

## 硫代黄烷酮类衍生物的合成研究进展

蒙 玲<sup>a,b</sup> 汪 君<sup>\*,a,b</sup><sup>(a)</sup> 香港浸会大学化学系 香港)<sup>(b)</sup> 香港浸会大学深圳研究院 广东深圳 518000)

**摘要** 硫代黄烷酮类化合物是黄酮类化合物的硫对应物,在医药、材料科学和有机合成等领域有着广泛的应用。因此,发展高效的合成方法以获取结构多样的硫代黄烷酮类化合物具有重要的研究意义。将按照硫代黄烷酮类化合物的分类,对其合成方法和反应机理的关键步骤进行阐述,并展望该研究领域的未来发展前景。

**关键词** 硫代黄烷酮类化合物;杂环化合物;不对称合成;过渡金属催化;有机小分子催化

## Research Progress on Synthesis of Thioflavonoids

Meng, Ling<sup>a,b</sup> Wang, Jun<sup>\*,a,b</sup><sup>(a)</sup> Department of Chemistry, Hong Kong Baptist University, Hong Kong)<sup>(b)</sup> Institute for Research and Continuing Education, Hong Kong Baptist University, Shenzhen, Guangdong 518000)

**Abstract** Thioflavonoids are the sulfur counterparts of flavonoids, which have a wide range of applications in the fields of medicine, material science, organic synthesis and others. Therefore, it is of great significance to develop efficient synthetic methods to obtain thioflavonoids with diverse structures. The synthetic approaches of thioflavonoids and key steps of reaction mechanisms according to the classification of thioflavonoids are summarized, and the development prospect of this research field is prospected

**Keywords** thioflavonoids; heterocycles; asymmetric synthesis; transition-metal catalysis; organocatalysis

黄酮类化合物是一类具有多种生物活性的化合物,它广泛存在于天然产物和药物分子中<sup>[1]</sup>。硫代黄烷酮类化合物是黄酮类化合物的硫对应物,其核心骨架是苯并噻喃结构(图 1a)。根据生物电子等排原理,硫原子等位取代氧原子是一种非常普遍且有效的药物分子的设计和合成的方法,有助于提高分子的生物活性。虽然目前在天然产物中发现的硫代黄烷酮类化合物很少,但它表现出广泛和优异的生物活性,包括抗肿瘤、抗抑郁、抗过敏、抗关节炎、抗真菌、抗炎和抗肥胖等<sup>[2]</sup>(图 1b)。例如,首次从游动放线菌(*Actinoplanes tsinanensis*)中分离的创心霉素(*Chuangxinmycin*)被报道对大肠杆菌引起的败血症、尿路和胆道感染具有抗菌活性和治疗效果<sup>[2a]</sup>。*Tertatolol* 被发现是一种 5HT<sub>1A</sub> 受体激动剂,用于严重的神经精神紊乱的病理生理学,如抑郁症、精神分裂症和帕金森病<sup>[2b]</sup>。*CH4986399* 显示有抗人乳腺癌活性,可能有助于克服乳腺癌患者内分泌治疗序列中的氟维司坦或他莫昔芬耐药<sup>[2c]</sup>。与黄酮类化合物相比,一些硫代

黄烷酮类化合物显示出更好的生物活性<sup>[3]</sup>。例如,化合物 **4** 对人类固醇硫酸酯酶(STS)的抑制效力比其氧对应物高 4~16 倍<sup>[3a]</sup>。除了潜在的药物应用外,硫代黄烷酮类化合物在材料科学领域也具有重要的应用价值,硫代黄酮及其衍生物可作为光致保护基团<sup>[4]</sup>、光引发剂<sup>[5]</sup>等。一些硫代黄烷酮类化合物表现出良好的液晶性质<sup>[6]</sup>和热激活延迟荧光——这可能促进激发性电子在有机发光二极管(OLED)中的利用效率<sup>[7]</sup>。因此,这类硫杂环化合物在化学合成、生物活性研究和光学材料等领域的研究越来越受到科学家的重视,吸引了许多化学科研人员,研究这类硫杂环化合物的合成方法。

关于黄酮类化合物合成的研究进展已在一些综述性文章或者书的章节部分有所涉及<sup>[8]</sup>,而关于硫代黄烷酮类化合物的合成,特别是对称合成方法的系统性综述文章鲜有报道<sup>[9]</sup>。因此,本综述将按照硫代黄烷酮类化合物的分类,对其合成方法(主要是不对称合成方法)以及其反应机理的关键步骤进行介绍,并展望该领域未来

\* Corresponding author. E-mail: junwang@hkbu.edu.hk

Received January 5, 2023; revised February 17, 2023; published online February 22, 2023.

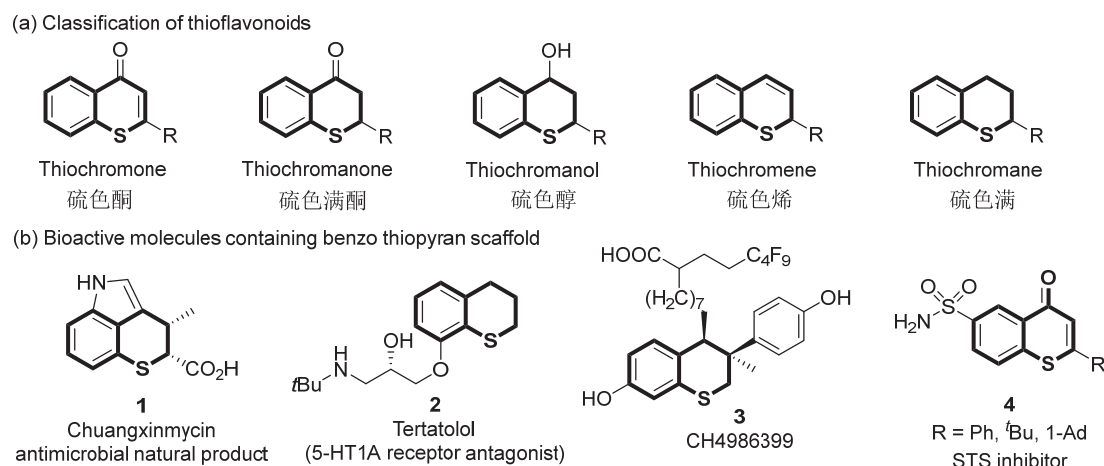


图1 硫代黄酮类化合物的分类以及含有苯并噻喃结构的生物活性分子

Figure 1 Classification of thioflavonoids and bioactive molecules containing benzo thiopyran scaffold

可能的研究方向和面临的挑战。

## 1 硫色满酮的合成研究进展

在黄酮类衍生物中, 色满酮的羰基能够与体内各种不同的受体相互作用, 从而表现出广泛的生物活性。色满酮可以通过还原或氧化过程转化成其他黄酮类衍生物。因此, 合成色满酮及其衍生物的方法(包括不对称合成)得到了广泛的关注。硫色满酮作为色满酮的硫取代物在生物活性研究中也是重要的活性化合物和重要的中间体<sup>[10]</sup>。但关于硫色满酮的合成方法, 特别是不对称合成, 则相对匮乏。与自然界丰富存在的黄酮类衍生物相比, 这些硫杂环分子在天然产物中存在很少。因此, 发展硫色满酮的合成方法显得尤为重要。在研究硫色满酮的初期, 研究者多以简单的原料出发, 通过多步反应来合成各种硫色满酮化合物, 并对其进行生物活性的筛选<sup>[11]</sup>。然而, 这些反应存在条件苛刻(高温、强酸)、转化率低、范围有限、过度还原、多步骤等问题。直到近些年, 这些问题在一定程度上得到了解决。

2015年, Vaghoo 课题组<sup>[12]</sup>发展了超酸催化的烷基化-环酰基化反应(通过分子内酰基化进行环化)(Scheme 1a)。他们使用容易获得的芳基硫醇和巴豆酸/甲基丙烯酸作为反应底物, 以三氟甲磺酸作为所需最佳酸度的催化剂对巴豆酸和甲基丙烯酸底物进行质子化, 以增加羧酸底物的亲电性, 随后硫酚亲核进攻、脱水后进行分子内的Friedel-Crafts酰基化反应得到的2-甲基或3-甲基硫色满化合物(Scheme 1b)。

同期, Sekar 课题组<sup>[13]</sup>以黄原酸酯作为无气味的硫源, 实现了铜催化 2'-碘查尔酮或 2'-溴查尔酮的串联反应。该反应具有广泛的底物范围, 以 64%~97%的产率获得了一系列 2-取代硫色满酮(Scheme 2a)。他们根据对

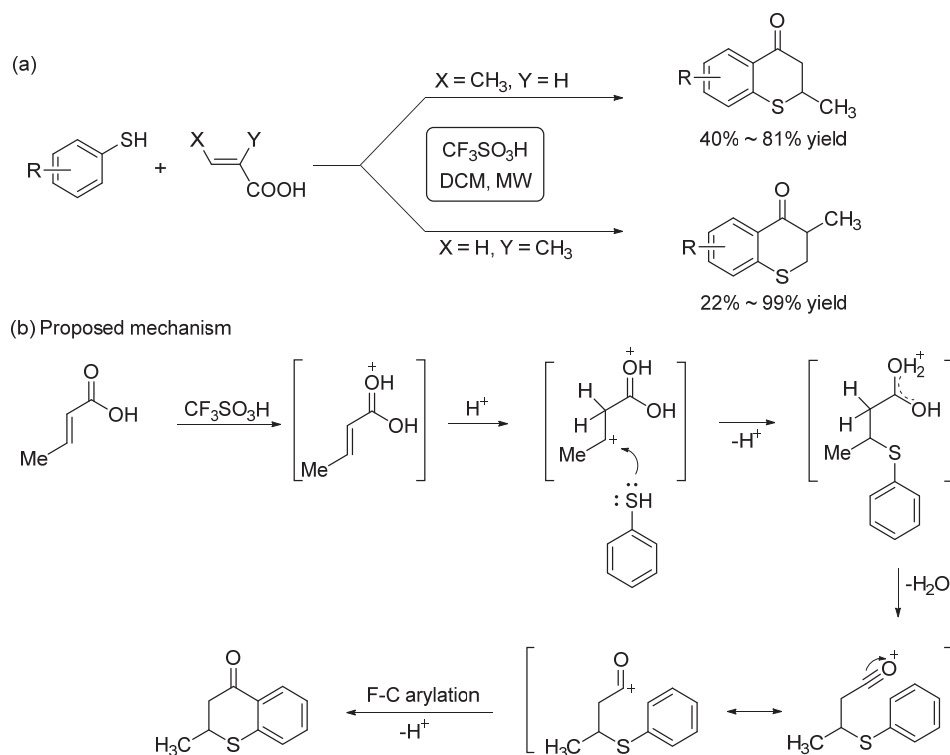
照实验提出了可能的反应机理(Scheme 2b): 2'-碘查尔酮与醋酸铜氧化加成得到中间体 5, 在黄原酸钾存在下进行配体交换得到中间体 6。其还原消除后得到中间体 7(在极性较低的溶剂中可分离得到)。最后, 中间体 7 在醋酸铜和黄原酸钾的作用下进行迈克尔加成得到目标产物。

2016年, Willis 课题组<sup>[14]</sup>报道了  $\text{Rh}(\text{nbd})_2\text{BF}_4$  配合物催化 2-(叔丁基硫基)苯甲醛和末端炔烃的氢酰化/硫-迈克尔加成的串联反应, 以中高收率获得 2-烷基、2-芳基和 2-杂环硫色满酮(Scheme 3)。在铑催化剂作用下, 2-(叔丁基硫基)苯甲醛与末端炔烃发生氢酰化反应, 在酸性条件下进行分子内迈克尔加成反应, 释放出叔丁基后得到硫色满酮产物。

2017年, Guo 课题组<sup>[15]</sup>报道了硫色酮与二芳基铜酸盐化合物的加成反应, 获得了一系列 2-芳基硫色满酮化合物(Scheme 4)。该反应具有较广泛的底物范围, 对含有不同电子性质的底物都有很好的耐受性。

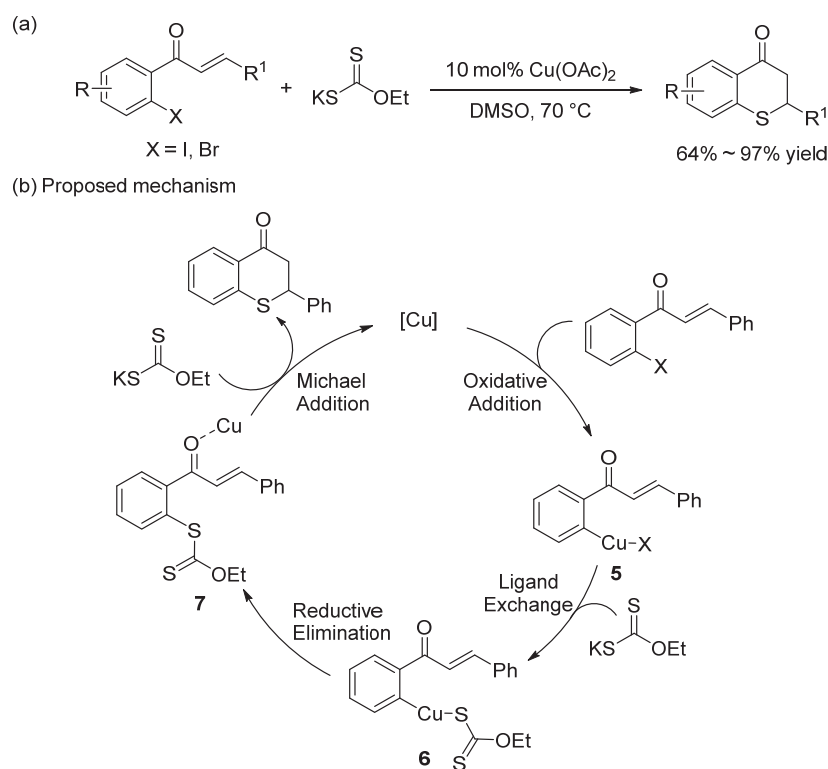
2020年, 吴安心课题组<sup>[16]</sup>利用甲醛化次硫酸钠将  $\text{SO}_4^{2-}$  单元引入 2'-碘查尔酮, 一步合成了硫色满酮的砷衍生物(Scheme 5a)。基于对照实验和前期工作的结果, 提出了该串联反应可能的反应机理(Scheme 5b)。首先, 2'-碘查尔酮与铜催化剂配位生成中间体 8。可逆的 thia-Michael 加成生成中间体 9, 随后中间体 10 的 C—S 键偶联生成目标产物。

