

光/电化学驱动螺环化合物的合成研究进展

陈 宁^a 张成栋^a 李 鹏^b 仇 格^c 刘颖杰^{*,a} 张天雷^{*,a}^(a) 哈尔滨商业大学药学院 哈尔滨 150076)^(b) 黑龙江护理高等专科学校 哈尔滨 150086)^(c) 烟台大学化学化工学院 山东烟台 264005)

摘要 螺环作为一种重要的有机分子骨架,在有机化学、药物化学、材料科学等领域中广泛存在.由于螺环骨架具有较大的三维空间结构,满足药物设计中对构象刚性的需求,因此开发高效的螺环化合物的合成方法尤为重要.近年来,光催化和电催化作为绿色、高效的合成手段,为螺环化合物的合成注入了新的潜力.主要按螺[4.5]类骨架、螺[5.5]类骨架、螺[2.3]类骨架以及螺吡啶类骨架的构建进行了分类,并从光催化和电催化合成两个方面对螺环化合物的构建进行了综述.

关键词 螺环; 光催化; 电催化

Research Progress in Synthesis of Spirocyclic Compounds
Driven by Photo/ElectrochemistryChen, Ning^a Zhang, Chengdong^a Li, Peng^b Qiu, Ge^cLiu, Yinjie^{*,a} Zhang, Tianlei^{*,a}^(a) School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076)^(b) Heilongjiang Nursing College, Harbin 150086)^(c) School of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai, Shandong 264005)

Abstract As important organic molecular frameworks, spirocycles exist widely in organic chemistry, medicinal chemistry, material science and other fields. Since the spirocyclic skeleton has a large three-dimensional space structure, which meets the demand for conformational rigidity in drug design, it is particularly important to develop efficient synthetic methods for spirocyclic compounds. In recent years, photocatalysis and electrocatalysis have injected new potential into the synthesis of spirocyclic compounds as green and efficient synthetic methods. This article is mainly classified by the construction of snail [4.5] skeleton, snail [5.5] skeleton, snail [2.3] skeleton, and spiro-indoles skeleton. Moreover, the construction of spirocyclic compounds is reviewed from two aspects: photocatalysis and electrocatalytic synthesis.

Keywords spirocycles; photocatalysis; electrocatalysis

螺环化合物是生物活性分子、天然产物和手性配体中的重要分子骨架^[1-3],也是制备这些化合物的重要合成原料.与单环结构或平面芳香环结构相比,螺环骨架具有更大的空间三维结构,满足药物设计中对构象刚性的需要,在药物合成中发挥着不可替代的作用.由于螺环化合物特殊的空间性质,除了在药物化学中的应用外,在有机化学、材料科学等方面同样有广泛的应用^[4].此外,因其特殊的生物学活性,在抗癌^[5-6]、抗菌^[7-9]、抗

糖尿病^[10]、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)^[11]以及抗细胞毒性^[12]等方面有重要应用.

因此,螺环化合物的构建越来越受到有机化学家的关注,但与传统的金属催化构建螺环化合物相比,采用光/电驱动技术来构建螺环化合物更符合绿色化学的发展理念,能为有机化学家设计反应提供更多的选择^[13].近年来,光驱动催化作为一种绿色安全、洁净环保、可再生的催化方式,吸引了众多有机化学家的关注,

* Corresponding authors. E-mail: lyj850527@163.com; leiskyt@163.com

Received April 10, 2023; revised June 5, 2023; published online June 26, 2023.

Project supported by the Heilongjiang Postdoctoral Scientific Research Development Fund (No. LBH-Q20103), and the Construction and Cultivation Project of Collaborative Innovation Achievements of University Disciplines (No. LJGXCG2022-086).

黑龙江省博士后科研启动金(No. LBH-Q20103)、高校学科协同创新成果建设培育(No. LJGXCG2022-086)资助项目.

在可见光的诱导下,光催化剂可以通过单电子转移或者能量转移来活化各种底物,从而实现以前无法实现的转化.而电驱动催化是一种实用、环境友好的合成方法,已经广泛用于碳-碳键和碳-杂键的构建,该方法能避免外加化学氧化剂的使用,并且将电驱动催化与自由基串联策略和脱氢交叉偶联策略相结合,已取得了显著的进展.随着光/电化学驱动技术在有机化学中的广泛应用,促进了螺环化合物合成方法的快速发展,展现了螺环分子骨架在有机合成中的广阔应用前景.基于此,本文主要按螺[4.5]类骨架、螺[5.5]类骨架、螺[2.3]类骨架以及螺吡啶类骨架的构建进行了分类,并从光/电驱动催化两个方面对近十年来螺环化合物的合成方法进行综述.

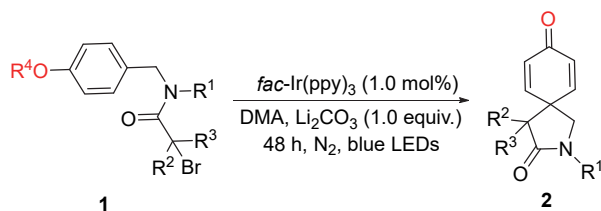
1 光驱动催化构建螺环化合物

可见光是驱动化学转化的温和能源^[14-15],近年来,光驱动催化反应已经发展成为一种高效的合成工具,光催化作为一种绿色安全、洁净环保、可再生的催化方式,吸引了众多有机化学家的关注.在可见光的诱导下,光催化剂可以通过单电子转移或者能量转移来活化各种底物,从而实现以前无法实现的转化,为构建螺环化合物开辟了新的途径.

1.1 螺[4.5]类活性骨架的构建

1.1.1 分子内构建

在各种螺环化合物中,螺[4.5]三烯酮因其独特的结构特征和生物活性而一直受到化学家的关注^[16-19].2016年,张兆国等^[20]报道了一种可见光诱导 α -溴-*N*-苄基烷基胺 **1** 合成 2-氮杂螺[4.5]癸烷 **2** 的方法,该方法采用铱催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃,通过分子内脱芳环化构建 2-氮杂螺[4.5]癸烷 **2** (Scheme 1).值得注意的是,当酚类化合物上氧原子被苄基(Bn)、四氢吡喃基(THP)、叔丁基二甲基硅氧基(TBS)取代时,该反应仍然有较好的耐受性,并且能够以优异的产率获得目标产物.

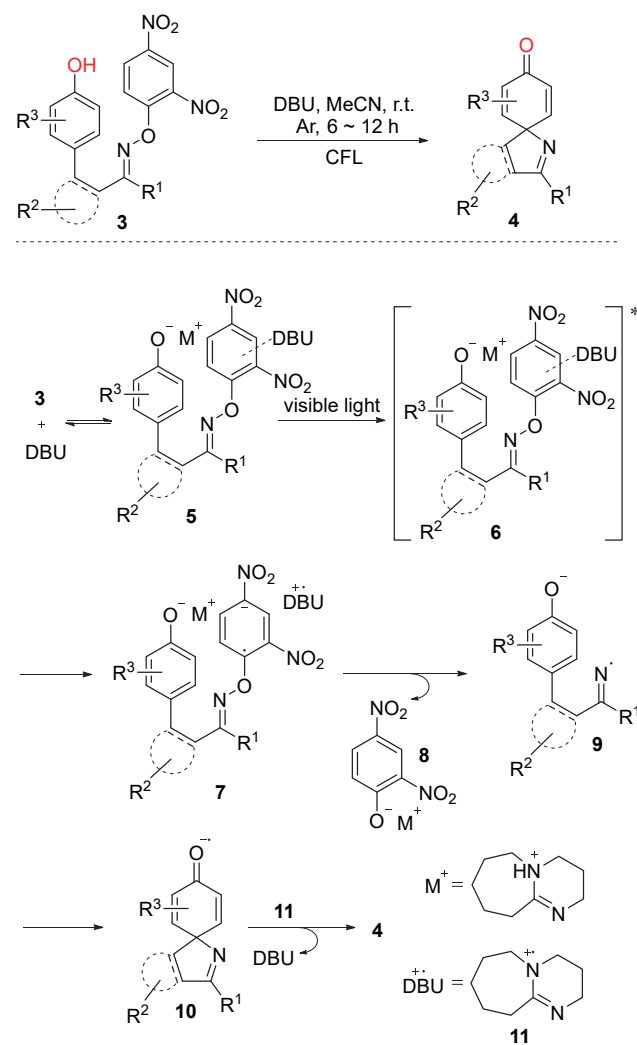


图式 1 可见光诱导 α -溴-*N*-苄基烷基胺构建 2-氮杂螺[4.5]癸烷

Scheme 1 Visible-light-induced construction of 2-azaspiro[4.5]decane from α -bromo-*N*-benzylalkylamine

