

基于自由基串联环化反应合成苯并吡啶衍生物的研究进展

肖 潜^a 佟庆笑^b 钟建基^{*,b}^(a) 韩山师范学院化学与环境工程学院 广东潮州 521041)^(b) 汕头大学化学系 广东省有序结构材料的制备与应用重点实验室 广东汕头 515063)

摘要 苯并吡啶衍生物是一类重要的七元含氮杂环化合物, 广泛存在于天然产物和药物分子中, 具有多样的生物活性. 因此, 开发绿色、高效的苯并吡啶衍生物合成方法备受关注. 近年来, 自由基参与的串联环化反应凭借其独特的优势已逐渐发展成为构建该类骨架化合物的一种强有力工具. 根据不同的反应驱动力, 从光化学、电化学和热化学三方面系统地概括了近五年来通过自由基串联环化反应制备苯并吡啶衍生物的研究进展.

关键词 苯并吡啶衍生物; 自由基反应; 串联环化反应; 可见光氧化还原催化

Recent Progress on the Synthesis of Benzazepine Derivatives via Radical Cascade Cyclization Reactions

Xiao, Qian^a Tong, Qing-Xiao^b Zhong, Jian-Ji^{*,b}^(a) School of Chemistry and Environmental Engineering, Hanshan Normal University, Chaozhou, Guangdong 521041)^(b) Key Laboratory for Preparation and Application of Ordered Structural Materials of Guangdong Province, Department of Chemistry, Shantou University, Shantou, Guangdong 515063)

Abstract Benzazepines are a kind of important seven-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds, which are extensively existed in natural products and pharmaceuticals, and have versatile biological activity. Therefore, great attention has been focused on the green and efficient synthesis of the benzazepines. In recent years, radical cascade cyclization reactions have gradually been developed as a powerful tool for the construction of benzazepines owing to their unique advantages. In this minireview, according to the different driving force of reaction, the research progress on the synthesis of benzazepines by radical cascade cyclization reactions in the past five years is systematically summarized in terms of photochemical reactions, electrochemical reactions and thermochemical reactions.

Keywords benzazepine derivatives; radical reaction; cascade cyclization reaction; visible-light photoredox catalysis

苯并吡啶衍生物骨架由苯环与七元氮杂环组合而成, 是一类重要的含氮杂环结构单元, 广泛存在于许多天然产物及商品化药物分子中(Figure 1)^[1-5]. 例如, 贝那普利(Benazepril)具有抑制血管紧张素转化酶功效, 用于治疗高血压及心力衰竭^[6-7]; 依匹斯汀(Epinastine)是高效的组胺 H1 受体拮抗剂, 可治疗由过敏引发的炎症^[8]; 噻奈普汀(Tianeptine)为治疗精神障碍药物, 具有良好的抗抑郁作用^[9-10]. 基于其独特的生物活性, 开发高效、便捷的苯并吡啶衍生物合成方法倍受关注. 传统上, 合成该类骨架化合物通常采用路易斯酸促进的 Friedel-Crafts 环化反应或过渡金属催化的 Heck 类偶联反应, 然

而, 此类反应往往需要强酸性或高温的反应环境, 限制这些方法被进一步大规模应用的可能性^[11-15].

近年来, 得益于自由基化学领域的快速发展, 利用自由基介导的串联环化策略, 在绿色、温和的催化体系中, 以优异的原子经济性一步构建多个化学键, 从而实现结构复杂的杂环化合物的高效合成, 逐渐成为一个热门的研究领域, 该策略解决了传统方法中存在的若干问题^[16-20]. 鉴于此, 在过去的几年里, 国内外众多课题组利用自由基串联环化的策略, 实现了诸多极具特色的苯并吡啶衍生物的合成方法. 然而, 目前关于该领域的研究工作尚未被系统地归纳总结. 在此, 本文结合

* Corresponding author. E-mail: jjzhong@stu.edu.cn

Received September 19, 2022; revised October 17, 2022; published online November 7, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22171177, 51973107).

国家自然科学基金(Nos. 22171177, 51973107)资助项目.

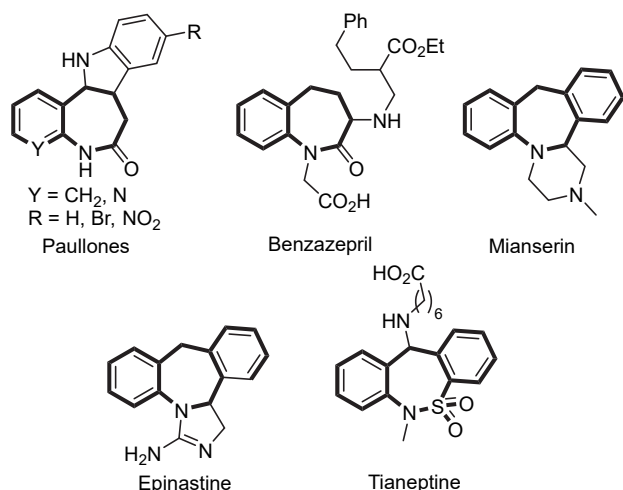


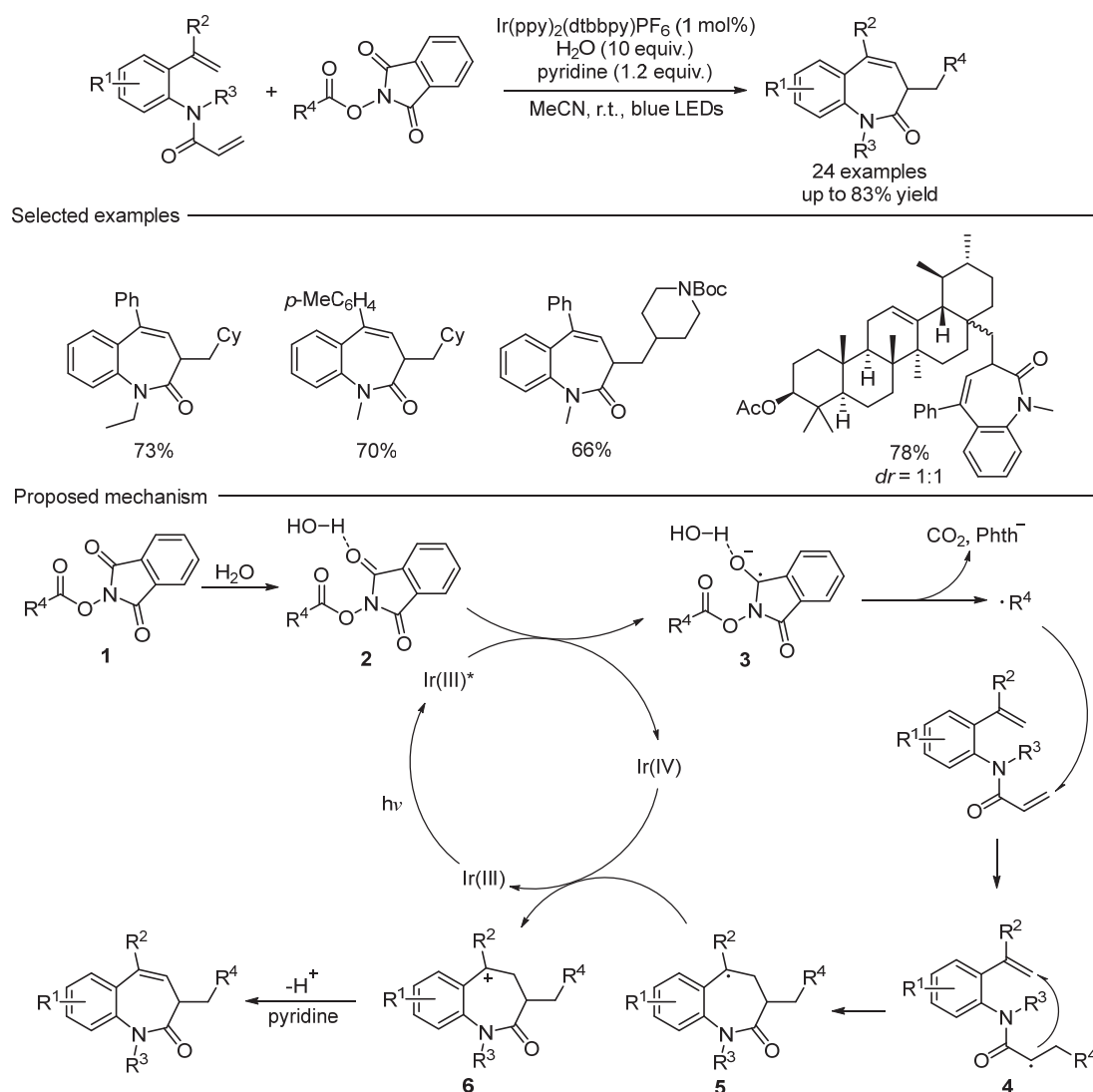
图1 含苯并吡啶庚因单元的代表性药物分子

Figure 1 Representative drugs molecules containing benzazepines unit

我们课题组在该领域的一些研究工作,进一步从光化学、电化学和热化学等方面系统概述了近五年来基于自由基串联环化反应合成苯并吡庚因骨架衍生物的研究进展,着重探讨催化体系的反应机理、适用范围及其合成应用,并对该领域的发展前景进行了展望。

1 基于光诱导的自由基串联环化反应合成苯并吡庚因骨架衍生物

在众多自由基参与的反应类型中,可见光催化的有机合成反应由于其绿色温和、高原子经济性、优秀官能团兼容性等特点得到有机合成化学家的广泛关注^[21-30]。其温和的反应环境,特别有利于稳定反应过程中出现的高活性自由基中间体,在选择性串联反应中具有潜在的优越性。因此,基于可见光催化体系的自由基串联环化反应也逐渐发展成为极具吸引力的一种合成策略。



