

分类号：  
学 号：20212007092

密 级：  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 氮杂环卡宾不对称催化构建含吡啶骨架 螺环化合物的研究

|             |                |
|-------------|----------------|
| 学 位 申 请 人   | 刘岩             |
| 指 导 教 师     | 何林教授<br>赵志飞副教授 |
| 申请学位门类级别    | 工学硕士           |
| 学 科、专 业 名 称 | 化学工程与技术        |
| 研 究 方 向     | 不对称催化          |
| 所 在 学 院     | 化学化工学院         |

中国·新疆·石河子  
2024年6月

分类号：  
学 号：20212007092

密 级：  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 硕 士 学 位 论 文



### 氮杂环卡宾不对称催化构建含吡啶骨架 螺环化合物的研究

|             |                |
|-------------|----------------|
| 学 位 申 请 人   | 刘岩             |
| 指 导 教 师     | 何林教授<br>赵志飞副教授 |
| 申请学位门类级别    | 工学硕士           |
| 学 科、专 业 名 称 | 化学工程与技术        |
| 研 究 方 向     | 不对称催化          |
| 所 在 学 院     | 化学化工学院         |

中国·新疆·石河子

2024年6月

**Study on Asymmetric Catalytic Construction of Spiny Compounds  
Containing Indole Skeletons by *N*-Heterocyclic Carbenes**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Engineering**

By

**Liu Yan**

**(Asymmetric Catalysis)**

Dissertation Supervisor: Prof. He Lin, Associate Prof. Zhao Zhi-fei

June, 2024

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：刘岩

时间：2024年5月20日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：刘岩

时间：2024年5月20日

导师签名：河林

时间：2024年5月20日

## 摘要

螺环氧化吡啶作为一种特殊的杂环骨架，存在于多种天然产物和生物活性分子中。具有多个立体中心的螺环氧化吡啶化合物，更是由于其结构复杂，有着潜在的药用价值，被广泛应用到医药、农业以及材料等领域。因此，高效构筑螺环氧化吡啶衍生物一直是科学家们的研究热点。在有机不对称催化构建螺环氧化吡啶化合物的发展进程中，氮杂环卡宾作为一种高活性的反应中间体，可以实现反应的多样性以及立体选择性。所以，本文通过氮杂环卡宾不对称催化的环加成反应，高效构建了含有连续手性中心的螺环氧化吡啶类化合物，主要包括以下两部分内容：

第一部分：开发了氮杂环卡宾不对称催化靛红衍生的烯醛与吡啶-4, 5-二酮的[3+2]环加成反应。通过 10 mol% 的手性氮杂环卡宾催化剂，高效构建了 23 种含有两个连续全碳季碳立体中心的螺氧吡啶二氢吡喃稠和吡啶啉酮化合物。反应具有中等到优异产率和非对映选择性，以及高达 99% 的对映选择性。同时，通过单晶衍射确定了化合物的绝对构型并提出了该反应的可能机理。该反应催化剂负载量低、操作简便、反应条件温和、底物普适性好以及可实现克级规模放大，为后续构建该类化合物提供了一种新型、高效以及高对映选择性的不对称合成方法。

第二部分：实现了氮杂环卡宾不对称催化靛红衍生的烯醛与  $\alpha$ -氰基查尔酮的[3+2]环加成反应。在 20 mol% 的手性卡宾催化剂下，合成了 27 种具有三个连续手性中心的螺环氧化吡啶环戊烯腈衍生物，反应产率 46-99%，非对映选择性 4:1-20:1。最重要的是，该反应在控制对映选择性方面具有独特的优势，基本保持在 99% 以上。当实验放大到克级时，反应产率 87%，非对映选择性 >20:1，对映选择性依旧稳定在 99%。最后，借助单晶衍射对化合物的结构进行确认，并基于实验研究，阐述了该反应的可能机理。该方法原料易于合成、底物范围广、反应条件温和，为高效构筑螺环氧化吡啶化合物提供了新思路。

**关键词：**氮杂环卡宾；螺环氧化吡啶；环加成；不对称催化

## Abstract

As a special heterocyclic skeleton, spiroxidated indole exists in many natural products and bioactive molecules. Snail epoxidated indole compounds with multiple stereocenters are widely used in medicine, agriculture and materials because of their complex structure and potential medicinal value. Therefore, the efficient construction of snail epoxidation of indole derivatives has been the focus of scientists. Nitrogen heterocyclic carbene, as a highly active intermediate, can achieve the diversity and stereoselectivity of the reaction in the development of organic asymmetric catalysis for the formation of spiral epoxidation indole compounds. Therefore, in this thesis, through the cycloaddition reaction catalyzed by the asymmetric catalysis of nitrogen heterocyclic carbene, spiral epoxidation indole compounds containing continuous chiral centers were efficiently constructed, which mainly included the following two parts:

Part I: The [3+2] cycloaddition reaction of isatin derived enal with pyrazole-4, 5-dione was developed in the asymmetric catalysis of nitrogen heterocyclic carbene. Twenty-three kinds of spiroindole dihydrofuran and pyrazolinone compounds containing two continuous full-quarter carbon stereocenters were constructed with 10 mol% chiral nitrogen heterocyclic carbene catalyst. The reaction has moderate to excellent yield and diastereoselectivity, as well as up to 99% enantioselectivity. At the same time, the absolute configuration of the compound was determined by single crystal diffraction and the possible mechanism of the reaction was proposed. The reaction catalyst has low loading capacity, simple operation, mild reaction conditions, good substrate universality and gram scale scaling, which provides a new, efficient and highly enantioselective asymmetric synthesis method for the subsequent construction of such compounds.