2022年, Sekar 课题组<sup>[17]</sup>发展了一种有效的脱硝化 C—S 键交叉偶联反应, 利用还原的查尔酮作为反应底物, 实现了硫色满酮的串联合成(Scheme 6)。该反应对含有羟基的底物也具有很好的耐受性, 可用于合成生物学上重要的 3'-羟基硫黄烷酮和硫色酮。此外, 该方法也扩展到多组分反应, 通过分子间硫-迈克尔加成-醛醇反



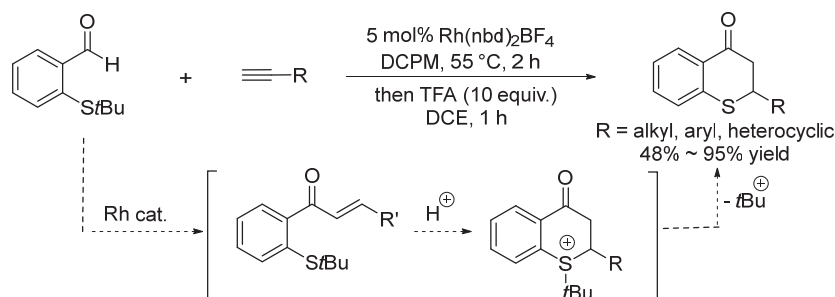
图式 1 (a)三氟甲磺酸催化连续的烷基化/环酰化反应; (b)可能的机理

Scheme 1 (a) Trifluoromethanesulfonic acid-catalyzed sequential alkylation/cyclic acylation reaction; (b) proposed mechanism



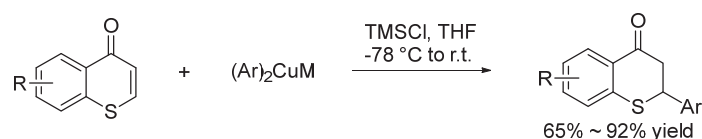
图式 2 (a)铜催化 2'-碘查尔酮或 2'-溴查尔酮的串联反应; (b)可能的机理

Scheme 2 (a) Cu-catalyzed domino reaction of 2'-iodochalcones or 2'-bromochalcones; (b) proposed mechanism



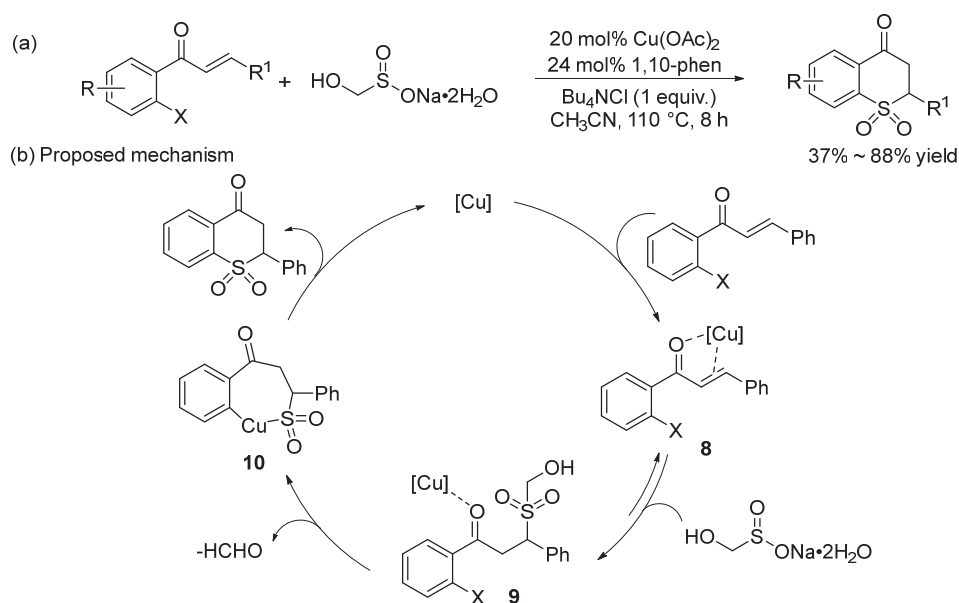
图式 3 铑催化的炔烃氢酰化/硫共轭加成

Scheme 3 Rhodium-catalyzed alkyne hydroacylation/thio-conjugate addition



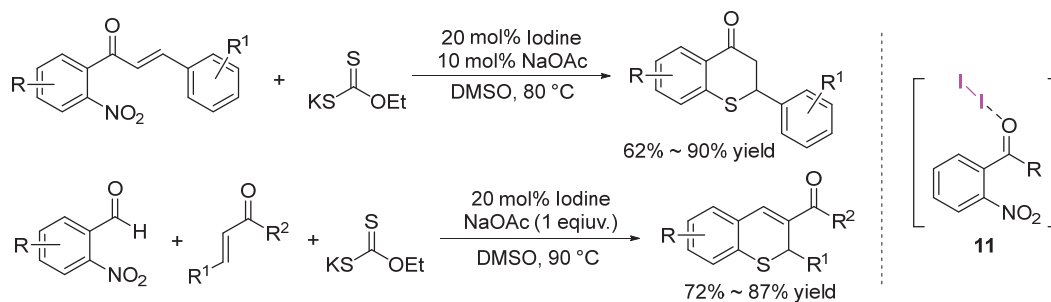
图式 4 二芳基铜酸盐与硫色酮的加成反应

Scheme 4 Addition reactions of thiochromones with diarylcuprates



图式 5 (a)铜催化 2'-碘/溴查尔酮与甲醛化次硫酸钠的串联反应; (b)可能的机理。

Scheme 5 (a) Cu-catalyzed domino reaction of 2'-iodo/bromochalcones and rongalite; (b) proposed mechanism



图式 6 2'-硝基查尔酮与黄原酸酯合成硫色满酮

Scheme 6 Synthesis of thiochromanones from 2'-nitrochalcones and xanthate

应来获得硫色烯. 此外, 密度泛函理论(DFT)计算表明碘与查尔酮之间形成了卤素键(中间体 **11**), 使查尔酮更容易发生  $S_NAr$  反应和硫-迈克尔加成反应.

硫色酮与亲核试剂的 1,4-加成反应是合成手性 2-取代硫色满酮的一种直接且简捷的方法. 尽管色酮与各种亲核试剂的 1,4-加成反应已经得到了广泛的发展, 但由于色酮和硫色酮的反应性差异较大, 通过加成反应合成手性硫色满酮仍存在挑战和需求. 硫色酮比色酮的惰性更强, 这是因为硫原子上的孤对电子离域程度比氧高, 这会导致不饱和体系中电子密度更高, 从而降低共轭加成反应的活性. 此外, 硫与过渡金属更好的络合能力也会导致催化剂部分失活和催化体系变得复杂. 因此, 通过不对称加成反应的方式合成对映体富集的 2-取代硫色满酮是非常具有挑战性和迫切需要的.

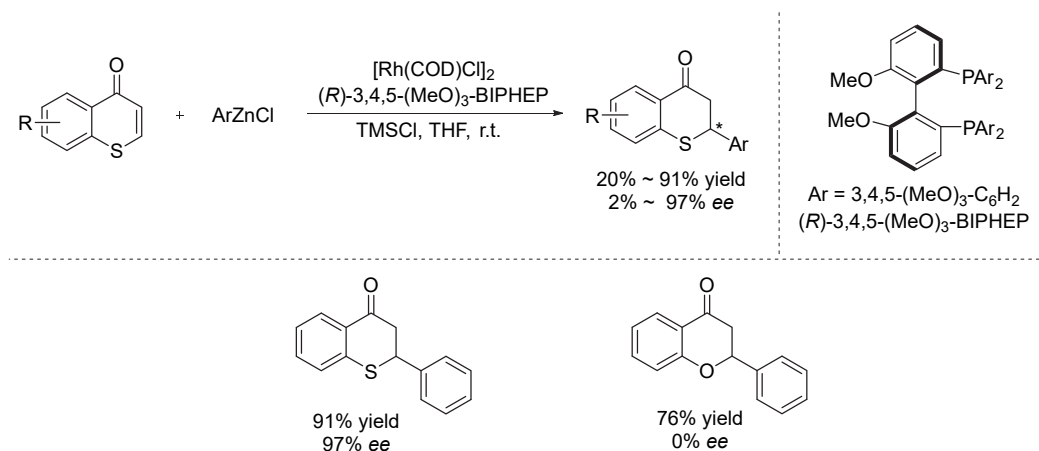
2016 年, 本课题组<sup>[18]</sup>报道了过渡金属铑催化硫色酮与芳基锌试剂形式上的不对称共轭加成反应. 反应在相当温和的条件下就可以获得各种高对映选择性的 2-芳基硫色满酮产物(Scheme 7). 在底物适应性方面, 不论是含有吸电子基团( $CF_3$  基、卤素原子等)还是给电子基团(甲氧基等)的硫色酮, 都可以得到高对映选择性的产物. 另外, 我们还发现在相同的催化条件下, 色酮底

物与苯基氯化锌加成反应得到的目标产物是没有对映选择性的, 且产率只有 76%.

2018 年, 本课题组<sup>[19]</sup>报道了铜催化硫色酮与烷基溴化镁试剂的不对称共轭加成(Scheme 8). 在 Feringa 等<sup>[20]</sup>报道的格氏试剂与色酮的共轭加成工作中, 不同烷基的格氏试剂可以得到 75%~98% *ee* 的产物. 在我们的反应中, 以甲基溴化镁作为亲核试剂得到了中等至良好的产率和良好的 *ee* 值的 2-取代硫色酮. 乙基、异丙基、叔丁基、正丁基和正己基溴化镁的反应得到的目标产物的对映选择性有所降低.

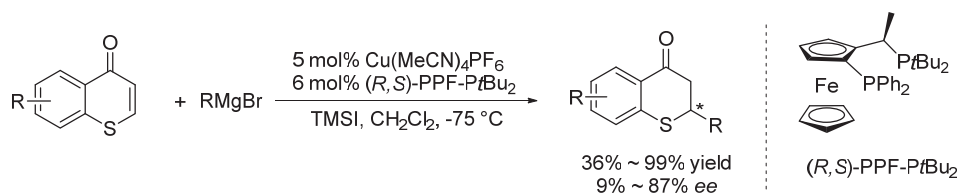
2019 年, Trost 及其同事<sup>[21]</sup>报道了 Zn-ProPhenol 催化未活化的色酮与丁烯内酯的不对称加成反应(Scheme 9), 以 80%~98% 的 *ee* 值和 31%~98% 的收率得到各种不同官能团的 2-内酯基色满酮. 他们还提供一个硫色酮的例子, 反应得到了 2-内酯基硫色满酮, 比相应的 2-内酯基色满酮的非对映选择性要高. 该反应中 Lewis 酸 Zn-ProPhenol 可以活化(硫)色酮, 为反应提供手性环境. 丁烯内酯在催化剂作用下并不是预活化生成了相应的硅氧基咪喃, 而是脱质子生成烯醇基锌.

2020 年, 本课题组<sup>[22]</sup>发展了铜/磷酰胺催化的硫色酮与末端炔烃形式上的不对称共轭加成反应(Scheme



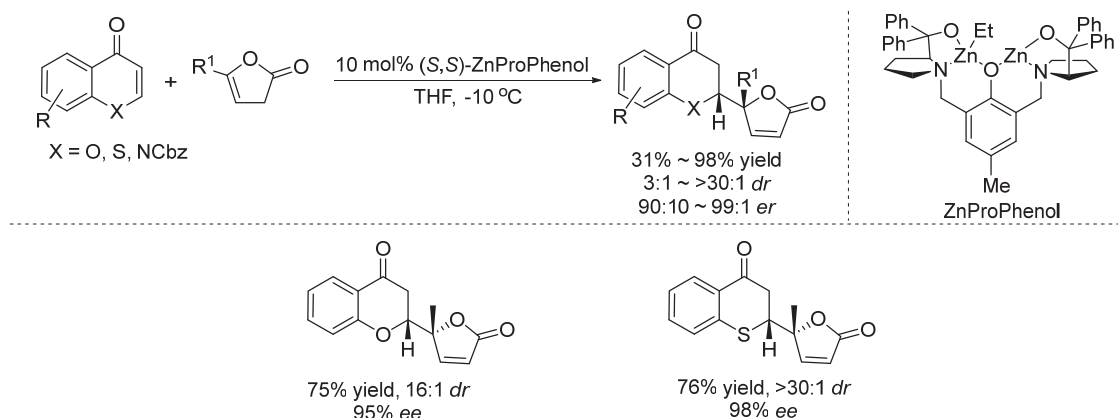
图式 7 铑催化芳基锌试剂与硫色酮的形式上共轭加成反应

Scheme 7 Rh-catalyzed formal conjugate addition of arylzinc reagents to thiochromones



图式 8 铜催化烷基溴化镁与硫色酮的形式上共轭加成反应

Scheme 8 Cu-catalyzed formal conjugate addition to thiochromones with alkylmagnesium bromides

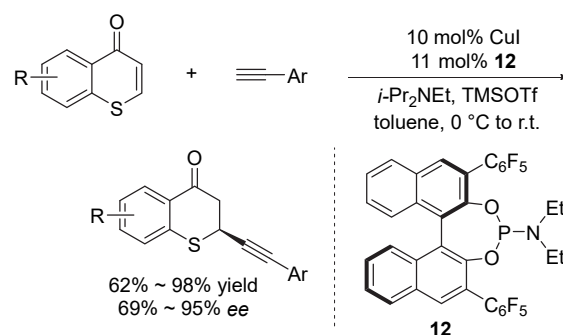


图式 9 Zn-ProPhenol 催化丁烯内酯对(硫)色酮的插烯加成反应  
Scheme 9 Zn-ProPhenol catalyzed vinylogous addition of butenolides to (thio)chromones

10). 该反应的催化体系对各种硫色酮和末端炔都具有很好的耐受性, 产生了一系列高产率和高对映选择性的 2-炔基硫色酮(产率可达 98%, *ee* 可达 95%). 该不对称转化得到的手性硫代黄酮具有更复杂的分子结构(有碳碳叁键基团), 它们可以通过进一步官能团化获得新的手性 2-取代硫代黄酮类化合物. 在筛选的添加剂中, 三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)对该反应的转化是非常有效的, 它不仅可以作为路易斯酸来激活硫色酮, 而且还可以作为适当的抗衡阴离子来稳定转化过程中形成的配合物.

