

# *N,N*-二取代烯胺酮参与的环化反应研究进展

薛孟玲, 冯玉燕, 张雅婷, 杨艳青, 李宁\*

(广西中医药大学 a. 药学院, b. 广西壮瑶药技术创新中心, 广西 南宁 530200)

**摘要:** *N,N*-二取代烯胺酮是一类兼具亲核与亲电反应性的多功能合成砌块, 其结构中富电子的烯胺碳原子与缺电子的酮羰基通过共轭相连, 构成独特的  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基体系, 赋予这类化合物多样化的反应模式, 既可通过烯胺端作为亲核试剂参与反应, 也可通过共轭加成或羰基活化途径作为亲电受体参与反应, 并表现出优异的区域选择性控制能力。因此, 以 *N,N*-二取代烯胺酮为关键中间体或起始原料, 能够便捷地构建五元、六元碳环、含氮/氧杂环以及稠环等结构单元, 这些骨架广泛存在于功能材料、天然产物和药物分子中, 在材料制备、药物研发及有机合成领域具有重要的应用价值。本文系统综述了近五年 *N,N*-二取代烯胺酮参与的环化反应研究进展, 以催化体系为分类依据, 依次总结了过渡金属催化、光/电催化、无金属及微波/超声波促进条件下的环化反应, 阐述了不同催化体系下环化反应的反应机理、底物适用范围、反应特点及应用前景, 分析了当前研究中存在的问题, 并对未来的发展趋势进行了展望, 为后续基于 *N,N*-二取代烯胺酮的新型环化反应设计、药物分子合成及功能材料制备提供参考。

**关键词:** *N,N*-二取代烯胺酮; 环化反应; 合成砌块; 合成; 研究进展

中图分类号: O621.3 文献标识码: A

文章编号: 0258-3283 (2026)

DOI:10.13822/J.CNKI.HXSJ.2026.0109

**Recent Advances in Cyclization Reactions Involving *N,N*-disubstituted Enaminones** XUE Meng-ling, FENG Yuyan, ZHANG Ya-ting, YANG Yan-qing, LIN Ning\* (a. School of Pharmacy, b. Guangxi Innovation Center of Zhuang Yao Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

**Abstract:** *N,N*-Disubstituted enaminones represent a highly versatile class of multifunctional synthetic building blocks that inherently possess both nucleophilic and electrophilic reactivity. Within their molecular architecture, the electron-rich carbon atom of the enamine moiety and the electron-deficient carbon of the ketone carbonyl group are covalently interconnected through a conjugated  $\pi$ -system, resulting in a distinctive  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl framework. This unique electronic structure endows these compounds with a remarkably diverse array of reaction modes: on the one hand, they can readily serve as nucleophilic species in chemical transformations via their enamine terminus; on the other hand, they can act as electrophilic acceptors through either conjugate addition or carbonyl activation pathways. Notably, these processes are often accompanied by excellent and predictable regioselective control. As a direct consequence, the strategic employment of *N,N*-disubstituted enaminones as pivotal intermediates or readily accessible starting materials enables the convenient and efficient construction of a wide array of valuable structural motifs, including five- and six-membered carbocycles, nitrogen- and oxygen-containing heterocycles, and complex fused ring systems. These cyclic skeletons are ubiquitous core structures found in functional materials, natural products, and pharmaceutical molecules, endowing this chemistry with significant application value across the interdisciplinary fields of material preparation, drug discovery, and organic synthesis. In this review, we systematically summarize the research progress made over the past five years in cyclization reactions involving *N,N*-disubstituted enaminones. The content is organized according to the catalytic system employed and sequentially covers transition-metal-catalyzed cyclization reactions, photo- and electrocatalytic transformations, metal-free reaction protocols, and cyclization processes promoted by microwave or ultrasound irradiation. For each catalytic category, the underlying reaction mechanisms, scope and limitations of applicable substrates, characteristic features of the transformations, and potential application prospects are discussed. In addition, the problems present in current studies are analyzed, and an outlook on future development trends is provided. This review is expected to offer a reference for the subsequent design of novel cyclization reactions based on *N,N*-disubstituted enaminones as well as the synthesis of drug molecules and production of functional materials.

**Key words:** *N,N*-disubstituted enaminones; cyclization reaction; synthetic building blocks; synthesis; research progress

1977年, 格林希尔首次提出了“烯胺酮”这一术语, 用以描述一类具有  $N-C=C-C=O$  共轭体

系的化合物<sup>[1]</sup>。从电子效应来看, 该结构属于典型的给体-受体共轭体系, 与推拉型炔胺和推拉型炔

收稿日期: 2026-05-11; 修回日期: 2026-05-27; 接受日期: 2026-06-08

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22461008), 广西自然科学基金项目 (2021GXNSFDA075016)。

作者简介: 薛孟玲 (1999-), 女, 贵州毕节人, 硕士生, 主要研究方向为药物合成化学。

通讯作者: 李宁, E-mail: linning@gxtcmu.edu.cn。

酰胺具有高度的结构相似性<sup>[2]</sup>。这种独特的结构使烯胺酮兼具烯胺的亲核性和烯酮的亲电性：分子中同时存在三个亲核位点（C-2 位、氨基和羰基氧）和两个亲电位点（烯酮结构中的 C-1 和 C-3 位）。因此，烯胺酮是一类多功能合成砌块，能在多种催化模式下快速构建结构多样的碳环与杂环<sup>[3-6]</sup>。

烯胺酮的合成方法较为简便，如氯化铵催化即可制备<sup>[7]</sup>。根据氮原子取代方式的不同，烯胺酮可分为伯胺型（-NH<sub>2</sub>）、仲胺型（-NHR）与叔胺型（-NR<sub>2</sub>）三类。相较于伯胺型与仲胺型烯胺酮，N,N-二取代烯胺酮（即叔胺型烯胺酮）因不存在游离 N—H 键，能避免氨基单元引发的副反应，使反应进程与反应路径更具可控性；同时，N,N-二取代氨基（如 N,N-二甲基氨基）可作为优良离去基团，经 C—N 键断裂可驱动多类串联环化反应的发生；此外，通过调控氮原子上取代基的结构与类型，可精准调节烯胺酮分子电子云分布与反应活性，进而实现反应的化学选择性与区域选择性可控<sup>[8,9]</sup>。

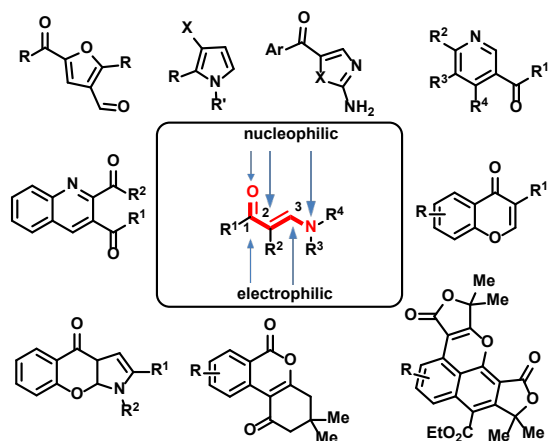


图 1 N,N-二取代烯胺酮结构及其参与合成的杂环骨架

Fig.1 N,N-disubstituted enaminones and their participation in the synthesis of heterocyclic skeletons

由于 N,N-二取代烯胺酮（叔胺型烯胺酮，氮原子上两个取代基均不为氢）独特的结构特征与优异的合成应用潜力，近年来在有机合成化学，尤其是环化反应研究领域备受关注（图 1）<sup>[10-12]</sup>。此外，芳香烯胺酮类衍生物已显示出良好的抗肿瘤活性<sup>[13]</sup>，进一步凸显了此类骨架在药物研发中的价值。目前 N,N-二取代烯胺酮环化反应的综述多聚焦特定转化类型，缺乏对 2021~2026 年间各主要前沿方向的系统分类梳理。基于此，本文以催化体系为分类依据，将反应归为过渡金属催化、无金属催化、光催化与电催化四大体系。为避免交叉，界定无金

