位生成的偶氮烯烃合成多取代吡啶。以 N-苯基苯并腈酰氯和二甲基(2-氧-2-苯乙基)溴化磺酸为原料, 优化了反应条件, 结果表明, 以碳酸钾(K₂CO₃)、三乙胺(Et₃N)、二氯乙烷(DCE)和三乙酸(CF₃SO₃H)为原料, 可合成 95% 的产物。在酸性环境下, 碱组合有利于偶氮烯烃的生成, 从而生成环状加合物。图 10 表示, (Z)-N-苯基苯并腈酰氯(2.25, 0.1 mmol)和二甲基(2-氧-2-苯乙基)溴化磺酸(2.26, 0.2 mmol)在 K₂CO₃:Et₃N (1:2)和 DCE 中室温反应 1 小时, 然后在室温下用 CF₃SO₃H 酸化, 合成化合物 2.27 的收率最高, 达到 95%。该合成方法对底物的适用性广泛, 能够兼容多种不同结构的反应物, 此过程也为原位生成偶氮烯烃提供了替代方法, 有助于推动相关领域对原位生成反应的研究, 为其他类似的原位反应提供了参考和借鉴。

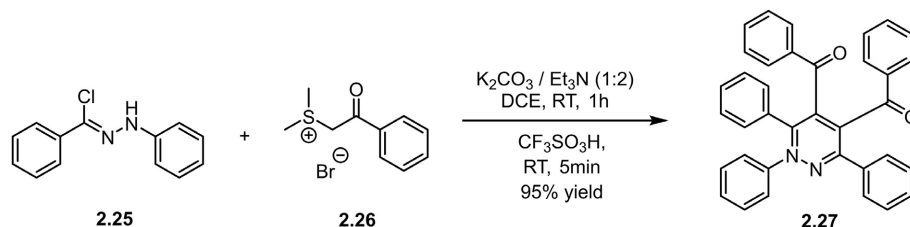


Figure 10. [4 + 2] cycloaddition reaction catalyzed by Et₃N and K₂CO₃
图 10. Et₃N 和 K₂CO₃ 催化的[4 + 2]环加成反应

2021 年, 潘柳娜研究小组[33]在 DABCO (0.2 mmol)存在下, 在甲苯中进行了 1-(2-羟基苯基)-3-苯基丙烷-2-烯-1-酮和丙酸烷基或二烷基-2-炔酸酯的高温反应。发现羟基在反应中起关键作用, DABCO 碱促进茚环开环, 从而促进所需产物的形成, 从而获得中等到良好的产率。当查尔酮(2.28, 1 mmol)和丙酸烷基(2.29, 1.5 mmol)在 DABCO 存在的甲苯中反应 36 小时, 化合物 2.30 萘酚衍生物的收率最高, 达到 54% (图 11)。然而, 该反应主要围绕特定结构的烯酮和炔酸酯展开, 未对其他类型底物的适用性进行探究。

2.2. 手性催化剂催化 Diels-Alder 反应

2022 年, 苗俞航研究小组[34]利用手性磷酸(S-CPA), 通过 1,3-二氮二烯和 3-乙烯基多的逆电子需求偶氮-Diels-Alder 反应合成了苯并噻唑类嘧啶。手性催化剂稳定作为反应途径一部分形成的反应性或过渡

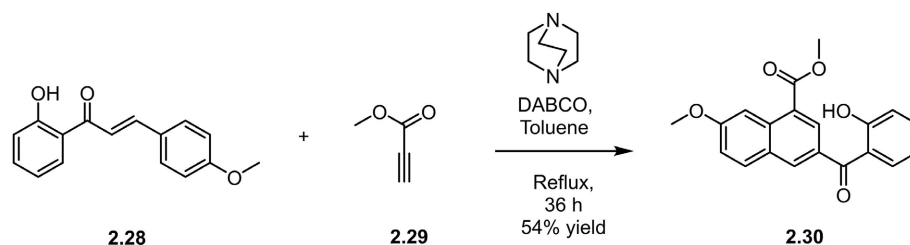


Figure 11. DABCO catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 11. DABCO 催化的[4 + 2]环加成反应

中间体。然后中间体通过环加成生成环加合物。在图 12 中, (E)-N-(6-溴苯并[d]噻唑-2-基)乙胺(**2.31**, 0.05 mmol)和(E)-3-苯基-1H-茚二酮(**2.32**, 0.05 mmol)在手性磷酸(**2.33**, 10 mol%)和 DCM 存在下, 室温下反应 12 小时, 合成化合物 **2.34** 的收率最高, 为 83% (98% ee, >20:1 dr)。高立体选择性使得该方法在合成具有特定构型的复杂有机化合物方面具有显著优势, 在药物合成、材料科学等领域有潜在的应用价值。

