环化反应合成 2,3-二取代吲哚的研究进展

梁 亭* 李 军 刘 宇 武彩霞 王 静
兰金苹 刘开扬

(河北北方学院生命科学研究中心 张家口 075000)

摘要 近年来,关于环化反应合成 2,3-二取代吲哚的报道屡见不鲜。大多以苯肼类、苯胺类和硝基苯类等化合物为底物,在各种不同的金属及无金属催化作用下,与不同的底物反应,可以生成 2,3-二取代吲哚及其衍生物。该类方法现已成为合成含氮五元杂环的一个重要手段,用来合成 2,3-二取代吲哚及其衍生物。按反应底物类型的不同,对近年来环化反应合成 2,3-二取代吲哚的研究进展进行了综述。

关键词 2,3-二取代吲哚; 合成; 杂环化合物; 环化反应

Progress in the Synthesis of 2,3-Disubstituted Indole by Cyclization

Liang, Ting* Li, Jun Liu, Yu Wu, Caixia Wang, Jing Lan, Jinping Liu, Kaiyang
(* Life Science Research Center, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000)

Abstract In recent years, there are many reports about the synthesis of 2,3-disubstituted indole by cyclization. Most of these approaches are catalyzed by different transition metals and metal-free catalysis conditions using phenylhydrazines, anilines and nitrobenzenes as main substrates. These methods have been a powerful strategy to obtain 2,3-disubstituted indoles. The recent progress of the synthesis of 2,3-disubstituted indoles by cyclization with the different substrates systems is summarized.

Keywords 2,3-disubstituted indole; synthesis; heterocyclic compound; cyclization

吲哚及其衍生物是 Adolf von Baeyer 在 1866 年首次通过还原靛红而获得。1883 年, Fischer 和 Jourdan^[1] 利用丙酮酸和 1-甲基苯胺合成吲哚, 并于次年证实其结构。后来发现哺乳动物及人脑思维活动中的重要物质含有吲哚环, 引起了人们的广泛关注^[2,3]。

其中 2,3-二取代吲哚及其衍生物是一类重要的杂环化合物和化工产品中间体, 由于它性质独特, 使得在医药、农药等领域中具有广泛的应用。这类化合物在天然产物中广泛存在, 如从 *Nocardia sp.* 和菌类 *Amiccolaptosis sp.* 中分离得到的 nocathiacin^[4] 和第一个从海洋产物中提取出来的具有 *N*-甲氧基吲哚结构的化合物 Convolutinindol A^[5]。在药物发现和发展过程中, 很多药物都以 2,3-二取代吲哚为基础, 比如吲哚美辛 (Indomethacin) 又称消炎痛, 为一非甾体抗炎药, 用于临床已有 50 多年, 该药通过抑制体内前列腺素合成而产生解热镇痛及消炎作用, 并作为评价非甾体抗炎药物的标准药物^[6]。齐多美辛 (Zidometacin) 为吲哚美辛的类似物, 抗炎作用更强, 且毒副作用较低。鉴于 2,3-二取代

吲哚及其衍生物的广泛应用, 人们对这类化合物的合成方法展开了一系列较为深入的研究, 目前关于 2,3-二取代吲哚及其衍生物已有多种有效的合成方法, 本文主要综述了近年来通过环化反应合成 2,3-二取代吲哚及其衍生物的方法。

1 环化反应合成 2,3-二取代吲哚

1.1 芳肼为底物的环化反应

以苯肼及其衍生物为原料合成 2,3-二取代吲哚最经典的方法是 Fischer 反应, 该反应以醛或者酮为原料, 与苯肼及其衍生物缩合成相应的苯腙衍生物, 再在酸催化作用下重排环化, 最后生成吲哚衍生物。人们普遍接受的 Fischer 吲哚合成的反应机理为: 芳肼和醛(或酮)缩合后经烯胺化(a)、质子化(b)、[3,3] σ 迁移重排(c、d)、脱氨环化(e、f)成吲哚^[7] (Scheme 1)。

合成 2,3-二取代吲哚的方法主要有液相法和固相法。其中, 液相法是最常用、简便的方法。但由于吲哚环

* E-mail: liangting666@163.com

Received May 16, 2016; revised June 16, 2016; published online July 8, 2016.

图式 1 Fischer 吲哚合成的反应机理

Scheme 1 Reaction mechanism of the synthesis of Fischer

在酸性条件下的不稳定性, 出现了固相法. 后来固相法和组合化学^[8,9]结合又为新药的合成与设计开辟一片广阔天空, 避免了液相法溶剂用量大、产物分离提纯难的麻烦. 我们分别介绍一下在液相和固相中经环化反应生成 2,3-二取代吲哚.

1.1.1 在液相中的环化反应

将醛(或酮)和苯肼衍生物及酸催化剂混合后一起加热, 一步合成吲哚. 表 1 总结了近年来不同反应条件下的 2,3-二取代吲哚合成.

表 1 不同反应条件下的 Fischer 吲哚合成

Table 1 Fischer indole synthesis under various reaction conditions

反应式及其反应条件		产率/%	参考文献
		31~60	[10]
		54	[11]
		88~90	[12]
		41~89	[13]
		83	[14]
		90~96	[15]
		50~100	[16]

续表

反应式及其反应条件	产率/%	参考文献
	19~55	[17]
	88	[18, 19]

以上是苯肼与各种醛、酮及醛酮类似物在不同条件下液相反应生成 2,3-二取代吲哚。除此之外, 苯肼及其衍生物与炔反应也可以生成 2,3-二取代吲哚。2010 年, Patil 等^[14]以有机金配合物和对甲苯磺酸为二元催化剂, 在对甲苯磺酸作用下苯肼及其衍生物与炔烃反应生成 2,3-二取代吲哚, 此反应时间短、产率高、对水不敏感, 且具有极好的区域选择性(Eq. 1)。2010 和 2011 年, Beller 等^[20,21]连续发表两篇文章, 以溴化锌和氯化锌为催化剂, 苯肼及其衍生物与丙炔胺类化合物反应生成 2,3-二取代吲哚。此反应使用“一锅煮”的方法, 具有比较好的区域选择性, 收率最高可达 94% (Eq. 2)。

2011 和 2012 年, Gade 等^[22,23]先后报道了以金属钨配合物为催化剂, 二芳基苯肼与炔烃类化合物反应生成 2,3-二取代吲哚。反应的机理是金属钨配合物与二芳基苯肼、炔烃形成一个七元环中间体过渡态, 然后开环得到 2,3-二取代吲哚, 此反应在室温下就可以进行, 且具有一定的区域选择性(Eq. 3)。

