

吲哚类化合物的合成进展研究

相李奎¹, 李鹏鹏², 季江凯¹

¹东力(南通)化工有限公司研发中心, 江苏 南通

²洋口镇人民政府生态环境局, 江苏 南通

收稿日期: 2025年10月21日; 录用日期: 2025年12月1日; 发布日期: 2025年12月10日

摘 要

吲哚是一种含有氮元素的杂环化合物, 具有很强的芳香性, 其分子结构中存在一个离域的 10π 电子体系。基于吲哚骨架合成的分子, 广泛应用于医药、农药和有机材料等领域。2010年以来, 化学家们发表的关于吲哚骨架合成的论文已超过100篇, 在本文中对近年来合成吲哚类化合物的方法进行了总结和归纳, 为探索构建含氮杂环化合物的新反应途径提供参考价值。

关键词

吲哚衍生物, 环加成反应, 杂环构筑

Research Progress in Synthesis of Indolizine Compounds

Likui Xiang¹, Pengpeng Li², Jiangkai Ji¹

¹R&D Center of Dongli (Nantong) Chemical Co., Ltd., Nantong Jiangsu

²Ecological Environment Bureau of Yangkou Town People's Government, Nantong Jiangsu

Received: October 21, 2025; accepted: December 1, 2025; published: December 10, 2025

Abstract

Indolizine is a nitrogen-containing heterocycle with strong aromaticity, possessing a delocalized 10π -electron system. Molecules synthesized based on the indolizine skeleton are widely used in fields, such as medicine, pesticides, and organic materials. Since 2010, chemists have published more than 100 papers on the synthesis of indolizine skeletons. This article summarizes and concludes the methods for synthesizing indolizine compounds in recent years, providing reference value for exploring new reaction pathways for constructing nitrogen-containing heterocyclic compounds.

Keywords

Indolizine Derivatives, Cycloaddition Reaction, Heterocycle Construction

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

吲哚嗪作为一类具有独特结构与性能的核心氮杂环化合物，既是精细化工领域的关键原料，也是连接医药、农药、材料科学等多学科的重要分子骨架[1]。其天然来源赋予的环境相容性，叠加结构修饰后可调控的理化与生物活性，使其成为当前杂环化学研究领域的前沿热点，在绿色化工与高端功能分子开发中展现出不可替代的战略价值，发展前景极为广阔。

在医药领域，吲哚嗪骨架是多种临床候选药物的核心结构单元(见图1)，例如部分含吲哚嗪结构的化合物展现出抗疟、抗肿瘤及抗炎活性，其结构形式既包括芳香族(不饱和)型，也涵盖自然界中常见的部分或完全氢化型[2]；在农药领域，基于吲哚嗪的衍生物可作为高效杀虫剂，通过干扰害虫神经系统发挥作用。

