

基于原位捕获异腈的 Ugi 四组分反应及其后修饰串联反应： 一锅法合成含氮杂环化合物

罗享豪^a 谢益碧^a 黄年玉^b 王 龙^{*,a,c}

(^a 三峡大学材料与化工学院 无机非金属晶体与能量转换材料重点实验室 湖北宜昌 443002)

(^b 三峡大学生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室 湖北宜昌 443002)

(^c 湖北三峡实验室 湖北宜昌 443007)

摘要 报道了一种基于原位捕获异腈的 Ugi 四组分反应及后修饰串联反应的新策略。根据该反应策略，异腈化物被原位制备，并立即被捕获参与 Ugi 四组分反应及后续的修饰串联反应。相比之前的报道，该策略在 Ugi 四组分反应及其后修饰串联反应中实现了基于异腈的原位捕获，解决了反应中异腈化物的不稳定、高毒性和对环境的不友好等问题。温和的反应条件，精简的制备方法，也为异腈参与的 Ugi 四组分及后修饰串联反应提供了一种绿色无污染的新策略。

关键词 异腈的原位捕获；Ugi 四组分反应；后修饰串联反应；绿色异腈化学；一锅法合成

Ugi Four-Component Reaction Based on *in-situ* Capture of Isocyanide and Post-Modification Tandem Reaction: One-Pot Synthesis of Nitrogen Heterocycles

Luo, Xianghao^a Xie, Yibi^a Huang, Nianyu^b Wang, Long^{*,a,c}

(^a Key Laboratory of Inorganic Nonmetallic Crystalline and Energy Conversion Materials, College of Materials and Chemical Engineering, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002)

(^b Hubei Key Laboratory of Natural Products Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Science, China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443007)

Abstract A novel strategy of Ugi four-component and post-modification tandem reaction based on *in-situ* capture of isocyanide is reported in this paper. According to this reaction strategy, the isocyanide was prepared *in situ* and immediately captured to participate in Ugi four-component reaction and the subsequent modification tandem reaction. Compared with the previous reports, based on *in-situ* capture of isocyanide was realized in the Ugi four-component reaction and post-modification tandem reaction, which solved the problems of isocyanide instability, high toxicity and unfriendly to the environment in the reaction. Mild reaction system conditions and simplified preparation method provide a novel green and pollution-free strategy for the tandem reaction of Ugi four-component and post modification series reaction with isocyanide.

Keywords *in-situ* capture of isocyanide; Ugi four-component reaction; post-modification tandem reaction; green isocyanide chemistry; one-pot synthesis

多组分反应(MCRs), 因其简洁高效的特点, 在过去的十多年里引起了人们的广泛关注^[1]. 多组分反应(MCR)是有机合成中一种功能强大且被广泛使用的工具, 为合成各种杂环化合物提供了一种有力且有效的方法(Scheme 1)^[2]. 其中, Ugi 反应和 Passerini 反应是最典

型的两种多组分反应. Passerini 反应是三组分反应, 常以醛和酮、羧酸和异腈为原料, 用于一锅法制备 α -酰氧基酰胺^[3](Scheme 1a). Ugi 反应与 Passerini 反应相比, 原料多一种组分, 反应的可变性更大, 应用的范围更广泛. Ugi 四组分反应(Ugi-4CR)是最常见的胺、酮和醛、羧酸

* Corresponding author. E-mail: wanglongchem@ctgu.edu.cn

Received August 18, 2021; revised October 8, 2021; published online November 9, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21602123) and the Program of Introducing Talents of Discipline to Universities (111 Project, No. D20015).

国家自然科学基金(No. 21602123)及高等学校学科创新引智计划(111 计划, No. D20015)资助项目.

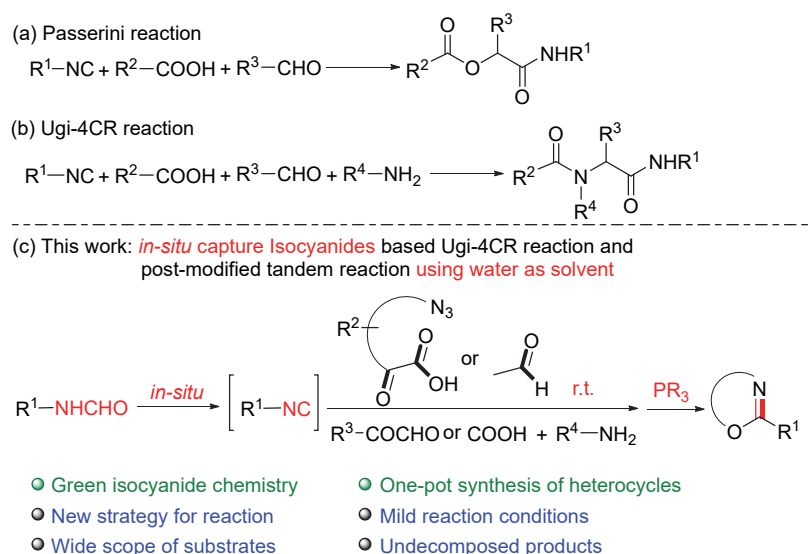
和异脲缩合生成 α -酰氨基酰胺的多组分反应^[4](Scheme 1b). 同时, Ugi/Staudinger/aza-Wittig 等串联反应被有效地利用来合成各种多取代杂环^[5], 可以在温和的反应条件下获得新的多样结构的杂环, 这些杂环可能是合成和药物化学中许多生物活性化合物的核心骨架, 具有很高的反应选择性, 对某些特定的病菌有着很强的抑制活性^[6]. 如苯并二氮杂草类衍生物, 不仅因其显著的活性在临床上作为一类药物使用, 如有抗焦虑作用的阿普唑仑片、抗失眠作用的地西泮和氟西泮、治疗精神分裂症的氯氮卓, 以及有镇静、催眠效果的三唑仑和奥沙西泮等; 又由于其特殊的结构能与蛋白质结合在药理学上作为一类活性剂使用, 如有抗生素作用的安曲霉素和用作麻醉前诱导的咪达唑仑^[7]. 然而基于异脲化物的多组分反应正受到人们重视的同时, 异脲化物的不稳定性、高毒性和对环境的不友好等问题也逐渐暴露出来, 这也使得后续的串联反应得不到更好的发展与应用.

