第 1 章　三价稀土化合物催化的有机化学反应进展

1.1　序言

稀土金属元素包括位于周期表中第三副族的钪、钇和镧系的 15 种元素，共 17 种元素，是周期表中最大的一族。我国不但具有丰富的稀土资源，而且从轻稀土到重稀土品种齐全，所以在我国稀土不“稀（少）”。但稀土金属有机化学的研究还是不久前的事。 70 年代后半期，由于含有 $4f$ 电子壳层镧系元素的特别磁性质和光谱性质，作为重要的稀土无机材料，镧系元素登上了舞台。稀土金属有机配合物具有独特催化性能，为了开发新型高效催化剂，研究镧系金属有机配合物的合成、结构和反应性能，自 80 年代初以来已成为一个经久不衰的热点[1～3]。由于稀土元素的特性，人们广泛研究开发稀土有机试剂用于有机合成反应[4～10]。从金属有机化学的观点来看，稀土元素具有以下特点。

首先，镧系金属 (Ln)离子具有高度正电性，和碱金属、碱土金属一样容易形成离子键。3 价(Ln^{III})是最稳定的离子，四个变价元素 Çe 能为 4价，Sm、Eu和 Yb 能为 2 价，表 1-1 列出了 Ln 的电子结构和氧化还原电位。从表 1-1 中可见，镧系元素的电子结构相似，由于 $4f$ 轨道与正常价电子轨道 $6s$、$6p$ 和 $5d$ 轨道相比处于内层，受到极大的屏蔽作用，与配体轨道相互作用较弱，这决定了稀土金属有机配合物化学与 d 区过渡金属配合物化学有较大差别。首先是 Ln 能进行轨道对称理论不允许的反应。其次是稀土离子与配体之间主要是静电作用。Ln 是硬酸，易与硬配体构成配合物。 Ln 的酸性处于 Sr(Ⅱ)和 Ti(Ⅳ)之间。 Ln 强的离子性键合引起了阳离子的亲氧性，极易与氧、氮原子配位成键，使得 Ln—O 键能变大(图 1-1)。

表 1-1　镧系元素的性质

元素名称	原子序数	元素符号	电子结构				氧化电位 E°_{298} /V		
			原子	M^{2+}	M^{3+}	M^{4+}	A	B	C
镧	57	La	$5d6s^2$	$5d^1$	[Xe]	—	+2.522		
铈	58	Ce	$4f^1 5d^1 6s^2$	$4f^2$	$4f^1$	[Xe]	2.483		−1.74
镨	59	Pr	$4f^3 6s^2$	$4f^3$	$4f^2$	$4f^1$	2.462		约−2.86
钕	60	Nd	$4f^4 6s^2$	$4f^4$	$4f^3$	$4f^2$	2.431		
钜	61	Pm	$4f^5 6s^2$	$4f^5$	$4f^4$	—	2.423	+1.55	
钐	62	Sm	$4f^6 6s^2$	$4f^6$	$4f^5$	—	2.414	+0.43	
铕	63	Eu	$4f^7 6s^2$	$4f^7$	$4f^6$	—	2.407		
钆	64	Gd	$4f^7 5d^1 6s^2$	$4f^7 5d^1$	$4f^7$	—	2.397		
铽	65	Tb	$4f^9 6s^2$	$4f^9$	$4f^8$	$4f^7$	2.391		
镝	66	Dy	$4f^{10} 6s^2$	$4f^{10}$	$4f^9$	$4f^8$	2.353		
钬	67	Ho	$4f^{11} 6s^2$	$4f^{11}$	$4f^{10}$	—	2.319		
铒	68	Er	$4f^{12} 6s^2$	$4f^{12}$	$4f^{11}$	—	2.296		
铥	69	Tm	$4f^{13} 6s^2$	$4f^{13}$	$4f^{12}$	—	2.278		
镱	70	Yb	$4f^{14} 6s^2$	$4f^{14}$	$4f^{13}$	—	2.267	+1.15	
镥	71	Lu	$4f^{14} 5d^1 6s^2$	—	$4f^{14}$	—	2.255		

注：A：$Ln(c)=Ln^{3+}(aq)+3e^-$

B：$Ln^{2+}(aq)=Ln^{3+}(aq)+e$

C：$Ln^{3+}(aq)=Ln^{4+}(aq)+e$

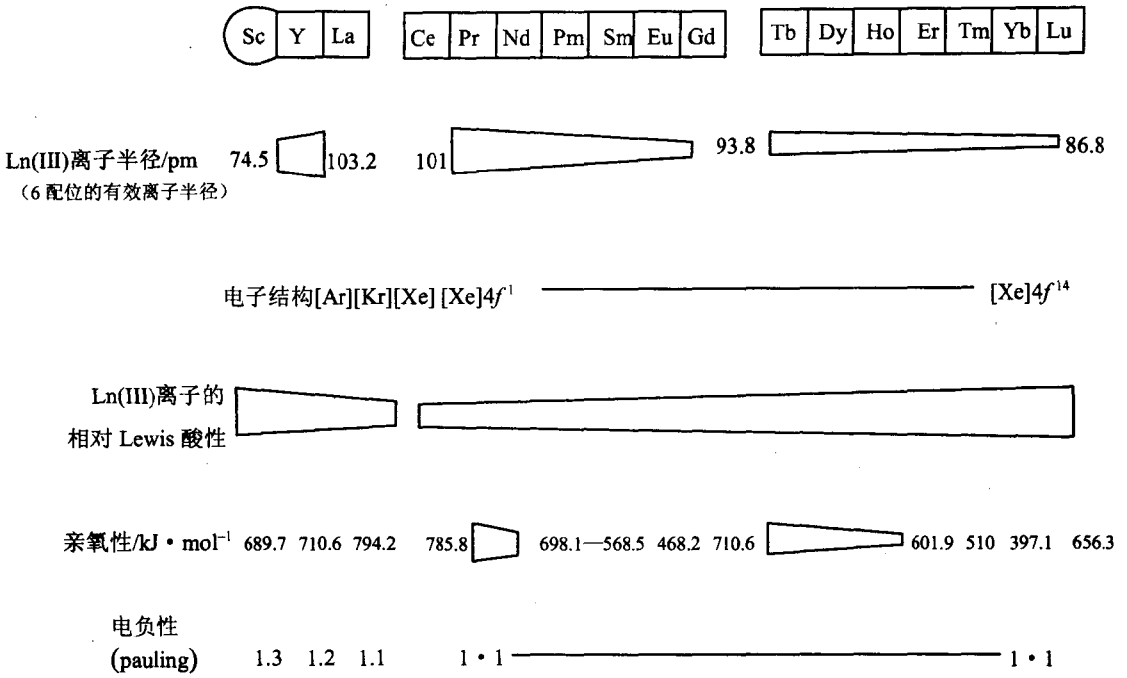


图 1-1 Ln 元素和 Ln(III)离子的性质

1pm=10^{-2} Å =10^{-3}nm

其次，Ln系金属电子填充方式不同于 d 区过渡金属。与 d 轨道顺次充满的过渡金属(d-block)不同，电子从 $5d$ 轨道向内壳的 $4f$ 轨道顺次充满，称它们为内部过渡元素或 f 区过渡元素。从 Ce(III)到 Lu(III)，Ln(III)阳离子的电子结构为[Xe]$4f^n5s^25p^6$(n=1～14)，它们都具有 $5s^25p^6$ 被充满的相同外壳。对应于 d-block 过渡金属的宽的 d-d 吸收波带，Ln 的 f-f 吸收波带较狭窄。Ln 很少像 d-block 那样存在δ-给予体／π-受体键化合物。稀土很难合成卡宾、卡拜和 CO 配合物，不能进行双电子氧化加成和还原消除反应，迄今也没有 Ln═O 和 Ln≡N 的键合。18 电子规则对镧系金属有机配合物也不适用。 Ln 系元素还具有镧系收缩的特别性质，即随着原子序号的增加，离子半径反而减小。这是由于 $4f$ 电子并不能遮蔽增加的核电荷所致。Ln 配位数与离子半径的关系列于表 1-2。

