铜促 C—H 官能团化合成桥头氮稠杂环化合物的研究进展

张英俊 聂 飏 张 霁*

(广东东阳光集团药业研究院 东莞 523871)

摘要 归纳论述了铜促 C—H 官能团化和闭环策略在合成新颖稠杂环化合物中的新发展. 这一类桥头氮稠杂环包括氮茚、吡唑并吡啶、吡啶并苯并咪唑等化合物. 铜盐催化的现代胺化反应, 氧化偶联和 C_{sp^2} —H、 C_{sp} —H、 C_{sp^3} —H 键和 N—H 活化的联合使用充分体现了这一绿色合成新法的优越性和实用性. 对一些复杂的闭环反应机理, 进行了总结和概括.

关键词 铜催化; 桥头氮稠杂环; 氧化偶联; C—H 活化; N—H 活化; 闭环策略

Progress in the Research of Copper Promoted C—H Functionalizations for the Synthesis of Fused Heterocycles Bearing Bridgehead Nitrogen

Zhang, Yingjun Nie, Biao Zhang, Ji*

(HEC Pharm Group, HEC Research and Development Center, Dongguan 523871)

Abstract The copper-catalyzed C—H activation, selective functionalization and the development of cyclization strategy for the synthesis of novel fused-heterocyclic (heterocycles with ring-junction nitrogen or bridgehead nitrogen) compounds are discussed. This class of novel bridgehead nitrogen heterocycles includes indolizine, pyrazolopyridine, benzimidazole and other polyheterocyclic compounds. The series including modern amination, oxidative coupling and C_{sp^2} —H, C_{sp} —H, C_{sp^3} —H and N—H activation catalyzed by Cu(I) or Cu(II) salts makes this green synthesis a superior and practical method providing entry into complex heterocycles. Some reaction mechanisms have also been summarized.

Keywords copper-catalyzed; bridgehead nitrogen fused-heterocycles; oxidative coupling; C—H activation; N—H activation; cyclization; annulation

从万艾可 (Viagra, 伟哥) 到艾力达 (Levitra); 从 DPP4 (dipeptidyl peptidase IV) 抑制剂先导化合物到首创的糖尿病新药西他列汀, 引入新颖桥头氮稠杂环实现了新药制作的突破

1998 年 3 月 27 日, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准了辉瑞制药西地那非 (1, Viagra, 万艾可, 又名伟哥) 的上市申请. 它是有史以来第一个作用机理全新、用来治疗男性勃起障碍 (ED) 的小分子药物, 很快万艾可就可跃升为辉瑞的重磅炸弹 (Blockbuster drug). 可是不久德国拜耳制药的科学家们却展开了对伟哥 Me-too 药物的研究, 5 年后, 他们也终于将类似于伟哥的 ED 用药——伐地那非 (2) (艾力达, Levitra)^[2] 送到了患者手中 (图 1).

从结构分析来看, 西地那非 (1) 和伐地那非 (2) 非常

图 1 西地那非和伐地那非的化学结构

Figure 1 Structures of viagra (sildenafil) and levitra (vardenafil)

相似, 都是 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂, 都是含氮杂

* E-mail: zhangji@hecpharm.com

Received April 11, 2015; revised June 4, 2015; published online June 12, 2015.

Project supported by the Introduction of Innovative R&D Team Program of Guangdong Province (No. 201301Y0105381261).

广东省引进创新科研团队计划 (No. 201301Y0105381261) 资助项目.

环化合物, 所不同之处在于: 伐地那非采用了结构有异的新颖桥头氮稠杂环, 将一个 N 原子移入两环之中(共用氮原子, 图 2), 它既属于六元的三唑(三联氮-4-酮), 又属于耦合的五元咪唑, 因而有效地避开了辉瑞的专利保护。略有差别的是: 一个是含有 N-甲基哌嗪, 一个是含有 N-乙基哌嗪。诚然, 引入杂原子并改变其位置是药物化学家创造新药的常用手段之一。由于这样的杂环化合物一般合成的难度较大, 故此常被忽视和弃用。

图 2 含氮桥头类稠杂环结构通式

Figure 2 General structure of bridgehead nitrogen fused heterocycles

结构上含有共用氮原子的桥头类稠杂环的另一个首创药物是 Merck (默沙东) 制药的 DPP4 抑制剂西他列汀(5, Sitagliptin, 图 3)。早期的结构活性关系(SAR)研究表明, 引入三唑并[4,3-*a*]吡嗪能够有效地改善药代和活性, 以及提高生物利用度。可以说, 这也是一个引入含桥头 N 稠杂环后实现新药发明的成功案例^[3]。

图 3 构效研究(SAR)引入西他列汀 5

Figure 3 SAR studies leading to sitagliptin 5

在氮桥头类稠杂环中, 咪唑并[1,2-*a*]吡啶显示了强烈的生物活性。药物化学工作者成功地将它应用到药物的研发过程中。图 4 是一些上市药物和临床药物的结构^[4]。其中包括 HIV (human immunodeficiency virus) 用药 GSK812397、组蛋白去乙酰化酶抑制剂 10 和血管扩张药物奥普力农 11。

镇静催眠药物的更新和替代与各种苯二氮草结构有很大的关系, 尤其是在苯并氮草类的 1, 2 位并上五元

图 4 一些已上市和临床上的含咪唑并[1,2-*a*]吡啶结构药物
Figure 4 Representative example of imidazo[1,2-*a*]pyridines in market and in clinical

含氮杂环如咪唑和三唑环(图 5), 这类药物成瘾性小, 安全性好。研究认为, 在地西洋 12 的 1, 2 位并入的三氮唑环, 不仅会增加药物的稳定性, 还会增加药物与受体的亲和力, 从而增强药物的生理活性。例如阿普唑仑(13)和咪达唑仑(14), 很显然, 修饰改造过的药物是含桥头 N 的稠杂环。

