

氮杂吡啶及其衍生物的合成研究进展

叶 浩^a 张海滨^b 吴亚男^a 吴新星^{*,a}^(a) 南通大学化学化工学院 江苏南通 226019^(b) 南通职业大学药品与环境工程学院 江苏南通 226019

摘要 氮杂吡啶骨架广泛存在于多种生物活性分子和天然产物中, 有着显著的生物和药理活性, 受到了合成化学家的广泛关注. 然而, 由于氮原子所在吡啶环上的缺电子特性, 许多传统用于合成吡啶的方法不能有效构建氮杂吡啶骨架. 近年来, 化学工作者一直致力于探索氮杂吡啶骨架的合成并取得了一些进展. 根据反应类型的不同, 对近年来合成氮杂吡啶类化合物的反应及关键反应机理进行了综述和探讨, 并展望了该研究领域的未来发展前景.

关键词 氮杂吡啶; 合成; 催化反应

Research Progress in the Synthesis of Azaindoline and Its Derivatives

Ye, Hao^a Zhang, Haibin^b Wu, Ya'nan^a Wu, Xinxing^{*,a}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Nantong University, Nantong, Jiangsu 226019^(b) College of Pharmaceutical and Environmental Engineering, Nantong Vocational University, Nantong, Jiangsu 226019

Abstract The azaindoline skeleton exists in a wide range of bioactive molecules and natural products, and has significant biological and pharmaceutical activities. The synthesis of these compounds has attracted great attention from chemists. However, due to the electron-deficient nature of the pyridine ring where the nitrogen atom is located, many traditional methods for the synthesis of indoline cannot effectively construct the azaindoline skeleton. In recent years, chemists have been exploring the synthesis of azaindoline skeleton and have made some progress. According to the different reaction types, the synthesis of azaindolines in recent years and the key reaction mechanisms are reviewed and discussed, and the future development prospect of this research field is prospected.

Keywords azaindoline; synthesis; catalytic reaction

氮杂吡啶又名 2,3-二氢氮杂吡啶, 根据氮原子所处位置的不同, 可分类为 4-氮杂吡啶、5-氮杂吡啶、6-氮杂吡啶和 7-氮杂吡啶. 这些骨架广泛存在于多种重要的有机活性分子中^[1](图 1), 具有显著的生物、药理和化学活性, 如抗菌、杀虫、抗炎、抗病毒以及高效的催化性能等, 在医药、农药和生活生产等方面具有广泛的应用^[2].

由于氮杂吡啶衍生物具有较好的生物活性, 其合成方法引起了有机合成化学家的广泛兴趣. 然而, 由于反应底物中氮原子所在吡啶环上的缺电子特性, 许多常规实现吡啶的合成方法, 如 Fischer 吡啶合成、Bartoli 吡啶合成、傅-克反应合成法及随后的衍生化均不能有

效应用于氮杂吡啶的制备^[3]. 2000 年以前, 关于此类化合物的合成研究较少. 近年来, 随着对氮杂吡啶合成方法研究的深入, 过渡金属 Pd、Fe、Ti 等催化以及一些无金属参与的合成氮杂吡啶的研究方法逐渐被开发. 本文将主要按照过渡金属(包括 Pd、Fe、Ti 等)催化和无金属参与合成反应的顺序, 对近年来发展的氮杂吡啶的合成方法进行系统性总结, 探讨这一领域目前面临的挑战, 并展望该领域的未来发展方向.

1 金属催化合成氮杂吡啶

1.1 钯催化合成氮杂吡啶

基于金属钯催化剂的高反应活性和优异的催化性

* Corresponding author. E-mail: wuxinxng@163.com

Received September 8, 2023; revised November 22, 2023; published online December 8, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22201145), the Program of High-Level Talents of Nantong University (No. 03083031) and the Science and Technology Project of Nantong City (No. JC12022052).

国家自然科学基金(No. 22201145)、南通大学高层次人才科研项目(No. 03083031)和南通市科技(No. JC12022052)资助项目.

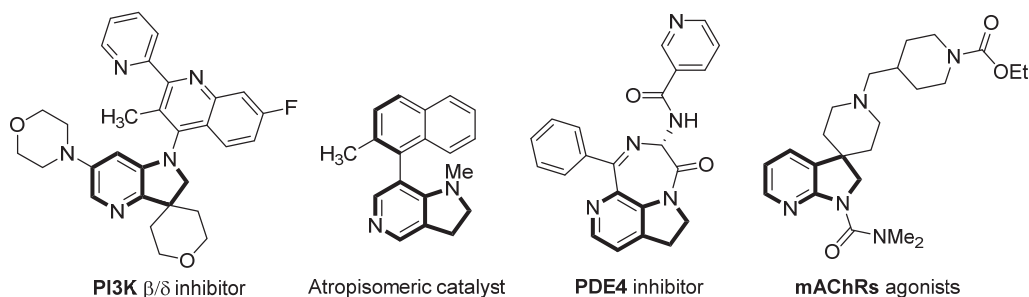
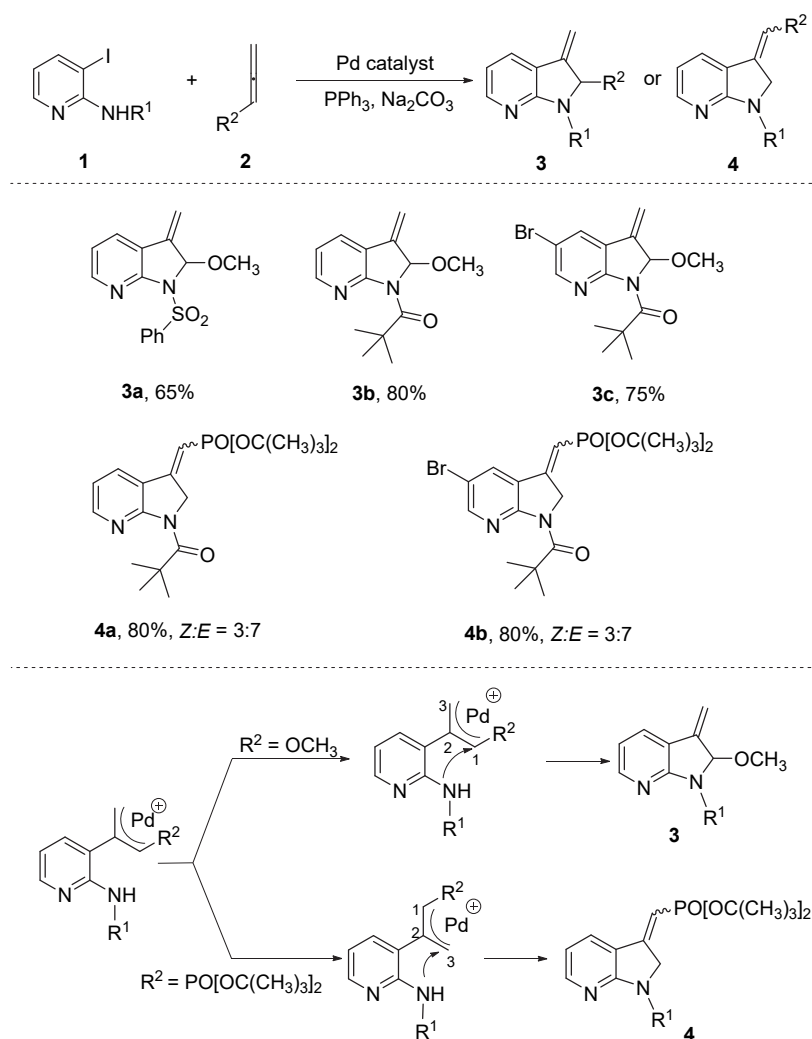


图1 含有氮杂吲哚啉骨架的生物活性分子
Figure 1 Azaindoline-containing bioactive molecules

能, 通过钯催化的合成反应实现结构复杂的有机骨架一直以来受有机合成化学工作者的青睐, 发展了成千上万种反应类型, 极大地推进了金属催化领域的发展和进步. 氨基吡啶中氮原子对烯丙基钯中心的有效亲核进攻被证明是合成氮杂吲哚啉骨架的一种有效方法. 1996年, Mérour 课题组^[4]以 2-氨基-3-碘吡啶衍生物和丙二烯

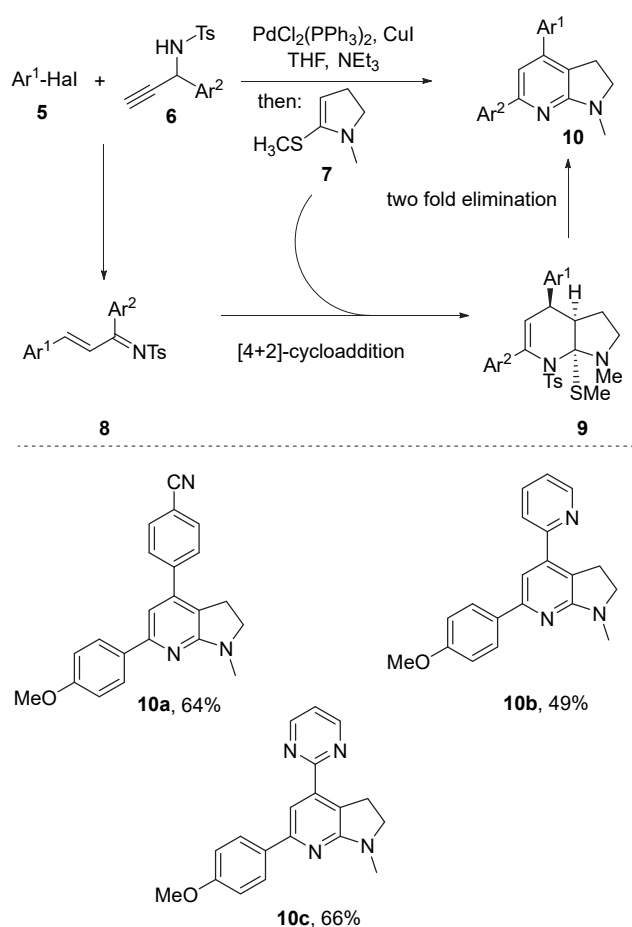
衍生物为原料, 在钯催化下通过高效的杂环环化反应合成了多个 7-氮杂吲哚啉衍生物(Scheme 1). 在该反应体系中, R^2 基团电性的不同, 致使亲核性氮原子对烯丙基钯中间体进行亲核进攻时的反应位点不同而产生不同类型的产物. 作者提出了两种反应途径来解释环化的区域选择性. 当 R^2 为甲氧基时, 甲氧基能够稳定亲电性最



图式1 基于烯丙基钯中间体合成氮杂吲哚啉骨架
Scheme 1 Synthesis of azaindoline skeleton based on allylpalladium intermediate

强的 C(1) 位而产生末端双键产物 **3**。当 R^2 为膦酰基时, 膦酰基的电子效应使得 C(3) 位为最活泼的反应位点。

2006 年, Müller 课题组^[5]采用一锅三组分合成法实现了氮杂吡啶的合成。用缺电子的(杂)芳基卤化物、末端炔丙基 *N*-磺基胺和 *N,S*-酮缩醛通过钯催化碳钯化偶联/异构化/[4+2]环加成以及消除策略, 以中等收率合成了一系列官能团复杂的氮杂吡啶。在作者提出的机理中, 首先, 芳卤化合物与末端炔丙胺发生碳钯化偶联/异构化过程产生烯胺中间体 **8**。随后该中间体与底物 *N,S*-酮缩醛通过经典的 Diels-Alder 反应产生并杂环骨架 **9**, 最后, 通过两次有效的消除芳构化过程, 实现芳基官能团化的氮杂吡啶骨架 **10** (Scheme 2)。

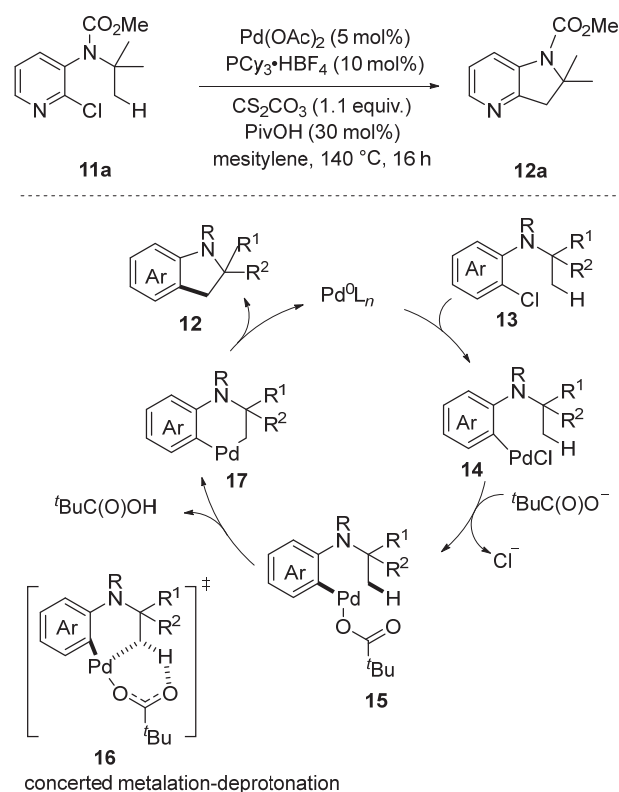


图式 2 钯催化三组分反应合成氮杂吡啶骨架

Scheme 2 Synthesis of azaindoline skeleton by palladium-catalyzed three-component reaction

