

吡喃并吲哚类化合物的合成及生物活性的研究进展

甘旭梅¹, 陈伟杰¹, 王翠霞¹, 闻新雨¹, 张振伟^{1,2*}

(1.广西中医药大学 药学院 广西壮瑶药技术创新中心, 广西 南宁 530200; 2.特色中药民族药广西
高校工程研究中心, 广西 南宁 530200)

摘要: 吡喃并吲哚类化合物是由吡喃环与吲哚环通过不同方式稠合而成的一类杂环化合物, 广泛存在于植物、真菌及海洋生物的天然产物中。由于其独特的电子分布、多样的稠合方式以及丰富的反应位点, 这类化合物展现出抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗病毒等多种生物活性, 已成为药物化学领域的研究热点之一。系统综述了吡喃并吲哚类化合物的合成方法及其生物活性研究进展, 按照吡喃环与吲哚环的不同稠合位点(例如[2,3-*b*]、[3,4-*b*]、[4,3-*b*]、[3,2-*b*]、[2,3-*e*]、[3,2-*e*]、[2,3-*g*]等)进行分类, 总结了近十年来发展的主要合成策略, 包括 DABCO 催化串联反应、双功能方酰胺催化环化、钪催化脱羧环加成、电化学双氧化环化、铈催化 C-H 活化、氧化石墨烯催化串联环化、BaTiO₃ 纳米颗粒超声辅助一锅法合成等。这些方法在底物适应性、立体选择性、原子经济性和绿色化学等方面各具特色, 为构建结构多样的吡喃并吲哚骨架提供了有力工具。在生物活性方面, 归纳了代表性化合物的活性评价结果及初步构效关系, 涵盖了抗 HIV、抗白血病、抗乳腺癌、抗炎、抗菌等方向。此外, 还深入分析了该类化合物在药物开发中面临的挑战, 包括天然来源有限、结构多样性尚未充分开发、不对称合成方法仍不完善、多数研究停留于活性初筛阶段、作用靶点与机制尚不明确等。最后, 展望了未来的研究方向, 提出应结合有机合成与合成生物学技术, 发展高效绿色的合成策略, 深化构效关系研究, 明确作用靶点, 推动吡喃并吲哚类化合物向临床候选药物转化。旨在为新型吡喃并吲哚类先导化合物的发现与结构优化提供理论依据与实践参考。

关键词: 吡喃并吲哚; 稠环骨架; 化学合成; 生物活性; 结构多样性; 不对称合成

中图分类号: O62;R914.4

文献标识码: A

文章编号:

DOI: 10.13822/j.cnki.hxsj.2026.0106

Research Progress on Synthesis and Biological Activities of Pyranoindole Compounds

GAN Xu-mei¹, CHEN Wei-jie¹, WANG Cui-xia¹, WEN Xin-yu¹, ZHANG Zhen-wei^{1,2*} (1. College of Pharmacy, Guangxi Innovation Center of Zhuang Yao Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Guangxi University Engineering Research Center of Characteristic Traditional Chinese Medicine and Ethnic Medicine, Nanning 530200, China)

Abstract: Pyranoindole compounds are a class of heterocyclic frameworks formed by the pyran and indole rings via various fusion modes. These structures are widely distributed in natural products derived from plants, fungi, and marine organisms. Owing to their unique electronic distributions, diverse fusion patterns, and abundant reactive sites, pyranoindoles exhibit a broad spectrum of biological activities, including anti-inflammatory, antibacterial, antitumor, and antiviral effects. Therefore, they have become a significant focus of research in medicinal chemistry. This review systematically summarizes the recent progress in the synthesis and biological evaluation of pyranoindole derivatives over the past decade, with a particular emphasis on classification according to the different fusion sites of the pyran and indole rings, such as [2,3-*b*], [3,4-*b*], [4,3-*b*], [3,2-*b*], [2,3-*e*], [3,2-*e*], and [2,3-*g*]. A diverse range of synthetic strategies has been developed. These include DABCO-catalyzed tandem Michael-Knoevenagel and oxa-Michael cyclization sequences, bifunctional squaramide-catalyzed Michael

收稿日期: 2026-05-07; 修回日期: 2026-05-12; 接受日期: 2026-05-15

基金项目: 广西自然科学基金项目(2025GXNSFBA069322); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2025KY0385); 广西中医药大学第三批“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(202408); 广西中医药大学大学生科研训练课题项目(2022DXS11)。

作者简介: 甘旭梅(2001—), 女, 广西贵港人, 硕士生, 主要研究方向为中药化学成分研究与应用。

通讯作者: 张振伟, E-mail: charliezh@163.com。

addition/cyclization, palladium-catalyzed decarboxylative cycloaddition enabling the dearomatization of 3-nitroindoles, iodine-promoted one-pot three-component reactions, electrochemical dual-oxidation cycloadditions, rhodium-catalyzed C-H activation and dual oxygen-coordinated annulations, graphene oxide-catalyzed tandem reactions in both organic and aqueous media, and BaTiO₃ nanoparticle-assisted ultrasonic one-pot syntheses. Each strategy offers distinct advantages in terms of the substrate scope, stereocontrol, atom economy, and environmental compatibility. These methods have enabled the efficient assembly of structurally diverse pyranoindole scaffolds, including spirocyclic, tetracyclic, and fluorinated derivatives, with high yields and stereoselectivities in many cases. In terms of biological activities, representative pyranoindole derivatives have shown promising results in various pharmacological assays. Despite these findings, several challenges remain in the development of pyranoindole-based drug candidates. The natural sources of these compounds are limited, necessitating efficient chemical or biosynthetic approaches. However, existing synthetic routes often suffer from lengthy procedures, poor regio- and stereocontrol, and a limited substrate scope. Moreover, the structural diversity of pyranoindoles has not yet been fully exploited, particularly in terms of their asymmetric synthesis. Most biological studies are still in the preliminary stages of screening. The precise molecular targets, mechanisms of action, and comprehensive structure-activity relationships (SARs) remain largely unclear. To address these issues, future studies should focus on integrating synthetic organic chemistry and biology to develop efficient and sustainable synthetic strategies. Therefore, detailed SAR studies and target identification are urgently required to guide rational drug design. If these challenges are successfully addressed, pyranoindole compounds are expected to become promising candidates for treating various diseases, thereby offering new opportunities for drug discovery and development. This review serves as a valuable reference for the discovery and structural optimization of novel pyranoindole-based lead compounds.

