



基于芳香腈的环化反应研究进展

阮雪琦^{1,2}, 邹东^{2*}

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院绍兴院区药学部, 绍兴 312300

2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部, 杭州 310016

*通讯作者, E-mail: zoudong16@zju.edu.cn

收稿日期: 2025-06-23; 接受日期: 2025-09-22; 网络版发表日期: 2025-11-10

摘要 芳香腈是化学工业中最廉价和易得的原料之一,也是一类重要的合成中间体,可广泛应用于药物、农用化学品、染料、香料以及功能材料等领域. 芳香腈由于存在极性不饱和和碳氮三键共轭体系,其氮原子上孤对电子的亲核反应性、碳氮三键的 π 配位反应性以及碳中心的亲电性都赋予了其独特而有趣的反应活性. 例如,腈可以参与许多有机反应,包括分子间或分子内烷基插入、亲核加成、自由基偶合加成、1,3-偶极环加成等. 这些方法可用于合成各种含氮芳香杂环类化合物,具有较高的合成效率,并可应用于合成相关天然生物碱及其衍生物以及生物活性化合物. 本文根据不同的反应分类,综述了近十年(2015~2025)在不同催化条件下基于芳香腈的环化反应研究进展,详细讨论了反应底物普适性、机理和应用,并对该领域的发展前景和局限性进行了总结.

关键词 芳香腈, 碳氮三键, 含氮杂环化合物, 环化反应

1 引言

N-杂环化合物是天然产物、生物活性化合物和功能材料中的重要骨架. 一些常见的结构如喹啉、吡啶、咪唑、内酰胺、嘧啶等^[1~4]都被发现为许多天然生物碱的核心片段. 并且这些生物碱及其衍生物在制药领域发挥着重要作用,特别是作为抗肿瘤、抗病毒和抗菌药物以及用于治疗特定的传染病等^[5,6]. *N*-杂环化合物的重要性质也使其引起了广泛关注,特别是在医药和合成领域. 传统的合成氮杂环化合物的方法大多依赖于苯胺^[7]、亚硝基苯^[8]或硝基苯^[9]等.

在过去的几十年里(2025年前),芳香腈作为含有极性不饱和和碳氮三键的共轭体系引起了国内外许多科研工作者的广泛关注,使用腈作为多功能合成原料来

合成结构多样化化合物的策略也得到了很好的发展^[10,11]. 此外,腈还可以转化为许多其他功能基团或中间体(如亚胺、酮、酰胺、羧酸、胺和醛)^[12],并能与邻近的胺基/酮基等官能团发生环化反应,或经过渡金属催化实现分子内胺化. 腈也广泛应用于药物、农用化学品、精细化学品、染料、香料以及功能材料等领域^[13~15]. 通常,氮原子上单个电子对的亲核反应性、碳氮三键的 π 配位反应性以及碳中心的亲电性都是其在有机转化成功中的关键. 因此,腈可与炔烃、叠氮化物或二烯烃发生分子间[2+2+2]、[3+2]或[4+2]环加成反应,可无需官能团转换直接制备多取代吡啶或四唑类化合物,此时氰基氮原子成为这些杂芳环的氮源. 此外,凭借C $\equiv$ N键 π 电子和氮原子孤对电子的强配位能力,腈基在碳氢键官能化反应中可作为弱导向基团,

引用格式: Ruan X, Zou D. Recent progress on annulation reactions of aromatic nitriles. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 3332–3355, doi: 10.1360/SSC-2025-0179

协助引入多样官能团, 包括碳氢键芳基化、卤化、烯化、烷氧基化、烯基化、甲基化、羟基化、乙酰化和氰化等. 腈基的亲电碳中心还使其能够参与亲核加成反应, 或在自由基级联策略中作为自由基受体, 从而获得多种功能分子^[16]. 近年来, 腈基作为自由基受体的能力备受关注, 它为构建不同碳环和杂环结构提供了多样途径^[17]. 由于存在极性不饱和碳氮三键, 腈转化为其他功能基团主要通过亲核加成反应、水解或在过渡金属或无金属条件下的还原进行^[18-20]. 最近, 还发现腈基作为离去基团在构建C-C、C-N键方面具有良好的应用^[21,22].

芳香腈类化合物原料很容易获得, 研究人员通常采用过渡金属催化卤代芳烃的腈基化^[23]或芳烃C-H键活化进行腈基化反应以及酰胺脱水等^[24,25]. 由于腈基易于引入有机分子, 因此通过碳氮三键作为一个反应位点与含有各种饱和或不饱和键化合物发生环化反应在有机合成中具有重要的研究意义.

目前, 关于腈参与的串联环化反应虽已有部分综述报道^[26-29], 但主要针对的是过渡金属催化的级联环化反应. 此外, 关于腈参与的[2+2+2]环加成构建吡啶衍生物的综述也有被报道^[30], 而关于芳香腈参与的环化反应还没有被详细总结. 本文将按照不同反应类型(包括(3+2)环化反应、(4+2)环化反应、(2+2+1)环化反应、(2+2+2)环化反应和分子内环化反应)对近十年(2016~2025年)来关于芳香腈的环化反应进行总结, 探讨其相关反应机理和应用, 并对该领域的发展前景进行总结与展望.

2 (3+2)环化反应

2018年, Kaur等^[31]报道了一种新颖的、可见光介导的硫酚和烷基/芳基腈的自由基偶联环化反应构建2-取代苯并噻唑(图1). 他们通过筛选条件发现可见光照射对于反应的进行至关重要. 其中, 使用绿色发光二极管(LED)的产率远大于蓝色或白色LED. 因此, 从硫酚(2 equiv.)和腈(1 equiv.)合成最优产率的2-取代苯并噻唑的条件是在30℃的二甲基亚砜(DMSO)中, 以2.0 mol%的曙红Y (Eosin Y)作为光催化剂、绿色LED灯作为光源进行12 h的反应. 该反应是在光氧化物催化下, 通过连续的C-S和C-N键形成从而以中等到良好的产率提供预期的产物, 反应普适性一般(21例). 尽

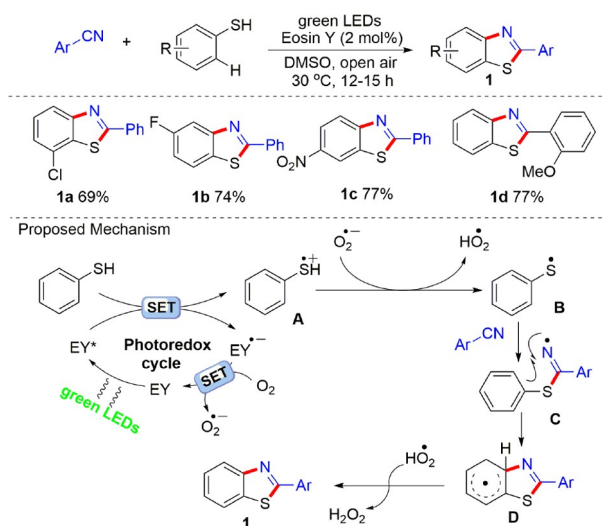


图1 (网络版彩图)可见光介导的硫酚和芳香腈的自由基偶联环化反应

Figure 1 (Color online) Visible-light-mediated radical coupling cyclization of thiophenols and nitriles.

管他们考察的富电子和缺电子基的芳基腈都能产生所需的产物. 然而, 大多数底物为相同取代基在邻位、间位、对位不同变换来增加底物数量, 适合的取代基有-Cl、-OMe、-NO₂、-Me等; 此外, 他们还观察到取代基位置对于产率有较大影响, 间位和对位取代的底物比邻位取代的芳基腈可提供更高的产率, 这可能归因于邻位取代的芳基腈的空间阻碍作用. 另外, 含富电子取代的硫酚也不可耐受.

之后, 他们通过循环伏安法实验测定了芳基硫醇和芳基腈在基态下的标准还原电位以及2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)抑制性实验推测该方案可能通过自由基途径进行: 在绿色LED照射下, Eosin Y被转化为激发态Eosin Y*, 随后通过硫酚衍生物进行还原性单电子转移以产生自由基阳离子(A)和Eosin Y自由基阴离子; 为了完成光氧化还原循环, Eosin Y自由基阴离子被氧气氧化至基态; 在这一步中, 分子氧转化为超氧化物自由基阴离子; A和超氧化物自由基阴离子之间的去质子反应提供了巯基自由基(B), 从而与腈基的碳原子反应生成亚胺基自由基(C); 随后经历分子内环化、氢自由基离去, 以提供所需的2-取代苯并噻唑.

同年, 梁云等^[32]开发了一种高效的铜催化级联环化反应选择性合成多种苯并[4,5]咪唑[2,1-*a*]异喹啉衍生物(图2). 他们通过筛选条件发现, 该方案不添加Cu

催化剂也可以实现级联环化,并能以68%的收率得到模板产物,但添加Cu催化剂可进一步提升产率,因此催化剂仅需微量即可。该反应的特点是依次形成三种不同的C-N键,在乙酸铜(II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 10 mmol%)和叔丁醇钾(KO^tBu (3 equiv.))存在下,邻炔基苯甲腈和2-碘苯胺的反应顺利进行,并以中等到良好的产率获得相应的苯并[4,5]咪唑[2,1- α]异喹啉。含富电子或缺电子基的邻炔基苯甲腈均可耐受,但2-碘芳胺仅可适用于带有缺电子基的底物。他们给出可能的机制如下:铜催化剂激活邻炔基苯甲腈形成Cu(II)配合物A;然后,2-碘苯胺与激活的A反应,通过亲核反应产生中间体B;中间体B在铜激活的三键上再次经历分子内亲核反应,产生环化中间体C;最后,中间体C经历 KO^tBu 引发的脱质子反应产生D,D进一步与碘苯亲核取代环化产生所需的产物。

供体-受体(donor-acceptor)环丙烷通过(3+2)环化反应可以构建多种五元环化合物,如环戊烷、环戊烯、四氢呋喃、吡咯烷等^[33,34]。供体-受体环丙烷在反应中的高反应活性归因于环丙烷环中存在固有角张力和扭转张力,加上供体-受体替代物的推拉效应带来的额外张力。2019年, Srinivasan等^[35]研究了 γ -丁内酯耦合供体-受体环丙烷与腈的(3+2)环化反应,以获得 γ -丁内酯耦合1-吡咯啉(图3)。氯化锡对环化的促进至关重要,可以中等至良好的收率合成单一非对映异构体产物。含供电子基或缺电子基的底物均可顺利反应,但硝基此类的官能团不可耐受。另外,这些产物在合成上具有一定的应用,经过串联还原开环/环化,可以高产率得到相应的 γ -丁内酯耦合 γ -丁内酰胺衍生物。Lewis酸(SnCl_4)与环丙烷上的取代基酯和内酯羰基配位,这种配位减弱了C1-C2键的键能;腈的氮原子对环丙烷中的C2亲核攻击使得C1-C2键断裂,导致产生偶极中间体;连接在C2上的取代物经历120°旋转,使腈碳靠近中间体的碳,这促进了亲核碳负离子对腈碳的进攻,以溶剂选择性的方式产生环化产物。该课题组^[36]早期也报道过羰基取代的环丙烷与腈类化合物通过(3+2)环化反应构建1-吡咯啉衍生物。

2-芳基吡啶是一类非常重要的骨架,具有广泛的生物活性,其合成仍然吸引着许多化学家的注意。 Snape等^[37]曾对2-芳基吡啶做出了这样的评论:在吡啶类化合物中,有一个特殊的子结构——2-芳基吡啶,它似乎是药物开发中最有希望的领域。2019年,毛建友和

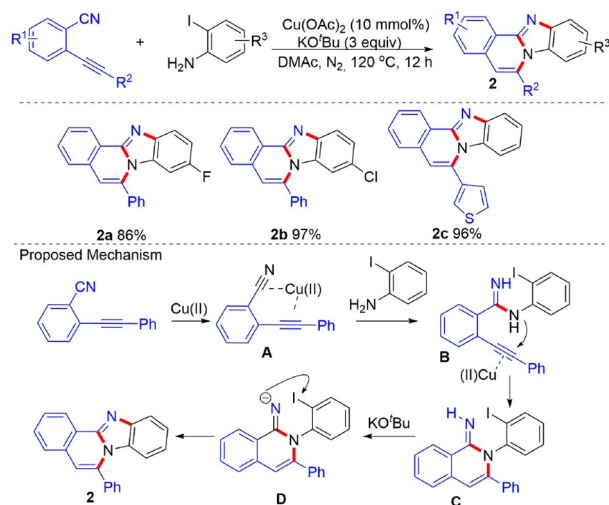


图2 (网络版彩图)铜催化的邻炔基苯甲腈与2-碘苯胺串联环化反应

Figure 2 (Color online) Copper-catalyzed tandem cyclization of *o*-alkynylbenzonitriles with 2-iodoanilines.

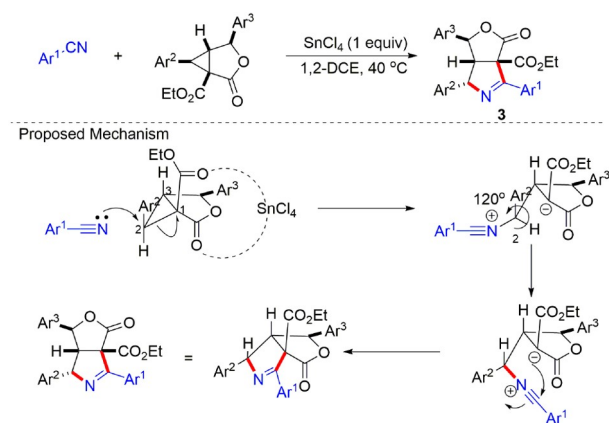


图3 (网络版彩图) SnCl_4 -促进的 γ -丁内酯耦合环丙烷与腈的(3+2)环化反应

Figure 3 (Color online) SnCl_4 -promoted (3+2) annulation of γ -butyrolactone-fused cyclopropanes with nitriles.

Walsh等^[38]开发了一种无过渡金属催化的串联偶合环化合成2-芳基吡啶的方法(图4)。该方案以简单的2-氟甲苯和苯甲腈为原料, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (2 equiv.)为碱, CsF (1 equiv.)为添加剂,在110 °C下反应12 h即可合成多种2-芳基吡啶衍生物。底物普适性良好,产率中等至优异(38例,产率为48%~92%)。该课题组前期工作表明, $\text{MN}(\text{SiMe}_3)_2$ 这种氨基碱不仅可以作为去质子化试剂,还可以作为潜在的氮源参与合成胺类化合物^[39]。我们课题组^[40,41]后来也经过多项工作证实了这一点。

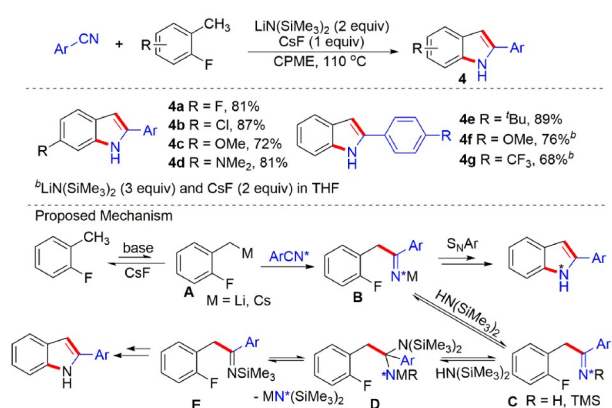


图 4 (网络版彩图)通过2-氟甲苯和腈的多米诺反应合成吲哚

Figure 4 (Color online) Synthesis of indoles through Domino reactions of 2-fluorotoluenes and nitriles.

他们猜想吲哚中的氮原子有没有可能一部分是来源于 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, 于是他们通过使用 ^{15}N 标记的2-萘腈来探讨吲哚中氮原子的来源. 对吲哚中的N-H进行质子核磁共振(^1H NMR)分析表明, 吲哚中只有37%的氮来自腈, 而有63%来自 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$. 基于上述实验, 他们提出反应途径可能如下: 在 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 和 CsF 存在的情况下, 2-氟甲苯被可逆地去质子化, 形成碱金属复合物 **A**, 然后中间体 **A** 进攻腈产生金属化亚胺中间体 **B**; **B** 可以被质子化或从 $\text{HN}(\text{SiMe}_3)_2$ 转移/硅化(从 $\text{HN}(\text{SiMe}_3)_2$ 转移硅基)产生亚胺 **C**; 接着在 $\text{Li/CsN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的存在下, 亚胺 **C** 经历可逆转移(加成、硅基迁移、消除), 以提供氮交换的中间体 **E**, 最后合成2-芳基吲哚.

