

自由基介导的串联环化反应构建七元含氮/氧杂环化合物

赵晓伟^a 夏紫琴^a 张曼^{*,b} 周能能^{*,a}^(a) 安徽师范大学化学与材料科学学院 安徽芜湖 241002)^(b) 安徽师范大学物理与电子信息学院 安徽芜湖 241002)

摘要 因为七元杂环骨架特殊的化学结构以及所含杂原子的独特化学性质使得其在天然产物及药物分子中得到广泛应用. 然而, 由于含氮/氧七元杂环骨架独特的热力学、动力学特征以及自身特有的跨环作用力等原因, 使得针对这些结构的合成方法学的开发具有很强的挑战性. 因此, 发展简单、高效构筑七元杂环化合物的方法具有重要意义. 相较于传统的合成方法, 自由基反应可以避免较差的原子经济性和苛刻的反应条件的限制. 综述了近年来利用自由基串联环化反应构建七元含氮/氧杂环化合物的合成策略.

关键词 自由基; 串联环化反应; 七元含氮杂环; 七元含氧杂环

Radical-Mediated Tandem Cyclization to Construct Seven-Membered Nitrogen/Oxygen Heterocycles

Zhao, Xiaowei^a Xia, Ziqin^a Zhang, Man^{*,b} Zhou, Nengneng^{*,a}^(a) School of Chemistry and Materials Science, Anhui Normal University, Wuhu, Anhui 241002)^(b) School of Physics and Electronic Information, Anhui Normal University, Wuhu, Anhui 241002)

Abstract Owing to the special chemical structure of the seven-membered heterocyclic skeleton and the unique chemical properties of the heteroatoms contained, it is widely used in natural products and drug molecules. However, the development of synthetic methodology for these structures is challenging due to the unique thermodynamic and kinetic characteristics of nitrogen/oxygen-containing seven-membered heterocyclic frameworks, as well as their own unique cross-ring forces. Therefore, it is of great significance to develop simple and efficient methods for the construction of seven-membered heterocyclic compounds. Compared with traditional synthetic methods, radical reactions can avoid the limitations of poor atom economy and harsh reaction conditions. In this review, the recent synthetic strategies for the construction of seven-membered nitrogen/oxygen-containing heterocyclic compounds using radical tandem cyclization reactions are summarized.

Keywords free radical; cyclization; seven-membered nitrogen heterocycles; seven-membered oxygen heterocycles

含有七元杂环结构骨架的化合物凭借其独特的化学结构和生物活性, 在药物中得到应用. 例如具有抗抑郁和镇静作用的 Doxepin^[1], 具有潜在降压效果的 CGS 14824A^[2], 用于治疗抑郁症的 Tianeptine^[3](图 1). 由此可见, 如何高效便捷地构建具有七元杂环的化合物已经成为了有机化学的重要研究领域. 目前已经有许多合成七元杂环的方法策略, 如过渡金属催化的偶联环化反应^[4]、重排反应^[5]和高序列环加成反应^[6]. 由于含氮/氧七元杂环骨架独特的热力学、动力学特征以及自身特有的跨环作用力等原因, 七元杂环化合物的合成仍然面临着

较大挑战, 尤其是利用自由基串联环化策略构建七元杂环化合物的方法依然相对较少^[7].

相较于传统的合成方法, 自由基串联反应可以避免较差的原子经济性和苛刻的反应条件限制, 在有机合成方向深受研究者的青睐. 近些年, 利用高效、简单、绿色的合成方法如可见光催化、电催化以及过氧化物氧化产生自由基进行串联环化合成七元杂环化合物已经取得了一定成果, 但关于其合成方法研究的综述尚未报道. 基于其它国内外课题组以及我们前期的相关研究基础, 综述了近三十年来合成七元杂环化合物的最新研究

* Corresponding authors. E-mail: zhounn@ahnu.edu.cn; dzxyzm@126.com

Received September 26, 2022; revised October 24, 2022; published online November 7, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21901006).

国家自然科学基金(No. 21901006)资助项目.

进展.

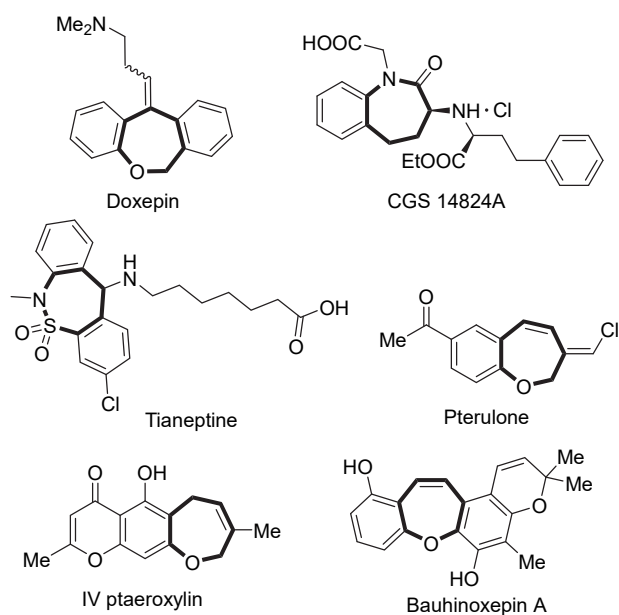


图1 含有七元杂环的药物

Figure 1 Drugs containing seven-membered heterocycles

1 自由基介导的串联环化反应合成七元含氮杂环化合物

1994年, Naito 课题组^[8]报道了一种三丁基锡氢化物在偶氮二异丁腈(AIBN)促进下由肟醚 **1** 分子内环化合成产物 **2** 和 **3** 的反应(图2). 该策略仅以 44% 的收率得到七元含氮杂环化合物. 随后, 在 1999 年^[9], 作者通过增加 AIBN 的物质的量把产率提高到了 71%.

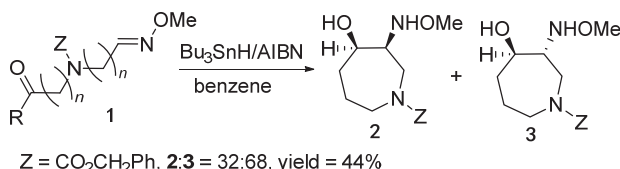


图2 肟醚合成七元含氮杂环

Figure 2 Synthesis of seven-membered nitrogen heterocycles from oxime ethers

1998年, Naito 课题组^[10]报道了 Bu_3SnH 或 SmI_2 作用下促使甲酰基的肟醚 **4** 的分子内自由基环化合成六氢氮杂七元化合物 **5**, **6** 反应. 该反应产率在 50% 左右(图3).

2000年, Zard 课题组^[11]报道了一种过氧化月桂酰促进下黄原酸盐 **7**, **9**, **11** 经链式或非链式过程, 成功以良好至优异的产率合成七元含氮杂环 **8**, **10**, **12**. 作者认为反应过程中产生的自由基具有相对较长的有效寿命, 并且可以加成到未活化的烯烃上得到七元含氮杂环. 该反应具有操作简单, 无需加入锡催化剂等优点(图4).

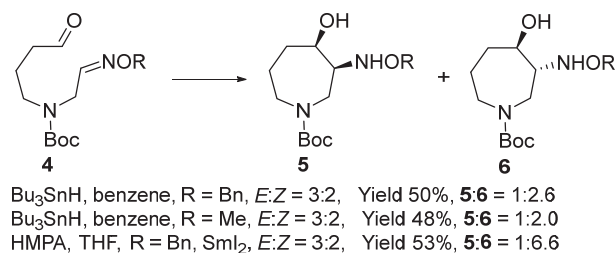


图3 分子内自由基环化反应合成七元含氮杂环化合物

Figure 3 Intramolecular radical cyclization to synthesize seven-membered nitrogen heterocycles

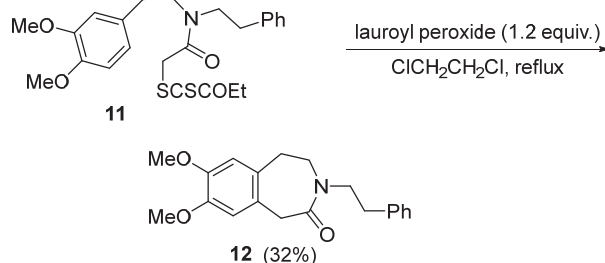
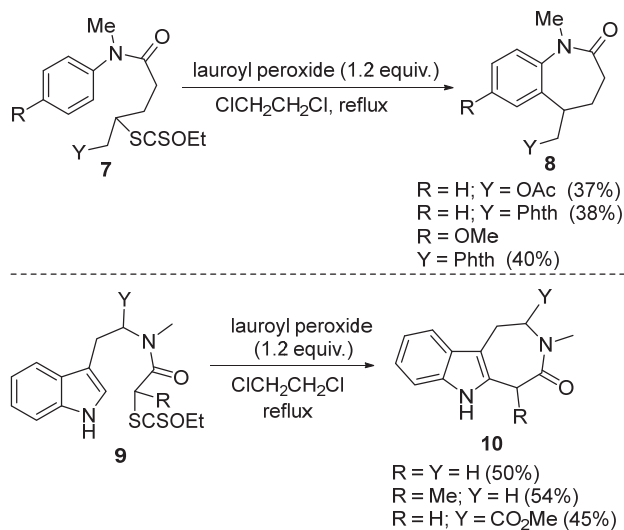
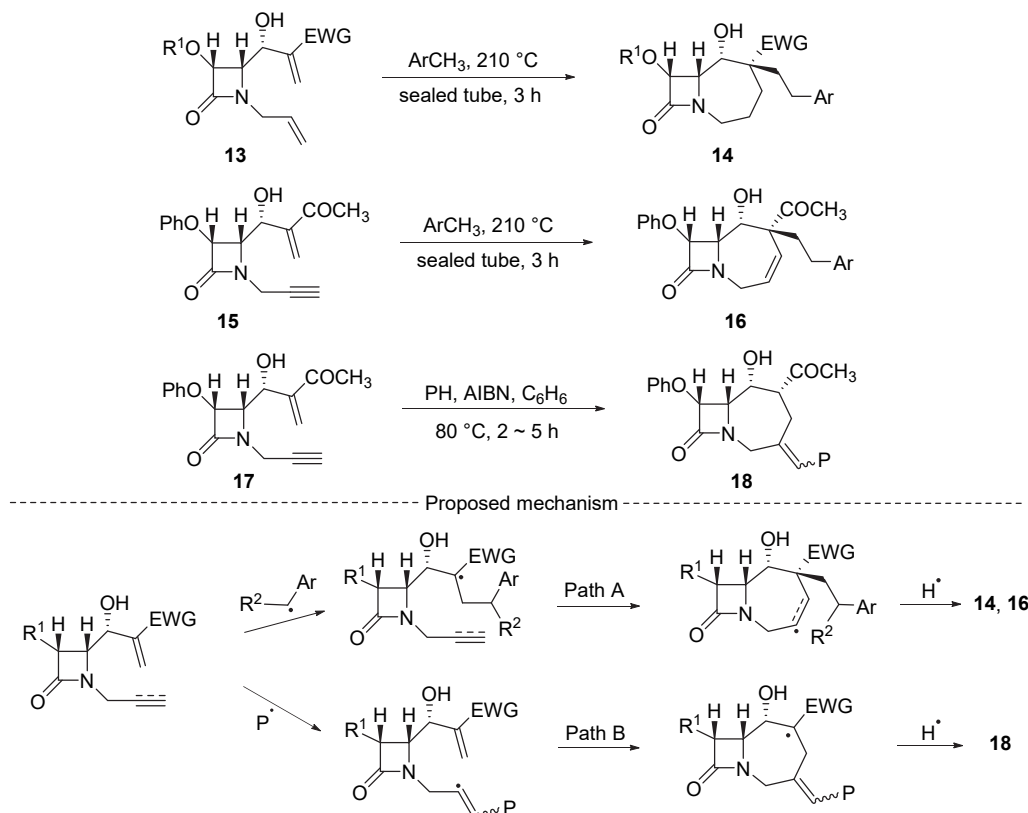


图4 过氧化月桂酰促进下合成七元含氮杂环

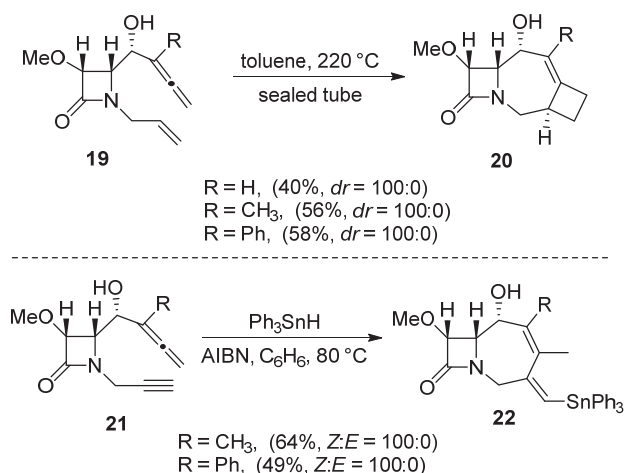
Figure 4 Synthesis of seven-membered nitrogen-containing heterocycles promoted by lauroyl peroxide

2001年, Alcaide 课题组^[12]利用 Baylis-Hillman 反应, 以氮杂环丁酮衍生物 **13**, **15**, **17** 为原料顺利合成了七元氮杂的 α -内酰胺 **14**, **16**, **18**(图5). 该反应产物收率良好至优异且大多非对映体比例为 99:1. 作者提出了一个可能的反应机理(图5). Baylis-Hillman 反应可以通过两种不同的途径生成双环系统. 更亲核的苄基自由基有利于通过途径 A 转化, 而更亲电的自由基, 例如 PhS 自由基和 Ph_3Sn 自由基, 应该通过途径 B 转换.

2003年, Alcaide 课题组^[13]利用同时具有末端累积二烯和末端双键的氮杂环丁酮 **19** 分子内的[2+2]环加成得到三环结构的 α -内酰胺 **20**, 产率良好, 非对映体比

图5 Baylis-Hillman 反应合成七元氮杂的双环 α -内酰胺Figure 5 Synthesis of seven-membered aza-bicyclic α -lactams by Baylis-Hillman reaction

例为 100 : 0. 而同时具有末端累积二烯和末端叁键的氮杂环丁酮 **21** 则可以通过锡的诱导获得双环结构的 α -内酰胺 **22**, 产率良好, $Z:E=100:0$ (图 6).

图6 [2+2]环加成合成三环结构的 α -内酰胺Figure 6 [2+2] cycloaddition to synthesize tricyclic α -lactams

2003 年, Studer 课题组^[14]报道了一种使用三甲基硅基(TMS)-重氮甲烷从相应的低级同源酮氧基胺 **23** 通过扩环直接合成新的七元环状烷氧基胺 **24** 的方法(图 7). 同时, 作者也介绍了这些扩环环状烷氧基胺作为调节

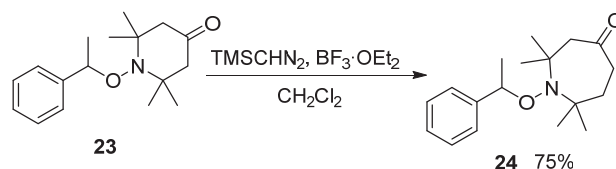


图7 扩环合成七元环状烷氧基胺

Figure 7 Synthesis of seven-membered cyclic alkoxyamines by ring expansion

剂/引发剂用于苯乙烯和丙烯酸正丁酯自由基聚合的用途.

2003 年, Staliński 课题组^[15]使用 Stork 催化氢化锡法, 在 80 °C 下利用二胺 **25** 的自由基环化顺利获得了七元含氮杂环 **26** (图 8). 作者提出了一个可能的反应机理 (图 8). 锡自由基先和原料 **25** 反应生成苄基自由基 **27**, 随后苄基自由基对碳碳叁键进行加成最终形成七元杂环产物 **26**.

2005 年, Ishibashi 课题组^[16]报道一种 Bu₃SnH 诱导 2-(2-溴苯基)-*N*-乙烯基乙酰胺 **28** 的自由基环化反应生成七元环产物 **29** 的反应. 作者发现 *N*-[2-(2-溴苯基)乙基]-*N*-乙烯基乙酰胺 **30** 几乎只产生七元环产物 **31**. 同时, 该方法可以成功合成立体化学与天然头孢噻吩相同的骨架 **34** (图 9). 作者提出了可能的反应机理 (图 9). 首先,

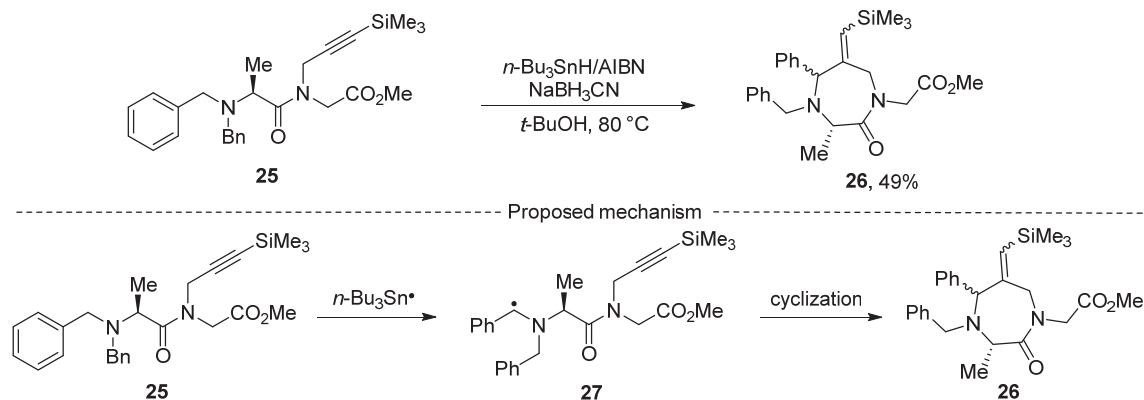
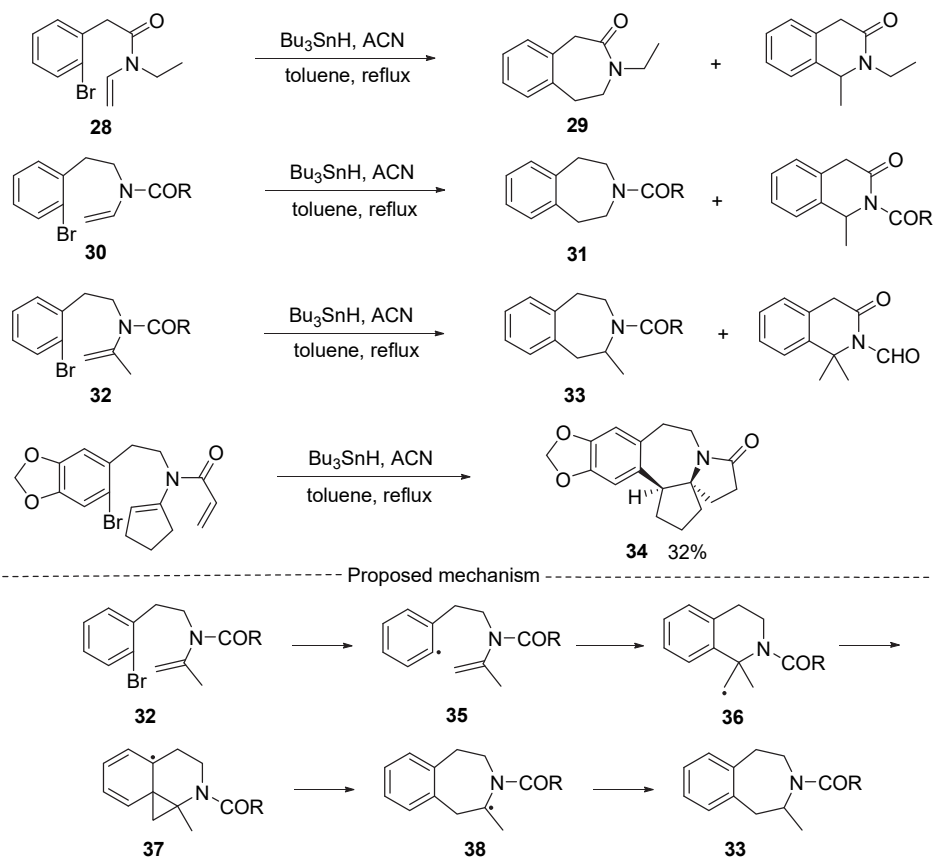


图 8 Stork 催化氢化锡法合成了七元含氮杂环

Figure 8 Synthesis of seven-membered nitrogen heterocycles by Stork-catalyzed tin hydride method

图 9 Bu_3SnH 介导下合成七元氮杂环Figure 9 Bu_3SnH -induced synthesis of seven-membered nitrogen heterocycles

反应物 **32** 生成苯基自由基 **35**, 随后苯基自由基 **35** 与碳碳双键发生环化形成新的自由基中间体 **36**, 由于中间体 **36** 不稳定, 会立刻发生重排生成自由基 **37**, 该自由基再次发生重排扩环形成新的烷基自由基 **38**. 最后, 烷基自由基 **38** 攫取氢原子得到目标产物 **33**.

2005 年, Murphy 课题组^[17]报道了利用磷基自由基前体 N -乙基哌啶次磷酸盐(EHP)和二乙基氧化膦

(DEPO)把酰胺 **39** 转变为相应的七元和八元内酰胺(**40**, **41**)的策略(图 10). 该方法为制备七元含氮杂环化合物提供了一种简便的方法.

