

分类号：  
学号：20232307201

密级：内部  
单位代码：10759

# 石河子大学

## 博士学位论文



### 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物选择性 C-H 活化反应研究

学位申请人	郝迪
指导教师	代斌教授 刘平教授
申请学位门类级别	工学博士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	绿色合成与催化
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子  
2025年6月

分类号:  
学号: 20232307201

密级: 内部  
单位代码: 10759

# 石河子大学

## 博士学位论文



### 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉衍生物选择性 C-H 活化反应研究

学位申请人	郝迪
指导教师	代斌教授 刘平教授
申请学位门类级别	工学博士
学科、专业名称	化学工程与技术
研究方向	绿色合成与催化
所在学院	化学化工学院

中国·新疆·石河子  
2025年6月

**Selective C-H activation reaction of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline  
derivatives**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Doctor of Engineering**

By

**Hao Di**

**(Green synthesis)**

Dissertation Supervisor: Prof. Dai Bin and Liu Ping

August, 2025

# 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

## 学位论文独创性声明

本人所呈交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：郝迪

时间：2025年6月3日

## 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：郝迪

时间：2025年6月3日

导师签名：刘平

时间：2025年6月3日

## 摘要

吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉是一类具有广泛生物活性和刚性结构的含氮杂环化合物,在药物研发(如抗肿瘤、抗糖尿病、抗疟疾等)和材料科学(如有机发光二极管、传感器、有机太阳能电池等)等领域中展现出广泛的应用潜力。然而,因为其主要骨架的传统合成方法通常选择性低、步骤繁多,而且难以精准构建多取代衍生物。因此本文以 C-H 活化反应为核心,开发一系列绿色、高效的合成方法,成功实现了吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的芳基化、胺化、硒化、硫化以及烯化等反应。

钯催化的 C-H 芳基化反应是以醋酸钯为催化剂,与 X-Phos 配体的协同作用,在甲苯溶剂中,以芳基碘化物实现了在吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的直接 C-H 芳基化反应。通过调节底物比例和空间位阻,可选择性合成单芳基化(C1 位)或双芳基化(C1 和 C3 位)产物,产率达 44%-88%。该反应条件温和,底物适用范围广,兼容给电子和吸电子基团,且可进行克级制备(产率 65%)。

钯催化的 C-H 烯化反应也以醋酸钯为催化剂,和配体 L-焦谷氨酸相互作用,与烯丙基酯(如丙烯酸乙酯和金刚烷衍生的酯)在乙酸中进行吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的 C3-H 烯基化反应,产率达到 81%,同时也实现了与 L-薄荷醇衍生物等生物活性分子的偶联,并顺利获得目标产物。

吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的 C-H 硒化/硫化反应,是在碘(I<sub>2</sub>)促进下与二芳基二硒醚或二硫醚在 DMSO 中发生选择性 C-H 官能化反应,成功构建了 3-单硒化、1,3-双硒化以及 1-硫化产物。通过调节底物比例和温度,可精确控制反应位点与取代模式,产率可达 24%-85%。该反应无需过渡金属催化,条件绿色,且可以适用于杂环硫醇(如噻吩硫醇)。单晶 X 射线衍射证实了产物的结构,克级实验(产率 84%)和衍生化(如钯催化偶联)进一步凸显其合成价值。

炔基 C-H 芳基化反应,主要有碱作用和氧化剂作用两个体系。碱促进的反应体系是在乙腈中使用咪唑对 1-苯乙炔基吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉与芳基硫醇进行选择性芳基化反应,生成(Z)-或(E)-乙烯基硫醚,产率在 75%至 95%之间,Z/E 比例从 10:1 到 1:1 不等。使用(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> 介导的二苯基二硒化物或硫酚与吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉炔烃进行的 C-H 芳基化反应,在室温下,进行 45 min 就可以生成(E)-构型的二硒化产物和(Z)-或(E)-乙烯基硫醚,产率在 70%至 85%之间。该方法表现出很强的兼容性,并能适应复杂的底物,且可通过进一步衍生化反应,因此所得产物展现出广泛的多功能性。