有趣的是, 康彦彪等^[42]也报道了2-卤素甲苯和苯甲腈的串联环化构建2-芳基吲哚方案(图5). 与毛建友等^[38]不同的是, 该方案使用天然丰富的铜盐 CuSO_4 (2 mol%)作为催化剂, KO^tBu (5 equiv.)作为碱, 也可合成多种2-芳基吲哚衍生物, 并具有良好的底物兼容性和产率. 此外, 该方案适用于2-溴甲苯、2-氯甲苯和2-碘甲苯, 唯独不适用于2-氟甲苯, 反应机制不一致, 是对上述方案良好的补充. 实验表明, 该方案通过自由基途径进行, 甲苯苄位C-H键首先在碱作用下去质子化产生苄基阴离子 **A**, **A** 通过 $\text{Cu}(\text{II})$ 介导的氧化作用生成苄基自由基 **B**; **B** 与苯甲腈(PhCN)分子间自由基加成产生亚胺氮自由基 **C**, 该中间体 **C** 被芳环捕获形成 **D**; **D** 被 $\text{Cu}(\text{I})$ 还原为吲哚, 卤离子离去, 同时 $\text{Cu}(\text{II})$ 再生, 完成催化循环. 该方案因为不涉及氨基碱的使用, 所以

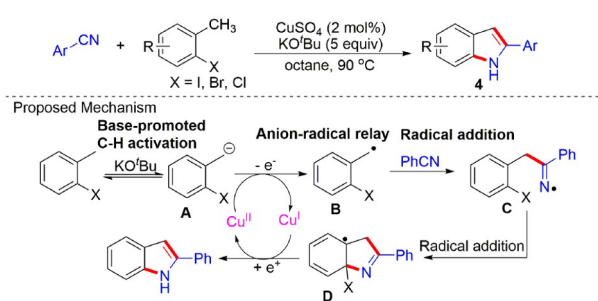


图 5 (网络版彩图)铜催化的2-卤素甲苯和腈反应合成吲哚
Figure 5 (Color online) Copper-catalyzed synthesis of indoles from 2-halotoluenes and nitriles.

吲哚的氮源全部来自于芳腈.

咪唑是一类非常重要的五元氮/氧杂环基本骨架, 它们在广泛的天然产物和药理活性合成分子中普遍存在^[2,43,44]. 其中, 2,4,5-三取代咪唑这类结构具有抗糖尿病、抗菌、抗神经病、抗癌和抗炎等显著生物活性^[45,46], 因此, 开发简便高效的方法合成这类衍生物成为许多研究者的课题. 其中, 利用重氮羰基酮或重氮羰基酯和芳基腈反应构建咪唑成为常用的合成方式之一. 2019年, Gangadhar等^[47]报道了Lewis酸(有机硼)催化的 α -重氮羰基酮/酯类和芳基/烷基腈合成咪唑类衍生物的方案(图6). 方案总体普适性良好, 对称或不对称的重氮羰基酯均能合成相应的咪唑. 反应机制可能为有机硼催化剂对重氮羰基化合物的初始活化产生烯醇酯重氮盐 **A**, 然后, 通过 N_2 气体的离去与苯甲腈进行偶联环化, 最终得到咪唑产物. 但该机制并未得到相关实验证实, 而是基于先前报道^[48]设想的, 有待进一步研究.

2020年, 秦华利等^[49]开发了一种 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 催化的甲基-2-二氮唑-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(MDF)和其乙酯衍生物与腈的反应, 实现了一种简单、高效、温和的咪唑烷基氟磺酰基化合物合成方案(图7). 反应仅需微量的催化剂(2 mol%), 不需额外的碱或配体, 即可实现二者的高效偶联环化. 底物普适性非常好, 适用于多种含富电子基或缺电子基的芳基腈, 并且绝大多数的底物产率都高于90%. 此外, 除芳香腈以外, 烯烃、炔烃、烷烃取代的腈也都可耐受. 这种实用方法为开发一类独特的、高度功能化的咪唑烷基腈磺酰基化合物提供了一条通用且直接的途径, 在药物化学、化学生物学和药物发现领域具有巨大潜力. 他们基于相关

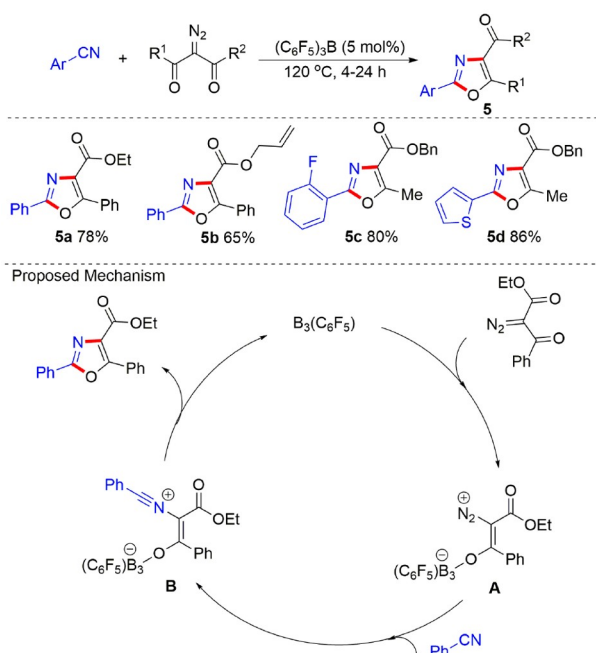


图6 (网络版彩图) Lewis酸催化合成高取代噁唑反应

Figure 6 (Color online) Lewis acid-catalyzed synthesis of highly substituted oxazoles.

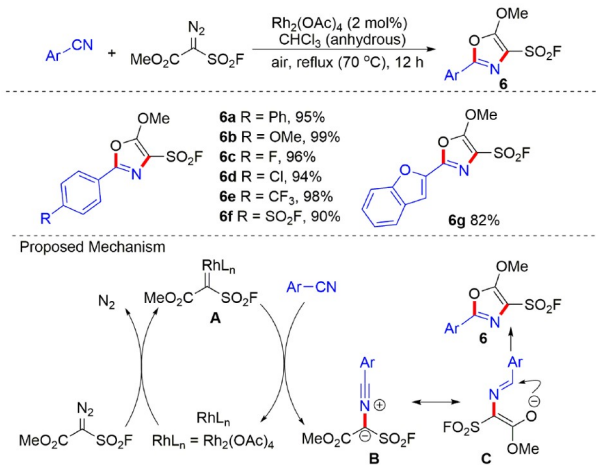


图7 (网络版彩图) 铑催化的腈合成噁唑衍生物

Figure 7 (Color online) Rhodium-catalyzed synthesis of oxazole derivatives from nitriles.

实验结果提出了Rh催化环化反应的一种合理机制, 即 RhL_n 插入MDF促进重氮羰基酯释放 N_2 ; 随后, 腈的N原子对碳酸铑复合物A的亲核攻击导致形成中间体B, 最后中间体C (B的互变异构) 的分子内环化最终提供了所需的4-磺酰氟噁唑产物。

随后, Maiti等^[50]开发了一种绿色环保的光诱导重氮羰基酯和腈的反应用于合成噁唑衍生物(图8)。该过程涉及重氮化合物的初始光解以产生单一碳基化合物, 腈以[3+2]环加成的方式利用这些碳基化合物生成取代的噁唑。考察底物兼容性时发现使用二腈化合物也可获得有用的双噁唑化合物, 多种烷基腈也都适用。此外, 该反应的最大优点在于无需金属催化剂或光敏剂就能利用蓝光光能, 这使得反应的进行成为一种多功能且通用的方案。

金属自由基配合物介导的自由基转化被认为是构建多功能化产物的一种有吸引力和强大的策略^[51,52]。在这种情况下, 钴(II)卟啉[Co(Por)]配合物在反应中以一类低自旋平面稳定的金属自由基而表现出非凡的催化性能, 已成为一种有前景的策略。尽管如此, 这种概念性新策略的合成实用性仍有很大的探索空间, 并且在 α -重氮羰基酯与腈的环加成中的作用仍然完全未被探索。虽然已经开发种类多样的策略构建噁唑, 但是4-三氟甲基取代的噁唑合成仍然具有重大挑战。2025年, 李滨等^[53]基于钴(II)金属催化, 实现了 α -三氟甲基- α -重氮羰基酮与腈的催化循环加成合成策略(图9)。易于制备的钴(II)配合物[Co(F₂₀TPP)] [F₂₀TPP = 5,10,15,20-四(全氟苯基)卟啉]表现出显著的催化能力, 能够快速合成4-CF₃取代的噁唑衍生物。该方案具有起始材料易获得、催化剂经济高效和实验简单等优点, 这使其成为一种稳健实用的方法, 能够高效地构建各种功能化的4-CF₃取代噁唑。且多种 α -三氟甲基化重氮羰基酮和腈都适用于该催化体系, 并具有非常好的产率。该方案所具备的良好功能基团耐受性也为生物活性和药物分子的精确后期修饰提供可能。控制实验和光谱研究证实了反应的自由基性质, 即当钴(F₂₀TPP)金属自由基催化剂激活重氮羰基酮底物时, 产生 α -Co(III)-三氟甲基烷基自由基中间体A; 随后, α -Co(III)-烷基自由基A与苯腈的自由基加成产生 γ -Co(III)-亚胺基自由基中间体B; 然后羰基基团发生持续的自由基加成, 产生的中间体C, 最终释放噁唑产物并伴随钴催化剂的再生。

随后, 李钢等^[54]也报道了钴催化的 α -芳基重氮羰基酯和腈的自由基[3+2]环加成构建噁唑化合物反应(图10)。钴催化剂再次被证明可有效促进腈的自由基[3+2]噁唑化环加成反应。最佳条件是使用Co催化剂(cobaloximes, 5 mol%)和三(4-甲氧基苯基)膦配体

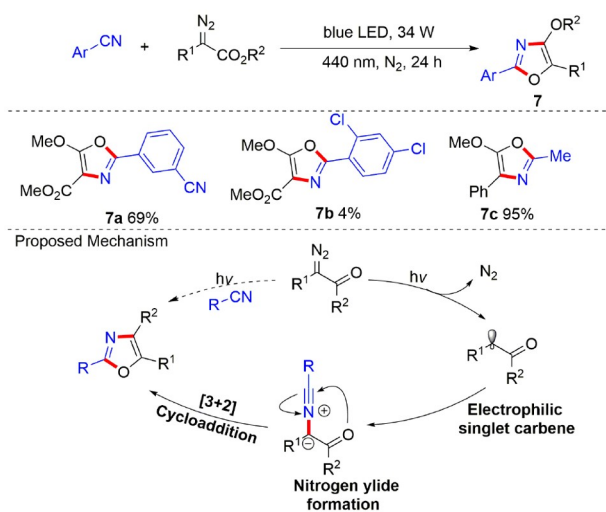


图 8 (网络版彩图)光介导的腈合成噁唑衍生物

Figure 8 (Color online) Visible light-mediated synthesis of oxazole derivatives from nitriles.

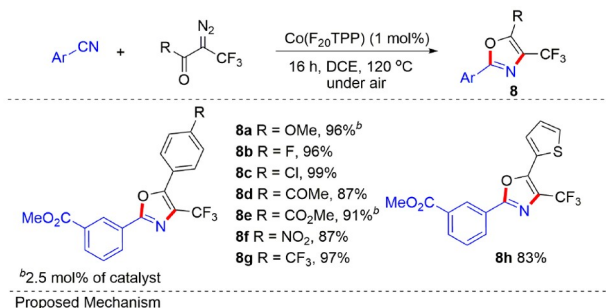


图 9 (网络版彩图)钴催化的腈合成噁唑衍生物

Figure 9 (Color online) Cobalt-catalyzed synthesis of oxazole derivatives from nitriles.

5 mol%作为催化体系, 在甲苯溶剂中反应1 h. 相比图9的反应, 此反应在时间上明显缩短. 该方案同样具有非

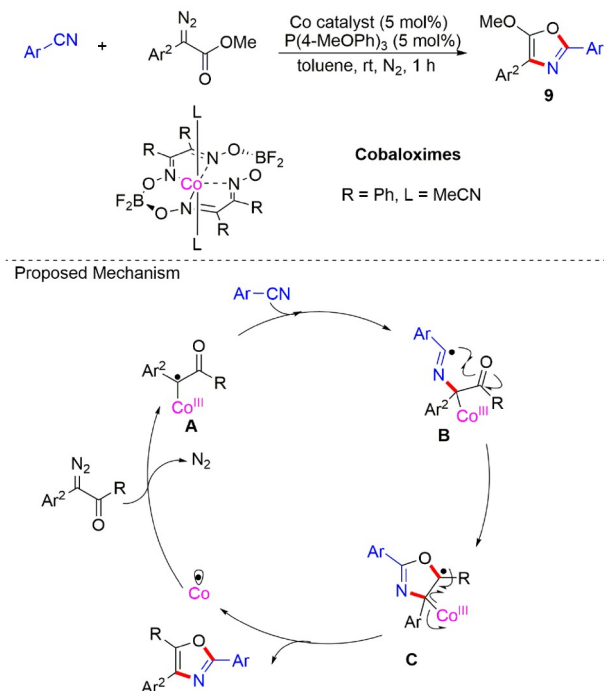
图 10 (网络版彩图)钴催化的腈和 α -芳基重氮羰基酯[3+2]环加成合成噁唑衍生物

Figure 10 (Color online) Cobalt-catalyzed [3+2] cycloaddition of nitriles and α -aryl-diazocarbonyl esters to synthesize oxazole derivatives.

常良好的底物普适性和非常优异的产率. 反应机制如图10所示(与图9类似). 有趣的是, 该类钴催化剂在相同催化反应条件下还可促进 α -芳基- α -重氮羰基酯与炔烃的自由基[2+1]环加成用于合成环丙烯类化合物, 其广泛的底物范围、可扩展性以及其在制药合成中的应用也突出了其合成效用.

2021年, Murakami等^[55]报道了一种无过渡金属催化的腈和5-芳基四氮唑合成的3,5-二取代-1,2,4-三氮唑的方案(图11). 该方案最优条件是以三氟甲磺酸酐($\text{ Tf}_2\text{O}$, 1.2 equiv.)和2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶(DTBMP, 1.5 equiv.)为添加剂, 在均三甲苯溶剂中反应20~40 h, 可合成多种1,2,4-三氮唑衍生物. 有趣的是, 5-芳基四氮唑也可以和烯烃环化合成1,2-二氮唑类化合物. 但竞争性实验表明, 当腈和烯烃同时存在时, 5-芳基四氮唑优先和腈反应合成1,2,4-三氮唑; 当将条件换为紫外灯照射时, 则优先和烯烃反应合成1,2-二氮唑, 这体现了在不同催化条件下对腈和苯乙烯表现出相反的选择性反应偏好特性. 该反应机制可能是5-芳基四氮唑首先与三氟甲磺酸酐进行磺化反应, 形成处于平衡态的

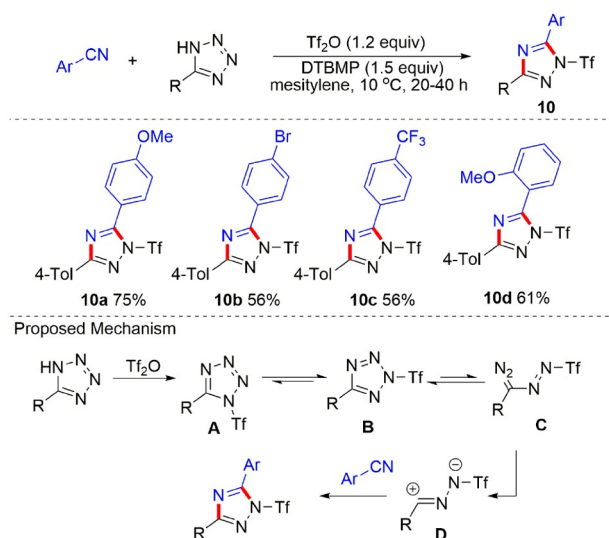


图 11 (网络版彩图)腈与四氮唑的1,3-偶极环加成反应合成1,2,4-三氮唑衍生物

Figure 11 (Color online) 1,3-Dipolar cycloaddition of nitriles with tetrazoles for the synthesis of 1,2,4-triazole derivatives.