2014 年, Matsuda 等^[24]以三价铈为催化剂, 1-亚烷基-2-芳肼与炔类化合物反应生成 2,3-二取代吲哚。这个反应的历程是先后经历了 C—H 键和 N—N 键的断裂最

后形成了取代的吲哚(Eq. 4)。同年, 周兵等^[25]也利用三价铈为催化剂, 酰基苯肼与炔在分子内关环形成 2,3-二取代吲哚, 他们应用此方法完成了天然产物(±)-goniomitine 及其类似物的全合成(Eq. 5)。

2014 年黄勇等^[26]首次报道了以金属钌配合物为催化剂, N-芳基-3-吡啶酮与炔烃类化合物在中性条件下历经 C—H 活化以及 N—N 键的氧化断裂生成 2,3-二取代吲哚, 以较高的收率得到药物活性分子 3-(1H-吲哚-1-基)-丙酰胺(Eq. 6)。2015 年张翱等^[27]以金属铈配合物为催化剂, N-芳基吡啶-5-酮与炔类化合物反应生成 2,3-二取代吲哚。这种方法利用廉价的底物, 在温和的反应条件下, 经历 N—N 键的氧化断裂, 得到 N-取代的烯炔端胺结构类的化合物, 是一种原子经济性较高的反应(Eq. 7)。

另外, 不饱和的烃类化合物(如炔等)与芳肼(或脎)的吲哚环化也引起了人们的广泛关注。此类化合物的价格一般比较便宜, 原料易得, 采用它合成 2,3-二取代吲

噪及其衍生物将大大降低成本^[28]. 2004 年 Beller 等^[29]研究了有机钛盐催化氯代炔烃和烷基胺反应, 经由[3,3] σ 位重排成 2,3-二取代吲哚, 得到比较理想的产率, 而且此反应具有较高的区域选择性(Eq. 8).

2014 年, 刘培念等^[30]以铈配合物为催化剂, 1,3-二硝基苯为氧化剂, 苯肼衍生物与炔烃反应得到 1-氨基-2,3-二取代吲哚. 这是第一篇文献报道在金属催化 C—H 活化过程中用硝基苯作为氧化剂, 而且此反应具有很好的区域选择性, 收率最高可达 94% (Eq. 9).

1.1.2 在固相中的环化反应

在经典的液相合成中, 有时分离和纯化非常麻烦. 人们在寻求高产率的合成途径时, 发现传统的合成法不能满足人们的需要, 固相合成法由此应运而生. 近年来, 固相合成法随组合化学的发展而得到了不断地完善. 固相法与传统的液相合成法不同, 先将反应物绑定在各自的树脂上, 再在同一液相中反应. 这样不仅为很多复杂分子特别是药物分子的合成提供了一条快速、简便的方

法, 而且也避免了繁琐、耗时的纯化过程^[31].

2003 年, Takahashi 等^[32]以羟甲基苯氧乙基树脂为载体, 通过“一锅煮”的 Fischer 吲哚固相合成法制备了纯度比较高的 40 多个阿片受体拮抗剂纳曲吲哚及其衍生物(Eq. 10).

2005 年, Jeong 等^[33]以痕量硅连接的 PEG 树脂为载体, 通过 Fischer 吲哚合成法制备得到了一系列 2,3-二取代吲哚 **1**. 他们首先将苯胺的胺基保护起来负载在聚合物上, 然后去掉保护基团, 得到的苯胺和亚硝酸钠以及盐酸等反应得到苯肼盐, 然后在氯化锌为催化剂条件下和酮反应得到吲哚衍生物. 由于硅与 PEG 树脂中间是由氧连接的, 增加了其分子的溶解性. 反应历程随着三氟乙酸的加入 C—Si 键随即断裂, 氢原子取代了原来硅原子的位置(Scheme 2).

图式 2 PEG 树脂为载体合成 2,3-二取代吲哚
Scheme 2 Synthesis of 2,3-disubstituted indole on PEG resin

以上就是近年来 Fischer 吲哚环合得到 2,3-二取代吲哚的方法, 其各种合成方法也各有所长. 在选择合适

的方法制取目标化合物时, 应该考虑各个方法的原料、收率、反应条件、操作等. 随着各种实验手段的日益更新, Fischer 吡啶合成方法将不断得到改进和创新^[31].

1.2 芳胺为底物的环化反应

1.2.1 芳胺与二元醇的环化反应

由芳胺和二元醇通过氧化环化一步合成吡啶环化合物, 该方法不仅原料价廉、工艺简单, 而且催化剂高效、无毒. 此反应最早于 1986 年由 Watanabe 等^[34]报道, 他们在 3-(三苯基膦)二氯化铑催化条件下, 温度在 180 °C 时环化脱水得到 2,3-二取代吡啶, 收率在 50% 左右. 2010 年, Madsen 等^[35]报道了在铑配合物或者三氯化铑水合物催化条件下合成 2,3-二取代吡啶, 这是一种最直接和原子经济性的方法, 副产物只有水和氢气(Eq. 11). 间位取代的苯胺有很好的选择性生成 6-取代的吡啶. 本文也介绍了不对称的邻二醇与苯胺反应, 指出芳基或比较大的烷基处于吡啶的二位, 并给出了此反应可能的机理(Scheme 3).

图式 3 芳胺与邻二醇合成 2,3-二取代吡啶的机理

Scheme 3 Mechanism of 2,3-disubstituted indole synthesis from anilines and 1,2-diols

2013 年, 丁玉强等^[36]对上述条件进行了优化, 他们以一种新的双铑配合物([Ru(CO)₂(Xantphos)]₂)和对甲苯磺酸为协同催化剂, 提高了反应收率, 降低了反应温度, 缩短了反应时间, 得到 2,3-二取代吡啶. 同时也验证了

不对称的邻二醇与苯胺反应, 芳基或比较大的烷基处于吡啶的二位(Eq. 12). 2014 年, Beller 等^[37]以铑配合物和 1,1'-双二苯基膦二茂铁(dppf)为催化剂, 芳胺与环氧化合物反应得到 2,3-二取代吡啶. 此反应的过程原子利用率高, 副产物也只有水和氢气, 机理与邻二醇反应相似(Eq. 13).

