

基于芳基重氮盐的芳基自由基介导的不饱和键环化反应研究进展

姜松^{†,a} 南宁^{†,a} 何景昊^a 郭嘉程^a 秦景灏^{*,a}
谢叶香^a 欧阳旋慧^{*,a,c} 宋仁杰^{*,a,b,c}^(a) 江西省持久性污染物控制与资源循环利用重点实验室 南昌 330063)^(b) 化学生物传感与计量学国家重点实验室 长沙 410082)^(c) 江西省金属材料微结构调控重点实验室 南昌 330063)

摘要 芳基重氮盐以其较高的反应活性和广泛的来源,被广泛应用于有机合成中.芳基重氮盐作为一种常见的亲电试剂通过保留 N₂ 骨架和离去 N₂,在材料化学、染料化学和药物化学等领域有着非常广泛的应用.近些年,随着自由基化学的迅速发展,利用芳基重氮盐产生芳基自由基参与的环化反应也得到了迅速的发展.整理了近十年来关于芳基重氮盐产生芳基自由基参与的环化反应的文献,从芳基自由基对不饱和碳碳键、碳氮键的加成后构建各种环状化合物进行归纳.最后,对目前的研究进展进行了总结.

关键词 芳基重氮盐;芳基自由基;不饱和键;环化反应

Recent Progress in Aryl Radical-Mediated Cyclization of Unsaturated Bonds Based on Aryldiazonium Salts

Jiang, Song^{†,a} Nan, Ning^{†,a} He, Jinghao^a Guo, Jiacheng^a Qin, Jinghao^{*,a}
Xie, Yexiang^a Ouyang, Xuanhui^{*,a,c} Song, Renjie^{*,a,b,c}^(a) Key Laboratory of Jiangxi Province for Persistent Pollutants Control and Resources Recycle, Nanchang 330063)^(b) State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, Changsha 410082)^(c) Key Laboratory for Microstructural Control of Metallic Materials of Jiangxi Province, Nanchang 330063)

Abstract Aryldiazonium salts are widely used in organic synthesis due to their high reactivity and readily availability. As a common arylation reagent, aryl diazonium salts have been widely used in material chemistry, dye chemistry and medicinal chemistry by retaining and leaving N₂ skeleton. In recent years, with the rapid development of radical chemistry, the cyclization reaction involving aryl radicals, which produced by aryldiazonium salts, has also been developed rapidly, and this strategy also stimulates the enthusiasm of organic chemists to construct various ring compounds. In this review, the addition of unsaturated carbon-carbon bonds and carbon-nitrogen bonds to construct various cyclic compounds from aryl radicals is summarized and classified according to the size of the cyclic compounds. Finally, the current research progress is summarized.

Keywords aryl diazonium salts; aryl radical; unsaturated bonds; cyclization

芳基重氮盐是有机合成中一种常见且易得的芳基化试剂,因其较低的氧化还原电位和较高的反应活性深受化学工作者的青睐^[1-3].自1858年首次被Griefs^[4]发现以来,关于芳基重氮盐的报道层出不穷.1884年,

Sandmeyer^[5]利用卤化铜盐使芳基重氮盐转化为卤苯,1939年,Meerwein等^[6]开发了在金属铜盐的催化下芳基重氮盐对不饱和羰基烯烃进行芳基化的反应.由于在重氮盐中N₂片段是一个较好的离去基团,因此,在一些交

* Corresponding authors. E-mail: qjhqin@hnu.edu.cn; xuanhuiouyang@163.com; srj0731@hnu.edu.cn

Received October 14, 2022; revised November 18, 2022; published online November 28, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 51878326, 21861027, 22161030, 21901100), the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (Nos. 20212ACB203007, 20204BCJ23010, 20202ACBL216017, 20212AEI91002, 20202ACB203002), and the Special Project Funds of State Key Laboratory (No. SKLCBSC-2021019).

国家自然科学基金(Nos. 51878326, 21861027, 22161030, 21901100)、江西省自然科学基金(Nos. 20212ACB203007, 20204BCJ23010, 20202ACBL216017, 20212AEI91002, 20202ACB203002)和国家重点实验室专项课题经费(No. SKLCBSC-2021019)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

又偶联反应中可用作芳基卤化物的替代品以实现芳基化^[7]。同时,许多天然产物和生物活性分子中都含有芳基结构单元,利用芳基重氮盐参与的芳基化反应可以实现许多生物活性分子的构建^[8]。

芳基重氮盐不仅可以作为芳基亲电试剂参与亲电取代反应和芳基化反应,同时还是一类很好的芳基自由基前体。由于传统的利用芳基重氮盐进行的芳基化反应大多存在着一些不足:需要外部添加剂,需要添加过渡金属^[9],存在底物范围有限以及副产物较多的问题。正因为存在上述问题和不足,使得芳基重氮盐的发展受到一些限制^[10]。目前关于芳基重氮盐参与反应的综述主要有利用其亲电性构建含氮杂环^[11c]、过渡金属的偶联反应构建多样的芳基化合物^[11a-11b,11d]和生物医学用芳基重氮盐对纳米材料的表面功能化反应等^[11c,11f]。随着自由基化学的发展,通过芳基重氮盐形成芳基自由基参与的芳基化反应同样也得到了迅速发展^[12]。其中利用芳基自由基参与的不饱和键环化反应可以构建多样性的环状化合物。本综述主要从基于芳基重氮盐的芳基自由基参与的不饱和键(烯炔、炔炔和异腈)的环化反应进行讨论,根据芳基自由基对不饱和键的加成从而形成环的大小进行了简单归纳和概述。

1 烯炔的环化反应

1.1 烯炔环化构建三元环化合物

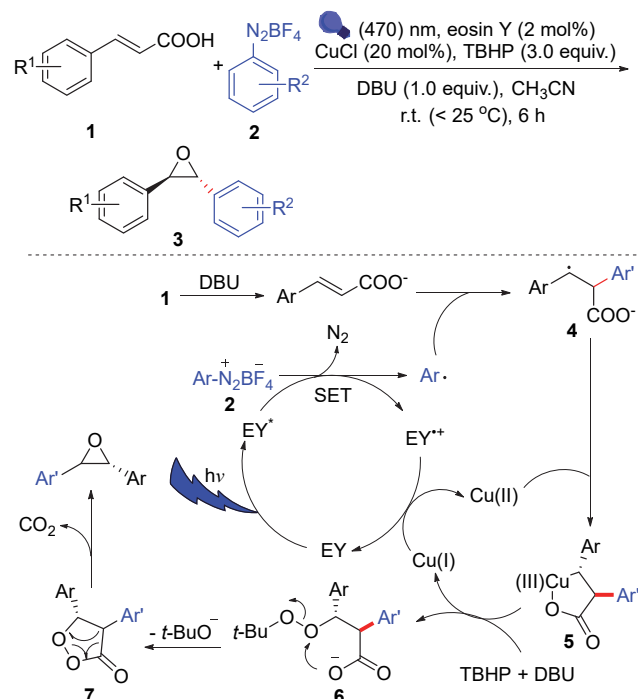
2022 年, Singh 课题组^[13]实现了可见光介导的芳基重氮盐 **2** 与肉桂酸 **1** 的脱羧环氧化过程,合成了一系列不同取代的 1,2-二芳基环氧烷烃 **3** (Scheme 1)。该反应在氯化铜和光催化剂条件下以过氧化叔丁醇(TBHP)作为氧源,实现了芳基自由基对肉桂酸的脱羧环化,该反应具有官能团兼容性好和底物范围广等特点,芳香环上各种供电子基和吸电子基的肉桂酸和芳基重氮盐都很好地兼容该反应体系。

根据控制实验结果,作者提出了可能的实验机理:首先,光催化剂 EY 受光激发转变为激发态 EY*, 随后处于激发态的光催化剂与芳基重氮盐通过单电子转移得到芳基自由基和 EY⁺⁺, 光催化剂在 Cu(I)作用下还原成基态的光催化剂实现循环。随后生成的芳基自由基进攻底物肉桂酸的双键产生中间体 **4**, 中间体 **4** 与 Cu(II) 发生反应得到五元螯合环 **5**。随后在叔丁基过氧化氢和有机碱(DBU)的作用下,五元螯合环 **5** 转化为中间体 **6**, 之后中间体 **6** 脱去 t-BuO⁻ 后形成中间体 **7**, 最后中间体 **7** 在完成脱羧过程后形成最后产物。

1.2 烯炔环化构建五元环化合物

2013 年, Glorius 课题组^[14]利用一种新型的金和光氧化还原双催化体系,开发了一种烯炔 **8** 与芳基重氮盐

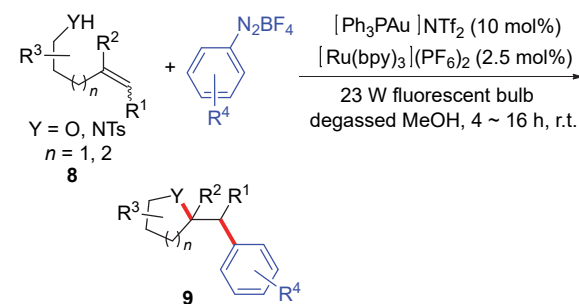
的分子内醇和氨基芳基化反应,提供了一系列芳基化杂环化合物(Scheme 2a)。反应采用 Au/Ru 双催化体系,以 4-戊烯-1-醇与芳基重氮盐进行芳基化/环化反应。反应在室温下即可进行,以简单的家用灯泡作光源,无需外部添加氧化剂,且反应在底物适应性上表现良好。底物



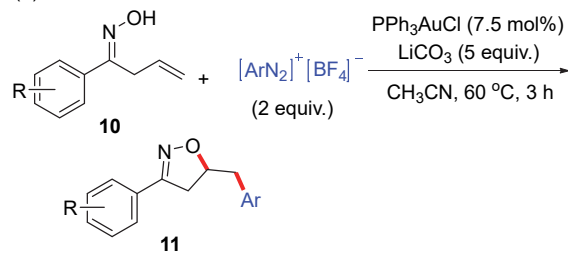
图式 1 可见光诱导的肉桂酸的脱羧环氧化反应

Scheme 1 Visible-light-induced decarboxylative epoxidation of *trans*-cinnamic acids

(a) Glorius, 2013



(b) Shi, 2019



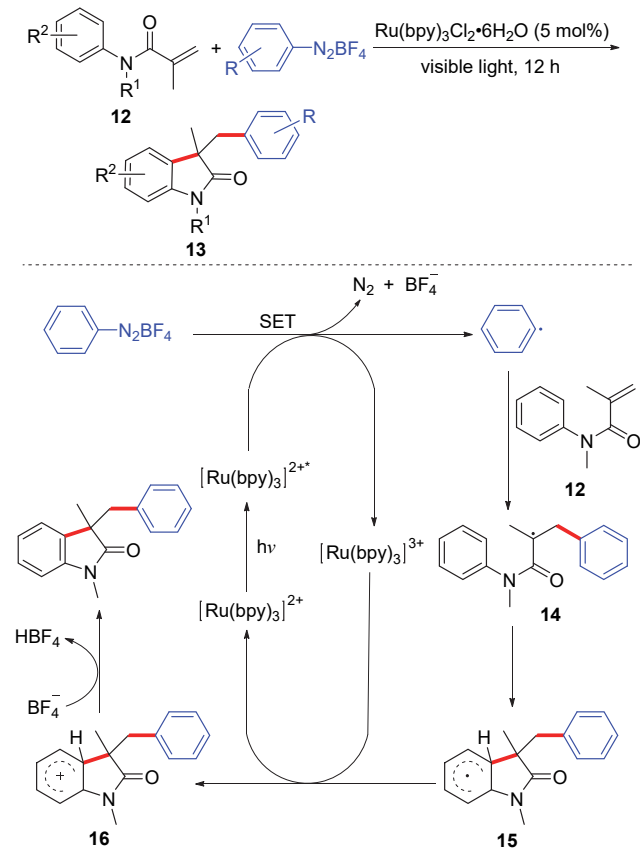
图式 2 金催化体系下芳基重氮盐参与的烯炔环化反应

Scheme 2 Gold-catalyzed cyclization of olefin with aryl diazonium salts

除了耐受烷基链的各种取代基,对中间烯烃底物也能较好地兼容,并且具有较高的非对映立体选择性($dr > 25:1$),不足的是该反应针对给电子芳基重氮盐收率较低.随后,史晓东等^[15]开发了一种金催化烯丙基胺环化的新方法,反应在 PPh_3AuCl 的催化下,利用烯丙基胺 **10** 与芳基重氮盐反应,生成了一系列芳基功能化的 2-异恶唑啉衍生物 **11** (Scheme 2b). 反应采用无机碱代替光照在热反应条件下促进重氮盐的活化,在底物适应性上,底物芳基胺上无论是吸电子还是给电子芳环均能反应,但芳基重氮盐吸电子基团更有利于转化,可能是由于有些芳基重氮盐不太稳定,给电子芳基重氮盐未能得到相应的目标产物.

近些年在芳基重氮盐生成的芳基自由基与芳香 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键偶联直接形成 C—C 键方向上取得了重大进展,在烯烃上加入芳基自由基,通过分子间偶联形成双 C—C 键的设想也被实现.

2013 年,邹大鹏等^[16]以 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为光催化剂,在可见光催化条件下和芳基重氮盐反应,实现了芳基自由基的生成,生成的芳基自由基随后与 *N*-芳基丙烯酰胺 **12** 环化得到了 3,3-二取代吡啶酮衍生物 **13** (Scheme 3).

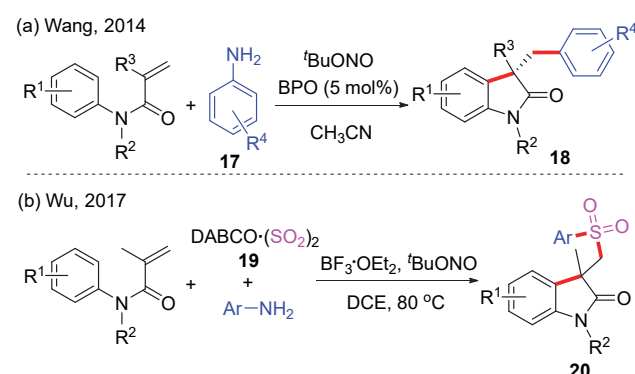


图式 3 可见光介导的 *N*-芳基丙烯酰胺的环化反应

Scheme 3 Visible-light mediated cyclization of *N*-arylacrylamides

该反应在温和的条件下即可进行且操作简便,完成了一步对两个 C—C 键的构建,同时反应以良好的产率生成了一系列 3,3-双取代吡啶酮,在产物多样性、反应条件绿色经济等方面具有较大合成优势.其反应机理如下:光催化剂 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 被可见光激发产生激发态的 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+*}$,受激发后的光催化剂与芳基重氮盐之间发生单电子转移形成 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 和芳基自由基,随后芳基自由基进攻底物 **12** 上的碳碳双键产生自由基中间体 **14**,中间体 **14** 发生分子内环化形成中间体 **15**,之后中间体 **15** 和 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ 发生氧化还原作用产生阳离子中间体 **16**,再生 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$,完成光反应循环.最后,中间体 **16** 在四氟硼酸阴离子的作用下经历脱质子化过程,生成最终产物 **13**.

