

橙酮衍生氮杂二烯的化学反应进展

余述燕^{*,a} 高丽宏^a 兰宏兵^a 钱恒玉^a 尹志刚^a 商永嘉^{*,b}^(a) 郑州轻工业大学材料与化学工程学院 郑州 450002)^(b) 安徽师范大学 功能分子固体教育部重点实验室 安徽芜湖 240001)

摘要 苯并呋喃衍生物具有重要的生理和药理活性, 开发高效构建具有该核心骨架化合物的合成方法具有重要的研究价值和广泛的应用前景. 受分子本身芳构化驱动力的影响, 橙酮衍生氮杂二烯已经成为有机合成领域一类高反应活性的合成子, 大量基于 1,4-共轭加成和串联环化历程的反应被陆续地报道出来, 在合成具有苯并呋喃结构基元的杂环化合物方面展现出极大的应用价值. 综述了近年来橙酮衍生氮杂二烯参与的化学反应进展, 重点阐述了反应所采用的催化体系, 并对部分反应的机理进行了讨论.

关键词 苯并呋喃衍生物; 橙酮衍生氮杂二烯; 1,4-共轭加成; 环化反应

Recent Progress in the Reactions of Aurone-Derived Azadienes

Yu, Shuyan^{*,a} Gao, Lihong^a Lan, Hongbing^a Qian, Hengyu^a
Yin, Zhigang^a Shang, Yongjia^{*,b}^(a) Material and Chemical Engineering College, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450002)^(b) Key Laboratory of Functional Molecular Solids, Ministry of Education, Anhui Laboratory of Molecule-Based Materials, College of Chemistry and Materials Science, Anhui Normal University, Wuhu, Anhui 241000)

Abstract Owing to the important physiological and pharmacological activities of benzofuran compounds, the exploration for efficient synthesis methods is of great value and wide application. Aurone-derived azadienes have been identified to be effective reactants in the field of organic synthesis owing to the driving force of aromatization. A large number of reactions based on 1,4-conjugate addition and tandem cyclization have been reported, which exhibited great advantages in the construction of heterocycles with benzofuran skeletons. In this paper, the recent progress in the chemical transformations of aurone-derived azadienes is reviewed, with emphasis on the employed catalytic system and the plausible mechanism of some reactions.

Keywords benzofuran derivatives; aurone-derived azadienes; 1,4-conjugate addition; cyclization reactions

苯并呋喃是一种广泛存在于天然产物和药物分子中的结构基元, 也常是这些分子中的重要药效团. 许多含有苯并呋喃结构的分子都展现出丰富的生理活性, 如抗癌活性、抗真菌活性、抗氧化和抗炎活性等(图 1)^[1]. 因此, 开发高效、便捷的合成方法来构筑含苯并呋喃结构基元化合物已经成为有机合成化学中一个重要的研究领域^[2]. 橙酮衍生氮杂二烯是通过橙酮与胺经脱水缩合反应而获得的一类基于苯并呋喃骨架的高反应活性物种(图 2). 分子本身具有恢复芳香性的内驱动力, 加上分子结构中多种类型官能团的存在, 为该物质的结构衍生

化和反应多样性提供了可能. 具体来说, 通过亲核试剂对橙酮衍生氮杂二烯的 1,4-共轭加成反应, 可快速构建多取代苯并呋喃化合物; 而通过橙酮氮杂二烯与合适反应底物间的串联环化反应历程, 则可实现具有苯并呋喃骨架的稠氮杂环化合物的高效合成. 鉴于该物种在有机合成及药物开发等方面的重要用途, 不断有新的小组加入到该领域的研究中, 并由此发展了多种有效的催化体系, 包括过渡金属催化体系、布朗斯特碱催化体系和布朗斯特酸催化体系. 这些催化体系不仅丰富了橙酮衍生氮杂二烯的反应类型, 同时也为具有相关核心骨架的生

* Corresponding authors. E-mail: yushuyan_zzuli@163.com; shyj@mail.ahnu.edu.cn

Received April 23, 2020; revised May 16, 2020; published online May 29, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21602207) and the Foundation of Henan Educational Committee (No. 17A150022).

国家自然科学基金(No. 21602207)和河南省高等学校重点研究(No. 17A150022)资助项目.

物活性分子和天然产物提供了有效的合成路径. 按照已报道反应的不同机制, 主要从 1,4-共轭加成、环化反应和其他类型反应三个方面, 对近年来的研究工作进行综述, 重点介绍反应所利用的催化体系、经历的反应历程及其潜在的应用范围.

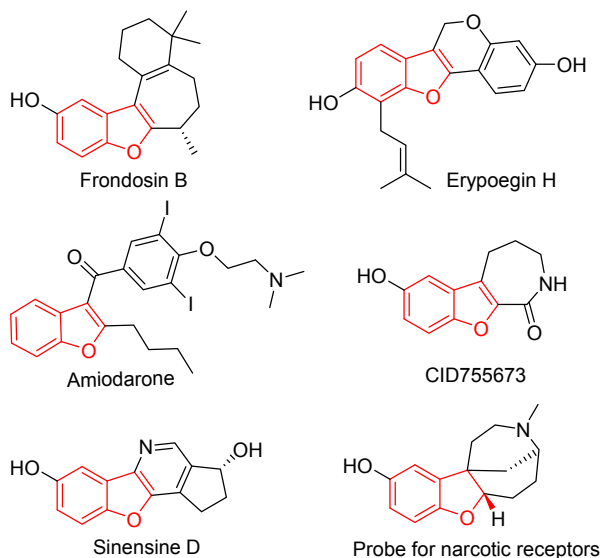


图1 含苯并呋喃结构的天然产物和药物分子

Figure 1 Natural products and drug molecules containing benzofuran skeletons

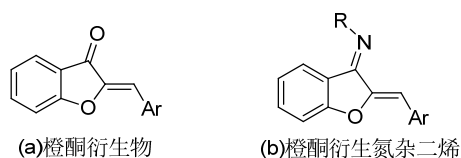


图2 橙酮及橙酮衍生氮杂二烯的结构式

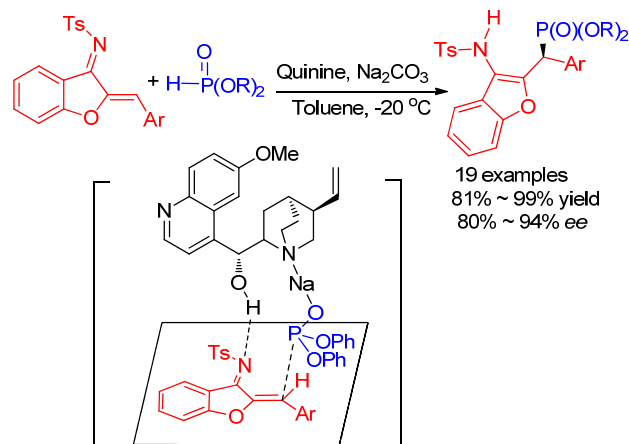
Figure 2 Structures of aurone and aurone-derived azadiene

1 1,4-加成反应

橙酮氮杂二烯可以作为一类特殊的迈克尔受体, 与多种亲核试剂在催化剂的作用下进行 1,4-共轭加成反应, 快速实现多取代苯并呋喃化合物的合成.

