吲哚多样化环化合成咔唑衍生物研究进展

杜玉英^a 肖业元^b 田福利^c 韩利民^{*,a} 顾彦龙^{*,b} 竺宁^a^(a) 内蒙古工业大学化工学院 呼和浩特 010051)^(b) 华中科技大学化学与化工学院 武汉 430074)^(c) 海南科技职业大学 海口 571126)

摘要 咔唑是一类特殊的含氮芳香杂环分子, 咔唑衍生物理化性质独特、结构多样, 在天然产物、药物和功能材料领域有着广阔的应用, 其合成方法一直备受关注。从吲哚直接环化到咔唑的合成方法简洁高效, 原料廉价易得、产物种类多样。总结了近 5 年来以 2,3-未取代吲哚为原料合成咔唑衍生物的方法, 典型环化策略包含以下三种: [2+2'+2'] 环化反应、[2+2'+2''] 环化反应和 [4+2] 苯环化反应, 探讨了每种方法的特点, 并对未来的发展前景进行展望。

关键词 咔唑; 吲哚; 苯环化反应; 合成方法

Progress in Annulative Transformations from Indoles to Carbazoles: State of the Art

Du, Yuying^a Xiao, Yeyuan^b Tian, Fuli^c Han, Limin^{*,a} Gu, Yanlong^{*,b} Zhu, Ning^a^(a) Chemical Engineering College, Inner Mongolia University of Technology, Hohhot 010051)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)^(c) Hainan Vocational University of Science and Technology, Haikou 571126)

Abstract Carbazole is an important type of nitrogen organic compound containing aromatic heterocyclic ring. Carbazole derivatives are endowed with unique physical and chemical properties, and applied to natural products, various pharmacological activities, many drugs and photophysical materials. The concise and versatile synthetic strategies of ubiquity of carbazole analogues have attracted significant attention from the synthetic chemists. Herein, the current progress of annulation transformations from indoles to carbazole derivatives is summarized in recent 5 years. The representative samples of the cyclization strategies have been selected and divided into three types, respectively: [2+2'+2'] cyclization reaction, [2+2'+2''] cyclization reaction and [4+2] cycloaddition. The basic properties, advantages and limitations of each reaction are discussed in detail. A perspective is also given in this review.

Keywords carbazole derivatives; indoles; cyclization reaction; synthesis

咔唑及其衍生物是一类特殊的含氮芳香杂环分子, 广泛存在于天然产物、药物和功能材料领域。咔唑环结构的构建与合成吸引了众多学者。咔唑骨架单元含有较大的 π 电子共轭体系, 使得其具有很强的电子转移能力和稠环刚性骨架结构, 并表现出多种多样且特殊的性能。咔唑霉素、非甾体类药物卡洛芬(Carprofen)用作抗菌药物; 玫瑰树碱、吡咯并咔唑衍生物、咔唑酰胺类化合物^[1-5]等对肿瘤细胞有抑制作用; 咔唑类新药米索林 Rydapt 可用于治疗 FLT3 突变阳性的急性髓性白血病

(AML)^[6]; 以咔唑为基础的荧光团 SLM 与 β -淀粉样蛋白肽结合对神经起到保护作用, 已成为潜在治疗阿尔兹海默症(Alzheimer)的药物^[7]。另外, 咔唑类衍生物还可用来构建荧光分子探针或传感器^[8-13]、发光二极管或有机发光电子器件^[14-19]; 作为重要的精细化学品中间体, 广泛用于高档有机颜料、染料、农药、聚合物材料等领域。随着国内外对咔唑及其衍生物的研究不断深入, 使得低成本、高选择性化学合成咔唑衍生物颇具研究价值。

目前, 文献中已有多种合成策略应用于咔唑环的构

* Corresponding authors. E-mail: hanlimin@imut.edu.cn; klgyl@hust.edu.cn

Received July 5, 2020; revised August 13, 2020; published online September 29, 2020.

Project supported by the Research Funds of Caoyuanyingcai Program of Inner Mongolia (No. 841060) and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 2171101076, 21872060).

内蒙古草原英才基金(No. 841060)和国家自然科学基金(Nos. 2171101076, 21872060)资助项目。

建. 早期的方法包括 Graebe-Ullmann 反应、Borsche-Drechsel 环化、Fischer-Borsche 咪唑合成、Cadogan 环化反应、联苯胺环化方法等. 近些年, 合成咪唑的方法不断涌现, 如过渡金属催化偶联、Diels-Alder 反应、电环化反应和环加成反应等, 产物中不乏咪唑生物碱 Murrayaquinone A^[20]和咪唑醌衍生物^[21]等新颖、特殊的结构. 在众多方法中, 由吲哚出发直接合成咪唑的路线最为诱人. 该方法具有简捷、高效、底物兼容性好、原子经济性等优点.