属催化专指无金属参与且不依赖光/电驱动的反应（涵盖酸碱催化、自由基引发剂及氧化剂介导的环化），所有光/电驱动的无金属过程统一归入光催化与电催化范畴。在此基础上，新增微波/超声波辅助促进部分。据此分类，系统总结了近五年 N,N-二取代烯胺酮在上述五类条件下的环化反应研究进展，以期为该领域科研工作者开展相关研究提供参考。

## 1 过渡金属催化下 N,N-二取代烯胺酮的环化反应

过渡金属催化是 N,N-二取代烯胺酮参与环化反应中研究最为广泛、最为成熟的催化体系之一。在过渡金属（如铑、铜等）催化下，N,N-二取代烯胺酮可通过与金属中心配位形成活性中间体，进而改变底物的反应活性及位点选择性，为高选择性构建复杂碳环及杂环骨架提供了有效路径<sup>[14]</sup>。根据过渡金属种类的不同，可将其分为以下几类。

### 1.1 铑（Rh）催化的环化反应

Rh 催化剂凭借其优异的 C—H 键活化能力，在 N,N-二取代烯胺酮的环化反应中得到了广泛应用，在 C—H 官能化/环化串联反应中表现尤为突出。

2022 年，Reddy 等<sup>[15]</sup>发展了铑（III）催化烯胺酮与炔丙醇的区域选择性双重环化反应，通过 C—H/C—N 串联活化，一步构建芳基萘内酯骨架（图 2），为木脂素类天然产物提供了合成途径。

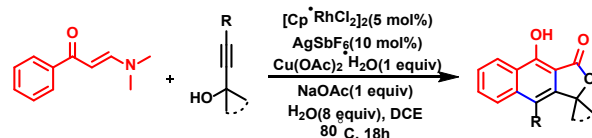


图 2 铑催化合成芳基萘内酯骨架<sup>[15]</sup>

Fig.2 Rh-catalyzed synthesis of aryl naphthalene lactones<sup>[15]</sup>

同年，Liu 等<sup>[16]</sup>以烯胺酮与碳酸亚乙烯酯为原料，在铑（III）催化体系下，经羰基导向实现芳环邻位 C—H 键活化，然后发生烯胺酮分子内碳碳双键断裂，并与碳酸亚乙烯酯发生迁移插入、脱羧环化串联过程，通过分子间亚乙烯基转移构筑 1-羟基-2-萘甲醛稠环骨架（图 3），收率 49%~84%，产物双键无额外取代基，该方法突破了传统炔环化易引入冗余取代基的局限，为该类重要骨架的合成提供了一条步骤经济的新路线。

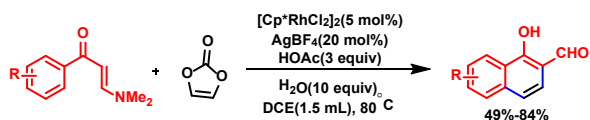


图3 铑催化构建 1-羟基-2-萘甲醛类化合物<sup>[16]</sup>

Fig.3 Rh-catalyzed construction of 1-hydroxy-2-naphthaldehyde derivatives<sup>[16]</sup>

2023 年, Suresh 等<sup>[17]</sup>发展了一种铑 (III) 催化烯胺酮与 4-羟基炔酸酯的双重 C—H 活化/区域选择性三重环化串联反应, 通过炔丙羟基与金属中心的次级配位精准控制环化区域选择性, 一步构建了结构多样的多环萘并吡喃衍生物 (图 4)。该策略无需底物预官能化, 简化了稠环合成步骤, 但仅适用于芳基烯胺酮, 对吡啶、噻吩等杂环底物及炔丙芳基取代炔酸酯兼容性较差。

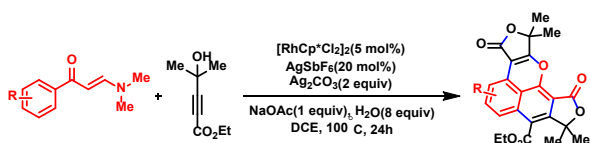


图4 铑催化合成多环萘并吡喃衍生物<sup>[17]</sup>

Fig.4 Rh-catalyzed synthesis of polycyclic naphthopyran derivatives<sup>[17]</sup>

同年, Zhang 等<sup>[18]</sup>以 *N,N*-二甲基烯胺酮与碘鎓叶立德为底物, 发展了 Rh(III) 催化 C—H 活化/环化串联反应, 该反应在常规加热条件下可顺利构建异香豆素稠环骨架 (图 5), 对常见官能团具有较好耐受性。

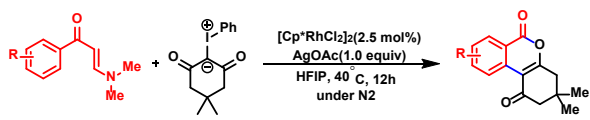


图5 铑催化合成取代异香豆素<sup>[18]</sup>

Fig.5 Rh-catalyzed synthesis of substituted isocoumarins<sup>[18]</sup>

总体而言, 铑催化在环化串联反应中展现出高原子经济性, 但催化剂成本较高, 且常需银盐等氧化剂辅助, 工业化应用受限。

## 1.2 铜 (Cu) 催化的环化反应

Cu 催化剂具有成本低廉、毒性低、来源广泛等优势, 相较其它贵金属催化剂, 更具工业应用潜力, 近年来在 *N,N*-二取代烯胺酮的环化反应中受到越来越多的关注。

2021 年, Yu 等<sup>[19]</sup>以  $\text{CuCl}_2$  为氧化剂, 实现了 *N,N*-二甲基烯胺酮的分子间自由基 [3+2] 环化, 一步构建出 5-酰基-3-呋喃甲醛骨架 (图 6)。

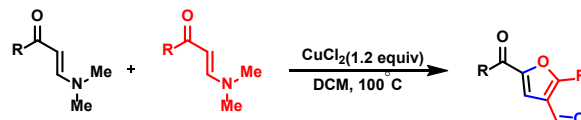


图6 铜催化合成 3-甲酰呋喃类化合物<sup>[19]</sup>

Fig.6 Copper-catalyzed synthesis of 3-formylfurans<sup>[19]</sup>

同年, Jiang 等<sup>[20]</sup>以邻芳基乙炔基苯基烯胺酮为底物, 在 CuI 介导下实现环化反应, 无需萘环预官能化, 即可合成一系列结构多样的  $\alpha$ -氨基萘衍生物 (图 7), 且产物表现出可调的荧光性能。

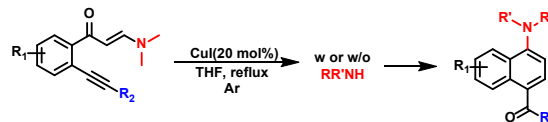


图7 铜催化合成  $\alpha$ -氨基萘衍生物<sup>[20]</sup>

Fig.7 Cu-catalyzed synthesis of  $\alpha$ -amino naphthalene derivatives<sup>[20]</sup>

2022 年, Wen 等<sup>[21]</sup>利用 3-吡啶乙酸作为吡啶甲基源, 在铜盐作用下发生脱羧形成有机铜中间体, 随后与邻羟基芳基烯胺酮发生加成、环化、消除串联过程, 一步构建 C—C 键与色酮母核 (图 8)。该反应无需配体与强碱, 条件温和, 对卤素、烷基、烷氧基、硝基等多种官能团均具有良好兼容性, 拓展了 3-位官能化色酮的合成方法学。