2010 年, Baudoin 课题组^[6]报道了钯催化的分子内 $C(sp^3)$ -H 芳基化反应, 制备了系列氮杂吡啶类化合物 (Scheme 3)。该反应具有较广泛的底物范围, 对含有不同电子性质的底物都有很好的耐受性。作者以氯代吡啶衍生物为原料, $Pd(OAc)_2$ 为催化剂, $PCy_3 \cdot HBF_4$ 为膦配体, CS_2CO_3 为碱, 加入 PivOH, 140 °C 下在三甲苯中

反应 16 h 即可得到 4-氮杂吡啶衍生物。该反应经历了以下的反应历程: 首先 $Pd(0)$ 和芳基氯 **13** 氧化加成产生芳基钯中间体 **14**, 中间体 **14** 随后与碳酸盐发生配体交换形成 **15**, 碱作用下 **15** 发生交叉脱氢偶联产生六元环钯中间体 **17**, 最后通过还原消除形成产物 **12**。该反应是通过经典的 $C(sp^3)$ -H 活化实现的, 在钯催化的碳氢活化反应中具有重要的意义。

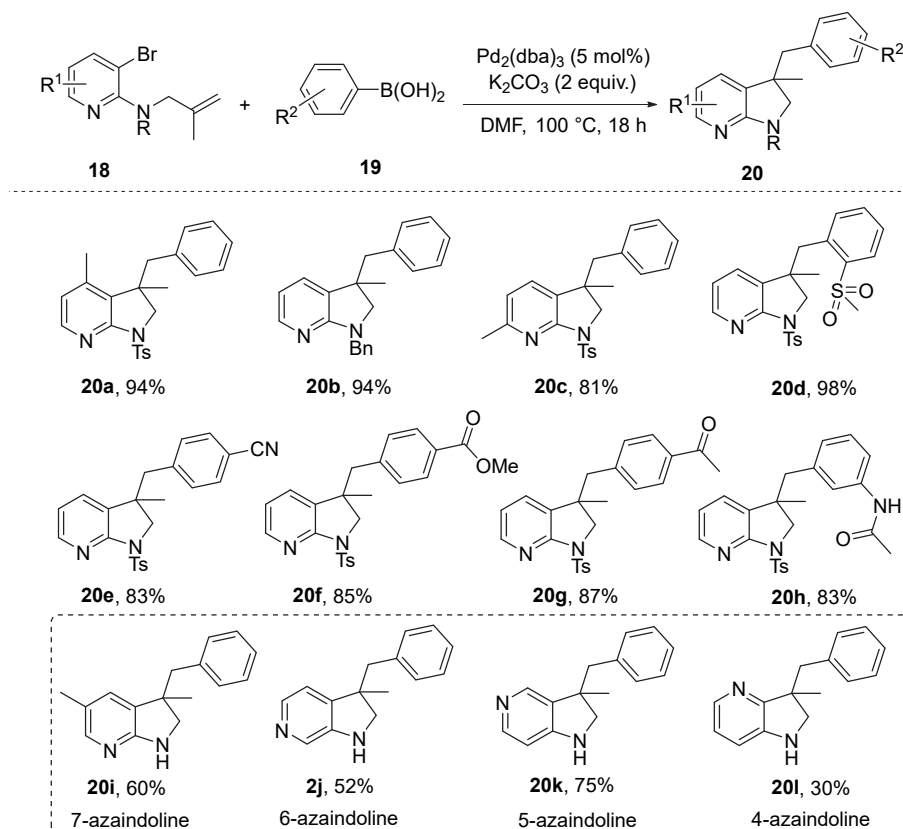


图式 3 钯催化 $C(sp^3)$ -H 活化反应合成氮杂吡啶骨架

Scheme 3 Synthesis of azaindoline skeleton by palladium-catalyzed $C(sp^3)$ -H activation reaction

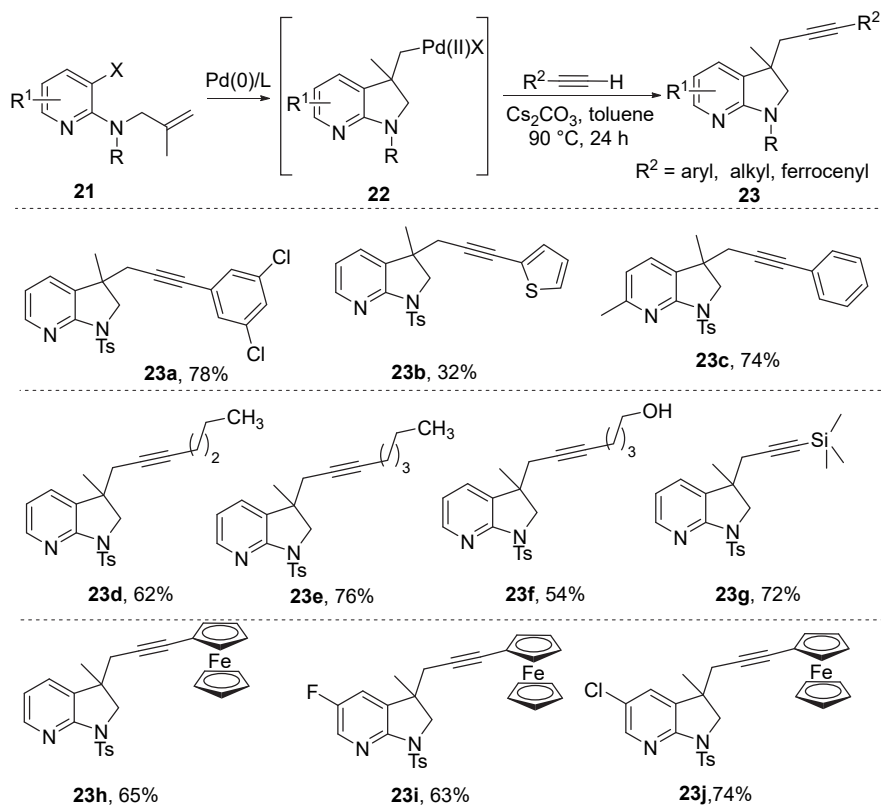
2017 年, Stivala 课题组^[7]利用钯催化的串联环化/Suzuki 偶联策略合成了芳基官能团化的氮杂吡啶类化合物。值得一提的是, 作者发展的反应体系不需要配体的参与, 而且能够有效实现全部四种氮杂吡啶异构体的合成, 显示出了优秀的反应普适性。一系列官能团如酯、酰胺、酮、磺、胺以及硝基都能够有效兼容反应体系 (Scheme 4)。

2018 年, 受 Stivala 工作的启发, 本课题组^[8]报道了通过钯催化末端炔烃的串联 Heck 环化/Sonogashira 偶联反应合成一系列炔基官能化的 3,3-二取代氮杂吡啶类化合物 (Scheme 5)。该转化的底物范围广, 官能团兼容性好, 芳基乙炔、烷基炔以及二茂铁乙炔都能以中等到良好的收率转化为相应的目标产物。同时 F、Cl、 CF_3 、CN、 OCF_3 、三甲基硅基(TMS)、OH 和 CO_2Me 等基团取代的底物也能顺利地实现相应的转化。此外, 该反



图式 4 钯催化 Heck 环化/Suzuki 偶联合成氮杂吡啶

Scheme 4 Palladium-catalyzed Heck cyclization/Suzuki coupling to synthesize azaindoline



图式 5 钯催化 Heck 环化/Sonogashira 偶联合成氮杂吡啶

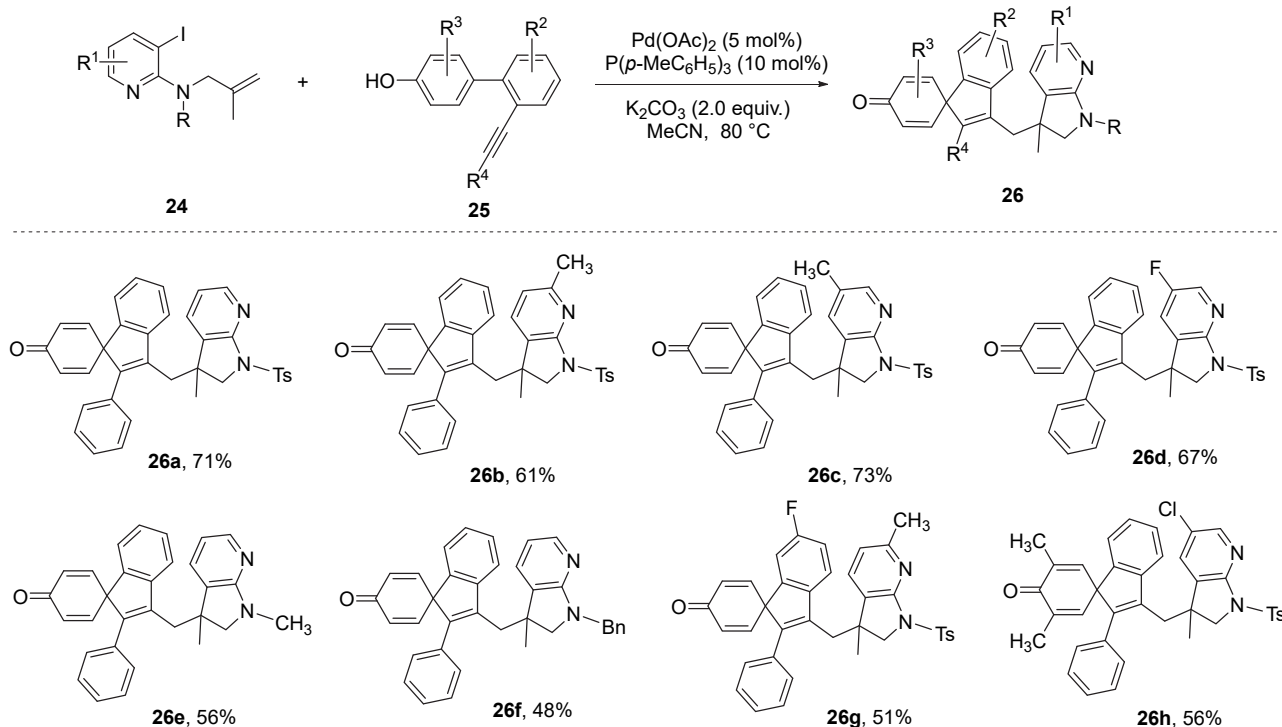
Scheme 5 Palladium-catalyzed Heck cyclization/Sonogashira coupling for the synthesis of azaindoline

应还可以实现克级放大与后续的官能团转化反应. 遗憾的是, 该方法仅能用于构建 7-氮杂吲哚啉骨架, 而对于家族的其他异构体的合成具有很大的局限性.

随后, 我们课题组^[9]实现了钯催化的分子内 Heck 环化/芳酚去芳构螺环化反应, 为合成含有氮杂吲哚啉官能团的环己二烯酮骨架提供了一条新的路线(Scheme 6). 该方法通过一锅法实现了含季碳中心的螺环骨架的

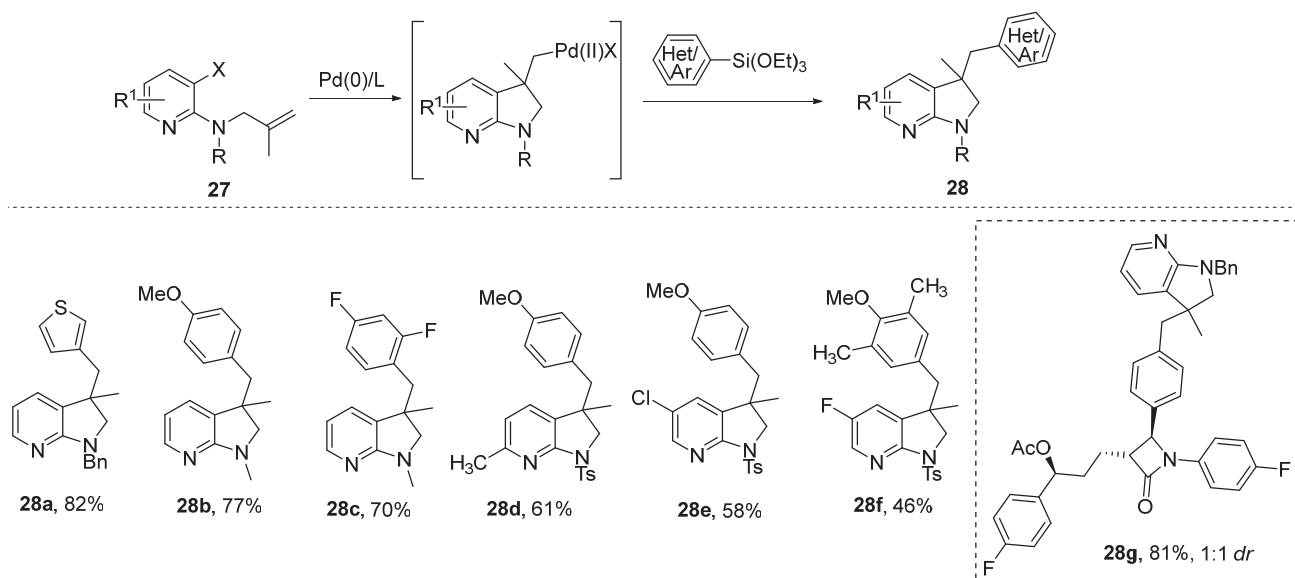
构建. 该反应具有底物范围广、官能团耐受性好、产率中等等特点.

