

稠杂环化合物的合成及其抗肿瘤活性研究进展

段康慧 唐俊龙 伍婉卿*

(华南理工大学化学与化工学院 广东省功能分子工程重点实验室 广州 510640)

摘要 稠杂环化合物具有独特的物理化学性质,在天然产物全合成、超导材料、储能材料、高分子材料以及有机染料等领域具有广泛应用,而过渡金属催化是构建碳-碳键及碳-杂键的重要手段之一,近年来过渡金属催化不饱和烃的反应迅猛发展,具有合成步骤简单、原子经济性强、原料成本低等特点,引起了化学家的广泛关注和浓厚研究兴趣。在此,总结归纳了近五年涉及过渡金属催化不饱和烃合成苯并呋喃、吲哚、喹啉等稠杂环化合物的反应及其机制,并介绍了稠杂环化合物在抗肿瘤方面的应用。

关键词 不饱和烃;过渡金属催化;稠杂环化合物;抗肿瘤活性

Recent Advances in the Synthesis of Fused Heterocyclic Compounds and Their Antitumor Activities

Duan, Kanghui Tang, Junlong Wu, Wanqing*

(Key Laboratory of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640)

Abstract The unique physicochemical properties invest fused heterocyclic compounds with wide applications in the synthesis of natural products, drugs, superconducting materials, energy storage materials, polymer materials, organic dyes, etc. In recent years, the rapid development of transition metal-catalyzed reactions of unsaturated hydrocarbons has developed rapidly. Owing to the advantages of high step- and atom-economy, easy availability of raw starting materials, and efficient construction of carbon-carbon bonds or/and carbon-hetero bonds, it is a vital way to synthesize fused heterocyclic compounds. Herein, the recent progress on the reaction development of transition metal-catalyzed cyclizations involving unsaturated hydrocarbons for the synthesis of fused heterocyclic compounds including benzofurans, indoles, quinolines in the last five years has been summarized, as well as their applications in the field of medicinal chemistry with antitumor activities.

Keywords unsaturated hydrocarbons; transition metal-catalysis; fused heterocyclic compounds; antitumor activity

稠杂环化合物是指苯环与杂环或杂环与杂环稠合在一起的化合物(如吲哚、喹啉、嘌呤等^[1-3])。由于稠杂环化合物通常具有独特的生物活性、低毒性和高内吸收性^[4-7],经常用作医药活性分子和农药的结构单元^[8-11]。到目前为止,全球销售额前 200 的药物中许多化合物含有稠杂环结构(图 1)。例如艾乐妥是一种凝血因子 Xa 的抑制剂抗凝剂,能用于髌关节或膝关节的择期置换术;瑞复美可以与地塞米松合用治疗多发性骨髓瘤;依鲁替尼作为一种小分子 BTK 抑制剂,可以用于治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)和套细胞淋巴瘤(MCL)等。此外,稠杂环化合物还易于进行结构修饰,通过引入各种功能基,可应用于天然产物全合成、超导材料、储能材料、

高分子材料以及有机染料等领域。因此,其合成研究一直是有机化学的热点。

近几十年来,随着对过渡金属催化体系和反应机制的深入研究,过渡金属催化不饱和烃的转化反应在合成稠杂环化合物方面显示出了巨大的优越性,并得到迅猛发展。迄今为止,已有许多课题组在该领域展开了系统深入的工作,不仅拓展了过渡金属催化不饱和烃反应的适用范围,还发展了很多简便高效合成稠杂环化合物的新方法。

不饱和烃的双键和叁键可以断裂发生亲电取代反应和亲电加成反应。目前关于不饱和烃转化反应的综述主要涉及不饱和烃电化学加氢反应、过渡金属催化不饱

* Corresponding author. E-mail: cewuq@scut.edu.cn

Received November 30, 2022; revised February 15, 2023; published online February 27, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22071063).

国家自然科学基金(No. 22071063)资助项目。

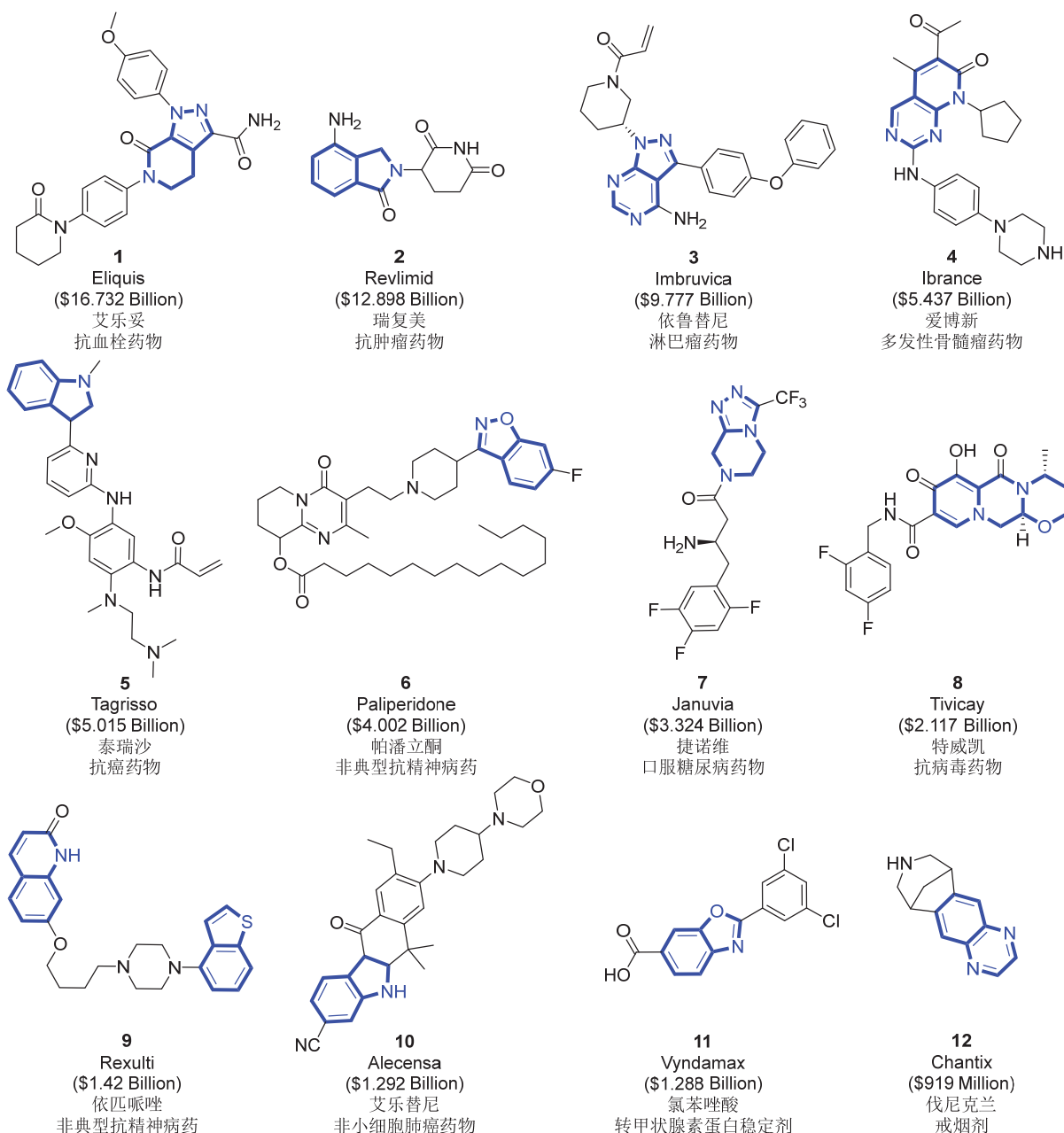


图1 2020年销售额前200的含稠杂环结构的药物

Figure 1 Top 200 drugs with fused heterocyclic structure by sales in 2020

和烃官能化反应、过渡金属催化不饱和烃不对称反应以及无金属催化不饱和烃自由基反应等^[12-16]。但关于过渡金属介导下由不饱和烃合成稠杂环的综述仍鲜有报道,因此本文将重点介绍近年来过渡金属催化不饱和烃环化反应构建稠杂环化合物,并对机理进行讨论。对于大部分过渡金属催化不饱和烃构建稠杂环化合物的环化反应,反应历程主要包括两种途径:(1)通过生成的自由基进攻不饱和键,(2)经历芳基金属物种与不饱和键的加成反应,其中金属主要包括钯、铑、铜、镍、银、金、锌和镉等。本文进一步对稠杂环化合物在抗肿瘤活性方面的生物学应用也进行了讨论。

1 不饱和烃参与的苯并呋喃类化合物的构建

苯并呋喃结构单元作为重要的生物活性基团,广泛存在于天然产物分子和药物分子中,在抗肿瘤、抗病毒、抗菌、抗炎、抗氧化以及对心血管系统的保护作用等方面表现出优异的生理活性^[17-22]。如甲氧沙林 **13** 作为皮肤抗感染药,可用于治疗白癜风、牛皮癣等疾病;胺碘酮 **14** 作为 III 类抗心律失常药,可用于治疗复发性血流动力学不稳定的室性心动过速和复发性室颤;沙普立沙坦 **15** 作为一种 AT1 受体拮抗剂,具有良好的肾功能保护和降低尿蛋白的作用,可用于治疗高血压合并肾

功能不全患者(图 2)。目前通过过渡金属催化不饱和烃合成苯并呋喃衍生物的环化反应则报道较少, 主要途径有 1,2-碳胺化反应、分子内[4+2]环化反应、自由基环化反应和氧化环化反应等, 且常以含有烯醚骨架的化合物作为反应的起始原料。

2017 年, 江焕峰和伍婉卿课题组^[23]报道了银催化 1,6-烯炔和亚磺酸钠的氧化环化反应, 构建了磺酰化苯并呋喃类骨架(Scheme 1)。作者通过自由基捕获和 ^{18}O 标记实验提出了可能的反应机理: 亚硫酸钠在 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 的氧化作用下转化为磺酰基自由基, 接着自由基与双键加成形成烷基自由基中间体 **19**, 中间体 **19** 与被 Ag(I) 活化的炔烃发生自由基串联环化反应得到烯基自由基中间体 **20**, 中间体 **20** 再与 Ag(I) 发生单电子氧化得到烯基正离子中间体 **21**, 随后水亲核进攻 **21** 得到烯醇, 最后异构化得到产物。

2018 年, 相同课题组^[24]报道了钯催化 1-(烯丙氧基)-2-乙炔基苯衍生物与异氰的串联环化反应(Scheme 2)。反应通过酸水解得到苯并呋喃-3- α -羰基醛, 醛原位

与其他亲核试剂作用转化为 2,3-双官能化苯并呋喃衍生物, 如 2-苯并呋喃基喹啉、2-苯并呋喃-3- α -酮酯和苯并呋喃基炔二酮。

2019 年, 姚和权课题组^[25]报道了钯催化间碘烯丙基芳基醚与炔烃的串联环化反应, 成功构建了苯并呋喃骨架(Scheme 3)。反应的机理推测如下: Pd(0) 首先与芳基碘化物氧化加成得到芳基钯中间体 **32**, 然后炔烃插入中间体 **32** 得到烯基钯中间体 **33**, 中间体 **33** 发生选择性邻位 C—H 活化得到环钯中间体 **34**, 接着双键插入中间体 **34** 得到环钯中间体 **36**, 最后还原消除得到产物。作者通过氘代动力学同位素效应(KIE)实验也验证了中间体 **35** 的存在, 且 C—H 活化可能是反应的决速步。

同年, Cho 课题组^[26]报道了镍催化 2-炔基苯酚酯和芳基硼酸串联环化合成多取代苯并呋喃的反应(Scheme 4)。该反应条件温和, 对游离羟基、在药学上具有重要性的芳基氟化物和三氟甲基、酮、硝基等官能团具有较好的容忍性, 可用于后期苯并呋喃与各种药物分子和天然产物的结合, 如 2-丙基戊酸、吉非罗齐、生物素和石

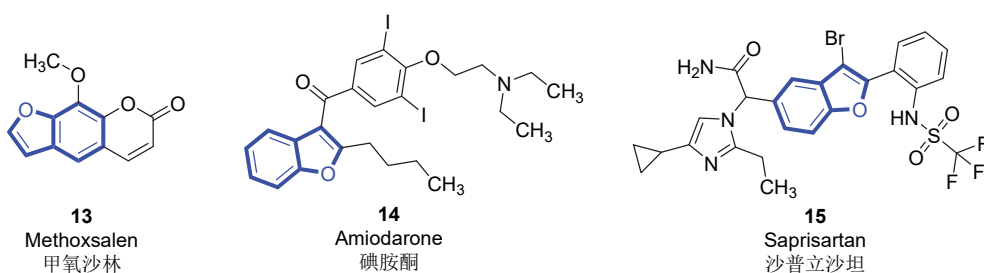
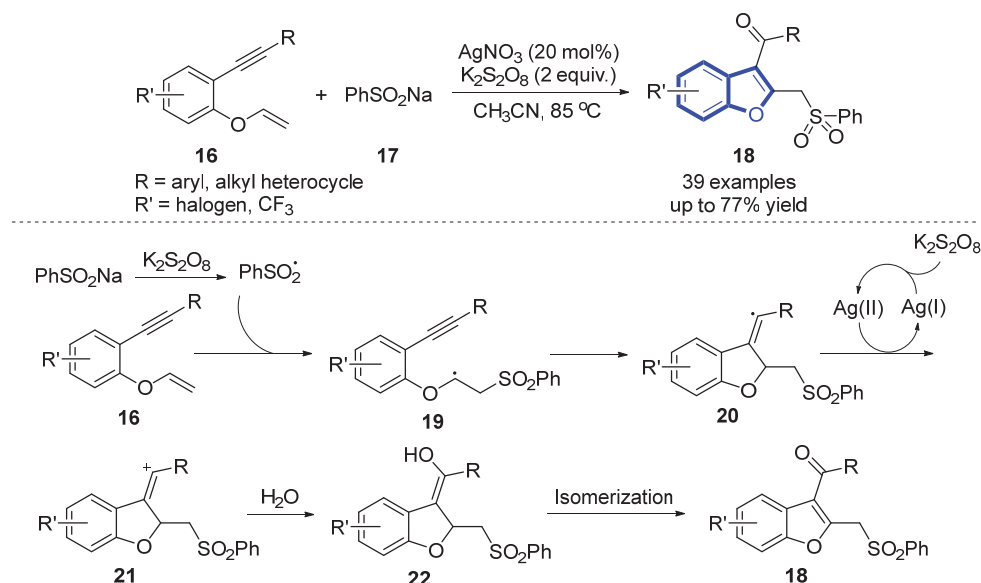
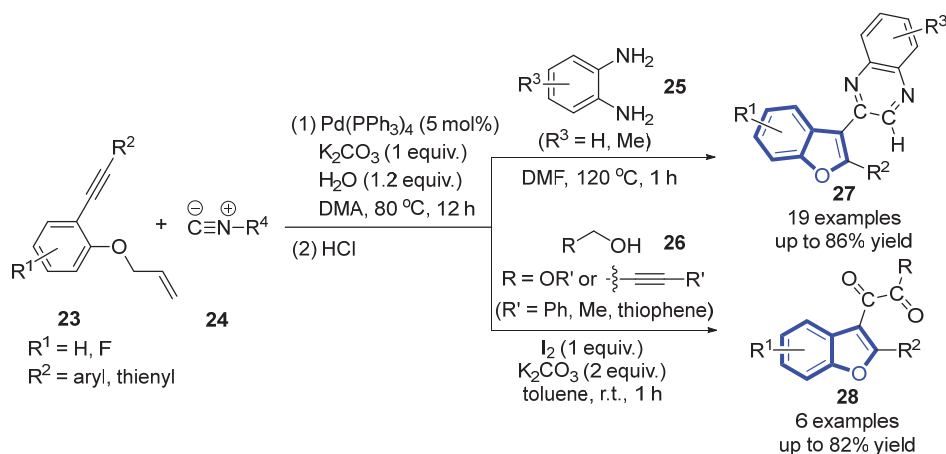


图 2 具有生物活性的苯并呋喃类化合物
Figure 2 Benzofurans with biological activity

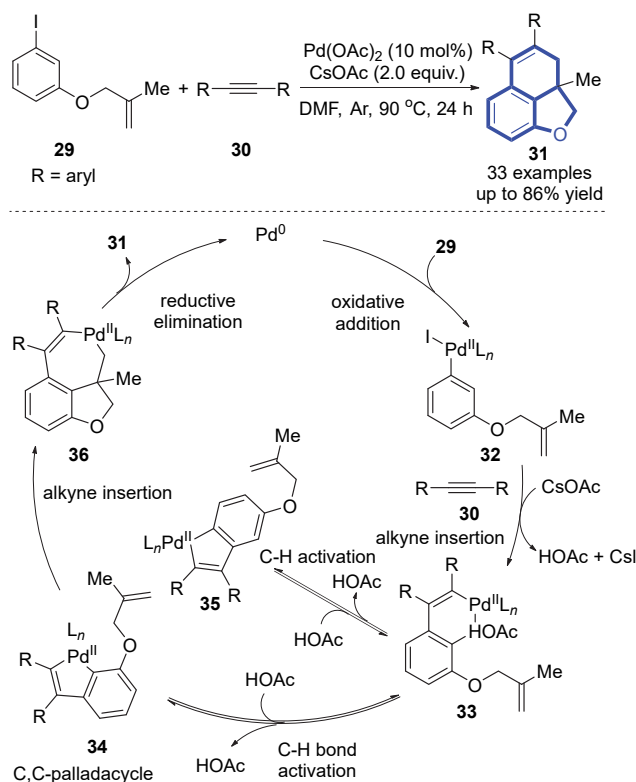


图式 1 银催化 1,6-烯炔与亚磺酸钠环化反应
Scheme 1 Silver-catalyzed cyclization of 1,6-enyne with sodium sulfonate



图式2 钯催化的串联环化反应

Scheme 2 Palladium-catalyzed tandem cyclization reactions

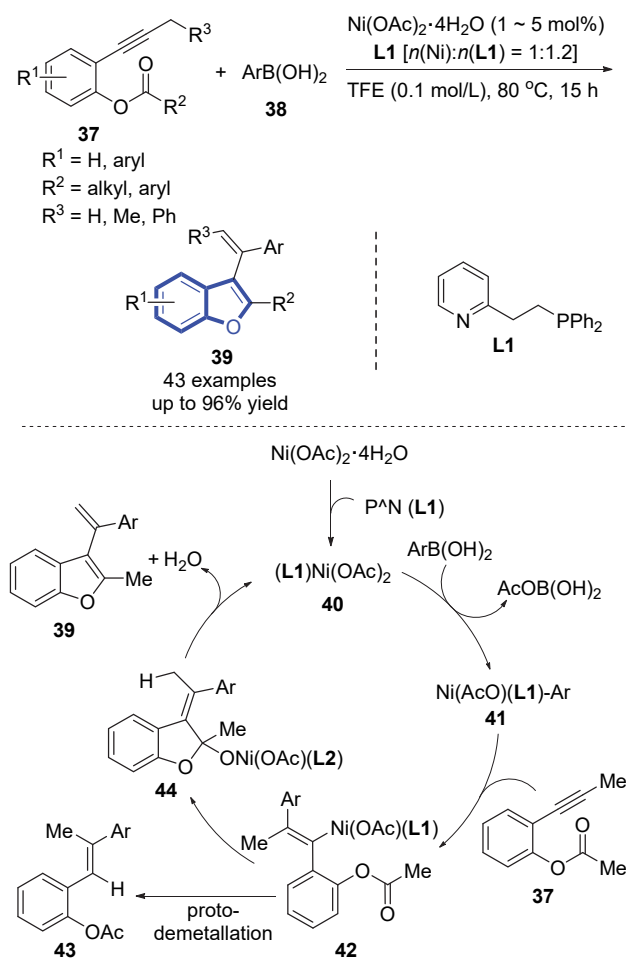


图式3 钯催化芳基碘化物与炔烃的环化反应

Scheme 3 Palladium-catalyzed cyclization of aryl iodides and alkynes

胆酸。同时该方法被成功应用于抗心律失常药物胺碘酮的高效合成。作者提出反应的可能机理：镍与芳基硼酸转金属形成芳基镍中间体，随后与炔烃发生顺式加成形成烯基镍物种，然后碳氧双键插入，最后脱氢芳构化得到产物。

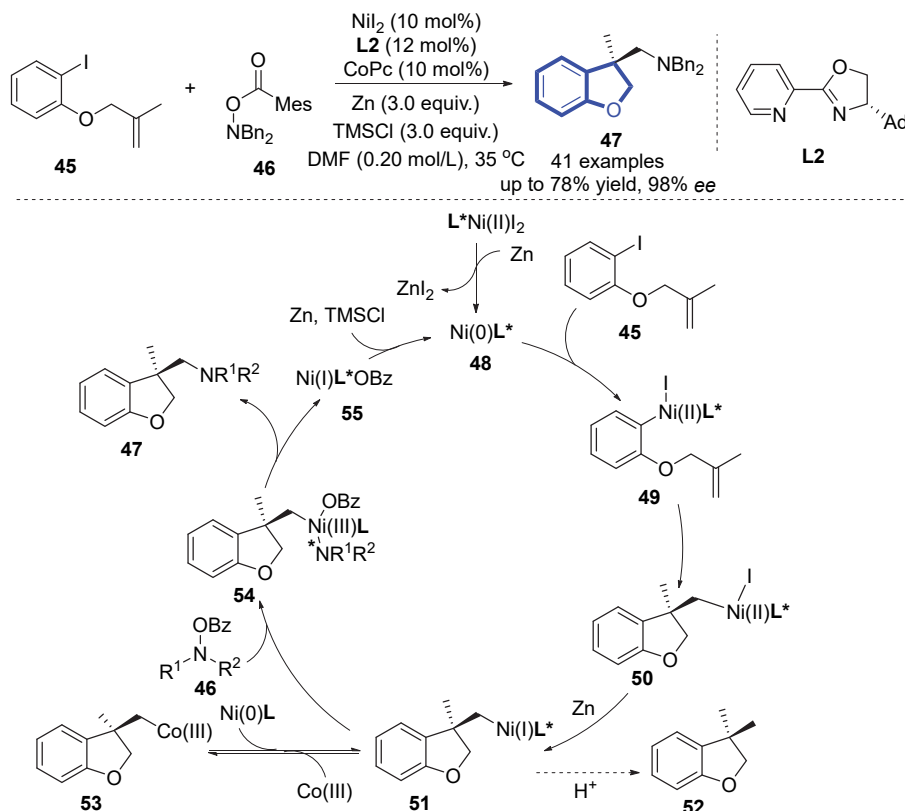
2020年，朱少林课题组^[27]通过镍-手性吡啶噁唑啉催化，成功实现了邻碘烯丙基醚的不对称碳胺化环化反应，构建了一系列含有β-手性胺的苯并呋喃衍生物 (Scheme 5)。该反应底物适用范围广，对映选择性强，



