

吲哚氮杂环作为自由基受体在串联环化反应中的研究进展

王弯弯^a 张明明^b 杨文超^{*,b} 杨小虎^{*,c}^a 泰州学院医药与化学化工学院 江苏泰州 225300^b 扬州大学园艺与植物保护学院 江苏扬州 225009^c 浙江医院药剂科 杭州 310013

摘要 含吲哚骨架衍生物因其具有多样的生物活性, 广泛应用于生物活性分子的合成与修饰, 特别是在药物化学、农药化学领域中. 近年来, 高效的吲哚环合成与后官能化反应已成为热门的研究主题, 例如吲哚的不对称去芳构化反应构建螺环衍生物. 不饱和烃的自由基串联反应一直是有机化学的一个重要研究分支, 含吲哚母体的不饱和烃串联环化反应已经成为吲哚骨架修饰的一种重要途径. 因此, 综述了吲哚骨架中氮杂环作为自由基受体在不饱和烃串联环化反应中的研究进展, 并对反应设计、机理研究、研究展望等给予评述.

关键词 吲哚; 自由基; 串联环化反应; 不饱和键; 双官能化

Research Progress in Radical Cascade Reaction Using Nitrogen Heterocycle in Indoles as Radical Acceptors

Wang, Wanwan^a Zhang, Mingming^b Yang, Wenchao^{*,b} Yang, Xiaohu^{*,c}^a College of Pharmacy and Chemistry & Chemical Engineering, Taizhou University, Taizhou, Jiangsu 225300^b School of Horticulture and Plant Protection, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009^c Department of Pharmacy, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013

Abstract Indole skeleton has been widely utilized in the synthesis and late-stage modification of biologically active compounds, especially in the fields of medicines and pesticides. In recent years, constructing spiro compounds by asymmetric dearomatization of indoles has become extremely promising. Meanwhile, the radical tandem reaction of unsaturated bonds has been a significant branch of organic chemistry, and this methodology has become a crucial approach to modify the indole skeleton. Therefore, the recent progress in the field of radical cascade reaction of unsaturated hydrocarbon using nitrogen heterocycle in indoles as radical acceptors is summarized. Besides, the reaction design, mechanism and prospects of this field are also discussed.

Keywords indole; radical; cascade cyclization reactions; unsaturated bonds; difunctionalization

“Indole(吲哚)”一词是由另外两个单词“Indigo(靛蓝)”和“Oleum(油)”各自的前三个字母拼凑而成, 这是由于吲哚最初提取于靛蓝染料的原因. 后来, 人们发现吲哚在自然界中分布广泛, 在许多生物碱、真菌代谢产物和海洋天然产物中也能找到其骨架单元^[1]. 作为诸多药物的重要结构骨架, 吲哚衍生物以其较高的生物活性, 使其在抗高血压、抗增殖、抗病毒、抗肿瘤、镇痛、抗炎、抗菌等多个治疗领域的药物中均占有一席之地^[2]. 近年来, 随着现代合成手段的革新与广大合成化

学家的倾力付出, 含吲哚环构建与修饰已逐渐成为合成化学的一个重要研究分支, 并取得了系列研究进展, 涌现出诸多经典反应. 目前, 该方法已成功应用于重要的多聚杂环构建, 例如螺环吲哚啉、吲哚[1,2-*a*]喹啉、吡咯并[1,2-*a*]吲哚等其他含吲哚杂环^[3]. 自由基化学由于其实用性和化学选择性可以用于药物发现、农业化学、材料科学及其它领域中快速地构建分子骨架, 这些中间体具有潜在的转化潜力, 可以广泛地用于改善人类生活的科学研究中. 利用不饱和烃的自由基串联反应是实现

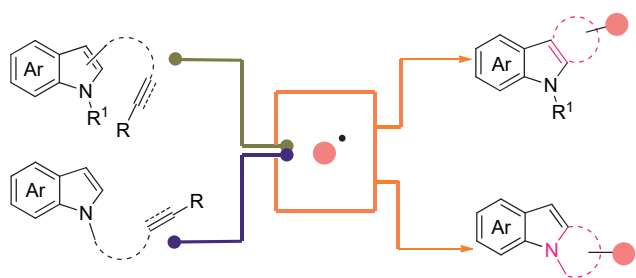
* Corresponding authors. E-mail: wenchaoyn@yzu.edu.cn; xtigeryang@yeah.net

Received July 5, 2021; revised September 1, 2021; published online September 6, 2021.

Project supported by the Natural Science Foundation of the Jiangsu Higher Education Institutions of China (No. 19KJB150020).

江苏省高校自然科学基金(No. 19KJB150020)资助项目.

吲哚衍生物官能化的一种重要手段, 虽然以吲哚自由基官能化为主题的研究论文被很好总结, 然而目前关于吲哚作为自由基受体在不饱和烃的串联环化方面的研究论文并未被总结归纳. 因此, 本文拟对该领域的最新研究进展进行阶段性总结(Scheme 1), 主要介绍了反应的设计、反应机理以及该领域的发展展望等. 全文将根据自由基中心引发剂的种类展开论述.



图式 1 官能化吲哚参与的自由基反应

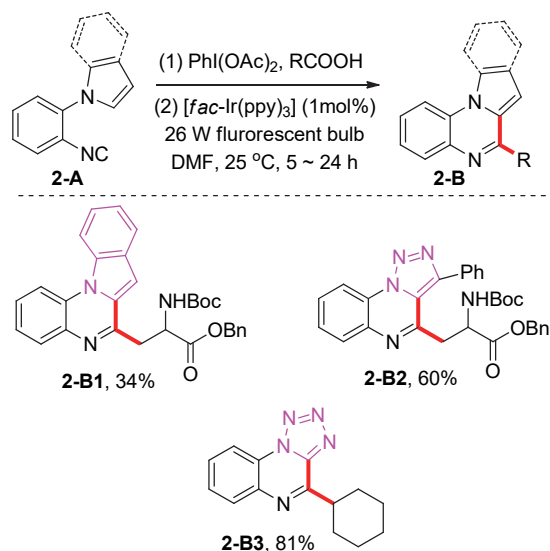
Scheme 1 Functionalized indoles involved free radical reactions

2 碳中心自由基引发的串联环化反应

作为有机化学中一类重要反应, 不饱和烃的自由基串联反应对于官能团的引入以及碳链的增长均起到重要的作用^[4]. 在过去十年中, 异腈参与的自由基串联环化已被广泛应用于含氮杂环的构建, 例如吲哚、喹诺酮、菲啉、喹啉、苯并咪唑、苯并噻唑等, 展现了较高的底物适用性^[5]. 2014 年, Jamison 课题组^[6]发展了一种温和而简便的方法制备官能化的吡咯并[1,2-*a*]喹啉, 该新方法实现了可见光诱导邻位取代的芳基异氰化物与苯基碘(III)二羧酸盐试剂原位生成自由基中间体的脱羧自由基串联环化反应, 并具有出色的官能团相容性(Scheme 2). 除去吲哚可以作为亚胺自由基中间体的受体, 其他官能团如苯环、吡咯环、吲哚环、三氮唑、四

