

α -手性三级叠氮化合物的不对称催化合成新进展*

高杨^a 张学鑫^a 余金生^{*,a} 周剑^{*,a,b,c}

(^a华东师范大学化学与分子工程学院 石油化工分子转化与反应工程全国重点实验室 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心 上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室 上海 200062)

(^b中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

(^c海南师范大学 热带药用资源化学教育部重点实验室 海口 571127)

摘要 α -手性叠氮化合物广泛应用于合成化学、药物化学和生命科学等领域。由于手性叠氮既可用于多样性合成手性胺衍生物及含氮杂环化合物,且叠氮基本身也是药效团, α -手性叠氮的高效合成对于药物研发十分重要。随着引入手性季碳来增加分子的三维立体性来改善生物活性和成药性成为药物设计研发的有效手段,发展具有氮杂季碳手性中心的 α -手性三级叠氮的不对称催化合成新方法以促进药学研究十分必要。然而,由于叠氮基接近于直线的结构所带来的不利位阻效应,以及需要区分差异性较小的取代基来构建氮杂季碳手性中心的挑战性,高对映选择性的不对称催化方法较为匮乏。本综述旨在从含C—N₃键化合物的不对称官能团化反应和通过C—N₃键形成的不对称叠氮化反应两种构建策略出发,介绍近五年不对称催化合成 α -手性三级叠氮的研究进展。藉此对反应机理及优势与不足等进行分析讨论,为从事有机合成和药物化学相关的科研人员提供一些参考和启发。

关键词 α -手性三级叠氮; 不对称催化合成; 叠氮化钠; 叠氮三甲基硅烷; 亲电叠氮化; 亲核加成

Recent Advances in Catalytic Enantioselective Synthesis of α -Chiral Tertiary Azides*

Gao, Yang^a Zhang, Xuexin^a Yu, Jinsheng^{*,a} Zhou, Jian^{*,a,b,c}

(^a State Key Laboratory of Molecular & Process Engineering, Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062)

(^b State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

(^c Key Laboratory of Tropical Medicinal Resource Chemistry of Ministry of Education, Hainan Normal University, Haikou 571127)

Abstract α -Chiral azides are widely used in the fields of synthetic chemistry, medicinal chemistry and life science. Owing to α -chiral azides can be used for the diverse synthesis of α -chiral amine derivatives and nitrogen-containing heterocycles, and its azido group is also a pharmacophore, the efficient synthesis of α -chiral azides is highly important for drug discovery and development. Along with the incorporation of chiral quaternary carbon that can increase the three-dimensional stereospecificity of molecules has become an effective strategy to improve the bioactivity and druggability in drug design and development, the development of catalytic asymmetric synthetic methods toward α -chiral tertiary azides featuring *aza*-quaternary carbon center is highly desirable to facilitate drug research. However, due to the adverse steric effects caused by the structure of azido group that is close to a straight line, and the challenge of distinguishing the substituents with less difference to construct the *aza*-quaternary carbon stereocenter, the catalytic asymmetric protocols with high enantioselectivity are relatively scarce. This review aims to summarize the advances of the past five years according to the following two strategies: asymmetric functionalizations of C—N₃ bond containing compounds and asymmetric azidations involving C—N₃ bond forming, as well as discusses the possible reaction mechanism, the advantages and disadvantages of different reactions, which would provide some references and inspiration for researchers engaged in organic synthesis and medicinal chemistry.

Keywords α -chiral tertiary azide; catalytic asymmetric synthesis; sodium azide; trimethylsilyl azide; electrophilic azidation; nucleophilic addition

* Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

* E-mail: jsyu@chem.ecnu.edu.cn; jzhou@chem.ecnu.edu.cn

Received July 28, 2023; published September 30, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21971067, 22171087), the Innovation Program of Shanghai Municipal Education Commission (No. 2023ZKZD37), and the Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (Nos. 20JC1416900, 21N41900500).

* 庆祝《化学学报》创刊 90 周年。

项目受国家自然科学基金(Nos. 21971067, 22171087)、上海市教育委员会科研创新计划(No. 2023ZKZD37)和上海市科技创新行动计划(Nos. 20JC1416900, 21N41900500)资助。

1 引言

自 1864 年 Grieb 等^[1]首次合成以来,有机叠氮化合物在有机合成、药物研发和化学生物学等领域得到了广泛研究^[2]. 其丰富多样的反应性能如可作为 1,3-偶极子、乃春前体以及兼具亲核和亲电性质等,使得有机叠氮化合物具有重要的合成应用^[2f-2g],同时其与炔烃的环加成(CuAAC)反应是点击化学的首要反应,在生物正交化学等领域应用广泛^[3]. 特别是 α -手性叠氮化合物在药物开发和合成化学中扮演重要角色. 一方面,由于叠氮基是一类药效基团, α -手性叠氮结构单元在药物和生物活性分子中广泛存在(图 1A): 如治疗艾滋病的药物齐多夫定(AZT, **1**)^[4]、丙肝病毒 NS5R 抑制剂 R-1479 (**2**)^[5]和逆转录病毒活性化合物 **3**^[6]等均含有 α -手性叠氮结构. 另一方面,它是合成手性胺和含氮杂环的重要手性合成砌块(图 1B)^[7a-7d],可进行还原、环加成、氮杂 Wittig 和 C-H 胺化反应等丰富的转化,并在天然产物全合成中也得到

了应用,如含 α -手性叠氮的化合物 **4** 是实现 callipeltoside A 和 B 全合成的关键中间体^[7c](图 1C).

鉴于 α -手性叠氮化合物在上述领域的重要应用价值,其不对称合成方法的发展因此受到化学家们的广泛关注^[8-9]. 特别是,利用不对称催化策略来构建 α -手性叠氮的研究近几十年来取得了显著进展,发展了一系列合成 α -手性叠氮的方法^[9a,9c]. 这些方法根据是否涉及 C—N₃ 键形成可分为 2 种策略: (1) 基于含 C—N₃ 键化合物的不对称官能团化反应, (2) 基于 C—N₃ 键形成的不对称叠氮化反应(图 2).

然而,相较于合成 α -手性二级叠氮的广泛报道, α -手性三级叠氮由于构建手性季碳中心固有挑战等难点,其不对称催化合成近年来才逐渐受到科研人员的重视,并在过去五年取得了较大进展. 尽管如此,但目前尚无介绍不对称催化构建 α -手性三级叠氮的全面专题综述. 虽然 2018 年我们课题组^[9a]对与 α -手性叠氮的不对称催

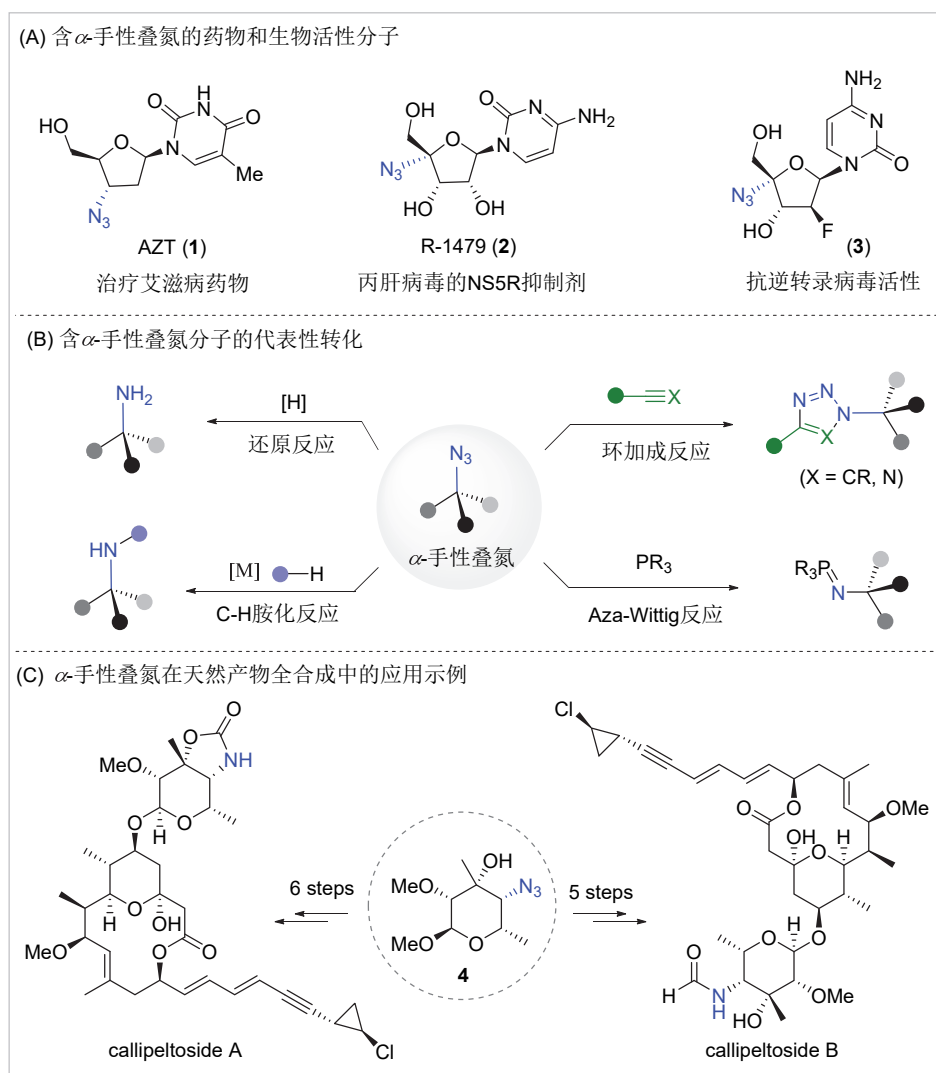


图 1 α -手性叠氮的代表性应用

Figure 1 The typical applications of α -chiral azides

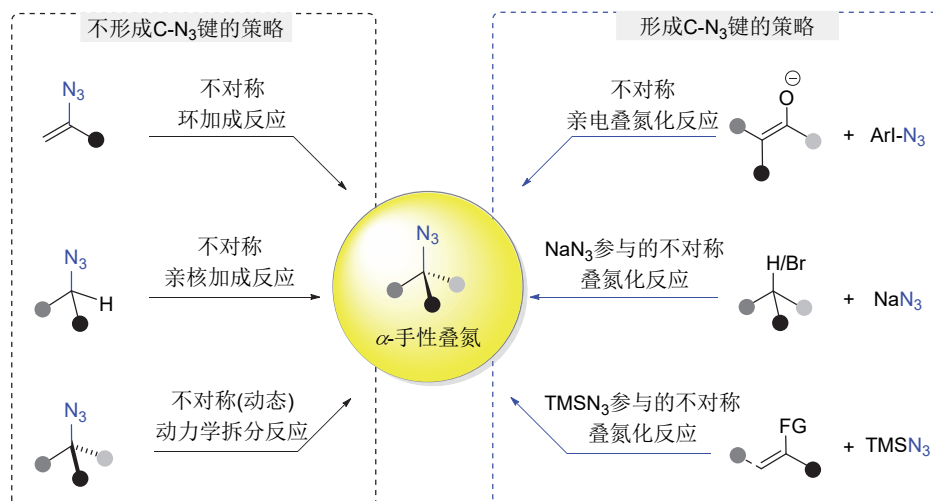


图2 不对称催化构建 α -手性三级叠氮化合物的常见策略

Figure 2 Catalytic asymmetric strategies toward α -chiral tertiary azides

化合成进行了综述,但当时绝大部分例子都只是构建 α -手性二级叠氮。2020年,鲍红丽等^[9b]虽综述了自由基叠氮化反应构建C—N₃键的进展,但仅有个别例子涉及 α -手性三级叠氮的不对称合成。最近,魏芳和肖强等^[9c]总结了有机叠氮参与的C—N₃基团保留的反应进展,但并未对 α -手性三级叠氮的不对称催化构建策略及相关作用机制和反应类型等进行深入和全面的归纳。基于此,同时考虑到过去五年不对称催化构建 α -手性三级叠氮研究所取得的显著进展,我们认为很有必要对相关最新进展进行及时全面的专题报道,总结反应类型、分析反应机理、归纳每类反应的优势与不足,从而为从事合成化学、药物化学及相关研究领域的科研人员提供一些参考和借鉴。下面,我们将根据是否涉及C—N₃键形成的分类方法,介绍近五年所发展的不对称催化构建 α -手性三级叠氮的研究进展;并进一步根据所用含C—N₃键底物或叠氮化试剂的不同,将反应归纳总结为图2所示的六类进行介绍,并分析讨论反应的可能机理及方法的优势与局限性。

2 基于含C—N₃键化合物的不对称官能团化反应

由于含C—N₃键化合物的结构多样性及可参与反应类型的多样性,其参与的催化不对称官能团化反应已成为构建 α -手性叠氮化合物最有效的策略之一^[10]。与构建 α -手性二级叠氮的显著进展相比,该策略在合成 α -手性三级叠氮方面的研究最近几年才得到化学家们的关注。目前,已发展了基于 α -芳基烯基叠氮参与的不对称环加成、 α -叠氮羰基化合物参与的不对称亲核加成和外消旋三级叠氮的不对称动力学拆分这三类反应,可高效高选择性构建多种结构的 α -手性三级叠氮化合物。下面从所用叠氮底物的类型出发对这三种策略的最新研

究进展进行总结与介绍。

2.1 α -芳基烯基叠氮参与的不对称环加成反应

烯基叠氮因易于合成^[2f,10]且可进行多样性转化^[11],近年来成为合成化学中一种重要的合成子。不仅可通过叠氮基团脱除氮气用于含氮杂环和酰胺等的合成^[11b,11d,11e,11h,11k],还可实现叠氮基团保留的不对称转化反应来获得高附加值手性叠氮化合物^[12]。例如,2012年顾培明和李锐等^[12a]报道了铈催化的 α -芳基烯基叠氮与芳基重氮乙酸酯的不对称环丙烷化反应,以良好到优秀的产率和立体选择性获得具有 α -手性三级叠氮的含连续季碳手性中心的环丙烷化合物。