图式4 镍催化合成3-烯基苯并呋喃衍生物

Scheme 4 Nickel-catalyzed synthesis of 3-enylbenzofuran derivatives

对空间位阻较大的仲烷基也具有较好的耐受性(61%产率, 96% ee)。由于β-手性胺存在于许多天然产物和药物中，如强效镇痛剂美普他酚等，因此该方法在药物化学



图式 5 镍催化未活化烯烃 1,2-碳胺化反应

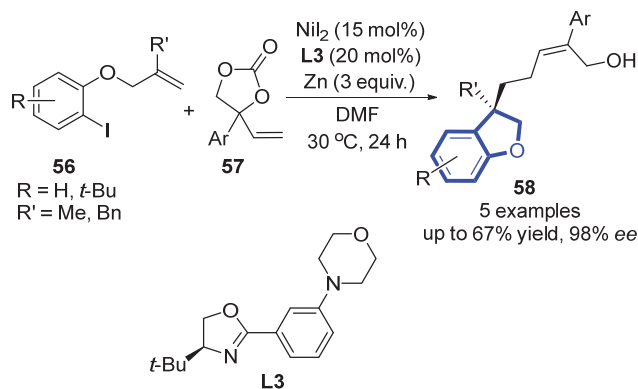
Scheme 5 Nickel-catalyzed 1,2-carboamination of unactivated olefins

中具有潜在的应用价值。作者提出了可能的机理：零价镍首先与芳基碘化物氧化加成形成芳基镍，继而双键迁移插入，然后被锌还原到一价，之后与氮氧化合物发生氧化加成，最后还原消除得到产物；同时一价镍也进一步被还原到零价完成循环，作者认为锌还原剂的存在对产物的形成至关重要。

2021 年，王川课题组^[28]报道了镍催化邻碘烯丙基醚与 4-乙烯基-1,3-二氧戊环-2-酮发生的不对称分子内还原 Heck 反应(Scheme 6)。该反应条件温和，具有良好的步骤经济性和较高的对映选择性(98% *ee*)，为合成一系列手性二氢苯并呋喃化合物提供了一种高效便捷的方法，且新形成的碳碳双键也具有较高的 *E/Z* 选择性。

2021 年，伍婉卿课题组^[29]报道了钯催化邻碘芳基烯醚与炔基脲醚发生的串联环化反应，为构建各种 2-异噁唑基-2,3-二氢苯并呋喃提供了一种高效、便捷的策略(Scheme 7)。该方法具有操作简单、区域选择性和化学选择性高、官能团兼容性好等优点。反应能扩大到克级规模，且产物能进一步转化为不同含氮杂环，如吗啉、哌嗪、硫代吗啉等，在异噁唑类化合物合成和药物化学中具有潜在的应用价值。

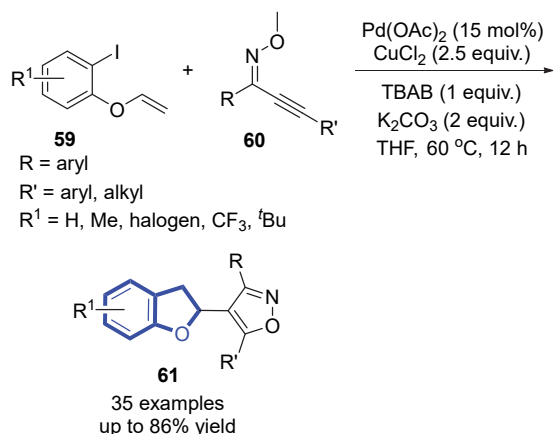
同年，李焰课题组^[30]报道了铈-铜双催化光介导的烯炔酮与烷基硅的自由基串联环化反应，成功合成了一



图式 6 镍催化烯基醚与环状乙烯基碳酸酯的不对称 Heck 环化反应

Scheme 6 Nickel-catalyzed asymmetric Heck cyclization of alkenyl ethers with cyclic vinyl ethylene carbonates

系列官能团化呋喃类化合物，能够在 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(DDQ)的脱氢作用下，转化为多取代苯并呋喃(Scheme 8)。该反应条件温和、底物适用性广且官能团容忍性较好。机理探究实验表明，在卤代甲基硅酸盐存在的标准条件下，反应得到的是环丙烷而非呋喃产物，这表明光催化 RPC (radical-polar crossover)过程存在，且在 30 equiv. 氘代甲醇的存在下，化合物 64 的 C3-H 氘代率为 78%，表明碳铜键发生了质子化，光催化



图式 7 钨催化烯基醚与炔基肟醚的串联环化反应

Scheme 7 Palladium-catalyzed cascade cyclization of alkenyl ethers with alkynyl oxime ethers

烯烃自由基加成反应比铜诱导的羰基氧与叁键的环化反应更容易发生, 因此作者提出了光介导铈与底物的连续单电子转移以及铜催化环异构化的协同过程。

2 不饱和烃参与的吡啶类化合物的构建

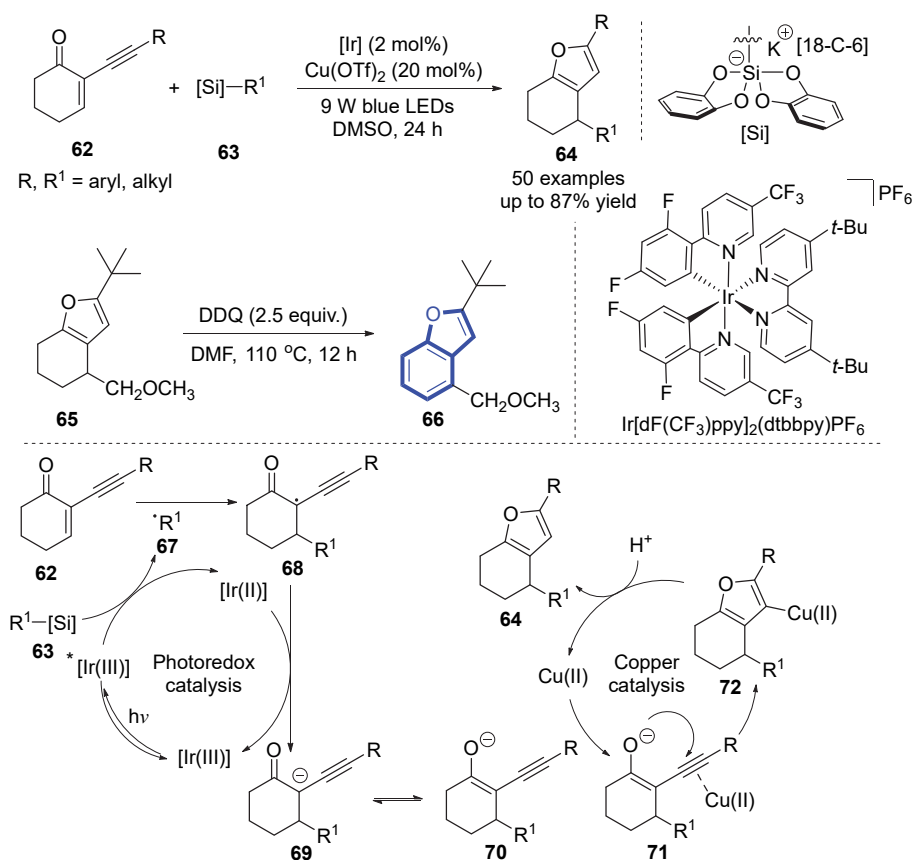
吲哚衍生物是一类具有重要生物活性的化合物^[31-33], 例如托烷司琼 **73** 作为一种 5-HT₃ 受体拮抗剂,

临床上可用于预防肿瘤化疗和治疗手术引起的恶心和呕吐;巴多昔芬 **74** 作为新一代选择性雌激素受体调节剂,可用于单独治疗或与结合雌激素联合治疗绝经期和骨质疏松症中的中度至重度血管舒缩症状;阿西美辛 **75** 作为一种非甾体消炎镇痛药,临床上可用于治疗风湿性关节炎、手术后疼痛与感染等(Scheme 9).

2.1 烯烃参与的吡啶类化合物的构建

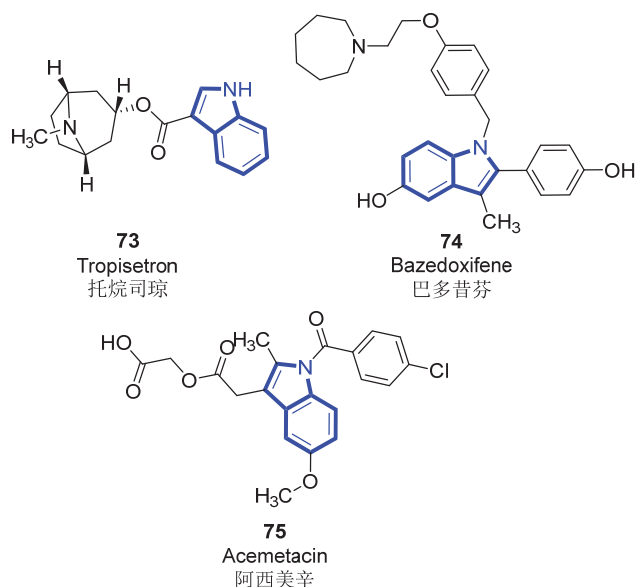
吡啶的合成方法已相当成熟, 1866 年, 德国有机化学家 Baeyer^[34]首次通过人工方法合成了吡啶, 但由于其在天然产物以及药物中具有重要意义, 人们依旧致力于研究各种吡啶及其衍生物的合成方法. 至今为止, 化学家们不仅在金属催化不饱和烃合成吡啶类化合物的环化反应方面做了大量的研究工作, 而且对于过渡金属催化烯烃不对称合成吡啶类手性杂环化合物的研究也取得了进展.

2017 年, 祝介平课题组^[35]报道了一例钯催化氮芳基烯丙酰胺的不对称分子内还原 Heck 环化反应 (Scheme 10). 该反应能以较高的收率和对映选择性得到 3,3-二取代吡啶酮衍生物. 作者通过控制实验发现水是反应的氢供体, 并且硼酸的加入对 PdH 物种的形成具有重要作用.



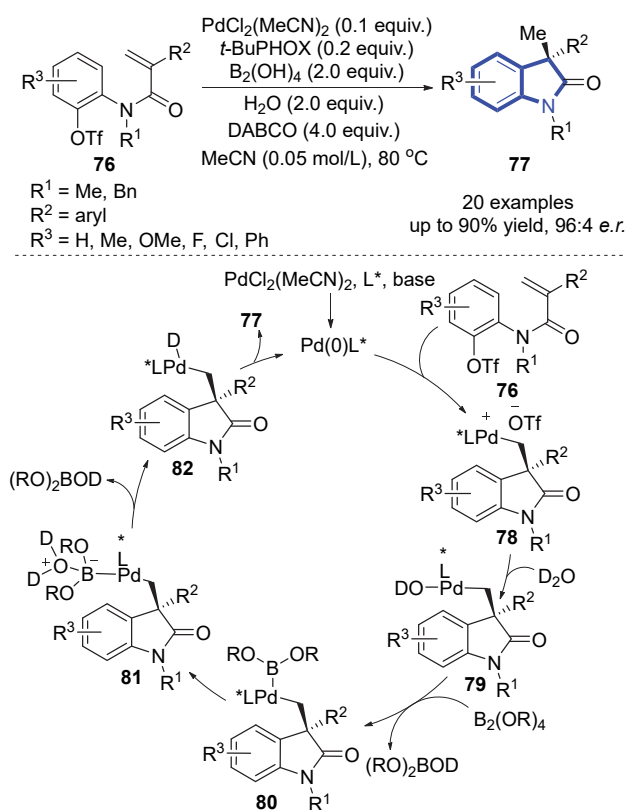
图式 8 铈催化合成多官能团呋喃

Scheme 8 Iridium-catalyzed synthesis of polyfunctional furans



图式 9 具有生物活性的吲哚类化合物

Scheme 9 Indole compounds with biological activity

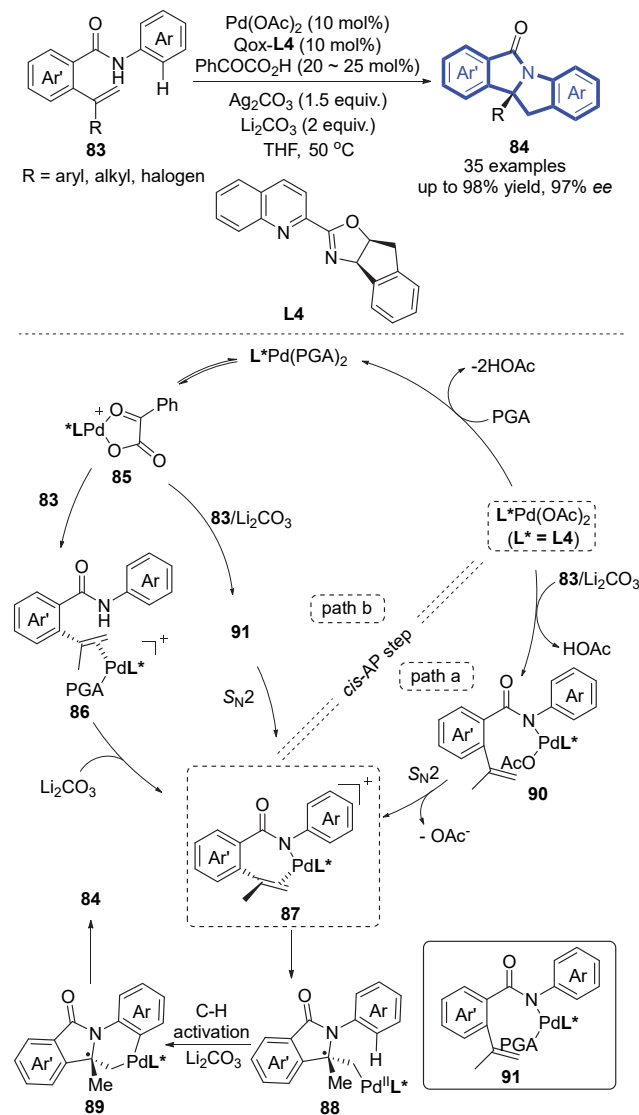


图式 10 钯催化氮芳基丙烯酸酯不对称 Heck 环化反应

Scheme 10 Palladium-catalyzed asymmetric Heck cyclization of *N*-aryl acrylamides

2017 年, 刘国生课题组^[36]报道了钯催化烯烃分子内不对称氧化胺化反应. 反应以手性喹啉-噻唑啉为配体, 以 Ag_2CO_3 为氧化剂, 以高达 98% 的收率和 99% 的 *ee* 值得到了多种含四元立体中心的吲哚类化合物

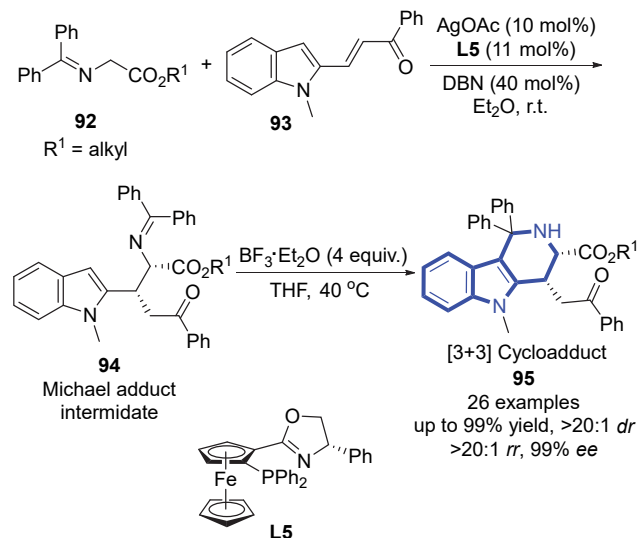
(Scheme 11). 在机理探究中, 作者发现加入催化量的苯乙醛酸可以显著加快反应速度, 提高了反应的对映选择性. 氘代实验结果表明, 反应中主要发生顺式胺钯化, 且大位阻的苯乙醛酸配位会使反式胺钯化的产物增加. 作者通过动力学同位素效应实验发现, 分子间反应的 KIE 值较小 ($k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 1.34$ 和 1.20), 表明最后的碳氢活化不是反应的决速步.



图式 11 钯催化烯烃分子内氧化氨基芳基化反应

Scheme 11 Palladium-catalyzed intramolecular oxidative aminoarylation of olefins

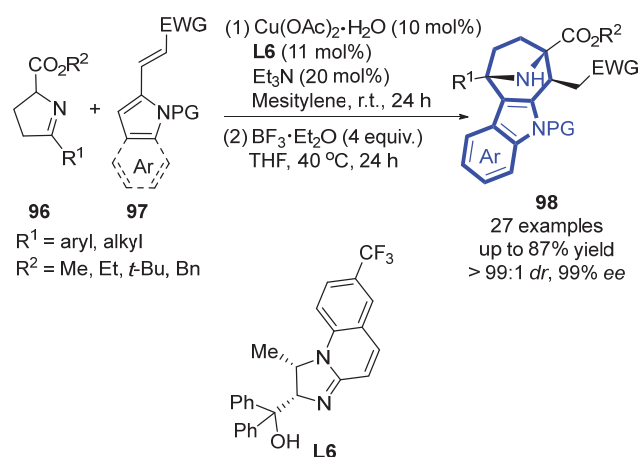
2018 年, 邓卫平课题组^[37]报道了在 $\text{Ag(I)/Ph-Phosferox}$ 配合物催化下 2-吲哚基乙烯与酮亚胺衍生物叶立德的不对称的 [3+3] 环加成反应, 得到系列吲哚衍生物 (Scheme 12). 该产物可进一步在 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作用下发生 Friedel-Crafts 串联环化反应, 从而为合成多取代四氢吡啶衍生物提供一种高区域选择性和高对映选择性的途径.



图式 12 银催化偶氮酰胺的不对称[3+3]环化反应

Scheme 12 Silver-catalyzed asymmetric [3+3] cyclization of azoimides

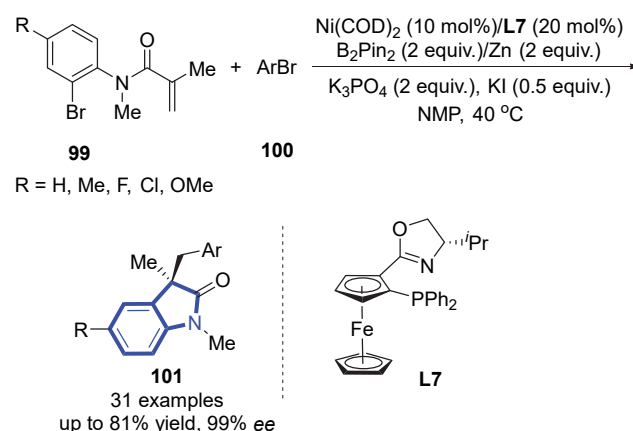
同年,他们课题组^[38]报道了 2-乙烯基吲哚和 3,4-二氢吡咯酯的环化反应(Scheme 13). 该反应条件温和,通过铜/*N,O*-配体催化发生迈克尔加成反应,随后在路易斯酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的作用下,吲哚与未活化的吡咯酯发生分子内氮杂傅-克酰基化反应,实现了[3+3]环化历程,得到一系列具有良好产率和立体选择性(99:1 *dr*, 99% *ee*)的吲哚并 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷衍生物,该骨架作为 5-HT6 拮抗剂或 Hedgehog 信号抑制剂存在于许多抗肿瘤候选药物中.

图式 13 铜/*N,O*-配体和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化的迈克尔加成/氮杂傅-克酰基化反应

Scheme 13 Copper/*N,O*-ligand and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -catalyzed Michael addition/*aza*-Friedel-Crafts reaction

2018 年,孔望清课题组^[39]报道了镍催化 *N*-(2-溴苯基)-*N*-甲基丙烯酰胺和苯溴的多米诺 Heck 环化反应,构

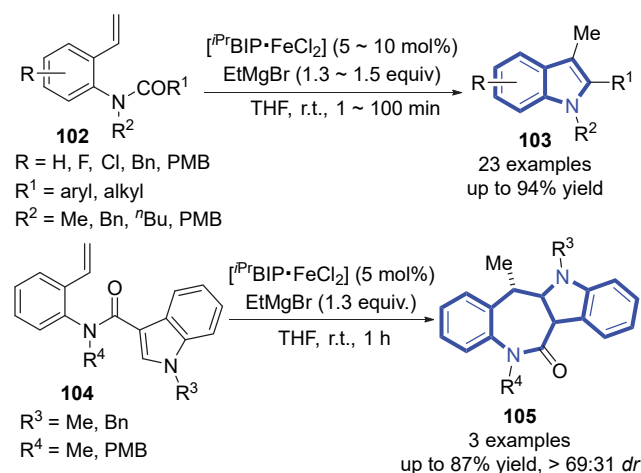
建了一系列含季碳中心的吲哚酮衍生物(Scheme 14). 该反应条件温和,官能团耐受性好,具有高收率和良好的对映选择性.



