

## 烯烃双官能团化直接合成 $\beta$ -羟基砜类化合物研究进展

张琪, 刘子羽, 谭红霞, 童军\*, 徐大振\*

南开大学化学学院, 农药国家工程研究中心, 天津 300071

**摘要:**  $\beta$ -羟基砜结构单元广泛存在于多种生物活性分子中, 同时也是有机合成中重要的合成砌块和中间体。近年来, 通过对烯烃双官能团化直接构建 $\beta$ -羟基砜引起了化学家们的广泛关注。本文首先对含有 $\beta$ -羟基砜结构的典型化合物进行了介绍, 然后, 综述了通过直接官能团化合成 $\beta$ -羟基砜类化合物的研究进展。在文章结尾, 对该领域的未来发展方向进行了展望。

**关键词:** 自由基; 氧化; 磺化; 烯烃

**中图分类号:** G64; O6

## Research Progress on Direct Synthesis of $\beta$ -Hydroxy Sulfones via Difunctionalization of Olefins

Qi Zhang, Ziyu Liu, Hongxia Tan, Jun Tong\*, Dazhen Xu\*

National Engineering Research Center of Pesticide, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

**Abstract:**  $\beta$ -Hydroxy sulfone is a prevalent structural motif in many biologically active molecules, and provide useful building blocks in organic synthesis. Recent years have witnessed growing interest among chemists in the direct construction of  $\beta$ -hydroxy sulfones through olefin difunctionalization. This paper first introduces some representative compounds containing  $\beta$ -hydroxy sulfone moiety, then reviews the progress for the construction of  $\beta$ -hydroxy sulfones via direct difunctionalization of olefins. At the end, future development prospects in this field are proposed.

**Key Words:** Radical; Oxidation; Sulfonation; Olefin

### 1 $\beta$ -羟基砜类化合物简介

硫作为一种生命元素, 广泛存在于蛋白质中, 是人类生命活动中不可或缺的元素。砜是含有硫元素的一类重要官能团, 常表现出多种生物活性, 同时在有机合成中也作为多功能砌块使用。在砜的多种衍生物中, 具有 $\beta$ -羟基砜骨架分子的化合物在药理学上应用最为广泛, 已表现出较好的抗菌、抗癌、消炎等作用。如图1所示, 化合物I (Sch42427)表现出良好的抗真菌活性<sup>[1,2]</sup>; 同时, 它也是一种选择性的单胺氧化酶B (MAO-B)抑制剂, 可以减缓包括多巴胺、去甲肾上腺素和5-羟色胺等神经递质的代谢, 从而在治疗某些神经退行性疾病(如帕金森病)中发挥作用。化合物II (比卡鲁胺, Bicalutamide)是一种已用于临床治疗的非甾体抗雄激素药物<sup>[3-5]</sup>, 主要用于前列腺癌的治疗。它通过竞争性地阻断雄激素受体, 减少雄激素对前列腺癌细胞的生长刺激作用, 从而用于治疗那些对手术或放射治疗无效的晚期前列腺癌。化合物III<sup>[6]</sup>和IV<sup>[7]</sup>分别是SOS1 (一种细胞信号传导蛋白)和TRPV6 (钙离子通道蛋白)的抑制剂, 在蛋白激活和离子通道控制中发挥关键作用, 是潜在有效治疗癌症的

收稿: 2024-12-11; 录用: 2025-05-09; 网络发表: 2025-08-08

\*通讯作者, Emails: xudazhen@nankai.edu.cn (徐大振); tongjun@nankai.edu.cn (童军)

基金资助: 国家级大学生创新创业训练计划(202310055078)

药物。另外, 化合物V<sup>[8]</sup>是一种 $\gamma$ -分泌酶的抑制剂, 可用于治疗阿尔兹海默症。化合物VI (CPD#10)<sup>[9]</sup>作为布洛芬衍生物, 能够同时作用于COX (环氧化酶)和5-LOX (5-脂氧合酶)的生物合成途径, 是一个有潜力的双重抑制剂, 它对某些炎症性疾病的治疗具有重要意义。化合物VII<sup>[10]</sup>对人类肾素显示了较强的抑制活性, 而VIII<sup>[11]</sup>是一类SQS (角鲨烯合酶)的抑制剂。此外, 研究发现化合物IX<sup>[12]</sup>是一种有效对抗霍乱毒素的潜在药物。