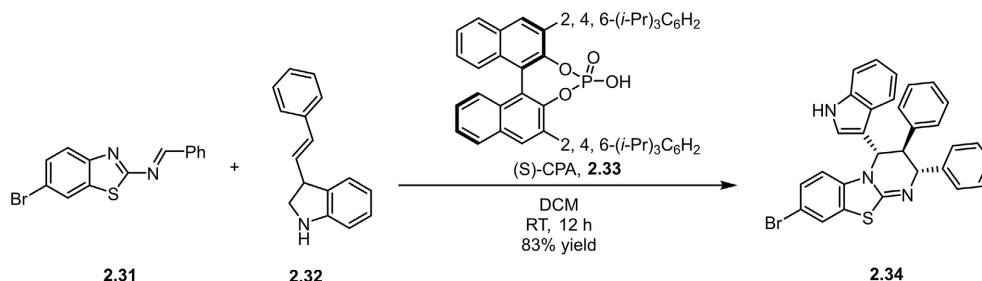


Figure 12. Chiral phosphoric acid catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 12. 手性磷酸催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, Koay 研究小组[35]报道了 aurone 衍生的 1-偶氮二烯(**2.35**, 0.1 mmol)与 3-乙烯基吲哚(**2.36**, 0.18 mmol)催化不对称[4 + 2]环加成合成苯并呋喃融合的四氢吡啶(图 13), 产率良好(99%)。并且在手性磷酸存在下, 非映体和对映体选择性非常好(高达 99% ee)。然而, 由于没有合成甲基取代的 3-乙烯基吲哚底物, 因此该反应仅限于芳基取代的 3-乙烯基吲哚。CPA 通过氢键相互作用激活 aurone 衍生的 1-偶氮二烯和 3-乙烯基吲哚, 并通过协调的逆电子需求 Diels-Alder 反应发生反应。化合物 **2.38** 是在手性磷酸、甲磺酰基(MS)存在下, 在室温条件下以乙醚为原料合成的, DCM (2:1)反应 20 小时收率最高, 为 99%, ee 为 92% (>20:1 dr)。

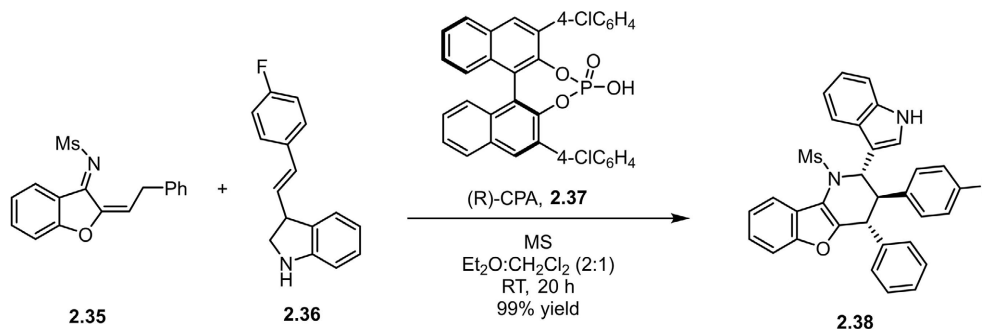


Figure 13. Chiral phosphoric acid catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 13. 手性磷酸催化的[4 + 2]环加成反应

2.3. 金属催化的 Diels-Alder 反应

2022 年, Mendoza 研究小组[36]以 $Y(OTf)_3$ 为催化剂, 手性吡啶双咪唑啉(PyBim)为配体, 通过 α -乙酰氧基烯酮的 Diels-Alder 反应合成了手性氧化环己烯。该方案用于制备商业除草剂五甲基林生产中必需的中间体萘烯-4-醇。以二烯(5 当量)和 α -乙酰氧基烯酮(1 当量)为原料, 与 $Y(OTf)_3$ 和氯苯(PhCl)在 23℃ 下反应 72 小时, 收率最高达 90%。在图 14 中, 以 2,3-二甲基丁-1,3-二烯(2.39)和 3-氧丁-1-烯-2-基 2, 2-二苯乙酸酯(2.40)为原料, 在 $Y(OTf)_3$ 和 PhCl 存在下, 在 23℃ 下反应 46 小时, 以 99% 和 97% 的 ee 合成了化合物 2.41。动力学数据和核磁共振研究表明, 该反应机制涉及到亲二烯试剂与钪催化剂的可逆结合, 然后是与二烯的环加成的速率决定步骤。该反应可以兼容多种二烯和 α -乙酰氧基烯酮亲二烯体, 合成结构多样的手性氧化环己烯。同时缩短了合成路线, 提高了效率, 减少了反应步骤带来的成本和副反应问题。

