甘氨酸衍生物 α -C(sp³)-H 键官能团化反应的研究进展

祝志强* 肖利金 谢宗波* 乐长高*

(东华理工大学化学生物与材料科学学院 核资源与环境国家重点实验室 南昌 330013)

摘要 α -氨基酸是构成蛋白质的基本结构单元, 不仅广泛存在于许多具有重要生物活性的有机分子和天然产物中, 而且还可作为有机催化剂或配体用于不对称合成。其中, 甘氨酸类化合物在有机合成中是一类非常有用的模块, 通过甘氨酸衍生物的 α -C(sp³)-H 键官能团化高效构建种类丰富的 α -取代的 α -氨基酸是一种极吸引人的合成策略。介绍了近年来甘氨酸衍生物 α -C(sp³)-H 活化后与不同有机试剂偶联构建碳-碳键和碳-杂键以及甘氨酸衍生物参与的氧化串联/环化反应的研究进展。

关键词 甘氨酸; 碳-氢键; 官能团化; 脱氢交叉偶联; 串联环化

Recent Advances in the α -C(sp³)-H Bond Functionalization of Glycine Derivatives

Zhu, Zhiqiang* Xiao, Lijin Xie, Zongbo* Le, Zhanggao*

(State Key Laboratory of Nuclear Resources and Environment, School of Chemistry, Biology and Material Science, East China University of Technology, Nanchang 330013)

Abstract α -Amino acids are the units of proteins, which not only widely occur in many biological important compounds and natural products, but also are useful as organic catalysts or ligands for asymmetric synthesis. Among them, glycines are particularly useful building blocks in organic synthesis. Direct C(sp³)-H bond functionalization of glycine derivatives provided an attractive synthesis strategy for the construction of a variety of α -substituted α -amino acids. The recent progress in the α -C(sp³)-H bond activation of glycine derivatives, with various reagents to form carbon-carbon and carbon-heteroatom bond, and oxidative coupling/cyclization reaction involving glycine derivatives is reviewed.

Keywords glycines; C-H bond; functionalization; cross-dehydrogenative-coupling; cascade cyclization

氨基酸是构成蛋白质的基本结构单元, 广泛存在于许多天然产物和药物分子中, 在人类生活中扮演着极其重要的角色^[1]。现已发现自然界存在的氨基酸主要是 α -氨基酸以及少量的 β -和 γ -氨基酸。其中, 由蛋白质水解得到的氨基酸均为 α -氨基酸, α -氨基酸作为有效的合成砌块在构建具有生物活性的有机分子和天然产物中具有重要的应用价值^[2]。近年来, 氨基酸类药品和多肽生物制剂得到了广泛的使用^[3]。随着每年众多以生物制剂为基础的化合物被批准上市, 新型 α -氨基酸化合物的开发受到越来越多化学家们的青睐^[4,5]。在传统的 α -氨基酸的合成方法中, Strecker、Ugi 和 Petasis 反应通常需要对反应底物预先官能团化^[6], 或者很大程度上依赖酶

的分解^[7]。此外, α -氨基酸和多肽本身存在着多个反应活性位点, 直接对 α -氨基酸和多肽进行区域选择性和立体选择性修饰具有很大的挑战性, 因此, 开发绿色高效的合成方法制备非天然 α -氨基酸衍生物尤为重要。

C-H 键官能团化反应是一种构建 C-C 键和 C-杂键的强大有效合成策略^[8]。在过去的十几年中, 过渡金属催化的有机合成反应得到迅猛发展^[9], C-H 键官能团化为有机化学带来了一场革命^[10]。直接利用反应底物中的 C-H 键在氧化条件下交叉偶联构建 C-C 键和 C-X (X=N, P, O, S) 键的反应被称为“交叉脱氢偶联”(cross-dehydrogenative-coupling, CDC)^[11]。利用 α -氨基酸衍生物作为反应底物与其它有机试剂进行交叉

* Corresponding authors. E-mail: zhuzq@ecit.cn; zbxie@ecit.cn; zhgle@ecit.cn

Received March 3, 2019; revised April 15, 2019; published online April 26, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21602027, 11765002), the Foundation of Jiangxi Educational Committee (No. GJJ170458) and the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2018M632595).

国家自然科学基金(Nos. 21602027, 11765002)、江西省教育厅科学技术(No. GJJ170458)和中国博士后基金(No. 2018M632595)资助项目。

脱氢偶联可以直接有效构建各种 α -取代的 α -氨基酸衍生物。近年来, 通过直接对 α -氨基酸类化合物, 尤其是甘氨酸衍生物 α -C(sp³)-H 键官能团化的研究得到了很大发展。我们课题组^[12]通过甘氨酸衍生物的 α -C(sp³)-H 键官能团化合成了一系列 α -位取代的甘氨酸衍生物。因此, 本文系统地介绍了甘氨酸衍生物的 α -C(sp³)-H 键官能团化反应研究进展, 包括甘氨酸衍生物 α -位 C—C 键的形成(α -烷基化、 α -芳基化和 α -炔基化)、C—杂原子键的形成(C—P、C—N、C—O 和 C—S)以及甘氨酸衍生物参与的氧化串联/环化反应。

1 C—C 键形成

1.1 α -烷基化

C(sp³)-H 键是有机分子中最普遍并且惰性的化学键, 由于不存在空的低能量轨道和填充的高能量轨道, 难以与金属的原子轨道相互作用。因此, 在有机合成中将两个不同反应底物的 C(sp³)-H 键直接进行脱氢交叉偶联具有很大的挑战性, 如此以来, 开展 C(sp³)-H 键的选择性官能团化将具有极其重要的研究意义。近年来, 通过催化形成自由基中间体实现 C(sp³)-H 键官能团化的方法已成为有机合成中的一大研究热点^[13], 它以简单高效的方法构建新的化学键, 符合原子经济性和绿色化学的发展要求, 最大限度地减少了合成步骤, 优化了合成路线, 提高了合成效率。在甘氨酸衍生物中, α -C(sp³)-H 键的解离能略低于其它碳原子上 C—H 键的解离能^[14], 因此, α -C(sp³)-H 键的活性比其它位点的 C—H 键更高, 相对更加容易被活化。此外, 自由基在反应中的稳定性也很重要。甘氨酸衍生物中氮原子上的孤对电子能与邻位碳自由基的单电子占据轨道(SOMO)中的电子发生离域。这样一来, 氮原子邻位的 C(sp³)-H 键相对于其它饱和键更容易断裂且形成的烷基自由基更加稳定, 使得甘氨酸衍生物在参与自由基反应过程中, 可以选择性地断裂氮原子 α 位的 C(sp³)-H 键产生相应的自由基, 进而直接与其它自由基物种发生交叉偶联; 或者继续被氧化为具有反应活性的亚胺离子, 然后与各种含活泼氢的亲核试剂发生曼尼希反应。遵循这一策略, 过去十几年来, 各种直接 α -C(sp³)-H 键活化策略已成功用于甘氨酸衍生物 α 烷基化反应中。

2008 年, Li 课题组^[15,16]受到叔胺与丙二酸酯的脱氢交叉偶联反应启发, 首次报道了 *N*-乙酰甘氨酸酯和丙二酸二乙酯之间构建 C(sp³)-C(sp³) 键的脱氢交叉偶联反应。他们使用化学计量的 Cu(OAc)₂ 作为催化剂, Cs₂CO₃ 为添加剂, 二(2-吡啶)酮作为配体。有趣的是, 该配体对于反应的发生至关重要, 这可能是由于它的吸电子性质使得处于过渡态的 Cu(II) 中心的正电性增强,

如此以来, NH 更容易去质子化得到亚胺中间体。而添加的 Cs₂CO₃ 可以中和生成的乙酸, 并且促进丙二酸二乙酯烯醇化产生稳定的碳负离子, 然后形成的碳负离子与原位产生的亚胺衍生物反应得到 α -烷基化的甘氨酸衍生物(Scheme 1)。2018 年, Zeng 课题组^[17]报道了 *N*-芳基甘氨酸酯衍生物与丙二酸二乙酯以及苯甲酰乙酸乙酯的脱氢交叉偶联反应。使用电催化的方法, 在非金属催化剂四丁基碘化铵与乙酸协同催化下, 室温条件以中等的产率得到脱氢交叉偶联产物(Scheme 2)。该方法避免了使用化学计量的铜盐和高温条件, 提供了一种简便有效合成 α -烷基化甘氨酸衍生物的方法。

图式 1 铜催化甘氨酸衍生物 α -烷基化

Scheme 1 Copper-catalyzed α -alkylation of glycine derivatives

图式 2 电催化 *N*-芳基甘氨酸酯 α -烷基化

Scheme 2 α -Alkylation of *N*-arylglycine esters by electrolysis

2010 年, Huang 课题组^[18,19]受到钒与脯氨酸协同催化叔胺与丙酮脱氢交叉偶联反应的启发, 报道了铜与吡咯烷协同催化 *N*-芳基甘氨酸酯与烷基酮、脂环酮的脱氢

交叉偶联反应. 在室温下, 一系列 *N*-芳基甘氨酸酯与丙酮、环己酮顺利地发生脱氢交叉偶联得到目标产物. 他们认为这是一种协同催化方式的机理(Scheme 3): 首先, 过氧叔丁醇分解产生的叔丁基氧自由基攫取 *N*-芳基甘氨酸酯的 α -H, 随后进一步被 Cu(II)经单电子转移氧化为亚胺 **2**, 紧接着互变异构为中间体 **3**, 然后亚胺离子 **3** 与过氧叔丁醇(TBHP)形成过氧化物中间体 **4**; 与此同时, 丙酮在吡咯烷的作用下原位生成烯胺, 继而对 **4** 亲核加成产生亚胺离子 **5**, 最终, 亚胺离子 **5** 水解得到目标产物并释放吡咯烷. 值得注意的是, 使用环己酮代替丙酮时, 并没有得到目标产物. 他们认为可能是中间体 **4** 的位阻较大. 但有趣的是, 使用二氯二氧基苯醌(DDQ)替代 TBHP 可以使环己酮类化合物与 *N*-芳基甘氨酸酯发生偶联并得到目标产物. 但遗憾的是, 使用手性脯氨酸甲酯催化剂仅以 47% 的产率(15% *ee* 值)得到目标产物.