随后有许多化学工作者对这一方向展开了研究,发展了多种高效的反应体系.2014 年,王迎春等^[17]发展了一种无金属的,利用 *N*-芳基丙烯酰胺和苯胺 **17** 在亚硝酸叔丁酯存在下实现一锅法芳基/环化反应,生成一系列 3,3-二取代的吡啶酮衍生物 **18** (Scheme 4a).在使用芳香胺的实现芳基化反应过程中,利用苯胺和亚硝酸盐原位转化形成芳基重氮盐,避免了重氮离子的制备,这令合成路线更加高效和安全,反应还避免了过渡金属催化剂的使用.少量的氧化剂[过氧化二苯甲酰(BPO)]的添加和高温的反应条件,使得芳基自由基顺利生成,以实现芳基化/环化,该反应为吡啶酮分子骨架的合成提供了一种新的方法.随后,吴劼课题组^[18]也利用丙烯酰胺底物,在反应体系中加入三乙烯二胺(DABCO)· $(\text{SO}_2)_2$ **19** 作为磺酰源,一锅法条件下实现了芳基磺酰自由基的生成,开发了一种获得磺化吡啶酮 **20** 的简便途径(Scheme 4b).反应以苯胺作为芳基源,以二氧化硫作为关键中间体,使得该反应具有底物简单、操作简便和步骤高效的特点.



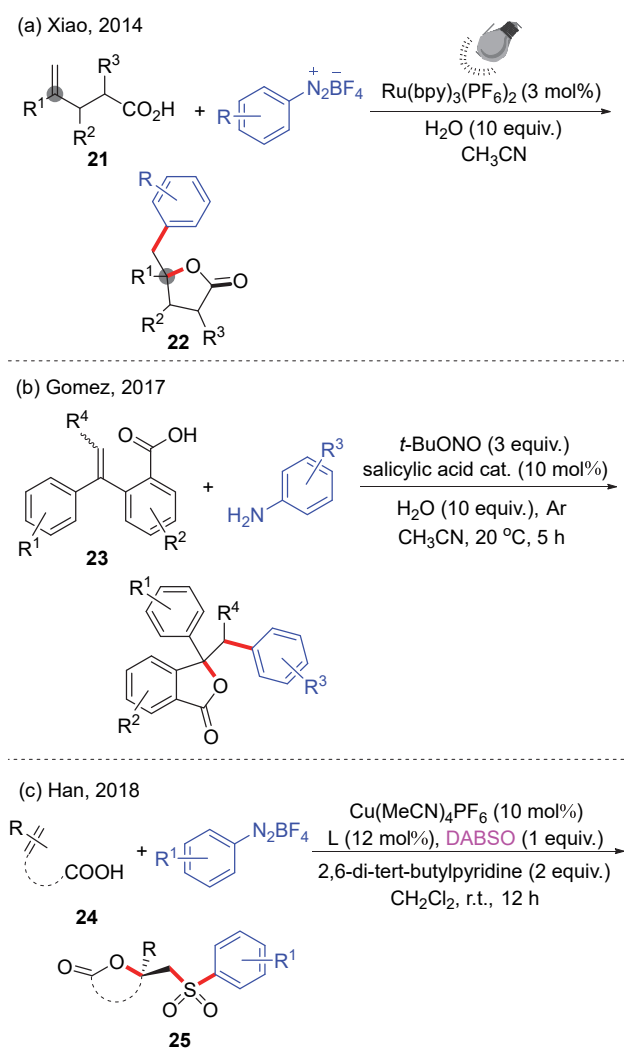
图式 4 不同催化体系下 *N*-芳基丙烯酰胺参与的环化反应
Scheme 4 Cyclization of *N*-arylacrylamides under different catalytic systems

除此之外,还有许多课题组对不饱和羧酸的内酯化

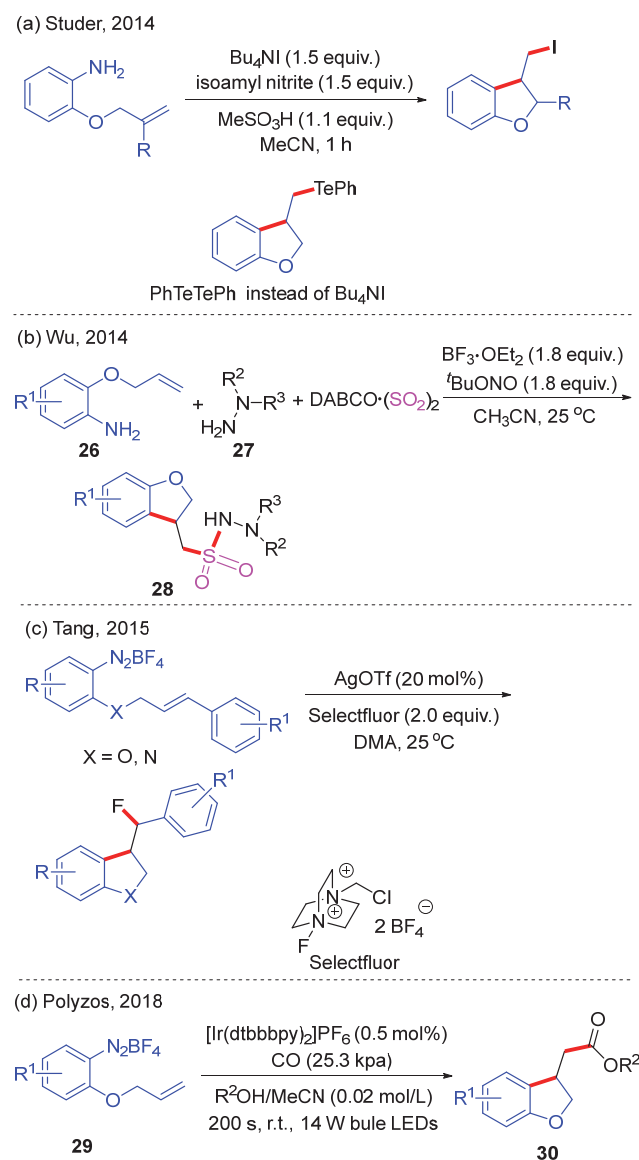
反应进行了研究. 2014 年, 肖文精等^[19]在可见光催化条件下, 利用烯酸 **21** 与芳基重氮盐的芳基化和内酯化得到一系列 γ,γ -双取代丁内酯 **22** (Scheme 5a). 该方法可以在非常温和的条件下, 以简单的实验步骤得到相应内酯产物, 而且反应的官能团兼容性较好, 重氮盐芳环上无论是供电子基团(如 Me 和 MeO)还是吸电子基团(如 F 和 Br)以及杂环均能获得目标产物. 随后, Gomez 课题组^[20]开发了一种无金属催化的 γ -烯酸 **23** 的内酯化反应 (Scheme 5b), 反应利用苯胺作为芳基自由基前体, 使用水杨酸和水作添加剂, 不需要光和热, 在室温下即可顺利反应. 之后, 韩建林等^[21]开发了一种铜催化的不饱和羧酸 **24** 的不对称自由基串联环化反应 (Scheme 5c), 合成了一系列具有良好化学产率和对映选择性的磺酰内酯 **25**. 底物羧酸芳香环上没有取代基或供电子基底物反应良好, 遗憾的是, 含吸电子基团取代的底物反应效

果较差. 这是 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓-1,4-二亚磺酸(DABSO)首次用于功能化手性化合物的合成, 该项工作为后续相关研究奠定了基础.

2014 年, Studer 课题组^[22]以 2-(烯丙氧基)苯胺为原料, Bu₄NI 作为碘源, 开发了一种高效、实用的自由基碘化反应 (Scheme 6a). 反应条件简单, 在室温下反应 1 h 即可以良好收率获得环化产物. 底物芳胺芳环上对卤素有较好的耐受性, 然而, 在对位为甲氧基的情况下反应效率较低. 此外, 当在反应体系中加入 PhTeTePh 和四甲基哌啶氧化物(TEMPO)时, 环化自由基同样可以被有效地捕获, 分别提供相应的碳碲化和碳氨基化产物. 同年, 吴劼等^[23]开发了一种在温和条件下 2-(烯丙氧基)苯胺 **26**、二氧化硫和肼 **27** 的一锅法三组分反应, 该方法利用芳胺在亚硝酸叔丁酯条件下实现分子内环化/磺



图式 5 不同催化体系下芳基自由基参与的内酯化反应
Scheme 5 Lactonization of aryl radical under different catalytic systems

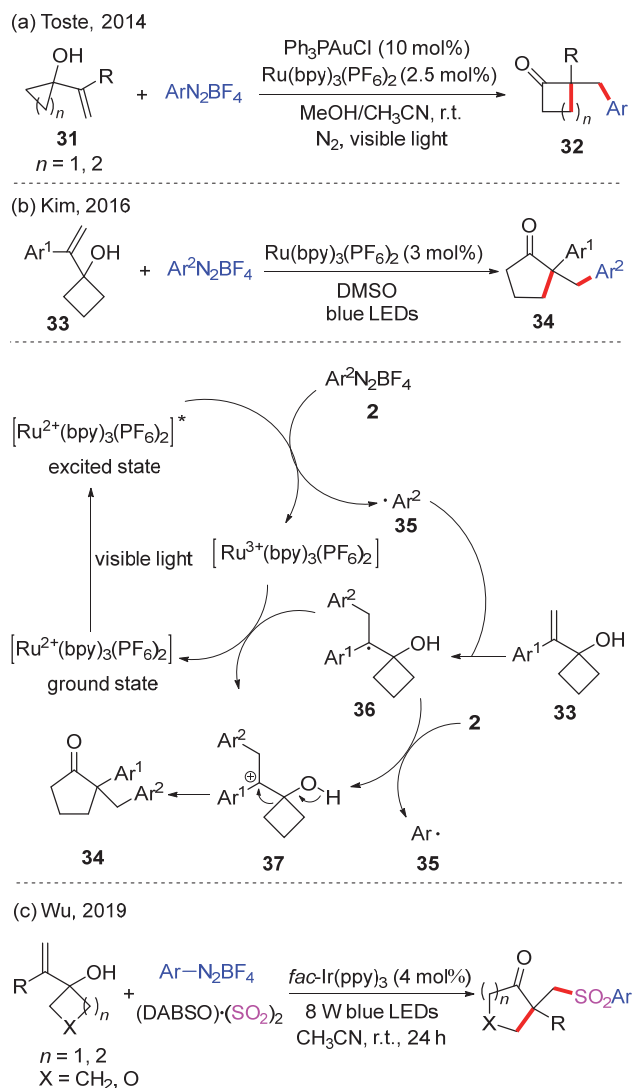


图式 6 2-(烯丙氧基)自由基参与的环化反应
Scheme 6 Cyclization of 2-(allyloxy) radical

胺化, 以优良的产率得到的一系列不同取代 1-(2,3-二氢苯并呋喃-3-烷基)甲磺酰肼 **28** (Scheme 6b). 反应包括分子内的环化和二氧化硫的插入, 底物苯环上各种吸电子和供电子基团都可以顺利进行反应. 随后, 汤平等^[24]报道了第一例银催化芳基重氮盐分子内和分子间氟芳基化反应(Scheme 6c), 通过该方法可实现氟化二氢苯并呋喃和呋喃的简易制备. 反应具有较好的收率以及官能团耐受性, 当底物氮上没有保护基团时, 没有得到目标产物, 使用 Ts 作保护基团时产率最高. 之后 Polyzos 课题组^[25]发展了一种连续流动可见光介导的 2-(烯丙氧基)芳基重氮盐 **29** 的环化/羰基化反应(Scheme 6d), 在温和条件下提供了一系列有价值的 3-乙酸酯取代的 2,3-二氢苯并呋喃 **30**, 反应利用连续流动的 CO 可以允许较短的反应时间(200 s), 同时反应在选择性上也表现良好, 对反应底物的官能团兼容性也较好, 各种作为偶联的醇均能顺利发生反应.

烯基 α -位环醇的是一类高活性的烯烃, 在自由基进攻下可以引发张力环的开环重排反应, 构建扩环的环酮类化合物, Toste、Kim 以及吴劼等均做过相关报道. 2014 年, Toste 课题组^[26]开发了一种可见光氧化还原和金/钌双催化用于环扩张-芳基化反应. 通过芳基重氮盐产生的芳基自由基与烯基环醇 **31** 反应合成了一系列功能化环酮 **32** (Scheme 7a), 产率良好. 随后, Kim 课题组^[27]开发了一种可见光介导的烯基环丁醇的扩环反应, 反应利用烯基环丁醇 **33** 与芳基重氮盐在 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 为光催化剂的反应条件下进行偶联得到各种功能化环酮 **34** (Scheme 7b). 反应所需条件较为温和, 同时实验操作较为简便, 而且该反应对底物均具有很好的耐受性. 无论是烯基环丁醇还是芳基重氮盐上各种取代基均能顺利反应并得到相应环酮产物. 作者推测其可能的反应机理如下: 光催化剂通过金属-配体电荷转移在可见光的照射下产生激发态 $[\text{Ru}^{2+}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2]^*$, 随后被激发的光催化剂与芳基重氮盐进行氧化还原并生成芳基自由基 **35**, Ru^{2+} 被氧化为 Ru^{3+} . 随后芳基自由基会进攻底物 **33** 的双键, 形成自由基中间体 **36**, 之后自由基中间体 **36** 会被光催化剂 Ru^{3+} 氧化得到阳离子中间体 **37**, 并再生出 Ru^{2+} 完成光反应循环. 自由基中间体 **36** 还可被重氮盐氧化生成阳离子中间体 **37**, 最后阳离子中间体 **37** 发生重排生成最后的扩环产物.

之后, 吴劼等^[28]使用相同的底物, 通过在体系中加入 $\text{DABCO} \cdot (\text{SO}_2)_2$ 作为磺酰源实现了 SO_2 的插入, 在温和的条件下提供了一系列磺酰酮衍生物(Scheme 7c). 反应同样具有良好的官能团相容性, 无论是底物芳环还是重氮盐芳环上各种供电子和吸电子取代基都能很好地反应.

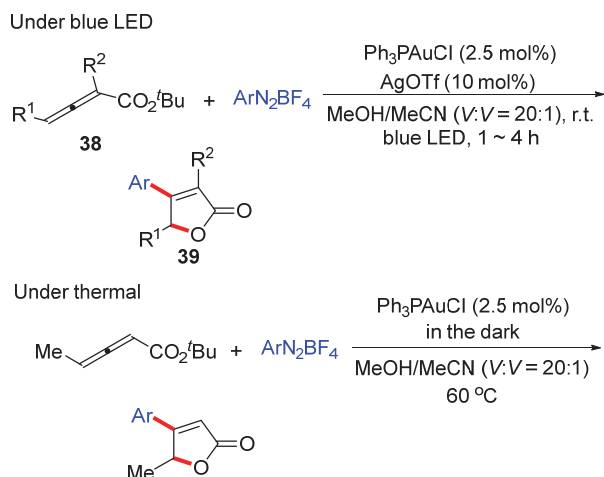


图式 7 光催化的烯基环醇的开环反应

Scheme 7 Photocatalytic ring-opening reaction of alkenyl cyclopropanes

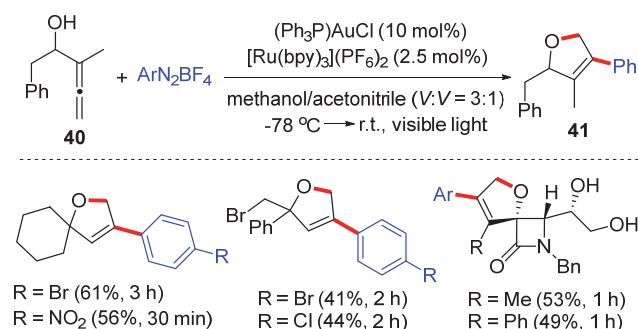
2015 年, Shin 课题组^[29]开发了一种联烯酯 **38** 和芳基重氮盐的芳基环化反应, 合成了一系列烯基内酯化合物 **39** (Scheme 8). 该反应配位生成的乙烯基金配合物与芳基重氮盐发生有效的交叉偶联反应, 反应在光氧化还原和热力学介导的两种催化模式下都能进行, 两种条件下反应都能顺利形成相应的内酯产物.

