

2H-色烯化合物的合成研究进展

刘飞宇, 武雅茹, 陈家乐, 陈效威*, 樊晓辉*

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2025年4月30日; 录用日期: 2025年6月20日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

2H-色烯化合物是一类含有氧原子的杂环化合物, 广泛存在于天然产物中, 表现出抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌等活性, 在合成化学和化学生物学中, 2H-色烯骨架也是重要的合成砌块。因此发展高效合成2H-色烯的方法具有良好的研究价值和应用前景。目前合成2H-色烯的方法有分子内环化反应和分子间环加成反应, 分子间环加成反应可细分为分子间[3 + 3]和分子间[4 + 2]反应。本文主要介绍了近年来通过分子内环化反应和分子间环加成反应合成2H-色烯的方法, 为这一类化合物的合成研究提供借鉴。

关键词

2H-色烯, 分子内环化反应, 分子间环加成反应

Research Progress on the Synthesis of 2H-Chromene Compounds

Feiyu Liu, Yaru Wu, Jiale Chen, Xiaowei Chen*, Xiaohui Fan*

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Apr. 30th, 2025; accepted: Jun. 20th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

2H-chromene compounds are a class of heterocyclic compounds containing oxygen atoms, widely present in natural products. They exhibit activities such as antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer properties. In synthetic chemistry and chemical biology, 2H-chromene skeleton is also an important synthetic block. Therefore, developing efficient method for synthesizing 2H-chromenes has good research value and application prospects. Currently, methods for synthesizing 2H-chromenes are divided into intramolecular cyclization reactions and intermolecular cycloaddition reactions. Intermolecular cycloaddition reactions can be further subdivided into inter-

*通讯作者。

文章引用: 刘飞宇, 武雅茹, 陈家乐, 陈效威, 樊晓辉. 2H-色烯化合物的合成研究进展[J]. 有机化学研究, 2025, 13(2): 253-266. DOI: 10.12677/jocr.2025.132025

molecular [3 + 3] and [4 + 2] reactions. This article mainly introduces recent methods for synthesizing 2H-chromenes through intramolecular cyclization and intermolecular cycloaddition reactions, providing a reference for the synthetic research of this class of compounds.

Keywords

2H-Chromene, Intramolecular Cyclization Reaction, Intermolecular Cycloaddition Reaction

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

杂环是广泛的有机化合物中一类[1] [2]。它们是必不可少的结构基序。在各类杂环化合物中, 2H-色烯(2H-1-苯并吡喃衍生物)存在于大量的天然产物中[3], 是多种具有生物活性杂环化合物的重要亚结构, 具有抗癌、抗氧化、抗炎、抗结核、抗病毒、抗肿瘤、抗菌/抗微生物、抗糖尿病、抗凝血、抗过敏、利尿剂、杀真菌和抗 HIV 活性; 还有一些 2H-色烯化合物作为性信息素, 是钾通道的激活剂, 可抑制磷酸二酯酶 IV 和二氢叶酸还原酶(图 1)[4]-[10]。此外, 2H-色烯作为光致变色材料被广泛应用于不同的领域, 包括激光染料、有机发光器件(OLEDs)、光学增白剂、有机闪烁体、三重态敏化剂、荧光探针等等[11] [12], 它们甚至在许多生物聚合物的调节剂中发挥着关键作用[13] [14]。

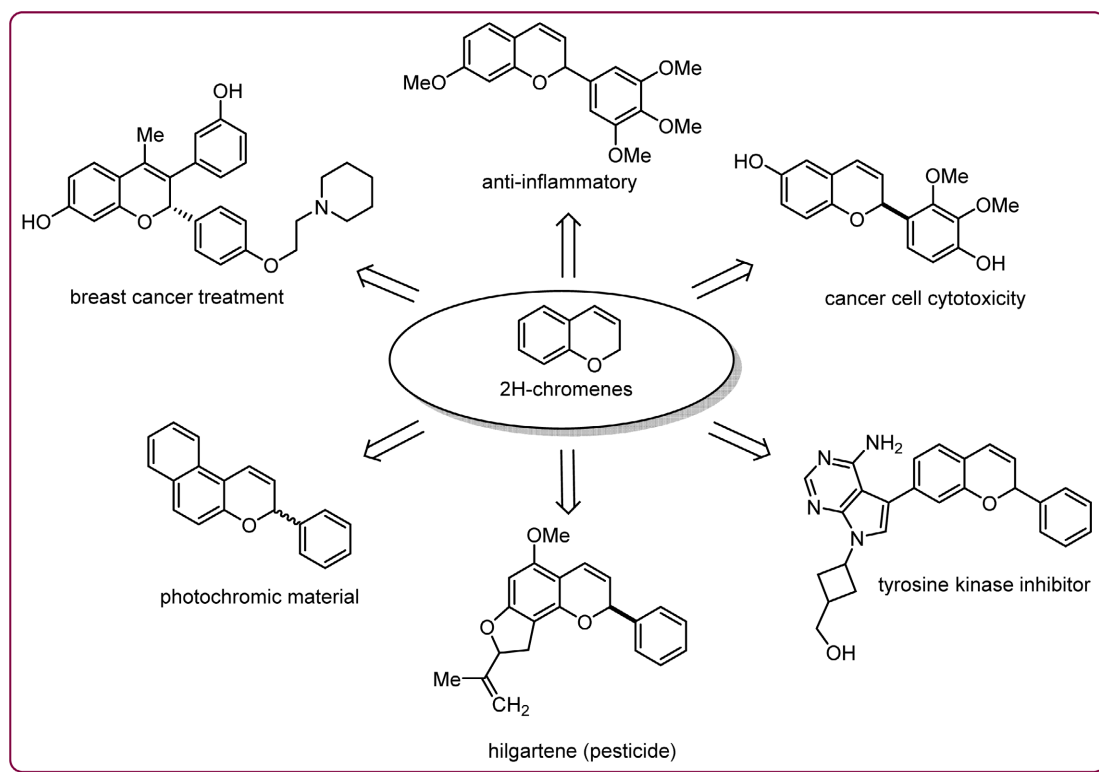


Figure 1. Some examples of natural products containing 2H-chromene and related scaffolds

图 1. 含有 2H-色烯的天然产物和相关支架的部分例子

2. 2H-色烯的合成方法

2.1. 分子内环化合成 2H-色烯

2011 年, 李金恒课题组[15]报道了以 2-(2-乙炔基)苯氧基-1-芳基乙酮为起始原料, 在 100℃ 的甲苯中, 在 100 mol% 的 FeCl_3 和 100 mol% TMSCl 的存在下, 合成 5H-萘并[1,2-c]色烯的方法(图 2)。反应遵循[3 + 3]环化策略。炔上带有三元碳环的底物参与了这种[3 + 3]环化反应。在起始原料的两个芳环上含有不同取代基(甲酰基、甲氧基、氰基和卤素)的底物普适性良好。在连接到羰基的苯环中含有对甲基或间甲基的底物只能提供中等产率的所需色烯。该反应首先是 FeCl_3 对炔烃的初始活化, 然后羰基对活化的炔烃进行亲核攻击, 形成中间体 **2.3**。随后乙烯基部分亲电加成到芳环上, 打开环丙烷环以产生中间体 **2.4**。最后, 通过亲核加成、脱羟基和重排获得产物 **2.6**。值得注意的是, 在产物($\text{X}=\text{Cl}$)中没有观察到进一步的分子内傅克烷基化反应。反应体系可兼容卤素、甲氧基等官能团, 且通过环丙烷开环过程将卤原子引入产物, 为后续衍生化(如偶联反应)提供了活性位点, 提升了合成应用价值。

