

基于 α -氢迁移策略构建杂环骨架的研究进展陈玉琢[†] 孙红梅[†] 王 亮 胡方芝* 李帅帅*

(青岛农业大学化学与药学院 山东青岛 266109)

摘要 杂环化合物的高效构建是有机合成领域的重要课题, $[m+n]$ 环化反应可将两个相对简单易得的反应底物进行组合, 是构建环状骨架的重要手段. 基于负氢迁移策略的 $[m+n]$ 环化反应将两个相对易得的底物原位生成负氢受体, 避免反应底物的预制, 具有高的原子和步骤经济性. 选取基于负氢迁移策略的 $[m+n]$ 环化反应为研究对象, 从通过该类反应所构建的氮杂、氧杂环骨架着手, 按照生成氮杂、氧杂环的大小进行分类, 综述了 2018 年以来基于负氢迁移策略的 $[m+n]$ 环化反应的研究进展, 并对该领域的发展方向进行了展望.

关键词 杂环化合物; 负氢迁移策略; $[m+n]$ 环化反应; 原位生成负氢受体

Research Progress on Construction of Heterocyclic Skeletons Based on α -Hydride Transfer StrategyChen, Yuzhuo[†] Sun, Hongmei[†] Wang, Liang Hu, Fangzhi* Li, Shuaishuai*
(College of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, Qingdao Agricultural University, Qingdao, Shandong 266109)

Abstract The efficient construction of heterocyclic compounds is an important topic in the field of organic synthesis. $[m+n]$ cyclization reaction can form privilege molecules from the combination of two readily available reaction substrates, which is an important means for construction of cyclic skeletons. The $[m+n]$ cyclization reaction based on hydride transfer strategy can *in situ* generate hydride acceptor from two relatively simple substrates, avoiding the prefabrication of reaction substrates, which features high atom and step economy. In this review, the $[m+n]$ cyclization reactions based on hydride transfer strategy are selected as the research object. Starting from the framework of aza- and oxa-heterocycles constructed by this kind of reaction, this review is classified according to the size of the generated aza- and oxa-heterocycles. The recent progress of $[m+n]$ cyclization based on hydride transfer strategy since 2018 is summarized, and the development of this field is also prospected.

Keywords heterocyclic compounds; hydride-transfer strategy; $[m+n]$ cyclization; *in situ* generation of hydride acceptors

杂环化合物是有机化合物的重要组成部分, 广泛存在于天然产物、药物、化工产品和有机材料中, 大多具有生理活性和药用价值^[1]. 对结构复杂的杂环化合物的高原子与步骤经济性合成是当前有机化学领域的研究热点^[2].

$[m+n]$ 环化反应通过将两个相对简单易得的反应底物进行组合, 生成具有新骨架的环化产物. 当前, $[m+n]$ 环化反应已成为构建环状骨架的重要手段^[3-5].

氧化还原中性的负氢迁移/环化策略适用于高效合成杂环化合物^[6-7], 不需要外加氧化剂或还原剂, 具有原子及步骤经济性高、环境友好等特点, 符合当前国家“双碳”战略的发展需求. 反应中, 惰性 $C(sp^3)-H$ 作

为负氢给体, 经受体诱导发生分子内负氢迁移/环化串联反应, 实现惰性 $C(sp^3)-H$ 键官能化的同时高效构建杂环化合物(Scheme 1)^[7]. 这类反应可在一个反应容器中实现多步连续转化, 具有极高的合成效率. 然而这类反应仍存在一定局限性: (1)负氢受体需预先制备, 负氢受体类型非常有限: 主要集中于连接强吸电子基团的不饱和 $C=X$ ($X=C, N, O$)键, 限制了该策略的进一步应用; (2)底物骨架类型非常有限: 大多数反应都基于邻苯胺基、邻苯基醚骨架, 应用其它骨架的例子非常少.

随着经济社会的快速发展, 人们对有机合成化学的要求和期望也在不断提高, 发展更加绿色、高效和高原子经济性的分子转化方法, 是有机合成化学的主要任

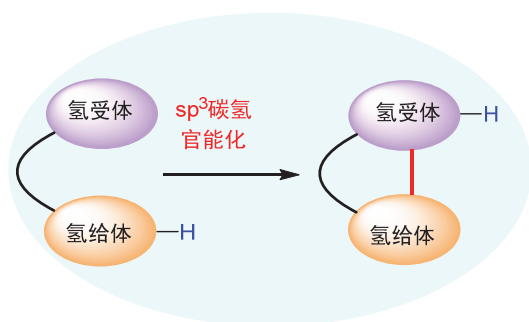
* Corresponding authors. E-mail: ssfangzhi@126.com; flyshuaishuai@126.com

Received December 29, 2022; revised February 22, 2023; published online March 23, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21978144, 22208184) and the Support Plan on Science and Technology for Youth Innovation of Universities in Shandong Province (No. 2019KJM002).

国家自然科学基金(Nos. 21978144, 22208184)和山东省高等学校青创科技计划(No. 2019KJM002)资助项目.

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



图式 1 负氢迁移/环化策略高效构建杂环骨架

Scheme 1 Highly efficient construction of heterocycles via hydride transfer/cyclization strategy

务。近几年, 尤其进入 2018 年以后, 基于负氢迁移策略的 $[m+n]$ 环化反应取得了较大的进展^[9-24,26-30], 该类反应能将两个相对易得的底物原位生成负氢受体引发负氢迁移反应, 避免反应底物的预制, 进一步增加反应的原子和步骤经济性。

本综述选取基于负氢迁移策略的 $[m+n]$ 环化反应为研究对象, 从通过该类反应所构建的氮杂、氧杂环骨架着手, 按照生成氮杂、氧杂环的大小进行分类, 综述了 2018 年以来基于负氢迁移策略的 $[m+n]$ 环化反应的研究进展, 并对该领域的发展方向进行了展望。希望为后续新型负氢迁移反应的开发以及负氢迁移策略在医用、农用等功能分子高效合成中的应用提供参考。

1 基于负氢迁移策略的形式上 $[5+1]$ 环化构建六元杂环骨架

四氢喹啉、色满等重要的六元杂环骨架, 是许多天

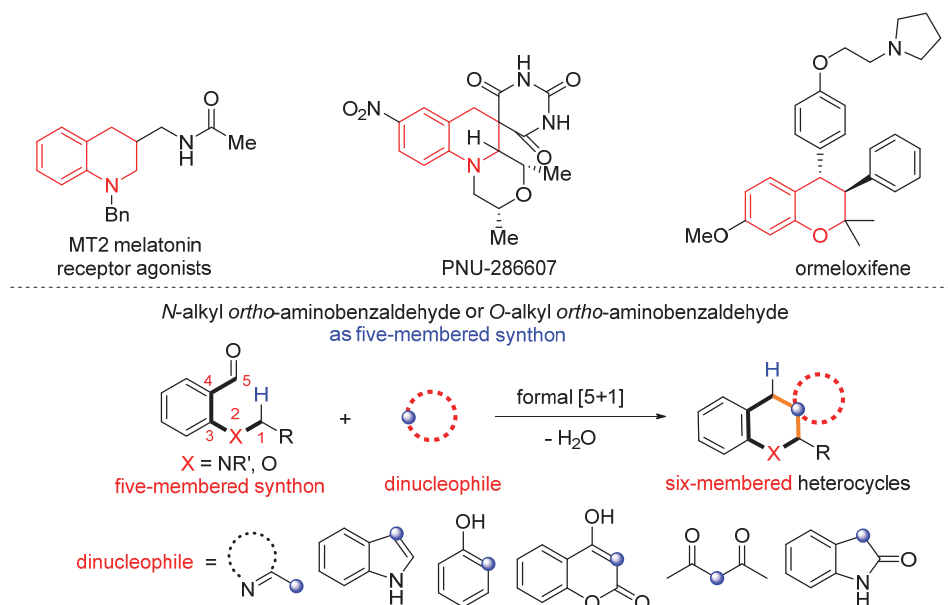
然产物和药物分子的核心结构^[8], 通过负氢迁移策略的形式上 $[5+1]$ 环化反应可高效构建该类骨架(Scheme 2)。

1.1 3-单取代四氢喹啉骨架构建

2018 年, 王保民课题组^[9]以 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 为五元合成子, 与 2-甲基假卟啉 **2** 发生形式上的 $[5+1]$ 环化反应, 在路易斯酸三氟化硼乙醚的催化下, 以较高的非对映选择性和收率合成了 3-位单取代的四氢喹啉衍生物 **3** (Scheme 3)。作者提出, 在高温及三氟化硼乙醚的促进作用下, *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛与 2-甲基假卟啉发生脱水缩合, 生成具有共轭结构的烯基亚胺中间体; 紧接着, 三氟化硼乙醚活化中间体中的亚胺部分, 使共轭体系进一步缺电子; 然后缺电子烯烃作为负氢受体引发分子内的 $[1,5]$ -负氢迁移/环化, 高效地合成 3-亚胺基取代的四氢喹啉。该反应在构建四氢喹啉骨架的同时, 实现了氮原子 α -C(sp^3)-H 以及 2-甲基假卟啉中甲基的两个 C(sp^3)-H 的官能化, 具有非常高的 C(sp^3)-H 官能化效率。