图式 3 铜与吡咯烷共催化的烷基化

Scheme 3 Synergistic catalysis by copper and pyrrolidine

2012 年, Hu 等^[20]报道了 FeCl₃ 催化的 *N*-芳基甘氨酸酯与环己酮之间的脱氢交叉偶联反应. 反应以 63%~83% 的产率获得脱氢交叉偶联产物. 2013 年, Wu 课题组^[21]利用可见光作为能量源, 将 1 mol% 的光敏剂与 10 mol% 铜盐组合的双催化体系用于 *N*-芳基甘氨酸酯与 β -酮酯的脱氢交叉偶联反应(Scheme 4). 在该反应中, 通过光催化方法氧化甘氨酸衍生物形成相应的亚胺中间体, 代替了传统加热的方法. 其中, 铜盐与相应的 β -酮酯配位产生活性亲核物种, 更为重要的是, 以空气中的氧气作为绿色终端氧化剂, 避免了使用化学计量的有机

过氧化物.

图式 4 可见光介导 *N*-芳基甘氨酸酯 α -烷基化

Scheme 4 Visible-light-mediated α -alkylation of *N*-aryl glycine esters

2011 年, Wang 课题组^[22]报道了 *N*-芳基甘氨酸酯与 α -取代 β -二酮酯的不对称脱氢交叉偶联反应(Scheme 5a), 该方法使用三氟甲烷磺酸铜为催化剂, 手性双噁唑啉(BOX)为手性配体, DDQ 作为氧化剂, 低温条件下以中等的非对映选择性(高达 6:1)和优异的对映选择性(高达 92% *ee* 值)得到偶联产物. 该方法不仅对 α -氨基酸酯 α -烷基化不对称合成取得突破性进展, 更为重要的是, 这种策略可应用到合成 C-1-烷基化的 *N*-芳基四氢异喹啉(Scheme 5b), 这种物质在有机合成中具有广泛的应用.

图式 5 铜催化 *N*-芳基甘氨酸酯不对称烷基化

Scheme 5 Copper-catalyzed asymmetric alkylation of *N*-aryl glycine esters

2015 年, Meggers 等^[23]报道了手性 Rh(III)催化的 *N*-芳基甘氨酸酯与 2-酰基咪唑的不对称脱氢交叉偶联反应(Scheme 6). 该方法摒弃了使用化学计量的过氧化物,

使用氧气作为终端氧化剂, 以 69%~85% 的产率获得一系列 α -烷基化的 α -氨基酸酯化合物, 并且具有中等的非对映选择性(高达 10:1)和极高的对映体选择性(*ee* 值高达 98%). 作者提出的机理认为, 首先 *N*-芳基甘氨酸酯在氧气中氧化为亚胺中间体, 酰基咪唑与手性铑配位形成烯醇化的复合物, 随后去质子化形成手性烯炔, 最后对亚胺进行亲核攻击得到不对称的偶联产物. 值得注意的是, 铑络合物在反应中不仅仅是不对称催化剂, 还可能起到光敏剂作用, 加速亚胺的形成.

图式 6 铑催化的不对称脱氢交叉偶联
Scheme 6 Rhodium-catalyzed asymmetric reaction

2014 年, Huang 课题组^[12a]报道了铜盐与布朗斯特酸协同催化 *N*-芳基甘氨酸酯与 2-甲基喹啉的脱氢交叉偶联反应. 该反应以醋酸铜为催化剂, 特戊酸作为质子酸, 在 60 °C 下不同 *N*-芳基甘氨酸酯与多种 2-甲基喹啉都能

顺利地构建 $C(sp^3)-C(sp^3)$. 此外, 他们提出了通过二价铜活化 *N*-芳基甘氨酸酯以及质子酸来活化甲基喹啉的可能机理(Scheme 7). 首先, *N*-芳基甘氨酸酯在醋酸铜催化剂作用下形成亚胺中间体, 与此同时, 醋酸铜被甘氨酸酯还原为醋酸亚铜. 另一方面, 2-甲基喹啉在特戊酸催化下经质子交换形成烯胺中间体, 然后, 烯胺中间体对亚胺中间体亲核加成得到偶联产物. 最后, 醋酸亚铜在被氧气氧化再生醋酸铜催化剂完成催化循环.

图式 7 铜和特戊酸协同催化 α -烷基化
Scheme 7 Synergistic catalysis by copper and pivalic acid

2017 年, 我们课题组^[12d]报道了 *N*-芳基甘氨酸酯与硝基烷烃的脱氢交叉偶联反应合成 β -硝基- α -氨基酸衍生物. 该方法使用催化量的 CuI , 以氧气作为氧化剂, 其中, 添加 Et_3N 对于该反应的发生至关重要, 这可能由于相应的硝基烷烃需要活化成为亲核性更强的硝基甲基负离子, 我们推测该反应可能经历了一个氧化曼尼希反应途径(Scheme 8).

图式 8 β -硝基- α -氨基酸酯的合成
Scheme 8 Synthesis of β -nitro- α -amino acid esters

简单的烷烃是石油和天然气的主要成分。近年来, 烷烃的 $C(sp^3)-H$ 键活化受到了化学家的广泛关注^[24], 其中, 自由基反应为烷烃 $C(sp^3)-H$ 键的官能化提供了一条简洁有效的途径^[25]。2014 年, Li 课题组^[26]首次报道了 α -氨基酸酯等衍生物与醚类化合物的脱氢交叉偶联反应。反应催化体系是由 $CuCl_2$ 和 TBHP 组成, 作者提出的机理认为, 首先在加热条件下, TBHP 均裂产生叔丁氧自由基和羟基自由基, 一方面, Cu^+ 被羟基自由基氧化为 $Cu^{2+}(OH)$, 另一方面, 醚类化合物 $\alpha-C(sp^3)-H$ 键上的氢被叔丁氧自由基攫取产生 α -氧烷基自由基, 紧接着甘氨酸衍生物与烷氧自由基物种偶联得到自由基阳离子中间体, 然后, 经历 $Cu^{2+}(OH)$ 单电子转移氧化, 最后得到目标产物和活性 $Cu(I)$ 催化剂(Scheme 9)。这是常见的有机溶剂与 α -氨基酸类化合物的 α -烷基化反应。

图式 9 甘氨酸衍生物 α -烷基化Scheme 9 α -Alkylation of glycine esters with cyclic ethers

重要的是, 丰富的烷烃类物质进一步扩大了 α -烷基化甘氨酸衍生物的种类。

同年, Cheng 课题组^[27]报道了高温下过量的二叔丁基过氧化物(DTBP)氧化 α -氨基酸酯类化合物与烷烃的交叉偶联反应。作者提出的机理认为, DTBP 在加热时均裂产生叔丁氧自由基物种, 然后攫取环己烷上的氢产生环己烷自由基, 随后烷基自由基对 α -氨基羰基化合物原位形成亚胺单电子加成得到偶联的中间体, 而后进一步氧化去质子化得到最终的偶联产物。值得注意的是, 使用非环状烷烃时, 虽然产生的是异构体混合物, 但证明非环状烷烃仍然具有高反应性。

2017 年, Correa 等^[28]将廉价的钴催化剂与 TBHP 水溶液结合使用, 实现了醚类化合物与各种 N -芳基甘氨酸酯的脱氢交叉偶联(Scheme 10)。值得注意的是, 该方法能够成功应用于短肽末端 N -芳基甘氨酸的选择性烷基化, 在氮末端带有对苯基、甲氧基苯以及 3-氯苯基甘氨酸的多肽都能选择性地发生交叉偶联。通过对照实验提出可能的机理, 开始形成亚胺离子 **7**, 亚胺离子 **7** 通过与 TBHP 直接反应得到中间体 **8**, 再与来自环醚原位产生的 α -氧自由基物种的偶联获得最终目标产物。

