

捕捉环加成反应中的有机亚铜中间体构筑氮杂环化合物研究进展

邱孔茜 李杰 马浩文 周伟* 蔡倩*

(暨南大学药学院 教育部中药现代化与创新药物研究国际合作联合实验室 广州 510530)

摘要 铜(I)盐催化的环加成反应,如叠氮-炔[3+2]环加成(CuAAC)、不饱和化合物与异氰基化合物的[3+2]环加成、硝酮-炔的环加成(Kinugasa 反应)是构建多类氮杂环的高效合成方法,被广泛应用于有机合成的各个领域。近年来,针对几类环加成反应中产生的有机亚铜中间体的多样性转化吸引了国内外很多课题组的注意,基于对这些环加成反应中有机亚铜中间体的捕捉,多类串联及多组分反应得以发展,从而成功实现了一系列多取代杂环或稠环结构的高效构建。本综述总结了这一领域的研究进展,按照所经历的有机亚铜中间体的类型进行分类,包括: (1) CuAAC 反应中产生的三氮唑亚铜中间体; (2) 炔烃与异氰化合物[3+2]环加成反应中产生的 2*H*-吡咯基亚铜中间体; (3) Kinugasa 反应中产生的烯醇亚铜中间体。期望此综述能够有助于研究者了解有机亚铜中间体捕捉策略的发展、应用现状及不足之处,进一步推动铜催化转化的发展。

关键词 铜催化; 有机亚铜中间体; 氮杂环化合物; 串联反应; 一锅反应

Recent Advances in the Construction of Nitrogen-Containing Heterocycles via Trapping Organocopper(I) Intermediates

Qiu, Kongxi Li, Jie Ma, Haowen Zhou, Wei* Cai, Qian*

(International Cooperative Laboratory of Traditional Chinese Medicine Modernization and Innovative Drug Development of Ministry of Education (MOE) of China, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510530, China)

Abstract Copper(I)-catalyzed cycloaddition reactions, such as [3+2] cycloaddition of organic azides with terminal alkynes (CuAAC), unsaturated compounds with isocyanides, and nitrones with alkynes (Kinugasa reaction), are important methods for the constructions of different types of nitrogen-containing heterocycles. Great progresses have been achieved in such transformations and widely applied in various fields of organic syntheses. In these cycloaddition reactions, similar organocopper(I) intermediates are generated *in situ*, and can be trapped with additional electrophiles for further tandem or one-pot transformations. The development of the strategy to trap organocopper(I) intermediates in these reactions provides practical and efficient methods for the construction of multisubstituted or fused nitrogen-containing heterocycles. The advances in this area are summarized in this review: (1) trapping organocopper(I) intermediates in CuAAC reaction; (2) trapping organocopper(I) intermediates in the [3+2] cycloaddition of isocyanides with electron-deficient alkynes; (3) trapping enolate organocopper(I) intermediates in Kinugasa reaction. The review may be helpful for researchers to better understand the development and limitations for the trapping of organocopper(I) intermediates.

Keywords copper catalysis; organocopper(I) intermediate; nitrogen-containing heterocycles; tandem reaction; one-pot reaction

1 引言

有机亚铜化合物具有悠久的历史,德国化学家 Böttger 早在 1859 年就制备出第一个有机亚铜化合物——乙炔铜,但是其合成价值在随后的几十年里并未得到发掘。近一百年后,美国化学家 Gilman 等^[1]于 1952 年制备出了在合成化学领域具有重要应用价值的二甲基铜锂试剂。此后,对于有机亚铜试剂以及相应的化学转化、机理研究逐渐深入。有机亚铜试剂在多类有机转化,如碳铜化反应、S_N2 烷基化反应、共轭加成、环氧

开环反应等,得到了广泛发展和应用^[2]。

除了作为有机亚铜试剂参与化学转化,亚铜盐也可以在反应过程中生成有机亚铜中间体或复合物,来实现反应控制。比如 Kharasch 和 Tawney^[3]于 1941 年发现在格氏试剂对 α,β -不饱和酮的加成中,铜(I)盐的加入能够促进 1,4-加成产物的生成。反应中可能生成了格氏试剂亚铜盐的复合物,从而能实现不同的区域选择性。

铜(I)盐促进的环加成反应,是有机化学中的一类重要化学转化^[4]。铜(I)催化的有机叠氮-端炔[3+2]环加成

* E-mail: weizhou88@jnu.edu.cn; caiqian@jnu.edu.cn

Received October 10, 2022; published November 21, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22001093, 21971087) and Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2022A1515010200).

项目受国家自然科学基金(Nos. 22001093, 21971087)和广东省基础与应用基础研究项目(No. 2022A1515010200)资助。

反应(CuAAC)、叠氮-炔环加成反应以及硝酮-端炔的环加成反应(Kinugasa 反应)是构建杂环骨架分子的重要方法. 可分别用于高效构建三氮唑、吡咯以及 β -内酰胺等结构. 随着对这几类环加成反应的研究深入, 对其反应机理的了解也不断深化. 这三类环加成反应的历程具有类似之处: 反应过程中均生成了类似的有机亚铜中间体并通过快速质子化得到目标杂环产物.

近年来, 针对铜(I)盐促进的这三类环加成反应过程中产生的有机亚铜中间体, 通过加入亲电试剂进行捕捉, 发展新的串联或多组分反应, 实现多样性转化研究吸引了国内外很多课题组的注意. 基于环加成反应中有机亚铜中间体的捕捉发展新反应, 为高效构建具有重要价值的砌块分子提供了新的合成策略. 在本综述中, 我们将围绕铜(I)盐催化的这三类环加成反应中产生的有机亚铜中间体, 通过对其进行捕捉发展的进一步转化以及在含氮杂环构建中的应用进行总结归纳(图 1).

2 捕捉铜(I)催化叠氮-炔环加成反应中有机亚铜中间体构建多取代三氮唑化合物

2.1 CuAAC 反应及其机理

铜催化的叠氮-端炔[3+2]环加成反应由 Sharpless 和 Meldal 等^[5]于 2002 年在传统的 Huisgen 1,3-偶极环加成反应基础上发展而来. 传统的 Huisgen 1,3-偶极环加成没有区域选择性, 生成 1,4-和 1,5-二取代三氮唑的混合物^[6]. 一价铜盐的加入, 可以实现反应的区域选择性控制, 仅得到 1,4-二取代三氮唑. CuAAC 反应是最为高效的一类点击反应. 由于其反应条件温和, 具有 100% 原子经济性、区域专一性及良好的官能团兼容性等优点, 被广泛应用于先导化合物库的建立、新药开发、绘制

DNA 图谱和创造多用途材料等许多领域. CuAAC 反应是点击化学最具代表性的反应. 正因如此, 2022 年诺贝尔化学奖授予了在点击化学和生物正交反应中做出贡献的 Bertozzi, Meldal 和 Sharpless 三位科学家^[7].

机理研究表明 CuAAC 反应历程中存在三氮唑亚铜中间体, 该有机亚铜中间体于 2007 年被 Straub 等^[8]成功分离并用 X-射线单晶衍射表征. CuAAC 反应过程中的三氮唑亚铜中间体有两种转化途径: 直接质子化得到三氮唑类化合物(图 2, path A); 被其他亲电试剂捕捉形成 5 位官能化的三氮唑类化合物(图 2, path B). 在过去的十几年里, 有机化学工作者研究了多种亲电试剂对三氮唑亚铜中间体的捕捉, 为 5 位官能化的三氮唑类化合物的构建提供了非常高效的合成方法. 我们将按成键类型总结这一部分的研究工作.

2.2 高活性亲电试剂捕捉三氮唑亚铜中间体

CuAAC 反应中产生的三氮唑亚铜中间体高度活泼, 极易发生质子化得到 1,4-二取代三氮唑产物. 因此要想实现对这类有机亚铜中间体的有效捕捉, 需要使用高活性的亲电试剂. 在早期的研究中, 主要使用的就是卤正离子、烯丙基卤化物、酰卤化合物等高活性的亲电物种. 同时为了保证具有较好的捕捉效果, 反应中使用的铜(I)盐一般是化学计量而不是催化量的.

2005 年, 吴永明等^[9]研究铜(I)促进叠氮-端炔的[3+2]环加成反应时, 发现在 ICl、烯丙基溴或者酰氯存在下, 可以分别生成 5-碘、烯丙基或酰基取代的三氮唑(图 3). 该反应需要在化学计量 CuI 存在下才能顺利进行, 如果使用催化量的 CuI, 仅有微量目标产物生成. 这主要是由于反应中现场生成的有机亚铜中间体高度活泼, 极易通过快速质子化生成 1,4-二取代三氮唑产物而无法进一步被亲电试剂捕捉反应. 尽管需要化学计量

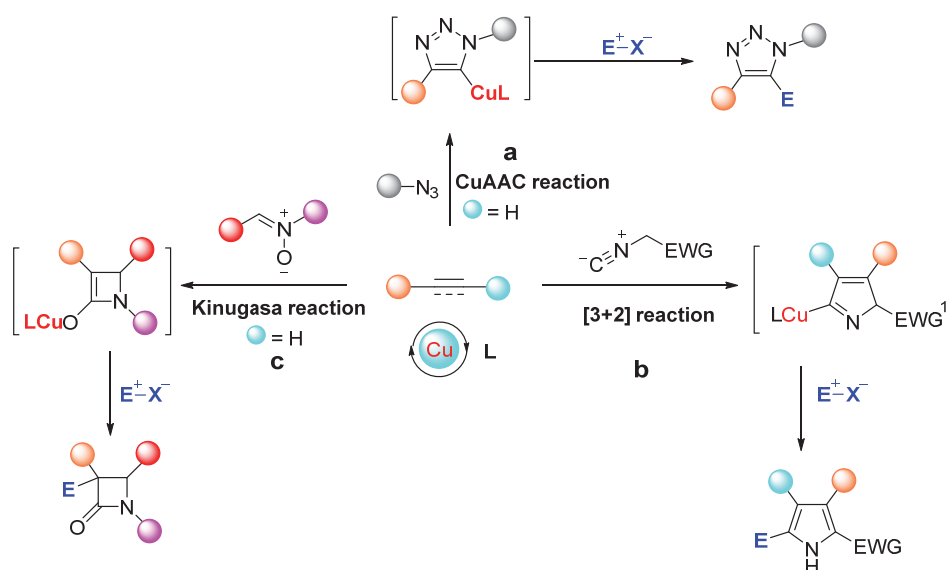


图 1 捕捉环加成反应中的有机亚铜中间体构建氮杂环化合物

Figure 1 The construction of nitrogen-containing heterocycles via trapping organocopper(I) intermediates in cycloaddition reactions

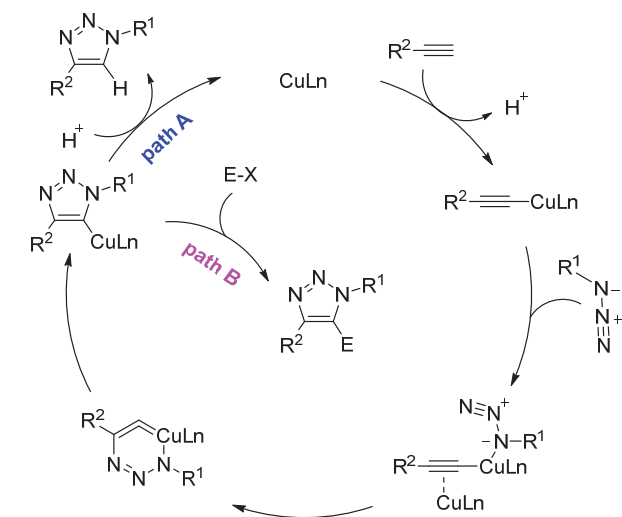


图2 CuAAC 反应机理

Figure 2 Proposed mechanism for CuAAC reaction

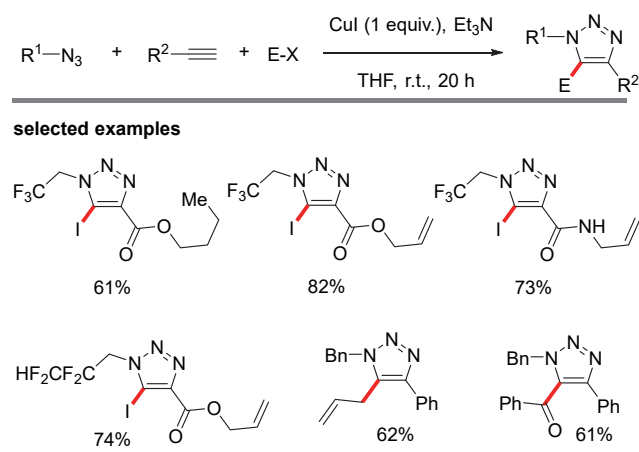


图3 高活性亲电试剂捕捉 CuAAC 反应中间体

Figure 3 Trapping the CuAAC intermediates with highly electrophilic reagents

的 Cu(I)试剂才能实现这一串联反应过程, 这一研究仍然为捕捉 CuAAC 反应中有机亚铜中间体、构建 5-位官能化三氮唑化合物打开了新的思路。

2006 年, Fokin 等^[10]在研究磺酰基叠氮与端炔的加成反应时, 也发现在化学计量 CuBr 作用下, 产生的三氮唑亚铜中间体, 可以被过量的烯丙基碘捕捉, 产生 5-位烯丙基取代的三氮唑产物(图 4)。

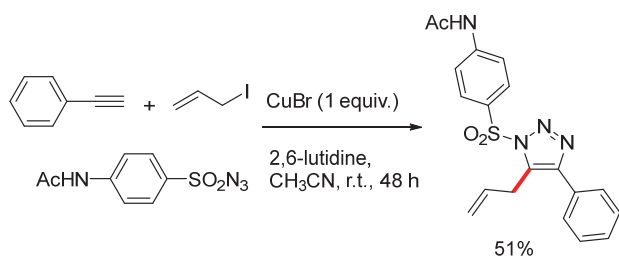


图4 烯丙基碘捕捉 CuAAC 反应中间体

Figure 4 Trapping the CuAAC intermediate with allyl iodine

2007 年, Hsung 等^[11]的研究也表明 CuAAC 反应过程中的三氮唑亚铜中间体可以被烯丙基碘捕捉, 得到 5-位烯丙基取代的三氮唑类化合物(图 5)。在二代 Grubbs 催化剂存在的条件下, 含有烯烃单元的叠氮化合物或者炔胺化合物所得到的三氮唑衍生物还可以进一步进行烯烃复分解关环反应, 从而生成结构新颖的双环三氮唑化合物。但在这一反应中, 仍然需要化学计量的铜(I)盐。

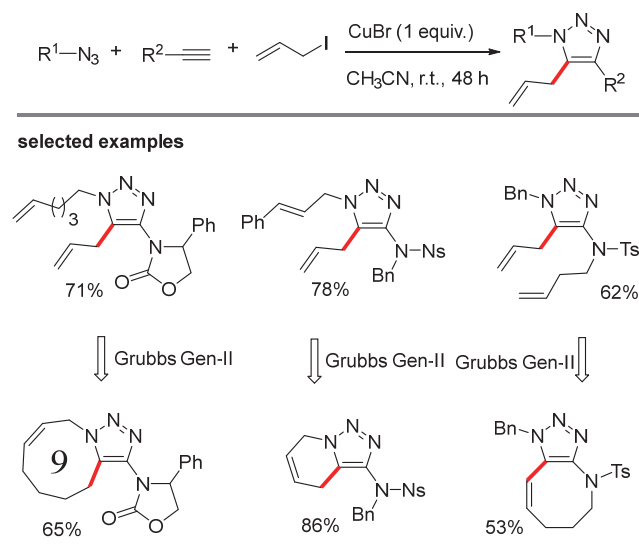


图5 捕捉 CuAAC 反应联合关环复分解构建双环三氮唑

Figure 5 Synthesis of bicyclic triazoles via interrupted CuAAC reaction and ring-closing metathesis

2008 年, 张礼和等^[12]报道了一种新颖的捕捉三氮唑亚铜中间体的反应体系。该反应体系利用 CuI 与 NBS (N-bromosuccinimide)原位氧化生成的碘正离子作为亲电试剂(图 6)。相比于氯化碘或 NIS (N-iodosuccinimide)等试剂中的碘正离子, CuI 与 NBS 原位生成的碘正离子具有更高的反应活性。张礼和等推测 CuI 在反应历程中

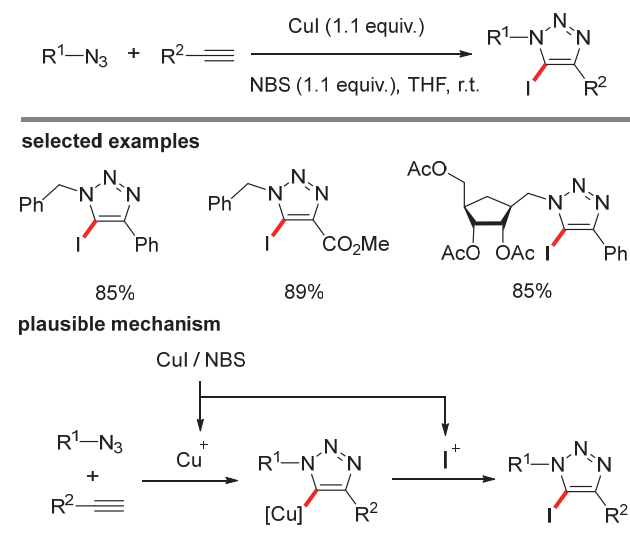


图6 原位生成的碘正离子捕捉 CuAAC 反应中间体

Figure 6 Trapping the CuAAC intermediates with *in situ* generated I⁺

起到两个作用：催化叠氮与炔烃[3+2]环加成生成三氮唑亚铜中间体；被NBS氧化产生碘正离子，并快速捕捉三氮唑亚铜中间体，生成5-碘代三氮唑化合物。基于上述反应历程，该反应体系需要化学计量的CuI与NBS氧化剂。

