

[3 + 3]环加成反应研究进展

薛梓超, 陈家乐, 陈兴楠, 陈效威*, 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9月30日; 录用日期: 2025年10月22日; 发布日期: 2025年10月31日

摘 要

[3 + 3]环加成反应是有机合成中构建六元环的重要策略, 其核心是两个含3原子反应片段(三原子砌块)的成环反应直接构建六元环。这种反应模式因高效、原子经济性好且能快速构建复杂分子骨架等优势被广泛应用于天然产物合成、药物化学及材料化学等领域。本文对近十年的[3 + 3]环加成反应进行了归纳总结, 为该领域的研究者提供参考和借鉴。

关键词

[3 + 3]环加成反应, 六元环, 芳香化合物

Research Progress on [3 + 3] Cycloaddition Reactions

Zichao Xue, Jiale Chen, Xingnan Chen, Xiaowei Chen*, Xiaohui Fan*

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

Received: September 30, 2025; accepted: October 22, 2025; published: October 31, 2025

Abstract

The [3 + 3] cycloaddition reaction is an important strategy in organic synthesis for the direct construction of six-membered ring through the cyclization of two 3-atom reaction fragments (three-atom building blocks). Owing to its advantages such as high efficiency, good atom economy, and the ability to rapidly construct complex molecular skeletons, this reaction mode is widely applied in natural product synthesis, medicinal chemistry and materials science. This paper summarizes and reviews the [3 + 3] cycloaddition reactions in the past decade, aiming to provide a reference for researchers in this field.

*通讯作者。

文章引用: 薛梓超, 陈家乐, 陈兴楠, 陈效威, 樊晓辉. [3 + 3]环加成反应研究进展[J]. 材料化学前沿, 2025, 13(4): 481-492. DOI: 10.12677/amc.2025.134049

Keywords

[3 + 3] Cycloaddition Reaction, Six-Membered Ring, Aromatic Compound

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

在有机合成化学领域, 构建复杂且多样化的环状结构一直是研究的核心目标之一, 环加成反应作为一种高效构建环状化合物的方法长期以来备受关注。最常见的分类方式是根据每个反应组分对最终环加成产物所贡献的原子数作为前缀来表示, 经典的环加成反应, 例如以 Diels-Alder 反应[1]为代表的[4 + 2]环加成以及 Huisgen 反应[2]为代表的 1,3 偶极环加成反应在合成环状化合物中发挥了巨大作用, 为环状化合物的构建提供了高效的方法。随着合成化学对分子结构多样性和复杂性需求的不断增长, 相应的[3 + 3]环加成反应的研究逐渐兴起并蓬勃发展, [3 + 3]环加成反应是通过两个含 3 原子的反应片段直接构建六元环的环化反应。

2. 3 + 3 环加成反应

2.1. 金属催化的[3 + 3]环加成反应

金属催化的[3 + 3]环加成反应是有机合成中构建六元环状结构的重要方法, 通过两个 3 原子合成子在过渡金属催化剂的作用下发生环加成反应从而形成六元碳环或含杂原子的六元环化合物。传统无催化的[3 + 3]环加成反应(如偶极子与亲偶极体的环化)往往需要高温、高压等剧烈条件, 且仅适用于高活性底物(如缺电子烯烃、活化炔烃)。而如 Pd、Rh、Ir 等金属催化剂可通过两种方式活化底物, 大幅降低反应能垒。

2016 年, 邓卫平[3]课题组报道了亚甲胺叶立德 **1** 与 2-吲哚硝基烯烃 **2** 的不对称 1,3-偶极[3 + 3]环加成反应合成四氢- γ -吡啶化合物 **3**, 该反应使用 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 和平面手性二茂铁 P,N-配体 Ph-Phosferrox 为手性催化剂, 能有效抑制传统的[3 + 2]环加成反应模式, 以高收率及优秀的化学选择性和立体选择性构建了结构重要的四氢- γ -吡啶化合物(图 1)。

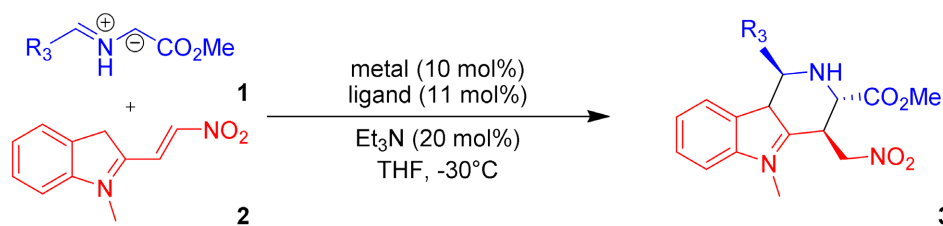


Figure 1. Synthesis of tetrahydrocarboline compounds by reaction of methylenamine ylide and 2-indole nitroalkenes
图 1. 亚甲胺叶立德与 2-吲哚硝基烯烃反应合成四氢吡啶化合物

2018 年, 赵宇[4]课题组报道了一种高效的铜催化反应, 异氰基乙酸酯 **4** 与多种易得的氮杂环丙烷 **5** 发生[3 + 3]环加成反应, 这为制备高价值的四氢嘧啶衍生物 **6** 提供了实用途径。值得注意的是, 使用对映纯氮杂环丙烷时, 可以良好产率生成带有 1,3-二氨基单元的二取代四氢嘧啶 **7**, 且产物为单一立体异构体

(非对映选择性 > 20:1, 过量对映体 > 99%) (图 2)。

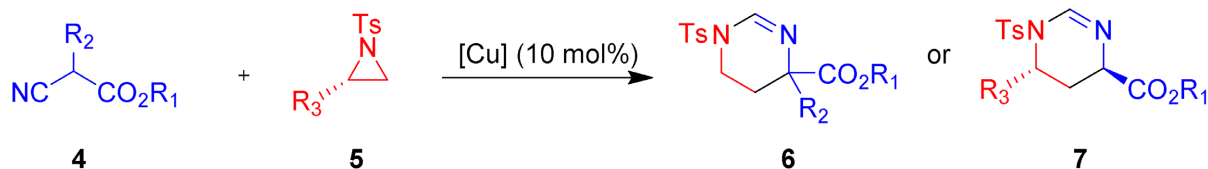


Figure 2. Synthesis of tetrahydropyrimidine derivatives by reaction of isocyanoacetate and aziridine
图 2. 异氰基乙酸酯与氮杂环丙烷反应合成四氢嘧啶衍生物

2019 年, Dhote 和 Ramana [5]报道了一种从 2-硝基炔基苯 **8** 合成芳基假吡啶酮类化合物 **9** 的一锅法方案, 该方案包括金(III)催化的硝基炔基环异构化生成异靛蓝原, 以及在合适的路易斯酸介导下, 异靛蓝原与环丙烷发生的[3 + 3]环加成反应生成 1,2-恶嗪环 **10** (图 3)。