近些年来, 为了解决异脲化物在反应中所表现的不足等问题, 相继报道了采用一锅法的策略, 在反应中对异脲化物进行原位捕获, 并与后续修饰反应串联起来, 能有效地避免因异脲化物需要的额外分离、提纯、储存过程, 也能避免异脲的分解以及因其暴露导致的环境污染. 这也充分弥补了异脲化学的不足^[8]. 2005 年, Whittle 等^[9]报道了基于原位捕获异脲化物的多组分串联反应, 异脲化物由三甲基硅基氰化物与环氧化物在钨的催化作用下原位制备而成. 2009 年, Schiltz 等^[8b]报道了原位制备异脲化物而实现的 Ugi 反应, 异脲化物是使用溴化物的衍生物和氰化银在钾盐的作用下原位生成的. 2013 年, Kim 等^[8d]通过集成的连续流微流体装置, 将 *N*-环己基甲酰胺原位处理脱水生成异脲化物. 2015 年, Orru

等^[10]系统阐述了异脲化合物依次或同时作为亲核试剂和亲电子试剂在不同情况下被一锅原位合成, 并报道了众多涉及异脲化物与共轭二烯的环加成反应. 同年, Dömling 等^[8c]通过改进后的 Leuckart-Wallach 过程, 报道了快速和高度多样化的甲酰胺合成方法, 避免了繁琐地合成和分离恶臭和有毒的异脲化物. 2020 年, Song 等^[11]报道了二氟氯乙酸和胺类化合物在碱性条件下形成异脲化物, 原位生成的异脲立即参与 1,3-dipole 的环加成反应. 2019 年, 我们课题组^[12]也相继实现了基于原位捕获异脲的 Passerini 反应及其后修饰串联反应, 异脲化物由酰胺类化合物脱去一分子水原位生成, 并利用该策略合成了一系列五、六、七元杂环化合物. 上述的各类报道, 利用一锅法原位生成异脲的多组分反应解决异脲化学的不足, 但基于异脲原位捕获的 Ugi-4CR, 尤其是其与 Staudinger/aza-Wittig 的串联反应策略还没有被报道过. 我们课题组在之前的研究基础上^[13], 更进一步研究绿色异脲化学, 实现了基于原位捕获异脲的 Ugi-4CR 及后修饰串联反应的新策略, 一锅法五步转化合成了一系列的 5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[e][1,4]二氮杂草类化合物和 1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[c]氮杂草类化合物^[14](Scheme 1c).

1 结果与讨论

由表 1 可得, 以酰胺 **1a** 为模板底物, 在三苯基膦和六氯乙烷的作用下原位制备叔丁基异脲, 并立即被邻叠氮苯甲酸 **2a**、4-氯苯乙酮醛 **3a** 和环己胺 **4a** 原位捕获发生 Ugi-4CR 反应, 进而发生其后修饰串联反应. 首先, 反应以二氯甲烷作为溶剂, 并与三苯基膦作用, 在室温条件下, 以 61% 的产率得到目标产物 **5a**(表 1, Entry 1).

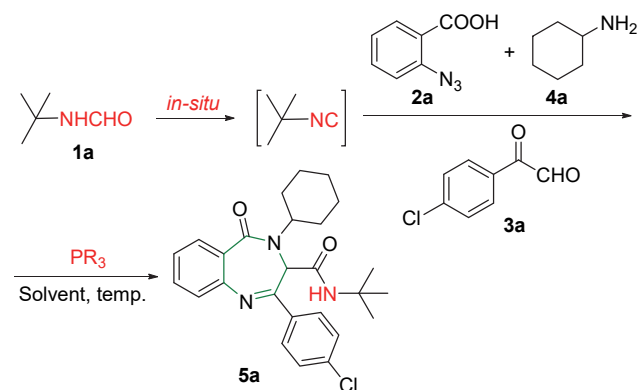


图式 1 基于原位捕获异脲的连续的 Ugi-4CR/Staudinger/aza-Wittig 反应合成策略

Scheme 1 Reaction strategy of Ugi-4CR/Staudinger/aza-Wittig reaction based on *in-situ* capture of isocyanides

表1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions



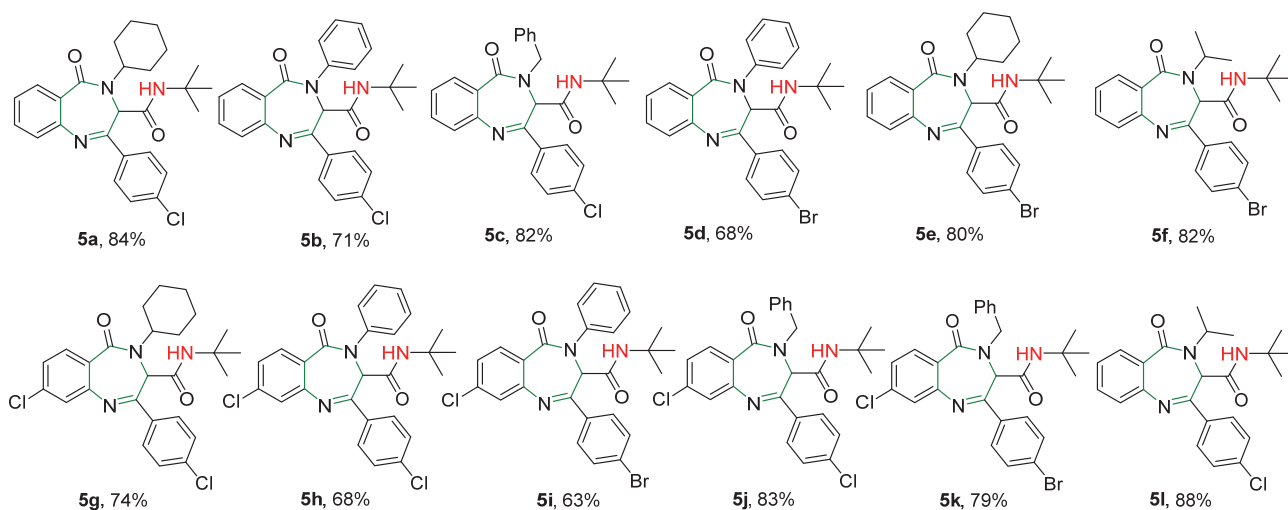
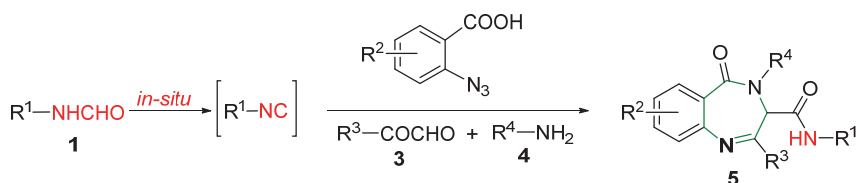
Entry	Solvent	PR ₃	Temp./°C	Yield ^b /%
1	CH ₂ Cl ₂	PPh ₃	r.t.	61
2	CH ₂ Cl ₂	PPh ₃	45	84
3	CH ₂ Cl ₂	PPh ₃	45	67
4	CH ₂ Cl ₂	PMePh ₂	45	63
5	Toluene	PPh ₃	45	78
6	THF	PPh ₃	45	45
7	CH ₃ OH	PPh ₃	45	29
8	DMSO	PPh ₃	45	0

^a Conditions: **1a** (1 mmol), PPh₃ (1.5 mmol), C₂Cl₆ (1.5 mmol), NEt₃ (3.0 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), r.t., 1 h, and then **2a** (1.1 mmol), **3a** (1.1 mmol), **4a** (1.1 mmol), solvent (10 mL), r.t., 12 h, and then *T*, PR₃ (1.1 mmol). ^b Yields based on **1a**.

