

四氢吡咯衍生物合成氢化吡咯里嗪研究进展

陈兴楠, 王欣瑶, 赵凯丽, 王崔天*, 樊晓辉*

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2026年6月23日; 录用日期: 2026年7月16日; 发布日期: 2026年7月24日

摘 要

吡咯里嗪及其氢化衍生物作为一类重要的含氮稠环骨架, 广泛分布于天然生物碱、药物分子及其他生物活性化合物中, 在材料科学与有机合成领域展现出重要的研究价值。由于其独特的氮杂双环结构与多样的立体化学特征, 发展高效、简便的合成方法始终是该领域的研究重点。本文以四氢吡咯及其衍生物为关键前体, 围绕氢化吡咯里嗪骨架的构建策略展开综述。重点阐述了分子内环化、分子间环加成及三组分反应在目标化合物合成中的应用, 并对各方法的反应特征及底物适用性进行了归纳总结, 以期对氢化吡咯里嗪衍生物的快速构建提供有益参考。

关键词

四氢吡咯衍生物, 氢化吡咯里嗪, 分子内环化, 分子间环加成, 三组分反应

Recent Advances in the Synthesis of Hydrogenated Pyrrolizines from Tetrahydropyrrole Derivatives

Xingnan Chen, Xinyao Wang, Kaili Zhao, Cuitian Wang*, Xiaohui Fan*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: June 23, 2026; accepted: July 16, 2026; published: July 24, 2026

Abstract

Pyrrolizine and its hydrogenated derivatives constitute an important class of nitrogen-fused heterocycles widely distributed in natural alkaloids, pharmaceuticals, and bioactive compounds, with significant value in materials science and organic synthesis. Their unique diazabicyclic framework and diverse stereochemical features have driven sustained efforts toward developing efficient

*共同通讯作者。

文章引用: 陈兴楠, 王欣瑶, 赵凯丽, 王崔天, 樊晓辉. 四氢吡咯衍生物合成氢化吡咯里嗪研究进展[J]. 材料化学前沿, 2026, 14(3): 284-296. DOI: 10.12677/amc.2026.143029

synthetic methodologies. This review comprehensively summarizes construction strategies for hydrogenated pyrrolizine scaffolds using tetrahydropyrrole and its derivatives as key precursors, with emphasis on intramolecular cyclization, intermolecular cycloaddition, and three-component reactions. The reaction characteristics and substrate scope of each approach are systematically delineated to provide valuable references for the rapid assembly of hydrogenated pyrrolizine derivatives.

Keywords

Tetrahydropyrrole Derivatives, Hydrogenated Pyrrolizine, Intramolecular Cyclization, Intermolecular Cycloaddition, Three-Component Reaction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

含氮杂环化合物是天然产物和药物分子中普遍存在的重要结构单元，广泛应用于工业合成药物、光电材料、有机半导体材料以及农药等多个领域，因而长期受到有机合成和材料科学工作者的关注[1] [2]。已有研究表明，绝大多数小分子药物中都含有氮杂环骨架，因此围绕含氮杂环母核发展高效、可控的构建策略始终是有机合成领域的重要研究方向[3] [4]。在众多含氮稠环骨架中，吡咯里嗪及其氢化衍生物因其独特的氮杂并环结构、丰富的氧化态变化以及多样的生物活性而具有较高研究价值[5]-[8] (图 1)。该类化合物不仅在天然产物和生物碱中分布广泛，而且在镇痛[9] [10]、抗肿瘤[11]、抗菌[12]、抗炎[13] [14] 及神经系统相关药物研究中均显示出潜在应用前景[15]-[17]。

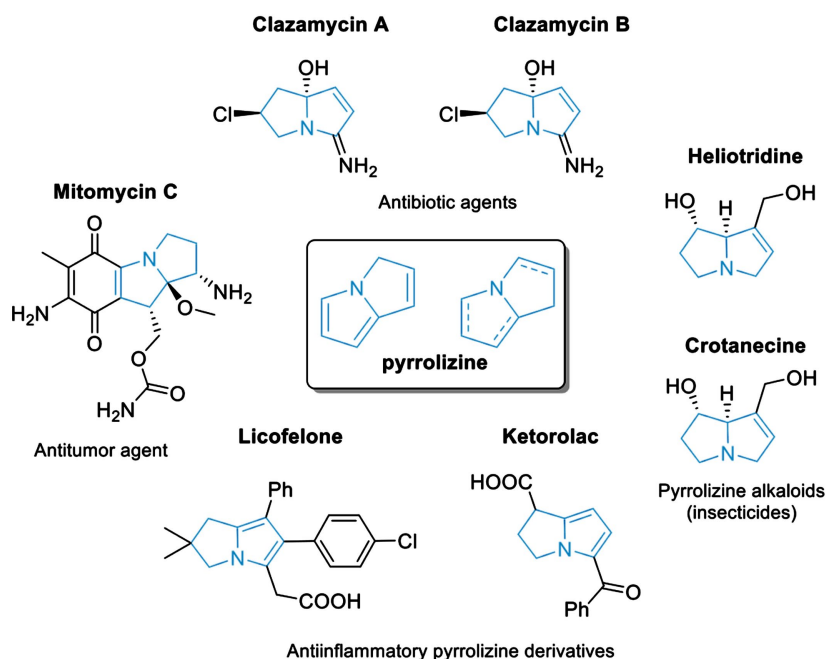


Figure 1. Examples of some biologically active pyrrolizine derivatives

图 1. 具有生物活性的部分吡咯里嗪衍生物实例

2. 氢化吡咯里嗪的合成方法

从骨架构建的角度来看, 氢化吡咯里嗪主要包括二氢、四氢及六氢衍生物。与吡咯里嗪相比, 该类骨架具有更丰富的三维构象与立体化学特征, 在药物分子设计及复杂含氮杂环合成中展现出重要价值。为实现该类双环骨架的高效构建, 一种直接且有效的策略是以四氢吡咯及其衍生物为起点, 通过进一步的转化完成第二个环的构建。四氢吡咯及其衍生物来源广泛、易于获取, 便于引入多种取代基、手性中心及利于后续修饰的官能团, 因而在提高成环效率、丰富骨架类型以及控制立体选择性方面均具有显著优势。依据成键方式与反应过程的不同, 相关方法主要涉及分子内环化、分子间环加成及三组分反应。其中, 分子内环化适用于特定骨架的定向构建; 分子间环加成有利于快速提升结构复杂性; 三组分反应则在步骤经济性与结构多样化方面独具优势。本文拟围绕上述三类方法, 对相关研究进展进行综述。

2.1. 分子内环化反应合成氢化吡咯里嗪

1992 年, Seijas 等[18]报道了以四氢吡咯衍生物为底物, 在 Cu(I)催化下经自由基环化构建吡咯里嗪骨架(图 2)。2-乙烯基吡咯烷在 CuCl 催化下, 通过氯原子均裂引发自由基串联环化, 一步生成单一非对映异构体吡咯里嗪酮。该反应具有高立体选择性和官能团耐受性, 产率良好。该方法为吡咯里嗪类生物碱的合成提供了一种高效、高选择性的自由基环化新策略, 避免了传统离子型环化的条件限制, 在天然产物合成中具有重要应用价值。