吲哚属于富电子杂环体系, 广泛存在于天然产物和药物中, 种类丰富、价格便宜. 吲哚的 C-2 和 C-3 位电子云密度较高, 表现出亲核能力. 以吲哚类物质为原料, 对其进行 π 电子扩展, 通过环合反应构建咪唑环较为容易. 该方法与其它合成咪唑的方法相比, 不仅能提供结构多样的咪唑, 而且具有操作简便、高效、选择性好等优势. 本文总结了近 5 年来以吲哚为底物构建咪唑衍生物的方法, 选择具有代表性的环化策略进行介绍. 根据反应配对底物类型的不同, 吲哚环化反应构建咪唑可以采取以下几种策略: $[2+2'+2']$ 环化反应、 $[2+2'+2'']$ 环化反应和 $[4+2]$ 环加成反应. 本文将讨论不同 π 电子扩展方法的特点及不足.

1 吲哚 $[2+2'+2']$ 环化反应构建咪唑

以 2,3-未取代吲哚与两种相同分子作用, 实现吲哚 C-2 和 C-3 位点参与的苯环化构建咪唑可以归类为吲哚的 $[2+2'+2']$ 环化反应. 在该类环化反应中, 吲哚分子贡献出两个碳与配对底物作用实现咪唑环的构建. 反应通常在过渡金属催化剂下进行, 一步形成三个 C—C 键, 完成 π 电子扩展构建咪唑骨架.

Sato 和 Miura 课题组^[22]于 2009 年报道了通过 *N*-甲基吲哚与二苯乙炔的 $[2+2'+2']$ 环化反应合成 1,2,3,4-四苯基-9-甲基咪唑的方法 (Eq. 1). 该反应使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Ag}_2\text{CO}_3/2,6$ -二甲基苯甲酸复合催化体系, 其中 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, Ag_2CO_3 为氧化剂, 2,6-二甲基苯甲酸为辅助剂. 反应在 120 °C 的均三甲苯溶剂中进行, 经过 8 h 得到了 1,2,3,4-四苯基-9-甲基咪唑. 作者认为反应经历了钯催化的芳基烯基化, 首先形成 3-吲哚钯复合物, 炔烃随后插入 Pd—C 键形成烯基钯中间体. 接下来, 另一分子炔烃插入, 在吲哚 2 位发生环钯化反应后还原消除得到产物. 反应过程中 Ag_2CO_3 作为氧化剂将生成的 Pd(0)氧化成 Pd(II), 实现催化剂乙酸钯的循环再生. 除了吲哚衍生物可作原料外, 吡咯、呋喃、苯并呋喃、苯并噻吩也适用于该反应体系, 作者利用前者构建了一系列不对称咪唑衍生物, 收率在 57%~82%之间.

2014 年, 余正坤课题组^[23]从 *N*-取代吲哚和 3-氯苯

丙酮出发, 在 110 °C 于 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基亚砜(DMSO)混合溶剂(*V*:*V*=9:1)中经过脱氯化氢/烯基化/环加成/氧化连续反应, 实现了吲哚的 $[2+2'+2']$ 环化, 得到咪唑衍生物(Eq. 2). 反应以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为氧化剂. 作者利用该反应成功地以中等至良好产率制备了 23 种咪唑衍生物. 由于反应体系为碱性, 底物 3-氯苯丙酮在反应过程中先发生原位消去反应得到烯酮类化合物, 之后与 C-3 位钯化的吲哚反应生成中间体. 该中间体通过还原消除生成 3-烯基吲哚, 与上述烯酮发生 Diels-Alder 环加成反应形成四氢咪唑, 后者再氧化芳构化为咪唑.

徐华强课题组^[24]在 2015 年报道了一种 Rh(III)催化活化 C—H 键进而从吲哚直接合成咪唑的方法. 该法以 *N*-(2-嘧啶基)吲哚和末端芳炔化合物为底物(Eq. 3), 以 1,4-二氧六环为溶剂, 用 Rh(III)催化体系在空气中进行. 反应表现出良好的官能团耐受性, 产率最高达 89%. 机理研究表明, 体系中吲哚上的嘧啶基是确保反应进行的关键, 在反应中发挥定向基团的作用, 并推测该分子间 C—H 活化反应可能包含催化剂 Rh(III)-Rh(V)-Rh(III)的氧化还原过程. 该反应合成的咪唑分子具有专一的区域选择性.