2007 年, Alcaide 课题组^[18]报道了一种使用单环 2-氮杂环丁酮连接的丙炔 **42** 或卤代烯烃 **44**, **46** 为原料, 高区域选择性地合成稠合双环 α -内酰胺 **43**, **47** 和三环 α -内酰胺 **45** 的新方法(图 11). 作者提出了可能的反应机理

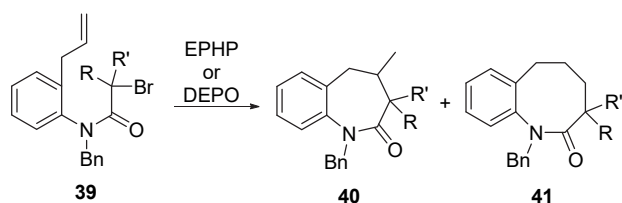


图 10 有机磷自由基介导的环化反应合成七元内酰胺

Figure 10 Organophosphorus radical-mediated cyclisations to afford seven-membered lactams

(图 11). 2-氮杂环丁酮连接的丙炔 **48** 先与锡基自由基生成乙烯基自由基 **49**, 随后乙烯基自由基 **49** 加到丙二烯的中心碳上形成对应的七元环 **50**, 最后与三苯基锡化氢反应生成产物 **51** 和新的锡基自由基. 2-氮杂环丁酮连接的卤代烯烃 **52** 也会先与锡基自由基生成乙烯基自由基 **53**, 随后乙烯基自由基 **53** 加到丙二烯的中心碳上形成对应的七元环 **54**, 最后与三苯基锡化氢反应生成产物 **55** 和新的锡基自由基.

2012 年, Aldabbagh 课题组^[19]报道了一种可见光催化下由碘代苯并咪唑类 **56** 合成七元含氮杂环 **57** 的方法. 反应可以分别在方法 A(起始原料 17 mmol/L, 用乙腈做溶剂, 在 254 nm 射线下于光化学反应器中反应 3 h), 以及方法 B(在方法 A 中添加 0.05 mol/L Na_2CO_3)的条件下顺利进行. 其中, 方法 A 产率为 62%, 方法 B 产率为 85%(图 12).

2012 年, Zard 课题组^[20]利用月桂酰过氧化物成功实现了在嘧啶上并上一个氮杂七元环 **58**, 七元环的氮在反应过程中没有保护, 产率良好(图 13).

2012 年, Kumar 课题组^[21]报道了一种在叔丁醇钾和催化量的 1,10-菲咯啉或 AIBN 存在下, 由 2-(2-碘苯基)-*N*-苯基乙酰胺 **59** 合成取代的七元二苯并氮杂酮 **60** 的新方法(图 14). 作者得到了多种单取代产物, 产率在 60%~82%之间. 同时, 作者也得到了两种多取代产物, 产率分别为 83%和 87%.

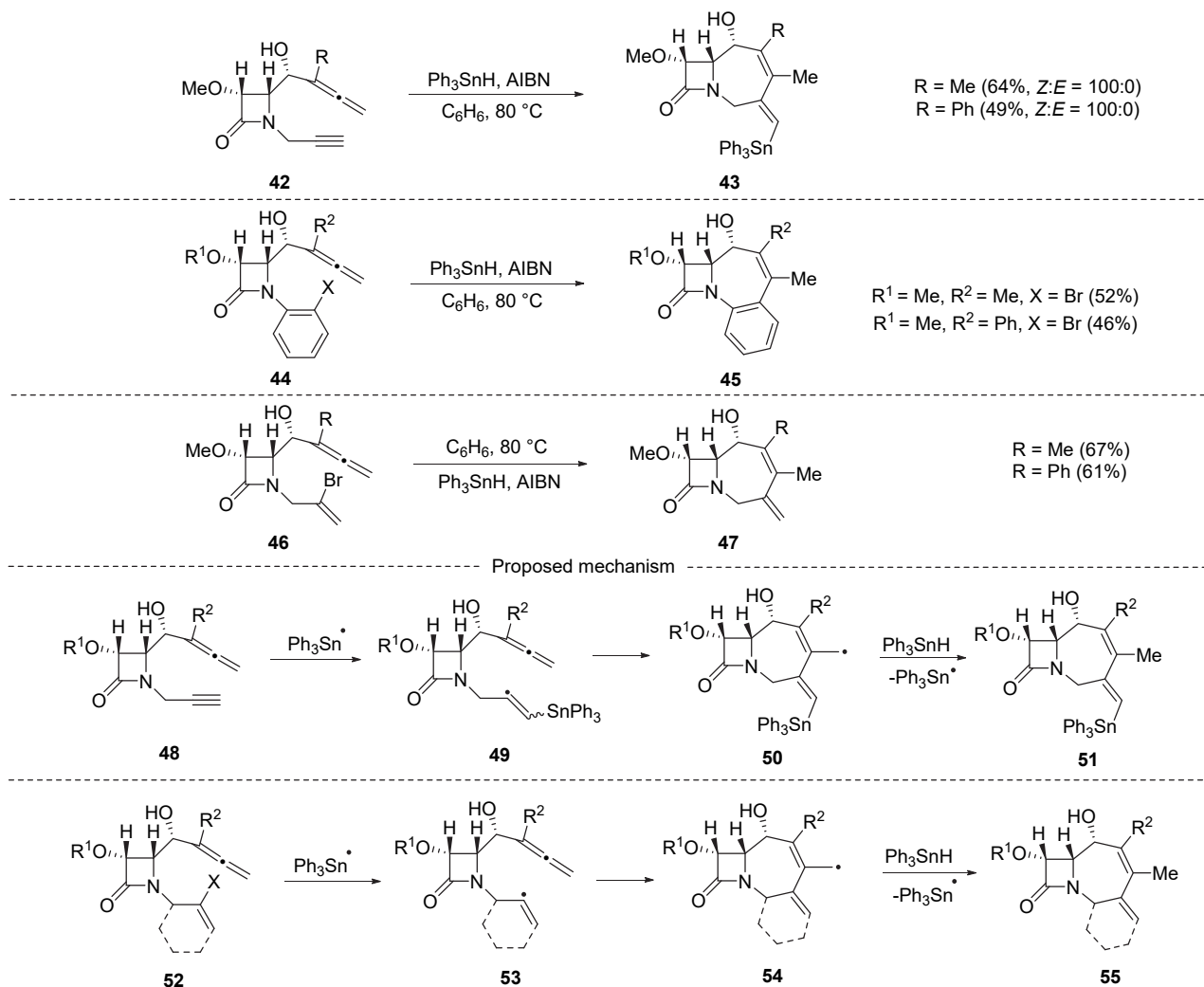
图 11 双环 α -内酰胺和三环 α -内酰胺的合成

Figure 11 Synthesis of bicyclic α -lactam and tricyclic α -lactam

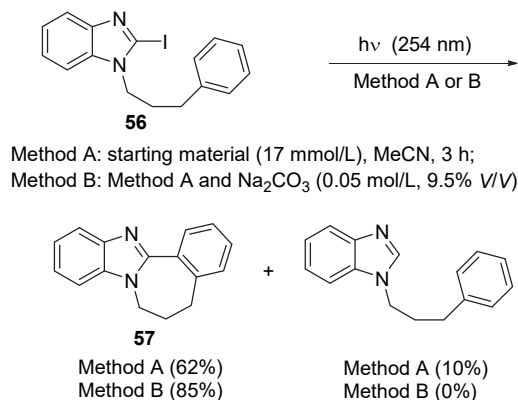


图 12 可见光催化合成七元含氮杂环化合物

Figure 12 Visible light-induced synthesis of seven-membered nitrogen heterocycles

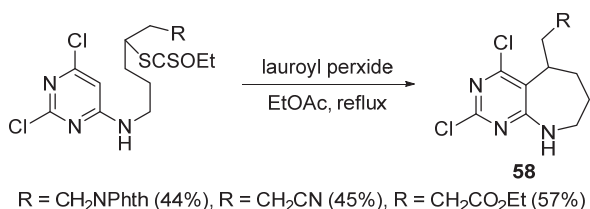


图 13 过氧化月桂酰氧化下合成七元含氮杂环

Figure 13 Lauroyl peroxide on pyrimidine and aza seven-membered ring

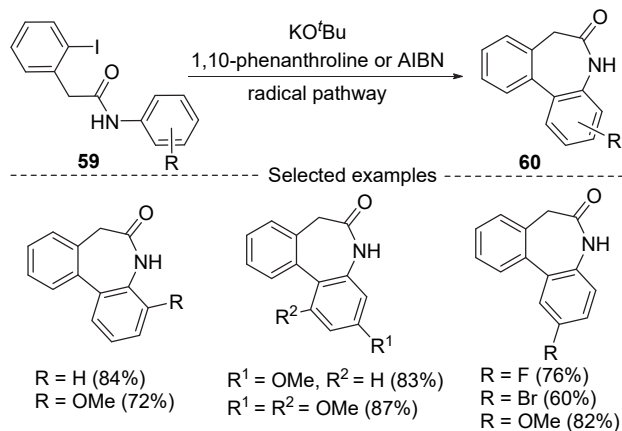


图 14 2-(2-碘苯基)-N-苯基乙酰胺合成二苯并氮杂酮化合物

Figure 14 Synthesis of dibenzoazepines from 2-(2-iodophenyl)-N-phenylacetamide

2013 年, 成江课题组^[22]开发了二氧化硫替代物 DABCO·(SO₂)₂、芳基重氮四氟硼酸盐和二烯 **61** 的三组分反应, 以中等至良好的产率获得了一系列磺化苯并七元氮杂环 **62**(图 15)。作者提出了可能的反应机理(图 15)。首先, 芳基重氮阳离子 **63** 与 DABCO·(SO₂)₂ 通过静电相互作用生成配合物 **64**, 随后生成自由基阳离子中间体 **65**、芳基自由基 **66** 和游离的 SO₂。芳基自由基 **66** 与游离的 SO₂ 反应生成芳基磺酰基 **67**, 产生的芳基磺酰基自

由基 **67** 进攻 **68** 的丙烯酸酰胺基的 C=C 键得到自由基中间体 **69**。然后, 中间体 **69** 加成到另一个乙烯基上得到新的自由基中间体 **70**。随后, 中间体 **70** 被 Cu(II) 氧化为阳离子中间体 **71**。最后, 通过去质子化步骤提供想要的产品 **72**。同时, Cu(I) 被自由基阳离子氧化成 Cu(II), 完成催化循环。

2013 年, Aldabbagh 课题组^[23]利用 *N,N,N',N'*-四甲基-*S*-(1-氧代-2-吡啶基)硫脲六氟磷酸盐(HOTT), 通过巴顿酯中间体 **73** 进行(杂)芳族取代的自由基环化, 得到七元含氮杂环化合物(图 16)。反应机理表明(图 16), 通过 Barton 自由基脱羧机理形成对应的三元环自由基 **74**, 随后自由基中间体 **74** 经历环化过程形成七元含氮杂环自由基 **75**, 最后脱氢生成最终的产物 **76**。

2015 年, 施敏课题组^[24]开发了一种新型的铁或铜催化的丙烯酰胺连接的亚烷基环丙烷 **77** 与 Togni 试剂 II 的三氟甲基化反应构建含三氟甲基的四环苯并氮杂草衍生物 **78**, **79**(图 17)。该反应可以将原位产生的三氟甲基自由基选择性加成到活化的烯烃上引发反应, 随后通过亚烷基环丙烷的开环过程, 以中等至良好的产率形成两种类型的含三氟甲基的四环苯并氮杂草衍生物。该反应具有条件温和, 操作简单和优异官能团包容性等特点。在结合了实验以及活化烯烃三氟甲基化的相关先例的基础上, 作者提出可能的反应机理(图 17)。首先, 通过单电子转移(SET)过程产生 CF₃ 自由基, 同时伴随着 Fe(III) 络合物形成。原位产生的 CF₃ 自由基与底物 **77** 的丙烯酸部分选择性反应, 得到自由基中间体 **80**。随后加成到亚烷基环丙烷位阻较小的中心碳上产生苄基中间体 **81**, 因为环丙烷环的环张力, 三元环开环得到烷基自由基中间体 **82**。在这个阶段, 当 R¹ 不是对甲氧基取代基时发生与苯环的常规环化反应(路径 A), 得到另一个自由基中间体 **83**。经过氧化和芳构化后形成相应的三氟甲基化四环苯并氮杂草衍生物 **78**。当 R¹ 是对甲氧基取代的芳环时(路径 B), 得到螺环中间体 **84**, 中间体 **84** 被 Fe(III) 氧化后脱去甲基得到另一种产物 **79**。

2016 年, 梁永民课题组^[25]报道了银催化的 2-炔丙基酰胺取代的吡啶 **85** 或 3-炔丙基酰胺取代的吡啶 **87** 与二苯基氧化膦反应合成磷酸吡啶并氮杂酮衍生物 **86**, **88**(图 18)。该反应显示炔烃与二苯基氧化膦的双官能化, 通过自由基环化过程构建七元环。根据实验和先前关于磷自由基的报道, 作者提出了一种可能的机制(图 18)。首先, 在标准条件下, 由二苯基氧化膦通过 Ag(I) 盐生成对应的磷自由基 **89**。随后, 磷自由基选择性地加成到 2-炔丙基酰胺取代的吡啶 **90** 的碳碳叁键上生成乙烯基自由基中间体 **91**, 中间体 **91** 经过 7-endo-trig 过程形成环化的中间体 **92**。该中间体经过单电子转移过程, 得到

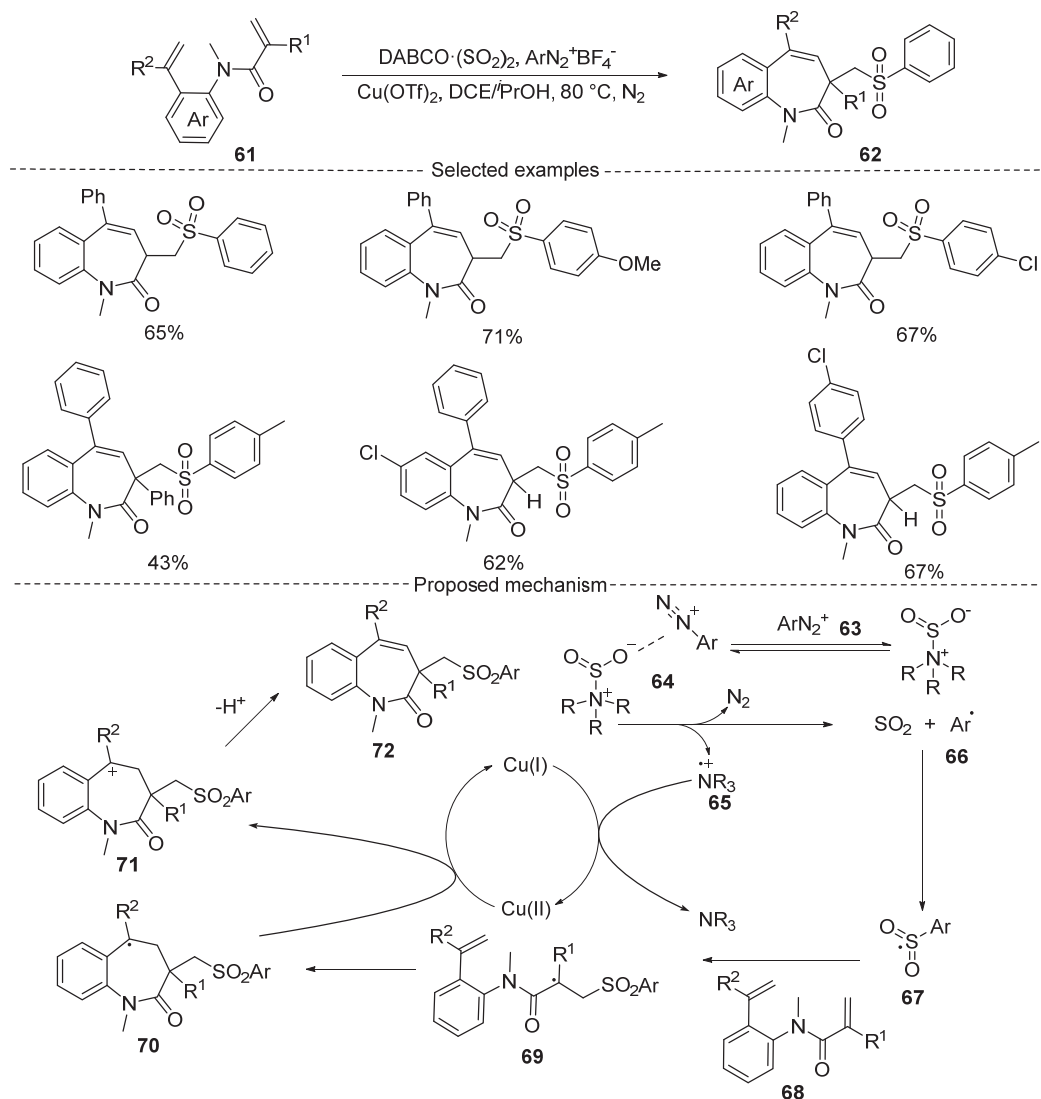


图 15 铜催化合成磺酰化苯并氮杂七元杂环

Figure 15 Copper-catalyzed synthesis of sulfonated benzoseven-membered nitrogen heterocycle

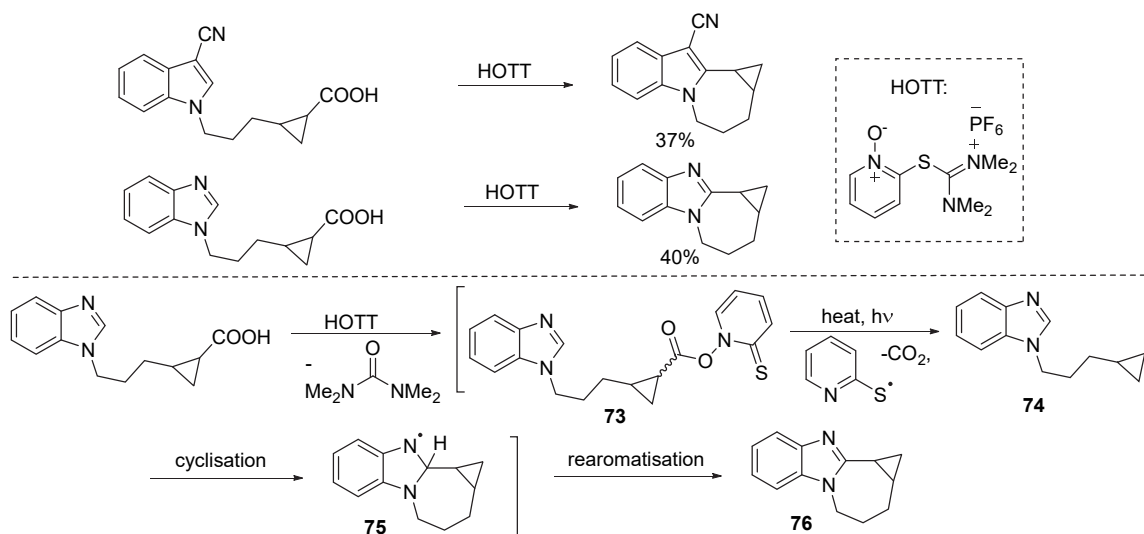


图 16 通过巴顿酯中间体合成七元含氮杂环

Figure 16 Synthesis of seven-membered nitrogen heterocycles via barton ester intermediates

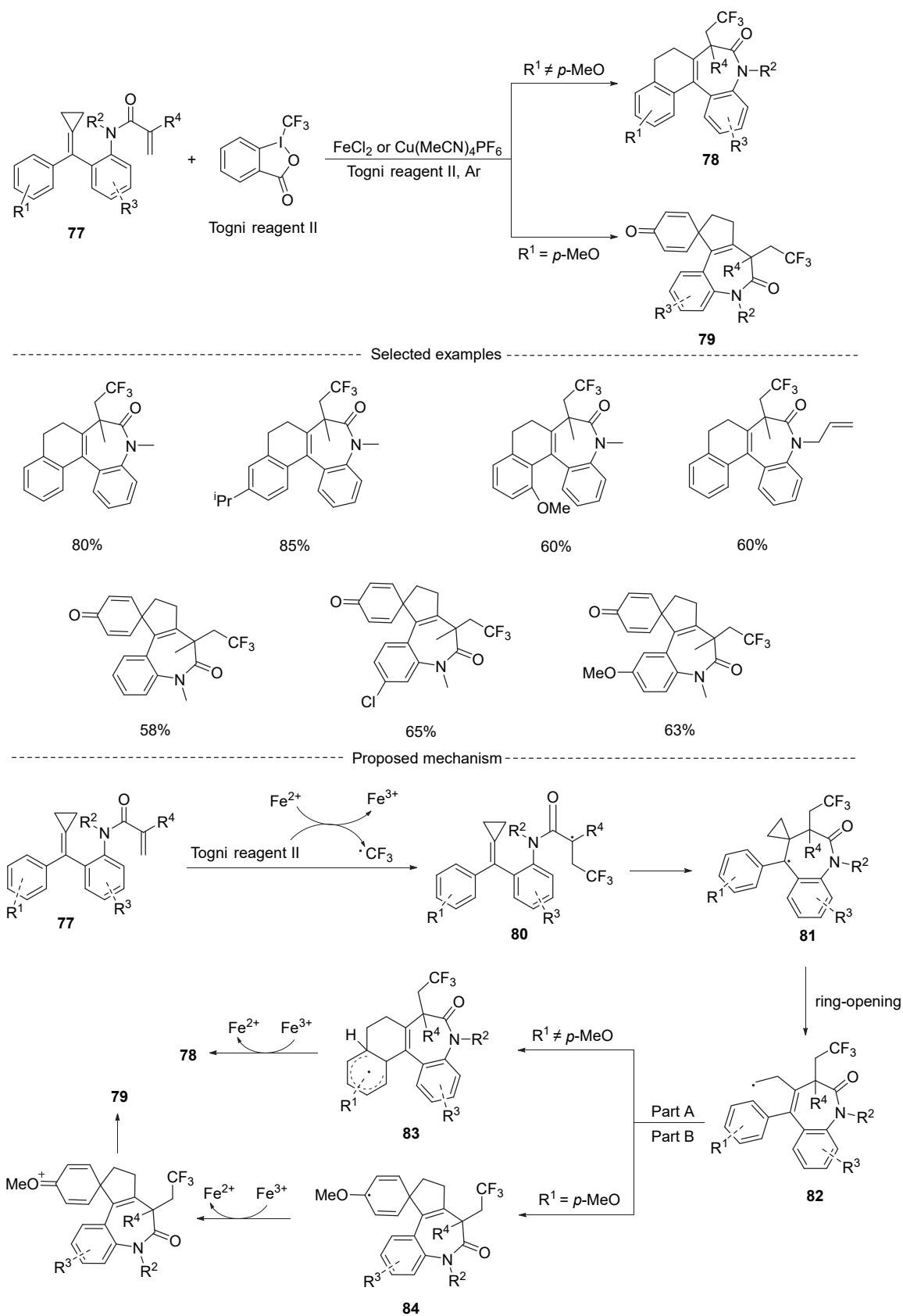


图 17 铁或铜催化合成含三氟甲基的四环苯并氮杂萘衍生物

Figure 17 Iron or copper catalyzed the synthesis of trifluoromethyl-containing tetracyclic benzazepines