2018 年, 周永贵课题组^[3]利用双官能化奎宁催化剂, 以令人满意的收率和对映选择性实现了橙酮衍生氮杂二烯与亚磷酸化合物的 1,4-共轭加成反应, 发展了光学活性 γ -氨基磷酸类化合物的高效合成方法(Scheme 1). 作为 γ -氨基酸的结构类似物, γ -氨基磷酸同样具有丰富的生物活性^[4]. 尽管亲核性磷试剂与活化双键的催化加成反应已经成为构建含磷化合物强有力的合成策略, 但关于其与不饱和亚胺的加成还未见报道. 可能的原因是不饱和亚胺稳定性较差、反应活性不高, 并且存在 1,2-区域选择性加成的干扰. 周永贵课题组使用橙酮衍生氮杂二烯这一特殊的不饱和亚胺, 并通过奎宁催化剂分子中羟基与氮杂二烯结构中氮原子形成氢键, 提高了不饱

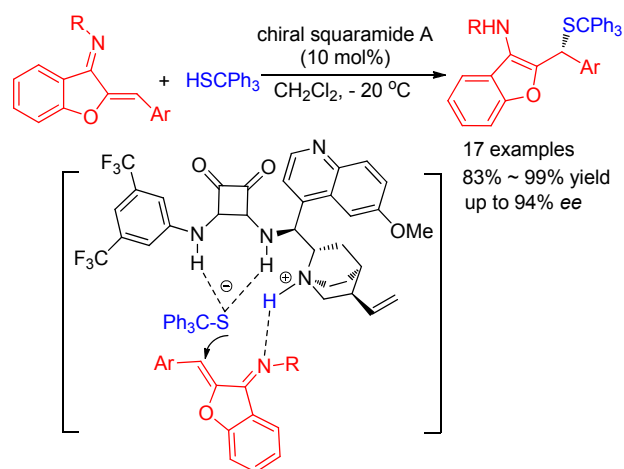
和亚胺的反应活性; 另一方面具有布朗斯特碱性质的吡啶基与亚磷酸钠分子间的相互作用, 控制亲核试剂只能从氮杂二烯分子平面的上方接近并进攻, 从而保证了理想对映选择性反应结果的实现.



图式1 橙酮氮杂二烯与亚磷酸酯的共轭加成反应

Scheme 1 Conjugated addition of aurone-derived azadienes with phosphites

硫元素广泛存在于众多天然产物、药物和生物活性分子中. 著名的抗生素药物青霉素中即含有硫原子. 因此含硫化合物的高效合成方法一直是化学工作者们所追求的. 其中, 亲核性硫试剂对迈克尔受体的共轭加成反应具有直接、高效和原子经济性等优点. 但已报道的迈克尔受体大多局限于不饱和羰基化合物、硝基乙烯或乙烯基砜^[5]. 2018 年, 周永贵课题组^[6]报道了手性方酰胺催化下, 三苯基甲硫醇与橙酮衍生氮杂二烯的不对称 1,4-共轭加成反应, 以优异的收率和对映选择性获得了一系列具有苯并呋喃骨架的氨基硫醚类化合物(Scheme 4).

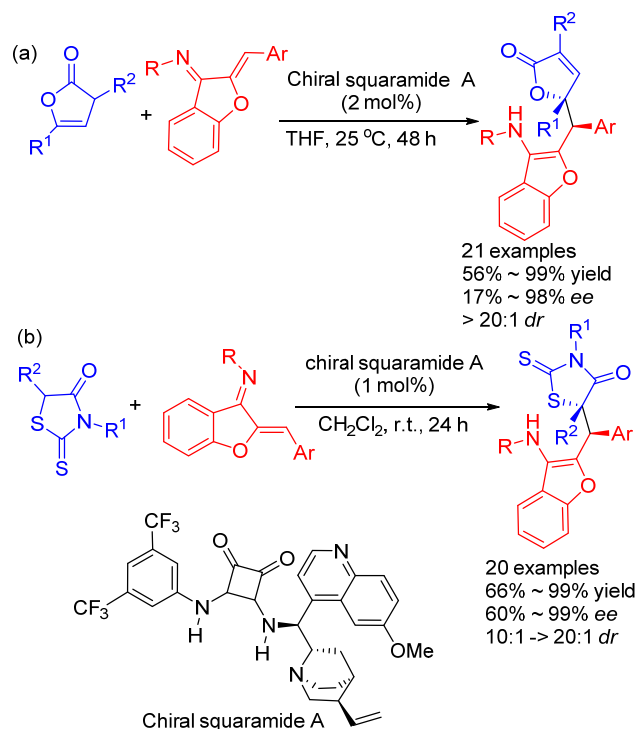


图式4 橙酮氮杂二烯与含硫亲核试剂的加成反应

Scheme 4 Addition of aurone-derived azadienes with S-nucleophiles

γ,γ -双取代丁内酯是许多天然产物和药物分子的核心骨架^[7]. 因此对其不对称催化合成方法的研究受到了广泛的关注. 其中, 以丁烯内酯为亲核试剂的加成反应是合成该结构基元最高效和原子经济性方法之一. 并且采用天然 γ -取代- β,γ -不饱和丁内酯还可以快速地构建具有四级立体中心的 γ,γ -双取代丁内酯. 自从2010年陈应春课题组^[8]报道 γ -取代- β,γ -不饱和丁内酯与 MBH 酯的不对称烯丙基化反应以来, 关于其与不饱和醛、不饱和酮、硝基烯、不饱和酰胺、联烯酸酯、不饱和砜和芳醛化合物之间的加成反应被陆续地报道出来. 2019年, 李文军课题组^[9]在手性方酰胺催化剂的作用下, 实现了 γ -取代- β,γ -不饱和丁内酯与不饱和亚胺之间的不对称加成反应(Scheme 5a). 在此之前, 李文军课题组曾利用类似的催化策略, 实现了罗丹宁类化合物对橙酮氮杂二烯的不对称加成反应, 合成了一系列具有苯并咪唑骨架并同时含有罗丹宁结构基元和季碳中心的含硫化合物(Scheme 5b)^[10].

手性三杂芳基甲烷是一类在生物活性分子和功能性材料中都很常见的骨架结构^[11]. 已发展的合成策略包括: 二芳基甲醇的 F—C 芳基化反应, 对苯醌亚胺的 1,6-加成反应和三芳基甲烷的去对称化反应等. 最近, 周永贵和邵志会课题组先后报道了一种新的合成方法. 周永贵课题组利用手性磷酸催化剂的双官能化特点, 通过吡啶对橙酮氮杂二烯的共轭加成, 以令人满意的对映选择性合成了一系列三杂芳基甲烷类化合物(Scheme 6a)^[12]. 值得一提的是, 这是首次将手性磷酸应用于橙酮氮杂二烯反应中的报道^[13]. 之后不久, 邵志会课题组通过金鸡纳碱衍生的叔胺-硫脲双官能催化剂对萘酚和橙酮氮杂二烯的同时活性和空间调控作用, 实现了两者



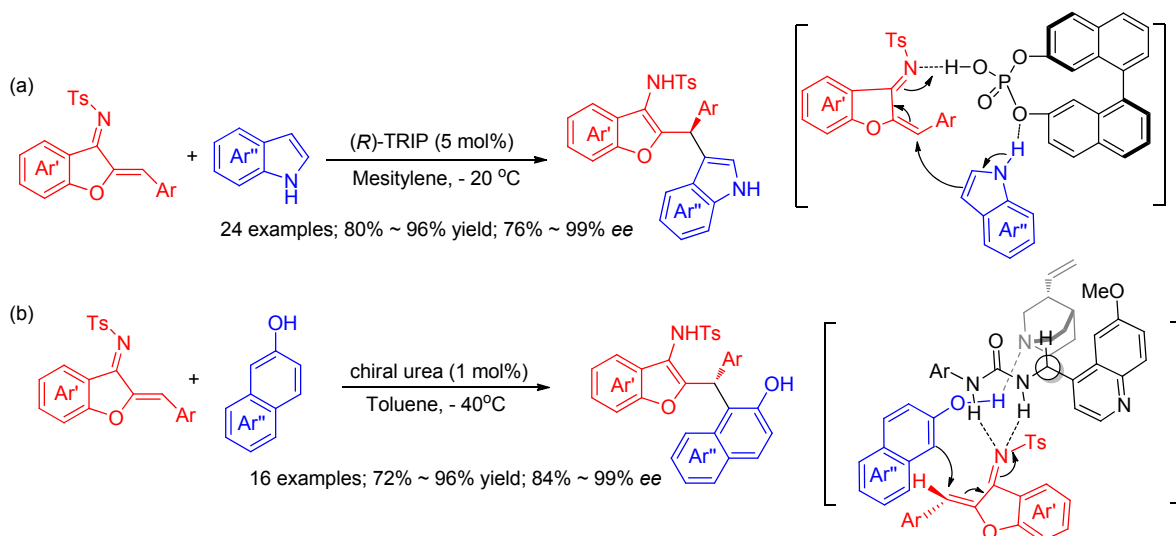
图式 5 橙酮氮杂二烯与杂环化合物的加成

Scheme 5 Addition of aurone-derived azadienes with heterocycles

间的傅克芳基化反应, 再一次证实了该共轭加成策略在杂三芳基甲烷类化合物合成中的应用潜能(Scheme 6b)^[14].