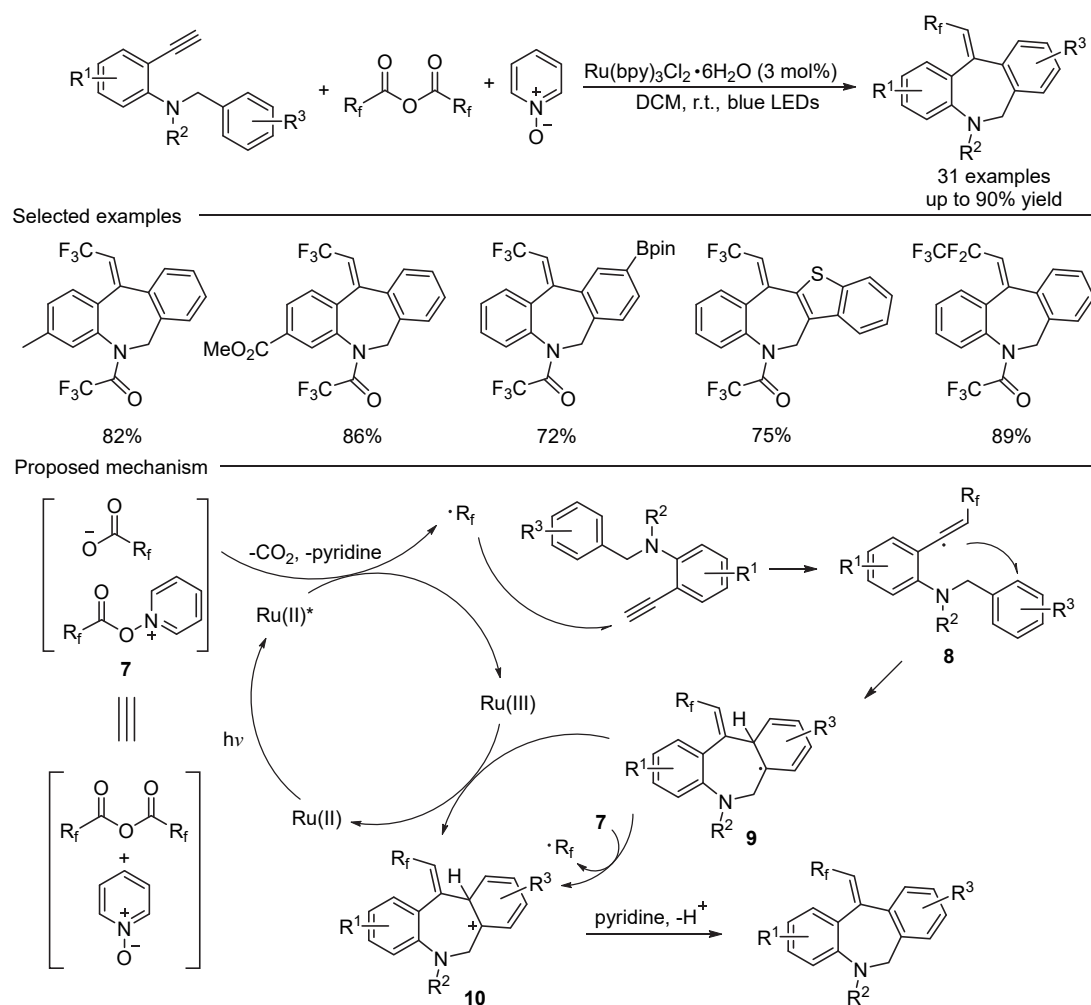
图式1 光催化脱羧烷基自由基串联反应合成苯并吡庚因衍生物

Scheme 1 Photocatalytic decarboxylative alkyl radical cascade for the synthesis of benzazepine derivatives

2018 年, 肖文精课题组^[31]报道了在可见光照射条件下, 以 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光催化剂, 丙烯酰胺基苯乙烯衍生物为原料, 通过光催化还原 *N*-酰氧基邻苯二甲酰亚胺酯, 生成烷基自由基中间体, 进一步与烯烃发生自由基串联环化反应, 成功构建了一系列苯并吡庚因衍生物(Scheme 1). 该催化体系绿色温和, 具有广泛的底物适用范围和良好的官能团耐受性, 带有各种不同取代基团的丙烯酰胺基苯乙烯衍生物及烷基自由基前体均可以兼容, 并能以良好到优秀的产率得到相应产物. 此外, 该反应被应用于具有药物活性的乌索酸骨架与苯并吡庚因骨架的高效偶联, 表明其具有潜在的合成应用价值. 作者通过一系列对照实验探究了反应机理. 首先, 自由基钟实验和自由基抑制实验表明反应涉及自由基参与过程. 其次, 针对水的控制实验表明, 体系中水的存在对自由基的形成至关重要, 结合前人的工作, 作者认为水分子的氢键作用活化了底物 *N*-酰氧基邻苯二甲酰亚胺酯. 根据实验结果, 作者提出了可能的反应机理:

首先, 底物 **1** 与水分子通过氢键结合生成中间体 **2**; 该中间体与激发态光催化剂发生单电子还原, 所得到的不稳定自由基中间体 **3** 脱去一分子二氧化碳和邻苯二甲酰亚胺阴离子; 由此产生的烷基自由基选择性于底物的丙烯酰胺基双键发生自由基加成得到中间体 **4**. 随后, **4** 进一步发生串联环化产生的自由基 **5** 再经历单电子氧化转化为阳离子 **6**, 同时催化剂完成催化循环. 最后, 在吡啶的作用下 **6** 脱去质子得到最终产物.

三氟甲基是一种重要的含氟官能团结构单元, 在药物分子引入三氟甲基可提高其代谢稳定性、化学稳定性、脂溶性和生物利用度, 因此, 将三氟甲基官能团引入苯并吡庚因骨架中具有重要研究价值. 2019 年, 我们课题组^[32]使用廉价易得的三氟乙酸酐和吡啶-*N*-氧化物作为三氟甲基源, 基于光诱导的自由基串联环化策略, 在简单温和的条件下, 高选择性地实现了三氟甲基化二苯并吡庚因衍生物的高效合成(Scheme 2). 该反应具有优异的官能团兼容性, 底物 2-乙炔基苯胺衍生物的芳香



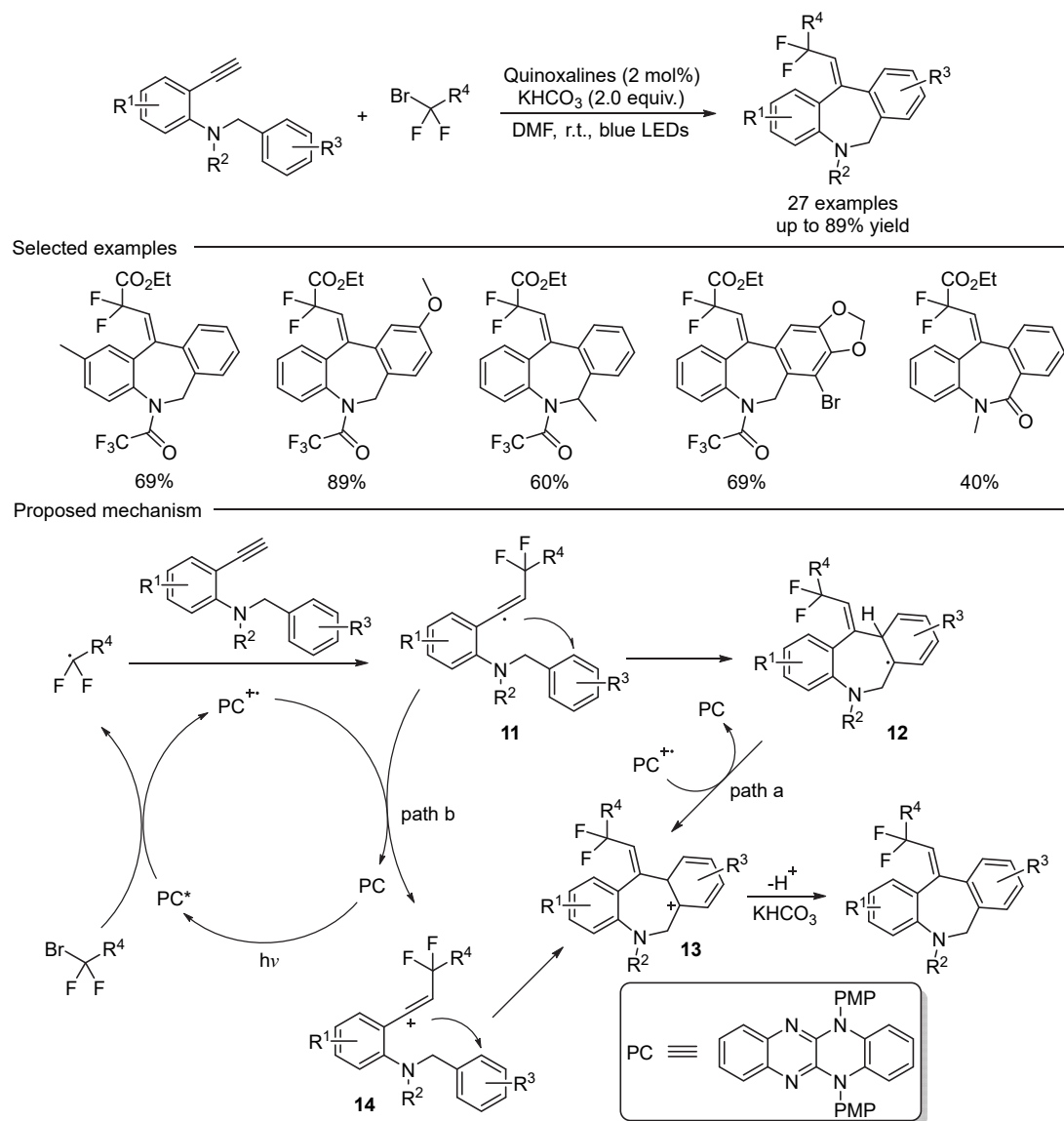
图式 2 光诱导自由基串联环化反应合成氟化二苯并吡庚因衍生物

Scheme 2 Photoinduced synthesis of fluorinated dibenzazepine derivatives via radical cascade cyclization

环上连接各种给电子基团或吸电子基团均可适用。此外, 通过该反应也能够以良好到优秀的产率得到其它各种氟化产物, 包括全氟乙基化、二氟甲基化和氯二氟甲基化的二苯并吡啶衍生物等。值得一提的是, 在该光催化体系中, 采用一锅法, 未保护的二级胺底物也可以发生反应, 并且产率基本保持不变。克级规模反应和产物衍生化的成功实施体现了该方法的潜在应用价值。根据机理探究实验结果, 提出了可能的反应机理: 首先, 三氟乙酸酐和吡啶-*N*-氧化物反应得到具有更低还原电位的三氟乙酸化的吡啶盐 **7**; 接着 **7** 被激发态的二价钨光催化剂还原产生三氟甲基自由基中间体, 并伴随着二氧化碳和吡啶的释放, 其中, 吡啶在反应中可作为内源碱, 从而避免了额外碱的添加; 随后, 三氟甲基自由基与底物中的炔基发生自由基加成, 生成的乙烯基自由基

中间体 **8** 快速与 *N*-苄基邻位发生环化反应, 得到的中间体 **9** 进一步被三价钨催化剂或吡啶盐 **7** 氧化, 生成的阳离子中间体 **10** 在吡啶的作用下脱去质子, 实现了二苯并吡啶因骨架结构的构建。其中, 在自由基串联环化过程中, 空间位阻因素促使三氟甲基更倾向于在远离 *N*-苄基的一侧, 由此决定了该反应优异的区域选择性。

与三氟甲基化类似, 发展高效二氟烷基化的方法对新药物的开发同样具有重要意义。几乎在同一时期, 许鹏飞课题组^[33]以他们自己开发的具有强还原性的大共轭氮杂稠环化合物为光催化剂, 报道了一例在温和的光催化体系下, 高效构建二氟烷基取代二苯并吡啶衍生物的方法(Scheme 3)。该催化体系无需金属参与, 可适用于各类廉价的二氟烷基自由基前体以及带有不同取代基的 2-乙炔基苯胺底物, 具有优秀的官能团兼容性。