此后将体系温度升至 45 °C, 产率可以提高到 84%. 然后对有机磷进行了优化, 发现更换为 PMePh₂ 和 PBu₃ 并不能提高产率(表 1, Entries 3~4). 随后对反应溶剂进行了优化, 发现最佳溶剂为二氯甲烷(表 1, Entries 5~8).

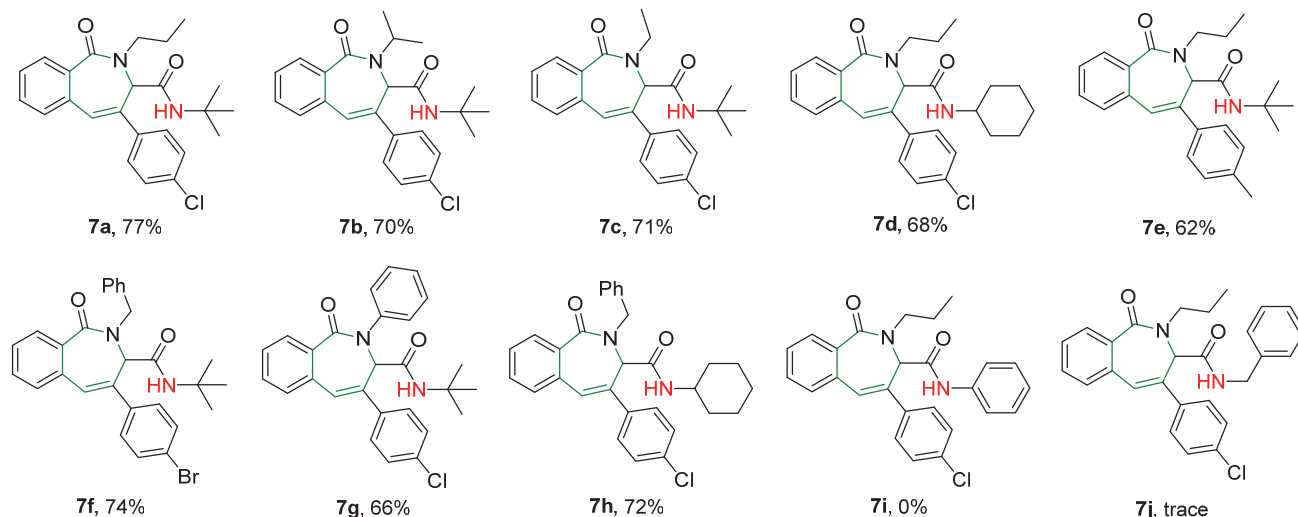
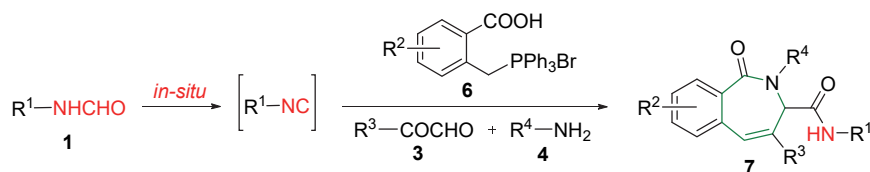
在优化出最佳反应条件后, 对该反应的底物耐受性进行了探究, 并成功制备了一系列 5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂萘类化合物 **5**. 研究表明, 底物多种官能团的空间和电子效应对反应没有产生明显影响, 该反应对不同底物具有较好的通用性(表 2). 当 R² 为吸电子基团时, 都能以相对良好的收率获得目标产物. 当 R³ 为各种取代的芳基时, 反应效果依旧令人满意. 令我们惊喜的是, 当 R⁴ 为芳基时, 仍能最高获得 71% 的产率.

与此同时, 上述底物拓展也成功证明了基于原位捕获异腈的 Ugi-4CR/Staudinger/aza-Wittig 串联反应策略的可行性. 为了进一步扩大该策略的应用范围, 在该策略的基础上又实现了基于原位捕获异腈的 Ugi-4CR/Wittig 串联反应策略, 合成了一系列的 1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂萘类化合物 **7**. 结果表明, 所有底物对该反应均具有较好的耐受性(表 3). 可以看到, 以季磷盐 **6** 为底物, 各种底物在经过后修饰串联反应策略后, 都能较好地转化为目标化合物 **7**. R³ 不论为吸电子基团还是供电子基团, 目标产物 **7** 的产率基本没有太大波动, 并

表2 合成 5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂萘类化合物 **5** 的底物拓展^aTable 2 Substrate expansion for the synthesis of 5-oxo-4,5-dihydro-3*H*-benzo[*e*][1,4]diazepines **5**

^a Conditions: **1** (1 mmol), PPh₃ (1.5 mmol), C₂Cl₆ (1.5 mmol), NEt₃ (3.0 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), r.t., 1 h, and then **2** (1.1 mmol), **3** (1.1 mmol), **4** (1.1 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), r.t., 12 h, and then 45 °C, PPh₃ (1.1 mmol). ^b Yields based on **1**.

表 3 通过 Ugi-4CR/Wittig 串联反应制备 1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂茛菪类化合物 **7**^a
 Table 3 Preparation of 1-oxo-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*c*]azepine **7** by the Ugi-4CR/Wittig tandem reaction