表 1-2 Ln(III)、Ln(II)和 Ln(IV)离子半径与配位数的关系

配位数 / 离子半径/pm / Ln^{x+}	6	7	8	9	10	12
Sc^{3+}	74.5		87.0			
Y^{3+}	90.0	96	101.9	107.5		
La^{3+}	103.2	110	116.0	121.6	127	136
Ce^{3+}	101	107	114.3	119.6	125	134
Pr^{3+}	99		112.6	117.9		
Nd^{3+}	98.3		110.9	116.3		127
Pm^{3+}	97		109.3	114.4		
Sm^{3+}	95.8	102	107.9	113.2		124
Eu^{3+}	94.7	101	106.6	112.0		
Gd^{3+}	93.8	100	105.3	109.5		
Tb^{3+}	92.3	98	104.0	109.5		
Dy^{3+}	91.2	97	102.7	108.3		

续表

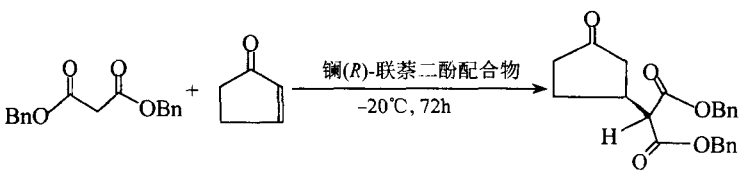
离子半径/pm \ 配位数 / Ln^{3+}	6	7	8	9	10	12
Ho^{3+}	90.1		101.5	107.2	112	
Er^{3+}	89.0	94.5	100.4	106.2		
Tm^{3+}	88.0		99.4	105.2		
Yb^{3+}	86.8	92.5	198.5	104.2		
Lu^{3+}	86.1		97.7	103.2		
Sm^{2+}		122	127	132		
Eu^{2+}	117	120	125	130	135	
Tm^{2+}	103	109				
Yb^{2+}	102	108	124			
Ce^{4+}	87		97		107	114
Tb^{4+}	76		88			

再其次是 Ln 元素的下列性质，使它在有机合成中的应用得以迅猛发展。①强的还原能力，Ln^{3+}/Ln= –2.3～–2.5V ，虽比碱金属弱，但对有机化合物是一个合适的数值。二价的 Sm、Eu 和 Yb 是很稳定的，其 Ln^{3+}/Ln^{2+}分别为–1.55V、–0.43V 和–1.15V，能作为单电子还原剂，反之四价 Ce 也是稳定的，Ce^{4+}/Ce^{3+}=1.74V，常作为氧化剂用于有机反应。②强路易斯酸性，与氧、硫等有很强的亲和力。其亲氧力比 Al、Ti 还强，能与羰基等含氧基团进行配位，从而诱导反应的区域选择性和立体选择性。③离子半径大。例如 Gd^{3+}的六配位状态的离子半径为 93.8pm，为 Mg^{2+}、Al^{3+}、Ti^{4+}相应值的 1.3～1.6 倍。因为离子半径大，在反应时，能在离反应点较远的部位配位，生成不寻常的过渡态。因为离子半径大，就有高的配位数（6～12）反之因为容易处于不饱和状态，可期待具有高的反应活性。

根据稀土元素的特性，近几年来我们研究了它们在有机合成中的应用，在稀土化合物催化有机合成反应研究中，取得了若干有趣的、有潜在应用前景的结果，现综述如下。

1.2 稀土烷氧基化合物催化的不对称有机反应

稀土元素具有较低的电离势（大约 5.4～6.4 eV）、较低的电负性（1.1～1.3）和较高的电正性，使得它们的烷氧基稀土化合物具有二重性，即 Lewis 酸性和 Lewis 碱性，烷氧基离子可以作为 Lewis 碱摄取质子，同时稀土金属离子又作为 Lewis 酸能与羰基配位而活化底物。M. Shibasaki 利用稀土烷氧基化合物这一特性，成功地实现了它们催化的 Michael 加成反应。催化剂由(*R*)-BINOL （联萘二酚）在 THF 中质子解 $La(O\text{-}i\text{-}Pr)_3$（三异丙氧基镧）制得[11，12]

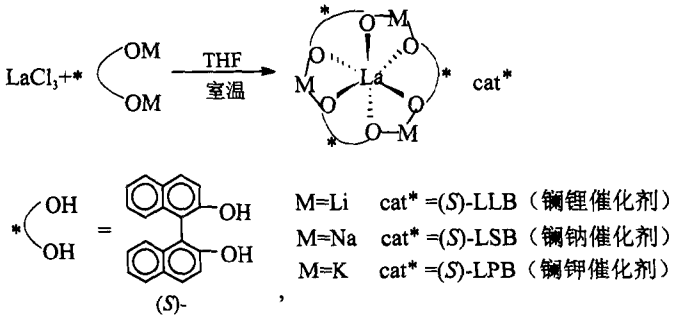


产率 97%：92% ee（光学纯度）

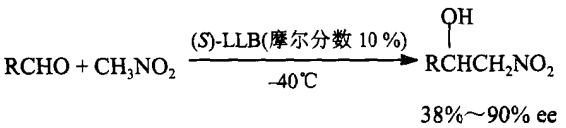
他又利用 BINOL （联萘二酚）刚性二元醇手性配体的配位化学特性，制得含碱金属离子的异核双金属手性催化剂（图式 1-1）。用此催化剂首次实现了催化的不对称 Nitroaldol 反

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

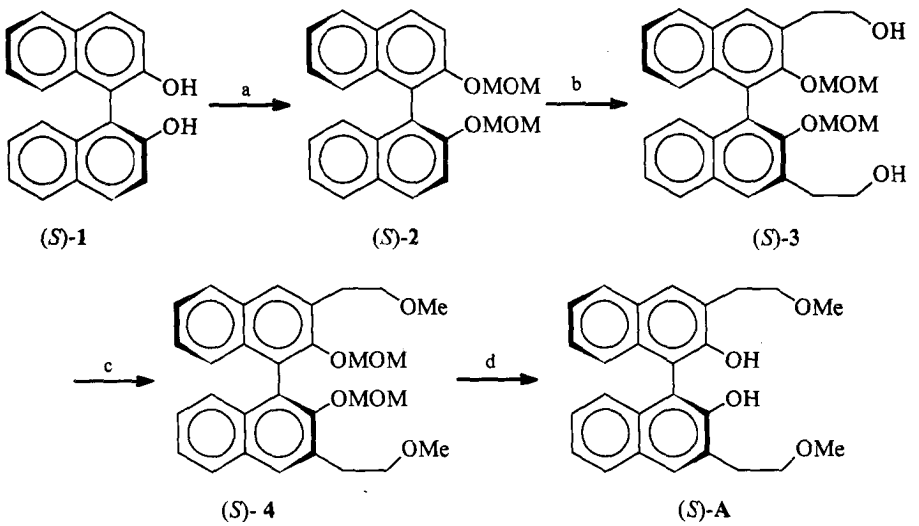
应（Henry 反应）。催化剂是两性的[13~19]。



图式 1-1



从 70 年代初第一个手性双齿膦配体出现以来，许多手性双齿配体已成功地用于不对称有机反应。近年来化学家们认为，多齿手性配体可与中心金属离子结合得更牢固，尽管空间拥挤程度的增加有可能使催化活性下降，但更有利于增加构型的刚性和稳定性，从而提高立体选择性。稀土金属离子半径较大，具有高配位数和亲氧的特点，多齿配体更能满足稀土金属配位化学的要求，从而提高对映选择性。通过调控配位饱和度，又能不降低催化剂的催化活性。我们基于这一设想，对手性配体 BINOL 进行修饰，在萘环的 3,3′-位引入甲氧乙基，合成得到一种新型的四齿配体，(*S*) -3,3′-二（甲氧乙基）-1,1′-二 -2- 萘酚[化合物(*S*)-**A**][20]（图式 1-2）.



