

芳乙酰叠氮的制备及其在有机合成中的应用进展

余春艳 王安静 刘珊 舒文明* 余维初*

(长江大学化学与环境工程学院 油气田清洁生产与污染物控制工程研究中心 湖北荆州 434023)

摘要 作为一种非常重要的有机叠氮化合物, 芳乙酰叠氮是有机合成中优良的合成子, 可广泛用于构建各种含氮化合物. 它的合成方法简单, 反应活性高, 反应位点多, 不仅可以在一个位点上发生反应, 还可以同时在两个或多个位点上发生反应, 从而使其反应类型相当丰富. 基于近年来芳乙酰叠氮在有机合成中取得了诸多进展, 主要综述了芳乙酰叠氮的各种制备方法以及按照具体的反应类型分类的研究结果, 并对代表性的例子及其反应机理进行了讨论和分析.

关键词 芳乙酰叠氮; 制备; 反应类型; 应用进展

Preparation of Phenacyl Azides and Their Application Advances in Organic Synthesis

She, Chunyan Wang, Anjing Liu, Shan Shu, Wenming* Yu, Weichu*

(Hubei Engineering Research Centers for Clean Production and Pollution Control of Oil and Gas Fields, College of Chemistry and Environmental Engineering, Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434023)

Abstract Phenacyl azides, a kind of crucial organic azide, serve as a valuable synthetic substrate in organic synthesis. They have extensive applications in constructing diverse nitrogen-containing compounds. Their straightforward synthetic methods, elevated reactivity and multiple reaction sites enable them to undergo reactions at a single site or simultaneously at multiple sites, resulting in a wide range of reaction types. Based on the significant progress made in organic synthesis in recent years, various preparation methods of phenacyl azides and research results classified according to specific reaction types are mainly reviewed. Representative examples and reaction mechanisms are discussed and analyzed.

Keywords phenacyl azide; preparation; types of reaction; application advance

自 1864 年 Griess^[1]发现苯基叠氮化合物以来, 化学工作者们陆续发展了许多有机叠氮化合物转化的新方法、新反应, 使得该类化合物在有机合成中得到广泛的应用. 有机叠氮化合物作为一类非常重要的合成砌块, 常被用于构筑各种氮杂环化合物, 在医药^[2]、染料^[3]、生物^[4]及材料^[5]等领域都起到了不可或缺的作用^[6].

尽管有机叠氮化合物反应活性高, 可参与的反应多, 但具有潜在的不稳定性、遇光照或加热容易分解, 遇撞击或重金属离子易发生爆炸等^[7]. 如何安全高效地利用有机叠氮化合物一直是人们研究的重点问题. 为了提高有机叠氮化合物的稳定性, 改变叠氮基团所处的化学环境是一种有效的方式. 在叠氮基团的 β 位添加一个吸电子基团, 如羰基, 可得到芳乙酰叠氮. 由于羰基的稳定作用, 在保持良好反应活性的前提下, 显著增强了

该类化合物的稳定性, 使得其可以发生更多样的反应, 进而构筑各种含氮化合物. 因此, 研究芳乙酰叠氮化合物的高效利用已成为有机合成化学研究的热点和前沿.

在过去的几十年中, 化学工作者们对叠氮化合物的研究进行了大量的综述, 但是对芳乙酰叠氮的综述较少. 2011 年, Patonay 等^[8]对 α -叠氮酮及相关衍生物的合成和转化进行了综述, 但是该综述时间较久, 缺乏最近的研究进展. 2015 年, Jaafar 等^[9]对于 α -叠氮酮的各类反应进行了综述, 但是涉及的芳乙酰叠氮化合物的反应非常有限, 且分类不清晰. 2022 年, Maurya 等^[10]主要综述了 α -叠氮乙烯酮或酯合成 N-杂环的研究进展, 对芳乙酰叠氮直接参与的反应涉及较少, 且只介绍了过去十年来的研究进展, 缺乏整体的思考. 因此, 在本综述中, 我们利用合理的分类和更为全面的归纳, 综述了芳基乙

* Corresponding authors. E-mail: shuwm@yangtzeu.edu.cn; yuweichu@126.com

Received July 10, 2023; revised September 14, 2023; published online October 12, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21801022).

国家自然科学基金(No. 21801022)资助项目.

酰叠氮化合物的制备方法及其在有机合成中的应用, 并对相应的反应机理进行了阐述。

1 芳乙酰胺叠氮的制备方法

芳乙酰胺叠氮化合物已被证明具有优良的反应活性. 与其他有机叠氮化合物相比, 尽管它的稳定性有所增强, 但仍然需要现制现用, 因此有必要开发更多简单的制备方法. 目前已经报道的几种制备芳乙酰胺叠氮的方法如 Scheme 1 所示。

1.1 α 位离去基团芳基乙酮的亲核取代反应

最直接、最有效的合成芳乙酰胺叠氮化合物的方法是 α 位带离去基团的芳基乙酮的亲核取代反应(Scheme 1, 路线 I). 1986 年, Muchowski 等^[11]报道了在室温条件下使 α -溴代苯乙酮和叠氮化钠发生亲核取代反应, 制得苯乙酰胺叠氮化合物的方法. 随后, 为了提高反应的产率, 人们还开发了 α 位带有不同离去基团的芳基乙酮, 包括卤素(Cl、Br 及 I)^[12]和磺酸酯(OMs、Ons 及 OTs)^[13], 与叠氮负离子进行亲核取代反应, 从而得到相应的芳乙酰胺叠氮化合物. 此外, 随着化学工作者的不断探索, 新的反应试剂和催化体系得到了开发, 以进一步提高该反应的效率, 例如使用亲核性更强的叠氮负离子化合物^[14]、使用离子液体作溶剂^[15]以及添加四丁基溴化铵(TBAB)^[16]和 β -环糊精^[17]等. 该类制备方法具有非常明显的优势, 包括操作简单、反应条件温和、适用广泛、

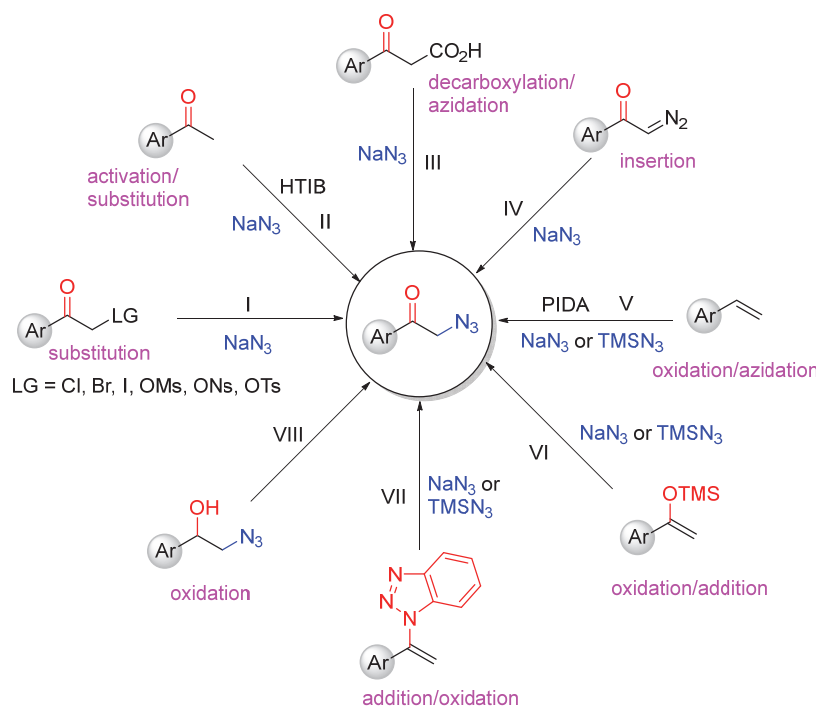
收率高等, 因此是制备芳乙酰胺叠氮化合物最常用的方法. 然而, 这些制备方法也存在一定的局限性, 例如原子经济性低或容易产生副产物导致环境问题等, 因此开发其他制备芳乙酰胺叠氮化合物的方法变得尤为必要。

1.2 芳基乙酮 α 位的活化取代反应

2000 年, Lee 等^[18]报道了从芳基乙酮出发一锅法制备芳乙酰胺叠氮化合物的新方法. 首先, 将芳基乙酮与[羟基(对硝基苯磺酰氧)碘]苯(HNIB)在乙腈中回流, 通过活化芳基乙酮的 α 位得到 α -磺酸酯基芳基乙酮, 然后该中间体与叠氮化钠在室温条件下进行亲核取代反应, 生成芳乙酰胺叠氮化合物. 2006 年, Kumar 等^[19]报道了一种改进的方法, 在无溶剂的条件下, 使用相转移催化剂 TBAB 以及 Koser 试剂羟基(甲苯磺酰氧)碘]苯(HTIB), 在室温下一锅反应, 高收率制得芳乙酰胺叠氮化合物(Scheme 1, 路线 II). 随后, 研究者又发展了不同的活化试剂^[20], 用于替代 HTIB 活化芳基乙酮的 α 位, 例如亚碘酰苯和对甲苯磺酸组合试剂[(PhIO)_n+*p*-TsOH]^[21]、聚合物负载的[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(PSBTI)^[22], 以及碘苯+MCPBA+PTAS^[23]试剂等. 这些方法不仅反应条件温和、产率高, 而且避免了有害的有机溶剂和有毒的催化剂的使用。

1.3 酮酸脱羧叠氮化反应

2014 年, Kirsch 等^[12b]报道了另外一种方法, 在二甲基亚砜(DMSO)/H₂O 混合溶剂中, 加热苯甲酰乙酸, 并



图式 1 芳乙酰胺叠氮的制备方法
Scheme 1 Preparation methods of phenacyl azides

使用 2-碘氧基苯甲酸(IBX)-SO₃K/NaI 作为氧化剂, 在 60 °C 下进行脱羧叠氮化反应, 直接将其转化为芳乙炔叠氮化合物(Scheme 1, 路线 III). 随后, 许鹏飞课题组^[24]使用碘苯二乙酸(PIDA)+NaBr 体系替代了 IBX-SO₃K/NaI 条件, 进一步提高了苯甲酰乙酸脱羧叠氮化的产率, 并且成功拓展了底物的适用范围. 此外, Ishihara 等^[12c]报道了采用 R₄N⁺I⁻/H₂O₂ 催化体系, 苯甲酰乙酸先后经历氧化-碘代-叠氮化过程, 最终转化为芳乙炔叠氮化合物. 这种氧化偶联反应不仅能够容忍多种官能团, 而且还能方便地应用于结构复杂分子的 α -叠氮化反应.

1.4 α -重氮酮的插入反应

2004 年, Yadav 等^[25]报道了一种 α -重氮酮与叠氮化钠的脱氮插入反应. 在 80 °C 的条件下, 以乙腈为溶剂, 七水合氯化铈(CeCl₃·7H₂O)为催化剂, 高收率地得到了芳乙炔叠氮化合物(Scheme 1, 路线 IV). 值得注意的是, 该反应非常纯净, 反应过程中既没有观察到 Wolff 重排的副产物, 也没有形成 α -氯代或羟基化的副产物. 该方法具有转化率高、操作简便等优势, 但由于 α -重氮酮自身也需要进行制备, 不易获得, 因此该方法的应用存在比较大的限制.

1.5 芳基乙烯的氧化叠氮化反应

1972 年, Zbiral 等^[26]报道了芳基乙烯转化成芳乙炔叠氮化合物的方法, 使用二氯甲烷作为溶剂, 在 -20 °C 的条件下, 在 PIDA-TMSN₃ 的作用下, 芳基乙烯进行氧化叠氮化反应生成芳乙炔叠氮化合物(Scheme 1, 路线 V). 虽然该反应收率较高, 但需要 2 equiv. 的 PIDA 以及 4 equiv. 的叠氮基三甲基硅烷(TMSN₃), 试剂利用率低. 随后, 人们又发展了不同的氧化体系, 如硝酸铈铵(CAN)+O₂ 氧化体系^[27]、1,4-双(三苯基膦)-2-丁烯过硫酸盐(BTPBPD)+O₂ 体系^[28]等, 以提高反应效率, 但这些反应都需要在低温条件下进行. 2018 年, Reiser 等^[29]提出了另外一种新的方法, 利用可见光加速 Cu(I)/Cu(II)转化催化策略, 在环境空气以及室温条件下, 经济地合成了芳乙炔叠氮化合物, 避免了氧化剂的使用. 此后, 还开发了其他不同的光催化体系, 如酸性红(Rose Bengal)+二苯基二硒醚(PhSeSePh)^[30]、4CzIPN+O₂ (air)^[31]以及电催化+O₂ 氧化体系^[32], 用于合成芳乙炔叠氮化合物. 熊燕课题组^[33]使用三氟甲烷磺酸铜[Cu(OTf)₂]+O₂ 体系, 在室温下实现了芳基乙烯的自由基氧化双官能团化反应, 合成了芳乙炔叠氮化合物. 该方法简单且高效, 无需采用复杂的氧化剂.

1.6 烯醇硅醚的加成反应

2013 年, Waser 等^[34]报道在室温下使用甲苯溶剂和三氟甲烷磺酸锌[Zn(OTf)₂]催化剂, 以烯醇硅醚为底物,

与 1-叠氮基-3,3-二甲基-1,2-苯并碘氧杂戊环反应, 成功地合成了芳乙炔叠氮化合物(Scheme 1, 路线 VI). 2018 年, Szpilman 等^[35]报道了一种两步策略, 利用路易斯酸 BF₃·OEt₂, 使烯醇硅醚首先与 Koser 试剂反应生成烯醇碘正离子中间体, 再与 TMSN₃ 发生加成反应得到芳乙炔叠氮化合物. 该反应比经典的苯乙酮参与的两步过程更简单方便, 反应条件更温和, 反应时间也更短. 最近, 陈祥雨课题组^[36]报道了一种光诱导的氮杂环卡宾(NHC)促进的串联反应来合成芳乙炔叠氮化合物. 即在 LiNTf₂、NaI 存在及室温条件下, *N*-烯氧基吡啶盐和四甲基叠氮化铵(Me₄NN₃)依次发生自由基-自由基偶合、亲核取代反应, 最后转化成目标产物芳乙炔叠氮化合物.

1.7 *N*-乙炔基苯并三唑的自由基加成-氧化反应

2015 年, 史晓东课题组^[37]报道, 在 CAN 为氧化剂的条件下, 乙炔基三唑与 NaN₃ 或 TMSN₃ 发生分子间自由基加成反应, 随后氧化离去生成的苯并-1,2,3-三唑, 最终转化为芳乙炔叠氮化合物(Scheme 1, 路线 VII). 如果加入 PhI(OAc)₂ 作氧化剂, 苯并-1,2,3-三唑取代基在底物与叠氮自由基发生加成后, 可能进一步脱氮开环再环化得到喹啉.

1.8 叠氮基芳基乙醇的氧化反应

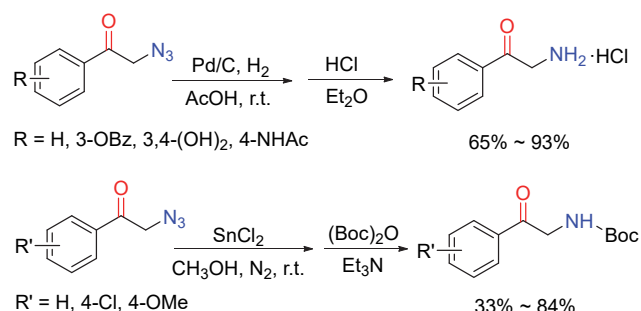
2017 年, 陆展课题组^[38]报道了在室温条件下, 以二氯甲烷为溶剂, 2-叠氮基-1-苯基乙醇可以直接被氯铬酸吡啶盐(PCC)氧化为芳乙炔叠氮化合物(Scheme 1, 路线 VIII). 2018 年, Rebollo 等^[39]利用次氯酸钠(NaClO)和 2-氮杂金刚烷-*N*-氧自由基(AZADO)为氧化剂, 乙腈为溶剂, 成功实现了叠氮基芳基乙醇的氧化, 得到了芳乙炔叠氮化合物.

2 芳乙炔叠氮在有机合成中的应用

与其他有机叠氮化合物相比, 芳乙炔叠氮由于受到 β 位羰基的影响, 具有更强的稳定性和更多的反应位点, 所以它的反应类型十分丰富, 所得产物的结构也非常多样. 因此, 芳乙炔叠氮在有机合成中扮演着非常重要的角色. 芳乙炔叠氮的不同位点可以发生不同的反应, 如 Scheme 2 所示, 按照反应位点来划分主要有以下几种情况: (1)羰基, 主要发生还原反应、加成反应以及缩合反应等; (2)甲亚基, 主要发生羟醛缩合反应、亲核取代或亲核加成反应以及氧化反应等; (3)叠氮基, 主要发生还原反应、脱氮反应、环化反应、环加成反应和氮杂 Wittig 反应等. 芳乙炔叠氮的这三个位点都具有较高的反应活性, 既可以单独发生反应, 也可以两个或多个位点同时发生反应, 从而构筑出结构多样的氮杂环化合物.

此外, 芳乙炔叠氮参与的反应, 也可以根据具体的

亚锡(SnCl_2)是优良的还原试剂. 然而, 由于原位生成的 α -氨基苯乙酮非常不稳定, 容易发生双分子缩合得到吡嗪, 因此还原后需要添加 Boc 酸酐以保护氨基.



图式 6 钯或锡(II)催化芳乙酰叠氮的还原反应

Scheme 6 Palladium or tin(II) catalyzed reduction reaction of phenacyl azides

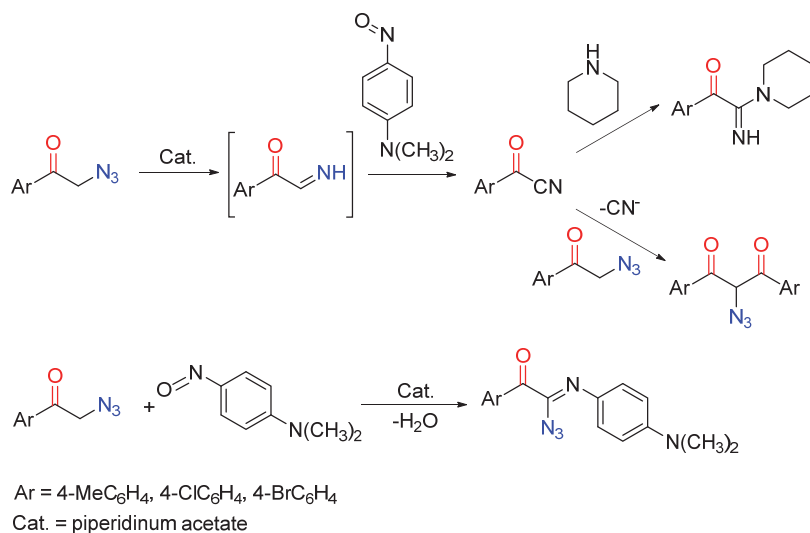
1983 年, Knittel^[45]利用醋酸哌啶盐催化芳乙酰叠氮先脱氮生成 α -亚氨基芳基乙酮, 再与对亚硝基二甲基苯胺进行脱氢氧化反应, 得到芳甲酰腈(Scheme 7). 如果反应时间过长, 芳甲酰腈还会继续与哌啶发生加成反应, 最终转化成 α -亚氨基- α -哌啶基芳基乙酮. 此外, 芳甲酰腈还可与芳乙酰叠氮进一步发生取代反应, 生成二芳甲酰甲基叠氮. 将芳乙酰叠氮与对亚硝基二甲基苯胺直接在醋酸哌啶盐中反应时, 则芳乙酰叠氮不会发生脱

氮反应, 而是直接与亚硝基发生缩合反应, 得到 α -亚氨基- α -叠氮基芳基乙酮.