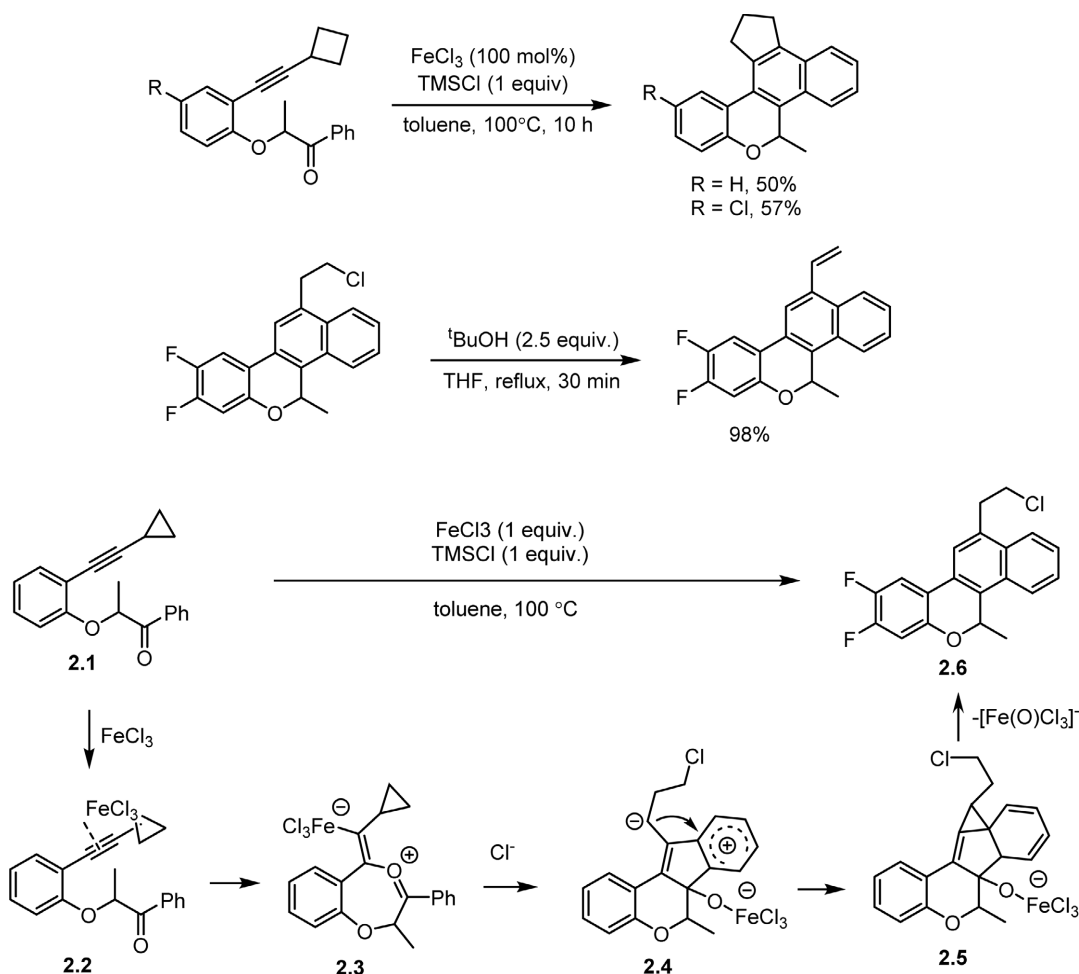


Figure 2. Possible mechanism of Fe-catalyzed [3 + 3] cycloaddition to 5H-naphthalene [1, 2c]

图 2. Fe 催化的[3 + 3]环加成生成 5H-萘[1, 2c]的可能机理

2018 年, 徐新芳课题组[16]报道了一种 $\text{Cu}(\text{I})$ 催化的炔分子内碳环化/磺化反应(图 3), 该反应具有 N-磺酰脲部分, 用于制备 3-烷基-4-甲基 2H 色烯。在 20 mol% CuI 的催化下, 含电子中性或富基团的炔烃

比含吸电子基团的炔醇产率更高。一般来说, 这种反应的特点是原料容易获得, 反应条件温和, 底物范围广。机理研究表明, 该反应为无碳反应, 关键中间体 3H-吡嗪是通过[3+2]环加成生成的。该反应的可能机理是在 K_2CO_3 存在下由 **2.7** 初始生成 **2.8**, 然后离子交换生成 **2.10**。在 $Cu(I)$ 催化下进行[3+2]环加成生成中间产物 **2.11**, 然后脱氮生成最终产物 **2.13** (路径 I)。另一种路径是, **2.11** 与共存离子交换生成 **2.12**, 最终生成产物 **2.14** (路径 II)。总之, 该研究通过铜催化与热诱导的双路径策略, 实现了杂环化合物的高效合成, 在方法灵活性、底物普适性及机理验证方面表现突出, 为选择性环化反应提供了新思路。

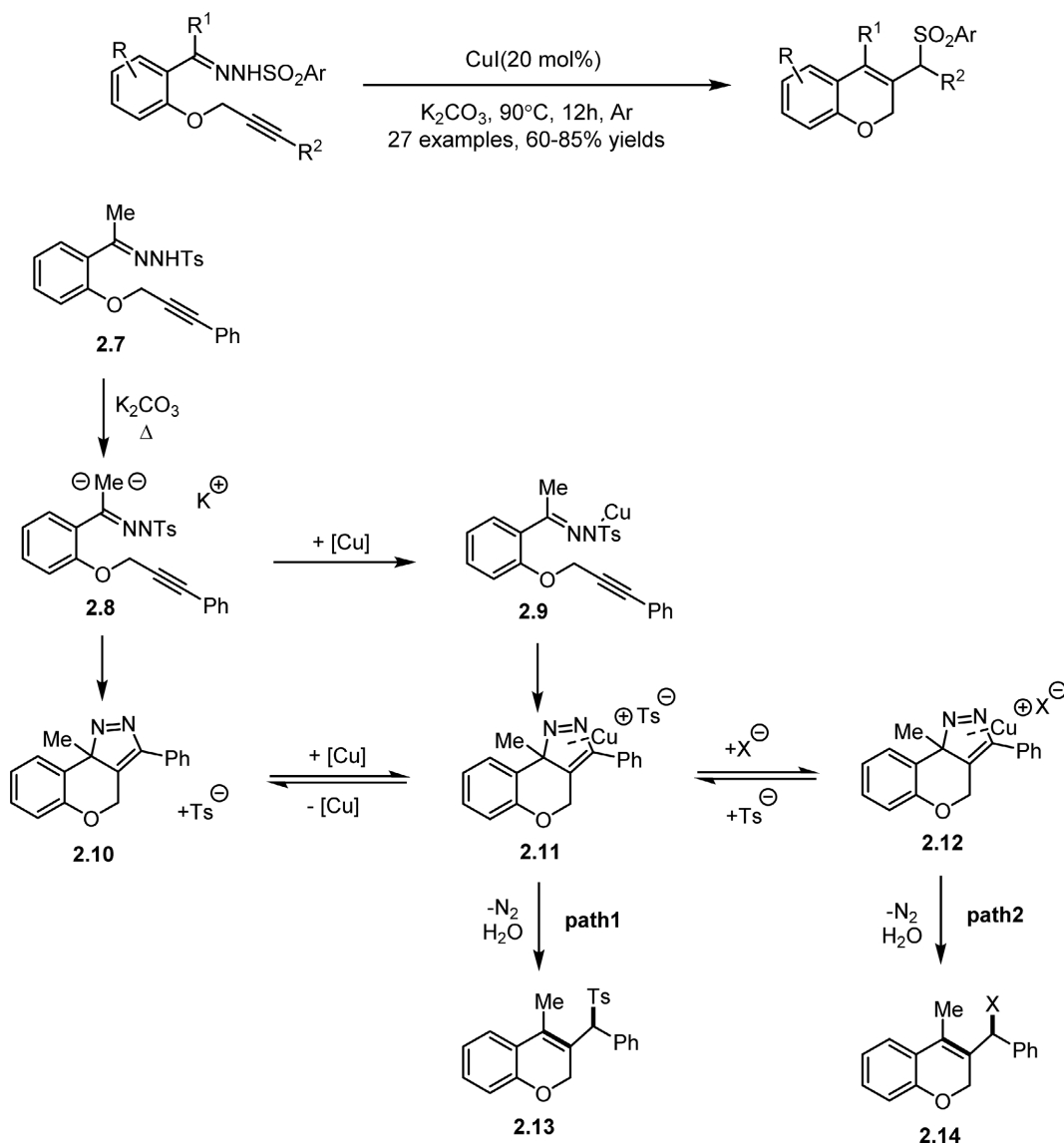


Figure 3. $Cu(I)$ catalyzes the formation of 3-alkyl-4-methyl-2H-chromene

图 3. $Cu(I)$ 催化 3-烷基-4-甲基-2H-色烯的形成

2018 年, Gilmour 课题组^[17]开发了一种以商业可得的 CF_3 取代烯丙醇为催化剂进行几何异构化, 然后通过钯催化进行分子内环化, 以高产率提供 4-三氟甲基-2H-色烯的反应(图 4), 该反应底物普适性良好, 为合成 CF_3 取代 2H-色烯提供了一种良好策略。产物中三氟甲基($-CF_3$)的引入可显著提升分子的脂溶性、代谢稳定性, 契合药物化学中“含氟基团优化”策略, 为开发新型含氟药物中间体提供了高效路径。