图式 1-2 (*S*)-3,3′-二（甲氧乙基）-联萘二酚[化合物(*S*)-**A**]的制备

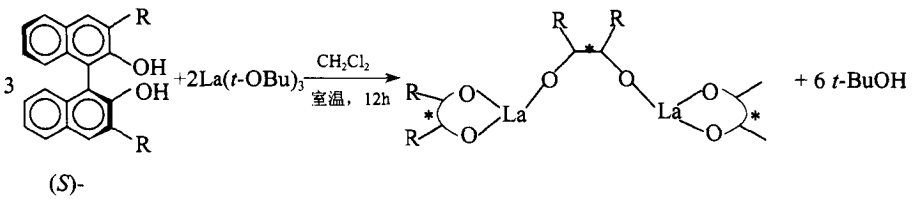
反应条件 a：i) NaH /室温，ii) $ClCH_2OCH_3$；b：i) 3mol *n*-BuLi，ii ）环氧乙烷；

c：NaH/MeI；d：微量 HCl/MeOH/60℃

以(*S*)-1,1′-二-2-萘酚 [化合物(*S*)-**1**]为起始原料，用氢化钠摄氢后与甲基氯甲基醚反

应，以 90%的产率引入导引基团 MOM(CH_2OCH_3)，制得化合物(*S*)-**2**。采用导引的邻位金属化反应，制得（*S*)-**2** 的双锂盐。对环氧乙烷开环，制得化合物（*S*)-**3**，产率 56%。(*S*)-**3** 中的羟基经碘甲烷醚化，然后在微酸条件下脱保护基（MOM）而得化合物(*S*)-**A**，总产率 40%。(*S*)-**A** 是一种无色棱柱状结晶，在一个不对称单位中存在一个半独立分子，萘环的二面角是 72°，小于联萘二酚的相应值（82°）。甲氧基中氧原子和羟基的氢原子之间存在分子内氢键，它提示我们生成稀土催化剂时，中心金属能与氧原子之间生成分子内配位键。

为了研究 3,3′-位的取代效应，我们还按文献方法合成了另外两种手性配体，3,3′-双（三甲基硅基）-BINOL[化合物(*S*)-**B**][21] 和 3,3′-双（苯基）-BINOL [化合物(*S*)-**C**][22]。改进文献已报道的催化剂制备方法，将 1.5 当量(*S*)-**A**、(*S*)-**B**、(*S*)-**C** 和（*S*）-**1** 四种手性配体分别与 La(*t*-OBu)$_3$ 在二氯甲烷中进行质子解反应，然后减压抽干，制备得到四种碱金属游离的光学活性镧催化剂。

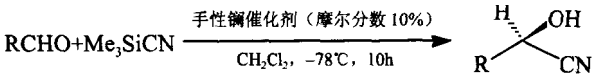


催化剂 **1**：R＝H
催化剂 **2**：R＝$SiMe_3$
催化剂 **3**：R＝Ph
催化剂 **4**：R＝$CH_2CH_2OCH_3$

所制得的催化剂可能是一种双核的二聚体结构。它们都能催化苯甲醛的硅氰化加成反应。催化剂的活性和对映选择性可通过所用溶剂的供电子或接受电子的能力进行调节，四氢呋喃作溶剂生成外消旋产物，二氯甲烷最有利于反应的对映选择性。一系列醛的不对称硅氰化反应都顺利地被上述四种光学活性镧催化剂催化，反应结果列于表 1-3，最高 ee 值达 73%[20]。

芳香醛和脂肪醛都能顺利地进行硅氰化反应，产物具有高的产率和中等程度的对映选择性。我们发现配体的取代对醛的不对称硅氰化反应结果具有重要影响，比较催化剂 **1**、**2**、**3** 和 **4** 的结果明显看出这点。立体位阻配体，如 3,3′-二(三甲基硅基)- BINOL 和 3,3′-二(苯基)-BINOL 催化剂催化此反应生成 *α*-羟基氰的对映选择性低于简单的 BINOL。正如我们所希望的那样，从四齿配体(*S*)-**A** 即(*S*)-二（甲氧乙基）-BINOL 所制备的手性催化剂 **4**，催化反应所生成的产物具有 48%～73%ee，远高于简单 BINOL 催化剂催化生成产物的相应值（23%～58%）。BINOL 的 3,3′-位被立体位阻基团取代，对反应的对映选择性产生负效应，这与主族元素及 *d*-区过渡金属催化剂情况正好相反。可能是镧系金属离子与配体的作用主要是静电作用，它使立体因素在决定镧系金属配合物的结构和反应性能方面起着极重要的作用。由于 La^{3+} 具有大的离子半径，配体立体位阻增加使催化剂中的 M—O 键变长，使不对称空间松散，结果使不对称诱导效应降低。相反，邻位取代基中的氧原子与镧离子配位是有益的，能产生一个有利的立体环境，改善不对称诱导。催化剂 **4** 中存在 M—O 分子内配位键已被红外光谱和 ^{1}H NMR 所证实。

表 1-3　催化剂对醛硅氰化反应对映选择性的影响

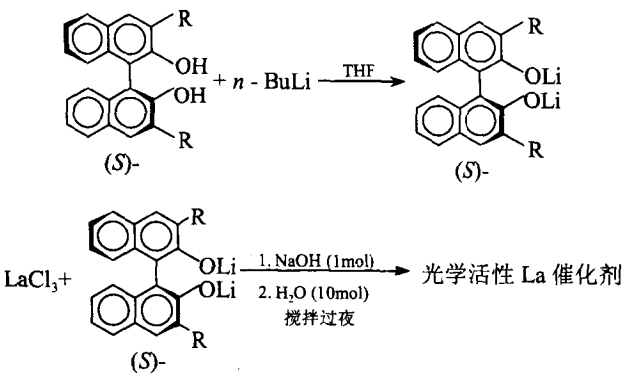


R	催化剂①	产率/%	ee/%②(构型③)
Ph	1	81	49 (*S*)
	2	86	36 (*S*)
	3	84	32 (*S*)
	4	77	71 (*S*)
p-$CH_3C_6H_4$	1	79	58 (*S*)
	2	83	40 (*S*)
	3	82	34 (*S*)
	4	80	73 (*S*)
p-$CH_3OC_6H_4$	4	56	63 (*S*)
$PhCH_2CH_2$	1	82	52 (*S*)
	2	85	27 (*S*)
	3	87	19 (*S*)
	4	80	66 (*S*)
p-ClC_6H_4	1	83	23 (*S*)
	2	92	7 (*S*)
	3	85	11 (*S*)
	4	82	48 (*S*)
c-C_6H_{11}	4	76	54 (*S*)

①用改进的方法制备催化剂。②通过相应的 MTPA 酯的 ^{1}HNMR 测得 ee 值。③通过旋光法和与相应的文献值比较确定产物绝对构型。

因此，用手性联萘二酚或修饰过的手性联萘二酚烷氧基镧作催化剂，首次实现了三甲基硅氰对醛的对映选择性加成。发现 3,3′-位取代基明显影响对映选择性，新手性配体 3,3′-二（甲氧乙基）-BINOL 不但优于位阻取代的 BINOL，而且也优于简单的 BINOL，以极高的产率和 73%ee 生成(*S*)α-羟基氰产物。

另外，我们按 Shibasaki 的方法从上述四种手性配体制备得到四种光学活性的异核双金属催化剂，镧锂催化剂((*S*)-LLB)，如图式 1-3 所示。



催化剂 5，R＝$SiMe_3$

催化剂 6，R＝Ph

催化剂 7，R＝$CH_2CH_2OCH_3$

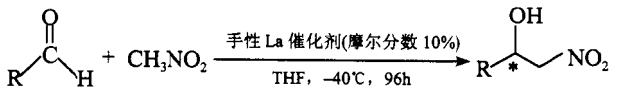
催化剂 8，R＝H

图式 1-3

反应过程中水的作用可能是它与 $LaCl_3$ 配位，加速 $LaCl_3$ 与联萘二酚锂或与 NaOH 的反应。同时某些水分子配位到光学活性镧-锂催化剂上，从而改善镧-锂配合物的不对称环境。

上述四种催化剂(5，6，7 和 8)催化 Nitroaldol 反应，都显示出较高的催化活性，反应结果列于表 1-4[23]。无论是芳香醛还是脂肪醛，产物都有较高的产率。对芳香醛而言，对硝基苯甲醛的活性较高，对甲基苯甲醛的活性较低，这种取代基效应符合一般的亲核加成反应规律。比较催化剂的对映选择性，发现催化剂 7 的效果较好，不但优于 $SiMe_3$ 和苯基取代的 BINOL，而且优于未修饰的 BINOL。3,3′-含杂原子取代基，通过分子内配位键的形成强化了配体与中心金属之间的作用，从而提高了反应的不对称选择性。这与我们在催化硅氰化反应中所观察到的取代基效应是一致的。

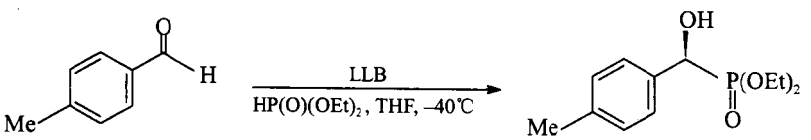
表 1-4　醛和硝基甲烷催化不对称反应



醛	催化剂	产率/%	ee/%①（构型)②
PhCHO	5	85	31(*R*)
	6	79	43(*R*)
	7	72	67(*R*)
	8	78(81)③	36(38)③
p-$NO_2C_6H_4CHO$	5	90	18
	6	86	32
	7	82	79
	8	84	63
p-$CH_3C_6H_4CHO$	5	78	6
	6	71	24
	7	67	62
	8	74	54
$PhCH_2CH_2CHO$	5	80	0
	6	83	55(*R*)
	7	76	82(*R*)
	8	(79)③	(73)③
c-$C_6H_{11}CHO$	6	92	64
	7	86	88
	8	(91)③	(90)③