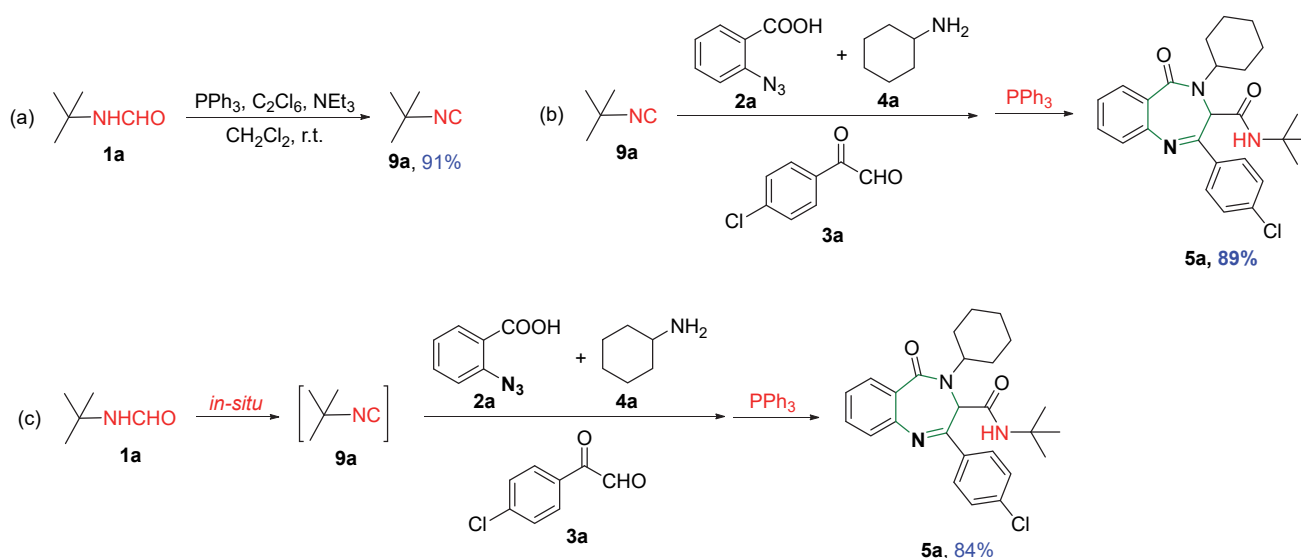


^a Conditions: **1** (1 mmol), PPh₃ (1.5 mmol), C₂Cl₆ (1.5 mmol), NEt₃ (3.0 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), r.t., 1 h, and then **3** (1.1 mmol), **4** (1.1 mmol), **6** (1.2 mmol), CH₂Cl₂ (10 mL), r.t., 12 h, and then 45 °C, NEt₃ (2.4 mmol). ^b Yields based on **1**.

且当 R⁴ 为脂环族或芳香族类取代基时, 同样可以得到中等收率的产物. 这也证明了在该反应策略下, 不同底物官能团的电子效应和空间效应不会对反应产生太大影响. 然而当选择使用芳基异脒和苄基异脒作为底物参与反应时, 则没有目标产物 **7** 生成或仅有微量的产率.

为了对该反应有更加深刻的认识, 进行了一系列的

条件控制实验以探究可能的反应机理(Scheme 2). 首先, 叔丁基甲酰胺(**1a**)在 PPh₃、C₂Cl₆ 以及 NEt₃ 的作用下, 以 CH₂Cl₂ 为溶剂, 在室温下得到叔丁基异脒 **9a**, 产率为 91%(Scheme 2a); 而当直接使用叔丁基异脒 **9a** 与邻叠氮苯甲酸 **2a**、4-氯苯乙酮醛 **3a** 和环己胺 **4a** 作为反应底物, 以 89% 的产率获得了目标产物 **5a**(Scheme 2b); 最



图式 2 条件控制实验
 Scheme 2 Condition control experiment

后,以叔丁基甲酰胺(**1a**)为模板底物,叔丁基异腈(**9a**)被原位捕获再与邻叠氮苯甲酸(**2a**)、4-氯苯乙酮醛(**3a**)和环己胺(**4a**)反应,可以以84%的产率获得目标产物**5a**(Scheme 2c).这也表明,基于异腈原位捕获的Ugi-4CR反应及其后修饰串联反应一锅法合成杂环的策略是可行且高效的.

基于上述条件控制实验的结果和以前的文献报道^[12a,12b],提出了可能的反应机理(Scheme 3).首先,三苯基膦与六氯乙烷反应生成磷盐**8**,随后酰胺**1**在磷盐**8**的作用下脱去一分子三苯基氧膦原位制得异腈化物**9**.随后,邻叠氮苯甲酸**2**,苯乙酮醛**3**以及胺**4**捕获原位生成的异腈化物**9**,发生Ugi-4CR反应生成二酰胺中间体**10**.中间体**10**与三苯基膦发生Staudinger反应,释放氮气,得到磷亚胺中间体**11**.磷亚胺中间体**11**上的亲核氮原子进攻羰基,发生分子内aza-Wittig反应,生成目标化合物**12**.

2 结论

综上所述,本文报道了一种基于原位捕获异腈的Ugi-4CR/Staudinger/aza-Wittig串联反应策略和Ugi-4CR/Wittig的串联反应的新策略.该基于原位捕获异腈的串联反应策略具有反应条件温和、底物普适性好的优点,还解决了异腈化合物的因不稳定性而导致的分解、强烈的恶臭气味和高毒性导致的对环境不友好等问题,同时通过该策略良好的产率合成了两个系列的含氮杂环化合物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

一般来说,除非另有说明,材料和试剂均从商业渠道购买,无需进一步纯化即可使用.通过薄层色谱

(TLC)监测反应,并使用100~400目硅胶进行柱色谱纯化.所有得到的产物的¹H NMR (400 MHz)和¹³C (101 MHz)或¹H NMR (600 MHz)和¹³C NMR 151 MHz)都用BRUKER AVANCE 400或600核磁共振波谱仪表征,溶剂是CDCl₃.相对于四甲基硅烷(TMS)的单线态(δ 0)和相对于氯仿的信号(δ 7.26,单线态).

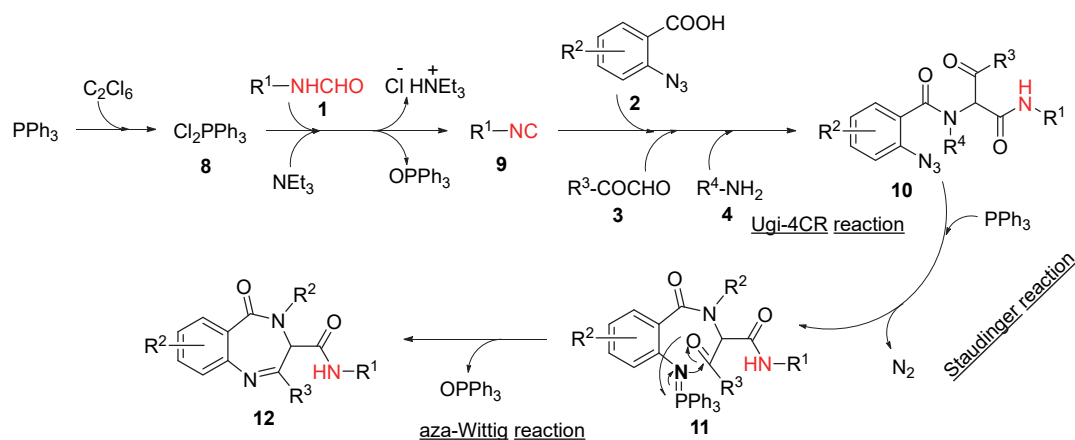
3.2 实验方法

3.2.1 苯并二氮杂萘酮衍生物**5a**的合成

将*N*-叔丁基甲酰胺(**1a**) (1.0 mmol)、NEt₃ (3.0 mmol)、PPh₃ (1.5 mmol)、C₂Cl₆ (1.5 mmol)以及CH₂Cl₂ (10 mL)在室温和氧气的条件下置于Schlenk中搅拌反应,1 h后将反应体系利用旋转蒸发仪除去CH₂Cl₂,并立即与邻叠氮苯甲酸(**2a**, 1.1 mmol)、4-氯苯乙酮醛(**3a**, 1.1 mmol)和环己胺(**4a**, 1.1 mmol)在CH₂Cl₂ (10 mL)中室温下搅拌反应12 h,再加入PPh₃ (1.1 mmol),在CH₂Cl₂中升温至45 °C继续反应,薄层色谱(TLC)监测反应过程,反应结束后通过柱层析分离得到杂环化合物**5a**,通过气-质联(GC-MS)用仪器测出反应产率.其他杂环类化合物**5b**~**5l**反应条件及操作均相同.

