

二碘化钐参与及二茂钛催化的氮 α -位碳自由基偶联反应及其在含氮杂环合成中的应用*

郑 啸 黄培强**

(厦门大学化学化工学院化学系 福建省化学生物学重点实验室 能源材料化学协同创新中心 厦门 361005)

摘 要 氮 α -位碳-碳键的构造是含氮有机化合物合成中的基本方法。通过氮 α -位的碳正离子(亚胺鎓)、碳负离子和碳自由基中间体是实现这一目标的主要途径。相对而言,通过氮 α -位碳自由基中间体构造碳-碳键可在较温和的中性条件下进行,且可实现对亚胺鎓离子的极性反转,因而是对正、负离子极性反应的重要补充。作为温和的单电子还原剂,Kagan 试剂(二碘化钐)可还原多种含氮有机物产生氮 α -位自由基,进而发生自由基偶联反应,在形成氮 α -位碳-碳键的方法学发展中扮演了重要的角色。本文综述了二碘化钐参与的氮 α -位自由基偶联反应在有机合成中的研究进展,重点归纳评述了二碘化钐参与的亚胺、硝酮、氮杂半缩醛、酰亚胺和酰胺等底物与醛/酮及与缺电子烯烃的自由基偶联反应,为了探讨、克服二碘化钐在相关反应中的局限性,也介绍了二茂钛催化的氮 α -位碳自由基偶联反应的最新进展。此外,还重点评述了这些合成方法在含氮活性化合物、生物碱和中间体的简捷合成中的应用。

关键词 氮 α -位碳自由基 二碘化钐 偶联反应 二茂钛 含氮化合物 合成方法

中图分类号: O621.3; O621.14⁺⁶ 文献标识码: A 文章编号: 1005-281X(2018)05-0528-19

SmI₂ and Titanocene-Mediated Coupling Reactions of α -Aminoalkyl Radicals and Applications to the Synthesis of Aza-Heterocycles*

Xiao Zheng, Pei-Qiang Huang**

(Department of Chemistry, Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, iChEM (Collaborative Innovation Center of Chemistry for Energy Materials), College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract Carbon-carbon formation at *N*- α -carbon is an essential transformation in the synthesis of nitrogen-containing compounds. *N*- α -Carbocations (iminium ions), *N*- α -carbanions, and *N*- α -aminoalkyl radicals constitute three major classes of intermediates for this goal. The carbon-carbon forming reactions based on *N*- α -aminoalkyl radicals is advantageous over other two classes of intermediates for being able to run the reactions under mild neutral conditions. Moreover, because *N*- α -aminoalkyl radicals are umpolung of *N*- α -carbocations (iminium ions), the approaches based on these intermediates are complementary. In this regard, Kagan reagent (samarium diiodide, SmI₂), a mild single-electron reductant, has emerged as a versatile reagent for the

收稿: 2017 年 1 月 2 日, 收修改稿: 2018 年 1 月 20 日, 网络出版 2018 年 5 月 20 日(特约)

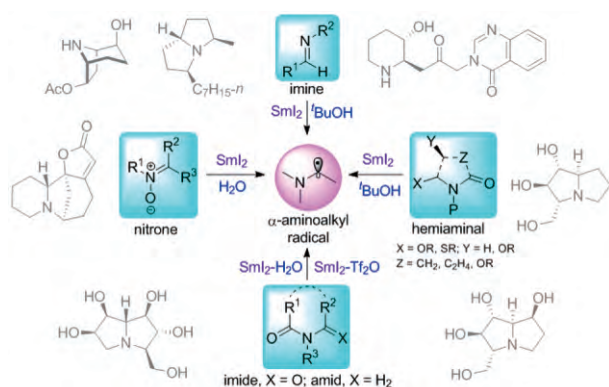
* 国家重点研发计划(No. 2017YFA0207302), 国家自然科学基金项目(No. 21472153, 21672176, 21332007, 21172183, 21472157, 21672175) 和教育部长江学者和创新团队发展计划资助

The work was supported by the National Key R&D Program of China (No. 2017YFA0207302), the National Natural Science Foundation of China (No. 21472153, 21672176, 21332007, 21172183, 21472157, 21672175), and the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (PCSIRT) of the Ministry of Education, China.

** Corresponding author e-mail: pqhuang@xmu.edu.cn

generation and coupling of N - α -aminoalkyl radicals. In this review, recent progresses on the carbon-carbon forming reactions at N - α -carbon via Kagan reagent is summarized. A number of nitrogen-containing substrates including imines, nitrones, hemiaminals, imides and amides have been shown to be valuable precursors to generate α -aminoalkyl radicals. The *in situ* coupling reactions of the latter with aldehydes/ ketones, or electron-deficient alkenes lead to the formation of N - α -C-C bonds. These methods allow flexible access to diverse N - α -C functionalized compounds. To overcome some limitations of Kagan reagent, methods based on the titanocene-catalyzed generation of N - α -aminoalkyl radicals have also been developed. Many of these methods have been applied to the concise syntheses of medicinal-relevant compounds, alkaloids or key intermediates.

Key words α -aminoalkyl radical; samarium diiodide; coupling reaction; titanocene; N -containing compounds; synthetic methods



Contents

- 1 Introduction
- 2 SmI_2 -mediated radical coupling of imines
- 3 SmI_2 -mediated radical coupling of nitrones
 - 3.1 Methodology research
 - 3.2 Synthetic application
- 4 SmI_2 -mediated radical coupling of chiral N -*tert*-butanesulfinyl imines
 - 4.1 Methodology research
 - 4.2 Synthetic application
- 5 SmI_2 -mediated radical coupling of hemiaminal
 - 5.1 Methodology research
 - 5.2 Synthetic application
- 6 SmI_2 -mediated radical coupling of imides, amides and nitriles
 - 6.1 Radical coupling of imides
 - 6.2 Radical coupling of amides
 - 6.3 Radical coupling of nitriles
- 7 An extension research: titanocene-catalyzed radical coupling reactions
- 8 Conclusion and outlook

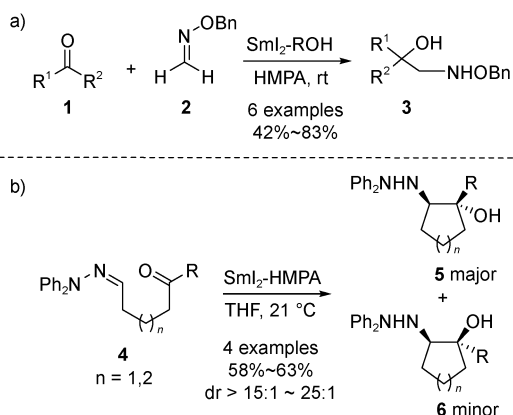
1 引言

碳-碳键的形成在有机合成方法学和应用研究中处于核心地位^[1]。氮 α -位碳-碳键的形成对于合成含氮有机化合物具有重要的意义。为此,已发展了许多基于氮 α -位碳正离子^[2]和碳负离子^[3]的碳-碳键形成方法^[4]。相对而言,基于氮 α -位碳自由基的碳-碳键形成方法学研究较少^[5],近年,随着 Kagan 试剂(SmI_2)^[6]应用的拓展,呈蓬勃发展之势。这首先是因为氮 α -位碳自由基在反应性上可与广泛使用的经典碳正离子(亚胺鎓)方法形成极性互补,许多中性的碳亲电试剂可与之反应形成碳-碳键,从而得到结构类型丰富的含氮化合物。其次,得益于 SmI_2 和其他碳自由基形成方法的拓展应用^[7],氮 α -位碳自由基的形成在底物选择方面较经典的碳正/负离子方法有更广的范围和灵活性;在试剂和反应操作上也脱离了早期高毒、高污染的反应条件(使用有机锡试剂 Bu_3SnH ,并以苯为溶剂),发展为现今环境更为友好、温和的方法。

二碘化钐(SmI_2)是一种非常重要的单电子还原剂,其在有机合成中,特别是在涉及自由基过程的还原偶联反应中有诸多的应用^[6]。1988年, Martin 等^[8]首次利用二碘化钐还原亚胺鎓高氯酸盐,在分子内实现了氮 α -位碳自由基与烯基的 5-*exo-trig* 环化,开创了应用该试剂研究氮 α -位碳自由基偶联反应的先河(参见图式 41)。之后,多种不饱和的含氮有机物及氮 α -位含碳-杂(C-X)键的化合物被发现可经 SmI_2 单电子还原形成氮 α -位碳自由基。本文主要围绕易制备和方便使用的亚胺、硝酮、氮杂半缩醛、酰亚胺和酰胺等底物,结合本课题组的工作,重点就二碘化钐参与的氮 α -位碳自由基偶联反应在有机合成中的研究进展进行综述。

2 以亚胺为底物的自由基偶联反应

在二碘化钐作用下亚胺化合物,包括:肟^[9](图式 1a)、脞^[10](图式 1b)、普通亚胺和 *N*-酰基亚胺,都可与醛酮发生氮杂频哪偶联反应得到邻氨基醇类化合物。亚胺化合物在这类反应中可能是自由基给体或受体,也可能是负离子的给体或受体。亚胺自身偶联产物的生成往往提示反应经历氮 α -位自由基负离子中间体;亚胺还原产物胺的生成往往提示反应生成的氮 α -位自由基负离子中间体极易进一步接受一个电子而被还原为碳负离子;在质子性添加剂(例如:叔丁醇)存在下的偶联更倾向于自由基历程。需要指出的是,因肟和脞往往较普通亚胺更富电子,所以较不容易接受电子转化为自由基负离子。肟或脞与醛(酮)在二碘化钐作用下的氮杂频哪偶联反应也因此被认为是羰基自由基负离子对亚胺的加成。

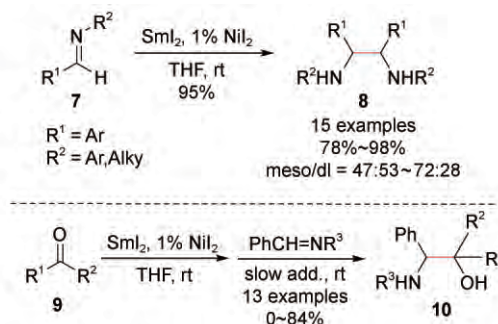


图式 1 SmI_2 促进下醛/酮与肟或脞的自由基偶联反应^[9 a, 10 a]

Scheme 1 SmI_2 -mediated radical coupling of aldehydes/ketones with oxime ethers or hydrazones^[9 a, 10 a]

普通亚胺在单电子还原剂的作用下可生成氮 α -位自由基负离子,进而发生自身的氮杂频哪偶联反应,得到邻二胺化合物。Enholm 等^[11]首先将二碘化钐用于亚胺的自身还原偶联反应,但得到的邻二胺是包含内消旋体在内的非对映异构体的混合物,比例接近 1:1。之后,Namy 等^[12]发现催化量的二碘化镍(NiI_2 , 1 mol%)可以很好地促进这一反应(图式 2)。在大过量的酮的存在下,亚胺也可与酮发生交叉的类频哪偶联反应,得到邻氨基醇化合物,但非对映立体选择性依旧较低。此后,Uemura 等^[13]将具有平面手性的金属(Fe,Co)芳醛络合物和芳香的对甲苯磺酰亚胺($C=N-Ts$)在二碘化钐作

用下偶联,以极高的立体选择性得到顺式(*syn*)或反式(*anti*)的邻氨基醇化合物,但底物局限性很大。另外, $SmI_2-Yb(OTf)_3$ ^[14]和 $SmI_2-Et_3N \cdot H_2O$ ^[15]还原体系,以及一些大位阻的芳香亚胺^[16]也被尝试用于氮杂频哪偶联反应,但产率和非对映立体选择性往往差强人意,未能形成灵活通用的合成方法。



图式 2 SmI_2 促进下普通亚胺与醛/酮的自由基偶联反应^[12]

Scheme 2 SmI_2 -mediated radical coupling of general imines with aldehydes/ketones^[12]

3 以硝酮为底物的自由基偶联反应

3.1 方法学研究

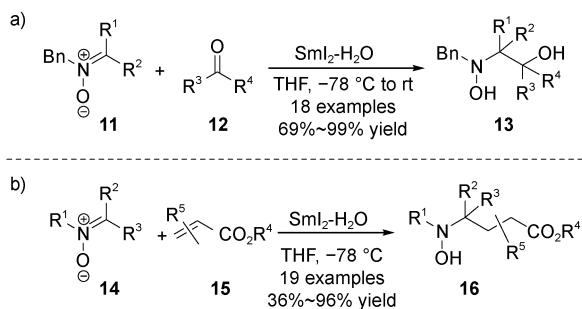
硝酮是一类非常有用的有机合成中间体,通过其氮 α -位的亲电性可以与多种亲核试剂反应制备含氮有机化合物^[17]。2002年,Py 等^[18 a]率先报道了链状硝酮与醛/酮在二碘化钐促进下的自由基偶联反应,开创了硝酮作为氮 α -位自由基前体的新研究方向(图式 3a)。2003年,他们又报道了硝酮与 α 、 β -不饱和化合物在二碘化钐促进下的自由基偶联反应^[18 b],与经典的 [3 + 2] 反应形成了极性反转的奇妙互补(图式 3b)。需要指出的是,水的添加对上述两种自由基偶联反应都是至关重要的。

此后, SmI_2 促进的硝酮为底物的氮 α -位自由基偶联反应研究就分别围绕醛/酮和 α 、 β -不饱和化合物两类自由基受体展开,并以不对称合成和合成应用为目标进行了广泛、深入的研究。

