

吲哚及其衍生物 C2—C3 键断裂的反应研究进展

黄泽鑫^a 尹宇强^a 贾丰成^{*,a} 吴安心^{*,b}^(a) 武汉工程大学化学与环境工程学院 绿色化工过程教育部重点实验室

湖北省新型反应器与绿色化学工艺重点实验室 武汉 430205)

^(b) 华中师范大学化学学院 武汉 430079)

摘要 吲哚结构单元广泛地存在于许多重要的天然产物和药物分子中, 被誉为药物活性结构中的明星分子. 鉴于吲哚系分子在临床治疗和药物研发领域的突出价值, 吲哚分子的高效构建、合成转化以及结构后期修饰一直是有机合成领域经久不衰的研究热点. 近年来, 吲哚及其衍生物 C2—C3 键断裂及重构串联反应在复杂分子构建以及药物分子合成方面发挥了重要作用, 吸引了化学工作者们广泛的研究兴趣. 系统总结了近年来吲哚及其衍生物参与的 C2—C3 键断裂/重构反应的研究进展, 并对相应的反应策略、底物适用范围和机理进行详细阐述.

关键词 吲哚; 吲哚衍生物; C2—C3 键断裂; 反应机理

Research Progress on C2—C3 Bond Cleavage of Indole and Its Derivatives

Huang, Zexin^a Yin, Yuqiang^a Jia, Fengcheng^{*,a} Wu, Anxin^{*,b}^(a) School of Chemistry and Environmental Engineering, Key Laboratory of Green Chemical Process, Ministry of Education, and Hubei Key Laboratory of Novel Reactor and Green Chemistry Technology, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205)^(b) Key Laboratory of Pesticide & Chemical Biology, Ministry of Education, College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

Abstract Indole building blocks widely exist in many important natural products and drug molecules, and are known as star molecules in bioactive drugs. In view of the outstanding value of indole-based molecules in the field of clinical treatment and drug development, the efficient construction, synthetic transformation and late-stage modification of indole molecules has been an enduring research hotspot in the field of organic synthesis. In recent years, the C2—C3 bond cleavage and reconstruction of indoles have played an important role in the construction of complex molecules and the synthesis of drug molecules, attracting extensive research interests from chemists. This paper systematically summarizes the research progress of C2—C3 bond cleavage/reconstruction reactions of indole and its derivatives in recent years with particular emphasis on reaction strategies, substrate scope and mechanisms.

Keywords indole; indole derivatives; cleavage of C2—C3 bond; reaction mechanism

吲哚(indole)及其衍生物是一类十分重要的含氮杂环化合物. 吲哚的英文名称 indole 是由 indigo(靛蓝)和 oleum(油)各自的前三个字母所拼接而成, 是因为吲哚来源于一种名叫靛蓝的染料, 在提取该染料时将其化学降解得到氧化的吲哚-羟基吲哚. 随后在 1866 年, 阿道夫·冯·拜尔在锌粉的作用下通过蒸馏将羟吲哚还原为吲哚. 直到 20 世纪初, 吲哚相关的化合物也仅仅是作为

染料的角色被利用. 到了 20 世纪 30 年代, 人们对吲哚的研究兴趣逐渐增强, 研究发现其作为一个核心结构单元出现在很多重要的生物碱中, 例如色氨酸和植物激素等. 后来, 人们发现吲哚分子片段可谓是自然界中分布最为广泛的明星结构单元, 在天然植物生物碱、真菌代谢产物和海洋天然产物中都能觅见其踪影^[1]. 作为一种小分子化学药的结构骨架, 吲哚类化合物以其广泛的生

* Corresponding authors. E-mail: fengcheng-jia@wit.edu.cn; chwuax@mail.ccnu.edu.cn

Received March 4, 2022; revised March 26, 2022; published online April 8, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21901193), and the Innovation and Entrepreneurship Training Program for College Students of Hubei Province (No. S202110490005).

国家自然科学基金(No. 21901193)、湖北省大学生创新创业训练(No. S202110490005)资助项目.

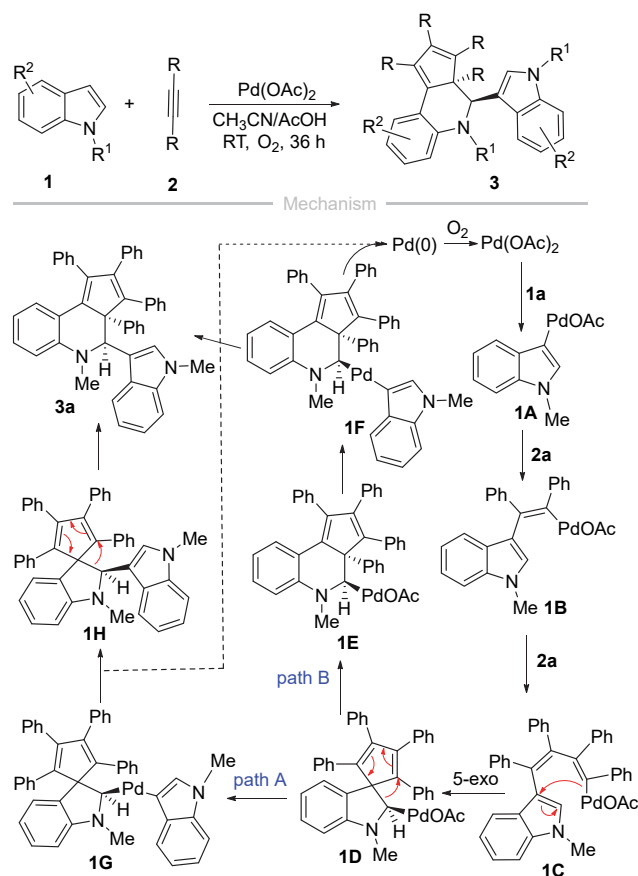
物活性, 在抗肿瘤、抗高血压、抗增殖、抗病毒、镇痛、抗炎、抗菌等多个治疗领域的药物中均占有一席之地, 目前上市的药物分子已超过百个^[2]. 由于吲哚类分子在临床治疗和药物研发领域的突出价值, 近几十年来, 围绕着吲哚的合成反应^[3]及吲哚结构的修饰^[4]一直是有机合成领域经久不衰的研究热点, 已发展成为合成化学的一个重要分支. 这些成百上千的反应制造了数以万计的吲哚系分子, 利用这些分子去有效创制新物质也受到了合成工作者的持续关注. 一方面是围绕着吲哚骨架在不改变母核的情况下进行官能团化修饰和去芳构化反应^[4], 另一方面是通过断键和重组改变吲哚骨架结构制造新的一类分子. 关于第一块的内容已有一些综述报道, 本文将从吲哚及其衍生物 C2—C3 键的断键/重组这一独特视角进行综述总结, 主要介绍反应的设计、反应机理以及对该领域的发展展望等. 全文将根据吲哚衍生物的种类展开论述, 内容将分为以下几个部分: (1) 吲哚 C2—C3 键的断键/重组; (2) 2-吲哚酮 C2—C3 键的断键/重组; (3) 靛红 C2—C3 键的断键/重组; (4) 总结与展望.

1 吲哚 C2—C3 键的断键/重组反应

通常情况下, 引发吲哚 C2—C3 键的断键/重组主要有两种方式: 一方面是因为吲哚 C3 位置具有相对优势的反应活性, 常作为优良的亲核试剂与亲电试剂结合, 或者发生金属化作用, 从而启动后续 C2—C3 键的断键/重组. 另一方面吲哚 NH 和 C3-H 也易经历自由基路径产生吲哚 C3 自由基中间体, 接着发生自由基-自由基偶联或自由基加成联结为新的活性中间体, 进一步激活 C2—C3 键的断键/重组.

2010 年, 北京大学焦宁课题组^[5]发展了一例钯催化的串联环化反应, 实现了环戊二烯并四氢喹啉类结构体的简洁构筑. 具体的机理为: 首先, 吲哚的 3-位发生区域选择性, 直接亲电芳钯化形成吲哚-3-基钯物种 **1A**. 随后插入两个炔分子形成二烯基钯中间体 **1C**. 然后, **1C** 发生分子内 5-exo-dig 插入生成螺钯中间体 **1D**, 随后被另一个吲哚分子捕获生成中间体 **1G**(途径 A). 接下来, 中间体 **1G** 进行还原消除得到中间体 **1H**, 同时形成的 Pd(0) 被 O₂ 再氧化为 Pd(II), 完成催化循环. 最后, 螺钯中间体 **1H** 可以高度选择性地重排成更稳定的稠环产物 **3a**. 或者, 中间体 **1D** 可以高度选择性地重排成更稳定的稠环钯中间体 **1E**(途径 B). 然后中间体 **1E** 与另一个吲哚分子发生亲电芳钯化生成中间体 **1F**, 进一步经过还原消除得到产物 **3a** (Scheme 1). 在这其中, 碳螺环中间体 **1D** 或 **1H** 的 σ 键的迁移是吲哚 C2—C3 键重排的关键.

2014 年印度海得拉巴大学 Swamy 课题组^[6]以吲哚



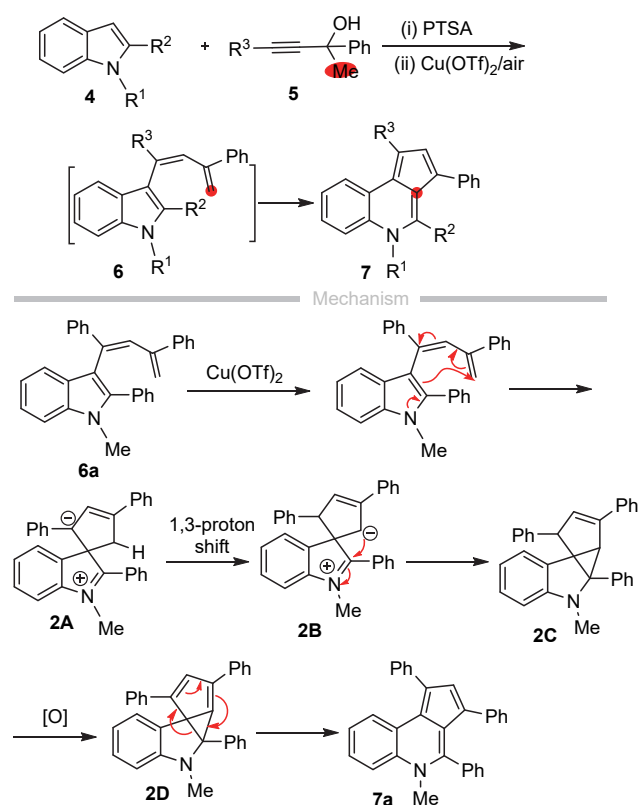
图式 1 钯催化吲哚和炔参与的扩环反应

Scheme 1 Palladium-catalyzed ring-expansion reaction of indoles with alkynes

和炔丙醇为底物, 在对甲苯磺酸的诱导下发生烯基化反应原位生成 3-二烯吲哚, 继续往体系中添加 Cu(OTf)₂ 催化剂, 并在空气下继续反应可以得到环戊二烯并喹啉. 具体的反应历程为: 二烯吲哚在二价铜的诱导下发生分子内的环化生成两性离子中间体 **2A**, 进一步经历质子转移生成中间体 **2B**, **2B** 经历分子内的亲核加成形成不稳定的三元环中间体 **2C**, 接着氧化脱氢再发生电子的重整切断 C2—C3 键, 得到最终产物 **7a**. 该反应巧妙地实现了端位甲基插入到吲哚 C2 和 C3 之间 (Scheme 2).

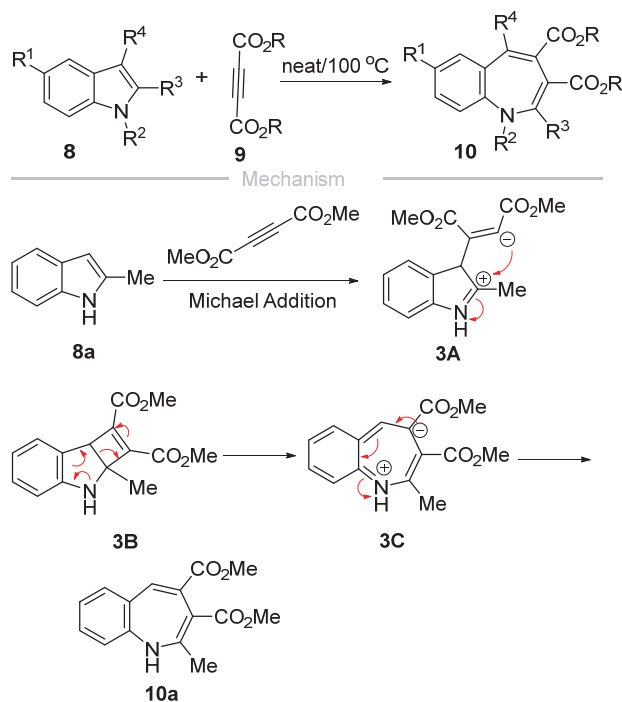
2018 年, 印度本地治里大学 Sharada 课题组^[7]报道了一例无溶剂条件下的吲哚的扩环反应. 该反应可以在空气的条件下以良好的收率制备多官能团取代的苯并氮杂萘类结构体. 反应的机理为: 吲哚与丁炔酸酯发生迈克尔加成反应得到中间体 **3A**, 随后发生分子内亲核加成产生不稳定的四元环中间体 **3B**, 最后四元环中间体开环重排切断 C2—C3 键, 生成苯并氮杂萘类结构体 **10a** (Scheme 3).