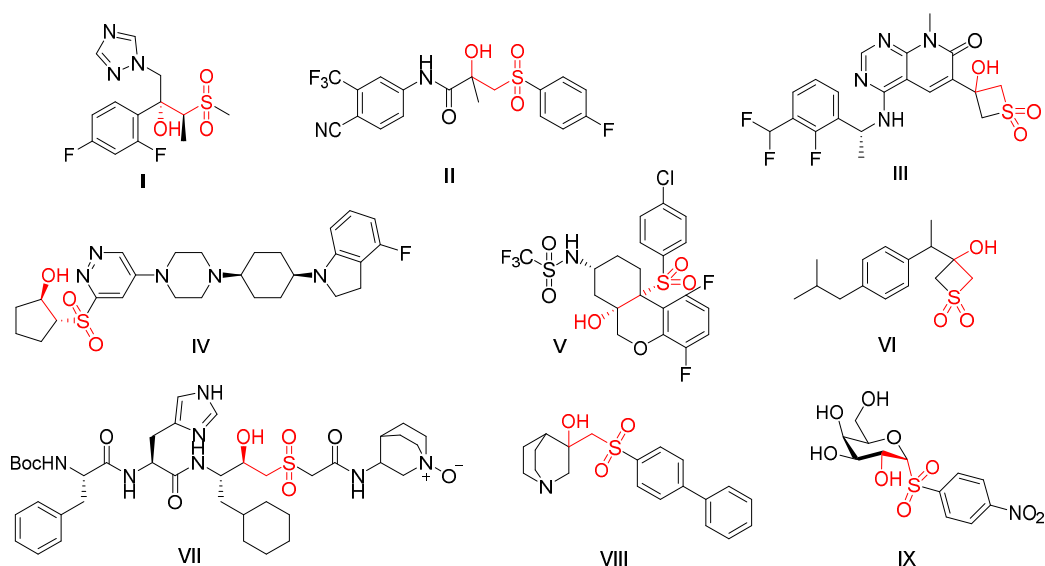


图1 代表性具有 $\beta$ -羟基磺结构的生物活性化合物

## 2 $\beta$ -羟基磺类化合物的合成方法

由于 $\beta$ -羟基磺类化合物有巨大的应用价值和发展潜力, 这引起了合成化学家们的广泛注意, 并投入了大量的时间和精力开发多种制备 $\beta$ -羟基磺的方法。基于文献总结、归纳, 目前合成 $\beta$ -羟基磺类化合物有三种常用的方法(图2)。通常可通过还原 $\beta$ -酮磺或氧化 $\beta$ -羟基硫醚制备 $\beta$ -羟基磺, 但是这两种经典的方法都存在多种弊端。首先, 这两种方法需要多步合成, 具有较差的步骤经济性; 另外, 需要使用大量的还原或氧化剂, 不但增加了制备成本, 还产生了大量的“三废”, 导致环保压力增大。为了避免以上问题, 最近化学家们发展烯烃与“硫源”试剂间的一步合成法, 实现了对 $\beta$ -羟基磺类化合物的高效制备。本文对已报道的直接合成法进行总结归纳, 根据反应催化方式不同, 分别从金属催化、非金属催化、光化学和电化学四个方面介绍了 $\beta$ -羟基磺的合成方法, 并从反应条件、适用范围、反应机理和应用前景等方面进行了点评。最后, 对未来制备 $\beta$ -羟基磺类化合物发展趋势进行了展望。

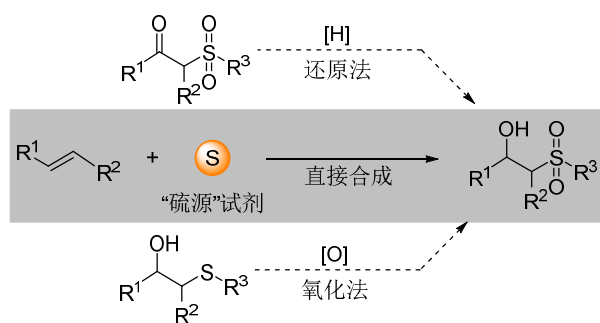


图2  $\beta$ -羟基磺的主要合成方法

## 2.1 金属催化合成

2011年, Taniguchi课题组<sup>[13]</sup>首先报道了铁催化合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法反应条件温和, 在65 °C三氯化铁催化下, 取代乙烯与磺酰肼可顺利发生氧化偶联, 能以21%–95%的收率得到对应的合成 $\beta$ -羟基砜类化合物(图3)。该方法使用廉价、低毒的铁盐作为催化剂, 操作简单、安全, 对于具有不同取代基的烯烃和磺酰肼均显示出良好的耐受性, 更重要的是该方法使用了绿色的空气作为氧化剂。但是FeCl<sub>3</sub>容易引起富电子烯烃的分解或聚合, 而且该方法不适用于非共轭烯烃; 此外, 磺酰肼作原料原子经济性较低。

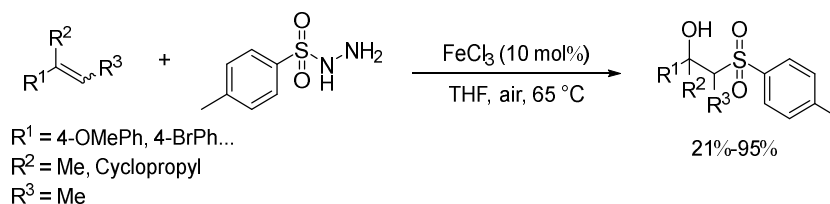


图3 铁催化 $\alpha$ -甲基苯乙烯与磺酰肼合成 $\beta$ -羟基砜

2018年, Menezes课题组<sup>[14]</sup>报道了在室温下铁催化与超声共同作用下合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用苯乙烯和亚磺酸钠为原料, 三氯化铁为催化剂, 在过硫酸铵与空气中的氧气共同氧化下, 经超声(US)辅助反应1 h, 以2%–90%的收率合成 $\beta$ -羟基砜(图4)。超声波会使液体中形成微泡, 这些微泡的生长和内爆性崩溃羟基自由基和其他活性氧物质, 这一过程符合了可持续化学的原则。同时该方法不使用磺酰肼, 而是更加绿色的亚磺酸钠。该反应对于具有不同取代基的苯乙烯和磺酰钠显示出良好的耐受性, 反应简单、迅速, 适用范围更广, 可以用于复杂化合物的合成。但是对于烷基烯烃, 反应性较差。该方法使用了过硫酸铵氧化剂, 反应过程不够绿色, 且同时生成 $\beta$ -羟基砜和 $\beta$ -酮砜, 反应的选择性还有待提高。