2019 年,付华等^[21]提出了一种光氧化还原含酮肟结构的苯酚衍生物的分子内去芳构化/螺环化反应.该方法采用易获得的 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烷基-7-烯

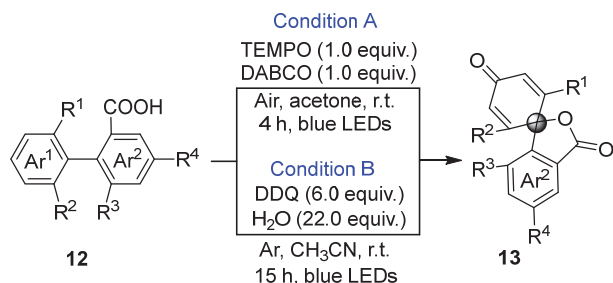
(DBU)作为碱和电子供体,不需要光催化剂,在室温下以优异的产率获得了氮杂螺[4.5]三烯酮 **4** (Scheme 2).该方法具有原料易得、条件温和、底物范围宽、官能团耐受性好等优点.通过自由基实验,该课题组推测了可能的机理,首先,底物 **3** 中的 2,4-二硝基苯与 DBU 形成络合物,也就是光敏剂 **5**.然后, **5** 在可见光照射后得到激发态 **6**, **6** 经单电子转移(SET)得到化合物 **7**,化合物 **7** 中酮肟单元的 N—O 键均裂得到自由基阴离子 **9**,并留下盐 **8**,之后中间体 **9** 经过 5-*exo-trig* 形成自由基阴离子 **10**,最后在 **10** 和 **11** 之间经单电子转移生成 **4**,同时释放 DBU.



图式 2 光氧化还原含酮肟结构的苯酚衍生物构建螺吡咯啉
Scheme 2 Construction of spiropyrrolines by photoredox of phenol derivatives containing ketoxime structure

同年,王峰和 Samec 等^[22]开发了一种光诱导非酚类联芳基化合物 **12** 去芳构化构建螺环化合物的方法,获得了一系列螺环内酯衍生物 **13** (Scheme 3).该方法在空气中或氩气保护下均可发生反应,并且去芳构化过程都

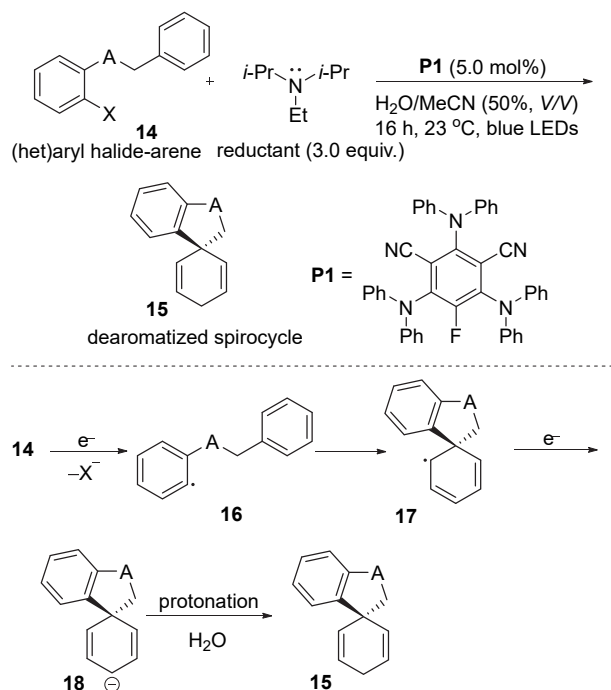
是由羧基的亲电进攻引发的,在这两种途径中,产生的螺二烯自由基被氧或水捕获,生成螺环内酯 **13**。值得注意的,这种螺环内酯的支链具有许多官能团,每个官能团都可以进一步转化,这使得它有可能成为一种非常有价值的合成中间体。



图式 3 可见光诱导联芳基化合物构建螺环内酯

Scheme 3 Visible-light-induced construction of spirolides from biaryl compounds

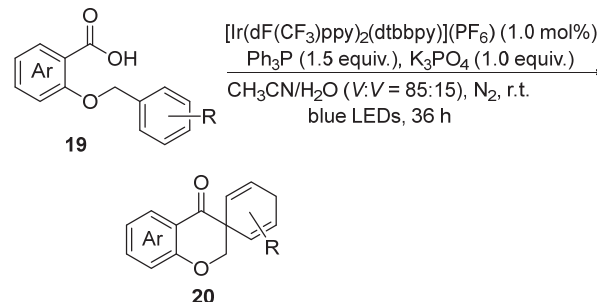
2020 年, Jui 等^[23]报道了一种光氧化还原卤代芳烃构建螺环己二烯类化合物 **15** 的方法,该方法巧妙地将有机光氧化还原催化剂和胺还原剂进行结合(Scheme 4)。这种光驱动历程在室温下就可以进行,既不需要贵金属催化剂,也不产生化学计量的金属副产物。该过程通过还原自由基-极性交叉(RRPCO)机制进行,其中芳基卤化物还原引发了区域选择性自由基环化。然后,环己基二烯自由基 **17** 还原生成二烯基阴离子 **18**,最后经质子化生成螺环己二烯 **15**。



图式 4 光氧化还原卤代芳烃构建螺环己二烯化合物

Scheme 4 Construction of spironocyclohexadiene compounds by photoredox of halogenated aromatic hydrocarbons

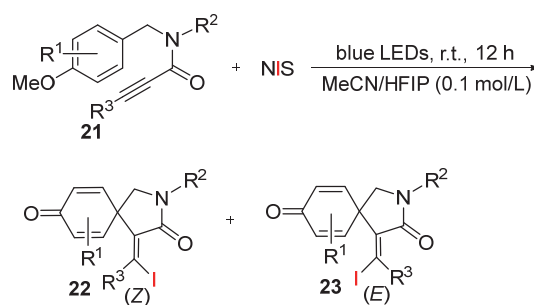
2022 年, Dinér 等^[24]开发了一种光氧化还原芳香族羧酸进行脱氧串联环化的反应(Scheme 5)。该反应首先经历 C—O 键的裂解和三苯基膦的氧化,然后经历 6-*exo-trig*/单电子转移(SET)/质子化过程生成螺环化合物 **20**。该方法具有底物范围广和官能团耐受性好的优点,并且还可以进一步衍生化,这为构建螺环化合物提供了一个高效和通用的自由基框架。



图式 5 光氧化还原芳香族羧酸构建螺环化合物

Scheme 5 Construction of spiral ring compounds by photoredox aromatic carboxylic acids

同年,方正和胡玉静等^[25]开发了一种通过 *N*-(4-甲氧基苄基)丙酰胺的光催化/碘化/螺环化反应制备氮杂螺[4.5]十一-6,9-二烯-3,8-二酮(**22**、**23**)的方法(Scheme 6)。在室温下采用不含金属的光催化剂和外源氧化剂,该反应经历了自由基加成、原位环化和去芳构化过程,成功构建了 C—C 键和 C—I 键,收率中等至良好,这种合成方法具有非常简便和极为绿色环保的优点,因此此方法有广泛的应用前景。



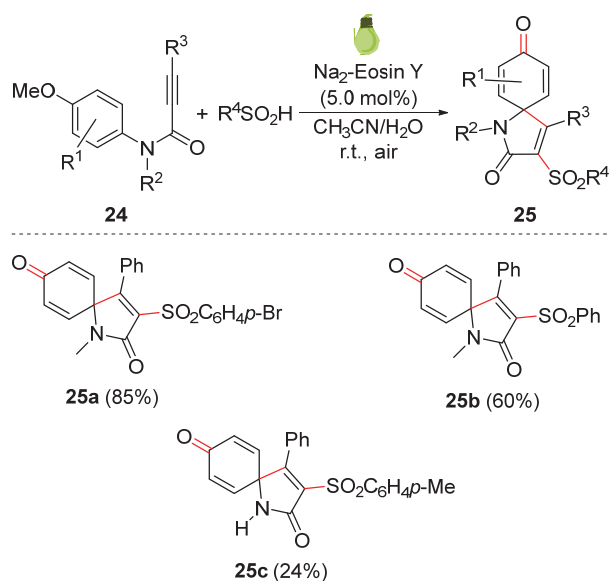
图式 6 光催化 *N*-苄基丙酰胺构建氮杂螺[4.5]十一-6,9-二烯-3,8-二酮

Scheme 6 Photocatalytic construction of azaspiro[4.5]deca-6,9-diene-3,8-dione from *N*-benzylpropionamide