铜促进的 C1-H 胺化反应则利用六氟磷酸四乙腈铜([Cu(MeCN)<sub>4</sub>]PF<sub>6</sub>)进行催化,以 N-氟代双苯磺酰胺(NFSI)为胺化试剂,实现吡咯并[1,2-*a*]喹啉啉的 C1 位直接胺化反应。反应在 100 °C 下 30 min 内完成,产率高达 96%,且对 7-、8-位取代基及 4-芳基取代底物均表现出良好的耐受性。克级实验验证了其实际应用潜力,且产物可进一步衍生化进行硫氰化或碘化反应,为药物分子修饰提供了新途径。

**关键词:** C-H 活化反应; 芳基化; 硒硫化; 烯化; 胺化

## Abstract

Pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines are a class of heterocyclic compounds with significant biological activities and rigid structures, demonstrating broad application potential in drug development (e.g., antitumor, antidiabetic, antimalarial) and materials science (e.g., organic light-emitting diodes, sensors, organic solar cells). However, traditional synthetic methods for their core structures often suffer from low selectivity, multiple steps, and difficulties in precisely constructing multi-substituted derivatives. This thesis focuses on C-H activation reactions, developing a series of green and efficient synthetic methods to successfully achieve arylation, amination, selenation, sulfuration, and alkenylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines.

Palladium-catalyzed C-H arylation reactions were conducted using palladium acetate as the catalyst, in synergy with the X-Phos ligand, in toluene solvent, achieving direct C-H arylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with aryl iodides. By adjusting substrate ratios and steric hindrance, selective synthesis of mono-arylated (C1 position) or di-arylated (C1 and C3 positions) products was achieved with yields ranging from 44% to 88%. The reaction conditions are mild, with broad substrate compatibility, accommodating both electron-donating and electron-withdrawing groups, and scalable to gram-scale preparation (yield 65%).

Palladium-catalyzed C-H alkenylation reactions also utilized palladium acetate as the catalyst, interacting with the ligand L-pyroglutamic acid, to achieve C3-H alkenylation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with allyl esters (such as ethyl acrylate and adamantane-derived esters) in acetic acid, yielding 81%. Coupling with bioactive molecules like L-menthol derivatives was also successfully achieved.

C-H selenation/sulfuration reactions of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines were promoted by iodine (I<sub>2</sub>), selectively functionalizing C-H bonds with diaryl diselenides or disulfides in DMSO, successfully constructing 3-monoselenated, 1,3-diselenated, and 1-sulfurated products. By adjusting substrate ratios and temperature, reaction sites and substitution patterns could be precisely controlled, with yields ranging from 24% to 85%. This reaction does not require transition metal catalysis, features green conditions, and is applicable to heterocyclic thiols (e.g., thiophene thiol). Single-crystal X-ray diffraction confirmed the product structures, and gram-scale experiments (yield 84%) and derivatization (e.g., palladium-catalyzed coupling) further highlighted their synthetic value.

Alkyne C-H arythiolation reactions primarily involve two systems: base-promoted and oxidant-promoted. The base-promoted system uses imidazole in acetonitrile to selectively arythiolate 1-phenylethynylpyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines with aryl thiols, generating (*Z*)- or (*E*)-vinyl sulfides with yields between 75% and 95%, and *Z/E* ratios ranging from 10:1 to 1:1. The (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>-mediated system with

diphenyl diselenides or thiophenols and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline alkynes at room temperature for 45 minutes produced (E)-configured diselenated products and (Z)- or (E)-vinyl sulfides with yields between 70% and 85%. This method shows strong compatibility and adaptability to complex substrates, with further derivatization potential, thus the products exhibit broad versatility.

Copper-promoted C1-H amination reactions utilized tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate ( $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ ) as the catalyst, with *N*-fluorobenzenesulfonimide (NFSI) as the amination reagent, achieving direct C1 amination of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines. The reaction completed within 30 minutes at 100 °C with yields up to 96%, showing good tolerance to 7-, 8-position substituents and 4-aryl substituted substrates. Gram-scale experiments verified its practical application potential, and further derivatization for thiocyanation or iodination provided new pathways for drug molecule modification.

