

Rh 催化的[5+2]反应及其在有机合成中的应用

周利民¹, 廖霞俐², 许可², 陈家林¹, 陈立桥¹, 李俊鹏^{1*}

(1. 昆明贵金属研究所 稀贵金属综合利用新技术国家重点实验室, 昆明 650106;

2. 昆明理工大学 生命科学与技术学院, 昆明 650500)

摘要: Rh 催化的[5+2]反应是一类高效快速构筑多官能团七元环的重要方法。介绍了常用的 Rh 催化剂及其配体; 分别基于乙烯基环丙烷(VCP)和劳腾施特劳赫中间体类型的 Rh 催化[5+2]反应; Rh 催化的[5+2]反应机理; Rh 催化的[5+2]反应在复杂天然产物合成中的应用。

关键词: 催化化学; Rh 催化; [5+2]反应; 有机合成

中图分类号: O627.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2015)02-0084-10

Rh-Catalyzed [5+2] Cycloaddition Reaction and Its Applications in Organic Synthesis

ZHOU Limin¹, LIAO Xiali², XU Ke², CHEN Jialin¹, CHEN Liqiao¹, LI Junpeng^{1*}

(1. State Key Laboratory of Advanced Technologies for Comprehensive Utilization of Platinum Metals,

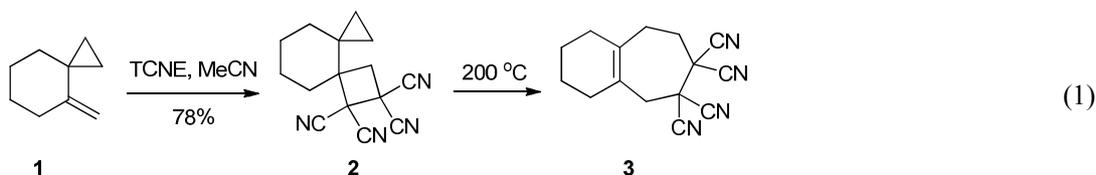
Kunming Institute of Precious Metals, Kunming 650106, China;

2. Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract: The rhodium-catalyzed [5+2] cycloaddition reaction is an important methodology in rapid and efficient synthesis of a variety of multifunctional seven-membered ring. Introduced in this review were common rhodium-catalysts, catalyzed [5+2] cycloaddition reactions, the mechanism involved and potential applications in the synthesis of natural products.

Key words: catalytic chemistry; Rh catalysis; [5+2] cycloaddition reaction; organic synthesis

人们在研究周环反应时, 发现了 Diels-Alder 反应。这样一个形式上[4+2]反应是一种十分有效的构筑六元碳环的方法。但是, 当此类反应被拓展到[5+2]环加成反应时却遇到了困难。直到 1959 年, Sarel 等人利用乙烯基环丙烷(VCP)与马来酸酐反应并以 40%的收率得到了[5+2]环加成反应产物^[1]。虽然这个反应重复性较差^[2], 但是后来的研究表明 VCP 的确可以和高度活化的烯烃反应, 如四氰基乙烯(TCNE), 如式(1)、(2)所示。

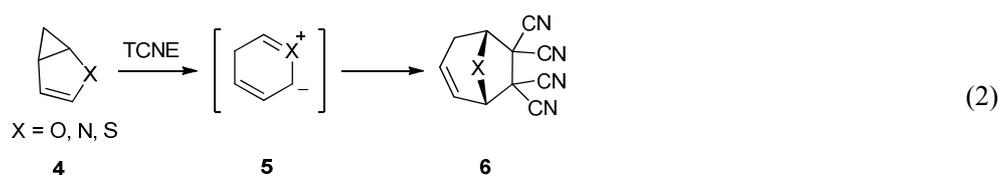


收稿日期: 2014-07-10

基金项目: 国家科研院所技术开发研究专项 (2014EG115007)、国家自然科学基金(51261008)、云南锡业集团科技计划项目(2013010504)。

第一作者: 周利民, 男, 工程师, 研究方向: 贵金属产业技术及管理。E-mail: zlm@ipm.com.cn

*通讯作者: 李俊鹏, 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 功能有机分子与材料。E-mail: lijunpeng@ipm.com.cn



TCNE 首先与 VCP 进行[2+2]环加成再经过重排得到形式上[5+2]反应产物 3^[3-5]。然而, 此反应仅限于 TCNE, 而且作者也没有报道其最终收率。当 VCP 换成张力较大的杂环化合物 4 的时候, 其经过扩环得到 Zwitterionic 中间体 5 并和 TCNE 反应得到[5+2]反应产物。该作者依然没有报道最终产率, 而且底物仅仅局限于马来酸酐、*N*-苯基马来酰胺、丁炔二酸甲酯(DMAD)和 TCNE^[6-7]。

这些早期的基于 VCP 的[5+2]反应, 虽然底物局限性很大而且没有收率报道, 但却为以后的[5+2]环反应研究奠定了基础。最近二十年发展起来的 Rh 催化的[5+2]反应, 其底物适用性越来越广, 区域和立体选择性不断提高, 条件也更加温和, 并逐渐被应用于有机合成中。本文就 Rh 催化的[5+2]反应做综述介绍。

1 Rh 催化的[5+2]反应

1.1 常用的 Rh 催化剂及其配体

最先被用于 5+2 反应的 Rh 催化剂是 Wilkinson 催化剂[RhCl(PPh₃)₃]。之后, 人们又陆续开发出了几种更加高效的 Rh 复合物催化剂(见图 1), 包括: [Rh(CO)₂Cl]₂^[8-9]、[(C₁₀H₈)Rh(cod)]SbF₆ (式 7)^[10]、水溶性的 [Rh-(nbd)(*o*-(*p*-(NaO₃SC₆H₄)₂P)₂C₆H₄)]SbF₆ (式 8 配体化合物使其具有水溶性)^[11-13]、高活性的氮杂卡宾复合物(式 9)^[14]、[Rh(DIPHOS)(CH₂Cl₂)₂]SbF₆^[15]、[Rh(cod)-Cl]₂^[16]、[Rh(dppb)Cl]₂^[17-18]、双萘环辛二烯铑复合物(式 10)^[19] 等。此外, 作为共催化剂的 AgOTf 通常可以改善反应的选择性, 使得产物更加单一。其中已知的适用性最广、活性最高的催化剂是复合物 7 和 10。复合物 7 更倾向于促进分子内的烯炔环合, 而复合物 10 活性高于 7, 被用于分子内或者分子间的环合反应。