2017 年, Faza 课题组^[30]利用金/光氧化还原双催化体系实现了芳基化串联反应, 反应利用联烯丙醇衍生物 **40** 与芳基重氮盐在 Ph_3PAuCl 和 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 共催化的条件下实现芳基化/环化, 获得了一系列 2,3,4-三取代-2,5-二氢呋喃 **41** (Scheme 9). 反应能耐受多种不同取代的底物且收率良好, 作者还利用该策略合成了一些有价值的活性化合物, 具有较强的实用性.



图式 8 联烯酯与芳基重氮盐的芳基化/环化反应

Scheme 8 Arylation/cyclization of allenyl esters with aryl diazonium salts

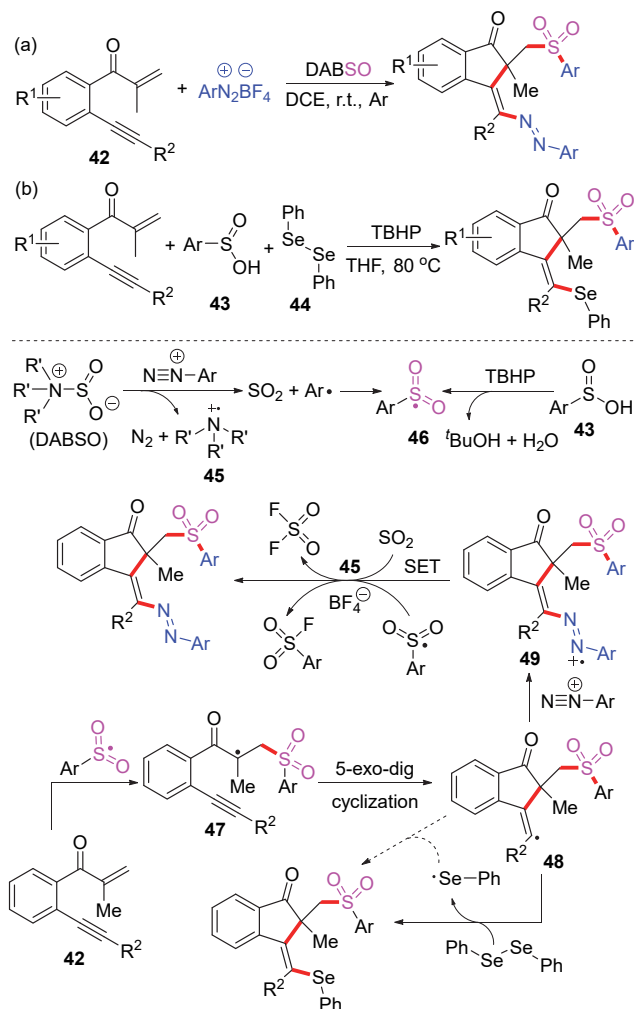


图式 9 光驱动的金/光氧化还原双催化芳基化级联反应

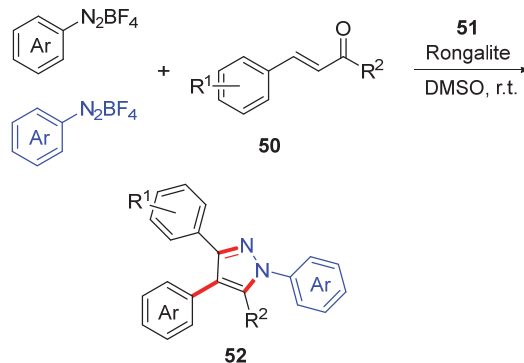
Scheme 9 Light-driven dual gold/photoredox catalysis for arylation cascade

2018 年, 姜波等^[31]开发了一种新型自由基介导的 β -炔基丙烯酸酮的多组分环化策略. 实现了 β -炔基丙烯酸酮 **42** 与芳基重氮盐和 DABCO•(SO₂)₂ 的偶氮化/磺酰化 (Scheme 10a). 此外, 在 TBHP 条件下通过利用芳基亚磺酸 **43** 和二苯基二硒醚 **44** 实现 β -炔基丙烯酸酮的硒磺酰化 (Scheme 10b). 其反应机理如下: 以偶氮磺酰化的产物为例, 起初芳基重氮盐阳离子会和 DABSO 结合, 通过 N—S 键的裂解以及单电子转移过程形成自由基阳离子中间体 **45**. SO₂ 和芳基自由基, 随后芳基自由基被 SO₂ 捕获得到芳基磺酰自由基 **46**. 磺酰自由基再选择性进攻底物 **42** 的碳碳双键得到自由基中间体 **47**, 中间体 **47** 在经历分子内环化后形成烯基自由基中间体 **48**, 随后被芳基重氮阳离子捕获形成自由基阳离子 **49**, 最后自由基阳离子 **49** 与 SO₂ 或磺酰自由基发生单电子转移得到最后产物. 硒磺酰化过程机理与前者相似, 只是反应最后进行了一个自由基偶联的过程.

2019 年, 吴安心课题组^[32]报道了一种室温无金属和氧化剂的条件下 α,β -不饱和醛或酮 **50** 和芳基重氮盐

图式 10 β -炔基丙烯酸酮的多组分环化反应及机理Scheme 10 Multi-component cyclization and mechanism of β -alkynyl propenones

的反应, 实现了对多取代的吡唑 **52** 的合成 (Scheme 11). 反应使用雕白粉 **51** 作为引发剂和还原剂, 在该反应中芳基重氮盐不仅仅提供芳基自由基参与反应, 还利用芳基重氮盐作为亲电试剂实现吡唑中氮原子的引入. 该反

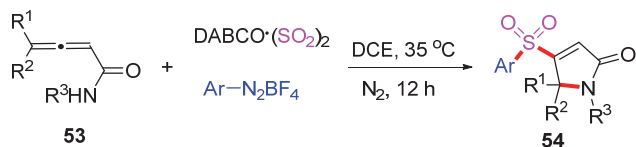


图式 11 多取代吡唑的合成

Scheme 11 Synthesis of polysubstituted pyrazoles

应能耐受多种不同取代的芳基重氮盐,为多取代吡啶衍生物的构建提供了一种简单绿色的方法。

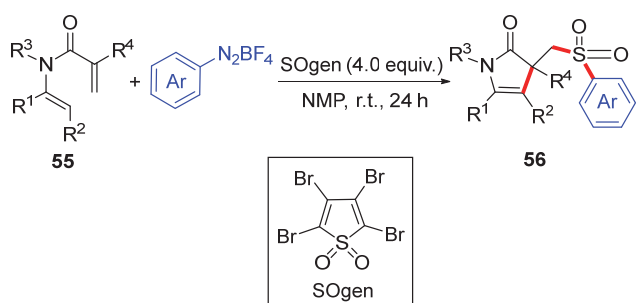
2020 年,吴劼等^[33]在无金属的作用下发展了联烯基酰胺 **53** 与 DABCO•(SO₂)₂ 和芳基重氮盐的多组份环化反应,实现了对 3-磺化-2*H*-吡咯-2-酮衍生物 **54** 的高效合成(Scheme 12). 该反应可以在温和的实验条件下生成芳基自由基,芳基自由基通过结合 DABCO•(SO₂)₂ 很好地实现了芳基磺酰基自由基与联烯酰胺底物的环化,该反应无需外部添加催化剂,官能团耐受性良好,不同取代的芳基重氮盐都能很好地进行反应,同时在催化过程中还表现出了良好的选择性。



图式 12 3-磺化-2*H*-吡咯-2-酮的简易合成

Scheme 12 Facile synthesis of 3-sulfonated 2*H*-pyrrol-2-ones

2022 年,练仲等^[34]报道了一种在简单温和条件下 1,5-二烯 **55** 和芳基重氮盐与 SOgen 的无金属无碱的串联环化反应,合成了一系列磺酰化吡咯啉衍生物 **56** (Scheme 13). 该反应能耐受大多数不同取代的底物,后续作者进行了克级实验以及三种合成应用证明了该策略的实用性。

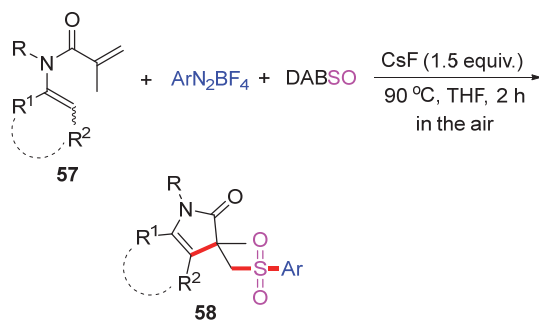


图式 13 二氧化硫参与的 1,5 二烯与芳基重氮盐的环化反应
Scheme 13 Cyclization of 1,5-dienes with aryl diazonium salts involving SO₂

2022 年,吴劼等^[35]报道了一种 1,5-二烯 **57**、芳基重氮盐和 DABCO•(SO₂)₂ 的串联磺酰化/环化反应(Scheme 14). 反应无需过渡金属,在简单的实验条件下提供了一系列磺酰化吡咯烷酮 **58**. 作者还进行了克级实验和进一步转化,克级反应仍以优异产率得到目标产物,两个合成应用也都十分顺利,进一步提高了反应的实用性。

1.3 烯炔环化构建六元环化合物

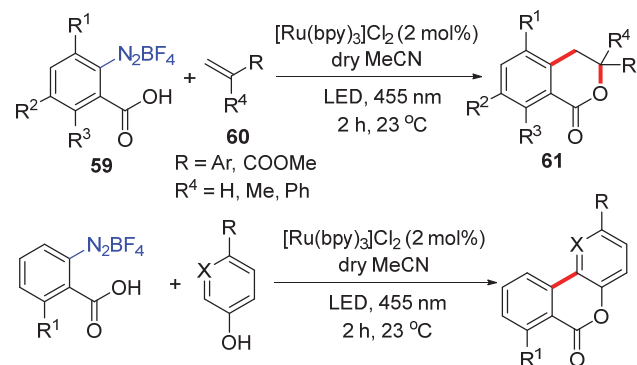
2017 年, Fagnoni 课题组^[36]在可见光反应条件下利



图式 14 1,5-二烯、芳基重氮盐和 DABCO•(SO₂)₂ 的串联磺酰化/环化反应

Scheme 14 Tandem sulfonation/cyclization of 1,5-diene, aryldiazonium salt and DABCO•(SO₂)₂

用不同取代的邻羧基芳基重氮盐 **59** 与各种烯炔 **60** 或苯酚衍生物合成了一系列不同取代的异色酮类衍生物 **61** (Scheme 15). 不足的是烯炔的适应性较差,只适应于末端烯炔和芳基烯炔. 但是异色酮作为具有生物和药理活性的分子中的一种重要结构,该反应为其合成提供了一种可选的方法。



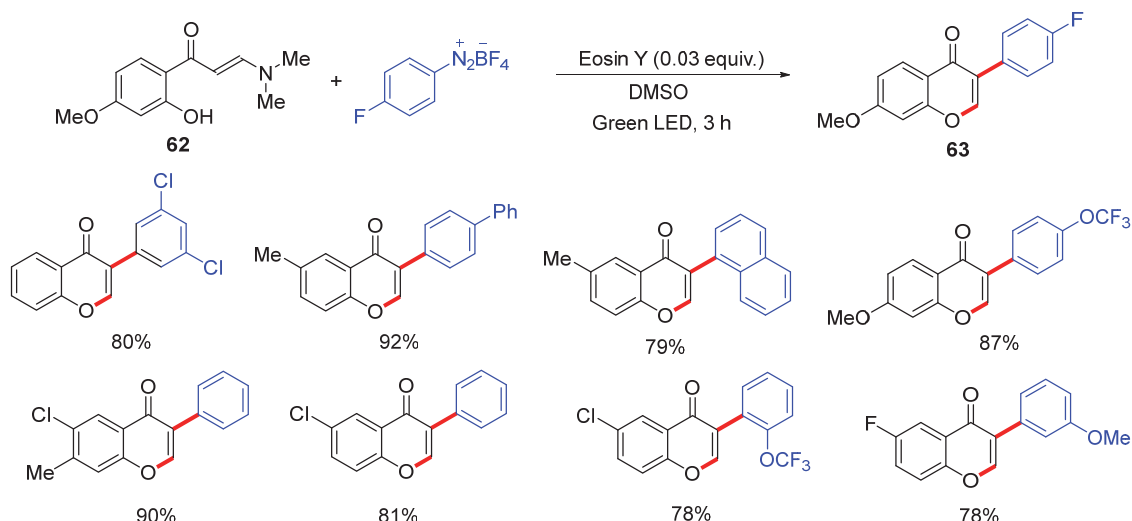
图式 15 异色酮的合成

Scheme 15 Synthesis of isochromanones

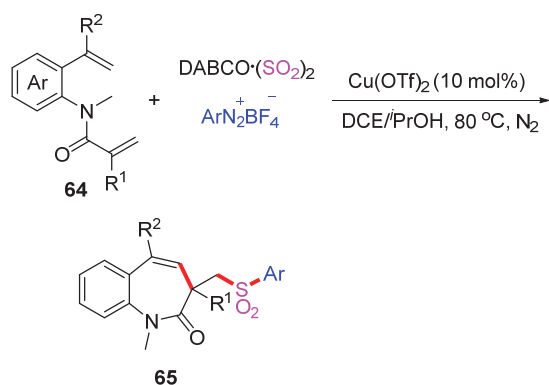
2020 年, Iaroshenko 课题组^[37]发展了一种可见光催化的邻羟基亚氨基酮 **62** 的芳基化/环化反应,合成了一系列不同取代的异黄酮 **63** (Scheme 16). 在绿光的照射下,该团队利用廉价的有机光敏剂 EY 作光催化剂,芳基重氮盐作为芳基自由基源对双键依次进行加成/环化,该策略具有良好的产率且表现出良好的官能团兼容性,各种吸电子和供电子取代基均能很好地发生反应,且原料易得,因此该策略在实际中有较高的研究意义和应用价值。

1.4 烯炔环化构建七元环化合物

2018 年,成江等^[38]开发了一种铜催化的 1,7-二烯 **64** 与芳基重氮盐和 DABCO•(SO₂)₂ 的串联环化反应,以较高的产率实现了磺化苯并七元氮杂环 **65** 的合成(Scheme 17). 该反应通过芳基重氮盐和 DABCO•(SO₂)₂ 的结合生成的芳基磺酰基自由基与二烯炔加成/Heck 偶联,该反



图式 16 异黄酮的合成
Scheme 16 Synthesis of isoflavones



图式 17 铜催化芳基重氮盐、DABCO(SO₂)₂ 和二烯的 Heck 型环化反应

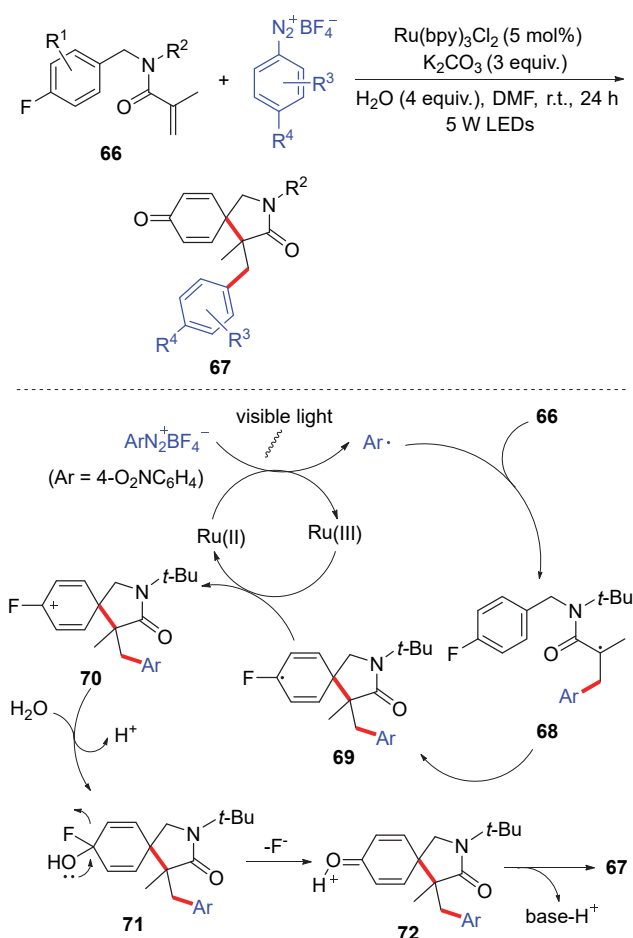
Scheme 17 Copper-catalyzed Heck type cyclization of aryl diazonium salts, DABCO(SO₂)₂ and 1,7-dienes

应对各种取代的底物都能很好地兼容, 反应效率对芳环上吸电子和供电子基团均不敏感, 都能较好地反应, 多数含卤素原子的底物也能参与反应.