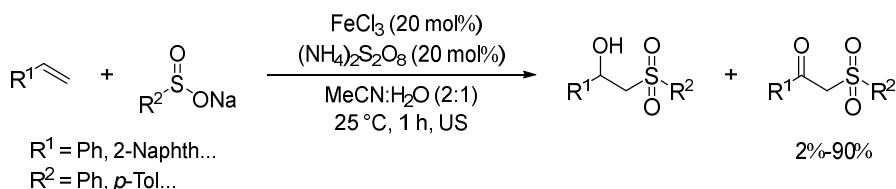


图4 铁催化超声辅助合成 $\beta$ -羟基砜

2019年, 毕文柱和冯树祥<sup>[15]</sup>共同报道了在温和环境下二价铜催化合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用苯乙烯和叔丁基磺酰胺为原料, 以五水硫酸铜为催化剂, 在40 °C亚磷酸(H<sub>3</sub>PO<sub>3</sub>)和三氟乙酸(TFA)共存条件下反应12 h, 可以以57%–73%的收率有效地合成 $\beta$ -羟基砜(图5)。同时发现进一步提升反应温度至120 °C时, 产物可转化为烯基砜。特别值得注意的是, 机理研究表明氧气对于反应至关重要, 而砜中额外的氧原子来源于水分子, 而非空气中的氧气。这一方法优化了氧化剂的使用, 采用氧气和水作为绿色氧化剂, 避免了危险化学氧化剂的使用。此外, 这是首次将叔丁基磺酰胺作为硫源用于构建C–S键, 该反应对于不同取代基的苯乙烯显示出良好的适应性。然而, 该方法并不适用于含有强给电子基团的芳香烯烃以及二取代烯烃, 这些底物未能成功转化为目标产物。

2019年, 吴劼课题组<sup>[16]</sup>报道了在室温下铜催化三组份合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用 $\alpha$ -甲基苯乙烯、芳基肼和DABCO·(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>为原料, 溴化铜为催化剂, 在配体1,10-Phen的存在下, 可实现室温条件下空气氧化合成 $\beta$ -羟基砜的方法, 产率区间为41%–71%(图6)。DABCO·(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>作为硫源试剂, 使反应具有更好的操控性, 而且绿色环保。该方法对于烯烃和芳香肼均具有良好的兼容性, 多种取代基团包括甲基、甲氧基、卤素、氰基、硝基等都兼容。但是此方法只适用于 $\alpha$ -甲基苯乙烯及其衍

生物，烷基肼也不能参与此反应，底物范围具有局限性。

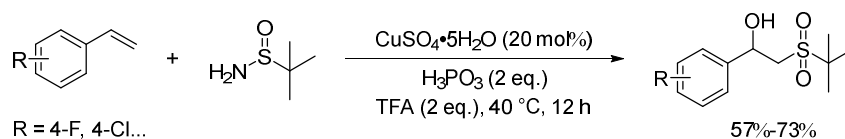


图5 铜催化苯乙烯和叔丁基磺酰胺合成 $\beta$ -羟基磺

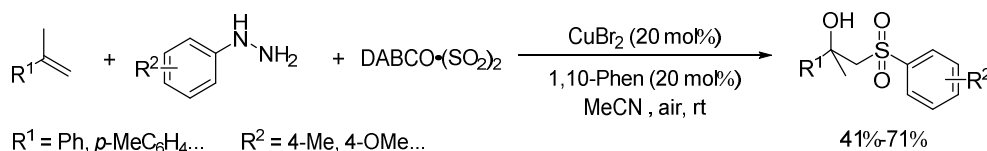


图6 铜催化 $\alpha$ -甲基苯乙烯、芳基肼和DABCO·(SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>合成 $\beta$ -羟基磺

2023年，李栋课题组<sup>[17]</sup>报道了钴催化合成 $\beta$ -羟基磺的方法。该方法同样使用 $\alpha$ -甲基苯乙烯作为原料，在乙酸钴的催化下将磺酰氯引入合成 $\beta$ -羟基磺，该方法使用绿色的氧气作为氧化剂，产率区间为47%–89% (图7)。机理研究表明，该反应为自由基反应历程。首先，磺酰氯2会与Co(II)相互作用产生磺酰自由基，同时释放出Co(III)。然后，磺酰自由基与 $\alpha$ -甲基苯乙烯1反应生成中间体A。随后，该中间体与O<sub>2</sub>结合会生成中间体B和C。然后，在Co(II)的作用下经过中间体D，最终生成 $\beta$ -羟基磺3并再生催化剂Co(II)。该反应可以在简单且温和的情况下进行，利用经济实惠的钴盐作为催化剂，以及氧气作为氧化剂。对于不同取代基的 $\alpha$ -甲基苯乙烯和苯磺酰氯，该方法显示出了良好的兼容性。然而，该方法的底物范围同样主要局限于 $\alpha$ -甲基苯乙烯及其衍生物。

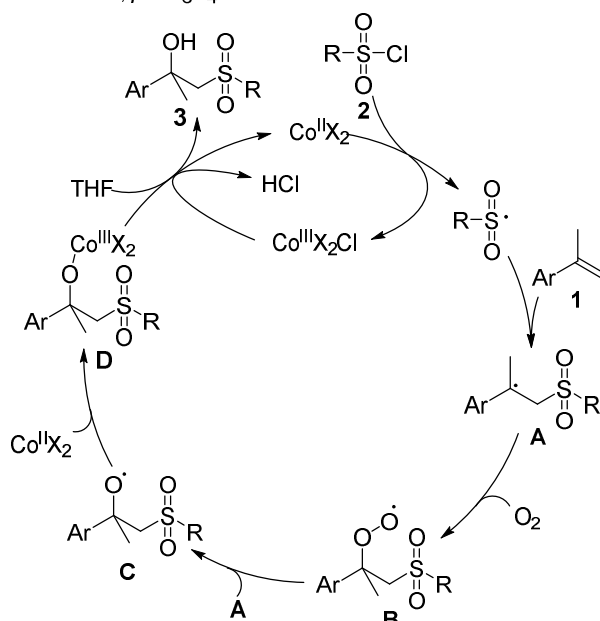
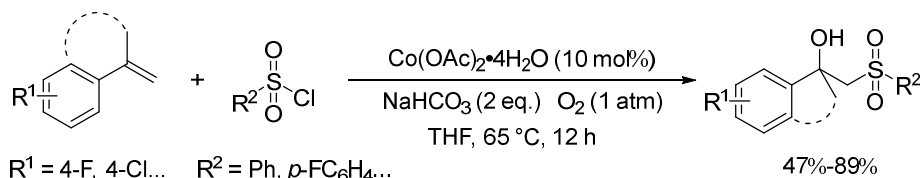


