

九元氮杂环化合物合成最新研究进展

覃小婷 邹宁 农彩梅 莫冬亮*

(广西师范大学化学与药学院 省部共建药用资源化学与药物分子工程国家重点实验室 桂林 541004)

摘要 九元氮杂环骨架广泛存在于天然产物和生物活性分子中, 其环系的刚性结构对这类分子的生物活性及药理活性的调控具有重要的作用, 是被广泛关注的中环化合物之一. 由于九元环的熵和环张力的增加, 其合成往往是有机合成中的难点, 特别是环上取代基立体化学的有效控制更是极大挑战之一. 综述了近年来九元氮杂环化合物合成的新策略和新方法, 以及这些策略和方法在合成含九元氮杂环骨架天然产物和药物分子中的应用.

关键词 九元氮杂环; 中环化合物; 环化反应; 环加成反应; 扩环反应

Recent Advances on the Synthesis of Nine-Membered N-Heterocycles

Qin, Xiaoting Zou, Ning Nong, Caimei Mo, Dongliang*

(State Key Laboratory for Chemistry and Molecular Engineering of Medicinal Resources, School of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Guangxi Normal University, Guilin 541004)

Abstract Nine-membered N-heterocycle scaffolds are widely found in natural products and biologically active molecules. The rigid structure of the medium-sized ring plays important roles in the regulation of their biological and pharmacological activities. Therefore, nine-membered N-heterocycle is one of the most attractive medium-sized ring compounds. Because of the increasing entropy and ring extension of nine-membered ring skeleton, the synthesis of nine-membered N-heterocycles is still difficult; especially the effective control of substituent stereoselectivity for the nine-membered ring is one of the greatest challenging topics. This review summarizes the novel synthetic strategies of nine-membered N-heterocycles and their applications in the synthesis of natural products and pharmaceutically active molecules containing nine-membered ring scaffold in recent years.

Keywords nine-membered N-heterocycles; medium-sized ring compounds; cyclization; cycloaddition; ring expansion

氮杂环结构广泛存在于天然产物和药物分子中, 是新药设计和分子药理活性研究中的优势骨架^[1]. 中环骨架(8~12元环)的氮杂环化合物在自然界中广泛存在, 由于环张力和熵增不利的影响, 中环骨架化合物的构建一直是有机合成中极富挑战的难点之一^[2]. 其中, 九元氮杂环化合物是最被关注的中环化合物之一^[3]. 如生物碱 antaroide^[4], (±)-cleavamine^[5], melohenine B^[6], (+)-lycopoloserramine B^[7], (−)-rhazinilam^[8], palhinine A^[9]等(图 1). 此外, 九元氮杂环也是有机合成中的重要中间体, 可以转化为含其它骨架新颖的氮杂环化合物, 如吡啶、吡咯、咪唑等. 因此, 发展新策略和新方法合成九元氮杂环化合物, 对于中环骨架化合物的进一步应用与开发具有重要的意义.

由于九元氮杂环结构在热力学和动力学上的不匹配, 加上九元环化合物自身的跨环作用力, 在合成九元环化合物的过程中, 往往伴随着生成更加稳定的小环副产物, 导致构建九元环骨架的策略类型较少, 底物的局限性较大^[10-11]. 其次九元环骨架的立体选择性难控制, 由于环增大以后基团之间的构象不容易控制^[12]. 近年来国内外很多化学家为了解决构建九元氮杂环化合物存在的不足之处, 一直致力于构建九元氮杂环化合物并取得了很大的进展. 尽管叶萌春课题组^[13]在 2020 年综述了对过渡金属催化 π -不饱和化合物对 C—H 键的插入反应构建中环, 和李加洪课题组^[14]在 2021 年对中环大环化合物进行了综述, 但涉及到九元氮杂环化合物方面的内容还相对较少, 有关九元氮杂环化合物的合成及其

* Corresponding author. E-mail: moeastlight@mailbox.gxnu.edu.cn

Received June 21, 2022; revised August 10, 2022; published online September 1, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871062, 22071035).

国家自然科学基金(Nos. 21871062, 22071035)资助项目.

应用研究方面的系统综述鲜有报道. 因此, 本文针对 2014 年后, 主要从分子内环化、重排、扩环和分子间环加成/重排、多组分串联、环化反应等方面, 对九元氮杂环化合物合成的最新研究进展及其在天然产物和药物活性分子的全合成中的应用进行了综述.

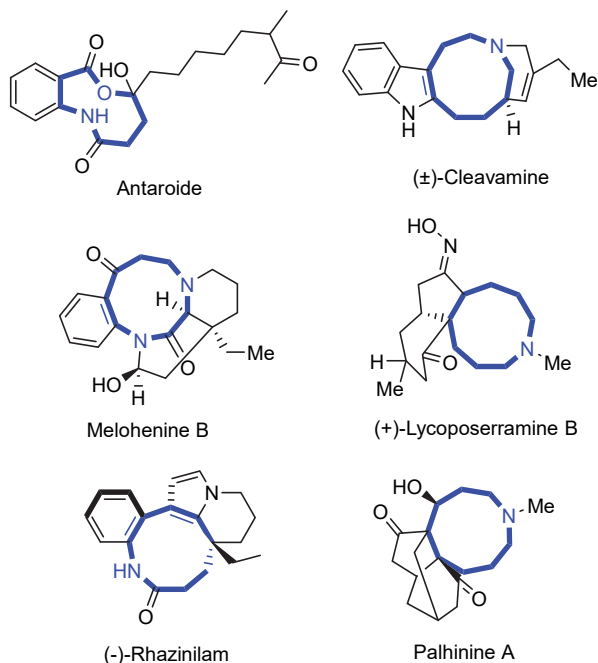


图 1 一些含九元氮杂环骨架的天然产物

Figure 1 Some natural products containing nine-membered *N*-heterocyclic skeleton

1 分子内反应构建九元氮杂环化合物

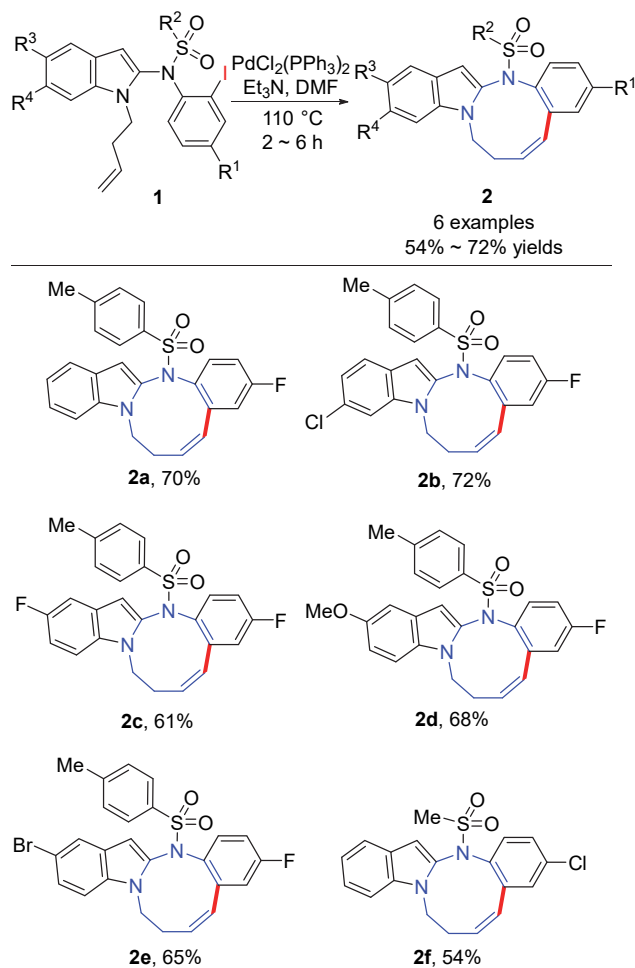
通过分子内反应合成九元氮杂环化合物目前已有许多报道, 通常构建九元氮杂环化合物的方法包括分子内的环化、扩环反应、烯炔复分解等. 但这类反应的起始原料往往需要多步合成.

1.1 分子内环化反应构建九元氮杂环化合物

2014 年, Pal 课题组^[15]在金属钯催化下, 1,2-二取代吡啶化合物 **1** 发生分子内 Heck 反应, 选择性通过 9-*endo-trig* 环化反应合成 1,2-吡啶稠合九元环化合物 **2** (Scheme 1). 该方法可以合成许多具有生物活性的稠合吡啶衍生物, 通过生物活性测试发现, 其中一些合成的衍生物可以引起斑马鱼胚胎的细胞凋亡.

2014 年, Eycken 课题组^[16]报道了醛、苄胺、炔酸和腈类化合物通过四组分的 Ugi 反应得到加合物 **3**, 在 π 酸性的金催化下, 化合物 **3** 发生分子内炔的氢芳基化反应, 高效、高区域选择性地构建了九元氮杂环化合物 **4** (Scheme 2). 该反应操作简单, 底物范围广, 官能团兼容性好等特点.

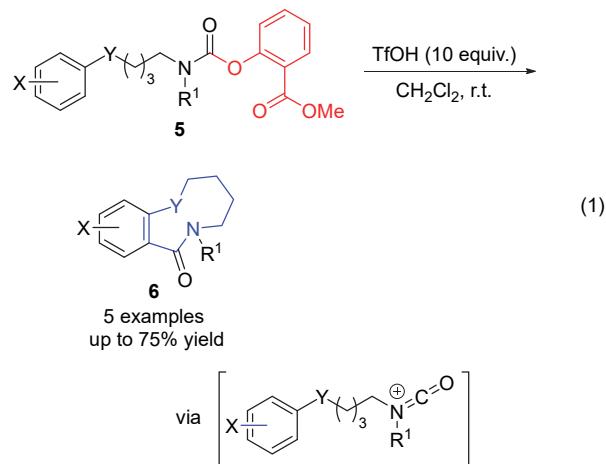
2020 年, Ohwada 课题组^[17]报道了在 TfOH 催化下,

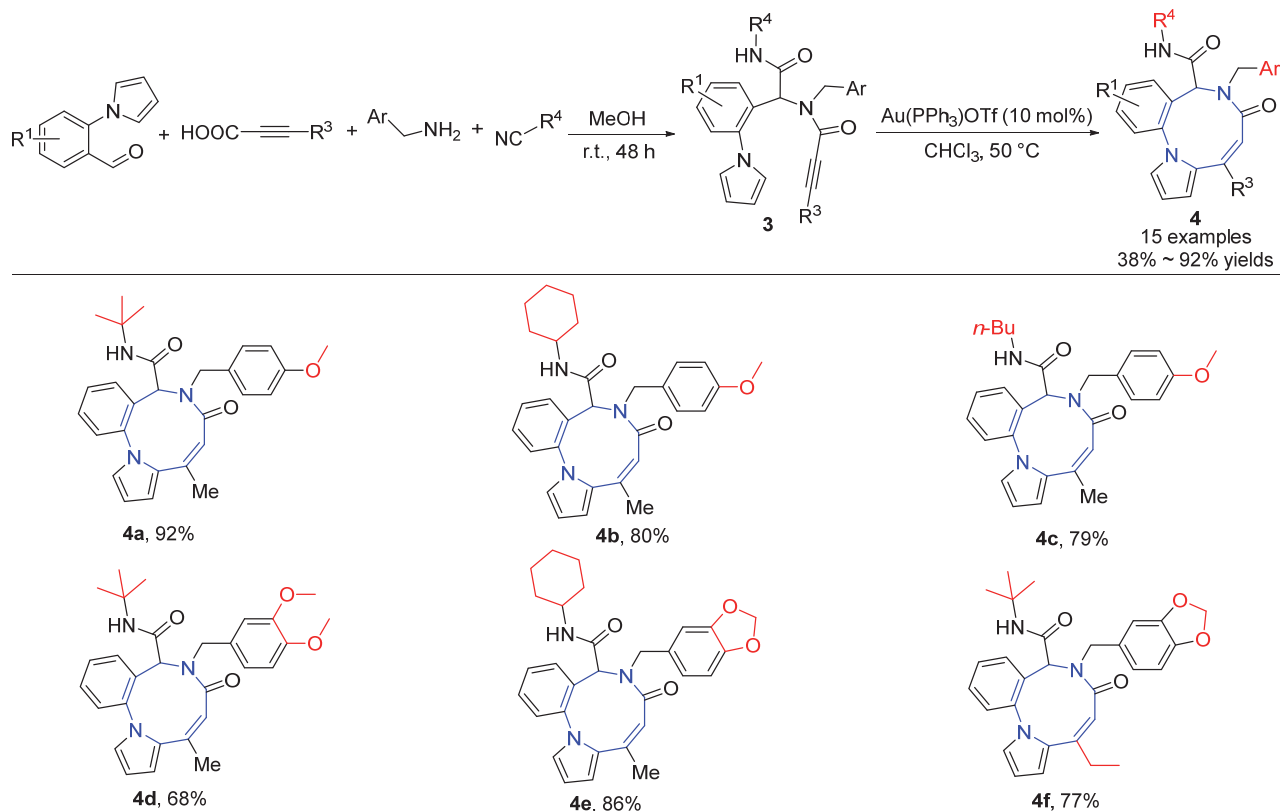


图式 1 分子内 Heck 环化反应合成九元氮杂环化合物

Scheme 1 Intramolecular Heck cyclization to synthesize nine-membered *N*-heterocycles

以邻水杨酸甲酯作为离去基团的氨基甲酸酯类化合物 **5**, 通过氨甲酰阳离子的亲电芳香取代反应, 以良好的产率得到九元苯并内酰胺化合物 **6** (Eq. 1). 同时该方法也可以应用到不同 5~9 元苯并内酰胺的合成中, 通过对不同环大小苯并内酰胺的形成速率进行了研究, 发现





图式 2 分子间 Ugi 反应和氢芳基化环化构建九元氮杂环化合物

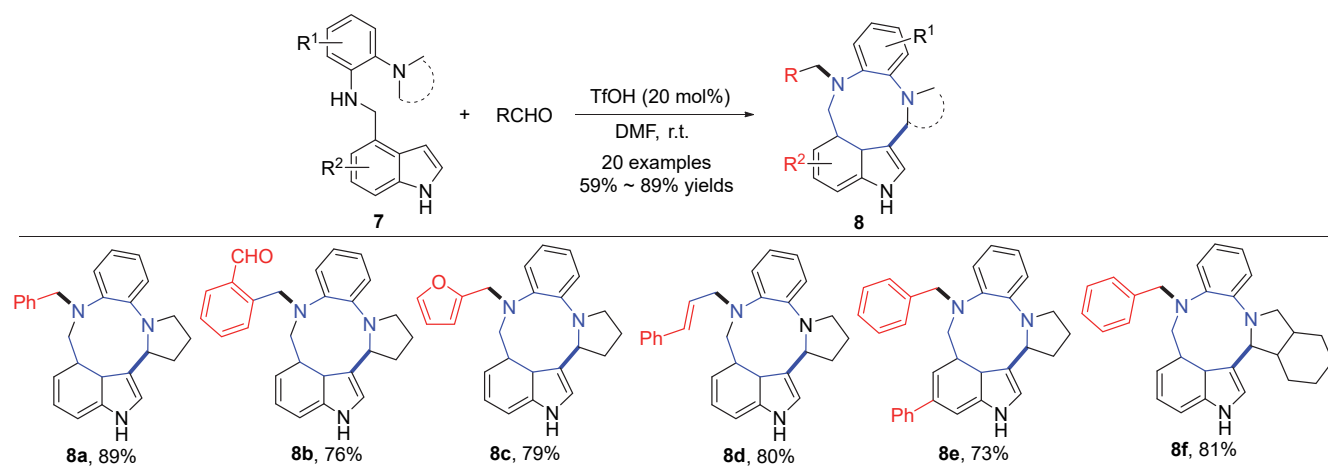
Scheme 2 Intermolecular Ugi reaction/hydroarylation to form nine-membered *N*-heterocycles

在室温下反应速率排序为六元 > 五元 > 七元 > 八元 > 九元。

2021 年, 肖建课题组^[18]开发了一种 Brønsted 酸催化的吲哚衍生苯二胺 **7** 与醛进行醛亚胺缩合/1,6-氢转移/Mannich 环化级联反应, 一步构建多环吲哚 3,4-稠合九元环化合物 **8** (Scheme 3)。该反应条件温和, 无需金属催化剂参与, 产率良好, 原子经济性高。该方法提供了一种 1,6-氢转移合成中环化合物的新策略。

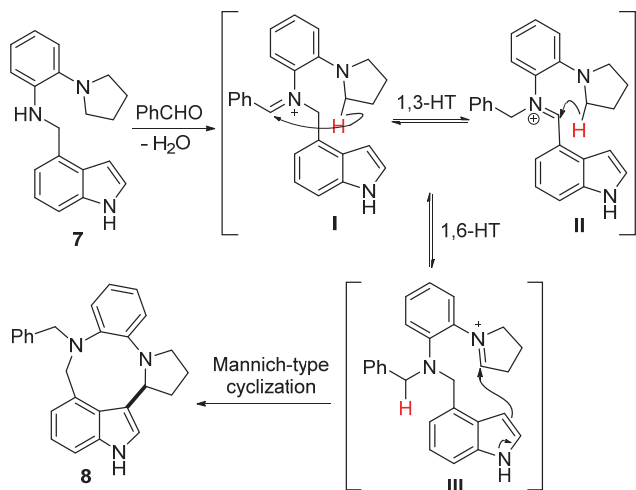
作者对反应提出了可能的机理 (Scheme 4)。首先, 仲胺与醛缩合产生亚胺正离子中间体 **I**, 在两个苯基 C—H 键之间产生 1,3-氢迁移 (1,3-HT), 以形成异构化的亚胺正离子 **II**。随后, **I** 和 **II** 均可触发 1,6-HT 以实现 δ -C(sp³)—H 键活化, 生成亚胺正离子中间体 **III**。吲哚 C3 部分发生分子内 Mannich 反应, 对亲电亚胺正离子进行亲核进攻, 从而有利于九元环吲哚化合物 **8** 的形成。

2021 年, Jana 课题组^[19]实现了通过炔-羰基复分解



图式 3 醛亚胺缩合/1,6-HT/Mannich 环化级联反应构建多环吲哚-3,4-稠合九元环化合物

Scheme 3 Aldimine condensation/1,6-HT/Mannich/cyclization cascade to construct polycyclic indole-3,4-fused nine-membered rings



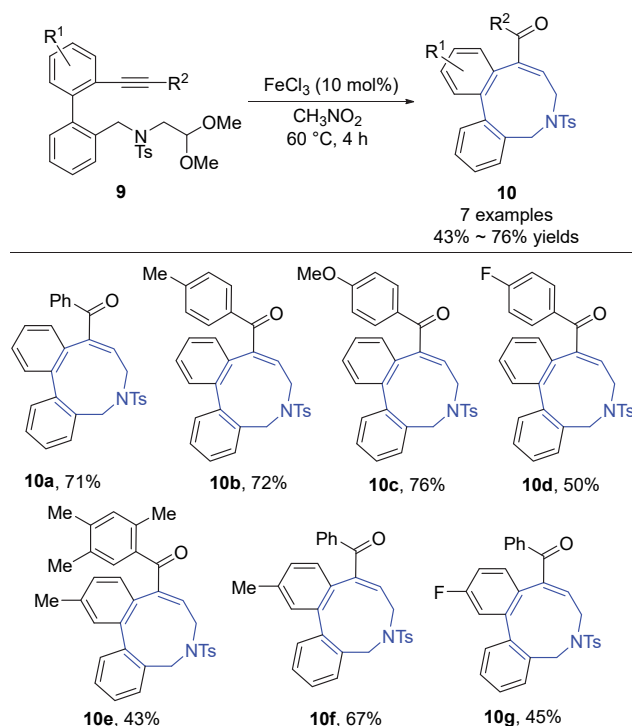
图式 4 醛亚胺缩合/1,6-HT/Mannich 级联反应构建多环吲哚-3,4-稠合九元环化合物的机理