图 5 地西洋 12, 阿普唑仑 13 和咪达唑仑 14 的化学结构
Figure 5 Structure of diazepam and midazolam

稠杂环化合物是一类特殊的有机物, 在应用化学领域中占有非常重要的地位。含氮杂环化合物, 尤其是含氮桥头杂环, 由于其具有独特的结构和性质, 因而使得它在新药研发、荧光材料等诸多领域逐渐显示出有着潜在的广泛和重要的用途。值得强调的是: 存在于生命体内的含氮原子的五元并六元芳香稠杂环化合物是参

与调控生命过程的一类极为重要的分子,在生命体的遗传与代谢中,起着不可或缺的作用.五元并六元的含氮桥头类化合物,由于具有与咪唑或嘌呤结构上的相似性与差异性,一直以来都是受到药物研究化学家的高度重视.它们具有共轭的 π -电子体系,可以作为存在于生物体内的类似化合物的等电子体.同时又由于此类芳杂五环并六环体系,具有较大的偶极矩和一定数量的氮原子,可以通过分子间的氢键,作为药物的优势结构来增强药物与生物体的结合,并能显示出很好的选择性.这些化合物具有广泛的生物活性,例如抗肿瘤活性^[5]、多巴胺受体拮抗剂^[6]、c-Met 激酶抑制剂^[7]和抗疱疹病毒等活性^[8].近年来,含氮杂环化合物在生物探针、荧光染料和光电材料领域的应用也越来越多.在生物研究领域,含氮杂环化合物作为细胞染色剂或生物探针,被广泛深入地研究^[9].

新分子实体(New molecular entities)是体现药物研发和创新的很重要参数之一(图 6).药物创新不仅表现在新靶点的确定和验证、新颖作用机制(Novel mechanism of action)的阐明以及突破性疗法(Breakthrough therapies)的认定,同时也表现在化学物质结构的创新,其中新颖稠杂环的引入和修饰,不失为新药创新的途径之一.例如抗癌药物普纳替尼(Ponatinib)和 HIV 治疗药物度鲁特韦(Dolutegravir)就是一个含有桥头氮的杂环小分子.

和一般的稠杂环不同,氮桥头类稠杂环合成步骤较多、产率较低、反应位点较多、溶解度较差、合成难度较大,常伴有区域异构体存在.欣喜的是,对这类新颖稠杂环的绿色方法学研究正逐渐展开.近几年来,对于氮桥头类杂环化合物的合成方法学研究也取得很好的进展.为了更好地了解这方面的新动态新进展,本文拟对 2010 年以来的铜促 C—H 官能团化合成氮桥头稠杂环的工作作一综述^[10].

与钯、铑、镍等贵金属催化的有机反应做比较,铜和铜盐由于其价廉低毒,从绿色可持续发展的角度来审视,其催化的有机反应具有光明的应用前景.另外,近十五年来现代有机铜化学完成了 20 世纪初计量化学到催化的绿色跃迁,尤其是含氮络合配体的发现和使用,铜胺络合物的出现和催化活性的提高(包括稳定性)也促进了催化反应从非均相过程向均相过程的转变,促使得现代有机铜化学发生了质的飞跃^[11].

应该说,铜催化的现代 C—C 交叉偶联反应、C—N 交叉反应,尤其是革命性的现代 Ullmann 反应和铜催化的 C—H 官能团化反应都为含氮杂环的合成提供了有力的手段^[12].国内外学者做了很多工作,值得关注和总结^[13~24].本文主要围绕 C—H、C—N 键活化/C—H 键官

图 6 2004~2014 年 FDA 上市的新分子实体药物、普纳替尼和度鲁特韦

Figure 6 2004~2014 FDA approval new molecular entities, ponatinib and dolutegravir

能团化在一锅法串联反应中的应用,构建 C—C、C—N 键以及复杂稠杂环新化合物而展开.通过对新反应过程以及 Cu(I), Cu(II)催化体系的概括总结,实现了一系列结构复杂多样的氮桥头稠杂环化合物的高效合成.

1 铜催化的含 1 个 N 原子的桥头氮稠杂环合成

吡啶衍生物在络合物化学和催化过程中发挥着极为重要的作用,同时它也是许多具有生理活性的天然产物和药物的普通单元结构.据统计,在美国 FDA 批准的药物中,它在常用的前 25 含氮杂环化合物中排名第二^[4],显而易见,合成含吡啶的稠杂环也是化学家研究的课题之一.

2010 年, Tomás 等^[25]首先报道了利用 Cu(I)催化的区域选择的[3+2]环化反应,通过烯基重氮化合物 **16** 和缺电子的杂环体系吡啶 **15** 的加成,一步合成了氮茛稠杂环(Eq. 1).该反应具有条件温和(室温)、操作简单、含各种取代基的吡啶都能参与反应的特点,而且仅仅使用了 5 mol% 便宜易得的催化剂 CuBr.他们认为反应可能经由以下过程(Scheme 1):首先,涉及到烯基铜卡宾 **19** 对吡啶的迈克尔 1,4-加成,形成了活化吡啶的偶极中间体 **21**;随后,环合产生了含三价铜的金属杂环 **22**,通过还原消除形成了新的 C—C 键,即铜络合物 **23**;最后,给

出反应产物 **24**, 并游离出 CuBr, 实现催化循环。

图式 1 Cu(I)催化吡啶啉衍生物合成的可能机理

Scheme 1 Proposed mechanism for the Cu(I) catalyzed synthesis of indolizine derivatives

在铜盐和银盐的共催化作用下, 含有邻位杂环的苯基二溴乙烯化合物能和磺胺类化合物反应, 一步形成新颖的吡咯并[1,2-*a*]喹啉(Scheme 2)^[26]. 值得一提的是, 在闭环过程中, 邻位的五元杂环 C_{sp²}-H 键不需要预官能团化, 反应具有简单易行、室温下一锅法、反应快速、催化剂量少等特点。

在 Rh 催化剂、银盐和铜盐的共同催化下, 吴云东、张欣豪和黄湧等^[27]利用串联反应, 一步有效地形成了吡啶并[2,1-*a*]异喹啉(Eq. 2), 反应涉及到直接的 C—H 官能团化。