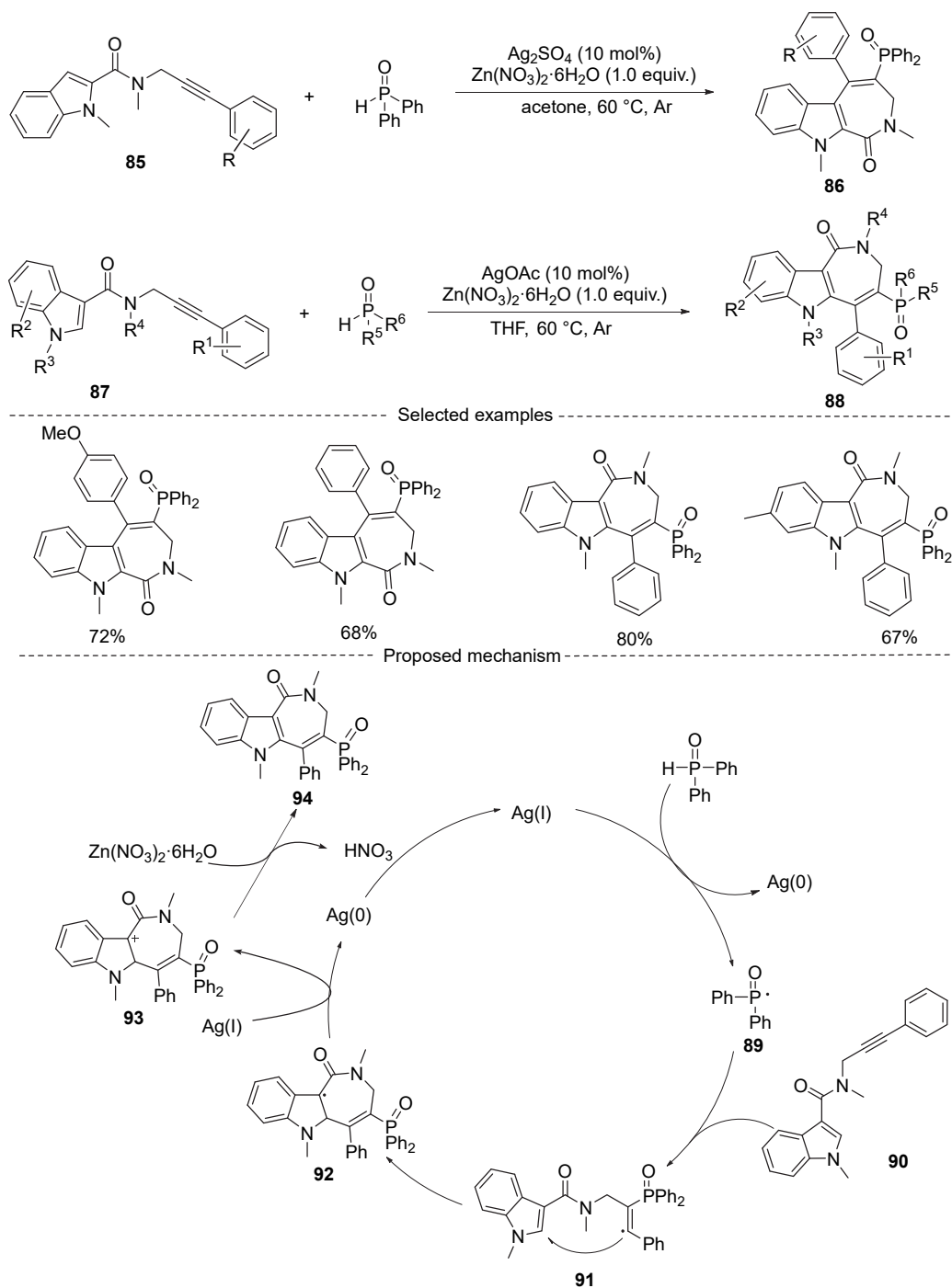


图 18 银催化合成磷酸吲哚并氮杂酮衍生物
Figure 18 Silver-catalyzed the synthesis of phosphate indoloazepine derivatives

阳离子中间体 **93**。最后，该阳离子中间体经历去质子化得到目标产物 **94**。

同年，梁永民课题组^[26]利用铜催化 2-炔丙基酰胺取代的氧化环吲哚 **95** 或 3-炔丙基酰胺取代的氧化环吲哚 **97** 与二氟碘乙酸乙酯反应合成二氟甲基化吲哚并氮杂酮衍生物 **96**, **98**(图 19)。作者提出了可能的反应机理。以 2-炔丙基酰胺取代的氧化环吲哚与二氟碘乙酸

乙酯的机理为例(图 19)。首先， $\text{ICF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 在 CuCl 催化下产生 $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 自由基 **100**， $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 自由基 **100** 加成到 2-炔丙基酰胺取代的氧化环吲哚 **99** 的碳碳叁键上生成乙烯基自由基中间体 **101**，随后该自由基与吲哚的五元环环化形成对应的自由基中间体 **102**，该中间体在 Cu(II) 氧化下生成正离子中间体 **103**，最后在碱作用下脱氢形成目标产物 **104**。

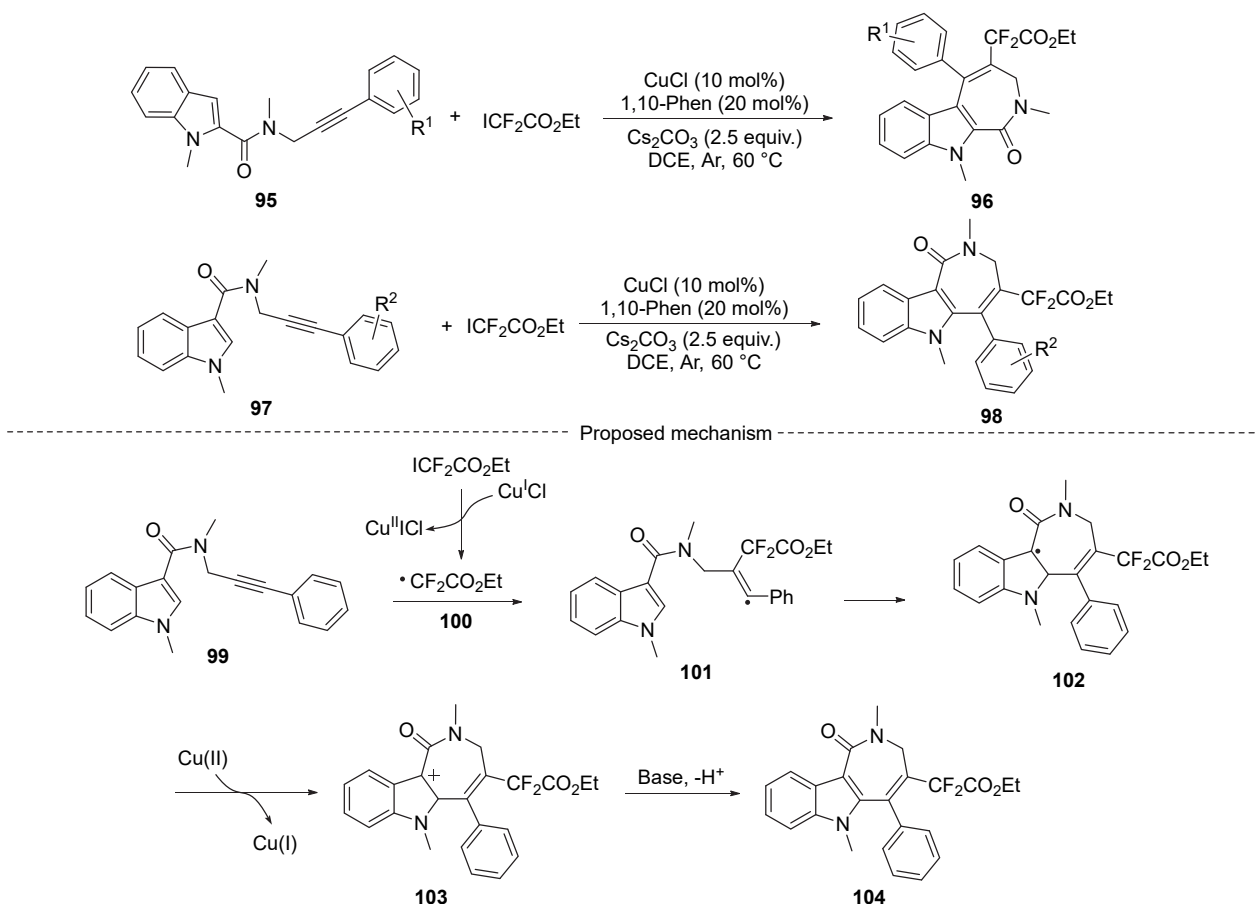


图 19 铜催化合成二氟甲基化吲哚并氮杂酮衍生物

Figure 19 Copper-catalyzed synthesis of difluoromethylated indoloazepines

2017 年, 李金恒课题组^[27]报道了一种银催化氧化的分子间[3+2]/[5+2]环化 *N*-芳基丙酰胺 **105** 与 4-乙烯基酸 **106** 生成耦合的苯并七元氮杂环化合物 **107**(图 20). 这种自由基介导的环化反应具有广泛的底物范围和优异的选择性, 并且能够通过氧化脱羧、[3+2]/[5+2]环化和 sp^2 的碳氢键官能化形成三个新的 C—C 键. 作者提出了反应的可能机理(图 20). 首先, 乙烯基酸 **108** 在 $AgNO_3$ 与 $K_2S_2O_8$ 的作用下氧化脱羧得到烷基自由基中间体 **109**, 烷基自由基中间体 **109** 加成到底物 **110** 的碳碳叁键上得到乙烯基自由基中间体 **111**, 中间体 **111** 与碳碳双键反应生成烷基自由基中间体 **112**. 烷基自由基中间体 **112** 加成到芳环上形成自由基中间体 **113**. 最后, 自由基中间体 **113** 通过去质子化获得产物 **114**.

2017 年, 肖文精课题组^[28]实现了苯乙烯类丙烯酸 **115** 的可见光光催化脱羧、烷基自由基加成串联反应, 用于合成苯并氮杂萘衍生物 **116**(图 21). 该方法具有广泛的底物范围、优异的官能团耐受性和温和的反应条件, 以良好的收率获得苯并氮杂萘衍生物, 作者给出了合理的机理(图 21). 激发态 $^*(Ir(ppy)_2(dtbbpy)PF_6)$ 与通过氢键

结合的底物复合物 **117** 氧化生成络合物 **118**. 这种络合物经历脱羧过程, 得到烷基自由基中间体 **119**. 随后, 该烷基自由基 **119** 与苯乙烯类丙烯酸 **120** 反应生成对应的自由基中间体 **121**, 然后该中间体进行选择性自由基加成偶联, 形成苄基自由基中间体 **122**. 最后, 中间体 **122** 进一步经历氧化形成对应的苄基正离子中间体 **123**, 中间体 **123** 在碱的作用下脱氢获得最终苯并氮杂萘衍生物 **124** 完成光催化循环.

2018 年, 徐海超课题组^[29]报道了一种电催化条件下生成二苯并氮杂萘化合物的新方法. 作者首次以 $CF_2HSO_2NHNHBoc$ 作为二氟甲基化试剂, 这种对空气稳定的固体试剂可以用市售试剂 CF_2HSO_2Cl 和 NH_2NHBoc 一步制备. 该反应条件温和, 具有广泛的底物范围、优异的官能团耐受性, 可以以良好的产率从底物酰胺 **125** 获得二苯并氮杂萘化合物 **126**(图 22).

2019 年, 钟建基课题组^[30]开发一种通过可见光氧化还原催化苄叔胺 **127** 或苄仲胺 **128** 获得氟化二苯并 $[b,e]$ 氮杂萘化合物 **129** 的简单、温和且有效的方法(图 23), 作者提出了可能的反应机理(图 23). 三氟乙酸酐

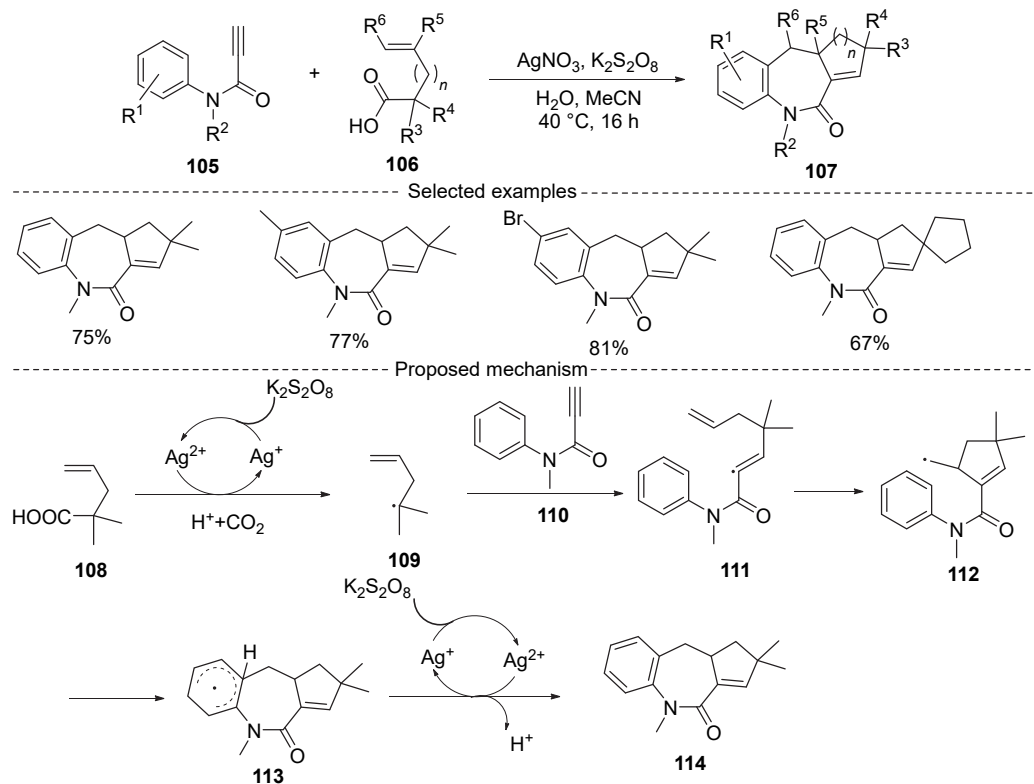


图 20 银催化合成苯并氮杂萘化合物

Figure 20 Silver-catalyzed synthesis of 2H-benzo[b]azepin-2-ones

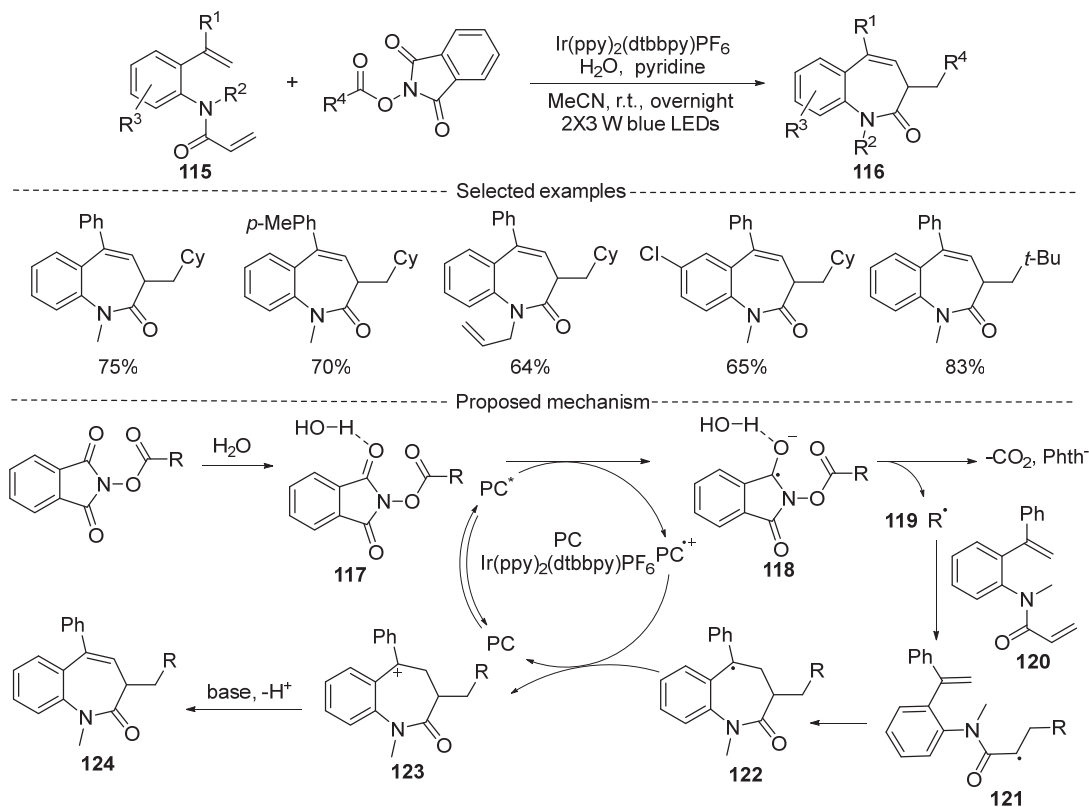


图 21 可见光光催化合成苯并氮杂萘衍生物

Figure 21 Visible light-induced synthesis of benzazepines

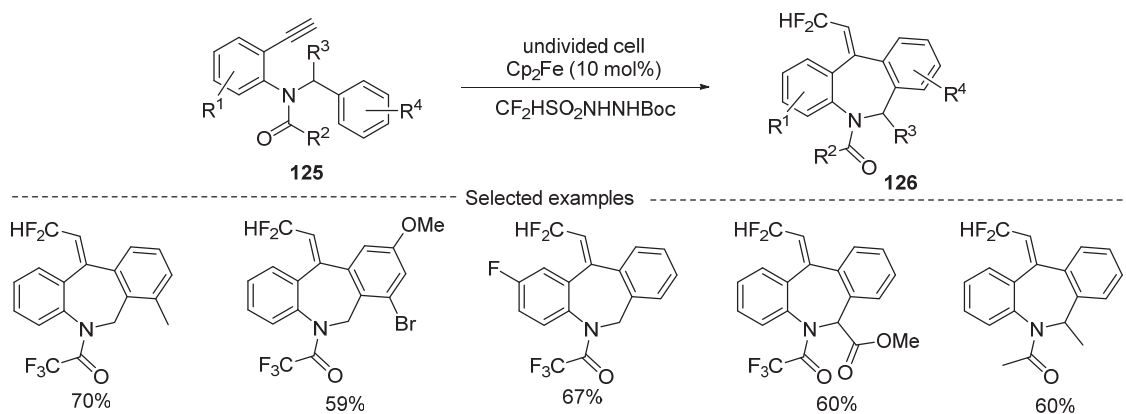


图 22 电催化合成二氟甲基化二苯并氮杂萆化合物
Figure 22 Electrochemical synthesis of difluoromethyl-containing dibenzoazepines