Scheme 4 Mechanism of aldimine condensation/1,6-HT/Mannich cascade to synthesize polycyclic indole-3,4-fused nine-membered ring

反应成功构建了九元环化合物。该方法通过联芳基底物 **9** 的炔烃和缩醛单元在 10 mol% 的 FeCl_3 催化下进行分子内炔烃-羰基复分解反应，合成了 6,7-二氢-5*H*-二苯并[*c,e*]氮杂九元酮 **10** (Scheme 5)。反应中使用廉价和无毒的铁催化剂，提供了一种温和、简洁、绿色合成九元环化合物的方法。

1.2 分子内重排构建九元氮杂环化合物

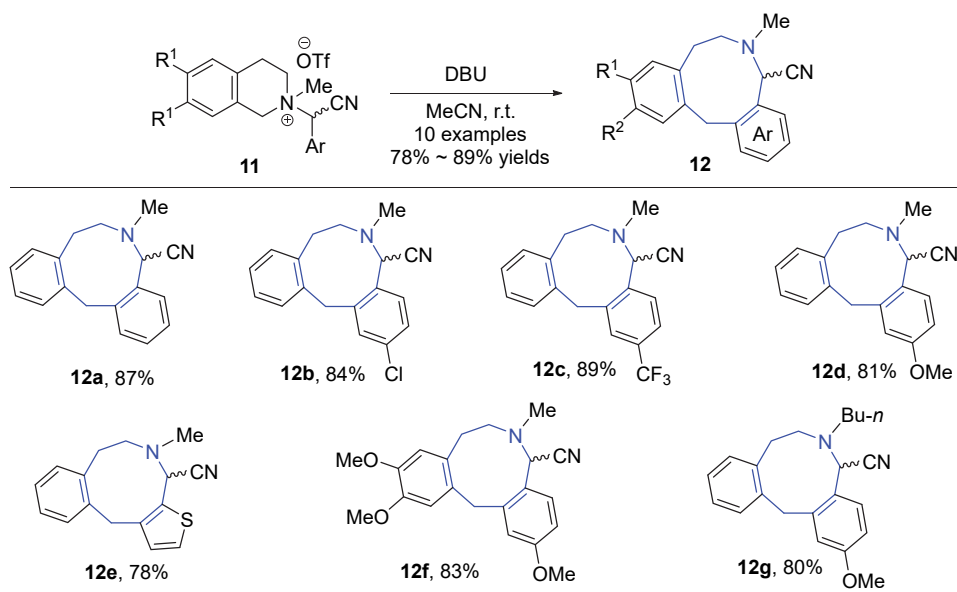
2014 年, Opatz 课题组^[20]报道了以四氢异喹啉为原料出发, 通过 Strecker 反应得到 α -氨基腈衍生物, 随后



图式 5 铁催化炔烃-羰基复分解合成 6,7-二氢-5*H*-二苯并[*c,e*]氮杂九元酮

Scheme 5 Iron(III)-catalyzed alkyne-carbonyl metathesis for the synthesis of 6,7-dihydro-5*H*-dibenzo[*c,e*]azonines

转化为季铵盐 **11**, 通过去质子化得到稳定的腈基氮叶立德, 并发生[1,4]重排, 直接扩环得到九元氮杂环化合物 **12** (Scheme 6)。该反应为合成含有氰基的九元含氮杂环化合物提供了一种有效的方法。



图式 6 1,4-重排扩环反应构建九元氮杂环化合物

Scheme 6 1,4-Rearrangement and ring-expansion for the synthesis of nine-membered *N*-heterocycles

作者对重排反应提出了可能的机理(Scheme 7). 首先, 四氢异喹啉 **I** 通过 Strecker 反应得到 α -氨基腈衍生物 **II**, 随后转化为季铵盐 **11a**, 通过去质子化得到稳定的腈基氮叶立德 **IV**, 并发生[1,4]重排, 直接扩环得到九元氮杂环化合物 **12a**.

2015 年, 徐华栋小组^[21]报道了通过环状 *N*-烯丙基-氨基炔 **13** 与磺酰叠氮化物反应, 利用催化量的 CuI 使其形成烯酮亚胺, 随后发生环化/[3,3]重排, 高效立体选择地构建桥环氮杂双环基亚胺化合物 **14** (Scheme 8). 该反应证明 *N*-磺酰基可选择合适的条件下脱除, 并释放 NH 基团.

2017 年, 叶龙武课题组^[22]报道了在钇催化下, 炔酰胺 **15** 发生分子内氢烷氧化/克莱森重排, 构建了中环内酰胺化合物 **16** (Scheme 9). 通过该策略也可以从炔胺酮为原料合成喹啉酮并环丁烷衍生物. 该方法的反应条件温和, 操作简单, 底物范围广, 产率中等到优秀, 区域选择性高, 可以合成各种中环大小的氮杂环化合物, 为中环化合物的合成提供了一条简洁、高效的新方法.

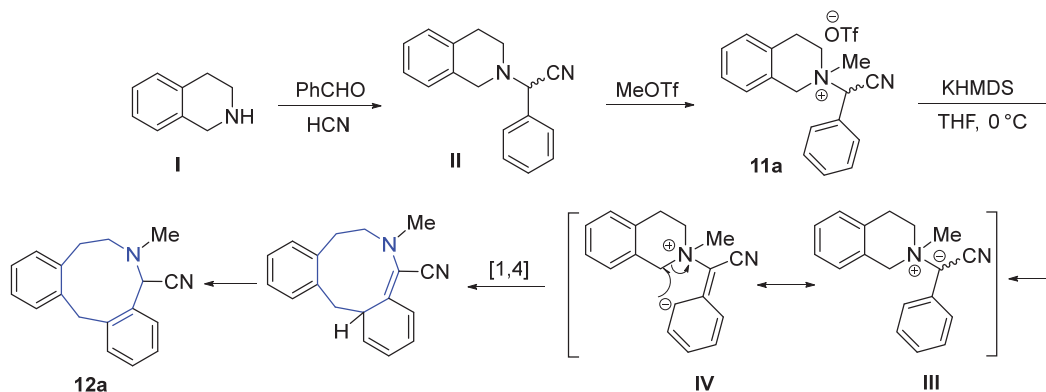
作者对反应提出了可能的机理(Scheme 10). 首先,

钇催化剂对炔酰胺 **15c** 的炔键进行活化得到中间体 **D**, 然后分子中的醇羟基进攻活化的炔酰胺, 得到乙烯基钇中间体 **E**. 随后发生质解和[3,3]重排反应, 再生的钇催化剂也可能与氧原子配位, 促进了[3,3]重排反应, 从而有利于分子中 C—O 键断裂, 生成目标产物 **16c**.

1.3 分子内扩环反应构建九元氮杂环化合物

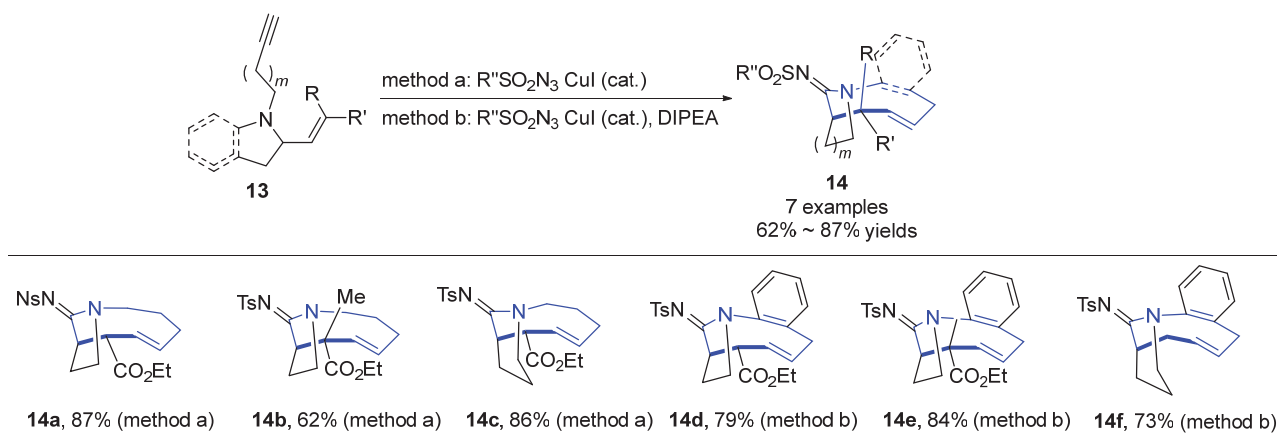
2016 年, Clayden 课题组^[23]报道了脒 **17** 的 N 原子 α 位去质子化得到相应的阴离子(或者对应的锂盐), 继而对 N 原子相连的芳基发生亲核进攻, 然后发生迁移扩环反应, 得到苯并九元氮杂环化合物 **18** (Scheme 11). 该反应具有良好的官能团兼容性和底物普适性, 具有优秀的立体选择性, 为中环杂环骨架化合物的合成提供了新的方法与思路.

2016 年, 游书力课题组^[24]在铈催化剂和手性亚膦酰胺配体 **L1** 的条件下, 吡啶底物 **19** 的 C3 位发生不对称烯丙基去芳构化反应得到桥环中间体, 再经历 Mannich 反应和水解反应不对称合成了吡啶环化的中环化合物 **20** (Scheme 12). 该反应可以合成多种七、八和



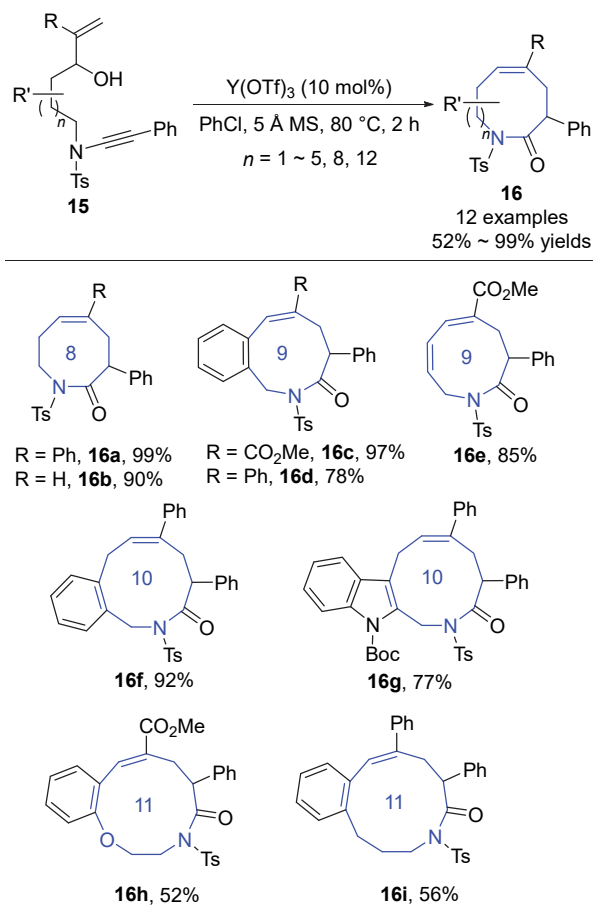
图式 7 1,4-重排扩环反应构建九元氮杂环化合物的机理

Scheme 7 The mechanism of 1,4-rearrangement and ring-expansion for the synthesis of nine-membered *N*-heterocycles



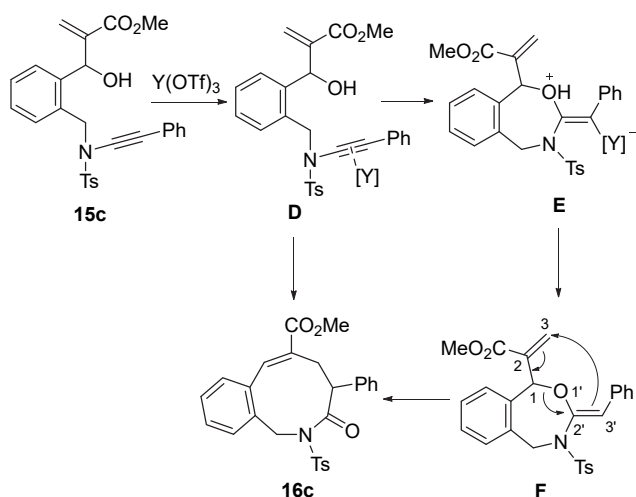
图式 8 点击反应/[3,3]-重排构建九元氮杂环化合物

Scheme 8 Click reaction/[3,3]-rearrangement to construct nine-membered *N*-heterocycles



图式 9 氢烷氧基化/克莱森重排构建九元氮杂环化合物

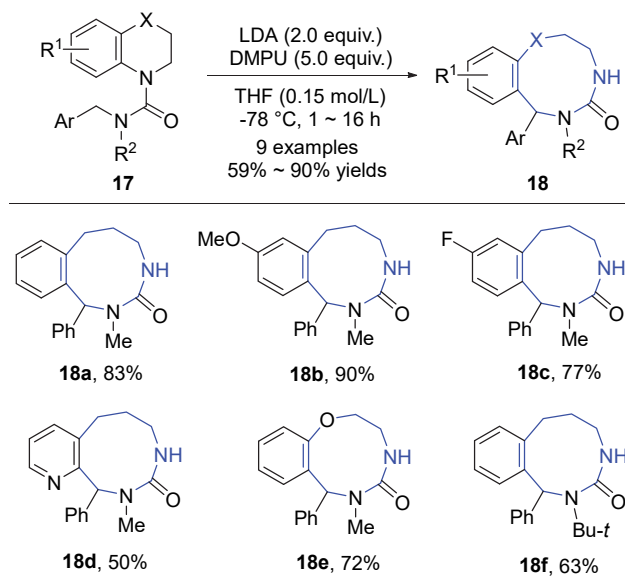
Scheme 9 Construction of nine-membered *N*-heterocycles by hydroalkoxylation/Claisen rearrangement



图式 10 氢烷氧基化/克莱森重排构建九元氮杂环化合物反应机理

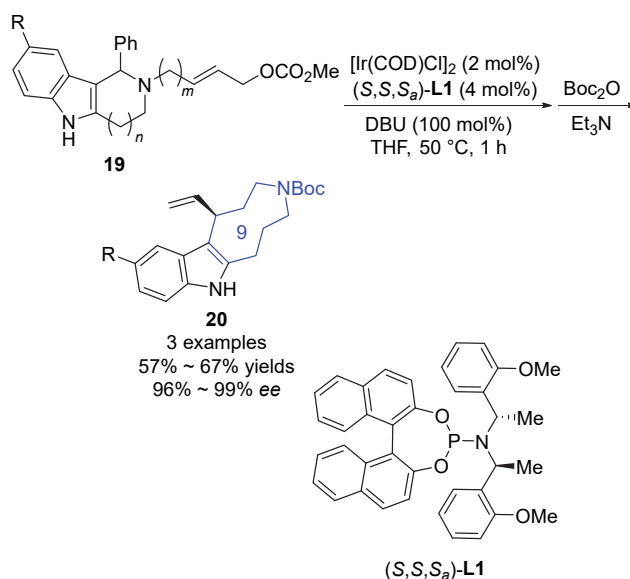
Scheme 10 Mechanism of the construction of nine-membered *N*-heterocycles by hydroalkoxylation/Claisen rearrangement

九元氮杂环化合物, 收率良好, 产物具有优秀的对映选择性. 该反应为不对称合成中环化合物提供了一条新颖



图式 11 去质子/迁移扩环反应构建苯并九元氮杂环化合物

Scheme 11 Construction of benzo-nine-membered *N*-heterocycles by deprotonation/migration and ring expansion

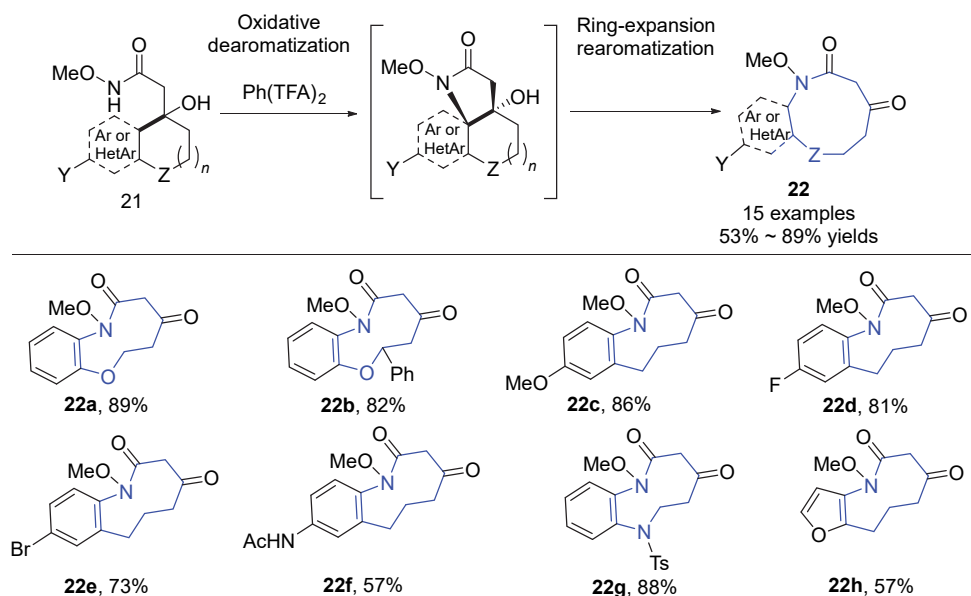


图式 12 铱催化不对称烯丙基化去芳构化/Mannich/水解级联反应合成吲哚稠合中环化合物

Scheme 12 Iridium-catalyzed asymmetric allylation dearomatization/Mannich/hydrolysis cascade reaction to synthesize indole-fused medium-sized-ring compounds

的合成策略.

2018 年, Tan 课题组^[25]报道了以简单的环状酮为原料, 通过几步反应得到 β -羟基酰胺 **21**, 接着串联氧化去芳构化扩环反应合成苯并九元内酰胺 **22** (Scheme 13). 该反应底物可容纳各种芳基化合物, 如卤代芳烃、芳基醚、芳基酰胺、杂环等. 所得的中环骨架也可用于天然产物的修饰.