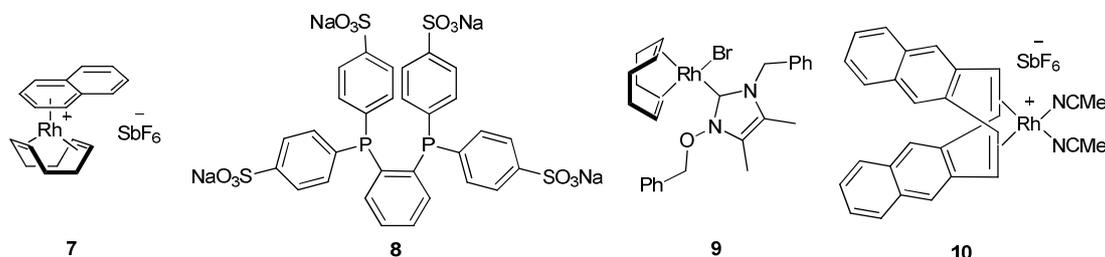


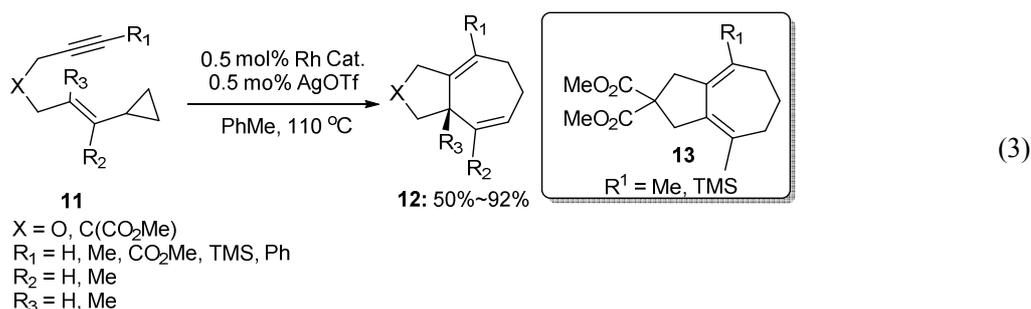
图 1 常用于[5+2]环加成反应的复合物催化剂和配体

Fig.1 Common catalysts and ligands for [5+2] reaction

1.2 基于乙烯基环丙烷的 Rh 催化[5+2]反应

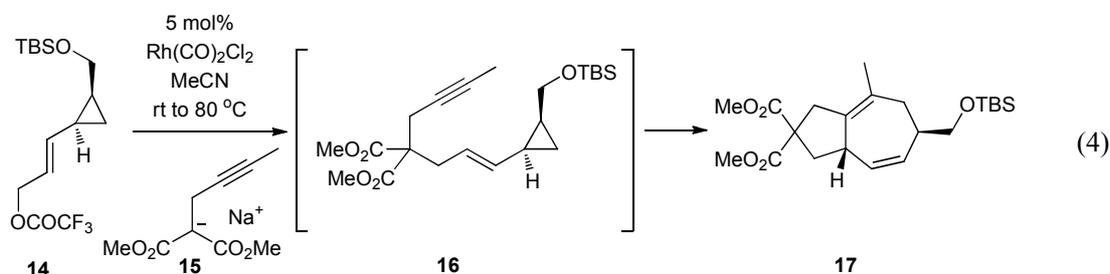
1.2.1 分子内的[5+2]反应

1995 年, Ashfeld 等人报道了首例 Rh 催化的分子内[5+2]反应^[20-21]:



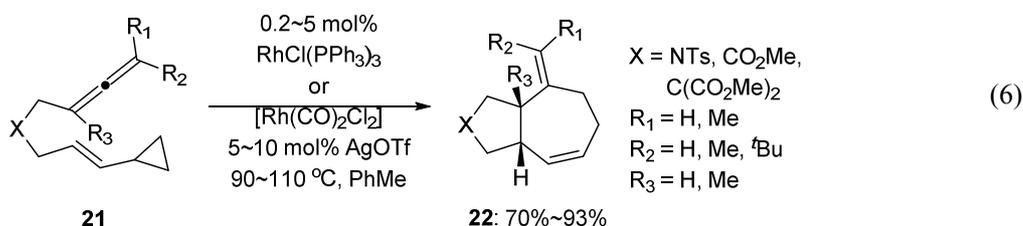
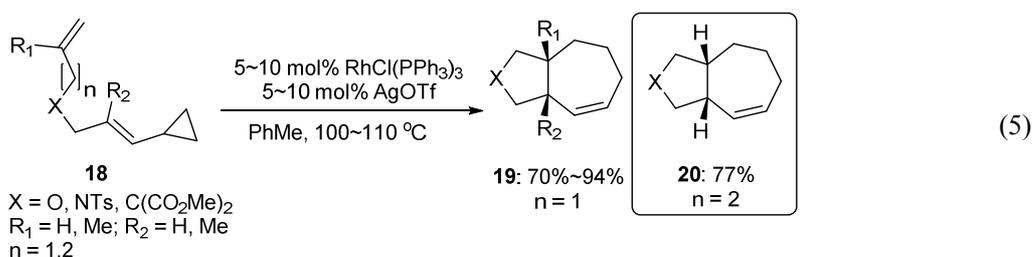
式(3)以 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 作催化剂、 AgOTf 作共催化剂的条件下,产物主要是化合物 12 以及部分双键异构化的产物 13。X (X=O、 $\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})_2$)的性质、以及炔上取代基的位阻和电子效应对反应活性和选择性影响不大。但是,当催化剂 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 换成 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 的时候,产物完全为化合物 12,而没有双键异构化产物 13 生成。