Key words: pyranoindole; fused ring skeleton; chemical synthesis; biological activity; structural diversity; asymmetric synthesis

吡喃环结构在天然产物和合成药物中较为常见, 诸如临床上具有应用潜力的化疗药物 Crolibulin^[1]以及天然产物 Cimyunins A^[2]和 Lapachol^[3]均含有吡喃单元, 其独特的电子特性和空间构型为分子的生物活性提供了重要贡献 (图 1)。其中, 吡喃并杂环骨架的应用已拓展至科学研究与国民经济生产的多个领域, 尤其在医药、农药等生活相关用品中发挥着重要作用^[4]。作为一类重要的杂环骨架, 吡喃环在天然产物中也广泛存在^[5-7], 是药物化学和生命科学中重要的特权杂环基^[8-10]。在全球市场上, 已有多种含有吡喃结构的合成药物被证明具有良好的医疗效果^[11-19], 例如, 抗炎药吡喃美辛 (Indometacin)^[11-12]、镇吐药多拉司琼 (Dolasetron)^[13]。通过对吡喃母核进行结构修饰, 引入稠合环系, 可拓展其骨架的化学空间, 从而为开发具有新颖生物活性的吡喃类衍生物提供结构基础。当吡喃环与吡咯环稠合形成吡喃并吡咯 (pyranoindole) 时,

可产生显著的协同增益效果。非甾体抗炎药依托度酸 (Etodolac) 便是该类化合物的典型代表, 其结构如图 1 所示。

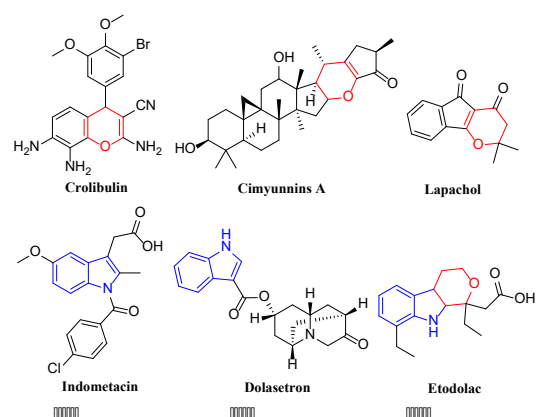


图 1 具有生物活性的吡喃、吡咯、吡喃并吡咯骨架的代表结构化合物

Fig.1 Representative compound structures of biologically active pyran and indole and pyranoindole skeletons

吡喃并吡咯具有复杂的三维结构和丰富反应位点, 因而化学性质独特, 在药物设

计中被广泛用作优化药物性能的关键结构模块。吡喃环和吲哚环的常见稠合类型包括 [2,3-*b*]、[3,4-*b*]、[4,3-*b*]、[3,2-*b*]、[2,3-*e*]、[2,3-*f*]、[3,2-*f*]和[2,3-*g*]等。不同稠合方式显著影响分子的电子分布、空间构型、反应活性位点及手性中心分布,从而决定其生物活性。取代基(如酯基、卤素、甲基、苯基)的种类和位置是调控抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒等活性的关键因素。

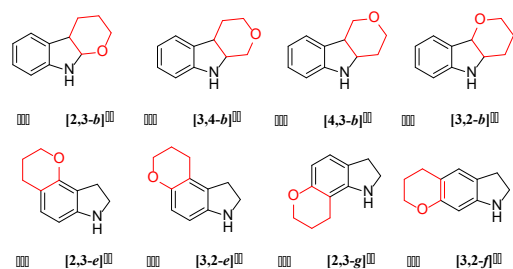


图2 吡喃环和吲哚环的常见稠合类型

Fig.2 Common fusion types of pyran rings and indole rings

许多具有生物活性的天然产物含吡喃并吲哚骨架,多为生物碱。例如,新喀里多尼亚特有的芸香科树木 *Boronella koniambiensis* 中提取的生物碱 Koniamborine^[20],其基本骨架为吡喃并[3,2-*b*]吲哚,对小鼠白血病细胞(L1210)展现出细胞毒活性,结果显示其 IC₅₀ 为 38.2 μmol/L。进一步研究表明,吡喃并吲哚类化合物不仅存在于植物中,亦广泛分布于真菌、海洋生物及其代谢产物中。其中,从嗜热真菌(*Talaromyces thermophilus*)菌株 YM1-3 中相继分离得到两种黄色异戊烯化吡喃并[2,3-*g*]吲哚生物碱 Talathermophilin A 和 B^[21];从同一菌属 YM3-4 菌株中分离得到 Talathermophilin C^[22],其中 Talathermophilin A 和 B 对自由生活的线虫 *Panagrellus rediVe* *Vus* 均表现出杀线虫毒性,抑制率分别约为 38%和 44%。此外,从海洋真菌 *Aspergillus versicolor* 中分离得到的杂色曲菌及其代谢产物,经结构鉴定确认为两种具有相对顺反构型的吡喃并[3,2-*f*]吲哚衍生物,分别命名为 Asperversiamides 1 和 2^[23],进一步证实,该类化合物对脂多糖(LPS)诱导的 Raw264.7 巨噬细胞中一氧化氮(NO)的生成呈现不同程度的抑制效应,其中,抑

制活性最为显著的 IC₅₀ 值为 5.39 μmol/L,且该抑制活性与细胞毒性无关,表明其抗炎作用具备特异性。具体结构如图 3 所示。

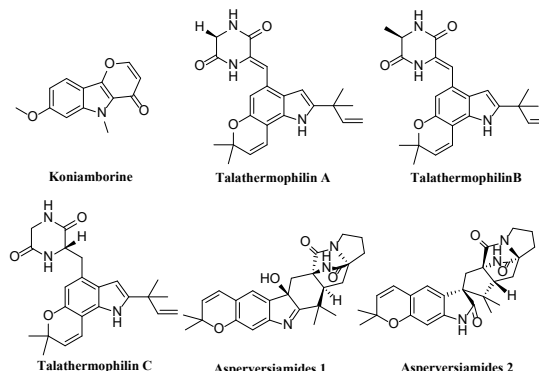


图3 具有生物活性的吡喃并吲哚类天然产物

Fig.3 Natural products of pyranoinidole with biological activity

随着现代合成技术的进步以及药物研发的深入,结构多样的吡喃并吲哚骨架的合成方法及其衍生物的生物活性研究取得重要进展^[24]。本文系统总结近十年吡喃并吲哚骨架构建的化学合成方法及其生物活性研究进展,按照吡喃与吲哚的不同稠合位点进行阐述,着重分析其在药物开发方面的潜力与应用前景,从而为新型药物的设计合成与活性研究提供理论支撑与实践参考。