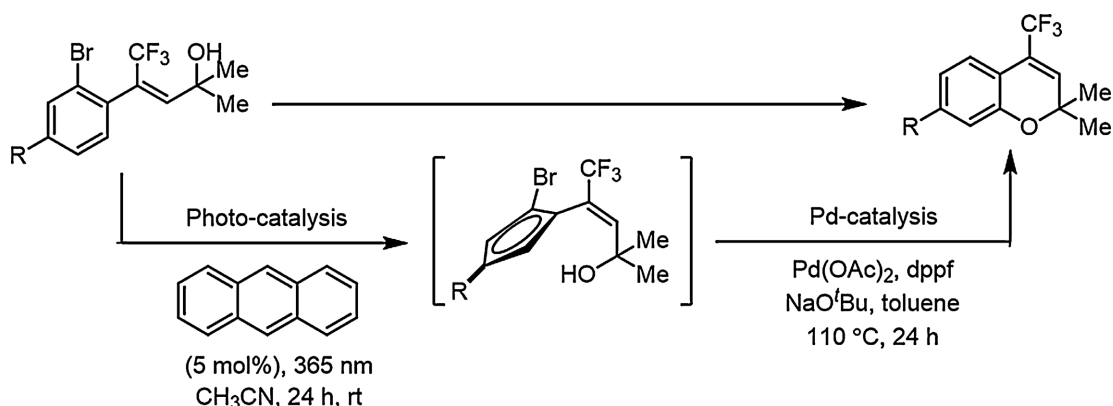


Figure 4. 2H-chromenes synthesized by allyl alcohol/palladium catalysis

图 4. 取代烯丙醇/钯催化合成 2H-色烯

乙烯基邻醌甲基化物(*o*-VQM)作为一种稳定的 *o*-QM, 已成为构建氧杂环的有用合成子。2018 年, 石峰课题组[18]开发了一种以布朗斯特酸为催化剂, 从 *o*-VQM 制备 C2 取代色烯的方法。在 10 mol% 的苯-1,3,5-三羧酸的存在下, 各种 *o*-VQM 进行环化反应, 以良好至优异的收率合成了一系列结构多样的 C2 取代色烯, 该反应具有条件温和、原子经济性好和环境友好的特点(图 5)。此外, 作者还尝试了使用手性磷酸催化进行不对称反应, 但目标产物的 ee 值只有 10%。

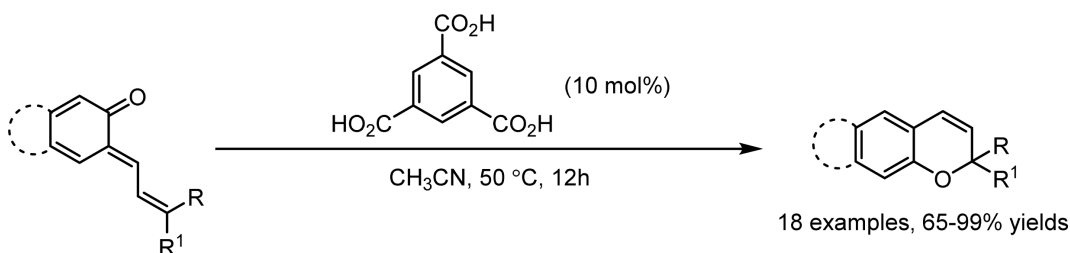


Figure 5. Brønsted acid catalyzed electrocyclization to produce 2H-chromenes.

图 5. Brønsted 酸催化电环化生成 2H-色烯

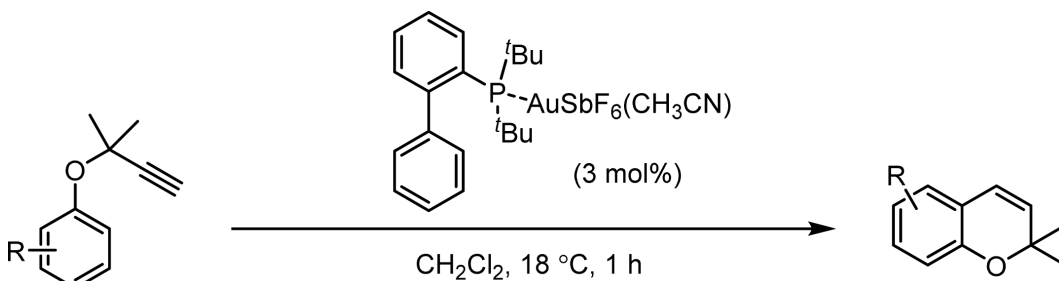


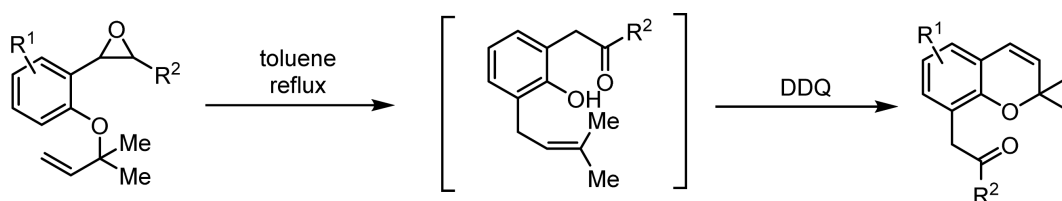
Figure 6. Intramolecular cyclization catalyzed by Au(I) to generate 2H-chromenes.

图 6. Au(I)催化分子内环化生成 2H-色烯

2021 年, Banwell 课题组[19]使用 3 mol% 的 Au(I) 催化剂使芳基炔丙酯进行分子内氢芳基化, 以 25%~99% 的收率得到相应的 2,2-二甲基-2H-色烯(图 6)。芳环上取代基的性质是决定反应进行得顺利与否的重要条件, 供电子取代基有助于反应进行, 而吸电子取代基通常不利于反应。总之, 芳基乙炔和 2-乙烯基-1,3-丁二烯都具有一定的底物普适性, 不同取代基的芳基乙炔和 2-乙烯基-1,3-丁二烯均能参与反应, 且可以兼容多种官能团, 如甲基、甲氧基、卤原子等, 这使得可以合成多种多样结构的功能化产物, 满

足不同领域对特定结构化合物的需求。同时,原料分子中的原子能够较大程度地整合到产物中,减少了原子浪费,符合绿色化学的发展趋势,有利于可持续化学合成。

2020 年,唐荣标课题组[20]开发了一种级联策略,用于一锅四步合成取代苯并呋喃和 2H-色烯,且效率颇高(图 7)。级联过程包括芳香 Claisen 重排、Meinwald 重排、环缩酮化和脱水,或者芳香 Claisen 重排、Meinwald 重排、邻亚甲基苯醌形成以及氧杂 6 π 电环化。这种新的合成方法是对先前合成方法的补充,并且将在 C7 或 C8 位带有取代基的化合物的合成中得到广泛应用。并且反应条件相对温和,无需高温、高压或使用苛刻的反应试剂。这种温和性使反应体系对多种官能团兼容性良好,像羟基、醛基等敏感基团在反应中也能稳定存在,有利于合成复杂且具有特定功能的有机分子。

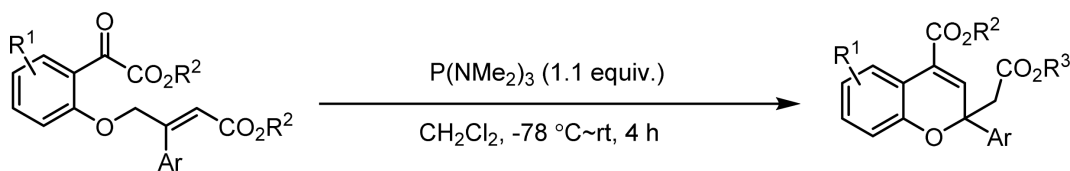


$R^1 = \text{H}, 3\text{-Br}, 4\text{-Me}, 4\text{-F}; R^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Bn}, \text{tBu}, \text{Ph}$ etc.