1.5 烯炔环化构建螺环化合物

2018 年, 唐石等^[39]建立了一种可见光诱导的 C—C 串联环化反应, 该策略利用 *N*-苄基丙烯酰胺 **66** 与芳基重氮盐反应生成一系列螺环化物 **67** (Scheme 18). 该反应在光催化的条件下通过芳基自由基加成和去芳构化以及 C—F 键断裂和 H₂O 的作用完成串联环化过程. 反应能耐受多种不同取代的底物, 芳环上多种吸电子与供电子基团都能顺利进行上述过程. 该反应以环保水作外部氧源, 结合光催化氧化还原这一清洁技术, 使得该策略更具实用性.

实验机理如下: 在可见光的照射下, 对光催化剂 Ru(II) 的光激发产生激发态的光催化剂, 随后与芳基重



图式 18 光催化 *N*-苄基丙烯酰胺的环化反应及机理
Scheme 18 Photocatalyzed cyclization and mechanism of *N*-benzylacrylamides

氮盐发生氧化还原作用形成芳基自由基, 之后芳基自由基会进攻底物 **66** 的双键, 得到中间体 **68**, 自由基中间

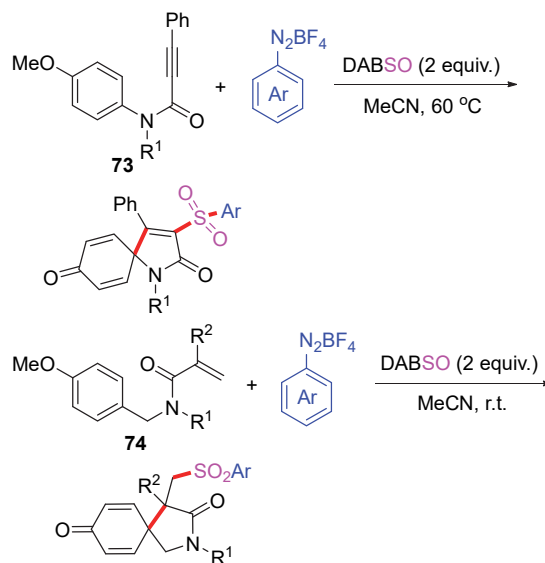
体 **68** 经历脱芳香环化生成自由基中间体 **69**。自由基中间体 **69** 随后被 Ru(III) 氧化为碳正离子 **70**，并再生光催化剂完成光反应循环，最终碳正离子 **70** 与水反应生成中间体 **71**，中间体 **71** 经历 C—F 键的裂解生成阳离子中间体 **72**，随后阳离子中间体 **72** 通过脱质子化得到最后的产物。

2020 年, Volla 课题组^[40]利用芳基重氮盐和 DABSO 开发了 *N*-芳基丙炔酰胺 **73** 和 *N*-苄基丙烯酸酰胺 **74** 的自由基串联环化反应, 合成了一系列磺化螺环化合物 (Scheme 19)。该反应能耐受许多不同取代的重氮盐, 在供电子取代基的情况下, 有良好的收率, 当重氮盐苯环上为吸电子取代基时, 产率有些许下降。

1.6 烯炔环化构建多环化合物

2016 年, Studer 课题组^[41]发展了一种芳基胺与 1,6-烯炔 **75** 的一锅法自由基串联环化反应 (Scheme 20)。该反应以四丁基碘化铵为引发剂, 通过亚硝酸异戊酯与芳基胺原位形成重氮盐为芳基自由基前体, 从而实现多环化合物的构建。该反应过程无需过渡金属参与, 因此具有较好的应用前景, 同时该串联反应一步实现了三个 C—C 键的构建, 利用这种串联环化反应可以以中等至良好的产率获得一系列多环化合物 **76**。同时, 该反应的官能团耐受性较好, 苯胺芳环上的各种官能团都能很好地兼容, 炔上的取代基如杂芳基和烷基亦能较好地适应该反应体系。

2017 年, 吴劫和夏宏光等^[42]开发了一种 1,7-烯炔和芳基重氮盐的自由基环化反应, 在金属铜催化剂和 DABCO•(SO₂)₂ 存在的条件下合成了多种苯并菲啉衍

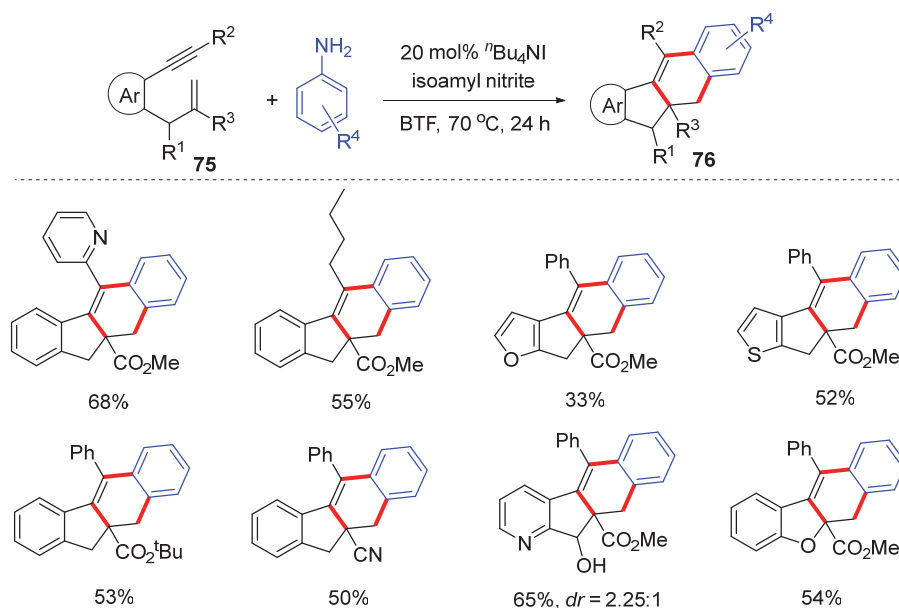


图式 19 *N*-芳基丙炔酰胺和 *N*-苄基丙烯酸酰胺的自由基级联螺旋环化反应

Scheme 19 Radical cascade spirocyclizations of *N*-arylpriolamides and *N*-benzylacrylamides

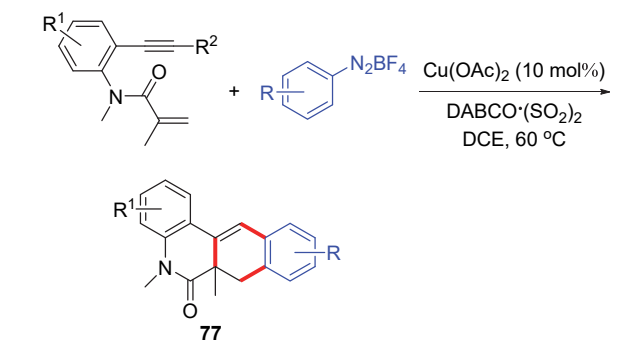
物 **77** (Scheme 21)。作者通过实验证明该反应是通过芳基重氮盐和 DABCO•(SO₂)₂ 原位生成的芳基磺酰基自由基引发而进行的一个自由基加成过程, 包括了环化、脱磺酰化、单电子转移 (SET) 以及分子内迁移几个过程。反应对烯炔芳环上吸电子取代的底物有较好的兼容性, 产率适中, 为各种苯并菲啉的合成提供了一种简便的途径。

2017 年, 李桂根等^[43]发展了一种新的芳基自由基引发的双环化级联反应 (Scheme 22), 利用亚硝酸叔丁



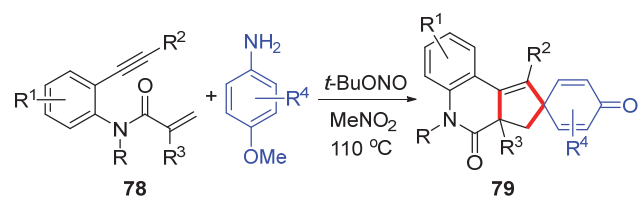
图式 20 无金属催化 1,6-烯炔的自由基级联环化反应

Scheme 20 Metal-free radical cascade cyclization of 1,6-enynes



图式 21 1,7-烯炔与芳基重氮盐的自由基环化反应

Scheme 21 Cyclization of 1,7-enynes with aryldiazonium salt



图式 22 4-甲氧基苯胺与 1,7-烯炔的自由基脱氨环化反应

Scheme 22 Radical deaminative cyclization of 4-methoxyanilines with 1,7-enynes

酯与不同的苯胺原位生成芳基重氮盐和 1,7-烯炔 **78** 进行串联环化构建环己二烯酮环戊[c]喹啉-4 酮化合物 **79**, 反应还具有较高的环化效率和官能团兼容性. 但是, 使用对位为甲基和氢的芳胺转化率非常低, 当使用 4-氯苯胺仅检测到微量的所需产物. 实验结果表明, 苯环对位的甲氧基有利于目前的转化.

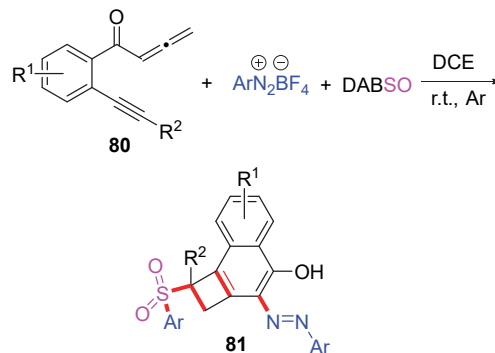
2017 年, 屠树江和姜波等^[44]利用联烯炔 **80**、DABSO、芳基重氮四氟硼酸盐为原料开发了一种无金属[2+2]环加成和自由基 1,4 加成串联环化反应, 合成了一系列功能化环丁酮[a]萘-4-醇衍生物 **81**(Scheme 23). 且在联烯结构单元上连接一个酯基后, 反应生成的产物展现出比较高的非对映选择性, 具有较好的应用前景.

2022 年, 吴劼^[45]等设计合成了 2-芳基-N-丙烯酰基吡啶化合物 **82**, 通过与 DABCO·(SO₂)₂ 和芳基重氮盐的高效三组分芳基/环化反应, 合成了一系列磺酰化吡啶[2,1-a]异喹啉衍生物 **83** (Scheme 24). 该过程在温和的实验条件下进行, 各种取代基的芳基重氮盐均能以优异的收率获得目标产物, 且克级实验也同样能以优异的收率获得相应的产物, 体现了该合成途径的应用价值.

2. 炔烃的环化反应

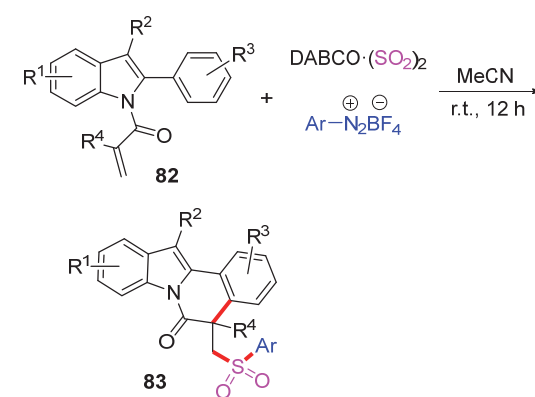
2.1 炔烃环化构建五元环化合物

2012 年, König 课题组^[46]开展了首次光催化邻苯基硫醚芳基重氮盐 **84** 合成苯并噻吩 **85** 的工作(Scheme 25), 该方法在温和的实验条件下以较高的收率获得了