2 环化反应

含氮杂环化合物有着独特的生物活性、毒性低、内吸性高, 常被用作医药和农药的结构组成单元^[15]. 因此



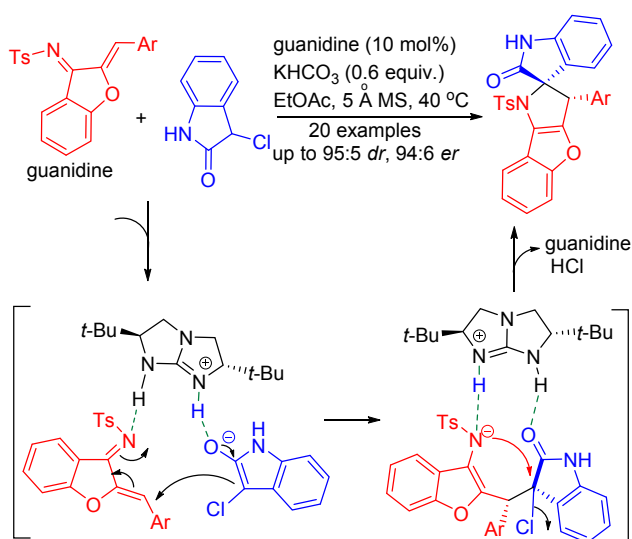
图式 6 三杂芳基甲烷的对映选择性合成

Scheme 6 Enantioselective synthesis of heterotriarylmethanes

对其催化不对称合成方法的研究激起了有机合成和药物开发工作者的浓厚研究兴趣. 在众多合成方法中, 橙酮衍生氮杂二烯作为 4 原子合成子参与的 $[4+n]$ 环化反应在构建含氮杂环化合物方面, 具有反应原料易得, 反应条件温和及过程直接高效等优点, 引起了越来越多研究团队的关注. 通过合适双亲性反应底物与橙酮衍生氮杂二烯的加成-环化串联反应历程, 已经成为构建具有苯并呋喃骨架含氮杂环化合物不可或缺的方法. 接着将按照环化反应所构筑氮杂环的大小不同进行阐述.

2.1 $[4+1]$ 环化反应

$[4+1]$ 环化反应是构建五元环化合物最直接和原子经济性的方法. 2019 年, 石硇课题组^[16]报道了胍催化下橙酮衍生氮杂二烯与 3-氯代氧化吲哚之间的环化反应 (Scheme 7). 该反应不仅是橙酮衍生氮杂二烯的第一例 $[4+1]$ 环化, 也为具有相关螺环骨架化合物的合成提供了新方法. 从反应机理上看, 胍一方面作为布朗斯特碱催化剂, 攫取 3-氯代氧化吲哚烯醇式羟基上氢原子使其转化为烯醇负离子中间体, 同时胍还展现出布朗斯特酸特性, 通过与氮杂二烯形成氢键使其活化, 并最终经过分子间亲核加成-亲核取代串联反应历程生成同时具有苯并呋喃和氧化吲哚结构基元的螺环化合物. 作者发现, 无机碱 KHCO_3 的使用量对反应的立体选择性有较大的影响. KHCO_3 用量过多, 会与胍催化剂相互竞争夺取 3-氯代氧化吲哚烯醇式羟基上氢原子, 减弱手性催化剂与底物之间的相互作用, 降低反应的对映选择性; 而碱用量过低, 反应收率和对映选择性都会下降. 通过仔细的筛选发现, 0.6 equiv. KHCO_3 可以保证良好的反应收率和理想的对映选择性.

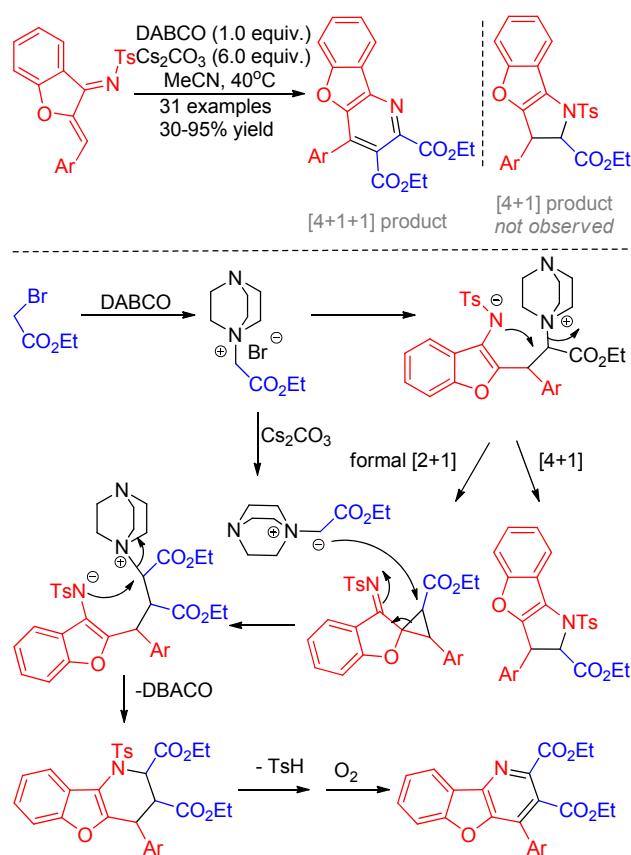


图式 7 橙酮氮杂二烯与 3-氯代氧化吲哚的环化反应

Scheme 7 Cyclization of aurone-derived azadienes with 3-chlorooxindoles

2.2 $[4+1+1]$ 环化反应

苯并呋喃[3,2-*b*]吡啶基元是许多药物和生物活性化合物的核心骨架. 因其分子中同时含有氮和氧两种杂原子, 可作为氢键受体调节靶酶的活性, 通常展现出丰富的生物或药物活性^[17]. 因此对其高效合成方法的研究激发了众多研发工作者的热情. 2019 年, 陈应春课题组^[17]本期期望通过 α -溴代乙酸酯在三级胺催化剂作用下原位生成氮叶立德, 并通过其与橙酮衍生氮杂二烯的 $[4+1]$ 环化反应生成苯并呋喃吡咯化合物, 却意外获得了苯并呋喃[3,2-*b*]吡啶稠环化合物. 在控制实验的基础上, 作者认为该稠环化合物是通过原位形成氮叶立德对环丙烷中间体的加成开环-闭环-消除-氧化串联反应历程形成的. 作者认为设计的 $[4+1]$ 环化没有发生的原因可能是溴原子或铵盐离去活性较低的缘故 (Scheme 8).