2019年,徐政虎等^[13]报道了手性铜催化 α -芳基烯基叠氮6与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯5的逆电子需求不对称氧杂Diels-Alder反应(图3)。在10 mol% Cu(SbF₆)₂和12 mol%双噁唑啉配体7组成的Lewis酸性手性铜络合物催化下,该反应能以高达94%的产率,93:7的dr值和>99%的ee值得到含 α -手性三级叠氮的多取代手性二氢吡喃衍生物8。产物的有用性进一步体现在产物8不仅可通过铜催化炔烃-叠氮环加成反应(CuAAC)合成 α -手性三氮唑的二氢吡喃;还可在Lewis酸作用下转化为多取代手性二氢吡喃和手性1,5-二酮等。

一年后,Terada等^[14]利用手性Brønsted酸催化,实现了 α -芳基烯基叠氮6a与N-苯甲酰基保护的醛亚胺9a的不对称[4+2]环加成反应。在5 mol%的手性N-Tf磷酸酰胺10催化下,能以良好到优秀的对映选择性获得含手性三级叠氮的六元氮氧杂环11a。有意思的是,该产物在手性酸作用下会进一步发生开环反应,基于此发展了一锅制备手性 β -氨基二级酰胺的串联反应。如图4所示,烯基叠氮6与N-酰基亚胺9发生不对称环加成反应后,产物11发生开环生成亚胺重氮离子I,随后I经类施密特1,2-迁移反应形成酰胺重氮离子II,进一步环化

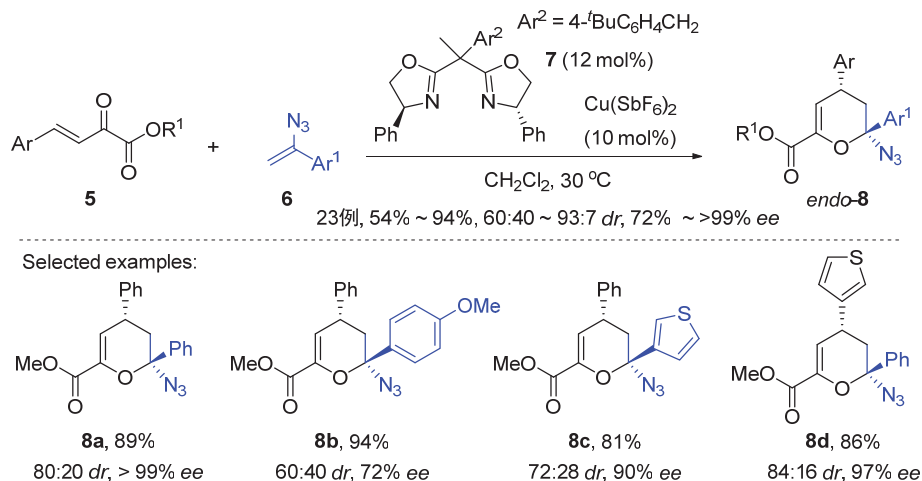
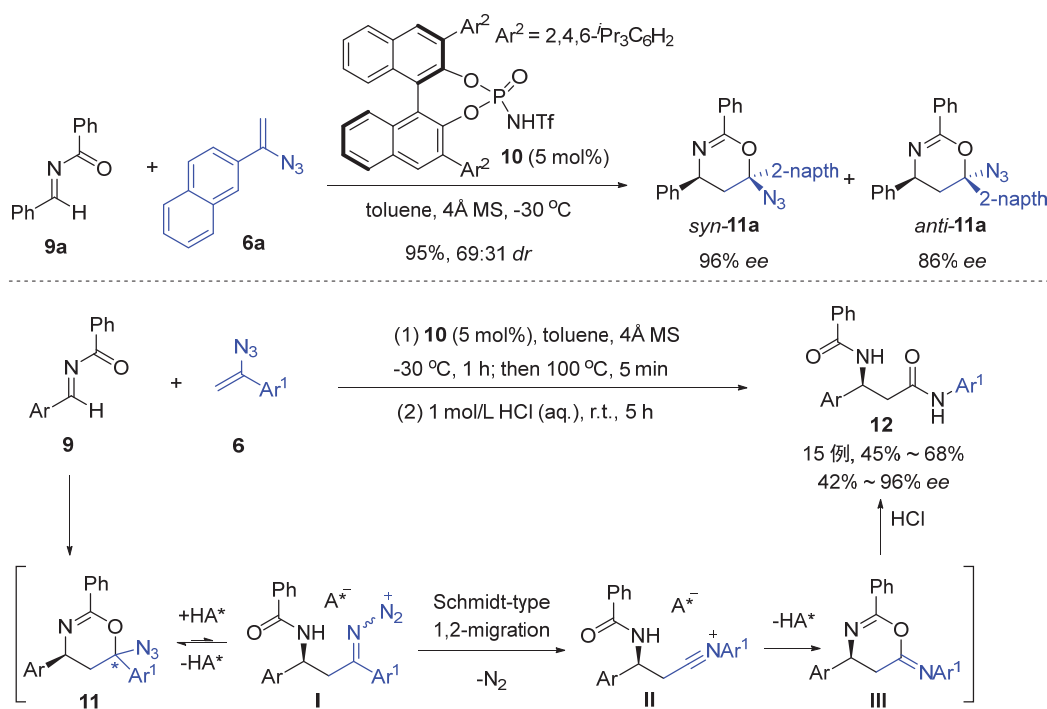
图3 烯基叠氮与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯的不对称 Diels-Alder 反应Figure 3 Asymmetric Diels-Alder reactions of vinyl azides with β,γ -unsaturated- α -ketoesters

图4 烯基叠氮与醛亚胺的不对称[4+2]环加成及其串联反应

Figure 4 Asymmetric [4+2] cycloaddition and the related tandem reactions between vinyl azides and aldimines

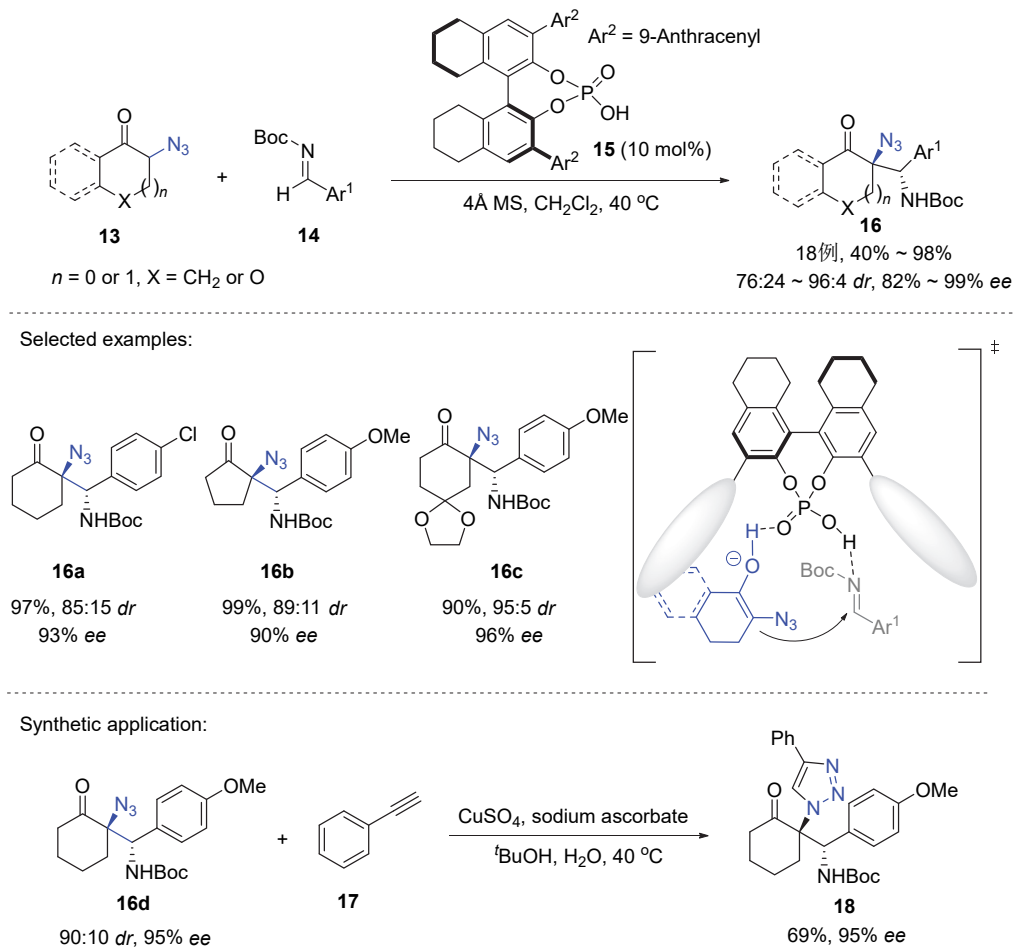
产生环状噁嗪亚胺中间体 **III**，最后在盐酸作用下水解以 45%~68% 的产率和 42%~96% 的 *ee* 值获得手性 β -氨基二级酰胺 **12**。

2.2 α -叠氮羰基化合物的不对称亲核加成反应

因叠氮基团具有一定的吸电性可降低其相连羰基 α -氢的 pK_a 值，使 α -叠氮羰基化合物可在较温和条件下被攫氢活化用于发展不对称反应。基于此， α -叠氮羰基化合物的不对称亲核加成反应在过去近二十年已发展成一种从含 C—N₃ 键化合物出发制备 α -手性叠氮化合物的有效途径^[9]。尽管利用该策略自 2006 年开始已被

Barbas^[15], Amo^[16], McNulty^[17], Shibasaki^[18]和 Tanyeli^[19]相继用于 α -手性二级叠氮的多样性构建，但其在不对称催化合成 α -手性三级叠氮的研究直到 2020 年才获得关注。目前已实现了 α -叠氮酮与亚胺的不对称 Mannich 反应、与硝基烯烃或不饱和酮酸酯等 Michael 受体的不对称共轭加成反应等可制备 α -手性三级叠氮化合物。

2020 年，杨晓瑜等^[20]利用手性磷酸催化实现了 α -叠氮酮 **13** 与 *N*-Boc 醛亚胺 **14** 的不对称 Mannich 反应(图 5)。在 10 mol% 的手性磷酸 **15** 作用下， α -叠氮环己酮及其衍生物和 α -叠氮环戊酮均能与 *N*-Boc 芳基醛亚胺 **14**

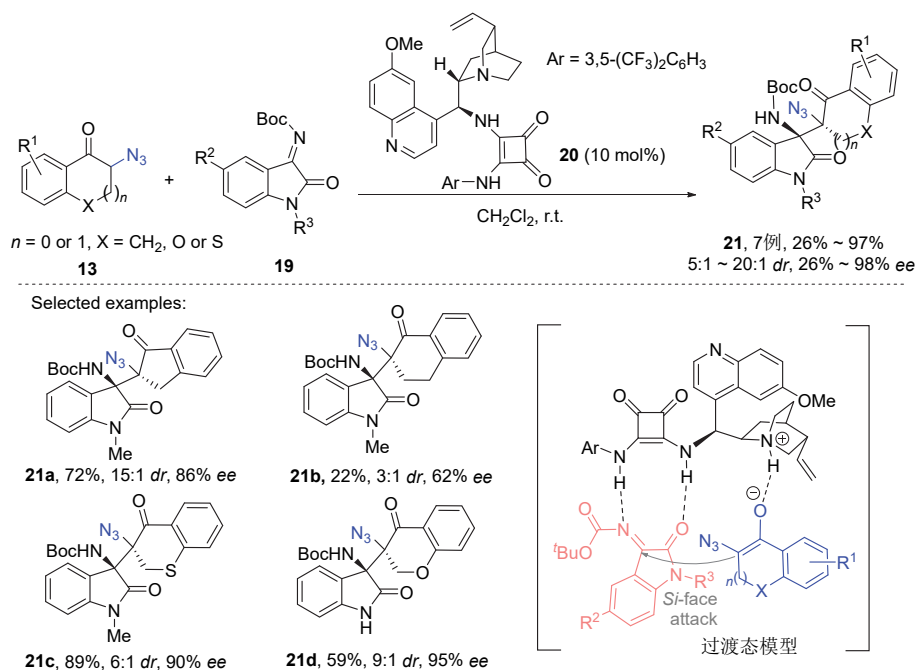
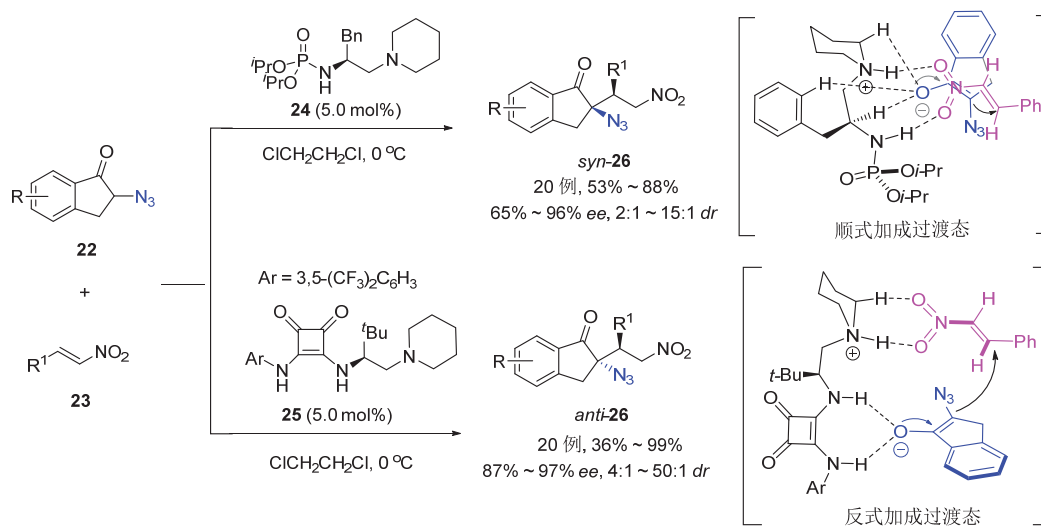
图5 α -叠氮环状酮与醛亚胺的不对称 Mannich 反应Figure 5 Asymmetric Mannich reaction of α -azido cyclic ketones with aldimines

顺利反应, 以高达 96 : 4 的 *dr* 和 99% 的 *ee* 值得到含 α -手性三级叠氮的 β -氨基酮 **16**. 但遗憾的是, α -叠氮环庚酮在该反应体系下没有目标产物生成. 同样, 产物的叠氮基团可被还原为氨基, 也可通过与炔烃的 CuAAC 反应合成 α -手性三氮唑.