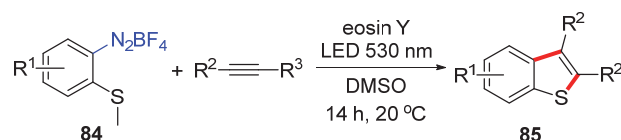
图式 23 自由基诱导的无金属[2+2]环加成和自由基 1,4-加成反应

Scheme 23 Radical-induced metal-free [2+2] cycloaddition and 1,4-addition



图式 24 磺酰化吡啶[2,1-a]异喹啉的合成

Scheme 24 Synthesis of sulfonated indolo[2,1-a]isoquinolines



图式 25 光催化苯并噻吩的合成

Scheme 25 Photocatalytic synthesis of benzothiophenes

一系列不同取代的苯并噻吩. 反应避免了金属催化剂和高温, 且底物上各种不同取代基都具有很好的兼容性, 许多产物都可以进一步转化为其他化合物, 具有很高的

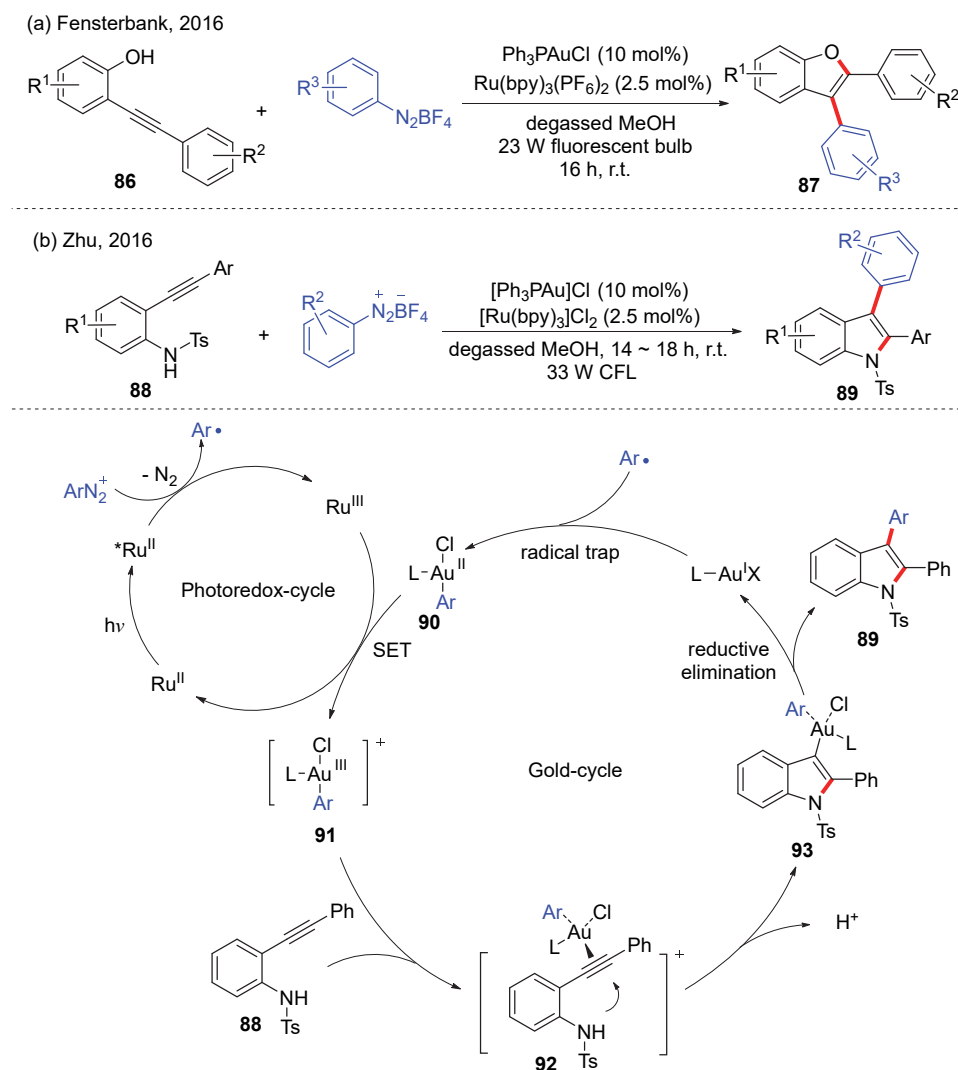
实用性. 遗憾的是该反应末端炔烃适应较好, 但是中间炔烃只适应于丁炔二酸二烷基酯.

近十几年金配合物催化的亲核加成过程已成为炔烃直接功能化的有力工具, Au 作为一种高度亲碳的 π -Lewis 酸在转化中会激活分子内的 C—C 多键, 使其发生亲核环化, 近些年也有课题组对此进行了相关报道.

2016 年, Fensterbank 课题组^[47]提出了一种利用光氧化还原/金双催化将邻炔基苯酚 **86** 与芳基重氮盐进行芳基环化的新方法, 合成了一系列的苯并呋喃化合物 **87** (Scheme 26a). 反应采用 Ph_3PAuCl 和 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ 共同催化, 无需外部添加剂与各种碱, 在室温下即可顺利进行. 随后, 朱成建等^[48]提出了一种利用可见光介导的金/光双催化合成 3-芳基吲哚的新方法, 利用 *N*-Ts-2-炔基苯胺 **88** 与芳基重氮盐在以 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ 为光催化剂, $[\text{Ph}_3\text{PAu}]\text{Cl}$ 为金属催化剂的条件下进行反应, 以较高产率得到 3-芳基吲哚 **89** (Scheme 26b), 将反应扩展至克级

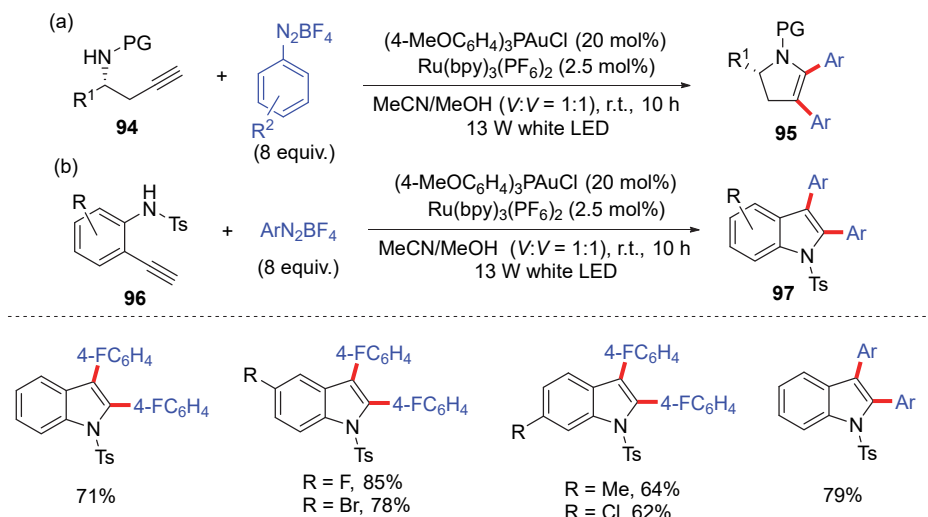
规模, 反应效率几乎不受影响. 一种可能的机理被提出: 首先, 光催化剂受光激发产生 $\text{Ru}(\text{II})^*$, 与芳基重氮盐之间发生光氧化还原作用产生芳基自由基, 芳基自由基被金(I)催化剂捕获产生金(II)中间体 **90**, 随后金(II)中间体 **90** 被经历光氧化还原过程产生的 $\text{Ru}(\text{III})$ 氧化为芳基金(III)物种 **91**. 芳基金(III)物种 **91** 进而与底物 **88** 发生配位作用得到关键的中间体 **92**, 芳基金(III)会激活底物分子内的叁键使其发生亲核环化形成中间体 **93**, 最终中间体 **93** 在经历还原消除过程后生成最终产物并再生金(I)催化剂, 完成整个催化循环.

2017 年, 叶龙武等^[49]开发了一种通过金/光双催化手性丙炔磺胺 **94** 与芳基重氮盐对映选择性合成各种高功能化的 2,3-二氢吲哚 **95** 的通用方法 (Scheme 27a). 反应无需添加外部强氧化剂即可以良好的产率获得具有优良对映选择性的产物. 实验表明, 这种双芳基环化也可以在邻乙炔苯胺 **96** 上实现, 在优化的反应条件下以



图式 26 金/光氧化还原双催化炔烃分子内的亲核环化反应

Scheme 26 Gold/photoredox dual catalysis for intramolecular nucleophilic cyclization of alkyne



图式 27 炔烃双芳基化合成 2,3-二氢吡咯和吲哚

Scheme 27 Diarylation of alkynes to form 2,3-dihydropyrroles and indoles

较高产率得到了 2,3-二芳基吲哚化合物 **97** (Scheme 27b).

2017 年, 金成等^[50]开发了一种无过渡金属, 可见光介导的邻叠氮化芳炔 **98** 与芳基重氮盐的环化反应, 利用 1,4-环己二烯作为还原剂合成了一系列 2,3-二芳基取代的吲哚化合物 **99** (Scheme 28a), 产率适中, 遗憾的是末端炔烃不适用该反应体系. 随后 2022 年, 潘长多等^[51]在温和的实验条件下, 利用邻叠氮芳基炔与芳基重氮盐、焦亚硫酸钠实现了三组分的环化反应. 与金成

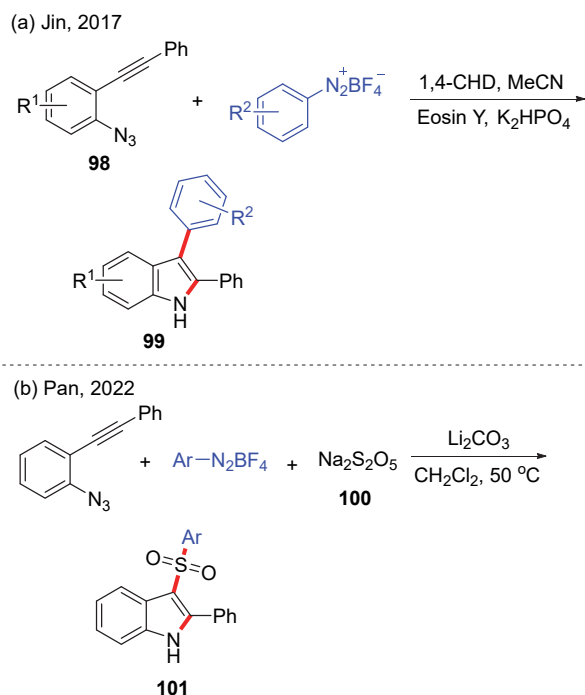
工作不同的是该反应额外添加焦亚硫酸钠 **100** 作为磺酰化试剂, 在一个催化体系中构建了两个 C—S 键和一个 C—N 键, 得到了一系列 3-磺酰吲哚衍生物 **101** (Scheme 28b). 含有卤素原子的底物都能较好地反应, 同时作者还对产物进行进一步修饰和转化利用, 体现了策略的实用性.

2019 年, 姜波等^[52]开发了钼(II)催化的 β -炔基酮环化-自由基加成串联反应, 通过 β -炔基酮 **102**、芳基重氮盐以及 $\text{DABCO}\cdot(\text{SO}_2)_2$ 三组分反应实现了对 1,3-二取代异苯并呋喃衍生物 **103** 的高效合成 (Scheme 29a). 有趣的是当底物 β -炔基酮上的酮甲基用三元环替代时, 成功的实现了三元环开环, 开发了 β -炔基酮 **104** 的 1,8-卤代磺酰化反应^[53]. 反应可调控生成两类磺化的 1,3-二氢异苯并呋喃 **105** (Scheme 29b), 当芳基重氮盐上连接的为强吸电子基团, 如硝基、三氟甲基时, 则反应会经历 1,5-偶氮磺酰化过程从而获得具有一个季碳氨基功能化的磺化(Z)-1,3-二氢异苯并呋喃. 此外, 当使用对溴芳基重氮盐或对氯芳基重氮盐时同样能得到 1,8-卤代磺酰化的产物 (Scheme 29c), 且收率良好^[54].

2020 年, Echavarren 课题组^[55]开发了一种光氧化还原催化和金催化协同的 1,6-烯炔 **106** 与芳基重氮盐的芳基环化反应 (Scheme 30). 在温和的实验条件下反应即可进行, 且该方法对不同取代的底物具有很好的兼容性.

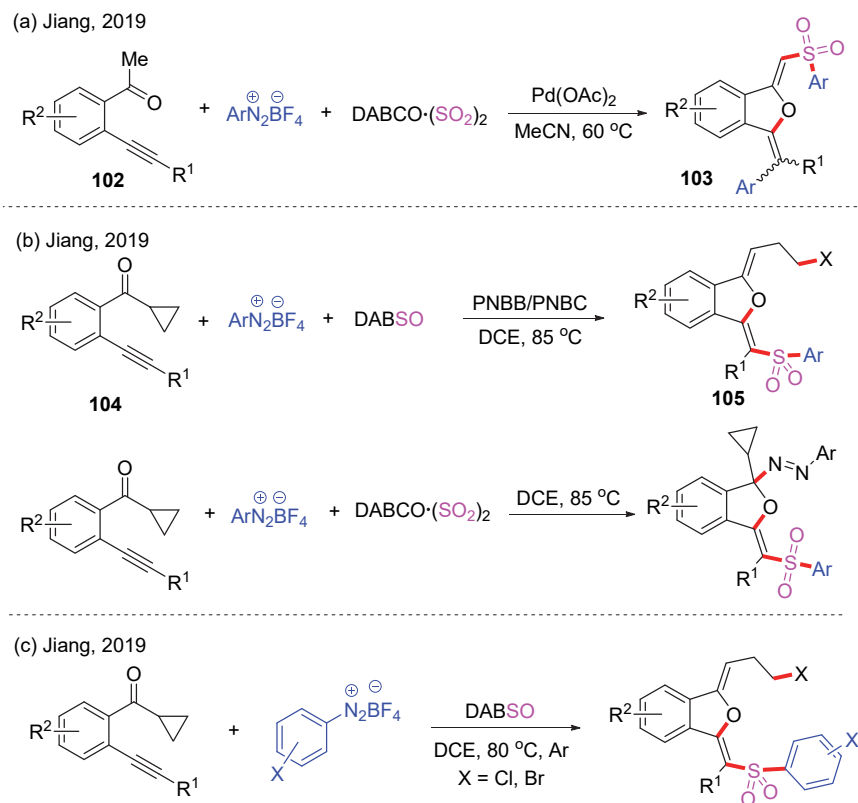
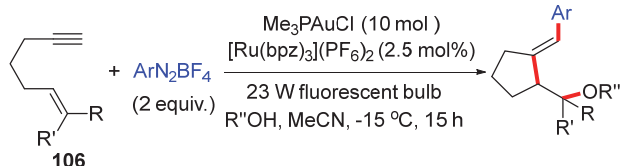
2.2 炔烃环化构建六元环化合物

2016 年, 吴劼课题组^[56]利用芳基重氮盐与 $\text{DABCO}\cdot(\text{SO}_2)_2$ 在无催化剂的反应条件下转化形成了磺酰基自由基, 磺酰自由基与苯丙酸酯 **107** 进行串联环化, 实现了对 3-磺化香豆素 **108** 的简便合成 (Scheme 31). 整



图式 28 不同催化体系下取代吲哚的合成

Scheme 28 Synthesis of substituted indole under different systems

图式 29 不同催化体系下 β -炔基酮的环化反应Scheme 29 Cyclization of β -alkynyl ketones under different catalytic systems

图式 30 光氧化还原和金催化协同的 1,6-烯炔与芳基重氮盐的芳基环化反应

Scheme 30 Cyclization of 1,6-enyne with aryl diazonium salts enabled synergistic photocatalyst and gold-catalyst

这个过程主要包括自由基加成、环化和酯基的 1,2-迁移几个步骤, 电子效应几乎不会影响反应的效率. 作者还探讨了通过原位重氮化过程利用芳香胺作为起始材料的可能性, 利用几种不同苯胺转化为重氮盐进行反应, 结果表明不同的苯胺也能参与上述反应过程.