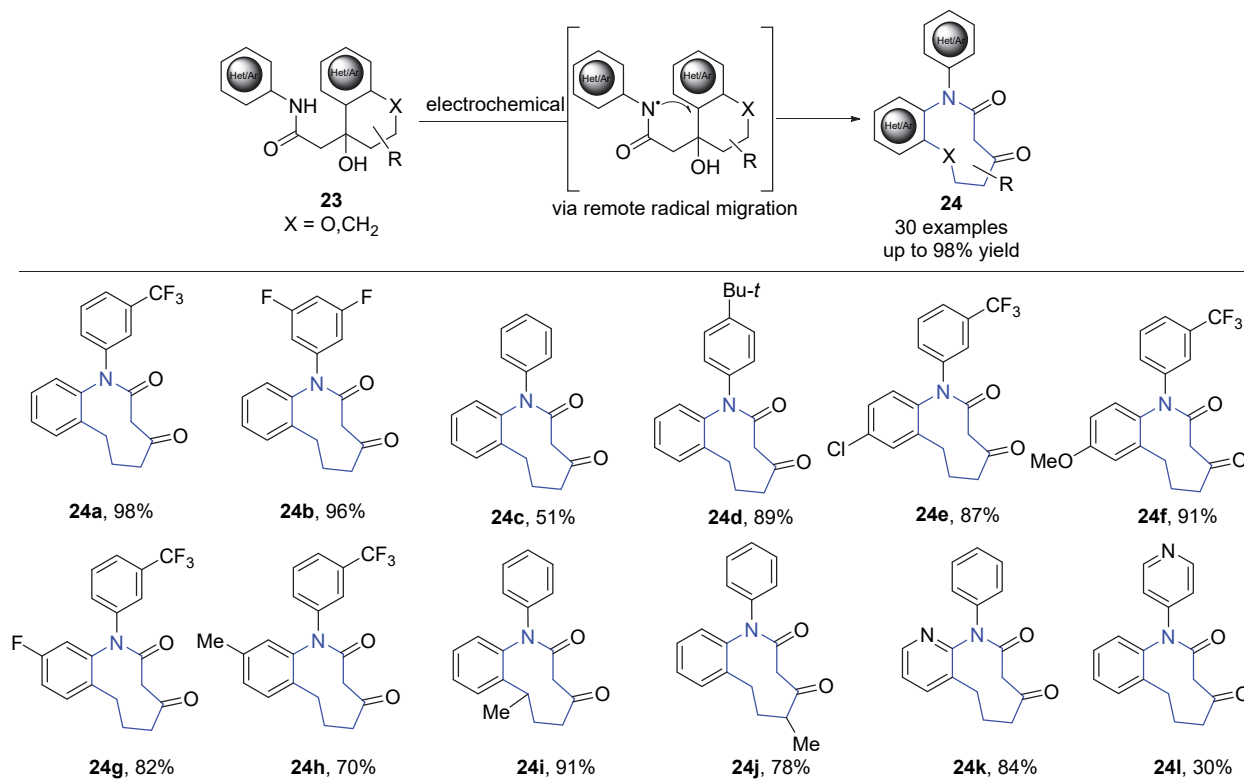
图式 13 氧化去芳构化/扩环反应构建九元氮杂环化合物

Scheme 13 Construction of nine-membered *N*-heterocycles by tandem oxidation dearomatization and ring-expansion

2020 年, 阮志雄课题组^[26]报道了 β -羟基酰胺 **23** 在无催化剂和无外部氧化剂的条件下发生温和的电化学氧化还原. 通过氮自由基引发 C—C 键断裂, 从而扩环得到苯并九元环内酰胺 **24** (Scheme 14). 该策略以高收率合成各种 8~11 元(杂)芳烃内酰胺, 底物范围广, 官

能团兼容性好. 电化学合成为中环化合物的合成提供了一条绿色的合成途径.

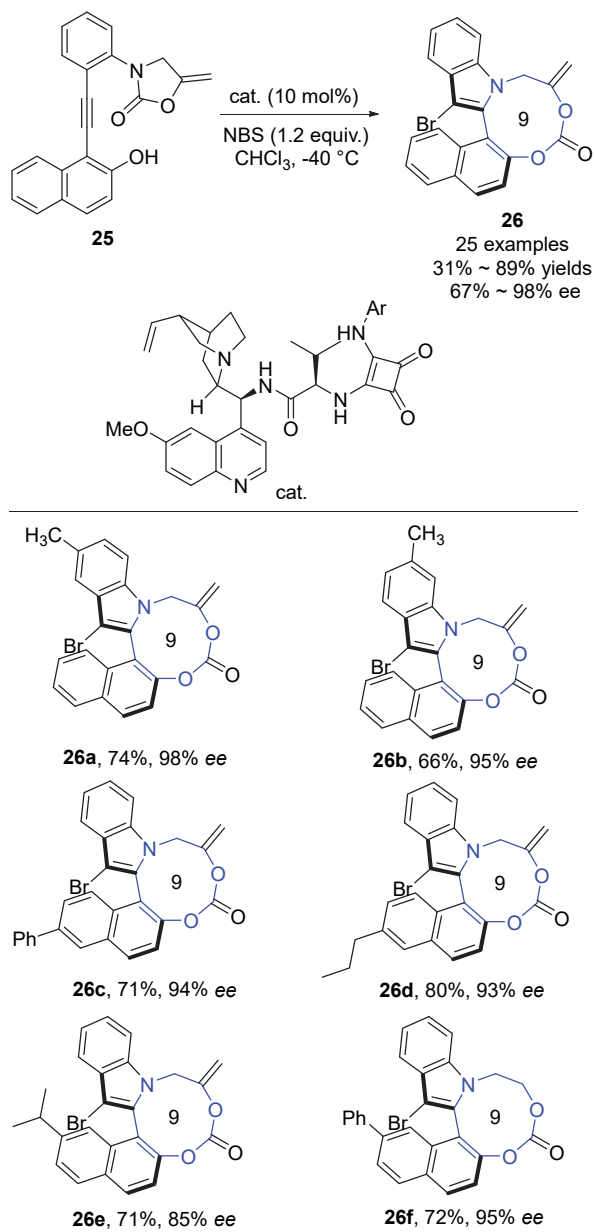
2022 年, 闫海龙课题组^[27]报道了一种在亲电试剂 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)作用下, 以方酰胺为手性催化剂, 对亚甲基噁唑烷 **25** 进行对映选择性溴化并转化为



图式 14 电化学合成苯并九元氮杂环化合物

Scheme 14 Electrochemical synthesis of benzo-nine-membered *N*-heterocycles

亚乙烯基邻苯醌中间体(VQM), 然后进行扩环反应, 高选择性地构建九元碳酸酯桥连二芳基化合物 **26** (Scheme 15). 该合成策略可以在温和条件下简便地构建具有官能团耐受性好的桥联二芳基化合物. 在生物活性测试研究中, 该类化合物对几种癌细胞有明显的抑制作用, 并能通过线粒体相关途径引起细胞周期阻滞和诱导细胞凋亡.



图式 15 溴化扩环反应不对称构建九元氮杂环化合物
Scheme 15 Construction of nine-membered *N*-heterocycles by asymmetric bromination and ring-expansion

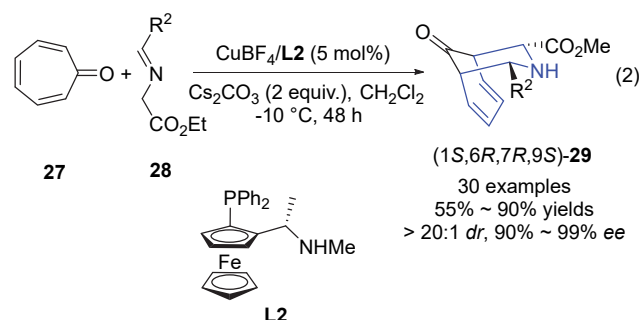
2 分子间反应构建九元氮杂环化合物

为了解决分子内反应构建氮杂九元环化合物存在的不足之处, 近年来国内外很多化学家一直致力于分子

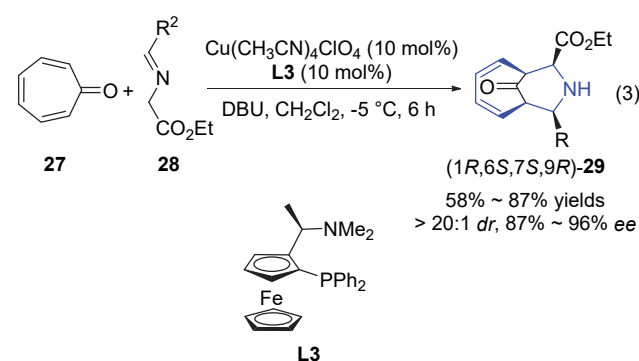
间反应来构建九元氮杂环化合物, 通过分子间反应构建九元氮杂环化合物则更加具有挑战性. 迄今为止, 主要报道了通过[6+3]、[5+4]等环加成, 以及[3+2]环加成/[3,3]重排反应构建九元氮杂环化合物.

2.1 分子间环加成构建九元氮杂环化合物

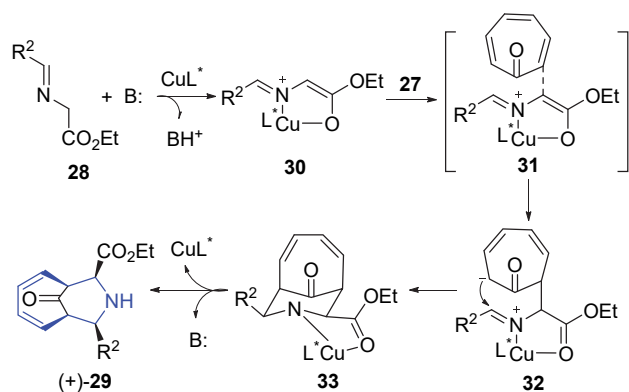
2014 年, 王春江课题组^[28]率先发展了一种 CuBF_4 与二茂铁平面手性 *P,N*-配体 **L2** 作用催化环庚酮 **27** 与甘氨酸乙酯亚胺 **28** 的不对称[6+3]环加成反应, 该反应产率高, 底物范围广, 以温和的条件、高非对映选择性和优秀的对映选择性合成了含四个手性中心的桥环九元氮杂环化合物(1*S*,6*R*,7*R*,9*S*)-**29** (Eq. 2).



同年, 郭红超课题组^[29]也报道了相似的策略, 利用 Cu(I) 与二茂铁平面手性 *P,N*-配体 **L3** 作为催化剂, 催化环庚酮 **27** 与甘氨酸乙酯亚胺 **28** 发生不对称[6+3]环加成反应, 以中等至良好的产率, 高立体选择性地获得了桥环九元氮杂环化合物(1*R*,6*S*,7*S*,9*R*)-**29** (Eq. 3). 该反应条件温和, 操作简单, 催化剂便宜且易得.

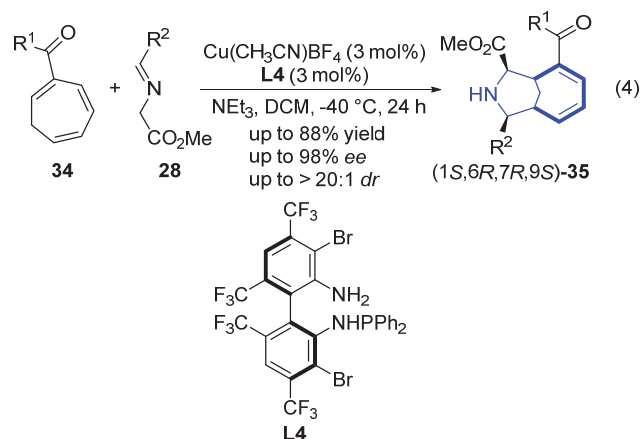


作者对反应提出了可能的机理(Scheme 16). 在手性亚铜络合物(CuL^*)存在下, 甘氨酸乙酯亚胺 **28** 在碱作用下形成具有高活性的金属亚胺叶立德 **30**, 进一步与缺电子的环庚酮 **27** 发生亲核加成, 通过过渡态 **31** 得到两性离子中间体 **32**. 碳负离子从亚胺的 *Si* 面上进行分子内亲核加成得到中间体 **33**, 该中间体 **33** 经过质子化后释放 Cu(I) 催化剂和碱, 完成整个催化循环, 最后生成[6+3]环加成产物 **29**.



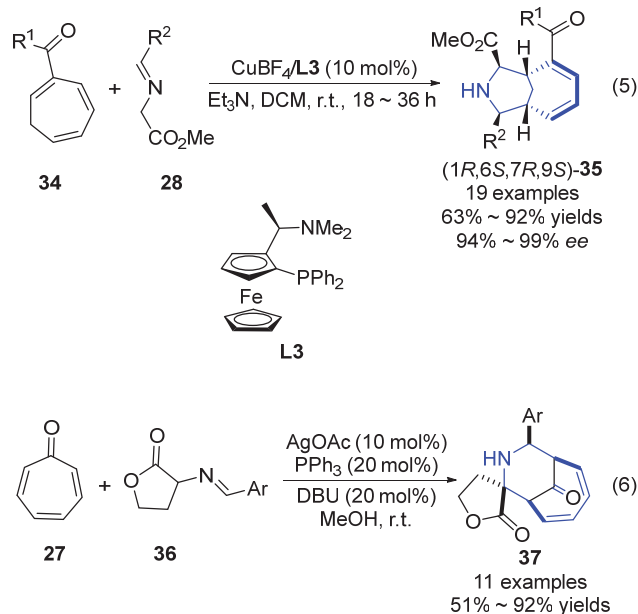
图式 16 [6+3]环加成构建桥环九元氮杂环化合物机理
Scheme 16 Proposed mechanism for the formation of bridged nine-membered *N*-heterocycles by [6+3] cycloaddition

2014年,王春江课题组^[30]用铜(I)与联苯型轴手性P,N配体 **L4** 作为催化剂,实现了环庚三烯 **34** 与甘氨酸甲酯亚胺 **28** 发生不对称[6+3]环加成反应,高立体选择性地得到桥环九元氮杂环化合物(1*S*,6*R*,7*R*,9*S*)-**35** (Eq. 4). 该反应产率良好,立体选择性优秀,底物范围广。可以根据环庚三烯上 R^1 上基团的不同调控[3+2]和[6+3]环加成反应,从而生成不同氮杂环化合物。



2015年,王春江课题组^[31]报道了使用 Cu(I)/(*S*,*R*_p)-PPF-NHMe **L3** 催化环庚三烯 **34** 与甘氨酸甲酯亚胺 **28** 发生高度外选择性的 1,3-偶极[3+6]环加成反应,高立体选择性地得到桥环九元氮杂环化合物(1*R*,6*S*,7*R*,9*S*)-**35** (Eq. 5). 且密度泛函理论(DFT)计算表明,这种外选择 1,3-偶极[3+6]环加成反应是一种逐步机制,它解释了所有较大的取代基都占据哌啶环六元椅式构象的轴向位置。

2016年,郭红超课题组^[32]报道了在 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)作为碱,使用 AgOAc/PPh₃ 为催化剂,催化环庚酮 **27** 与丝氨酸内酯衍生的内酯 **36** 发生[6+3]环加成反应,高非对映选择性地构建了三环螺哌啶酮的九元氮杂环化合物 **37** (Eq. 6).

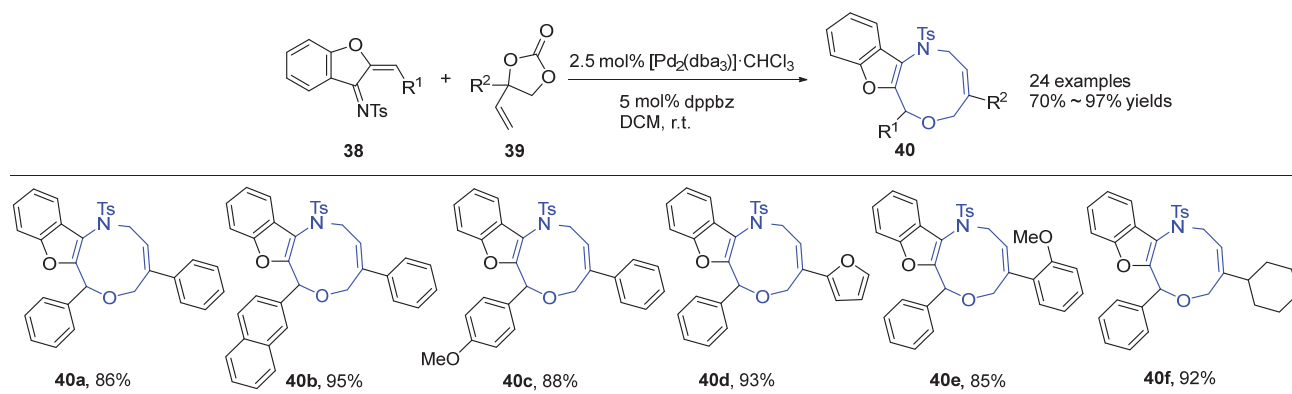


2017年,赵宇教授课题组^[33]发现在钯催化下,苯并咪唑氮杂二烯体 **38** 与乙烯基碳酸酯 **39** 发生[5+4]环加成反应。反应先脱羧形成烯丙基钯中间体,再与氮杂双烯体发生 1,4-加成反应,最后分子内环化,高效构建九元氮杂环化合物 **40** (Scheme 17). 通过对溶剂的筛选,发现在二甲苯中苯并咪唑氮杂二烯体 **38** 与乙烯基碳酸酯 **39** 发生[3+2]环加成反应得到苯并咪唑螺杂环化合物。

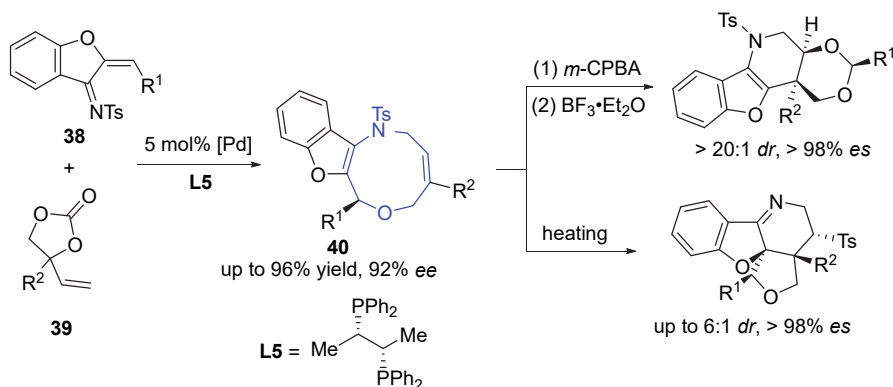
2017年,赵宇课题组^[34]利用钯和双膦手性配体 **L5** 为催化剂,实现了苯并咪唑氮杂二烯体 **38** 与乙烯基碳酸酯 **39** 的不对称[5+4]环加成反应,高对映选择性合成手性苯并咪唑稠合氮杂九元环化合物 **40** (Scheme 18). 该九元氮杂环化合物在简单的条件下,经历重排反应,以优异的效率和优秀的立体选择性生成两类多取代的多环杂环化合物。

2018年,赵宇课题组^[35]使用手性 Pd/SIPHOX 为催化剂,以苯并咪唑氮杂二烯体 **38** 与乙烯基氧杂环丁烷为原料,发生不对称[6+4]环加成反应,以优秀的对映选择性得到苯并咪唑/吡啶稠合十元氮杂环化合物 **41**. 作者发现在相同条件下,当把乙烯基氧杂环丁烷换为乙烯基氧杂环丙烷时,与苯并咪唑氮杂二烯体 **38** 也可以发生不对称[5+4]的环加成反应,以优秀的对映选择性得到九元氮杂环化合物 **42** (Scheme 19).