1989 年, Eguchi 等^[46]报道, 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下, 二异丙基氨基锂(LDA)和无水四氢呋喃(THF)存在时, 芳乙酰叠氮可以与乙酸酐或乙酰氯发生烯醇乙酰化反应, 并以较高的收率转化为乙烯基叠氮化合物. 随后, 再与亚磷酸三乙酯发生 aza-Wittig 反应, 以良好的收率得到了噁唑衍生物(Scheme 8).

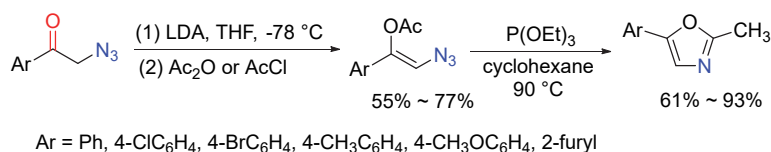
Gudmundsdottir 等^[47]研究发现, 在室温、氩气氛围以及溶液状态下, 苯乙酰叠氮可以发生光解反应, 主要产物为 α -苯甲酰氨基苯乙酮, 并且还有少量的苯乙酮和苯甲醛生成(Scheme 9). 苯乙酰叠氮的光解反应主要通过三种途径进行: (1) α -切断生成苯甲酰自由基, 最终变成苯甲醛; (2) β -切断生成苯乙酮自由基, 最后转化为苯乙酮; (3) 直接脱 N_2 生成三线态的乃春, 与苯甲酰自由基 C—N 偶联, 得到 α -苯甲酰氨基苯乙酮. 其中, 脱 N_2 生成三线态的乃春是光解反应的主要途径.

2006 年, Rozen 等^[48]报道, 以 $\text{HOF}\cdot\text{CH}_3\text{CN}$ 复合物为氧化剂(通过将 F_2 通入乙腈水溶液中生成), 可以将苯乙酰叠氮直接转化为 α -硝基酮(Scheme 10). 这种方法具有反应时间短的优点, 可在室温条件下进行, 并且所得的硝基化合物通常产率很高, 具有良好的官能团容忍性.



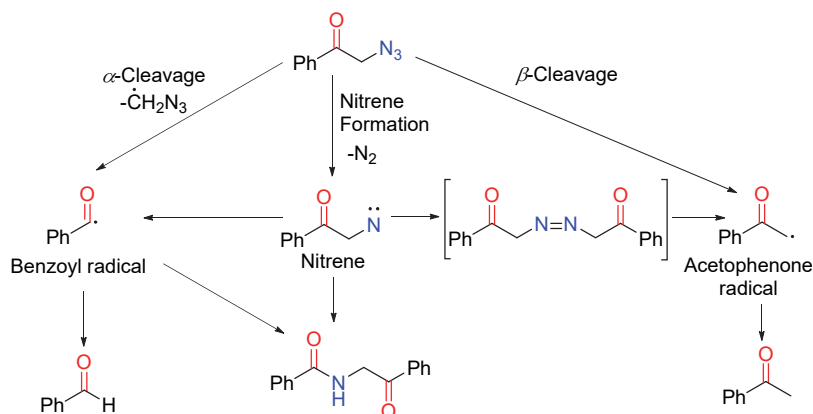
图式 7 醋酸哌啶盐催化芳乙酰叠氮的脱氮反应

Scheme 7 Piperidinium acetate catalyzed denitrogenation of phenacyl azides

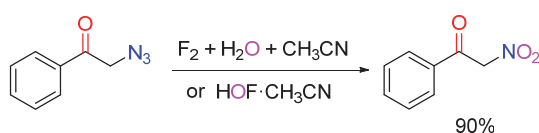


图式 8 芳乙酰叠氮的烯醇乙酰化反应

Scheme 8 Enol acetylation of phenacyl azides

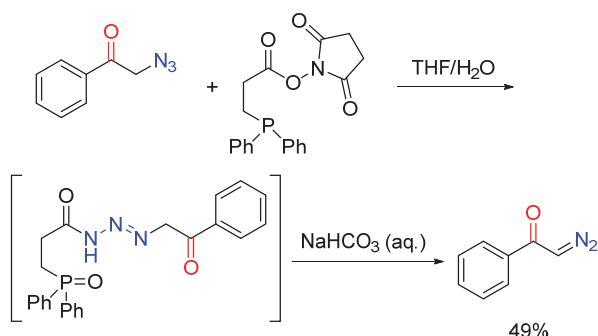


图式 9 苯乙酰叠氮的光解反应
Scheme 9 Photolysis of phenacyl azides



图式 10 HOF·CH₃CN 氧化苯乙酰叠氮化合物
Scheme 10 Oxidation of phenacyl azides by HOF·CH₃CN

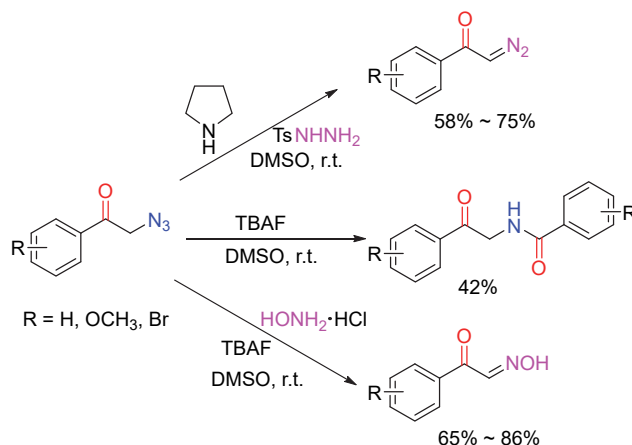
2009 年, Raines 等^[49]报道, 有机磷试剂在 THF/H₂O 混合溶液中, 可以促进苯乙酰叠氮转化为酰基三氮烯中间体, 之后经过碳酸氢钠溶液处理, 可直接得到 α -重氮苯乙酮(Scheme 11). 在这个转化过程中, 叠氮基团的氮原子依然保留在产物中. 然而, 生成的 α -重氮酮会进一步与添加的磷试剂发生反应, 导致该反应的收率偏低, 只有 49%.



图式 11 磷介导的叠氮化合物转化为重氮化合物
Scheme 11 Phosphine-mediated conversion of azides into diazo compounds

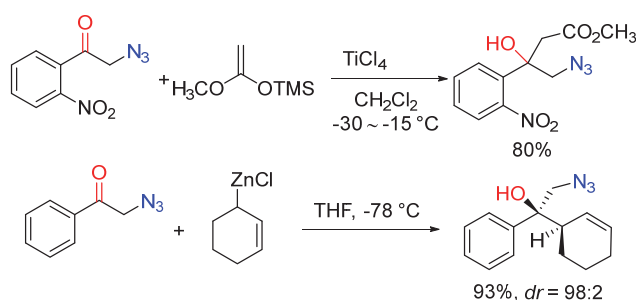
2019 年, Tanimoto 等^[50]报道了另一种一步合成策略, 可以将苯乙酰叠氮转化为 α -重氮酮(Scheme 12). 在四氢吡咯和对甲苯磺酰肼的存在下, 以 DMSO 作溶剂, 在室温下进行反应, 能以中等收率得到目标产物. 值得注意的是, 该反应所得 α -重氮酮的氮原子全部来自于对甲苯磺酰肼. 此外, 他们还报道了在 DMSO 和四丁基氟

化铵(TBAF)存在下, 苯乙酰叠氮也可以直接转化为 α -苯甲酰氨基苯乙酮. 另外, 在 TBAF 和盐酸羟胺(HONH₂·HCl)的存在下, 苯乙酰叠氮在 DMSO 中室温下进行反应, 则以高收率得到 α -羟胺基苯乙酮.



图式 12 苯乙酰叠氮的一锅偶联反应
Scheme 12 One-pot coupling reaction of phenacyl azides

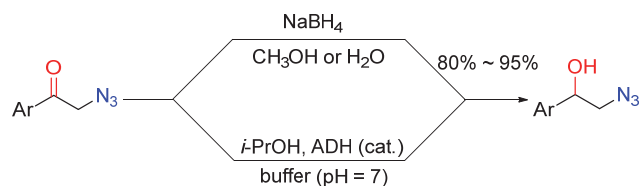
2014 年, Neier 等^[51]报道, 在 TiCl₄ 促进作用下, (1-甲氧基乙烯基)三甲硅烷与 2-硝基苯乙酰叠氮发生 Mukaiyama 反应, 得到了羰基加成产物 4-叠氮基-3-羟基-3-(2-硝基苯基)丁酸甲酯(Scheme 13). Knochel 等^[52]



图式 13 苯乙酰叠氮羰基的加成反应
Scheme 13 Addition of carbonyl group in phenacyl azides

也报道了利用环己基锌试剂与苯乙酰叠氮的羰基发生加成反应合成相应的醇, 该反应具有很高的非对映选择性(Scheme 13).

芳乙酰叠氮的羰基还原主要采用硼氢化钠^[53]在水或甲醇溶液中进行, 对各种取代基都具有良好的适应性(Scheme 14). 另外, 利用醇脱氢酶(ADH)和异丙醇在缓冲溶液也可以进行羰基的还原反应, 以高收率得到 2-叠氮基-1-芳基乙醇^[42], 该化合物是一种良好的二氧化碳捕集试剂^[54].

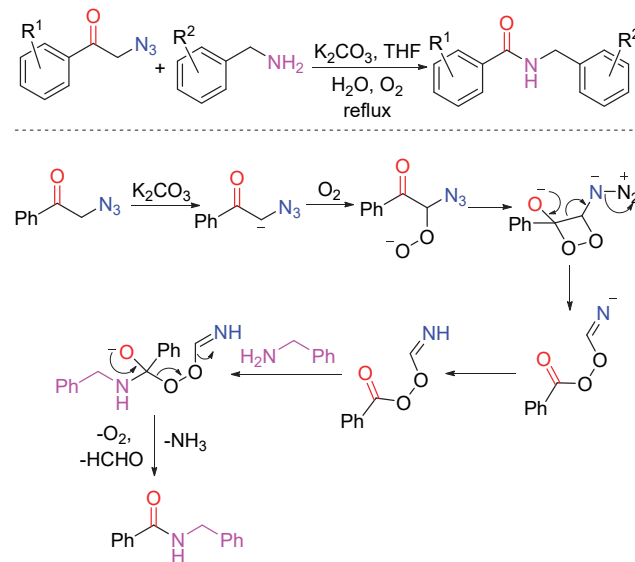


图式 14 NaBH_4 或 ADH 催化芳乙酰叠氮的羰基还原反应

Scheme 14 Carbonyl group reduction of phenacyl azides catalyzed by NaBH_4 or ADH

2017 年, Kamal 等^[55]发现了一种无过渡金属催化的合成 *N*-苄基苯甲酰胺的方法(Scheme 15). 该方法利用苯乙酰叠氮和苄胺为底物, 以碳酸钾作为碱, 在水的回流温度下进行反应, 通过氧化裂解 C—C 键和形成新的 C—N 键得到目标产物. 这种无过渡金属催化的反应, 具有产率高、废物少、官能团耐受性高和适用于多种底物的特点. 可能的反应机理如下: 首先, 在碳酸钾作用

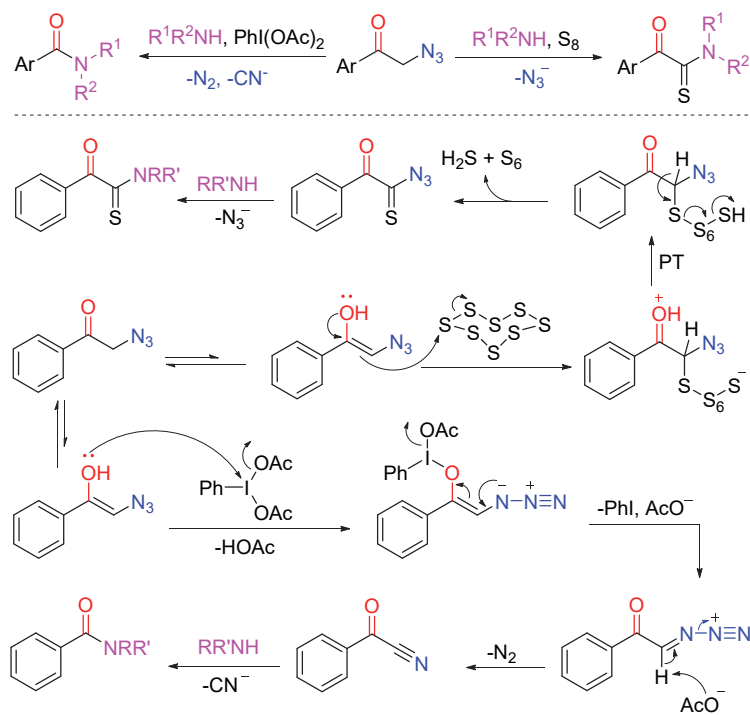
下, 苯乙酰叠氮转化为碳负离子, 通过与 O_2 的亲核加成生成二氧环丁烷中间体, 接着经历开环、脱氮过程得到甲脒过氧酸酐中间体, 该中间体的羰基与苄胺加成形成氧负离子中间体. 最后, 通过分子内重排反应, 脱去 O_2 、 HCHO 和 NH_3 分子, 得到相应的 *N*-苄基苯甲酰胺.



图式 15 无金属氧化裂解 C—C 键合成酰胺化合物

Scheme 15 Synthesis of amide compounds by metal-free oxidative cleavage of C—C bonds

2019 年, 陈云峰课题组^[56]报道了一种芳乙酰叠氮的无金属氧化酰胺化反应, 合成了 α -酮硫代酰胺和芳甲



图式 16 苯乙酰叠氮的氧化酰胺化反应机理

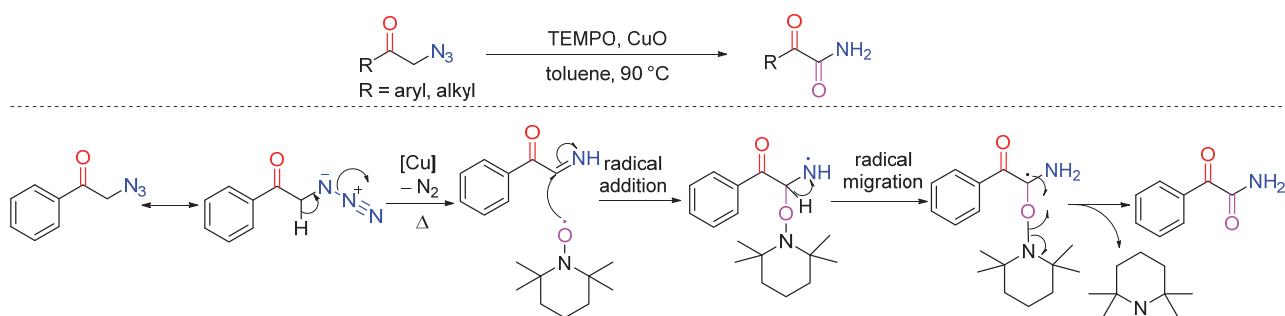
Scheme 16 Oxidative amidation mechanism of phenacyl azides

酰胺(Scheme 16). 可能的反应机理如下: 首先, 苯乙炔叠氮通过烯醇互变异构形成 2-叠氮基-1-苯基乙烯醇, 与单质硫(S_8)加成形成中间体, 再经过脱 H_2S 和 S_6 , 得到关键的 α -硫代羰基叠氮中间体. 最后, 胺亲核进攻该中间体, 取代叠氮基形成 α -酮硫代酰胺. 此外, 使用 PIDA 试剂代替单质硫 S_8 进行该反应, 则 PIDA 首先与 2-叠氮基-1-苯基乙烯醇反应形成高碘中间体, 再脱去碘苯和乙酸根生成 α -叠氮烯基苯乙酮中间体, 接着脱去 N_2 , 形成苯甲酰甲腈中间体. 最后, 胺取代氰基转化成苯甲酰胺化合物.

最近, 我们课题组^[57]报道了一种高效制备伯 α -酮酰胺的方法(Scheme 17). 该方法以简单易得的芳乙炔叠氮为单一底物, 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)为氧化剂, 在氧化铜的促进下发生脱氮氧化反应. 该方法具有反应时间短、操作简单及产率高的优点, 并且对各种官能团都具有很好的耐受性. 此外, 我们还进行了克级规模的放大实验, 效果也十分良好. 可能的反应机理如下: 首先, 苯乙炔叠氮在铜促进及加热条件下, 发生原位脱氮, 生成 α -亚氨基苯乙酮中间体; 接着, TEMPO

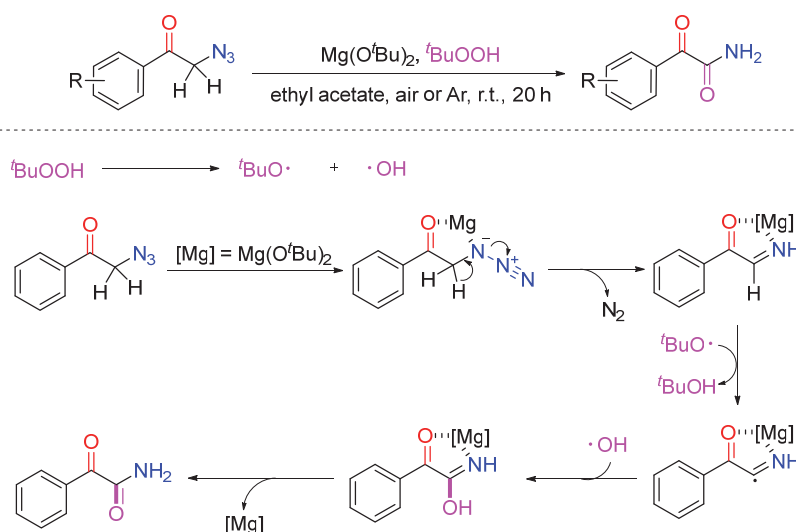
进攻 α -亚氨基苯乙酮中间体的 $C=N$ 键, 发生自由基加成反应, 生成 N 自由基中间体; 该中间体进行自由基迁移过程, 使得中间体的 $N-O$ 键发生均裂, 脱去 $TEMP\cdot$ 自由基, 并发生自由基偶联反应, 形成最终产物伯 α -酮酰胺.