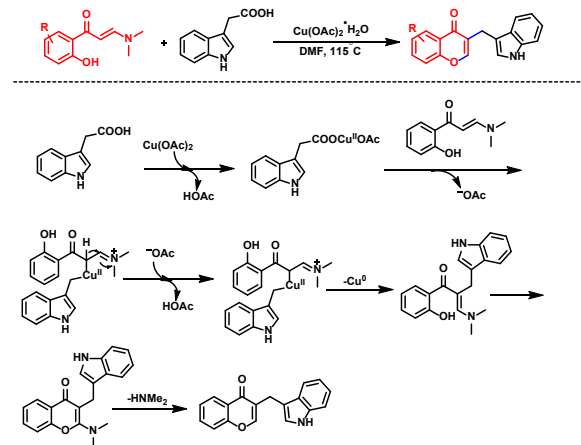


图8 铜催化合成 3-位官能化色酮及机理<sup>[21]</sup>

Fig.8 Cu-catalyzed synthesis of 3-functionalized chromones and the mechanism<sup>[21]</sup>

2025 年, Zhou 等<sup>[22]</sup>在空气氛围下实现邻溴芳基烯胺酮与 1,3-二羰基化合物的  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—C}(\text{sp}^3)$  偶联, 随后经分子内环化、两次酰基迁移及芳构化过程, 一步构建结构多样的 2-酰基萘酚-4-酯衍生物 (图 9)。该体系无需贵金属催化, 底物兼容性良好, 产物可便捷转化为多种药物活性骨架。

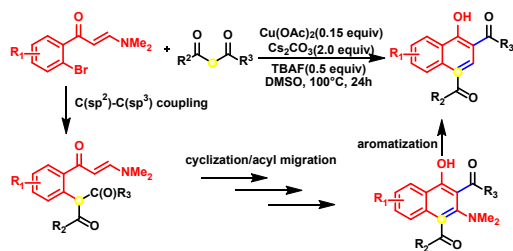


图9 铜催化合成萘酚及其衍生物<sup>[22]</sup>

Fig.9 Cu-catalyzed synthesis of naphthols and derivatives<sup>[22]</sup>

铜催化体系成本优势明显,但部分反应需当量铜盐或较高温度,催化循环效率有待提升。

### 1.3 其他过渡金属催化的环化反应

除 Rh、Cu 催化剂外, Ni、Ir 等过渡金属催化剂也被应用于 *N,N*-二取代烯胺酮的环化反应中。

2022 年, Wan 等<sup>[23]</sup>实现了镍催化下 TEMPO 的环收缩与烯胺酮 C—N 键转氨化串联反应,以 *N,N*-二甲基烯胺酮和 TEMPO 为原料,构建了含 2,2-二甲基吡咯烷结构的新型烯胺酮(图 10)。该方法突破了传统胺源的限制,为烯胺酮氨基片段的多样性合成提供了新策略,同时拓展了 TEMPO 作为氮源砌块在有机合成中的应用。

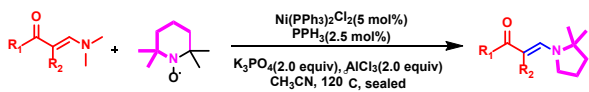


图10 镍催化合成含 2,2-二甲基吡咯烷结构的烯胺酮<sup>[23]</sup>

Fig.10 Ni-catalyzed synthesis of enaminones bearing a 2,2-dimethylpyrrolidine moiety<sup>[23]</sup>

2024 年, Tu 等<sup>[24]</sup>发展了铱催化邻羟基芳基烯胺酮的硅烷还原反应,以三乙基硅烷为还原剂,在四氢呋喃中构建邻羟基苯丙酮类化合物(图 11)。相较于已报道烯胺酮还原体系需以氢气作为氢源,该方法以液态硅烷为还原供氢试剂,无需外加氢气参与反应,且产物可进一步与 DMF-DMA 在无催化剂条件下转化为 3-甲基色酮,为色酮类化合物的合成提供了简便路线。

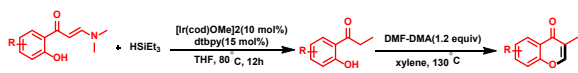


图11 铱催化合成 3-甲基色酮骨架<sup>[24]</sup>

Fig.11 Iridium-catalyzed synthesis of the 3-methylchromone scaffold<sup>[24]</sup>

2024 年, Ma 等<sup>[25]</sup>发展了一种铁催化的四组分环化策略,以 DMEA 为新型一碳合成子,通过[2+1+2+1]环化反应制备 1,4-二氢吡啶(图 12),该方法具有原料廉价、操作简便、底物范围较广等优

势,为杂环化合物的合成提供了新思路。

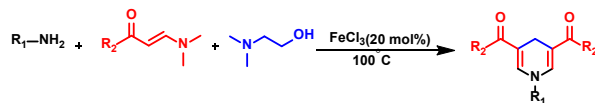


图12 铁催化合成 1,4-二氢吡啶衍生物<sup>[25]</sup>

Fig.12 Fe-catalyzed synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives<sup>[25]</sup>

镍、铁等非贵金属催化虽进一步提升了过程的可持续性,但相关研究尚处于起步阶段,反应类型有限,催化效率与选择性仍有较大优化空间。

过渡金属催化在 *N,N*-二取代烯胺酮的环化反应中已取得较大进展,能够构建多种复杂环系骨架。然而,贵金属催化剂的成本与毒性、非贵金属体系的催化效率及底物适用范围仍是制约其实际应用的关键问题。

## 2 光催化下 *N,N*-二取代烯胺酮的环化反应

光催化利用清洁、可再生的光能,条件温和,能够实现传统催化体系难以实现的环化反应<sup>[26-28]</sup>,为 *N,N*-二取代烯胺酮的环化反应提供了新的思路和方法。

2021 年, Liu 等<sup>[29]</sup>报道了一种可见光促进、无金属、无外加光催化剂的合成策略,以邻羟基芳基烯胺酮与二硒醚为原料,在空气与酸性条件下实现硒化/环化,构建 3-硒基-4*H*-色烯-4-酮(图 13),产物可进一步转化为硒基功能化嘧啶。

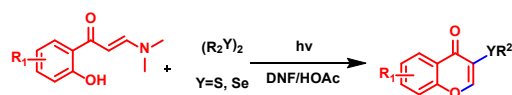


图13 可见光催化合成色酮类衍生物<sup>[29]</sup>

Fig.13 Visible-light-catalyzed synthesis of selenium-containing chromone derivatives<sup>[29]</sup>

2022 年, Hu 等<sup>[30]</sup>发展了一种光催化与酶催化协同的串联环化策略(图 14),以邻羟基芳基烯胺酮与 *N*-芳基甘氨酸酯为底物,利用南极假丝酵母脂肪酶 CALB 实现酯的原位水解,结合可见光驱动亚甲基蓝催化的脱羧、自由基氧化、Mannich 加成与分子内环化,一锅合成 3-氨基烷基色酮(图 15)。该方法无需金属催化剂,官能团兼容性良好,拓展了光酶协同催化在杂环合成中的应用。

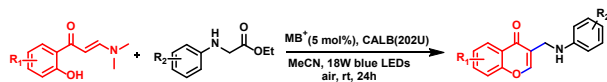
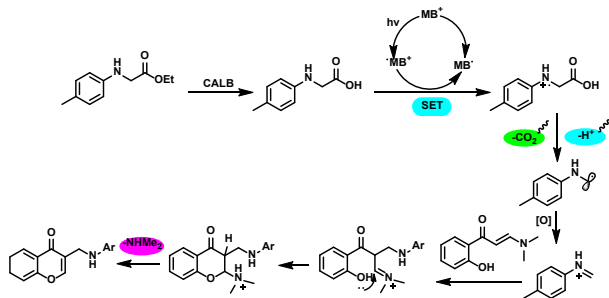


图14 可见光催化合成 3-氨基烷基取代色酮<sup>[30]</sup>

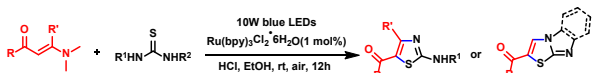
**Fig.14** Visible-light-catalyzed synthesis of 3-aminoalkyl chromones<sup>[30]</sup>