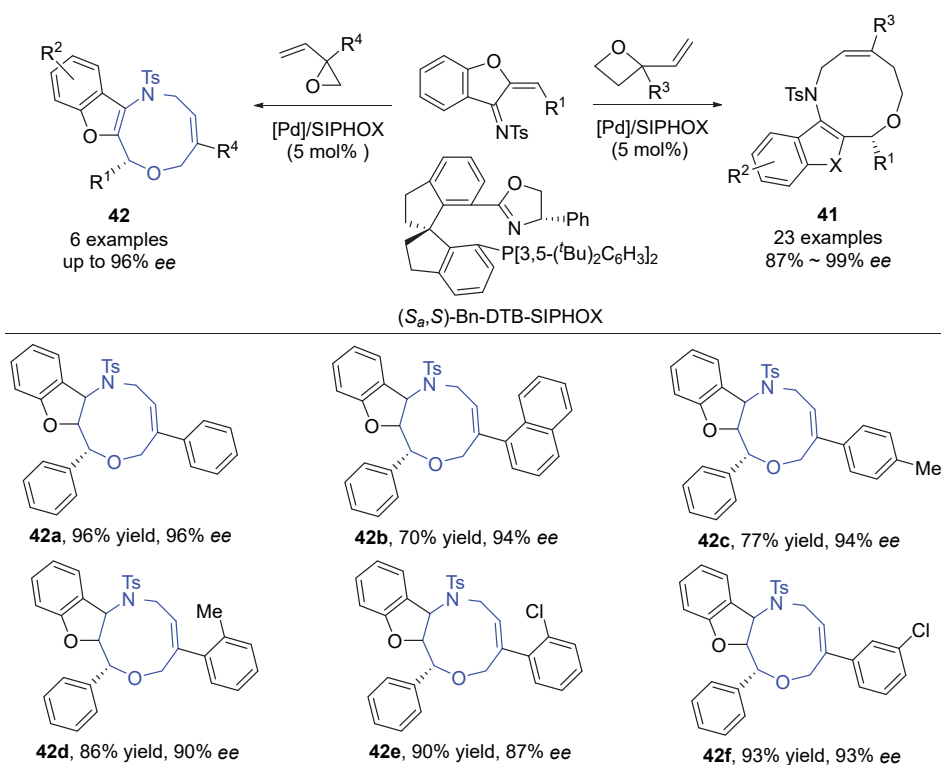
2018年,Shibata 课题组^[36]报道了在 Pd(PPh₃)₄ 催化下,含三氟甲基苯并噁嗪酮 **43** 与碳酸乙烯基亚乙酯 **44** 通过双脱羧扩环反应得到九元三氟甲基苯并[*c*][1,5]恶唑啉 **45**. 2020年,Shibata 课题组^[37]后续报道了在 Pd-催化剂/手性配体存在下,含三氟甲基苯并噁嗪酮 **43** 的动力学拆分以及和碳酸乙烯基亚乙酯 **44** 发生双脱羧扩环



图式 17 [5+4]环加成构建苯并呋喃氮杂九元环化合物

Scheme 17 Construction of benzofuran-fused nine-membered *N*-heterocycles by [5+4] cycloaddition

图式 18 不对称[5+4]环加成反应构建苯并呋喃氮杂九元环化合物

Scheme 18 Construction of benzofuran-fused nine-membered *N*-heterocycles by asymmetric [5+4] cycloaddition reaction

图式 19 Pd 催化不对称[5+4]环加成构建九元氮杂环化合物

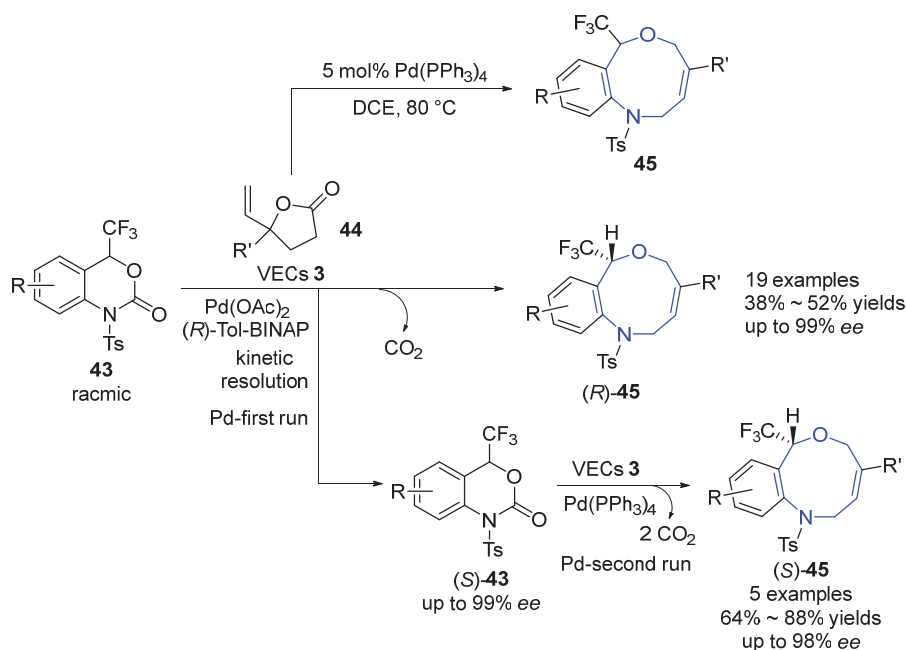
Scheme 19 Pd-catalyzed asymmetric [5+4] cycloaddition to form nine-membered *N*-heterocycles

反应, 以高收率和高对映选择性地获得三氟甲基取代的(*R*)-九元氮杂环化合物(*R*)-**45**, 并回收原料(*S*)-三氟甲基苯并噁嗪酮**43**. 通过Pd第二次催化手性的(*S*)-**43**发生双脱羧反应, 得到高对映体纯度(*S*)-九元氮杂环化合物(*S*)-**45** (Scheme 20), 该反应仅使用一个手性催化剂的对映体, 就可以分别得到手性三氟甲基九元杂环化合物的两个对映体.

2020年, Shibata课题组^[38]报道了在Pd催化下合成高度官能团化的含有二氟基团中环内酯化合物的新方法. 二氟取代吲哚**46**与亚甲基三甲基碳酸酯**47**发生[5+4]环加成反应, 以高收率获得含二氟取代的九元内酯化合物**48** (Scheme 21). 该方法还可以应用到9~11

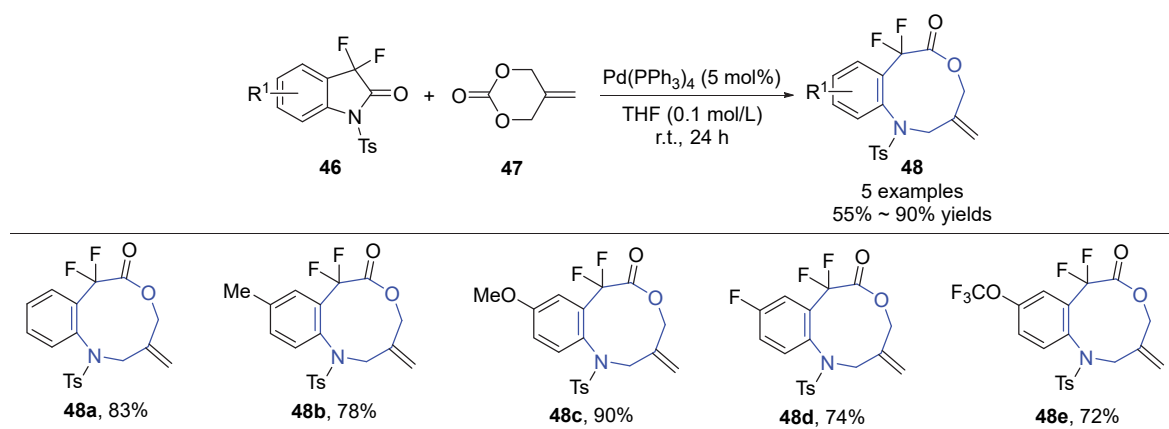
元氮杂内酯化合物的合成中. 该反应涉及的C—N键断裂扩环策略为合成含二氟取代的中环内酯化合物提供了一种新途径.

2021年, 赵宇课题组^[39]发展了金和钯/L6催化剂接力催化烯炔酰胺**49**经过环化反应, 现场生成的氮杂二烯中间体与碳酸乙烯基亚乙酯**50**发生不对称[5+4]环加成反应, 一锅法以高收率和高对映选择性合成咪唑稠合九元氮杂环化合物**51** (Eq. 7). 进一步衍生化可得到高纯度的非对映体和对映体的九元内酰胺. 该反应对于各种中环大小的杂环合成, 顺序催化策略为高阶环加成反应的研究提供了一定的研究价值.



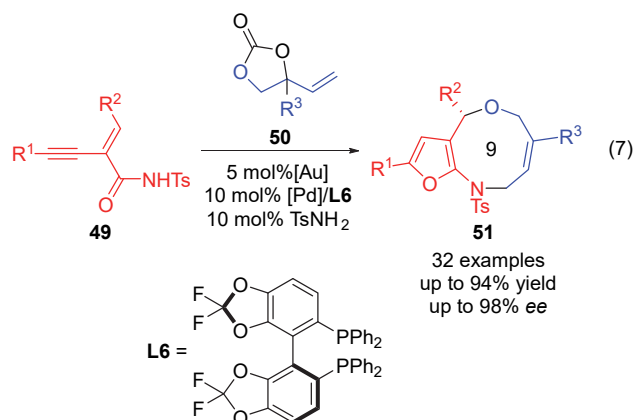
图式 20 Pd 催化双脱羧扩环反应构建三氟甲基取代的九元氮杂环化合物

Scheme 20 Palladium-catalyzed double-decarboxylative ring-expansion reaction to construct trifluoromethyl substituted nine-membered *N*-heterocycles



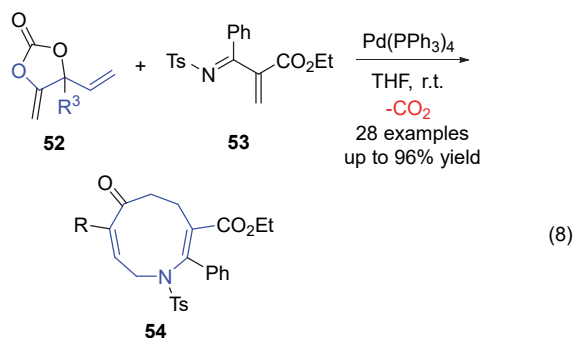
图式 21 Pd 催化[5+4]环加成构建含二氟取代的九元氮杂内酯化合物

Scheme 21 Pd-catalyzed [5+4] cycloaddition to form nine-membered *N*-heterocycles containing difluoro group



2021 年, 郭武生课题组^[40]开发了一种在钯催化下, 亚甲基环状碳酸酯 **52** 与 1-氮杂二碳酸酯 **53** 通过脱羧 [5+4] 环加成反应合成九元氮杂环化合物 **54** 的高效方法 (Eq. 8). 该反应条件温和, 具有广泛的官能团兼容性和良好的区域选择性, 且绿色环保, 唯一的副产品是 CO₂.

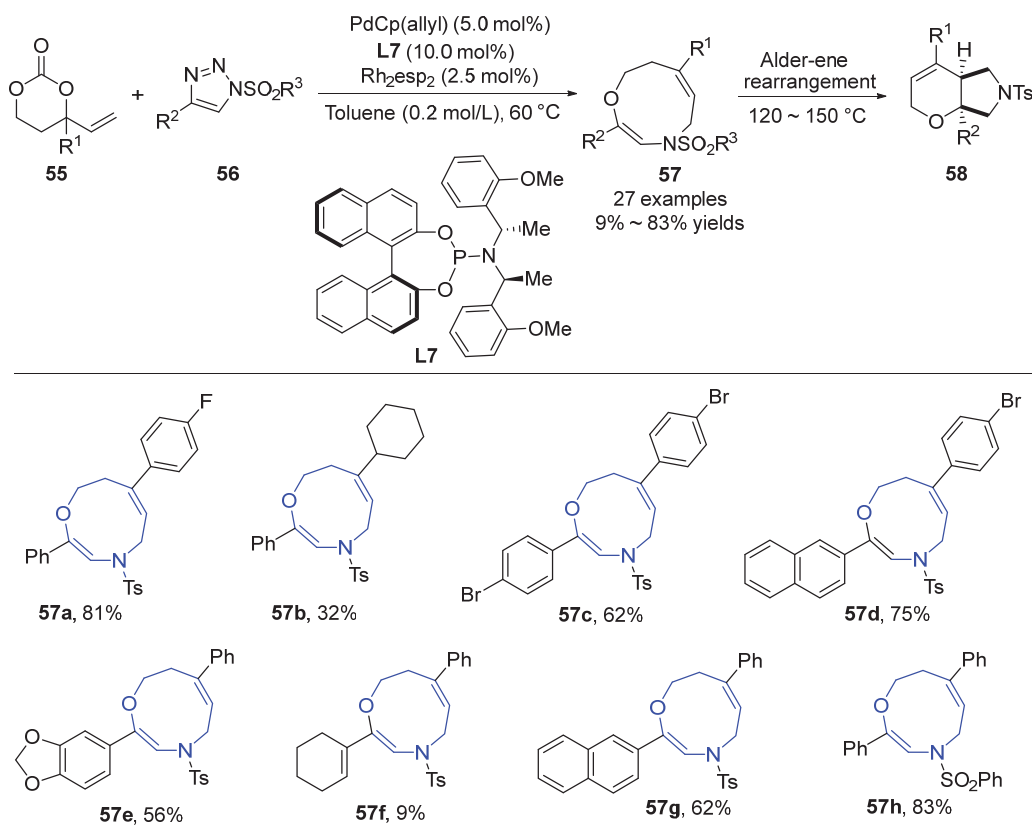
2021 年, Lee 课题组^[41]报道了钯/铑/L7 协同催化的乙烯基丙烯酸酯 **55** 与 *N*-磺酰基-1,2,3-三唑 **56** 的 [6+3] 环加成反应, 高效构建九元 *N,O*-杂环化合物 **57** (Scheme 22). 然后经过进一步跨环的 Alder-ene 重排反



应, 得到顺式[4.3.0]双环化合物 **58**. 该反应具有底物范围广和官能团兼容性好等特点.

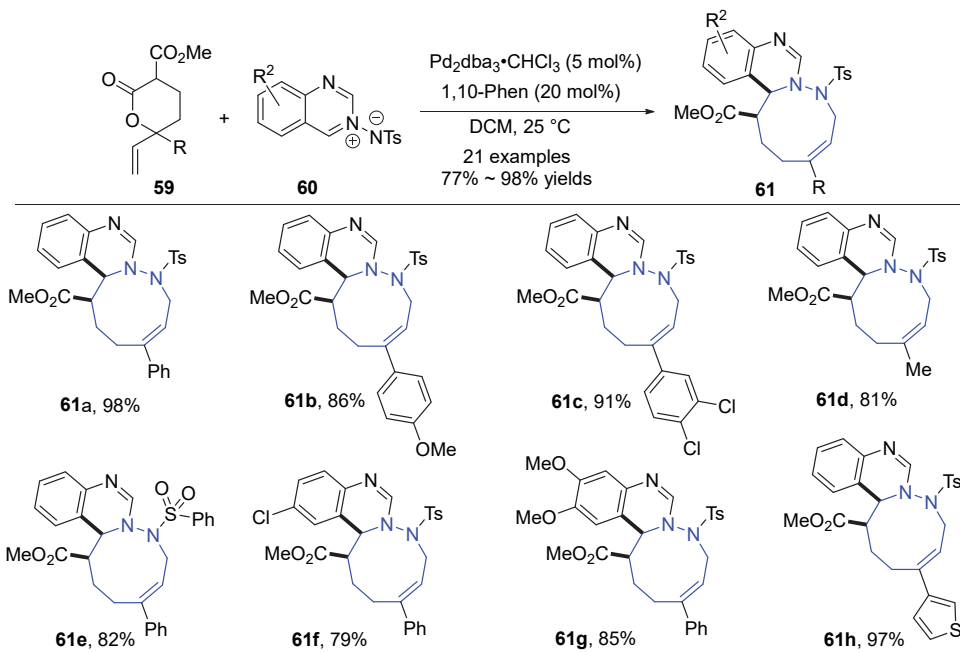
2022 年, 郭红超课题组^[42]发展了一种新型的 δ -乙炔基戊内酯 **59**. 在钯催化下, 将其与偶氮甲亚胺 **60** 进行 [6+3] 环加成反应, 以优秀的产率、优异的非对映选择性得到含九元 1,2-二氮杂环 **61** (Scheme 23). 九元环融合产物可以经过分子内环化和苯甲酰化反应, 进一步转化为四环桥联环化合物, 且保持高度非对映选择性.

2022 年, 王均伟课题组^[43]报道了在 Pd 催化下 α,β -不饱和亚胺 **62** 和碳酸乙烯基亚乙酯 **50** 发生 [4+5] 环加成反应构建九元氮杂环化合物 **63** 的方法 (Eq. 9). 该反应条件温和、产率优秀、底物兼容性好.

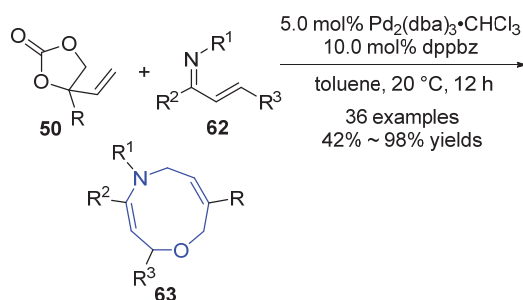


图式 22 Pd(0)/Rh(II) 协同催化 [6+3] 环加成反应构建九元氮杂环化合物

Scheme 22 Synergistic Pd(0)/Rh(II) dual catalytic [6+3] cycloaddition for the synthesis of nine-membered *N*-heterocycles

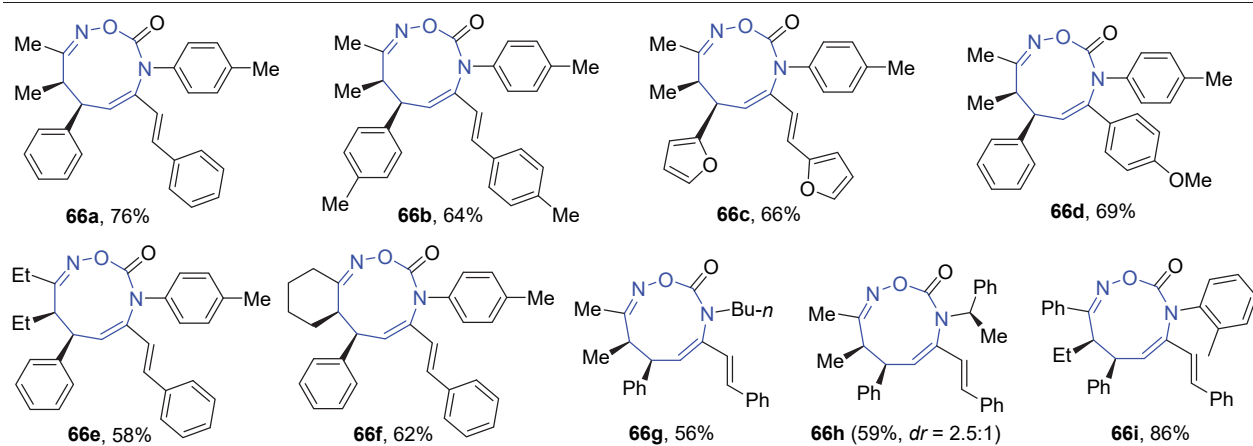
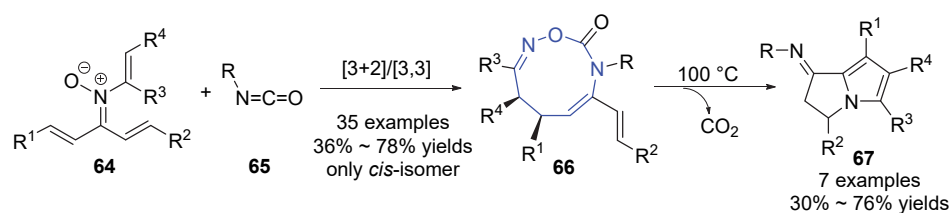


图式 23 Pd(0)催化[6+3]环加成反应构建九元氮杂环化合物

Scheme 23 Pd(0)-catalyzed [6+3] cycloaddition for the construction of nine-membered *N*-heterocycles

2.2 [3+2]环加成/[3,3]重排反应构建九元氮杂环化合物

2017 年, 莫冬亮课题组^[44]发展了在无金属参与的条件, *N*-烯基- α,β -不饱和硝酮 **64** 和异腈酸酯 **65** 发生 [3+2]环加成反应, 再进行[3,3]重排反应高非对映选择性合成九元环骨架化合物 **66** (Scheme 24). 该反应的原料来自于容易获得的各种 *N*-烯基硝酮与异腈酸酯. 九



图式 24 [3+2]环加成[3,3]重排构建九元氮杂环化合物

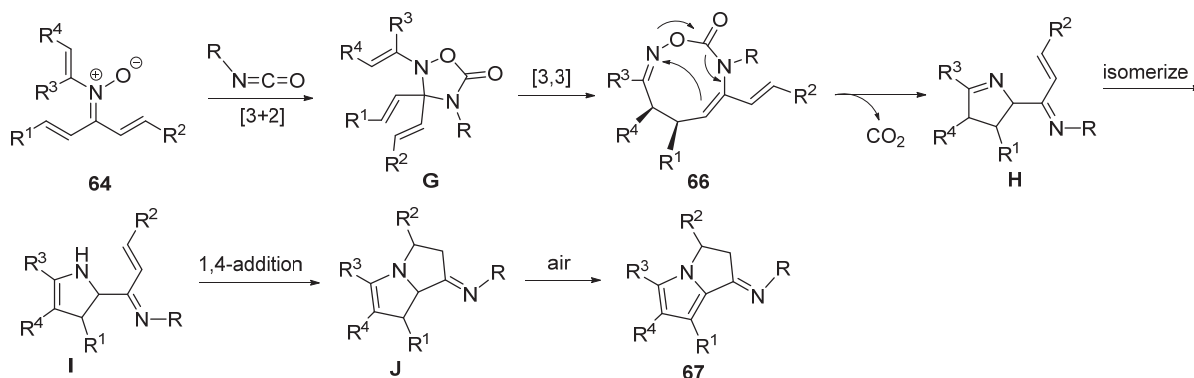
Scheme 24 [3+2] cycloaddition and [3,3]-rearrangement to form nine-membered *N*-heterocycles

元氮杂环化合物 **66** 在加热条件下, 经过脱羧、环化和 1,4-加成反应, 可以得到多取代的 2,3-二氢吡咯化合物 **67**.