Wender 等人发展出 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2/\text{MeCN}$ 催化体系^[22]:

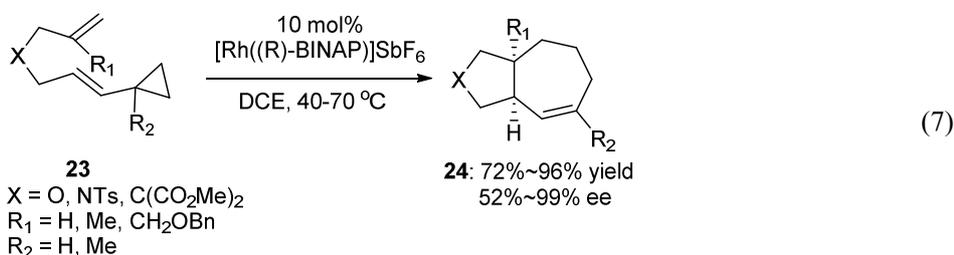


在式(4)催化体系下,化合物 14 经过串联烯丙基化/[5+2]环加成反应得到 17,收率 83%。此反应还表现出突出的区域和立体控制选择性。

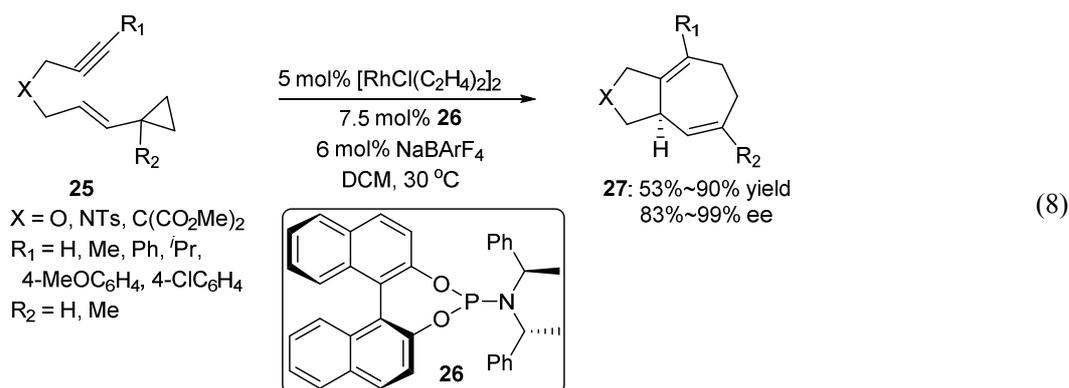
此外,对于分子内的[5+2]反应,其底物适用性比较广,而不局限于炔烃。烯烃和联烯烃也可以发生分子内的[5+2]环化反应^[23],如式(5)、(6)所示:



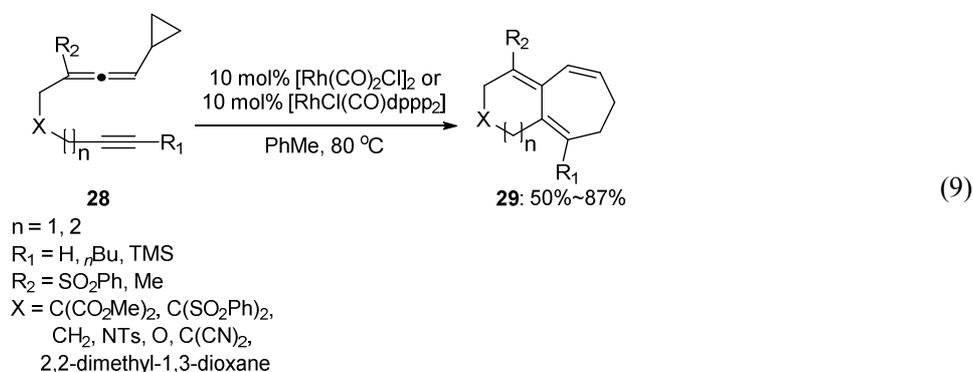
相对于底物控制的不对称[5+2]反应,手性配体控制的对映选择性反应更具有普适性,如式(7)、式(8)所示:



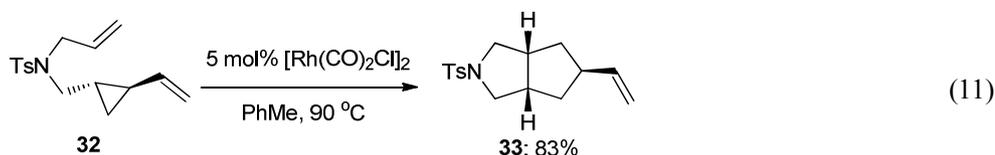
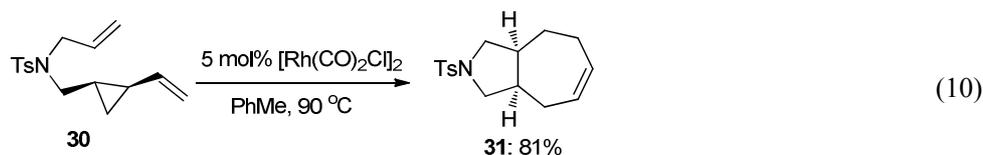
式(7)中,烯烃化合物 23 在手性催化剂 $[\text{Rh}((R)\text{-BINAP})]\text{SbF}_6$ 的作用下顺利环化得到 24, ee 值(对映体过量值)高达 99%。但是此催化剂对于炔烃 25 的效果却很差,为此, Wang 和 Wender 等人发展了新的手性磷胺催化 26,从而大大提高了其反应产物 27 的 ee 值,高达 99%^[24-25]。