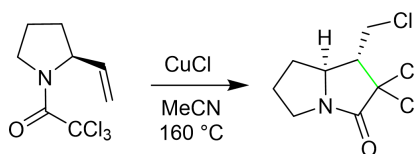


Figure 2. Cuprous chloride catalyzed construction of pyrrolizine skeleton
图 2. CuCl 促进的分子内环化构建吡咯里嗪骨架

2019 年, Yildirim 和 Suleiman 课题组[19]研究了 KHMDS 催化碳环化快速构建吡咯里嗪羧酸酯衍生物(图 3)。该反应不依赖经典叶立德过程, 而是通过碱促进碳环化进入目标骨架, 产率中等至良好。拓展分子内闭环策略的成键逻辑, 使吡咯里嗪羧酸酯骨架更易获得。作者推测的可能反应机理如下(图 4)。在 KHMDS 的作用下, N-炔基取代的脯氨酸羧酸盐发生去质子化, 形成碳负离子中间体。该碳负离子对分子内的炔键发起进攻, 主要遵循 5-内型异构体实现环化, 反应立体选择性较差, 产物为外消旋体。该过程通过形成新的 C-C 键, 高效构建吡咯里嗪母核, 并伴随微量 4-外型异构体副产物。

2020 年, Golden 课题组[20]总结了一种以四氢吡咯衍生物为底物的分子内环化方法: 在叔丁醇钾作用下, 经 Dieckmann 缩合一锅构建四氢-1H-吡咯里嗪-1,3(2H)-二酮骨架(图 5)。该反应无需金属催化剂, 操作简便, 环化效率高, 产率良好。该方法为吡咯里嗪双环核心的快速构建提供了经典且实用的合成策略, 在天然产物与生物活性分子合成中具有重要应用价值。

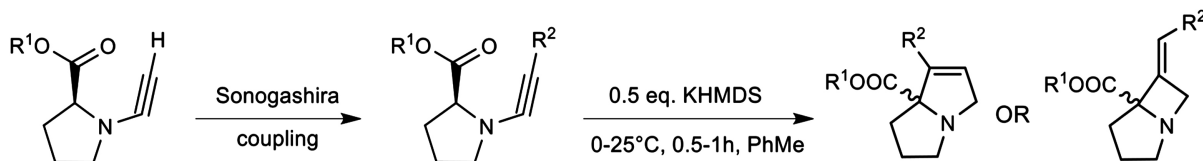


Figure 3. KHMDS-catalyzed intramolecular cyclization to construct pyrrolizine derivatives
图 3. KHMDS 催化分子内环化构建吡咯里嗪衍生物

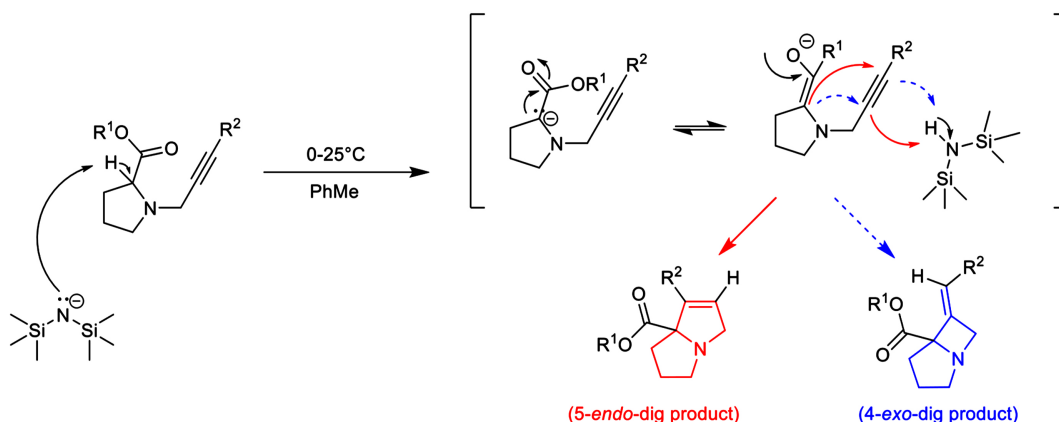


Figure 4. Possible mechanism of KHMDS catalysis

图 4. KHMDS 催化的可能机理

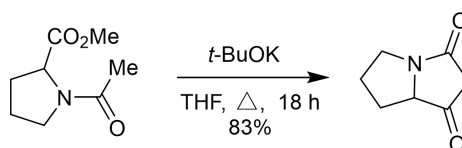


Figure 5. Catalytic synthesis of pyrrolizine derivatives by potassium tert-butoxide

图 5. 叔丁醇钾催化分子内环化合成吡咯里嗪衍生物

2020 年, Michael 团队[21]研究了 N-芳基酮乙烯基酰胺在酸性条件下的分子内环化反应构建吡咯里嗪骨架(图 6)。此外, 该反应关环后仍保留进一步甲酰化和溴化的修饰空间, 通过 Vilsmaier-Haack 甲酰化法和 N-溴代琥珀酰亚胺的溴化反应, 成功实现了羰基和溴原子的引入。该方法凸显了分子内环化与后期官能团化协同设计的价值。

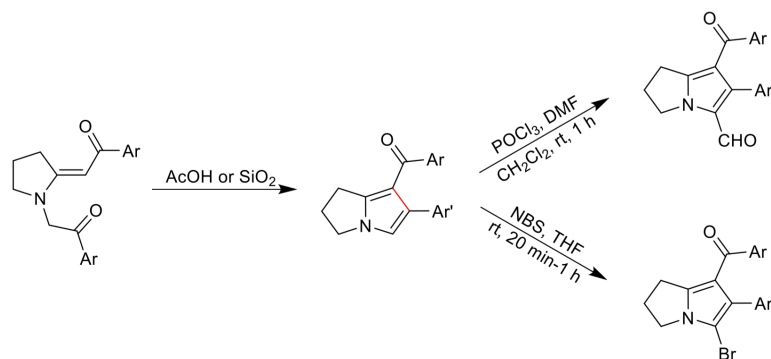


Figure 6. Catalytic synthesis of pyrrolizine derivatives under acidic conditions

图 6. 酸性条件催化分子内环化合成吡咯里嗪衍生物

2021 年, Michael 小组[22]报道了以 N-(乙氧羰基甲基)烯胺酮为底物, 在硅胶促进下于二甲苯中经微波加热快速发生分子内环化, 通过酸诱导 E/Z 异构化后, 酯基 α -亚甲基对烯胺酮羰基进行分子内亲核加成, 再脱水芳构化, 高效构建了 2,3-二氢-1H-吡咯里嗪-5-羧酸酯骨架(图 7)。该反应条件绿色温和、时间短, 对芳环上电子效应和空间位阻表现出良好响应, 官能团兼容性强, 产率良好至优异。该方法为多取代二氢吡咯里嗪的快速构建提供了高效、原子经济性的新途径, 并可通过后续溴化、Suzuki 偶联等实现多样化衍生, 在药物分子合成中具有重要应用潜力。