2021 年, 本课题组^[10]继续报道了钯催化的串联 Heck 环化/Hiyama 交叉偶联反应, 以含末端双键支链的溴代吡啶和三乙氧基硅烷试剂为反应底物, 构建了芳基官能化的氮杂吲哚啉骨架(Scheme 7). 该反应策略是对前期 Stivala 小组报道的利用苯硼酸作为偶联试剂的补



图式 6 钯催化 Heck 环化/芳酚的去芳构螺环化合成氮杂吲哚啉

Scheme 6 Palladium-catalyzed Heck cyclization/dearomatization spirocyclization of phenol for the synthesis of azaindoline



图式 7 钯催化 Heck 环化/Hiyama 偶联合成氮杂吲哚啉

Scheme 7 Palladium-catalyzed Heck cyclization/Hiyama coupling for the synthesis of azaindoline

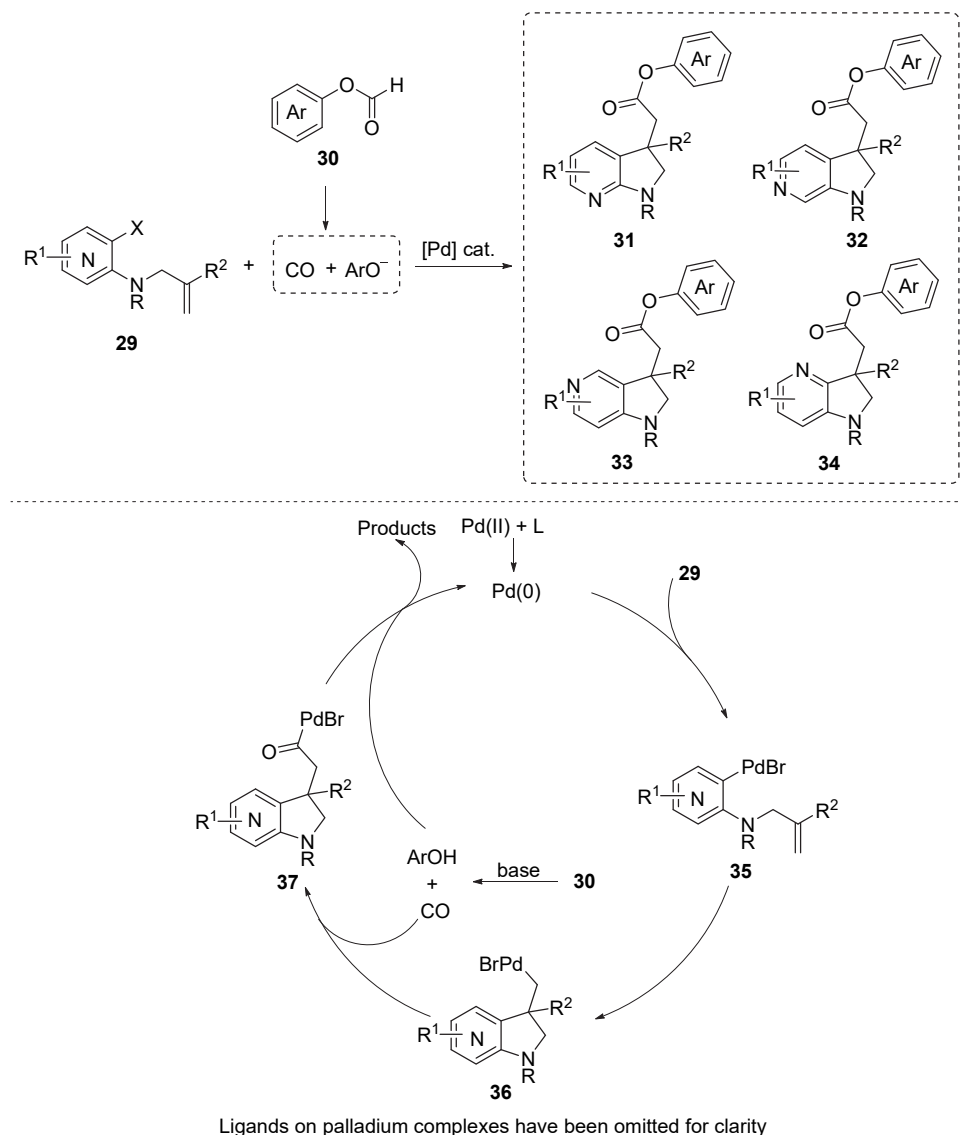
充和拓展. 反应具有良好的官能团兼容性和化学选择性, 药物和生物活性分子如含依泽替米贝结构的氮杂吡啶啉也可用此方法合成.

2022 年, 在前期工作基础上, 本课题组^[11]又报道了一种钯催化 Heck 环化/羰基化合成酯基官能化氮杂吡啶啉的新方法. 本方法以稳定的甲酸芳酯作为 CO 的前体, 避免了直接使用一氧化碳或其他有毒有害的物质. 值得一提的是, 四种氮杂吡啶啉异构体骨架都可以成功构建. 另外, 该反应具有广泛的官能团兼容性, 能兼容氟、氯、三氟甲基及硝基等官能团. 该反应经历以下反应历程: 首先, 活性的 Pd(0)对氮杂吡啶中的碳-卤素键氧化加成形成中间体 **35**, 中间体 **35** 发生分子内 Heck 环化产生烷基钯中间体 **36**; 甲酸芳酯 **30** 在碱存在下产生酚和 CO, 接着 CO 插入到物种 **36** 中形成酰基钯物种 **37**; 最

后, 中间体 **37** 与亲核酚反应产生相应的目标产物, 同时释放 Pd(0)催化下一循环(Scheme 8).

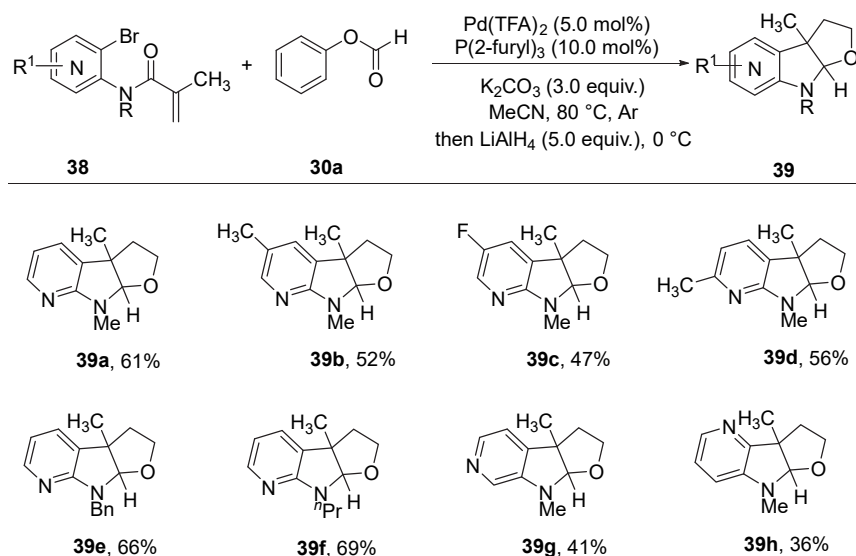
此外, 考虑到呋喃氮杂吡啶啉骨架是许多具有生物活性的化合物或天然产物的重要核心结构, 通过对底物结构的轻微调整, 同样利用该策略实现了呋喃氮杂吡啶啉化合物的合成. 此外, 除了 7-氮杂吡啶啉, 该策略也可以实现呋喃氮杂吡啶啉异构体中的 6-/4-氮杂吡啶啉^[11](Scheme 9).

2018 年, 贾义霞课题组^[12]在基于他们对吡啶类化合物的去芳构化反应研究的工作基础上, 进一步实现了钯催化含氨基吡啶结构的苯并呋喃化合物的去芳构化反应, 在手性膦配体的作用下, 高产率、高选择性地合成了具有螺碳中心的氮杂吡啶酮类化合物 **41** (Scheme 10).



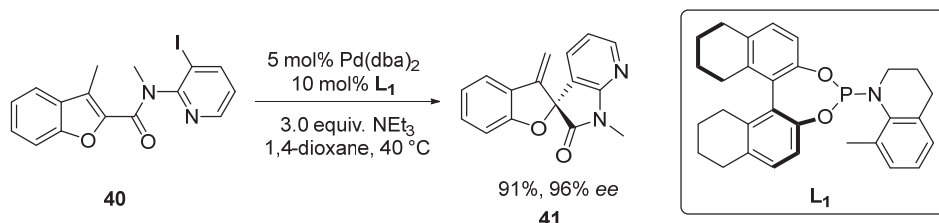
图式 8 钯催化 Heck 环化/CO 插入反应合成氮杂吡啶啉

Scheme 8 Palladium-catalyzed Heck cyclization/insertion of CO for the synthesis of azaindoline



图式 9 钯催化 Heck 环化/CO 插入反应合成呋喃氮杂吲哚

Scheme 9 Palladium-catalyzed Heck cyclization/the insertion of CO for the synthesis of furoazaindoline



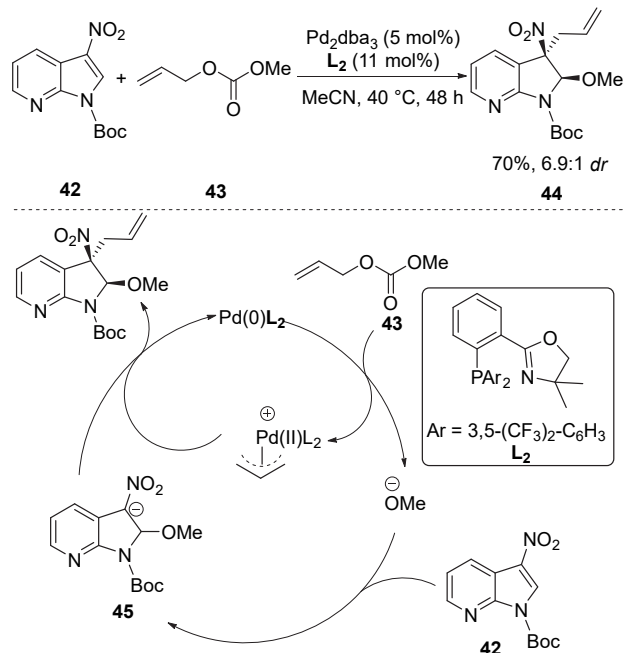
图式 10 钯催化分子内去芳构 Heck 环化合成氮杂吲哚酮

Scheme 10 Palladium-catalyzed intramolecular dearomative Heck cyclization for the synthesis of azaindolinone

2021 年, 游书力课题组^[13]以 3-硝基氮杂吲哚和烯丙基碳酸酯为反应底物, 在钯催化剂和膦配体的作用下, 实现了氮杂吲哚的甲氧基化/烯丙基化反应. 作者提出了可能的反应机理: 首先, Pd(0)与烯丙基碳酸酯配位并经氧化加成过程产生烯丙基钯中间体和甲氧基负离子; 随后, 甲氧基负离子对 3-硝基吲哚的 C(2)位进行亲核进攻产生 C(3)位带有负电荷的关键中间体 **45**; 最后, 该负离子中间体对烯丙基钯进行亲核进攻产生烯丙基官能化的氮杂吲哚产物 **44**, 同时释放出 Pd(0)进入下一循环(Scheme 11).