1.1.2 分之间构建

通过磺酰基自由基与烯烃或炔烃的串联环化反应来构建含磺酰基化合物的方法,具有原子和步骤经济性。产生磺酰基自由基的前体包括磺酰肼、磺酰氯、磺酸、磺酸钠,此外通过芳基自由基捕获 SO₂ 也能产生磺酰基自由基,并且磺酰基是一类特殊的官能团,许多含

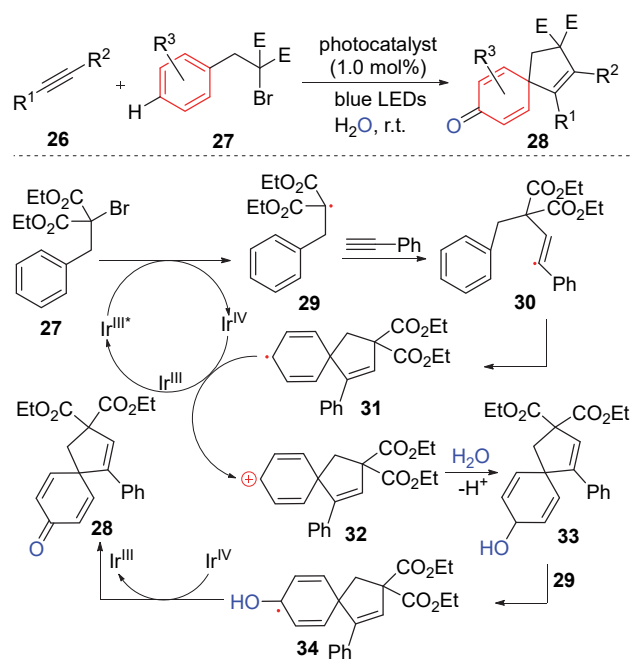
磺酰基的化合物具有阻燃、防腐的特性^[26-29]. 2017 年, 魏伟和王桦等^[30]报道了一种在室温下合成 3-磺酰基氮杂螺[4.5]三烯酮 **25** 的方法, 该方法利用廉价无毒的光催化剂 Eosin Y 或 Na₂-Eosin Y, 以 *N*-(对甲氧基亚酰基)丙酰胺和亚磺酸或硫醇为原料, 通过自由基加成/原位环化/去芳构化过程, 最后依次形成了 C—S 键、C—C 键和 C=O 双键(Scheme 7). 该方法使用不同的芳基亚磺酸, 可以很好地进行反应, 以优异的收率得到所需的产物 **25a**~**25b**. 值得一提的是, 氮上无取代基的酰胺 **25c** 也适用于目前的反应体系. 这种合成方法具有操作简单、条件温和、能源环保、成本低廉、光催化剂无毒的优点, 有望在有机化学和药物化学领域得到广泛应用.



图式 7 可见光诱导烯炔构建 3-磺酰基氮杂螺[4.5]三烯酮
Scheme 7 Visible-light-induced construction of 3-sulfonyl-azaspiro[4.5]trienone from alkenes

2018 年, 张兆国等^[31-34]开发了一种可见光诱导炔和 2-溴-1,3-二羰基化合物 **27** 的分子间去芳构化反应, 在温和的反应条件下, 通过自由基环化得到了具有生物学意义的螺碳环骨架, 产率中等至良好, 基于自由基实验和相关文献报道^[35], 提出了一个合理的反应机理 (Scheme 8). 首先, 2-溴-1,3-二羰基化合物 **27** 可以被激发的 Ir^{III}* 还原生成烷基自由基 **29**, **29** 与苯乙炔反应, 经过分子内自由基环化反应生成自由基中间体 **31**, 随后, **31** 可以被 Ir^{IV} 金属络合物氧化生成碳正离子中间体 **32**, 之后 **32** 被水捕获, 再被烷基自由基 **29** 吸氢得到中间体 **34**, 最后 **34** 与 Ir^{IV} 金属络合物进行一次单电子转移生成最终产物 **28**.

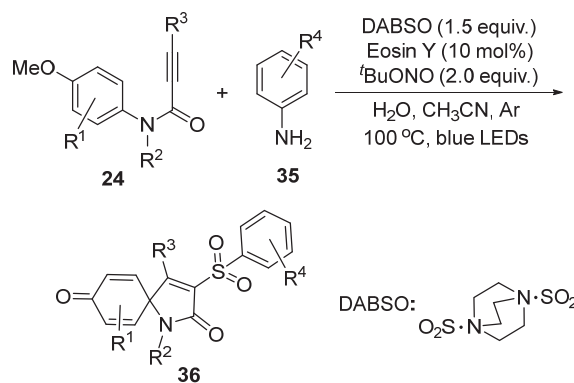
2019 年, 唐课文、张盼良和刘宇等^[36]报道了一种可见光诱导 *N*-芳基丙酰胺与芳香胺合成磺化螺[4.5]三



图式 8 可见光诱导 2-溴-1,3-二羰基化合物构建碳螺环化合物

Scheme 8 Visible-light-induced construction of carbospirocyclic compounds from 2-bromo-1,3-dicarbonyl compounds

烯酮 **36** 的简便方法 (Scheme 9). 这种磺酰化/原位环化反应通过自由基过程进行, 首先以芳香胺作为芳基源, 经重氮化分解芳香胺生成芳基自由基, 然后原位生成的磺酰基自由基被 *N*-芳基丙酰胺捕获, 从而获得目标产物. ¹⁸O 标记实验结果表明, H₂O 为羰基的构建提供了一个氧原子.

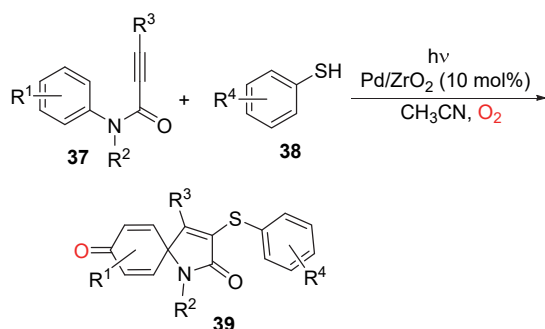


图式 9 可见光诱导丙酰胺、苯胺和二氧化硫合成磺化螺[4.5]三烯酮

Scheme 9 Visible-light-induced synthesis of sulfonated spiro[4.5]trienone from propionamide, aniline and sulfur dioxide

如上述所说的, 构建螺环化合物使用的这一类均相催化剂(如 Eosin Y 或 Na₂-Eosin Y)很难从反应溶液中分离出来, 并且回收它们需要额外的能量. 此外, 反应底物芳环上需要有对甲氧基或对甲基, 通过这些方法得到

的氮杂螺[4.5]三烯酮的产率较低^[37-42]. 因此, 有必要开发一种安全、高效、绿色环保的螺环化合物的合成方法. 2020 年, 郭成和孙军等^[43]使用安全、高效、可循环利用的纳米颗粒钼作为催化剂, 在光驱动下发展了一种合成 3-硫氮螺[4.5]三烯酮 **39** 的新方法(Scheme 10). 该课题组研究了 *N*-芳基丙酰胺的苯胺基团上的取代基, 当取代基在邻位和间位时能与该反应相容, 并且能以较好的产率得到终产物, 此外, 用甲基取代氮上的氢可以得到理想的螺环化合物, 用烷基炔也可以得到理想的螺环化合物. 该合成方法有望在有机化学和药物化学中得到应用, 并具有广阔的应用前景.



图式 10 可见光诱导丙酰胺和噻吩化合物构建 3-硫氮螺[4.5]三烯酮

Scheme 10 Visible-light-induced construction of 3-thiazaspiro[4.5]trienone from acrylamide and thiophene compounds

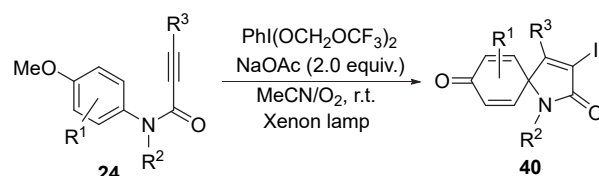
卤素取代的螺环化合物是进一步衍生化的良好中间体, 有望在合成具有生物活性的化合物方面得到进一步的应用. 2020 年, 李亚明和段春迎等^[44]开发了一种光诱导 *N*-(芳基甲氧基)丙酰胺的卤代螺环化反应, 在无金属光催化剂下合成卤代螺[4.5]三烯酮 **40** (Scheme 11). 双三氟乙酸苯碘(PIFA)作为碘化螺环化反应中的碘化试剂, 或是在溴化螺环化和氯化螺环化中与 KBr/KCl 产生溴或氯自由基的试剂. 该合成方法具有条件温和、环境友好、光催化剂无毒的优点.