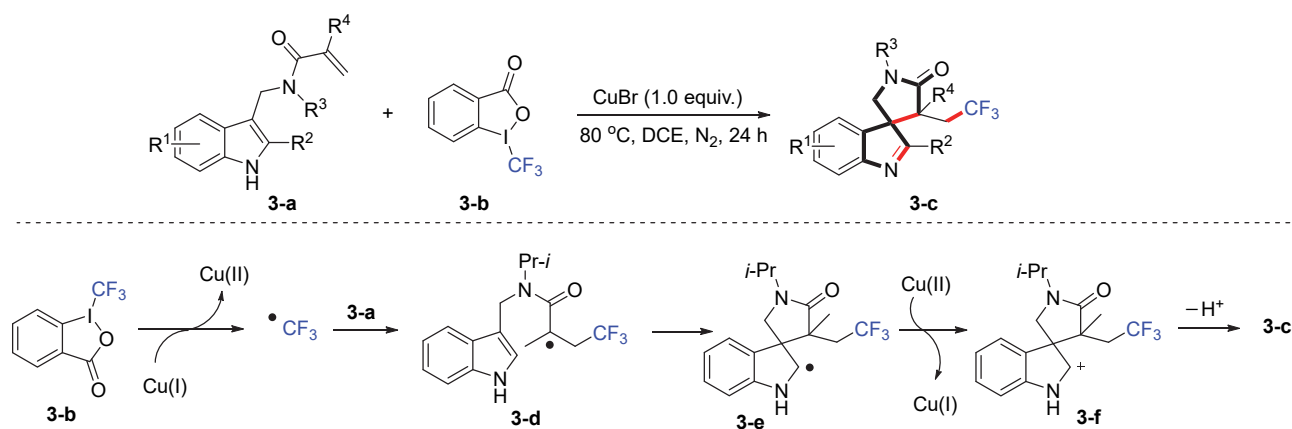
氮唑均适用于该体系. 值得指出的是, 吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物亦可通过连续流体合成.

吲哚生物碱是最大种类的生物碱之一, 亦是药物的丰富来源, 例如存在于诸多生物活性天然产物中的螺环吲哚啉化合物. 虽然这类化合物的合成吸引了化学家的极大关注且取得了系列研究进展, 但或多或少存在一定的局限性, 例如官能团的耐受性低、依赖于贵金属催化、活性官能团种类单一等. 2016 年, 基于烯烃自由基串联环化与吲哚去芳构化策略的螺环吲哚啉衍生物构筑被实现^[7](Scheme 3). 反应体系展现出较好的官能团兼容性, 无论是吲哚的 4-, 5-, 6-, 7-位取代均可通过 5-*exo-trig* 自由基环化以中等偏上的收率获得三氟甲基吲哚啉衍生物. 值得指出的是, 该方法无法适用于底物通过 6-*exo-trig* 自由基环化.



图式 2 异腈参与的自由基反应

Scheme 2 Isocyanides involved free radical reactions



图式 3 吲哚的自由基串联与去芳构化反应

Scheme 3 Radical cascade and dearomatization of indoles

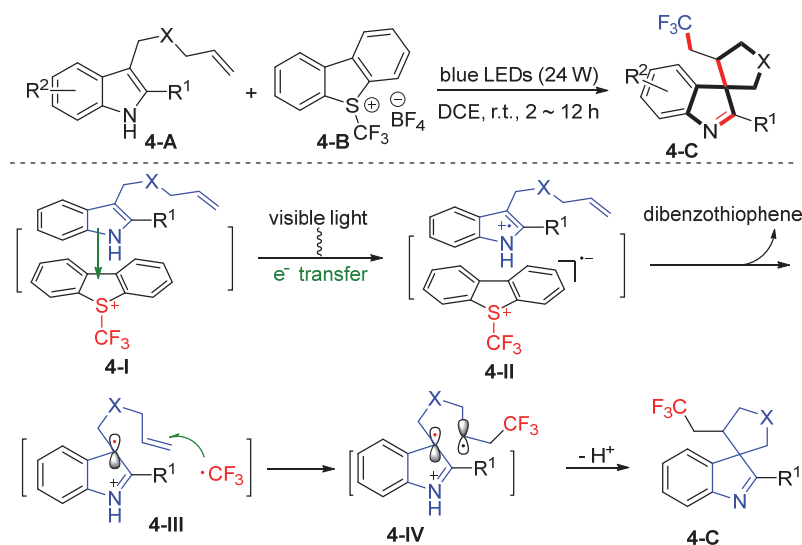
当今社会人类面临能源枯竭、环境污染及可持续发展等方面的问题, 这势必对有机合成化学工作者提出了更高的要求. 探索与发展具有原子经济性、步骤经济性、环境友好、高效、精准的有机合成新方法是现代有机化学的研究目标之一. 进入新世纪以来, 化学家对使用可见光触发的有机化学反应十分着迷, 因为有机光合成具有绿色环保、原子经济性高、低能耗等特点^[8]. 随着化学家的不断努力与探索, 有机光合成的光催化剂已由早期常用的铈、钌等金属配合物拓展到一些有机小分子催化剂(如 Eosin Y、4CzIPN、噻吩酮类等), 这些有机小分子催化剂的使用往往可以显著地提高转化率, 但这也给反应后的纯化处理带来了困难. 因此, 迫切需要发展无光催化剂参与有机反应. 2018 年, 游书力课题组^[9]通过 Umemoto 试剂与吲哚之间形成的电子供体-受体配合物实现了炔烃的自由基串联三氟甲基化和吲哚的去芳构化反应(Scheme 4). 无需使用额外的添加剂、催化剂使该方法比以前的报告更可取. 作者在一系列机理实验基础上提出了可能的反应机理. 首先 Umemoto 试剂与吲哚衍生物之间形成电子供体-受体配合物, 该络合物经可见光照射、电子转移、S—CF₃ 键断裂形成 CF₃ 自由基. 然后, CF₃ 自由基加成到末端炔烃形成的中间体经自由基偶联、去质子化得到三氟甲基取代的螺环吲哚啉化合物.

如上文所提及, 当异腈以卡宾形式存在时, 可以与自由基中间体发生串联环化反应构筑氮杂环. 2020 年, 刘国凯课题组^[10]报道了一种可见光促进铈催化的异腈与 *S*-(二氟甲基)二芳基硫离子盐的二氟甲基化环化反应(Scheme 5). 反应具有条件温和、底物适用范围广、操作简便等特点. 当异腈的邻位具有吲哚取代基时以 78%

的收率得到二氟甲基化环化产物.

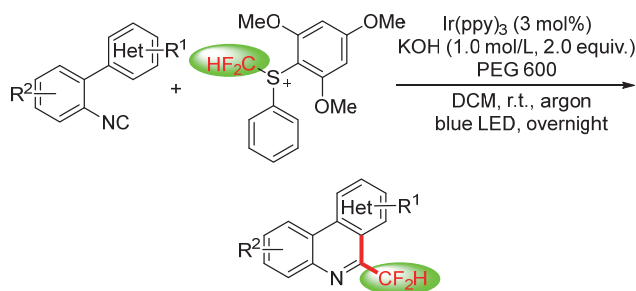
2020 年, 刘宇、谢军、唐课文课题组^[11]以苯甲酰氯作为酰基自由基源, 以 *N*-炔丙基取代吲哚作为自由基受体实现炔烃的自由基串联环化反应构建酰基化的吡咯并[1,2-*a*]吲哚衍生物. 反应在 5 W blue LEDs 光源照射下, [Ir(ppy)₃] 作为光催化剂, 在氮气保护下实现(Scheme 6). 有别于传统光催化有机反应在室温即可发生, 该反应需要加热至 100 °C 方可顺利进行, 虽然该策略展现了较高的底物广谱性, 但这一缺点仍然限制了其应用. 首先, 处于基态的光催化剂[Ir(ppy)₃]经可见光照射转变为具有强还原性的激发态*[Ir(ppy)₃], 该激发态催化剂还原苯甲酰氯为苯甲酰基自由基. 酰基自由基随后与炔烃发生加成以及分子内环化反应得到稳定的苄基自由基中间体, 该物种继而经单电子转移过程转化为碳正离子, 再经去质子化、异构化最终生成吡咯并[1,2-*a*]吲哚衍生物.