**图 15** 可见光催化合成 3-氨基烷基取代色酮的机理<sup>[30]</sup>

**Fig.15** Visible-light-catalyzed synthesis of 3-aminoalkyl-substituted chromones: mechanism<sup>[30]</sup>

2024 年, Wan 等<sup>[31]</sup>实现了可见光催化烯胺酮与硫脲的串联环化反应, 在室温、空气氛围下, 以 Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O 为光催化剂、37%浓盐酸水溶液为当量酸性添加剂(促进中间体环化, 中和副产物), 通过一步构建 C—S 与 C—N 键, 合成了结构多样的 2-氨基噻唑及稠环噻唑衍生物(图 16)。



**图 16** 可见光催化合成 2-氨基噻唑及稠环噻唑衍生物<sup>[31]</sup>

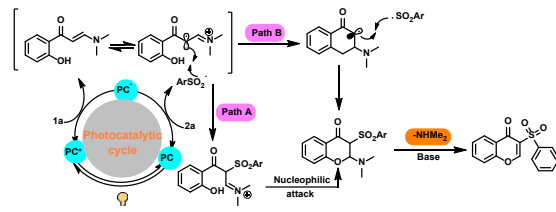
**Fig.16** Visible-light-catalyzed synthesis of 2-aminothiazoles and fused thiazole derivatives<sup>[31]</sup>

2025 年, Sun 等<sup>[32]</sup>开发了一种高氧化性吩噻嗪衍生物 PTH1, 并将其成功用于光催化合成 3-磺酰基色酮的反应(图 17)。在蓝色 LED、室温、氮气及无金属条件下, PTH1 催化烯胺酮与磺酰氯发生自由基串联环化, 构建 C—S 键并环化生成色酮骨架。该体系对芳环上各类给电子、吸电子取代基及杂环底物均表现出良好兼容性, 克级反应也能顺利进行。机理研究表明, 反应经历光催化单电子转移、磺酰自由基加成、分子内环化及消除历程(图 18), 为设计强氧化性有机光催化剂并用于杂环合成提供了新思路。



**图 17** 可见光催化合成 3-磺酰基色酮<sup>[32]</sup>

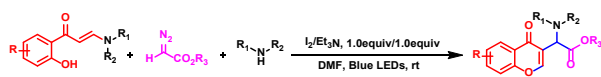
**Fig.17** Visible-light-catalyzed synthesis of 3-sulfonyl chromones<sup>[32]</sup>



**图 18** 可见光催化合成 3-磺酰基色酮机理<sup>[32]</sup>

**Fig.18** Visible-light-catalyzed synthesis of 3-sulfonylchromones: mechanism<sup>[32]</sup>

2026 年, Wan 等<sup>[33]</sup>发展了一种无金属可见光催化体系, 以邻羟基芳基烯胺酮、 $\alpha$ -重氮酯与胺为原料, 通过自由基路径实现了偕碳胺化反应, 构建色酮骨架修饰的  $\alpha$ -氨基酸酯(图 19)。该方法突破了传统卡宾途径难以在同一碳上引入两个富电子基团的局限, 产物可进一步水解为结构新颖的非天然  $\alpha$ -氨基酸, 为功能化氨基酸合成提供了简便的新策略。



**图 19** 可见光催化合成  $\alpha$ -氨基酸酯<sup>[33]</sup>

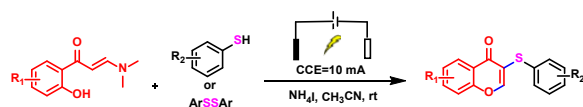
**Fig.19** Visible-light-catalyzed synthesis of  $\alpha$ -amino esters<sup>[33]</sup>

可见光催化下, 烯胺酮通常经历单电子氧化生成阳离子自由基, 或由光催化剂激发共反应物产生自由基, 进而对烯胺酮双键加成, 再发生环化/芳构化。当前部分光催化体系依赖贵金属配合物, 开发高性能、低成本有机光催化剂仍是有待突破的方向。

### 3 电催化下 $N,N$ -二取代烯胺酮的环化反应

电催化通过电极反应实现电子的转移, 无需添加额外的氧化剂或还原剂, 具有反应条件温和、可控性强、环境友好、原子经济性高等优势<sup>[34]</sup>, 近年来在  $N,N$ -二取代烯胺酮的环化反应中得到了快速发展。

2022 年, Zhou 等<sup>[35]</sup>报道了一种电化学诱导的串联环化反应, 以烯胺酮、硫酚、烷基硫醇或二芳基二硫醚为原料, 以 NH<sub>4</sub>I 为电解质与催化剂, 铂片为电极, 在室温、空气氛围下实现了 3-芳基硫代色酮的合成(图 20)。



**图 20** 电化学诱导的串联环化反应合成 3-取代色酮<sup>[35]</sup>

**Fig.20** Synthesis of 3-substituted chromones via

electrooxidation-induced tandem cyclization<sup>[35]</sup>

同年, Wan 等<sup>[36]</sup>建立了一种电化学驱动的串联吡唑环化与 C—H 卤化新策略。该反应以 *N,N*-二甲基烯胺酮和胍盐为原料, 在石墨/铂电极、恒电流条件下, 无需外加氧化剂与过渡金属, 即可实现吡唑环构建与 4 位 C—H 氯化/溴化的一步完成(图 21)。反应在水/四氢呋喃混合溶剂中进行, 条件温和、操作简便, 对芳环上卤素、烷基、氰基、硝基等多种官能团均表现出良好耐受性, 且可实现克级规模制备。机理研究表明, 反应经历阳极氧化产生卤素自由基, 随后对原位生成的吡唑中间体进行自由基加成与氧化脱氢, 最终得到 4 位卤代吡唑产物(图 22)。

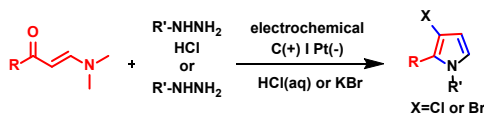


图 21 电化学驱动的串联吡唑环化与 C—H 卤化<sup>[36]</sup>

Fig.21 Electrochemically driven tandem pyrazole annulation and C—H halogenation<sup>[36]</sup>

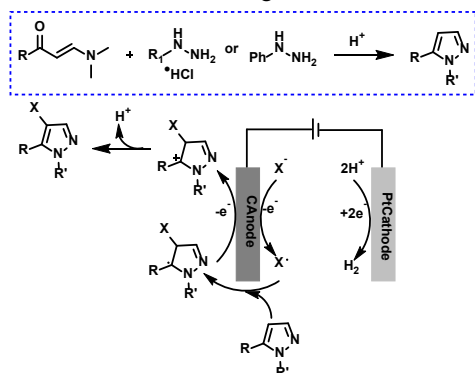


图 22 电化学驱动的串联吡唑环化与 C—H 卤化机理<sup>[36]</sup>

Fig.22 Mechanism of the electrochemically driven tandem pyrazole cyclization and C—H halogenation<sup>[36]</sup>

2024 年, Xu 等<sup>[37]</sup>报道了  $\text{CH}_2\text{Br}_2$  引发的电化学[3+2]环化, 通过阴极还原原位生成溴负离子, 并在阳极进一步氧化为溴自由基启动环化过程, 实现了烯胺酮与脘的偶联(图 23), 显著拓展了卤代烷在间接电催化环化反应中的应用范畴。

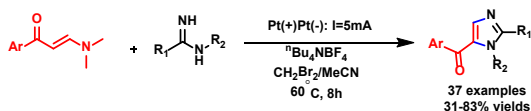


图 23 电化学环化策略合成 5-酰基咪唑衍生物<sup>[37]</sup>

Fig.23 Synthesis of 5-acylimidazole derivatives via an electrochemical cyclization strategy<sup>[37]</sup>