图式 14 镍催化的多米诺 Heck 环化反应

Scheme 14 Nickel-catalyzed domino Heck cyclization reaction

2021 年, Lautens 课题组^[40]报道了铁催化 *N*-(2-乙烯基芳基)酰胺还原环化反应,得到了吲哚衍生物(Scheme 15). 与其他镁氢化反应相比,该反应具有条件温和,底物适用范围广,官能团耐受性好等特点. 该方法可用于构建抗骨质疏松药物巴多昔芬,还可以合成具有季碳中心的新型多环四氢苯并氮杂吲哚酮化合物.



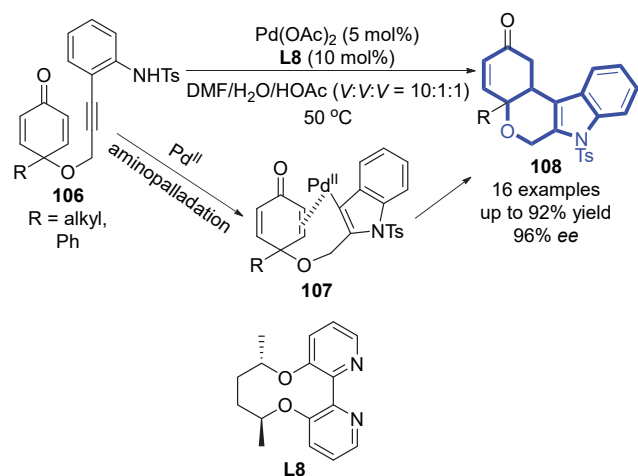
图式 15 铁催化的镁氢化还原环化反应

Scheme 15 Iron-catalyzed reductive cyclization by hydromagnesiation

2.2 炔烃参与吲哚类化合物的构建

2017 年,陆熙炎课题组^[41]报道了一例钯催化环己二烯酮取代的芳炔胺的胺钯化、炔炔串联环化反应,构建了环己烯酮稠合的四氢吡喃[3,4-*b*]吲哚骨架(Scheme 16). 该反应以炔烃的分子内胺钯化作为反应的启动步骤,同时通过手性联吡啶实现了反应的对映选择性,这

是首例不对称胺钯化与 1,4-加成串联合成稠合吲哚的报道。



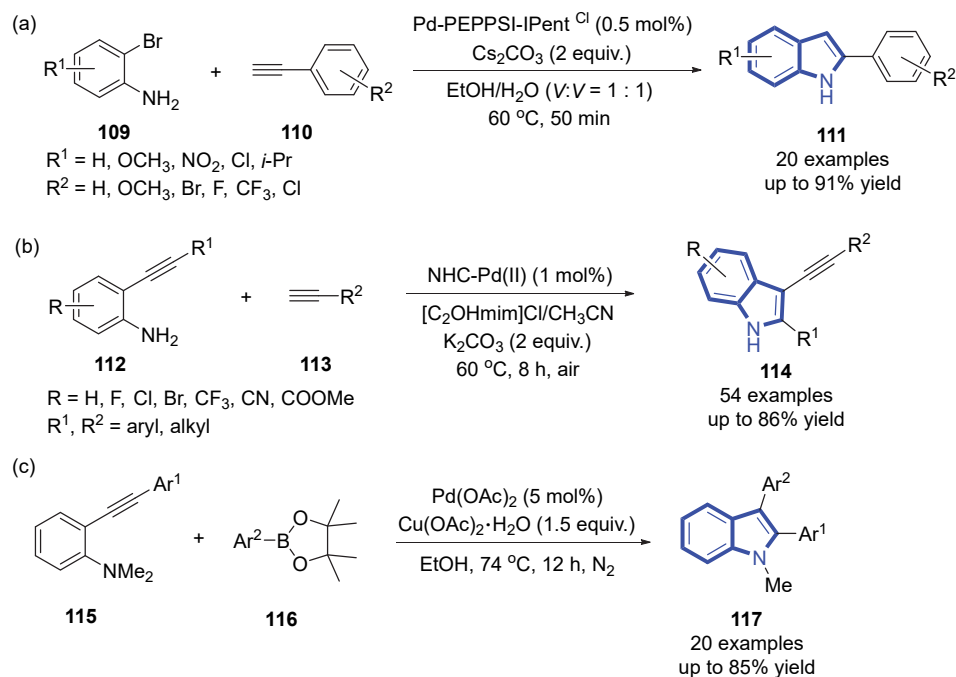
图式 16 钯催化芳胺取代的炔基环己二酮的不对称环化反应
Scheme 16 Palladium-catalyzed asymmetric cyclization of aniline-tethered alkynyl cyclohexadienones

2017 年, Chandrasekar 课题组^[42]发展了邻溴芳胺与芳基端炔串联环化合成吲哚的反应(Scheme 17a). 该反应使用一种新型高效的钯-吡啶-氮杂卡宾作为催化剂, 表现出对水氧不敏感和低至 0.1 mol% 负载量的优异性能. 同年, 江焕峰课题组^[43]也报道了一类钯-氮杂卡宾催化的邻炔基芳胺与端炔的串联环化/炔基化合成多取代吲哚的反应(Scheme 17b). 2018 年, Lee 课题组^[44]实现

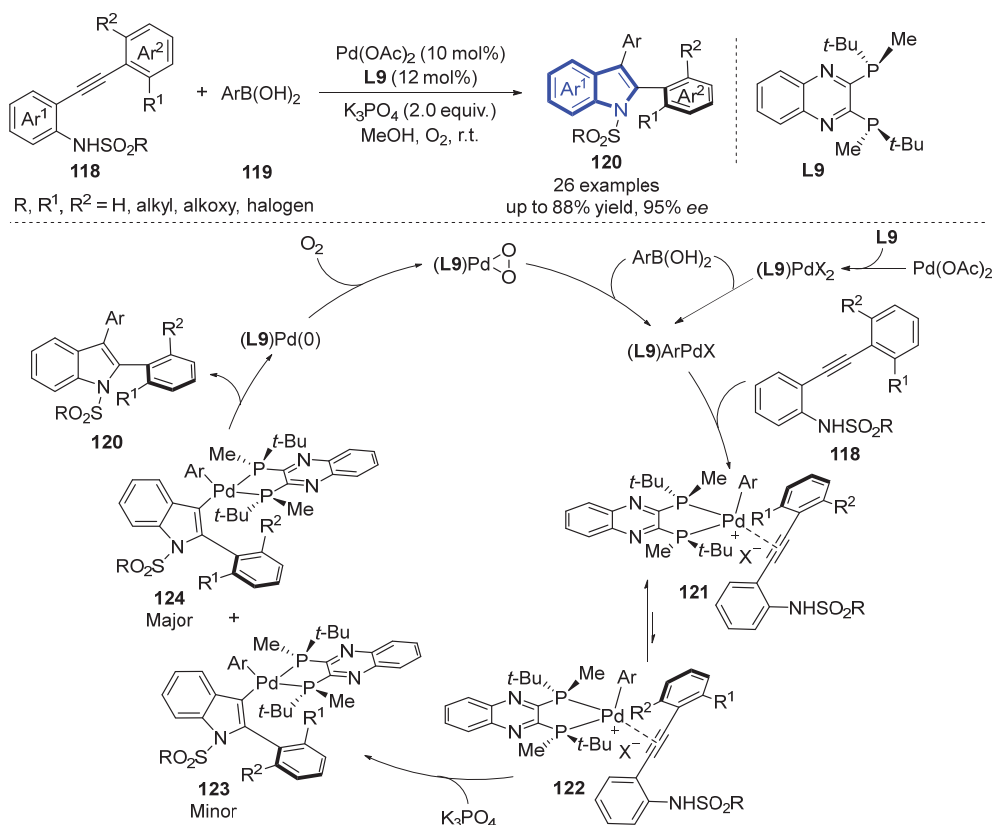
了钯催化邻炔基苯胺和芳基频哪醇硼酸酯合成 2,3-二芳基-*N*-甲基吲哚的反应(Scheme 17c). 该反应条件温和并且底物适用范围广.

2020 年, 祝介平课题组^[45]报道了钯催化邻炔基苯胺与芳基硼酸的不对称串联环化反应, 成功构建了轴手性吲哚类化合物(Scheme 18). 这也是首次利用 Cacchi 反应来构建 C2-芳基轴手性吲哚. 作者提出可能的反应机理: 钯首先与芳基硼酸发生转金属, 邻炔基苯胺发生反式胺钯化成环, 随后芳基钯还原消除得到产物, 零价钯被氧气氧化成二价钯, 完成催化循环. 作者认为反式胺钯化的过程是控制轴手性的关键步骤.

2020 年, 张扬会课题组^[46]报道了钯催化邻碘芳基炔酰胺与 1,2-二叔丁基二氮杂-3-酮通过串联的碳钯化/C-H 活化/胺化反应, 构建了系列 3,4-稠合三环吲哚化合物(Scheme 19). 与传统方法相比, 该方法避免了繁琐的四取代吲哚前体的合成, 直接由分子间环化得到 3,4-稠合三环吲哚化合物. 不仅如此, 该反应在药物化学合成领域也具有一定优势, 可用于抗癌药物 Rucaparib 的合成. 反应机理推测如下: Pd(0) 与芳基碘化物发生氧化加成得到芳基钯物种 128, 炔烃插入芳基钯物种得到烯基钯中间体 129, 中间体 129 发生邻位碳氢活化得到环钯中间体 130, 中间体 131 与 1,2-二叔丁基二氮杂-3-酮发生氧化加成, 并脱去一分子叔丁基异氰酸酯得到最终产物.

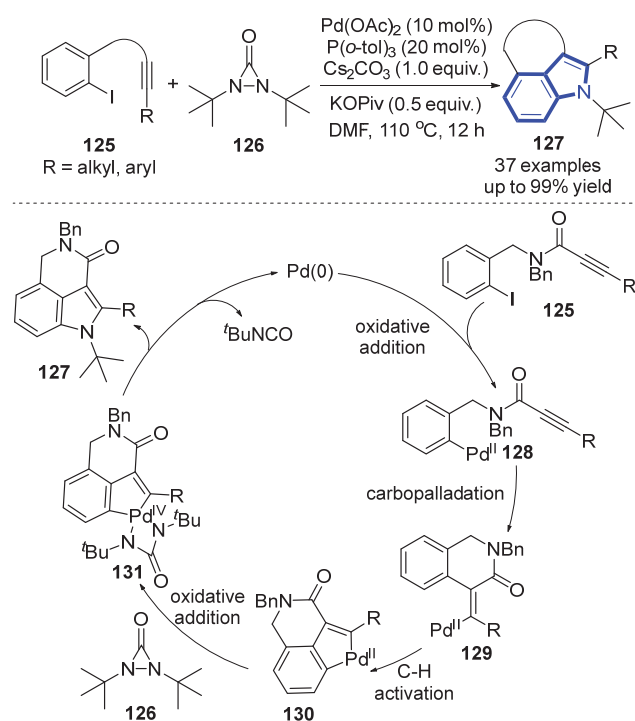


图式 17 钯催化炔烃合成吲哚衍生物
Scheme 17 Palladium-catalyzed synthesis of indole derivatives from alkynes



图式 18 钯催化合成具有手性 C2-芳基轴的吲哚

Scheme 18 Palladium-catalyzed synthesis of indoles bearing a chiral C2-aryl axis



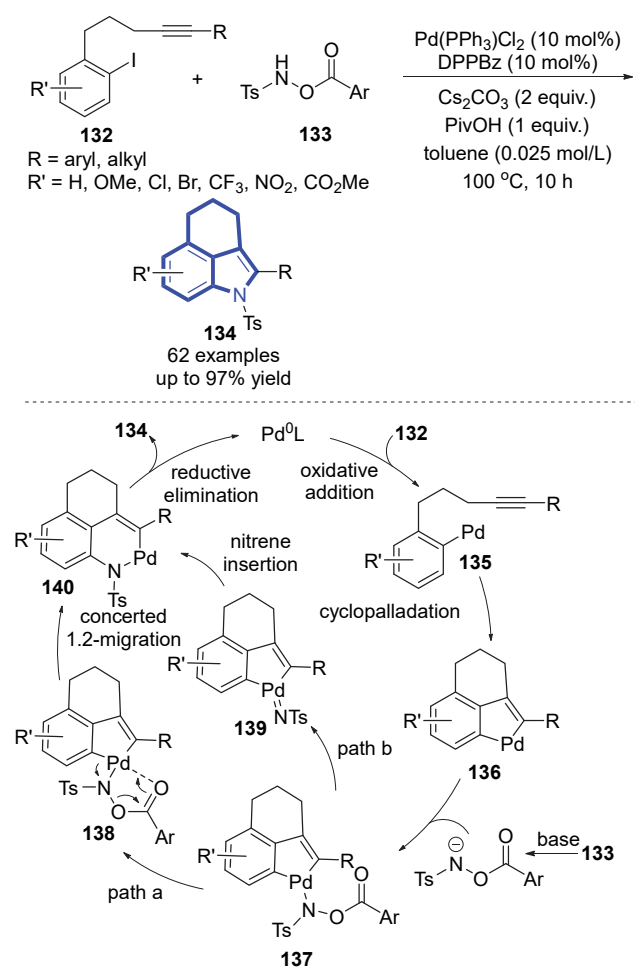
图式 19 钯催化邻碘芳炔酰胺与 1,2-二叔丁基二氮杂-3-酮的环化反应

Scheme 19 Palladium-catalyzed cyclization of *o*-iodoaryne with 1,2-di-*tert*-butyldiaza-3-one

2020 年, 栾新军课题组^[47]报道了钯催化炔炔芳基碘化物与仲胺的[2+2+1]环化反应(Scheme 20). 机理研究表明, 在该反应中, Pd(0)与 122 首先发生氧化加成得到芳基钯物种 135; 随后炔炔发生分子内碳钯化, 接着发生碳氢活化得到环钯中间体 136, 中间体 136 与去质子化的氨基试剂结合得到关键中间体 137. 由于带负电荷的氨基试剂难以使 Pd(II)发生氧化加成得到 Pd(IV), 因此作者认为该反应是通过分子间[4+1]环化与原位形成的五元钯环反应实现的.

随后, 他们课题组^[48]报道了钯催化炔炔芳基碘化物与叔胺的[2+2+1]环化反应(Scheme 21). 与之前不同的是, 在较小烷基存在(Me, Et, ⁱPr)的情况下, 较大的烷基(^tBu, Bn)可以通过 S_N1 途径被选择性裂解, 因此可以制备含可离去烷基基团的三环吲哚化合物. 需要指出的是, 在该反应中胺作为双功能单氮源, 对钯环中间体进行连续二次胺化得到最终产物.

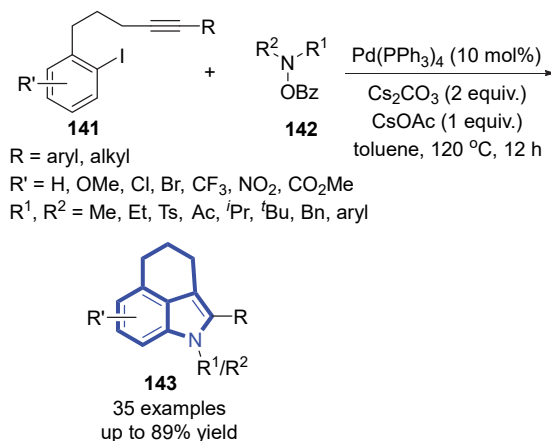
2021 年, 刘文博课题组^[49]报道了钯催化炔基丙二腈化合物的氨基环化和去对称化腈加成级联反应, 获得了含 α -季碳中心吡啶酮衍生物(Scheme 22). 该反应可以一步构建两个新环和一个季碳中心, 具有高对映选择性. 产物还可进一步转化为一些天然产物的关键中间体, 如 Kopsia、Aspidosperma 等生物碱的核心骨架.



图式 20 钯催化炔基碘与仲羟胺的环化反应

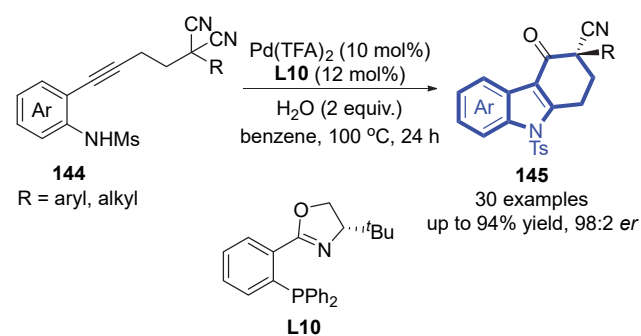
Scheme 20 Palladium-catalyzed cyclization of alkyne aryl iodide with secondary hydroxylamine

2022 年, Lautens 课题组^[50]报道了一例不对称钯催化(邻炔基)苯基氨基甲酰氯和邻炔基芳胺的多米诺环化反应(Scheme 23). 该反应通过分子内顺式碳钯化生成立体的乙烯基-Pd(II)中间体, 该中间体可以促进炔基亲核试剂的后续环化, 以高产率和优异的立体选择性得到吲哚酮与吲哚连接的双杂环衍生物. 目前, 含有这类骨



图式 21 钯催化炔基碘与叔羟胺的环化反应

Scheme 21 Palladium-catalyzed cyclization of alkyne aryl iodide with *tert*-hydroxylamine

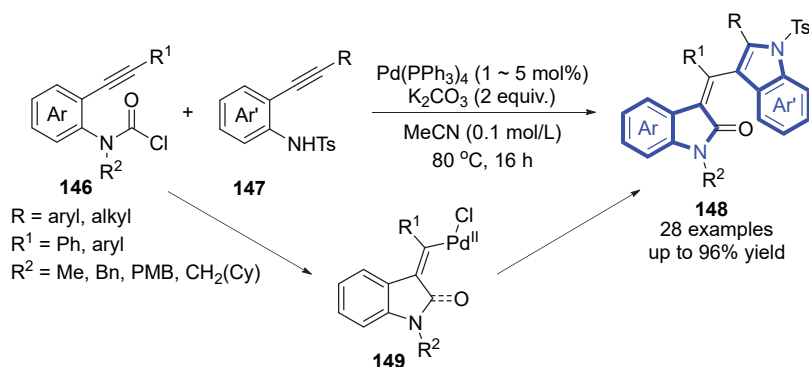


图式 22 钯催化炔基丙二腈氨基环化和不对称腈加成级联反应

Scheme 22 Pd-catalyzed amino-cyclization and desymmetrizing nitrile addition cascade reaction of alkyne-tethered malono-nitrile

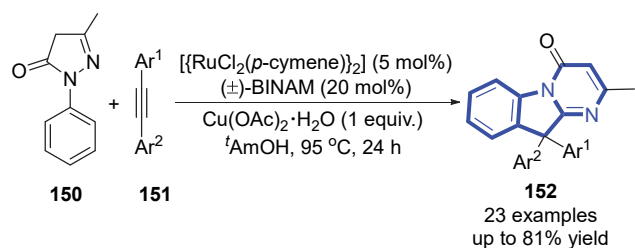
架结构的分子已成功应用于治疗阿尔茨海默症、癌症和自身免疫性疾病.

2018 年, Gogoi 课题组^[51]报道了 Ru(II)催化 *N*-芳基吡唑酮与内炔发生 C—H 活化/环化反应, 得到了一系列含有季碳中心的嘧啶吲哚酮类化合物(Scheme 24).



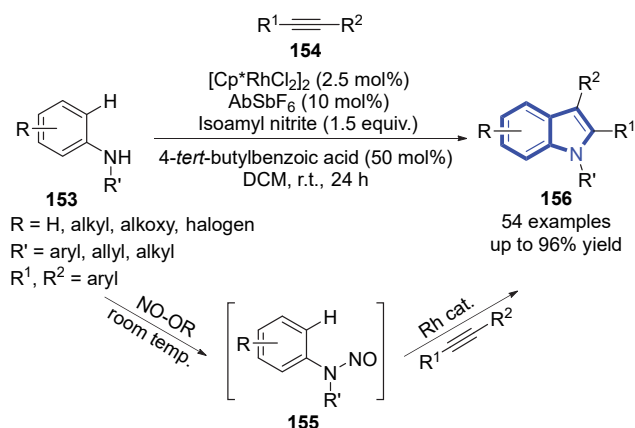
图式 23 钯催化炔基亲核试剂的多米诺环化反应

Scheme 23 Palladium-catalyzed domino cyclization of alkyne-tethered nucleophiles

图式 24 钌催化 *N*-芳基吡唑酮与内炔的环化反应

Scheme 24 Ruthenium-catalyzed cyclization of *N*-arylpyrazolone with alkyne

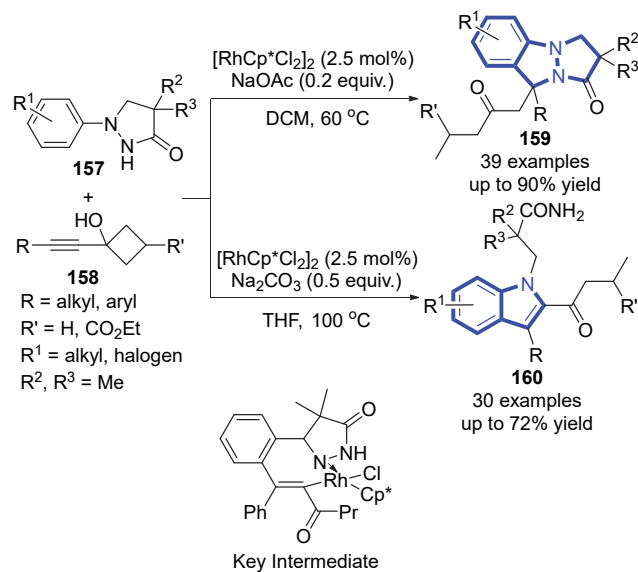
2019 年, 苏伟平课题组^[52]报道了二氯(五甲基环戊二烯基)合铑(III)二聚体催化 *N*-烷基苯胺与内炔的串联环化反应, 高效合成了 2,3-二取代吡唑类化合物. 该反应利用瞬态导向基团实现了胺基邻位的 C—H 活化 (Scheme 25). 此外, 该方法还可以成功构建两种含有吡唑骨架的药物分子: 巴多昔芬和秦噪昔芬.