图式 2 吡咯并[1,2-*a*]喹啉类的合成

Scheme 2 Synthesis of pyrrolo-/indolo[1,2-*a*]quinolines

2 铜催化的含 2 个 N 原子的桥头氮稠杂环合成

2010 年, 朱强和张健存等^[23]首先报道了铜盐(II)和铁盐(III)共同催化下, 以 *N*-芳基-2-氨基吡啶为原料, 有效利用 C—H 活化, 无需预官能团化, 成功地制备了吡啶并[1,2-*a*]苯并咪唑的新方法(Eq. 3). 这是一个直接的分子内的 C—H 胺化反应. 鉴于原料能够方便地制备, 这一方法有望在药物研发上得到很好的应用。

他们认为反应可能经由以下过程(Scheme 3)所示:

图式 3 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{Fe}(\text{III})$ 催化的可能反应机理Scheme 3 Proposed mechanism catalyzed by $\text{Cu}(\text{II})/\text{Fe}(\text{III})$ salt

首先, 在铁盐的存在下, 二价铜的加合物 **36** 被氧化成更加亲电的 $\text{Cu}(\text{III})$ 中间体 **38**, 这样使得随后的亲电取代过程更加容易, 然后通过六元环的过渡状态 **40** 和消除芳香环的质子给出了中间体 **41**, 这是速率决定步骤, 而还原消除给出最终产物 **42** 能够迅速地进行。

朱强和张健存等^[24]在 2011 年又发展了以铜盐催化的分子内脱氢胺氧化反应, 从原料易得、制备方便的 *N*-(苯基烯丙基)-2-胺基-吡啶出发, 通过和分子氧的反应, 迅速有效地制备了带有醛基官能团的咪唑并[1,2-*a*]吡啶(Eq. 4)。

他们认为一个可能的反应机理如下(Scheme 4)所示: 首先, 底物吡啶上的氮原子和二价铜作用, 加成消除质子形成了络合物 **46**; 随后, 经由铜至单分子氧的单电子转移形成过氧化铜(III)中间体 **47**, 这样 **47** 通过插入 C—C 双键形成了烷基铜中间体 **48**; 紧跟的异构化环外的过氧化铜中间体给出了二价铜中间体 **49**, 并且同时形成碳氧键, 消除 Cu—OH 给出醛 **50**; 最后, 芳香化产生

了最终产物 **51**。

图式 4 可能的反应机理

Scheme 4 Plausible mechanism

不同于朱强的分子内环合方法, Hajra 等^[28]发展了铜盐催化下的分子间环合反应. 在配体 1,10-菲咯啉和路易斯酸 ZnI_2 , 1,2-DCB 存在下, 空气中加热 2-氨基吡啶和芳香酮, 方便和快捷地制备了咪唑并[1,2-*a*]吡啶和芳香酮. Hajra 推断反应机理如 Scheme 6 所示: 首先, 在 ZnI_2 的催化下形成亚胺 **59**, 然后互变异构成为烯胺 **60**; 此后, 在醋酸铜的作用下加合物 **61**, 进而方便地转化为中间体 **62**, 脱除质子后, 产生了含铜的中间体 **63**, **63** 在氧气的作用下, 形成了更加活泼的含铜(III)中间体 **64**; 最后, 经历还原消除给出最终产物 **65** 和铜(I), 铜(I)能够被空气氧化成铜(II), 实现催化循环.

图式 5 咪唑并[1,2-*a*]吡啶的合成
Scheme 5 Synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines

图式 6 咪唑并[1,2-*a*]吡啶合成的可能反应机理
Scheme 6 Probable mechanism for the synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines

图式 7 分子内 C—H 胺化反应的可能机理

Scheme 7 Proposed mechanism for the intramolecular C—H amination

后, 铜盐作用下 C—C 叁键的活化和与之协同的胺基对 C—N 双键和 C—C 叁键的串联反应, 以及有氧化。

2010 年, Gevorgyan 等^[31]发展了咪唑并[1,2-*a*]吡啶、咪唑并喹啉和咪唑异喹啉的有效合成方法。该方法涉及

铜催化的芳基(杂芳基和烷基)醛与 2-氨基杂环和末端炔烃的三组分偶联反应(Scheme 9)。该高效一锅法成功应用于药物阿吡坦和唑吡坦的合成。

图式 8 稠合多环异喹啉化合物的合成

Scheme 8 Synthesis of isoquinoline-fused polycyclic compounds

图式 9 酮催化一锅法合成药物阿吡坦(79)和唑吡坦(83)

Scheme 9 Copper-catalyzed one-pot synthesis of alpidem (79) and zolpidem (83)

吴劼等^[32]发展了银盐和铜盐共同作用下的三组分反应, 从带有邻位炔基的芳香醛、磺酰肼和脂肪叔胺出发, 极为便利地制备了吡唑并[5,1-*a*]异喹啉(Eq. 6), 据称在反应过程中, 银盐催化了闭环反应; 而铜盐则促进了空气下对叔胺 C_{sp³}-H 键的氧化. 该反应具有条件温和、产率优良、操作简单等特点.

采用三氟醋酸铜为催化剂, 2011 年付华小组^[33]从易得的原料 **87** 出发, 成功地进行了分子内的烯炔的 C-H 胺化, 这一有氧氧化过程提供了一条新的制备复杂稠环系统的合成路线(Eq. 7). 从反应的可能机理推测, 它涉及到铜盐催化的 C_{sp²}-H 键的活化(Scheme 10).

2011 年, 席婵娟等^[34]利用碘化亚铜催化的串联 N-H 和 C_{sp²}-H 键的活化, 通过唑与 1, 4-二卤代-1, 3-二烯的反应, 有效制备了含有桥头氮原子的稠环化合物(Eq. 8). 这是一条合成氮唑并吡啶衍生物的简洁合成路线.

