

氮杂环卡宾催化构筑含七元环结构的研究进展

姚 婷 李佳燕 王佳明 赵常贵*

(北京师范大学化学学院 放射性药物教育部重点实验室 北京 100875)

摘要 七元环作为重要的结构单元广泛存在于多种天然产物、活性化合物和药物分子中. 与五、六元环结构相比, 七元环的构筑更具挑战性, 且合成方法相对较少. 因此, 发展高效构筑七元环结构的方法具有重要意义. 氮杂环卡宾(NHC)为重要的有机催化剂, 其共价催化特性为高效构筑多种新颖手性结构提供了独特方法. 尽管该领域已取得重要进展, 然而, 目前大量研究仍集中于构筑五、六元环结构. 综述了近年来利用 NHC 催化策略构筑七元环结构的研究进展. 通过对 NHC 催化构筑七元环结构合成策略的总结, 旨在启发从事相关领域的合成化学家发展更多高效构筑七元环的新策略.

关键词 氮杂环卡宾; 七元环; 不对称合成; 有机催化

Recent Advances for the Construction of Seven-Membered Ring Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes

Yao, Ting Li, Jiayan Wang, Jiaming Zhao, Changgui*

(Key Laboratory of Radiopharmaceuticals, Ministry of Education, College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

Abstract The seven-membered rings represent an important structural motif and have found wide presence in natural products, biologically active molecules and drugs. In contrast to the five- and six-membered rings, the construction of seven-membered ring remains challenging. Thus, the developing efficient strategies for the synthesis of seven-membered rings is very desirable. N-Heterocyclic carbene (NHC) organocatalysis has been recognized as a powerful and unique tool for the quick construction of complex molecular architectures. Nevertheless, whereas significant advances have been made using NHC as catalysis. However, most of these works concentrated on the assembly of five or six-membered rings. This review highlights the developments and new advances for the construction of seven-membered rings catalyzed by NHC. The aim of this review is to provide an overview of this area and inspire synthetic chemists to develop more efficient and novel strategies for the construction of seven-membered rings.

Keywords N-heterocyclic carbenes; seven-membered ring; asymmetric synthesis; organocatalysis

七元环结构单元广泛存在于多种具有重要生物活性天然产物中, 如 Englerin A(含七元碳环, 具有抑制肾癌细胞活性)^[1]和 Cyclocitrinol(含七元碳环, 具有抗菌活性)^[2]等. 该类结构也广泛存在于药物分子中, 总结 2016 年处方销售额排名前 200 的药物发现, 共 14 例含有七元环结构单元, 这 14 例药物的年处方销售量高达 2.1 亿份. 如氯硝西泮(英文名 Clonazepam, 临床上用于治疗癫痫和惊厥, 对各型癫痫均有效)、贝纳普利(英文名 Lotensin, 临床上用于治疗中轻度高血压病)和氮卓斯

丁(英文名 Azelastine, 为防治哮喘病的抗组胺类抗过敏药物)等^[3](Figure 1). 鉴于该类结构的重要性, 发展快速、高效构筑七元环的策略是合成化学领域的重要研究方向. 目前合成化学家已发展了多种构筑七元环结构的高效策略, 如过渡金属催化的环化反应^[4]、高序列环加成反应^[5]和重排反应^[6]策略等. 受焓效应和熵效应不利以及跨环相互作用等诸多因素影响, 七元环化合物的合成仍然面临着较大挑战, 尤其是利用有机分子催化策略构筑七元环结构的研究依然相对较少.

* Corresponding author. E-mail: cgzhao@bnu.edu.cn

Received September 14, 2021; revised November 16, 2021; published online December 2, 2021.

Project supported by the Beijing Natural Science Foundation (No. 2212009), the National Natural Science Foundation of China (No. 22171027), the Beijing Normal University Startup Funding (No. 312232112).

北京市自然科学基金(No. 2212009)、国家自然科学基金(No. 22171027)、北京师范大学启动经费(No. 312232112)资助项目.

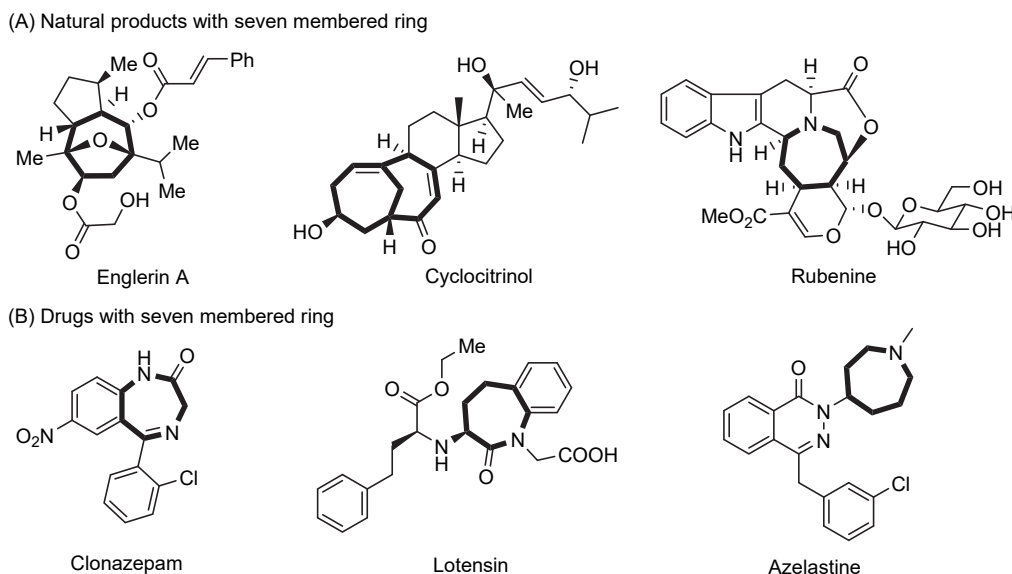


图1 含七元环结构的天然产物和药物举例

Figure 1 Selected examples of natural products and drugs containing seven-membered ring

氮杂环卡宾(NHC)作为一类重要的有机催化剂,在过去几十年中得到了快速发展,其共价催化特性为高效构筑多种新颖手性结构提供了独特方法^[7]. 根据 NHC 催化的底物和反应类型,可将其催化模式大致分为如下四类: (1)对醛的极性反转, (2)以酰基唑中间体为代表的非极性翻转策略, (3) Lewis 碱催化, (4)非共价催化. 过去十余年中,我国科学家在 NHC 催化领域做出了杰出贡献,丰富了该领域的研究. 如庠学功等^[8]开创性地利用 Breslow 中间体实现了对活化双键的 Stetter 反应,拓展了 NHC 催化的反应类型,为后续研究奠定了基础;叶松等^[9]发展的 NHC 对乙烯酮类化合物的活化进一步拓展了 NHC 的催化活化模式;自 2010 年 Studer 课题组^[10a]提出酰基唑催化模式后,以空气为氧化源的 NHC 手性酰基唑版本也被提出,此后池永贵等^[10c-10d]进一步发展了 NHC 手性酰基唑催化模式,此模式突破了极性反转的研究范畴,开创了此领域新的研究方向;黄湧等^[11]发现 NHC 催化剂可以非共价键形式用作 Brønsted 碱催化一系列不对称共轭加成反应. 此外,汪舰和朱庭顺等^[7]相继报道了利用 NHC 催化构建轴手性化合物的新策略,开拓了该领域的研究方向,拓展并丰富了 NHC 催化模式的理论及应用研究.

总结 NHC 领域的研究发现,目前大量研究仍集中于构筑五、六元环结构. 近年来,利用 NHC 催化构筑七元环结构的研究已取得一定进展,本文综述了近年来该领域的研究进展. 通过对 NHC 催化构筑七元环结构合成策略的总结,旨在启发从事相关领域的合成化学家发展更多高效合成七元环的新策略. 为便于读者阅读并理解,本文将从以下四个方面进行讨论: 第一、NHC 催化

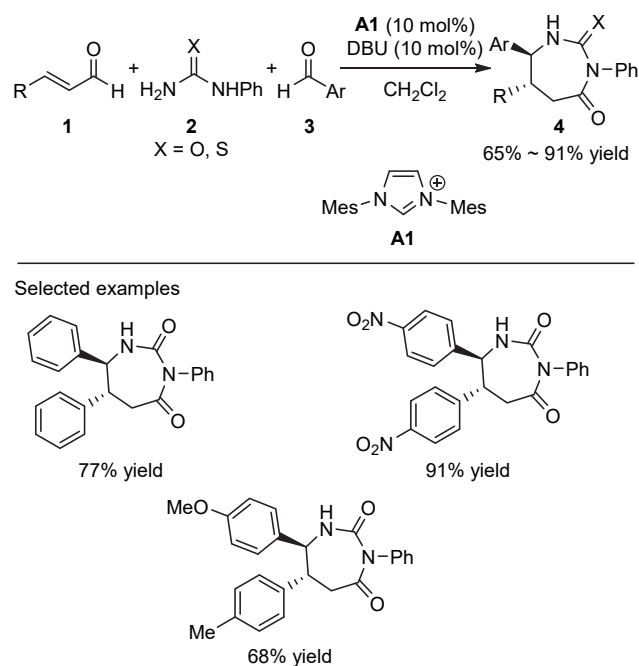
构筑氮杂七元环结构(氮杂草); 第二、NHC 催化构筑氧杂七元环结构; 第三、NHC 催化构筑硫杂七元环结构; 第四、NHC 催化与过渡金属钯协同催化策略构筑七元环结构.

1 NHC 催化构筑氮杂草结构

氮杂草结构作为重要的结构单元广泛存在于多种活性天然产物和药物分子,发展高效构筑氮杂草结构的方法具有重要意义^[13]. 2013 年, Siddiqui 课题组^[14]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑 1,3-二氮杂草结构. 从简单易得的 α,β -不饱和醛 **1**、*N*-苯基脒/硫脒 **2** 和芳香醛 **3** 出发,以 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为碱, CH_2Cl_2 为溶剂,可以高收率得到多种不同取代的 1,3-二氮杂草类化合物 **4**,此策略兼具原子经济性和步骤经济性等优势,且反应底物适用范围广泛. 研究表明,芳环上含有吸电子取代基的 α,β -不饱和醛及芳香醛能以更高的收率得到产物,可能是由于吸电子基团的存在降低了双键的电荷密度,促使亲核加成过程更容易发生 (Scheme 1).

此反应的机理如图 2 所示: 首先, NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到 Breslow 中间体 **5**,随后经电子转移得到高烯醇中间体 **6**. 另一方面,苯基脒/硫脒 **2** 与芳香醛 **3** 反应生成亚胺中间体 **7**. 前述高烯醇中间体 **6** 与亚胺 **7** 发生亲核加成反应得到中间体 **8**. 随后,经过内酰胺化释放 NHC 催化剂得到最终产物 **4**.

2014 年, Glorius 课题组^[15]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑 1,2-二氮杂草结构. 此反应中,脒类化合物 **9** 在碱性条件下原位生成偶氮烯烃,进一步与



图式 1 NHC 催化合成 1,3-二氮杂草结构

Scheme 1 Synthesis of 1,3-diazepine structure catalyzed by NHC

α,β -不饱和醛 **1** 发生[4+3]环化反应, 以良好的收率和高对映选择性得到目标产物 **10**. 研究表明, 脞的保护基对反应的选择性和收率均有较大影响, Boc 保护基具有稳定易脱除的优点, 有利于反应进行. 值得注意的是, NHC 催化剂的电子效应和位阻效应对反应途径影响较大, 进而影响产物区域选择性. 使用缺电子的 NHC 催化剂时, 不利于高烯醇中间体的形成, 而是生成 Breslow 中间体, 并与偶氮烯烃发生 Stetter 反应得到 [4+1]环化产物吡唑类化合物 **11** (Scheme 2).

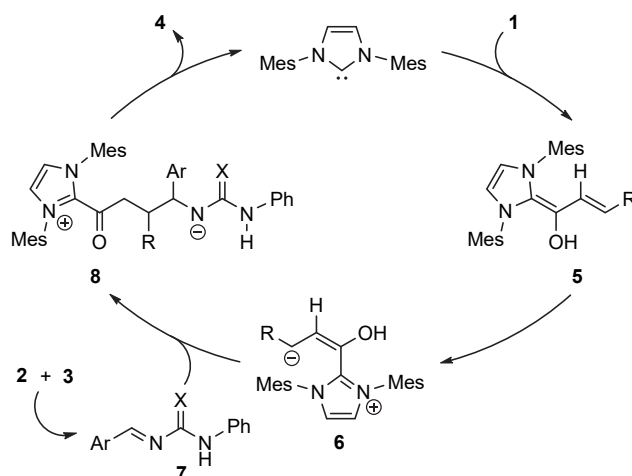
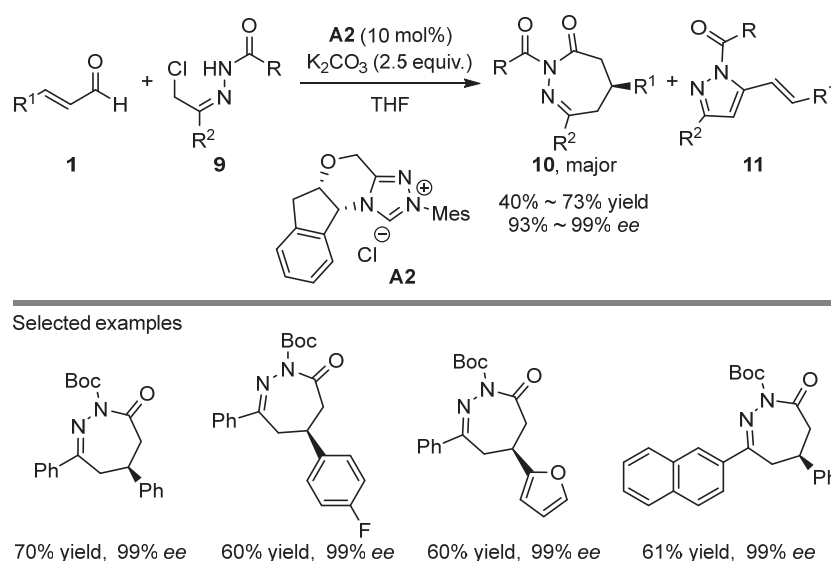


图 2 1,3-二氮杂草的合成机理

Figure 2 Mechanism for the synthesis of 1,3-diazepine

该反应的机理如图 3 所示: 一方面, NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到高烯醇中间体 **12**. 另一方面, 脞类化合物 **9** 在 K_2CO_3 作用下原位形成偶氮烯烃 **13**, 高烯醇中间体 **12** 在氢键作用的介导下与偶氮烯烃 **13** 发生共轭加成得到中间体 **15**, 随后经过内酰胺化反应得到产物 **10**, 并释放 NHC 催化剂.