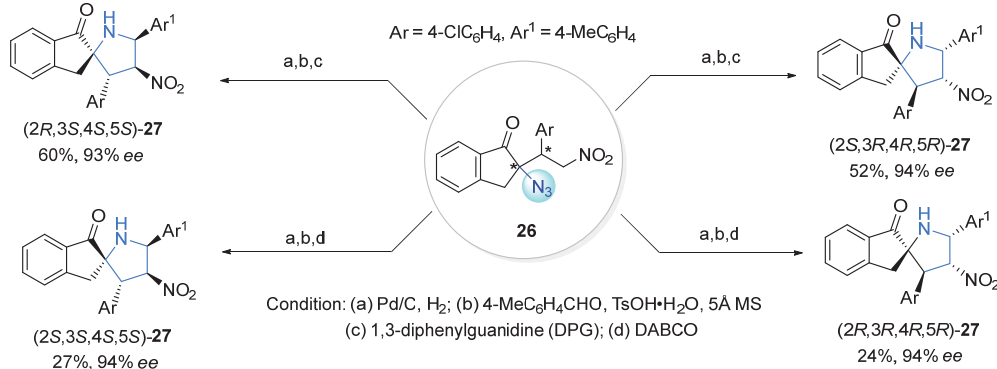
与此同时, Tanyeli 等^[21]发现在 10 mol% 奎宁衍生的手性叔胺-四方酰胺 **20** 双功能催化下, 能实现 α -叠氮环状酮 **13** 与靛红 *N*-Boc 酮亚胺 **19** 的不对称 Mannich 反应, 以中等到优秀的产率、非对映和对映选择性得到含连续氮杂季碳手性中心的氧化吲哚衍生物 **21**. 如图 6 所示, 手性催化剂的叔胺部分对 α -叠氮酮 **13** 的叠氮基 α -位进行攫氢活化形成亲核性的烯醇物种, 同时四方酰胺通过氢键作用活化靛红酮亚胺, 使得烯醇物种以类似于分子内的方式从 *Si* 面进攻活化的靛红酮亚胺得到目标产物. 此外, 该反应体系还适用于开链的 α -叠氮苯乙酮类底物, 可高效构建含 α -手性二级叠氮的 3-氨基氧化吲哚衍生物.

除 Mannich 反应外, 我们课题组^[22]同年实现了首例 α -叠氮酮参与的不对称 Michael 加成反应来构建 α -手性三级叠氮化合物(图 7). 利用基于手性氨基酸骨架的新

型多功能叔胺-磷酸酰胺催化剂 **24**, 实现了 α -叠氮酮 **22** 与硝基烯烃 **23** 的不对称 Michael 加成反应, 以高达 88% 的产率, 15 : 1 的 *dr* 值和 96% 的 *ee* 值得到含 α -手性三级叠氮的顺式加成产物 *syn*-**26**. 有趣的是, 将催化剂的氢键给体磷酸换成方酰胺后, 所得到的催化剂 **25** 则可催化该反应以优秀的立体选择性生成相应的反式加成产物 *anti*-**26**. 如图 7 所示, 机理研究表明催化剂与底物识别模式的不同是实现该反应非对映选择性调控的关键: 在顺式加成的反应过渡态中磷酸酰胺的 N—H 键及产生的烷基铵离子的 $\text{N}^+\text{—H}$ 键协同活化硝基烯烃, 而叠氮酮攫氢活化产生的烯醇中间体被催化剂上的 C—H 键稳定, 这是一种之前未见报道的过渡态模型; 在反式加成的反应过渡态中四方酰胺则通过双氢键稳定烯醇中间体, 催化剂上烷基铵的 $\text{N}^+\text{—H}$ 和 C—H 键通过氢键活化硝基烯烃. 更重要的是, 通过改变催化剂的构型, 利用相同原料可同时获得产物的所有四个手性非对映异构体. 此外, 通过对产物叠氮基团还原后进一步与醛反应可在碱作用下发生分子内环化反应, 获得结构新颖的手性螺环吡咯衍生物 **27**.

图6 α -叠氮环状酮与靛红酮亚胺的不对称 Mannich 反应Figure 6 Asymmetric Mannich reaction of α -azido cyclic ketones with isatin ketimines

Synthetic application:

图7 α -叠氮茚酮与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应Figure 7 Michael addition of α -azido indanones to nitroolefins

随后,我们课题组^[23]进一步发展了有机催化的 α -叠氮茚酮 **22** 与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **5** 的立体发散性不对称 Michael 加成反应(图 8)。在 10 mol% 的金鸡纳碱叔胺-硫脲双功能催化剂 **28** 作用下,反应能以高达 91% 的产率, 12:1 的 *dr* 值和 93% 的 *ee* 值获得含 α -手性三级叠氮的反式加成产物 *anti*-**30**; 而当使用 10 mol% 新设计的金鸡纳碱衍生的多功能叔胺-磷酸酯-酚羟基催化剂 **29** 时,通过添加 80 mol% 的 HFIP, 反应则高立体选择性地生成顺式加成产物 *syn*-**30**。通过改变催化剂的构型, 同样可获得 α -手性三级叠氮茚酮产物的所有四种手性非对映异构体; 且产物被三苯基膦还原后通过分子内的还原胺化可合成螺环手性二氢吡咯衍生物 **32**。

2.3 外消旋三级叠氮的不对称动力学拆分反应

基于外消旋叠氮的不对称(动态)动力学拆分反应是实现含 C—N₃ 键底物不对称官能团转化反应构建 α -手性叠氮的另一有效途径。经化学家们近二十年的努力,发展了基于 CuAAC 反应^[24]、羧酸醇缩合酯化^[25]、烯烃双羟化反应^[26]和苄位 C(sp³)—H 氧化反应^[27]等策略的外消旋叠氮不对称(动态)动力学拆分反应来实现 α -手性叠氮的合成。尽管如此,但几乎所有报道均是使用外消旋二级叠氮来制备相应的 α -手性二级叠氮化合物,仅有 2017 年 Topczewski 等^[26]利用不对称双羟化反应实现的烯丙基三级叠氮动态动力学拆分可构建 α -手性三级叠氮分子。

最近,我们课题组^[28]实现了首例基于 CuAAC 反应外消旋三级叠氮的高对映选择性动力学拆分反应,可构

建结构多样的 α -手性三级叠氮。虽然早在 2005 年 Fokin 和 Finn 等^[24b]就尝试了利用不对称 CuAAC 反应实现 1-叠氮乙基苯的动力学拆分,但反应仅针对二级叠氮且结果非常不理想(*s* 值最高仅为 6)。为此,我们课题组^[29]在前期发展了吡啶 C4 位烷氧基和亚磷酸酯取代的 PyBox 配体基础上,设计开发了一类吡啶 C4 位含拉电子磺基的手性磺基-PyBox 配体,从而成功解决了基于 CuAAC 反应实现外消旋三级叠氮的高对映选择性拆分这一难题。发现使用 12 mol% 磺基-PyBox 配体 **35** 与 10 mol% CuCl 形成的手性铜络合物为催化剂,一系列环戊烯酮基、茚酮或氧化吲哚衍生的 α -三级叠氮(*rac*)-**33** 均能与对溴苯乙炔 **34** 顺利发生反应实现其动力学拆分,以高达 61 的 *s* 值和 >99% 的 *ee* 获得相应的 α -手性三级叠氮(*S*)-**33** (图 9)。同时,通过改变叠氮底物与炔烃的比例,可在相同条件下实现高对映选择性的不对称 CuAAC 反应,以高达 99% 的 *ee* 值获得相应的 α -手性三氮唑。值得提及的是,磺基-PyBox **35** 配体吡啶 C4 位的磺基对反应活性和对映选择性至关重要,因为当使用 C4 位氢或是苄氧基取代 PyBox 配体反应时,反应的对映选择性大幅降低或反应完全不进行。结合理论计算研究,认为该配体中吸电性的磺基可减弱吡啶的 Lewis 碱性,从而增强中心金属铜的 Lewis 酸性,使手性铜络合物可更好地与叠氮作用;另一方面,引入大位阻磺基可形成更拥挤的手性口袋,从而能更好地区分两种对映异构体实现优秀的手性诱导。

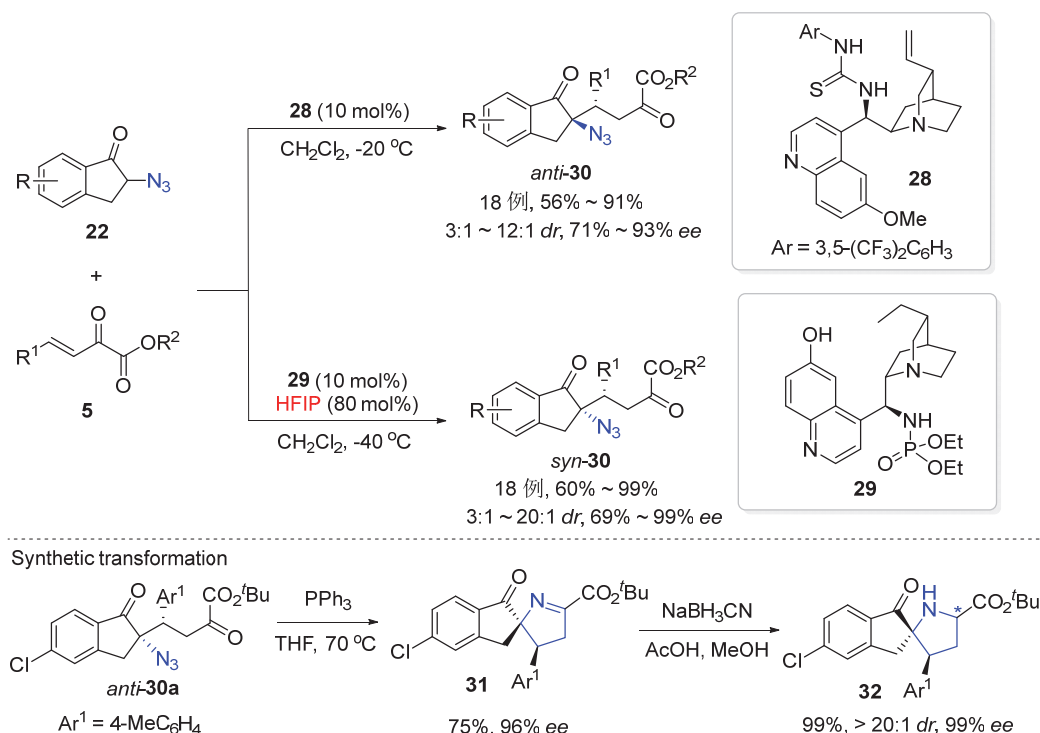


图 8 α -叠氮茚酮与 β,γ -不饱和酮酸酯的不对称 Michael 加成反应

Figure 8 Asymmetric Michael addition of α -azido indanones to β,γ -unsaturated α -ketoesters

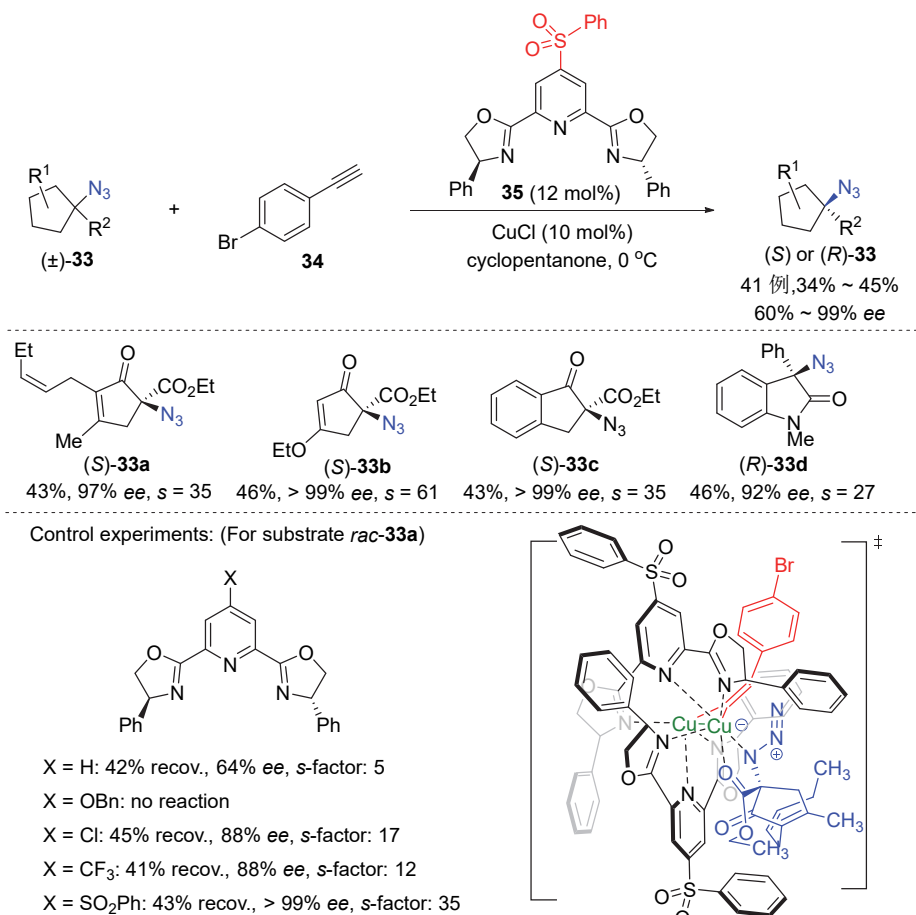


图9 磺基-PyBox 配体实现 α -三级叠氮的高选择性动力学拆分反应
Figure 9 Sulfonfyl-PyBox enable kinetic resolution of α -tertiary azides