随后，张礼和等^[13]进一步将该策略拓展到溴代三氮唑类化合物的合成(图7)。一系列叠氮化合物与炔烃在1.5 equiv. CuBr与1.5 equiv. NBS的作用下，均可顺利发生有机亚铜中间体的捕捉反应，以中等到良好的产率得到溴代三氮唑类化合物。

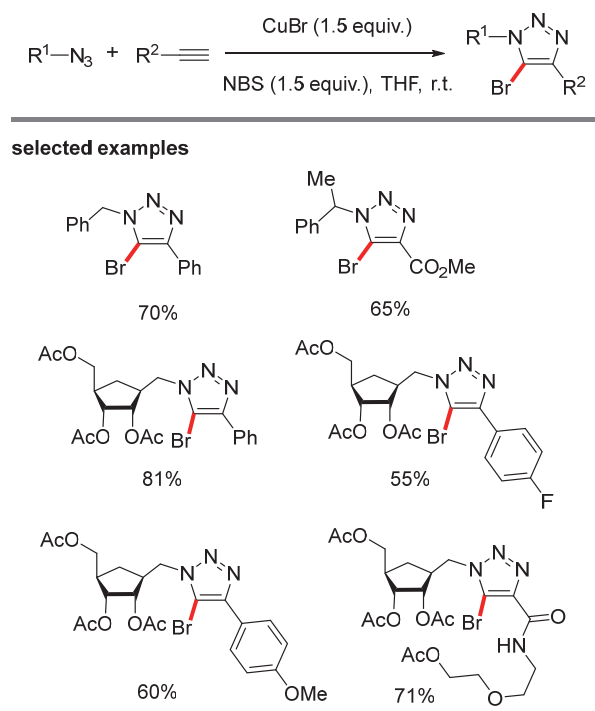


图7 NBS捕捉CuAAC反应中间体
Figure 7 Trapping the CuAAC intermediates with NBS

2009年，Benhida课题组^[14]详细研究了多种亲电试剂对呋喃糖衍生的叠氮化合物与炔烃CuAAC反应过程中的有机亚铜中间体的捕捉，成功构建了系列结构新颖的基于多取代三氮唑的核苷类化合物(图8)。作者通过反应条件优化，针对不同的亲电试剂确定了相应的铜(I)盐试剂：当NCS(N-chlorosuccinimide)作为亲电试剂时，CuCl表现出较好的催化活性；NBS作为亲电试剂时，CuBr具有较高的反应活性；NIS、PhSeCl及酰氯作为亲电试剂时需要使用CuI。在Benhida的研究工作中，铜(I)盐仍然是化学计量的而且伴随着少量有机亚铜中间体质子化的副产物。

自2013年开始，胡跃飞等^[15]系统研究了炔铜与叠氮化合物在NCS、草酰氯单酯、酰氯和苯甲酰二苄基羟胺等亲电试剂存在下的捕捉反应(图9)。在该反应体系中，竞争性的炔铜与NCS、草酰氯单酯、酰氯和苯甲酰二苄基羟胺等亲电试剂的直接反应则未被观测到，说明

叠氮化合物与炔铜的[3+2]环加成的反应活性更高。

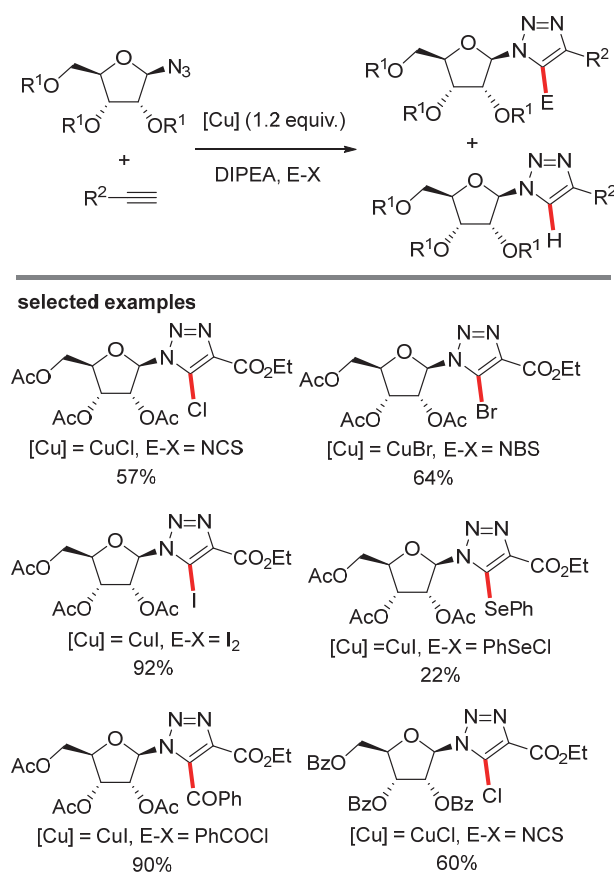


图8 捕捉CuAAC反应中间体合成三氮唑核苷类化合物
Figure 8 Synthesis of triazolyl-nucleosides via trapping the CuAAC intermediates

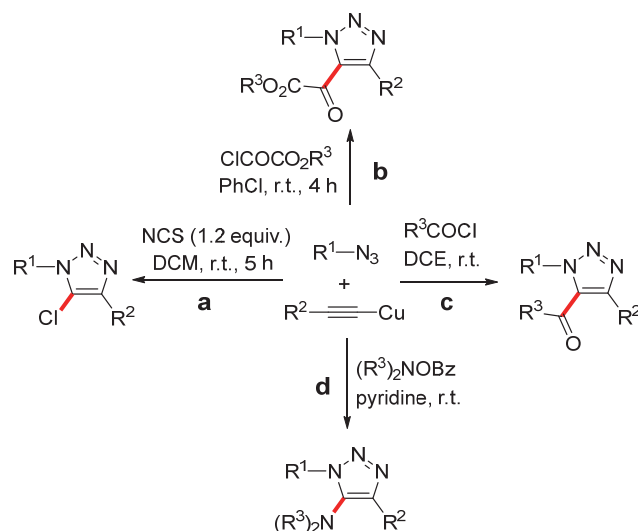


图9 捕捉有机叠氮-炔铜反应的CuAAC反应中间体
Figure 9 Trapping the CuAAC intermediates from azides and 1-copper(I) alkynes

Årstad课题组^[16]基于对CuAAC反应中有机亚铜中间体的捕捉策略，成功构建了¹²⁵I标记的系列分子探针(图10)。在化学计量CuCl₂作用下，炔烃、叠氮化物与碘

[^{125}I]化钠顺利反应生成 5 位 ^{125}I 标记的三氮唑化合物. 该反应体系对生物连接基团、荧光染料及一些生物分子均具有良好的兼容性. 初步生物实验评估表明, 这一类 [^{125}I]碘-1,2,3-三氮唑化合物可在体内发生去碘化反应, 既能作为小分子探针用于生物医学成像, 也可作为抗体偶联物.

2.3 捕捉三氮唑亚铜中间体的催化反应

早期采用高活性亲电试剂捕捉 CuAAC 反应中的有机亚铜中间体, 都需要使用化学计量的铜(I)盐以及过量的亲电试剂, 这主要是因为有机亚铜中间体过于活泼, 容易发生质子化得到 CuAAC 反应产物, 而无法进行后续的串联反应. 化学计量的铜(I)盐以及过量的亲电试剂也给反应后处理带来了问题. 因此, 通过合理的底物以及反应设计, 使用催化量的铜(I)盐, 来实现捕捉过程的

催化循环, 具有重要意义, 也吸引了许多研究小组的兴趣.

2010 年, 吴永明和龚跃法等^[17]报道了铜催化 *N*-(2-卤代芳基)炔亚胺与叠氮化钠的串联[3+2]环加成反应/分子内 C—N 偶联反应(图 11). 在反应条件优化过程中, 作者发现在没有铜催化剂的条件下仅有[3+2]环加成产物生成, 当加入 10 mol% CuI 作为催化剂和 20 mol% *L*-脯氨酸作为配体时 C—N 偶联反应才可以顺利进行^[18]. 底物普适性研究结果表明, 该体系对各类取代的炔亚胺底物均可以很好适用, 以中等到优秀的产率得到三氮唑稠合三氟甲基取代喹啉骨架的三环化合物. 需要指出的是, *L*-脯氨酸配体对生成并环产物不可或缺. 在没有配体存在下, 仅得到三氮唑副产物. 作者并未对这一反应的机理加以分析.

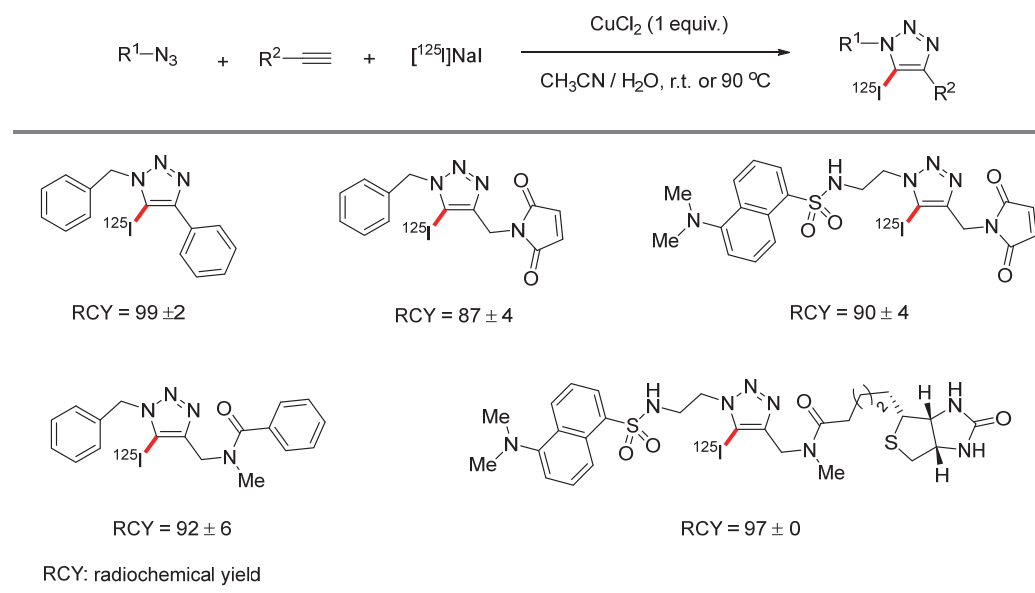


图 10 ^{125}I 捕捉 CuAAC 反应中间体

Figure 10 Trapping the CuAAC intermediates with an ^{125}I electrophile

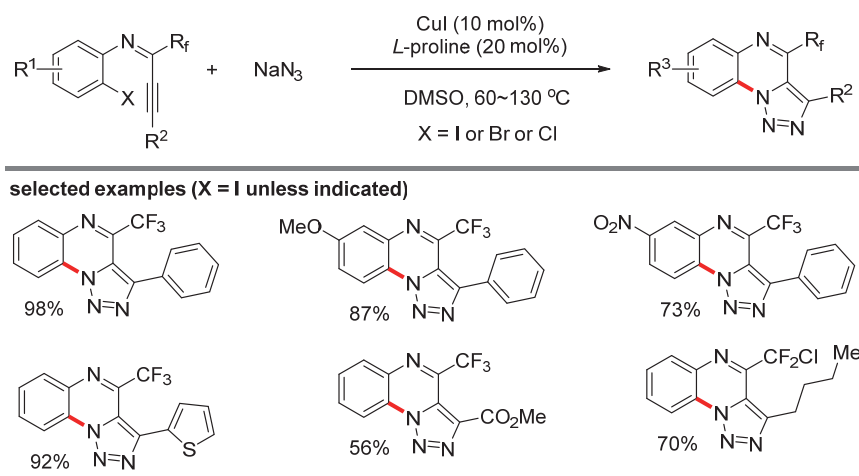


图 11 铜催化[3+2]/C—N 偶联构建三氮唑并喹啉

Figure 11 Synthesis of [1,2,3]triazolo[1,5-a]quinoxalines via Cu(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition/Ullmann C—N coupling

2012年, 我们课题组^[19]报道了类似反应, *N*-(邻卤代芳基)内炔丙酰胺类化合物与叠氮化钠在 CuI 催化下, 发生叠氮-炔[3+2]环加成/Ullmann C—N 偶联串联反应, 从而高效构建三氮唑并喹啉酮类化合物(图 12). 反应只需要使用 10 mol% CuI 作为催化剂, 不需要外加配体和碱, 在 90~120 °C 下可以顺利进行. 值得注意的是, 在反应中能观测到质子化的三氮唑副产物生成, 并且所生成的三氮唑副产物在同样的反应条件下不能实现后续的 Ullmann C—N 偶联反应. 这表明反应很有可能是通过叠氮化钠与取代的内炔丙酰胺类化合物[3+2]环加成反应生成氮-铜(I)中间体, 随后该中间体与分子内芳基 C—X 键发生氧化加成及还原消除实现 C—N 偶联反应, 完成稠杂环化合物构建.

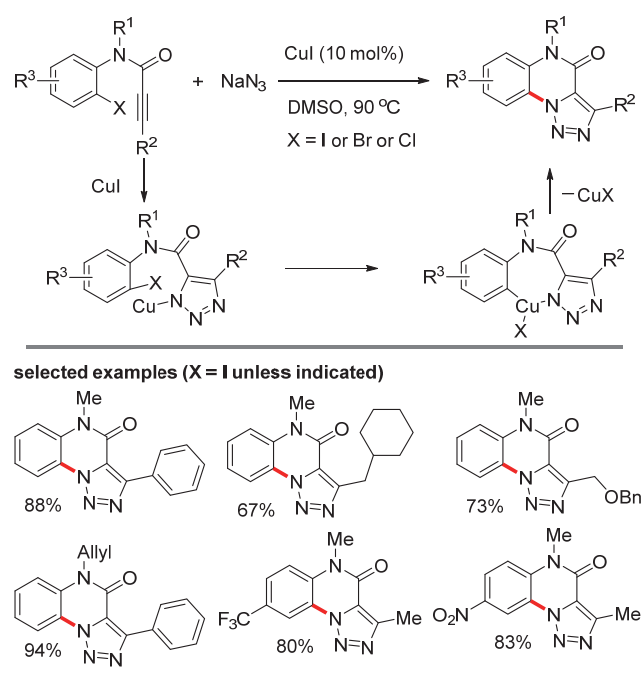


图 12 铜催化[3+2]/C—N 偶联构建三氮唑并喹啉酮

Figure 12 Synthesis of triazolo-[1,5-a]quinoxalin-4(5H)-ones via Cu(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition/Ullmann C—N coupling process

2013年, Van der Eycken 等^[20]采用类似策略, 通过铜(I)催化 *N*-(邻溴代芳基)内炔丙酰胺类化合物与叠氮化钠的环加成/Ullmann C—N 偶联串联反应, 成功构建了一系列三氮唑稠合苯并二氮杂卓酮类化合物(图 13). 该反应中使用的炔丙酰胺类化合物可以从相应的炔烃、醛和胺在铜催化的条件下偶联得到, 原料来源广泛, 便于产物结构修饰. 需要指出的是, 他们的这一反应中加入了 K_2CO_3 做碱.

同年, Van der Eycken 等^[21]进一步发展了这类反应, 他们从 Ugi 四组分反应(Ugi four-component reaction, Ugi 4-CR)构建内炔丙酰胺中间体, 并通过 CuI 催化的叠氮-内炔丙酰胺[3+2]环加成/Ullmann C—N 偶联串联反应实现了三氮唑并苯并二氮杂卓酮类化合物的多样性构建(图

14). Van der Eycken 等发展的这一串联策略具有原料方便易得、催化剂便宜易得及产物易于结构修饰的优点.