2018 年, Wang 课题组^[29]报道了醋酸铜和过氧叔丁醇催化氧化氨基酮与环醚类物质的脱氢交叉偶联。同年, Correa 课题组^[30]报道了铜催化 α -氨基酸衍生物与 2-烷基-1,3-二氧环戊烷的脱氢交叉偶联反应(Scheme 11)。该方法特点在于对 N -芳基甘氨酸序列相对于其他氨基酸序列绝对的特异性选择, 并且具有高非对映立体选择性以及对底物完整的手性保存。同时, 此方法构建了具有挑战性的 β -季碳氨基酸衍生物和多肽衍生物, 这为多肽的后期功能化提供了更多的机会。

图式 10 钴催化甘氨酸衍生物 α -烷基化Scheme 10 Cobalt-catalyzed α -alkylation of glycine derivatives with cyclic ethers

图式 11 甘氨酸衍生物和醚的脱氢交叉偶联反应

Scheme 11 Cross-dehydrogenative-coupling reaction of glycine derivatives with ethers

尽管 α -氨基酸类化合物经 $C(sp^3)$ -H 键活化后与不同亲核试剂的偶联反应取得很大的进步, 但构建 α -季碳的 α -氨基酸衍生物却鲜有报道. 2015 年, You 课题组^[31,32]在他们之前的研究基础上, 他们将协同活化策略应用于苄位 $C(sp^3)$ -H 键的活化, 成功构建了一系列 β -芳基- α -季碳- α -氨基酸类化合物 (Scheme 12). 该方法在高温下使用镍催化剂和二叔丁基过氧化物 (DTBP) 氧化产生苄基自由基. 反应考察了多种二级胺保护基团, 其中 2-吡啶-羧基 (PA) 效果最佳, 该方法具有较好的官能团耐受性, 许多 α - (杂) 芳基 $C(sp^3)$ -H 键可与大量 α -氨基酸酯 (Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Asp, Tyr, Trp, Met, Lys 和 Ser) 的 α - $C(sp^3)$ -H 键顺利地发生脱氢交叉偶联. 作者通过对照实验排除了亲电亚胺中间体的产生并提出了可能的反应机理, 原位形成的苄基自由基与氨基酸酯的 α -碳交叉偶联得到自由基阳离子中间体 **9**, 然后, 通过高价 Ni^{3+} 经历分子内单电子转移 (SET) 氧化, 最后获得目标产物和并释放活性 $Ni(II)$ 催化剂. 其中, PA 基团可以促进苄基的攻击, 稳定自由基阳离子 **9**, 并辅助分子内 SET. 2018 年, 他们^[33]用 $Co(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ 代替 $Ni(acac)_2$, 构建了 α -季碳- α -氨基酸衍生物.

在过去的十年里, 可见光介导的反应因为绿色和可持续的特征而吸引了合成化学家的极大兴趣^[34]. 该策略已成功应用于广泛的有机合成转化, 尤其在自由基交叉偶联方面^[35]. 2015 年, Xiao 课题组^[36]报道了可见光介导的钯催化反应, 实现了 N -芳基甘氨酸酯、酰胺的 α -烯丙基化 (Scheme 13). 该方法以双催化活化模式, 不需要金属还原试剂, 在温和的条件下便可产生相应的甘氨酸 α -烷基自由基, 而相应的烯丙基钯中间体生成烯丙基自由基, 然后两个中间体通过自由基交叉偶联得到了各种二级胺以及三级胺的烯丙基化产物, 该产物可进一步可以转化为具有潜在抗癌作用的 8-羟丙黄连素衍生物.

2016 年, Xiao 课题组^[37]报道了可见光催化 N -芳基甘氨酸酯与芳基酮衍生物之间的自由基交叉偶联反应. 在室温可见光激发作用下, N -芳基甘氨酸酯与芳基酮经

图式 12 β -芳基- α -氨基酸酯的合成Scheme 12 Synthesis of β -aryl- α -amino acid esters 图式 13 钯催化甘氨酸衍生物 α -烯丙基化Scheme 13 Palladium-catalyzed α -allylation of glycine derivatives

自由基反应得到了一系列 1,2-氨基醇衍生物, 该反应提供了一种有效、直接的合成方法 (Scheme 14).

图式 14 可见光介导甘氨酸酯与芳基酮的自由基交叉偶联
Scheme 14 Visible-light-mediated radical cross-coupling of glycine derivatives with aryl ketones

铜催化的反应虽然已经取得较好的发展,但其作为光催化剂的潜力仍未得到充分发掘. 2018 年, Xu 课题组^[38]首次报道了可见光促进的铜催化脱羧反应应用于构建 α -烷基化甘氨酸衍生物(Scheme 15). 该方法条件温和并且官能团耐受性好,各种甘氨酸、氨基酮衍生物都能很好的进行偶联反应. 值得注意的是,该方法还可用于多肽的选择性烷基化,这种合成策略比以往的甘氨酸衍生物 α -烷基化不仅在方法上具有很大的创新,而且底物的普适性更为广泛. 作者通过机理研究证明,反应是经过自由基交叉偶联途径进行.

图式 15 可见光促进的脱羧烷基化
Scheme 15 Visible-light-promoted decarboxylative alkylation of glycine derivatives with *N*-(acyloxy) phthalimide

1.2 α -炔基化

2008 年,在铜催化三级胺与芳基炔烃的脱氢交叉偶联反应研究基础上^[39], Li 课题组^[16]报道了甘氨酸衍生物与芳基炔烃的氧化偶联,首次实现了 α -氨基酸衍生物的炔基化. 该反应以 10 mol% 的 CuBr 为催化剂,叔丁基过氧化氢作为氧化剂,各种 *N*-(4-甲氧基苯基)甘氨酸酰胺在室温下均能与芳基乙炔进行氧化偶联(Scheme 16). 然而,在底物的普适性考查中发现,甘氨酸酯和氨基酮不适用于该反应体系,这可能是由于它们具有较高氧化电位以及原位形成的亚胺中间体的稳定性相对较低. 值得一提的是,在 70 °C 以 1,2-二氯乙烷作为溶剂,以甘

氨酸(Gly)为基础单元的短肽 PMP-Gly-Gly-OEt 和 PMP-Gly-Gly-Gly-OEt,可选择性地对 *N*-末端 Gly 单元进行炔基化. 关于该反应的机理,作者认为末端炔烃首先形成乙炔铜,然后对原位形成的亚胺中间体经历亲核加成得到最终的偶联产物.

图式 16 铜催化甘氨酸酰胺的炔基化
Scheme 16 Copper-catalyzed alkylation of glycine amides

2016 年, Liu 等^[40]报道了一种铜催化对映选择性 α -炔基化方法,各种 *N*-芳基甘氨酸酯与芳基以及烷基取代的乙炔都能顺利进行 α -炔基化反应(Scheme 17),实验条件优化表明, pybox 型配体 L1 具有高产率和良好的对映选择性(*ee* 值高达 86%). *N*-烷基结构的对映体存在对反应至关重要, *N*-烷基和 *N*-酰基甘氨酸衍生物很难反应,并且实验过程中发现反应组分的添加顺序大大影响对映体选择性. 作者提出可能的机理认为,该过程是通过形成亚胺中间体,继而发生曼尼希反应.

图式 17 铜催化不对称炔基化
Scheme 17 Copper-catalyzed enantioselective alkylation of glycine derivatives

1.3 α -芳基化

α -芳基化的甘氨酸衍生物是一类非常重要的天然或非天然氨基酸,其广泛存在于天然产物、药物分子和功能材料中^[41]。除此之外,它们还被用作合成复杂生物分子的重要中间体^[42]。传统的 α -氨基酸类化合物的 α -芳基化通常需要在多相催化体系中利用强碱来产生相应的 α -碳负离子以及使用昂贵的芳基源^[43]。然而,由于很多 α -氨基酸衍生物或多肽不是位点专一性的分子,这种反应条件往往难以实现选择性 α -芳基化。交叉脱氢偶联反应作为一种绿色简便、经济节约的重要合成方法,避免了起始原料繁琐的预先官能团化,合成路线更加简短。2009年, Li 课题组^[44]报道了以 CuBr 作为催化剂, TBHP 为氧化剂, 选择性地将短肽(PMP-Gly-Gly-OEt 和 PMP-Gly-Gly-Gly-OEt)的 α -C(sp³)-H 键活化后与富电子的吲哚化合物进行交叉脱氢偶联, 合成了一系列 α -吲哚取代的 α -氨基酸衍生物(Scheme 18)。这项开创性的工作为 α -氨基酸类化合物的 α -芳基化奠定了基础。

图式 18 铜催化多肽的杂环芳基化

Scheme 18 Copper-catalyzed heteroarylation of peptides

2012年, Rueping 等^[45]首次报道了一种可见光介导的双催化方法, 实现了甘氨酸衍生物的 α -芳基化反应。作者提出了该反应可能的机理(Scheme 19), 在可见光