此外, 上述反应获得的多功能 α -手性三级叠氮通过简单转化可合成多种结构的 α -手性胺和氮杂环(图 10)。例如, 含 α -手性三级叠氮的五元环烯酮 **33e** 在 PPh_3 作用下通过 Staudinger 反应或在 Rh/C 催化下, 可选择性地转化为 α -氨基取代的环戊烯酮 **36** 或环戊酮 **37**。 α -叠氮- α -酯基取代的手性茚酮(S)-**33c** 和 3-叠氮氧化吡啶(S)-**33f** 同样可进行多种转化, 构建如图 10 所示的含茚酮和氧化吡啶骨架的高附加值手性胺及其衍生物。

3 基于 C—N₃ 键形成的不对称叠氮化反应

除含 C—N₃ 键底物的不对称官能团化反应外, 利用 C—N₃ 键形成策略来构建 α -手性三级叠氮的催化不对称叠氮化反应近年来也引起了化学家们的兴趣, 并发展了基于高价碘-叠氮转移试剂与亲核试剂的不对称亲电叠氮化反应、叠氮化钠或 TMSN₃ 参与的不对称亲核叠氮化或自由基叠氮化反应。下面将根据形成手性 C—N₃ 键所用叠氮试剂的种类对相关研究进展进行介绍。

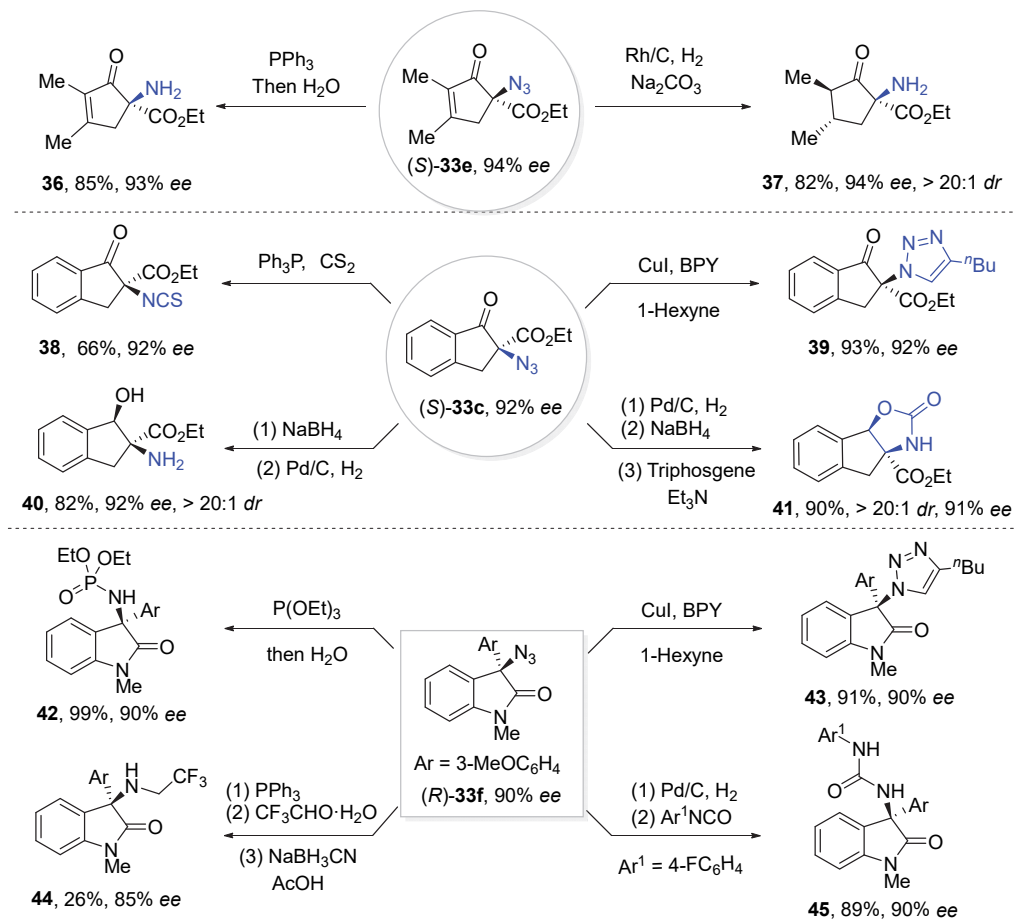
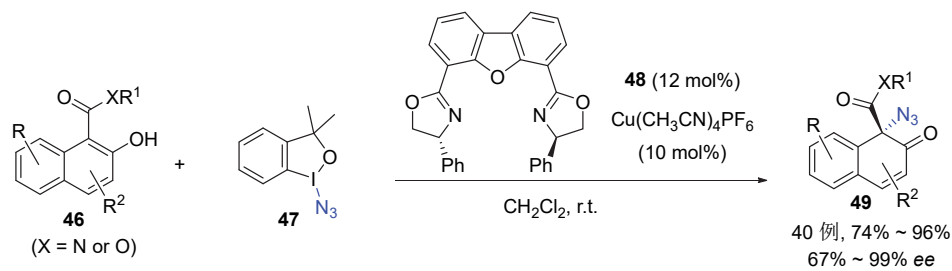
3.1 高价碘-叠氮转移试剂参与的不对称亲电叠氮化反应

随着高价碘转移试剂的不断发展^[30], 基于高价碘-

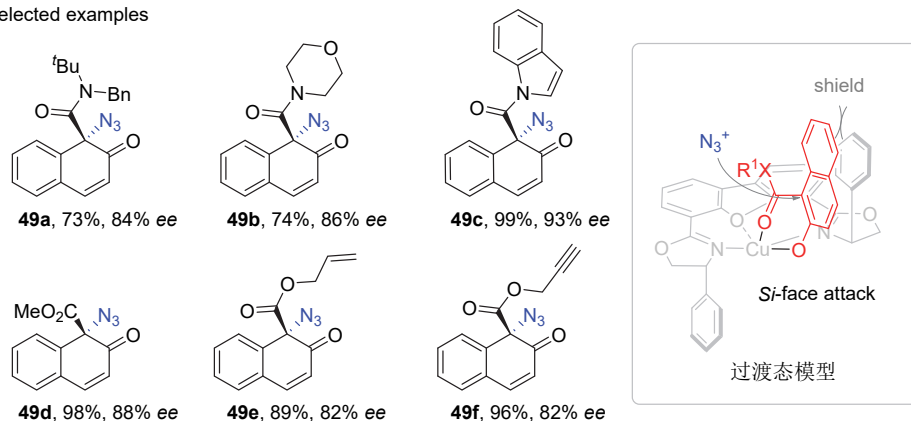
叠氮转移试剂的不对称亲电叠氮化反应已成为合成有机叠氮化合物的一种有效策略^[31]。2013 年, Gade 等^[32]利用高价碘-叠氮转移试剂, 首次实现了 β -酮酸酯和 3-芳基氧化吡啶的不对称亲电叠氮化反应, 高效高对映选择性构建了系列 α -手性三级叠氮化合物。自此以后, 利用高价碘-叠氮转移试剂实现亲核试剂的不对称亲电叠氮化反应开始得到发展。

2019 年, 邓清海等^[33]利用高价碘-叠氮转移试剂 **47**, 实现了 β -萘酚 **46** 的首例对映选择性去芳构化亲电叠氮化反应。在 10 mol% 手性 DBFOX-Cu(I) 配合物催化下, 一系列 α -酯基或酰胺取代的 β -萘酚 **46** 均能与高价碘-叠氮试剂 **47** 反应, 以 74%–96% 的产率和 67%–99% 的 ee 获得相应的手性 α -叠氮- β -萘酮化合物 **49**。该产物的 α -手性三级叠氮结构可通过 CuAAC 反应高效转化为 1,2,3-三氮唑, 用于 α -三氮唑取代的手性 β -萘酮的合成。

控制实验表明该反应可能不涉及自由基过程, 作者基于此提出如图 11 所示的反应过渡态模型用于解释反应的立体化学: 手性铜络合物作为 Lewis 酸催化剂活化 β -萘酚; 形成的五配位的活性物种中由于萘酚 Re 面被噻唑啉环上的苯基屏蔽, 从而亲电叠氮物种优先从 Si 面

图 10 α -手性三级叠氮酮和 3-叠氮氧化吲哚的多样性转化Figure 10 Diverse elaborations of chiral α -tertiary azidoketones and 3-azidoindoles

Selected examples

图 11 手性铜催化 β -萘酚的不对称去芳构化亲电叠氮化反应Figure 11 Chiral Cu-catalyzed asymmetric dearomative electrophilic α -azidation of β -naphthols

靠近底物发生反应。

最近, 邓清海^[34]等进一步利用高价碘-叠氮试剂 **51** 实现了色胺衍生物 **50** 去芳构化不对称亲电叠氮化反应。使用 10 mol% 的 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 和双噁唑啉配体 **52**, 该反应在温和反应条件下能以 78%~98% 的产率和 65%~95% 的 *ee* 值获得系列 α -手性叠氮吡咯啉 **53**。产物既可通过还原转化为 α -手性氨基吡咯啉, 也可通过 CuAAC 反应制备相应的含 1,2,3-三氮唑的手性多环杂环。作者提出了如图 12 所示的反应机理: 首先, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 和 Box 配体 **52** 通过配体交换得到活性铜物种 $\text{L}^*\text{Cu}(\text{I})$ 物种 **I**, 高价碘-叠氮试剂 **51** 与 $\text{L}^*\text{Cu}(\text{I})$ 物种 **I** 发生氧化加成生成叠氮铜(III)中间体 **II**; 随后, 物种 **II** 在手性环境中产生叠氮自由基与色胺衍生物 **50** 发生反应立体选择性地得到手性自由基物种 **IV**, 同时产生 $\text{L}^*\text{Cu}(\text{II})$ 物种 **V** 和 2-碘苯甲酸离子 **III**。最后, 手性自由基物种 **IV** 和 2-碘苯甲酸离子 **III** 进行单电子转移形成阳离子中间体 **VI** 并再生催化剂 **I**, 而阳离子中间体 **VI** 可以转化为其共振阳离子 **VII**, 并在 2-碘苯甲酸离子 **III** 的作用下发生分子内环化获得目标产物。

此外, 他们^[35]通过对环碘酰亚胺骨架的高价碘-叠氮转移试剂修饰改造, 发展了一种稳定且易于调节的高

价碘-叠氮试剂 **Bn-ABZ (55)**, 并利用该试剂首次实现了 3-三氟甲基取代氧化吡咯 **54** 的不对称亲电叠氮化反应。以 10 mol% 的手性 $\text{DBFOX-Cu}(\text{I})$ 配合物为催化剂, 该反应能以 48%~98% 的产率和 28%~89% 的 *ee* 值获得同时含 N_3 和 CF_3 手性季碳中心的手性氧化吡咯 **56** (图 13)。而且与已知高价碘-叠氮转移试剂相比, 新发展的 **Bn-ABZ (55)** 在该反应中表现出明显更好的反应活性和对映选择性。此外, 产物的 α -手性三级叠氮基团通过三苯基膦还原或 CuAAC 反应也可转化为 3- CF_3 -3-氨基氧化吡咯 **57** 和 3-三氮唑取代的 3-三氟甲基氧化吡咯 **58**。

2022 年, 冯小明和曹伟地等^[36]利用冯氏手性氮氧配体与 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 形成的手性络合物为催化剂, 实现了环状 β -酮酸酯/酰胺 **59** 与高价碘-叠氮转移试剂 **47** 的对映选择性亲电叠氮化反应, 能以高达 89% 的产率和 97% 的 *ee* 值合成系列茚酮衍生的手性 α -叠氮- β -酮酸酯/酰胺 **61**。该反应的历程如图 14 所示, Lewis 酸性的手性锌络合物与烯醇化的 β -酮酸酯/酰胺配位, 由于亲核试剂的 *Re*-面受到配体苯乙基的阻碍, 使活化的烯醇物种优先从 *Si*-面进攻高价碘-叠氮试剂生成物种 **II**, 最后经历还原消除得到目标产物。遗憾的是, 非环状 β -酮酰胺/酯在该催化体系下的反应性较差。