1.2 铁催化合成氮杂吲哚

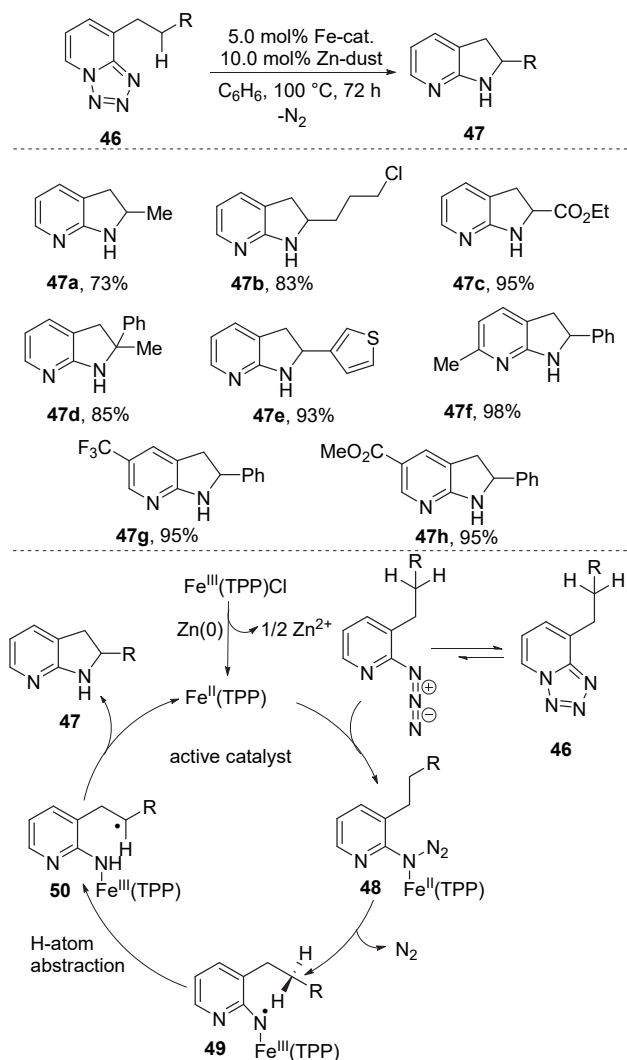
在金属催化反应合成氮杂吲哚骨架中, 除钯催化以外, 铁催化合成氮杂吲哚也取得了发展. 2020 年, Chattopadhyay 等^[14]采用铁催化的分子内脱氮/C(sp³)—H 胺化反应合成了一系列氮杂吲哚化合物, 该方法具有反应产率高、官能团耐受性好等优点. 此外, 该方法底物普适性强, 对于伯、仲及叔 C—H 键, 该催化方法都可以有效地活化底物, 并将其转化为相应的产物. 机理研究表明, 关键步骤 C(sp³)—H 活化胺化经历的是一个自由基过程, C—H 键的断键过程是决速步骤. 可能的详



图式 11 钯催化 3-硝基氮杂吲哚的去芳构甲氧基化/烯丙基化反应

Scheme 11 Palladium-catalyzed dearomative methoxyallylation of 3-nitroazaindole

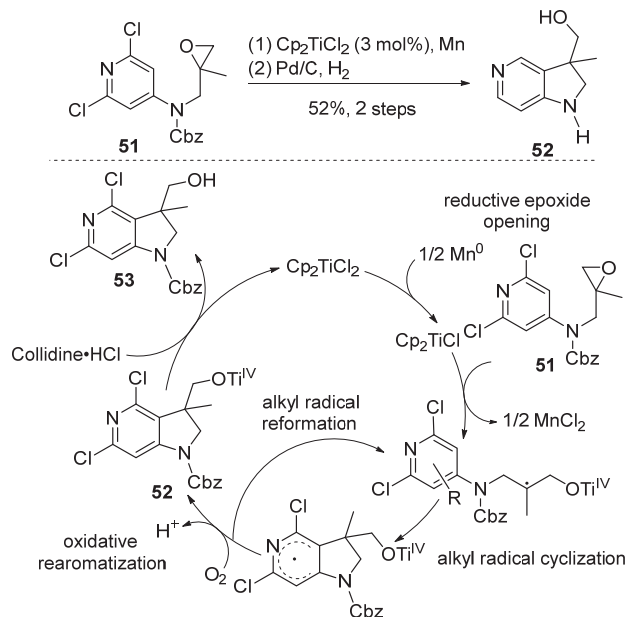
机理如下: 首先, Zn 通过单电子转移还原 $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ 为活性的催化剂 $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$; 随后, 四唑与催化剂配合形成金属配合物 **48**, 失去 N_2 后形成自由基中间体 **49**; 中间体 **49** 通过 C—H 键裂解和分子内转移, 形成自由基中间体 **50**; 最后, 中间体 **50** 通过自由基取代胺化过程产生目标产物 (Scheme 12).



图式 12 铁催化强 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键的胺化反应合成氮杂吡啶
Scheme 12 Iron-catalyzed amination of strong $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H bonds to synthesize azaindoline

1.3 钪催化合成氮杂吡啶

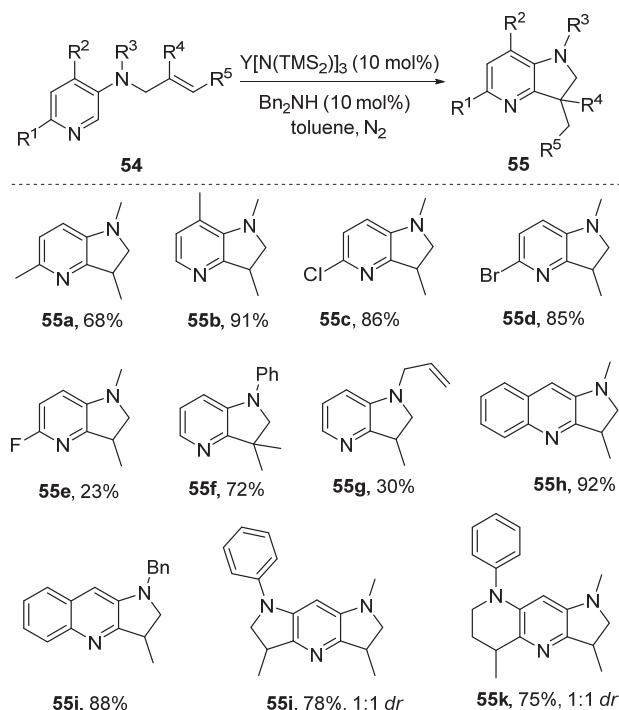
2008 年, Wipf 课题组^[15]发展了在 3 mol% Cp_2TiCl_2 催化、化学计量的锰金属盐作为还原剂条件下环氧化合物的自由基还原环化反应, 获得 3,3-二取代的氮杂吡啶骨架 (Scheme 13). 二氯吡啶化合物在优化的氯化二茂钛条件下和氢气氛围中用 Pd/C 同时脱苄氧羰基保护和脱氯, 两步以 52% 的收率得到 5-氮杂吡啶衍生物。遗憾的是, 该反应体系没有实现其它氮杂吡啶衍生物异构体的构建。



图式 13 钛催化环氧化合物开环环化合成氮杂吡啶
Scheme 13 Titanocene catalyzed epoxide-opening annulation to synthesize azaindoline

1.4 钇催化合成氮杂吡啶

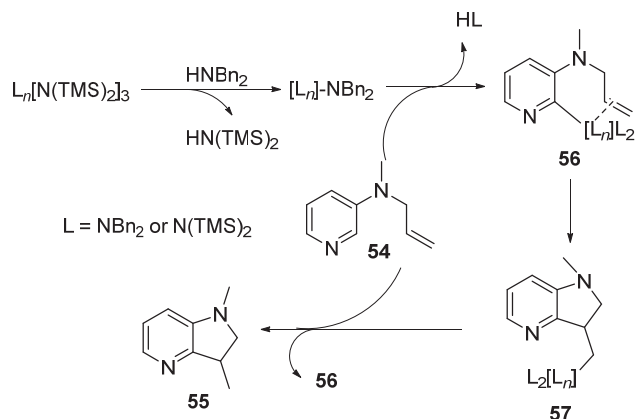
2020 年, 陈久喜课题组^[16]发展了一种稀土金属钇催化的 C—H 键活化/环化策略, 建立了合成 4-氮杂吡啶类化合物的新方法 (Scheme 14). 该稀土金属催化反



图式 14 钇催化官能化吡啶的 C—H 环化反应合成氮杂吡啶
Scheme 14 Yttrium-catalyzed synthesis of azaindolines via C—H cyclization of functionalized pyridines

应反应条件温和, 原子利用率高, 代表了后过渡金属催化合成 4-氮杂吲哚啉类化合物的重要进展。

对于该反应, 作者提出了一种可能的反应机理: 首先, $\text{Ln}[\text{N}(\text{TMS})_2]_3$ 对 HNBN_2 的去质子化生成了钪酰胺中间体, 该中间体对乙烯基取代吡啶-3-胺的活化形成钪吡啶配合物 **56**, 并释放 $\text{HN}(\text{SiMe}_3)_2$ 或 HNBN_2 ; 分子内 $\text{C}=\text{C}$ 与金属配位并插入得到中间体 **57**; 随后, 该中间体与底物 **54** 通过分子间质子化, 得到目标产物 **55** 并产生新的反应中间体 **56** 参与下一循环(Scheme 15)。



图式 15 钪催化官能化吡啶的 C—H 环化反应机理

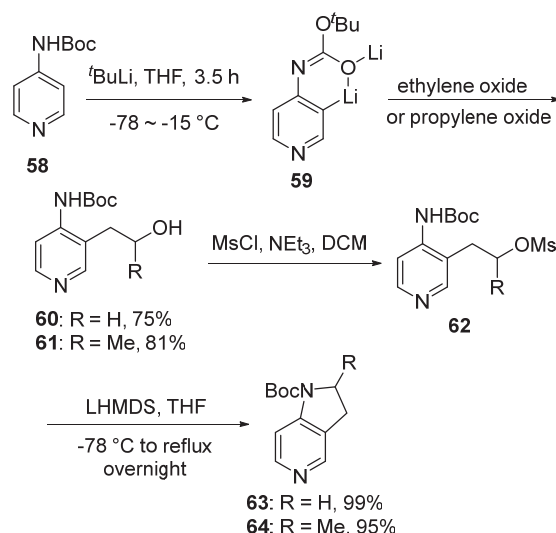
Scheme 15 Mechanism for yttrium-catalyzed C—H cyclization of functionalized pyridines

2 无金属参与合成氮杂吲哚啉

除了金属催化合成氮杂吲哚啉骨架外, 无金属参与合成氮杂吲哚啉的研究也得到了相应的发展. 1999 年, Spivey 等^[17]以 Boc 保护的 4-氨基吡啶为原料, $t\text{BuLi}$ 为碱, 在四氢呋喃(THF)溶剂中通过邻位锂化过程得到二价阴离子 **58**. 该阴离子与环氧乙烷或环氧丙烷反应分别得到伯醇 **60** 或 **61**, 随后, 通过 $\text{MsCl}/\text{Et}_3\text{N}$ 处理, 保护羟基得到相应的甲磺酸盐 **62**. 最后, 经分子内的亲核环化反应, 实现了相应的氮杂吲哚啉类化合物的合成. 与金属催化反应相比, 尽管该合成过程分步骤产率较高、反应机理较简单, 但是存在反应步骤较多、操作复杂及原子利用率低等缺点(Scheme 16)。

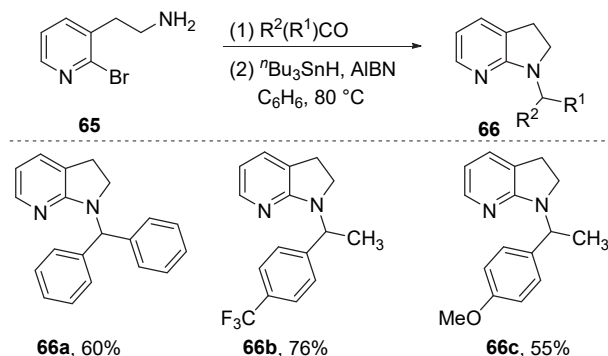
2003 年, Johnston 课题组^[18]发展了自由基参与的芳基胺化反应构建氮杂吲哚啉类化合物. 作者首先利用含伯胺结构的 2-溴吡啶衍生物与酮反应产生亚胺中间体, 该中间体在经典的自由基条件下, 通过芳基自由基环化策略, 以中等偏上的收率实现相应的目标化合物. 该反应仅适用于 7-氮杂吲哚啉, 对于其他类型的氮杂吲哚啉骨架却无法适用(Scheme 17)。

2004 年, Davies 课题组^[19]利用一锅法的定向邻位金属化/转金属化方法合成了氮杂吲哚啉(Scheme 18). 首



图式 16 无金属参与的多步反应合成氮杂吲哚啉

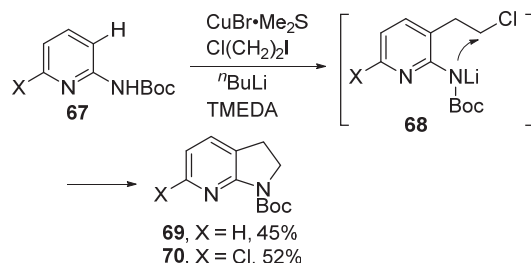
Scheme 16 Synthesis of azaindoline by multi-step reaction without metal catalyst