N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-4-环己基-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[e][1,4]二氮杂萘(**5a**): 白色固体,产率84%. m.p. 236~240 °C(文献值^[14a] m.p. 205.1~241.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.98 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.56~7.49 (m, 3H, Ar-H), 7.41~7.31 (m, 2H, Ar-H), 5.47 (s, 1H, NH), 5.27 (s, 1H, CH), 4.79~4.75 (m, 1H, CH), 1.68~0.86 (m, 19H, 5CH₂, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ : 166.99, 165.50, 165.06, 145.76, 137.18, 136.79, 131.92, 130.36, 129.08, 129.0, 127.30, 126.69, 126.62, 56.15, 54.73, 51.61, 32.28, 31.10, 28.02, 25.62, 25.21.

N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-4-苯基-3-氨基甲酰基-5-氧



图式3 可能的化学反应机理
Scheme 3 Proposed possible mechanism

代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5b**): 淡黄色固体, 产率 71%. m.p. 185~186 °C(文献值^[14a] m.p. 186.1~186.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (t, *J*=8.0 Hz, 3H, Ar-H), 7.46~7.26 (m, 7H, Ar-H), 5.52 (s, 2H, NH, CH), 0.97 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.89, 164.35, 163.93, 145.80, 143.16, 136.32, 132.38, 132.19, 130.91, 130.87, 129.88, 129.83, 129.14, 127.07, 126.87, 126.55, 126.36, 126.31, 63.70, 51.90, 28.01.

N-叔丁基-4-苄基-2-(4-氯苯基)-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5c**): 淡黄色固体, 产率 82%. m.p. 91~92 °C(文献值^[14a] m.p. 90.8~91.8 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.52~7.29 (m, 10H, Ar-H), 5.23~5.17 (m, 2H, 0.5CH₂, CH), 5.07 (s, 1H, NH), 4.57 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, 0.5CH₂), 0.75 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 167.32, 164.48, 164.08, 146.03, 137.36, 136.46, 136.35, 132.21, 130.49, 129.41, 129.03, 128.97, 128.93, 128.66, 127.28, 126.53, 126.07, 59.75, 52.90, 51.41, 27.78.

N-叔丁基-2-(4-溴苯基)-4-苄基-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5d**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 205~206 °C(文献值^[14a] m.p. 205.1~206.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.68 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.47~7.26 (m, 8H, Ar-H), 5.52 (s, 1H, NH), 5.46 (s, 1H, CH), 1.01 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.18, 164.96, 164.06, 146.80, 143.05, 138.31, 135.81, 132.46, 132.38, 129.95, 129.29, 128.27, 127.04, 126.99, 126.70, 126.42, 125.18, 63.63, 52.19, 28.11.

N-叔丁基-2-(4-溴苯基)-4-环己基-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5e**): 白色固体, 产率 80%. m.p. 209~211 °C(文献值^[14a] m.p. 172.7~215.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95~7.78 (m, 3H, Ar-H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.53~7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.37~7.27 (m, 2H, Ar-H), 5.44 (s, 1H, NH), 5.24 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, CH), 4.74~4.69 (m, 1H, CH), 1.88~1.75 (m, 3H, CH₃), 1.43~0.85 (m, 16H, 5CH₂, 2CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 167.00, 165.50, 165.49, 165.18, 165.06, 145.76, 137.22, 137.19, 136.78, 132.04, 131.94, 130.36, 129.28, 129.09, 127.30, 126.65, 125.70, 56.09, 54.72, 51.62, 32.28, 31.09, 28.02, 25.60, 25.20.

N-叔丁基-2-(4-溴苯基)-4-异丙基-3-氨基甲酰基-5-

氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5f**): 白色固体, 产率 82%. m.p. 176~178 °C(文献值^[14a] m.p. 137.0~179.6 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95~7.93 (m, 1H, Ar-H), 7.82 (d, *J*=12.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.53~7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.38~7.30 (m, 2H, Ar-H), 5.41 (s, 1H, NH), 5.19 (s, 1H, CH), 5.17~5.10 (m, 1H, CH), 1.28 (d, *J*=8.0 Hz, 3H, CH₃), 0.93 (s, 9H, 3CH₃), 0.87 (d, *J*=8.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.96, 165.38, 165.15, 145.73, 137.09, 132.08, 131.98, 130.30, 129.31, 127.31, 126.70, 126.68, 125.80, 55.28, 51.67, 46.54, 28.02, 21.96, 20.27.

N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-4-环己基-8-氯-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5g**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 193~196 °C(文献值^[14a] m.p. 172.7~197.5 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.90~7.85 (m, 3H, Ar-H), 7.48 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.39 (d, *J*=4.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.29 (t, *J*=4.0 Hz, 1H, Ar-H), 5.40 (s, 1H, NH), 5.25 (s, 1H, CH), 4.72~4.67 (m, 1H, CH), 1.87~1.64 (m, 5H, CH₂, CH₃), 1.43~0.97 (m, 14H, 4CH₂, 2CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.21, 166.06, 165.17, 146.70, 137.78, 137.66, 136.26, 131.92, 129.18, 129.16, 126.95, 126.75, 125.20, 56.02, 54.90, 51.82, 32.25, 31.10, 28.05, 25.61, 25.57, 25.18.

N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-4-苄基-8-氯-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5h**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 98~99 °C(文献值^[14a] m.p. 98.0~99.4 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.0 (s, 1H, Ar-H), 7.63~7.38 (m, 11H, Ar-H), 5.19~5.07 (m, 1H, NH), 4.57 (s, 1H, CH), 0.7 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 167.31, 164.48, 164.22, 146.04, 136.81, 136.45, 132.22, 131.91, 130.50, 129.42, 129.16, 129.04, 128.67, 127.27, 126.55, 126.07, 125.87, 59.72, 52.90, 51.42, 27.78.

N-叔丁基-2-(4-溴苯基)-4-苄基-8-氯-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5i**): 白色固体, 产率 63%. m.p. 103~106 °C(文献值^[14a] m.p. 103.4~106.0 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.97 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.69~7.57 (m, 4H, Ar-H), 7.45~7.27 (m, 7H, Ar-H), 5.52 (s, 1H, NH), 5.46 (s, 1H, CH), 1.01 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.18, 164.96, 164.06, 146.80, 143.04, 138.31, 135.80, 132.38, 129.95, 129.29, 128.27, 128.15, 127.04, 126.99, 126.70, 126.63, 126.42, 125.18, 63.63, 52.19, 28.11.