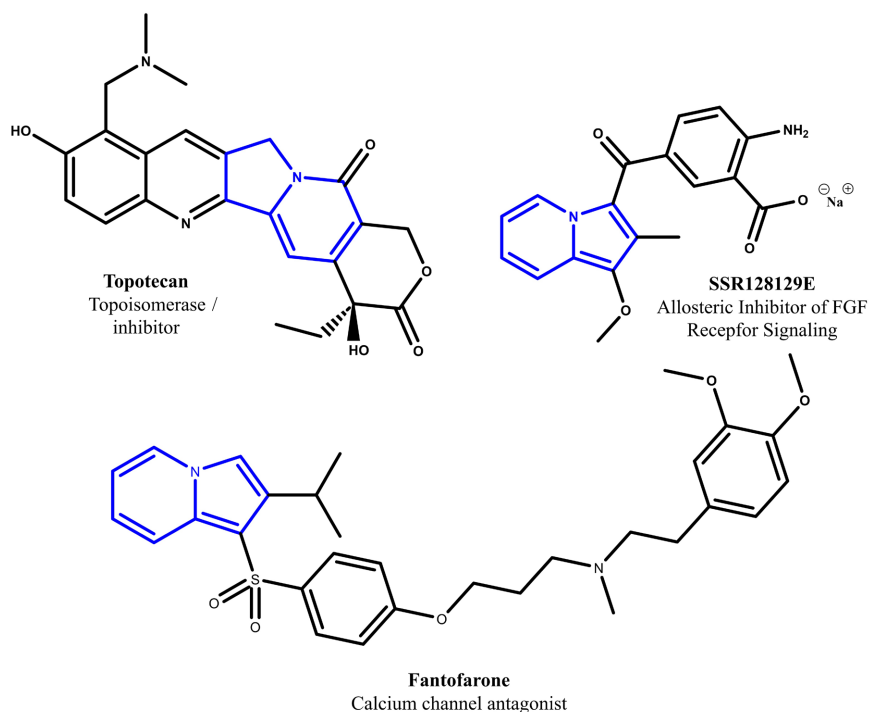


Figure 1. Representative examples of indolizine based bioactive molecules

图1. 生物活性分子中的吲哚嗪骨架

2. 吲哚嗪类化合物的合成研究进展

2.1. N-1 取代吡啶合成吲哚嗪类化合物

2021 年, Wang group [3]报道了一种高效、高选择性的一锅两步串联反应策略, 成功实现吲哚嗪骨架的

精准构筑, 为该类杂环分子的合成提供了新范式。反应以碳酸钠为碱引发, 首先喹啉盐与 3-烯基氧化吡啶发生去芳构化[3 + 2]环加成反应, 随后经 DDQ 氧化脱羰反应, 完成吡啶骨架的构建。当底物由喹啉盐替换为吡啶盐时, 发生了[1 + 2]环加成合成环丙烷螺氧化吡啶(见图 2)。在此过程中, 吡啶环巧妙兼具活化基团与离去基团双重功能。

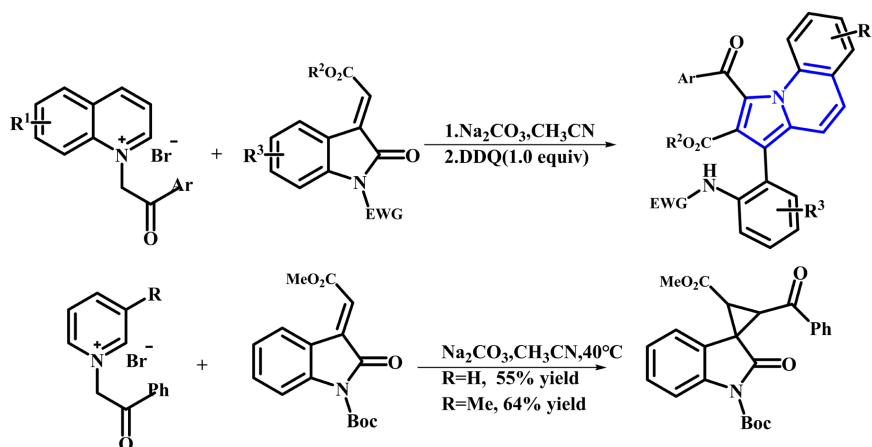


Figure 2. The construction of indolizine through a one pot two-step cascade process

图 2. 一锅两步级联法制备吡啶

2023 年, Pla-Quintana 和 Poater [4]报道了吡啶鎓1,4-离子硫醇盐与重氮化合物合成吡啶骨架反应。氯化铜催化作用下, 吡啶鎓盐与重氮化合物发生[5 + 1]环化反应, 随后在氧化剂 DDQ 的作用下自发生环收缩/硫挤出反应(见图 3)。利用硫离子作为导向与氯化铜形成铜卡宾, 提高了该方法的综合效用。

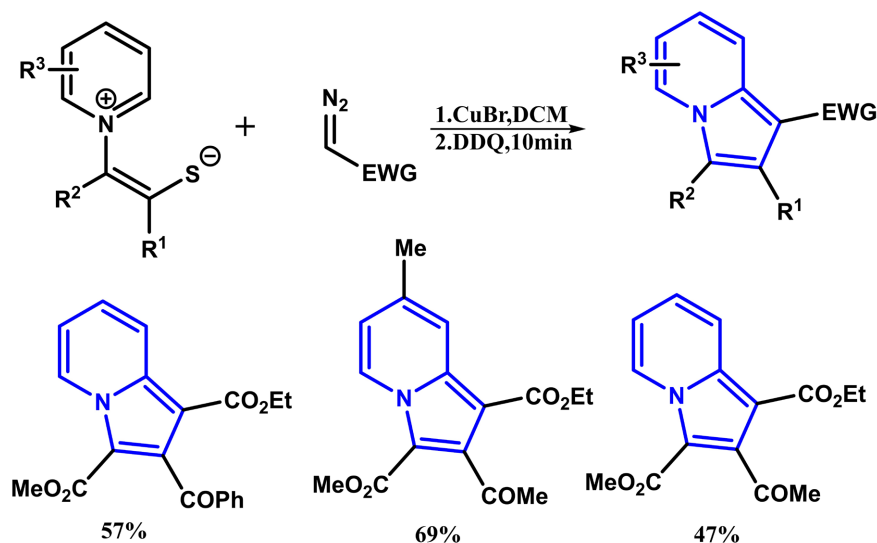


Figure 3. The reaction of pyridinium 1,4-zwitterionic thiolates with copper carbene