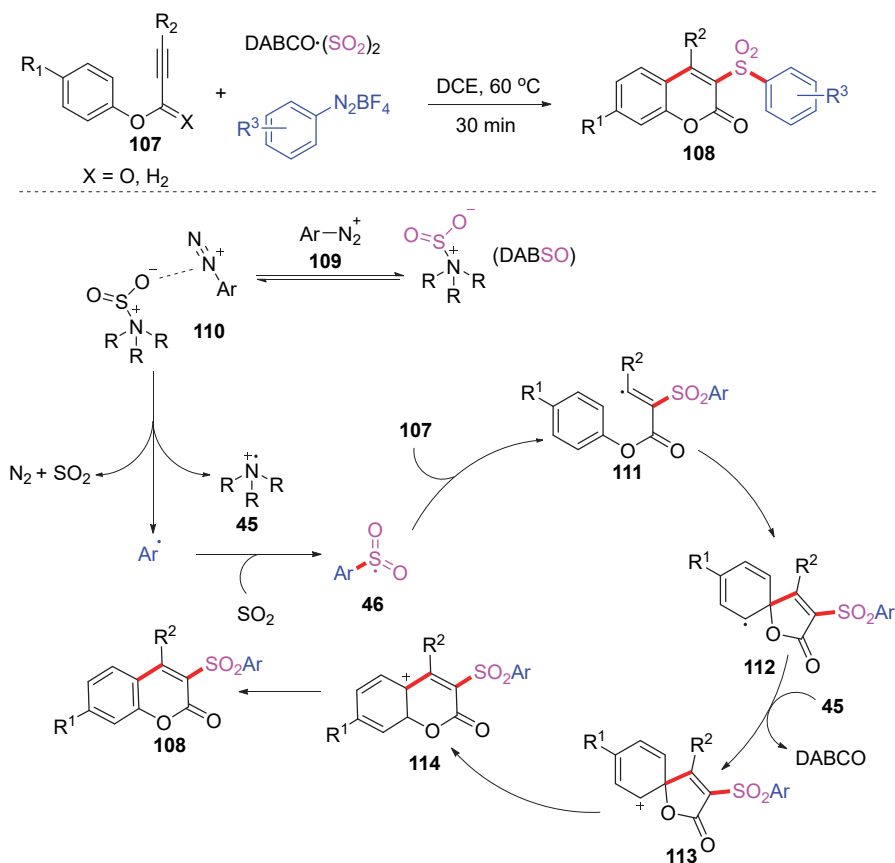
反应机理如下: 首先, 芳基重氮盐阳离子 **109** 与 DABSO 结合形成复合物 **110**, 复合物 **110** 在经历 N—S 键的断裂以及单电子转移过程后产生了 SO_2 和芳基自由基, 随后芳基自由基会与 SO_2 原位生成磺酰自由基 **46**, 磺酰自由基 **46** 在进攻底物 **107** 的三键后得到自由基中间体 **111**. 中间体 **111** 在经历螺环化后形成自由基中间体 **112**, 中间体 **112** 会被自由基阳离子 **45** 氧化, 得到 DABCO 和阳离子中间体 **113**, 中间体 **113** 在完成 1,2-酯

迁移过程后提供中间体 **114**, 最后芳构化为最终产物.

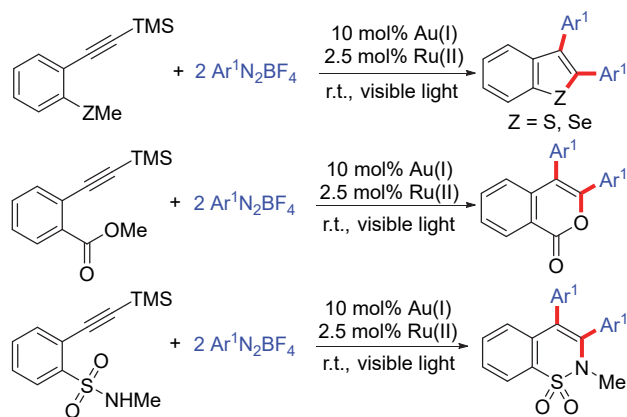
2017 年, Luna 课题组^[57]发展了一种金/光氧化还原催化的含杂原子(N, S, O, Se)炔烃与芳基重氮盐的环化反应(Scheme 32), 合成了一系列如苯并噻吩、异香豆素、硫磺酮等常见且有用的化合物. 反应在温和的条件下进行, 操作简单, 室温下即可发生反应, 产率良好. 该策略为上述几种重要的有机结构分子的合成提供了一种便捷的方法, 具有较强的实用性.

随后, 吴劼等^[58]开发了一种利用 1,6-烯炔 **115**、二氧化硫、芳基重氮四氟硼酸盐的自由基环化反应合成四氢吡啶衍生物 **116** 的有效途径(Scheme 33). 反应以二氯甲烷为溶剂在 50 °C 的条件下即可以中等至良好的收率得到一系列磺化的四氢吡啶. 多种不同取代的芳基重氮盐的反应效果都比较好, 炔上各种吸电子基和供电子基的底物也能很好地参与反应. 芳基重氮盐在该反应中很好地实现了双功能试剂的作用, 既可以作为芳基自由基源生成磺酰基自由基, 又可以作为亲电试剂引入芳基偶氮官能团. 比较特别的是当使用末端炔作为底物时, 反应会生成磺化吡咯烷, 从这一结果来看, 催化过程产生的芳基自由基具有高度选择性.

2021 年, Porcel 课题组^[59]开发了一种金催化的炔烃的芳基碳环化的方法(Scheme 34). 反应以芳基丙炔基

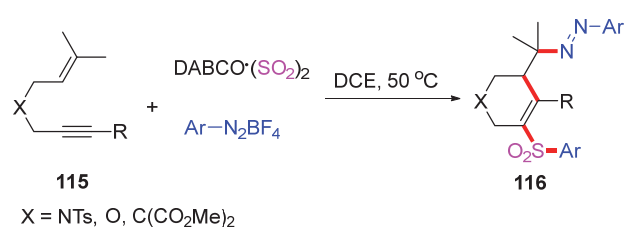


图式 31 3-磺化香豆素的合成
Scheme 31 Synthesis of 3-sulfonated coumarins

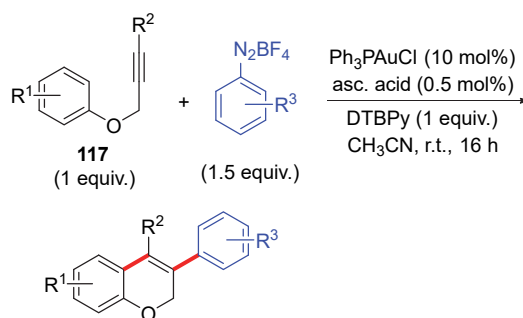


图式 32 金/光氧化还原催化含杂原子炔烃的环化反应
Scheme 32 Gold/photoredox catalyzed cyclization of heteroatom tethered alkynes

醚 **117** 和对硝基硼酸重氮盐为模型底物, 在 Ph₃PAuCl 为催化剂, 外部添加抗坏血酸作自由基引发剂的条件下发生反应, 反应的官能团耐受性良好, 末端炔上含有杂环、萘环、烷基(正丁基)均能反应. 在此之前, 末端位置含有烷基的炔烃还没被应用于芳基碳环化, 该策略也能很好地兼容. 芳环以及重氮盐上一些吸电子基团与给电子基团也均能顺利反应, 且产率适中.

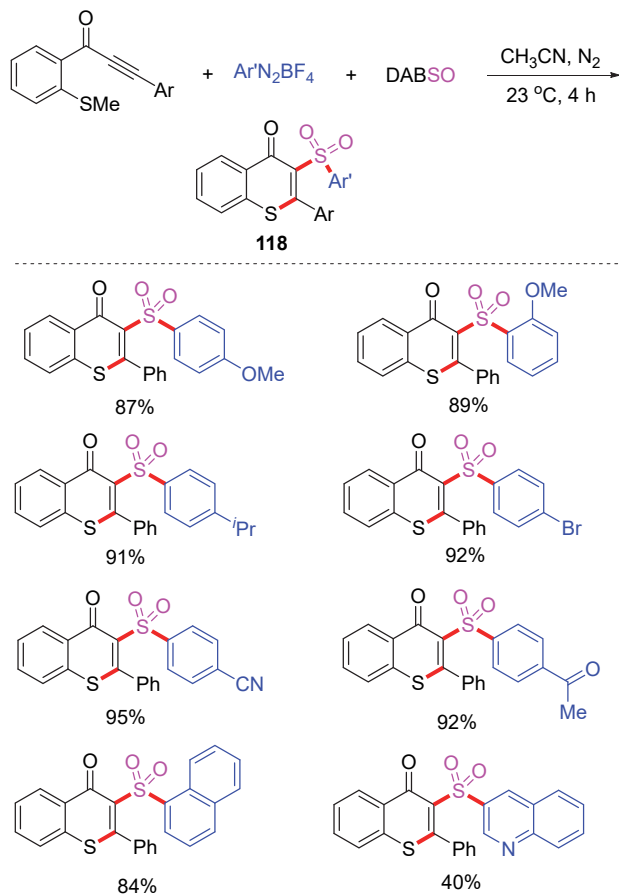


图式 33 磺化四氢吡啶衍生物的合成
Scheme 33 Synthesis of sulfonated tetrahydropyridine derivatives



图式 34 金催化炔烃的芳基碳环化反应
Scheme 34 Gold-catalyzed arylation carbocyclization of alkynes

2022 年, Lee 课题组^[60]发展了一种无催化剂, 一锅法合成 3-芳基磺酰化硫黄酮衍生物 **118** 的方法(Scheme 35). 反应无需任何催化剂以及添加剂, 在乙腈作溶剂的条件下就能以优异的产率得到各种硫黄酮衍生物, 空间位阻对反应效率影响较小, 邻位、间位和对取代芳基重氮盐均能顺利发生反应且以较高的收率得到目标产物.



图式 35 3-芳基磺酰化硫黄酮的合成

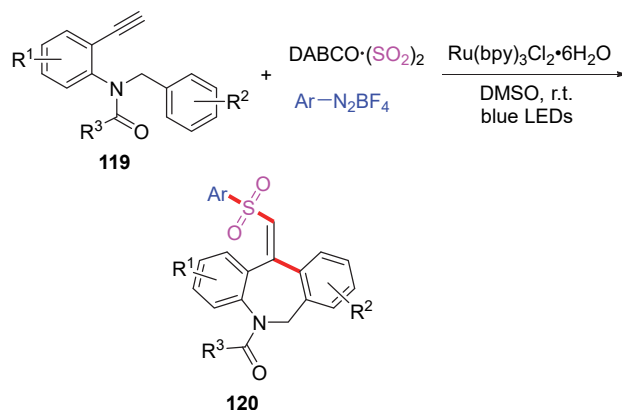
Scheme 35 Synthesis of 3-arylsulfonylated thioflavones

2.3 炔烃环化构建七元环化合物

2021 年, 吴劼等^[61]发展了一种可见光诱导的 *N*-苄基-*N*-(2-乙酰基)酰胺 **119**、DABCO·(SO_2)₂ 与芳基重氮盐的三组分环化反应(Scheme 36), 在温和的条件下实现了磺酰化二苯并氮平衍生物 **120** 的合成. 反应具有良好的官能团耐受性, 底物芳环上各种吸电子和供电子取代的均能发生反应, 然而, 在将底物酰胺换成醚底物时, 并没有得到相应的产物. 此外, 底物中 *N*-苄基上对溴的底物可以进一步应用于 Suzuki 偶联反应中, 实现进一步转化.

2.4 炔烃环化构建多环化合物

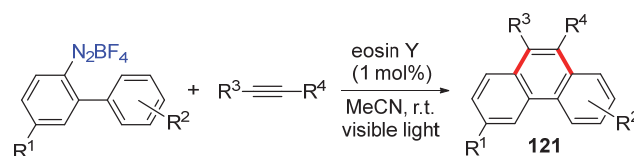
2012 年, 周磊课题组^[62]开发了一种可见光催化的



图式 36 磺酰化二苯并氮平衍生物的合成

Scheme 36 Synthesis of sulfonated dibenzazepine derivatives

[4+2]联芳基重氮盐环化反应(Scheme 37), 无需外部金属催化剂, 在有机光敏剂的存在下通过串联自由基加成得到了一系列菲类化合物 **121**. 产率适中, 为后续开发基于可见光诱导的自由基反应的新反应开辟了可能性.



图式 37 光催化 9,10-二取代菲类化合物的合成

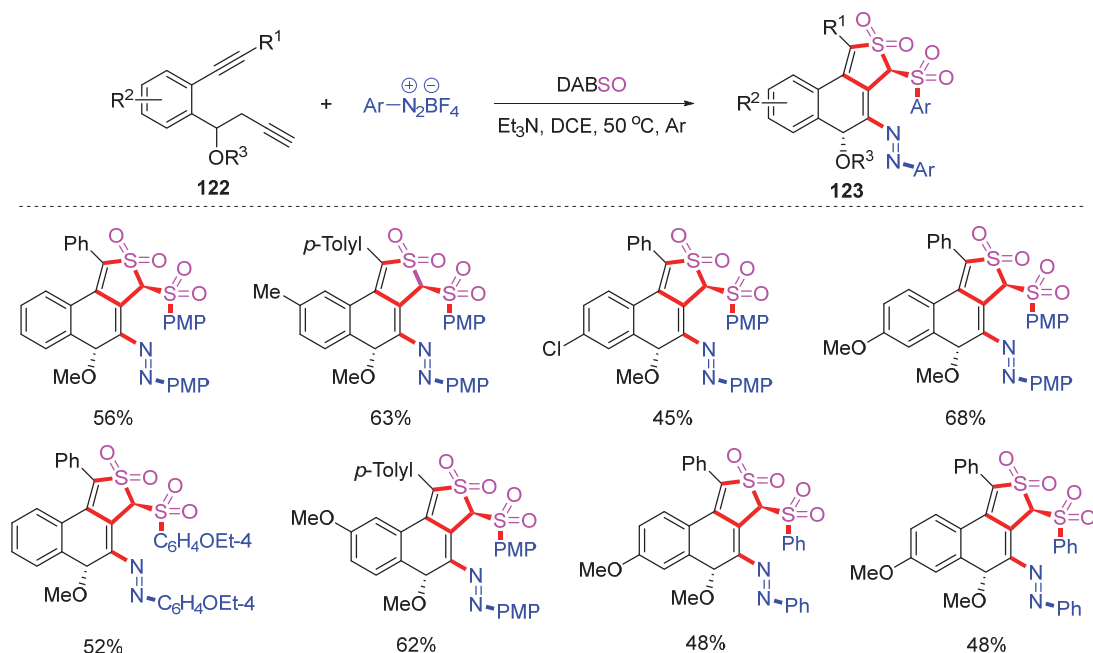
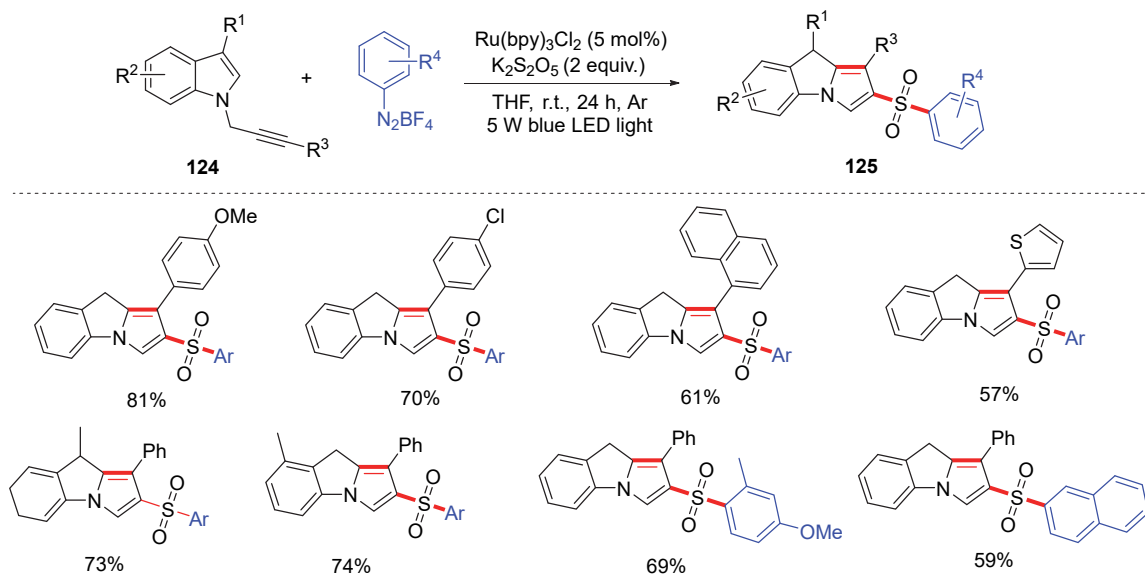
Scheme 37 Photocatalytic synthesis of 9,10-disubstituted phenanthrenes

2018 年, 姜波等^[63]建立了一种新型的无金属催化的芳基重氮盐启动和二氧化硫插入的 1,7 二炔 **122** 双磺酰化/环化反应(Scheme 38), 合成了一系列功能化的萘酚[1,2-*c*]-噻吩-2,2-二氧化物 **123**. 芳基重氮盐具有作为反应引发剂和反应终止剂的双重作用, 前者通过将芳基自由基添加到二氧化硫上生成磺酰自由基, 后者则将偶氮官能团安装到分子骨架中.