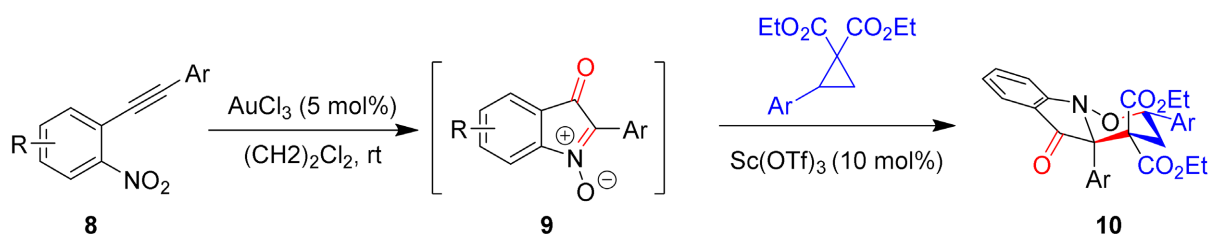


Figure 3. Synthesis of oxazine ring by reaction of 2-nitroalkynylbenzene with polysubstituted cyclopropane
图 3. 2-硝基炔基苯与多取代环丙烷反应合成恶嗪环

2024 年, 王彦波[6]课题组报道了一种高效且简便的银(I)介导的喹啉衍生物 **11** 与苯炔酰肼 **12** 的环化反应, 以中等至优异的产率合成了多种吡咯并喹啉衍生物 **13**, 其中包括不同的含氮稠环(图 4)。这种方法具有专一的区域选择性和良好的原子经济性, 且在温和条件下具有广泛的底物适用范围。

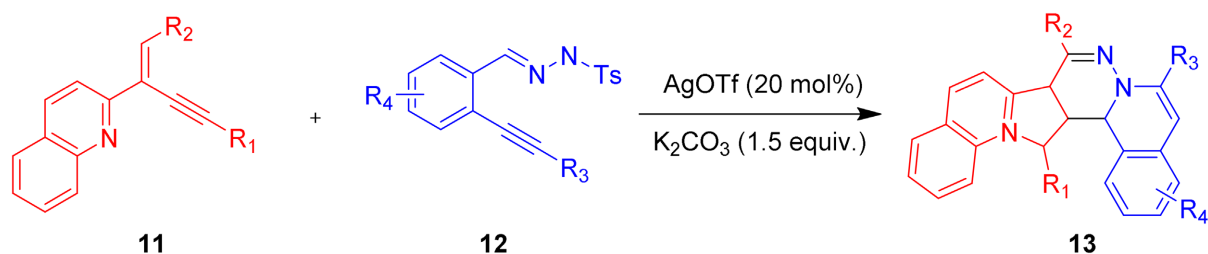


Figure 4. Synthesis of pyrroloquinoline derivatives by reaction of quinoline derivatives and benzyne hydrazide
图 4. 喹啉衍生物与苯炔酰肼反应合成吡咯并喹啉衍生物

2025 年, 吴小伟[7]课题组报道了一种铑(Rh)催化的 α,β -不饱和酰胺 **13** 与香豆素衍生的碘鎓叶立德 **14** 之间的环化反应, 以高产率得到了吡喃并[3,2-c]色烯-2,5-二酮 **15** 及其衍生物(图 5)。大多数产物可通过在乙醇中沉淀, 随后简单过滤轻松分离。该方案还具有环境友好、良好的底物普适性、低催化剂负载量下的放大合成以及铑催化剂可回收等优点。

2025 年, Jeganmohan [8]课题组报道了一种钌催化的方式实现的苯甲酰胺 **16** 与碘鎓叶立德 **17** 的位点选择性取代串联环化反应, 并以良好至优异的产率得到异香豆素衍生物, 在一锅法反应中完成了 C-C/C-O 键的构建(图 6)。在此方案中, 碘鎓叶立德充当卡宾替代物, 对甲苯磺酰胺在催化体系中作为导向基团后, 异香豆素衍生物经芳构化反应合成了具有重要生物学意义的色烯酮衍生物。

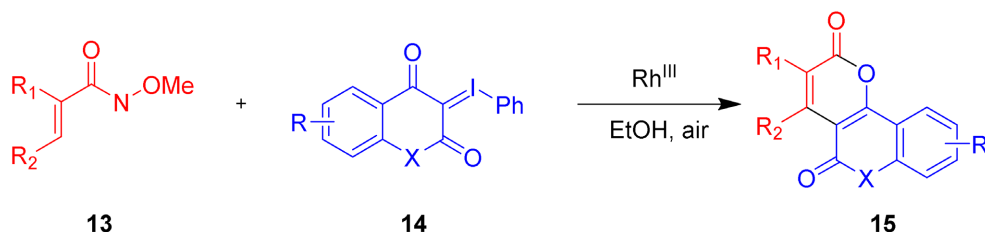


Figure 5. Synthesis of pyranocoumarindiones by reaction of rhodium-catalyzed amides and coumarin derivatives
图 5. 铑催化的酰胺与香豆素衍生物反应合成吡喃并色烯二酮

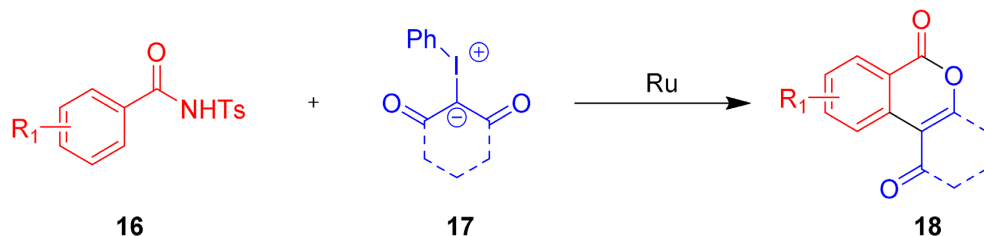


Figure 6. Synthesis of isocoumarin derivatives by reaction of ruthenium-catalyzed benzamide and iodonium ylides
图 6. 钌催化的苯甲酰胺与碘鎓叶立德反应合成异香豆素衍生物

2.2. 酸碱促进的[3 + 3]环加成反应

酸碱促进的[3 + 3]环加成反应多为常见酸碱,成本远低于贵金属(如 Pd、Rh、Ir)或稀有金属催化剂,避免了产物中金属残留的问题,适合大规模合成。温和的条件对底物中的敏感官能团(如酯基、酰胺基、羟基、醛酮基、双键等)破坏较小,可兼容更多复杂结构的底物。例如在合成黄酮类、生物碱时,酸碱催化能避免金属催化可能导致的官能团还原、氧化或配位副反应。机理多为分步机理(亲核中心进攻亲电片段→环化),反应中间体(如碳正离子、烯醇负离子)的结构和反应性可通过底物设计或催化剂调节灵活控制,适用于多种六元环骨架的构建。酸催化常用于构建吡喃环,碱催化常用于构建哌啶环。