3.1.1 以醛/酮为自由基受体的方法学研究

2004年,Rose-Munch 和 Chavarot 等^[19]报道了 SmI_2 促进的金属络合的手性芳醛硝酮与醛/酮的自由基偶联反应。芳基邻位具有给电基团(Me 或 OMe)的硝酮可以得到很高的产率(> 90%)。该反应的非对映立体选择性普遍较高($dr > 95:5$),但底物的局限性较大。

2008年,Py 等^[20]报道了五元环状硝酮 17 与酮

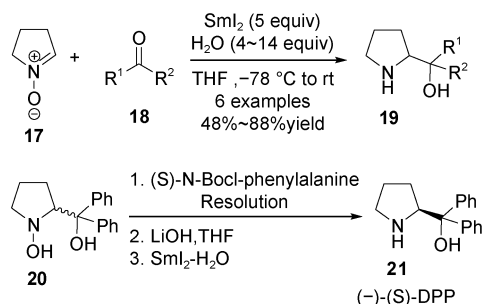


图式 3 SmI_2 促进的硝酮与醛/酮或 α, β -不饱和化合物的自由基偶联反应^[18]

Scheme 3 SmI_2 -mediated cross-coupling of nitrones with aldehydes/ketones or α, β -unsaturated compounds^[18]

在 SmI_2 促进下的自由基偶联反应。发现与芳香酮的反应无需添加额外的水进行促进,而与脂肪酮的反应必须添加 10 当量的水才可得到满意的产率。这提示硝酮与醛/酮的反应很可能是硝酮产生的氮 α -位自由基与醛/酮产生的羰基自由基负离子的双自由基偶联历程,水的加入可以提高 SmI_2 的还原电势,使较不容易被还原的脂肪醛/酮也能接受电子产生羰基自由基负离子(图式 4)。此外,该研究还进一步通过加入额外当量的 SmI_2 实现了产物羟胺键(N—OH)的断裂,直接得到脯氨酸化合物 19;并展示了邻羟胺醇产物 20 可通过手性拆分得到光学纯的两个对映体,进而利用 SmI_2 断裂羟胺键得到重要的手性配体和有机小分子催化剂 α, α' -二苯基脯氨酸醇((-)-(-)-S)-DPP)。

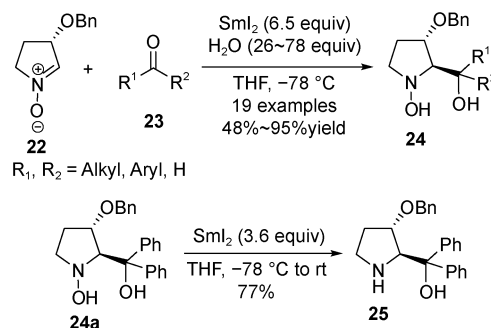
2009 年,我们课题组报道了 SmI_2 促进的 L-苹果酸衍生的手性硝酮 22 与醛/酮的交叉偶联反应^[21]。研究表明,大过量水的加入可以显著提高产率和立体选择性。得到的邻羟胺醇 N - α 位的立体化学由邻位手性中心决定,酮或芳香醛参与该反应



图式 4 SmI_2 促进的环状硝酮 17 与酮的自由基偶联反应^[20]

Scheme 4 SmI_2 -mediated cross-coupling of cyclic nitron 17 with ketones^[20]

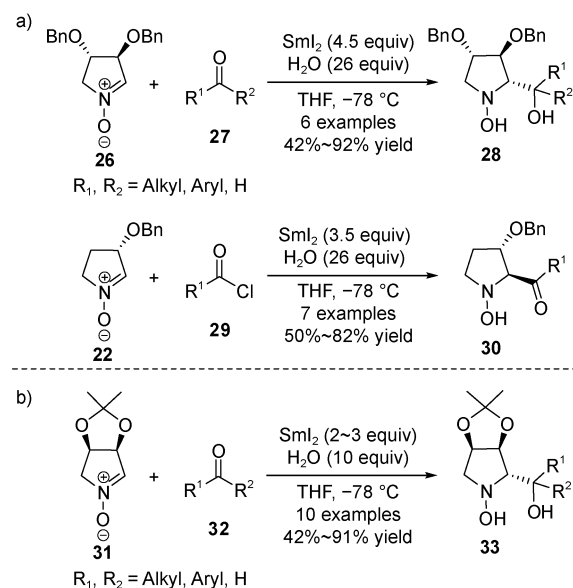
时, N - α 位碳-碳键与邻位苯氧基互为反式(*anti*)构型,非对映立体选择性只取决于非对称酮或芳香醛的羰基转化形成的新手性中心;而当使用脂肪醛时,非对映立体选择性较差,会得到多个非对映异构体(图式 5)。同样,羟胺醇产物也可用 SmI_2 还原脱氧得到手性氨基醇化合物。



图式 5 SmI_2 促进的手性硝酮 22 硝酮与醛/酮的自由基偶联反应^[21]

Scheme 5 SmI_2 -mediated cross-coupling of chiral nitron 22 with aldehydes/ketones^[21]

之后,我们课题组又进一步报道了 SmI_2 促进的 L-酒石酸衍生的手性硝酮 26^[22] 和 D-异抗坏血酸衍生的手性硝酮 31^[23] 与醛/酮的交叉偶联反应,反应的非对映立体选择性与手性硝酮 22 相似。同时,我们还首次报道了二碘化钐促进的手性硝酮 22 与酰氯的交叉偶联反应^[22],在相同的条件下得到 N - α 位



图式 6 SmI_2 促进的手性硝酮 26/31 与醛/酮的自由基偶联反应^[22, 23]

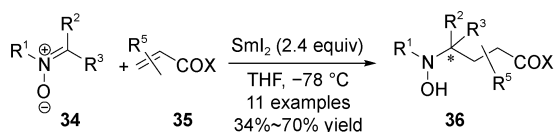
Scheme 6 SmI_2 -mediated cross-coupling of chiral nitrones 26/31 with aldehydes/ketones^[22, 23]

酰基化产物 **30**(图式 6)。

3.1.2 以 α, β -不饱和化合物为自由基受体的方法学研究

在 Py 等的先驱性研究工作^[18b]之后,如何实现反应的立体选择性控制,成为 SmI_2 促进的硝酮与 α, β -不饱和化合物的自由基偶联反应的研究重点,目标是合成对映体纯的 γ -氨基酸及其衍生物。

值得指出的是, Skrydstrup 等^[24] 2003 年也独立报道了 SmI_2 促进的硝酮与 α, β -不饱和化合物的自由基偶联反应(图式 7)。该反应只是在部分例子中添加了叔丁醇,并未添加水。因此,反应产率普遍低于 Py 等报道的结果。但是,该反应中首次使用了带有手性辅助基的丙烯酸酯和酰胺,从而可实现 γ -氨基酸的不对称合成。

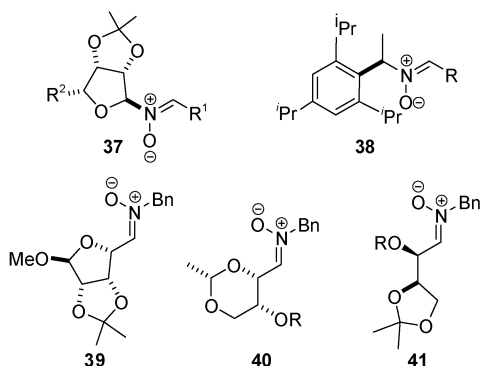


X = OR, OR*, NHR, NHR* R* = chiral auxiliary

图式 7 SmI_2 促进的硝酮 **34** 与(手性) α, β -不饱和化合物的自由基偶联反应^[24]

Scheme 7 SmI_2 -mediated cross-coupling of nitrone **34** with (chiral) α, β -unsaturated compounds^[24]

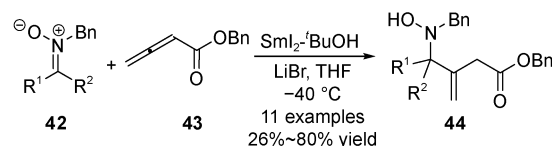
在此之后, Skrydstrup 等^[25] 和 Py 等^[26] 分别报道了 SmI_2 促进的氮上带有手性辅助基的硝酮 **37** 和 **38** 与 α, β -不饱和化合物的自由基偶联反应(图式 8)。Fisera 等^[27] 则研究了手性醛硝酮 **39** ~ **41** 与丙烯酸酯的交叉偶联反应。



图式 8 手性硝酮 **37** ~ **41**^[25-27]

Scheme 8 Chiral nitrones **37** ~ **41**^[25-27]

除了不对称合成方法的研究, 2012 年, 我们课题组与 Py 课题组^[28] 合作报道了硝酮与联烯酸酯在 SmI_2 - $t\text{BuOH}$ 和过量 LiBr 作用下的自由基偶联反应(图式 9)。拓展了 α, β -不饱和化合物作为自由基

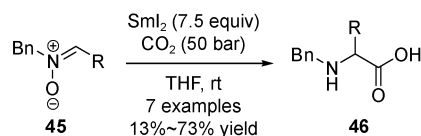


图式 9 SmI_2 促进的硝酮与联烯酸酯的自由基偶联反应^[28]

Scheme 9 SmI_2 -mediated cross-coupling of nitrones with allenates^[28]

受体的范围。

此外, 在 SmI_2 作用下, 硝酮也可与手性的叔丁基亚磺酰亚胺^[29] 发生交叉偶联反应。硝酮自身的偶联反应在大多数情况下是副反应, Skrydstrup 等^[30] 却利用分子内的硝酮-硝酮偶联实现了顺式(*cis*) 环状邻二胺化合物的合成。值得关注的是, 2012 年, Py 等^[31] 报道了在约 50 大气压下 SmI_2 促进的硝酮与二氧化碳的自由基加成反应, 反应制得了 α -氨基酸(图式 10)。



图式 10 SmI_2 促进的硝酮与二氧化碳的偶联反应^[31]

Scheme 10 SmI_2 -promoted cross-coupling of nitrones with CO_2 ^[31]

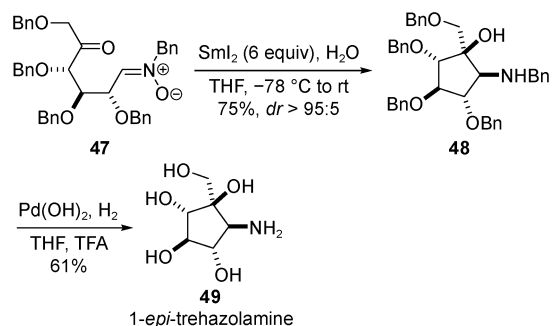
3.2 应用进展

在方法学研究的同时, SmI_2 促进的硝酮与醛/酮及 α, β -不饱和化合物的自由基偶联反应也分别被用于含氮天然产物和活性化合物的全合成。

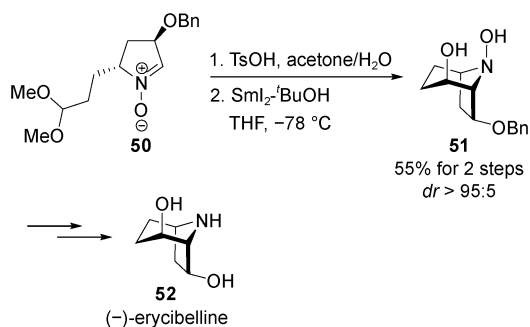
3.2.1 硝酮与醛/酮的交叉偶联应用

Trehazoline 是由五元氨基环醇 trehazamine 和葡萄糖通过氨基糖苷键构成的一种假二糖, 是天然、高效的海藻糖酶抑制剂。2005 年, Py 等^[32] 利用 SmI_2 促进的分子内的硝酮与酮的偶联反应进行了五元氨基环醇异构体 1-*epi*-trehazamine 的合成(图式 11)。金属钐离子对硝酮与酮的的整合作用使 **47** 的环化反应具有很高的顺式(*cis*) 非对映立体选择性。

(-)-Erycibelline 是从中药包公藤中分离得到的一种二羟基莨菪生物碱。2011 年, 俞初一等^[33] 利用 SmI_2 促进的分子内的五元环硝酮与醛的偶联反应构造了六元桥环, 实现了(-)-erycibelline 的高效合成(图式 12)。同样基于金属钐离子对硝酮与醛的整合作用, 环化反应以很高的非对映立体选择


 图式 11 1-*epi*-trehazoline 的合成^[32]

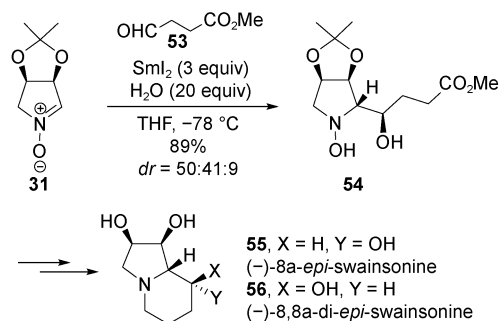
Scheme 11 The asymmetric synthesis of 1-*epi*-trehazoline^[32]


 图式 12 (-)-erycibelline 的高效合成^[33]

Scheme 12 The concise asymmetric synthesis of (-)-erycibelline^[33]