This study proposes a multifunctional reaction system for C-H activation of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines, significantly enhancing synthetic efficiency and structural diversity. All methods demonstrate simplicity, mild reaction conditions, and broad substrate compatibility, validated through gram-scale reactions and derivatization experiments. Future research will delve into reaction mechanisms, expand substrate options, and explore applications in natural products, drug synthesis, and materials.

**Key words:** C-H activation; Arylation; Arylselenylation or Sulfenylation; Alkenylation; Amination

## 目录

摘要.....	I
<b>Abstract</b> .....	II
目录.....	IV
第一章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉骨架的构建方法.....	2
1.2.1 过渡金属催化构建吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉骨架.....	2
1.2.2 有机催化构建吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉骨架.....	9
1.2.3 无催化剂条件下构建吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉骨架.....	12
1.3 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉直接 C-H 键功能化反应.....	18
1.3.1 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉卤化反应研究.....	19
1.3.2 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉氟化反应研究.....	20
1.3.3 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉硒化/硫化反应研究.....	21
1.3.4 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉环化反应研究.....	22
1.4 选题思路.....	22
第二章 钯催化的吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉的 C-H 芳基化反应.....	24
2.1 引言.....	24
2.2 实验试剂及仪器.....	25
2.3 结果与讨论.....	27
2.3.1 反应条件优化.....	27
2.3.2 底物适用范围研究.....	29
2.3.3 克级制备实验.....	32
2.3.4 衍生化反应研究.....	32
2.3.5 机理探究.....	32
2.4 实验部分.....	34
2.4.1 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉 C-H 芳基化反应步骤.....	34
2.4.2 克级制备实验步骤.....	34
2.4.3 衍生化反应步骤.....	34

2.4.4 产物的数据表征.....	34
2.5 本章小结.....	43
第三章 钯催化的吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹啉与烯丙酯的 C-H 烯化反应.....	44
3.1 引言.....	44
3.2 实验试剂及仪器.....	45
3.3 结果与讨论.....	46
3.3.1 反应条件优化.....	46
3.3.2 底物适用范围研究.....	48
3.3.3 克级制备实验.....	49
3.3.4 衍生化反应研究.....	50
3.3.5 机理探究.....	50
3.4 实验部分.....	51
3.4.1 C3-H 烯丙基化反应步骤.....	51
3.4.2 克级制备实验步骤.....	51
3.4.3 衍生化反应步骤.....	52
3.4.4 产物的数据表征.....	52
3.5 本章小结.....	60
第四章 I <sub>2</sub> 促进吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹啉的直接 C-H 芳硒化反应.....	61
4.1 引言.....	61
4.2 实验试剂及仪器.....	62
4.3 结果与讨论.....	62
4.3.1 反应条件优化.....	62
4.3.2 C-3 单芳硒化反应底物适用范围.....	64
4.3.3 C1, C3-双芳硒化反应底物适用范围.....	65
4.3.4 C3-硫化反应底物适用范围.....	66
4.3.5 克级制备实验.....	67
4.3.6 C-3 位单芳硒化产物衍生化反应.....	68
4.3.7 反应机理探究.....	68
4.4 实验部分.....	70
4.4.1 C-3 单芳硒化反应基本步骤.....	70
4.4.2 C1, C3-双芳硒化反应基本步骤.....	70
4.4.3 芳香族硫化物反应基本步骤.....	70
4.4.4 克级制备实验步骤.....	70
4.4.5 衍生化反应步骤.....	70

