

涉及未活化环烷烃 C(sp³)—H 官能化的自由基串联环化反应易荣楠^{a,b} 李姣哲^b 王东凯^{*,a,b} 魏文廷^{*,b}^(a) 湖南警察学院刑事科学技术系 长沙 410138)^(b) 宁波大学材料科学与化学工程学院 浙江宁波 315211)

摘要 未活化环烷烃是最广泛的自然资源之一,发展温和、高效的未活化环烷烃 C(sp³)—H 官能化策略具有重要意义,同时,开发环状化合物的制备方法是有机合成和药物化学的研究热点.涉及未活化环烷烃 C(sp³)—H 官能化的自由基串联环化因具有反应条件温和、反应活性高等优势而能同时满足上述需求,以高原子和高步骤经济性的方式构建具有潜在应用价值的环状分子.从铁催化、铜催化以及无金属催化剂体系的角度出发,简要论述了近十年涉及未活化环烷烃 C(sp³)—H 官能化的自由基串联环化反应研究进展.

关键词 未活化环烷烃; C(sp³)—H 官能化; 自由基串联环化; 催化体系

Radical Cascade Cyclization Involving C(sp³)—H Functionalization of Unactivated CycloalkanesYi, Rongnan^{a,b} Li, Jiaozhe^b Wang, Dongkai^{*,a,b} Wei, Wenting^{*,b}^(a) Criminal Technology Department, Hunan Police Academy, Changsha 410138)^(b) School of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315211)

Abstract Unactivated cycloalkane is one of the most extensive natural resources, and it is of great significance to develop mild and efficient strategies to achieve C(sp³)—H of unactivated cycloalkanes. At the same time, the preparation of ring compounds is one of the hotspots in organic synthesis and medicinal chemistry. Because of the advantages of mild conditions and high reactivity, radical cascade cyclization involving C(sp³)—H functionalization of unactivated cycloalkanes can simultaneously meet the above requirements and synthesize cyclic molecules with potential applications in high atomic- and step-economy manner. In this review, from the point of view of iron catalysis, copper catalysis, and metal-catalyst-free systems, the advances in radical cascade cyclization involving C(sp³)—H functionalization of unactivated cycloalkanes in recent ten years are summarized.

Keywords unactivated cycloalkane; C(sp³)—H functionalization; radical cascade cyclization; catalytic system

未活化环烷烃是最广泛的自然资源之一,其 C(sp³)—H 键官能化将直接拓宽高附加值产物的范围^[1]. 尽管被邻位氧、氮等原子活化的 C(sp³)—H 键的官能化已获得了快速的发展^[2], 未活化 C(sp³)—H 键官能化的研究却相对较少,这主要是由于后者较高的键解离能和较低的极性所致^[3]. 鉴于上述挑战,化学工作者针对未活化环烷烃的官能化进行了不懈探索. 定向基团配位或者金属催化的卡宾/氮宾迁移已被广泛应用于未活化环烷烃 C(sp³)—H 键官能化^[4], 然而这些方法普遍存在对较高温度的依赖、借助定向基团的辅助或需要使用昂贵

金属催化剂的局限^[5]. 因此,在温和条件下尤其是存在反应活性更高官能团情况时仍能选择性实现未活化环烷烃的 C(sp³)—H 官能化成为化学工作者关注的焦点之一. 自由基反应因具有条件温和、反应活性高、官能团耐受性优良等特点,为开发未活化环烷烃 C(sp³)—H 键官能化提供了新思路^[6]. 尤其是,自由基串联环化已被证明是一种高效和通用的合成策略,能高原子和高步骤经济性地实现未活化环烷烃与不饱和烃之间的反应来构建各种环状骨架,为具有环状体系的药物分子和天然产物合成提供了重要途径^[7].

* Corresponding authors. E-mail: weiwenting@nbu.edu.cn; 17806022533@163.com

Received August 1, 2022; revised September 8, 2022; published online September 23, 2022.

Project supported by the Research Project of Education Department of Hunan Province (No. 21A0605) and the Scientific Research Project of Hunan Police Academy (No. 2021KYQD05).

湖南省教育厅科学研究(No. 21A0605)、湖南警察学院科学研究(No. 2021KYQD05)资助项目.

尽管近年来已有一些关于自由基引发 $C(sp^3)-H$ 官能化的综述^[8], 但是专门针对涉及未活化环烷烃 $C(sp^3)-H$ 官能化的自由基串联环化来进行综述却未见报道. 本文综述了近十年来涉及未活化环烷烃 $C(sp^3)-H$ 官能化的自由基串联环化反应所取得的代表性研究成果, 重点总结分析了反应特点和机理. 根据催化体系对该领域的主要成果进行了分类, 包括铁催化、铜催化以及无金属催化体系反应. 本文最后讨论了该领域面临的挑战以及未来可能的研究方向.

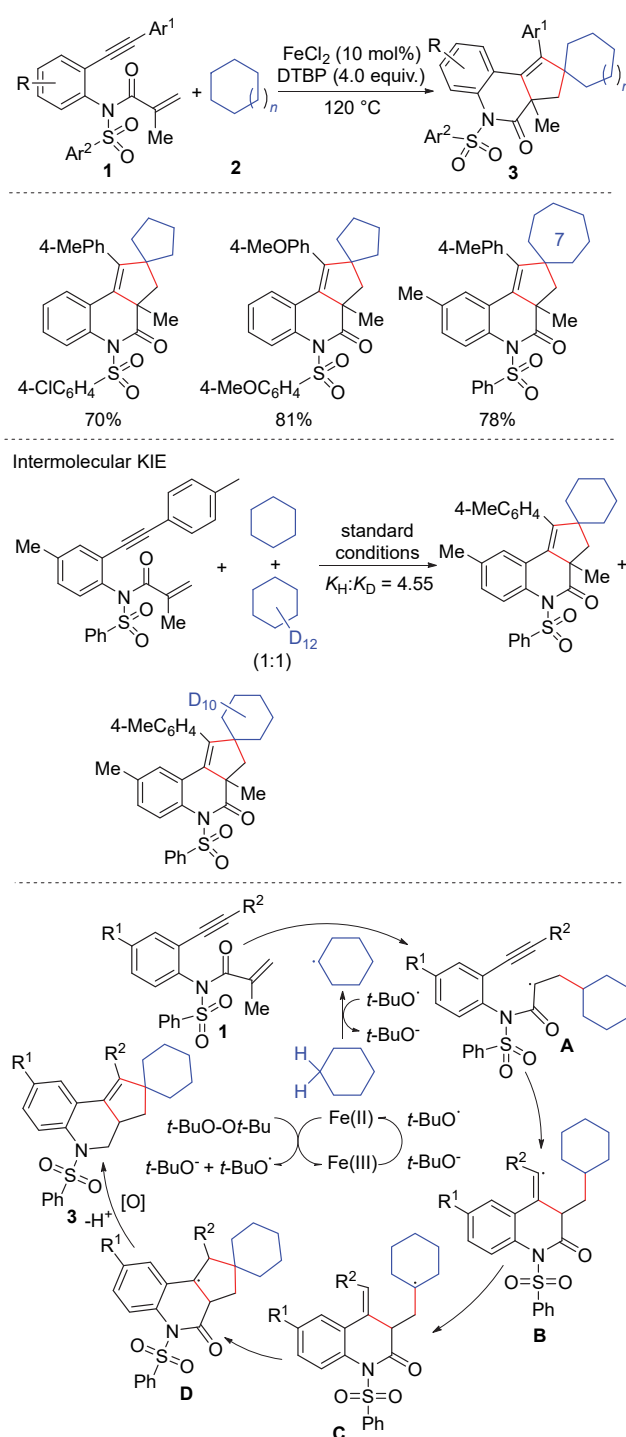
1 铁催化反应

由于铁的多价态使其具有氧化还原多样性, 其可代替一些贵金属来催化各类有机反应, 并且有着成本低、效率高的优势^[9]. 此外, 铁催化剂还具有良好的生物相容性、相对低的毒性及对环境无害的性质^[10].