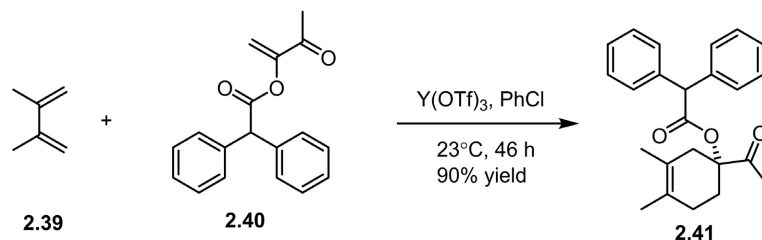


Figure 14. $Y(OTf)_3$ catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction
图 14. $Y(OTf)_3$ 催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, Ngamnishiporn 研究小组[37]报道了在 $Cu(OTf)_2$ 的存在下利用了磺酰亚胺和亚胺的分子间氮杂 Diels-Alder 环加成反应(图 15)。氮杂-DA 反应可用于合成各种 3-芳基四氢异喹啉, 最高收率为 89%。通过条件筛选, 得到在 $Cu(OTf)_2$ (20 mol%)的甲苯(0.1M)溶液中, 在 90℃ 下, 等摩尔量(0.2 mmol)的 1,4-二氢苯并[d][1,2]恶噻吩 3-氧化物(2.42)和(E)-1-硝基-2-(2-聚乙烯基)苯(2.43)的存在下, 以 89% 的最高收率合成化合物 2.44。多取代环己烯结构广泛存在于天然产物、药物分子和功能材料中, 该方法为这些复杂分子的合成提供了有效途径。

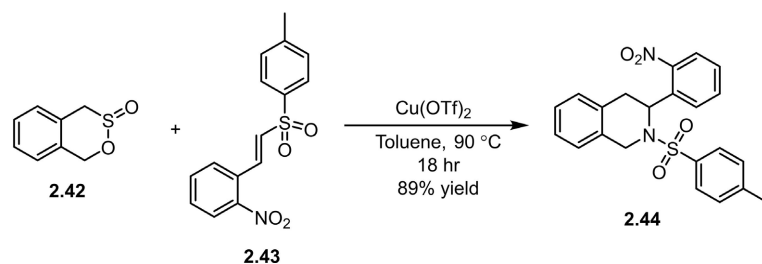


Figure 15. [4 + 2] cycloaddition reaction catalyzed by $Cu(OTf)_2$
图 15. $Cu(OTf)_2$ 催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, 杨星星研究小组[38]报道了在 4-羟基-2-环戊烯酮的碳酸盐和 α -氰基查尔酮之间进行的钯催化的逆电子需求的 Diels-Alder 反应(图 16)。反应条件优化表明, 氯仿和甲苯(1:1)作为溶剂混合物, 在 2.47 的存在下得到 95% 的产物(内环加合物)。当碳酸叔丁酯(4-氧代环戊-2-烯-1-基)酯(2.45, 0.2 mmol)和(E)-2-(呋喃-2-羰基)-3-苯基丙烯腈(2.46, 0.1 mmol)在 $Pd_2(dba)_3$ 的存在下在室温下在氯仿和甲苯(1:1)的溶剂混合物中反应 20~24 小时, 化合物 2.48 的最高收率为 92% (92% ee, 6:1 dr)。除 α -氰基查尔酮外, 多种类型的

α,β -不饱和羰基化合物都能作为底物参与反应,能够制备结构和功能多样的手性耦合二氢吡喃,满足不同研究和应用场景对化合物多样性的需求。

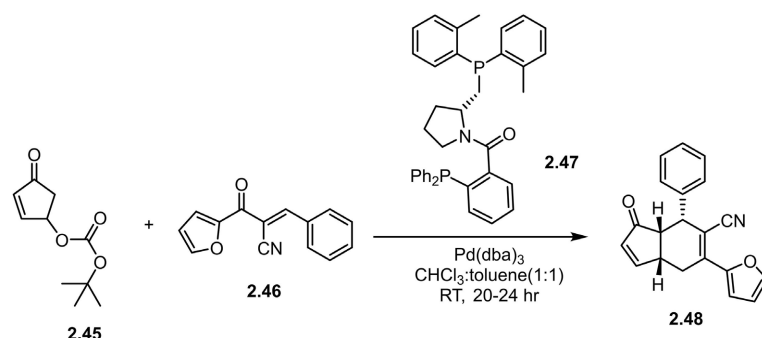


Figure 16. Pd catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 16. Pd 催化的[4 + 2]环加成反应