①通过相应 MTPA 酯的 ^1H NMR 测得 ee值。②通过与文献中已知旋光值比较确定绝对构型。③括号中的产率和 ee 值是文献值。

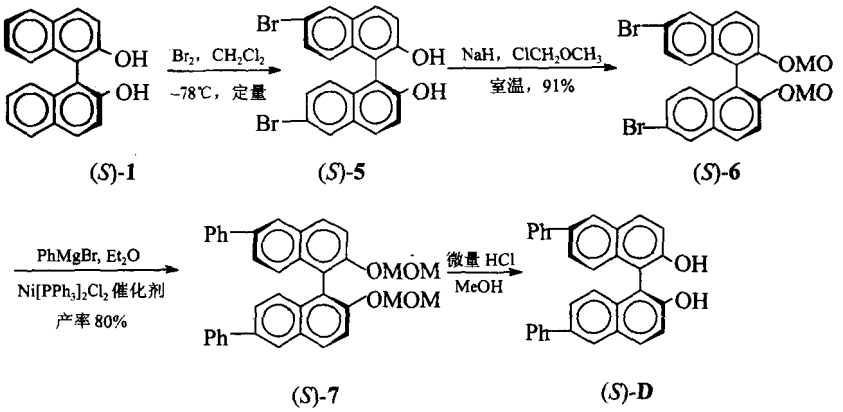
光学活性的 α-羟基或 α-氨基膦酸是 α-羟基或 α-氨基碳酸的类似物，是一类具有重要生理活性的化合物，但其催化的不对称合成却一直是有机合成的难题。最近，S. Shibuya 小组[24]和 C. D. Spilling 小组[25]分别利用 M. Shibasaki 的烷氧基稀土催化体系实现了芳香醛的不对称氢磷酰化反应(hydrophosphonylation)，取得中等程度的对映选择性。后来 M. Shibasaki 用(*R*)-LLB 催化剂，产物的 ee 值有明显提高，为 55%～90%[26]。



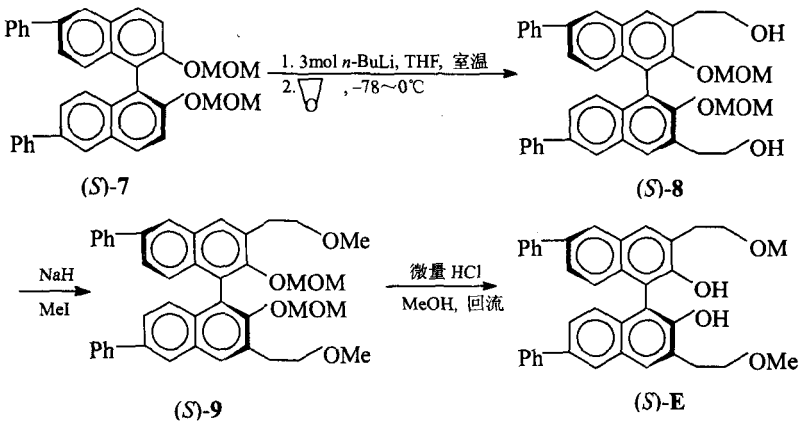
为了研究在醛的不对称膦酰化反应中手性配体的取代效应，我们用邻位锂导向和 Ni^{2+} 催

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

化偶联反应，方便的高产率合成了另外两个新的手性多取代联萘二酚配体。一个是光学活性的(*S*)-6,6′-二苯基-BINOL，总产率 65%，ee值>99%。合成路线如图式 1-4；以(*S*)-7 作起始



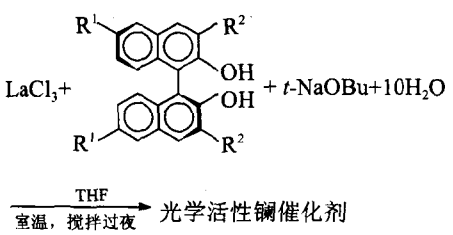
图式 1-4



图式 1-5

原料，用类似于制备(*S*)-A 的合成途径，包括起始的锂化和环氧乙烷开环，经三步我们合成得到(*S*)-3,3′-双(2-甲氧乙基-6,6′-二苯基-1,1′-双-2-萘酚[化合物(*S*)-E]，总产率较好(49.1%)。反应如图式 1-5 所示。(*S*)-E 具有 99%ee，说明在全合成过程中未发生外消旋化。

光学活性镧催化剂制备按图式 1-6 进行。首先将修饰过的 BINOL 制成烷氧基锂，加到 $LaCl_3$/THF 溶液中去，再加入叔丁醇钠和水，在室温搅拌过夜。

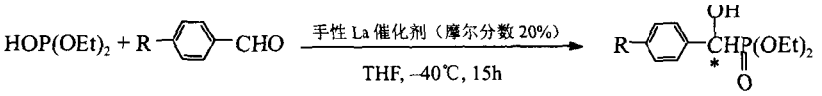


催化剂	R^1	R^2
9	H	H
10	H	$CH_2CH_2OCH_3$
11	Ph	H
12	Ph	$CH_2CH_2OCH_3$
13	H	$SiMe_3$

图式 1-6

以苯甲醛或对甲基苯甲醛为底物，用上述 5 种光学活性镧催化剂分别催化它们的氢膦酰化反应，产物的产率都很高，说明催化剂的活性都很好。但产物的 ee 值差别十分大，催化剂 **11** 给出最好的对映选择性，而催化剂 **13** 催化结果生成外消旋产物（表 1-5）。

表 1-5 芳香醛和膦酸酯的催化不对称反应



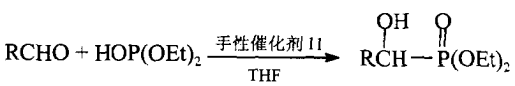
R = H 或 CH_3

序号	醛	配体	催化剂	产率/%	ee/%
1	PhCHO	(*S*)-**1**	9	92	20(21)①
2	PhCHO	(*S*)-**A**	10	83	21
3	PhCHO	(*S*)-**D**	11	82	39
4	PhCHO	(*S*)-**E**	12	87	38
5	PhCHO	(*S*)-**B**	13	93	0
6	p-$CH_3C_6H_4CHO$	(*S*)-**1**	9	93	55(58)①
7	p-$CH_3C_6H_4CHO$	(*S*)-**A**	10	89	53
8	p-$CH_3C_6H_4CHO$	(*S*)-**D**	11	93	69
9	p-$CH_3C_6H_4CHO$	(*S*)-**E**	12	89	62
10	p-$CH_3C_6H_4CHO$	(*S*)-**B**	13	92	0

①括号内数值为文献值。

我们发现在此反应中配体 BINOL 也存在着明显的取代基效应，但不在 3,3′-位，而在 6,6′-位，6,6′-位二苯基取代给出最好的立体选择性[27, 28]。并且 3,3′-双甲氧乙基取代 BINOL 与 6,6′-二苯基取代不存在叠加效应（见表 1-5 序号 4 和 9），一系列醛的氢膦酰化反应都证明了这一明显的取代效应（表 1-6）。非共轭脂肪醛以很好的产率生成相应的 α-羟基膦酸酯，但没有任何光学诱导(序号 7)。然而，芳香醛和共轭醛给出较好的对映选择性(35%～74% ee)。从脂肪醛得到外消旋产物，指出底物羰基和镧的有效配位及催化剂中两个萘环和底物 π 体系之间的 π–π 作用在获得高不对称诱导方面起着重大作用。苯基取代在 BINOL 的 6,6′位，可能是通过电子效应影响催化剂 11 的 Lewis 酸性，导致最好的不对称诱导。

表 1-6 醛与亚膦酸酯的催化不对称反应



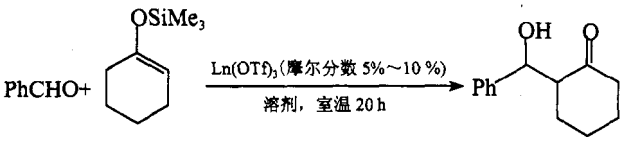
序号	醛	反应温度/℃	产率/%	ee /%
1	PhCHO	–40	82	39
2	p-$CH_3C_6H_4CHO$	–40	93	69
3	p-$CH_3OC_6H_4CHO$	–78	89	74
4	p-ClC_6H_4CHO	–40	95	52
5	PhCH=CHCHO	–20	78	41
6	1-萘基甲醛	–40	80	35
7	$PhCH_2CH_2CHO$	–40	75	0