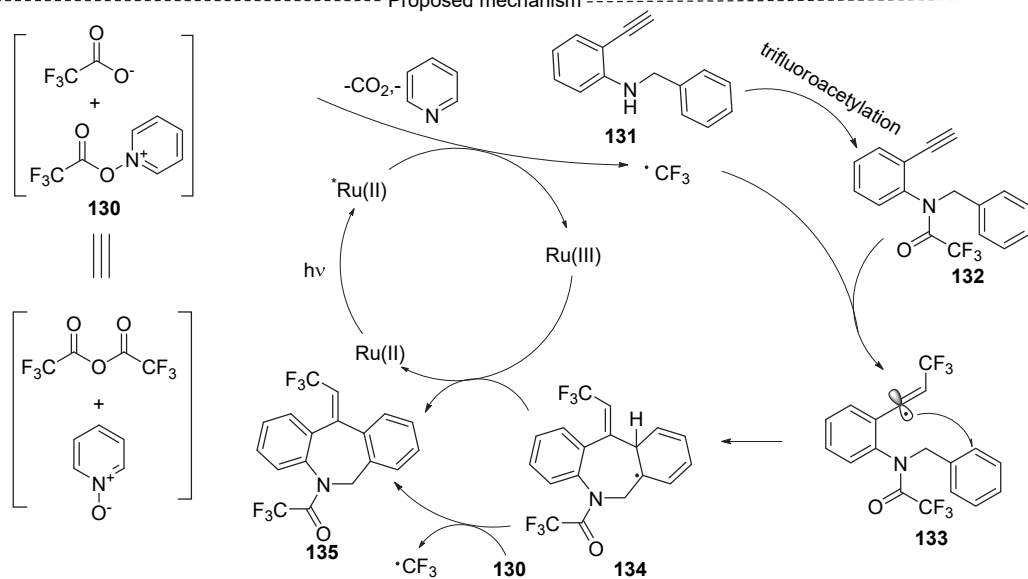
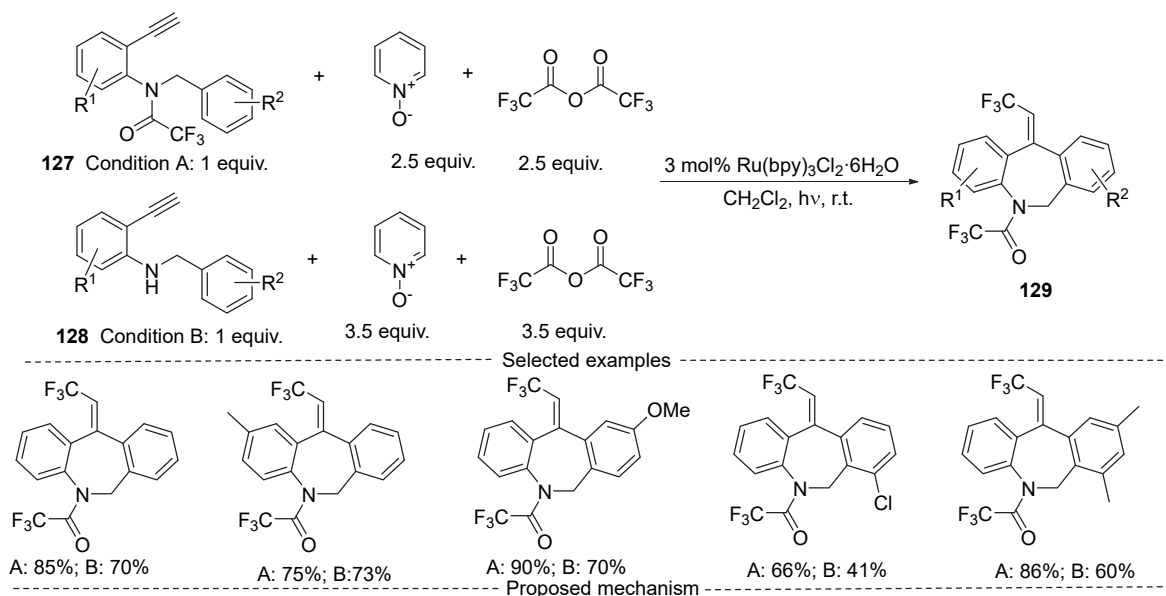


图 23 可见光氧化还原合成氟化二苯并[b,e]氮杂萆化合物
Figure 23 Visible light-induced synthesis of fluorinated dibenzo[b,e]azepines

(TFAA)和吡啶氮氧化物的结合得到可还原的 *N*-氧化物/TFAA 加合物 **130**。随后,受激发的光催化剂^{*}Ru(II)与加合物 **130** 发生单电子光还原使较弱的 N—O 键断裂以及使 CO₂ 的离去,生成 CF₃ 自由基和 Ru(III),此外,吡啶也作为副产物产生,吡啶可用作碱,从而避免了额外加碱。随后 CF₃ 自由基与苄叔胺 **132** 原料中的炔烃部分反应得到乙烯基自由基 **133**(对于仲苄胺 **131**,先发生三氟甲基化反应生成叔苄胺 **132**),然后与 *N*-苄基发生 7-邻位环化形成自由基中间体 **134**。为了避免空间效应的影响,三氟甲基留在远离 *N*-苄基的一侧,在 **134** 中产生高度区域选择的 *Z* 构型烯烃。为了提供所需的产物 **135**,中间体 **134** 必须通过失去一个电子和消除一个质子而被氧化。这可以通过电子转移到光催化剂 Ru(III)实现链终止,或通过电子转移到可还原的 *N*-氧化物/TFAA 加合物 **130** 上继续链传递。

2019 年,施敏课题组^[31]报道了一种可见光光催化条件下使用亚烷基环丙烷 **136** 作为起始原料快速构建七元多环内酰胺和内酯 **137**(图 24)。作者提出了可能的机理(图 24)。首先,含亚烷基环丙烷的底物 **138** 通过 SET 过程产生活性自由基中间体 **139**,随后中间体 **139** 中的自由基加成到三元环烯烃上,打开三元环形成烷基自由基中间体 **140**,随后进行环化得到新的自由基中间体 **141**。最后,经历 SET 过程和去质子化过程,生成所需的多环产物 **142**。作者同时也指出反应的 K₂CO₃ 作为辅助碱对于这个反应很关键,在没有碱的情况下,反应过程中产生的 HBr 会使底物会迅速分解,产率会急剧下降。

2020 年,张洪伟课题组^[32]报道了一种铜催化的选择性活化脂肪族磺酰胺 **143** 的 δ 位的 sp³ 碳氢键,原位形成的酰胺自由基来激活惰性的 sp³ 碳氢键,使用廉价的 TMSNCO 作为偶联剂,成功构建了七元含氮杂环化合物 **144**(图 25)。作者首次报道了使用烷基胺衍生物作为五元合成子来制备七元含氮杂环化合物的反应。作者提出了可能的机理(图 25)。最初, *N*-氟代的磺酰胺 **145** 与配体[Cu(I)]配位,通过单电子转移机制产生 F-[Cu(II)]和胺基自由基 **146**。随后,胺基自由基经历分子内 1,5-氢迁移形成碳自由基 **147**。F-[Cu(II)]和 Si 的强亲和力促使 F-[Cu(II)]与 TMSNCO 的配体反应,形成对应的 OCN-[Cu(II)]中间体。OCN-[Cu(II)]在与碳自由基 **147** 反应后,可以形成 OCN-[Cu(III)]R 中间体 **148**,随后还原消除产生异氰化物 **149**,同时 Cu(I)物质再生(图 25 中的“路径 A”)。最后,在 LiOAc 作用下异氰化物形成对应产物 **150**。另外,碳自由基 **147** 也可能被 F-[Cu(II)]捕获,形成 F-[Cu(III)]R 中间体 **151**。随后 TMSNCO 与中间体 **151** 生成环状中间体 **152**,最后还原消除产生对应产物 **150** 和 Cu(I)(图 25 中的“路径 B”)。

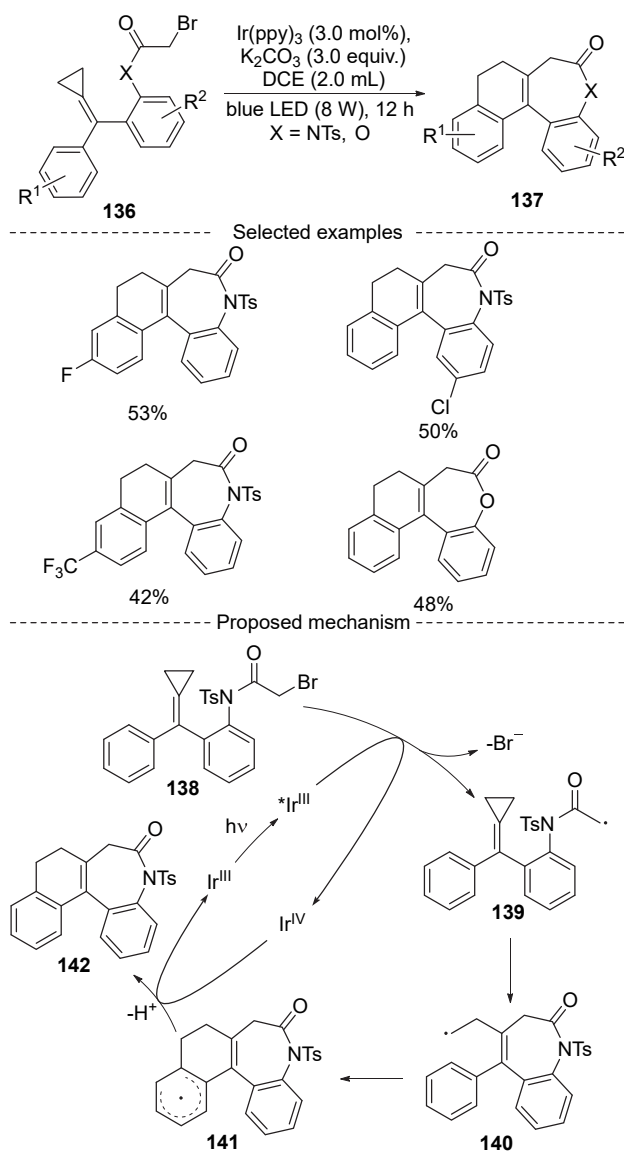


图 24 光催化环化合成七元多环内酰胺和内酯
Figure 24 Visible-light-induced synthesis of seven-membered polycyclic lactams and lactones

2021 年, Shigehisa 课题组^[33]报道了利用钴催化链状烯基胍 **153** 合成环状胍 **154** 的方法(图 26)。该反应经历过渡金属氢原子转移和自由基极性交叉过程,这种温和的反应使带有保护基团(如 Cbz 和 Boc 基团)的烯基胍环化成为可能且反应的总体产率优异。

2021 年,陈中祝课题组^[34]报道了一种通过可见光光氧化还原催化获得磺化二苯并[*b,e*]氮杂茚 **155** 的新方法(图 27)。该方法使用廉价且商业易得的磺酰氯来形成磺酰基自由基进行炔烃加成反应,然后进行七元自由基环化合成磺酰化二苯并氮杂茚化合物。该反应简化了作为药物重要核心结构的二苯并氮杂茚化合物的合成步骤。作者提出了可能的机理(图 27)。首先, [fac-Ir³⁺-(ppy)₃]通过可见光照射转化为激发态 [fac-Ir³⁺-(ppy)₃]^{*},

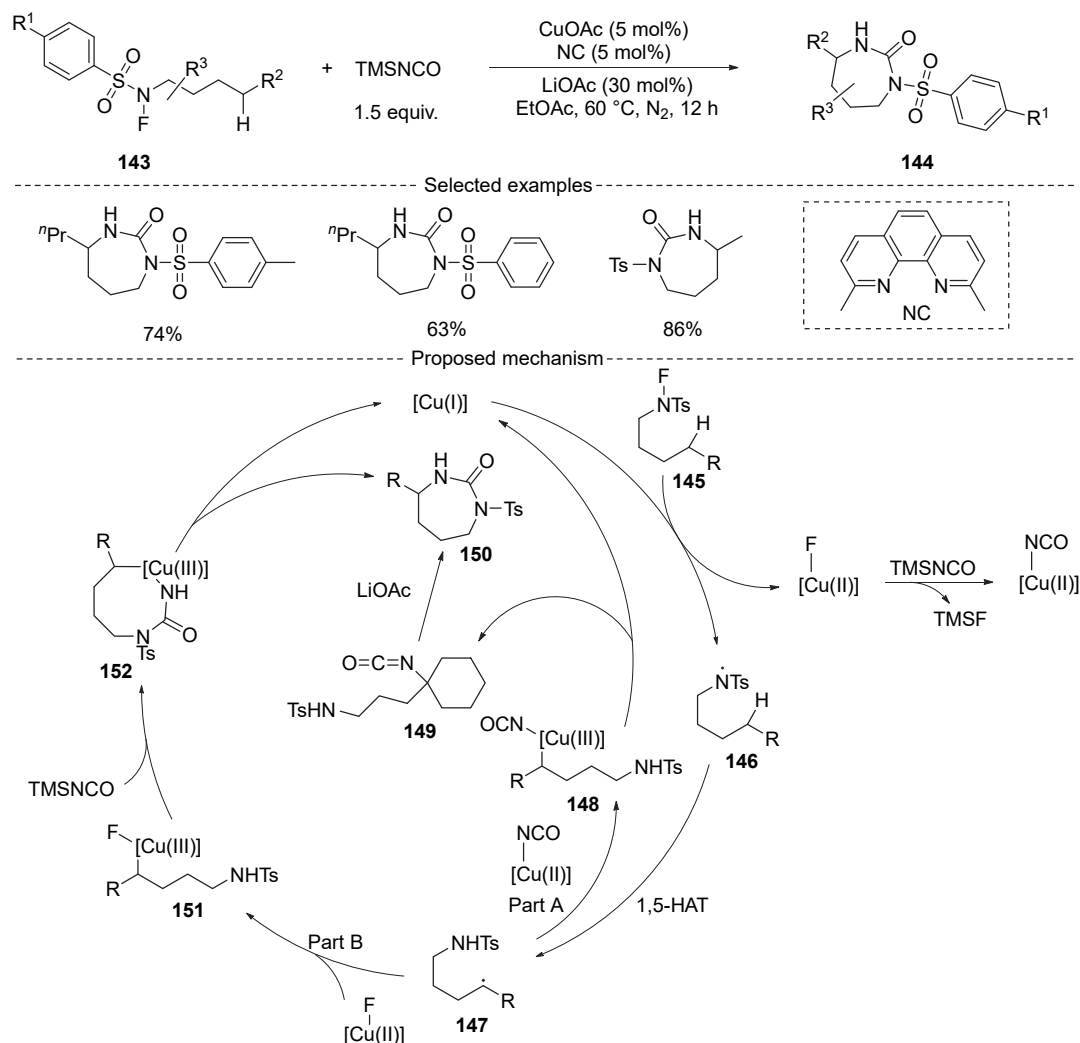


图 25 铜催化合成七元含氮杂环化合物

Figure 25 Copper-catalyzed synthesis of seven-membered nitrogen heterocycles

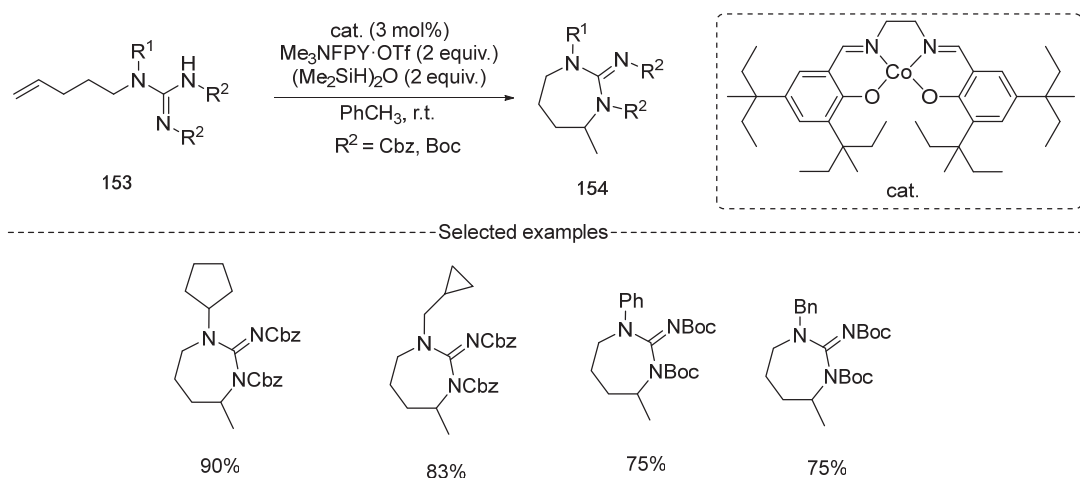


图 26 钴催化合成环状胍化合物

Figure 26 Cobalt-catalyzed synthesis of cyclic guanidines

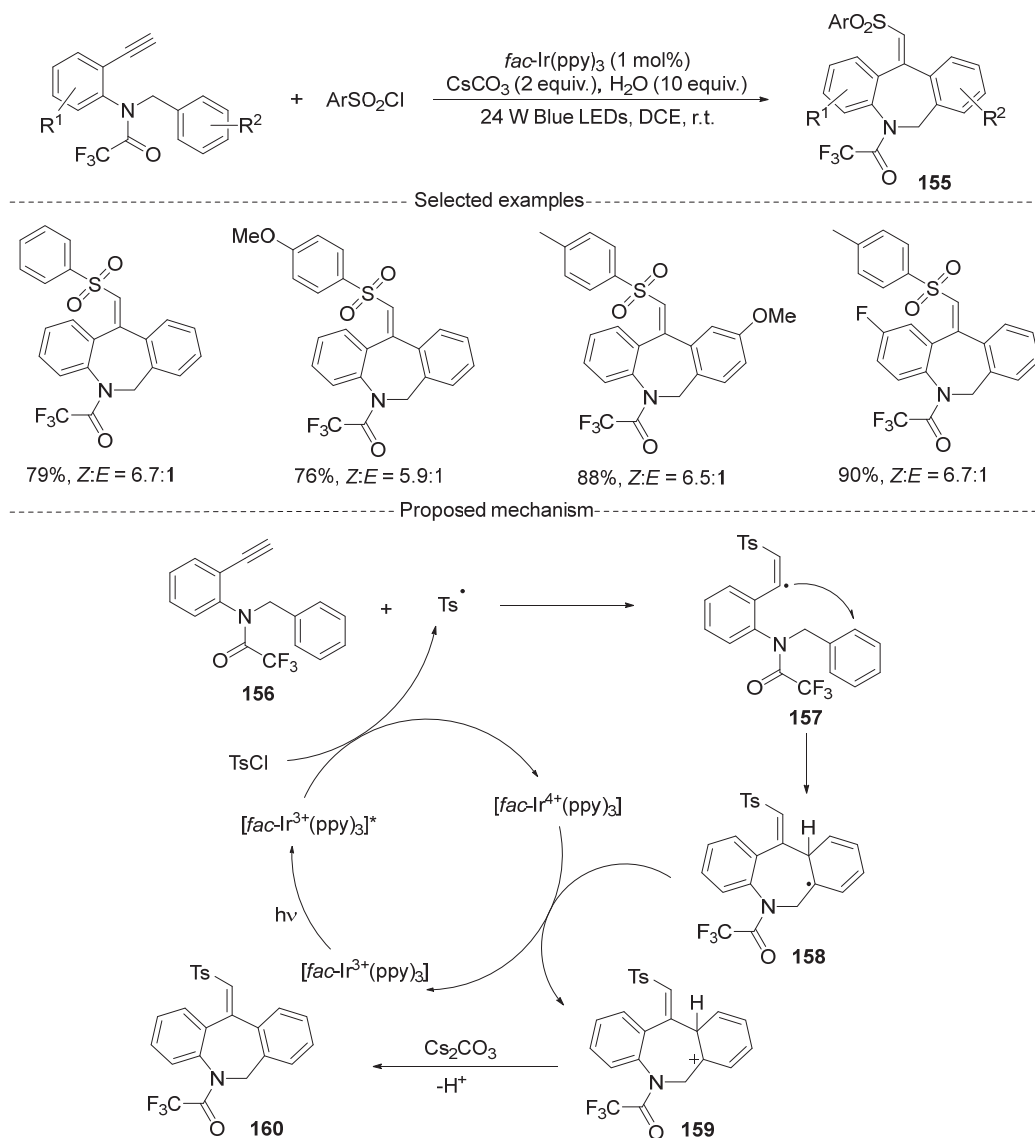
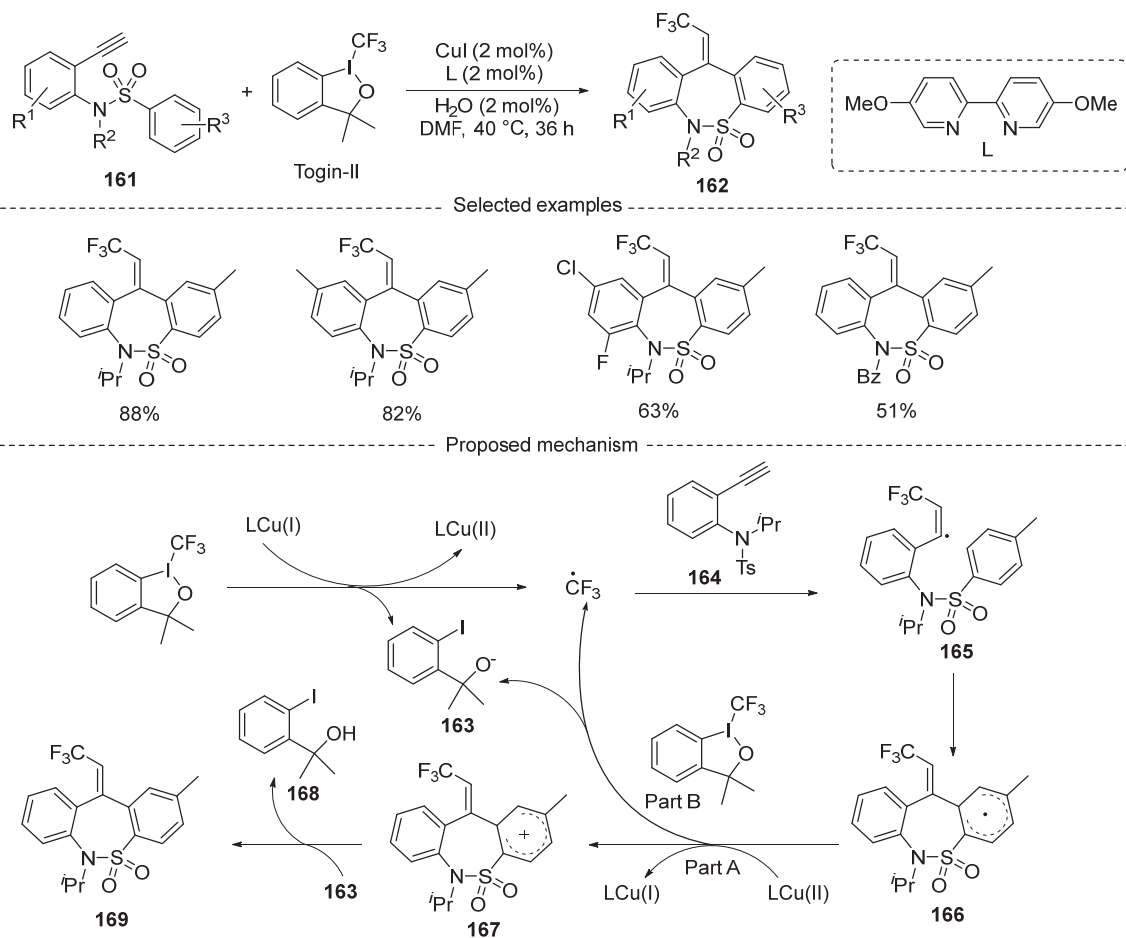