性得到顺(*cis*)式邻氨基醇。

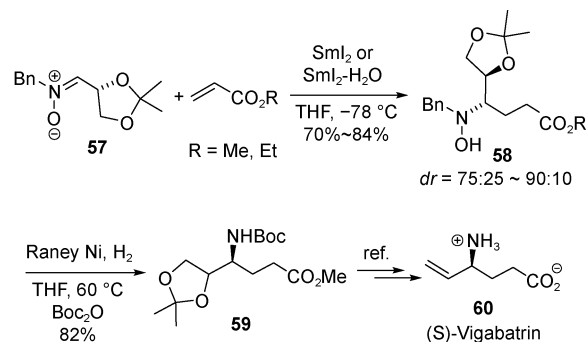
2012年,我们课题组报道了SmI₂促进的D-异抗坏血酸衍生的手性硝酮31^[23]与醛/酮的交叉偶联反应。进而利用该反应为关键步骤,完成了(-)-8*a*-*epi*-swainsonine和(-)-8*a*-*di-epi*-swainsonine的不对称合成(图式13)。


 图式 13 (-)-8*a*-*epi*-swainsonine 和(-)-8*a*-*di-epi*-swainsonine 的不对称合成^[23]

Scheme 13 The asymmetric synthesis of (-)-8*a*-*epi*-swainsonine and (-)-8*a*-*di-epi*-swainsonine^[23]

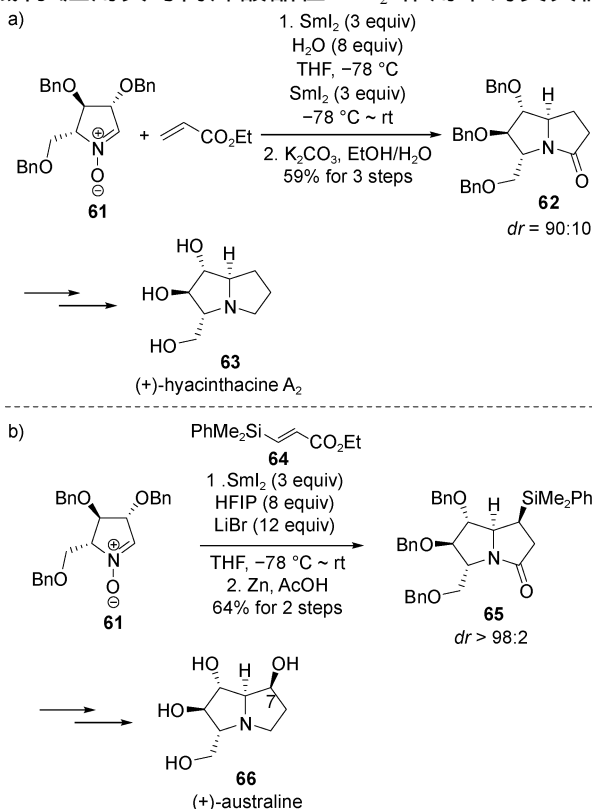
3.2.2 硝酮与 α β -不饱和化合物的交叉偶联应用 (*S*)-Vigabatrin 是一种高效的 γ -氨基丁酸

(GABA) 氨基转移酶抑制剂。2003年,Py和Vallée等^[34]应用SmI₂促进的手性硝酮57与丙烯酸酯的交叉偶联,实现了该化合物简洁的形式上的合成(图式14)。


 图式 14 (*S*)-Vigabatrin 的形式上的合成^[34]

Scheme 14 The formal asymmetric synthesis of (*S*)-Vigabatrin^[34]

多羟基吡咯里西啶生物碱及其差向异构体、类似物大都是糖苷酶抑制剂,具有潜在的药用价值。Py等利用从糖制备的光学纯多羟基五元环硝酮为底物,应用其与丙烯酸酯在SmI₂作用下的交叉偶


 图式 15 (+)-hyacinthacine A₂和(+)-australine 的不对称合成^[35]

Scheme 15 The asymmetric synthesis of (+)-hyacinthacine A₂ and (+)-australine^[35]

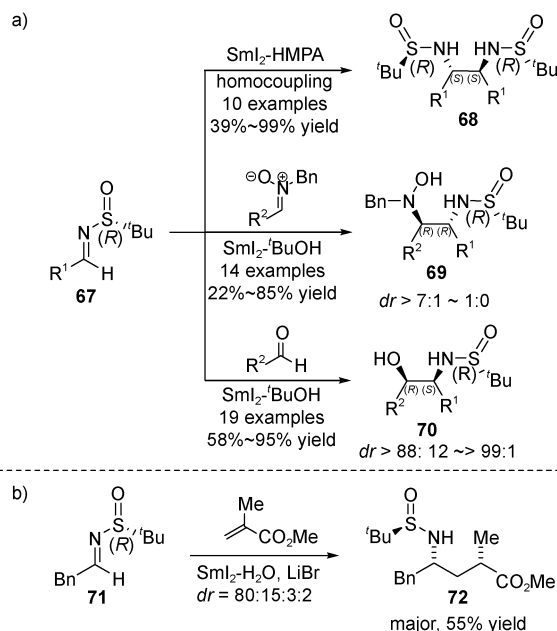
联,建立了葡萄糖苷酶抑制剂 (+)-hyacinthacine A_2 ^[35a](图式 15a)、咪喃半乳糖转移酶抑制剂^[35b]、葡萄糖苷酶抑制剂 (+)-australine^[35c](图式 15b)等的通用不对称合成策略。Fisera 等^[36]利用该策略也完成了若干 hyacinthacine A_1 差向异构体和类似物的不对称全合成。值得一提的是,在 (+)-australine 的不对称全合成中,β-(二甲基苯基)硅基丙烯酸乙酯 **64** 被用作自由基受体,在添加六氟异丙醇 (HFIP) 和溴化锂的 SmI_2 作用下与从 L-木糖衍生的手性硝酮 **61** 交叉偶联。硅基可在随后的反应中被转化为 C-7 位的羟基,从而实现目标产物的合成。

4 以手性叔丁基亚磺酰亚胺为底物的自由基偶联反应

4.1 方法学研究

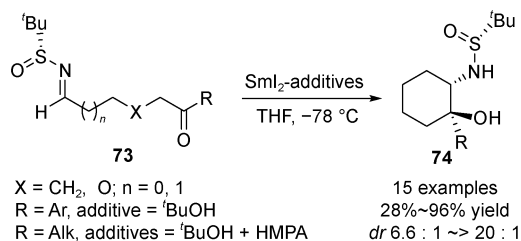
Uemura 等^[13]的研究揭示了磺酰亚胺可以在 SmI_2 作用下产生氮 α-位自由基,进而与醛发生交叉偶联反应。最引人注目的突破源自 Ellman 手性叔丁基亚磺酰亚胺的使用。林国强课题组^[29,37]在此方面进行了开创性研究,相继报道了此类手性酰基醛亚胺 **67** 在二碘化钐作用下与硝酮^[29]、亚胺自身^[37a]及醛^[37b]的偶联反应(图式 16a)。手性酰基醛亚胺 **67** 与硝酮的交叉偶联反应^[29]大多可得到较高的非对映立体选择性,当硝酮上的 R^2 基团为异丙基或环己基时,可得到单一的非对映立体异构体。手性酰基醛亚胺 **67** 的自身偶联反应^[37a]在添加适当六甲基磷酰胺 (HMPA) 的条件下,大多可以较高的产率得到单一的 *d/l* 非对映立体异构体。手性酰基醛亚胺 **67** 与醛的交叉偶联反应^[37b]在大多数情况下非对映立体选择性也高于 99:1。这些反应为合成光学活性的邻二胺和邻氨基醇提供了灵活、快捷的方法。随后, Ellman 等^[38]也报道了此类手性酰基醛亚胺与 α,β-不饱和化合物的偶联反应(图式 16b)。

由于酮接受单电子的能力较醛低,立体阻碍比醛大,亚胺与酮的分子间自由基偶联反应往往较难进行。2009 年,王竝等^[39]报道了分子内手性叔丁基亚磺酰亚胺与酮在 SmI_2 -t-BuOH(叔丁醇)作用下的氮杂频哪偶联反应,制备了一系列五元和六元环状的反式 (*anti*) 邻氨基醇化合物 **74**(图式 17)。该反应的产率 (28%~96%) 和非对映立体选择性 (*dr* 6.6:1 ~ >20:1) 普遍较高,只是当酮的取代基较大,及构造五元环时产率较低。值得一提的是,对于与脂肪酮的偶联反应,必须另外加入过量的



图式 16 手性叔丁基亚磺酰亚胺在二碘化钐作用下的自由基偶联反应^[29,37,38]

Scheme 16 SmI_2 -mediated radical coupling of chiral *N*-*tert*-butanesulfinyl imines^[29,37,38]



图式 17 分子内手性叔丁基亚磺酰亚胺与酮在 SmI_2 -t-BuOH(叔丁醇)作用下的氮杂频哪偶联反应^[39]

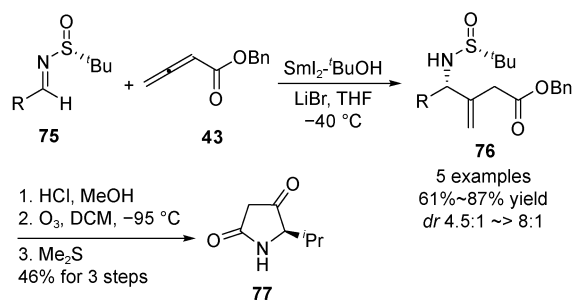
Scheme 17 SmI_2 -mediated intramolecular aza-pinacol coupling of *N*-*tert*-butanesulfinyl imine/ ketone^[39]

HMPA。

2012 年,我们课题组与 Py 课题组^[28]合作报道了 SmI_2 -t-BuOH 作用下手性叔丁基亚磺酰亚胺 **75** 与联烯酸酯 **43** 的自由基偶联反应(图式 18)。该反应在过量的溴化锂 (LiBr) 存在下可得到较高的产率和适中的非对映立体选择性,得到的 γ-亚磺酰胺苯酯可用于合成光学纯的特特拉姆酸。

4.2 应用进展

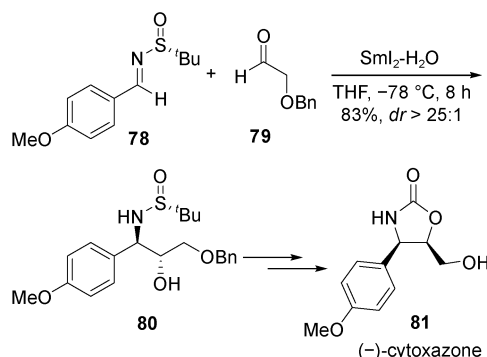
手性叔丁基亚磺酰亚胺表现出的良好化学选择性和立体选择性使二碘化钐参与的氮 α-位自由基偶联反应在有机合成中的应用成为可能。利用这一偶联反应首先制备含手性氨基的合成砌块,再完成多步骤的合成制备成为通用的合成策略。



图式 18 手性叔丁基亚磺酰亚胺与联烯酸酯的自由基偶联反应^[28]

Scheme 18 Sml₂-mediated cross-coupling of *N*-tert-butanesulfinyl imines with allenolates^[28]

2005 年, Bentley 等^[40] 采用 Sml₂-*t*-BuOH 参与的手性叔丁基亚磺酰亚胺 **78** 与 α -苄氧乙醛 (**79**) 的氮杂频哪偶联反应制得反式 (*anti*) 邻氨基醇 **80**, 后经两步转化高效合成了细胞因子调节剂 (-)-cytoxazone (**81**) (图式 19)。



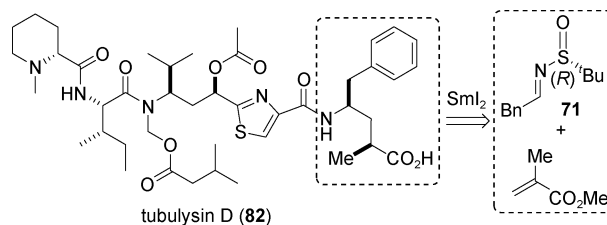
图式 19 细胞因子调节剂 (-)-cytoxazone 的合成^[40]

Scheme 19 The asymmetric synthesis of (-)-cytoxazone^[40]

2006 年, Ellman 等^[38] 在强抗癌活性天然产物 tubulysin D 的首次不对称全合成中, 使用二碘化钐参与的手性叔丁基亚磺酰亚胺 **71** 与 2-甲基丙烯酸甲酯的自由基偶联反应合成了光学纯的 α -甲基- γ -氨基苯戊酸片段 (图式 16b, 20)。

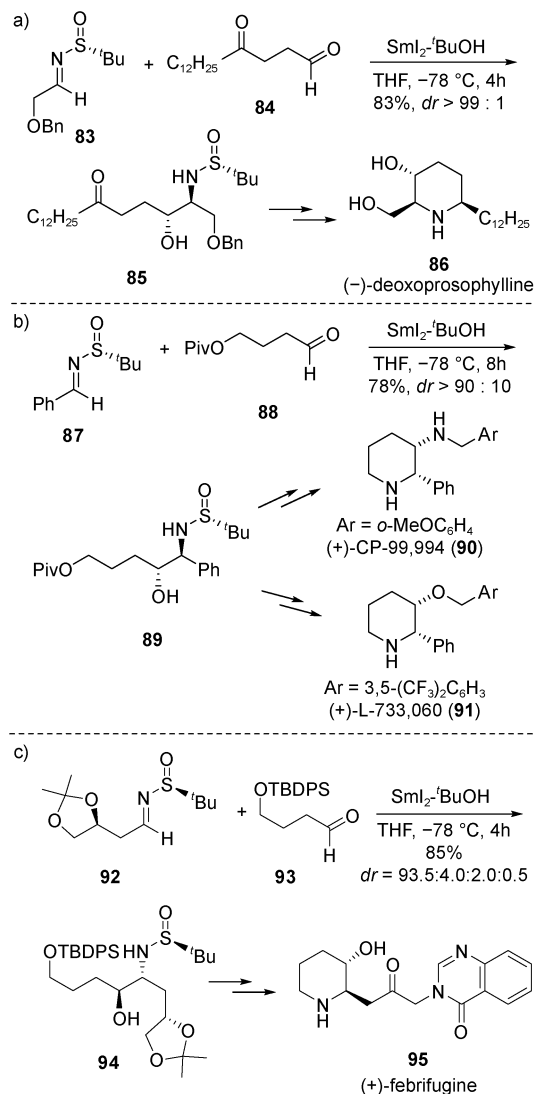
在系统发展二碘化钐参与的手性叔丁基亚磺酰亚胺与醛的氮杂频哪偶联反应^[37b] 的基础上, 林国强课题组也应用该方法实现了三取代哌啶生物碱 (-)-deoxoprosophylline^[41a] 神经激肽 NK-1 受体拮抗剂 (+)-CP-99,994 和 (+)-L-733,060^[41b] 以及常山碱 (+)-febrifugine^[41c] 的高效不对称全合成 (图式 21)。