雷自强和李福伟课题组^[25]以 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 为催化剂, 在 *N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)中实现了 *N*-(2-嘧啶基)吲哚和末端芳炔化合物反应合成咪唑类化合物(Scheme 1). 反应在 80 °C 氩气保护下于乙醚溶剂中进行. 作者通过上述 C—H 活化和 $[2+2'+2']$ 环化反应, 以 29% 的收率实现了嘧啶基咪唑衍生物的合成. 研究还发现, 酸的用量对于反应的选择性有明显影响, 通过控制酸的用

量, 可选择性地获得二取代或三取代吲哚基烯烃; 而在碱性条件下, *N*-噻啉基很容易除去, 以 65% 的收率得到 *N*-H 吲哚类化合物。

图式 1 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 催化 *N*-取代吲哚的 C—H 烯基化反应
Scheme 1 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ catalyzed C—H functionalization of indoles with alkynes

同年, Verma 课题组^[26]报道了由烯烃和吲哚为原料经过 $[2+2'+2']$ 环化直接制备吲哚的方法(Eq. 4)。该反应以 DMF 和 DMSO 混合液作溶剂, $\text{Pd}(\text{II})$ 盐为催化剂, 乙酸铜作氧化剂, 在 100 °C 条件下吲哚可以以良好的收率转化为吲哚衍生物。反应包含始于吲哚 C-3 位的三次连续氧化 Heck 反应(Fujiwara-Moritani 反应)。值得注意的是, 作者以 *N* 位未取代吲哚为原料时, 无论是缺电子烯烃还是富电子烯烃均可参与反应, 并将其官能团引入到吲哚环, 是一种经济的方法。

2015 年, Laha 课题组^[27]利用乙酸钨为催化剂, 以 *N*-取代的吲哚和烯烃衍生物为原料, 经过 $[2+2'+2']$ 环化过程合成了多种 2,3-二取代吲哚衍生物(Eq. 5)。该反应中, 过硫酸钾和乙酸银分别作为氧化剂和共氧化剂, 特戊酸为溶剂。上述体系在 130 °C 条件下反应 24 h 可得到吲哚化合物, 收率最高为 88%。反应机理研究表明, 该反应起始于 *N* 保护吲哚的 C-3 位进行区域选择性烯基化反应, 之后另一分子的烯烃与吲哚的 C-2 位发生氧化 Heck 反应, 最后发生分子内闭环。上述三步可以以 60%

的产率得到 2,3-二甲酸甲酯吲哚。然而, 使用一锅法进行此反应时, 通过 Diels-Alder 环加成得到两种吲哚衍生物, 主产物为 2,3-二取代吲哚(61%), 而 1,3-二取代吲哚(14%)则作为副产物。另外, 该方法也存在底物受限问题。简单的吲哚无法参与上述苯环化反应, 而 *N*-苯甲酰基吲哚、*N*-甲磺酰基吲哚、*N*-对甲苯磺酰基取代吲哚却有良好的反应活性。

2017 年, 张敏和苏伟平课题组^[28]报道了以取代吲哚与饱和苯丙酮类化合物为原料, 利用 $[2+2'+2']$ 环化反应直接合成取代吲哚酮的方法(Eq. 6)。反应以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 三环己基膦(PCy_3)为配体, Ag_2CO_3 为碱, LiOAc 为助剂, 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)为共氧化剂, 在 110 °C、101 kPa 的氧气中, 饱和苯丙酮类物质原位脱氢形成烯烃中间体, 后者直接与吲哚发生脱氢偶联环化反应, 经过 24 h 得到吲哚酮衍生物, 收率在 44%~76%之间。作者认为, 以上物质都是完成反应的必需条件, 其中 TEMPO 作为共氧化剂能加速 $\text{Pd}(\text{O})$ 氧化为 $\text{Pd}(\text{II})$ 。尽管产率不是很高, 但该反应省去了底物的预活化步骤, 为直接合成吲哚酮类物质提供了经济便捷的合成路线。

陈树峰课题组^[29]采用铜盐催化 $[2+2'+2']$ 环化反应合成了吲哚。2018 年, 他们以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为催化剂, 以吲

喹啉或吡咯衍生物为原料,与烯基二酮化合物反应在吡啶或吡咯上连续形成 C—C 键,从而制备得到吡啶类化合物(Scheme 2). 该环化方法生成对称和不对称的羟基取代的 N—H 吡啶,具有原料易得、底物普适性广、原子经济性好等优点. 同时,产物中自由羟基以及氨基的存在使得产物容易进行后期修饰. 这种方法可能在结构复杂分子、功能材料和药物合成中有广泛的应用前景.