苯甲酰甲酸作为廉价易得、稳定、便于储存的原料, 其经脱羧后可产生苯甲酰基自由基, 因此在官能化酰基化反应中被广泛应用^[12]. 2020 年, Reddy 课题组^[12a]同样实现了 *N*-炔丙基取代吲哚作为自由基受体参与炔烃的自由基串联环化反应来构建酰基化的吡咯并[1,2-*a*]吲哚衍生物(Scheme 7). 条件实验优化后发现, 产物的产率受金属催化剂、有机溶剂和氧化剂用量的影响. 需要特别指出的是与刘宇课题组报道的策略不同, 该系列转换反应可以通过控制氧化剂的用量实现单酰基化(2 equiv.)与双酰基化(8 equiv.). 另外, 该方法可以 78% 的收率实现克级反应, 并通过与水合肼的缩合实现产物的衍生化应用.

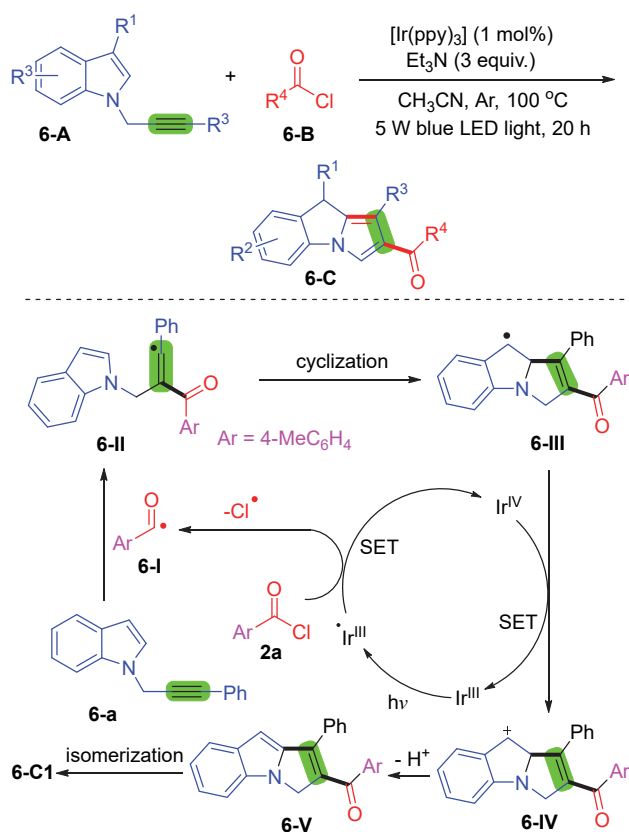


图式 4 吲哚的自由基串联与去芳构化反应

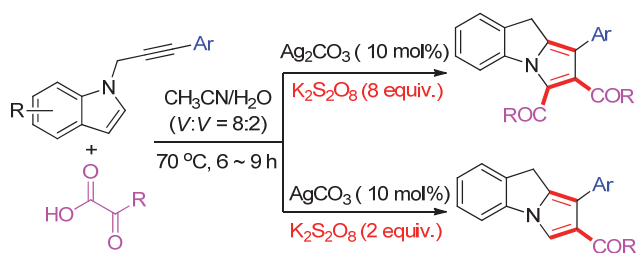
Scheme 4 Radical cascade and dearomatization of indoles



图式 5 异腈的自由基串联反应
Scheme 5 Radical cascade reaction of isocyanide

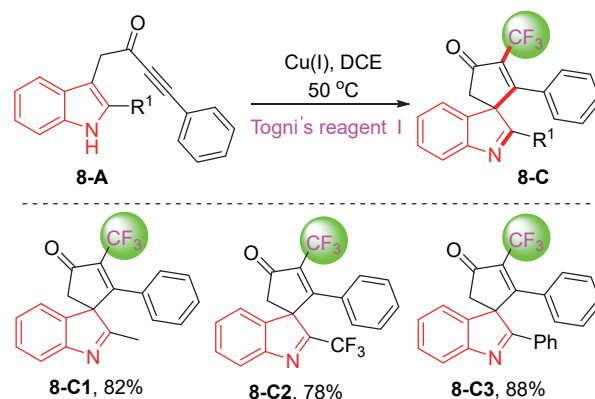


图式 6 *N*-炔丙基吲哚与酰氯的光催化串联环化反应
Scheme 6 Visible light-catalyzed cascade radical cyclization of *N*-propargylindoles with acyl chlorides



图式 7 *N*-炔丙基吲哚与 α -酮酸的串联环化反应
Scheme 7 Cascade cyclization of *N*-propargylindoles with α -keto acids

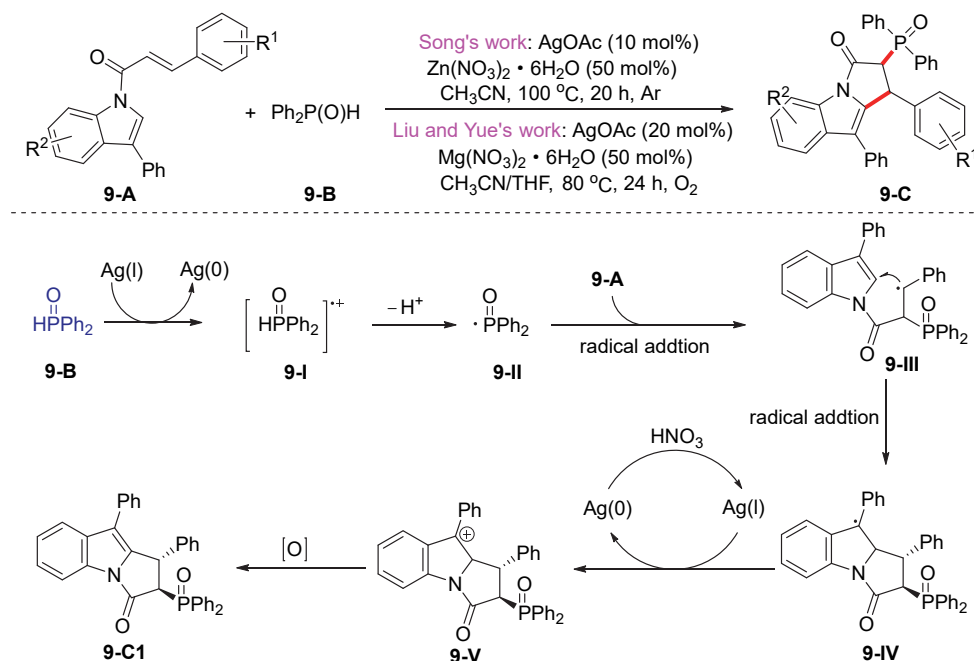
众所周知, 炔酮是自由基串联反应中的一类通用合成原料, 已被证明是一种有效获得各种茚满酮的反应砌块^[13]. 2020 年, 韩贵芳课题组^[14]报道了一种铜催化炔酮的串联三氟甲基化、螺环化以及吲哚去芳构化反应, 高效、高选择性的合成了含 CF_3 的螺[环戊烷-1,3'-吲哚]衍生物(Scheme 8). 实验表明, 控制三氟甲基自由基的有效生成是提高该转化反应的主要因素, 作者在最优反应条件的基础上考察了反应的普适性. 当向最优反应体系中加入自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)时, 该反应几乎被完全抑制, 这一结果证明反应可能经历自由基历程. 在控制实验和已有文献报道基础上, 作者提出可能的反应机理, 主要涉及铜催化 Togni 试剂生成 CF_3 自由基、 CF_3 自由基加成、分子内 5-exo-trig 自由基环化、氧化去质子化等历程.