图式 17 自由基环化反应合成氮杂吲哚啉

Scheme 17 Synthesis of azaindoline by radical cyclization

先 Boc 保护的氨基吡啶 **67** 在金属锂试剂和二卤烷烃条件下, 产生 N-锂中间体 **68**, 随后通过分子内亲核反应产生氮杂吲哚啉骨架. 需要注意的是, 在该反应中, 一价铜盐对反应的发生至关重要, 如果没有铜盐存在, 该反应将不会发生, 铜盐的存在可能与转金属过程的顺利进行有关。



图式 18 导向的邻位金属化/转金属化合合成氮杂吲哚啉

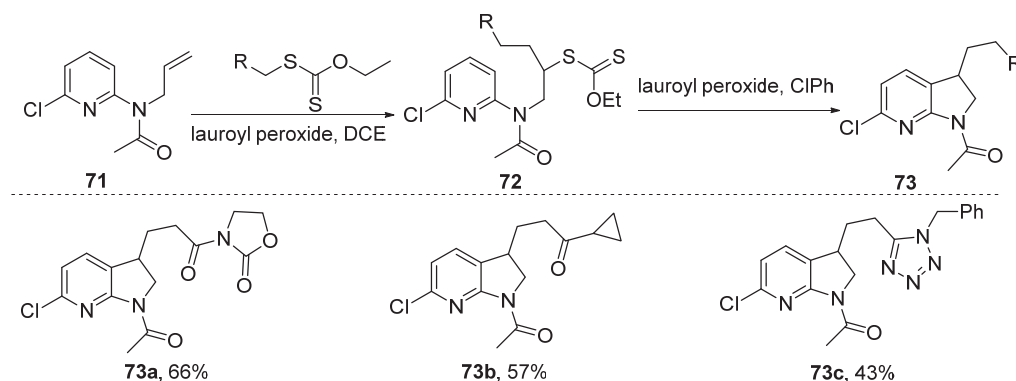
Scheme 18 Synthesis of azaindoline by directed *ortho*-metalation/transmetalation approach

随后, Zard 课题组^[20]发现利用黄原酸酯化学通过自

由基过程可以快速合成氮杂吡啶类化合物. 作者利用过氧化月桂酰作为添加剂, 通过原位产生的自由基对芳杂环的环化过程, 以良好的产率合成一系列含有氯原子的氮杂吡啶类骨架. 该反应对复杂的官能团具有很好的兼容性, 如噻唑烷、环丙烷甲酰基和四氮唑等都能很好地适用于反应体系. 遗憾的是, 受反应选择性的影响,

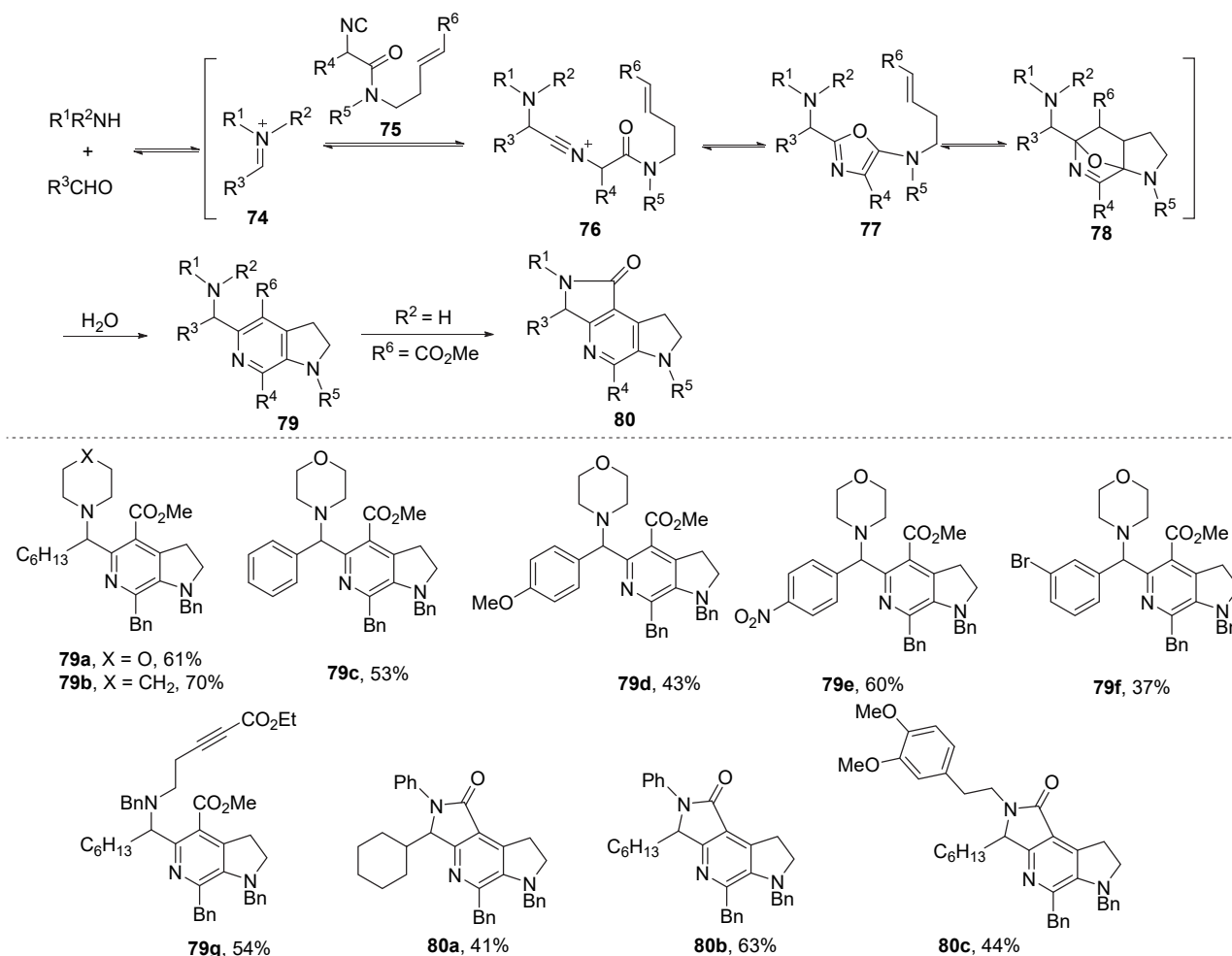
该反应对底物的结构要求较高, 作者仅仅尝试了氯取代吡啶环底物的反应(Scheme 19).

2005 年, 通过对反应组分的合理设计, 祝介平课题组^[21]开发了一种新颖的、步骤简洁的三组分反应合成多官能团化的 6-氮杂吡啶和它的三环衍生物(Scheme 20). 作者给出了可能的反应机理, 反应开始于胺和醛



图式 19 自由基环化反应合成氮杂吡啶

Scheme 19 A free radical cyclizations for the synthesis of azaindoline

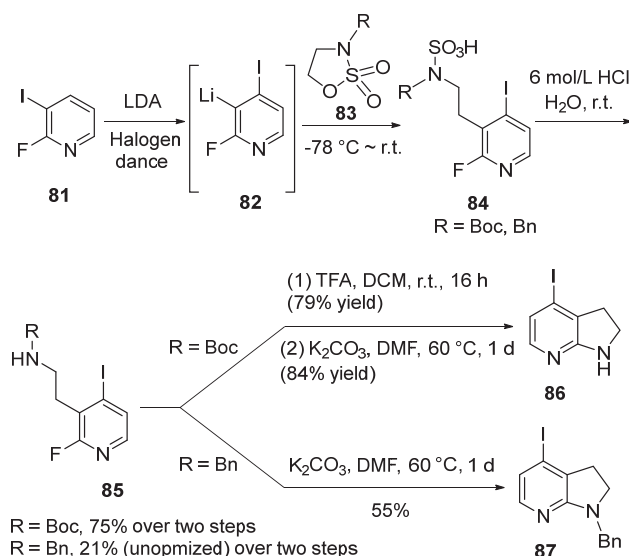


图式 20 三组分反应合成 6-氮杂吡啶和它的三环衍生物

Scheme 20 Three-component synthesis of 6-azaindolines and its tricyclic derivatives

产生的亚胺中间体 **74** 与 **75** 反应产生氮杂炔正离子中间体 **76**, 进一步环化产生噁唑环 **77**, 最后水解得到官能化的氮杂吡啶产物 **79**. 需要说明的是, 胺和异氰基乙酰胺 **75** 的烯酸部分之间没有发生 Michael 加成, 否则会中断整个反应序列. 胺和醛之间的缩合是一个更快的过程, 在热力学上比迈克尔加成更有利. 中间体 **77** 通过分子内 Diels-Alder 环加成反应生成氧桥环中间体也是该转化的关键步骤. 当伯胺作为反应底物, R^6 为甲酯时, 产物 **79** 会发生进一步的分子内转酰胺化反应得到三环化合物 **80**. 中间体 **78** 不是可分离的, 表明在反应条件下裂解是一个容易的过程, 同时也说明了最后一个不可逆转的步骤可能会为整个反应进程提供驱动力(Scheme 20).

2007 年, Nguyen 课题组^[22]提出了一种利用关键的卤舞“halogen dance”过程合成碘代氮杂吡啶的新方法(Scheme 21). 在作者设计的反应中, *N*-Boc 或 *N*-Bn 保护的环状氨基磺酸酯是一类友好的亲电试剂, 例如在低温条件下, 通过卤舞过程产生的吡啶卤舞负离子 **82** 可以与环状氨基磺酸酯发生亲核开环反应, 产生磺胺酸 **84**. 随后, 在酸作用下发生水解, 产生 *N*-Boc 或 *N*-Bn 保护的吡啶胺 **85**, 用三氟乙酸(TFA)脱 Boc 保护基, 可得到 4-碘-7-氮杂吡啶前体, 随后在碳酸钾存在下进行分子内 S_NAr 反应, 以较高的产率得到 4-碘-7-氮杂吡啶(**86**). 同样的分子内 S_NAr 反应可合成 *N*-苄基-4-碘-7-氮杂吡啶(**87**). 此外, 由于碘原子的存在, 经金属催化的偶联反应, 作者对产生的碘代产物进行了官能团转化, 例如 Sonogashira 偶联、Suzuki-Miyaura 偶联等.

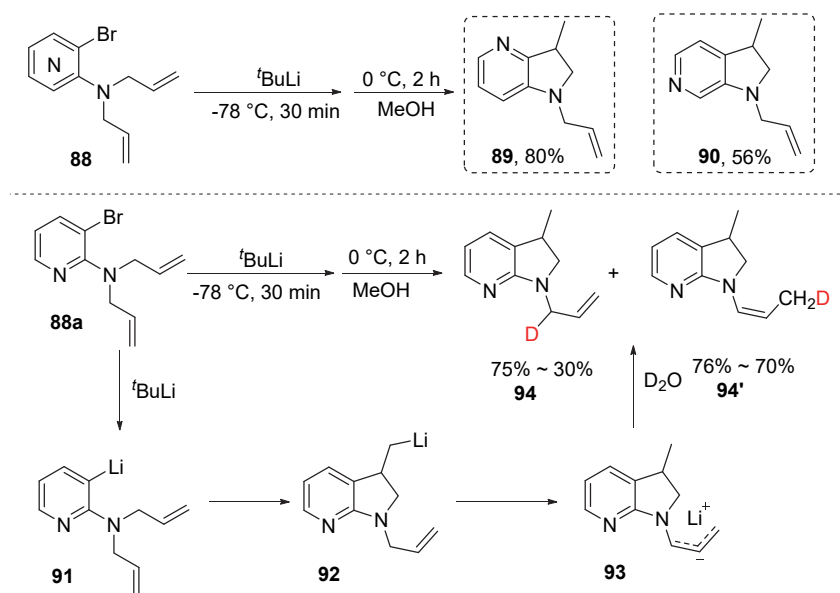


图式 21 基于“卤舞”过程合成碘代氮杂吡啶

Scheme 21 Synthesis of iodoazaindoline through the “halogen dance” process

2008 年, Bailey 课题组^[23]发展了一种以 *N,N*-二烯丙基氨基溴代吡啶为原料, 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 以超干的正戊烷-二乙醚(体积比为 9:1 或 4:1)为溶剂, 叔丁基锂为碱, 通过分子内的碳锂化反应制备氮杂吡啶的合成方法. 作者分别合成了烯丙基保护的 4-/6-氮杂吡啶. 此外, 作者用 D_2O 代替 MeOH 作为反应淬灭剂, 验证并详细阐明了反应历程, 揭示了 *N*-烯丙基负离子被质子捕获时不存在区域选择性(Scheme 22).