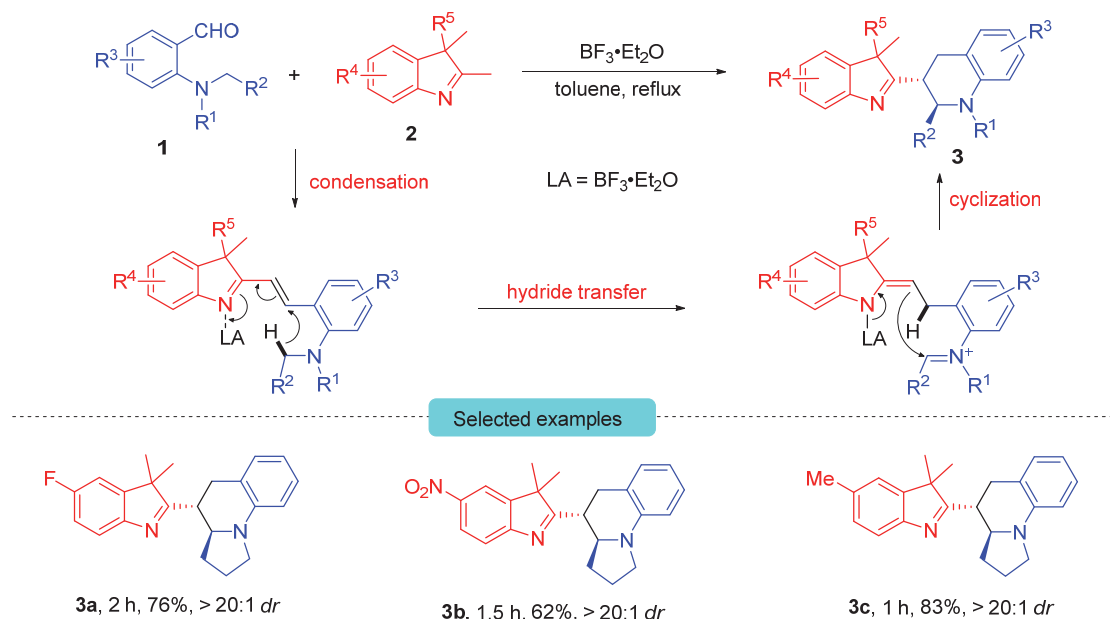
2020 年, 李帅帅、王亮团队^[10]进一步拓展了该策略所能构建结构的多样性, 将 α -甲基环状磺酰亚胺 **4** 与 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 组合, 在三氟乙醇溶剂中, 以哌啶为催化剂, 可实现形式上 $[5+1]$ 环化串联反应, 合成了 3-位磺酰亚胺基取代的四氢喹啉衍生物 **5** (Scheme 4)。作者提出了三氟乙醇氢键促进的缩合/ $[1,5]$ -负氢迁移/环化串联过程, 实现氮原子 α -C(sp^3)-H 以及 α -甲基环状磺酰亚胺中甲基两个 C(sp^3)-H 的官能化。

2021 年, 李帅帅、王亮团队利用插烯规则, 将 *N*-



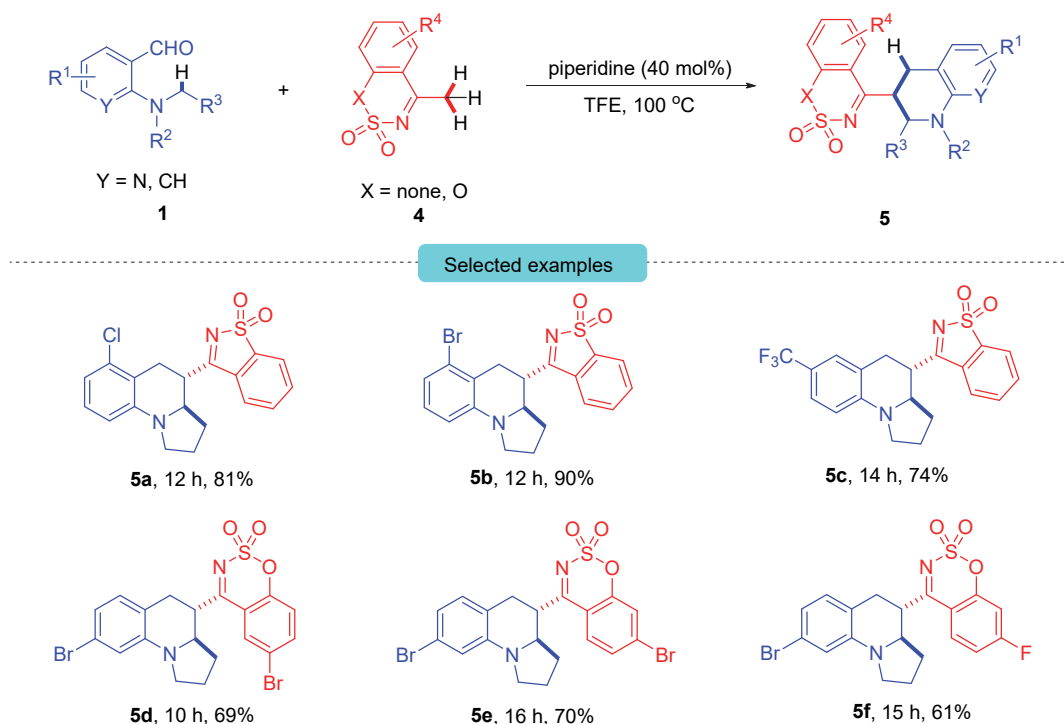
图式 2 基于负氢迁移策略的形式上 $[5+1]$ 环化反应

Scheme 2 Formal $[5+1]$ cyclization via hydride transfer strategy



图式 3 2-甲基假吲哚为一碳合成子的形式上[5+1]环化反应

Scheme 3 Formal [5+1] cyclization with 2-methylindolenines as one-atom carbon synthons

图式 4 α -甲基环状磺酰亚胺为一碳合成子的形式上[5+1]环化反应Scheme 4 Formal [5+1] cyclization with α -methyl-N-sulfonyl imines as one-atom carbon synthons

烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 与 2-(1-苯基亚乙基)丙二腈 **6** 反应。在哌啶催化剂和高温促进作用下，两分子底物原位生成缺电子的共轭二烯负氢受体；随后，缺电子的共轭二烯负氢受体引发分子内的[1,5]-负氢迁移/环化串联反应，高效地合成了一系列 3-位烯基取代的四

氢喹啉衍生物 **7**。作者还发现，当以氮原子上开链烷基取代的邻胺基苯甲醛为反应底物时，生成的四氢喹啉会进一步发生氧化脱氢反应，得到 1,2-二氢喹啉衍生物 **8** (Scheme 5)^[11]。

除了通过甲基的双官能化合成 3-位单取代四氢喹

啉衍生物外, 还可通过 3,3'-位双取代四氢喹啉产物的 3-位取代基脱除, 生成 3-位单取代四氢喹啉衍生物. 2021 年, 李帅帅课题组^[12]报道了以 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 和 4-羟基香豆素 **9** 为原料, 吗啉为催化剂, 乙醇为溶剂的缩合/[1,5]-负氢迁移/环化/水解/脱羧串联反应, 高效地合成了 3-位苯甲酰基取代的四氢喹啉衍生物 **10** (Scheme 6). 作者通过控制实验证实, 乙醇溶剂和吗啉催化剂在螺环产物的水解/脱羧过程中起决定性作用. 该反应为 3-位单取代四氢喹啉骨架的构建提供了新策略.

除四氢喹啉骨架外, Akiyama、Seidel、龚流柱、肖建和王亮等^[13]报道了以 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物和芳胺为原料的[1,5]-负氢迁移/环化串联反应, 高效地合成了系列喹啉衍生物. 2020 年, 李帅帅课题组实现了三氟乙醇促进的 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 和多种氨基酸、氨基酸酯 **12** 的反应, 室温条件下合成了一系列喹啉化合物 **13**. 作者提出 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛和氨基酸原位组装生成亚胺; 然后三氟乙醇与亚胺形成氢键进一步活化亚胺; 被活化的亚胺引发分子内[1,5]-负氢迁移/环化串联反应(Scheme 7)^[14]. 该方法实现了多种氨基酸及氨基酸酯的氮原子双烷基化,

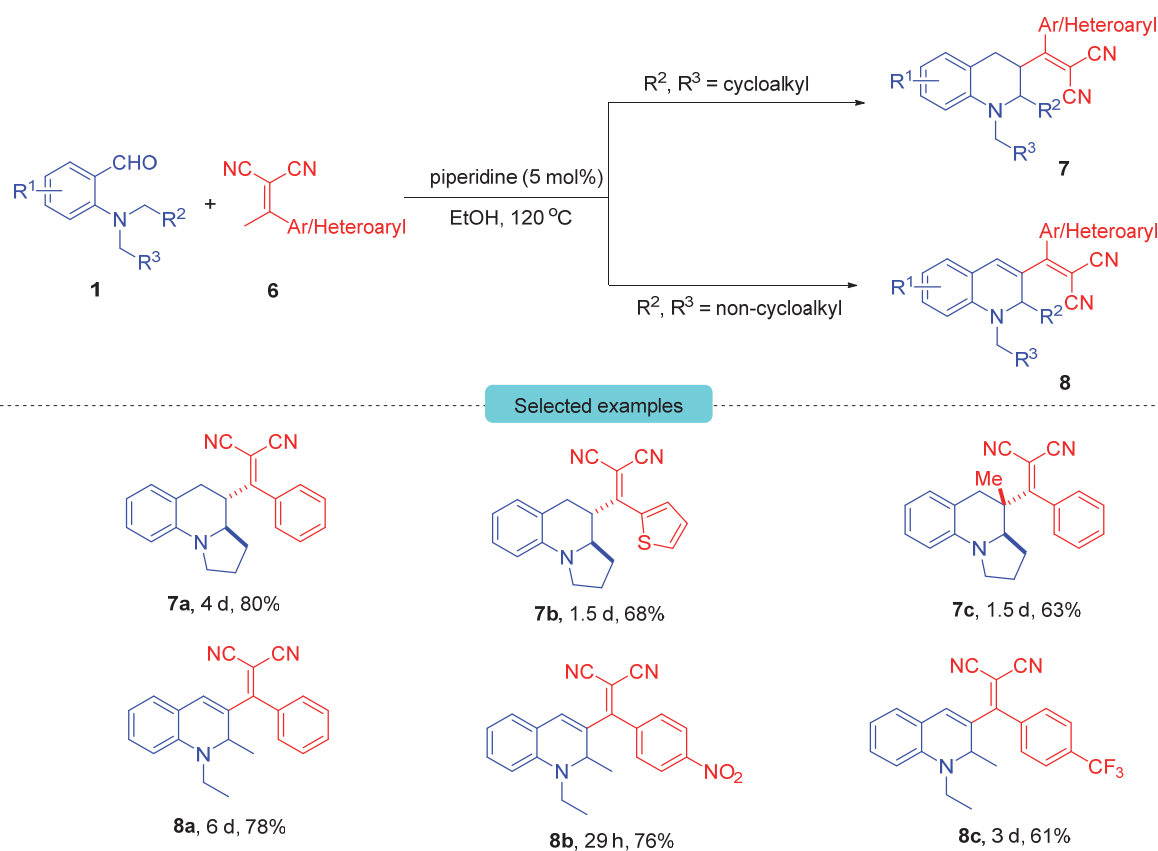
为氨基酸结构直接引入杂环骨架提供了新策略.