2021 年, Shcherbakov 研究小组[39]利用金(I)作为烯酰胺和氰胺的异 Diels-Alder 环加成反应的催化剂,合成 2,6-二氨基吡啶类似物(图 17)。该过程以高产率(高达 99%)合成类似物。使用 DCM、MeCN、甲苯等溶剂以及金和银的各种催化剂组合对反应进行优化。以 DCM 为溶剂,以 $\text{IPrAuCl}/\text{AgNTf}_2$ 为催化剂最有利,产率为 89%。化合物 2.51 由氰胺(2.49, 2.50)在室温下在 DCM 中的 $\text{IPrAuCl}/\text{AgNTf}_2$ 存在下以高产率(99%)合成。研究表明多种 N-芳基吡啶盐和环丙烯都能参与反应,这使得可以通过改变底物的结构来制备不同取代模式的吡啶并[2, 1-a]异喹啉,能够满足多样化的合成需求,为后续药物研发、材料设计等提供了丰富的结构多样性。

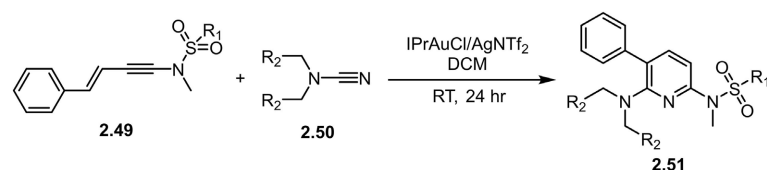


Figure 17. [4 + 2] cycloaddition reaction catalyzed by Au

图 17. Au 催化的[4 + 2]环加成反应

2020 年, Stefaniak 研究小组[40]报道了在三氟甲烷磺酸锌配合物与 BOX 配体的促进下,在二烯和乙醛酸/丙酮酸酯之间进行了不对称的异 Diels-Alder 反应(图 18)。这导致形成加合物,然后将其与三氟乙酸(TFA)反应以产生杂 Diels-Alder 产物。使用甲苯、DCM 等各种溶剂体系对该反应进行了优化,二烯和酯的比例为 1:1.5,这表明 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, BOX 配体的收率最高(2.54)。当 2-氧代丙酸甲酯(2.52)与丹尼舍夫斯基二烯(2.53)在 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, BOX 配体的存在下在甲苯中于 -40°C 下反应 24 小时,产率为 87%,对映体过量为 91%时,合成了化合物 2.55。合成的多取代吡咯并[2, 1-c][1, 4]苯并二氮杂卓-5,11-二酮类化合物具有潜在的生物活性和药理活性,在药物研发领域具有重要的研究价值,为新型药物的开发提供了结构多样的化合物库。

2021 年, Giofre 研究小组[41]进行了 N-烯丙基-2-氨基酚与作为氧化剂的 $\text{PhI}(\text{OCOR})_2$ 的反应,在 Pd(II) 催化剂的存在下产生烷氧基酰氧化过程,从而形成官能化的二氢-1,4-苯并恶嗪(图 19)。当钯催化剂不存在时,反应遵循分子内 Diels-Alder 反应(IMDA)途径。这种转变是由于 2-氨基苯酚的氧化脱芳基化,随后是亲核加成和随后的 Diels-Alder 反应串联而发生的。当 N-烯丙基-N-甲苯磺酰基 2-氨基苯酚(2.56,

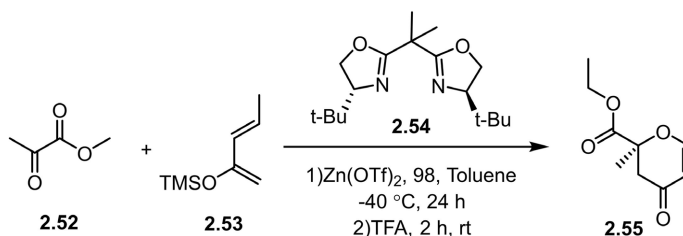


Figure 18. Zn catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 18. Zn 催化的[4 + 2]环加成反应