激发下, Ir³⁺通过向配体电子转移变成激发态的 Ir^{3+*}, 随后对甘氨酸衍生物进行单电子转移氧化得到自由基阳离子 10, 接下来自由基阳离子 10 转化为过氧化物中间体 11, 其在路易斯酸催化影响下形成活化的亲电试剂 12, 最后与被亲核试剂进攻得到 α -芳基化的甘氨酸酯衍生物。另外, 甘氨酸酯衍生物也可以与产生的超氧阴离子自由基反应得到中间体 11。作者认为该反应很重要的是亚胺中间体的生成和活化只能通过这种联合催化的方法来实现。报道的结果不仅证明了光催化在二级胺中的应用, 而且为其他亲核试剂对 α -氨基酸类化合物的直接修饰开拓了道路。同年, Li 课题组^[46]报道了光介导的氨基酸衍生物与吲哚的脱氢交叉偶联反应。

2014年, Huo 课题组^[47]报道了铜催化甘氨酸酯、酰胺与各种吲哚的脱氢交叉偶联反应, 相较于使用化学计量的过氧化物而言, 该方法使用绿色的氧气作为终端氧化剂, 多肽 *p*-Tol-Gly-Gly-OEt 以高产率选择性地芳基化, 并且该方法可以放大为 10 g 级规模, 具有潜在的工业化价值。同年, 他们^[48]利用甘氨酸衍生物的自然氧化特性, 实现了甘氨酸衍生物与吲哚类化合物的自氧化偶联。与前面所述的相关成果不同, 该反应无需添加额外的酸或碱等辅助试剂, 仅在氧气氛围中, 室温条件下即可实现这类氧化偶联反应, 这是直接、简单和绿色的自然氧化偶联反应。值得注意的是, 溶剂对该反应的效率有极为显著的影响, 只有重蒸后放置了 3~5 星期的含氯溶剂的效果最佳。他们推测可能是由于溶剂中会分解产生酸性物质, 这些酸性物质进一步促进了该反应的顺利进行, 他们提出可能的机理认为, 氧气活化甘氨酸衍生物得到相应的过氧化氢物种, 然后酸辅助下的过氧化物中间体与吲哚发生亲核取代, 最终实现甘氨酸衍生物的 α -芳基化(Scheme 20)。

图式 19 可见光介导的 α -芳基化Scheme 19 Visible-light-mediated α -arylation of glycine derivatives

图式 20 甘氨酸衍生物的自氧化交叉偶联反应

Scheme 20 Autoxidative cross-coupling reaction of glycine derivatives

在 2015 年, Wu 课题组^[49]报道了一种无氧化剂的脱氢交叉偶联放氢气反应. $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 作为光催化剂, $\text{Co}(\text{dmgH})_2(\text{py})\text{Cl}$ (dmgH =丁二酮肟盐)为金属催化剂, N -芳基甘氨酸酯衍生物与吲哚顺利发生脱氢交叉偶联, 该方法同样适用于 β -酮酯. 对于该反应机理(Scheme 21), 他们认为首先是钌催化剂在可见光激发下由基态激发到激发态, 随后夺取 $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 上的氢生成自由基正离子 **13**, 然后通过 $\text{Co}(\text{II})$ 催化剂将自由基正离子 **13** 氧化成相应的亚胺 **14** 或亚胺中间体 **15**, 并将所释放的 $\text{Co}(\text{I})$ 质子化得到 $\text{Co}(\text{III})\text{-H}$, 最后 $\text{Co}(\text{III})\text{-H}$ 通过释放出 H_2 自身被 $\text{Ru}(\text{I})$ 还原成 $\text{Co}(\text{II})$, 从而完成催化循环.

图式 21 脱氢交叉偶联放氢气反应

Scheme 21 Cross-coupling hydrogen evolution reaction

2016 年, Feng 课题组^[50]报道了在过氧叔丁醇氧化条件下, 室温下采用廉价的铁催化剂, 实现了氨基酮与吲哚的脱氢交叉偶联反应. 2017 年, Correa 等^[28]报道了钴盐与过氧叔丁醇体系催化甘氨酸酯、酰胺以及短肽选择性芳基化. 值得注意的是, HPLC 分析证实, 多肽作为反应底物时, 现有立体中心如含有缬氨酸和脯氨酸结构单元在反应体系中不受影响(Scheme 22).

然而, 在 N -芳基甘氨酸衍生物 α -位引入吲哚类化合物时, 反应条件微小的改变使 N -芳基甘氨酸酯、氨基酮转化为 α -亚氨基羰基衍生物和 1,2-二酮吲哚衍生物^[51](Scheme 23). 在氩气条件下, 使用 CuCl/TBHP 催化体系, 通过傅克反应得到芳基化的 α -亚氨基羰基衍生物, 然而在更强的氧化条件下($\text{CuCl}_2/\text{TBHP}$, 空气)进行

图式 22 钴催化多肽的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 芳基化Scheme 22 Cobalt-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ arylation of peptides

该过程, 则得到了相应的 1,2-二酮吲哚衍生物. 通过 ^{18}O -标记实验证实, 水解后形成的羰基氧原子是从水分子中获得.

除此之外, 使用催化量的自由基正离子三芳基铵盐在氧气氛围中进行傅克烷基化反应也可获得不同的产物^[52], 其中 N -芳基结构可从 N -芳基甘氨酸衍生物中脱去(Scheme 24).

许多其它(杂)芳烃已被报道成功用于甘氨酸衍生物的 α -芳基化反应中. 2016 年, Huang 课题组^[12b]报道了苯酚和 1,3,5-三甲氧基苯作为芳基化试剂, 使用催化量的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 二叔丁基过氧化物(DTBP)作为氧化剂, 能够很好地得到一系列 α -芳基化的 α -氨基酸类化合物(Scheme 25).

2018 年, Li 课题组^[53]使用一种廉价环保的有机染料(Rhodamine 6G)与铁盐协同催化, 实现了甘氨酸衍生物与富电子芳烃的脱氢交叉偶联反应(Scheme 26). 该方法对各种官能团具有良好的耐受性, 可在常温下空气氛围中快速合成 α -芳基化甘氨酸衍生物. 反应即使放大到克级规模收率也没有明显降低, 证明了该合成方法的实用性.

图式 23 甘氨酸衍生物的 α -杂芳基化Scheme 23 α -Heteroarylation of glycine derivatives

图式 24 对溴三苯胺六氯锑酸盐催化的双傅克反应

Scheme 24 TBPA•SbCl₆ catalyzed aerobic double Friedel-Crafts reaction

3-取代咪唑并[1,2-*a*]吡啶类化合物是一类重要的含氮稠环化合物,在医药和材料等领域具有广泛的应用价值^[54]. C-3 位 C—H 官能团化是构建 3-取代咪唑并[1,2-*a*]吡啶类化合物的简洁有效的方法^[55]. 2017 年, Tang 课题组^[56]报道了在不使用过氧化物, 敞开在空气氛围中使用氯化亚铜催化 *N*-芳基甘氨酸酯衍生物与不同的 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶的脱氢交叉偶联反应, 合成了一系列的 3-取代咪唑并[1,2-*a*]吡啶类化合物(Scheme 27). 我们课题组^[12c]在同时间内也对该反应进行了报道. 值得一提的是, 我们^[12g]发现在不使用传统光催化剂钌、铱和有机染料情况下, 可以直接通过可见光介导铜催化实现

图式 25 铜催化甘氨酸酯的 α -芳基化Scheme 25 Copper-catalyzed α -arylation of glycine esters 图式 26 光催化甘氨酸衍生物的 α -芳基化Scheme 26 Photocatalysis α -arylation of glycine derivatives 图式 27 铜催化甘氨酸衍生物的 α -芳基化Scheme 27 Copper-catalyzed α -arylation of glycine derivatives

N-芳基甘氨酸衍生物与不同的咪唑并[1,2-*a*]吡啶的脱氢交叉反应(Scheme 28). 这为 3-取代咪唑并[1,2-*a*]吡啶类化合物的制备提供了一种更为绿色简便的合成方法.