4.4.6 产物的数据表证.....	71
4.5 本章小结.....	84
第五章 苯乙炔基吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉选择性芳硫、芳硒化反应.....	85
5.1 引言.....	85
5.2 实验试剂及仪器.....	86
5.3 结果与讨论.....	87
5.3.1 反应条件优化.....	87
5.3.2 底物适用范围研究.....	90
5.3.3 克级制备实验.....	94
5.3.4 衍生化反应研究.....	94
5.3.5 机理探究.....	95
5.4 实验部分.....	97
5.4.1 碱促进的芳硫化基本步骤.....	97
5.4.2 氧化剂促进的芳硒化基本步骤.....	97
5.4.3 氧化剂促进的芳硫化基本步骤.....	98
5.4.4 克级制备实验步骤.....	98
5.4.5 衍生化反应步骤.....	98
5.4.6 产物的数据表证.....	99
5.5 本章小结.....	124
第六章 铜促进的吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉与 <i>N</i> -氟代双苯磺酰胺 C1-H 胺化反应..	125
6.1 引言.....	125
6.2 实验试剂及仪器.....	126
6.3 结果与讨论.....	126
6.3.1 反应条件优化.....	126
6.3.2 底物适用范围研究.....	128
6.3.3 克级制备实验.....	129
6.3.4 衍生化反应研究.....	130
6.3.5 机理探究.....	130
6.4 实验部分.....	131
6.4.1 吡咯并[1,2- <i>a</i> ]喹喔啉 C1-H 胺化反应步骤.....	131
6.4.2 克级制备实验步骤.....	132
6.4.3 衍生化反应步骤.....	132
6.4.4 产物的数据表证.....	132
6.5 本章小结.....	139

---

第七章 总结与展望.....	141
7.1 总结.....	141
7.2 创新.....	143
7.3 展望.....	143
参考文献.....	145
附录.....	160
核磁谱图.....	160
致谢.....	178
个人简介.....	179
导师评语.....	180

## 第一章 绪论

### 1.1 引言

吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及其衍生物作为具有独特刚性骨架与生物活性的氮杂环化合物，近年来因其应用价值受到广泛的关注。在药物研发领域，其核心骨架通过结构修饰可显著提升药理活性，目前已报道对肿瘤<sup>[1]</sup>、糖尿病<sup>[2]</sup>、癌症<sup>[3-6]</sup>、结核病<sup>[7]</sup>、疟疾<sup>[8]</sup>、细菌感染<sup>[9]</sup>和病毒感染<sup>[10]</sup>等疾病模型表现出显著抑制作用。在材料学领域，骨架的刚性共轭特性使其具有优异的载流子迁移率和环境稳定性，成为有机场效应晶体管（OFET）<sup>[11]</sup>、柔性电子器件以及可穿戴传感器<sup>[12]</sup>的理想候选材料。同时，其能级结构与高荧光量子产率<sup>[13]</sup>，不仅能开发高效有机发光二极管（OLED）<sup>[14]</sup>和有机太阳能电池（OPV）<sup>[15]</sup>，还推动了在光探测器、金属离子荧光探针<sup>[16]</sup>和活细胞成像等生物医学领域的创新应用。吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及其衍生物不仅为药物设计与材料工程提供了分子基础，更凸显了开发新型取代衍生物与精准合成策略的重要理论价值与实际应用需求。