2015 年,易文斌[9]课题组报道了一种一锅法[3 + 3]环芳构化反应。通过将 α -氟- β -酮酯 **19** 和 α,β -不饱和酮 **20** 进行原位脱氢氟化和互变异构合成多取代酚 **21** 和 **22** 的新策略(图 7),该方法已应用于生物活性化合物的制备。

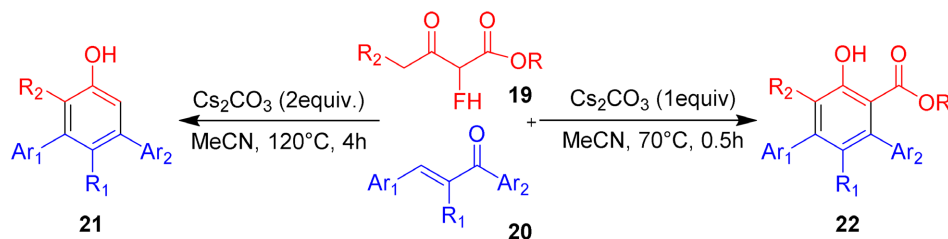


Figure 7. Synthesis of polysubstituted phenols by reaction of fluorone esters and unsaturated ketones
图 7. 氟酮酯和不饱和酮反应合成多取代酚

2015 年, Menon [10]课题组报道了一种通过碱介导的、完全区域选择性的空气氧化[3 + 3]环芳构化反应。该反应使用易得的 4-磺酰基巴豆酸酯 **23** 或 1,3-双苯磺酰基丙烯作为原料,将 α,β -不饱和醛和酮 **24** 简便转化为芳烃,高产率生成 3-(芳基磺酰基)苯甲酸酯类化合物 **25** (图 8)。

2015 年,阳华[11]课题组报道了一种通过酸促进的、由靛红衍生物偶氮甲碱叶立德 **26** 与各类伯胺或环状仲胺的自身 1,3-偶极[3 + 3]环加成反应,高效构建了一系列新型双螺吡啶酮-哌嗪环系。使用四氢异喹

啉 **27** 时, 能以良好的非对映选择性得到 2,5-双螺吲哚酮-哌嗪骨架 **28**; 而使用吡咯烷 **29** 或甘氨酸甲酯 **30** 时, 则以优异的非对映选择性(仅生成单一异构体)得到 2,3-双螺吲哚酮-哌嗪骨架 **31** (图 9)。

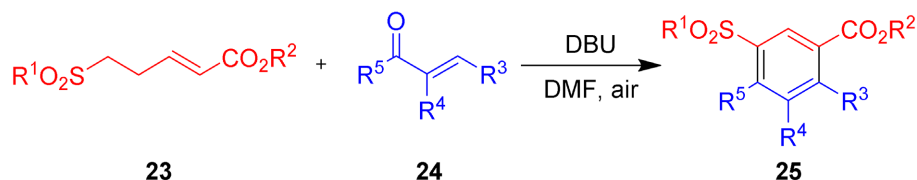


Figure 8. Synthesis of arylsulfonyl benzoate compounds by reaction of crotonates and unsaturated aldehydes and ketones
图 8. 巴豆酸酯和不饱和醛酮反应合成芳基磺酰基苯甲酸酯类化合物

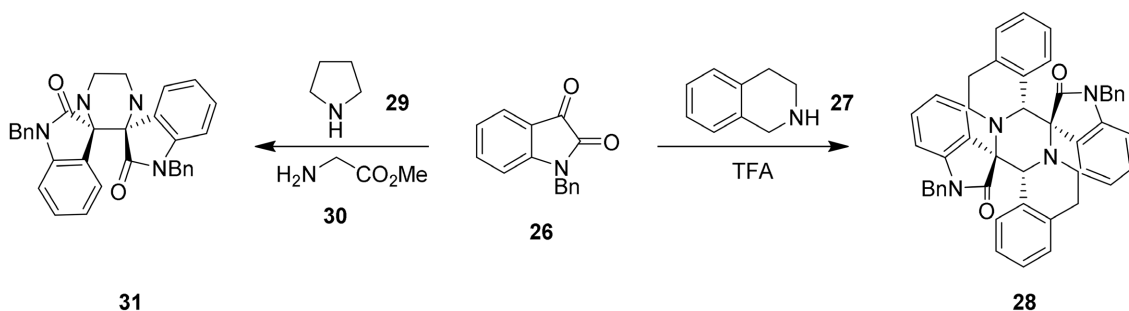


Figure 9. Synthesis of bis-spirooxindole-piperazine ring system by reaction of azomethine ylides and amines
图 9. 偶氮甲碱叶立德与胺反应合成双螺吲哚酮-哌嗪环系

2016 年, Lee [12] 课题组报道了一种在温和的碱性条件下, 以 3-甲酰基色酮 **32** 和 1,3-二芳基-2-丙酮 **33** 为起始原料通过 [3 + 3] 环芳构化反应, 以良好至优异的产率构建了多官能团间三联苯衍生物。作为该方案的延伸, 所合成的间三联苯衍生物 **34** 为潜在的高效紫外线过滤剂 (图 10)。

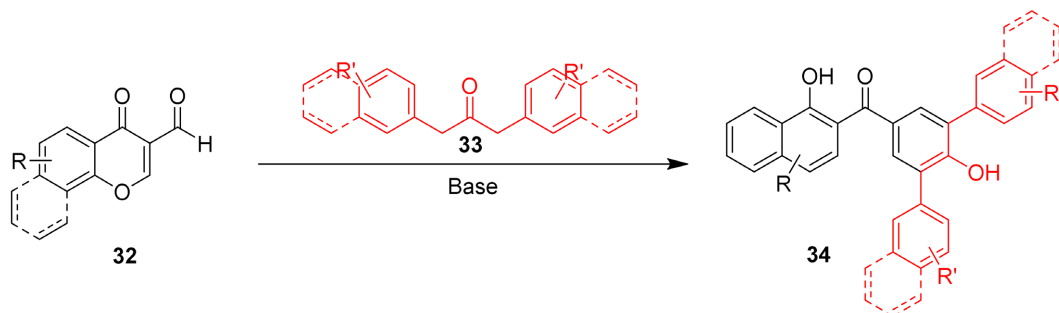


Figure 10. Synthesis of terphenyl derivatives by reaction of formylchromone and diarylaceton
图 10. 甲酰基色酮和二芳基丙酮反应合成三联苯衍生物