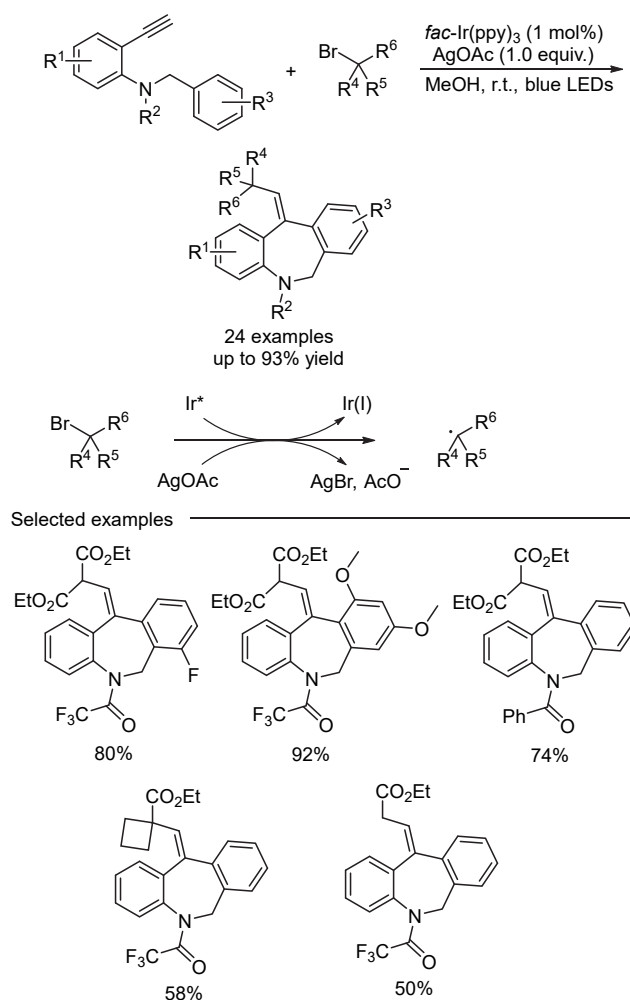
图式 3 可见光诱导的自由基串联环化反应构建二氟烷基取代的二苯并吡啶衍生物

Scheme 3 Visible-light-induced construction of difluoro-containing dibenzazepine derivatives via radical cascade cyclization

作者对反应机理进行初步的探究. 首先, 自由基抑制实验表明反应经历自由基参与过程. 其次, 开关灯实验与量子产率实验表明自由基链式反应不是主要的反应机制. 最后, 荧光淬灭实验则说明光诱导电子转移发生在溴代二氟酯和激发态的光催化剂之间. 由此可推断出反应过程大致如下: 在蓝光 LED 灯的照射下, 激发态的氮杂稠环光催化剂对溴代二氟酯进行单电子还原, 产生高反应活性的二氟烷基自由基中间体, 该自由基进一步进攻底物中的叁键, 得到乙烯基自由基中间体 **11**; 该自由基中间体随即发生分子内环化产生七元环中间体 **12**, 并进一步被光催化剂氧化(path a), 所得到的阳离子中间体 **13** 在碳酸氢钾的作用下脱去质子得到最终产物. 此外, 作者认为, 自由基中间体 **11** 也可能先被氧化成碳正离子 **14** (path b), 再与芳香环发生亲电取代反应, 完成环化过程.

与此同时, 李金恒课题组^[34]也报道了铱催化下 2-乙炔基苯胺衍生物与溴代烷烃酯的光诱导自由基串联环化反应(Scheme 4). 该反应在醋酸银的促进下, 以甲醇为溶剂, 在蓝光 LED 灯的照射下反应 4 h, 即可以中等到优秀的产率得到一系列烷基化的二苯并吡啶衍生物. 该催化体系条件温和, 官能团兼容性好, 芳香环上带有各种给电子基团或吸电子基团的底物均可适用. 作者认为, 额外添加的醋酸银能够捕获溴代烷烃酯与光催化剂单电子转移后释放的溴负离子, 有利于烷基自由基的生成, 进而推动反应的高效进行.

上述三例几乎在同一时期的研究工作中被报道后, 利用光催化自由基串联环化策略构建二苯并吡啶因骨架的研究受到了广泛关注, 后续的相关研究主要基于不同自由基前体的开发. 吴劼课题组长期致力于二氧化硫安全便捷代替品参与的高效转化. 2021 年, 该研究团队^[35]基于先前开发的双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物与芳基重氮盐体系, 通过可见光催化自由基串联环化的三组分反应, 构建了一系列磺酰化二苯并吡啶因衍生物(Scheme 5). 该反应具有条件温和、底物适用范围广、官能团兼容性好等特点, 能以中等到优秀的产率得到相应产物. 作者根据自由基抑制实验、自由基捕获实验以及先前的研究工作, 提出可能的反应机理: 首先, 芳基重氮盐与双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物反应, 释放出分子氮气, 产生三级胺自由基阳离子 **15** 及苯磺酰基自由基 **16**; 随后, 激发态二价铱催化剂被上述自由基阳离子 **15** 氧化为三价铱. 此外, 苯磺酰基自由基 **16** 也可能通过另外一条路径产生, 即芳基重氮盐被激发态光催化剂还原, 脱去一分子氮气后生成芳基自由基, 接着捕获二氧化硫得到苯磺酰基自由基 **16**. 之后, 中间体 **16** 可与底物中的叁键发



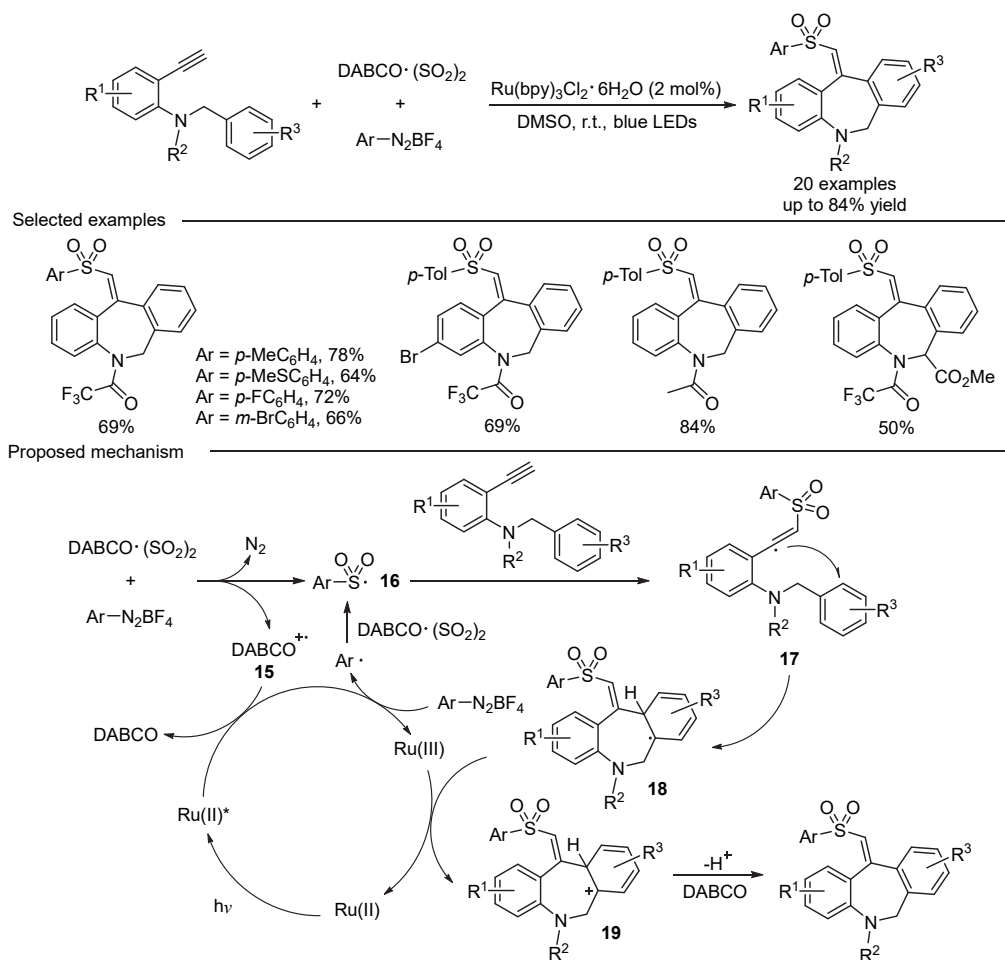
图式 4 可见光诱导的自由基串联环化反应构建烷基取代的二苯并吡啶衍生物

Scheme 4 Visible-light-induced radical cascade cyclization for the construction of alkyl-substituted dibenzazepine derivatives

生自由基加成, 生成烯基自由基 **17**; 该中间体经历分子内环化, 得到的七元环中间体 **18** 可被三价铱催化剂单电子氧化生成阳离子中间体 **19**; 最后再脱质子芳构化得到最终产物.

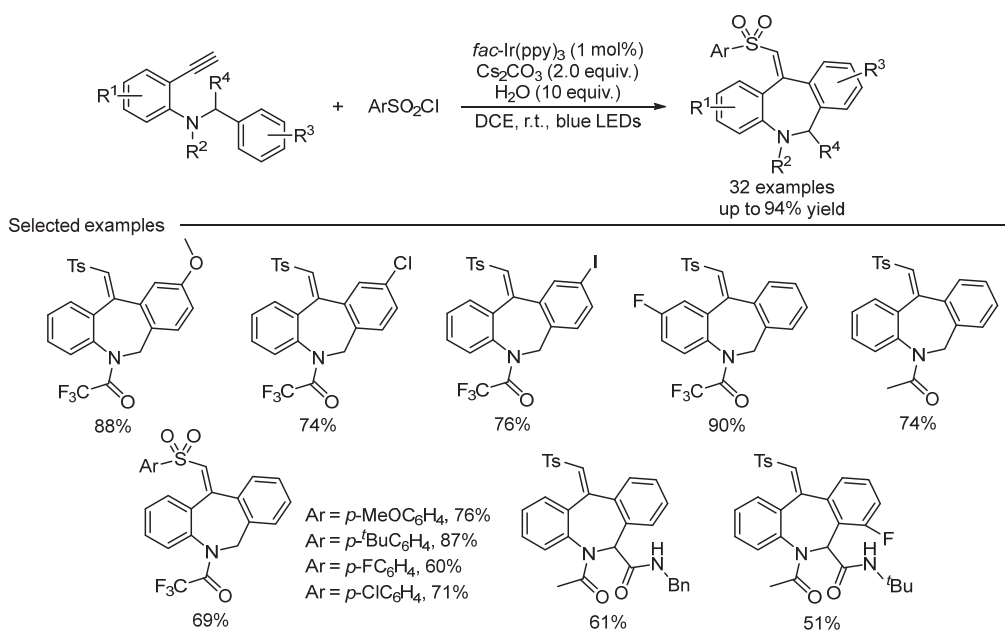
廉价易得的芳基磺酰氯同样也可以作为磺酰基自由基前体. 同年, 陈中祝课题组^[36]发展了一例铱催化下芳基磺酰氯与 2-乙炔基苯胺的自由基串联环化反应, 成功将苯磺酰基引入到二苯并吡啶因骨架中(Scheme 6). 该反应以 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 为光催化剂, 碳酸铯为碱, 二氯乙烷为溶剂, 利用可见光催化的单电子还原产生苯磺酰基自由基, 进而引发后续的串联环化反应. 值得注意的是, 作者巧妙地通过四组分 Ugi 反应, 高效合成了结构更为复杂的 2-乙炔基苯胺底物, 并利用该方法顺利地得到相应的二苯并吡啶因骨架衍生物.