图 3. 吡啶鎓1,4-离子硫醇盐与重氮化合物合成吡啶反应

2025 年, Jiang group [5]报道了一种在碱性条件下进行的区域选择性[3 + 2]环化反应: 该反应利用吡啶鎓亚胺与溴代炔烃反应, 能够以较高的产率生成一系列结构各异的吡啶类化合物。在温和的 K_2CO_3 催化作用下, 当吡啶鎓亚胺与溴代炔烃的摩尔比为 2:1 时, 可生成 C2-酰基甲基化的吡啶类化合物; 而当

吡啶鎓亚胺上含有强吸电子基团时,使用 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基作为脱氢试剂,则可生成 C2-溴化的吡啶类化合物(见图 4)。这种合成方法为制备具有不同取代结构的吡啶类化合物提供了一种可控且模块化的途径,具有广泛的底物适用范围、良好的官能团兼容性,并且实现了完全的区域选择性,且无需使用任何过渡金属催化剂。

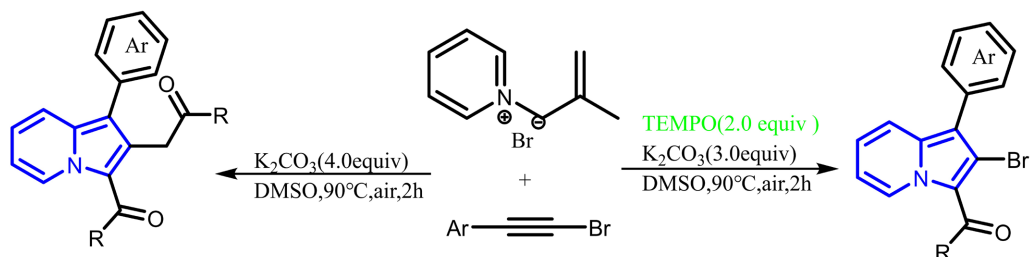


Figure 4. The reaction of pyridinium ylides with bromoalkynes
图 4. 吡啶类化合物与溴炔的反应

2.2. C-2 取代吡啶合成吡啶类化合物

2022 年, Wu group [6]报道了一种高效的碘催化一锅一步三组分反应策略,以甲基酮、2-吡啶基乙酸酯衍生物以及磺酰肼为原料,成功合成了含有巯基的吡啶类化合物(见图 5)。该方法具有优异的底物兼容性,适用于链状及环状脂肪族甲基酮、天然产物醋酸孕烯醇酮以及含磷甲基酮等多种底物,最终以良好收率得到一系列具有价值的脂肪族取代吡啶。

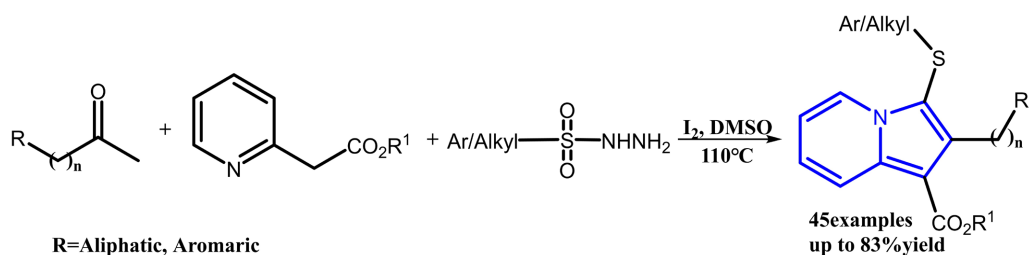


Figure 5. Construction of indolizines from aliphatic methyl ketones and 2-pyridylacetates
图 5. 脂肪族甲基酮和 2-吡啶乙酸酯构建取代吡啶

2024 年, Anand group [7]报道了通过 2-(2-烯炔基)-吡啶的内环化反应,随后与 2-羟基芳基烯胺酮反应,合成同时含有吡啶骨架的不对称三芳基甲烷(见图 6)。在最优反应条件下,对多种 2-羟基芳基烯胺酮和 2-(2-烯炔基)-吡啶进行了反应,相应的三芳基甲烷以良好至优异的收率获得。