此后, 手性叔丁基亚磺酰亚胺 (*S*)-**83** 与醛 **88** 的氮杂频哪偶联反应也被用于顺 (*cis*) / 反 (*trans*) -3-



图式 20 Tubulysin D 的首次不对称合成^[38]

Scheme 20 The first asymmetric total synthesis of tubulysin D^[38]

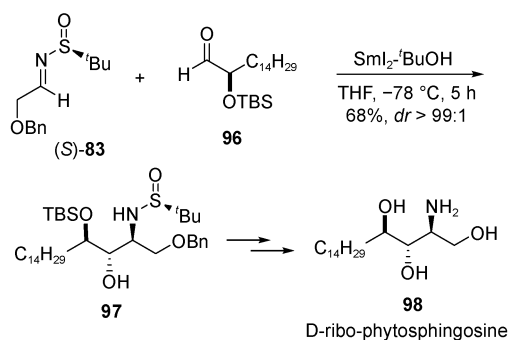


图式 21 (-)-deoxoprosophylline, (+)-CP-99,994, (+)-L-733,060 和 (+)-febrifugine 的不对称全合成^[41]

Scheme 21 The asymmetric synthesis of (-)-deoxoprosophylline, (+)-CP-99,994, (+)-L-733,060 and (+)-febrifugine^[41]

羟基哌啶酸及其类似物的合成^[42]。手性叔丁基亚磺酰亚胺 (*S*)-**83** 与醛 **96** 的氮杂频哪偶联反应也被魏邦国等^[43] 用于植物鞘氨醇 D-ribo-

phytosphingosine 及其衍生物的不对称全合成(图式 22)。



图式 22 植物鞘氨醇 D-ribo-phytosphingosine 的不对称合成^[43]

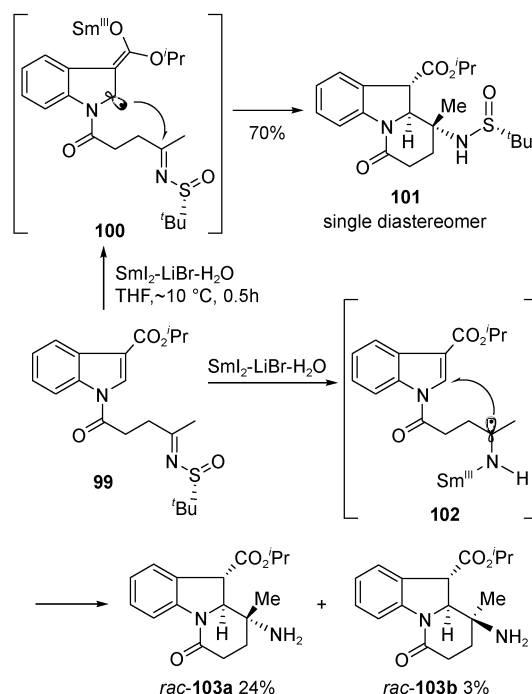
Scheme 22 The asymmetric synthesis of D-ribo-phytosphingosine^[43]

最近 Reissig 等^[44]在利用二碘化钐促进的自由基串联反应来实现吲哚生物碱的合成研究中发现,手性叔丁基亚磺酰酮亚胺在 $\text{SmI}_2\text{-LiBr-H}_2\text{O}$ 体系中不稳定,会脱去叔丁基亚磺酰基形成简单的亚胺自由基负离子,从而在后续分子内自由基串联环化反应中失去手性诱导,得到消旋化的产物。但是,C-3 位上酯基取代的吲哚却可以通过单电子还原形成氮 α -位自由基,进而与手性叔丁基亚磺酰酮亚胺发生分子内偶联环化得到高立体选择性的产物(图式 23)。

5 以氮杂半缩醛为底物的自由基偶联反应

5.1 方法学研究

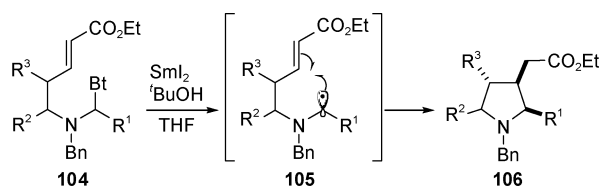
如前所述, Martin 等开创性地应用 SmI_2 还原亚胺鎓高氯酸盐,在分子内实现了氮 α -位碳自由基与烯基的 5-exo-trig 环化^[8]。这提示我们单电子对亚胺鎓离子的还原可以产生氮 α -位碳自由基。但亚胺鎓高氯酸盐显然不是容易制备和稳定的反应中间体,其极易发生邻位氢消除而得到较为稳定的烯胺化合物。另一方面, Aurecochea 等通过 SmI_2 还原 α -苯并三氮唑胺化合物(本质是活化的缩胺醛),生成了胺的氮 α -位碳自由基,进而可发生自身偶联及分子内与烯基的 5-exo-trig 环化(图式 24)^[45],但却难以发生分子间交叉偶联反应。这是因为形成的氮 α -位碳自由基受到胺上孤对电子的影响具有很强的亲核反应性,要发生分子间的交叉偶联反应必须适当降低氮 α -位碳自由基的亲核性,延长碳自由基的半衰期,也即必须稳定胺上的孤对电子。张永敏等^[46]以 α -苯并三氮唑对甲苯磺酰胺为底物,在



图式 23 SmI_2 促进的手性叔丁基亚磺酰酮亚胺与吲哚的分子内自由基环化反应^[44]

Scheme 23 SmI_2 -mediated intramolecular cyclization of *N*-tert-butanesulfinyl imine/indole^[44]

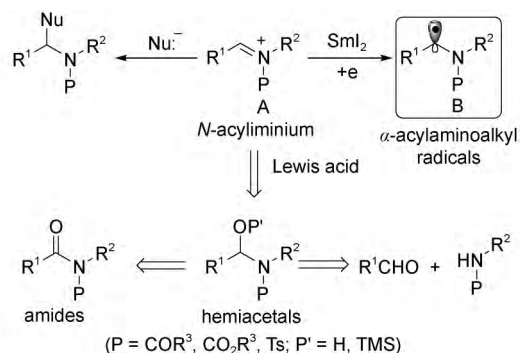
SmI_2 作用下成功实现了与醛/酮的交叉偶联反应,有力地支持了这一理论推测。



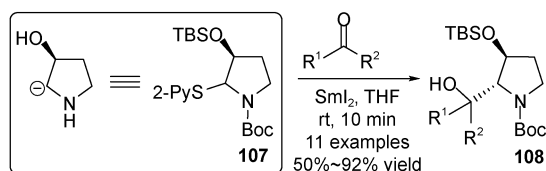
图式 24 SmI_2 促进的 α -苯并三氮唑胺化合物的分子内自由基环化反应^[45b]

Scheme 24 SmI_2 -mediated intramolecular cyclization of *N*-(α -benzotriazolylalkyl) alkenylamines^[45b]

综合上述两方面的因素,结合本课题组的研究背景^[4],我们认为 *N*-酰基氮杂半缩醛可以作为亚胺鎓离子的前体,在路易斯酸作用下通过 SmI_2 单电子还原,即可产生较为稳定的 *N*-酰基氮 α -位碳自由基(图式 25)。而 *N*-酰基氮杂半缩醛可以通过酰亚胺的部分还原或是仲酰胺与醛的缩合方便制得。另一方面, SmI_2 还原 α -苯并三氮唑胺的反应也提示我们,如果氮杂半缩醛的 α -位存在极易稳定负电荷的含杂原子取代基(例如: 2-吡啶酮基,化合物 122 和 123 图式 28),也可以直接接受 SmI_2 一个电子后发生氮-杂键(C-X)均裂,生成氮 α -位碳自由基。

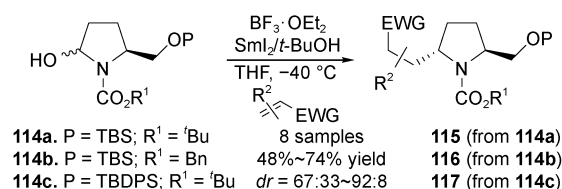
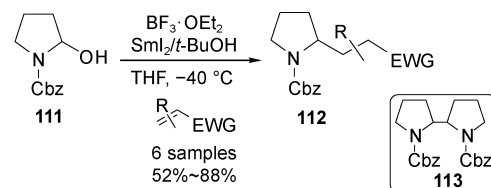
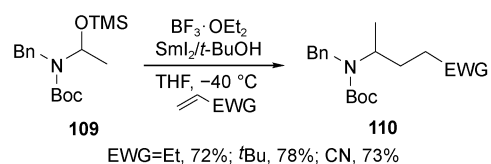
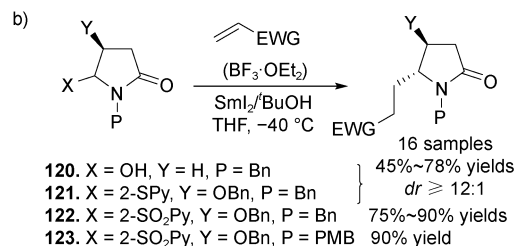
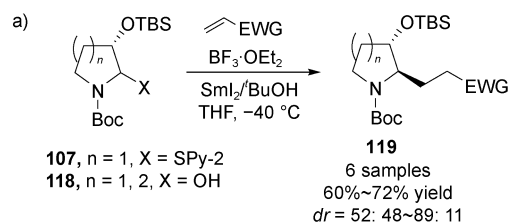
图式 25 N -酰基氮 α -位碳自由基的生成Scheme 25 The generation of α -acylaminoalkyl radicals

我们首先尝试了 SmI_2 作用下吡咯烷 N,S -杂缩醛化合物 **107** 与醛/酮的交叉偶联反应^[47]。该反应受吡咯烷上 C-3 位手性碳的诱导,新形成的氮 α -位碳-碳键具有专一的反式(*anti*)立体选择性,由醛及非对称酮产生的新手性中心的立体选择性一般(图式 26)。这一反应的机理被认为是经历氮 α -位负离子的 Barbier 型反应,但 C-S 键在单电子还原下的均裂过程必然也产生氮 α -位自由基。类似的以消旋化 N,S -杂缩醛为底物的交叉偶联反应也被 Yoda 等报道^[48]。

图式 26 N,S -杂缩醛与醛/酮的 Barbier 偶联反应^[47]Scheme 26 SmI_2 -mediated cross-coupling of N,S -acetals with aldehydes/ketones^[47]

2009 年,我们课题组首次报道了在三氟化硼合乙醚($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)和 SmI_2 - $t\text{-BuOH}$ 体系的共同作用下,氮杂半缩醛与 α,β -不饱和化合物的交叉偶联反应^[49]。该反应可广泛适用于链状和环状的氮杂半缩醛,反应中观察到氮杂半缩醛 **111** 脱羟基自身偶联的产物 **113**,证明反应过程中产生了 N -酰基氮 α -位碳自由基。对于由焦谷氨酸衍生化的氮杂半缩醛,自由基偶联反应表现出较好的 2,5-反式(*trans*)非对映立体选择性(图式 27)。

此后,我们对 N -Boc-3-硅氧基的手性五、六元环氮(硫)杂(半)缩醛底物 **107**、**118**^[50a];以及 γ -内酰胺型的氮(硫)杂(半)缩醛底物 **120**~**123**^[50b]在 SmI_2 作用下与 α,β -不饱和化合物的交叉偶联反应进行了拓展研究(图式 28)。

图式 27 氮杂半缩醛与 α,β -不饱和化合物的交叉偶联反应^[49]Scheme 27 SmI_2 -mediated cross-coupling of hemiaminals with α,β -unsaturated compounds^[49]图式 28 手性环状氮(硫)杂(半)缩醛与 α,β -不饱和化合物的交叉偶联反应^[50]Scheme 28 SmI_2 -mediated cross-coupling of chiral hemiaminals/ N,S -acetals with α,β -unsaturated compounds^[50]

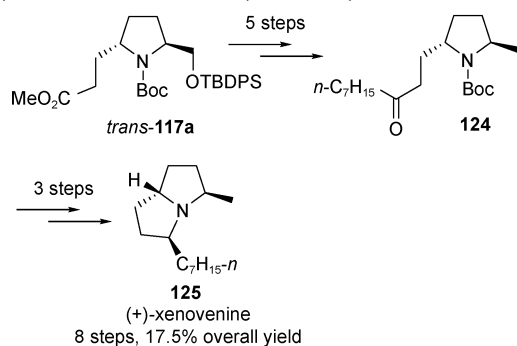
值得一提的是:我们比较了 N,S -杂缩醛 **107** 在 SmI_2 -THF 和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ - SmI_2 - $t\text{-BuOH}$ 中的反应性,发现在前者条件下优先发生与酮的交叉偶联,而在后者条件下只发生与 α,β -不饱和化合物的交叉偶联反应。这就证明了对两种条件下反应机理的推断,即前者经历氮 α -位碳负离子中间体,后者经历氮 α -位自由基中间体。此外,对于 N,S -杂缩醛吡啶酮化合物 **122** 和 **123** 与 α,β -不饱和化合物的交