A和B的同分异构体混合物; 其中, 碘化的同分异构体B经历开环反应, 产生中间体C; 随后产生的N-三氟甲基胍亚胺D与腈以区域选择性方式经历1,3-偶极环加成反应合成1,2,4-三氮唑化合物。

2024年, 我们课题组和Walsh等^[56]开发了一种碱促进的腈和1-芳丙炔经[3+2]环加成合成吡咯化合物方案(图12)。该反应无需过渡金属和可见光催化, 仅需以双(三甲基硅基)氨基钾(KN(SiMe₃)₂)作为去质子化试剂, 在甲苯中反应12 h, 即可合成多种吡咯衍生物(32例; 产率为40%~96%)。吡咯作为最突出的杂环类之一, 因其存在于众多天然产物中, 因此以简便高效的方法合成吡咯具有重要意义。而该方案因其便捷性和原子经济性表现出重要合成地位。基于过去对弱酸性亲核物质去质子化的研究, 我们提出了一种涉及1-芳丙炔可逆去质子化的机制。将产生的丙炔阴离子加入腈中会产生金属化亚胺; 金属化亚胺对炔的攻击会导致碳负离子被质子化, 可能是由释放的双(三甲基硅基)胺(HN(SiMe₃)₂)引起的; KN(SiMe₃)₂可以进一步去质子化和芳香化吡咯烷。但是该方案并不能排除协同[3+2]环加成反应的可能性。此外, 鉴于双(三甲基)氨基碱与腈形成的亚胺中间体有可能进一步和MN(SiMe₃)₂互变(此前毛建友^[38]的工作已经提及, 见图4), 因此, 该方案并没有考虑合成的吡咯氮原子是来源于腈还是碱,

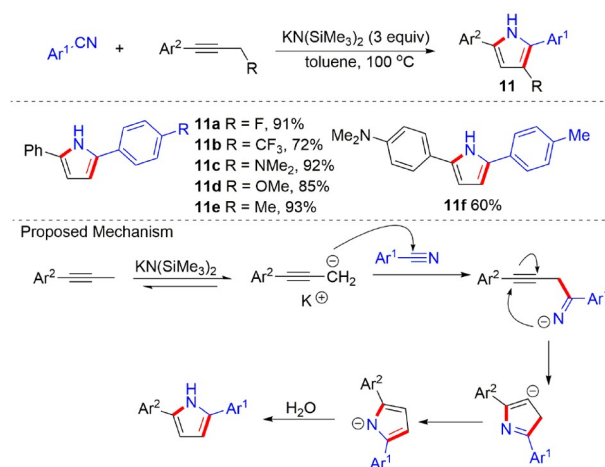


图 12 (网络版彩图)碱促进的[3+2]环加成合成N-H游离吡咯

Figure 12 (Color online) Base-promoted synthesis of N-H free pyrroles via net [3+2] cycloaddition.

这有待进一步研究。

3 (4+2)环化反应

2018年, Matsuo等^[57]报道了Lewis酸催化的3-芳基环丁酮和腈的[4+2]环加成合成二氢吡喃酮衍生物方案(图13a)。该方案使用的三甲基硅基三氟甲磺酸酯(Me₃SiOTf (2 equiv.))作为一种独特的酸催化剂, 在该反应中起到重要作用, 而其他Lewis酸如SnCl₄、AlCl₃或TiCl₄则只能催化极低产率的产物合成或根本无法催化。反应普适性一般且产率中等。尽管脂肪腈适用于该反应, 但芳香腈仅扩展3个底物, 且含缺电子取代基的芳香腈产率极低。其实Lewis酸催化的环丁酮或其他环烷烃不饱和化合物^[58]与各种腈的[4+2]环加成反应早期也报道过许多^[59-62]。

随后, Pagenkopf等^[63]报道了Lewis酸催化环丁烷二酯和脂肪族或芳香腈[4+2]环加成合成四氢吡啶衍生物, 产率高达91% (图13b)。与上述不同的是, 当底物由环丁酮变为环丁烷时, SnCl₄催化的效果最优, 且底物兼容性得到巨大提升(34例; 产率为18%~91%), 含供电子基的芳香腈产率仍优于缺电子基芳香腈。

喹啉酮这类杂环常见于各种天然产物以及生物活性化合物中, 具有抗癌、抗炎、抗微生物等作用^[64-66], 因此, 开发便捷高效的喹啉酮合成方法具有重要意义。2018年, 包明等^[67]介绍了一种简单

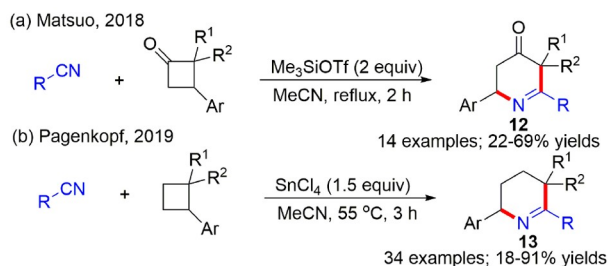


图 13 (网络版彩图) Lewis酸介导的 (a) 环丁酮和 (b) 环丁烷与腈的[4+2]环加成反应

Figure 13 (Color online) Lewis acid-mediated [4+2] cycloaddition of (a) cyclobutanones and (b) cyclobutanes with nitriles.

易得的2-卤苯甲酰胺和腈类化合物合成喹啉-4(3*H*)-酮类化合物的简便方法(图14). 以2-溴苯甲酰胺和苯腈作为模型底物进行反应, 在100℃下用^tBuOK (3 equiv.) 处理, 仅以14%的产率获得了所需的苯基喹啉酮化合物. 当添加Cu(OAc)₂ (10 mol%)作为催化剂时, 产率提升至80%, 表明Cu催化剂在该反应中表现出重要作用. 考察底物普适性的研究发现, 卤代酰胺的卤原子可以是I、Br或Cl, 但F不适用; 含供电子或缺电子的卤代酰胺的产率均明显低于烷基取代的卤代酰胺; 此外, 含供电子基的芳香腈表现明显优于缺电子基底物, 这一结果表明, 芳酰胺和芳香腈底物的反应活性受芳香环的电子性质影响显著; 邻位带有取代基的底物产率也有所降低, 表明该反应也受空间位阻影响. 他们提出反应机制可能如下: 腈基首先与Cu(OAc)₂配位产生化合物A; 然后, 卤代酰胺与化合物A亲核加成产生中间体B, 随后经过分子内芳香亲核取代(S_NAr)反应产生中间体C; 最后卤素的离去产生所需的产物, 同时释放Cu(OAc)Br并与初始步骤中产生的KOAc发生离子交换完成催化循环.

同年, 寮渭巍等^[68]报道了钯催化的吡啶丙酮衍生物和腈的串联环化合成吡啶(β-carbolines、γ-carbolines)的简便合成方法(图15). 在Pd(OAc)₂ (10 mol%)和2,2'-联吡啶(bpy) (12 mol%)存在下, 四氢呋喃(THF)/HOAc (3:1)或*N*-甲基乙酰胺(NMA)/HOAc (3:1)被分别确定为合成β-吡啶和γ-吡啶生物最优溶剂的条件. 二者均具有较好的底物普适性和中等的收率. 除脂肪族腈以外, 芳香腈也可适用, 但只有缺电子基芳香腈可以耐受, 而供电子基不可耐受. 在Pd催化环化的方案中, 他们以C-3取代的吡啶底物与腈的例子提出了一种可能的反应机制. 与其他涉及Pd催化C-H键功能

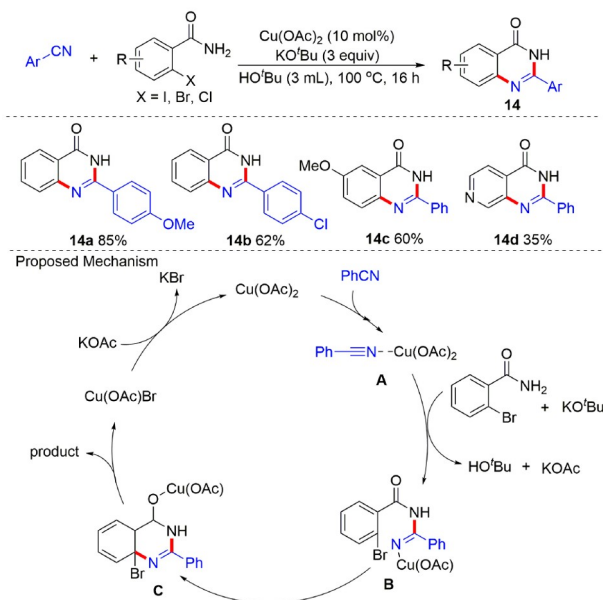


图 14 (网络版彩图)通过2-卤苯甲酰胺与腈反应合成喹啉-4(3*H*)-酮类化合物

Figure 14 (Color online) Synthesis of quinazolin-4(3*H*)-ones via the reaction of 2-halobenzamides with nitriles.

化的过程类似, 这个催化过程可能涉及在吡啶的C-2位置与[(bpy)Pd(OAc)₂] (A)进行直接钯化, 从而产生钯配合物B; 腈的配位提供了中间体C; 吡啶基与腈形成相应的酰胺Pd(II)配合物D; 中间体D与邻近羰基之间的反应产生了物种E, E经过质子水解和芳香化得到目标产物, 并再生出Pd(II)物种A.

2016年, 吴晓峰等^[69]报道了一种实用且高效的制备各种氨基异喹啉的方法(图16a). 在叔丁醇钾处理后, 从相应的2-甲基苯腈和苯腈中以中等至良好的产率制备了各种氨基异喹啉化合物. 该方案无需过渡金属和配体的催化, 而是在强碱叔丁醇钾作用下脱去邻甲基苯腈的苄位质子, 由此形成的碳负离子作为亲核试剂与另一分子苯甲腈亲核加成, 再由新形成的亚胺负离子进一步进攻氰基完成环化. 由于甲苯较为惰性, 苄位氢原子难以离去, 所以含有缺电子取代基的邻甲基苯腈大多可以耐受, 但含富电子基的底物则都不适用.

2024年, 王建辉等^[70]也报道了一种碱促进的1-氨基异喹啉合成方案. 该方案以2-甲基苯甲醛和苯甲腈为底物, 在LiN(SiMe₃)₂ (2 equiv.)作用下, 可合成多种氨基异喹啉(图16b). 有趣的是, 由于这种氨基碱的特殊性, 当醛基存在时, 容易先与之反应生成甲基硅基亚胺衍生物, 这里的N-Si键是容易断裂的^[39,71], 所以

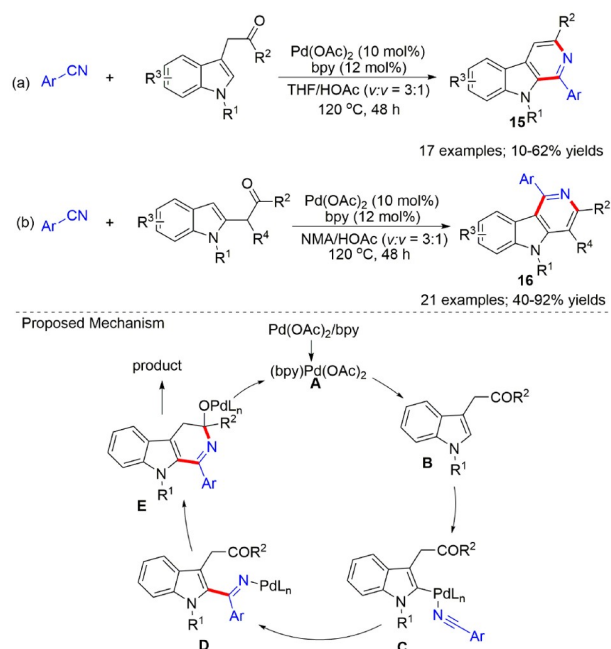


图 15 (网络版彩图) Pd催化的 (a) β -咔啉和 (b) γ -咔啉化合物合成

Figure 15 (Color online) Pd-catalyzed syntheses of (a) β -carboline and (b) γ -carboline compounds.

该方案产物氨基异喹啉中的氨基来源于 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 。此外,他们尝试将底物变更为苯甲醛和2-甲基苯甲腈,通过添加碱金属CsF为催化剂,一样可以合成1-氨基异喹啉,此方案普适性中等,产率中等至良好(图16c)。与前者不同的是,该产物中的氨基来源于氰基,而异喹啉的氮原子来源于 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 。

同年,我们课题组和Walsh等^[72]也以2-甲基苯甲醛和苯甲腈为底物,在 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ (3 equiv.)作用下,通过将添加剂CsF替换为 Cs_2CO_3 ,则可合成多种3-芳基异喹啉衍生物(图16d)。多种供电子或缺电子取代基的底物均能耐受,产率中等至优异。

2023年,马宁等^[73]还提出了一种便捷的方法,通过 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2/\text{KO}^t\text{Bu}$ 促进的[4+2]环加成反应,从2-甲基芳醛和腈类中合成异喹诺酮衍生物(图16e)。该方法具有高原子经济性、良好的官能团耐受性和操作简便等特点。无需使用预活化酰胺,即可高效地形成新的C-C和C-N键来合成异喹诺酮。产物异喹诺酮中的氮原子一部分来源于 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 。所以简简单单的底物,通过稍微变换添加剂或者碱,就可以合成多种不同的产物,这充分体现了芳香腈在环加成中的良好应用。

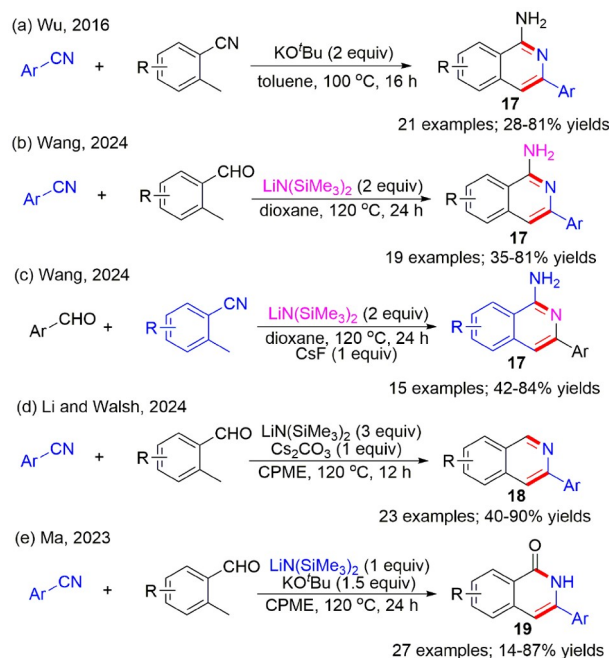


图 16 (网络版彩图)碱促进的苯甲腈合成异喹啉衍生物。(a) 2-甲基苯甲腈合成1-氨基异喹啉;(b) 2-甲基苯甲醛合成1-氨基异喹啉;(c) 2-甲基苯甲腈和芳醛合成1-氨基异喹啉;(d) 2-甲基苯甲醛合成异喹啉;(e) 2-甲基苯甲醛合成异喹啉-1-酮

Figure 16 (Color online) Base-promoted syntheses of isoquinoline derivatives from benzonitriles. Synthesis of: (a) 1-aminoisoquinolines from 2-methylbenzonitriles, (b) 1-aminoisoquinolines from 2-methylbenzaldehydes, (c) 1-aminoisoquinolines from 2-methylbenzonitriles and aromatic aldehydes, (d) isoquinolines from 2-methylbenzaldehydes, (e) isoquinoline-1-ones from 2-methylbenzaldehydes.