2015 年, 姜波/屠树江/李桂根课题组^[11]在氯化亚铁/二叔丁基过氧化物(DTBP)的体系下, 实现了简单环烷烃与 1,7-烯炔的自由基串联环化反应, 制备了一系列具有两个四元立体中心的环戊螺旋[c]喹啉(Scheme 1). 该自由基环化反应过程中的双重自由基均可通过 $\alpha,\alpha-C(sp^3)-H$ 官能化引发. 反应过程中使用具有双 $C(sp^3)-H$ 键的环烷烃作为一级碳单元, 通过双 $\alpha,\alpha-C(sp^3)-H$ 键官能化/分子间 α,β -共轭加成/6-*exo* 环化/自由基偶联的串联过程实现, 最后能够形成三个新的 $C-C$ 键. 同位素标记实验表明, 在环己烷与 $[D_{12}]$ -环己烷的分子间竞争反应中存在着明显的同位素效应($K_H:K_D=4.55$), 这说明 $C(sp^3)-H$ 键的裂解是整个反应的决速步骤. 可能的机理为: 在铁(II)辅助下 DTBP 均裂原位生成叔丁氧自由基, 并从环烷烃中攫取氢原子, 形成环烷基自由基, 其与底物的烯炔经过加成反应得到自由基中间体 **A**, 随后进行分子内环化得到中间体 **B**, 接着经氢原子转移得到中间体 **C**. **C** 经历分子内环化得到中间体 **D**, 其经过氧化和去质子化形成最终产物.

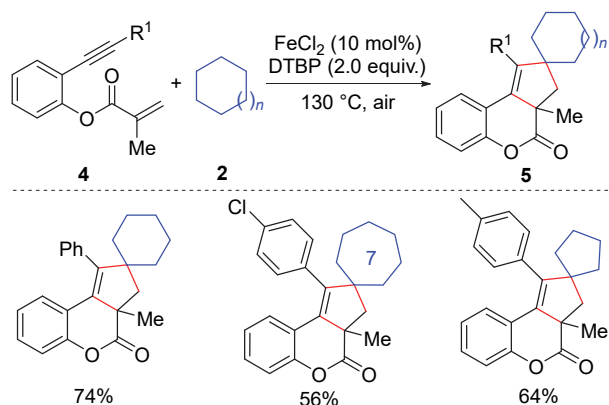
2017 年, 姜波/屠树江课题组^[12]在之前铁催化双 $\alpha,\alpha-C(sp^3)-H$ 键官能化的基础上, 进一步报道了氧拴 1,7-烯炔与简单环烷烃的自由基串联双环化方法, 在一步反应中连续形成三个 $C-C$ 键来构建香豆素-2-酮多环骨架(Scheme 2). 该反应以氯化亚铁作为催化剂, DTBP 作为氧化剂, 在 130 °C 下空气气氛中以中等至良好的收率得到一系列螺环取代香豆素-2-酮衍生物, 具有较高的成键效率和官能团耐受性.

2017 年, 李金恒课题组^[13]发展了利用具有双 $C(sp^3)-H$ 键的环烷烃产生碳自由基来参与丙烯酰胺衍生物的[4+1]环加成反应, 从而快速构建五元环化产物(Scheme 3). 他们以 *N*-(芳基磺酰基)丙烯酰胺为底物,

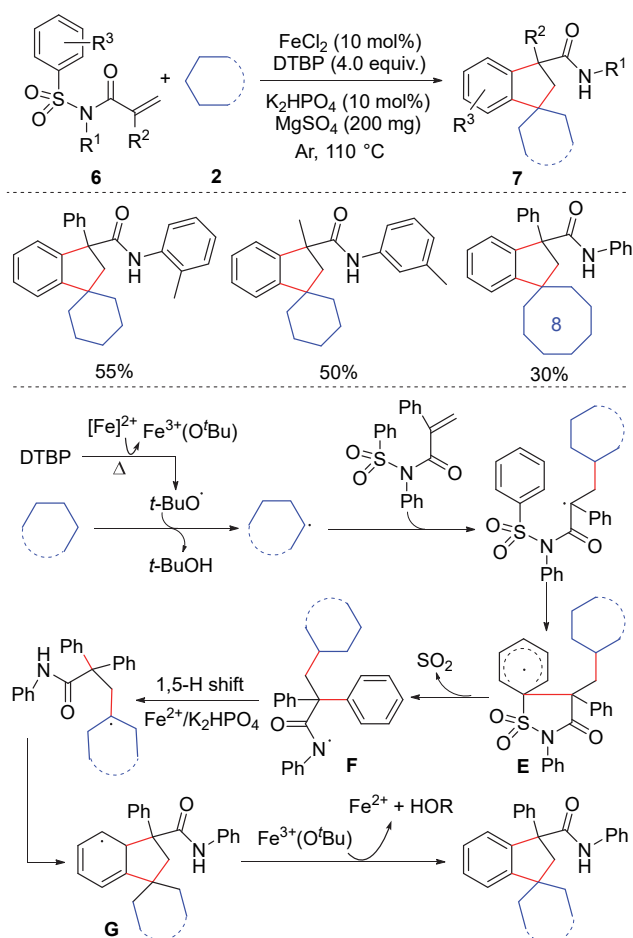


图式 1 1,7-烯炔与简单环烷烃的自由基串联双环化反应
Scheme 1 Radical cascade bi-cyclization of 1,7-enynes with simple cycloalkanes

与简单环烷烃在弱碱性的磷酸氢二钾/氯化亚铁体系下, 以 DTBP 作为氧化剂, 110 °C 条件下实现了目标产物茚环化合物的构建. 该反应能够通过 $C-H$ 键官能化/芳基迁移/去磺酰化的过程实现自由基环化反应. 可能的反应过程如下: 首先, 在活性物种 Fe^{2+} 作用下环烷烃与叔丁基氧自由基发生单电子转移(SET)产生烷基自由基.



图式2 氧拴1,7-烯炔与简单环烷烃的自由基串联双环化反应
Scheme 2 Radical cascade bi-cyclization of *O*-tethered 1,7-enynes with simple cycloalkanes



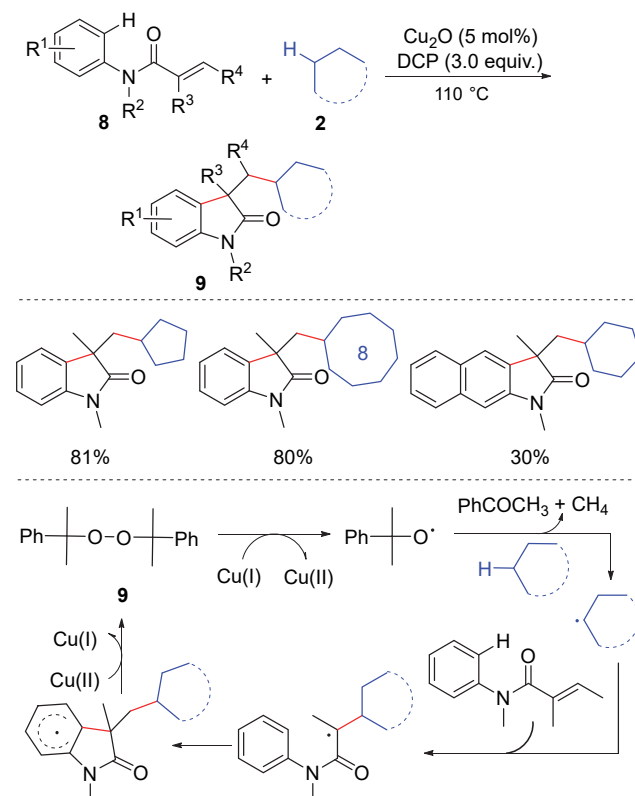
图式3 烯酰胺与简单环烷烃的自由基串联环化反应
Scheme 3 Radical cascade cyclization of acrylamides with simple cycloalkanes

随后, 烷基自由基与烯酰胺的碳碳双键经过自由基加成反应, 接着与苯环发生环化得到烷基自由基中间体 **E**。然后, 磺酰基离去得到氮自由基中间体 **F**, 进而引发后续的 1,5-氢迁移, 并与苯环再一次环化生成自由基中间体 **G**。最后, 经过氢原子攫取构建五元环产物。