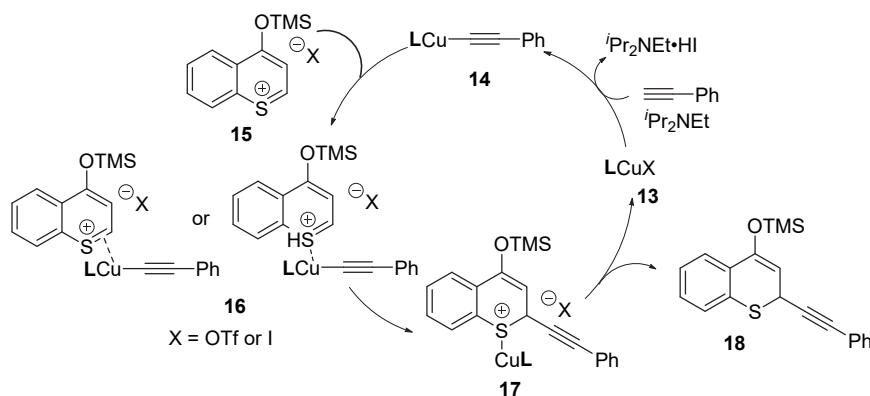
根据实验结果和文献提出了该反应可能的反应机理(Scheme 11). 反应在 Hünig 碱的帮助下生成炔基铜中间 14. 硫色酮被 TMSOTf 活化后形成 4-((三甲基硅基)氧基)硫色酮 15, 并与炔基铜配位生成配合物 16. 然后, 乙炔基进行迁移插入, 形成物种 17. 随后释放出与铜配位的烯醇硅醚 18 经质子化得到最终产物.

不对称氢化反应具有原子经济性好、操作简单、环境友好等优点, 是合成光学活性分子的最有效的方法之

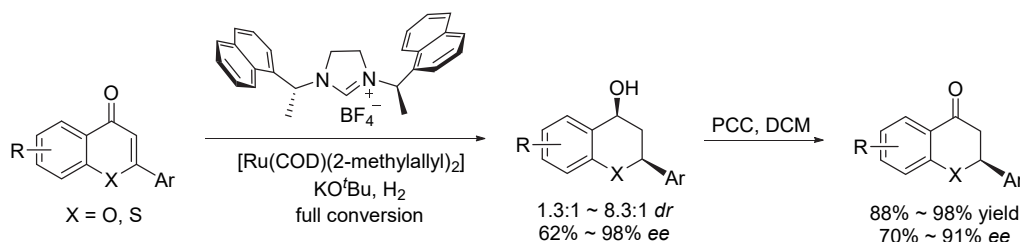


图式 10 铜催化硫色酮的对映选择性炔基化反应  
Scheme 10 Cu-catalyzed enantioselective alkynylation of thiochromones

一, 但相邻羰基的过度还原倾向在一定程度上限制了这种转化的广泛发展. 2013 年, Glorius 及其同事<sup>[23]</sup>报道了 Ru/NHC(氮杂环卡宾)配合物催化(硫)色酮的对映选择性氢化反应(Scheme 12). 在充分转化后得到了各种(硫)色醇产物.



图式 11 铜催化硫色酮的炔基化反应的可能的反应机理  
Scheme 11 Plausible mechanism of Cu-catalyzed alkynylation of thiochromones



图式 12 钌催化 2-芳基(硫)色酮的不对称还原反应

Scheme 12 Ru-catalyzed asymmetric reduction of 2-aryl(thio)chromones

它们在氯铬酸吡啶盐的存在下进行一步氧化, 得到相应的(硫)色满酮, 但对映体选择性略有降低.

2017 年, 本课题组<sup>[24]</sup>报道了铜催化 2-烷基色酮和 2-烷基硫色酮的立体选择性共轭还原反应(Scheme 13). 该策略是以化学当量的二乙氧基甲基硅烷作为还原剂, 避免了(硫)色满酮的过度还原, 为合成高对映选择性的手性 2-烷基(硫)色满酮产物提供了直接、有效的途径.

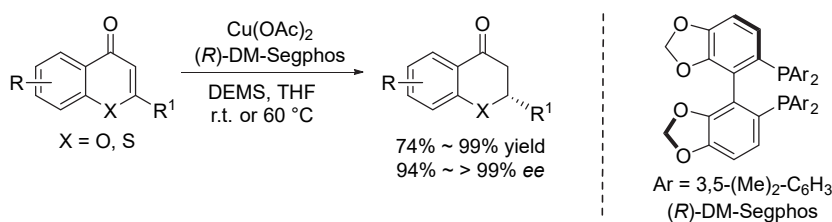
前面提到的两种反应类型(加成反应和还原氢化)普遍用于不对称合成 2-取代(硫)色满酮, 且得到的研究比较多, 而关于不对称合成 3-取代(硫)色满酮的研究相对少很多, 其中合成手性 3-取代硫色满酮的例子更是少之又少. 2002 年, Rovis 课题组<sup>[25]</sup>报道了手性三唑盐在强碱作用下生成卡宾并催化 2-羟基苯甲醛衍生物的不对称分子内 Stetter 反应, 获得了一系列 3-取代色满酮(Scheme 14). 文章中提供了一个合成 3-取代硫色满酮的例子, 产率为 63%, 对映选择性为 96%.

2011 年, 冯小明课题组<sup>[26]</sup>报道了钨/*N,N'*-二氧化氮形成的配合物催化  $\alpha$ -重氮酯对酮的对映选择性亲核加成反应(Scheme 15). 在底物拓展部分, 他们提供了两个关于(硫)黄酮类衍生物的例子. 从另一个视角来看, 这也体现了(硫)黄酮类衍生物的重要性. 他们通过理论计

算得出了游离的重氮酯和与钨催化剂配位的重氮酯的自然键轨道电荷分布, 证实了  $\alpha$ -重氮酯上的酯基与钨配合物的配位可以增加重氮酯的亲电性, 使  $\alpha$ -重氮酯在温和条件下与未活化的酮发生亲电加成.

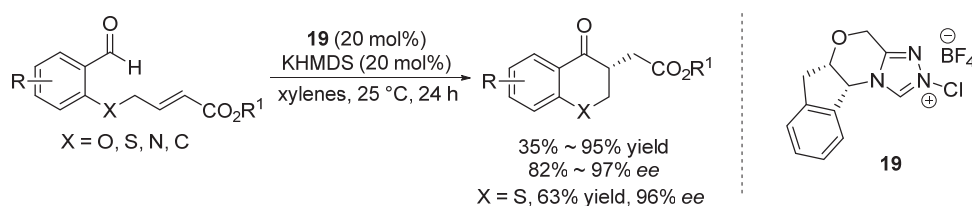
2017 年, Song 等<sup>[27]</sup>报道了烯醇硅基醚的对映选择性质子化反应, 合成了  $\alpha$ -烯丙基色酮、硫色酮和萘酮(Scheme 16). 反应以 10 mol% 的 Song's oligoEG (**21**)作为催化剂、CsF 为氟源、(*R*)-3,3'-diiodo-BINOL (BINOL: 1,1'-联二萘酚)为质子供体、二氯甲烷为溶剂组合, 得到了最佳的反应效果. 氟离子经铯离子与 oligoEG 催化剂结合而形成, 再经烯醇硅基醚脱硅生成烯醇中间体. 烯醇中间体可被催化剂立体选择性质子化, 生成对映体富集产物.

2019 年, 周其林课题组<sup>[28]</sup>报道了以手性螺旋磷酸作为催化剂, 通过外环烯酮和吡啶/吡咯的高对映选择性 Friedel-Crafts 共轭加成反应, 合成了一系列 3-取代(硫)色满酮(Scheme 17). DFT 计算表明, 手性螺旋磷酸在该反应中是一种双功能催化剂. 首先它作为 Brønsted 酸促进 Friedel-Crafts 共轭加成, 然后作为质子转移梭促进烯醇中间体的对映选择性[1,3]-质子转移反应.



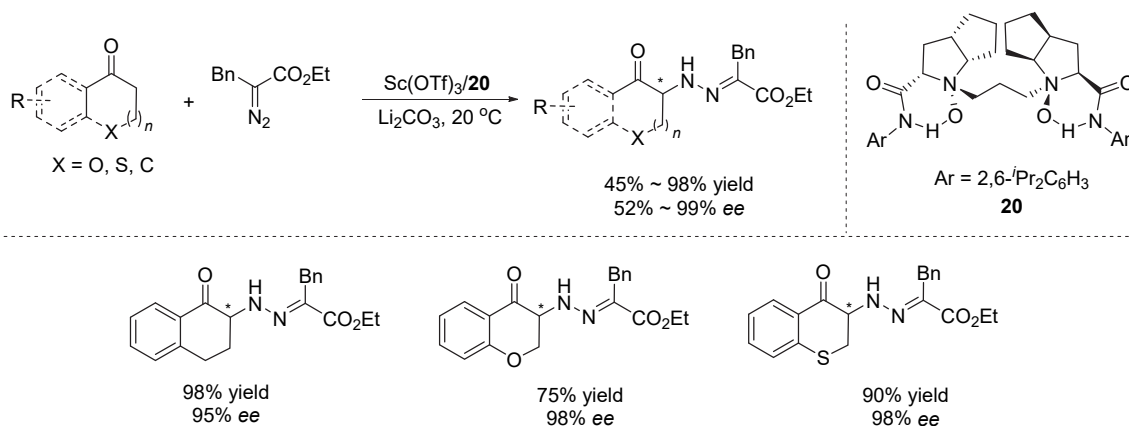
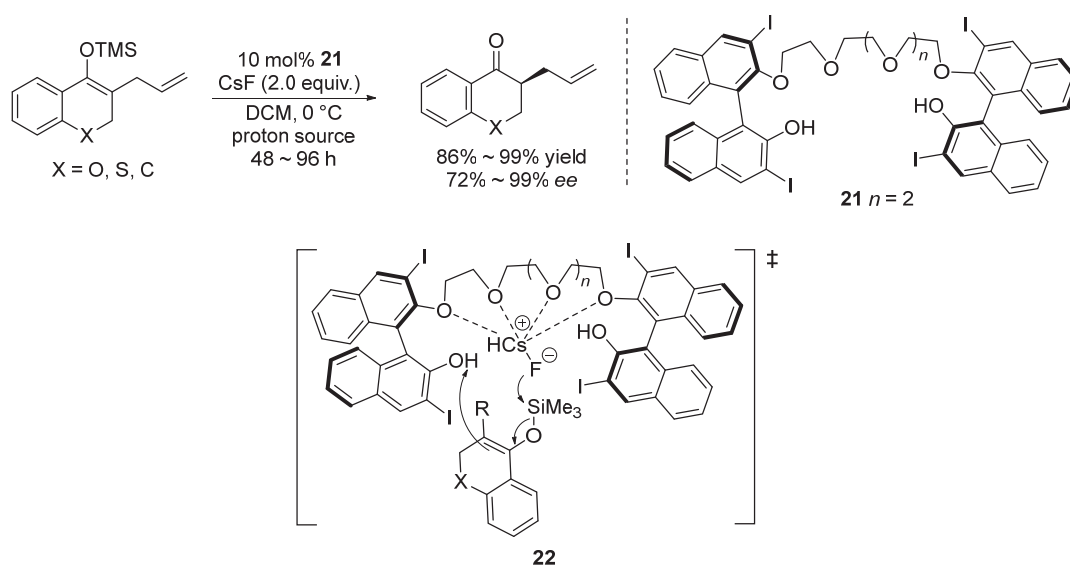
图式 13 铜催化(硫)色酮的不对称还原反应