图式 8 橙酮氮杂二烯与 α -溴代羰基化合物环化反应及其可能机理

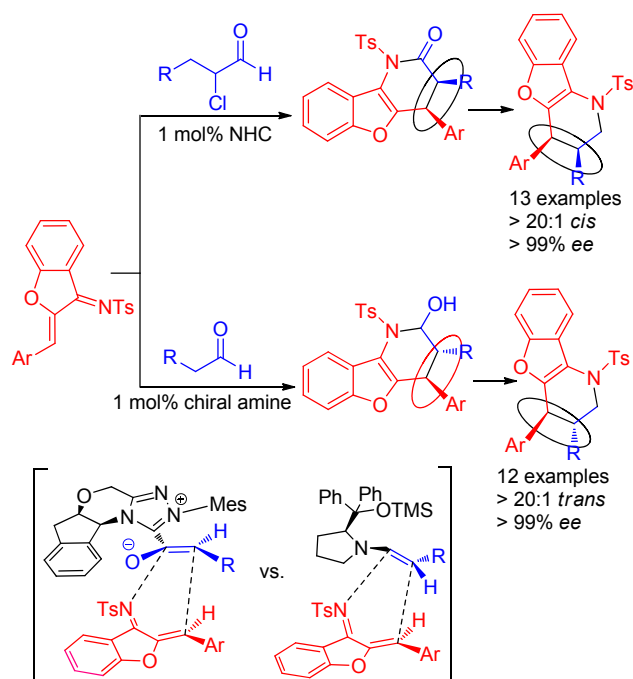
Scheme 8 Cyclization of aurone-derived azadienes with α -bromo carbonyls and plausible mechanism

2.3 $[4+2]$ 环化反应

六元含氮杂环化合物在自然界及医药分子骨架中的广泛存在性, 使其一直成为有机合成领域的研究热点. 橙酮氮杂二烯作为高活性的 4 原子合成子参与的

[4+2]环化反应在构建苯并呋喃并六元含氮杂环化合物方面展现了令人满意的反应活性。

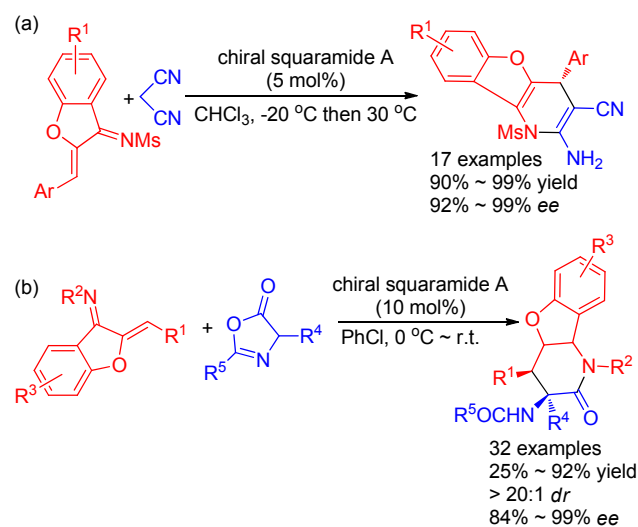
有机化合物结构多样性的快速实现是化学和化学生物学研究的一个重要目标。通过催化剂的调控实现一起始原料的化学、区域或非对映选择性转化,无疑更具吸引力。2016年,赵宇课题组^[19]报道了橙酮衍生氮杂二烯与脂肪醛类化合物在不同催化剂作用下的[4+2]环化反应情况。作者通过使用手性氮杂环卡宾和二级胺催化剂,分别经过催化剂键合的烯醇负离子和烯胺中间体,实现了具有不同立体构型的苯并呋喃并氢化吡啶类化合物的选择性合成(Scheme 9)。



图式 9 橙酮衍生氮杂二烯与醛的立体选择性环化反应
Scheme 9 Diastereoselective cyclization of aurone-derived azadienes with aldehydes

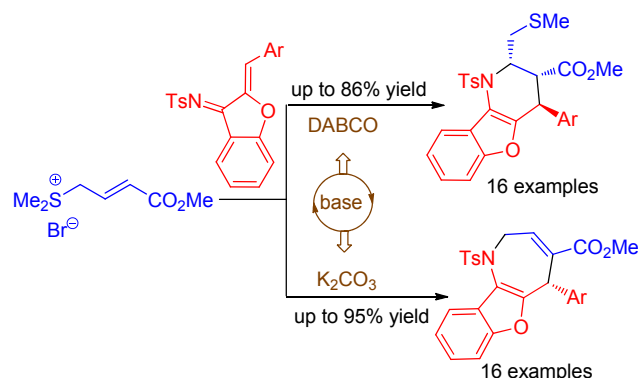
周永贵课题组长期致力于橙酮衍生氮杂二烯的化学转化研究,并多次报道了双官能化催化剂作用下,该活性物种与多种亲核试剂间的 1,4-加成反应,合成了一系列多取代苯并呋喃衍生物。2018 年,该课题组^[20]发现手性方酰胺双官能化催化剂还能催化橙酮氮杂二烯与丙二腈的形式[4+2]环加成反应,合成了一系列苯并呋喃并二氢吡啶类化合物。反应对映选择性好,底物普适度广,而且放大实验稳定性好,没有观察到明显的产率和选择性下降现象(Scheme 10a)。2019 年,黄慧才课题组^[21]发现,在手性方酰胺催化剂的活化诱导下,阿兹内酯也可作为 C₂ 合成子,与橙酮衍生氮杂二烯进行[4+2]环化反应,为合成具有 α,α -双取代氨基酸结构基元的苯并呋喃并六元含氮杂环化合物提供了新的思路(Scheme

10b)。



图式 10 橙酮氮杂二烯与丙二腈和阿兹内酯的环化反应
Scheme 10 Cyclization of aurone-derived azadienes with malononitrile and azlactones

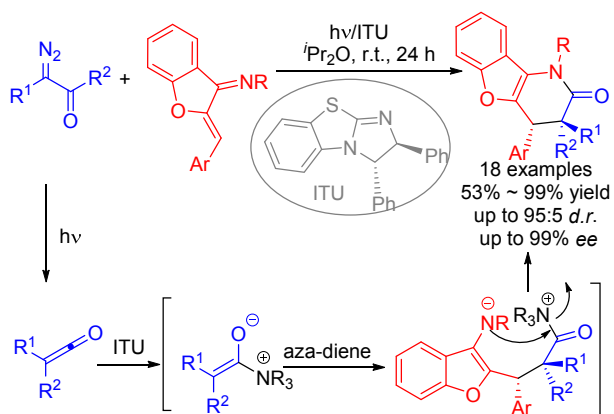
2018 年,黄有课题组^[22]报道了巴豆酸衍生烯丙基硫叶立德与橙酮氮杂二烯的环化反应(Scheme 11)。有趣的是,通过简单改变所用碱的种类,即可实现苯并呋喃并六元或七元含氮杂环化合物的选择性合成:在有机碱 DABCO 的作用下,硫叶立德作为 C₂ 合成子,与橙酮衍生氮杂二烯通过[4+2]环化反应生成苯并呋喃并氢化吡啶衍生物。而在无机碱 K₂CO₃ 的存在下,该硫叶立德却作为 C₃ 合成子,与氮杂二烯反应进行[4+3]环化反应生成七元氮杂环化合物。但作者并未指出碱的使用不同导致反应结果不同的原因。



图式 11 橙酮氮杂二烯与硫叶立德的环化反应
Scheme 11 Cyclization of aurone-derived azadienes with sulfur ylides

烯酮可在路易斯碱的作用下转化为烯醇负离子中间体,是环化反应中一类经常使用的 C₂ 合成子^[23]。另一方面,烯酮可通过光催化下 α -重氮羰基化合物的 Wolff 降解反应原位获得,这为串联反应的设计提供了可能^[24]。2019 年,宋静等^[25]利用光 and 手性异硫脲的接力催

化模式, 实现了 α -重氮羰基化合物与橙酮衍生氮杂二烯的不对称[4+2]环化反应. 在蓝光的催化下, α -重氮酮发生降解原位形成烯酮, 烯酮在手性异硫脲催化剂的作用下, 转化为烯醇负离子中间体, 之后通过其对橙酮衍生氮杂二烯的亲核加成-环化关环串联历程生成苯并呋喃并氢化吡啶酮化合物(Scheme 12). 为了更好地理解反应历程, 作者进行了多项控制实验. 首先, 探究了两步一锅法投料方式的反应情况: 在蓝光辐射下, α -重氮酮完全降解为烯酮后, 再向反应液中加入橙酮氮杂二烯与异硫脲催化剂. 结果发现, 与原标准条件下反应结果相比, 产物收率和对映选择性都有明显下降. 使用稳定的烯酮或者烯酮前体, 反应效果也不理想. 而通常在异硫脲催化体系中, 被用作产生烯醇中间体的羧酸酯和羧酸, 在该接力催化体系中是无法与氮杂二烯发生环化反应的. 最后, 作者还利用核磁共振氢谱对重氮酮的光降解反应和标准条件下的[4+2]反应进行了过程监测. 结果表明, 异硫脲催化烯酮与橙酮氮杂二烯的[4+2]环化反应比 α -重氮酮光降解产生烯酮的反应速度要快很多. 因此, 作者认为反应体系中烯酮始终以低浓度持续产生的过程使保证该串联反应获得理想反应收率和立体选择性的关键.