图式 2 Cu(II)催化合成羟基取代吡啶

Scheme 2 Cu(II) catalyzed the synthesis of hydroxyl substituted carbazoles

2 吡啶[2+2'+2'']环化反应构建吡啶

以 2,3-未取代吡啶和两种不同配对底物反应,借助三组分反应实现吡啶环构建过程可以归类为[2+2'+2'']环加成反应. 两种不同类型的分子可以是烯烃、隐性烯烃或酮类化合物等. 反应中,每种原料分子提供两个碳原子,形成三个新的 C—C 键构建吡啶环.

黄华文和邓国军课题组^[30]在 2016 年设计了一种无金属参与,由吡啶、酮和硝基烯烃三组分自组装高效合成吡啶的方法(Eq. 7). 反应以甲苯作溶剂、NH₄I 为催化剂,于 160 °C、氩气保护条件下,由硝基烯烃、吡啶和酮发生[2+2'+2'']环化反应,以最高为 95%的产率得到 1,2,3,4-取代吡啶衍生物. 控制实验表明,反应首先经过缩合、亲核加成、脱水过程形成 3-烯基吡啶,后者与硝基苯乙烯反应得到吡啶衍生物. NH₄I 催化吡啶、酮类和硝基烯烃的[2+2'+2'']环化反应,以一锅、自组装、高区域选择性、不使用金属催化的方式促进了吡啶的形成. 这种从吡啶直接到吡啶的多组分反应方法,以 46%~95%的收率验证了其可行性,该方法的优点体现在原料易得、无金属参与、区域选择性高和官能团普适等方面,产物在光电材料上有潜在应用前景.

(7)

2017 年,他们继续使用 NH₄I 为催化剂,经过“一锅”[2+2'+2'']制备得到苯并吡啶类化合物^[31]. 该反应中芳基供体为环己酮,可与烯烃、吡啶直接反应合成 40 余种吡啶类物质,包括 π -共轭苯并吡啶类化合物(Eq. 8). 反应分两步进行: 第一步为 NH₄I 催化三组分偶联关环反应; 第二步是 DDQ 协助的脱氢反应. 两步串联以最高 84%的收率得到吡啶衍生物. 作者以甲基丙烯酸丁酯等缺电子烯烃为底物时,由于其体积较大,可利用酯基转移反应制备不同类型的取代吡啶衍生物. 此方法与上一方法具有类似的优点,产物光学性质研究显示,反应得到的吡啶可用于有机发光二极管(OLED).

(8)

随后,黄华文和邓国军课题组^[32]又报道了一种一锅、两步法将吡啶、酮和烯烃转化为吡啶的方法(Eq. 9). 催化体系与上述方法类似,区别在于通入氧气并利用 TsOH 和 KI 作为助剂. 作者合成得到多种 1,3,4-三取代吡啶类化合物.

(9)

2018 年,顾彦龙课题组^[33]报道了由吡啶直接转化为吡啶的新途径(Eq. 10). 该法以 Bi(OTf)₃ 为催化剂,采用[2+2'+2'']型反应,由吡啶、2-溴甲基-1,3-二氧戊烷以及简单醛酮经过三组分反应高效地合成了多取代吡啶. 机理分析表明,在反应初始阶段,催化剂 Bi(OTf)₃ 驱动吡啶和 2-溴甲基-1,3-二氧戊烷发生 Friedel-Crafts 反应产生吡啶-3-乙醛中间体; 后者被酮的烯醇式捕捉得到 3-乙基吡啶,最后阶段是分子内脱水反应,实现[2+2'+2'']环加成构筑吡啶环. 反应中从 N—H 吡啶合成 N—H 吡啶较难进行,收率不到 50%,而 N-烷基吡啶作底物时反应进行顺利,各种酮类化合物(芳香酮、脂肪酮、环酮、 β -二酮及 β -酮酯)均能有效地参与反应. 作者借此方法

合成得到 34 个咪唑分子. 当使用 β -酮酯时, 因酮羰基的高亲电性弥补了 N—H 咪唑反应活性差的不足, 底物兼容性更好.

氯化锆也可以催化咪唑到咪唑衍生物的合成. 2019 年, 顾彦龙课题组^[34]采用 ZrCl_4 为催化剂、乙醇为溶剂, 在温和条件下构建了由吡咯合成咪唑和由咪唑合成咪唑类化合物的方法(Eq. 11). 该方法以咪唑或吡咯、 α -羰基酮和 1,3-二羰基化合物为原料, 经过“一锅”三组分反应实现. 简单易得的原料和催化剂、温和的反应条件是此方法的特色. 尽管反应机理尚不明确, 但使用这种方法制备了一些其它方法无法获得的咪唑衍生物和咪唑衍生物, 显示了这种 $[2+2'+2'']$ 型环化反应的潜力, 为 π -电子扩展合成咪唑和咪唑衍生物提供了简洁绿色的新路径.