2 铜催化反应

金属铜有着高效、廉价的优点, 其作为催化剂使用时一般无需昂贵的配体, 适用于大规模合成, 是化学工业绿色化发展的理想选择^[14]。近年来, 铜催化自由基串联环化反应构建杂环化合物已经成为该领域的研究热点之一^[15]。

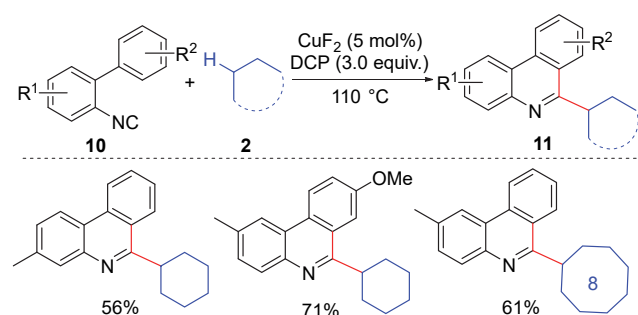
2013 年, 柳忠全课题组^[16]报道了一种新颖的铜催化丙烯酰胺与简单烷烃的烷基/芳基化反应制备相应烷基取代氧化吡啶衍生物(Scheme 4)。在该反应中, 氧化亚铜作为催化剂, 过氧化二异丙苯(DCP)作为氧化剂, 表现出良好的官能团耐受性, 为提高 $C(sp^3)-H$ 键官能化效率提供了一种新思路。此外, 在动力学同位素效应和电子自旋共振(ESR)实验的基础上, 作者提出了可能反应机理: 在 $Cu(I)$ 辅助下, DCP 均裂产生异丙苯氧自由基和 $Cu(II)$ 。异丙苯氧自由基与烷烃通过氢原子攫取生成烷基碳自由基和苯乙酮, 苯乙酮可作为副产物被分离出来。烷基碳自由基进攻丙烯酰胺上的双键形成新烷基自由基中间体, 其进一步进攻苯环, 接着被 $Cu(II)$ 氧化生成目标产物, 并同时再生出 $Cu(I)$ 。



图式4 丙烯酰胺与简单烷烃的烷基/芳基化反应
Scheme 4 Alkylarylation of acrylamides with simple alkanes

2014 年, 柳忠全课题组^[17]进一步开发了铜催化体系下简单烷烃与异氰酸酯的自由基串联环化来制备各

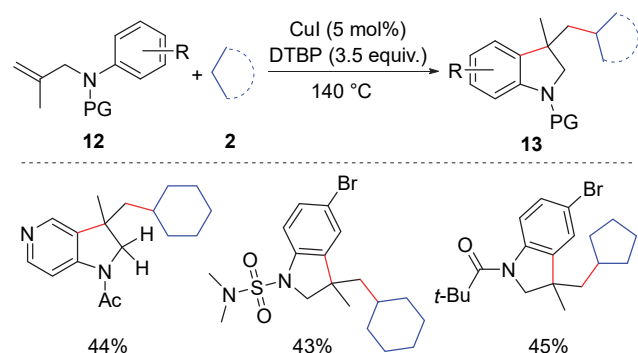
种烷基取代菲衍生物(Scheme 5). 该反应操作简便, 具有良好的官能团耐受性与广泛的底物范围, 各种环烷烃甚至是直链烷烃都能适应该体系, 并通过分子间竞争动力学同位素实验(KIE)证实了环烷烃 C(sp³)—H 的断裂是该反应的决速步骤.



图式 5 异氰酸酯与简单环烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 5 Radical cascade cyclization of isocyanides with simple cycloalkanes

2017 年, 梁德强课题组^[18]报道了铜催化剂/过氧化物体系促进的简单环烷烃与未活化烯烃的自由基串联环化策略(Scheme 6). 该反应以未活化的烯烃作为自由基受体, 简单的烷烃作为自由基前体, 提供了直接合成 3-烷基吡啶衍生物的新途径. 该方法操作简捷, 具有良好的官能团耐受性与广阔的底物范围.

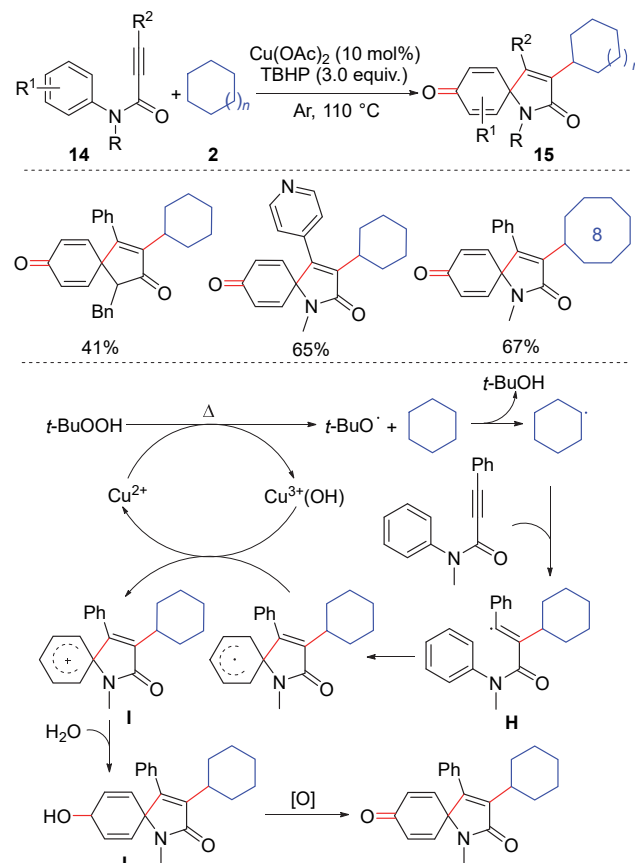


图式 6 *N*-烯丙基苯胺与简单环烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 6 Radical cascade cyclization of *N*-allyl anilines with simple cycloalkanes

2016 年, 宋仁杰/李金恒课题组^[19]报道了铜催化活化炔烃与未活化环烷烃的氧化环化反应制备 3-烷基螺[4.5]三烯酮(Scheme 7). 该方法通过有序的 C—H 氧化偶联、异碳环化和脱芳烃化, 在一步反应中构建两个 C—C 键和一个 C=O 键. 当在反应体系中加入常用的自由基捕获剂四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)时目标产物收率急剧下降, 表明该反应涉及自由基历程. 可能反应机理为: 叔丁基过氧化氢(TBHP)在醋酸铜作用下高温裂解为叔丁氧自由基, 其随后与环己烷经过 SET 过程反应形成碳中心自由基. 该自由基与活化炔烃通过自

由基加成反应得到烯基自由基中间体 **H**, 随后发生分子内环化并进一步被铜物种氧化成碳正离子中间体 **I**. 最后, 碳正离子中间体 **I** 与水通过亲核加成得到中间体 **J**, 其进一步被 TBHP 氧化产生最终产物.