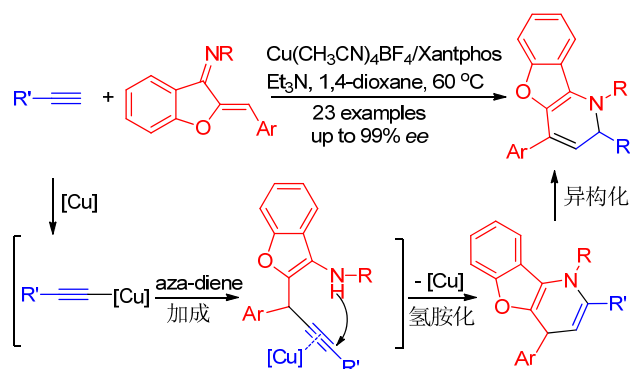
图式 12 橙酮氮杂二烯与 α -重氮酮的环化反应

Scheme 12 Cyclization of aurone-derived azadienes with α -diazoketones

2019 年, 周永贵课题组^[26]将铜催化末端炔烃原位形成炔铜金属有机化合物的策略引入到橙酮氮杂二烯的环化反应中, 利用亲核性炔铜中间体对该氮杂二烯的亲核加成-炔烃分子内氢胺化-异构化串联反应历程, 实现了苯并呋喃并二氢吡啶类化合物的高效合成(Scheme 13). 进一步的研究表明, 初步获得的并环化合物在碱性条件下可简便地通过脱保护和芳构化历程转变为苯并呋喃[3,2-*b*]吡啶类衍生物.

2.4 [4+3]环加成反应

七元杂环骨架广泛存在于众多天然产物和药物分

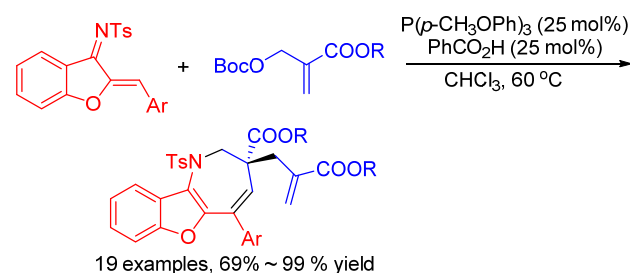


图式 13 橙酮氮杂二烯与炔烃化合物的环化反应

Scheme 13 Cyclization of aurone-derived azadienes with alkynes

子中, 但与五和六元环相比, 其较大的环张力和减少的反应熵效应等不利因素, 使得它的合成一直是有机合成领域中非常具有挑战性的课题^[27]. 因此, 发展高效和便捷地构筑七元氮杂环骨架的方法是保证其发挥重要应用特性的前提.

随着有机催化发展, 磷介导的多米诺反应已经成为构建环状化合物非常有效的策略之一. 其中, MBH 碳酸酯作为 C_3 合成子参与的[3+*n*]反应($n=2, 3, 4, 6$)在环状化合物合成方面的潜力被逐渐地发掘出来, 但关于其在多取代含氮七元杂环化合物方面的研究却很少见^[28]. 2017 年, 黄有课题组^[29]采用 $P(p\text{-CH}_3\text{OPh})_3$ 作为布朗斯特碱催化剂, 通过橙酮衍生氮杂二烯与 MBH 碳酸酯的形式[4+3]环加成反应, 经过亲核加成-环化-烯丙基烷基化串联反应历程合成了七元杂环化合物(Scheme 14). 该工作的独特之处在于 MBH 碳酸酯不仅作为经典的 C_3 合成子参与七元环的形成, 还可以作为 C_1 合成子参与四级碳中心的构建, 并且该环化反应条件温和, 易于放大.

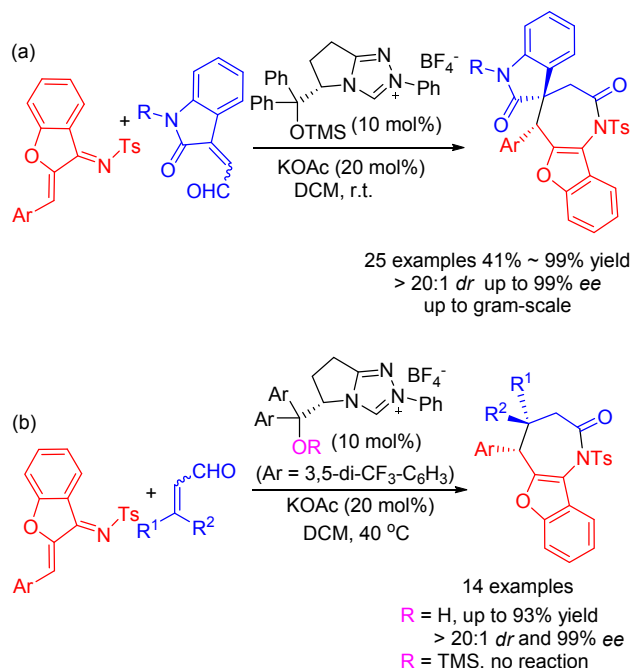


图式 14 橙酮氮杂二烯与 MBH 碳酸酯的环化反应

Scheme 14 Cyclization of aurone-derived azadienes with MBH carbonates

氮杂环卡宾具有独特的催化特性, 不仅能将亲电性醛基化合物翻转为亲核性烯醇中间体, 还能实现不饱和醛基化合物的偶极翻转, 使其转变为亲核性高烯醇 C_3 合成子^[30]. 2018 年, 叶松课题组^[31]利用氮杂环卡宾这一催化特性, 在手性三氮唑卡宾的作用下, 实现了高活性

靛红衍生丙烯醛与橙酮氮杂二烯的[4+3]环加成反应,以令人满意的立体选择性获得了具有螺环结构的氧化吡啶-苯并呋喃氮杂环庚烷酮化合物(Scheme 15a)。2019年,该课题组^[32]又利用分子结构中含有羟基的手性三氮唑卡宾催化剂,通过卡宾对不饱和醛的偶极翻转作用和羟基对氮杂二烯的氢键活化作用,实现了橙酮氮杂二烯与非活化不饱和醛的形式[4+3]环加成反应。控制实验表明,若将催化剂中的羟基用TMS保护,反应则无法进行(Scheme 15b)。



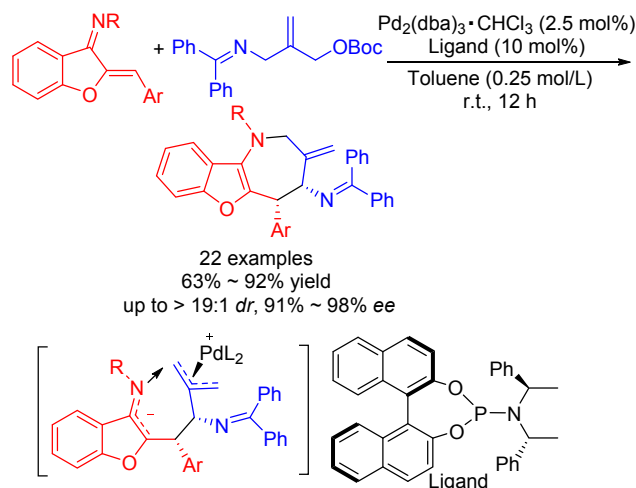
图式 15 橙酮氮杂二烯与不饱和醛的环化反应

Scheme 15 Cyclization of aurone-derived azadienes with unsaturated aldehydes

三亚甲基甲烷(TMM)已被证明是一种构建碳环和杂环化合物非常有效的 C_3 合成砌块^[33]。但已报道的工作大多集中在其与烯烃、羰基化合物或者亚胺等 C_2 合成子之间的[3+2]环化反应中。2007年, Hayashi 课题组^[34]实现了 TMM 与硝酮之间的[3+3]不对称环加成反应,但其在更大环化体系中的应用还鲜见报道。2020年, Trost 课题组^[35]报道了橙酮氮杂二烯与三亚甲基甲烷前体在钯催化剂和手性配体作用下的不对称[4+3]环化反应(Scheme 16),为苯并呋喃并七元氮杂环化合物提供了新的合成途径。