2014 年, 池永贵课题组^[16]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑 1,2-二氮杂草结构. 在 NHC 催化下, 以外消旋偶氮亚胺 **16** 和烯醛 **17** 为底物, K_2CO_3 为碱, CH_2Cl_2 与四氢呋喃(THF)为混合溶剂, 得到具有光学纯度的 1,2-二氮杂草类化合物 **18**. 反应底物对于多种芳基或杂芳基取代基均表现良好, 而乙烯基取代基使产物对映选择性略有降低. 值得注意的是, 该策略可实现对偶氮亚胺的动力学拆分, 从而以高对映选择性回收得到光



图式 2 NHC 催化合成 1,2-二氮杂草结构

Scheme 2 Synthesis of 1,2-diazepine structure catalyzed by NHC

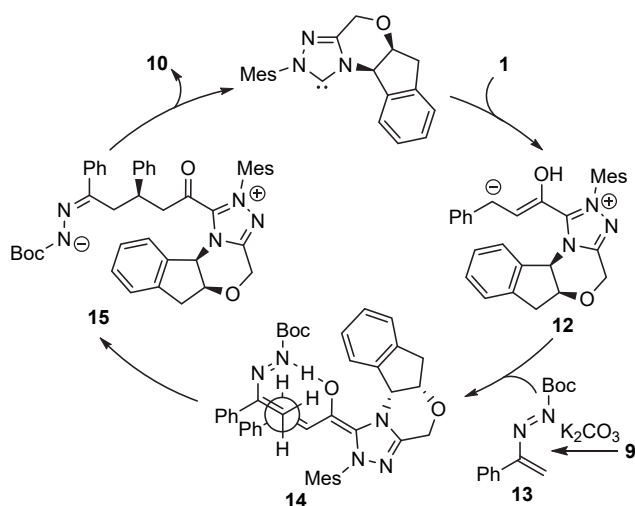


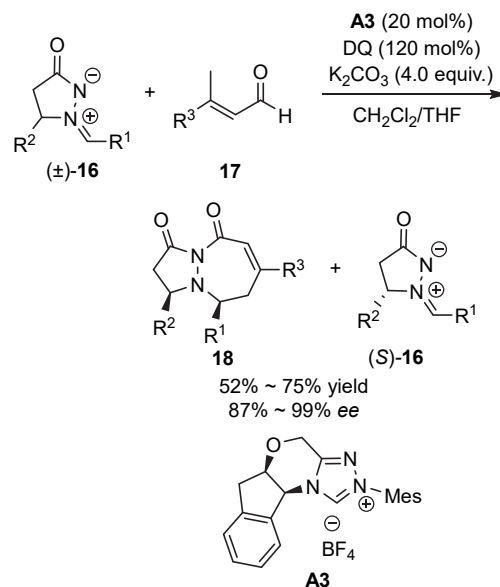
图3 1,2-二氮杂萘的合成机理

Figure 3 Mechanism for the synthesis of 1,2-diazepine

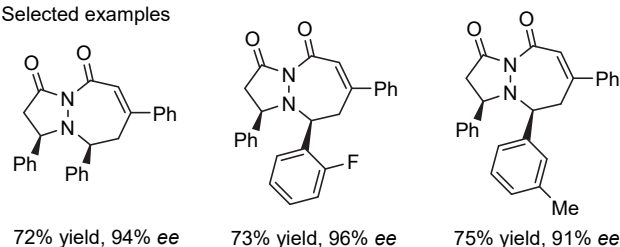
学纯偶氮亚胺 **16**, 与前人所报道的动力学拆分不同的是, 该策略中反应位点远离 NHC 催化剂. 此外, 1,2-二氮杂萘类产物 **18** 也可通过分子内迈克尔加成反应或还原反应转化得到其它具有生物活性的结构(Scheme 3).

该反应的机理如图 4 所示: NHC 对 α,β -不饱和醛 **17** 加成得到 Breslow 中间体 **19**, 进一步利用 3,3',5,5'-四叔丁基-4,4'-联苯醌(DQ)将其氧化为 α,β -不饱和酰基唑中间体 **20**. 在碱性条件下, 中间体 **20** 的 γ 位碳去质子化得到唑鎓二烯醇中间体 **21**. 随后, 二烯醇中间体 **21** 对偶氮亚胺 **16** 加成得到中间体 **22**, 后经内酰胺化得到环化产物 1,2-二氮杂萘类化合物 **18** 并释放 NHC 催化剂.

2016 年, Enders 课题组^[17]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑含螺环结构的苯并氮杂萘结构. 利用 NHC 为催化剂, 以 *N*-(邻氯甲基)芳基酰胺 **24** 与靛红衍



Selected examples



图式3 NHC 催化合成 1,2-二氮杂萘结构

Scheme 3 Synthesis of 1,2-diazepine structure catalyzed by NHC

生烯醛 **23** 为底物, Cs_2CO_3 为碱, 乙酸乙酯为溶剂, 能够以中等收率和高对映选择性得到含螺环结构的苯并氮杂萘类化合物 **25**. 值得注意的是, 该反应同时生成了碳原子中心的阻转异构体, 特别是苯环上邻位带有甲基取代基的底物 **24** 能以高非对映选择性得到产物, 原因是

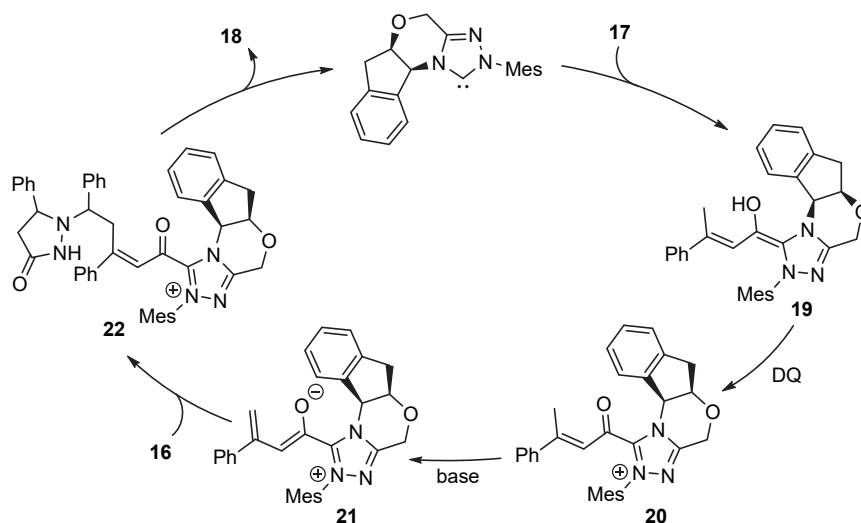


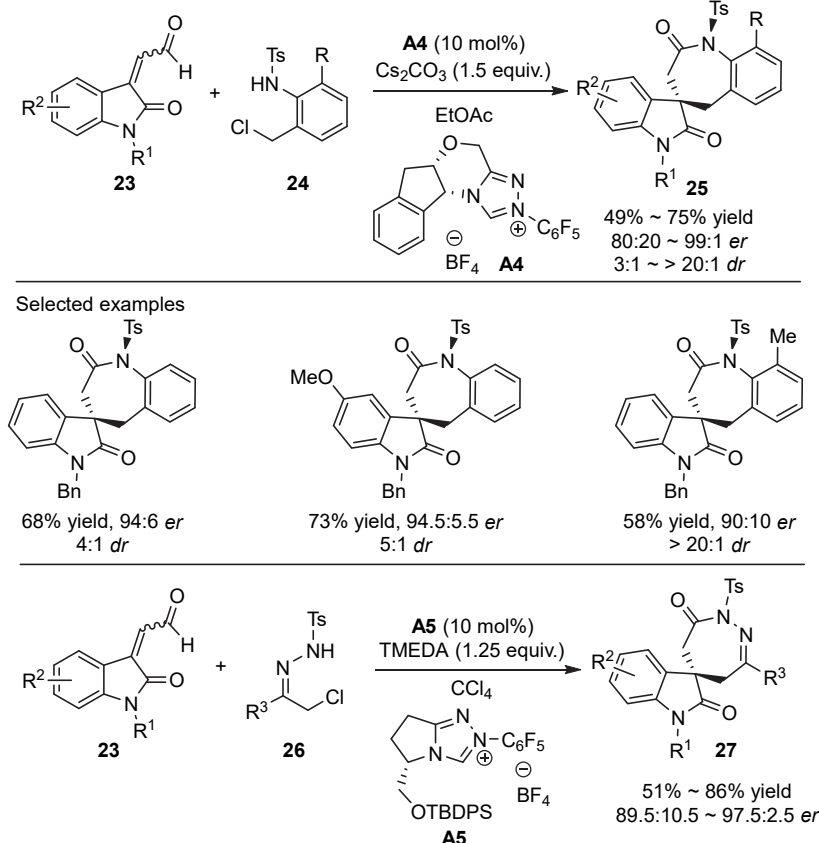
图4 1,2-二氮杂萘的合成机理

Figure 4 Mechanism for the synthesis of 1,2-diazepine

邻位取代基的存在增加了构象的旋转能垒。此外,以脒类化合物 **26** 为底物时,同样可原位生成偶氮烯烃,并进一步与烯醛 **23** 发生[4+3]环化反应,以高收率及高对映选择性得到螺-1,2-二氮杂茚类化合物 **27**。反应底物适用范围极其广泛,取代基电性和位阻对反应无明显影响,

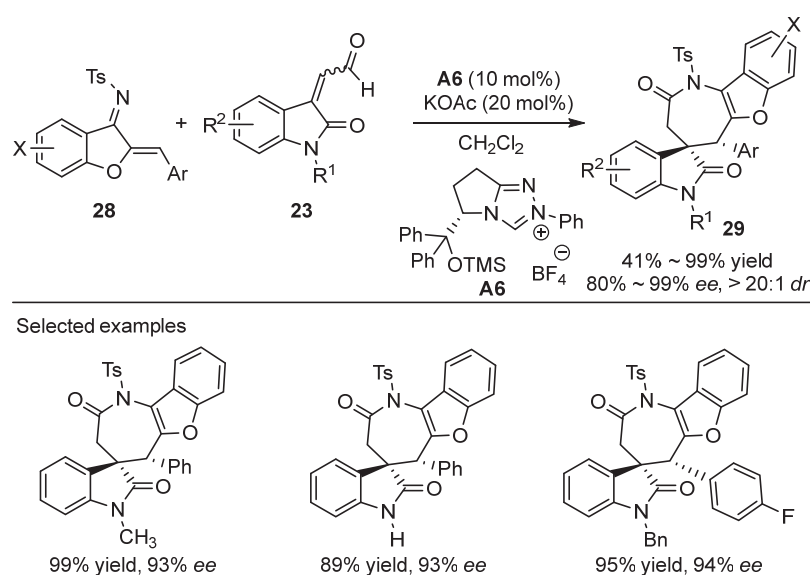
适用于多环或七元环底物;当使用 α -氯脒为底物时还可得到螺-1,2-氧氮杂酮类化合物,极大地丰富了此策略的应用范围(Scheme 4)。

2018 年,叶松课题组^[18]报道了类似的[4+3]环化策略构筑螺苯并呋喃氮杂茚结构(Scheme 5)。利用 NHC



图式 4 NHC 催化合成苯并氮杂茚结构

Scheme 4 Synthesis of benzoazepine structure catalyzed by NHC



图式 5 NHC 催化合成呋喃螺环-苯并呋喃氮杂茚

Scheme 5 Synthesis of spirocyclic oxindole-benzofuranone catalyzed by NHC

为催化剂, 以 α,β -不饱和亚胺 **28** 和靛红衍生烯醛 **23** 为原料, KOAc 为碱, CH_2Cl_2 为溶剂, 得到吡啶螺环-苯并呋喃氮杂草类结构 **29**, 此反应具有优异的对映选择性和非对映选择性, 产物具有高度潜在生物活性及应用价值. 与上述 Enders 课题组的策略相比, 该策略底物范围更加广泛, 并且未受保护的 N 原子烯醛底物也能以高收率得到相应产物, 亚胺底物中芳基上邻位存在取代基时, 由于空间位阻效应影响会导致产物对映选择性稍有降低. 此外, 该反应可以扩大底物用量而不影响产物收率及立体选择性, 提升了此策略的应用性.

2019 年, Wang 课题组^[19]利用密度泛函理论计算 (DFT) 对上述反应机理进行了详细分析. 如 Figure 5 所示, 反应始于 NHC 对烯醛 **23** 的亲核加成, 经过质子转

移生成 Breslow 中间体 **30**. 另一方面, 腈类化合物 **26** 在碱的作用下原位生成偶氮烯炔 **31**, 随后与上述中间体 **30** 发生迈克尔加成反应得到中间体 **32**, 进一步经过分子内质子转移得到酰基唑中间体 **33**, 后经分子内酰胺化得到产物 **27** 并释放出 NHC 催化剂.

