

联烯胺化合物的区域选择性双官能团化

张 剑^{a,b} 梁万洁^c 杨 艺^a 闫法超^{*,a} 刘 会^{*,a,b}^(a) 山东理工大学化学化工学院 山东淄博 255049^(b) 中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所 北京 100021^(c) 山东安得医疗用品股份有限公司 淄博 255000

摘要 联烯胺作为一种富电子联烯类化合物,由于其具有不同的反应位点和较高的活性,近年来受到了广泛的关注.高效可控地实现联烯胺化合物的区域选择性官能团化,可以成功构建多类有价值的分子骨架.主要讨论了近几年来在联烯胺化合物的区域选择性双官能团化领域的研究进展,并详细讨论了多数转化的反应机理.

关键词 联烯胺; 区域选择性; 双官能团化

Regiocontrollable Difunctionalization of *N*-AllenaminesZhang, Jian^{a,b} Liang, Wanjie^c Yang, Yi^a Yan, Fachao^{*,a} Liu, Hui^{*,a,b}^(a) School of Chemical Engineering, Shandong University of Technology, Zibo, Shandong 255049^(b) China Center for Disease Control and Prevention Environmental and Health Related Product Safety Institute, Beijing 100021^(c) Shandong Ande Healthcare Apparatus Co., Ltd., Zibo, Shandong 255000

Abstract As an electron-rich diene compound, *N*-allenamine has received wide spread attention in recent years due to its different reaction sites and high reactivity. Efficient and controllable regioselective functionalization of *N*-allenamines can successfully construct functionalized molecules. The research progress in the field of regioselective bifunctionalization of *N*-allenamines in recent years is mainly discussed, and the reaction mechanisms of most conversions in detail are discussed.

Keywords *N*-allenamine; regioselectivity; difunctionalization

与烯烃相比,联烯三个碳原子的特殊结构,使得联烯的反应位点更加复杂,可以被用作构建复杂分子骨架的有效合成子.但是这种多反应位点的结构也使实现联烯的区域选择性和化学选择性更加困难,并且联烯化合物的不稳定性也大大制约着联烯化学的发展^[1-2].近几十年来,随着更多联烯天然产物被发现,以及化学家们在联烯的合成和应用领域的探索,人们越来越认识到联烯化合物独特的反应活性和应用价值,因此联烯化学逐渐成为有机合成热门研究领域^[3-7].

联烯胺是在联烯的末端引入一个氮原子,氮原子的引入不仅保留了联烯独特的反应性,也提高了其稳定性.由于氮原子上的孤对电子起供电子作用,使得联烯胺化合物中心碳原子更加具有富电性,因此相比于远端碳原子更容易接受亲电试剂的进攻^[8].同时,亲核试剂可以顺利地进攻联烯胺的 α 或 γ 位置,使得联烯胺化合

物在区域选择性合成中比其他联烯同类化合物具有更好的选择性,可以通过连续加入亲电试剂和亲核试剂,同时引入两个官能团,实现联烯胺的区域选择性双官能团化反应,从而提供近端加成产物或远端加成产物^[9] (Scheme 1).近年来,联烯胺逐渐成为一种引人注目的结构单元,其化学用途广泛,被应用于各种去质子化反应^[10]、加成反应^[11]、环化反应^[12]、异构化反应^[13-14]等中.

1 联烯胺化合物的远端加成反应研究

1.1 联烯胺化合物远端环化反应研究

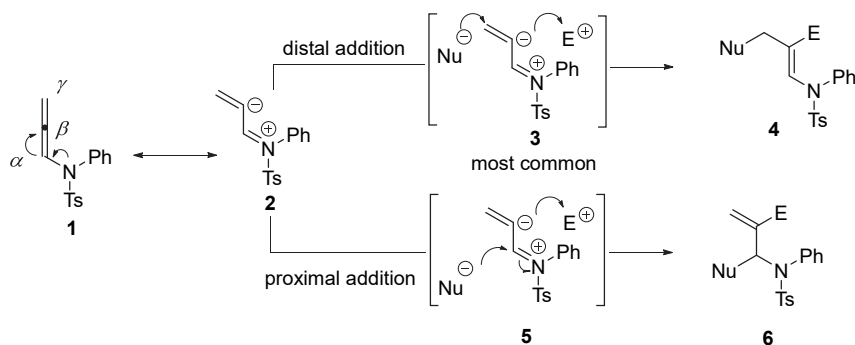
联烯胺化合物具有反应位点多、反应活性高的特性,已经成为经济、高效地构建环骨架结构的重要合成工具之一,广泛应用于 $[2+2]$, $[4+3]$, $[2+2+1]$ 等环加成和串联环化反应中.联烯胺化合物的高活泼性也为各类亲

* Corresponding authors. E-mail: fachaoan@163.com, huiliu1030@sdu.edu.cn

Received August 4, 2023; revised October 5, 2023; published online October 23, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22078178).

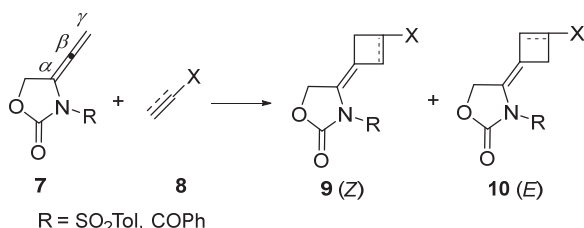
国家自然科学基金(No. 22078178)资助项目.



图式 1 联烯胺的区域选择性转化
Scheme 1 Regioselectivity conversion of *N*-allenamide

核试剂的进攻提供了更加便利的条件, 通过构建 C—O、C—N、C—S 或 C—C 键提供杂环骨架或全碳环骨架。

早在 1997 年, Tamaru 课题组^[15]就报道了联烯胺对烯炔或炔炔的环加成反应. 通过 4-乙烯基-1,3-噁唑烷-2-酮在联烯的 β 和 γ 位置上与烯炔或炔炔的[2+2]环加成反应, 合成了具有优异区域和立体选择性的亚甲基环丁烷和环丁烯衍生物(Scheme 2). 除了常规烯炔外, 带有苯基的烯炔以及三甲基硅氧基缀合的烯炔也同样容易与联烯胺发生此环化反应。

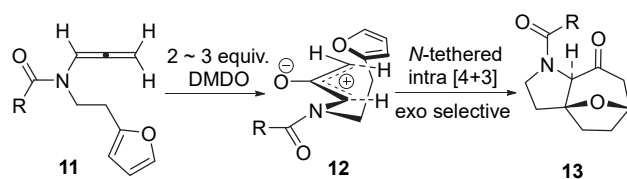


图式 2 立体选择性[2+2]联烯向烯炔和炔的环加成反应
Scheme 2 Stereoselective [2+2] cycloaddition of allenes toward alkenes and alkynes

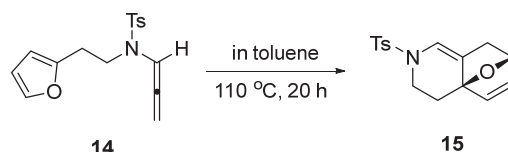
联烯胺的环化在近十几年的有机化学发展的大背景下, 越来越成为人们关注的热点. 杂原子取代的氧烯丙基阳离子在高度区域选择性和立体选择性的环加成反应的开发中表现出优秀的活性。

2003 年, Hsung 课题组^[16]报道了第一例使用氧烯丙基正离子实现区域选择性的分子内[4+3]环氧化反应(Scheme 3). 研究表明, 二甲基双环氧乙烷(DMDO)对联烯胺环氧化反应中的手性氧烯丙基阳离子的形成发挥着重要作用, 随后手性氧烯丙基阳离子以高度立体选择的方式与呋喃进行后续的[4+3]环加成反应。

随着研究的深入发展, 2009 年该课题组^[17]报道了一种没有 DMDO 氧化剂参与的、更经济便利的[4+2]热反应合成方法. 该方法在无金属催化情况下, 仅依靠外界热源来提供活化联烯所需要的能量, 实现了联烯胺化合物分子内立体选择性的[4+2]环加成反应(Scheme 4).



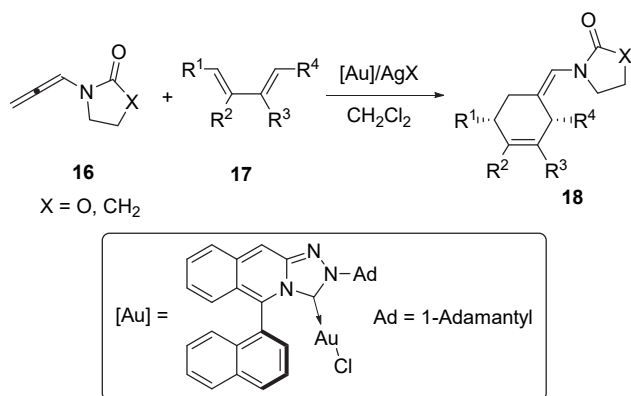
图式 3 联烯胺的分子内立体选择性[4+3]环加成反应
Scheme 3 Stereoselective intramolecular [4+3] cycloadditions of *N*-allenamides



图式 4 联烯胺的热分子内[4+2]环加成反应
Scheme 4 Thermal intramolecular [4+2] cycloadditions of *N*-allenamides

催化不对称 Diels-Alder (DA)环加成反应是构建光学活性六元碳环的最有效策略之一. 2012 年, Mascareñas 课题组^[18]报道了第一例高对映选择性的联烯胺和二烯的分子间[4+2]环加成反应, 获取具有三个立体中心的光学活性环己烯化合物, 并且具有良好收率(Scheme 5). 手性催化剂是实现高对映选择性的关键条件, 因此作者新设计了一种轴向手性 *N*-杂环碳烯-金催化剂, 其中卡宾金配体嵌入在轴向手性单元中环主链上, 能够催化联烯胺与二烯之间的[4+2]环加成反应, 具有完全的区域选择性和立体选择性。