2.5 其他环化反应

一般将八至十一元环状化合物统称为中环化合物。这类化合物通常不太稳定,而且成环时环张力较大,反应熵减少,所需活化能较大,所以合成难度较大。但它

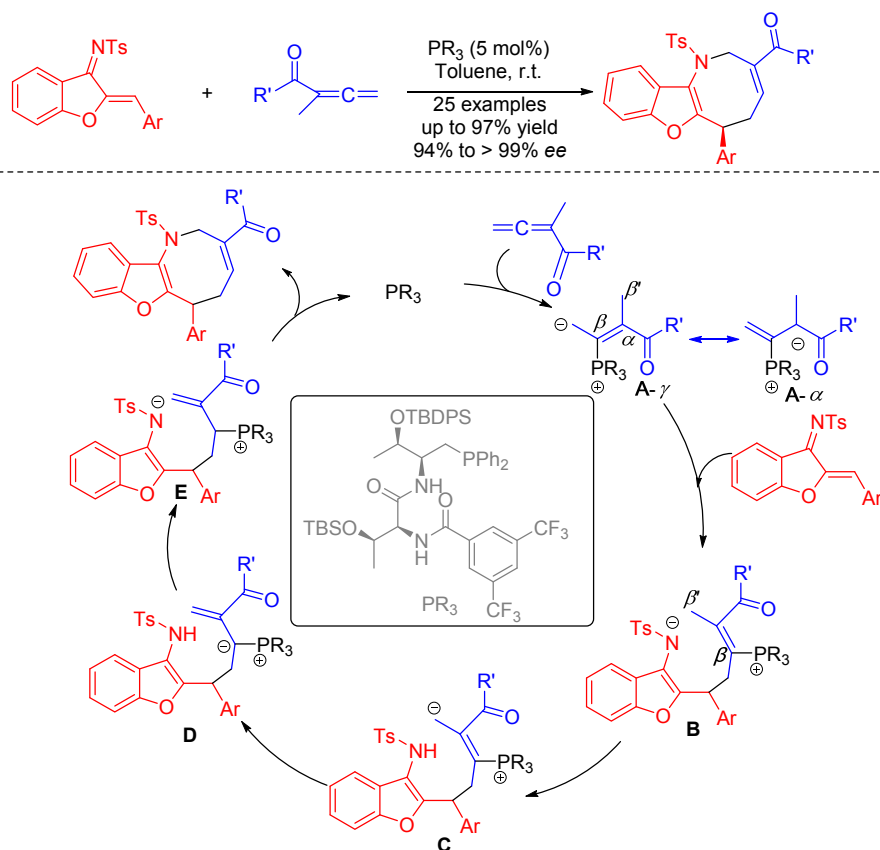


图式 16 橙酮氮杂二烯与三亚甲基甲烷类化合物的环化反应
Scheme 16 Cyclization of aurone-derived azadienes with TMM compounds

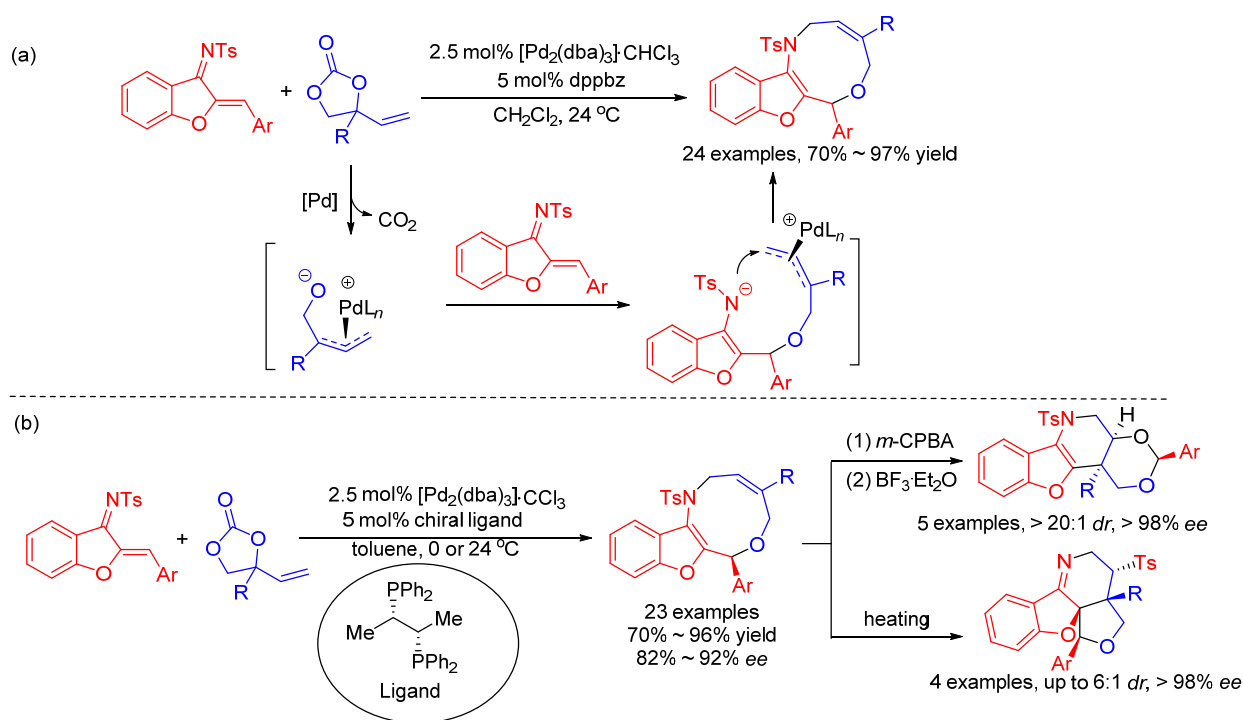
们通常具有丰富的生理活性,有的可作为农药,有的则是昆虫性信息素和抗生素,有的还具有细胞毒性,表面过敏原性、抗癌活性等。同时它们也是许多萜类化合物合成的前体,因此引起了有机合成化学家的浓厚研究兴趣^[36]。

2017年,卢一新课题组^[37]发现在手性三级膦的催化下,可实现橙酮氮杂二烯和联烯酮的不对称[4+4]环化反应,以优异的收率和对映选择性合成具有苯并呋喃并氮杂环辛烷稠环骨架化合物(Scheme 17)。为了进一步理解反应历程,作者开展了相关的控制实验。结果发现,联烯酯或者 γ -位有取代基的联烯酮均不能与该氮杂二烯反应,而橙酮或者烷基胺衍生的橙酮氮杂二烯也不能发生该环化反应,说明电子效应和位阻效应在该[4+4]环化反应中都具有重要的影响作用。在此基础上,作者提出了可能的反应机制:首先三级膦对联烯酮亲核加成,生成两性离子中间体 **A**,并存在两种共振式。由于 α -取代基的存在, **A**- γ 具有更高的反应活性,易与橙酮氮杂二烯发生亲核加成反应,生成中间体 **B**,由于氮原子上 Ts 保护基的空间阻碍作用,抑制了[4+2]环化反应的发生。相反,由于邻位羰基的存在, β' -H 具有较高的酸性,易于通过分子内质子转移转化为中间体 **C**,之后再通过质子转移和环化历程,转化为最终的八元含氮杂环产物,并释放出催化剂膦,完成整个催化循环。

氮杂九元环广泛存在于许多天然产物和生物活性药物分子中,其有效合成方法的缺失成为制约此类物质应用的难点之一,而多取代氮杂九元环化合物的合成,对于结构修饰及相关药理活性的研究都具有重要的意义。除此之外,氮杂九元环也是有机合成的重要中间体,可以转化为其他不同的含氮杂环化合物,如吡啶和吡