The second part: The [3+2] cycloaddition reaction of isatin derived enal with  $\alpha$ -cyanochalcone was realized asymmetrically catalyzed by nitrogen heterocyclic carbene. Twenty-seven snail epoxidated indolyl cyclopentenyl nitrile derivatives with three continuous chiral centers were synthesized with a 20 mol% chiral carbene catalyst. The reaction yields were 46-99% and diastereoselectivity was 4:1-20:1. Most importantly, the reaction has a unique advantage in controlling enantioselectivity, which is basically kept above 99%. When the experiment was scaled up to gram level, the yield of the reaction was 87%, the diastereoselectivity was > 20:1, and the enantioselectivity remained stable at 99%. Finally, the structure of the compound was confirmed by single crystal diffraction, and the possible mechanism of the reaction was described based on experimental studies. The method is easy to synthesize raw materials, wide range of substrates and mild reaction conditions, which provides a new idea for efficient construction of snail epoxidation indole compounds.

**Key words:** Nitrogen heterocyclic carbene; Snail epoxidated indole; Cycloaddition; Asymmetric catalysis

# 目录

|  |           |
|--|-----------|
| 摘要.....  | I         |
| <b>Abstract</b> .....                                      | <b>II</b> |
| 第 1 章 文献综述.....  | 1         |
| 1.1 前言.....  | 1         |
| 1.2 氮杂环卡宾简介.....   | 2         |
| 1.2.1 氮杂环卡宾的发展.....  | 2         |
| 1.2.2 氮杂环卡宾的类型及重要中间体.....                                  | 3         |
| 1.3 氮杂环卡宾不对称催化的环加成反应构建螺环氧化吡啶化合物.....                       | 4         |
| 1.3.1 氮杂环卡宾不对称催化的[2+2]环加成反应构建螺环氧化吡啶化合物.....                | 4         |
| 1.3.2 氮杂环卡宾不对称催化的[3+2]环加成反应构建螺环氧化吡啶化合物.....                | 5         |
| 1.3.3 氮杂环卡宾不对称催化的[3+3]环加成反应构建螺环氧化吡啶化合物.....                | 9         |
| 1.3.4 氮杂环卡宾不对称催化的[4+2]环加成反应构建螺环氧化吡啶化合物.....                | 13        |
| 1.3.5 氮杂环卡宾不对称催化的[4+3]环加成反应构建螺环氧化吡啶化合物.....                | 15        |
| 1.4 论文研究意义及思路.....   | 17        |
| 第 2 章 氮杂环卡宾不对称催化靛红衍生的烯醛与吡啶酮的[3+2]环加成反应研究... 18             | 18        |
| 2.1 引言.....  | 18        |
| 2.2 结果与讨论.....   | 19        |
| 2.2.1 反应条件优化.....  | 19        |
| 2.2.2 底物的普适性考察.....  | 21        |
| 2.2.3 克级反应.....  | 24        |
| 2.2.4 可能的反应机理.....   | 24        |
| 2.3 实验部分.....  | 25        |
| 2.3.1 试剂及仪器.....   | 25        |
| 2.3.2 氮杂环卡宾前体的合成.....                                      | 27        |
| 2.3.3 反应底物的合成.....   | 28        |
| 2.3.4 实验步骤.....  | 30        |
| 2.3.5 化合物的数据表征.....  | 30        |
| 2.4 本章小结.....  | 39        |
| 第 3 章 氮杂环卡宾不对称催化靛红衍生的烯醛与 $\alpha$ -氰基查尔酮的[3+2]环加成反应研究..... | 40        |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 3.1 引言.....                   | 40  |
| 3.2 结果与讨论.....                | 41  |
| 3.2.1 反应条件优化.....             | 41  |
| 3.2.2 底物的普适性考察.....           | 43  |
| 3.2.3 克级反应.....               | 45  |
| 3.2.4 可能的反应机理.....            | 45  |
| 3.3 实验部分.....                 | 46  |
| 3.3.1 试剂及仪器.....              | 46  |
| 3.3.2 手性氮杂环卡宾前体 3-A1 的合成..... | 48  |
| 3.3.3 $\alpha$ -氰基查尔酮的合成..... | 49  |
| 3.3.4 实验步骤.....               | 50  |
| 3.3.5 化合物的数据表征.....           | 51  |
| 3.4 本章小结.....                 | 61  |
| 第 4 章 结论与展望.....              | 63  |
| 4.1 总结.....                   | 63  |
| 4.2 展望.....                   | 63  |
| 参考文献.....                     | 65  |
| 附录.....                       | 73  |
| 致谢.....                       | 182 |
| 作者简介.....                     | 183 |

## 第1章 文献综述

### 1.1 前言

螺环氧化吲哚是许多天然产物和药物分子的中心骨架<sup>[1]</sup>，具有亲脂性、水溶性和代谢稳定性的特点。其也可以作为全合成反应的中间体，有着较高的生物活性<sup>[2, 3]</sup>（图 1-1），比如抗肿瘤、抗菌、抗疟疾和抗病毒等<sup>[4-8]</sup>，被广泛应用到医药、农药、荧光成像以及光电材料等领域。随着研究的不断深入，各类螺环氧化吲哚衍生物也被争相报道，其合成方法也多种多样。但是如何简洁、高效地构建螺环氧化吲哚衍生物一直是一个巨大的挑战，吸引着众多化学家的关注。