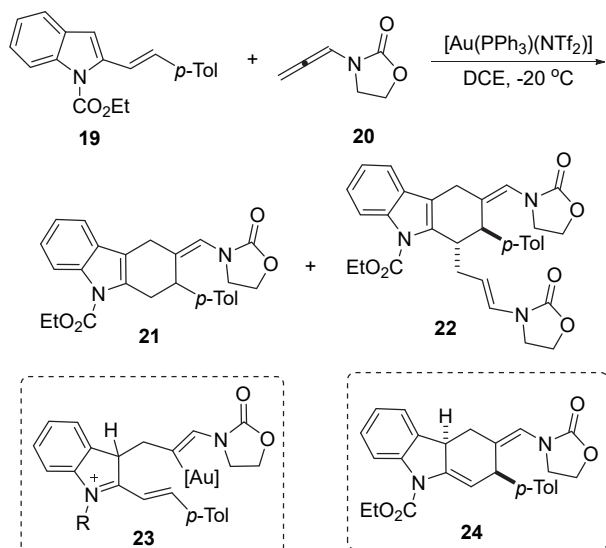
2013 年, Rossi 课题组^[19]描述了金催化乙烯基吡啶和联烯胺的[4+2]环加成反应, 并且以高达 98%的收率获得四氢吡啶衍生物(Scheme 6). 四氢吡啶衍生物作为天然生物碱和生物活性化合物中重要的结构, 具有很高的应用价值. 在该体系中, 中间体 **23**是实现环化反应的关键, 中间体上乙烯基部分 β -碳亲电性的增强可能促进环的闭合. 作者发现, 使用过量的联烯胺(2.5 equiv.)有利于形成多组分环加成产物, 并且多组分四氢吡啶衍生物



图式 5 金催化联烯胺和二烯的不对称分子间[4+2]环加成反应

Scheme 5 Asymmetric intermolecular[4+2] cycloadditions of *N*-allenamides and diene

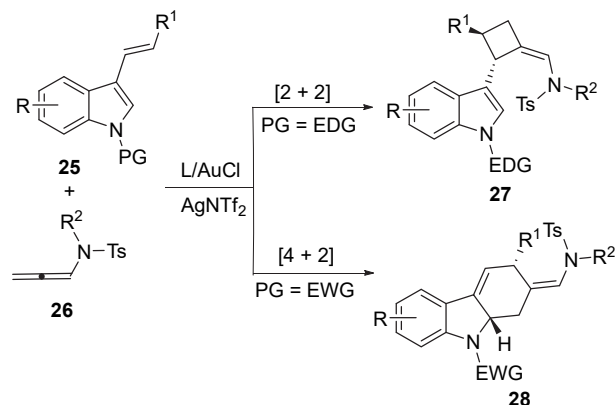
物同样适用广泛, 收率优异. 实验表明, 化合物 **21** 和 **22** 都来自化合物 **24**.



图式 6 金催化乙烯基吲哚和联烯胺分子间环加成反应

Scheme 6 Gold-catalyzed intermolecular cyclization of ethenyl indole derivatives and *N*-allenamide

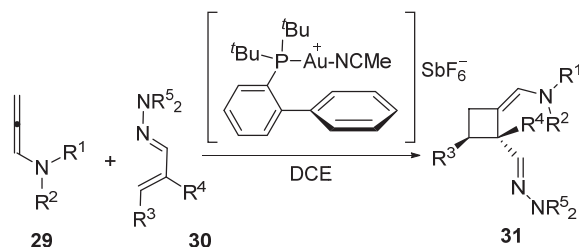
2015 年, 张俊良课题组^[20]在 Au(I)/手性磷酸酯配合物的催化下, 实现了 3-苯乙烯吲哚与联烯胺的[2+2]或[4+2]环加成反应(Scheme 7), 具有高度对映选择性, 为合成具有光学活性的取代环丁烷和四氢吡唑提供了便利. 作者研究发现, 环加成模式意外地依赖于吲哚 N 原子取代基的电子性质, 有 CO₂Et、Ts 和 Ac 等吸电子基团的吲哚在该体系中发生[4+2]环加成反应; 与之相反, 有甲基、苄基和烷基等给电子基团的吲哚发生[2+2]环加成反应, 并且他们通过密度泛函理论(DFT)计算很好地解释了环加成模式的起源.



图式 7 3-苯乙烯吲哚与联烯胺分子间[2+2]与[4+2]环加成反应

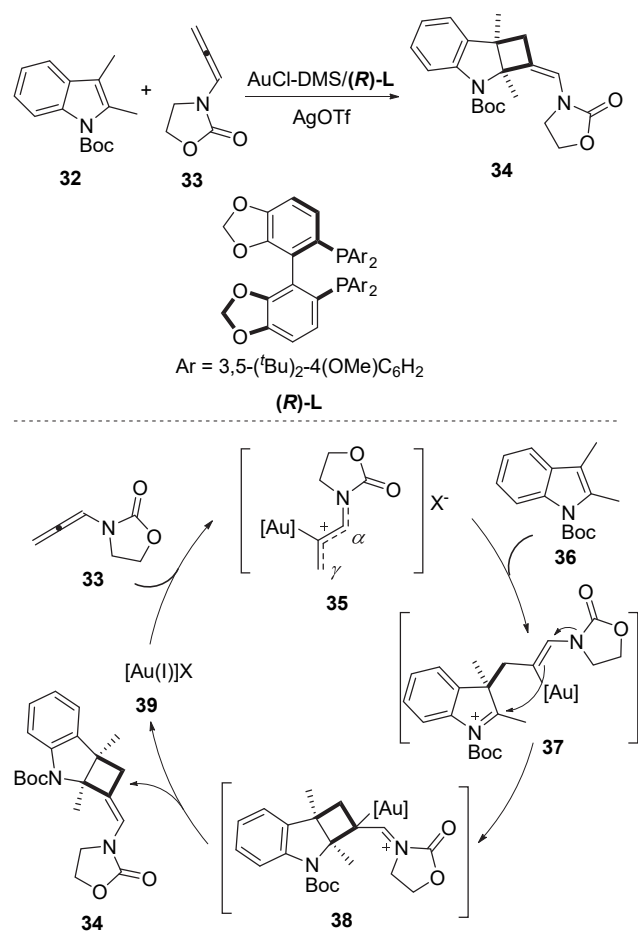
Scheme 7 Intermolecular [2+2] and [4+2] cyclization of 3-styrylindoles with *N*-allenamides

2014 年, López 课题组^[21]发现 α,β -不饱和 *N,N*-二烷基脞在适当的金催化剂作用下与联烯胺发生远端[2+2]环加成反应, 这是 *N,N*-二烷基脞首次运用在金催化领域(Scheme 8), 并且脞结构中的烯基部分能与多种取代基兼容, 具有极好的区域选择性和非对映选择性, 提供了具有良好到极好的收率的取代环丁烷化合物. 除此之外, 脞底物简单易得, 很容易由 *N,N*-二烷基脞和烯醛制备, 为此过程的实现提供了更大的可能.



图式 8 Au(I)催化联烯胺与 α,β -不饱和脞的分子间环加成
Scheme 8 Au(I)-catalyzed cycloaddition of allenamides with α,β -unsaturated hydrazones

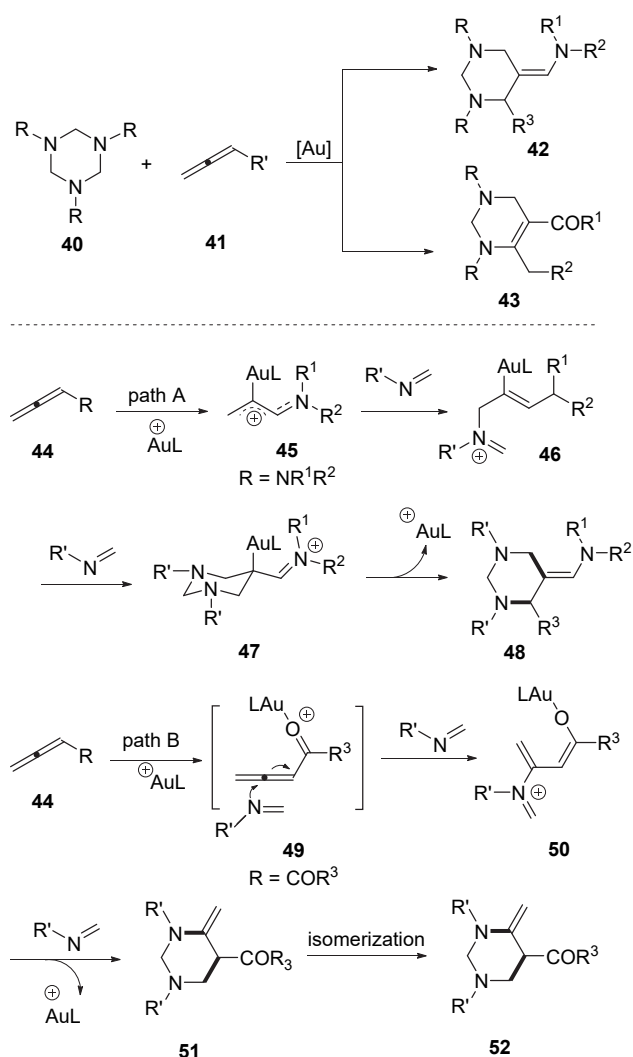
2015 年, Bandini 课题组^[22]研究了手性金催化条件下合成多功能化 2,3-吲哚环丁烷的高对映选择性反应, (Scheme 9). 取代吲哚与联烯胺之间的分子间[2+2]环加成反应可直接获得亚甲基环丁烷融合的吲哚, 具有两个连续的四元立体中心, 有良好的立体化学控制(*dr* > 20:1, *ee* 高达 99%). 一个合理的机理猜测是手性阳离子金配合物 **39** 与联烯胺 **33** 的端烯配位可生成亲电中间体 **35**. 取代吲哚可选择性地在 **35** 的 γ -位置进攻, 生成金烯丙基中间体 **37**. 随后脞胺部分发生亲核取代实现闭环, 产生烷基基金中间体 **38**, 最终重排得到相应产物.