以上介绍的[5+2]反应都是构筑 5/7 并环结构的, 而其他环系结构却很难构筑。2010 年, Mukai 小组发现联烯炔环丙烷化合物 28 在 $[Rh(CO)_2Cl]_2$ 或者 $[RhCl(CO)dppp]_2$ 的催化下(见式(9)), 顺利环化得到 6/7 或者 7/7 并环化合物 29, 收率中等^[26]。这一研究成果拓展了 Rh 催化[5+2]反应的适用性。

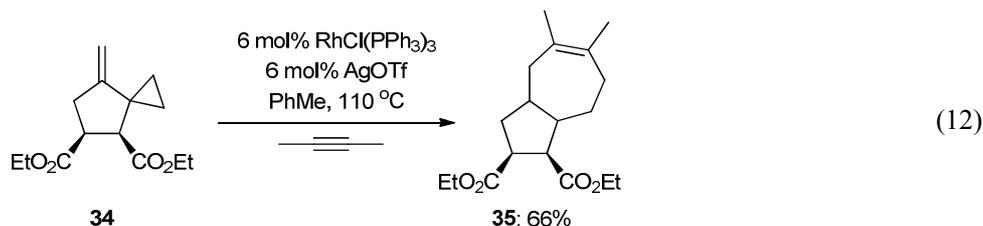


另外, [5+2]反应和[3+2]反应是一对竞争反应。其中的选择性取决于底物中 VCP 的结构。如式(10)、(11)所示, 顺式取代的环丙烷化合物 30 发生[5+2]环化得到 5/7 并环 31, 而反式的经过[3+2]环化得到 5/5 并环化合物 33^[27-28]。

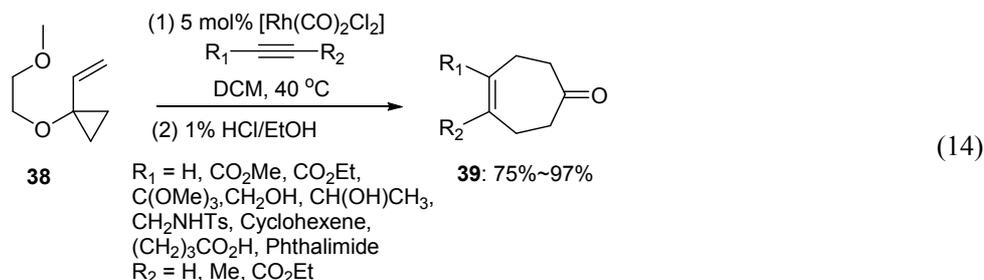
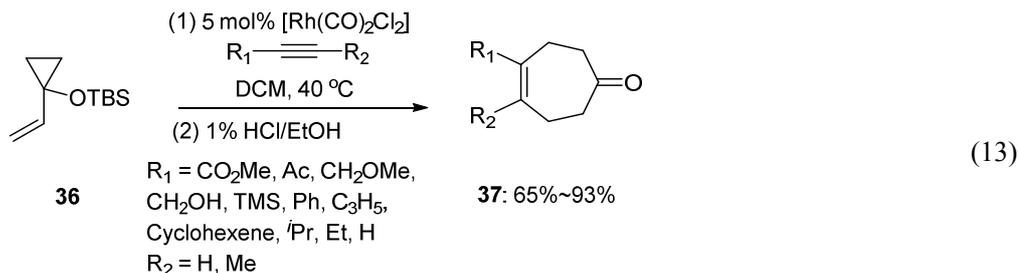


1.2.2 分子间的[5+2]反应

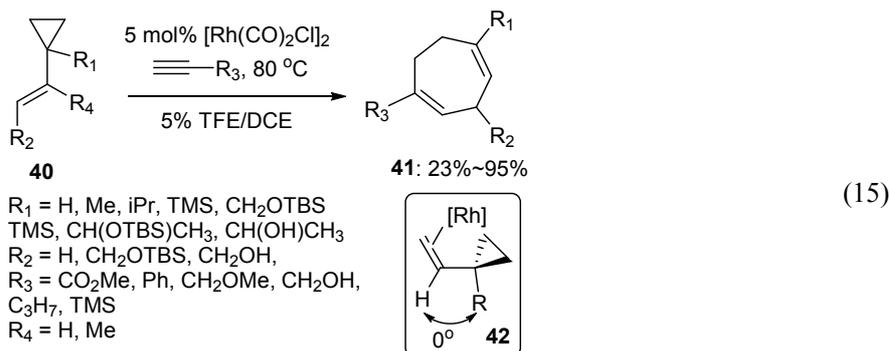
1998 年, Binger 等人首次报道了 Rh 催化的分子间[5+2]反应(式(12))。但这只是一个特例, 对于其他底物, Wilkinson 催化剂 $[RhCl(PPh_3)_3]$ 却不起作用^[29-32]。



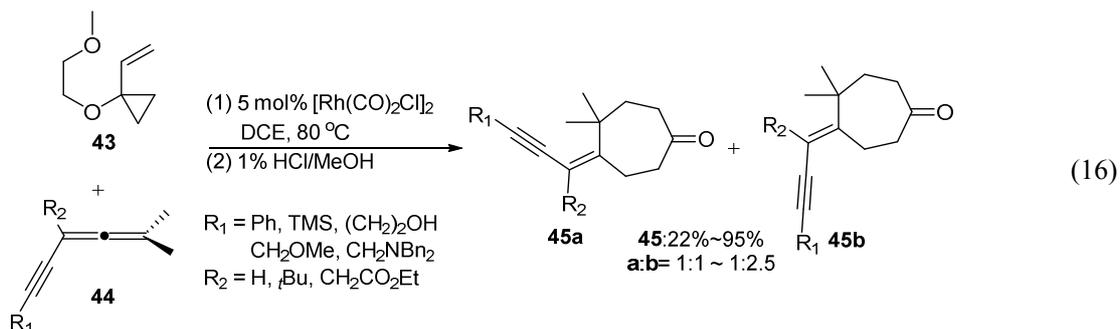
随后, Wender 等人开发出活性更高的催化剂 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}_2]$, 并用于分子间的反应。他们发现炔烃可以和 VCP 硅醚化合物 36 先经过[5+2]环化继而水解得到 37; 而更容易制备、更加经济的底物 38 也可以以较高的收率得到 39^[33]。