同样, 在 2021 年, 周能能课题组^[37]也使用了芳基



图式 5 可见光诱导的自由基串联环化反应合成含磺酰基的二苯并吡啶衍生物

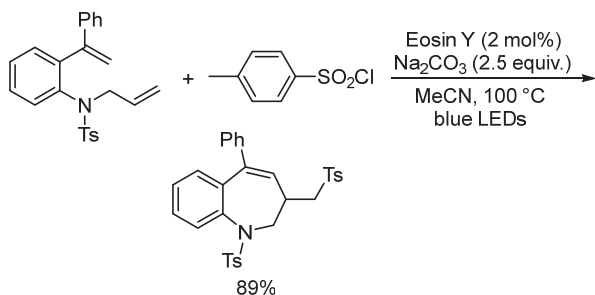
Scheme 5 Visible-light-induced radical cascade cyclization to the synthesis of sulfone-containing dibenzazepine derivatives from sulfur dioxide



图式 6 可见光介导的炔烃自由基串联磺酰化反应合成二苯并吡啶衍生物

Scheme 6 Visible light-mediated radical cascade sulfonylation of alkynes for the synthesis of dibenzazepine derivatives

磺酰氯作为自由基前体,通过光诱导的自由基串联环化策略,构建了一系列磺酰化苯并七元环化合物.为了验证该反应的适用范围,作者以 *N*-烯丙基胺基苯乙烯为底物,以 89% 的产率得到一例苯并吡庚因化合物 (Scheme 7).机理方面,在激发态曙红 Y 的单电子还原作用下,芳基磺酰氯脱去氯离子生成苯磺酰基自由基,再经过如上所述的自由基串联环化过程,得到苯并七元环骨架结构.相比于前面几例光催化反应,该方法的不足之处在于需要额外的高温驱动反应,条件不够温和.

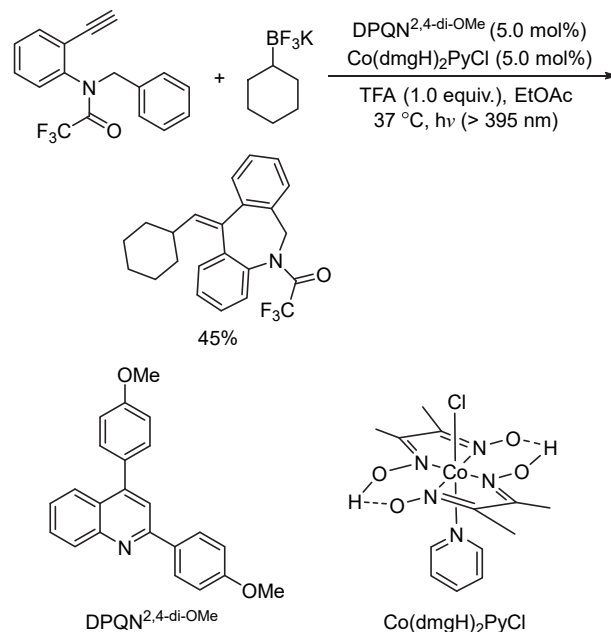


图式 7 可见光诱导自由基串联环化反应合成磺酰基苯并吡庚因衍生物

Scheme 7 Visible-light-induced radical cascade cyclization for the synthesis of sulfonated benzazepine derivatives

在 2021 年,李朝军课题组^[38]以简单的醛、炔、胺为原料,开发了一种基于喹啉的有机小分子光催化剂.在光照下,该质子化的催化剂激发态具有较强的氧化能力.作者引入钴卟配合物协同催化,无需额外氧化剂,即可实现氧化交叉偶联反应,高效构建碳-碳键 (Scheme 8).为验证反应的实用性,作者以环己基三氟硼酸钾为自由基前体,2-乙炔基苯胺衍生物为自由基受体,反应经历类似的自由基串联环化历程,能够以 45% 的产率得到对应的二苯并吡庚因衍生物.

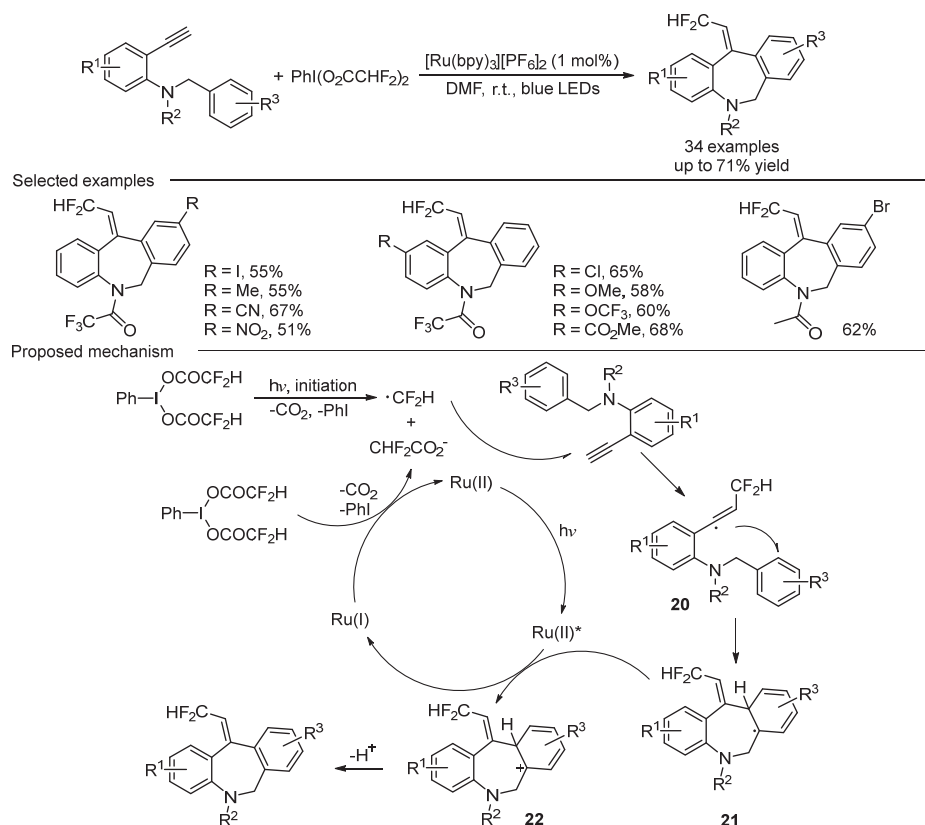
近期,吴劼课题组^[39]以 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ 为光催化剂,发展了一例光诱导双(二氟乙酰氧基)碘苯与 2-乙炔基苯胺的自由基串联环化反应,在温和的反应条件下获得了一系列二氟甲基化的二苯并吡庚因衍生物 (Scheme 9).苯环上带有烷基、卤素、醚以及酯等官能团的底物都能够很好地适应该反应.作者通过自由基捕获实验,明确反应过程涉及二氟甲基自由基的参与.基于此,作者提出了合理的反应机理:首先,光照条件下,双(二氟乙酰氧基)碘苯均裂脱羧产生二氟甲基自由基;接着,该自由基进攻底物的叁键生成烯基自由基中间体 **20**;随后,分子内环化得到的七元骨架中间体 **21** 被激发态的二价钌催化剂氧化,产生阳离子中间体 **22**;最后脱质子得到最终产物.与此同时,上述氧化过程得到的一价钌催化剂被底物双(二氟乙酰氧基)碘苯氧化为二价钌,完成催化循环.



图式 8 光催化自由基串联环化反应合成环己基苯并吡庚因衍生物

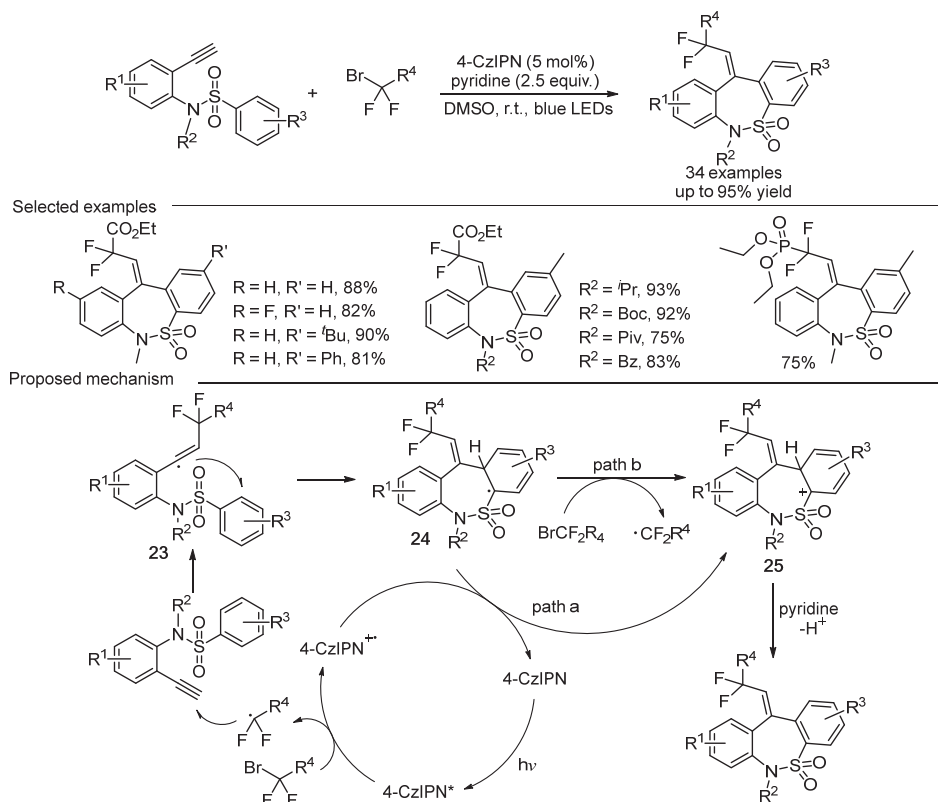
Scheme 8 Photocatalytic radical cascade cyclization for the synthesis of cyclohexyl benzazepine derivatives

除了二苯并吡庚因骨架结构,通过光诱导自由基串联环化策略构筑其它类型的苯并氮杂七元环结构也是一个重要的研究方向.二氧二苯并硫杂吡庚因是七元苯并磺内酰胺中重要的结构单元,此类骨架结构的高效合成仍存在诸多挑战.2021 年,我们课题组^[40]报道了利用可见光诱导自由基串联环化策略,成功构建了一系列二氟烷基取代的二氧二苯并硫杂吡庚因衍生物 (Scheme 10).反应以廉价易得、商品化的溴代二氟烷烃为自由基前体,有机小分子 4-CzIPN 为可见光催化剂,在温和的反应条件下,以专一选择性实现了一系列苯并七元磺酰胺骨架衍生物的高效构建.该反应绿色、简洁,具有优异的官能团兼容性,带有各类型官能团的底物以及各种溴代二氟烷烃前体都能以良好到优秀的产率得到相应产物.此外,该反应避免了价格贵、有毒性且易残留的过渡金属的参与,并且在克级规模下仍有优异产率,体现了潜在的应用价值.通过荧光淬灭实验和自由基捕获实验,明晰了该光催化反应中的电子转移过程,因此,提出了可能的反应机理:首先,激发态的 4-CzIPN 将底物溴代二氟烷烃单电子还原,生成的二氟烷基自由基与底物中的端基炔发生自由基加成;随后,烯基自由基中间体 **23** 经历分子内串联环化过程得到中间体 **24**;最后,氧化态的光催化剂 (path a) 或底物溴代二氟烷烃 (path b) 将成环的碳自由基中间体 **24** 单电子氧化为中间体 **25**,进一步在吡啶作用下,脱去质子得到最终产物.该工作报道后,利用不同自由基前体通过自由基串联环化构建



图式 9 可见光诱导自由基串联环化反应合成二氟甲基化二苯并吡啶衍生物

Scheme 9 Visible-light-induced radical cascade cyclization to the synthesis of difluoromethyl dibenzazepine derivatives