图式 9 对映选择性金催化吲哚与联烯胺[2+2]环加成反应
Scheme 9 Enantioselective [2+2] cycloaddition between indoles and *N*-allenamides

2017 年, 孙江涛课题组^[23]报道了金催化的联烯与 1,3,5-三嗪的区域选择性环加成反应, 以中等至优异的收率获得了不同的氮杂环产物(Scheme 10). 实验结果表明, 环化位点的区域选择性受联烯种类的影响: 联烯胺表现出远端环化的特性, 而联烯酸酯表现出近端环化的特性. 机理研究表明, 经过逐步的[2+2+2]环加成过程, 可以获得化合物 **42** 和 **43**. 在前人研究的基础上, 作者提出了一种合理的反应机制, 阳离子金配合物与联烯胺反应生成金物种 **45**(路线 A), 亚胺亲核加成生成中间体 **46**, 之后该中间体与另一分子亚胺反应生成中间体 **47**, 最后得到产物 **48**. 作者同时推测了另一条可能的路径, 金配合物可以作为路易斯酸催化剂激活联烯酸酯的羰基(路线 B). 亚胺亲核加成到丙烯酸联烯酸上(Michael 加成)生成中间体 **50**, 随后加入另一个亚胺分子生成 **51**, 其异构化生成 **52** 作为最终产物.

随后, 该课题组^[24]在开发一系列金催化三嗪类化合物的[2+2+2]、[2+1+2]、[4+3]环化反应构建五元、六元和七元杂环的基础上, 探索新的环化反应, 报道了

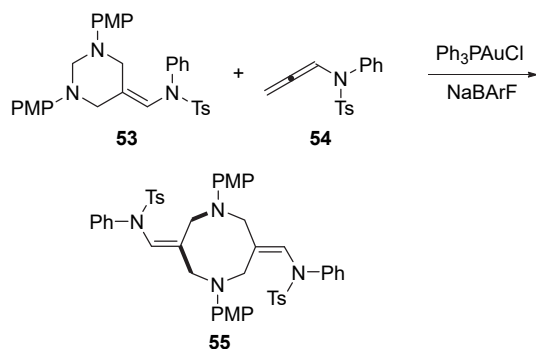


图式 10 金催化的区域发散[2+2+2]-三氮杂联烯环加成
Scheme 10 Gold-catalyzed regiodivergent [2+2+2] cycloadditions of allenes with triazines

一种新的金催化 1,3,5-三嗪与联烯的[2+2+2+2]的环化反应, 获得了八元杂环产物 **55**, 具有较高的收率(Scheme 11). 氘标记和对照实验表明, 该反应有可能优先生成六元产物, 然后与另一个联烯分子反应生成八元加合物.

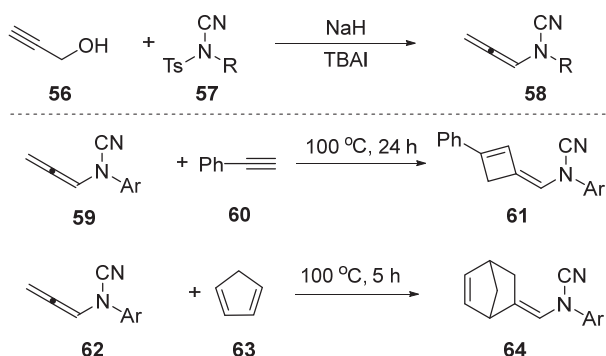
2018 年, Morrill 课题组^[25]合成了一种现有方法难以实现的氨基取代的新型联烯胺产品, 并且探究了此产品的实用性(Scheme 12). 作者使用苯乙炔和环戊二烯参与了立体选择性的[2+2]和[4+2]环加成反应, 以较好的收率顺利地得到环加成产物 **61** 和 **64**.

2018 年, Yoo 课题组^[26]报道了一种新的 Au(I)催化的喹啉两性离子和联烯胺的[5+2]环加成反应, 以良好的收率获得了 1,4-二氮杂类衍生物(Scheme 13). 与传统 Au(I)催化[5+2]苯丙炔缩醛环加成的例子相比, 该课题组所开发的环加成反应不需要添加配体, 是一种非常温



图式 11 金催化的[2+2+2+2] 1,3,5-六氢-1,3,5-三嗪与联烯胺的环化反应

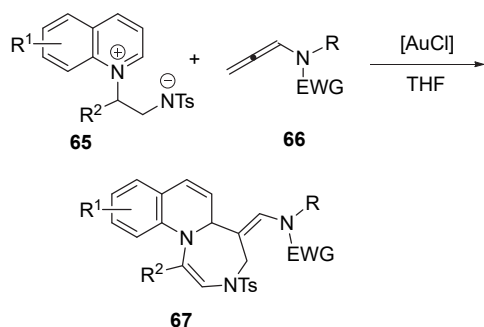
Scheme 11 Gold-catalyzed [2+2+2+2] annulation of 1,3,5-hexahydro-1,3,5-triazines with *N*-allenamides



图式 12 苯乙炔和环戊二烯与联烯胺的[2+2]和[4+2]环加成反应

Scheme 12 [2+2] and [4+2] cycloadditions of phenylacetylene and cyclopentadiene with *N*-allenamides

和、简单和有效的合成氮杂环化合物的途径. 同时, 克级实验也取得了 87% 的收率, 证明了该方案的潜在应用性.

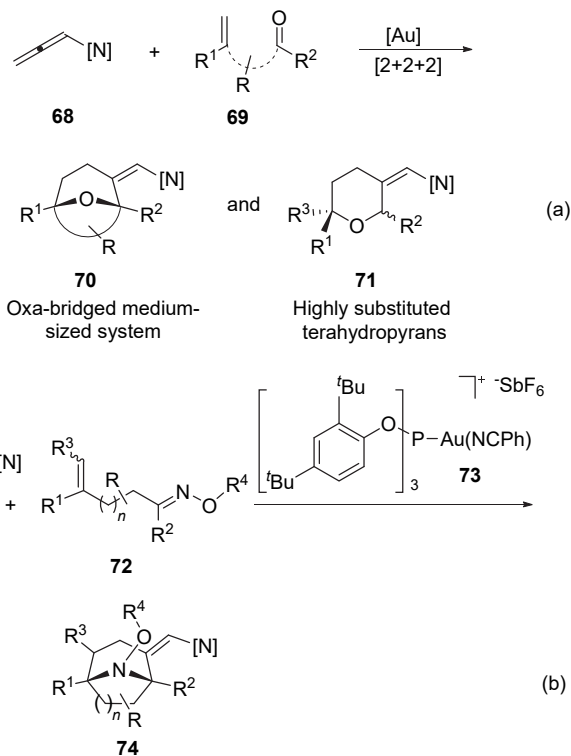


图式 13 喹啉两性离子与联烯胺[5+2]环加成反应

Scheme 13 [5+2] cycloaddition of quinolinium zwitterions and *N*-allenamides

同年, López 课题组在他们先前探究的联烯胺和烯基羰基生物之间的环化反应^[27]的基础上(Scheme 14, a), 进一步探究联烯胺与亚胺生物体的环化反应, 以构建氮环产物^[28](Scheme 14, b). 但到目前为止, 这种简单

亚胺与联烯胺的分子间反应的例子并不多, 一方面此类反应需要加热, 并且通常局限于碱性较低的芳香或共轭亚胺; 另一方面如果催化剂的亲碳性和亚胺碱性不匹配, 联烯胺聚合、加氢等副反应可能占主导地位. 在这篇报道中, 作者使用脒代替亚胺有效地解决了这些问题, 实现了一种金催化的联烯胺和 C-或 O-系的烯基脒醚[2+2+2]环加成反应, 可以直接、有效地构建高度取代的氮桥连接碳环产物. 此外, 在手性磷酸金配合物的催化下, 可以获得良好的对映选择性.

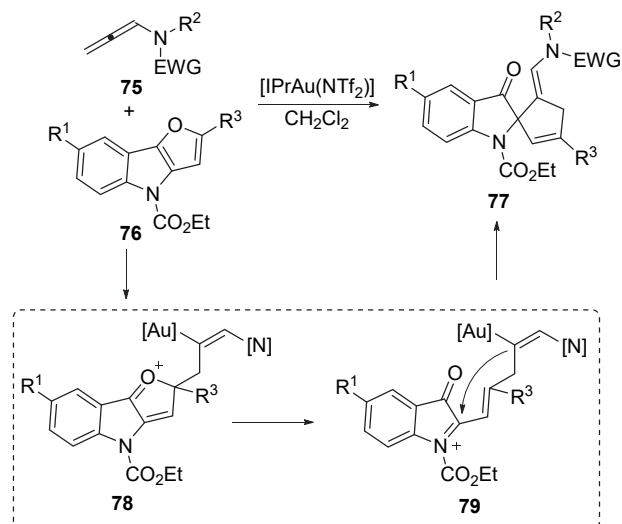


图式 14 联烯和烯基脒醚之间的对映选择性环化

Scheme 14 Annulations between allenenes and alkene-tethered oxime ethers

2019 年, Rossi 课题组^[29]报道了一种具有螺环结构的吡啶-3-酮生物体的合成策略, 该策略是一个新的级联过程, 包括吡啶的官能团化以及开环/闭环过程(Scheme 15). 该吡啶-3-酮生物体中的羰基产生于吡啶环与起始吡啶骨架的缩合开环反应. 为了避免竞争性的氢芳构化和重芳构化的发生, 作者使用 C(2)取代的吡啶参与反应, 测试 4*H*-吡啶[3,2-*b*]吡啶在亲电 Au(I)体系存在下的反应性. 结果显示, 反应性良好. 此外, 作者研究发现, 只有 C(2)烷基取代吡啶参与了这类反应, 而 C(2)苯基取代的吡啶不能得到预期的产物.