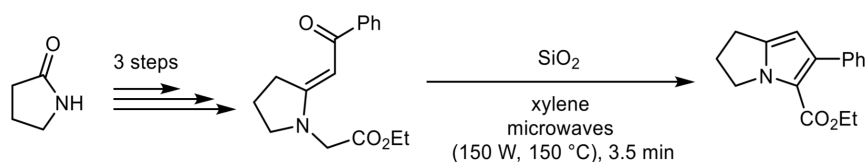


Figure 7. Silica gel promotes the construction of pyrrolizine skeleton under microwave heating
图 7. 硅胶促进微波加热下分子内环化构建吡咯里嗪骨架

总体来看,分子内环化策略的主要优势在于成环位点明确、反应路径相对可控,在立体化学控制方面表现突出,尤其适合构建具有特定取代模式或手性中心的氢化吡咯里嗪骨架。然而,该类方法通常需要预先制备结构较复杂的环化前体,底物设计和合成步骤相对受限;部分反应还需强碱、高温或特殊反应条件。与分子间环加成相比,其前体合成更为复杂,不适用于快速构建化合物库;与三组分反应相比,分子内环化在立体选择性上更具优势(可高选择性构建特定手性骨架),但步骤经济性和结构多样化能力明显不足。因此,分子内环化更适用于目标结构明确的天然产物合成或特定骨架的精准构建。

2.2. 分子间环加成反应合成氢化吡咯里嗪

2012 年,刘全忠^[23]报道了一种串联[3 + 2]环加成反应,用于高效构建多取代六氢吡咯里嗪衍生物(图 8)。该策略以脯氨酸与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯为原料,经缩合-脱羧原位生成不饱和偶氮甲碱叶立德,随后与另一分子酮酸酯发生分子间 1,3-偶极环加成。反应在乙腈中 80 °C 进行,以中高产率和优异的非对映选择性得到系列稠合六氢吡咯里嗪衍生物。该方法为多官能化的六氢吡咯里嗪骨架的构建提供了简便途径。作者提出的可能反应机理如图 9 所示。脯氨酸与一分子的 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **1a** 缩合生成亚胺盐 **A**,亚胺盐 **A** 转化为五元内酯中间体 **B**,随后脱羧,生成不饱和偶氮甲碱叶立德 **C**。随后, **C** 与另一分子的 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **1a** 发生环加成反应,生成环加成产物 **3a**。

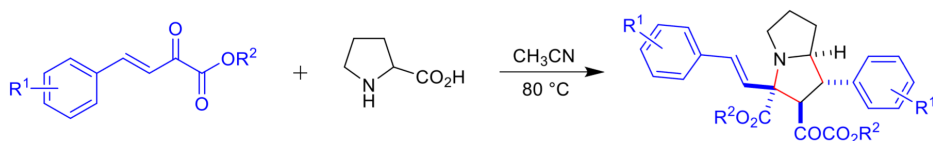


Figure 8. Synthesis of hexahydropyrrolizine derivatives from proline and unsaturated ketoacid esters
图 8. 脯氨酸与不饱和酮酸酯合成六氢吡咯里嗪衍生物

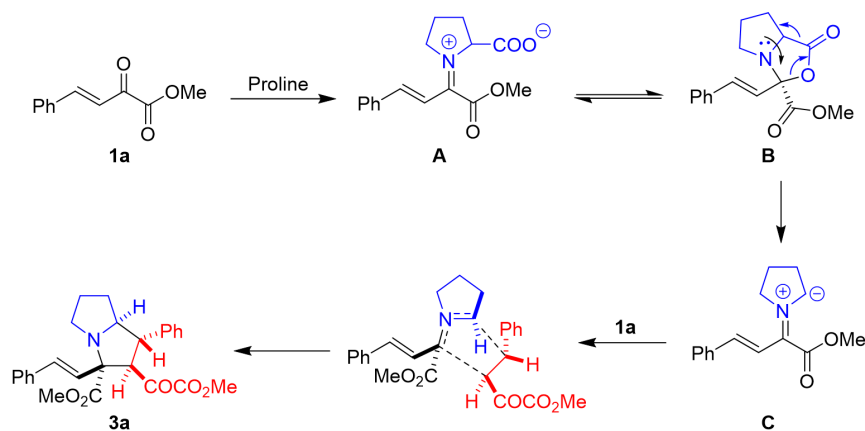


Figure 9. Possible mechanism for the Synthesis of hexahydropyrrolizine derivatives
图 9. 脯氨酸与不饱和酮酸酯合成六氢吡咯里嗪衍生物可能机理

2015 年, Seidel 课题组[24]报道了以四氢吡咯和 α,β -不饱和酮(查尔酮)为底物, 在苯甲酸促进下经氧化还原中性胺 α -C-H 官能化, 生成共轭偶氮甲碱叶立德后发生 6π -电环化, 一锅构建吡咯里嗪骨架(图 10)。该反应具有条件温和、无需金属催化剂、原子经济性高、底物适应性广等特点, 产率中等至良好。该方法将羧酸促进的偶氮甲碱叶立德生成与 6π -电环化串联, 为吡咯里嗪类生物碱骨架的构建提供了高效、简洁的新策略。

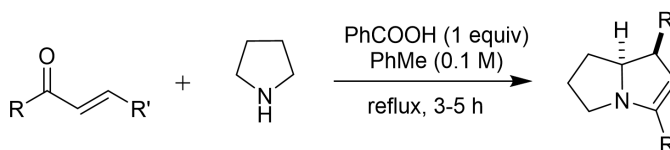


Figure 10. Tetrahydropyrrole and chalcone construct hydrogenated pyrrolizine skeleton
图 10. 四氢吡咯与查尔酮构建氢化吡咯里嗪骨架

2017 年, 吴明书课题组[25]报道了以脯氨酸甲酯和 O-乙烯基磷酰基水杨醛为底物, 在无催化剂条件下经缩合生成偶氮甲碱叶立德, 随后发生分子内 1,3-偶极环加成, 高立体选择性构建含磷二氢香豆素耦合的吡咯里嗪骨架(图 11)。该反应具有条件温和、无需催化剂、原子经济性高、立体选择性优异等特点, 产率良好至优异。该方法实现了磷杂二氢香豆素骨架的构建, 为含磷氮稠环生物活性分子的合成提供了高效新策略。

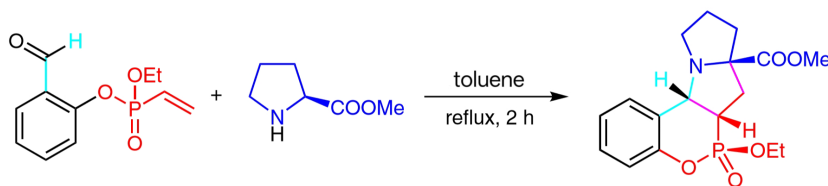


Figure 11. Catalyst-free synthesis of hydrogenated pyrrolizine derivatives
图 11. 无催化剂合成氢化吡咯里嗪衍生物