在 2017 年, Chandrasekharam 课题组^[57]报道了铜催化 *N*-芳基甘氨酸衍生物与 3,4-乙二氧噻吩和 *N,N*-二甲基苯胺的脱氢交叉偶联反应. 该方法不需任何添加剂或

图式 28 可见光介导合成 3-取代咪唑并[1,2-*a*]吡啶Scheme 28 Photocatalysis synthesis of 3-substituted imidazo[1,2-*a*]pyridines

额外的氧化剂, 在空气氛围中便可以中等或良好的产率得到各种非天然 α -芳基化 α -氨基酸类化合物(Scheme 29). 2018 年, Huo 课题组^[58]对该反应进一步研究报道, 通过添加质子酸便在室温条件下自动氧化使甘氨酸衍生物与噻吩等富电子的芳环顺利地发生脱氢交叉偶联反应。

图式 29 *N*-芳基甘氨酸酯的 α -芳基化Scheme 29 α -Arylation of *N*-arylglycine ester derivatives

2013 年, You 课题组^[31]报道了铁催化的脱氢交叉偶联反应合成 α, α -二取代的 α -氨基酸衍生物. 他们在氨基酸衍生物的 *N*-末端使用导向基团辅助 α -氨基酸衍生物 α -C(sp³)-H 键官能团化, 形成易于与其他亲核试剂反应的中间体. 因此, 他们通过实验发现了 2-羰基吡啶 (PA) 有助于多种天然 α -氨基酸(如 Phe, Ala, Trp 和 Asp-OMe)以及其他非天然 α -氨基酸衍生物与咪唑以及其他富电子杂环(例如中氮茚, 氮杂吡啶, 噻吩或 *N*-烷基吡咯)的交叉脱氢偶联反应(Scheme 30). 该反应以 FeCl₃·6H₂O 为催化剂, DTBP 为氧化剂, 在 120 °C 条件下, 高效的合成了大量 α -季碳氨基酸类化合物, 同时, 丙二酸酯也被发现在此反应中是合适的亲核试剂. 更重要地是, 该 α -芳基化反应被成功应用于天然产物头孢氨苄 A 的克级规模合成中。

2 C—杂键形成

2.1 C—P 键形成

有机磷化合物普遍存在于生物活性分子、药物和功能材料中, 近年来, C—P 键的高效构建受到了化学家的

图式 30 铁催化 α -杂芳基化Scheme 30 Selected examples of iron-catalyzed α -heteroarylation

极大关注^[59]. 2009 年, Li 等^[60]报道了铜催化三级胺和二烷基磷酸酯的脱氢交叉偶联. 2013 年, Yang 课题组^[61]首次报道了二级胺与二苯基磷氧构建 C—P 键的氧化偶联反应, 他们描述了一种铜催化 α -氨基酮与二苯基磷氧构建 α -亚氨基磷酰化合物的方法(Scheme 31). 通过对照实验, 他们提出了可能的反应机理, 首先, α -氨基酮衍生物被氧化成相应的亚胺, 随后铜盐与亚胺配位形成活化物种 **16**, 随后经过磷化合物的亲核加成得到偶联产物 **17**, 最后, 偶联产物 **17** 继续被氧化得到相应的 α -亚氨基磷酰化合物. 值得注意的是, 尽管最初尝试得到的是 α -亚氨基磷酰化合物与 α -氨基磷酰化合物 **17** 的混合物, 但控制反应条件可选择性地获得最终氧化产物 α -亚氨基磷酰化合物。

图式 31 α -氨基酮的氧化磷酰化Scheme 31 Oxidative phosphonation of α -amino ketones

2016 年, Li 课题组^[62]报道了 *N*-(4-或 2-甲氧基苯基)

甘氨酸酰胺与不同的烷基、芳基亚磷酸酯的氧化偶联反应制备相应的 α -膦酰化甘氨酸酰胺化合物(Scheme 32). 该方法以催化量的铜盐与过氧叔丁醇作为优化后的最佳催化氧化体系. 然而, 在反应底物的普适性考察中, 发现 α -叔碳甘氨酸酰胺和 N -芳基甘氨酸酯不适用于该反应条件, 因此, 反应的底物范围仅仅局限于 N -(甲氧基苯基)甘氨酸酰胺.

图式 32 甘氨酸酰胺的氧化膦酰化

Scheme 32 Oxidative phosphorylation of glycine amides

2017 年, Jia 课题组^[63]报道了 N -芳基甘氨酸酰胺与三烷基磷酸酯的膦酰化反应(Scheme 33). 该方法弥补了 Li 方案中的底物范围局限性, 因此完全适应了 α -叔碳甘氨酸酰胺和 α -甘氨酸酯. 值得注意的是, 各种 N -芳基取代基也能够有效膦酰化, 因此克服了 Li 报道的方法只限于使用 N -(甲氧基苯基)甘氨酸酰胺底物. 但是遗憾的是, 仲酰胺获得很低的产率, 并且该方法未能实现 N -烷基酰胺的膦酰化.

2019 年, 我们课题组^[12h]报道了 α -氨基酸酯衍生物、

图式 33 α -氨基酰胺的氧化膦酰化Scheme 33 Oxidative phosphorylation of α -aminamides

甘氨酸酰胺衍生物以及氨基酮与不同的烷基、芳基亚磷酸酯的脱氢交叉偶联反应. 该反应以廉价的钴盐作为催化剂, 不需额外的添加剂, 80 °C 下在敞开空气氛围中以中等至优异的产率得到一系列 α -膦酰化 α -氨基酸衍生物(Scheme 34). 该反应克服了之前合成方法中反应底物范围的局限性, 为制备多种 α -氨基膦酰化衍生物提供了另一种高效简便的合成途径. 值得一提的是, 即使反应放大到克级规模也可以获得满意的产率, 具有很好的实用价值.

2.2 C—N 键形成

2016 年, Huang 课题组^[64]报道了 α -氨基酮与二级胺的氧化偶联(Scheme 35). 在该反应中, 各种仲胺(吗啉、二甲基胺或哌啶)均以中等至良好的产率获得目标产物. 但在最佳反应条件下, 仲胺与 α -氨基酸酯衍生物不能实现目标偶联反应. 基于对照实验, 他们提出了可能的机理, 首先是亚胺中间体的形成, 在铜配位作用下与相应的亲核试剂作用获得氧化产物. 在强氧化条件下, α -亚氨基 α -氨基酸化合物水解成相应的 1,2-二羰基化合物. 尽管该方法有效地合成了 1,2-二羰基化合物, 但需要在高温条件下, 并且使用化学计量的有机过氧化物. 2017 年, Xiang 课题组^[65]报道了在氧化条件下铜催化氨基酮与仲胺的氧化偶联, 各种芳香族仲胺和脂肪族仲胺都能顺利地发生反应, 进一步拓展了 α -氨基酸类化合

图式 34 甘氨酸衍生物的氧化膦酰化

Scheme 34 Oxidative phosphorylation of glycine derivatives

图式 35 甘氨酸衍生物与胺的氧化偶联

Scheme 35 Oxidative coupling of glycine derivatives with amines

物的底物范围.

2018 年, 我们课题组^[12]和 Malapak 课题组^[66]分别独立报道了 *N*-芳基甘氨酸衍生物与酰胺、酰亚胺的脱氢交叉偶联反应. 反应敞开在空气中, 采用 10 mol% 的铜催化剂, 简单高效地合成了一系列地 α -酰胺化的甘氨酸酯衍生物(Scheme 36). 该方法操作简单、反应条件温和、原子经济性高并且底物官能团耐受性好.

图式 36 *N*-芳基甘氨酸的酰胺/酰亚胺化Scheme 36 Amidation/imidation of *N*-arylglycine esters with amides/imides

2.3 C—O 和 C—S 键形成

2018 年, Huang 课题组^[67]报道了在空气中碱性条件下, 使用 CBr_4 可以有效地将多种 α -氨基酮和烷基醇、硫醇有效偶联(Scheme 37). 然而, 甘氨酸酯衍生物与醇、苯硫酚在优化的条件下不能发生转化. 基于不同的酸度以及使用醇、硫醇时最终偶联的产物的不同性质, 他们提出了两种不同的反应机理, 当使用醇作为亲核试剂时, 他们提出了亲电亚胺中间体的形成机理; 另一种机理认为, 酸性硫醇在过量碱存在下与 CBr_4 反应, 从而提供以硫为中心的亲电试剂, 然后与 α -氨基羰基化合物作用得到目标偶联产物.

3 氧化串联/环化反应

1963 年, Povarov 等^[68]首次发现了亚胺的 Diels-

图式 37 甘氨酸衍生物与醇或硫醇的氧化偶联

Scheme 37 Oxidative coupling of glycine derivatives with alcohols or thiols

Alder 反应. α -氨基酸类化合物除了与亲核试剂发生交叉偶联反应之外, 已被证明是环加成反应中的优良反应试剂. 2011 年, Mancheño 课题组^[69]首次报道了 *N*-芳基甘氨酸酯与各种烯烃通过氧化串联环化反应构建喹诺酮衍生物. 该反应方法使用廉价的 FeCl_3 作为路易斯酸催化剂、TEMPO 氧鎓盐作为温和的氧化剂, 甘氨酸衍生物与苯乙烯、脂肪族烯烃以及 1,2-二取代烯烃都能有效构建各种喹诺酮衍生物. 该反应提出的可能机理认为, 通过 TEMPO 氧鎓盐将甘氨酸衍生物氧化为亚胺, 然后烯烃对亚胺亲核加成得到阳离子物质 **18**, 接下来对芳烃进行分子内亲电取代和去质子化, 最后得到喹啉类杂环化合物(Scheme 38).

不久之后, Liu 等^[70]报道了在 FeCl_3 和二叔丁基过氧化物催化体系作用下, 甘氨酸衍生物与末端芳基炔氧化串联环化构建喹诺酮化合物的反应. 2013 年, Mancheño 课题组^[71]利用铁催化甘氨酸衍生物的自身氧化串联环化构建了一系列二氢喹啉化合物(Scheme 39).