张玉红等^[35]在 2011 年发展了串联的 Ullmann *N*-芳基化和氧化的 C-H 胺化反应, 极为方便地制备了吡唑[1,2-*c*]喹啉衍生物(Scheme 11). 值得强调的是: 该反应涉及到 C_{sp³}-H 键的活化, 而这样的化学键被认为是最为惰性的. 他们发现: 选择 R² 基团尤为关键, 从产物的

图式 10 铜催化的 C_{sp²}-H 胺化合成氮杂环的可能反应机理
Scheme 10 Possible mechanism for copper-catalyzed C_{sp²}-H amination leading to *N*-heterocycles

结构来看, R² 均为芳杂环. 相信该法会对创新药物的合成, 提供新颖的目标分子和新分子实体.

张玉红和邹建卫等^[36]还发展了铜催化的以两分子 2-芳香基吡啶和分子氧参与的氧化性环化反应, 极为便利地一步形成了含有稠和吡啶、吡啶啉酮和喹啉骨架的杂环体系(Eq. 9). 反应涉及到有氧条件下 C-H 键的活化和芳炔 C-H 键的胺化. 值得一提的是, 反应中形成了含有季碳原子的稠环, 这也许是一种快速有效的合成新策略. ¹⁸O 标记实验揭示氧分子不仅是氧化剂, 而且也是反应物, 他们对反应机理的解释如 Scheme 12 所示: 首先, 在铜催化剂和氧气共存的情况下, 通过电子转移形成了吡啶游离基碳正离子 **104**, 随后经由消除质子和互变异构给出吡啶游离基 **105**. 接着, 在铜和氧气的作用下, 形成了可互变的游离基 **106** 和 **107**, 通过游离基 **105** 和 **107** 的作用, 给出了吡啶二聚体 **108**. 最后, 通过铜(I)/(III)参与的氧化加成和还原消除循环, 完成了关键环化过程. 当然这也不排除有其它的还原消除途径和涉及到其他中间体 **109** 和 **110** 形成.

图式 11 吲哚[1,2-*c*]喹啉衍生物合成的便利路线Scheme 11 Convenient route to indolo[1,2-*c*]quinazoline derivatives

图式 12 2-芳基吲哚氧化环化反应的可能机理

Scheme 12 Plausible reaction mechanism of oxidative cyclization of 2-arylimidol

2013 年, 张玉红和苏伟平等^[37]报道了碘化亚铜下 2-氨基吡啶和芳香酮或不饱和酮的氧化胺化环合, 有效地制备了咪唑并[1,2-*a*]吡啶(Scheme 13). 通过反应条件的筛选和优化, 他们发现: 添加 1 mol% 的 $\text{In}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_3$ 非常重要, 它能有效地提高产率, 而缺少路易斯酸或没有添加 CuBr_2 , 反应几乎无法进行.

焦宁等^[38]利用碘化亚铜和银盐共同催化了 *N*-亚氨基吡啶叶立德与端位炔的直接氧化性闭环反应, 极为有效地制备了吡唑并[1,5-*a*]吡啶(Scheme 14), 反应可能的机理涉及到铜盐催化的吡啶 N 邻位上 $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{—H}$ 键的活化.

2013 年, 吕萍和王彦广等^[39]报道了一种简单有效,

温和反应条件下制备色胺酮衍生物的新方法(Scheme 15), 在碘化亚铜和氧分子存在下, 两分子吲哚在 DMSO, 80 °C 下, 生成色胺酮衍生物 123; 在 NMP, 80 °C 的条件下, 和靛红反应, 给出色胺酮衍生物 124.

他们对反应可能的机理解释如 Scheme 16 所示: 首先, 原料 125 经空气氧化为吲哚-3-酮 126, 然后进一步氧化为靛红 127; 随后, 经水解开环得到氧代乙酸 128; 接着铜催化下的脱羧偶联给出关键中间体 129; 再经由铜催化的氧化, 得到亚胺正离子 130; 最后经分子内的亲核加成, 产生稠环基本骨架 131, 经过芳香化给出最终产物 132.

图式 13 碘化亚铜催化下取代咪唑杂环化合物的合成

Scheme 13 Synthesis of substituted imidazoheterocycles catalyzed by CuI

图式 14 铜催化下亚氨基吡啶叶立德的氧化环化

Scheme 14 Copper-catalyzed oxidative annulation of *N*-iminopyridinium ylides

图式 15 Cu 催化下色胺酮衍生物的合成

Scheme 15 Cu-catalyzed synthesis of tryptanthrin derivatives

江焕峰等^[40]在 2013 年报道了铜催化的通过吡啶和酮肟酯的反应, 经过氧化脱氢环化制备咪唑并[1,2-*a*]吡啶的新方法(Scheme 17)。其它的氮杂环如异喹啉也能够参与反应, 推测的可能机理涉及到 Cu(III)络合物的形成和六元环状铜(III)络合物 **144** 的还原消除, 以及铜盐催化下的吡啶 C_{sp}²-H 键和酮肟酯中 C_{sp}³-H 键的活化, 反应的副产物是水和醋酸(Scheme 18)。

2013 年, 付华等^[41]发展了铜盐催化下的取代吡啶的有氧化 C_{sp}²-H 官能团策略, 从吡啶和 4-氨基-1,2,4-三唑衍生物出发, 成功制备了 2-苯基咪唑并[1,2-*a*]吡啶(Eq. 10)。他们对可能的反应机理(Scheme 19)做了以下的解释: 首先, 互变异构化的 **149** 通过和 CuI 的络合及游离出 HI, 形成了铜的络合物 **150**, 接着, HI 处理 **150**

给出了季 N 正离子 **151**, 随后吡啶对 **151** 的亲核加成给出了关键中间体 **152**, 并游离出 1,2,4-三唑。最后, 通过分子内的环加成、互变异构和芳香化(氧化)给出了最终产物 **148**, 并再生了催化剂 CuI。

利用易得的 α -氨基酸和 2-(2-溴苯基)-1*H*-咪唑为原料, 付华等^[42]发展了碘化亚铜催化的有效合成咪唑喹啉的新方法(Scheme 20)。反应经历了 *N*-芳基化、空气氧化脱氢、分子内环合及脱除甲酸等过程。由于氨基酸是易得的氮来源, 以及该反应有条件温和、操作简单的特点, 相信其应用前景广阔。