叉偶联,反应中不必添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, 直接使用 $\text{SmI}_2 \cdot \text{t-BuOH}$ 可得到单一非对映异构体的偶联产物, 产率高达 90%。

5.2 应用进展

应用所发展的方法,采用不同的手性氮杂半缩醛或其前体,我们探索了双环、多环生物碱及具有生物活性的含氮有机化合物的不对称全合成,建立了新颖、通用的合成策略。

(+)-Xenovenine (*cis*-223H) 是从毒蚊 (*Solenopsis*) 和马达加斯加蛙 (*Mantella*) 的皮肤中分离得到的 3,5-二取代吡咯里西啶生物碱,具有较强的烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR) 抑制活性。我们采用由焦谷氨酸衍生的手性氮杂半缩醛 **114c**^[49] 为底物,在 SmI_2 作用下与丙烯酸甲酯反应得到偶联产物 2,5-二取代吡咯烷 **117a**。进而,从 2,5-反式 (*trans*) 的 **124a** 出发,以 8 步 17.5% 的收率完成了 (+)-xenovenine 的合成 (图式 29)。

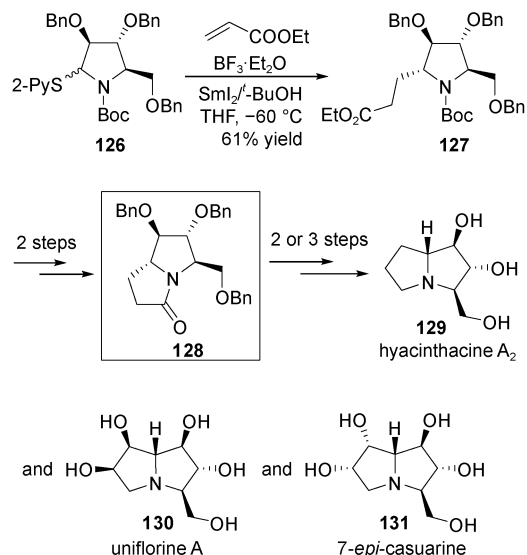


图式 29 (+)-Xenovenine 的不对称合成^[49]

Scheme 29 The asymmetric synthesis of (+)-xenovenine^[49]

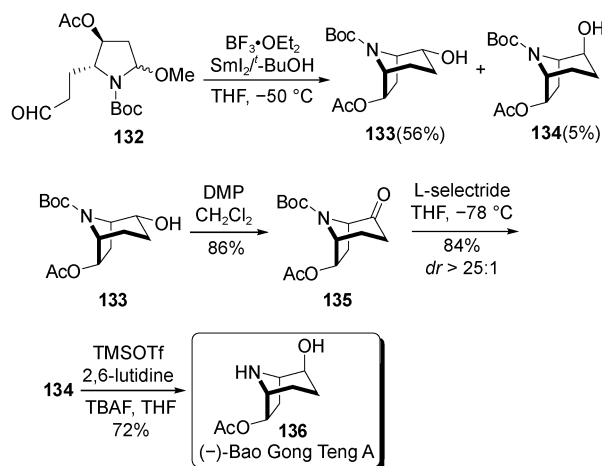
氮杂糖中的多羟基吡咯里西啶类生物碱大都具有重要的生物活性。Hyacinthaines A_2 具有葡萄糖苷酶抑制活性,uniflorine A 具有 α -葡萄糖苷酶、麦芽糖酶及蔗糖酶抑制活性。我们以 D-酒石酸衍生的手性 *N,S*-杂半缩醛 **126** 为底物,在 SmI_2 作用下与丙烯酸乙酯交叉偶联得到单一的全取代吡咯中间件 **127**^[50a]。以之为通用中间体,分别经 4 步或 5 步完成了 Hyacinthaines A_2 、uniflorine A 和 7-*epi*-casuarine 的不对称全合成 (图式 30)。

包公藤甲素 (Bao Gong Teng A) 是一种重要的莨菪生物碱,在临床上被用于治疗青光眼。我们从手性苹果酰亚胺合成子出发合成了氮杂缩醛 **132**^[51],应用已发展的 SmI_2 参与的自由基偶联方法条件与醛基发生分子内的自由偶联^[50a],构造取代的莨菪烷 **133** 和 **134**。**133** 的羟基通过氧化和还原



图式 30 Hyacinthaines A_2 、uniflorine A 和 7-*epi*-casuarine 的不对称合成^[50a]

Scheme 30 The asymmetric synthesis of Hyacinthaines A_2 , uniflorine A, 7-*epi*-casuarine^[50a]



11 steps with 7.6% overall yield from the malimide chiron

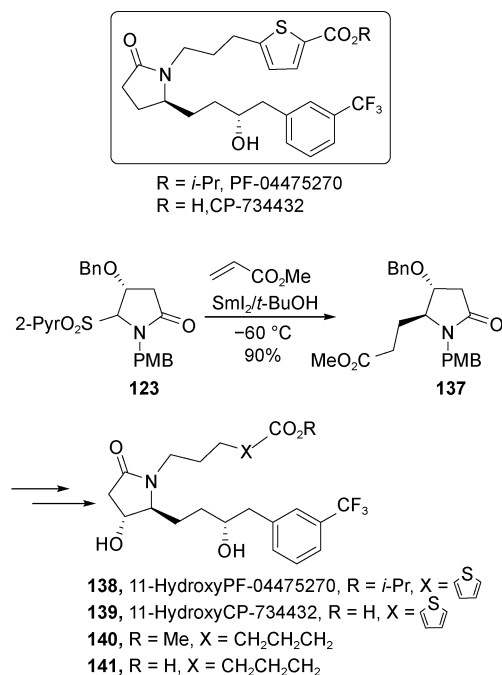
图式 31 包公藤甲素的不对称全合成^[51]

Scheme 31 The asymmetric total synthesis of (-)-Bao Gong Teng A^[51]

修正手性醇构型转化为 **134**,最终去除 *N*-Boc 保护基得到包公藤甲素 (**136**) (图式 31)。

1,5-二取代吡咯烷酮化合物 CP-734432 和 PF-04475270 是以前列腺素 (Prostaglandin E_2) 为先导化合物设计的两种活性类似物。前者可以降低狗的眼压,后者则是高选择性的前列腺素 EP4 受体的激动剂。我们从手性苹果酰亚胺合成子出发合成了 *N,S*-杂半缩醛吡啶砷化合物 **123**,应用已发展的 SmI_2 参与的自由基偶联方法与丙烯酸甲酯交叉偶联,专一性得到 4,5-反式 (*trans*) 三取代吡咯烷酮 **137**^[50b]。

以此化合物为通用中间体,最终完成了 11-hydroxyCP-734432 (138)、11-hydroxyPF-04475270 (139) 及两个类似物的不对称全合成(图式 32)。



图式 32 11-HydroxyCP-734432、11-hydroxyPF-04475270 及其类似物的不对称全合成^[50b]

Scheme 32 The asymmetric synthesis of 11-HydroxyCP-734432, 11-hydroxyPF-04475270 and their analogues^[50b]

6 以酰亚胺、酰胺和脲为底物的自由基偶联反应

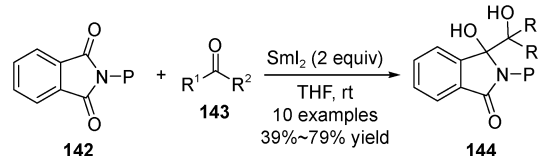
酰胺是最稳定的羧酸衍生物,无法在温和的条件下作为单电子受体被还原形成自由基负离子;另一方面,氨基的存在又使得产生的自由基负离子更为富电,具有很强的亲核反应性。对比由 SmI₂ 还原 α -苯并三氮唑胺形成的氨基 α -位碳自由基,这样的氨基羰自由基必然非常活泼,不易发生偶联反应。因此,为了降低酰胺羰基的还原电势,同时增加氨基羰自由基的稳定性,在酰胺氮上取代强吸电基团成为必然的选择。目前,多数关于氨基羰自由基的报道也确实出自酰胺氮上酰基取代的酰亚胺^[52, 61]。

近年来对于普通酰胺的单电子还原以形成氨基羰自由基的努力,也在强还原性的 SmI₂-H₂O-NEt₃ 体系中得以实现^[53]。但是,其偶联反应只是通过三氟甲磺酸酐(Tf₂O)活化酰胺后,在较为温和的 SmI₂ 还原体系中被观察到。

6.1 酰亚胺为底物的自由基偶联反应

Yoda 等^[54]首先报道了 SmI₂ 促进的邻苯二

甲酰亚胺与脂肪醛/酮的类频哪偶联反应(图式 33)。因该反应不需要任何添加剂,不容易还原脂肪醛/酮。因此,极有可能经历 SmI₂ 单电子还原酰亚胺为羰自由基,进而发生与脂肪醛/酮的自由基加成。



图式 33 邻苯二甲酰亚胺与脂肪醛/酮的类频哪偶联反应^[54]

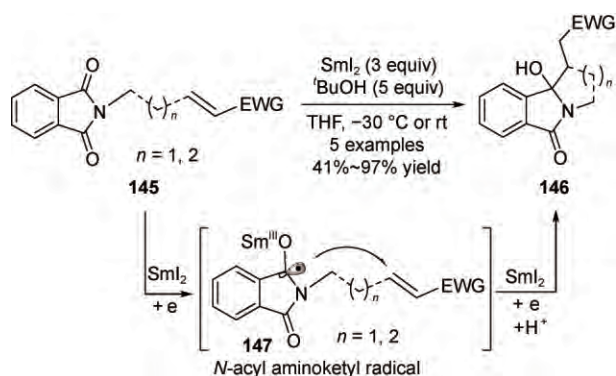
Scheme 33 SmI₂-promoted pinacol-type coupling of phthalimides with aliphatic aldehydes/ketones^[54]

然而, Namy 等^[55]的研究却显示,在室温、无水条件下, *N*-酰基内酰胺型的酰亚胺经 SmI₂ 的单电子还原将发生酰-氮键(O=C-N)断裂开环,产生酰基自由基,进而与醛加成得到 α -羟基酮化合物。

2005 年, Skrydstrup 等^[56]报道了 *N*-酰基噁唑烷酮类酰亚胺与 α, β -不饱和化合物在 SmI₂-H₂O 作用下的脱噁唑烷酮交叉偶联反应,得到 1,4-二羰基化合物。该反应随后被证实是 α, β -不饱和化合物在 SmI₂-H₂O 作用下生成的自由基负离子对酰亚胺的加成得到氮杂半缩醛,然后水解脱噁唑烷酮得到 1,4-二羰基化合物^[57]。值得指出的是,大量水(8~120 当量)的加入是 SmI₂ 单电子还原 α, β -不饱和化合物的必要条件。

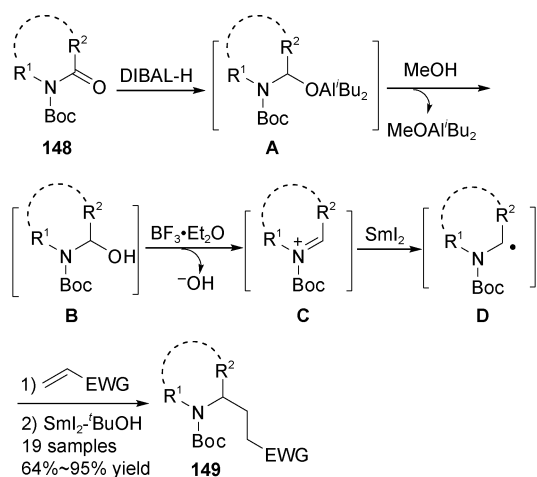
较为确定的是 *N*-酰基氨基羰自由基还是在邻苯二甲酰亚胺底物上被观察到。2007 年, Chiara 等^[58]报道了 SmI₂-*t*-BuOH 作用下邻苯二甲酰亚胺与 α, β -不饱和化合物的分子内和分子间反应。由于添加 5 当量的 *t*-BuOH 不足以还原 α, β -不饱和化合物为自由基负离子,该反应被认为是生成了 *N*-酰基氨基羰自由基(图式 34)。

另一方面,我们课题组也以酰亚胺为底物^[59],经二异丁基氢化铝(DIBAL-H)还原,甲醇(1.6 当量)淬灭,一瓶串联依次加入 THF、 α, β -不饱和化合物、BF₃·OEt₂ 和加有 *t*-BuOH 的 SmI₂, 得到了酰亚胺还原偶联的产物(图式 35)。该反应是对我们以氮杂半缩醛为底物方法的改进^[49],在一定程度上解决了氮杂半缩醛不稳定(对酸敏感),在制备过程中往往容易变质损耗的问题;同时,简化了由酰亚胺出发的实验步骤,使最终还原偶联产率得到较大的提高。可以说,该方法为酰亚胺在 SmI₂ 参与的氮 α -位自



图式 34 邻苯二甲酰亚胺与 α, β -不饱和化合物的偶联反应^[58]

Scheme 34 SmI_2 -promoted cross-coupling of phthalimides with α, β -unsaturated compounds^[58]