非常巧合的是, 李金恒^[58]课题组也报道了一种将苯乙炔叠氮直接转化为伯 α -酮酰胺的方法(Scheme 18). 该方法利用过氧叔丁醇(TBHP)作为氧化剂和羰基氧源, 以叔丁醇镁 $[Mg(O^tBu)_2]$ 作为催化剂, 在室温条件下反应 20 h. 他们提出了一个合理的机理: $Mg(O^tBu)_2$ 同时具有 Lewis 酸和 Brønsted 碱的性质, 首先与底物反应形成金属复合物, 通过脱氢异构化释放出 N_2 , 得到 α -亚氨基苯乙酮金属复合物中间体; 随后, 通过单电子转移(SET)与叔丁氧自由基($tBuO\cdot$)发生脱质子过程, 生成以亚胺基碳为中心的自由基中间体; 该自由基中间体与羟基自由基发生自由基偶联, 进一步异构化得到伯 α -酮酰胺. 此外, 在相同的反应条件下, 从 α -溴代苯乙酮出发, 与叠氮化钠一锅反应, 同样也能够很好地合成伯 α -酮酰胺.



图式 17 Cu/TEMPO 促进苯乙炔叠氮的脱氮氧化反应机理

Scheme 17 Copper/TEMPO-promoted denitrogenation and oxidation mechanism of phenacyl azides

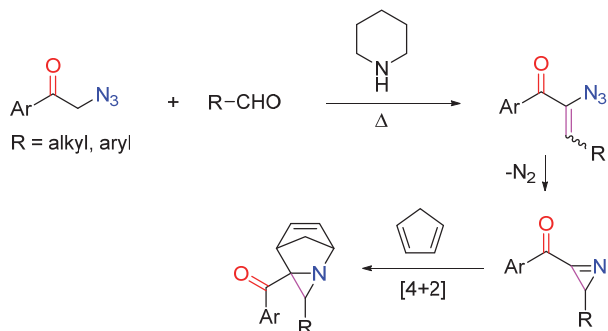


图式 18 $Mg(O^tBu)_2$ 催化苯乙炔叠氮的 C—H 氧化反应

Scheme 18 $Mg(O^tBu)_2$ catalyzed C—H oxidation of phenacyl azides

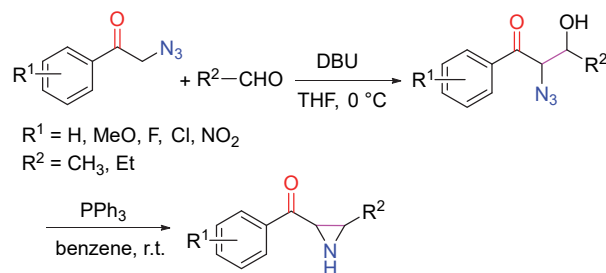
2.2 α 位的加成反应

1970 年, Knittel 等^[59]报道芳乙酰叠氮与芳香醛发生 Knoevenagel 缩合反应可以合成 α -叠氮查尔酮。随后, Hemetsberger 和 Knittel^[60]还发现, 芳乙酰叠氮也可以与脂肪族醛进行缩合反应, 同样生成 α -叠氮查尔酮。而 α -叠氮查尔酮可以进一步经过热解脱氮产生氮杂环丙烯, 接着与环戊二烯发生氮杂[4+2]环加成反应, 最终形成桥环化合物 2-氮杂三环[3.2.1.0^{2,4}]-6-辛烯(Scheme 19)。



图式 19 芳乙酰叠氮的加成反应
Scheme 19 Addition of phenacyl azides

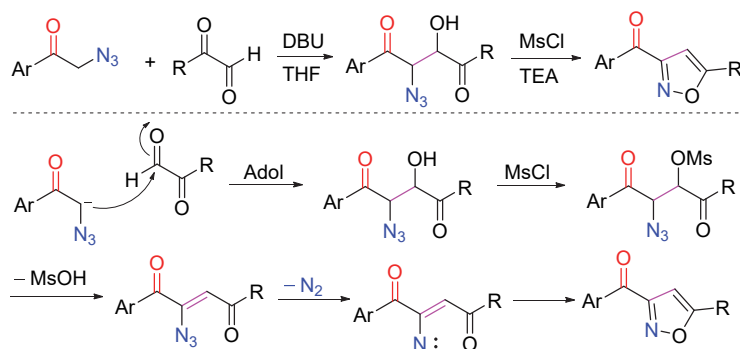
Patonay 等^[61]报道, 在以 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)作碱, 无水 THF 作溶剂时, 使苯乙酰叠氮与醛在 0 °C 条件下发生加成反应, 得到 2-叠氮基-3-羟基酮。随后, 用三苯基膦(TPP)处理, 可以合成 2-酰基氮杂环丙烷(Scheme 20)。



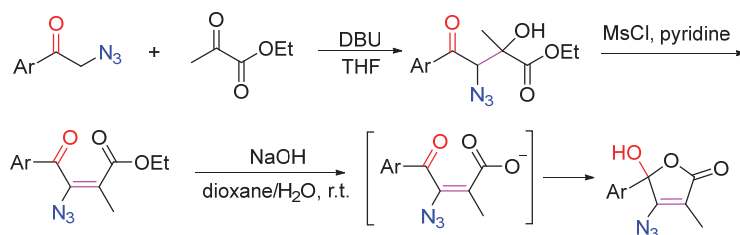
图式 20 碱诱导苯乙酰叠氮与醛的加成
Scheme 20 Base-induced addition of phenacyl azides with aldehydes

2002 年, Patonay 等^[62]还利用芳乙酰叠氮与酮醛在 DBU 和 THF 存在下进行加成反应, 得到 2-叠氮基-3-羟基-1,4-二酮。该化合物在过量三乙胺(TEA)的存在下, 与甲磺酰氯(MsCl)发生反应, 得到 3-酰基异噁唑(Scheme 21)。可能的反应机理如下: 首先, 芳乙酰叠氮与酮醛发生 Aldol 反应, 生成 2-叠氮基-3-羟基-1,4-二酮; 接着与 MsCl 发生磺酰化反应, 再进一步脱去甲烷磺酸得到烯基叠氮中间体; 最后, 通过脱氮卡宾化并与羰基氧偶联, 转化为目标产物异噁唑。

2008 年, Patonay 等^[63]进一步报道了碱促进的芳乙酰叠氮与丙酮酸乙酯的加成反应, 合成了叠氮基羟基酯。随后, 经过 MsCl 和吡啶处理, 得到乙烯基叠氮化物。该化合物在二氧六环和水的混合溶液中经氢氧化钠处理, 通过烯基叠氮羧酸负离子中间体, 最终转化为 4-叠氮基二氢呋喃酮化合物(Scheme 22)。



图式 21 碱诱导芳乙酰叠氮与酮醛的反应机理
Scheme 21 Base-induced mechanism of phenacyl azides with keto aldehydes



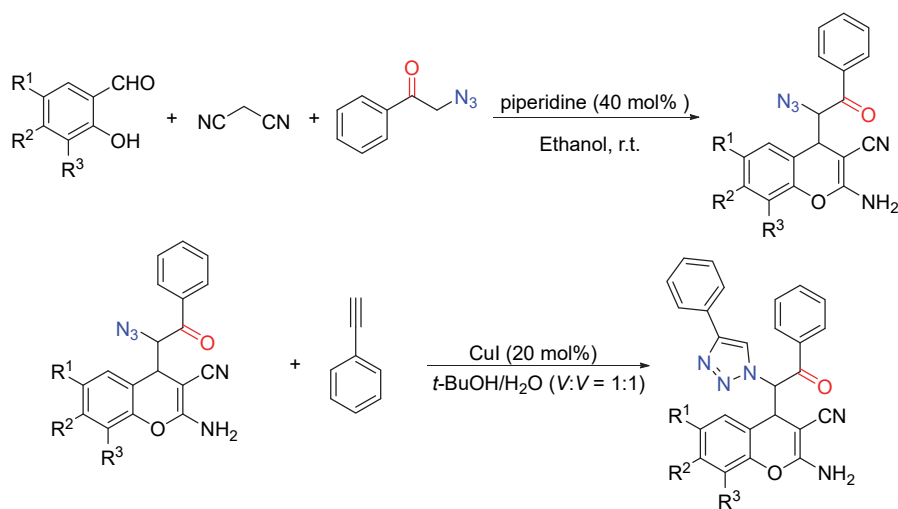
图式 22 芳乙酰叠氮与丙酮酸酯的缩合反应
Scheme 22 Condensation reaction of phenacyl azides with pyruvate

2011 年, Perumal 等^[64]报道了苯乙酰叠氮与水杨醛和丙二腈的一锅三组分反应, 合成了叠氮色烯及其衍生物(Scheme 23). 该反应使用哌啶作为催化剂, 在乙醇溶液中, 首先进行 Michael 加成反应, 然后环化得到 β 位色烯基取代的叠氮羰基化合物. 此化合物可以进一步与苯乙炔发生 [3+2] 环加成反应, 得到 *N*-取代的 1,2,3-三氮唑衍生物.

1995 年, Marco 等^[65]报道了一种芳乙酰叠氮与丙烯腈类化合物的共轭加成反应(Scheme 24). 在甲苯和哌啶存在及室温条件下, 芳乙酰叠氮与 α -氰基肉桂酸甲酯发生 1,4-共轭加成反应. 随后, 通过 *N* 环闭合反应形成完全取代的 2-吡咯酮. 使用 α -取代的肉桂腈, 在相同的反应条件下, 以乙醇为溶剂, 生成吡咯化合物; 而当使用 α -氰基肉桂腈作为受体时, 在相同的条件下, 快速生成相应的 2-氨基吡咯化合物.

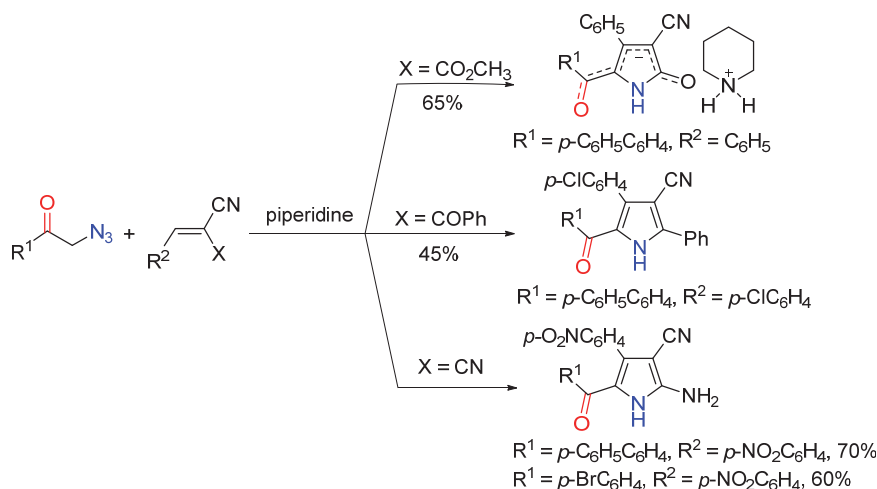
2012 年, Perumal 等^[66]报道了一种一锅合成 3-(氨基亚甲基)吡啶酮的方法. 在室温条件下, 使用哌啶作为催化剂、乙醇作为溶剂, 使苯乙酰叠氮和靛红亚乙基丙二腈发生迈克尔加成-消去-环化反应, 制得 3-(氨基亚甲基)吡啶酮(Scheme 25). 他们提出了可能的反应机理: 首先, 苯乙酰叠氮与哌啶发生缩合反应形成烯胺, 烯胺与底物靛红亚乙基丙二腈发生迈克尔加成反应, 随后, 新的烯胺中间体水解生成羰基叠氮中间体, 并消去一分子的丙二腈形成乙烯基叠氮化合物; 接着发生分子内环化反应形成噁三嗪中间体; 该噁三嗪中间体与水发生加成, 再消除一分子的 N_2O , 最后形成目标化合物.

2018 年, Shankaraiah 等^[67]用烯基吡啶酮和苯乙酰叠氮, 在 Et_3N 和甲醇的存在下, 室温下共轭加成得到烯胺吡啶酮类化合物(Scheme 26). 他们推测了可能的反应机理如下: 在碱性介质中, 苯乙酰叠氮原位脱氮生成 α -



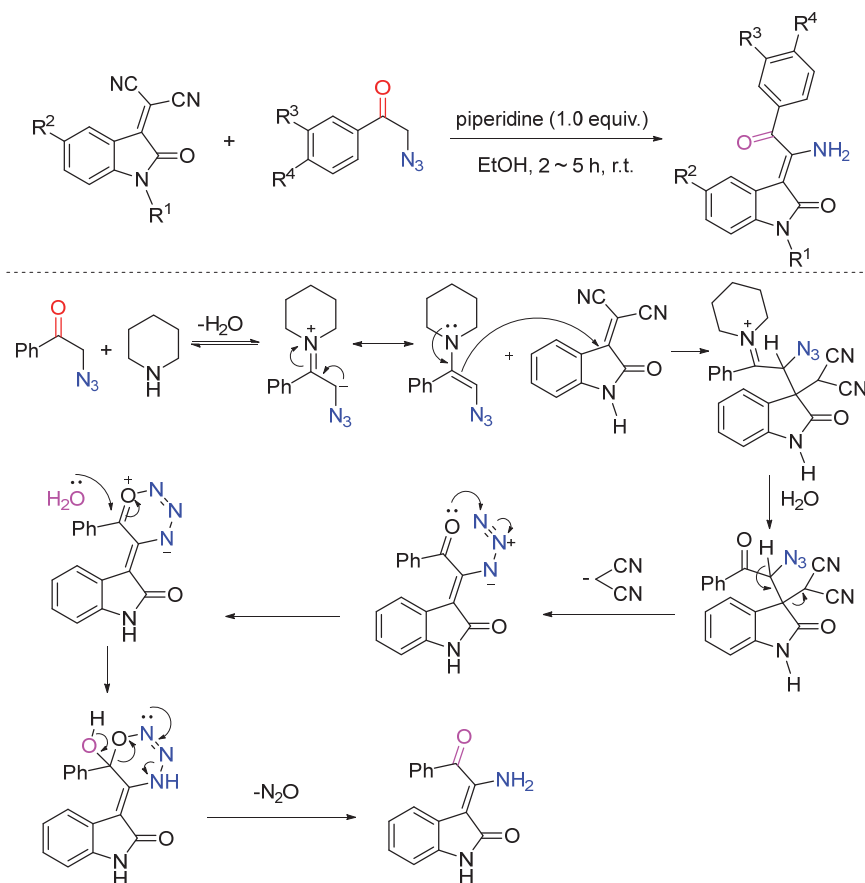
图式 23 水杨醛、丙二腈和苯乙酰叠氮的一锅三组分反应

Scheme 23 One-pot three-component reaction of salicylaldehyde, malononitrile and phenacyl azides



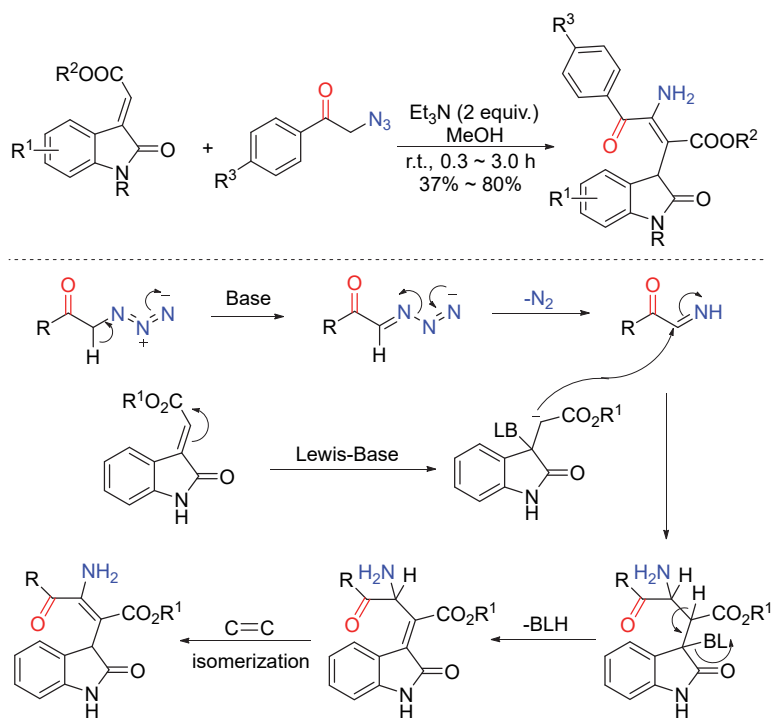
图式 24 芳乙酰叠氮与丙烯腈类化合物的共轭加成反应

Scheme 24 Conjugate addition of phenacyl azides with acrylonitrile compounds



图式 25 苯乙酰叠氮与靛红亚乙基丙二腈的加成反应机理

Scheme 25 Michael addition mechanism of phenacyl azides and isatylidene malononitriles



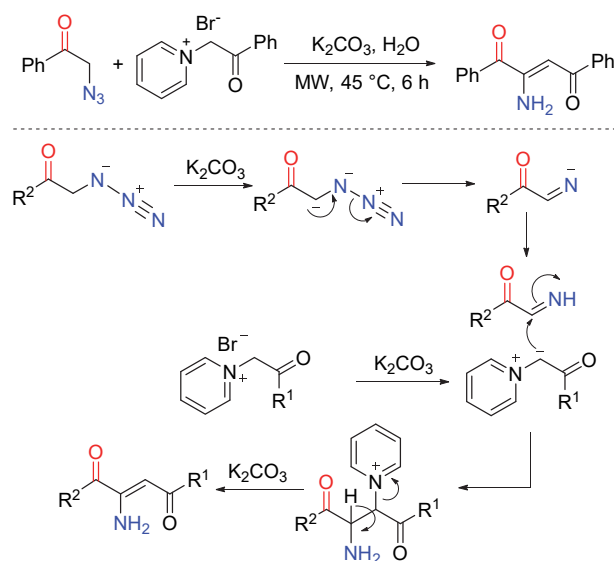
图式 26 苯乙酰叠氮与烯基吲哚酮的共轭加成反应

Scheme 26 Conjugate addition of phenacyl azides with alkenyl oxindoles

亚胺酮中间体; Lewis 碱(Et_3N)与烯基吡啶发生亲核加成, 使得烯基吡啶酮的 α 位产生碳负离子; 随后, 碳负离子与 α -亚胺酮中间体发生共轭加成, 并进行质子迁移消除 Lewis 碱, 最后通过双键异构化得到最终产物. 该反应为构建叠氮基还原的 $\text{C}=\text{C}$ 键提供了一种有效的方法.

2020 年, Somarapu 等^[68]报道了一种温和、高效的微波辅助合成 2-氨基-2-烯-1,4-二酮的方法. 在 K_2CO_3 存在下, 苯乙酰叠氮与苯乙酰基溴的吡啶盐在 45°C 水介质中反应, 成功合成了 2-氨基-2-烯-1,4-二酮(Scheme 27). 这种方法无需金属催化剂, 且以水作为反应介质, 可以视为传统有机合成的绿色替代方案. 他们提出可能的反应机理: 首先, 苯乙酰叠氮在碳酸钾的存在下, 脱去 N_2 得到相应的 α -亚氨基苯乙酰酮中间体; 随后, 该中间体与原位生成的吡啶叶立德发生亲核加成反应, 形成氨基吡啶盐中间体; 最后, 在碳酸钾的存在下脱去吡啶, 得到所需的产物 2-氨基-2-烯-1,4-二酮. 此外, 通过进一步的乙酰化和缩合反应, 可以将得到的 2-氨基-2-烯-1,4-二酮转化为 4-羟基吡咯烷酮.