3 咪唑[4+2]苯环化反应构建咪唑

以 2,3-未取代的咪唑和碳四双亲电试剂反应, 在咪唑 C-2 和 C-3 位点实现苯环化构建咪唑环, 可以归结为咪唑的 $[4+2]$ 环化反应合成咪唑. 反应涉及 2 个碳原子的合成子和双亲试剂的加成协同反应, 可以是咪唑与具有 1,4-双亲电子结构的物质发生环加成反应, 实现苯环化合成咪唑. 常见具有 1,4-双亲电子结构物质有 1,4-羰基化合物, 烯炔、炔炔、二氢呋喃以及带有给电子-受电子的环丙烷类型化合物异构体等, 反应常常需要借助酸碱或者过渡金属等催化剂来完成咪唑骨架的构建, 因适用范围广而备受青睐.

Reiser 课题组^[35]通过光催化反应实现了一系列咪唑衍生物的 $[4+2]$ 环化反应合成. 2014 年, 他们报道了可见光光氧化还原催化剂 $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ 催化, 经过芳香族 C—H 键活化、分子间发生串联 $[4+2]$ 环化反应, 简单高效合成咪唑的方法(Eq. 12). 作者认为, α -溴代查尔酮或 α -溴代肉桂酸乙酯中乙烯基自由基可以通过光引发剂铱络合物的氧化淬灭循环产生. 反应

起始于连续两个 C—C 键的形成和三个 C—H 键活化, 之后与多种杂环芳烃进行环化反应制备咪唑化合物, 收率在 32%~95%之间. 该方法反应条件温和, 对环境友好, 催化剂用量低, 化学选择性高, 底物普适性好, 可获得包括呋喃、苯并呋喃、吡咯和咪唑等多种杂环芳烃咪唑衍生物, 具有潜在应用价值.

金属催化咪唑直接功能化构建咪唑也是非常有用的工具. Fujii 和 Ohno 课题组^[36]于 2015 年报道了采用 $\text{Au}(\text{I})$ 催化分子间的 $[4+2]$ 环化反应制备咪唑化合物和咪唑衍生物的方法(Eq. 13). 该法既可用于咪唑衍生物制备, 又可用于取代咪唑合成, 反应在 80 °C 的 1,2-二氯乙烷溶剂中进行. 在制备咪唑时, 以吡咯和 1,3-二炔为原料, 以中等收率得到咪唑类化合物; 而在合成咪唑时, 以 *N*-取代咪唑为亲核试剂, 与二炔反应直接转化为咪唑, 收率达 78%. 该法有望在生物活性咪唑生物碱全合成中得到应用.

同年, 麻生明课题组^[37]报道了一种温和有效的由咪唑制备咪唑化合物的反应(Scheme 3). 以 1-芳基-2,3-烯丙醇和咪唑为原料, 通过 $[4+2]$ 苯环化反应以中等收率制得了咪唑化合物. 反应经过三步完成: 首先以 TsOH 催化剂、1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂, 两种原料在氮气保护下生成 3-取代咪唑化合物; 之后上述咪唑类物质在 $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ 和 AgBF_4 共同催化作用下转化为三环化合物; 最后在溶剂 DMF 中 2,3-二氯-5,6-二氰基对苯醌(DDQ)催化脱氢三环化合物转化为咪唑衍生物. 作者研究表明, 由于 1-(富电子芳基)-2,3-烯丙醇的取代基导入能力, 会在咪唑 C-3 位新形成的苯环上不同位置引入取代基, 具有良好的区域选择性. 此外, 由于 N—H 单元处于未取代状态, 容易为后期修饰带来机会, 可应用于有机合成、生物筛选、材料化学等领域.

图式 3 吲哚与 2,3-烯丙醇的环化反应

Scheme 3 Cyclization reaction of 2,3-allenols with indoles

Verma 课题组^[38]在前期工作^[26]的基础上研究了双金属 Pd(II)-Cu 催化两种[4+2]环化反应制备咔唑化合物的方法. 催化体系与前期工作类似, 区别在于底物既可以是丙烯腈或丙烯酸甲酯, 也可以是巴豆酸酯类化合物 (Scheme 14). 选择丙烯腈或丙烯酸甲酯和吲哚作为原料, Pd(OAc)₂ 和 Cu(OAc)₂ 作催化剂时, 可经过一锅反应制备咔唑-1,3-二腈或咔唑-1,3-二甲酸二甲酯类化合物. 反应在 70 °C 于 DMF 和 DMSO 混合液 (V:V=5:1) 中进行, 乙酸铜为氧化剂, 以最高为 65% 的收率制备得到咔唑化合物. 机理研究表明, 反应起始于 C—H 键的活化生成 C-3 位钯化的吲哚, 而 Heck 反应中间体的形成对于反应的顺利进行非常重要.