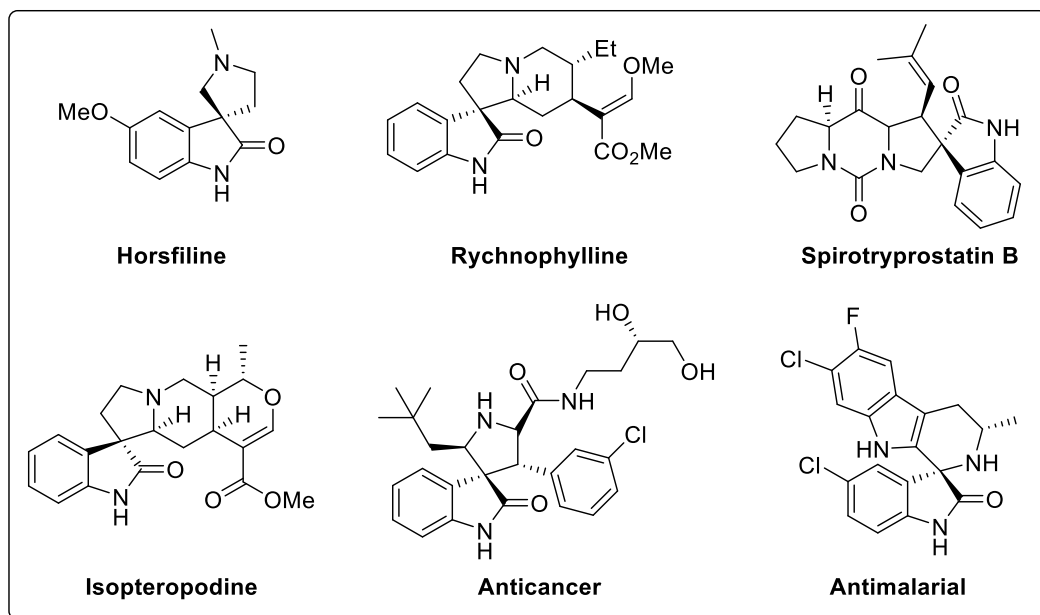


图 1-1 具有生物活性的螺环氧化吲哚化合物

Figure 1-1 Snail epoxidated indole compounds with biological activity

氮杂环卡宾早在三十年前就已被成功分离和表征，而且随着不对称催化的迅速发展，氮杂环卡宾因其多功能和强配位的特点，实现了多种不对称催化的反应，在反应类型、反应机理以及适用范围等方面也不断扩大，引起了科学家的广泛兴趣。此外，氮杂环卡宾既可以作为配体也可以作为催化剂，其作为催化剂对醛具有很好的活化作用<sup>[9, 10]</sup>，并且已经实现了对不同类型醛的活化来构建螺环氧化吲哚化合物的反应。但在诸多相关研究中，科学家们更多的是对含有一个季碳中心的螺环氧化吲哚化合物进行探究<sup>[11, 12]</sup>，而如何有效实现多个连续全碳季碳立体中心螺环氧化吲哚化合物的合成却报道的相对比较少。

## 1.2 氮杂环卡宾简介

### 1.2.1 氮杂环卡宾的发展

氮杂环卡宾化学的发展历史悠久，可追溯到 19 世纪初期。最早是 Wohler 和 Liebig 等科学家在 1832 年提出的极性反转，这为氮杂环卡宾的发展奠定了基础。

1943 年，Ukai 等人<sup>[13]</sup>从生物体里面提取到了维生素 B<sub>1</sub>，与氰基负离子相比，维生素 B<sub>1</sub> 不仅可以与苯甲醛发生安息香缩合反应，而且具有原料易得、毒性更小的优点。在某些情况下，维生素 B<sub>1</sub> 还可以取代氰基负离子，实现更加绿色的化学反应（图 1-2, I）。

再到 1958 年，Breslow 小组<sup>[14]</sup>通过对苯偶姻反应的深入研究，提出了 Breslow 中间体的概念，进而推动了卡宾化学的进一步发展。随后 Wanzlick 等人<sup>[15]</sup>尝试将金属与卡宾配体结合，以获得稳定卡宾的制备，但都没有达到理想的效果。1988 年，Bertrand 研究小组<sup>[16]</sup>对卡宾有了新的认识，他们发现在碳原子附近引入杂原子，例如磷或硅等，可以极大地增强卡宾稳定性（图 1-2, II）。

直到 1991 年，Arduengo 研究小组<sup>[17]</sup>在前人工作的基础上，证明了将卡宾碳原子引入具有大位阻取代基修饰的氮杂环中，在室温下会表现出显著的稳定性，并将其成功分离和应用，这一突破性的发现，使得氮杂环卡宾迅速发展，并被广泛应用于催化合成领域（图 1-2, III）。

1995 年，Enders 等人<sup>[18]</sup>首次报道合成了一种新的三氮唑类卡宾催化剂，该催化剂具有耐高温的特点，在 150 °C 时也表现出显著的稳定性（图 1-2, IV）。2002 年，Rovis 课题组<sup>[19]</sup>合成了基于茛菪醇结构的手性三唑类卡宾催化剂，这种新型卡宾催化剂适用范围广泛，在不对称催化反应过程中，可以极大地提高反应的对映选择性，这也是目前氮杂环卡宾不对称催化的反应当中，使用最多的催化剂之一（图 1-2, V）。