图式 8 炔酮的三氟甲基化与吲哚的去芳构化螺环化
Scheme 8 Trifluoromethylation of ynones coupled with dearomatizing spirocyclization of indoles

3 磷中心自由基引发的串联环化反应

有机磷化合物是一类重要的化合物, 广泛应用于有机合成、不对称催化、药物化学、材料科学和农药中^[15]. 此外, 有机磷化合物作为植物保护剂长期以来在农业生产中有着极其广泛的应用, 即使在目前有机磷农药也仍为世界农药市场中占有比例最大、最重要的一类植物保护剂. 近年来, 由磷酰基自由基引发的不饱和烃串联反应已经成为一种构建含磷化合物的重要途径. 常用的磷酰基源主要为亚磷酸酯与二芳基磷氧化合物. 2017 年, 刘建明课题组^[16a]与宋秋玲课题组^[16b]几乎同时报道了肉桂酰胺衍生物与二芳基磷氧化合物的自由基串联环化反应, 该反应为开发高效 2-取代-3*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚衍生物的合成创造了更多机会(Scheme 9). 反应使用醋酸银(AgOAc)作为催化剂和二芳基磷氧作为磷酰基源, 在一步反应中形成两个化学键. 首先, 二芳基磷氧被醋酸银氧化为磷酰基自由基, 随后磷酰基自由基加成到肉桂酰胺的 α 位得到烷基自由基中间体, 该中间体继而发



图式 9 烯烃的磷酰化与环化反应

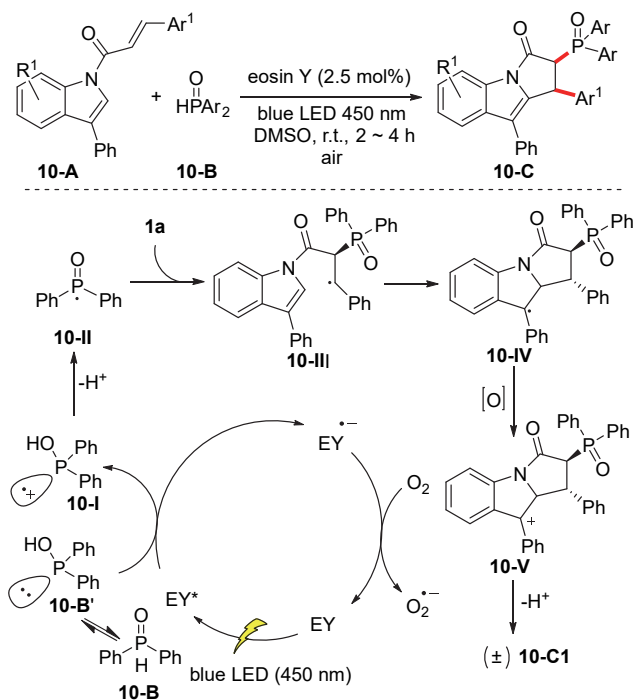
Scheme 9 Phosphinoylation and cyclization of alkenes

生分子内环化加成到吲哚的 2 位生成苄基自由基物种, 最后再被氧化去质子化获得 2-取代-3*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚。需要特别指出的是, 吲哚的 3 位有无取代基显著影响反应的效果, 可能是在 3 位引入官能团后使反应过程中生成的苄基自由基中间体物种更稳定。

虽然上述转化体现了自由基反应的优越性, 但是金属的使用以及较高的反应温度限制了其在工业化生产过程中的应用。2020 年, Akondi 课题组^[17]报道了一种蓝光促进 Eosin Y 催化此类转化的新反应模式, 在室温下即可高效地完成反应(Scheme 10)。

通过对吲哚骨架的设计, 继而可以实现不饱和烃的串联构建各种官能化的吲哚衍生物。最近, 厦门大学唐果课题组^[18a]与南京大学朱成建课题组^[18b]分别独立报道了 *N*-炔丙基取代的吲哚与二芳基磷氧的自由基环化反应(Scheme 11), 反应均具有较高底物广谱性、高效性和原子经济性。可控的自由基形成介导了自由基向系统中的引入效率, 并增加了反应的时间窗口, 区别于上述肉桂酰胺参与的串联反应, *N*-炔丙基取代吲哚的串联环化反应存在一个异构化的过程。鉴于多聚氮杂环化合物的复杂性, 该策略表现出较好的潜在应用价值。

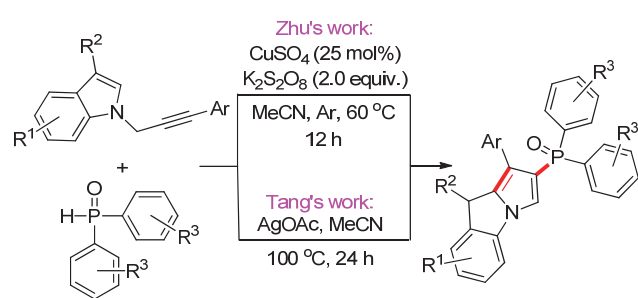
这些高效含吲哚骨架不饱和烃的串联反应, 充分体现了吲哚杂环作为自由基受体反应的优越性, 也吸引了化学家对于底物多样性的设计与探索。2016 年, 梁永民课题组^[19]探索并实现了炔丙基酰胺取代的吲哚与二芳基磷氧化合物的串联环化反应(Scheme 12), 以较为优越的收率合成了具有潜在药用价值的吲哚并氮杂庚酮



图式 10 烯烃的磷酰化与环化反应

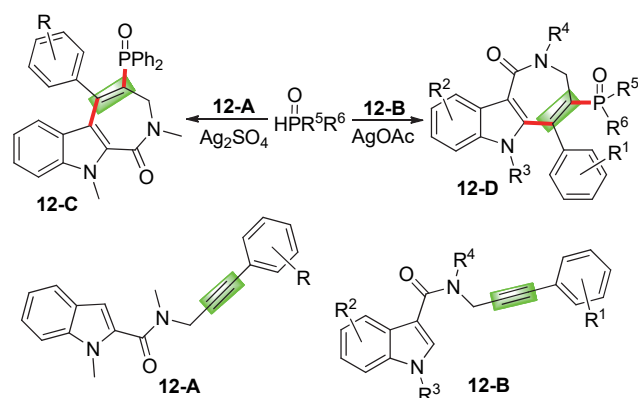
Scheme 10 Phosphinoylation and cyclization of alkenes

