

有机叠氮化合物参与的反应: C—N₃ 基团保留的研究进展

魏芳* 余鑫 肖强*

(江西科技师范大学有机功能分子研究所 南昌 330013)

摘要 有机叠氮化合物在天然产物全合成、药物化学以及材料化学等领域有广泛的应用。叠氮基团在反应过程中倾向于脱除氮气, 转化为多种多样的含氮杂环以及氨基类化合物, 但在许多天然产物全合成的关键步骤中, 都需要保留叠氮基团。总结了近二十年有机叠氮化合物参与的反应中 C—N₃ 键保留的反应类型, 主要包括环加成反应、与不饱和键的加成、Winstein 重排和 1,2-叠氮迁移等。

关键词 有机叠氮化合物; C—N₃ 键; 环加成; 重排

Advances in C—N₃ Retention Reactions Involving Organic Azides

Wei, Fang* Yu, Xin Xiao, Qiang*

(Jiangxi Key Laboratory of Organic Chemistry, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013)

Abstract Organic azides are widely used in the total synthesis of natural products, medicinal chemistry and material chemistry. Azides tend to release molecular nitrogen to construct nitrogen-containing heterocycles or amino compounds. However, the retention of azide is necessary in the critical synthesis steps of some natural products. The types of C—N₃ retention in organic reactions are summarized, including cycloaddition, addition with unsaturated bond, Winstein rearrangement and 1,2-migration.

Keywords organic azide; C—N₃ bond; cycloaddition; rearrangement

有机叠氮化合物在 1864 年由德国化学家 Grieb 首次合成出来^[1], 它是一类具有 N=N⁺=N⁻ 结构的多功能化合物, 广泛分布于生物活性分子中^[2], 且在生物正交性实验中发挥了重要作用^[3]。有机叠氮化合物^[4]具有独特的物理化学性质和较高的反应活性, 可以进行多种多样的转化, 是非常有价值的有机合成中间体, 且合成过程简单, 易获得。叠氮化合物参与的反应主要包括: (1) Click 反应, 叠氮的偶极特性使其可以与炔进行 1,3-偶极环加成反应, 生成 1,2,3-三氮唑^[5](Scheme 1, a), 此类反应被广泛应用于药物合成、生物化学以及材料化学等领域^[6]; (2) Schmidt 重排, 叠氮化合物与醛基或羰基^[7a-7g]反应得到酰胺类化合物(Scheme 1, b), 也可以与碳正离子^[7h-7j]反应, 再经氮气脱除过程得到含氮杂环; (3) Curtius 重排, 酰基叠氮在加热条件下经过脱氮气/重排生成异氰酸酯, 随后与水反应可得到伯胺, 与胺反应可得到脲, 与醇反应可得到氨基甲酸酯^[8](Scheme 1, c); (4)

Staudinger 还原, 叠氮与膦反应脱除氮气后得到氮杂磷叶立德, 再与水反应得到胺^[9a](Scheme 1, d)。此外, 通过硼氢化钠或氢化铝锂也可以将叠氮还原为胺。近年来, 金属催化的加氢还原也成为了叠氮还原的重要方法^[9b]; (5) Staudinger 连接, 氮杂磷叶立德与酯反应生成酰胺^[10](Scheme 1, e); (6) aza-Wittig 反应, 与 Staudinger 反应类似, 叠氮与膦反应生成氮杂磷叶立德, 进一步与羰基化合物反应得到亚胺^[11](Scheme 1, f)。叠氮化合物在过渡金属或路易斯酸的催化下, 经过脱氮气环化反应, 还可以得到吡啶、吡啶、异喹啉及咪唑等氮杂环化合物^[12]。需要特别指出的是, 叠氮化合物具有一定的毒性和爆炸性, 因此在存放以及实验过程中必须规范操作。

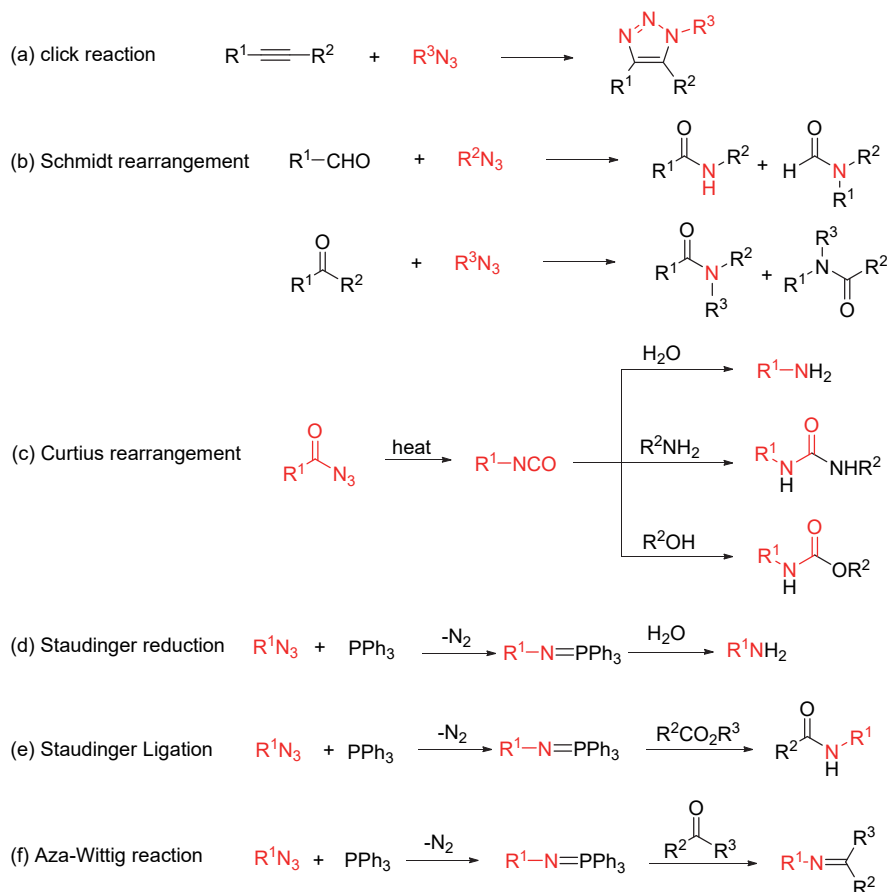
在上述提到的反应过程中, 有机叠氮化合物大多都是转化为了三氮唑、胺、酰胺以及其他含氮杂环的产物。但在有机叠氮化合物参与的众多反应中, 还有一类特殊

* Corresponding authors. E-mail: xiaoqiang@tsinghua.org.cn; weifang511@126.com

Received September 17, 2022; revised October 22, 2022; published online November 21, 2022.

Project supported by the Education Department of Jiangxi Province (No. GJJ190617) and the PhD Start-Up Funds of Jiangxi Science & Technology Normal University (No. 2019BSQD007).

江西省教育厅基金(No. GJJ190617)和江西科技师范大学博士启动基金(No. 2019BSQD007)资助项目。



图式 1 叠氮化合物的转化
Scheme 1 Transformation of azides

的过程,即叠氮基团完全保留,得到新的有机叠氮化合物,新生成的叠氮化合物还可以继续转化为更有应用价值的产物.这类 C-N₃ 保留的反应在药物以及天然产物的全合成中有重要用途.本文主要是对有机叠氮化合物参与的 C-N₃ 基团保留的反应进行归纳总结,并对此类反应的发展和应用进行展望.

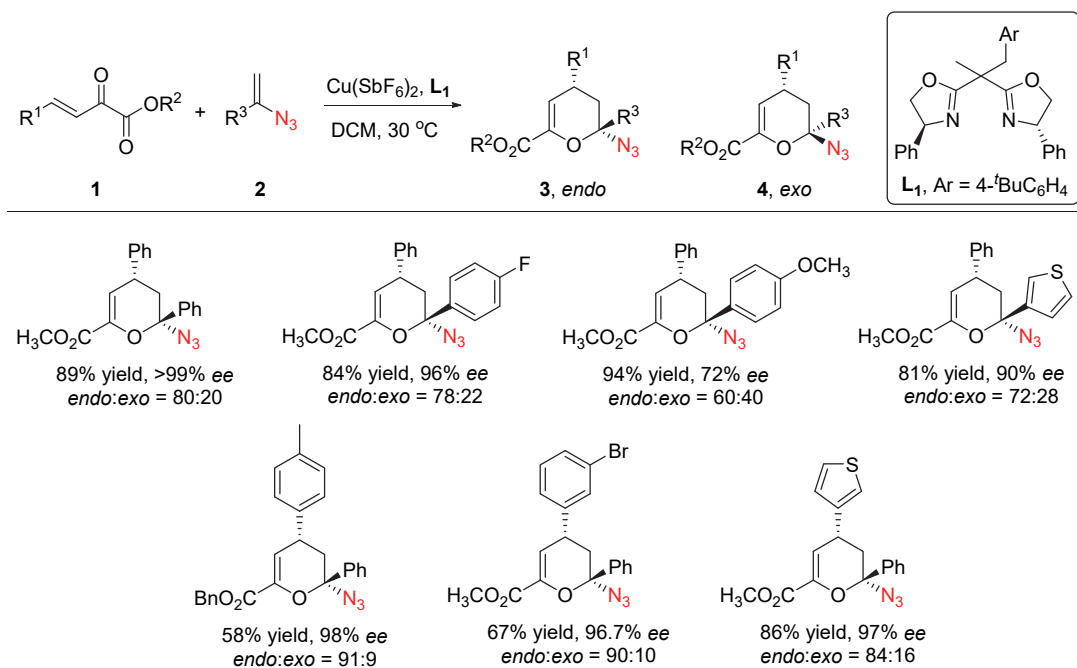
1 环加成反应

1.1 [4+2]环加成反应

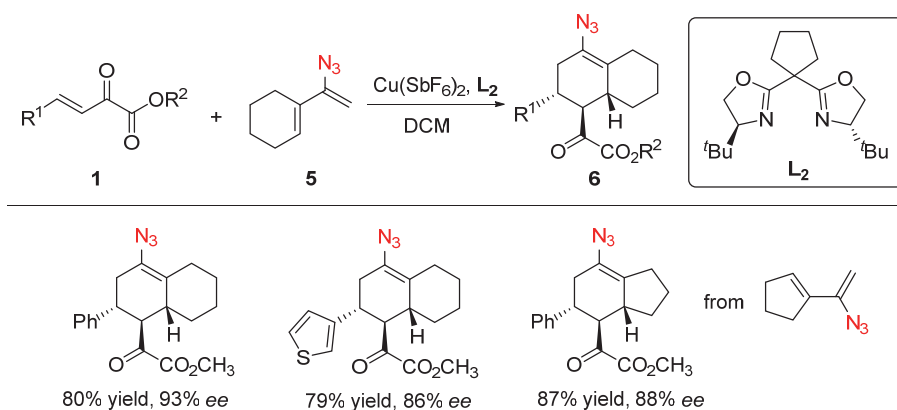
[4+2]环加成反应是构建六元环化合物最有效的途径之一,且在路易斯酸的催化下,反应条件一般比较温和.因此,当含有叠氮基团的不饱和化合物作为亲二烯体或二烯体参与[4+2]环加成反应时,C-N₃基团有希望被保留下来.2019年,徐政虎课题组^[13]报道了Cu(II)催化的缺电子不饱和酮酸酯与富电子烯基叠氮的不对称[4+2]环加成反应,得到了含有叠氮的手性二氢吡喃衍生物(Scheme 2).作者认为,手性路易斯酸与 α,β -不饱和酮酸酯的羰基螯合可以使其反应活性升高,与烯基叠氮可以发生反电子需求的hetero-Diels-Alder(HDA)反应.该反应以Cu(SbF₆)₂为催化剂,在修饰的手性双噁唑

啉配体 **L**₁ 的存在下,能够以良好的产率和对映选择性获得相应产物.烯基叠氮的苯环上可以兼容给电子和吸电子取代基,但当苯环对位为甲氧基时,反应的对映选择性降低.噁吩乙烯基叠氮和萘乙烯基叠氮也可以顺利地进行环化反应,烷基叠氮并不适用于该体系.不饱和酮酸酯也可以兼容噁吩和萘以及有给电子和吸电子取代基的苯环.共轭二烯基叠氮与 α,β -不饱和酮酸酯同样可以发生反应(Scheme 3),但产物是保留了叠氮基团的十氢萘衍生物 **6**.与上述过程不同,此反应是以不饱和酮酸酯作为亲二烯体,共轭二烯基叠氮为二烯体进行的Diels-Alder反应.该反应条件温和,底物适用范围较广,且反应选择性好,反应中没有检测到HDA反应的产物.