1 吡喃并吲哚类化合物的合成与生物活性

1.1 吡喃并[2,3-*b*]吲哚类化合物

目前,针对吡喃并[2,3-*b*]吲哚类化合物的研究相对较为丰富。2015年, Liu 等^[25]基于 DABCO 催化的串联反应构建二氢吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架。在无水 THF 中,于 65 °C 条件下, DABCO 作为亲核催化剂,首先与 α,β -不饱和酯或烯酮类底物发生 Michael 加成反应,形成两性离子中间体。该中间体进一步与芳香醛发生羟醛缩合(Knoevenagel 型反应),从而生成 δ -羟基- α,β -不饱和酯/酮体系(图 4)。

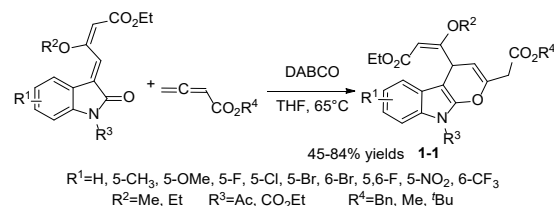


图4 DABCO 催化构建吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架

Fig.4 DABCO-catalyzed construction of

pyrano[2,3-*b*]indole skeleton

构建以上吡喃并吲哚骨架的关键环化过程，是通过 δ -羟基- α,β -不饱和中间体在 DABCO 催化下发生分子内氧杂-Michael 加成来实现的。在此过程中，羟基作为亲核试剂选择性地进攻共轭体系的 β -碳，经过 6-endo-trig 环化形成二氢吡喃结构，随后可发生脱水或醇加成反应，生成稳定的多官能团杂环产物。该策略具备底物适用范围广、官能团兼容性良好以及立体选择性可控的特点，适用于多样性导向合成 (DOS) 及先导化合物结构优化。

2017 年, Lou 等^[26]利用丙二腈和靛红衍生的三氟甲基丙烯酸酯进行了 Michael 加成/环化反应, 这一过程由双功能方酰胺有效催化, 以高收率合成一系列具有三氟甲基化全碳取代立体中心的吡喃并[2,3-*b*]吲哚衍生物 (图 5)。同年, 该课题组基于合成的吡喃并[2,3-*b*]吲哚化合物, 通过高通量 Jurkat-lat 细胞筛选模型, 发现其具有 HIV 潜伏期逆转活性^[27]。利用原代 CD4+ T 细胞系到猕猴原代细胞再到患者原代细胞, 建立了完整的活性验证体系来验证其构效关系。其中, 外消旋体的活性优于纯手性对映体, 缺乏酯基的化合物活性显著下降且细胞毒性增加, 吲哚骨架中的 N 位对活性的影响也较大, 当 N 位取代基为甲基时, 活性最优。关于该类化合物抗病毒活性的研究相对较少。目前, 仅在抗 HIV 方向取得了一定突破, 但尚未进入动物试验或临床研究阶段, 且尚未拓展至其他类型病毒的活性研究领域。这为该类化合物抗病毒活性的后续拓展以及其他生物活性研究提供了探索空间。

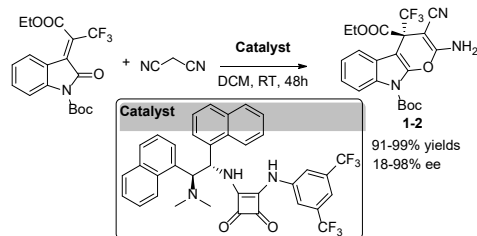


图 5 双功能方酰胺催化构建吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架

Fig.5 Bifunctional fangamide catalyzes the construction of pyrano[2,3-*b*]indole skeleton

2018 年, Zhu 等^[28]报道了一类利用分子

碘促进的一锅法两步三组分串联反应, 用于构建含三氟甲基的吡唑并吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架 (图 6)。该反应以靛红、芳香醛与 1-芳基-3-三氟甲基-5-吡唑酮为原料, 在甲苯回流条件下依次经 I_2 促进的第一步转化及 $POCl_3$ 介导的分子内环化串联反应, 以优异的原子经济性和操作简便性获得目标多杂环化合物。与分步合成策略相比, 该策略实现了连续的多组分环化过程。所得含氟多杂环化合物可作为具备潜在生物活性的优势骨架, 为进一步构建复杂杂环体系提供了极具价值的合成平台。

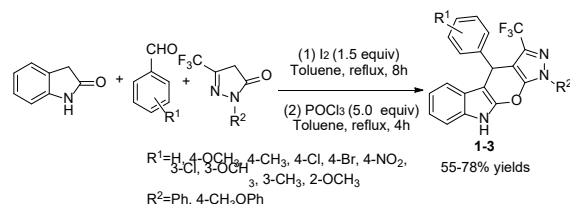


图 6 利用 I_2 构建吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架

Fig.6 Construction of pyrano[2,3-*b*]indole skeletons using I_2

2022 年, Dou 等^[29]报道了首例钯催化的脱羧[4+2]环加成反应, 此反应实现了 3-硝基吲哚的去芳构化, 成功构建了四氢吡喃并吲哚骨架 (图 7)。该反应以 2-亚烷基三甲基碳酸酯或 2-(羟甲基)-3-芳基烯丙基碳酸酯为 π -烯丙基钯 1,4-[O,C]-偶极体前体, 在钯催化体系的作用下, 与 3-硝基吲哚顺利发生环加成反应, 最终以良好至优异的产率和非对映选择性获得一系列结构多样的目标产物。该工作首次将 π -烯丙基钯 1,4-[O,C]-偶极体应用于缺电子杂芳烃的去芳构化环加成反应, 拓展了去芳构化反应的偶极体类型; 此方法底物适用范围广、反应条件温和, 并可通过克级规模放大及产物中硝基还原、双键还原、氧化、环氧化等多样化转化, 进一步彰显了其合成应用价值。