同时, Wender 等人还将此反应拓展到了大位阻的底物^[34]。如式(15)所示, R_1 、 R_2 和 R_4 均为供电子基团, 而正是由于 40 中的取代基较多、位阻较大, 使得 Rh 络合物的最优构象更倾向于化合物 42, 这就更加有效的活化了环丙烷上 C-C 键, 也促进了反应的进行。

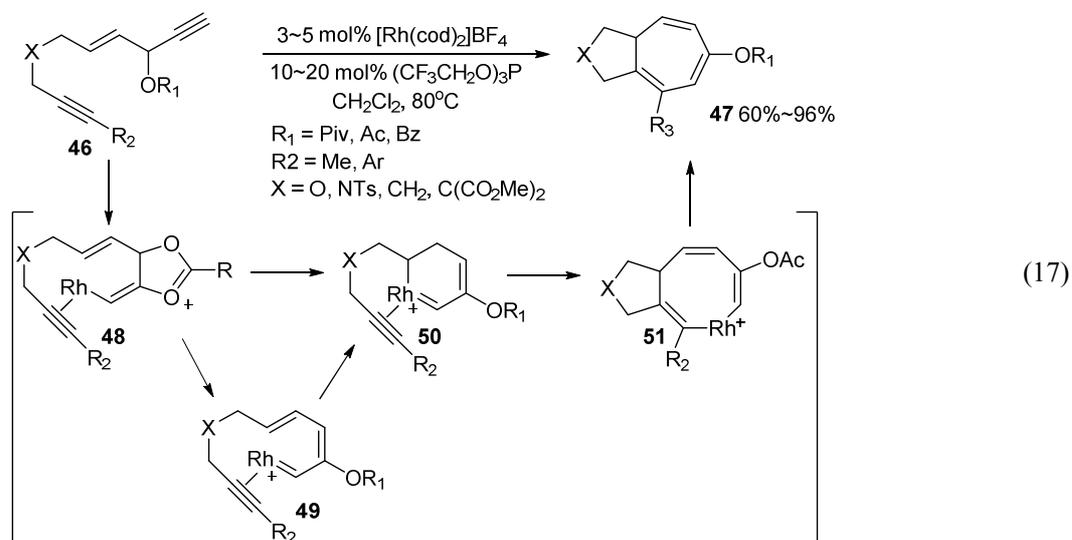


除了炔烃, 联烯也可以被用于分子间[5+2]反应。如式(16)所示, 炔基取代的联烯 43 可以和金属有效的络合, 从而和 VCP 化合物 44 发生[5+2]反应得到 45。但是其区域选择性不好, 45a 与 45b 的比例为 1:1 到 1:2.5 之间^[35-36]。



1.3 基于劳滕施特劳赫中间体[5+2]反应

1999年, Wender 等人报道了改进的 Rh 催化的[5+2]反应^[37]。如式(17)所示, 化合物 46 经过形式上的[5+2]反应得到七元环化合物 47。作者认为此反应是通过捕捉劳滕施特劳赫中间体 50 得到。而 50 由 Rh 卡宾 49 得到。



1.4 催化机理研究

通过 DFT 计算, 推测 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 催化的 VCP 与炔烃的[5+2]反应机理如图 2 所示^[38]。首先, 二聚体 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 分解并与 VCP 络合得化合物 53。然后, 羰基解离、C-C 键活化得 η^1, η^3 -烯丙基络合物 55, 继而异构化成能量更低的四面体型的化合物 56, 再经过络合、插入、还原消除和分解得最终产物 60。其中, 炔烃的迁移插入是其决速步骤。

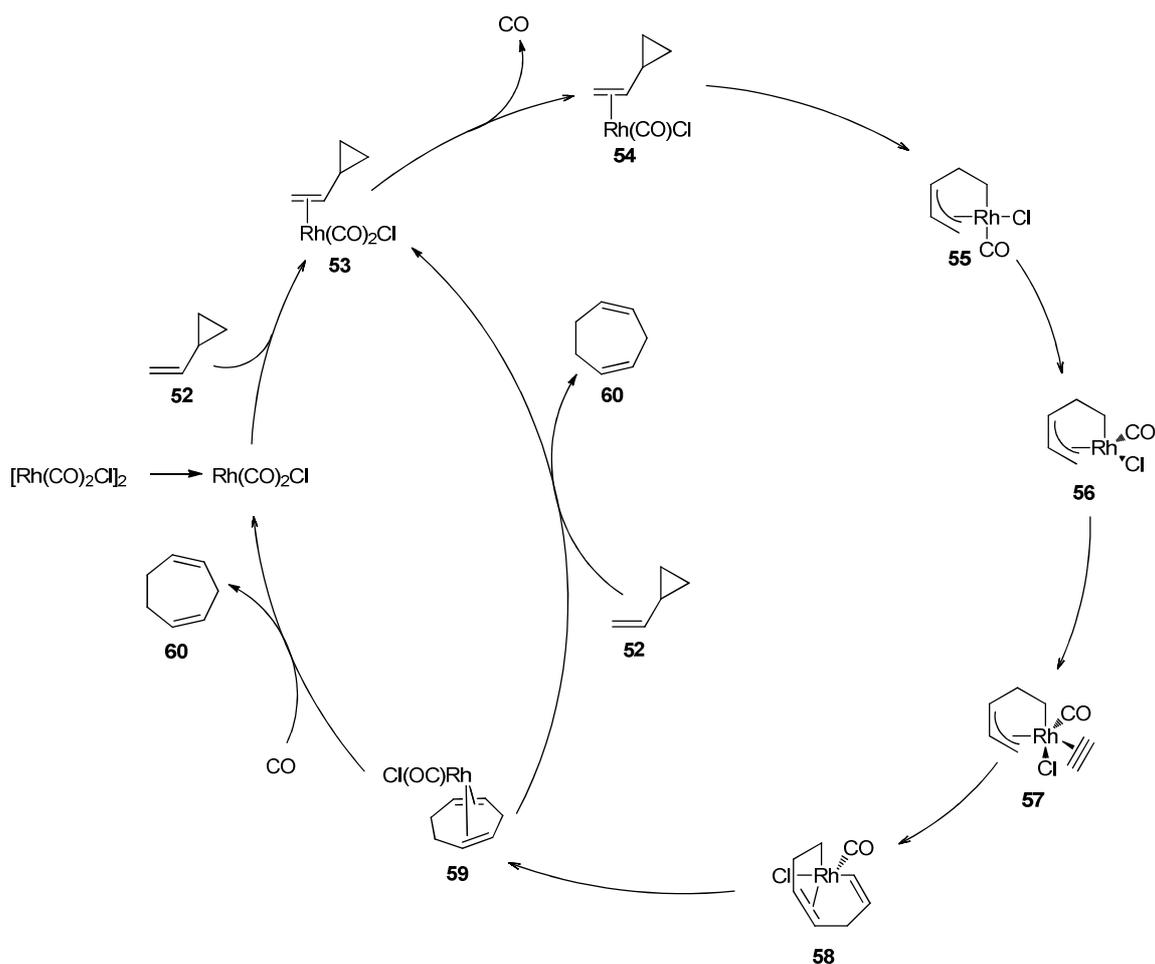
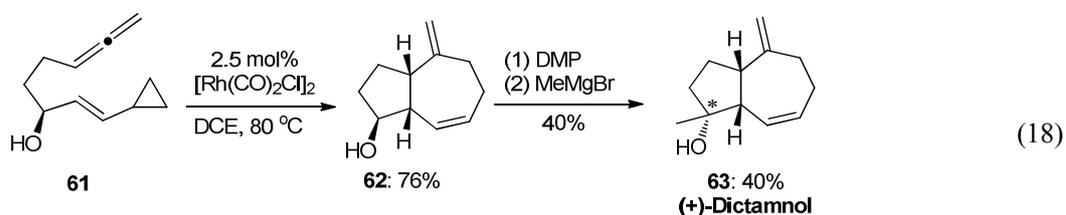