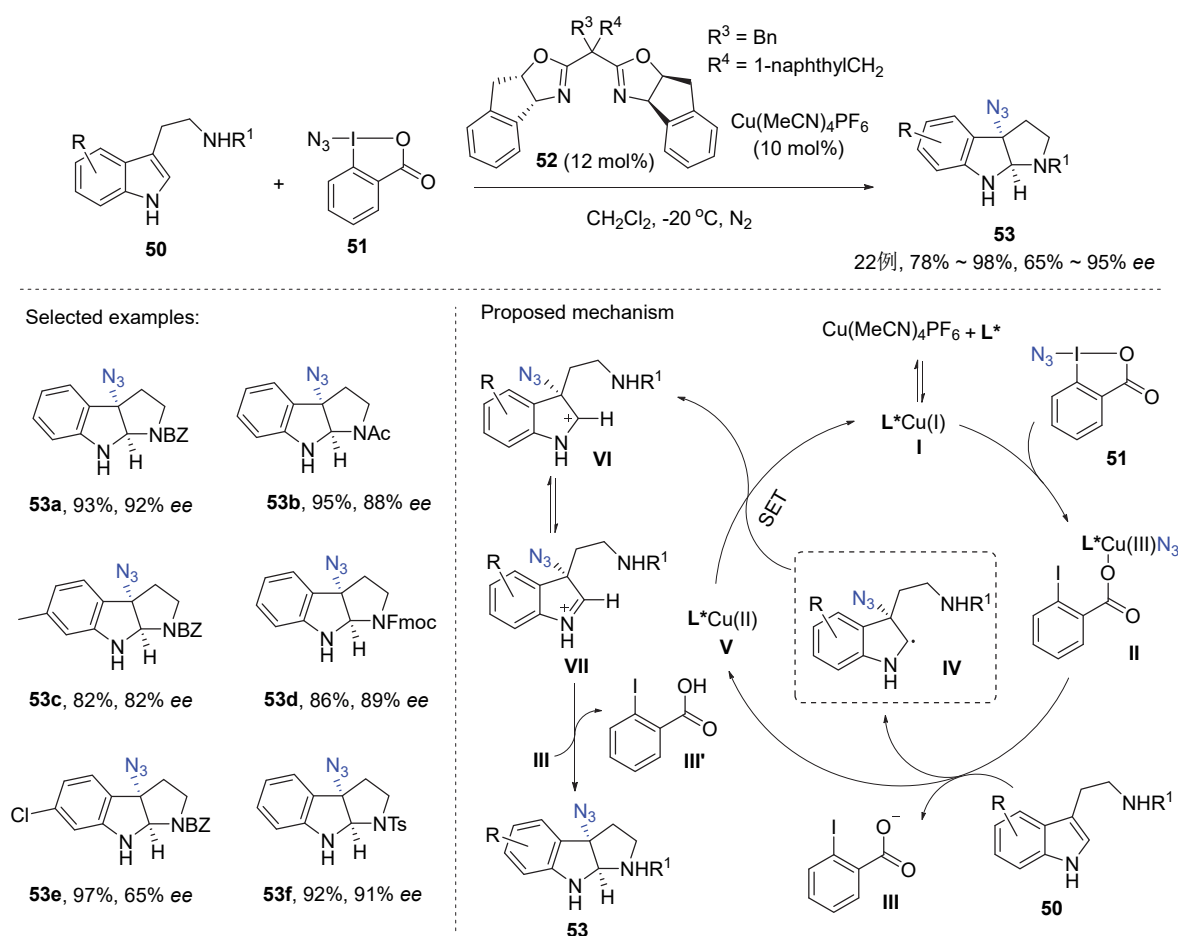


图 12 铜催化不对称去芳构化叠氮化反应

Figure 12 Copper-catalyzed asymmetric dearomative azidation

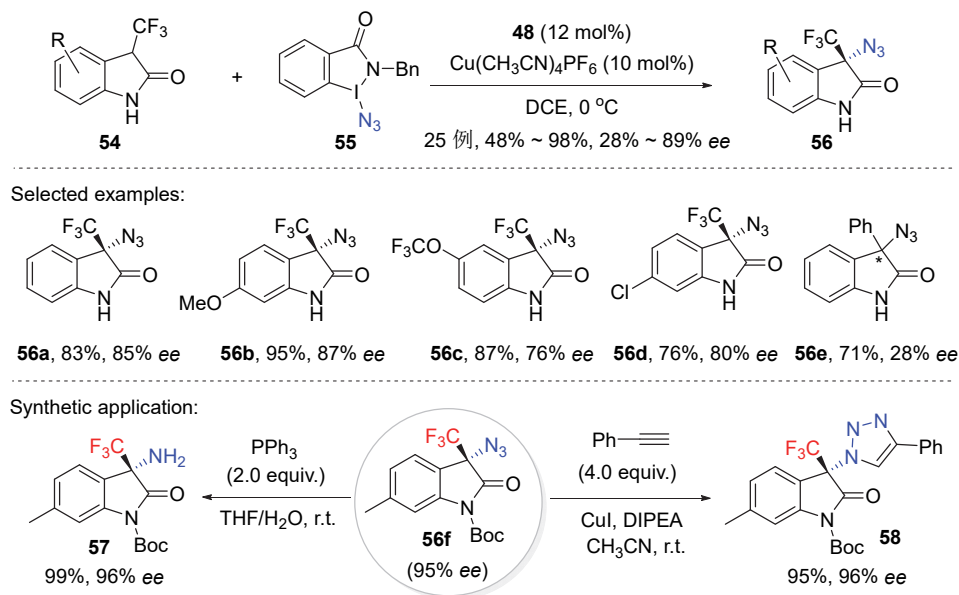
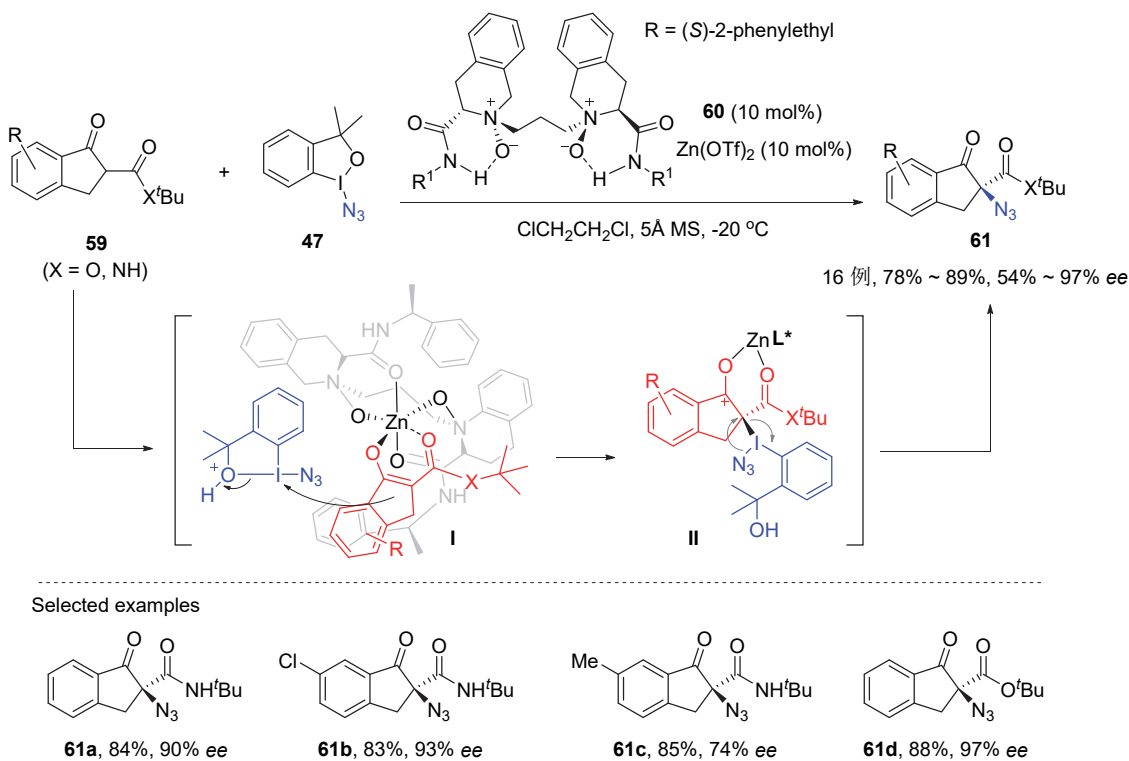


图 13 手性铜催化 3-三氟甲基氧化吲哚的不对称亲电叠氮化反应

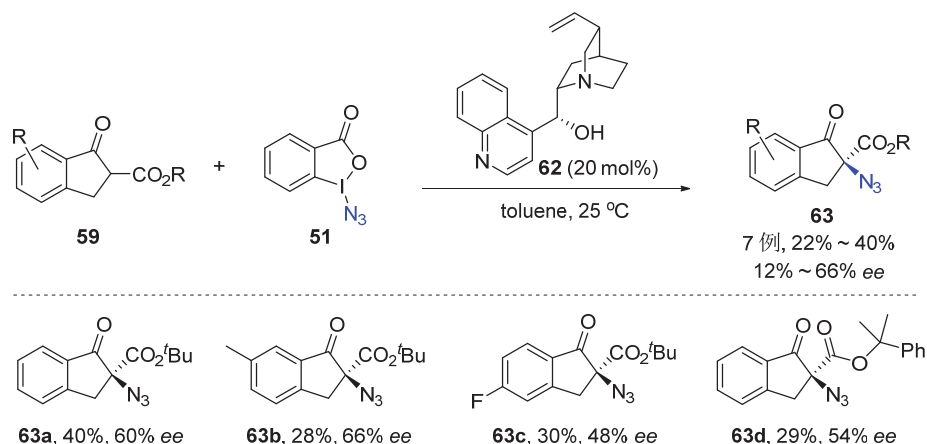
Figure 13 Copper-catalyzed asymmetric electrophilic α -azidation of 3-trifluoromethylated oxindoles图 14 手性锌络合物催化 β -酮酯/酰胺的不对称亲电叠氮化反应Figure 14 Zn-catalyzed asymmetric electrophilic α -azidation of β -ketoester/amides

除手性金属络合物催化外, Waser 等^[37]报道了首例有机催化的 β -酮酸酯的不对称亲电叠氮化反应. 以 20 mol% 的辛可宁定 **62** 为催化剂, 不同取代茛酮骨架的 β -酮酸酯 **59** 能顺利与高价碘-叠氮转移试剂 **51** 发生反应, 以中等的对映选择性获得茛酮衍生的 α -手性三级叠氮 **63** (图 15). 需指出的是, 该反应体系所得产物的产率较

低, 且仅报道了 7 例底物.

3.2 NaN₃ 参与的不对称叠氮化反应

尽管高价碘-叠氮转移试剂参与的不对称亲电叠氮化反应是合成 α -手性三级叠氮的一种有效方法, 但由于该类叠氮化试剂需要额外制备, 且发生叠氮转移反应后产生的芳基碘化物导致其原子经济性不高. 鉴于此, 化

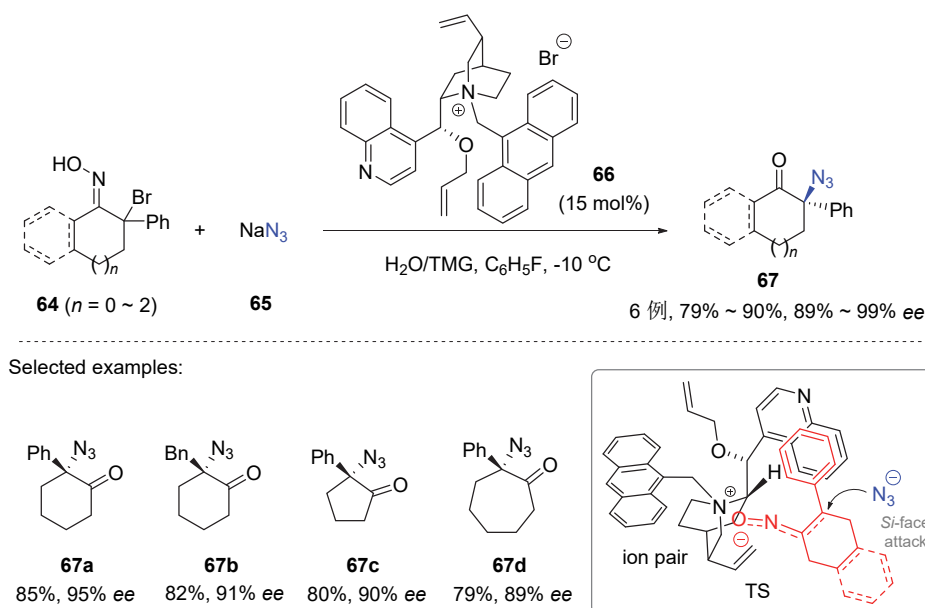
图 15 辛可宁定催化的 β -酮酸酯参与的不对称亲电叠氮化反应Figure 15 Asymmetric α -azidation of β -ketoesters catalyzed by cinchonidine

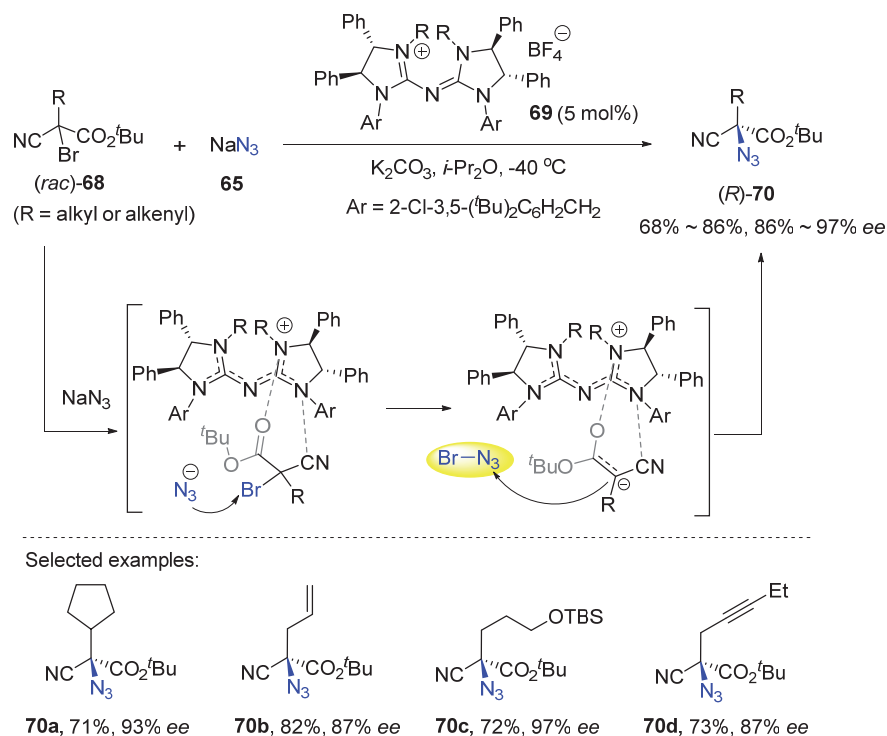
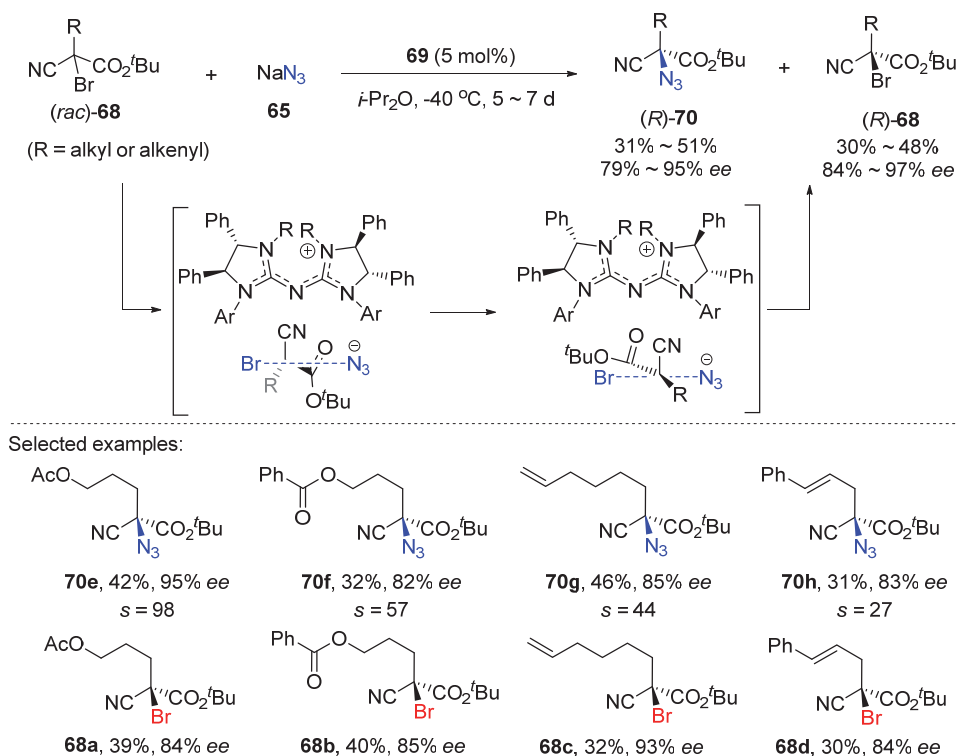
学家们也开始探索利用叠氮化钠(NaN_3)这一高原子经济性的叠氮化试剂通过形成 $\text{C}-\text{N}_3$ 键的不对称叠氮化反应来构建 α -手性三级叠氮化合物^[38].