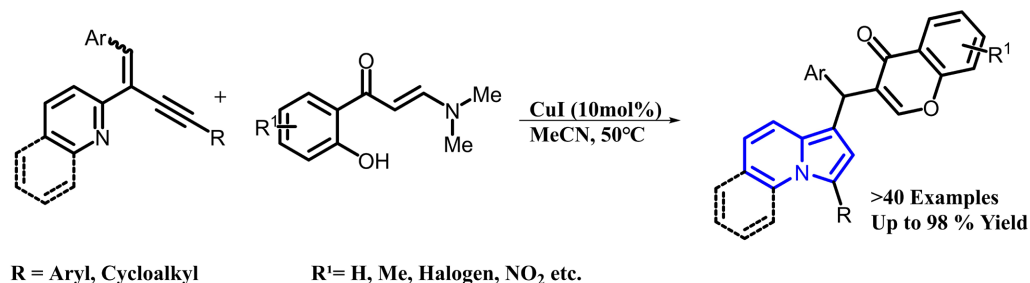


Figure 6. Reaction of 2-(2-enynyl)-pyridines with 2-hydroxyaryl enaminones
图 6. 2-(2-烯炔基)吡啶与 2-羟基芳基烯胺酮的反应

2025 年, Xu group [8]报道了一种新型 NIS 催化的亚烷基氧化吲哚与 2-吡啶基乙酸酯衍生物的多米诺反应, 通过连续的螺环化和开环芳构化过程, 实现了多种高官能化吲哚的高效、直接合成(见图 7)。该方法具有反应条件温和、底物范围广、效率高、可放大以及适用于含三氟甲基(CF₃)吲哚制备等特点。此外, 吲哚骨架中的官能团为后续衍生化提供了可行性。

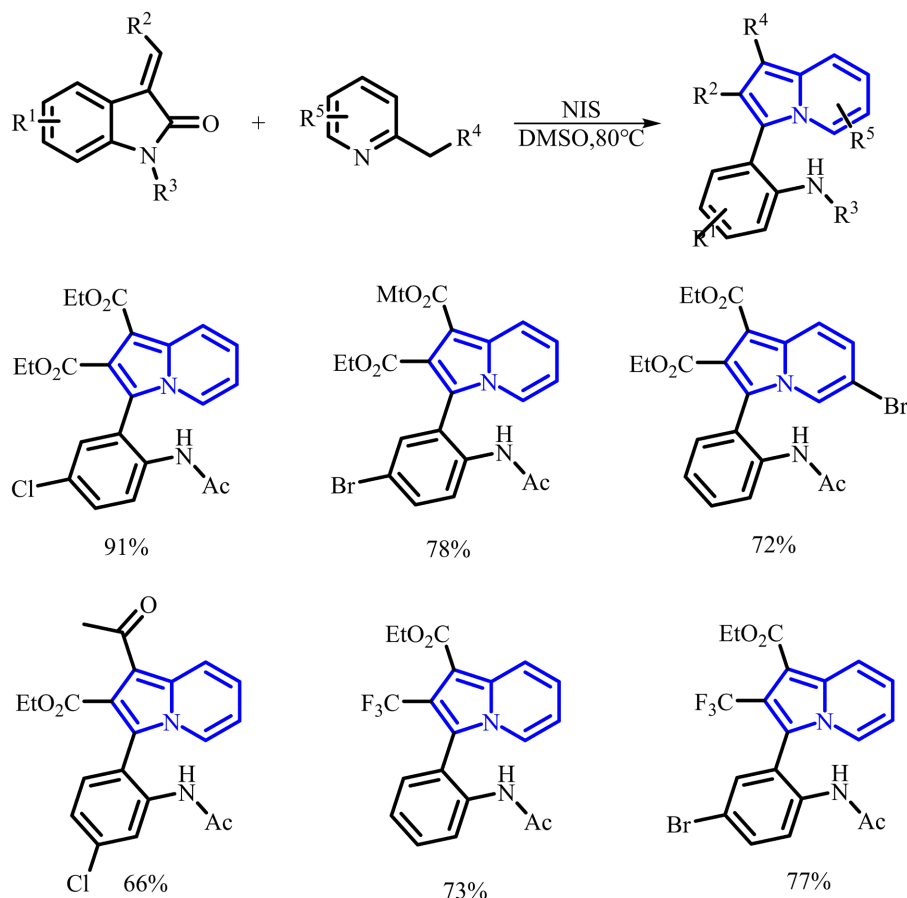


Figure 7. Reactions of oxindoles with 2-pyridyl acetate derivatives
图 7. 氧化吲哚与 2-吡啶基乙酸酯的反应

2.3. N1 和 C2 位点未取代吡啶合成吲哚类化合物

2021 年, Tang [9]等人报道了一种铜催化条件下以吡啶、异喹啉和喹啉为原料, 构建吲哚骨架的合成方法。重氮化合物与铜催化剂反应生成铜卡宾中间体, 随后进攻喹啉分子后再与乙烯基磺酰氟发生加成反应, 生成目标产物(见图 8)。此方法利用了铜卡宾中间体的独特反应活性, 实现了从简单芳环到复杂吲哚结构的转化。