作者也对 *N*-烯基- α,β -不饱和硝酮和异腈酸酯构建九元氮杂环化合物的反应提出可能的机理(Scheme 25). 硝酮 **64** 和异腈酸酯 **65** 发生[3+2]环加成反应形成中间体 **G**, 然后经历[3,3]重排反应得到九元氮杂环 **66**. 化合物 **66** 通过脱羧转化成为中间体 **H**, 并通过异构化得到二氢吡咯 **I**. 中间体 **I** 可以通过表征 ^1H NMR 和 HRMS

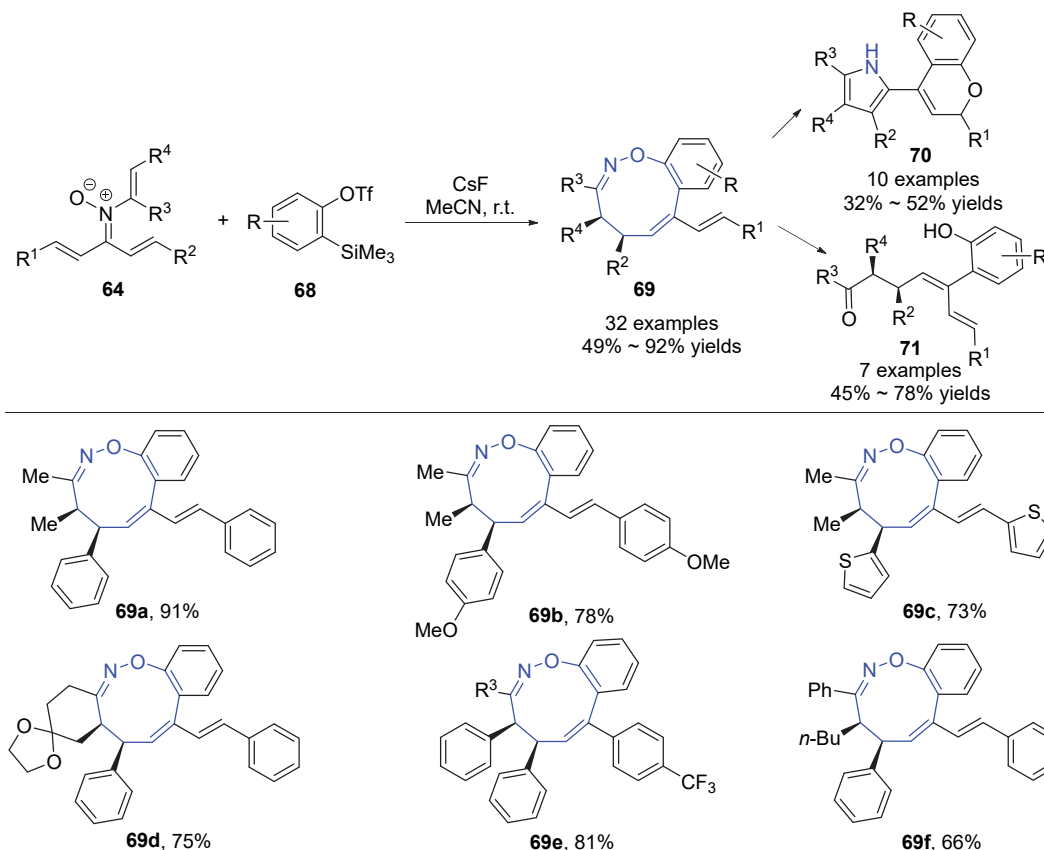
得到确认. 中间体 **I** 经历分子内的氮杂迈克尔加成反应, 得到中间体二氢吡咯烷 **J**. 最后, 化合物 **J** 在空气条件下被氧化为 2,3-二氢吡咯烷 **67**.

2018 年, 莫冬亮课题组^[45]报道了在温和条件下 *N*-烯基- α,β -不饱和硝酮 **64** 与芳炔前体 **68** 发生[3+2]环加成/[3,3]重排反应, 高选择性地构建系列苯并噁唑啉九元氮杂环化合物 **69** (Scheme 26). 九元氮杂环中 N—O 键断裂, 可以以中等至良好的产率得到多取代的吡咯苯并吡喃 **70** 和链状酮取代苯酚化合物 **71**. 该反应具有条



图式 25 [3+2]环加成/[3,3]重排构建九元氮杂环反应机理

Scheme 25 Mechanism for [3+2] cycloaddition of [3,3]-rearrangement to form nine-membered *N*-heterocycles



图式 26 [3+2]环加成/[3,3]重排构建氮杂九元环化合物

Scheme 26 Construction of nine-membered *N*-heterocycles by [3+2] cycloaddition/[3,3]-rearrangement

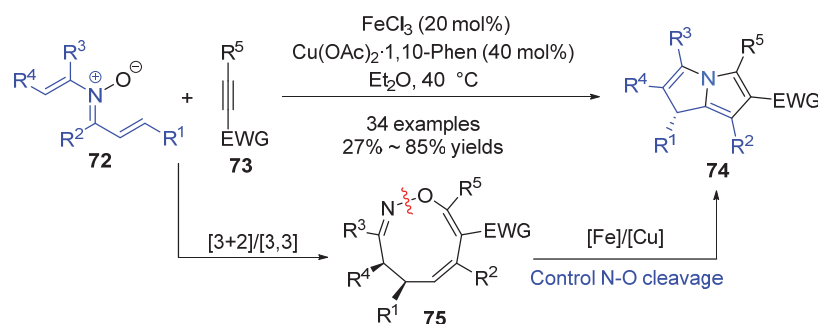
件温和, 底物范围广, 官能团兼容性良好, N—O 键断裂途径的多样性等特点。

2019 年, 莫冬亮课题组^[46]利用相似的策略, 通过 *N*-烯基- α,β -不饱和硝酮 **72** 与活化炔酸酯 **73** 发生[3+2]环加成/[3,3]重排得到九元氮杂环化合物 **75**。然后在铁(III)/铜(II)-共催化下, 九元氮杂环中的 N—O 键发生断裂, 可以一锅法合成多取代吡咯并环化合物 **74** (Scheme 27)。该反应条件温和, 底物范围广, 官能团兼容性好。

同时, 作者利用醋酸铜(II)与手性 PyBox 配体 **L8** 结合, 首次实现了九元氮杂环化合物 **75** 的动力学拆分, 九

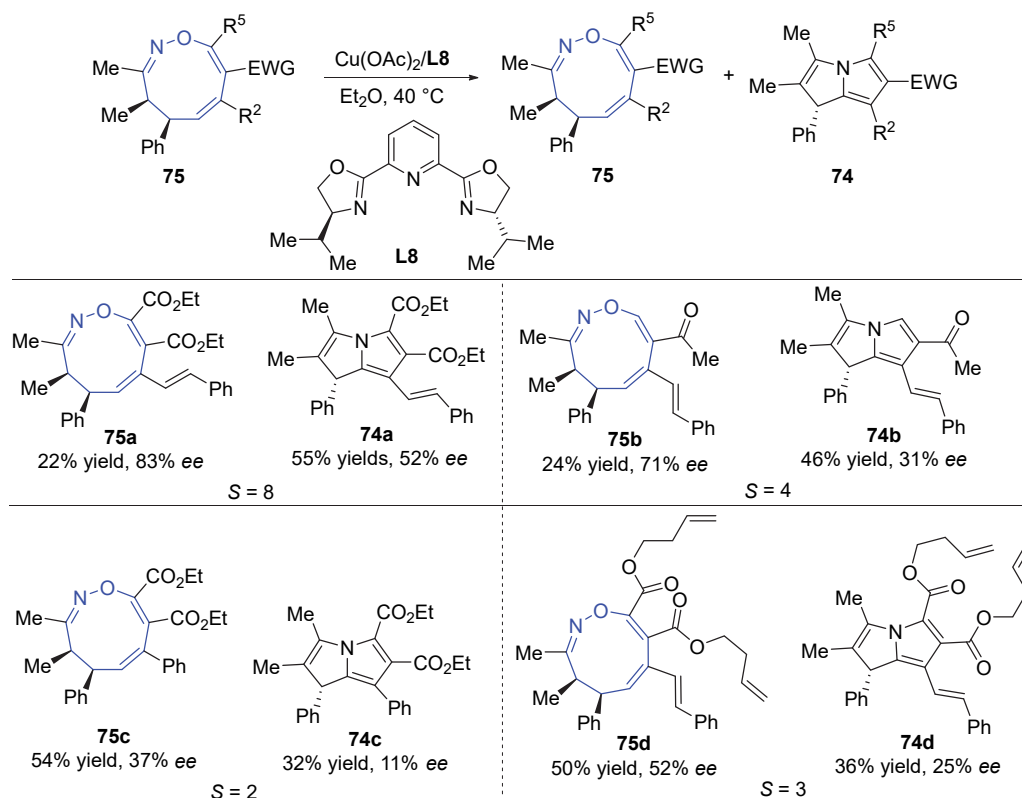
元氮杂环化合物的 *ee* 值可达到 83%, 拆分效率 *S* 值可以达到 8 (Scheme 28)。该方法对于不对称合成具有光学活性的天然产物或手性药物的氮杂九元环化合物提供了新的思路。

2020 年, 莫冬亮课题组^[47]报道了 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化下 *N*-烯基- α,β -不饱和硝酮 **72** 与亚甲基环丙烷 **76** 发生类似的[3+2]环加成/[3,3]重排反应。反应先通过[3+2]环加成再发生[3,3]重排反应, 得到动力学控制的具有三个立体中心的顺式非对映异构体氮杂九元环化合物 **77**(表 1), 这些九元环化合物很容易转化为多种衍生物, 用于天然产物的后期修饰, 如对胆固醇进行修饰。



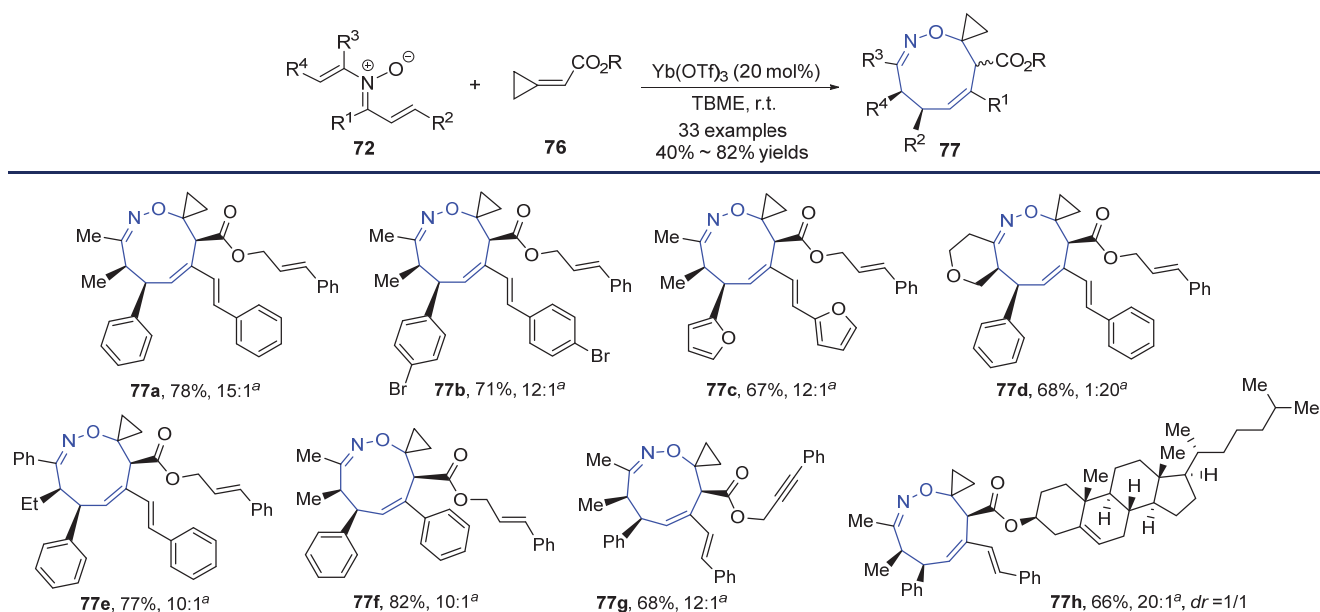
图式 27 铁(III)/铜(II)-共催化环加成/[3,3]重排/N—O 键裂解级联反应合成多取代吡咯嗪

Scheme 27 Iron(III)/copper(II)-cocatalyzed cycloaddition/[3,3]-rearrangement/N—O bond cleavage cascade reaction for the synthesis of polysubstituted pyrrolizines



图式 28 铜催化九元氮杂环的动力学拆分

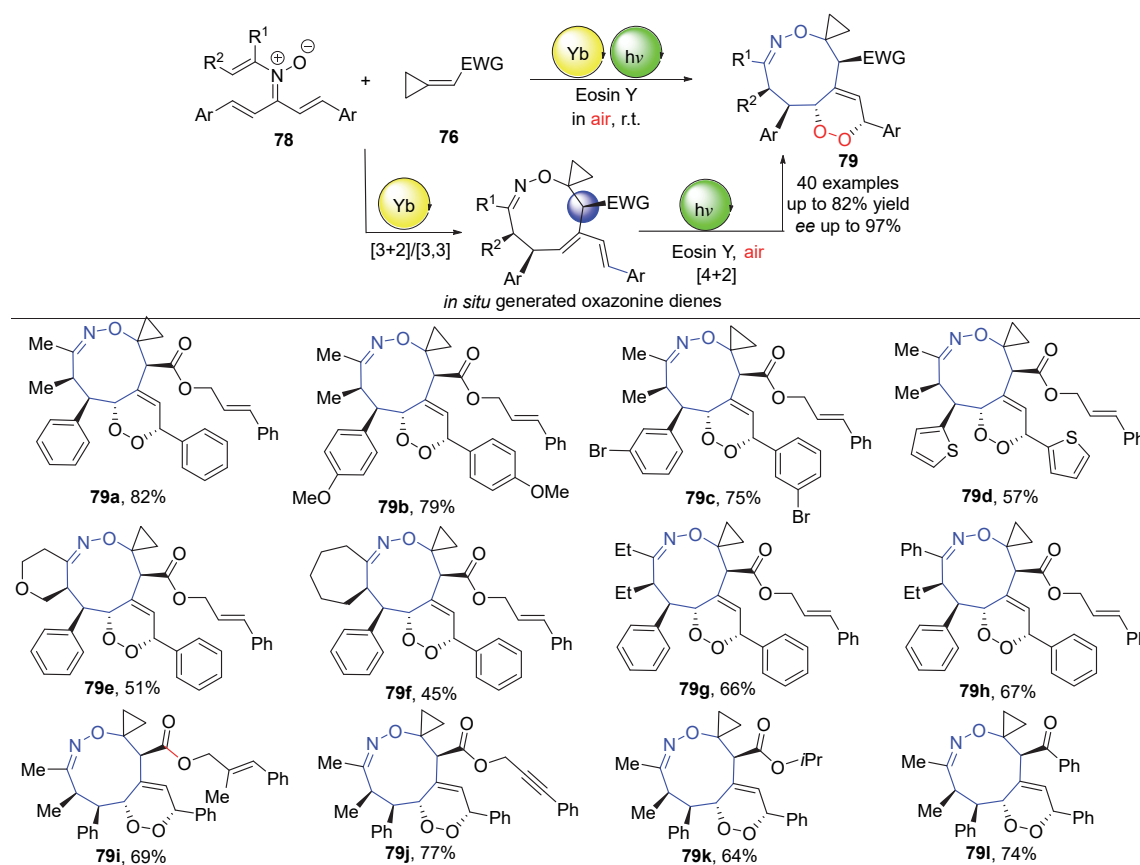
Scheme 28 Copper-catalyzed kinetic resolution of nine-membered *N*-heterocycles

表 1 Yb(OTf)₃ 催化环加成重排构建氮杂九元环化合物Table 1 Yb(OTf)₃ catalyzed cycloaddition and rearrangement to form nine-membered *N*-heterocycles

^a *cis/trans* ratio, as determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture.

2020 年, 莫冬亮课题组^[48]报道了 Yb(OTf)₃ 和可见光接力催化条件下, *N*-烯基- α,β -不饱和硝酮 **78** 和亚甲基环丙烷 **76** 发生[3+2]环加成/[3,3]重排反应, 并在空气

条件下一锅法与空气原位发生[4+2]环加成反应, 高非对映选择性地构建含五个立体中心的高度取代氮杂九元环内过氧化物 **79** (Scheme 29). 该反应具有条件温

图式 29 Yb(OTf)₃ 和可见光接力催化构建氮杂九元环内过氧化物Scheme 29 Yb(OTf)₃ and visible light relay catalyzed construction of aza-nine-membered endoperoxides

和、底物范围广、非对映选择性高等特点,通过机理研究表明,内过氧化物环的O—O键是由白色LED下空气中产生的单线态氧($^1\text{O}_2$)衍生的.此外,这种不对称接力催化剂也实现了提供手性内过氧化物良好的对映选择性.生物活性测试实验表明,所设计的噁唑啉耦合内过氧化物能显著抑制脂多糖(LPS)刺激的RAW264.7细胞产生一氧化氮(NO),具有良好的抗炎活性.