图式 38 铁催化甘氨酸衍生物与烯烃的串联环化

Scheme 38 Iron-catalyzed povarov/oxidation of glycine derivatives with alkenes

图式 39 铁催化 *N*-芳基甘氨酸酯自身环化Scheme 39 Iron-catalyzed self-cyclization of *N*-arylglycine esters

尽管铁催化甘氨酸衍生物的串联环化反应取得了很大进步,但新型简便的催化反应体系仍待开发. 2012年, Jia 课题组^[72]报道了三(4-溴苯基)铵六氟铋酸盐催化甘氨酸衍生物 α -C(sp³)-H 进行官能团化反应的方法 (Scheme 40). 三(4-溴苯基)铵六氟铋酸盐在氧气氛围下分解,得到过氧自由基正离子,随后攫取甘氨酸酯 α -C(sp³)-H 上的氢并且被进一步氧化为亚胺,接下来与芳基烯烃或者芳基炔烃发生偶联,随即再经分子内环化,最后氧化得到喹诺酮化合物. 实验发现,催化量的 InCl₃ 可以很好地加快该反应,该方法可进一步拓展到甘氨酸酰胺、短肽以及 *N*-芳基甘氨酸肉桂基衍生物. 有意思的是, α -甲基苯乙烯阻断了末端芳构化途径^[73], 反而实现了 C-3 位的氧化 (Scheme 41).

2014 年, Huo 等^[48]报道了一种无催化剂情况下的甘氨酸衍生物的自动氧化方法,使用空气作为唯一氧化剂进行氧化串联环化反应. 然而,底物范围限于富电子的芳基乙烯,仅以中等产率(28%~53%)获得环化产物,得到大部分是自身氧化产物. 不久之后,他们^[73]使用化学计量的 CBr₄ 引发剂实现甘氨酸衍生物在空气气氛下与各种苯乙烯的串联环化,该方法扩大到 20 mmol 规模仍然可行,并且可适用于二肽 PMP-Gly-Gly-OEt 的环化反应. 提出的反应机理认为,首先 CBr₄ 与仲胺产生能够

图式 40 TBPA⁺引发的氧化串联环化Scheme 40 Povarov/oxidation induced by TBPA⁺

图式 41 连续的 C-H 氧化

Scheme 41 Consecutive C-H oxidation

攫取氢的溴自由基 (Scheme 42), 随后溴自由基夺取甘氨酸衍生物的 α -氢形成自由基中间体 **19**, 然后自由基

图式 42 四溴化碳促进的串联环化
Scheme 42 CBr_4 -mediated cascade cyclization

中间体 **19** 与 O_2 反应生成过氧化物自由基 **20**, 紧接着经 [4+2] 环加成反应得到最终喹啉类化合物。

2014 年, Jia 等^[74]报道了在对溴三苯胺六氯铈酸盐 (TBPA^+) 和氧气存在下, *N*-芳基甘氨酸酯和 1,3-二羰基化合物偶联制备多取代 1,4-二氢吡啶衍生物 (Scheme 43)。作者提出了可能反应机理, 其中 *N*-芳基甘氨酸酯在氧气存在下被自由基正离子盐氧化为 α -碳自由基, 随后与 TMSCl 活化的 1,3-二羰基化合物发生交叉偶联, 接着继续被氧化为中间体 **21**, 而离去的 TMS^+ 参与下一个催化循环, 其中苯胺作为离去基团, 经历 C—N 键离

解, 产生 1,5-二羰基中间体 **22**。而离去的苯胺进一步与中间体 **22** 反应, 最终得到多取代 1,4-二氢吡啶化合物, 该方法还可以有效制备 4-膦化的 1,4-二氢吡啶化合物。然而, 该合成方法不仅需要使用价格相对昂贵的对溴三苯胺六氯铈酸盐 (TBPA^+), 而且还要通过加入 TMSCl 促进 1,3-二羰基化合物烯醇化。2016 年, 我们课题组^[12c]报道了一种无需额外添加剂, 三氟甲烷磺酸铜催化 *N*-芳基甘氨酸酯与 1,3-二羰基化合物的氧化串联/环化反应合成多取代 1,4-二氢吡啶化合物, 该合成方法不仅操作简单、经济节约, 并且对环境友好。

图式 43 1,4-二氢吡啶类化合物的合成
Scheme 43 Synthesis of 1,4-dihydropyridines

随着绿色化学的不断发展,人们在使用廉价易得的铁盐催化有机合成转化方面已经取得了一定的进展^[75]. 2007年Li等^[76]首次报道了铁催化的脱氢交叉偶联反应. 铁催化剂在脱氢交叉偶联反应中有时采用不同的反应模式,从而为有机合成提供了新的契机. 2015年, Huo等^[77]在研究 FeCl_2 催化 *N*-芳基甘氨酸酯与四氢呋喃(THF)的交叉偶联时,意外地得到喹啉稠合的环内酯(Scheme 44). 对照实验结果表明, 2,3-二氢呋喃是反应过程中的一种有效中间体, 首先, 叔丁氧自由基攫取四氢呋喃 α -碳上的氢形成相应的自由基, 随后经历 Fe(III) 的单电子转移氧化为 2-氢呋喃正离子, 接着在由氢氧根负离子去质子化得到中间体 2,3-二氢呋喃, 然后该中间体与原位形成的亚胺衍生物进行[4+2]环加成反应得到相应的四氢喹啉类化合物 **23**, 在酸性条件下化合物 **23** 经过一系列反应转化为 2,3-二取代的喹啉化合物 **24**. 紧接着进行芳构化和酯交换关环得到最终的喹啉稠合的环内酯化合物. 之后他们课题组^[78]报道了一种类似的方法, 基于 $\text{CuCl}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$ 的组合, 在氧化条件下生成喹啉稠合的环内酰胺和环内酯, 其特别之处在于使用 2,3-二氢呋喃和 2,3-二氢吡咯作为替代四氢呋喃的偶联物种. 2016年, 他们^[79]继续报道了 CBr_4 引发的 *N*-芳基甘氨酸酰胺和二氧六环通过双重氧化脱氢环化构建喹啉类化合物的反应(Scheme 45).

图式 44 双重氧化脱氢偶联

Scheme 44 Double oxidative dehydrogenative coupling

图式 45 双氧化脱氢环化

Scheme 45 Double oxidative dehydrogenative cyclization

2015年, Li 课题组^[80]报道了通过烯烃双官能团化构建了 α -烷基化的氨基酸化合物, 该方法以自由基串联途径高效的合成了 2-氨基 3,4-二氧羰基化合物(Scheme 46).

图式 46 铜催化烯烃双官能团化

Scheme 46 Copper-catalyzed difunctionalization of alkenes

继 Mancheño 课题组首次报道 α -氨基酸化合物与苯乙烯[4+2]的环加成反应之后, 甘氨酸衍生物与烯烃、炔烃类化合物的[4+2]氧化环化的例子不断涌现^[81]. 2014年, Xiao 课题组^[82]报道了 α -氨基酸化合物与异氰酸酯在可见光诱导下的氧化[3+2]环化反应. 该反应在温和条件下以良好的收率获得了各种取代的咪唑类化合物(Scheme 47). 但遗憾的是, 离去基团对甲苯磺酰基在该反应中并没有被有效利用起来.

图式 47 可见光诱导的串联环化

Scheme 47 Visible-light-induced cascade cyclization

2015年, Liu 课题组^[83]用 α -氨基酸酯、酰胺以及氨基酮与 α -重氮化合物通过氧化[3+2]环加成构建了具有潜在生物活性的 1,2,3-三唑化合物(Scheme 48). 值得注意的是, 方案中使用氧气作为终端氧化剂, 反应体系可适用于大部分甘氨酸酯衍生物, 甚至 *N*-烷基取代的甘氨酸酯化合物. 通过对照实验, 他们提出了可能的反应机理, 首先, 铜催化氧化 α -氨基酮形成亚胺正离子, 然后与 α -重氮化合物发生[3+2]环加成反应, 最后在铜催化剂存在下氧化产生 1,2,3-三唑类化合物.

2015年, Huo 课题组^[84]报道了铜催化 α -天竺葵内酯与 α -甘氨酸酯的氧化[3+2]环化构建吡咯烷酮的反应(Scheme 49). 他们提出的可能机理认为, 在氧化条件下

图式 48 氧化[3+2]环加成构建 1,2,3-三氮唑

Scheme 48 Oxidative [3+2] cycloaddition to 1,2,3-triazoles

图式 49 吡咯烷酮的合成

Scheme 49 Synthesis of pyrrolidones

形成的亲电性亚胺离子中间体被烯烃亲核进攻得到中间体 **25**, 随后经历分子内亲核取代和去质子化获得相应的吡咯烷酮衍生物. 2017 年, Wang 课题组^[85]采用类似的反应策略, 从 5-烷氧基唑中获得四取代的 4,5-二羰基咪唑类化合物(Scheme 50), 多种 *N*-芳基甘氨酸酯、酰胺与 5-烷氧基唑都能在铜催化下发生氧化[3+2]环加成/芳构化反应. 作者提出的反应机理认为存在亲电亚胺物质的形成, 随后在铜盐活化下受到相应噁唑的亲核加成, 最后通过环化、开环和芳构化得到 4,5-二羰基咪唑类化合物.