图式 10 光诱导自由基串联环化反应合成二氟烷基二氧二苯并硫杂吡啶衍生物

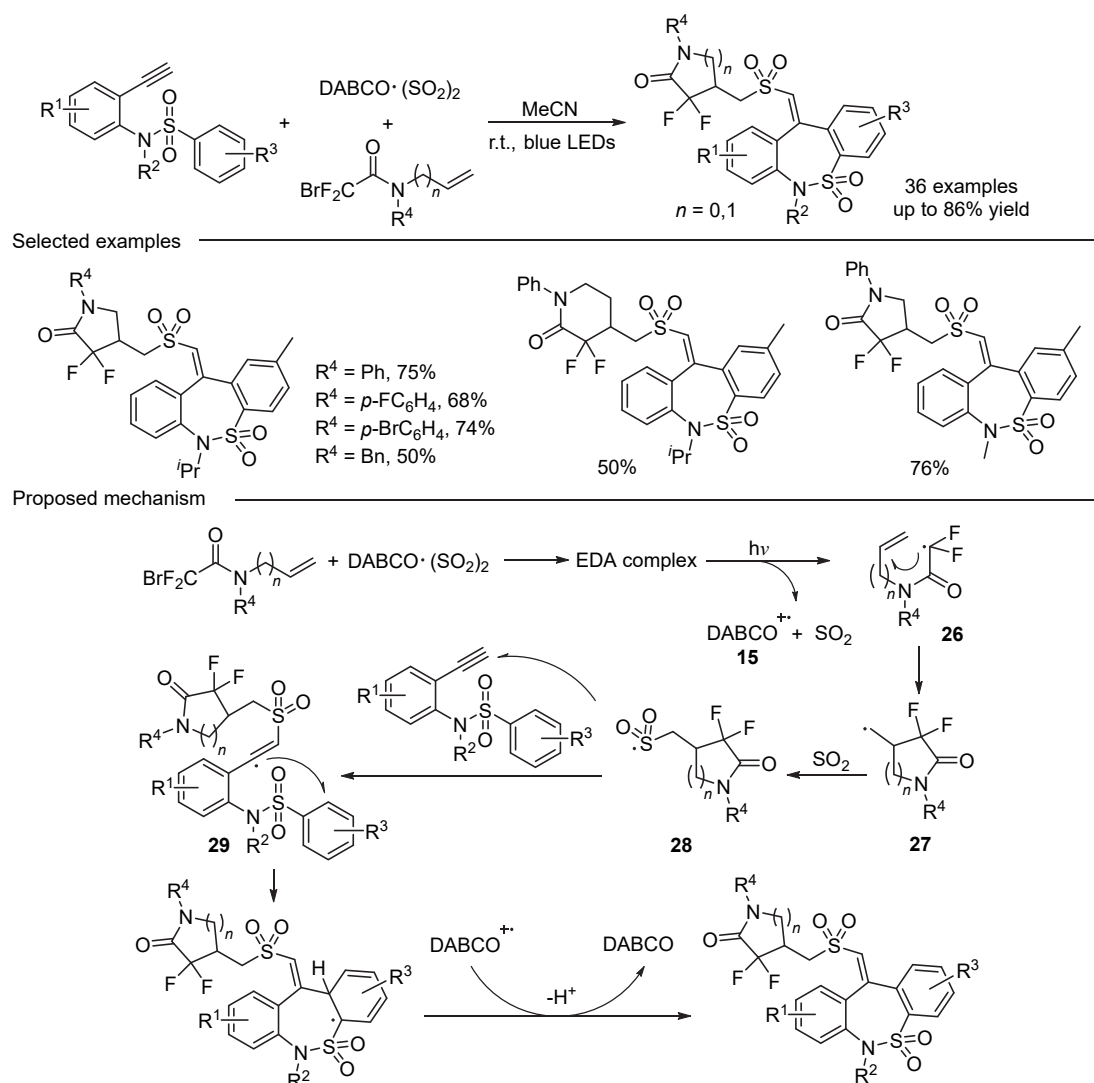
Scheme 10 Photoinduced radical cascade cyclization for the synthesis of difluoroalkylated dioxodibenzothiazepine derivatives

多样性二氧二苯并硫杂吡庚因骨架结构的研究工作陆续有报道。

近期, 俞传明课题组^[41]基于光诱导电子供体-受体(EDA)复合物的电子转移机制, 通过一步反应同时构建四个化学键, 合成了二氟环酰胺磺化的二氧二苯并硫杂吡庚因衍生物(Scheme 11). 在该三组分反应中, 双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物作为电子给体以及二氧化硫的代替品发挥了双重作用. 除了反应条件绿色、温和及具有良好的官能团兼容性等优点, 该反应无需使用金属催化剂或光催化剂, 避免了金属的除去及其残留导致的潜在毒性等问题, 大幅降低反应成本. 此外, 克级规模反应和产物的进一步衍生化也能够顺利进行, 体现了该方法的实用性. 进一步, 作者利用该方法得到抗抑郁药物卓帕斯汀的骨架结构, 并以四步高效的转化实现其全合成. 通过详细的机理探究, 作者提出

了合理的反应机制: 首先, 双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物与溴代二氟酰胺结合形成 EDA 复合物, 在蓝光照射下, 发生分子内电子转移, 生成二氟烷基自由基 **26**、二氧化硫和三级胺自由基阳离子 **15**; 接着, 二氟烷基自由基 **26** 优先与分子内双键加成得到 *exo*-环状碳自由基中间体 **27**; 该自由基捕获二氧化硫后生成磺酰基自由基 **28**, 并与另一底物的端基炔发生自由基加成生成烯炔自由基中间体 **29**; 进而发生与上述类似的自由基串联环化过程, 实现最终产物的构建. 值得注意的是, 在此过程中, 三级胺自由基阳离子 **15** 还起到了氧化剂的作用.

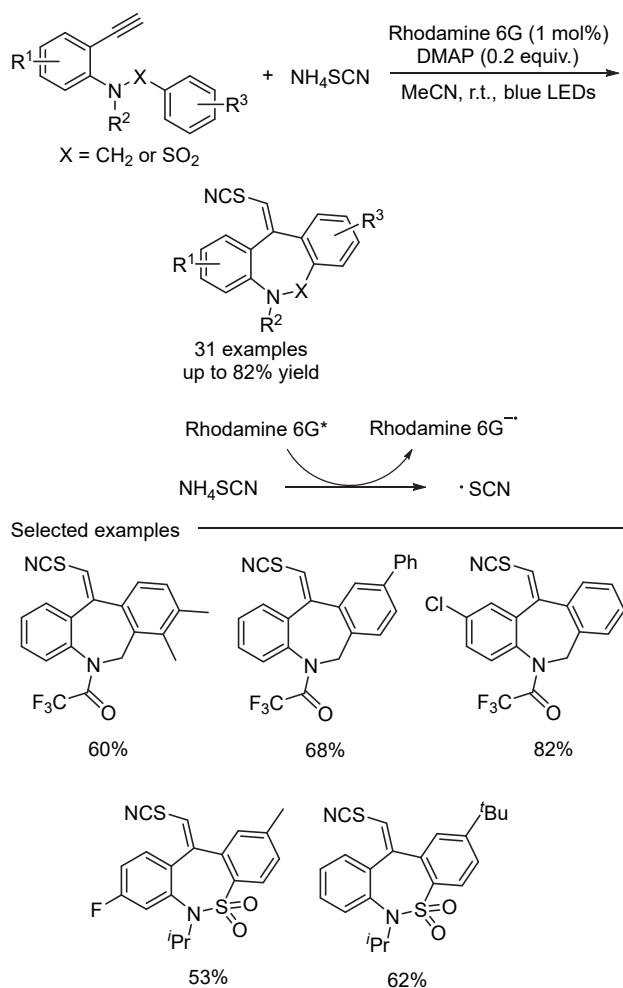
硫磺基团具有重要的生物活性和药理性质, 是一类高价值的有机官能团. 此外, 它还是常见的有机合成砌块, 通过简便的方法, 硫磺基团也可以高效转化为硫醇、硫醚、炔基硫醚等基团. 因此, 将硫磺基团引



图式 11 光诱导三组分串联反应构建二氧二苯并硫杂吡庚因衍生物

Scheme 11 Photoinduced three-component cascade reaction for the construction of dioxodibenzothiazepine derivatives

入苯并吡啶骨架具有重要研究价值. 近期, 李泽江课题组^[42]利用可见光诱导的自由基串联环化反应, 成功将硫氰酸基团引入到二苯并吡啶及二氧二苯并硫杂吡啶骨架中(Scheme 12). 作者以廉价易得的罗丹明 6G 为光催化剂, 硫氰酸铵为自由基前体, 2-乙炔基苯胺为底物, 在蓝光照射下, 即可以中等到优秀的产率得到目标产物. 该反应简单温和, 能够兼容各类常见官能团; 克级规模反应的顺利进行以及后续的产物衍生化证明该反应具有一定的潜在应用价值. 自由基捕获实验和光照控制实验结果表明, 硫氰酸铵是在光催化剂和氧气的协同作用下生成硫氰基自由基, 进而引发后续的自由基串联环化反应构建最终产物.



图式 12 光催化炔烃与硫氰酸铵的自由基串联环化反应合成二苯并吡啶或二氧二苯并硫杂吡啶衍生物

Scheme 12 Photocatalytic radical cascade cyclization of alkynes with NH_4SCN to synthesize dibenzazepine or dioxodibenzothiazepine derivatives

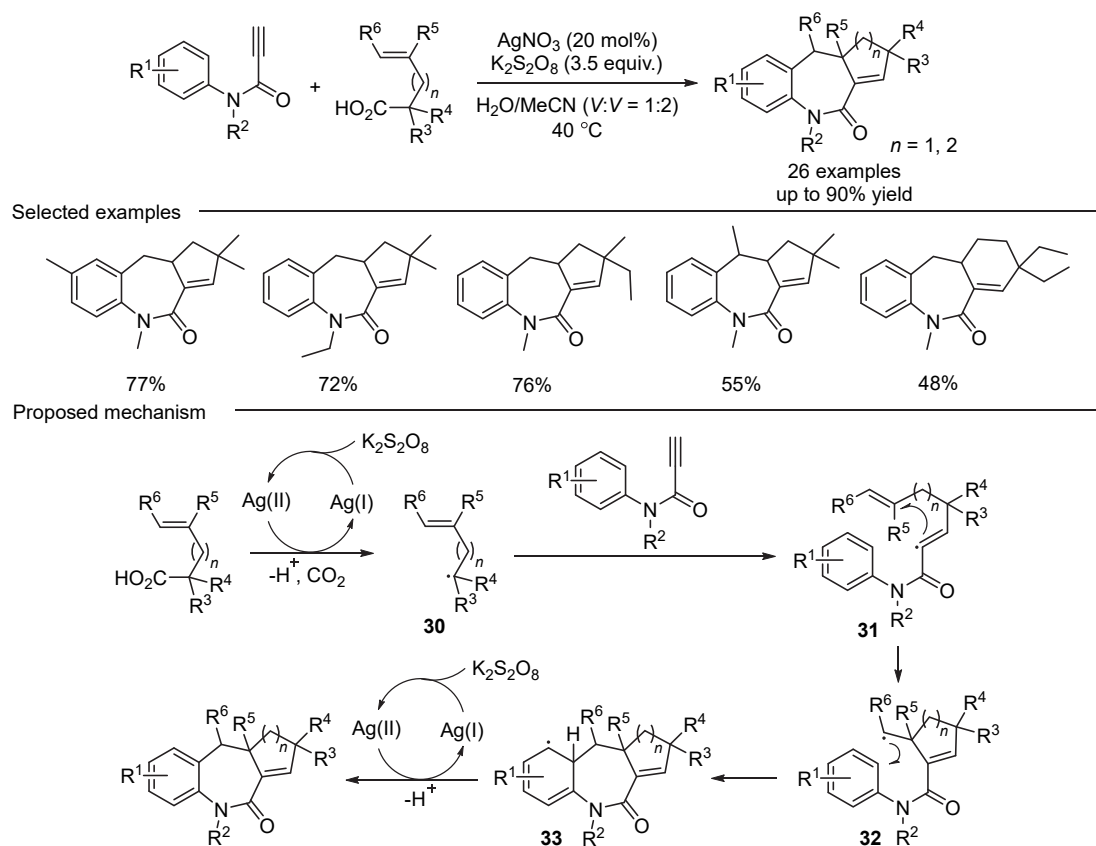
2 基于热化学和电化学驱动的自由基串联环化反应合成苯并吡啶骨架衍生物

通过光氧化还原催化的方式生成活性自由基, 进一

步利用自由基串联环化策略构建苯并吡啶骨架被证明是一种绿色、高效的合成工具. 此外, 通过传统热化学方法驱动的自由基串联环化反应构建苯并吡啶骨架也是一种重要的方式, 相对于光催化的方式, 热化学反应往往需要较高的温度或者氧化剂来驱动反应有效进行. 而近年来发展迅速的电化学合成^[43-46]也为这个领域的发展注入了新的活力. 电化学手段可以通过连续可调的电压, 选择性地氧化或还原底物生成相应活性自由基, 进一步利用该自由基发生串联环化反应构建目标骨架结构. 电化学手段具有其自身独特的优势, 可以避免氧化剂或者还原剂的使用.