2016 年, 周正洪 [13] 课题组开发了一种双功能方酰胺 **35** 催化的吡啶啉-5-酮 **36** 与硝基烯丙基乙酸酯 **37** 的对映选择性形式 [3 + 3] 环加成反应。该反应以高度的立体控制方式得到了具有两个相邻手性中心的高取代四氢吡喃并 [2,3-c] 吡啶类化合物 **38** (图 11)。环化产物可转化为具有生物活性的耦合二氢异喹啉, 且具有良好的非对映选择性和对映选择性。

2016 年, 石枫 [14] 课题组报道了一种利用手性硫脲-叔胺催化剂 **39** 的对映选择性转化反应构建不对称六氢香豆素骨架的方法, 实现了 4-亚芳基-2-芳基恶唑-5(4H)-酮 **40** 与环己烷-1,3-二酮 **41** 的不对称 [3 + 3] 环加成反应, 以优异的非对映选择性和高对映选择性(非对映体比例均 > 95:5, 对映体比例高达 96:4)得

到了结构多样的 3-氨基六氢香豆素衍生物 **42** (图 12)。

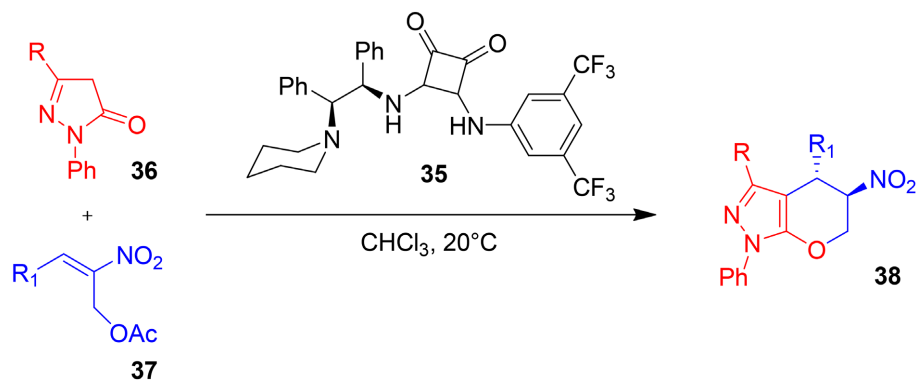


Figure 11. Synthesis of tetrahydropyranopyrazole compounds by reaction of pyrazolone and nitroallyl acetate
图 11. 吡唑啉酮与硝基烯丙基乙酸酯反应合成四氢吡喃并吡唑类化合物

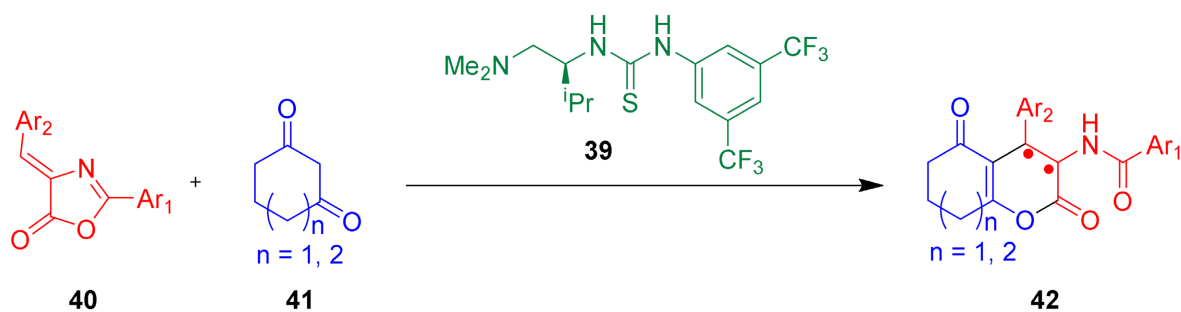


Figure 12. Synthesis of hexahydrocoumarin derivatives by reaction of aryl oxazolone and cyclohexanedione
图 12. 芳基恶唑酮与环己二酮反应合成六氢香豆素衍生物

2020 年, 张祥志^[15]课题组报道了一种高效的布朗斯特酸催化的[3 + 3]环加成反应, 该反应涉及由炔丙醇 **43** 原位生成的(氮杂)对醌甲基化物 **44** 与萘酚衍生物 **45** 之间的 1,8-共轭加成/6-endo 环化过程。此方案为在温和条件下制备官能化吡喃香豆素类化合物 **46** 提供了一种有效方法(图 13)。

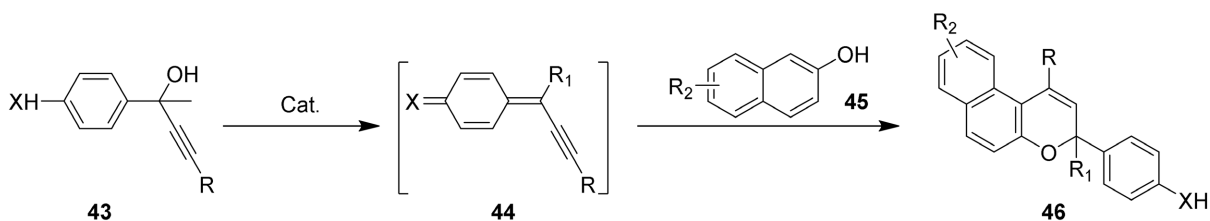


Figure 13. Synthesis of pyranocoumarins by reaction of p-quinone methylates and naphthol derivatives
图 13. 对醌甲基化物与萘酚衍生物反应合成吡喃香豆素类化合物

2021 年, 韩波^[16]课题组报道了一种叔胺催化的[3 + 3]环芳构化反应, 用于绿色合成三氟甲基官能化的全取代苯甲腈, 该策略具有专一的化学选择性、高原子经济性、反应条件温和且使用环境友好的试剂。此方法通过 2-苯基酰基-3-苯基丙烯腈 **47** 和 4-氰基-3-(三氟甲基)-3-丁烯酸酯 **48** 为原料, 在 DABCO 的催化下可快速构建独特的三苯基取代二氰基苯甲酸酯产物 **49** (图 14)。通过成功的放大合成, 证明了该反应的实用性和可靠性, 机理研究表明, 该反应由分子间 Rauht-Currier 反应引发。

2022 年, 安进公司的 Dai^[17]小组报道了一种催化的[3 + 3]环芳构化反应, 以易得的烯醛/炔醛/烯酮

50 和烯胺 **51** 为起始原料, 通过 FeCl_3 和吡咯烷盐酸为催化剂得到了带有多种官能团的三取代或四取代吡啶骨架 **52** (图 15), 且该方法已在 50 克规模上得到验证。