化合物。在反应体系中吲哚的 2 位和 3 位均可用于接收磷酰基自由基对炔烃加成后形成的烯基自由基中间体, 展现出较高的底物普适性。该策略使磷酰基自由基参与炔烃的串联环化反应体系由 5-*exo-trig* 和 6-*exo-trig* 拓展至 7-*exo-trig*, 具有较高的原创性。反应采用的磷酰基生成催化体系与 Scheme 9 相似, 因此所涉及的反应机理



图式 11 炔烃的磷酰化与环化反应

Scheme 11 phosphinoylation and cyclization of alkynes



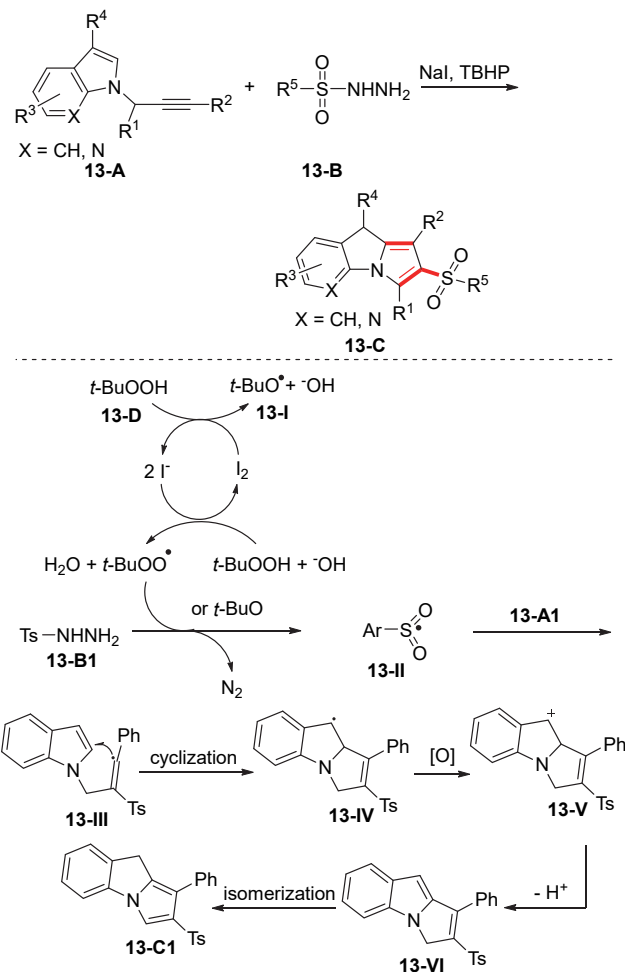
图式 12 炔烃的磷酰化与环化反应

Scheme 12 Phosphinoylation and cyclization of alkynes

也与之相近。

4 硫、硒中心自由基引发的串联环化反应

含砷杂环由于其具有重要的生物学活性以及广泛的合成应用价值, 从而吸引了合成与药物化学家的研究兴趣。砷基自由基涉及的串联环化反应提供了一种原子经济性与直接的方法来获取这类化合物^[20]。2017 年, 唐果课题组^[20c]在前期研究基础上提出了一种在无金属条件下, 以磺酰肼作为砷基源的砷基化/ $C(sp^2)$ -H 官能化反应的通用合成策略。作者使用 1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡咯作为模板底物, 展开了以磺酰肼为砷基源的砷基化/ $C(sp^2)$ -HH 官能化的研究(Scheme 13)。经过一系列的条件优化, 作者发现使用 NaI/过氧化叔丁醇(TBHP)是最佳组合体系, 在甲苯中反应 8 h 可以得到中等偏上的串联环化产物收率。基于机理方面的研究和先前的报道, 唐果课题组^[20c]提出了一种可行的炔烃砷基化串联环化的机制。砷基化/ $C(sp^2)$ -H 官能化反应始于碘单质与过氧化叔丁醇作用产生叔丁氧自由基, 随后叔丁氧自由基促使磺酰肼生成砷基自由基。砷基自由基再启动类似于磷酰基自由基引发的炔烃串联环化、异构化反应, 最后得到砷基取代的吡咯并[1,2-*a*]吡咯衍生物。



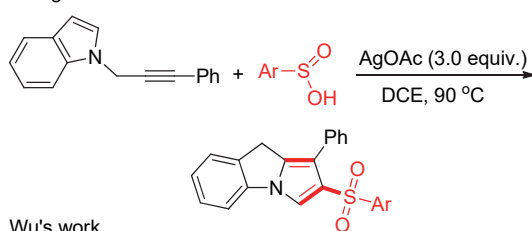
图式 13 炔烃的砷基化与环化反应

Scheme 13 Sulfonylation and cyclization of alkynes

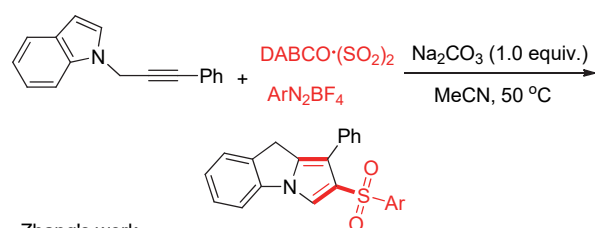
其实, 以高活性的 1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡咯作为起始原料已被证实可以与更多自由基前体底物进行反应, 特别是与硫、磷中心自由基物种生成吡咯并[1,2-*a*]吡咯化合物。2019 年, 王磊、吴劼、张鹏波课题组^[20d-20f]相继报道了 1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡咯的砷基化/ $C(sp^2)$ -H 官能化反应(Scheme 14)。这类方法表现出诸多的优越性, 例如起始原料廉价易得、反应条件温和、无过渡金属催化等。

2017 年, 成江课题组^[21]报道了 1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡咯与磺酰肼的砷基化/ $C(sp^2)$ -H 官能化的反应(Scheme 15)。通过一系列的条件优化, 确定了以 $CuSO_4$ 作为催化剂, $K_2S_2O_8$ 作为氧化剂, 使用 1,2-二氯乙烷(DCE)作为溶剂时, 分离产率达到 85%。有别于上述各课题组的吡咯并[1,2-*a*]吡咯化合物合成工作, 该方法所运用的催化体系不存在异构化过程, 完整地保留了吡咯的母环骨架。虽然该方法具有诸多优点, 但过量 $K_2S_2O_8$ 的使用以及 Cu 金属的残留都会对反应后处理与生态环境造成一定的困扰。