1.2.2 芳胺与炔烃的环化反应

吡啶类化合物作为一类重要的具有生物和药物活性的分子, 其构建方法一直是人们研究的热点. 芳香胺类化合物与炔反应生成 2,3-二取代吡啶的方法也有大量的报道. 2001 年, Wakatsuzi 等^[38]报道了在金属铑配合物催化作用下, 芳胺与丙炔醇反应得到 2,3-二取代吡啶 (Condition A, Eq. 14), 该反应具有较好的区域选择性. 2006 年, Liu 等^[39]以三氟甲磺酸铑为催化剂, 芳胺与丙炔醇在没有其它添加物的条件下反应, 高区域选择性地得到 2,3-二取代吡啶化合物 (Condition B, Eq. 14). 该方法具有原子利用率高、收率高、实用性强等优点.

2011 年, Huestis 等^[40]以金属铑配合物为催化剂, 在醋酸铜氧化作用下, *N,N*-二甲基-*N'*-苯基脒及其衍生物与炔烃在温和的条件下反应, 区域选择性较高地得到 2-

乙烯基吡啶(Eq. 15). 2014 年, Nicholls 等^[41]也是以铑配合物为催化剂, 六氟锑酸银为添加剂, 在水合醋酸铜作用下, 苯基脲及其衍生物与炔烃反应得到 2,3-二取代吡啶. 此环化反应的顺利进行是基于脲辅助的 C—H 活化作用和在有氧条件下铜的氧化作用(Eq. 16).

2015 年, Hwang 等^[42]第一次报道了在可见光辐射和铜催化条件下, 芳胺、末端炔和苯醌三组分体系通过一步反应, 得到 2,3-二取代吡啶. 此反应所需原料易得, 条件温和, 不需要昂贵的金属催化剂, 同时, 该反应区域选择性好、收率很高(Eq. 17).

2015 年, Kantam 等^[43]以氧化镁纳米晶体支撑的 0 价钯为催化剂, 氯化铜为氧化剂, *N*-芳基-2-吡啶胺与炔烃反应得到 *N*-吡啶基-2,3-二取代吡啶. 此反应收率较高, 不均匀的粗品催化剂可以回收加以循环利用, 且仍具有比较好的催化活性(Eq. 18). 2016 年, Sawant 等^[44]以金属钌配合物为催化剂, 醋酸铜为氧化剂, *N*-芳基-2-胺基-苯并噻唑与炔烃反应, 高收率的得到 2,3-二取代吡啶, 化合物 **2** 具有防止恶性细胞扩散的活性(Eq. 19).

1.2.3 2-卤代芳胺的环化反应

2-卤代苯胺与醛、酮的环化反应一般在强碱如氢化钾^[45]、氢化钠^[46]等条件下进行. 1997 年, Chen 等^[47]报道了催化的邻碘苯胺与酮的增环合成吡啶反应. 此反应首先在醋酸钯的催化作用下, 邻碘代苯胺与酮发生胺的烯胺化反应, 然后再通过分子内 Heck 反应关环生成吡啶 (**3**). 这是首次关于钯催化的邻卤代苯胺与酮利用“一锅法”通过增环合成取代吡啶的反应. 简单的操作步骤、温和的反应条件, 为合成取代吡啶又提供了一条很好的合成路线. 但是, 此反应对反应溶剂的适应性较差. 用 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作溶剂对此反应至关重要, 其它溶剂例如甲苯或乙腈则没有反应; 只有环酮类底物可以获得较高产率. 反应中使用 DABCO 作碱, 其它碱无效(Scheme 4).

图式 4 碘代芳胺与酮合成 2,3-二取代吡啶

Scheme 4 2,3-disubstituted indole synthesis from iodoanilines and ketones

2-卤代苯胺中的卤素一般为溴、碘较多, 2004 年 Nazare 等^[48]报道了 2-氯代苯胺与各种酮环化合成吡啶反应. 此反应在 2-(三叔丁基膦)钯、硫酸镁和磷酸钾作用下关环合成 2,3-二取代吡啶, 对于环酮来说收率较高, 未见报道开链酮生成 2,3-二取代吡啶. 2016 年, 谢建伟等^[49]报道了在碘化亚铜催化下, 以四氮唑-1-乙酸为配体, 1,3-二羰基化合物与 2-卤代苯胺衍生物反应生成取代

代的吲哚衍生物. 反应过程形成了亚胺的中间体, 他们给出了可能的反应机理. 此反应条件较温和, 具有较好的区域选择性(Eq. 20).

1993 年, Gronowitz 等^[50,51]首次报道了在醋酸钯催化作用下, 2-碘代苯胺衍生物与硅基保护的炔烃反应生成了 2-硅基取代吲哚衍生物. 他们用此方法得到了一系列色氨酸衍生物, 但此反应收率相对较低. 2003 年, Witulski 等^[52]以双三苯基磷二氯化钯为催化剂, *N*-炔基-2-卤代苯磺酰胺与胺反应, 可以环化得到 2-胺基吲哚衍生物. 此文献用新颖的钯催化偶联的方法, *N*-炔基-2-卤代苯磺酰胺与一级胺或二级胺反应, 合成了一系列很难得到的 2-胺基吲哚衍生物, 该方法的反应机理目前尚不明确(Eq. 21).

2013 年, Lu 等^[53]利用“一锅煮”的方法, 将 2-溴代酰胺、末端炔和芳香卤代物三组分一起合成得到 2,3-二取代吲哚 **4**. 反应过程经过连续的钯催化 Sonogashira 偶联、酰胺的钯化反应以及还原消除反应, 高区域选择性地得到 2,3-二取代吲哚及其衍生物. 这种温和的反应条件为合成多取代吲哚提供了一个有效的补充(Scheme 5).

2014 年, 席振峰等^[54]报道了在醋酸钯催化作用下, 三组分的碘代芳烃、炔烃以及脂肪胺体系利用“一锅煮”的方法反应生成 2,3-二取代吲哚及其衍生物. 在过渡金属钯催化下 C—N 键断裂, 配体 **L1** 在此反应中显示出很高的效率. 在此条件下, 非环状的一级胺、二级胺和环状的二级胺具有很好的反应性(Eq. 22).

2-卤代苯胺衍生物与炔类在钯催化下发生反应生成 2,3-二取代吲哚化合物, 该反应可能经过如下历程: (1)芳基碘化物对钯的氧化加成; (2)炔烃对芳基和钯键的顺式插入; (3)芳胺的氮原子置换乙烯基钯中间体的钯而形成 C—N 键.