以图16d, e为例探讨2-甲基苯甲醛和芳香腈在不同条件下合成不同产物的反应机理。二者反应底物均为2-甲基苯甲醛和芳香腈,当反应中只有单一的六甲基二硅基胺基锂(LiHMDS)作为碱时,甲苯苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键被脱质子化,随后碳负离子作为亲核试剂进攻氰基,生成的亚胺氮负离子II进一步与醛基亲核加成完成环化(图17a)。而当在反应中添加1.5 equiv.叔丁醇钾后,配合空气中的氧气会首先将醛基迅速氧化成羧酸盐A,随后在 LiHMDS 作用下脱质子化完成后续反应(图17b)。

2022年,伍婉卿等^[74]开发了一种1-甲基-1,3-共轭烯炔与腈的[4+2]环加成/异构化反应,提供了广泛的具有吡啶框架的N-杂环化合物(图18)。这个方案依赖于碱金属盐的协同相互作用来触发苯基和烯丙基C-H键的活化,同时避免了固有的分子内环化。研究发现, $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 依旧是甲苯苄位最优的去质子化试剂,但

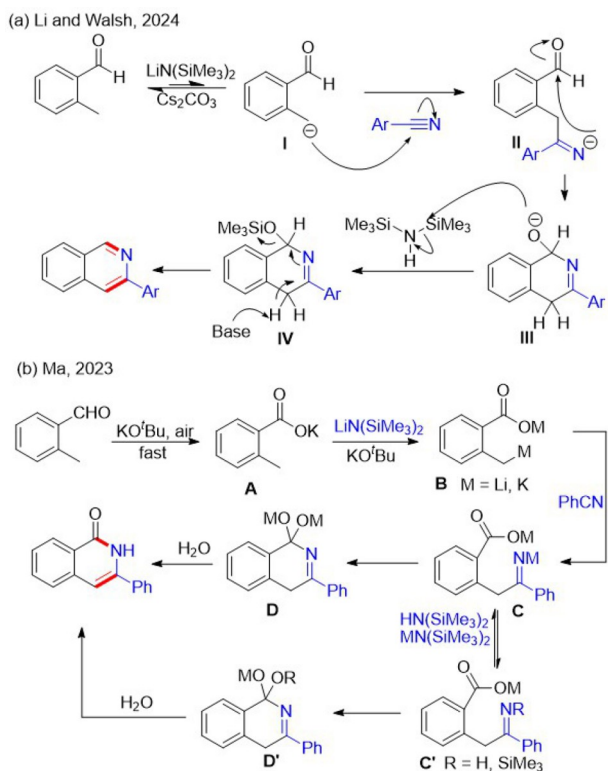


图 17 (网络版彩图)邻甲基苯甲醛和芳香腈在(a) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 和(b) KO^tBu 条件下的反应机理

Figure 17 (Color online) Reaction mechanism of *o*-methylbenzaldehyde and aromatic nitriles under (a) $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ and (b) KO^tBu conditions.

单独的氨基碱并不能提供较高的收率, 通过添加 1.5 equiv. KO^tBu 后可显著提升产率, 且没有观察到 [5+2] 环加成副产物. 具体包括三个类型的反应, 当以 1-甲基-2-(苯乙炔基)苯和苯腈为底物时, 在最优反应条件下可以合成异喹啉衍生物(图 18a). 总体底物兼容性较好, 供电子和缺电子底物均能耐受, 但供电子基表现更好. 此外, 当甲苯苯位 H 原子被氰基取代时, 相对酸性的苯基质子的形成需在无 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 的情况下进行反应, 以便减少副产物的形成. 为了进一步扩展这种方法的普适性, 采用了一系列功能化的异芳烃底物来检测反应性. 幸运的是, 将苯环替换为杂环(如苯并呋喃、苯并噻吩等)可合成多种稠和环, 对用于构建苯并呋喃吡啶衍生物具有重要意义(图 18b). 取代基 (4-OMe、N-Me₂、4-F、4-Cl) 等均具有良好的耐受性, 但依旧是供电子基底物较缺电子基底物产率高. 该反应一个显著的特点是引入了另一种杂环, 可应用于西酞普兰(一种选择性 5-羟色胺摄取抑制剂, 可有效治

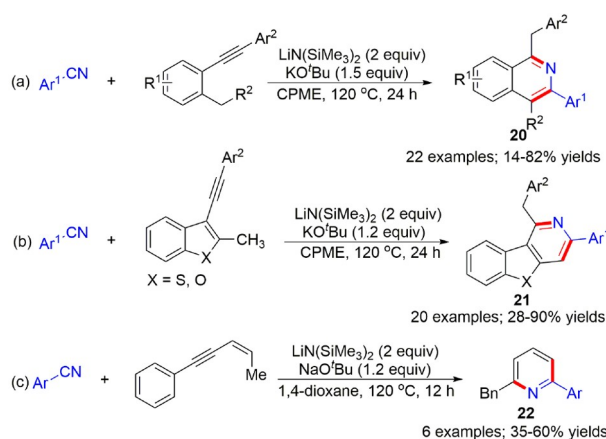


图 18 (网络版彩图) (a) 2-烷基芳炔、(b) 3-苯乙炔基苯并杂环或 (c) 1,3-共轭烯炔与腈的 [4+2] 环加成反应构建吡啶衍生物

Figure 18 (Color online) Construction of pyridine derivatives by [4+2] cycloaddition of (a) 2-alkylarylalkynes, (b) 3-phenylethynyl-benzoheterocyclic ring and (c) 1,3-conjugated enynes with nitriles.

疗抑郁症等疾病)的功能化, 并以 67% 的产率提供所需的产物, 在现代制药研究中显示出潜力. 最后, 这种方法也可以应用于具有较弱酸 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键的底物. 例如, (Z)-戊-3-烯-1-炔-1-苯和苯腈的反应可合成芳基吡啶衍生物, 但仅限于烷基或甲氧基取代的芳腈底物(图 18c).

Hammett 实验和动力学分析表明, 向分子内烷烃中添加金属亚胺中间体是限速步骤. 当在标准反应条件下使用 ^{15}N 标记的苯腈时, 高分辨率质谱(HRMS)分析以 49:51 的比例检测到 ^{15}N 和 ^{14}N 的产物, 这表明吡啶框架中的氮原子不仅来自腈, 还来自 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$. 基于相关控制实验, 作者提出机制可能如下(图 19): 苯位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键首先在 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 和 KO^tBu 的相互作用下产生了亲核苯基金属物种 **A1**, 该物种迅速被腈捕获, 形成金属亚胺中间体 **A2**; 随后, 中间体 **A2** 中的亚胺与炔基偶合实现环化; 最后, 新形成的烯基金属物种 **A3** 经历质子化和异构化以提供所需的产物. 而氮交换步骤可能在环化加成反应开始之前发生. 在 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 存在下, $(\text{SiMe}_3)_2\text{N}$ 部分添加到腈的碳原子中, 导致中间体 **B1** 的形成; 然后, **B1** 的 SiMe_3 迁移提供了一个对称的二胺物种 **B2**, 这将导致硅烷通过中间体 **B1'** 进一步迁移和消除, 释放氮交换的苯腈, 整个氮交换途径处于平衡状态.

过渡金属催化双分子亲电试剂的还原偶联构建复

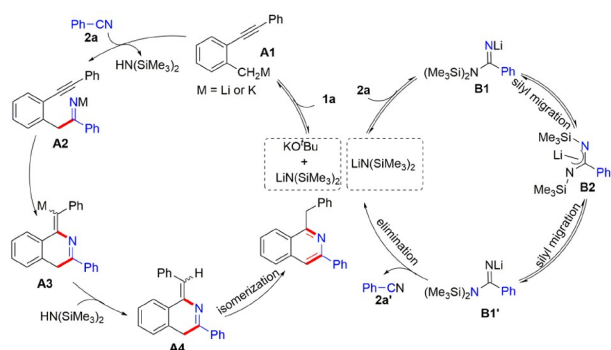


图 19 (网络版彩图)吡啶衍生物合成的可能反应机制

Figure 19 (Color online) Plausible mechanistic pathway for the synthesis of pyridine derivatives.

杂分子已被认为是合成多种有机分子的强大工具。腈作为稳定、廉价、易获得的原料参与的还原偶联备受瞩目。上述提到, 腈与 π -型亲电试剂(如烯炔、炔炔、醛、酮或亚胺)的还原偶联已取得长足进展。但是, 腈与 σ -型亲电试剂的还原偶联仍然具有重大挑战^[75~78]。2025年, 马元鸿等^[79]建立了一个独特的钴催化系统, 使含有羰基部分的芳基卤化物(Br、Cl、I)与各种芳基、烯基和烷基腈通过碳钴化作用进行化学还原性偶联/串联环化反应(图20)。反应最优条件是以 CoBr_2 (10 mol%)为催化剂, dppp (双二苯基膦丙烷) (15 mol%)为配体, 锌粉(3 equiv.)为还原剂, MgCl_2 (0.5 equiv.)为添加剂, 在均三甲苯溶剂中反应24 h。该 π - σ - π -型串联还原偶联反应允许合成结构多样的异喹啉, 底物范围广(> 60 examples), 具有良好的官能耐受性和良好的化学选择性。他们基于相关控制实验和密度泛函理论(DFT)计算, 推测机制可能如下: 首先, 通过Zn还原剂将二膦结合的Co(II)前体还原为低价Co(I)物种; 然后, 芳基卤化物与Co(I)物种的氧化加成生成芳基-Co(III)中间体A; 随后, Zn对芳基-Co(III)中间体A进行单电子还原生成相应的Co(II)物种B, 该物种B随后与苯腈反应形成Co结合的亚胺中间体C; 接着, 分子内环化释放中间体D; 最后, 在催化体系中形成的 ZnX_2 的帮助下, 中间体D的芳香化产生所需的异喹啉产物, 同时释放Co(II)物种以重新启动催化循环。该反应亮点在于通过独特的钴催化体系实现了带有羰基部分的芳基卤化物与腈的串联还原偶联, 该反应有效地融合了腈的分子间碳钴化、 $\text{C}=\text{N}-\text{Co}$ 对酮的分子内亲核攻击以及连续消除等过程; 为结构多样的异喹啉衍

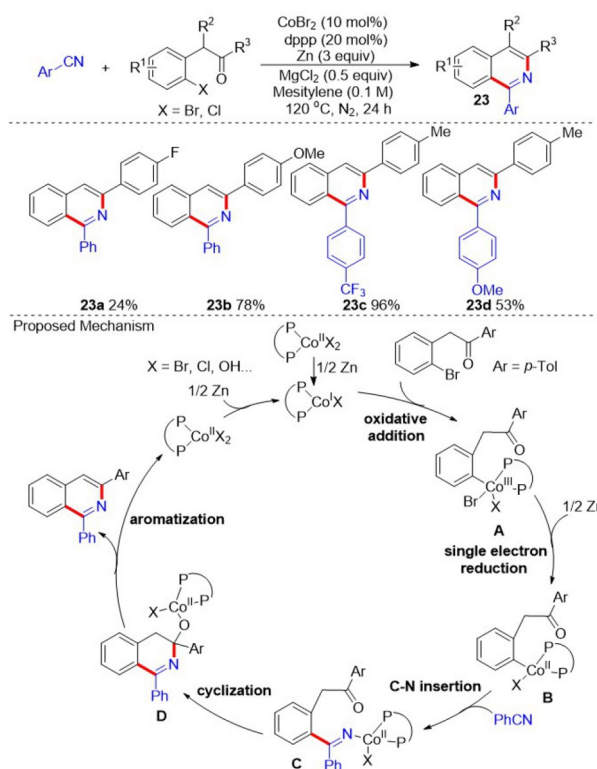


图 20 (网络版彩图)通过腈类的碳钴化反应实现高选择性 π - σ - π -型串联偶联型串联还原偶联制备异喹啉的钴催化方法
Figure 20 (Color online) Cobalt-catalyzed chemoselective π - σ - π -type tandem reductive coupling to access isoquinolines via carbocobaltation of nitriles.

生物的合成提供了高效且有力的途径, 该反应具有催化剂(CoBr_2)成本低、起始原料容易获得、化学选择性完全可控、底物范围广、官能团兼容性高的优点; 通过实验和DFT计算相结合的机理研究, Co(I)/Co(III)/Co(II)中间体可能参与催化循环, 为含氮杂环的简洁合成提供了理论依据。

4 (2+2+1)环化反应

2019年, 梁永民等^[80]开发了一种新型碱促进的无过渡金属多组分反应, 通过在温和条件下实现炔炔、腈基和 KO^tBu 的[2+2+1]环加成合成三取代咪唑(图21)。该反应具有优异的官能团耐受性, 含富电子或缺电子基以及多种杂环底物均可耐受, 产率中等至良好。筛选条件发现, 即使没有溶剂, 该反应也能在室温下以中等产率实现环加成反应, 但添加环己烷作为溶剂则

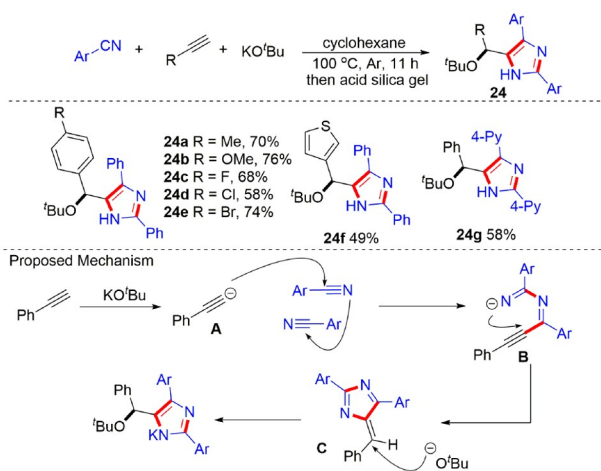


图 21 (网络版彩图)碱促进的腈和炔多米诺环加成合成咪唑

Figure 21 (Color online) Base-promoted nitrile-alkyne Domino-type cyclization for the synthesis of imidazoles.

可以将产率提升至93%。该反应产物咪唑由两分子氰基的碳氮原子和一分子炔烃的碳原子构成。有趣的是,叔丁醇碱也参与产物的组成,体现了良好的原子经济性。但这也是该反应的缺点之一,即目前还没有发现其他碱适合这种反应,这表明它只能与叔丁醇钾反应生成叔丁基醚化合物。不过叔丁基醚很容易转化为其他醚,这大大扩展了这种原子经济策略在咪唑合成中的应用。基于相关控制实验,机理可能为:反应始于在 KO^tBu 的帮助下激活末端炔烃的C-H键,该键提供炔基阴离子A;然后,阴离子A继续与两个苯腈分子反应,产生中间体B,该B经历分子亲核加成反应以产生中间体C;当 $^t\text{BuO}^-$ 阴离子攻击中间体C的双键并在钾离子的参与下发生分子内异构化,即可获得所需的咪唑。

同年, Kukushki等^[81]报道了一种金催化的烷基酯或酮和腈和2-氯吡啶N-氧化物的三组分[2+2+1]环加成反应(图22)。该反应以 $\text{IPrAuCl}/\text{AgNTf}_2$ (摩尔比1:1) (5 mol%)为最优的催化体系,在温和的条件下合成多种噁唑衍生物。反应中使用的腈物种既作为反应物又作为溶剂,以及N-氧化物既作为氧化剂又作为反应成分参与噁唑的氧原子构成是该方案的亮点之一,这体现了良好的原子经济能力。底物拓展表明该方案具有良好的底物耐受性(32例;产率高达92%)。对于腈,主要适用于烷基腈底物,芳基腈反而耐受的少,但 α,β -不饱和腈、氰胺类和硫氰酸盐等也适用,进一步扩展了底物耐受性。所合成的广泛噁唑类化合物具有多种有

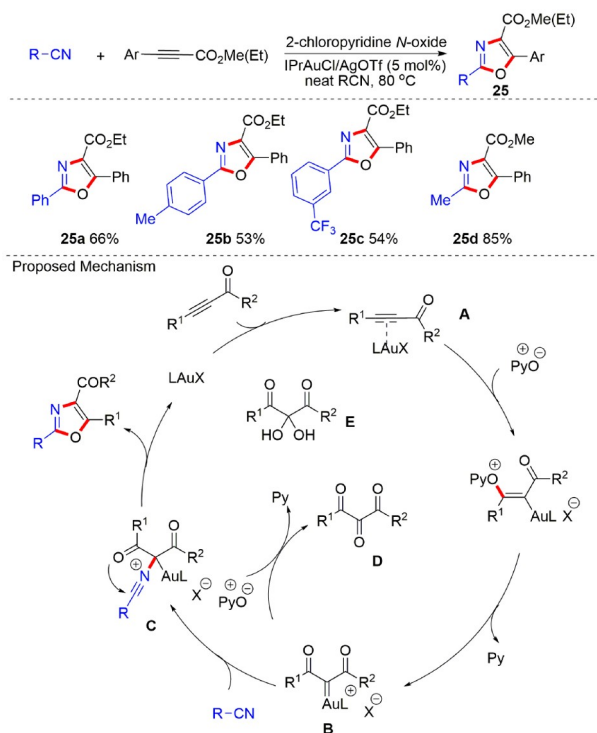


图 22 (网络版彩图)金催化的三组分[2+2+1]环加成构建噁唑衍生物

Figure 22 (Color online) Gold-catalyzed three-component [2+2+1] cycloaddition to construct azole derivatives.