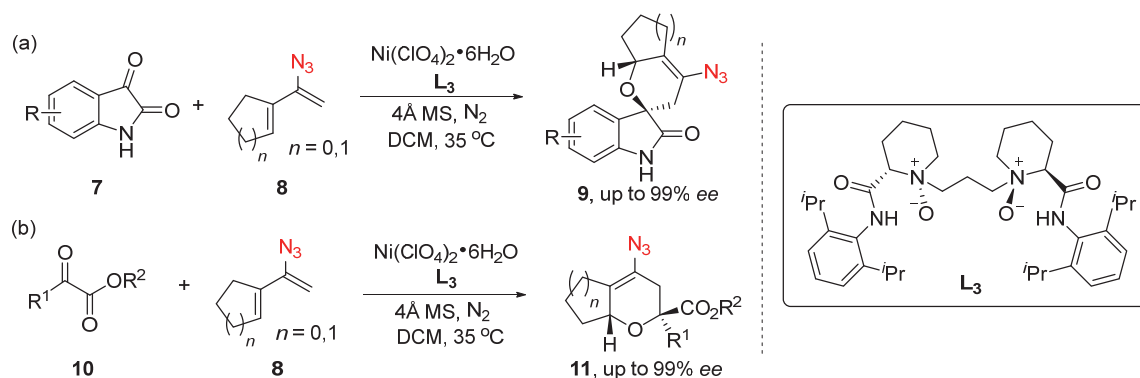
随后,徐政虎课题组在2021年又报道了富电子的共轭二烯基叠氮与含有活泼羰基的靛红的HDA反应(Scheme 4),以Ni(ClO₄)₂·6H₂O和**L**₃为催化体系,合成了手性螺环氧化吡啶衍生物^[14].靛红的苯环上带有强吸电子和给电子取代基时,均可以优秀的产率($\geq 92\%$)和对映选择性($\geq 95\%$ ee)得到相应产物.值得一提的是,芳基酮酸酯和乙醛酸酯在该体系中也表现出了非常好的反应活性.此外,将标准条件下的Ni(ClO₄)₂·6H₂O替



图式 2 α,β -不饱和酮酸酯与烯基叠氮的 hetero-Diels-Alder 反应
Scheme 2 Hetero-Diels-Alder reaction of α,β -unsaturated ketone ester and vinyl azides



图式 3 α,β -不饱和酮酸酯与二烯基叠氮的 Diels-Alder 反应
Scheme 3 Diels-Alder reaction of α,β -unsaturated ketone ester and diene azides



图式 4 靛红与共轭二烯基叠氮的环加成反应及芳基酮酸酯与共轭二烯基叠氮的环加成反应
Scheme 4 Cycloaddition of isatin and diene azides and cycloaddition of ketone esters and diene azides

换为 $Y(OTf)_3$ 后, 对硝基苯甲醛也可以与环己烯基乙烯基叠氮进行 HDA 反应. 环戊烯基乙烯基叠氮在标准条件下与乙醛酸酯发生[4+2]环加成反应, 也能以 78% 的产率和 >99% *ee* 的对映选择性得到目标产物, 但环戊烯基乙烯基叠氮与靛红反应时, 对映选择性则下降至 81% *ee*. 除了环状共轭二烯之外, 非环状共轭二烯也可以在该体系的标准条件下反应.

2019 年, 徐华栋课题组^[15]设计了共轭二烯基叠氮和炔的分子内[4+2]环加成反应(Scheme 5), 以 $[RhCl(COD)]_2$ 为催化剂, $AgSbF_6$ 为添加剂, 在室温条件下即可得到五元环并环烯基叠氮产物 **13**. 与炔基相连的取代基可以是烷基、氯以及芳基. 当取代基为芳基, 且对位、邻位或间位带有吸电子基团或卤素时, 反应可以正常进行; 但芳基对位是给电子基团时, 反应不能发生. 作者尝试用此方法合成六元环并环己二烯叠氮, 但未能得到目标产物.

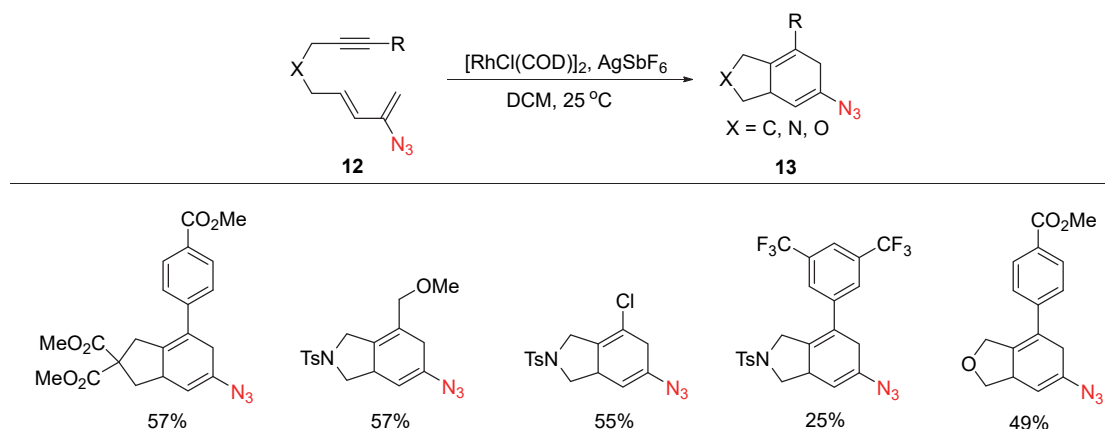
2020 年, Terada 等^[16]以手性磷酸胺 **Cat. 1** 为催化剂, 实现了乙烯基叠氮与 *N*-苯甲酰亚胺的[4+2]环加成反应, 以 95% 的产率得到了 *anti* 和 *syn* 两种构型的产物(Scheme 6). 以甲苯为溶剂, 在 $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 24 h, *anti* : *syn* 为 89 : 11; 当反应时间减少为 1 h, *anti* : *syn*

为 31 : 69. 在该反应中, 两种构型都取得了较高的对映选择性(86%~96%).

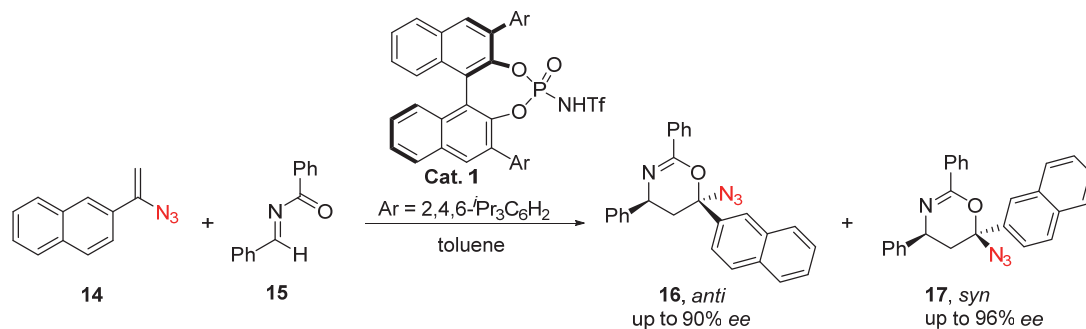
1.2 环丙烷化和[3+2]环加成反应

烯烃和重氮化合物的环丙烷化反应^[17]已经有相当成熟的反应策略, 但重氮与含有叠氮官能团的烯烃的反应却研究较少. 2012 年, 李锐等^[18]实现了 $Rh_2(S-DOSP)_4$ 催化的芳基重氮酯与 α -苯乙烯叠氮的不对称环丙烷化反应(Scheme 7), 合成了含有两个季碳中心的酯基重氮环丙烷. X 射线单晶衍射表明, 叠氮与酯基处于环丙烷的同侧. 反应在己烷溶液 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 3 h 就可以完成转化. 产物的非对映选择性可以控制在 90 : 10 以上, 对映选择性也大多在 90% *ee* 以上. 当重氮的苯环上带有甲氧基时, 产率可以高达 99%, 但对映选择性只有 75% *ee*. 叠氮的苯环对位是氰基时, 对映选择性也会有所降低. 叠氮是潜在的氨基官能团, 因此产物可以视为在多肽合成中有广泛应用的顺式氨基环丙烷甲酸的前体.

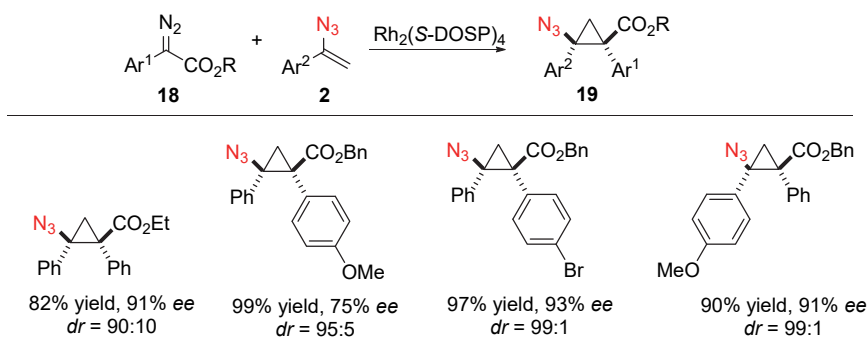
2017 年, López 等^[19]报道了 $Cu(I)$ 催化的烯基叠氮与烯基重氮的反应. 与上述过程不同, 此反应是经过[3+2]环加成/烯丙基叠氮重排, 得到了一系列环戊烯基叠氮化合物(Scheme 8). 作者认为, 反应机理是 $Cu(I)$ 与烯



图式 5 分子内的[4+2]环加成反应
Scheme 5 Intramolecular [4+2] cycloaddition

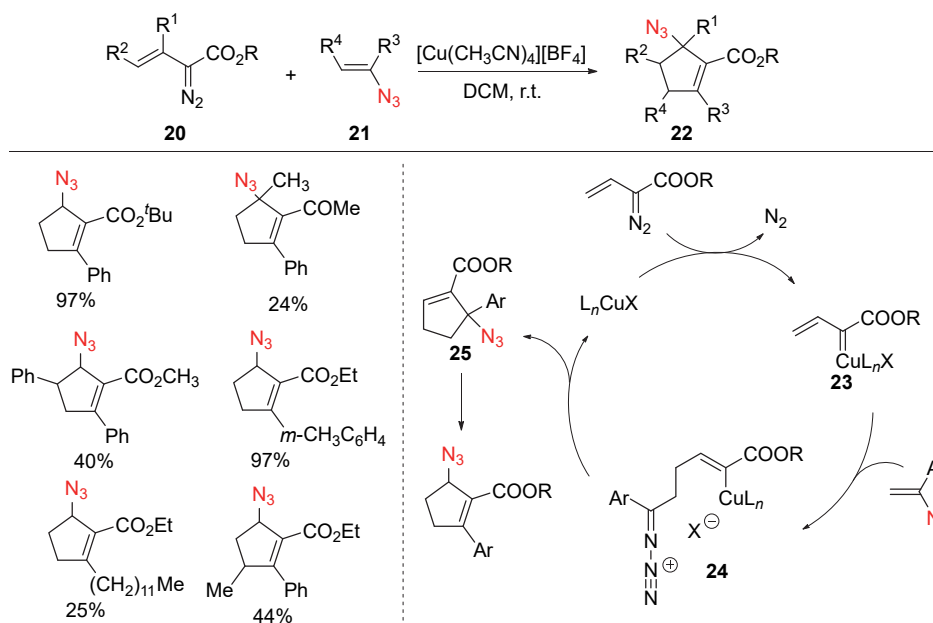


图式 6 乙烯基叠氮与 *N*-苯甲酰亚胺的[4+2]环加成反应
Scheme 6 [4+2] cycloaddition of *N*-benzoyl imine and vinyl azide



图式 7 重氮酯与乙烯基叠氮的环丙烷化反应

Scheme 7 Cyclopropanation of diazo esters and azido alkenes



图式 8 重氮酯与烯基叠氮的[3+2]环加成反应

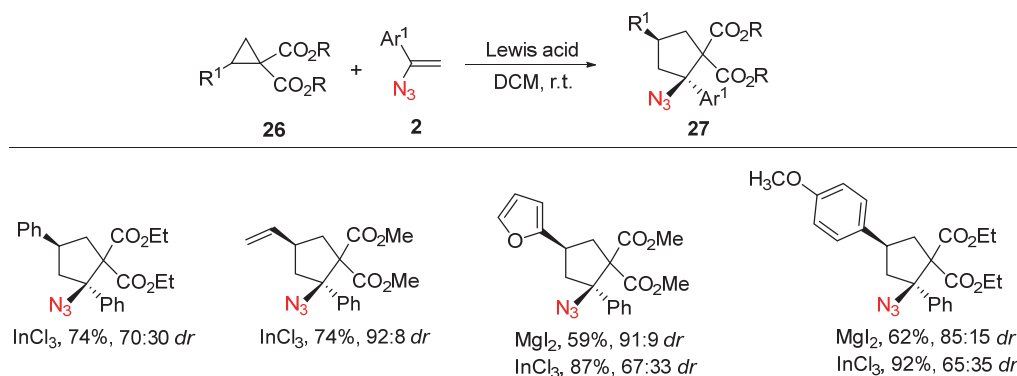
Scheme 8 [3+2] Cycloaddition of vinyl diazo and vinyl azides

基重氮先形成烯基卡宾物种, 随后与烯基叠氮反应形成中间体 **24**, 再经环化反应得到中间体 **25**, 烯丙基叠氮重排得到热力学更稳定的环戊烯叠氮。但也无法排除反应过程是先形成环丙烷, 然后经叠氮重排的机理。该反应条件简单、温和, 室温下在二氯甲烷溶液中即可进行。与重氮相连的酯基对此反应没有明显影响, 但在烯基重氮的双键上引入取代基会在很大程度上降低反应的产率。苯乙烯基叠氮的取代基性质对反应也有重要影响, 芳环对位是强吸电子的硝基时, 只能以 23% 的收率得到 [3+2] 环加成产物。芳环邻位有甲基时也大大降低了反应产率。带有脂肪长链的烯基重氮在标准条件下可以顺利反应, 但产率较低。

给体-受体环丙烷由于张力作用极易开环形成 1,3-两性离子, 因此在有机合成中常被用到 [3+n] 环加成反应中^[20]。2017 年, Banerjee 课题组^[21]报道了路易斯酸催

化的给体-受体环丙烷与烯基叠氮的 [3+2] 环加成反应 (Scheme 9), 构建了含有叠氮的多取代环戊烷。反应以 InCl_3 为催化剂时, 在二氯甲烷溶液中室温条件下短时间内就能够以高产率获得产物, 但非对映选择性较差。若以 MgI_2 作为催化剂, 反应时间将延长且产率降低, 但可以较好地控制非对映选择性。反应可以兼容多种官能团, 且环丙烷上的酯基对反应没有很大的影响。带有乙烯基的环丙烷也可以在 InCl_3 的催化下取得良好的收率以及 92:8 的 dr 值。当环丙烷的芳环为呋喃时, 在此体系中可以兼容, 但与环丙烷相连的苯环邻位有取代基时, 可能由于位阻效应, 反应未能得到目标产物。

同年, Chiba 课题组^[22]也报道了 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化的给体-受体环丙烷与烯基叠氮的 [3+2] 环加成反应。手性环丙烷 (99% ee) 与 α -苯乙烯基叠氮反应, 以 59% 的产率得到了一对非对映异构体, 其选择性为 62:38, 对映选



图式 9 环丙烷与烯基叠氮的[3+2]环加成反应

Scheme 9 [3+2] Cycloaddition of cyclopropanes and vinylazides

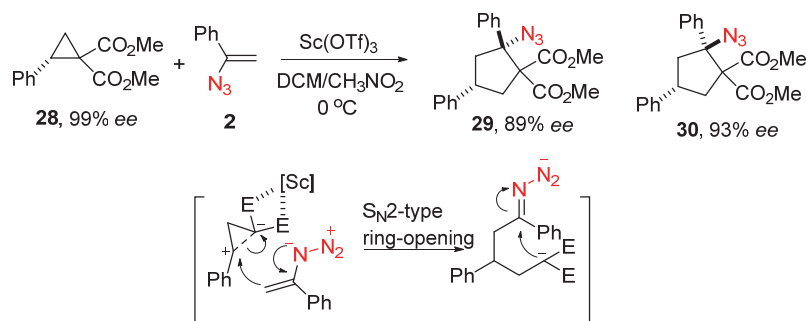
择性分别为 89%和 93%. 根据此实验结果, 作者提出反应过程中的环丙烷开环可能是经过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 的方式进行的 (Scheme 10).