2019 年, 叶松课题组^[20]报道了双功能 NHC 催化的 [4+3] 环化策略构筑苯并呋喃氮杂草类 (Scheme 6). 反应以 α,β -不饱和醛 **34** 与 α,β -不饱和亚胺 **28** 为底物, KOAc 为碱, CH_2Cl_2 或 1,4-二氧六环为溶剂, 以良好的收率和优异的立体选择性得到相应的苯并呋喃氮杂草类化合物 **35**. β,β -二取代和 β -单取代烯醛均适用于此反应, 避免了 β,β -二取代烯醛由于空间效应通常会经历的二烯醇反应性, 控制实验证明了带有游离羟基的双功能

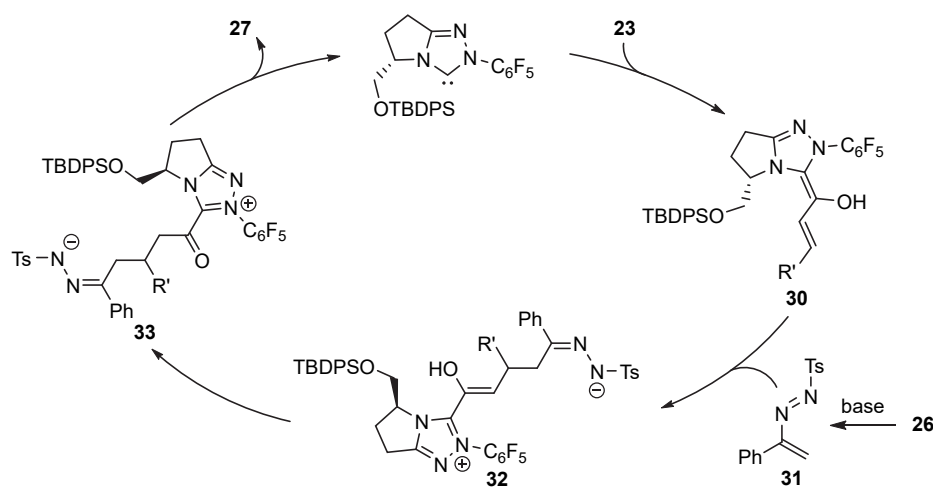
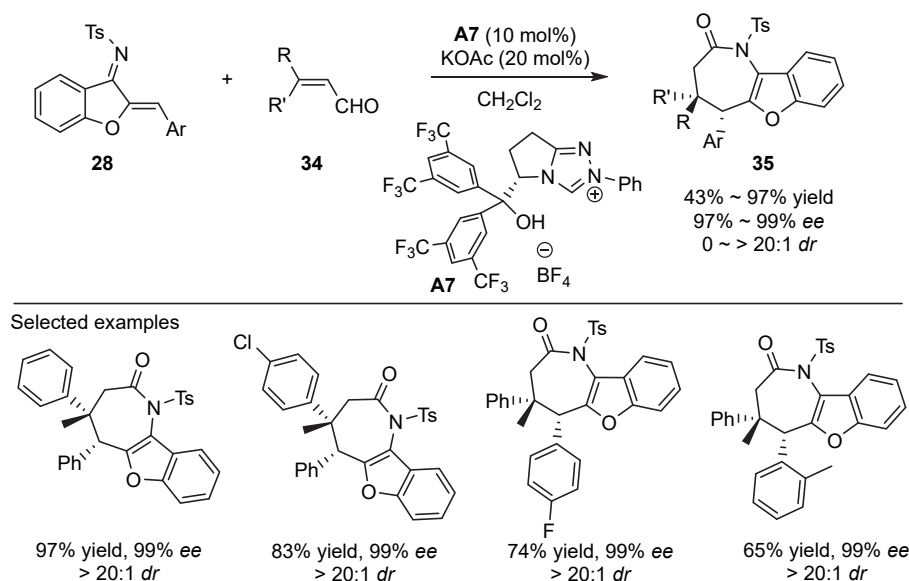


图 5 螺-1,2-二氮杂草的合成机理
Figure 5 Mechanism for the synthesis of spiro-1,2-diazepine



图式 6 NHC 催化合成苯并呋喃氮杂草
Scheme 6 Synthesis of benzofurazepine catalyzed by NHC

NHC 催化剂是该反应成功的关键, 它可以通过形成氢键拉近两个活性中间体的距离, 从而促进反应以高烯醇反应性顺利进行。

此策略反应机理如图 6 所示: NHC 对 α,β -不饱和醛 **34** 加成得到高烯醇中间体 **36**。随后, 高烯醇中间体 **36** 与 α,β -不饱和亚胺 **28** 发生亲核加成反应得到中间体 **38**, 过渡态 **37** 中, 亚胺上氮原子与 NHC 催化剂上羟基氢键的形成促进了此过程的发生。最后, 中间体 **38** 经过内酰胺化释放 NHC 催化剂并得到产物 **35**。

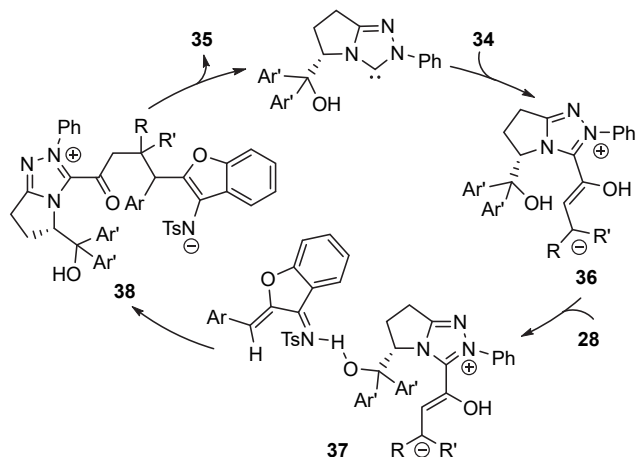


图 6 苯并呋喃杂萘的合成机理

Figure 6 Mechanism for the synthesis of benzofurazepine

2018 年, 杜鼎课题组^[21]报道了 NHC 催化的不对称 [4+3] 环化策略构筑 1,5-苯并二氮杂萘结构。在手性 NHC 的催化下, 以邻苯二胺 **39** 与 α -溴烯醛 **40** 为底物, NaOAc 和 CH_2Cl_2 分别为碱和溶剂, 高对映选择性地得到了 1,5-苯并二氮杂萘类化合物 **41**。与前人的策略显著不同, 此反应直接以无保护基的游离芳香胺作亲核试剂, 避免了后续的氮原子脱保护过程, 可直接将产物用于后续转化, 高效地得到多种 N 取代的衍生物。此外, 手性 NHC 的使用避免了反应直接酰胺化而造成产物外消旋, 保证了 α,β -不饱和酰基唑中间体的 β 位反应性。此反应中, α -溴烯醛的立体化学对反应收率有很大影响, 使得底物的适用范围稍有限制, *E* 构型双键及苯环取代基的邻位取代都将导致产物收率降低 (Scheme 7a)。

几乎同时, 汪舰课题组^[22]报道了类似的 [4+3] 环化反应策略。此反应中, 作者提出了质子穿梭策略。反应同样以邻苯二胺 **39** 与 α -溴烯醛 **40** 为原料, 甲基苯基醚为溶剂, K_3PO_4 为碱, 以高收率和高对映选择性得到产物 1,5-苯并二氮杂萘类化合物 **41**, 此策略的优势在于反应条件温和, 反应迅速, 通过形成氢键促进质子转移, 避免了亲核试剂中性 N—H 键的断裂, 促使反应顺利发生。该反应中底物取代基适用范围更加广泛, 对于烷

基、芳基及各种吸电子或推电子取代基均表现良好 (Scheme 7b)。

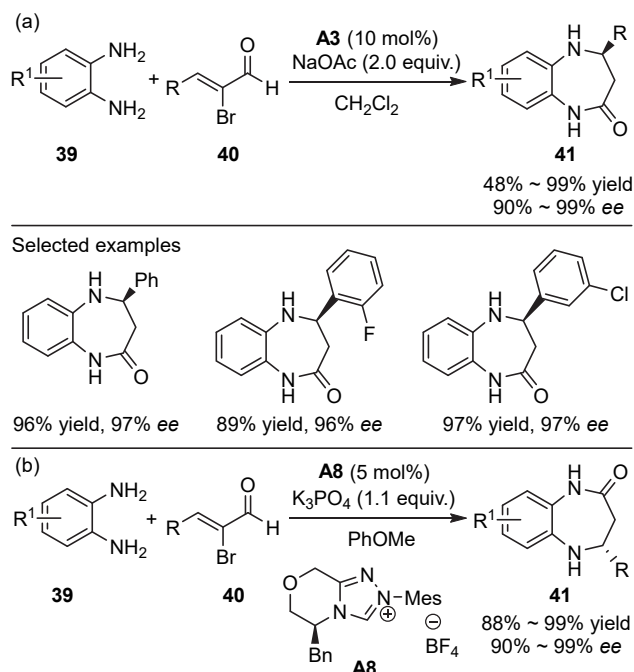


图 7 NHC 催化合成 1,5-苯并二氮杂萘结构

Scheme 7 Synthesis of 1,5-benzodiazepine structure catalyzed by NHC

此反应的机理如图 7 所示: NHC 催化剂对 α -溴烯醛 **40** 加成得到 Breslow 中间体 **42**。中间体 **42** 经过互变异构及溴原子消除过程得到 α,β -不饱和酰基唑中间体 **43**。随后, 邻苯二胺 **39** 的氨基上的氢原子和中间体 **43** 的羰基氧原子之间形成氢键作用, 氨基对 α,β -不饱和酰基唑加成得到中间体 **44**, 后经过互变异构和内酰胺化释放 NHC 催化剂得到产物 **41**。

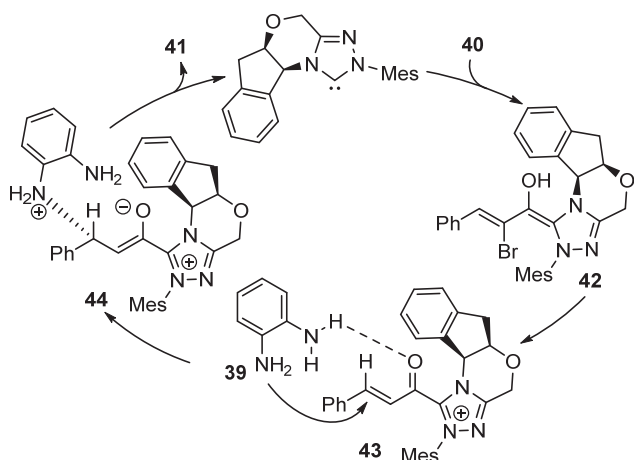
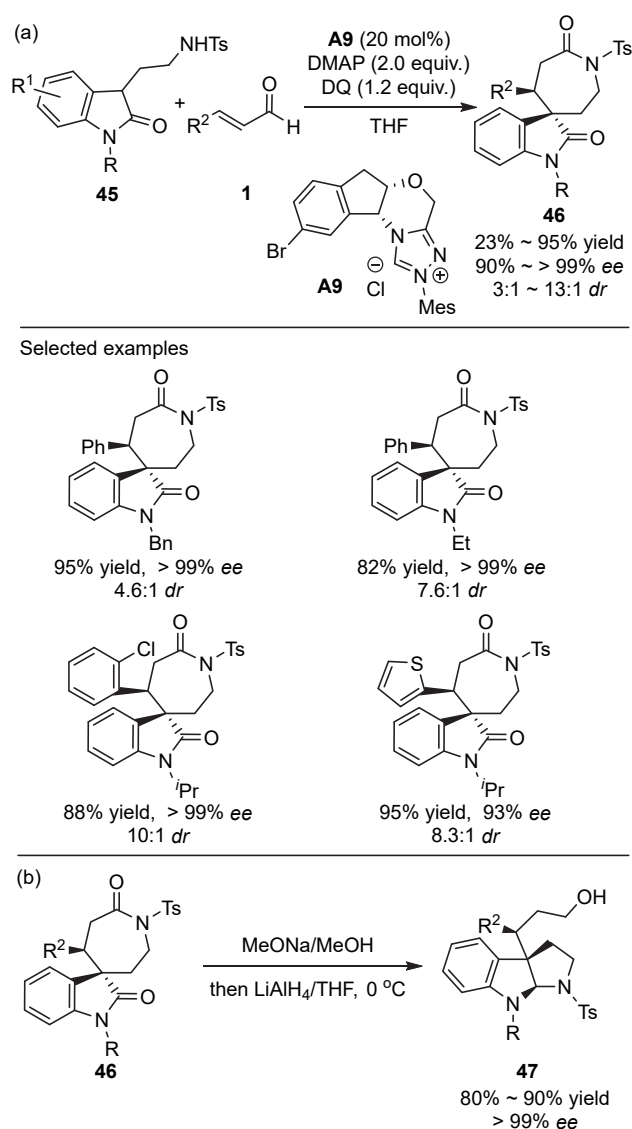


图 7 1,5-苯并二氮杂萘的合成机理

Figure 7 Mechanism for the synthesis of 1,5-benzodiazepine

2019 年, 黄维课题组^[23]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑氮杂草结构的螺环内酰胺羟吲哚. 反应以色胺 **45** 与 α,β -不饱和醛 **1** 为底物, 4-二甲氨基吡啶 (DMAP) 为碱, THF 为溶剂的条件下, 反应以高收率和高对映选择性得到螺环内酰胺 **46**. 值得注意的是, 该策略首次利用色胺作为底物构建七元杂环结构, 大空间位阻的 N 取代基能使产物具有更高的非对映选择性, 同时具有不同电子及空间位阻取代基的烯醛底物都适用反应. 产物在甲醇作用下开环, 随后经还原环化即可得到光学纯的六氢吡咯并吲哚 **47**, 展示出了较强的应用价值 (Scheme 8).



图式 8 NHC 催化合成螺环内酰胺羟吲哚

Scheme 8 Synthesis of spiro-lactam hydroxyindole catalyzed by NHC

此反应的机理如图 8 所示: NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到 Breslow 中间体 **49**, 随后经过质子转移得

到 α,β -不饱和酰基唑中间体 **50**. 另一方面, 色胺 **45** 在碱性条件下脱质子形成中间体 **48**. 随后, 上述中间体 **48** 和 **50** 经过迈克尔加成反应生成中间体 **51**, 后经分子内酰胺化反应形成螺环内酰胺羟吲哚 **46**, 并释放出 NHC 催化剂.