2021 年, Hamlin 课题组[26]报道了一种铱催化的分子间[3 + 2]环加成反应。该反应以三级酰胺或内酰胺为原料, 经 Vaska 配合物催化还原原位生成偶氮甲碱叶立德, 随后与缺电子烯烃发生环加成, 高效构筑了多取代吡咯烷及稠合吡咯里嗪骨架(图 12)。该策略兼容稳定与非稳定偶极子, 具有优异的区域及非对映选择性, 产率良好。此方法为从稳定酰胺前体直接合成复杂吡咯烷开辟了新途径。

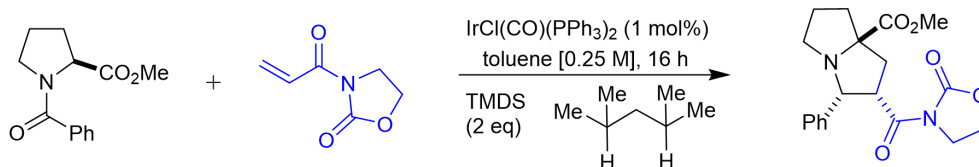


Figure 12. Iridium-catalyzed synthesis of hydrogenated pyrrolizine derivatives
图 12. 铱催化合成氢化吡咯里嗪衍生物

与分子内环化相比, 分子间环加成反应能够在较少的反应步骤内同时形成多个化学键, 从而快速提升产物结构的复杂性。在现有策略中, 基于偶氮甲碱叶立德的[3 + 2]环加成反应是构建氢化吡咯里嗪骨架的重要方法之一, 通常表现出良好的区域选择性与非对映选择性, 尤其适用于多取代稠合骨架的快速构筑。此外, 部分氧化还原中性过程及金属催化体系的开发, 也为该类骨架的构建提供了新的反应模式。

然而, 该类方法对亲偶极体或不饱和底物的电子性质、空间位阻及反应活性依赖较强, 部分体系尚需借助贵金属催化剂或特定还原条件, 在底物普适性与反应绿色性方面仍有进一步提升的空间。进一步而言, 相较于三组分反应, 分子间环加成在非对映选择性控制方面通常更具优势, 但原料组合的灵活性相对较低, 结构多样化能力亦不及三组分策略。

2.3. 三组分反应合成氢化吡咯里嗪

2013 年, Nájera 课题组^[27]报道了一种三组分的分子间[3 + 2]环加成反应。反应以脯氨酸酯盐酸盐、苯甲醛与丙烯酸甲酯为原料, 在三乙胺或醋酸银存在下于室温高效构建多取代六氢吡咯里嗪骨架(图 13)。该策略无需脱羧, 且产率良好, 是三组分形式[3 + 2]环加成构建吡咯里嗪骨架的经典起点工作, 为合成结构多样的非天然六氢吡咯里嗪生物碱提供简便的途径。

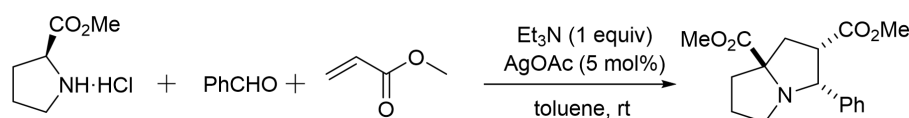


Figure 13. Three-component reaction promoted by triethylamine

图 13. 三乙胺促进的三组分反应

2013 年, Maiti 团队^[28]报道了脯氨酸酯、N-取代马来酰亚胺与 α,β -不饱和芳香醛的三组分无催化剂串联环化反应。该反应在温和条件下(CH_2Cl_2 , 室温)通过连续的 C-C、C-N 键形成, 高区域和非对映选择性地构建了六氢吡咯里嗪骨架, 产率优异(图 14)。反应无需金属催化剂或强加热条件, 操作简便, 原子经济性高。该方法为从简单原料快速构建结构多样的六氢吡咯里嗪类生物碱类似物提供了高效、绿色的合成新策略。

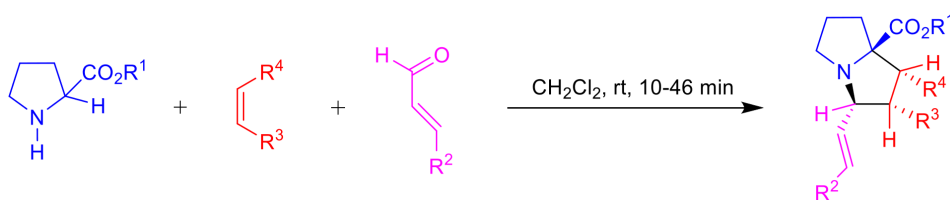


Figure 14. Catalyst-free three-component reaction

图 14. 无催化剂的三组分反应

2016 年, Arimitsu 课题组^[29]报道了以 L-脯氨酸、醛和亲偶极体为底物的三组分 1,3-偶极环加成反应。在 DMSO 中于 80°C 下, 脯氨酸与醛缩合脱羧生成偶氮甲碱叶立德, 再与亲偶极体发生环加成, 一锅构建三氟甲基取代的吡咯里嗪衍生物(图 15)。该反应具有条件温和、无需金属催化剂、底物适应性广等特点, 产率中等至良好, 非对映选择性优异, 区域选择性中等。该方法为含三氟甲基的吡咯里嗪类化合物的便捷合成提供了新途径, 在药物化学中具有应用潜力。

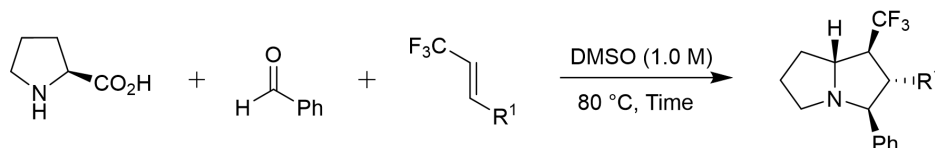


Figure 15. Three-component 1,3-dipolar cycloaddition reaction

图 15. 三组分 1,3-偶极环加成反应

2017 年, Sansano 课题组[30]报道了一种发散性三组分分子间[3 + 2]环加成反应。该反应以手性硝基脯氨酸酯、 α,β -不饱和醛与亲偶极体为原料, 在手性银的催化下经缩合原位生成偶氮甲碱叶立德, 高效构建了多取代六氢吡咯里嗪骨架(图 16)。该策略非对映选择性优异, 产率良好至优异, 且通过调控醛的结构可实现反应路径的精准切换。DFT 计算揭示了硝基对立体选择性的关键作用, 为手性六氢吡咯里嗪的合成提供了新的途径。