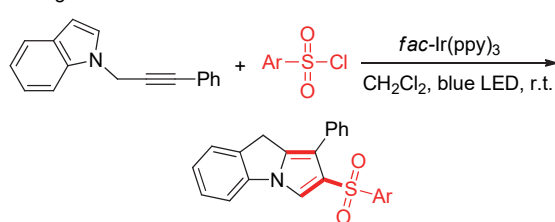
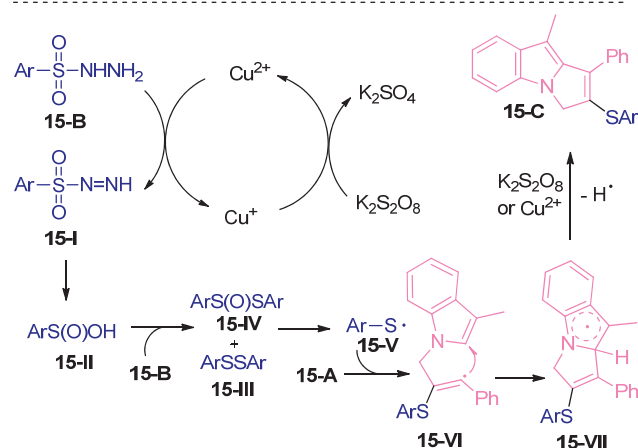
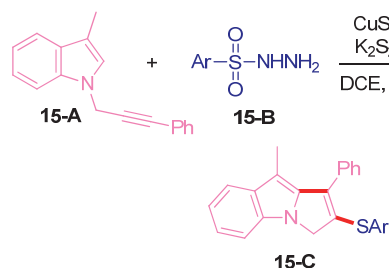
Wang's work



Wu's work



Zhang's work

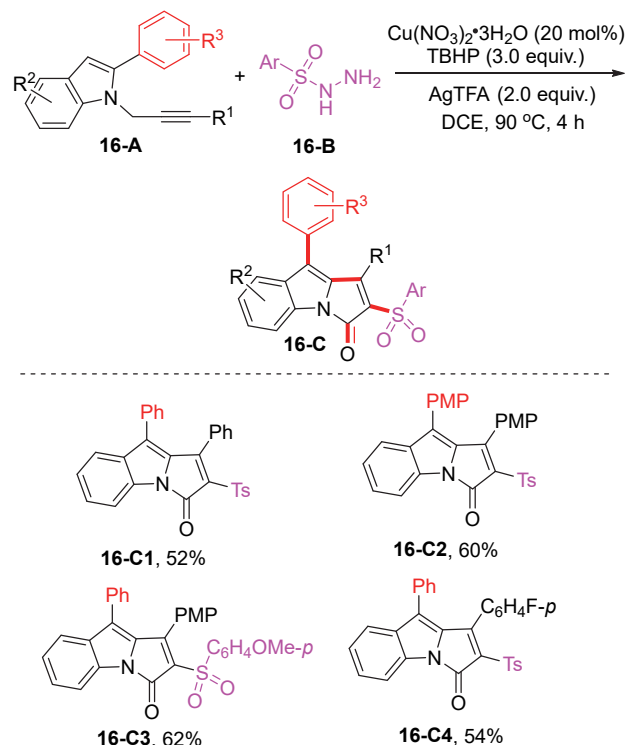
图式 14 *N*-炔丙基吲哚的磺化与环化反应Scheme 14 Sulfonation and cyclization of *N*-propargylindoles

图式 15 炔烃的硫醚化与环化反应

Scheme 15 Thioetherification and cyclization of alkynes

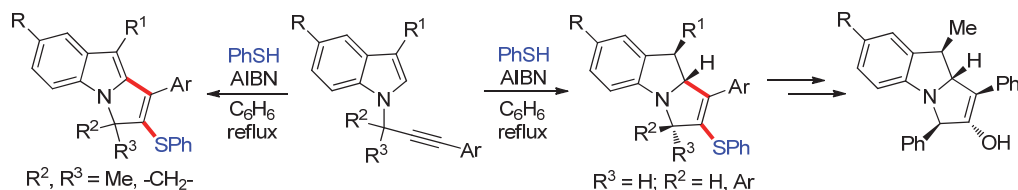
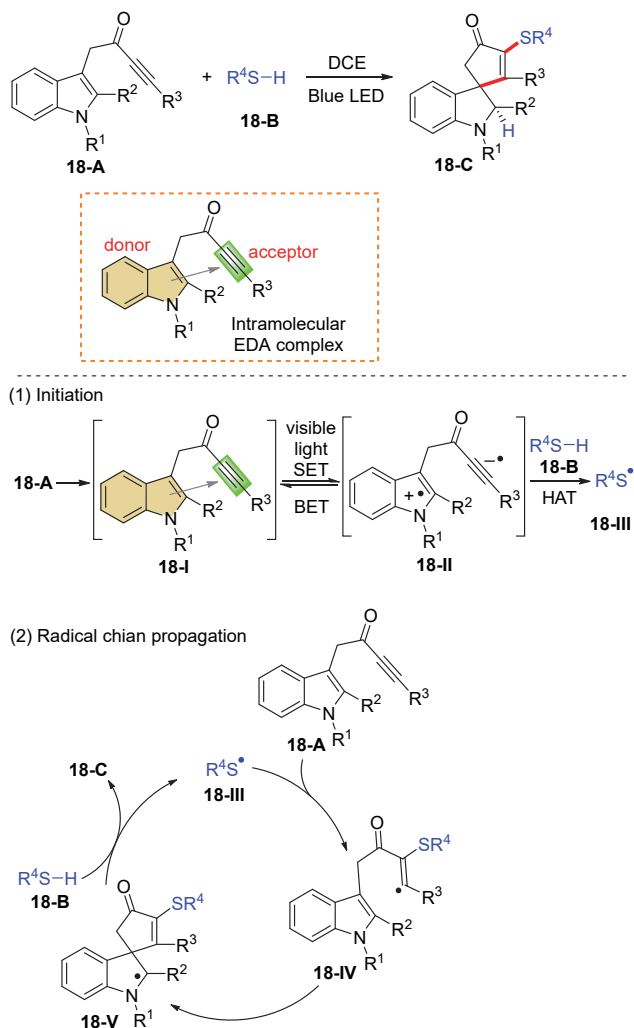
随后, 梁永民课题组^[22]同样以 1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吲哚和磺酰肼衍生物作为底物, 在铜催化与过

氧化叔丁醇氧化下, 探索并实现了伴随吲哚杂环上 1,2-芳基迁移的吡咯并[1,2-*a*]吲哚类化合物的合成, 在一步反应中同时构建新的 C—S 键、C—C 键和 C=O 键 (Scheme 16). 该研究通过实现 32 个实例的合成, 展现出了广泛的官能团耐受性与优越的区域选择性, 为这个反应的多样性定向合成奠定了基础并展示了兼容性。

图式 16 *N*-炔丙基吲哚的磺化、环化以及 1,2-芳基迁移反应Scheme 16 Sulfonation, cyclization and 1,2-aryl migration of *N*-propargylindoles

2017 年, Gharpure 课题组^[23]报道了氮-炔丙基吲哚与硫酚的串联环化反应, 反应最终以良好的收率和区域选择性得到了 *N*-稠合二氢吲哚与吲哚类化合物 (Scheme 17). 选择模型底物 *N*-炔丙基吲哚和苯硫酚作为巯基自由基源进行 AIBN 引发下的巯基化/串联环化反应. 作者通过在与吲哚环氮原子相连的亚甲基位点上引入官能团, 可以实现 *N*-稠合二氢吲哚与吲哚类化合物的选择性合成。

2020 年, Taylor 与 Unsworth 课题组^[24a]报道了一种无催化剂参与的光诱导分子内电子转移, 在反应过程中通过炔烃与连接炔酮骨架的吲哚单元形成分子内的电子给体-受体以促进硫醇产生巯基自由基, 继而串联与炔烃的自由基加成、分子内环化、吲哚去芳构化合成螺环吲哚衍生物 (Scheme 18). 该反应可以在室温下进行, 而且无需额外加入氧化剂或金属催化剂。