2019 年, 刘宇等^[64]开发了一种简单高效的可见光催化 *N*-炔丙基吡啶 **124** 与 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 和芳基重氮盐的串联环化反应, 用于构建了一系列吡咯衍生物 **125** (Scheme 39), 反应使用光催化剂 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 进行催化, 在 5 W 的蓝光 24 h 照射下以 59%~79% 的产率生成目标产物. 该方法可以耐受多种不同取代的底物, 在炔丙基上炔上各种吸电子供电子芳环均能反应, 供电子基团有着更高的产率, 其次, 受空间效应的影响, 对取代的底物较邻对位取代的具有更高的产率, 各种芳基重氮盐也能顺利发生反应, 该方法为吡啶官能团化提供了便捷的途径.

2.4 炔烃环化构建螺环化合物

2017 年, Heinrich 课题组^[65]报道了一种 2-烯丙氧基芳基重氮盐与炔烃 **126** 的自由基串联螺旋化反应, 在简单条件下实现了对螺旋环己二烯酮 **127** 的非对映选择性

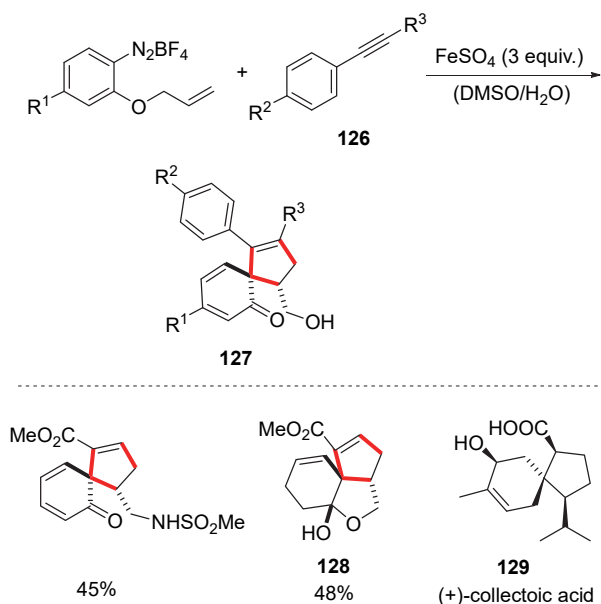
图式 38 双 SO₂ 插入的苯联 1,7-二炔的多组分环化级联反应Scheme 38 Double SO₂ insertion multicomponent cyclization cascade of benzene-linked 1,7-diynes图式 39 可见光催化 *N*-丙炔吲哚的环化反应Scheme 39 Visible light catalyzed cyclization of *N*-propargylindoles

合成(Scheme 40). 整个过程包括了三个 C—C 键的形成, 反应产率适中, 作者还对该反应做了应用, 合成了磺胺类药物以及 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型抑制剂 **129** 相关的结构 **128**, 具有较高的实用性.

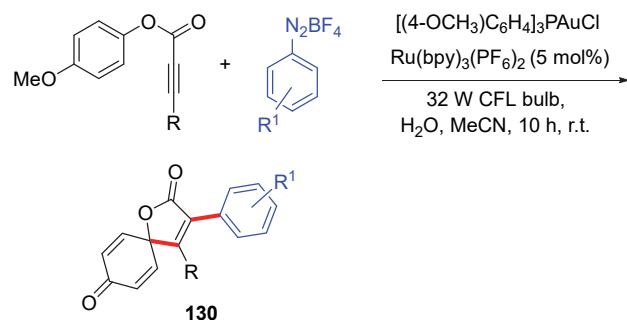
同年, Patil 课题组^[66]报道了一种可见光促进的金/光氧化还原催化的螺环化反应, 以苯基丙酸酯与芳基重氮盐在[(4-OCH₃)C₆H₄]₃PAuCl 和 Ru(bpy)₃(PF₆)₃ 为催化剂的条件下发生反应, 以中等至良好的产率生成了一系列的螺环内酯 **130** (Scheme 41). 该反应对炔上不同取代基均具有较好的耐受性, 炔上无论是吸电子芳烃或是供

电子芳烃, 亦或是烷烃都能较好地反应, 末端炔也能顺利发生反应并得到产物, 值得注意的是, 在将底物用 *N*-芳基丙炔酰胺替换后, 反应也能顺利进行, 各种不同取代的芳基重氮盐也能很好地发生反应.

2019 年, 刘宇等^[67]报道了一种新型的可见光介导的 *N*-芳基丙炔酰胺与芳胺和 DABCO•(SO₂)₂ 的环化反应, 合成了一系列磺化螺旋[4,5]三烯酮化合物 **131** (Scheme 42). 作者根据实验数据, 提出了一种可能的反应机理: 芳基自由基的产生可以由光照或加热促进重氮盐的分解, 在存在光催化剂的时候, 芳基重氮盐会被还



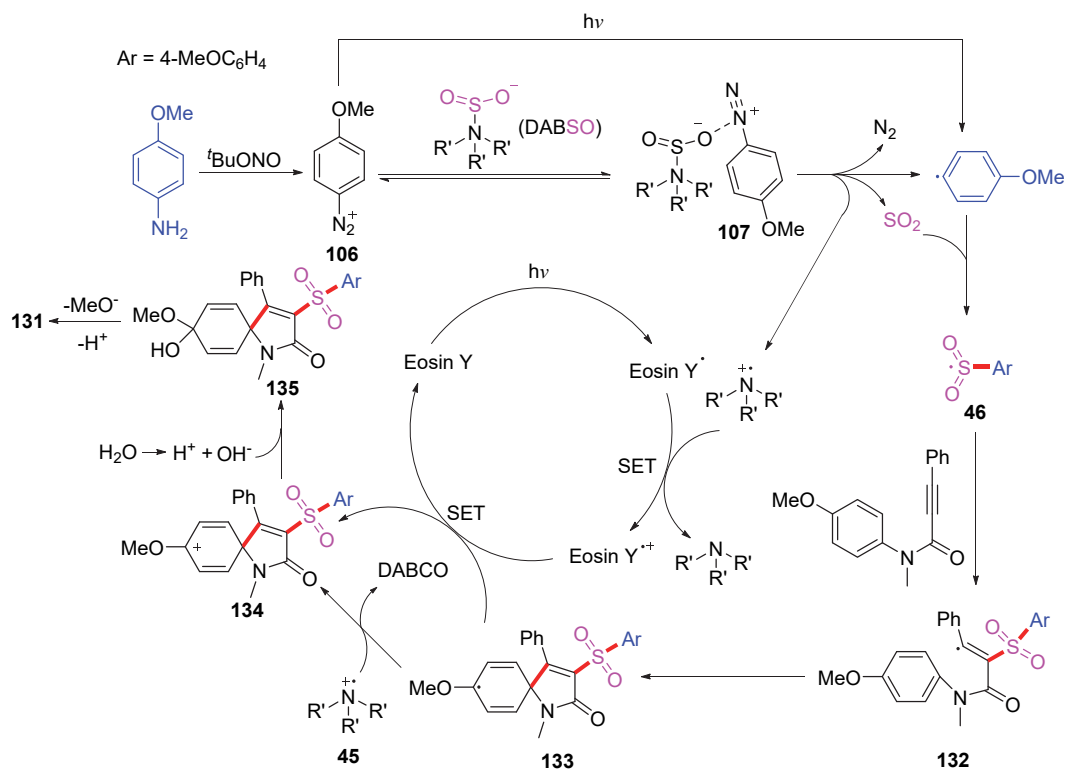
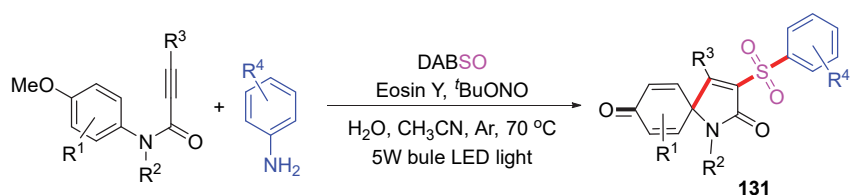
图式 40 邻螺旋环己二烯酮的合成
Scheme 40 Synthesis of *ortho*-spirocyclohexadienones



图式 41 可见光促进的金/光氧化还原双催化芳基烷基酸酯的环化反应

Scheme 41 Visible-light-promoted dual gold/photoredox catalysis for cyclization of aryl-alkynoates

原从而产生芳基自由基, 当使用芳基胺作为前体时, 芳基胺首先会在 $t\text{BuONO}$ 作用下转化为重氮盐阳离子 **106**. 重氮盐阳离子 **106** 随后与 DABSO 结合得到复合物 **107**, 再经历后面的 N—S 键裂解以及 SET 过程产生芳基自由基和 SO_2 , 芳基自由基与 SO_2 原位生成磺酰自由基 **46**,



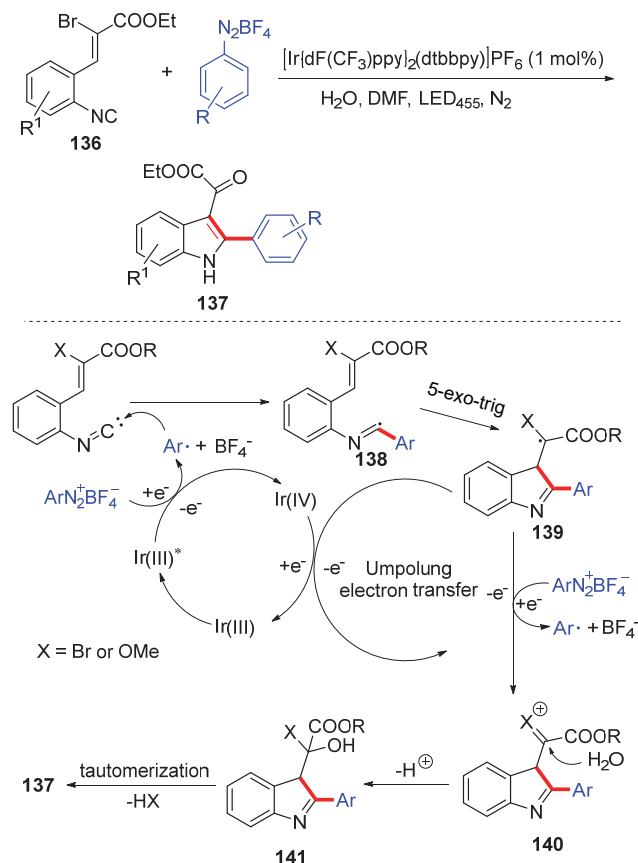
图式 42 可见光促进 *N*-芳基丙炔酰胺的磺酰化反应
Scheme 42 Visible-light-promoted sulfonylation of *N*-arylpropiolamide

随后 **46** 进攻底物的叁键得到自由基中间体 **132**, 中间体 **132** 在经历螺环化后形成自由基中间体 **133**, 中间体 **133** 在被自由基阳离子 **45** 氧化后形成阳离子中间体 **134** 和 DABCO, 之后 H_2O 在 DABCO 作用下水解为 H^+ 和 OH^- , OH^- 在进攻阳离子中间体 **134** 后形成中间体 **135**, 最后中间体 **135** 在脱去 OMe 和质子后得到最终产物.

3 异腈环化反应

3.1 异腈环化构建五元环化合物

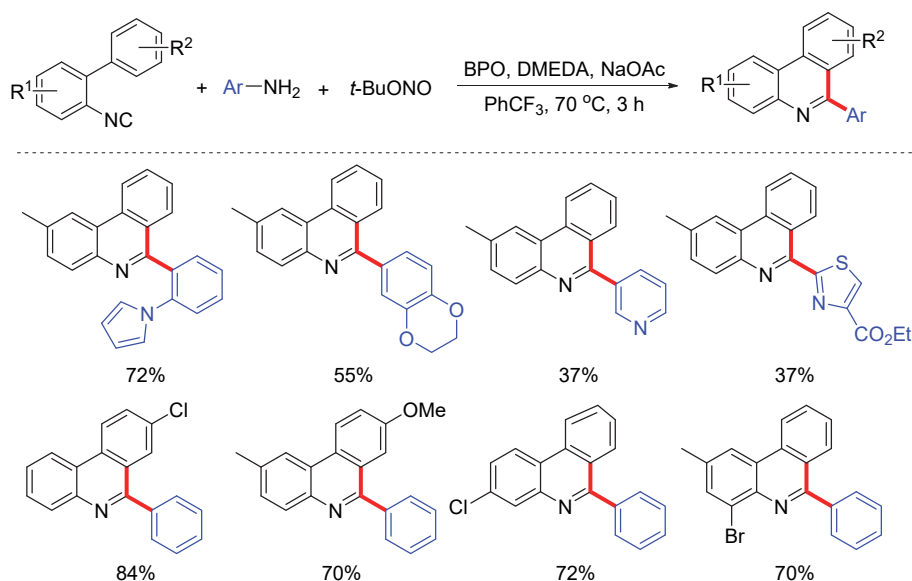
2018 年, Reiser 课题组^[68]开发了一种光氧化还原介导的邻异氰基- α -溴肉桂酸酯 **136** 与芳基重氮盐的自由基串联环化的新方法, 合成了一系列 2-芳基吲哚-3-乙醛酸酯 **137** (Scheme 43). 反应通过在肉桂酸酯中引入溴或甲氧基, 实现了电子从自由基中间体向光催化剂的转移, 这也是该反应发生的驱动力, 这种反向的电子转移在此之前是前所未有的. 反应对多种取代基均具有较好耐受性, 产率适中, 所合成的衍生物是许多天然产物和药物分子的重要结构单元. 该反应可能的机理如下: 光催化剂 Ir(III) 通过金属-配体电荷转移在可见光的照射下产生激发态 Ir(III)*, 后者与芳基重氮盐发生单电子转移产生芳基自由基, 芳基自由基随后进攻异氰基, 生成亚胺基自由基中间体 **138**, 亚胺基自由基中间体 **138** 经历分子内环化过程生成中间体 **139**. 一般来说, 靠近碳中心的自由基可以抵抗氧化, 然而战术引入的溴或甲氧基可以改变电子流向, 以此完成光反应循环, 随后自由基中间体 **139** 被氧化为碳正离子 **140**, 随后被 H_2O 捕获, 连续消除 H^+ 和 HX, 最后通过中间体 **141** 经过互变异构得到了最终产物.