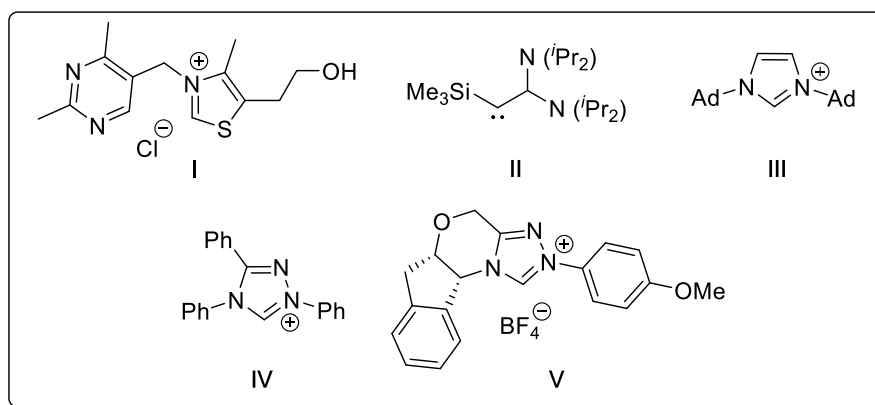


图 1-2 氮杂环卡宾催化剂的发展

Figure 1-2 Development of nitrogen heterocyclic carbene catalysts

## 1.2.2 氮杂环卡宾的类型及重要中间体

### 1.2.2.1 氮杂环卡宾类型

随着氮杂环卡宾催化剂的不断深入研究，其在不对称催化构建螺环化合物的反应中显得尤为重要，类型也逐渐多样，根据结构的区别，主要分为四类：咪唑啉类（**A**）、咪唑类（**B**）、噻唑类（**C**）和三唑类（**D**）（图 1-3）。现如今，设计合成新型、高效的氮杂环卡宾催化剂已然成为科学研究的热点和难点之一<sup>[20]</sup>。

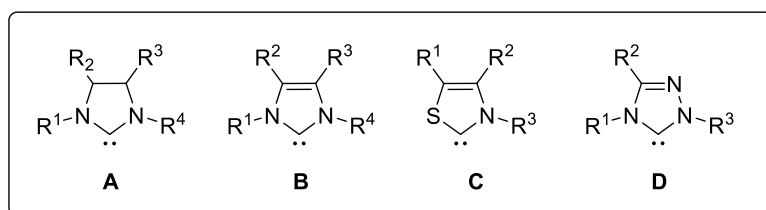


图 1-3 氮杂环卡宾催化剂的主要类型

Figure 1-3 The main types of nitrogen heterocyclic carbene catalysts

### 1.2.2.2 氮杂环卡宾催化反应的主要中间体

氮杂环卡宾在催化醛、酯等羰基碳的反应过程中，因极性反转，会出现不同的反应中间体<sup>[21]</sup>，大致包括： $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和酰基正离子中间体、酰基阴离子中间体、双烯式中间体、烯醇式中间体、高烯醇式中间体以及酰基正离子中间体，这几类中间体在某些特定的条件下也可以相互转化，与其它化合物发生反应，从而构建新型的螺环化合物<sup>[22, 23]</sup>。

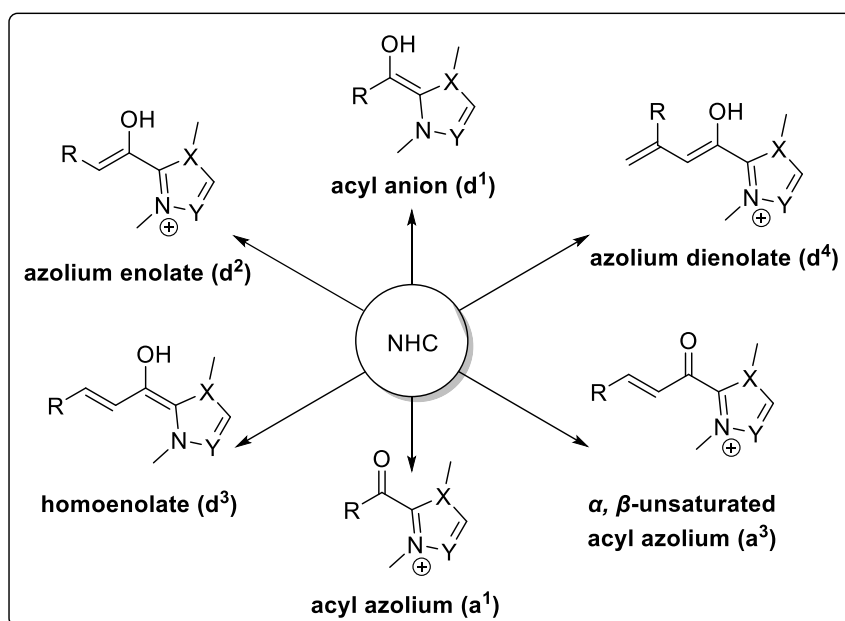


图 1-4 氮杂环卡宾催化反应的主要中间体

Figure 1-4 The main intermediate of nitrogen heterocyclic carbene catalyzed reaction

### 1.3 氮杂环卡宾不对称催化的环加成反应构建螺环氧化吲哚化合物

近年来，在氮杂环卡宾催化剂的作用下，螺环氧化吲哚化合物的合成有了巨大的发展，已经实现了从四元环到七元环的探索（图 1-5）。这些结构在药物化学中有重要的应用价值，并且可以成为某些反应的中间体或最终产物，以及作为开发新型不对称催化反应的模型化合物<sup>[24]</sup>。