Scheme 13 Cu-catalyzed asymmetric reduction of (thio)chromones



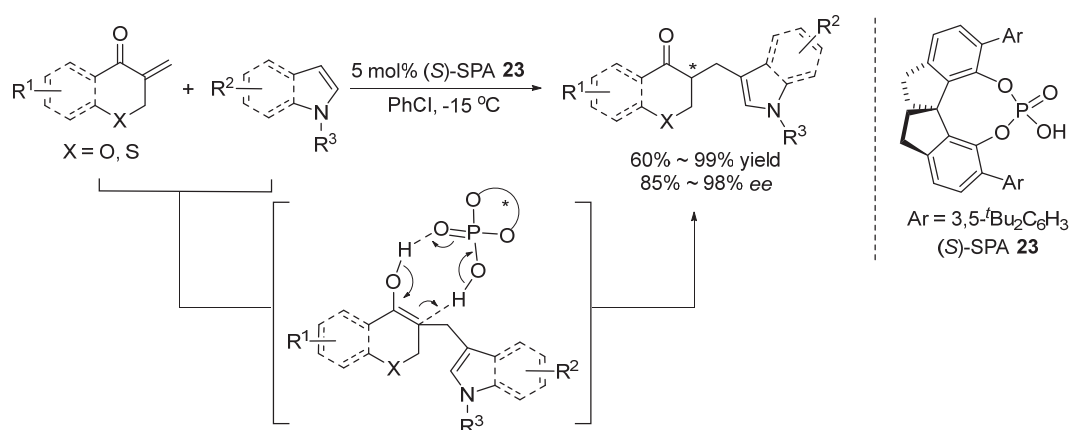
图式 14 分子内对映选择性催化 Stetter 反应

Scheme 14 Enantioselective catalytic intramolecular Stetter reaction

图式 15  $\alpha$ -重氮酯与酮的亲电加成反应Scheme 15 Electrophilic addition of  $\alpha$ -diazoesters with ketones

图式 16 有机催化对映选择性质子化合成四氢萘酮、色满酮和硫色满酮

Scheme 16 Enantioselective synthesis of tetralones, chromanones, and thiochromanones by organocatalytic enantioselective protonation



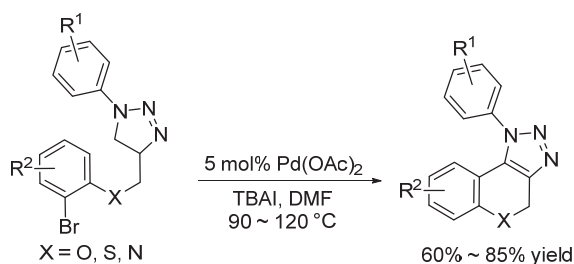
图式 17 手性螺旋磷酸催化的 Friedel-Crafts 共轭加成/对映选择性质子化反应

Scheme 17 Chiral spiro phosphoric acid-catalyzed Friedel-Crafts conjugate addition/enantioselective protonation reactions

## 2 硫色醇和硫色烯的合成研究进展

硫色醇是苯并噻喃骨架上有羟基的化合物. 若羟基的邻位碳上有氢, 可发生脱水过程形成硫色烯产物. 因此把硫色醇和硫色烯的合成方法放在同一小节里进行介绍.

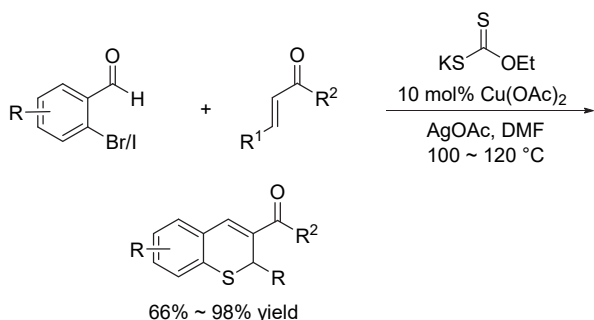
2013 年, Wang 课题组<sup>[29]</sup>报道了在以四丁基碘化铵(TBAI)为介导的条件下的钯催化合成含三唑五元环的色烯、硫色烯和噻啉衍生物的偶联反应(Scheme 18). 实验表明在配体不存在的情况下, TBAI 等添加剂可加速反应速率. 该策略各种官能团的耐受性良好, 可产生所需的化合物. 同时, 他们还对这些化合物进行在不同的癌细胞系进行生物活性筛选.



图式 18 钯催化环化反应合成硫色烯

Scheme 18 Pd-catalyzed cyclization for synthesis of thiochromenes

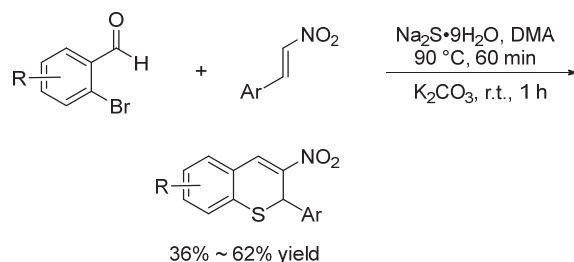
2017 年, Sekar 课题组<sup>[30]</sup>建立了铜催化硫原位插入反应合成硫色烯高效的串联反应(Scheme 19). 这种串联方法避免使用较难获得且令人不快的芳香醇作为起始材料, 而是使用非常稳定的芳基卤化物和黄原酸钾盐作为无味的硫替代品. 该串联方法通过 C(芳基)—S 偶联、硫酯裂解、硫-迈克尔加成、羟醛反应和消除反应一系列反应步骤来获得高产率的硫色烯化合物.



图式 19 铜催化串联法合成硫色烯

Scheme 19 Cu-catalyzed domino synthesis of thiochromenes

2019 年, Nguyen 和 Mac<sup>[31]</sup>合作报道了邻溴苯甲醛和  $\beta$ -硝基苯乙烯的串联反应(Scheme 20). 该反应以廉价的九水合硫化钠作为硫源, 在不添加任何过渡金属催化剂或添加剂的情况下, 合成了各种具有高官能团耐受性

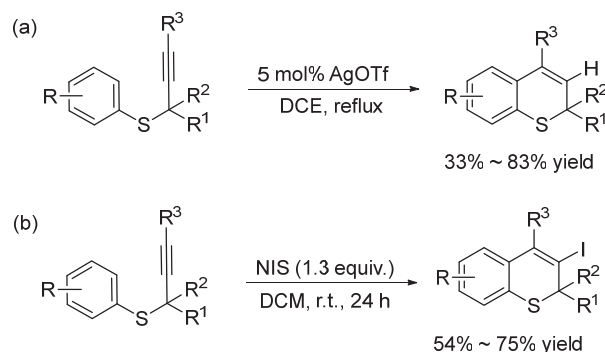


图式 20 邻溴苯甲醛和  $\beta$ -硝基苯乙烯与巯基磺酸钠的偶联反应

Scheme 20 Coupling reaction of *o*-bromobenzaldehydes and  $\beta$ -nitrostyrenes with sodium sulfidenonahydrate

的 2-芳基-3-硝基硫色烯化合物.

2021 年, Suárez-Pantiga 和 Roberto Sanz<sup>[32]</sup>合作报道了利用银盐和 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)分别作为催化剂和亲电试剂的 *S*-芳基炔丙基硫醚的 6-内环化(6-*endo-dig* cyclization)反应, 获取了一系列高产率的 2-双取代硫色烯(Scheme 21). 炔丙基上的取代基( $R^1$  和  $R^2$ )在反应中起着至关重要的作用, 这种偕二甲基效应可以促进银催化的炔烃氢芳基化和丁二酰亚胺的碘芳基化反应的发生.

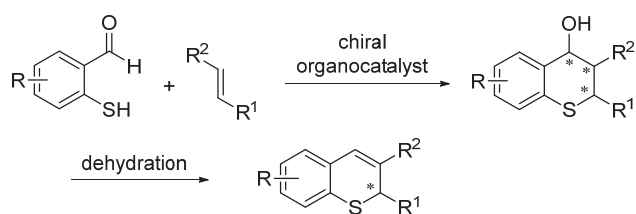


图式 21 丙炔基硫醚加氢芳基化合成硫色烯衍生物

Scheme 21 Synthesis of thiochromene derivatives through hydroarylation of propargyl thioethers

目前, 合成硫色醇和硫色满的不对称方法主要以 2-巯基苯甲醛和不同的  $\alpha,\beta$ -不饱和试剂为原料, 通过有机催化不对称 thio-Michael-aldol 反应得到手性硫色醇产物. 其经过脱水过程可得到手性硫色烯产物(Scheme 22).

2006 年, 王卫课题组<sup>[33]</sup>发展了以脯氨酸衍生的有机小分子 **24** 作为催化剂, 通过串联迈克尔-羟醛反应, 高产率、高对映选择性地合成了硫色烯(Scheme 23a). 具有不同电子性质的  $\alpha,\beta$ -不饱和醛和 2-巯基苯甲醛在该反应催化体系里耐受性较好. 同年, Córdova 课题组<sup>[34]</sup>也报道了同样的方法, 以 91%~98% 的对映选择性得到一系列具有药用价值的硫色烯产物(Scheme 23b).



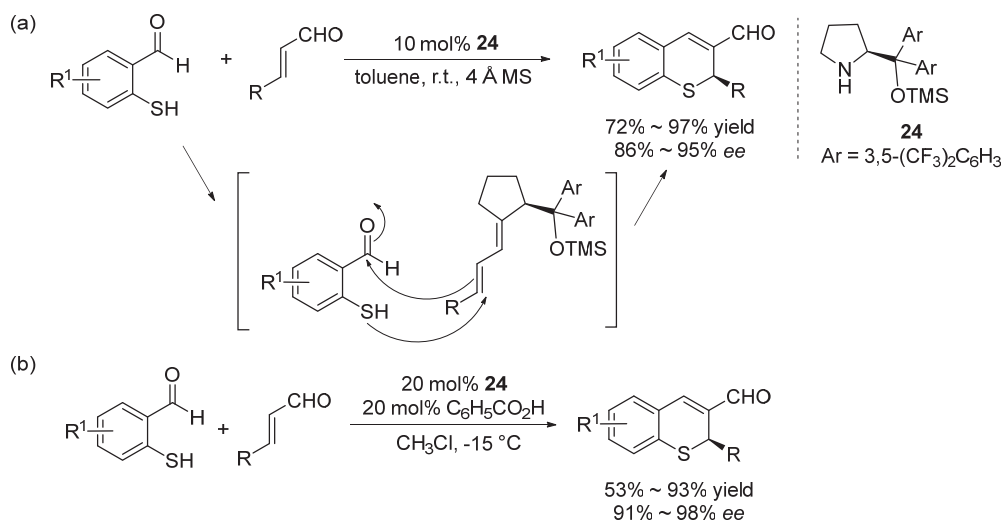
**图式 22** 有机催化的对映选择性硫-迈克尔-羟醛串联反应  
**Scheme 22** Organocatalyzed tandem enantioselective thio-Michael-aldol reactions

2007 年, 王卫及其同事<sup>[35]</sup>发展了以  $\alpha,\beta$ -不饱和噻唑烷酮作为受体的串联硫-迈克尔-羟醛反应(Scheme 24). 这种“一锅法”工艺, 从简单的物质开始, 通过使用低至 1 mol% 的金鸡纳生物碱衍生硫脲 **25** 来作为催化剂. 催化剂的活性来源于双功能胺硫脲单元之间的非共价

氢键相互作用, 它协同激活了反应中的迈克尔供体和受体. 该策略与脯氨酸衍生的有机小分子催化剂形成共价键的亚胺离子中间体来促进硫-迈克尔-羟醛脱水过程不同, 它更近似于酶催化的作用方式.

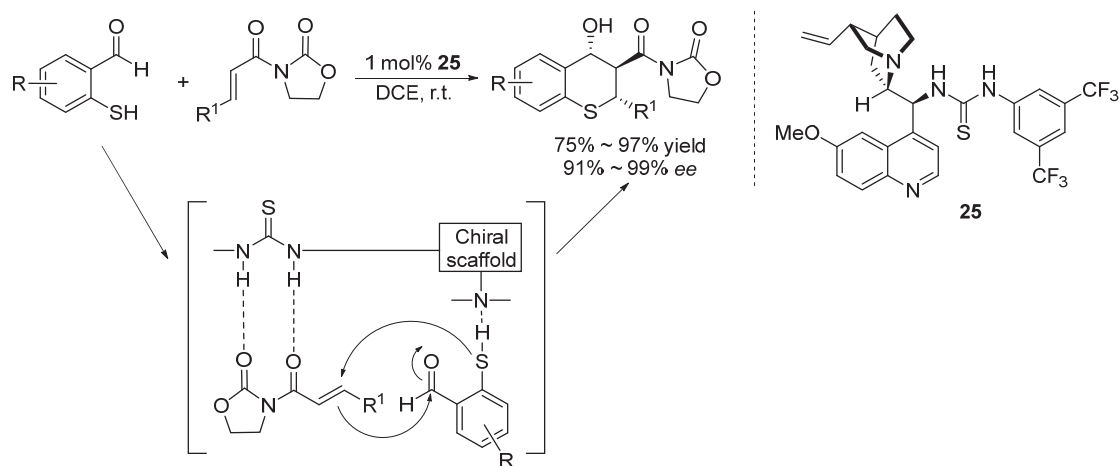
同年, 王卫课题组<sup>[36]</sup>继续发展了一种高效、对映选择性和非对映选择性的有机催化迈克尔-羟醛串联反应(Scheme 25). 他们使用顺丁烯二酰亚胺作为反应的亲电试剂, 用于合成具有重要药用价值的手性丁二酰亚胺硫醇化合物. 反应的非对映选择性波动较大, 得到非对映选择性 3:1~20:1 的目标产物.