溴化有机化合物广泛存在于天然产物中^[45], 在有机化学中占有重要的地位^[46]. 2021 年, 何延红和官智等^[47]采用可见光诱导的 *N*-芳基丙酰胺与 2,2-二溴丙酸二乙酯的反应, 合成了溴氮杂螺[4.5]三烯酮 **41** (Scheme 11). 该方法使用廉价、低毒、易获得的有机染料 Rose Bengal 作为光催化剂, 避免了过渡金属催化剂的使用. 这种方法通过自由基加成/原位环化/氧化过程, 形成 C—Br 键、C—C 键和 C=O 双键. 该反应具有良好的官能团耐受性和广泛的底物适用性, 并且目标产物的收率可达 95%.

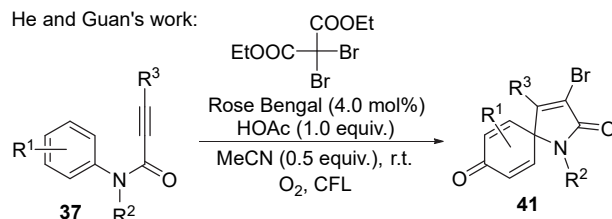
2022 年, 袁金伟、杨亮茹和张守仁等^[48]报道了一种可见光诱导 *N*-芳基丙酰胺和 BrCF₂CO₂Et 的串联二氟乙

酰化螺环化反应, 以优异的产率获得了 3-二氟乙酰化氮杂螺[4.5]三烯酮 **42** (Scheme 11). 这种方法通过一系列的 C—H 氧化偶联、原位环化和去芳构化过程形成两个 C—C 键和一个 C—O 键. 此外, 在温和、环境友好的条件下, 二氟酯基团(CF₂CO₂Et)可以很容易地引入氮杂螺[4.5]三烯酮骨架中. 该方法具有底物范围广、操作简便、反应时间短的优点.

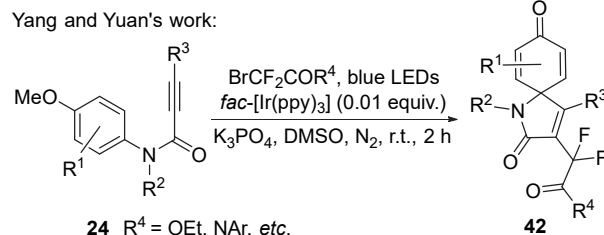
Li and Duan's work:



He and Guan's work:



Yang and Yuan's work:

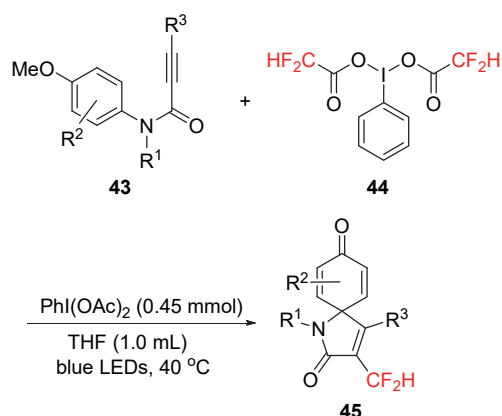


图式 11 可见光诱导 *N*-芳基丙酰胺构建卤代螺[4.5]三烯酮
Scheme 11 Visible-light-induced construction of halospiro[4.5]trienones from *N*-arylpropionamides

近十年来, 二氟甲基(HCF₂)作为亲脂性氢供体, 在药物研发领域受到越来越多的关注. 同年, 芦逵等^[49]开发了一种可见光诱导的 *N*-芳基丙酰胺合成 3-二氟甲基螺[4.5]三烯酮 **45** 的方法(Scheme 12). 在这一转化过程中, 以 PhI(O₂CCHF₂)₂ 作为二氟甲基化试剂, 以 PhI(OAc)₂ 作为氧化剂. 由于试剂和氧化剂价廉易得, 反应条件温和, 使得该反应成为合成二氟甲基取代的螺[4.5]三烯酮的一种高效实用的策略.

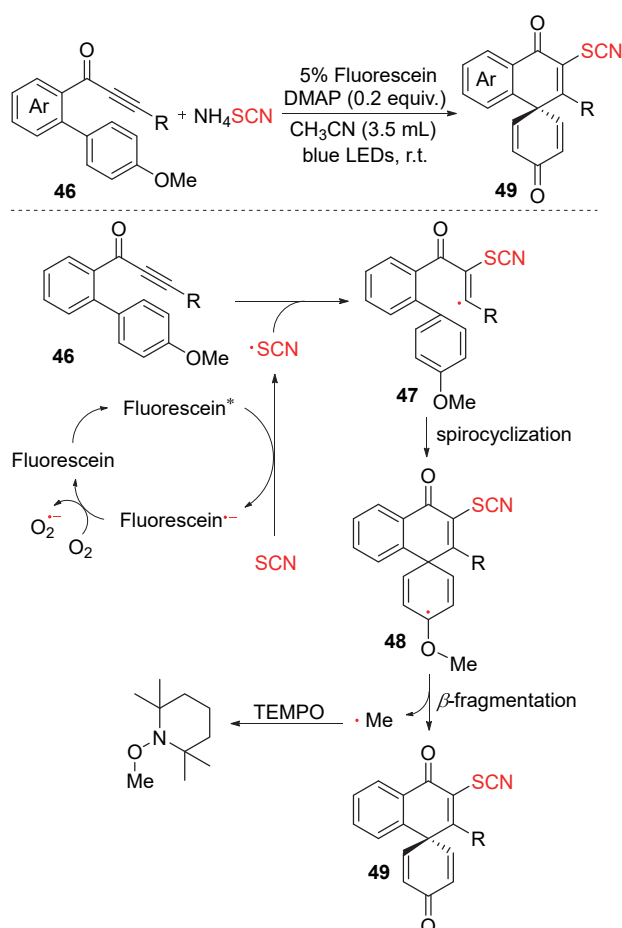
1.2 螺[5.5]类活性骨架的构建

2023 年, 李泽江、李立军和柳忠全等^[50]开发了一种光诱导硫氰酸铵与联芳基炔诺酮的螺环化反应, 以良好的收率获得了具有硫氰酸酯特征的螺[5.5]三烯酮 **49** (Scheme 13). 同时, 在类似的条件下, 也可以产生其他的硫氰酸酯取代环. 基于实验结果以及相关文献报道, 提出了一种可能的机理, 首先在荧光素/蓝光/氧气的辅助下, NH₄SCN 能够顺利地产生 SCN 自由基, 随着 SCN 自由基的形成, 4-二甲氨基吡啶(DMAP)可以很好地稳



图式 12 可见光诱导 *N*-芳基丙酰胺构建 3-二氟甲基螺[4.5]三烯酮

Scheme 12 Visible-light-induced construction of 3-difluoromethylspiro[4.5]trienone from *N*-arylpropionamides



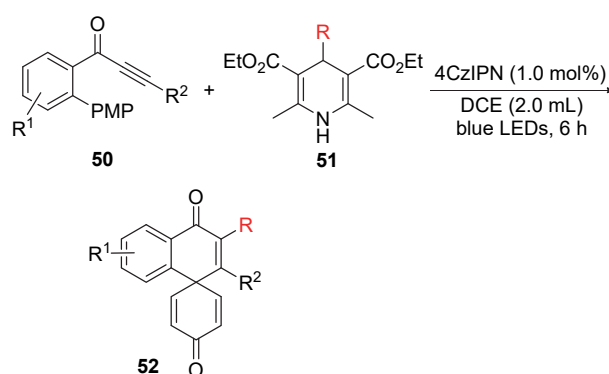
图式 13 可见光诱导联芳基化合物构建螺[5.5]三烯酮

Scheme 13 Visible-light-induced construction of spiro[5.5]trienone from biaryl compounds

定铵离子, 然后 SCN 自由基攻击联芳基炔酮 **46** 的叁键, 得到乙烯基自由基 **47**, 随后发生螺环化, 最后中间产物经 β -分裂得到最终产物 **49** 和甲基自由基, 而甲基自由

基将被 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)捕获. 值得注意的是, 目前在温和的条件下, 仍很少有关于合成具有良好区域选择性或高产率的含螺环的乙烯基硫氰酸酯的报道.

同年, 杨文超、於兵和谢晓宇等^[51]开发了一种可见光诱导芳基炔酮和烷基取代的二氢吡啶合成螺[5.5]三烯酮 **52** 的方法(Scheme 14). 该方法以 2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈(4CzIPN)为光催化剂, 二氯乙烷(DCE)为溶剂进行反应, 并以优异的产率得到了理想的产物. 该反应具有操作简单、不含金属氧化剂以及官能团耐受性良好等特点. 该方法适用于不同官能团取代的芳基, 包括供电子基团和吸电子基团, 以及各种各样的烷基取代的二氢吡啶.