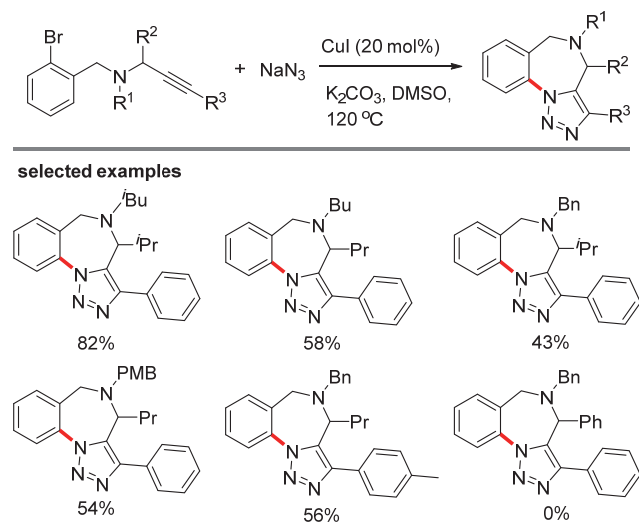


图 13 [3+2]环加成/C—N 偶联构建三氮唑并苯并二氮杂卓酮类化合物

Figure 13 Tandem [3+2] cycloaddition/C—N coupling process for triazolo [1,5-a][1,4]benzodiazepinones

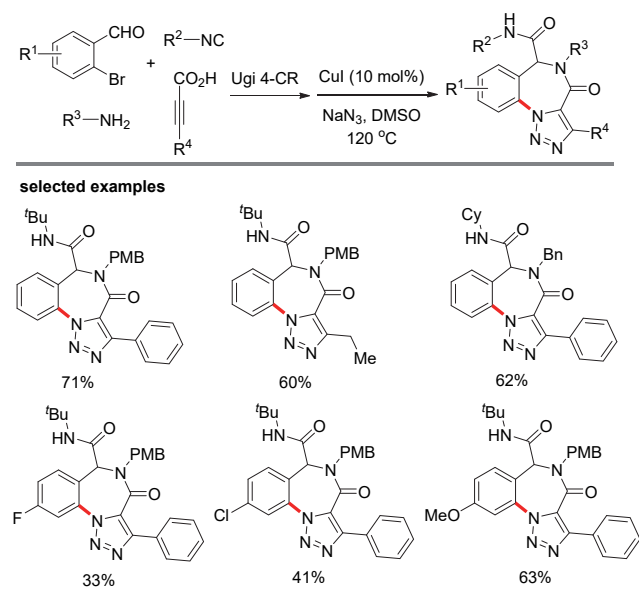


图 14 Ugi 四组分反应联合铜(I)催化反应构建三氮唑并苯并二氮杂卓酮类化合物

Figure 14 Synthesis of triazolo[1,5-a][1,4]benzodiazepinones via Ugi 4-CR and copper-catalyzed reactions

2014年, Swamy 课题组^[22]进一步将这类反应扩展到邻苯磺酰炔胺类化合物, 通过 CuI 催化邻苯磺酰炔胺与叠氮化钠的[3+2]/分子内 Ullmann C—N 偶联串联反应, 构建了一系列结构新颖的三氮唑稠合环内磺酰胺的三环化合物(图 15). 该反应中, 只需要使用 5 mol% 的 CuI 作为催化剂, 在绿色溶剂聚乙二醇(PEG-400)中即可以良好到优秀的收率得到目标分子.

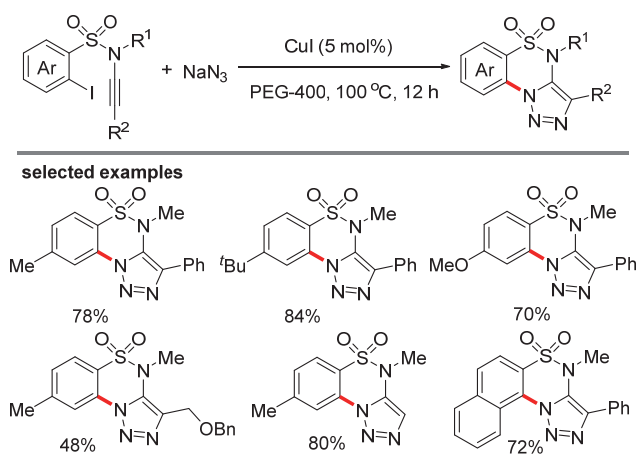


图 15 CuI 催化 [3+2]/C—N 偶联构建三氮唑稠合环磺酰胺
Figure 15 Synthesis of triazolo-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides via Cu(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition/C—N coupling process

2017 年, 我们课题组^[23]进一步研究了邻碘苯胺、醛、异氰化合物和苯丙炔酸类化合物的四组分 Ugi 反应联合叠氮-内炔 [3+2] 反应与 Ullmann C—N 偶联实现了三氮唑并喹啉酮类化合物的多样性构建(图 16). 我们发展的这一策略在构建三氮唑稠合三环化合物方面具有原料方便易得、反应条件温和、催化剂便宜易得及产物易于结构修饰等优点. 通过这一反应, 可以快速高效地构建结构多样化的三氮唑并喹啉酮化合物库.

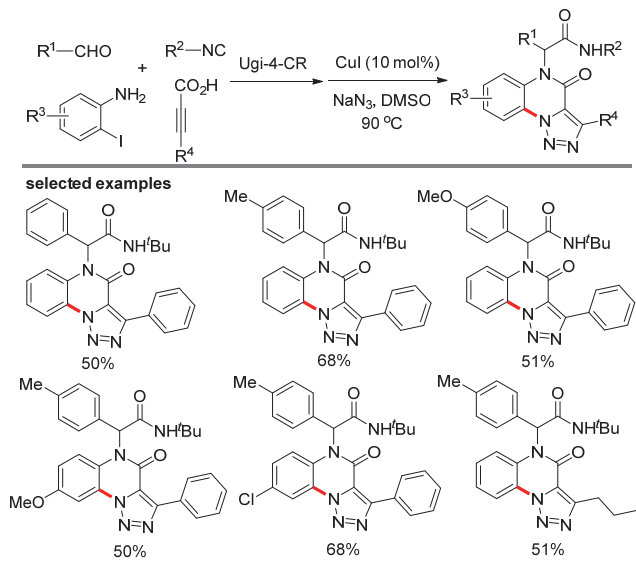


图 16 Ugi 四组分反应联合铜(I)催化反应构建三氮唑并喹啉酮类化合物
Figure 16 Synthesis of triazolo[1,5-a]quinoxalines via Ugi 4-CR and copper(I)-catalyzed reaction

2021 年我们课题组^[24]进一步将上述反应策略拓展到烯基卤化合物衍生的炔丙酰胺类底物(图 17). 研究表明, CuI 催化叠氮化钠与炔丙酰胺类化合物发生 [3+2] 环加成反应生成的氮-铜(I)中间体亦可以高效地被分子

内的烯基碘或者烯基溴捕捉, 顺利发生烯基 C—N 偶联反应, 生成含有环外双键的三氮唑稠合嘧啶衍生物. 该类杂环骨架相比于三氮唑稠合氢化喹啉酮, 更易于进行结构修饰, 方便其生物结构活性关系研究.

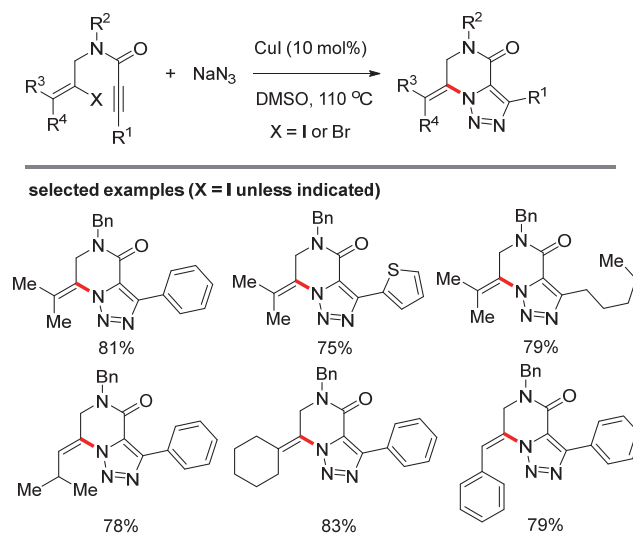


图 17 铜(I)催化 [3+2] 环加成/烯基 C—N 偶联串联环化
Figure 17 Cu(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition/alkenyl C—N coupling tandem reaction

基于我们 2012 年对 CuI 催化 *N*-(邻卤代芳基)内炔丙酰胺类化合物与叠氮化钠的环加成/C—N 偶联串联反应的认识, 我们意识到通过合理的底物设计可以稳定有机亚铜中间体, 有望实现催化量铜(I)盐促进的 [3+2] 环加成反应中有机亚铜中间体的捕捉. 基于这一设想, 同年我们课题组^[25]报道了 CuI 催化的 *N*-(邻碘代芳基)炔丙(酰)胺类化合物与有机叠氮化物的 CuAAC/分子内 C—C 偶联串联反应, 构建了一系列结构新颖的三氮唑稠合喹啉酮或氢化喹啉的三环氮杂环化合物(图 18). 该反应中, 只需要使用 10 mol% 的 CuI 作为催化剂, 在二甲基亚砜(DMSO)中, 室温下就可以进行, 以高收率得到三氮唑并喹啉酮结构. 具体历程如下: 首先, 炔烃与叠氮化物发生 CuAAC 反应生成三氮唑亚铜中间体; 然后三氮唑亚铜中间体与分子内的芳基 C—X 键发生氧化加成; 最后经过还原消除生成最终的并杂环化合物. 控制实验表明质子化的副产物在标准反应条件下并不能转化成目标产物, 说明上述反应经历了 C—X 键对有机亚铜中间体直接捕捉. 这一反应成功的关键在于 CuAAC 反应产生的亚铜中间体可以通过氧化加成, 快速地插入分子内的芳基 C—X 键, 形成较为稳定的环状中间体结构, 从而使环加成反应中的三氮唑亚铜中间体不容易被质子化. 基于这一方法, 我们^[26]构建了由数百个三氮唑稠合喹啉酮或氢化喹啉构成的杂环化合物库, 并筛选出了对 RIOK2 激酶(right open reading frame kinase 2)具有高活性和优异选择性的小分子抑制剂.

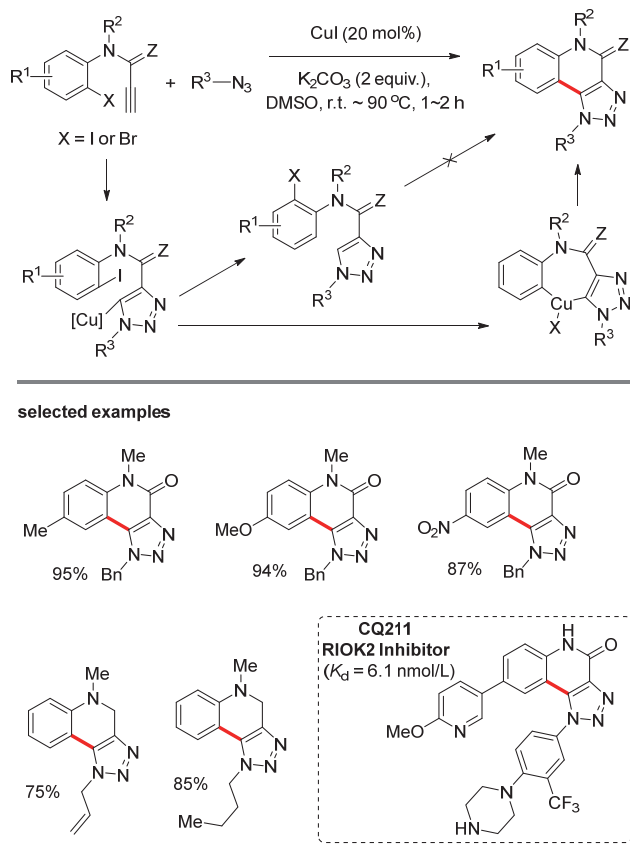


图 18 CuAAC/Ullmann C—C 偶联反应

Figure 18 Copper(I)-catalyzed CuAAC/Ullmann C—C coupling

2018 年, Bag 等^[27]基于我们发展的 CuAAC/分子内 C—C 偶联串联反应策略,合成了一种结构新颖的三氮唑稠合喹啉酮核苷分子 FTQuon(图 19)。作者的研究结果表明这类核苷分子具有独特的光电性质,有望作为 DNA 探针开发。

在我们的这一工作报道后,基于铜(I)催化有机叠氮-端炔[3+2]环加成(CuAAC)/有机亚铜中间体捕捉串联反应研究得到了进一步发展。Swamy 课题组^[28]将叠氮-端炔[3+2]环加成/C—C 偶联串联反应的策略拓展到含有末端炔烃的醚类化合物(图 20)。通过条件优化,作者最终确定 10 mol% CuI 作为催化剂、TMEDA (Tetramethylethylenediamine)作为配体和叔丁醇锂作为碱是最优的催化体系。通过对醚链碳链长度的调控,可以高效合成三氮唑稠合[6,6], [6,7], [6,8]和[6,9]环系的三环骨架分子。

需要注意的是,在类似的构建这类三氮唑稠环反应体系的研究中,所生成的三氮唑质子化中间产物,也可以通过高温条件下铜(I)盐等过渡金属催化的 C—H 芳基化偶联反应来构建稠环结构(图 21)^[29]。例如,2008 年 Ackermann 课题组^[30]实现了铜(I)催化炔烃、叠氮化钠与两种不同卤代烃的四组分连续反应,构建了一系列 5-位芳基取代的三氮唑类化合物。Ackermann 等的这一研究工作并不涉及三氮唑亚铜中间体的捕捉过程,芳基碘与

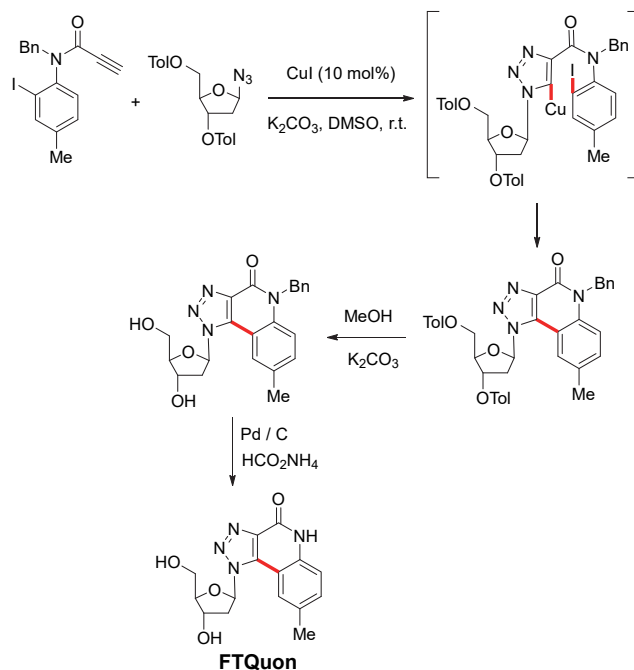


图 19 CuAAC/C—N 偶联构建 FTQuon

Figure 19 Synthesis of FTQuon via CuAAC/C—N coupling process

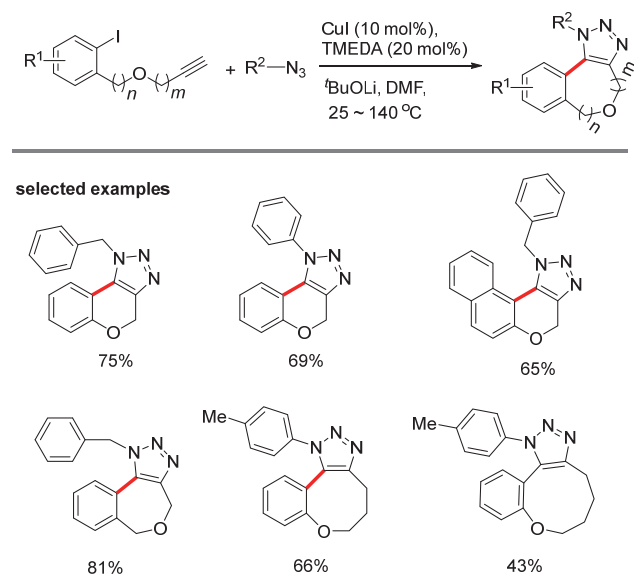


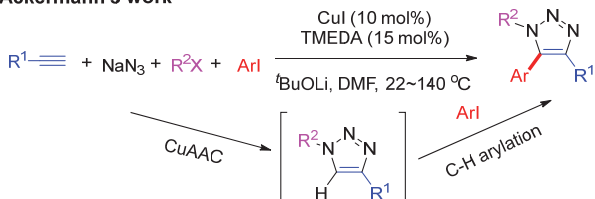
图 20 CuAAC/分子内 C—C 偶联构建三氮唑稠合环醚

Figure 20 Synthesis of fused triazoles via tandem CuAAC/intramolecular C—C coupling

三氮唑的偶联反应由高温条件下铜催化三氮唑 C—H 键的直接芳基化反应实现。基于类似的反应策略, Qian 课题组^[31]在 2013 年研究了铜(I)催化炔烃、2-叠氮基乙酰胺与邻溴取代芳香醛的三组分串联环化反应时,使用二(2-溴苯基)甲酮作为反应底物,可以构建具有挑战性的三氮唑稠合的五环分子骨架。但通过对反应过程的深入分析,作者发现该串联反应同样没有经历类似有机亚铜中间体的分子内直接捕捉过程,亦是先形成了质子化的

三氮唑产物, 然后在高温下通过铜(I)催化的三氮唑与芳基溴的芳基化反应完成最后一根 C—C 键构筑。

(a) Ackermann's work



(b) Qian's work

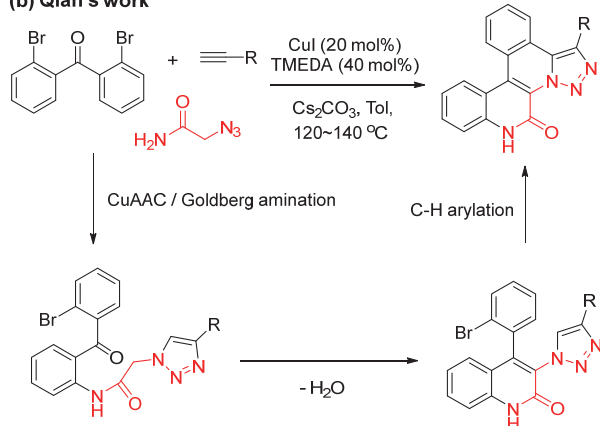


图 21 CuAAC/芳基化偶联反应
Figure 21 CuAAC/direct arylation

同年, Kumar 等^[32]研究了铜催化双溴代咪唑并[1,2-*a*]吡啶、炔烃与叠氮化钠的三组分反应, 合成了一系列三氮唑稠环化合物(图 22)。同样, 该串联反应过程中的有机亚铜中间体被质子化, 导致有机亚铜中间体捕捉过程并未发生。具体的反应历程如下: 铜催化叠氮化钠与炔烃[3+2]环加成生成三氮唑, 然后三氮唑化合物与双溴代咪唑并[1,2-*a*]吡啶进行连续的 C—N 偶联与 C—C 偶联生成最终三氮唑稠环化合物。