N-叔丁基-4-苄基-2-(4-氯苯基)-8-氯-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[*e*][1,4]二氮杂草(**5j**): 白色固

体, 产率 83%. m.p. 232~234 °C (文献值^[14a] m.p. 174.1~235.3 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.71 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.39~7.26 (m, 9H, Ar-H), 5.22~5.18 (m, 2H, 0.5CH₂, CH), 5.00 (s, 1H, NH), 4.51 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, 0.5CH₂), 0.79 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.50, 165.03, 164.20, 147.00, 138.10, 137.85, 136.29, 136.15, 135.86, 132.01, 129.51, 129.06, 128.79, 126.94, 126.65, 124.59, 59.54, 52.92, 51.59, 27.81.

N-叔丁基-4-苄基-2-(4-溴苯基)-8-氯-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[e][1,4]二氮杂草(**5k**): 白色固体, 产率 79%. m.p. 151~153 °C (文献值^[14a] m.p. 101.0~155.2 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.64~7.53 (m, 4H, Ar-H), 7.40~7.30 (m, 7H, Ar-H), 5.20~5.16 (m, 2H, 0.5CH₂, CH), 5.01 (s, 1H, NH), 4.52 (d, *J*=16.0 Hz, 1H, 0.5CH₂), 0.79 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.51, 165.18, 164.19, 146.99, 138.11, 136.28, 136.25, 132.02, 129.51, 129.22, 129.05, 128.76, 126.92, 126.68, 126.39, 124.56, 59.51, 52.92, 51.60, 27.80.

N-叔丁基-2-(4-氯苯基)-4-异丙基-3-氨基甲酰基-5-氧代-4,5-二氢-3*H*-苯并[e][1,4]二氮杂草(**5l**): 白色固体, 产率 88%. m.p. 172~174 °C (文献值^[14a] m.p. 171.8~173.6 °C); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96~7.80 (m, 3H, Ar-H), 7.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.53~7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.38~7.27 (m, 2H, Ar-H), 5.41 (s, 1H, NH), 5.20~5.10 (m, 2H, CH), 1.28 (d, *J*=8.0 Hz, 3H, CH₃), 0.93~0.86 (m, 12H, 4CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 166.96, 165.40, 165.15, 145.73, 137.30, 136.65, 132.08, 131.98, 130.31, 129.31, 129.13, 127.31, 126.70, 55.28, 51.66, 46.53, 28.02, 21.94, 20.27.

3.2.1 苯并氮杂草酮衍生物 **7a** 的合成

将 *N*-叔丁基甲酰胺 **1a** (1.0 mmol)、NEt₃ (3.0 mmol)、PPh₃ (1.5 mmol)、C₂Cl₆ (1.5 mmol) 以及 CH₂Cl₂ (10 mL) 在室温和氧气的条件下置于 Schlenk 中搅拌反应, 1 h 后将反应体系利用旋转蒸发仪除去 CH₂Cl₂, 并立即与 4-氯苯乙酮醛 **3a** (1.1 mmol)、正丙胺 **4a** (1.1 mmol) 和磷酸盐 **6a** (1.2 mmol) 在 H₂O (10 mL) 中室温下搅拌反应 12 h, 再加入 NEt₃ (2.4 mmol), 在 CH₂Cl₂ 中加热至 45 °C 继续反应, TLC 监测反应过程, 反应结束后通过柱层析分离得到杂环化合物 **7a**, 通过气-质(GC-MS)联用仪器测出反应产率. 其他杂环类化合物 **7b**~**7h** 反应条件及操作均相同.

N-叔丁基-4-(4-氯苯基)-2-丙基-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[c]氮杂草(**7a**): 白色固体, 产率

77%. m.p. 157~159 °C (文献值^[14b] m.p. 155~158 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 7.98 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.47~7.27 (m, 7H, Ar-H), 6.94 (s, 1H, =CH), 5.64 (s, 1H, NH), 4.72 (s, 1H, CH), 3.91~3.41 (m, 2H, CH₂), 1.50~1.46 (m, 2H, CH₂), 0.94 (s, 9H, 3CH₃), 0.85 (t, *J*=6.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 167.78, 166.69, 142.28, 138.94, 134.20, 134.16, 133.68, 130.95, 130.70, 129.77, 129.02, 128.90, 128.23, 127.26, 64.07, 52.33, 51.31, 27.80, 21.82, 11.04.

N-叔丁基-4-(4-氯苯基)-2-异丙基-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[c]氮杂草(**7b**): 白色固体, 产率 70%. m.p. 235~236 °C (文献值^[14b] m.p. 235~237 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 7.98 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.47~7.24 (m, 7H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, =CH), 5.64 (s, 1H, NH), 5.14~5.10 (m, 1H, CH), 4.73 (s, 1H, CH), 1.25 (d, *J*=6.0 Hz, 3H, CH₃), 0.93 (s, 9H, 3CH₃), 0.83 (d, *J*=6.0 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ: 167.62, 167.29, 143.06, 138.85, 134.58, 134.14, 133.69, 131.14, 130.70, 130.03, 129.12, 128.98, 128.28, 127.36, 57.49, 51.36, 46.23, 27.92, 21.93, 20.00.

N-叔丁基-4-(4-氯苯基)-2-乙基-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[c]氮杂草(**7c**): 白色固体, 产率 71%. m.p. 180~182 °C (文献值^[14b] m.p. 181~182 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 7.98 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.47~7.26 (m, 7H, Ar-H), 6.94 (s, 1H, =CH), 5.64 (s, 1H, NH), 4.73 (s, 1H, CH), 3.91~3.58 (m, 2H, CH₂), 1.13 (t, *J*=6.0 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (s, 9H, 3CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ: 167.52, 166.72, 142.41, 138.93, 134.23, 133.71, 130.91, 130.72, 129.70, 129.07, 128.92, 128.54, 128.26, 127.39, 64.02, 51.35, 45.71, 27.85, 13.89.

N-环己基-4-(4-氯苯基)-2-丙基-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[c]氮杂草(**7d**): 白色固体, 产率 68%. m.p. 109~111 °C (文献值^[14b] m.p. 111~112 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ: 7.98 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.46~7.24 (m, 7H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, =CH), 5.69 (d, *J*=6.0 Hz, 1H, NH), 4.76 (s, 1H, CH), 3.92~3.43 (m, 2H, CH₂), 1.50 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, CH₂), 1.40~0.71 (m, 14H, CH, 5CH₂, CH₃); ¹³C NMR (CDCl₃, 151 MHz) δ: 167.81, 166.57, 141.79, 139.03, 134.22, 133.94, 133.62, 131.14, 130.78, 130.08, 129.07, 129.00, 128.25, 127.25, 63.71, 52.31, 48.25, 32.26, 25.14, 24.53, 21.88, 11.05.