1.3 强 Lewis 酸 $Ln(OTf)_3$ 催化的有机合成反应

由于镧系化合物具有硬酸的性质，以及它们对羰基氧的亲和力，所以镧系化合物是一种 Lewis 酸。由于三氟甲磺基的吸电子性，三氟甲基磺酸稀土盐 $Ln(OTf)_3$ 可能是其中最强的一种 Lewis 酸。另外，按照它们的水解能和水解常数，推定它们的水解速度应是很慢的。镧系三价离子大的离子半径和特殊的配位数同样吸引化学家们。 Kabayashi 等人用 $Ln(OTf)_3$ 作为

Lewis 酸催化剂已经在几个重要的 C—C 键形成反应中取得如下引人注目的成功[29]。

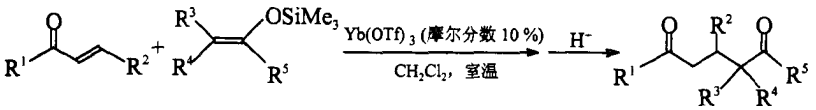
（1）Aldol 反应[29]



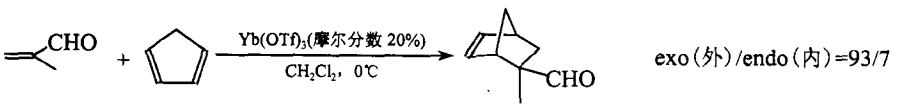
产率 91%

Kabayashi 发现该反应在 H_2O/THF(1：4)混合溶剂中的结果比单独使用 THF 或 H_2O 作溶剂要好。比较 12 种镧系金属离子 La^{3+}、Pr^{3+}、Nd^{3+}、Sm^{3+}、Eu^{3+}、Gd^{3+}、Dy^{3+}、Ho^{3+}、Er^{3+}、Yb^{3+}和 Lu^{3+}的影响，发现 Yb^{3+}的催化活性最高。在 Yb 盐的情况下，发现亲核性较小的阴离子（如 OTf或 ClO_4^-）催化反应最有效，使用亲核性较强的阴离子（如 Cl^-、OAc^-、NO_3^- 和 SO_4^{2-}）则反应产物的产率就比较低。因此，带有较小亲核性的阴离子的镱盐具有较强的正电性和高的 Lewis 酸性，能有效地催化 Aldol 反应。

（2）Michael 和 Diels-Alder 反应[30]　$Yb(OTf)_3$ 催化烯醇硅醚和 α,β-不饱和酮的 Michael 加成反应，以高产率生成相应的加成物。

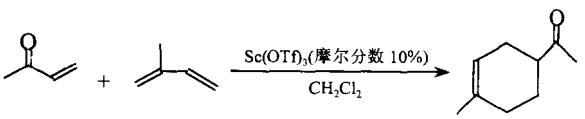


很多 Diels-Alder反应在高温也能进行，但对热敏感的化合物就不能按此方法进行反应。Lewis 酸催化可使反应在室温进行，并得到满意的产率，但常常伴随着二烯聚合的副反应，对含羰基的亲双烯体则需要过量的催化剂。 Kabayashi 发现，$Yb(OTf)_3$ 是催化含羰基亲双烯体与环戊二烯进行 Diels-Alder 反应的优良催化剂。



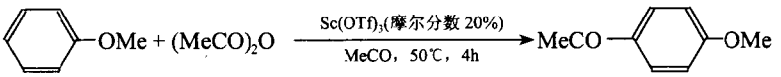
产率 77%

$Sc(OTf)_3$ 是比 $Yb(OTf)_3$ 更加有效的催化剂，并且能在水相或有机相中催化此反应[31]。如在下面的反应中，用 $Yb(OTf)_3$ 催化只得到微量的产物。



产率 91%

（3）Friedel-Crafts 酰化反应　众所周知，Friedel-Crafts酰化反应是有机化学中最重要和最基础的反应之一，但在工业过程中需要使用化学计量的 $AlCl_3$ 作为 Lewis 酸，大量以铝试剂生成的残渣形成污水，带来严重的环境污染问题。而 $Sc(OTf)_3$作为 Lewis 酸能有效地催化这一反应，不需要使用 $AlCl_3$[32]。反应完成后催化剂 $Sc(OTf)_3$ 能从水中回收重复使用，催化活性不下降。



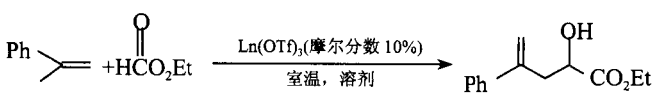
产率 89%

$Ln(OTf)_3$ 强的 Lewis 酸性和对水稳定的两大特性深深地吸引了人们，相信在很多重要的有机反应中它们不仅可以代替传统的 Lewis 酸，而且利用它耐水性的特点可以大大简化合成反应步骤，从而简化工艺过程，并有望克服严重的环境污染问题，发展绿色化学。

众所周知，Ene 反应是有机合成中构筑碳-碳键常被采用的重要方法之一。 Ene 反应可以在加热条件下或在 Lewis 酸催化下进行。Lewis 酸催化的 Ene 反应常常具有反应时间短、速度快、条件温和等特点，因而增强了在有机合成中的实用性。用乙醛酸酯作为亲烯试剂进行的 Ene 反应生成的羟基酯，在分子中具有多个活性官能团，可以用来进一步合成具有重要生理活性的结构复杂的生物活性物质。由于 $Ln(OTf)_3$ 有可能活化乙醛酸酯中的羰基，因此我们设想它能促使乙醛酸酯与烯进行 Glyoxylate-Ene 反应，幸运的是我们首次用 $Ln(OTf)_3$ 催化 Ene 反应获得成功。

将环己烯、乙醛酸乙酯加入到 $Yb(OTf)_3$(100%)的乙腈溶液中，室温搅拌 24h，得到羟基酯的产率为 8%。尽管是化学量反应且产率低，但却说明 $Ln(OTf)_3$ 可以促进乙醛酸酯的 Glyoxylate-Ene 反应。选用活性大的 1,1′-二取代烯、甲基苯乙烯，在催化量的 $Yb(OTf)_3$ 存在下，12h 后羟基酯的产率达 65%。不同的稀土三氟甲基磺酸盐和溶剂对反应结果的影响列于表 1-7。我们发现，所用的稀土三氟甲基磺酸盐都具有较好的催化活性，其中 $Yb(OTf)_3$ 活性最高。而三氯化稀土和烷氧基稀土对反应没有催化活性。无催化剂时此反应也不能进行。在极性溶剂（如 THF、CH_3CN、CH_2Cl_2 ）中产率较高，甚至在水相中仍有催化活性，乙腈是最好的溶剂。催化剂 $Yb(OTf)_3$ 用量增至摩尔分数 20%时，产率有较大的提高。反应温度对产率没有太大的影响。所以最佳反应条件为乙腈作溶剂， $Yb(OTf)_3$（摩尔分数 20%）为催化剂，室温下反应。

表 1-7 溶剂和 $Ln(OTf)_3$ 对反应的影响①



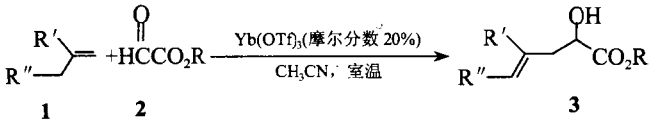
序号	催化剂	溶剂	产率/%	序号	催化剂	溶剂	产率/%
1	无	CH_3CN	不反应②	8	$Yb(OTf)_3$	CH_2Cl_2	55
2	$Yb(OTf)_3$	甲苯	28	9	$Ln(OTf)_3$	CH_3CN	60
3	$Yb(OTf)_3$	CH_3CN	65	10	$Sm(OTf)_3$	CH_3CN	40
4	$Yb(OTf)_3$	CH_3CN	85③	11	$Dy(OTf)_3$	CH_3CN	32
5	$Yb(OTf)_3$	CH_3CN	87④	12	$Y(OTf)_3$	CH_3CN	55
6	$Yb(OTf)_3$	THF	50	13	YCl_3	CH_3CN	不反应②
7	$Yb(OTf)_3$	THF/H_2O(4∶1)	35	14	$Sm(OPr)_3$	CH_3CN	不反应②