图式 43 光催化邻异氰基- α -溴肉桂酸酯的串联环化反应
Scheme 43 Photocatalyzed tandem cyclization of *ortho*-isocyano- α -bromo cinnamates

3.2 异腈环化构建多环化合物

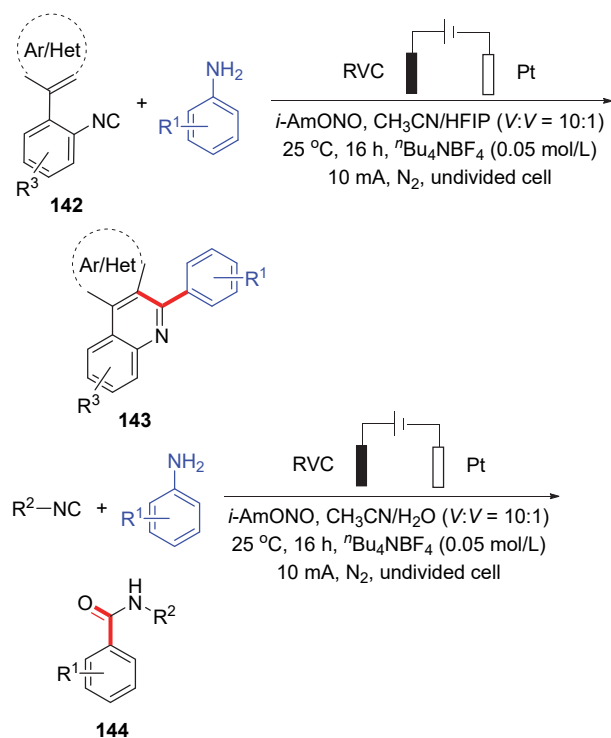
2014 年, 朱强等^[69]发展了一种菲啉衍生物的无过渡金属合成的途径 (Scheme 44), 反应使用廉价的苯胺



图式 44 菲啉衍生物的无过渡金属合成
Scheme 44 Transition-metal-free synthesis of phenanthridine derivatives

作为芳基化试剂,在亚硝酸叔丁酯的作用下原位生成芳基重氮离子,随后在过氧化物和碱的作用下,芳基重氮离子分解产生芳基自由基,通过在2-异氰基联苯中加入芳基自由基形成的关键联苯亚胺基自由基中间体进行反应。

2021年,Sharma课题组^[70]报道了一种利用2-异氰基联苯**142**与苯胺的电化学偶联,实现了6-芳基菲啉类化合物**143**和酰胺**144**的合成(Scheme 45)。反应通过苯胺和烷基亚硝酸盐原位生成芳基重氮盐在阴极还原得到芳基自由基,从而与联苯异氰化物偶联。反应具有良好的收率,可以耐受多种不同取代的底物,当把联苯异氰化物替换为异氰化物,反应顺利得到了酰胺类化合物。



图式 45 2-异氰基联苯与胺的电化学偶联反应

Scheme 45 Electrochemical coupling of 2-isocyanobiphenyls and amines

5 总结与展望

本文总结了芳基重氮盐产生的芳基自由基参与的成环反应,主要包括对C—C、C—N不饱和键的加成而形成各种不同大小的环状化合物。这些芳基自由基参与的反应一般都是在温和的反应条件下进行,具有广泛的官能团耐受性,且通过芳基自由基的加入合成了一些具有较高应用价值的生物活性分子和药物骨架,在实际应用中具有极其重要的研究意义。

在上述讨论中,光氧化还原以其绿色、温和的反应条件吸引了许多的化学工作者^[71],同时它的出现也推动了芳基重氮盐参与的环化反应的发展。在芳基自由基

参与环化的过程中还出现了一些偶联伙伴,芳基自由基作为一个传递自由基的中间体间接参与环化过程,例如,吴劫课题组利用芳基重氮盐生成的芳基自由基与DABCO·(SO₂)₂结合实现了许多芳基磺酰基自由基参与的环化反应。另一些过程没有直接使用芳基重氮盐,而是通过将底物转化为芳基重氮盐,进一步产生芳基自由基来间接参与反应。但是目前芳基重氮盐作为芳基自由基源实现不饱和键环化反应仍然有着许多的不足:(1)芳基自由基参与的不对称合成有较大发展空间;(2)新的催化体系仍然有待发展,如电催化作为一种新兴技术在芳基重氮盐参与的反应中报道较少,多数是一些偶联^[72],(3)芳基自由相对于烷基自由不稳定容易进行分子间氢原子转移(HAT)^[73],反应相对难以控制。未来是否有新的催化方式和新的策略来推动芳基重氮盐产生自由基参与环化反应的发展仍需有机工作者的进一步研究。

References

- [1] (a) Xuan, S.-C.; Wang, X.-D.; Wang, J.-W.; Zhao, B.-L.; Cheng, K.; Qi, C.-Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1743 (in Chinese). (宣赏赐, 王晓丹, 王建伟, 赵保丽, 程凯, 齐陈泽, 有机化学, **2014**, *34*, 1743.)
- (b) Zhao, X.-X.; Chang, H.-H.; Li, X.; Wei, W.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 478 (in Chinese). (赵晓霞, 常宏宏, 李兴, 魏文珑, 有机化学, **2015**, *35*, 478.)
- [2] Bai, Q.-F.; He, J.-Y.; Zhu, X.-Q.; Feng, G.-F.; Jin, C.-A. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 527 (in Chinese). (白其凡, 何静耀, 祝小青, 冯高峰, 金城安, 有机化学, **2019**, *39*, 527.)
- [3] Liu, J.-D.; Jiang, J.-Y.; Zheng, L.-Y.; Liu, Z.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4876.
- [4] Grieffs, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1858**, *106*, 123.
- [5] Sandmeyer, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2650.
- [6] Meerwein, H.; Büchner, E.; van Emster, K. *J. Prakt. Chem.* **1939**, *152*, 237.
- [7] Mo, F.-Y.; Dong, G.-B.; Zhang, Y.; Wang, J.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1582.
- [8] Babu, S.-S.; Muthuraja, P.; Yadav, P.; Gopinath, P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1782.
- [9] Medina-Mercado, I.; Porcel, S. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 16206.
- [10] Oger, N.; Felpin, F.-X. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1998.
- [11] (a) Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Manas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.
- (b) He, L.; Qiu, G.; Gao, Y.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6965.
- (c) Li, D.; Luo, Y.; Onidas, D.; He, L.; Jin, M.; Gazeau, F.; Pinson, J.; Mangeney, C. *Adv. Colloid Interface Sci.* **2021**, *294*, 102479.
- (d) Mo, F.; Qiu, D.; Zhang, L.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 5741.
- (e) Zhang, F.-G.; Chen, Z.; Cheung, C. W.; Ma, J.-A. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1132.
- (f) Raicopol, M.; Pilan, L. *Materials* **2021**, *14*, 3857.
- [12] (a) Guo, W.; Lu, L. Q.; Wang, Y.; Wang, Y.-N.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 2265.
- (b) Yu, X.-L.; Chen, J.-R.; Chen, D.-Z.; Xiao, W.-J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8275.
- (c) Ouyang, X.-H.; Li, Y.; Song, R.-J.; Hu, M.; Luo, S.; Li, J.-H. *Sci. Adv.* **2019**, *5*, eaav9839.
- (d) Liu, J.; Xu, E.; Jiang, J.; Huang, Z.; Zheng, L.; Liu, Z.-Q. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2202.
- (e) Zhang, X.; Mei, Y.-Y.; Li, Y.-Y.; Hu, J.-G.; Huang, D.-Y.; Bi,

- Y.-C. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 453.
- (f) Huang, J.; Ding, F.; Chen, Z.; Yang, G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1461.
- (g) Babu, S. S.; Muthuraja, P.; Yadav, P.; Gopinath, P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1782.
- [13] Chand, S.; Sharma, A. K.; Pandey, A. K.; Singh, K. N. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6423.
- [14] Sahoo, B.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5505.
- [15] Jimoh, A.-A.; Hosseini, S.; Ye, X.; Wojtas, L.; Hu, Y.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8150.
- [16] Fu, W.-J.; Xu, F.-J.; Fu, Y.-Q.; Zhu, M.; Yu, J.-Q.; Xu, C.; Zou, D.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12202.
- [17] Tang, S.; Zhou, D.; Wang, Y.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *17*, 3656.
- [18] Liu, T.; Zheng, D.-Q.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1079.
- [19] Guo, W.; Cheng, H.-G.; Chen, L.-Y.; Xuan, J.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2787.
- [20] Felipe-Blanco, D.; Gonzalez-Gomez, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7735.
- [21] Wang, Y.; Deng, L.-L.; Zhou, J.; Wang, X.-C.; Mei, H.-B.; Han, J.-L.; Pan, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1060.
- [22] Hartmann, M.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8180.
- [23] An, Y.-Y.; Zheng, D.-Q.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11746.
- [24] Guo, R.; Yang, H.; Tang, P.-P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8829.
- [25] Micic, N.; Polyzos, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4663.
- [26] Shu, X.-Z.; Zhang, M.; He, Y.; Frei, H.; Toste, F.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5844.
- [27] Kwon, S.-J.; Kim, D.-Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4562.
- [28] He, F.-S.; Wu, Y.-Q.; Li, X.-F.; Xia, H.-G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1873.
- [29] Patil, D.-V.; Yun, H.; Shin, S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2622.
- [30] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aparicio, B.; Lázaro-Milla, C.; Luna, A.; Faza, O.-N. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2789.
- [31] Shen, Z.-J.; Wu, Y.-N.; He, C.-L.; He, L.; Hao, W.-J.; Wang, A.-F.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 445.
- [32] Wang, M.; Tang, B.-C.; Xiang, J.-C.; Chen, X.-L.; Ma, J.-T.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8934.
- [33] Zhou, K.-D.; Chen, J.-Q.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 2996.
- [34] Wang, X.-H.; You, F.-Z.; Xiong, B.-J.; Chen, L.; Zhang, X.-M.; Lian, Z. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 16745.
- [35] Liu, F.; Huang, J.-P.; Wu, X.-Y.; Du, F.-H.; Zeng, L.-H.; Wu, J.; Chen, Z.-Y. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 6137.
- [36] Crespi, S.; Jäger, S.; König, B.; Fagnoni, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, 2147.
- [37] Mkrtchyan, S.; Iaroshenko, V.-O. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2606.
- [38] Wang, H.; Wang, B.; Sun, S.; Cheng, J. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2547.
- [39] Yuan, L.; Jiang, S.-M.; Li, Z.-Z.; Zhu, Y.; Yu, J.; Li, L.; Li, M.-Z.; Tang, S.; Sheng, R.-R. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2406.
- [40] Nair, A.-M.; Halder, I.; Khan, S.; Volla, C. M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 224.
- [41] Xuan, J.; Gonzalez-Abradelo, D.; Strassert, C. A.; Daniliuc, C. G.; Studer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *29*, 4961.
- [42] An, Y.-Y.; Zhang, J.; Xia, H.-G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1318.
- [43] Li, J.; Zhang, W.-W.; Wei, X.-J.; Liu, F.; Hao, W.-J.; Wang, S.-L.; Li, G.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6621.
- [44] Liu, F.; Wang, J.-Y.; Zhou, P.; Li, G.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15473.
- [45] Qin, B.-Y.; Huang, S.-X.; Chen, J.-Q.; Xiao, W.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3521.
- [46] Hari, D. P.; Hering, T.; König, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5334.
- [47] Xia, Z.; Khaled, O.; Mouriès-Mansuy, V.; Ollivier, C.; Fensterbank, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7182.
- [48] Qu, C.-H.; Zhang, S.-L.; Du, H.-B.; Zhu, C.-J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14400.
- [49] Wang, Z.-S.; Tan, T.-D.; Wang, C.-M.; Yuan, D.-Q.; Zhang, T.; Zhu, P.-F.; Zhu, C.-Y.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6848.
- [50] Jin, C.; Su, L.-Z.; Ma, D.-X.; Cheng, M.-R. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 14053.
- [51] Zhang, J.; Chen, J.; Zhai, Y.-H.; Yu, J.-T.; Pan, C.-D. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, DOI: 10.1002/ajoc.202100671.
- [52] Liu, S.; Chen, K.; Hao, W.-J.; Tu, X.-C.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1964.
- [53] Shi, H.-N.; Huang, M.-H.; He, C.-L.; Lu, H.-P.; Hao, W.-J.; Tu, X.-C.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13686.
- [54] Huang, M.-H.; Shi, H.-N.; Zhu, C.-F.; He, C.-L.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5340.
- [55] Mayans, J. G.; Suppo, J. S.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3045.
- [56] Zheng, D.-Q.; Yu, J.-Y.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11925.
- [57] Alcaide, B.; Almendros, P.; Busto, E.; Herrera, F.; Lázaro-Milla, C.; Luna, A. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2640.
- [58] An, Y.-Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6028.
- [59] Medina-Mercado, I.; Colin-Molina, A.; Barquera-Lozada, J. E.; Rodríguez-Molina, B.; Porcel, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 8968.
- [60] Bhat, V. S.; Lee, A. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3088.
- [61] Yao, Y.-F.; Yin, Z.-Q.; He, F.-S.; Qin, X.-W.; Xie, W.-L.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2883.
- [62] Xiao, T.-B.; Dong, X.-C.; Tang, Y.-C.; Zhou, L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3195.
- [63] Wang, A.-F.; Hao, W.-J.; Zhu, Y.-L.; Li, G.-G.; Zhou, P.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *ACS Omega* **2018**, *3*, 1482.
- [64] Liu, Y.; Wang, Q.-L.; Chen, Z.; Chen, P.; Tang, K.-W.; Zhou, Q.; Xie, J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 10020.
- [65] Hegmann, N.; Prusko, L.; Heinrich, M. R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2222.
- [66] Bansode, A. H.; Shaikh, S. R.; Gonnade, R. G.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9081.
- [67] Liu, Y.; Wang, Q.-L.; Chen, Z.; Zhou, Q.; Xiong, B.-Q.; Zhang, P.-L.; Tang, K.-W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12212.
- [68] Vidyasagar, A.; Shi, J.; Kreitmeier, P.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6984.
- [69] Xia, Z.-H.; Huang, J.-B.; He, Y.-M.; Zhao, J.-J.; Lei, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2546.
- [70] Malviya, B. K.; Singh, K.; Jaiswal, P. K.; Karnatak, M.; Verma, V. P.; Badsara, S. S.; Sharma, S. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 6367.
- [71] (a) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566.
- (b) Babu, S. S.; Muthuraja, P.; Yadav, P.; Gopinath, P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1782.
- [72] (a) Liu, Q.-Y.; Sun, B.-Q.; Liu, Z.; Kao, Y.; Dong, B.-W.; Jiang, S.-D.; Li, F.; Liu, G.-Y.; Yang, Y.; Mo, F.-Y. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8731.
- (b) Ouyang, X.-H.; Cheng, J.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8745.
- (c) Jiang, Y.-Y.; Dou, G.-Y.; Zhang, L.-S.; Xu, K.; Little, R. D.; Zeng, C.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5170.
- (d) Wang, P.; Yang, Z.-L.; Wang, Z.-W.; Xu, C.-Y.; Huang, L.; Wang, S.-C.; Zhang, H.; Lei, A.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15747.
- [73] (a) Liang, Y.-Y.; Huang, J.; Ouyang, X.-H.; Qin, J.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 3684.
- (b) Huang, J.; Liang, Y.-Y.; Ouyang, X.-H.; Xiao, Y.-T.; Qin, J.-H.; Song, R.-J.; Li, J.-H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 7009.

(Cheng, F.)