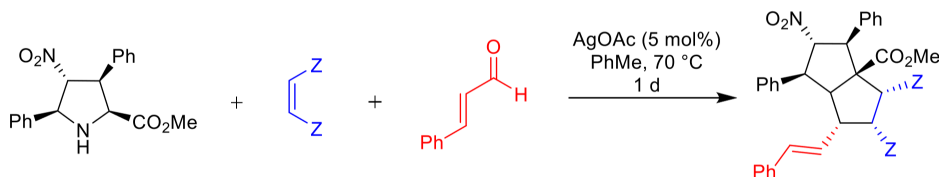


Figure 16. Diastereoselective synthesis of hydropyrrrolizine derivatives

图 16. 非对映选择性合成氢化吡咯里嗪衍生物

2018 年, Okamoto 课题组[31]报道了以脯氨酸、醛和 2'-羟基查尔酮为底物的三组分[3 + 2]环加成反应。在乙腈中于 80 °C 下, 以 4.5 mol% 的硅胶负载银纳米粒子(Ag/silica)为催化剂, 脯氨酸与醛缩合脱羧生成偶氮甲碱叶立德, 再与查尔酮发生环加成, 高区域和非对映选择性地构建吡咯里嗪衍生物(图 17)。该反应具有催化剂可回收、绿色可持续、条件温和、底物适应性广等特点, 产率良好, 催化剂可重复使用至少 7 次且活性不减。该方法为吡咯里嗪类化合物的合成提供了一种环境友好的非均相催化新策略。

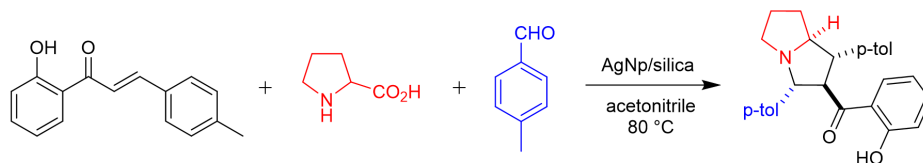


Figure 17. Silica gel supported silver nanoparticles catalyze three-component reaction

图 17. 硅胶负载银纳米粒子催化三组分反应

2018 年, Likhar 课题组[32]报道了一种三组分分子间[3 + 2]环加成反应。该反应以苯并戊三酮、脯氨酸与亲偶极体(马来酰亚胺等)为原料, 在乙腈中室温反应, 经缩合-脱羧原位生成偶氮甲碱叶立德后发生环加成, 高效构建了结构多样的螺环六氢吡咯里嗪骨架(图 18)。该策略无需金属催化剂、条件温和、底物范围广, 产率良好至优异, 并可拓展为四组分反应实现后期官能化, 为合成复杂螺环杂环提供了简便途径。

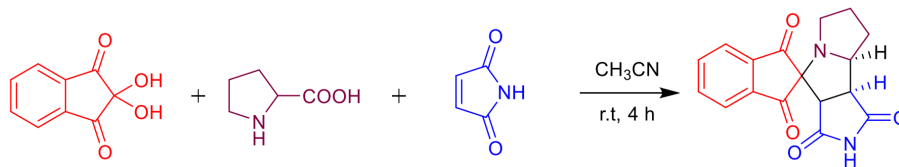


Figure 18. Three-component reaction of ninhydrin, proline and maleimide

图 18. 苯并戊三酮、脯氨酸与马来酰亚胺三组分反应

2018 年, 陈莲梅课题组[33]报道了一种无金属催化的多组分分子间[3 + 2]环加成反应(图 19)。该反应以 β,γ -不饱和- α -酮酸酯、脯氨酸与马来酸酯为原料, 一锅法高效构建了含三个酯基和季碳中心的多取代六氢吡咯里嗪衍生物, 产率优异, 为合成多官能化六氢吡咯里嗪衍生物提供了简便途径。作者提出的可能反应机理如上(图 20)。首先, β,γ -不饱和- α -酮酯与脯氨酸反应生成亚胺离子 A, 其很容易转化为五元内

酯中间体 **B**。然后通过 **B** 脱羧原位形成相应的 α,β -不饱和偶氮甲碱叶立德 **C**。 β,γ -不饱和 α -酮酯与中间体 **C** 的 1,3-偶极环加成得到六氢吡咯里嗪衍生物,或者 α,β -不饱和偶氮甲碱叶立德 **C** 与马来酸二甲酯反应,得到酯官能化的六氢吡咯里嗪衍生物。

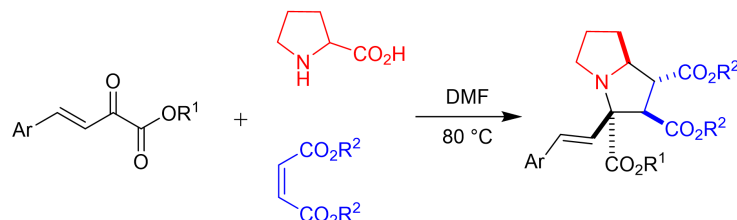


Figure 19. Metal-free three-component reaction

图 19. 无金属催化的三组分反应

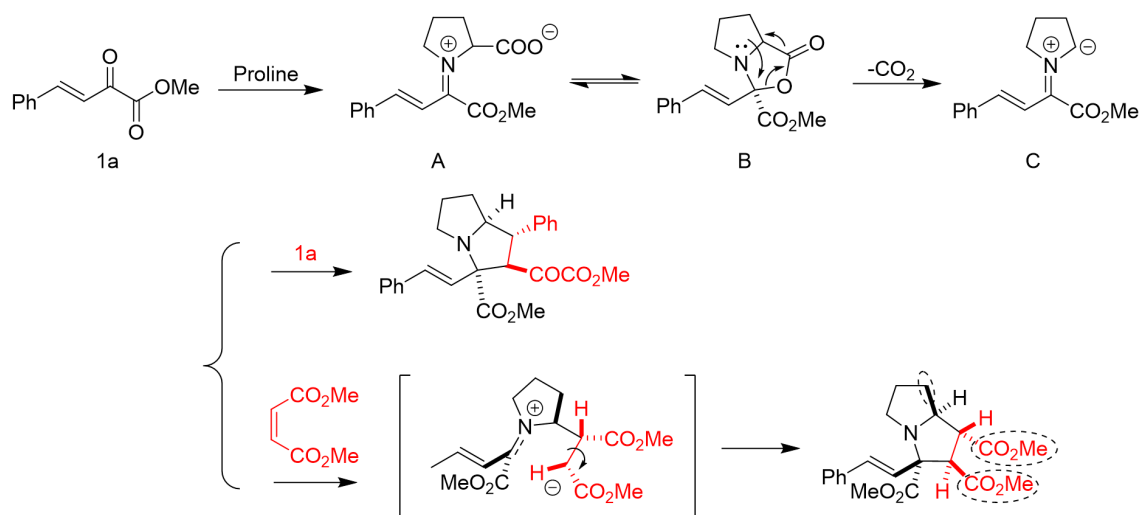


Figure 20. Possible mechanism of metal-free three-component reaction

图 20. 无金属催化的三组分反应可能机理

2019 年,颜朝国课题组[34]报道了一种多组分启动的分子间[3+2]环加成反应(图 21)。该反应以吡咯烷、醛与 3-亚基氧化吡咯为原料,在乙酸催化下经 β -C-H 官能化原位生成共轭偶氮甲碱叶立德,随后发生高立体选择性的环加成,一锅法构建了结构多样的螺环六氢吡咯里嗪衍生物。该策略产率良好,为复杂螺环杂环的合成提供了高效途径。