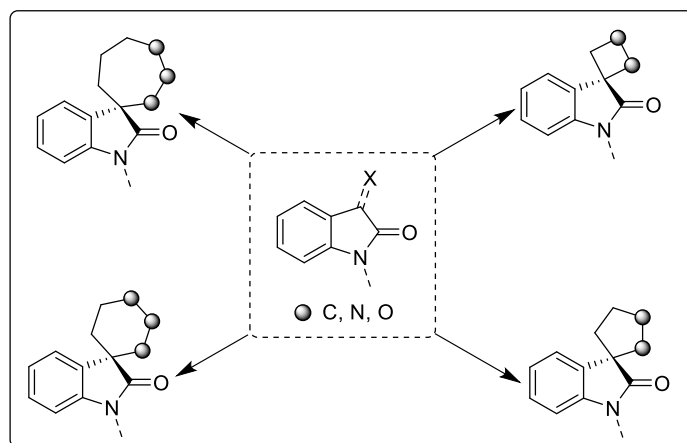


图 1-5 四元到七元螺环氧化吲哚化合物的构建

Figure 1-5 Construction of 4-7 membered snail epoxidation indole compounds

#### 1.3.1 氮杂环卡宾不对称催化的[2+2]环加成反应构建螺环氧化吲哚化合物

在四元螺环氧化吲哚骨架的构筑中，螺环氧化吲哚- $\beta$ -内酰胺作为天然产物的核心骨架，结合了氧化吲哚和  $\beta$ -内酰胺这两个独特的杂环，表现出潜在的生物活性（图 1-6），具有抗菌、抗病毒和抗结核等特性<sup>[25-28]</sup>，受到化学家们的广泛关注。

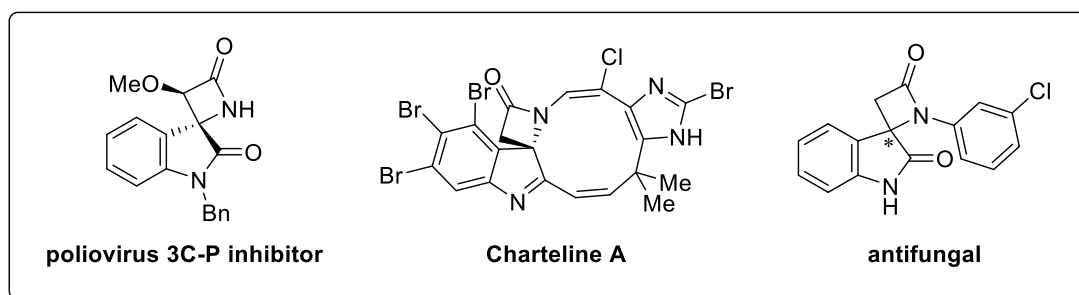


图 1-6 含有螺环氧化吲哚- $\beta$ -内酰胺结构的生物活性分子

Figure 1-6 Bioactive molecule containing the spirooxidated indole-beta-lactam structure

2014 年，Ye 及其同事<sup>[29]</sup>报道了氮杂环卡宾不对称催化的[2+2]环加成反应（图 1-7）。该实验通过使用简单易得的酮亚胺类化合物 **1** 与烯酮 **2**，在带有游离羟基的手性氮杂环卡宾催化剂作用下，以高产率合成了连续全碳季碳中心的螺环氧化吲哚- $\beta$ -内酰胺 **3**。反应具有优异的非对映选择性（up to >20:1 dr）和对映选择性（up to 99% ee）以

及中等至优异的产率（70-92% yield）。N-Boc 保护的螺环氧化吡啶- $\beta$ -内酰胺也可以很容易的脱保护，以优异的产率获得目标产物而不影响对映选择性。

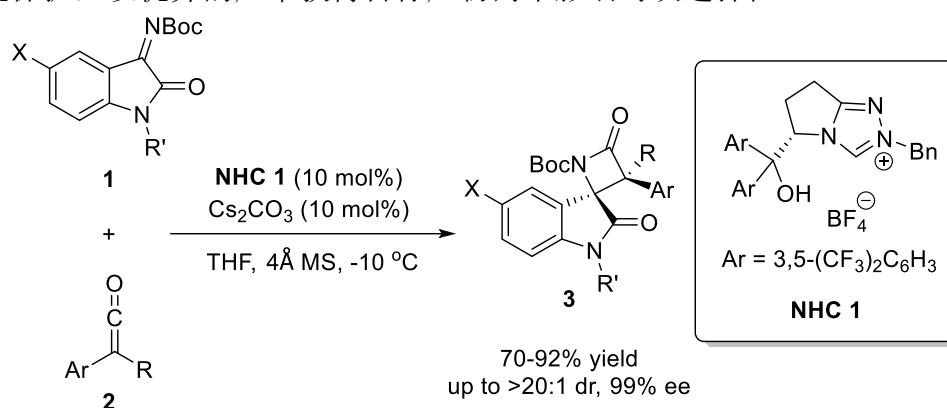


图 1-7 NHC 不对称催化酮亚胺与烯酮的[2+2]环加成反应

Figure 1-7 NHC asymmetrically catalyzes the [2+2] cycloaddition reaction between ketoimide and ketene

2017 年, Ren 课题组<sup>[30]</sup>开发了一种氮杂环卡宾不对称催化的芳香醛 **4** 与靛红衍生的酮亚胺 **5** 的[2+2]环加成反应(图 1-8)。该反应以高对映选择性 (up to 98% ee) 合成了一系列含有两个连续手性中心的螺环氧化吡啶内酰胺衍生物 **6**, 同时也具有良好至优异的产率和非对映选择性, 并且以 96% 的对映选择性实现了反应的放大实验。该反应具有原料易得、底物范围广、反应条件温和的特点。