图7 钴催化 $\alpha$ -甲基苯乙烯和苯磺酰氯合成 $\beta$ -羟基磺

## 2.2 非金属催化合成

2013年, 雷爱文课题组<sup>[18]</sup>报道了在温和条件下无过渡金属参与合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用苯乙烯和芳基亚磺酸为原料, 在吡啶和三苯基磷的共同作用下, 可在较温和的45 °C条件下以高达60%–98%的产率合成 $\beta$ -羟基砜(图8)。该方法无需任何额外的引发剂, 避免了金属催化剂的使用, 而且使用理想的空气作为氧化剂。此外, 该方法对于含有不同取代基的苯乙烯和芳基亚磺酸均表现出良好的适应性, 但是该方法不适用于非活化的烷基烯烃, 例如1-丁烯。另外, 由于主要副产物是三苯氧磷, 难以从反应体系中去掉, 增加了反应后期的分离难度。

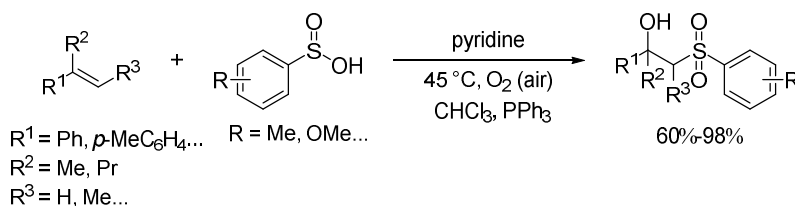


图8 吡啶-三苯基磷促进苯乙烯和芳基亚磺酸合成 $\beta$ -羟基砜

2014年, Itoh课题组<sup>[19]</sup>报道了 $\text{I}_2$ 促进合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用苯乙烯和芳基亚磺酸钠为原料, 室温下反应20 h即可以72%–93%的收率得到 $\beta$ -羟基砜(图9)。该方法反应条件相对简单, 无需其他引发条件, 但是不适用于烷基烯烃底物。由于使用了当量的碘单质, 导致反应体系有较大毒性, 反应过程不绿色。

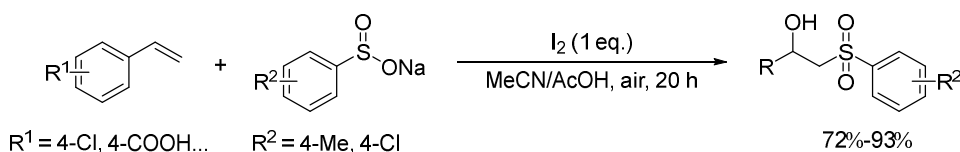


图9 碘促进苯乙烯和芳基亚磺酸钠合成 $\beta$ -羟基砜

2017年, Mal课题组<sup>[20]</sup>报道了使用催化量碘合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用苯乙烯和磺酰肼为原料, 碘-吡啶为共催化体系, 在70 °C氧气存在条件下反应7 h即可以高达46%–99%的产率得到 $\beta$ -羟基砜(图10)。特别值得一提的是该方法具有良好的底物适用性, 芳香族和脂肪族磺酰肼均能顺利反应。虽然此方法中同样使用了毒性较高的碘, 但由于用量降低到了10%, 因此具有较大的应用发展潜力。