2008 年, Córdova 课题组<sup>[37]</sup>报道了一例高化学选择性、非对映选择性和对映选择性的有机催化不对称硫-迈克尔/羟醛串联反应(Scheme 26). 该反应提供了一系列具有三个相邻立体中心的手性硫醇. 另外, 这个方



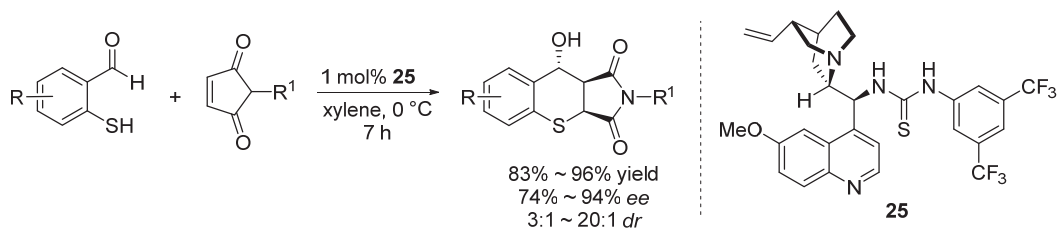
**图式 23** 催化剂 **24** 促进  $\alpha,\beta$ -不饱和醛和 2-巯基苯甲醛的串联反应

**Scheme 23** Catalyst **24**-promoted cascade Michael-aldol reactions of  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes with 2-mercaptobenzaldehydes



**图式 24** 有机催化 2-巯基苯甲醛与  $\alpha,\beta$ -不饱和噻唑烷酮的迈克尔-羟醛反应

**Scheme 24** Organocatalyzed Michael-aldol reaction of 2-mercaptobenzaldehydes with  $\alpha,\beta$ -unsaturated oxazolidinones

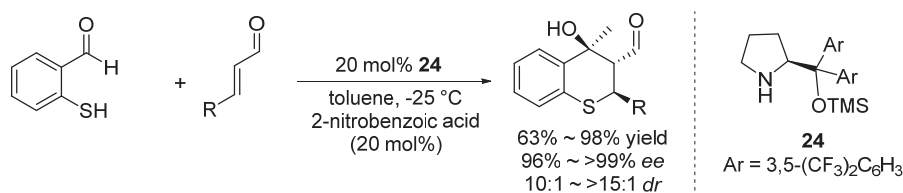
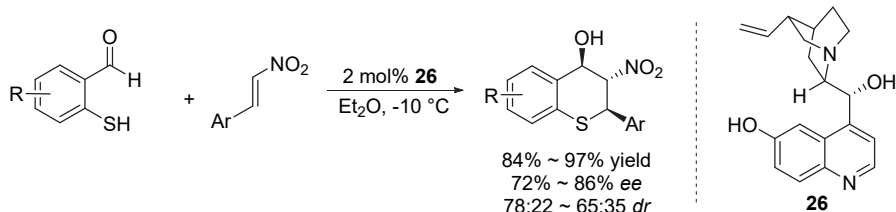
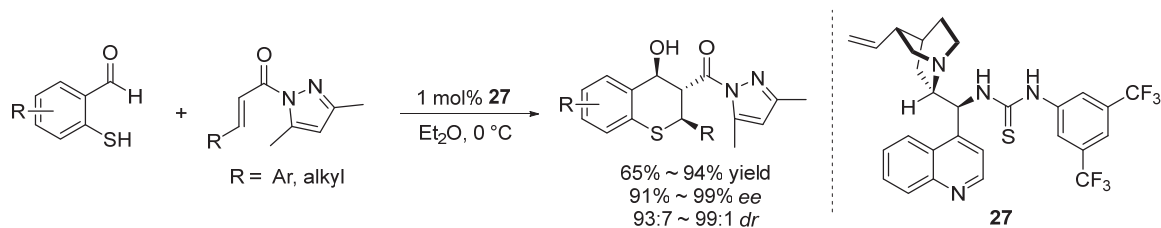
图式 25 催化剂 **25** 促进的 2-巯基苯甲醛与马来酰亚胺的串联迈克尔-羟醛反应Scheme 25 Catalyst **25** promoted domino Michael-aldol reactions of 2-mercaptobenzaldehydes with maleimides

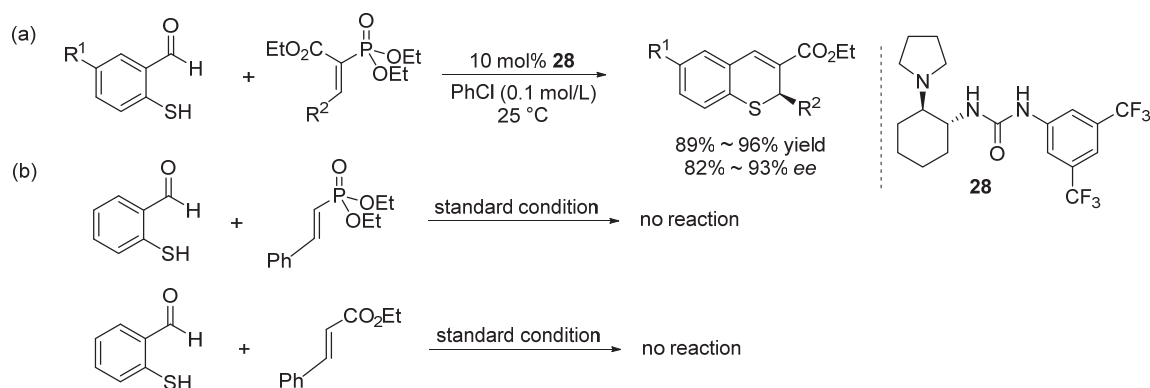
法通过低温条件避免了产物进一步脱水生成硫色烯产物。加入苯甲酸作为添加剂可提高反应的效率,可能是通过推动催化剂的平衡向亚胺的形成方向移动来实现的。

同年,赵聪贵课题组<sup>[38]</sup>以铜色金鸡钠碱 **26** 为催化剂,建立了 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -硝基苯乙烯的 thio-Michael-Henry 串联反应(Scheme 27),合成了手性 2-芳基-3-硝基-硫色醇化合物,其对映选择性最高只有 86%,非对映体比最高只有 78:22。他们利用正己烷/乙酸乙酯溶液对对映体混合物的单次重结晶,提高了产物的对映

体选择性(高达 >99% *ee*)和非对映体选择性(高达 98% *dr*)。这些具有两种官能团的产物可用于合成结构多样的硫色满衍生物。

2012 年,王春江课题组<sup>[39]</sup>报道了一例通过有机催化 2-巯基苯甲醛与各种含吡啶的  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的不对称 sulfa-Michael-aldol 串联反应,合成了一系列高取代的硫色醇化合物(Scheme 28)。在该方案中,亲电试剂上引入的吡啶基团可作为氢键受体,从而有了更好的螯合作用和不对称诱导作用,使得不论是  $\beta$ -芳基还是  $\beta$ -烷基的  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺都具有良好的对映选择性和非对映

图式 26 催化剂 **24** 促进的 2-巯基苯甲醛与烯醛的串联迈克尔-羟醛反应Scheme 26 Catalyst **24** promoted domino thia-Michael/aldol reaction of 2-mercaptoacetophenones and enals图式 27 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -硝基苯乙烯的对映选择性串联 Michael-Henry 反应Scheme 27 Enantioselective tandem Michael-Henry reaction of 2-mercaptobenzaldehydes with  $\beta$ -nitrostyrenes图式 28 2-巯基苯甲醛与  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的不对称硫-迈克尔-羟醛串联反应Scheme 28 Asymmetric cascade sulfa-Michael-aldol reaction of 2-mercaptobenzaldehydes with  $\alpha,\beta$ -unsaturated amides



图式 29 (a)催化的迈克尔/霍纳-沃兹沃思-埃蒙斯串联反应; (b)对照实验

Scheme 29 (a) Catalytic Michael/Horner-Wadsworth-Emmons cascade reaction; (b) control reactions

选择性.

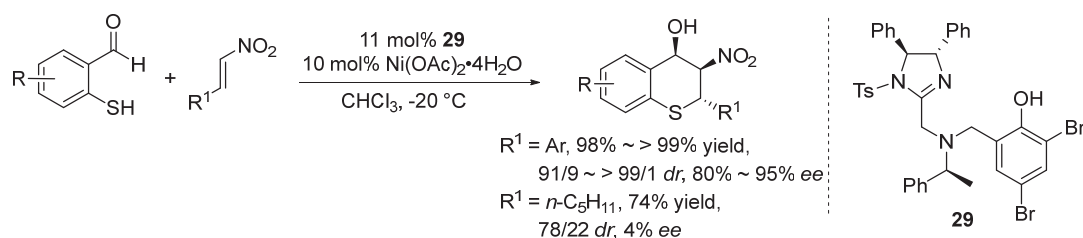
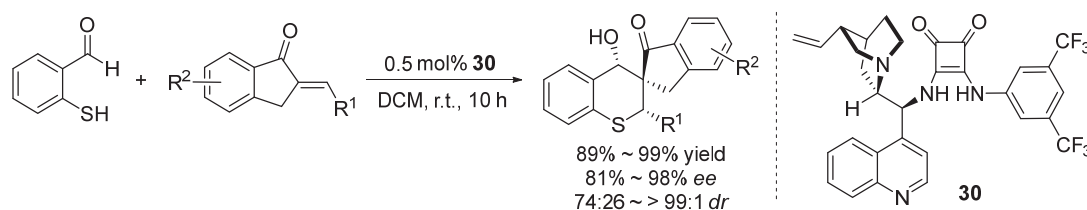
2013 年, Mukherjee 课题组<sup>[40]</sup>利用烯酯磷酸酯作为迈克尔受体, 以手性双官能型尿素衍生物 **28** 为催化剂, 建立了对映选择性的 sulfa-Michael/Horner-Wadsworth-Emmons 反应, 获得了收率高且对映选择性好的硫色烯化合物(Scheme 29a). 为了进一步证实烯酯磷酸酯的功能性双重作用, 他们做了两组控制实验(Scheme 29b). 实验结果清楚地证明了磷酸酯部分不仅可以通过其吸电子能力增强了烯酯的亲电性, 而且为催化剂提供了额外的结合位点.

2014 年, Arai 课题组<sup>[41]</sup>发展了以(*S,S*)-二苯基乙二胺衍生的咪唑啉-氨基酚-镍配合物作为催化剂, 催化 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -硝基苯乙烯的不对称 Michael-Henry 串联反应, 以高达 99% 的产率和高达 95% 的对映选择性合成了一系列手性硫色醇(Scheme 30). 该金属催化体系

得到的目标产物与赵聪贵课题组的方法得到的手性硫色醇的绝对构型不一样的. 当使用烷基取代的硝基烯酯作为亲电试剂时, 反应的活性和非对映选择性都降低了很多, 且得到的目标产物基本上是消旋的.

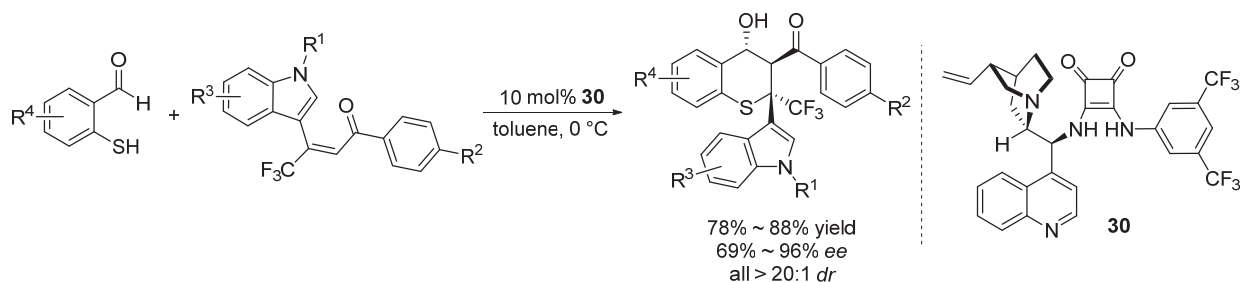
2015 年, 杜大明课题组<sup>[42]</sup>报道了高效的手性方酰胺 **30** 催化的硫-迈克尔-羟醛不对称串联反应(Scheme 31). 该策略在极低的催化剂(0.5 mol%)负载下, 产生了一系列具有三个连续的立体中心(包括一个季碳中心)的螺旋硫色醇化合物, 其对映选择性高达 99%, 非对映选择性高达 >99:1.

2016 年, 王锐课题组<sup>[43]</sup>报道了一例方酰胺 **30** 催化的 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -吡啶- $\beta$ -CF<sub>3</sub> 烯酮的 Michael-aldol 反应(Scheme 32), 为获得手性 2-CF<sub>3</sub>-2-吡啶硫色醇化合物提供了直接且高效的不对称合成方法.

图式 30 镍催化 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -硝基苯乙烯的 Michael-Henry 反应Scheme 30 Nickel-catalyzed Michael-Henry reaction of 2-mercaptobenzaldehydes with  $\beta$ -nitrostyrenes

图式 31 方酰胺催化的 2-巯基苯甲醛与酮的不对称硫-迈克尔-羟醛串联反应

Scheme 31 Squaramide-catalyzed asymmetric sulfa-Michael/aldol cascade reaction of 2-mercaptobenzaldehydes and ketones



图式 32 方酰胺催化的 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -吲哚基- $\beta$ -三氟甲基烯酮的不对称硫-迈克尔-羟醛串联反应  
Scheme 32 Squaramide catalyzed Michael-aldol reaction of 2-mercaptobenzaldehyde with  $\beta$ -indole- $\beta$ -CF<sub>3</sub> enones

同年, Birman 课题组<sup>[44]</sup>发展了一例脘衍生的催化剂 **31** 催化 2-巯基苯甲醛的 *S*-肉桂基衍生物转化为 2-取代硫色烯的方法(Scheme 33). 该策略不需要添加其他添加剂, 且二氧化碳是唯一的副产物.