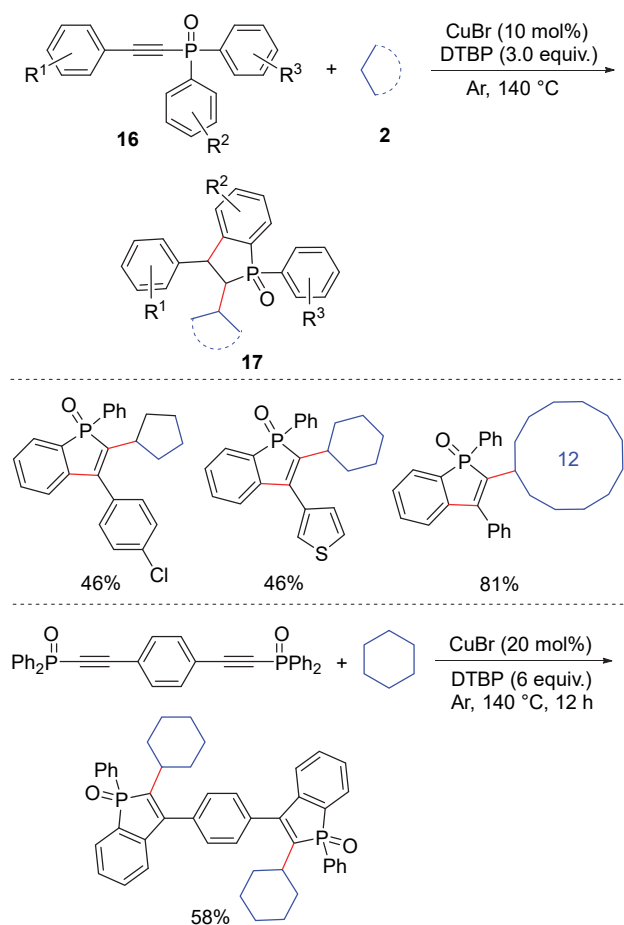


图式 7 活化炔烃与未活化环烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 7 Radical cascade cyclization of activated alkynes with unactivated cycloalkanes

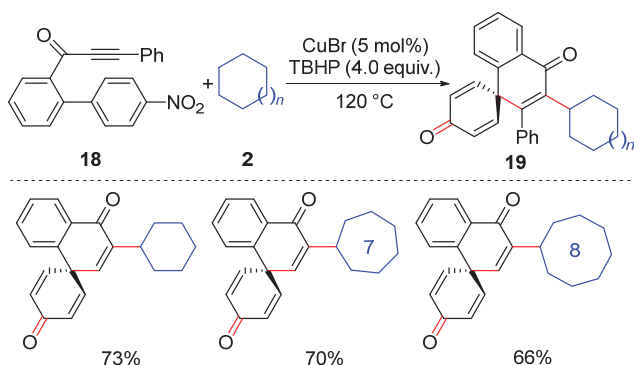
2016 年, 高玉兴课题组^[20]报道铜催化未活化烷烃与二芳基(芳基乙炔)磷氧化物的自由基串联环化反应(Scheme 8). 该转化以溴化亚铜作为催化剂, 通过 DTBP 氧化未活化烷烃的 C(sp³)—H 键, 经自由基加成与分子内环化过程构建两个新的 C—C 键, 从而合成在材料科学领域具有重要价值的苯并[*b*]-氧化磷骨架. 作者还能利用该策略合成在光电领域具有潜在应用价值的双(苯甲膦-3-基)苯骨架.

2021 年, 段新方课题组^[21]发展了一种新颖、便捷的通过环烷烃碳自由基引发硝基二芳基炔酮的烷基化/脱硝基去芳构化反应(Scheme 9). 该方法采用溴化亚铜作为催化剂, TBHP 作为氧化剂, 环烷烃既作为溶剂又作为反应物. 硝基二芳基炔酮通过自由基烷基化的方式促进硝基的离去和去芳构化, 为构建诸多 3-烷基取代螺[5.5]三烯酮提供了一条快捷的途径.



图式 8 二芳基(芳基乙炔)磷氧化物与未活化环烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 8 Radical cascade cyclization of diaryl(arylethynyl)-phosphine oxides with unactivated cycloalkanes

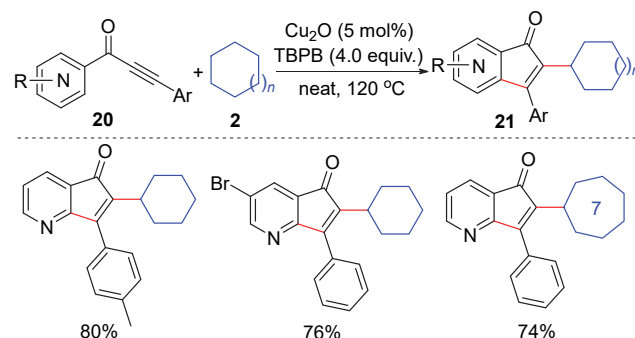


图式 9 硝基二芳基炔酮与环烷烃的烷基化/脱硝基去芳构化反应

Scheme 9 Alkylation/denitrative dearomatization of nitrobiarylalkynones with cycloalkanes

2021 年, 段新方课题组^[22]进一步报道了以氧化亚铜作为催化剂、过氧化苯甲酸特丁酯(TBPB)作为氧化剂来切断未活化烷烃的 C(sp³)—H 键后, 以高区域选择性获得氮茛酮衍生物的新方法(Scheme 10). 在该体系下,

简单烷烃与碳碳叁键加成后产生的乙烯基自由基优先进攻到缺电子的吡啶环而不是相对富电子的芳环, 从而经过特定反应取向获得氮茛酮衍生物. 需要指出的是, 该反应没有观察到吡啶 C4 位的异构体, 解决了吡啶 C2/C4 位之间长期存在的区域选择性问题.

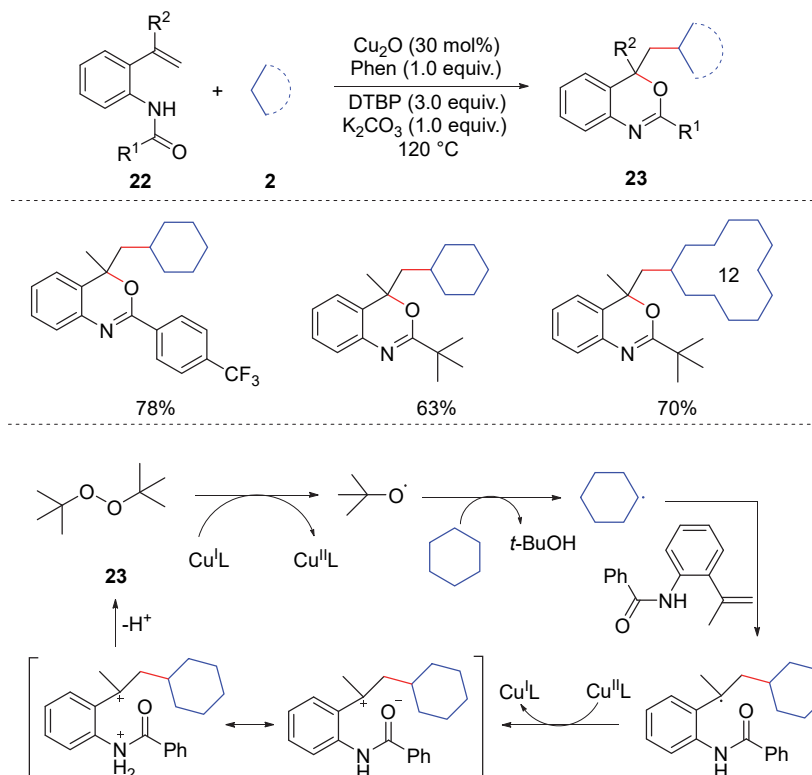


图式 10 吡啶衍生物与简单烷烃的自由基串联环化反应
Scheme 10 Radical cascade cyclization of pyridines with simple alkanes

2017 年, 赵金灿课题组^[23]报道了铜催化下烯酰胺与简单烷烃经过惰性 C(sp³)—H 键官能化过程的串联环化反应(Scheme 11). 反应以氧化亚铜作为催化剂, DTBP 作为氧化剂, 实现了烯酰胺的氧化/烷基化反应, 合成了系列苯并恶嗪衍生物. 反应过程涉及一个新的 C—O 键和一个新的 C—C 键的构筑. 当在标准反应条件下加入 TEMPO 作为自由基捕获剂时, 借助高分辨质谱可检测到环己基自由基-捕获剂偶联的产物, 从而证实环己基自由基的存在. 作者根据自由基捕获实验结果提出了可能的反应机理: DTBP 在铜催化剂作用下裂解产生叔丁氧自由基. 叔丁氧自由基从环己烷中攫取氢原子生成环己基自由基. 随后, 环己基自由基与烯酰胺的双键经加成反应形成烷基自由基中间体, 再经历氧化、分子内环化和脱氢过程得到目标产物.