八元环的构建是一个具有挑战性的问题, 这主要是由于闭环过渡态的跨环张力较大, 且存在不利的熵因子. 2020 年, 孙江涛课题组^[30]在探索[4+2]环化反应的



图式 15 4H-呋喃[3,2-b]吲哚与联烯胺的级联反应

Scheme 15 Cascade reactions of 4H-furo[3,2-b]indoles with *N*-allenamides

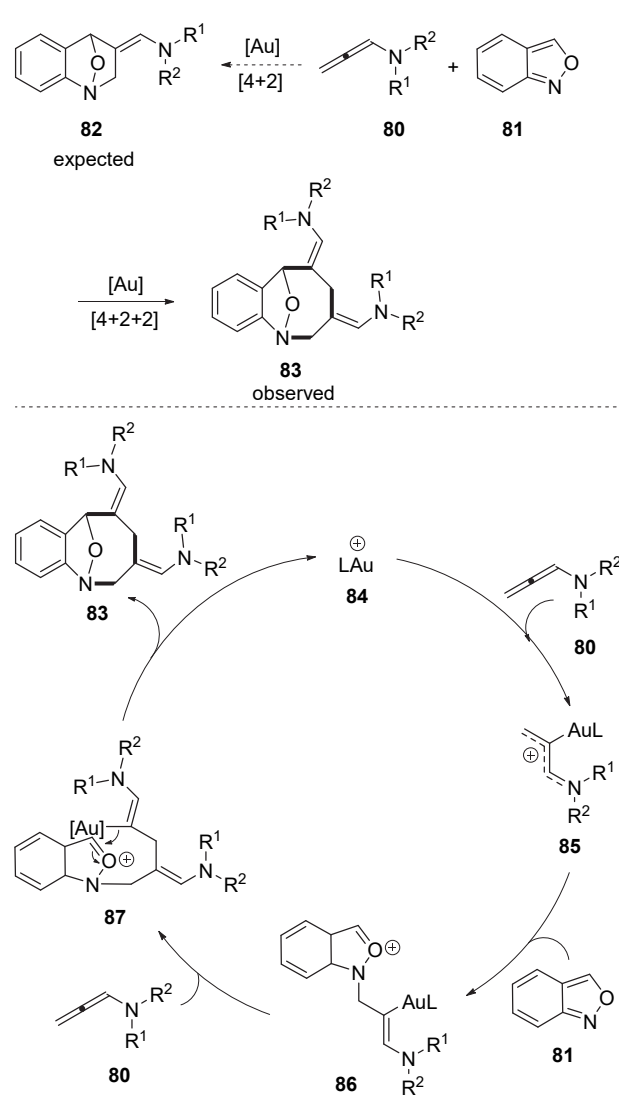
过程中,偶然发现了一种金催化的[4+2+2]环加成反应,合成了具有独特 *E/Z* 结构的氧桥八元杂环(Scheme 16).

作者通过对底物的适用范围探究发现,苯并异噻唑 **81** 和联烯胺 **80** 底物均能较好地适用于该反应体系,以中等至良好的收率获得八元环产物 **83**. 此外,作者利用手性磷酸金催化剂进行了[4+2+2]不对称环加成反应探索,以中等收率获得八元杂环产物,对映异构率在 80:20~90:10 *er* 范围内. 作者推测该反应的路径是从 Au(I) 催化剂对联烯胺的亲电活化开始,生成高活性的烯基金中间体 **85**. 苯并异噻唑 **81** 与烯基金中间体 **85** 的远端双键亲核加成,形成金中间体 **86**. 随后与联烯胺 **80** 形成中间体 **87**. 最后,发生分子内亲核加成反应产生最终的环化产物,并释放出金催化剂.

2021 年,林爱俊课题组^[31]研究了一种钯催化的联烯胺碳钯化/烯丙基化反应,获得了多种含季碳中心的吲哚和异喹啉酮类化合物,并具有良好的收率和广泛的底物范围(Scheme 17). 该反应经历了级联氧化加成、羰基化和烯丙基烷基化,并在同一反应中形成了两个新的 C-C 键过程.

1.2 联烯胺化合物远端非环化反应研究

早在 2009 年,Hiyama 课题组^[32]在 Ni(cod)₂/PMe₂Ph 的催化下,实现了氰甲酸酯和联烯的加成反应,制备多种 β-氰基 α-亚甲基碳酸酯化合物(Scheme 18, a). 此外,在 Ni(cod)₂/dppp 的催化下,通过氯甲酸酯 **98**、三甲基硅氰 **99** 和联烯胺 **97** 的三组分偶联反应,实现了联烯胺的氰化反应(Scheme 18, b),由此产生的氰酯化产物 **101** 可作为 γ-氨基丁酸、β-氨基酸和 1,2-二羧酸衍生物的合成材料.



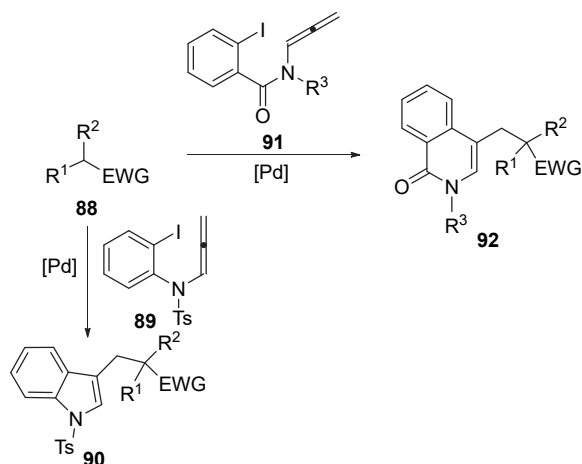
图式 16 金催化蒽与联烯胺的[4+2+2]环加成反应

Scheme 16 Gold-catalyzed [4+2+2]-cycloaddition of anthranils with *N*-allenamides

料,具有重要用途.

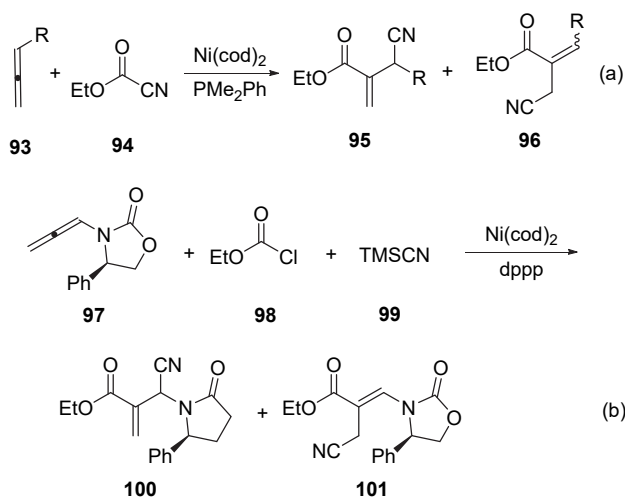
2013 年, Bandini 和 Lopez 课题组^[33]报道了一种镍催化的联烯胺、硼酸和醛的三组分偶联反应. 该反应通过联烯胺的位点选择性实现了 β,γ-位置的双官能团化,并获得各种含有不同基团的烯丙基结构(Scheme 19, a). 在此之前,镍催化醛的烯丙基化反应已经有文献记载,但此反应从未与联烯胺衍生物相结合. 在此,作者通过用醛基化合物捕获原位形成的烯丙基镍中间体,并且在联烯胺远端碳原子上发生区域选择性烯丙基化. 此外, Me₂Zn 在 Ni(II) 辅助下也可以与联烯胺和苯甲醛发生高效偶联反应(Scheme 19, b).

同年,赵志刚课题组^[34]通过 *N*-碘代丁二酰亚胺实现了联烯胺与吲哚、吡咯和呋喃分子间碘化反应,建立了一种合成碘取代烯胺的新方法(Scheme 20). 该反应



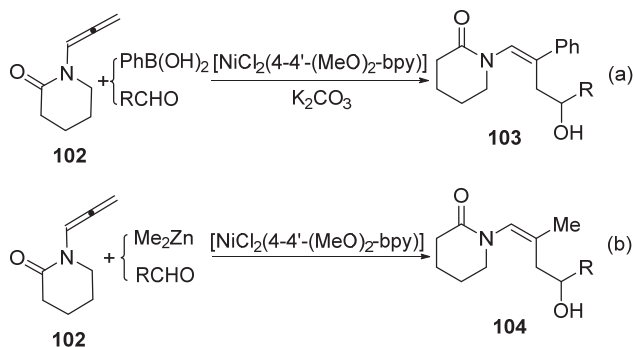
图式 17 钯催化的联烯胺与活性甲基化合物碳钯化/烯丙基化反应

Scheme 17 Palladium-catalyzed *N*-allenamide carbopalladation/allylation with active methine compounds



图式 18 镍催化 1,2-二烯的氰化酯化反应

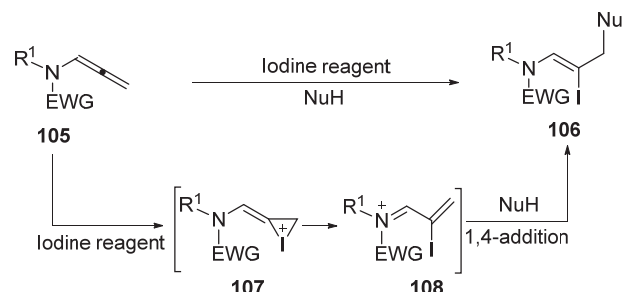
Scheme 18 Cyanoesterification of 1,2-dienes catalyzed by nickel



图式 19 镍催化的联烯胺区域选择性和立体选择性芳基化和甲基化

Scheme 19 Nickel-catalyzed arylation and methylation of *N*-allenamides via coupling reactions

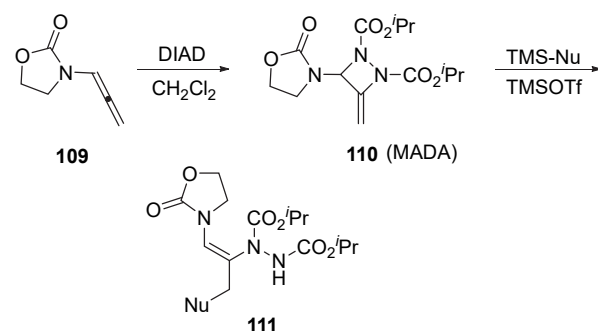
在联烯胺的 γ -位置生成一个新的 C—C 键, 并得到具有 *Z*-构型的碘取代烯胺产物. 在该反应过程中, 共轭磺酰亚胺离子可能是关键的中间体, 它通过氮孤对电子作用进行离域脱环反应. 随后, 中间体 **108** 与亲核试剂发生 1,4-加成反应得到碘取代产物 **106**.