Figure 7. Multistep sequential reaction synthesis of 2H-chromenes

图 7. 多步串联反应合成 2H-色烯

2021 年,何正杰课题组[21]报道了 $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 介导的苯甲酰甲酸酯的还原性分子内环化,这为合成一系列 2,2-二取代-2H-色烯提供了一种简单高效的方法(图 8)。值得注意的是,该反应首次利用三-(二甲氨基)膦($\text{P}(\text{NMe}_2)_3$)作为还原剂和催化剂,实现了苯甲酰甲酸酯与取代烯烃的分子内还原环化,为 2H-色烯骨架的构建提供了非传统催化路径。但是,该反应仅适用于苯甲酰甲酸酯与三取代烯烃通过烷基链($n = 2 \sim 3$)连接的底物,烯烃双键位置或链长改变(如 $n = 1$ 或 $n \geq 4$)时反应收率显著下降或不发生环化。



$R^1 = \text{H}, 4\text{-Me}, 4\text{-Ph}, 5\text{-Me}$ etc; $R^2 = \text{Me}, \text{Et}$; $R^3 = \text{Me}, \text{Et}, \text{tBu}$

Figure 8. $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ mediated intramolecular cyclization for the synthesis of 2H-chromenes

图 8. $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ 介导分子内环化合成 2H-色烯

2.2. 分子间环加成反应合成 2H-色烯

2.2.1. 分子间[3 + 3]环加成反应合成 C2 取代色烯

2011 年,华瑞茂的课题组[22]报道了在 60 $^{\circ}\text{C}$ 的己烷中,Re 催化的苯酚和 2-甲基-3-丁炔-2-醇的一锅环化反应合成 2,2-二甲基-2H-色烯(图 9)。反应以 $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Cl}$ 为催化剂,用无取代基的苯酚和带有取代基的苯酚考察了底物的普适性,在每种情况下,都以中等至良好的收率获得了相应的 C2 取代色烯。该反应原料廉价易得,底物普适性较好。

2011 年, Rosenau 课题组[23]研究了吡喃色烯的溴化反应(图 10)。这种吡喃色烯是在合成 γ -生育酚模型化合物 2,2,7,8-四甲基苯并二氢吡喃-6-醇(2.17)时得到的副产物,并且在结构上与生育酚有一定的相似性。当以 1 当量 2.15 和 0.66 当量的 2.16 为底物时,反应得到 41% 的 2.17 和 12% 的 2.18。接着研究了产

物 **2.18** 的溴化反应, **2.18** 与 2 当量的溴分子反应, 以 96% 的收率产生苯并二氢吡喃产物 **2.19**。该反应原料廉价易得, 原子经济性良好。

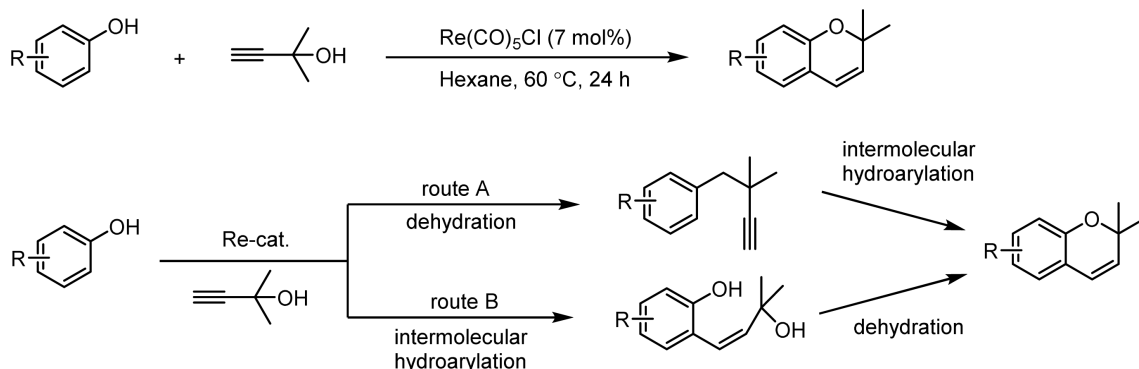


Figure 9. Re-catalyzed cyclization reaction for the synthesis of 2H-chromenes

图 9. Re 催化环化反应合成 2H-色烯

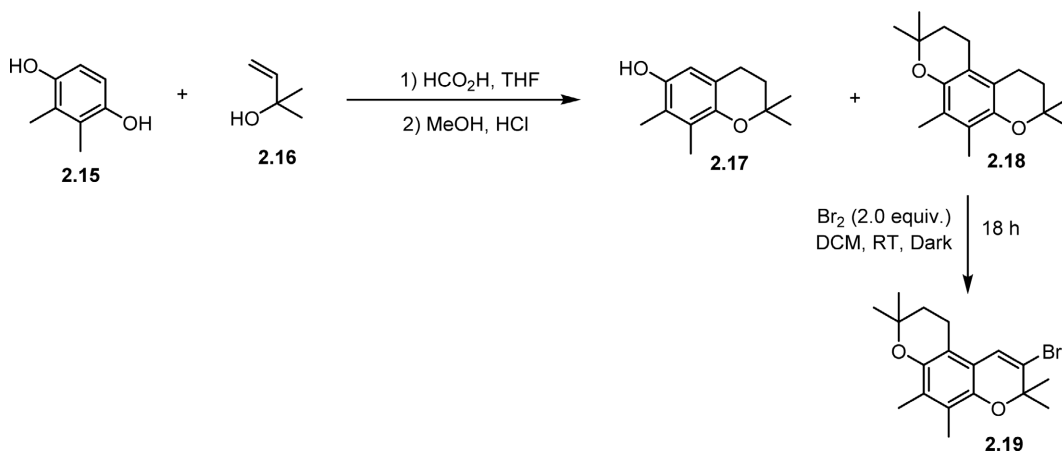


Figure 10. Bromination of pyranocyclopentene generates brominated 2H-chromenes

图 10. 吡喃色烯溴化生成溴代 2H-色烯

2014 年, Escande 课题组^[24]报道了一种基于生态催化概念合成 2H-色烯的有效方法, 该方法使用生物质衍生的金属元素进行化学合成。在合成过程中, 植物的提取是获得有价值的金属的重要途径。生态锌是从银合欢(巴西科)的锌富集植物叶片中提取的, 该方法使用 Eco-Zn 催化, 在 110 °C 的无水甲苯中, 以优异的收率得到 C2 取代色烯。 α,β -不饱和醛与苯酚的衍生物在 Eco-Zn 的催化下反应效果最佳(图 11)。值得注意的是, 在非均相条件下, 当使用蒙脱石 K10 负载的 Eco-Zn 催化剂时, 观察到该体系中目标产物的产率略有下降。该方法直接、通用且高效, 合成 2H-色烯产率在 60%~98%, 制备早熟素 I 产率达 91%, 能满足实际生产需求, 降低生产成本, 提高生产效率。对酚或萘酚等传统方法难以转化的反应性较差的底物表现良好, 扩大了可用于合成 2H-色烯的底物范围, 增加了合成路线的灵活性。

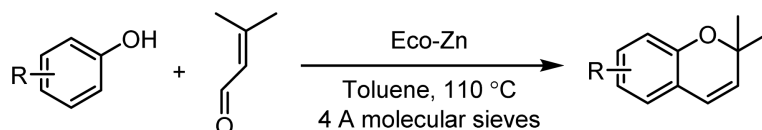


Figure 11. Ecological zinc catalyzed biomass synthesis of 2H-chromenes

图 11. 生态锌催化生物质合成 2H-色烯

2014 年, Karami 课题组[25]开发了一种芳基乙二醛、4-羟基香豆素和丙二腈的多组分反应, 合成了含有芳酰基的吡喃并[c]色烯(图 12)。该反应由磷酸二氢铵催化, 以良好至优异的收率得到了目标产物。作者还发现该反应对反应温度非常敏感, 当在加热回流条件下反应 30~40 分钟时, 可获得最高产率目标产物。含有吸电子或供电子基团的芳基乙二醛均能成功参与该反应。该反应使用磷酸二氢铵作为催化剂, 能高效催化反应进行, 使目标产物以良好至优异的产率生成, 催化效果显著, 且该催化剂相对常见、易于获取。4-芳酰基-吡喃并[c]色烯类化合物可能具有独特的生物活性或材料性能, 在药物化学、材料科学等领域有潜在应用前景, 例如可能作为新型药物先导化合物或功能性材料的结构单元, 为相关领域研究提供了新的化合物资源。