N-叔丁基-2-丙基-4-(对甲苯基)-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[c]氮杂草(**7e**)^[14]: 黄色油状, 产率

62%. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.00 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.43~7.23 (m, 7H, Ar-H), 6.95 (s, 1H, =CH), 5.61 (s, 1H, NH), 4.78 (s, 1H, CH), 3.86~3.45 (m, 2H, CH_2), 2.41 (s, 3H, CH_3), 1.52~1.48 (m, 2H, CH_2), 0.91~0.83 (m, 12H, 4 CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 167.89, 166.97, 143.13, 138.46, 137.47, 134.45, 134.11, 131.27, 130.58, 129.70, 128.92, 128.68, 128.03, 125.70, 64.25, 52.51, 51.30, 27.88, 21.75, 21.18, 11.13.

N-叔丁基-2-苄基-4-(4-溴苯基)-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂草(**7f**): 白色固体, 产率 74%. m.p. 189~190 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[14b] m.p. 190~191 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.04 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, Ar-H), 7.46~7.09 (m, 12H, Ar-H), 6.90 (s, 1H, =CH), 5.35 (s, 1H, NH), 4.96~4.84 (m, 2H, CH_2), 4.74 (s, 1H, CH), 0.81 (s, 9H, 3 CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 168.03, 166.49, 142.40, 139.27, 136.81, 133.94, 133.75, 131.88, 131.67, 131.16, 130.91, 129.56, 129.00, 128.85, 128.18, 127.98, 127.48, 122.06, 62.72, 53.44, 51.14, 27.69.

N-叔丁基-4-(4-氯苯基)-2-苄基-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂草(**7g**): 白色固体, 产率 66%. m.p. 166~168 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[14b] m.p. 166~168 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.08 (d, $J=6.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.52~7.28 (m, 12H, Ar-H), 7.10 (s, 1H, =CH), 5.65 (s, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, CH), 0.95 (s, 9H, 3 CH_3); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 167.72, 166.34, 144.44, 142.02, 138.28, 134.54, 134.29, 133.81, 130.35, 129.54, 129.45, 129.29, 128.83, 128.74, 127.49, 127.12, 126.94, 126.72, 67.13, 51.55, 28.11.

N-环己基-2-苄基-4-(4-氯苯基)-3-氨基甲酰基-1-氧代-2,3-二氢-1*H*-苯并[*c*]氮杂草(**7h**): 白色固体, 产率 72%. m.p. 239~242 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[14b] m.p. 237~239 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ : 8.04 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.46~7.16 (m, 12H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, =CH), 5.40 (d, $J=12.0$ Hz, 1H, NH), 4.97~4.83 (m, 2H, CH_2), 4.78 (s, 1H, CH), 3.3~3.29 (m, 1H, CH), 1.26~0.50 (m, 10H, CH); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 151 MHz) δ : 168.15, 166.45, 141.85, 138.84, 136.78, 136.35, 133.96, 133.50, 131.39, 131.05, 129.90, 129.11, 128.92, 128.90, 128.81, 128.25, 128.07, 127.14, 62.31, 53.47, 48.12, 32.26, 25.19, 24.50.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **5a~5l** 和 **7a~7h** 的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. *Endeavour* **1994**, *18*, 115.

- (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
 (c) Domling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
 (d) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969.
 (e) Sharma, U. K.; Sharma, N.; Vachhani, D. D.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1836.
 (f) Zarganes-Tzitzikas, T.; Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 981.
 (g) Shen, C.; Wu, X.-F. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 2973.
 (h) Neochoritis, C. G.; Zhao, T.; Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1970.
 (i) Shi, Y.; Qin, Fu.-W.; Wang, J.; Yan, Y.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 297 (in Chinese).
 (石瑛, 秦富文, 王捷, 闫艳梅, 有机化学, **2021**, *41*, 297.)
 (j) Zhu, J. P.; Bienaymé, H. In *Multicomponent Reactions*, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2005**, pp. 1~94.
 [2] (a) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
 (b) Kusebauch, U.; Beck, B.; Messer, K.; Herdtweck, E.; Domling, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4021.
 (c) Jiang, B.; Rajale, T.; Wever, W.; Tu, S.-J.; Li, G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2318.
 (d) Rotstein, B. H.; Zaretsky, S.; Rai, V.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8323.
 (e) Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
 (f) Ibarra, I. A.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1402.
 (g) Zhang, Z.; You, Y.-Z.; Hong, C.-Y. *Macromol. Rapid Commun.* **2018**, *39*, 1800362.
 (h) Zhi, S.-J.; Ma, X.-M.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7632.
 (i) Zhu, J. P.; Wang, Q.; Wang, M. X. In *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2014**, pp. 158~182.
 (j) Orru, R. V. A.; Ruijter, E. In *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions I*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2010**, pp. 199~226.
 [3] (a) Andreana, P. R.; Liu, C.-C.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4231.
 (b) El Kaim, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5021.
 (c) Kreye, O.; Tóth, T.; Meier, M. A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1790.
 (d) Reza Kazemizadeh, A. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 418.
 (e) Solleder, S. C.; Meier, M. A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 711.
 (f) Chandgude, A. L.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6396.
 (g) Zhang, J.-H.; Niu, L.-Z.; Li, Y.; Liu, S.; Jiang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1842 (in Chinese).
 (张君辉, 牛李智, 李映, 刘思, 姜林, 有机化学, **2018**, *38*, 1842.)
 (h) Moni, L.; Banfi, L.; Cartagenova, D.; Cavalli, A.; Lambruschini, C.; Martino, E.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E.; Saya, J. M.; Sgrignani, J.; Riva, R. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 380.
 [4] (a) Ugi, I.; Demharter, A.; Hörl, W.; Schmid, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11657.
 (b) Pan, S.; C.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 3622.
 (c) Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 205.
 (d) Riva, R. *Science* **2018**, *361*, 1072.
 (e) Wang, Q.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X.; Zhu, J.-P. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1290.
 (f) Nazeri, M. T.; Farhid, H.; Mohammadian, R.; Shaabani, A. *ACS Comb. Sci.* **2020**, *22*, 361.
 (g) Nazeri, M. T.; Nowee, A. B.; Shaabani, A. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 3479.
 (h) Guo, X.-Y.; Fang, S.-J.; Qian, H.-F.; Feng, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1703 (in Chinese).
 (郭小燕, 方帅军, 钱红飞, 冯高峰, 有机化学, **2021**, *41*, 1703.)