图式 20 联烯胺的分子间碘官能团化

Scheme 20 Intermolecular iodofunctionalization of *N*-allenamides

2017 年, Okitsu 课题组^[35]利用联烯胺和偶氮二羧酸盐的 [2+2] 环加成反应, 首次制备了 3-亚甲基-4-氨基-1,2-二氮噻丁 **110** (MADA). MADA 是与各种硅基烯醇醚和烯丙基三甲基硅烷进行亲核加成的 1,4-偶极子前体. 作者在成功制备 MADA 后, 以硅基烯醇醚为亲核试剂, 以催化量的三甲基硅基三氟甲磺酸 (TMSOTf) 为路易斯酸, 在“一锅法”的操作下形成了远端共轭加合物 **111**, 并且具有较好的收率 (Scheme 21).

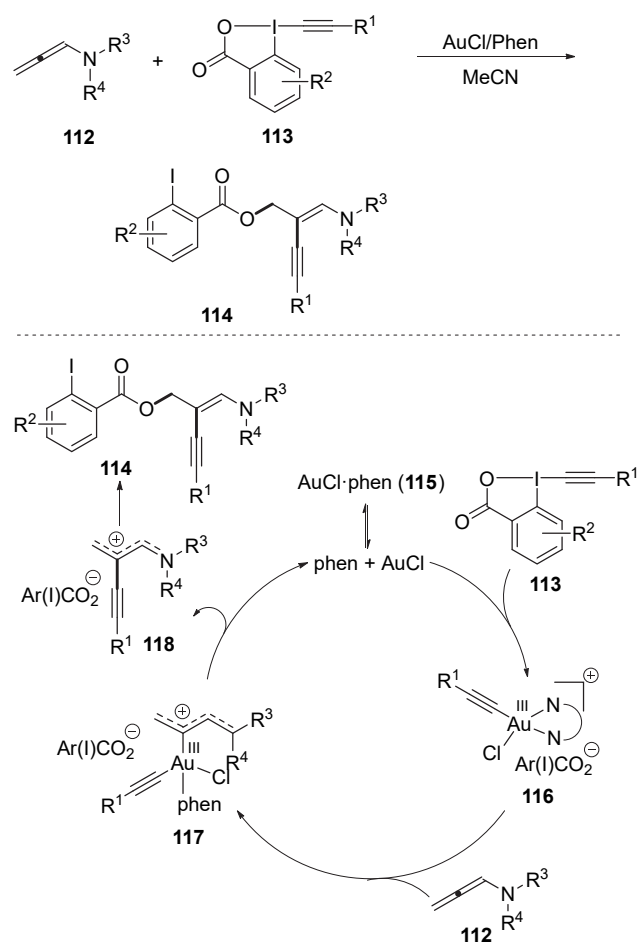


图式 21 Lewis 酸催化与硅化亲核试剂的亲核加成反应

Scheme 21 Lewis acid-catalyzed nucleophilic addition with silylated nucleophiles

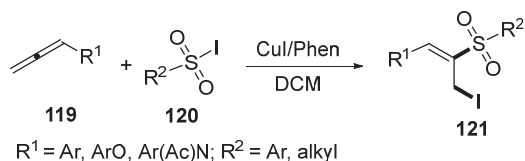
2018 年, Patil 课题组^[36]实现了金催化联烯胺与炔基苯碘恶隆 (EBXs) 的 1,2-氧炔基化反应, 完成了联烯胺的近端双官能团化 (Scheme 22). 该反应遵循氧化还原中性 Au(I)/Au(III) 催化途径, 这是金催化联烯胺的 β -炔基化反应构建 1,3-烯基化合物的第一个例子. 作者推测在该体系的催化循环过程中, 双齿配体 **115** 的不稳定性使得 **116** 的阳离子 Au(III) 中心与联烯胺发生配位, 从而形成 **117**. 然后, 中间产物 **117** 经过还原消除得到 **118**, 并再生 **115**. 同时, 质谱分析数据表明, 催化循环机理图

式中的中间产物 **117** 确为中间产物 **118** 的前体. 最后, **118** 进一步受到羧酸盐阴离子的共轭攻击, 得到氧烷基化产物.



图式 22 金催化联烯胺与乙基苯并碘酮的 1,2-氧烷基化反应
Scheme 22 Gold-catalyzed 1,2-oxyalkynylation of *N*-allenamides with ethynylbenziodoxolones

同年, 张贵生课题组^[37]开发了一种在 CuI 和 1,10-菲咯啉存在下实现高度区域选择性的联烯碘磺酰化反应, 用于合成各种(*E*)- α -碘乙基乙烯基磺化合物, 收率适中至极好(Scheme 23). 该反应速度快, 操作简单, 在温和的条件下实现联烯胺的双官能团化, 从而使目标产物具有较高的区域和立体选择性. 此外, 初步应用探索表明, 反应得到的 α,β -不饱和烯丙基碘化物可用于合成多功能乙基磺化合物.



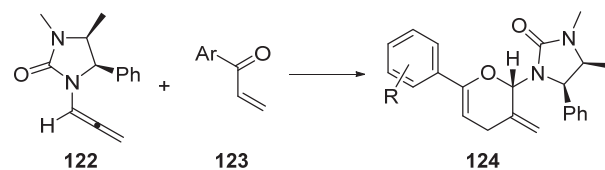
图式 23 铜催化的联烯的碘磺酰化双功能化反应
Scheme 23 Copper-catalyzed difunctionalization of allenes with sulfonyl iodides

2 联烯胺化合物的近端加成反应研究

由于联烯胺氮原子一端存在较大位阻, 联烯胺的亲核加成或亲电加成更容易发生在远端碳原子上. 因此, 与联烯胺化合物的远端加成反应相比, 联烯胺的近端加成更难实现.

2.1 联烯胺化合物近端环化反应研究

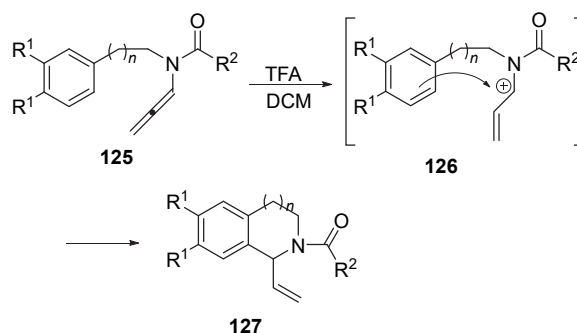
早在 1999 年, Nkansah 课题组^[38]就描述了第一例烯基酮在手性联烯胺近端的立体选择性[4+2]环加成反应, 表明联烯胺作为富电子二烯的稳定性和活性, 可以立体选择性地合成多功能化吡喃基杂环化合物(Scheme 24).



图式 24 手性联烯胺与异二烯的立体选择性[4+2]环加成反应

Scheme 24 Stereoselective [4+2] cycloaddition reactions of chiral *N*-allenamides with heterodienes

2007 年, Domínguez 课题组^[39]报道了一种酸催化联烯胺衍生的酰基离子的环化反应(Scheme 25). 该反应使用三氟乙酸作为催化剂, 在酸性条件下 *N*-(ω -苯基烷基)联烯胺发生质子化反应, 生成稳定的酰基离子, 酰基离子通过分子内芳香族亲电取代生成 1-乙基基异吡啶胺和异喹啉, 而异喹啉类化合物在小檗碱合成反应中作为一种中间体起着重要作用. 除此之外, 该反应过程中所形成的烯丙基阳离子中间体具有很好的活性, 极大地提高了反应的可行性和适应性, 从而降低了反应的难度, 使该反应更加简单、高效、快捷.

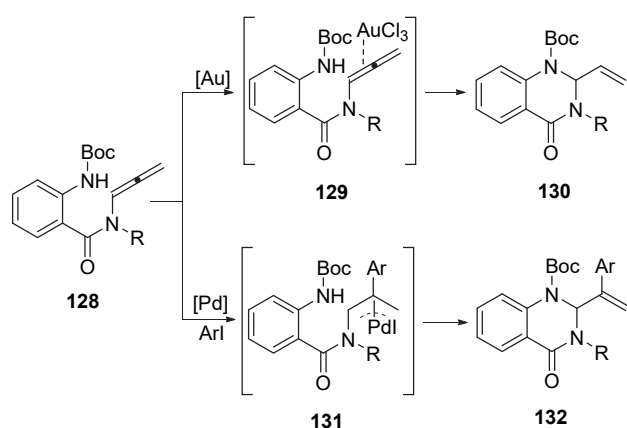


图式 25 联烯胺衍生酰基离子的酸催化环化反应
Scheme 25 Acid-catalyzed cyclization of acyliminium ions derived from *N*-allenamides

联烯胺化合物发展至今已成为制备具有高取代烯基的碳环和杂环的一种强有力的工具, 而金属参与

的联烯胺类化合物的官能团化反应有着操作快捷、条件简单、反应转化率高等优点。

2012 年, Broggini 课题组^[40]报道了 *N*-苯甲酰基保护的联烯胺化合物的分子内环化反应(Scheme 26). 该环化反应在两种不同的金属催化剂条件下, 均能够顺利地得到相应的六元环产物, 通过金催化的氢胺化或钯催化的碳胺化反应, 分别生成乙烯基和 α -苯乙烯基取代衍生物. 除此之外, *N*-Boc 保护基的存在, 对于该环化反应是否成功起着至关重要的作用. 作者研究发现, 芳胺 NH 被 Boc 基团取代的联烯胺能够以良好的收率得到相应的环化产物, 并且具有较好的底物普适性, 而芳胺 NH 无 Boc 基团取代的联烯胺化合物没有发生环化反应.