0.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.02 mmol)在 $\text{PhI}(\text{OCOM-Cl-(C}_6\text{H}_4)_2$ (PIDA, 0.24 mmol)作为氧化剂在 CH_3CN 中于 40°C 下反应 24 小时, 化合物 **2.57** 以 77% 的最高收率形成。该反应能够实现远程位点选择性的芳基化, 突破了传统反应在位点选择上的局限, 可精准地在特定位置引入芳基, 为合成具有特定结构和功能的有机分子提供了新的方法。

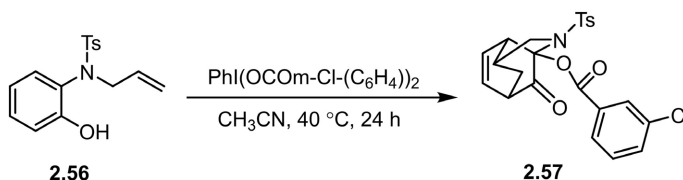


Figure 19. Pd catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 19. Pd 催化的[4 + 2]环加成反应

2.4. 其他反应

2023 年, Masuda 研究小组[42]使用沸石催化剂研究了未活化二烯和不同亲二烯之间的串联 Diels-Alder 反应(图 20)。此外, 反应优化表明, H- β 沸石是通过异戊二烯(**2.58**, 0.12 摩尔)与丁-3-烯-2-酮(**2.59**, 0.10 摩尔)在乙腈中在 80°C 下连续操作 72 小时以上生产化合物 **2.60** 的最有效催化剂, 产率为 96%。此外, 催化剂可以通过简单的煅烧过程轻松回收四次, 而不会损失任何活性。

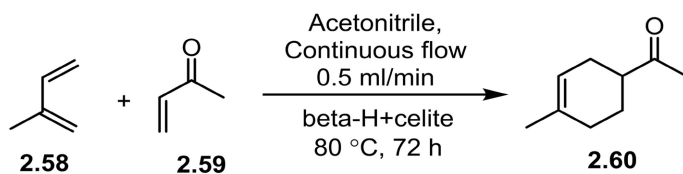


Figure 20. Zeolite catalyzed [4 + 2] cycloaddition reaction

图 20. 沸石催化的[4 + 2]环加成反应

2022 年, Kamo 研究小组[43]分别通过氧化重排、还原和环化等一系列步骤合成了(-)拉米洛西丁 A (图 21)。关键步骤涉及二烯底物的分子内 Diels-Alder 反应, 该反应导致形成具有高对映选择性的(-)lamelodisidine A。中间体 **2.61** 通过键重排在环己烯环中形成二烯, 环己二烯与亲二烯烃(主要与呋喃酮核)反应, 通过分子内 Diels-Alder 环加成反应形成化合物 **2.62**。在最后一步中, 所获得的中间体 **2.62** 在碱 KOH 的存在下与 2-碘氧基苯甲酸(IBX)反应, 通过开环和随后的氧化得到拉米洛西丁 A。