2013 年, 西北大学关正辉课题组^[8]使用 oxone(单过硫酸氢钾复合盐)为唯一的氧化剂, 实现了 2-芳基吲哚



图式 2 铜催化 3-二烯基吲哚的氧化扩环反应

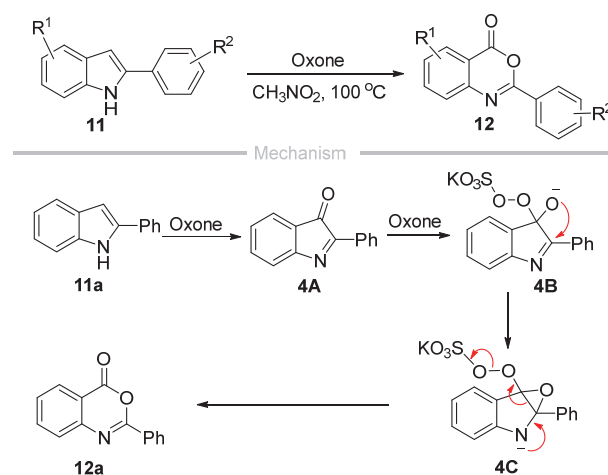
Scheme 2 Copper-catalyzed oxidative ring-expansion reaction of 3-dienylindoles



图式 3 吲哚和丁炔二酸酯参与的扩环反应

Scheme 3 Ring-expansion reaction of indoles with 2-butyne-dioates

向 2-芳基苯并噁嗪酮的高效转化. 2-芳基吲哚首先被 oxone 氧化生成 2-苯基-3*H*-吲哚-3-酮 **4A**, 接着在 oxone 的连续作用下发生 Baeyer-Villiger 重排切断 C2—C3 键, 得到 2-芳基苯并噁嗪酮 **12a**. 该反应具有较好的反应兼容性和原子经济性(Scheme 4).

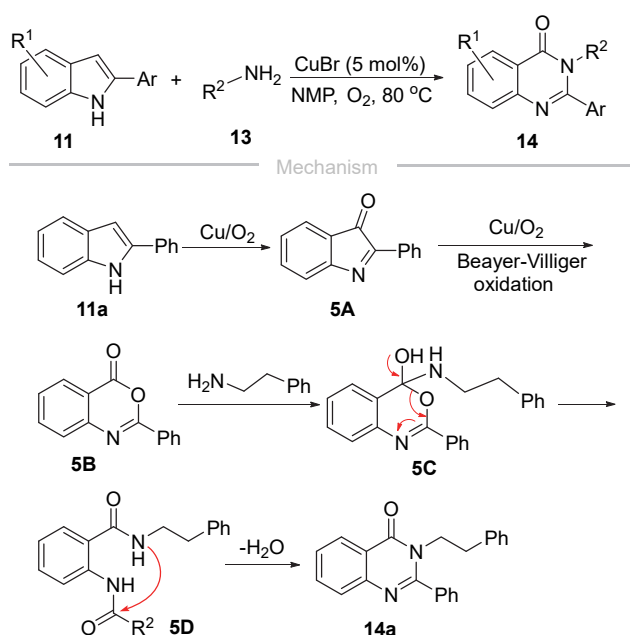


图式 4 2-芳基吲哚氧化扩环反应合成 2-芳基苯并噁嗪酮

Scheme 4 Oxidative ring-expanding reaction of 2-arylindoles for synthesis of 2-arylbenzoxazinones

2015 年, 华侨大学崔秀灵课题组^[9]使用 2-芳基吲哚和胺类为底物, 报道了一种以 CuBr 为催化剂, 在氧气的气氛下合成喹唑啉酮的新方法. 在控制实验基础之上作者也提出了可能的反应机理: 2-芳基吲哚在铜/氧气的作用下被氧化生成 2-苯基-3*H*-吲哚-3-酮 **5A**, 接着在铜/氧气的作用下发生 Baeyer-Villiger 重排切断 C2—C3 键, 得到 2-芳基苯并噁嗪酮 **5B**, 接受胺的亲核进攻、开环、分子内环化脱水生成喹唑啉酮 **14a**. 使用氨水作为胺源, 该方法还适用于合成含有 NH 的喹唑啉酮. 2016 年, 日本近畿大学 Yamashita 等^[10]基于铜/氧体系下, 在 2-芳基吲哚的芳基部分巧妙引入氨基边链, 发展了分子内的吲哚扩环插氮反应, 可以方便地构建不同尺寸的四环喹唑啉酮化合物(Scheme 5).

2017 年, 兰州大学黄国生课题组^[11]以偶氮二异丁腈(AIBN)为自由基引发剂, 在空气的气氛下实现了吲哚的氧化再环化反应. 在一系列控制实验基础上, 作者提出一种合理的机理: AIBN 受热均裂分解为自由基 **6A**, 继续插入氧气形成自由基 **6B**, 这两种自由基都有可能攫取 NH 生成 **6C**, 自由基异构插氧攫氢形成 **6E**, 该中间体继续脱水生成中间体 **6F**, **6F** 随后接受吲哚的亲核进攻, 进而被氧化生成中间体 **6H**, 接着过氧化物进攻 **6H** 羰基产生氧负离子中间体 **6I**, 分子内氧负离子进攻亚胺得到环氧中间体 **6J**, 最后发生分子内重排同时切断 C2—C3 键, 生成 2-吲哚苯并噁嗪酮 **16a** (Scheme 6).



图式 5 铜催化 2-芳基吲哚和胺参与的需氧氧化扩环反应
Scheme 5 Copper-catalyzed aerobic oxidative ring-expanding reaction of 2-arylindoles with amines

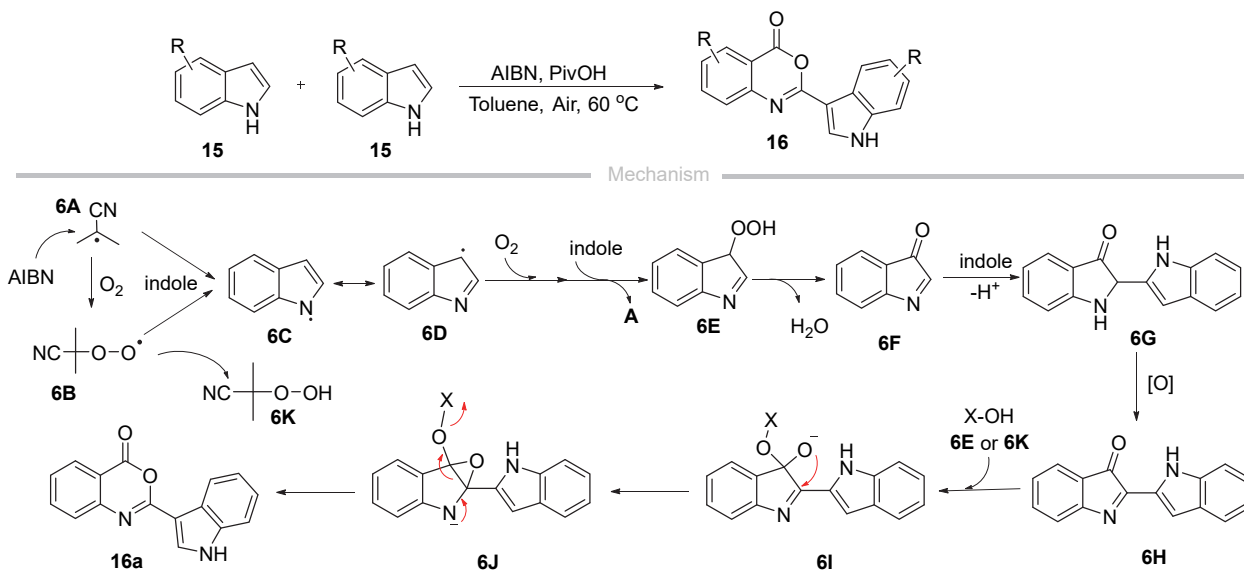
2017 年, 苏州大学纪顺俊课题组^[12]报道了在铜/氧体系下, 2-芳基吲哚和脒盐参与的扩环反应用于构建苯并八元氮杂环类化合物. 该反应底物范围广, 官能团兼容性高, 操作简单, 且原子经济性高. 通过控制实验对反应机理进行研究, 提出了可能的机理: 2-苯基吲哚在铜/氧的作用下经历自由基路径转化为中间体 **7E**, **7E** 可能与脒盐发生两种不同的反应路径转化为产物. 一种是 **7E** 直接接受双亲核试剂脒盐的两次进攻生成 **7G**, 接着

发生分子内电子转移切断 C2—C3 键生成 **7H**, 随后被氧化得到目标产物 **18a**; 另外一种中间体 **7E** 在氧气的作用下发生 Baeyer-Villiger 重排生成中间体 **7I**, 接受脒盐的亲核进攻, 接着发生开环和分子内的关环, 最后分子内脱水即可转化为产物 **18a** (Scheme 7).

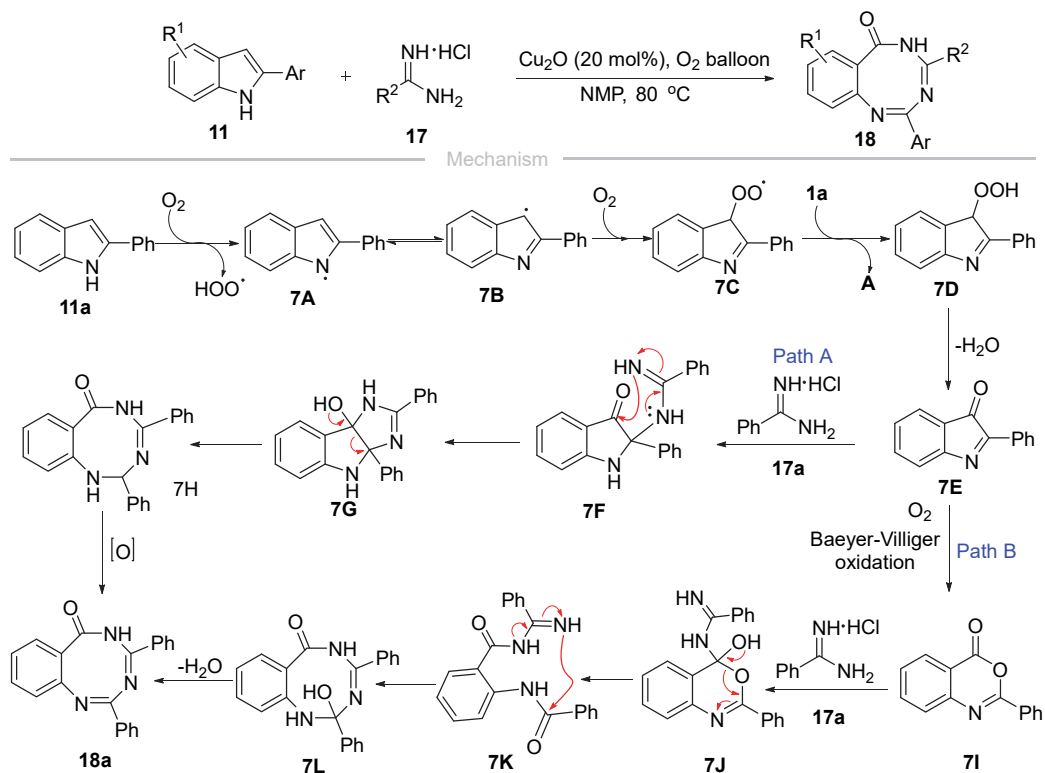
2019 年, 该课题组以 Eosin Y- Na_2 为催化剂, 在光照和室温的条件下实现了 2-芳基吲哚和脒盐参与的扩环反应, 可以方便地构建苯并八元氮杂环类化合物^[13]. 该反应底物范围广, 条件温和, 对各种芳基取代基、杂环、烷基都能展现较好的兼容性. 另外作者也证明了与上述铜/氧体系介导的扩环反应相类似的反应机理 (Scheme 8).

2018 年, 苏州大学纪顺俊课题组^[14]以 2-取代的吲哚和烯胺酮为底物, 在铜/氧的协同体系下也实现了具有潜在药物价值的苯并[1,5]二氮杂的高效合成. 该反应底物兼容性好, 使用环境友好的氧化剂, 原子利用率高. 通过对反应机理的研究, 作者也提出了一种与上述反应类似的以氧化吲哚为关键中间体的级联氧化扩环机理 (Scheme 9).

2018 年湘潭大学邓国军课题组^[15]发展了光催化条件下的吲哚的氧化开环反应构建喹诺酮类化合物. 具体的机理为: 二价钕催化剂在光照条件下产生激发态钕催化剂, 攫取吲哚氮上电子生成中间体 **9A** 和一价钕, 一价钕被氧气氧化得到氧气的自由基阴离子, 接着与 **9A** 的异构体碳自由基偶联得到中间体 **9B**, 接着分子内过氧负离子进攻亚胺得到四元环中间体 **9C**, 四元环开环断裂氧氧键和 C2—C3 键转化为 **9D**, **9D** 在碱的作用下发生分子内缩合脱水形成喹诺酮 **22a** (Scheme 10).