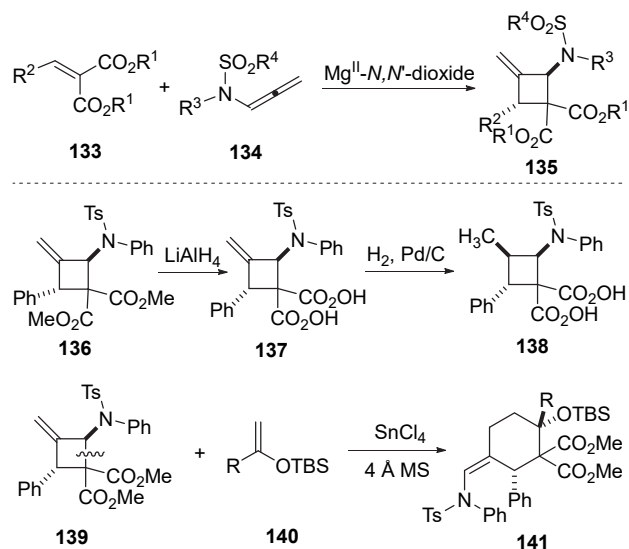


图式 26 基于 *N*-Boc 基团保护的联烯胺环化

Scheme 26 Cyclization of *N*-Boc-protected *N*-allenamides

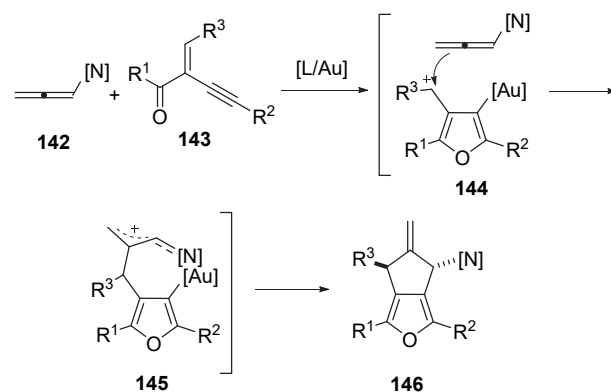
2013 年, 冯小明课题组^[41]尝试使用 Mg(II)/N,N' -二氧化氮配合物为催化剂, 建立了丙二酸烷基酯 **133** 与联烯胺 **134** 的高对映选择性[2+2]环加成反应(Scheme 27). 该反应在 20 °C 的反应温度下便可发生, 并且具有较高的收率和对映选择性, 收率可达 99%, 对映选择性可达 96%. 除此之外, 生成的多取代亚甲基环丁烷反应活性高, 应用价值高. 用 LiAlH_4 还原亚甲基环丁烷化合物生成 1,3-二醇衍生物, 并且该衍生物可继续还原为环丁烷化合物 **138**, 同样具有优良的收率, 并且非对映选择性高. 亚甲基环丁烷化合物在 SnCl_4 的存在下也可以与硅基烯醚进行[4+2]环化反应, 但是反应收率相对较低.

2015 年, 张俊良课题组^[42]探索了第一例金催化的 2-(1-炔基)-2-烯-1-酮 **143** 与联烯胺 **142** 的近端[3+2]环化反应, 提供了对映体富集 3,4-环化呋喃产物 **146** (Scheme 28). 使用二酚衍生的磷酸酯配体能够以较高的区域、非对映体和对映体选择性(高达 99% *ee*)获得环加成化合物的两种对映体. 该方法使用易得的原料, 表现出良好的选择性和收率, 成为高效构建功能模块的直接方法.



图式 27 3-苯乙烯吲哚与联烯胺分子间[2+2]与[4+2]环加成反应

Scheme 27 Intermolecular [2+2] and [4+2] cycloadditions of 3-styrylindoles with *N*-allenamides



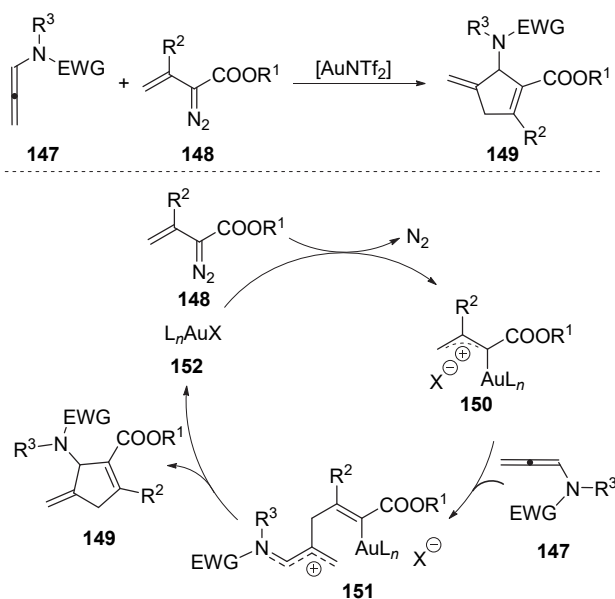
图式 28 在联烯胺近端 C=C 键的高度区域选择性分子间环化

Scheme 28 Intermolecular annulations with *N*-allenamides at the proximal C=C Bond

随后, 该课题组^[43]继续报道了铑催化乙烯基氮丙啶和联烯胺分子间的[3+2]环加成反应. 通过手性转移策略合成了一系列具有高对映选择性(高达 99% *ee*)的手性吡咯烷, 该反应具有底物来源广泛、反应条件温和、官能团兼容性广泛等特点.

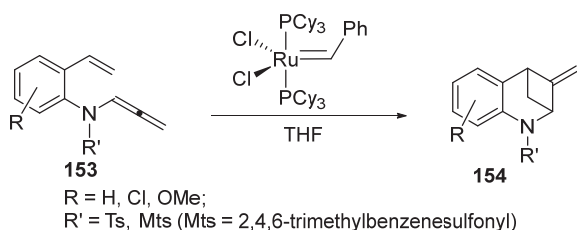
2016 年, López 课题组^[44]在金催化剂存在条件下, 顺利实现了联烯胺与烯基重氮化合物的反应, 得到分子间[3+2]碳环化产生的环戊烯衍生物, 具有极好的区域选择性(Scheme 29). 作者同时提出了一种反应机制: 该反应是从乙烯基重氮化合物与金配合物反应生成金乙烯基卡宾中间体 **150** 开始的, 联烯胺中心的碳原子亲核攻击到烯基位置生成中间产物 **151**, 该配合物通过乙烯基金对亲电的亚胺原子碳的攻击进行环化, 释放最终产

物 **149**, 并使金催化剂再生.



图式 29 乙烯基重氮化合物与联烯胺的[3+2]碳环加成反应
Scheme 29 [3+2] carbocycloaddition reaction of vinyldiazo compounds and *N*-allenamides

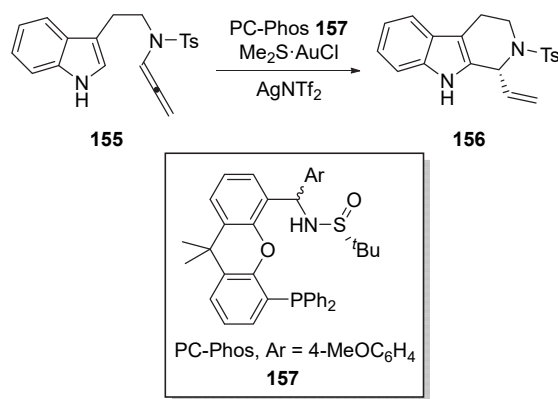
2016 年, Arisawa 课题组^[45]首次将钌卡宾催化剂应用到复分解反应中, 实现了联烯胺的分子内[2+2]环加成反应. 该反应易实现、条件温和, 在室温条件下便可生成杂环化合物氮杂双环[3.1.1]庚烷 **154** (Scheme 30).



图式 30 联烯胺-烯分子内[2+2]环加成反应
Scheme 30 Intramolecular [2+2] cycloaddition of *N*-allenamide

近些年来, 钌烯基化合物被证明在烯烃异构化、加氢反应、自由基反应、硅烷活化、环丙烷化、环丙烷异构化、[4+2]环加成、[3+2]环加成、环异构化等反应中起催化作用, 因此广泛应用于烯烃复分解反应中.

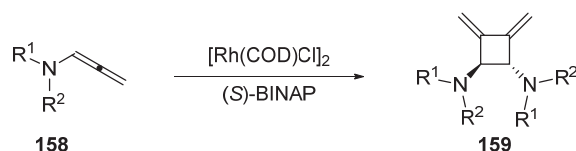
联烯胺化合物的立体选择性环化反应为复杂氮杂环化合物的组装提供了条件. 2017 年, 张俊良课题组^[46]利用设计的手性亚砷膦配体(PC-Phos)实现了高对映选择性金催化的联烯胺分子内环化, 这是关于联烯胺高对映选择性分子内环化的首次报道(Scheme 31). 此外, PC-Phos/AuNTf₂ 催化剂体系对于联烯胺的非对称反应具有显著的促进作用, 收率较高, 并且具有高 *ee* 值和中等至优异的非对映选择性.



图式 31 金催化的联烯胺不对称分子内环化反应
Scheme 31 Gold-catalyzed asymmetric intramolecular cyclization of *N*-allenamides

同年, 贾义霞课题组^[47]报道了镍催化联烯胺与亚胺的[2+2]环加成反应, 完善了镍催化联烯胺环化的策略, 能够高效合成带有四元立体构型中心的多取代手性氮杂环丁烷骨架分子, 同时具有优异的对映选择性.

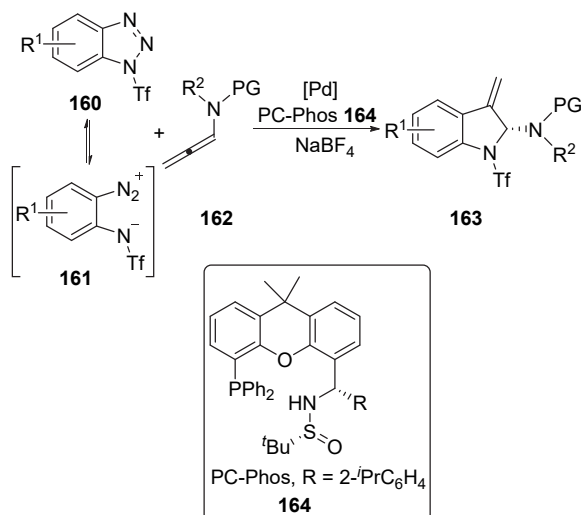
相比较双组分底物的环加成反应, 仅依靠联烯胺自身发生的环加成反应的研究相对较少. 在 2018 年, 康强课题组^[48]使用铑催化剂, 完成了联烯胺双分子间的[2+2]环加成反应, 实现了头对头的高区域选择性和高对映选择性加成, 得到具有良好生物特性的邻二胺衍生物 **159** (Scheme 32). 不同的磺酰基保护基(Ts, Bn)的联烯胺均能顺利参与反应, 说明该反应的底物普适性优良. 除此之外, 该反应的克级规模实验同样表现出令人满意的结果. 通过先前对反应机理的探究^[49], 磺酰基被认为是成功实现头对头[2+2]环加成反应的关键.