2 与不饱和键的加成反应

2.1 与醛、酮的加成

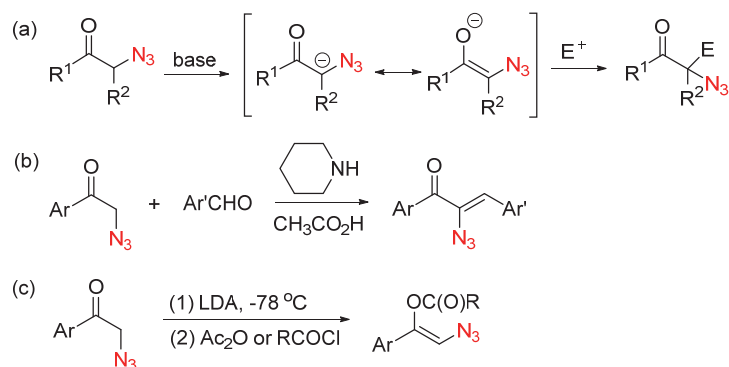
由于 α -叠氮酮中叠氮基团的影响, 其 α 位的质子具有很强的酸性, 可以在碱的作用下形成碳负离子中间体, 与亲电试剂发生反应 (Scheme 11, a). Hoffman 和 Patonay 等^[23]尝试了多种醛和酮与 α -叠氮酮的 Aldol 反

应, 在 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或三乙胺的作用下, 得到了一系列 α -叠氮- β -羟基酮产物. 虽然反应的非对映选择性并不理想, 但是这一反应模式为后续叠氮化合物的研究提供了思路. 在此研究之前, Weidmann 等^[24]发现了叠氮苯乙酮与芳香醛的缩合反应 (Scheme 11, b), 与前述过程不同, 该反应并没有产生 α -叠氮- β -羟基酮, 而是在哌啶的存在下得到了 α,β -不饱和叠氮酮. 作者认为反应是发生在叠氮酮的烯醇结构与醛的亚胺离子之间. α -叠氮酮在二异丙基氨基锂的作用下也可以形成叠氮的烯醇负离子, 被乙酸酐或酰氯捕获



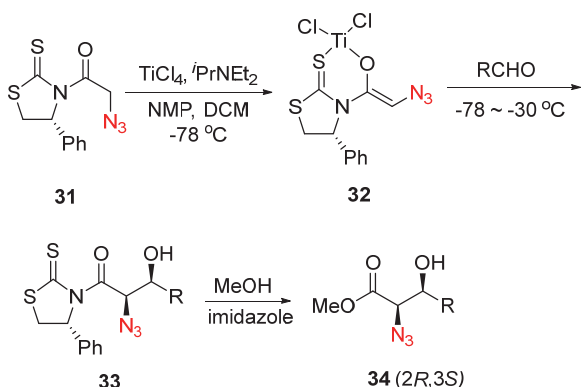
图式 10 环丙烷与烯基叠氮的[3+2]环加成反应

Scheme 10 [3+2] Annulation of cyclopropanes and vinylazides

图式 11 叠氮酮的 α -H 的酸性Scheme 11 α -H acidity of azido ketones

(Scheme 11, c)^[25].

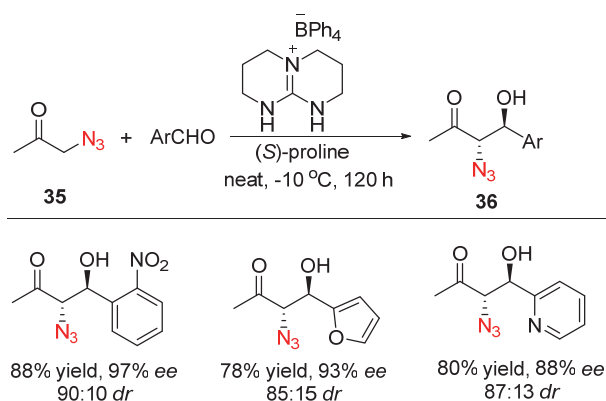
顺式 α -氨基- β -羟基酸是许多具有生物活性的天然产物的骨架结构. 然而, 这一同时含有羟基、氨基和羧基三种活泼官能团的化合物的合成却颇具挑战. 2008 年, Franck 课题组^[26]以手性 α -叠氮酮 **31** 和醛为原料, 高效地合成了 α -叠氮- β -羟基酯. TiCl_4 与底物中的羰基氧和硫螯合, 形成了稳定的烯醇式叠氮 **32**, 随后与醛发生 Aldol 反应得到顺式产物 **33**. 在咪唑(3~10 equiv.)存在下, **33** 经过醇解可得到相应的 α -叠氮酸酯 **34** (Scheme 12). 脂肪醛、芳香醛以及 α,β -不饱和脂肪醛在此条件下都可以与 α -叠氮酮顺利发生 Aldol 反应, 作者利用这一反应策略成功合成了叠氮基鞘氨醇以及氯霉素前体.



图式 12 稳定的 Ti(IV)烯醇化合物与醛的 Aldol 反应

Scheme 12 Aldol reaction of stable titanium(IV) enolate and aldehydes

2014 年, del Amo 课题组^[27]报道了(S)-脯氨酸/胍盐催化的叠氮丙酮与醛的反应(Scheme 13), 构建了手性 α -叠氮- β -羟基酮. 反应在无溶剂条件下进行, 需要加入 10 equiv. 的叠氮丙酮, 且反应时间较长, 需要 120 h 才可以完全反应. 带有吸电子取代基或卤素的苯甲醛、2-呋喃甲醛以及 2-吡啶甲醛都可在此体系中参与反应, 以较高的产率、对映选择性和非对映选择性得到反式 α -叠氮- β -羟基酮.



图式 13 叠氮丙酮与醛的 Aldol 反应

Scheme 13 Aldol reaction of azidoacetone and aldehydes

2015 年, Shibasaki 和 Kumagai 等^[28]报道了 Cu(I)催化的芳香醛与 α -叠氮酰胺的不对称 Aldol 反应(Scheme 14), 构建了手性 α -叠氮- β -羟基酰胺化合物. 邻位有取代基的苯甲醛在不同手性配体的存在下, 可以分别得到顺式和反式产物. 当所用配体为(R,R)-Ph-BPE 时得到反式产物 **38**; 配体为(R)-xyl-BINAP 时得到顺式产物 **39**. 芳香醛含有三氟甲基、硝基及卤素基团时反应均可顺利进行, 以优秀的对映选择性得到相应的顺式或反式产物. 芳香醛的邻位有给电子取代基时反应活性降低. 芳香醛的邻位没有取代基时只能得到顺式产物 **40** (Scheme 15). 萘以及噻吩甲醛都可以与 α -叠氮酰胺顺利反应, 以较高的产率和对映选择性得到顺式 Aldol 产物. 产物 α -叠氮- β -羟基酰胺 α 位的立体化学与醛无关, 只与所用配体有关. α,β -不饱和醛在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 以 (R,R)-Ph-BPE 为配体, 主要得到反式产物 **41**. 脂肪醛也可以参与反应, 但活性较低, 且非对映选择性不理想.

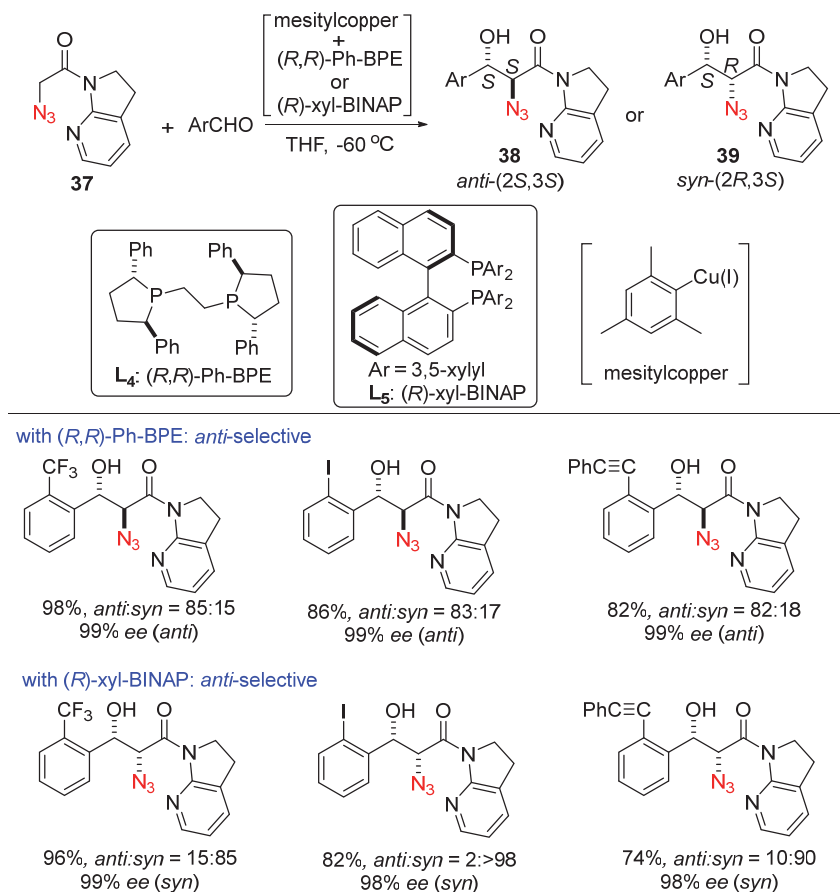
除了与活泼醛的反应之外, Shibasaki 等^[29]在 2017 年还发展了 α -叠氮酰胺与炔基三氟甲基酮的 Aldol 反应, 该反应以 Cu(II)/手性羟肟酸 **L6** 为催化剂, 高选择性地合成了含有季碳中心的 α -叠氮酰胺 **42** (Scheme 16). 反应需要加入 Barton 碱, 且需要根据不同底物的活性确定碱的加入量. 脂肪炔酮、芳香炔酮以及 3-噻吩炔酮在体系中均可与 α -叠氮酰胺反应, 得到顺式为主的 Aldol 产物. 其他的含氟炔酮(包括二氟甲基、二氟一氯甲基、二氟一溴甲基)也被证明适用于该反应. 炔基五氟酮也可以得到相应产物, 但可能由于位阻原因, 反应活性较低.

2014 年, Demir 以及 Tanyeli 等^[30]以奎宁-金鸡纳生物碱的脲衍生物 **Cat. 2** 为手性催化剂(Scheme 17), 在温和的条件下实现了丙酮酸酯与 α -叠氮酮的 Aldol 反应. 产物的非对映选择性高达 95:5, 但对映选择性和反应的转化率并不理想.

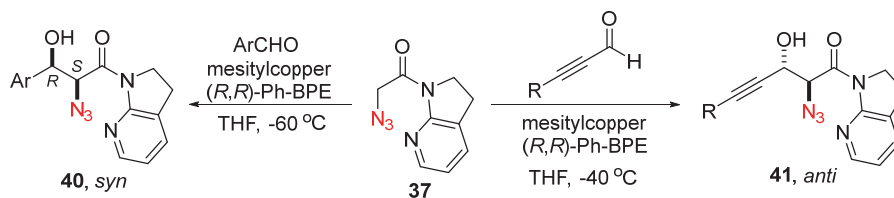
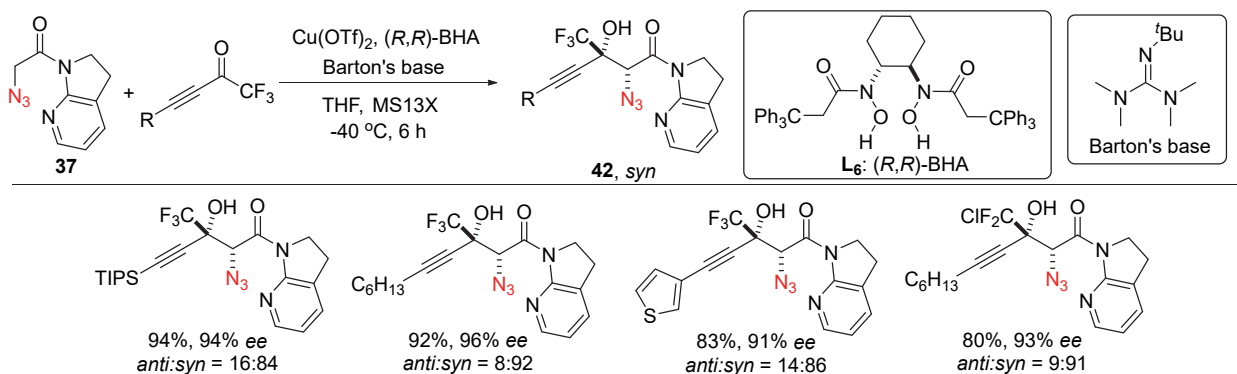
2.2 与亚胺的加成

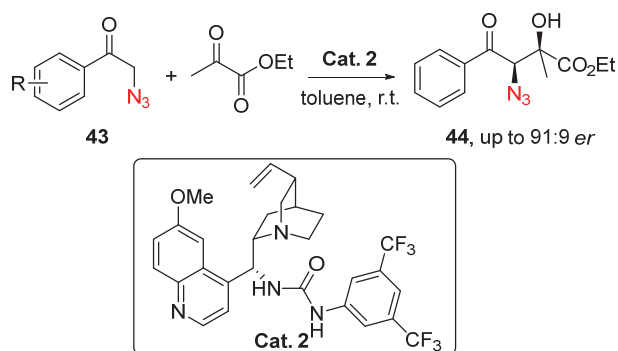
手性 1,2-二氨基化合物广泛存在于天然产物中, 在药物以及有机合成中发挥了重要作用. α -叠氮酮与醛和胺的三组分 Mannich 反应可以制备 α -叠氮- β -氨基化合物. 叠氮可以视为氨基的前体, 因此, Mannich 反应是构建二氨基化合物的有效方法. 2006 年, Barbas 课题组^[31]报道了 α -叠氮酮与醛和伯胺的三组分 Mannich 反应, 以四氮唑修饰的脯氨酸 **Cat. 3** 为手性催化剂, 在二甲基亚砷溶液中室温条件下构建了潜在的手性二胺化合物 (Scheme 18).