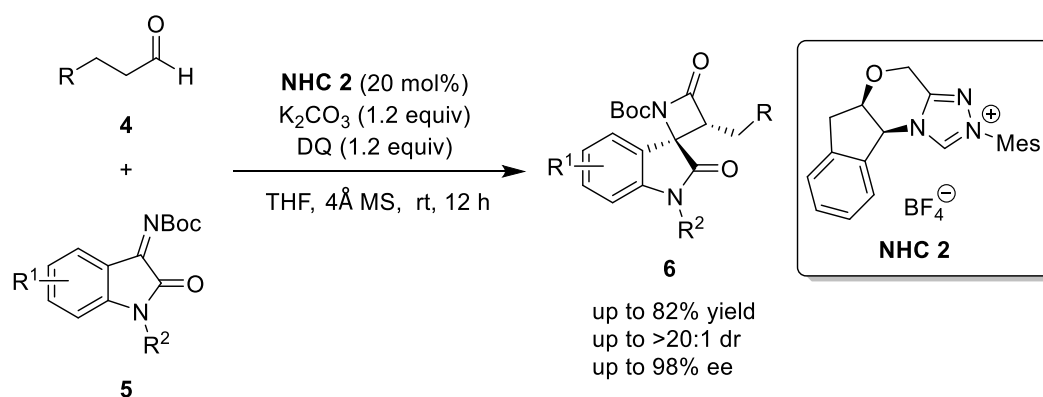


图 1-8 NHC 不对称催化酮亚胺与醛的[2+2]环加成反应

Figure 1-8 Asymmetric catalytic [2+2] cycloaddition reaction of ketoneimines and aldehydes by NHC

### 1.3.2 氮杂环卡宾不对称催化的[3+2]环加成反应构建螺环氧化吡啶化合物

2016 年, Ye 研究小组<sup>[31]</sup>开发了一种氮杂环卡宾不对称催化的  $\alpha$ -溴代烯醛 **7** 与 3-氨基氧化吡啶 **8** 的[3+2]环加成反应(图 1-9)。该反应以较高的产率和非对映选择性以及高的对映选择性合成了多种螺环氧化吡啶内酰胺化合物 **9**。经过实验证明, 该反应通过将有机碱与无机碱进行混合, 不仅有利于反应顺利发生, 而且能够提高反应的对映选择性。

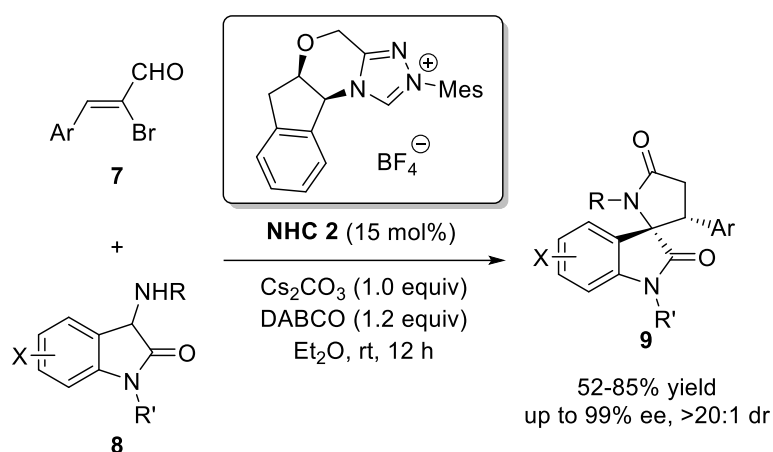
图 1-9 NHC 不对称催化  $\alpha$ -溴代烯醛和 3-氨基吲哚的[3+2]环加成反应

Figure 1-9 NHC asymmetrically catalyzes the [3+2] cycloaddition of  $\alpha$ -bromo enal and 3-aminoindole

2016 年, Chen 课题组<sup>[32]</sup>开发了一种 HOBt 与 NHC 协同催化的不对称[3+2]环加成反应(图 1-10)。通过羧酸酯 **10**与廉价易得的靛红 **11**作为反应原料,合成了具有高产率、高非对映选择性和优异对映选择性的螺环氧化吲哚内酯化合物 **12**。同时,该课题组对实验进行克级规模研究,发现反应仍然具有较高的非对映选择性和对映选择性。此外,在温和的条件下,该类化合物也可以脱去三苯甲基保护基,进一步转化为具有生物活性的 3-羟基氧化吲哚。最后该课题组通过控制实验,发现 HOBt 可以提高反应的非对映选择性和对映选择性。