图式 25 铑催化 *N*-烷基苯胺与内炔的环化反应

Scheme 25 Rhodium-catalyzed cyclization of *N*-alkylaniline with endoynes

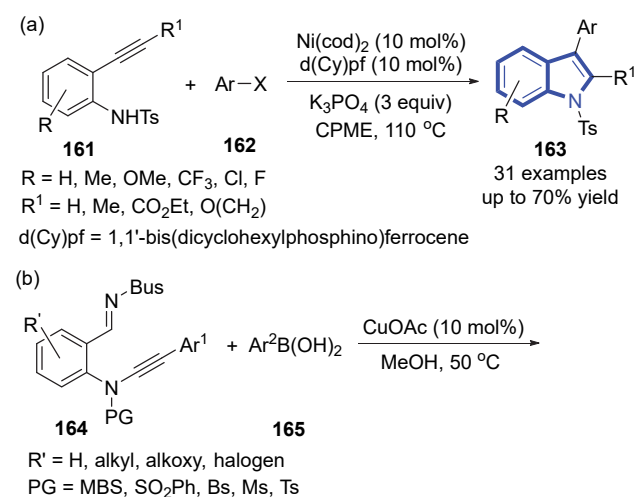
2020 年, 范学森课题组^[53]报道了铑催化 1-芳基吡唑烷酮与炔基环丁醇的环化反应, 选择性合成了吡唑并[1,2-*a*]吡唑酮和 2-酰基吡唑类化合物 (Scheme 26). 该反应以 NaOAc 为碱、二氯甲烷 (DCM) 为溶剂、在 60 °C 下通过 C—H/N—H/C—C 键的裂解发生[4+1]环化反应得到吡唑并[1,2-*a*]吡唑酮衍生物; 当使用 Na₂CO₃ 为碱、四氢呋喃 (THF) 为溶剂, 并把温度提高至 100 °C 时, 反应则通过 C—H/N—H/C—C/N—N 键的断裂选择性发生[3+2]环化反应得到 2-酰基吡唑衍生物.

同年, Dake 课题组^[54]报道了双(环己基)二茂铁膦-镍催化芳基碘化物与 2-炔基-*N*-磺酰苯胺的环化反应, 成功构建了 2,3-二取代 *N*-芳基磺酰吡唑衍生物 (Scheme 27a). 叶龙武课题组^[55]发展了一类铜催化亚胺与芳基硼酸的环化反应. 该反应具有底物适用范围广、官能团容忍性好的特点, 为合成 2,3-二取代吡唑类化合物提供了



图式 26 铑催化 1-芳基吡唑烷酮与炔基环丁醇的环化反应

Scheme 26 Rhodium-catalyzed cyclization of 1-aryl pyrazolidinone with alkynyl cyclobutanol

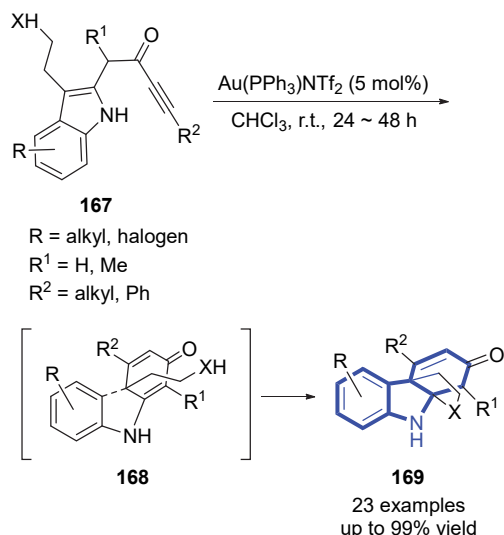


图式 27 镍或铜催化合成吡唑衍生物的环化反应

Scheme 27 Nickel- or copper-catalyzed cyclization for the synthesis of indole derivatives

一种高效便捷的途径 (Scheme 27b).

2020 年, Unsworth 课题组^[56]报道了 Au(I) 催化芳基炔酮的去芳构化/串联环化反应, 合成了 akuammiline 类生物碱的核心骨架 (Scheme 28). 该反应条件温和、对水氧不敏感, 而且反应底物易得, 能用色胺和色醇模块式合成.



图式 28 金催化去芳构化串联环化反应

Scheme 28 Gold-catalyzed dearomative cascade cyclization

2.3 烯炔参与的吡啶类化合物的构建

2018 年, 姚和权课题组^[57]报道了钯催化邻卤烯酰胺与邻炔基苯胺的 Heck 环化反应(Scheme 29). 该反应通过分子内 Heck 反应原位生成 σ -烷基钯物种, 随后发生分子内亲核进攻、还原消除, 成功构建了系列双吡啶化合物.

同年, Lautens 课题组^[58]报道了钯催化邻烯酰胺与炔烃的串联环化反应, 获得了二氢苯并吡啶酮骨架(Scheme 30). 该方法具有高产率、高步骤经济性和良好的区域选择性等优点. 反应机理推测如下: Pd(0)首先与芳基碘化物氧化加成得到芳基钯中间体 **177**, 随后双键插入 Pd—C 键生成烷基钯中间体 **178**, 然后发生邻位 C-H 活化得到环钯中间体 **179**, 炔烃插入中间体 **179** 得

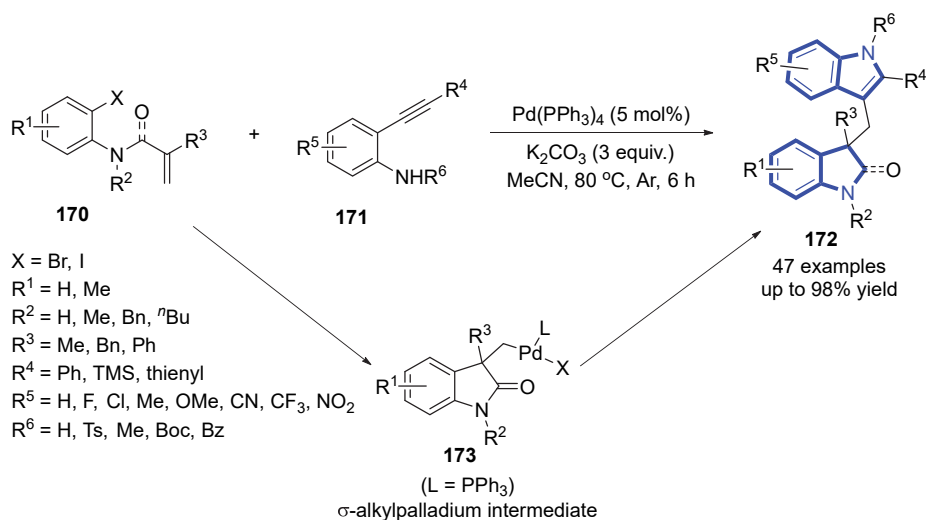
到环钯中间体 **180**, 最后还原消除得到产物.

3 不饱和烃参与的苯并噻吩或苯并噻唑类化合物的构建

苯并噻吩和苯并噻唑骨架是药物的优势结构之一, 具有多种生物活性, 可起到抗微生物、抗癌、抗炎、抗氧化、抗结核、抗糖尿病、抗惊厥剂等作用^[59-61]. 此外, 许多苯并噻吩和苯并噻唑类化合物作为临床药物具有高疗效, 已广泛用于治疗各种疾病. 例如, 舍他康唑 **181** 作为一种抗真菌药物, 可以用于治疗皮肤感染; 齐留通 **182** 作为一种白三烯抑制剂, 可用于预防和治疗慢性哮喘; 雷洛昔芬 **183** 作为一种选择性雌激素受体调节剂, 可用于预防和治疗骨质疏松症, 降低高危绝经后妇女患浸润性乳腺癌的风险; 利鲁唑 **184** 作为一种谷氨酸拮抗剂, 可用于治疗肌萎缩侧索硬化症等(Scheme 31).

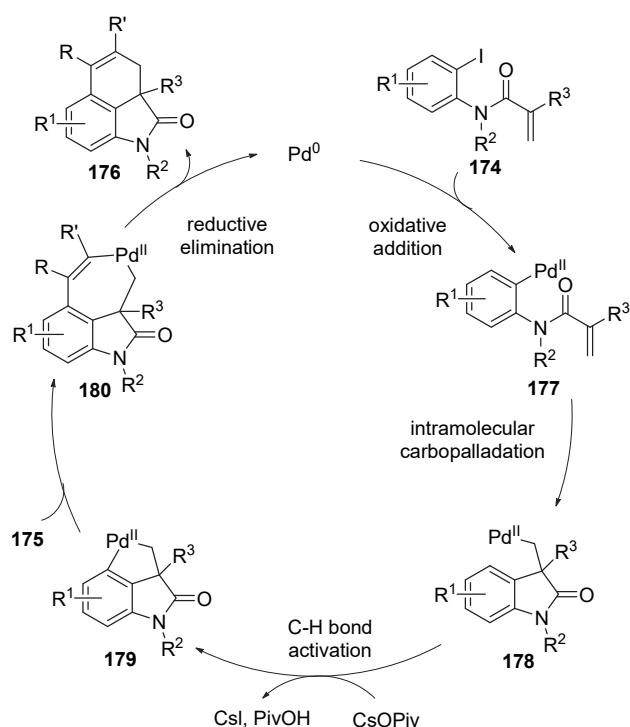
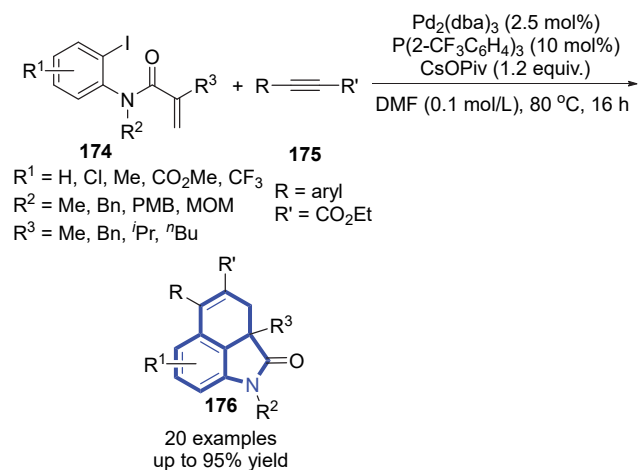
目前, 文献关于制备苯并噻吩和苯并噻唑类衍生物的方法主要包括: 通过 α -芳基酮、邻炔基/烯基苯硫酚和芳基硫醚的分子内环化或者苯并噻吩骨架直接官能化等方法合成苯并噻吩衍生物; 通过邻氨基苯硫酚与醛、羧酸、腈类、酯类等缩合反应或者以硫代酰胺或硫脲的环合反应来制备苯并噻唑类衍生物.

2017 年, 中国栋课题组^[62]实现了二碘乙烯基苯和苯并咪唑硫醇在铜催化下 C—S、C—N 和 C—C 键交叉偶联反应, 成功合成了 *N*-稠合苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑衍生物(Scheme 32). 作者提出了可能的反应机理: 硫醇在碱的辅助下生成硫铜物种, 硫铜物种与烯基碘化物发生氧化加成, 然后还原消除, 进而与烯基碘化物发生第二次氧化加成, 随后进行分子内的配体交换, 最后还原消除, 得到苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑衍生物.



图式 29 钯催化邻卤烯酰胺与邻炔基苯胺的 Heck 环化反应

Scheme 29 Palladium-catalyzed Heck cyclization of *o*-halogenamide with *o*-ynylaniline

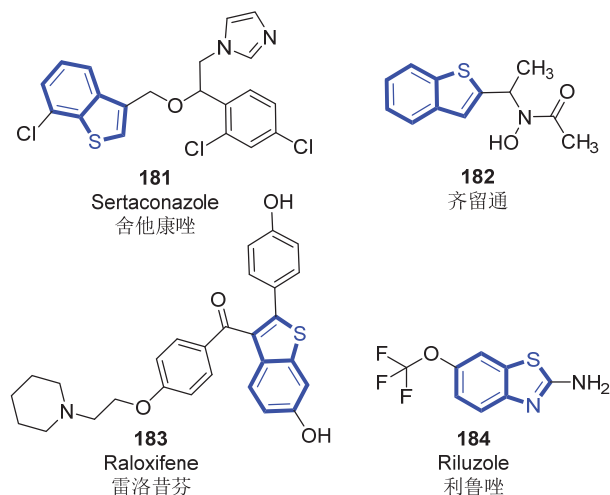


图式 30 钯催化邻碘烯酰胺与内炔的环化反应

Scheme 30 Palladium-catalyzed cyclization of *o*-iodoarynamide with alkyne

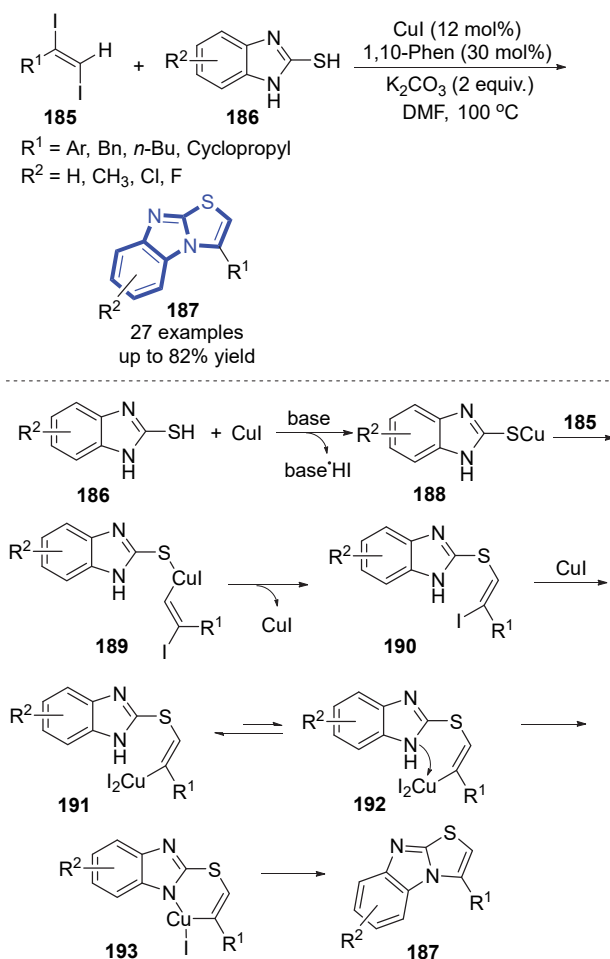
2018 年, 江焕峰和伍婉卿课题组^[63]报道了铜催化邻碘苯胺、单质硫和端炔三组分的串联环化反应, 为合成苯并噻唑类化合物提供了一种简便高效的方法 (Scheme 33). 有趣的是, 通过条件控制可以实现端炔的不同成键模式: 在氧化体系中, 首先将苯乙炔转化为苯甲酰甲酸或 α -硫代酸, 通过控制碳碳叁键的断裂, 得到最终的 2-取代苯并噻唑衍生物 **197**; 在碱性体系中, 首先由碱拔去端炔上的氢质子, 然后通过控制碳氢键的断裂, 最终得到 2-取代苯并噻唑衍生物 **198**.

随后, 他们^[64]发展了一种铜催化脲酯、苯乙炔和 S_8 三组分串联环化反应, 合成了双硫杂环化合物 (Scheme



图式 31 具有生物活性的苯并噻吩和苯并噻唑类化合物

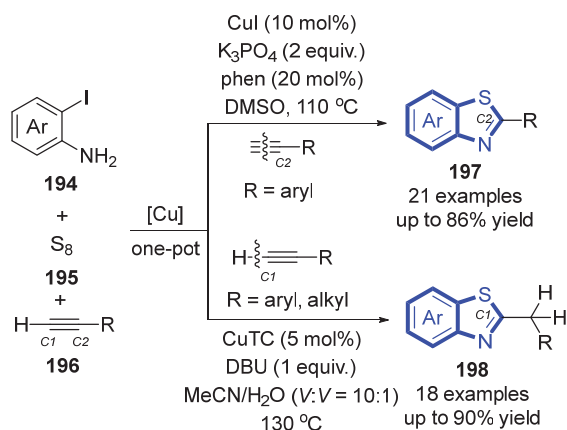
Scheme 31 Biologically active benzothiazine and benzothiazole compounds



图式 32 铜催化的交叉偶合反应

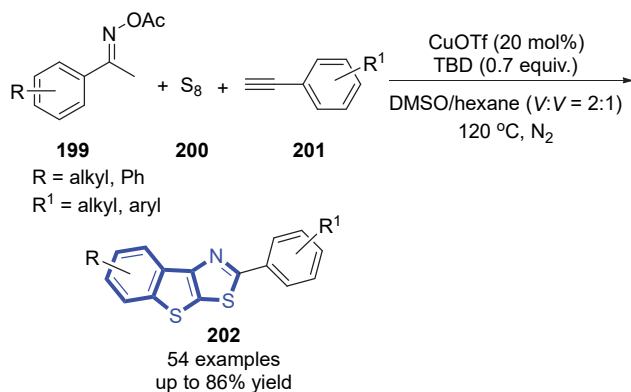
Scheme 32 Copper-catalyzed cross-coupling reactions

34). 其中, S_8 作为双硫原子给体参与到最终产物多硫杂环化合物的构建.



图式 33 铜催化三组分串联环化合成苯并噻唑

Scheme 33 Copper-catalyzed three-component tandem cyclization for the synthesis of benzothiazole

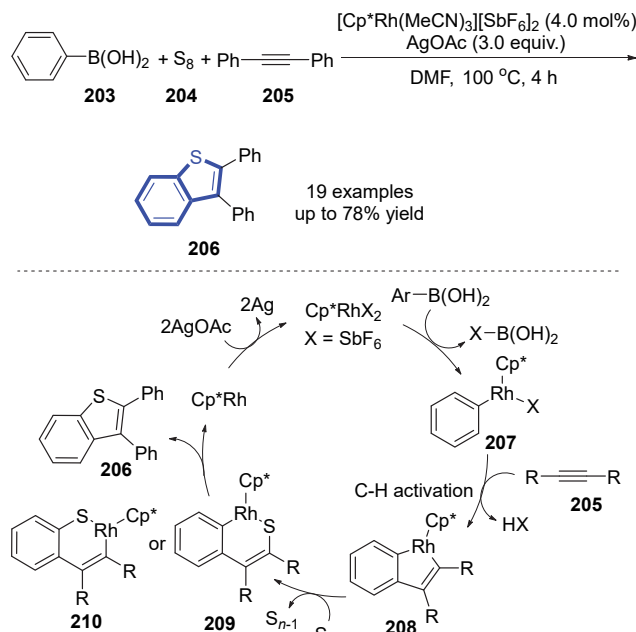


图式 34 铜催化三组分串联环化合成双硫杂环化合物的反应
Scheme 34 Copper-catalyzed three-component tandem cyclization for the synthesis of bis-thiocyclic compounds

2020 年, Miura 课题组^[65]报道了铑催化芳基硼酸、炔烃和单质硫(S_8)三组分串联环化反应, 获得了双取代苯并噻吩(Scheme 35). 该反应在过渡金属催化 C—H 活化的反应中, 利用硫单质构建噻吩环。作者认为: 具有催化活性的 Rh(III)物种与芳基硼酸首先发生转金属生成芳基铑物种, 接着经历芳基邻位碳氢活化、炔烃插入, 随后硫原子插入到 Rh—C 键之中, 最终还原消除释放 Rh(I)物种, 随即被 AgOAc 氧化为 Rh(III)络合物, 完成催化循环。

4 不饱和烃参与的喹啉类化合物的构建

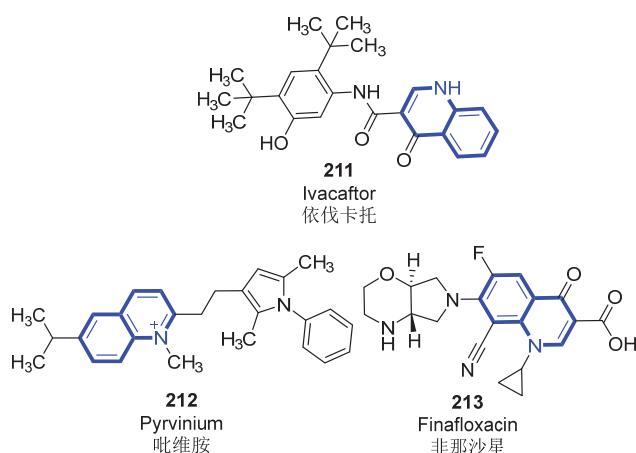
喹啉类化合物具有优良的药理活性, 在医药化学、农药等领域应用广泛^[66-68]。例如, 依伐卡托 **211** 作为一种囊性纤维化跨膜传到调节剂增强剂, 可以用于治疗对药物有反应特定基因突变的人囊性纤维化; 吡维胺 **212** 具有杀蛭虫作用, 是治疗蛭虫病的首选药; 非那沙星 **213** 作为一种氟喹诺酮类抗生素, 可以用于治疗由



图式 35 铑催化三组分串联环化反应合成苯并噻吩

Scheme 35 Rhodium-catalyzed three-component tandem cyclization for the synthesis of benzothiophene