2018 年, Huo 课题组^[86]利用氮丙啶作为氮源, 报道了 *N*-芳基甘氨酸酯与 *N*-磺酰基氮杂环丙烷的新型氧化脱氢偶联反应合成咪唑烷化合物(Scheme 51). 通过对照实验排除了普遍认为的 *N*-芳基甘氨酸酯形成亚胺中间体, 并且 GC-MS 分析检测到过氧化衍生物 **27** 中间体. 根据实验结果, 他们提出了 *N*-芳基甘氨酸化合物首先进攻氮丙啶产生开环的中间体 **26**, 中间体 **26** 自动氧

图式 50 合成 4,5-二羰基取代的咪唑

Scheme 50 Synthesis of 4,5-dicarbonyl substituted imidazoles

图式 51 咪唑烷的合成

Scheme 51 Synthesis of imidazolidines

化使过氧化物中间体 **27** 在酸催化下通过 S_N1 型过程生成亚胺物种 **28**, 中间体 **28** 经历分子内亲核加成最终环化形成相应的咪唑烷化合物. 值得一提的是, 他们认为该方法的非对映异构体产物, 即主产物 2,4-顺式异构体的形成主要归因于亚胺物种 **28** 更容易接受亲核试剂从其背面进攻.

同年, Guan 课题组^[87]报道了可见光介导的仲酰胺与 α -甘氨酸酯衍生物转酰胺化反应(Scheme 52). 在该反应中, *N*-芳基甘氨酸酯与烯基酰胺在可见光诱导下通过氧化偶联形成 *N*-酰基亚胺. 该反应经历分子内转酰胺作用产生相应的亚胺, 亚胺水解后得到曼尼希碱衍生物. 值得一提的是, 通过将仲酰胺转化为 *N*-酰基亚胺证明了转酰胺化可行性, 为酰基曼尼希碱的合成提供了可供选择的新方法, 在药物化学和生物活性分子的合成中具有潜在的应用价值.

4 结论

系统介绍了近年来甘氨酸衍生物经 $\alpha-C(sp^3)-H$ 键断裂后与不同试剂偶联构建碳-碳键和碳-杂原子键, 以

图式 52 可见光介导的转酰胺化反应
Scheme 52 Visible-light-induced transamidation

及甘氨酸衍生物参与的氧化串联/环化反应的研究进展, 并对其反应类型和相关机理予以论述. 通过直接 $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键官能团化高效构建各种 α -取代氨基酸衍生物以及一些含氮杂环化合物, 丰富了非天然 α -氨基酸衍生物和多肽的种类, 推动了绿色化学的发展, 同时也为生物化学、医药化学以及合成化学提供了重要的研究思路. 当然也存在一些不足之处, 如大部分条件在多肽上的修饰往往受到限制; 选择性不对称合成甘氨酸衍生物方面的研究工作相对较少等. 总之, 甘氨酸衍生物经 $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键官能团化反应为构建各种 α -取代的 α -氨基酸衍生物以及一些含氮杂环化合物提供了新的合成途径, 在天然产物合成和药物化学等领域具有潜在的应用价值.

References

- [1] (a) Pollegioni, L.; Servi, S. *Non-natural Amino Acids: Methods and Protocols*, Springer, New York, **2012**.
(b) Hughes, A. B. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Wiley VCH, Weinheim, **2011**.
- [2] (a) Soloshonok, V. A.; Izawa, K. *Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids*, American Chemical Society, Washington DC, **2009**, Vol. 1009.
(b) He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.
(c) Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Sivakumar, M. *Chemistry of Natural Products*, Springer, Berlin, **2005**, p. 317.
- (d) Li, X.; Xiong, W.; Ding, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1874 (in Chinese).
(李小芳, 熊伟康, 丁秋平, 有机化学, **2019**, *39*, 1874.)
- [3] (a) Albericio, F.; Kruger, H. G. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1527.
(b) Craik, D. J.; Fairlie, D. P.; Liras, S.; Price, D. *Chem. Biol. Drug Des.* **2013**, *81*, 136.
(c) Kaspar, A. A.; Reichert, J. M. *Drug Discovery Today* **2013**, *18*, 807.
- [4] (a) Noisier, A. F. M.; Brimble, M. A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775.
(b) Metz, A. M.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1.
- [5] (a) Bauer, M.; Wang, W.; Lorion, M. M.; Dong, C.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 203.
(b) Stepan, A. F.; White, M. C. *Nature* **2016**, *537*, 214.
(c) Uhlig, T.; Kyprianou, T.; Martinelli, F. G.; Oppici, C. A.; Heiligers, D.; Heiligers, D.; Hills, X. R.; Calvo, P. V. *Eup. Open Proteomics* **2014**, *4*, 58.
- (d) Xiao, H.; Chatterjee, A.; Choi, S. H.; Bajjuri, K. M.; Sinha, S. C.; Schultz, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14080.
- [6] (a) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm.* **1850**, *75*, 27.
(b) Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, *1*, 8.
(c) Petasis, N. A.; Zavialov, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.
- [7] (a) Bayer, A.; Kazmaier, U. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8491.
(b) Maruoka, K.; Ooi, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.
- [8] (a) Brown, J. H. M.; Cooley, N. A. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1031.
(b) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
(c) Bergman, R. G. *Nature* **2007**, *446*, 391.
- [9] (a) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
(b) Sun, C.; Li, B. J.; Shi, Z. *J. Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293.
(c) Davies, H. M. L.; Morton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857.
(d) Zhang, J.; Lu, Q. Q.; Liu, C.; Lei, A. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 743 (in Chinese).
(张剑, 陆庆全, 刘超, 雷爱文, 有机化学, **2015**, *35*, 743.)
(e) Pei, P. K.; Zhang, F.; Yi, H.; Lei, A. W. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 15 (in Chinese).