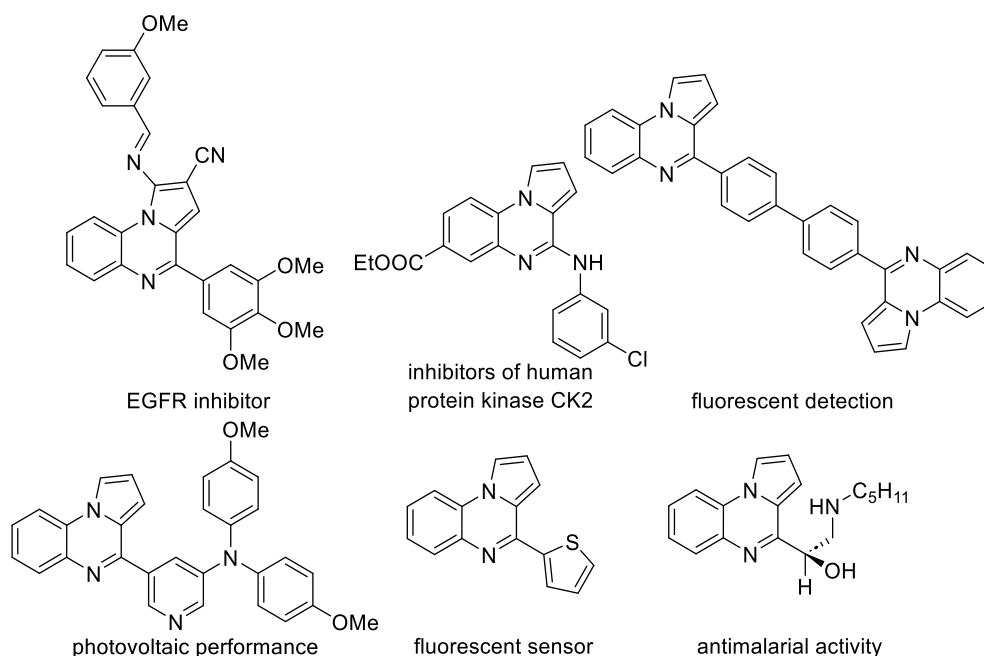


图 1-1 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的应用分子

Figure 1-1 Application molecule of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines structure

## 1.2 吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架的构建方法

1965年, Cheeseman 和 Tuck 首次报道了基于马来酸酐与喹喔啉的多步串联反应路线<sup>[17]</sup>, 该策略通过 Michael 加成、脱羧、氯化及加氢还原等四步反应最终构建目标分子, 但存在反应步骤冗长、需使用高压氢化设备等局限性。之后他们进一步优化合成路径<sup>[18]</sup>, 以 *N*-(2-酰基苯基)吡咯为前体, 在甲酸回流条件下实现了一步环化反应, 虽将合成步骤缩减至单步, 但仍需依赖剧毒且有强腐蚀性的  $\text{PCl}_3$  作为氯化试剂。此类试剂不仅易与质子性溶剂发生剧烈放热反应, 其副产物处理更会带来严重安全与环保隐患。因此, 开发操作安全、条件温和且环境兼容性强的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的绿色合成新方法, 至今仍是该领域的研究重点与挑战。

### 1.2.1 过渡金属催化构建吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架

过渡金属催化剂作为现代有机合成的核心工具, 在高效构建 C-C 键、C-杂原子键及复杂杂环体系中展现出不可替代的作用<sup>[19]</sup>。以钯 (Pd)、铜 (Cu)、铁 (Fe)、钌 (Ru)、铑 (Rh) 等为代表的金属催化剂, 通过调控反应路径, 实现了  $\text{sp}^3$ 、 $\text{sp}^2$  及  $\text{sp}$  杂化碳的精准功能化<sup>[20]</sup>。例如, 铜催化剂在[4+2]环加成反应中高效构建双环体系, 而钌和铑催化的[2+2+2]环化策略则为多环芳烃的合成提供了模块化途径<sup>[20-28]</sup>。在偶联反应领域, Suzuki-Miyaura 和 Kumada-Corriu 等经典方法被广泛应用于  $\text{sp}^2/\text{sp}$  杂化碳的键合, 如钯催化下芳基硼酸与卤代物的交叉偶联<sup>[29]</sup>, 其产物中富含大共轭体系与活性位点, 为药物分子 (如抗肿瘤衍生物) 及光电材料 (如 OLED 发光体) 的进一步功能化奠定了基础<sup>[28,30]</sup>。

2008年, 马大为课题组<sup>[31]</sup>开创性地开发了铜催化一锅法合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的新策略 (图 1-2)。该体系以邻卤代三氟乙酰苯胺和吡咯羧酸酯为原料, 在  $\text{CuI}/\text{L}$ -脯氨酸协同催化下, 通过在 DMSO 溶剂中  $80^\circ\text{C}$  反应实现 C-N 偶联、水解以及缩合过程, 通过原位水解释放的氨基会触发分子内环化, 最终以 54-97% 产率高效构筑目标产物。

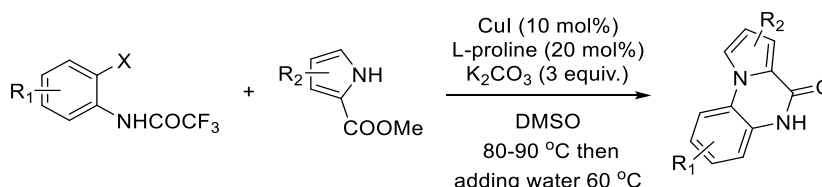


图 1-2 一锅法合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-2 One-pot process to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2012年, Pereira 团队<sup>[32]</sup>开发了一种零价铁 ( $\text{Fe}^0$ ) 催化的氧化还原策略, 可以通过 Pictet-Spengler 环化反应高效构建 4-烷基取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉及其衍生物 (图 1-3)。