3. 结论与展望

Diels-Alder 反应已被广泛应用于有机合成, 为构建六元环体系提供了高效工具, 它涉及亲二烯烃和

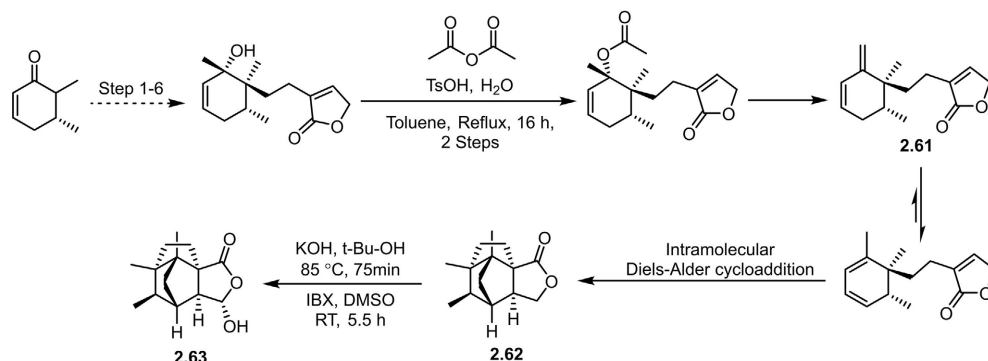


Figure 21. Tandem [4 + 2] cycloaddition reaction

图 21. 串联的[4 + 2]环加成反应

二烯烃的加成，其立体选择性和区域选择性可以通过调控亲二烯体和二烯体的电子效应和位阻效应来预测。目前已经报道了许多方法来提高 Diels-Alder 反应的选择性和效率，包括使用手性催化剂、金属催化剂和有机催化剂等。如已报道的文献所示，Diels-Alder 反应的多功能性使其成为合成复杂分子的理想选择。尽管 DA 反应已取得了很大的进展，但仍需要继续探索和开发高选择性、高合成效率和环境友好的反应方法。展望未来，随着计算化学的不断发展，结合量子化学计算与实验研究，将有助于更深入地理解 Diels-Alder 反应机理，从而设计出更高效、高选择性的新型催化剂和反应体系，进一步拓展 Diels-Alder 反应的应用范围。未来探索 Diels-Alder 反应在更多复杂分子合成以及新型材料制备等领域的应用，有望为有机化学及相关领域带来新的突破和发展。

基金项目

本项目得到甘肃省科技计划项目(项目编号: 22YF7GA144)和国家自然科学基金项目(项目编号: 22161026)的资助。

参考文献

- [1] Alcaide, B. and Almendros, P. (2011) Novel Cyclization Reactions of Aminoallenes. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **353**, 2561-2576. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100160>
- [2] Harvey, D.F. and Sigano, D.M. (1996) Carbene-Alkyne-Alkene Cyclization Reactions. *Chemical Reviews*, **96**, 271-288. <https://doi.org/10.1021/cr950010w>
- [3] Zhang, M., Zhong, Z., Liao, L. and Zhang, A.Q. (2022) Application of a Transient Directing Strategy in Cyclization Reactions via c-h Activation. *Organic Chemistry Frontiers*, **9**, 3882-3896. <https://doi.org/10.1039/d2qo00765g>
- [4] Zhang, T., Zhang, Y. and Das, S. (2020) Deal; Photoredox Catalysis for the Cycloaddition Reactions. *ChemCatChem*, **12**, 6173-6185. <https://doi.org/10.1002/cctc.202001195>
- [5] Min, L., Hu, Y., Fan, J., Zhang, W. and Li, C. (2020) Synthetic Applications of Type II Intramolecular Cycloadditions. *Chemical Society Reviews*, **49**, 7015-7043. <https://doi.org/10.1039/d0cs00365d>
- [6] Maji, B. (2019) Stereoselective Haliranium, Thiiranium and Seleniranium Ion-Triggered Friedel-Crafts-Type Alkylations for Polyene Cyclizations. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **361**, 3453-3489. <https://doi.org/10.1002/adsc.201900028>
- [7] Duret, G., Le Fouler, V., Bissere, P., Bizet, V. and Blanchard, N. (2017) Diels-Alder and Formal Diels-Alder Cycloaddition Reactions of Ynamines and Ynamides. *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 6816-6830. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700986>
- [8] Kalník, M., Gabko, P., Bella, M. and Koš, M. (2021) The Bucherer-Bergs Multicomponent Synthesis of Hydantoins—Excellence in Simplicity. *Molecules*, **26**, Article No. 4024. <https://doi.org/10.3390/molecules26134024>
- [9] Frontier, A.J. and Hernandez, J.J. (2020) New Twists in Nazarov Cyclization Chemistry. *Accounts of Chemical Research*, **53**, 1822-1832. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00284>