2015 年, Shibasaki 等^[32]以 *N*-硫代膦酰亚胺与 α -叠氮酰胺 **47** 为原料, 在 Cu(I)/**L7** 的催化条件下, 通过 Mannich 反应合成了化合物 **48**, 经过水解过程可得到手性的 α -叠氮- β -氨基酸(Scheme 19). 反应的底物兼容性



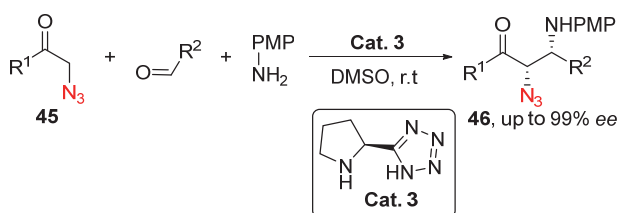
图式 14 邻位取代的芳香醛的 Aldol 反应

Scheme 14 Aldol reaction of *ortho*-substituted aromatic aldehydes图式 15 邻位无取代基的芳香醛以及 α,β -不饱和醛的 Aldol 反应Scheme 15 Aldol reaction of *ortho*-nonsubstituted aromatic aldehydes and α,β -unsaturated aldehydes图式 16 α -叠氮酰胺与三氟甲基炔酮的 Aldol 反应Scheme 16 Aldol reaction α -azido amide with alkynyl CF₃ ketones



图式 17 与丙酮酸乙酯的 Aldol 反应

Scheme 17 Aldol reaction with ethyl pyruvate



图式 18 三分组的 Mannich 反应

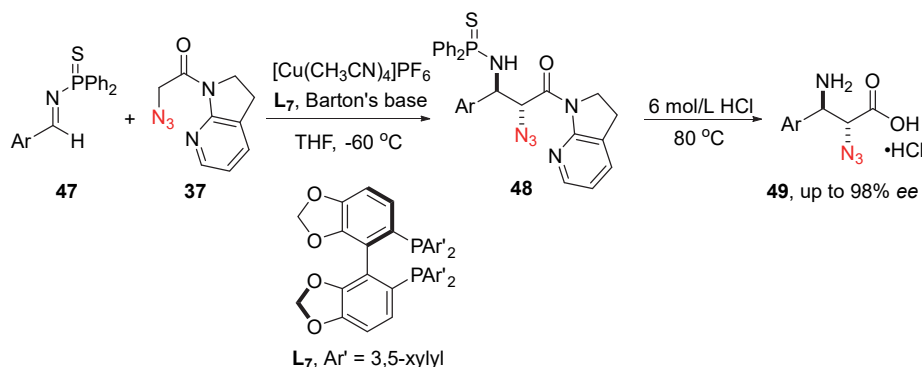
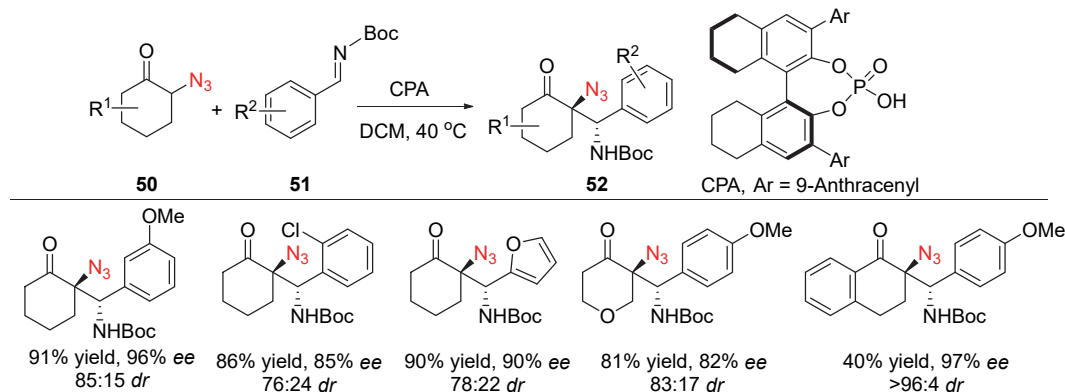
Scheme 18 Three component Mannich reaction

较好, 亚胺的苯环上可以带有吸电子以及给电子取代

基, 且取代基可以在苯环的邻位、间位以及对位. 亚胺连有其他芳环如萘、呋喃和噻吩时, 反应也能顺利发生, 以良好的产率得到 Mannich 产物, 对映选择性和非对映选择性都可以得到很好的控制. α,β -不饱和亚胺在此体系也可以和 α -叠氮酰胺温和地反应, 以中等收率和 $>90\%$ ee 得到目标产物. 作者尝试改变 α -叠氮酰胺的氨基部分, 但结果并不理想, 均未得到 Mannich 产物.

2020 年, 杨晓瑜课题组^[33]以手性磷酸为催化剂, 在温和条件下实现了 α -叠氮环己酮和醛亚胺的 Mannich 反应 (Scheme 20), 构建了含有季碳的手性叠氮化合物 52. 亚胺的芳环间位和对位可以兼容给电子和吸电子取代基, 苯环邻位带有氯时, 产物的对映选择性和非对映选择性略有降低. 亚胺的芳基为萘、呋喃和噻吩时, 也可以与叠氮酮反应得到产物. 氧杂环己酮、苯并环己酮以及环戊酮都可以在标准条件下与亚胺顺利反应得到 Mannich 产物, 但环庚酮和非环状酮不适用于此反应. 偶氮二甲酸酯与环己酮叠氮或环戊酮叠氮也可以反应, 以较高产率得到相应产物, 对映选择性分别为 81% 和 52% ee.

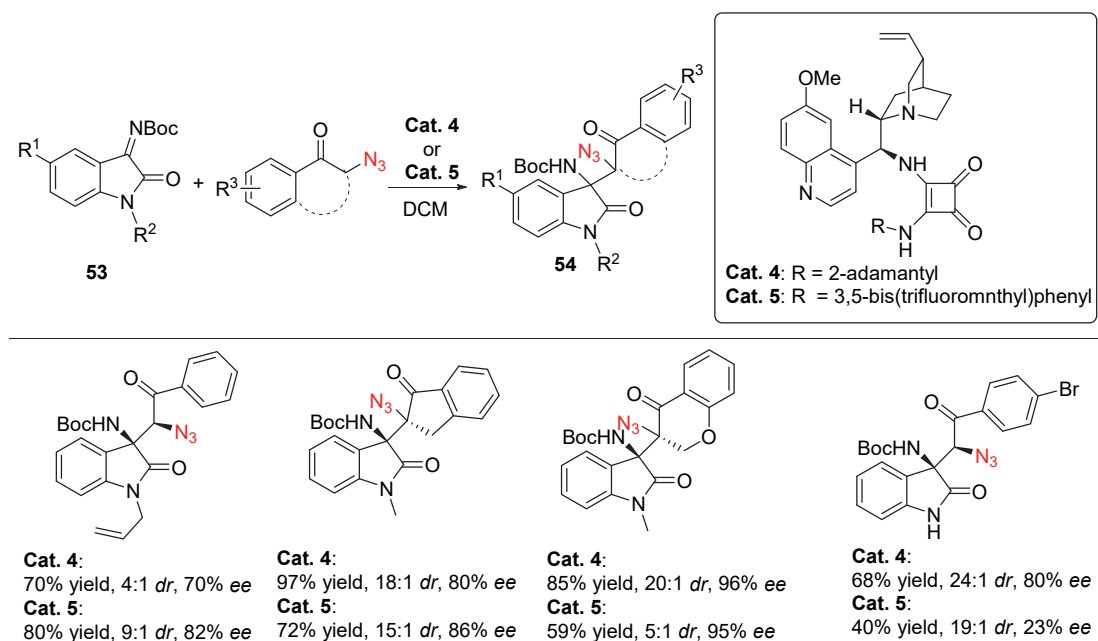
2020 年, Tanyeli 课题组^[34]在以往工作的基础上, 发现奎宁-金鸡纳生物碱衍生物 Cat. 4 和 Cat. 5 可以高效

图式 19 N -硫代膦酰亚胺与 α -叠氮酰胺的 Mannich 反应Scheme 19 Mannich reactions of N -thiophosphinoyl imines and α -N₃ amide图式 20 亚胺与 α -叠氮环己酮的 Mannich 反应Scheme 20 Mannich reactions of imine and α -azido cyclic ketones

地催化 α -叠氮酮与靛红亚胺的反应(Scheme 21). 该反应不仅操作简单, 条件温和, 底物范围广, 而且产率和选择性都比较好. 体系可以兼容甲基、苄基和烯丙基为靛红的保护基, 叔丁氧羰基为保护基时只能得到少量产物. 靛红的氨基没有保护基时, 反应在 **Cat. 4** 的催化下也可以得到满意的结果. 由色满酮、硫色满酮、茛满酮以及四氢萘酮衍生的环状叠氮酮, 在此体系中也能顺利反应, 可生成含有两个相邻手性季碳中心的叠氮化合物, 绝对构型为(*S,S*).

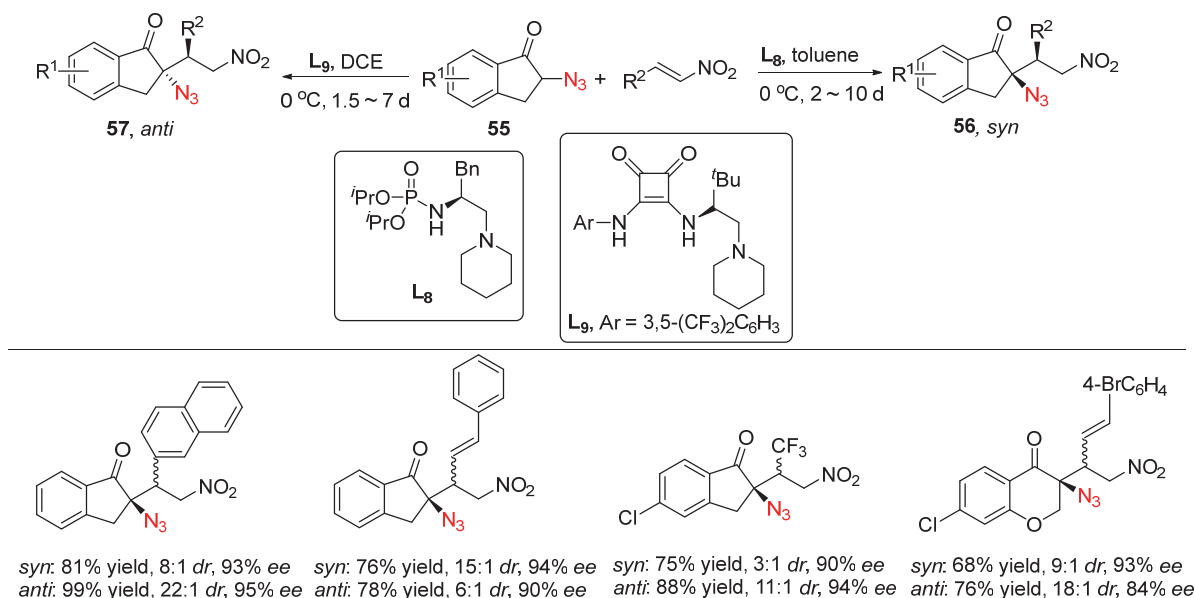
2.3 与双键的加成

2020 年, 周剑和王欣等^[35]报道了 α -叠氮酮与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应(Scheme 22), 合成了含有两个相邻手性中心的 α -叠氮化合物. 通过改变双功能胺催化剂的氢键供体, 还可以选择性地合成顺式和反式产物. 反应具有良好的官能团兼容性, 且反应条件简单、温和. β -CF₃ 硝基烯、 β -CF₂H 硝基烯以及硝基共轭二烯均能够以较好的选择性和产率得到产物. 色满酮以



图式 21 靛红亚胺与 α -叠氮酮的 Mannich 反应

Scheme 21 Mannich reactions of isatin ketimines and α -azido ketone



图式 22 硝基烯烃与 α -叠氮酮的 Michael 加成反应

Scheme 22 Michael addition of nitroolefins and α -azido ketones

及二氢喹啉酮在反应 7 d 后也分别得到了顺式和反式产物。苯并环庚酮、环戊酮以及环己酮叠氮在手性磷酸盐的体系中并没有得到预期产物,但在 **L₉** 催化的体系中表现出了良好的反应活性,以优异的对映选择性和非对映选择性得到了反式 Michael 加成产物。

同年,周剑和余金生等^[36]将此合成策略延伸到 α,β -不饱和酮酸酯与 α -叠氮酮的反应中,并且实现了产物的非对映选择性的调控(Scheme 23)。作者设计合成了喹啉 C(6)位置含有羟基的金鸡纳生物碱磷酸盐衍生物 **L₁₀**,以此作为催化剂,通过六氟异丙醇的介导得到了以顺式为主的产物。以金鸡纳生物碱的硫脲衍生物 **L₁₁** 为催化剂,则可以得到反式为主的产物。反应可以兼容呋喃或噻吩等多种官能团,能够以优异的产率和选择性得到相应产物。改变手性催化剂,还可以调控得到四种立体异构的 α -叠氮茚满酮衍生物。