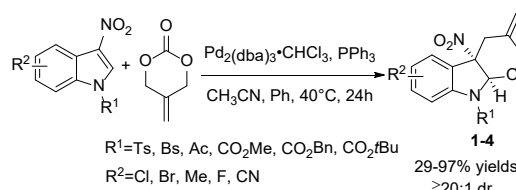


图 7 钯催化构建吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架

Fig.7 Palladium-catalyzed construction of the pyrano[2,3-*b*]indole skeleton

2024 年, Manikandan 等^[30]借助 Knoevenagel 缩合与 Michael 加成串联反应构建螺环氧吲哚-吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架(图 8)。此合成过程中, 二氧吲哚与丙二腈经 Knoevenagel 缩合反应, 生成 α,β -不饱和异吲哚中间体, 随后经过 Michael 加成、环化以及互变异构化的串联过程, 构建出 2-氨基-2-氧代-9*H*-螺[吲哚啉-3,4'-吡喃并[2,3-*b*]吲哚]-3'-甲腈目标化合物 1-5。该合成策略具有原子经济性高和操作简便的特点, 有效实现了螺环氧吲哚与吡喃并吲哚骨架的融合。

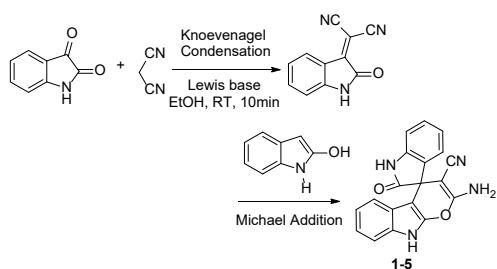


图 8 构建螺环氧吲哚-吡喃并[2,3-*b*]吲哚骨架
Fig.8 Construct the spiroxyindole-pyrano [2,3-*b*] indole skeleton

通过体外抗肿瘤活性筛选, 该化合物在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对 K-562 白血病细胞株表现出 61.04% 的生长抑制率; 分子对接研究进一步揭示了其与白血病相关蛋白 (60QN、60QC、1EMR、606F) 的结合亲和力 (-6.71 至 -7.82 kcal/mol), 这充分显示出吡喃并吲哚骨架具备良好的抗白血病活性潜力, 为新型抗肿瘤药物的研发提供了有价值的先导物。

1.2 吡喃并[3,4-*b*]吲哚类化合物

吡喃并[4,3-*b*]吲哚是一类具有重要药学价值的杂环结构基序, 例如作为抗炎药依托度酸 (Etodolac) 和止痛剂培美度酸 (Pemedolac) 等已上市药物的核心结构单元。2016 年, Xie 等^[31]报道了铑催化的 *N*-磺酰基-1,2,3-三氮唑与吲哚衍生物的分子内环化反应。在最优条件下, 一系列吲哚基三氮唑底物顺利发生环化, 以 44%~93% 的产率及选择性获得吡喃并[3,4-*b*]吲哚衍生物 (图 9)。反应机理研究表明, 该反应可能经由铑-氮杂乙烯基卡宾中间体, 通过分子内 Friedel-Crafts 烷基化或环丙烷化/扩环串联路径实现环化。该方法直接、高立体选择

性地构建吡喃并[3,4-*b*]吲哚骨架, 为抗炎、镇痛等含该骨架的生物活性分子提供了高效合成平台。

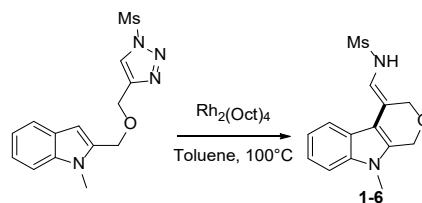


图 9 铑催化合成吡喃并[3,4-*b*]吲哚类化合物
Fig.9 Rhodium-catalyzed synthesis of pyrano[3,4-*b*]indole compounds

2022 年, Freaah 等^[32]研究发现, 针对依托度酸的分子骨架进行结构修饰 (图 10)。他们利用计算机分子模型并通过体外细胞实验验证, 评估了依托度酸衍生物对 eEF2K 在体内靶向的癌症治疗, 证明依托度酸衍生物是通过抑制真核延伸因子 2 激酶 (eEF2K), 从而达到靶向治疗癌症的效果。其中化合物 1-8 在杂环胺环和吡喃并[3,4-*b*]吲哚之间具有乙烯连接时, 显示出对三阴性乳腺癌 (TNBC) 细胞系最高的抑制活性。这表明构效关系在于对羧基进行修饰, 以增强化合物与靶点之间的相互作用, 进而提高其对特定癌细胞的选择性抑制效果。依托度酸的修饰产物展现出诱导肿瘤细胞凋亡的潜力, 这为新型抗癌药物的进一步开发提供了重要的参考方向。

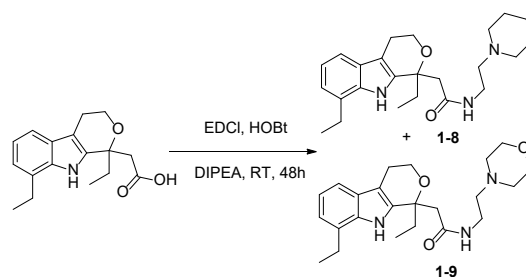


图 10 结构修饰依托度酸的分子骨架
Fig.10 Structural modification relies on the molecular skeleton of etodolac

2023 年, Myrsing 等^[33]利用催化剂氧化石墨烯 (Graphene oxide, GO) 催化的串联环化反应, 实现了四环吡喃并[3,4-*b*]吲哚骨架的构筑 (图 11)。在最优条件下, 1,4-烯二酮与 2-吲哚基甲醇顺利发生氧杂-Michael 加成/分子内 Friedel-Crafts 环化/脱水串联反应。该策略的核心优势在于: 催化剂 GO 表

面丰富的含氧官能团(环氧、羟基、羧基等)通过氢键活化底物,并协同促进后续环化与脱水过程;催化剂可循环使用5次而无明显活性损失;克级规模放大顺利。值得一提的是,该研究首次将氧化石墨烯应用于四环二氢吡喃并吲哚衍生物的合成。

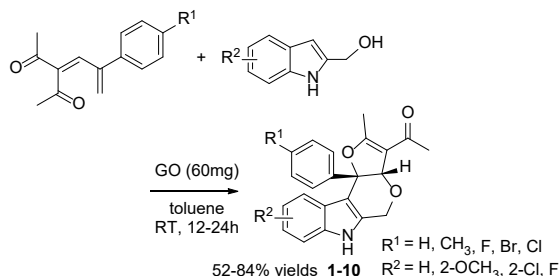


图 11 氧化石墨烯催化构建吡喃并[3,4-*b*]吲哚骨架
Fig.11 Catalytic construction of pyrano[3,4-*b*]indole skeletons by Graphene Oxide