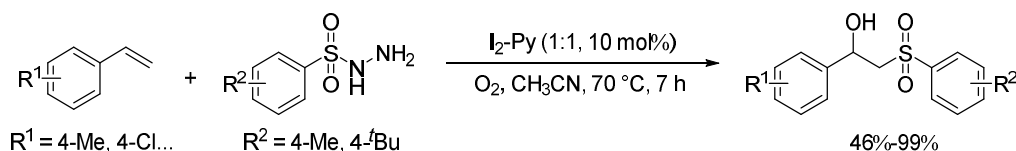
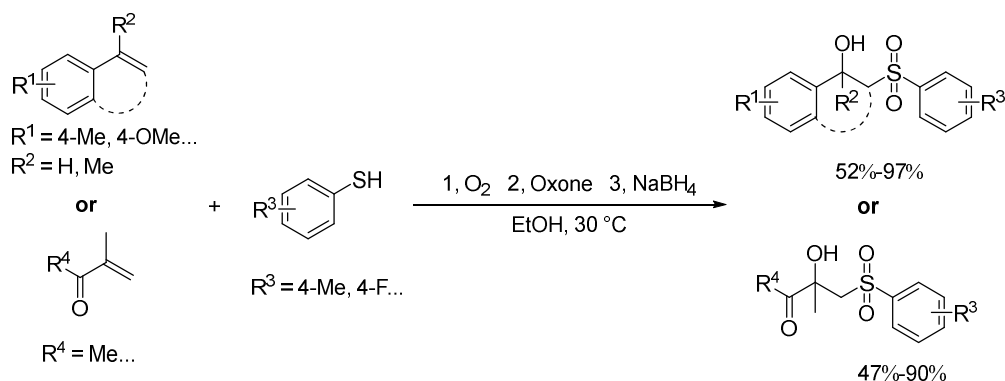
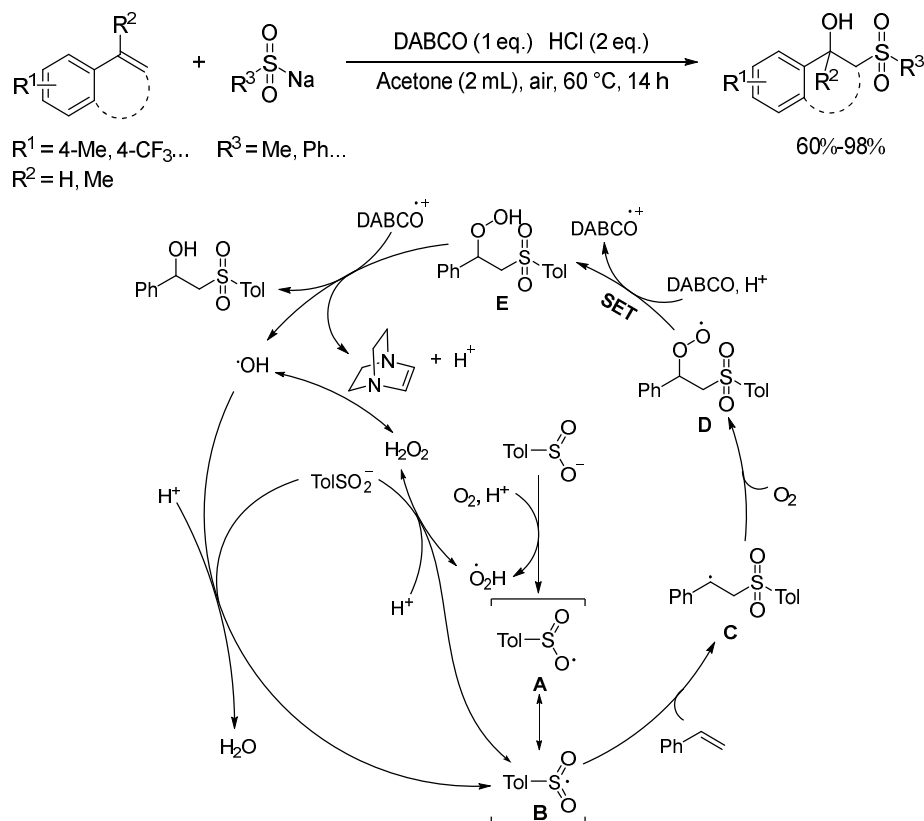


图10 碘-吡啶催化苯乙烯和磺酰肼合成 $\beta$ -羟基砜

2017年, 霍聪德课题组<sup>[21]</sup>报道了一例一锅、多步合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该策略使用苯乙烯和苯硫酚为原料, 在室温条件下经过两步氧化、一步还原后可以47%–97%的产率得到 $\beta$ -羟基砜(图11)。该方法使用廉价且对环境友好的试剂和溶剂, 并且多种取代的苯乙烯和苯硫酚均适用于此转化。作者为了发掘它们在合成生物活性分子方面的潜力, 还使用丙烯酸酯和丙烯酸酰胺代替苯乙烯, 发现仍可以良好产率得到相的产物。该方法唯一不足就是使用了化学氧化剂Oxone。


 图11 一锅多步法合成 $\beta$ -羟基砜

2023年, 蔡昌群课题组<sup>[22]</sup>报道了酸碱共同促进合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用苯乙烯和亚磺酸钠为原料, 在DABCO和盐酸的存在下, 在 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 大气条件下反应14 h即可以 $60\%\text{-}98\%$ 的产率合成 $\beta$ -羟基砜(图12)。作者提出了一个可能的反应机理: 首先, 在酸性条件下亚硫酸根离子被氧为对应的自由基中间体A, 该中间体与磺酰自由基B存在互变异构。中间体B可与芳基烯烃发生自由基加成反应, 得到更稳定的苯基自由基中间体C。随后, 中间体C捕获氧气形成过氧化物自由基中间体D, 该中间体可能与DABCO和 $\text{H}^+$ 发生单电子转移(SET), 经过氧化物E后最终得到产物 $\beta$ -羟基砜。该合成方法具备高效、安全、清洁和温和等优点, 使用DABCO可以显著抑制 $\beta$ -酮砜的生成, 提高了选择性。对于具有不同取代基的苯乙烯和亚磺酸钠展现出良好的耐受性, 当使用带有电子吸引基团的苯乙烯作为底物时, 略低于带有电子给体的苯乙烯, 但仍然可以获得良好的产率。


 图12 由苯乙烯和亚磺酸钠合成 $\beta$ -羟基砜的反应及机理

### 2.3 光驱动催化合成

近几年, 将可见光诱导的光氧化还原催化应用于有机合成引起了化学家们的极大兴趣。该催化方法具有清洁、高效等突出优点, 是最近合成化学研究的热点领域。可见光催化在 $\beta$ -羟基砜合成中应用的例子较多。如图13所示, 2016年, Reiser课题组<sup>[23]</sup>首先报道了光催化合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用 $\alpha$ -甲基苯乙烯和磺酰氯为原料,  $\text{fac}[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ 为光催化剂, 经过蓝光照射室温反应12 h可以66%–97%的产率合成 $\beta$ -羟基砜。该反应对于具有不同取代基的 $\alpha$ -甲基苯乙烯和磺酰氯展现出良好的耐受性。值得注意的是, 通常对光化学或自由基过程有限制的硝基取代基也可以得到目标产物。但由于使用了水做溶剂, 因此具有较强酸性的三氟甲基磺酰氯会迅速水解, 不能得到目标产物。随后, Lipshutz课题组报道<sup>[24]</sup>了改进的 $\text{fac}[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ 光催化剂, 可在水相中不使用任何辅助试剂就能实现该转化, 能以51%–91%的产率得到该产品, 并且催化剂的用量可降低至 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 级别。