用功能。例如,在杂环体的第二位引入未取代 NH_2 基团允许对制备的噁唑进行显著改性的可能性。此外,噁唑环第四位存在的酯或酮取代物为通过还原或水解-脱羧化继而进行C-H功能化来改变所制备的噁唑类化合物提供了额外的可能性。其机制可能为 π -酸性阳离子金片段与炔烃三键的配位形成烷基化合物A;形成的金结合炔基中间体通过加成-离去过程与N-氧化吡啶进行亲核氧化,随后腈对活性中间体B的亲核进攻最终使中间体C环化成噁唑。副产物E的形成可能是B与另一个N-氧化物分子相互作用,随后经历三羰基D的水合作用导致。但是以上机理均未通过实验验证,有待进一步研究。

随后,李亚民等^[82]还开发了一种具有双 α -C-H键的烷基腈和邻氧基芳基丙烯酰胺的新型自由基(2+2+1)环化反应(图23)。该反应以TBPB (过氧化苯甲酸叔丁酯, 3 equiv.)为自由基引发剂,醋酸钠(0.2 equiv.)为添加剂,在80 °C条件下反应12 h,可以合成多种氰基取代的吡咯并[3,2-c]-噁唑化合物。吡咯并[3,2-c]-噁唑

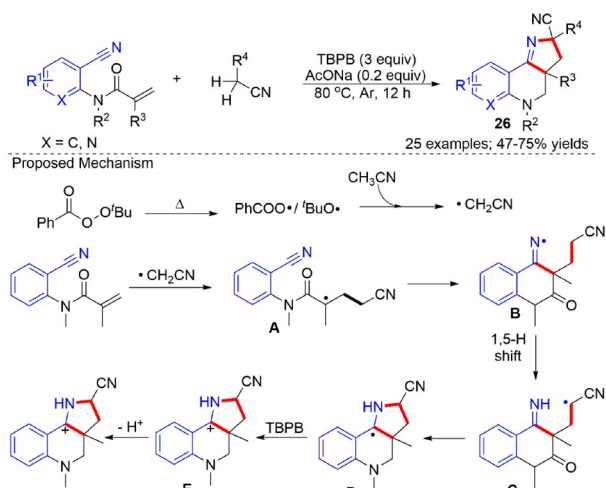


图 23 (网络版彩图)无过渡金属催化的烷基腈和邻氰基芳基丙烯酰胺的(2+2+1)环化反应

Figure 23 (Color online) Transition-metal-free (2+2+1) cyclization of alkyl nitriles and *ortho*-cyanoarylamides.

是一类重要的含氮多杂环, 以简便高效的方法合成此类化合物具有重要意义. 尽管该方案具有较好的底物普适性, 但是由于手性碳原子的存在, 反应产物多以混合物为主, 而且并没有很好的对映体过量值(*ee*值), 这可能会为后期的功能化带来一定的干扰. 控制实验证明反应由自由基途径介导. 反应机制可能由最初的TBPB的裂解产生叔丁氧自由基和苯甲酸自由基引发而来. 随后氰甲基自由基是通过乙腈(MeCN)与苯甲酸自由基或叔丁氧自由基的氢提取反应形成; 接着, 氰甲基自由基与碳-碳双键偶合, 得到烷基中间体A, 它可以依次与腈反应生成亚胺自由基B; 中间体B很容易与腈的 α -C-H键发生1,5-*H*位移, 生成新的烷基中间体C, 然后与亚胺进行自由基环化, 接着与TBPB反应从而得到阳离子中间体E; 最后脱质子化得到所需产物.

5 (2+2+2)环化反应

5.1 三组分(2+2+2)环化反应

二芳基碘鎓盐被广泛用作碳阳离子前体, 可以被轻易地大量合成, 迄今为止, 二芳基碘鎓盐与 π 系统之间的转化已得到较好的发展^[83-85]. 2017年, Park等^[86]开发了一种铜催化的区域控制(2+2+2)三组分串联反应, 该反应提供了高度功能化的4-氨基喹啉化合物(图24a). 反应主要以腈、二芳基碘鎓盐和氨基炔为底物,

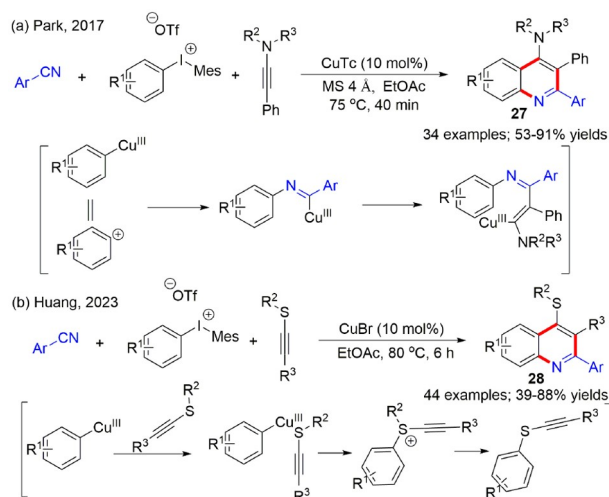


图 24 (网络版彩图)铜催化二芳基碘鎓盐、(a) 氨基炔或(b) 硫基炔和腈合成喹啉衍生物

Figure 24 (Color online) Copper-catalyzed synthesis of quinoline derivatives from diaryliodonium salts, (a) aminoalkyne or (b) thioalkyne, and nitriles.

在CuTc (10 mol%)催化下, 可实现广泛的4-氨基喹啉合成. 为了展示转化的实用性, 他们发现甲基磺酰胺基可以重排为喹啉-4-基甲基磺酰胺, 并同时解保护苄基和磺酰胺基, 成功制备了活性抗癌化合物CK-2-68^[87]. 反应机制可能为铜催化剂与高反应性的二芳基碘鎓盐反应生成Cu(III)-芳基物种, 该物种依次被腈和炔烃捕获, 随后进行分子内Friedel-Crafts环化以提供所需的喹啉.

为了拓展这类反应的底物类型, 2023年, 黄良斌等^[88]开发了铜催化的三组分级联环化法合成喹啉-4-硫醇方案(图24b). 该方案以容易获得的二芳基碘鎓盐、炔基硫化物和腈为原料, 在CuBr (10 mol%)催化下, 实现腈的三组分[2+2+2]环加成. 硫原子通过稳定高价乙炔基铜中间体在控制区域选择性方面发挥重要作用. 同时, 喹啉位置C4处的硫化物基团可以进一步作为同位素转化的可转化基团和C-H功能化的指导基团, 提供各种多功能的喹啉衍生物. 该方案具有总体底物范围广、区域选择性优异和条件温和等优点.

5.2 二组分(2+2+2)环化反应

2016年, 刘元红等^[89]开发了Ni/Lewis酸双催化的炔烃和苯腈的偶联环化反应(图25a). 他们以邻位连有烷基炔的苯腈和炔烃为底物, 当添加金属镍和配体对其进行催化时, 并不能得到环化产物. 猜测Lewis酸可

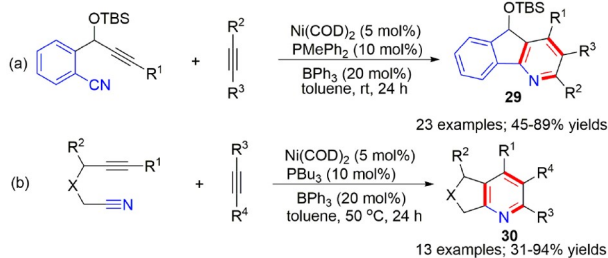


图 25 (网络版彩图) Lewis酸协助的镍催化 (a) 炔基-芳腈或 (b) 炔基-烷基腈的[2+2+2]环加成反应

Figure 25 (Color online) Ni-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of (a) alkynyl-aryl nitrile and (b) alkynyl-alkyl nitrile assisted by Lewis acids.

能会增加氰基的亲电性, 从而促进炔基和腈基与Ni(0)的氧化环化. 当添加三苯基硼(BPh_3 , 20 mol%)作为酸催化剂时, 双(1,5-环辛二烯)镍(0) ($\text{Ni}(\text{COD})_2$, 5 mol%)为金属催化剂、甲基二苯基膦(PMePh_2 , 10 mol%)为配体, 在甲苯中室温反应24 h能以88%的收率合成模板产物. 这也证明了Ni/Lewis酸双催化剂对炔基和氰基的[2+2+2]环加成具有高度有效性. 末端和非末端炔烃都能很好地参与环加成, 使得在温和的反应条件下易于区域选择性地获得稠和吡啶环. 有趣的是, 当以 PBu_3 为配体, 该反应还可成功地扩展到线性炔基腈(图25b). 各种C、N或O连接的炔基腈都可相容, 并具有中等至良好的产率. 控制实验研究表明, 通过炔基与腈部分的偶联形成的氮杂环可能成为关键的反应中间体. 这部分机制在以往的研究中也有提及^[90].

除了线性炔基-腈可以与炔烃[2+2+2]环加成反应外, 通过变换位置, 线性二炔类化合物也可与腈环加成构建吡啶衍生物. 这部分研究其实在早期也有许多学者做了相关报道, 包括铁催化或铑催化等^[91-95]. 但在同年, Hapke等^[96]也报道了类似的研究, 通过光催化和钴催化实现萘基二乙炔和苯腈的[2+2+2]环加成(图26a). 此研究首先合成了一系列不同的不对称取代萘基二乙炔底物, 为组装新型联芳基奠定了基础. 该联芳基含有吡啶部分, 在新形成的联芳基体系的骨架中具有不同取代的五元环. 而它们高效构建的关键步骤是光催化和钴催化的萘基二乙炔和苯腈的[2+2+2]环加成反应. 该研究的特点是使用动态手性高效液相色谱(HPLC)分离并研究了杂联芳基产物的联芳基轴的构型稳定性; 揭示了取代基对轴稳定性的微妙影响. 对于几种化合物, 他们还测定了外消旋化的活化势垒($\Delta G^\ddagger$), 说明了通过对五元环骨架进行适当的取代, 能

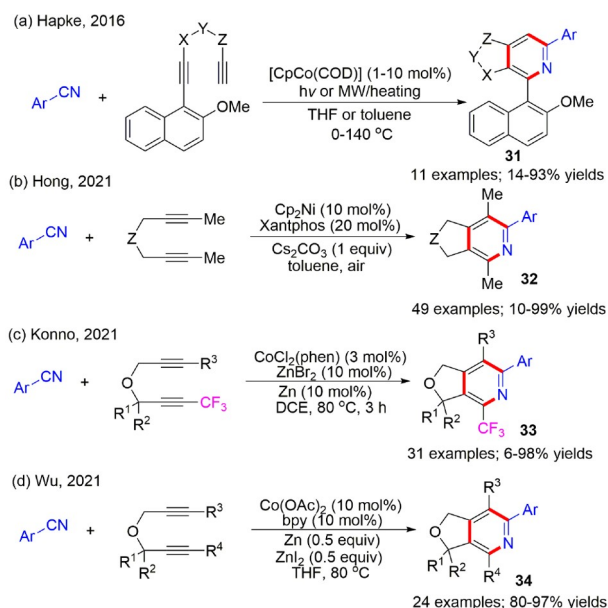


图 26 (网络版彩图)过渡金属催化的二炔和腈的[2+2+2]环加成反应. (a) 合成萘基异喹啉; (b) 合成甲基异喹啉; (c) 合成三氟甲基异喹啉; (d) 合成更广泛取代的异喹啉

Figure 26 (Color online) Transition metal-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of diynes with nitriles. Synthesis of: (a) naphthylisoquinolines, (b) methyl isoquinolines, (c) trifluoromethyl isoquinolines, (d) more widely substituted isoquinolines.

够实现Co催化的对映选择性环化以产生对映体富集的杂联芳基.

尽管 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 催化的腈环加成反应构建吡啶衍生物已被广泛研究. 然而, 这种催化剂通常需要严格的无水操作流程和惰性气体技术来进行反应. 基于此, 2021年, Hong等^[97]开发了一种操作简单的镍(0)催化, 在无需氮气的条件下, 从各种腈和1,6-二炔中合成取代的吡啶(图26b). 基于 Cp_2Ni - Xantphos 的催化体系能够耐受空气和水分的干扰, 同时促进[2+2+2]环加成反应. 该反应收率高, 底物范围广(49例; 产率高达99%). 底物普适性探究发现, 多数杂芳基腈、烷基腈、强供电子基或吸电子腈底物均可耐受, 但对位连有强吸电子基团的芳香腈产率要比富电子基底物高得多. 此外他们还发现, 除了空间效应, 前沿分子轨道相互作用在决定镍催化的[2+2+2]环加成反应合成取代吡啶的区域化学结果方面也起着关键作用.

由于杂环体中引入三氟甲基(CF_3)基团通常会引起各种独特的生物学特性改变, 这些特性包括电子密度、酸性、氢键模式等, 因此 α - CF_3 -吡啶衍生物已被

广泛认为是制药和农化工业中至关重要的有机物质^[98-100]。2021年, Konno等^[101]报道了使用含三氟甲基二炔与腈进行区域选择性钴催化的[2+2+2]环加成反应(图26c)。在80℃的二氯乙烷中, 氟化二炔与腈在二氯·(1,10-菲啰啉)合钴($\text{CoCl}_2(\text{phen})$)、溴化锌和锌粉的作用下顺利地进行环加成反应, 以优异的收率提供了相应的 α -三氟甲基化吡啶, 仅个别复杂底物产率较低。此外, 他们还发现二腈作为底物也适用于该反应, 以优异的收率得到相应的氟烷基联吡啶衍生物。同年, 吴晓峰等^[102]也开发了一种钴催化的不对称二炔和腈的区域选择性环加成反应, 用于合成取代吡啶(图26d)。这对于上述三氟甲基化吡啶方案是一种较好的补充。反应以 $\text{Co}(\text{OAc})_2/\text{bpy}/\text{Zn}/\text{ZnI}_2$ 为催化体系, 反应进行良好, 可得到各种取代吡啶, 具有优异的收率和区域选择性。

这几种二炔与腈的区域选择性[2+2+2]环加成反应机制大致相似, 以钴催化的反应为例稍作探讨(图27)。首先, $\text{Co}(0)$ 物种是在bpy存在下由 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 与锌和 ZnI_2 反应原位生成; 然后, $\text{Co}(0)$ 物种与二炔配位、环化, 形成 $\text{Co}(\text{II})$ 中间体A; 由于使用bpy作为配体的取向, 乙腈会与A配位得到 $\text{Co}(\text{II})$ 络合物B或B'; 这里, 由于A上的苯基和苯腈上的苯基之间的强相互作用, 对B'不太有利; 最后, 氰基插入导致 $\text{Co}(\text{II})$ 中间体C, 其可以进行还原消除, 得到最终的产物。

过渡金属催化的腈和炔烃的[2+2+2]环加成反应是构建吡啶的一种成熟的合成方法。然而, 这些环加成反应以往通常依赖于使用联二炔烃作为反应物之一。因此, 发展高效、完全分子间催化[2+2+2]合成吡啶的研究较为重要, 特别是那些使用未活化的腈和内部炔烃生成五取代吡啶的方案。后续研究发现, 除了二炔外, 单炔也能很好地和腈进行[2+2+2]环加成反应。2020年, 王文光等^[103]基于半夹心配合物 $[\text{Cp}^*\text{Fe}(\text{NCMe})_3]\text{PF}_6$ 和 $\text{Cp}^*\text{Co}(1,2\text{-Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4\text{NH})$ ($\text{Cp}^* = \text{Me}_5\text{C}_5^-$)的反应性, 研究了铁(II)-钴(II)在温和反应条件下对炔烃与腈环加成反应的共催化作用(图28)。该方法能够一步合成多取代吡啶, 对于制备2,3,4,5,6-五官能化吡啶具有重要作用。这种多取代吡啶大多是有价值的发光材料, 具有多功能基团, 可以进行衍生化和合成操作。但底物普适性一般, 连有缺电子基的芳腈能以中等收率合成目标产物, 但富电子基底物不可耐受, 甚至4-甲基苯腈这种简单的烷基取代底物都

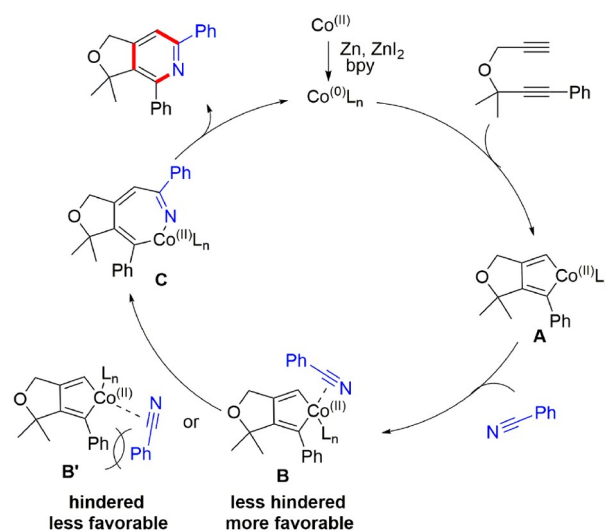


图27 (网络版彩图)钴催化的不对称二炔和腈的区域选择性环加成的机制

Figure 27 (Color online) Mechanism of cobalt-catalyzed asymmetric regioselectivity cycloaddition of diynes and nitriles.