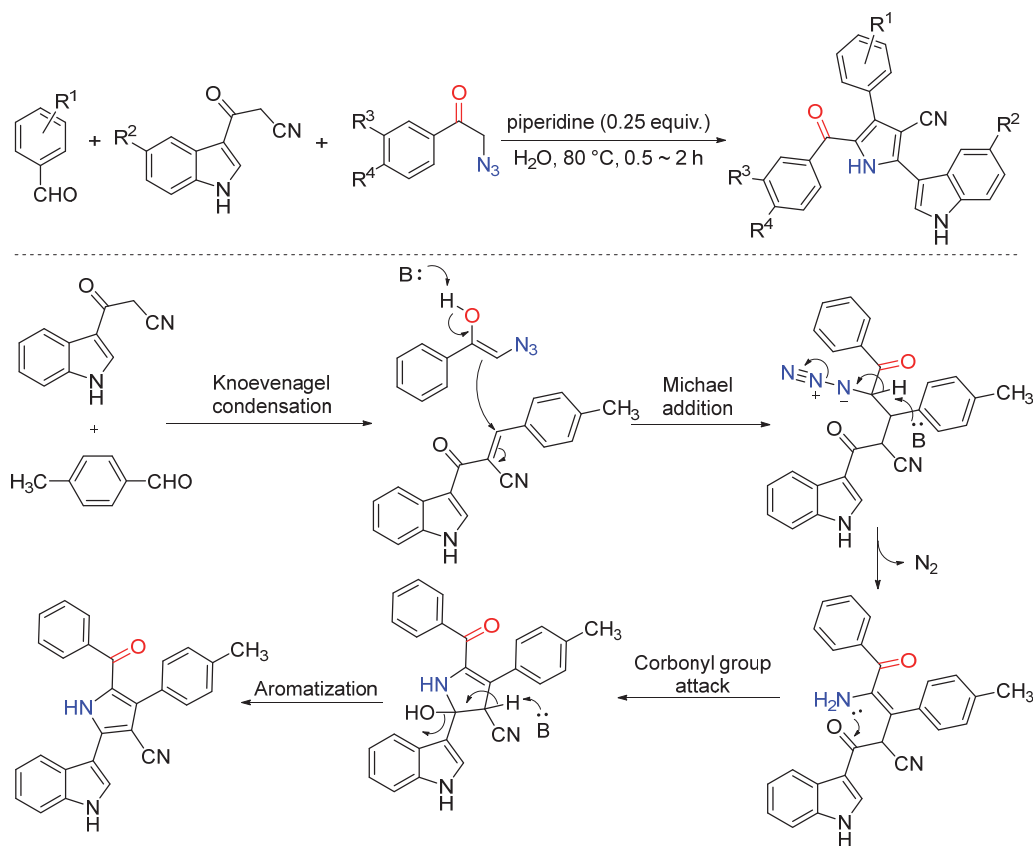
2014 年, Perumal 等^[69]报道了芳香醛、3-氰基乙酰吡啶和苯乙酰叠氮的多米诺序列反应, 成功合成了吡啶基多取代吡咯衍生物(Scheme 28). 在哌啶作为催化剂,



图式 27 碱介导的苯乙酰叠氮与苯乙酰基溴的吡啶盐的微波辅助反应

Scheme 27 Base promoted, microwave accelerated reaction of phenacyl azides with pyridinium salts of phenacyl bromide

80°C 水介质中, 通过 Knoevenagel 缩合/Michael 加成/环化反应过程, 有效地构建了 $\text{C}-\text{C}$ 键和 $\text{C}-\text{N}$ 键. 该反



图式 28 苯乙酰叠氮的多米诺序列合成吡咯化合物

Scheme 28 Synthesis of pyrroles by domino sequence of phenacyl azides

应可能的反应机理如下: 芳香族醛和 3-氰基乙酰吡啶先进行 Knoevenagel 缩合反应得到中间体, 这个中间体又作为迈克尔受体与苯乙酰叠氮发生 Michael 加成反应, 生成开链的加成化合物, 并脱去 N_2 分子, 异构化为烯基胺; 最后, 氨基对羰基进行分子内亲核加成并环化, 消去一分子 H_2O , 最终生成多取代吡咯化合物。不久后, Kamalraja 等^[70]也报道了一个类似的反应, 所不同的是底物醛是色烯酮甲醛, 其他底物一样, 在哌啶的催化下也发生一锅多组分串联反应, 实现了多取代吡咯化合物的区域选择性合成。

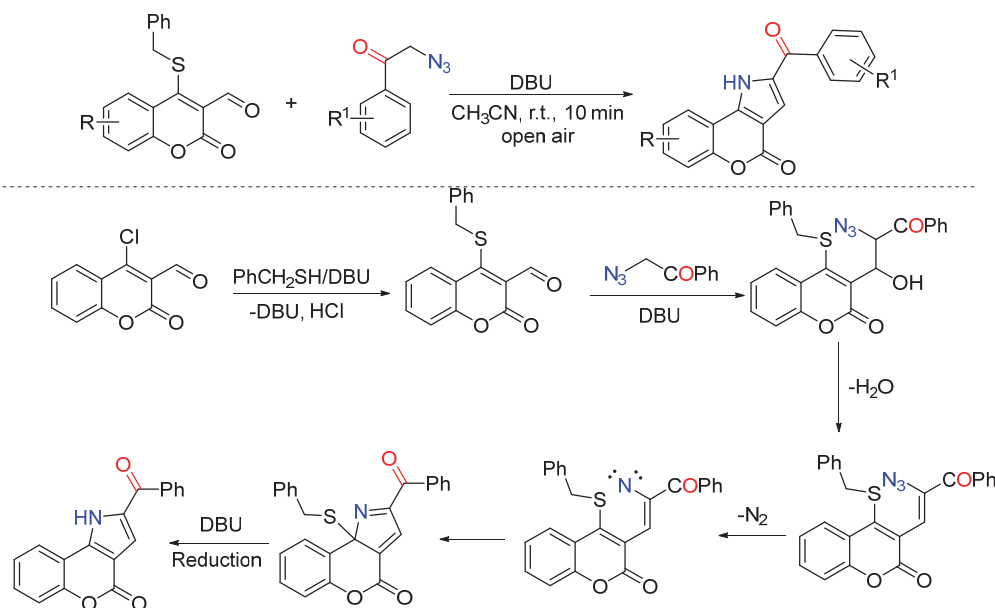
2022 年, Maurya 等^[71]报道了一种 DBU 促进的直接构建吡咯香豆素的方法, 该方法利用苯乙酰叠氮化合物和 2-氧代-2*H*-色烯-3-甲醛为底物(Scheme 29)。他们提出了可能的反应机理: 在 DBU 存在条件下, 苄硫醇与 4-氯-2-氧代-2*H*-色烯-3-甲醛发生偶联反应生成 4-苄硫基-2-氧代-2*H*-色烯-3-甲醛; 再经由 DBU 介导的苯乙酰叠氮与醛的加成反应得到叠氮醇; 随后通过脱水、脱氮及分子内环化过程形成 N 卡宾中间体; 最后, 在 DBU 存在下, 中间体被还原为最终的吡咯化合物。

2.3 [3+2]环加成反应

叠氮基团和炔烃的 1,3-偶极环加成反应, 即[3+2]环加成反应, 被称为点击化学反应, 是叠氮化合物非常重要的反应之一, 于 2022 年获得了诺贝尔化学奖。2007 年, Ley 等^[72]在模块化流动反应器中, 采用预填充玻璃管并使用固定化试剂以及清除剂的方法, 利用末端乙炔和苯乙酰叠氮化合物发生[3+2]环加成反应, 合成了相应的 1,4-二取代的 1,2,3-三唑(Scheme 30)。2009 年, Ku-

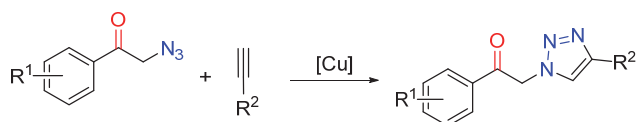
mar 等^[73]以 Cu(I)为催化剂, 在 PEG 400 水溶液中通过一锅法使 α -溴代苯乙酮、末端乙炔和叠氮化钠进行反应, 区域选择性地合成了 1,4-二取代的 1,2,3-三唑。2010 年, 胡跃飞课题组^[74]开发了一种高效实用的双核催化剂 $[(CH_3CO_2Cu)_2]_n$, 用于铜催化叠氮化物-炔环加成反应(CuAAC)。该催化剂载量低、反应时间短、产率好且操作简单。此外, 通过非极性溶剂或无溶剂条件下, 将苯乙炔和苯乙酰叠氮进行反应, 也实现了 1,4-二取代-1,2,3-三唑的合成^[75]。2011 年, 张前课题组^[76]以氧化铜作为催化剂, 在水溶液中高效催化了叠氮化物-炔环加成反应, 展示了 Cu_2O/H_2O 体系的高催化性能和强稳定性。此外, 该课题组发现各种叠氮化合物和炔都能高效反应, 并以优良的产率获得了相应的 *N*-磺酰基三唑和 *N*-芳基/烷基三唑。2013, Fülöp 等^[77]在简单廉价的连续流式反应器中, 利用铜粉作为 Cu(I)源, 实现了苯乙酰叠氮和乙炔的 1,3-偶极环加成反应。该反应采用了简单而低廉的连续流反应方法, 避免了对昂贵的仪器和特殊催化剂的需求。此外, 通过联合使用碱性和酸性添加剂, 成功地调节了高压和高温的反应条件。2021 年, 陈云峰课题组^[78]报道了一种新的催化体系, 即使用 N^2 -吡啶基-1,2,3-三唑或 N^1/N^2 -取代的 2-(NH-1,2,3-三唑-4-基)吡啶作为配体, 用于 CuAAC 反应。这种催化剂具有负载量低、反应时间短、易于循环利用和反应条件温和等特点, 使得该催化体系非常实用。

2018 年, Latyshev 等^[79]报道了一种铜催化的苯乙酰叠氮与(碘乙炔基)苯的[3+2]环加成反应, 即以 CuI 为催化剂, 添加三[(1-叔丁基-1*H*-1,2,3-三唑基)甲基]胺



图式 29 DBU 介导的苯乙酰叠氮与醛的偶联反应

Scheme 29 DBU-mediated coupling reaction of phenacyl azides with aldehydes



图式 30 苯乙酰叠氮与炔的环加成反应

Scheme 30 Cycloaddition of phenacyl azides with alkyne

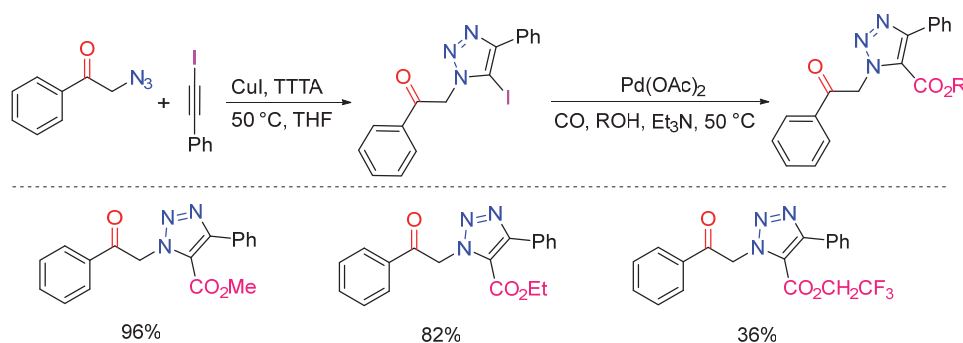
(TTTA)为辅助配体,在 50 °C 的条件下得到了 5-碘-1,2,3-三唑(Scheme 31). 随后, 5-碘-1,2,3-三唑在 CO, Pd(OAc)₂ 和 Et₃N 存在下于醇溶液中进行羰基化反应, 转化为 1,2,3-三唑-5-羧酸酯.

2011 年, Ponnuswamy 等^[80]开发了一种无溶剂条件下, 苯乙酰叠氮与丁炔酸二酯的 Huisgen 1,3-偶极环加成反应, 快速高效地合成了 *N*-取代-1,2,3-三唑衍生物(Scheme 32).

同样地, 2021 年, Schoffstall 等^[81]以苯乙酰叠氮和丁

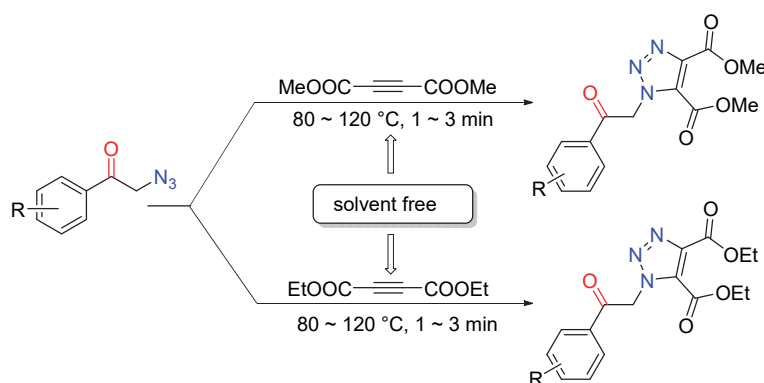
炔二酸二甲酯(DMAD)为原料, 在 *t*-BuOH/H₂O 混合溶剂中进行环加成反应, 成功制备了 1,2,3-三唑-4,5-二羧酸二甲酯. 利用 NaBH₄ 还原 1,2,3-三唑-4,5-二羧酸二甲酯, 根据反应时间的不同, 得到了两种不同的产物. 此外, 该课题组还发现, 当丙炔酸甲酯参与该反应时, 由于不同催化剂的使用, 具有了区域选择性. 利用铜催化发生了[3+2]环加成反应, 得到了 C(4)位取代的 1,2,3-三唑-4-羧酸酯. 当采用钌配合物([RuCl₂CP*]₂)作为催化剂时, 在氮气条件下采用微波反应, 得到了 C(5)位取代的 1,2,3-三唑-5-羧酸酯.

2013 年, Brisbois 等^[82]报道了一种合成 4,5-二(三甲基硅基)-1*H*-1,2,3-三唑的简单方法. 该方法利用苯乙酰叠氮与二(三甲基硅基)乙炔进行热 Huisgen 环加成反应(Scheme 33). 需要指出的是, 该反应必须在耐压管中才能很好地进行.



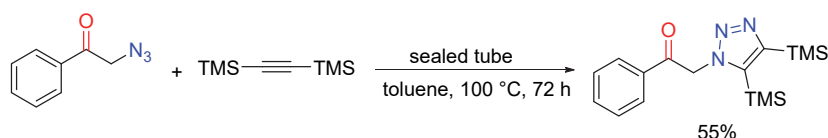
图式 31 苯乙酰叠氮与(碘乙炔基)苯的[3+2]环加成反应

Scheme 31 [3+2] cycloaddition of phenacyl azides with (iodoethynyl)benzene



图式 32 苯乙酰叠氮与炔的 1,3-偶极环加成反应

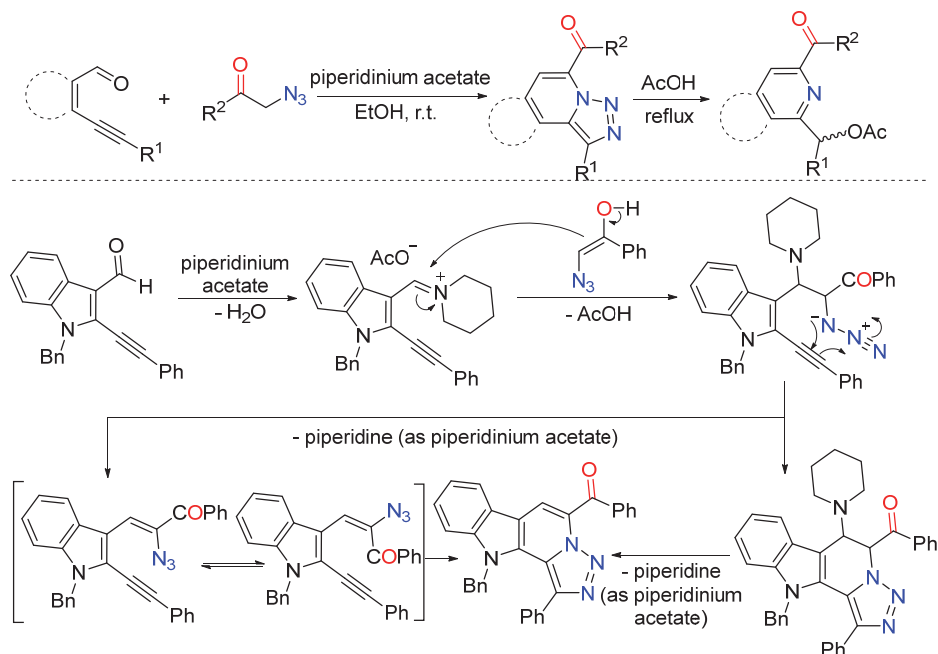
Scheme 32 1,3-Dipolar cycloaddition of phenacyl azides with alkynes

图式 33 苯乙酰叠氮与 4,5-二(三甲基硅基)-1*H*-1,2,3-三唑的环加成反应Scheme 33 Cycloaddition of phenacyl azides with 4,5-bis(trimethylsilyl)-1*H*-1,2,3-triazoles

2014 年, Kamal 等^[83]开发了一种简便操作的一锅两步串联方法, 利用芳乙酰叠氮与邻炔基苯甲醛进行 Knoevenagel 缩合反应和 1,3-偶极环加成反应, 快速合成了具有 1,2,3-三唑结构的多并环化合物(Scheme 34). 这种独特的原子经济转化无需金属催化, 并涉及四个反应中心(醛、炔、活性亚甲基和叠氮化合物). 可能的反

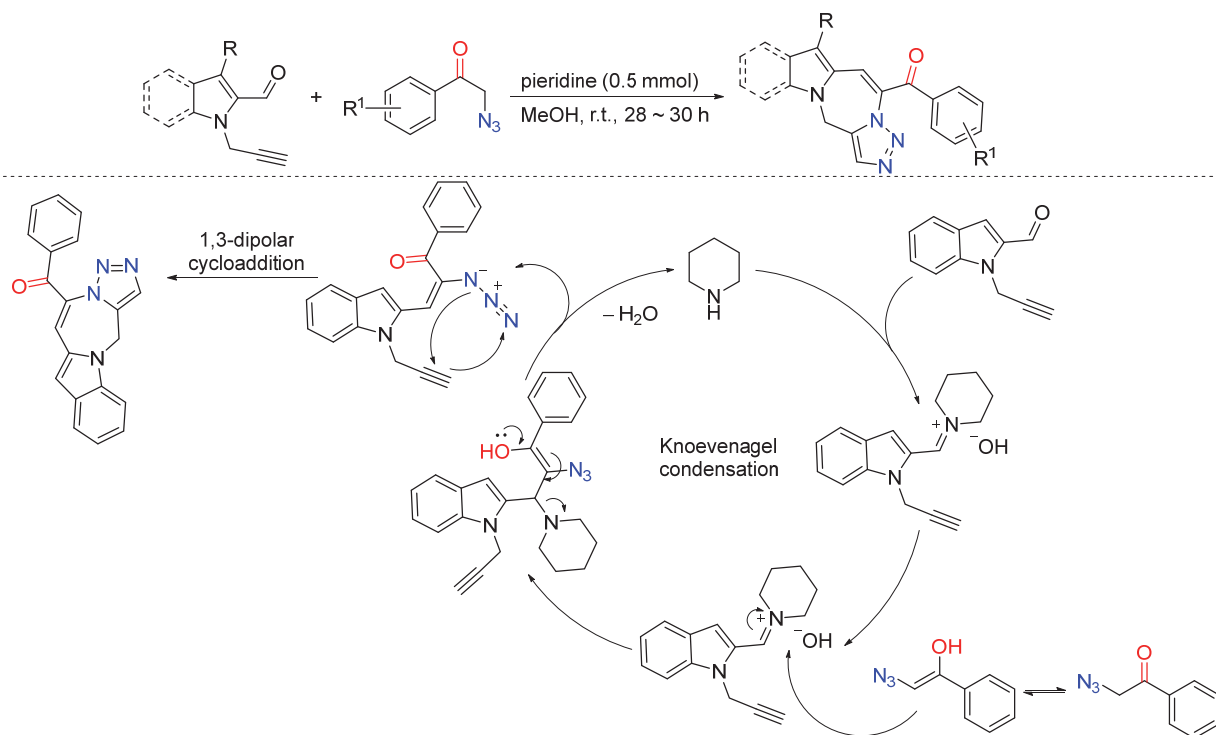
应机理如下: 底物与哌啶乙酸盐反应生成亚胺正离子, 随后被烯醇化的苯乙酰叠氮进攻形成中间体; 接下来可能有两种不同的转化途径: 一种是先消去哌啶再进行环加成, 从而得到目标产物; 另一种则是先进行环加成, 之后再消除哌啶, 最后转化成目标产物.