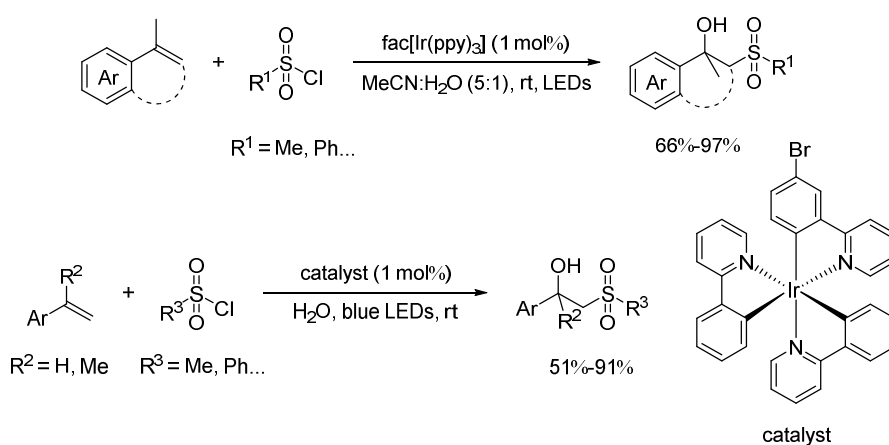


图13 光催化烯烃和磺酰氯合成 $\beta$ -羟基砜

2022年, 夏鹏举课题组<sup>[25]</sup>也报道了使用铱催化剂合成 $\beta$ -羟基砜的方法, 并将底物中的三氟甲基成功引入到产物中。他们使用 $\alpha$ -三氟甲基苯乙烯和磺酰氯为原料, 在催化剂 $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})][\text{PF}_6]$ 和蓝光的作用下, 能以62%–95%的产率得到相应的产物(图14)。作者提出了一个可能反应过程。首先, 在光照射下铱催化得到光子变为相应的激发态, 然后与磺酰氯反应生成 $\text{Ir(IV)}$ 和磺酰自由基 $\mathbf{A}$ 。随后,  $\mathbf{A}$ 与 $\alpha$ -三氟甲基苯乙烯发生自由基加成, 生成的自由基中间体 $\mathbf{B}$ 经过单电子转移(SET)后形成碳正离子中间体 $\mathbf{C}$ , 同时再生光催化剂。最后, 在水的作用下实现羟基化。该方法对于具有不同取代基的 $\alpha$ -三氟甲基苯乙烯和磺酰氯表现出良好的耐受性。此外, 作者发现还可以通过调节反应条件实现对 $\beta$ -氯砜的制备。

金属钌也能作为光催化剂使用, 2019年李磊等<sup>[26]</sup>就报道使用 $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用亚烷基环丙烷与苯磺酰氯为原料, 在氮气保护蓝光照射下, 能以34%–91%的产率合成 $\beta$ -羟基砜(图15)。该方法对于两类底物展现出良好的耐受性, 尤其是在反应的过程中三元环没有发生开环, 成功构建了含有环丙烷的 $\beta$ -羟基砜骨架结构。该合成方法可以进行克级规模放大制备, 具有较大的实际应用潜力。

除上面介绍的金属催化剂外, 很多商品化的染料也可作为光催化剂使用。例如, 2021年官智和何延红<sup>[27]</sup>合作报道了在室温下用伊红Y催化合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用 $N$ -苯基- $N$ -(2-苯基丙烯基)乙酰胺和亚磺酸为原料, 在催化剂和蓝光的作用下, 室温反应24 h可以36%–98%的产率得到 $\beta$ -羟基砜(图16)。该方法对于两种底物及其取代基具有良好的耐受性, 但是, 当使用甲基亚磺酸时没有得到相应产物, 推测是因为其磺酰自由基的稳定性不足所导致。因此, 该方法需要使用过量的亚磺酸, 并且需要加入DABCO通过电子转移途径抑制激发态, 淬灭单线态氧等。羟基、磺酰基和酰胺是在生