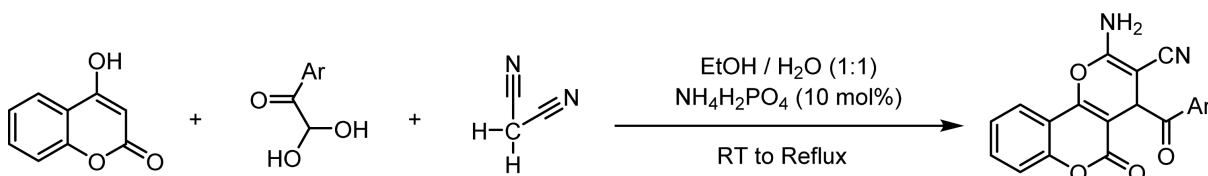


Figure 12. Ammonium dihydrogen phosphate catalyzes multi-component reactions

图 12. 磷酸二氢铵催化多组分反应

2.2.2. 分子间[4 + 2]环加成反应合成 C2 取代色烯

2011 年, Sridhar 和 Raju [26]报道了在哌啶作为碱和二氯甲烷作为溶剂的体系中, 水杨醛和 4-氯-3-氧代丁酸乙酯的一锅法合成 C2 取代色烯(图 13)。这种方法底物普适性很广, 可以耐受苯环上带有供电子基和吸电子基的底物。值得注意的是, 带有吸电子取代基时产物收率提高, 而富电子芳烃的收率较低。

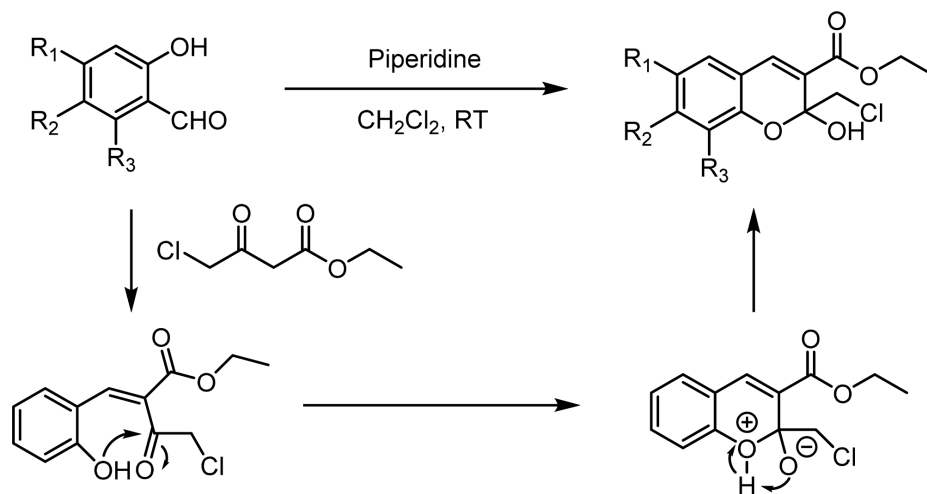


Figure 13. Knoevenagel condensation synthesis of 2H-chromenes

图 13. Knoevenagel 缩合合成 2H-色烯

2013 年, 徐翠莲课题组[27]报道了一种微波辅助的无溶剂绿色合成策略, 该方法以硅胶负载的 L-脯氨酸为高效催化剂, 通过水杨醛与三氟乙酸乙酯的 Knoevenagel 缩合/分子内环化串联反应, 一步合成 2-羟基-2-(三氟甲基)-2H-色烯-3-羧酸酯类化合物(图 14)。值得注意的是, 催化剂可以回收和重复使用, 并且不会明显丧失活性。各种取代的水杨醛与三氟乙酸乙酯反应, 都以中等至高产率得到相应的 C2 取代色烯。在苯环的不同位置带有吸电子基团和供电子基团对于该反应都是可以耐受的。带有吸电子基团的芳醛的产率比带有供电子基团的芳香醛更高。另一方面, 在没有微波辐射的情况下, 在 80℃的加热条件下

进行相同的反应, 产物的产率相对较低, 需要更长的反应时间。

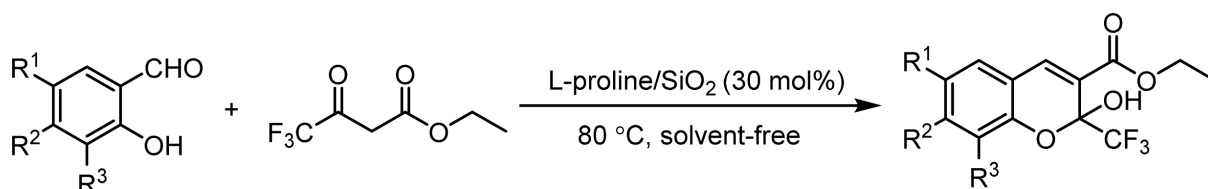


Figure 14. Microwave-assisted synthesis of 2H-chromenes

图 14. 微波辅助合成 2H-色烯

2014 年, Lanary 课题组[28]研究了 TBD (1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯)存在下的有机催化转化, 在 30 °C 下, 水杨醛与 3-甲基-2-丁烯醛在无溶剂的条件下反应, 得到 3-甲酰基-2H-色烯 **2.26** (图 15)。反应机理如下, 双官能催化剂 **2.22** 与醛 **2.20** 发生亲核加成反应, 得到中间体 **2.23**, **2.23** 由 TBD 的 NH 和 **2.21** 的羰基氧之间的氢键稳定。接下来, 脱质子化的水杨醛攻击中间体 **2.23**, 产生中间体 **2.24**, 中间体 **2.24** 在分子间羟醛缩合和脱水后产生 C2 取代色烯 **2.26**。该催化体系不仅适用于 α,β -不饱和醛与胺的反应, 还实现了 α,β -不饱和醛到烯胺酮的形式 Wacker 型氧化反应, 拓展了底物的应用范围。

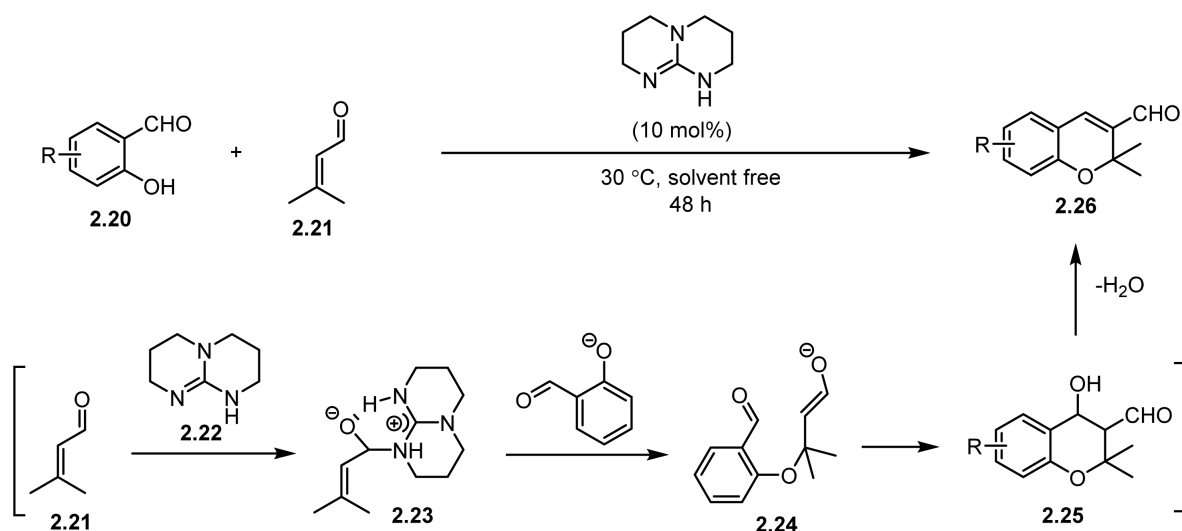


Figure 15. Synthesis of 2H-chromenes through the oxy-pseudo-Michael reaction

图 15. 氧杂 Michael 反应合成 2H-色烯

2021 年, Kim 课题组[29]开发了一种高效的碱促进二芳基甲基膦酸酯与 α -Br-酮的一锅串联氧烷基化/分子内 HWE 烯化反应, 为 3,4-二取代-2H-色烯提供了一种有效合成路线(图 16)。在 NaOH 作为碱的条件下, 各种二芳基甲酯与 α -Br-酮均能顺利缩合, 在 2 小时内以 57%~87% 的收率得到所需的 3,4-二取代的 2H-色烯。该反应通过一锅法串联[4 + 2]环化反应, 无需分离中间体, 一步构建复杂的 2H-色烯骨架, 显著缩短合成步骤, 提高原子经济性, 符合绿色化学理念。