电催化环化通常条件温和、可控性强, 但需专

用电解设备, 且放大过程中的传质和电极稳定性问题仍待解决。

#### 4 无金属催化下 *N,N*-二取代烯胺酮的环化反应

无金属环化策略可避免过渡金属残留对药理活性筛选的干扰, 在药物合成中备受关注<sup>[38]</sup>。本节所述反应不涉及光能或电能驱动, 专指酸碱催化、自由基/氧化剂介导及无催化剂或热促进的环化反应。

##### 4.1 酸碱催化的环化反应

在无金属条件下, 酸碱催化是实现烯胺酮环化的重要途径之一。通过质子酸或碱的活化作用, 可促进底物中亲核与亲电位点的分子内或分子间加成, 继而发生环化、消除或重排等串联过程。

2024 年, Oh 等<sup>[39]</sup>利用  $\beta$ -烯胺酮与炔丙胺的区域选择性环化反应, 在无金属、无添加剂条件下合成了新型咪唑-吡咯并[1,2-a]吡嗪杂环骨架(图 24), 为多环耦合咪唑类化合物的合成提供了简捷路径。

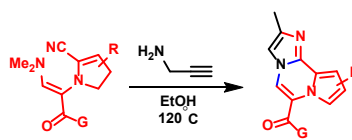


图 24  $\beta$ -烯胺酮与炔丙胺的区域选择性环化反应<sup>[39]</sup>

Fig.24 Regioselective cyclization between  $\beta$ -enaminones and propargylamines<sup>[39]</sup>

同年, Li 等<sup>[40]</sup>发展了一种无金属串联环化策略, 利用 *N,N*-二甲基烯胺酮与  $\alpha,\beta$ -不饱和磺酰胺, 在碱性条件下经 C—N 与 N—S 键断裂实现环加成, 避免了传统方法中金属催化剂与苛刻条件的使用(图 25a)。该反应底物适用性较广, 可构建含芳基、杂环、酯基、酰基及药物活性片段的多取代吡啶, 同时具有良好的放大合成潜力, 机理研究表明其经历亲核加成-环化-消除-芳构化的离子型路径(图 25b)。

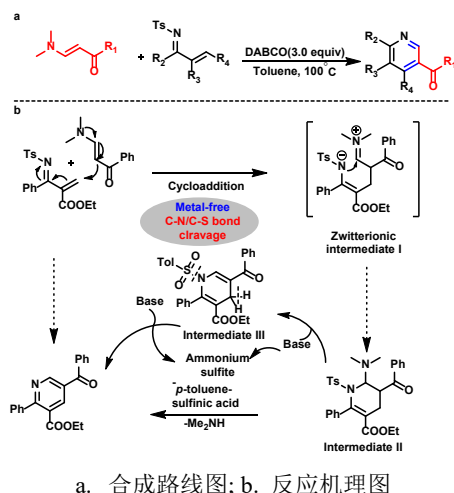


图 25 碱催化合成多取代吡啶及机理<sup>[40]</sup>

Fig.25 Base-catalyzed synthesis of polysubstituted pyridines and the mechanism<sup>[40]</sup>

2025 年, Huynh 等<sup>[41]</sup>开发了一种无外氧化剂的三组分环化策略。该方法以烯胺酮、芳基异硫氰酸酯、单质硫为原料, DABCO 为碱, DMSO 为溶剂, 通过富电子 C=C 键的环化构建噻唑-2-硫酮骨架 (图 26), 成功制备一系列 5-苯甲酰基取代产物。

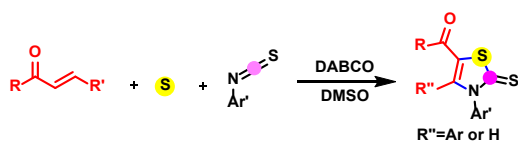


图 26 三组分环化策略合成噻唑-2-硫酮骨架<sup>[41]</sup>

Fig.26 Synthesis of thiazole-2-thione skeletons via a three-component cyclization strategy<sup>[41]</sup>

2025 年, Shankaraiah 等<sup>[42]</sup>开发了 *p*-TSA 促进的多组分区域选择性合成策略 (图 27): 以易得的 3-甲酰基色原酮、*N,N*-二取代烯胺酮和取代胺为原料, 在 DMSO 中经转氨基、亲核加成、Kornblum 型氧化、ANRORC 重排及脱水串联过程, 构建 3, 5-二取代-4-吡啶酮 (图 28)。

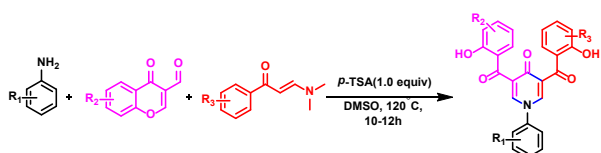


图 27 *p*-TSA 促进的多组分区域选择性合成策略<sup>[42]</sup>

Fig.27 *p*-TSA-promoted multicomponent regioselective synthetic strategy<sup>[42]</sup>

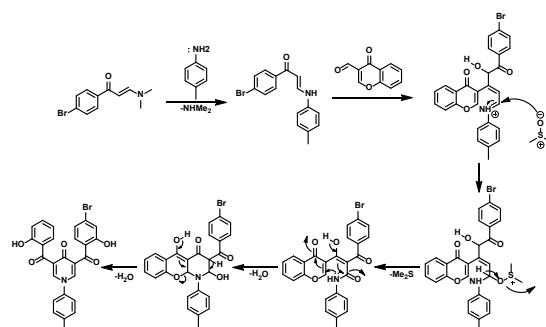


图 28 *p*-TSA 促进的多组分区域选择性合成策略机理<sup>[42]</sup>  
Fig.28 Mechanism of the *p*-TSA-promoted multicomponent regioselective synthesis strategy<sup>[42]</sup>

2026 年, Wan 等<sup>[43]</sup>发展了一种纯水相中构建噻吩环的合成方法 (图 29), 反应以廉价易得的烯胺酮与单质硫为底物, 在氢氧化钠作用下加热即可发生环化, 无需过渡金属催化剂与有机溶剂。该方法底物适用性良好、条件温和、操作简便, 为含硫杂环的构建提供了新思路。

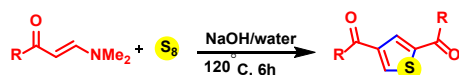


图 29 纯水相中构建噻吩环<sup>[43]</sup>

Fig.29 Construction of thiophene rings in a pure aqueous phase<sup>[43]</sup>

酸碱催化条件简单、无需金属, 但部分反应需使用强碱或强酸, 可能限制对酸碱敏感官能团的兼容性。与过渡金属催化相比, 离子型环化路径的区域选择性通常更易预测, 但反应效率普遍较低, 往往需要较高温度或较长反应时间。

#### 4.2 氧化剂或自由基介导的环化反应

在无金属条件下, 氧化剂或自由基介导的环化反应使用过硫酸盐、高价碘、碘单质等氧化剂, 可在无金属条件下经单电子转移产生自由基中间体, 实现 C—C 或 C—X 键 (X 为其它杂原子) 的构建。

2022 年, Rao 等<sup>[44]</sup>开发了一种无金属的环化构建方法 (图 30)。该方法以廉价易得的 *N,N*-二甲基烯胺酮和邻氨基苄醇为起始物, 通过直接氧化环缩合历程, 实现 C(sp<sup>3</sup>)-键断裂与 C=N、C=C 键的形成, 能够快速合成结构多样的 3-位单取代及 3,4 位二取代喹啉产物 (图 31)。