物、医药、材料等领域常见且重要的官能团，该方法轻松实现将三者通过简便、温和的操作结合在同一分子中，对于相关领域新功能化合物的合成与开发具有重要意义。

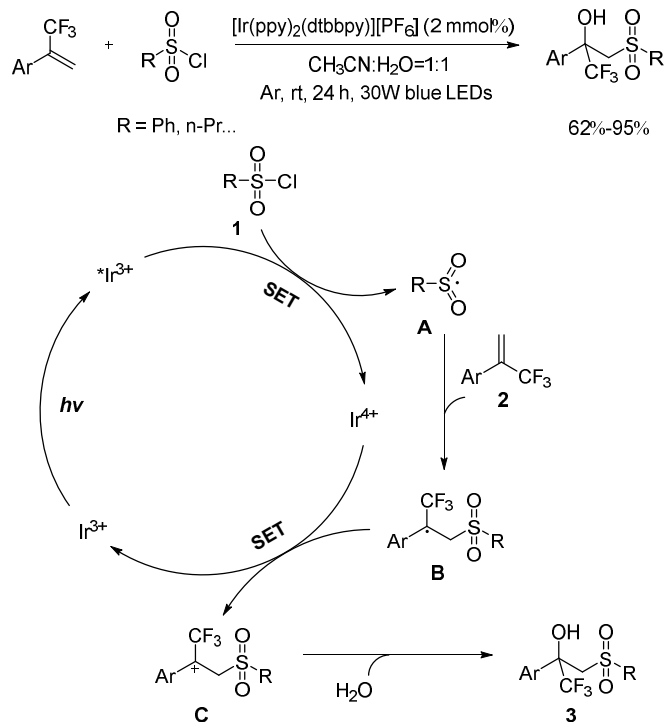


图14 光催化 $\alpha$ -三氟甲基苯乙烯和磺酰氯合成 $\beta$ -羟基砜

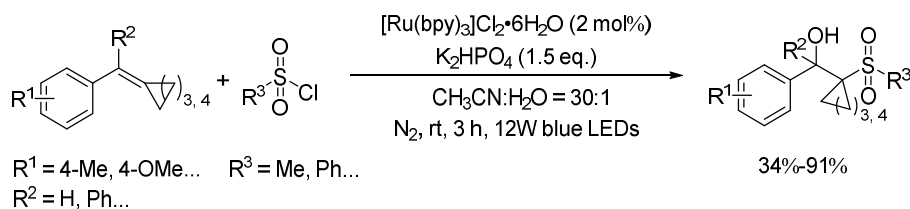


图15 光催化亚甲基环丙烷和苯磺酰氯合成 $\beta$ -羟基砜

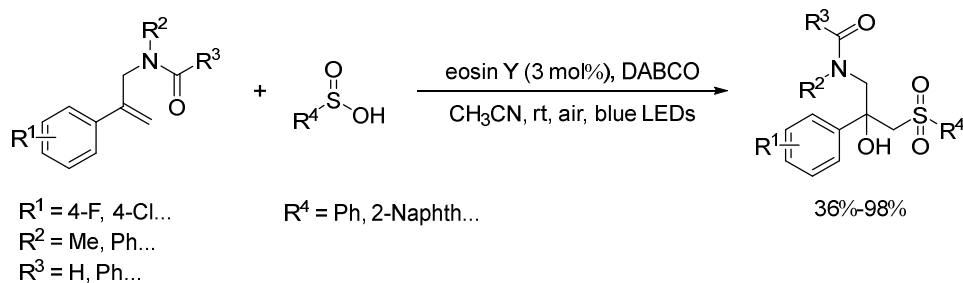
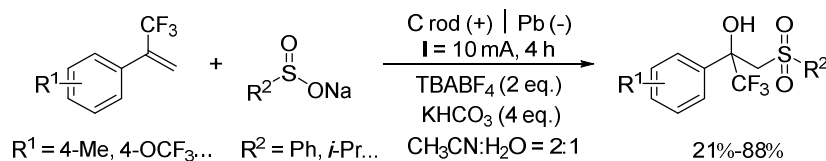


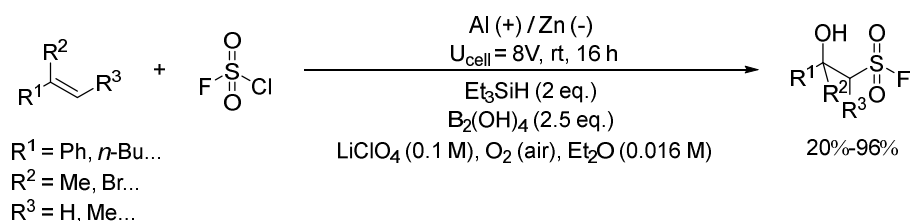
图16 光催化N-苯基-N-(2-苯基丙基)乙酰胺和亚磺酸合成 $\beta$ -羟基砜

玫瑰红也是在光驱动合成中常用的催化剂。2023年, Moorthy课题组<sup>[28]</sup>报道了用玫瑰红催化合成 $\beta$ -羟基砜的方法。该方法使用苯乙烯和磺酰肼为原料, 在蓝光照射下, 室温反应8 h, 以61%–93%的产率合成 $\beta$ -羟基砜(图17)。值得注意的是, 多种取代的苯磺酰肼和烷基磺酰肼均能顺利参与此反应,



图20 由 $\alpha$ -三氟甲基苯乙烯和亚磺酸钠合成 $\beta$ -羟基磺

2023年,黄申林课题组<sup>[32]</sup>报道了使用铝-锌电极合成 $\beta$ -羟基磺的方法。该方法使用三取代烯烃和硫酰氯氟为原料,  $\text{LiClO}_4$ 为电解质,  $\text{Et}_3\text{SiH}$ 和 $\text{B}_2(\text{OH})_4$ 为添加剂, 在8 V电压下反应16 h可得到 $\beta$ -羟基磺, 产率区间为20%–96%(图21)。该方法对于含有不同取代基的烯烃展现出良好的耐受性, 包括连有卤素、吸电子基团和给电子基团的苯乙烯, 空间位阻较大的2,4,6-三甲基苯乙烯也可以反应。除了苯乙烯, 部分未活化的末端烯烃和环烯烃也适用于此反应。另外, 在此反应条件下, 醛基不会被还原, 可将底物中的醛基直接带入到目标产物中。该方法适用性广, 具有突出的实用价值。

图21 由烯烃和硫酰氯氟合成 $\beta$ -羟基磺

### 3 结语

本文首先介绍了 $\beta$ -羟基磺分子骨架的化合物在药理学上的广泛应用, 包括抗菌、抗癌、消炎等用途。然后, 总结了自2011年以来基于烯烃功能化合合成 $\beta$ -羟基磺的方法, 重点介绍了四类主要合成 $\beta$ -羟基磺类化合物的方法: 金属催化合成、非金属催化合成、光催化合成以及电化学合成, 并对这些合成方法的优缺点进行了评述。虽然, 较经典合成方法已经取得了巨大的进步, 但仍然存在不足和需要改进的地方: (1) 底物范围受限, 绝大多数方法只适用于苯乙烯, 对烷基烯烃和多取代非端基烯烃的羟化-磺化反应研究不足; (2) 反应原子经济性差, 多数反应需要磺酰肼或者其他当量的辅助试剂, 导致产生高浓度的有机废水, 增加环保压力; (3) 部分转化涉及重金属催化剂和卤素试剂, 增加毒性物质残留风险。因此, 未来该领域的研究重点是: 发展适用范围更广、原子经济性更高的绿色反应体系, 并且能直接用于具有复杂结构 $\beta$ -羟基磺化合物的制备。光催化和电化学合成是近年来的热门研究领域。在该综述中, 光催化已发展成为目前构建 $\beta$ -羟基磺骨架的主流方法, 未来随着相关研究工作的进一步深入展开, 预计光催化在 $\beta$ -羟基磺化合物的合成中会有更大的突破。