3 Winstein 重排和[1,2]-叠氮迁移

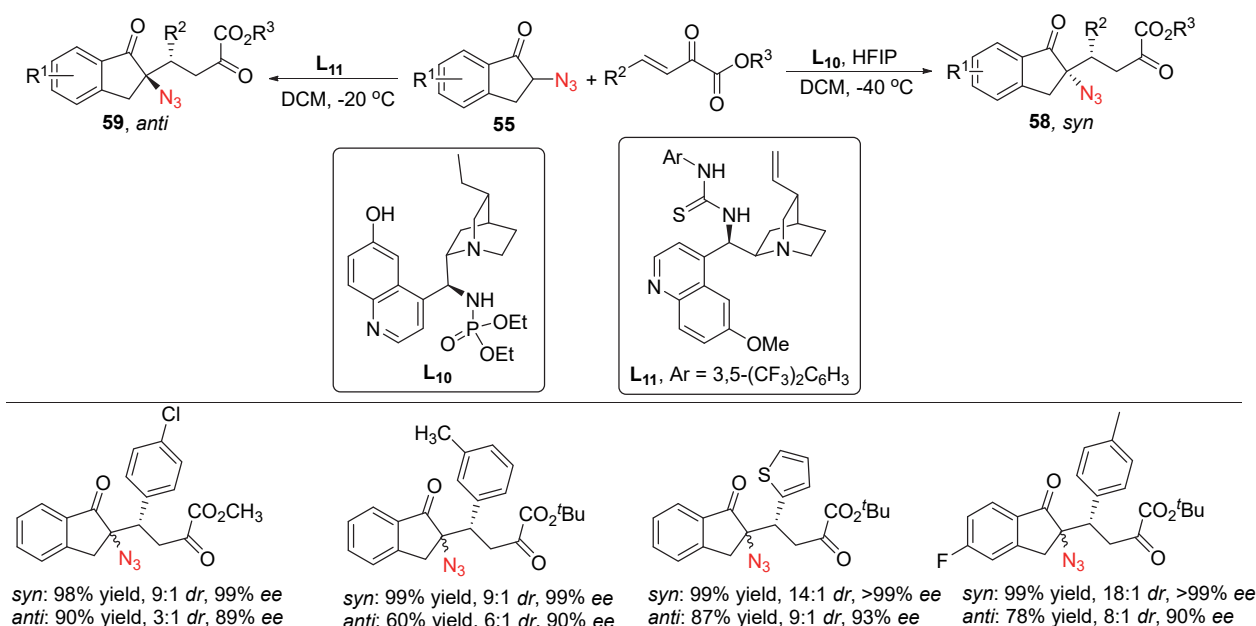
3.1 Winstein 重排

1960 年,Winstein 等^[37]发现烯丙基叠氮可以自发重排,并研究了溶剂的极性对重排速率的影响。Winstein 重排^[38]通常被认为是经过[3,3]- σ 迁移完成的(Scheme 24),这也从实验中得到了证实^[39]。在后续的许多研究

中也发现了烯丙基叠氮的重排过程^[40]。烯丙基叠氮具有潜在的氨基以及多样的反应类型,在天然产物的全合成中备受青睐^[41]。烯丙基叠氮可以在室温甚至更低的温度下发生重排反应,常以异构体混合物的形式存在。因此,以单一的区域选择性获得产物具有很大的挑战性。为了解决这一颇具挑战性的难题,化学家们做出了不懈努力^[42]。

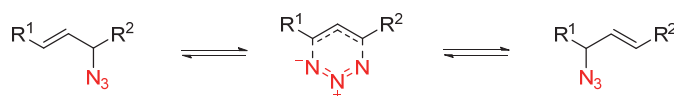
2005 年, Fokin 和 Sharpless 等^[43]报道了以间氯过氧苯甲酸为氧化剂的烯丙基叠氮的选择性环氧化反应。根据烯基的电性不同,两种异构体的反应活性也会有一定差别。取代基较多的双键更富电子,因此更容易进行环氧化反应(Scheme 25)。烯丙基叠氮双键的氧化反应^[44],包括环氧化^[45]、双羟基化^[45d-45e,46]和臭氧氧化^[47]反应等,在天然产物以及活性分子的全合成中发挥了重要作用。

2017 年, Topczewski 课题组^[48]利用 Winstein 重排作为外消旋化的方法,与 Sharpless 双羟化反应^[49]相结合,实现了烯丙基叠氮的动态动力学拆分^[50]。尽管体系加入了四氧化锇以及其他的添加剂,但是叠氮基团依旧得以完整保留(Scheme 26)。反应可以兼容卤素、吸电子以及给电子取代基。3-叠氮环己烯也适用于此反应,以优异的收率和对映选择性得到相应的叠氮二醇化合物 66。



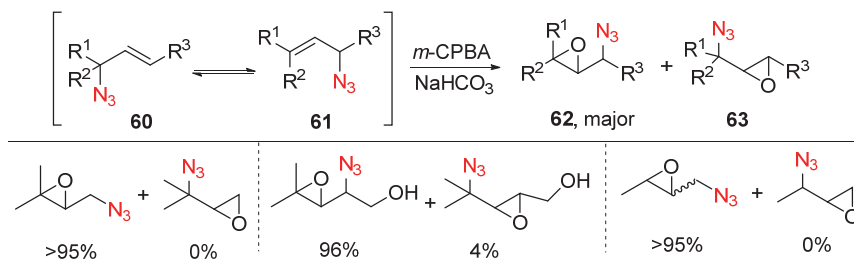
图式 23 不饱和酮酸酯与 α -叠氮酮的 Michael 加成反应

Scheme 23 Michael addition of unsaturated ketoesters and α -azido ketones

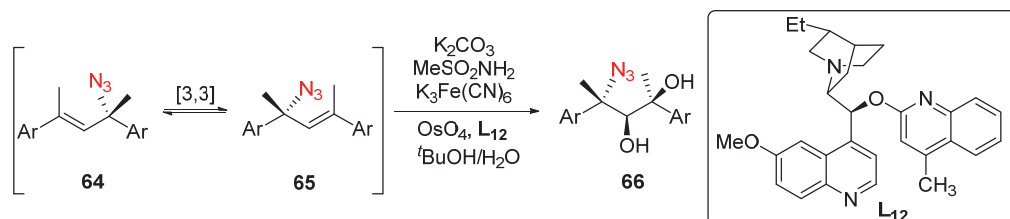


图式 24 Winstein 重排

Scheme 24 Winstein rearrangement

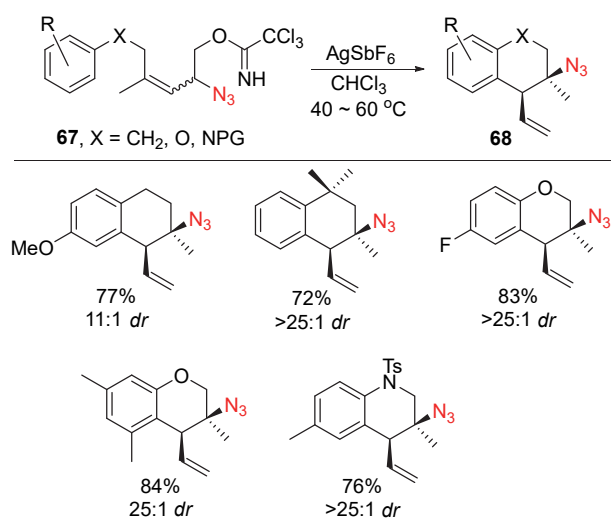


图式 25 烯丙基叠氮的环氧化反应
Scheme 25 Epoxidation of allylic azides

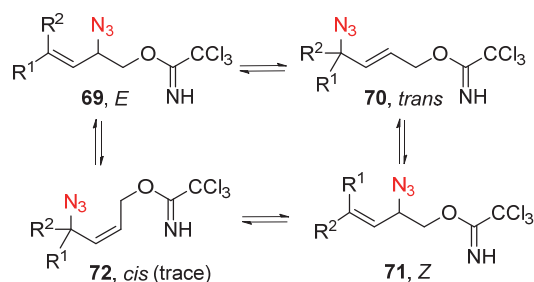


图式 26 烯丙基叠氮的动态动力学拆分
Scheme 26 Dynamic kinetic resolution of allylic azides

2018 年, Topczewski 课题组^[51]又将 Winstein 重排与 Friedel-Crafts 烷基化反应串联(Scheme 27), 以 AgSbF_6 为催化剂, 在温和条件下合成了含叠氮基团的四氢萘、色满以及四氢喹啉骨架. 起始原料以四种异构体的混合物存在, 达到平衡时, *cis* 构型的烯丙基叠氮 **72** 只占有很少的比例, 而三氯乙酰亚胺酯^[52]位于烯丙位的 *trans* 构型的底物 **70** 具有更高的反应活性, 会优先发生分子内的 Friedel-Crafts 烷基化反应, 其他异构体将通过重排反应生成 *trans* 构型的异构体, 以达到新的平衡(Scheme 28). 通过这种动态平衡, 原料将不断被消耗生成的相应产物. 此反应具有良好的官能团兼容性及较高的反应效率, 且选择性好.



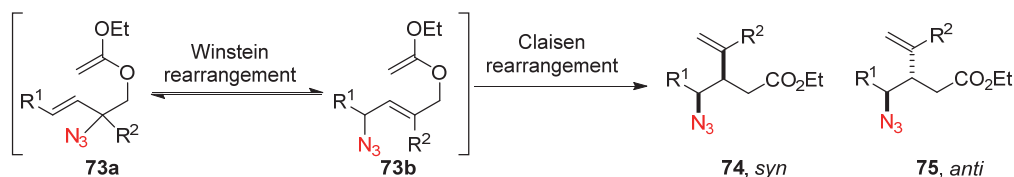
图式 27 Winstein 重排与 Friedel-Crafts 烷基化的串联反应
Scheme 27 Cascade reaction of Winstein rearrangement and Friedel-Crafts alkylation



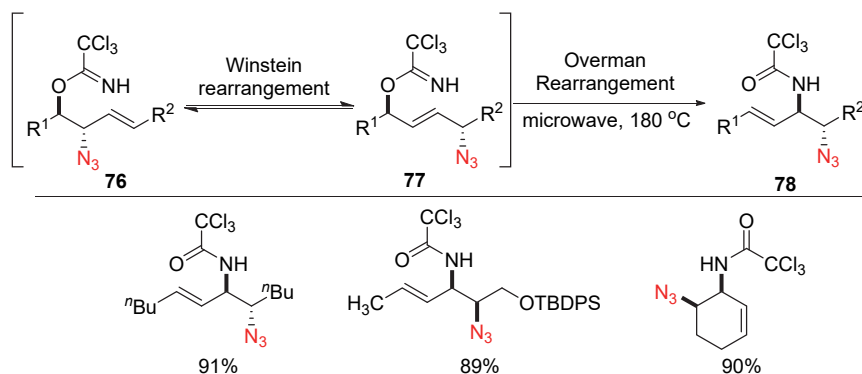
图式 28 烯丙基叠氮的平衡异构体
Scheme 28 An equilibrium mixture of allylic azide

2011 年, Craig 等^[53]设计了 Winstein/Claisen 重排过程(Scheme 29), 可用于合成不饱和 γ -叠氮酯. 起始原料烯丙基叠氮醇与原乙酸三乙酯在 Johnson-Claisen 重排条件下生成烯丙基乙基醚 **73**, 随后 **73b** 进行不可逆的 Claisen 重排得到产物, 而 **73a** 则不能直接进行此转化. 当 R^1 或 R^2 为苯环时, 由于和双键产生共轭, 因此体系中只存在单一的异构体; 当 R^1 为苯环时, **73a** 是唯一的烯丙基异构体, 没有检测到产物生成; 当 R^2 为苯环, R^1 为甲基时, 则是以异构体 **73b** 的形式存在, 可以进行 Claisen 重排, 以 75% 的产率得到叠氮酯. 此反应通过烯丙基叠氮的两种异构体对后续反应有无活性的差别, 成功解决了反应选择性的难题.