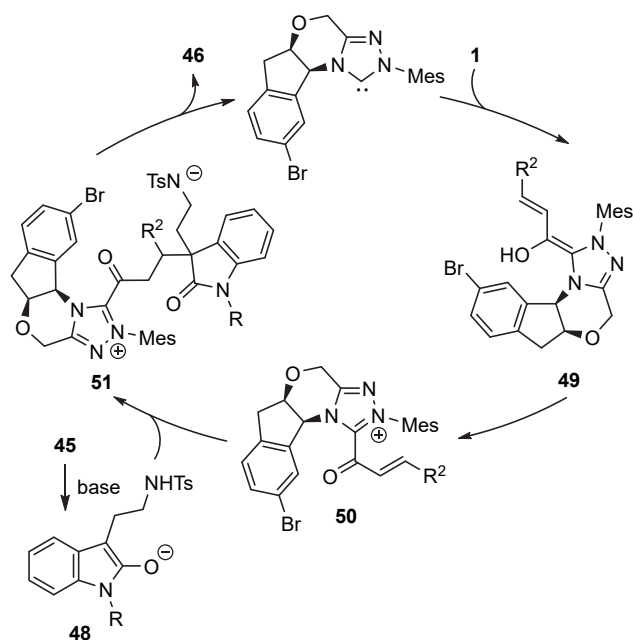


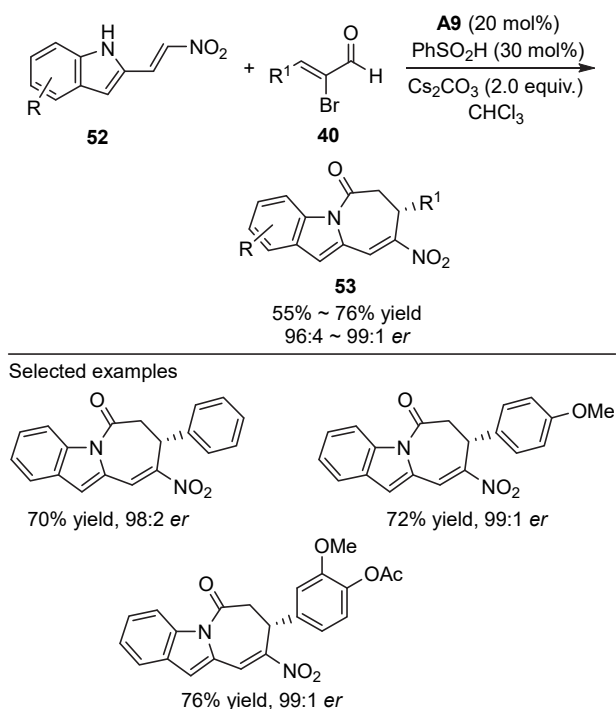
图 8 螺环内酰胺羟吲哚的合成机理

Figure 8 Mechanism for the synthesis of spiro-lactam hydroxyindole

2019 年, 池永贵课题组^[24]报道了 NHC 和苯亚磺酸盐共催化的[4+3]环化策略构筑氮杂[1,2- α]-吲哚类化合物, 此反应为分子间 Rauhut-Currier 反应. 从 α -溴烯醛 **40** 和硝基乙烯基吲哚 **52** 出发, 以 Cs_2CO_3 作为碱, CHCl_3 为溶剂, 能够以高立体选择性得到氮杂[1,2- α]-吲哚类化合物 **53**. 研究表明, 反应中的化学反应性由两种催化剂协同控制, 对映选择性由手性 NHC 催化剂控制. 不同于常见的催化模式, 此策略中亚磺酸盐助催化剂不会对 α,β -不饱和酰基唑中间体发生加成, 从而有效防止硫酯的形成, 保证了反应活性, 且 NHC 和苯亚磺酸盐催化剂均以形成共价键的形式分别活化底物 **40** 和 **52**, 首次展示了苯亚磺酸盐作为一种有效的亲核催化剂, 在活化缺电子烯烃进行不对称合成方面的独特作用 (Scheme 9).

反应机理如图 9 所示: 首先, NHC 催化剂对 α -溴烯醛 **40** 加成得到 Breslow 中间体 **54**, 经过质子转移消除溴原子和异构化得到 α,β -不饱和酰基唑中间体 **55**. 同时, 亚磺酸盐催化剂对硝基烯醛底物 **52** 加成得到中间体 **56**. 随后上述中间体 **55** 和 **56** 发生迈克尔加成得到中间体 **57**. 后经内酰胺化并消除磺酰基得到产物 **53**, 同

时释放亚磺酸盐和 NHC 催化剂。



图式 9 NHC 和苯亚磺酸盐共催化合成氮杂[1,2-*a*]-吲哚
Scheme 9 Synthesis of aza[1,2-*a*]-indole by cooperative NHC and benzenesulfonate

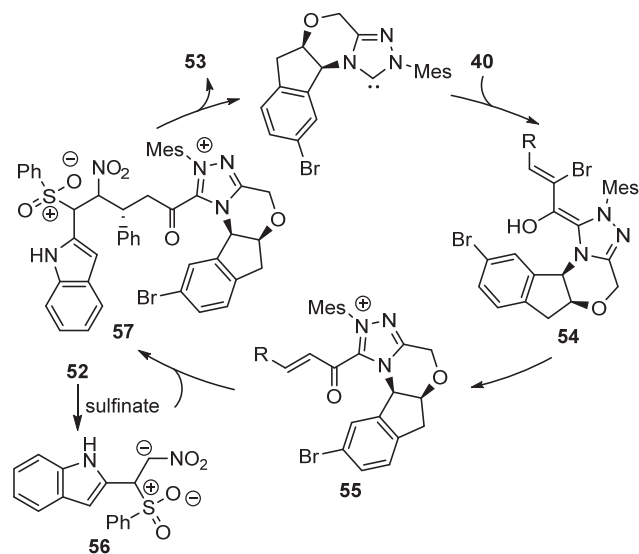
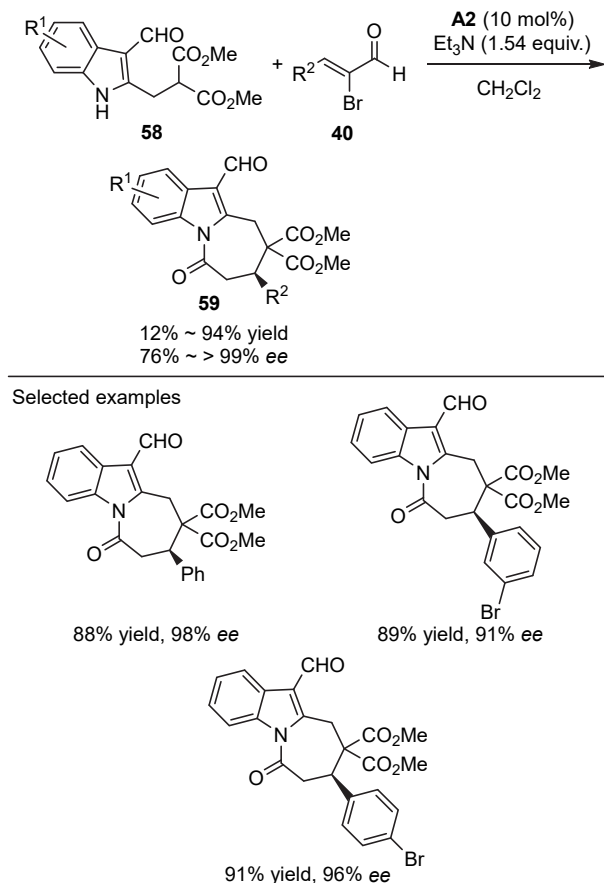


图 9 氮杂[1,2-*a*]-吲哚的合成机理

Figure 9 Mechanism for the synthesis of aza [1,2-*a*]-indole

同年, 惠新平课题组^[25]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑氮杂[1,2-*a*]-吲哚. 以 3-甲酰吲哚-2-甲基丙二酸酯(58)与 α -溴烯醛 40 为原料, Et₃N 为碱及 CH₂Cl₂ 为溶剂, 以良好的收率及高对映选择性得到产物氮杂[1,2-*a*]-吲哚 59. 此反应具有较好的底物适用性, 但由于 α -溴烯醛上取代基空间位阻对反应收率有较大影响, 烷

基或环烷基取代基存在时将明显降低产物收率. 控制实验表明, 底物 58 中吲哚环上的甲酰基是重要的介导基团, 可能是由于它促进了必要的质子转移过程(Scheme 10).



图式 10 NHC 催化合成氮杂[1,2-*a*]-吲哚

Scheme 10 Synthesis of aza [1,2-*a*]-indole catalyzed by NHC

反应机理如图 10 所示: NHC 对 α -溴烯醛 40 加成得到 Breslow 中间体 60, 后经溴原子消除得到 α,β -不饱和酰基唑中间体 61. 在碱性条件下, 底物 58 与 α,β -不饱和酰基唑中间体 61 发生迈克尔加成得到烯醇中间体 62, 后经质子转移、互变异构化和内酰胺化得到产物 59, 同时释放出 NHC 催化剂.

2 NHC 催化构筑氧杂七元环结构

与氮杂七元环结构相比, 氧杂七元环结构作为重要的结构单元同样广泛存在于多种活性天然产物和药物分子, 发展高效构筑氧杂七元环结构的方法具有重要意义^[26]. 2009 年, 钟国富课题组^[27]报道了 NHC 催化的环化策略构筑氮杂内酯类化合物(Scheme 11). 反应以 α,β -不饱和醛 1 与 4-亚硝基甲苯 64 为底物, DBU 为碱, THF 为溶剂, 以中等至高的收率得到 4-氮杂内酯类化合物 65. 值得注意的是, 由于亚硝基化合物的高反应性, 安息香缩

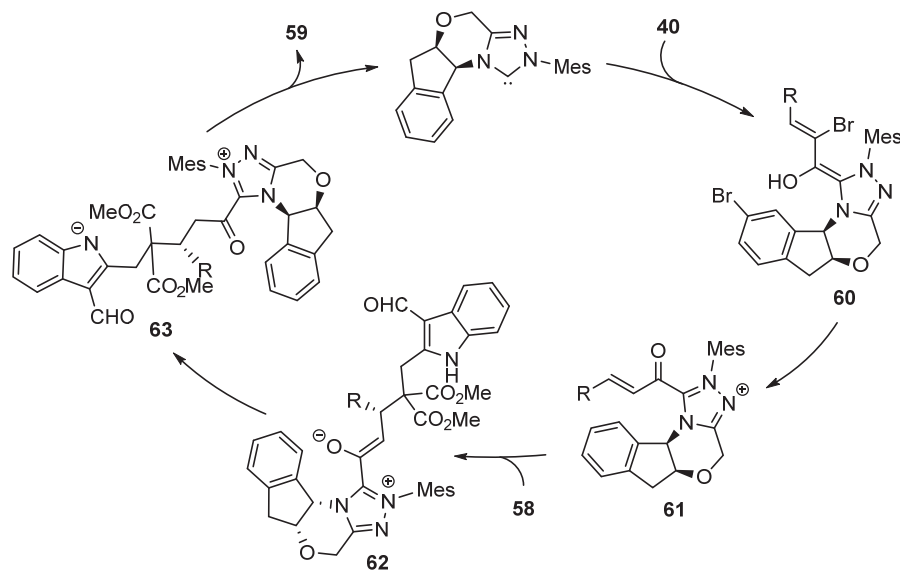
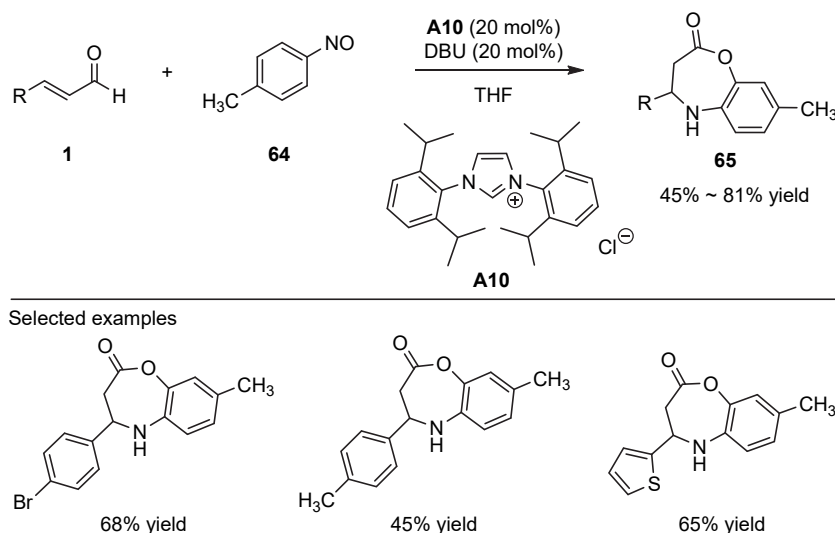


图 10 氮杂[1,2- α]-吲哚的合成机理
Figure 10 Mechanism for the synthesis of aza [1,2- α]-indole



图式 11 NHC 催化合成 4-氮杂内酯
Scheme 11 Synthesis of 4-azalactone catalyzed by NHC

合及 Stetter 反应等副反应均受到抑制, 但具有强推电子基团的亚硝基化合物由于偶氮化物的快速形成, 无法得到相应环化产物, 而吸电子取代基难以稳定 Bamberger 重排中形成的正电荷, 也无法得到产物, 控制实验表明对位甲基取代时产物收率最高. 此外, α,β -不饱和醛芳环上的对位吸电子取代基最有利于反应进行.

此反应的机理如图 11 所示: NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到 Breslow 中间体 **66**, 经电子转移得到高烯醇中间体 **67**. 随后, 中间体 **67** 对 4-亚硝基甲苯 **64** 加成得到酰基唑中间体 **68**, 经过分子内环化得到五元异噁唑烷酮 **69** 并释放 NHC 催化剂. 异噁唑烷酮 **69** 经历 1,2-Bamberger 型重排得到中间体 **70**, 后经分子内环化和互变异构得到产物 **65**.

2010 年, Zeidler 课题组^[28]报道了 NHC 催化的分子内氧化内酯化反应构筑苯并二氧杂环己酮类化合物. 反应以芳香羟基醛 **72** 为底物, Et_3N 为碱, THF 为溶剂, 以偶氮苯为氧化剂, 可以高收率得到产物苯并二氧杂环己酮类化合物 **73**. 该反应底物适用范围广泛, 适用于各种富电子及缺电子底物, 仲醇也可以良好收率参与反应, 且底物二聚化的副产物十四元二内酯极少. 值得注意的是, 控制实验证明了噻唑 NHC 催化剂对反应的重要性, 并排除可能发生的半缩醛氧化/内酯化过程. 此外, 在丙酮水溶液中使用价廉易得的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 可以很容易地回收氧化剂偶氮苯以重复使用, 展示了此策略的循环经济性(Scheme 12).