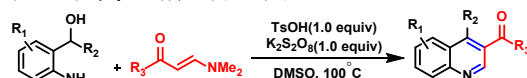


图 30 无金属催化合成取代喹啉<sup>[44]</sup>

Fig.30 Metal-free catalytic synthesis of substituted quinolines<sup>[44]</sup>

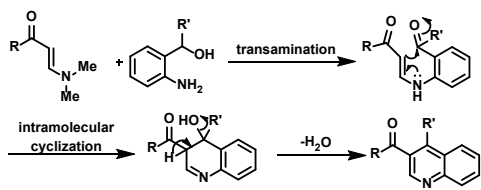


图 31 无金属催化合成取代喹啉机理<sup>[44]</sup>

Fig.31 Mechanism of the metal-free catalyzed synthesis of substituted quinolines<sup>[44]</sup>

2022 年, Wan 等<sup>[45]</sup>实现了烯胺酮与硫氰酸钾在 DMP 作用下串联环化构建噻唑-5-甲醛骨架(图 32)。该反应以戴斯-马丁高碘烷为氧化剂与甲酰基保护试剂,通过自由基硫氰化、分子内氢胺化与酮羰基缩合的串联过程,一步构建噻唑环并在 C5 位直接引入醛基(图 33),为杂芳醛的合成提供了无金属、高原子经济性的新策略。

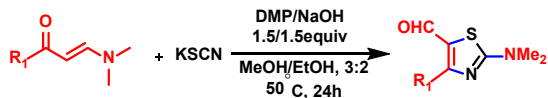


图 32 无金属催化合成噻唑-5-甲醛骨架<sup>[45]</sup>

Fig.32 Metal-free catalytic synthesis of thiazole-5-carbaldehyde skeletons<sup>[45]</sup>

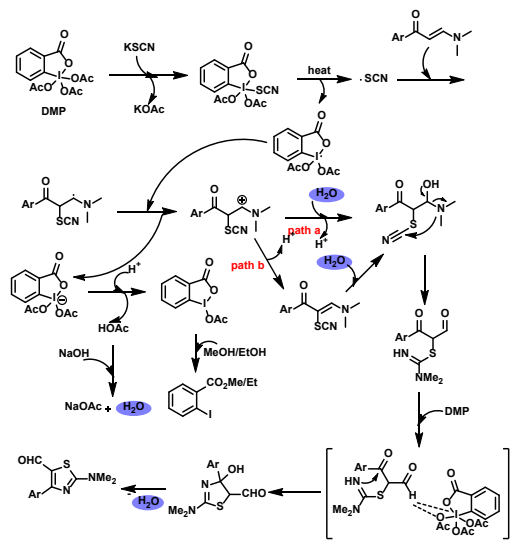
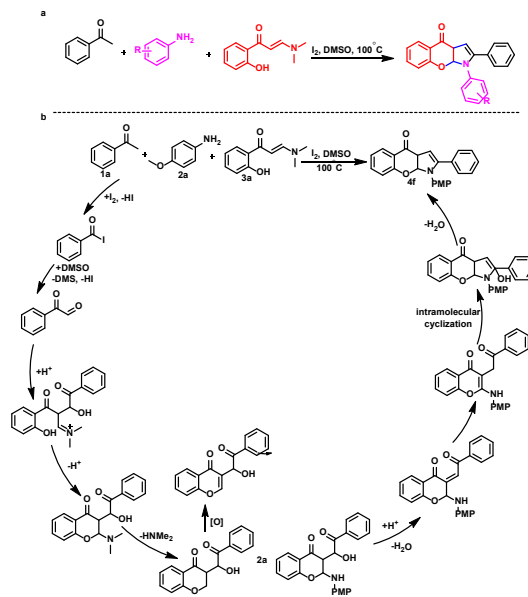


图 33 无金属催化合成噻唑-5-甲醛骨架机理<sup>[45]</sup>

Fig.33 Metal-free catalytic synthesis of thiazole-5-carbaldehyde skeletons and the mechanism<sup>[45]</sup>

2023 年, Lei 等<sup>[46]</sup>建立了 I<sub>2</sub>-DMSO 介导的无金属双官能化/双环化策略,一锅构建色烯并吡咯酮骨架(图 34a)。反应机理表明,苯乙酮首先在碘作用下经 Kornblum 氧化生成苯甲酰甲醛活性中间体,再与烯胺酮发生亲核加成、分子内环化、互变异构与脱水串联转化,最终形成并环产物,整个过

程不经历自由基路径(图 34b)。

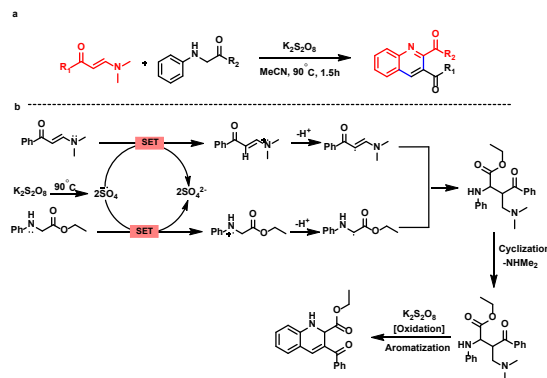


a. 合成路线图; b. 反应机理图

图 34 I<sub>2</sub>-DMSO 介导的无金属双官能化/双环化策略及机理<sup>[46]</sup>

Fig.34 I<sub>2</sub>-DMSO-mediated metal-free difunctionalization/bicyclization strategy and mechanism<sup>[46]</sup>

2025 年, Nong 等<sup>[47]</sup>发展了过硫酸钾介导的自由基-自由基交叉偶联新策略(图 35a)。该体系通过硫酸根自由基阴离子精准调控氧化过程,避免甘氨酸衍生物过度氧化为亚胺中间体,实现烯胺酮自由基与 α-氨基自由基的偶联,再经环化、消除与芳构化得到 2,3-二羰基喹啉(图 35b)。该方法实现两类底物的直接偶联,丰富了喹啉的自由基合成方法学。



a. 合成路线图; b. 反应机理图

图 35 过硫酸钾介导自由基-自由基交叉偶联合成 2,3-二羰基喹啉及机理<sup>[47]</sup>

Fig.35 Synthesis of 2,3-dicarbonylquinolines via potassium persulfate-mediated radical-radical cross-coupling and the

mechanism<sup>[47]</sup>

2026年, Mishra等<sup>[48]</sup>报道了PIDA/TMSOTf体系介导烯胺酮与硫脲/硒脲的极性反转环化反应, 通过烯胺酮的C—N键断裂而非C=C键断裂, 实现了2-氨基-5-酰基噻唑与硒唑的一步无金属合成(图36)。该方法底物适用范围较广, 可兼容给电子、吸电子及稠环、杂芳基取代基, 为含硫/硒唑骨架的药物分子合成提供了简便策略。

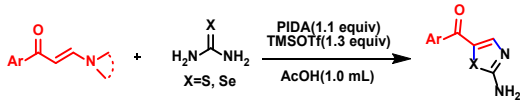


图36 烯胺酮与硫脲/硒脲的极性反转环化反应<sup>[48]</sup>

Fig.36 Polarity inversion cyclization of enaminones with thiourea/selenourea<sup>[48]</sup>

自由基介导的环化反应多数体系需要当量氧化剂, 原子经济性较差。此外, 自由基路径的选择性控制仍是挑战, 易产生副产物。

#### 4.3 无催化剂或热促进的环化反应

所述反应不添加任何催化剂(包括金属、酸、碱、光催化剂等), 也不涉及光、电或氧化还原介导过程, 仅依靠底物自身反应性或加热条件驱动环化。

2025年, Yu等<sup>[49]</sup>发展了一种2,3-二取代色酮的构建策略(图37a): 以廉价易得的水作为氧源、邻羟基芳基烯胺酮与芳基重氮盐为底物, 在无金属催化剂、室温空气条件下, 实现了烯胺酮 $\alpha,\beta$ -位C(sp<sup>2</sup>)-H键的同步双官能团化, 并伴随分子内环化生成色酮骨架, 最终以中等到优异的收率得到2-羟基-3-脞基色酮产物(图37b), 为含脞基结构的色酮药物中间体合成提供了实用路径。