2015 年, 文石军等^[33]研究了环状二芳基碘鎓盐、叠氮化钠与炔烃的三组分串联反应(图 23)。该反应经历了如下反应历程: 铜(I)催化叠氮化钠与环状二芳基碘鎓盐反应生成芳基叠氮化合物; 芳基叠氮化合物与末端炔烃发生 CuAAC 反应生成三氮唑亚铜中间体; 这一中间体被分子内芳基 C—I 键捕捉, 经过 C—C 偶联反应得到三氮唑稠合的多环化合物。无论是对称还是非对称的环状二芳基碘鎓盐, 均能顺利发生上述串联反应, 以良好的产率得到目标杂环化合物。

酰卤等高活性的亲电试剂经常被用于捕捉亚铜中间体, 但常常需要使用化学计量的铜试剂。2019 年, Lautens 等^[34]采用催化量 CuI (20 mol%), 实现了酰氯分子内捕捉 CuAAC 反应中的三氮唑亚铜中间体, 构建三氮唑并四氢吡啶酮化合物的方法(图 24)。Lautens 等的催化体系具有反应条件简单及底物官能团兼容性好的特点。

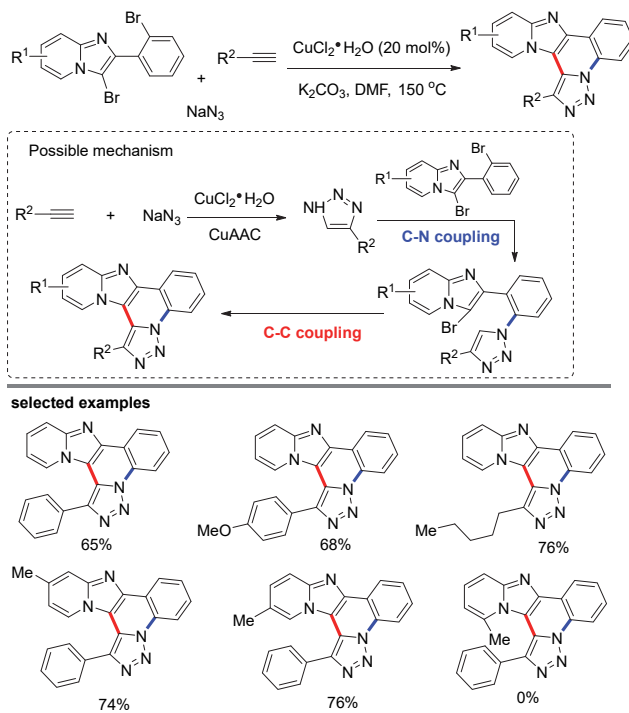


图 22 CuAAC/C—N 偶联/分子内芳基化反应
Figure 22 Tandem CuAAC/C—N coupling/intramolecular arylation

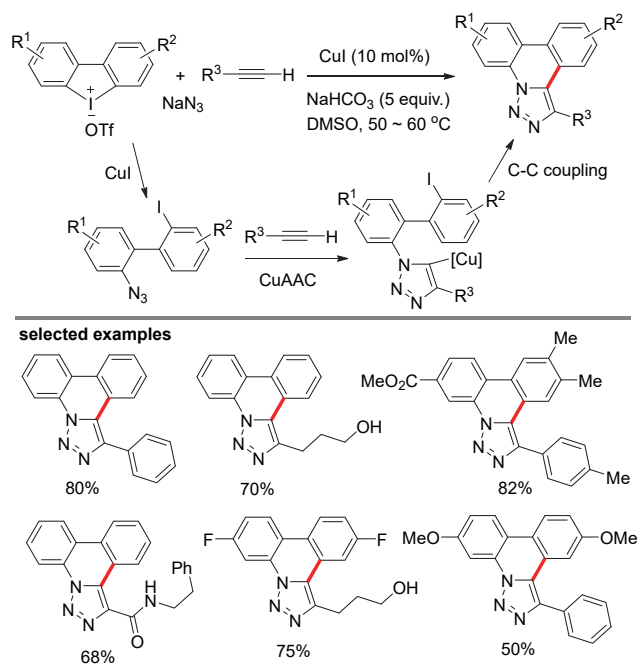


图 23 环状二芳基碘鎓盐、叠氮化钠与炔烃的三组分串联反应
Figure 23 Cascade reaction of cyclic diaryliodoniums, sodium azide, and alkynes

相比较于分子内的捕捉, 分子间捕捉有机亚铜中间体更具有挑战性。主要是因为分子间反应速度更慢, 高活性的有机亚铜中间体更倾向于发生质子化而不是被亲电试剂捕捉。因此, 对于反应体系的要求更高。

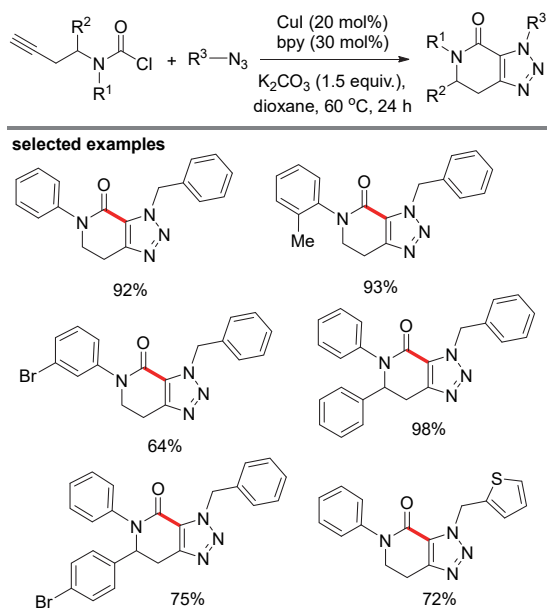


图 24 CuAAC/分子内酰基化反应
Figure 24 CuAAC/intramolecular acylation

2015 年, 徐政虎课题组^[35]深入研究了具有挑战性的叠氮化合物、炔烃及芳基卤代物三组分反应(图 25). 使用芳基卤化物分子间捕捉亚铜中间体, 构建 5-芳基三氮唑. 但即使在化学计量铜(I)盐作用下, 分子间捕捉反应也难以进行. 最终他们使用 CuCl 和钯试剂, 采用接力转金属化策略, 实现了这一过程. 该反应可能的催化循环如下: 首先, 芳基叠氮化合物与末端炔烃在化学计量的 CuCl 促进下发生 CuAAC 反应生成三氮唑亚铜中间体; 随后, 三氮唑亚铜中间体与芳基卤化物钯中间体进行转金属化进而发生还原消除反应得到 5 位芳基取代的三氮唑化合物. 徐政虎等的这一研究工作具有很大挑战性, 为确保反应的顺利进行, 需要有效克服三氮唑亚铜

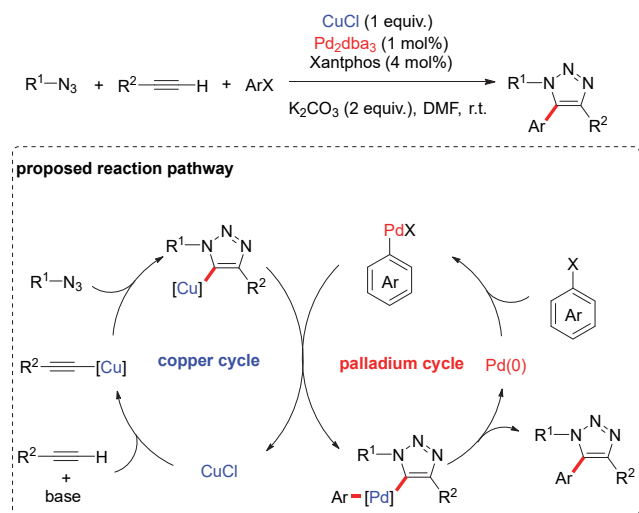


图 25 叠氮化合物、炔烃及芳基卤代物三组分 Cu/Pd 接力转金属化反应
Figure 25 Three-component click reaction of azide, alkyne and aryl halide via Cu/Pd transmetalation relay catalysis

中间体质子化及炔铜与钯催化剂直接转金属化等副反应的发生.

同年, 王剑波等^[36a]报道了以磺胺捕捉 CuAAC 反应中的三氮唑亚铜中间体的三组分串联反应(图 26a). 该反应的具体反应历程如下: 首先, CuI 催化炔烃与叠氮进行 CuAAC 反应, 生成关键的三氮唑亚铜中间体; 然后, 三氮唑亚铜中间体与磺胺和碱原位生成的重氮化合物反应得到卡宾铜中间体; 最后卡宾铜中间体经过迁移插入及质子解反应转化成三取代三氮唑化合物. 该策略中使用的磺胺化合物可以方便地由磺酰肼与相应的醛反应得到, 有助于三氮唑类化合物的多样性构建. 随后, 该课题组^[36b]研究发现上述催化体系同样适用于三氟甲基取代酮衍生的磺胺(图 26b). 需要指出的是反应过程中伴随着 $\beta\text{-F}$ 消除生成相应的 5-二氟烯基取代三氮唑化合物.

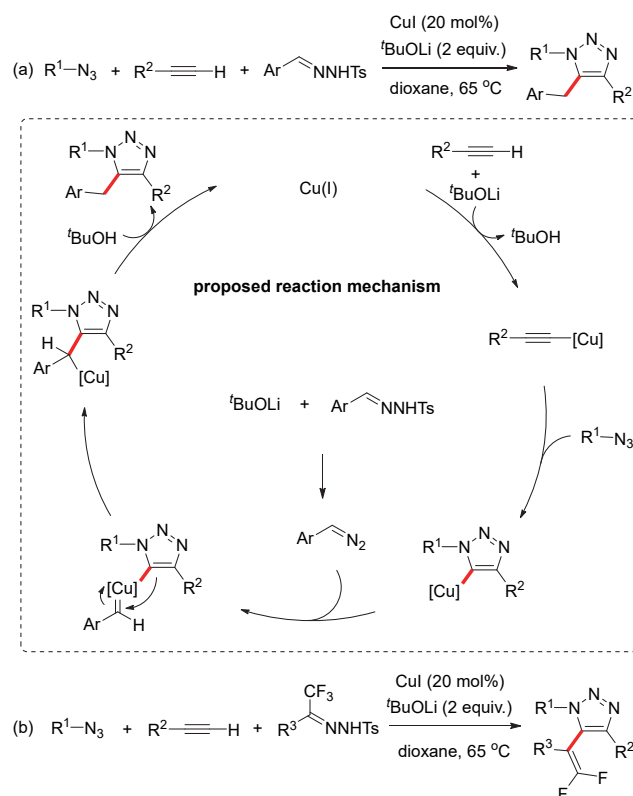
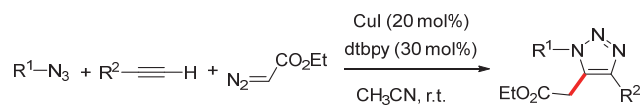


图 26 铜(I)催化叠氮化合物、炔烃及磺胺三组分串联反应
Figure 26 Cu(I)-catalyzed three-component reactions of azides, alkynes and *N*-tosylhydrazones

2021 年, 夏远志等^[37]报道了重氮化合物对 CuAAC 反应中的三氮唑亚铜中间体的捕捉(图 27). 经过一系列条件优化, 作者最终确定了 CuI 和联吡啶配体作为催化体系, 在该反应体系下 CuAAC 反应活性高于重氮化合物参与的一些副反应, 从而保证了三氮唑亚铜中间体的捕捉反应的顺利进行.

2016 年, 徐政虎课题组^[38]报道了铜(I)催化叠氮化合物、末端炔烃及炔溴化物的三组分串联反应(图 28). 该反应以 CuCl 为催化剂和 $t\text{BuOLi}$ 作为碱, 在室温条件

下即可发生 CuAAC 反应及三氮唑亚铜中间体与炔溴的交叉偶联反应, 具有良好的产率及优秀的选择性, 为 5-位炔基取代的三氮唑类化合物的多样性构建提供了高效途径。



selected examples

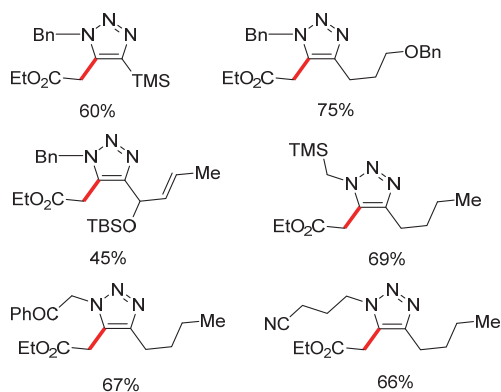
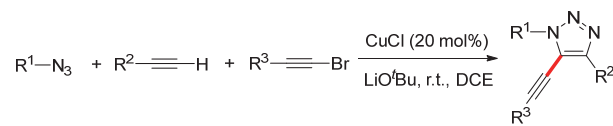


图 27 铜(I)催化叠氮化合物、炔烃及重氮化合物三组分串联反应
Figure 27 Cu(I)-catalyzed three-component reaction of azides, alkynes and diazo compounds



selected examples

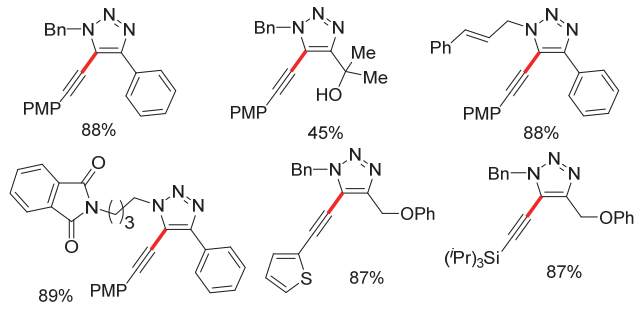


图 28 炔基溴化合物捕捉 CuAAC 反应中间体
Figure 28 Trapping the CuAAC intermediates with bromoalkynes

2016 年, 陈万芝等^[39a]研究发现 2*H*-氮杂丙烯腈也可以作为亲电试剂用于 CuAAC 反应中的三氮唑亚铜中间体的捕捉反应, 在 10 mol% CuI 作为催化剂的条件下即可顺利得到一系列 5 位炔基官能化的三氮唑化合物(图 29)。2018 年, 该课题组^[39b]进一步探索了使用炔丙醇碳酸酯捕捉 CuAAC 反应中的三氮唑亚铜中间体的可行性(图 29)。经过一系列条件筛选, 作者发现 CuAAC 反应中的三氮唑亚铜中间体的质子化反应速率明显高于联烯基化反应, 故而在催化量铜催化剂的条件下仅有痕量目标产物生成, 为保证联烯基化反应的顺利进行需要使用化学计量的铜催化剂。

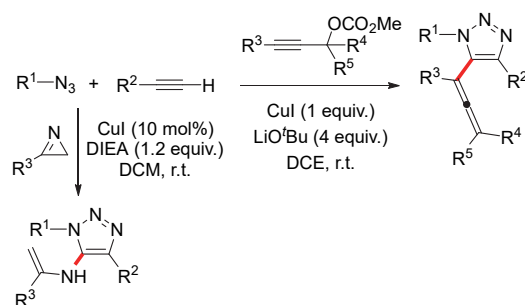


图 29 2*H*-氮杂丙烯腈与炔丙醇碳酸酯捕捉 CuAAC 反应中间体
Figure 29 Trapping CuAAC intermediates with 2*H*-azirine and propargylic carbonates

由于三氟甲基(CF₃)具有强吸电子性、亲脂性和稳定的 C—F 键等特性, 将其引入到有机化合物中能够显著改变化合物的酸性、偶极距、极性、亲脂性以及其化学和代谢稳定性, 因此含三氟甲基的杂环化合物的构建已在医药、农药和材料等领域引起广泛关注。2017 年, Tsui 课题组^[40]研究发现, CuAAC 反应中的三氮唑亚铜中间体可以被三氟甲基试剂捕捉, 为 5 位三氟甲基取代三氮唑化合物的构建提供了高效合成方法(图 30)。作者推测该反应可能经历了三价铜中间体: 碳酸银将三氟甲基负离子氧化成三氟甲基正离子, 然后三氮唑亚铜中间体被三氟甲基正离子氧化成三价铜中间体; 最后三价铜中间体经过还原消除得到目标化合物。