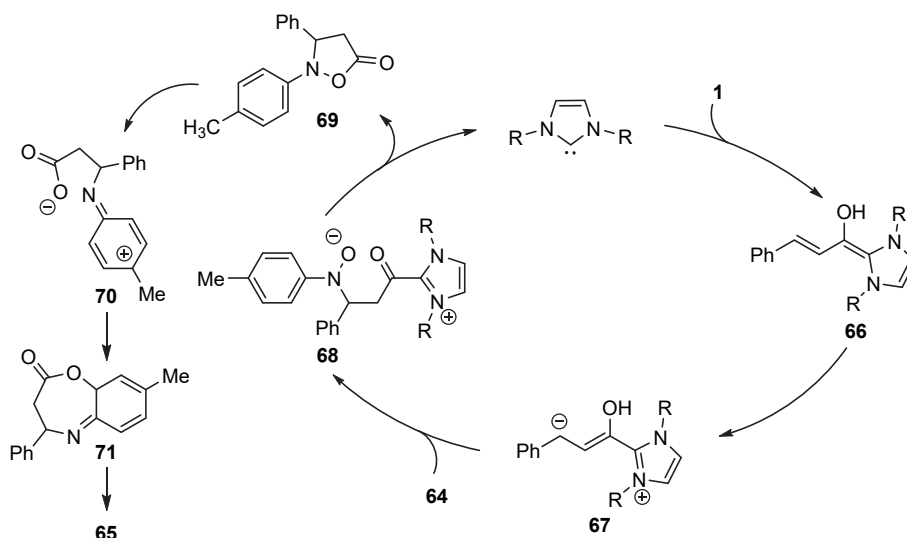
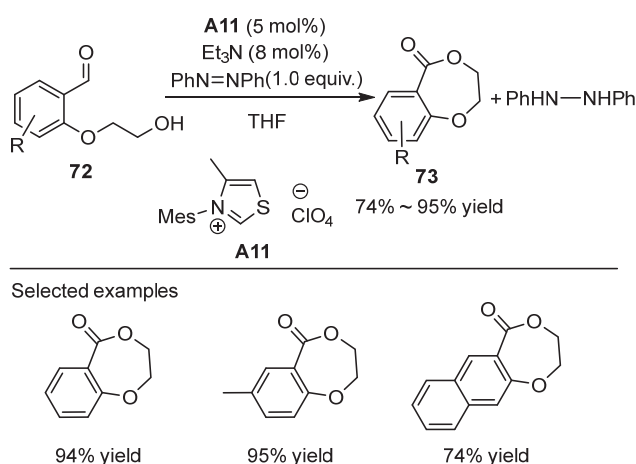


图 11 4-氮杂内酯的合成机理

Figure 11 Mechanism for the synthesis of 4-azalactone



图式 12 NHC 催化合成苯并二氧杂环己酮

Scheme 12 Synthesis of benzodioxepinone catalyzed by NHC

此反应的机理如图 12 所示: NHC 催化剂对芳香醛 **72** 加成得到中间体 **74**, 质子转移后得到 Breslow 中间体 **75**, 后经偶氮苯氧化得到酰基噻唑中间体 **76**, 最后经过分子内酯化过程得到七元环产物 **73** 并释放出 NHC 催化剂。

2013 年, 叶松课题组^[29]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑 ϵ -内酯结构。反应从 α,β -不饱和醛 **1** 与邻醌甲基化物 **77** 出发, 以 1,4-二氧六环为溶剂, Et₃N、KOAc 或 DBU 为碱, 以高收率及高对映选择性得到产物苯并 ϵ -内酯类化合物 **78**。β-芳基烯醛和 β-烷基烯醛均适用于此反应, 特别是 β-烷基取代的烯醛底物具有极好的非对映选择性, 而烯醛中苯环对位硝基取代会导致产物对映选择性的降低。值得注意的是, 大体积 NHC 催化剂的使用以及反应过程中氢键的存在促使 Breslow 中

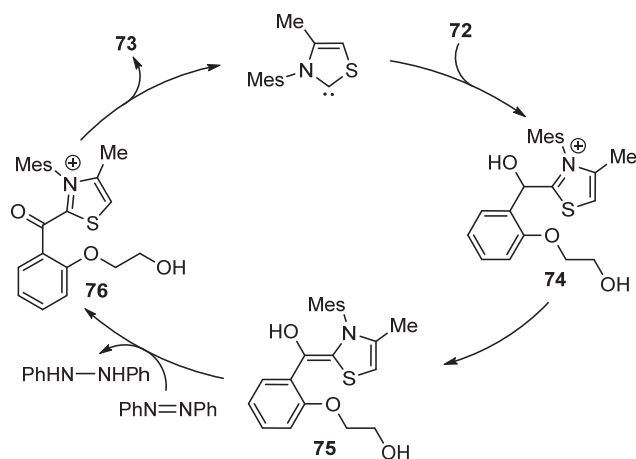


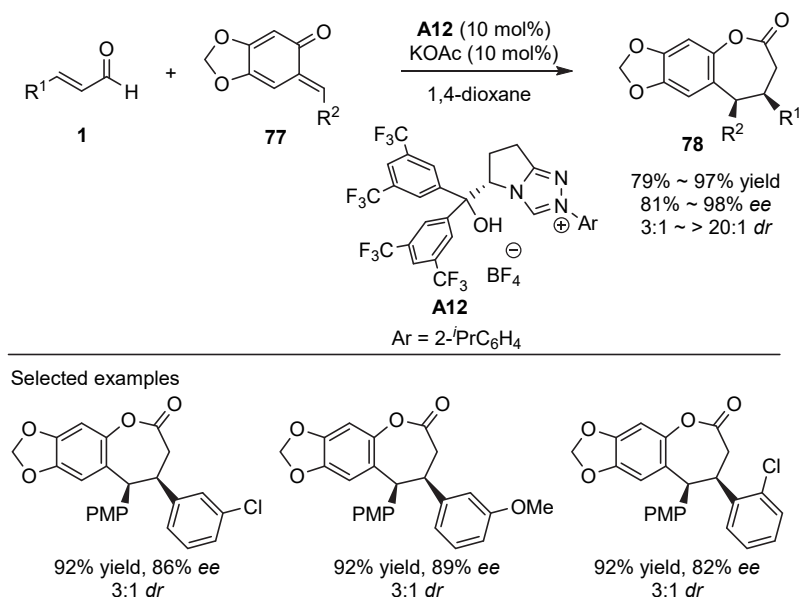
图 12 苯并二氧杂环己酮的合成机理

Figure 12 Mechanism for the synthesis of benzodioxepinone

间体对邻醌甲基化物的加成发生在 β 位置, 也排除了生成 α,β -不饱和酰基噻唑中间体的反应途径(Scheme 13)。

此反应的机理如图 13 所示: NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到 Breslow 中间体 **79**, 随后对邻醌甲基化物 **77** 加成得到中间体 **80**, 后经内酯化得到[4+3]环化产物 **78** 并释放 NHC 催化剂。

2013 年, Scheidt 课题组^[30]报道了类似的 NHC 催化构筑 ϵ -内酯结构的策略。此反应采用路易斯碱 CsF 脱除硅烷保护基, 原位制备邻醌类化合物, 进一步与高烯醇中间体发生共轭加成并经过内酯化得到[4+3]环化产物 ϵ -内酯 **83**, 当高烯醇中间体经过 β 位质子化后发生共轭加成及氧-酰基化, 则会得到[4+2]环化产物 **84**。对于底物 **82** 中芳环上的取代基, 推电子取代基比吸电子取代基更有利于反应, 原因是吸电子取代基会降低酚氧负



图式 13 NHC 催化构筑苯并 ϵ -内酯
Scheme 13 Synthesis of benzo- ϵ -lactone catalyzed by NHC

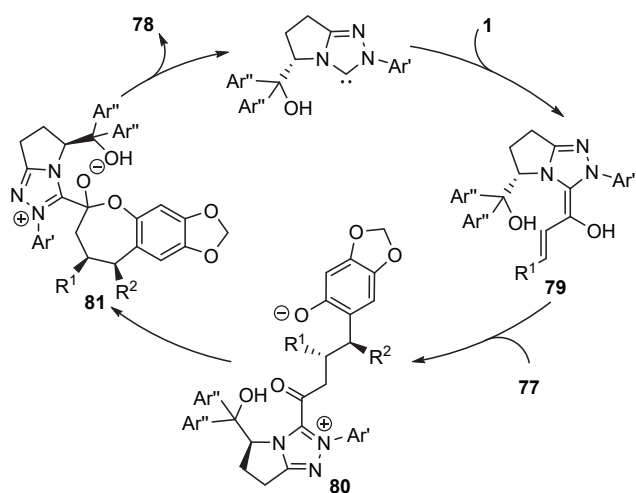


图 13 苯并 ϵ -内酯的合成机理

Figure 13 Mechanism for the synthesis of benzo- ϵ -lactone

离子中间体的电荷密度, 从而降低其反应性. 此外, 该方法也可以用于苯并氮杂草类化合物的合成 (Scheme 14a).

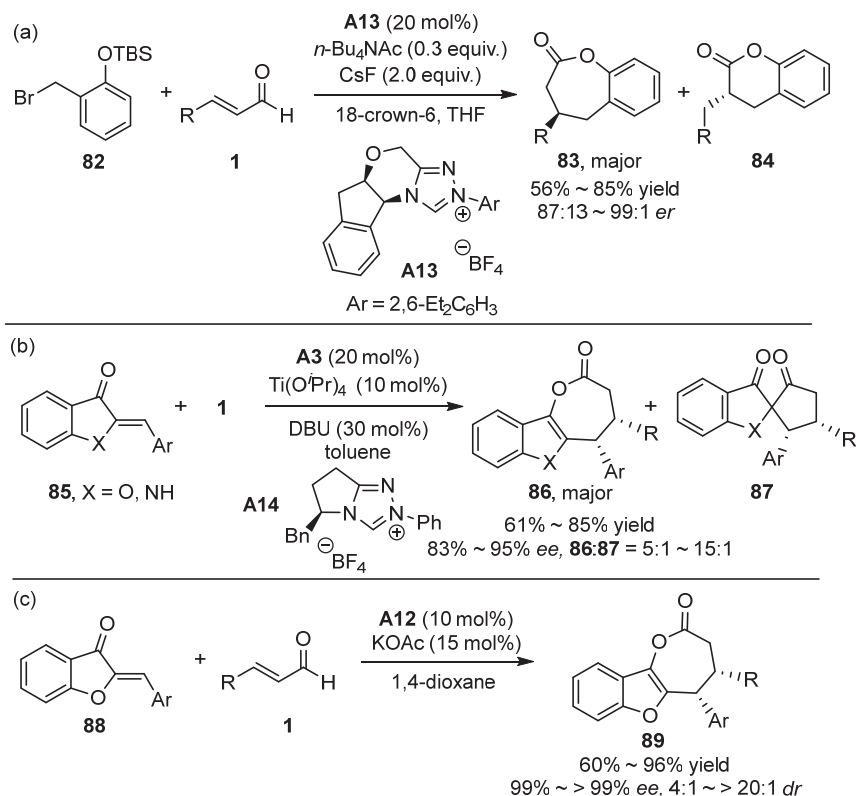
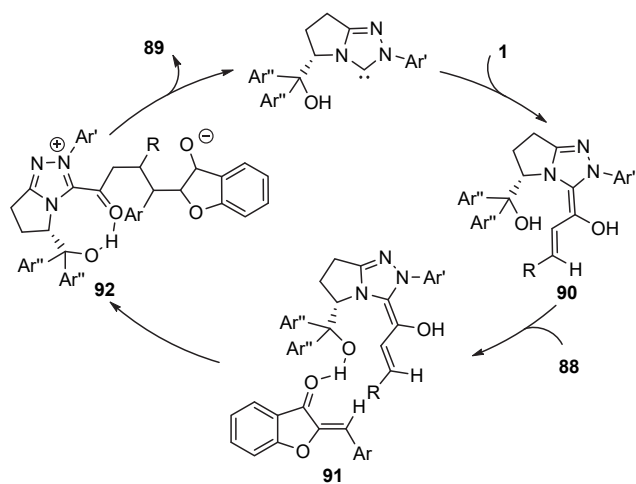
随后, 赵宇^[31]和叶松课题组^[32]分别报道了类似 NHC 催化的 [4+3] 环化策略构筑 ϵ -内酯结构的方法. 对于赵宇课题组报道的策略, 在路易斯酸存在下, 反应的化学选择性由烯醇中间体的氧-烷基化或碳-烷基化决定, 当 NHC 催化剂 **A3** 存在时, 反应倾向于氧-烷基化得到 [4+3] 环化产物 ϵ -内酯类化合物 **86**, 当使用 NHC 催化剂 **A14** 时, 反应倾向于碳-烷基化得到 [3+2] 环化产物 **87**. 值得注意的是, 由于两个芳基环的空间排斥作用, ϵ -内酯产物均以顺式非对映异构体形成. 研究表明, 对于具有链脂肪族取代基的 α,β -不饱和醛, 产物具有良

好的非对映选择性; 当取代基为大体积的芳香族基团时, 由于空间排斥效应会导致较低的非对映选择性 (Scheme 14b).

而叶松课题组^[32]则采用含有游离羟基的双功能 NHC 催化剂, 通过 [4+3] 环化策略构筑 ϵ -内酯结构, 反应从 α,β -不饱和醛 **1** 与橙酮 **88** 出发, 以 KOAc 为碱, 1,4-二氧六环为溶剂, 以良好的收率、良好的非对映选择性和高对映选择性得到相应的苯并呋喃稠合的 ϵ -内酯类化合物 **89**, 且避免了 [3+2] 环化产物的生成. 与 β 烷基烯醛相比, β 芳基烯醛具有更好的产物非对映选择性, 产物均为顺式结构. 控制实验表明, 该策略中的 [4+3] 环化产物在动力学上有利, 当改用非双功能 NHC 催化剂时, 可以将其转化为热力学有利的 [3+2] 环化产物 (Scheme 14c).

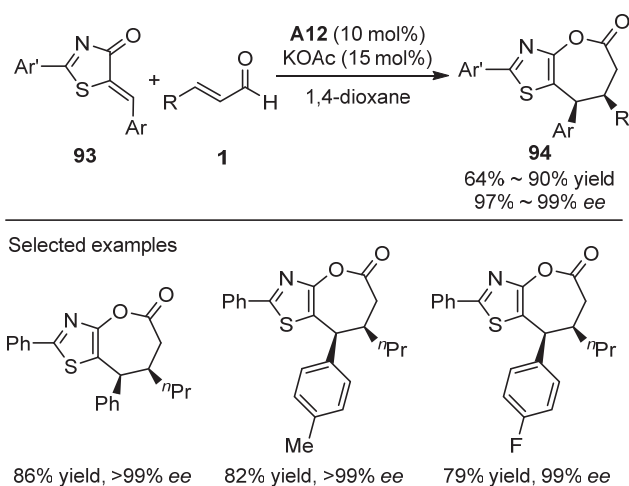
此反应的机理如图 14 所示: 反应始于 NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 的加成反应得到 Breslow 中间体 **90**, 它与橙酮 **88** 发生迈克尔加成反应经过过渡态 **91** 得到中间体 **92**. 其中氢键的存在可以增强反应性并控制选择性, 从而促进中间体 **92** 发生氧-酰化, 得到动力学上有利的 [4+3] 环化产物 **89** 并释放 NHC 催化剂.