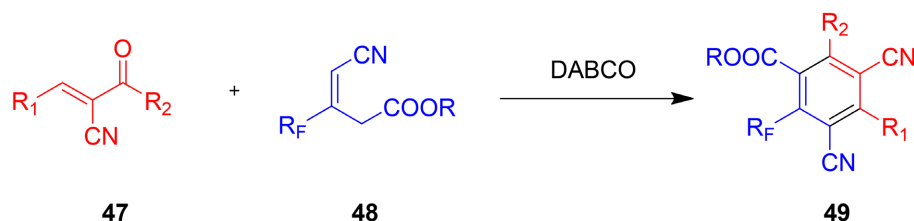


Figure 14. Synthesis of fully substituted benzonitrile by reaction of benzoyl acrylonitrile and cyanotrifluoromethylbutenoate
图 14. 苯甲酰基丙烯腈和氰基三氟甲基丁烯酸酯反应合成全取代苯甲腈

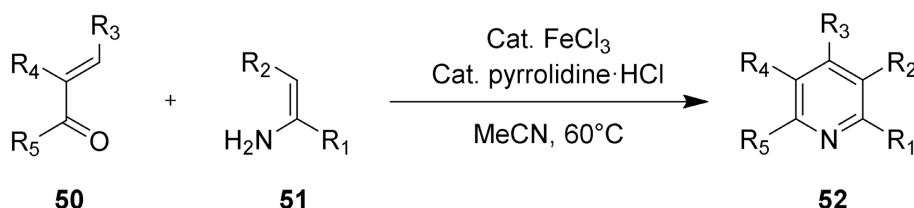


Figure 15. Synthesis of a variety of substituted pyridine skeletons by reaction of enamines with unsaturated aldehydes and ketones
图 15. 烯胺与不饱和醛酮反应合成多种取代吡啶骨架

2.3. 卡宾催化的[3 + 3]环加成反应

卡宾催化区别于酸碱介导、金属催化的核心优势在于非质子且非配位的精准活化, 卡宾可通过共价键结合底物生成活性中间体, 同时利用自身环骨架的空间位阻与电子效应调控反应路径, 高效合成复杂分子。避免了金属催化中金属配位导致官能团失活的问题, 也避免了强酸强碱对敏感官能团的破坏。

2014 年, Chi [18]课题组报道了一种卡宾催化的[3 + 3]环芳构化反应构建苯环。该方法不依赖预先存在的芳香环, 而是通过 NHC 催化的烯醛 **53** 和不饱和酮 **54** 以高产率生产了四取代苯 **55** (图 16), 该策略的简便性和高效性适用于大规模制备生物医用材料和功能材料。

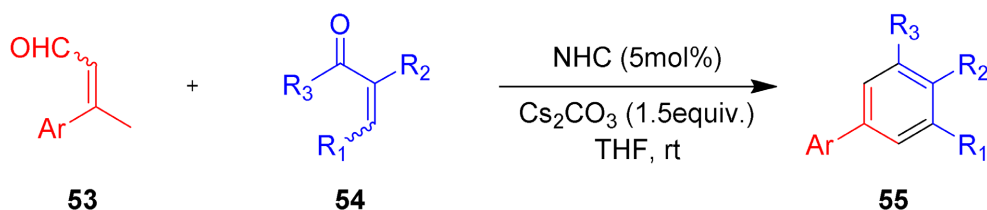


Figure 16. Synthesis of tetrasubstituted benzene by reaction of aldehyde and unsaturated ketone
图 16. 烯醛和不饱和酮反应合成四取代苯

2021 年, 杜鼎[19]课题组报道了一种通过氮杂环卡宾催化的炔基酯 **56** 与苯并呋喃衍生物 **57** 的[3 + 3]环加成反应, 用于快速构建结构独特且具有潜在生物活性的苯并呋喃[3,2-b]吡咯-2-酮类化合物 **58** (图 17)。该方案在温和反应条件下为目标分子的合成提供了一种高效简便的方法, 具有广泛的底物适用范围和优异的化学选择性。

2023 年, 杜鼎[20]课题组报道了一种通过氮杂环卡宾和 NHC 催化的炔基酯 **56** 与烯醇化酮 **59** 的[3 + 3]环加成反应合成 2H-吡喃-2-酮 **60** 的新合成方法(图 18)。

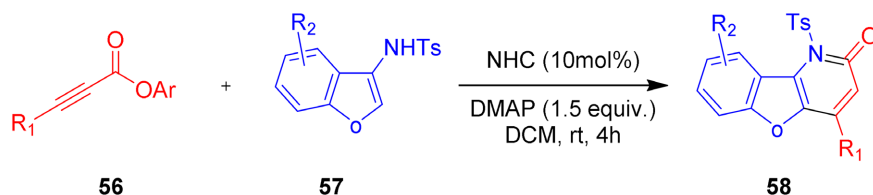


Figure 17. Synthesis of benzofuran pyrrolone compounds by reaction of alkynyl ester and benzofuran derivatives

图 17. 炔基酯与苯并呋喃衍生物反应合成苯并呋喃吡咯酮类化合物

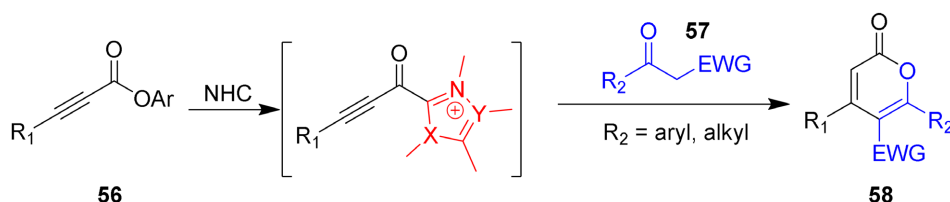


Figure 18. Synthesis of pyranone by reaction of alkynyl ester and enolizable ketone

图 18. 炔基酯与可烯醇化酮反应合成吡喃酮

2023 年, 齐静^[21]课题组报道了一种通过氮杂环卡宾催化的 5-氨基吡唑 **59** 与烯醛 **60** 的[3 + 3]环化反应, 实现了吡唑并[3,4-b]吡啶酮 **61** 的对映选择性构建。该方案不仅为制备各种取代的吡唑并[3,4-b]吡啶酮提供了高效的合成途径, 还为快速合成对映纯螺吡啶酮衍生物 **62** 提供了有效方法(图 19)。这种策略不仅具有底物范围广、反应条件温和、对映选择性优异的特点, 而且为制备对映纯螺环化合物提供了有效的方法。

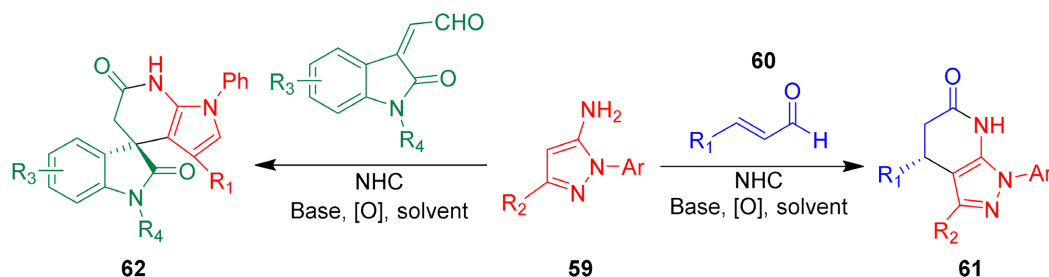


Figure 19. Synthesis of pyrazolopyridone and enantiopure spirooxindole derivatives by reaction of aminopyrazole with enal and its derivatives