1.2 3,3'-双取代四氢喹啉、色满骨架构建

1.2.1 基于负氢迁移策略的形式上[5+1]环化

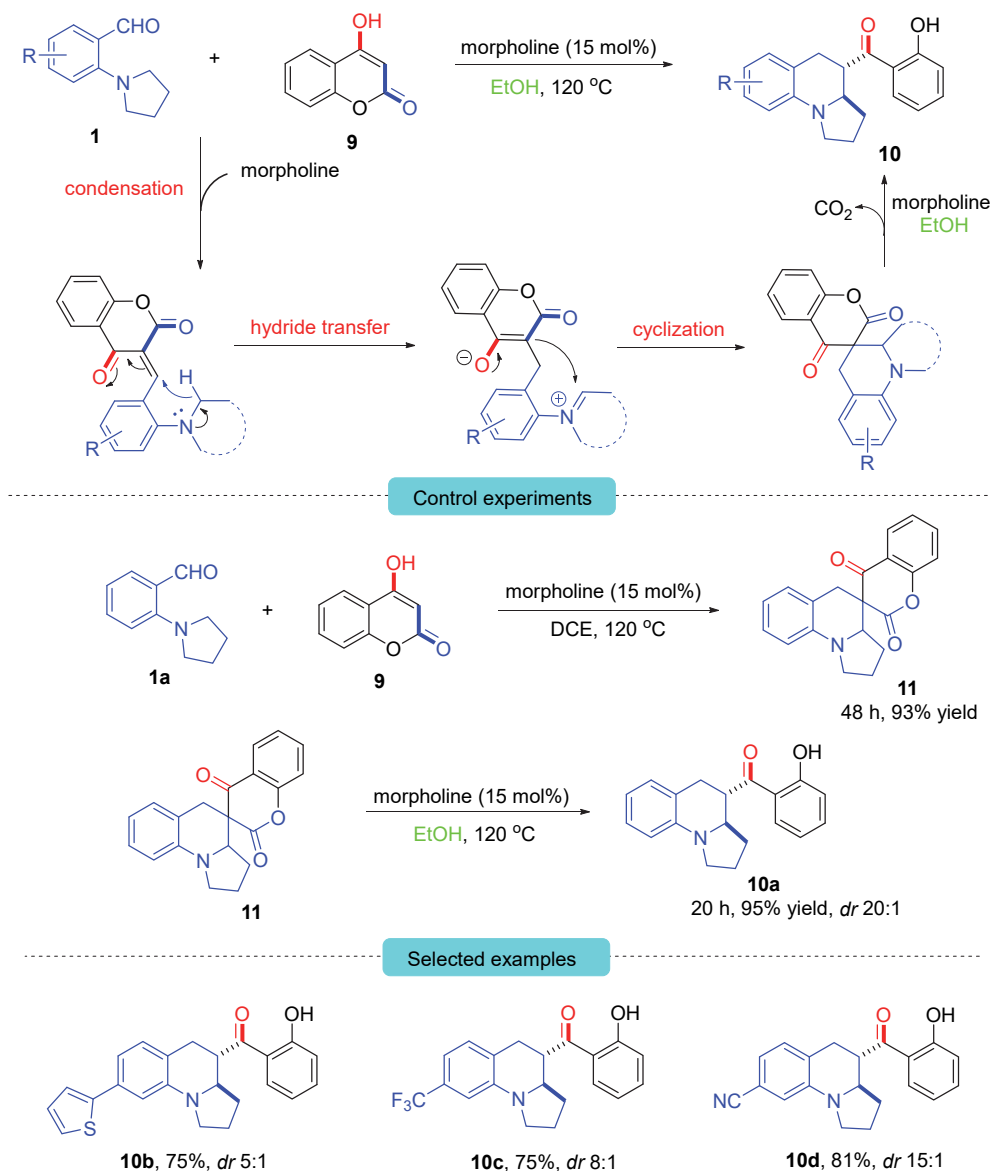
3,3'-双取代四氢喹啉、色满富有更多官能团, 利于进一步衍生化, 对该类结构的高效构建具有重要意义. 2018 年, 李帅帅、王亮等^[15]报道了六氟异丙醇(HFIP)促进的 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 和氧化吲哚 **14** 的形式上[5+1]环化反应. 作者提出, 在 HFIP 的促进下, *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 和氧化吲哚 **14** 通过脱水缩合生成 3-烯基氧化吲哚中间体, 在 HFIP 促进下, 缺电子烯烃作为负氢受体引发分子内负氢迁移/环化, 生成 3-位螺环氧化吲哚稠杂的四氢喹啉衍生物 **15** (Scheme 8). 除了氧化吲哚, 其他含有活泼亚甲基的环状双亲核试剂, 包括麦氏酸、环己二烯酮、巴比妥酸、1,3-茛二酮, 在 HFIP 体系中, 室温条件下即可与 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 反应, 生成多种 3-位螺环化的四氢喹啉衍生物 **16**.

2020 年, 王保民课题组^[16]开发了乙醇为溶剂的反应体系, 在 40 °C, *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物和 4-羟基香豆素通过缩合/[1,5]-负氢迁移/环化串联反



图式 5 2-(1-苯基亚乙基)丙二腈为一碳合成子的形式上[5+1]环化反应

Scheme 5 Formal [5+1] cyclization with 2-(1-phenylethylidene)malononitriles as one-atom carbon synthons



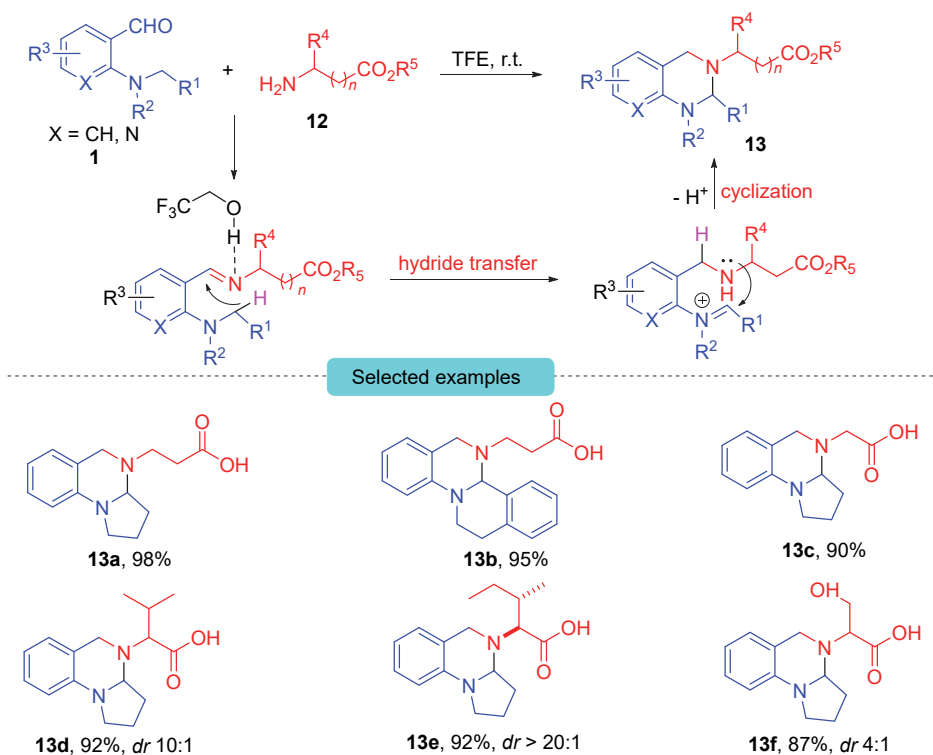
图式 6 4-羟基香豆素为一碳合成子的形式上[5+1]环化反应

Scheme 6 Formal [5+1] cyclization with 4-hydroxycoumarin as one-atom carbon synthon

应, 生成 3,3'-双取代四氢喹啉衍生物. 该反应为 3-位螺环化的四氢喹啉衍生物合成提供了绿色反应体系.

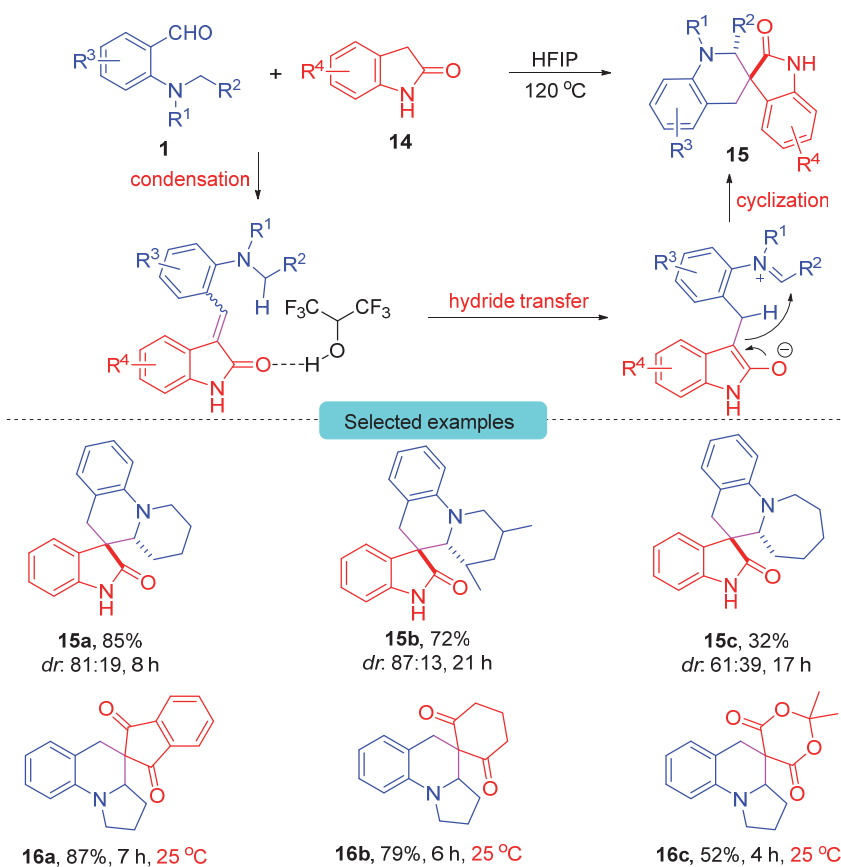
含有活泼亚甲基的环状双亲核试剂可较好地与 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物发生形式上的[5+1]环化, 合成 3-位螺环化的四氢喹啉衍生物; 而上述方法未涉及 3,3'-开链双取代四氢喹啉的合成. 2020 年, 李帅帅课题组实现了含有活泼亚甲基的开链亲核试剂 **17** 与 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物 **1** 的形式上[5+1]环化反应. 在吗啉为催化剂, 乙醇为溶剂, 80 °C 的反应体系中, 乙酰丙酮、乙酰乙酸乙酯、三氟乙酰乙酸乙酯、苯甲酰乙酸乙酯以及氰基乙酸乙酯均可作为双亲核试剂与 *N*-开链或环状烷基取代邻胺基苯甲醛反应, 合成多种类型的 3,3'-开链双取代四氢喹啉衍生物(Scheme 9)^[17].