2016 年, 叶松课题组^[33]再次报道了类似的双功能 NHC 催化的 [4+3] 环化策略构筑 ϵ -内酯结构. 从 α,β -不饱和醛 **1** 和 5-烯基噻唑酮 **93** 出发, 以 KOAc 为碱, 1,4-二氧六环为溶剂, 能够以高收率及高非对映选择性和对映选择性得到噻唑稠合的 ϵ -内酯 **94**, 研究表明, 该反应底物适用范围广泛, 产物具有单一顺式结构, 中间体烯醇结构的 *Z* 构型能避免羟基与 NHC 中二芳基甲基之间

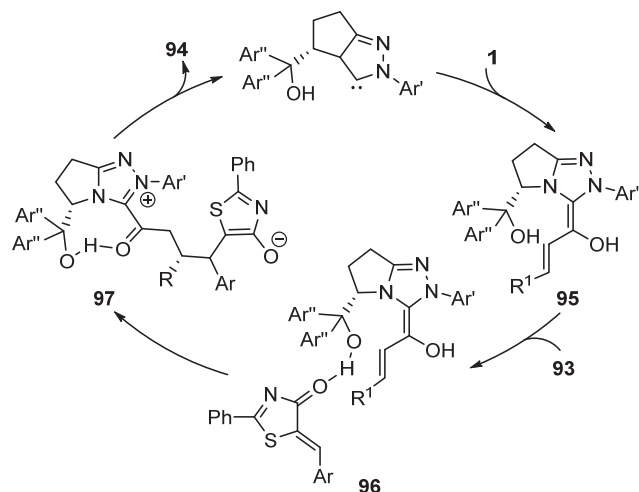
图式 14 NHC 催化合成 ε -内酯结构Scheme 14 Synthesis of ε -lactone structure catalyzed by NHC图 14 ε -内酯的合成机理Figure 14 Mechanism for the synthesis of ε -lactone

的空间位阻, 因此是稳定的中间体形式. 与之前的研究类似, 当使用非双功能 NHC 催化剂时, 可以将 ε -内酯产物转化为螺环[3+2]环化产物(Scheme 15).

此反应的机理如图 15 所示: 首先, NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到 Breslow 中间体 **95**, 随后中间体 **95** 与 5-烯基噻唑酮 **93** 发生迈克尔加成, 通过过渡态 **96** 得到中间体 **97**. 最后, 经过分子内酯化得到环化产物 **94** 并释放出 NHC 催化剂.

图式 15 NHC 催化合成噻唑稠合的 ε -内酯Scheme 15 Synthesis of thiazole fused ε -lactone catalyzed by NHC

同年, 成莹课题组^[34]报道了手性 NHC 与路易斯酸 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 共催化的环化策略构筑桥联己内酯结构. 反应以 α,β -不饱和醛 **1** 与苯甲醛衍生物 **98** 为底物, DBU 为碱, 苯为溶剂, 以高对映选择性生成主要产物桥联己内酯 **99**, 同时还得到生物活性的副产物环戊二烯类化合物 **100**. 两种底物的取代基电性会影响反应活性以及两

图 15 噻唑稠合的 ϵ -内酯的合成机理Figure 15 Mechanism for the synthesis of thiazole fused ϵ -lactone

产物之间的选择性,但不影响立体选择性,吸电子取代基有利于己内酯的形成,给电子取代基有利于环戊二烯产物的形成.此外,溶剂和反应温度也对此反应的化学选择性影响较大,当以 CH_2Cl_2 为溶剂且温度为 50°C 时,主要产物为 **100**.在含 NaOH 的 THF 溶液或含 MeONa 的甲醇溶液中,产物桥联己内酯可转化为光学纯四氢萘衍生物,进一步扩展了此反应的应用(Scheme 16).

此反应的机理如图 16 所示: NHC 催化剂对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到高烯醇中间体 **101**.另一方面,底物 **98** 中的醛基被钛活化得到中间体 **102**,该中间体与上述高烯醇中间体 **101** 发生亲核加成反应得到与钛配位的醇阴离子 **103**.随后在异丙醇作用下配位解离而生成游离醇中间体 **104**.接下来经过分子内迈克尔加成反应得到中间体 **105**,最后经过内酯化过程释放 NHC 催化剂

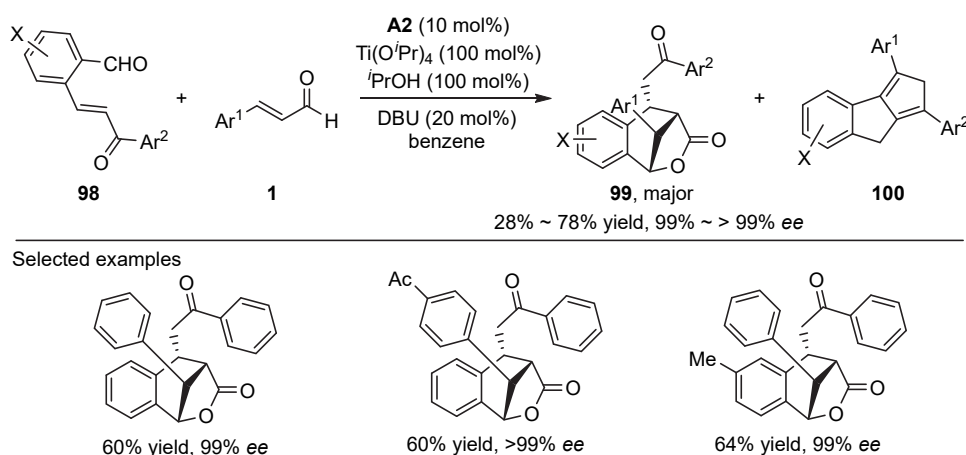
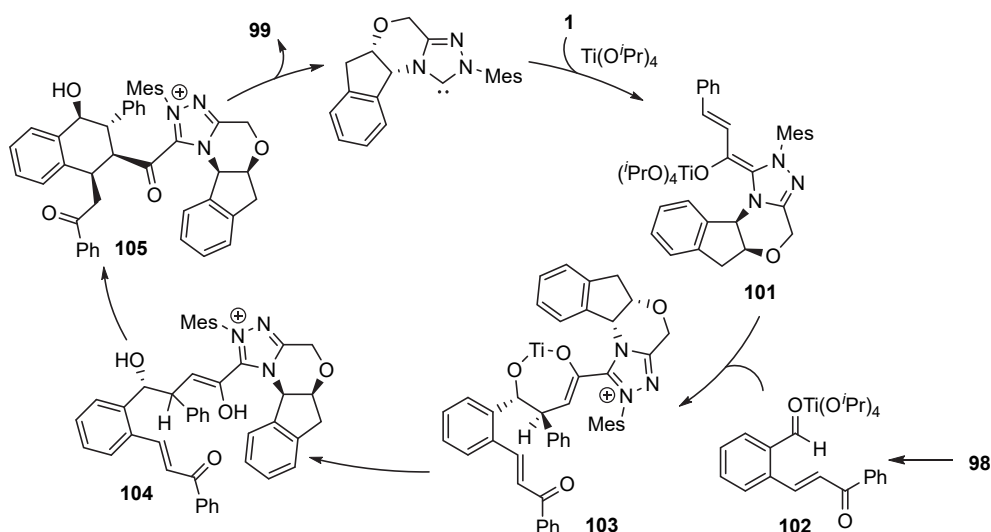
图 16 NHC 与路易斯酸 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 共催化合成桥联己内酯Scheme 16 Synthesis of bridged caprolactone through cooperative catalysis of NHC and Lewis acid $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 

图 16 桥联己内酯的合成机理

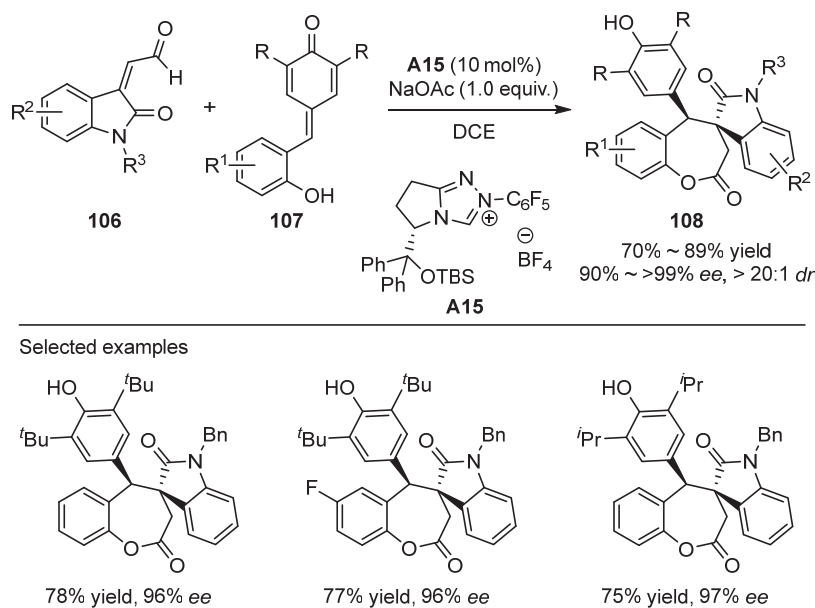
Figure 16 Mechanism for the synthesis of bridged caprolactone

并得到最终产物 **99**。

2018 年, 李鹏飞课题组^[35]报道了手性 NHC 催化的 [4+3] 环化策略构筑螺苯并氧杂酮结构。以靛红衍生烯醛 **106** 和邻羟基苯基取代的对醌甲基化物(*p*-QM) **107** 为底物, 乙酸钠为碱, 1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂, 以良好的收率及高对映选择性和非对映选择性得到一系列光学活性的螺苯并氧杂酮类化合物 **108**。反应底物适用范围广泛, *p*-QM 中邻羟基苯基上的取代基对于吸电子基团和推电子基团均能适用, 且取代基对产物收率和选择

性没有明显的电子效应或空间位阻效应影响。控制实验表明, 烯醛底物中双键的构型对[4+3]环加成反应的不对称诱导没有影响。该策略首次把化合物 *p*-QM 用作底物, 实现了它的对映选择性环加成反应(Scheme 17)。

此反应的机理如图 17 所示: 首先, NHC 对靛红衍生的烯醛 **106** 加成得到 Breslow 中间体 **109**, 后经电荷转移转化为高烯醇中间体 **110**。随后, 高烯醇中间体 **110** 与 *p*-QM **107** 发生 1,6-加成得到酰基唑中间体 **111**, 最后, 分子内酯化释放 NHC 催化剂同时得到产物 **108**。



图式 17 NHC 催化合成螺苯并氧杂酮

Scheme 17 Synthesis of spiro-benzoxanone catalyzed by NHC

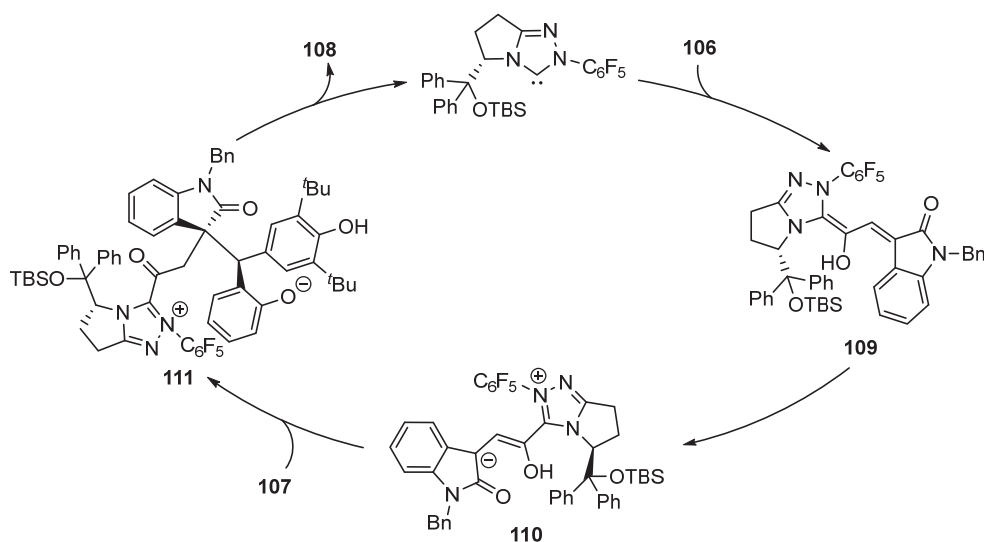
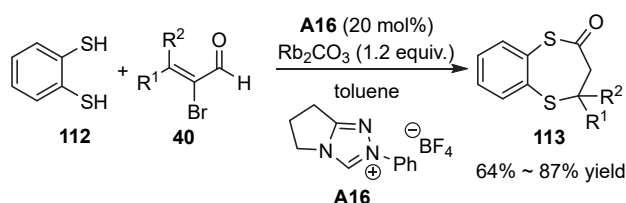


图 17 螺苯并氧杂酮的合成机理

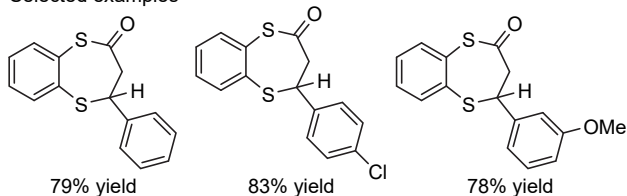
Figure 17 Mechanism for the synthesis of spiro-benzoxanone

3 NHC 催化构筑硫杂七元环结构

2018 年, 叶松课题组^[36]报道了 NHC 催化的[4+3]环化策略构筑二硫杂环庚烷类化合物. 反应以 α -溴烯醛 **40** 与 1,2-苯二硫醇 **112** 为底物, Rb_2CO_3 为碱, 甲苯为溶剂, 高收率地得到产物苯并[1,5]-二硫杂环庚烷-2-酮 **113**. 反应底物适用范围广泛, 特别是脂肪族 α -溴烯醛以高收率得到产物, β,β -二取代溴烯醛也表现良好. 值得注意的是, 控制实验和动力学研究表明此[4+3]环化产物的合成机理略不同于以往的研究, 两反应底物会先在碱的作用下加成得到[4+2]环化产物, 随后通过 NHC 催化的扩环得到[4+3]环化产物(Scheme 18).