图式 4 2,3-未取代吲哚与丙烯酸酯或丙烯腈反应制备咔唑衍生物

Scheme 4 Synthesis of carbazoles via reactions of 2,3-unsubstituted indole and acrylate or acrylonitrile

2019 年, 蒋先兴和王洪根课题组^[39]研究了一种过渡金属 Rh(III) 催化直接功能化插入 C—H 键构建咔唑化合物的方法, 由 *N*-(2-噻啉基)吲哚与亚烷基丙二酰亚胺

经过插烯/取代/环合/异构化/消除等反应[4+2]环加成合成咔唑化合物 (Eq. 14). 作者认为 π -芳基金属化合物来源于 Rh(III) 对 C—H 活化, 在 *N*-杂环的 2 位插入二烯, 之后被吲哚化合物的 C-3 位捕获在分子内发生亲核烯丙基取代反应得到咔唑骨架. 吲哚 β -位的高亲核性被证明是该转化的驱动力, 得到多种且功能化稠环分子, 包括咔唑/喹啉/菲啉酮/吡啶酮/吲哚衍生物等功能杂环分子, 而且克级反应和脱甲苯磺酰化已经成功进行, 证明了该方法实用价值较高.

不含金属的酸碱催化在[4+2]环化反应直接构建咔唑中也非常有效. 2014, Sanz 课题组^[40]以 *o*-[α -(羟基)苄基]苯甲醛二乙缩醛与 2,3-未取代吲哚为原料, 对甲苯磺酸 (PTSA) 作催化剂, 乙腈为溶剂, 在室温条件下于二锅反应体系中高产率地制备了苯并咔唑 (Eq. 15). 该方法使用 2,3-未取代吲哚直接[4+2]环化成功合成苯并咔唑, 具有高效、区域选择性良好和无金属催化剂条件等优点.

2014 年, 李志平课题组^[41]开发了以 γ -羰基叔丁基过氧化物作为新的二烯结构单元与吲哚为底物, 在 TfOH 酸催化条件下简单高效地由吲哚直接转化为咔唑化合物的方法 (Eq. 16). 作者推测, 在反应过程中二烯结构单元首先发生重排形成氧正离子中间体, 后者与吲哚反应得到 α -位取代的醚类物质, 然后经过分子内脱水完成吲哚的 π -键扩展, 实现了[4+2]环加成反应生成咔唑产物. 上述体系在 85 °C 条件下反应 2 h, 以 51%~76% 的收率得到多种类型咔唑化合物. 该方法在生物碱、橄榄碱和阿斯曲唑 A 等天然产物的合成中发挥作用.

2015 年, 李福伟课题组^[42]在室温下以 2-氨基二氢呋喃与吡啶为底物, 三氟甲磺酸三甲基硅脂(TfOTMS)作催化剂、二氯甲烷(DCM)为溶剂, 直接制备 1,2,4-三取代咪唑的[4+2]环化反应, 收率最高达 81%, 并具有很好的化学选择性和立体选择性(Eq. 17). 作者认为, 反应起始于酸性催化下 2-氨基二氢呋喃开环形成亚胺正离子中间体, 后者作为良好的亲电试剂与吡啶发生亲核加成反应得到螺环中间体, 之后芳香异构化得到咪唑衍生物, 其良好的化学选择性和区域选择性具有一定的吸引力.

2016 年, 顾彦龙课题组^[43]利用高活性苯环化试剂 2-丁氧基-2,3-二氢呋喃类化合物为原料, 与吡啶反应直接[4+2]环化制备苯并咪唑(Eq. 18). 反应首先以 1,3-二羰基化合物和正丁基乙烯基醚制备 2-烷氧基-2,3-二氢呋喃化合物. 之后在 CuBr_2 催化下, 上述二氢呋喃与吡啶发生反应合成咪唑类化合物. 在相同条件下, 亲核试剂为吡啶, 催化剂为 TsOH 时, 可以合成咪唑类化合物; 这种类型苯环化试剂为呋喃、噻吩时, 还可在 TfOH 催化下以中等至良好的产率合成苯并呋喃、苯并噻吩及萘的衍生物. 该方法立体选择性好, 高产率地获得 25 种咪唑类物质和 21 种咪唑衍生物. 由于市售大量的 1,3-二羰基化合物存在, 这种底物范围广、反应条件温和的方法提供了一种适用于合成多样性的咪唑和苯并杂环化合物的思路.