2022 年, Sharma [10]等人报道了一种在非分隔电解池中构建杂环取代吲哚的高效电化学体系。碘离子被氧化为碘自由基, 后者与芳基甲烷反应生成杂苄基碘; 随后, 吡啶与杂苄基碘反应生成两性离子产物; 接下来, 通过分子间环加成类型反应及后续的阳极氧化, 实现目标产物的芳构化, 最终生成杂环取代吲哚(见图 9)。此外, 该电氧化 C(sp³)-H 键官能团化与级联环化反应, 无需使用外部氧化剂和过渡金属催化剂。

2023 年 Tiwari 和 Rawat [11]报道了无金属/无添加剂条件下, 间位酰胺取代吡啶和炔通过[2 + 2 + 1]

环加成反应合成吲唑类化合物新方法。该反应通过碳-碳三键断裂进行,合成的产物含有重要的酰胺基团,可进一步官能化以获得生物活性化合物(见图 10)。

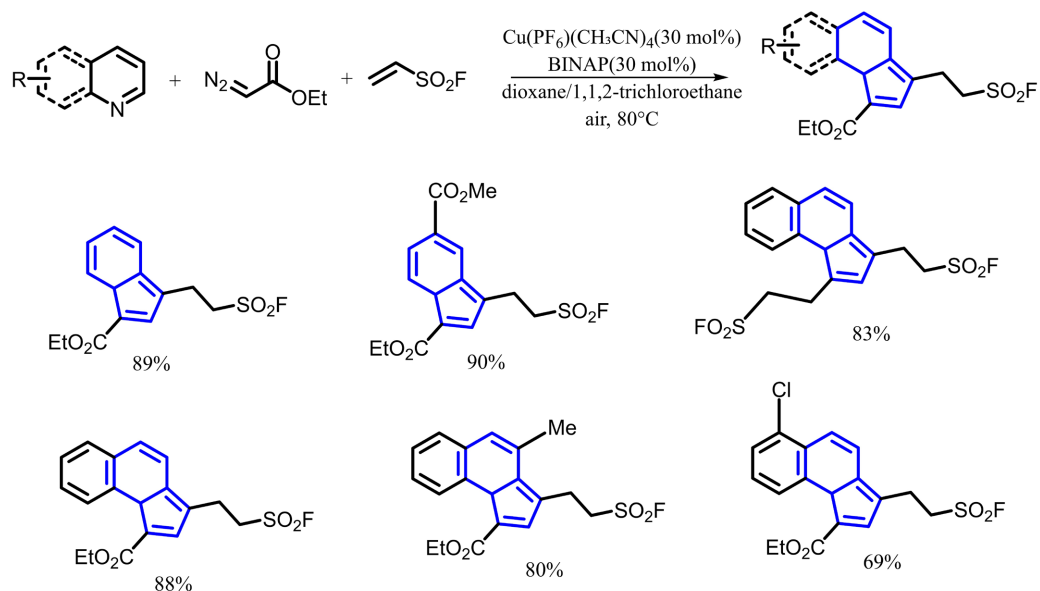


Figure 8. Synthesis of sulfonyl fluoride-based indolizine

图 8. 磺酰氟基吲唑的合成

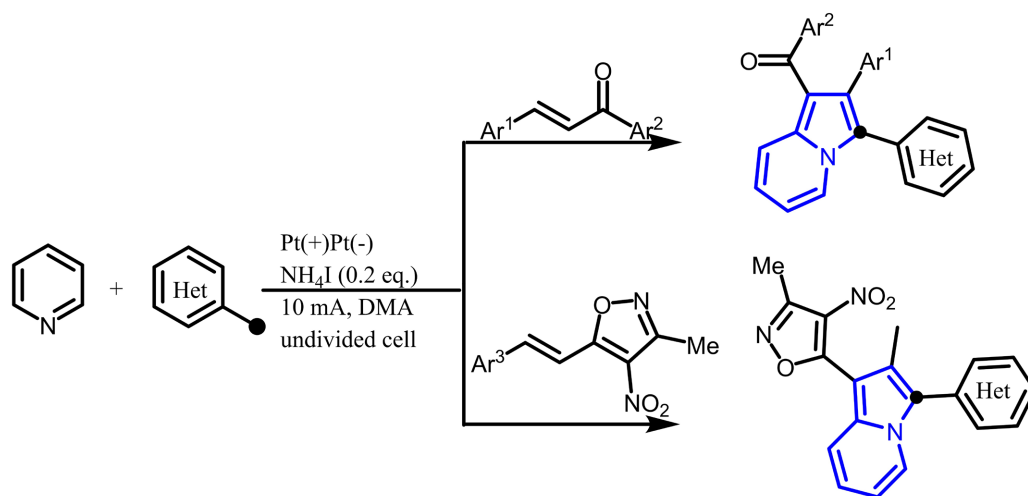


Figure 9. Electrochemical system for the construction of heterocyclic substituted indolizines