Selected examples



图式 18 NHC 催化合成苯并[1,5]二硫杂环庚烷-2-酮

Scheme 18 Synthesis of benzo[1,5]dithiepin-2-one catalyzed by NHC

此反应的机理如图 18 所示: 首先 1,2-苯二硫醇 **112** 与 α -溴烯醛 **40** 发生迈克尔加成及分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反应得到[4+2]环化产物 **114**. 随后, NHC 催化剂对 **114** 加成得到 Breslow 中间体 **115**, 后经质子转移得到中间体 **116**, 随后 C-S 键断裂得到酰基唑中间体 **117**, 最后经分子内硫代内酯化过程得到[4+3]环化产物 **113** 并释放出 NHC 催化剂.

4 NHC 催化与过渡金属协同催化策略构筑七元环结构

近年来, 过渡金属催化剂与有机分子共催化策略得到了快速发展, NHC 有机催化与过渡金属协同催化策略扩展了 NHC 催化模式, 也为七元环结构的构筑提供了全新的策略^[37]. 2016 年, Glorius 课题组^[38]报道了 NHC 与钯催化剂协同催化的[4+3]环化策略构筑苯并氮杂草结构. 反应从乙烯基苯并噁嗪酮 **118** 和 α,β -不饱和醛 **1** 出发, Cs_2CO_3 为碱, THF 为溶剂, 以良好的收率和高对映选择性得到多种苯并氮杂草类化合物 **119**. 反应在膦的存在下进行, 经过机理研究, 作者发现膦与钯配位形

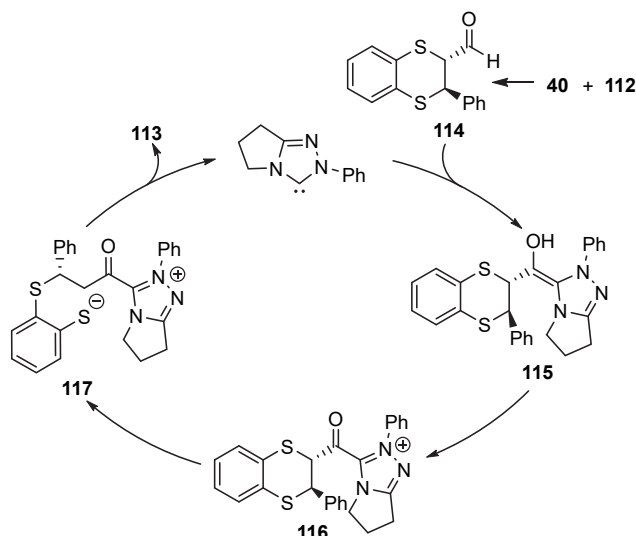
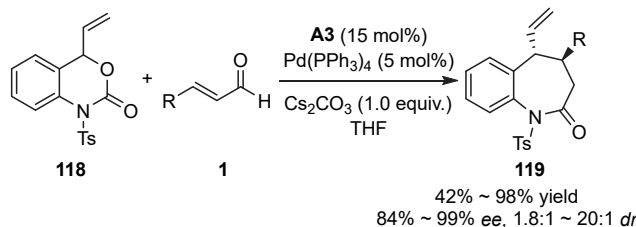


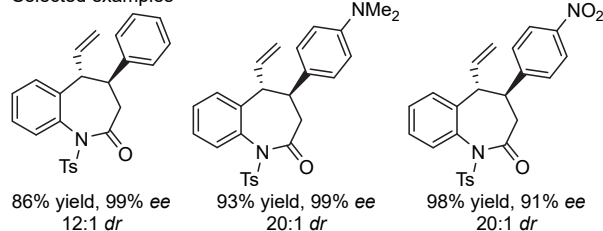
图 18 苯并[1,5]二硫杂环庚烷-2-酮的合成机理

Figure 18 Mechanism for the synthesis of benzo[1,5]dithiepin-2-one

成的三苯基膦钯活性金属催化剂能与 NHC 催化剂配位形成新的手性 $[\text{Pd}(\text{NHC})(\text{PPh}_3)]$ 配合物再发生反应, 它具备更好的催化活性. 控制实验表明, 苯并噁嗪酮中乙烯基的存在对反应具有极其重要的影响, 可能因为乙烯基双键参与了烯丙基-钯键中间体的形成. 该反应具有较好的底物适用性, 具有一定的应用价值, 是不对称 NHC 与钯共催化反应中的突破性进展, 也为获得手性苯并氮杂草类化合物提供了有效策略(Scheme 19).



Selected examples



图式 19 NHC/钯协同催化合成苯并氮杂草结构

Scheme 19 Synthesis of benzazepine catalyzed by cooperative NHC/palladium

此反应的机理如图 19 所示: 首先, 乙烯基苯并噁嗪酮 **118** 与钯催化剂配位, 经过脱羧形成亲电烯丙基-钯中间体 **121**. 另一方面, NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 进

行加成得到高烯醇中间体 **120**。在氢键作用下, 高烯醇中间体 **120** 与上述原位形成的烯丙基-钯中间体 **121** 发生加成反应得到过渡态 **122**。随后, **122** 经过互变异构化释放钯催化剂并得到酰基唑中间体 **123**, 最后经过内酰胺化得到产物苯并氮杂萆类化合物 **119**, 并释放出 NHC 催化剂。

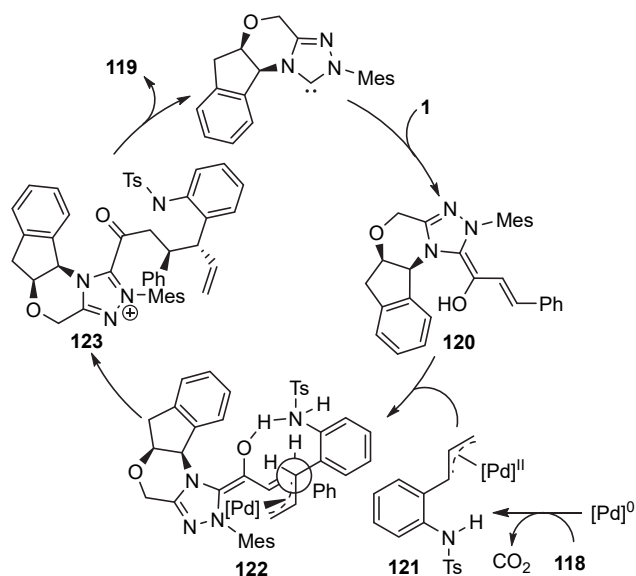
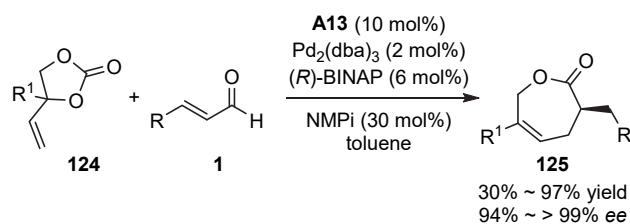


图 19 苯并氮杂萆的合成机理

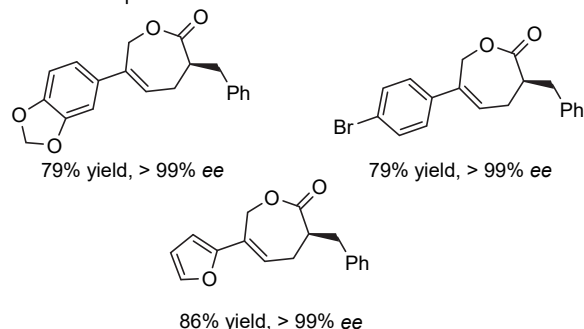
Figure 19 Mechanism for the synthesis of benzazepine

2018 年, Glorius 课题组^[39]在上述研究的基础上报道了 NHC 与金属钯催化剂协同催化的[5+2]环化策略构筑 ϵ -己内酯结构。反应以 α,β -不饱和醛 **1** 和乙烯基碳酸亚乙酯 **124** 为底物, *N*-甲基哌啶(NMPi)为碱, 甲苯为溶剂, 以高对映选择性地得到多种 ϵ -己内酯 **125**。在之前的研究中, 反应过程仍然涉及 NHC 与钯的配位, 而 $[\text{Pd}(\text{NHC})(\text{PPh}_3)]$ 配合物难以使底物 **124** 发生脱羧, 同时游离 NHC 的含量也会减少, 使得反应难以发生。而在此反应中, 由于双齿膦配体的强配位作用, 可以阻止 NHC 与活性钯催化剂的配位, 一方面使 NHC 在过渡金属存在下仍然可以保持催化活性, 另一方面又保证了反应中两个催化系统之间的隔离, 允许对两个体系分别进行调整而促进新的对映选择性合成方法的开发。此外, 手性膦配体和手性 NHC 构型匹配情况会影响产物收率和对映选择性, 构型不匹配会导致产物收率与对映选择性的下降(Scheme 20)。

反应机理如图 20 所示: 首先乙烯基碳酸亚乙酯 **124** 在钯存在下脱羧形成亲电烯丙基钯中间体 **128**。同时, NHC 对 α,β -不饱和醛 **1** 加成得到 Breslow 中间体 **126**, 随后通过电荷转移得到高烯醇中间体 **127**。在氢键作用介导下, 高烯醇中间体 **127** 对上述烯丙基-钯中间体 **128** 亲核加成得到中间体 **130**, 最后通过内酯化



Selected examples



图式 20 NHC/钯协同催化合成 ϵ -己内酯

Scheme 20 Synthesis of ϵ -caprolactone catalyzed by cooperative NHC/Pd

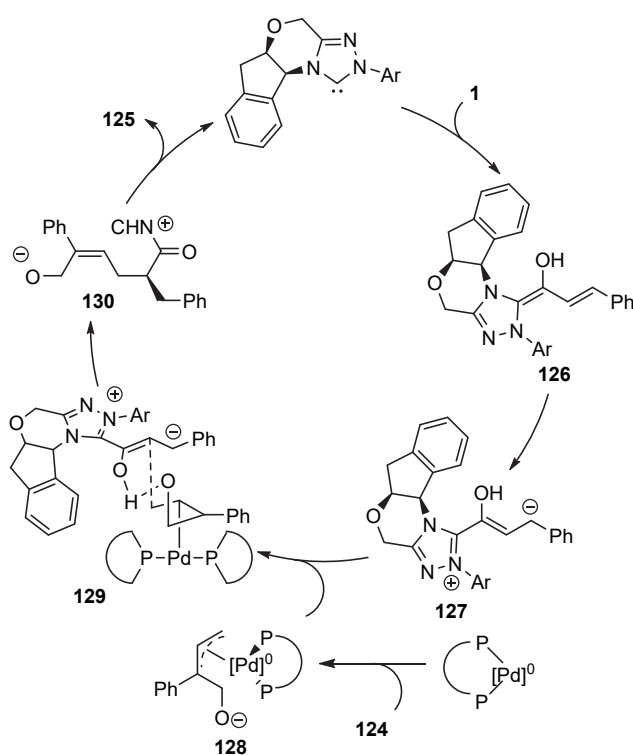


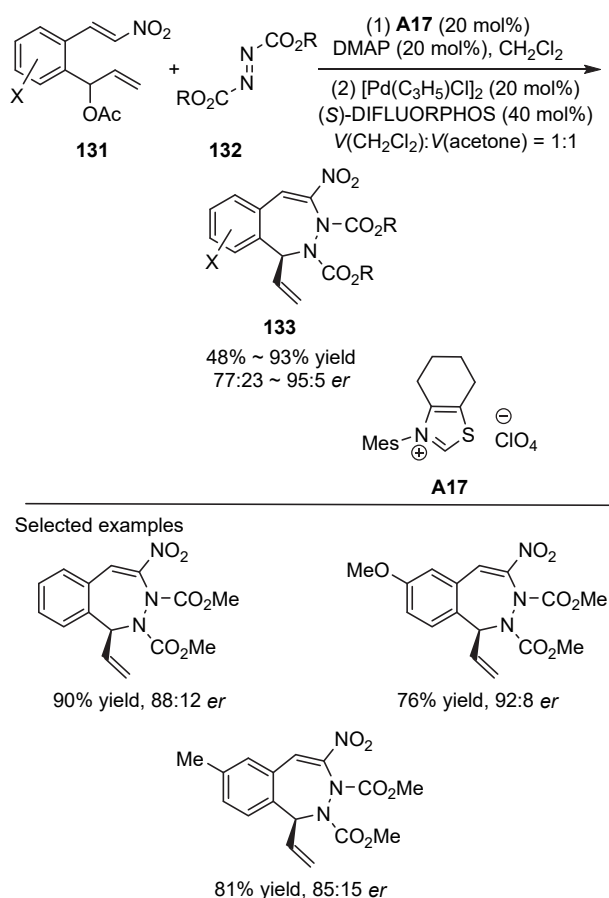
图 20 ϵ -己内酯的合成机理

Figure 20 Mechanism for the synthesis of ϵ -caprolactone

得到产物 **125** 并释放游离的 NHC 催化剂和钯催化剂。

2020 年, 成莹课题组^[40]报道了 NHC 和金属钯络合物协同催化的环化策略构筑 2,3-苯并二氮杂萆结构。以烯丙基乙酸酯 **131** 与偶氮二羧酸酯 **132** 为底物, DMAP

为碱, 高收率和高对映选择性地得到多官能团的手性苯并二氮杂萘类化合物 **133**, 此反应底物适用范围广泛, 底物苯环上取代基的电子性质和取代模式对反应收率和对映选择性的影响很小. 随后研究了杂芳环取代对反应的适用性, 由于噻吩对钯催化剂有毒化作用, 使环化步骤无法发生, 而呋喃基底物在此条件下不稳定也无法得到相应产物. 温度对反应有一定影响, 过高或过低都会导致产物收率的降低. 该策略首次利用催化级联反应不对称合成 2,3-苯并二氮杂萘类化合物, 是对 NHC 与过渡金属钯催化剂协同催化模式的进一步发展(Scheme 21).



图式 21 NHC 和钯协同催化合成 2,3-苯并二氮杂萘结构
Scheme 21 Synthesis of 2,3-benzodiazepines structure catalyzed by cooperative NHC/Pd

此反应的机理如图 21 所示: NHC 对硝基乙烯 **131** 亲核加成得到中间体 **134**. 该中间体的碳负离子对偶氮二羧酸酯 **132** 加成得到中间体 **135**. 该中间体经互变异构得到稳定的碳负离子中间体 **136**, 随后经过消除反应释放 NHC 催化剂得到中间体 **137**. 接下来, 在钯催化剂存在下, 化合物 **137** 形成烯丙基-钯中间体, 与氮原子发生分子内环化反应得到产物 **133**.