近年, Brønsted 酸催化在[4+2]环化反应构建咪唑环中也有着较为广泛的应用. 2016 年, Kartika 课题组^[44]选择 α -羟基甲硅烷基烯醇醚与吡啶作原料, 利用樟脑磺酸(CSA)催化, 简洁高效地合成了 28 种咪唑衍生物(Eq. 19). 根据作者推测, 在 CSA 作用下, 乙烯基取代的 α -

羟基甲硅烷基烯醇醚很容易电离生成一种 2-(硅氧基)戊二烯基阳离子中间体; 后者作为亲电试剂与吡啶发生分子间一系列区域选择性的亲核加成、分子内脱水及[4+2]环化反应, 高产率获得具有咪唑分子骨架的功能化合物. 该方法在生物活性杂环化合物中有应用前景.

2018 年, 韩利民课题组^[45]报道了室温下 Brønsted 酸离子液体[BPy]HSO₄催化 1,3-二羰基化合物和各种吡啶化合物发生[4+2]环合反应, 直接转化为多取代咪唑化合物的绿色方法(Eq. 20). 研究表明, 离子液体[BPy]HSO₄的阴阳离子结构和酸性都会影响反应的效果. 通过机理分析认为, [BPy]HSO₄离子液体结构和酸性有利于中间体碳正离子的稳定存在, 而该中间体对于反应的进行至关重要. 该方法原料易得, 操作简便, 底物适用范围广, 催化剂可循环使用至少 4 次, 不仅为温和、高效、绿色合成一系列 1-甲基咪唑衍生物提供了方法, 而且拓展了酸性离子液体的应用范围.

4 结论与展望

综上所述, 从吡啶出发直接环化构建咪唑及其衍生物可通过[2+2'+2'']环化反应、[2+2'+2'']环化反应和[4+2]环加成反应实现, 在完成 π 电子扩展时体现出以下特点: (i)利用 2,3-未取代吡啶为底物多样化构建咪唑体现了环化策略的简捷、高效优势; (ii)吡啶配对底物多样, 丰富了咪唑衍生物多样性; (iii)催化体系丰富多样,

包含贵金属催化剂、酸碱催化、光催化等多种催化途径；(iv)原料廉价易得、操作简单，实用性好。

尽管以上环化路径各不相同，然而环化策略仍有许多需要改进的方面，比如配对底物的选择、催化体系的改进、功能咪唑分子的多样性和实用性问题等，特别是针对特定领域，如在生物医药、化学传感、光电材料、染料等领域具有应用前景的功能咪唑分子的制备合成，仍是学者们探索和追求的目标。新型配对底物的选择、新方法的开发将为多种官能团引入咪唑单元提供有效途径，也为后期修饰打开空间；此外，催化体系越来越丰富，更多将以环境友好、原子经济性好、具有可定制官能团和可循环使用催化剂的催化环化方法出现。相信随着人们对环化构建咪唑及其衍生物研究得越来越深入，更多迷人的环化构建策略还会涌现出来，也将开启咪唑类物质更为多样的应用前景，满足未来的发展需求。