图 27 可见光光氧化还原催化合成磺化二苯并氮杂萘化合物
Figure 27 Visible-light photoredox catalytic synthesis of sulfonated dibenzazepines

$[\text{fac-Ir}^{3+}(\text{ppy})_3]^*$ 与磺酰氯作用通过 SET 途径发生氧化猝灭, 形成强氧化性 $[\text{fac-Ir}^{4+}(\text{ppy})_3]$ 和磺酰基自由基。随后, 磺酰基自由基加成到酰胺 **156** 的炔基部分产生乙烯基自由基 **157**, 自由基 **157** 进行分子内环化生成环己二烯基自由基 **158**。随后, 环己二烯基自由基中间体 **158** 被 $[\text{fac-Ir}^{4+}(\text{ppy})_3]$ 氧化成环己二烯基碳正离子 **159**, 最后在 Cs_2CO_3 存在下通过去质子化形成磺酰化二苯并氮杂萘化合物 **160**。

2021 年, 王细胜课题组^[35]利用自由基策略, 通过铜催化炔烃 **161** 的三氟甲基化/环化, 开发了一种简便有效的方法合成含 CF_3 的二苯并硫氮杂萘类化合物 **162**(图 28)。该方法在温和条件下表现出低催化剂负载、高区域控制、广泛的底物范围以及 *N*-保护基团的良好相容性。放大实验(克级实验)以及产物的进一步衍生证明了这种

转化的应用价值。基于实验观察和之前的报道, 提出了该反应的合理机制(图 28)。最初, CF_3 自由基是 Togni-II 通过单电子转移(SET)过程生成的, 同时形成阴离子物质 **163** 和 Cu(II) 。然后 CF_3 自由基被底物 **164** 的末端炔烃迅速捕获, 得到乙烯基自由基 **165**, 随后 **165** 通过分子内加成形成新的自由基中间体 **166**。 Cu(II) 物质与自由基中间体 **166** 反应再生 Cu(I) 并提供阳离子中间体 **167**, 其在阴离子物质 **163** 的促进下进行去质子化后形成 **168** 和所需的产物 **169**(路径 A)。同时, 还有另一种可能的途径, 即可以通过从自由基中间体 **166** 与 Togni-I 试剂的直接单电子转移(SET)生成阴离子物质 **163**、阳离子中间体 **167** 和 CF_3 自由基, 再通过后续反应生成所需的产物 **169**(路径 B)。

图 28 铜催化合成含 CF_3 的二苯并硫氮杂萆类化合物Figure 28 Copper-catalyzed synthesis of CF_3 -containing dioxodibenzothiazepines

2021 年, 钟建基课题组^[36]报道了一种通过光氧化还原催化自由基环化, 以高区域选择性获得二氟烷基化二苯并七元氮杂环 **170** 的方法(图 29). 该方法的二氟甲基源便宜且易得, 反应简单而温和, 底物范围广泛. 该方法不涉及使用过渡金属催化剂, 避免了金属催化剂去除过程繁琐等缺点. 该组给出了可能的反应机理(图 29). 4-CzIPN 在可见光激发下形成 4-CzIPN^* , 被激发的 4-CzIPN^* 对 BrCF_2R 进行单电子光还原产生单电子氧化物 4-CzIPN^+ 和二氟烷基自由基. 然后二氟烷基自由基以高区域选择性与底物 **171** 上的叁键反应, 得到乙烯基自由基 **172**, 然后与 Ar_2 环发生分子内环化, 得到自由基中间体 **173**. 该反应的高区域选择性归因于闭环过程时二氟烷基和 Ar_2 环之间的空间效应. 随后通过 4-CzIPN^+ 对 **173** 进行单电子氧化再生光氧化还原催化剂并生成阳离子中间体 **174**(路径 a). 阳离子中间体 **174** 在吡啶的作用下去质子化后得到所需的产物 **175**. 该组根据之前的报告给出了 **173** 的另一个可能的反应途径, **173** 被底物 BrCF_2R 直接单电子氧化生成 **174**(路径 b), 随后去质子

化得到所需的产物 **175**.

2022 年, 李泽江课题组^[37]报道了利用 AgSCF_3 催化过硫酸盐、芳基乙炔 **176** 或 **178** 与底物的三氟甲硫基化反应. 该反应为合成具有良好 Z/E 选择性的 SCF_3 取代的二苯并氮杂萆 **177** 或二苯并硫氮杂萆类化合物 **179** 提供了一个简单的反应体系(图 30). 根据机理研究和文献先例作者给出了可能的机理(图 30). 首先, AgSCF_3 在 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 的作用下发生单电子氧化过程, 形成 SCF_3 自由基. SCF_3 自由基加成到底物 **180** 的叁键上形成乙烯基自由基 **181**. 随后, 乙烯基自由基进攻相邻的芳环并产生新的芳基自由基中间体 **182**, 芳基自由基中间体再次进行去质子化并产生芳基阴离子自由基 **183**. 最后, 通过 SET 过程获得相应的所需产物 **184**. 作者认为由于空间位阻效应, 产物多为 Z 型结构. 添加剂和 AgSCF_3 之间的配位可以降低高价银物种的氧化还原电位, 避免原料和产物的进一步氧化分解.

随后, 李泽江课题组^[38]还报道了可见光催化下芳基端炔 **185** 与硫氰酸铵(NH_4SCN)的串联环化反应合成

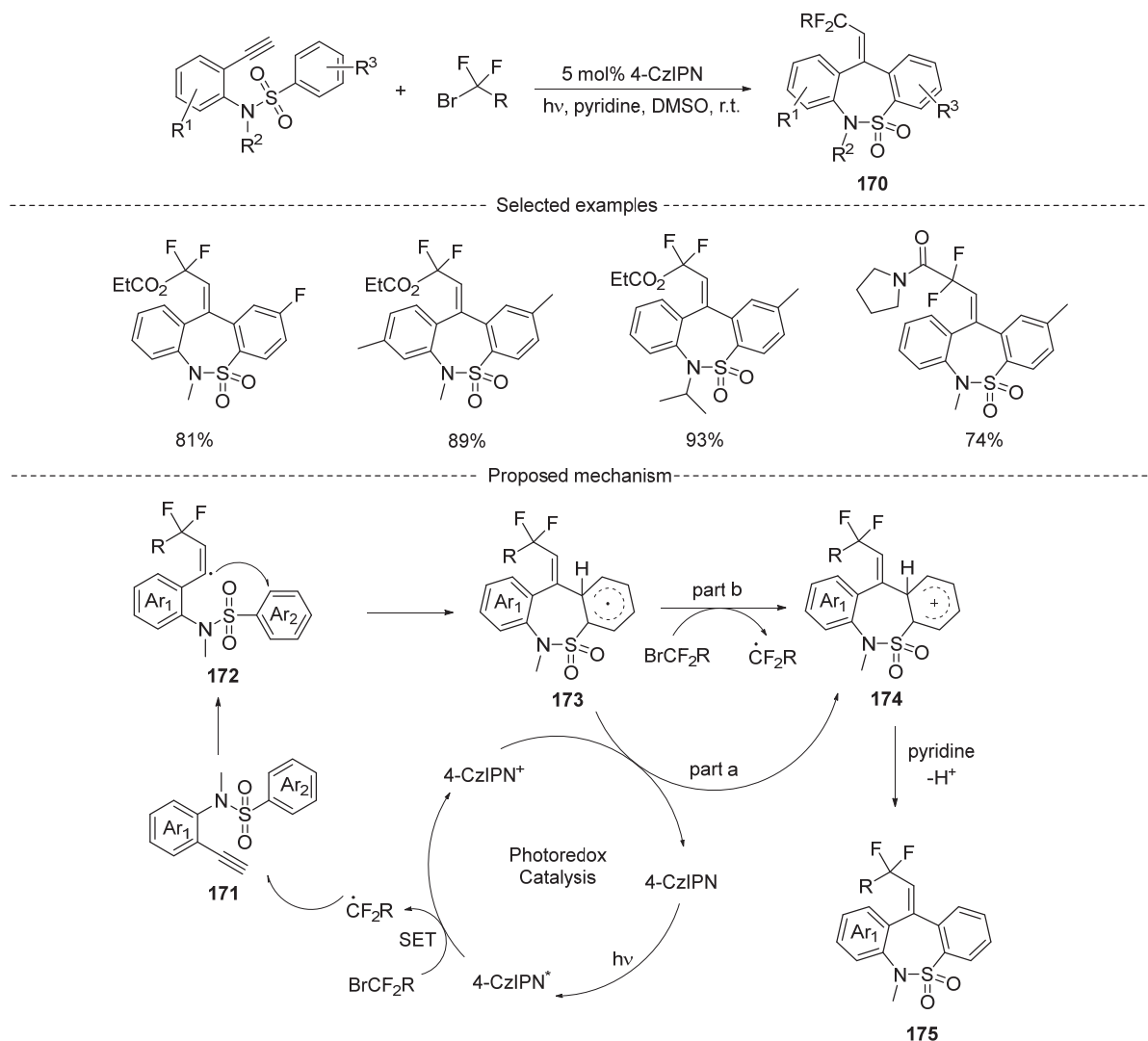


图 29 光氧化还原催化获得二氟烷基化二苯并七元氮杂环

Figure 29 Photoredox-catalyzed acquisition of difluoroalkylated dibenzoseven-membered azacyclics

含 SCN 的二苯并二氮杂草或二苯并硫氮杂草化合物 **186**(图 31)。作者给出了可能的机理(图 31)。首先, 罗丹明 6G 在光照的条件下激发到激发态, 随后 NH_4SCN 与激发态的罗丹明 6G 生成 SCN 自由基, SCN 自由基与底物芳基乙炔 **187** 的碳碳叁键反应形成对应的乙烯基自由基中间体 **188**, 该中间体随后进行环化形成环己二烯自由基中间体 **189**, 环己二烯自由基中间体通过去质子化生成自由基阴离子 **190**, 最后自由基阴离子经过单电子氧化形成对应产物 **191**。

2022 年, 俞传明课题组^[39]建立了一种温和、安全的可见光光化学方法, 通过三组分自由基双环化反应获得二氟酰胺磺酰化二苯并硫氮杂草类化合物 **192**(图 32)。此外作者还进行了克级反应实验, 产物转化率较好, 进一步证明该反应有实际应用价值, 同时作者利用该反应实现了一种抗抑郁药的全合成。作者提出了可能的反应

机理(图 32)。首先, 反应物 **193** 与 DABSO (1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷和 SO_2 的加合物)在可见光照射下形成叔胺阳离子自由基 **194**、 SO_2 和二氟烷基自由基 **195**。随后, 二氟烷基自由基通过分子内环化形成烷基自由基中间体 **196**, 中间体 **196** 进攻二氧化硫产生磺酰基自由基 **197**, 磺酰基自由基 **197** 加成到底物 **198** 中生成乙烯基自由基 **199**。自由基 **199** 进一步进行分子内环化形成对应环化的自由基中间体 **200**。随后, 中间体 **200** 通过叔胺阳离子自由基 **194** 的单电子转移产生阳离子中间体 **201**, 同时伴随着 DABCO 的产生。最后, 阳离子 **201** 在 DABCO 的作用下去质子化产生最终产物 **202**。

2022 年, 吴养洁课题组^[40]报道了一种铜催化三氟甲基硫醇化试剂 AgSCF_3 与 *N*-甲基-*N*-(2-乙炔基苯基)-对甲苯磺酰胺类化合物 **203** 的三氟甲基硫醇化反应, 得到三氟甲基硫醇化二苯并硫氮杂草类化合物 **204**(图 33)。

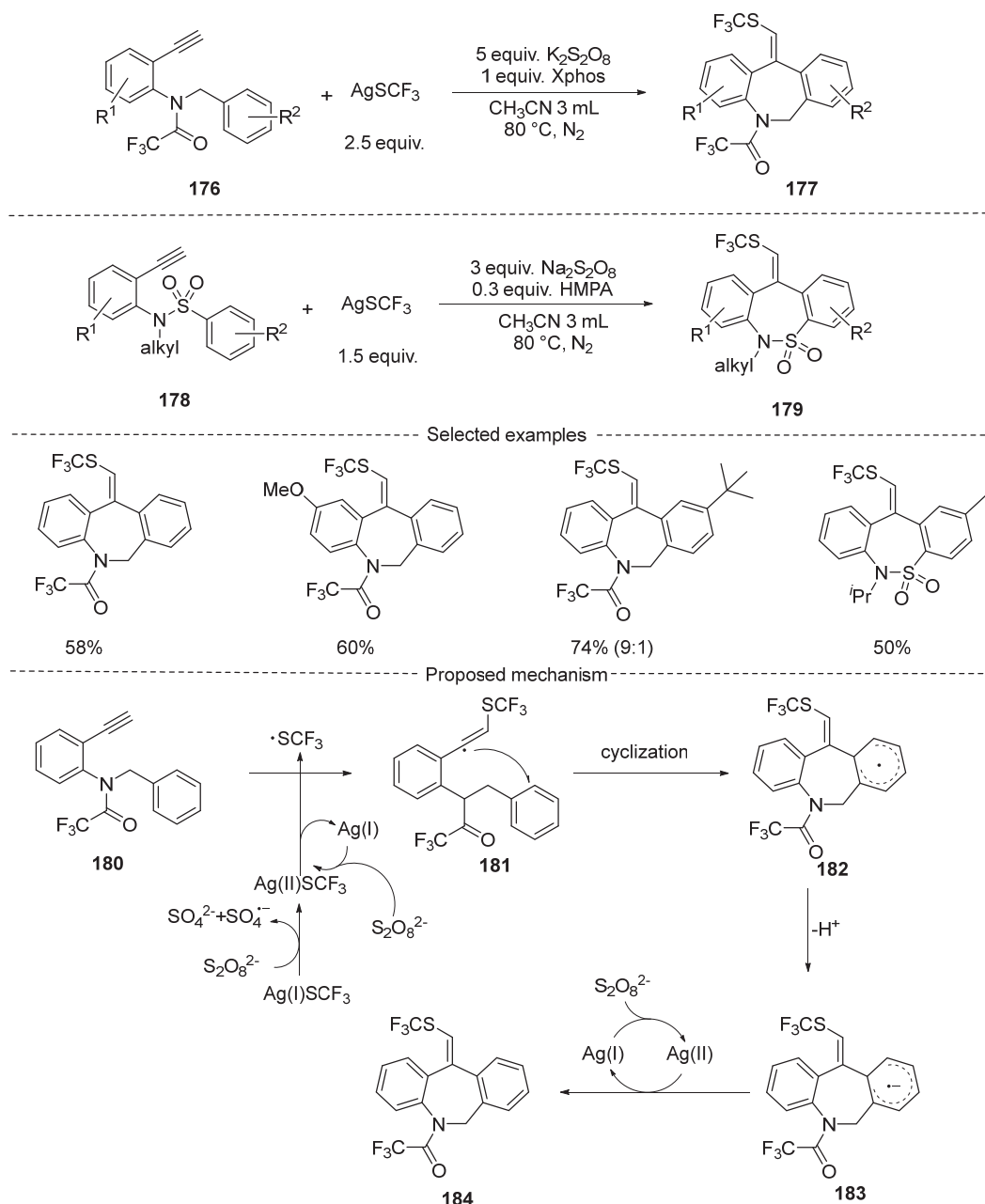


图 30 AgSCF_3 催化合成含 SCF_3 的二苯并氮杂卓或二氧二苯并硫氮杂卓类化合物
Figure 30 AgSCF_3 -catalyzed synthesis of SCF_3 -substituted dibenzazepines or dioxidibenzothiazepines

该方法具有温和高效等特点, 这种转变为构建一系列具有潜在药用价值以及具有广泛官能团相容性的三氟甲硫基取代二苯并硫氮卓类药物提供了一种有效的方法. 在一系列实验结果和文献报道的基础上, 作者提出了该反应的可能机制(图 33). 首先, AgSCF_3 被 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 氧化生成 SCF_3 自由基, SCF_3 自由基加成到底物 **205** 的炔基上形成相应的乙烯基自由基中间体 **206**, 该中间体通过分子内自由基环化进一步转化为环己二烯自由基中间体 **207**. 随后, Cu(II) 对该自由基中间体进行单电子氧化, 得到 Cu(I) 和对应的阳离子中间体 **208**. 最后, 在碱的作

用下去质子化得到所需的产物 **209**.

2022 年, 李金恒课题组^[41]报道了烯烃 **210** 与 *N*-氟代邻烷基苯酰胺 **211** 通过 [5+2] 环化产生苯并硫氮杂卓化合物 **212** 的双组分烯烃烷基酰胺化反应(图 34). 作者提出了该反应的可能机制(图 34). 苯磺酰胺 **211** 与活性 $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_n$ 通过单电子转移形成了以氮为中心的自由基中间体 **213**, $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_n$ 和氟化物盐(NaF). 氮自由基中间体 **213** 通过 1,5-氢迁移, 其苄基的 sp^3 碳氢键连接到苯磺酰胺部分的芳环上, 产生与 $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}_n$ 络合的苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ 中心自由基中间体 **214**. 苄基自由基 **214** 与原料烯烃 **210** 中的

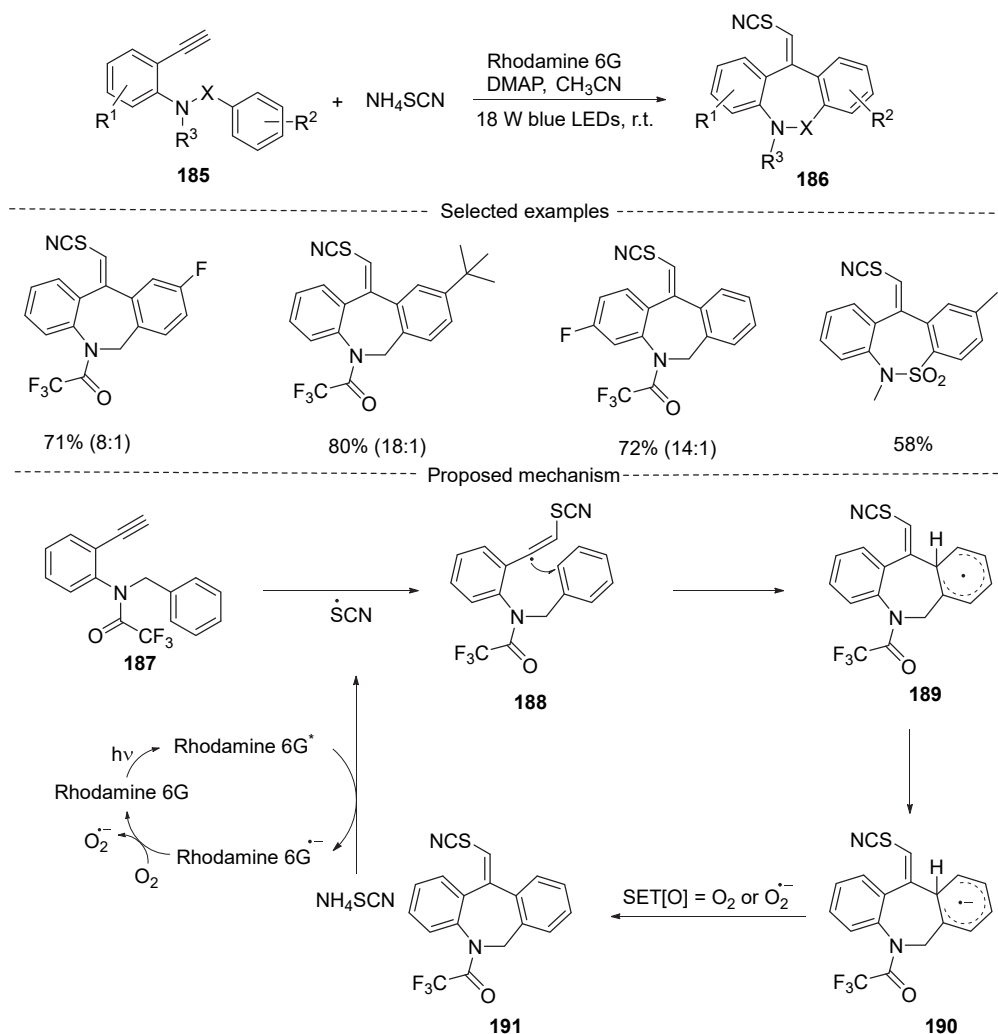


图 31 可见光催化合成含 SCN 的二苯并氮杂卓或二氧二苯并硫氮杂卓化合物

Figure 31 Visible light-induced synthesis of SCN-containing dibenzodiazepine or dioxodibenzothiazepine