该反应以脂肪醇（如乙醇、丙醇）或苯甲醇兼具醛源与溶剂的双重功能，在 Fe 粉和浓盐酸同时存在下，实现芳环与吡咯单元的精准偶联。底物普适性研究表明，乙醇作为底物时产率最优，而甲醇因竞争性氧化路径导致收率显著降低，因为体系中生成的甲醛易被 Fe/盐酸体系过度氧化为甲酸，进而抑制目标环化进程。这一发现揭示了醇类碳链长度对反应选择性的关键影响，为烷基取代基的反应路线设计提供了理论依据。

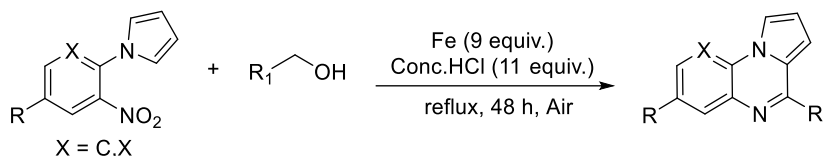


图 1-3 基于氧化还原策略的吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的合成

Figure 1-3 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on a redox strategy

2015 年，马晨团队<sup>[33]</sup>报道了一种铜催化的偶联-脱羧环化串联策略，实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉类化合物的高效合成（图 1-4）。该反应以  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ （6 mol%）为催化剂， $\alpha$ -氨基酸与 *N*-(2-卤代苯基)吡咯为底物，在 DMSO 溶剂及  $\text{K}_3\text{PO}_4$  碱性条件下，通过氧化偶联与脱羧环化的协同作用，以 12%-84% 的产率一步构建目标骨架。机理研究表明，因芳基碘化物相较于溴代物更易发生氧化加成，显著提升了偶联效率。该方法通过单锅反应实现 C-N 偶联与脱羧环化的调控，为氮杂环的功能化绿色合成提供了新思路。

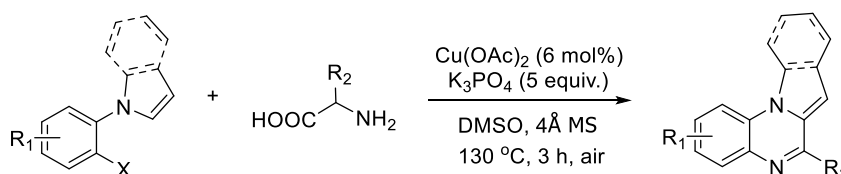


图 1-4 铜催化的 *N*-(2-卤代苯基)吡咯合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉反应

Figure 1-4 Copper-catalyzed reaction of *N*-(2-halophenyl)pyrrole to pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2015 年，张志国课题组<sup>[34]</sup>开发了一种铁催化分子内  $\text{C}(\text{sp}^2)$ -N 环化策略，高效构建了多取代吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉骨架（图 1-5）。该反应以  $\text{Fe}(\text{acac})_3$ （20 mol%）为催化剂，在乙酸溶剂中于 80 °C 下通过分子内 C-N 键偶联实现环化，成功合成了含不同取代基（H、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{COOEt}$ ）的苯环以及杂环（吡啶、吡嗪）修饰的目标产物，收率范围为 56%-91%。该策略在温和条件下实现了更广的底物范围，在药物分子的模块化修饰中展现出潜在应用价值。

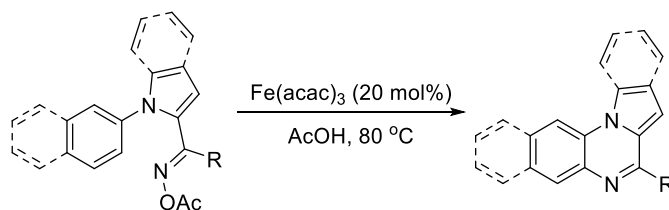


图 1-5  $\text{C}(\text{sp}^2)$ -N 键环化反应构建吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉

Figure 1-5 Construction of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines by  $\text{C}(\text{sp}^2)$ -N bond cyclization reaction