### 参 考 文 献

- [1] Sadao, O.; Yawara, T.; Toshiyuki, K.; Yoshie, N.; Atsushi, S.; Teruo, T.; Shinobu, H.; Tamako, H.; Yasuki, K.; Takashi, F. *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 694.
- [2] Hiromichi, E.; Yasushi, K.; Sunao, T.; Minoru, T.; Susumu, S.; Kouiti, Y.; Setsuo, N.; Masaki, O.; Kazuki, M.; Kazuya, I.; *et al. Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 173.
- [3] Guerrini, A.; Tesei, A.; Ferroni, C.; Paganelli, G.; Zamagni, A.; Carloni, S.; Di Donato, M.; Castoria, G.; Leonetti, C.; Porru, M. *et al. J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7263.
- [4] Fortugno, C.; Varchi, G.; Guerrini, A.; Carrupt, P. A.; Bertucci, C. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, *95*, 151.

- [5] Bohl, C. E.; Gao, W. Q.; Miller, D. D.; Bell, C. E.; Dalton, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2005**, *102*, 6201.
- [6] Lee, B. J.; Lee, G. J.; Montgomery, D. C.; Quintana, E.; Singh, M.; Smith, J.; Wildes, D. E.; Yang, Y. C. Use of Sosl Inhibitors with Mtor Inhibitors to Treat Cancers. PCT/US2022/028711, 2022-05-11.
- [7] Pham, S. M.; Chakravarty, S.; Chen, J.; Kankanala, J.; Barde, A.; Nayak, A. K.; Hung, D. Anti-Cancer Nuclear Hormone Receptor-Targeting Compounds. PCT/US2019/032295, 2019-05-14.
- [8] Su, J.; Tang, H.; McKittrick, B. A.; Xu, R.; Clader, J. W.; Greenlee, W. J.; Hyde, L.; Zhang, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3447.
- [9] Lassalas, P.; Oukoloff, K.; Makani, V.; James, M.; Tran, V.; Yao, Y. M.; Huang, L. C.; Vijayendran, K.; Monti, L.; Trojanowski, J. Q. *et al. ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 864.
- [10] Ashton, W. T.; Cantone, C. L.; Tolman, R. L.; Greenlee, W. J.; Lynch, R. J.; Schorn, T. W.; Strouse, J. F.; Siegl, P. K. S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2772.
- [11] Brown, G. R.; Clarke, D. S.; Foubister, A. J.; Freeman, S.; Harrison, P. J.; Johnson, M. C.; Mallion, K. B.; McCormick, J.; McTaggart, F.; Reid, A. C. *et al. J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2971.
- [12] Ramos-Soriano, J.; Niss, U.; Angulo, J.; Angulo, M.; Moreno-Vargas, A. J.; Carmona, A. T.; Ohlson, S.; Robina, I. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17989.
- [13] Taniguchi, T.; Idota, A.; Ishibashi, H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3151.
- [14] Freitas, Q. P. S. B.; Lira, R. A. G.; Freitas, J. J. R.; Zeni, G.; Menezes, P. H. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 1167.
- [15] Bi, W.-Z.; Zhang, W.-J.; Feng, S.-X.; Li, Z.-J.; Ma, H.-L.; Zhu, S.-H.; Chen, X.-L.; Qu, L.-B.; Zhao, Y.-F. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 17941.
- [16] Zhang, J.; Xie, W.; Ye, S.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2254.
- [17] Yu, Y.; Wang, Z.; Fang, Z.; Zhang, Q.; Li, D. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300059.
- [18] Lu, Q.; Zhang, J.; Wei, F.; Qi, Y.; Wang, H.; Liu, Z.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7156.
- [19] Kariya, A.; Yamaguchi, T.; Nobuta, T.; Tada, N.; Miura, T.; Itoh, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13191.
- [20] Choudhuri, K.; Achar, T. K.; Mal, P. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3566.
- [21] Wang, Y. J.; Jiang, W.; Huo, C. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10628.
- [22] Gong, H.; Zhao, Y.; Meng, X.; Cai, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26*, e202300675.
- [23] Pagire, S. K.; Paria, S.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2106.
- [24] Bu, M.-J.; Cai, C.; Gallou, F.; Lipshutz, B.-H. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1233
- [25] Xia, P.-J.; Liu, F.; Li, S.-H.; Xiao, J.-A. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 709.
- [26] Liu, C.; Yang, Y.-J.; Dong, J.-Y.; Zhou, M.-D.; Li, L.; Wang, H. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3944.
- [27] Qian, Z.-M.; Zuo, K.-L.; Guan, Z.; He, Y.-H. *Tetrahedron* **2021**, *83*, 131999.
- [28] Yadav, N.; Payra, S.; Tamuly, P.; Moorthy, J. N. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 7994.
- [29] Chen, Y.-X.; Wang, Z.-J.; Xiao, J.-A.; Chen, K.; Xiang, H.-Y.; Yang, H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6558.
- [30] Chan, C.-K.; Lo, N.-C.; Chen, P.-Y.; Chang, M.-Y. *Synthesis* **2017**, *49*, 4469.
- [31] Luo, X.; Wang, S.; Lei, A. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1016.
- [32] Feng, Q.; He, T.; Qian, S.; Xu, P.; Liao, S.; Huang, S. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 8278.