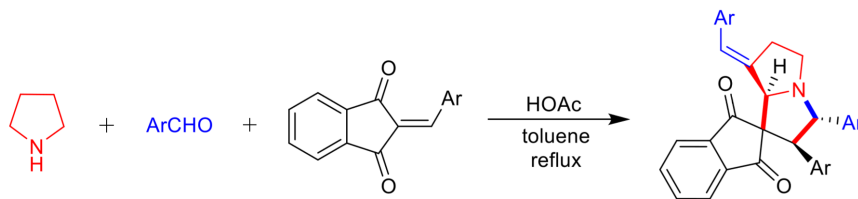


Figure 21. Acetic acid catalyzed three-component reaction

图 21. 乙酸催化三组分反应合成氢化吡咯里嗪衍生物

2020 年, Yoo 课题组[35]报道了脯氨酸、芳香醛与 N-芳香两性离子的三组分[3+2]环加成反应。反

应经缩合-脱羧原位生成偶氮甲碱叶立德,与 2π 亲偶极体的 N-芳香两性离子发生高区域选择性的环加成,构建了结构多样的多环稠合六氢吡咯里嗪骨架(图 22)。反应无需催化剂,条件温和,为从简单原料合成复杂六氢吡咯里嗪衍生物提供了新途径。

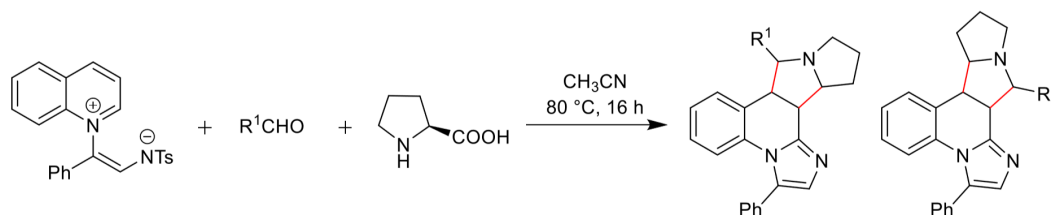


Figure 22. Three-component reaction of proline, aromatic aldehydes and nitrogen-aromatic zwitterions
图 22. 脯氨酸、芳香醛与 N-芳香两性离子三组分反应

2020 年, Acharya 团队[36]发展了一种高立体选择性的多组分[3 + 2]环加成反应。该反应以靛红、脯氨酸与 α,β -不饱和羰基化合物为原料,经缩合-脱羧原位生成偶氮甲碱叶立德后,与作为亲偶极体的不饱和羰基化合物发生环加成,一锅构建了结构多样的螺环吲哚-吡咯里嗪骨架(图 23)。研究发现乙醇是构建该螺环骨架的合适溶剂,归因于其良好的增溶能力和适宜的沸腾温度。该方法产率良好至优异,为合成具有潜在生物活性的螺环吡咯里嗪类化合物提供了高效、立体选择性的新途径。

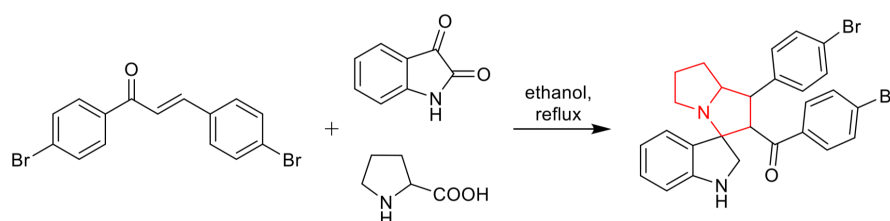


Figure 23. Three-component reaction of isatin, proline and α,β -unsaturated carbonyl compounds
图 23. 靛红、脯氨酸与 α,β -不饱和羰基化合物的三组分反应

2026 年, Marini 团队[37]报道了苯基乙烯基硒酮、醛与 L-脯氨酸的三组分[3 + 2]环加成反应。该反应经缩合-脱羧原位生成偶氮甲碱叶立德,与作为亲偶极体的乙烯基硒酮发生高区域选择性的环加成,随后自发消除苯亚硒酸,一锅构建四氢吡咯里嗪骨架(图 24)。该方法利用乙烯基硒酮的“无痕活化”策略,解决了醛衍生偶极子反应性差的难题,为部分饱和 N-稠环杂环的构建提供了无需金属催化剂的新途径。

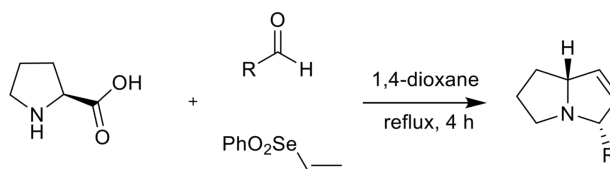


Figure 24. Three-component reaction of proline, aldehyde and vinyl selenone
图 24. 脯氨酸、醛与乙烯基硒酮的三组分反应

三组分反应是近年来报道最为活跃的氢化吡咯里嗪合成策略之一。该类反应通常以脯氨酸或脯氨酸酯、醛及亲偶极体为原料,通过原位生成偶氮甲碱叶立德并引发环加成反应,一锅法实现多取代或多环稠合氢化吡咯里嗪骨架的构建。其主要优势体现在原料组合灵活、步骤经济性高以及结构多样化能力突

出, 尤其适用于化合物库的快速构建。然而, 由于反应体系中同时存在多个活性组分与中间体, 区域选择性、非对映选择性及对映选择性的控制面临更大挑战; 此外, 部分体系仍依赖于特定催化剂、特殊亲偶极体或较为狭窄的底物范围, 制约了其进一步推广应用。与分子内环化和分子间环加成相比, 三组分反应在步骤经济性与结构多样性方面优势显著, 但立体选择性控制仍是其主要的瓶颈所在; 对于需要高对映纯度的合成目标, 目前仍宜优先考虑前两类方法。

3. 结论与展望

吡咯里嗪及其氢化衍生物作为一类重要的含氮稠环骨架, 广泛存在于天然产物、药物分子及多种生物活性化合物中, 展现出显著的合成价值与应用潜力。近年来, 以四氢吡咯及其衍生物为前体构建氢化吡咯里嗪骨架的研究取得了重要进展, 已逐步形成分子内环化、分子间环加成与三组分反应三类主要合成策略。