使用 2-(2-卤代苯)-1*H*-苯并[*d*]咪唑为原料, 在相同的条件下, 与氨基酸的反应则给出苯并[4,5]咪唑并[1,2-*c*]喹啉。他们对反应机理的解释如 Scheme 21 所

图式 16 CuI 催化的的可能反应机理

Scheme 16 Proposed mechanism catalyzed by CuI

图式 17 吡啶合成咪唑并[1,2-*a*]吡啶的反应Scheme 17 Conversion of pyridine to imidazo[1,2-*a*]pyridines

示：首先是铜(I)盐催化下的胺化反应以及消除反应(HCOOH)；随后是分子内咪唑 N 对亚胺 **162** 的加成，形成了关键中间体 **164**；最后在 CuI 和氧气的共同作用下，脱水给出最终产物 **157**(途径 A)。可能的机理(途径 B)则

图式 18 CuI 催化循环的可能机理

Scheme 18 Plausible catalytic cycle mediated by CuI

涉及到 CuI 催化下的氧化、分子内咪唑 N 对亚胺 **161** 的加成、成环以及脱除甲酸(HCOOH)。

2014 年，曾伟等^[43]发展了溴化亚铜催化的 *N*-杂芳烃醛或酮与苄基胺的氧化成环反应，迅速简洁地制备了咪唑并[1,5-*a*]吡啶(Eq. 11)。值得一提的是，反应涉及到惰性的 $C_{sp^3}-H$ 的胺化，其可能的机理如下所示(Scheme 22)：首先，Cu 和吡啶亚胺 **170** 中的两个 N 原子络合，形成了 **171**，接着，和氧气的作用产生了过氧化自由基 **172**，并通过 H 转移，转化为更加稳定的 **173**；然后，通过异构化和氧化产生了关键中间体 **174**；最后，通过还原消除 Cu(III)中间体，给出了最终产物 **175**，并再生了 Cu(I)催化剂，实现了催化循环。

2014 年，付华等^[44]发展了一锅法制备四氢异喹啉并[2,1-*a*]喹啉酮的新方法(Eq. 12)，反应涉及到 *N*-芳基化和分子内的氧化闭环反应。反应的第一步是在氮气保护下进行的 *N*-芳基化，而随后的 $C_{sp^3}-H$ 键的活化，闭环则需要氧气的参与。

图式 19 Cu(I)催化咪唑并[1,2-*a*]吡啶合成的可能机理Scheme 19 Possible mechanism for the Cu(I)-catalyzed synthesis of imidazo[1,2-*a*]pyridines 图式 20 Cu 催化 1*H*-苯并[1,2-*c*]咪唑的合成Scheme 20 Copper-catalyzed synthesis of 1*H*-indolo[1,2-*c*]quinazoline derivatives 图式 21 1*H*-吲哚并[1,2-*c*]喹啉衍生物合成的可能机理Scheme 21 Possible mechanism for the synthesis of 1*H*-indolo[1,2-*c*]quinazoline derivatives

图式 22 CuI 催化循环的可能反应机理
Scheme 22 Proposed catalytic cycle mediated by Cu(I)

3 铜催化的含 3 个 N 原子的桥头氮稠杂环合成

2009 年, Nagasawa 等^[45]发展了简单的一步合成 [1,2,4]三唑并[1,5]吡啶衍生物的新方法 (Eq. 13), 该过程包括铜催化的连续的 N—C 和 N—N 键形成的氧化偶合反应. 该反应具有原料和铜催化剂便宜易得的特点. 许多不同官能团的存在并不影响反应进程, 这样就实现了产物的多样性.

2012 年, 付华等^[46]发展了 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化的分子内的有氧氧化反应, 成功进行了咪唑 $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{—H}$ 键的活化,

进而有效和方便地完成了胺化反应, 高产率地制备了咪唑并苯并咪唑 (Eq. 14). 他们认为反应机理如 Scheme 23 所示: 首先, 在醋酸钠的存在下, 原料和铜的络合物 $\text{L}_n\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 形成了关键中间体 **184**; 最后, 通过氧气存在下的还原消除, 给出了最终产物 **183** 并游离出 $\text{Cu}(\text{II})\text{L}_n$. 他们发现配体菲咯啉的添加对反应的产率影响很大.

图式 23 铜催化 C—H 胺化的可能机理

Scheme 23 Possible mechanism for copper-catalyzed C—H amination

在氯化亚铜的催化下, 通过分子内的 C—H 胺化反应, 乔仁忠等^[47]从易得的原料入手, 方便地制备了咪唑/苯并咪唑喹啉酮(Eq. 15). 有趣的是, 二价的醋酸铜催化效果不佳. 其可能的机理如下所示(Scheme 24): 首先, 原料 **185** 和 CuCl 的络合, 产生了中间体 **187**; 随后, 在醋酸钠的作用下, 形成了含铜络合物 **189**; 接着, 氧化加成给出了 Cu(III) **190**; 最后, 还原消除给出最终产物 **186**, 并释放 CuCl, 实现反应循环.

最近, Qian 等^[48]开拓了铜盐催化的三组分串联反应, 通过铜促的点击化学(Click chemistry)、C—H 活化、Goldberg 酰胺化、Camps 闭环和 C—H 芳基化, 极其有效地制备了含氮的稠杂环(Eq. 16, Scheme 25), 相信这类的化合物在新药研发中会有所作为.

采用易得的 2-(2-溴代苯基)-1*H*-咪唑、咪唑或苯并咪唑和便宜的溴化亚铜催化剂, 在氧气的存在下, Hu 和 Fu 等^[49]发展了一锅法制备咪唑并咪唑喹啉的方法(Eq. 17), 反应涉及到 *N*-芳基化和氧化 C_{sp²}—H/C_{sp²}—H 偶联反应, 这类反应所给出的产物预期会对新药研发筛选创新提供新颖的目标分子和新分子实体. 他们认为的反应机理如 Scheme 26 所示: 首先, 是 CuBr 和配体存在下, 发生了 *N*-芳基化反应; 形成了 **201**, 接着是 **201** 和 CuBr 的络合作用产生络合物 **202**; 随后的咪唑环上 3 位上 C—H 的活化, 以及对咪唑 2'-C 的加成, 给出了产物分子的基本结构 **203**; 最后, 通过氧化和还原消除, 得到最终产物 **200**, 并释放 Cu(I) 催化剂, 实现反应循环.