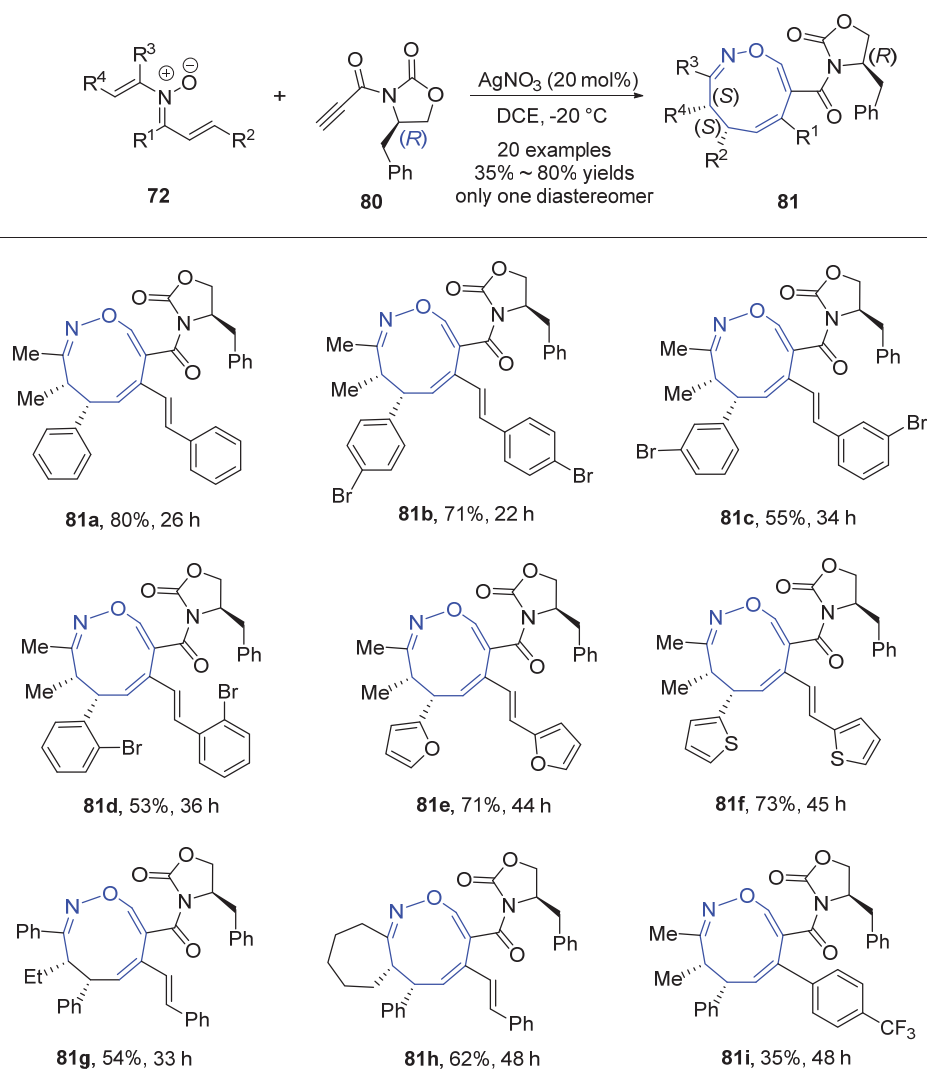
2021年,莫冬亮课题组^[49]报道了通过银(I)催化的*N*-烯基- α,β -不饱和硝酮 **72** 与手性 3-丙酰噁唑烷-2-酮 **80** 的[3+2]环加成/[3,3]重排反应,以中等至良好的产率制备了多种具有高非对映选择性的手性九元 *N*-杂环化合物 **81** (Scheme 30). 该反应使用手性噁唑啉辅基的策略,不仅控制了[3,3]重排形成九元环的立体化学,而且经N—O键断裂形成的吡咯稠环化合物也具有高非对映选

择性,并且可以通过去除手性辅基,以54%的产率获得90% *ee* 的吡咯羧酸酯.

2.3 其它环加成/重排构建九元氮杂环化合物

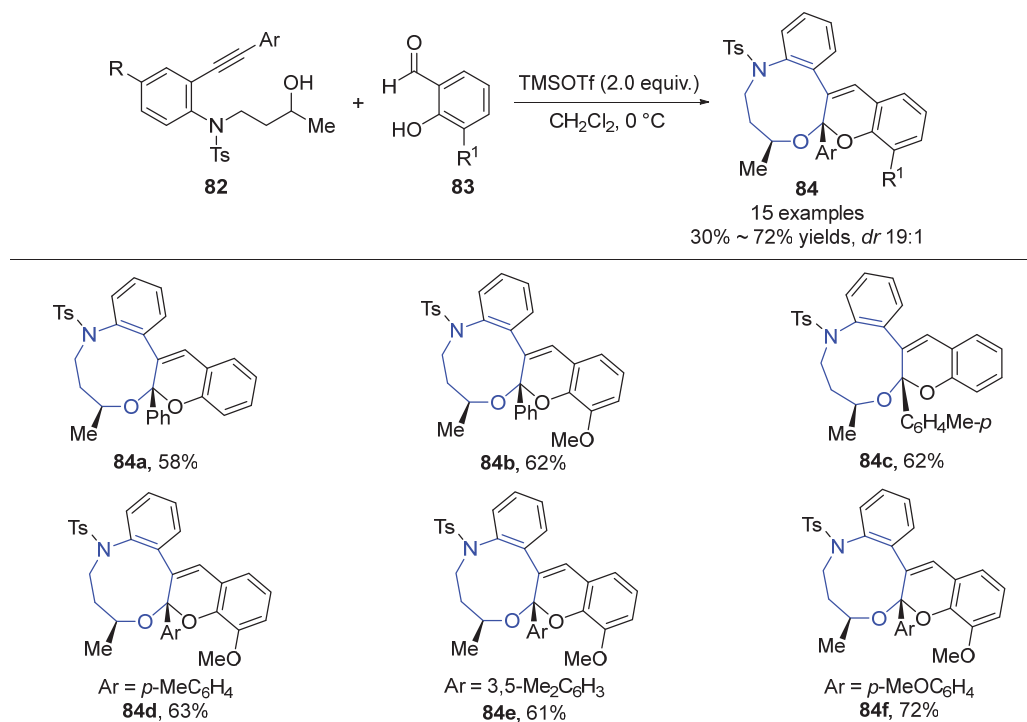
2019年,Fartade 课题组^[50]报道了路易斯酸促进炔醇 **82** 和邻羟基苯甲醛 **83** 进行氢烷氧基化和[4+2]环加成串联反应,高立体选择性地合成了中环稠合化合物 **84** (Scheme 31). 该方法可用于合成线性稠合的梯状聚醚类化合物,通过串联卡宾插入[2,3] σ 迁移,可以将含硫杂环稠合的烯炔化合物转化为复杂的桥联三环缩酮.

2019年,Sharma 课题组^[51]报道了在铑金属的催化下,邻氨基查尔酮 **85** 与乙烯基重氮化合物 **86** 通过卡宾进行N—H插入、醛醇缩合、协同氧化Cope反应构建九元氮杂环化合物 **87** (Scheme 32). 值得注意的是,该反应具有很高的化学选择性和区域选择性.



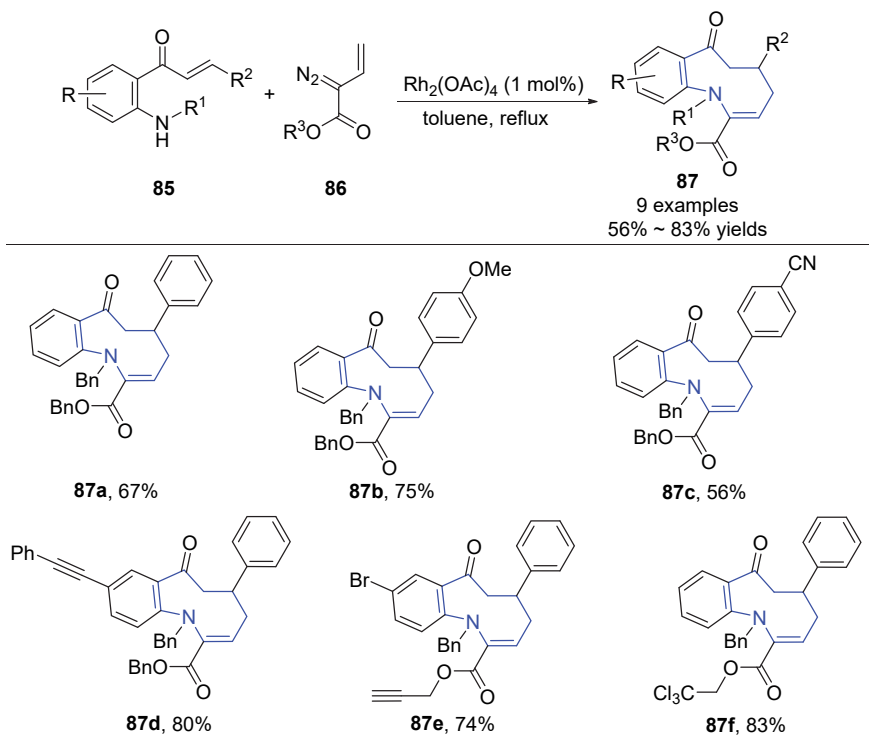
图式 30 AgNO₃ 催化环加成/重排构建手性九元氮杂环化合物

Scheme 30 AgNO₃ catalyzed cycloaddition/rearrangement to form chiral nine-membered *N*-heterocycles



图式 31 氢烷氧基化和[4+2]环加成反应构建九元氮杂环化合物

Scheme 31 Hydroalkoxylation and [4+2] cycloaddition to construct nine-membered *N*-heterocycles

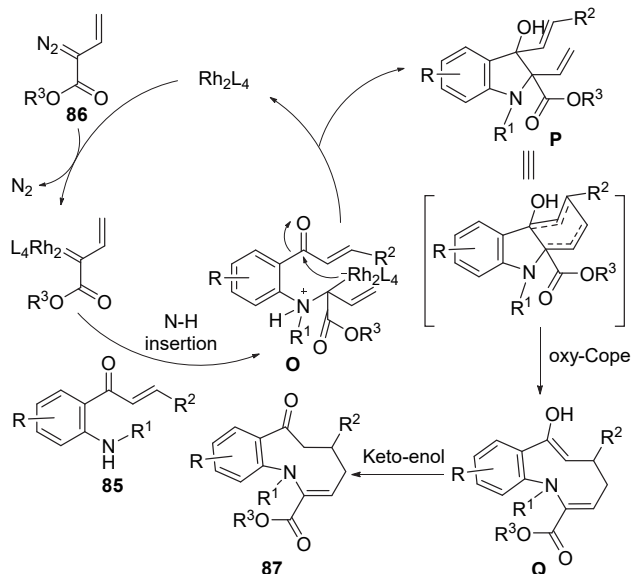


图式 32 卡宾插入和 Cope 重排构建九元氮杂环化合物

Scheme 32 Insertion of carbene and Cope rearrangement to synthesize nine-membered *N*-heterocycles

作者提出了可能机理(Scheme 33). 首先, 乙烯基重氮 **86** 与铑催化剂形成铑乙烯基中间体, 该中间体与化合物 **85** 经过化学选择性的 N—H 插入/环化以生成二氢

吡啶中间体. 该中间体在热驱动下发生协同氧化-Cope 重排生成烯醇, 然后, 烯醇重排为热力学上更稳定的酮 **87**.



图式 33 卡宾插入和 Cope 重排构建九元氮杂环化合物的反应机理

Scheme 33 Mechanism for the carbene insertion and Cope rearrangement to construct nine-membered *N*-heterocycles

2.4 其它串联策略构建氮杂九元环化合物

2015 年, Beller 课题组^[52]报道了在铑(II)催化条件下,

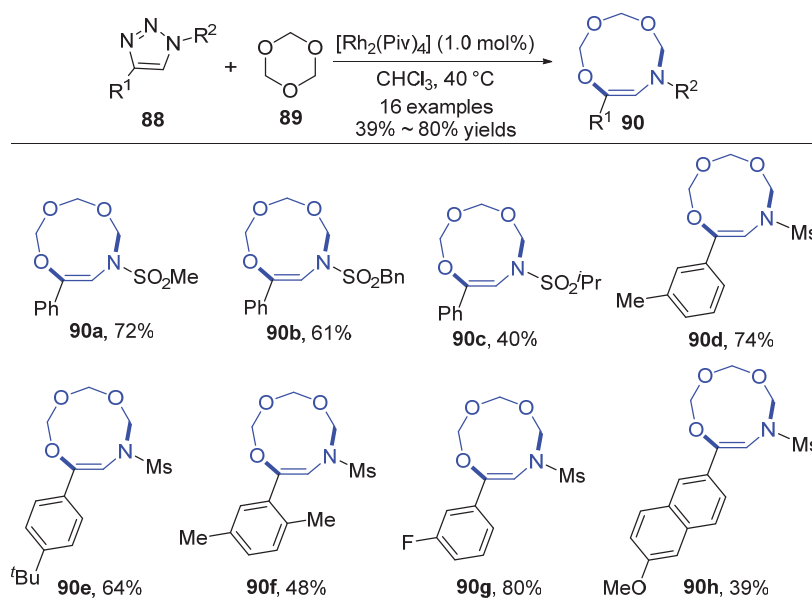
烷基磺酰基 1,2,3-三唑 **88** 与 1,3,5-三噁烷 **89** 脱氮偶联生成三噁唑酮九元环化合物 **90** (Scheme 34). 其中关键步骤是 1,3,5-三噁烷作为氧亲核试剂与氮杂乙烯基卡宾中间体反应形成内酯. 该反应操作简单, 底物兼容性好, 以中等至良好的收率得到目标产物.

2016 年, Shioji 课题组^[53]发展了碱介导的芳炔前体 **91**, 叔胺 **92** 和芳醛 **93** 的三组分串联反应, 进行分子内亲核芳香取代反应, 以良好的产率成功地构建了九元氮杂环化合物 **94** (Eq. 10).

2016 年, Paixão 小组^[54]报道了通过手性半缩醛 **95**、氨基酸 **96** 和异腈化合物 **97** 发生 Ugi 多组分反应构建具有三个立体中心的九元氮杂环化合物 **99** (Scheme 35). 其中手性环半缩醛是通过将硝基乙醇不对称地共轭加成到 α,β -不饱和醛合成. 该方法为羰基的有机催化官能化与其随后的多组分衍生化相结合提供了研究潜力.

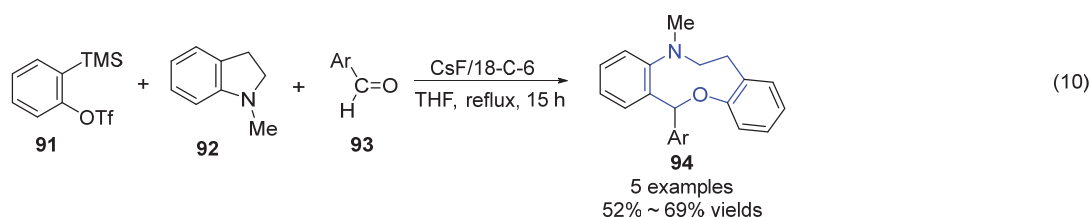
2017 年, 徐显秀课题组^[55]报道了在 Rh(III)作为催化剂条件下, 苯甲酰胺 **100** 和丙烯酰胺 **101** 与醌单缩醛 **102** 的 C—H 活化环化反应, 高效的一锅法合成桥连的九元氮杂环化合物 **103/104** (Scheme 36). 该反应具有高的原子经济性, 底物范围广, 官能团兼容性良好等优点.

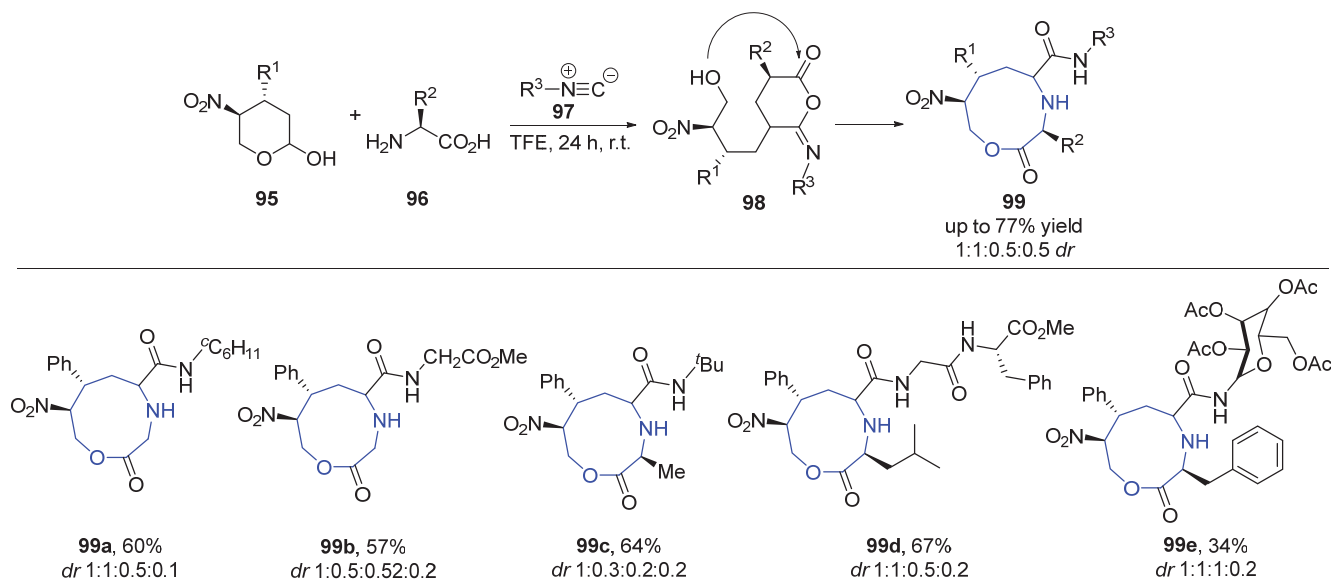
2019 年, 颜朝国课题组^[56]报道了 *L*-脯氨酸 **105**、酞