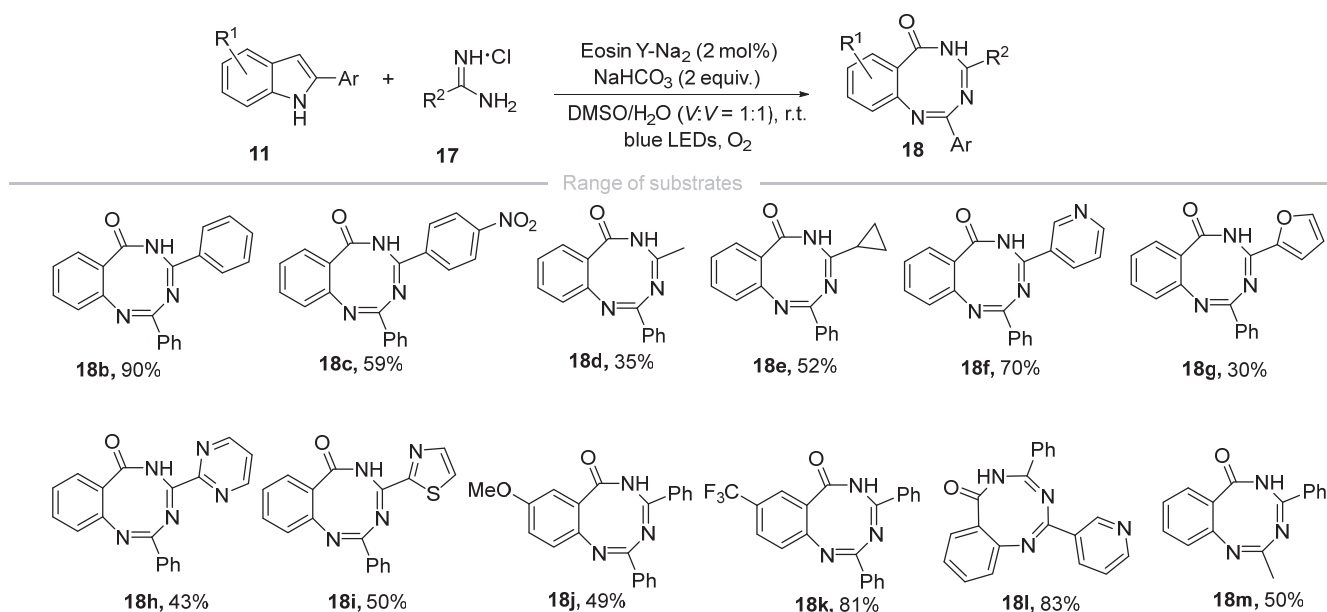


图式 6 基于 1H-吲哚 C2—C3 键切断的氧化环化合成 2-吲哚基苯并噁嗪酮类化合物
Scheme 6 Oxidative recyclization of 1H-indoles for synthesis of 2-indolylbenzoxazinones via cleavage of the C2—C3 bond



图式 7 铜催化 2-芳基吲哚和脒盐参与的需氧氧化扩环反应构建八元氮杂环

Scheme 7 Copper-catalyzed construction of eight-membered rings via oxidative ring-expanding reaction of indoles with amidines

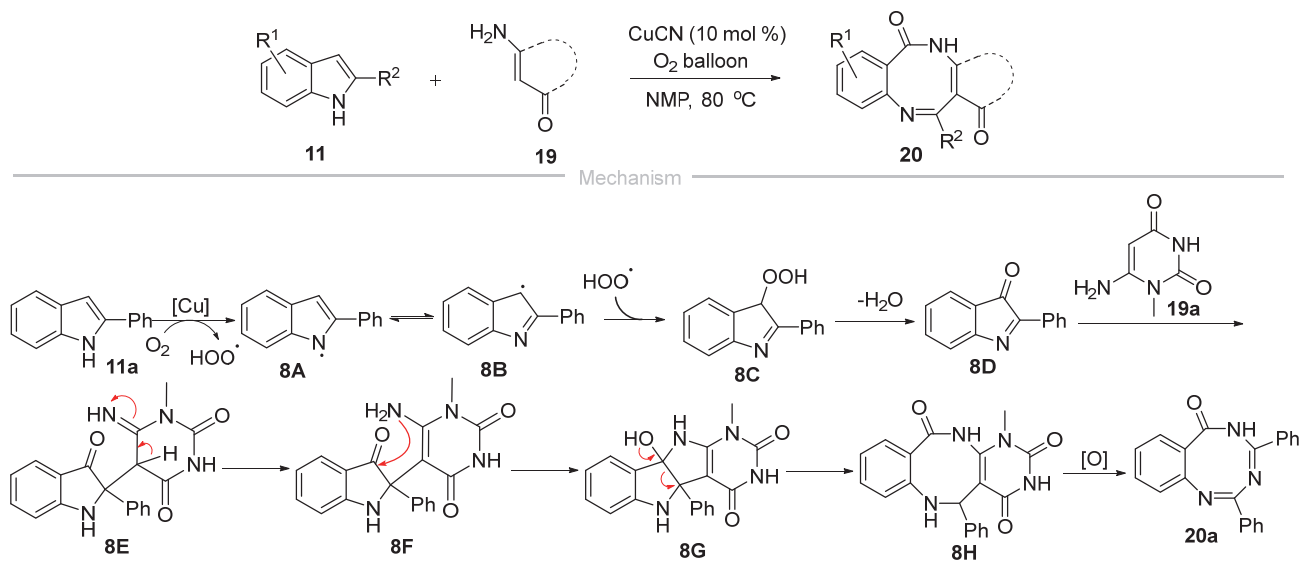


图式 8 可见光诱导的 2-芳基吲哚和脒盐参与的氧化扩环反应

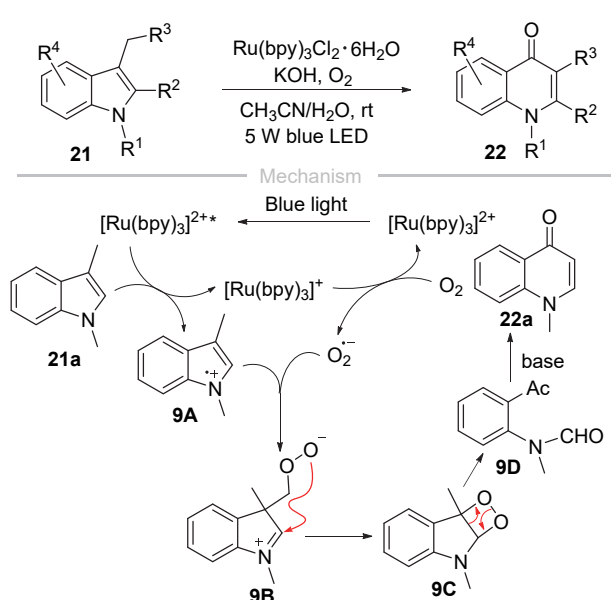
Scheme 8 Visible-light-induced oxidative ring expansion of indoles with amidines

2018 年, 苏州大学纪顺俊课题组^[16]报道了一例铜催化的 2-芳基吲哚的扩环反应用于构建药物上具有重要价值的 4-氨基喹唑啉化合物. 该反应的具体过程是: TMSN_3 在醋酸铜和 TBPB 的协同作用下产生叠氮自由基, 随后叠氮自由基对吲哚 3 位加成再失去电子和质子

产生叠氮化吲哚 **10A**, **10A** 再次接受叠氮基的加成生成碳自由基, 碳自由基对分子内叠氮部分加成产生氮自由基, 伴随着脱去氮气. 紧接着得到电子和质子生成中间体 **10D**, **10D** 在碱的作用下经胺的阴离子中间体发生脱氮扩环反应, 切断 C2—C3 键生成 **10F**, 随后获得质子



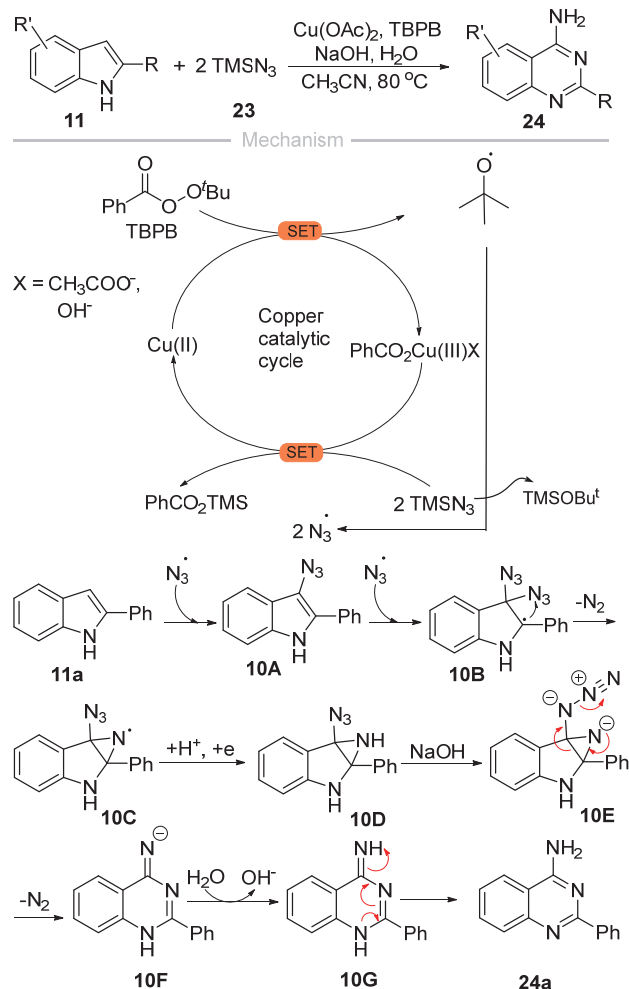
图式 9 铜/氧促进的 2-芳基吲哚和烯胺酮参与的氧化扩环反应
Scheme 9 Copper-catalyzed oxidative ring expansion of indoles and enaminone analogues



图式 10 可见光诱导吲哚衍生物参与的氧化扩环反应
Scheme 10 Visible light-induced aerobic oxidative ring expansion of indole derivatives

并异构化生成产物 4-氨基喹唑啉 **24a** (Scheme 11).

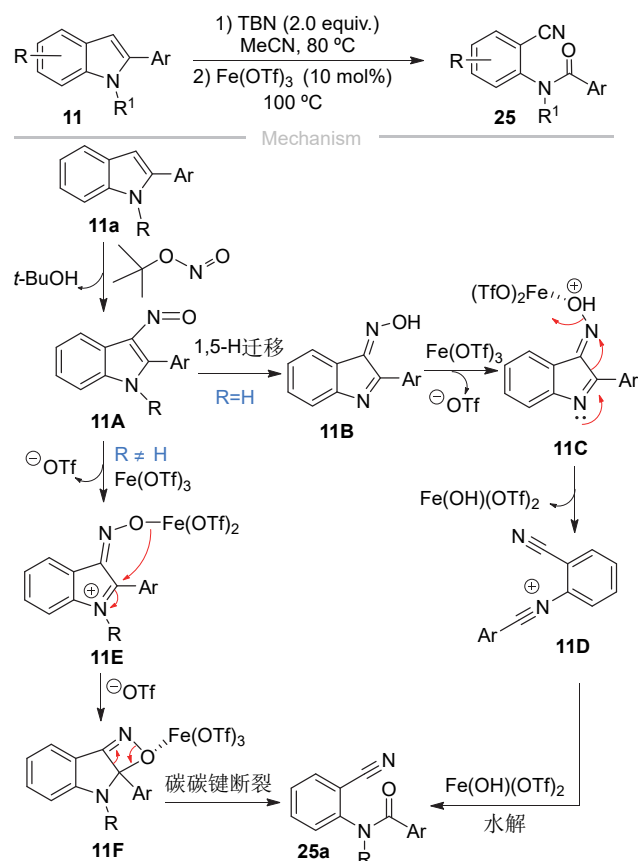
2018 年广西师范大学莫冬亮课题组^[17]以 2-芳基取代的吲哚为底物, 结合叔丁基亚硝酸酯(TBN)诱导的亚硝化反应和三价铁催化的碳碳键断裂, 以一锅两步的方式实现了 2-氨基苯甲腈类化合物的有效合成. 具体的反应机理是: 2-芳基取代的吲哚 **11a** 在 TBN 的作用下发生自由基取代得到吲哚 3 位亚硝基取代吲哚 **11A**, 根据吲哚 N 上取代基的不同接下来会发生两种不同的反应路径. 若 N 上连的是氢, 中间体 **11A** 则会发生 1,5-H 迁移得到肟中间体 **11B**, 接着 Fe(III) 会结合羟基进一步诱导



图式 11 铜催化的 2-芳基吲哚与 TMSN₃ 的级联二叠氮化和扩环反应

Scheme 11 Copper-catalyzed diazidation and ring expansion cascade of 2-arylindoles with TMSN₃

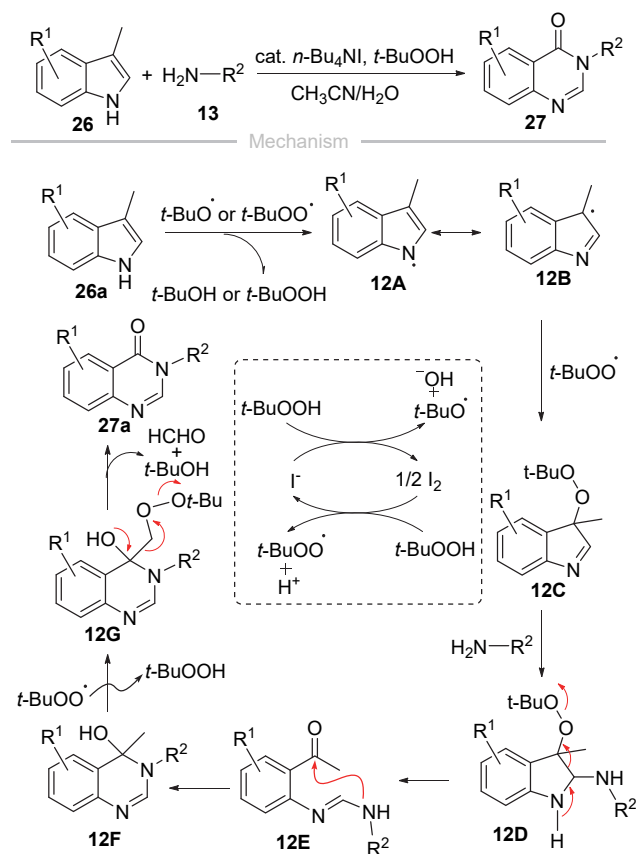
分子内电子转移离去氢氧根同时切断 C2—C3 键, 生成中间体 **11D**, **11D** 在 $\text{Fe}(\text{OH})(\text{OTf})_2$ 的作用下水解和异构得到最终的产物 2-氨基苯甲腈. 若 N 上连有的不是氢, 中间体 **11A** 则在 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 的诱导下发生电子转移, 进而分子内氧负离子进攻亚胺正离子形成四元环中间体 **11F**, **11F** 开环断裂碳碳键和氮氧键得到 2-氨基苯甲腈 **25a** (Scheme 12).