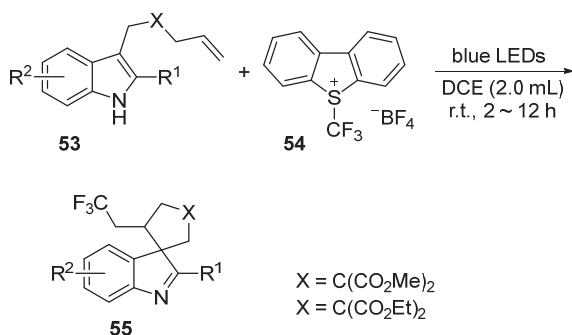
图式 14 可见光诱导芳基炔酮构建螺[5.5]三烯酮

Scheme 14 Visible-light-induced construction of spiro[5.5]trienone from aryl alkynone

1.3 螺吡啶类活性骨架的构建

由于螺吡啶在药物和天然产物中有着广泛的应用, 因此合成螺吡啶在有机化学和药物化学中具有重要的意义^[52]. 2018 年, 游书力和张潇等^[53]通过吡啶衍生物 **53** 与 Umemoto 试剂 **54** 之间形成的电子供体-受体复合物, 实现了吡啶衍生物的分子内去芳构化反应(Scheme 15). 在不需要任何催化剂和添加剂的情况下, 只需在室温下将两种原料置于 1,2-二氯乙烷溶液中进行光照, 就能以良好的产率获得各种含三氟甲基的螺吡啶 **55**. 值得注意的是, 目前利用可见光诱导合成螺吡啶类化合物的例子屈指可数.

2020 年, Taylor 和 Unsworth 等^[54]在提出了一种可见光诱导吡啶-3-炔酮去芳构化合成含硫螺环吡啶类化合物 **57** 的新方法(Scheme 16). 该合成方法既不需要过渡金属催化剂, 也不需要光催化剂, 就能以较高的产率获得含硫螺环化合物. 机理表明, 吡啶-3-炔酮首先自身能形成电子供体-受体复合物, 然后通过可见光诱导硫醇进行电荷转移生成硫基, 最后经过去芳构化螺环化并伴随着 C—S 键的形成得到终产物.



图式 15 可见光诱导吲哚衍生物构建螺吲哚

Scheme 15 Visible-light-induced construction of spiroindolines from indole derivatives



图式 16 可见光诱导吲哚系炔酮构建螺吲哚类化合物

Scheme 16 Visible-light-induced construction of spiro-indoles by indole-based alkynes

1.4 其他螺环类活性骨架的构建

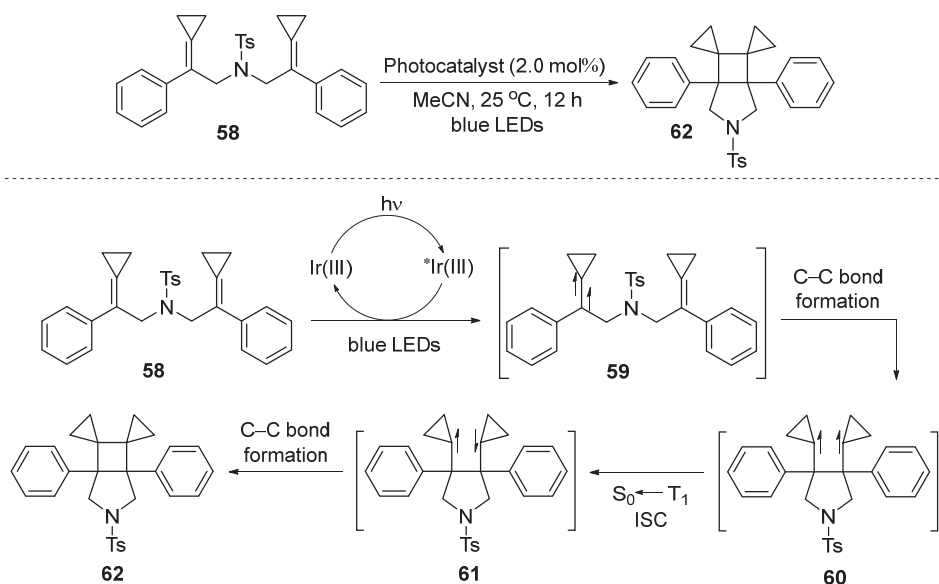
虽然药物类分子和功能材料中由 5-或 6-元环组成的螺环骨架已被广泛研究,但由于环结构的不稳定性,由 3-或 4-元环组成的螺环骨架迄今为止研究较少。2021 年,施敏和魏音等^[55]开发了一种在聚吡啶铱催化剂的存在下,可见光诱导亚甲基环丙烷构建多取代螺[2.3]

环骨架 **62** 的方法(Scheme 17)。通过对照实验和荧光猝灭分析发现,可见光诱导的[2+2]环加成是通过三重激发态过程来实现的,该方法能以优异的产率合成多样化的多螺环化合物。这种制备螺环骨架的新方法具有广泛的通用性以及广阔的应用前景。

1-氮螺杂环[4.4]壬烷和 1-氮螺杂环[4.5]癸烷是一类重要且庞大的螺环天然产物,具有重要的药物相关性,且在两个融合环之间有氮原子^[56]。同年, Vassilikogiannakis 等^[57]开发了一种可见光诱导吡喃合成 1-氮杂螺环化合物 **64** 的方法(Scheme 18),值得注意的是,该方法构成螺环的两个环的条件非常苛刻。庆幸的是,这种吡喃前体是简单且容易获得的,并能以优异的产率成功合成高价值的 1-氮杂螺[4.4]壬烷或 1-氮杂螺[4.5]癸烷。

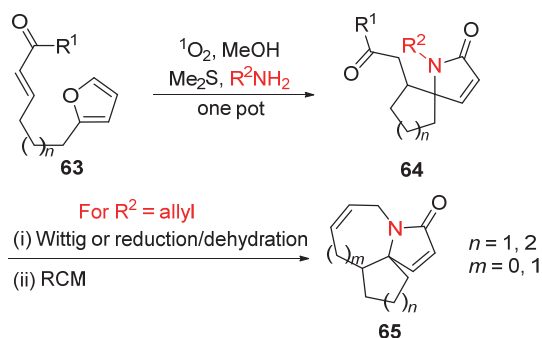
由于桥联螺环化合物的高价值性引起了有机化学家的关注,2022 年,王雷和李品华等^[58]开发了一种新的自由基环化策略,在可见光照射下,由 2-[2-(芳基乙基)苄基]丙二腈衍生物和 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)合成桥联螺环化合物 **67** (Scheme 19)。该反应条件温和、产率较高,并且具有广泛的底物范围和良好的官能团耐受性。

N-异螺环化合物是一种有趣的结构单元,在天然产品和药用化合物中都有应用,但目前可靠的合成方法相对较少。随后, Ley 等^[59]开发了一种以 *N*-烯丙基磺酰胺和烯烃为原料制备 β -螺环吡咯烷 **70** 的新方法(Scheme 20),并以优异的产率成功构建了多种 β -螺环类吡咯烷酮。该课题组还利用流动化学技术对产物进一步衍生化,并证明了这个方法是可以放大的。

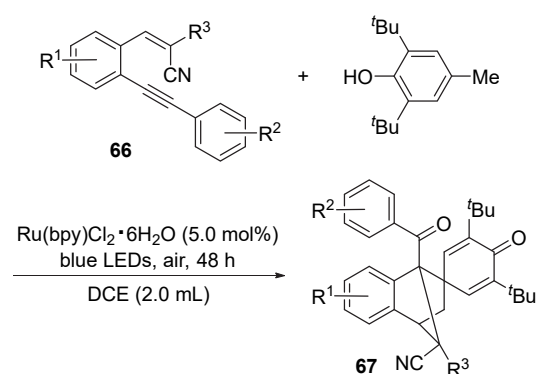


图式 17 可见光诱导亚甲基环丙烷构建多取代螺[2.3]环骨架

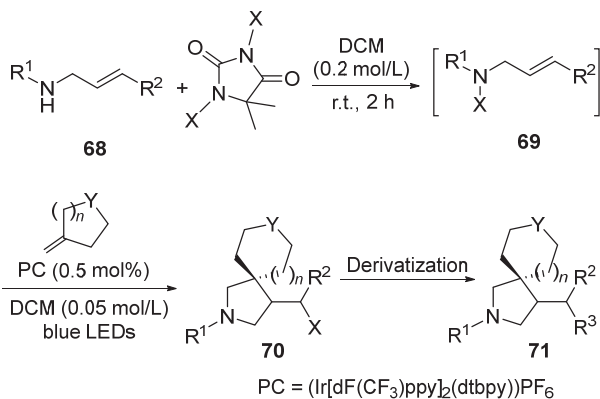
Scheme 17 Visible-light-induced construction of multi-substituted spiro[2.3] ring skeletons from methylenecyclopropane