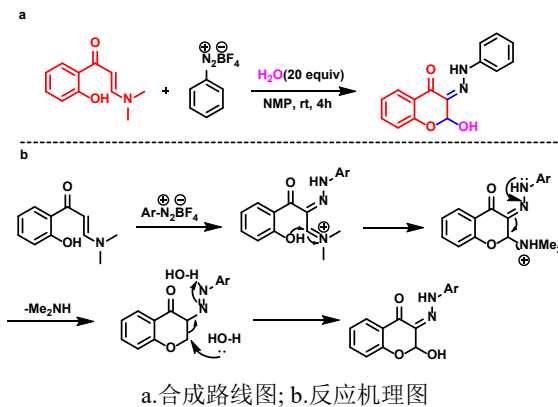


图37 邻羟基芳基烯胺酮合成色酮骨架及机理<sup>[49]</sup>

Fig.37 Synthesis of chromone skeletons from o-hydroxyaryl enaminones and the mechanism<sup>[49]</sup>

同年, Zheng等<sup>[50]</sup>发展了一种无催化剂、无金属、无碱的一锅三组分串联反应, 以烯胺酮、脞和硫代/硒代苯磺酸酯为原料, 高位点选择性构建5-硫醚化/硒醚化2,4-二取代嘧啶(图38)。该方法无需外加氧化剂, 一步同时形成两根C—N键与一根C—S/Se键, 可实现克级制备与复杂分子后期修饰。

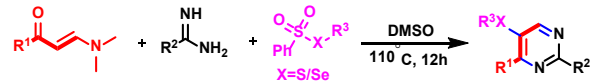


图38 三组分串联反应合成取代嘧啶<sup>[50]</sup>

Fig.38 Synthesis of substituted pyrimidines via a three-component tandem reaction<sup>[50]</sup>

无催化剂或热促进的反应无需任何催化剂或添加剂, 但底物范围相对受限, 反应条件(如高温、特殊溶剂)可能限制其广泛应用。

无金属催化避免了金属残留, 在药物合成中优势明显。但部分反应需当量氧化剂或强酸/碱, 底物范围相对受限。与金属催化相比, 无金属条件反应选择性往往较低, 且反应时间普遍较长。

#### 5 微波/超声波促进下N,N-二取代烯胺酮的环化反应

微波和超声波作为一种可行的替代能源, 能显著缩短反应时间、提升反应速率, 与传统加热相比, 微波/超声合成具有选择性高、产率优、耗时短、副产物少等优势<sup>[51-54]</sup>。

2021年, Luo等<sup>[55]</sup>将微波辐射应用于色满酮的无催化合成, 以邻羟基芳基烯胺酮为底物, 与NCS/NBS在DMF、60 °C、微波8 min条件下, 实现串联二卤化/环化, 构建了3,3-二氯/二溴-2-氨基色满酮(图39)。该方法无需催化剂与添加剂, 反应耗时短, 对多数常见取代基具有良好兼容性, 但强吸电子及稠环底物反应效果欠佳, 二溴代体系对底物适应性不及二氯代体系。

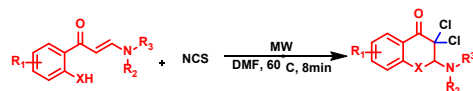


图39 微波辐射促进合成色满酮<sup>[55]</sup>

Fig.39 Microwave-assisted synthesis of chromanones<sup>[55]</sup>

2024年, Roy等<sup>[56]</sup>以HFIP为溶剂与促进剂, 在超声波辅助下实现 $\beta$ -烯胺酮与芳基肼的无金属级联环化。该体系在室温条件下仅需30 min即可完成转化, 反应分离收率最高可达91%。底物可兼

容芳环给/吸电子取代基及噻吩杂环结构，适用于多类 1,5-二取代吡唑衍生物的制备（图 40）。

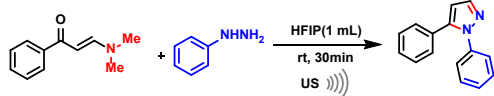


图 40 超声波促进合成 1,5-二取代吡唑产物<sup>[56]</sup>

Fig.40 Ultrasound-promoted synthesis of 1,5-disubstituted pyrazole products<sup>[56]</sup>

微波/超声波可显著缩短反应时间、提高产率，部分体系无需催化剂。但目前底物适用范围有限，且放大应用仍面临挑战。

## 6 结语与展望

*N,N*-二取代烯胺酮是一类多功能有机合成子，其分子内同时含有烯胺键和酮羰基，可形成独特的供体-受体烯炔结构，从而兼具亲核与亲电双重反应特性，并展现出优异的反应活性与区域选择性。该类化合物能通过多种环化反应构建碳环及含氮、含硫杂环骨架。尽管近年来相关环化反应研究已取得长足进展，仍存在若干瓶颈亟待突破：（1）部分过渡金属催化剂成本较高、毒性较大，限制了其工业化应用；（2）光催化体系的催化效率和底物适用范围仍需进一步提升，部分反应需要昂贵的光催化剂；（3）电催化体系的反应效率有待优化，部分反应需要特殊的电解设备；（4）无金属催化的环化反应多局限于特定类型的底物，反应选择性和产率仍有提升空间；（5）微波/超声波促进体系的协同机制研究不够深入，部分反应的放大应用仍面临挑战。

因此，后续研究可围绕以下几个方面展开：（1）催化体系优化：针对过渡金属催化剂成本与毒性的局限，发展基于丰产金属或无金属的催化体系；同时，探索新型可见光催化剂或非光敏剂依赖的催化模式，以提升光催化效率与底物适用性；（2）合成技术与机理深化：结合原位表征与理论计算，系统研究微波、超声波等外场下的反应动力学与选择性调控机制，以此指导连续化操作的开发，推动放大应用；同时简化电催化电解装置，优化电极与介质，提高合成效率；（3）底物范围与选择性拓展：突破目前无金属环化反应对特定底物的依赖，通过反应条件精准调控，改善反应选择性和产率，并在此基础上，构建结构多样化的杂环骨架库，为药物和材料研究提供候选分子基础。

## 参考文献：

- [1] Greenhill J V. *Chem. Soc. Rev.*, 1977, **6**(3): 277.
- [2] Gais H J. *Eur. J. Org. Chem.*, 2026, **29**(19): e202501094.
- [3] Zhao Y L, Fan Y H, Meng X H, Kang X, Ji Z Y, Yan S N, Tian L J. *J. Org. Chem.*, 2022, **87**(16): 11131-11140.
- [4] Liang Y, Wang R. *Tetrahedron Lett.*, 2023, **114**: 154287.
- [5] Guo Y H, Liu Y Y, Wan J P. *Chin. Chem. Lett.*, 2022, **33**(2): 855-858.
- [6] Ma J B, Zhao Q S, Yin Y M, Yang S, Shao J Q, Yan S J. *Org. Lett.*, 2024, **26**(45): 9752-9758.
- [7] Yuan W, Xiao L, Wei Z Z, Wang Y Q. *Chem. Reag.*, 2015, **37**(1): 85-87, 90.  
袁慰, 肖兰, 魏振中, 王永秋. 化学试剂, 2015, **37**(1): 85-87, 90
- [8] Yu F C, Huang J Z. *Synthesis*, 2021, **53**(4): 587-610.
- [9] Gan L. Studies on the Cleavage Functionalization Reaction of Enaminones Carbon-Carbon Double Bond. Nanchang: Jiangxi Normal University, 2021.  
甘露. 烯胺酮碳-碳双键断键官能化反应研究. 南昌: 江西师范大学, 2021.
- [10] Gaber H M, Bagley M C, Muhammad Z A, Gomha S M. *RSC Adv.*, 2017, **7**(24): 14562-14610.
- [11] Li Y T, Sun S, Cheng J, Yu J T. *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**(4): 650-654.
- [12] Zhou S G, Dong S F, Zhang X, Zhang S Y, Loh T P, Tian J S. *Org. Chem. Front.*, 2023, **11**(1): 100-105.
- [13] Wang T, Zhou Y, Dong Z C, Shi Y, Pan B W. *Chin. J. Synth. Chem.*, 2024, **32**(8): 685-695.  
王滔, 周英, 董张超, 石洋, 潘博文. 合成化学, 2024, **32**(8): 685-695.
- [14] Fu L Q, Wan J P. *Tetrahedron Lett.*, 2023, **130**: 154766.
- [15] Nagireddy A, Dattatri, Kotipalli R, Nanubolu J B, Reddy M S. *J. Org. Chem.*, 2022, **87**(2): 1240-1248.
- [16] Liu M, Yan K L, Wen J W, Liu W H, Wang M Y, Wang L N, Wang X. *Adv. Synth. Catal.*, 2022, **364**(3): 512-517.
- [17] Suresh V, Naveen Kumar M, Nagireddy A, Sridhar Reddy M. *Adv. Synth. Catal.*, 2023, **365**(11): 1770-1776.
- [18] Zhang M S, Chen L K, Liu D H, Liu Z Y, Huang J Z, Li X, Yu F C. *New J. Chem.*, 2023, **47**(26): 12274-12278..
- [19] Zhang B, Zhou P, Xu H, Huang J Z, Sun Y L, Liu D H, Yu F C. *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363**(18): 4354-4359.
- [20] Jiang W N, Zhao Q L, Cheng W S, Xiao J A, Xiang H Y,