图式 5 三组分体系合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 5 Three-component process for the synthesis of 2,3-disubstituted indoles

1.2.4 其它芳胺的环化反应

1986 年, Johnson 等^[55]报道了只取代芳环上一个氢生成相应的吲哚. 该反应的机理是苯胺在正丁基锂的作用下被拔去两个基团中间的氢形成碳负离子, 然后发生环化、取代得到产物吲哚(Eq. 23).

2008 年, 王彦广等^[56]利用与重氮基相连的碳带有部分负电荷, 具有一定的亲核能力, 以酰基化的苯胺和 2-重氮基乙酸乙酯在 2-氯吡啶、2,6-二氯吡啶和三氟乙酸酐共同作用下生成相应 2,3-二取代吲哚, 实现了反应的金催化. 该反应能在低温下进行, 且反应速度较快, 为合成具有生物活性的吲哚衍生物提供了一种简单有效的方法(Eq. 24).

2009 年, Saito 等^[57]报道了在金属铈催化作用下, *N*-(2-炔基)苯胺在六氟异丙醇溶液中, 环化生成 2,3-二取代吲哚 **5**. 该反应是用“一锅煮”的方法先将 *N*-烷基

苯胺与炔丙基溴反应得到 *N*-(2-炔基)苯胺, *N*-(2-炔基)苯胺在铑催化作用下发生 *N*-Claisen 重排, 经过一个联烯的中间体, 然后在铑的催化作用下关环得到吲哚 (Scheme 6).

图式 6 铑催化合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 6 Rhodium(I)-catalyzed synthesis of 2,3-disubstituted indoles

2012 年, Hayashi 等^[58]利用分子间 Michael 加成/消除反应, 磺酰胺与 α -溴芳基乙酮在碱性条件下如碳酸钾反应生成吲哚啉, 再在较强的碱如 DBU 或 Cs_2CO_3 作用下可消除对甲苯磺酸, 随后芳构化得 2-酰基-3-吲哚乙酸衍生物 **6** (Scheme 7).

图式 7 Michael 加成/消除反应合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 7 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by Michael addition/elimination reaction

2015 年, 李金恒等^[59]首次报道了在没有金属催化作用条件下 *N*-芳基亚胺与亚硝酸叔丁酯反应得到 3-硝基吲哚衍生物. 该方法操作简单、原子经济性高, 实现了通过氧化脱氢、硝化、环化和异构化的反应序列得到吲哚官能团, 这些吲哚化合物具有很好的兼容性和很高的选择控制性 (Eq. 25).

1.3 芳基氮氧化物为底物的环化反应

1.3.1 硝基芳烃衍生物为底物的环化反应

还原环化合成吲哚环化化合物的方法历史悠久, 应用

广泛, 反应原料多为硝基苯化合物. 2005 年和 2006 年, Nicolaou 等^[60,61]连续报道了 *N*-羟基-2,3-二取代吲哚新的合成方法. 他们以 2-羰基-3-(2-硝基苯)丁烯酸酯衍生物为原料, 在二水氯化亚锡作用下将硝基还原成羟胺, 然后发生分子内缩合得到 α,β -不饱和硝基酮中间体, 此中间体与一系列的亲核试剂发生 1,5-加成反应得到 *N*-羟基-2,3-二取代吲哚衍生物 (**7**). 该反应条件温和, 产率较高, 为全合成新硫肽类抗生素诺卡硫星 (Nocathiacin) 和其它 *N*-羟基吲哚的天然产物奠定了基础 (Scheme 8).

图式 8 分子内缩合合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 8 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by intramolecular condensation

2006 年, Ragaini 等^[62]以 Pd-菲罗啉配合物为催化剂, 硝基芳烃和芳基炔烃在通入 CO (6.0 MPa) 作用下, 环合得到 2,3-二取代吲哚. 该反应利用钯配合物做催化剂比 Nicholas 等^[63]用钌作催化剂更容易发生分子间的缩合反应. 另外他们提到硝基芳烃上如果含有吸电子基团反应会更快一些, 产物吲哚环的 3 位可为各种取代的芳基、烷基、酯基或三甲基硅基 (Eq. 26).

2012 年, Hoelder 等^[64]报道了一种新的通过 Bartoli 反应制备氨基吲哚衍生物的方法. 该方法被广泛应用于显示保护基和取代基形式的重要性, 但是以胺基取代的硝基芳烃为底物的 Bartoli 反应未见报道. 他们尝试了很多种胺基的保护基, 其中叔丁氧羰基保护基对于这个反应是最有效的. 这种新的胺基取代吲哚衍生物结构单元为精细化工和制药工业提供了更好的选择 (Eq. 27).

2013 年, Kurth 等^[65]首次报道了以还原 2-硝基苯取代异噻唑的方法, 得到 3-酰基取代吲哚. 此反应具有一定的区域选择性, 他们还通过此方法合成 4-氨基喹啉、

4-喹啉酮等。亚胺基碳是这个杂环化化学选择性的首选, 除非这个碳没有反应活性, 在有竞争的苯胺反应体系中, 胺基的碱性越弱, 越是好的亲核试剂, 因此, 这种方法可应用在促进 H—H 键的加成反应中(Eq. 28).

2015 年, Driver 等^[66]首次报道了以六羰基合钼为钼催化剂, 并为硝基芳烃合成吲哚提供一氧化碳源。此反应在两室的反应容器进行, 可以将六羰基合钼与钼催化形成的 *N*-杂环分离开来, 使后面的纯化更加方便。他们证实此反应的机理即 C—H 键的胺基化反应是阶梯式的(Eq. 29).

1.3.2 亚硝基芳烃衍生物为底物的环化反应

2002 年, Nicholas 等^[67]报道了亚硝基芳烃与炔烃的区域选择性反应, 该方法可以通过两个过程完成: (a)亚硝基芳烃、炔烃与 CO 在金属钌配合物催化下的分子间环合反应, 可一步得到吲哚化合物 **8**。(b)亚硝基芳烃与炔烃在加热条件下(没有催化剂)可得到 *N*-羟基吲哚化合物中间体 **9**, 然后在 Pd/C 还原条件下得到吲哚化合物(Scheme 9)。2011 年, Srivastava 等^[68]利用廉价的氯化铜水合物和铜粉作催化剂, 亚硝基芳烃与芳基炔反应区域选择性地得到 3-芳基吲哚。此反应中间体包括亚硝基芳烃与芳基炔形成的环状物的脱氧过程(Eq. 30).