同样在 2016 年, Arai 及其同事<sup>[45]</sup>在双(咪唑烷)吡啶-镍配合物((PyBidine)-Ni(OAc)<sub>2</sub>)催化下, 发展了亚甲基吲哚酮和 2-巯基苯甲醛的高非对映选择性的不对称 thio-Michael-aldol 反应, 获得了含螺环化吲哚酮基团的硫色醇化合物(Scheme 34). 该方法得到的化合物具有吲哚和苯并噻喃两种骨架, 使其在新药研发上具有了更大的潜力.

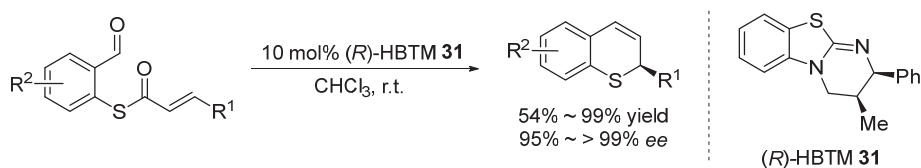
由于软的巯基官能团对后期过渡金属具有较强的亲和力, 反应开始于 2-巯基苯甲醛的硫-镍配合物 **33** 的形成. 硫-镍配合物在迈克尔反应中进攻亚甲基吲哚酮, 得到吲哚酮烯醇盐 **34**, 随后分子内羟醛反应获得了最终的硫色醇产物和再生的 PyBidine-Ni 催化剂(Scheme 35).

2017 年, Arai 课题组<sup>[46]</sup>在先前报道的含咪唑烷或噁唑烷手性金属催化剂的基础上设计了一种新的有机催

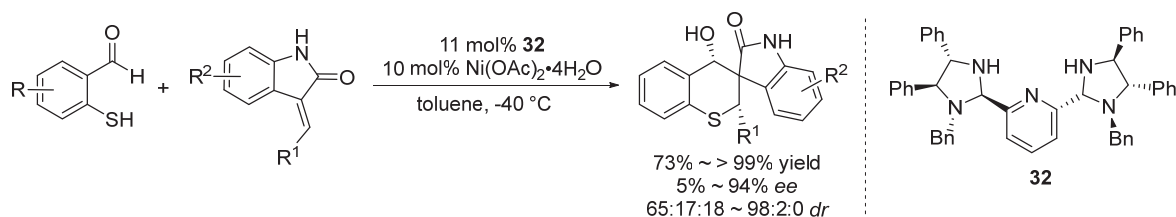
化剂——双咪唑烷碘苯 **35** (I-Bidine) (Scheme 36). 实验结果表明, I-Bidine 对 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -硝基苯乙烯的不对称 Michael-Henry 反应是具有催化活性的, 可生成具有中等对映选择性的光学活性硫色醇化合物.

同年, Mukherjee 课题组<sup>[47]</sup>利用 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -取代乙烯基砜衍生物作为反应底物, 脯氨酸衍生物 **36** 作为催化剂, 实现了高对映选择性地 sulfa-Michael/Julia-Kocienski 串联反应(Scheme 37). 该策略得到了一系列具有优秀的对映选择的 2-取代硫色烯化合物(高达 98% ee).

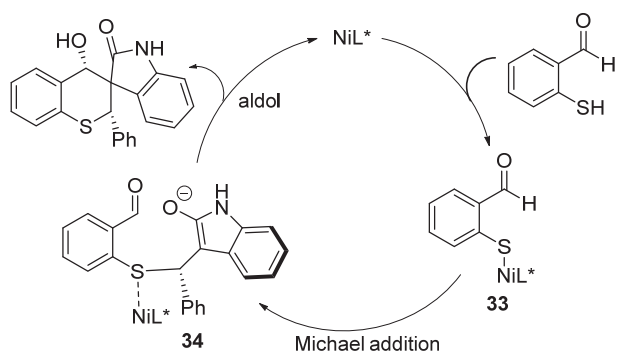
同期, 杜大明等<sup>[48]</sup>利用由氢奎宁和吡喃葡萄糖衍生的方酰胺 **37** 作为催化剂, 实现亲电性三氟甲基化-硫-迈克尔-羟醛串联反应, “一锅法”制备了一系列具有中等到良好的产量和出色的立体选择性(高达 15:1 dr, >99% ee)的硫色醇化合物(Scheme 38). 这些目标产物具有三个相邻的手性中心和两个季碳立体中心(一个是含有(-CF<sub>3</sub>S)基团的季碳中心, 另一个是螺旋全碳四元中心), 这为硫代黄酮类衍生物的生物活性的研究提供了更多结构复杂的硫色醇化合物.



图式 33 通过酰基转移不对称催化合成硫色烯的串联反应  
Scheme 33 Asymmetric catalytic synthesis of thiochromenes via an acyl transfer-initiated cascade reaction



图式 34 镍催化亚甲基吲哚酮与硫代水杨醛的不对称迈克尔-羟醛反应  
Scheme 34 Ni-catalyzed asymmetric Michael-Aldol reaction of methyleneindolinones and thiosalicylaldehydes



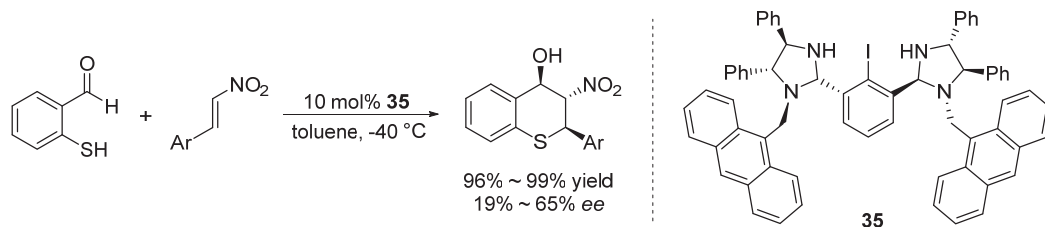
图式 35 镍催化亚甲基吲哚酮与硫代水杨醛的迈克尔-羟醛反应的可能的反应机理

**Scheme 35** Plausible mechanism of Ni-catalyzed Michael-Aldol reaction of methyleneindolinones and thiosalicylaldehydes

2019 年, 袁伟成课题组<sup>[49]</sup>发展了一例具有高度非对映选择性和对映选择性的 2-巯基苯甲醛与另一种  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的迈克尔-羟醛串联反应(Scheme 39). 反应以低至 1 mol% 的方酰胺 **30** 作为催化剂, 顺利产生了一系列含三个连续立体中心的对映体富集的硫色醇. 反应的立体选择性和产率都非常优秀. 另外, 对照实验表明了  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的 7-*N*-吲哚啉部分的氮原子的性质和位置对反应的高反应性和优良的立体选择性是至关重要的.

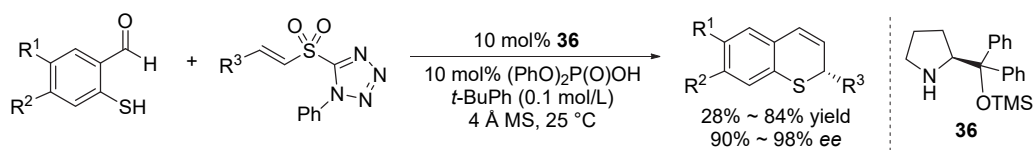
### 3 硫色满的合成研究进展

2020 年, Waser 课题组<sup>[50]</sup>以简单的氨基环丙烷和硫酚为原料, 通过形式上的 [3+3] 环化反应“一锅法”合



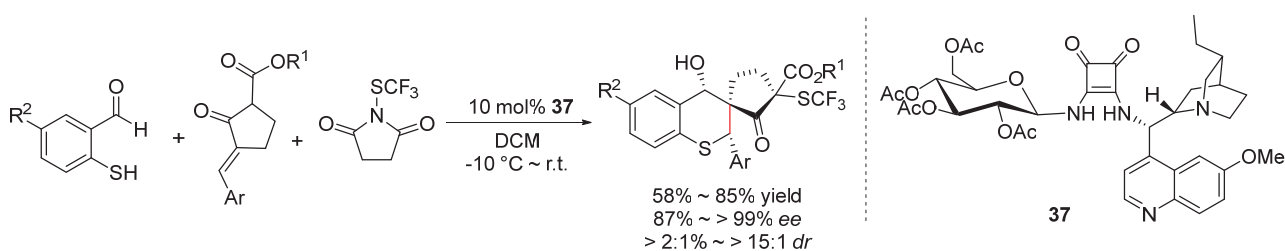
图式 36 I-Bidine 催化的 2-巯基苯甲醛与  $\beta$ -硝基苯乙烯的不对称迈克尔-羟醛反应

**Scheme 36** I-Bidine catalyzed asymmetric Michael-aldol reaction of 2-mercaptobenzaldehydes with  $\beta$ -nitrostyrenes



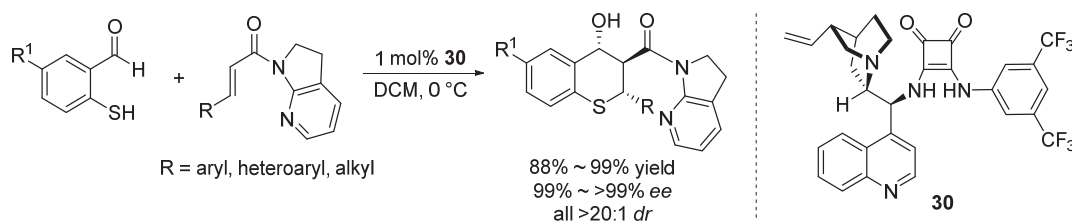
图式 37 催化的 sulfa-Michael/Julia-Kocienski 串联反应

**Scheme 37** Catalytic cascade sulfa-Michael/Julia-Kocienski reaction



图式 38 对映选择性的方酰胺催化的三氟甲基硫化反应-硫-迈克尔-羟醛串联反应

**Scheme 38** Enantioselective squaramide-catalyzed trifluoromethylthiolation-sulfur-Michael/Aldol cascade reaction



图式 39 2-巯基苯甲醛与  $\alpha,\beta$ -不饱和 7-氮唑啉酰胺的对映选择性迈克尔-羟醛串联反应

**Scheme 39** Enantioselective Michael-Aldol cascade reaction of 2-mercaptobenzaldehyde and  $\alpha,\beta$ -unsaturated 7-azaindoline amides

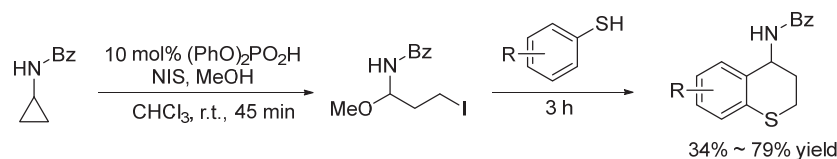
成了4-氨基硫色满化合物(Scheme 40). 该反应在温和的条件下进行, 具有良好的官能团耐受性, 产生的硫色满具有完全的区域选择性.

2021年, Sekar 及其同事<sup>[51]</sup>在无光催化剂条件下, 发展了一种高效的可见光调节的 C—S 交叉偶联反应(Scheme 41). 当邻碘基苯甲醛分别与  $\alpha,\beta$ -不饱和酮和  $\alpha,\beta$ -不饱和醛反应时, 可以分别得到硫色醇和硫色满化合物. 2'-碘查尔酮在该反应条件下, 也可以产生 2-取代的硫色满酮. 该反应通过电子供体-受体(electron donor-acceptor)配合物、硫酯裂解、分子间或分子内硫-迈克尔加成形成 C—S 键, 随后羟醛反应形成含硫原子的

杂环化合物. 他们通过光谱实验和 DFT 计算证实了芳基碘化物和黄原酸酯之间可形成一种 1,2-乙二胺(EDA)配合物 **38**.

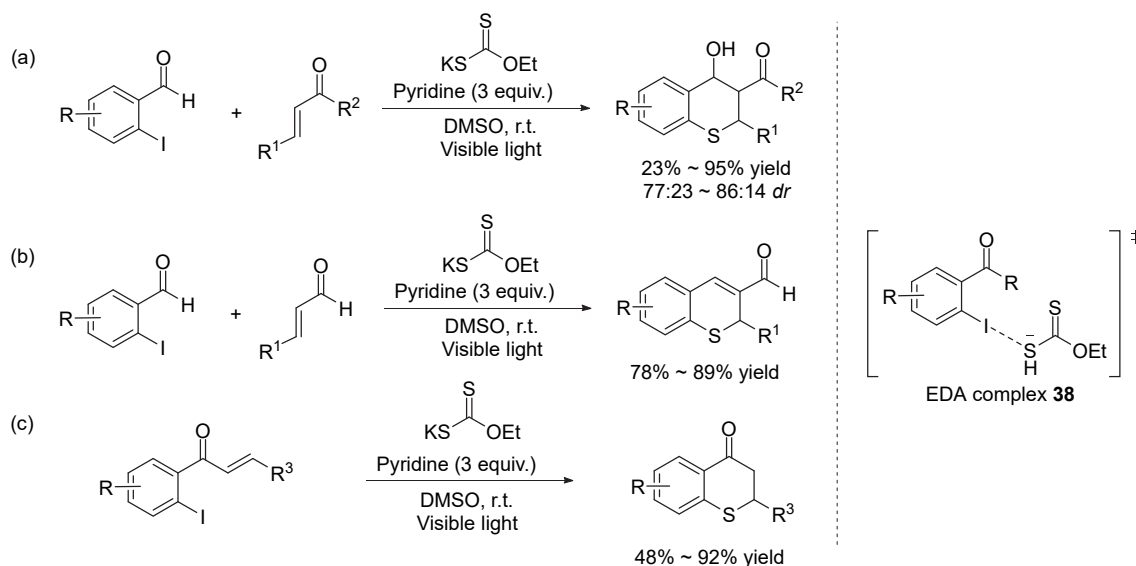
同年, 陈志敏课题组<sup>[52]</sup>成功地开发了 Brønsted 酸催化的 2-芳基-1,3-二烯的高区域选择性的氢硫代/Friedel-Crafts 的串联反应(Scheme 42a). 该反应在二氯甲烷溶剂下, 选择性地产生了一系列产率中等至优秀的 4-双取代的硫色满化合物. 同年, 他们<sup>[53]</sup>使用了直链型的 1,3-二烯作为底物, 也得到了一系列产率良好的 2,4-取代的硫色满(Scheme 42b).