负氢迁移策略应用的限制条件之一即为反应骨架类型有限, 导致所构建产物结构类型不丰富. 2019 年, 肖建和李帅帅等^[18]发展了 4-胺基靛红为新型骨架与双亲核试剂的形式上[5+1]环化反应, 高效构建了 3,4-稠杂氧化吲哚骨架. 作者提出, 在路易斯酸 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 的催化下, 4-胺基靛红 **19** 与氧化吲哚 **20** 发生脱水缩合, 生成缺电子烯烃中间体, 在路易斯酸 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 的活化下, 缺电子烯烃作为负氢受体引发分子内[1,5]-负氢迁移/环化串联反应, 生成含有螺环氧化吲哚、3-位螺环化四氢喹啉等多种活性片段的 3,4-稠杂氧化吲哚衍生物(Scheme 10). 除了氧化吲哚, 1,3-茛二酮也能作为双亲核试剂用于形式上的[5+1]环化反应^[19]. 该骨架的发展是对负氢迁移反应骨架类型的补充, 进一步丰富了负氢迁移反应



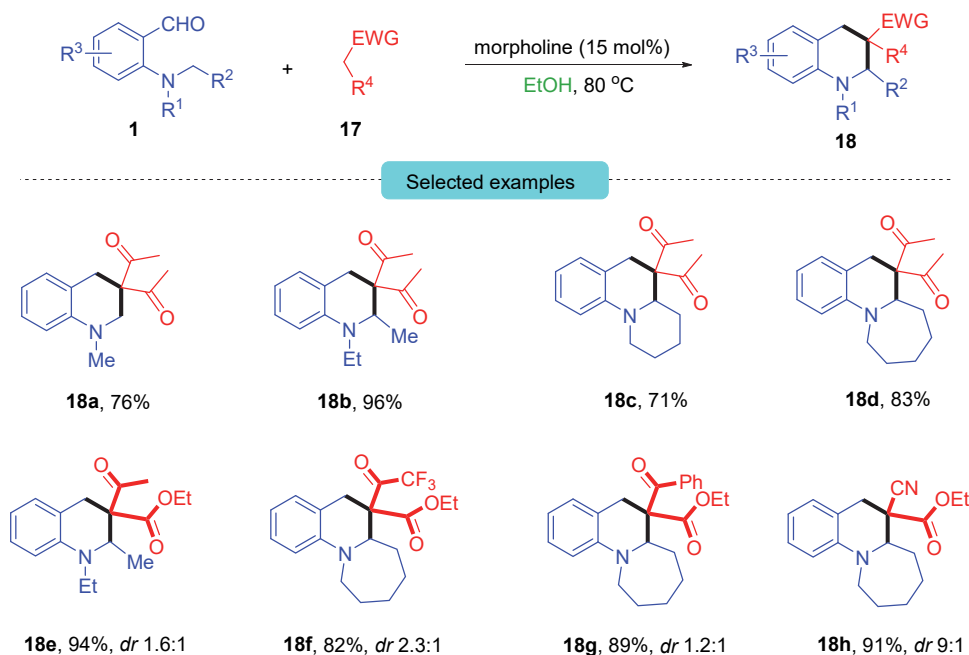
图式 7 氨基酸的氮为一氮合成子的形式上[5+1]环化反应

Scheme 7 Formal [5+1] cyclization with the nitrogen of amino acids as one-atom nitrogen synthons



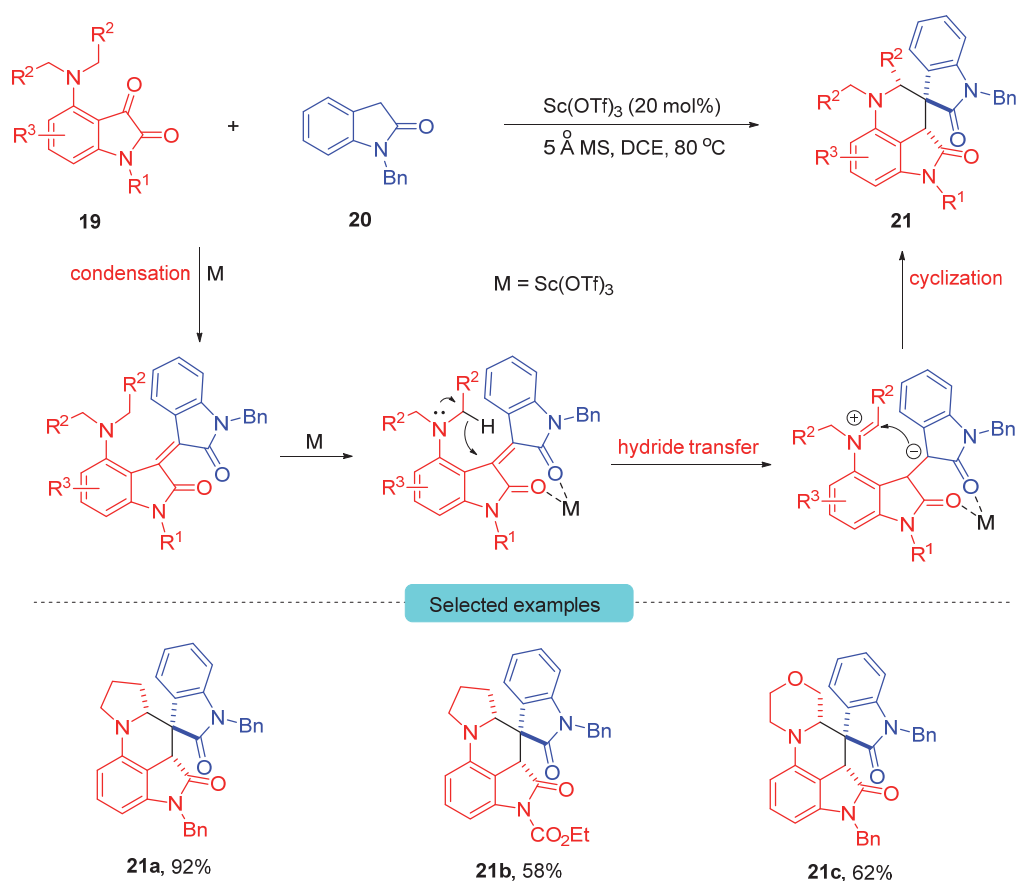
图式 8 氧化吲哚为一碳合成子的形式上[5+1]环化反应

Scheme 8 Formal [5+1] cyclization with oxindoles as one-atom carbon synthons



图式 9 含有活泼亚甲基的开链亲核试剂为一碳合成子的形式上[5+1]环化反应

Scheme 9 Formal [5+1] cyclization with acyclic nucleophiles with active methylene as one-atom carbon synthons



图式 10 4-胺基靛红为五元合成子的形式上[5+1]环化反应

Scheme 10 Formal [5+1] cyclization with C4-amine-substituted isatins as five-atom synthons

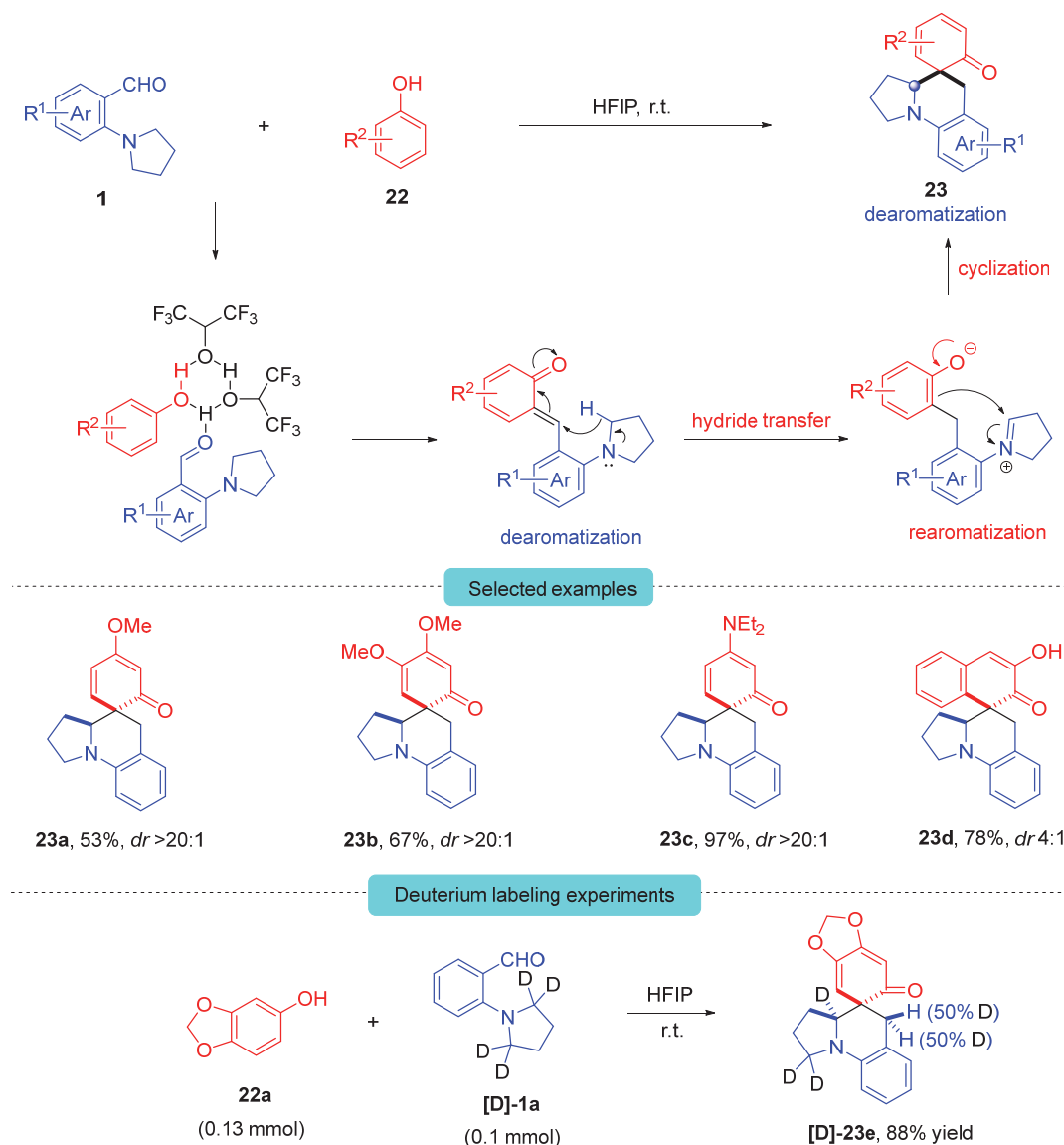
所能构建产物结构的多样性。

1.2.2 基于负氢迁移策略的形式上[5+1]去芳香化-环化

2015年,徐庆龙等^[20]报道了2-甲基吡咯为双亲核试剂与*N*-烷基取代邻胺基苯甲醛类化合物的形式上[5+1]去芳香化-环化反应,实现了C(sp³)-H官能化及吡咯吡咯环的去芳香化,构建了3-位螺环假吡咯稠杂的四氢喹啉骨架。2018年,肖建、李帅帅等^[21]发展了芳构化为动力引发负氢迁移反应的策略,通过HFIP促进的*N*-烷基取代邻胺基苯甲醛 **1** 与富电子酚类化合物 **22** 的形式上[5+1]去芳香化-环化反应。作者提出, HFIP 与反应原料间通过氢键聚集、活化生成邻亚甲基酮中间体,利用邻亚甲基酮恢复芳香化的动力驱动[1,5]-负氢迁移/去芳香化-环化反应(Scheme 11)。