含氟原子的芳香或杂芳香化合物进行自由基取代

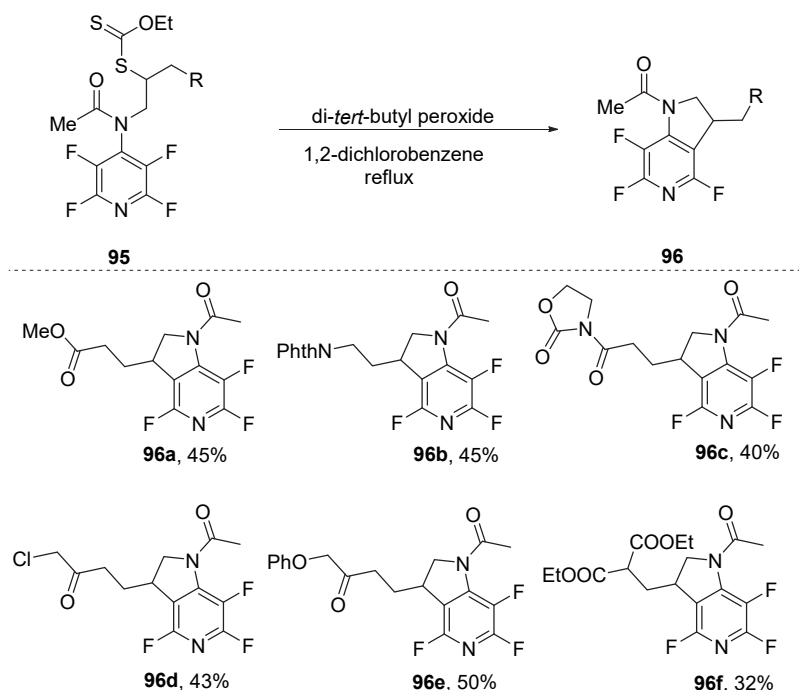


图式 22 通过碳锂化反应制备氮杂吡啶

Scheme 22 Preparation of the isomeric azaindolines by intramolecular carbolithiation reaction

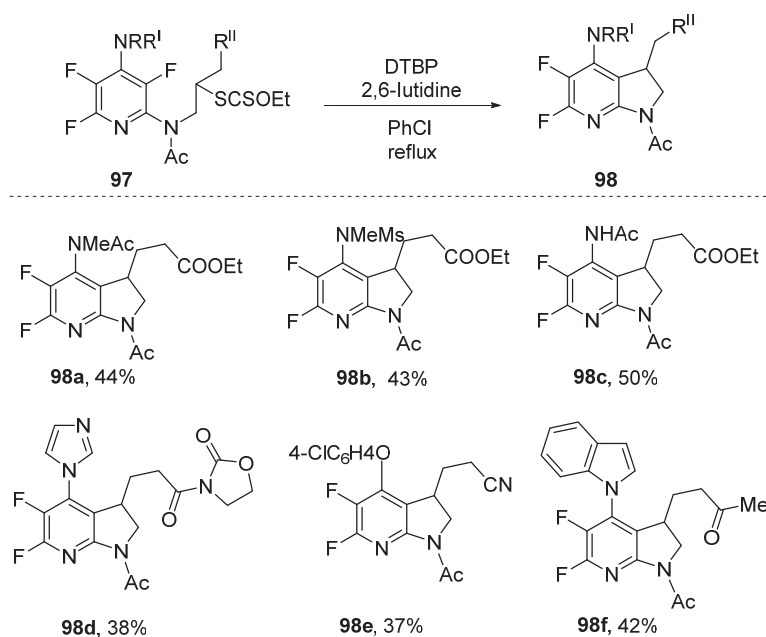
反应是非常少见, 主要原因是由于强的 C—F 键断裂的可能性很小. 2010 年, Zard 课题组^[24]在前期工作基础上, 继续探索自由基对杂芳环的环化反应, 通过 C—F 键原位的自由基取代反应, 实现了一系列多氟取代 5-氮杂吡啶类化合物的合成(Scheme 23). 和先前的工作一样, 作者利用黄原酸酯对双键加成获得烷基自由基前体, 进

而发生吡啶环上 C—F 键的断裂过程. 尽管该反应的产率不高, 但是该方法表明了自由基过程的碳-氟键断裂取代环化是可以实现的. 2014 年, 该课题组^[25]通过改变吡啶环上 *N*-烯丙基取代基的位置, 进一步实现了 C—F 键原位的自由基环化取代反应, 获得了 5,6-二氟取代-7-氮杂吡啶类化合物(Scheme 24).



图式 23 通过自由基取代反应合成多氟 5-氮杂吡啶

Scheme 23 Synthesis of polyfluorinated 5-azaindolines by free radical substitution reaction



图式 24 通过自由基取代反应合成多氟 7-氮杂吡啶

Scheme 24 Synthesis of polyfluorinated 7-azaindolines by free radical substitution reaction

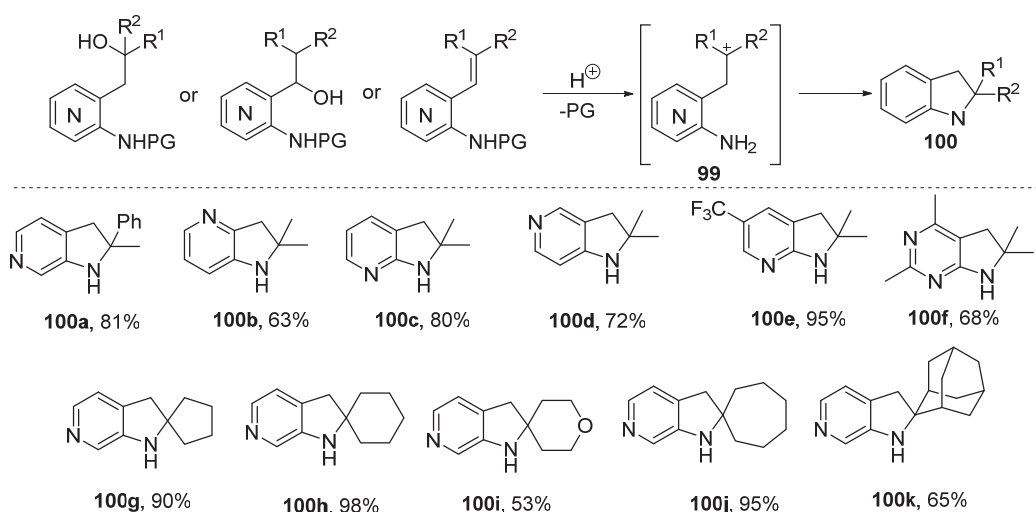
2011 年, Vogel 课题组^[26]报道了一种温和反应条件下, 由简单的羟烷基氨基吡啶或烯基氨基吡啶合成 2,2-二取代氮杂吡啶的有效方法(Scheme 25). 尽管环化产物的形成高度依赖于酸性条件及其浓度, 但该方法具有广泛的底物普适性, 所有 4-、5-、6-和 7-(2,2-二取代)-氮杂吡啶的异构体都可以从相应的底物合成.

同年, Moss 课题组^[27]报道在室温下用 $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ 去质子化获得的镁化氯嘧啶和氯吡啶衍生物与五元 N-Boc 或 N-Bn 环状磺酰胺发生开环反应(Scheme 26). 经过酸性处理后, 在碱作用下进行快速分子内环化, 以良好的收率得到高官能化的立体专一的氮杂吡啶化合物. 在该报道中, 合成的目标产物尽管包含着极其有用的结构骨架, 但较难用常规的方法合成. 因此, 该研

究体系会在药物化学相关药物分子的合成中找到特别的用途.

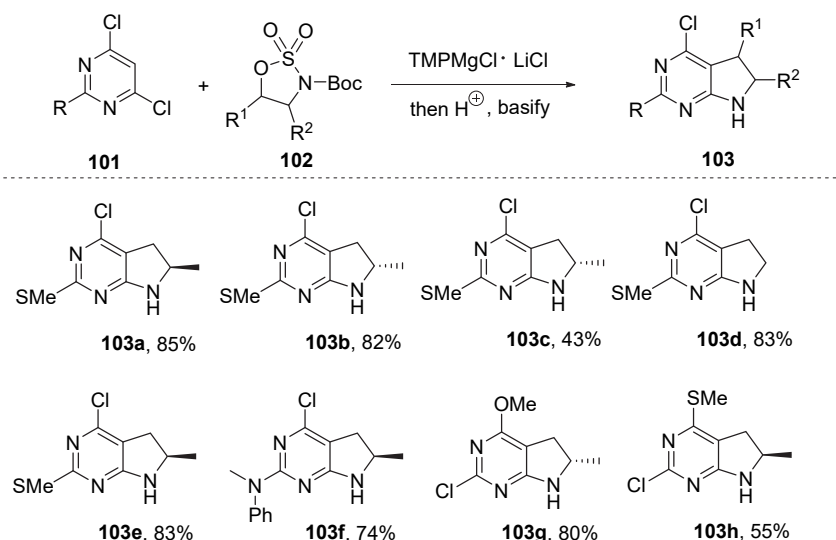
2015 年, Johnston 课题组^[28]报道了乙烯基氨基吡啶与富电子的芳胺通过分子间/分子内氧化缩合双胺化反应合成 3-氨基氮杂吡啶的新方法(Scheme 27). 在发展的反应策略中, 作者尝试了不同氧化剂对反应的有效性, 最终确定苯二乙酸酯(PIDA)是最合适的氧化剂. 值得一提的是, 该策略可以成功地实现四种异构的氮杂吡啶骨架的合成.

同年, Nuhant 课题组^[29]报道了以 2-氟吡啶为原料合成 7-氮杂吡啶的方法(Scheme 28). 在该反应中, 依次通过 Nef 氧化反应、还原胺化和分子内的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 取代反应实现 7-氮杂吡啶的合成. 该反应体系具有很强的官



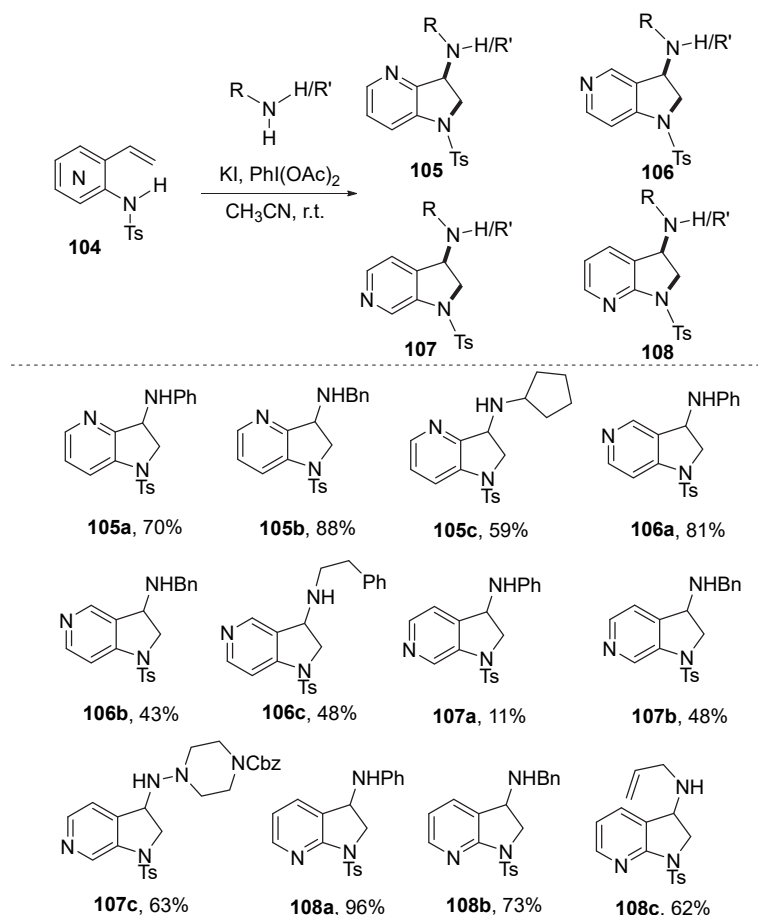
图式 25 酸性介质中分子内环化合成 2,2-二取代氮杂吡啶

Scheme 25 Synthesis of 2,2-disubstituted azaindolines by intramolecular cyclization in acidic media