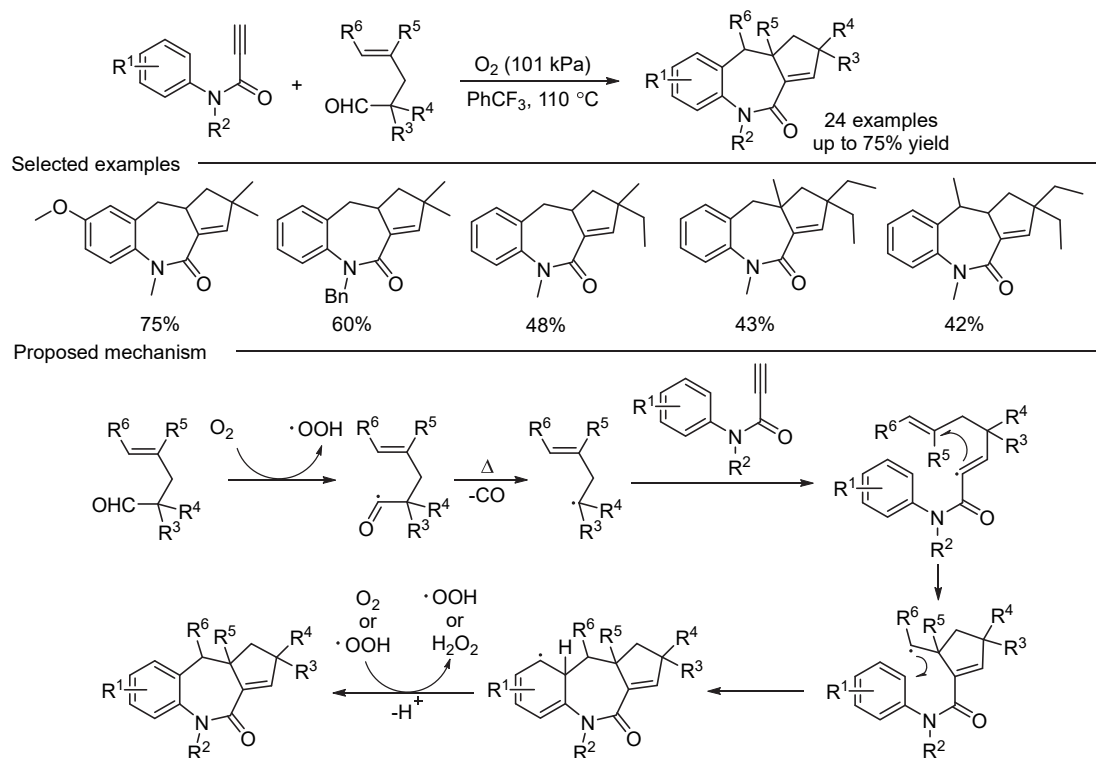
2017 年, 李金恒课题组^[47]报道了一种金属银催化 *N*-芳基丙炔酰胺与烯基酸的自由基串联环化反应合成苯并吡啶衍生物的方法(Scheme 13). 该反应以硝酸银为催化剂, 过硫酸钾为氧化剂, 乙腈水溶液为溶剂, 在 40 °C 下反应 16 h, 可以中等到优秀的产率得到带有各种典型取代基的目标产物. 作者通过自由基捕获实验和自由基抑制实验, 推测反应涉及烷基自由基参与过程. 基于实验的结果, 可能的反应机理如下: 首先, 过硫酸钾氧化一价银生成二价银中间体, 二价银催化氧化烯基羧酸脱羧产生烷基自由基中间体 **30**; 该自由基随即优先进攻 *N*-芳基丙炔酰胺的叁键, 得到烯基自由基中间体 **31**; 接着, 该中间体发生分子内加成, 产生的五元环中间体 **32** 再次与分子内的芳香环发生自由基串联环化得到中间体 **33**; 最后经过硫酸钾或二价银离子的单电子氧化及去质子化得到目标产物. 随后, 他们课题组^[48]基于醛自氧化的策略, 以 4-戊烯醛为烷基自由基前体, 在无金属参与的条件下来得到一系列苯并吡啶衍生物(Scheme 14). 该反应比较简洁, 在氧气氛围下, 以三氟甲苯为溶剂, 110 °C 下反应即可完成. 作者认为反应的启动步骤在于氧气对醛的氢原子攫取, 由此产生的羰基自由基在高温下会脱去一氧化碳分子, 得到关键的烷基自由基中间体, 进而引发与前面工作类似的后续串联环化反应. 2020 年, 他们课题组^[49]在上述研究工作的基础上, 以类似的反应策略, 通过底物的组合设计, 以 *N*-芳基丙炔酰胺与烯基酸为原料, 以过硫酸铵为氧化剂, 以二甲亚砜为溶剂, 在 50 °C 的反应条件下高效地实现了一系列苯并吡啶衍生物的合成(Scheme 15).

2021 年, 王细胜课题组^[50]报道了一例铜催化的自由基串联环化反应制备三氟甲基化二氧二苯并硫杂吡啶衍生物. 该方法以碘化亚铜为催化剂, 联吡啶为辅助配体, 以经典的 Togni-II 试剂为三氟甲基自由基前体, 在 40 °C 条件下反应 36 h, 即可得到一系列三氟甲基取代的二氧二苯并硫杂吡啶衍生物. 该反应体现了优异的官能团兼容性, 带有各类官能团的底物均可以中等到



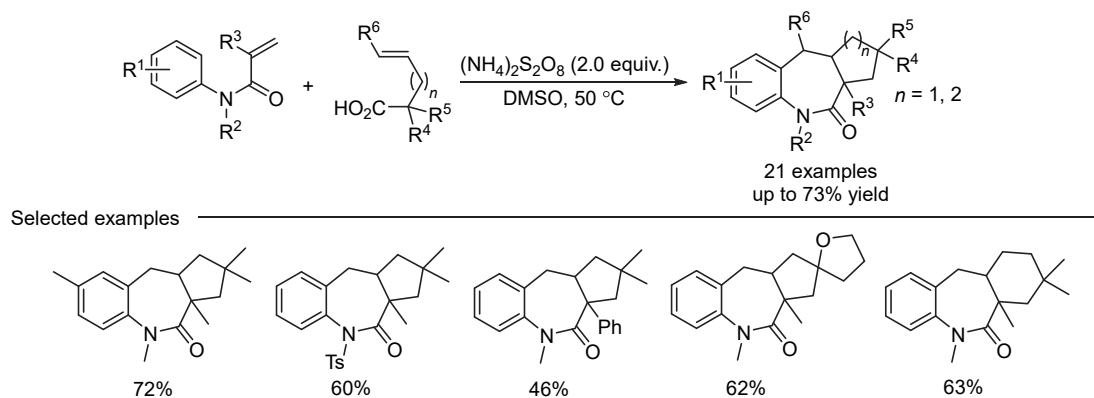
图式 13 银催化炔烃与羧酸的自由基串联环化反应构建苯并吡啶衍生物

Scheme 13 Silver-catalyzed radical cascade cyclization of alkynes with acids to construct benzazepine derivatives



图式 14 基于醛自氧化和脱羰基的自由基串联环化反应合成苯并吡啶衍生物

Scheme 14 Aldehyde auto-oxidation and decarbonylative radical cascade cyclization for the synthesis of benzazepine derivatives



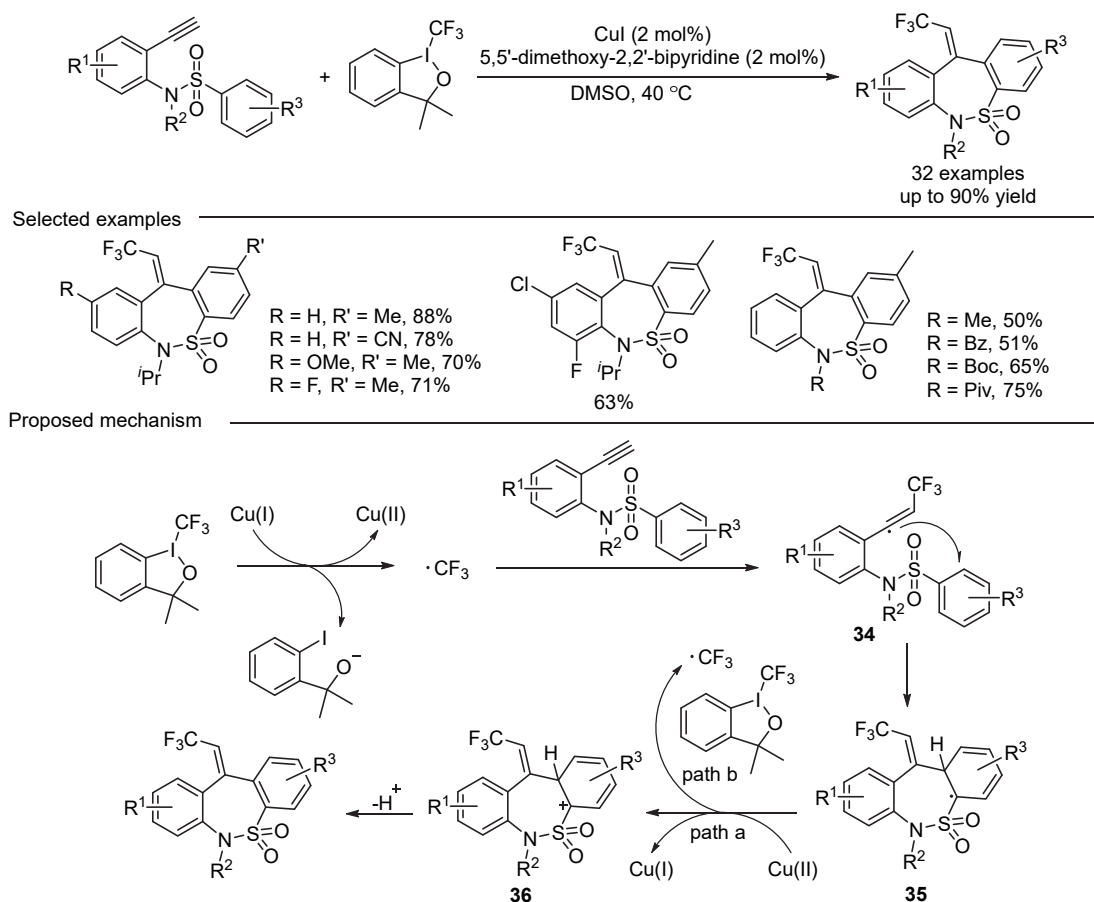
图式 15 无金属参与的脱羧自由基串联环化反应合成苯并吡庚因衍生物

Scheme 15 Metal-free decarboxylative radical cascade cyclization for the synthesis of benzazepine derivatives