图式 32 铑催化联烯胺[2+2]环加成反应
Scheme 32 Rhodium-catalyzed [2+2] cycloaddition of *N*-allenamide

过渡金属钯催化剂性质稳定、反应活性高, 因此钯催化联烯胺与各种化合物的偶联环化是构建多种环状化合物的有效工具, 可以高效构建各种环状骨架分子.

张俊良课题组^[50]在 2019 年以钯/手性磺胺膦 **164** 为催化剂, 开创性地实现了苯丙三唑 **160** 对映选择性脱氮环化反应(Scheme 33). 苯丙三唑由于其独特的化学性质, 可以通过环链异构化的方式形成重氮结构, 之后通过与钯配合物的氧化加成、联烯胺化合物 **162** 的插入, 以及取代反应得到收率良好的 3-亚甲基咪唑化合物 **163**.



图式 33 苯并三唑与联烯胺的对映选择性环化反应

Scheme 33 Enantioselective cyclization reaction of benzotriazoles with *N*-allenamides

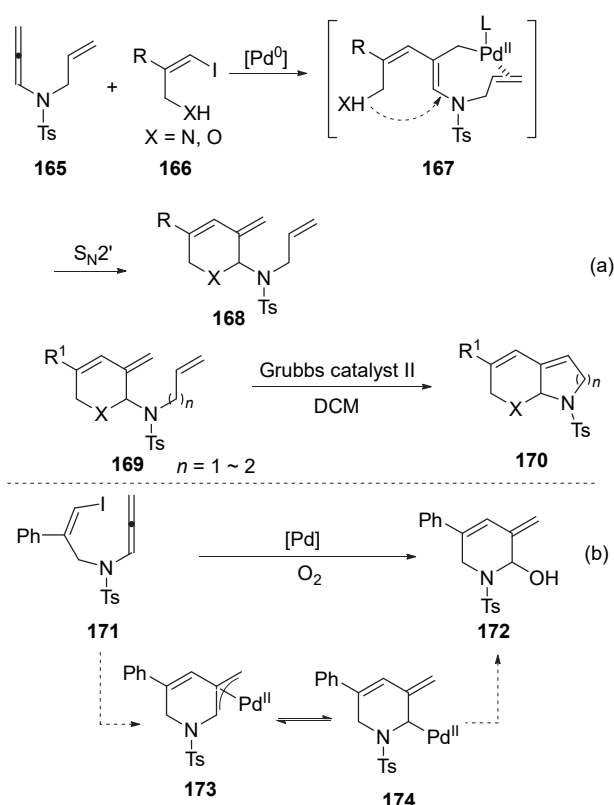
2019年, 刘会课题组^[51]报道了钯催化联烯胺 **165** 与 (*Z*)-3-碘烯丙基亲核试剂 **166** 分子间高度化学和区域选择性的[4+2]环加成反应(Scheme 34, a). 该方法条件温和, 能兼容烷基、芳基官能团. 除此之外, 通过 Grubbs 催化剂 II 的闭环复分解反应, [4+2]环加成衍生物可转化为 2,6,7,7a-四氢吡咯[2,3-b]吡咯和 2,6,7,7a-四氢 1*H*-吡咯[2,3-b]吡啶衍生物.

随后, 该课题组^[52]继续报道了一种钯催化的联烯胺衍生物 **171** 的分子内羟基化环化的方法, 用于合成多种具有良好区域选择性的哌啶醇衍生物(Scheme 34, b). 在该体系中, O₂ 直接参与羟基化反应, 并且 AgF 和四氢呋喃(THF)在转化过程中均对氧分子的活化起重要作用. 机理研究表明, 该反应可能经历自由基过程, 并提出了一种包括氧分子活化和自由基中间体反应机理.

2.2 联烯胺化合物近端非环化反应研究

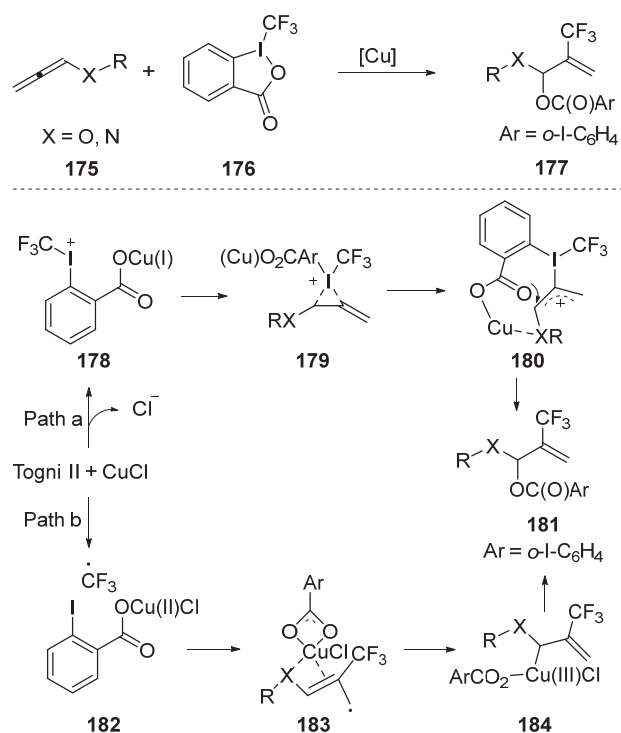
虽然大多数药物分子以及天然产物都含有环状结构, 但非环状结构的化合物也是组成各种大分子化合物以及药物分子的重要结构单元.

2014 年, 刘金涛课题组^[53]报道了一种温和高效的铜催化的三氟甲基化反应, 实现了 Togni 试剂对联烯的区域选择性加成, 从而以中等至良好的收率得到相应的三氟甲基化衍生物(Scheme 35). 作者根据反应结果和对照实验, 提出了两种可能的反应途径: Togni 试剂与 Cu 催化剂的相互作用生成阳离子活性物种 **178**, 从而形成烯丙基阳离子参与转化(path a); Togni 试剂通过单电子转移形成 CF₃ 自由基, 之后自由基添加到联烯上得到烯丙基自由基中间产物, 再通过还原消除得到预期化合物(path b).



图式 34 钯催化联烯胺近端加成反应

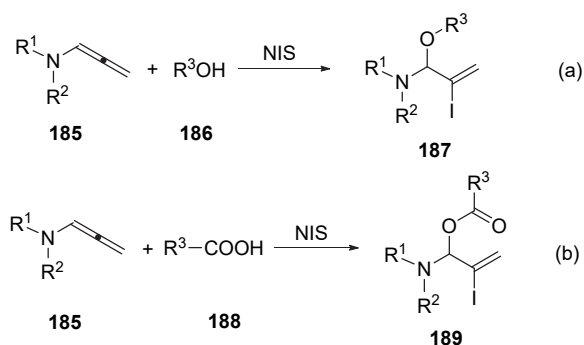
Scheme 34 Palladium-catalyzed proximal addition of *N*-allenamides



图式 35 铜催化的区域选择性三氟氧甲基化

Scheme 35 Copper-catalyzed regioselective oxytrifluoromethylation

2018 年, 赵志刚课题组^[54]报道了一种无金属催化的联烯胺与醇的区域选择性烷氧基化反应, 合成了系列烯丙基醚化合物(Scheme 36, a), 具有良好的近端选择性. 然而该反应需要使用低沸点的醇亲核试剂作为反应溶剂, 极大地限制了反应的底物范围. 因此, 作者思考以羧酸作为亲核试剂来研究烯丙基取代反应. 该课题组继续发展了一种在联烯胺近端碳原子上发生的区域选择性酯化反应(Scheme 36, b)^[55]. 该反应可扩展到克级规模实验, 并且底物范围广, 为支链烯丙基酯的合成提供了一种高效实用的方案.

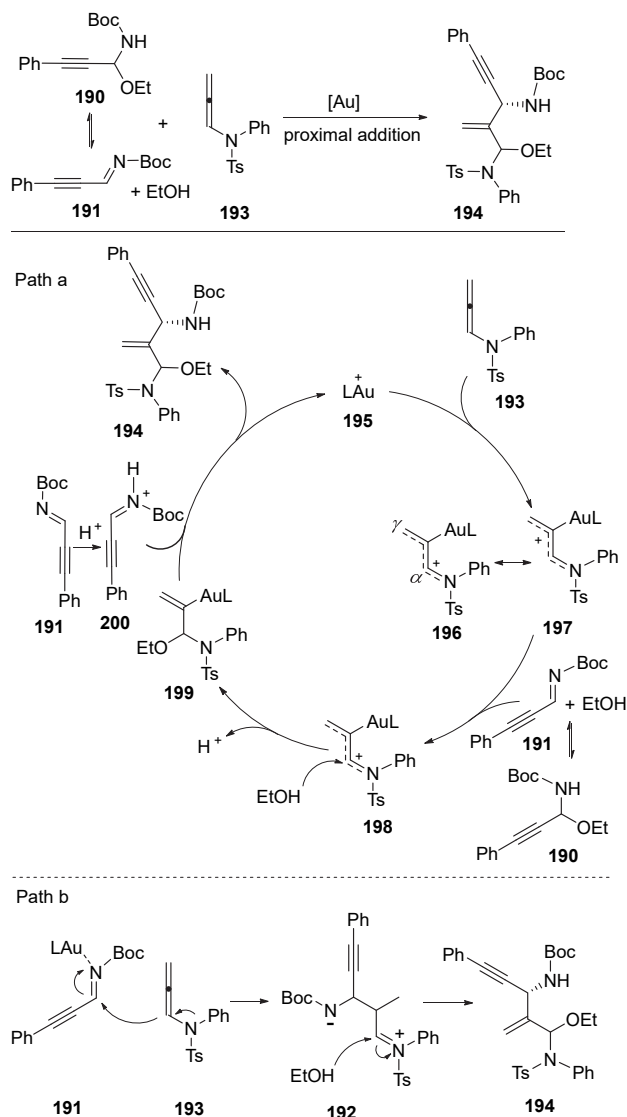


图式 36 联烯胺的无金属 C—H 功能化反应

Scheme 36 Metal-free C—H functionalization of *N*-allenamides

2019 年, 孙江涛课题组^[56]在先前报道的联烯胺与六氢-1,3,5-三嗪的远端环化反应的基础上, 以 *C*-炔基 *N*-Boc-*N,O*-缩醛为双功能化试剂, 实现了金催化的联烯胺氧化炔丙基化反应, 提供了一种合成具有良好非对映选择性的 1,3-氨基醇衍生物的策略(Scheme 37). 金催化联烯胺的一般过程是发生在远端碳原子上, 但此研究过程具有独特的近端加成特性, 而不是常见的远端亲核加成. 推测其路径可能是: 联烯胺与阳离子 Au(I) 的协同活化产生高活性的烯丙基金中间体 196, 然后原位生成的乙醇在中间体 196 的近端碳原子上发生亲核加成反应, 形成乙烯基金中间体 199, 该乙烯基金中间体 199 被亚胺中间体捕获, 生成最终产物, 并再生金催化剂 (path a). 金络合物作为路易斯酸来活化亚胺中间体 191, 联烯胺与亚胺中间体 191 加成得到中间体 192, 然后质子化得到最终产物 194 (path b).