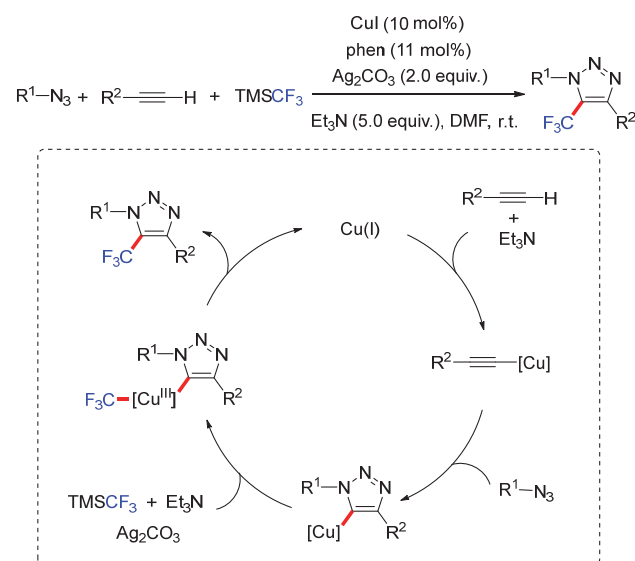


图 30 TMSCF₃捕捉 CuAAC 反应中间体
Figure 30 Trapping the CuAAC intermediates with TMSCF₃

采用高活性的酰卤或 TMSCF₃ 等作为亲电试剂捕捉 CuAAC 反应中间体取得了一系列进展, 但采用三氟乙酸酐作为亲电试剂捕捉时, 反应却发生了变化。2017 年, 翁志强等^[41]研究发现在三氟乙酸酐存在下进行 CuAAC 反应, 并未得到 5-位三氟乙酰化的三氮唑, 而是通过连续转化生成三氟甲基取代 1,2,4-三嗪酮类化合物(图 31)。作者推测可能的反应历程为: 三氮唑亚铜中

间体与三氟乙酸酐反应生成不稳定的三氟乙酰化三氮唑亚铜中间体; 随后开环生成烯酮亚胺并被三氟乙酸根亲核进攻得到烯胺中间体, 再通过连续亲核加成及消除生成目标产物。

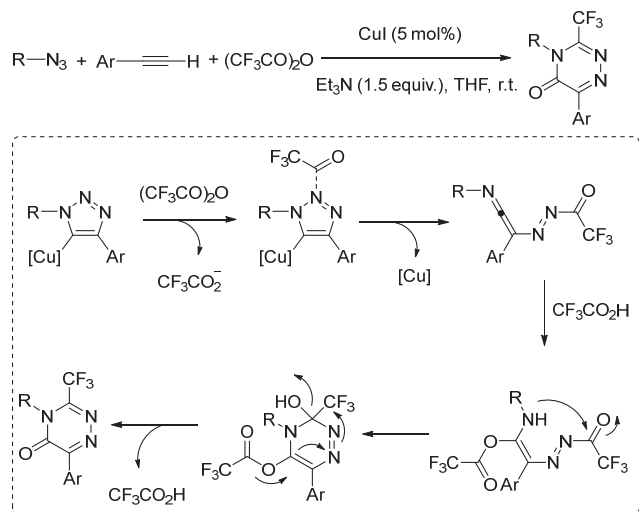


图 31 TFAA 促进的 CuAAC 反应

Figure 31 TFAA promoted CuAAC reaction

5 号位杂原子官能化的 1,4,5-三取代三氮唑化合物不仅广泛存在于具有生物活性的天然产物及药物分子中, 在生物体内同样发挥着极其重要的作用, 所以此类化合物的合成一直以来都是化学家们关注的热点。2016 年, 徐政虎等^[42]采取“搭积木”的方式, 将叠氮化合物、炔烃及硫代磺酸酯或苯甲酰二苄基羟胺等亲电试剂三个组分快速组装成 5 号位杂原子官能团化的 1,4,5-三取代三氮唑化合物(图 32)。该反应具有条件温和、官能团兼容性高、底物范围广等特点。

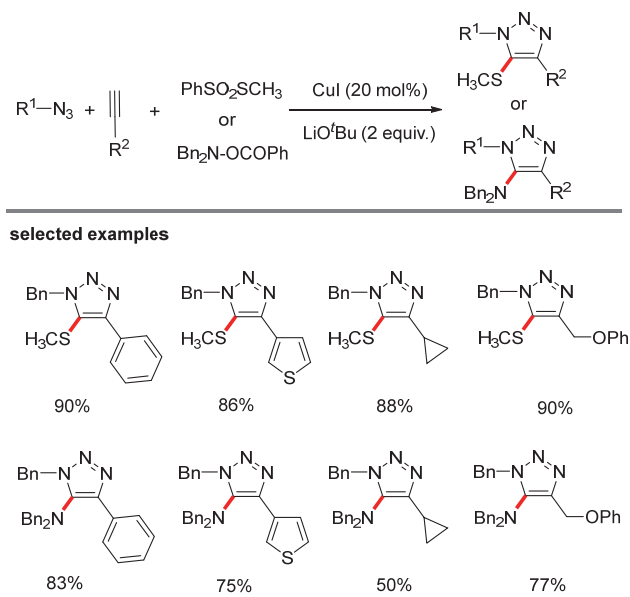


图 32 N/S 亲电试剂捕捉 CuAAC 反应中间体

Figure 32 Trapping the CuAAC intermediates with N/S electrophiles

2020 年, 徐政虎课题组^[43]进一步将上述策略应用到分子内反应, 构建了一系列具有环状硫醚结构并三氮唑的双环化合物(图 33)。相比于该课题组之前报道的分子间反应, 该分子内反应具有更高的反应活性及选择性, 碘化亚铜的用量可以降低到 10 mol%。通过底物调控, 所形成的硫杂环系的大小可以在 5~7 之间随意切换。

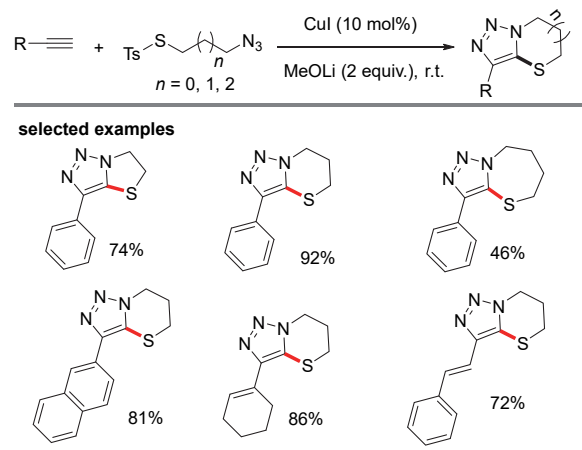


图 33 CuAAC 串联分子内 C-S 偶联反应

Figure 33 Tandem CuAAC/intramolecular C-S coupling reaction

最近, Reddy 等^[44]在徐政虎课题组的研究工作基础上设计合成了一类含有炔丙基片段的硫代磺酸酯化合物并研究了其与叠氮化合物的 CuAAC 反应(图 34)。在碘化亚铜作为催化剂和菲咯啉作为配体的条件下, 上述反应即可在温和的条件下顺利发生分子内硫代磺酸酯对三氮唑亚铜中间体的捕捉反应, 以良好到优秀的收率得到一系列三氮唑并硫代八元环的化合物。

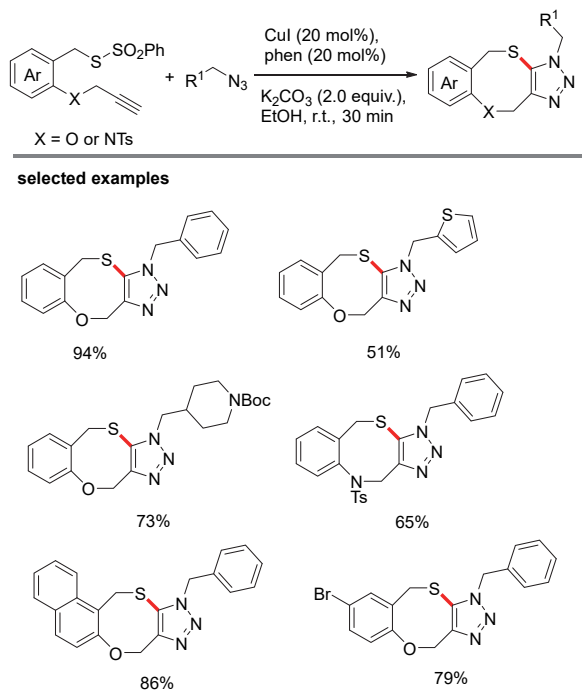


图 34 CuAAC 反应串联分子内 C-S 偶联反应

Figure 34 Tandem CuAAC/intramolecular C-S coupling reaction

有机锡化合物在新化学键的构建及高度复杂天然化合物的合成领域扮演了重要的角色. 2017 年, 徐政虎等^[45]的研究表明, CuAAC 反应生成的三氮唑亚铜中间体亦可以被锡试剂捕捉, 生成 5 号位锡基取代的三氮唑化合物(图 35). 徐政虎等还进一步研究了 C—Sn 键的转化, 从 5 号位锡基取代的三氮唑化合物出发, 可以高效得到 5 号位被三氟甲基、硫三氟甲基、芳基和卤素等官能化的三氮唑化合物.

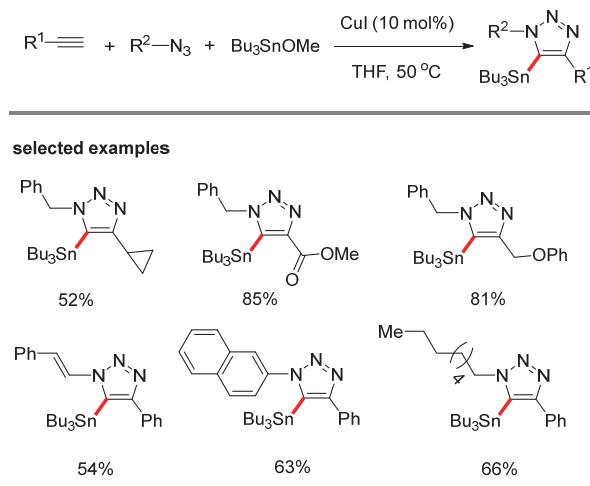


图 35 CuAAC 反应串联 C—Sn 偶联反应
Figure 35 Tandem CuAAC/C—Sn coupling reaction

2.4 通过氧化偶联捕捉三氮唑亚铜中间体

对于 CuAAC 反应中产生的有机亚铜中间体, 除了通过高活性的亲电试剂进行直接捕捉之外, 在外加氧化剂作用下, 也可以通过氧化偶联的方式实现串联反应.

2007 年, 陈保华等^[46]研究了基于 CuAAC 反应与炔烃偶联的一锅串联反应(图 36). 该反应以芳基硼酸、叠氮化钠与末端炔烃为原料, 合成了一系列 5 位炔基取代的三氮唑类化合物. 反应的具体历程如下: 首先, 芳基硼酸与 NaN₃ 在铜试剂作用下通过 Chan-Lam 偶联反应原位生成芳基叠氮化物, 再与端炔发生 CuAAC 反应

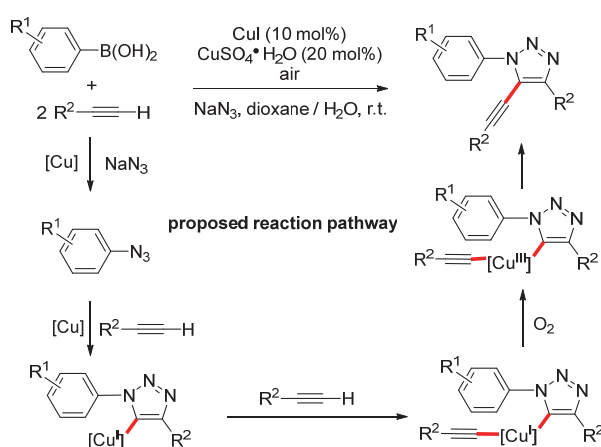


图 36 CuAAC 反应串联 C—C 氧化偶联
Figure 36 Tandem CuAAC/C—C oxidative coupling

得到三氮唑亚铜中间体; 在氧气氛围下, 三氮唑亚铜中间体与另一分子的末端炔烃发生氧化反应得到三价铜中间体; 最后三价铜中间体发生还原消除反应生成 5 位炔基取代的三氮唑类化合物.

2012 年, Alonso 等^[47]报道了上述类似转化(图 37). 活泼卤代炔、叠氮化钠与两分子末端炔烃在 1 mol% 的氧化亚铜作为催化剂, 空气作为氧化剂的条件下, 可以顺利进行 CuAAC 反应及后续三氮唑亚铜中间体与端炔的氧化偶联生成 5-炔基三氮唑类化合物.

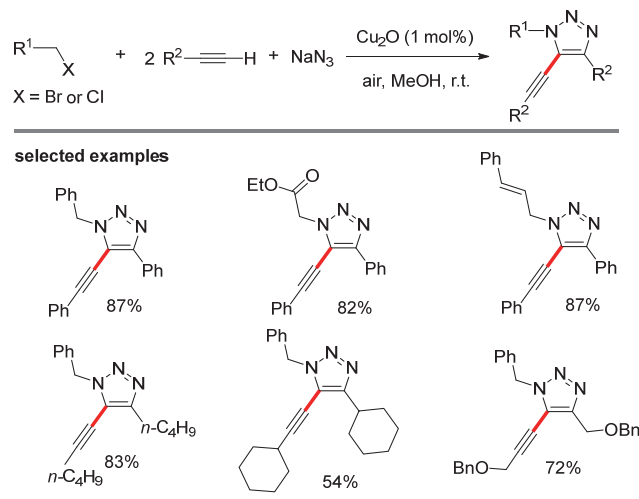


图 37 CuAAC/C—C 氧化偶联合成 5-炔基取代三氮唑
Figure 37 Synthesis of 5-alkynyl 1,2,3-triazoles via CuAAC/C—C oxidative coupling

含磷化合物普遍存在于生物体内, 而且在合成化学、医药研发和农业生产等领域都起着非常重要的作用, 因此含磷化合物的构建具有重要的学术及实际应用价值. 2013 年, 张贵生课题组^[48]探索了铜(I)催化炔烃、叠氮化合物与亚磷酸酯的三组分串联反应(图 38). 在空气存在的条件下, 三氮唑亚铜中间体被亚磷酸酯捕捉, 以良好的产率得到 5-位磷酸酯取代的三氮唑化合物.

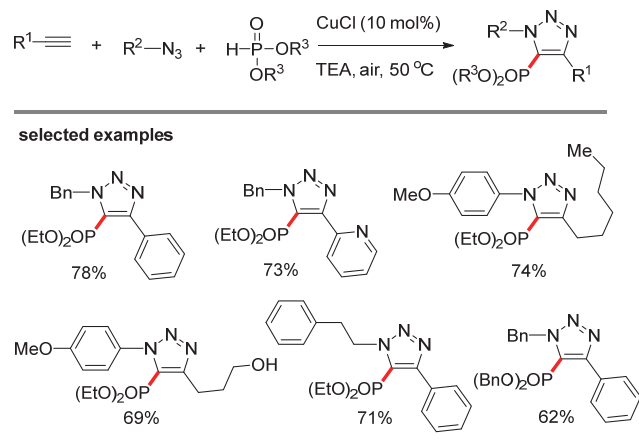


图 38 CuAAC 反应串联 C—P 氧化偶联
Figure 38 Tandem CuAAC/C—P oxidative coupling

2013 年, 张贵生等^[49]进一步系统研究了氧化条件下的串联 CuAAC 反应(图 39), 通过碱及反应温度的调控, 实现了三氮唑亚铜中间体不同转化途径的控制: 当使用乙醇钠做碱及反应温度为 0 °C 时, 三氮唑亚铜中间体会发生自偶联, 生成双向三氮唑杂环化合物; 在较高的反应温度及使用氢氧化钾做碱的条件下, 三氮唑亚铜中间体倾向于与另一分子的炔烃发生偶联, 生成 5 位炔基取代的三氮唑类化合物。

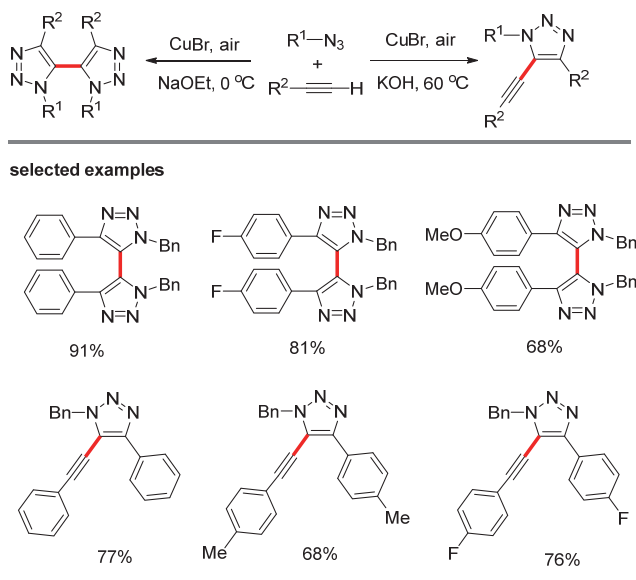


图 39 三氮唑亚铜中间体的可控转化

Figure 39 Controllable transformations of triazolyl-copper(I) intermediate

2014 年, 孙仲铭课题组^[50]报道了一种基于 CuAAC 反应联合分子内氧化 C—N 偶联的策略构建三氮唑啉类化合物的方法(图 40). 该反应的历程如下: 叠氮化合物与端炔 CuAAC 反应生成三氮唑亚铜中间体; 在空气作为氧化剂的条件下, 三氮唑亚铜中间体被分子的酰胺亲电捕捉发生偶联反应, 形成 C—N 键. 该反应具有很高的催化效率, 在室温及空气作氧化剂的条件下, 仅需 10 mol% 的 CuI 即可以较好的产率完成催化循环。