①反应在室温进行，10～12h。②反应 48h。③$Yb(OTf)_3$(摩尔分数 20%)，④60℃ 反应， $Yb(OTf)_3$(摩尔分数 20%)。

在 $Yb(OTf)_3$ 催化下，各种结构（环状结构、稠环结构、烷基烷基取代和烷基芳基取代）的 1,1-二取代烯烃，均能很好地进行反应，产率良好（见表 1-8）。酯基中的 R 基团分别为甲基、乙基、异丙基和正丁基时不影响反应产率。活性较低的 1,2-二取代烯烃和三取代烯烃不能进行反应。

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

表 1-8　$Yb(OTf)_3$ 催化的乙醛酸酯与取代烯烃的反应

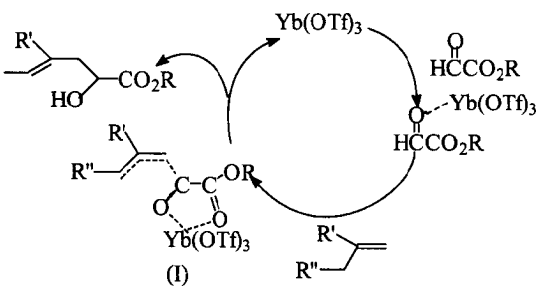


序号	烯烃	R	反应时间/h	产物	产率①/%
1	α-甲基苯乙烯	Me	5	3a	86
2	α-甲基苯乙烯	Et	5	3b	85(83③)
3	α-甲基苯乙烯	*i*-Pr	5	3c	85
4	α-甲基苯乙烯	Bu	5	3d	80
5	Me_3C-	Et	12	3e	72
6	Me_3C-	Et	12	3f	63
7	$(CH)_3C$-	Et	12	3g	65
8	α-乙基苯乙烯	Et	6	3h(*E*/*Z*=84/16)②	91
9		Et	20	3j(69/31)②	72
10		Me	20	3j(64/36)②	69

①分离产率。②异构体比例通过 ^1H NMR 测得。③回收催化剂重复使用，产率为 83%。

在催化剂 $Yb(OTf)_3$(摩尔分数 20%）促进下，在温和的条件下乙醛酸酯能与各种烯烃很好地进行反应生成相应的α-羟基酯。$Yb(OTf)_3$ 能被回收并重复使用，其活性不下降。这是用稀土化合物催化 Ene 反应的首例[33a，33b]

按照公认的 Ene 反应机理，$Yb(OTf)_3$ 催化的 Glyoxylate-Ene 反应的可能机理推测如图式 1-7。



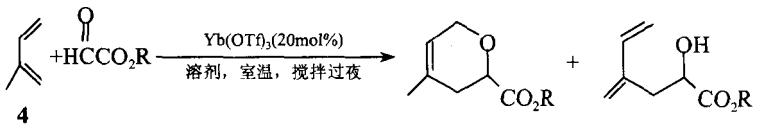
图式 1-7

$Yb(OTf)_3$ 与乙醛酸酯络合，活化了底物中的醛羰基，然后与二取代烯作用生成中间体（Ⅰ），双键α-位碳上的氢与醛羰基中的氧原子键合，双键的末端碳与醛羰基碳原子作用，同时 C=O 双键的键强减弱，C=C 双键发生离域，双键位移生成新的碳-碳键和氢-氧键，最终给出产物α-羟基酯。$Yb(OTf)_3$进行新的催化循环。

二烯（如异戊二烯）和乙醛酸酯反应能导致生成两种产物，即杂原子 DA(Diels-Alder)产物和 Ene产物。在传统的 Lewis酸（如 $TiCl_4$，$SnCl_4$）存在下，反应总是导致较高程度的 Ene 反应选择性[34，35]。到目前为止还没有催化剂能改变此反应历程，以提高 DA 反应的选择性，使 DA 产物成为主产物。然而，我们幸运地发现，$Yb(OTf)_3$催化剂能够改变此反应历程，异戊二烯与乙醛酸酯的反应按表 1-9 的反应式进行，不但同时得到 DA 产物和 Ene 产物，而且

两种产物的比例依赖于所使用的溶剂。 CH_2Cl_2 有利于 Ene 反应选择性，而 CH_3CN 导致高的 DA 选择性，因此用 $Yb(OTf)_3$ 作催化剂，乙醛酸酯和异戊二烯在乙腈中反应，首次实现了 DA 高度选择性。

表 1-9 乙醛酸酯与异戊二烯的反应结果



5(DA 产物)　　6(Ene 产物)

R	溶剂	产物比例	产率/%	R	溶剂	产物比例	产率/%
Me	CH_2Cl_2	**5a/6a** (30/70)	69	*i*-Pr	CH_2Cl_2	**5c/6c** (25/75)	81
Me	CH_3CN	**5a/6a** (65/35)	73	*i*-Pr	CH_3CN	**5c/6c** (69/31)	88
Me	CH_2Cl_2	**5b/6b** (33/67)	78	*n*-Bu	CH_2Cl_2	**5d/6d** (31/69)	75
Me	CH_3CN	**5b/6b** (71/29)	85	*n*-Bu	CH_3CN	**5d/6d** (78/22)	87

我们用 $Yb(OTf)_3$ 和光学纯的联萘二酚衍生物在 CH_2Cl_2 现场制备手性镱催化剂，催化诱导甲基／苯基取代乙烯和乙醛酸酯进行反应，得到手性羟基酯，最高 ee 值达 38%[33a]。尽管 ee 值不太理想，但却实现了光学纯稀土化合物催化的羟基酯的不对称合成。

$Yb(OTf)_3$ 催化的一锅法从醛合成氨基膦酸酯。 α-氨基膦酸是 α-氨基酸的类似物，它是潜在的抗菌素、酶抑制剂和药理试剂，而且它们还是一类具有重要生理活性的农药，可作为杀虫剂和除草剂。α-氨基膦酸酯是合成 α-氨基膦酸的重要前体，因此许多 α-氨基膦酸酯的合成方法被人们开发出来，其中亚膦酸酯对亚胺的亲核加成反应是人们常采用的方法，该反应通常需在高温下(100℃）或化学过量的无机酸或碱金属烷氧基化合物存在下进行，且产率不高。Pudovik[36] 开创性的工作是用 NaOEt 促进此反应，Lewis 酸 $SnCl_2$、$SnCl_4$ 和 $BF_3 \cdot Et_2O$ 也是有效的促进剂[37]，但产物产率不能令人满意. Zon[38] 证明 $ZnCl_2$ 或 $MgBr_2$ 能强烈地促进该反应以高产率得到反应产物，但不能用于从醛开始的一锅法，因为胺和醛生成亚胺过程中生成的水能使促进剂 Lewis 酸分解或失活。另外许多亚胺会吸潮，高温下不稳定。因此寻找一种既能活化亚胺又对水稳定的催化剂以方便快捷的一锅法合成 α-氨基膦酸酯是十分必要的。

最近文献报道 $Yb(OTf)_3$ 和 $Sc(OTf)_3$ 能有效地活化亚胺[39~42]，而且它们在水中是稳定的，反应完成后可从水中回收并重复使用。我们发现 $Yb(OTf)_3$ 的确是一种好的催化剂，将亚胺(由苯甲醛和苄胺制得)、亚膦酸二乙酯和 $Yb(OTf)_3$(摩尔分数 10%)在 CH_2Cl_2 中于室温搅拌 5h，以优异的产率(93%)得到相应的 α-氨基膦酸酯。催化剂、溶剂对反应的影响见表 1-10。

从表 1-10 中可以看出，没有催化剂 $Ln(OTf)_3$ 时只得到微量产物。用摩尔分数 120% 的 $SnCl_4$ 促进此反应，产物的产率达 68%，但用摩尔分数 10%的 $Yb(OTf)_3$ 作催化剂，产率即提高到 89%。说明 $Yb(OTf)_3$ 活化亚胺的能力比其他 Lewis 酸强得多，而且重复使用时活性不下降。比较三种镧系金属离子，发现 Yb^{3+} 活性最高，La^{3+} 活性最低。溶剂影响产率，所试验的四种溶剂中， CH_2Cl_2 最好，甲苯最差，这些结果与 $Yb(OTf)_3$ 在它们中的溶解度大小一致。脱水剂 4A 分子筛和无水硫酸镁对反应产率的影响不大。但如果不加脱水剂，将苯甲醛、苄胺和 $Yb(OTf)_3$ 混合在一起反应则得到 α-羟基膦酸酯，检查不到 α-氨基膦酸酯的生成。