图式 12 利用亚硝酸丁酯诱导的亚硝化反应和三价铁促进的 C—C 键断裂合成 2-氨基苯甲腈类化合物

Scheme 12 Synthesis of 2-aminobenzonitriles through *tert*-butyl nitrite (TBN)-mediated nitrosation reaction and sequential Iron(III)-catalyzed C—C bond cleavage of 2-arylindoles

2020 年湖南大学周永波课题组^[18]以 3-甲基吲哚和伯胺为底物, 在四丁基碘化铵和过氧叔丁醇的作用下发生双重碳碳键断裂, 为喹唑啉酮的合成提供了一种新方法. 该反应的机理为: 过氧叔丁醇(TBHP)碘负离子的作用下产生叔丁氧自由基和叔丁过氧自由基, 攫取吲哚 N 上氢原子产生 N 自由基 **12A**, 进一步异构为碳自由基 **12B**, 与叔丁过氧自由基偶联形成中间体 **12C**, 接着伯胺进攻亚胺得到中间体 **12D**, N 上电子转移脱去叔丁醇, 同时切断 C2—C3 键, 分子内 NH 进攻羰基得到 **12F**, 甲基上氢继续被自由基攫取, 与叔丁过氧自由基偶联得到中间体 **12G**, **12G** 发生分子内电子转移脱去甲醛和叔丁醇即得到喹唑啉酮(Scheme 13).



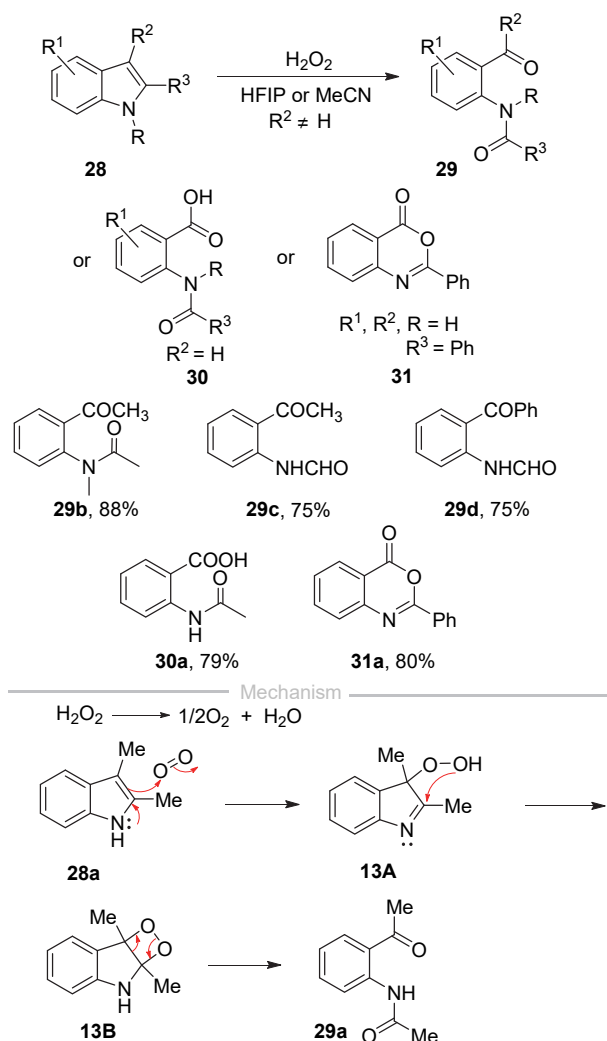
图式 13 3-甲基吲哚与伯胺的选择性氧化裂解合成喹唑啉酮
Scheme 13 Selective oxidative cleavage of 3-methylindoles with primary amines affording quinazolinones

2021 年, 西班牙阿利坎特大学 Baeza 课题组^[19]以过氧化氢为氧化剂, 实现了吲哚 C2—C3 键的氧化裂解构建多种化合物. 具体的机理吲哚对双氧水受热释放的氧气进行加成得到中间体 **13A**, 接着分子内过氧片段进攻亚胺得到四元环中间体 **13B**, 四元环开环断裂氧氧键和 C2—C3 键转化为产物. 若 R^2 为 H, 醛会继续被氧化成酸, 若 R^3 同时为苯基, 则会发生分子内的脱水环化得到 3,4-二氢喹唑啉-2(1*H*)-酮 **31a** (Scheme 14).

2 2-吲哚酮 C2—C3 键的断键/重组反应

2016 年, 印度化学技术研究所 Mehta 课题组^[20]报道了 CsF 诱发原位产生的苯炔对吲哚-2-酮 C2—C3 键的插入反应. 具体机理为: 吲哚酮在氟化铯的存在下失去质子发生芳基化反应, 继续发生二次芳基化生成中间体 **14D**, 中间体 **14D** 苯基负离子进攻羰基产生四元环氧负离子 **14E**, 进一步发生关键的逆 aldol 反应切断 C2—C3 键产生产物苯并七元氮杂环 **34a** (Scheme 15).

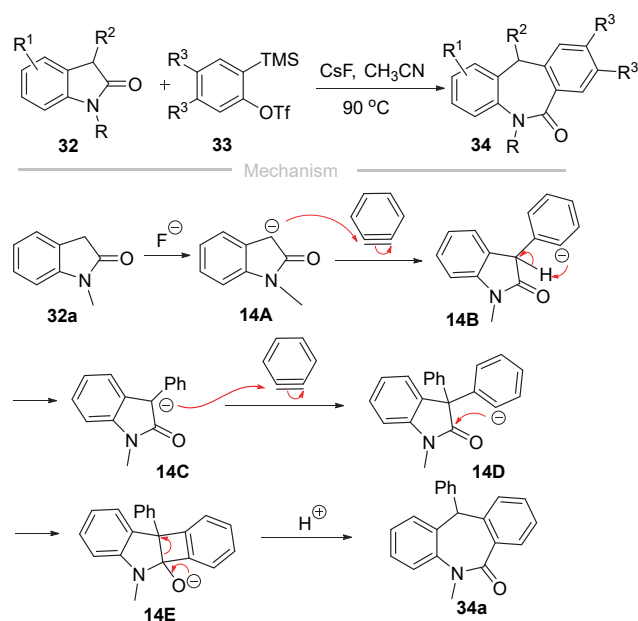
2020 年, 华东师范大学李艳忠课题组^[21]基于类似的策略, 报道了一例无过渡金属参与的扩环反应用于构建稠合的色酮衍生物. 在控制实验的基础上, 作者提出



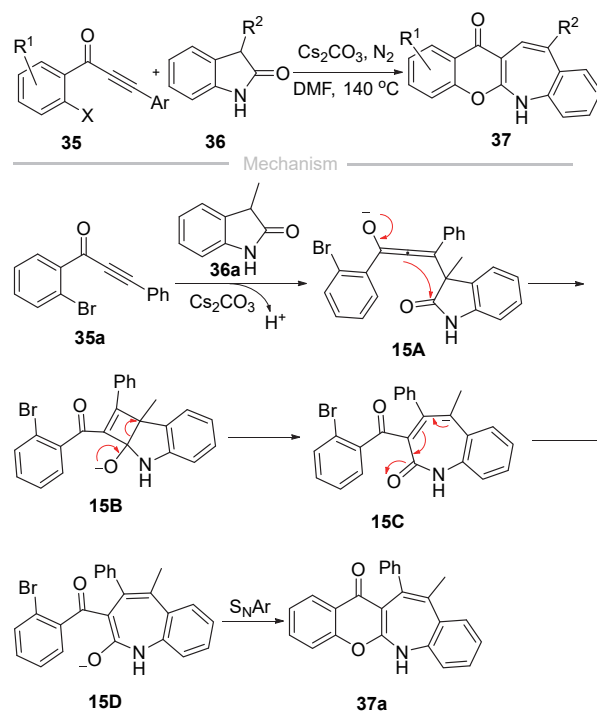
图式 14 极性溶剂下双氧水诱导的吲哚氧化断键
Scheme 14 Oxidative cleavage of indoles mediated by H_2O_2 in polar solvents

了一条合理的机理: 3-甲基吲哚酮在碱的作用下拔质子生成吲哚酮碳负离子, 随后与炔酮发生[2+2]环化反应得到四元环氧负离子中间体 **15B**, 继而开环和电子转移生成七元环氧负离子中间体 **15D**, 最后发生分子内 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应得到最终产物色酮衍生物 **37a** (Scheme 16). 在这反应中, 四元环中间体的逆 aldol 型开环是 2-吲哚酮 C2—C3 键切断的关键。

2017 年, 加州理工学院 Stoltz 课题组^[22]通过铜催化的方式在 3-取代的吲哚酮 C3 位点成功的引入了过氧叔丁基, 生成吲哚酮的过氧化物, 在碱的作用下中间体 **38a** 会离去叔丁醇负离子驱动 C2—C3 键的切断, 产生重要的邻位连有羰基的异氰酸酯中间体 **16A**, 这种中间体很容易接受亲核试剂的加成转化为各种产物。该反应具有较好的官能团兼容性, 对色胺的衍生物也展现较好的适用性(Scheme 17)。

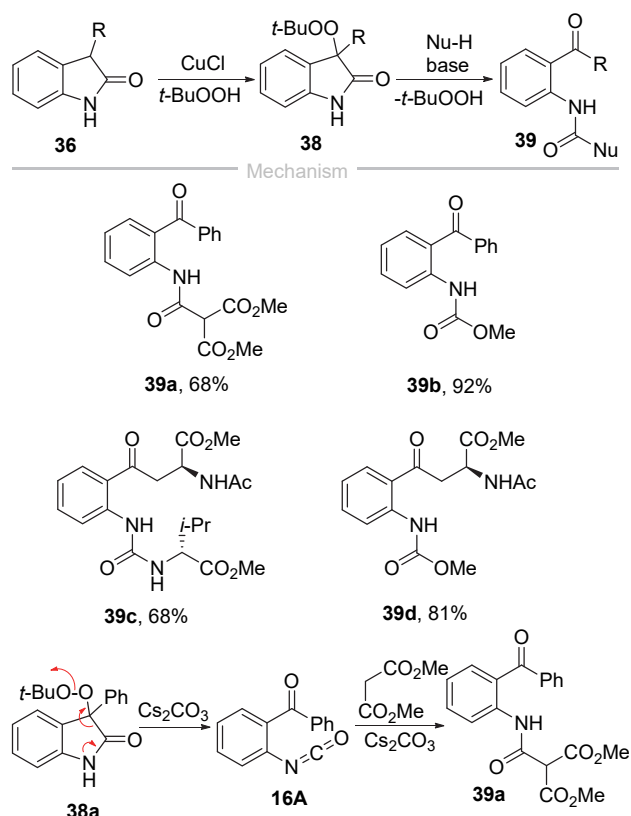


图式 15 2-吲哚酮 C2—C3 键插炔反应
Scheme 15 Aryne insertion into C2—C3 bond of indolin-2-ones



图式 16 碱促进的 2-吲哚酮和炔参与的扩环反应
Scheme 16 Base-promoted ring expansion reaction of indolin-2-ones with alkynyl ketones

2018 年德国伍珀塔尔大学 Kirsch 课题组^[23]以吲哚酮为底物, 在分子碘的作用下与叠氮化钠发生氧化双叠氮化反应得到 3,3-二叠氮氧化吲哚类化合物 **40a**。该类化合物在碱的条件下, 氮上电子会发生电子转移脱除氮



图式 17 氧化吲哚衍生物氧化碎片化/骨架重排

Scheme 17 Oxidative fragmentations and skeletal rearrangements of oxindole derivatives