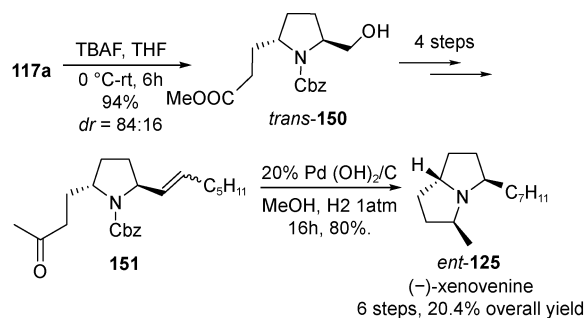
图式 35 酰亚胺与 α, β -不饱和化合物的串联还原-交叉偶联反应^[59]

Scheme 35 One-pot reductive coupling of imides with α, β -unsaturated compounds^[59]

由基偶联反应中的应用提供了一种新的思路。

蚂蚁毒素 (+)-xenovenine 的对映体 (-)-xenovenine 被发现具有更强的 nAChR 抑制活性。利用上述方法,我们采用由焦谷氨酸衍生的手性酰亚胺为底物^[59],在 SmI_2 作用下与丙烯酸甲酯反应也得到了偶联产物 2,5-二取代吡咯烷 117a^[49]。我们从差向异构体混合物 117a 出发,最终以 6 步 20.4% 的收率完成了 (-)-xenovenine 的合成(图式 36)。

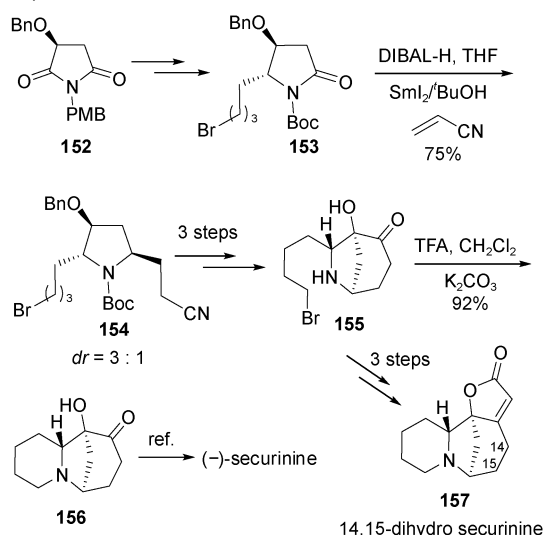
一叶萩碱((-)-securinine)是从中药叶下珠中分离得到的多环生物碱,具有显著的中枢神经兴奋作用,临床上用于治疗小儿麻痹后遗症、面神经麻痹、神经衰弱等神经内科疾病。14,15-二氢一叶萩碱是叶下珠生物碱中的微量组分,具有和一叶萩碱



图式 36 (-)-Xenovenine 的不对称合成^[59]

Scheme 36 The asymmetric synthesis of (-)-xenovenine^[59]

相当的生物活性。我们从手性苹果酰亚胺合成子 152 出发合成了酰亚胺化合物 153^[60],应用已发展的“一瓶”DIBAL-H- SmI_2 参与的还原串联自由基偶联方法与丙烯腈交叉偶联^[59],得到四取代吡咯烷 154。最终以 10 步 20.2% 的总产率实现了一叶萩碱的形式上的全合成;以 12 步 14.4% 的总产率完成了 14,15-二氢一叶萩碱的首次不对称全合成(图式 37)。

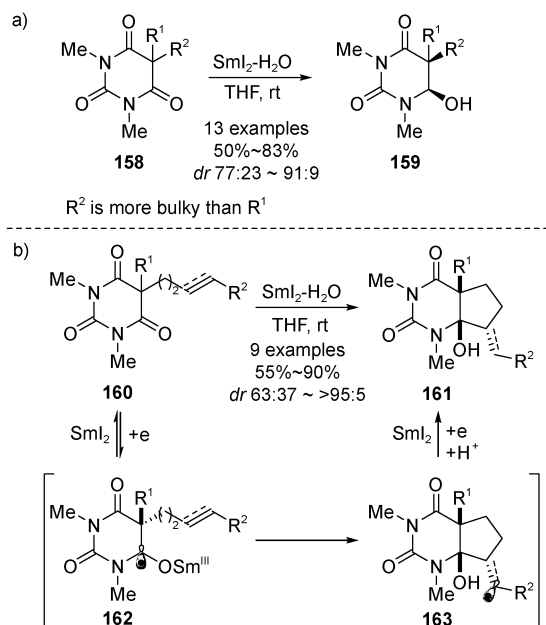


图式 37 14,15-二氢一叶萩碱的首次不对称全合成^[60]

Scheme 37 The first asymmetric total synthesis of 14,15-dihydrosecurinine^[60]

Chiara 等的反应条件只适用于芳香型的酰亚胺底物,而不适用于脂肪型的酰亚胺(图式 34)^[58]。这大大限制了 *N*-酰基氨基羰基在合成中的应用。关键性的突破还是来自水的添加。2013 年,Procter 和 Szostak 等^[61]发现在 SmI_2 -THF 体系中添加 1000 当量的水(即与 THF 等体积),可以将 5-取代巴比妥(巴比妥环可视为环状的双酰亚胺化合物)类化合物还原为氮杂半缩醛,反应产率令人满

意, 产物的非对映立体选择性较高, 主要得到氮杂半缩醛羟基与 C-5 位取代基(或双取代基中立体位阻较大的取代基)呈顺式(*cis*)结构的产物(图式 38a)。进一步在 C-5 位引入含有烯基或炔基的碳链, 可分别通过自由基 5-*exo-trig* 和 5-*exo-dig* 分子内交叉偶联环化得到顺式(*cis*)加成的巴比妥并环戊烷双环化合物(图式 38b)。



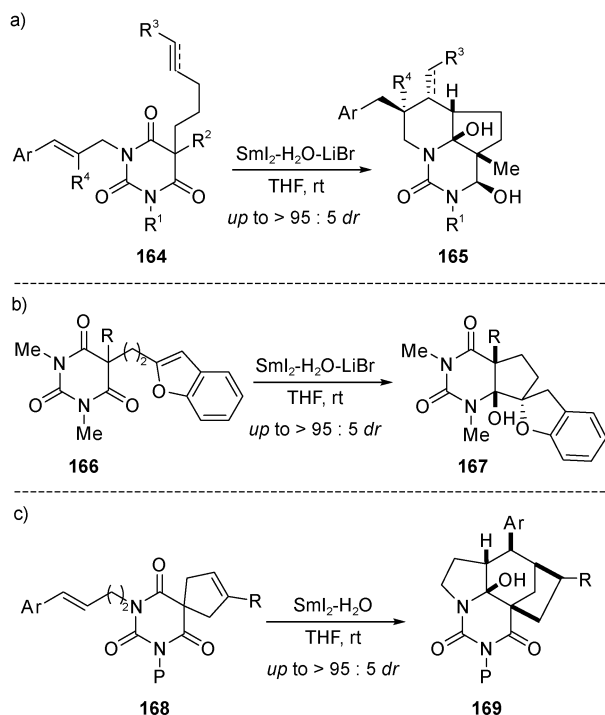
图式 38 巴比妥的还原及分子内自由基-烯/炔偶联反应^[61]

Scheme 38 SmI_2 -mediated reduction and intramolecular radical ene/yne reactions of barbituric acids^[61]

一个值得关注的现象是, 水的添加在许多 SmI_2 参与的自由基偶联反应似乎具有“神奇”的效果^[62]。研究表明 SmI_2 与水络合可提高其还原电位, 例如在 SmI_2 的四氢呋喃溶液中加入 500 当量的水将使体系的还原电位达到 -1.9 V 。进一步的研究指出水的溶剂化有利于自由基负离子的产生, 并可以稳定产生的自由基负离子。Procter 和 Szostak 等的研究也表明大量的水很可能可以延长 *N*-酰基氨基羰基自由基的半衰期, 从而有利于烯/炔基的分子内环合, 并利于通过能量最低的过渡态得到高立体选择性的结果^[61]。

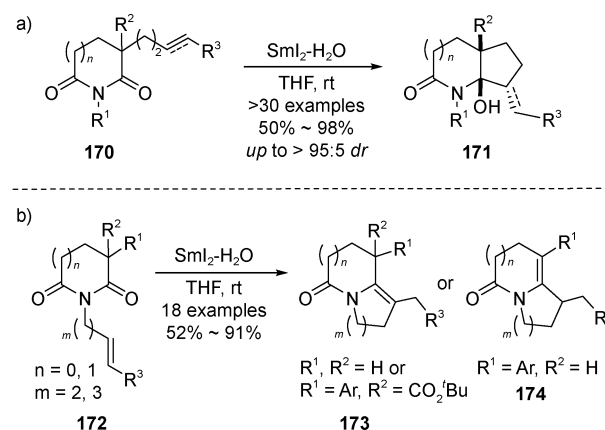
在这之后, Procter 等^[63] 又将这一反应体系拓展至自由基串联反应, 以巴比妥环为基础, 构造了一系列结构新颖的多环化合物(图式 39)。

近期, Szostak 等^[64] 又将这一反应体系拓展至普通的五元及六元环状酰亚胺底物(图式 40), 逐渐显示出这一方法的应用前景。在大量水(> 600 当



图式 39 取代巴比妥的自由基串联反应构造多环体系^[63]

Scheme 39 SmI_2 -mediated radical cascade reactions of barbituric acid to constructions of polycyclic systems^[63]



图式 40 普通五元及六元环状酰亚胺的分子内自由基-烯/炔偶联反应^[64]

Scheme 40 SmI_2 -mediated intramolecular radical ene/yne reactions of cyclic imides^[64]

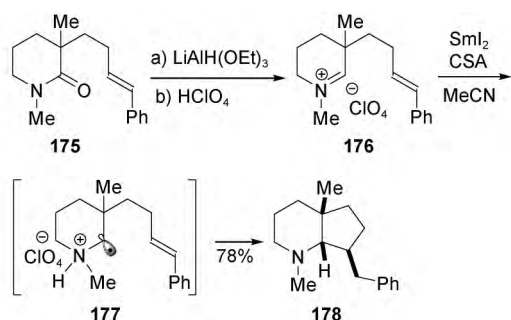
量)的促进下, 这一通过 *N*-酰基氨基羰基自由基进行的分子内偶联环化反应一如既往地表现出了较好的非对映立体选择性。

6.2 普通酰胺为底物的自由基偶联反应

对于普通酰胺, 在 Martin 开创性的工作中^[8], 提供了一种以叔内酰胺为底物生成氮 α -位碳自由

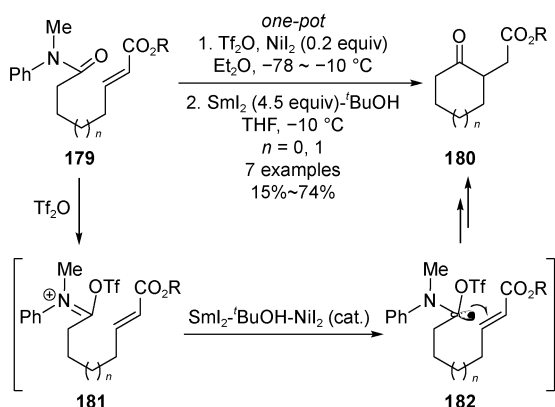
基的间接办法。采用三乙氧基氢化铝锂还原六元环状叔酰胺 **175**, 再加入高氯酸制得亚胺鎓高氯酸盐 **176**; 进而, 利用二碘化钐还原亚胺鎓高氯酸盐, 在分子内实现了氮 α -位碳自由基与烯基的 5-*exo-trig* 环化(图式 41)。

此外, 通过现场活化酰胺羰基, 降低羰基的还原电位也被证明是可行的策略。2001 年, McDonald 等^[65] 报道了叔酰胺在三氟甲磺酐 ($\text{ Tf}_2\text{ O}$) 活化下, 通过 $\text{ SmI}_2\text{-}^t\text{ BuOH-NiI}_2$ (cat.) 体系的作用与 α, β -不饱和酯发生分子内的偶联环化反应, 得到环戊/己酮化合物(图式 42)。



图式 41 SmI_2 参与的分子内六元环状叔酰胺与烯基的自由基-烯反应^[8]

Scheme 41 SmI_2 -mediated intramolecular radical ene reactions of δ -lactams^[8]

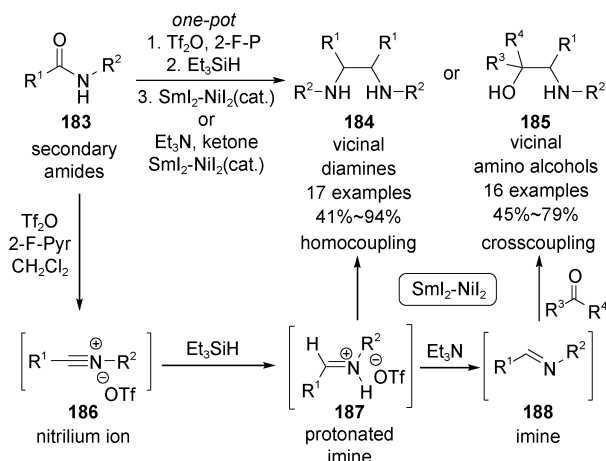


图式 42 普通酰胺与 α, β -不饱和酯的分子内偶联环化反应^[65]

Scheme 42 SmI_2 -mediated intramolecular cross-coupling of amide/ α, β -unsaturated esters^[65]

近期, 我们课题组在研究仲酰胺活化还原烷基化反应的基础上^[66], 设计了仲酰胺经 $\text{ Tf}_2\text{ O}$ 活化, 硅烷还原, $\text{ SmI}_2\text{-NiI}_2$ (cat.) 作用下还原偶联的“一瓶”反应方法^[67]。反应中仲酰胺经 $\text{ Tf}_2\text{ O}$ 活化