图式 24 铜催化取代咪唑/苯并咪唑喹啉合成的可能机理
Scheme 24 Possible mechanism of copper-catalyzed synthesis of substituted imidazo/benzimidazoquinazolines

图式 25 一锅法制备双苯并三唑萘啉酮

Scheme 25 One-pot construction of dibenzotriazolophthalones

图式 26 铜催化吲哚并咪唑喹啉衍生物合成的可能机理

Scheme 26 Possible mechanism for the copper-catalyzed synthesis of indoloimidazoquinoline derivatives

包伟良等^[50]在 2013 年报道了在碘化亚铜的催化下, 由 2-碘代苯甲酰胺和含氮芳杂环在空气中作用, 经由 C_{sp^2} -H 键活化 C—N 键形成的氧化偶联, 成功制备了苯并咪唑[1,2-*a*]喹啉-5(6*H*)-酮(Scheme 27), 当含氮杂环为吡唑时, 反应的产物是吡唑并[1,5-*a*]喹啉酮。

图式 27 偶氮喹啉酮和吡唑并[1,5-*a*]喹啉酮的合成Scheme 27 Synthesis of azoquinazolinones and pyrazolo[1,5-*a*]quinazolinones

2014 年 Bartels 等^[51]发现, 在配体 1,10-菲咯啉的存

在和溴化亚铜的催化下, 胍基吡啶和其衍生物能够进行自我的氧化环化反应, 形成各种[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]吡啶化合物(Eq. 18), 其特点是有效地形成了 N—N 键, 除了吡啶以外, 胍基吡啶和胍基嘧啶等杂环也能参与这样的反应, 这类新颖的稠杂环化合物相信在药物研发中会有很好的使用价值。

2014 年, Kumar 等^[52]发展了铜盐催化的由 2-氨基苯并咪唑、芳香醛和芳香炔参与的多组分的串联偶联反应, 成功制备了咪唑并[1,2-*a*]嘧啶(Eq. 19). 反应涉及到两个 C—N 键和 C—H 键的形成, 而分子内 N—H 键的活化以及 C_{sp} -H 键的活化是必需的。

2014 年吕新等^[53]发展了铜盐催化的从(2-卤代芳基)碳化二亚胺和苯并咪唑(或吡咯)出发合成多稠杂环的新方法(Eq. 20). 若采用有活泼的亚甲基的反应原料与碳化二亚胺反应, 则产物为苯并咪唑并[1,2-*a*]吡咯(Eq. 21).

4 铜催化的含多个 N 原子的桥头氮稠杂环合成

嘌呤核苷类化合物是一类非常重要的存在于人体内的一种物质, 在能量供应、代谢调节以及组成辅酶等方面都起着十分重要的作用^[54], 同时含有嘌呤核苷的类似物也具有强烈的生物活性, 在开发抗病毒治疗药物, 如乙肝病毒(HBV)^[55], 丙肝病毒(HCV)^[56]、以及抗癌药物^[57]的研究方法也是举足轻重. 因此, 修饰嘌呤核苷

结构这些年来引起了药物化学工作者越来越多的注意^[58]. 值得强调的是, 嘌呤碱基由于含有众多的具有良好络合能力的氮原子, 很容易使金属催化剂中毒失活, 因此通过金属催化的 C—H 胺化嘌呤是充满挑战的; 其次由于核苷键的稳定性较差, 在苛刻的条件下易断裂, 这也是研究过程中不得不考虑的.

2012 年, 郭海明和 Fossy 等^[59]第一次报道了铜(II)盐催化的合成含嘌呤结构新颖稠杂环(Eq. 22). 反应的原料是 6-苯胺基嘌呤, 反应同样涉及到温和条件下 C_{sp²}—H 键的活化. 他们对可能反应机理的释解如图 Scheme 28 所示: 首先, 互变异构的起始原料 222 和 Cu(OTf)₂ 络合; 随后进行亲电取代过程, 产生了 Cu(II) 中间体; 最后还原消除, 给出最终产物 226 和 Cu(0), 并通过重新氧化, 再生催化剂 Cu(OTf)₂, 完成了催化循环.

图式 28 稠合嘌呤杂环合成的可能催化循环
Scheme 28 Plausible catalytic cycle for the synthesis of purine-fused polycyclics

他们通过对反应条件的优化, 发现二价的 Cu(OTf)₂ 比一价的 CuI 和 CuBr 更趋优越; 而氧化剂 PhI(OAc)₂

比其它的氧化剂更理想. 由于反应的唯一副产物是水, 这就不难理解为什么选择 $\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$ 为溶剂能在很温和的条件下, 显著地提高反应的产率. 他们同时考查了稠合反应进程中的电子效应和立体效应(Eq. 23), 即取代基(R^2)和芳基(苯环和萘环)对反应收率的影响, 发现吸电子基比供电子基更利于反应, 对位取代基相对于邻位取代基给出产物的产率更高, 苯环比稠合的萘环更有利反应.

最近, 郭海明等^[60]进一步扩展了该方法, 成功利用 CuBr 催化 N -炔丙基腺嘌呤的分子内环化反应, 有效地合成了稠和腺嘌呤的三环化合物(Scheme 29), 该类化合物由于具有优秀的荧光性质, 可成为高效的荧光生物探针, 对诊断医学的突破性研究会提供很大的帮助. 反应的可能机理涉及到活泼中间体丙二烯胺的形成和反应(Scheme 30).