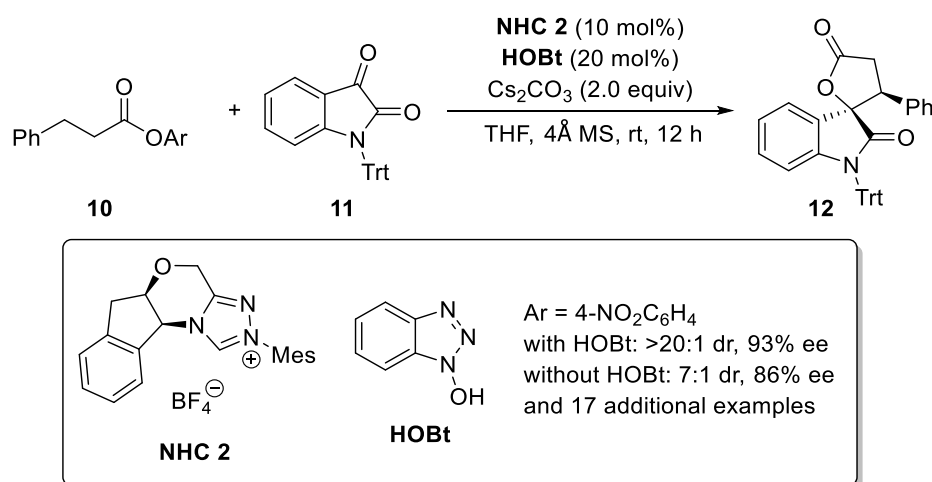


图 1-10 HOBt/NHC 协同催化的不对称[3+2]环加成反应

Figure 1-10 Asymmetric [3+2] cycloaddition catalyzed by HOBt/NHC

2017 年, Ye 课题组<sup>[33]</sup>开发了一种氮杂环卡宾不对称催化的  $\alpha$ -溴代烯醛 **13**与吲哚二酮 **14**的[3+2]环加成反应。该反应以高产率(up to 86% yield)、高的非对映选择性(>20:1 dr)和优异的对映选择性(up to 92% ee)合成了两个连续手性中心的螺环戊烯-2-氧化吲哚化合物 **15**。该反应底物范围广泛,反应条件温和。同时,该化合物具备

一定的转化潜力，当在  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  与  $\text{H}_2$  的作用下，以甲醇作为反应溶剂时，会被选择性地还原成饱和的手性螺环戊烷氧化吲哚化合物。

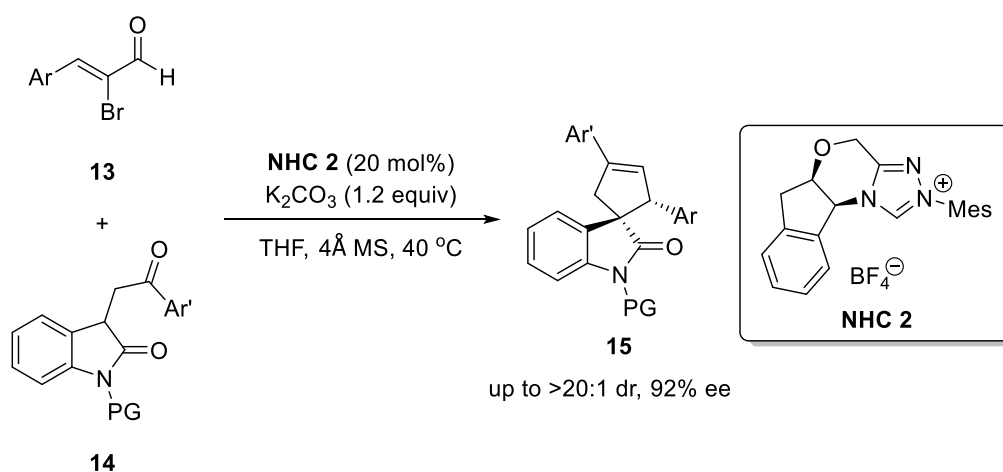


图 1-11 NHC 不对称催化  $\alpha$ -溴代烯醛与吲哚二酮的[3+2]环加成反应

Figure 1-11 NHC asymmetrically catalyzes the [3+2] cycloaddition of  $\alpha$ -bromoaldehyde with indole-2-one

2017 年，Wang 课题组<sup>[34]</sup>报道了在三氮唑卡宾催化剂的催化下，烯醛 **16** 与  $\beta$ ,  $\gamma$ -不饱和  $\alpha$ -酮酯 **17** 的不对称[3+2]环加成反应（图 1-12）。该反应以中等的产率以及优异的对映选择性（up to 99% ee）和非对映选择性获得了一系列  $\beta$ -丙内酯稠合螺环戊烷氧化吲哚衍生物 **18**，有着广阔的应用前景和潜在的生物活性。

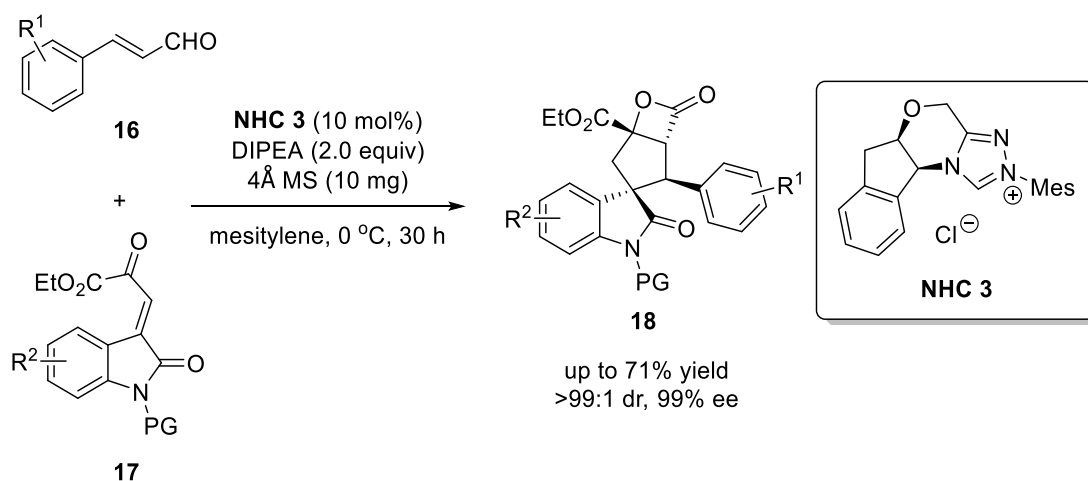


图 1-12 NHC 不对称催化烯醛与不饱和  $\alpha$ -酮酯的[3+2]环加成反应

Figure 1-12 NHC asymmetrically catalyzes the [3+2] cycloaddition of aldehydes with unsaturated  $\alpha$ -ketoesters