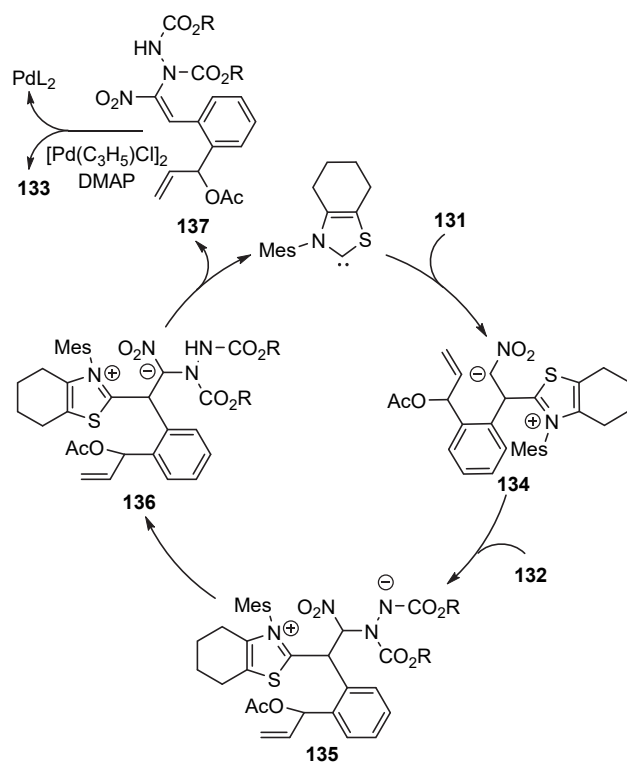


图 21 2,3-苯并二氮杂萘的合成机理
Figure 21 Mechanism for the synthesis of 2,3-benzodiazepines

5 结论与展望

七元环作为重要的结构单元, 广泛存在于多种活性天然产物和药物分子. 与五、六元环结构相比, 七元环的构筑更具挑战性, 且合成方法相对较少. 因此, 发展高效构筑七元环结构的方法具有重要意义. 本文主要介绍了近年来利用 NHC 有机小分子催化剂构筑七元环结构方面的研究进展. 本文从四个方面进行了综述, 旨在启发从事相关领域的合成化学家发展更多高效地合成七元环结构的新策略, 为高效构筑该类结构提供更多方法. 从目前已报道的策略可以看出, NHC 催化在构筑七元环结构中均展现了出色的催化活性, 可实现多种类型七元环结构的不对称合成. 此外, NHC 与过渡金属协同催化策略同样展示出了广阔的应用前景, 这些研究为新催化策略的提出及新型中间体的发现奠定了基础, 也为 NHC 在不对称合成领域的应用开辟了道路. 尽管 NHC 在构筑七元环结构方面已获得较大进展, 但是仍然存在一些局限性, 如催化模式较为单一, 适用反应有待进一步扩展等问题. 总体而言, 发展 NHC 催化构筑七元环结构乃至更大环系结构的新策略依然值得合成化学家关注.

References

- [1] (a) Ratnayake, R.; Covell, D.; Ransom, T. T.; Gustafson, K. R.;

- Beutler, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57.
- (b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 313.
- (c) Drew, D. P.; Krichau, N.; Reichwald, K.; Simonsen, H. T. *Phytochem. Rev.* **2009**, *8*, 581.
- (d) Li, Z.; Nakashige, M.; Chain, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6553.
- (e) Wu, D.; He, Q.; Chen, D.; Ye, J.; Huang, P. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 315.
- [2] (a) Wang, Y.; Ju, W.; Tian, H.; Tian, W.; Gui, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9413.
- (b) Amagata, T.; Amagata, A.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Lobkovsky, E.; Clardy, J.; Crews, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4393.
- (c) Biellmann, J. F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2019.
- (d) Sarma, N. S.; Krishna, M. S.; Pasha, S. G.; Rao, T. S. P.; Venkateswarlu, Y.; Parameswaran, P. S. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2803.
- (e) Bansal, R.; Acharya, P. C. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6986.
- (f) Wu, J.; Liu, J.; Fan, J.; Xie, Z.; Qin, H.; Li, C. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1247.
- [3] (a) Dokkedal-Silva, V.; Berro, L. F.; Galduróz, J. C. F.; Tufik, S.; Andersen, M. L. *Harv. Rev. Psychiatry* **2019**, *27*, 279.
- (b) Huang, Y.; Fu, Z. *Heart* **2011**, *97*, 217.
- (c) Cheng, L. H.; Lee, J. C.; Wu, P. C.; Lin, Y. Y.; Chu, Y. H.; Wang, H. W. *Rhinology* **2019**, *57*, 268.
- (d) Perna, G.; Alciati, A.; Riva, A.; Miceli, W.; Caldirola, D. *Curr. Psychiatry Rep.* **2016**, *18*, 23.
- (e) Shangguan, Y.; Liao, H.; Wang, X. *Expert Rev. Neurother.* **2015**, *15*, 733.
- (f) Li, J.; Hao, Z.; Zhang, K.; Wang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 806 (in Chinese).
- (李静, 郝振芳, 张凯悦, 王兰芝, 有机化学, **2021**, *41*, 806.)
- (g) Yang, W.; Huang, Z.; Liu, Y.; Yu, X.; Deng, W. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1571.
- (h) Wang, N.; Arulkumar, M.; Chen, X. Y.; Wang, B. W.; Chen, S. H.; Yao, C.; Wang, Z. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2771 (in Chinese).
- (王能, Arulkumar, M., 陈孝云, 王柏文, 陈思鸿, 姚辰, 汪朝阳, 有机化学, **2019**, *39*, 2771.)
- (i) Zhang, X.; Wang, Y.; Chen, P.; Cai, X.; Jia, Y. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1983.
- (j) Hou, B.; Li, J.; Xin, H.; Yang, X.; Gao, H.; Peng, P.; Gao, X. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 788 (in Chinese).
- (侯斌, 李晶, 辛涵申, 杨笑迪, 高洪磊, 彭培珍, 高希珂, 化学学报, **2020**, *78*, 788.)
- [4] (a) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
- (b) Zhu, C.; Yang, B.; Mai, B. K.; Palazzotto, S.; Qiu, Y.; Gudmundsson, A.; Ricke, A.; Himo, F.; Bäckvall, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14324.
- (c) Pulido, F. J.; Barbero, A.; Castreño, P. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 5850.
- (d) Ali, B. E.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4264.
- (e) Ishibashi, T.; Ochifuji, N.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6165.
- (f) Kumari, P.; Liu, W.; Wang, C. J.; Dai, J.; Wang, M. X.; Yang, Q. Q.; Deng, Y. H.; Shao, Z. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 151.
- [5] (a) Battiste, M. A.; Pelphrey, P. M.; Wright, D. L. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 3438.
- (b) Saito, S.; Komagawa, S.; Azumaya, I.; Masuda, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9114.
- (c) Wender, P. A.; Glorius, F.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5348.
- (d) Doerksen, R. S.; Hodik, T.; Hu, G.; Huynh, N. O.; Shuler, W. G.; Krische, M. J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4045.
- (e) Trost, B. M.; Zuo, Z.; Schultz, J. E. *Chemistry* **2020**, *26*, 15354.
- (f) Kuila, B.; Kaur, M.; Singh, P.; Bhargava, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 853.
- [6] (a) Li, X.; Zhang, Z.; Fan, H.; Miao, Y.; Tian, H.; Gu, Y.; Gui, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4886.
- (b) Davies, H. M. L.; Oldenburg, C. E. M.; McAfee, M. J.; Nordahl, J. G.; Henretta, J. P.; Romines, K. R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 975.
- (c) Nakata, T.; Nomura, S.; Matsukura, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 213.
- (d) Wang, R. Q.; Shen, C.; Cheng, X.; Wang, Z. F.; Tao, H. Y.; Dong, X. Q.; Wang, C. J. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 807.
- [7] (a) Flanagan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
- (b) Menon, R. S.; Biju, A. T.; Nair, V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5040.
- (c) He, L.; Jian, T. Y.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7466.
- (d) Rong, Z. Q.; Jia, M. Q.; You, S. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4080.
- (e) Ohmiya, H. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862.
- (f) Nagao, K.; Ohmiya, H. *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*, 35.
- (g) Patra, A.; Mukherjee, S.; Das, T. K.; Jain, S.; Gonnade, R. G.; Biju, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2730.
- (h) Zhang, Z. J.; Wen, Y. H.; Song, J.; Gong, L. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 3268.
- (i) Liu, Q.; Chen, X. Y.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 17100.
- (j) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906.
- (k) Wang, A.; Xiao, Y.; Zhou, Y.; Xu, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2590 (in Chinese).
- (王翱, 肖永龙, 周宇, 徐进宜, 柳红, 有机化学, **2017**, *37*, 2590.)
- (l) Qu, M.; He, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1388 (in Chinese).
- (屈孟男, 何金梅, 有机化学, **2011**, *31*, 1388.)
- (m) Zhao, C.; Blaszczyk, S. A.; Wang, J. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 198.
- (n) Chen, X.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1167.
- (o) Liu, Q.; Zhang, X.; Zhao, Z.; Li, X.; Zhang, W. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 605.
- [8] (a) He, J.; Tang, S.; Liu, J.; Su, Y.; Pan, X.; She, X. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8797.
- (b) He, J.; Tang, S.; Tang, S.; Liu, J.; Sun, Y.; Pan, X.; She, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *28*, 430.
- [9] (a) Zhang, Y. R.; He, L.; Wu, X.; Shao, P. L.; Ye, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 277.
- (b) Zhang, Y. R.; Lv, H.; Zhou, D.; Ye, S. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 8473.
- (c) Shao, P. L.; Chen, X. Y.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8412.
- [10] (a) Sarkar, S. D.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9266.
- (b) Xie, D.; Shen, D.; Chen, Q.; Zhou, J.; Zeng, X.; Zhong, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6136.
- (c) Wu, S.; Liu, C.; Luo, G.; Jin, Z.; Zheng, P.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 18410.
- (d) Wang, J.; Li, Y.; Sun, J.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9859.
- (e) Liu, C.; Wu, S.; Xu, J.; Chen, L.; Zheng, P.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9493.
- [11] (a) Guo, F.; Chen, J.; Huang, Y. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6316.
- (b) Chen, J.; Meng, S.; Wang, L.; Tang, H.; Huang, Y. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4184.
- (c) Wang, L.; Chen, J.; Huang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15414.
- [12] (a) Bie, J.; Lang, M.; Wang, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5866.
- (b) Yang, G.; Guo, D.; Meng, D.; Wang, J. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3062.
- (c) Xu, K.; Li, W.; Zhu, S.; Zhu, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 17625.
- (d) Zhao, Q.; Jiang, R.; You, S. *Acta Chim. Sinica* **2021**, *79*, 1107 (in Chinese).
- (赵庆如, 蒋茹, 游书力, 化学学报, **2021**, *79*, 1107.)
- [13] (a) He, H.; Liu, W. B.; Dai, L. X.; You, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1496.

- (b) Wyatt, P. G.; Allen, M. J.; Chilcott, J.; Hickin, G.; Miller, N. D.; Woollard, P. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1301.
- (c) Huang, L.; Dai, L.; You, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5793.
- [14] Siddiqui, I.; Srivastava, A.; Shamim, S.; Srivastava, A.; Shireen, Waseem, M.; Singh, R. *Synlett* **2013**, *24*, 2586.
- [15] Guo, C.; Sahoo, B.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17402.
- [16] Wang, M.; Huang, Z.; Xu, J.; Chi, Y. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1214.
- [17] Wang, L.; Li, S.; Blumel, M.; Philipps, A. R.; Wang, A.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11110.
- [18] Gao, Z. H.; Chen, K. Q.; Zhang, Y.; Kong, L. M.; Li, Y.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15225.
- [19] Gao, J. X.; Wang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7442.
- [20] Chen, K. Q.; Gao, Z. H.; Ye, S. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 405.
- [21] Fang, C.; Cao, J.; Sun, K.; Zhu, J. D.; Lu, T.; Du, D. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 2103.
- [22] Lang, M.; Wang, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *23*, 2958.
- [23] Liu, D.; Hu, Z.; Zhang, Y.; Gong, M.; Fu, Z.; Huang, W. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 11223.
- [24] Wu, X.; Zhou, L.; Maiti, R.; Mou, C.; Pan, L.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 477.
- [25] Zhu, S. Y.; Zhang, Y.; Chen, X. F.; Huang, J.; Shi, S. H.; Hui, X. P. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 4363.
- [26] (a) Padwa, A.; Boonsombat, J.; Rashatasakhon, P.; Willis, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3725.
- (b) Wu, Y. B.; Ni, Z. Y.; Shi, Q. W.; Dong, M.; Kiyota, H.; Gu, Y. C.; Cong, B. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5967.
- (c) Moridi Farimani, M.; Nejad Ebrahimi, S.; Salehi, P.; Bahadori, M. B.; Sonboli, A.; Khavasi, H. R.; Zimmermann, S.; Kaiser, M.; Hamburger, M. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1806.
- [27] Yang, L.; Tan, B.; Wang, F.; Zhong, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1744.
- [28] Rose, C. A.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4552.
- [29] Lv, H.; Jia, W. Q.; Sun, L. H.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8607.
- [30] Izquierdo, J.; Orue, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10634.
- [31] Wang, M.; Rong, Z. Q.; Zhao, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15309.
- [32] Liang, Z. Q.; Gao, Z. H.; Jia, W. Q.; Ye, S. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1868.
- [33] Liang, Z. Q.; Yi, L.; Chen, K. Q.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4841.
- [34] Wang, Z. Y.; Ding, Y. L.; Li, S. N.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11871.
- [35] Li, W.; Yuan, H.; Liu, Z.; Zhang, Z.; Cheng, Y.; Li, P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2460.
- [36] Xia, F.; Chen, X. Y.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15178.
- [37] (a) Zhao, M.; Zhang, Y. T.; Chen, J.; Zhou, L. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 54.
- (b) Lu, H.; Liu, J. Y.; Li, H. Y.; Xu, P. F. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 831 (in Chinese).
- (鲁鸿, 刘金宇, 李红玉, 许鹏飞, 化学学报, **2018**, *76*, 831.)
- [38] Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-Muller, D.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7840.
- [39] Singha, S.; Patra, T.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3551.
- [40] Ding, Y. L.; Zhao, Y. L.; Niu, S. S.; Wu, P.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 612.

(Cheng, F.)