2024年, Hussain 等^[34]将该课题组前期使用的溶剂甲苯^[33]替换为绿色溶剂水,考察了GO催化的串联环化反应,首次将GO应用于水相构建吡喃并吡喃并[3,4-*b*]吲哚骨架。采用密度泛函理论(Density functional theory, DFT)进行计算,计算结果表明,在低温条件下,有利于动力学控制的氧杂-Michael路径的进行,进而能够获得高收率。此外,还对化合物的体外抗肿瘤活性进行了评估,结果显示,代表性化合物对HepG2($IC_{50} = 42.36 \mu\text{mol/L}$)及MCF-7($IC_{50} = 35.69 \mu\text{mol/L}$)细胞株表现出较好的抗增殖活性。进一步开展的分子对接研究表明,化合物与PI3K(4FA6)以及EGFR(1U72)蛋白具有良好的结合亲和力。这也是关于吡喃并吡喃并[3,4-*b*]吲哚衍生物抗癌活性的首例报道。

1.3 吡喃并[4,3-*b*]吲哚类化合物

近年来,电化学凭借电子作为无痕试剂的优势,成为可持续、高效的吲哚官能化策略,可精准实现C2、C3或N1位及多位点的区域选择性修饰,为复杂分子构建提供了新途径^[35]。2020年, Chio 等^[36]报道了一种电化学双氧化[3+3]环加成新策略,高效构建二氢吡喃并[4,3-*b*]吲哚骨架(图12)。这是首例该类型反应,为绿色合成复杂吡喃并吲哚类杂环化合物提供了新路径。在最优条件下(NaI作为氧化还原介质,NaBF₄作为电解质,石墨阳极与RVC阴极,乙腈中恒压

3.0 V, 室温反应),以吲哚与活性亚甲基化合物为原料,经自由基-自由基交叉偶联与串联6 π -电环化反应,获得一系列多取代二氢吡喃并[4,3-*b*]吲哚衍生物。该方法兼容多种吸电子基团(包括丙二酸酯、酮酯、二酮及酮磷酸酯),卤素取代基可保持完好,N-无取代及N-芳基吲哚同样适用。克级规模电解(70%产率)及后续衍生化(Pd/C氢化/DBU介导环氧化的串联转化构建四氢吡喃并[4,3-*b*]吲哚;与胺反应生成二氢- γ -吡啶等)进一步展示了该方法的合成应用价值。此外,作者还进行了详细的机理研究:阳极氧化碘离子生成碘自由基,经氢原子转移活化吲哚生成吲哚自由基;同时,阴极还原O₂生成超氧根,作为碱去质子活化活性亚甲基化合物,经阳极氧化生成相应自由基;两种自由基经交叉偶联及串联6 π -电环化构建目标产物。

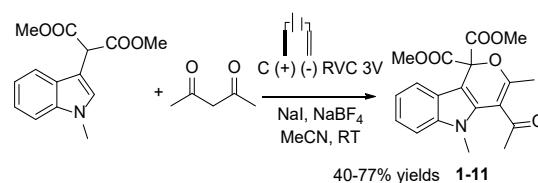


图 12 电化学双氧化构建吡喃并[4,3-*b*]吲哚骨架
Fig.12 Electrochemical dioxxygenation for the construction of pyrano[4,3-*b*]indole skeletons

2023年, Ramesh 等^[37]报道了铑催化的吲哚基氧代丙腈与羟基炔酸酯的选择性环化反应,为构建吡喃并[4,3-*b*]吲哚环系提供了一种模块化新策略。该策略基于独特的双重氧配位导向C-H活化机制,拓展了吡喃并吲哚骨架的多样性合成及活性分子后期修饰的新路径。在最优反应条件下,吲哚基氧代丙腈与羟基炔酸酯顺利发生[4+2]杂环化反应,获得四环吡喃并吲哚衍生物1-12(图13)。该反应的关键特征在于:烯醇氧作为罕见的化学选择性反应终端,通过烯醇与炔丙氧基的双重氧配位导向铑配合物的C-H活化,形成五元氧杂环戊二烯铑中间体,从而实现与传统的碳配位不同的区域选择性和立体选择性组装。底物适用范围研究表明,多种烷基取代的羟基炔酸酯(包括对称/非对称/支链烷基、环状取代基及金刚烷酮衍生物)均可兼容;吲哚环上给电子取代基

(甲基、甲氧基、苄氧基)及溴代底物同样适用;樟脑和薄荷醇衍生的手性炔酸酯可高非对映选择性地获得目标产物(单一非对映异构体)。

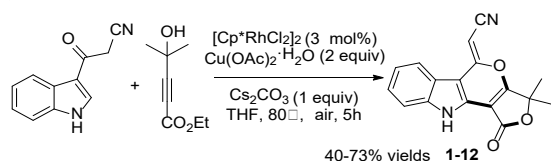


图 13 双重氧配位导向构建吡喃并[4,3-*b*]吲哚骨架
Fig.13 Construction of pyran[4,3-*b*]indole skeleton via dual Oxygen-coordinated directing agents

1.4 吡喃并[3,2-*b*]吲哚类化合物

吡喃并[3,2-*b*]吲哚是吡喃并[2,3-*b*]吲哚的结构异构体。后者可通过 N-杂环卡宾(NHC)催化、磷酸催化、叔胺催化或 N,N'-氧化物/金属协同催化等策略实现立体选择性合成;而前者——吡喃并[3,2-*b*]吲哚的催化不对称合成方法仍十分有限。2019 年, Zhou 等^[38]报道了辛可宁(Cinchonine)催化的不对称[4+2]环加成反应,用于构建手性吡喃并[3,2-*b*]吲哚骨架(图 14)。该反应的催化循环机制如下:辛可宁的叔胺基团去质子化丙二腈,形成离子对;与此同时,辛可宁的羟基与底物(*Z*)-2-亚芳基吲哚-3-酮的 C3 羰基形成双氢键,降低底物的 LUMO 能量,并有效屏蔽过渡态的 *Re* 面;氰基负离子选择性地从 *Si* 面进攻,经 Michael 加成及后续铵化串联,对映选择性生成 *R*-构型产物。控制实验证实,辛可宁的羟基是该双氢键活化模式的关键(O-Ac 及 O-Me 保护辛可宁导致 *e.e.* 值显著下降)。此外,体外抗菌活性评价显示,该化合物对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌具有中等活性;虽弱于阳性对照,但其手性吡喃并[3,2-*b*]吲哚骨架结构新颖,可通过优化 N-保护基提升活性,为发现新型抗菌先导化合物提供明确的结构优化方向。