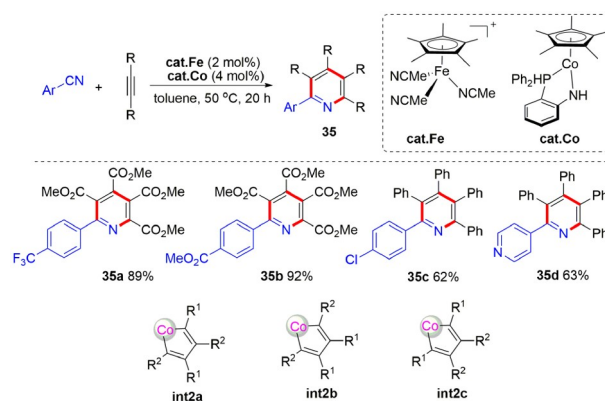


图28 (网络版彩图)铁-钴催化炔烃与腈的[2+2+2]环加成反应

Figure 28 (Color online) Iron-cobalt catalyzed [2+2+2] cycloaddition of alkynes with nitriles.

不相容。好在末端炔基丙酸乙酯这种不对称炔烃可以与腈进行三聚化反应, 扩展了反应底物的兼容性。基于相关控制实验, 他们推测五元钴环可能是反应的关键中间体。而关于腈与非对称炔烃的异构三聚化, 又考虑到炔烃-炔烃偶联的相对取向, 推测在钴中心添加炔烃则可能会产生三种形式的五元钴环中间体(int2a、int2b、int2c)。此外, 空间效应和电子效应也会影响形成哪种钴环中间体, 因此他们最终将腈插入钴-碳键以完成产物的形成。

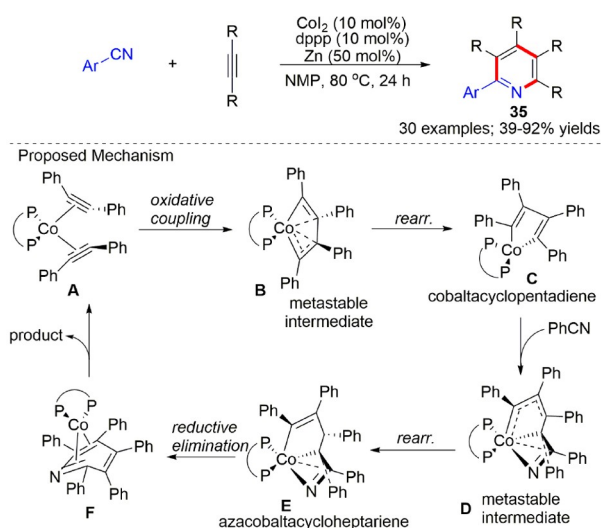


图 29 (网络版彩图) 钴催化炔烃与腈的[2+2+2]环加成反应
Figure 29 (Color online) Cobalt-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of alkynes with nitriles.

随后, Yoshikai等^[104]也报告了基于碘化钴(II)、dppp和锌的简单廉价的催化体系, 该体系促进各种腈和二芳基乙炔的[2+2+2]环加成反应, 用于合成各种多取代芳基吡啶(图29)。相较于上述Fe-Co催化体系, 该体系具有更好的底物普适性, 并且催化剂和配体更价廉。DFT计算研究表明, 该[2+2+2]环加成是由两种炔基对钴的氧化偶联启动的, 随后是腈插入钴环戊二烯和C-N被还原消除。具体可能包括下面三个特点: 首先, Co(0)和Co(I)配合物都可以通过氧化偶联两个炔烃分子作为初始步骤来促进反应, 然后将苯腈插入到钴环戊二烯中并还原消除C-N键。炔烃和苯腈的潜在竞争性氧化偶联需要更高的活化屏障。其次, Co(0)络合物的炔烃/炔烃氧化偶联的活化势垒会明显低于Co(I)络合物, 这表明Co(0)物种更有可能作为活性物种。第三, 炔烃氧化偶联和腈插入以逐步的方式进行, 涉及亚稳态金属环中间体。

2018年, 周永波等^[105]报道了一种铜催化的简单高效合成嘧啶衍生物的方法(图30)。该方案以简单易得的原料(酮、腈)为底物, 在CuCl₂ (20 mol%)和NaOH (2 equiv.)催化下, 通过两个连续的C-N键和C-C键形成, 构建多种嘧啶化合物。底物普适性较好, 含富电子或缺电子基苯乙酮均可耐受, 甚至多种活性官能团(如-NH₂、-OH)也能以较好的收率合成目标产物。为了阐明这种反应的机制, 他们进行了几个对照实验。

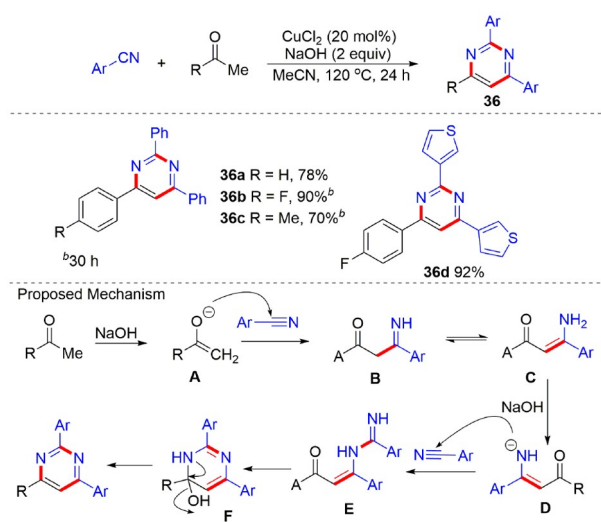


图 30 (网络版彩图) 铜催化的苯乙酮与腈的[2+2+2]环加成反应
Figure 30 (Color online) Copper-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of acetophenones with nitriles.

研究发现, 苯乙酮可以和乙腈生成烯胺酮中间体C ((Z)-3-氨基-1-苯丁基-2-苯-1-酮), 而该烯胺酮可以在标准条件或无铜催化条件下和乙腈顺利地合成嘧啶。这表明烯胺酮很可能为该反应的关键中间体。并且在无铜条件下, 可以使用腈和烯胺酮作为起始材料, 为构建结构多样化的2,4,6-三取代嘧啶打开了一扇大门。

基于此, 反应机制可能如下: 首先, 烯醇化中间体A是通过苯乙酮与NaOH脱水形成的, 中间体A亲核进攻被CuCl₂活化的腈的碳原子, 通过形成C-C键产生亚胺中间体B; B的异构化产生烯胺酮C; C的脱氢产生负烯胺酮离子D, 然后通过亲核进攻另一当量的腈形成C-N键构建中间体E; 最后, 环化缩合并脱水生成相应的产物。

2018年, Kumar等^[106]开发出一种高效简单的从芳基碘和烷基/芳基腈中合成多取代菲啶的方法(图31)。该方法通过钯催化的芳基碘与腈的亲核加成反应, 然后级联形成C-C键和C-N键。底物普适性优异, 烷基腈主要适用于2-芳基乙腈类化合物; 芳基腈, 包括连有强吸电子或供电子基都可耐受, 且产率相差不大, 平均在60%~70%之间。而富含电子的碘化芳烃比那些具有缺电子基团的表现更好, 产率更高。缺陷是含有强吸电子基团(如酯基和硝基)的碘化芳烃不可耐受。该反应应具有起始原料简单、原子经济型和高区域选择性等亮

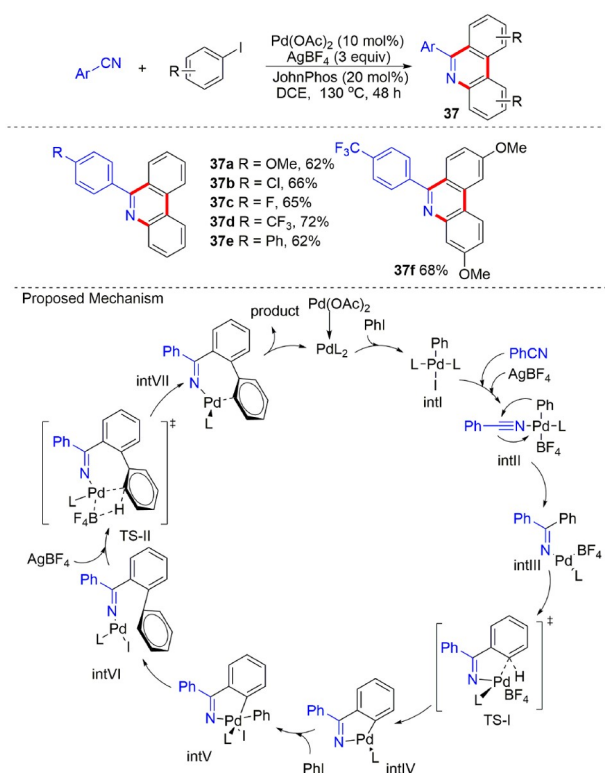


图 31 (网络版彩图)钯催化的苯腈与碘苯的级联环化反应

Figure 31 (Color online) Palladium-catalyzed cascade cyclization of benzonitriles with iodobenzenes.

点。当他们尝试用二芳基亚胺代替芳基腈和碘苯在标准条件下反应时,能以55%收率合成目标产物,证明反应中间体很可能是亚胺。基于此,他们推测机制可能如下:碘化苯首先与钯物种通过氧化加成产生intI,随后在 AgBF_4 的存在下,腈进一步与intI进行卤化物交换形成中间体intII,接着苯基从Pd中心向氰基碳原子进行分子内1,3-迁移,形成钯亚胺类物种intIII;随后,原位产生的钯亚胺类物种intIII通过C-H相互作用(TS-I)形成五元Pd复合物intIV;然后, intIV经历氧化加成/还原消除以提供中间体intVI;此外,中间体intVI通过碱辅助协同钯化/脱质子过程(TS-II),并通过正交C-H键活化形成七元环金属物种intVII;最后,还原消除导致所需的终产物并再生催化循环的钯。

同年,何德良等^[107]开发了一种锰促进的*N*-(2-氰基芳基)-丙烯酰胺和叔硅烷的分子间氧化和杂环化反应。该反应为合成硅/氮杂环、生物活性天然产物、药物和材料中常见的已知碳基结构基序的硅类似物提供了一种有效途径(图32)。反应以 MnCl_2 (5 mol%)为金

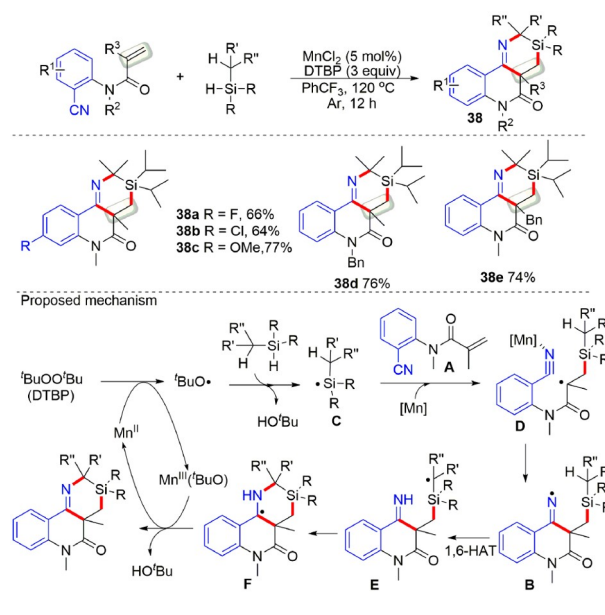
图 32 (网络版彩图)锰催化的涉及硅烷 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H官能团化的[2+2+2]环加成反应

Figure 32 (Color online) Mn-catalyzed [2+2+2] cycloaddition involving silyl $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H functionalization.

属催化剂,过氧化氢二叔丁基(DTBP, 3 equiv.)为添加剂,在不需要惰性氛围下通过精确控制几个化学键的断裂和形成过程来实现硅的掺入,从而合成1,3-氮杂硅烷-稠和喹啉酮。反应底物普适性良好,产率中等,连有富电子取代基的底物较缺电子基表现更好。有趣的是,这种串联环化偶合方案适用于各种三级硅烷,对于含有十二烷基、苄基或苯基的三级二异丙基硅烷都能以中等收率合成相应产物,而且还可用于构建复杂的螺旋多环等。此外,该反应通过氧化自由基途径实现了甲硅烷基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H键官能团化,为构建1,3-氮杂硅烷-稠合喹啉酮提供了一种新策略。具体反应机制可能如下:在加热条件下,活性 Mn^{II} 物种促进DTBP分裂提供叔丁氧自由基和 $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{tBuO})$ 物种;叔硅烷与叔丁氧自由基的氢提取产生硅中心的自由基C;当其通过*N*-(2-氰基芳基)丙烯酰胺中的碳碳双键加成时,产生烷基中间体D;中间体D中的碳自由基选择性地与碳氮三键自由基环化形成亚氨基中间体B,随后亚胺氮自由基与甲硅烷基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H键进行1,6-氢原子转移,得到中间体E;最后,中间体E的分子内环化产生F,然后在 $\text{Mn}^{\text{III}}(\text{tBuO})$ 物种的单电子氧化和脱质子化下产生所需产物。

6 分子内环化反应

最近, 利用 N -(2-氰基-[1,1'-联苯]-3-基)- N -甲基丙烯酰胺(**1a**)作为原料, 通过可见光催化的级联环化反应合成吡啶并[4,3,2-*gh*]菲啉衍生物成为非常有用的策略. 2017年, 孙培培等^[108]开发了一种新的可见光诱导级联环化反应, 用于在无金属条件下使用烷基氨基甲酸酯作为酯源合成酯官能化的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物(图33a). 反应以**1a**和氨基甲酸酯作为模型底物, 在5 W白色LED的照射下, 使用Eosin Y作为光催化剂, 在叔丁基氢过氧化物(TBHP)的存在下, 能以最优收率获得目标产物. 该方案具有的反应条件温和、反应过程简单、原子经济性高等优点, 为构建多环杂环提供了一种有效的策略. 控制实验表明, 反应由自由基途径介导. 同年, 该课题组^[109]继续以**1a**为底物, 将2-溴乙腈替代烷基氨基甲酸酯, 实现氰甲基取代的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物的合成方案(图33b). 随后, 该课题组^[110,111]还实现了可见光催化的叔丁基插入(图33c)或三氟甲基插入(图33d)构建吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物的方案. 2019年, 付维军等^[112]继续以**1a**为底物, 利用(三氟甲基)硫代苯并[*d*]异噻唑-3(2*H*)-酮-1,1-二氧化物作为SCF₃自由基的有效来源, 成功实现了可见光介导的 N -(邻氰基联芳基)丙烯酰胺串联环化和三氟甲基硫代化方案(图33e). 该反应通过多米诺自由基三氟甲基硫代化/氰基插入/环化进行, 以中等至良好的产率提供相应的含SCF₃的环稠合菲啉衍生物. 皮超等^[113]开发了通过使用 N -氨基吡啶盐作为酰胺基自由基的来源来构建酰胺化吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物(图33f). 在温和的反应条件下进行自由基串联环化反应, 表现出了广泛的官能团相容性. 这种方法有助于菲啉骨架的构建, 同时能在单个合成步骤中引入酰胺基, 但是产率中等或偏低.