2017年, Chaskar 团队<sup>[35]</sup>开发了一种铜催化的 C-H 官能化新策略, 通过  $\alpha$ -H 氧化脱羧反应高效构建吡咯并[1,2-*a*]喹啉及其衍生物 (图 1-6)。该反应以芳基乙酸为前体, 在  $\text{CuSO}_4$  (10 mol%) 催化体系、2,2'-联吡啶 (20 mol%) 配体, 在 DMF 溶剂中于  $130^\circ\text{C}$  下反应 8 h, 通过连续的  $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键活化、脱羧和环化过程, 以 69%-92%的产率获得目标产物。机理研究表明, 2,2'-联吡啶配体通过螯合作用稳定  $\text{Cu}(\text{II})$ 活性中心, 促进芳基乙酸  $\alpha$ -H 的选择性氧化, 同时抑制过度脱羧导致的副反应。此项工作为杂环的 C-H 键活化反应合成提供了新思路, 尤其在抗糖尿病前体化合物的结构修饰中展现出应用潜力。

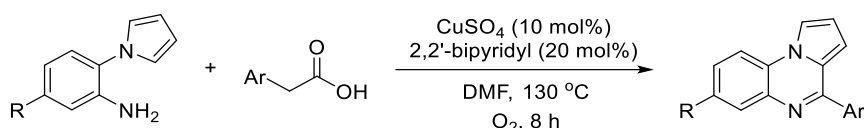


图 1-6 基于 C-H 活化反应的吡咯并[1,2-*a*]喹啉的合成

Figure 1-6 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on C-H activation strategy

2017年, 唐晓东团队<sup>[36]</sup>开发了一种铜催化的自由基介导  $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 氧化偶联策略, 高效构建了吡咯并[1,2-*a*]喹啉刚性骨架 (图 1-7)。该反应以 *N*-(2-氨基苯基)吡咯与甲基喹啉醛为底物, 在  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 或  $\text{CuCl}_2$  (10 mol%) 催化下, 以 DMF 为溶剂于  $120$ - $130^\circ\text{C}$  下通过自由基链式反应实现  $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键的直接官能化反应。机理研究表明,  $\text{Cu}(\text{II})$ 催化剂通过单电子转移 (SET) 激活底物 C-H 键, 并生成氮中心自由基中间体, 随后与醛基发生选择性偶联, 最终经芳构化闭环形成目标产物。该方法避免了预官能化步骤, 且通过自由基路径突破了电子效应对反应活性的限制, 对吸电子基 ( $-\text{NO}_2$ ) 和给电子基 ( $-\text{OMe}$ ) 取代底物均展现良好兼容性。

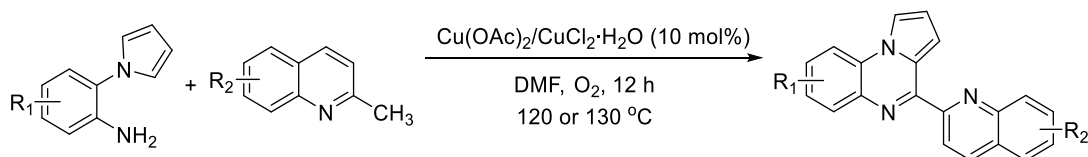
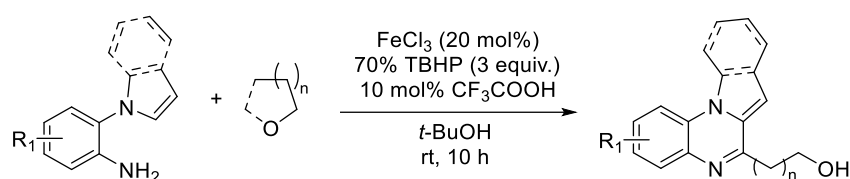