2015 年, 万伯顺等^[69]以金属铑配合物为催化剂, 硝酮与炔烃发生 C—H 环化反应。他们以对称的二芳基炔烃为底物经 C—H 环化区域选择性地得到氮上无保护基的 2,3-二芳基吲哚, 其中 2 位的芳基来自硝酮的 N=C-芳环, 3 位的芳基来自芳香炔烃。但是如果是不对称的二芳基炔烃为底物, 反应的区域选择性是不可预测的

图式 9 亚硝基芳烃与炔通过两种过程合成 2,3-二取代吲哚
Scheme 9 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles from nitro-substituted benzene rings (ArNO) and alkynes by two processes

(Eq. 31). 同年, 陆熙炎等^[70]对上述反应条件进行了改进, 他们以三价金属铑为催化剂, 在硝酮的亚胺碳上引入空间位阻很大的 2,4,6-三甲基苯基团, 与芳基炔在 HOPiv 添加剂作用下得到 2,3-取代吲哚, 该反应产率较高(Eq. 32).

2016 年, Liu 等^[71]报道了亚硝基苯衍生物与 *N*-羟基联烯芳胺在 O₂ 和 IPrCuCl 添加剂作用下发生 [3+2] 环化反应得到异噻唑啉-5-醇中间体, 然后在 DBU 催化作用下发生分子骨架的重排得到 2,3-取代吲哚 **10**。这种方法为 WIN 48098, WIN53365 和 JWH-015^[72] 三种生物活性分子提供了简短的合成路线(Scheme 10).

1.4 其它芳基含氮化合物为底物的环化反应

1.4.1 异氰基芳香化合物为底物的环化反应

2000 年, Rainier 等^[73]利用自由基环化的方法使 2-炔基-异氰基苯在 AIBN 作用下生成二巯基吲哚化合物, 此化合物与亲核试剂在三丁基膦作用下可以将 C-10 位置上的硫醚脱掉得到另一种 2,3-二取代吲哚 **11**。这种方法将在合成包括天然产物的多取代吲哚中得到应用(Scheme 11).

图式 10 [3+2]环化和重排反应合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 10 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by [3+2]-annulation and rearrangement reaction

图式 11 自由基环化反应合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 11 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by free-radical cyclization

2002 年, Takahashi 等^[74]报道了在醋酸钯催化作用下, 芳基碘化物、邻异氰基苯乙烯与二乙胺三组分反应得到 2,3-二取代吲哚. 给出了反应的机理, 中间经历了 H 的[1,3]迁移和亲核试剂的进攻从而得到 2,3-二取代吲哚, 但是此反应的收率较低(Eq. 33).

(33)

2010 年, Chatani 等^[75]利用铜(I)催化的方法使 2-乙烯基-异氰基苯与二硼酸酯发生硼环化反应得到 2-硼酸酯吲哚衍生物. 该反应在中性条件室温下进行, 并可引入很多功能性的官能团. 他们将这种方法用于快速合成激酶抑制剂 Paullone, 且收率较高; 2-硼酸酯吲哚衍生物也可用于多种天然色氨酸衍生物和非天然产物的合成. 另外他们还将此方法应用到合成 2-硅基吲哚衍生物等(Eq. 34).

2013 年, Takemoto 等^[76]报道了 3-酰基-2-芳基吲哚的合成, 他们通过钯催化异氰基的插入和炔烃的氧钯化反应得到了 2,3-二取代吲哚 **12** 和 **13**. 如果分子内引入

(34)

亲核试剂, 通过 domino 环化反应可以得到一系列四环的吲哚衍生物. 通过异氰基的插入形成的亚胺基钯是这些反应的关键中间态(Scheme 12).

图式 12 钯催化异氰基合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 12 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by palladium-catalyzed Isocyanide

2014 年, Studer 等^[77]首次报道了在无过渡金属催化的条件下, 异氰基芳烃与 Togni 试剂(三氟甲基自由基的前体试剂)反应得到 2-三氟甲基吲哚衍生物. 反应过程伴随着吲哚环的三氟甲基化和两到三个 C—C 键的形成, 得到的产物具有良好的非对映立体选择性, 且该反应收率较高(Eq. 35).

(35)

1.4.2 叠氮基芳香化合物为底物的环化反应

2011 年, Gagosz 等^[78]和 Zhang 等^[79]分别报道了利用不同的金配合物催化的方法, 将 2-炔基叠氮芳烃与不同

的亲核试剂反应得到 2,3-二取代吲哚化合物. 他们的反应机理一致, 都是在反应过程中释放一分子氮气, 与金配合物形成 α -亚胺基金卡宾中间态, 然后通过亲核试剂进攻吲哚 3 位 C—H 键插入得到取代的吲哚化合物 (Eq. 36).

2013 年, Driver 等^[80]报道了在二价双铑羧酸酯配合物催化作用下, β,β -二取代苯乙烯基叠氮发生分子内的选择性[1,2]迁移得到 2,3-二取代吲哚化合物 **14**. 其反应历程是电环化形成一个铑的氮宾中间态, 然后发生分子内的迁移得到取代的吲哚化合物, 他们给出的迁移基团的迁移顺序是: 酯基 < 烷基 < 芳基 < 胺亚甲基 < 酰胺 < 氢 < 砜 < 酮 < 硝基 (Scheme 13).

图式 13 [1,2]迁移反应合成 2,3-二取代吲哚

Scheme 13 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by [1,2]-shift reaction

2014 年, Butin 等^[81]首次报道了在无金属催化作用下合成 2-(2-酰基乙烯)吲哚的方法. 他们以 2-(2-叠氮苯基)呋喃化合物为底物, 在十二烷溶液中反应 2~5 min 后加入到含有 DMAP 的 N,N -二甲基甲酰胺中, 反应过程伴随着呋喃的开环即可得到 2-(2-酰基乙烯)吲哚类化合物. 该类化合物可进行进一步修饰合成其它衍生物, 比如用于抗癌前体药物 apaziquone^[82]和氟伐他汀^[83]等 (Eq. 37).

2016 年, 施敏等^[84]报道了铑(II)催化扩环反应用于合成一系列吲哚并氮杂环丁烷类化合物. 他们以苯乙烯基叠氮为原料, 在铑(II)催化作用下发生分子内重排较高收率地得到吲哚并氮杂环丁烷类化合物, 其反应历程可能形成了 $Rh_2^{III,II}$ 氮宾自由基中间态, 环化反应过程为单电子转移 (SET) 控制 (Eq. 38).