表 1-10 催化剂和溶剂对亚膦酸酯与亚胺反应的影响

$$PhCHO+PhCH_2NH_2+HOP(OEt)_2 \xrightarrow[\substack{MgSO_4,\ 室温 \\ CH_2Cl_2}]{催化剂,\ 活化剂} PhCH(O{=}P(OEt)_2)NHCH_2Ph$$

序号	溶剂	催化剂	活化剂	产率/%③
1	CH_2Cl_2	无	$MgSO_4$	微量
2	CH_2Cl_2	$La(OTf)_3$	$MgSO_4$	34
3	CH_2Cl_2	$Sm(OTf)_3$	$MgSO_4$	56
4	CH_2Cl_2	$Yb(OTf)_3$	$MgSO_4$	89
5	CH_2Cl_2	$Yb(OTf)_3$	$MgSO_4$	87
6	THF	$Yb(OTf)_3$	$MgSO_4$	67
7	CH_3CN	$Yb(OTf)_3$	$MgSO_4$	71
8	甲苯	$Yb(OTf)_3$	$MgSO_4$	30
9	CH_2Cl_2	$SnCl_4$①	$MgSO_4$	21
10	CH_2Cl_2	$SnCl_4$②	$MgSO_4$	68

①$SnCl_4$，摩尔分数 100%。②$SnCl_4$，摩尔分数 120%。③分离产率。

接着尝试一锅法反应也获得成功。一系列的醛、胺和亚膦酸二乙酯在 $Yb(OTf)_3$（摩尔分数 10%）催化下，在二氯甲烷中反应其结果列于表 1-11。在所有情况下，三组分反应能很好地进行，生成相应的 α-氨基膦酸酯[43]。在反应过程中未检测到醛和亚膦酸酯的加成产物羟基膦酸酯。芳香醛、杂芳醛的反应速度快，产率优良。脂肪醛给出中等产率的氨基膦酸酯，而反应速度相对较慢。这与芳香醛反应速度快，脂肪醛的活性较低是一致的。 $Yb(OTf)_3$ 回收重复使用活性不下降。

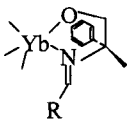
表 1-11 $Yb(OTf)_3$ 催化从醛一锅法合成 α-氨基膦酸酯

$$RCHO+R'CH_2NH_2+HOP(OEt)_2 \xrightarrow[MgSO_4,\ CH_2Cl_2,\ 室温]{Yb(OTf)_3(摩尔分数\ 10\%)} RCHP(O)(OEt)_2NHCH_2R'$$

序号	醛	胺	产率/%①
1	苯甲醛	苄胺	89
2	对甲氧基苯甲醛	苯胺	92
3	对甲基苯甲醛	苯胺	88
4	对硝基苯甲醛	苯胺	93
5	2-糠醛	苯胺	85
6	环己烷甲醛	正丙胺	71
7	苯甲醛	苯胺	65
8	苯甲醛	苯胺	89
9	反式-肉桂醛	苯胺	79
10	壬醛	苄胺	62

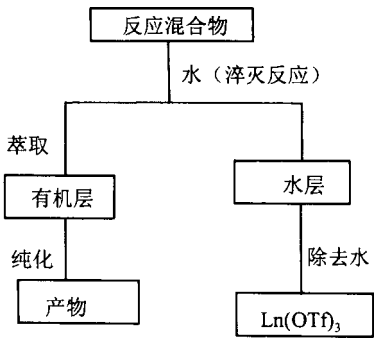
我们将此反应进一步扩展到不对称反应，选择手性胺（(*S*)-1-苯基-2-甲氧基乙胺(8a)、(*S*)-α-甲基苄胺(8b)和(*S*)-1-甲氧基-3-甲基-2-丁胺(8c)为手性辅助体，产物的反应立体选择性 de 值由相应产物的 ^{31}P NMR 确定，结果列于表 1-12。

手性辅助体 8a 给出最好的立体选择性，8b 却产生几乎消旋的产物。造成这一结果的原因，我们认为可能是手性辅助体 8a 产生的亚胺能与 $Yb(OTf)_3$ 螯合，形成刚性较强的中间过渡态 A，它有利于反应立体选择性（de），故取得了中等程度的非对映选择性。而 8b 产生的亚胺却不能形成螯合的中间过渡态 A，导致产物的 de 值很低。

模型 A 

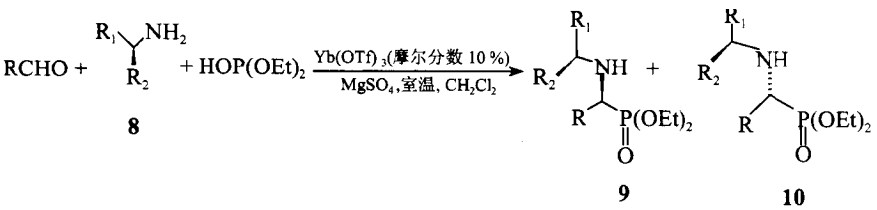
$Yb(OTf)_3$ 不但能活化醛羰基，而且能活化通常不易被活化的亚胺，使我们上述两个反应获得成功。它的另一个重要特点是反应结束后，用水淬灭反应，它留在水相中，将水蒸干几乎定量回收（图式 1-8），再使用时催化活性不下降，所以它是一种有希望用来解决传统 Lewis 酸造成环境污染问题的环境友好催化剂。

值得指出的是，用 $Yb(OTf)_3$ 催化成功的 Ene 反应和亚膦酸酯与亚胺的加成反应都是原子经济性反应，在这两个反应中原子的选择性达到了 100%。一锅法的唯一副产物是水，催化剂又能回收再用。所以这两个反应是环境友好的反应，符合当今绿色化学的时代潮流，具有很大的应用潜力。



图式 1-8 催化剂的回收

表 1-12 $Yb(OTf)_3$ 催化一锅法合成光学活性 α-氨基膦酸酯

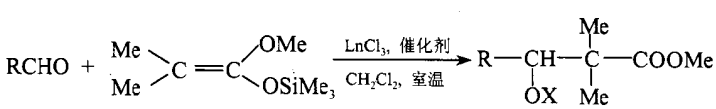


序号	R	$R'NH_2$	异构体 9 与 10 的比例①	de/%	产率/%②
1	Ph	(*S*)-1-苯基-2-甲氧基乙胺 **8a**	78：22	56	95
2	Ph	**8b**	64：36	28	92
3	Ph	(*S*)-1-甲氧基-3-甲基-2-丁胺(**8c**)	75：25	50	82
4	*p*-CH_3Ph	**8a**	78：22	56	91
5	*p*-CH_3Ph	**8b**	57：43	14	88
6	*p*-CH_3Ph	**8c**	74：26	48	81

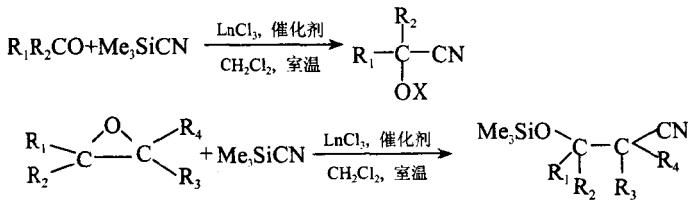
①异构体比例通过 ^{31}P NMR测量。②分离产率。

1.4 Lewis 酸 $LnCl_3$、Cp_2YCl 催化的有机合成反应

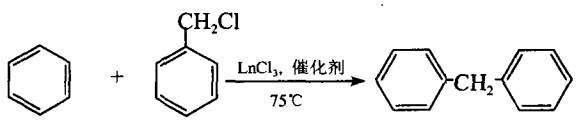
$LnCl_3$ 是一种酸性比 $Ln(OTf)_3$ 弱的 Lewis 酸，它价廉易得，所以 80 年代初有机化学家就注意到 $LnCl_3$ 作为 Lewis 酸在有机合成中的应用。1986 年著名法国化学家 H. B. Kagan 对此作了综述[5]。文献中曾报道用手性 $Eu(hfc)_3$ 诱导醛和三甲基硅氧基二烯醚的环缩合[44]，最终产物的 ee 值达 38%。用 $Eu(hfc)_3$ 诱导羰基亲二烯体的 Diels-Alder 反应，生成二氢吡喃，发现稀土手性催化剂的立体选择性优于手性铝催化剂[45]。Kagan 发现 $LnCl_3$ 作为 Lewis 酸能在温和条件下有效地催化 Aldol 加成反应、硅氰化反应和环氧乙烷的开环反应[46]。