最近, Smirnov 课题组<sup>[54]</sup>以四氯化钛为催化剂, 以



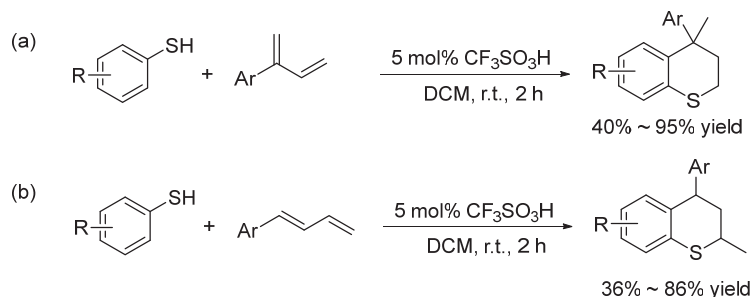
图式 40 氨基环丙烷与硫酚的形式上[3+3]环化反应

Scheme 40 Formal [3+3] annulation reaction of aminocyclopropanes and thiophenols



图式 41 光诱导电子转移法合成硫色满衍生物的串联反应

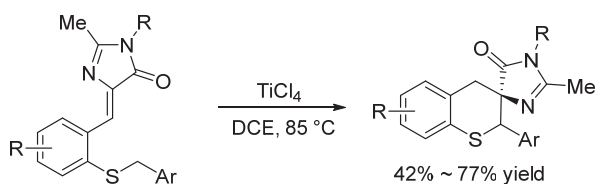
Scheme 41 Domino synthesis of thiochromane derivatives via photoinduced electron transfer



图式 42 1,3-二烯的氢硫代反应/傅-克反应

Scheme 42 Hydrothiolation/Friedel-Crafts reaction of 1,3-dienes

2-硫苄基咪唑酮的衍生物作为原料,以中等产率合成了螺旋咪唑酮取代的硫色满化合物(Scheme 43). 反应按照[1,5]-氢迁移的机制进行,接着关环反应后得到目标产物.



图式 43 [2-(苄基磺酰基)-苄基]咪唑酮的环化反应

**Scheme 43** Cyclization of [2-(benzylsulfanyl)benzylidene]imidazolones

到目前为止,手性硫色满的合成方法相较于手性硫色满酮和硫色醇(烯)的合成方法要少很多. 2008 年, Nishibayashi 课题组<sup>[55]</sup>报道了二钌配合物 **39** 催化邻羟基基本丙炔醇衍生物的对映选择性的分子内环化反应,以高产率、高对映选择性和高非对映选择性合成了一系列色满、硫色满和四氢喹啉化合物(Scheme 44). 这些得到的化合物上有碳碳叁键和碳碳双键两种官能团,进行多种官能团转化即可得到新的氧、硫、氮杂环化合物.

2011 年,肖文精课题组<sup>[56]</sup>利用手性双功能化的硫脲催化剂 **25**,发展了一种温和且高效的苯胺与硝基烯衍生物的氮-迈克尔-迈克尔加成串联反应(Scheme 45). 该方法为具有三个连续立体中心碳(包括一个四元季碳立体中心)的手性 4-氨基(硫)色满化合物提供了一种产率高、立体选择性好且原子经济性高的合成方法.

2017 年,许鹏飞课题组<sup>[57]</sup>报道了氮杂环卡宾 **40** 催

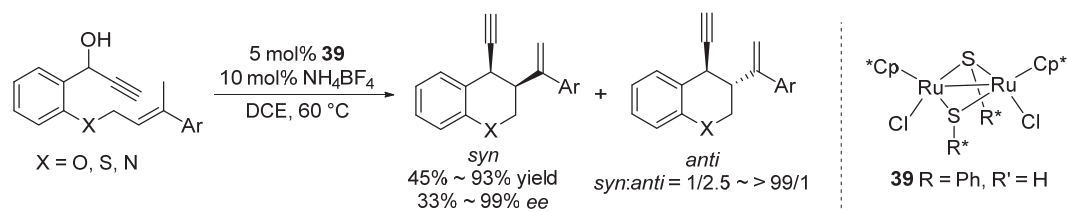
化硫-迈克尔/迈克尔/内酯化串联反应(Scheme 46). 该方案原子经济性高且具有良好的对映选择性和非对映选择性,为具有三个连续立体中心的高功能化硫色满衍生物提供了另一种合成方法. 此外,该策略不仅为  $\alpha,\beta$ -不饱和硫酯的离去基作为亲核试剂提供了一种很有前景的方法,与现有的 NHC 催化形成手性 C—S 键的方法形成了互补.

2017 年, Birman 课题组<sup>[58]</sup>报道了手性胺 **41** 催化的  $\alpha,\beta$ -不饱和硫酯串联反应,高对映选择性地合成了硫色满化合物(Scheme 47). 当  $R^1$  基团是烷基或有强吸电子基团的芳基时,反应得到较高的产率和优秀的对映体过量. 而当其是有强给电子基团的芳基时,反应效率则会大大降低.

2021 年,李雪峰课题组<sup>[59]</sup>建立了方酰胺 **42** 催化的硫-迈克尔/羟醛/内酯串联反应,以高度立体选择性的方式合成了具有连续三环结构的硫色满化合物(Scheme 48). 在双功能方酰胺的存在下,硫色满的分离产率为 35%~99%. 利用  $\beta,\gamma$ -不饱和酮酯的 3 个反应位点,包括较少探索的酯羰基,在一锅操作中依次构建了含有两个杂环的分子骨架.

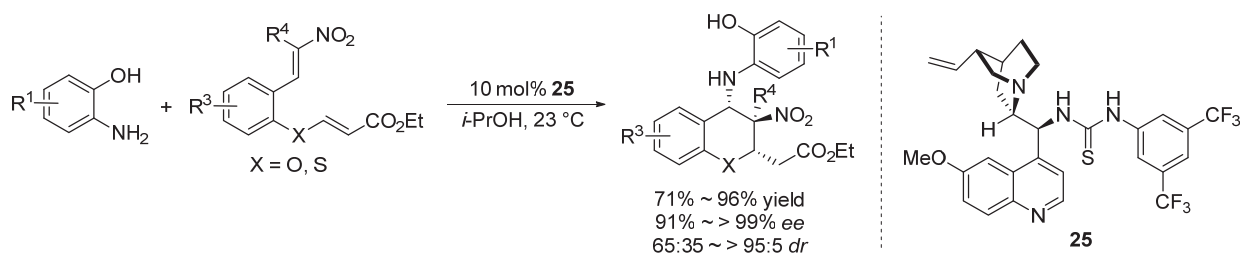
同年,本课题组<sup>[60]</sup>报道了铜催化 2*H*-(硫)色烯与氨基内酐的高效氢胺化反应(Scheme 49). 这种转化以一种非常高的原子经济方式进行,并以良好的对映选择性产生了一系列手性 4-芳氨基(硫)色满化合物. 我们通过这种方法获得的具有双官能团的(硫)色满可进一步转化为其他具有生物活性的多功能化合物.

2022 年, Sanz 课题组<sup>[61]</sup>报道了一价金配合物催化邻



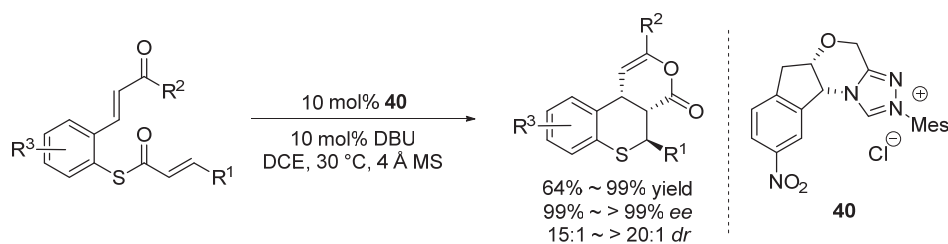
图式 44 钌催化含(*E*)-烯炔部分的丙炔醇分子内环化

**Scheme 44** Ru-catalyzed intramolecular cyclization of propargylic alcohols bearing an (*E*)-alkene moiety



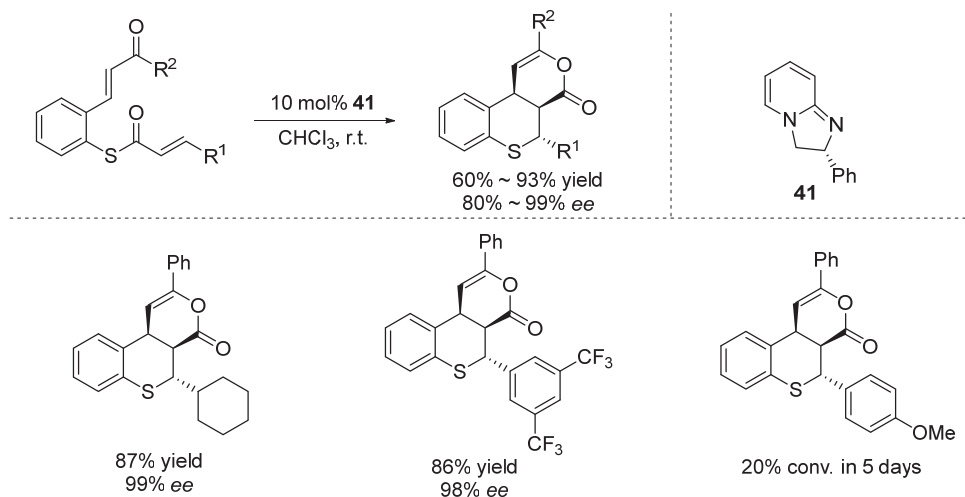
图式 45 苯胺与硝基烯炔羧酸酯的不对称 Aza-Michael-Michael 加成反应

**Scheme 45** Asymmetric Aza-Michael-Michael addition of anilines to nitroolefenoates



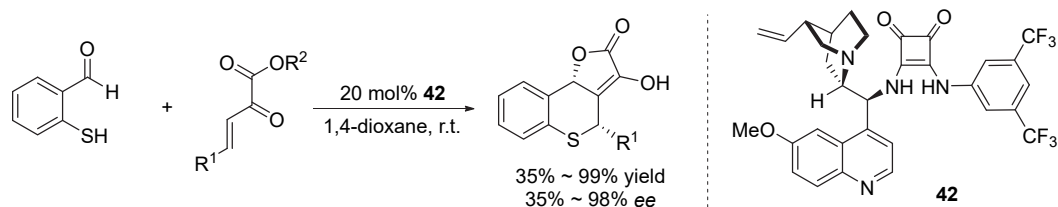
图式 46 氮杂卡宾催化的硫-迈克尔/迈克尔/内酯串联反应

Scheme 46 NHC-catalyzed sulfa-Michael/Michael/lactonization cascade reaction



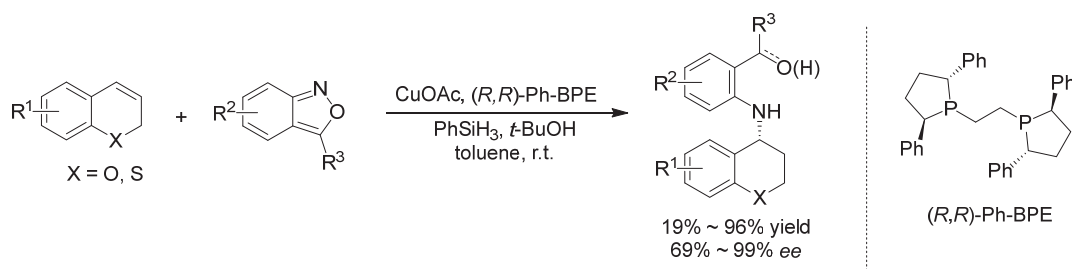
图式 47 硫酯的串联转化合成硫色满

Scheme 47 Tandem transformation of thioesters for synthesis of thiochromanes



图式 48 方酰胺催化的硫-迈克尔/羟醛/内酯化串联反应

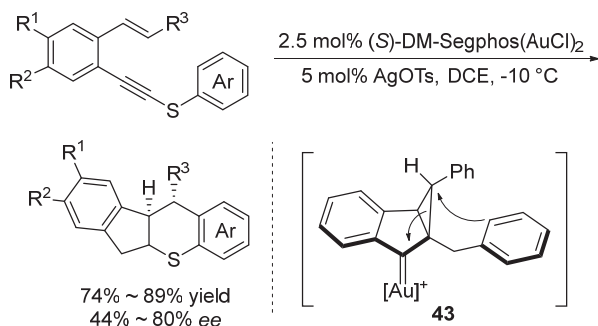
Scheme 48 Squaramide-catalyzed Sulfa-Michael/aldol/lactonization cascade reaction



图式 49 铜催化氨基内酐的氢胺化反应

Scheme 49 Cu-catalyzed hydroamination with anthranils

炔基苯乙烯衍生物的不对称串联反应, 对映选择性地合成了多环并联的硫色满化合物(Scheme 50). 该反应的可能的反应机理是首先生成一个含有环丙基的金-卡宾中间体 **43**, 随后该卡宾中间体上的芳基部分对环丙烷部分进行分子内加成而形成多环的苯并噻喃结构.