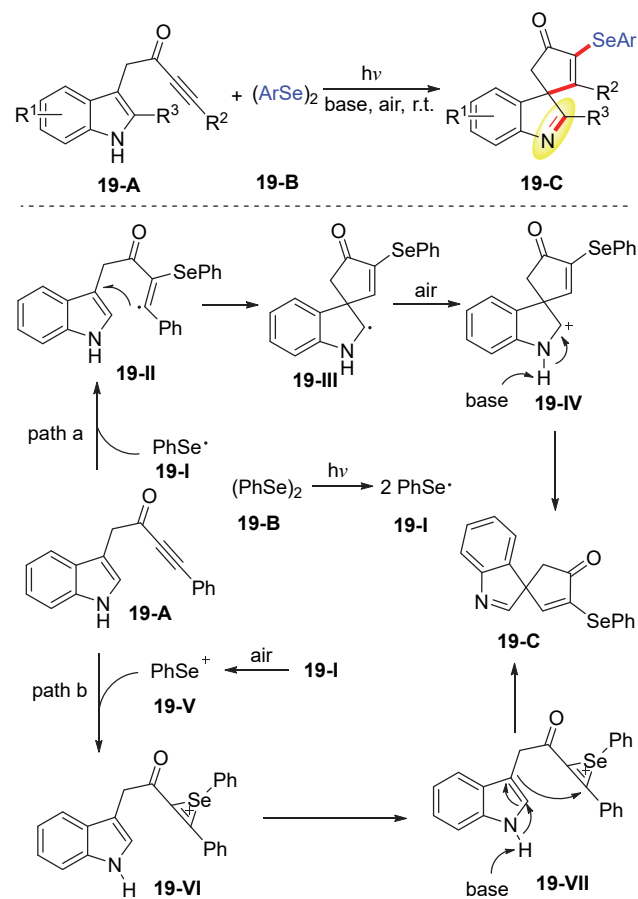
图式 17 *N*-炔丙基吲哚的硫醚化与环化反应Scheme 17 Cascade thioetherification and cyclization of *N*-propargylindoles

图式 18 炔酮的硫醚化与吲哚的去芳构化螺环化

Scheme 18 Thioetherification of ynone coupled with dearomatizing spirocyclization of indoles

随后, 徐燕丽课题组^[24b]同样报道了以吲哚连接的炔酮作为反应底物的自由基串联反应, 实验中选择简单而经济的二芳基二硒醚作为硒基源(Scheme 19). 多方实验证明反应可能涉及硒基自由基中间体, 作者在条件实验和已有文献基础上提出了可能的反应机理. 首先, 经可见光照射引发二芳基二硒醚形成硒基自由基, 一种途径是该物种直接加成到炔烃再经分子内环化、去质子化得到目标产物; 另外一种途径是该自由基物种被空气氧化, 随后与炔烃反应生成过渡态硒正离子, 最后发生

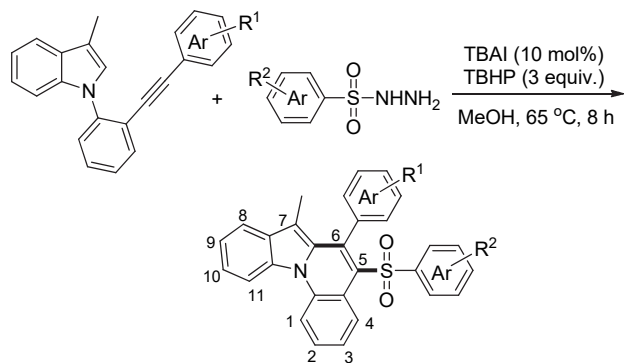
分子内环化、去质子化获得目标分子.



图式 19 炔酮的硒醚化与吲哚去芳构化螺环化

Scheme 19 Selenoetherification of ynone coupled with dearomatizing spirocyclization of indoles

最近, 於兵等^[25]设计并合成了含炔烃官能化的吲哚衍生物, 并以其作为反应底物与芳基磺酰肼发生分子间的串联磺基化/环化反应构建吲哚[1,2-*a*]喹啉衍生物(Scheme 20). 作者通过大量的条件优化, 最后选用TBAI/TBHP为最佳反应体系. 在最优反应条件的基础上进行了反应的普适性研究, 并获得了32个产物. 虽然该方法取得了较高的普适性, 但仍然存在一定的底物特殊性, 即吲哚的3号位必须存在取代基方可顺利地完成串联环化反应.



图式 20 炔烃的串联环化合成磺酰化的吲哚[1,2-*a*]-喹啉衍生物

Scheme 20 Cascade cyclization of alkynes to access sulfonated indolo[1,2-*a*]-quinolones

5 总结与展望

综上, 吲哚的官能化反应作为有机化学的一个重要分支, 已经出现了一种“自由基繁荣”并取得了系列研究进展。其中, 吲哚骨架中氮杂环作为自由基受体在不饱和炔串联环化反应制备各种官能化的活性骨架分子中, 已经被证实是一种强大且高效的合成策略。利用该策略合成氮杂环已经发展了多种反应模式, 并在近年得到快速的进展。从机理的观点来看, 反应一般涉及两种途径, 第一种为吲哚的 C(2)位作为反应中间体的自由基受体; 第二种为吲哚的 C(3)位作为反应中间体的自由基受体。尽管目前吲哚骨架中氮杂环作为自由基受体在不饱和炔串联环化反应领域取得了显著的进展, 但目前的串联环化策略仍存在一定的局限性。其中, 较为突出的弊端体现在较窄的反应试剂多样性和反应条件的苛刻性等方面, 例如应用范围较广的有机氮、有机硅与有机硼中心自由基引发的不饱和炔串联环化反应并未被实现。因此, 吲哚骨架中氮杂环作为自由基受体参与的不饱和炔串联环化反应仍需进一步探索与拓展。随着合成化学的发展及新反应体系(光催化化学、电催化化学、光电化学)逐渐的被建立, 相信会有更多的研究成果被报道出来并攻克相应的难题。