- Chen K, Yang H. *Org. Chem. Front.*, 2021, **8(13)**: 3250-3254.
- [21] Wen K M, Li Y Y, Gao Q W, Chen J W, Yang J, Tang X D. *J. Org. Chem.*, 2022, **87(14)**: 9270-9281.
- [22] Zhou S G, Liu X, Zhang T, Loh T P, Tian J S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2025, **64(6)**: e202421374.
- [23] Wu H Z, Luo T, Wan J P, Jiang J W, Liu Y Y. *Eur. J. Org. Chem.*, 2022, **2022(26)**: e202200552.
- [24] Tu Z, Wan J P, Wei L, Liu Y Y. *Org. Biomol. Chem.*, 2024, **22(41)**: 8279-8284.
- [25] Yuan J Y, Ma W Q, Kuang Q L, Li S Z, Guo M Y, Song Y B, Cheng L T. *Synthesis*, 2024, **56(12)**: 1932-1940.
- [26] Gui Q W, Teng F, Li Z C, Xiong Z Y, Jin X F, Lin Y W, Cao Z, He W M. *Chin. Chem. Lett.*, 2021, **32(6)**: 1907-1910.
- [27] Xie X F, Wang L, Zhou Q, Ma Y M, Wang Z M, Li P H. *Chin. Chem. Lett.*, 2022, **33(12)**: 5069-5073.
- [28] Han Y, Zhou L Y, Wang C Y, Feng S T, Ma R, Wan J P. *Chin. Chem. Lett.*, 2024, **35(2)**: 108977.
- [29] Liu H Y, Zhang J R, Huang G B, Zhou Y H, Chen Y Y, Xu Y L. *Adv. Synth. Catal.*, 2021, **363(6)**: 1656-1661.
- [30] Hu J Y, Xie Z B, Tang J, Le Z G, Zhu Z Q. *J. Org. Chem.*, 2022, **87(21)**: 14965-14969.
- [31] Wan C F, Wan J P, Huang Q H. *Synthesis*, 2024, **56(16)**: 2565-2571.
- [32] Sun J, Wei Y, Wang W J, Lin W, Wang C D, Zhou J D, Wang G, Li J J. *Adv. Synth. Catal.*, 2025, **367(6)**: e202401396.
- [33] Liu J Y, Liang W T, Wan C F, Wan J P. *Chin. Chem. Lett.*, 2026, **37(5)**: 112202.
- [34] Li D D, Chen L. *Eur. J. Org. Chem.*, 2024, **27(47)**: e202400895.
- [35] Xu P, Zhong Z J, Huang H X, Pan W, Zhang Y, Zhou A H. *Tetrahedron*, 2022, **124**: 133018.
- [36] Guo H J, Liu Y Y, Wan J P. *Green Synth. Catal.*, 2025, **6(2)**: 206-210.
- [37] Xu P, Hu X W, He Z Y, Wu L T, Chen S Q, Li P H, Zhang Z, Xu H. *J. Org. Chem.*, 2024, **89(24)**: 18565-18570.
- [38] Nguyen H T, Nguyen T T, Chau Doan V T, Nguyen T H, Tran M H. *RSC Adv.*, 2025, **15(13)**: 9676-9755.
- [39] Oh H, Ku D, Jung M, Lee S, Kim I. *J. Org. Chem.*, 2024, **89(24)**: 17966-17990.
- [40] Li X, Pang Q W, Zhang Y, Li Y, Yang Q Q, Lin X Y, Xie X, Huang W. *Org. Chem. Front.*, 2024, **11(9)**: 2607-2612.
- [41] Huynh T N, Nguyen P D, Luu V H, Chau T K, Nguyen A T, Nguyen T T, Le N T H. *Tetrahedron Lett.*, 2025, **169**: 155748.
- [42] Kumari P, Dastari S, Sathish M, Singitham S, Avvaru S J, Shankaraiah N. *Asian J. Org. Chem.*, 2025, **14(8)**: e00445.
- [43] Tian L H, Wan J P, Liu Y Y. *Green Synth. Catal.*, 2026, **7(1)**: 110-113.
- [44] Rao K R, Chai Z, Zhou P, Liu D H, Sun Y L, Yu F C. *Front. Chem.*, 2022, **10**: 1008568.
- [45] Chen K, Zhao B L, Liu Y Y, Wan J P. *J. Org. Chem.*, 2022, **87(21)**: 14957-14964.
- [46] Lei S G, Zhou Y, Wang L S, Yu Z C, Chen T, Wu Y D, Gao M, Wu A X. *Org. Chem. Front.*, 2023, **10(19)**: 4843-4847.
- [47] Nong C X, He K, Jiang Y G, Zhu F, Yuan M Q, Chen J B, Jin Y. *Org. Chem. Front.*, 2025, **12(20)**: 5430-5437.
- [48] Mishra B K, Srivastava R, Kumar D, Tiwari B. *Asian J. Org. Chem.*, 2026, **15(1)**: e00624.
- [49] Wang X H, Peng M L, Wang Y J, Song S Y, Xu Y, Chen L, Yu F C. *Molecules*, 2025, **30(6)**: 1194.
- [50] Zhang Z Y, Wang Y T, Hua X F, Zheng C Y, Chen P Y, Lin Y L, Zhu X Q, Zheng L Y, Guo W. *Org. Lett.*, 2025, **27(26)**: 7247-7252.
- [51] Shabir G, Shafique I, Saeed A. *J. Heterocycl. Chem.*, 2022, **59(10)**: 1669-1702.
- [52] Kamble O, Chatterjee R, Dandela R, Shinde S. *Tetrahedron*, 2022, **120**: 132893.
- [53] Mohammadi Ziarani G, Kheilkordi Z, Gholamzadeh P. *Mol. Divers.*, 2020, **24(3)**: 771-820.
- [54] Almas I, Malik A, Rasool N, Kanwal A, Khalid T, Nawaz H. *Mol. Divers.*, 2025, **29(3)**: 2717-2763.
- [55] Luo T, Wu H Z, Liao L H, Wan J P, Liu Y Y. *J. Org. Chem.*, 2021, **86(21)**: 15785-15791.
- [56] Roy S, Chatterjee R, Kisan P, Dandela R. *Tetrahedron Lett.*, 2024, **149**: 155277.