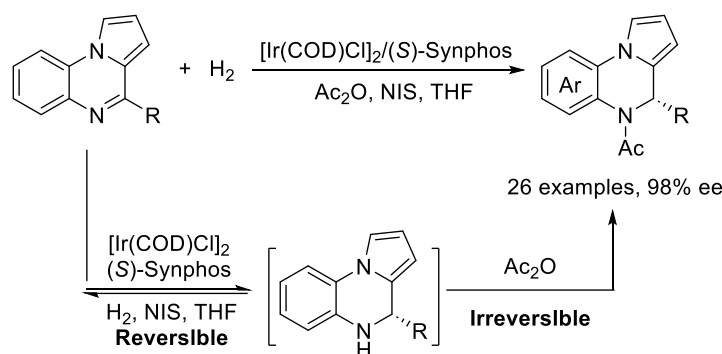
图 1-7 基于自由基氧化偶联策略和可能机制的吡咯并[1,2-*a*]喹啉的合成

Figure 1-7 Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines based on radical oxidative coupling strategy

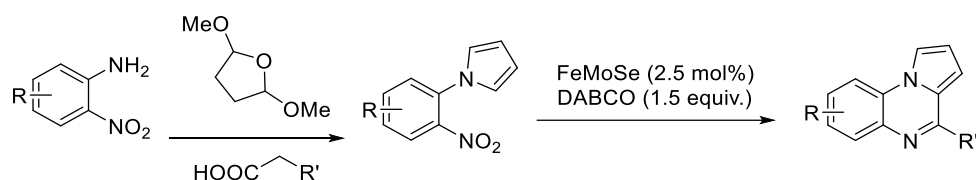
2017年, 严汝龙课题组<sup>[37]</sup>开发了一种高效铁催化  $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键官能化策略, 实现了吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物的模块化合成 (图 1-8)。该反应以  $\text{FeCl}_3$  (10 mol%) 为催化剂, *N*-(2-氨基苯基)吡咯与商业可得的芳基醚为底物, 在叔丁醇为溶剂条件下于  $120^\circ\text{C}$  反应 12 h, 通过自由基介导的 C-H 键活化与分子内环化, 以 44%-97%的产率构建多取代目标产物。机理研究表明,  $\text{FeCl}_3$  通过单电子氧化生成氮中心自由基, 随后触发醚键的  $\beta$ -O 均裂, 形成碳自由基中间体并完成环化闭环。该策略以廉价  $\text{FeCl}_3$  为催化剂, 实现底物的广泛兼容性, 且无需配体或惰性气体保护, 操作简便。

图 1-8 一锅法合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉Figure 1-8 One-pot synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines

2017年,周永贵团队<sup>[38]</sup>通过采用乙酸酐对氢化产物进行原位保护以抑制毒化效应,开发出一种铱催化多环含氮杂芳烃(包括吡咯/吲哚[1,2-*a*]喹喔啉和菲啶)的对映选择性氢化新方法(图 1-9)。该策略成功实现了手性二氢吡咯/吲哚[1,2-*a*]喹喔啉和二氢菲啶的高效制备,产物对映体过量值最高可达 98%。所建立的方法不仅展现出优异的底物普适性和操作便利性,更在药物化学领域显示出重要的应用前景。

图 1-9 吡咯/吲哚并[1,2-*a*]喹喔啉的不对称氢化反应Figure 1-9 Asymmetric hydrogenation reaction of pyrrole/indolo[1,2-*a*]quinoxalines

2019年,Phan、Tran 及其合作者<sup>[39]</sup>开发了一种基于 FeMoSe 纳米片的多相催化体系,实现了吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的高效合成(图 1-10)。该策略分为两个关键步骤:首先,以 2-硝基苯胺衍生物为前体,在兼具质子源与导向基功能芳基乙酸促进下,通过亲核取代反应实现吡咯基的精准引入;随后,在 FeMoSe 催化剂(2.5 mol%)及 DABCO(1.5 equiv.)存在下,于 120 °C 乙腈溶剂中进行分子内环化反应,产率达 43%-91%。研究表明, DABCO 通过中和反应生成的酸性副产物,同时作为有机碱促进脱硝基化过程,显著提升环化效率。该多相策略具有绿色可持续、底物耐受性广、操作简便等优势。

图 1-10 一种合成吡咯并[1,2-*a*]喹喔啉的非均相两步法Figure 1-10 A heterogeneous, two-step approach toward synthesis of pyrrolo[1,2-*a*]quinoxalines