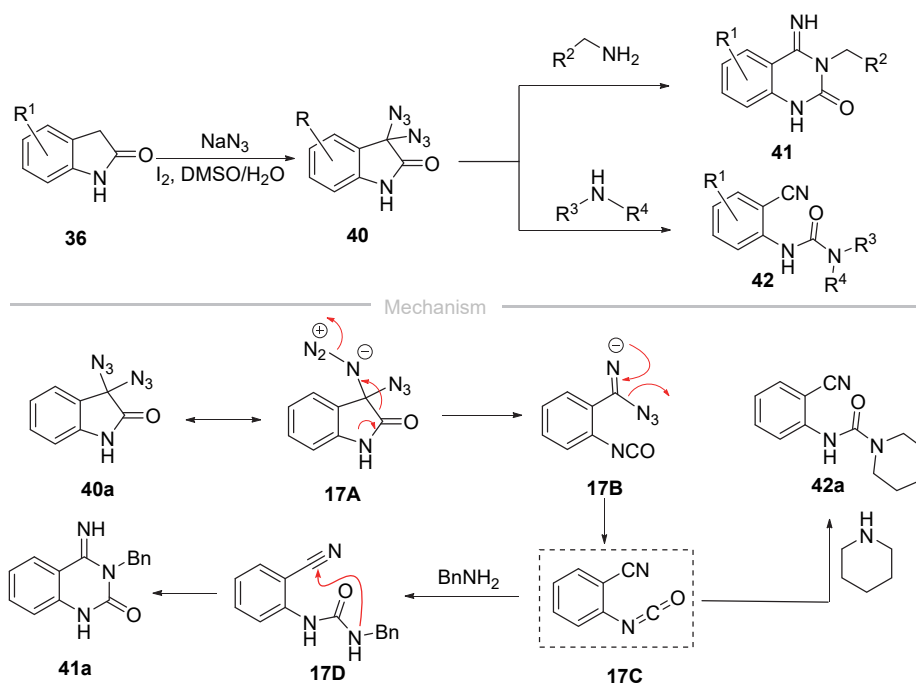
气切断 C2—C3 键, 进一步脱去叠氮负离子形成 2-氰基取代的芳基异氰酸酯, 若与伯胺反应则会发生两次的亲

核加成转化为 4-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮 **41a**, 若与仲胺反应则会优先与异氰酸酯发生亲核加成得到 2-氰基取代的芳基脒 **42a** (Scheme 18).

2021 年, 印度科学教育研究所 Gnanaprakasam 课题组^[24]以吲哚酮的过氧叔丁醚为原料, 在氢氧化钾的条件下发生重排反应原位生成邻位羰基修饰的异氰酸酯中间体 **18A**, 可以与不同的胺类发生多样性的反应, 与伯胺反应会得到喹啉酮衍生物; 与仲胺反应会生成脒的衍生物; 与氨基醇反应会生成噁唑并喹啉酮. 该反应具有底物范围广、室温条件、不使用过渡金属催化剂等多方面优势(Scheme 19).

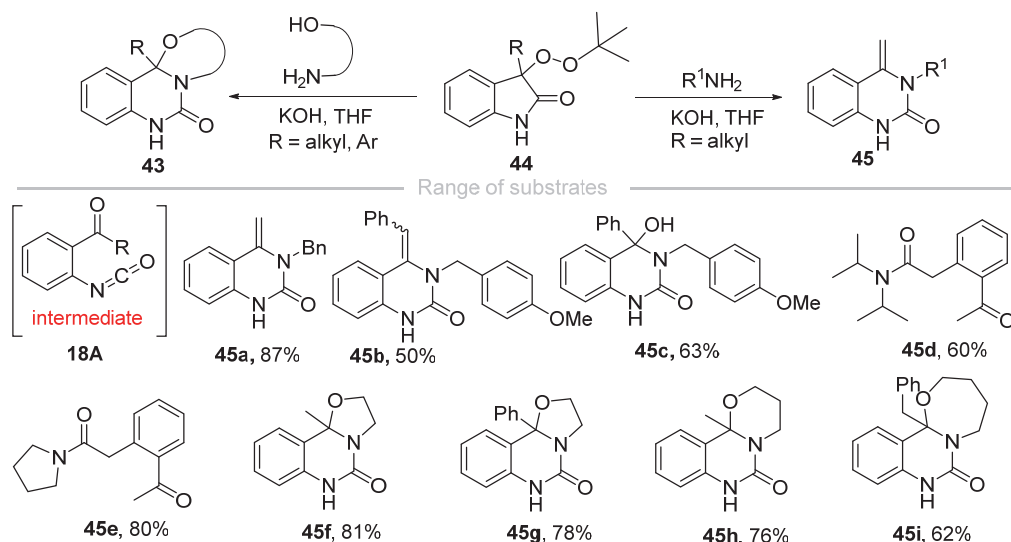
2016 年, 常州大学苗春宝课题组^[25]以烯酮和吲哚酮为底物, 在催化量的碳酸钾和空气气氛下, 可以在室温下方便地合成邻位氨基修饰的 1,4-二酮. 具体的机理是: 碳酸钾攫取吲哚酮 C3 位质子, 形成吲哚酮的烯醇负离子, 随后与烯酮发生迈克尔加成反应得到中间体 **19A**, 该中间体 C3 位质子再次离去接着对氧气进行加成生成过氧化物 **19B**, **19B** 继续发生分子内环化得到中间体 **19C**, 四元环继续开环切断 C2—C3 键, 随后脱羧转化为最终产物 **47a**. 由于该产物具有很多活性位点, 在简单的添加剂例如酸、碘等作用下, 就可以实现向七元杂环、六元杂环和五元杂环转变(Scheme 20).

2021 年, 常州大学苗春宝课题组^[26]继续以吲哚酮和烯酮为底物, 以催化量 Cs_2CO_3 为碱, 在 80 °C 的温度下反应可以合成 2,2-取代的吲哚-3-酮. 具体反应路径前



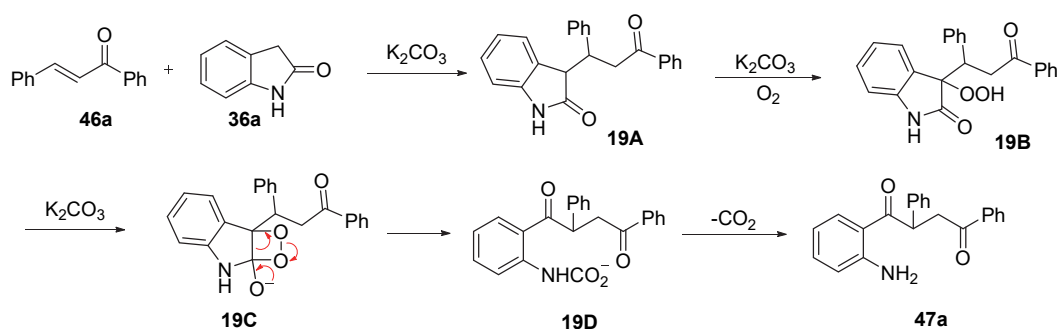
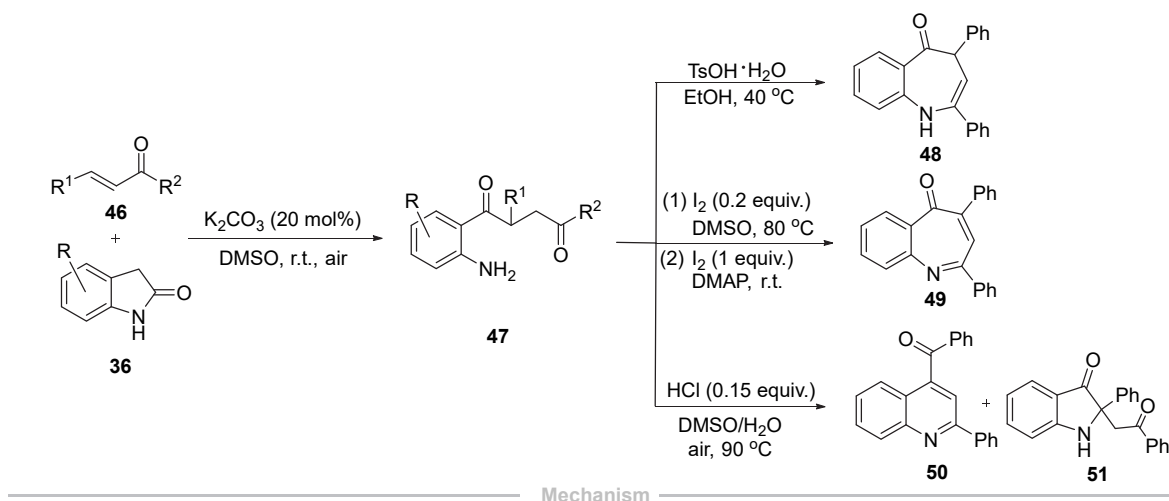
图式 18 3,3-叠氮氧化吲哚参与的 C—C 键断键/重组

Scheme 18 3,3-Diazidooxindole-involved C—C bond cleavage/reorganization



图式 19 过氧化吲哚-2-酮参与的氧化碎片化/骨架重排

Scheme 19 Oxidative fragmentation and skeletal rearrangement of peroxyoxindole



图式 20 氧气主导的 2-吲哚酮 C2—C3 键断裂反应

Scheme 20 Oxygen-dominated C2—C3 bond cleavage of indolin-2-ones

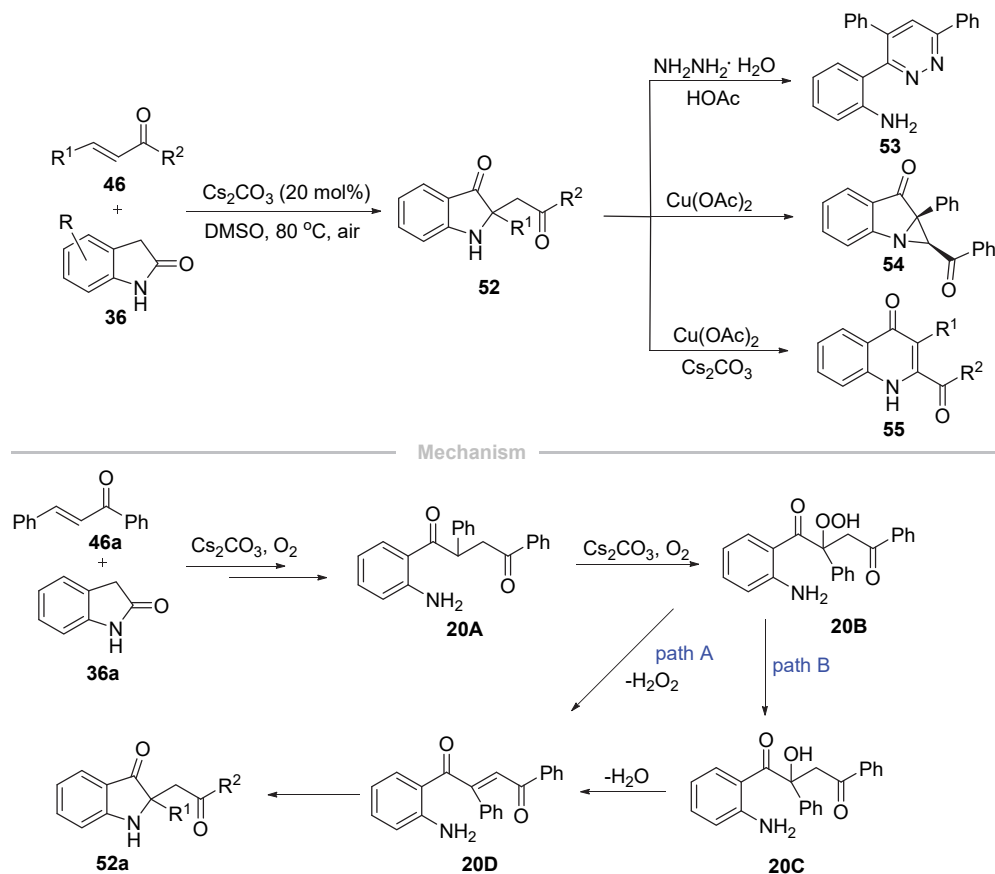
部分过程与上一例反应一致, 吲哚酮与烯酮在碱和空气气氛下生成邻位氨基修饰的 1,4-二酮 **20A**, 位于羰基的 α 位的叔氢继续反应插入氧气, 接着脱除过氧化氢(Path A), 或者经自氧化还原得到醇再脱水得到中间体 **20D** (Path B), 中间体 **20D** 随后发生分子内选择性的迈克尔

加成构建 C—N 键生成最终产物. 产物 2,2-取代的吲哚-3-酮具有丰富的反应位点, 可以与水合肼发生肼解反应得到哒嗪; 在碘和有机碱 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 的作用下分子内构建 C—N 键生成氮杂环丙烷并吲哚; 在当量醋酸铜和碳酸铯的协同作用下可以发生串

联反应合成喹诺酮类化合物(Scheme 21).