上述反应具有相似的底物普适性和反应机制, 均为可见光介导的自由基反应途径, 以三氟甲基硫代化反应为例, 这类反应机制可能如下(图34): Ir^{III}光催化剂[*fac*-Ir(ppy)₃]在可见光照射下会产生激发态[*fac*-Ir(ppy)₃*], SCF₃自由基**A** (SCF₃)和Ir^{IV}复合物; ·SCF₃与烯烃的分子间自由基加成形成自由基中间体**B**, 该中间体被分子内氰基捕获, 得到亚胺自由基**C**; 亚胺自由基**C**与苯环发生分子内芳香取代, 得到自由基中间体**D**, 该中间体很容易被新形成的Ir^{IV}物种氧化,

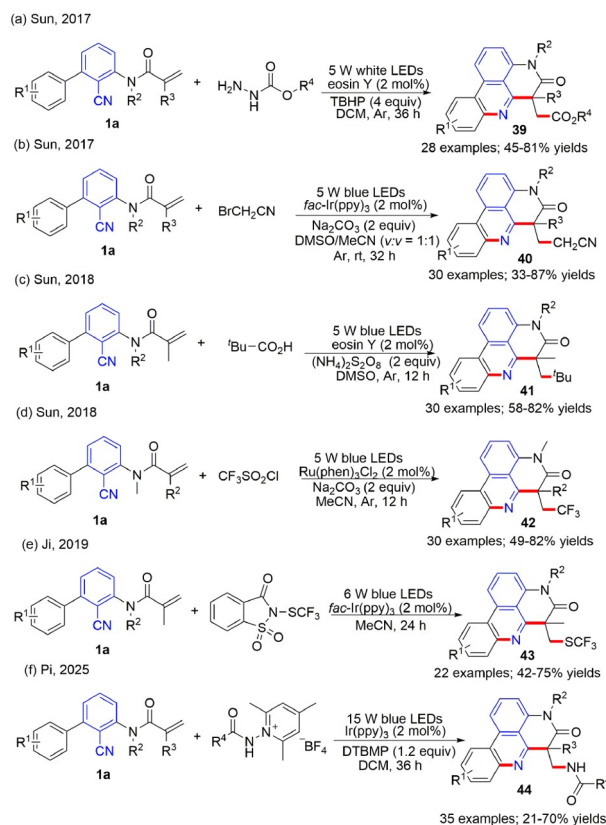


图 33 (网络版彩图)可见光介导的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲啉衍生物的合成反应: (a) 酯化; (b) 乙腈化; (c) 叔丁基化; (d) 三氟甲基化; (e) 三氟甲基硫醇化; (f) 酰胺化

Figure 33 (Color online) Visible-light-mediated synthesis of pyrido[4,3,2-*gh*] phenanthrene derivatives: (a) esterification, (b) acetonitrile, (c) tert-butylation, (d) trifluoromethylation, (e) trifluoromethylthiolation, (f) amide.

提供环己二烯基阳离子**E**, 并再生基态光催化剂[*fac*-Ir(ppy)₃]; 最后, **E**的去质子化导致所需的环稠合菲啉产物.

除了可见光介导的反应外, 研究人员最近还开发了一些过渡金属催化的 N -(邻氰基联芳基)丙烯酰胺串联环化方案. 2018年, 李亚民等^[114]开发了一种铜催化的2-氰基-3-芳基丙烯酰胺衍生物与乙腈的氧化自由基级联环化反应(图35a). 该反应以Cu(OAc)₂ (10 mol%)为催化剂, 过氧苯甲酸叔丁酯(TBPB, 2 equiv.)作为氧化剂, 为腈取代的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲啉提供了一种直接和实用的途径, 并表现出良好的官能团耐受性. 但是该反应的缺点是可能产生甲基化副产物. 与可见光催化相似的是, 该反应仍旧是自由基介导的机理, TBPB在加热作用下容易均裂为甲基自由基和苯甲酰

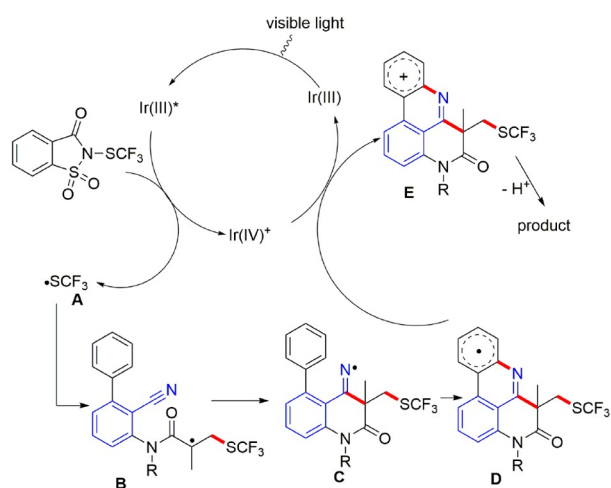


图 34 (网络版彩图)合成吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物的可能的反应机制

Figure 34 (Color online) Possible mechanism for the synthesis of pyrido [4,3,2-*gh*] phenanthrene derivatives.

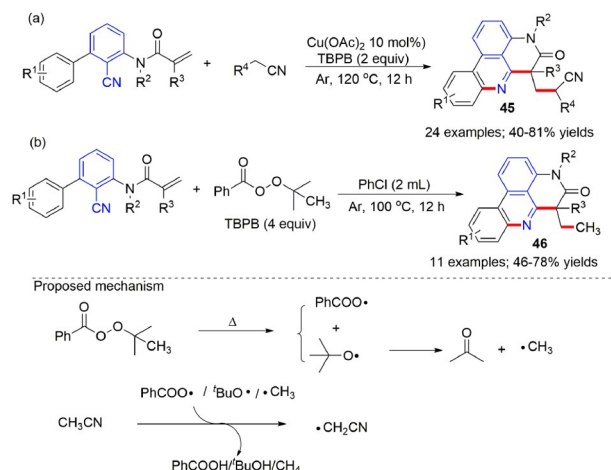


图 35 (网络版彩图)铜催化的 N -(邻氰基联芳基)丙烯酰胺串联环化反应。(a) 合成腈取代的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物; (b) 甲基取代的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物

Figure 35 (Color online) Copper-catalyzed cascade cyclization of N -(*o*-cyanobiaryl) acrylamides. Synthesis of: (a) nitrile substituted pyridine [4,3,2-*gh*] phenanthridine derivatives; (b) methyl substituted pyridine [4,3,2-*gh*] phenanthridine derivatives.

氧自由基, 随后二者对乙腈进行活化生成相应的氰甲基自由基, 而后与烯烃自由基加成。这部分机制与图 34 类似, 所以最初产生的甲基自由基则也可能与氰甲基自由基竞争性争夺反应位点。鉴于甲基在生物活性化合物和药物中非常重要, 且广泛存在于各类有机化合物中, 甲基化已成为有机化学的一个基本转化反应。

为此, 他们开发了适用于构建甲基取代的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物的新反应条件, 并做了一定的底物普适性考察(图 35b)。其实这部分研究与以往研究^[82]不同(图 23), 当芳基腈邻位没有芳环取代时, 亚胺自由基则与乙腈 α -C-H 键自由基偶合发生[2+2+2]环加成; 当存在邻位芳基时, 亚胺自由基则优先与芳基邻位 C(sp²)-H 键反应生成吡啶并[4,3,2-*gh*]菲。这两部分工作其实可以进行一个速率竞争性控制实验, 并通过相关理论或者计算对这样一个有趣的现象进行说明, 这可能可以让此类反应更加通透明了。

随后, 该课题组^[115]继续报道了银催化的 α -酮酸与 2-氰基-3-芳基苯胺衍生的丙烯酰胺的氧化脱羧级联环化反应(图 36)。反应以 Ag₂O (5 mol%) 为催化剂, (NH₄)₂S₂O₈ (3 equiv.) 为氧化剂, 为获得各种含羰基取代的吡啶并[4,3,2-*gh*]菲衍生物提供了一个有效的途径。控制实验证明依旧是自由基途径, α -酮酸在氧化剂作用下产生苯甲酰自由基, 随后与烯烃进行自由基偶联。

联芳基邻位 C(sp²)-H 键的活化除了 N -(邻氰基联芳基)丙烯酰胺外, 还可以拓展到 3-异氰基-[1,1'-联苯]-2-腈这类底物。2019 年, 纪顺俊等^[116]报道了 Mn(III) 介导的新型多功能异氰酸酯与芳硼酸的串联反应, 用于合成吡咯烷酮类化合物(图 37)。该反应以 Mn(OAc)₃·2H₂O (3 equiv.) 为催化剂, 无需其他添加剂, 即可构建多种稠和杂环化合物。底物普适性良好, 产率中等。反应机制为芳基硼酸首先在金属 Mn 催化下产生芳基自由基, 随后先后与异氰基、氰基自由基偶合, 产生的亚胺自由基进一步与联芳基邻位 C(sp²)-H 键环化偶合生成终产物。这类反应的缺陷之一就是, 由于联芳基的轴向特性, 会出现两个芳基邻位 C(sp²)-H 键反应位点, 当间位存在取代基的时候, 则会产生混合物。上述可见光或过渡金属催化的 N -(邻氰基联芳基)丙烯酰胺串联环化反应一样存在这类问题。

另外, Singh 等^[117]还报道了钯催化的 2-氯喹啉-3-腈的逐步偶联环化反应合成硫取代的苯并[*b*][1,6]-萘吡啶的方案(图 38)。该反应首先以 2-氯喹啉-3-腈为原料, 通过 Sonogashira 偶联反应合成 2-苯乙炔基喹啉-3-腈, 然后在 Pd(OAc)₂ (2.5 mol%), 三苯基膦 (PPh₃, 5 mol%) 催化体系下, 反应 5~60 min 即可合成多种硫取代的苯并[*b*][1,6]-萘吡啶化合物。该反应提供了一种不寻常的环化模式, 因为硫化钠是一种软亲核试剂, 更喜欢攻击腈基的碳而不是碳碳三键。当以仲胺为亲核试

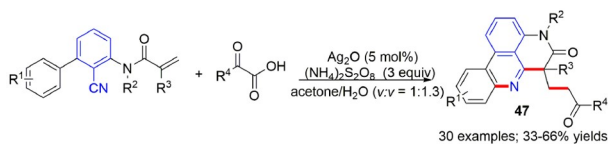


图 36 (网络版彩图) α -酮酸与2-氰基-3-丙烯酰胺衍生物的脱羧级联环化反应

Figure 36 (Color online) Decarboxylative cascade cyclization of α -keto acids with 2-cyano-3-arylaniline-derived acrylamides.

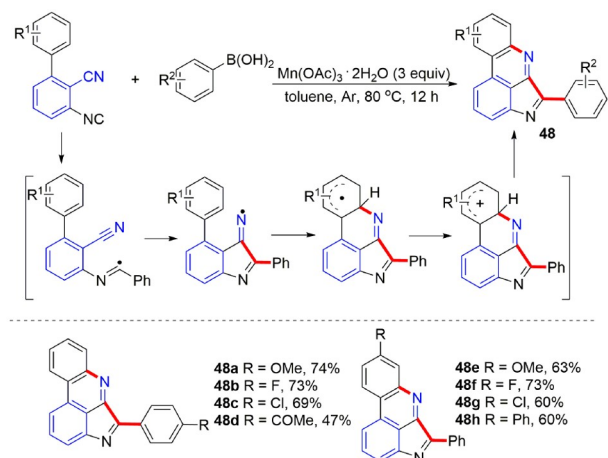


图 37 (网络版彩图) Mn(III)介导的3-异氰基-[1,1'-联苯基]-2-腈与芳硼酸的级联环化反应

Figure 37 (Color online) Mn(III)-mediated cascade cyclization of 3-isocyano-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitriles with arylboronic acids.

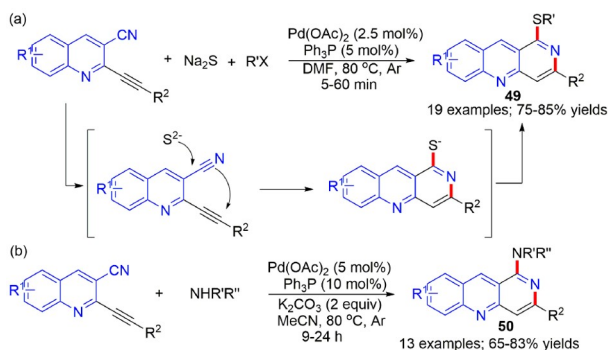


图 38 (网络版彩图) (a, b) 钯催化的2-苯乙炔基喹啉-3-腈合成苯并[b][1,6]-萘吡啶化合物

Figure 38 (Color online) (a, b) Pd-catalyzed synthesis of benzo-[b][1,6]-naphthopyridines from 2-phenylethynylquinoline-3-carbonitriles.

剂进行反应时, 还可得到氮取代的苯并[b][1,6]-萘吡啶, 而伯胺则得到了氢胺化产物, 氢化产物可通过碱介导的环化反应转化为苯并[b][1,6]萘啶-1(2H)-酮。所

开发的方案具有起始原料廉价且易于合成、操作简便、高效和对多种底物都有耐受性等优点, 但缺点是氰基和炔基限于喹啉环上。未来, 开发更多的底物类型如苯环、其他杂环、链状烷烃等对于实现后期功能化具有更重要的研究意义。

7 总结与展望

综上所述, 由于含氮杂环化合物在医药、农业、化工、材料等领域有着广泛的应用, 以氰基作为潜在的反应位点实现芳腈的串联环化偶联是目前的研究热点之一。本文详细总结了近十年(2016~2025年)来基于芳香腈的环化反应研究进展, 已根据不同环化反应类型进行分类, 包括(3+2)环化反应、(4+2)环化反应、(2+2+1)环化反应、(2+2+2)环化反应和分子内环化反应。并详细论述了反应条件、官能团普适性、反应机理以及应用等。考虑到芳香腈在有机合成中的普遍性, 本综述中显示的许多环加成方案可以为研究者提供使用腈设计合成策略的新思路, 前人的这些研究成果也极大地丰富了有机合成方法学, 促进了药物化学以及医药农业等领域的发展。

基于上述研究工作, 我们注意到芳香腈的反应性主要由N原子上的孤对电子、C≡N键的 π 电子和C的亲电中心决定。N原子上的孤对电子主要是通过许多过渡金属或Lewis酸进行 σ -配位(σ -coordination), 增强了亲电碳原子的反应性, 促进了亲核加成反应; C≡N键的 π 电子则可以与过渡金属进行 π -配位(π -coordination), 从而促进过渡金属的1,2插入反应; 氰基的C的亲电中心是许多亲核试剂易进攻的对象, 生成亚胺负离子或者与自由基加成生成亚胺自由基, 随后关环完成环加成反应。

尽管这类基于芳香腈的环加成反应很好地展示了腈在有机合成中的用途, 但该领域仍存在一些需要解决的问题: (1) 部分加成仍需要相对苛刻的反应条件和/或高反应性试剂, 限制了官能团耐受性及其在后期功能化中的作用; (2) 反应类型较为单一, 参与环化反应的底物大多为炔烃或者烯烃, 导致合成的产物多数为吡啶或喹啉衍生物, 因此开发不同类型的底物以及反应类型(如(5+2)环化反应、(2+2)环化反应甚至(2+1)环化反应)对于实现更多类型的杂环化合物具有重要研究意义; (3) 反应条件大多依赖于光催化或过渡金属

催化, 使得反应关键中间体主要为亚胺自由基或亚胺负离子, 可以尝试更多的电化学或者与有机催化剂配合使用的无金属方法, 这些策略可能可以扩展为更复杂的反应系统并涉及改变氰基的反应性和选择性; (4) 在 $\text{MN}(\text{SiMe}_3)_2$ 存在下, 容易与氰基形成的亚胺替换, 这为杂环化合物中的氮原子来源增加了不确定性. 另外, 近年来也开发了许多烷基腈参与的环化反应, 将芳

基腈拓展到烷基腈可以有效合成螺环类或轴向手性化合物^[118–120]. 总之, 在温和的反应条件下以一种更经济环保的方式实现腈的高效偶联环化并揭示其潜在机制仍具有重要意义. 而这些用于氰基反应的新方案也将导致对这种简约而不简单的官能团参与的环化反应机制进行更严格的研究和更深层次的理解和量化, 并为设计利用芳香腈独特合成潜力的创新转化铺平道路.