2020 年, Harris 课题组[30]报道了 $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化的 6-溴或 6-氯水杨醛与硼酸的串联烯基化/环化反应, 以良好至优异的收率提供各种 2-芳基化 2H-色烯(图 17)。在酸性条件下, 首先水杨醛质子化, 然后与硼酸配位, 生成中间体 **2.27**。分子内有机基团从亲核硼酸盐转移到 **2.27** 的羰基, 得到 **2.28**, 然后消除活化的 $\text{B}(\text{OH})_2$, 得到 **2.29**。从 **2.29** 中除去烯基硼酸酯, 得到邻醌甲基化物 **2.30**, 随后进行电环化, 得到 2-芳基化 2H-色烯。水杨醛和硼酸类底物适用性良好。不同取代基的水杨醛, 如含有甲基、甲氧基、卤原子

等取代基时, 都能参与反应; 各类芳基硼酸、烯基硼酸也可作为有效的反应底物, 为合成结构多样的联二烯和 2H-色烯提供可能。并且反应条件不苛刻, 无需高温、高压或强酸碱等极端条件, 在较为温和的环境下即可进行。

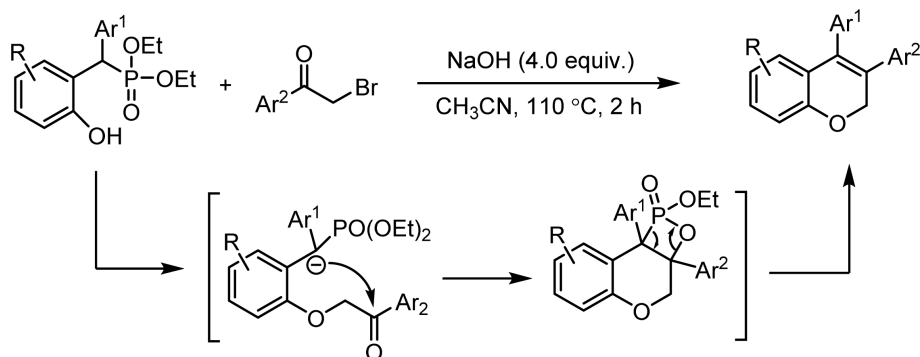


Figure 16. Alkali-catalyzed synthesis of 2H-chromenes.

图 16. 碱催化合成 2H-色烯

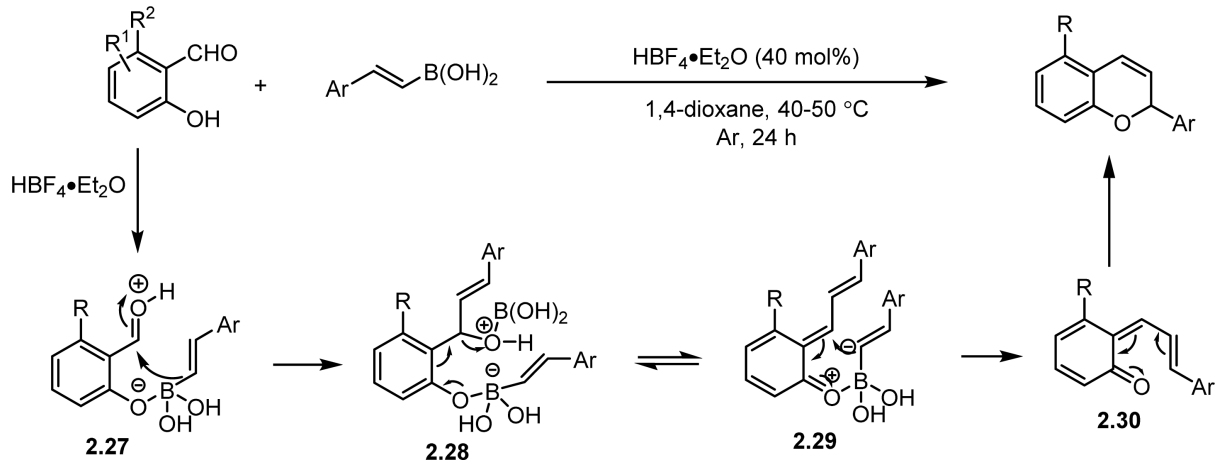


Figure 17. $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ catalyzes the generation of 2-arylated alkenes and the possible mechanism

图 17. $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 催化生成 2-芳基化色烯及可能机理

2020 年, Luanphaisarnnont 课题组^[31]报道了一种由 *p*-TsOH 和吡咯烷组成的双有机催化剂体系合成 C2 取代色烯的简单有效方法(图 18)。在优化条件下, 各种水杨醛与炔二酯反应, 得到 2-羟基-2-酯取代的 2H-色烯, 苯环上带有供电子和吸电子取代基时, 产率良好至优异。该反应具有选择性高、官能团耐受性好等特点。

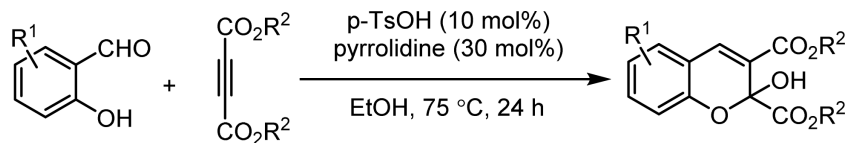


Figure 18. 2H-chromenes is co-catalyzed by *p*-TsOH and pyrrolidine.

图 18. *p*-TsOH 和吡咯烷共催化生成 2H-色烯

邻醌甲基化物的[4+2]环化已被广泛用于构建有用的氧杂环, 其中通常使用富电子的烯烃, 如乙烯基醚、苯乙烯等。2021 年, 马宇红课题组^[32]利用炔基硫酸酯作为 2π 配体, 开发了 HNTf_2 催化的炔基硫酸酯

和邻羟基苯甲醇的[4 + 2]环化反应(图 19)。这种无金属催化方案能够在温和条件下(室温, 15 分钟内)以良好至优异的产率制备各种 4-磺基化 2H-色烯, 并且底物普适性好, 官能团耐受性好。

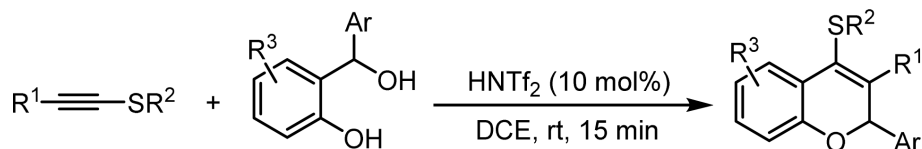


Figure 19. Synthesis of 2H-chromenes from alkynyl sulfate and ortho-hydroxybenzyl alcohol

图 19. 炔基硫酸酯和邻羟基苯甲醇合成 2H-色烯

2022 年, Rani 课题组[33]开发了一种高效合成 2-芳基-3-硝基-2H-色烯衍生物的方法。该方案涉及 L-脯氨酸酰胺介导的多种 β -硝基苯乙烯和水杨醛之间的串联氧杂 Michael/Henry 反应。在溶剂的筛选中, 作者发现脯氨酸酰胺在氯仿中的催化效率很高, 水中获得了最佳结果, 以优异的收率得到了 2-苯基-3-硝基-2H-色烯。还使用各种取代的 β -硝基苯乙烯对底物范围进行了研究。所有反应都以非常高的收率提供了相应的产物。作者推测可能反应机理如下。反应由水杨醛的-CHO 基团与催化剂反应生成亚胺中间体 **2.31** 引发。接着, 其-OH 基团对反式- β -硝基苯乙烯的苄基碳进行亲核攻击, 然后通过对 **2.32** 的亚胺键的进一步亲核攻击形成环。然后, 该环状中间体经历水解过程并产生下一个循环的催化剂, 而中间体通过脱水过程提供最终产物 **2.33** (图 20)。综上所述, 该反应以水为溶剂, 避免使用有机溶剂(如氯仿、乙醇等),