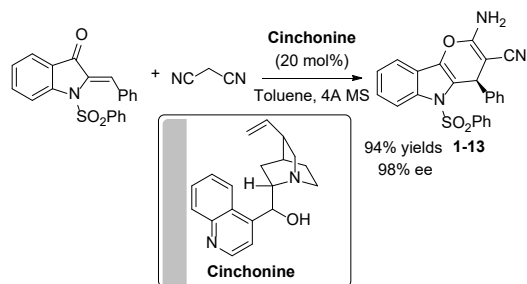


图 14 辛可宁催化构建吡喃并[3,2-*b*]吲哚骨架

Fig.14 Cinchonine-catalytic synthesis of pyran[3,2-*b*]indole skeleton

2020 年, Zhu 等^[39]报道了 DMAP 催化的邻氨基三氟苯乙酮衍生物与 β -乙酰氧基联烯酸酯的[4+1]/[3+3]domino 串联环化反应,以 61%~98%的产率和 >20:1 的非对映选择性构建了含三氟甲基的四氢吡喃并[3,2-*b*]吲哚骨架(图 15)。该反应一步构建了 C-N、C-C、C-O 3 个化学键,拓宽了三级胺催化联烯酸酯环化的反应模式(首次实现亲核试剂对 γ 位的加成)。克级反应(83% 产率)及产物的多样化衍生化(环氧化、二羟基化、酰胺化、还原、格氏加成)展示了该方法的应用潜力。

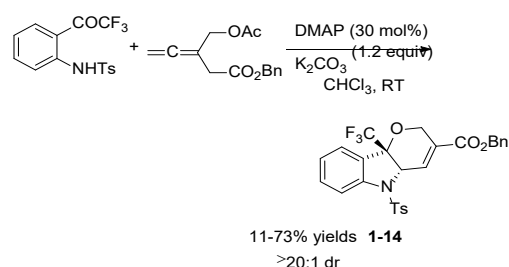


图 15 DMAP 催化构建吡喃并[3,2-*b*]吲哚骨架

Fig.15 DMAP catalytic synthesis of pyran[3,2-*b*]indole skeleton

2023 年, Zhao 等^[40]报道了 DABCO 催化的[3+3]环加成反应,用于构建二氢吡喃并[3,2-*b*]吲哚骨架(图 16)。以吲哚-3-酮与 MBH 硝基烯丙基乙酸酯为原料,经 Michael 加成、消除及氧杂-Michael 串联历程,非对映选择性获得了一系列多取代吡喃并[3,2-*b*]吲哚衍生物。

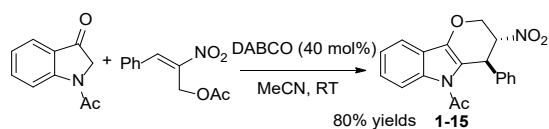


图 16 DABCO 催化构建吡喃并[3,2-*b*]吲哚骨架

Fig.16 DABCO catalytic synthesis of pyran[3,2-*b*]indole skeleton

1.5 吡喃并[2,3-*e*]吲哚类化合物

2021 年, Shaikh 等^[41]首次报道了 BaTiO₃ 纳米颗粒(BaTiO₃NPs)催化的超声辅助三组分一锅法合成 7-甲苯磺酰基-4,7-二氢吡喃并[2,3-*e*]吲哚-3-甲腈衍生物 1~16,

其结构见图 17。以芳香醛、丙二腈和 1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-4-醇为原料，在 *V*(乙醇):*V*(水)=2:1 中室温超声辐照 4~6 min，以 94%~96% 的产率获得目标产物。BaTiO₃NPs 可作为非均相催化剂循环使用 5 次。该方法具有反应时间短、产率高、操作简便、环境友好、催化剂可回收等优点。然而，值得指出的是，迄今为止该骨架化合物的后续研究报道较少，其底物范围的拓展、反应机制的深入探讨以及生物活性的系统评价仍有待进一步开展。该骨架在药物化学领域的潜在应用价值尚需更多研究加以挖掘和验证。

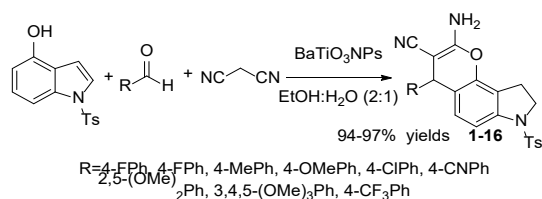


图 17 BaTiO₃NPs 催化构建吡喃并[2,3-*e*]吲哚骨架

Fig.17 BaTiO₃NPs-catalytic synthesis of pyrano[2,3-*e*]indole skeleton

1.6 吡喃并[3,2-*e*]吲哚类和吡喃并[3,2-*g*]吲哚类化合物

吡喃并[3,2-*e*]吲哚骨架因其在药物化学中的显著药效潜力与结构多样性价值，已成为一类备受关注的核心药效骨架。为实现该骨架的高效、区域选择性构建，已相继发展了若干合成策略。特别是在 2019 年，Itoh 等^[42]报道了一种“一锅法”关键合成策略，通过 C4 位 Pictet-Spengler 环化/烯丙基转位 (Allylic Transposition) 的串联反应，区域选择性地构建吡喃并[3,2-*e*]吲哚骨架 (图 18)。以 *N*-苄基保护的 5-羟基色胺与 3-甲基-2-丁烯醛为原料，在 2-丙醇/三乙胺混合溶剂中回流反应，经亚胺离子中间体的瞬态导向及串联环化，一步实现了吡喃并[3,2-*e*]吲哚衍生物的构建。该串联反应全程在碱性条件下进行，区别于传统酸催化下优先发生在 C2 位的 Pictet-spengler 反应，展现了优异的 C4 位区域选择性。该策略为吡喃并[3,2-*e*]吲哚类天然产物的合成提供了高效、高选择性的新途径。