图式 18 可见光诱导呋喃一锅转化为 1-氮杂环生物碱骨架
Scheme 18 Visible-light-induced one-pot conversion of furan to 1-azacyclic alkaloid skeleton



图式 19 可见光诱导环化反应构建桥联螺环化合物
Scheme 19 Visible-light-induced construction of spiro-bridged compounds through cyclization



图式 20 可见光诱导 *N*-烯丙基磺酰胺和烯烃构建 β -螺旋环吡咯烷
Scheme 20 Visible-light-induced *N*-allylsulfonamide and construction β -helical cyclopyrrolidine from olefin

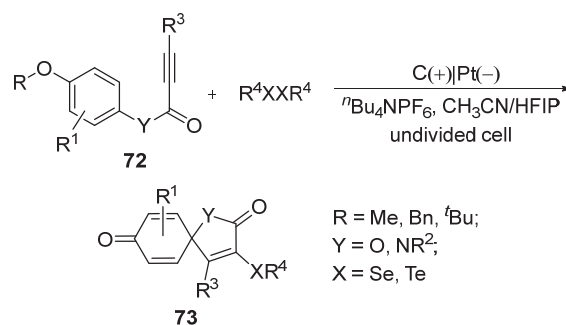
2 电驱动催化构建螺环化合物

电驱动催化技术的发展为有机化学家提供了一种新的多功能合成装置^[60]。迄今为止,电驱动催化已成为一种实用、环境友好的合成方法,并广泛应用于氧化、还原以及氧化还原中性反应来构建碳-碳键和碳-杂

键^[61],该方法能避免外加化学氧化剂的使用,并且将电介导催化与自由基串联策略和脱氢交叉偶联策略相结合,已取得了显著的进展。此外,通过对电位、电流或总电荷的轻微参数调整,可以很好地控制底物的反应性来合成高纯度的目标产物,因此具有良好的区域选择性。

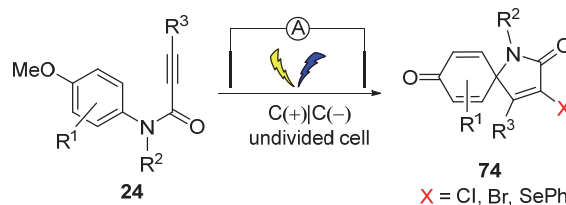
2.1 螺[4.5]类活性骨架的构建

有机硒化合物是有机合成的关键中间体,具有优良的生物学性质和化学性质,此外,有机硒化合物在药物化学、生物化学和材料科学领域中具有潜在的应用价值^[62-64]。2020 年,郭凯等^[65]报道了一种在无金属和无氧化剂条件下,通过电催化芳基衍生物来实现去芳构化螺环化的方法。以中等至良好的产率制备了一系列的硒化螺[4.5]三烯酮化合物 **72** (Scheme 21)。该方法具有广泛的底物范围和良好的官能团耐受性。此外,所开发的连续流系统与电合成相结合,克服了传统电化学反应放大后效率低的缺点,成功地进行了放大反应,证明了电化学与流动化学结合具有良好的应用前景。



图式 21 电化学诱导芳基螺环化构建螺[4.5]三烯酮
Scheme 21 Electrochemically induced cyclization of aryl spirocyclization to construct spiro[4.5]trienone

2021 年,胥波和陈前进等^[66]提出了电催化 *N*-芳基烷基酰胺去芳构化合成螺[4.5]三烯酮 **74** 的方法(Scheme 22)。该反应在无金属催化剂和无氧化剂条件下,以现有的 LiCl、LiBr 和 LiI 为卤素源,得到了多种去芳构化卤代螺环化的产物;这种反应具有环境友好、操作简单、收率高、反应范围广、官能团耐受好的优点。克级实验表明,该方法具有较好的应用前景。



图式 22 电催化卤化 *N*-芳基烷基酰胺合成螺[4.5]三烯酮
Scheme 22 Electrocatalytic synthesis of spiro[4.5]trienone by halogenation of *N*-arylalkylamides

2022 年, 陈志卫等^[67]开发了一条绿色的电催化芳基衍生物合成 3-卤代螺[4.5]三烯酮 **75** 的新路线(Scheme 23). 该方法是一种基于以 NaX (Br, I) 为卤素源的去芳构化/环化反应, 反应条件温和, 原料简单易得, 以中等至良好的产率制备了多种取代的 3-卤代螺[4.5]三烯酮产物. 该方法表现出广泛的底物范围和官能团耐受性. 此外, 最终产物还可以通过交叉偶联反应得到更多不同官能团取代的衍生物. 通过控制实验和循环伏安法的结果, 提出了两种合理的反应机理: 一种途径是(Path A)溴自由基与 **76** 反应生成乙烯基自由基 **77**. 随后, 乙烯基自由基 **77** 发生分子内螺环化生成自由基中间体 **78**, **78** 在阳极上进一步氧化生成含氧阳离子中间体 **80**. 阳离子中间体 **80** 经过去甲基化生成产物 **81**. 第二种可能的途径是(Path B)溴负离子在阳极失去两个电子形成溴正离子, 然后, 溴正离子与原料 **76** 反应生成溴鎓离子 **79**, 最后, 阳离子中间体 **80** 发生去甲基化和芳环的去芳构化生成产物 **81**.

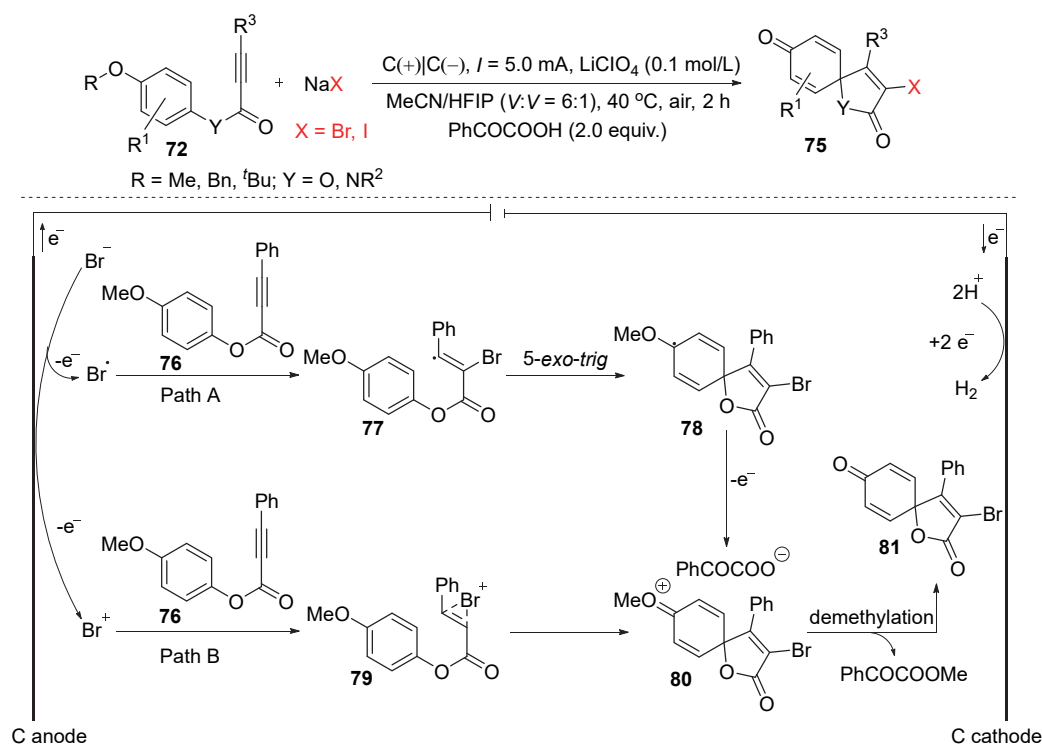
2.2 螺[5.5]类活性骨架的构建

迄今为止, 直接将 CF_3 或 CF_2H 引入到螺[5.5]三烯酮上的方法尚未被报道, 尽管这些底物普遍存在于许多天然产物和生物活性分子中. 2021 年, 张岩和 Ackermann 等^[68]报道了一种前所未有的电催化联芳基化合物去芳构化/环化反应, 以中等至良好的产率在无隔膜电解槽和恒定电流模式下生成了一系列的二氟/三

氟甲基化螺[5.5]三烯酮化合物 **83** (Scheme 24). 通过自由基引发的去芳构化螺环化已经成为一种有吸引力的策略, 该课题组提出的策略有以下突出特点: (a)首次实现了双芳烃与含 CF_3 的螺[5.5]三烯酮的高效去芳构化; (b)采用了一体式电解槽; (c)反应条件简单, 不需要氧化还原介质; (d)不使用催化剂和化学氧化剂; (e)区域选择性高. 基于自由基实验结果, 提出了一种合理的反应机理. 首先, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 通过阳极氧化生成三氟自由基. 三氟自由基与 **84** 的碳-碳叁键经自由基加成形成乙烯基自由基 **85**, 之后自由基 **85** 发生 6-*exo-trig* 反应生成中间体 **86**. 中间体 **86** 在阳极上再氧化生成羰基离子 **87**. 最后, 经过去甲基化生成产物 **88**.