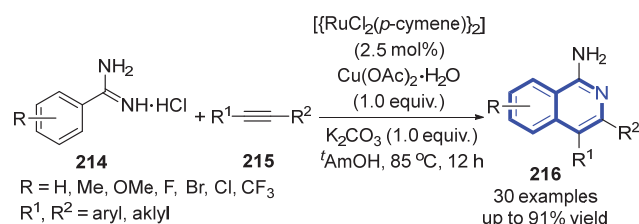
铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌引起的急性外耳炎等 (Scheme 36). 而喹啉类化合物的合成技术也相当成熟, 其中最具代表性的方法是斯克洛浦合成: 用苯胺、甘油、硫酸和氧化剂(如硝基苯)一起加热, 经环化脱氢生成喹啉。近年来, 对于过渡金属催化合成喹啉衍生物反应也有一定的研究进展, 钯、铜、金、银、锌、铑等过渡金属均可用于不饱和烃转化为喹啉衍生物的环化反应。



图式 36 具有生物活性的喹啉类化合物

Scheme 36 Biologically active quinolines

2017 年, Gogoi 课题组^[69]报道了一种廉价的 Ru(II)配合物催化内炔与苯甲脒的氧化环化反应 (Scheme 37). 该反应对一些不对称炔具有良好的区域选择性, 并且能以高收率合成 1-氨基异喹啉衍生物。



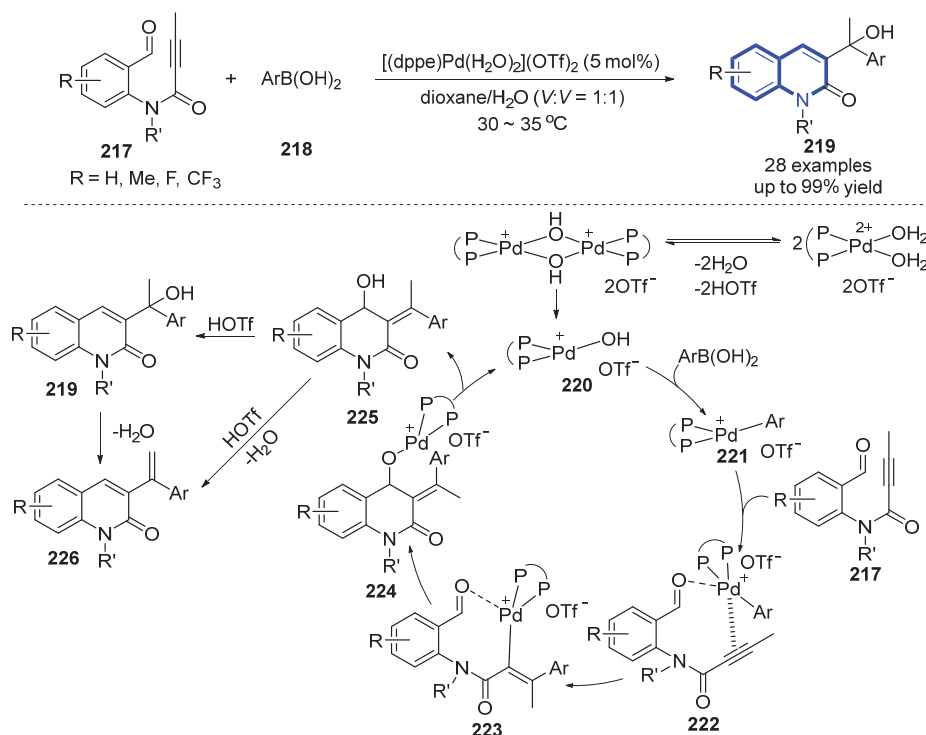
图式 37 钌催化氧化环化反应

Scheme 37 Ruthenium-catalyzed oxidative cyclization reactions

同年, 陆熙炎课题组^[70]报道了一种阳离子钌催化

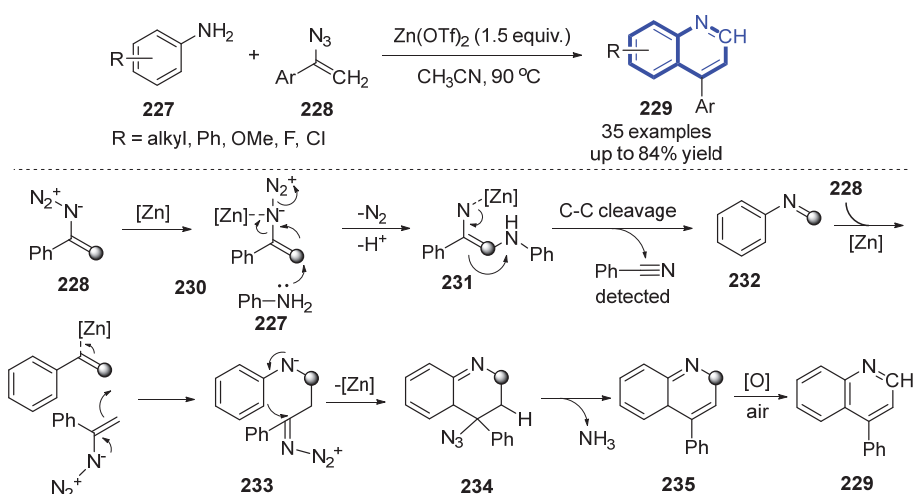
邻甲酰基炔酰胺与芳基硼酸的环化反应, 构建了 2-喹啉酮衍生物(Scheme 38). 作者推测可能的反应机理是: 活性阳离子钌与芳基硼酸发生转金属得到芳基钌中间体, 三键插入得到烯基钌中间体, 随后碳氧双键插入碳钌键, 然后质解释放阳离子钌催化剂并得到喹啉酮 225, 最后在 HOTf 的作用下通过 1,3-OH 迁移异构为产物 219, 219 脱水则得到副产物 226.

2018 年, 江焕峰课题组^[71]报道了一种锌催化叠氮乙烯与芳基苯胺生成 4-取代喹啉的反应(Scheme 39). 其中, 叠氮乙烯是双重合成子, 可以选择性断裂其中一个



图式 38 钯催化邻甲酰基炔酰胺碳环化反应

Scheme 38 Palladium-catalyzed carbocyclization of *o*-formylaldiamide

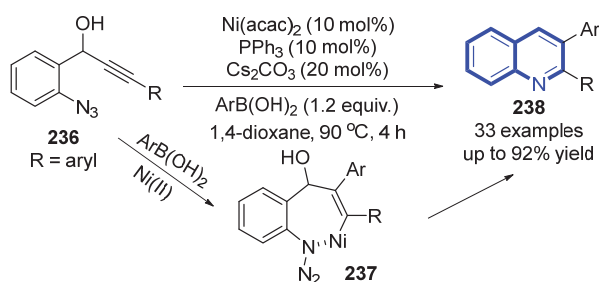


图式 39 锌催化合成 4-取代喹啉的环化反应

Scheme 39 Zinc-catalyzed cyclization for the synthesis of 4-substituted quinolines

烯基叠氮的 C=C 双键和另一个烯基叠氮的 C—N 键, 并将断裂砌块重组到目标分子中, 从而获得一系列 4-取代喹啉化合物. 该反应条件温和且以空气为氧化剂, 为合成 4-取代喹啉类化合物提供了一种绿色清洁的新方法.

同年, Sridhar 课题组^[72]报道了一例镍催化 2-叠氮苯基丙炔醇与芳基硼酸的反式碳镍化环化反应, 得到了 2,3-二芳基喹啉衍生物(Scheme 40). 相比于报道较多的

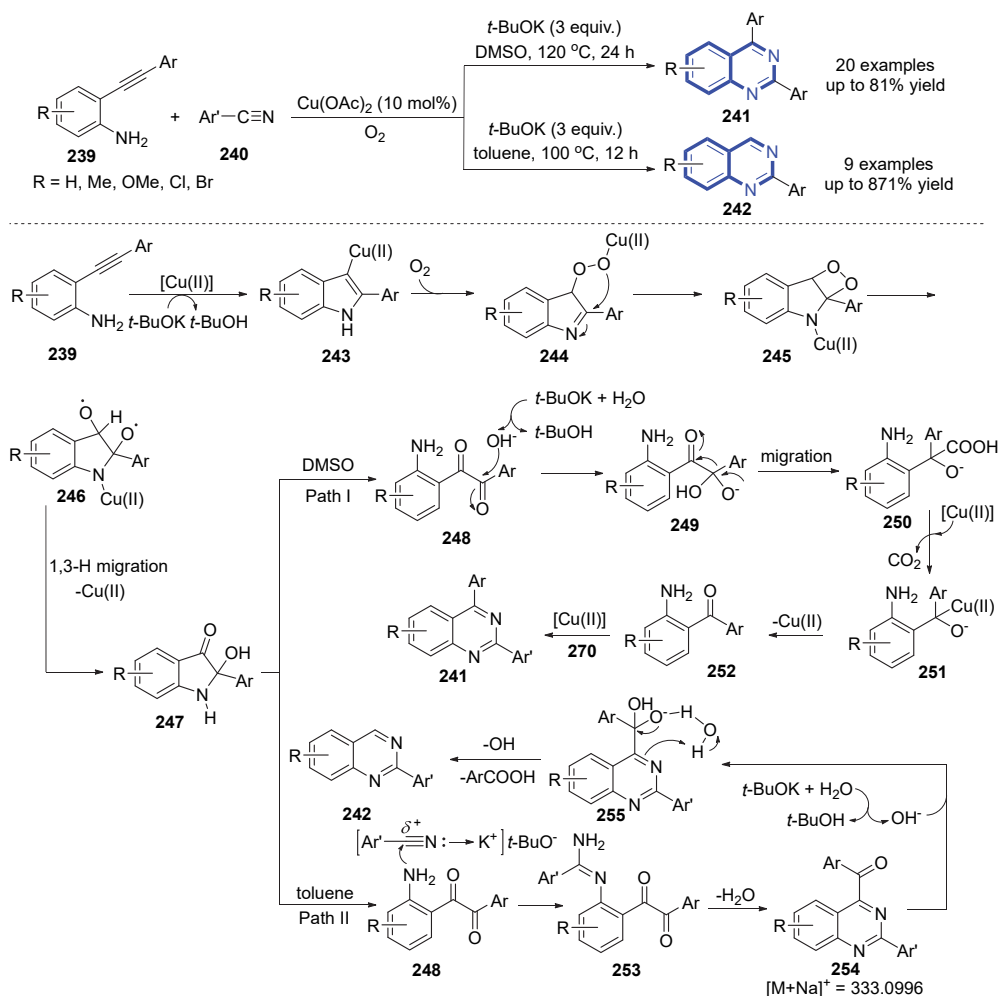


图式 40 钯催化 2-叠氮苯基丙炔醇环化反应

Scheme 40 Palladium-catalyzed cyclization of 2-azidophenylpropynol

以“碳”作为亲电体捕获烯基金属中间体的反应模式, 该反应的亲电体是“氮”.

2018 年, 江焕峰和伍婉卿课题组^[73]报道了一例铜催化芳基腈与邻炔基芳胺合成喹啉类化合物的反应(Scheme 41). 氧气是该反应的氧化剂, 且产物具有明显的 AIE 效应, 这为合成结构新颖的 AIE 发光分子提供了一种新策略. 有趣的是, 作者发现在极性溶剂(二甲基亚砜)和非极性溶剂(甲苯)中反应表现出不同的化学选择性, 能够分别得到双芳基取代和单芳基取代的喹啉. 根据相关的控制实验, 作者提出了可能的反应机理: 邻炔基芳胺在碱的辅助下发生炔烃的反式胺铜化得到吡啶铜中间体 243, 氧气插入 Cu—C 键得到中间体 244, 随后过氧键与 C=N 发生分子内亲核加成环化得到中间体 245, 接着过氧键的裂解得到中间体 246, 随后发生 [1,3]-H 迁移并质解形成中间体 247, 中间体 247 发生 C—N 键断裂形成中间体 248. 中间体 248 在二甲基亚砜(DMSO)作为溶剂时(路径 I)首先与 OH⁻ 加合生成中间体 249, 249 经过重排脱羧生成中间物 250, 随后释放出

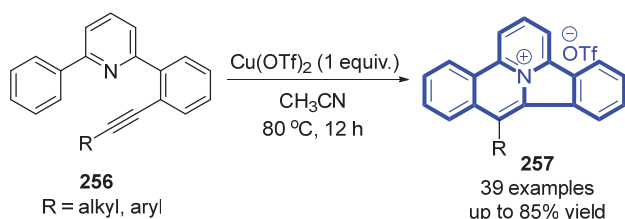


图式 41 铜催化芳基腈与 2-乙炔芳胺的环化反应

Scheme 41 Copper-catalyzed cyclization of aryl nitrile and 2-ethynylaniline

251. 最后, 251 与苯腈 240 缩合得到 241. 当使用甲苯作为溶剂时(路径 II), 在 $t\text{BuOK}$ 的存在下, 通过与钾离子配位, 腈基可以很容易地被活化. 最终, 255 发生裂解, 脱去氢氧根离子和苯甲酸获得 242.

同年, Patil 课题组^[74]发展了一类铜催化分子内[4+2]环加成反应, 成功构建了氮杂多环离子型芳烃(Scheme 42). 其中 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 在反应中发挥着双重作用: 它既是串联环化的催化剂也是抗阴离子的供体.



图式 42 铜催化的分子内[4+2]环加成反应

Scheme 42 Copper-catalyzed intramolecular [4+2] cycloaddition reactions

随后, 他们^[75]报道了一例铜催化 2-(4-甲氧基苯基)-6-(2(芳基乙炔基)苯基)吡啶选择性合成氮杂多环离子型芳烃的反应(Scheme 43). 研究发现, 氧化剂的存在与否影响该反应的产物结构: 当以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为催化剂、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 为氧化剂时, 反应选择性发生去芳构化得到螺环离子型氮杂多环芳烃; 当反应中不加入氧化剂时则获得平面离子型氮杂多环芳烃.

金催化二炔环异构化反应在构建复杂多环结构方面有着巨大的潜力. 目前已报道的例子主要局限于 1,5/1,6-二炔, 对于通过 1,7/1,8-二炔构建复杂多环结构的反应仍然具有挑战性. 2019 年, Patil 课题组^[76]实现了一类新颖的金催化 1,8-二炔环异构化反应, 构建了系列

[3+2+2]氮杂环骨架(Scheme 44). 作者推测反应可能首先经历炔烃的亲核环化生成金卡宾物种, 随后另一分子炔烃插入金卡宾, 接着发生 1,6-金卡宾迁移, 同时水亲核进攻得到烯醇化合物, 最后烯醇互变得到最终产物.

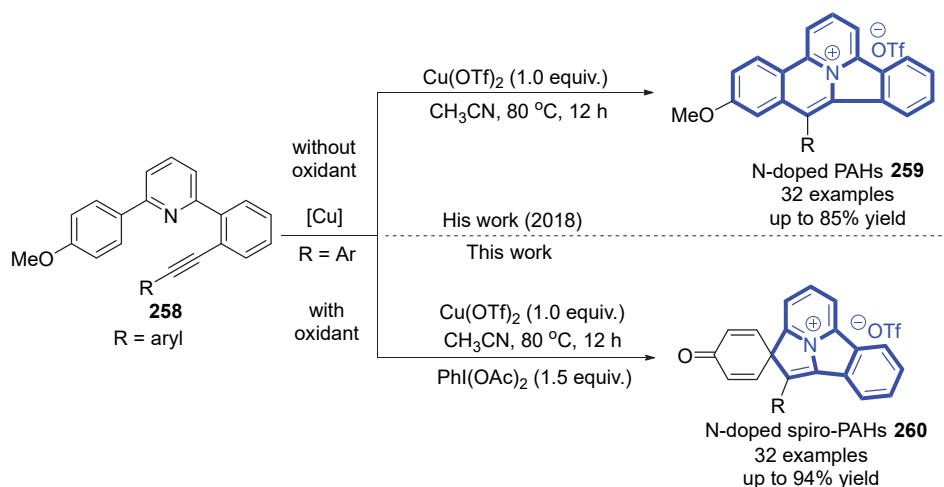
2021 年, Belmont 课题组^[77]发展了一类银催化邻炔基芳亚胺与吡啶串联环化构建 1,2-二氢异喹啉衍生物的反应(Scheme 45). 该反应能够通过引入具有不同生物活性的吡啶骨架来调节二氢异喹啉衍生物的生物活性, 而且产物具有多个官能团修饰位点, 为合成具有生物活性的新型杂环药物提供了一种新方法.

5 不饱和烃参与的其他稠杂环化合物的构建

5.1 相同条件下多种稠杂环化合物的构建

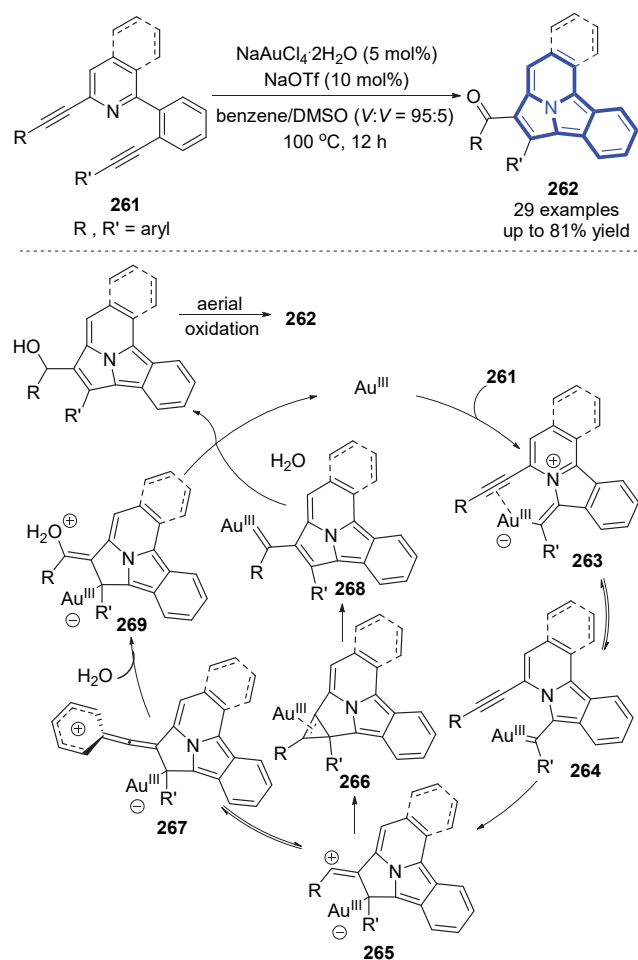
2017 年, 江焕峰和伍婉卿课题组^[78]报道了钼催化下 2-烯丙基苯酚(胺)与 R_2I 试剂的串联环化反应, 以中等至良好的收率合成了一系列氟烷基化的 2,3-二氢苯并咪唑和吡啶衍生物(Scheme 46). 在机理验证中, 作者成功捕获了 $\text{TEMPO}\cdot\text{CF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 加合物, 由此推测反应倾向于经历自由基历程.

同年, 席婵娟课题组^[79]实现了铈催化偶氮苯与烯酮(酯)的 C—H 官能化反应, 该反应选择性生成了吡啶和吡啶类化合物(Scheme 47). 作者提出反应首先发生偶氮导向的邻位碳氢活化, 然后炔烃插入. 当底物为酯时, 烷基铈物种在醋酸铜的辅助下发生 $\beta\text{-H}$ 消除, 随后经历炔烃插入、芳构化和质解过程, 最终生成吡啶类化合物; 当底物为酮或者酰胺时, 烷基铈物种在醋酸铜的作用下发生“N”迁移, 随后再发生亲核加成和质子转移, 最终得到吡啶类化合物.