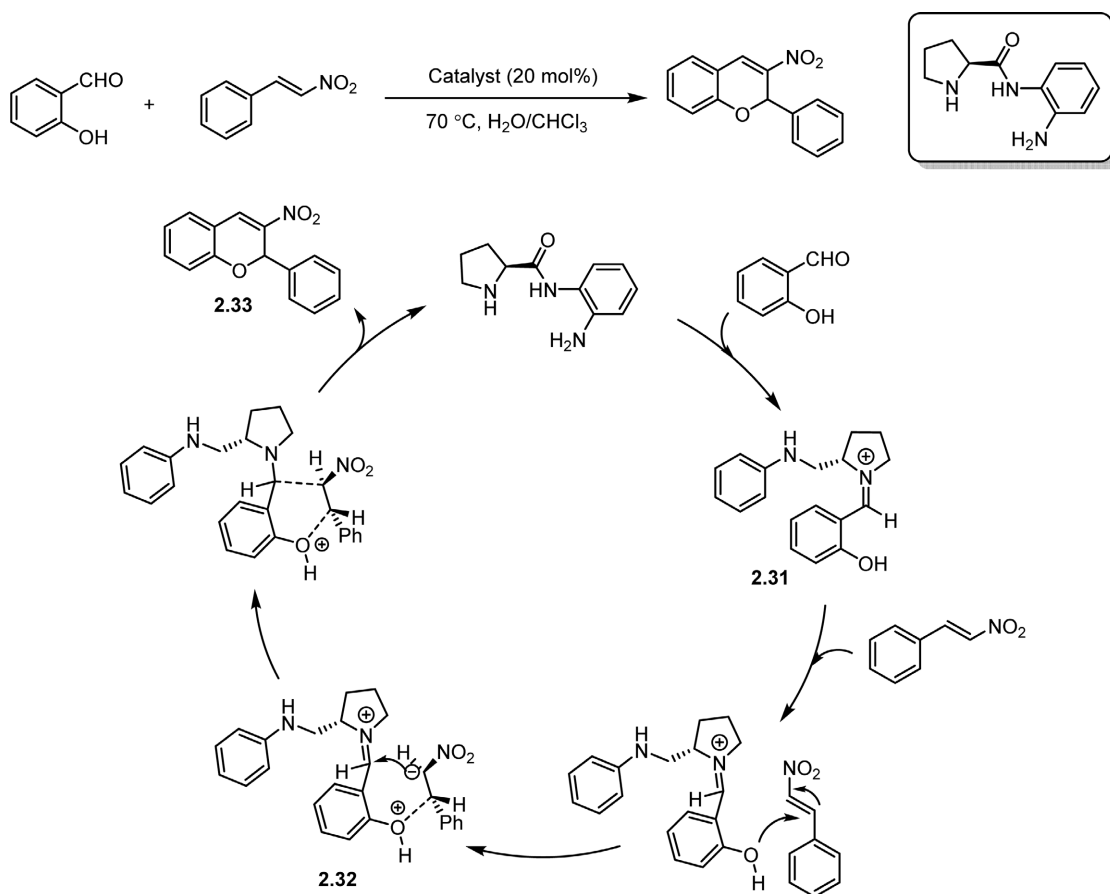


Figure 20. 2H-chromenes synthesized through L-proline amide mediation

图 20. L-脯氨酸酰胺介导合成 2H-色烯

显著减少化学污染,符合绿色化学原则,降低实验成本和环境风险。使用 L-脯氨酸作为催化剂,其结构源自天然氨基酸,具有低毒性、易获取的特点,且可通过简单步骤回收,提升可持续性。水杨醛和 β -硝基苯乙烯衍生物均可携带多种取代基(如甲基、卤素、甲氧基等),反应后仍保持高收率,表明体系对电子效应和空间位阻耐受性好。

3. 结论与展望

2H-色烯化合物是一类重要的含氧杂环化合物,其骨架广泛存在于天然产物中。该类化合物因其独特的分子结构,表现出丰富的生物活性,包括抗菌、抗炎、抗氧化及抗癌等多种药理作用,在药物化学领域具有重要的研究价值与应用潜力。2H-色烯合成方法分为分子内环化与分子间环加成反应两类,过渡金属、质子酸、手性催化剂等催化体系在 2H-色烯的合成中被广泛应用,部分体系实现水相或无溶剂反应,提升了绿色化学属性。大部分报道的反应具有底物普适性好,产物结构多样化的特点,然而,有些反应存在贵金属催化剂成本高、均相催化剂回收难、对映选择性低、反应条件苛刻等弊端。展望未来,2H-色烯的合成需要开发原子经济性更好、合成效率更高的催化体系,以及发展高对映选择性的合成策略,并且加强该类化合物的生物活性筛选与构效关系研究,推动其在药物研发和功能材料中的应用。

基金项目

本项目得到甘肃省科技计划项目(项目编号:25YFWA016)和国家自然科学基金项目(项目编号:22161026)的资助。

参考文献

- [1] Brimble, M.A., Gibson, J.S. and Sperry, J. (2008) Pyrans and Their Benzo Derivatives: Synthesis. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, 7, 419-699. <https://doi.org/10.1016/b978-008044992-0.00608-8>
- [2] Zeni, G. and Larock, R.C. (2004) Synthesis of Heterocycles via Palladium II-Olefin and II-Alkyne Chemistry. *Chemical Reviews*, 104, 2285-2310. <https://doi.org/10.1021/cr020085h>
- [3] Hussain, M.K., Ansari, M.I., Yadav, N., Gupta, P.K., Gupta, A.K., Saxena, R., et al. (2014) Design and Synthesis of ER α /ER β Selective Coumarin and Chromene Derivatives as Potential Anti-Breast Cancer and Anti-Osteoporotic Agents. *RSC Advances*, 4, 8828-8845. <https://doi.org/10.1039/c3ra45749d>
- [4] Majumdar, N., Paul, N.D., Mandal, S., de Bruin, B. and Wulff, W.D. (2015) Catalytic Synthesis of 2H-Chromenes. *ACS Catalysis*, 5, 2329-2366. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00026>
- [5] Azizmohammadi, M., Khoobi, M., Ramazani, A., Emami, S., Zarrin, A., Firuzi, O., et al. (2013) 2H-Chromene Derivatives Bearing Thiazolidine-2,4-Dione, Rhodanine or Hydantoin Moieties as Potential Anticancer Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 59, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.10.044>
- [6] Bamfield, P. (2010) Chromic Phenomena: Technological Applications of Colour Chemistry. Royal Society of Chemistry.
- [7] Moorthy, J.N., Mandal, S., Mukhopadhyay, A. and Samanta, S. (2013) Helicity as a Steric Force: Stabilization and Helicity-Dependent Reversion of Colored o-Quinonoid Intermediates of Helical Chromenes. *Journal of the American Chemical Society*, 135, 6872-6884. <https://doi.org/10.1021/ja312027c>
- [8] Balabani, A., Hadjipavlou-Litina, D.J., Litinas, K.E., Mainou, M., Tsironi, C. and Vronteli, A. (2011) Synthesis and Biological Evaluation of (2,5-Dihydro-1h-Pyrrol-1-Yl)-2h-Chromen-2-Ones as Free Radical Scavengers. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 5894-5901. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.09.053>
- [9] Reddy, C.S., Devi, M.V., Kumar, G.R., Rao, L.S. and Nagaraj, A. (2010) Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel 2-(Aryl)-3-[5-(2-Oxo-2h-Chromenyl)-1,3-Oxazol-2-yl]-1,3-Thiazolan-4-Ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 48, 176-182. <https://doi.org/10.1002/jhet.505>
- [10] Dong, Y., Nakagawa-Goto, K., Lai, C., Morris-Natschke, S.L., Bastow, K.F., Kim, Y., et al. (2012) Antitumor Agents. 289. Design, Synthesis, and Anti-Breast Cancer Activity in Vivo of 4-Amino-2h-Benzo[h]Chromen-2-One and 4-Amino-7,8,9,10-Tetrahydro-2h-Benzo[h]Chromen-2-One Analogues with Improved Water Solubility. *Journal of Natural Products*, 75, 370-377. <https://doi.org/10.1021/np2007878>
- [11] Horton, D.A., Bourne, G.T. and Smythe, M.L. (2003) The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or