References

- Akue-Gedu, R.; Nauton, L.; Thery, V.; Bain, J.; Cohen, P.; Anizon, F.; Moreau, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6865.
- Goodwin, S.; Smith, A. F.; Horning, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1903.
- Hirata, K.; Ito, C.; Furukawa, H.; Itoigawa, M.; Cosentino, L. M.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 119.
- Issa, S.; Walchshofer, N.; Kassab, I.; Termoss, H.; Chamat, S.; Geahchan, A.; Bouaziz, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 2567.
- Al-Trawneh, S. A.; Zahra, J. A.; Kamal, M. R.; El-Abadelah, M. M.; Zani, F.; Incerti, M.; Cavazzoni, A.; Alfieri, R. R.; Petronini, P. G.; Vicini, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 5873.
- Gallooly, M. M.; Lazarus, H. M.; Cooper, B. W. *Ther. Adv. Hematol.* **2017**, *8*, 245.
- Kosaraju, W. J.; Zhou, W.; Tam, K. Y. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8*, 676.
- Bao, Y.; Liu, B.; Wang, H.; Du, F.; Bai, R. *Anal. Methods.* **2011**, *3*, 1274.
- Shang, X. F.; Li, X. J.; Han, J.; Jia, S. Y.; Zhang, J. L.; Xu, X. F. *Inorg. Chem. Commun.* **2012**, *16*, 37.
- Mahapatra, A. K.; Roy, J.; Sahoo, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5379.
- Sinha, S.; Kumar, S.; Koner, R. R.; Mathew, J.; Nandi, C. K.; Ghosh, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6271.
- Dong, J.; Liu, Y.; Hu, J.; Baigude, H.; Zhang, H. *Sens. Actuators, B* **2018**, *255*, 952.
- Du, Y.-Y.; Han, L. M.; Guo, L. W.; She, Z. C.; Cui, J.; Lv, L.; Gao, R. X. *Heterocycles* **2020**, *100*, 633.
- Lee, C. W.; Lee, J. Y. *Dyes Pigm.* **2014**, *109*, 1.
- Han, L.; Zu, X. Y.; Cui, Y. H.; Wu, H. B.; Ye, Q.; Gao, J. R. *Org. Electron.* **2014**, *15*, 1536.
- Pansay, S.; Prachumrak, N.; Jungsuttiwong, S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4568.
- Velasco, D.; Jankauskas, V.; Stumbraitė, J.; Grazulevicius, J. V.; Getautis, V. *Synth. Met.* **2009**, *159*, 654.
- Ouyang, X. H.; Zeng, H. P.; Ding, G. Y.; Jiang, W. L.; Li, J. *Synth. Met.* **2009**, *159*, 2063.
- Kim, H. M.; Choi, J. M.; Lee, J. Y. *Org. Electron.* **2017**, *43*, 130.
- Zhang, K.; Xu, H. J.; Liu, Z. B.; Song, C. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1142 (in Chinese). (张坤, 徐红进, 刘咨博, 宋传君, 有机化学, **2019**, *39*, 1142.)
- Li, X.; Song, Z. R.; Chen, X.; Cai, Y. C.; Liu, Y. J.; Chen, C. X.; Peng, J. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 950 (in Chinese). (李雪, 宋子锐, 陈鑫, 蔡轶超, 刘雅婕, 陈春霞, 彭进松, 有机化学, **2020**, *40*, 950.)
- Yamashita, M.; Horiguchi, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7481.
- Guo, T. L.; Jiang, Q. B.; Huang, F.; Chen, J. P.; Yu, Z. K. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 707.
- Jia, J. L.; Shi, J. J.; Zhou, J.; Liu, X. L.; Song, Y. L.; Xu, H. E.; Yi, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2925.
- Shi, L. J.; Zhong, X.; She, H. D.; Lei, Z. Q.; Li, F. W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7136.
- Verma, A. K.; Danodia, A. K.; Saunthwal, R. K.; Patel, M.; Choudhary, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3658.
- Laha, J. K.; Dayal, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4742.
- Zhou, Q. L.; Zhu, C. L.; Wu, G.; Zhang, Y. F.; Zhang, M.; Su, W. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2655 (in Chinese). (周全龙, 朱昌垒, 吴戈, 张远飞, 张敏, 苏伟平, 有机化学, **2017**, *37*, 2655.)
- Qiao, Y.; Wu, X.-X.; Zhao, Y. P.; Sun, Y. Q.; Li, B. G.; Chen, S. F. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2138.
- Chen, S. P.; Li, Y. X.; Ni, P. H.; Huang, H. W.; Deng, G. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5384.
- Chen, S. P.; Wang, L. R.; Zhang, J.; Hao, Z. R.; Huang, H. W.; Deng, G. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11182.
- Chen, S. P.; Li, Y. X.; Ni, P. H.; Yang, B. C.; Huang, H. W.; Deng, G. J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2935.
- Gu, Y. L.; Huang, W. B.; Chen, S. M.; Wang, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4285.
- Yiliqi. *M.S. Thesis*, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, **2019** (in Chinese). (伊利琦, 硕士论文, 华中科技大学, 武汉, **2019**.)
- Paria, S.; Reiser, O. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 557.
- Matsuda, Y.; Naoe, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1463.
- Guo, B. J.; Huang, X.; Fu, C. L.; Ma, S. M. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 18343.
- Saunthwal, R. K.; Saini, K. M.; Patel, M.; Verma, A. K. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2415.
- Zhou, C. J.; Gao, H.; Huang, S. L.; Zhang, S.-S.; Wu, J. Q.; Li, B.; Jiang, X.-X.; Wang, H. G. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 556.
- Suarez, A.; Garcíagarcía, P.; Fernandezrodríguez, M. A.; Sanz, R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 374.
- Zheng, X. J.; Lv, L. Y.; Lu, S. L.; Wang, W. X.; Li, Z. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5156.
- Zhao, J.-J.; Li, P.; Xia, C. G.; Li, F. W. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 16383.
- Liu, C. H.; Huang, W. B.; Wang, M.; Pan, B.; Gu, Y. L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2260.
- Stepherson, J. R.; Ayala, C. E.; Tugwell, T. H.; Henry, J. L.; Fronczek, F. R.; Kartika, R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3002.
- Du, Y.-Y.; Xue, W. Y.; Gao, R. X.; Gu, Y. L.; Han, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4221.

(Fan, Y.)