优秀的产率得到相应目标产物。作者通过两个自由基捕获实验,成功收集到三氟甲基自由基对应的产物信号,由此说明反应涉及三氟甲基自由基参与过程。基于此,反应的可能机理如下:首先,Togni-II试剂与一价铜发生单电子转移,得到的三氟甲基自由基与底物中的端基炔发生自由基加成,生成烯基自由基中间体 **34**;随后该中间体发生类似如前所述的自由基环化过程,而所生成的

七元环自由基中间体 **35** 被二价铜催化剂(path a)或 Togni-II 试剂(path b)氧化成阳离子中间体 **36**,最后去质子化得到最终产物(Scheme 16)。

三氟甲基硫基具有独特的生物化学性质,在有机合成化学领域被广泛研究。近期,吴豫生课题组^[51]利用自由基串联环化策略,通过简单铜盐协助的三氟甲基化反应,将该基团引入到二氧二苯并硫杂吡庚因衍生物中



图式 16 铜催化炔烃的三氟甲基串联环化反应合成二氧二苯并硫杂吡庚因衍生物

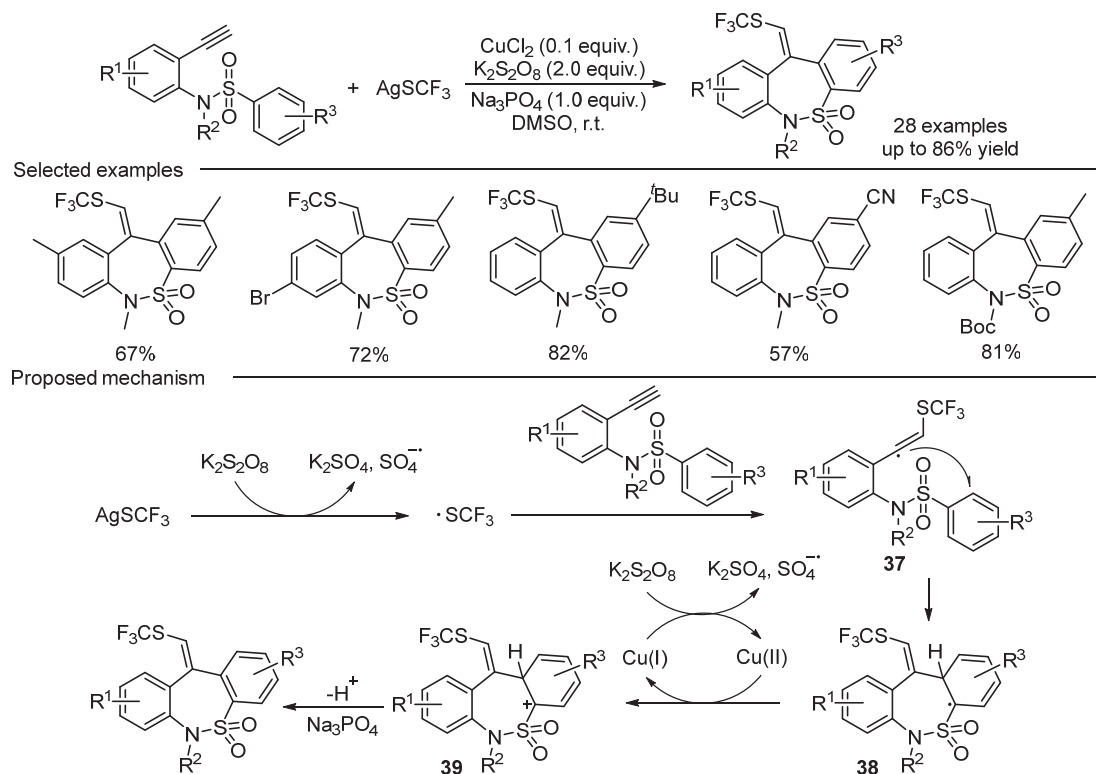
Scheme 16 Copper-catalyzed trifluoromethylation/cascade cyclization of alkynes for the synthesis of dioxodibenzothiazepine derivatives

(Scheme 17). 该反应底物适用性广, 芳香环上带有各类给电子或吸电子基团的底物均能顺利进行反应. 自由基抑制实验和自由基捕获实验结果表明, 反应涉及三氟甲硫自由基参与过程. 由此, 作者认为在反应中, 首先, 廉价易得的三氟甲硫银在过硫酸钾的氧化作用下产生三氟甲硫自由基; 随后该自由基进攻叁键得到自由基中间体 **37**; 之后发生自由基串联环化反应, 得到的七元环芳基自由基中间体 **38** 进一步被二价铜催化剂单电子氧化为阳离子中间体 **39**; 最后, 在磷酸钠作用下失去质子得到最终产物.

几乎同时, 李泽江课题组^[52]也报道了一例过硫酸钠促进的 2-乙炔基苯胺底物与三氟甲硫基银的三氟甲硫自由基串联环化反应, 为合成三氟甲硫基取代的二苯并吡啶或二氧二苯并硫杂吡啶衍生物提供了另一种方法(Scheme 18). 该反应具有操作简单、出色的官能团耐受性等特点. 相比于吴豫生课题组的工作, 该反应无需加入氯化铜催化剂, 但温度需要从室温提升至 80 °C, 同时也需要加入额外的添加剂. 反应中的活性中间体三氟甲硫自由基同样来自过硫酸钠对三氟甲硫银的氧化.

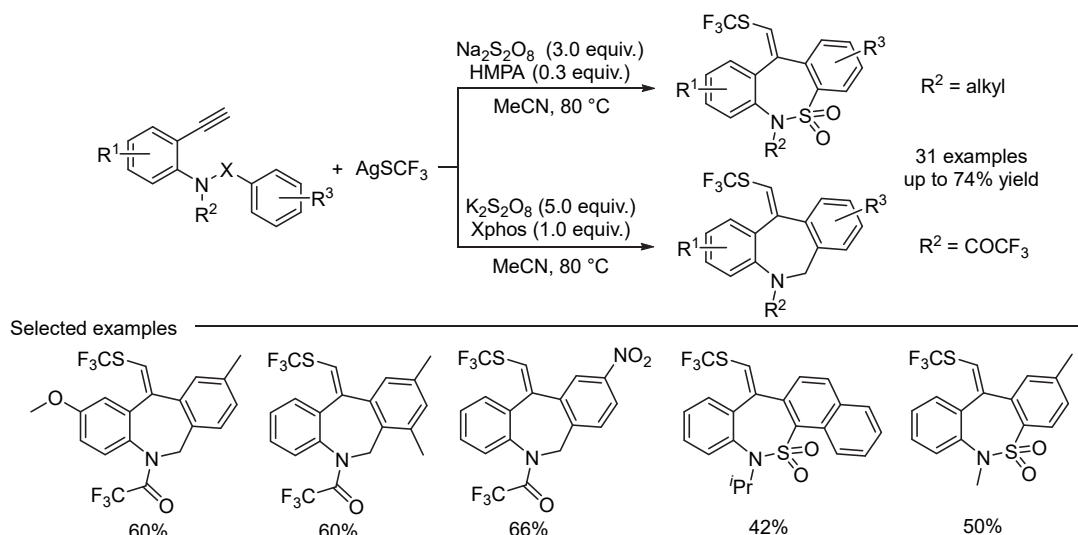
利用电化学手段通过自由基串联环化反应构筑二苯并吡啶骨架衍生物的报道相对较少. 2018 年, 徐海超课题组^[53]开发了一类新型的二氟甲基化试剂 $\text{CF}_2\text{H}-$

$\text{SO}_2\text{NHNHBoc}$, 以该试剂为二氟甲基自由基前体, 利用电化学合成方法, 通过自由基串联环化策略, 成功实现了一系列二氟甲基二苯并吡啶衍生物的高效合成(Scheme 19). 该二氟甲基化试剂性质稳定, 制备简单, 可由市售的 $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Cl}$ 和 NH_2NHBoc 通过一步反应获得. 该电化学驱动的自由基串联环化反应具有条件温和、底物适用范围广等特点, 芳香环上带有各种取代基的 2-乙炔基苯胺底物都能兼容反应, 可以中等到优秀的产率得到一系列二氟甲基化的二苯并吡啶衍生物. 克级规模反应及后续的官能团转化证明了该反应的潜在应用价值. 为探究反应的机理, 首先, 作者开展自由基钟实验, 结果表明反应过程中有二氟甲基自由基生成; 其次, 循环伏安法实验提示二茂铁阳离子能够在碱性条件下将二氟甲基化试剂氧化. 根据上述结果, 作者提出了可能的反应机理: 首先, 二茂铁在阳极被氧化为二茂铁阳离子, 溶剂甲醇则在阴极上被还原为氢气和甲醇阴离子. 接着 $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{NHNHBoc}$ 在甲醇阴离子作用下脱去质子, 产生的中间体 **40** 被二茂铁阳离子连续氧化, 通过氮自由基 **41** 转化为二氮烯 **42**; 随即该不稳定中间体分解产生二氟甲基自由基中间体; 之后, 该自由基进攻底物的端基炔得到烯基自由基中间体 **43**; 理论计算表明, 后续的自由基串联环化过程中, 七元环化过程相比于六元环化过程和 1,5-氢原子攫取在动力学上更有利,