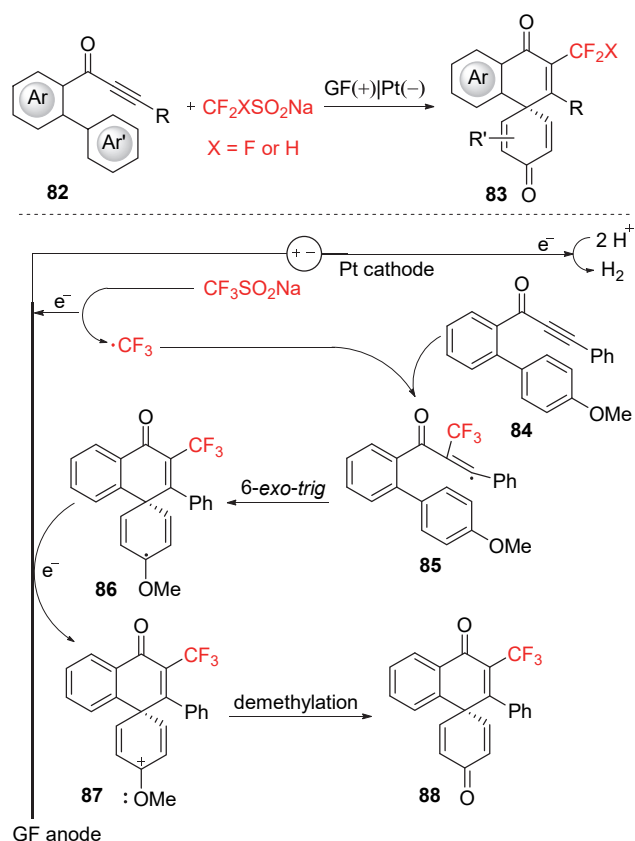
近年来炔烃的串联螺环化反应已成为合成螺环化合物最有用的方法之一, 紧接着, 杨文超和王磊等^[69]报道了一种在没有过硫酸盐的情况下, 利用电催化 AgSCF_3 产生的 SCF_3 自由基催化炔烃合成含 SCF_3 的螺[5.5]三烯酮 **90** 的方法(Scheme 25). 该方法以 AgSCF_3 作为三氟甲基硫代试剂, 通过自由基环化和去芳构化得到最终产物. 该方法的优点是具有良好的区域选择性以及良好的官能团耐受性.

随后, Reddy 等^[70]提出了一种通过电化学诱导联芳基炔酮与二苯基硒醚的烷基化反应, 合成了结构多样的苯硒基取代的二苯环庚酮和螺[5.5]三烯酮 **93** (Scheme 26). 该反应在恒定电流下进行, 不使用任何金属催化



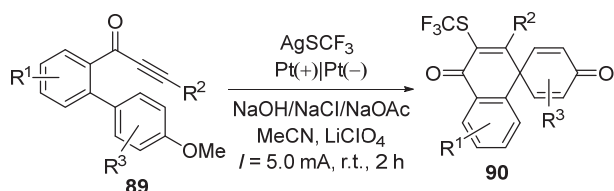
图式 23 电催化芳基衍生物合成 3-卤代螺[4.5]三烯酮

Scheme 23 Electrocatalytic synthesis of 3-halogenated spiro[4.5]trienones from aryl derivatives



图式 24 电催化联芳基化合物合成二氟/三氟甲基化螺[5.5]三烯酮

Scheme 24 Electrocatalytic synthesis of difluoro/trifluoromethylated spiro[5.5]trienones from biaryl compounds



图式 25 电催化 AgSCF_3 构建螺[5.5]三烯酮

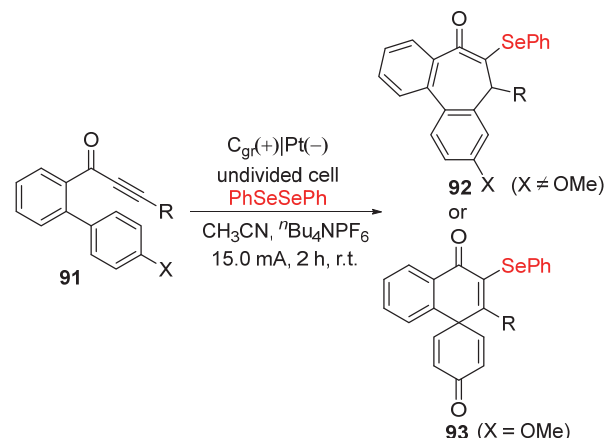
Scheme 25 Electrocatalytic construction of spiro[5.5]trienone from AgSCF_3

剂或外部化学氧化剂, 具有广泛的底物范围和良好的官能团耐受性. 该方法是可进一步衍生化的, 并且产物中的苯硒基团能在钼催化下发生偶联反应.

3 总结与展望

本文对近十年来在光/电驱动催化下构建螺环化合物的方法进行了分类总结, 主要包括螺[4.5]类骨架的构建和螺[5.5]类骨架的构建, 这些方法表明在光/电驱动催化下构建螺环化合物更为高效, 具有区域选择性好、原子经济性高等优点.

目前, 药物类分子和功能材料中由 5-或 6-元环组成的螺环分子骨架已被广泛研究, 但是由于环结构的不稳



图式 26 电催化联芳基化合物合成硒化二苯庚酮/螺[5.5]三烯酮

Scheme 26 Electrocatalytic synthesis of selenide diphenylcloheptone/spiro[5.5]trienone from biaryl compounds

定性, 构建 3-或 4-元环组成的螺环骨架迄今为止研究较少, 这为光/电驱动催化构建螺环化合物指明了方向, 并激励着有机化学家进行深入研究. 由于电驱动催化反应存在电极钝化、反应类型受限以及反应活性和选择性不易调控等难题, 导致光驱动催化的应用报道比电驱动催化更为广泛. 此外, 电化学是与分子相互作用最密切的方式之一, 将电驱动催化与自由基串联策略和脱氢交叉偶联策略相结合, 已取得了显著的进展, 有望在有机合成化学和药物化学领域得到广泛应用.

References

- [1] Hu, J. F.; Fan, H.; Xiong, J.; Wu, S. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5465.
- [2] Wu, W. T.; Zhang, L.; You, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1570.
- [3] Liang, X. W.; Zheng, C.; You, S. L. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 11918.
- [4] Gao, Y.-R.; Tong, H.-J.; Zhao, M.-M.; Du, M.; Tang, W.-Q. *Fine Spec. Chem.* **2022**, *30*, 37 (in Chinese). (高艳蓉, 全红娟, 赵梅梅, 杜漠, 唐文强, 精细与专用化学品, **2022**, *30*, 37.)
- [5] Yu, B.; Yu, Z.; Qi, P. P.; Yu, D. Q.; Liu, H. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 35.
- [6] Mani, K. S.; Kaminsky, W.; Rajendran, S. P. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 301.
- [7] Yang, Y. T.; Zhu, J. F.; Liao, G.; Xu, H. J.; Yu, B. *Curr. Med. Chem.* **2018**, *25*, 2233.
- [8] de Candia, M.; Altamura, C.; Denora, N.; Cellamare, S.; Nuzzolese, M.; De Vito, D.; Voskressensky, L. G.; Varlamov, A. V.; Altomare, C. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 357.
- [9] Barakat, A.; Soliman, S. M.; Al-Majid, A. M.; Ali, M.; Islam, M. S.; Elshaier, Y. A.; Ghabbour, H. A. *J. Mol. Struct.* **2018**, *1152*, 101.
- [10] Cachó, R. A.; Chooi, Y. H.; Zhou, H.; Tang, Y. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2322.
- [11] Saraswat, P.; Jeyabalan, G.; Hassan, M. Z.; Rahman, M. U.; Nyola, N. K. *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1643.
- [12] Cheng, X.; Gao, P.; Sun, L.; Tian, Y.; Zhan, P.; Liu, X. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 1277.
- [13] Yang, W. C.; Zhang, M. M.; Feng, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4446.
- [14] Narayanam, J. M.; Stephenson, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.
- [15] Griesbeck, A. G. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1097.