- [10] Pulka, K. (2010). Pictet-Spengler Reactions for the Synthesis of Pharmaceutically Relevant Heterocycles. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, **13**, 669-684.
- [11] Heravi, M.M., Rohani, S., Zadsirjan, V. and Zahedi, N. (2017) Fischer Indole Synthesis Applied to the Total Synthesis of Natural Products. *RSC Advances*, **7**, 52852-52887. <https://doi.org/10.1039/c7ra10716a>
- [12] Diels, O. and Alder, K. (1928) Synthesen in der hydroaromatischen Reihe. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **460**, 98-122. <https://doi.org/10.1002/jlac.19284600106>
- [13] Chauhan, A.N.S., Mali, G. and Erande, R.D. (2022) Regioselectivity Switch towards the Development of Innovative Diels-Alder Cycloaddition and Productive Applications in Organic Synthesis. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **11**, e202100793. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100793>
- [14] Houk, K.N., Liu, F., Yang, Z. and Seeman, J.I. (2021) Evolution of the Diels-Alder Reaction Mechanism since the 1930s: Woodward, Houk with Woodward, and the Influence of Computational Chemistry on Understanding Cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 12660-12681. <https://doi.org/10.1002/anie.202001654>
- [15] Wessig, P. and Müller, G. (2008) The Dehydro-Diels-Alder Reaction. *Chemical Reviews*, **108**, 2051-2063. <https://doi.org/10.1021/cr0783986>
- [16] Fernández, I. and Bickelhaupt, F.M. (2016) Deeper Insight into the Diels-Alder Reaction through the Activation Strain Model. *Chemistry—An Asian Journal*, **11**, 3297-3304. <https://doi.org/10.1002/asia.201601203>
- [17] Nicolaou, K.C., Snyder, S.A., Montagnon, T. and Vassilikogiannakis, G. (2002) The Diels-Alder Reaction in Total Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, **41**, 1668-1698. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020517\)41:10<1668::aid-anie1668>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020517)41:10<1668::aid-anie1668>3.0.co;2-z)
- [18] Oliveira, B.L., Guo, Z. and Bernardes, G.J.L. (2017) Inverse Electron Demand Diels-Alder Reactions in Chemical Biology. *Chemical Society Reviews*, **46**, 4895-4950. <https://doi.org/10.1039/c7cs00184c>
- [19] Heravi, M.M., Ahmadi, T., Ghavidel, M., Heidari, B. and Hamidi, H. (2015) Recent Applications of the Hetero Diels-Alder Reaction in the Total Synthesis of Natural Products. *RSC Advances*, **5**, 101999-102075. <https://doi.org/10.1039/c5ra17488k>
- [20] Fringuelli, F., Piermatti, O., Pizzo, F. and Vaccaro, L. (2001) Recent Advances in Lewis Acid Catalyzed Diels-Alder Reactions in Aqueous Media. *European Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 439-455. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200102\)2001:3<439::aid-ejoc439>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200102)2001:3<439::aid-ejoc439>3.0.co;2-b)
- [21] Reymond, S. and Cossy, J. (2008) Copper-Catalyzed Diels-Alder Reactions. *Chemical Reviews*, **108**, 5359-5406. <https://doi.org/10.1021/cr078346g>
- [22] Heravi, M.M. and Vavsari, V.F. (2015) Recent Applications of Intramolecular Diels-Alder Reaction in Total Synthesis of Natural Products. *RSC Advances*, **5**, 50890-50912. <https://doi.org/10.1039/c5ra08306k>
- [23] Moschona, F., Savvopoulou, I., Tsitopoulou, M., Tataraki, D. and Rassias, G. (2020) Epoxide Syntheses and Ring-Opening Reactions in Drug Development. *Catalysts*, **10**, Article No. 1117. <https://doi.org/10.3390/catal10101117>
- [24] Juhl, M. and Tanner, D. (2009) Recent Applications of Intramolecular Diels-Alder Reactions to Natural Product Synthesis. *Chemical Society Reviews*, **38**, 2983-2992. <https://doi.org/10.1039/b816703f>
- [25] Luo, N., Wang, S., Zhang, Y., Xin, J. and Wang, C. (2020) Dbu-Promoted Cascade Selective Nucleophilic Addition/c-c Bond Cleavage/Hetero-Diels-Alder Reactions of 2-Amino-4*h*-Chromen-4-Ones with B-Nitrostyrenes and/or Aryl Aldehydes: Access to 5*h*-chromeno[2,3-*b*]pyridin-5-ones. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**, 14219-14228. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01993>
- [26] Beeck, S. and Wegner, H.A. (2022) Mechanistic Studies on the Bidentate Lewis Acid Catalyzed Domino Inverse Electron-Demand Diels-Alder/Thiol Transfer Reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, **26**, e202201289. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202201289>
- [27] Shen, L., Zhang, Y., You, Y., Zhao, J., Wang, Z. and Yuan, W. (2022) Inverse Electron-Demand Aza-Diels-Alder Reaction of α,β -Unsaturated Thioesters with *in Situ*-Generated 1,2-Diaza-1,3-Dienes for the Synthesis of 1,3,4-Thiadiazines. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 4232-4240. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c03072>
- [28] Li, X., Kong, X., Yang, S., Meng, M., Zhan, X., Zeng, M., *et al.* (2019) Bifunctional Thiourea-Catalyzed Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels-alder Reaction of Allyl Ketones and Vinyl 1,2-Diketones via Dienolate Intermediate. *Organic Letters*, **21**, 1979-1983. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b00035>
- [29] Qin, J., Zhang, Y., Liu, C., Zhou, J., Zhan, R., Chen, W., *et al.* (2019) Asymmetric Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction of β,γ -Unsaturated Amides through Dienolate Catalysis. *Organic Letters*, **21**, 7337-7341. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02629>
- [30] Chithanna, S. and Yang, D. (2022) Intramolecular Diels-Alder Cycloaddition of Furan-Derived B-Enamino Diketones: An Entry to Diastereoselective Synthesis of Polycyclic Pyrano[3,2-*c*]quinolin-5-One Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 5178-5187. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c03163>