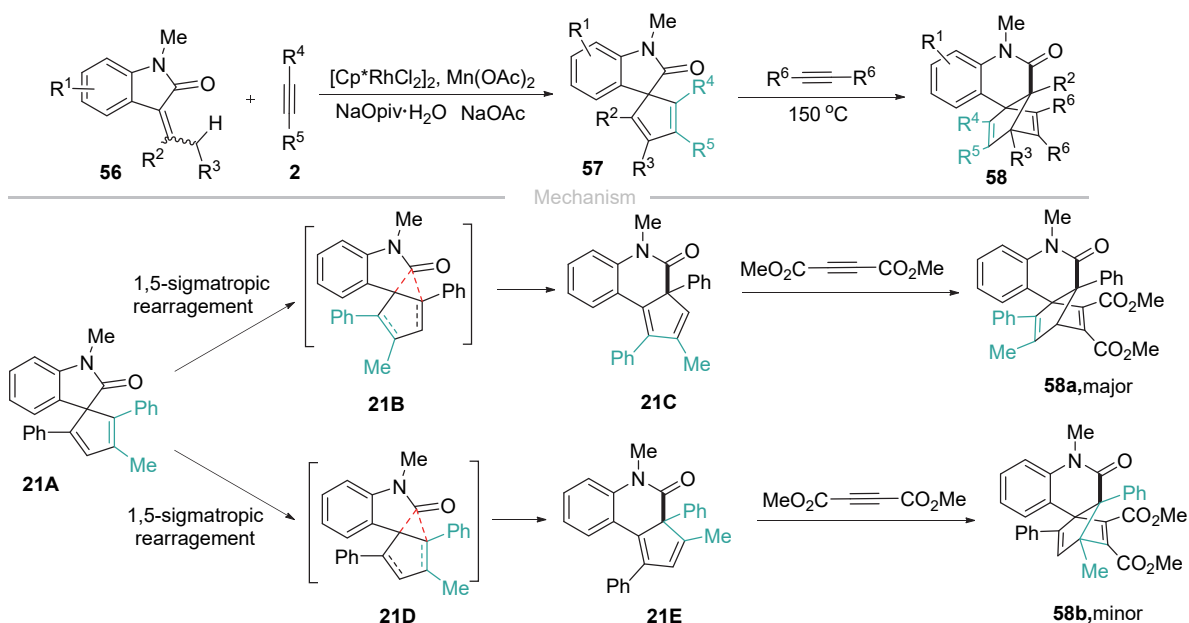
2021 年, 华东理工大学刘培念课题组^[27]将氧化 C—

H 活化/环化和重排/[4+2]环加成融合, 开发了一种直接合成桥联双环[2.2.1]喹啉酮的新方法(Scheme 22). 该



图式 21 氧气主导的 2-吲哚酮 C2—C3 键断裂反应

Scheme 21 Oxygen-dominated C2—C3 bond cleavage of indolin-2-ones



图式 22 涉及 1,5-σ 迁移螺环吲哚酮的扩环反应

Scheme 22 Ring expansion reaction of spirocyclic indolones involving 1,5-sigmatropic rearrangement

方法首先是通过铈催化的亚乙烯基氧化吲哚与炔烃的氧化 C—H 键活化/环化反应, 构建出新颖的螺环戊二烯氧化吲哚中间体 **21A**; 随后螺环戊二烯氧化吲哚与不同的亲二烯体发生串联重排和[4+2]环加成反应, 进而得到桥联双环喹啉酮骨架. 机理研究表明, 螺环氧化吲哚与不同的亲二烯体之间的串联反应涉及氧化吲哚五环的开环、切断 C2—C3 键的 1,5- σ 重排和[4+2]环加成的过程. 该研究工作为通过螺环戊二烯类中间体构建桥联多环骨架提供了一种通用的新策略.

3 靛红 C2—C3 键的断键/重组反应

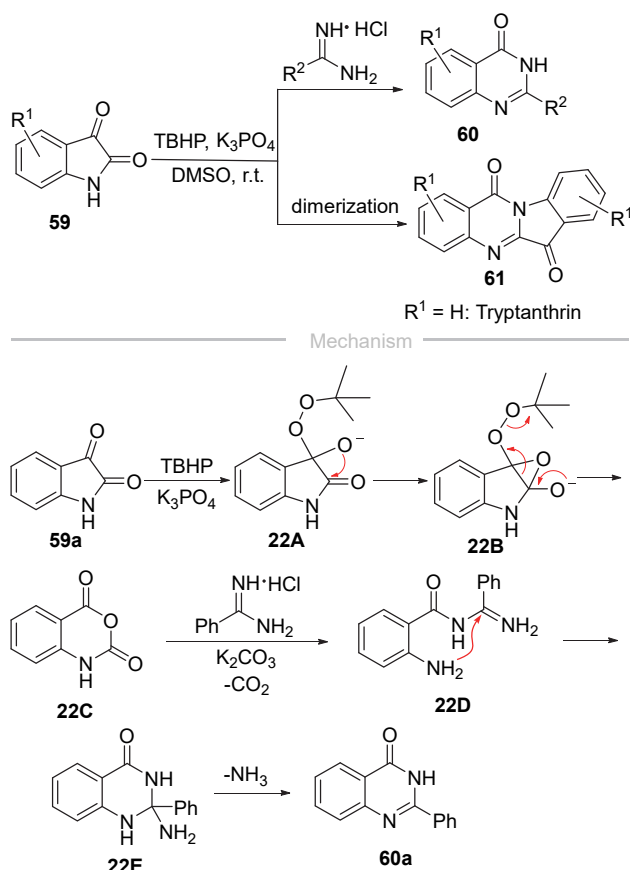
靛红独具 γ -内酰胺基团以及 C-3 位羰基, 是吲哚的一种重要衍生物. 就靛红的 C2—C3 键断裂的反应来说, 目前主要由三种策略. 一种是利用 Baeyer-Villiger 反应在靛红 C2—C3 键间插入氧原子得到靛红酸酐, 其作为活性中间体接着与其它组分发生后续串联反应. 二是在过渡金属的作用下利用小分子 CO 挤出策略切断 C2—C3 键, 同时构建多环化合物. 三是利用分子的稳定性驱动 C2—C3 键裂解构建稠合氮杂环.

3.1 经 Baeyer-Villiger 氧化重排策略切断靛红 C2—C3 键

2016 年, 华中师范大学吴安心课题组等^[28]首次报道了 TBHP 介导的靛红的氧化扩环反应用于构建喹啉酮类化合物. 通过一系列控制实验表明, 靛红在 TBHP 的作用下发生 Baeyer-Villiger 氧化得到的靛红酸酐是这类反应的关键中间体. 首先, 靛红 C3 羰基接受 TBHP 的亲核进攻, 得到的氧负离子继续对 C2 羰基亲核加成生成环氧乙烷中间体 **22B**, **22B** 开环离去叔丁醇离子得到靛红酸酐 **22C**, 靛红酸酐即可与脒盐或者靛红发生 [4+2] 环化反应生成喹啉酮或色胺酮类化合物 (Scheme 23).

2018 年, 吴安心课题组^[29]基于前期靛红原位氧化为靛红酸酐中间体的捕获策略, 结合邻卤异硫氰酸酯的多重反应位点, 通过融合 Baeyer-Villiger 氧化和中断的 Dimroth 重排两种反应, 发展了一种无过渡金属条件下构建苯并噻唑并喹啉酮化合物的新方法. 该反应对异硫氰酸酯苯环邻位不同的卤原子都能够适用, 对苯环上连有不同取代基的靛红和邻卤异硫氰酸酯都能够展现出非常好的兼容性 (Scheme 24).

2018 年, 华中师范大学吴安心和武汉工程大学贾丰成团队^[30]以靛红和炔酯为底物, 发展了一例 TBHP/无机碱协同促进合成 4-喹诺酮的绿色新方法. 该反应首先也是靛红在 TBHP 的氧化下产生靛红酸酐, 随后在 Cs_2CO_3 为碱的条件下可以与一分子炔酯发生形式上的 [4+2] 环加成反应转化为含有 NH 的 4-喹诺酮, 如果以

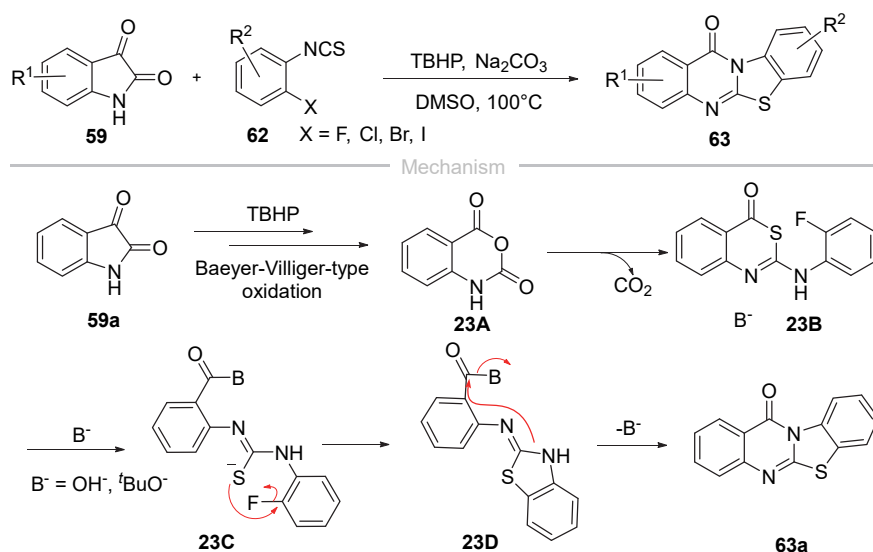


图式 23 TBHP 介导靛红和脒盐参与的氧化扩环反应
Scheme 23 TBHP-mediated oxidative ring expansion of isatins and amidine hydrochlorides

K_3PO_4 为碱, 产生的 4-喹诺酮的 NH 位点会继续对另一分子芳基丙炔酸酯亲核加成生成 *N*-烯基取代的 4-喹诺酮产物. 中国中医研究院孙鹏等基于类似的策略, 以靛红和 β -二羰基类化合物为底物, 在 TBHP/ K_2CO_3 的作用下, 实现了串联氧化环化反应用于构建多样性的 4-喹诺酮类化合物 (Scheme 25).

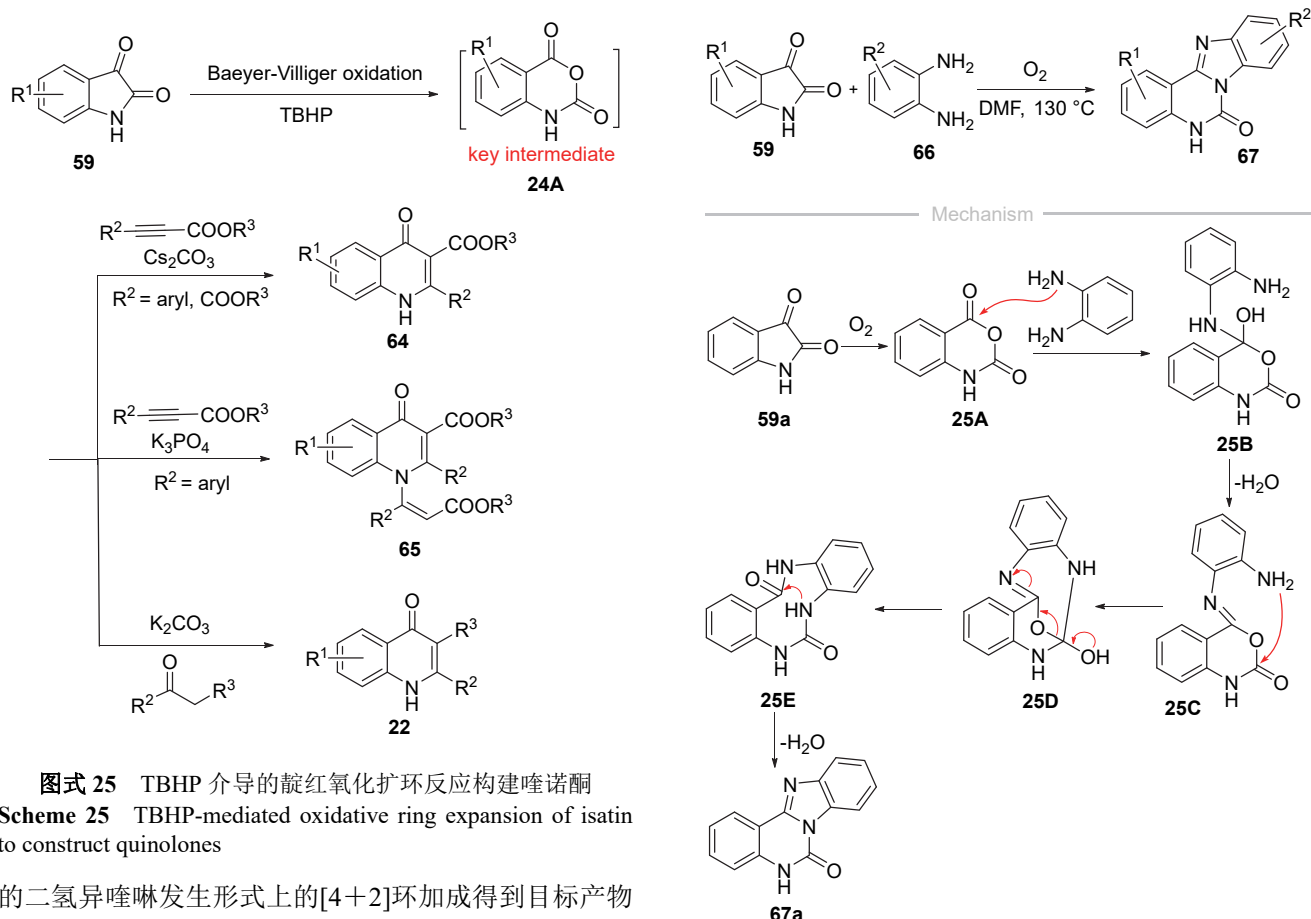
2018 年, 江南大学邹亮华课题组^[31]报道了仅在氧气气氛条件下实现了靛红的 C2—C3 键氧化切断及与邻苯二胺间的串联环化反应. 该反应的机理如下: 首先靛红在氧气条件下发生 Baeyer-Villiger 氧化转化为靛红酸酐, 随后其邻近苯环的羰基与邻苯二胺一个氨基缩合脱水得到亚胺 **25C**, 与前述例子很大的区别是没有发生脱除 CO_2 得到酰胺, 随后氨基进一步对另外一个羰基进攻, 再发生分子内的重排和缩合脱水就得到目标产物 **67a** (Scheme 26).