2020 年, Batey 课题组^[54]利用 Winstein 重排与不可逆的 Overman 重排相结合(Scheme 30), 在 180 °C 微波条件下, 高效地构建了含有两个相邻 C—N 键的不饱和化合物. 两种烯丙基叠氮的异构体中, 只有 **77** 可以进行 Overman 重排反应, 且在两次重排过程中, 化合物的立体构型保持不变. 除了直链型烯丙基叠氮以外, 环



图式 29 Winstein 重排与 Claisen 重排
Scheme 29 Winstein and Claisen rearrangement



图式 30 Winstein 重排与 Overman 重排
Scheme 30 Winstein and Overman rearrangement

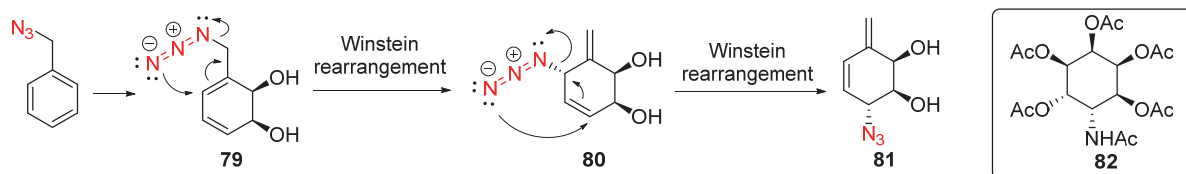
己烯叠氮也可以参与反应,以中等到优秀的产率得到含有叠氮的烯丙基三氯乙酰胺衍生物。

2015 年, Carrera 等^[55]以苄基叠氮为起始原料,在大肠杆菌(JM109)的催化下发生双烷基化反应得到环己二烯叠氮二醇(Scheme 31),经过两次 Winstein 重排得到了环外二烯叠氮二醇 **81**。初步的理论计算表明,由于叠氮基团与羟基的氢键作用,**81** 具有较好的稳定性,而 **79** 由于静电排斥作用,叠氮处于远离羟基的位置,因此稳定性差。若将两个羟基保护起来,则环内二烯叠氮为热力学稳定产物。通过这种改变取代基的方式,可以控制得到环内或环外二烯叠氮。为了更好地利用此反应,作者还研究了苄基叠氮的取代基对反应的影响^[56]。以此转化为关键步骤,作者通过 8 步反应实现了氨基环醇衍生物 **82** 的对映选择性合成^[57]。

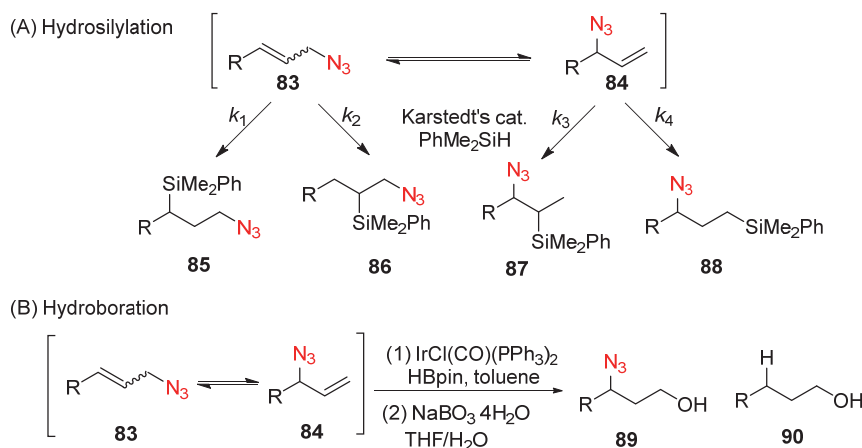
2020 年,刘汝章等^[58]利用烯丙基叠氮异构体在硅氢化反应中的速率不同,成功地实现了异构体的区分。起始反应物中存在三种异构体,在 Karstedt 催化剂的催化下,可能生成四种硅氢化产物 **85**~**88** (Scheme 32, A)。

经过对反应条件的调控,端烯的反马氏加成反应速率 k_4 远远大于其他三种路径。反应具有很强的官能团兼容性以及区域选择性,以中等至优秀的产率得到硅氢化产物。2021 年,作者将此反应策略成功拓展到 Ir 催化的硼氢化反应中^[59]。由于硼酸酯在柱层析时不稳定,因此作者直接将其氧化为羟基,得到 γ -叠氮醇化合物 **89** (Scheme 32, B)。该反应成功的关键在于金属催化剂与叠氮基团的兼容性,以及不同异构体在烯炔功能化反应过程中的速率差异。

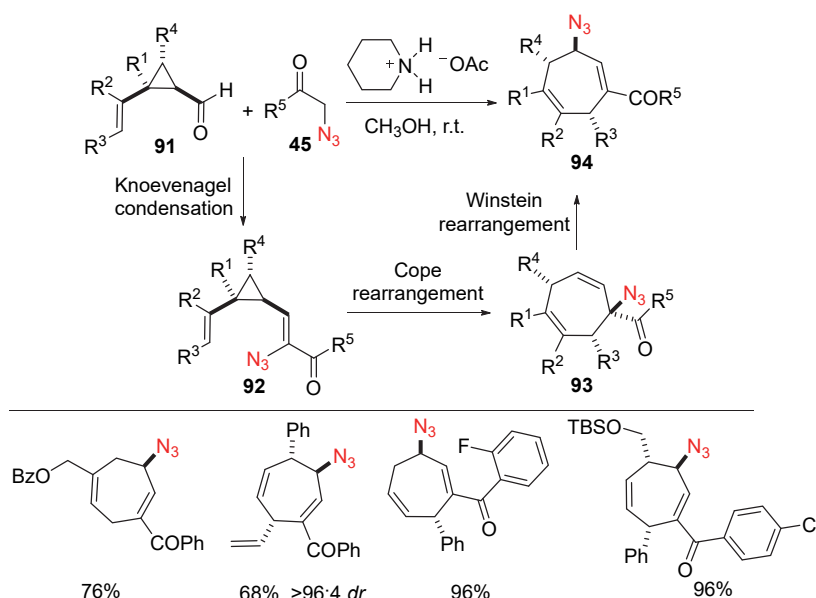
2022 年, Meyer 等^[60]报道了 Knoevenagel 缩合/Cope 重排/Winstein 重排的串联反应(Scheme 33),高效地构建了含有叠氮基团的环庚二烯。 α -叠氮酮与顺式烯基环丙烷甲醛缩合,得到顺式-1,2-二烯基环丙烷 **92**,经过 Cope 重排生成含有一个季碳的叠氮环庚二烯中间体 **93**,最终经过 Winstein 重排得到更稳定的 1,4-环庚二烯叠氮 **94**。反应可在室温条件下进行,且可以兼容烯烃、磷酸酯以及硅醚等多种官能团。



图式 31 连续 Winstein 重排过程
Scheme 31 Double Winstein rearrangement



图式 32 硅氢化和硼氢化反应
Scheme 32 Hydrosilylation and hydroboration



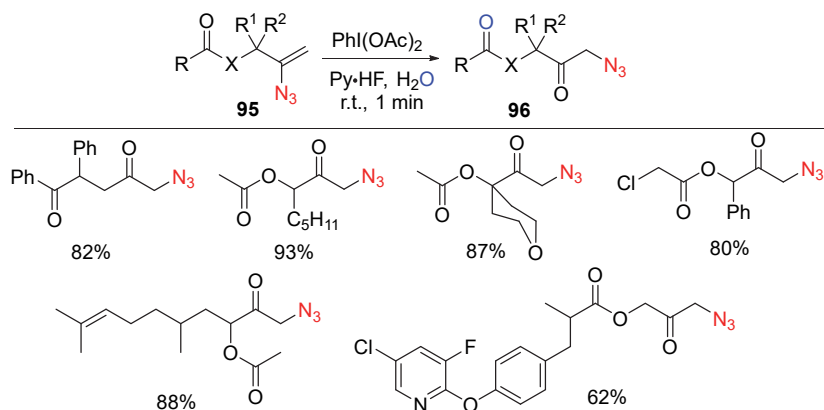
图式 33 Cope 以及 Winstein 重排过程
Scheme 33 Cope and Winstein rearrangement

3.2 [1,2]-叠氮迁移

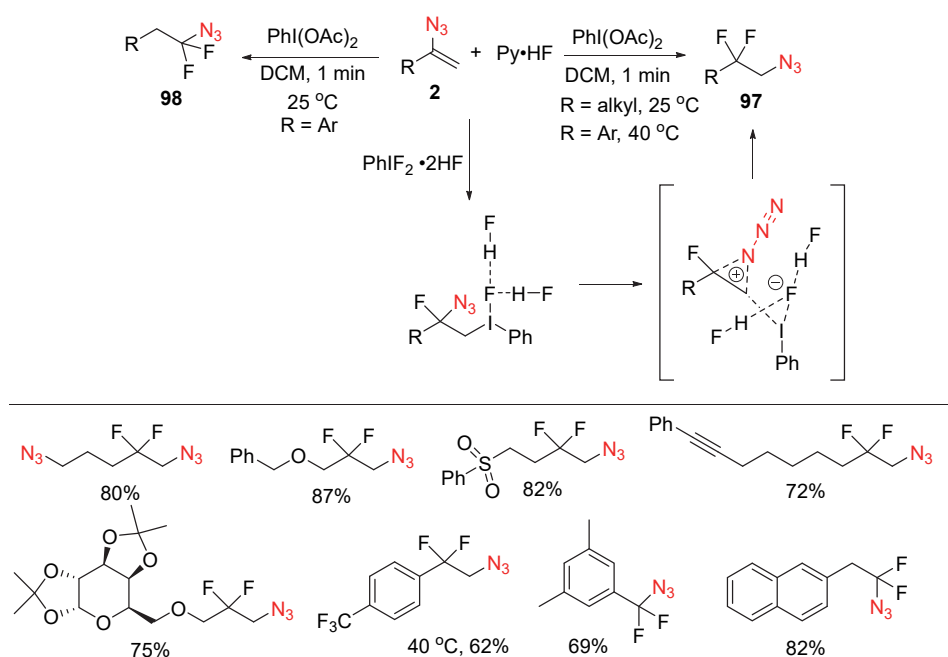
叠氮的迁移除了烯丙基叠氮的[3,3]-重排之外,毕锡和课题组^[61]在 2020 年发现烯基叠氮酮在碘苯二乙酸、Py·HF 以及水的条件下,进行 1,2-叠氮迁移的同时伴随着 1,4-氧迁移,可以获得一系列叠氮酮产物(Scheme 34). 理论计算以及控制实验表明羰基对迁移过程起到了重要作用.¹⁸O 标记实验说明产物中引入的第二个氧原子来源于体系中的水. 该反应具有快速和高效的特点,仅需 1 min 即可完成反应,且官能团的兼容性非常强,香茅醛以及炔草酯的衍生物也可以顺利反应.

同年,毕锡和等^[62]又报道了烯基叠氮经 1,2-叠氮迁移过程合成 β -二氟叠氮的反应(Scheme 35). 在碘苯二乙

酸以及 Py·HF 存在下,一系列烷基乙烯基叠氮在室温下快速转化为 β -二氟烷基叠氮. 硝基、氰基、酯基、羧酸及炔基在该反应中都可以兼容,脂肪链端的烷基叠氮在反应中也没有受到影响. 由天然产物薄荷醇、维生素 E 以及二丙酮-D-半乳糖衍生的烯基叠氮也得到了相应的 β -二氟叠氮产物. 结合理论计算结果,作者推测反应机理是由碘苯二乙酸与 Py·HF 原位生成 PhIF₂·HF,随后与烯基叠氮进行碘化氟化反应,经过氮杂环丙烷过渡态发生 1,2-叠氮迁移,再经过一次氟化反应得到最终产物. 芳基乙烯基叠氮在该体系下有迁移选择性,根据苯环取代基的电子性质,可以进行 1,2-叠氮或 1,2-芳基迁移. 苯环对位带有强吸电子取代基氰基、硝基、三氟甲基、甲磺酰基以及卤素时,得到 1,2-叠氮迁移的产物



图式 34 1,2-叠氮和 1,4-氧迁移
Scheme 34 1,2-Azide and 1,4-oxygen migrations



图式 35 1,2-叠氮迁移
Scheme 35 1,2-Azide migration

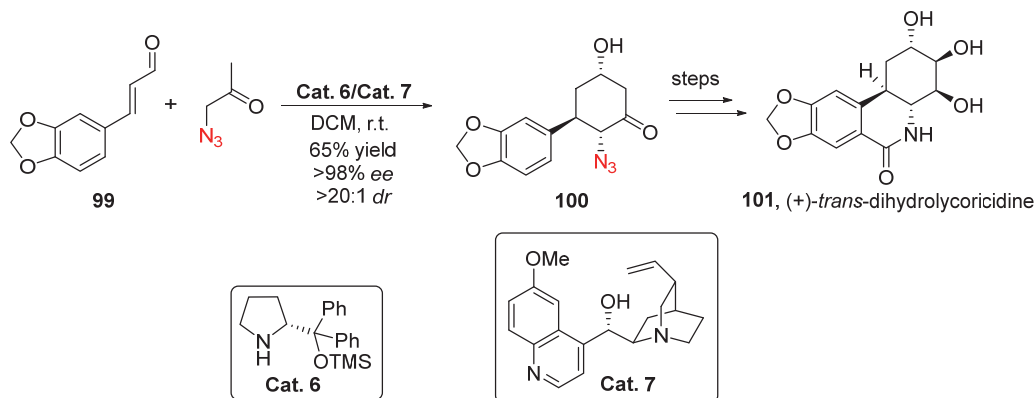
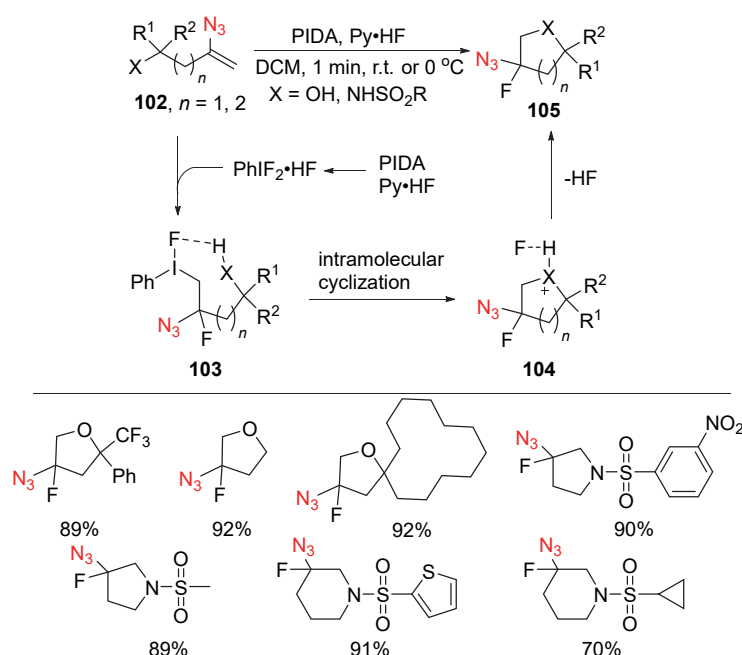
β -二氟叠氮. 醛基、乙酰基以及酯基则是得到 1,2-叠氮和 1,2-芳基迁移的混合物, 以叠氮迁移为主. 苯环的邻、间、对位带有给电子取代基时, 得到 1,2-芳基迁移产物 α -二氟叠氮.

4 其它反应类型

叠氮作为一种重要的氮源被用于天然产物以及药物的合成中^[63]. 2014 年, McNulty 课题组^[64]以 α,β -不饱和醛和 α -叠氮丙酮为原料, 以脯氨酸衍生物 **Cat. 6** 为催化剂, 金鸡纳生物碱 **Cat. 7** 为助催化剂, 经过区域选择性的 Michael 加成以及分子内 Aldol 反应(Scheme 36), 以优异的对映选择性和非对映选择性合成了关键中间体 α -叠氮环己酮 **100**, 最终经过 9 步反应合成了抗癌天然产物(+)-*trans*-dihydrolycoricidine^[65]. 这种反应策略为

氨基环醇类的药物以及天然产物的不对称合成提供了新路径.