图 9. 电化学体系合成取代吲唑

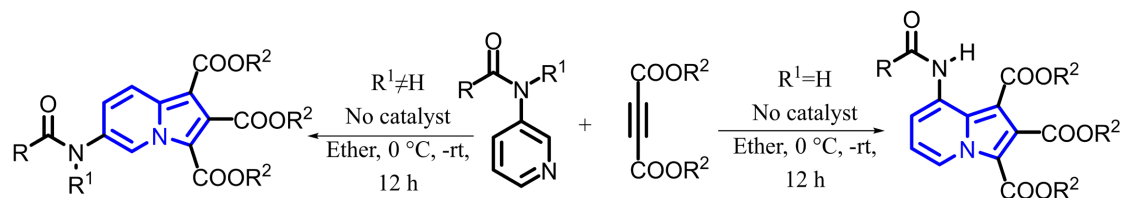


Figure 10. Synthesis of indazine compounds by substituted pyridine with alkyne

图 10. 取代吡啶和炔反应合成吲唑类化合物

2.4. 吡咯及其衍生物合成吲哚化合物

2021 年, Balci [12]等人报道了 N-炔丙基吡咯衍生物在丙醇中、碱性条件下加热, 通过原位生成的吡咯 N-丙二烯发生[2 + 2]环加成反应, 合成了未知的多取代吲哚啉衍生物(见图 11)。该方法提供了实质性的好处, 如在不使用任何配体或导向基团的情况下实现较高的选择性。

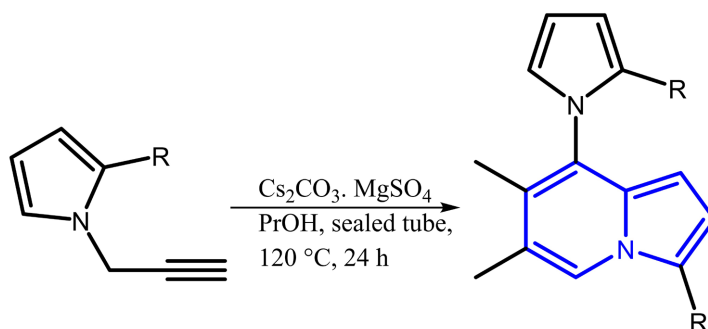


Figure 11. N-propargyl pyrrole generates indazinederivatives

图 11. N-炔丙基吡咯生成吲哚啉化合物

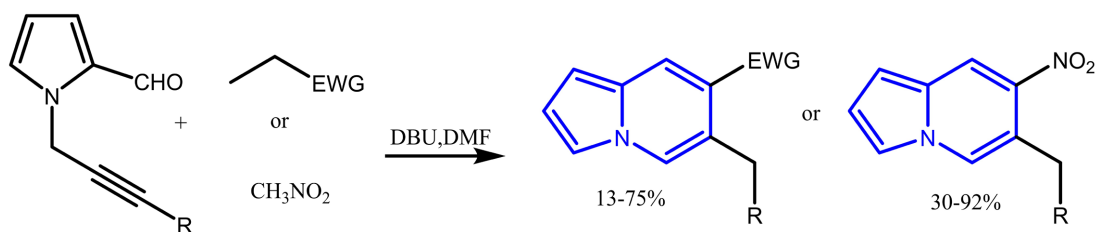


Figure 12. N-propargyl pyrrole tandem condensation/cyclization/aromatization reaction