作者通过氘代实验进一步验证了本反应的核心步骤确实通过[1,5]-负氢迁移实现。该反应可以实现3-位螺环己烯酮稠杂的四氢喹啉骨架的高效构建,为酚类化合物向环己烯酮的高附加值转化提供了新策略,为负氢迁移提供了新动力。

2020年,李帅帅、肖建等^[22]利用芳构化为动力引发负氢迁移反应的策略,实现了吡咯结构中碳环和吡咯环的选择性去芳香化。以*N*-烷基取代邻胺基苯甲醛 **1** 与4-羟基吡咯 **24** 反应,通过羟基的定位作用,可将反应位点定位在吡咯碳环上,两个原料在催化剂作用下生成邻亚甲基酮中间体;当4-羟基吡咯的羟基被乙酯基取代后,反应位点定位到富电子的吡咯3-位,两个原料在催化剂作用下生成类乙烯基亚胺中间体。两个活性中间体都具有强的恢复芳香化的动力,驱动分子内[1,5]-负氢迁移/



图式 11 富电子酚为一碳合成子的形式上[5+1]去芳香化-环化

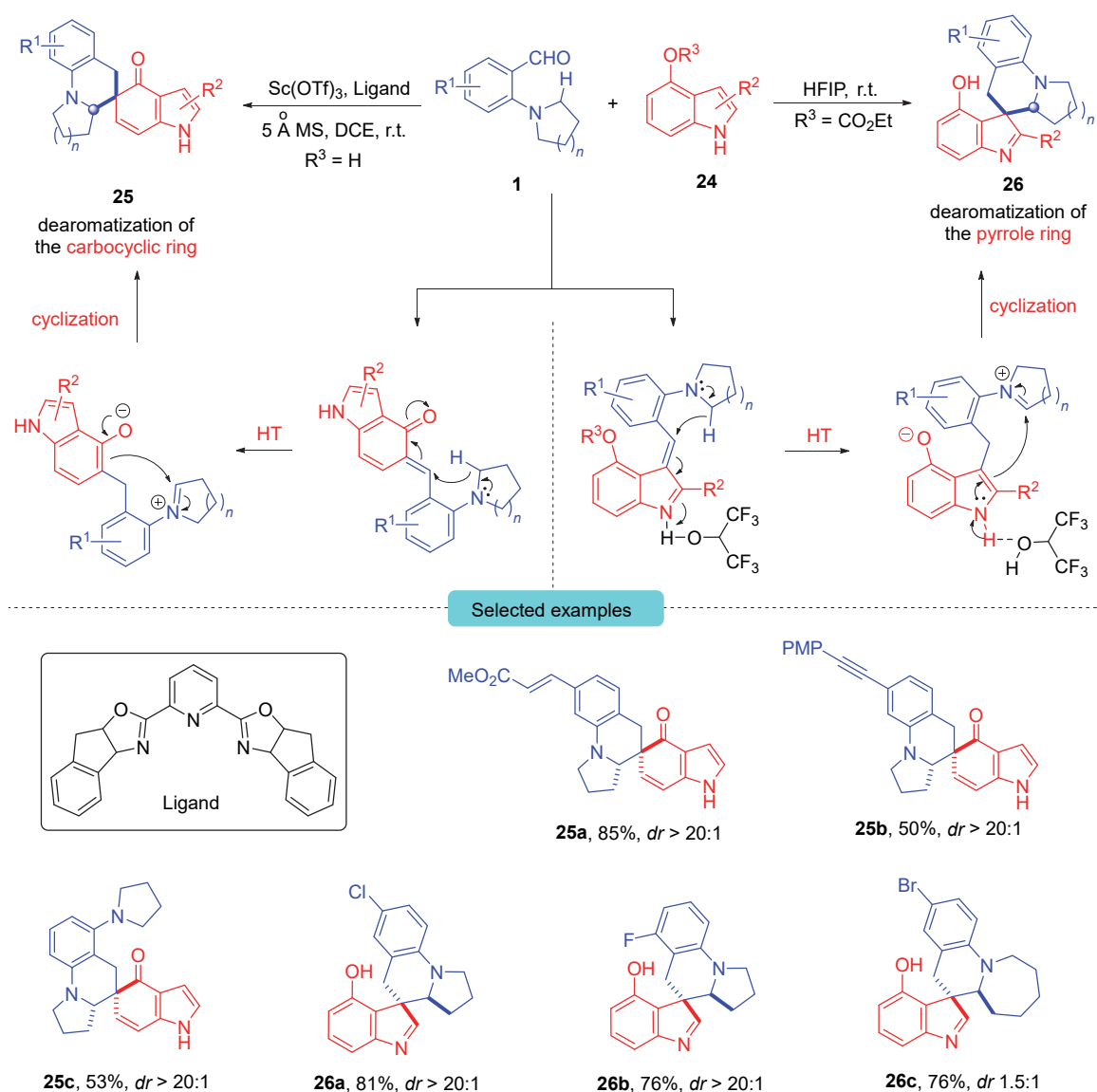
Scheme 11 Formal [5+1] dearomatization-cyclization with electron-rich phenols as one-atom carbon synthons

去芳香化-环化反应, 合成 3-位螺环化的四氢喹啉衍生物 **25** 和 **26** (Scheme 12).

2022 年, 李帅帅课题组^[23]利用芳构化为动力引发负氢迁移反应的策略, 发展了 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛 **1**、4-羟基吲哚和富电子芳烃三组分参与的[1,5]-负氢迁移/去芳香化-环化反应, 一步合成了稠杂四氢喹啉结构的 2,3,3-多取代的螺环假吲哚衍生物.

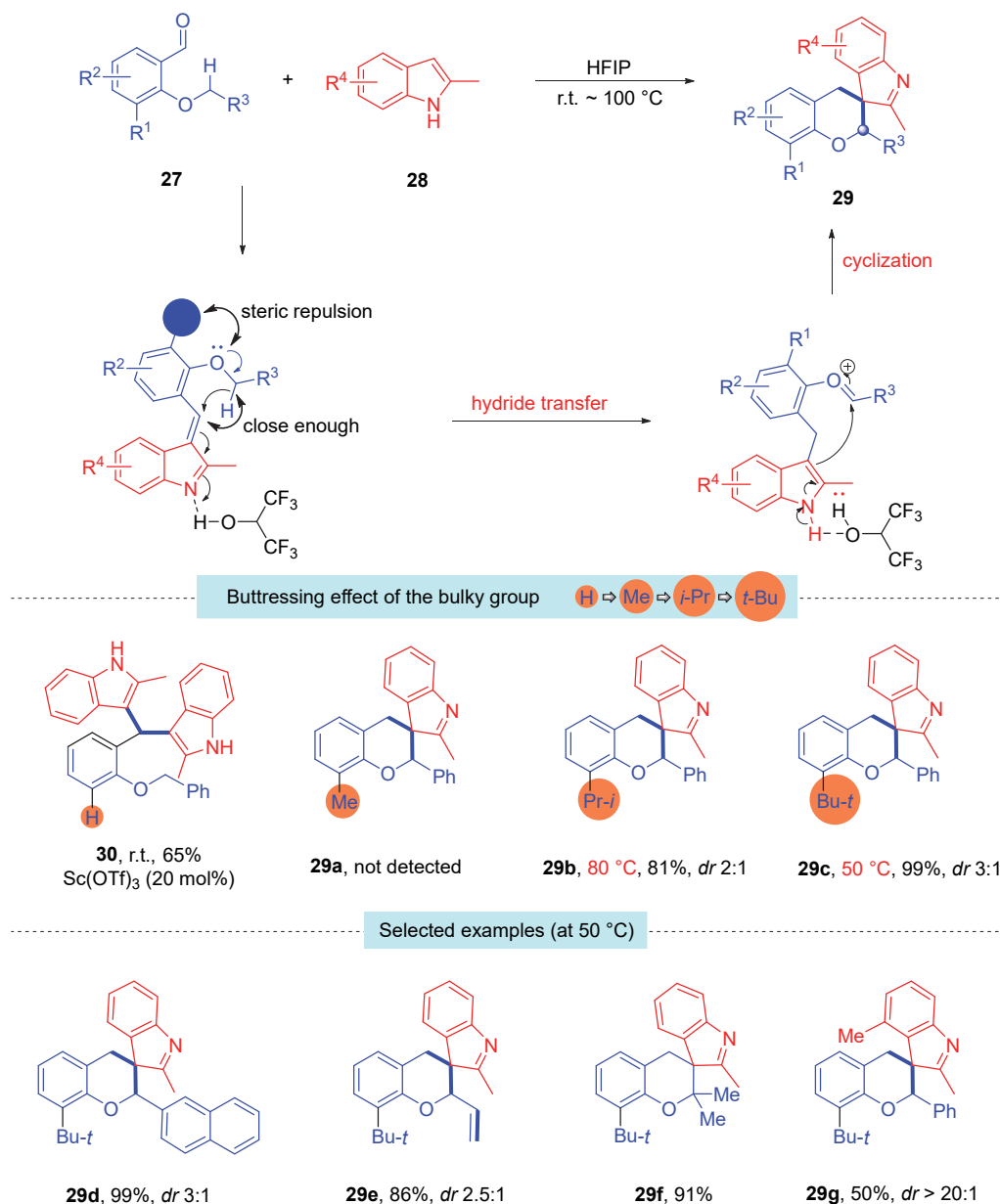
除了以邻胺基苯甲醛骨架作为五元合成子以外, 发展新的合成子, 构建类型丰富的骨架, 对推动负氢迁移策略在有机合成中的应用具有重要意义. 2022 年, 李帅帅课题组^[24]开发了以 *O*-烷基取代邻氧苯甲醛为五元合成子 **27** 与 2-甲基吲哚 **28** 通过形式上[5+1]去芳香化-环化反应, 构建色满骨架 **29** 的方法. 作者开展了系列控