6 总结和展望

近年来, $\text{C}-\text{H}$ 键活化/ $\text{C}-\text{H}$ 键官能团化等绿色化学新方法新手段逐渐成为化学家们研究的新兴领域. 这种直接从 $\text{C}-\text{H}$ 键出发, 底物不需进行预先官能团化, 高效快捷地直接构建新化学键的合成方法在复杂稠杂环, 尤其是含桥头氮稠杂环上逐渐发挥越来越重要的作用, 也取得了许多出色的新成果. 其中, 在串联反应中运用 $\text{C}-\text{H}$ 键活化/ $\text{C}-\text{H}$ 键官能团化是构建新的含氮稠杂环最简洁方便和绿色环保的方法, 这一类新反应有下面诸多共性或特点: (1) 反应为一价铜或二价铜盐催化, 常用的铜盐催化剂是: CuI , CuBr , CuCl , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

图式 29 稠合腺嘌呤三环化合物的合成
Scheme 29 Synthesis of purine-fused tricyclics

图式 30 丙二烯胺参与的稠合腺嘌呤三环化合物的的可能机理

Scheme 30 Possible mechanism for allenamine involved in the synthesis of purine-fused tricyclics

一般情况下, 筛选合适的铜催化剂是成功的关键; (2) 反应的原料一般是取代(含有卤素)的芳杂胺和芳杂香化合物; (3) 为了增加铜催化剂的稳定性, 反应常添加含氮的配体, 如 1,10-菲咯啉, 许多情况下原料或产物就是良好的络合配体; (4) 氧气或空气是必须的反应物, 有时筛选和使用其他的氧化剂是必要的, 常用的催化剂如 $t\text{BuOOH}$ 和 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 等; (5) 常常以串联连续的反应方式即一锅法进行; (6) 反应常在 DMF 或 DMSO 等偶极溶

剂中进行,但二甲苯或乙腈也是温和条件下反应的溶剂;(7)脱水失氢氧化或芳香化常常伴随。

铜盐催化的氧化偶联反应等可以方便地生成 C—C 和 C—N 键。综上所述,不难发现,铜催化分子间胺化—氧化偶联反应和铜催化分子内氧化偶联反应,是合成含氮桥头杂环化合物的重要手段之一。用铜作催化剂合成含氮稠杂环化合物,不仅可以节省贵金属的消耗以降低成本,而且还可以减少对环境的污染和破坏。我们相信,这一领域合成方法的新发展,必将为新药研发和筛选提供了一条崭新的途径和高效便利的手段,推动药物研究的进一步向前发展。

References

- [1] Li, J. J. *Laughing Gas, Viagra, and Lipitor*, 198 Madison Avenue, New York, USA, **2006**, p. 103.
- [2] Li, J. J.; Johnson, D. S.; Sliskovic, D. R.; Roth, B. D. *Contemporary Drug Synthesis*, Hoboken, New Jersey, USA, **2004**, p. 189.
- [3] Edmondson, S. D.; Xu, F.; Armstrong III, J. D. In *Modern Drug Synthesis*, Eds.: Li, J. J.; Johnson, D. S., Hoboken, New Jersey, USA, **2010**, p. 125.
- [4] (a) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
(b) Zheng, H. *Medicinal Chemistry*, 6th ed., People's Medical Publishing House, Beijing, **2007**, p. 13 (in Chinese).
(郑虎, 药物化学, 第 6 版, 人民卫生出版社, 北京, 2007, p. 13.)
- [5] Kettle, J. G.; Brown, S.; Crafter, C.; Davies, B. R.; Dudley, P.; Fairley, G.; Faulder, P.; Fillery, S.; Greenwood, H.; Hawkins, J.; James, M.; Johnson, K.; Lane, C. D.; Pass, M.; Pink, J. H.; Plant, H.; Cosulich, S. C. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1261.
- [6] Jorg, M.; May, L. T.; Mak, F. S.; Lee, K. C. K.; Miller, N. D.; Scammells, P. J.; Capuano, B. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 718.
- [7] Peterson, E. A.; Teffera, Y.; Albrecht, B. K.; Bauer, D.; Bellon, S. F.; Boezio, A.; Boezio, C.; Broome, M. A.; Choquette, D.; Copeland, K. W.; Dussault, I.; Lewis, R.; Lin, M. H.; Lohman, J.; Liu, J.; Potashman, M.; Rex, K.; Shimanovich, R.; Whittington, D. A.; Vaida, K. R.; Harmange, J. C. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2417.
- [8] Gudmundsson, K. S.; Williams, J. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1449.
- [9] Das, S.; Fröhlich, R.; Pramanik, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4263.
- [10] Guo, X. X.; Gu, D. W.; Wu, Z. X.; Zhang, W. B. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.
- [11] Krause, N. *Modern Organocopper Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [12] (a) Hassan, J.; Seignion, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
(b) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234.
- [13] Ma, D. W.; Zhang, Y. D.; Yao, J. C.; Wu, S. H.; Tao, F. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459.
- [14] Cheng, Y. J.; Sun, L. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 877 (in Chinese).
(成宜娟, 孙丽萍, 有机化学, **2013**, *33*, 877.)
- [15] Li, Z. K.; Wu, Z. Q.; Deng, H.; Zhou, X. G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 760 (in Chinese).
(李正凯, 吴之清, 邓杭, 周向葛, 有机化学, **2013**, *33*, 760.)
- [16] Yu, H. Z.; Su, S. Q.; Zhang, C.; Dang, Z. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1628 (in Chinese).
(于海珠, 苏圣钦, 张弛, 党智敏, 有机化学, **2013**, *33*, 1628.)
- [17] Liao, Q.; Xi, C. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 986 (in Chinese).
(廖蓼, 席婵娟, 有机化学, **2012**, *32*, 986.)
- [18] Liu, Q.; Tian, B.; Tian, P.; Tong, X. F.; Lin, G. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1 (in Chinese).
(刘强, 田兵, 田平, 童晓峰, 林国强, 有机化学, **2015**, *35*, 1.)
- [19] Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 150 (in Chinese).
(邓维, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2004**, *24*, 150.)
- [20] (a) Wang, Y. F.; Zeng, J. H.; Cui, X. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 181 (in Chinese).
(王晔峰, 曾京辉, 崔晓瑞, 有机化学, **2010**, *30*, 181.)
- [21] Xu, H. J.; Man, Q. S.; Lin, Y. C.; Li, Y. Y.; Feng, Y. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 9 (in Chinese).
(许华建, 蔺秋石, 林义成, 李源源, 冯乙巳, 有机化学, **2010**, *30*, 9.)
- [22] Liu, W.; Bi, Y. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1041 (in Chinese).
(刘伟, 毕艳兰, 有机化学, **2012**, *32*, 1041.)
- [23] Wang, H. G.; Wang, Y.; Peng, C. L.; Zhang, J. C.; Zhu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13217.
- [24] Wang, H. G.; Wang, Y.; Liang, D. D.; Liu, L. Y.; Zhang, J. C.; Zhu, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5678.
- [25] Barluenga, J.; Lonzi, G.; Riesgo, L.; Lopez, L. A.; Tomas, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13200.
- [26] Kiruthika, S. E.; Nandakumar, A.; Perumal, P. T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4424.
- [27] Sun, H.; Wang, C. M.; Yang, Y. F.; Chen, P.; Wu, Y. D.; Zhang, X. H.; Huang, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11863.
- [28] Bagdi, A. K.; Rahman, M.; Santra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1741.
- [29] Masters, K. S.; Rauws, T. R. M.; Yadav, A. K.; Herrebout, W. A.; Van der Veken, B.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6315.
- [30] Ohta, Y.; Kubota, Y.; Watabe, T.; Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6299.
- [31] Chernyak, N.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2743.
- [32] Li, S. Y.; Wu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 712.
- [33] Lu, J. Y.; Jin, Y. B.; Liu, H. X.; Jiang, Y. Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3694.
- [34] Liao, Q.; Zhang, L. Y.; Li, S. T.; Xi, C. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 228.
- [35] Sang, P.; Xie, Y. J.; Zou, J. W.; Zhang, Y. H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3894.
- [36] Sang, P.; Xie, Y. J.; Zou, J. W.; Zhang, Y. H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1873.
- [37] Zhang, Y. F.; Chen, Z. K.; Wu, W. L.; Zhang, Y. H.; Su, W. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12494.
- [38] Ding, S. T.; Yan, Y. P.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4250.
- [39] Wang, C.; Zhang, L. P.; Ren, A. N.; Lu, P.; Wang, Y. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2982.
- [40] Huang, H. W.; Ji, X. C.; Tang, X. D.; Zhang, M.; Li, X. W.; Jiang, H. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6254.
- [41] Yu, J. P.; Jin, Y. H.; Zhang, H.; Yang, X. B.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16804.
- [42] Liu, Q.; Yang, H. J.; Jiang, Y. Y.; Zhao, Y. F.; Fu, H. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15636.
- [43] Li, M. Y.; Xie, Y.; Ye, Y.; Zou, Y.; Jiang, H. F.; Zeng, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6232.
- [44] Tian, H.; Qiao, H. W.; Zhu, C. J.; Fu, H. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 2694.
- [45] Ueda, S.; Nagasawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15080.
- [46] Wang, X. Q.; Jin, Y. H.; Zhao, Y. F.; Zhu, L.; Fu, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 452.
- [47] Chen, L. J.; Li, C.; Bi, X.; Liu, H. X.; Qiao, R. Z. *Adv. Synth. Catal.*