图 19. 氨基吡唑与烯醛及其衍生物反应合成吡唑并吡啶酮和对映纯螺吡啶酮衍生物

2024 年, 付振乾^[22]课题组报道了一种卡宾催化的乙烯基氧硫叶立德 **62** 与烯醛 **63** 的[3 + 3]环加成反应, 该方法能高效合成一系列 2-亚硫基-3-环己烯-1-酮类化合物 **64** (图 20), 且原子经济性高, 所得产物中含有的硫氧鎓叶立德片段具有进一步合成转化的潜力。

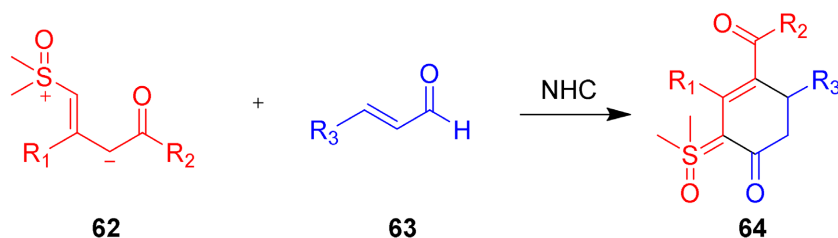


Figure 20. Synthesis of sulfinyl cyclohexenones by reaction of vinyl sulfoxonium ylides and enals

图 20. 乙烯基氧硫叶立德与烯醛反应合成亚硫基环己烯酮类化合物

2024 年, 段小勇[23]课题组报道了一种通过氮杂环卡宾催化的 2-氨基萘醌 **65** 与烯醛 **66** 的[3 + 3]环加成反应, 成功构建了氮杂蒽醌 **67** (图 21)。该反应起始原料易得、反应条件温和以及产物转化灵活。此外, 该策略的阻转选择性版本合成了多种具有碳-氮轴手性的氮杂蒽醌类化合物, 产率中等, 对映选择性中等至良好。

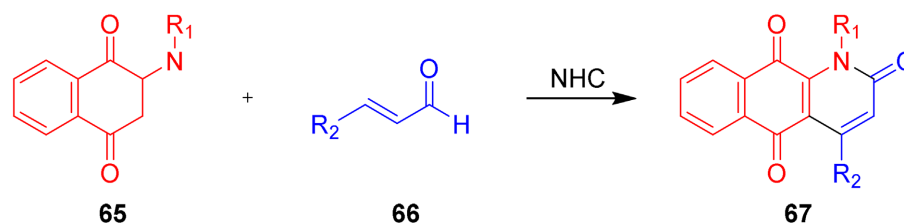


Figure 21. Synthesis of azaanthraquinone by reaction of 2-aminonaphthoquinone and olefine aldehyde
图 21. 2-氨基萘醌与烯醛反应合成氮杂蒽醌

2.4. 其他类型的[3 + 3]环加成反应

除了金属催化、酸碱介导和卡宾催化外, [3 + 3]环加成反应还存在有机小分子催化(非卡宾类)、光催化、电催化等其他类型。这些反应通过不同的活化机制构建六元环状结构, 在合成化学中针对特定场景(如手性合成、绿色化学、复杂分子修饰)展现出独特价值, 同时也受限于自身催化、活化模式的固有特性。

2020 年, 石枫[24]课题组报道了一种在六氟异丙醇(HFIP)与手性磷酸(CPA)的协同催化下, 2-吡啶甲醇 **68** 与硝酮 **69** 的区域及对映选择性[3 + 3]环加成反应合成二氢吡啶并六元杂环化合物 **70** (图 22)。该方法不仅实现了首例有机催化的 2-吡啶甲醇和硝酮的 C3-亲核不对称[3 + 3]环加成反应, 还揭示了一种新的协同催化模式。

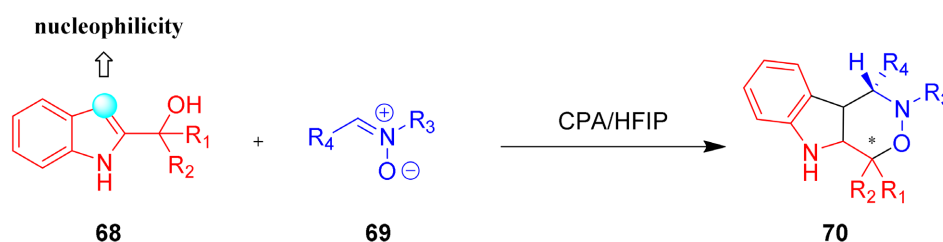


Figure 22. Synthesis of dihydroindole six-membered heterocyclic compounds by reaction of indole methanol and nitron
图 22. 吡啶甲醇与硝酮反应合成二氢吡啶并六元杂环化合物

2023 年, 冯超[25]课题组报道了一种芳基环丙烷 **71** 与硝酮 **72** 的光氧化还原催化[3 + 3]偶极环加成反应生成 1,2-恶嗪烷 **73**, 该反应的关键在于借助光氧化还原催化通过单电子转移(SET)氧化实现底物的活化, 此反应在温和条件下进行, 具有优异的区域选择性、立体选择性和多样化的取代模式, 且官能团兼容性良好(图 23)。

2024 年, Shingo [26]课题组报道了一种通过芳基环丙烯 **74** 与多环芳香偶氮甲碱叶立德 **75** 在液相中发生[3 + 3]环加成反应合成 3a²-六氮杂并六苯并晕苯鎓盐 **76** 的策略, 这类盐是阳离子型氮嵌入 HBC 衍生物(图 24), 此外, 研究人员还对氮杂 HBC 前驱体进行了表面聚合, 以合成基于氮杂 HBC 的人字形石墨烯纳米带, 为氮嵌入 HBC 衍生物在多种潜在应用中的进一步利用提供了可能。

2025 年, 刘磊[27]课题组报道了一种在电化学条件下, 苯酚 **77** 与脲 **78** 之间发生[3 + 3]环加成反应生成多种 1,3,4-恶二嗪类化合物 **79** (图 25)。该反应对多种苯酚和脲底物均表现出良好的普适性, 此外, 该