制实验, 发现氧原子邻位没有取代基时不能得到目标产物, 当将氢原子换为甲基、异丙基、叔丁基时, 随着氧原子邻位取代基增大, 反应条件变得相对温和, 且对应产物的产率也有所提高. 作者提出, 氧原子上连接苄基后, 苄基的摆动自由度较大, 影响了氧原子 α -C(sp³)-H 与负氢受体之间的距离, 进而影响了负氢迁移过程的发生; 当氧原子邻位安装大位阻基团后, 苄基摆动受限制, 缩短了氢给体和负氢受体间的距离, 从而保证[1,5]-负氢迁移/去芳香化-环化反应的进行 (Scheme 13). 该工作为氢迁移反应提供了新的五元合成子, 拓展了负氢迁移策略所构建产物骨架的丰富性. 然而, 需要指出的是, 氧原子的 α -C(sp³)-H 作为负氢给体, 相较于氮原子的 α -C(sp³)-H 存在较大困难: 一方面, 氧原子的 α -



图式 12 4-羟基吲哚为一碳合成子的形式上[5+1]去芳香化-环化

Scheme 12 Formal [5+1] dearomatization-cyclization with 4-hydroxyindoles as one-atom carbon synthons



图式 13 *O*-烷基取代邻氧苯甲醛为五元合成子的形式上[5+1]去芳香化-环化

Scheme 13 Formal [5+1] dearomatization-cyclization with *O*-alkyl *ortho*-oxybenzaldehydes as five-atom synthons

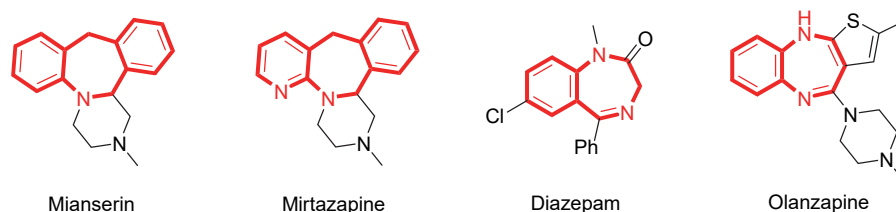
C(sp³)-H 较氮原子的 α -C(sp³)-H 反应活性更弱; 另一方面, 原位生成的开链氧鎓离子中间体很不稳定, 较易水解, 使其应用具有极大挑战. 因此, 探索新型含氧氢给体, 推动负氢迁移策略在构建更加丰富的杂环骨架中的应用仍是摆在化学家面前的重要课题.

2 基于负氢迁移策略的形式上[5+2]、[6+1]环化构建七元杂环骨架

七元氮杂环, 尤其是苯并氮杂萘、苯并二氮杂萘是许多药物分子的核心结构(Scheme 14)^[25], 对该类骨架的简洁、高效构建具有重要意义.

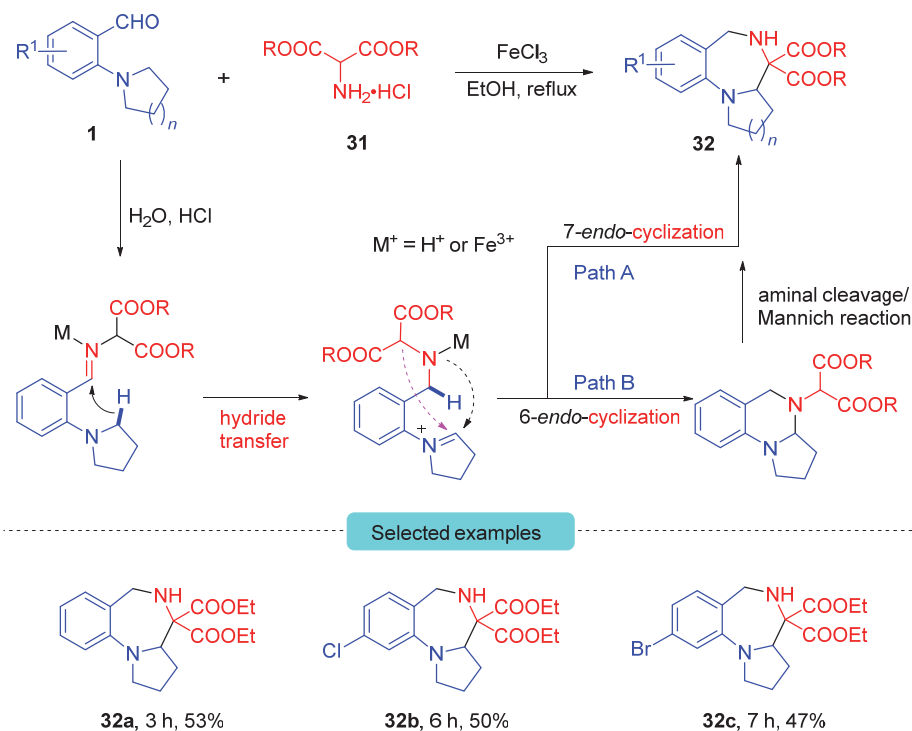
2.1 基于负氢迁移策略的形式上[5+2]环化构建七元杂环骨架

2018 年, 王保民课题组^[26]报道了 *N*-烷基取代邻胺基苯甲醛 **1** 与氨基丙二酸酯 **31** 的形式上[5+2]环化反应, 高效合成 1,4-苯二氮杂萘衍生物(Scheme 15). 作者提出, 在催化剂 FeCl₃ 作用下两个原料发生脱水缩合, 生成亚胺中间体, FeCl₃ 进一步活化亚胺引发分子内的负氢迁移生成两性离子中间体, 该中间体有两条可能的环化路径, 若发生七元环化可直接得到产物 1,4-苯二氮杂萘(path A); 若发生六元环化可得到喹唑啉中间体, 该中间体经缩醛胺开环/曼尼希环化生成 1,4-苯二氮杂



图式 14 含七元氮杂环结构的代表性药物分子

Scheme 14 Representative pharmaceutical molecules containing seven-membered aza-heterocycles



图式 15 氨基丙二酸酯为二元合成子的形式上[5+2]环化

Scheme 15 Formal [5+2] cyclization with aminomalonate as two-atom synthons

草(path B). 该反应为基于负氢迁移策略的1,4-苯二氮杂草骨架构建提供了新方法。

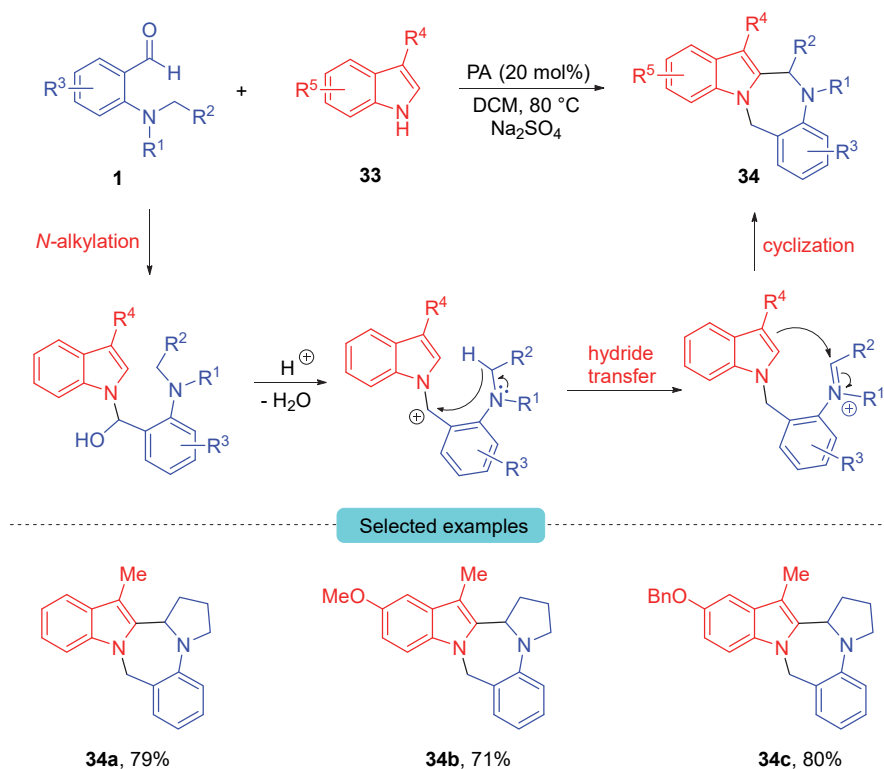
2019年,肖建课题组报道了*N*-烷基取代邻胺基苯甲醛 **1** 与3-取代吡啶 **33** 的形式上[5+2]环化反应,用于1,4-二苯并二氮杂草骨架的高效构建^[27]。作者提出,在联萘酚磷酸酯(PA)的活化作用下,两个原料先发生分子间的亲核加成,随后羟基经酸催化脱水生成苄基碳正离子中间体,碳正离子中间体引发分子内的[1,5]-负氢迁移/曼尼希型环化,生成1,4-二苯并二氮杂草(Scheme 16)。

2019年,李帅帅、王亮等报道了*N*-烷基取代邻胺基苯甲醛 **1** 与吡啶 **35** 的形式上[5+2]环化反应,高效合成吡啶并苯并氮杂草化合物。作者提出,在HFIP体系中,两个原料首先生成螺环假吡啶,螺环假吡啶有较强的恢

复芳香化吡啶的动力,在酸性条件下,通过芳构化促进的碳碳键断裂-迁移,构建吡啶并苯并氮杂草骨架(Scheme 17)^[28]。该反应为吡啶并苯并氮杂草骨架的高效构建提供了新策略。