图 2 推测的[5+2]反应机理

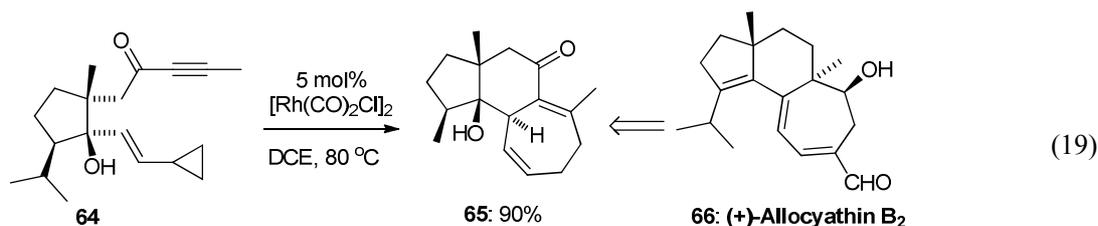
Fig.2 Proposed [5+2] reaction mechanism

2 Rh 催化的[5+2]反应在有机合成中的应用

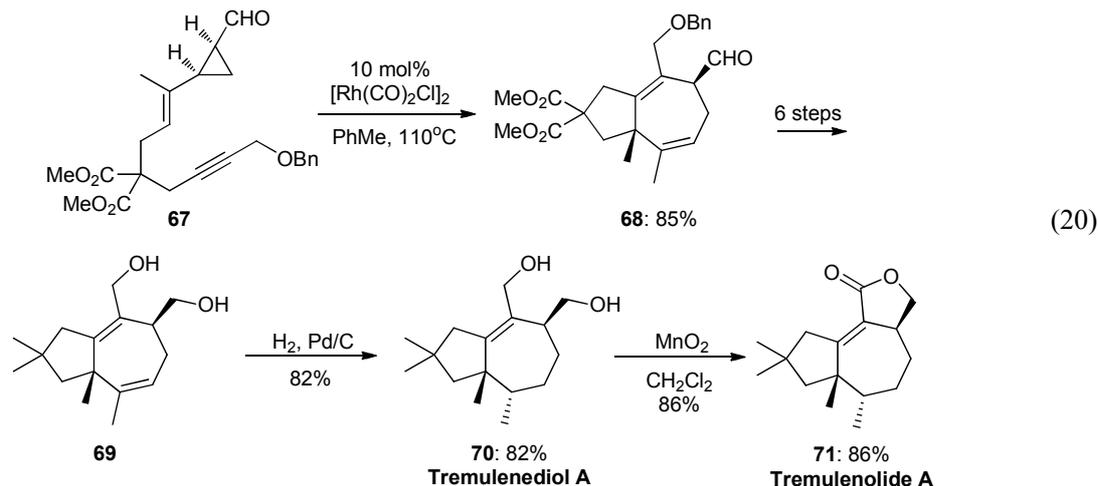
在天然产物中广泛存在着多取代的七元环结构，而 Rh 催化的[5+2]反应可以有效的构筑多官能团化的七元环。Ashfeld 等人报道了(+)-Dictamnol 的全合成，其关键反应是分子内联烯和 VCP 的[5+2]反应^[39]，如式(18)所示：