得到腈鎓中间体 **186**, 以三乙基硅烷还原得到质子化的亚胺离子 **187**, 这一活泼的正离子可直接被 SmI_2 单电子还原得到氨基氮 α -位碳自由基, 进而发生自身偶联得到邻二胺化合物 **184**; 亚胺离子 **187** 如用三乙胺去质子, 就得到较为稳定的亚胺中间体 **188**, 其与酮在 $\text{ SmI}_2\text{-NiI}_2$ (cat.) 作用下发生交叉偶联生成邻氨基醇化合物 **185**(图式 43)。我们的方法实现了普通仲酰胺的极性反转, 拓展了其在合成中的应用模式。

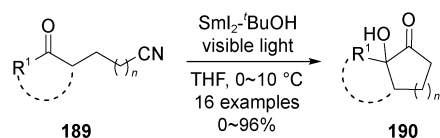


图式 43 普通酰胺自身及与酮的交叉偶联反应^[67]

Scheme 43 The reductive homo-coupling of secondary amides and cross-coupling with ketones^[67]

6.3 腈为底物的自由基偶联反应

与酰胺化合物类似, 腈类化合物一般情况下也难以被 SmI_2 还原, 一些腈类溶剂甚至还可以用于 SmI_2 的制备。因此, SmI_2 参与的以腈为底物的自由基偶联反应非常罕见。1998 年, Molander 等^[68] 报道了首例分子内的腈-酮偶联反应。他们发现在 $\text{ SmI}_2\text{-}^t\text{ BuOH}$ 体系中以可见光照射, 可实现分子内腈基与酰基的自由基偶联, 得到环化的 α -羟基酮化合物(图式 44)。该反应的机理一开始被认为是羰基自由基负离子对腈基的加成。2012 年, Hoz 等^[69] 研究了 $\text{ SmI}_2\text{-MeOH}$ 体系中可见光照射促进的腈还原为胺的反应, 揭示了腈基可被 SmI_2 还原为亚胺碳自由基(imidoly-type radical)的新机制。因此, Molander 等发展的分子内的腈-酮偶联反应的机理也有可能是亚胺碳自由基与羰基自由基负离子的双自由基偶联。近期, Procter 等^[70] 也报道了利用强还原性的 $\text{ SmI}_2\text{-H}_2\text{ O-NEt}_3$ 体系将腈还原为伯胺的反应, 并通过自由基钟反应证实了亚胺碳自由基的存在。

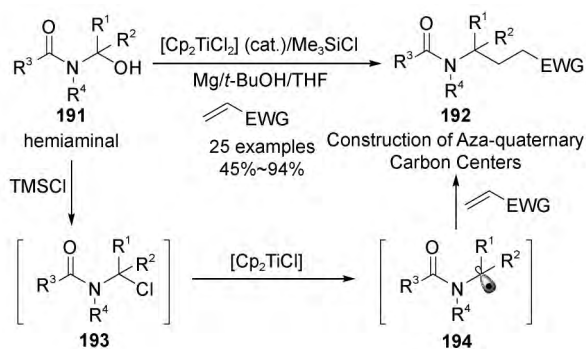


图式 44 二碘化钐参与的分子内的腈-酮还原偶联反应^[68]

Scheme 44 SmI_2 -mediated intramolecular reductive coupling of nitrile/ketones^[68]

7 一氯二茂钛催化的氮 α -位自由基偶联反应拓展研究

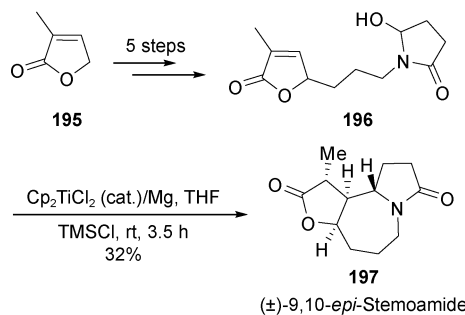
一氯二茂钛 (Cp_2TiCl) 也是一种重要的单电子还原剂^[71]。在前期研究二碘化钐参与的氮杂半缩醛与 α - β -不饱和化合物自由基偶联反应的基础上, 我们近期又拓展研究了一氯二茂钛催化的氮 α -位自由基偶联反应^[72]。首先, 在三甲基氯硅烷 (TMSCl) 催化量的二氯二茂钛 (Cp_2TiCl_2) 存在下, 以金属镁为共还原剂, 在室温下即可实现氮杂半缩醛(酮)与活化烯烃的交叉还原偶联^[72a](图式 45)。该反应的可能机理是氮杂半缩醛在 TMSCl 作用下首先生成氯代酰胺 **193**, 然后被 Cp_2TiCl 单电子还原得到 N -酰基氮 α -位自由基, 再被 α - β -不饱和化合物等活化烯烃捕获得到交叉偶联的产物。该反应温和、操作方便, 可在室温下进行; 反应体系金属用量较低, 更经济实用。值得一提的是, 当氮杂半缩酮与活泼烯烃偶联时, 可在氮 α -位构筑季碳中心。



图式 45 Cp_2TiCl 催化的氮杂半缩醛与活化烯烃的交叉偶联反应^[72a]

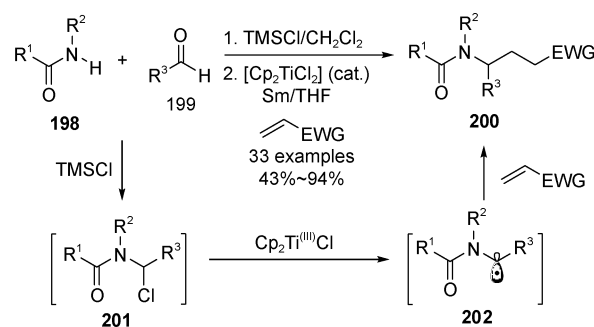
Scheme 45 Cp_2TiCl -catalyzed cross-coupling of hemiaminals with activated alkenes^[72a]

我们将这一催化的自由基偶联反应应用于实现分子内自由基 7-*exo-trig* 环化^[72a], 从商品化的 3-甲基咪喃酮烯醇硅醚 **195** 出发, 以六步, 12.4% 的总产率合成了百部酰胺的差向异构体 (\pm)-9,10-*epi*-化学进展, 2018, 30(5): 528~546



图式 46 (\pm)-9,10-*epi*-stemoamide 的全合成^[72a]

Scheme 46 The total synthesis of (\pm)-9,10-*epi*-stemoamide^[72a]



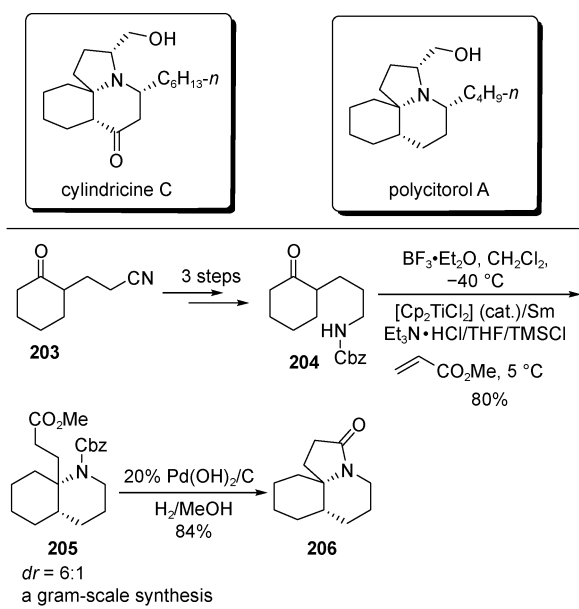
图式 47 Cp_2TiCl 催化的仲酰胺、醛(酮)和亲电烯烃的三组分自由基串联反应^[72b]

Scheme 47 Cp_2TiCl -catalyzed three-component reaction of secondary amides, aldehydes, and electrophilic alkenes^[72b]

stemoamide(图式 46)。

我们进一步发展了一氯二茂钛催化的仲酰胺、醛(酮)和亲电烯烃的三组分自由基串联反应新方法^[72b]: 仲酰胺与脂肪醛(酮)在三甲基氯硅烷作用下生成氯代酰胺; 进而在一氯二茂钛催化下与亲电烯烃发生自由基偶联反应, 经“一瓶”反应制备了一系列 N -取代- γ -氨基酸(酮)衍生物(图式 47)。该反应可一次性串联形成一个 C—N 键和一个 C—C 键, 相当于极性反转的曼尼希(Mannich)型反应。该方法是对氮杂半缩醛为底物方法^[72a]的拓展, 在一定程度上解决了底物在合成应用中较不稳定的问题。值得一提的是, 当底物拓展为酮基酰胺时, 可高效地合成氮 α -位具有季碳中心的哌啶酰胺类化合物, 为许多含有该结构特征的生物碱的合成提供了一种有效的方法。

Cylindricine C 和 polycitorol A 是从海鞘中分离得到的一类氢化吡咯并喹啉三环海洋生物碱。以上述发展的三组分自由基串联反应为关键步骤, 我们从商品化的 3-(2-氧代环己基)丙腈(**203**)出发^[72b], 经五步反应, 以 41% 的总收率实现了其三环核心结



图式 48 海洋三环生物碱核心结构的高效构造^[72b]

Scheme 48 Concise construction of the tricyclic core of marine alkaloids^[72b]

构的快速构造(图式 48)。

8 结论与展望

二碘化钐参与的氮 α -位自由基偶联反应已从两个相互关联的方面拓展了构造氮 α -位碳-碳键的方法。首先是底物的适用范围得到极大的拓展,含氮有机物中无论是较不稳定的亚胺、硝酮和氮杂半缩醛,还是稳定的酰亚胺和酰胺都可通过添加剂简单调整 SmI_2 的还原电位发生氮 α -位自由基偶联反应。其次是氮 α -位自由基的类型也随着底物的拓展而得到较大的丰富,并对其他方法学,例如:金属催化^[72]及光催化^[5d]的氮 α -位自由基偶联反应的发展起到重要的借鉴作用。

由于二价/三价钐离子具有路易斯酸性和亲氧性,赋予了 SmI_2 参与的自由基偶联反应独特的机理:二碘化钐不但具有单电子还原性,也具有选择性活化羰基、亚胺等底物的能力;并可通过与不同的添加剂形成络合物,使 SmI_2 拥有方便可调,且较为广泛的还原电势范围($\text{Sm}^{\text{III}}/\text{Sm}^{\text{II}}$: $-1.33 \sim -2.8$ V),从而适用于许多不同的底物。 SmI_2 最大的缺点是浓度稀(一般为 0.1 mol/mL 的 THF 溶液)、绝大多数反应需用到化学当量的 SmI_2 。因此,如何在氮 α -位自由基偶联反应中实现 SmI_2 催化循环,从而一方面克服 SmI_2 的低浓度所造成的大容量试剂的使用;一方面通过手性配体的加入实现碳-碳键的立

体选择性构造,将是未来该领域的发展方向。零星的几篇报道^[73]已然显露出些许端倪,但系统性的探索还有待深入展开。

另外,一氯二茂钛作为单电子还原剂可由镁、锰、锌、钐等金属还原二氯二茂钛方便地制备。因此,较容易在反应体系中建立起催化循环,具有溶剂用量小,适合室温反应,操作方便等特色。但是,如何有效地调节其还原电势以拓展底物适用范围,以及如何通过手性配体实现对映选择性的氮 α -位自由基偶联反应仍是具有挑战性的课题。

参考文献

- [1] (a) Chen W, Zhang H B. *Sci. China Chem.*, 2016, 59: 1065; (b) Gao S H, Qiu Y Y. *Sci. China Chem.*, 2016, 59: 1093; (c) Tao P Y, Jia Y X. *Sci. China Chem.*, 2016, 59: 1109; (d) Wang F X, Zhang P L, Wang H B, Zhang G B, Fan C A. *Sci. China Chem.*, 2016, 59: 1188; (e) Li Y, Li J, Ding H F, Li, A. *Natl. Sci. Rev.*, 2017, 4: 397.
- [2] (a) Speckamp W N, Moolenaar M J. *Tetrahedron*, 2000, 56: 3817; (b) Bur S K, Martin S F. *Tetrahedron*, 2001, 57: 3221; (c) Marson C M. *Arkivoc*, 2001, part 1: 1; (d) Maryanoff B E, Zhang H C, Cohen J H, Turchi I J, Maryanoff C A. *Chem. Rev.*, 2004, 104: 1431; (e) Royer J. *Chem. Rev.*, 2004, 104: 2311; (f) Yazici A, Pyne S G. *Synthesis*, 2009: 339; (g) Yazici A, Pyne S G. *Synthesis*, 2009: 513.
- [3] (a) Beak P, Basu A, Gallagher D J, Park Y S, Thayumanavan S. *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29: 552; (b) Gawley R E. *Curr. Org. Chem.*, 1997, 1: 71; (c) Kessar S V, Singh P. *Chem. Rev.*, 1997, 97: 721; (d) Katritzky A, Qi M. *Tetrahedron*, 1998, 54: 2647; (e) Husson H P, Royer J. *Chem. Soc. Rev.*, 1999, 28: 383.
- [4] Huang P Q. *Synlett*, 2006: 1133.
- [5] (a) Renaud P, Giraud L. *Synthesis*, 1996: 913; (b) Hart D. In *Radicals in Organic Synthesis*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2001. 279; (c) Aurrecochea J M, Suero R. *Arkivoc*, 2004, part xiv: 10; (d) Nakajima K, Miyake Y, Nishibayashi Y. *Acc. Chem. Res.*, 2016, 49: 1946.
- [6] (a) Molander G A. *Chem. Rev.*, 1992, 92: 29; (b) Molander G A. *Org. React.*, 1994, 46: 211; (c) Molander G A, Harris C R. *Chem. Rev.*, 1996, 96: 307; (d) Krief A, Laval A M. *Chem. Rev.*, 1999, 99: 745; (e) Kagan H B. *Tetrahedron*, 2003, 59: 10351; (f) Gopalaiiah K, Kagan H B. *New J. Chem.*, 2008, 32: 607; (g) Flowers R A II. *Synlett*, 2008: 1427; (h) Procter D J, Flowers R A II, Skrydstrup T. *Organic Synthesis using Samarium Diiodide. A Practical Guide*. Cambridge: RSC Publishing, 2010; (i) Beemelmans C, Reissig H U. *Chem. Soc. Rev.*, 2011, 40: 2199; (j) Szostak M, Spain M, Parmar D, Procter D J. *Chem. Commun.*, 2012, 48: 330; (k) Szostak M, Spain M, Procter D J. *Chem. Soc. Rev.*, 2013, 42: 9155; (l) Szostak M, Fazakerley N J, Parmar