图式 50 金催化邻炔基苯乙烯的双环化合成硫色满及其硒类似物

**Scheme 50** Gold-catalyzed double-cyclization of *o*-(alkynyl)-styrenes for synthesis of thiochromanes and seleno analogues

## 4 总结与展望

硫代黄烷酮类化合物具有广泛的生物活性和特殊的电子性质, 这使得其在化学合成、药物化学、光学材料等领域具有强大的潜在应用价值. 迄今为止, 在过渡金属催化、有机催化、路易斯酸催化的存在下, 已经成功地开发了各种有效的合成方法来制备这些含有苯并噻喃骨架的化合物. 生物活性和电子性质通常与骨架上的各种官能团和/或复杂的结构有着不可分割的联系, 而且没有一种合成方法可以直接且高效地合成这一骨架的生物活性分子. 因此, 发展高效简洁的合成硫代黄烷酮类化合物的方法, 特别是不对称合成方法, 在未来的研究中可以推动手性硫代黄烷酮化合物在药物化学和材料化学的发展与应用.

## References

- [1] (a) Eds.: Andersen, Ø. M.; Markham, K. R. *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications*, Taylor & Francis, London, **2006**.  
(b) Yan, X.; Liu, H.-Q.; Zou, Y.-Q.; Ren, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1534 (in Chinese).  
(c) 延玺, 刘会青, 邹永青, 任占华, *有机化学*, **2008**, 28, 1534.  
(d) Shao, T.; Li, X.; Qi, C.; Chen, G.; Song, X.; Han, C.; Zheng, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 710 (in Chinese).  
(e) 邵泰明, 李小宝, 祁翠翠, 陈光英, 宋小平, 韩长日, 郑彩娟, *有机化学*, **2018**, 38, 710.  
(f) Yang, Q.; Wang, Z.; Hor, C. H. H.; Xiao, H.; Bian, Z.; Wang, J. *Sci. Adv.* **2022**, 8, DOI: 10.1126/sciadv.abm9603.
- [2] (a) Brown, M. J.; Carter, P. S.; Fenwick, A. E.; Fosberry, A. P.; Hamprecht, D. W.; Hibbs, M. J.; Jarvest, R. L.; Mensah, L.; Milner, P. H.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J.; Richardson, C. M.; West, A.; Witty, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3171.  
(b) Zimmer, L.; Fournet, G.; Joseph, B.; Guillaumet, G.; Le Bars, D. *Nucl. Med. Biol.* **2003**, 30, 541.  
(c) Kanbe, Y.; Kim, M. H.; Nishimoto, M.; Ohtake, Y.; Tsunenari, T.; Taniguchi, K.; Ohizumi, I.; Kaiho, S.; Nabuchi, Y.; Kawata, S.; Morikawa, K.; Jo, J. C.; Kwon, H. A.; Lim, H. S.; Kim, H. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4090.  
(d) Dalla Via, L.; Magno, S. M.; Gia, O.; Marini, A. M.; Da Settimo, F.; Salerno, S.; La Motta, C.; Simorini, F.; Taliani, S.; Lavecchia, A.; Di Giovanni, C.; Brancato, G.; Barone, V.; Novellino, E. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 5429.  
(e) Han, X.; Zhong, Y.; Li, S.; Liang, G.; Zhou, G.; Wang, X.; Chen, B.; Song, Y. L. *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64, 1411.  
(f) Urbatzka, R.; Freitas, S.; Palmeira, A.; Almeida, T.; Moreira, J.; Azevedo, C.; Afonso, C.; Correia-da-Silva, M.; Sousa, E.; Pinto, M.; Vasconcelos, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 151, 272.
- [3] (a) Nussbaumer, P.; Lehr, P.; Billich, A. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4310.  
(b) Horvath, A.; Nussbaumer, P.; Wolff, B.; Billich, A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4268.  
(c) Kataoka, T.; Watanabe, S.; Mori, E.; Kadomoto, R.; Tanimura, S.; Kohno, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2397.
- [4] (a) Kitani, S.; Sugawara, K.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Chem. Commun.* **2008**, 2103.  
(b) Hikage, S.; Nishiyama, Y.; Sasaki, Y.; Tanimoto, H.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *ACS Omega* **2017**, 2, 2300.
- [5] (a) Quaglia, W.; Giannella, M.; Piergentili, A.; Pignini, M.; Brasili, L.; Di Toro, R.; Rossetti, L.; Spampinato, S.; Melchiorre, C. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1557.  
(b) Liu, R.; Mabury, S. A. *Environ. Sci. Technol.* **2018**, 52, 10089.  
(c) Zhan, T.; Pan, L.; Liu, Z.; Chen, J.; Ge, Z.; Lu, L.; Zhang, X.; Cui, S.; Zhang, C.; Liu, W.; Zhuang, S. *Environ. Sci. Technol.* **2018**, 52, 11904.  
(d) Li, J.; Lam, J. C. W.; Li, W.; Du, B.; Chen, H.; Zeng, L. *Environ. Sci. Technol.* **2019**, 53, 10969.
- [6] Weerasekare, G. M.; Berlin, K. D.; Sunkara, H.; Ford, W. T. *Phosphorus Sulfur* **2003**, 178, 993.
- [7] Liu, J.; Hu, T.; Li, Z.; Wei, X.; Hu, X.; Gao, H.; Liu, G.; Yi, Y.; Yamada-Takamura, Y.; Lee, C. S.; Wang, P.; Wang, Y. *J. Phys. Chem. Lett.* **2019**, 10, 1888.
- [8] (a) Nibbs, A. E.; Scheidt, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2012, 449.  
(b) Meng, L.; Wang, J. *Synlett* **2016**, 27, 656.  
(c) Yang, Q.; Guo, R.; Wang, J. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1742.  
(d) Xiong, L.; Hu, H.; Wei, C.; Yu, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 1588.  
(e) He, Q.-J.; So, C.-M.; Bian, Z.-X.; Hayashi, T.; Wang, J. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 540.  
(f) Lyu, L.-Y.; Jin, M. Y.; He, Q.-J.; Xie, H.; Bian, Z.-X.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8088.  
(g) Yang, Q.; Wang, Y.; Luo, S.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 5343.  
(h) Cai, B.; Yang, Q.; Meng, L.; Wang, J. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 1606.  
(i) Meng, L.; Liu, H.; Lin, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2022**, 24, 5890.
- [9] (a) Schneller, S. W. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 18, Eds.: Katritzky, A. R.; Boulton, A. J., United States, **1975**, pp. 59~97.  
(b) Bondock, S.; Metwally, M. A. *J. Sulfur Chem.* **2008**, 29, 623.
- [10] (a) Dike, S. Y.; Ner, D. H.; Kumar, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 383.  
(b) van Vliet, L. A.; Rodenhuis, N.; Dijkstra, D.; Wikstrom, H.; Pugsley, T. A.; Serpa, K. A.; Meltzer, L. T.; Heffner, T. G.; Wise, L. D.; Lajiness, M. E.; Huff, R. M.; Svensson, K.; Sundell, S.; Lundmark, M. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2871.  
(c) Choi, E. J.; Lee, J. I.; Kim, G. H. *Int. J. Mol. Med.* **2012**, 29, 252.  
(d) Song, J.; Jones, L. M.; Chavarria, G. E.; Charlton-Sevcik, A. K.; Jantz, A.; Johansen, A.; Bayeh, L.; Soeung, V.; Snyder, L. K.; Lade, S. D., Jr.; Chaplin, D. J.; Trawick, M. L.; Pinney, K. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2801.  
(e) Song, Y. L.; Wu, F.; Zhang, C. C.; Liang, G. C.; Zhou, G.; Yu, J. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 259.

- [11] (a) Clayton, S. E.; Gabbutt, C. D.; Hepworth, J. D.; Heron, B. M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 939.  
(b) Kumar, P.; Rao, A. T.; Pandey, B. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 3297.  
(c) Konieczny, M. K.; Horowska, B.; Kunikowski, A.; Konopa, J.; Wierzbka, K.; Yamada, Y.; Asao, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 359.  
(d) Cui, D.-M.; Kawamura, M.; Shimada, S.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4007.  
(e) Li, J.; Li, H.; Li, H.; Xiao, L. *J. Chem. Res.* **2004**, *6*, 394.
- [12] Vaghoo, H.; Prakash, G. K. S.; Narayanan, A.; Choudhary, R.; Paknia, F.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6170.
- [13] Sangeetha, S.; Muthupandi, P.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6006.
- [14] Bouisseau, A.; Glancy, J.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5676.
- [15] Guo, F.; Jeffries, M. C.; Graves, B. N.; Graham, S. A.; Pollard, D. A.; Pang, G.; Chen, H. Y. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5745.
- [16] Chen, X.-L.; Tang, B.-C.; He, C.; Ma, J.-T.; Zhuang, S.-Y.; Wu, Y.-D.; Wu, A.-X. *Chem. Commun.* **2020**, *53*, 13653.
- [17] Nandy, A.; Sekar, G. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 7536.
- [18] Meng, L.; Jin, M. Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4986.
- [19] Luo, S.; Meng, L.; Yang, Q.; Wang, J. *Synlett* **2018**, *29*, 2071.
- [20] Vila, C.; Hornillos, V.; Fananas-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5933.
- [21] Trost, B. M.; Gnanamani, E.; Kalnins, C. A.; Hung, C.; Tracy, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1489.
- [22] Meng, L.; Ngai, K. Y.; Chang, X.; Lin, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1155.
- [23] Zhao, D.; Beiring, B.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8454.
- [24] Xiong, D.; Zhou, W.; Lu, Z.; Zeng, S.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6844.
- [25] Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10298.
- [26] Li, W.; Liu, X.; Hao, X.; Hu, X.; Chu, Y.; Cao, W.; Qin, S.; Hu, C.; Lin, L.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15268.
- [27] Paladhi, S.; Liu, Y.; Kumar, B. S.; Jung, M.-J.; Park, S. Y.; Yan, H.; Song, C. E. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3279.
- [28] Li, Y.-P.; Li, Z.-Q.; Zhou, B.; Li, M.-L.; Xue, X.-S.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6522.
- [29] Chen, C.-Y.; Yang, C.-H.; Hu, W.-P.; Vandavasi, J. K.; Chunga, M.-I.; Wang, J.-J. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 2710.
- [30] Muthupandi, P.; Sundaravelu, N.; Sekar, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1936.
- [31] Le, T. T. H.; Youhei, C.; Le, Q. H.; Nguyen, T. B.; Mac, D. H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6355.
- [32] Velasco, N.; Suárez, A.; Martínez-Lara, F.; Fernández-Rodríguez, M. Á.; Sanz, R.; Suárez-Pantiga, S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 7078.
- [33] Wang, W.; Li, H.; Wang, J.; Zu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354.
- [34] Rios, R.; Sundén, H.; Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8547.
- [35] Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Xie, H.; Jiang, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1036.
- [36] Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, J.; Jiang, W.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1882.
- [37] Zhao, G.-L.; Vesely, J.; Rios, R.; Ibrahim, I.; Sundén, H.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 237.
- [38] Dodda, R.; Goldman, J. J.; Mandal, T.; Zhao, C.-G.; Broker, G. A.; Tiekink, E. R. T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 537.
- [39] Dong, X.-Q.; Fang, X.; Tao, H.-Y.; Zhou, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7238.
- [40] Choudhury, A. R.; Mukherjee, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1989.
- [41] Arai, T.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1700.
- [42] Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 778.
- [43] Zhu, Y.; Dong, Z.; Cheng, X.; Zhong, X.; Liu, X.; Lin, L.; Shen, Z.; Yang, P.; Li, Y.; Wang, H.; Yan, W.; Wang, K.; Wang, R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3546.
- [44] Ahlemeyer, N. A.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3454.
- [45] Arai, T.; Miyazaki, T.; Ogawa, H.; Masu, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5824.
- [46] Arai, T.; Suzuki, T.; Inoue, T.; Kuwano, S. *Synlett* **2017**, *28*, 122.
- [47] Simlandy, A. K.; Mukherjee, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4851.
- [48] Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1036.
- [49] Zhang, Y.-P.; You, Y.; Zhao, J.-Q.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7984.
- [50] Wang, M.-M.; Jeon, S.; Waser, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9123.
- [51] Sundaravelu, N.; Nandy, A.; Sekar, G. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3115.
- [52] Ji, K.; Lu, K.; Huang, J.; Li, Z.-H.; Ke, H.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8028.
- [53] Ji, K.; Lu, K.; Huang, J.; Li, Z.-H.; Ding, T.-M.; Chen, Z.-M. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12639.
- [54] Zaitseva, E. R.; Sokolov, A. I.; Mikhaylov, A. A.; Baleeva, N. S.; Baranov, M. S.; Smirnov, A. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, *58*, 477.
- [55] Fukamizu, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10498.
- [56] Wang, X.-F.; An, J.; Zhang, X.-X.; Tan, F.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 808.
- [57] Lu, H.; Zhang, J.-L.; Liu, J.-Y.; Li, H.-Y.; Xu, P.-F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7797.
- [58] Ahlemeyer, N. A.; Streff, E. V.; Muthupandi, P.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6486.
- [59] Mo, Y.; Zhang, X.; Yao, Y.; Duan, C.; Ye, L.; Shi, Z.; Zhao, Z.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4448.
- [60] (a) Gu, X.; Meng, L.; Li, M.; Wang, J. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1563.  
(b) Yang, Q.; Li, S.; Wang, J. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3202.
- [61] Virumbrales, C.; El-Remaily, M. A. E. A. A.; Suárez-Pantiga, S.; Fernández-Rodríguez, M. A.; Rodríguez, F.; Sanz, R. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8077.

(Lu, Y.)