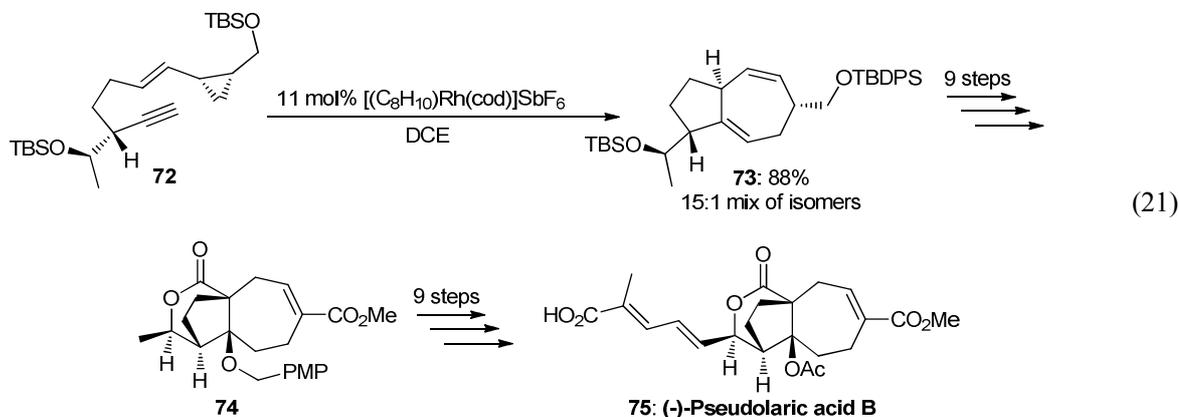
2006 年，Ashfeld 等人还报道了二萜化合物(+)-Alloocyathin B₂ 的三环核心骨架结构 65 的合成^[40]。其关键反应也是一个分子内 VCP/炔加成环化，如式(19)所示：



Tremulenolide A 可以由 Tremulenediol A 经过区域选择性的氧化得到。2005 年, Trost 等报道了这两个分子的合成, 其关键步骤就是化合物 67 在 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 催化下经过[5+2]环加成得到 68, 如式(20)所示^[41]:



2007 年, Trost 等人报道了(-)-pseudolaric acid B 的合成, 如式(21)所示。其关键步骤也是化合物 72 在 $[(\text{C}_8\text{H}_{10})\text{Rh}(\text{cod})]\text{SbF}_6$ 催化下环合得到 5/7 并环结构化合物 73^[42]。



3 结语

如何快速高效地构筑中环一直是有机合成化学中具有挑战性的研究课题之一。正是由于 Rh 催化的[5+2]反应可以有效地合成多取代的 5/7、6/7 和 7/7 并环结构, 其逐渐成为研究的热点。随着研究的不断深入, 其反应类型越来越丰富, 底物适用性越来越广, 区域和立体选择性不断提高, 人们对于此类反应的驾驭能力也越来越强并将其用于复杂天然产物的全合成。但是, 金属 Rh 价格比较高、Rh 催化剂用量较大, 相对于 Diel-Alder 反应, 其底物范围比较有限, 底物的制备也相对比较困难, 这些都大大地限制了其在有机合成和工业生产上的应用。目前, 国内外的有机化学家正努力优化此类反应, 相信必将取得更多突破性进展, Rh 催化[5+2]反应也将得到更多应用。

参考文献:

- [1] Sarel S, Breuer E. A novel conjugative 1,5-addition reaction involving the vinylcyclopropane system[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1959, 81(24): 6522-6523.
- [2] Pasto D J, Borchardt J K, Fehlner T P, Baney H F, et al. Analysis of the reactivity of alkenylidenecyclopropanes in cycloaddition reactions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1976, 98(2): 526-529.
- [3] Sarel S, Felzenstein A, Yovell J. Alternative modes of addition of dienophiles to vinylcyclopropane systems[J]. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1973: 859-860.
- [4] Sarel S, Felzenstein A, Yovell J. Intramolecular [3+4] cycloaddition in substituted dispiro[2,3,*x*]alkanes. A new pathway to polycyclic olefins containing cycloheptene[J]. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1974: 753-754.
- [5] Felzenstein A, Sarel S, Yovell J. Uncatalysed olefin metathesis reaction[J]. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1975, 918-919.
- [6] Fowler F W. Synthesis and thermolysis of *N*-Methoxycarbonyl-2,3-homopyrrole[J]. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 1971, 10(2): 135-137.
- [7] Hudlicky J R, Hopkins-Hill J, Hudlicky T. Explorations of [4+2] and [5+2] cycloadditions of dienylcyclopropane derived enzymatically from cyclopropylbenzene[J]. *Synlett*, 2011(19): 2891-2895.
- [8] Wender P A, Sperandio, D. A new and selective catalyst for the [5+2] cycloaddition of vinylcyclopropanes and alkynes[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1998, 63(13): 4164-4165.
- [9] Kim S Y, Chung Y K. Rhodium (I)-catalyzed cycloisomerization of 1, 6-enynes to bicyclo [4.1.0] heptenes[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2010, 75(4): 1281-1284.
- [10] Wender P A, Williams T J. [(Arene)Rh(cod)]⁺ complexes as catalysts for [5+2] cycloaddition reactions[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2002, 41(23): 4550-4553.
- [11] Wender P A, Love J A, Williams T J. Rhodium-catalyzed [5+2] cycloaddition reactions in water[J]. *Synlett*, 2003(9): 1295-1298.
- [12] Gómez F J, Kamber N E, Deschamps N M, et al. *N*-alkoxyimidazolylidene transition-metal complexes: application to [5+2] and [4+2] cycloaddition reactions[J]. *Organometallics*, 2007, 26(18): 4541-4545.
- [13] Choi J K, Kim S H, Yoon J, et al. A PCT-based, pyrene-armed calix [4] crown fluoroionophore[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71(21): 8011-8015.
- [14] Gilbertson S R, Hoge G S. Rhodium catalyzed intramolecular [4+2] cycloisomerization reactions[J]. *Tetrahedron Letters*, 1998, 39(15): 2075-2078.
- [15] Saito A, Ono T, Hanzawa Y. Cationic Rh (I) catalyst in fluorinated alcohol: Mild intramolecular cycloaddition reactions of ester-tethered unsaturated compounds[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71(17): 6437-6443.
- [16] Wang B, Cao P, Zhang X. An efficient Rh-catalyst system for the intramolecular [4+2] and [5+2] cycloaddition reactions[J]. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41(42): 8041-8044.
- [17] Wender P A, Lesser A B, Sirois L E. Rhodium dinaphthocyclooctatetraene complexes: synthesis, characterization and catalytic activity in [5+2] cycloadditions [J]. *Angewandte Chemie*, 2012, 124(11): 2790-2794.
- [18] Xu X, Liu P, Lesser A, et al. Ligand effects on rates and regioselectivities of Rh (i)-catalyzed (5+2) cycloadditions: A computational study of cyclooctadiene and dinaphthocyclooctatetraene as ligands[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(26): 11012-11025.
- [19] Wender P A, Takahashi H, Witulski B. Transition metal catalyzed [5+2] cycloadditions of vinylcyclopropanes and alkynes: A homolog of the Diels-Alder reaction for the synthesis of seven-membered rings[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1995, 117(16): 4720-4721.
- [20] Ashfeld B L, Miller K A, Smith A J, et al. [Rh(CO)₂Cl]₂-catalyzed domino reactions involving allylic substitution and subsequent carbocyclization reactions[J]. *Organic Letters*, 2005, 7(8): 1661-1663.
- [21] Ashfeld B L, Miller K A, Smith A J, et al. Features and applications of [Rh(CO)₂Cl]₂-catalyzed alkylations of unsymmetrical allylic substrates[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(24): 9018-9031.
- [22] Wender P A, Husfeld C O, Langkopf E, et al. First studies of the transition metal-catalyzed [5+2] cycloadditions of alkenes and vinylcyclopropanes: Scope and stereochemistry[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120(8): 1940-1941.
- [23] Wender P A, Husfeld C O, Langkopf E, et al. The first