图 12. N-炔丙基吡咯串联缩合/环化/芳构化反应

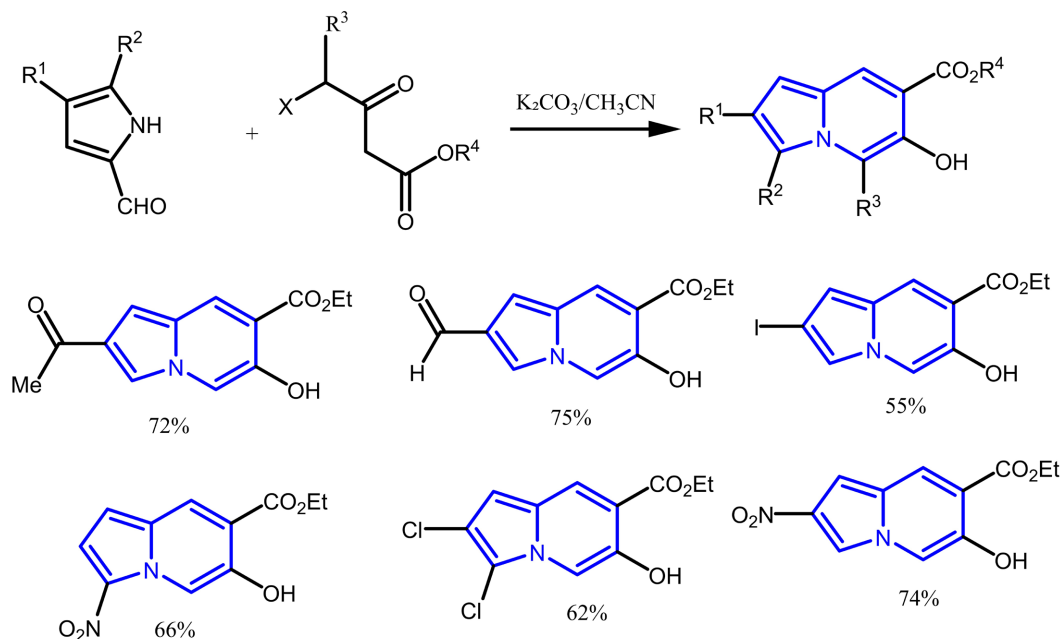


Figure 13. A cascade reaction for the construction of 5-hydroxy substituted indolizines

图 13. 构建 5-羟基取代吲哚啉的串联反应

2022 年, Tamariz group [13]报道了 2-甲酰基-N-炔丙基吡咯与活性亚甲基化合物, 通过串联缩合/环化/芳构化反应合成吲哚骨架的新策略(见图 12)。在这种转化过程中, 各种底物都具有良好的耐受性, 并以中等至良好的收率获得了所需的产品。

2021 年, Ge group [14]开发了一种实用且高效的串联反应, 以 4-卤代乙酰乙酸酯和 2-甲酰基吡咯为原料, 构建了取代吲哚(见图 13)。该反应机理包括 4-卤代乙酰乙酸酯与 2-甲酰基吡咯的 SN2 取代反应, 以及分子内亲核取代、脱水 and 互变异构过程。

3. 结论与展望

吲哚类化合物作为一类重要的含氮杂环化合物, 广泛存在于多种合成中间体、药物及有机材料中[15]。近年来不断优化合成方法, 该领域得到了显著的发展和完善, 在药物化学、材料科学中具有特殊应用价值, 为药物中间体与功能材料的开发提供新方向。

近年来, 吲哚类化合物的合成研究已形成多元化技术路径, 在反应效率、选择性及实用性上均取得显著突破。从原料角度看, 基于吡啉衍生物(N-1 取代、C-2 取代及未取代)的合成方法占据主导, 其中 2025 年 Jiang group 开发的碱促进吡啉鎓亚胺与溴代炔烃[3 + 2]环化反应, 实现了无过渡金属催化下的区域选择性调控, 底物适用范围覆盖脂肪族、芳香族溴代炔烃, 官能团兼容性可耐受酯基、氰基等活性基团, 为模块化制备吲哚衍生物提供了高效方案[5]; 基于吡咯衍生物的合成则以串联反应为核心, 如 Ge group 通过 4-卤代乙酰乙酸酯与 2-甲酰基吡咯的 SN2 取代/环化串联反应, 一步构建 5-羟基取代吲哚, 简化了含羟基官能团吲哚的合成流程[14]。

尽管当前研究已取得阶段性成果, 但仍存在需突破的关键方向, 未来可重点关注以下领域:

复杂天然产物导向的合成方法开发: 现有方法多聚焦于简单吲哚骨架构建, 针对天然产物中常见的多环并合吲哚(如吲哚并吲哚、吡咯并吲哚)的高效合成研究较少, 可探索“环加成-分子内重排”串联策略, 利用导向基团精准控制环合位点, 实现复杂骨架的一步构筑。

不对称催化体系的创新: 目前绝大多数吲哚合成方法仅能获得外消旋体, 而手性吲哚在药物研发中具有重要价值(如手性吲哚类抑制剂可提高对酶靶点的选择性), 需开发 chiral 配体调控的过渡金属催化体系, 或基于手性有机小分子催化的环化反应, 实现高对映选择性合成。