- D, Procter D J. *Chem. Rev.*, 2014, 114: 5959.
- [7] (a) Romero N A , Nicewicz D A. *Chem. Rev.*, 2016, 116: 10075; (b) Yi H , Zhang G T , Wang H M , Huang Z Y , Wang J , Singh A K , Lei A W. *Chem. Rev.*, 2017, 117: 9016.
- [8] Martin S F , Yang C P , Laswell W L , Rüeger H. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29: 6685.
- [9] (a) Hanamoto T , Inanaga J. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32: 3555; (b) Chiara , J L , Marco-Contelles J , Khair N , Gallego P , Destabel C , Bernabe M. *J. Org. Chem.*, 1995, 60: 6010; (c) Miyabe H , Torieda M , Inoue K , Tajiri K , Kiguchi T , Naito T. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 4397; (d) Boiron A , Zillig P , Faber D , Giese B. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 5877; (e) Storch de Garcia I , Bobo S , Martin-Ortega M D , Chiara J L. *Org. Lett.*, 1999, 1: 1705; (f) Riber D , Hazell R , Skrydstrup T. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 5382; (g) Nicolaou K C , Snyder S A , Giuseppone N , Huang X H , Bella M , Reddy M V , Rao P B , Koumbis A. E , Giannakou P , O'Brate A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 10174.
- [10] (a) Sturino C F , Fallis A G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 7447; (b) Riber D , Hazell R , Skrydstrup T. *J. Org. Chem.*, 2000, 65: 5382; (c) Chiara J. L , Garcia Á. *Synlett*, 2005, 2607.
- [11] Enhelm E J , Forbes D C , Holub D P. *Synth. Commun.*, 1990, 20: 981.
- [12] Machroui F , Namy J L. *Tetrahedron*, 1999, 40: 1315.
- [13] Tanaka Y , Taniguchi N , Kimura T , Uemura M. *J. Org. Chem.*, 2002, 67: 9227.
- [14] Annunziata R , Benaglia M , Caporale M , Raimondi L. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, 13: 2727.
- [15] Kim M , Knettle B W , Dahlén A , Hilmersson G , Flowers R A II. *Tetrahedron*, 2003, 59: 10397.
- [16] Kawaji T , Hayashi K , Hashimoto I , Matsumoto T , Thiemann T , Mataka S. *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46: 5277.
- [17] Matute R , Garcia-Vinuales S , Hayes H , Ghirardello M , Daru A , Tejero T , Delso I , Merino P. *Curr. Org. Syn.*, 2016, 13: 669.
- [18] (a) Masson G , Py S , Vallée Y. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41: 1772; (b) Masson G , Cividino P , Py S , Vallée Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42: 2265.
- [19] (a) Chavarot M , Rivard M , Rose-Munch F , Rose E , Py S. *Chem. Commun.*, 2004, 20: 2330; (b) Chavarot-Kerlidou M , Rivard M , Chamiot B , Hahn F , Rose-Munch F , Rose E , Py S , Herson P. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2010(5): 944.
- [20] Burchak O N , Philouze C , Chavant P Y , Py S. *Org. Lett.*, 2008, 10: 3021.
- [21] Wu S F , Zheng X , Ruan Y P , Huang P Q. *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7: 2967.
- [22] Wu S F , Ruan Y P , Zheng X , Huang P Q. *Tetrahedron*, 2010, 66: 1653.
- [23] Zhang H K , Xu S Q , Zhuang J J , Ye J L , Huang P Q. *Tetrahedron*, 2012, 68: 6656.
- [24] Riber D , Skrydstrup T. *Org. Lett.*, 2003, 5: 229.
- [25] Johannesen S A , Albu S , Hazell R G , Skrydstrup T. *Chem. Commun.*, 2004: 1962.
- [26] Cividino P , Py S , Delair P , Greene A. E. *J. Org. Chem.*, 2007, 72: 485.
- [27] (a) Reháč J , Fišera L , Podolan G , Kožíšek J , Perašínová L. *Synlett*, 2008: 1260; (b) Reháč J , Fišera L , Kožíšek J , Perašínová L , Steiner B , Koš M. *Arkivoc*, 2008, viii: 18; (c) Reháč J , Fišera L , Prónayová N. *Arkivoc*, 2009, part vi: 146; (d) Reháč J , Fišera L , Kožíšek J , Bellovičová L. *Tetrahedron*, 2011, 67: 5762.
- [28] Xu C P , Huang P Q , Py S. *Org. Lett.*, 2012, 14: 2034.
- [29] Zhong Y W , Xu M H , Lin G Q. *Org. Lett.*, 2004, 6: 3953.
- [30] Ebran J P , Hazell R G , Skrydstrup T. *Chem. Commun.*, 2005, 43: 5402.
- [31] Prikhod'ko A , Walter O , Zevaco T A , Garcia-Rodriguez J , Mouhtady O , Py S. *Eur. J. Org. Chem.*, 2012: 3742.
- [32] Masson G , Philouze C , Py S. *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 3: 2067.
- [33] Zhang Z L , Nakagawa S , Kato A , Jia Y M , Hu X G , Yu C Y. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, 9: 7713.
- [34] Masson G , Zeghida W , Cividino P , Py S , Vallée Y. *Synlett*, 2003: 1527.
- [35] (a) Desvergnès S , Py S , Vallée Y. *J. Org. Chem.*, 2005, 70: 1459; (b) Desvergnès S , Desvergnès V , Martin O R , Itoh K , Liu H W , Py S. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15: 6443; (c) Gilles P , Py S. *Org. Lett.*, 2012, 14: 1042.
- [36] Reháč J , Fišera L , Kožíšek J , Bellovičová L. *Tetrahedron*, 2011, 67: 5762.
- [37] (a) Zhong Y W , Izumi K , Xu M H , Lin G Q. *Org. Lett.*, 2004, 6: 4747; (b) Zhong Y W , Dong Y Z , Fang K , Izumi K , Xu M H , Lin G Q. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127: 11956; (c) Lin G Q , Xu M H , Zhong Y W , Sun , X W. *Acc. Chem. Res.*, 2008, 41: 831.
- [38] Peltier H M , McMahon J P , Patterson A W , Ellman J A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128: 16018.
- [39] Wang B , Wang Y J. *Org. Lett.*, 2009, 1: 3410.
- [40] Lin X J , Bentley P A , Xie H X. *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46: 7849.
- [41] (a) Liu R C , Wei J H , Wei B G , Lin G Q. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19: 2731; (b) Liu R H , Fang K , Wang B , Xu M H , Lin G Q. *J. Org. Chem.*, 2008, 73: 3307; (c) Wang R , Fang K , Sun B F , Xu M H , Lin G Q. *Synlett*, 2009: 2301.
- [42] Wang B , Liu R H. *Eur. J. Org. Chem.*, 2009: 2845.
- [43] Xarnod C , Huang W , Ren R G , Liu R C , Wei B G. *Tetrahedron*, 2012, 68: 6688.
- [44] (a) Rao C N , Lentz D , Reissig H U. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54: 2750; (b) Beemelmans C , Reissig H U. *Chem. Rec.*, 2015, 15: 872.
- [45] (a) Aurrecoechea J M , Fernández-Acebes A. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33: 4763; (b) Aurrecoechea J M , Fernández-Acebes A. *Synlett*, 1996: 39.

- [46] Wang X X, Liu Y J, Zhang Y M. *Tetrahedron*, 2003, 59: 8257.
- [47] Zheng X, Feng C G, Ye J L, Huang P Q. *Org. Lett.*, 2005, 7: 553.
- [48] (a) Yoda H, Ujihara Y, Takabe K. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 9225; (b) Yoda H, Kohata N, Takabe K. *Synth. Commun.*, 2003, 33: 1087.
- [49] Xiang Y G, Wang X W, Zheng X, Ruan Y P, Huang P Q. *Chem. Commun.*, 2009: 7045.
- [50] (a) Liu X K, Qiu S, Xiang Y G, Ruan Y P, Zheng X, Huang P Q. *J. Org. Chem.*, 2011, 76: 4952; (b) Hu K Z, Ma J, Qiu S, Zheng X, Huang P Q. *J. Org. Chem.*, 2013, 78: 1790.
- [51] Lin G J, Zheng X, Huang P Q. *Chem. Commun.*, 2011, 47: 1545.
- [52] Shi S C, Lalancette R, Szostak M. *Synthesis*, 2016, 48: 1825.
- [53] Just-Baringo X, Procter D J. *Acc. Chem. Res.*, 2015, 48: 1263.
- [54] Yoda H, Matsuda K, Nomura H, Takabe K. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 1775.
- [55] Farcas S, Namy J L. *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41: 7299.
- [56] Jensen C M, Lindsay K B, Taaning R H, Karaffa J, Hansen A M, Skrydstrup T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127: 6544.
- [57] Hansen A M, Lindsay K B, Antharjanam P K S, Karaffa J, Daasbjerg K, Flowers R A II, Skrydstrup T. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128: 9616.
- [58] Vacas T, Álvarez E, Chiara J L. *Org. Lett.*, 2007, 9: 5445.
- [59] Liu X K, Zheng X, Ruan Y P, Ma J, Huang P Q. *Org. Biomol. Chem.*, 2012, 10: 1275.
- [60] Liu J, Ye C X, Wang A, Wang A E, Huang P Q. *J. Org. Chem.*, 2015, 80: 1034.
- [61] Szostak M, Sautier B, Spain M, Behlendorf M, Procter D J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, 52: 12559.
- [62] Szostak M, Spain M, Parmar D, Procter D J. *Chem. Commun.*, 2012, 48: 330.
- [63] (a) Huang H M, Procter D J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138: 7770; (b) Huang H M, Procter D J. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139: 1661; (c) Huang H M, Bonilla P, Procter D J. *Org. Biomol. Chem.*, 2017, 15: 4159; (d) Huang H M, Procter D J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, 56: 14262.
- [64] (a) Shi S C, Szostak M. *Org. Lett.*, 2015, 17: 5144; (b) Just-Baringo X, Procter D J. *Acc. Chem. Res.*, 2015, 48: 1263; (c) Shi S C, Lalancette R, Szostak R, Szostak M. *Chem. Eur. J.*, 2016, 22: 11949.
- [65] McDonald C E, Galka A M, Green A I, Keane J M, Kowalchick J E, Micklitsch C M, Wisnoski D D. *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42: 163.
- [66] (a) Xiao K J, Wang A E, Huang Y H, Huang P Q. *Asian J. Org. Chem.*, 2012, 1: 130; (b) Xiao K J, Huang Y H, Huang P Q. *Acta Chim. Sin.*, 2012, 70: 1917; (c) Xiao K J, Wang A E, Huang P Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, 51: 8314.
- [67] Huang P Q, Lang Q W, Wang A E, Zheng J F. *Chem. Commun.*, 2015, 51: 1096.
- [68] Molander G A, Wolfe C N. *J. Org. Chem.*, 1998, 63: 9031.
- [69] (a) Rao C N, Hoz S. *J. Org. Chem.*, 2012, 77: 4029; (b) Rao C N, Hoz S. *J. Org. Chem.*, 2012, 77: 9199.
- [70] Szostak M, Sautier B, Spain M, Procter D J. *Org. Lett.*, 2014, 16: 1092.
- [71] (a) Gansäuer A, Bluhm H. *Chem. Rev.*, 2000, 100, 2771; (b) Zhuang Z Y, Zhang W H, Jia X S, Zhai H B. *Chin. J. Org. Chem.*, 2006, 26: 145; (c) Morcillo S P, Miguel D, Campaña A G, de Cienfuegos L Á, Justicia J, Cuerva J M. *Org. Chem. Front.*, 2014, 1: 15; (d) Streuff J, Gansäuer A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54: 1.
- [72] (a) Zheng X, Dai X J, Yuan H Q, Ye C X, Ma J, Huang P Q. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, 52: 3494; (b) Zheng X, He J, Li H H, Wang A, Dai X J, Wang A E, Huang P Q. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54: 13739.
- [73] (a) Nomura R, Matsuno T, Endo T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118: 11666; (b) Aspinall H C, Greeves N, Valla C. *Org. Lett.*, 2005, 7: 1919; (c) Ueda T, Kanomata N, Machida H. *Org. Lett.*, 2005, 7: 2365; (d) Han X Y, Xu F, Luo Y Q, Shen Q. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005: 1500.