2020 年, 武汉工程大学贾丰成课题组^[32]在前期工作的基础上, 以四氢异喹啉作为新组分, 发展一种基于靛红氧化环化反应构建四环喹啉酮的新方法. 该反应机理如下: 靛红在 TBHP 的氧化下转化为靛红酸酐中间体 **26A**, 接下来可能通过两条可能的路径: 一是与已氧化



图式 24 TBHP 促进的串联氧化环化/中断 Dimroth 重排反应

Scheme 24 TBHP-promoted cascade oxidative cyclization and interrupted dimroth rearrangement



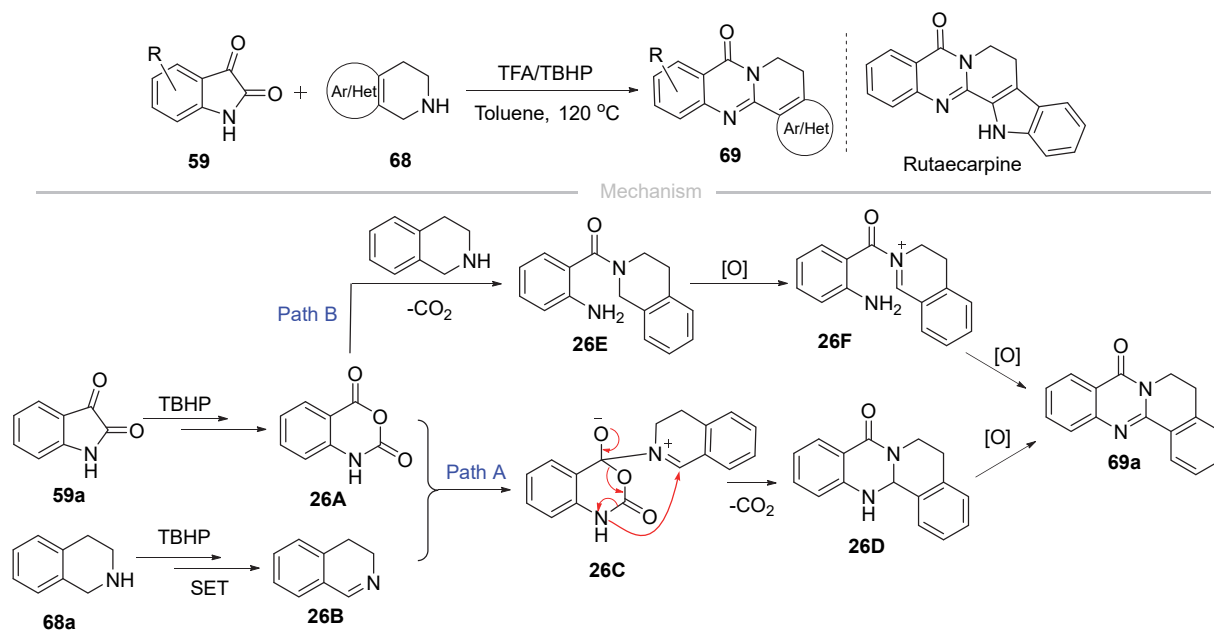
图式 25 TBHP 介导的靛红氧化扩环反应构建喹诺酮

Scheme 25 TBHP-mediated oxidative ring expansion of isatin to construct quinolones

的二氢异喹啉发生形式上的[4+2]环加成得到目标产物(Path A); 另外一种可能是靛红酸酐与四氢异喹啉发生脱羧的亲核取代反应, 接着发生分子内的氧化环化反应得到目标产物(Path B)。有意思的是, 这种氧化串联策略为天然产物吴茱萸次碱的直接构建提供了一条新路径(Scheme 27)。

图式 26 氧气促进的靛红和邻苯二胺参与的氧化扩环反应

Scheme 26 O₂-promoted oxidative ring expansion of isatins and *o*-phenylene diamines



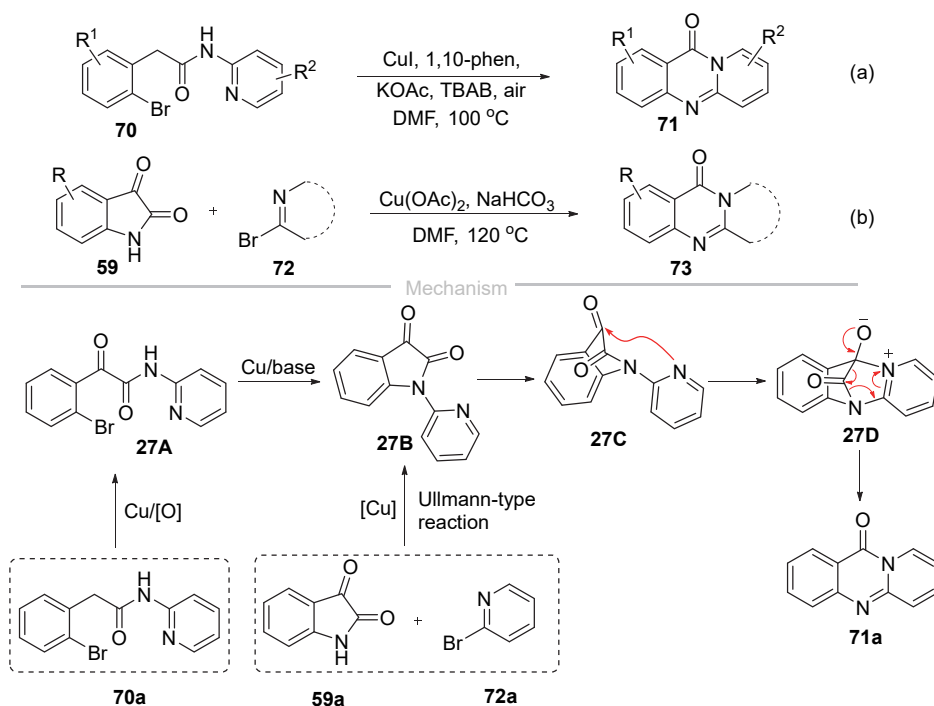
图式 27 TBHP/TFA 促进的靛红和四氢异喹啉参与的氧化环化反应

Scheme 27 TBHP/TFA promoted oxidative cyclization of isatins with 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines

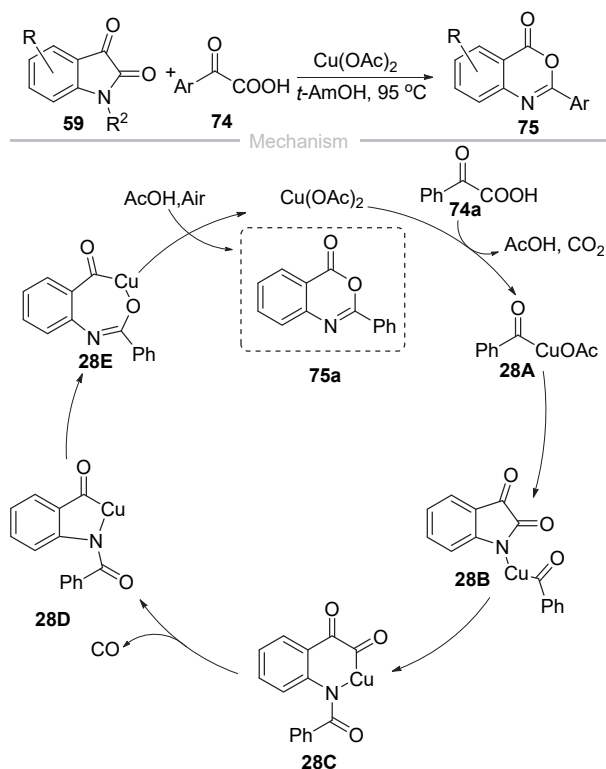
3.2 过渡金属催化的 CO 挤出策略切断靛红 C2—C3 键

上海大学许斌课题组和湖北师范大学殷国栋课题组^[33]分别利用分子内和分子间 Ullmann 偶联策略原位生成 *N*-吡啶基取代的靛红为中间体 **27B**, 发展了铜催化

的涉及靛红 C2—C3 键切断的环化反应, 可以方便地构建多样性取代的吡啶并喹啉酮化合物 (Scheme 28). 研究表明, 环化过程中吡啶强亲核性 N 原子进攻靛红 C3 羰基生成桥环中间体 **27D**, 桥环中间体的不稳定导致重排离去 CO 是有效切断 C2—C3 键的关键之处.

图式 28 铜催化的 *N*-吡啶基取代靛红参与的去羰基偶联反应Scheme 28 Copper-catalyzed decarbonylation coupling of *N*-pyridyl-substituted isatins

2016年, 印度学者 Gogoi 课题组^[34]以靛红和芳基酮酸为底物, 在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂的条件下, 依次发生脱羧的 C—N 偶联, 同时 Cu 插入相邻的 C—N 键之间, 脱除 CO 切断 C2—C3 键, 最终还原消除形成 C—O 键, 得到 4*H*-苯并[d][1,3]噁嗪-4-酮类化合物(Scheme 29).

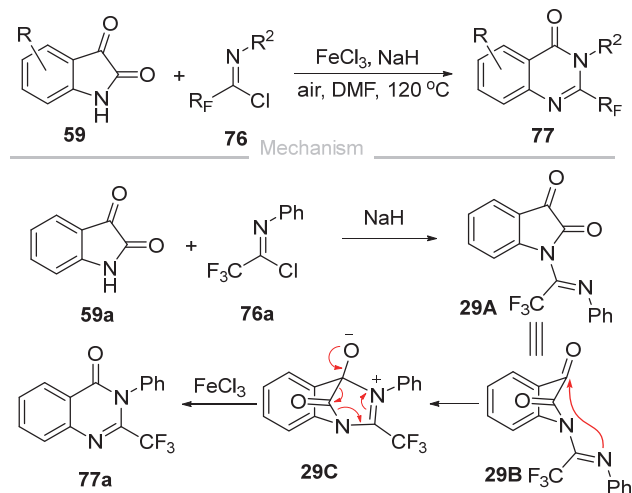


图式 29 铜催化靛红和芳基酮酸参与的脱羧偶联反应

Scheme 29 Copper-catalyzed decarboxylative coupling reactions of isatins with arylglyoxylic acids

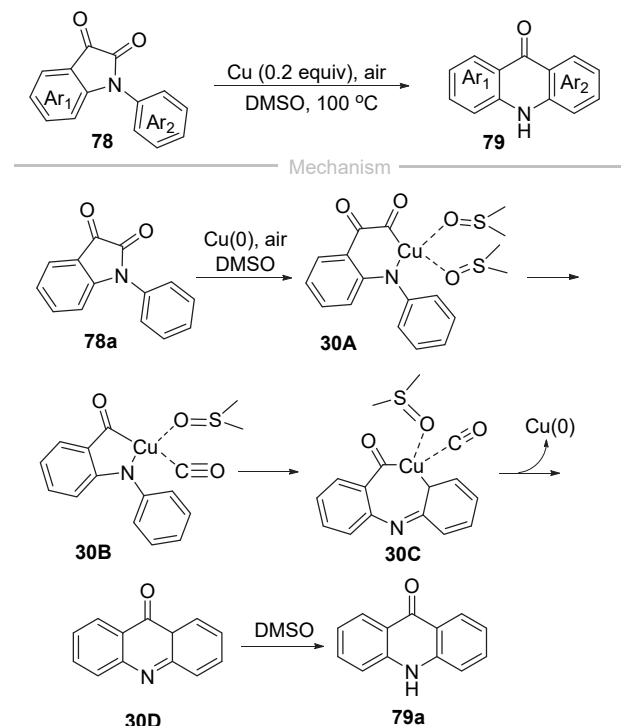
最近, 浙江工业大学吴小峰和陈铮凯课题组^[35]以靛红和三氟乙酰亚氨基酰氯为底物, 在三氯化铁和碱 NaH 的作用下, 实现了靛红的去羰基化反应构建重要的三氟甲基取代的喹唑啉酮类化合物. 该反应机理大致如下: 碱性条件下靛红 N 位点对亚氨基酰氯发生亲核取代反应, 接着亚胺的 N 位点对靛红羰基亲核加成, 在铁催化剂促进下, 进一步发生电子转移脱除 CO 和断裂 C2—C3 键, 从而得到三氟甲基修饰的喹唑啉酮衍生物 **77a** (Scheme 30).

2019 年, 河南师范大学张贵生课题组^[36]报道了一例 Cu(0)催化、溶剂二甲亚砜(DMSO)辅助下的分子内的去羰基环化反应, 可以在空气气氛和无添加剂条件下, 以良好收率和基团兼容性合成具有重要生理活性的吡啶酮. 实验和计算表明, 该反应经历连续 DMSO 辅助的 Cu 插入酰胺 C—N 键、CO 挤出切断 C2—C3 键、Cu 迁移、还原消除和 DMSO 辅助的质子迁移过程(Scheme 31).