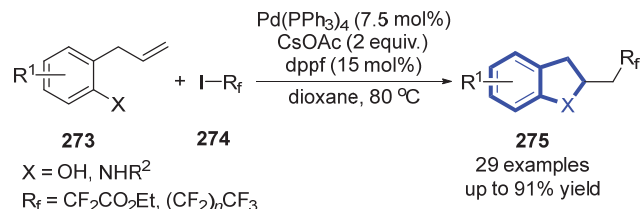
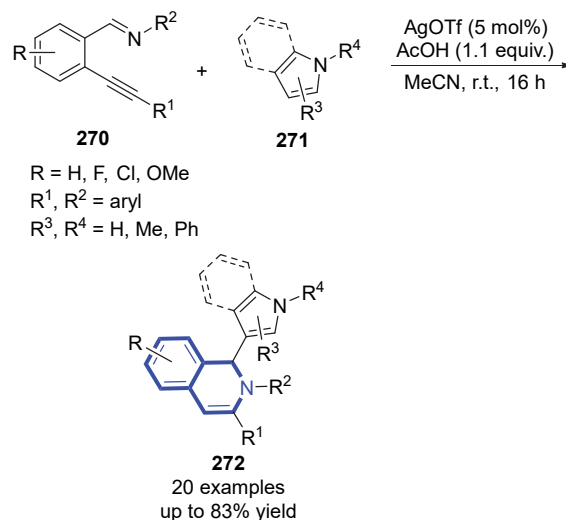
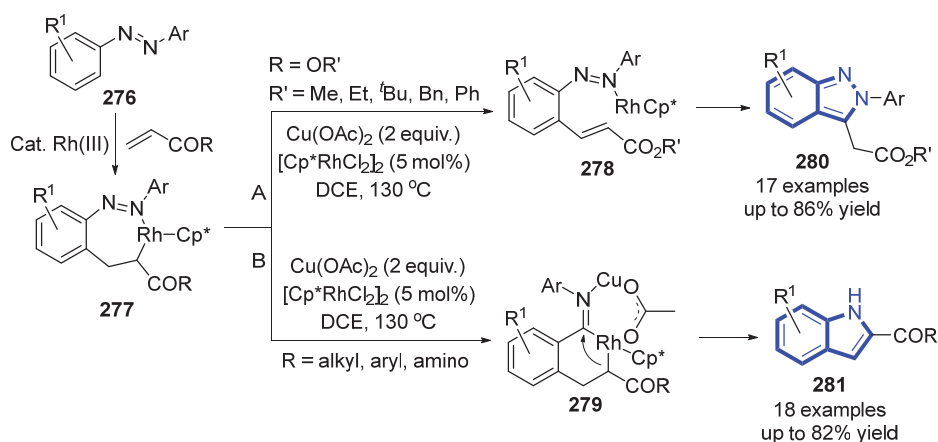


图式 43 铜催化 2-芳炔吡啶选择性环化反应

Scheme 43 Copper-catalyzed selective cyclization of 2-aryl pyridine

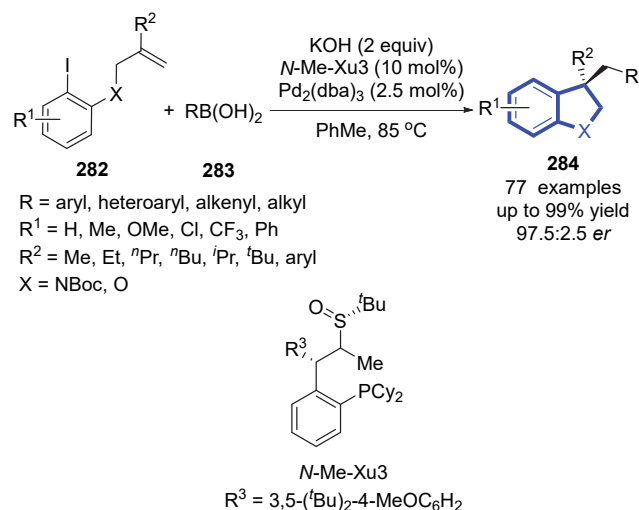


2019 年, 张俊良课题组^[80]报道了钯催化未活化烯烃与烷基、芳基或烯基硼酸的串联 Heck/Suzuki 偶联反应, 构建了系列具有季碳中心的二氢苯并呋喃或吲哚衍生物(Scheme 48). 该反应条件温和、官能团耐受性强、



底物适用范围广, 可用于对多肽、CB2 受体激动剂等生物复杂分子的修饰。

2020 年, Bera 课题组^[81]报道了一例钯催化炔烃与 2-碘衍生物的分子内环化反应(Scheme 49), 成功构建了一系列苯并呋喃、吲哚、异香豆素和异喹诺酮类衍生物。作者首先在磷化氢存在下通过碘化 aPmic 前体盐与 Pd₂-



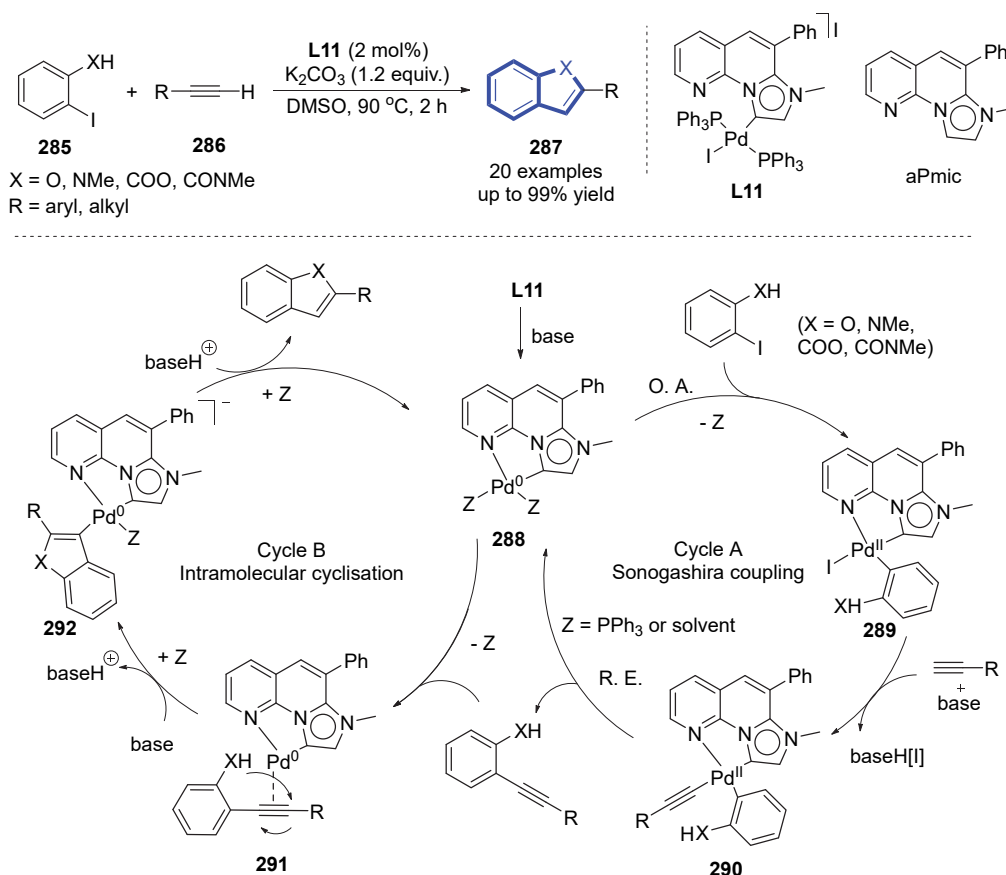
图式 48 钯催化的不对称串联 Heck/Suzuki 偶联反应

Scheme 48 Palladium-catalyzed asymmetric tandem Heck/Suzuki coupling reaction

(dba)₃ 进行 C—I 键的氧化加成, 合成了两种新型咪唑并[1,2-*a*][1,8]萘基卡宾钯催化剂。上述两种钯催化剂均能在温和的条件下有效催化端炔与芳基碘化物的 Sonogashira 偶联反应。

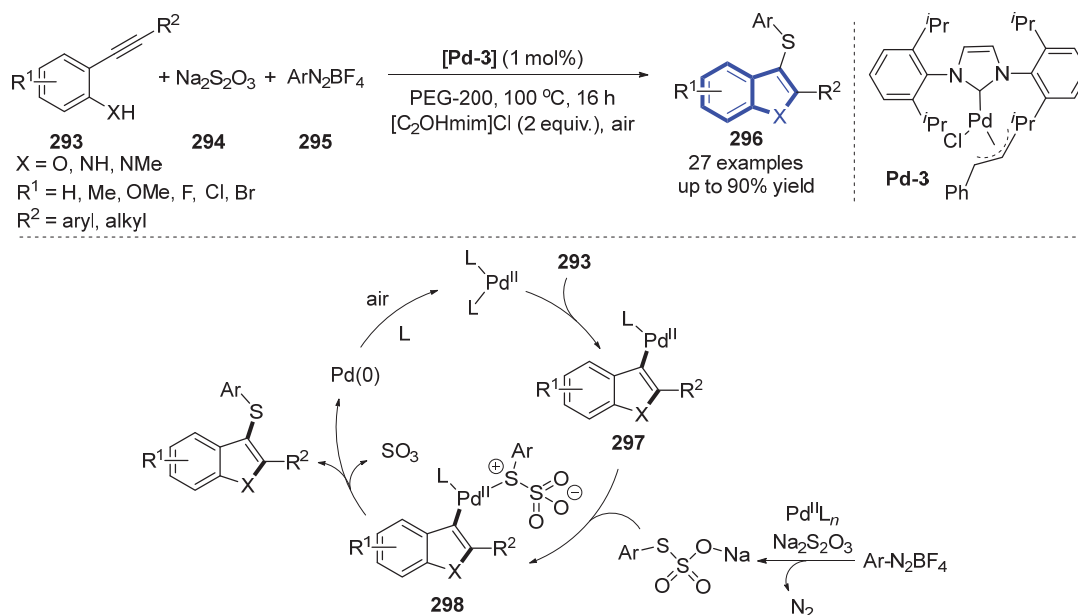
2020 年, 江焕峰课题组^[82]报道了一例高效的钯催化 2-炔胺(酚)、芳基重氮盐和硫代硫酸钠的三组分的串联环化反应, 构建了 3-磺基咪唑和 3-磺基苯并咪唑衍生物(Scheme 50)。该反应条件简单, 不需要额外添加配体和氧化剂, 并且使用环境友好的离子液体和 PEG-200。值得指出的是, 该反应实现了以芳基重氮盐作为直接的磺芳基化源。

同年, 张鹏波课题组^[83]发展了一类钯催化 1,6-烯炔与芳基硼酸和二氟碘乙酸乙酯的串联环化反应, 获得了一系列二氟烷基取代的苯并咪唑、苯并噻吩和咪唑类骨架(Scheme 51)。通过机理探究, 作者提出了可能的反应机理: 首先 Pd(II)在配体的辅助下还原为 Pd(0), Pd(0)与二氟碘乙酸乙酯进行单电子转移生成 Pd(I)物种和二氟烷基自由基, 随后自由基与烯炔发生加成生成烷基自由基中间体 **305**, 中间体 **305** 发生分子内炔烃串联环化得到烯基自由基中间体 **306**, 随后与二氟碘乙酸乙酯发生碘转移生成中间体 **307** 和二氟烷基自由基, 最终烯基碘化物与芳基硼酸发生 Heck 反应得到目标产物。此外, 中间体 **306** 也可能与 Pd(I)发生单电子转移生成烯基钯中间体 **308**。



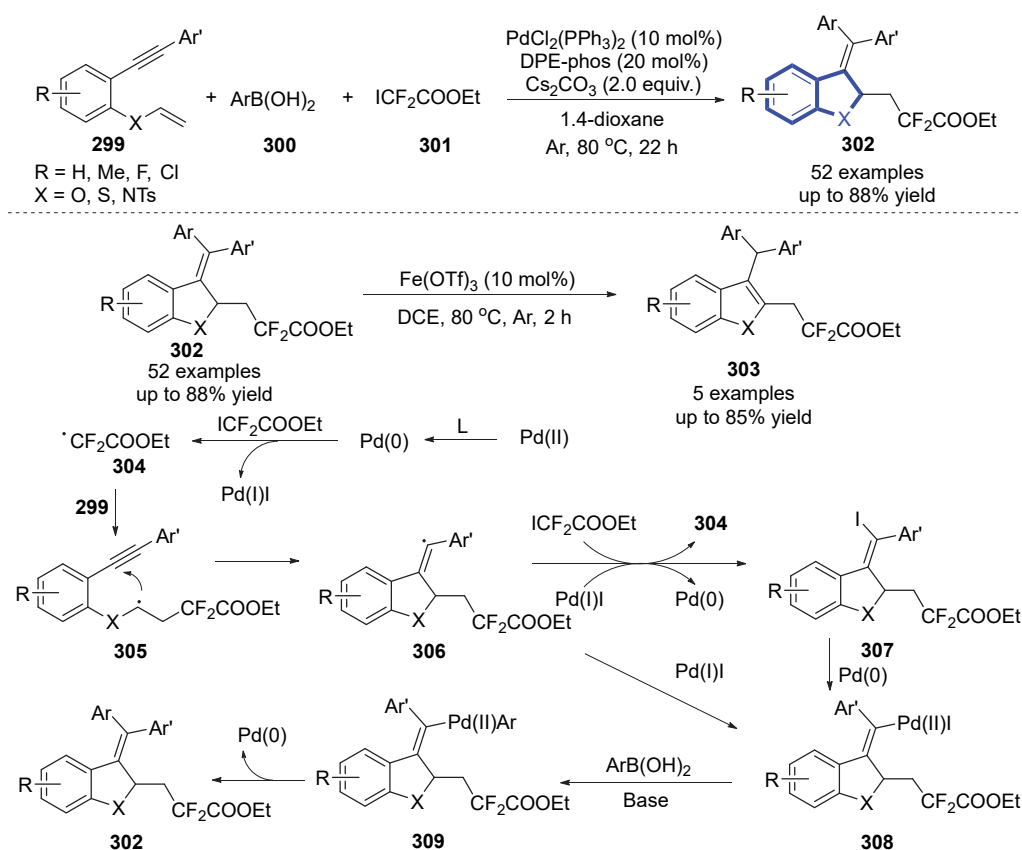
图式 49 钯催化炔烃和 2-碘衍生物的偶联-环化反应

Scheme 49 Palladium-catalyzed coupling-cyclization reactions of alkynes and 2-iodo derivatives



图式 50 钯催化三组分串联环化反应

Scheme 50 Palladium-catalyzed three-component cascade cyclization reactions

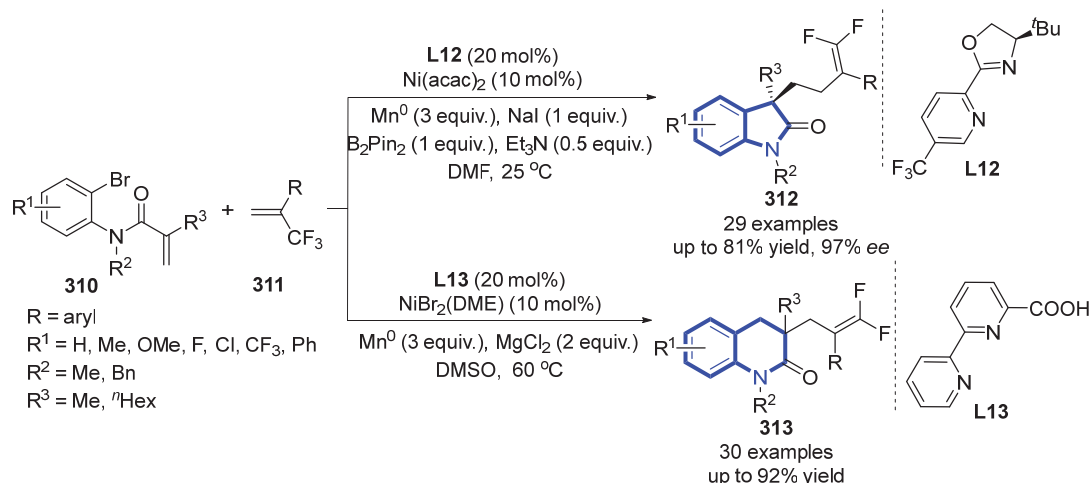


图式 51 钯催化 1,6-烯炔与芳基硼酸和二氟碘乙酸乙酯的串联环化反应

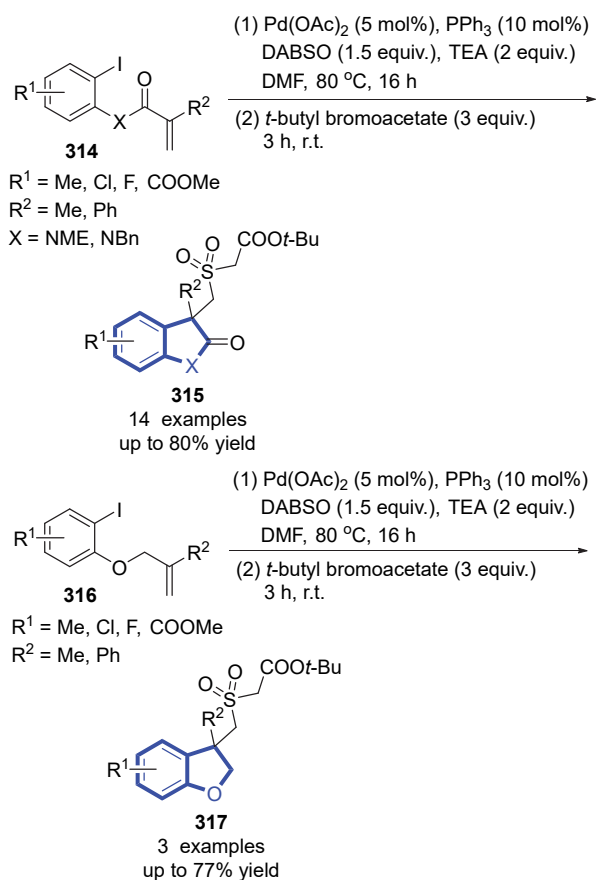
Scheme 51 Palladium-catalyzed cascade cyclization of 1,6-enyne with arylboronic acid and ethyl difluoroiodoacetate

2021 年, 孔望清课题组^[84]报道了镍催化 *N*-(2-溴苯基)-*N*-丙烯酰胺与三氟甲基烯烃的环化反应(Scheme 52). 该反应条件温和、底物适用范围广、官能团容忍度

高、对映选择性好, 且通过配体的调控, 可以选择性地合成经由 5-*exo* 环化得到的吡啶酮衍生物以及 6-*endo* 环化得到的喹啉衍生物.

图式 52 镍催化 *N*-(2-溴苯基)-*N*-丙烯酰胺与三氟甲基烯烃的环化反应Scheme 52 Nickel-catalyzed cyclization of *N*-(2-bromophenyl)-*N*-acrylamide with trifluoromethylenes

同年, Lautens 课题组^[85]报道了钯催化 *N*-(2-碘苯基)-*N*-丙烯酰胺或邻碘苯酚衍生的烯丙基醚的多米诺 Heck/磺化反应(Scheme 53). 该反应使用安全且易于处理的双(二氧化硫)-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷加合物(DABSO)替代 SO₂, 成功获得了亚磺酸中间体, 该中间



图式 53 钯催化烯丙基醚的多米诺环化反应

Scheme 53 Palladium-catalyzed domino cyclization of allyl ethers

体易于与烷基卤化物、胺或亲电氟源反应, 从而一锅两步法得到含硫苯并呋喃或吡啶酮衍生物。

5.2 其他稠杂环化合物的构建

2018 年, 徐显秀课题组^[86]报道了银促进烯炔酮和氰基乙酸酯的[3+3]环化反应, 合成了一系列呋喃[3,2-*c*]吡啶衍生物(Scheme 54). 作者通过验证实验, 初步排除了自由基历程. 他们推测: 氰基乙酸酯在与碳酸银的作用下生成氰基乙酸酯碳负离子中间体 **321**, 随后中间体 **321** 与被银活化的烯炔酮 **322** 发生 1,4-迈克尔加成形成氧负离子中间体 **323**, 接着与炔烃环化得到中间体 **324**, 然后中间体 **324** 发生分子内环化得到中间体 **325**, 中间体 **325** 经过质解、氧化芳构化得到产物。

2019 年, 姚和权课题组^[87]报道了铈催化 2-炔基苯胺分子内[4+2]碳环化构建多环吡啶骨架的反应(Scheme 55). 机理研究表明, C—H 活化可能不是反应的决速步骤, 且 1,4-铈迁移过程是可逆的。

同年, Sekar 课题组^[88]报道了一种新型钯纳米材料催化邻碘苄三氮唑与炔烃的串联环化反应, 构建了多环三唑类化合物(Scheme 56). 该 Pd/Cu 双金属纳米颗粒具有高反应活性和可循环性, 在反应中具有良好的催化活性。

2019 年, 叶龙武课题组^[89]报道了 donor/donor 型铜卡宾催化的 *N*-炔丙基炔胺不对称串联环化反应, 构建了多环手性吡咯骨架(Scheme 57). 该反应具有高产率、高对映选择性和非对映选择性等优点. 作者也提出了可能的反应机理: 在铜催化下, 二炔异构环化得到铜卡宾中间体 **336**, 然后分子内烯烃插入得到产物。

2020 年, 他们课题组^[90]报道了铜催化叠氮炔的不对称串联环化反应, 构建了一系列多环 *N*-杂环化合物(Scheme 58). 该反应具有良好至优异的产率、广泛的

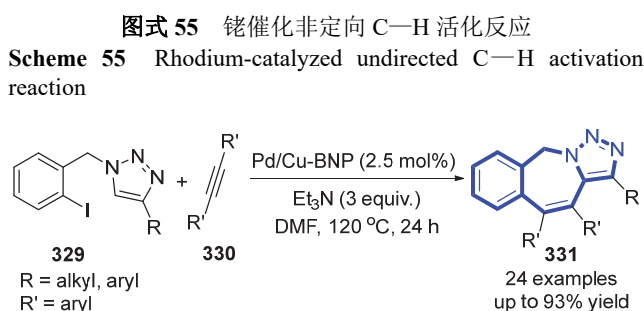
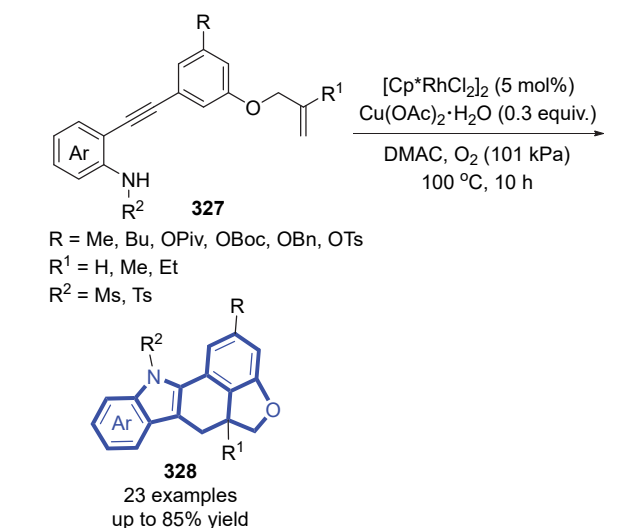
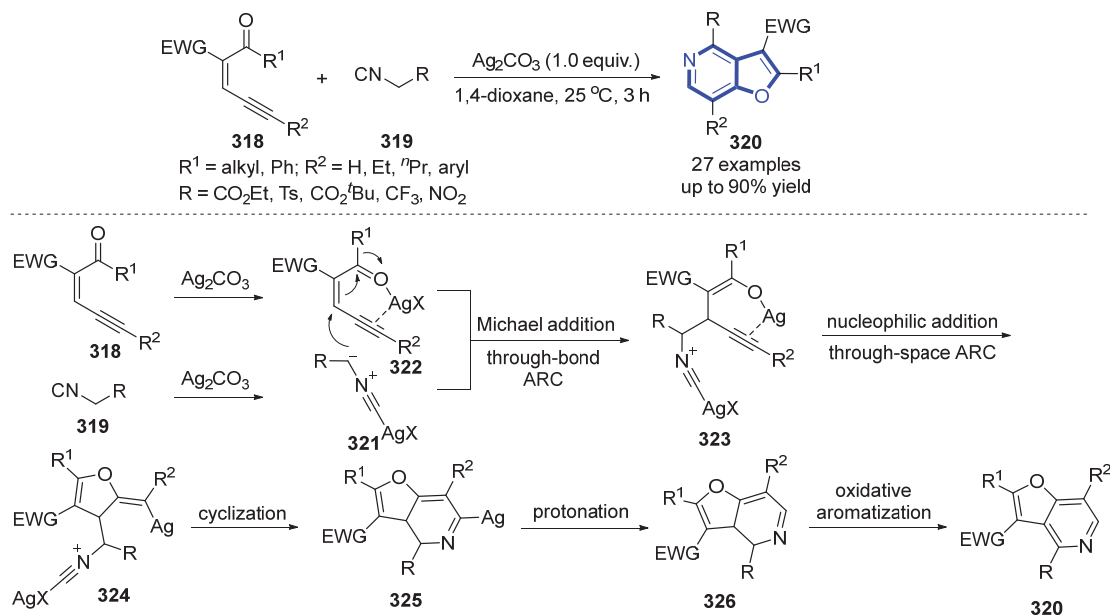