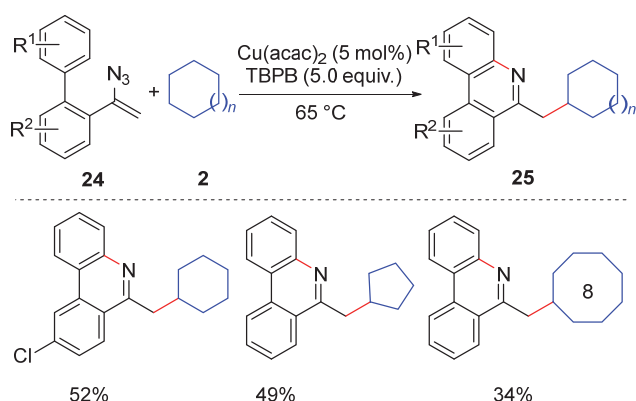
2016 年, 同样借助铜/有机氧化剂的反应体系, 郭丽娜课题组^[24]报道了乙烯基叠氮衍生物和环烷烃的氧化自由基环化反应(Scheme 12). 除了环烷烃之外, 其他一些含有未活化 C(sp³)—H 键的醚和苄基均可成功地进行此加成/环化串联过程. 该转化起始原料容易获得, 具有广阔的底物范围和良好的官能团耐受性, 为合成芳基取代吡啶提供了一个通用方法.

2015 年, Yadav 课题组^[25]发展了芳基异氰酸酯/异硫氰酸酯和简单烷烃通过自由基串联环化反应直接合成 2-烷基苯并噁唑衍生物的方法(Scheme 13). 该方案利用醋酸铜作为催化剂, DTBP 作为氧化剂, 反应过程涉及到 C—C 键和 C—X (X=O, S)键的构建, 具有反应条件简单、区域选择性高、官能团耐受性优良等特点.



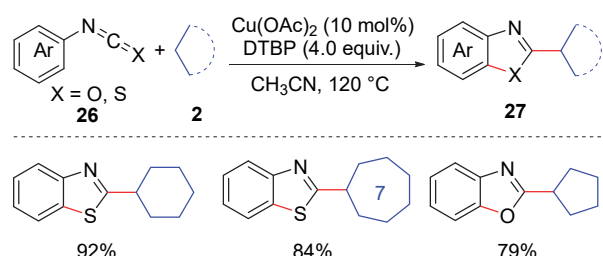
图式 11 烯炔酰胺与简单烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 11 Radical cascade cyclization of olefinic amides with simple alkanes



图式 12 烯基叠氮衍生物和环烷烃的自由基氧化环化反应

Scheme 12 Oxidative cyclization of vinyl azides with cycloalkanes



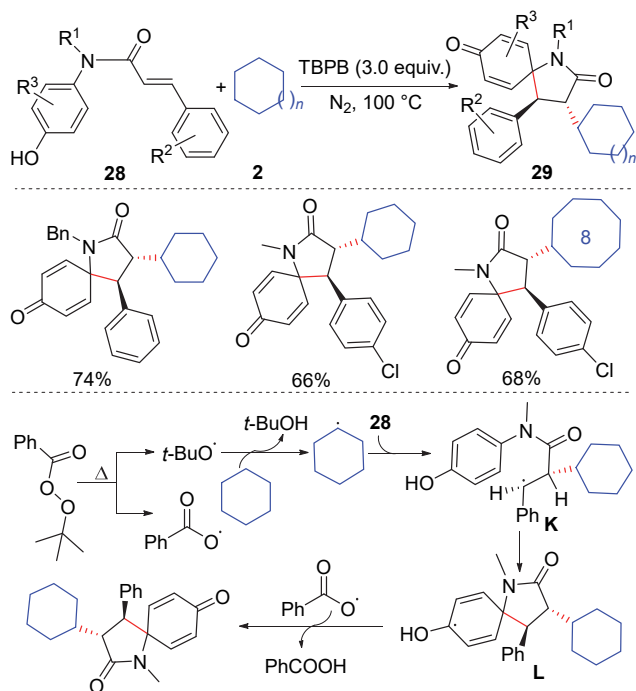
图式 13 芳基异氰酸酯/异硫氰酸酯和简单烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 13 Radical cascade cyclization of aryl isocyanates/isothiocyanates with simple alkanes

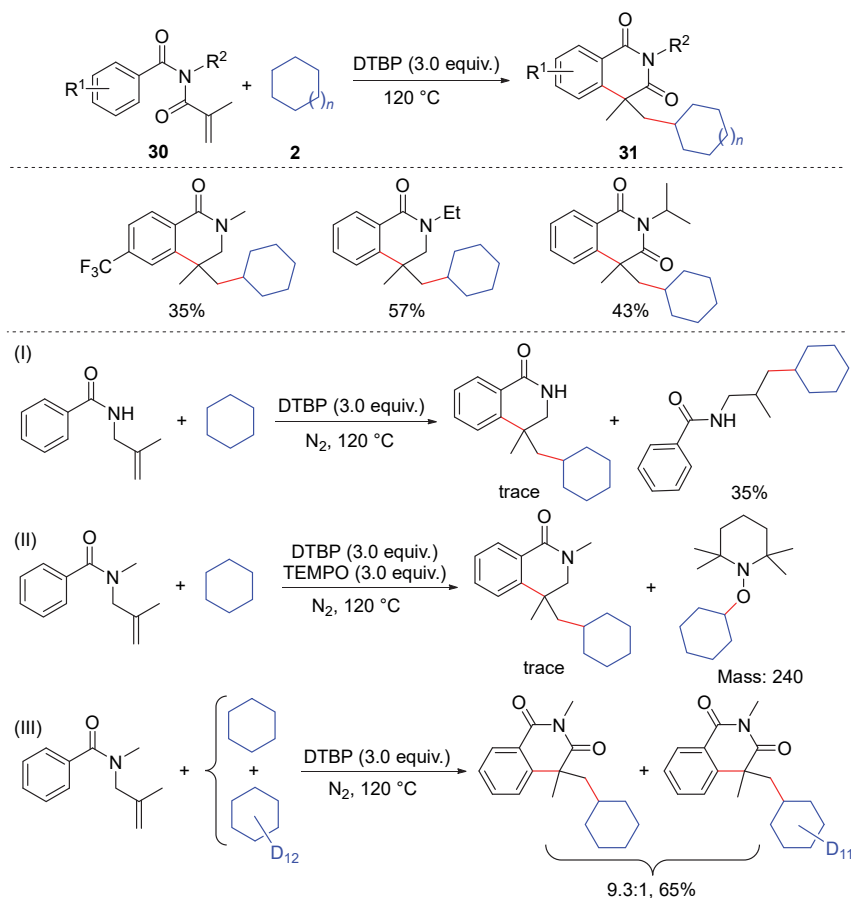
3 无金属催化剂体系反应

无金属催化剂体系具有成本低、稳定性好、可持续性高等优点^[26]。此外，无金属催化剂体系污染小，使反应既能达到条件温和又无金属残留物污染，在操作的实用性和安全性方面也具有优势，在有机合成反应中具有重要作用^[27]。因此，在无金属体系下，通过氧化剂引发环烷烃 $C(sp^3)-H$ 官能化并产生相应自由基，随后参与不饱和烃串联环化反应发展迅速。

2015 年，朱建成课题组^[28]开发了一种利用 TBPB 促进的简单烷烃 $C(sp^3)-H$ 键氧化官能化/*N*-苯基-肉桂酰胺的烷基化引发的脱芳构化反应(Scheme 14)。该过程涉及两个 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键的形成和螺二烯酮基序的构建。其中，多种环烷烃可以与不同官能团取代肉桂酰胺反应，以中等至良好的产率直接生成烷基取代 1-氮杂螺[4.5]癸烷，具有优良的区域选择性和非对映选择性。该反应的可能机理如 Scheme 14 所示：TBPB 在加热条件下转化为叔丁氧自由基和苯甲酸自由基。然后，环己烷的 $C(sp^3)-H$ 键被叔丁氧自由基激活生成环己基自由基。由于肉桂酰胺 α -位的电子密度略高于 β -位，导致自由基区域选择性地加成到 α -位，并受芳基协助稳定而产生苄基自由基中间体 **K**。随后，在苯酚环上进行热力学控制的 5-*exo* 环化产生螺环中间体 **L**。由于受环己基和芳基的空间位阻影响，更有利于形成反式构型。最后，中间