2020 年, Kimber 课题组^[57]报道了一种光氧化还原催化的联烯胺分子间自由基加成反应, 这种转化合成了 *N*-酰基-*N'*-芳基-*N,N'*-烯丙基化合物(Scheme 38). 在此之前, 此类反应一般通过亲电活化生成共轭 *N*-酰基中间体参与反应. 作者探索了一种新的合成方法, 该方法不依赖于传统的亲电活化模式, 而是通过光氧化还原催化生成亲电自由基, 之后自由基与联烯胺的中心碳原子结合, 形成共轭 *N*-酰基亚氨基中间体 207, 最后经芳基



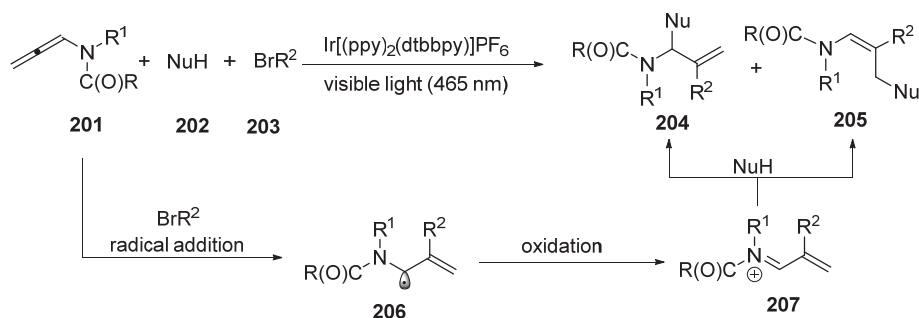
图式 37 金催化的高非对映选择性联烯胺氧化-炔丙基化反应

Scheme 37 Gold-catalyzed highly diastereoselective oxy-propargylation of *N*-allenamides

胺和醇的亲核加成完成反应.

3 总结

联烯胺类化合物独特的反应特点, 使其在不同反应条件下, 可以实现区域选择性的双官能团化, 从而构建含有氮原子的不同分子骨架, 在现代药物和天然产物全合成, 以及精细化工合成中都具有非常高的应用价值. 目前, 对联烯胺类化合物的区域选择性多官能团化反应探索并不完善, 还有待继续挖掘. 此外, 联烯胺环化反应中手性碳原子构建也是亟待解决的研究课题. 希望该综述能为该领域的化学工作者提供参考, 促进联烯胺区域选择性双官能团化的发展, 开发出更多新颖、优异的联烯胺官能团化方法.



图式 38 光催化联烯胺分子间自由基加成

Scheme 38 Photoredox-catalyzed intermolecular radical addition of *N*-allenamides

References

- [1] Shimizu, Y.; Kanai, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3727.
- [2] Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 1082 (in Chinese).
(张发光, 马军安, 有机化学, **2020**, 40, 1082.)
- [3] Mascareñas, J.; Varela, I.; López, F. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 465.
- [4] Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3263.
- [5] Yao, M.-H.; Xu, X.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 2916 (in Chinese).
(姚铭瀚, 徐新芳, 有机化学, **2021**, 41, 2916.)
- [6] Chen, S.-W.; Xu, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, 43, 1213 (in Chinese).
(陈绍维, 沈晓, 有机化学, **2023**, 43, 1213.)
- [7] Blicke, R.; Taillefer, M.; Monnier, F. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 13545.
- [8] Chen, L.; Yu, J.; Tang, S.; Shao, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9050.
- [9] Lu, T.; Lu, Z.; Ma, Z.-X.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4862.
- [10] Xiong, H.; Hsung, R. P.; Wei, L.-L.; Berry, C. R.; Mulder, J. A.; Stockwell, B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2869.
- [11] Zbieg, J. R.; McInturff, E. L.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2514.
- [12] Le Strat, F.; Maddaluno, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2791.
- [13] Hayashi, R.; Hsung, R. P.; Feltenberger, J. B.; Lohse, A. G. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2125.
- [14] Geng, D.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 301 (in Chinese).
(耿佃国, 有机化学, **2019**, 39, 301.)
- [15] Kimura, M.; Horino, Y.; Wakamiya, Y.; Okajima, T.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10869.
- [16] Xiong, H.; Huang, J.; Ghosh, S. K.; Hsung, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12694.
- [17] Lohse, A. G.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3430.
- [18] Francos, J.; Grande-Carmona, F.; Faustino, H.; Iglesias-Sigüenza, J.; Díez, E.; Alonso, I.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M.; López, F.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 14322.
- [19] Pirovano, V.; Decataldo, L.; Rossi, E.; Vicente, R. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 3594.
- [20] Wang, Y.; Zhang, P.; Liu, Y.; Xia, F.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5564.
- [21] Bernal-Albert, P.; Faustino, H.; Gimeno, A.; Asensio, G.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6196.
- [22] Jia, M.; Monari, M.; Yang, Q.-Q.; Bandini, M. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 2320.
- [23] Peng, S.; Cao, S.; Sun, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 524.
- [24] Peng, S.; Ji, D.; Sun, J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12770.
- [25] Ayres, J. N.; Williams, M. T. J.; Tizzard, G. J.; Coles, S. J.; Ling, K. B.; Morrill, L. C. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5282.
- [26] De, N.; Song, C. E.; Ryu, D. H.; Yoo, E. J. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6911.
- [27] Faustino, H.; Alonso, I.; Mascareñas, J. L.; López, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6526.
- [28] Marcote, D.; Varela, I.; Fernández-Casado, J.; Mascareñas, J. L.; López, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 16821.
- [29] Pirovano, V.; Brambilla, E.; Rizzato, S.; Abbiati, G.; Bozzi, M.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5150.
- [30] Wang, C.; Xu, G.; Shao, Y.; Tang, S.; Sun, J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5990.
- [31] Zhu, X.; Li, R.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4630.
- [32] Hirata, Y.; Inui, T.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6624.
- [33] Liu, Y.; Cerveri, A.; De Nisi, A.; Monari, M.; Nieto Faza, O.; Lopez, C. S.; Bandini, M. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3231.
- [34] Li, H.; Li, X.; Zhao, Z.; Ma, T.; Sun, C.; Yang, B. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10167.
- [35] Okitsu, T.; Kobayashi, K.; Kan, R.; Yoshida, Y.; Matsui, Y.; Wada, A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4592.
- [36] Banerjee, S.; Senthilkumar, B.; Patil, N. T.; *Org. Lett.* **2018**, 21, 180.
- [37] Lu, N.; Zhang, Z.; Ma, N.; Wu, C.; Zhang, G.; Liu, Q.; Liu, T. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4318.
- [38] Wei, L.-L.; Hsung, R. P.; Xiong, H.; Mulder, J. A.; Nkansah, N. T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2145.
- [39] Navarro-Vázquez, A.; Rodríguez, D.; Martínez-Esperón, M. F.; García, A.; Saá C.; Domínguez, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2741.
- [40] Brogini, G.; Borsini, E.; Fasana, A.; Poli, G.; Liron, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 3617.
- [41] Zhong, X.; Tang, Q.; Zhou, P.; Zhong, Z.; Dong, S.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10511.
- [42] Wang, Y.; Zhang, P.; Qian, D.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14849.
- [43] Liu, R.; Hu, J.; Hong, J.; Lu, C.; Gao, J.; Jia, Y. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 2811.
- [44] López, E.; González, J.; López, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1428.
- [45] Nada, T.; Yoneshige, Y.; Ii, Y.; Matsumoto, T.; Fujioka, H.; Shuto, S.; Arisawa, M. *ACS Catal.* **2016**, 6, 3168.
- [46] Wang, Y.; Zhang, P.; Di, X.; Dai, Q.; Zhang, Z.-M.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15905.
- [47] Lin, T.-Y.; Zhu, C.-Z.; Zhang, P.; Wang, Y.; Wu, H.-H.; Feng, J.-J.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10844.
- [48] Zheng, W.-F.; Sun, G.-J.; Chen, L.; Kang, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1790.
- [49] Zheng, W.-F.; Bora, P. P.; Sun, G.-J.; Kang, Q. *Org. Lett.* **2016**, 18,

- 3694.
- [50] Zhang, P.-C.; Han, J.; Zhang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11444.
- [51] Yan, F.; Liang, H.; Ai, B.; Liang, W.; Jiao, L.; Yao, S.; Zhao, P.; Liu, Q.; Dong, Y.; Liu, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2651.
- [52] Li, J.; Meng, L.; Liu, Q.; Du, X.; Xu, L.; Zhang, L.; Sun, F.; Li, X.; Zhang, D.; Xiao, X.; Liu, H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3880.
- [53] Wang, Y.; Jiang, M.; Liu, J.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2907.
- [54] Yuan, X.; Man, X. J. A. T. R. H.; Li, X.-X.; Zhao, Z.-G. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 5674.
- [55] Luo, G.; Liu, Y.; Ding, N.; Li, X.; Zhao, Z. *ACS Omega* **2019**, *4*, 15312.
- [56] Chen, L.; Yu, J.; Tang, S.; Shao, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9050.
- [57] Koleoso, O. K.; Turner, M.; Plasser, F.; Plasser, F.; Kimber, M. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 1983.

(Li, L.)