2019 年, Corey 等^[39]利用 NaN_3 为亲核叠氮化试剂, 结合手性相转移催化实现了 2-溴-2-取代环状酮肟 **64** 的不对称叠氮化反应. 在 15 mol% 金鸡纳碱衍生的相转移催化剂 **66** 和四甲基胍(TMG)作用下, 环己酮、环戊酮或环庚酮衍生的 2-溴环状酮肟都能顺利反应, 以良好的收率和 89%~99% 的 *ee* 值获得相应的 α -手性三级叠氮环状酮 **67**. 如图 16 过渡态 TS 所示, 环状酮肟现场形成的 α 、 β -不饱和亚硝基化合物与手性相转移催化剂通过静电作用形成络合物; 由于亲电性的亚硝基化合物背面受到邻近催化剂上喹啉的阻碍, 使得叠氮负离子优先从 *Si* 面进攻生成目标产物. 手性相转移催化剂中正电荷氮中心形成的静电吸引兼具稳定过渡态和加速反应的作用.

同年, Tan 和 Lee 等^[40]利用 5 mol% 手性胍盐 **69** 为催化剂, 报道了外消旋 α -溴- α -氰基酯(*rac*)-**68** 与 NaN_3 的不对称亲核取代($\text{S}_{\text{N}}2\text{X}$)反应, 以 68%~86% 的产率和 86%~97% 的 *ee* 值得到手性 α -叠氮- α -氰基酯(*R*)-**70** (图 17). 通过对照实验及理论计算研究, 作者提出如图 17 所示的反应途径: 叠氮负离子与溴代氰基酯(*rac*)-**68** 发生亲核取代反应生成亲电性的叠氮化物种 BrN_3 , 手性催化剂稳定的烯醇中间体随后进攻 BrN_3 发生叠氮化反应获得目标产物.

随后, 他们^[41]发现不加碱在相同催化剂和反应体系可实现外消旋 α -溴- α -氰基酯(*rac*)-**68** 的不对称动力学拆分反应, 以良好到优秀的产率分别获得手性 α -叠氮- α -氰基酯(*R*)-**70** 和 α -溴- α -氰基酯(*R*)-**68** (图 18). 机理研究表明该反应历程是一个 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应, 不同于图 17 中有碱条件下的 $\text{S}_{\text{N}}2\text{X}$ 过程.

图 16 外消旋 2-溴-2-取代环状酮肟与 NaN_3 的不对称叠氮化反应Figure 16 Asymmetric azidation of α -bromo cyclic ketoximes with NaN_3

图 17 外消旋 α -溴- α -氰基酯与 NaN_3 的不对称 $\text{S}_{\text{N}}2\text{X}$ 反应Figure 17 Asymmetric $\text{S}_{\text{N}}2\text{X}$ of α -bromo- α -cyanoesters with NaN_3 图 18 外消旋 α -溴- α -氰基酯与 NaN_3 的不对称动力学拆分反应Figure 18 Asymmetric kinetic resolution of α -bromo- α -cyanoesters with NaN_3

2020 年, Ishihara 等^[42]以叠氮化钠和过氧化氢异丙苯(CHP)分别作为叠氮化试剂和氧化剂, 实现了环状 1,3-二羰基化合物的不对称氧化叠氮化反应(图 19)。在 5

mol%的碘季铵盐 **72** 催化下, 茚酮和环戊酮衍生的 β -酮酸酯 **71** 或琥珀酰亚胺衍生的 1,3-二羰基化合物均能顺利转化为相应的 α -手性三级叠氮产物 **73**, 但对映选择

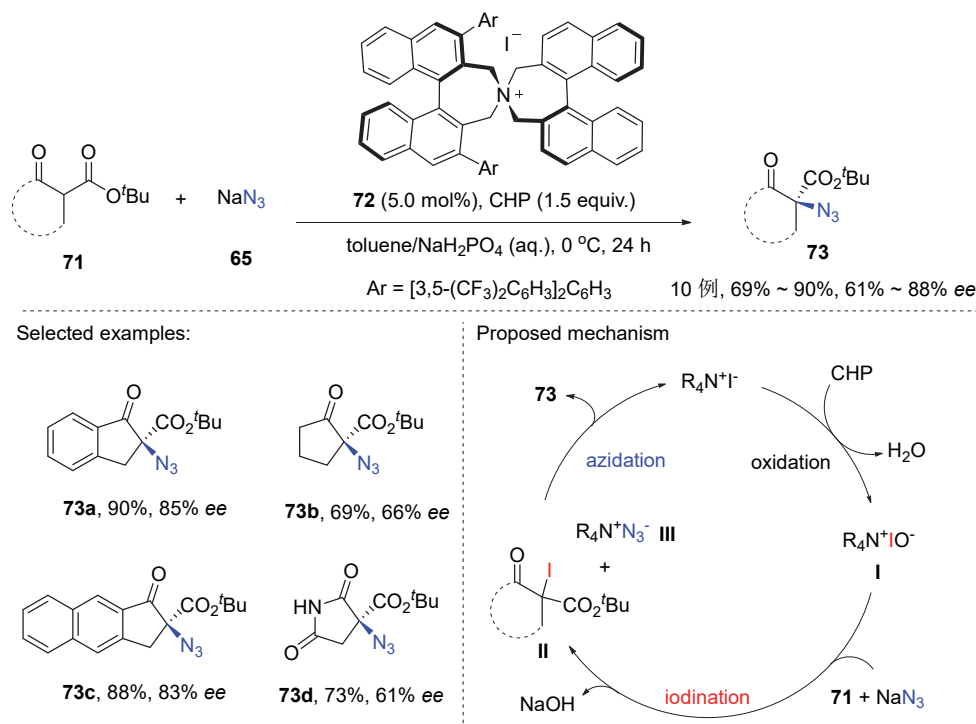


图 19 酮酸酯的不对称氧化叠氮化反应
Figure 19 Asymmetric oxidative azidation of ketoesters

性普遍不高, 且仅报道了 10 例底物. 反应的可能机理如图 19 所示: 碘季铵盐催化剂 **72** 被过氧化氢异丙苯氧化形成氧化态催化剂 **I**, 然后与酮酸酯 **71** 和 NaN_3 作用生成 α -碘代酮酸酯 **II** 和手性季铵盐叠氮物种 **III**; 最后, **III** 中的叠氮负离子对 **II** 进行 S_N2 反应获得 α -叠氮取代的酮酸酯 **73**.

除经历亲核或亲电叠氮化历程外, 2022 年刘磊等^[43]报道了利用叠氮化钠为叠氮化试剂的不对称自由基叠氮化反应. 他们利用 4 mol% 的手性 salen-Mn 配合物 **75** 为催化剂, 以 NaN_3 为叠氮源, 在 3 equiv. 氧化碘苯 (PhIO) 的作用下, 高区域和对映选择性实现了 3-取代二氢吡啶 **74** 苄位 C—H 叠氮化反应, 以良好到优秀的对映选择性获得系列含 α -手性三级叠氮的二氢吡啶 **76**. 此外, 四氢喹啉类底物也可在该条件下选择性地发生苄位 C—H 键的叠氮化反应, 以中等的 *ee* 值获得相应的 α -手性三级叠氮. 反应可能的机理如图 20 所示, 手性 salen-Mn 与 NaN_3 作用生成手性 $L^*Mn(III)-N_3$ 物种 **I**, 随后在 PhIO 作用下被氧化形成五价锰氧叠氮物种 $N_3-L^*Mn(V)=O$ (**II**); 二氢吡啶 **74** 苄位 C—H 键在物种 **II** 作用下被攫氢生成二氢吡啶自由基 **III** 和锰羟基叠氮物种 $N_3-L^*Mn(IV)-OH$ (**IV**), 苄基自由基物种 **III** 随后与 $N_3-L^*Mn(IV)-OH$ (**IV**) 发生自由基叠氮化反应获得目标产物 **76**, 同时产生的锰羟基物种 **V** 再与 NaN_3 作用生成活性的 $L^*Mn(III)-N_3$ 物种 **I** 完成催化循环.

此外, 陈永正和万南微等^[44]利用级联催化策略实现了 1-甲基-1-苯乙烯(**77**)与 NaN_3 的不对称羟基叠氮化

反应, 能以到 79% 的产率, >99% 的 *ee* 值和 99% 的区域选择性获得含 α -手性三级叠氮结构的 1,2-叠氮醇 **79**. 如图 21 所示, 烯烃 **77** 首先在苯乙烯单加氧酶 *E. coli* (SMO-GDH) 催化下进行不对称环氧化反应, 产生的环氧化合物 **78** 在卤醇脱卤酶 *E. coli* (HheG) 作用下与 NaN_3 发生区域选择性的开环反应, 从而生成目标产物 α -手性三级叠氮醇.

3.3 TMSN₃ 参与的烯烃不对称叠氮化官能团化反应

随着烯烃的不对称双官能团化反应的迅猛发展, 近年来化学家们开始探索利用 $TMSN_3$ 为叠氮化试剂来实现烯烃的不对称叠氮化官能团化反应来构建含 α -手性三级叠氮的多功能分子. 例如, 2017 年, 冯小明等^[45]在研究 $TMSN_3$ 参与的缺电子烯烃的不对称卤叠氮化反应中, 发现以 β -甲基查尔酮为底物时, 反应能以 11:1 的 *dr* 值和 93% 的 *ee* 值获得一例 α -手性三级叠氮.

2018 年, Burns 等^[46]利用手性席夫碱 **81**-钛络合物为催化剂, 以 $TMSN_3$ 为叠氮化试剂, 实现了烯丙醇 **80** 的不对称卤叠氮化反应. 在 10~20 mol% 的手性席夫碱 **81** 和 1.2 equiv. $Ti(O^iPr)_4$ 作用下, 1,1-二取代或三取代的链状或环状烯丙醇 **80** 均可与 $TMSN_3$ 和 *N*-溴代丁二酰亚胺 (NBS) 或 $tBuOCl$ 反应, 以良好到优秀的产率和 *ee* 值生成多功能 α -手性三级叠氮 **82** (图 22). $TMSN_3$ 与手性 Ti 络合物形成的路易斯酸性的钛-叠氮物种可与烯丙醇 **80** 作用生成中间体 **I**, 随后底物的烯基与 NBS 或 $tBuOCl$ 发生反应形成溴(氯)鎗中间体 **II**, 最后叠氮进攻溴(氯)鎗