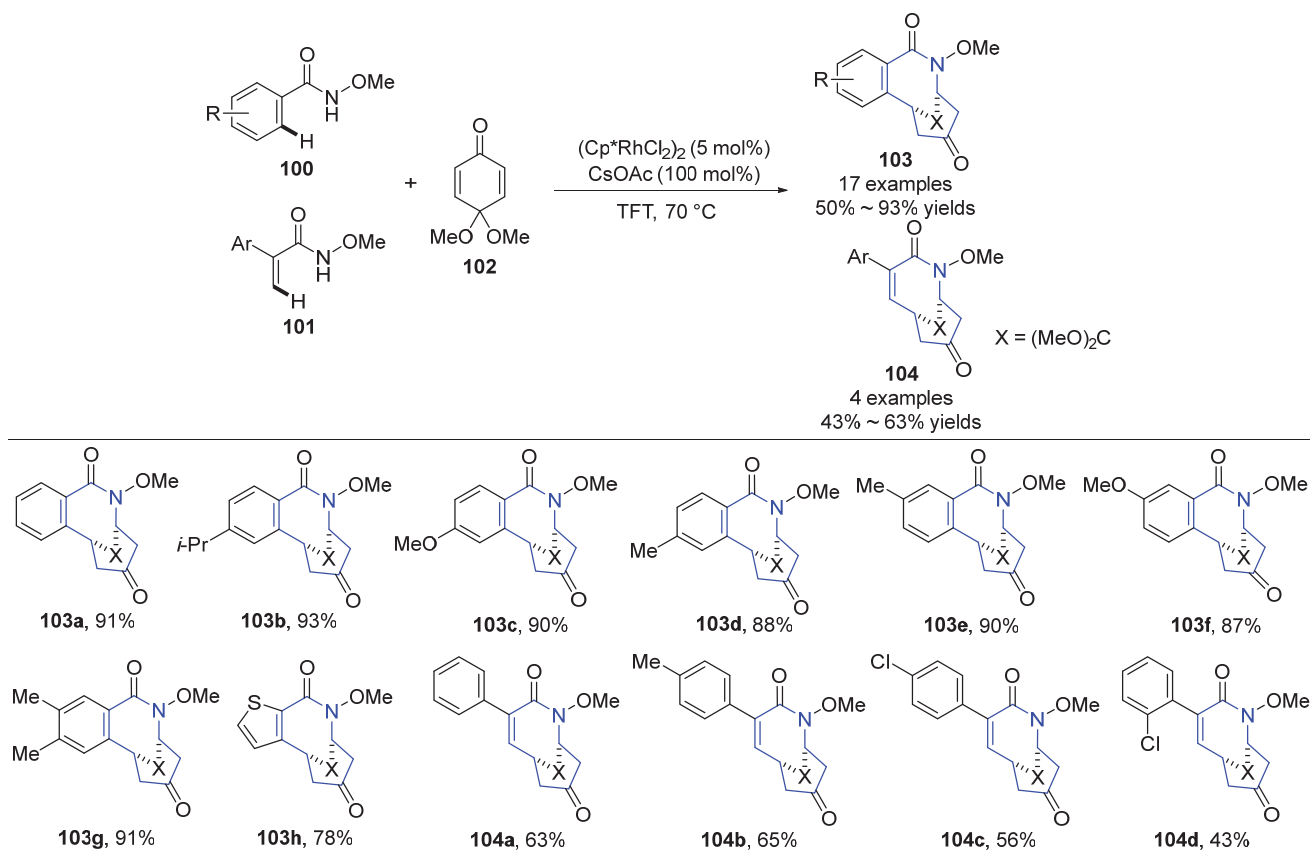
图式 34 偶联串联反应构建氮杂九元环化合物

Scheme 34 Coupling cascade reaction to construct nine-membered *N*-heterocycles





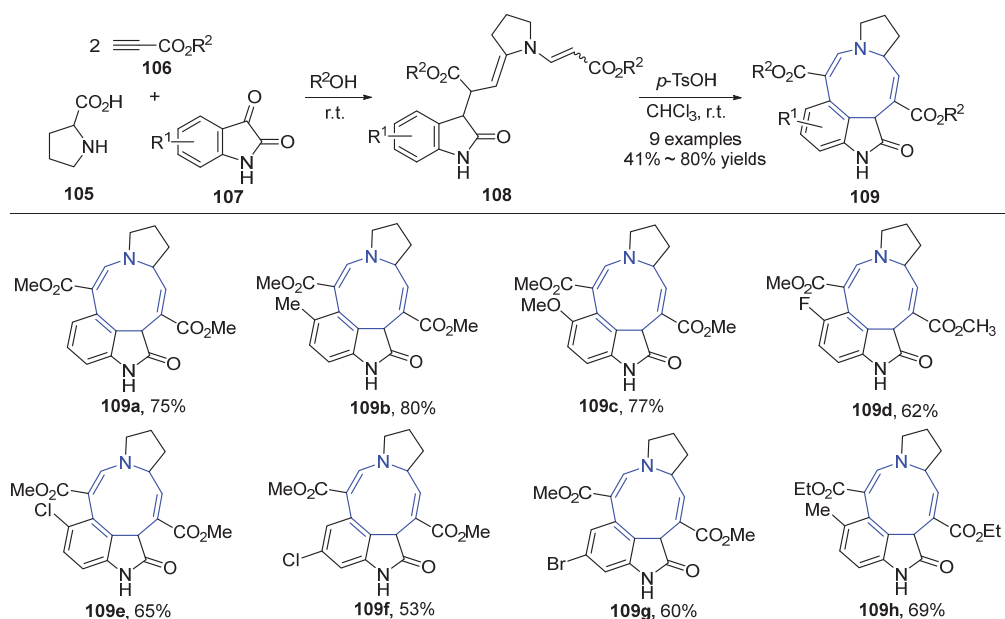
图式 35 Ugi 多组分反应构建九元氮杂环化合物
Scheme 35 Ugi multicomponent reaction to construct nine-membered *N*-heterocycles



图式 36 C—H 活化构建九元氮杂环化合物
Scheme 36 C—H activation for the construction of nine-membered *N*-heterocycles

红 **107** 和过量丙酸烷基酯 **106** 在甲醇中发生多组分反应构建吡咯酮吡咯烯酸酯 **108** 的方法, 然后在对甲苯磺酸下发生环化反应生成九元吡咯并吡咯衍生物 **109**

(Scheme 37). 反应经历了[3+2]环加成、扩环以及分子内亲电环化串联反应, 形成九元环化合物. 值得一提的是, 靛红的 N 取代基在不同的反应模式中起关键作用.



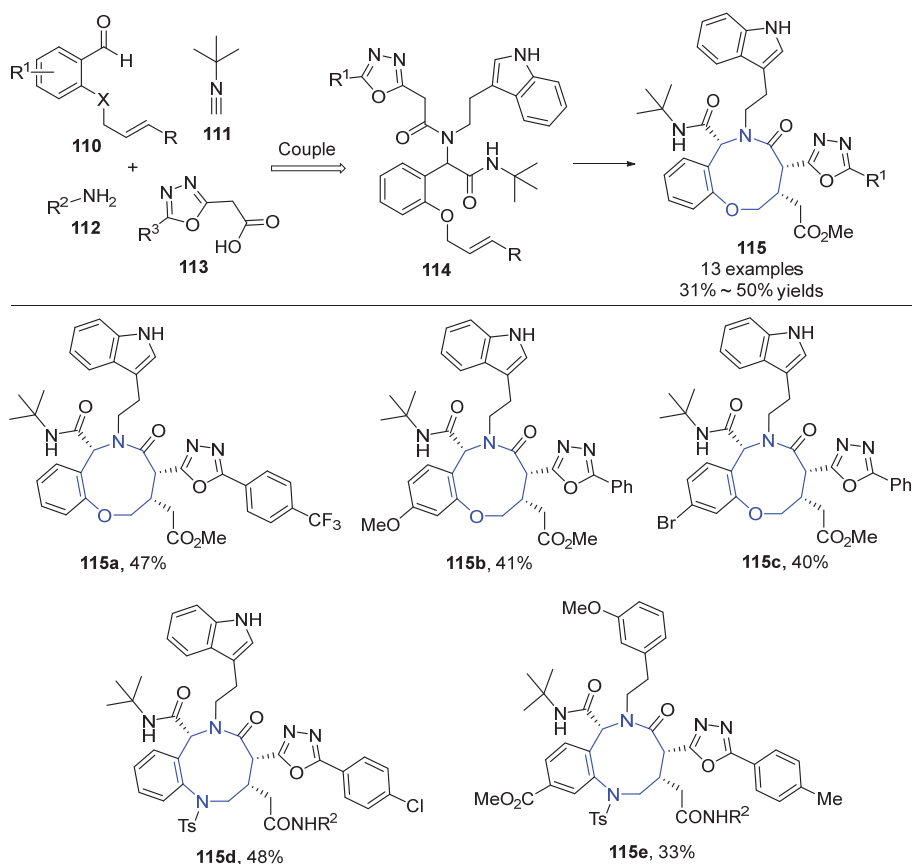
图式 37 多组分构建九元氮杂环化合物

Scheme 37 Multi-component construction of nine-membered *N*-heterocycles

该反应具有新颖性、分子多样性、操作简便性和产率良好等优点。

2020 年, Al-Tel 小组^[57]报道了 $Sc(OTf)_3$ 催化下由醛

110、异腈 111、胺 112、酸 113 等四组分一锅法级联反应, 构建了多种九元环杂环化合物 115 (Scheme 38). 该方法具有底物范围大、非对映选择性高和分离产率高等



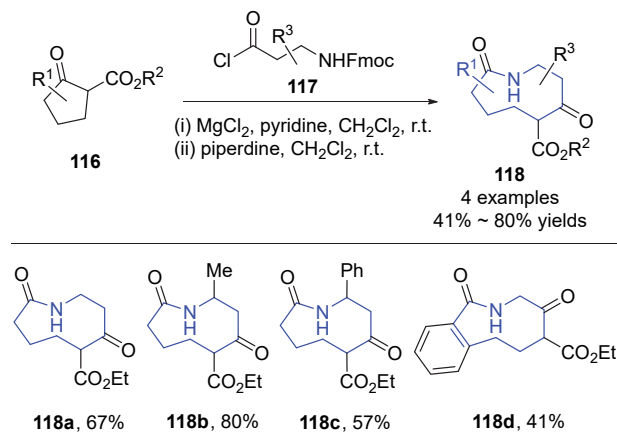
图式 38 多组分串联反应构建九元二氮杂环化合物

Scheme 38 Multi-component cascade construction of nine-membered diazoheterocycles

特点. 这种新的级联反应包括两个氮甲基叶立德的形成、[3+2]环加成、1,3-重排、Michael 加成和 Pictet-Spengler 反应等. 该化合物骨架表现出对治疗癌症和代谢紊乱有一定的效果.

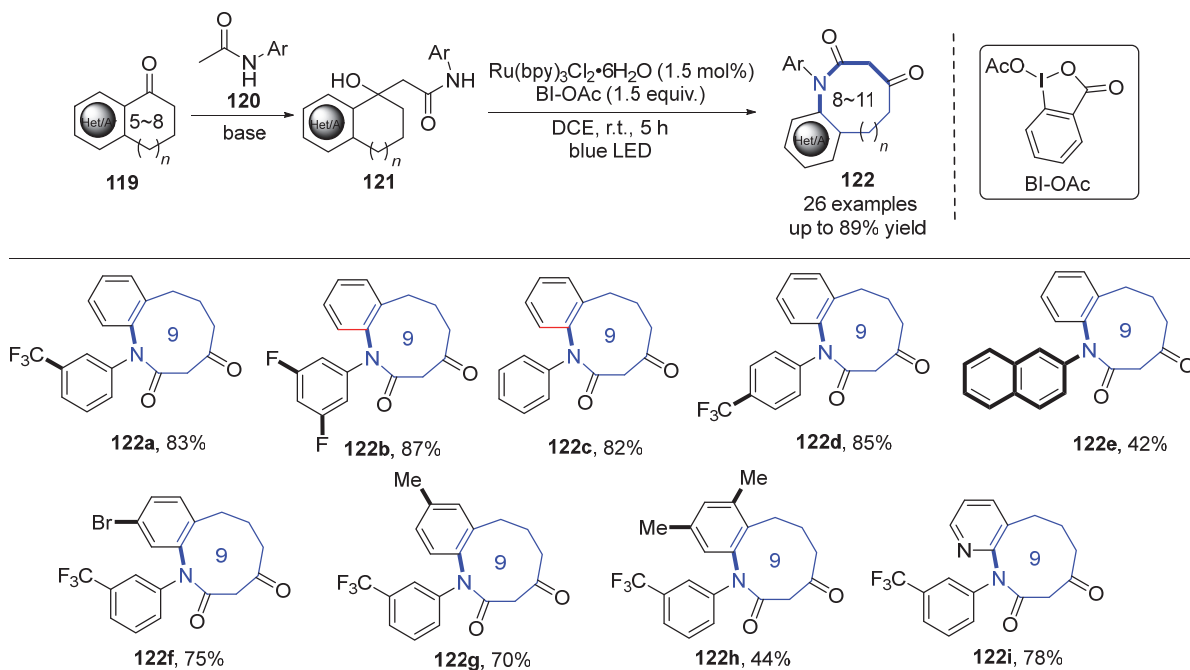
2.5 分子间环化反应构建九元氮杂环化合物

2017 年, Unsworth 课题组^[58]报道了五元环酮 **116** 与酰氯 **117** 在 MgCl_2 /吡啶条件下发生 C-酰化反应, 然后发生芴基甲氧羰基(Fmoc)裂解构建中型(8~12 元)内酰胺 **118** (Scheme 39). 该方法条件简单、底物范围广, 将为中环的内酰胺化合物及其衍生物的合成提供一条简便方法.



图式 39 酰化/裂解构建氮杂九元环化合物

Scheme 39 Acylation/cleavage to construct nine-membered *N*-heterocycles



图式 40 光催化自由基迁移构建九元氮杂环化合物

Scheme 40 Photocatalytic radical shift to construct nine-membered *N*-heterocycles

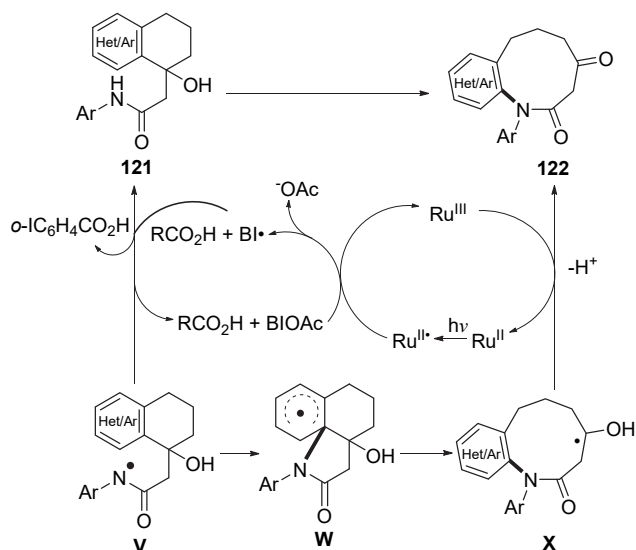
2018 年, 刘心元课题组^[59]报道了在光催化下, 从易于获得的 5~8 元环酮 **119** 得到环醇 **121**, 再发生远程自由基(杂)芳基迁移, 构建挑战性的九元(杂)芳基稠合内酰胺化合物 **122** (Scheme 40). 该方法反应条件温和, 底物范围广, 官能团耐受性良好, 可用于各种 8~11 元中环内酰胺的合成以及进一步的转化.

作者提出了可能的反应机理(Scheme 41). 该反应通过 BI-OAc 将光激发的 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 氧化为 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$, 生成的 BI·自由基开始反应. 底物 **121** 与 BI·反应得到自由基中间体 **V**. 自由基 **V** 随后与芳环进行加成, 在中间体 **W** 中形成新的 C—N 键, 随后发生选择性的 C—C 键断裂得到酮自由基 **X**. $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ 对 **X** 的单电子氧化得到内九元环内酰胺 **122**, 并再生光敏剂 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$.

2021 年, 李家柱课题组^[60]报道了一种 2-酰基苯甲酸 **123** 与伯胺 **124/125** 的无金属参与的级联环化反应, 一锅法合成多种异吲哚异喹啉和苯并异喹啉衍生物 **126**. 该反应避免使用金属催化剂, 反应效率高, 底物范围广. 所得产物可以在 $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ 还原下转化为叔胺 **127**, 然后进行霍夫曼消除, 以优秀的收率成功地构建九元氮杂环化合物 **128** (Scheme 42).

3 九元氮杂环化合物在天然产物合成中的应用

九元氮杂环结构的化合物广泛存在于天然产物和生物活性药物分子中. 九元氮杂环骨架的合成往往也是



图式 41 光催化自由基迁移构建氮杂九元环化合物机理

Scheme 41 Reaction mechanism of photocatalytic radical shift to construct nine-membered *N*-heterocycles

这类天然产物全合成中的难点之一，而多取代的九元氮杂骨架化合物的合成对这类天然产物的结构修饰及相关药理活性的研究具有重要的意义。

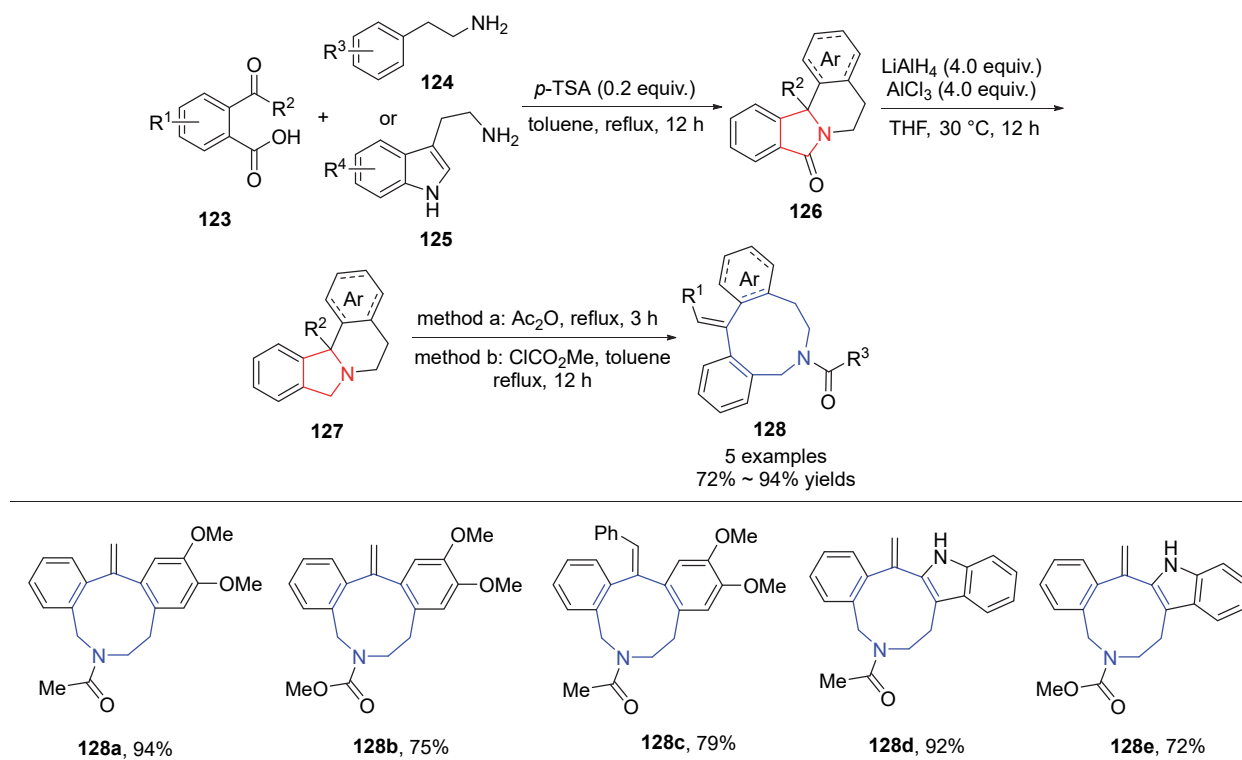
2014 年, Garg 小组^[61]对吲哚内酰胺生物碱进行全合成时, 在非常关键的第 12 步, 利用过渡金属 Zr 催化下吲哚 129 分子内共轭加成环化来构建构象柔性的九元

环 130 (Scheme 43). 以化合物 130 开始进行后续转化, 可以分别实现(–)-indolactam V, (–)-pendolmycin, (–)-lyngbyatoxin A, (–)-teleocidin A-2 的全合成. 该方法不仅可以实现四种吲哚内酰胺生物碱的对映体合成, 而且还可为其他复杂的生物碱全合成提供研究意义。

2015 年, Sarpong 小组^[62]在进行石松生物碱 serratine 全合成时, 采用具有独特 Heathcock 型“6-5-9”三环结构合成九元氮杂环中间体 132 (Scheme 44), 再经过 5 步反应实现对天然产物 serratine 的全合成. 该路线的特点是分子间 Diels-Alder 环加成反应可快速形成 6-5 式结构, 然后经过一系列反应, 氢化钾促进氨基甲酸酯亲核进攻碘化物关环, 形成 Heathcock 型“6-5-9”三环结构的九元氮杂环化合物。

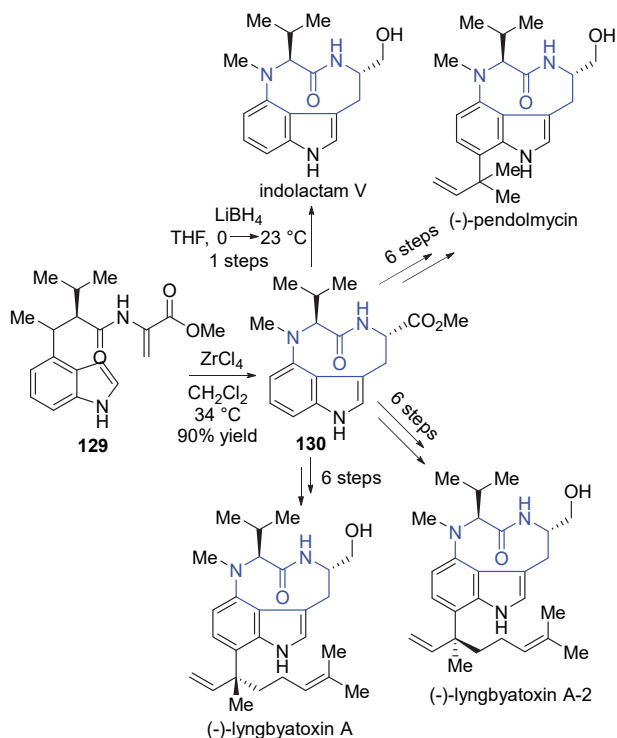
2016 年, Billingsley 小组^[63]以 4-溴吲哚 133 为原料, 通过 5 步反应得到吲哚内酰胺化合物 134, 在过渡金属 Zr 催化下吲哚内酰胺 134 发生分子内共轭加成环化构建吲哚内酰胺九元环 135. 经过两步反应以较好的产率合成天然产物(–)-indolactam V (Scheme 45).