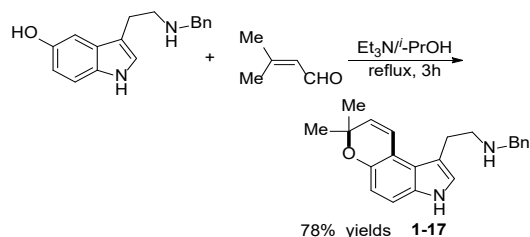


图 18 一步构建吡喃并[3,2-*e*]吲哚骨架

Fig.18 One-step synthesis of pyrano [3,2-*e*]indole skeleton

2020 年，Bingul 等^[43]报道了二氢吡喃并[3,2-*e*]吲哚和二氢吡喃并[2,3-*g*]吲哚衍生物的合成及其作为组蛋白去乙酰化酶抑制剂 SAHA 增敏剂的抗肿瘤活性评价。在合成方法学方面，该研究以羟基苯甲醛为起始原料，经烷基化、Hemetsberger 吲哚合成及 Claisen 环化串联反应，构建三环及四环二氢吡喃并吲哚骨架 (图 19)。接下来的生物学评价表明：四环二氢吡喃并吲哚衍生物 1~18 在 10 μmol/L 浓度下对神经母细胞瘤细胞株 (SH-SY5Y、Kelly) 表现出显著的细胞毒性，且与 SAHA 联用时可进一步增强其抗增殖活性。构效关系分析表明，四环骨架较三环类似物更有利于 SAHA 增敏活性的发挥，且二氢吡喃并[3,2-*e*]吲哚环系优于二氢吡喃并[2,3-*g*]吲哚环系。此外，代表性化合物对正常人肺成纤维细胞 (MRC-5、WI-38) 的毒性低于肿瘤细胞，表现出一定的选择性。该工作是首次将二氢吡喃并吲哚骨架与 SAHA 联用于神经母细胞瘤和乳腺癌治疗的研究，为新型 HDAC 抑制剂增敏剂的开发提供了结构优化方向。

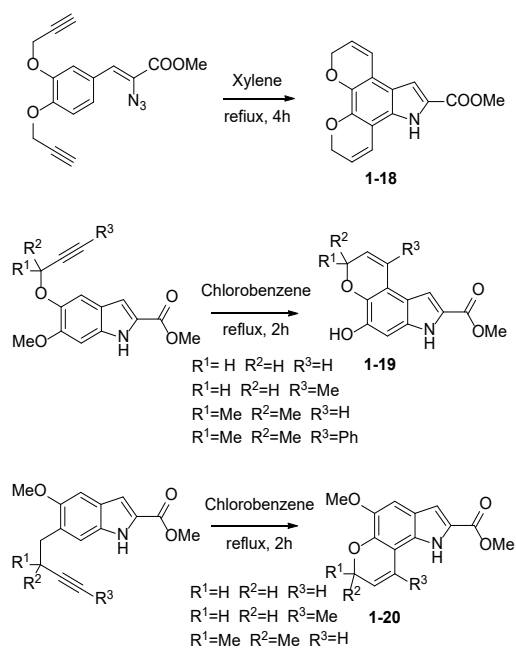


图 19 构建四环及三环二氢吡喃并吲哚骨架
Fig.19 Construction of tetracyclic and tricyclic dihydropyrano-indole skeletons

2 总结与展望

吡喃并吲哚类化合物展现出多样化的生物活性，涵盖抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗病毒等多个领域。此外，吡喃环与吲哚环的稠合方式具有多样性，包括[2,3-b]、[3,4-b]、[4,3-b]、[3,2-b]、[2,3-e]、[2,3-f]、[3,2-f]、[2,3-g]等多种类型。不同的稠合方式直接影响分子的电子分布、空间构型及反应活性位点，进而影响其生物活性。且常含有手性中心，这为构效关系研究提供了丰富的结构基础。

尽管吡喃并吲哚类化合物在药物化学领域展现出广阔的应用前景，但仍面临以下挑战：（1）该类化合物的天然来源有限，必须依赖高效的化学合成或生物合成方法。然而，现有化学合成路线多存在反应步骤冗长、区域及立体选择性控制难度大、底物适应性和产物产量有待提升的问题。（2）由于吡喃并吲哚结构位点存在局限性，其稠合方式的多样性尚未得到充分挖掘。从多组分一锅法到金属催化环化，从有机小分子不对称催化到新颖的电环化反应，目前已形成了多样化的合成策略，这些策略能够高效地构建具有不同取代模式和手性特征的目标分子。然而，针对手性吡喃并吲哚类化合物，

其不对称合成策略相对匮乏，这既为未来有机化学研究提供了更多探索方向，也为新型活性分子的发现提供了结构创新的空间。（3）目前，多数吡喃并吲哚类化合物的研究仍处于活性初步筛选阶段，其具体的作用靶点、作用机制以及构效关系仍有待深入解析，距离开发成为临床候选药物还有漫长的研究之路。

未来，需进一步整合有机合成化学与合成生物学技术，开发高效、绿色的吡喃并吲哚衍生物合成新策略；结合构效关系研究，定向设计高活性分子，推动其药物转化。同时，系统解析不同稠环类型化合物的结构-活性关系，明确关键位点与作用机制，支撑理性药物设计。

若能解决上述问题，吡喃并吲哚类化合物的结构多样性将显著提升，构效关系更明确，有望成为治疗多种疾病的新型候选药物分子。

参考文献:

- [1] Fabitha K, Kallingal A, Maciejewska N, Arya C G, Chandrakanth M, Thomas N M, Li Y P, Gondru R, Munikumar M, Banothu J. *New J. Chem.*, 2024, **48(18)**: 8038-8054.
- [2] Nian Y, Yang J, Liu T Y, Luo Y, Zhang J H, Qiu M H. *Sci. Rep.*, 2015, **5(1)**: 9026.
- [3] Eyong K O, Ketsemen H L, Zhao Z Z, Du L Q, Ingels A, Mathieu V, Kornienko A, Hull K G, Folefoc G N, Baskaran S, Romo D. *Med. Chem. Res.*, 2020, **29(6)**: 1058-1066.
- [4] Wang Y C. *Asymmetric Synthesis of Drug-Like Skeletal Pyrano-Fused Heterocycles and Their Fluorine-Containing Derivatives*. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022.
- 王溢晨. 类药物骨架吡喃并杂环及其含氟衍生物的不对称合成. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [5] Donada A J G, Corá R F, Canci B C, Roesch-ely M, Rosales P F, Moura S. *Chem. Biodivers.*, 2026, **23(4)**: e03532.
- [6] Guo H, Diao Q P, Feng T, He J. *Phytochem. Lett.*, 2026, **72**: 104120.
- [7] Liu Z Y, Liu Q H, Chen L, Liu Y K, Zhao T, Yang