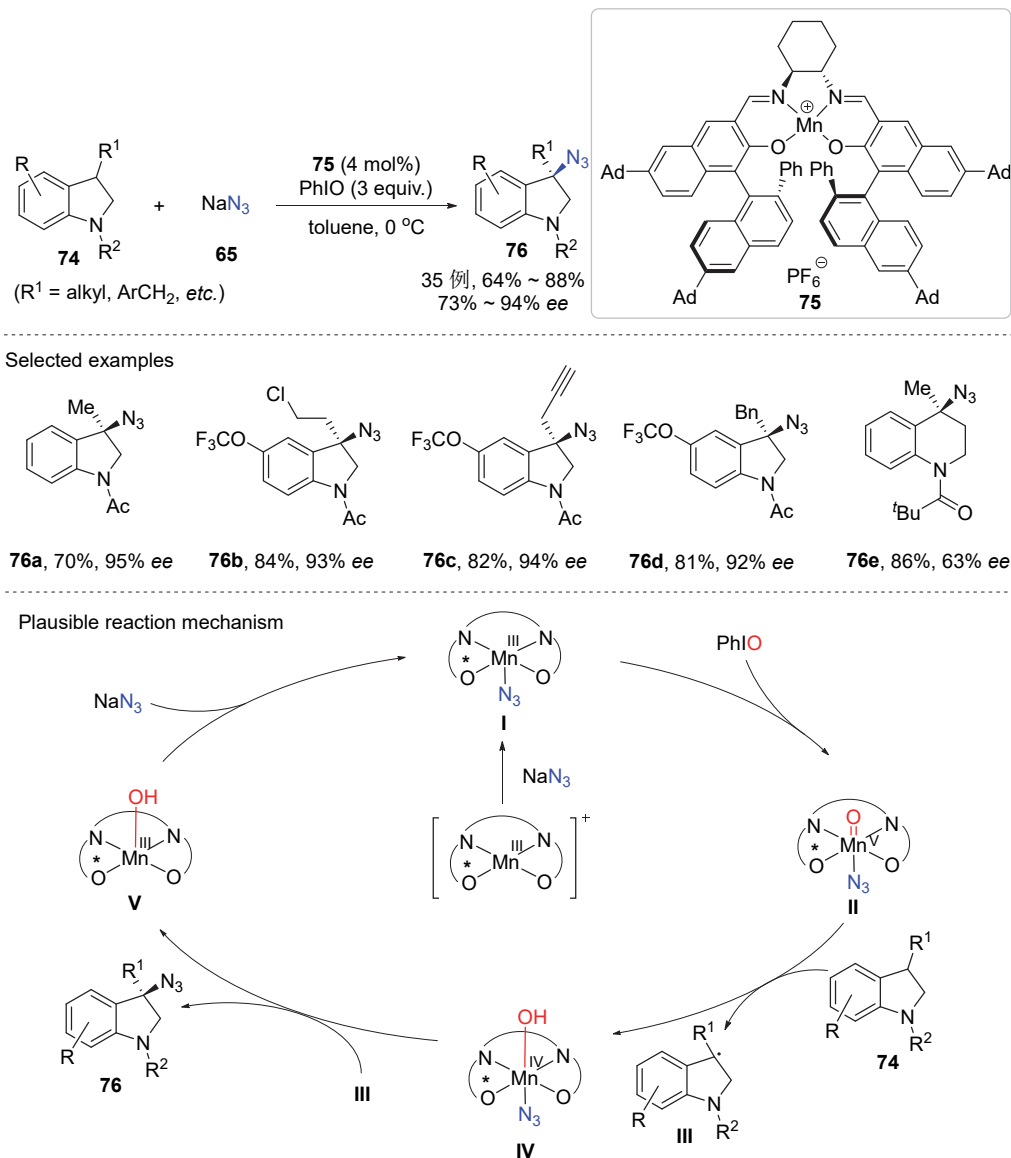


图 20 锰催化二氢吲哚的不对称 C—H 叠氮化反应
 Figure 20 Enantioselective Mn-catalyzed C—H azidation of indolines

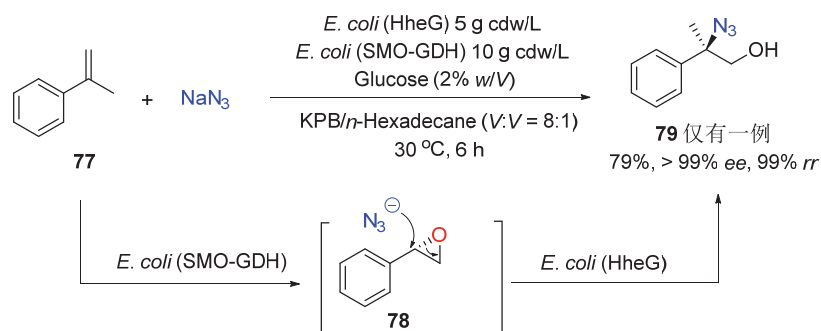
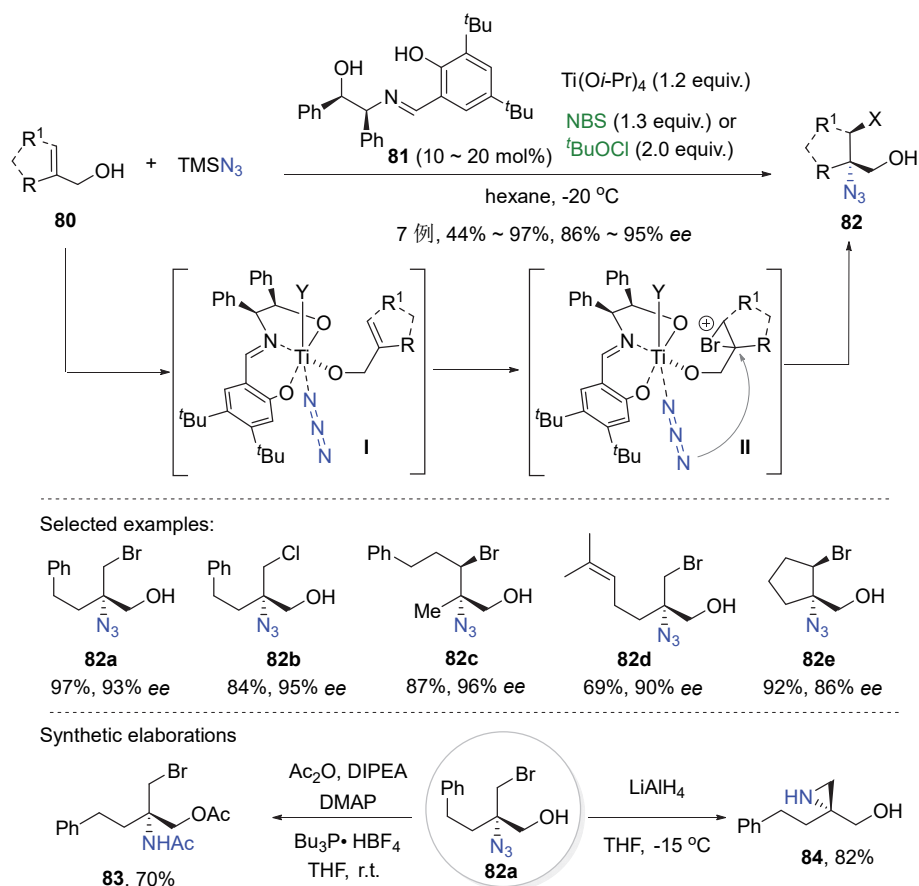


图 21 酶催化苯乙烯的不对称羟基叠氮化反应
 Figure 21 Enzyme-catalyzed asymmetric hydroxyazidation of α -methyl styrene

中间体发生开环反应得到产物。此外, 获得的多功能 α -手性三级叠氮 **82a** 可进一步转化为溴代手性氨基醇 **83** 和手性氮杂环丙烷衍生物 **84**。

除亲核叠氮化反应外, TMSN₃ 也可用于不对称自由基叠氮化反应, 通过实现烯烃的不对称碳叠氮化反应可构建系列 α -手性三级叠氮化合物。2021 年, 刘国生等^[47]

图 22 TMSN₃ 实现的烯丙醇不对称卤叠氮化反应Figure 22 Asymmetric haloazidation of allylic alcohols with TMSN₃

报道丙烯酰胺的高对映选择性不对称自由基叠氮化反应, 他们发现使用 5 mol% 阴离子型氰基噁唑啉配体 **87** 与 1 mol% Cu(CH₃CN)₄PF₆ 组成的手性铜络合物为催化剂, 在 1.2 equiv. 碳酸银作用下, 系列 α -芳基取代的丙烯酰胺 **83** 能顺利与 TMSN₃ 和 (氟) 烷基磺酰氯 (R_x-SO₂Cl) **86** 反应, 以 40%~94% 的产率和 70%~93% 的 *ee* 值得到结构多样的 α -手性三级叠氮双官能团化产物 **88** (图 23). 经四氢铝锂还原, 产物 **88e** 可转化为手性 1,2-二胺 **89**; 且其叠氮基团也可与苯乙炔发生 CuAAC 反应生成相应的手性三氮唑产物 **90**. 需指出的是, 该反应成功的关键在于阴离子型氰基噁唑啉配体的使用, 与传统中性噁唑啉配体生成二聚铜-叠氮中间体不同的是, 该阴离子型配体在反应中主要形成单聚的铜-叠氮中间体, 对控制反应的对映选择性起至关重要作用.

同年, 冯小明、吴云东和刘小华等^[48]利用冯氏手性氮氧配体 **93** 与 Fe(OTf)₂ 形成的手性铁络合物为催化剂, TMSN₃ 为叠氮化试剂, 实现了 α -芳基烯酮 **91** 的不对称自由基叠氮化反应. 通过分别与 Togni 试剂、全氟烷基碘化物或烷基过氧化物 **92** 进行反应, 可以高达 83% 的产率和 96% 的 *ee* 值得到结构多样性的 β -三氟甲基、 β -全氟烷基或 β -烷基- α -叠氮取代的 α -季碳手性酮类化合物 **94** (图 24). 有意思的是, 使用高价碘-乙酰基转移试

剂时会原位生成高价碘-叠氮试剂进而实现高对映选择性 α -芳基烯酮的不对称自由基双叠氮化反应. 产物中的叠氮基团同样可方便转化, 用于 α -手性叔胺和三氮唑的合成. 以 Togni 试剂为例, 反应的可能机理如图 24 所示: 手性氮氧配体铁络合物 L*Fe(II) 与 TMSN₃ 作用, 生成的 L*Fe(II)-N₃ 物种被 Togni 试剂通过单电子转移 (SET) 过程氧化形成手性 L*Fe(III)-N₃ 和 \cdot CF₃ 自由基, 随后 \cdot CF₃ 自由基与 L*Fe(III)-N₃ 配位的底物烯酮 **91** 中的烯基发生自由基加成反应生成羰基 α -位的碳自由基中间体. 最后, 经历类似分子内的叠氮转移过程得到 α -手性叠氮产物 **94** 并再生催化剂 L*Fe(II). 需指出的是, 在该铁催化的反应体系中产生的碳自由基是进攻叠氮首端氮原子生成产物, 这与刘国生等图 23 中报道的铜催化的自由基叠氮化反应中碳自由基进攻叠氮末端氮原子形成产物的过程不同.

4 总结与展望

α -手性三级叠氮化合物兼具手性季碳和叠氮基这两种药效团, 同时又可以作为手性砌块来多样性合成 α -手性叔胺及其衍生的含氮杂环化合物, 在药物研发及合成化学领域具有重要的研究价值. 发展不对称催化的高

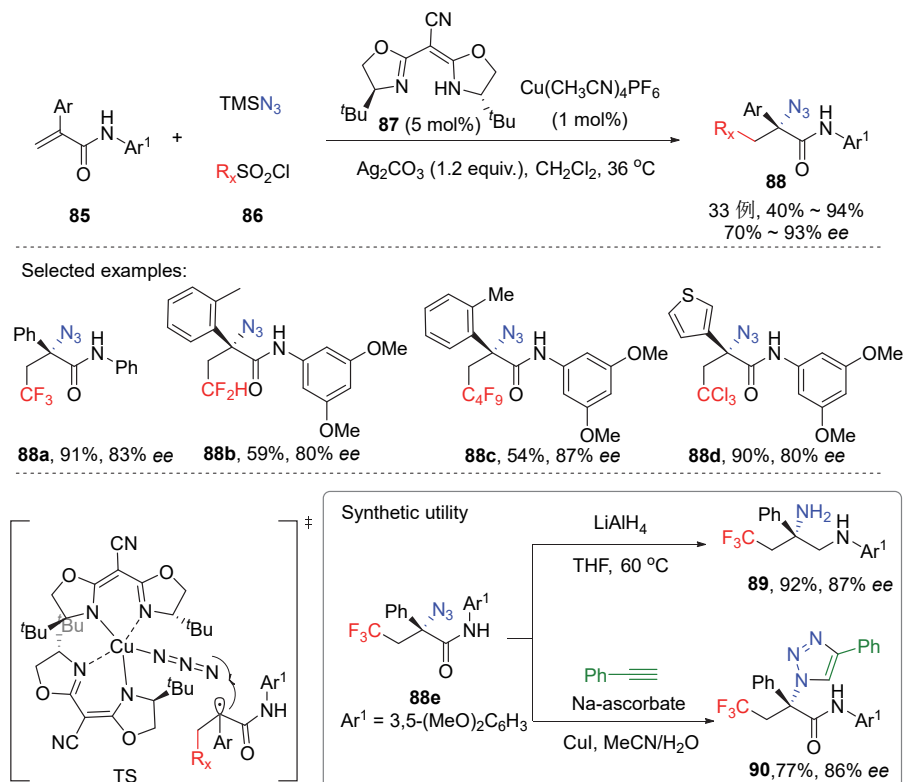


图 23 阴离子铜络合物催化的丙烯酰胺的不对称自由基叠氮化反应
Figure 23 Anionic CN-box/Cu catalyzed asymmetric radical azidation of acrylamides

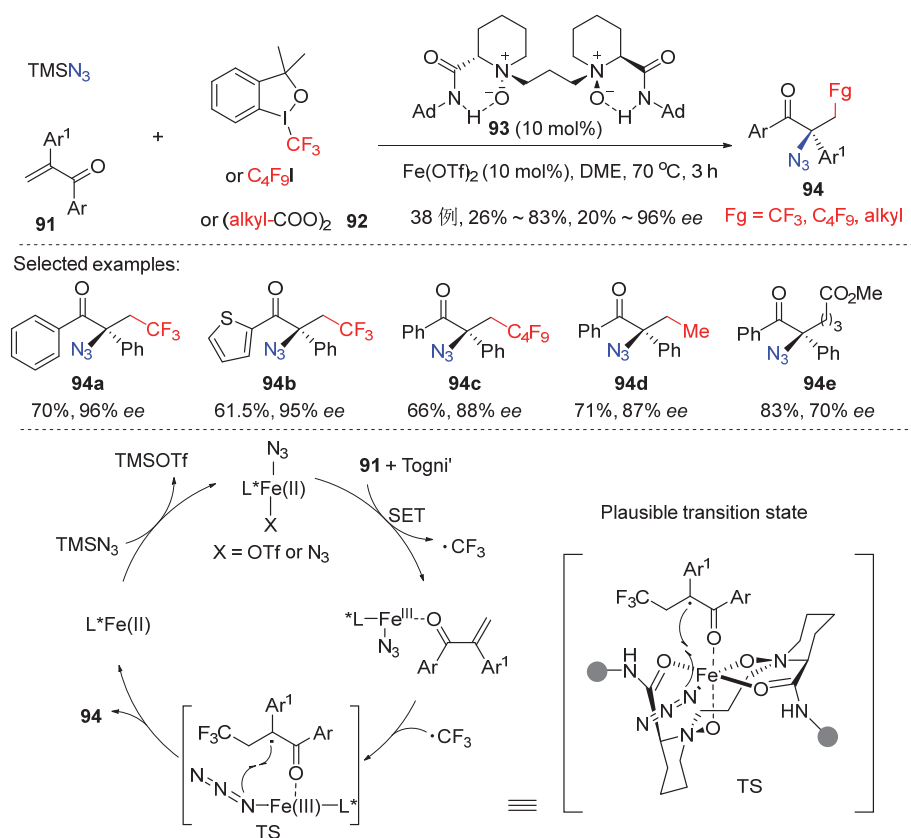


图 24 铁催化 α -芳基烯酮的不对称自由基碳叠氮化反应
Figure 24 Fe-catalyzed asymmetric radical carboazidation of α -aryl enones

效的合成方法不仅可以促进药学研究,同时也有助于发展新催化剂和新的合成方法.围绕含 C—N₃ 键底物的不对称官能团化反应和 C—N₃ 键形成的不对称叠氮化反应这两种策略,过去五年实现了烯基叠氮参与的不对称环加成、 α -羰基叠氮化合物参与的不对称亲核加成、外消旋三级叠氮的不对称动力学拆分、高价碘-叠氮转移试剂参与的不对称亲电叠氮化、NaN₃ 或 TMSN₃ 参与的不对称叠氮化等反应等新方法,可用于高效高选择性构建了结构丰富的 α -手性三级叠氮化合物,进而为合成 α -手性胺和手性氮杂环提供了有效方法.