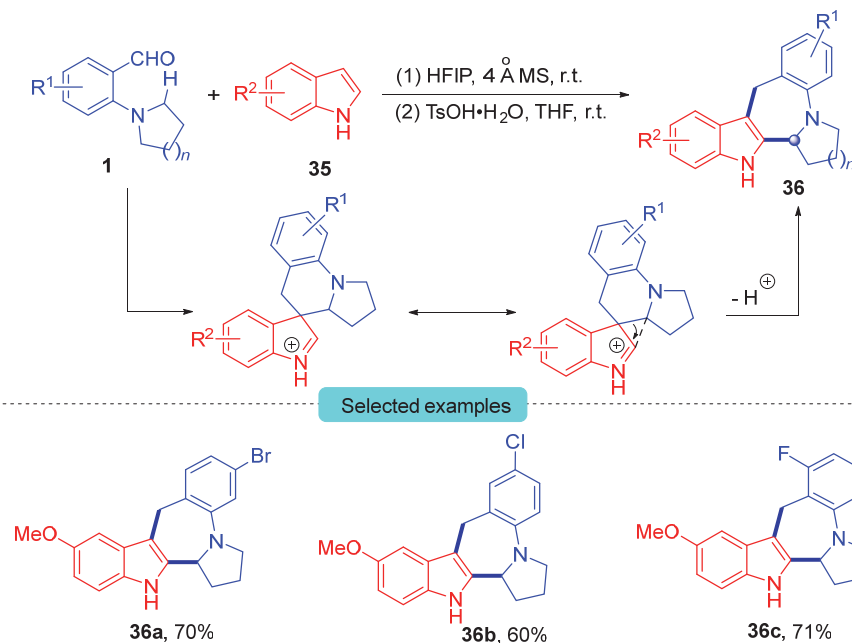
2.2 基于负氢迁移策略的形式上[6+1]环化构建七元杂环骨架

尽管基于负氢迁移策略的形式上[5+2]环化构建七元杂环骨架的反应取得了较好的发展,但开发基于负氢迁移策略的七元杂环构建新模式的需求仍非常迫切。2022年,李帅帅、王亮等报道了以*N*-烷基取代邻胺基苯乙酮 **37** 和氧化吡啶 **38** 为原料,通过形式上[6+1]环化构建七元氮杂草骨架的方法。作者提出,在磷酸钾为碱的三氟乙醇体系中,首先两个原料发生脱水缩合生成缺电子的烯烃,在三氟乙醇的网状氢键活化下,缺电子烯



图式 16 3-取代吲哚为二元合成子的形式上[5+2]环化

Scheme 16 Formal [5+2] cyclization with 3-substituted indoles as two-atom synthons



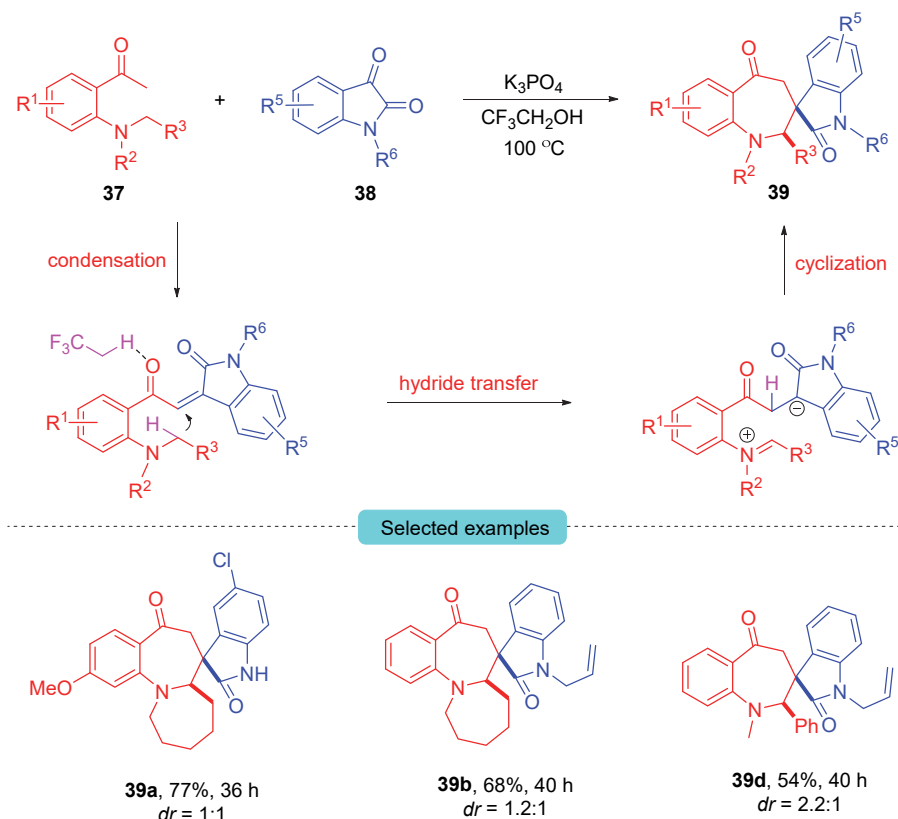
图式 17 吲哚为二元碳合成子的形式上[5+2]环化

Scheme 17 Formal [5+2] cyclization with indoles as two-atom carbon synthons

烃作为负氢受体引发分子内[1,6]-负氢迁移/环化反应, 构建氧化吲哚螺七元氮杂萘骨架(Scheme 18)^[29]. 该反应为负氢迁移策略应用提供了新的组合模式, 有助于后续新型骨架的构建.

3 基于负氢迁移策略的脱烷基化/环化反应构建喹啉酮骨架

目前, 已发展的负氢迁移反应主要限于负氢迁移后直接环化的反应模式, 大都用于 $C(sp^3)-H$ 的直接官能



图式 18 靛红为一碳合成子的形式上[6+1]环化
Scheme 18 Formal [6+1] cyclization with isatins as one-atom carbon synthons

化, 开发负氢迁移反应应用的新模式, 构建更多种类型的骨架, 对推动负氢迁移策略在医用、农用药物分子的合成中的应用具有重要意义。

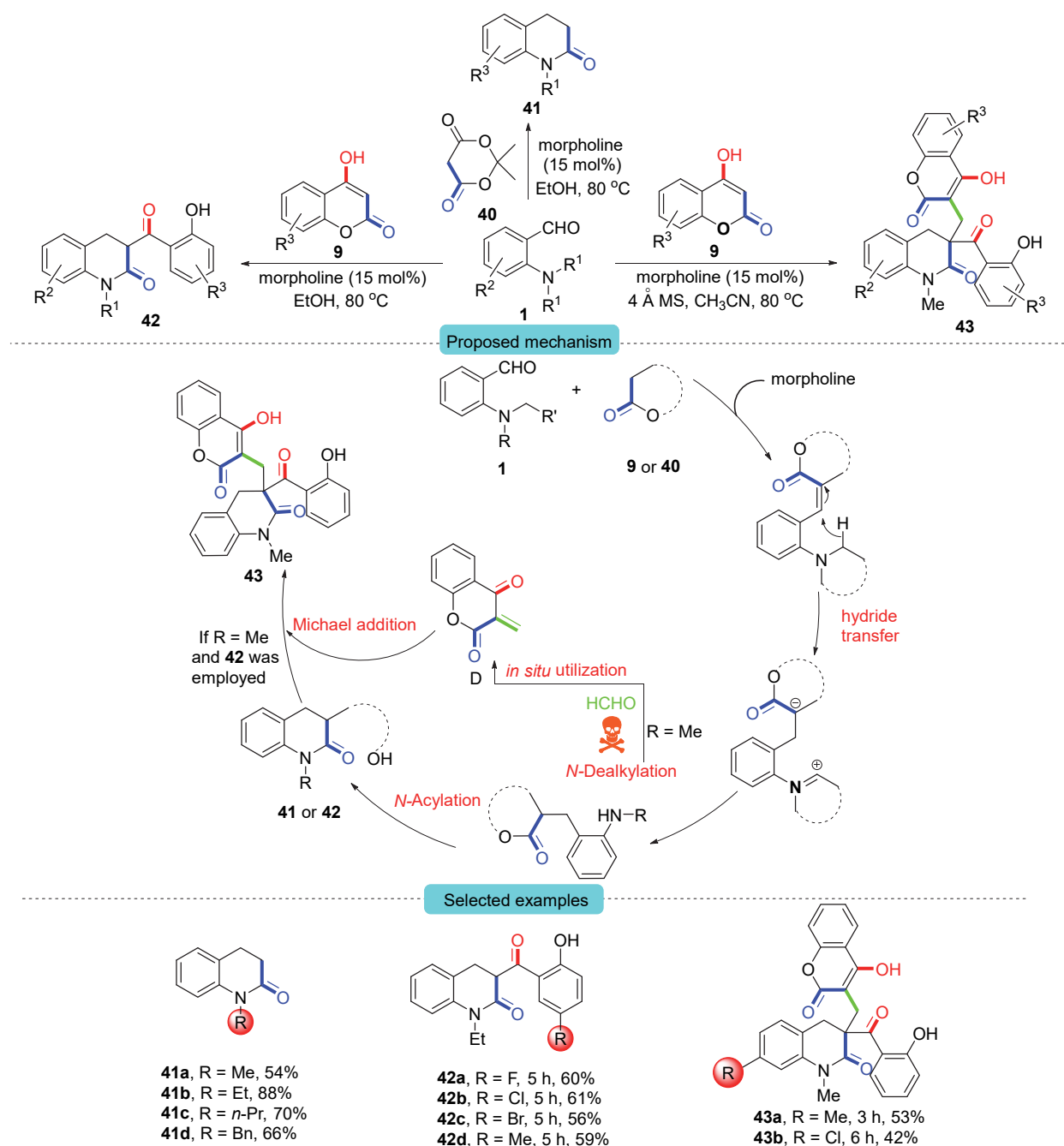
2021 年, 李帅帅课题组^[30]开发了负氢迁移/脱烷基化/环化的负氢迁移反应新模式, 构建喹啉酮骨架。作者以 *N*-开链烷基取代邻胺基苯甲醛 **1** 和麦氏酸 **40**、4-羟基香豆素 **9** 等为原料, 通过形式上[4+2]环化反应, 高效合成了多种类型的喹啉酮衍生物。作者提出, 在吗啉的催化作用下, *N*-开链烷基取代邻胺基苯甲醛 **1** 与双亲核试剂发生脱水缩合, 生成的缺电子烯烃中间体引发分子内负氢迁移, 生成的开链结构的亚胺正离子中间体发生水解-脱烷基化, 紧接着, 生成的胺基发生分子内的胺酯交换-酰基化, 得到六元内酰胺衍生物 **41** 或 **42**。另外, 当 *N,N'*-二甲基取代的邻胺基苯甲醛与 4-羟基香豆素反应, 水解脱除的甲醛能被第二分子的 4-羟基香豆素捕获, 生成邻亚甲基醌中间体类似物, 随后再次被喹啉酮的 3-位捕获, 生成 3,3'-位双取代的喹啉酮化合物 (Scheme 19)。通过负氢迁移/脱烷基化/环化的反应新模式可选择性合成 3-位无取代、单取代、双取代的喹啉酮衍生物, 为喹啉酮的多样性合成提供了新方法。这一负氢迁移反应新模式的开发, 为负氢迁移策略构建多种

杂环骨架提供了新思路。

4 结论与展望

本文对 2018 年以来基于负氢迁移策略的[*m*+*n*]环化反应研究进展进行了评述, 以反应所构建的杂环环系大小为线索划分为三个部分。该类反应的特点是反应条件简单, 易于操作; 氧化还原中性, 无需外加氧化剂、还原剂; 原位组装负氢受体, 减少底物预先制备操作, 反应的原子和步骤经济性增强; 适用于高效构建杂环化合物。