碳碳双键结合形成新的苄基自由基 **215**, 该自由基中间体转化为对应的阳离子 **216** 后, 与磺酰胺的氮发生分子内环化, 最终形成所需的产物 **212**。

2022 年, 孙凯课题组^[42]报道了一种新的 NO_2 自由基引发的 7-endo 环化反应, 获得了硝基苯并[b]氮杂 **217**(图 35)。该方法具有优异的化学和区域选择性, 同时对硝基苯并[b]氮杂的放大反应以及 N-Ts 和 N-Cbz 脱保护形成 NH 进行了研究, 证明该方法有可能的实用性。该组给出了可能的机理(图 35)。最初, AgNO_3 可以与过硫酸根阴离子生成 Ag^{2+} 和 NO_2 自由基。可能是由于空间位阻, 产生的 NO_2 自由基更容易与底物 **218** 烯丙基的双键反应形成自由基中间体 **219**, 然后经历分子内 7-endo 环化生成自由基中间体 **220**。随后, 自由基 **220** 被 Ag^{2+} 氧化为碳正离子中间体 **221**, 最后通过去质子化转化为最终的硝基苯并[b]氮杂 **217**。

2022 年, Brachet 课题组^[43]报道了首例光诱导 N 中心自由基的 7-endo-trig 环化合成七元氮杂环 **217** 骨架的

例子(图 36)。作者给出了可能的反应机理(图 36)。首先, 原料 **223** 在碱的作用下去质子化得到阴离子 **224**。随后, 阴离子很容易被激发的光催化剂氧化成氮自由基 **225**, 加成到富电子取代的双键上生成七元环自由基中间体 **226**。然后, 通过七元环自由基中间 **226** 被光催化剂还原产生中间体 **227**, **227** 质子化后生成最终的产物 **228**。

2 自由基介导的串联环化反应合成七元含氧杂环化合物

1996 年, Evans 课题组^[44]报道了一种三丁基氢化锡和 AIBN 催化酰基硒化物 **229** 得到 2,7-二取代的环氧己烷-3-酮 **230**, **231** 的新方法(图 37)。该反应在环化中表现了出色的区域化学控制, 产物中 **230** 比例远大于 **231**。作者认为可能的原因是亲核酰基向乙烯基碳酸酯的 LUMO 分子加成的结果, 其过渡态 **232** 比过渡态 **233** 能量低, 从而使得构型 **230** 的产率远高于 **231**(图 37)。

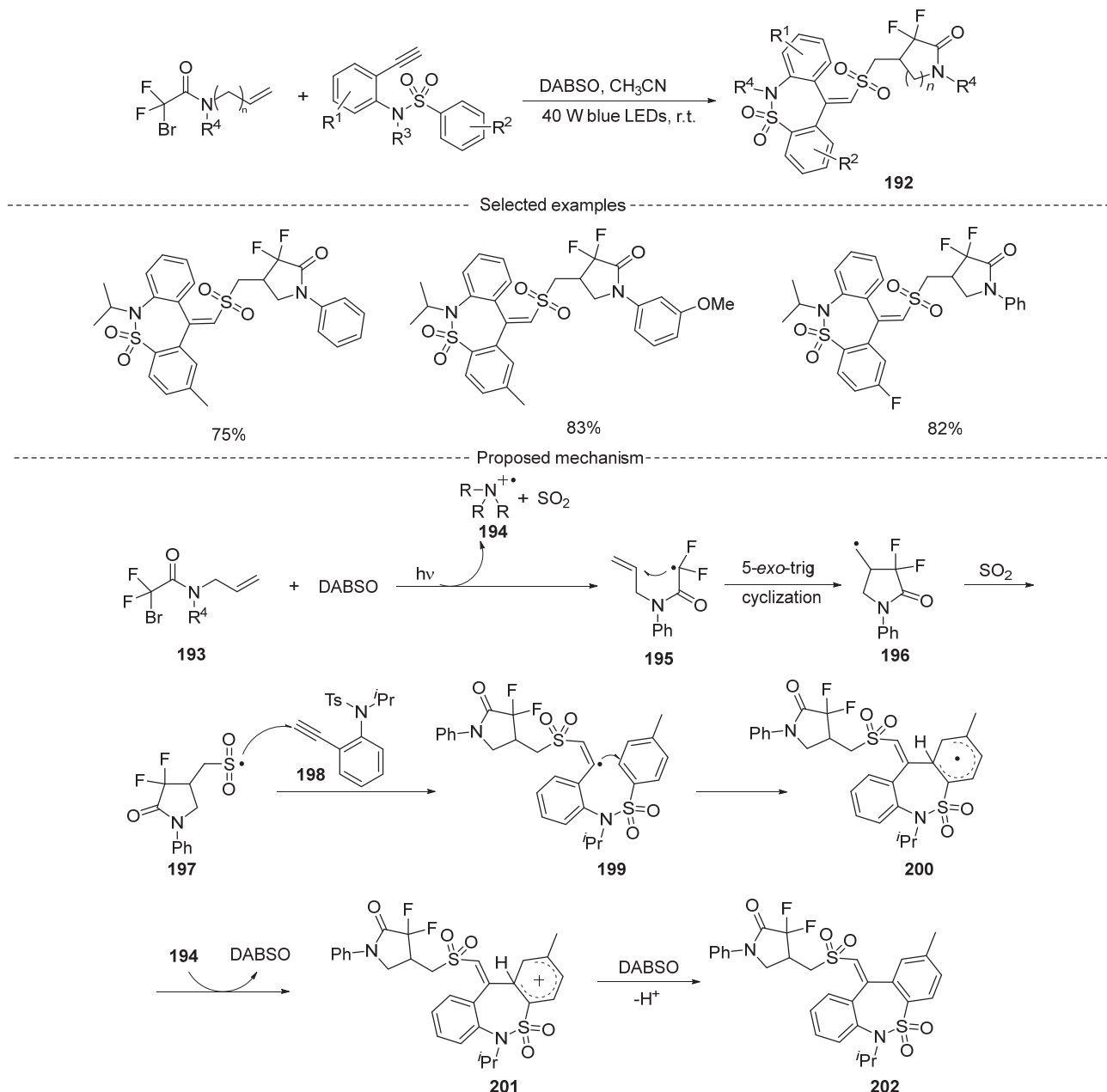


图 32 可见光催化合成二氟酰胺磺酰化二苯并硫氮杂萘类化合物
Figure 32 Visible light-induced synthesis of difluoroamide sulfonyl dioxodibenzothiazines

2004 年, Sibi 课题组^[45]报道了一种经历自由基串联环化过程合成七元氧杂环的方法(图 38). 该反应以三氟甲磺酸铯作为路易斯酸, 底物 **235** 与各种亲核自由基反应得到产率中等至良好的 7-*endo* 产物 **235**.

2009 年, Nishino 课题组^[46]报道了 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 催化 2-(9*H*-氧杂蒽基)丙二酸单烷基酯 **237** 合成 9-二苯并[*b,f*]氧杂环庚烷羧酸酯 **238**(图 39). 该反应具有较好的区域选择性(除了(1-甲氧基咕吨)丙二酸酯($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 1\text{-MeO}$)产生了两种区域异构体). 作者给出了合理的机理(图 39). 首先 2-(9*H*-氧杂蒽基)丙二酸单烷基酯 **237** 在

醋酸锰的作用下形成羧酸盐 **239**, 随后 **239** 会发生单电子氧化, 产生 α -羰基碳自由基中间体 **240**, 中间体 **240** 经过 1,2-芳基重排形成更稳定的苄基型自由基 **241**, 然后进行氧化脱羧, 最终产生相应的苯并氧杂环庚三烯化合物 **238**.

同年, Majumdar 课题组^[47]报道了硫酚诱导邻位乙烯基-2-丙炔基醚 **242** 的 7-*endo* 环化反应合成氧杂环庚烷衍生物 **243**(图 40). 可能的反应机理如下(图 40). 首先, 苯硫酚和 AIBN 反应形成硫酚自由基, 随后硫酚自由基加成到底物 **244** 的末端炔键部分形成对应的乙烯

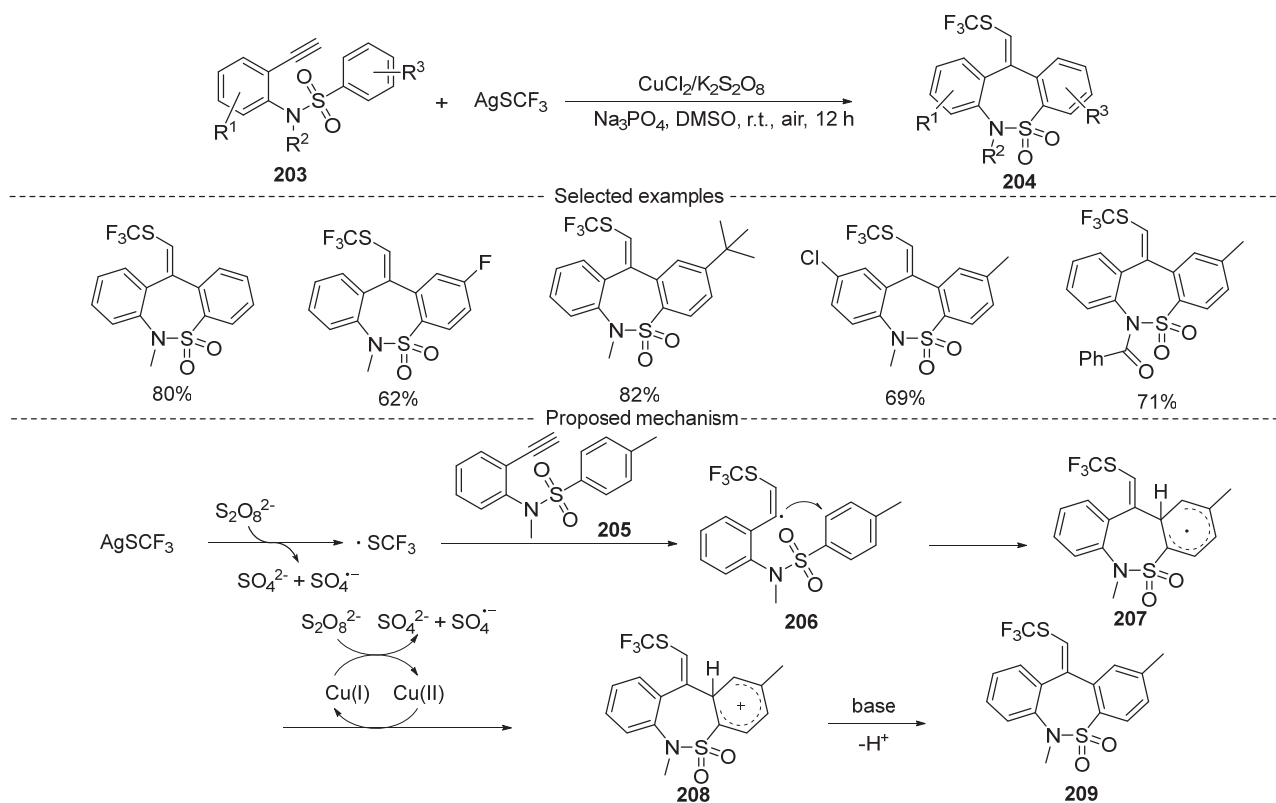


图 33 铜催化合成三氟甲基硫醇化二苯并硫氮杂草类化合物

Figure 33 Cu-catalyzed synthesis of trifluoromethylthiolated dioxodibenzothiazepines

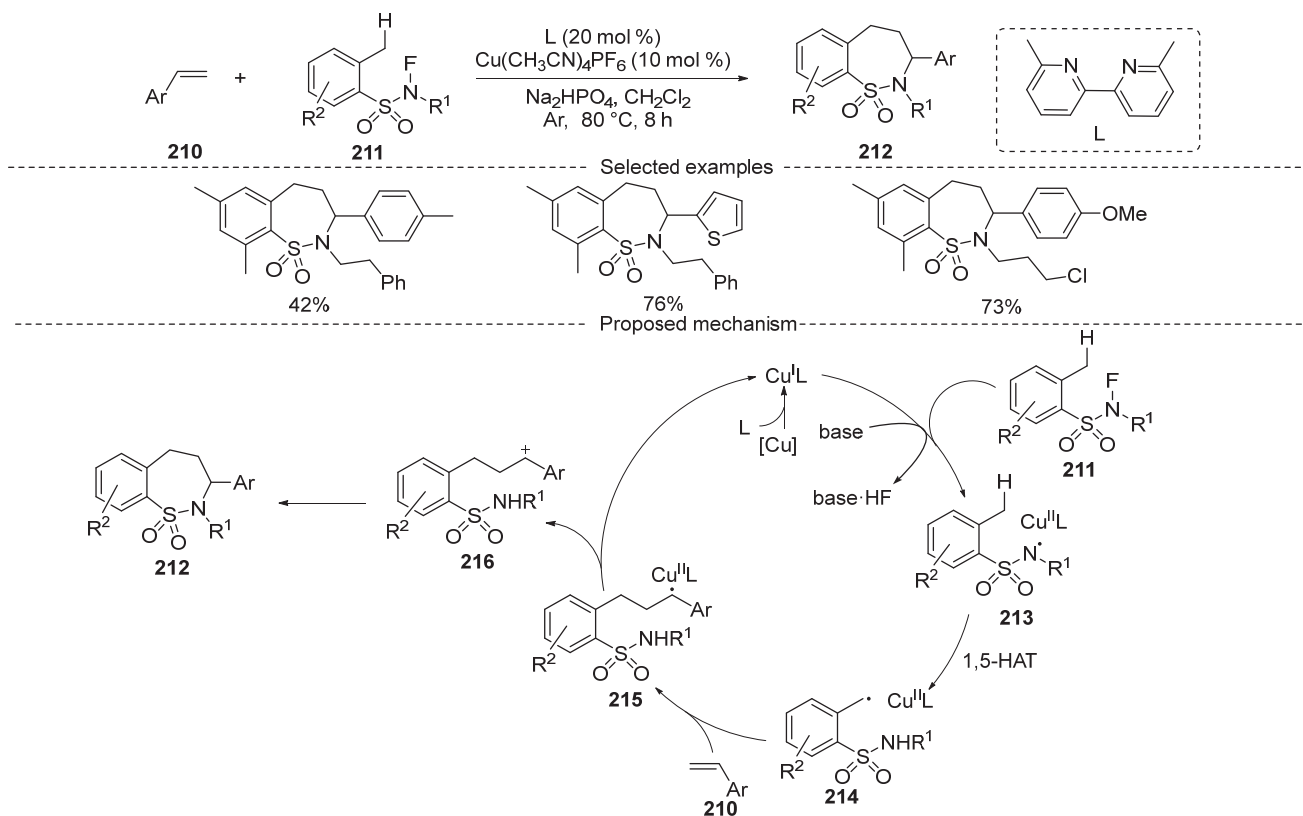


图 34 铜催化合成苯并硫氮杂草化合物

Figure 34 Copper-catalyzed synthesis of benzo[1,2]thiazepine 1,1-dioxide

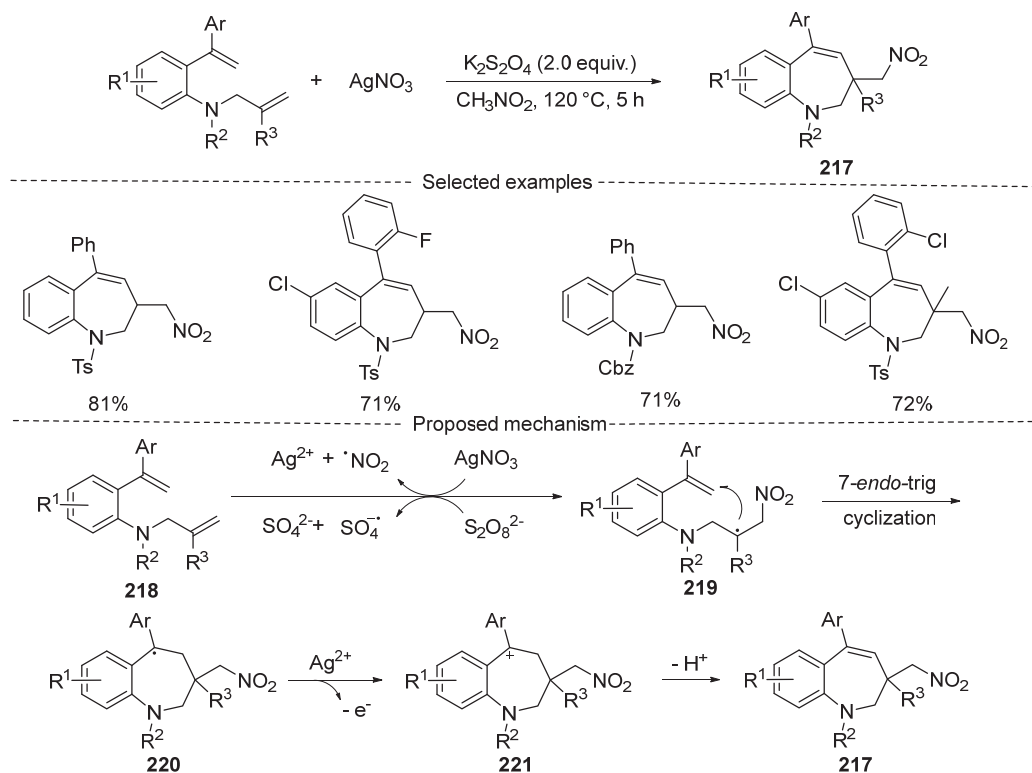
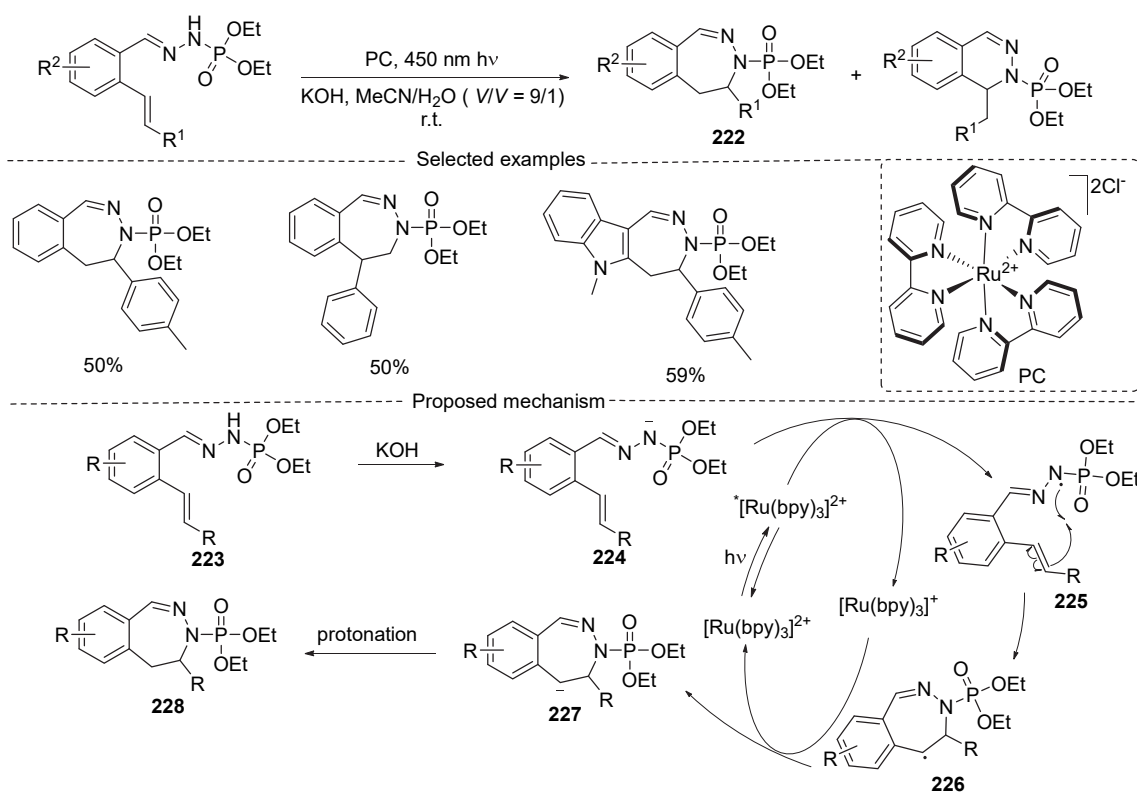
图 35 NO₂ 自由基引发的 7-endo 环化Figure 35 7-endo Cyclization triggered by NO₂ radicals

图 36 光诱导氮中心自由基的 7-endo-trig 环化合成七元氮杂环

Figure 36 Light-induced 7-endo-trig cyclization of N-centered radicals to synthesize seven-membered azacyclics