方案具有优异的原子经济性和步骤经济性，而且克级反应证明了该方法的可扩展性。

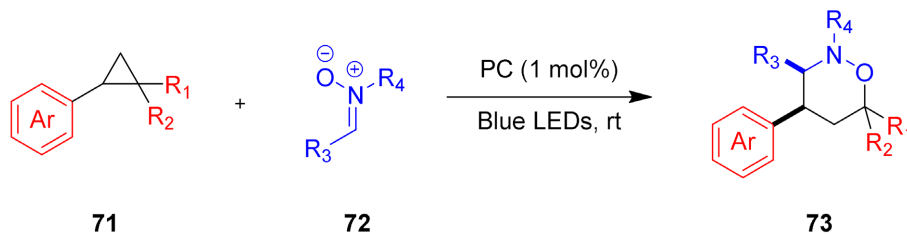


Figure 23. Synthesis of tetrahydrooxazine by reaction of aryl cyclopropane and nitron

图 23. 芳基环丙烷与硝酮反应合成四氢恶嗪

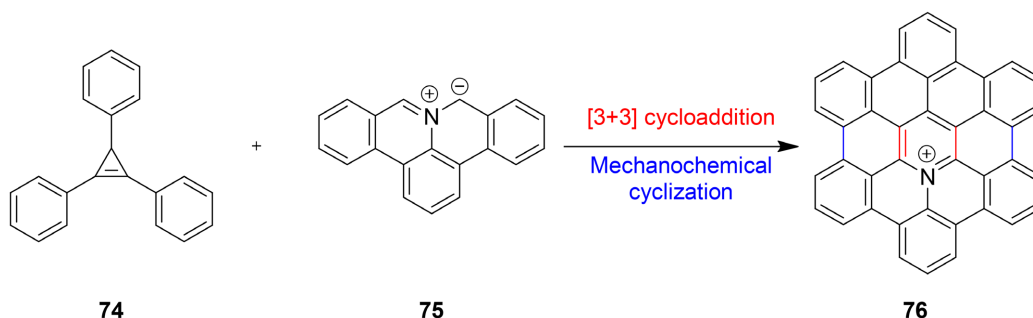


Figure 24. Synthesis of 3a²-hexaaza-peri-hexabenzocoronenium salts by reaction of arylcyclopropenes and polycyclic aromatic azomethine ylides

图 24. 芳基环丙烯与多环芳香族甲亚胺叶立德反应合成 3a²-六氮杂并六苯并晕苯鎓盐

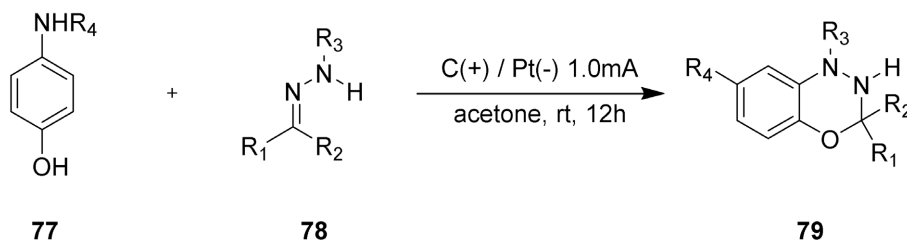


Figure 25. Synthesis of oxadiazine compounds by reaction of phenol and hydrazone

图 25. 苯酚与腙反应合成恶二嗪类化合物

3. 结论与展望

传统无催化的[3 + 3]环加成反应(如偶极子与亲偶极体的环化)需在高温(通常>100℃)、高压条件下进行,反应能耗高且操作风险大,未活化的烯烃与偶极子反应时,即使在高温高压下,反应收率仍低于 20%,难以满足合成需求。近十年的研究中,[3 + 3]环加成反应形成了以催化体系为核心的多分支技术路线,以过渡金属为催化剂,通过配位活化底物降低反应能垒,可实现高化学选择性、立体选择性合成;采用常见酸碱(如布朗斯特酸、叔胺、吡咯烷盐酸)作为促进剂,成本远低于贵金属催化剂,且无金属残留问题,适合工业化大规模生产,但是往往需要当量的酸碱来促进反应;氮杂环卡宾催化通过非质子、非配位的共价键活化模式,既避免金属催化中官能团因配位失活的问题,又规避强酸强碱对敏感官能团的破坏,适合复杂多官能团分子的合成;除上述三类主流反应体系外,有机小分子协同催化、光催化、电催化等新兴技术为[3 + 3]环加成反应提供了更多可能性。

[3 + 3]环加成反应凭借高效成环、高原子经济性、多样催化体系及广泛应用场景,已成为有机合成领

域构建六元环的核心方法,尤其在复杂分子骨架构建与绿色合成中展现出不可替代的价值。然而,该反应仍存在底物适用性局限、选择性与效率待提升、催化体系成本与残留等问题。未来研究需进一步开发低成本、高选择性的非贵金属催化或设计多催化协同反应体系,突破底物范围与选择性瓶颈,探索室温、常压下的绿色反应条件(如纯水溶剂、无溶剂体系),结合计算化学预测反应活性,定向设计针对天然产物、药物分子的[3 + 3]环加成反应路线,推动该反应从基础研究走向工业化应用。

总之,[3 + 3]环加成反应作为一种高效构建六元环结构的方法,随着其不断发展和完善将为有机中间体、药物分子、材料分子等的合成提供重要手段,并在未来展现出更广阔的应用前景。