R=Ph, *n*-C_5H_{11}; Ln= La, Ce, Sm; X=Me,Si, H



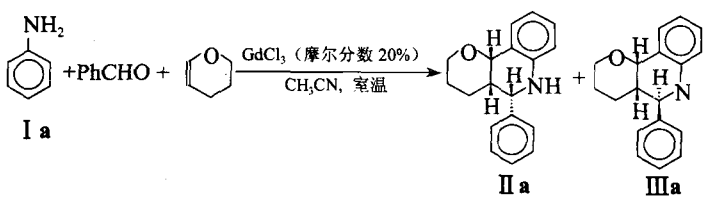
Fujiwara 发现 $LnCl_3$ 能代替传统的 $AlCl_3$催化 Friedel-Crafts 反应，反应结束后 $LnCl_3$ 能回收再用[47]。$AlCl_3$ 不仅不能回收，而且产生的污水还带来环境问题。在苯和苄卤的反应中，所有的稀土氯化物都有催化活性，其中 $DyCl_3$、$TmCl_3$和 $LuCl_3$催化活性最高。反应结束后，分出有机产物，回收 $DyCl_3$。$DyCl_3$重复使用三次能保持活性。



催化剂	反应时间/h	产率/%
$DyCl_3$	1	74
$TmCl_3$	0.5	70
$LuCl_3$	1	69

四氢喹啉衍生物是一类重要的天然产物，在很多方面具有生物活性；另外，吡喃喹啉衍生物是一种潜在的药物。因而发展出很多合成方法来合成这一类化合物。当然最有效的方法是亚胺与亲核烯之间的氮杂-Diels-Alder 反应，已发现 $BF_3 \cdot OEt_2$、$Co_2(CO)_8$、$Ni(CO)_4$和 $InCl_3$等是有效的 Lewis 酸催化剂，但所有的方法必须以亚胺为起始原料。众所周知，亚胺易吸潮，在高温下不稳定和纯化困难，所以发展一个简单而有效的合成方法就成为有机化学家新的奋斗目标。三氯化稀土是一种简单、便宜和易得的 Lewis 酸，它的酸性比 $Ln(OTf)_3$弱。首先我

表 1-13　三氯化稀土和溶剂对苯甲醛、苯胺和 3,4-二氢-2*H*-吡喃反应的影响



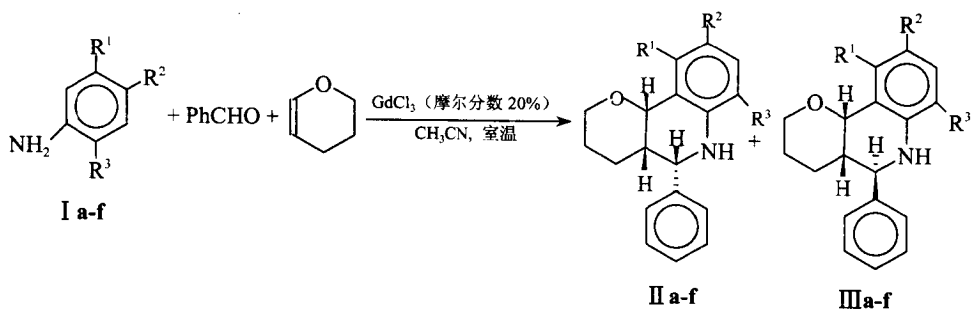
序号	溶剂	催化剂①	活化剂	产率/%②
1	CH_3CN	无	$MgSO_4$	不反应
2	CH_3CN	$LaCl_3$	$MgSO_4$	35
3	CH_3CN	$SmCl_3$	$MgSO_4$	20
4	CH_3CN	$CeCl_3$	$MgSO_4$	25
5	CH_3CN	$NdCl_3$	$MgSO_4$	38
6	CH_3CN	$YbCl_3$	$MgSO_4$	69
7	CH_3CN	$GdCl_3$	$MgSO_4$	86
8	CH_3CN	$GdCl_3$	4AMS	84
9	甲苯	$GdCl_3$	$MgSO_4$	微量
10	正己烷	$GdCl_3$	$MgSO_4$	不反应
11	THF	$GdCl_3$	$MgSO_4$	22
12	CH_2Cl_2	$GdCl_3$	$MgSO_4$	40
13	Et_2O	$GdCl_3$	$MgSO_4$	37

①$LnCl_3$ 的用量为 20%摩尔分数。②分离产率。

们将苄基苯基亚胺(Benzylideneaniline)和 3,4-二氢-2*H*-吡喃在催化量的 $GdCl_3$ 存在下，以乙腈作溶剂在室温反应。反应进行得极为顺利，以 88%的产率生成相应的吡喃[3.2-*C*]喹啉。所得产物含有顺式、反式两种异构体，比例为 34：66/(*cis*/*trans*)，这正是我们所期望的结果，证明 $GdCl_3$是催化亚氨 Diels-Alder 反应的有效催化剂[48]。我们进一步用 $GdCl_3$ 作催化剂，一锅法合成吡喃-喹啉获得成功。用 $GdCl_3$ 催化苯甲醛、苯胺和 3,4-二氢吡喃在 4A 分子筛或 $MgSO_4$ 存在下一锅法反应，在温和条件下就能高产率合成得到吡喃[3,2-*C*] 喹啉。其结果见表 1-13。在所试验的六种 $LnCl_3$ 中，$GdCl_3$ 的酸性正适合该反应，所以它的活性最高。乙腈是最好的溶剂；在己烷中不反应，这与它们的极性有关。 4A 分子筛与 $MgSO_4$的效果相当。

在 $GdCl_3$ 催化下，一系列胺都能和苯甲醛、二氢吡喃一锅法生成相应的吡喃喹啉。它是顺式、反式两种异构体的混合物，通过柱层析可以将两种异构体分开。在所有情况下，反应都能顺利进行，反应条件温和，操作简便，反应速度快，是合成吡喃喹啉的一个简便新方法。反应结果列于表 1-14。根 据 Ⅱa 和Ⅲa 的偶合常数指定了它们的结构，这一指定得到它们 H-HCOSY 谱的进一步确认。值得指出的 *m*-氯代苯胺、3,4-二氯代苯胺和醛以及二氢吡喃一锅法反应生成的产物，由于氯的取代位置不同而应得到四种异构体。层析后只能分离到氯取代在不同位置上的异构体。用 ^{1}H NMR 鉴定顺式、反式异构体。

表 1-14 $GdCl_3$ 催化从醛一锅法合成吡喃 [3.2-*C*]喹啉①



序号	芳胺	R^1	R^2	R^3	反应时间/min	产物比例② (Ⅱ/Ⅲ)	总产率/%
1	Ⅰa	H	H	H	30	33：67	86
2	Ⅰb	H	H	Cl	45	42：58	70
3	Ⅰc	H	Cl	H	30	47：53	75
4	Ⅰd	H	H	CH_3	45	39：61	80
5	Ⅰe	H	H	OH	90	35：65	60
6	Ⅰf	H	OCH_3	H	30	23：77	81
7	Ⅰg	Cl	H	H	45	—	78
8	Ⅰh	Cl	Cl	H	45	—	68

①摩尔分数为 20% $GdCl_3$ 用作催化剂。②柱层析分离结果。

进一步研究用二氢呋喃代替二氢吡喃作为亲核性的烯烃，与醛、苯胺在 $GdCl_3$ 催化下在乙腈中、室温下一锅法反应。反应进行顺利，以高产率生成呋喃[3,2-*C*]喹啉 Ⅴ和 Ⅵ顺式、反式异构体混合物，在胺为 Ⅳa 时，产物 Ⅴa 和Ⅵa 的比例为 35：65，总产率为 88%。结果列于表 1-15。所有产物顺反式异构体的结构都经 ^{1}H NMR 鉴定，其中Ⅵb和Ⅲh 还得到 X衍射单晶结构分析的确证。以上结果表明，二氢呋喃具有二氢吡喃相似的反应性能。

在研究二茂氯化钇 Cp_2YCl(Cp 为环戊二烯基）与亲电试剂的反应中，我们发现了新奇的 Cp-Y π键断裂反应，同时也偶然发现 Cp_2YCl 和 YCl_3 也是一种优良的 Lewis 酸催化剂，像传

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com