图式 30 铁催化的靛红和三氟乙酰亚氨基酰氯参与的串联反应

Scheme 30 Iron-catalyzed domino reaction of isatins and trifluoroacetimidoyl chlorides



图式 31 铜催化 *N*-芳基取代靛红的脱羰基偶联反应

Scheme 31 Copper-catalyzed decarbonylation coupling of *N*-aryl substituted isatins

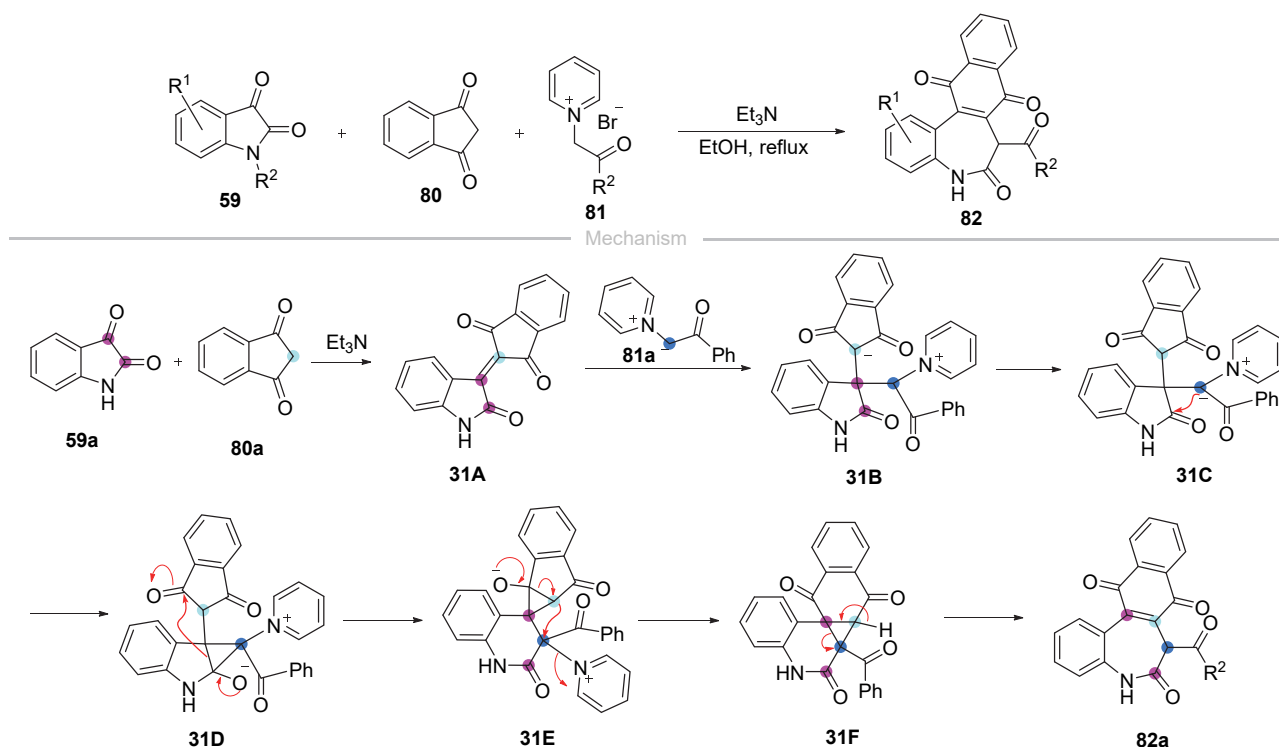
3.3 利用分子的稳定性导向驱动 C2—C3 键裂解构建稠合氮杂环

2016 年, 扬州大学颜朝国课题组^[37]报道了一例有机碱促进的靛红二碳扩环反应, 为二苯并[b,d]氮杂酮的构建提供了一条新路径. 通过一系列控制实验探明了几种可能的中间体, 并在此基础上提出了一种合理的机理. 在碱的条件下, 茛-1,3-二酮首先与靛红缩合脱水生

成中间体 **31A**, 中间体 **31A** 接受吡啶叶立德的进攻得到两性离子中间体 **31B**, 接着发生质子转移产生新的两性离子中间体 **31C**, 碳负离子对靛红 2 位羰基进行分子内亲核加成生成环丙基中间体 **31D**, 环丙基中间体 **31D** 开环切断 C2—C3 键的同时对茛酮羰基进行亲核加成生成新的环丙基中间体 **31E**, 中间体 **31E** 开环同时亲核进攻

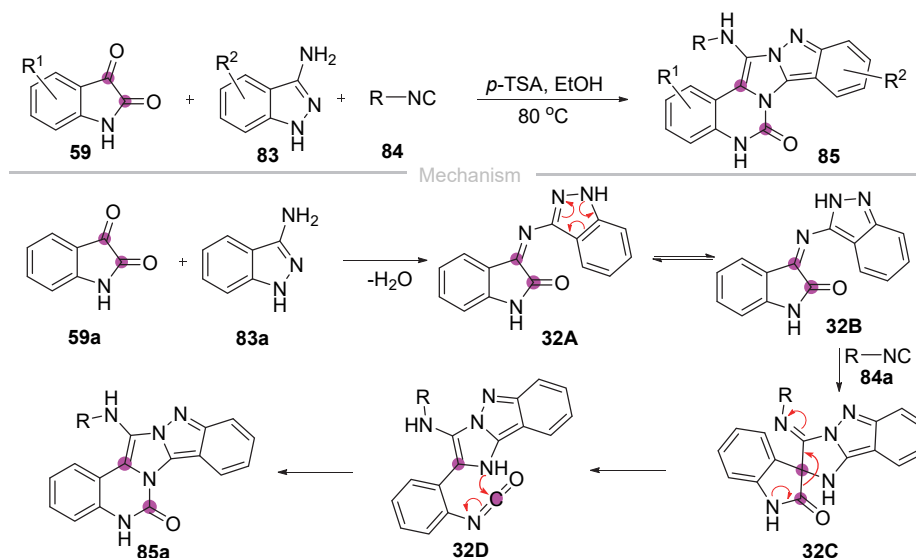
离去吡啶, 生成的环丙烷中间体 **31F** 再次重组生成扩环产物 **82a** (Scheme 32).

2018 年, 韩国釜庆大学 Jeong 课题组^[38]以靛红、3-氨基吡啶、异腈为底物, 发展了一例酸催化的串联反应用于多环喹唑啉酮类化合物的合成 (Scheme 33). 该反应具体的机理如下: 首先靛红和 3-氨基吡啶发生脱水缩



图式 32 Et_3N 促进靛红相关的三组分串联环化反应

Scheme 32 Et_3N -promoted three-component tandem cyclization related to isatins



图式 33 $p\text{-TSA}$ 促进靛红相关的三组分串联环化反应

Scheme 33 $p\text{-TSA}$ -promoted three-component tandem cyclization related to isatins

合,接着与异腈发生形式上的[4+1]环加成反应得到不稳定的螺环中间体 **32C**,接着分子内发生[1,5]-氢质子转移切断 C2—C3 键,新生成的异腈酸酯部分接受环氮的亲核加成就产生复杂的含有喹啉酮的五环化合物 **85a**。该方法的主要优点是反应时间短、产率高、操作简便、不需要柱层析纯化步骤。

4 总结与展望

综上所述,利用吡啶及其衍生物 C2—C3 键断裂/重组反应策略可以实现多种氮化合物的高效合成,目前已经取得了一定的进展,但仍具有较大的研究潜力和发展空间。已报道的反应类型和策略较为零散,相对集中的研究主要涉及两个方面:氧化体系诱导的吡啶 C2—C3 键断裂/重组、强离去基驱动的 2-吡啶酮或靛红 C2—C3 键断裂/重组,合成的目标主要集中在苯并五元和苯并六元杂环分子。因此,在未来期望有更多的研究工作致力于使用绿色环保(如光、电手段)的方法,深入探索和拓展吡啶衍生物相关的 C—C 键断裂反应,同时针对吡啶酮设计新的离去基引入方式来引发 C2—C3 键的断裂/重组,另外在开发新方法构建手性氮杂环和环化合物方面仍有广阔的拓展空间。

References

- [1] For selected papers, see: (a) Stempel, E.; Gaich, T. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2390.
(b) Zi, W.; Zuo, Z.; Ma, D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 702.
(c) Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7882.
- [2] (a) Wang, W.; Zhang, M.; Yang, W.; Yang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 75 (in Chinese).
(王弯弯, 张明明, 杨文超, 杨小虎, 有机化学, **2022**, *42*, 75.)
(b) 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] For selected examples, see: (a) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373.
(b) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873.
(c) Neto, J. S. S.; Zeni, G. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 155.
(d) Luo, J.; Xu, X.; Zheng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 363 (in Chinese).
(骆钧飞, 徐星, 郑俊良, 有机化学, **2018**, *38*, 363.)
(b) Wen, J.; Shi, Z. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1723.
(c) Festa, A. A.; Voskressensky, L. G.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4401.
(d) Liu, S.; Zhao, F.; Chen, X.; Deng, G.; Huang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 3795.
(d) Huang, G.; Yin, B. *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *361*, 405.
- [5] Shi, Z.; Zhang, B.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4036.
- [6] Gangadhararao, G.; Uruvakilli, A.; Swamy, K. C. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6060.
- [7] Bakthadoss, M.; Kumar, P. V.; Reddy, T. T.; Sharada, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8160.
- [8] Lian, X.-L.; Lei, H.; Quan, X.-J.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8196.
- [9] Feng, Y.; Li, Y.; Cheng, G.; Wang, L.; Cui, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7099.
- [10] Yamashita, M.; Nishizono, Y.; Himekawa, S.; Iida, A. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4123.
- [11] Liu, X. X.; Luo, X. L.; Wu, Z. Y.; Cui, X. F.; Zhou, X. Q.; He, Y. Q.; Huang, G. S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2107.
- [12] Cao, W. B.; Chu, X. Q.; Zhou, Y.; Yin, L.; Xu, X. P.; Ji, S. J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6601.
- [13] Zhang, L. L.; Cao, W. B.; Xu, X. P.; Ji, S. J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1787.
- [14] Cao, W. B.; Liu, B. B.; Xu, X. P.; Ji, S. J. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1194.
- [15] Ji, X.; Li, D.; Wang, Z.; Tan, M.; Huang, H.; Deng, G. J. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 711.
- [16] Xu, M. M.; Cao, W. B.; Xu, X. P.; Ji, S. J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12602.
- [17] Chen, W. L.; Wu, S. Y.; Mo, X. L.; Wei, L. X.; Liang, C.; Mo, D. L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3527.
- [18] He, J.; Dong, J.; Su, L.; Wu, S.; Liu, L.; Yin, S. F.; Zhou, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2522.
- [19] Llopis, N.; Gisbert, P.; Baeza, A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3245.
- [20] Samineni, R.; Bandi, C. R. C.; Srihari, P.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6184.
- [21] Wang, M.; Yang, Y.; Song, B.; Yin, L.; Yan, S.; Li, Y. *Org. Lett.* **2019**, *22*, 155.
- [22] Klare, H. F. T.; Goldberg, A. F. G.; Duquette, D. C.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 988.
- [23] Holzschneider, K.; Mohr, F.; Kirsch, S. F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7066.
- [24] Ubale, A. S.; Shaikh, M. A.; Gnanaprakasam, B. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 9621.
- [25] Miao, C. B.; Zeng, Y. M.; Shi, T.; Liu, R.; Wei, P. F.; Sun, X. Q.; Yang, H. T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 43.
- [26] Shao, Y.; Zeng, Y. M.; Ji, J. Y.; Sun, X. Q.; Yang, H. T.; Miao, C. B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12443.
- [27] He, Y.; Wang, H.; Xu, L.; Li, D. Y.; Ge, J. H.; Feng, D. F.; Feng, W.; Zou, G.; Liu, P. N. *Org. Lett.* **2021**, *24*, 121.
- [28] Jia, F. C.; Zhou, Z. W.; Xu, C.; Wu, Y. D.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2942.
- [29] Zhou, Z. W.; Jia, F. C.; Xu, C.; Jiang, S. F.; Wu, Y. D.; Wu, A. X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1056.
- [30] Jiang, S. F.; Xu, C.; Zhou, Z. W.; Zhang, Q.; Wen, X. H.; Jia, F. C.; Wu, A. X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4231.
- [31] Li, P. G.; Yan, C.; Zhu, S.; Liu, S. H.; Zou, L. H. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3464.
- [32] Jia, F. C.; Chen, T. Z.; Hu, X. Q. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1635.
- [33] (a) Sun, J.; Tan, Q.; Yang, W.; Liu, B.; Xu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 388.
(b) Liu, M.; Shu, M.; Yao, C.; Yin, G.; Wang, D.; Huang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 824.
- [34] Prakash, R.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3046.
- [35] Wang, L. C.; Du, S.; Chen, Z.; Wu, X. F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5567.
- [36] Wu, H.; Ma, N.; Song, M.; Zhang, G. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1580.
- [37] Shi, R. G.; Wang, X. H.; Liu, R.; Yan, C. G. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6280.
- [38] Balwe, S. G.; Jeong, Y. T. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1628.

(Li, L.)