2017 年, Alves 课题组^[51]研究了邻叠氮基苯甲醛、邻苯二胺与炔烃的三组分串联反应, 合成了一系列三氮唑稠合三唑啉类化合物(图 41). 反应的具体历程如下: 首先, 邻叠氮基苯甲醛与邻苯二胺发生脱水缩合得到亚胺; 然后亚胺中的叠氮单元与炔烃在铜催化的条件下发生 CuAAC 反应生成三氮唑亚铜中间体; 最后, 三氮唑亚铜中间体与分子内的氨基发生氧化偶联构建 C—N 键. 值得指出的是, 在 Alves 等的这一研究工作中经历了具有挑战性的十元环金属铜物种。

2017 年, 宋秋玲课题组^[52]实现了一种基于 CuAAC 反应联合分子间氧化 C—N 偶联的策略构建 5 位亚磺酰亚胺官能化三氮唑类化合物的方法(图 42). 该反应的具体

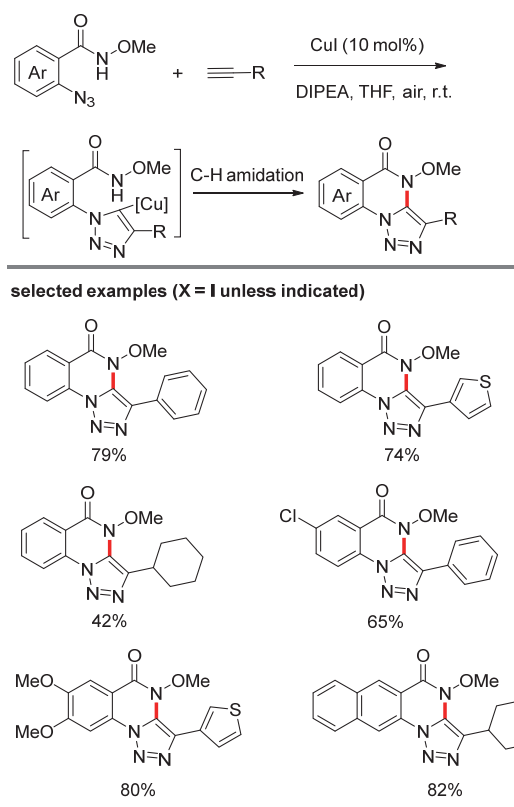


图 40 CuAAC 反应联合分子内 C—H 酰胺化

Figure 40 Tandem CuAAC and intramolecular C—H amidation

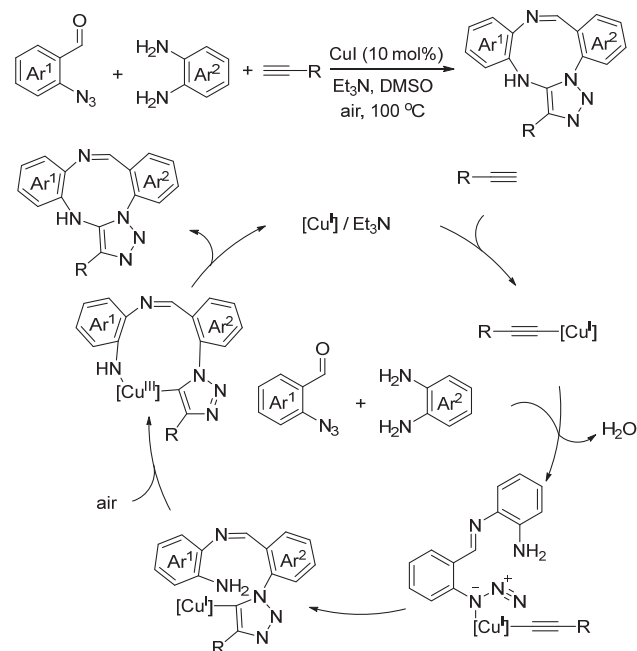


图 41 CuAAC 反应串联分子内 C—N 氧化偶联

Figure 41 Tandem CuAAC/intramolecular C—N oxidative coupling reaction

历程如下: 铜催化芳基叠氮化合物与末端炔烃发生 CuAAC 反应生成三氮唑亚铜中间体; 在空气作为氧化剂的条件下, 三氮唑亚铜中间体与去质子化的亚磺酰亚胺

胺反应生成三价铜物种, 随后三价铜发生还原消除完成 C—N 键的构建. 宋秋玲等的这一研究工作, 有效抑制了三氮唑亚铜中间体的直接质子化以及炔烃氧化偶联等副反应的发生.

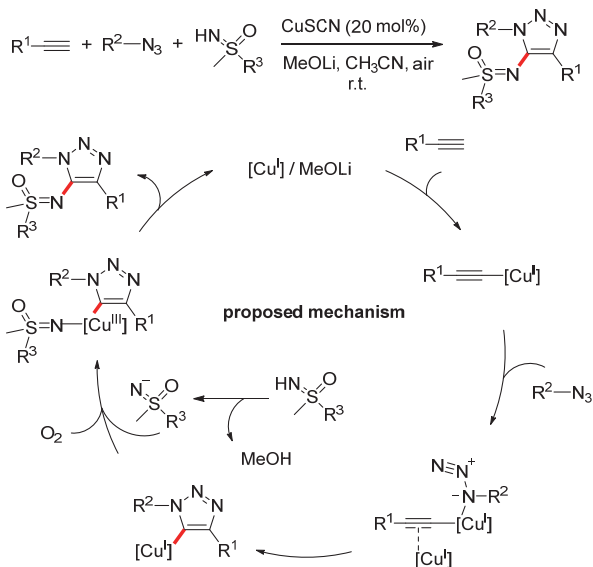


图 42 CuAAC 反应串联分子间 C—N 氧化偶联

Figure 42 Tandem CuAAC/intermolecular C—N oxidative coupling reaction

2018 年, 宋秋玲等^[53]进一步实现了铜催化炔烃、叠氮化合物与硼酸的三组分串联反应(图 43). 在空气氛围下, CuAAC 反应及后续三氮唑亚铜中间体与硼酸的氧化偶联反应在室温条件下即可生成相应的 5-位芳基化的三氮唑类化合物. 该反应体系对卤素、酯基、氰基、烯炔和酰胺等官能团均可以很好地兼容.

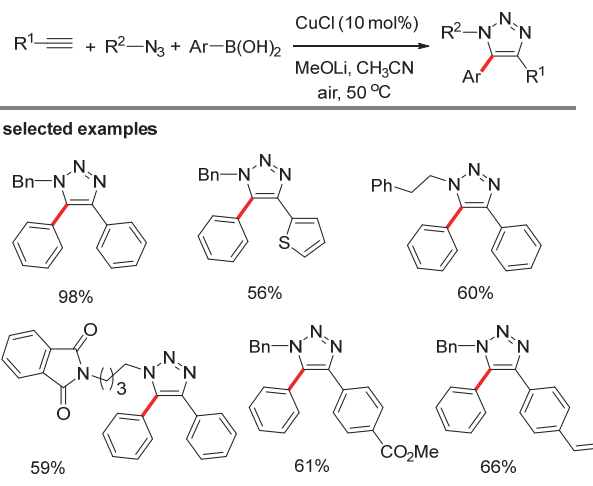


图 43 以芳基硼酸捕捉 CuAAC 反应

Figure 43 Trapping the CuAAC intermediates with arylboronic acids

2020 年, 李亚民课题组^[54]在宋秋玲课题组的研究工作基础上进一步探究了铜催化炔丙酸、叠氮化合物与硼酸的三组分串联反应(图 44). 机理研究表明, 炔丙酸

在该反应体系下首先发生脱羧反应, 进而与叠氮化合物发生 CuAAC 反应产生三氮唑亚铜中间体. 随后, 三氮唑亚铜中间体在氧气氛围下与硼酸/甲醇锂复合物发生转金属化生成三价铜中间体. 最后, 三价铜中间体经历还原消除, 释放出铜催化剂与产物.

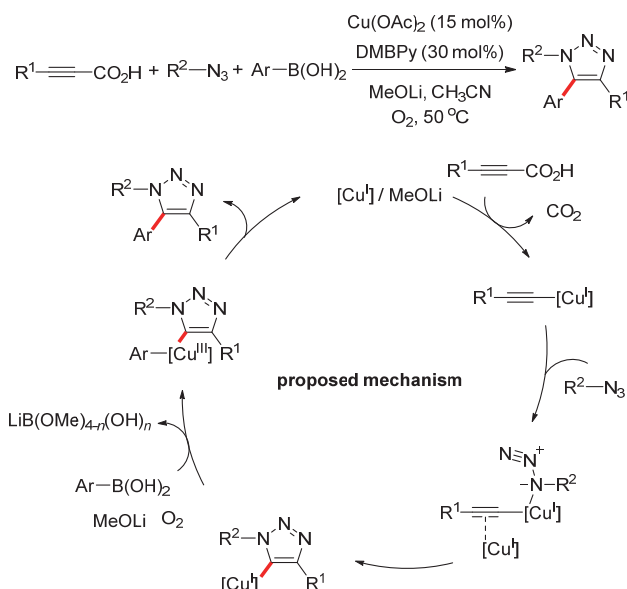


图 44 铜催化炔丙酸、叠氮和芳基硼酸三组分脱羧/环加成/偶联

Figure 44 Copper-catalyzed decarboxylative cycloaddition/coupling of propiolic acids, azides and arylboronic acids

CuAAC 反应中产生的三氮唑亚铜中间体高度活泼, 极易发生质子化得到 1,4-三氮唑产物. 为了抑制质子化途径的发生, 最近 Ortiz 等^[55]提出了整合辅助稳定三氮唑亚铜中间体的策略(图 45). 通过在底物中引入 N—P=O, P=O 和 SO₃H 基团以稳定三氮唑亚铜中间体, 从而降低质子化反应的速率, 实现了叠氮-炔烃-叠氮的三组分偶联反应. 在这项研究工作中, 作者通过密度泛函理论(DFT)计算说明 N—P=O, P=O 和 SO₃H 基团对三氮唑亚铜中间体的稳定性至关重要, 从而最大限度地抑制了质子化反应途径的发生.

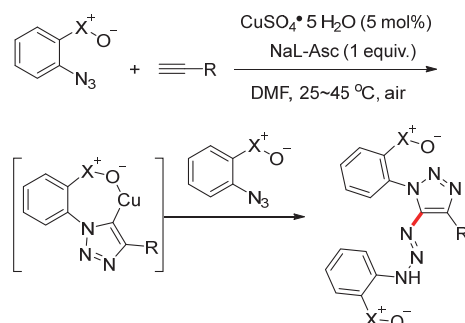


图 45 整合辅助的 CuAAC 反应串联分子间 C—N 氧化偶联

Figure 45 Chelation-assisted tandem CuAAC/intermolecular C—N oxidative coupling reaction

3 捕捉铜(I)催化炔烃-异氰基乙酸酯类化合物[3+2]环加成中的有机亚铜中间体构建吡咯稠合多环化合物

3.1 铜(I)催化炔烃与异氰基乙酸酯类化合物[3+2]环加成反应机理

在杂环化合物家族中,吡咯是最重要的五元杂环母核之一。吡咯衍生物在维持动植物的生命活动中扮演着极其重要的角色,例如含有吡咯环的血红素和叶绿素是动植物生存的必备物质。此外,吡咯衍生物还广泛地存在于生物碱、天然染料和数量庞大的药物分子中。因此,发展吡咯衍生物的简洁、高效及温和的构建策略具有重要的实际应用价值,在合成化学领域及药物合成领域一直备受关注。

2005年,Yamamoto和de Meijere课题组^[56]分别独立地报道了一种铜(I)催化异氰基乙酸酯类化合物与炔烃的[3+2]环加成反应构建多取代吡咯的方法(图46)。具体的反应历程如下:首先,异氰基乙酸酯类化合物去质子化和一价铜催化剂配位生成中间体A;然后中间体A和缺电子炔烃发生[3+2]环加成反应得到亚铜中间体B;中间体B通过质子化以及异构化重排最终得到多取代吡咯产物。

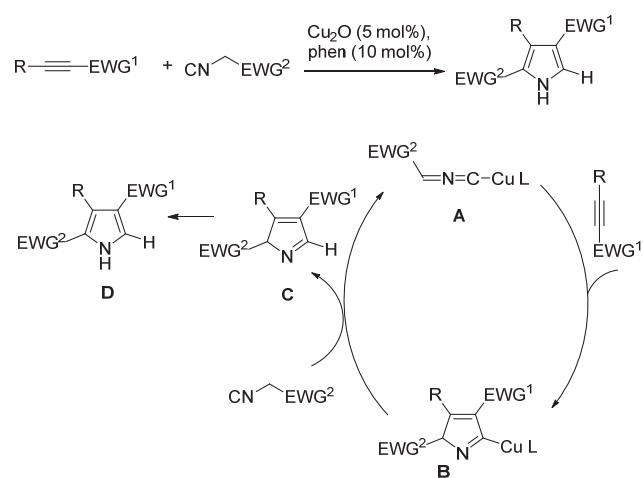


图46 铜(I)催化异氰基乙酸酯类化合物与炔烃[3+2]环加成反应
Figure 46 Copper(I)-catalyzed [3+2] cycloaddition of isocyanides with acetylene

3.2 捕捉炔-异氰基乙酸酯类化合物[3+2]环加成中的有机亚铜中间体

基于各类亲电试剂捕捉CuAAC反应过程中三氮唑亚铜中间体,实现高效串联反应的转化策略取得了很大进展。但是针对异氰基乙酸酯类化合物与缺电子炔烃[3+2]环加成反应中产生的有机亚铜中间体的多样性转化研究相对较少,仅有几例报道。

2011年,我们课题组^[57]研究了CuI催化2-卤代芳基取代的炔酮类化合物与异氰基乙酸酯类化合物的串联[3+2]环加成反应/分子内C—C偶联反应(图47)。研究表明,该串联反应策略对各类取代的炔酮底物可以适用,炔烃链上的硅醚、氨基、烷基和芳基等官能团均可以很好的兼容,在极短的反应时间内(10 min)即可以中等到优秀的产率得到吡咯稠合茚酮骨架的三环化合物。这一反应成功的关键同样是因为有机亚铜中间体可以快速通过分子内氧化加成插入芳基C—X键,从而使有机亚铜中间体不至于被质子化而丧失反应活性。

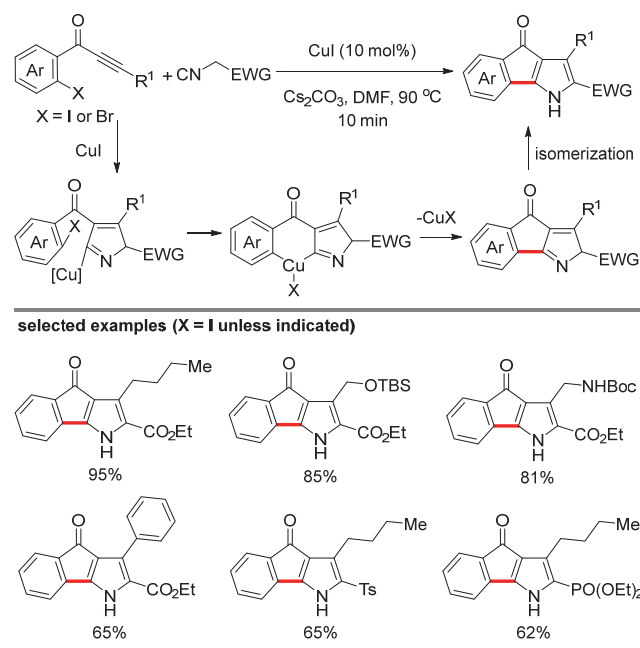


图47 铜(I)催化异氰化合物与邻碘代炔酮化合物串联环化
Figure 47 Copper-catalyzed tandem reactions of isocyanides with 1-(2-iodoaryl)-2-yn-1-ones

相比于2-卤代芳基取代的炔酮类化合物,查尔酮类底物更加方便易得。这一反应也适用于查尔酮类底物。在空气氛围下,[3+2]环加成反应/分子内C—C偶联反应中间体可以顺利发生氧化芳构化生成最终的吡咯稠合茚酮三环化合物(图48)^[58]。

在进一步的研究中,我们发现,N-(2-卤代芳基)炔丙酰胺类化合物与异氰基乙酸酯类化合物同样可以通过CuI催化的[3+2]环加成/分子内C—C偶联串联反应,得到吡咯稠合喹啉酮化合物(图49)^[59]。上述反应效率极高,在10 mol% CuI催化下,仅需在90 °C反应10 min左右即可以中等到良好的产率得到目标杂环化合物。需要注意的是,在这类反应中,N-(2-卤代芳基)炔丙酰胺类底物的氮上必须有保护基。氮上没有保护基时,所得到的亚铜中间体将会通过分子内的快速质子化得到2,3,4-三取代吡咯副产物,而无法实现进一步的分子内偶联得到并环产物。