- L Q, Zhang M, Yao C S. *Org. Biomol. Chem.*, 2025, **23(20)**: 4960-4965.
- [8] Mohamed M R F, Shoman M E, Ali T F S, Abuo-Rahma G E A. *Lett. Drug Des. Discov.*, 2024, **21(16)**: 3332-3348.
- [9] Zhou Q M, Luan J B, Zhang J L, Liu Q, Hu J L, Liu W W. *J. Indian Chem. Soc.*, 2026, **103(2)**: 102416.
- [10] Bano A, Khan A A, Kushwaha S P, Aleena, Zaidi S M H, Misbahul Hasan S, Fatima A. *Mini Rev. Med. Chem.*, 2026, **26**: e13895575415521.
- [11] Salama E E, Alrayes A A, Alrashdi S, Boraei A T A, Ahmed N I, Eid S, El-nasser K S, Kalil H, Sarhan A A M. *Pharmaceuticals*, 2026, **19(3)**: 418.
- [12] Gao J H, Hao S L, Liu Y, Han W, Weng Y B, Zhao X Y. *BMJ Open*, 2023, **13(8)**: e069187.
- [13] Tuca A. *Cancer Manag. Res.*, 2010, 2: 1-12.
- [14] Jia H W, Wang X D, Deng F B, Hu D X, Li H R, Xiu X M, Yang H L, Cheng M S. *Tetrahedron Lett.*, 2026, **179**: 156037.
- [15] Gao G P, Li Q K, Ma J C, Zhang Z J, Zhang S Y, Liu Y Q. *Bioorg. Med. Chem.*, 2026, **135**: 118541.
- [16] Liu X Y, Mei X Y. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 2023, **11**: 1156372.
- [17] Quan H Y, Chen Y L, Shang H Y, Jin Y X, He S Z, Yang L. *Chem. Reagents*, 2025, **47(2)**: 1-7.
权慧艳, 陈玉琳, 商洪玉, 金玉雪, 何述钟, 杨岚. 化学试剂, 2025, **47(2)**: 1-7.
- [18] Zhang W H, Hao Z F, Li K, Lei J J, Li Y N, Lei C W, Zhou Y. *Chem. Reagents*, 2024, **46(2)**: 39-46.
张文会, 郝知风, 李凯, 雷胶胶, 李亚楠, 雷传文, 周英. 化学试剂, 2024, **46(2)**: 39-46.
- [19] Ling F, Ke D H, Luo Q, Xu S. *Chem. Reag.*, 2023, **45(3)**: 37-46.
凌芳, 柯德宏, 罗强, 许胜. 化学试剂, 2023, **45(3)**: 37-46.
- [20] Grougnet R, Magiatis P, Fokialakis N, Mitaku S, Skaltsounis A L, Tillequin F, Sévenet T, Litaudon M. *J. Nat. Prod.*, 2005, **68(7)**: 1083-1086.
- [21] Chu Y S, Niu X M, Wang Y L, Guo J P, Pan W Z, Huang X W, Zhang K Q. *Org. Lett.*, 2010, **12(19)**: 4356-4359.
- [22] Ye Y, Li X Q, Tang C P, Yao S. *Chin. J. Nat. Med.*, 2013, **11(2)**: 97-109.
- [23] Li H Q, Sun W G, Deng M Y, Zhou Q, Wang J P, Liu J J, Chen C M, Qi C X, Luo Z W, Xue Y B, Zhu H C, Zhang Y H. *J. Org. Chem.*, 2018, **83(15)**: 8483-8492.
- [24] Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, Saturnino C, Sinicropi M S. *Curr. Med. Chem.*, 2022, **29(21)**: 3667-3683.
- [25] Liu Y F, Du Y L, Yu A M, Qin D B, Meng X T. *Tetrahedron*, 2015, **71(40)**: 7706-7716.
- [26] Lou Q X, Ding Y Y, Xu D F, Liu G K, Zhao J L. *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359(15)**: 2557-2563.
- [27] Yang Q, Ding Y Y, Feng F L, Pan E X, Fan X Z, Ma X C, Chen L, Zhao J L, Sun C J. *MedChemComm*, 2017, **8(9)**: 1806-1809.
- [28] Zhu Y J, Chen F H, Zhou Y D, Kang Z P, Zhang M, Deng H M, Song L P. *J. Fluor. Chem.*, 2018, **211**: 141-147.
- [29] Dou P H, Yuan S P, Chen Y, Zhao J Q, Wang Z H, You Y, Zhang Y P, Zhou M Q, Yuan W C. *J. Org. Chem.*, 2022, **87(9)**: 6025-6037.
- [30] Manikandan P, Kumar M, Swarnamughi P, Asif M, Nasibullah M, Jeba Reeda V S, Khaled J M, Muthu S. *J. Mol. Liq.*, 2024, **405**: 125064.
- [31] Xie H, Yang J X, Bora P P, Kang Q. *Tetrahedron*, 2016, **72(22)**: 3014-3021.
- [32] Comert O F, Siyah P, Durdagi S, Ay M, Ozpolat B. *RSC Med. Chem.*, 2022, **13(7)**: 840-849.
- [33] Myrsing E, Vinod A, Chandra Mouli H M, Ravichandiran V, Jana A. *Asian J. Org. Chem.*, 2023, **12(6)**: e202300126.
- [34] Hussain M Z, Myrsing E, Chandra Mouli H M, Dey K, Khajuria S, Paul A K, Sahu A, Jana A. *ChemistrySelect*, 2024, **9(48)**: e202404316.
- [35] Li S F. *Chem. Rec.*, 2026, **26(3)**: e202500273.
- [36] Choi S, Park J, Yu E, Sim J, Park C M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, **59(29)**: 11886-11891.
- [37] Kotipalli R, Babu U S, Nanubolu J B, Reddy M S. *Chem. Commun.*, 2023, **59(67)**: 10137-10140.
- [38] Zhou J, Wang B, He X H, Liu L, Wu J, Lu J, Peng C, Rao C L, Han B. *J. Org. Chem.*, 2019, **84(9)**: 5450-5459.

- [39] Zhu Y N, Huang Y. *Org. Lett.*, 2020, **22**(17): 6750-6755.
- [40] Zhao Q, Chen B H, Li H P, Yu T T, Peng C, He X H, Huang W. *Tetrahedron*, 2023, **133**: 133275.
- [41] Shaikh S, Rasal S, Ramana M M V. *React. Kinet. Mech. Catal.*, 2021, **133**(1): 405-424.
- [42] Itoh T, Chiba Y, Kawaguchi S, Koitaya Y, Yoneta Y, Yamada K, Abe T. *RSC Adv.*, 2019, **9**(18): 10420-10424.
- [43] Bingul M, Arndt G M, Marshall G M, Cheung B B, Kumar N, Black D S. *Molecules*, 2020, **25**(6): 1377.