1.4.3 异氰酸酯芳香化合物为底物的环化反应

以异氰酸酯芳香化合物为底物通过环化反应得到 2,3-二取代吲哚的文献报道相对较少. 2002 年, Yamamoto 等^[85]首次报道了以 Pd^0 - Cu^I 双金属为催化剂, 2-炔基异氰酸苯酯与丙烯酸碳酸酯反应得到了 2,3-二取代吲哚. 吲哚氮上的烷氧羰基较容易脱掉而得到氮上无取代的吲哚衍生物, 他们给出的反应机理是反应过程中释放出一分子的 CO_2 , 形成一个双 π -丙烯基钯配合物中间态, 通过炔烃的插入得到取代的吲哚 (Eq. 39).

1.4.4 芳基重氮盐化合物为底物的环化反应

在有些情况下, 取代芳肼的制备比较困难且不易操作处理, 可以用芳基重氮盐与其它试剂反应得到 2,3-二取代吲哚. 2010 年, Knochel 等^[86]报道了烷基金属锌试剂与芳基四氟化硼重氮盐反应, 经环合高区域选择性地得到 2,3-二取代吲哚. 该反应条件温和, 能够引入多种功能性官能团, 比如酯基、氰基、硝基和各种酮类等. 这种变化提高了原来 Fischer 吲哚合成的应用范围 (Eq. 40).

2012 年, Wisner 等^[87]以芳基重氮盐与 β -酮酸酯经 Japp-Klingemann 反应然后脱去乙酰基得到芳胺中间体,

再经 Fischer 环化合成 2-酰基吡咯衍生物. 反应过程中 β -酮酸酯在碱性条件下水解成 β -酮酸, 然后与芳基重氮盐反应, 中间经历了一个脱羧过程(Eq. 41).

2014 年, Antonchick 等^[88]首次报道了多组分体系反应合成 2-三氟乙基取代吡咯. 他们利用芳基重氮盐、烯炔和三氟甲基亚磺酸钠反应得到 2-三氟乙基吡咯衍生物. 这个方法很好地展示了烯炔的三氟甲基化在 Fischer 吡咯合成过程中的应用, 此反应时间短、条件温和, 能够引入多种功能官能团(Eq. 42).

1.5 吡咯化合物为底物的环化反应

2014 年, Katukojvala 等^[89]首次报道了烯醛重氮酮或酯与吡咯化合物反应, 在金属铑的催化下发生[4+2]环化反应得到 2,3-二取代吡咯. 与 Dötz, Wulff 和 Merlic 环化反应相比(这些反应经历了化学当量的 Fischer 卡宾中间态), 他们指出此反应的历程经历了一个金属铑的烯醛卡宾体中间态, 另外他们应用这种[4+2]环化反应可一步高效合成天然产物 leiocarpone 和两步合成脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)抑制剂(Eq. 43).

2015 年, Silveira 等^[90]报道了一种简单的方法合成苯并[e]吡咯衍生物. 他们首先利用二氯化镍催化反应四组分体系(硝基甲烷、苄胺、2-炔基苯甲醛和乙酰乙酸乙酯)得到 1,2,3,4-取代的吡咯衍生物, 然后在碘单质催化下发生碘环化反应得到苯并[e]吡咯化合物. 这一小系列三元杂环结构是天然产物和生物活性化合物的重要组成部分, 比如 IDO、PFKFB3 抑制剂^[91]以及吡咯抗生素 CC-1065 的中间体^[92]等(Eq. 44).

1.6 其它化合物为底物的环化反应

2009 年, Nakamura 等^[93]利用钯催化的方法, 将 *N*-酰基苯并三氮唑与双取代的炔烃反应较高收率得到多取代吡咯. 反应经历氧化加成脱掉一分子氮气, 然后发生[3+2]环化加成反应得到目标产物. 此反应条件温和, 是一种高效合成多取代吡咯化合物的方法, 且该反应原子经济性高(Eq. 45).

2009 年, 蔡倩等^[94]以无配体的碘化亚铜为催化剂, 2-卤代芳炔酮与氰基乙酸乙酯反应得到 2-吡咯羧酸酯化合物. 该反应条件温和, 对于碘和溴取代的底物在室温或者 50 °C 时的反应收率较高; 氯取代的底物反应温度增加到 80 °C 时反应达到中等收率. 另外此反应显示出良好的官能团相容性和高的化学选择性, 反应经历了缩合、偶联和去甲基化反应得到了 2-吡咯羧酸酯化合物(Eq. 46).

2013 年, 俞永平等^[95]利用钯催化的方法, 将 2-叠氮-3-芳基丙烯酸酯与丙烯酸酯在室温下反应可较高收率地得到 3-烯丙基吡咯化合物. 该反应需要通入氧气作为氧化剂, 三氟乙酸为添加剂, 相继经过分子内环化反应和烯化作用得到了 3-烯丙基吡咯化合物. 此类化合物的选择性合成方法还可应用到碎片药物和药物化学中(Eq. 47).

2014 年, 席振峰等^[54]报道了在醋酸钯催化作用下, 1-溴-2-碘苯、炔烃和环状二级胺四组分体系反应得到 2,3-二取代吡咯. 他们也尝试了用 1,2-二溴苯作原料, 但没有得到目标产物, 因为 C—I 键的反应活性比 C—Br 键高. 反应经历了氧化加成、炔烃的插入、胺基化反应和还原消除, 最终得到目标产物(Eq. 48).

2014 年, Ramana 等^[96]报道了碘化亚铜催化的 S_NAr 反应, 他们利用“一锅煮”的方法将 2-溴代芳基丙烯酸酯与叠氮钠反应, 较高收率地得到 2-吡啶羧酸酯化合物. 此反应的反应历程包括以下三个方面: (i)碘化亚铜催化作用下与叠氮钠的 S_NAr 反应; (ii)此叠氮化合物转变成氮宾; (iii)伴随着两个新的 C—N 键的形成, 氮宾跨越 C—H 键能垒实现分子内插入(Eq. 49).

2015 年, Novikov 等^[97]报道了利用金属铑催化的方法, 使取代的 2H-丙炔腈与重氮羧基化合物反应, 较高收率得到 2,3-二取代吡啶. 反应过程中生成一个 4,4-二芳基-2-氮杂-1,3-二烯的中间体, 此中间体含有两个取代的电子接受体, 然后发生 1,5-环化反应得到取代的吡啶化合物 **15** (Scheme 14).