2019 年, Nanduri 等^[84]建立了一种简便、高效的 1,2,3-



图式 34 芳乙酰叠氮与炔的 1,3-偶极环加成反应

Scheme 34 1,3-Dipolar cycloaddition of phenacyl azides with alkynes



图式 35 苯乙酰叠氮与炔的 1,3-偶极环加成反应

Scheme 35 1,3-Dipolar cycloaddition of phenacyl azides with alkynes

三唑并吡咯二氮草类衍生物的合成方法(Scheme 35). 该反应可以通过串联途径进行, 首先进行 Knoevenagel 缩合反应, 然后在室温下进行分子内叠氮基团与炔基的 1,3-偶极环加成反应. 这种方法不仅不依赖于传统的 Cu(I)作催化剂, 而且与多种底物兼容, 易于操作.

2.4 氮杂 Wittig 反应

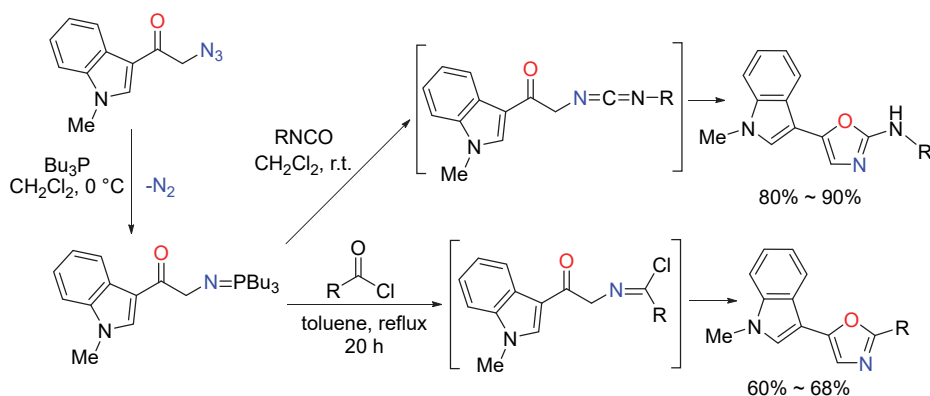
1991 年, Frøyen^[85]报道了一种利用芳乙酰叠氮和三苯基膦在异氰酸酯/硫代氰酸酯的存在下合成 β -羰基膦亚胺的方法, 并通过连续重排过程形成新的 2-氨基-1,3-噁唑. 此外, 当在溶剂苯中回流 5~6 h 后, β -羰基膦亚胺经历快速的分子间氮杂 Wittig 反应, 生成二氢吡嗪, 随后发生氧化芳构化反应得到吡嗪. 1993 年, Molina 等^[86]以异氰酸酯或酰氯捕获了 3-叠氮乙酰基-1-甲基吡啶与三丁基膦(Bu_3P)原位生成的 β -羰基膦亚胺中间体, 经过氮杂 Wittig 反应, 制备了一系列含 2-氨基-5-吡啶基的噁唑以及含 2-烷基-5-吡啶基的噁唑(Scheme 36).

随后, Dhar 等^[87]将该方法加以改良, 以异硫氰酸苯与氮杂膦叶立德发生反应, 以此转换得到了 2-氨基噁唑(Scheme 37), 之后将该反应策略加以应用, 实现了活性化合物 BMS-337197 的高产全合成, 也获得了一系列的

类似物. Eagon 等^[88]发现苯乙酰叠氮、异硫氰酸苯和三苯基膦在 150 °C 下微波反应 5 min, 以中等至良好的收率得到 2-氨基噁唑, 并且获得了具有多种官能团的产品. 该方案反应时间短, 采用了一种简单的分离方法, 既不需要重结晶也不需要柱层析.

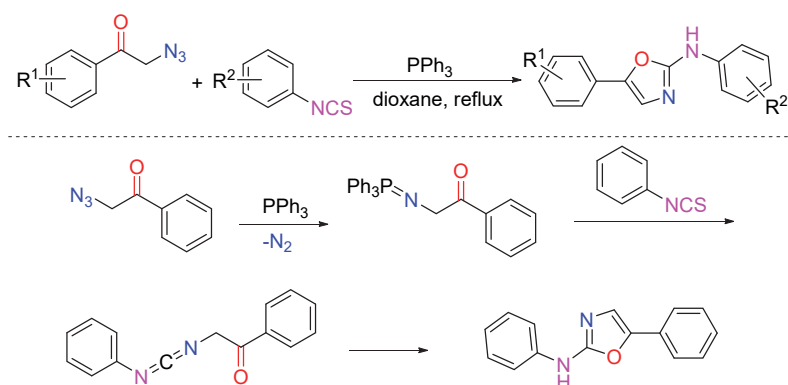
2013 年, Oka 等^[89]开发了一种亚胺基膦介导的一锅合成方法, 从芳乙酰叠氮、二硫化碳和三苯基膦(TPP)出发, 以较高的收率合成了 2-巯基噁唑. 该方法已被应用于制备 PI3K γ 抑制剂的关键中间体, 具有广泛的应用前景. 他们提出了可能的机理: 首先, 芳乙酰叠氮与三苯基膦反应生成羰基膦亚胺中间体(Staudinger 反应), 再与二硫化碳发生氮杂 Wittig 反应生成 α -硫氰基芳基乙酮, 随后, 羰基的分子内环化产生 2-巯基噁唑.

2019 年, Kamal 等^[90]开发了一种操作简单、无金属参与的一锅合成多取代吡咯的策略. 他们通过将色酮甲醛和芳乙酰叠氮化合物进行组合, 发生氮杂 Wittig 反应构建了吡咯骨架(Scheme 38). 该方法具有底物范围广、反应时间短、操作简单及产率高等优点. 此外, 他们还完成了克级合成实验, 并将该方案用于天然产物和药物的合成. 该反应可能的反应机理如下: 首先, 在芳乙酰



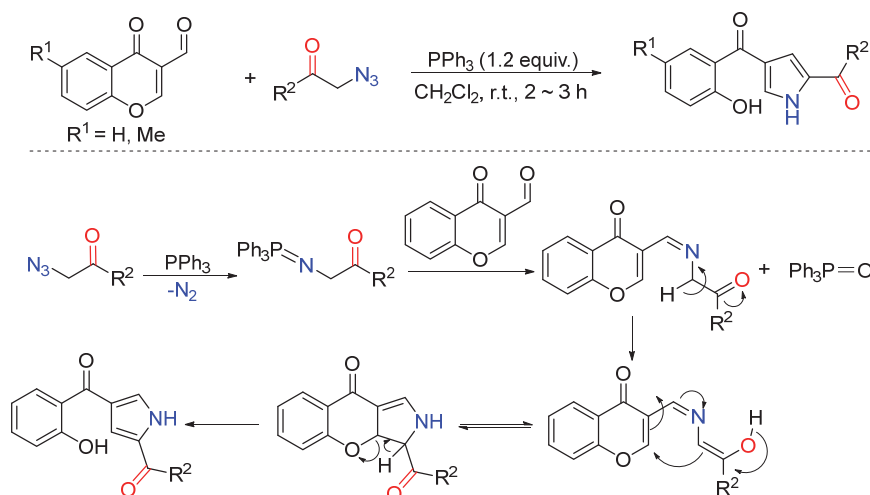
图式 36 芳乙酰叠氮通过氮杂 Wittig 反应合成噁唑

Scheme 36 Synthesis of oxazoles from phenacyl azides by aza-Wittig reaction



图式 37 苯乙酰叠氮通过氮杂 Wittig 反应合成噁唑

Scheme 37 Synthesis of oxazoles from phenacyl azides by aza-Wittig reaction



图式 38 芳乙酰叠氮通过氮杂 Wittig 反应合成吡咯

Scheme 38 Synthesis of pyrroles from phenacyl azides by aza-Wittig reaction

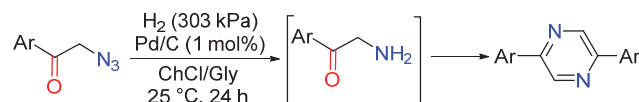
叠氮的末端氮原子上与三苯基膦发生取代反应, 并脱去 N_2 形成关键中间体羰基磷亚胺; 接着, 羰基磷亚胺与醛羰基发生氮杂 Wittig 反应, 形成亚胺中间体以及副产物氧化膦; 随后, 亚胺通过酮-烯醇互变异构作用生成烯醇化物, 并发生分子内环化形成二氢吡咯中间体; 最后, 经历芳构化过程以及吡喃环的开环, 形成最终的多羰基吡咯化合物。

2.5 自环化反应

1952 年, Boyer 等^[91]报道了一个新反应, 将芳乙酰叠氮加热至 $180\sim 240\text{ }^\circ\text{C}$, 在惰性溶剂中原位脱氮生成 α -亚胺芳基乙酮中间体, 经过二聚化和脱水过程得到了相应的 2,5-二取代的咪唑化合物。随后, Barba 等^[92]报道了另一种新方法, 在 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)- LiClO_4 存在的条件下, 芳乙酰叠氮通过电化学还原, 形成 2-芳甲酰基-5-芳基咪唑(Scheme 39)。其中, 芳乙酰叠氮阴极

还原经过多个过程生成 α -亚胺酮中间体, 再经过二聚化、异构和脱水过程, 最后得到 2-芳甲酰基咪唑化合物。

Anselme 等^[93]和 Capriati 等^[12a]报道了一种简单的用于制备对称的 2,5-二芳基吡嗪的方法(Scheme 40)。该方法采用 1 mol% 的 Pd/C 作为催化剂, 在 303 kPa 的 H_2 存在下, 将芳乙酰叠氮原位催化还原为 α -氨基芳基乙酮, 再进行自发的二聚化/环化反应, 最终迅速自缩合形成 2,5-二芳基吡嗪。

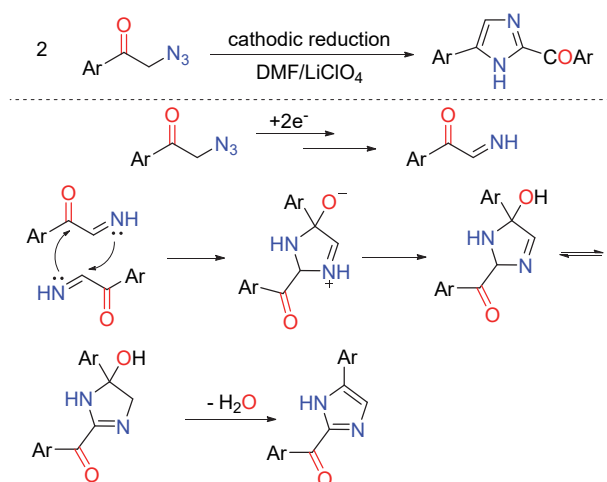


图式 40 芳乙酰叠氮的自环化反应

Scheme 40 Self-cyclization of phenacyl azides

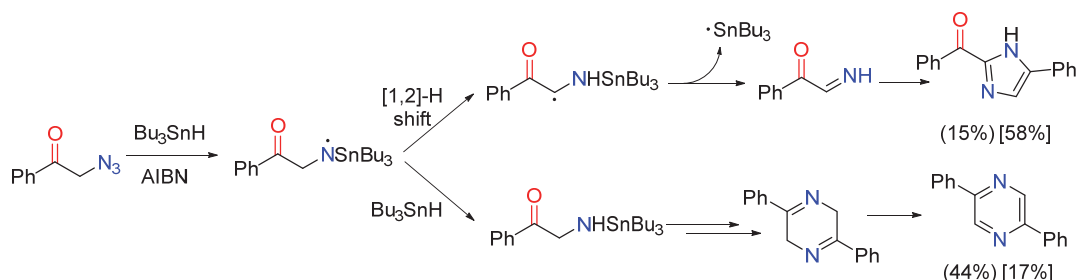
Benati 等^[94]发展了一种苯乙酰叠氮和 Bu_3SnH 的自由基链式反应(Scheme 41)。首先, 使用偶氮二异丁腈(AIBN)作为引发剂生成锡胺自由基, 随后与三丁基锡氢化物发生夺氢反应, 转化为三丁基锡化氨基酮, 再自缩合得到二氢吡嗪, 最后在苯溶液中迅速芳构化, 得到对称的吡嗪化合物。此外, 得到的锡胺自由基也可发生 1,2-H 迁移, 脱去三丁基锡自由基生成 α -亚氨基苯乙酮中间体, 再进行自缩合和二聚化反应得到咪唑化合物。

范学森课题组^[95]发展了一种碘化钐(SmI_2)促进的芳乙酰叠氮的还原环化反应, 在温和条件下制备了 2,4-二芳基吡咯。可能的反应机理如下: 首先, 通过两个单电子转移(SET)过程实现 $\text{C}-\text{N}_3$ 键的均裂; 接着, 在 SmI_2 继续提供电子下, 得到了相应的芳甲酰负离子或烯醇负离子化合物; 然后, 从另一个底物分子中夺取一个质子, 得到芳乙酰叠氮负离子或其烯醇形式以及一分子芳基乙酮; 新的烯醇化物失去一个 N_2 分子转化为羰基亚胺



图式 39 芳乙酰叠氮的阴极还原反应过程

Scheme 39 Cathodic reduction process of phenacyl azides



图式 41 苯乙酰叠氮的自由基链式反应

Scheme 41 Radical chain reactions of phenacyl azides

负离子中间体, 并从芳基乙酮中夺取一个质子, 生成 α -亚氨基芳基乙酮中间体和芳基乙酮负离子中间体; 最后, 该两种中间体在 SmI_2 的促进下发生分子间的双位点加成反应, 得到的中间体先后消去两个 HOSmI_2 片段, 得到最终产物 2,4-二芳基吡咯。

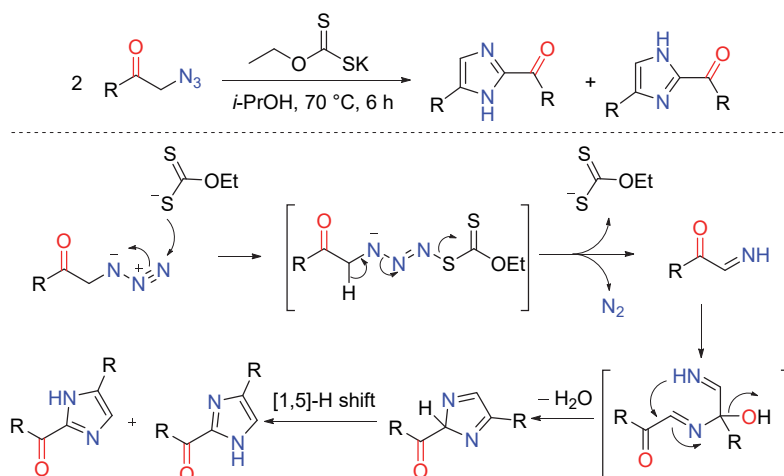
章国林课题组^[96]报道了一种以乙基黄原酸钾作为催化剂合成二取代的咪唑的新方法(Scheme 42)。可能的反应机理如下: 最初, 芳乙酰叠氮和乙基黄原酸钾反应脱掉一个 N_2 分子得到 α -亚氨基芳基乙酮中间体, 该中间体经历二聚化并伴随脱水过程, 得到二取代的咪唑, 再通过[1,5]-H 迁移生成两种互为异构体的咪唑化合物。

Capriati 等^[97]发现芳乙酰叠氮不仅可以二聚生成咪唑类化合物, 还可以发生三聚反应得到嘧啶衍生物(Scheme 43)。芳乙酰叠氮在深层共晶溶剂 CHCl_3/Gly (物质的量之比为 1:2)中加热到 80°C 发生二聚反应, 得到了咪唑化合物。此外, 以 Et_3N 为碱, 在 $\text{CHCl}_3/\text{urea}$ (物质的量之比为 1:2)溶液中室温下搅拌 4 h, 则发生三聚反应生成嘧啶化合物。可能的反应机理如下: 首先, 碱促进苯乙酰叠氮脱氮形成 α -亚氨基苯乙酮中间体, 随后经过亲核加成、环化、脱水过程得到咪唑化合物; α -亚