图式 14 *N*-苯基-肉桂酰胺与简单烷烃的自由基串联环化
Scheme 14 Radical cascade cyclization of *N*-phenyl-cinnamides with simple alkanes

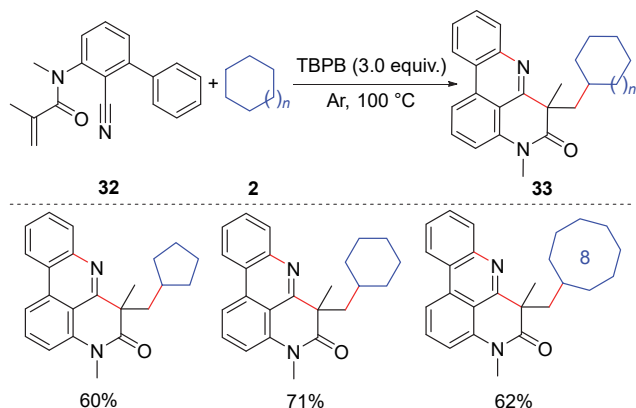


图式 15 *N*-取代烯丙基苯甲酰胺与环烷烃的自由基串联环化反应
Scheme 15 Radical cascade cyclization of *N*-allylbenzamides with cycloalkanes

体 **L** 经过氧化和去质子化形成目标产物。

2016 年, 韩建林/潘毅课题组^[29]开发了一种无金属体系下由未活化 C(sp³)—H 键官能化产生自由基引发的 *N*-取代烯丙基苯甲酰胺的串联环化反应(Scheme 15). 该反应涉及 C(sp³)—H 键的裂解、烷基化和分子内环化, 以中等至良好产率制备多种 4-烷基取代的二氢异喹啉-1(2*H*)-酮衍生物. 作者发现在使用 *N*-H 取代烯丙基苯甲酰胺的底物时仅观察到自由基加成产物(Scheme 15-I), 这表明 C=C 双键的烷基化启动了该串联过程. 此外, 向反应中添加自由基捕获剂 TEMPO 时能完全抑制该反应, 并检测到 TEMPO 捕获环己基自由基的物种(Scheme 15-II), 证实了该反应涉及自由基过程. 最后, 明显的竞争动力学同位素效应($K_H : K_D = 9.3 : 1$)揭示 C(sp³)—H 的断裂可能是本反应的决速步骤(Scheme 15-III).

2020 年, 李亚民课题组^[30]报道了无金属条件下 2-氰基-3-芳基衍生的丙烯酰胺与简单环烷烃的氧化自由基环化反应(Scheme 16). 除环烷烃之外, 甲苯、醚、脂肪族醇都可以成为自由基前体试剂参与反应, 该方法提供了一种获得烷基取代吡啶并[4,3,2-*gh*]菲啶的通用途



图式 16 2-氰基-3-芳基衍生的丙烯酰胺与简单环烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 16 Radical cascade cyclization of 2-cyano-3-arylacrylamides with simple cycloalkanes

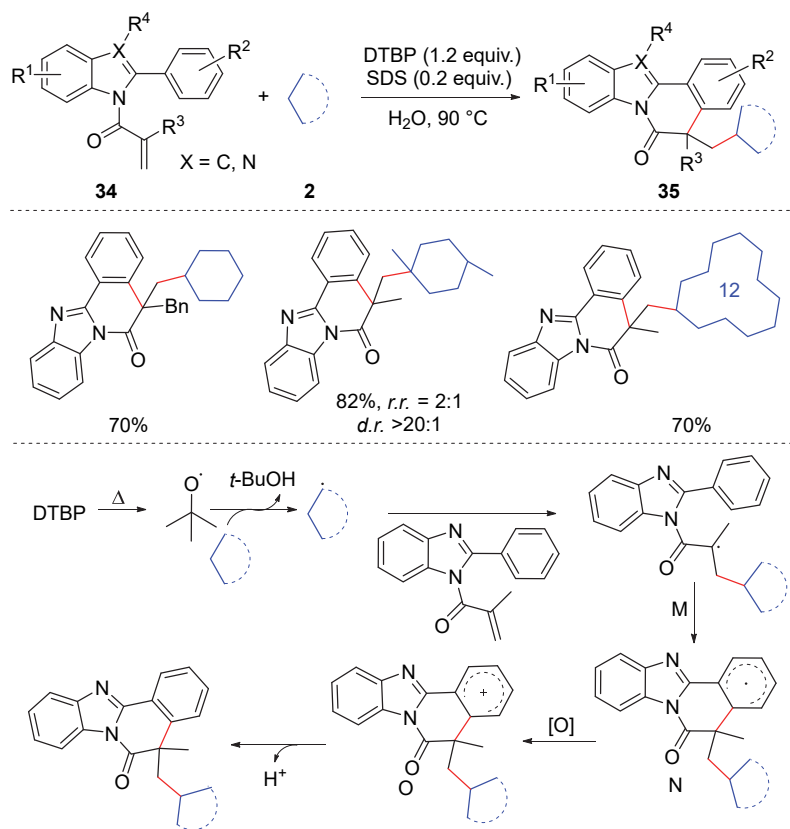
径, 具有底物范围广、原子和步骤经济性高的特点。

2022 年, 魏文廷课题组^[31]发展了一种在无过渡金属催化剂条件下 2-芳基苯并咪唑与未活化环烷烃的自由基环化反应(Scheme 17)。该反应在水介质中进行, 以 DTBP 作为氧化剂, 方便地制备各种官能团取代苯并咪唑[2,1-*a*]异喹啉-6(5*H*)-酮。当在反应体系中加入常用的自由基捕获剂 TEMPO 或 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚

(BHT)或二苯基乙烯(DPE)时, 目标产物收率急剧下降, 表明该反应涉及自由基过程。根据实验研究结果和先前文献报道作者提出如 Scheme 17 所示的可能反应机理: 首先, DTBP 在加热条件下产生叔丁氧自由基, 其随后攫取环烷烃的氢原子产生碳中心自由基, 该自由基进攻苯并咪唑的烯烃得到中间体 **M**。随后, 发生分子内环化得到自由基中间体 **N**, 其接着被氧化产生阳离子中间体 **O**, 最后经历快速的去质子化得到目标产物。

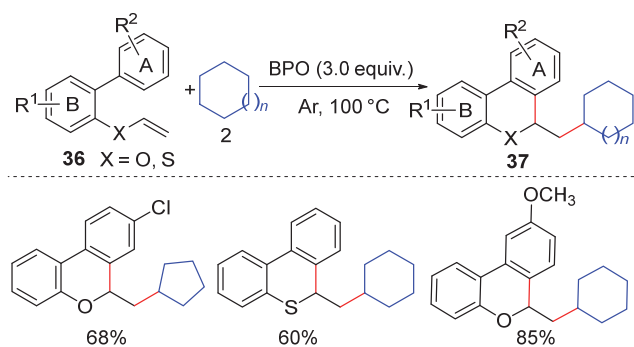
2019 年, 刘平/孙培培课题组^[32]开发了一种过氧化苯甲酰(BPO)促进的双芳基乙烯基醚与未活化烷烃的自由基串联环化反应(Scheme 18)。在无金属体系下, 成功制备了一系列带有不同官能团的苯并[*c*]色烯衍生物。值得注意的是, 在这种反应体系中其它有机氧化剂 DTBP、TBPB、TBHP 对实现未活化烷烃 C(sp³)—H 键官能化的效果不佳。

2022 年, 魏文廷^[33]课题组进一步发展了在无过渡金属催化剂体系下使用氧化剂来促进未活化烷烃的 C(sp³)—H 键官能化, 实现其与烯炔取代喹啉酮衍生物的自由基串联环化(Scheme 19)。该反应使用十二烷基硫酸钠(SDS)作为相转移催化剂, 在绿色水介质中以良好的底物适应性及较高的收率构建多环喹啉酮骨