2020 年, 宁永泉和吴勇等^[66]报道了烯基叠氮的分子内氟化环化反应(Scheme 37), 构建了含有氟以及叠氮取代基的杂环化合物. 反应在温和条件下 1 min 即可完成, 且底物适用范围广泛. 以 α -叠氮烯醇作为底物可以得到多取代四氢呋喃, 以磺酰胺为底物可以得到一系列的吡咯和哌啶衍生物. 在此反应中, 叠氮发挥着重要作用, 不仅是多功能的官能团, 而且作为供电子基团使双键极化, 从而更易被亲电试剂进攻. 实验表明, 在没有叠氮基团的存在下, 反应几乎没有产物生成. 作者推测, 反应首先原位生成 $\text{PhIF}_2\cdot\text{HF}$, 随后与双键发生碘化氟化加成反应, 生成的中间体 **103** 进行分子内环化得到 **104**, 通过消除 HF 得到最终产物.

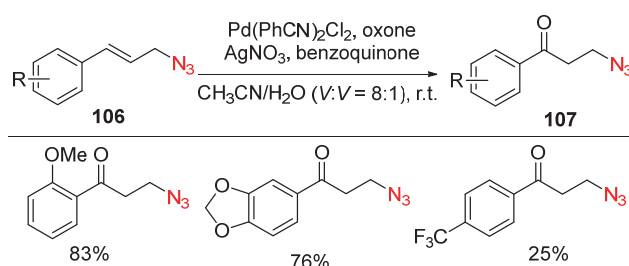
图式 36 α,β -不饱和醛与 α -叠氮丙酮的串联反应Scheme 36 Cascade reaction of α,β -unsaturated aldehyde and α -azidoacetone

图式 37 烯基叠氮的分子内氟化环化反应

Scheme 37 Intramolecular fluorocyclization of vinyl azides

β -叠氮酮可以方便地合成氮杂环^[67], 在全合成及药物化学等领域有广泛的应用. 2018 年, Topczewski 课题组^[68]探究了肉桂基叠氮在钯催化体系下的 Wacker 氧化反应(Scheme 38), 高区域选择性地合成了 β -叠氮芳基酮. 反应的难点在于: (1)烯丙基叠氮容易发生重排, 这可能导致无法得到预期产物; (2)叠氮可能与金属中心反应, 进而抑制反应或毒害催化剂. 此反应的顺利实现说明叠氮对金属钯以及此氧化体系是兼容的, 为后续开展烯丙基叠氮的研究提供了依据.

2016 年, Chiba 和邢本刚等^[69]以苯乙烯基叠氮和醇为原料, 在 Selectfluor 或 1,2,5,6-四溴环辛烷(TBCO)的存在下, 实现了烯基叠氮的氟(溴)化烷氧化化(Scheme 39). 反应的官能团兼容性好, 烯炔、炔炔、苯磺酰基、磷酸酯以及硼酸酯等官能团都可以在体系中兼容. 一些



图式 38 肉桂基叠氮的 Wacker 氧化反应

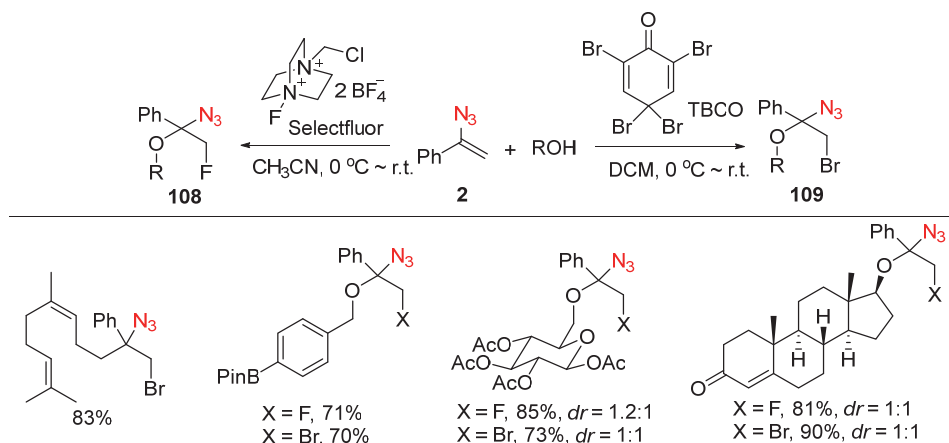
Scheme 38 Wacker oxidation of cinnamyl azides

天然产物及其衍生物, 包括葡萄糖衍生物、橙花醇、薄荷醇以及类固醇等都可以与苯乙烯基叠氮反应, 完成卤化烷氧化反应. 产物羰酮与荧光探针通过 click 反应连接可用于细胞膜的实时成像. 这种方法在医学以及生物

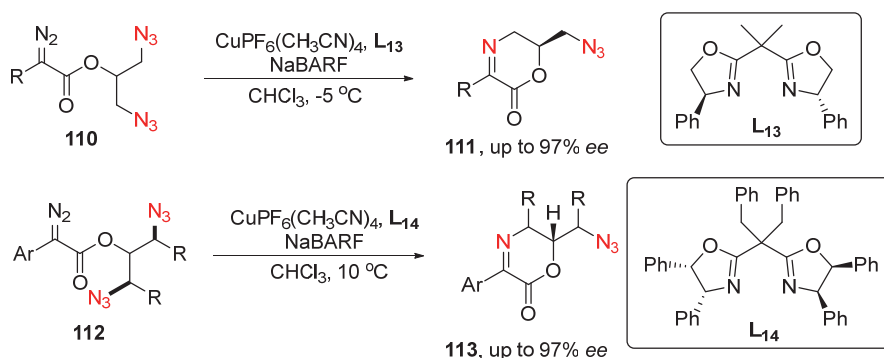
学中将会有很大的应用前景。

去对称化反应是不对称合成中实用且有效的策略之一,近年来常被用于有机合成以及天然产物的全合成中^[70]。反应以内消旋或前手性化合物为原料,一步构建含有一个或多个立体中心的有机化合物。2014年,顾培明等^[71]报道了 Cu(I)催化的分子内 1,3-二叠氮异丙基芳

基重氮乙酸酯的去对称化反应(Scheme 40)。作者认为反应是经历了铜卡宾捕获叠氮,随后脱除氮气的过程。在手性双噁唑啉配体 **L**₁₃ 的存在下,以优秀的产率和较高的对映选择性构建了一系列含有叠氮基团的环亚胺内酯化合物^[72]。2016年,他们合成了内消旋化合物 **112**,采用相同的去对称化策略,高效的合成了含有三个相



图式 39 烯基叠氮的卤代烷氧化
Scheme 39 Haloalkoxylation of vinyl azides



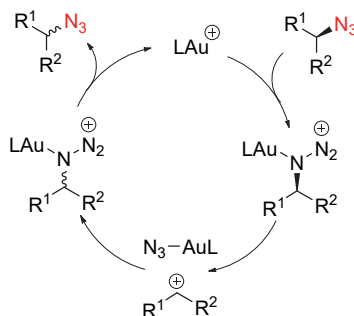
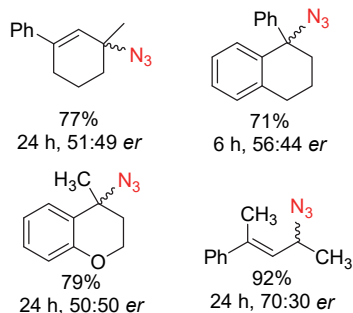
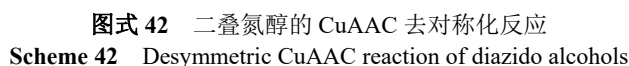
图式 40 去对称化反应
Scheme 40 Desymmetrization reaction

邻手性中心的叠氮化合物^[73]。该反应条件温和,转化率高,且显示出优秀的对映选择性。

2005年, Finn 和 Fokin 等^[74]首次尝试通过铜(I)催化的炔和叠氮的环加成反应(CuAAC)进行二叠氮化合物的去对称化反应(Scheme 41),以最高25%的产率和59%的对映选择性得到了三氮唑产物 **115**,反应大部分还是生成了双三氮唑 **116**。2020年,周剑和周锋等^[75]同样利用 CuAAC 反应,以高对映选择性实现了二叠氮醇的去对称化反应(Scheme 42)。端炔以及1-碘炔都可以顺利反应,得到含有叠氮和三氮唑的叔醇。产物中也检测到少量的双三氮唑副产物。作者将羟基转化为甲氧基后,产率和对映选择性都大幅下降,说明羟基对反应活性和对映选择性都起到了促进作用。

2018年, Topczewski 等^[76]报道了 Au 催化的苄基叠氮和烯丙基叠氮的外消旋化反应(Scheme 43)。该反应可以在温和条件下进行,且叠氮化合物没有明显的分解。作者对反应机理进行探究,发现该过程对于金催化剂和叠氮化合物都是一级反应。进一步的实验结果表明,外消旋化速率与 Hammett 方程的取代基常数相关,证明反应经历了碳正离子的过程。首先,金催化剂与叠氮结合, C—N₃ 键断裂形成碳正离子,随后叠氮进攻碳正离子重新形成 C—N₃ 键,催化剂再生完成催化循环。

2022年,朱晨等^[77]报道了光催化的烯丙基叠氮与溴二氟乙酸乙酯的反应,合成了单一构型的烯丙基叠氮和高烯丙基叠氮产物(Scheme 44)。当 R¹ 为芳基时得到烯丙基叠氮产物 **124**; 当 R¹ 为烷基时得到高烯丙基叠

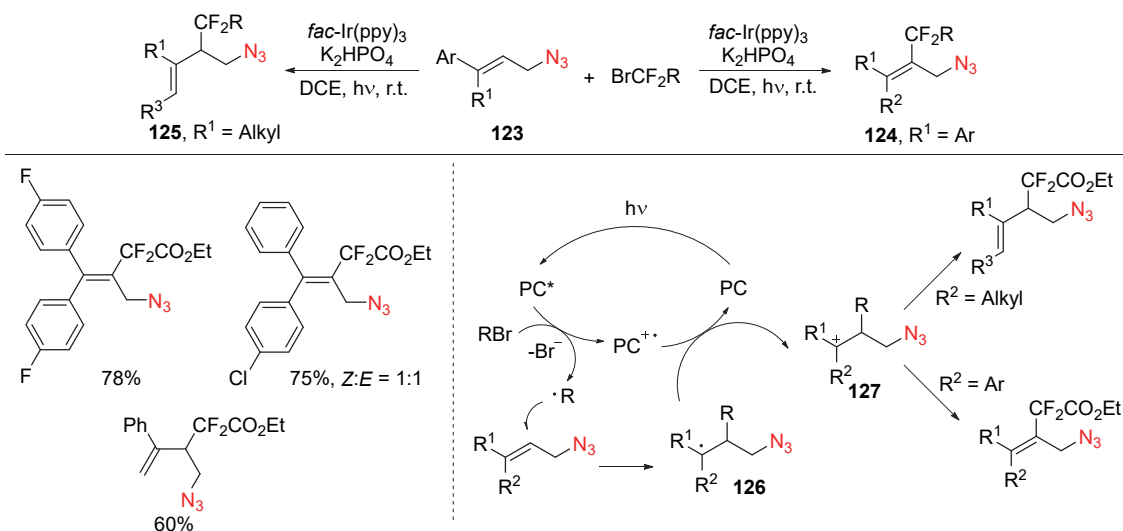


图式 43 叠氮的外消旋化反应
Scheme 43 Racemization of azides

反应生成三氮唑. 但在天然产物全合成以及生物活性分子的合成中, 经常会存在需要保留叠氮基团的反应过程. 经过化学家们孜孜以求的不断探索, 在有机叠氮化合物的转化过程中, C-N₃ 基团保留的反应已经取得了很大进展. 在环加成反应、与不饱和键的加成反应、重排以及氧化反应等过程中, 都实现了叠氮基团的保留. 并且在手性催化剂或手性配体存在下, 很多转化过程都能够以高对映选择性得到手性叠氮化合物. 但这项课题仍然存在一些挑战: (1) 反应局限在金属以及有机小分子的催化模式, 而光催化以及电催化的反应研究较少, 新催化模式可以为叠氮化合物的发展提供更多可能性; (2) 烯

5 总结与展望

叠氮是活性较高的基团, 在反应过程中极易脱除氮气, 发生重排、aza-wittig 反应以及环化反应等合成酰胺以及氮杂环化合物, 或作为 1,3-偶极子与炔发生环加成



图式 44 光催化的烯丙基叠氮与溴代物的反应

Scheme 44 Photocatalyst reaction of allyl azides and alkyl bromides

丙基叠氮的重排影响了其应用前景, 虽然目前已经报道了捕获单一异构体的方法, 但反应类型较少, 且大多是分子内的反应. 探究新的催化模式以及反应类型, 以拓宽有机叠氮化合物在药物化学、高分子化学以及生物化学等领域的应用范围.