尽管近五年不对称催化构建 α -手性三级叠氮的研究取得了较大进展,但该领域的研究仍有巨大发展空间.首先,绝大多数已报道的基于含 C—N₃ 键底物的不对称官能团化反应方法中反应类型和可用底物类型均很少,如烯基叠氮的不对称转化反应和外消旋三级叠氮的(动态)动力学拆分反应目前均仅有 2 例报道,且底物较为局限;因此拓展已有 C—N₃ 键底物参与的反应的类型,并开发新型含 C—N₃ 键底物的不对称反应是亟待探索的一个方向.其次,基于 C—N₃ 键形成的不对称叠氮化反应中,虽已利用高价碘-叠氮转移试剂、叠氮化钠和 TMSN₃ 三类叠氮化试剂实现了一些高对映选择性反应,但底物局限性较大,且每类叠氮化试剂发展的反应数量和类型较少,如高价碘-叠氮试剂实现的反应底物主要集中在酮酸酯/酰胺等高活性的环状亲核性底物, TMSN₃ 参与的烯炔不对称叠氮官能团化反应主要是结构特殊的烯丙醇或烯酮类底物,对于简单烯炔不对称叠氮化构建 α -手性三级叠氮是另一个值得深入研究的方向.此外,叠氮化钠作为一类高原子经济性的无机叠氮化试剂,虽已用于不对称催化构建 α -手性三级叠氮,但反应类型少且底物局限性较大,拓展其参与的不对称叠氮化反应的类型和底物多样性仍是今后该领域一项非常重要和有意义的研究工作.随着不对称催化新方法、活化模式和叠氮化试剂的不断发展,相信在可预见的未来将实现更多更加高效和实用的不对称催化新反应来构建结构丰富的 α -手性三级叠氮化合物,从而也将有望发现其更多更有价值的应用潜能.

作者简介



高杨,女,汉族,1996 年出生于甘肃金昌.2016 年 9 月本科毕业于河西学院,2019 年 9 月硕士毕业于云南民族大学有机化学专业,随后加入华东师范大学周剑教授课题组攻读博士

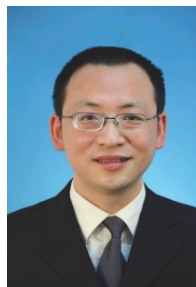
学位,研究方向为有机小分子催化构建 α -手性三级叠氮化合物.



张学鑫,男,汉族,1992 年出生于甘肃张掖.2016 年 9 月本科毕业于河西学院,2019 年 9 月硕士毕业于云南民族大学有机化学专业,随后加入华东师范大学周剑教授课题组攻读博士学位,研究方向为手性有机硅化合物的合成.



余金生,华东师范大学化学与分子工程学院教授,博士生导师.2011 年本科毕业于江西师范大学;2016 年博士毕业于华东师范大学,导师周剑教授;2017 至 2019 年获 JSPS 资助在日本微生物化学研究所从事博士后研究,导师 Masakatsu Shibasaki 教授.2019 年 2 月加入华东师范大学开展研究工作,主要从事有机氟硅化学和绿色农药创制等研究.



周剑,华东师范大学化学与分子工程学院教授,博士生导师.本科毕业于四川师范大学;2004 年毕业于中科院上海有机所,获理学博士学位,导师唐勇研究员;先后在日本东京大学 Shu Kobayashi 和德国马普煤炭研究所 Benjamin List 课题组从事博士后研究后,于 2008 年底加入华东师范大学.研究兴趣在于立足协同催化的理念,结合新催化剂和新试剂的设计开发,发展导向具有手性季碳的药物优势骨架的不对称催化构建新方法.

References

- [1] (a) Grieb, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1865**, 135, 131. (b) Grieb, P. *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1864**, 13, 377.
- [2] (a) Boyer, J. H.; Canter, F. C. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 1. (b) L'abbé, G. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 345. (c) Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 297. (d) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5188. (e) Lang, S.; Murphy, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 146. (f) Fu, J.; Zannoni, G.; An-

- derson, E. A.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7208. (g) Sivaguru, P.; Ning, Y.; Bi, X. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4253. (h) Bräse, S.; Banert, K. *Organic Azides: Syntheses and Applications*, Wiley, **2009**.
- [3] (a) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (b) Mamiyalala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252. (c) Golas, P. L.; Matyjaszewski, K. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1338. (d) Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3086. (e) Kacprzak, K.; Skiera, I.; Piasecka, M.; Paryzek, Z. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5689.
- [4] Beenhouwer, D. O.; Rankin, J. A.; Mellors, J. W. *Antiviral Res.* **1992**, *19*, 43.
- [5] Klumpp, K.; Lévêque, V.; Pogam, S. L.; Ma, H.; Jiang, W.-R.; Kang, H.; Grancycome, C.; Singer, M.; Laxton, C.; Hang, J. Q.; Sarma, K.; Smith, D. B.; Heindl, D.; Hobbs, J. C.; Merrett, J. H.; Symons, J.; Cammack, N.; Martin, J. A.; Devos, R.; Nájera, I. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 3793.
- [6] Sun, L.; Peng, Y.; Yu, W.; Zhang, Y.; Liang, L.; Song, C.; Hou, J.; Qiao, Y.; Wang, Q.; Chen, J.; Wu, M.; Zhang, D.; Li, E.; Han, Z.; Zhao, Q.; Jin, X.; Zhang, B.; Huang, Z.; Chai, J.; Wang, J.-H.; Chang, J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 8554.
- [7] (a) Lao, Z.; Toy, P. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2577. (b) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523. (c) Haldón, E.; Nicasio, M. C.; Pérez, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9528. (d) Uchida, T.; Katsuki, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 117. (e) Frost, J. R.; Pearson, C. M.; Snaddon, T. N.; Booth, R. A.; Turner, R. M.; Gold, J.; Shaw, D. M.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13261.
- [8] (a) Shibatomi, K.; Soga, Y.; Narayama, A.; Fujisawa, I.; Iwasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9836. (b) Bosmani, A.; Pujari, S. A.; Besnard, C.; Guénée, L.; Poblador-Bahamonde, A. I.; Lacour, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8678. (c) Fernández-Valparis, J.; Romea, P.; Uрпи, F.; Font-Bardia, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6400.
- [9] (a) Ding, P.-G.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1542. (b) Ge, L.; Chiou, M.-F.; Li, Y.; Bao, H. *Green Synth. Catal.* **2020**, *1*, 86. (c) Wei, F.; Yu, X.; Xiao, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 1365 (in Chinese). (魏芳, 余鑫, 肖强, 有机化学, **2023**, *43*, 1365.)
- [10] Liu, Z.; Liao, P.; Bi, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3668.
- [11] (a) Wang, Y.-F.; Toh, K. K.; Ng, E. P. J.; Chiba, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6411. (b) Wang, Y.-F.; Toh, K. K.; Lee, J.-Y.; Chiba, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5927. (c) Jung, N.; Bräse, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12169. (d) Xuan, J.; Xia, X.-D.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5653. (e) Farney, E. P.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 793. (f) Hu, B.; DiMaggio, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3844. (g) Hayashi, H.; Kaga, A.; Chiba, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11981. (h) Ning, Y.; Ji, Q.; Liao, P.; Anderson, E. A.; Bi, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 13805. (i) Ning, Y.; Zhao, X.-F.; Wu, Y.-B.; Bi, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6240. (j) Kan-chupalli, V.; Katukojvala, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5433. (k) Zhong, Z.; Xiao, Z.; Liu, X.; Cao, W.; Feng, X. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11492. Also see ref. 2f.
- [12] (a) Gu, P.; Su, Y.; Wu, X. P.; Sun, J.; Liu, W.; Xue, P.; Li, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2246. (b) López, E.; López, L. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5121.
- [13] Thirupathi, N.; Wei, F.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3158.
- [14] Nakanishi, T.; Kikuchi, J.; Kaga, A.; Chiba, S.; Terada, M. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8230.
- [15] Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839.
- [16] Martínez-Castañeda, Á.; Kędziora, K.; Lavandera, I.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Amo, V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2598.
- [17] McNulty, J.; Zepeda-Velázquez, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8450.
- [18] (a) Weidner, K.; Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6236. (b) Sun, Z.; Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17574. (c) Noda, H.; Amemiya, F.; Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3260.
- [19] Okumuş, S.; Tanyeli, C.; Demir, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4302.
- [20] Ye, X.; Pan, Y.; Yang, X. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 98.
- [21] Karahan, S.; Tanyeli, C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 479.
- [22] Ding, P.-G.; Zhou, F.; Wang, X.; Zhao, Q.-H.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 3852.
- [23] Ding, P.-G.; Hu, X.-S.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8578.
- [24] For a review: (a) Wang, C.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3065 (in Chinese). (王才, 周峰, 周剑, 有机化学, **2020**, *40*, 3065.) For selected examples: (b) Meng, J.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543. (c) Alexander, J. R.; Ott, A. A.; Liu, E.-C.; Topczewski, J. J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4355. (d) Liu, E.-C.; Topczewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5135.
- [25] Yang, X.; Birman, V. B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11296.
- [26] Ott, A. A.; Goshey, C. S.; Topczewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7737.
- [27] Ye, P.; Feng, A.; Wang, L.; Cao, M.; Zhu, R.; Liu, L. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 1621.
- [28] Gong, Y.; Wang, C.; Zhou, F.; Liao, K.; Wang, X.-Y.; Sun, Y.; Zhang, Y.-X.; Tu, Z.; Wang, X.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202301470.
- [29] (a) Zhu, R.-Y.; Chen, L.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 97. (b) Liao, K.; Gong, Y.; Zhu, R.-Y.; Wang, C.; Zhou, F.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 8488.
- [30] (a) Zhdankin, V. V. *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure and Synthetic Application of Polyvalent Iodine Compounds*, John Wiley & Sons Ltd., New York, **2014**. (b) Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328.
- [31] (a) Simonet-Davin, R.; Waser, J. *Synthesis* **2023**, *55*, 1652. (b) Mironova, I. A.; Kirsch, S. F.; Zhdankin, V. V.; Yoshimura, A.; Yusubov, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202200754.
- [32] Deng, Q.-H.; Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5356.
- [33] Wang, C.-J.; Sun, J.; Zhou, W.; Xue, J.; Ren, B.-T.; Zhang, G.-Y.; Mei, Y.-L.; Deng, Q.-H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7315.
- [34] Lin, C.-Z.; Jiang, L.-F.; Zhang, G.-Y.; Zhou, F.-S.; Wu, S.-H.; Jing, C.; Deng, Q.-H. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 7831.
- [35] Chen, Y.-X.; Huo, T.; Yin, Q.; Jiang, L.-F.; Cheng, X.; Ma, H.-X.; Jiang, Y.-X.; Sun, M.-Z.; Deng, Q.-H. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2739.
- [36] He, C.; Wu, Z.; Zhou, Y.; Cao, W.; Feng, X. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 703.
- [37] Tiffner, M.; Stockhammer, L.; Schörgenhumer, J.; Röser, K.; Waser, M. *Molecules* **2018**, *23*, 1142.
- [38] Examples for constructing of α -chiral secondary azides using NaN_3 : (a) Taylor, M. S.; Zalatan, D. N.; Lerchner, A. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1313. (b) Huang, X.; Bergsten, T. M.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5300.
- [39] Gomes, R. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20058.
- [40] Zhang, X.; Ren, J.; Tan, S. M.; Tan, D.; Lee, R.; Tan, C.-H. *Science* **2019**, *363*, 400.
- [41] Ren, J.; Ban, X.; Zhang, X.; Tan, S. M.; Lee, R.; Tan, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 9055.
- [42] Uyanik, M.; Sahara, N.; Tsukahara, M.; Hattori, Y.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 17110.
- [43] Cao, M.; Wang, H.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15383.
- [44] Wu, J.-F.; Wan, N.-W.; Li, Y.-N.; Wang, Q.-P.; Cui, B.-D.; Han, W.-Y.; Chen, Y.-Z. *iScience* **2021**, *24*, 102883.
- [45] Zhou, P.; Lin, L.; Chen, L.; Zhong, X.; Liu, X.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13414.
- [46] Seidl, F. J.; Min, C.; Lopez, J. A.; Burns, N. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15646.
- [47] Wu, L.; Zhang, Z.; Wu, D.; Wang, F.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 6997.
- [48] Liu, W.; Pu, M.; He, J.; Zhang, T.; Dong, S.; Liu, X.; Wu, Y.-D.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11856.

(Cheng, F.)