- 2012, 354, 1773.
- [48] Qian, W. Y.; Wang, H.; Allen, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10992.
- [49] Wang, M.; Jin, Y. H.; Yang, H. J.; Fu, H.; Hu, L. M. *RSC. Adv.* **2013**, 3, 8211.
- [50] Chen, D. B.; Chen, Q. F.; Liu, M. C.; Dai, S. Q.; Huang, L.; Yang, J. G.; Bao, W. L. *Tetrahedron*. **2013**, 69, 6461.
- [51] Bartels, B.; Bolas, C. G.; Cueni, P.; Fantasia, S.; Gaeng, N.; Trita, A. S. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 1249.
- [52] Kumar, A.; Kumar, M.; Maurya, S.; Khanna, R. S. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6905.
- [53] Yuan, G. D.; Liu, H. Q.; Gao, J. L.; Yang, K. J.; Niu, Q. S.; Mao, H.; Wang, X. X.; Lv, X. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1749.
- [54] Pradere, U.; Garnier-Amblard, E. C.; Coats, S. J.; Amblard, F.; Schinazi, R. F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9154.
- [55] D'hooghe, M.; Mollet, K.; De Vreese, R.; Jonckers, T. H. M.; Dams, G.; De Kimpe, N. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5637.
- [56] Sofia, M. J.; Chang, W. S.; Furman, P. A.; Mosley, R. T.; Ross, B. S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2481.
- [57] (a) Wu, C. H.; Wang, C. J.; Chang, C. P.; Cheng, Y. C.; Song, J. S.; Jan, J. J.; Chou, M. C.; Ke, Y. Y.; Ma, J.; Wong, Y. C.; Hsieh, T. C.; Tien, Y. C.; Gullen, E. A.; Lo, C. F.; Cheng, C. Y.; Liu, Y. W.; Sadani, A. A.; Tsai, C. H.; Hsieh, H. P.; Tsou, L. K.; Shia, K. S. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 1452.
- (b) Tintori, C.; Fallacara, A. L.; Radi, M.; Zamperini, C.; Dreassi, E.; Crespan, E.; Maga, G.; Schenone, S.; Musumeci, F.; Brullo, C.; Richters, A.; Gasparrini, F.; Angelucci, A.; Festuccia, C.; Delle Monache, S.; Rauh, D.; Botta, M. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 347.
- [58] (a) Jacobson, K. A.; Jarvis, M. F.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4057.
- (b) Ruiz, M. D.; Lim, Y. H.; Zheng, J. Y. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 3623.
- [59] Qu, G. R.; Liang, L.; Niu, H. Y.; Rao, W. H.; Guo, H. M.; Fossey, J. S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4494.
- [60] Li, R. L.; Liang, L.; Xie, M. S.; Qu, G. R.; Niu, H. Y.; Guo, H. M. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3665.

(Zhao, X.)