- (i) Hu, H. L.; Li, A. N.; Zhang, H. J.; Song, D. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 2162 (in Chinese).
(胡汉宁, 黎安玲, 张瀚匀, 石德清, 有机化学, **2015**, 35, 2162.)
- [5] (a) He, P.; Nie, Y. B.; Wu, J.; Ding, M.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1429.
(b) Tron, G. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 1849.
(c) Welsch, S. J.; Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Ross, G.; Burdack, C.; Kolb, J.; Wild, M.; Ehrlich, A.; Wessjohann, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1025.
(d) Pertejo, P.; Corres, N.; Torroba, T.; Garcia-Valverde, M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 612.
(e) Xie, H.; Liu, J. C.; Ding, M.-W. *Synthesis* **2016**, 48, 4541.
(f) Snieckus, V.; Board, J. *Synfacts* **2017**, 13, 0241.
(g) Xiong, J.; Wei, X.; Yan, Y.-M.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2017**, 73, 5720.
(h) Gu, Z. Y.; Ji, S. J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 347 (in Chinese).
(顾正阳, 纪顺俊, 化学学报, **2018**, 76, 347.)
(i) Xiong, J.; Wei, X.; Wan, Y. C.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2019**, 75, 1072.
(j) Wang, L.; Guan, Z. R.; Ding, M.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 2413.
- [6] (a) Stigter, E. A.; Guo, Z.; Bon, R. S.; Wu, Y.-W.; Choidas, A.; Wolf, A.; Menninger, S.; Waldmann, H.; Blankenfeldt, W.; Goody, R. S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8330.
(b) Vodela, S.; Mekala, R. V. R.; Danda, R. R.; Kodhati, V. *Chin. Chem. Lett.* **2013**, 24, 625.
(c) Zhan, Y.-Z.; Wang, B.-L.; Zhang, L.-Y.; Zhang, Y.; Zhang, Xiao.; Li, Z.-M.; Song, H.-B.; *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1173 (in Chinese).
(詹益周, 王宝雷, 张丽媛, 张燕, 张晓, 李正名, 宋海斌, 化学学报, **2015**, 73, 1173.)
(d) Doyle, K.; Lonn, H.; Kack, H.; Van de Poel, A.; Swallow, S.; Gardiner, P.; Connolly, S.; Root, J.; Wikell, C.; Dahl, G.; Stenvall, K.; Johannesson, P. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 9457.
(e) Jadhav, A. A.; Dhanwe, V. P.; Joshi, P. G.; Khanna, P. K. *Cogent Chem.* **2016**, 2, 1144670.
(f) Mor, S.; Nagoria, S.; Sindhu, S.; Khatri, M.; Sidhu, G.; Singh, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3282.
(g) Erol, M.; Celik, I.; Temiz-Arpaci, O.; Kaynak-Onurdag, F.; Okten, S. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2021**, 39, 3080.
- [7] (a) Costantino, L.; Barlocco, D. *Curr. Med. Chem.* **2006**, 13, 65.
(b) Mandrioli, R.; Mercolini, L.; Raggi, M. A. *Curr. Drug Metab.* **2008**, 9, 827.
(c) Demmer, C. S.; Bunch, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 97, 778.
(d) Kvasnica, M.; Urban, M.; Dickinson, N.; J.; Sarek, J. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1303.
(e) Norwood IV, V. M.; Huigens III, R. W. *ChemBioChem* **2019**, 20, 2273.
(f) Pathania, S.; Narang, R. K.; Rawal, R. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 180, 486.
(g) Li, Y.-Y.; Zhou, M.-B.; Xu, L.; Zhou, B.-X.; Rao, Y.-T.; Nie, H.; Gu, T.-T.; Zhou, J.; Liang, X.; Yin, B. S.; Zhu, W.-H.; Osuka, A.; Song, J.-X. *Org. Lett.* **2020**, 22, 6001.
- (h) Ashton, H. *Curr. Opin. Psychiatry* **2005**, 18, 249.
(i) Votaw, V. R.; Geyer, R.; Riesebach, M. M.; McHugh R. K. *Drug Alcohol Depen.* **2019**, 200, 95.
(j) Wang, Y. *Ph.D. Dissertation*, Central China Normal University, Wuhan, **2014** (in Chinese).
(王英, 博士论文, 华中师范大学, 武汉, **2014**.)
(k) Wang, L. *Ph.D. Dissertation*, Central China Normal University, Wuhan, **2015** (in Chinese).
(王龙, 博士论文, 华中师范大学, 武汉, **2015**.)
- [8] (a) Nishikawa, T.; Urabe, D.; Tomita, M.; Tsujimoto, T.; Iwabuchi, T.; Isobe, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3263.
(b) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3024.
(c) El Kaim, L.; Grimaud, L.; Schiltz, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 5235.
(d) Sharma, S.; Maurya, R. A.; Min, K. I.; Jeong, G. Y.; Kim, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7564.
(e) Rostamnia, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 97044.
(f) Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2002.
(g) Muthukumar, A.; Mamillapalli, N. C.; Sekar, G. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 643.
- [9] Fédou, N. M.; Parsons, P. J.; Viseux, E. M. E.; Whittle, A. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3179.
- [10] Kruithof, A.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 508.
- [11] Wang, Y.; Zhou, Y.; Song, Q. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 6106.
- [12] (a) Liu, N.; Chao, F.; Liu, M. G.; Huang, N. Y.; Zou, K.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2366.
(b) Liu, M. G.; Liu, N.; Xu, W. H.; Wang, L. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2748.
- [13] (a) Wang, L.; Xie, Y. B.; Huang, N. Y.; Yan, J. Y.; Hu, W. M.; Liu, M. G.; Ding, M. W. *ACS Catal.* **2016**, 6, 4010.
(b) Wang, L.; Xie, Y. B.; Huang, N. Y.; Zhang, N. N.; Li, D. J.; Hu, Y. L.; Liu, M. G.; Li, D. S. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 779.
(c) Liu, J.; Xie, Y.; Yang, Q.; Huang, N.; Wang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 2374 (in Chinese).
(刘金妮, 谢益碧, 阳青青, 黄年玉, 王龙, 有机化学, **2021**, 41, 2374.)
(d) Liu, J. N.; Liu, N.; Yang, Q. Q.; Wang, L. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 5296.
(e) Tian, A. Q.; Luo, X. H.; Ren, Z. L.; Zhao, J.; Wang, L. *New J. Chem.* **2021**, 45, 9614.
(f) Zhu, G. X.; Zhao, J. X.; Duan, T. B.; Wang, L.; Wang, D. W. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 2213.
(g) Yang, Q. Q.; Liu, N.; Yan, J. Y.; Ren, Z. L.; Wang, L. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, 9, 116.
(h) Ren, Z. L.; Cai, S.; Liu, Y. Y.; Xie, Y. Q.; Yuan, D.; Lei, M.; He, P.; Wang, L. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 11014.
- [14] (a) Xie, Y. B. *M.S. Thesis*, China Three Gorges University, Yichang, **2017** (in Chinese).
(谢益碧, 硕士论文, 三峡大学, 宜昌, **2017**.)
(b) Wang, L.; Ren, Z. L.; Ding, M.-W. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 641.

(Li, L.; Fan, Y.)