References

- [1] (a) Grieb, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, 13, 377.
(b) Grieb, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1865**, 135, 131.
- [2] Ge, L.; Chiou, M.-F.; Li, Y.; Bao, H. *Green Synth. Catal.* **2020**, 1, 86.
- [3] (a) Zhang, X.; Zhang, Y. *Molecules* **2013**, 18, 7145.
(b) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6974.
(c) Devaraj, N. K. *ACS Cent. Sci.* **2018**, 4, 952.
- [4] For select reviews, see: (a) Huang X.; Bergsten, T. M.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 5300.
(b) Fu, J.; Zanon, G.; Anderson, E. A.; Bi, X. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 7208.
(c) Ding, P.-G.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1542.
(d) Hayashi, H.; Kaga, A.; Chiba, S. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11981.
(e) Sivaguru, P.; Ning, Y.; Bi, X. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 4253.
- [5] For selected reviews, see: (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
(b) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.
(c) Wei, F.; Wang, W.; Ma, Y.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 14188.
- [6] (a) Jewett, C.; Bertozzi, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272.
(b) Agalave, S. G.; Maujan, S. R.; Pore, V. S. *Chem.-Asian J.* **2011**, 6, 2696.
(c) Xi, W.; Scott, T. F.; Kloxin, C. J.; Bowman, C. N. *Adv. Funct. Mater.* **2014**, 24, 2572.
- [7] (a) Li, X.-J.; Qiao, J.-B.; Sun, J.; Li, X.-Q.; Gu, P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2865.
(b) Gu, P.; Sun, J.; Kang, X.-Y.; Yi, M.; Li, X.-Q.; Xue, P.; Li, R. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1124.
(c) Lang, S.; Murphy, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 146.
(d) Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10449.
(e) Lee, H.-L.; Aubé, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9007.
- (f) Desai, P.; Schildknecht, K.; Agrios, K.; Mossman, A. C. J.; Milligan, G. L.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7226.
- (g) Liu, C.-F.; Cao, Z.-Q.; Ding, S.-L.; Zhu, J.; Gu, P. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1147.
- (h) Kapat, A.; Nyfeler, E.; Giuffredi, G. T.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 17746.
- (i) Gorin, D. J.; Davis, N. R.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11260.
- (j) Pearson, W. H.; Hutta, D. A.; Fang, W.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8326.
- [8] (a) Curtius, T. *Prakt. Chem.* **1894**, 50, 275.
(b) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 3023.
- [9] (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
(b) Wang, X.; Hou, M.; Chen, L.; Meng, Y.; Li, Y. *Chemistry* **2004**, 67, 418 (in Chinese).
(王晓季, 侯曼玲, 陈立功, 孟伟, 李阳, 化学通报, **2004**, 67, 418.)
- [10] (a) Bednarek, C.; Wehl, I.; Jung, N.; Schepers, U.; Bräse, S. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 4301.
(b) Köhn, M.; Breinbauer, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3106.
(c) Schilling, C. I.; Jung, N.; Biskup, M.; Schepers, U.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4840.
- [11] (a) Lao, Z.; Toy, P. H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2577.
(b) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, 63, 523.
- [12] (a) Soni, J. P.; Kadagathur, M.; Shankaraiah, N. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 3186.
(b) Liu, Z.-K.; Zhao, Q.-Q.; Gao, Y.; Hou, Y.-X.; Hu, X.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 411.
- [13] Thirupathi, N.; Wei, F.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Nat. Commun.* **2019**, 10, 3158.
- [14] Li, S.; Lu, H.; Xu, Z.; Wei, F. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1770.
- [15] Shen, M.-H.; Liang, X.-C.; Li, C.; Wu, H.; Qu, H.-Y.; Wang, F.-M.; Xu, H.-D. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 1025.
- [16] Nakanishi, T.; Kikuchi, J.; Kaga, A.; Chiba, S.; Terada, M. *Chem.-Eur. J.* **2020**, 26, 8230.
- [17] For selected reviews, see: (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 977.
(b) Mato, M.; Franchino, A.; García-Morales, C.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 8613.
(c) Pons, A.; Delion, L.; Poisson, T.; Charette, A. B.; Jubault, P. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 2969.
- [18] Gu, P.; Su, Y.; Wu, X.-P.; Sun, J.; Liu, W.; Xue, P.; Li, R. *Org. Lett.*

- 2012, 14, 2246.
- [19] López, E.; López, L. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 5121.
- [20] For recent reviews, see: (a) Sokolova, O. O.; Bower, J. F. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 80.
(b) Liu, J.; Liu, R.; Wei, Y.; Shi, M. *Trends Chem.* **2019**, 1, 779.
(c) Xia, Y.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 9192.
(d) Pirenne, V.; Muriel, B.; Waser, J. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 227.
(e) Liu, W.; Dou, L.; Mu, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1150 (in Chinese).
(刘文竹, 豆立娟, 母伟花, 有机化学, **2020**, 40, 1150.)
(f) Cohen, Y.; Cohen, A.; Marek, I. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 140.
- [21] Dey, R.; Banerjee, P. *Org. Lett.* **2017**, 19, 304.
- [22] Kaga, A.; Gandamana, D. A.; Tamura, S.; Demirelli, M.; Chiba, S. *Synlett* **2017**, 28, 1091.
- [23] (a) Patonay, T.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2368.
(b) Patonay, T.; Juhász-Tóth, É.; Bényei, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 285.
(c) Juhász-Tóth, É.; Patonay, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 3055.
(d) Patonay, T.; Jekő, J.; Juhász-Tóth, É. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 1441.
- [24] Knittel, D.; Hemetsberger, H.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1970**, 101, 157.
- [25] Takeuchi, H.; Yanagida, S.; Ozaki, T.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 431.
- [26] Patel, J.; Clavé, G.; Renard, P.-Y.; Franck, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4224.
- [27] Martínez-Castañeda, Á.; Kędziora, K.; Lavandera, I.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; del Amo, V. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2598.
- [28] Weidner, K.; Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 6236.
- [29] Noda, H.; Amemiya, F.; Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 3260.
- [30] Okumuş, S.; Tanyeli, C.; Demir, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 4302.
- [31] Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2839.
- [32] Sun, Z.; Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 17574.
- [33] Ye, X.; Pan, Y.; Yang, X. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 98.
- [34] Karahan, S.; Tanyeli, C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 479.
- [35] Ding, P.-G.; Zhou, F.; Wang, X.; Zhao, Q.-H.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 3852.
- [36] Ding, P.-G.; Hu, X.-S.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 8578.
- [37] Gagneux, A.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5956.
- [38] Carlson, A. S.; Topczewski, J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4406.
- [39] (a) Ott, A. A.; Packard, M. H.; Ortuño, M. A.; Johnson, A.; Suding, V. P.; Cramer, C. J.; Topczewski, J. J. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 8214.
(b) Padwa, A.; Sá, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5087.
- [40] (a) Cardillo, G.; Fabbioni, S.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Piccinelli, F.; Tolomelli, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 533.
(b) Daher, S. S.; Lee, M.; Jin, X.; Teijaro, C. N.; Barnett, P. R.; Freundlich, J. S.; Andrade, R. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, 233, 114213.
(c) Forster, D.; Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *ACS Catal.* **2021**, 11, 10871.
(d) Çetinkaya, Y.; Maraş, A.; Göksu, S. *Tetrahedron* **2021**, 92, 132272.
(e) Trost, B. M.; Pulley, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8737.
- [41] (a) Ding, C.; Zhang, Y.; Chen, H.; Wild, C.; Wang, T.; White, M. A.; Shen, Q.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3718.
(b) Lauzon, S.; Tremblay, F.; Gagnon, D.; Godbout, C.; Chabot, C.; Mercier-Shanks, C.; Perreault, S.; DeSève, H.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6239.
(c) Chang, Y.-K.; Lo, H.-J.; Yan, T.-H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4278.
(d) Trost, B. M.; Pulley, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10143.
(e) Hu, T.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11368.
(f) Askin, D.; Angst, C.; Danishefsky, S. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5005.
- [42] (a) Vallejos, M. M.; Labadie, G. R. *RSC Adv.* **2020**, 10, 4404.
(b) Moynihan, L.; Chadda, R.; McArdle, P.; Murphy, P. V. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6226.
(c) Liu, R.; Gutierrez, O.; Tantillo, D. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6528.
(d) Vekariya, R. H.; Liu, R.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1844.
(e) Liu, E.-C.; Topczewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 5308.
- [43] Feldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13444.
- [44] (a) Murahashi, S.-I.; Saito, T.; Hanaoka, H.; Murakami, Y.; Naota, T.; Kumabayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2929.
(b) Zhang, Y.; Shen, Z.; Tang, J.; Zhang, Y.; Kong, L.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1478.
- [45] (a) Dave, P. R.; Duddu, R.; Yang, K.; Damavarapu, R.; Gelber, N.; Surapaneni, R.; Gilardi, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2159.
(b) Haussener, T.; Looper, R. E. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3632.
(c) Block, O.; Klein, G.; Altenbach, H.-J.; Brauer, D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 716.
(d) Zozik, Y.; Salamci, E.; Kilic, A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4822.
(e) Kaya, Ö.; Şengül, M. E.; Menzek, A.; Şahin, E.; Gür, B. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2828.
- [46] (a) Guo, H.; O'Doherty, G. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1609.
(b) Plietker, B.; Niggemann, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3353.
(c) Shih, T.-L.; Kuo, W.-S.; Lin, Y.-L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5751.
(d) Shih, T.-L.; Li, H.-Y.; Ke, M.-S.; Kuo, W.-S. *Synth. Commun.* **2008**, 38, 4139.
(e) Podeschwa, M. A. L.; Plettenburg, O.; Altenbach, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1919.
(f) Plietker, B.; Niggemann, M.; Pollrich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1116.
(g) Adabala, P. J. P.; LeGresley, E. B.; Bance, N.; Niikura, M.; Pinto, B. M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10867.
- [47] (a) Schuster, M.; He, W.-F.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2289.
(b) Yaragorla, S.; Muthyala, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 467.
(c) Takaoka, Y.; Kajimoto, T.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4809.
(d) Nugent, T. C.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 510.
(e) Hung, R. R.; Straub, J. A.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3849.
- [48] Ott, A. A.; Goshey, C. S.; Topczewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7737.
- [49] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [50] Liu, E.-C.; Topczewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 5135.
- [51] Porter, M. R.; Shaker, R. M.; Calcanas, C.; Topczewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 1211.
- [52] (a) Anderson, C. E.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12412.
(b) Arnold, J. S.; Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 8380.
(c) Zhang, Q.; Stockdale, D. P.; Mixdorf, J. C.; Topczewski, J. J.; Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11912.
(d) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 597.
(e) Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2901.
- [53] Craig, D.; Harvey, J. W.; O'Brien, A. G.; White, A. J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7057.
- [54] Tjeng, A. A.; Handore, K. L.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3050.
- [55] Thevenet, N.; de la Sovera, V.; Vila, M. A.; Veiga, N.; Gonzalez, D.; Seoane, G.; Carrera, I. *Org. Lett.* **2015**, 17, 684.

- [56] de la Sovera, V.; Martínez, S.; Umpiérrez, D.; Vila, M. A.; Gonzalez, D.; Seoane, G.; Veiga, N.; Carrera, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, 89.
- [57] de la Sovera, V.; Garay, P.; Thevenet, N.; Macías, M. A.; Gonzalez, D.; Seoane, G.; Carrera, I. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2484.
- [58] Liu, R.; Wei, Z.; Wang, J.; Liu, Y.; Xue, H. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5038.
- [59] Liu, R.; Zhang, Y.; Xu, J. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 8913.
- [60] Abegg, T.; Cossy, J.; Meyer, C. *Org. Lett.* **2022**, 24, 4954.
- [61] Gai, Y.; Ning, Y.; Sivaguru, P.; Li, X.; Zhao, Y.; Wu, J.; Bi, X. *Sci. China: Chem.* **2020**, 63, 460.
- [62] Ning, Y.; Sivaguru, P.; Zanon, G.; Anderson, E. A. Bi, X. *Chem* **2020**, 6, 486.
- [63] (a) Zheng, M.; Hwang, S.; Snyder, T.; Aquilina, J.; Proni, G.; Paz, M. M.; Pradhan, P.; Cheng, S.-Y.; Chanpeil, E. *Bioorg. Chem.* **2019**, 92, 103280.
(b) Aga, M. A.; Rayees, S.; Rouf, A.; Kumar, B.; Sharma, A.; Nagaraju, P. V. V. S.; Singh, G.; Taneja, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 1440.
- [64] McNulty, J.; Zepeda-Velázquez, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 8450.
- [65] (a) Poe, S. L.; Morken, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 4189.
(b) Collins, J.; Rinner, U.; Moser, M.; Hudlický, T.; Ghiviriga, I.; Romero, A. E.; Kornienko, A.; Ma, D.; Griffin, C.; Pandey, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3069.
(c) Chida, N.; Jitsuoka, M.; Yoshiyuki, Y.; Ohtsuka, M.; Ogawa, S. *Heterocycles* **1996**, 43, 1385.
(d) Fujimura, T.; Shibuya, M.; Ogasawara, K.; Iwabuchi, Y. *Heterocycles* **2005**, 66, 167.
- [66] Bai, D.; Li, L.; Li, X.; Lu, Y.; Wu, Y.; Reddy, B. R. P. P.; Ning, Y. *Chem.-Asian J.* **2020**, 15, 4038.
- [67] (a) Kavala, M.; Mathia, F.; Kozisek, J.; Szolcsanyi, P. *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 803.
(b) Bélanger, G.; Dupuis, M.; Larouche-Gauthier, R. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 3215.
(c) Feldman, K. S.; Antoline, J. F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 934.
(d) Fesenko, A. A.; Dem'Yachenko, E. A.; Fedorova, G. A.; Shutalev, A. D. *Monatsh. Chem.* **2013**, 144, 351.
- [68] Carlson, A. S.; Calcanas, C.; Brunner, R. M.; Topczewski, J. J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1604.
- [69] Wang, Y.-F.; Hu, M.; Hayashi, H.; Xing, B.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 992.
- [70] (a) Xu, Y.; Zhai, T.-Y.; Xu, Z.; Ye, L.-W. *Trends Chem.* **2022**, 4, 191.
(b) Zhao, T.-Y.; Xiao, L.-J.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e2022115702.
(c) Shiomi, S.; Shennan, B. D. A.; Yamazaki, K.; Fuentes de Arriba, Á. L.; Vasu, D.; Hamlin, T. A.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 1407.
(d) Aquilina, J. M.; Smith, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 11088.
- [71] Wu, X.-P.; Su, Y.; Gu, P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5339.
- [72] Blond, A.; Moumné, R.; Bégis, G.; Pasco, M.; Lecourt, T.; Micouin, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3201.
- [73] Qiao, J.-B.; Zhao, Y.-M.; Gu, P. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1984.
- [74] Meng, J. C.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4543.
- [75] Wang, C.; Zhu, R.-Y.; Liao, K.; Zhou, F.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1270.
- [76] Ott, A. A.; Topczewski, J. J. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7253.
- [77] Chen, Y.; Wang, J.; Wu, X.; Zhu, C. *ACS Org. Inorg. Au* **2022**, 2, 392.

(Zhao, C.)