分子内环化策略具有成键过程明确、环化方向可控的特点, 适用于构建具有特定取代模式的骨架, 但前体制备较为复杂, 步骤经济性存在不足。分子间环加成策略, 尤其是基于偶氮甲碱叶立德的[3+2]环加成反应, 能够快速构筑多取代结构并表现出良好的非对映选择性, 然而部分反应对亲偶极体结构依赖性较强, 底物普适性有待进一步拓展。三组分反应策略兼具原料易得、步骤经济性好与结构多样性强的优势, 但反应体系中中间体种类较多, 选择性控制相对复杂, 不对称合成方面的研究仍显薄弱。总体而言, 现有方法在氢化吡咯里嗪骨架的高效构建方面已取得良好进展, 但仍面临反应条件苛刻、绿色性不足、底物适用范围有限及立体选择性控制不够理想等挑战。

基于当前研究现状, 未来该领域的研究重点可归纳为以下几个方面: 其一, 开发温和高效的合成策略, 在降低反应条件苛刻度、提升绿色性与可控性的同时, 增强方法的实用性与可持续性; 其二, 提升立体选择性与区域选择性, 通过优化催化体系提高非对映选择性与对映选择性控制的精准度, 推动不对称合成研究的深入发展; 其三, 拓展底物适用范围, 探索新型亲偶极体与反应前体, 扩大底物普适性, 以适应更为复杂的骨架构建需求; 其四, 加强生物活性评价与应用转化, 将合成方法研究与生物活性评估有机结合, 深入挖掘氢化吡咯里嗪类化合物在药物研发中的实际应用价值, 推动其从合成化学向功能化学的转化。

基金项目

本项目得到国家自然科学基金项目(项目编号: 22161026)和甘肃省科技计划项目(项目编号: 25YFWA016)的资助。

参考文献

- [1] Chattopadhyay, B. and Gevorgyan, V. (2011) Transition-Metal-Catalyzed Denitrogenative Transannulation: Converting Triazoles into Other Heterocyclic Systems. *Angewandte Chemie International Edition*, **51**, 862-872. <https://doi.org/10.1002/anie.201104807>
- [2] Struthers, H., Mindt, T.L. and Schibli, R. (2010) Metal Chelating Systems Synthesized Using the Copper(I) Catalyzed Azide-Alkynecycloaddition. *Dalton Trans.*, **39**, 675-696. <https://doi.org/10.1039/b912608b>
- [3] Madrigal, D.A., Escalante, C.H., Gutiérrez-Rebolledo, G.A., Cristobal-Luna, J.M., Gómez-García, O., Hernández-Benítez, R.I., *et al.* (2019) Synthesis and Highly Potent Anti-Inflammatory Activity of Licofelone- and Ketorolac-Based 1-Arylpyrrolizin-3-Ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **27**, Article ID: 115053. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115053>
- [4] Attalah, K.M., Abdalla, A.N., Aslam, A., Ahmed, M., Abourehab, M.A.S., ElSawy, N.A., *et al.* (2020) Ethyl Benzoate Bearing Pyrrolizine/Indolizine Moieties: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activities. *Bioorganic Chemistry*, **94**, Article ID: 103371. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103371>

- [5] Dannhardt, G. and Kiefer, W. (1994) Nonsteroidal Antiinflammatory Agents, XVIII: C-5 Functionalized 6,7-Diphenyl-2,3-Dihydro-1*H*-Pyrrolizines as Inhibitors of Bovine Cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. *Archiv der Pharmazie*, **327**, 509-514. <https://doi.org/10.1002/ardp.19943270808>
- [6] Massicot, F., Messire, G., Vallée, A., Vasse, J., Py, S. and Behr, J. (2019) Regiospecific Formation of Sugar-Derived Ketonitrone Towards Unconventional *c*-Branched Pyrrolizidines and Indolizidines. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **17**, 7066-7077. <https://doi.org/10.1039/c9ob01419e>
- [7] Gouda, A.M. and Abdelazeem, A.H. (2016) An Integrated Overview on Pyrrolizines as Potential Anti-Inflammatory, Analgesic and Antipyretic Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **114**, 257-292. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.01.055>
- [8] Robins, D.J. (1979) Advances in Pyrrolizidine Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **24**, 247-291. [https://doi.org/10.1016/s0065-2725\(08\)60513-9](https://doi.org/10.1016/s0065-2725(08)60513-9)
- [9] Butler, D.E., Leonard, J.D., Caprathe, B.W., L'Italien, Y.J., Pavia, M.R., Hershenson, F.M., *et al.* (1987) Amnesia-Reversal Activity of a Series of Cyclic Imides. *Journal of Medicinal Chemistry*, **30**, 498-503. <https://doi.org/10.1021/jm00386a010>
- [10] Abbas, S.E., Awadallah, F.M., Ibrahim, N.A., Gouda, A.M. and Shehata, B.A. (2010) Design, Synthesis and Preliminary Evaluation of Some Novel [1,4]Diazepino [5,6-*b*]Pyrrolizine and 6-(2-Oxopyrrolidino)-1*H*-Pyrrolizine Derivatives as Anticonvulsant Agents. *Medicinal Chemistry Research*, **20**, 1015-1023. <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9429-8>
- [11] Gouda, A.M., Abdelazeem, A.H., Arafa, E.A. and Abdellatif, K.R.A. (2014) Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Pyrrolizine Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic Chemistry*, **53**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.01.001>
- [12] Singh, B., Sahu, P.M. and Singh, S. (2002) Antimicrobial Activity of Pyrrolizidine Alkaloids from *Heliotropium Subulatum*. *Fitoterapia*, **73**, 153-155. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(02\)00016-3](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00016-3)
- [13] Kadushkin, A.V., Nesterova, I.N., Golovko, T.V., Nikolaeva, I.S., Pushkina, T.V., Fomina, A.N., *et al.* (1990) Synthesis and Biological Activity of Condensed Pyrrolo[3,2-*d*]Pyrimidines. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **24**, 875-881. <https://doi.org/10.1007/bf00766579>
- [14] Taylor, D.L., Nash, R., Fellows, L.E., Kang, M.S. and Tynms, A.S. (1992) Naturally Occurring Pyrrolizidines: Inhibition of α -Glucosidase 1 and Anti-HIV Activity of One Stereoisomer. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, **3**, 273-277. <https://doi.org/10.1177/095632029200300504>
- [15] Belal, A. and El-Gendy, B.E.M. (2014) Pyrrolizines: Promising Scaffolds for Anticancer Drugs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **22**, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.11.040>
- [16] Harit, V.K. and Ramesh, N.G. (2016) Amino-Functionalized Iminocyclitols: Synthetic Glycomimetics of Medicinal Interest. *RSC Advances*, **6**, 109528-109607. <https://doi.org/10.1039/c6ra23513a>
- [17] Gupta, O.P., Ali, M.M., Ghatak, B.J., *et al.* (1976) Local Anaesthetic Action of Some Semisynthetic Pyrrolizidine Esters & Their Structure Activity Relationships. *Indian Journal of Experimental Biology*, **14**, 34-37.
- [18] Seijas, J.A., Vázquez-Tato, M.P., Castedo, L., Estévez, R.J., Ónega, M.G. and Ruíz, M. (1992) Synthesis of Pyrrolizidines via Copper(I) Catalyzed Radical Atom Transfer Cyclization. *Tetrahedron*, **48**, 1637-1642. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)88722-6](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)88722-6)
- [19] Yildirim, M. and Suleiman, G. (2019) A Practical Access to New Pyrrolizine Carboxylates via Khmids-Catalyzed Carbocyclizations. *Synthetic Communications*, **49**, 463-481. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1563796>
- [20] Khalifa, M.M., Philkhana, S.C. and Golden, J.E. (2019) Synthesis of Ring-Fused, N-Substituted 4-Quinolines Using pK_a -Guided, Base-Promoted Annulations with Isatoic Anhydrides: Total Synthesis of Peniclotam. *The Journal of Organic Chemistry*, **85**, 464-481. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02541>
- [21] Morgans, G.L., Fernandes, M.A., Otterlo, W.A.L.V. and Michael, J.P. (2020) Cyclization of Enaminones Derived from N-Phenacylpyrrolidin-2-Ones to Pyrrolizines under Acidic Conditions. *Arkivoc*, **2020**, 4-23. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p011.221>
- [22] Klintworth, R., Morgans, G.L., Scalzullo, S.M., de Koning, C.B., van Otterlo, W.A.L. and Michael, J.P. (2021) Silica Gel and Microwave-Promoted Synthesis of Dihydropyrrolizines and Tetrahydroindolizines from Enaminones. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **17**, 2543-2552. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.170>
- [23] Kang, T., Cheng, Y., He, L., Ye, J. and Liu, Q. (2012) Facile Synthesis of Highly Functional Pyrrolizidine Derivatives from β,γ -Unsaturated α -Keto Esters and Proline via a Tandem Cycloaddition. *Tetrahedron Letters*, **53**, 2552-2555. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.03.034>
- [24] Kang, Y., Richers, M.T., Sawicki, C.H. and Seidel, D. (2015) C-H Functionalization of Cyclic Amines: Redox-Annulations with α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Chemical Communications*, **51**, 10648-10651. <https://doi.org/10.1039/c5cc03390j>