氨基苯乙酮中间体也可经过三分子的连续亲核加成、脱水、连续互变异构、环化以及芳构化过程, 最后通过消去 NH_3 得到嘧啶衍生物。

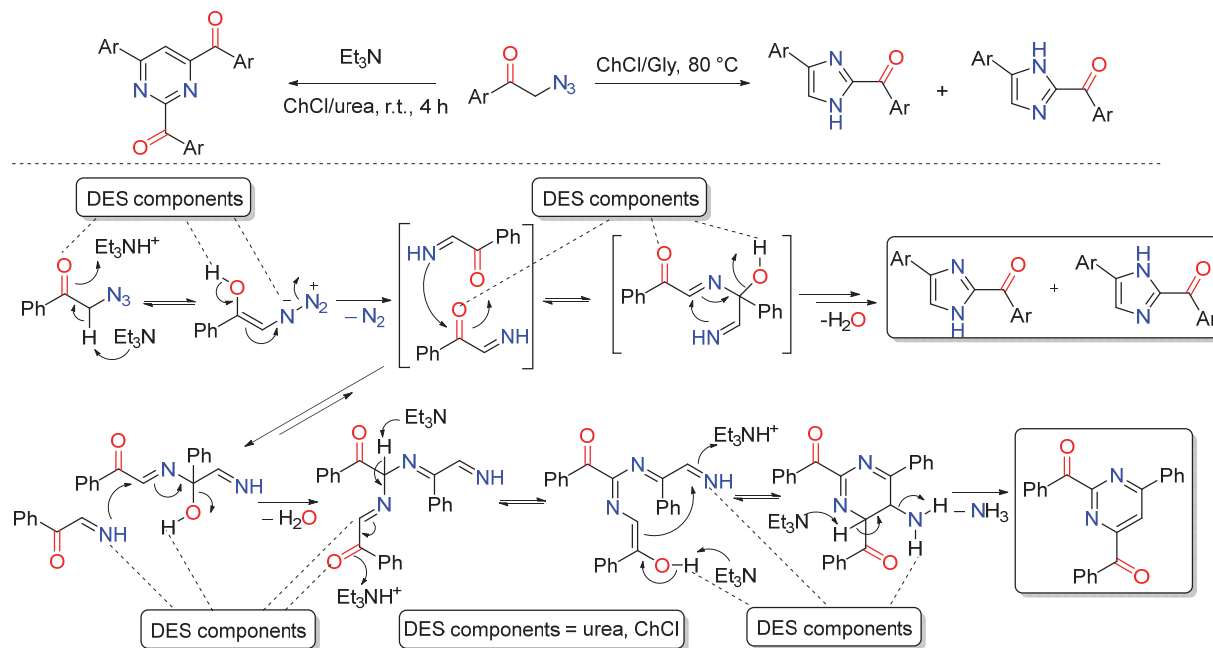
2.6 双位点环化反应

Vilsmeier 试剂是最通用和应用最广泛的试剂之一, 不仅用于活化的芳香族和乙烯基化合物的甲酰化, 而且用于各种杂环化合物的合成, 如噻唑、吡咯以及喹唑啉等。1997 年, Perumal 等^[98]通过苯乙酰叠氮的 Vilsmeier 环化反应, 合成了 5-芳基噻唑-4-甲醛化合物(Scheme 44)。该方法也适用于 α -溴代苯乙酮通过脱卤叠氮化-Vilsmeier 环化反应一锅高收率合成噻唑化合物。同时, 在室温下用 Vilsmeier 试剂(DMF/POCl_3)处理苯乙酰叠氮, 则不发生环化反应, 直接转化为 α -叠氮基- β -氯乙烯。可能的反应机理如下: 由 DMF 和 POCl_3 生成的氯亚甲基亚胺盐与苯乙酰叠氮的 α -位和羰基氧都发生亲核取代反应, 生成双亚胺正离子中间体, 其与氯乙炔叠氮化合物中间体保持动态平衡; 在室温下反应发生水解, 直接得到乙烯基叠氮化合物; 而在 $80\sim 90^\circ\text{C}$ 条件下, 叠氮基团对亚胺正离子进行分子内亲核加成并环化, 最后脱去 N,N -二甲基胺和 N_2 , 转化为噻唑甲酰化合物。

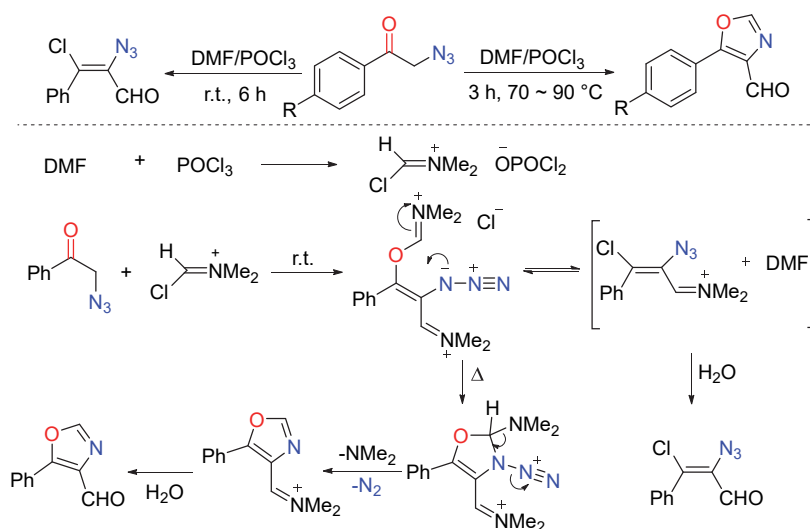


图式 42 芳乙酰叠氮的二聚化反应

Scheme 42 Dimerization of phenacyl azides

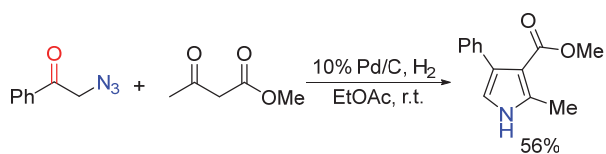


图式 43 芳乙酰叠氮的自环化反应
Scheme 43 Self-cyclization of phenacyl azides



图式 44 苯乙酰叠氮的 Vilsmeier 反应
Scheme 44 Vilsmeier reaction of phenacyl azides

2005 年, Reddy 等^[99]报道了一种简单而环保的方法, 合成了三取代吡咯。他们使用 10% 的 Pd/C 催化剂和 H₂ 催化氢化苯乙酰叠氮化合物和 β -酮酸酯, 可以直接得到吡咯化合物(Scheme 45)。

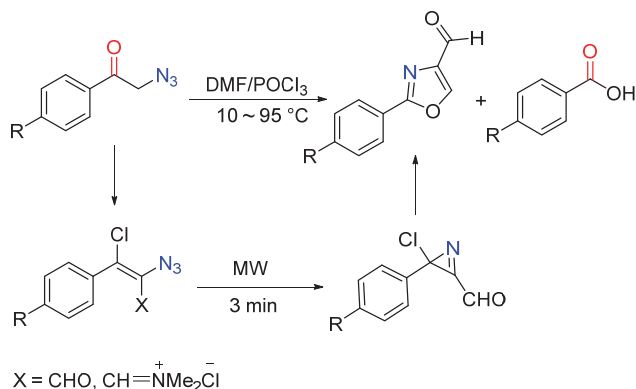


图式 45 苯乙酰叠氮合成三取代吡咯

Scheme 45 Synthesis of trisubstituted pyrrole from phenacyl azides

受苯乙酰叠氮与 POCl₃/DMF 反应制备噁唑化合物的启发, 2008 年, 苏为科课题组^[100]使用三光气(BTC)替代 POCl₃, 使苯乙酰叠氮也发生 Vilsmeier 反应。他们不仅合成了 5-芳基噁唑-4-甲醛化合物, 还得到了 1,4-二氯异喹啉化合物。BTC/DMF 体系作为 Vilsmeier 试剂参与反应, 避免了磷盐的形成, 因此在工业应用中具有明显优势。3-甲氧基苯乙酰叠氮更容易发生该反应, 主要是由于甲氧基的给电子特性增强了苯环的亲核性, 使得其 C(6)位优先与 Vilsmeier 试剂发生亲核取代反应。接着, 叠氮基进行分子内加成环化, 连续进行多次取代, 最终得到 1,4-二氯异喹啉化合物。

2013 年, Shah 等^[101]报道了苯乙酰叠氮在 Vilsmeier 试剂(DMF/ POCl_3)存在下的重排反应. 他们发现, 通过碳骨架重排得到的是 2-芳基噁唑-4-甲醛(Scheme 46), 这与 Perumal 等的研究结果完全不同. 在该反应中, 还观察到了副产物苯甲酸. 为了理解这一反应的形成过程, 他们对这一前所未见的转化进行了进一步的研究. 在将反应混合物从 0 °C 加热到室温时, 他们观察到并分离出了 2-叠氮基-3-氯-3-芳基丙烯醛中间体. 这个中间体是典型 Vilsmeier 反应中预期中间体的水解产物. 在气相色谱加热的条件下, 他们还观察到液态烯基叠氮中间体在 90~95 °C 下转化为吡丙因甲醛中间体的质谱峰. 此外, 当烯基叠氮中间体在微波条件下加热反应时, 也能迅速转化为相应的吡丙因甲醛中间体. 进一步证实了吡丙因甲醛中间体在该反应中起关键作用.

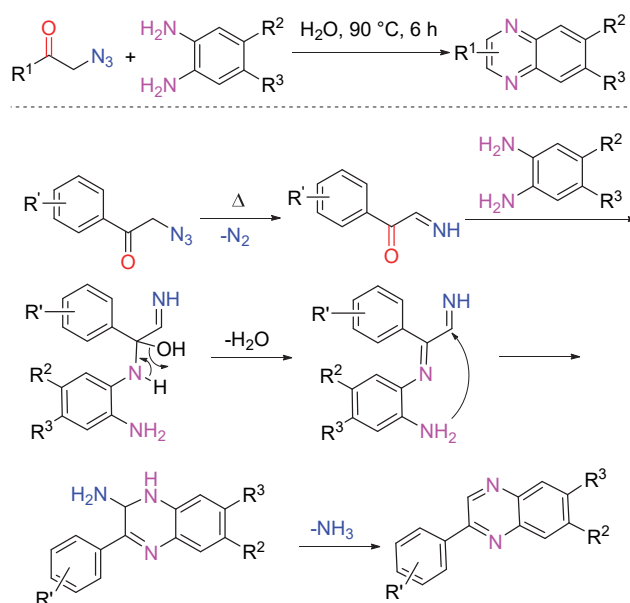


图式 46 苯乙酰叠氮的热重排

Scheme 46 Thermal rearrangement of phenacyl azides

2018 年, 齐陈泽课题组^[102]报道了一种利用芳乙酰叠氮和 1,2-二氨基苯反应合成喹啉类衍生物的方法(Scheme 47). 该方法的最大的特点是, 所需的产物可以在水中有效地生成, 而且不需要任何催化剂, 这符合绿色化学的合成理念. 可能的反应机理如下: 首先, 在 90 °C 条件下, 芳乙酰叠氮脱去 N_2 , 形成的 α -亚氨基芳基乙酮中间体与 1,2-二氨基苯加成, 形成亚胺中间体; 接着, 该中间体发生脱水过程生成烯基亚胺中间体, 再进一步发生环化反应得到二氢喹啉中间体; 最后脱去 NH_3 形成所需的喹啉产物.

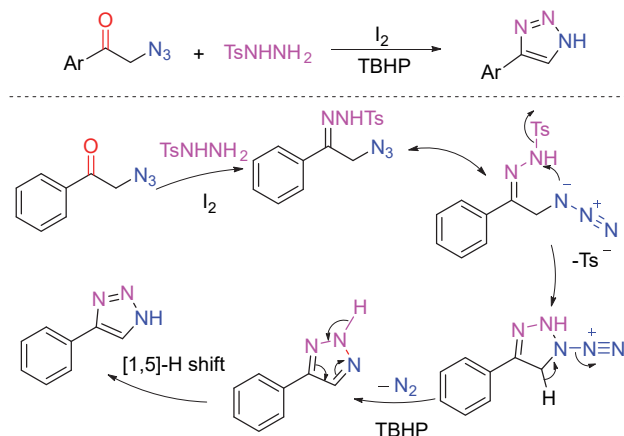
2020 年, 我们课题组^[103]报道了一种高效的分子碘促进的反应, 用于将芳乙酰叠氮与对甲苯磺酰肼缩合环化, 从而得到 NH-1,2,3-三唑化合物(Scheme 48). 该反应为温和条件下连续形成 C—N 键和 N—N 键提供了一种无金属合成策略. 该反应可能的反应机理为: 首先, 在 I_2 促进下, 苯乙酰叠氮与对甲苯磺酰肼缩合得到 α -叠氮基苯乙酮对甲苯磺酰肼中间体, 该中间体通过叠氮基的分子内取代反应形成 N—N 键并顺利环化, 再在



图式 47 芳乙酰叠氮与邻苯二胺的环化反应

Scheme 47 Cyclization of phenacyl azides and *o*-phenylenediamines

TBHP 的作用下脱去 N_2 , 最后通过 [1,5]-H 迁移转化为三氮唑化合物.



图式 48 碘促进的芳乙酰叠氮与苯甲酰肼的缩合环化反应

Scheme 48 Iodine-mediated condensation and cyclization of phenacyl azides

同年, Maulide 等^[104]报道了一种在温和条件下苯乙酰胺与芳乙酰叠氮的多米诺环化反应, 用于合成噁嗪化合物. 该反应可以将芳香族叠氮化合物转化为相应的环脒盐和噁嗪化合物, 并且产率良好.

2.7 脱氮亚胺环化反应

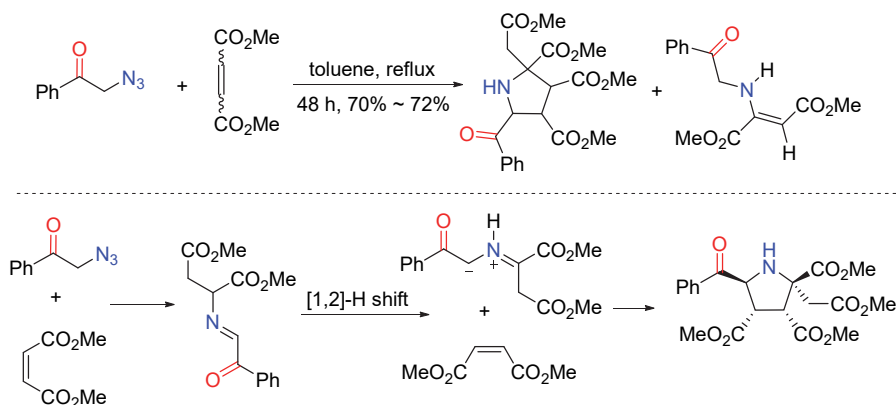
2010 年, Birsa 等^[105]采用苯乙酰叠氮与马来酸二甲酯或富马酸酯进行反应, 成功合成了多取代的吡咯烷(Scheme 49). 将苯乙酰叠氮与马来酸二甲酯在甲苯中处理, 并回流 48 h 后, 在反应混合物中检测到两种产物, 分别是吡咯烷衍生物(60%)和烯胺(12%). 可能的反应机

理如下: 首先, 苯乙酐叠氮脱氮生成 α -亚氨基负离子, 随后与马来酸二甲酯发生加成反应生成亚胺中间体, 接着通过 1,2-H 迁移生成甲亚胺叶立德, 与另一分子的马来酸二甲酯通过 1,3-偶极环加成反应生成多取代吡咯烷化合物。

2013 年, 俞永平课题组^[106]报道了一种在相对温和且无金属催化的条件下, 芳乙酐叠氮和丁炔二酸二酯反应合成四取代吡啶的新方法(Scheme 50). 该反应可能的机理如下: 在碱性条件下, 芳乙酐叠氮生成碳负离子中间体, 再与丁炔二酸二酯加成得到叠氮烯基负离子中间产物; 同时, 另一分子的芳乙酐叠氮发生脱氮反应, 生成 α -亚氨基芳基乙酮中间体, 其与叠氮烯基负离子中间产物发生环化反应形成四氢吡啶中间体; 随后, 该中间体发生分子内脱水, 并在碱的辅助下使叠氮基团离

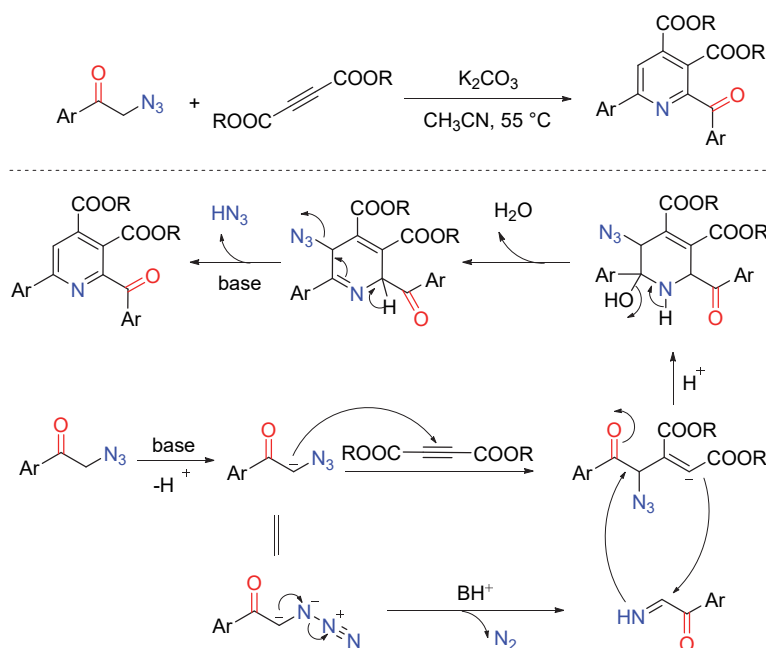
去, 最终转化为四取代吡啶产物。

2015 年, Maurya 等^[107]在三乙胺(Et_3N)的存在下, 以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, 利用芳乙酐叠氮与吡啶敞口发生反应, 合成了咪唑[1,2-*a*]吡啶化合物(Scheme 51). 可能的反应机理如下: 在没有铜催化剂且仅有碳酸钾存在的条件下, 芳乙酐叠氮发生脱氮反应生成 α -亚氨基芳基乙酮中间体; 接着, 改该中间体与吡啶叶立德发生亲核加成反应生成氨基吡啶盐; 随后, 在碱性和回流条件下, 吡啶基被消除生成热力学稳定的烯胺酮化合物。此外, 当 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 Et_3N 共同存在时, 芳乙酐叠氮脱氮生成铜螯合的 α -亚氨基芳基乙酮。随后, 螯合的亚氨基芳基乙酮与吡啶叶立德加成, 迅速异构化为带氨基负离子的吡啶盐中间体。由于螯合作用, 中间体的胺基(NH)表现为软碱, 并攻击吡啶亚胺正离子(软酸), 得到二氢咪唑