References

- [1] (a) Oishi, S.; Watanabe, T.; Sawada, J.; Asai, A.; Ohno, H.; Fujii, N. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5054.
(b) Mahmoud, M. M.; Ali, H. I.; Ahn, K. H.; Damaraju, A.; Samala, S.; Pulipati, V. K.; Kolluru, S.; Kendall, D. A.; Lu, D. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7965.
- [2] (a) Xiao, Z.; Wang, L.; Wei, J.; Ran, C.; Liang, S.; Shang, J.; Chen, G.-Y.; Zheng, C. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4164.
(b) Wang, D., <https://mp.weixin.qq.com/s/U8FVSkdON-eKo7rUcu7kQw>.
(c) Shi, Z.; Nie, K.; Liu, C.; Zhang, M.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 327 (in Chinese).
(施展, 聂克睿, 刘畅, 张明智, 章维华, 有机化学, **2020**, *40*, 327.)
- [3] (a) Huang, G.; Yin, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 405.
(b) Lü, S.; Zhang, G.; Chen, J.; Gao, W. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 462.
- [4] (a) Yang, W.-C.; Feng, J.-G.; Wu, L.; Zhang, Y.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1700.
(b) Yang, W.-C.; Zhang, M.-M.; Feng, J.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4446.
(c) Shang, T.; Lu, L.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408.
(d) Wu, Y.; Chen, J.-Y.; Li, Q.; Wei, W.-T. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 589 (in Chinese).
(吴燕, 陈锦杨, 李强, 魏文廷, 有机化学, **2020**, *40*, 589.)
(e) Zhang, M.; Shen, L.; Dong, S.; Li, B.; Meng, F.; Si, W.; Yang, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *31*, 4465.
- [5] (a) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3505.
(b) Lei, J.; Huang, J.; Zhu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2593.
(c) Song, B.; Xu, B. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1103.
(d) Yang, W.-C.; Wei, K.; Sun, X.; Zhu, J.; Wu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3144.
(e) Liu, Y.; Chen, X.-L.; Sun, K.; Li, X.-Y.; Zeng, F.-L.; Liu, X.-C.; Qu, L.-B.; Zhao, Y.-F.; Yu, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4019.
- [6] He, Z.; Bae, M.; Wu, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14451.
- [7] Han, G.; Wang, Q.; Chen, L.; Liu, Y.; Wang, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 561.
- [8] (a) Yang, W.; Yang, S.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7520.
(b) Chen, Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Zhu, C.-J.; Xiao, W.-J. *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 24.
(c) Liu, Y.; Lin, L.; Han, Y.; Liu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4216 (in Chinese).
(刘洋, 林立青, 韩莹徽, 刘颖杰, 有机化学, **2020**, *40*, 4216.)
(d) Yang, W.; Zhang, M.; Chen, W.; Yang, X.; Feng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4060 (in Chinese).
(杨文超, 张明明, 陈旺, 杨小虎, 冯建国, 有机化学, **2020**, *40*, 4060.)
(e) He, S.-Q.; Li, H.-C.; Chen, X.-L.; Krylov, I. B.; Terent'ev, A. O. Qu, L.-B.; Yu, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 4661 (in Chinese).
(贺帅旗, 李昊聪, 陈晓岚, Igor B. Krylov, Alexander O. Terent'ev, 屈凌波, 於兵, 有机化学, **2021**, *41*, 4661.)
(f) Yang, W.-C.; Zhang, M.-M.; Sun, Y.; Chen, C.-Y.; Wang, L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6691.
- [9] Zhu, M.; Zhou, K.; Zhang, X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4379.
- [10] Qin, W.-B.; Xiong, W.; Li, X.; Chen, J.-Y.; Lin, L.-T.; Wong, H. N. C.; Liu, G.-K. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10479.
- [11] Liu, Y.; Chen, Z.; Wang, Q.-L.; Chen, P.; Xie, J.; Xiong, P.-Q.; Zhang, P.-L.; Tang, K.-W. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2385.
- [12] (a) Penteadó, F.; Lopes, E. F.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7113.
(b) Yang, W.-C.; Dai, P.; Luo, K.; Ji, Y.-G.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2390.
(c) Zhu, H.-L.; Zeng, F.-L.; Chen, X.-L.; Sun, K.; Li, H.-C.; Yuan, X.-Y.; Qu, L.-B.; Yu, B. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2976.
(d) Ji, W.; Tan, H.; Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1462.
(e) Xu, N.; Li, P.; Xie, Z.; Wang, L. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 2236.
(f) Li, D.; Wang, M.; Liu, J.; Zhao, Q.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3640.
(g) Reddy, C. R.; Kajareab, R. C.; Punna, N. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3445.
- [13] (a) Zhang, Y.; Sun, K.; Lü, Q.; Chen, X.; Qu, L.; Yu, B. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1361.
(b) Xu, J.; Zhang, S.; Luo, Y.; Zhang, L.; Zhang, F.; Huang, T.; Song, Q. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 932 (in Chinese).
(许健, 张世樊, 罗莹, 张荔, 张帆, 黄挺菁, 宋秋玲, 化学学报, **2019**, *77*, 932.)
(c) Liu, X.-C.; Chen, X.-L.; Liu, Y.; Sun, K.; Peng, Y.-Y.; Qu, L.-B.; Yu, B. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 298.

- [14] Li, C.; Xue, L.; Zhou, J.; Zhao, Y.; Han, G.; Hou, J.; Song, Y.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3291.
- [15] (a) Luo, K.; Yang, W.-C.; Wu, L. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 350.
 (b) Jing, C.; Chen, X.; Sun, K.; Yang, Y.; Chen, T.; Liu, Y.; Qu, L.; Zhao, Y.; Yu, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 486.
 (c) Zhou, Z.-Z.; Jin, D.-P.; Li, L.-H.; He, Y.-T.; Zhou, P.-X.; Yan, X.-B.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5616.
 (d) Li, Y.-M.; Sun, M.; Wang, H.-L.; Tian, Q.-P.; Yang, S.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3972.
- [16] (a) Liu, J. M.; Zhao, S. S.; Song, W. W.; Li, R.; Guo, X. Y.; Zhuo, K. L.; Yue, Y. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 609.
 (b) Xu, J.; Yu, X.; Song, Q. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 980.
- [17] Gorre, R.; Enagandhula, D.; Balasubramanianbc, S.; Akondi, S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1354.
- [18] (a) Chen, S.; Zhang, P. B.; Shu, W. Y.; Gao, Y. Z.; Tang, G.; Zhao, Y. F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5712.
 (b) Zhang, H.; Li, W.; Zhu, C. J. *Org. Chem.* **2017**, *82*, 2199.
- [19] Hua, H.-L.; Zhang, B.-S.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Wu, X.-X.; Xu, P.-F.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 216.
- [20] (a) Zhu, J.; Yang, W.-C.; Wang, X.-D.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 386.
 (b) Zhang, M.-M.; Sun, Y.; Wang, W.-W.; Chen, K.-K.; Yang, W.-C.; Wang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3844.
 (c) Zhang, P.; Gao, Y.; Chen, S.; Tang, G.; Zhao, Y. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1350.
 (d) Xie, X.; Li, P.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 221.
 (e) Chen, H.; Liu, M.; Qiu, G.; Wu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 146.
 (f) Zhang, P.; Shi, S.; Gao, X.; Han, S.; Lin, J.; Zhao, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2873.
 (g) Shen, Z.-J.; Huang, B.; Ma, N.; Yao, L.; Yang, C.; Guo, L.; Xia, W. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1944.
- [21] Zhu, J.; Sun, S.; Xia, M.; Gu, N.; Cheng, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2153.
- [22] Zhu, X.-Y.; Han, Y.-P.; Li, M.; Li, X.-S.; Liang, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3460.
- [23] Gharpure, S. J.; Shelke, Y. G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5022.
- [24] (a) Ho, H. E.; Pagano, A.; Rossi-Ashton, J. A.; Donald, J. R.; Epton, R. G.; Churchill, J. C.; James, M. J.; O'Brien, P.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1353.
 (b) Zhou, X.-J.; Liu, H.-Y.; Mo, Z.-Y.; Ma, X.-L.; Chen, Y.-Y.; Tang, H.-T.; Pan, Y.-M.; Xu, Y.-L. *Chem.-Asian J.* **2020**, *15*, 1536.
- [25] Sun, K.; Chen, X. L.; Zhang, Y. L.; Li, K.; Huang, X. Q.; Peng, Y. Y.; Qu, L. B.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12615.

(Cheng, F.)