基金项目

本项目得到甘肃省科技计划项目(项目编号:25YFWA016、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] 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>
- [2] Huisgen, R. (1963) 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition in English*, **2**, 565-598. <https://doi.org/10.1002/anie.196305651>
- [3] Yang, W.L., Li, C.Y., Qin, W.J., *et al.* (2016) Cu(I)-Catalyzed Chemoselective and Stereoselective [3 + 3] Cycloaddition of Azomethine Ylides with 2-Indolyl nitroethylenes: Facile Access to Highly Substituted Tetrahydro- α -Carbolines. *ACS Catalysis*, **6**, 5685-5690. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01596>
- [4] Kok, G.P.Y., Yang, H., Wong, M.W. and Zhao, Y. (2018) Cu-Catalyzed [3 + 3] Cycloaddition of Isocyanoacetates with Aziridines and Stereoselective Access to α , γ -Diamino Acids. *Organic Letters*, **20**, 5112-5115. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01948>
- [5] Dhote, P.S. and Ramana, C.V. (2019) One-Pot Au[III]/Lewis Acid Catalyzed Cycloisomerization of Nitroalkynes and [3 + 3] Cycloaddition with Donor-Acceptor Cyclopropanes. *Organic Letters*, **21**, 6221-6224. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02035>
- [6] Li, F., Yang, Q., Li, H., Cui, Y. and Wang, Y. (2024) Silver(I)-Promoted [3 + 3]-Cycloaddition of 2-(2-Enynyl)quinolines with *N'*-(2-Alkynylbenzylidene)hydrazides. *The Journal of Organic Chemistry*, **89**, 11567-11575. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01264>
- [7] Liu, X., Zheng, S., Ge, Q., Cao, T., Zeng, F., Tian, F., *et al.* (2025) Rhodium-Catalyzed C(sp²)-H Activation and [3 + 3] Annulation: Accessing Pyrano[3,2-*c*]chromene-2,5-Diones as TASK-3 Activators. *The Journal of Organic Chemistry*, **90**, 4646-4651. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00011>
- [8] Murugan, S.J., Yadav, S.S. and Jeganmohan, M. (2025) Ru(II)-Catalyzed [3 + 3] Annulation of Benzamides with Iodonium Ylides via Redox-Neutral C-H Bond Functionalization. *The Journal of Organic Chemistry*, **90**, 10662-10675.
- [9] Qian, J., Yi, W., Huang, X., Miao, Y., Zhang, J., Cai, C., *et al.* (2015) One-Pot Synthesis of 3,5-Disubstituted and Polysubstituted Phenols from Acyclic Precursors. *Organic Letters*, **17**, 1090-1093. <https://doi.org/10.1021/ol503615n>
- [10] Joshi, P.R., Undeela, S., Reddy, D.D., Singarapu, K.K. and Menon, R.S. (2015) Regioselective Synthesis of Substituted Arenes via Aerobic Oxidative [3 + 3] Benzannulation Reactions of α,β -Unsaturated Aldehydes and Ketones. *Organic Letters*, **17**, 1449-1452. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00318>
- [11] Xia, P.J., Sun, Y.H., Xiao, J.A., *et al.* (2015) Regioselectivity-Tunable Self-1,3-Dipolar [3 + 3] Cyclizations of Azomethine Ylides to Assemble Dispirooxindole-Piperazines. *The Journal of Organic Chemistry*, **80**, 11573-11579.
- [12] Tamargo, R.J.I., Poudel, T.N. and Lee, Y.R. (2016) Mild Base-Promoted Benzannulation for the Construction of Polyfunctionalized M-Terphenyl Derivatives and Their Application as Potent UV-Filters. *RSC Advances*, **6**, 70311-70319. <https://doi.org/10.1039/c6ra15193k>
- [13] Zheng, Y., Cui, L., Wang, Y. and Zhou, Z. (2016) Stereocontrolled Construction of Tetrahydropyrano[2,3-*c*] Pyrazole Scaffold via an Organocatalyzed Formal [3 + 3] Annulation. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 4340-4346. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00196>
- [14] Yang, X., Zhang, Y., Zhu, Q., Tu, M. and Shi, F. (2016) Diastereo- and Enantioselective Construction of the Hexahydro-coumarin Scaffold via an Organocatalytic Asymmetric [3 + 3] Cyclization. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 5056-5065. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00603>

- [15] Zhang, X.Z., Li, B.Q., Qiu, Z.W., *et al.* (2020) Synthesis of Naphthopyrans via Formal (3 + 3)-Annulation of Propargylic (Aza)-Para-Quinone Methides with Naphthols. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**, 13306-13316. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01791>
- [16] Mao, Q., Zhao, Q., Li, M., Qin, R., Luo, M., Xue, J., *et al.* (2021) Construction of Cf3-Functionalized Fully Substituted Benzonitriles through Rauhut-Currier Reaction Initiated [3 + 3] Benzannulation. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**, 14844-14854. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01631>
- [17] Dai, X., Krolkowski, P., Murray, J.I., Wei, C.S., Dornan, P.K., Rötheli, A.R., *et al.* (2022) Synthesis of Substituted Pyridines via Formal (3 + 3) Cycloaddition of Enamines with Unsaturated Aldehydes and Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 8437-8444. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00576>
- [18] Zhu, T., Zheng, P., Mou, C., Yang, S., Song, B. and Chi, Y.R. (2014) Benzene Construction via Organocatalytic Formal [3 + 3] Cycloaddition Reaction. *Nature Communications*, **5**, Article No. 5027. <https://doi.org/10.1038/ncomms6027>
- [19] Wang, X., Shao, Y., Zhang, S., Lu, T. and Du, D. (2021) N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Formal [3 + 3] Annulation of Alkynyl Acylazoliums for the Synthesis of Benzofuro[3,2-*b*]pyridin-2-Ones. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**, 12336-12343. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c01230>
- [20] Liang, Z., Li, J., Wang, L., Wei, Z., Huang, J., Wang, X., *et al.* (2023) Construction of Functionalized 2H-Pyran-2-Ones via N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [3 + 3] Annulation of Alkynyl Esters with Enolizable Ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 1836-1843. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02392>
- [21] Li, J., Duan, X., Ren, X., Li, Y. and Qi, J. (2023) N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [3 + 3] Annulation of 5-Aminopyrazoles with Enals: Enantioselective Synthesis of Pyrazolo[3,4-*b*]pyridones. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 16621-16632. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00793>
- [22] Feng, S., Zhang, H., Liu, J., Shi, D., Yang, W., Zhu, H., *et al.* (2024) Carbene-Catalyzed [3 + 3] Annulation of Enals and Vinyl Sulfoxonium Ylides. *The Journal of Organic Chemistry*, **89**, 14537-14542. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01587>
- [23] Miao, Y., Qi, J., Li, Y., Pan, A. and Duan, X. (2024) N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed [3 + 3] Annulation of Enals with Aminonaphthoquinones for the Synthesis of Functionalized Aza-Anthraquinones. *The Journal of Organic Chemistry*, **89**, 16433-16443. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01655>
- [24] Li, T.Z., Liu, S.J., Sun, Y.W., *et al.* (2021) Regio- and Enantioselective (3 + 3) Cycloaddition of Nitrones with 2-Indolylmethanols Enabled by Cooperative Organocatalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 2355-2363. <https://doi.org/10.1002/anie.202011267>
- [25] Xu, Y., Gao, H., Pan, C., Shi, Y., Zhang, C., Huang, G., *et al.* (2023) Stereoselective Photoredox Catalyzed (3 + 3) Dipolar Cycloaddition of Nitron with Aryl Cyclopropane. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202310671. <https://doi.org/10.1002/anie.202310671>
- [26] Zhang, X., Li, D., Tan, C.C.H., Hanindita, F., Hamamoto, Y., Foster, A.S., *et al.* (2024) Synthesis of Azahexabenzocorononium Salts through a Formal [3 + 3] Cycloaddition Strategy. *Nature Synthesis*, **3**, 1283-1291. <https://doi.org/10.1038/s44160-024-00595-5>
- [27] Zhang, J., Hu, Y., Ran, Y., Liu, H., Sun, J., Wang, H., *et al.* (2025) Electrochemical [3 + 3] Annulation of Phenol and Hydrazone: Synthesis of 1,3,4-Oxadiazines. *The Journal of Organic Chemistry*, **90**, 2869-2878. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02375>