- Privileged Substructures. *Chemical Reviews*, **103**, 893-930. <https://doi.org/10.1021/cr020033s>
- [12] Kogan, N.M., Rabinowitz, R., Levi, P., Gibson, D., Sandor, P., Schlesinger, M., *et al.* (2004) Synthesis and Antitumor Activity of Quinonoid Derivatives of Cannabinoids. *Journal of Medicinal Chemistry*, **47**, 3800-3806. <https://doi.org/10.1021/jm040042o>
- [13] Siyang, H.X., Wu, X.R., Ji, X.Y., Wu, X.Y. and Liu, P.N. (2014) A Copper(II) Perchlorate-Promoted Tandem Reaction of Internal Alkynol and Salicyl N-Tosylhydrazone: Direct Access to Isochromeno[3,4-*b*]Chromene. *Chemical Communications*, **50**, 8514-8517. <https://doi.org/10.1039/c4cc02862g>
- [14] Sun, J., Zhao, J., Guo, H. and Wu, W. (2012) Visible-Light Harvesting Iridium Complexes as Singlet Oxygen Sensitizers for Photooxidation of 1,5-Dihydroxynaphthalene. *Chemical Communications*, **48**, 4169-4171. <https://doi.org/10.1039/c2cc16690a>
- [15] Wang, Z., Lei, Y., Zhou, M., Chen, G., Song, R., Xie, Y., *et al.* (2010) Iron-Mediated [3 + 2] or [3 + 3] Annulation of 2-(2-(Ethynyl)Phenoxy)-1-Arylethanones: Selective Synthesis of Indeno[1,2-*c*]Chromenes and 5*h*-Naphtho[1,2-*c*]Chromenes. *Organic Letters*, **13**, 14-17. <https://doi.org/10.1021/ol102761m>
- [16] Zheng, Y., Qiu, L., Hong, K., Dong, S. and Xu, X. (2017) Copper- or Thermally Induced Divergent Outcomes: Synthesis of 4-Methyl 2*H*-Chromenes and Spiro-4*H*-Pyrazoles. *Chemistry—A European Journal*, **24**, 6705-6711. <https://doi.org/10.1002/chem.201704759>
- [17] Faßbender, S.I., Metternich, J.B. and Gilmour, R. (2018) Spatiotemporal Control of Pre-Existing Alkene Geometry: A Bio-Inspired Route to 4-Trifluoromethyl-2*H*-Chromenes. *Organic Letters*, **20**, 724-727. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b03859>
- [18] Tu, M., Mei, G., Shi, F., Liu, S., Jiang, X. and Wu, S. (2018) Efficient Synthesis of Chromenes from Vinyl O-Quinone Methides via a Brønsted Acid Catalyzed Electrocyclization Process. *Synthesis*, **50**, 2416-2422. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609483>
- [19] Cervi, A., Vo, Y., Chai, C.L.L., Banwell, M.G., Lan, P. and Willis, A.C. (2020) Gold(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Phenol-Derived Propiolates and Certain Related Ethers as a Route to Selectively Functionalized Coumarins and 2*H*-Chromenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **86**, 178-198. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02011>
- [20] Song, L., Su, Q., Lin, X., Du, Z., Xu, H., Ouyang, M., *et al.* (2020) Cascade Claisen and Meinwald Rearrangement for One-Pot Divergent Synthesis of Benzofurans and 2*H*-Chromenes. *Organic Letters*, **22**, 3004-3009. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00770>
- [21] Zhang, J., Qiu, Y., Zhang, B., Huang, Z. and He, Z. (2021) P(NMe₂)₃-Mediated Reductive Intramolecular Annulation of Benzoylformates Tethered with a Trisubstituted Alkene Unit and Synthesis of 2,2-Disubstituted 2*H*-Chromenes. *Organic Letters*, **23**, 1880-1885. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00286>
- [22] Zeng, H., Ju, J. and Hua, R. (2011) ReCl(CO)₅-Catalyzed Cyclocondensation of Phenols with 2-Methyl-3-Butyn-2-ol to Afford 2,2-Dimethyl-2*H*-Chromenes. *Tetrahedron Letters*, **52**, 3926-3928. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.05.093>
- [23] Böhmendorfer, S., Kloser, E., Patel, A., Gille, L., Mereiter, K. and Rosenau, T. (2011) Novel Tocopherol Derivatives. Part 32: On the Bromination of Pyrano[3,2-*f*]chromenes Related to γ -Tocopherol. *Tetrahedron*, **67**, 6181-6185. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.06.070>
- [24] Escande, V., Velati, A. and Grison, C. (2014) Ecocatalysis for 2*H*-Chromenes Synthesis: An Integrated Approach for Phytomanagement of Polluted Ecosystems. *Environmental Science and Pollution Research*, **22**, 5677-5685. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3433-3>
- [25] Khodabakhshi, S., Karami, B., Eskandari, K. and Farahi, M. (2014) Synthesis of New 4-Aroyl-Pyrano[*c*]Chromenes via a One-Pot, Three-Component Reaction Based on Aryl Glyoxals. *Tetrahedron Letters*, **55**, 3753-3755. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.05.072>
- [26] Raju, B.C., Saidachary, G., Kumar, J.A. and Sridhar, B. (2011) Facile Synthesis of Substituted Ethyl 2-(Chloromethyl)-2-Hydroxy-2*H*-1-Benzopyran-3-Carboxylates. *Helvetica Chimica Acta*, **94**, 248-253. <https://doi.org/10.1002/hlca.201000181>
- [27] Xu, C., Yang, G., Wang, C., Fan, S., Xie, L. and Gao, Y. (2013) An Efficient Solvent-Free Synthesis of 2-Hydroxy-2-(Trifluoromethyl)-2*H*-Chromenes Using Silica-Immobilized L-Proline. *Molecules*, **18**, 11964-11977. <https://doi.org/10.3390/molecules181011964>
- [28] Lanari, D., Rosati, O. and Curini, M. (2014) A Solvent-Free Protocol for the Synthesis of 3-Formyl-2*H*-Chromenes via Domino Oxa Michael/Aldol Reaction. *Tetrahedron Letters*, **55**, 1752-1755. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.110>
- [29] Prasad, S.S., Joshi, D.R. and Kim, I. (2020) Facile Access to 3,4-Disubstituted 2*H*-Chromenes via Domino [4 + 2] Annulation. *Synthesis*, **53**, 1503-1512. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1706089>
- [30] Harris, D.H., Barichello, R.O. and Bolshan, Y. (2020) Metal-free Alkenylation of Salicylaldehydes with Boronic Acids: Synthesis of Skipped Dienes and 2*H*-Chromenes. *European Journal of Organic Chemistry*, **2020**, 6000-6003. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001019>

-
- [31] Somprasong, S., Prasitwatcharakorn, W. and Luanphaisarnnont, T. (2020) Efficient Synthesis of 2H-Chromene Derivatives via a Dual-Organocatalytic Reaction. *Tetrahedron Letters*, **61**, Article ID: 152402. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152402>
- [32] Ma, Y., He, X., Yang, Q., Boucherif, A. and Xuan, J. (2021) Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Cycloaddition Reactions through *Ortho*-Quinone Methide Scaffolds. *Asian Journal of Organic Chemistry*, **10**, 1233-1250. <https://doi.org/10.1002/ajoc.202100141>
- [33] Rani, D., Gulati, V., Guleria, M., Singh, S.P. and Agarwal, J. (2022) Aqueous Synthesis of 2-Aryl-3-Nitro-2H Chromenes via L-Prolinamide Mediated Tandem OXA-Michael Henry Reactions. *Journal of Molecular Structure*, **1265**, Article ID: 133341. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.133341>