参考文献

- 1 Khan I, Ibrar A, Abbas N, Saeed A. *Eur J Med Chem*, 2014, 76: 193–244
- 2 Jin Z. *Nat Prod Rep*, 2011, 28: 1143–1191
- 3 Subbaraju GV, Kavitha J, Rajasekhar D, Jimenez JJ. *J Nat Prod*, 2004, 67: 461–462
- 4 Marti C, Carreira EM. *Eur J Org Chem*, 2003, 2003(12): 2209–2219
- 5 Martins P, Jesus J, Santos S, Raposo L, Roma-Rodrigues C, Baptista P, Fernandes A. *Molecules*, 2015, 20: 16852–16891
- 6 Abdildinova A, Gong YD. *ACS Comb Sci*, 2018, 20: 309–329
- 7 Ruiz-Castillo P, Buchwald SL. *Chem Rev*, 2016, 116: 12564–12649
- 8 Li D, Wu Y, Chang H, Gao W, Wei W, Li X. *Chin J Org Chem*, 2016, 36: 1994
- 9 Zou D, Wang W, Hu Y, Jia T. *Org Biomol Chem*, 2023, 21: 2254–2271
- 10 Billedeau RJ, Klein KR, Kaplan D, Lou Y. *Org Lett*, 2013, 15: 1421–1423
- 11 Garduño JA, García JJ. *ACS Catal*, 2020, 10: 8012–8022
- 12 Anbarasan P, Schareina T, Beller M. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 5049–5067
- 13 Trivedi BK, Holmes A, Stoeber TL, Blankley CJ, Roark WH, Picard JA, Shaw MK, Essenburg AD, Stanfield RL, Krause BR. *J Med Chem*, 1993, 36: 3300–3307
- 14 Weiberth FJ, Hall SS. *J Org Chem*, 1987, 52: 3901–3904
- 15 Miller JS, Manson JL. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 563–570
- 16 Shang TY, Lu LH, Cao Z, Liu Y, He WM, Yu B. *Chem Commun*, 2019, 55: 5408–5419
- 17 Sun K, Lv QY, Lin YW, Yu B, He WM. *Org Chem Front*, 2021, 8: 445–465
- 18 Bagal DB, Bhanage BM. *Adv Synth Catal*, 2015, 357: 883–900
- 19 Wang MX. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 602–611
- 20 Paul B, Maji M, Kundu S. *ACS Catal*, 2019, 9: 10469–10476
- 21 Huang J, Chen Z. *Adv Synth Catal*, 2023, 365: 2058–2091
- 22 Miao C, Yao J. *Chin J Org Chem*, 2023, 43: 1341
- 23 Zhou W, Xu J, Zhang L, Jiao N. *Org Lett*, 2010, 12: 2888–2891
- 24 Pimparkar S, Koodan A, Maiti S, Ahmed NS, Mostafa MMM, Maiti D. *Chem Commun*, 2021, 57: 2210–2232
- 25 Qin C, Jiao N. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 15893–15895
- 26 Hsieh JC. *Chem Record*, 2021, 21: 3370–3381
- 27 Rakshit A, Dhara HN, Sahoo AK, Patel BK. *Chem An Asian J*, 2022, 17: e202200792
- 28 Cen K, Usman M, Shen W, Liu M, Yang R, Cai J. *Org Biomol Chem*, 2022, 20: 7391–7404
- 29 Hsieh JC, Su HL. *Synthesis*, 2020, 52: 819–833
- 30 Cai J, Cen K, Shen W, Bai LG, Liu WB. *Chem Catal*, 2022, 2: 2889–2897
- 31 Natarajan P, Manjeet M, Muskan M, Brar NK, Jot Kaur J. *Org Chem Front*, 2018, 5: 1527–1531
- 32 Liu X, Deng G, Liang Y. *Tetrahedron Lett*, 2018, 59: 2844–2847
- 33 Dey R, Banerjee P. *Org Lett*, 2017, 19: 304–307
- 34 Mackay WD, Fistikci M, Carris RM, Johnson JS. *Org Lett*, 2014, 16: 1626–1629

- 35 Tamilarasan VJ, Srinivasan K. *J Org Chem*, 2019, 84: 8782–8787
- 36 Sathishkannan G, Srinivasan K. *Org Lett*, 2011, 13: 6002–6005
- 37 Lal S, J. Snape T. *Curr Med Chem*, 2012, 19: 4828–4837
- 38 Mao J, Wang Z, Xu X, Liu G, Jiang R, Guan H, Zheng Z, Walsh PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 11033–11038
- 39 Wang Z, Zheng Z, Xu X, Mao J, Walsh PJ. *Nat Commun*, 2018, 9: 3365
- 40 Li J, Yao J, Chen L, Zou D, Walsh PJ, Liang G. *Org Chem Front*, 2021, 8: 6344–6349
- 41 Li J, Wang H, Jin H, Xiang Z, Chen L, Walsh PJ, Liang G. *Org Lett*, 2022, 24: 8125–8129
- 42 Shan XH, Zheng HX, Yang B, Tie L, Fu JL, Qu JP, Kang YB. *Nat Commun*, 2019, 10: 908
- 43 Mhlongo JT, Brasil E, de la Torre BG, Albericio F. *Mar Drugs*, 2020, 18: 203
- 44 Zhang HZ, Zhao ZL, Zhou CH. *Eur J Med Chem*, 2018, 144: 444–492
- 45 Lu X, Liu X, Wan B, Franzblau SG, Chen L, Zhou C, You Q. *Eur J Med Chem*, 2012, 49: 164–171
- 46 Momose Y, Maekawa T, Yamano T, Kawada M, Odaka H, Ikeda H, Sohda T. *J Med Chem*, 2002, 45: 1518–1534
- 47 Kumaraswamy G, Gangadhar M. *ChemistrySelect*, 2019, 4: 8973–8977
- 48 Doyle MP, Buhro WE, Davidson JG, Elliott RC, Hoekstra JW, Oppenhuizen M. *J Org Chem*, 1980, 45: 3657–3664
- 49 Fang WY, Wang SM, Zhang ZW, Qin HL. *Org Lett*, 2020, 22: 8904–8909
- 50 Saha A, Sen C, Guin S, Das C, Maiti D, Sen S, Maiti D. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202308916
- 51 Epping RFJ, Vesseur D, Zhou M, de Bruin B. *ACS Catal*, 2023, 13: 5428–5448
- 52 Lee WC, Zhang XP. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202320243
- 53 Wang H, Duan Y, Wang B, Li B. *ACS Catal*, 2025, 15: 759–767
- 54 Tan L, Wu K, Li G. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64: e202500667
- 55 Miura T, Hagiwara K, Nakamuro T, Nagata Y, Oku N, Murakami M. *Chem Lett*, 2021, 50: 131–135
- 56 Jin H, Zhou F, Xiang Z, Chen L, Liang G, Walsh PJ, Li J. *Adv Synth Catal*, 2024, 366: 942–947
- 57 Igarashi E, Sakamoto K, Yoshimura T, Matsuo J. *Tetrahedron Lett*, 2019, 60: 13–15
- 58 Pagenkopf BL, Vemula N. *Eur J Org Chem*, 2017, 2017(18): 2561–2567
- 59 Yu M, Pagenkopf BL. *Org Lett*, 2003, 5: 5099–5101
- 60 Yu M, Pagenkopf BL. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 8122–8123
- 61 Morales CL, Pagenkopf BL. *Org Lett*, 2008, 10: 157–159
- 62 Bajtos B, Pagenkopf BL. *Eur J Org Chem*, 2009, 2009(7): 1072–1077
- 63 Tong D, Wu J, Bazinski N, Koo D, Vemula N, Pagenkopf BL. *Chem Eur J*, 2019, 25: 15244–15247
- 64 Kikuchi H, Yamamoto K, Horoiwa S, Hirai S, Kasahara R, Hariguchi N, Matsumoto M, Oshima Y. *J Med Chem*, 2006, 49: 4698–4706
- 65 Michael JP. *Nat Prod Rep*, 2005, 22: 627–646
- 66 Michael JP. *Nat Prod Rep*, 2004, 21: 650–668
- 67 Yu X, Gao L, Jia L, Yamamoto Y, Bao M. *J Org Chem*, 2018, 83: 10352–10358
- 68 Wang TT, Zhang D, Liao WW. *Chem Commun*, 2018, 54: 2048–2051
- 69 Feng JB, Wu XF. *Adv Synth Catal*, 2016, 358: 2179–2185
- 70 Ma P, Wang Y, Ma N, Wang J. *J Org Chem*, 2024, 89: 1235–1240
- 71 Panunzio M, Villa M, Missio A, Rossi T, Seneci P. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 6585–6588
- 72 Shuai S, Mao J, Zhou F, Yan Q, Chen L, Li J, Walsh PJ, Liang G. *J Org Chem*, 2024, 89: 6793–6797
- 73 Ma P, Wang Y, Wang J, Ma N. *J Org Chem*, 2023, 88: 7425–7430
- 74 He D, Wang B, Duan K, Zhou Y, Li M, Jiang H, Wu W. *Org Lett*, 2022, 24: 1292–1297
- 75 Mills LR, Graham JM, Patel P, Rousseaux SAL. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 19257–19262
- 76 Chenniappan VK, Silwal S, Rahaim RJ. *ACS Catal*, 2018, 8: 4539–4544
- 77 Chen ZH, Sun RZ, Yao F, Hu XD, Xiang LX, Cong H, Liu WB. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 4776–4782
- 78 Dorval C, Tricoire M, Begouin JM, Gandon V, Gosmini C. *ACS Catal*, 2020, 10: 12819–12827
- 79 Tang L, Liu X, Wang X, Liu X, Huang X, Ni Q, He C, Luo G, Ma Y. *ACS Catal*, 2025, 15: 1596–1606
- 80 Wang Q, Xi Chen Q, Wang XG, Liu HC, Liang YM. *Org Lett*, 2019, 21: 9874–9877

- 81 Dubovtsev AY, Darin DV, Kukushkin VY. *Adv Synth Catal*, 2019, 361: 2926–2935
- 82 Yang T, Xia WJ, Shang JQ, Li Y, Wang XX, Sun M, Li YM. *Org Lett*, 2019, 21: 444–447
- 83 Aradi K, Novák Z. *Adv Synth Catal*, 2015, 357: 371–376
- 84 Bigot A, Williamson AE, Gaunt MJ. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 13778–13781
- 85 Cahard E, Bremeyer N, Gaunt MJ. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 9284–9288
- 86 Oh KH, Kim JG, Park JK. *Org Lett*, 2017, 19: 3994–3997
- 87 Pidathala C, Amewu R, Pacorel B, Nixon GL, Gibbons P, Hong WD, Leung SC, Berry NG, Sharma R, Stocks PA, Srivastava A, Shone AE, Charoensutthivarakul S, Taylor L, Berger O, Mbekeani A, Hill A, Fisher NE, Warman AJ, Biagini GA, Ward SA, O'Neill PM. *J Med Chem*, 2012, 55: 1831–1843
- 88 Chang S, Xing D, Zheng Y, Huang L. *Org Lett*, 2023, 25: 5350–5355
- 89 You X, Xie X, Wang G, Xiong M, Sun R, Chen H, Liu Y. *Chem Eur J*, 2016, 22: 16765–16769
- 90 Greaves ME, Johnson Humphrey ELB, Nelson DJ. *Catal Sci Technol*, 2021, 11: 2980–2996
- 91 McCormick MM, Duong HA, Zuo G, Louie J. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 5030–5031
- 92 Stolley RM, Duong HA, Louie J. *Organometallics*, 2013, 32: 4952–4960
- 93 Stolley RM, Maczka MT, Louie J. *Eur J Org Chem*, 2011, 2011(20–21): 3815–3824
- 94 Onodera G, Shimizu Y, Kimura J, Kobayashi J, Ebihara Y, Kondo K, Sakata K, Takeuchi R. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 10515–10531
- 95 Wang C, Li X, Wu F, Wan B. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 7162–7166
- 96 Fischer F, Siegle AF, Checinski M, Fischer C, Kral K, Thede R, Trapp O, Hapke M. *J Org Chem*, 2016, 81: 3087–3102
- 97 Cho IY, Kim WG, Jeon JH, Lee JW, Seo JK, Seo J, Hong SY. *J Org Chem*, 2021, 86: 9328–9343
- 98 Meanwell NA. *J Med Chem*, 2018, 61: 5822–5880
- 99 Zhou Y, Wang J, Gu Z, Wang S, Zhu W, Aceña JL, Soloshonok VA, Izawa K, Liu H. *Chem Rev*, 2016, 116: 422–518
- 100 Wang J, Sánchez-Roselló M, Aceña JL, del Pozo C, Sorochinsky AE, Fustero S, Soloshonok VA, Liu H. *Chem Rev*, 2014, 114: 2432–2506
- 101 Kumon T, Yamada S, Agou T, Fukumoto H, Kubota T, Hammond GB, Konno T. *Adv Synth Catal*, 2021, 363: 1912–1922
- 102 Wang JS, Ying J, Wu XF. *Mol Catal*, 2021, 516: 111956
- 103 Xie Y, Wu C, Jia C, Tung CH, Wang W. *Org Chem Front*, 2020, 7: 2196–2201
- 104 Wang CS, Sun Q, García F, Wang C, Yoshikai N. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 9627–9634
- 105 Su L, Sun K, Pan N, Liu L, Sun M, Dong J, Zhou Y, Yin SF. *Org Lett*, 2018, 20: 3399–3402
- 106 Jaiswal Y, Kumar Y, Pal J, Subramanian R, Kumar A. *Chem Commun*, 2018, 54: 7207–7210
- 107 Wu LJ, Yang Y, Song RJ, Yu JX, Li JH, He DL. *Chem Commun*, 2018, 54: 1367–1370
- 108 Li X, Fang X, Zhuang S, Liu P, Sun P. *Org Lett*, 2017, 19: 3580–3583
- 109 Yu Y, Cai Z, Yuan W, Liu P, Sun P. *J Org Chem*, 2017, 82: 8148–8156
- 110 Yu Y, Yuan W, Huang H, Cai Z, Liu P, Sun P. *J Org Chem*, 2018, 83: 1654–1660
- 111 Liu X, Wu Z, Zhang Z, Liu P, Sun P. *Org Biomol Chem*, 2018, 16: 414–423
- 112 Zhu M, Fu W, Guo W, Tian Y, Wang Z, Ji B. *Org Biomol Chem*, 2019, 17: 3374–3380
- 113 Mi X, Tan Q, Chen H, Pi C. *J Org Chem*, 2025, 90: 9076–9082
- 114 Shang JQ, Wang SS, Fu H, Li Y, Yang T, Li YM. *Org Chem Front*, 2018, 5: 1945–1949
- 115 Shang JQ, Wang XX, Xin Y, Li Y, Zhou B, Li YM. *Org Biomol Chem*, 2019, 17: 9447–9455
- 116 Xu P, Zhu YM, Wang F, Wang SY, Ji SJ. *Org Lett*, 2019, 21: 683–686
- 117 Kumar R, Asthana M, Singh RM. *J Org Chem*, 2017, 82: 11531–11542
- 118 Bai LG, Zheng YQ, Chen HN, Cai J, Liu WB. *J Am Chem Soc*, 2025, 147: 14574–14584
- 119 Peng JH, Zheng YQ, Bai LG, Liu WB. *Sci Sin Chim*, 2023, 66: 3148–3153
- 120 Li K, Wei L, Sun M, Li B, Liu M, Li C. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 20204–20209

Recent progress on annulation reactions of aromatic nitriles

Xueqi Ruan^{1,2}, Dong Zou^{2*}

¹ Department of Pharmacy, Shaoxing Campus, Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Shaoxing 312300, China

² Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China

*Corresponding author (email: zoudong16@zju.edu.cn)

Abstract: Aromatic nitriles are one of the most inexpensive and readily available raw materials in the chemical industry, and also a class of important synthetic intermediates, which can be widely used in the fields of pharmaceuticals, agricultural chemicals, dyes, perfumes, and functional materials. Due to the existence of a polar unsaturated carbon-nitrogen triple bond conjugated system in aromatic nitriles, the nucleophilic reactivity of lone-pair electrons on the nitrogen atom, the π -coordination reactivity of carbon-nitrogen triple bond and the electrophilic reactivity of the carbon center all endow it with unique and interesting reactivity. For example, nitriles can participate in many organic reactions, including intermolecular or intramolecular alkyl insertion, nucleophilic addition, radical coupling addition, 1,3-dipolar cycloaddition. These methods can be used to synthesize various nitrogen-containing aromatic heterocyclic compounds with high synthesis efficiency, and can be applied to the synthesis of related natural alkaloids and their derivatives as well as bioactive compounds. In this review, according to the classification of reactions, the recent progress on annulation reactions of aromatic nitriles under different catalytic conditions in the past decade is reviewed. The universality, mechanism and application of reaction substrates are discussed in detail, and the development prospects and limitations of this field are also summarized.

Keywords: aromatic nitriles, carbon-nitrogen triple bonds, nitrogen-containing heterocyclic compounds, annulation reactions

doi: [10.1360/SSC-2025-0179](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0179)