近些年, 虽然基于负氢迁移策略的杂环骨架构建取得了一系列重要进展, 但该领域仍然存在许多亟待解决的难题: (1) 氢受体类型有限, 尤其是能够用于原位组装的氢受体; (2) 产物骨架类型不足, 有待继续丰富所构建产物骨架的多样性; (3) 不对称合成挑战巨大, 已报道的不对称合成例子非常少; (4) 在天然产物、药物及精细化学品合成中的应用较少。因此, 未来通过原位形式的简单有机转化, 形成张力环、芳香化前体、形式上的正电荷等, 用于引发负氢迁移反应(包括分子间的负氢迁移)将是该领域主要研究方向, 这将极大推动负氢迁移策略在有机合成与转化中的应用。



图式 19 负氢迁移策略在喹啉酮构建中的应用

Scheme 19 Application of hydride transfer strategy in construction of quinolinone

References

- [1] (a) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
 (b) Delost, M. D.; Smith, D. T.; Anderson, B. J.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10996.
 (c) Bhutani, P.; Joshi, G.; Raja, N.; Bachhav, N.; Rajanna, P. K.; Bhutani, H.; Paul, A. T.; Kumar, R. *J. Med. Chem.* **2021**, *64*, 2339.
 (d) Wang, L.; Zhang, Z.; Han, H.; Liu, X.; Bu, Z.; Wang, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 12 (in Chinese).
 (王乐乐, 张子莹, 韩华彬, 刘雄利, 卜站伟, 王琪琳, 有机化学, **2021**, *41*, 12.)
 (e) Zhang, H.; Shi, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3351 (in Chinese).
 (张洪浩, 石枫, 有机化学, **2022**, *42*, 3351.)
- [2] (f) Zhang, Z.; Han, H.; Wang, L.; Bu, Z.; Xie, Y.; Wang, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3960.
 (g) Zhang, W. H.; Chen, S.; Liu, X. L.; Lin, B.; Liu, X. W.; Zhou, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127410.
 (h) Zhang, M.; Wang, J.-X.; Chang, S.-Q.; Liu, X.-L.; Zuo, X.; Zhou, Y. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 381.
 (i) Wang, L.; Han, H.; Gu, L.; Zhang, W.; Zhao, J.; Wang, Q. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 15389.
- [2] (a) Muthukrishnan, I.; Sridharan, V.; Menendez, J. C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 5057.
 (b) Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485.

- (c) Wang, Y.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 5810.
- [3] For reviews on the formal [4+1] annulation reactions, see:
(a) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.
(b) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5301.
- [4] For reviews on the formal [4+2] annulation reactions, see:
(a) Takao, K.; Munakata, R.; Tadano, K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779.
(b) Li, J.-L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1491.
(c) Jiang, X.-X.; Wang, R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5515.
- [5] For reviews on the formal [4+3] annulation reactions, see:
(a) Harmata, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8886.
(b) Lohse, A. G.; Hsung, R. P. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 3812.
(c) Nguyen, T. V.; Hartmann, J. M.; Enders, D. *Synthesis* **2013**, 845.
- [6] For reviews on hydride transfer reactions, see:
(a) Hu, F.; Shen, Y.-B.; Wang, L.; Li, S.-S. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5041.
(b) Shen, Y.-B.; Hu, F.; Li, S.-S. *Tetrahedron* **2022**, *127*, 133089.
(c) Liu, H.; Quan, Y.; Xie, L.; Li, X.; Xie, X. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 840934.
(d) An, X.-D.; Xiao, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1364.
(e) Kwon, S. J.; Kim, D. Y. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 1191.
(f) Wang, L.; Xiao, J. *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 17.
(g) Haibach, M. C.; Seidel, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5010.
(h) Wang, L.; Xiao, J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1137.
(i) Peng, B.; Maulide, N. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 13274.
(j) Pan, S. C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1374.
(k) Shen, Y.-B.; Hu, F.; Li, S.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 700.
- [7] For selected examples on hydride transfer reaction, see:
(a) Mori, K.; Kawasaki, T.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1732.
(b) Mori, K.; Sueoka, S.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2424.
(c) Yamazaki, S.; Naito, T.; Niina, M.; Kakiuchi, K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6748.
(d) Jeong, H. I.; Youn, T. H.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2017**, *38*, 421.
(e) Briones, J. F.; Basarab, G. S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8541.
(f) Yoshida, T.; Mori, K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4319.
(g) Yamazaki, S.; Naito, T.; Tatsumi, T.; Kakiuchi, K. *Chemistry Select* **2018**, *3*, 4505.
(h) Yoshida, T.; Mori, K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12686.
(i) Yokoo, K.; Mori, K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6927.
(j) Ramakumar, K.; Maji, T.; Partridge, J. J.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4014.
(k) Kataoka, M.; Otawa, Y.; Ido, N.; Mori, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9334.
(l) Mori, K.; Isogai, R.; Kamei, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6203.
(m) Mori, K.; Umehara, N.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7327.
(n) Shen, Y.-B.; Li, L.-F.; Xiao, M.-Y.; Yang, J.-M.; Liu, Q.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13935.
(o) Yokoo, K.; Mori, K. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 244.
(p) Paul, A.; Chandak, H. S.; Ma, L.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 976.
- [8] (a) Spadoni, G.; Bedini, A.; Lucarini, S.; Mari, M.; Caignard, D.-H.; Boutin, J. A.; Delagrèze, P.; Lucini, V.; Scaglione, F.; Lodola, A.; Zanardi, F.; Pala, D.; Mor, M.; Rivara, S. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7512.
(b) Taylor, S. N.; Marrazzo, J.; Batteiger, B. E.; Hook, E. W.; Señal, A. C.; Long, J.; Wierzbicki, M. R.; Kwak, H.; Johnson, S. M.; Lawrence, K.; Mueller, J. N. *Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 1835.
(c) Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487.
(d) Pratap, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476.
(e) Gu, L.-J.; Han, H.-B.; Bu, Z.-W.; Wang, Q.-L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2008.
(f) Miao, H.-J.; Wang, L.-L.; Han, H.-B.; Zhao, Y.-D.; Wang, Q.-L.; Bu, Z.-W. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1418.
(g) Bai, X.-G.; Miao, H.-J.; Zhao, Y.; Wang, Q.-L.; Bu, Z.-W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5068.
(9) Liu, S.; Zhang, W.; Qu, J.; Wang, B. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 3008.
(10) Yuan, K.; Dong, F.; Yin, X.; Li, S.-S.; Wang, L.; Xu, L. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3868.
(11) Guo, M.; Dong, F.; Yin, X.; Xu, L.; Wang, L.; Li, S.-S. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2224.
(12) Yang, X.; Liu, J.; Hu, F.; Sun, H.; Wang, L.; Li, S.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2788 (in Chinese).
(杨晓宇, 柳建林, 胡芳芝, 孙红梅, 王亮, 李帅帅, 有机化学, **2021**, *41*, 2788.)
(13) (a) Zhang, C.; Murarka, S.; Seidel, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 419.
(b) Mori, K.; Ohshima, Y.; Ehara, K.; Akiyama, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 524.
(c) Du, Y.; Luo, S.; Gong, L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7064.
(d) Shen, Y.-B.; Wang, L.-X.; Sun, Y.-M.; Dong, F.-Y.; Yu, L.; Liu, Q.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1915.
(e) Dong, F.; Song, X.; Yin, X.; Wang, L. *ChemistrySelect* **2022**, *7*, e202203936.
(14) Shi, H.; Xu, L.; Ren, D.; Wang, L.; Guo, W.; Li, S.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 895.
(15) Chen, C.; Xu, L.; Wang, L.; Li, S.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7109.
(16) Liu, S.; Wang, H.; Wang, B. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8839.
(17) Yang, X.; Hu, F.; Wang, L.; Xu, L.; Li, S.-S. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4267.
(18) Li, S.-S.; Zhu, S.; Chen, C.; Duan, K.; Liu, Q.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1058.
(19) Zhu, S.; Chen, C.; Duan, K.; Sun, Y.-M.; Li, S.-S.; Liu, Q.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8440.
(20) Wang, P.-F.; Jiang, C.-H.; Wen, X.; Xu, Q.-L.; Sun, H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1155.
(21) Li, S.-S.; Lv, X.; Ren, D.; Shao, C.-L.; Liu, Q.; Xiao, J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8253.
(22) Duan, K.; Shi, H.; Wang, L.-X.; Li, S.-S.; Xu, L.; Xiao, J. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2511.
(23) Ge, C.; Wang, L.; Hu, F.; Ding, Z.; Li, X.; Xiao, D.; Wang, J.; Li, S.-S. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1696.
(24) Cao, L.; Hu, F.; Sun, H.; Zhang, X.; Li, S.-S. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1668.
(25) (a) Feuston, B. P.; Culberson, J. C.; Duggan, M. E.; Hartman, G. D.; Leu, C.-T.; Rodan, S. B. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5640.
(b) Sum, F.; Dusza, J.; Delos Santos, E.; Grosu, G.; Reich, M.; Du, X.; Albright, J. D.; Chan, P.; Coupet, J.; Ru, X.; Mazandarani, H.; Saunders, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2195.
(c) Kunick, C.; Blecker, C.; Prühs, C.; Totzke, F.; Schachtele, C.; Kubbutat, M. H. G.; Link, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2148.
(d) Palma, A.; Yepes, A. F.; Leal, S. M.; Coronado, C. A.; Escobar, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2360.
(e) Xu, Y.; Zhang, L.; Liu, M.; Zhang, X.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8706.
(g) Wang, L.-L.; Han, H.-B.; Cui, Z.-H.; Zhao, J.-W.; Bu, Z.-W.; Wang, Q.-L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 873.
(h) Liu, J.; Xiao, X.; Lai, Y.; Zhang, Z. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2256.
(26) Liu, S.; Zhao, T.; Qu, J.; Wang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4094.
(27) Wang, S.; Shen, Y.-B.; Li, L.-F.; Qiu, B.; Yu, L.; Liu, Q.; Xiao, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8904.
(28) Bai, G.; Dong, F.; Xu, L.; Liu, Y.; Wang, L.; Li, S.-S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6225.
(29) Xie, R.; Chen, S.; Wang, Y.; Yin, X.; Li, S.-S.; Xu, L.; Wang, L. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5205.
(30) Yang, X.; Wang, L.; Hu, F.; Xu, L.; Li, S.; Li, S.-S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 358.

(Lu, Y.)