参考文献

- [1] Ewing, J., Hughes, G.K., Ritchie, E. and Taylor, W.C. (1952) An Alkaloid Related to Dehydrolaudanosoline. *Nature*, **169**, 618-619. <https://doi.org/10.1038/169618b0>
- [2] Wang, F., Shen, Y., Hu, H., Wang, X., Wu, H. and Liu, Y. (2014) Copper(II)-Catalyzed Indolizines Formation Followed by Dehydrogenative Functionalization Cascade to Synthesize 1-Bromoindolizines. *The Journal of Organic Chemistry*, **79**, 9556-9566. <https://doi.org/10.1021/jo501626b>
- [3] Jin, S., Wang, L., Han, H., Liu, X., Bu, Z. and Wang, Q. (2021) Assembly of Functionalized *II*-Extended Indolizine Polycycles through Dearomative [3 + 2] Cycloaddition/oxidative Decarbonylation. *Chemical Communications*, **57**, 359-362. <https://doi.org/10.1039/d0cc07116a>
- [4] Monreal-Corona, R., Díaz-Jiménez, À., Roglans, A., Poater, A. and Pla-Quintana, A. (2023) Indolizine Synthesis through Annulation of Pyridinium 1,4-thiolates and Copper Carbenes: A Predictive Catalysis Approach. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **365**, 760-766. <https://doi.org/10.1002/adsc.202201277>
- [5] Wang, X., Hu, H., Li, Q., Zhi, S., Ji, C., Hao, W., et al. (2025) Base-Promoted Regioselective Annulation of Pyridinium Ylides and Bromoalkynes for the Chemodivergent Synthesis of Indolizines. *The Journal of Organic Chemistry*, **90**, 2156-2162. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c02385>
- [6] Zhao, P., Yu, Z., Wang, L., Zhou, Y., Wu, Y., Ma, Y., et al. (2022) I₂-Promoted *in Situ* Cyclization-Rethiolation Reaction: Synthesis of 2-Aliphatic- or Aromatic-Substituted Indolizines. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 15197-15209. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01724>
- [7] Ahmad, F., Ranga, P.K., Fatma, S. and Vijaya Anand, R. (2024) Domino Approach to Heterocycles-Based Unsymmetrical

- Triarylmethanes through Heteroannulation of 2-(2-Enynyl)-Pyridines with Enaminones. *The Journal of Organic Chemistry*, **89**, 12104-12117. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.4c01006>
- [8] Wu, L., Diao, H., Wu, Y., Shu, J., He, Z., Xu, P., *et al.* (2025) Synthesis of Highly Functionalized Indolizines via Nis-Promoted Spiroannulation/Ring-Opening Aromatization of Alkylidene Oxindoles with 2-(Pyridin-2-yl)acetate Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **90**, 4046-4053. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00026>
- [9] Chen, H., Hu, Z., Qin, H. and Tang, H. (2021) A Novel Three-Component Reaction for Constructing Indolizine-Containing Aliphatic Sulfonyl Fluorides. *Organic Chemistry Frontiers*, **8**, 1185-1189. <https://doi.org/10.1039/d0qo01430c>
- [10] Malviya, B.K., Jassal, A.K., Karnatak, M., Verma, V.P. and Sharma, S. (2022) Electro-Oxidative Sp³ C-H Bond Functionalization and Annulation Cascade: Synthesis of Novel Heterocyclic Substituted Indolizines. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 2898-2911. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02773>
- [11] Tiwari, S. and Rawat, D.S. (2023) Regiodivergent Synthesis of Densely Functionalized Indolizines via (2 + 2 + 1) Cycloaddition. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 6805-6815. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00114>
- [12] Kuzu, B., Gül, S., Tan, M., Menges, N. and Balci, M. (2021) Synthesis of Indolizines by Dimerization of *n*-Propargylated Pyrroles via Allene Intermediates. *ChemistrySelect*, **6**, 2366-2372. <https://doi.org/10.1002/slct.202100045>
- [13] Escalante, C.H., Carmona-Hernández, F.A., Hernández-López, A., Martínez-Mora, E.I., Delgado, F. and Tamariz, J. (2022) Cascade Synthesis of Indolizines and Pyrrolo[1,2-*a*]Pyrazines from 2-Formyl-1-Propargylpyrroles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **20**, 396-409. <https://doi.org/10.1039/d1ob01839f>
- [14] Duan, G., Liu, H., Zhang, L., Yuan, C., Li, Y. and Ge, Y. (2021) Access to 6-Hydroxy Indolizines and Related Imidazo[1,5-*a*]Pyridines through the S_N2 Substitution/Condensation/Tautomerization Cascade Process. *RSC Advances*, **11**, 25624-25627. <https://doi.org/10.1039/d1ra04425g>
- [15] Weidner, C.H., Michaels, F.M., Beltman, D.J., Montgomery, C.J., Wadsworth, D.H., Briggs, B.T., *et al.* (1991) Indolizines. 5. Preparation and Structural Assignments of Azaindolizins. *The Journal of Organic Chemistry*, **56**, 5594-5598. <https://doi.org/10.1021/jo00019a024>