Figure 56 Nanopalladium-catalyzed tandem cyclization of o-iodobenzyltriazole with alkynes

Scheme 56 Nanopalladium-catalyzed tandem cyclization of o-iodobenzyltriazole with alkynes

底物适用范围、优异的对映和非对映选择性。反应的机理推测如下：叠氮首先亲核进攻被铜活化的炔烃得到烯基铜负离子中间体 **342**，随后氮气离去生成亚氨基铜卡

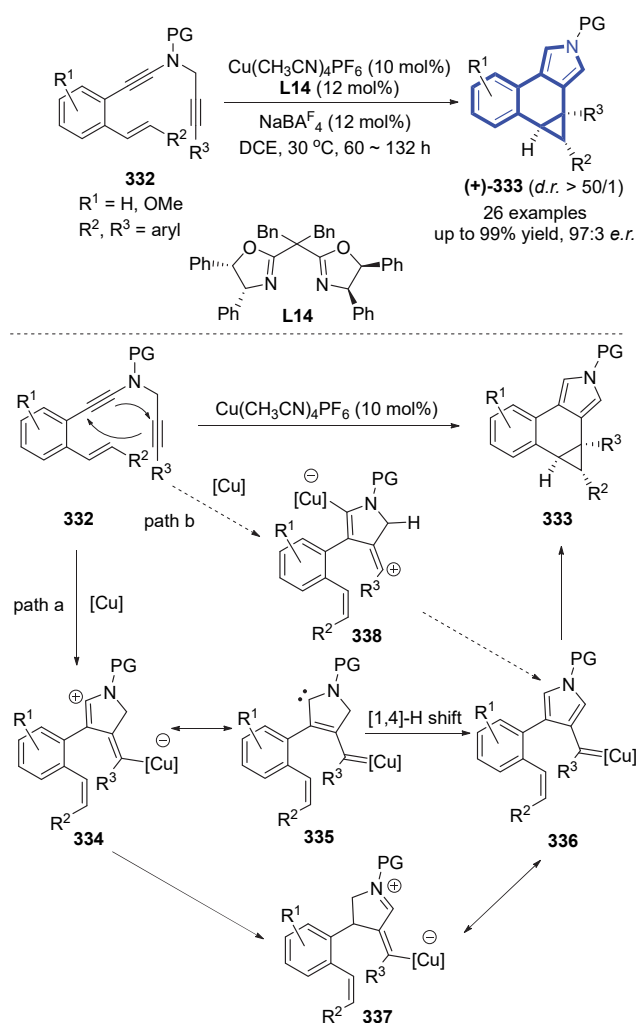
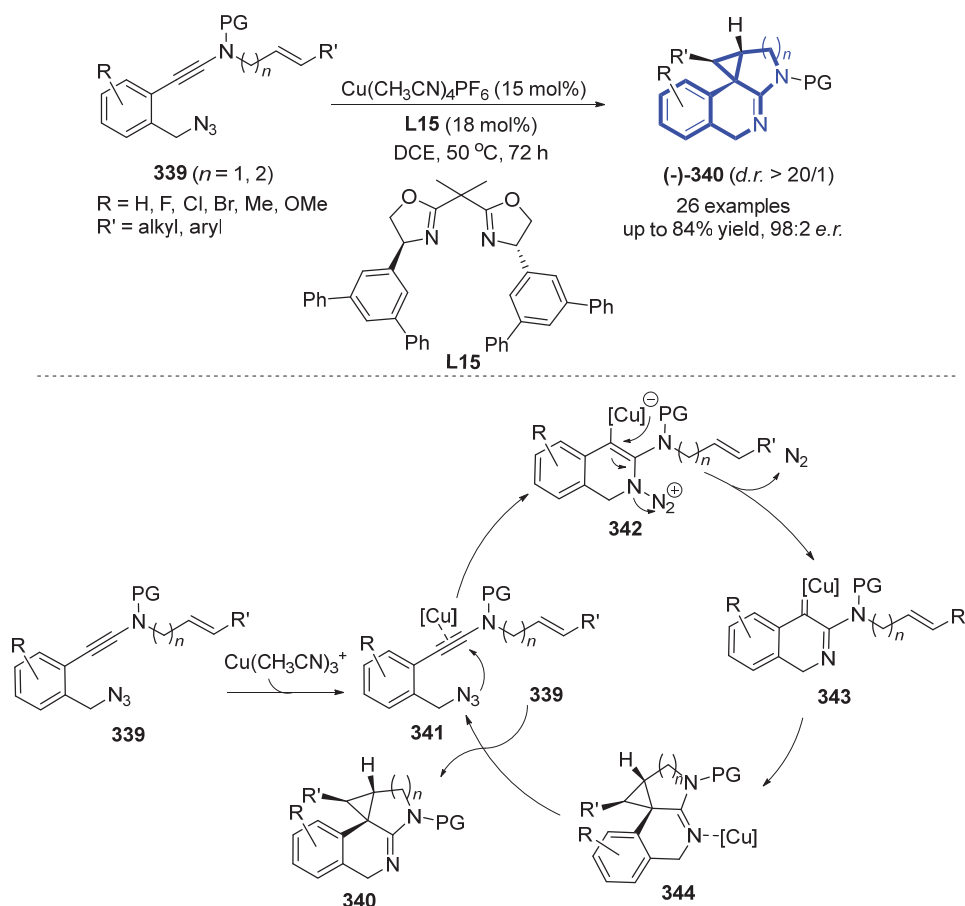


Figure 57 Copper-catalyzed asymmetric cyclization of diynes

Scheme 57 Copper-catalyzed asymmetric cyclization of diynes



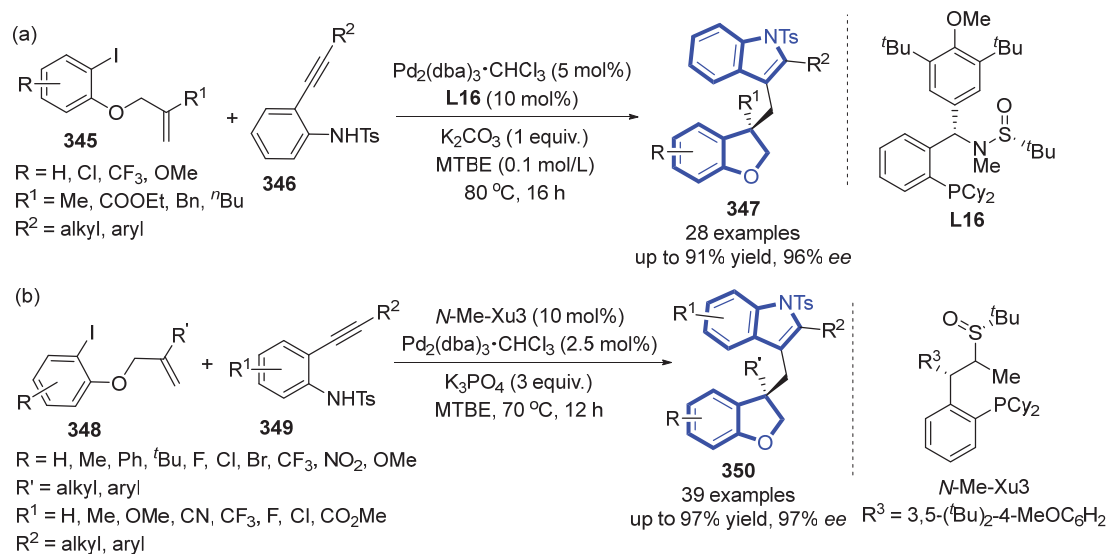
图式 58 铜催化称叠氮烯炔的不对称环化反应

Scheme 58 Copper-catalyzed asymmetric cyclization of azide enynes

宾中间体 **343**, 最终烯炔与中间体 **343** 发生环化反应得到产物。

2021 年, Lautens 课题组^[91]报道了钯催化邻碘苯酚衍生的烯丙基醚和邻炔基苯胺的对映选择性多米诺

Heck/亲核钯化级联环化反应, 成功构建了一系列手性 2, 3-二氢苯并呋喃取代的吡啶衍生物(Scheme 59a). 同年, 张俊良课题组^[92]同样报道了钯催化邻碘苯酚衍生的烯丙基醚与邻炔基苯胺的环化反应(Scheme 59b). 与

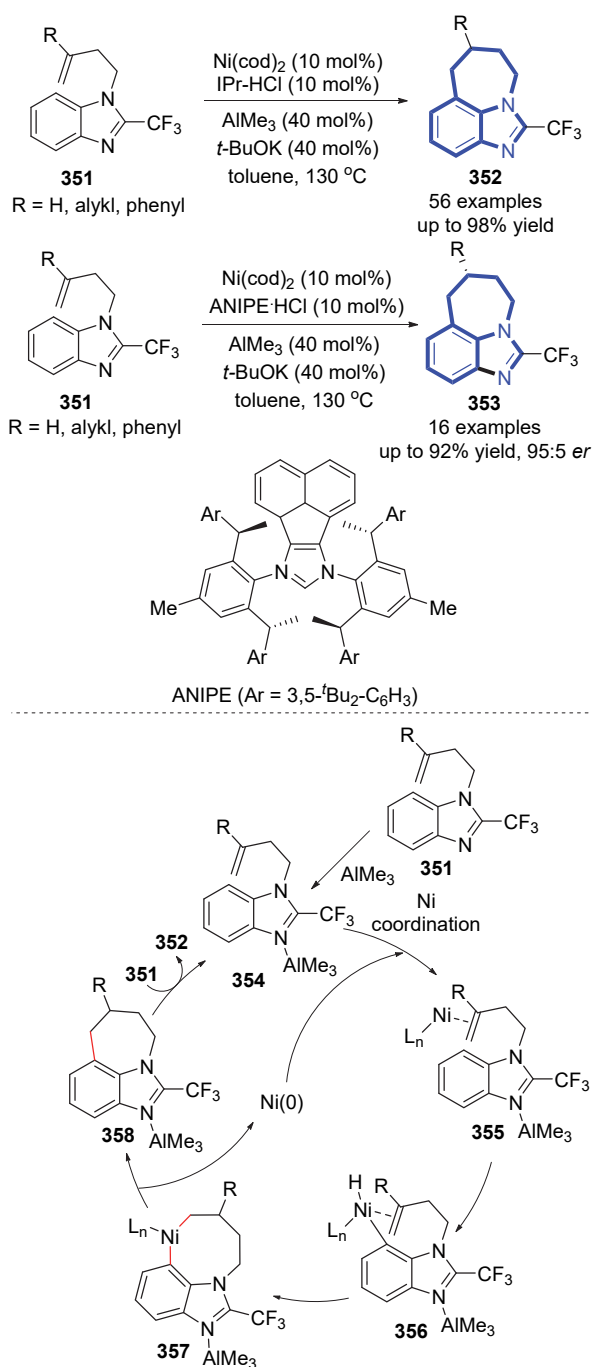


图式 59 钯催化的 Heck 环化反应

Scheme 59 Palladium-catalyzed Heck cyclization reaction

之不同的是, 该串联 Heck/Cacchi 反应条件温和、原子经济效益高、官能团耐受性好、底物适用范围广, 能够应用于更广泛的亲核试剂和芳基卤化物, 并且在保持产率较高的基础上扩大到克级规模。

三环咪唑及其衍生物广泛存在于生物活性分子中。2021 年, 叶萌春课题组^[93]报道了 Ni/Al 双金属催化的分子内苯并咪唑 C7-H 与烯烃直接环化反应, 构建了含七元环的三环咪唑(Scheme 60)。作者推测三甲基铝能够与底物配位, 降低芳环的电子密度从而活化 C7-H, 然



图式 60 Ni/Al 双金属催化烯烃的环化反应

Scheme 60 Ni-Al bimetallic-catalyzed acyclization of olefins

后烯烃选择性发生 8-endo 的 Ni-H 插入, 最后再还原消除生成七元环。研究发现, 将配体换成相应的手性卡宾能够实现多取代端烯的不对称环化。

6 稠杂环化合物的抗肿瘤活性

稠杂环化合物因其独特的物理化学性质, 广泛应用于各个领域, 我们选取其在抗肿瘤活性方面的应用进行介绍。

2008 年, Romeo 课题组^[94]合成了一系列微管蛋白聚合抑制剂的衍生物: CA-4 (CombretastainA-4), 并对其抗肿瘤活性进行了测试, 发现以二甲氨基苯并呋喃为母核的一系列化合物 359 具有很好的活性, 对白血病细胞 (L1210)、乳腺癌细胞 (Fm3A)、T 淋巴细胞白血病细胞 (CEM) 等都具有较好的抑制作用。2020 年, 赵培亮课题组^[95]通过研究发现一种 3-(3,4,5-三甲氧基)苯甲酰胺取代的苯并呋喃化合物 360 对 MDA-MB-231、HCT-116、HT-29 和 HeLa 四种癌细胞的抗增殖抑制活性较好, IC₅₀ 值分别是 3.01、5.20、9.13 和 11.09 μmol/L。且该化合物对人正常细胞 HEK-293 的细胞毒性较小 (IC₅₀ > 30 μmol/L)。此外, 化合物 360 对微管蛋白聚合也表现出显著的抑制作用, 与 CA-4 的抑制作用一致, 因此该苯并呋喃化合物被认为是一种潜在的抗肿瘤药物(图 3)。

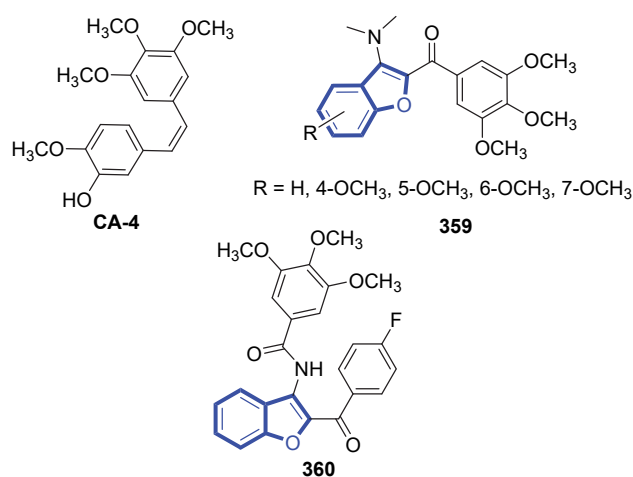


图 3 具有苯并呋喃结构的抗肿瘤剂

Figure 3 Antitumor agent with benzofuran structure

同年, 胡春课题组^[96]设计合成了一系列新型苯并呋喃衍生物, 研究了其对雌激素受体依赖性乳腺癌细胞系的生物活性。研究发现, 化合物 361 具有良好的抗雌激素受体依赖性乳腺癌细胞活性和低毒性: 对人乳腺癌细胞 MCF-7 的半数抑制率 IC₅₀ 为 42.23 μmol/L, 与对照药物雷洛昔芬 (Raloxifene) 抑制效果相当 (IC₅₀ = 40.08 μmol/L), 但其对人正常细胞 HEK-293 的细胞毒性小于对照药物雷洛昔芬, IC₅₀ 分别为 62.4 和 32.78 μmol/L。

L, 因此化合物 **361** 可被认为是一种潜在雌激素受体抑制剂(图 4).

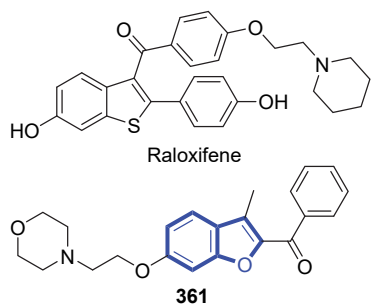


图 4 具有苯并呋喃结构的抗肿瘤剂

Figure 4 Antitumor agent with benzofuran structure

吲哚是一种重要的活性骨架, 已被广泛提取分离或化学合成用于医药、农药、香料、染料等研究领域. 文献报道的大多数吲哚衍生物分子具有良好的生物活性, 如抗肿瘤、抑菌、消炎、抗病毒等活性.

2019 年, 胡鸿雨课题组^[97]发现 2,5-二取代吲哚衍生物对癌细胞的抗增殖抑制活性较好. 因此他们采用噻唑蓝(MTT)法研究了 6 个衍生物对人肺癌细胞(A549)、人肝癌细胞(HepG-2)两种肿瘤细胞的体外抗肿瘤活性, 其中化合物 **362** 的抑制作用最强(图 5).

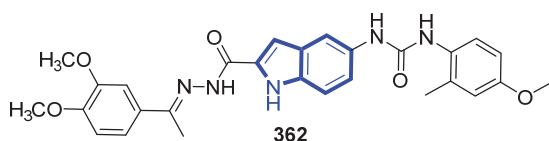


图 5 具有吲哚结构的抗肿瘤剂

Figure 5 Antitumor agent with indole structure

2020 年, Carocci 课题组^[98]合成了一系列吲哚和吡喃吲哚衍生物, 体外抗肿瘤活性筛选结果表明, 新合成的化合物对乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB231、宫颈癌细胞 HeLa 和子宫内膜癌细胞 Ishikawa 都有较好的抗增殖抑制活性, 其中化合物 **363** 对宫颈癌细胞 HeLa 的抑制活性最好, 半数抑制率 IC_{50} 值为 $3.6 \mu\text{mol/L}$; 并且化合物 **363** 对微管蛋白也有很好的抑制作用(图 6).

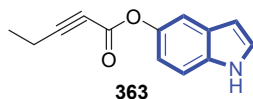


图 6 具有吲哚结构的抗肿瘤剂

Figure 6 Antitumor agent with indole structure

2021 年, 张赛扬课题组^[99]发现吲哚衍生物 **364** 通过抑制 Neddylation 和 MAPK 通路, 从而激活了外在和内在的细胞凋亡途径. 实验结果表明, 该化合物对人胃癌细胞 MGC803 具有较好的抑制活性($IC_{50}=1.59 \mu\text{mol/L}$) (图 7).

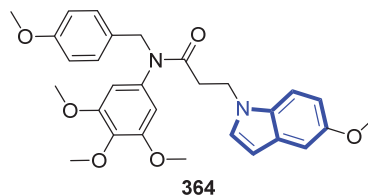


图 7 具有吲哚结构的抗肿瘤剂

Figure 7 Antitumor agent with indole structure

2022 年, 刘洋课题组^[100]合成了 38 种 3 位不同取代吲哚的丙酰胺衍生物, 采用 MTT 法发现化合物 **365** 和化合物 **366** 对人结肠癌细胞 SW480 具有显著的抑制作用, IC_{50} 分别为 15.34 和 $15.31 \mu\text{mol/L}$, 且对人肌苷 5'-磷酸脱氢酶 2(hIMPDH2)也显示出了较好的抑制活性, IC_{50} 分别为 4.207 和 $2.948 \mu\text{mol/L}$. 因此被认为是一种有效的、有价值的 IMPDH 抑制剂(图 8).

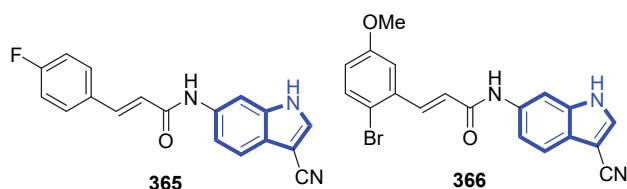


图 8 具有吲哚结构的抗肿瘤剂

Figure 8 Antitumor agent with indole structure

2013 年, Abdelgawad 课题组^[101]合成了含有苯并噻唑衍生物的噻唑烷酮, 并研究了它们对乳腺癌(MCF-7)和肝癌(HepG-2)细胞系的抗癌活性. 研究发现化合物 **367** 对 MCF-7 和 HEPG2 的 IC_{50} 值分别为 36 和 48 nmol/L (图 9).

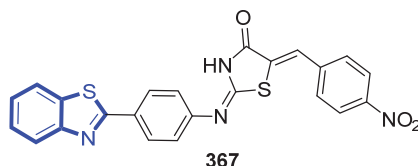


图 9 具有苯并噻唑结构的抗肿瘤剂

Figure 9 Antitumor agents with benzothiazole structure

2014 年, Padmavathi 课题组^[102]制备了各种苯并噻唑-噻啉衍生物, 并研究了它们的抗微生物和细胞毒活性. 结果显示, 氨基连接的噻啉基双苯并噻唑化合物 **368** 对肺癌细胞 A549 显示出较好的细胞毒性, IC_{50} 值为 $10.5 \mu\text{mol/L}$ (图 10).