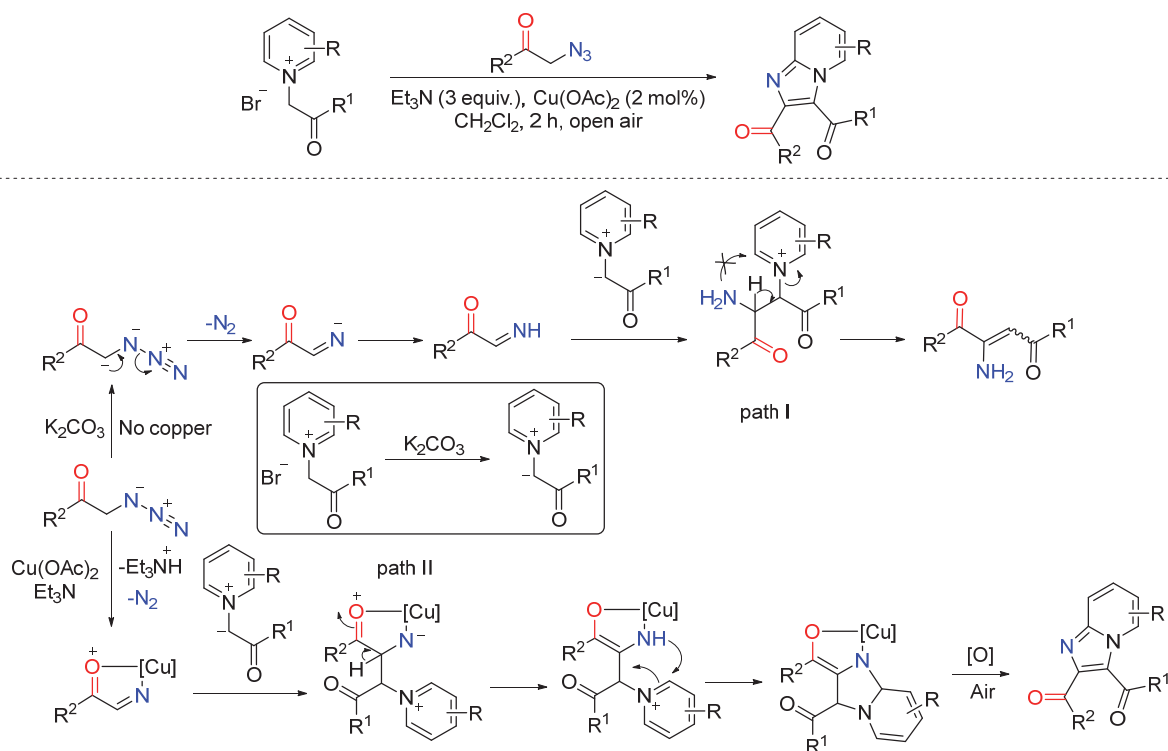
图式 49 苯乙酐叠氮的脱氮环加成反应

Scheme 49 Denitrogenation and cycloaddition of phenacyl azides



图式 50 芳乙酐叠氮与丁炔二酸二酯的脱氮环化反应机理

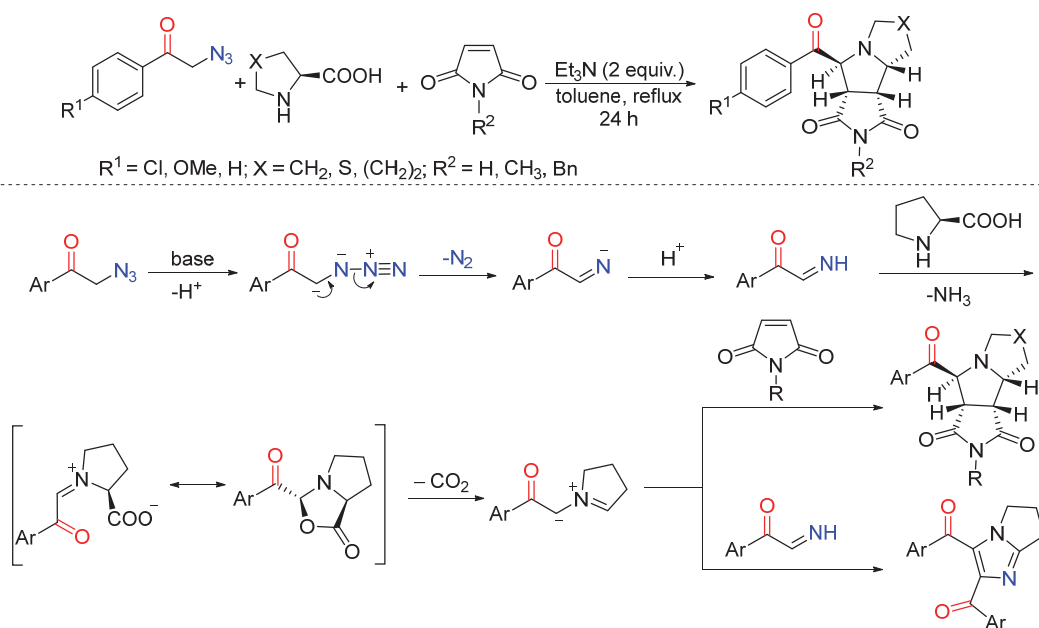
Scheme 50 Mechanism of denitrogenation and cyclization reaction between phenacyl azides and diacetylene diesters

图式 51 $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-Et}_3\text{N}$ 介导芳乙酰叠氮的氧化偶联反应Scheme 51 $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-Et}_3\text{N}$ mediated oxidative coupling of phenacyl azides

并吡啶中间体. 最后, 在空气中氧气的氧化下, 中间体氧化芳构化为咪唑[1,2-*a*]吡啶化合物.

2017 年, Kamal 等^[108]报道芳乙酰叠氮在碱性介质下优先脱氮分解成 α -亚氨基苯乙酮中间体, 再与 *L*-脯氨酸进行氨交换以及发生脱羧过程, 转化为亚胺叶立德中

间体, 再与马来酰亚胺经[3+2]环加成反应, 以优异的立体选择性合成了 *N*-杂环三环化合物. 此外, 在只有芳乙酰叠氮以及 *L*-脯氨酸为底物时, 则发生串联[3+2]环加成/氧化芳构化反应, 以良好的收率得到吡咯并[1,2-*a*]咪唑类化合物(Scheme 52).



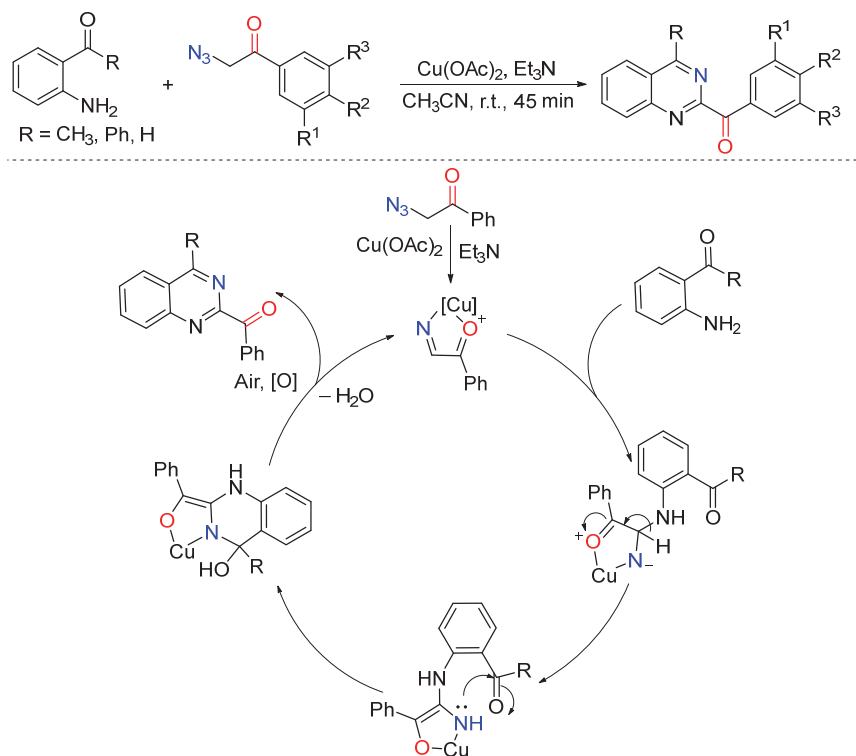
图式 52 碱介导芳乙酰叠氮与马来酰亚胺的环加成反应机理

Scheme 52 Mechanism of base-mediated cycloaddition between phenacyl azides and maleimides

Kamal 等^[109]从邻氨基苯乙酮和苯乙酰叠氮出发, 发展了一种碱介导铜催化的合成多取代喹啉的有效方法(Scheme53). 该反应可能的反应机理如下: 首先, 在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Et}_3\text{N}$ 催化体系下, 苯乙酰叠氮失去 N_2 得到铜整合的亚胺苯乙酮; 然后, 2-氨基苯乙酮的氨基加成到亚胺上, 再发生分子内氨基与羰基的加成环化得到四

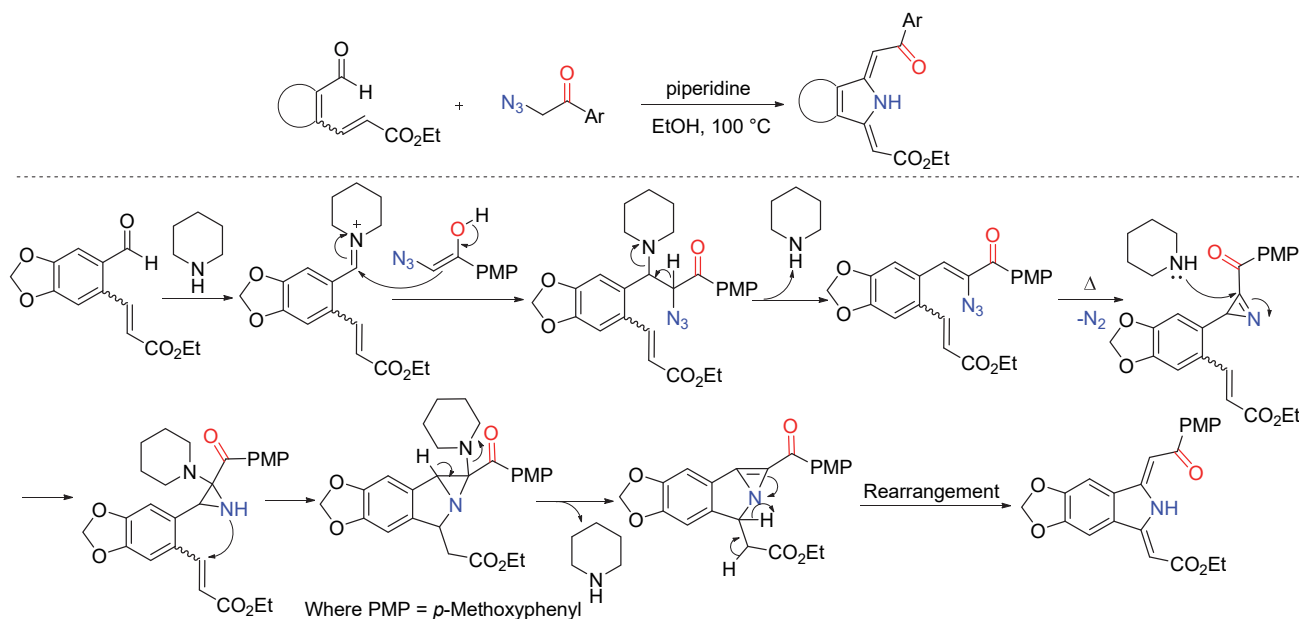
氢喹啉中间体; 最后, 在环境氧存在下脱水并氧化芳构化为最终的喹啉化合物。

Tiwari 等^[110]报道了一个一锅串联反应, 使用哌啶作为催化剂, 乙醇作为溶剂, 芳乙酰叠氮可以和邻烯基芳甲醛发生反应, 立体选择性地合成了 (*Z*)-1,3-二(α,β -不饱和羰基)异缩醛(Scheme 54). 可能的反应机理如下:



图式 53 铜催化苯乙酰叠氮与邻氨基苯乙酮环化反应机理

Scheme 53 Mechanism of copper-catalyzed cyclization between phenacyl azides and *o*-aminophenones



图式 54 芳乙酰叠氮的脱氮重排反应

Scheme 54 Denitrogenation and arrangement of phenacyl azides

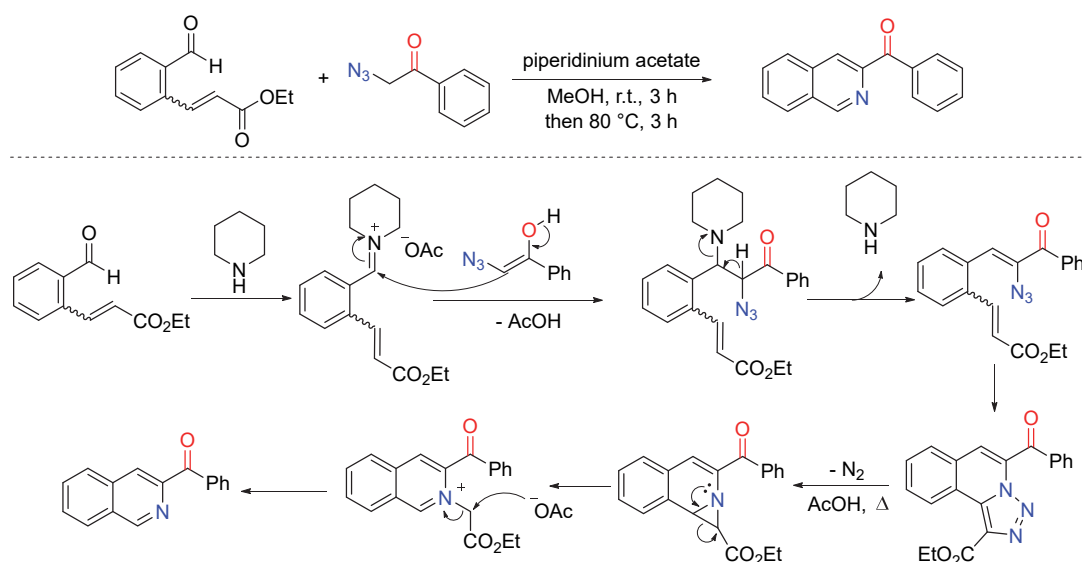
首先, 底物邻烯基芳甲醛与哌啶反应形成亚胺正离子中间体; 随后, 亚胺正离子与烯醇化的芳乙酰叠氮发生亲核加成反应, 再通过脱去哌啶转化为乙烯基叠氮中间体; 在加热条件下, 乙烯基叠氮中间体直接通过脱去 N_2 转化为乙烯基环氮中间体; 此外, 另一分子的哌啶攻击乙烯基环氮中间体, 并与邻位的双键发生加成反应, 然后分子内环化, 最后经重排生成 1,3-二取代的吡啶。

此外, Tiwari 等^[111]还报道, 在改变溶剂和催化体系的条件下, 使用醋酸哌啶作为催化剂, 并以甲醇为溶剂, 通过加热使苯乙酰叠氮与邻烯基苯甲醛发生串联反应, 生成 3-苯甲酰基异喹啉化合物(Scheme 55)。可能的反应机理如下: 底物邻烯基苯甲醛与哌啶发生脱水缩合反应形成亚胺正离子中间体; 随后, 亚胺正离子与烯醇化苯乙酰叠氮发生亲核加成反应, 通过脱去哌啶转化为乙烯基叠氮中间体; 接下来, 乙烯基叠氮中间体的叠氮基团与烯基基团发生分子内的 1,3-偶极环加成反应, 形成双环三氮唑中间体; 在加热条件下, 双环三氮唑中间体发

生脱氮反应, 重排成为乙烯基环氮中间体; 乙烯基环氮经过开环芳构化生成异喹啉正离子盐, 最后通过醋酸根离子的亲核加成断裂 C—N 键, 从而生成所需的 3-苯甲酰基异喹啉。

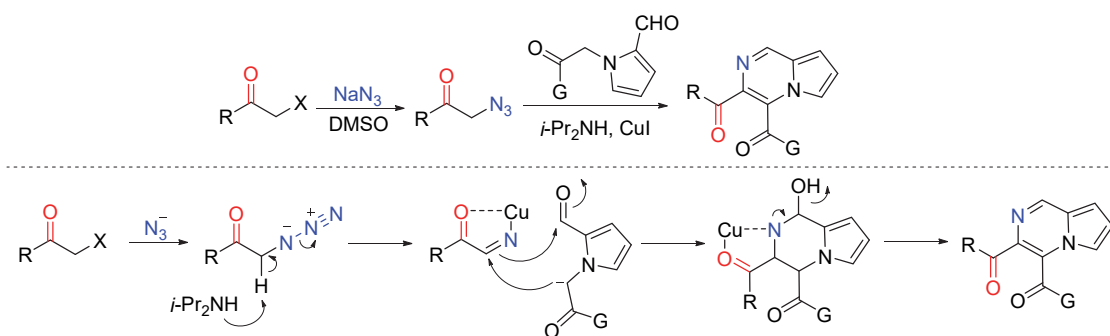
2020 年, Kim 等^[112]在温和的条件下, 以 α -卤代酮、叠氮化合物和 *N*-取代吡咯-2-醛为底物, 实现了一种一锅串联三组分合成方法, 合成了 3,4-二酰基吡咯并[1,2-*a*]吡啶(Scheme 56)。该反应过程包括 α -亚氨基芳基乙酮的原位生成、分子间 Mannich 反应、分子内亚胺的形成和芳构化等。

2022 年, 我们课题组^[113]开发了一种高效的 Rh(III) 催化串联[4+2]环加成反应。在醋酸条件下, 从 2,1-苯并异噻唑和芳乙酰叠氮出发, 简便地合成了喹啉及其衍生物(Scheme 57)。该方法最大的特点是, 在酸性条件下实现了芳乙酰叠氮的脱氮反应, 并生成了羰基亚胺负离子与金属铑的复合物中间体。同时, 该方法不仅底物简单易制, 而且可耐受多种底物, 各种含芳基、杂芳基、



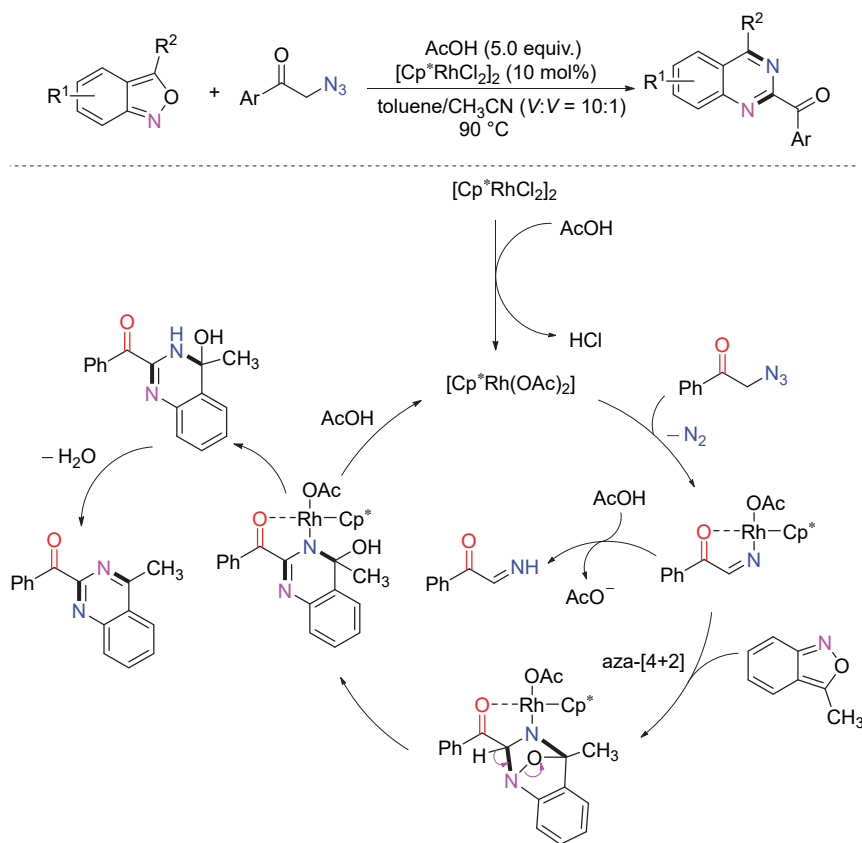
图式 55 苯乙酰叠氮的脱氮环化反应

Scheme 55 Denitrogenation and cyclization of phenacyl azides



图式 56 芳乙酰叠氮的分子间 Mannich 反应

Scheme 56 Intermolecular Mannich reaction of phenacyl azides



图式 57 苯乙炔叠氮的脱氮[4+2]环加成反应机理

Scheme 57 Mechanism of denitrogenation/[4+2] cycloaddition of phenacyl azides

烷基、酯基以及位阻较大的萘基的苯乙炔叠氮，都能以高收率得到喹啉化合物。该转化可能涉及 Rh(III)催化苯乙炔叠氮脱氮、氮杂[4+2]环加成、开环重排和脱水芳构化过程。