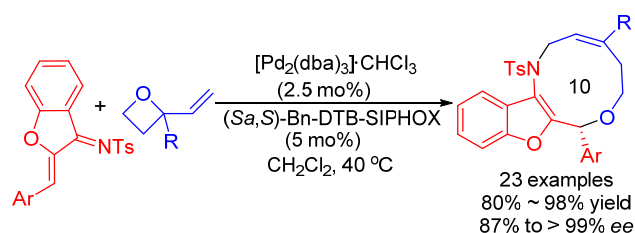
图式 17 橙酮氮杂二烯与联烯酮化合物的[4+4]环化反应
Scheme 17 [4+4] cyclization of aurone-derived azadienes with allene ketones



图式 18 橙酮氮杂二烯与乙烯基碳酸酯的[5+4]环化反应
Scheme 18 [5+4] cyclization of aurone-derived azadienes with vinyl ethylene carbonate

略环等^[38]。尽管化学家们在该领域做出了巨大的努力,但从简单易得原料出发便捷高效地构建氮杂九元环化合物的新方法仍是亟需的。2017年,赵宇课题组^[39]报道了钯催化下通过橙酮衍生氮杂二烯与乙烯基碳酸酯的[4+5]环加成反应构建九元氮杂环化合物的工作。通过 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 的活化作用,乙烯基碳酸酯原位转化为双亲性中间体,随后与氮杂二烯通过亲核加成-环化反应历程,生成九元氮杂环化合物(Scheme 18a)。不久之后,该课题组^[40]借助手性膦配体的空间调控作用,实现了该反应的不对称转化。并且进一步的研究表明,生产的苯并呋喃并氮杂九元环化合物可通过两种重排反应历程转化为不同的多环化合物(Scheme 18b)。

2018年,该课题组^[41]又利用手性 Pd-SIPHOX 的催化作用,以优异的对映选择性和反应收率实现了橙酮衍生氮杂二烯与乙烯基氧杂环丁烷的[4+6]环化反应,简便高效地构建了苯并呋喃并氮杂十元环化合物(Scheme 19)。再一次证明了该环化合成策略在中环化合物合成方面的有效性。



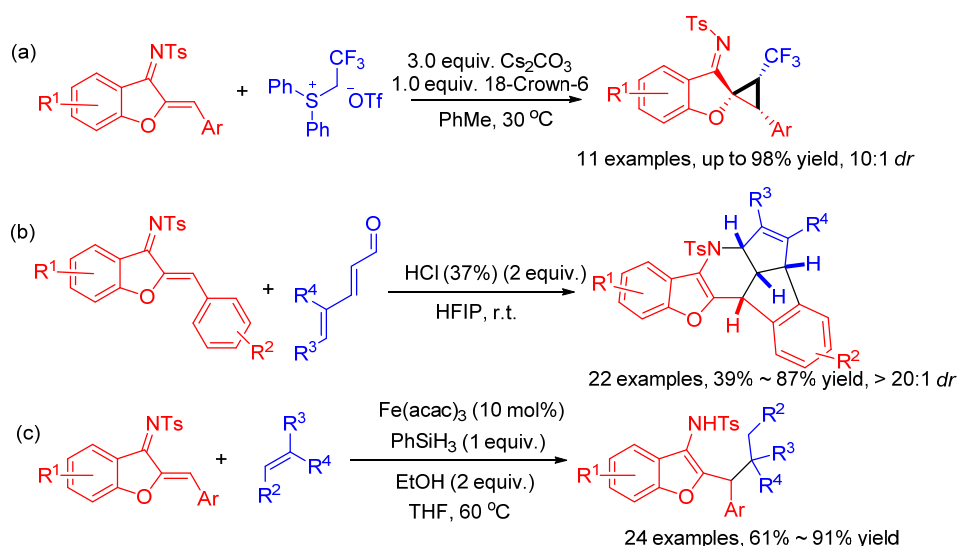
图式 19 橙酮氮杂二烯与乙烯基氧杂环丁烷的[4+6]环化反应

Scheme 19 [4+6] cyclization of aurone-derived azadienes with vinyl oxetanes

3 其他转化

近年来关于橙酮氮杂二烯参与的其他类型反应也被陆续地报道出来,进一步拓展了该中间体的反应活性,丰富了该领域的理论体系。

三氟甲基取代环丙烷骨架存在于许多生物活性分子中,并且表现出丰富的生理活性^[42]。在众多合成方法中,由于氟代硫叶立德具有易得、稳定和易操作等优点,基于其与活化烯烃的Johnson-Corey-Chaykovsky反应引起了人们的关注^[43]。2019年,黄伟课题组^[44]将橙酮氮杂二烯用作特殊缺电子双键反应底物,通过它与氟代硫叶立德的形式[2+1]环化反应,合成了一系列具有三氟甲基取代的苯并呋喃螺环丙烷骨架,进一步拓展了橙酮氮杂二烯的反应性,并为具有类似核心骨架的天然产物和生物活性分子提供了新合成方法(Scheme 20a);多米诺反应作为合成具有复杂结构分子的有效方法已得到有机合成化学家的广泛关注。该反应过程中,不需改变反应条件和添加试剂,中间体也无需分离和提纯,实现了原子经济和环境友好的目标。最近,Chataigner等^[45]通过2,4-双烯醛与橙酮氮杂二烯的多米诺反应,一步实现四根化学键、三个环和四个相邻立体中心的快速构建,获得了一系列具有六环骨架的复杂结构化合物(Scheme 20b);最近过渡金属催化的烯烃氢官能化反应已经成为构建C—C或C—X键非常行之有效的策略之一。其中,铁、钴和镍等非贵金属催化剂由于性质稳定、价格低廉和易于操作等优点,激发了新的研究浪潮。尽管橙酮衍生氮杂二烯参与的化学反应研究较为丰富,但关于其在自由基反应中的应用还未见报道。2019年,徐刚课题组以 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 为催化剂, PhSiH_3 为还原剂,橙酮衍生氮杂



图式 20 橙酮衍生氮杂二烯参与的其他类型转化

Scheme 20 Other transformations of aurone-derived azadienes

二烯作为自由基受体, 通过氢原子转移的自由基反应历程, 实现了这一特殊不饱和亚胺与烯烃之间的还原偶联反应, 为多取代苯并呋喃化合物的合成提供了新思路 (Scheme 20c)^[46].

3 结论

橙酮衍生氮杂二烯作为一类具有特殊共轭体系的化合物, 由于分子本身芳构化驱动力的影响, 具有高反应活性和多反应位点等特点. 大量的研究结果已经证实该物种参与的共轭加成和环化反应在构建具有苯并呋喃骨架化合物方面具有反应条件温和、直接高效、底物普适性广和反应易于放大等优点, 为具有相关核心骨架的天然产物和生物活性分子提供了有效的合成路径. 尽管如此, 该领域仍然存在许多挑战, 我们认为以下几点值得关注: (1)橙酮氮杂二烯作为4原子合成子在中大环化合物合成中的应用还并不多见; (2)已报道的反应大多集中在共轭加成或 $[4+n]$ 环化反应中, 关于橙酮氮杂二烯参与的其他反应类型的研究尚处于起步阶段(例如自由基反应以及作为特殊双键参与的反应); (3)设计与开发新的催化体系, 有望进一步拓展橙酮氮杂二烯的应用范围; (4)将已开发的合成方法应用于相关天然产物或生物活性分子的高效合成中. 我们相信在广大科研工作者的不懈努力下, 橙酮衍生氮杂二烯一定会绽放出更大的应用潜力.