2018 年，Ye 课题组<sup>[35]</sup>报道了在三硝基苯的作用下，氮杂环卡宾不对称催化 3-羟基吲哚-2-酮 **19** 和  $\beta$ ,  $\beta$ -二取代烯醛 **20** 的[3+2]环加成反应（图 1-13）。该反应以一种高效的催化模式，合成了具有两个连续全碳季碳中心的螺环氧化吲哚内酯化合物 **21**，反应有着优异的产率、高的非对映选择性和中等至优异的对映选择性（up to 90% ee）。同时，

该课题组还通过 TEMPO 捕获自由基的对照试验 (<5% yield)，对反应机理进行了深入研究。目前，该课题组也正在进一步探索氮杂环卡宾不对称催化的自由基反应，以期做出应用转化。

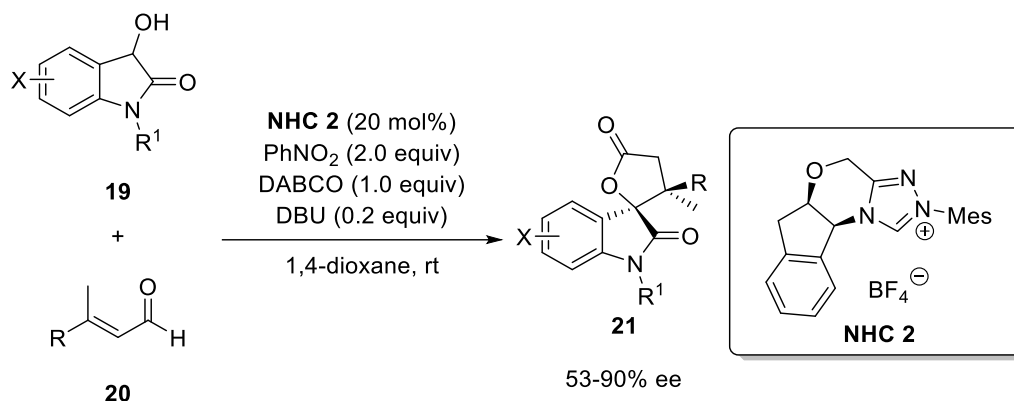


图 1-13 NHC 不对称催化烯醛与羟基吲哚酮的[3+2]加成反应

Figure 1-13 NHC asymmetrically catalyzes the [3+2] addition of aldehydes to hydroxyindolone

2018 年，Enders 课题组<sup>[36]</sup>开发了一种新的氮杂环卡宾不对称催化的[3+2]环加成策略，实现了烯醛 **22** 与靛红衍生的酮亚胺 **23** 之间的反应（图 1-14），合成了一系列螺环氧化吲哚内酰胺化合物 **24**。反应具有良好的产率、高的非对映选择性和出色的对映选择性。此外，该实验可以通过线性反应，以良好的收率和高的立体选择性获得了具有四元取代立体中心的氨基酸酯。该反应具有温和的反应条件、广泛的底物范围且易于合成。

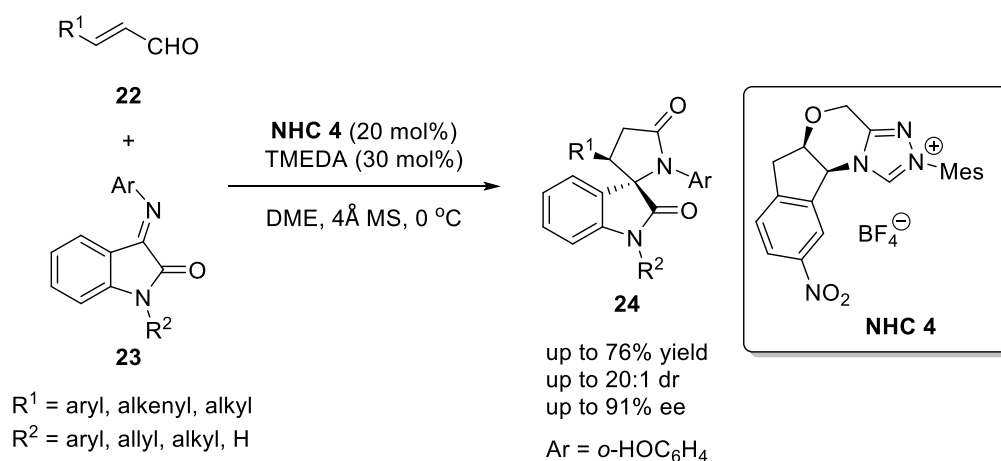


图 1-14 NHC 不对称催化烯醛与酮亚胺的[3+2]环加成反应

Figure 1-14 NHC asymmetrically catalyzes the [3+2] cycloaddition of aldehydes to ketimines

2020 年，Hui 课题组<sup>[37]</sup>开发了一种氮杂环卡宾不对称催化的吲哚-2-甲醛 **25** 与吲哚-2, 3-二酮 **26** 的高效[3+2]环加成反应（图 1-15），合成了一系列手性螺环 *N, O*-氨基氧化吲哚衍生物 **27**。该反应具有产率高（up to 98% yield）、对映选择性好（up to 98% ee）以及底物范围广的特点。在对该反应进行放大实验时，该课题组发现反应产率和对映