3 结论与展望

近年来，芳乙炔叠氮引起了越来越多人的关注，并在有机合成领域得到了广泛的应用。尽管目前已经有多种制备芳乙炔叠氮的方法，但由于反应底物范围、反应条件及催化体系等方面的限制，仍然需要开发更简单直接的合成方法。

芳乙炔叠氮具有较强的稳定性和高反应活性，在合成含氮化合物和氮杂环骨架方面取得了许多研究成果。然而，目前芳乙炔叠氮合成的氮杂环种类还是比较有限，手性氮杂环化合物的合成研究相对较少，仍有很大的改进空间，这将成为未来一个重要研究方向。总之，芳乙炔叠氮参与的有机合成反应将会持续发展，相信在众多化学工作者的共同努力下，必将取得更多的进展。

References

- [1] Griess, P. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1864**, *13*, 377.
- [2] (a) Madasu, S. B.; Vekariya, N. A.; Koteswaramma, C.; Islam, A.;

- Sanasi, P. D.; Korupolu, R. B. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 2025.
- (b) Pereira, G. R.; Ferreira, A. C. G.; Costa, F.; Munhoz, V.; Alvarenga, D.; Silva, B. M.; Reis, A. C. C.; Brandao, G. C. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *35*, 3820.
- [3] Burirov, V. A.; Fatikhova, G. A.; Mironova, D. A.; Solovieva, S. E.; Antipin, I. S. *Macrocyclics* **2015**, *8*, 409.
- [4] Zhang, Z.; Huang, B.; Qiao, G.; Zhu, L.; Xiao, F.; Chen, F.; Fu, B.; Zhang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4320.
- [5] Tudisco, C.; Fragalà, M. E.; Giuffrida, A. E.; Bertani, F.; Pinalli, R.; Dalcanele, E.; Compagnini, G.; Condorelli, G. G. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 12611.
- [6] (a) Tanimoto, H.; Kakiuchi, K. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 1021.
- (b) Huang, D.; Yan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1600.
- [7] Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5320.
- [8] Patonay, T.; Konya, K.; Juhasz-Toth, E. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2797.
- [9] Faiz, S.; Zahoor, A.; Rasool, N.; Yousaf, M.; Mansha, A.; Zia-Ul-Haq, M.; Jaafar, H. *Molecules* **2015**, *20*, 14699.
- [10] Borkotoky, L.; Maurya, R. A. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200254.
- [11] (a) Ackrell, J.; Muchowski, J. M.; Galeazzi, E.; Guzman, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3374.
- (b) Jia, F.-C.; Luo, N.; Xu, C. W.; A.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1527 (in Chinese).
- (贾丰成, 罗娜, 徐程, 吴安心, 有机化学, **2021**, *41*, 1527.)
- [12] (a) Vitale, P.; Cicco, L.; Messa, F.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Capriati, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5557.
- (b) Klahn, P.; Erhardt, H.; Kotthaus, A.; Kirsch, S. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7913.
- (c) Uyanik, M.; Sahara, N.; Tsukahara, M.; Hattori, Y.; Ishihara, K.

- Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 17110.
- [13] Patonay, T.; Hoffman, R. V. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2902.
- [14] (a) Hassner, A.; Stern, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 478.
(b) Yusubov, M. S.; Funk, T. V.; Yusubova, R. Y.; Zholobova, G.; Kirschning, A.; Park, J. Y.; Chi, K.-W. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3772.
- [15] (a) Lourenço, N. M. T.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 789.
(b) Li, J.; Cao, J.-J.; Wei, J.-F.; Shi, X.-Y.; Zhang, L.-H.; Feng, J.-J.; Chen, Z.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 229.
- [16] Sayyahi, S.; Saghanzad, J. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 300.
- [17] Kiasat, A. R.; Zarinderakht, N.; Sayyahi, S. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 699.
- [18] Lee, J. C.; Kim, S.; Shin, W. C. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4271.
- [19] Kumar, D.; Sundaree, S.; Rao, V. S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 1893.
- [20] Telvekar, V. N.; Patile, H. V. *Synth. Commun.* **2010**, *41*, 131.
- [21] Prakash, O.; Pannu, K.; Prakash, R.; Batra, A. *Molecules* **2006**, *11*, 523.
- [22] Wang, H.-M.; Hou, R.-S.; Wu, J.-L.; Chen, L.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2007**, *54*, 1333.
- [23] Chang, Y.-L.; Chung, C.-L.; Wu, F.-W.; Wang, H.-M.; Hou, R.-S.; Kang, I.-J.; Chen, L.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2010**, *57*, 149.
- [24] Zheng, Z.-J.; Yu, T.-Y.; Xu, P.-F.; Wei, H. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1579.
- [25] Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivas M. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 882.
- [26] Ehrenfreund, J.; Zbiral, E. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 1697.
- [27] (a) Nair, V.; Nair, L. G.; George, T. G.; Augustine, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7607.
(b) Keshavarz, M.; Badri, R. *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 957.
- [28] Badri, R.; Gorjizadeh, M. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2058.
- [29] Hossain, A.; Vidyasagar, A.; Eichinger, C.; Lankes, C.; Phan, J.; Rehbein, J.; Reiser, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 8288.
- [30] (a) Wei, W.; Cui, H.; Yue, H.; Yang, D. *Green Chem.* **2018**, *20*, 3197.
(b) Gong, X.; Zhu, C.; Ye, L.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1843.
- [31] Shee, M.; Shah, S. S.; Singh, N. D. P. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 14070.
- [32] (a) Ye, Z.; Zhu, R.; Wang, F.; Jiang, H.; Zhang, F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8240.
(b) Zhu, Y.; Jiang, C.; Li, H.; Liu, P.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11031.
- [33] Hussain, M. I.; Feng, Y.; Hu, L.; Deng, Q.; Zhang, X.; Xiong, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 7852.
- [34] Vita, M. V.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3246.
- [35] More, A. A.; Pathe, G. K.; Parida, K. N.; Maksymenko, S.; Lipisa, Y. B.; Szpilman, A. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2442.
- [36] Sheng, H.; Liu, Q.; Chen, F.; Wang, Z.; Chen, X. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 4298.
- [37] Su, Y.; Petersen, J. L.; Gregg, T. L.; Shi, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1208.
- [38] Yang, B.; Lu, Z. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8362.
- [39] Liardo, E.; Ríos-Lombardía, N.; Morís, F.; González-Sabín, J.; Rebolledo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3031.
- [40] Boyer, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5865.
- [41] Boyer, J. H.; Straw, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 1642.
- [42] Schrittwieser, J. H.; Coccia, F.; Kara, S.; Grischek, B.; Kroutil, W.; d'Alessandro, N.; Hollmann, F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 3318.
- [43] Bretschneider, H.; Hörmann, H. *Monatsh. Chem.* **1953**, *84*, 1021.
- [44] Patonay, T.; Micskei, K.; Juhász-Tóth, É.; Fekete, S.; Pardi-Tóth, V. *C. ARKIVOC* **2009**, *2009*, 270.
- [45] Knittel, D. Z. *Naturforsch.* **1983**, *38b*, 930.
- [46] Takeuchi, H.; Yanagida, S.; Ozaki, T.; Hagiwara, S.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 431.
- [47] (a) Mandel, S. M.; Krause Bauer, J. A.; Gudmundsdóttir, A. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 523.
(b) Singh, P. N. D.; Mandel, S. M.; Robinson, R. M.; Zhu, Z.; Franz, R.; Ault, B. S.; Gudmundsdóttir, A. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7951.
(c) Muthukrishnan, S.; Mandel, S. M.; Hackett, J. C.; Singh, P. N. D.; Hadad, C. M.; Krause, J. A.; Gudmundsdóttir, A. D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2757.
(d) Sarkar, S. K.; Gatlin, D. M.; Das, A.; Loftin, B.; Krause, J. A.; Abe, M.; Gudmundsdóttir, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7380.
- [48] Carmeli, M.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4585.
- [49] Myers, E. L.; Raines, R. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2359.
- [50] Yokoi, T.; Ueda, T.; Tanimoto, H.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1891.
- [51] Kholod, I.; Vallat, O.; Buciumas, A.-M.; Neels, A.; Neier, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7865.
- [52] Ren, H.; Dunet, G.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5376.
- [53] (a) Reddy, M. A.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Chem. Commun.* **2001**, *19*, 1974.
(b) Kamal, A.; Shaik, A. A.; Sandbhor, M.; Malik, M. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 935.
(c) Rocha, L. C.; Selegim, M. H. R.; Comasseto, J. V.; Sette, L. D.; Porto, A. L. M. *Mar. Biotechnol.* **2015**, *17*, 736.
- [54] Del Vecchio, A.; Talbot, A.; Caillé, F.; Chevalier, A.; Sallustrau, A.; Loreau, O.; Destro, G.; Taran, F.; Audisio, D. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11677.
- [55] Reddy, C. N.; Krishna, N. H.; Reddy, V. G.; Alarifi, A.; Kamal, A. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 1498.
- [56] Yu, P.; Wang, Y.; Zeng, Z.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14883.
- [57] Wang, A.-J.; She, C.-Y.; Zhang, Y.-D.; Zhao, L.-H.; Shu, W.-M.; Yu, W.-C. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 16099.
- [58] Peng, Y.-Y.; Zhuo, B.-Y.; Wang, Z.-Q.; Liu, B.; Zhang, F.-X.; Yu, J.-X.; Wang, C.-Y.; Xu, Z.-F.; Li, J.-H. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5858.
- [59] Knittel, D.; Hemetsberger, H.; Weidmann, H. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 157.
- [60] Hemetsberger, H.; Knittel, D. *Monatsh. Chem.* **1972**, *103*, 205.
- [61] (a) Patonay, T.; Juhász-Tóth, É.; Bényei, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 285.
(b) Martínez-Castaneda, A.; Kedziora, K.; Lavandera, I.; Rodríguez-Solla, H.; Concellon, C.; del Amo, V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2598.
(c) Okumuş, S.; Tanyeli, C.; Demir, A. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4302.
(d) Ding, P.-G.; Zhou, F.; Wang, X.; Zhao, Q.-H.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 3852.
- [62] Juhász-Tóth, É.; Patonay, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3055.
- [63] Patonay, T.; Jekő, J.; Juhász-Tóth, É. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 1441.
- [64] Babu, T. H.; Kamalraja, J.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4093.
- [65] Marco, J.; Martínez-Grau, A.; Martín, N.; Seoane, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5393.
- [66] Kamalraja, J.; Babu, T. H.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Synlett* **2012**, *23*, 1950.
- [67] Kumar, N. P.; Vanjari, Y.; Thatikonda, S.; Pooladanda, V.; Sharma, P.; Sridhar, B.; Godugu, C.; Kamal, A.; Shankaraiah, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 3564.
- [68] Chimaladenne, V.; Manda, R.; Gudipally, A. R.; Valluru, K. R.; Brahman, P. K.; Somarapu, V. L. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 2941.
- [69] Kamalraja, J.; Sowndarya, R.; Perumal, P. T. *Synlett* **2014**, *25*, 2208.
- [70] Dhanasekar, E.; Kannan, T.; Venkatesan, R.; Perumal, P. T.; Kamalraja, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9631.
- [71] Borkotoky, L.; Borra, S.; Maurya, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *2022*, e202101237.
- [72] Smith, C. D.; Baxendale, I. R.; Lanners, S.; Hayward, J. J.; Smith,

- S. C.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1559.
- [73] Kumar, D.; Patel, G.; Reddy, V. B. *Synlett* **2009**, 399.
- [74] (a) Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1587.
(b) Shao, C.; Wang, X.; Xu, J.; Zhao, J.; Zhang, Q.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7002.
(c) Shao, C.; Zhu, R.; Luo, S.; Zhang, Q.; Wang, X.; Hu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3782.
- [75] (a) Alvarenga, N.; Porto, A. L. M. *Biocatal. Biotransform.* **2017**, *35*, 388.
(b) Cha, H.; Lee, K.; Chi, D. Y. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2878.
- [76] Wang, K.; Bi, X.; Xing, S.; Liao, P.; Fang, Z.; Meng, X.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Ji, Y. *Green Chem.* **2011**, *13*, 562.
- [77] Ötvös, S. B.; Mándity, I. M.; Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 800.
- [78] Zheng, L.; Wang, Y.; Meng, X.; Chen, Y. *Catal. Commun.* **2021**, *148*, 106165.
- [79] Kotovshchikov, Y. N.; Latyshev, G. V.; Beletskaya, I. P.; Lukashev, N. V. *Synthesis* **2018**, *50*, 1926.
- [80] Shanmugavelan, P.; Nagarajan, S.; Sathishkumar, M.; Ponnuswamy, A.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 7273.
- [81] Butler, C. R.; Bendesky, J.; Schoffstall, A. M. *Molecules* **2021**, *26*, 5589.
- [82] Brisbois, R. G.; Bergan, A. M.; Ellison, A. J.; Griffin, P. Y.; Hackbarth, K. C.; Larson, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 272.
- [83] Maurya, R. A.; Adiyala, P. R.; Chandrasekhar, D.; Reddy, C. N.; Kapure, J. S.; Kamal, A. *ACS Comb. Sci.* **2014**, *16*, 466.
- [84] Gour, J.; Gatadi, S.; Pooladanda, V.; Ghouse, S. M.; Malasala, S.; Madhavi, Y. V.; Godugu, C.; Nanduri, S. *Bioorg. Chem.* **2019**, *93*, 103306.
- [85] Frøyen, P. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *60*, 81.
- [86] Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Synthesis* **1993**, 54.
- [87] (a) Dhar, T. G. M.; Guo, J.; Shen, Z.; Pitts, W. J.; Gu, H. H.; Chen, B.-C.; Zhao, R.; Bednars, M. S.; Iwanowicz, E. J. *Org. Lett.* **2002**, 2091.
(b) Bursavich, M. G.; Parker, D. P.; Willardsen, J. A.; Gao, Z.-H.; Davis, T.; Ostanin, K.; Robinson, R.; Peterson, A.; Cimbora, D. M.; Zhu, J.-F.; Richards, B. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1677.
(c) Suh, J. H.; Yum, E. K.; Cho, Y. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2015**, *63*, 573.
- [88] Klug, T.; Cronin, A.; O'Brien, E.; Schioldager, R.; Johnson, H.; Gleason, C.; Schmid, C.; Soderberg, N.; Manjunath, A.; Liyanage, D.; Lazaro, H.; Kimball, J. J.; Eagon, S. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *88*, 153555.
- [89] Oka, Y.; Yabuuchi, T.; Sekiguchi, Y. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1881.
- [90] Jadala, C.; Prasad, B.; Prasanthi, A. V. G.; Shankaraiah, N.; Kamal, A. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 30659.
- [91] Boyer, J. H.; Straw, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4506.
- [92] Batanero, B.; Escudero, J.; Barba, F. *Org. Lett.* **1999**, 1521.
- [93] Nakajima, M.; Loeschorn, C. A.; Cimbrello, W. E.; Anselme, J. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **1980**, *12*, 265.
- [94] Benati, L.; Leardini, R.; Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P.; Strazzari, S.; Zanardi, G.; Calestani, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3485.
- [95] (a) Fan, X.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1863.
(b) Fan, X.; Zhang, X.; Zhang, Y. *J. Chem. Res.* **2005**, 750.
- [96] Chen, J.; Chen, W.; Yu, Y.; Zhang, G. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1572.
- [97] Vitale, P.; Cicco, L.; Cellamare, I.; Perna, F. M.; Salomone, A.; Capriati, V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1915.
- [98] (a) Majo, V. J.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6889.
(b) Majo, V. J.; Perumal, P. T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7136.
- [99] Reddy, D. S.; Rajale, T. V.; Shivakumar, K.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 979.
- [100] Chen, R. E.; Zhou, X. H.; Zhong, W. H.; Su, W. K. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 579.
- [101] Shah, S. R.; Navathe, S. S.; Dikundwar, A. G.; Guru Row, T. N.; Vasella, A. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 264.
- [102] Zhang, Y.; Luo, M.; Li, Y.; Wang, H.; Ren, X.; Qi, C. *Mol. Diversity* **2018**, *22*, 183.
- [103] Ren, M.-T.; Li, M.; Wang, A.-J.; Gao, J.; Zhang, X.-X.; Shu, W.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2233.
- [104] Zhang, H.; Riomet, M.; Roller, A.; Maulide, N. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2376.
- [105] Belei, D.; Bicu, E.; Jones, P. G.; Birsu, M. L. *Synlett* **2010**, 931.
- [106] Chen, J.; Ni, H.; Chen, W.; Zhang, G.; Yu, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8069.
- [107] Kamal, A.; Reddy, C. N.; Satyaveni, M.; Chandrasekhar, D.; Nanubolu, J. B.; Singarapu, K. K.; Maurya, R. A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10475.
- [108] Reddy, C. N.; Sathish, M.; Adhikary, S.; Nanubolu, J. B.; Alarifi, A.; Maurya, R. A.; Kamal, A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2730.
- [109] Visweswara Sastry, K. N.; Prasad, B.; Nagaraju, B.; Ganga Reddy, V.; Alarifi, A.; Babu, B. N.; Kamal, A. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 5378.
- [110] Prasad, B.; Phanindrudu, M.; Nanubolu, J. B.; Kamal, A.; Tiwari, D. K. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9542.
- [111] Prasad, B.; Phanindrudu, M.; Tiwari, D. K.; Kamal, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12334.
- [112] Dagar, A.; Seo, Y.; Namkung, W.; Kim, I. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3324.
- [113] Liu, S.; Wang, A. J.; Li, M.; Zhang, J.; Yin, G. D.; Shu, W. M.; Yu, W. C. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11253.

(Zhao, C.)