- (裴朋昆, 张凡, 易红, 雷爱文, 化学学报, **2017**, 75, 15.)
- [10] (a) Engle, K. M.; Mei, T. S.; Wasa, M.; Yu, J. Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788.
 (b) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 911.
 (c) Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 3468.
 (d) Dong, Z.; Ren, Z.; Thompson, S. J.; Xu, Y.; Dong, G. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9333.
 (e) Liu, W.; Zheng, X. Y.; Zeng, J. G.; Cheng, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1 (in Chinese).
 (刘薇, 郑昕宇, 曾建国, 程辟, 有机化学, **2017**, 37, 1.)
- [11] (a) Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3672.
 (b) Li, C. J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 335.
- [12] (a) Zhu, Z. Q.; Bai, P.; Huang, Z. Z. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4881.
 (b) Salman, M.; Zhu, Z. Q.; Huang, Z. Z. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1526.
 (c) Zhu, Z. Q.; Xie, Z. B.; Le, Z. G. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9449.
 (d) Zhu, Z. Q.; Xie, Z. B.; Le, Z. G. *Synlett* **2017**, 28, 485.
 (e) Zhu, Z. Q.; Xiao L. J.; Chen, Y.; Zhu, H. B.; Xie, Z. B.; Le, Z. G. *Synthesis* **2018**, 50, 2775.
 (f) Xiao L. J.; Zhu, Z. Q.; Guo, D.; Xie, Z. B.; Lu, Y.; Le, Z. G. *Synlett* **2018**, 29, 1659.
 (g) Zhu, Z. Q.; Xiao L. J.; Zhou, C. C.; Song, H. L.; Xie, Z. B.; Le, Z. G. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 3326.
 (h) Zhu, Z. Q.; Xiao L. J.; Guo, D.; Chen, X.; Ji, J. J.; Zhu, X.; Xie, Z. B.; Le, Z. G. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 435.
- [13] (a) Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2640.
 (b) Bras, J. L.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1170.
 (c) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; Mac Millan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
- [14] Luo, Y. R. *Handbook of Bond Dissociation Energy in Organic Compound*, CRC Press, Boca Raton, **2002**.
- [15] (a) Li, Z.; Bohle, D. S.; Li, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, 103, 8928.
 (b) Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 56.
- [16] Zhao, L.; Li, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7075.
- [17] Luo, M. H.; Jiang, Y. Y.; Xu, K.; Liu, Y. G.; Sun, B. G.; Zeng, C. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 499.
- [18] Sud, A.; Sureshkumar, D.; Klusmann, M. *Chem. Commun.* **2009**, 3169.
- [19] Xie, J.; Huang, Z. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 10181.
- [20] Liu, P.; Wang, Z.; Lin, J.; Hu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 1583.
- [21] Gao, X. W.; Meng, Q. Y.; Xiang, M.; Chen, B.; Feng, K.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2158.
- [22] Zhang, G.; Zhang, Y.; Wang, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 10429.
- [23] Tan, Y. Q.; Yuan, W.; Gong, L.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 127, 13237.
- [24] (a) Deng, G. J.; Zhao, L.; Li, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6278.
 (b) Ochiai, M.; Miyamoto, K.; Kaneaki, T.; Hayashi, S.; Nakanishi, W. *Science* **2011**, 332, 448.
 (c) Tran, B.; Li, B.; Driess, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 2555.
- [25] Forkin, A. A.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1551.
- [26] Wei, W. T.; Song, R. J.; Li, J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1703.
- [27] Peng, H.; Yu, J. T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 9847.
- [28] San Segundo, M.; Guerrero, I.; Correa, A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5288.
- [29] Mutra, M. R.; Dhandabani, G. K.; Wang, J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3960.
- [30] Segundo, M. S.; Correa, A. *ChemSusChem* **2018**, 11, 3893.
- [31] Li, K.; Tan, G.; Huang, J.; Song, F.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12942.
- [32] Li, K.; Wu, Q.; Lan, J.; You, J. S. *Nat. Chem.* **2015**, 6, 8404.
- [33] Tan, M.; Li, K.; Yin, J.; You, J. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 1221.
- [34] (a) Inagaki, A.; Akita, M. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, 254, 1220.
 (b) Narayanam, J. M.; Stephenson, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102.
 (c) Shi, L.; Xia, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7687.
 (d) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322.
- [35] (a) McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2011**, 334, 1114.
 (b) Petronijevic, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18323.
 (c) Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2013**, 339, 1593.
- [36] Xuan, J.; Zeng, T. T.; Feng, Z. J.; Deng, Q. H.; Chen, J. R.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J.; Alper H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1625.
- [37] Ding, W.; Lu, L. Q.; Liu, J.; Liu, D.; Song, H. T.; Xiao W. J. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 7237.
- [38] Wang, C.; Guo, M. Z.; Qi, R. P.; Shang, Q. Y.; Liu, Q. Y.; Wang, S.; Zhao, L.; Wang, R.; Xu, Z. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 130, 16067.
- [39] (a) Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3672.
 (b) Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6968.
 (c) Li, Z.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11810.
- [40] Xie, Z.; Liu, X.; Liu, L. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2982.
- [41] (a) Muller, J.; Saunders, J. O. F.; Salituro, G.; Travins, J. M.; Yan, S.; Zhao, F.; Su, S. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 850.
 (b) Zhang, L.; Wang, X.; Li, X.; Xu, W. J. *Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2014**, 29, 333.
 (c) Weigel, L. F.; Nitsche, C.; Graf, D.; Bartenschlager, R.; Klein, C. D. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 7719.
- [42] (a) Denis, J. N.; Correa, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6939.
 (b) Buyck, T.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12714.
- [43] (a) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4312.
 (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656.
- [44] Zhao, L.; Baslé, O.; Li, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2009**, 106, 4106.
- [45] Zhu, S. Q.; Rueping, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11960.
- [46] Wang, Z. Q.; Hu, M.; Huang, X. C.; Gong, L. B.; Xie, Y. X.; Li, J. H. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8705.
- [47] Huo, C.; Wang, C.; Wu, M.; Jia, X.; Xie, H.; Yuan, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 411.
- [48] Huo, C.; Yuan, Y.; Wu, M.; Jia, X.; Wang, X.; Chen, F.; Tang, J. *Angew. Chem.* **2014**, 53, 13544.
- [49] Gao, X. W.; Meng, Q. Y.; Li, J. X.; Zhong, J. J.; Lei, T.; Li, X. B.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. *ACS Catal.* **2015**, 5, 2391.
- [50] Zhang, Y.; Ni, M. J.; Feng, B. N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 1550.
- [51] Wu, J. C.; Song, R. J.; Wang, Z. Q.; Huang, X. C.; Xie, Y. X.; Li, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 3453.
- [52] Huo, C.; Wang, C.; Sun, C.; Jia, X.; Wang, X.; Chang, W.; Wu, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1911.
- [53] Li, S. L.; Yang, X. R.; Wang, Y. W.; Zhou, H.; Zhang, B. Y.; Huang, G. X.; Zhang, Y.; Li Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4452.
- [54] Zhou, J. L.; Liu, J. C.; Chen, Q. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 1708 (in Chinese).
 (周建良, 刘建超, 陈启元, 有机化学, **2009**, 29, 1708.)
- [55] Jin, C. A.; Xu, Q.; Feng, G. F.; Jin, Y.; Zhang, L. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 775 (in Chinese).
 (金城安, 徐庆, 冯高峰, 金阳, 张连阳, 有机化学, **2018**, 38, 775.)
- [56] Jiao, J.; Zhang, J. R.; Liao, Y. Y.; Xu, L.; Hu, M.; Tang, R. Y. *RSC Adv.* **2017**, 7, 30152.
- [57] Ramana, D. V.; Chowhan, L. R.; Chandrasekharam, M. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 2241.
- [58] Wei, Y. Y.; Wang, J.; Wang, Y. J.; Yao, X. Q.; Yang, C. X.; Huo, C.

- Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4985.
- [59] Gao, Y. Z.; Tang, G.; Zhao, Y. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 62 (in Chinese).
(高玉珍, 唐果, 赵玉芬, 有机化学, **2018**, *38*, 62.)
- [60] Baslé, O.; Li, C. J. *Chem. Commun.* **2009**, 4124.
- [61] Yang, B.; Yang, T. T.; Li, X. A.; Wang, J. J.; Yang, S. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5024.
- [62] Zhi, H.; Ung, S. P. M.; Liu, Y.; Zhao, L.; Li, C. J. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2553.
- [63] Jia, X.; Liu, X.; Shao, Y.; Yuan, Y.; Zhu, Y.; Hou, W.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4399.
- [64] Liu, X. X.; Wu, Z. Y.; He, Y. Q.; Zhou, X. Q.; Hu, T.; Ma, C. W.; Huang, G. S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2385.
- [65] Chen, C.; Zhu, M. H.; Jiang, L. H.; Zeng, Z. B.; Yi, N. N.; Xiang, J. N. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8134.
- [66] Daggupati, R.; Malapak, C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 788.
- [67] Liu, X.; Pu, J.; Luo, X.; Cui, X.; Wu, Z.; Huang, G. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 361.
- [68] (a) Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1963**, 953.
(b) Povarov, L. S.; Grigos, V. I.; Mikhailov, B. M. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nauk* **1963**, 2039.
- [69] Richter, H.; García Mancheño, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6066.
- [70] Liu, P.; Wang, Z.; Lin, J.; Hu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1583.
- [71] Rohlmann, R.; Stopka, T.; Richter, H.; Mancheño, O. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6050.
- [72] Jia, X.; Peng, F.; Qing, C.; Huo, C.; Wang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4030.
- [73] Jia, X.; Huo, W.; Shao, Y.; Yuan, Y.; Chen, Q.; Li, P.; Liu, X.; Ji, H. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 12980.
- [74] Jia, X. D.; Wang, Y.; Peng, F.; Huo, C.; Yu, L.; Liu, J.; Wang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1210.
- [75] (a) Bolm, C.; Legros, J.; Le Pailh, J. L.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217.
(b) Bauer, I.; Knölker, H. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170.
- [76] Li, Z.; Cao, L.; Li, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6505.
- [77] Huo, C.; Chen, F.; Yuan, Y.; Xie, H.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5028.
- [78] Huo, C.; Yuan, Y.; Chen, F.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3648.
- [79] Huo, C.; Xie, H.; Chen, F.; Tang, J.; Wang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 724.
- [80] Wei, W. T.; Li, H. B.; Song, R. J.; Li, J. H. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11325.
- [81] (a) Jia, X.; Wang, Y.; Peng, F.; Huo, C.; Yu, L.; Liu, J.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9450.
(b) Wang, Y.; Peng, F.; Liu, J.; Huo, C.; Wang, X.; Jia, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 609.
(c) Liu, J.; Wang, Y.; Yu, L.; Huo, C.; Wang, X.; Jia, X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3214.
(d) Liu, G.; Quian, J.; Hua, J.; Cai, F.; Li, X.; Liu, L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1147.
(e) Xie, Z.; Jia, J.; Liu, X.; Liu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 919.
(f) Ni, M.; Zhang, Y.; Gong, T.; Feng, B. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 824.
(g) Yang, X.; Li, L.; Li, Y.; Zhang, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12433.
(h) Liu, X.; Shao, Y.; Li, P.; Ji, H.; Yuan, Y.; Jia, X. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 637.
- [82] Deng, Q. H.; Zou, Y. Q.; Lu, L. Q.; Tang, Z. L.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *Chem.-Asian J.* **2014**, *9*, 2432.
- [83] Li, Y. J.; Li, X.; Zhang, S. X.; Zhao, Y. L.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11565.
- [84] Huo, C.; Yuan, Y.; Chen, F.; Tang, J.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4208.
- [85] Xie, J.; Huang, Y.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6056.
- [86] Li, H.; Huang, S.; Wang, Y.; Huo, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 92.
- [87] Tang, L.; Li, X. M.; Matuska, J. H.; He, Y. H.; Guan, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5618.

(Zhao, X.)