Voituriez 课题组^[64]在 2017 年对生物碱(–)-Rhaznilam 进行全合成时, 以丙二烯官能化的吡咯 136 为原料, 经过七步反应得到所需的羧酸 137, 然后分子内胺解完成最终的内酰胺化, 成功实现了生物碱(–)-Rhaznilam 138 的全合成(Scheme 46).



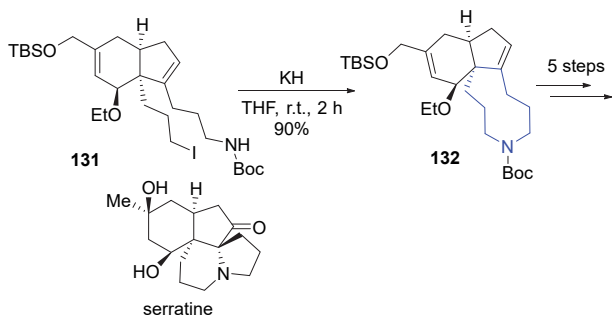
图式 42 无金属级联环化反应构建九元氮杂环化合物

Scheme 42 Metal-free cascade cyclization for the construction of nine-membered *N*-heterocycles



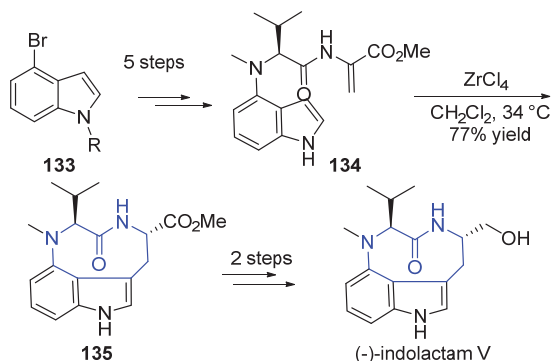
图式 43 分子内环化在吲哚内酰胺生物碱全合成中的应用

Scheme 43 Application of intramolecular cyclization in the total synthesis of indole lactam alkaloids



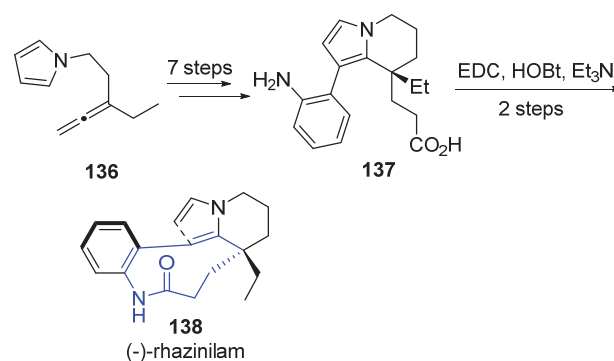
图式 44 分子内胺化反应在生物碱 serratine 全合成中的应用

Scheme 44 Application of intermolecular amination reaction in the total synthesis of serratine alkaloid



图式 45 分子内 Michael 加成反应在生物碱(-)-indolactam V 合成中的应用

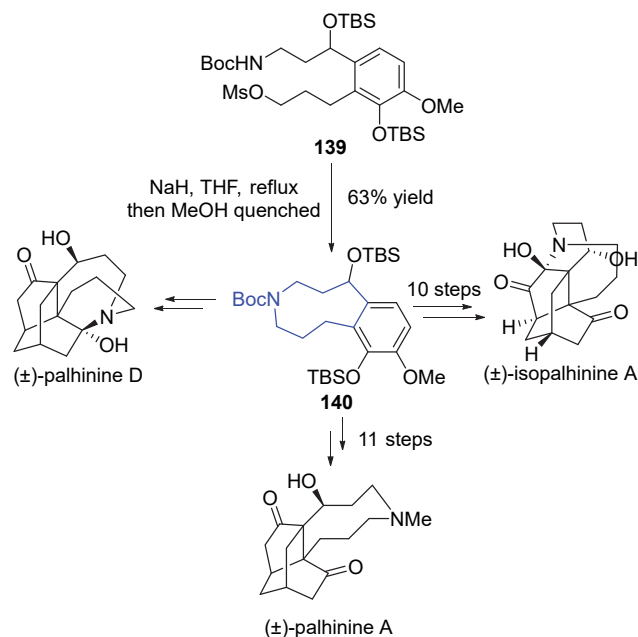
Scheme 45 Application of intramolecular Michael addition reaction in the total synthesis of natural product (-)-indolactam V



图式 46 分子内缩合在生物碱(-)-Rhazinilam 全合成中的应用

Scheme 46 Application of intramolecular condensation in total synthesis of alkaloid (-)-rhazinilam

2018 年, Hsieh 课题组^[65]报道了对生物碱(±)-Iso-palhinine A, (±)-Palhinine A, (±)-Palhinine D 的全合成. 其中非常关键的一步就是通过化合物 **139** 进行分子内 S_N2 环化反应构建九元的氮杂环化合物 **140** (Scheme 47), 以化合物 **140** 开始进行后续转化, 可以分别实现 (±)-Isopalhinine A, (±)-Palhinine A, (±)-Palhinine D 的全合成.

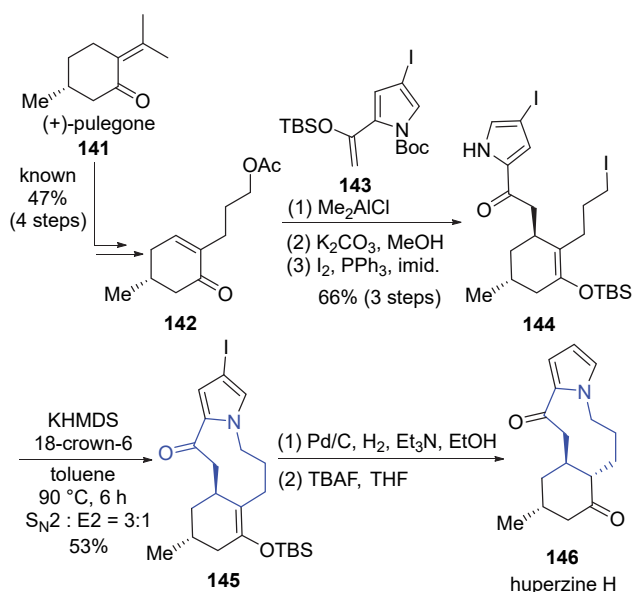


图式 47 分子内环化在生物碱(±)-Isopalhinine A, (±)-Palhinine A, (±)-Palhinine D 全合成中的应用

Scheme 47 Application of intramolecular cyclization in the total synthesis of (±)-Isopalhinine A, (±)-Palhinine A, and (±)-Palhinine D

2022 年, Ishikawa 课题组^[66]首次实现了 huperzine H 的不对称全合成, 从市售的(+)-pulegone **141** 经过 7 步反应, 以 12%总产率获得具有光学活性的 huperzine H **146** (Scheme 48). 这种合成的关键步骤是带有硅烯醇醚

吡咯的高度非对映选择性的 Mukaiyama-Michael 加成和分子内 S_N2 环化反应, 以及碘化吡咯作为构建九元环的有效亲核试剂。



图式 48 分子内亲核取代环化在生物碱 huperzine H 全合成中的应用

Scheme 48 Application of intramolecular nucleophilic cyclization in the total synthesis of huperzine H

4 结论与展望

从以上氮杂九元环化化合物的合成进展来看, 自 20 世纪 80 年代至今, 经过化学家几十年的探索与研究, 已经取得很多的进展, 对于氮杂九元环化化合物的合成策略, 不管是分子内环化、扩环反应、重排反应、烯烃复分解等, 还是分子间环加成、环加成/重排、偶联反应、多组分串联、分子间环化等, 以及在光催化、电催化等策略都成功地得到了应用。氮杂九元环骨架是生物碱常见的核心结构, 氮杂九元环骨架的合成对中环的天然产物全合成以及这类生物碱的进一步开发和应用都有着重要的意义。

氮杂九元环化化合物的合成策略取得了很大的进展, 也是一个充满了挑战的前沿研究领域, 但是仍然有许多问题值得深入研究。如(1)解决九元环骨架的多样性合成问题, 应避免使用多步反应合成复杂的原料, 尽量从简单易得的原料通过高效地组装实现多样性合成, 提高原子经济性。(2)九元环骨架的不对称合成问题, 特别是多取代的九元环骨架的不对称合成构建仍然是一个非常具有挑战性的任务。传统的九元环骨架的手性合成方法, 如通过环化、扩环和重排等, 都需要利用手性底物诱导来实现九元环产物的手性控制, 这限制了手性九元环骨架合成的多样性。目前, 只有少数几例的九元环化

化合物的不对称合成方法的报道, 主要是通过金属催化剂不对称催化实现的。(3)新发展的方法能应用于合成天然产物或药物分子的例子还较少, 主要原因在于目前发展的方法所得到的九元环化化合物的官能团兼容性比较受限, 很难通过后期衍生化来合成天然产物或药物分子。未来该研究领域将主要围绕四个方面开展工作: (1)继续发展新的合成策略和方法, 实现九元氮杂环的高效合成。(2)发展新型手性催化剂, 实现九元氮杂环化化合物的不对称合成。(3)采用现代合成技术, 如光催化、电催化以及光电结合等, 实现九元氮杂环的绿色合成。(4)以天然产物或药物分子为目标导向, 进一步发展绿色、官能团兼容性好的合成方法, 从而能实现天然产物和药物分子的全合成。我们相信, 经过科研人员的不断努力, 九元环化化合物的合成策略将一定会迎来新的发展。

References

- [1] Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- [2] (a) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603.
(b) Maier, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073.
(c) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
(d) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243.
(e) Hussain, A.; Yousuf, S. K.; Mukherjee, D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 43241.
(f) Li, L.; Li, Z.-L.; Wang, F.-L.; Guo, Z.; Cheng, Y.-F.; Wang, N.; Dong, X.-W.; Fang, C.; Liu, J.; Hou, C.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 13852.
(g) Li, L.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Wang, N.; Liu, X.-Y. *Sci. Adv.* **2017**, *3*, e1701487.
- [3] (a) Feng, T.; Cai, X.-H.; Li, Y.; Wang, Y.-Y.; Liu, Y.-P.; Xie, M.-J.; Luo, X.-D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4834.
(b) Benididir, M. A.; Martin, M.-T.; Dau, M.-E. T. H.; Grellier, P.; Rasoanaivo, P.; Guéritte, F.; Litaudon, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4162.
(c) Nge, C.-E.; Gan, C.-Y.; Low, Y.-Y.; Thomas, N. F.; Kam, T.-S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4774.
(d) Pan, G.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4801.
(e) Awakawa, T.; Abe, I. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4746.
- [4] Ryu, M.-J.; Baek, E.-K.; Kim, S.; Seong, C. N.; Yang, I.; Lim, K.-M.; Nam, S.-J. *Biomol. Ther. (Seoul)* **2021**, *29*, 98.
- [5] Bannasar, M.-L.; Solé, D.; Zulaica, E.; Alonso, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2042.
- [6] Lancefield, C. S.; Zhou, L.; Lébl, T.; Slawin, A. M. Z.; Westwood, N. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6166.
- [7] Pan, G.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4801.
- [8] Magné, V.; Lorton, C.; Marinetti, A.; Guinchard, X.; Voituriez, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4794.
- [9] (a) Zhao, F.-W.; Sun, Q.-Y.; Yang, F.-M.; Hu, G.-W.; Luo, J.-F.; Tang, G.-H.; Wang, Y.-H.; Long, C.-L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3922.
(b) Liang, Y.-Y.; Lu, S.-C.; Gong, Y.-L.; Xu, S. *Molecules* **2020**, *25*, 4211.
- [10] Tamiya, H.; Goto, K.; Matsuda, F. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 545.
(b) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, B. *Synlett* **2008**, 979.
- [11] (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
(b) Bauer, R. A.; Wenderski, T. A.; Tan, D. S. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 21.
- [12] (a) Vo, C.-V. T.; Luescher, M. U.; Bode, J. W. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 310.
(b) Jiang, Y.; Ding, L.; Zheng, C.; You, S.-L. *Science* **2021**, *371*, 380.

- (c) Zhang, Q.-L.; Xiong, Q.; Li, M.-M.; Xiong, W.; Shi, B.; Lan, Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14096.
- [13] Li, R.; Xu, X.; Ye, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3196 (in Chinese).
(李然, 徐学涛, 叶萌春, 有机化学, **2020**, *40*, 3196.)
- [14] Zhang, X.; Lin, L.; Li, J.; Duan, S.; Long, Y.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1878 (in Chinese).
(张馨元, 林礼, 李静, 段世好, 隆宇航, 李加洪, 有机化学, **2021**, *41*, 1878.)
- [15] Prasad, B.; Sreenivas, B. Y.; Sushma, A.; Yellanki, S.; Medistti, R.; Kulkarni, P.; Pal, M. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2864.
- [16] Li, Z.; Kumar, A.; Vachhani, D. D.; Sharma, S. K.; Parmar, V. S.; Eycken, E. V. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2084.
- [17] Kurouchi, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 876.
- [18] Yang, S.; An, X.-D.; Qiu, B.; Liu, R.-B.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9100.
- [19] Chakraborty, B.; Jana, U. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 10549.
- [20] Pacheco, J. C. O.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5182.
- [21] Shen, M.-H.; Xu, K.; Sun, C.-H.; Xu, H.-D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5598.
- [22] Zhou, B.; Li, L.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Guo, Y.-L.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4015.
- [23] Hall, J. E.; Matlock, J. V.; Ward, J. W.; Gray, K. V.; Clayden, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11153.
- [24] Huang, L.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5793.
- [25] Guney, T.; Wenderski, T. A.; Boudreau, M. W.; Tan, D. S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13150.
- [26] Xu, Z.; Huang, Z.; Li, Y.; Kuniyil, R.; Zhang, C.; Ackermann, L.; Ruan, Z. *Green. Chem.* **2020**, *22*, 1099.
- [27] Jia, S.; Tian, Y.; Li, X.; Wang, P.; Lan, Y.; Yan, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206501.
- [28] Teng, H.-L.; Yao, L.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4075.
- [29] Liu, H.; Wu, Y.; Zhao, Y.; Li, Z.; Zhang, L.; Yang, W.; Jiang, H.; Jing, C.; Yu, H.; Wang, B.; Xiao, Y.; Guo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2625.
- [30] Li, Q.-H.; Wei, L.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8685.
- [31] He, Z.-L.; Sheong, F. K.; Li, Q.H.; Lin, Z.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1365.
- [32] Wu, Y.; Liu, H.; Zhang, L.; Sun, Z.; Xiao, Y.; Huang, J.; Wang, M.; Guo, H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 73547.
- [33] Yang, L.-C.; Rong, Z.-Q.; Wang, Y.-N.; Tan, Z. Y.; Wang, M.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2927.
- [34] Rong, Z.-Q.; Yang, L.-C.; Liu, S.; Yu, Z.; Wang, Y.-N.; Tan, Z. Y.; Huang, R.-Z.; Lan, Y.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15304.
- [35] Wang, Y.-N.; Yang, L.-C.; Rong, Z.-Q.; Liu, T.-L.; Liu, R.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1596.
- [36] Das, P.; Gondo, S.; Nagender, P. Uno, H.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3276.
- [37] Uno, H.; Punna, N.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8187.
- [38] Uno, H.; Kawai, K.; Shiro, M.; Shibata, N. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 14117.
- [39] Yang, G.; Ke, Y.-M.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 12775.
- [40] Liu, Y.; He, Y.; Liu, Y.; Wei, K.; Guo, W. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 7004.
- [41] Lee, K. R.; Ahn, S.; Lee, S.-G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3735.
- [42] Li, K.; Yang, S.; Zheng, B.; Wang, W.; Wu, Y.; Li, J.; Guo, H. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6646.
- [43] Xie, X.; Yuan, D.; Ma, B.; Jin, J.; Wang, E.; Zhou, W.; Hu, Y.; Hu, L.; Wang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1168.
- [44] Zou, N.; Jiao, J.-W.; Feng, Y.; Chen, C.-H.; Liang, C.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3545.
- [45] Ma, X.-P.; Li, L.-G.; Zhao, H.-P.; Du, M.; Liang, C.; Mo, D.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4571.
- [46] Zou, N.; Jiao, J.-W.; Feng, Y.; Pan, C.-X.; Liang, C.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 481.
- [47] Ma, X.-P.; Nong, C.-M.; Zhao, J.; Lu, X.; Liang, C.; Mo, D.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 478.
- [48] Ma, X.-P.; Nong, C.-M.; Liang, Y.-F.; Xu, P.-P.; Guo, X.-Y.; Liang, C.; Pan, C.-X.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. *Green. Chem.* **2020**, *22*, 3827.
- [49] Qin, X.-T.; Zou, N.; Cheng, X.-L.; Liang, C.; Mo, D.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 500.
- [50] Gharpure, S. J.; Nanda, S. K.; Fartade, D. J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8806.
- [51] Chinthapally, K.; Massaro, N. P.; Ton, S.; Gardner, E. D.; Sharma, I. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151253.
- [52] Pospesch, J.; Ferraccioli, R.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2624.
- [53] Okuma, K.; Kinoshita, H.; Nagahora, N.; Shioji, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2264.
- [54] Torre, A. F.; Rivera, D. G.; Concepción, O.; Echemendia, R.; Correa, A. G.; Paixão, M. W. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 803.
- [55] Yang, W.; Dong, J.; Wang, J.; Xu, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 616.
- [56] Cao, J.; Yang, F.; Sun, J.; Huang, Y.; Yan, C.-G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 622.
- [57] Srinivasulu, V.; Schilf, P.; Ibrahim, S.; Shehadi, I. A.; Malik, O. G.; Sieburth, S.; Khanfar, M. A.; Hamad, M.; Abu-Yousef, I. A.; Majdalawieh, A. F.; Al-Tel, T.-H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10695.
- [58] (a) Baud, L. G.; Manning, M. A.; Arkless, H. L.; Stephens, T. C.; Unsworth, W. P. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 2225.
(b) Kitsiou, C.; Hindes, J. J.; Anson, P. I.; Jackson, P.; Wilson, T. C.; Daly, E. K.; Felstead, H. R.; Heanshaw, P.; Unsworth, W. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15794.
- [59] Wang, N.; Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Li, Z.; Guo, Y.-L.; Guo, Z.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 14225.
- [60] Li, W.; Wang, Y.; Qi, H.; Shi, R.; Li, J.; Chen, S.; Xu, X.-M.; Wang, W.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 8086.
- [61] Nathel, N. F. F.; Shah, T. K.; Bronner, S. M.; Garg, N. K. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2184.
- [62] Leger, P. R.; Murphy, R. A.; Pushkarskaya, E.; Sarpong, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4377.
- [63] Haynes-Smith, J.; Diaz, I.; Billingsley, K. L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2008.
- [64] Magné, V.; Lorton, C.; Marinetti, A.; Guinchard, X.; Voituriez, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4794.
- [65] Chen, C.-M.; Shiao, H.-Y.; Uang B.-J.; Hsieh, H.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15572.
- [66] Shiomi, S.; Wilailak, K.; Soutome, W.; Takayama, H.; Kitajima, M.; Ishikawa, H. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 3730.

(Cheng, F.)