- metal-catalyzed intramolecular [5+2] cycloadditions of vinylcyclopropanes and alkenes: Scope, stereochemistry, and asymmetric catalysis[J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(25): 7203-7220.
- [24] Wang Y, Wang J, Su J, et al. A computationally designed Rh (i)-catalyzed two-component [5+2+1] cycloaddition of ene-vinylcyclopropanes and CO for the synthesis of cyclooctenones[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(33): 10060-10061.
- [25] Wender P A, Glorius F, Husfeld C O, et al. Transition metal-catalyzed [5+2] cycloadditions of allenes and vinylcyclopropanes: First studies of endo-exo selectivity, chemoselectivity, relative stereochemistry, and chirality transfer[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121(22): 5348-5349.
- [26] Wender P A, Haustedt L O, Lim J, et al. Asymmetric catalysis of the [5+2] cycloaddition reaction of vinylcyclopropanes and π -systems[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(19): 6302-6303.
- [27] Inagaki F, Sugikubo K, Miyashita Y, et al. Rhodium(I)-catalyzed intramolecular [5+2] cycloaddition reactions of alkynes and allenylcyclopropanes: construction of bicycle [5.4.0] undecatrienes and bicyclo [5.5.0] dodecatrienes[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49(12): 2206-2210.
- [28] Jiao L, Ye S, Yu Z X. Rh(I)-catalyzed intramolecular [3+2] cycloaddition of trans-vinylcyclopropane-enes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(23): 7178-7179.
- [29] Binger P, Wedemann P, Kozhushkov S I de Meijere A. Palladium(0)- and nickel(0)-catalyzed [3+2] co-cyclization reactions of bicyclopropylidene with alkenes[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 1998(1), 113-119.
- [30] Wender P A, Rieck H, Fuji M. The transition metal-catalyzed intermolecular [5+2] cycloaddition: The homologous Diels-Alder reaction[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120(42): 10976-10977.
- [31] Wender P A, Barzilay C M, Dyckman A J. The first intermolecular transition metal-catalyzed [5+2] cycloadditions with simple, unactivated, vinylcyclopropanes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2001, 123(1): 179-180.
- [32] Wegner H A, de Meijere A, Wender P A. Transition metal-catalyzed intermolecular [5+2] and [5+2+1] cycloadditions of allenes and vinylcyclopropanes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(18): 6530-6531.
- [33] Yu Z X, Wender P A, Houk K N. On the mechanism of [Rh(CO)₂Cl] 2-catalyzed intermolecular (5+2) reactions between vinylcyclopropanes and alkynes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(30): 9154-9155.
- [34] Wender P A, De Christopher B A, Schrier A J. Efficient synthetic access to a new family of highly potent bryostatin analogues via a Prins-driven macrocyclization strategy[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(21): 6658-6659.
- [35] Shu X, Huang S, Shu D, et al. Interception of a rautenstrauch intermediate by alkynes for [5+2] cycloaddition: Rhodium-catalyzed cycloisomerization of 3-acyloxy-4-ene-1,9-diyne to bicyclo [5.3.0] decatrienes[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(35): 8153-8156.
- [36] Shu X Z, Li X, Shu D, et al. Rhodium-catalyzed intra-and intermolecular [5+2] cycloaddition of 3-acyloxy-1,4-enyne and alkyne with concomitant 1,2-acyloxy migration[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(11): 5211-5221.
- [37] Wender P A, Fuji M, Husfeld C O, et al. Rhodium-catalyzed [5+ 2] cycloadditions of allenes and vinylcyclopropanes: asymmetric total synthesis of (+)-dictamnol[J]. *Organic Letters*, 1999, 1(1): 137-140.
- [38] Wender P A, Zhang L. Asymmetric total synthesis of (+)-aphanamol I based on the transition metal catalyzed [5+2] cycloaddition of allenes and vinylcyclopropanes[J]. *Organic Letters*, 2000, 2(15): 2323-2326.
- [39] Ashfeld B L, Martin S F. Enantioselective syntheses of tremulenediol A and tremulenolide A[J]. *Organic Letters*, 2005, 7(20): 4535-4537.
- [40] Ashfeld B L, Martin S F. Enantioselective syntheses of tremulenediol A and tremulenolide A[J]. *Tetrahedron*, 2006, 62(45): 10497-10506.
- [41] Trost B M, Waser J, Meyer A. Total synthesis of (-)-pseudolaric acid B[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(47): 14556-14557.
- [42] Trost B M, Waser J, Meyer A. Total synthesis of (-)-pseudolaric acid B[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(48): 16424-16434.