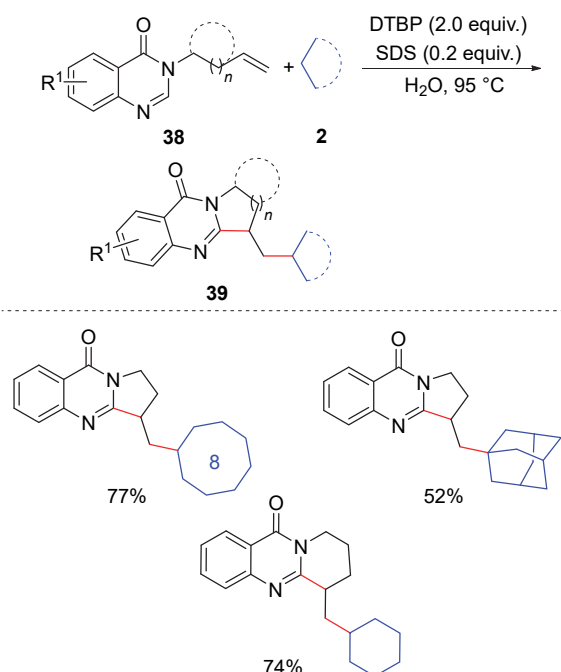
图式 17 2-芳基苯并咪唑与未活化环烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 17 Radical cascade cyclization of 2-arylbenzimidazoles with unactivated cycloalkanes



图式 18 双芳基乙烯基醚与未活化烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 18 Radical cascade cyclization of biaryl vinyl ethers with unactivated alkanes



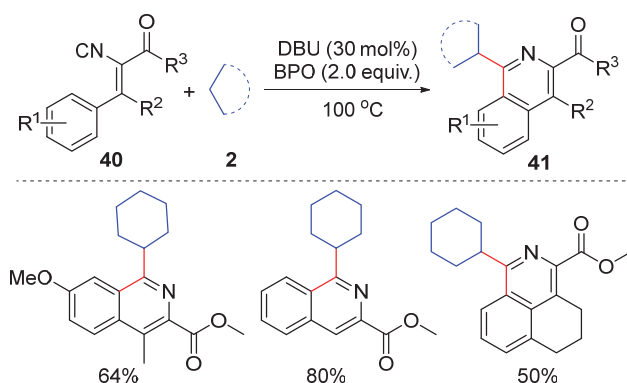
图式 19 烯基取代喹唑啉酮与未活化烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 19 Radical cascade cyclization of alkene substituted quinazolinones with unactivated alkanes

架。

2018 年, 邵黎明课题组^[34]开发了乙烯基异氰酸酯与未活化烷烃的自由基环化反应, 可以方便地在无金属体系下获得各种具有潜在应用价值的 1-烷基异喹啉 (Scheme 20). 反应中环烷烃既作为自由基源又作为反应溶剂, 在 100 °C 空气氛围下以高区域选择性得到系列 1-烷基异喹啉衍生物. 通过动力学同位素效应和自由基抑制实验证明了该转化涉及自由基过程。

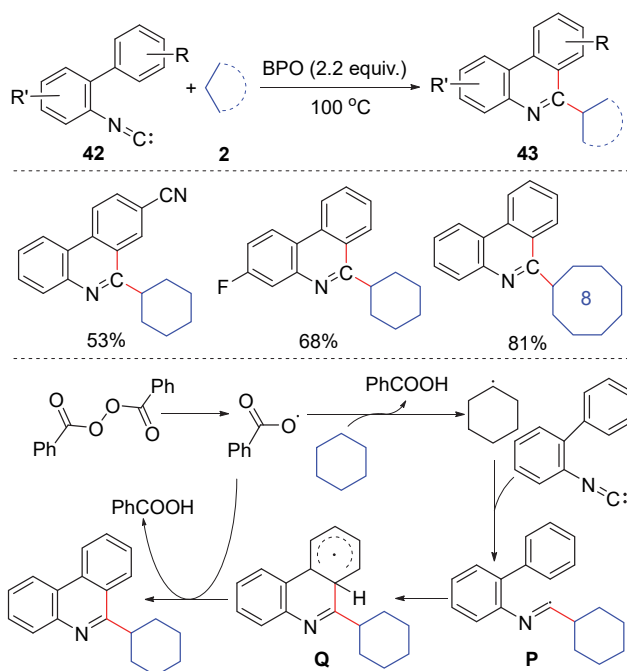
随后, 成江课题组^[35]报道了 BPO 氧化环烷烃产生自由基引发异腈进行芳烃化反应 (Scheme 21). 通过一系列控制实验, 作者得出结论: 反应决速步骤是环烷烃



图式 20 乙烯基异氰酸酯与未活化烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 20 Radical cascade cyclization of vinyl isocyanides with unactivated alkanes

C(sp³)—H 键的断裂. 根据实验结果和先前文献报道作者提出如 Scheme 21 所示的可能反应机理: 首先, BPO 裂解得到苯甲酰自由基, 随后其攫取环烷烃的氢原子生成碳中心自由基, 这一步通过 KIE 确定是决速步. 随后碳中心自由基进攻异腈产生自由基中间体 **P**, 接着发生分子内环化形成自由基中间体 **Q**. 最后, 中间体 **Q** 被苯甲酰自由基攫氢形成目标产物。

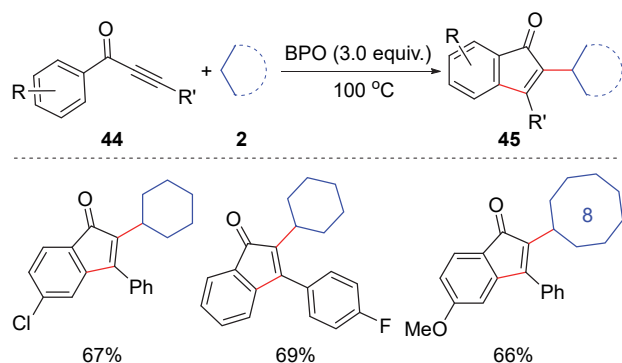


图式 21 异腈衍生物与环烷烃的自由基串联环化反应

Scheme 21 Radical cascade cyclization of isonitriles with cycloalkanes

2016 年, 潘长多/于金涛课题组^[36]在无金属条件下开发了 BPO 引发的炔丙酮与烷烃的碳环化反应 (Scheme 22). 该反应可以耐受一系列的官能团, 如卤素、甲氧

基、三氟甲基、胺和酯基等,以中等至良好的产率得到2-烷基-3-芳基茚酮衍生物。需要指出的是,这种转化对空间位阻及芳环上的取代基电子效应并不敏感。该过程经历了烷烃 $C(sp^3)-H$ 和芳烃 $C(sp^2)-H$ 键直接官能化,为茚酮衍生物的构建提供了有效途径。



图式 22 炔酮与烷烃的碳环化反应

Scheme 22 Carboannulation of ynones with alkanes

4 结论与展望

综上所述,本文阐述了近十年来涉及未活化环烷烃 $C(sp^3)-H$ 官能化的自由基串联环化反应,归纳概述了铁催化、铜催化以及无金属催化剂反应体系的优劣以及机理,为该方向进一步研究提供了理论依据,为扩展 π 系统的多环结构(例如环戊螺旋[c]喹啉、香豆素-2-酮、氧化吡咯、3-烷基螺[4.5]三烯酮、苯并[b]-氧化磷、3-烷基取代螺[5.5]三烯酮、苯并恶嗪、苯基吡啶、烷基取代1-氮杂螺[4.5]癸烷、4-烷基取代二氢异喹啉-1(2H)-酮、烷基取代吡啶并[4,3,2-gh]菲啶、苯并咪唑[2,1-a]异喹啉-6(5H)-酮、喹啉酮、1-烷基异喹啉、2-烷基-3-芳基茚酮等)提供了一个简洁、高效的合成途径。尽管如此,涉及未活化环烷烃 $C(sp^3)-H$ 官能化的自由基串联环化策略在手性分子的合成上仍有一定的局限性。此外,已报道文献一般需要较高的反应温度,将该方法应用于室温下手性分子的合成或许是下一步研究方向之一。