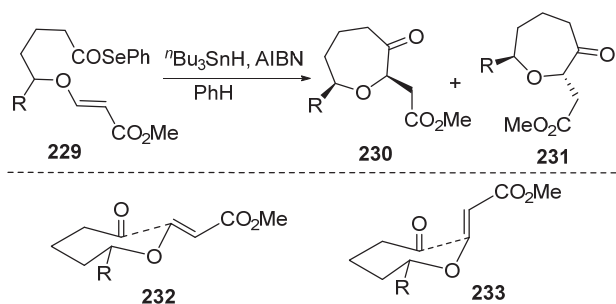


图 37 硒化物合成 2,7-二取代的环氧己烷-3-酮

Figure 37 Synthesis of 2,7-disubstituted epoxyhexane-3-ones from selenides

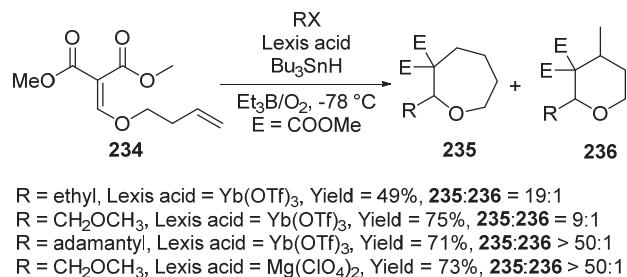


图 38 自由基串联环化反应合成七元氧杂环

Figure 38 Synthesis of oxacycles by tandem radical addition-cyclization reactions

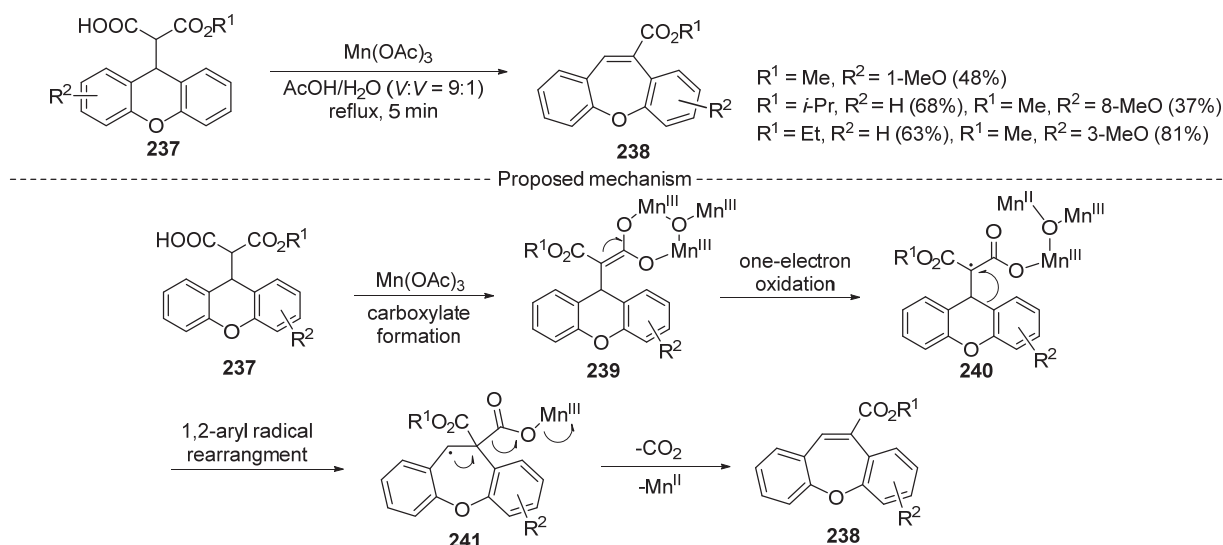
图 39 锰催化合成 9-二苯并[*b,f*]氧杂环庚烷羧酸酯

Figure 39 Manganese catalyzed synthesis of 9-dibenzo[*b,f*]oxepane carboxylates

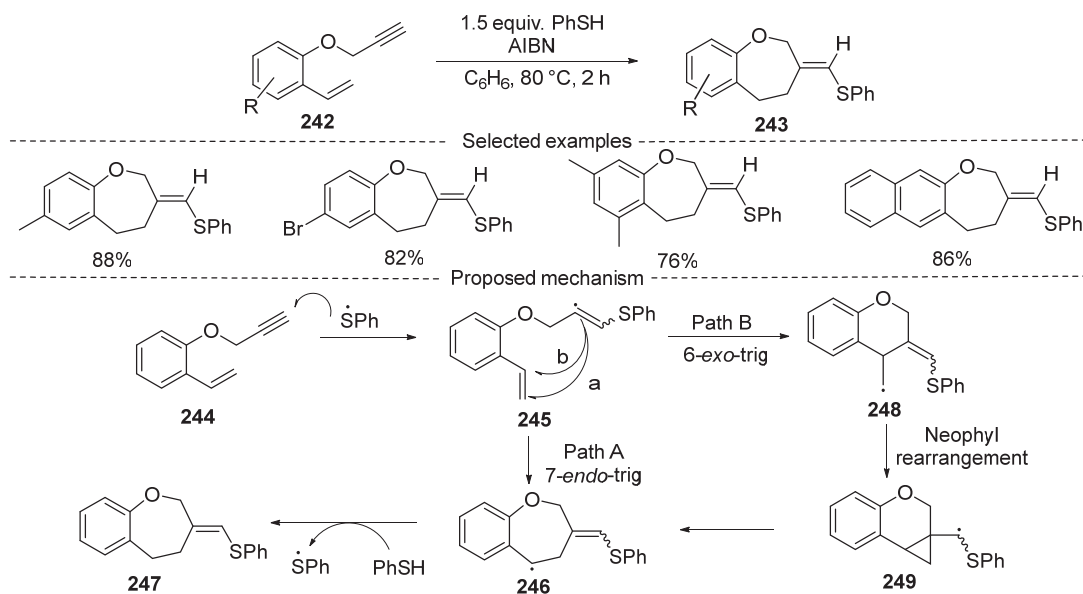


图 40 硫酚诱导邻位乙烯基-2-丙炔基醚 7-endo 环化合成苯并氧杂环庚烷衍生物

Figure 40 Thiophenol-induced 7-endo cyclization of *ortho*-vinyl-2-propynyl ethers to synthesize oxepane derivatives

基自由基中间体 **245**, 中间体 **245** 可以发生 7-*endo-trig* 分子内环化形成对应的自由基 **246** 或者通过 6-*exo-trig* 环化过程形成自由基 **248**. 自由基中间体 **246** 与硫酚反应生成产物 **247** 以及硫酚自由基, 硫酚自由基继续参与反应, 而自由基 **248** 会经过三元环的中间体 **249** 重排生成自由基 **246** 继而形成产物 **247**.

2016 年, 江焕峰课题组^[48]实现了一种新的铜催化烯醇化物 **250** 与亚磺酸钠 **251** 的氧亚磺酰化反应. 在温和的条件下以良好的产率获得了硫醇化七元环醚 **252**(图 41). 作者提出了可能的反应机理(图 41). 反应最初由 Cu(I)催化亚磺酸钠 **253** 二聚形成二硫化物中间体 **254**, 中间体 **254** 接着转化为硫自由基 **255**, 硫自由基 **255** 加到烯醇 **250** 的碳碳双键上形成烷基自由基 **256**, 烷基自由基 **256** 被 Cu(II)氧化生成对应的碳正离子 **257**, 最后羟基氧的孤电子对进攻碳正离子脱去质子生成产物 **258**.

2018 年, 阳华课题组^[49]报道了可见光氧化还原催化 1-(2-(烯丙氧基)苯基)-3-(二甲氨基)丙-2-烯-1-酮及其衍生物 **259** 与二氟溴乙酸乙酯 **260** 合成了含有 CF₂ 的苯并氧杂环庚烷衍生物 **261**, **262**. 当所用原料烯胺的 R¹/R² 是 Me 时, 生成烯醇结构 **261**, 当 R¹ 是 H 原子时, 得到胺类产物 **262**(图 42). 作者提出了可能的反应机理(图 42). 在可见光照射下 Ir(III)生成激发态 Ir(III)*, 激发态 Ir(III)*与 BrCF₂COOEt **260** 氧化生成 CF₂COOEt 自由基 **263** 和 Ir(IV)⁺. 随后, CF₂COOEt 自由基 **263** 选择性地进攻底物 **259** 的烯丙基, 通过连续的自由基串联环化过程形成中间体 **264**. 然后迅速被 Ir(IV)⁺氧化生成亚胺中间体 **265**, 同时生成 Ir(III). 得到的亚胺离子 **265** 被水迅速水解, 生成最终产物 **261**. 对于单取代亚胺离子 **265**, 去质子化后互变异构最终生成相应的烯胺 **262**.

2021 年, 周能能课题组^[50]报道了可见光诱导 1-(烯

丙氧基)-2-(1-芳基乙烯基)苯及其衍生物 **266** 与磺酰氯 **267** 反应, 顺利获得了磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物 **268**(图 43). 该方案具有底物范围广、官能团耐受性好和收率高等特点, 为合成磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物提供了高效合成方法. 作者提出了可能的反应机理(图 43). 首先, 曙红 Y 在可见光照射下形成激发态曙红 Y*, 随后对甲苯磺酰氯 **269** 与曙红 Y*氧化生成曙红 Y^{•+}和对甲苯磺酰氯的自由基阴离子 **270**. 对甲苯磺酰氯自由基阴离子 **270** 分解生成相应的磺酰基自由基 **271**, 该自由基 **271** 与底物 **272** 的碳碳双键加成生成对应的烷基自由基 **273**. 然后, 烷基自由基 **273** 与分子内的另一个碳碳双键加成形成苄基自由基中间体 **274**. 随后, 自由基中间体 **274** 被曙红 Y^{•+}氧化形成苄基正离子 **275**, 同时曙红 Y 再生. 最后, 通过去质子化生成磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物 **276**.

同年, 周能能课题组^[51]利用叔丁基过氧化氢氧化 1-(烯丙氧基)-2-(1-芳基乙烯基)苯及其衍生物 **266** 与亚磺酸 **277** 进行自由基环化反应, 顺利构筑了磺酰化苯并氧西平及其骨架的化合物 **278**(图 44). 该方法具有温和的反应条件、广阔的底物范围和良好的官能团耐受性. 可能的反应机理如图 44 所示. 最初, 亚磺酸 **277** 与过氧化叔丁醇(TBHP)反应形成磺酰基自由基 **279**. 随后磺酰基自由基 **279** 选择性加成到底物 **272** 的烯丙基的碳碳双键上得到烷基自由基中间体 **280**, 烷基自由基中间体 **280** 经历分子内环化得到苄基自由基 **281**. 最后, 苄基自由基 **281** 氧化生成苄基阳离子 **282**, 通过去质子化得到所需的磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物 **283**.

周能能课题组^[52]还报道了利用 1-(烯丙氧基)-2-(1-芳基乙烯基)苯及其衍生物 **266**、钾焦亚硫酸盐和环酮酯及其衍生物 **284** 的三组分光氧化还原反应或金属催化反应, 顺利地以高产率生成了氨基烷基磺酰化苯并氧杂

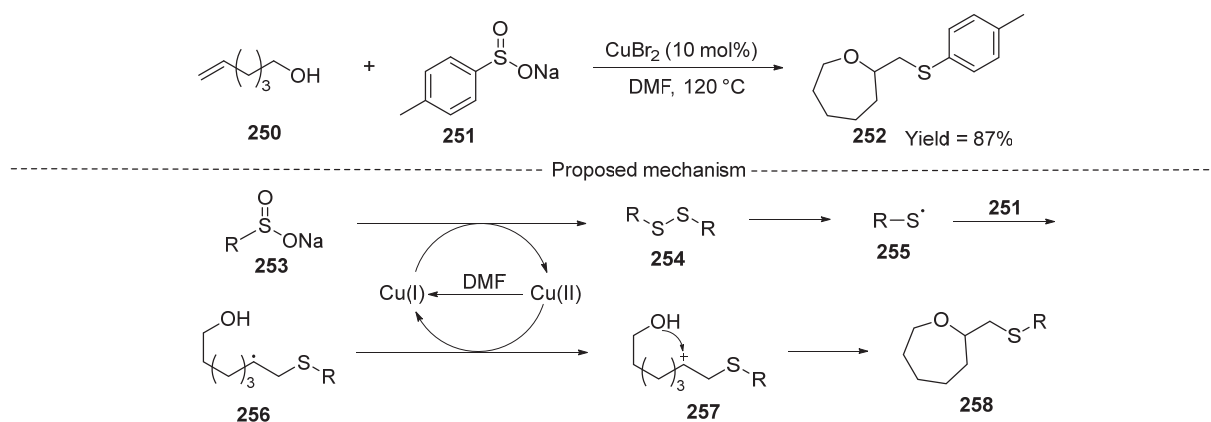


图 41 铜催化烯醇化物和亚磺酸钠合成硫醇化七元环醚

Figure 41 Copper-catalyzed synthesis of sulfonated seven-membered cyclic ethers

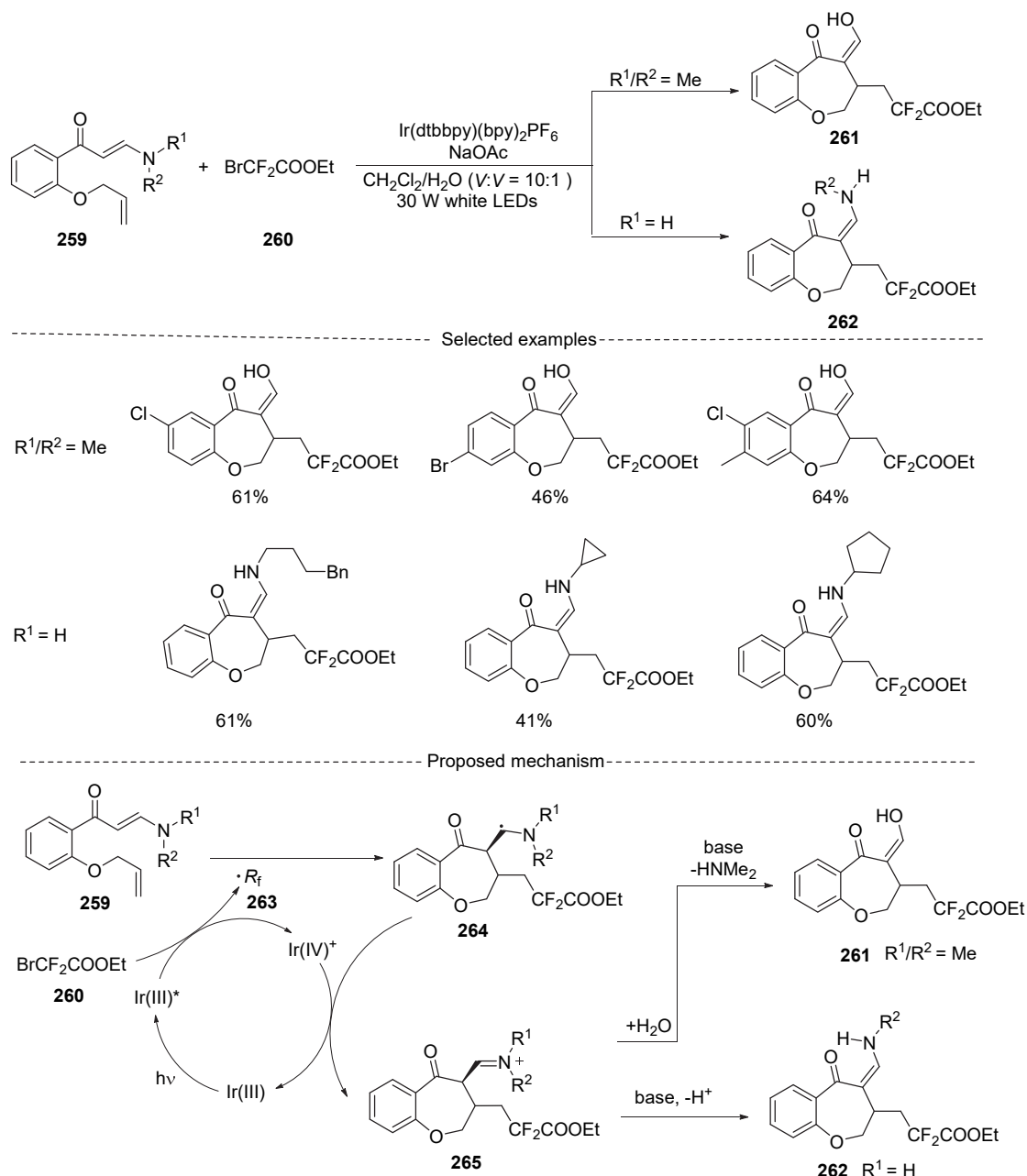


图 42 可见光氧化还原合成含有 CF₂ 的苯并氧杂环庚烷衍生物
Figure 42 Visible light photoredox synthesis of CF₂-containing benzoxepane derivatives

环庚二烯类化合物 **285**(图 45). 作者给出了合理的机理(图 45). 首先, 曙红 Y 在可见光照射下形成激发态曙红 Y*, 环丁酮肟脂 **286** 与曙红 Y* 生成曙红 Y⁺ 和亚胺基 **287**, **287** 经历碳碳键断裂生成氧烷基自由基 **288**, 氧烷基自由基 **288** 与 K₂S₂O₅ 反应生成磺酰基自由基 **289** 和 K₂SO₃. 随后, 自由基 **289** 选择性地加成到底物 **272** 的烯丙氧基的碳碳双键上, 得到中间体 **290**, 其通过分子内环化转化为自由基 **291**. 最后, 自由基 **291** 通过曙红 Y⁺ 进行单电子转移(SET)和 2,6-二甲基吡啶的去质子化得到氧烷基磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物 **292**, 曙红 Y⁺ 转化为曙红 Y. 在金属催化过程中, 单电子还

原剂 Fe(II)对环丁酮肟脂 **286** 进行氧化得到亚胺基 **287**, 它通过相同的途径形成自由基 **291**. 自由基 **291** 被 Fe(III)氧化, 然后失去 H⁺ 得到产物 **292**.

2022 年, 荣良策课题组^[53]报道了 TBHP 作用下, 利用炔丙基查尔酮 **293** 与芳基磺酰氯通过自由基环化/磺化反应, 合成磺化苯并[b]氧杂萘酮衍生物 **294** 的新型简便方法(图 46). 容易获得的炔丙基查尔酮, 商品化的芳基磺酰氯和简单的反应条件, 使得这种合成策略具有吸引力. 作者进行了放大实验, 收率没有明显下降, 表明反应具有研究价值. 作者推测了可能的反应机理(图 46). 在 100 °C 时, TBHP 发生均裂反应, 生成自由基 **295** 和

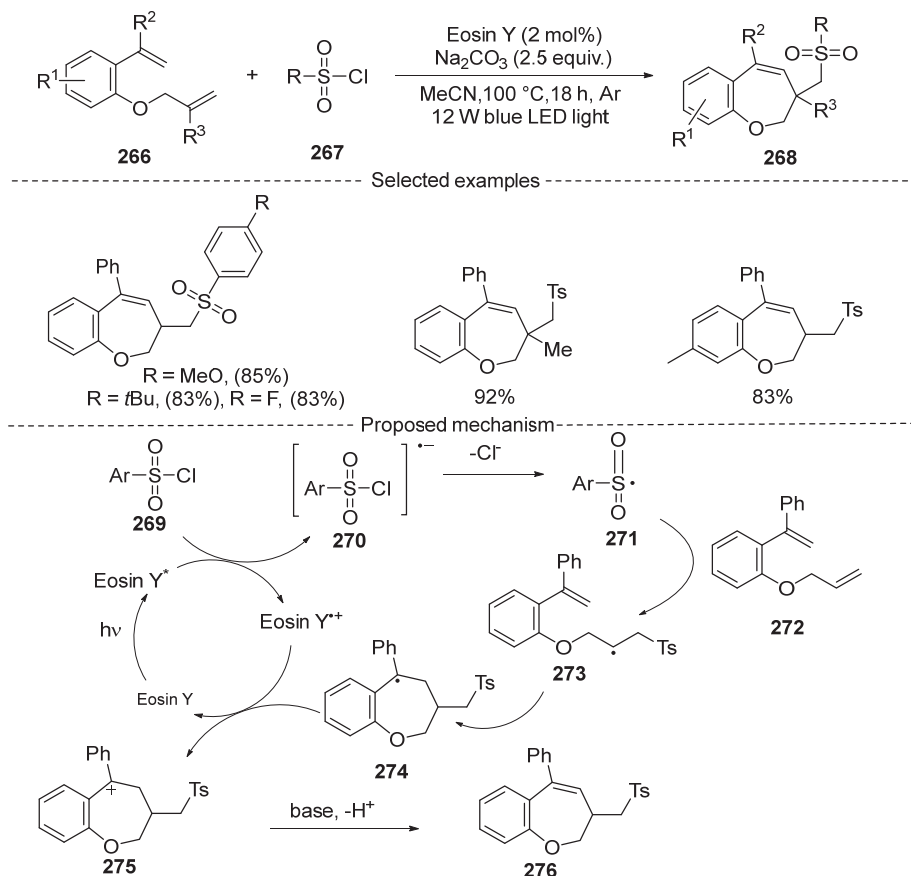


图 43 可见光诱导合成磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物
Figure 43 Visible light-induced synthesis of sulfonated phenoxazepines