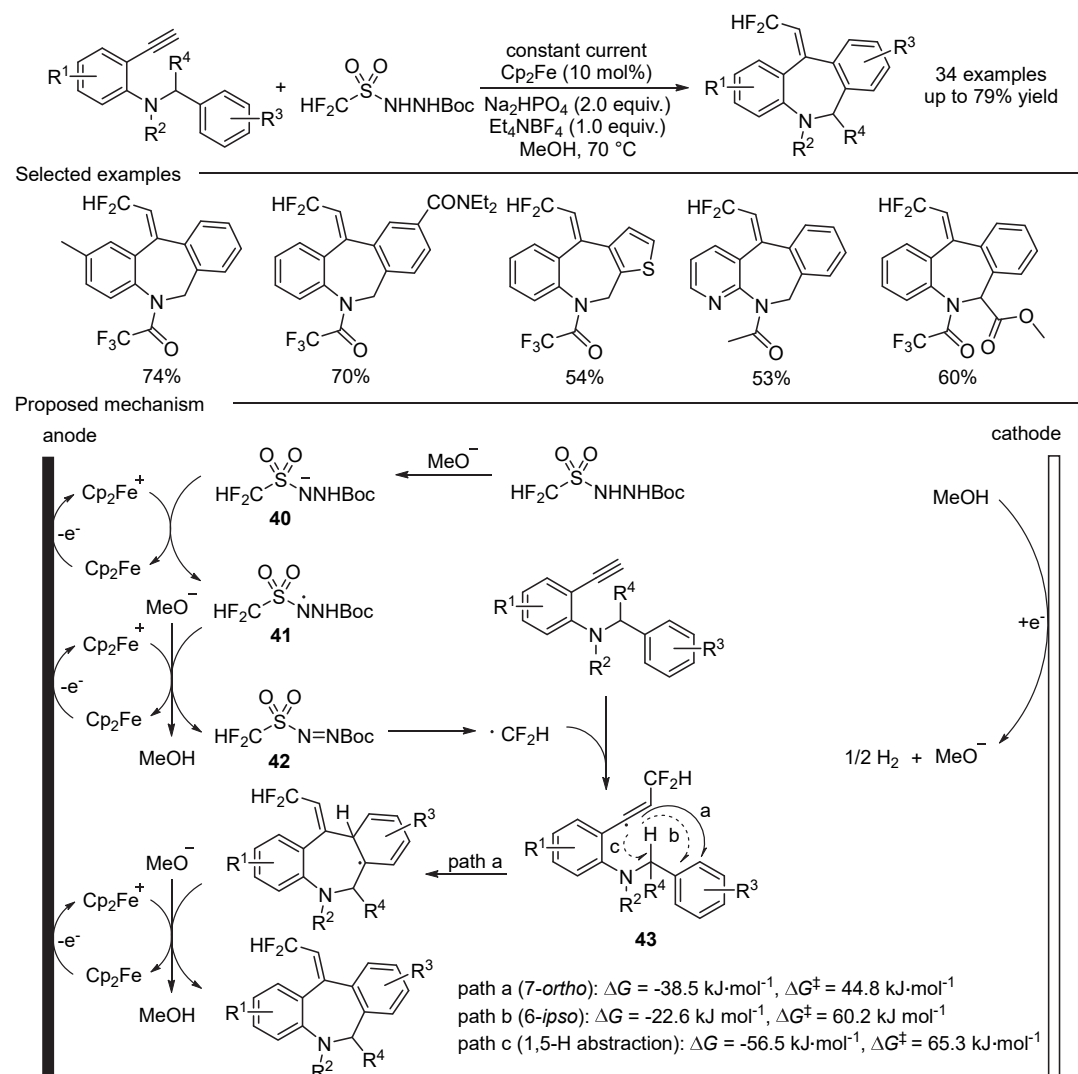
图式 17 铜协助的炔烃三氟甲硫基串联环化反应合成二氧二苯并硫杂吡啶衍生物

Scheme 17 Copper-assisted trifluoromethylthiolation/cascade cyclization of alkynes to synthesize dioxodibenzothiazepine derivatives



图式 18 自由基串联环化反应合成三氟甲基磺基化二苯并吡庚因或二氧二苯并硫杂吡庚因衍生物

Scheme 18 Radical promoted trifluoromethylthiolation of alkynes for the synthesis of dibenzazepine or dioxidobenzothiazepine derivatives



图式 19 基于电化学的自由基串联环化反应合成二氟甲基二苯并吡庚因衍生物

Scheme 19 Synthesis of difluoromethyl dibenzazepine derivatives via electrochemical radical cascade cyclization reaction

再加上位阻因素的影响, 最终生成 Z-构型的七元环产物。

3 总结和展望

苯并吡啶因骨架衍生物具有独特的生物活性, 是一类重要的含氮杂环化合物, 其高效、绿色合成受到了有机合成化学家的广泛关注。相比于传统的合成方法, 如 Friedel-Crafts 环化反应、过渡金属催化的 Heck 偶联反应等, 自由基串联环化策略在该类骨架的绿色、选择性合成中体现出一定的优势。如文中所述, 近年来, 有机合成化学家利用光、电、热等驱动方式诱导活性自由基中间体的生成, 进一步通过自由基串联环化反应已经实现了一系列苯并吡啶因骨架衍生物的高效、便捷和多样化合成。经过这几年的发展, 尽管已取得一系列可喜的研究成果, 该领域仍有很大的发展空间, 以及存在若干亟需解决的问题: (1) 自由基前体种类较少, 还需进一步设计探索其他杂原子(如氮、磷、硅、硫等)自由基引发的串联环化反应, 以此构建更为丰富多样的苯并吡啶因骨架衍生物; (2) 反应中的自由基加成模式以及反应底物相对单一, 反应底物主要局限于 2-乙炔基苯胺衍生物, 而自由基加成主要通过贫电子自由基对烯烃或炔烃的加成来启动, 利用富电子自由基启动反应的报道还很少, 因此, 通过合理的底物设计以及催化体系设计, 开发富电子自由基引发的自由基串联环化反应, 以丰富产物结构多样性, 是后续仍需探索的方向。我们相信, 随着光催化和电催化方式在自由基化学领域的快速发展, 越来越多基于光化学或电化学驱动的自由基串联环化反应构建多样性的苯并吡啶因骨架衍生物, 甚至其它类型杂环化合物的反应将会不断涌现。

References

- [1] Lebegue, N.; Gallet, S.; Flouquet, N.; Carato, P.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Léonce, S.; Pierré, A.; Chavatte, P.; Berthelot, P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7363.
- [2] Gilleron, P.; Włodarczyk, N.; Houssin, R.; Farce, A.; Laconde, G.; Goossens, J.-F.; Lemoine, A.; Pommery, N.; Hénichart, J.-P.; Millet, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5465.
- [3] Srinivasa Rao, D. V. N.; Dandala, R.; Handa, V. K.; Sivakumaran, M.; Raghava Reddy, A. V.; Naidu, A. *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, *39*, 399.
- [4] Al-Qawasmeh, R. A.; Lee, Y.; Cao, M.-Y.; Gu, X.; Viau, S.; Lightfoot, J.; Wright, J. A.; Young, A. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 104.
- [5] Aoyama, A.; Endo-Umeda, K.; Kishida, K.; Ohgane, K.; Noguchi-Yachide, T.; Aoyama, H.; Ishikawa, M.; Miyachi, H.; Makishima, M.; Hashimoto, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7360.
- [6] Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiars, J. E.; Finn, B. M. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1511.
- [7] O'Grady, M. R.; O'Sullivan, M. L.; Minors, S. L.; Horne, R. J. *Vet. Intern. Med.* **2009**, *23*, 977.
- [8] ter Laak, A. M.; Venhorst, J.; Donne-Op den Kelder, G. M.; Timmerman, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 3351.
- [9] Wagstaff, A. J.; Ormrod, D.; Spencer, C. M. *CNS Drugs* **2001**, *15*, 231.
- [10] Gassaway, M. M.; Rives, M.-L.; Kruegel, A. C.; Javitch, J. A.; Sames, D. *Transl. Psychiatry* **2014**, *4*, e411.
- [11] Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35.
- [12] Merten, S.; Fröhlich, R.; Kataeva, O.; Metz, P. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 754.
- [13] Cao, H.; Vieira, T. O.; Alper, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 11.
- [14] Roszkowski, P.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1509.
- [15] Samineni, R.; Bandi, C. R. C.; Srihari, P.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6184.
- [16] Snider, B. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 339.
- [17] Xuan, J.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4329.
- [18] Sun, K.; Wang, X.; Li, C.; Wang, H.; Li, L. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3100.
- [19] Liao, J.; Yang, X.; Ouyang, L.; Lai, Y.; Huang, J.; Luo, R. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1345.
- [20] Zhou, X.; Zhang, A.; Zhang, Q.; Liu, Q.; Xuan, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2488 (in Chinese).
(周旭煜, 张爱君, 张庆庆, 刘庆安, 宣俊, 有机化学, **2022**, *42*, 2488.)
- [21] Chen, B.; Wu, L. Z.; Tung, C. H. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2512.
- [22] Guo, W.; Tao, K.; Tan, W.; Zhao, M.; Zheng, L.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2048.
- [23] Zhang, H.; Xiao, Q.; Qi, X.-K.; Gao, X.-W.; Tong, Q.-X.; Zhong, J.-J. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12530.
- [24] Yu, X.-Y.; Zhao, Q.-Q.; Chen, J.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1066.
- [25] Xiao, Q.; Zhang, H.; Li, J.-H.; Jian, J.-X.; Tong, Q.-X.; Zhong, J.-J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3604.
- [26] Bell, J. D.; Murphy, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9540.
- [27] Lu, F.-D.; Chen, J.; Jiang, X.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 12808.
- [28] Yu, X.; Chen, J.; Xiao, W. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506.
- [29] Yin, Y.; Zhao, X.; Jiang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1609 (in Chinese).
(尹艳丽, 赵筱薇, 江智勇, 有机化学, **2022**, *42*, 1609.)
- [30] Xiao, Q.; Tong, Q.-X.; Zhong, J.-J. *Molecules* **2022**, *27*, 619.
- [31] Zhao, Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 224.
- [32] Qi, X.-K.; Zhang, H.; Pan, Z.-T.; Liang, R.-B.; Zhu, C.-M.; Li, J.-H.; Tong, Q.-X.; Gao, X.-W.; Wu, L.-Z.; Zhong, J.-J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10848.
- [33] Liu, D.; Jiao, M.-J.; Wang, X.-Z.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4745.
- [34] Zhang, T.; Luo, M.; Teng, F.; Li, Y.; Hu, M.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4645.
- [35] Yao, Y.; Yin, Z.; He, F.-S.; Qin, X.; Xie, W.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2883.
- [36] Qu, C.; Song, G.; Ou, J.; Tang, D.; Xu, Z.; Chen, Z. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2220.
- [37] Zhou, N.; Kuang, K.; Wu, M.; Wu, S.; Xia, Z.; Xu, Q.; Zhang, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4095.
- [38] Li, J.; Huang, C.-Y.; Han, J.-T.; Li, C.-J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14148.
- [39] Wang, L.; Zhang, Y.; Zhu, T.; Wu, J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7551.
- [40] Xiao, Q.; Lu, M.; Deng, Y.; Jian, J.-X.; Tong, Q.-X.; Zhong, J.-J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9303.
- [41] Zheng, X.; Shen, Q.; Yin, C.; Li, L.; Zhong, T.; Yu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1750.
- [42] Chen, S.; Yan, Q.; Fan, J.; Gao, Y.; Yang, X.; Li, L.; Liu, Z.; Li, Z.

- Green Chem.* **2022**, *24*, 4742.
- [43] Yuan, Y.; Lei, A. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3309.
- [44] Xiong, P.; Xu, H.-C. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 3339.
- [45] Chen, N.; Xu, H. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 2306.
- [46] Liu, Y.; Wang, Z.; Meng, J.; Li, C.; Sun, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 100 (in Chinese).
(刘颖杰, 王智传, 孟建萍, 李晨, 孙凯, 有机化学, **2022**, *42*, 100.)
- [47] Li, Y.; Hu, M.; Li, J.-H. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6757.
- [48] Li, Y.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5323.
- [49] Pan, G.-A.; Li, Y.; Li, J.-H. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2486.
- [50] Zhang, Z.-Q.; Xu, Y.-H.; Dai, J.-C.; Li, Y.; Sheng, J.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2194.
- [51] Chen, X.; Pei, C.; Liu, B.; Li, J.; Zou, D.; Wu, Y.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2022**, 1.
- [52] Ren, Y.; Yan, Q.; Li, Y.; Gao, Y.; Zhao, J.; Li, L.; Liu, Z.-Q.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 8773.
- [53] Xiong, P.; Xu, H.-H.; Song, J.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2460.

(Cheng, F.)