- [31] Wang, Z., Yamazaki, S., Mikata, Y., Oba, M., Takashima, H., Morimoto, T., *et al.* (2022) Intramolecular Diels-Alder Reactions of A-Bromostyrene-Functionalized Unsaturated Carboxamides. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 11148-11164. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01417>
- [32] Yuan, C., Wang, J., Wang, G., Sun, S. and Wang, J. (2023) Assembly of Dihydropyridazines via [4+2] Cycloaddition of *in Situ* Generated Azoalkenes. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **12**, e202200671. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202200671>
- [33] Pan, L., Wang, Q., Sun, J. and Yan, C. (2021) Intramolecular Diels-Alder Reaction of Styrene with Phenoxy-Acrylate for Construction of Functionalized Naphthalenes. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **10**, 2591-2595. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100401>
- [34] Miao, Y., Hua, Y., Gao, H., Mo, N., Wang, M. and Mei, G. (2022) Catalytic Asymmetric Inverse-Electron-Demand Aza-Diels-Alder Reaction of 1,3-Diazadienes with 3-Vinylindoles. *Chemical Communications*, **58**, 7515-7518. <https://doi.org/10.1039/d2cc02458f>
- [35] Koay, W.L., Mei, G. and Lu, Y. (2021) Facile Access to Benzofuran-Fused Tetrahydropyridines via Catalytic Asymmetric [4 + 2] Cycloaddition of Aurone-Derived 1-Azadienes with 3-Vinylindoles. *Organic Chemistry Frontiers*, **8**, 968-974. <https://doi.org/10.1039/d0qo01236j>
- [36] Mendoza, S.D., Rombola, M., Tao, Y., Zuend, S.J., Götz, R., McLaughlin, M.J., *et al.* (2022) Expanding the Chiral Monoterpene Pool: Enantioselective Diels-Alder Reactions of A-Acyloxy Enones. *Organic Letters*, **24**, 3802-3806. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01343>
- [37] Ngamthiporn, A., Chuentragool, P., Ploypradith, P. and Ruchirawat, S. (2022) Syntheses of 3-Aryl Tetrahydroisoquinolines via an Intermolecular [4 + 2] Cycloaddition of Sultines with Imines. *Organic Letters*, **24**, 4192-4196. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01437>
- [38] Yang, X., Zhao, X., Ouyang, Q., Du, W. and Chen, Y. (2022) Palladium-Catalysed Diastereodivergent Inverse-Electron-Demand Oxa-Diels-Alder Reactions of *in Situ* Formed Cyclopentadienones via Ligand-Control. *Organic Chemistry Frontiers*, **9**, 1364-1369. <https://doi.org/10.1039/d1qo01876k>
- [39] Shcherbakov, N.V., Dar'in, D.V., Kukushkin, V.Y. and Dubovtsev, A.Y. (2021) Hetero-Tetradehydro-Diels-Alder Cycloaddition of Enynamides and Cyanamides: Gold-Catalyzed Generation of Diversely Substituted 2,6-Diaminopyridines. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**, 7218-7228. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00558>
- [40] Stefaniak, M., Buda, S. and Mlynarski, J. (2020) Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reaction of *trans*-1-Methoxy-3-trimethylsilyloxy-buta-1,3-diene Catalyzed by Zinc Complexes. *European Journal of Organic Chemistry*, **2020**, 5388-5393. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000822>
- [41] Giofrè, S., Keller, M., Lo Presti, L., Beccalli, E.M. and Molteni, L. (2021) Switchable Oxidative Reactions of *n*-Allyl-2-Aminophenols: Palladium-Catalyzed Alkoxyacyloxylation vs an Intramolecular Diels-Alder Reaction. *Organic Letters*, **23**, 7698-7702. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02539>
- [42] Masuda, K., Agalave, S.G., Chen, W., Onozawa, S., Shimada, S., Sato, K., *et al.* (2022) Continuous-Flow Diels-Alder Reactions of Unactivated Dienes over Zeolitic Catalysts. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **12**, e202200382. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202200382>
- [43] Kamo, S., Kurosawa, H., Matsuzawa, A. and Sugita, K. (2022) Total Synthesis of (–)-Lamellodysidine a via an Intramolecular Diels-Alder Reaction. *Organic Letters*, **24**, 921-923. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c04289>