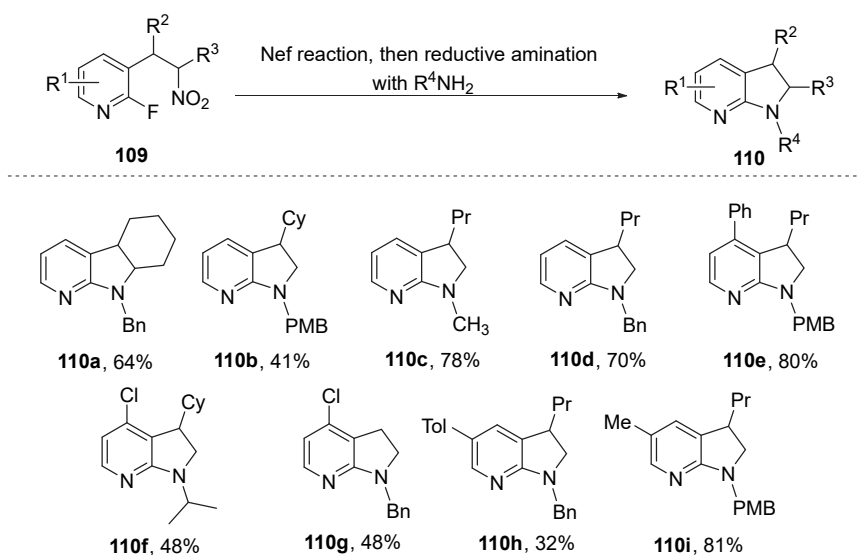
图式 26 氨基磺酸酯开环合成氮杂吡啶骨架

Scheme 26 Synthesis of azaindolines by the ring-opening of sulfamidates



图式 27 乙烯基吡啶胺分子间/内环缩合制备四种氮杂吲哚啉分子

Scheme 27 Synthesis of four azaindoline families by inter-/intramolecular annulative diamination of vinylpyridines



图式 28 氧化还原反应合成氮杂吲哚啉

Scheme 28 Synthesis of azaindoline by redox reaction

能团兼容性, 产率中等至良好. 此外, 该反应获得的目标产物通过二氧化锰氧化回流, 可以有效地转化为相应

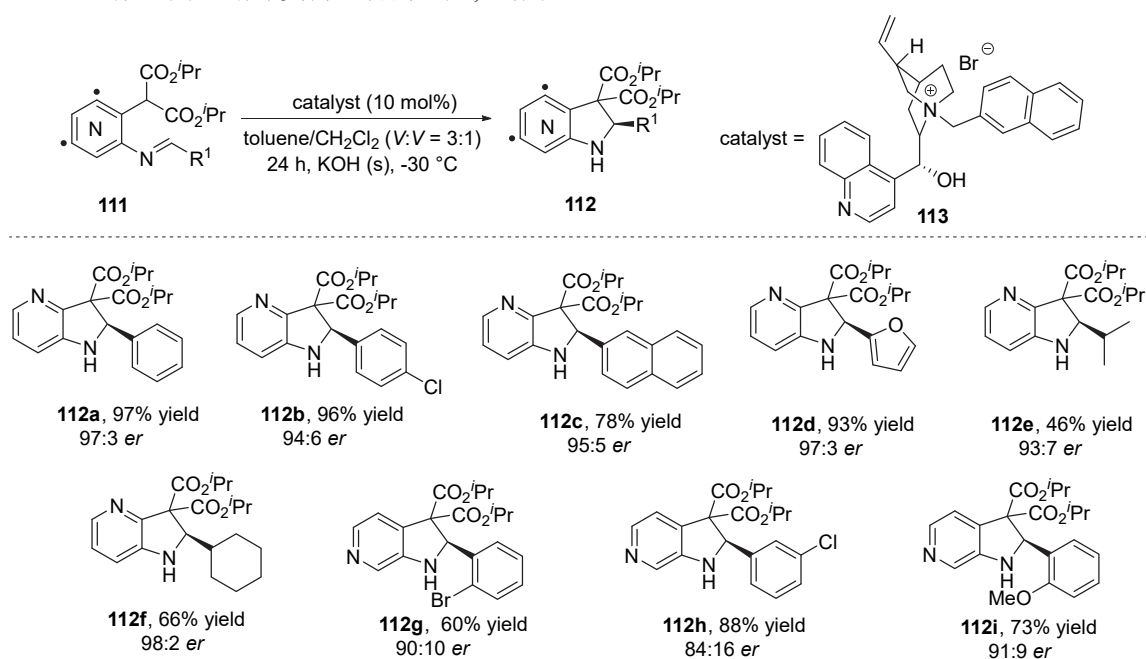
的氮杂吲哚类化合物.

2016 年, Smith 课题组^[30]实现了吡啶亚胺类化合物

的不对称环化反应, 该反应以中等到优秀的收率, 以及较好的对映选择性合成了官能团化的 4-氮杂和 6-氮杂吡啶啉衍生物(Scheme 29). 作者利用含活泼羟基的手性季铵盐 **113** 作为反应添加剂, 控制底物反应的选择性, 并对反应机理进行了探索, 结果表明该反应是通过动力学控制的 5-*endo-trig* 发生的. 该方法操作简单, 反应条件温和, 是对现有氮杂吡啶啉合成方法的补充.

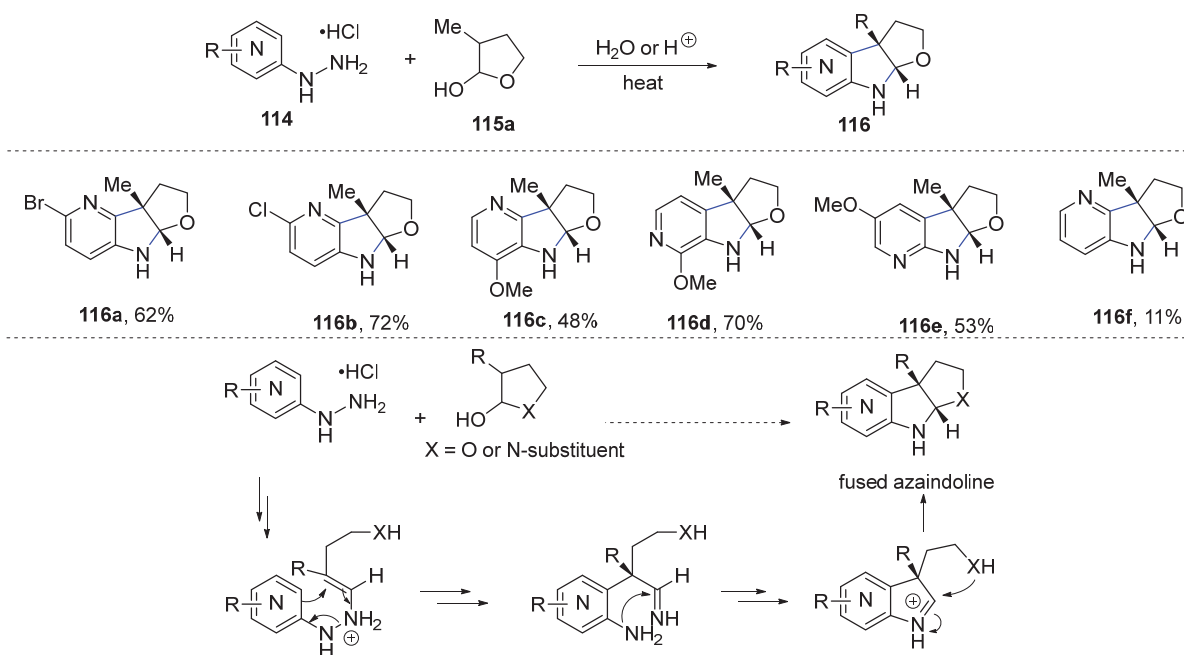
Fischer 法一般可用于吡啶类衍生物的合成, 而用

于氮杂吡啶或氮杂吡啶啉的合成却鲜有报道. 2017 年, Garg 课题组^[31]报道了以吡啶胍盐酸盐和半缩醛为反应底物, 通过[3,3]-重排的方法合成氮杂稠环吡啶啉的例子(Scheme 30). 该反应条件可以兼容多种官能团, 具有优良的普适性. 作者从实验数据和理论计算揭示了反应发生的路径, 提出了反应能否发生不仅和吡啶环上氮的碱性有关, 还受[3,3]-重排的快慢影响的结论.



图式 29 阳离子导向环化不对称合成 4-和 6-氮杂吡啶啉

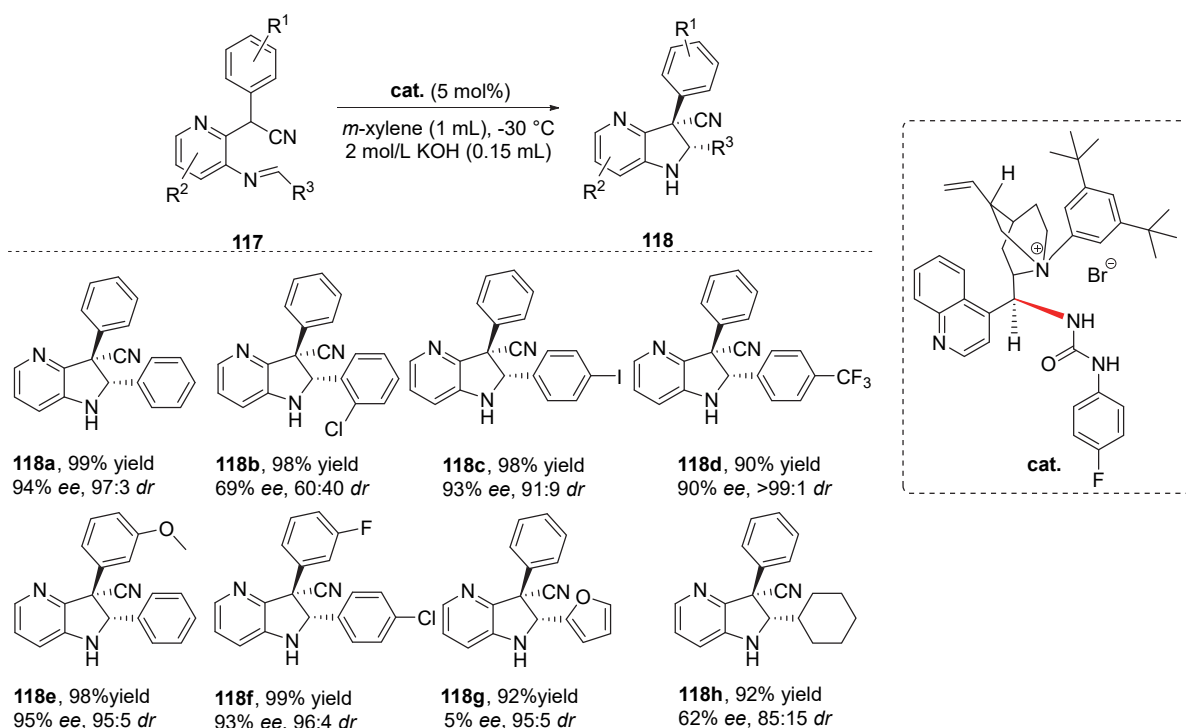
Scheme 29 Enantioselective synthesis of 4- and 6-azaindolines by a cation-directed cyclization



图式 30 Fischer 氮杂环化反应合成氮杂吡啶啉

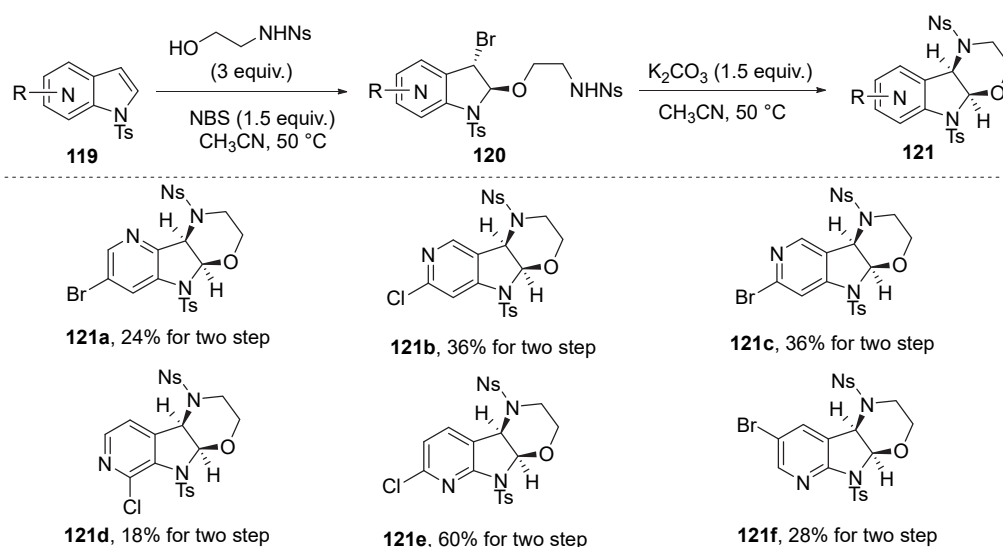
Scheme 30 Synthesis of azaindoline by Fischer azaindolization reaction

2020 年, 段海峰课题组^[32]成功地将金鸡纳生物碱衍生的含尿素结构单元的手性相转移催化剂用于分子内 Mannich 反应, 合成了一系列结构复杂的 4-氮杂吡啶类衍生物(Scheme 31). 在反应过程中, 作者探索了含有各种取代基的苯基乙腈化合物. 该反应具有产率高(87%~99%)、对映选择性高(69%~95% *ee*)、非对映选择性高(60:40~>99:1 *dr*)、反应条件温和及反应时间短等优点.