2 结论与展望

综上所述, 总结了近年来文献报道的通过环化反应得到 2,3-二取代吡啶环化合物较为有效的方法. 由于吡啶类化合物性质独特, 在医药、农药和香料香精等领域中贡献突出, 且与人们的日常生活息息相关, 使得人们对它的研究充满兴趣. 需要指出的是, 尽管上述一些反应设计得非常巧妙, 但是对于某些反应, 由于原料或催

图式 14 1,5-环化反应合成 2,3-二取代吡啶

Scheme 14 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles by 1,5-cyclization

化剂价格昂贵、催化剂与反应物、产物难以分离以及收率较低等缘故限制了其工业应用, 若将这些反应工业化还需要进行深入细致地研究. 相信随着广大化学家的努力, 从廉价易得的原料出发, 在绿色环保的催化条件下合成高收率的 2,3-二取代吡啶及其衍生物的方法一定能够实现.

References

- [1] Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber.* **1883**, *16*, 2241.
- [2] Malleron, J. L.; Gueremy, C.; Mignani, S.; Peyronel, J. F.; Truchon, A.; Blanchard, J. C.; Doble, A.; Laduron, P.; Piot, O. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1194.
- [3] Yutaka, A.; Toshihiko, M.; Akihiro, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9203.
- [4] Nicolaou, K. C.; Lee, S. H.; Estrada, A. A.; Zak, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3736.
- [5] Narkowicz, C. K.; Blackman, A. J.; Lacey, E.; Gill, J. H.; Heiland, K. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 938.
- [6] Ren, J.-Q.; Fan, H.-D. *Chin. J. Hosp. Pharm.* **1993**, *13*, 492 (in Chinese).
(任进民, 樊德厚, 中国医院药学杂志, **1993**, *13*, 492.)
- [7] Hughes, D. L.; Zhao, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 228.
- [8] Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449.
- [9] Thompson, L. A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 324.
- [10] Liu, K.-G.; Robichaud, A. J.; Lo, J. R.; Mattes, J. F.; Cai, Y.-X.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5769.
- [11] Dykstra, K. D.; Guo, L.-Q.; Birzin, E. T.; Chan, W.-D.; Yang, Y.-T.; Hayes, E. C.; DaSilva, C. A.; Pai, L. Y.; Mosley, R. T.; Kraker, B.; Fitzgerald, P. M. D.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2322.
- [12] Xu, D.-Q.; Yang, W.-L.; Luo, S.-P.; Wang, B.-T.; Wu, J.; Xu, Z. -Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1007.
- [13] Muzalevskiy, V. M.; Nenajdenko, V. G.; Shastin, A. V.; Balenkova, E. S.; Haufe, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7553.
- [14] Patil, N. T.; Konala, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6831.
- [15] Li, B.-L.; Xu, D.-Q.; Zhong, A.-G. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *144*, 45.
- [16] Siddalingamurthy, E.; Mahadevan, K. M.; Masagalli, J. N.; Harishkumar, H. N. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5591.
- [17] Laube, M.; Tondera, C.; Sharma, S. K.; Bechmann, N.; Pietzsch, F. J.; Pigorsch, A.; Koeckerling, M.; Wuest, F.; Pietzsch, J.; Kniess, T.