References

- [1] Galal, S. A.; El-All, A. S. A.; Abdallah, M. M.; El-Diwani, H. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2420.
- [2] Shamsuzzaman, H. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483.
- [3] Radadiya, A.; Shah, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 356.
- [4] Hiremathad, A.; Patil, M. R.; Chethana, K. R.; Chand, K.; Santos, M. A.; Keri, R. S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 96809.
- [5] (a) Pang, J. Y.; Xu, Z. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 25 (in Chinese).
(b) 庞冀燕, 许遵乐, 有机化学, **2005**, *25*, 25.
(c) Qi, J. P. *Guangdong Chem. Indus.* **2010**, *6*, 26 (in Chinese).
(d) 仝金萍, 广东化工, **2010**, *6*, 26.
(e) Yan, R. L. *M.S. Thesis*, Lanzhou University, Lanzhou, **2006** (in Chinese).
(f) 严汝龙, 硕士论文, 兰州大学, 兰州, **2006**.
- [6] Gu, Z.; Zhou, J.; Jiang, G. F.; Zhou, Y. G. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1148.
- [7] Logusch, E. W.; Walker, D. M.; McDonaldand, J. F.; Franz, J. E. *Biochemistry* **1990**, *29*, 366.
- [8] Dunbar, K. L.; Scharf, D. H.; Litomska, A.; Hertweck, C. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5521.
- [9] Zhou, Y. G.; Jiang, G. F.; Xie, J. J.; Gu, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1561.
- [10] Roethle, P. A.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 298.
- [11] Cui, H. L.; Huang, J. R.; Lei, J.; Wang, Z. F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, C. Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 720.
- [12] Lin, W.; Lin, X.; Cheng, Y. Y.; Chang, X. Y.; Zhou, S.; Li, P. F.; Li, W. J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2452.
- [13] Li, W. J.; Lin, W.; Zhang, C.; Xu, W.; Cheng, Y. Y.; Li, P. F. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 476.
- [14] Nair, V.; Thomas, S.; Mathew, S. C.; Abhilash, K. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6731.
- [15] Xie, H. P.; Wu, B.; Wang, X. W.; Zhou, Y. G. *Chin. J. Catal.* **2019**, *40*, 1566.
- [16] (a) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, *35*, 4097.
(b) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929.
(c) Zamfir, A.; Schenker, S.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262.
- [17] Wang, C. J.; Yang, Q. Q.; Wang, M. X.; Shang, Y. H.; Tong, X. Y.; Deng, Y. H.; Shao, Z. H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 609.
- [18] (a) Saracoglu, N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, *11*, 145.
(b) Kong, D.; Xue, T.; Guo, B.; Cheng, J.; Liu, S.; Wei, J.; Lu, Z.; Liu, H.; Gong, G.; Lan, T.; Hu, W.; Yang, Y. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 3088.
- [19] Wang, C. S.; Li, T. Z.; Chen, Y. C.; Zhou, J.; Mei, G. J.; Shi, F. J. *Org. Chem.* **2019**, *84*, 3214.
- [20] (a) Khan, I. A.; Kulkarni, M. V.; Gopal, M.; Shahabuddin, M. S.; Sun, C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3584.
(b) Voigt, B.; Meijer, L.; Lozach, O.; Schächtele, C.; Totzke, F.; Hilgeroth, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 823.
- [21] Zeng, R.; Shan, C. Y.; Liu, M.; Jiang, K.; Ye, Y.; Liu, T. Y.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2312.
- [22] Rong, Z. Q.; Wang, M.; Hao, C.; Chow, E.; Zhao, Y. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 9483.
- [23] Gu, Z.; Wu, B.; Jiang, G. F.; Zhou, Y. G. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1130.
- [24] Li, X. P.; Yan, J. Z.; Qin, J. L.; Lin, S. L.; Chen, W. W.; Zhan, R. T.; Huang, H. C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8035.
- [25] Chen, J. L.; Jia, P. H.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6715.
- [26] Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 7287.
- [27] Bernardim, B.; Hardman-Baldwin, A. M.; Burtoloso, A. C. B. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13311.
- [28] Tan, T.; Zhang, Z. J.; Zhang, Y. C.; Song, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7897.
- [29] Xie, H. P.; Sun, L.; Wu, B.; Zhou, Y. G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15498.
- [30] (a) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern Physical Organic Chemistry*, Higher Education Press, Beijing, **2009**.
(b) Tomasi, S.; Renault, J.; Martin, B.; Duhieu, S.; Cerec, V.; LeRoch, M.; Uriac, P.; Delcros, J. G. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7647.
(c) Freidinger, R. M. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5553.
(d) Pegoraro, S.; Lang, M.; Dreker, T.; Kraus, J.; Hamm, S.; Meere, C.; Feurle, J.; Tasler, S.; Prütting, S.; Kura, Z.; Visan, V.; Grissmer, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2299.
- [31] (a) Xie, P.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8578.
(b) Wang, Z.; Xu, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927.
(c) Zhao, Q. Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724.
(d) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535.
- [32] Chen, J. L.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5609.
- [33] (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
(b) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
(c) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.
(d) Grossmann, D. A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 314.
- [34] Gao, Z. H.; Chen, K. Q.; Zhang, Y.; Kong, L. M.; Li, Y.; Ye, S. J. *Org. Chem.* **2018**, *83*, 15225.
- [35] Chen, K. Q.; Gao, Z. H.; Ye, S. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 405.
- [36] (a) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1.
(b) Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1615.
- [37] Shintani, R.; Park, S.; Duan, W. L.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901.
- [38] Trost, B. M.; Zuo, Z. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1243.
- [39] (a) Hussain, A.; Yousuf, S. K.; Mukherjee, D. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 43241.
(b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1984**, *1*, 251.

- (c) Mallinson, J.; Collins, I. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1409.
(d) Brown, H. C.; Fletcher, R. S.; Johannesen, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 212.
(e) Prelog, V. *Pure Appl. Chem.* **1963**, *6*, 545.
- [37] Ni, H. Z.; Tang, X. D.; Zheng, W. R.; Yao, W. J.; Ullah, N.; Lu, Y. X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14222.
- [38] (a) Evans, A. E.; Farber, S.; Brunet, S.; Mariano, P. J. *Cancer* **1963**, *16*, 1302.
(b) Armstrong, J. G.; Dyke, R. W.; Fouts, P. J. *Science* **1964**, *143*, 703.
(c) Shimokawa, T.; Kinjo, J.; Yamahara, J.; Yamasaki, M.; Nohara, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3545.
- [39] Yang, L. C.; Rong, Z. Q.; Wang, Y. N.; Tan, Z. Y.; Wang, M.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2927.
- [40] Rong, Z. Q.; Yang, L. C.; Liu, S.; Yu, Z. Y.; Wang, Y. N.; Tan, Z. Y.; Huang, R. Z.; Lan, Y.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15304.
- [41] Wang, Y. N.; Yang, L. C.; Rong, Z. Q.; Liu, T. L.; Liu, R. Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1596.
- [42] (a) Lee, S. H.; Seo, H. J.; Lee, S. H.; Jung, M. E.; Park, J. H.; Park, H. J.; Yoo, J.; Yun, H.; Na, J.; Kang, S. Y.; Song, K. S.; Kim, M.; Chang, C. H.; Kim, J.; Lee, J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7216.
(b) Bilich, A.; Winther, M. D. *Chem. Abstr.* **2008**, *149*, 556638.
(c) Barnes-Seeman, D.; Jain, M.; Bell, L.; Ferreira, S.; Cohen, S.; Chen, X. H.; Amin, J.; Snodgrass, B.; Hatsis, P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 514.
(d) Bezençon, O.; Heidmann, B.; Siegrist, R.; Stamm, S.; Richard, S.; Pozzi, D.; Corminboeuf, O.; Roch, C.; Kessler, M.; Ertel, E. A.; Reymond, I.; Pfeifer, T.; de Kanter, R.; Toeroek-Schafroth, M.; Moccia, L. G.; Mawet, J.; Moon, R.; Rey, M.; Capeleto, B.; Fournier, E. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 9769.
- [43] Bos, M.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. *Eur. J. Chem.* **2017**, *23*, 495.
- [44] Chen, T.; Zhang, Y.; Fu, Z. Q.; Huang, W. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 2175.
- [45] Marques, A. S.; Duhail, T.; Marrot, J.; Chataigner, I.; Coeffard, V.; Vincent, G.; Moreau, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 9969.
- [46] Qi, J. F.; Tang, H. B.; Chen, C. W.; Cui, S. L.; Xu, G. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2760.

(Lu, Y.)