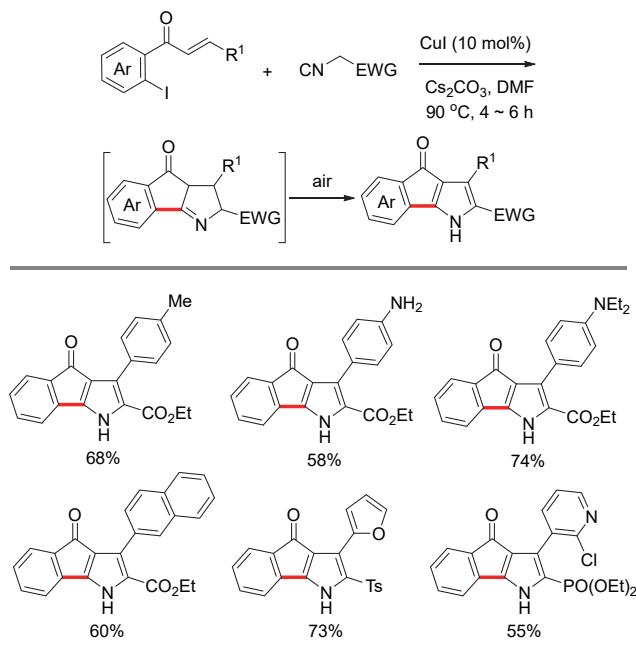


图 48 铜(I)催化异氰化合物与邻卤代烯酮类化合物串联环化
Figure 48 Copper(I)-catalyzed tandem reactions of isocyanides with 1-(2-haloaryl)enones

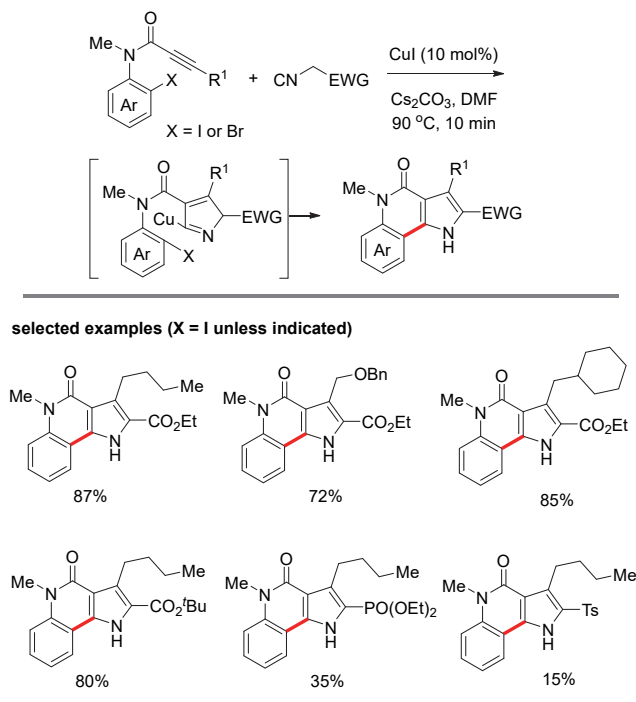
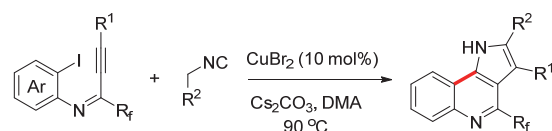


图 49 铜(I)催化异氰化合物与 *N*-(2-卤代芳基)丙炔酰胺类化合物串联环化
Figure 49 Copper(I)-catalyzed tandem reaction of isocyanides with *N*-(2-haloaryl)propiolamides

2014 年, 吴劫课题组^[60]研究了铜催化 *N*-(2-卤代芳基)炔亚胺与异氰基乙酸乙酯类化合物的串联[3+2]环加成反应/分子内 C—C 偶联反应(图 50). 研究表明, 该策略对各类取代的炔亚胺底物可以适用, 在较短的反应时间内(60 min)即可以中等到优秀的产率得到吡咯稠合三氟甲基取代喹啉骨架的三环化合物。



selected example

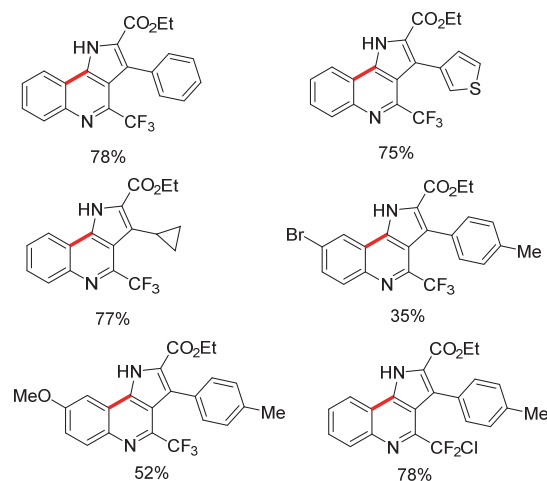
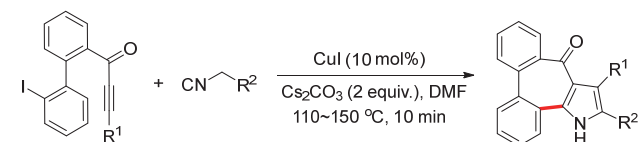


图 50 铜(I)催化异氰化合物与 *N*-(2-碘代芳基)炔亚胺类化合物串联环化
Figure 50 Copper(I)-catalyzed tandem reactions of isocyanides with *N*-(2-iodoaryl)alkynylamines

2021 年, 我们课题组^[61]合成了一类基于碘代联苯骨架的炔酮底物, 并且探索了其于异氰基乙酸乙酯类化合物在 CuI 催化的[3+2]环加成/分子内 C—C 偶联串联反应中的应用(图 51). 实验结果表明, 这类底物中较远的芳基 C—X 键亦可以顺利捕捉[3+2]环加成反应中生成的有机亚铜中间体, 并转化成吡咯稠合七元环的四环骨架分子. 上述转化同样延续了此类反应的高转化效率, 仅需 10 mol% 催化剂, 10 min 底物即可完全转化。



selected example

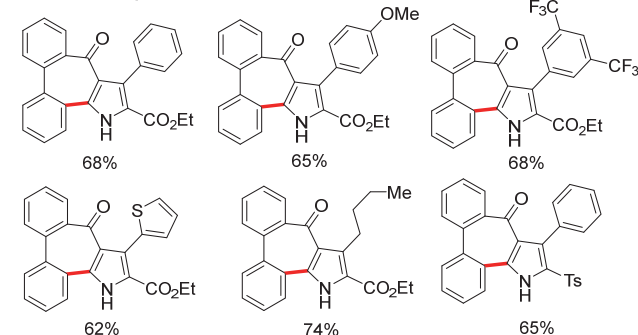


图 51 铜(I)催化异氰化合物与炔酮衍生物串联环化构建吡咯稠合四环骨架分子

Figure 51 Copper(I)-catalyzed tandem annulation of 2-alkynoyl-2'-iodo-1,1'-biphenyls with isocynoacetates for the construction of pyrrole-fused tetracyclic skeletons

4 捕捉 Kinugasa 反应中烯醇亚铜中间体构建多取代 β -内酰胺衍生物

4.1 Kinugasa 反应机理

β -内酰胺结构广泛存在于抗生素、天然产物和具有药理活性的分子中, 因其含有氧和氮等电负性比较强的杂原子, 与很多生物大分子之间具有较强的分子间作用力, 在药物设计中被广泛使用. 因此, 发展 β -内酰胺衍生物简洁、高效及温和的构建策略具有重要意义.

在过去的几十年里, 化学家们发展了多种 β -内酰胺的构建方法, 其中铜盐催化硝酮与炔烃的环加成反应是最为高效的方法之一, 具有催化剂价格低廉、反应条件温和与 100% 原子经济性的优点. 这一反应由 Kinugasa 和 Hashimoto^[62]于 1972 年报道, 现在被称之为 Kinugasa 反应. Kinugasa 反应可能的机理如下(图 52): 首先炔烃在碱存在的条件下与亚铜催化剂形成炔铜中间体 I; 随后硝酮与炔铜发生[3+2]环加成反应得到异噁唑亚铜中间体 II; 异噁唑亚铜中间体 II 稳定性较差, 异构化生成烯醇亚铜中间体 III; 最后烯醇亚铜中间体 III 攫取炔烃中的质子得到目标产物 β -内酰胺同时伴随着铜催化剂的释放(path A). 最近, Himo 和 Hein 课题组^[63]通过控制实验及 DFT 计算发现异噁唑亚铜中间体 II 转化为 β -内酰胺的过程中可能经历了逆[3+2]反应; Kinugasa 反应的立体化学决定于铜(I)催化联烯酮与亚胺的[2+2]环加成反应这一步(path B).

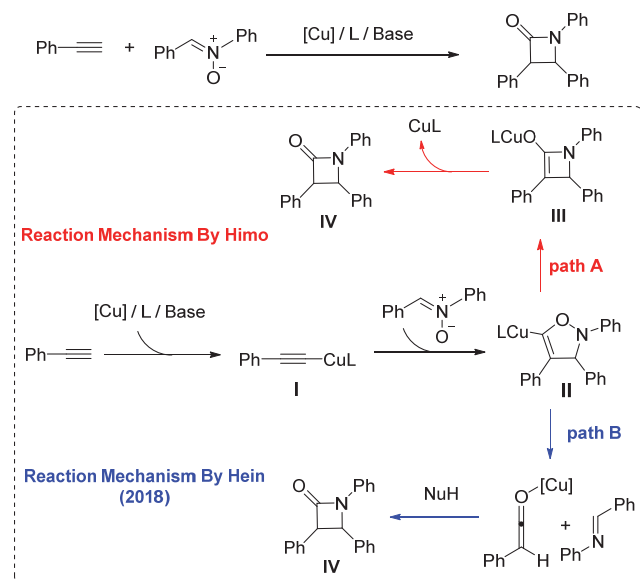


图 52 Kinugasa 反应机理
Figure 52 Proposed mechanism for Kinugasa reaction

4.2 捕捉 Kinugasa 反应中亚铜中间体的反应

基于上述反应机理分析, 不难发现 Kinugasa 催化循环过程中存在烯醇亚铜中间体的产生, 若使用合适的亲电试剂对此中间体进行捕捉则可以避免直接质子化反应途径的发生, 从而实现多取代 β -内酰胺类化合物的构

建. 目前, 通过捕捉 Kinugasa 反应中烯醇亚铜中间体构建多取代 β -内酰胺衍生物的研究尚处于发展阶段, 仅有几例报道.

2003 年, Fu 课题组^[64]在研究不对称分子内 Kinugasa 反应构建手性 β -内酰胺并环骨架分子的过程中发现: 当反应体系中有亲电试剂烯丙基碘存在时, 传统的烯醇亚铜中间体质子化反应路径会被抑制, 转而发生烯醇亚铜中间体被烯丙基碘捕捉的反应, 得到酰胺羰基 α 位烯丙基化的手性 β -内酰胺化合物(图 53). Fu 研究组的这一开创性研究工作为捕捉 Kinugasa 反应中烯醇亚铜中间体构建多取代 β -内酰胺衍生物打开了新篇章.

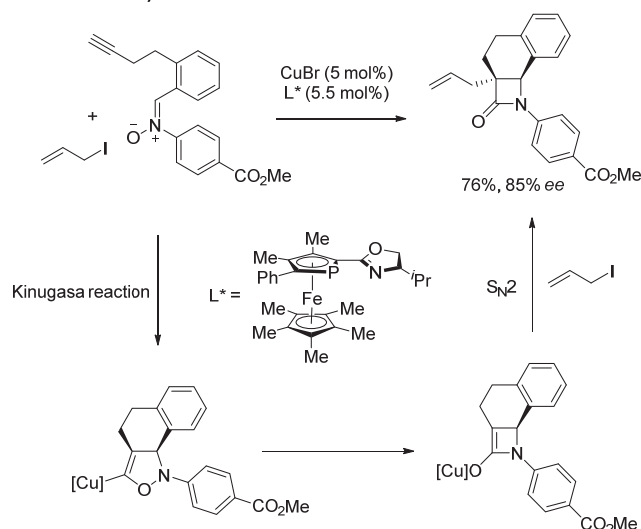


图 53 烯丙基碘捕捉 Kinugasa 反应中间体
Figure 53 Trapping the Kinugasa intermediates with allyl iodide

2018 年, Enders 课题组^[65]报道了含有炔丙基结构单元的环己二烯酮衍生物与硝酮的串联反应, 成功构建了一系列含有四个连续手性中心的螺环骨架分子(图 54). 关键的两个反应历程为: 在 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ /手性双噁唑啉配体作为催化剂的条件下, 环己二烯酮衍生物的炔丙基结构单元与硝酮发生不对称[3+2]环加成反应; 烯醇亚铜中间体与分子内的不饱和键进行 Michael 加成反应生成目标产物.

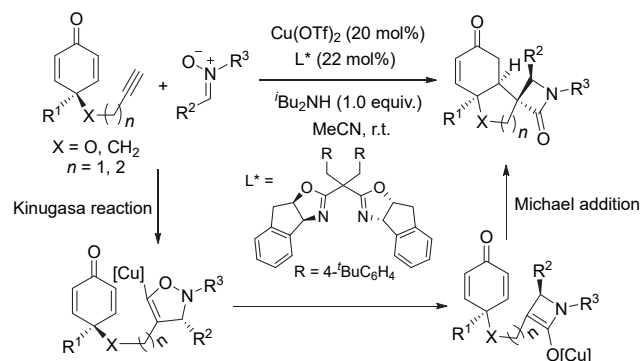


图 54 以分子内迈克尔加成反应捕捉 Kinugasa 反应中间体
Figure 54 Trapping the Kinugasa intermediates for intramolecular Michael addition reaction

在临床广泛使用的抗生素(如青霉素、舒巴坦、头孢菌素等)中,含硫基团起着非常重要的作用,因此,将硫原子引入 β -内酰胺具有重要的研究意义. 2021年,徐政虎课题组^[66]首次报道了在铜(I)催化剂存在下,端炔、硝酮及硫亲电体的三组分 Kinugasa 反应,成功合成了多种具有 α -硫代官能团的手性 β -内酰胺衍生物(图 55). 该反应成功的关键在于采用合适的硫亲电试剂捕捉原位形成的烯醇亚铜中间体从而抑制烯醇亚铜中间体的直接质子化发生.

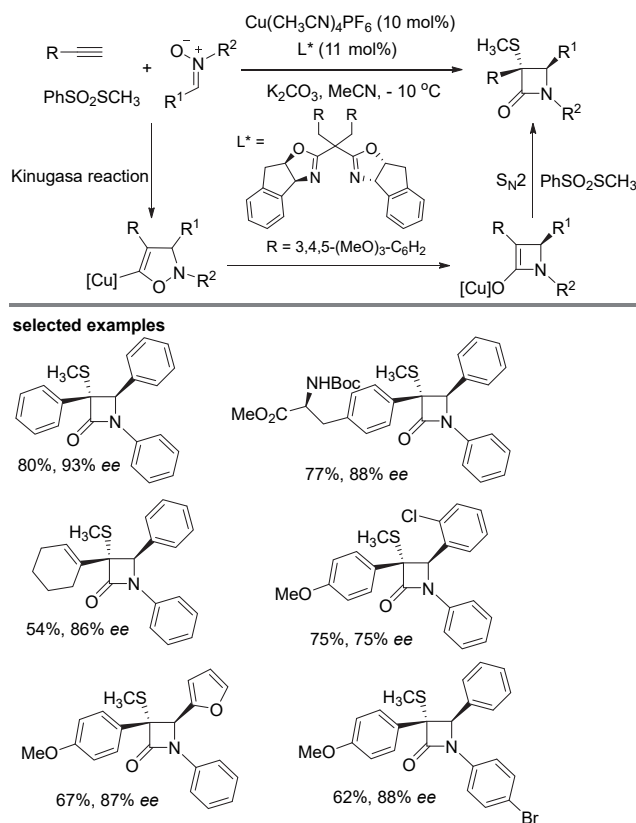


图 55 亲电试剂捕捉 Kinugasa 反应中间体
Figure 55 Trapping the Kinugasa intermediates with S-electrophiles

同年,徐政虎课题组^[67]进一步实现了烯丙基烷基化(IKAA)反应与 Kinugasa 的组合,该反应涉及 Cu(I)催化的不对称 Kinugasa 反应和 Pd 催化的烯丙基烷基化反应(图 56). 通过此策略可高收率和对映选择性地合成一系列 α -烯丙基取代的手性 β -内酰胺衍生物. 机理研究表明,该反应的立体化学由第一步 Kinugasa 反应决定,同时反应过程中烯醇亚铜中间体与烯丙基钯物种的顺利转金属化也是这一串联反应能够顺利进行的关键.