References

- [1] Teng, F.; Cheng, J. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 289.
- [2] (a) Cui, Z.; Shang, X.; Shao, X.-F.; Liu, Z.-Q. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2853.
(b) Liu, D.; Liu, C.; Li, H.; Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4453.
(c) Tang, R.-Y.; Xie, Y.-X.; Xie, Y.-L.; Xiang, J.-N.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12867.
(d) Xie, Z.; Cai, Y.; Hu, H.; Lin, C.; Jiang, J.; Chen, Z.; Wang, L.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4600.
(e) Xu, Z.; Hang, Z.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4470.
- [3] (a) Chen, Z.; Rong, M.-Y.; Nie, J.; Zhu, X.-F.; Shi, B.-F.; Ma, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4921.
(b) Liu, B.; Romine, A. M.; Rubel, C. Z.; Engle, K. M.; Shi, B.-F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14957.
(c) Xue, X.-S.; Ji, P.; Zhou, B.; Cheng, J.-P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8622.
(d) Li, J.-Z.; Zhang, W.-K.; Ge, G.-P.; Zheng, H. X. Wei, W.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7333.
- [4] (a) Daugulis, O.; Roane, J.; Tran, L. D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053.
(b) Davies, H. M.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417.
(c) Lapuh, M. I.; Mazeh, S.; Besset, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 12898.
- [5] Xu, Y.; Dong, G. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1424.
- [6] (a) Mondal, S.; Dumur, F.; Gimes, D.; Sibi, M.; Bertrand, M.; Nechab, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 5842.
(b) Péter, Á.; Agasti, S.; Knowles, O.; Pyea, E.; Procter, D. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 5349.
(c) Sumida, Y.; Ohmiya, H. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 6320.
(d) Tang, C.; Qiu, X.; Cheng, Z.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 8067.
(e) Li, J. B.; Huang, C.-Y.; Li, C.-J. *Trends Chem.* **2022**, *4*, 479.
(f) Huang, C.-Y.; Li, J. B.; Li, C.-J. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4010.
(g) Huang, C.-Y.; Li, J. B.; Liu, W. B.; Li, C.-J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5018.
- [7] (a) Li, M.; Li, Y. K.; Jia, W.-Y.; Sun, G.-Q.; Gao, F.; Zhao, G.-X.; Qiu, Y.-F.; Wang, X.-C.; Liang, Y.-M.; Quan, Z.-J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2738.
(b) Andrew, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2231.
(c) Guo, J.; Hao, Y.; Li, G.; Wang, Z.; Liu, Y.; Li, Y.; Wang, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1994.
(d) Hu, X.; Tao, M. L.; Ma, Z. X.; Zhang, Y.; Li, Y. N.; Liang, D. Q. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2163.
(e) Kong, R.; Fu, T. F.; Yang, R. H.; Chen, D. N.; Liang, D. Q.; Dong, Y.; Li, W. L.; Wang, B. L. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 2952.
(f) Li, Y.; Zhang, X.; Liang, D. Q.; Li, Y. N.; Gao, S. L.; Li, X. G.; Dong, Y.; Wang, B. L.; Ma, Y. H. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 642.
(g) Yang, W.-C.; Wei, K.; Sun, X.; Zhu, J.; Wu, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3144.
- [8] (a) Zhang, Z. X.; Chen, P. H.; Liu, G. S. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1640.
(b) Yi, H.; Zhang, G. T.; Wang, H. M.; Huang, Z. Y.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. W. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016.
- [9] (a) Nidheesh, P. V. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 40552.
(b) Zhang, W.; Luo, M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2980.
(c) Lübkena, D.; Saxarra, M.; Kalesse, M. *Synthesis* **2019**, *51*, 161.
(d) Wang, D.-K.; Li, L.-B.; Liu, F.-L.; Qiu, H.; Li, J.-Z.; Zhang, J.-F.; Deng, C.; Wei, W.-T. *ACS Cent. Sci.* **2022**, *8*, 1028.
- [10] (a) Dadashi-Silab, S.; Matyjaszewski, K. *Molecules* **2020**, *25*, 1648.
(b) Kyne, S. H.; Lefèvre, G.; Ollivier, C.; Petit, M.; Claderac, V.-A. R.; Fensterbank, L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8501.
(c) Khan, S.; Baire, B. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 3662.
(d) Wang, J.; Tang, J. J. *Mol. Liq.* **2021**, *332*, 115755.
- [11] Qiu, J.-K.; Jiang, B.; Zhu, Y.-L.; Hao, W.-J.; Wang, D.-C.; Sun, J.; Wei, P.; Tu, S.-J.; Li, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8928.
- [12] Jiang, B.; Li, J.; Pan, Y.; Hao, W.; Li, G.; Tu, S. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 323.
- [13] Hu, M.; Guo, L.-Y.; Han, Y.; Tan, F.-L.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6081.
- [14] Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.
- [15] (a) Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968.
(b) Alagiri, K.; Kumara, G. S.; Prabhu, K. R. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11787.
(c) Zheng, Y.-N.; Liu, Y.; Cai, X.-E.; Wu, H.-L.; Huang, X.-J.; Liu, Y.-L.; Wei, W.-T. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200183.
- [16] Li, Z.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 382.
- [17] Li, Z. J.; Fan, F. H.; Yang, J.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3396.
- [18] Liang, D.; Huo, B.; Dong, Y.; Wang, Y.; Dong, Y.; Wang, B.; Ma, Y. *Chem. - Asian J.* **2019**, *14*, 1932.
- [19] Ouyang, X.-H.; Song, R.-J.; Liu, B.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2573.
- [20] Ma, D.; Pan, J.; Yin, L.; Xu, P.; Gao, Y.; Yin, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3455.

- [21] Xia, D.; Duan, X.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2548.
- [22] Xia, D.; Duan, X.-F. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 13570.
- [23] Wang, J.; Sang, R.; Chong, X.; Zhao, Y.; Fan, W.; Li, Z.; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7961.
- [24] Yang, J.-C.; Zhang, J.-J.; Guo, L.-N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9806.
- [25] Yadav, A. K.; Yadav, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2606.
- [26] (a) Liu, L.; Zhu, Y.-P.; Su, M.; Yuan, Z.-Y. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2765.
(b) Fang, Y.; Wang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15506.
(c) Roscales, S.; Csaky, A. G. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 5159.
- [27] (a) Rueping, M.; Dufour, J.; Schoepke, F. R. *Green. Chem.* **2011**, *13*, 1084.
(b) Khan, I.; Zaib, S.; Ibrar, A. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3734.
(c) Yu, X.-C.; Zheng, Y.-N.; Zhang, J.-H.; Zhang, J.; Liu, F.-L.; Tang, K.; Li, T.; Wei, W.-T. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, *10*, 6057.
(d) Li, L.; Li, J.-Z.; Sun, Y. B.; Luo, C. M.; Qiu, H.; Tang, K.; Liu, H.; Wei, W.-T. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4704.
- [28] Zhang, H.; Gu, Z.; Xu, P.; Hu, H.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 477.
- [29] Qian, P.; Du, B.; Jiao, W.; Mei, H.; Han, J.; Pan, Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 301.
- [30] Xia, W.-J.; Xin, Y.; Zhao, Z.-W.; Chen, X.; Wang, X.-X.; Li, Y.; Wang, G.; Li, Y.-M. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1997.
- [31] Li, J.-Z.; Mei, L.; Cai, X.-E.; Zhang, C.-C.; Cao, T.-T.; Huang, X.-J.; Liu, Y.-L.; Wei, W.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2080.
- [32] Ji, L.; Deng, Q.; Liu, P.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7715.
- [33] Zhang, W.-K.; Li, J.-Z.; Zhang, C.-C.; Zhang, J.; Zheng, Y.-N.; Hu, Y.; Li, T.; Wei, W.-T. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *35*, e202200523.
- [34] Shao, L.; Xue, D.; Xue, Y.; Yu, H. *Synthesis* **2018**, *51*, 874.
- [35] Sha, W.; Yu, J. T.; Jiang, Y.; Yang, H.; Cheng, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9179.
- [36] Pan, C.; Huang, B.; Hu, W.; Feng, X.; Yu, J. T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2087.

(Cheng, F.)