- [16] Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13291.
- [17] Hiesinger, K.; Dar'ın, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. *J. Med. Chem.* **2020**, *64*, 150.
- [18] Yugandhar, D.; Nayak, V. L.; Archana, S.; Shekar, K. C.; Srivastava, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 348.
- [19] Cai, Y. S.; Guo, Y. W.; Krohn, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1840.
- [20] Hu, B.; Li, Y.; Dong, W.; Ren, K.; Xie, X.; Wan, J.; Zhang, Z. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3709.
- [21] Han, Y.; Jin, Y.; Jiang, M.; Yang, H.; Fu, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1799.
- [22] Li, H.; Subbotina, E.; Bunrit, A.; Wang, F.; Samec, J. S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3681.
- [23] Flynn, A. R.; McDaniel, K. A.; Hughes, M. E.; Vogt, D. B.; Jui, N. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9163.
- [24] Zhou, C.; Shatskiy, A.; Temerdashev, A. Z.; Kärkäs, M. D.; Dinér, P. *Chem. Commun.* **2022**, *5*, 92.
- [25] Yang, M.; Hua, J.; Wang, H.; Ma, T.; Liu, C. K.; He, W.; Zhu, N.; Hu, Y. J.; Fang, Z.; Guo, K. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 8445.
- [26] Liu, F. L.; Mei, L.; Wang, L. T.; Zhou, Y.; Tang, K. Q.; Li, T.; Yi, R. N.; Wei, W. T. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 6391.
- [27] Li, L.; Li, J. Z.; Sun, Y. B.; Luo, C. M.; Qiu, H.; Tang, K. Q.; Liu, H. X.; Wei, W. T. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4704.
- [28] Wang, D. K.; Li, L. B.; Liu, F. L.; Qiu, H.; Li, J. Z.; Zhang, J. F.; Deng, C.; Wei, W. T. *ACS Cent. Sci.* **2022**, *8*, 1028.
- [29] Sun, K.; Zhao, D. Y.; Li, Q. X.; Ni, S. F.; Zheng, G. F.; Zhang, Q. *Sci. China: Chem.* **2023**, DOI: 10.1007/s11426-023-1622-1.
- [30] Wei, W.; Cui, H. H.; Yang, D. S.; Yue, H. L.; He, C. L.; Zhang, Y. L.; Wang, H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 5608.
- [31] Dong, W. H.; Yuan, Y.; Gao, X. S.; Keranmu, M.; Li, W. F.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5762.
- [32] Dong, W. H.; Yuan, Y.; Gao, X. S.; Keranmu, M.; Li, W. F.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1461.
- [33] Dong, W. H.; Yuan, Y.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 528.
- [34] Dong, W. H.; Yuan, Y.; Liang, C. Y.; Wu, F.; Zhang, S. Y.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3697.
- [35] Dong, W. H.; Yuan, Y.; Gao, X. S.; Keranmu, M.; Li, W. F.; Xie, X. M.; Zhang, Z. G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5762.
- [36] Liu, Y.; Wang, Q. L.; Chen, Z.; Zhou, Q.; Xiong, B. Q.; Zhang, P. L.; Tang, K. W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12212.
- [37] Ouyang, X. H.; Song, R. J.; Li, Y.; Liu, B.; Li, J. H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4582.
- [38] Wei, W. T.; Song, R. J.; Ouyang, X. H.; Li, Y.; Li, H. B.; Li, J. H. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 484.
- [39] Wang, L. J.; Wang, A. Q.; Xia, Y.; Wu, X. X.; Liu, X. Y.; Liang, Y. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13998.
- [40] Wu, L. J.; Tan, F. L.; Li, M.; Song, R. J.; Li, J. H. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 350.
- [41] Yuan, Y. Q.; Kumar, P. S.; Zhang, C. N.; Yang, M. H.; Guo, S. R. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7330.
- [42] Yang, X. H.; Ouyang, X. H.; Wei, W. T.; Song, R. J.; Li, J. H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1161.
- [43] Zhang, N.; Zuo, H.; Xu, C.; Pan, J.; Sun, J.; Guo, C. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 337.
- [44] Liu, T.; Li, Y. M.; Jiang, L. L.; Wang, J. A.; Jin, K.; Zhang, R.; Duan, C. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1933.
- [45] Chung, W. J.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4396.
- [46] Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937.
- [47] Chen, Y.; Lu, F. Y.; Li, R. X.; Guan, Z.; He, Y. H. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 668.
- [48] Yuan, J. W.; Shen, L.; Ma, M. Y.; Feng, S.; Yang, W.; Yang, L. R.; Xiao, Y. M.; Zhang, S. R.; Qu, L. B. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 4470.
- [49] Zhou, T.; Liu, R.; Wang, X.; Rui, M.; Zhao, X.; Lu, K. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200154.
- [50] Chen, S.; Yan, Q.; Fan, J.; Guo, C.; Li, L.; Liu, Z. Q.; Li, Z. *Green Chem.* **2023**, *25*, 153.
- [51] Yang, W. C.; Sun, Y.; Shen, L. Y.; Xie, X.; Yu, B. *Mol. Catal.* **2023**, *535*, 112819.
- [52] Ding, Q.; Zhou, X.; Fan, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4807.
- [53] Zhu, M.; Zhou, K.; Zhang, X.; You, S. L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4379.
- [54] Ho, H. E.; Pagano, A.; Rossi-Ashton, J. A.; Donald, J. R.; Epton, R. G.; Churchill, J. C.; James, M. J.; O'Brien, P.; Taylor, R. K.; Unsworth, W. P. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 1353.
- [55] Gu, X.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6823.
- [56] Luo, X. K.; Cai, J.; Yin, Z. Y.; Luo, P.; Li, C. J.; Ma, H.; Seeram, N. P.; Gu, Q.; Xu, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 991.
- [57] Hoxha, S.; Kalaitzakis, D.; Bosveli, A.; Montagnon, T.; Vassiliogiannakis, G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5354.
- [58] Xie, X.; Wang, L.; Zhou, Q.; Ma, Y.; Wang, Z. M.; Li, P. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 5069.
- [59] Griffiths, O. M.; Ley, S. V. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 13204.
- [60] Elinson, M. N.; Ilovaisky, A. I.; Merkulova, V. M.; Demchuk, D. V.; Belyakov, P. A.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. *Electrochim. Acta* **2008**, *53*, 8346.
- [61] Wang, Z. H.; Ma, C.; Fang, P.; Xu, H. C.; Mei, T. S. *Acta Chim. Sinica* **2022**, *80*, 1115 (in Chinese).
(王振华, 马聪, 方萍, 徐海超, 梅天胜, 化学学报, **2022**, *80*, 1115.)
- [62] Sun, K.; Wang, X.; Li, C.; Wang, H.; Li, L. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3100.
- [63] Yang, D. S.; Li, G. Q.; Xing, C. Y.; Cui, W. W.; Li, K. X.; Wei, W. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2974.
- [64] Wang, X.; Zhang, Y.; Sun, K.; Meng, J. P.; Zhang, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 4588 (in Chinese).
(王薪, 张艳, 孙凯, 孟建萍, 张冰, 有机化学, **2021**, *41*, 4588.)
- [65] Hua, J.; Fang, Z.; Bian, M.; Ma, T.; Yang, M.; Xu, J.; Liu, C. K.; He, W.; Zhu, N.; Yang, Z.; Guo, K. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 2053.
- [66] Yu, K.; Kong, X.; Yang, J.; Li, G.; Xu, B.; Chen, Q. *J. Org. Chem.* **2020**, *86*, 917.
- [67] Chen, Z.; Tang, W.; Yang, S.; Yang, L. *Green Synth. Catal.* **2022**, DOI: 10.1016/j.gresc.2022.09.006.
- [68] Zhang, Y.; Ma, C.; Struwe, J.; Feng, J.; Zhu, G.; Ackermann, L. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10092.
- [69] Yang, W. C.; Zhang, M. M.; Sun, Y.; Chen, C. Y.; Wang, L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6691.
- [70] Raji Reddy, C.; Kolgave, D. H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 17071.

(Li, L.)