螺环氧化吡啶骨架广泛存在于天然生物活性化合物及药物相关化合物中,被认为是一大类极其重要的骨架结构. 最近,我们课题组^[68]发展了一类 Cu(I)催化的不对称 Kinugasa/分子内 C—C 偶联反应,成功构建了一系列 3,3'位 β -内酰胺取代的手性螺环氧化吡啶化合物(图 57). 机理研究表明,炔丙酰胺类化合物与硝酮在手性 Cu(I)的催化下,发生不对称 Kinugasa 反应;生成的

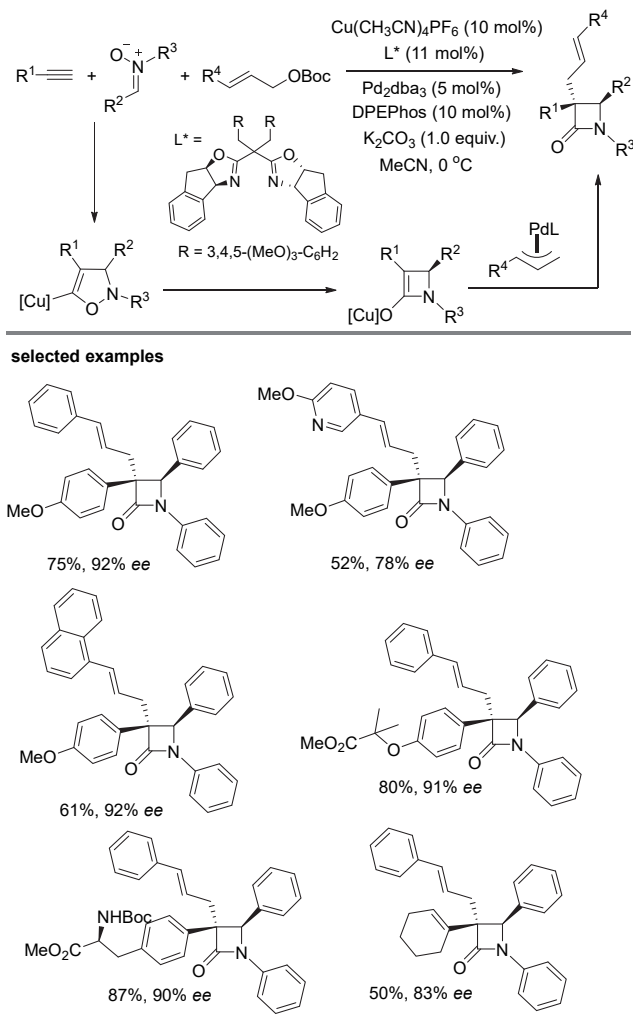


图 56 钯/铜协同催化多组分 Kinugasa 反应
Figure 56 Synergistic copper/palladium-catalyzed multicompont Kinugasa reaction

烯醇亚铜中间体可以直接被分子内芳基 C—I 键捕捉发生 C—C 偶联反应(path A)或者质子化后通过分子内 Ullmann-Hurtley 偶联反应实现 C—C 偶联(path B). 产物立体构型由第一步不对称 Kinugasa 反应决定,后续 C—C 键偶联反应不影响反应的立体化学. 该反应具有反应条件温和、底物适用范围广和立体选择性优异的特点,是一种构建手性 3,3'位 β -内酰胺螺环氧化吡啶化合物的高效方法.

5 总结与展望

经过近二十年的发展,基于环加成反应中有机亚铜中间体捕捉策略构建含氮杂环化合物为越来越多科研工作者所重视,为多种类型的氮杂环骨架的构建提供了精准高效的策略. 在本综述中,我们按照所经历的有机亚铜中间体的类型进行分类,总结了这一领域近期的一些研究进展,主要包括: (1) 捕捉 CuAAC 反应中三氮唑亚铜中间体,构建多取代三氮唑或三氮唑稠环化合

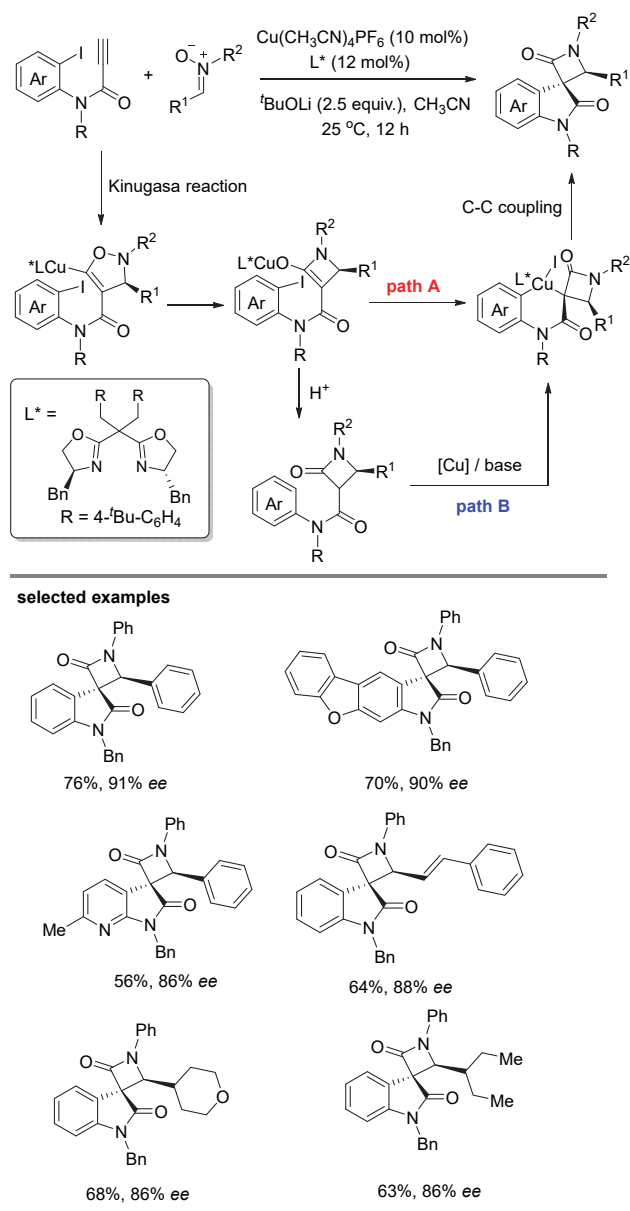


图 57 Kinugasa/分子内 C—C 偶联串联反应
Figure 57 Tandem Kinugasa/intramolecular C—C coupling

物; (2) 捕捉炔烃与异氰基乙酸乙酯类化合物[3+2]环加成反应中产生的吡咯亚铜中间体构建吡咯稠合的多环化合物; (3) 捕捉 Kinugasa 反应中产生的烯醇亚铜中间体构建多取代 β -内酰胺化合物。

同时,我们也认识到,在这类反应研究中,仍然存在一些问题需要克服。我们认为如下几个方面仍然有很大的探索空间:

(1) 发展新型高效的催化体系,提高有机亚铜中间体转化效率。由于有机亚铜中间体具有对水、氧气及含有活泼氢化合物敏感的缺点。因此如何提高有机亚铜中间体的稳定性,降低其质子化反应活性,从而实现与亲电试剂的串联反应,是这类反应体系中最需要考虑的问题。

(2) 捕捉有机亚铜中间体的串联反应类型还有进一步拓展的空间。过去十几年里,科研工作者针对 CuAAC 反应中产生的三氮唑亚铜中间体的研究较多,多种亲电试剂被成功用于其捕捉。但是,针对炔烃与异氰基乙酸乙酯类化合物[3+2]环加成反应中产生的吡咯亚铜中间体及 Kinugasa 反应中产生的烯醇亚铜中间体的研究相对较少。

(3) 基于有机亚铜中间体捕捉策略所构建的杂环化合物结构有待进一步丰富。在过去的十几年里,科研工作者借助有机亚铜中间体捕捉策略成功构建了一系列单环、双环及多环氮杂环骨架分子。但是,对于构建更具挑战性的螺杂环和桥环骨架分子的研究近乎空白。

总之,有机亚铜中间体高效转化是近年发展起来的一个新的研究领域,目前已经取得一些令人印象深刻的研究结果。我们相信,未来随着研究的不断深入,新催化体系及新的反应类型必将涌现,从而取得更令人鼓舞的研究成果,有机亚铜中间体捕捉策略也将在合成化学与药物化学中发挥越来越重要的作用。

作者简介



邱孔茜, 1999 年生于江西省赣州市, 2021 年本科毕业于赣南医学院药学院, 现为暨南大学药学院药物化学专业硕士研究生, 主要研究课题为杂环合成及药物活性分子发现。



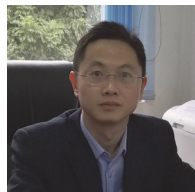
李杰, 1999 年生于山西省晋中市, 2021 年本科毕业于陕西科技大学, 现为暨南大学药学院药物化学专业硕士研究生, 主要研究课题为发展串联反应构建杂环化合物。



马浩文, 1996 年生于湖北省黄石市, 2018 年本科毕业于山西医科大学, 现为暨南大学药学院药物化学专业博士研究生, 主要研究课题为杂环合成及药物活性分子发现。



周伟, 暨南大学药学院研究员. 2017 年博士毕业于华东师范大学, 之后获日本学术振兴会海外研究员项目(JSPS Fellowship)资助, 在理化学研究所(RIKEN)从事博士后研究. 2019 年加入暨南大学药学院, 研究工作集中于结构新颖杂环化合物构建及其生物活性研究.



蔡倩, 暨南大学药学院研究员. 2001 年本科毕业于南开大学, 2006 年从中科院上海有机所获博士学位, 之后在密歇根大学癌症研究中心从事博士后研究, 2009 年加入中科院广州生物医药与健康研究院, 2016 年加入暨南大学药学院. 蔡倩课题组研究兴趣集中在基于药物活性分子合成的新型串联反应以及不对称反应方法学研究及应用.

References

- [1] Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1630.
- [2] (a) Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2002**. (b) Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 393. (c) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339. (d) Tang, H.; Huang, D.; Li, Y.; Du, X.; Lian, H.; Chen, J. *Acta Chim. Sinica* **1994**, *52*, 306 (in Chinese). (唐洪春, 黄道孝, 李玉林, 杜秀宝, 连洪寿, 陈冀胜, 化学学报, **1994**, *52*, 306.)
- [3] Kharasch, M. S.; Tawney, P. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2308.
- [4] For selected reviews, see: (a) Raymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359. (b) Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887. (c) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302. (d) Khangar, R. K.; Kaliappan, K. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7664. (e) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366. (f) Haldón, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528.
- [5] (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (c) Dong, J.; Xu, L. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 414.
- [6] (a) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565. (b) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 633. (c) Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.
- [7] For selected reviews, see: (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (b) Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3086. (c) Wang, X.; Huang, B.; Liu, X.; Zhan, P. *Drug Discov. Today* **2016**, *21*, 118. (d) Döhler, D.; Michael, P.; Binder, W. H. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2610. (e) Meldal, M.; Diness, F. *Trends Chem.* **2020**, *2*, 569.
- [8] Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101.
- [9] Wu, Y.-M.; Deng, J.; Li, Y.; Chen, Q.-Y. *Synthesis* **2005**, *8*, 1314.
- [10] Cassidy, M. P.; Raushel, J.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154.
- [11] Zhang, X.; Hsung, R. P.; Li, H. *Chem. Commun.* **2007**, 2420.
- [12] Li, L.; Zhang, G.; Zhu, A.; Zhang, L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3630.
- [13] Li, L.; Li, R.; Zhu, A.; Zhang, G.; Zhang, L. *Synlett* **2011**, 874.
- [14] Malnuit, V.; Duca, M.; Manout, A.; Bougrin, K.; Benhida, R. *Synlett* **2009**, 2123.
- [15] (a) Wang, B.; Ahmed, M. N.; Zhang, J.; Chen, W.; Wang, X.; Hu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6097. (b) Wang, B.; Zhang, J.; Wang, X.; Liu, N.; Chen, W.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10519. (c) Wang, B.; Liu, N.; Shao, C.; Zhang, Q.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2564. (d) Wang, B.; Liu, N.; Chen, W.; Huang, D.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 401.
- [16] Yan, R.; Sander, K.; Galante, E.; Rajkumar, V.; Badar, A.; Robson, M.; El-Emir, E.; Lythgoe, M. F.; Pedley, R. B.; Årstad, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 703.
- [17] Chen, Z.; Zhu, J.; Xie, H.; Li, S.; Wu, Y.; Gong, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1296.
- [18] Cai, Q.; Zhou, W. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 879.
- [19] Yan, J.; Zhou, F.; Qin, D.; Cai, T.; Ding, K.; Cai, Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1262.
- [20] Hooyberghs, G.; De Coster, H.; Vachhani, D. D.; Ermolat'ev, D. S.; Van der Eycken, E. V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4331.
- [21] Vachhani, D. D.; Kumar, A.; Modha, S. G.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Van der Eycken, E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1223.
- [22] Reddy, A. S.; Reddy, M. N.; Swamy, K. C. K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 28359.
- [23] An, Y.; He, H.; Liu, T.; Zhang, Y.; Lu, X.; Cai, Q. *Synthesis* **2017**, *49*, 3863.
- [24] Xiao, G.; Wu, K.; Zhou, W.; Cai, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4988.
- [25] Cai, Q.; Yan, J.; Ding, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3332.
- [26] Ouyang, Y.; Si, H.; Zhu, C.; Zhong, L.; Ma, H.; Li, Z.; Xiong, H.; Liu, T.; Liu, Z.; Zhang, Z.; Zhang, Z.; Cai, Q. *J. Med. Chem.* **2022**, *65*, 7833.
- [27] Bag, S. S.; Das, S. K.; Gogoi, H. *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 2218.
- [28] Reddy, M. N.; Swamy, K. C. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2013.
- [29] Wei, F.; Wang, W.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14188.
- [30] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
- [31] Qian, W.; Wang, H.; Allen, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10992.
- [32] Pericherla, K.; Jha, A.; Khungar, B.; Kumar, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4304.
- [33] Liu, Z.; Zhu, D.; Luo, B.; Zhang, N.; Liu, Q.; Hu, Y.; Pi, R.; Huang, P.; Wen, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5600.
- [34] Lautens, M.; Larin, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13438.
- [35] Wei, F.; Li, H.; Song, C.; Ma, Y.; Zhou, L.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2860.
- [36] (a) Zhang, Z.; Zhou, Q.; Ye, F.; Xia, Y.; Wu, G.; Hossain, M. L.; Zhang, Y.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2277. (b) Zhang, Z.; Zhou, Q.; Yu, W.; Li, T.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 387.
- [37] Chen, F.-J.; Mamidipalli, P.; Sabbasani, V. R.; Liu, H.; Xia, Y.; Lee, D. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6095.
- [38] Wang, W.; Wei, F.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4158.
- [39] (a) Zhou, W.; Zhang, M.; Li, H.; Chen, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 10. (b) Wu, F.; Zhou, W.; Chen, K.; Chen, W.; Liu, M.; Wu, H. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2435.
- [40] Cheung, K. P. S.; Tsui, G. C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2881.
- [41] Wu, W.; Wang, J.; Wang, Y.; Huang, Y.; Tan, Y.; Weng, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10476.
- [42] Wang, W.; Peng, X.; Wei, F.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 649.
- [43] Wang, W.; Huang, S.; Yan, S.; Sun, X.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 445.
- [44] Reddy, R. J.; Waheed, M.; Kumari, A. H.; Krishna, G. R. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 319.
- [45] Wei, F.; Zhou, T.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2098.
- [46] Yang, D.; Fu, N.; Liu, Z.; Li, Y.; Chen, B. *Synlett* **2007**, 278.
- [47] Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Synlett* **2012**, *23*, 2179.
- [48] Li, L.; Hao, G.; Zhu, A.; Fan, X.; Zhang, G.; Zhang, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14403.
- [49] (a) Li, L.; Fan, X.; Zhang, Y.; Zhu, A.; Zhang, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9939. (b) Li, L.-J.; Zhang, Y.-Q.; Zhang, Y.; Zhu, A.-L.; Zhang, G.-S. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 1161.
- [50] Selvaraju, M.; Sun, C.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1329.
- [51] (a) Peringer, F.; do Nascimento, J. E. R.; Abib, P. B.; Barcellos, T.;

- Van der Eycken, E. V.; Perin, G.; Jacob, R. G. Alves, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2579. (b) Aquino, T. B.; do Nascimento, J. E. R.; Dias, Í. F. C.; de Oliveira, D. H.; Barcellos, T.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 1080.
- [52] Xu, J.; Song, Q. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 938.
- [53] Yu, X.; Xu, J.; Zhou, Y.; Song, Q. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2463.
- [54] Wang, X.-X.; Xin, Y.; Li, Y.; Xia, W.-J.; Zhou, B.; Ye, R.-R.; Li, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 3576.
- [55] (a) Navarro, Y.; López, J. G.; Iglesias, M. J.; Ortiz, F. L. *Org. Lett.* **2021**, 23, 334. (b) Navarro, Y.; Jiménez, I. H.; Iglesias, M. J.; Ortiz, F. L. *Synthesis* **2022**, 54, 199.
- [56] (a) Kamijo, S.; Kanazawa, C.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9260. (b) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5664.
- [57] Cai, Q.; Zhou, F.; Xu, T.; Fu, L.; Ding, K. *Org. Lett.* **2011**, 13, 340.
- [58] Zhou, F.; Fu, L.; Wei, J.; Ding, K.; Cai, Q. *Synthesis* **2011**, 3037.
- [59] Zhou, F.; Liu, J. Ding, K.; Liu, J.; Cai, Q. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5346.
- [60] Zheng, D.; Liu, T.; Liu, X.; Fan, X.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9428.
- [61] Ouyang, Y.; Wu, K.; Zhou, W.; Cai, Q. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 2456.
- [62] Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 466.
- [63] (a) Santoro, S.; Himo, F. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 10665. (b) Malig, T. C.; Yu, D.; Hein, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9167. (c) Santoro, S.; Liao, R.-Z.; Marcelli, T.; Hammar, P.; Himo, F. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2649.
- [64] Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4082.
- [65] Shu, T.; Zhao, L.; Li, S.; Chen, X.-Y.; von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 10985.
- [66] Qi, J.; Wei, F.; Huang, S.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 4561.
- [67] (a) Qi, J.; Wei, F.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 13814. (b) Qi, J.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Trends Chem.* **2021**, 3, 984.
- [68] Zhong, X.; Huang, M.; Xiong, H.; Liang, Y.; Zhou, W.; Cai, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, DOI: 10.1002/anie.202208323.
- (Cheng, B.)