- RSC Adv.* **2014**, *4*, 38726.
- [18] Gore, S.; Baskaran, S.; König, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4568.
- [19] Zhang, H.; Hu, R.-B.; Liu, N.; Li, S.-X. Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 28.
- [20] Pews-Davtyan, A.; Tillack, A.; Schmoele, A. C.; Ortinau, S.; Frech, M. J.; Rolfs, A.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1149.
- [21] Pews-Davtyan, A.; Beller, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6331.
- [22] Gehrmann, T.; Lloret, F. J.; Scholl, S. A.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5757.
- [23] Gehrmann, T.; Scholl, S. A.; Fillol, J. L.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3925.
- [24] Matsuda, T.; Tomaru, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3302.
- [25] Zhou, B.; Du, J.-J.; Yang, Y.-X.; Li, Y.-C. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12768.
- [26] Zhang, Z.-X.; Jiang, H.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5976.
- [27] Fan, Z.-L.; Song, S.-S.; Li, W.; Geng, K.-J.; Xu, Y.-J.; Miao, Z.-H.; Zhang, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 310.
- [28] Moballigh, A.; Ralf, J.; Majeed, S. A.; Holger, K.; Matthias, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 869.
- [29] Khedkar, V.; Tillack, A.; Michalik, M.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3123.
- [30] Li, D.-Y.; Chen, H.-J.; Liu, P.-N. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6176.
- [31] Jiang, J.-Z.; Wang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1025 (in Chinese).
(蒋金芝, 王艳, 有机化学, **2006**, *26*, 1025.)
- [32] Tanaka, H.; Ohno, H.; Kawamura, K.; Ohtake, A.; Nagase, H.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1159.
- [33] Mun, H. S.; Ham, W. H.; Jeong, J. H. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 130.
- [34] Tsuji, Y.; Huh, K. T.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 377.
- [35] Tursky, M.; Lorentz-Petersen, Linda L. R.; Olsen, L. B.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5576.
- [36] Zhang, M.; Xie, F.; Wang, X.-T.; Yan, F.-X.; Wang, T.; Chen, M.-M.; Ding, Y.-Q. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 6022.
- [37] Pena-Lopez, M.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 1818.
- [38] Tokunaga, M.; Ota, M.; Haga, M. A.; Wakatsuki, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3865.
- [39] Kumar, M. P.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4951.
- [40] Huestis, M. P.; Chan, L.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1338.
- [41] Kathiravana, S.; Nicholls, I. A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14964.
- [42] Sagadevan, A.; Ragupathi, A.; Hwang, K. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13896.
- [43] Reddy, P. V.; Annapurna, M.; Srinivas, P.; Likhar, P. R.; Kantam, M. L. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3399.
- [44] Sharma, S.; Pathare, R. S.; Maurya, A. K.; Gopal, K.; Roy, T. K.; Sawant, D. M.; Pardasani, R. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 356.
- [45] Bard, R. R.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1546.
- [46] Suzuki, H.; Thiruvikraman, S. V.; Osuka, A. *Synthesis* **1984**, 616.
- [47] Chen, C.-Y.; Lieberman, D. R.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2676.
- [48] Nazaré, M.; Schneider, C.; Lindenschmidt, A.; Will, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4526.
- [49] Liu, X.-G.; Li, Z.-H.; Xie, J.-W.; Liu, P.; Zhang, J.; Dai, B. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 653.
- [50] Wensbo, D.; Eriksson, A.; Jeschke, T.; Annby, U.; Gronowitz, S.; Cohen, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2823.
- [51] Jeschke, W.; Annby, U.; Gronowitz, S.; Cohen, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6471.
- [52] Witulski, B.; Alayrac, C.; TevzadzeSaeftel, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4257.
- [53] Lu, B. Z.; Wei, H.-X.; Zhang, Y.-D.; Zhao, W.-Y.; Dufour, M.; Li, G.-S.; Farina, V.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4558.
- [54] Hao, W.; Geng, W.-Z.; Zhang, W.-X.; Xi, Z.-F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2605.
- [55] Johnson, F.; Subramanian, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5040.
- [56] Cui, S.-L.; Wang, J.; Wang, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13526.
- [57] Saito, A.; Oda, S.; Fukaya, H.; Hanzawa, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1517.
- [58] Hayashi, S.; Ueno, N.; Murase, A.; Nakagawa, Y.; Takada, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *50*, 179.
- [59] Deng, G.-B.; Zhang, J.-L.; Liu, Y.-Y.; Liu, B.; Yang, X.-H.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1886.
- [60] Nicolaou, K. C.; Lee, S. H.; Estrada, A. A.; Zak, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3736.
- [61] Nicolaou, K. C.; Estrada, A. A.; Lee, S. H.; Freestone, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5364.
- [62] Ragaini, F.; Rapetti, A.; Visentin, E.; Monzani, M.; Caselli, A.; Cenini, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3748.
- [63] Penoni, A.; Nicholas, K. M. *Chem. Commun.* **2002**, 484.
- [64] Wylie, L.; Innocenti, P.; Whelligan, D. K.; Hoelder, S. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4441.
- [65] Coffman, K. C.; Palazzo, T. A.; Hartley, T. P.; Fettingner, J. C.; Tantillo, D. J.; Kurth, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2062.
- [66] Zhou, F.; Wang, D.-S.; Driver, T. G. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3463.
- [67] Penoni, A.; Volkmann, J.; Nicholas, K. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 699.
- [68] Murru, S.; Gallo, A. A.; Srivastava, R. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2035.
- [69] Yan, H.; Wang, H.-L.; Li, X.-C.; Xin, X.-Y.; Wang, C.-X.; Wan, B.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10613.
- [70] Zhou, Z.; Liu, G.-X.; Chen, Y.; Lu, X.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2944.
- [71] Sharma, P.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 412.
- [72] (a) Ross, R. A.; Brockie, H. C.; Stevenson, L. A.; Murphy, V. L.; Templeton, F.; Makriyannis, A.; Pertwee, R. G. Br. *J. Pharmacol.* **1999**, *126*, 665.
(b) Dutta, A. K.; Ryan, W.; Thomas, B. F.; Singer, M.; Compton, D. R.; Martin, B. R.; Razdan, R. K. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1591.
(c) Murataeva, N.; Mackie, K.; Straiker, A. *Pharmacol. Res.* **2**, 66, 437.
- [73] Rainier, J. D.; Kennedy, A. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6213.
- [74] Onitsuka, K.; Suzuki, S.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6197.
- [75] Tobisu, M.; Fujihara, H.; Koh, K.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4841.
- [76] Nanjo, T.; Yamamoto, S.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3754.
- [77] Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1216.
- [78] Wetzel, A.; Gagosz, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7354.
- [79] Lu, B.; Luo, Y.-D.; Liu, L.-Z.; Ye, L.-W.; Wang, Y.-Z.; Zhang, L.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8358.
- [80] Kong, C.; Jana, N.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 824.
- [81] Abaev, V. T.; Plieva, A. T.; Chaliki, P. N.; Uchuskin, M. G.; Trushkov, I. V.; Butin, A. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4150.
- [82] Phillips, R. M.; Hendriks, H. R.; Peters, G. J. Br. *J. Pharmacol.* **2013**, *168*, 11.
- [83] (a) Asberg, A.; Holdaas, H. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* **2004**, *2*, 641.
(b) Zacharia, J. T.; Tanaka, T.; Hayashi, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7514.
- [84] Chen, K.; Zhu, Z.-Z.; Liu, J.-X.; Tang, X.-Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2015**, *52*, 350.

- [85] Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3230.
- [86] Haag, B. A.; Zhang, Z.-G.; Li, J.-S.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9513.
- [87] Wang, H.-B.; Mudraboyina, B. P.; Wisner, J. A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1322.
- [88] Matcha, K.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11960.
- [89] Dawande, S. G.; Kanchupalli, V.; Kalepu, J.; Chennamsetti, H.; Lad, B. S.; Katukojvala, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4076.
- [90] Martins, G. M.; Zeni, G.; Back, D. F.; Kaufman, T. S.; Silveira, C. C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3255.
- [91] (a) Tanaka, M.; Li, X.; Hikawa, H.; Suzuki, T.; Tsutsumi, K.; Sato, M.; Takikawa, O.; Suzuki, H.; Yokoyama, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1159.
(b) Chand, P.; Chesney, J. A.; Clem, B. F.; Tapolsky, G. H.; Telang, S.; Trent, J. O. *WO 2011/103557*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, *155*, 371778].
(c) Kai, M.; Noda, A.; Noda, H.; Goto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3604.
- [92] (a) Neo, A. G.; Lypez, C.; Lypez, A.; Castedo, L.; Tojo, G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 11010.
(b) Tietze, L.; von Hof, J. M. *WO 2011/054837*, **2011** [*Chem. Abstr.* **2011**, *154*, 565441].
(c) Jones, G. B.; Mathews, J. E. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 14599.
- [93] Nakamura, L.; Nemoto, T.; Shiraiwa, N.; Terada, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1055.
- [94] Cai, Q.; Li, Z.-Q.; Wei, J.-J.; Ha, C.-Y.; Pei, D.-Q.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2009**, 7581.
- [95] Zhang, Y.-H.; Liu, S.; Yu, W.-W.; Hu, M.; Zhang, G.-L.; Yu, Y.-P. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2070.
- [96] Goriya, Y.; Ramana, C. V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7790.
- [97] Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Rostovskii, N. V.; Tcyrulnikov, S.; Suhanova, A. A.; Zavyalov, K. V.; Yufit, D. S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 18.

(Zhao, X.)