图式 31 分子内 Mannich 反应相转移催化法合成 4-氮杂吡啶

Scheme 31 Synthesis of 4-azaindolines using phase-transfer catalysis via an intramolecular Mannich reaction



图式 32 杂环-2,3-稠合氮杂吡啶类衍生物的合成

Scheme 32 Syntheses of heterocycle-2,3-fused azaindoline derivatives

环化过程, 氮负离子从背面进攻, 溴负离子作为好的离去基团离去, 从而顺利得到目标产物. 此外, 该反应体系适用于全部四种氮杂吡啶异构体的合成, 丰富了该家族类化合物合成的研究方法.

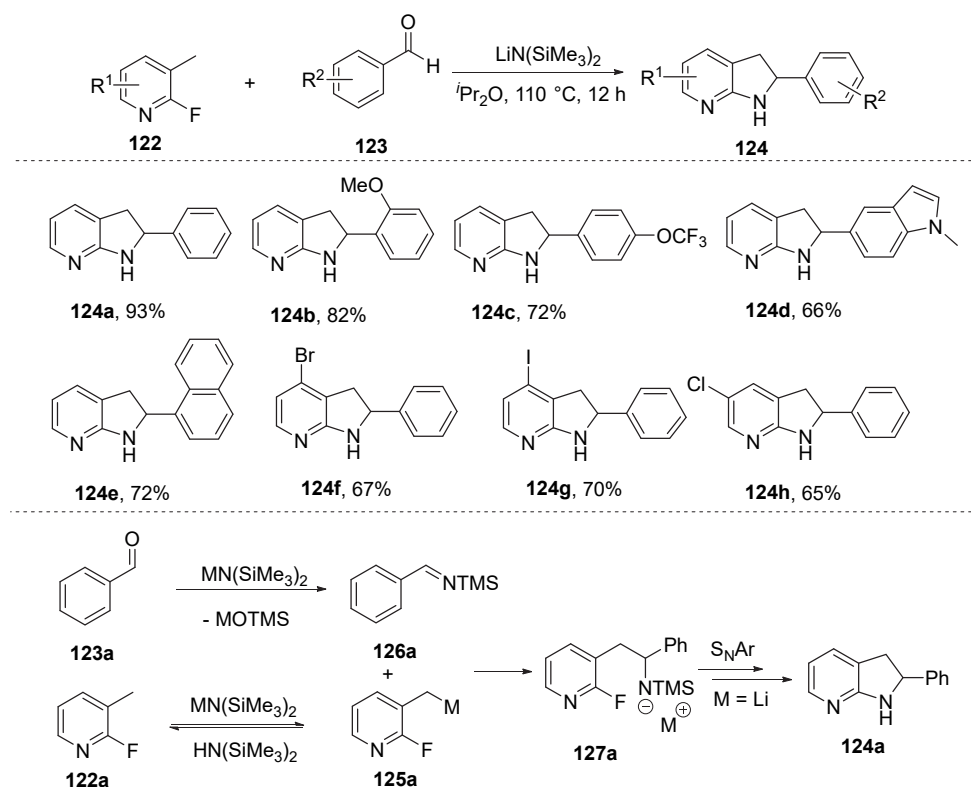
2022 年, 毛建友课题组^[34]开发了一种一锅法合成 7-氮杂吡啶的方法, 该方法以商业化的 2-氟-3-甲基吡啶衍生物和芳基醛为反应原料, 以 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 为碱, 通过烷基金属化合物对原位产生的亚胺分子的亲核捕获以及分子内的 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反应实现了 7-氮杂吡啶的合成 (Scheme 33). 该反应具有良好官能团耐受性和底物普适性. 作者对反应机理进行了详细的阐述: 在 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 存在下, 2-氟-3-甲基吡啶去质子化生成金属配合物 **125a**; 同时, 苯甲醛和 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 通过 *N*-Peterson 烯化反应原位产生亚胺中间体 **126a**, 金属配合物对亚胺中间体 **126a** 发生亲核进攻形成中间体 **127a**; 最后, 通过分子内的 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反应产生 7-氮杂吡啶骨架.

3 总结与展望

本文分别对过渡金属钯、铁、钛和钼催化以及无金

属参与的串联环化反应合成氮杂吡啶及其衍生物进行了简要的总结, 重点对反应机理进行了讨论, 并对相应底物的适用性进行了说明. 总体来说, 对于金属催化而言, 钯催化的反应类型较多, 而其他金属参与的反应类型较少. 对于无金属涉及的反应而言, 大部分反应涉及强碱引发的亲核环化反应, 底物复杂且制备困难, 反应步骤复杂多步.

从上述简要的总结中, 不难发现氮杂吡啶类化合物的合成领域还存在许多的局限和挑战. 具体包括以下几点: (1) 金属催化合成反应主要局限于以上几种金属催化, 开发其他更为廉价金属催化合成氮杂吡啶的方法十分必要. (2) 对于无金属参与合成氮杂吡啶的反应, 尽管取得了较大的进展, 仍然有很多改进的空间, 比如底物结构复杂, 需要简单化; 反应条件苛刻, 一般都在 $-78 \sim -30\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下进行, 需要开发更温和的反应环境等. (3) 到目前为止, 大多研究主要集中于 7-氮杂吡啶类的合成, 而发展广谱的方法高效实现其它异构体的合成也是该领域的主要任务. 基于上述的局限和挑战, 该领域值得后续进一步地深入研究.



图式 33 2-氟-3-甲基吡啶与醛的串联反应合成 7-氮杂吡啶

Scheme 33 Synthesis of 7-azaindoline through domino reactions of 2-fluoro-3-methylpyridine and aldehydes

References

- [1] (a) Cheung, M.; Hunter, R. N. III; Peel, M. R.; Lackey, K. E. *Heterocycles* **2001**, 55, 1583.
(b) Ting, P. C.; Kaminski, J. J.; Sherlock, M. H.; Tom, W. C.; Lee, J. F.; Bryant, R. W.; Watnick, A. S.; McPhail, A. T. *J. Med. Chem.*

1990, 33, 2697.

(c) Kumar, V.; Dority, J. A.; Bacon, E. R.; Singh, B.; Leshner, G. Y. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6995.

(d) Wood, E. R.; Kuyper, L.; Petrov, K. G.; Hunter, R. N.; Harris, P. A.; Lackey, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 935.

(e) Yuan, C.; Pan, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, 43, 156 (in Chi-

- nese).
(袁成, 潘长多, 有机化学, **2023**, 43, 156.)
- [2] (a) Gonzalez-Lopez De Turiso, F.; Shin, Y.; Brown, M.; Cardozo, M.; Chen, Y.; Fong, D.; Hao, X.; He, X.; Henne, K.; Hu, Y. L.; Johnson, M. G.; Kohn, T.; Lohman, J.; McBride, H. J.; McGee, L. R.; Medina, J. C.; Metz, D.; Miner, K.; Mohn, D.; Pattaropong, V.; Seganish, J.; Simard, J. L.; Wannberg, S.; Whittington, D. A.; Yu, G.; Cushing, T. D. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 7667.
(b) Takai, K.; Inoue, Y.; Konishi, Y.; Suwa, A.; Uruno, Y.; Matsuda, H.; Nakako, T.; Sakai, M.; Nishikawa, H.; Hashimoto, G.; Enomoto, T.; Kitamura, A.; Uematsu, Y.; Kiyoshi, A.; Sumiyoshi, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 3189.
(c) Bai, B.; Xu, F.; Yang, J.; Zhang, G.; Mao, D.; Wang, N. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 2335 (in Chinese).
(白冰, 徐芳琳, 杨静, 张改红, 毛多斌, 王宁, 有机化学, **2021**, 41, 2335.)
- [3] (a) Mérou, J.-Y.; Routier, S.; Suzenet, F.; Joseph, B. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4767.
(b) Popowycz, F.; Mérou, J.-Y.; Joseph, B. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8689.
(c) Popowycz, F.; Routier, S.; Joseph, B.; Mérou, J.-Y. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1031.
(d) Liang, R.-X.; Xu, D.-Y.; Yang, F.-M.; Jia, Y.-X. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 7711.
(e) Liu, K.; Song, Y.-F.; Gao, Y.; Luo, J.-Q.; Jia, Y.-X. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 5893.
(f) Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 734.
(g) Hu, Y.-Y.; Xu, X.-Q.; Deng, W.-C.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Org. Lett.* **2023**, 25, 6122.
(h) Lu, J.; He, Y.; Ren, L.; Li, D.; Pan, X.; Yang, L.; Wang, J.; Wei, S.; Wei, J. *Synlett* **2023**, doi: 10.1055/a-2184-5014.
(i) Huang, H.; Li, X.; Su, J.; Song, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, 43, 1146 (in Chinese).
(黄华, 李鑫, 苏建科, 宋秋玲, 有机化学, **2023**, 43, 1146.)
(j) Zhang, Z.; Yi, J.-J.; Aslam, M.; Wan, J.-P.; Sun, M. *Synthesis* **2023**, 55, 3617.
- [4] Desarbre, E.; Mérou, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 43.
- [5] Schramm, O. G.; Dediu, N.; Oeser, T.; Müller, T. J. J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3494.
- [6] Rousseaux, S.; Davi, M.; Sofack-Kreutzer, J.; Pierre, C.; Kefalidis, C. E.; Clot, E.; Fagnou, K.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10706.
- [7] Schempp, T. T.; Daniels, B. E.; Staben, S. T.; Stivala, C. E. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3616.
- [8] Wu, X.-X.; Liu, A.; Xu, S.; He, J.; Sun, W.; Chen, S. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1538.
- [9] Wu, X.-X.; Tian, H.; Wang, Y.; Liu, A.; Chen, H.; Fan, Z.; Li, X.; Chen, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3310.
- [10] Ye, H.; Zhang, R.; Xia, X.; Ding, Y.; Sun, M.; Shi, L.; Jiang, G.; Wu, X.-X. *Synthesis* **2021**, 53, 4079.
- [11] Ye, H.; Wu, L.; Zhang, M.; Jiang, G.; Dai, H.; Wu, X.-X. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6825.
- [12] Li, X.; Zhou, B.; Yang, R.-Z.; Yang, F.-M.; Liang, R.-X.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 13945.
- [13] Xie, J.-H.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 22184.
- [14] Das, S. K.; Roy, S.; Khatua, H.; Chattopadhyay, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 16211.
- [15] Wipf, P.; Maciejewski, J. P. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4383.
- [16] Ye, P.; Shao, Y.; Zhang, F.; Zou, J.; Ye, X.; Chen, J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 851.
- [17] Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E.; Adams, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9430.
- [18] Viswanathan, R.; Prabhakaran, E. N.; Plotkin, M. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 163.
- [19] Davies, A. J.; Brands, K. M. J.; Cowden, C. J.; Dolling, U. H.; Lieberman, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1721.
- [20] Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3671.
- [21] Fayol, A.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 239.
- [22] Nguyen, H. N.; Wang, Z. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7460.
- [23] Bailey, W. F.; Salgaonkar, P. D.; Brubaker, J. D.; Sharma, V. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1071.
- [24] Laot, Y.; Petit, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3426.
- [25] Liu, Z.; Qin, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2704.
- [26] Métro, T.-X.; Fayet, C.; Arnaud, F.; Rameix, N.; Fraisse, P.; Janody, S.; Sevrin, M.; George, P.; Vogel, R. *Synlett* **2011**, 5, 684.
- [27] Moss, T. A.; Hayter, B. R.; Hollingsworth, I. A.; Nowak, T. *Synlett* **2012**, 23, 2408.
- [28] Danneman, M. W.; Hong, K. B.; Johnston, J. N. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3806.
- [29] Nuhant, P.; Allais, C.; Chen, M. Z.; Coe, J. W.; Dermenci, A.; Fadeyi, O. O.; Flick, A. C.; Mousseau, J. J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4292.
- [30] Lamb, A. D.; Davey, P. D.; Driver, R. W.; Thompson, A. L.; Smith, M. D. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5372.
- [31] Simmons, B. J.; Hoffmann, M.; Champagne, P. A.; Picazo, E.; Yamakawa, K.; Morrill, L. A.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14833.
- [32] Wang, J.; Liu, Y.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H.; J. *Org. Chem.* **2020**, 85, 4047.
- [33] Nishi, T.; Mishima, N.; Kato, H.; Yamada, K. *Synlett* **2021**, 32, 1034.
- [34] Xu, X.; Ou, M.; Wang, Y.-E.; Lin, T.; Xiong, D.; Xue, F.; Walsh, P. J.; Mao, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 2541.

(Zhao, C.)