- [25] Wu, M., Jiang, J., Zhu, Z. and Kong, D. (2017) Catalyst-Free Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition of Ethyl (2-Formylphenyl) Vinylphosphonates: A Highly Stereoselective Access to Phosphadihydrocoumarin-Fused Pyrrolizidines/Pyrrolidines. *Synthesis*, **49**, 3731-3739. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588818>
- [26] Yamazaki, K., Gabriel, P., Di Carmine, G., Pedroni, J., Farizyan, M., Hamlin, T.A., *et al.* (2021) General Pyrrolidine Synthesis via Iridium-Catalyzed Reductive Azomethine Ylide Generation from Tertiary Amides and Lactams. *ACS Catalysis*, **11**, 7489-7497. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c01589>
- [27] Mancebo-Aracil, J., Nájera, C. and Sansano, J.M. (2013) Multicomponent Synthesis of Unnatural Pyrrolizidines Using 1,3-Dipolar Cycloaddition of Proline Esters. *Chemical Communications*, **49**, 11218-11220. <https://doi.org/10.1039/c3cc47184e>
- [28] Sengupta, T., Khamarui, S., Samanta, S. and Maiti, D.K. (2013) Synthetically Useful Noncatalytic Strategy: A Stereoccontrolled Rapid Cyclization of a Three Component System to Afford Hexahydropyrrolizines. *Chemical Communications*, **49**, 9962-9964. <https://doi.org/10.1039/c3cc45820b>
- [29] Toma, Y., Kunigami, M., Watanabe, K., Higashi, M. and Arimitsu, S. (2016) One-Pot Synthesis and Theoretical Calculation for Trifluoromethylated Pyrrolizidines by 1,3-Dipolar Cycloaddition with Azomethine Ylides and β -Trifluoromethyl Acrylamides. *Journal of Fluorine Chemistry*, **189**, 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2016.07.013>
- [30] Selva, V., Larrañaga, O., Castelló, L.M., Nájera, C., Sansano, J.M. and de Cózar, A. (2017) Diastereoselective [3 + 2] vs [4 + 2] Cycloadditions of Nitroprolinates with α,β -Unsaturated Aldehydes and Electrophilic Alkenes: An Example of Total Periselectivity. *The Journal of Organic Chemistry*, **82**, 6298-6312. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00903>
- [31] Madhavan, S. and Okamoto, S. (2018) Silica-Supported Silver as a Green and Sustainable Catalyst for the [3+2]-Cycloaddition Reaction of Azomethine Ylides with 2'-hydroxychalcone Derivatives. *ChemCatChem*, **10**, 2014-2018. <https://doi.org/10.1002/cctc.201702035>
- [32] Mali, P.R., Khomane, N.B., Sridhar, B., Meshram, H.M. and Likhari, P.R. (2018) Synthesis of New Spiro Pyrrole/Pyrrolizine/Thiazole Derivatives via (3 + 2) Cycloaddition Reactions. *New Journal of Chemistry*, **42**, 13819-13827. <https://doi.org/10.1039/c8nj02127a>
- [33] Chen, L., Kang, T., Liu, Z., Nie, X. and Guo, X. (2018) Straightforward Synthesis of Triester-Substituted Pyrrolizidines by a Three-Component Reaction of β,γ -Unsaturated α -Keto Esters, Proline, and Maleates. *Synlett*, **29**, 2390-2395. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611061>
- [34] Huang, Y., Fang, H., Huang, Y., Sun, J. and Yan, C. (2019) Synthesis of 7'-Arylidenespiro[Indoline-3,1'-Pyrrolizines] and 7'-Arylidenespiro[Indene-2,1'-Pyrrolizines] via [3 + 2] Cycloaddition and β -C-H Functionalized Pyrrolidine. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 12437-12451. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01920>
- [35] Samala, S., Ryu, D.H., Song, C.E. and Yoo, E.J. (2019) Multicomponent Dipolar Cycloadditions: Efficient Synthesis of Polycyclic Fused Pyrrolizidines via Azomethine Ylides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **17**, 1773-1777. <https://doi.org/10.1039/c8ob02463d>
- [36] Ghosh, R., Vitor, J.B., Mendes, E., Paulo, A. and Acharya, P.C. (2020) Stereoselective Synthesis of Spirooxindole Derivatives Using One-Pot Multicomponent Cycloaddition Reaction and Evaluation of Their Antiproliferative Efficacy. *ACS Omega*, **5**, 27332-27343. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03675>
- [37] Coelho Dias, I.F., Palomba, M., Camerini, F., Santi, C., Marini, F., *et al.* (2026) A Transition Metal-Free Three-Component Cascade Reaction for the Synthesis of Pyrrolizine and Indolizine Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. <https://doi.org/10.1080/10426507.2026.2640181>