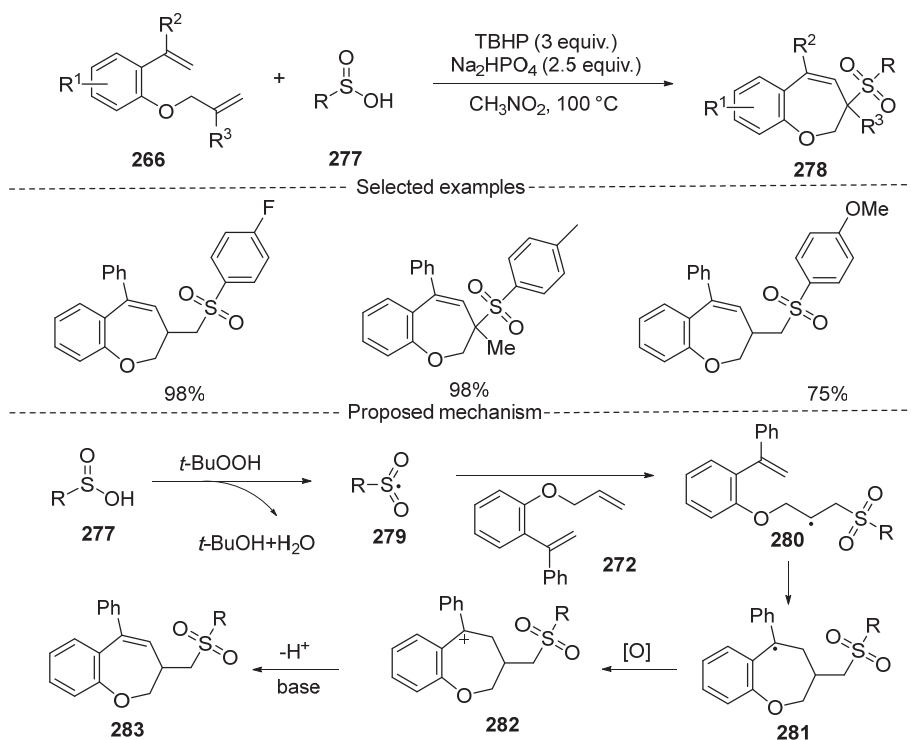


图 44 叔丁基过氧化氢引发自由基环化合成磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物
Figure 44 *tert*-Butyl hydroperoxide induced synthesis of sulfonated benzoxazepines

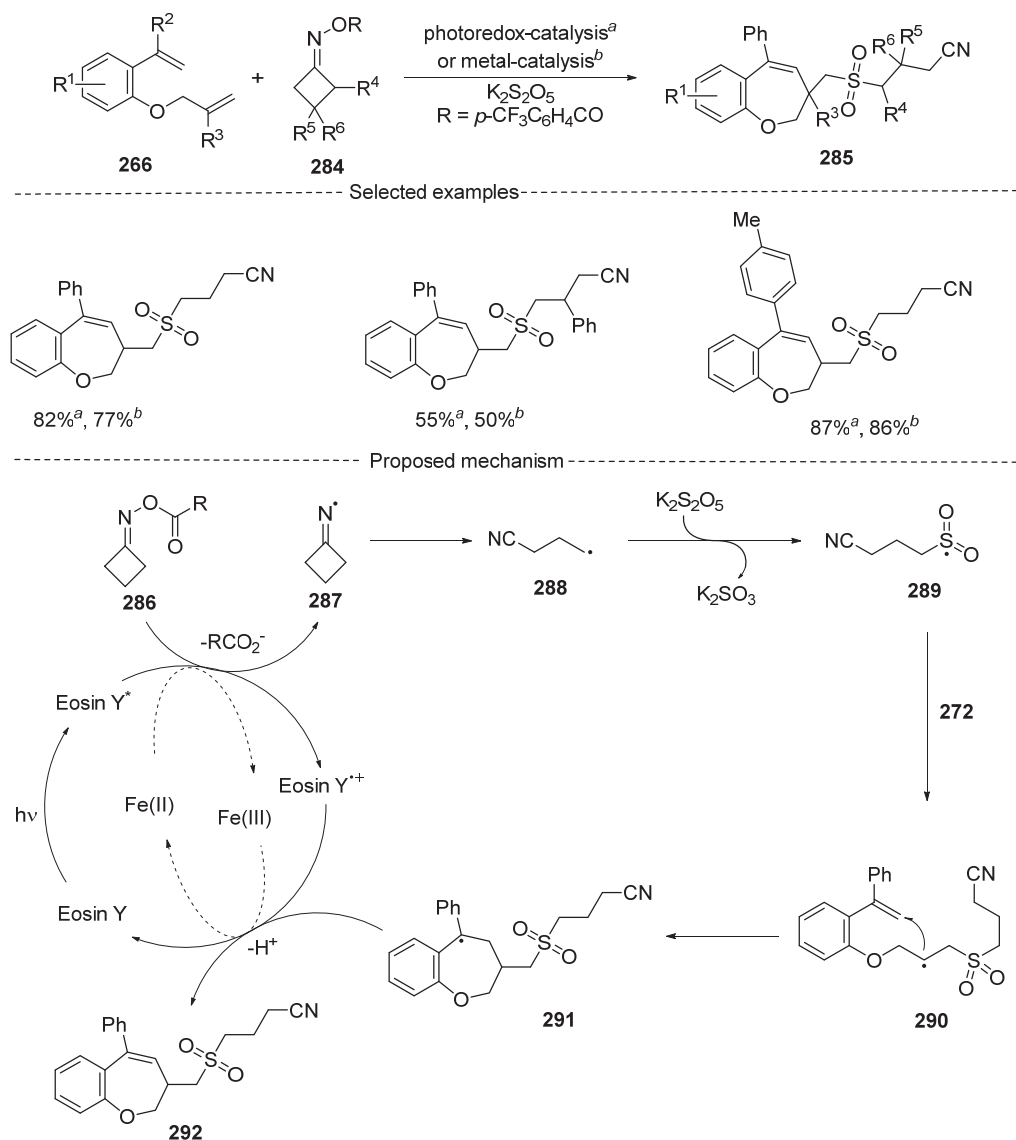


图 45 光氧化还原反应或金属催化反应合成氰基烷基磺酰化苯并氧杂环庚二烯类化合物
Figure 45 Photoredox or metal-catalyzed synthesis of cyanoalkylsulfonylated benzoxepines

296. 然后, 在自由基 295 的作用下, 生成磺自由基 (ArSO₂) 297. 297 和 1,8-烯炔 298 之间发生自由基加成反应, 得到自由基中间体 299. 中间体 299 通过 7-exo-trig 模式进行分子内环化反应, 得到自由基中间体 300. 最后, 300 通过脱氢得到产物 301.

2022 年, 周能能课题组^[54]报道了可见光催化条件下 1-(烯丙氧基)-2-(1-芳基乙烯基)苯及其衍生物 302 与 2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯反应合成双-二氟烷基化苯并氧杂环庚二烯类化合物 303(图 47). 该方法条件温和、底物范围广、后期可修饰性强. 作者给出了可能的反应机理(图 47). 在可见光作用下 Ir(III) 被激发到激发态, 形成激发态光催化剂 Ir(III)*, BrCF₂CO₂Et 与 Ir(III)* 通过单电子转移过程产生 CF₂CO₂Et 自由基 304, 该自由基选择性地加成到底物 272 的芳基双键上形成对应的自由基中间

体 305, 该自由基中间体被 Ir(IV) 进一步氧化为对应的正离子中间体 306, 随后去质子化形成二氟烷基化的中间体 307, 该中间体的烯丙基双键再次与 CF₂CO₂Et 自由基发生加成形成相应的自由基中间体 308, 随后通过分子内环化形成七元环状自由基中间体 309, 然后被 Ir(IV) 氧化成相应的正离子 310, 经去质子化最终形成双-二氟烷基化苯并氧杂环庚二烯类化合物 311.

3 结论与展望

对近三十年来利用自由基串联环化反应构建七元杂环骨架反应进行了归类总结. 上述策略表明, 利用可见光催化、电催化以及过氧化物氧化等方法产生自由基进行串联环化, 可以高效合成七元杂环化合物. 相比其他反应策略(如过渡金属催化)自由基串联环化策略显示

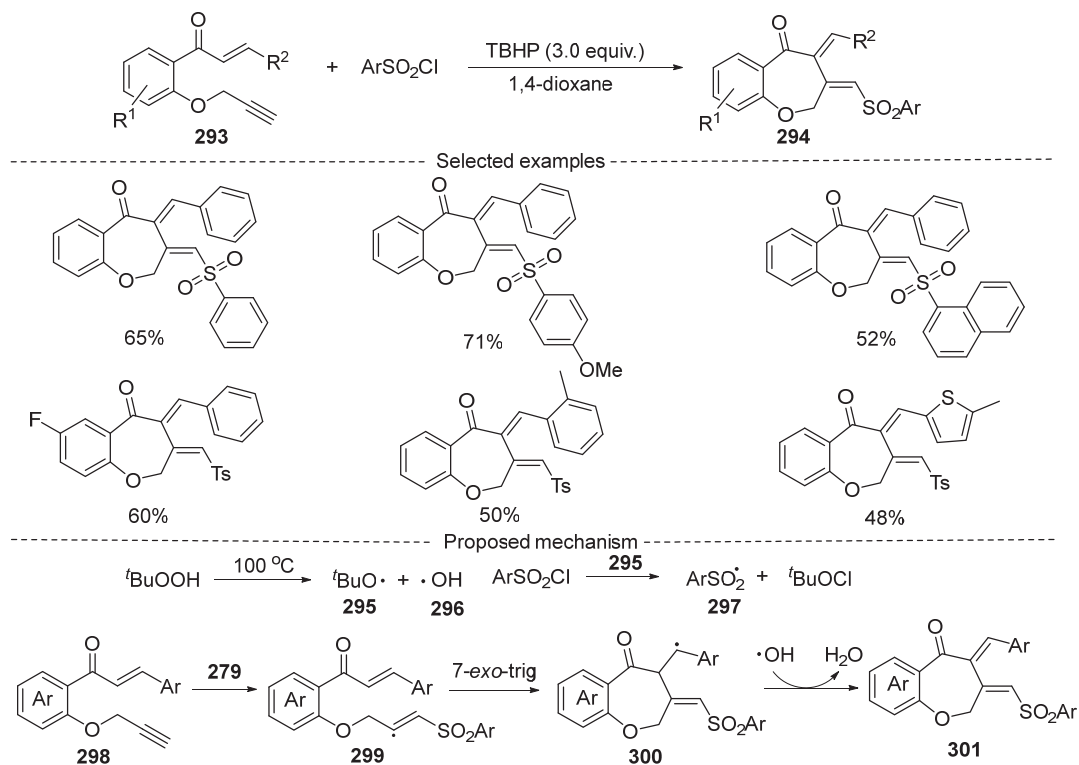
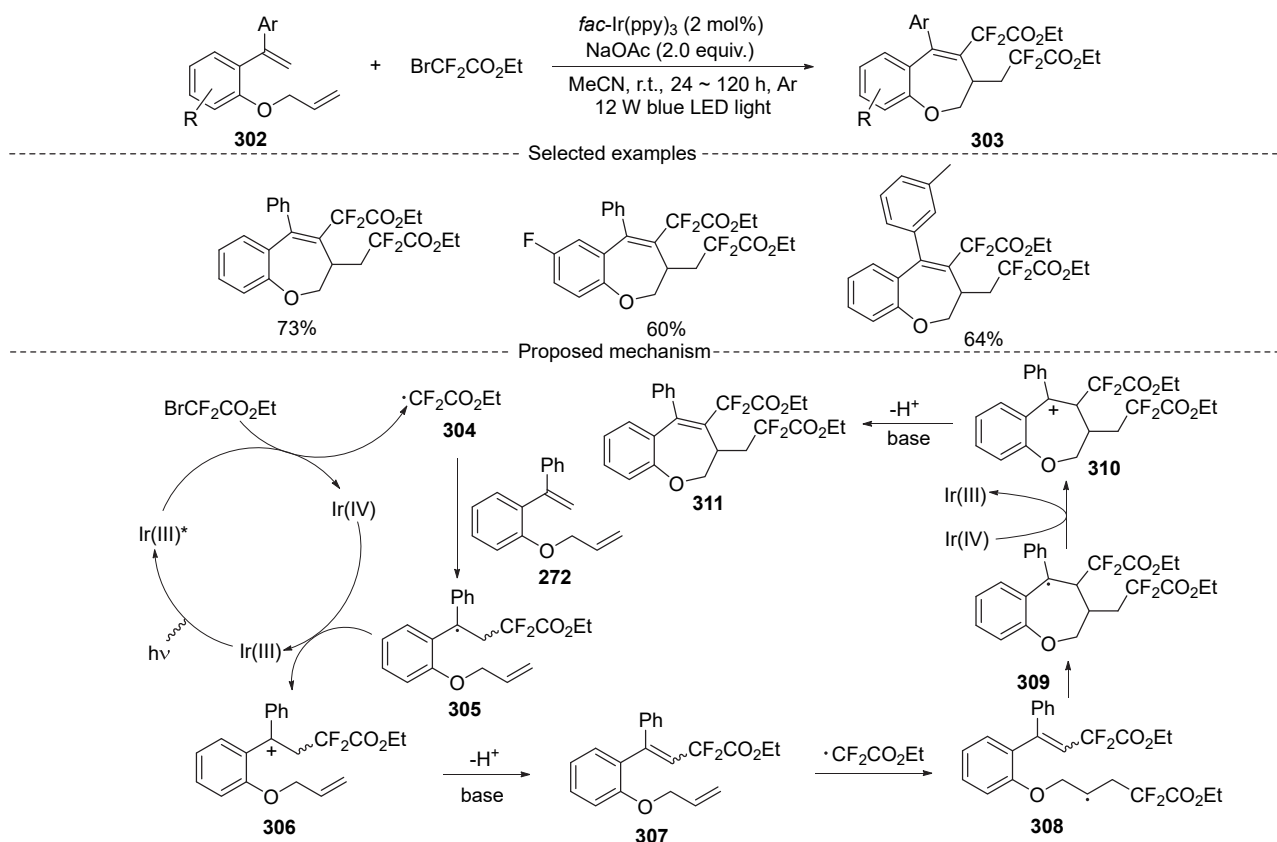
图 46 自由基环化/磺化反应合成磺化苯并[*b*]氧杂萜酮衍生物Figure 46 Synthesis of sulfonated benzo[*b*]oxeterpenicone derivatives by radical cyclization/sulfonation reaction

图 47 可见光催化合成双-二氟烷基化苯并氧杂环庚二烯类化合物

Figure 47 Visible light-induced synthesis of bis-difluoroalkylated benoxepines

出巨大的合成潜力以及广阔的应用前景。

虽然基于自由基串联环化策略构建七元杂环骨架取得了一定的发展,但仍存在一些不足和挑战。首先,七元杂环骨架结构种类还不够多。因此,要继续设计合成具有较好底物适用性和官能团耐受性的结构以便合成复杂结构的七元杂环化合物。同时,化学家们还要继续寻找更加简单高效的合成方法,使得合成七元杂环化合物更绿色、环保。此外,还应将不对称合成与自由基反应相结合,开发具有高度对映选择性的合成七元杂环化合物的新方法。我们相信随着自由基化学的发展和进步,利用自由基方法合成七元杂环的方法一定会取得更大的成果。

References

- [1] Shimamura, T.; Shiroishi, M.; Weyand, S.; Tsujimoto, H.; Winter, G.; Katritch, V.; Abagyan, R.; Cherezov, V.; Liu, W.; Han, G. W.; Kobayashi, T.; Stevens, R. C.; Iwata, S. *Nature* **2011**, *475*, 65.
- [2] Watthey, J. W. H.; Stanton, J. L.; Desai, M.; Babiarz, J. E.; Finn, B. M. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1511.
- [3] Berecz, G.; Dancsó, A.; Németh, D. R.; Kiss, L.; Simig, G.; Volk, B. *Synthesis* **2022**, *54*, 3874.
- [4] Kumari, P.; Liu, W.; Wang, C. J.; Dai, J.; Wang, M. X.; Yang, Q. Q.; Deng, Y. H.; Shao, Z. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 151.
- [5] Li, X.-H.; Zhang, Z.-L.; Fan, H.-F.; Miao, Y.-L.; Tian, H.-L.; Gu, Y.-C.; Gui, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4886.
- [6] Battiste, M. A.; Pelphey, P. M.; Wright, D. L. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 3438.
- [7] Yu, X.-C.; Zhang, C.-C.; Wang, L.-T.; Li, J.-Z.; Li, T.; Wei, W.-T. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 4757.
- [8] Naito, T.; Tajiri, K.; Harimoto, T.; Ninomiya, I.; Kiguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2205.
- [9] Naito, T.; Nakagawa, K.; Nakamura, T.; Kasei, A.; Ninomiya, I.; Kiguchi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2003.
- [10] Miyabe, H.; Torieda, M.; Inoue, K.; Tajiri, K.; Kiguchi, T.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4397.
- [11] Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 731.
- [12] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 1612.
- [13] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3795.
- [14] Schulte, T.; Studer, A. *Macromolecules* **2003**, *36*, 3078.
- [15] Andrukiewicz, R.; Loska, R.; Prisyahnyuk, V.; Staliński, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1552.
- [16] Taniguchi, T.; Ishita, A.; Uchiyama, M.; Tamura, O.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1922.
- [17] Lang, S.; Corr, M.; Muir, N.; Khan, T. A.; Schönebeck, F.; Murphy, J. A.; Payne, A. H.; Williams, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4027.
- [18] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1604.
- [19] O'Connell, J. M.; Moriarty, E.; Aldabbagh, F. *Synthesis* **2012**, *44*, 3371.
- [20] Liu, Z.-B.; Qin, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5976.
- [21] Bhakuni, B. S.; Kumar, A.; Balkrishna, S. J.; Sheikh, J. A.; Konar, S.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2838.
- [22] Wang, H.-P.; Wang, B.-B.; Sun, S.; Cheng, J. *Org. Chem. Front.* **2013**, *5*, 2547.
- [23] Coyle, R.; Fahey, K.; Aldabbagh, F. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1672.
- [24] Yu, L.-Z.; Xu, Q.; Tang, X.-Y.; Shi, M. *ACS Catal.* **2015**, *6*, 526.
- [25] 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.
- [26] Hua, H.-L.; Zhang, B.-S.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Hu, J.-Y.; Yang, Y.-C.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10396.
- [27] Li, Y.; Hu, M.; Li, J.-H. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6757.
- [28] Zhao, Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2017**, *20*, 224.
- [29] Xiong, P.; Xu, H.-H.; Song, J.-S.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2460.
- [30] 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.
- [31] Chen, M.-T.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2019**, *7*, 374.
- [32] Zhang, H.-W.; Tian, P.-Y.; Ma, L.-S.; Zhou, Y.-L.; Jiang, C.-Y.; Lin, X.-F.; Xiao, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 997.
- [33] Ohuchi, S.; Koyama, H.; Shigehisa, H. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 900.
- [34] Qu, C.-H.; Song, G.-T.; Ou, J.-H.; Tang, D.-Y.; Xu, Z.-G.; Chen, Z.-Z. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2220.
- [35] Zhang, Z.-Q.; Xu, Y.-H.; Dai, J.-C.; Li, Y.; Sheng, J.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2194.
- [36] Xiao, Q.; Lu, M.-J.; Deng, Y.-L.; Jian, J.-X.; Tong, Q.-X.; Zhong, J.-J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9303.
- [37] Ren, Y.-M.; Yan, Q.-Q.; Li, Y.; Gao, Y.-J.; Zhao, J.-C.; Li, L.-J.; Liu, Z.-Q.; Li, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 8773.
- [38] Chen, S.-L.; Yan, Q.-Q.; Fan, J.; Gao, Y.-J.; Yang, X.-L.; Li, L.-J.; Liu, Z.-Q.; Li, Z.-J. *Green Chem.* **2022**, *24*, 4742.
- [39] Zheng, X.-Y.; Shen, Q.-T.; Yin, C.-L.; Li, L.-H.; Zhong, T.-S.; Yu, C.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1750.
- [40] Chen, X.-Y.; Pei, C.-C.; Liu, B.; Li, J.-Y.; Zou, D.-P.; Wu, Y.-J.; Wu, Y.-S. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 8674.
- [41] Zhong, L.-J.; Xiong, Z.-Q.; Ouyang, X.-H.; Li, Y.; Song, R.-J.; Sun, Q.; Lu, X.; Li, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 339.
- [42] Sun, K.; Zhang, Y.; Tian, M.; Wang, Z.-C.; Zhao, D.-Y.; Wang, S.-L.; Tang, S.; Zhang, Z. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 9658.
- [43] Boledieu, W.; Abreu, M. D.; Cuyamendous, C.; Lamaa, D.; Belmont, P.; Brachet, E. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 9206.
- [44] Evans, P. A.; Roseman, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2252.
- [45] Sibi, M. P.; Patil, K.; Rheault, T. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 372.
- [46] Cong, Z.-Q.; Miki, T.; Urakawa, O.; Nishino, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3978.
- [47] Majumdar, K. C.; Taher, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 228.
- [48] Gao, Y.-L.; Gao, Y.; Tang, X.-D.; Peng, J.-W.; Hu, M.; Wu, W.-Q.; Jiang, H.-F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1158.
- [49] Xiang, H.-Y.; Zhao, Q.-L.; Xia, P.-J.; Xiao, J.-A.; Ye, Z.-P.; Xie, X.; Sheng, H.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1363.
- [50] Zhou, N.-N.; Kuang, K.-M.; Wu, M.-X.; Wu, S.-X.; Xia, Z.-Q.; Xu, Q.-K.; Zhang, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4095.
- [51] Zhou, N.-N.; Kuang, K.-M.; Wu, M.-X.; Wu, S.-X.; Xu, Q.-K.; Xia, Z.-Q.; Zhang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3491.
- [52] Zhou, N.-N.; Wu, S.-X.; Kuang, K.-M.; Xia, Z.-Q.; Xu, Q.-K.; Zhang, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6032.
- [53] Yu, Q.-Y.; Zhang, J.-H.; Wu, F.; Liu, X.-Q.; Wang, C.; Zhang, J.-P.; Rong, L.-C. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7136.
- [54] Zhou, N.-N.; Xia, Z.-Q.; Kuang, K.-M.; Xu, Q.-K.; Zhao, F.-L.; Wang, L.; Zhang, M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5791.

(Lu, Y.)