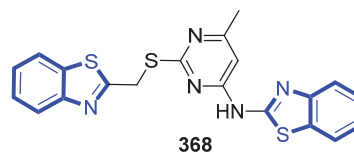


图 10 具有苯并噻唑结构的抗肿瘤剂

Figure 10 Antitumor agents with benzothiazole structure

2016 年, Gabr 课题组^[103]合成了 27 个苯并噻唑席夫碱衍生物, 发现联氨基苯并噻唑 **369** 癌细胞(Hela)和肾成纤维细胞癌细胞(COS-7)有较好的抗增殖抑制活性, 它们的 IC_{50} 分别为 2.41 和 4.31 $\mu\text{mol/L}$, 与对照药阿霉素活性相当(图 11).

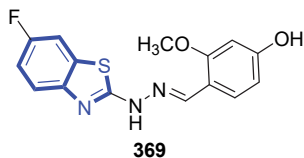


图 11 具有苯并噻唑结构的抗肿瘤剂

Figure 11 Antitumor agents with benzothiazole structure

2019 年, 赵培亮课题组^[104]合成了一系列嘧啶-苯并噻唑类衍生物, 其中化合物 **370** 活性较好, 对 HeLa、HCT116、PC-3、MDA-MB-231 等 4 个细胞系的 IC_{50} 值分别为 0.45、0.70、0.92、1.80 $\mu\text{mol/L}$. 机制研究表明, **370** 可诱导细胞周期阻滞和凋亡, 是一种潜在的周期蛋白依赖性激酶-2(CDK2)抑制剂(图 12).

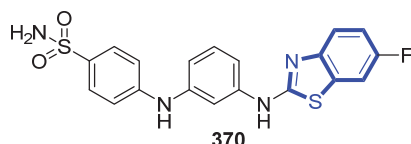


图 12 具有苯并噻唑结构的抗肿瘤剂

Figure 12 Antitumor agents with benzothiazole structure

2022 年, Abd El-Meguid 课题组^[105]设计合成了 2-芳基苯并噻唑化合物, 结果发现化合物 **371** 和 **372** 对两种癌细胞 HepG-2 和 MCF-7 表现出了较好的细胞毒性(图 13): 对于肝癌细胞 HepG-2 其 IC_{50} 值分别为 2.06 和 2.21

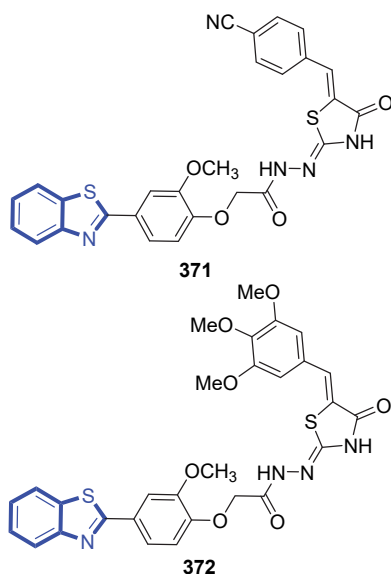


图 13 具有苯并噻唑结构的抗肿瘤剂

Figure 13 Antitumor agents with benzothiazole structure

$\mu\text{mol/L}$; 对于乳腺癌细胞 MCF-7, 其 IC_{50} 值分别为 0.73 和 0.77 $\mu\text{mol/L}$. 与阿霉素进行比较发现他们对正常细胞的毒性较小.

2018 年, Elango 课题组^[106]通过对 4-取代氨基喹啉进行设计合成了 8 个喹啉衍生物, 发现化合物 **373** 对人肺癌细胞 A549 具有较好的抗增殖抑制活性($IC_{50}=0.96 \mu\text{mol/L}$), 其抑制效果优于对照药物培美曲塞($IC_{50}=1.15 \mu\text{mol/L}$)(图 14).

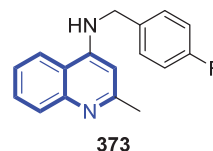


图 14 具有喹啉结构的抗肿瘤剂

Figure 14 Antitumor agent with quinoline structure

2019 年, Hammad 课题组^[107]以 6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-(2H)酮为原料合成了苯并吡啶、苯并噻唑以及苯并喹啉衍生物. 体外抗肿瘤活性筛选结果表明: 除两种化合物之外, 其他所有化合物对乳腺癌细胞 MCF-7 均表现出较强或中等的抗肿瘤活性, IC_{50} 值为 7.21~21.55 $\mu\text{mol/L}$, 其中化合物 **374** 和 **375** 对 MCF-7 的抑制效果最强, IC_{50} 分别为 7.70 和 7.21 $\mu\text{mol/L}$. 此外, 这两种化合物对人正常成纤维细胞 BHK-21 没有显示出显著的细胞毒性($IC_{50}>200 \mu\text{mol/L}$). 因此认为该化合物作为抗癌药物具有良好的安全性(图 15).

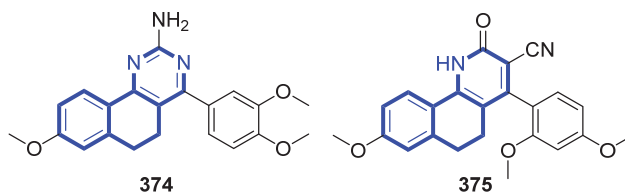


图 15 具有喹啉结构的抗肿瘤剂

Figure 15 Antitumor agent with quinoline structure

2020 年, Tummatorn 课题组^[108]研究合成了一系列吡啶喹啉类生物碱, 其中化合物 **376** 在 4 种肿瘤细胞 HepG2、HuCCA-1、MOLT-3 和 A549 中均表现出良好的抗肿瘤活性(IC_{50} 分别为 13.39、15.31、15.58、4.9 $\mu\text{mol/L}$), 且与对照药物阿霉素相比, 化合物 **376** 对于 HuCCA-1 和 A549 的选择性较高(图 16).

7 总结

近年来, 随着过渡金属催化体系的不断发展, 不饱和和烃参与的环化反应也有了很大程度的发展, 其中钯催化不饱和和烃参与构建稠杂环化合物的环化反应类型不断丰富, 除合成吡啶、喹啉、苯并呋喃外, 多元稠杂环化合物的合成也被广泛研究. 此外, 通过铑、铜、镍、

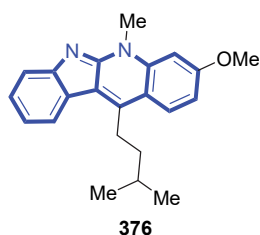


图 16 具有喹啉结构的抗肿瘤剂

Figure 16 Antitumor agent with quinoline structure

银、金、钨、锌等过渡金属催化的不饱和烃的环化反应也可应用于多元稠杂环化合物的构建。然而,目前该领域仍存在以下挑战:(1)过渡金属催化不饱和烃的不对称环化反应研究;(2)非末端不饱和烃的活化以及新反应模式的发展;(3)廉价过渡金属催化的不饱和烃环化反应类型的丰富和拓展;(4)现有过渡金属催化不饱和烃环化反应的后续衍生化研究,如天然产物合成、药物分子修饰、功能材料开发等。

References

- [1] Abd El Razik, H. A.; Wahab, A. E. *Arch. Pharm.* **2011**, *344*, 184.
- [2] Ahmed, O. M.; Mohamed, M. A.; Ahmed, R. R.; Ahmed, S. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3519.
- [3] An, Z.; Wu, M.; Kang, J.; Ni, J.; Qi, Z.; Yuan, B.; Yan, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4812.
- [4] Blass, B. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 616.
- [5] Hassan, A. S.; Masoud, D. M.; Sroor, F. M.; Askar, A. A. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 2909.
- [6] Hassan, A. Y.; Mohamed, M. A.; Abdel-Aziem, A.; Hussain, A. O. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2020**, *40*, 1280.
- [7] Komuraiah, B.; Ren, Y.; Xue, M.; Cheng, B.; Liu, J.; Liu, Y.; Chen, J. *Chem. Biol. Drug Des.* **2021**, *97*, 1109.
- [8] Liu, Y.; Zhang, X. H.; Ren, J.; Jin, G. Y. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 151.
- [9] Panda, S.; Roy, A.; Deka, S. J.; Trivedi, V.; Manna, D. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 1167.
- [10] Tsyshkevsky, R.; Smirnov, A. S.; Kuklja, M. M. *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 8688.
- [11] Zhang, H.; Wang, Q.; Huang, L.; Tian, Z.; Zhang, S.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *72*, 153070.
- [12] Fujihara, T. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, e202200535.
- [13] Gong, L.-Z.; Wang, P.-S.; Shen, M.-L. *Synthesis* **2018**, *50*, 956.
- [14] Li, B.-J.; Sun, X. *Synthesis* **2022**, *54*, 2103.
- [15] Shi, Z.; Li, N.; Lu, H.-K.; Chen, X.; Zheng, H.; Yuan, Y.; Ye, K.-Y. *Curr. Opin. Electrochem.* **2021**, *28*, 100713.
- [16] Shi, Y.; Xiao, T.; Xia, D.; Yang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2715 (in Chinese).
(石云, 肖婷, 夏冬, 杨文超, 有机化学, **2022**, *42*, 2715.)
- [17] Dawood, K. M. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2019**, *29*, 841.
- [18] Hofer, K. E.; Faber, K.; Muller, D. M.; Hauffe, T.; Wenger, U.; Kupferschmidt, H.; Rauber-Luthy, C. *Ann. Emerg. Med.* **2017**, *69*, 79.
- [19] Khanam, H.; Shamsuzzaman *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483.
- [20] Radadiya, A.; Shah, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 356.
- [21] Termentzi, A.; Khouri, I.; Gaslonde, T.; Prado, S.; Saint-Joanis, B.; Bardou, F.; Amanatiadou, E. P.; Vizirianakis, I. S.; Kordulakova, J.; Jackson, M.; Brosch, R.; Janin, Y. L.; Daffe, M.; Tillequin, F.; Michel, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5833.
- [22] Xu, Z.; Zhao, S.; Lv, Z.; Feng, L.; Wang, Y.; Zhang, F.; Bai, L.; Deng, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *162*, 266.
- [23] Wu, W.; Yi, S.; Huang, W.; Luo, D.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2825.
- [24] Hu, W.; Li, M.; Jiang, G.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3500.
- [25] Guo, S.; Li, P.; Guan, Z.; Cai, L.; Chen, S.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 921.
- [26] Iqbal, N.; Iqbal, N.; Maiti, D.; Cho, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15808.
- [27] He, J.; Xue, Y.; Han, B.; Zhang, C.; Wang, Y.; Zhu, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2328.
- [28] Lin, Z.; Jin, Y.; Hu, W.; Wang, C. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 6712.
- [29] Zhou, F.; Li, C.; Li, M.; Jin, Y.; Jiang, H.; Zhang, Y.; Wu, W. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4799.
- [30] Liu, Y.; Luo, W.; Xia, T.; Fang, Y.; Du, C.; Jin, X.; Li, Y.; Zhang, L.; Lei, W.; Wu, H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1732.
- [31] Chripkova, M.; Zigo, F.; Mojzis, J. *Molecules* **2016**, *21*, 1626.
- [32] Singh, T. P.; Singh, O. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 9.
- [33] Warskulat, A. C.; Tatsis, E. C.; Dudek, B.; Kai, M.; Lorenz, S.; Schneider, B. *ChemBioChem* **2016**, *17*, 318.
- [34] Baeyer, A.; Knop, C. A. *Ann. Pharm.* **1866**, *140*, 1.
- [35] Kong, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3987.
- [36] Zhang, W.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5336.
- [37] Liu, Y.-Z.; Shang, S.-J.; Zhu, J.-Y.; Yang, W.-L.; Deng, W.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2191.
- [38] Zheng, X.; Yang, W.-L.; Liu, Y.-Z.; Wu, S.-X.; Deng, W.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2843.
- [39] Wang, K.; Ding, Z.; Zhou, Z.; Kong, W. J. *Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12364.
- [40] Loup, J.; Larin, E. M.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 22345.
- [41] Chen, J.; Han, X.; Lu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14698.
- [42] Kolli, M. K.; Shaik, N. M.; Chandrasekar, G.; Chidara, S.; Korupolu, R. B. *New J. Chem.* **2017**, *41*, 8187.
- [43] Li, J.; Li, C.; Ouyang, L.; Li, C.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7898.
- [44] Luo, Y. G.; Basha, R. S.; Reddy, D. M.; Xue, Y. J.; Chen, T. H.; Lee, C. F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6872.
- [45] He, Y. P.; Wu, H.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2105.
- [46] Cheng, C.; Zuo, X.; Tu, D.; Wan, B.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4985.
- [47] Fan, L.; Hao, J.; Yu, J.; Ma, X.; Liu, J.; Luan, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6698.
- [48] Wu, J.; Li, L.; Liu, M.; Bai, L.; Luan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113820.
- [49] Hu, X.-D.; Chen, Z.-H.; Zhao, J.; Sun, R.-Z.; Zhang, H.; Qi, X.; Liu, W.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3734.
- [50] Arora, R.; Rodriguez, J. F.; Whyte, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112288.
- [51] Baruah, S.; Saikia, P.; Duarah, G.; Gogoi, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3753.
- [52] Shang, Y.; Jonnada, K.; Yedage, S. L.; Tu, H.; Zhang, X.; Lou, X.; Huang, S.; Su, W. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9547.
- [53] Xu, Y.; Shen, M.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4697.
- [54] Voth, C. N.; Dake, G. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 744.
- [55] Wang, H. R.; Huang, E. H.; Luo, C.; Luo, W. F.; Xu, Y.; Qian, P. C.; Zhou, J. M.; Ye, L. W. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 4832.
- [56] Clarke, A. K.; Rossi-Ashton, J. A.; Taylor, R. J. K.; Unsworth, W. P. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131392.
- [57] Yuan, K.; Liu, L.; Chen, J.; Guo, S.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3477.
- [58] Rodriguez, J. F.; Marchese, A. D.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4367.
- [59] Irfan, A.; Batool, F.; Zahra Naqvi, S. A.; Islam, A.; Osman, S. M.; Nocentini, A.; Alissa, S. A.; Supuran, C. T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2020**, *35*, 265.
- [60] Pathak, N.; Rath, E.; Kumar, N.; Kini, S. G.; Rao, C. M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2020**, *20*, 12.

- [61] Williams, N. S.; Gonzales, S.; Naidoo, J.; Rivera-Cancel, G.; Voruganti, S.; Mallipeddi, P.; Theodoropoulos, P. C.; Geboers, S.; Chen, H.; Ortiz, F.; Posner, B.; Nijhawan, D.; Ready, J. M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 9773.
- [62] Shen, G.; Yang, B.; Huang, X.; Hou, Y.; Gao, H.; Cui, J.; Cui, C.; Zhang, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3798.
- [63] Huang, Y.; Yan, D.; Wang, X.; Zhou, P.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1742.
- [64] Zhou, P.; Huang, Y.; Wu, W.; Yu, W.; Li, J.; Zhu, Z.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3424.
- [65] Moon, S.; Kato, M.; Nishii, Y.; Miura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1669.
- [66] Assis, L. C.; de Castro, A. A.; de Jesus, J. P. A.; Nepovimova, E.; Kuca, K.; Ramalho, T. C.; La Porta, F. A. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 6397.
- [67] Narwal, S.; Kumar, S.; Verma, P. K. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *43*, 2765.
- [68] Horák, R.; Kořistek, K.; Šamšulová, V.; Slaninová, L.; Grepl, M.; Kvapil, L.; Funk, P.; Hradil, P.; Soural, M. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, *57*, 1605.
- [69] Kaishap, P. P.; Duarah, G.; Chetia, D.; Gogoi, S. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3491.
- [70] Zhang, X.; Han, X.; Chen, J.; Lu, X. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1541.
- [71] Cen, J.; Li, J.; Zhang, Y.; Zhu, Z.; Yang, S.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4434.
- [72] Ranjith Kumar, G.; Kumar, R.; Rajesh, M.; Sridhar Reddy, M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 759.
- [73] Wang, X.; He, D.; Huang, Y.; Fan, Q.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5458.
- [74] Mule, R. D.; Shaikh, A. C.; Gade, A. B.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11909.
- [75] Shaikh, A. C.; Banerjee, S.; Mule, R. D.; Bera, S.; Patil, N. T. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 4120.
- [76] Chintawar, C. C.; Mane, M. V.; Tathe, A. G.; Biswas, S.; Patil, N. T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7109.
- [77] De Abreu, M.; Tang, Y.; Brachet, E.; Selkti, M.; Michelet, V.; Belmont, P. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1037.
- [78] Liao, J.; Fan, L.; Guo, W.; Zhang, Z.; Li, J.; Zhu, C.; Ren, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1008.
- [79] Cai, S.; Lin, S.; Yi, X.; Xi, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 512.
- [80] Zhang, Z. M.; Xu, B.; Wu, L.; Wu, Y.; Qian, Y.; Zhou, L.; Liu, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14653.
- [81] Tyagi, A.; Reshi, N. U. D.; Daw, P.; Bera, J. K. *Dalton. Trans.* **2020**, *49*, 15238.
- [82] Li, J.; Tang, H.; Lin, Z.; Yang, S.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4071.
- [83] Zhang, P.; Wang, C.; Cui, M.; Du, M.; Li, W.; Jia, Z.; Zhao, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1149.
- [84] Pan, Q.; Ping, Y.; Wang, Y.; Guo, Y.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10282.
- [85] Bajohr, J.; Diallo, A. G.; Whyte, A.; Gaillard, S.; Renaud, J. L.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2797.
- [86] Dong, J.; Bao, L.; Hu, Z.; Ma, S.; Zhou, X.; Hao, M.; Li, N.; Xu, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1244.
- [87] Guo, S.; Pan, R.; Guan, Z.; Li, P.; Cai, L.; Chen, S.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6320.
- [88] Saha, R.; Arunprasath, D.; Sekar, G. *J. Catal.* **2019**, *377*, 673.
- [89] Hong, F. L.; Wang, Z. S.; Wei, D. D.; Zhai, T. Y.; Deng, G. C.; Lu, X.; Liu, R. S.; Ye, L. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16961.
- [90] Liu, X.; Wang, Z. S.; Zhai, T. Y.; Luo, C.; Zhang, Y. P.; Chen, Y. B.; Deng, C.; Liu, R. S.; Ye, L. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 17984.
- [91] Whyte, A.; Bajohr, J.; Arora, R.; Torelli, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 20231.
- [92] Wu, Y.; Xu, B.; Zhao, G.; Pan, Z.; Zhang, Z. M.; Zhang, J. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3255.
- [93] Li, J. F.; Xu, W. W.; Wang, R. H.; Li, Y.; Yin, G.; Ye, M. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3070.
- [94] Jin, L. P.; Xie, Q.; Huang, E. F.; Wang, L.; Zhang, B. Q.; Hu, J. S.; Wan, D. C.; Jin, Z.; Hu, C. *Bioorg. Chem.* **2020**, *95*, 103566.
- [95] Li, Q.; Jian, X. E.; Chen, Z. R.; Chen, L.; Huo, X. S.; Li, Z. H.; You, W. W.; Rao, J. J.; Zhao, P. L. *Bioorg. Chem.* **2020**, *102*, 104076.
- [96] Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Sarkar, T.; Carrion, M. D.; Cruz-Lopez, O.; Lopez Cara, C.; Tolomeo, M.; Grimaudo, S.; Di Cristina, A.; Pipitone, M. R.; Balzarini, J.; Gambari, R.; Ilaria, L.; Saletti, R.; Brancale, A.; Hamel, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8419.
- [97] Hu, H.; Li, Q.; Li, Z.; Li, W.; Zhang, F.; Chen, H. *Chem. Res. Appl.* **2019**, *31*, 511 (in Chinese).
(胡鸿雨, 李全涛, 李正辉, 李威威, 张发饶, 陈红征, 化学研究与应用, **2019**, *31*, 511.)
- [98] Iacopetta, D.; Catalano, A.; Ceramella, J.; Barbarossa, A.; Carocci, A.; Fazio, A.; La Torre, C.; Caruso, A.; Ponassi, M.; Rosano, C.; Franchini, C.; Sinicropi, M. S. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 104440.
- [99] Fu, D. J.; Cui, X. X.; Zhu, T.; Zhang, Y. B.; Hu, Y. Y.; Zhang, L. R.; Wang, S. H.; Zhang, S. Y. *Bioorg. Chem.* **2021**, *107*, 104634.
- [100] Jia, H. W.; Yang, H. L.; Xiong, Z. L.; Deng, M. H.; Wang, T.; Liu, Y.; Cheng, M. *Bioorg. Chem.* **2022**, *129*, 106213.
- [101] Abdelgawad, M. A.; Belal, A.; Ahmed, O. M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2013**, *5*, 318.
- [102] Seenaiiah, D.; Reddy, P. R.; Reddy, G. M.; Padmavathi, V.; Krishna, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 1.
- [103] Gabr, M. T.; El-Gohary, N. S.; El-Bendary, E. R.; El-Kerdawy, M. M.; Ni, N. *Chin. Chem. Lett.* **2016**, *27*, 380.
- [104] Diao, P. C.; Lin, W. Y.; Jian, X. E.; Li, Y. H.; You, W. W.; Zhao, P. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *179*, 196.
- [105] Abd El-Meguid, E. A.; Mohi El-Deen, E. M.; Moustafa, G. O.; Awad, H. M.; Nossier, E. S. *Bioorg. Chem.* **2022**, *119*, 105504.
- [106] Vennila, K. N.; Sunny, D.; Madhuri, S.; Ciattini, S.; Chelazzi, L.; Elango, K. P. *Bioorg. Chem.* **2018**, *81*, 184.
- [107] Abdelsalam, E. A.; Zagahy, W. A.; Amin, K. M.; Abou Taleb, N. A.; Mekawey, A. A. I.; Eldehna, W. M.; Abdel-Aziz, H. A.; Hammad, S. F. *Bioorg. Chem.* **2019**, *89*, 102985.
- [108] Akkachairin, B.; Rodphon, W.; Reamtong, O.; Mungthin, M.; Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S. *Bioorg. Chem.* **2020**, *98*, 103732.

(Cheng, F.)