

Brønsted 酸催化炔酰胺分子内氢烷氧化/Claisen 重排反应^{*}

翟彤仪^a 葛畅^a 钱鹏程^{*,b} 周波^a 叶龙武^{*,a,c}

(^a 厦门大学 化学化工学院 厦门 361005)

(^b 温州大学 化学与材料工程学院 温州 325035)

(^c 中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 报道了一例 Brønsted 酸催化的炔酰胺分子内氢烷氧化/Claisen 重排反应合成八元环内酰胺化合物的方法。首先,炔酰胺在 Brønsted 酸活化条件下形成烯酮亚胺鎓中间体,并通过氢键及离子对的方式与分子内的羟基作用,进而发生氢烷氧化/Claisen 重排串联反应生成八元环内酰胺化合物。此外,利用手性 Brønsted 酸催化的动力学拆分策略对该不对称反应进行了初步探究,并成功合成了几类手性八元环内酰胺产物。该无金属催化的方法不仅操作简单、反应条件温和,还具有好的官能团兼容性。这项研究为合成具有重要生物活性的八元环内酰胺骨架提供了实用的新方法。

关键词 炔酰胺; Brønsted 酸催化; Claisen 重排; 中环内酰胺; 动力学拆分

Brønsted Acid-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation/Claisen Rearrangement of Ynamides^{*}

Zhai, Tongyi^a Ge, Chang^a Qian, Pengcheng^{*,b} Zhou, Bo^a Ye, Longwu^{*,a,c}

(^a College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005)

(^b College of Chemistry & Materials Engineering, Wenzhou University, Wenzhou 325035)

(^c State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract A Brønsted acid-catalyzed intramolecular hydroalkoxylation/Claisen rearrangement of ynamides for the synthesis of eight-membered lactams is presented. Firstly, the keteniminium intermediate was generated from the activation of ynamide by Brønsted acid, which could interact with intramolecular hydroxy group through hydrogen bonding and ion pairing effects. Then, the tandem hydroalkoxylation/Claisen rearrangement took place and produced eight-membered lactams. Meanwhile, preliminary studies were conducted into the chiral Brønsted acid-catalyzed kinetic resolution, and several chiral eight-membered lactams were successfully synthesized. Other notable features of this metal-free method include the simple procedure, mild reaction conditions and good functional group compatibility. This research provides a practical method for the synthesis of biologically important eight-membered lactam skeletons. Accordingly, MsOH (5 mol%, 0.005 mmol, 0.32 μ L) was added to the solution of ynamide (1 equiv., 0.1 mmol) in dry PhCl (4 mL) at room temperature. The reaction mixture was then stirred at 60 $^{\circ}$ C and the progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC). Upon completion, the reaction was quenched with Et₃N (0.005 mmol, 0.7 μ L), concentrated and purified by chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether/ethyl acetate, *V*:*V*=5:1), to afford the desired eight-membered lactam. Under this condition, a series of ynamides with different substituents worked smoothly to provide the corresponding eight-membered lactams efficiently. Furthermore, chiral Brønsted acid (10 mol%, 0.005 mmol, 3.5 mg) and H₂O (0.05 mmol, 0.9 μ L) were added to the solution of ynamide (1 equiv., 0.05 mmol) in PhCl (2 mL) at -20° C and the progress of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, the reaction was quenched with Et₃N (0.005 mmol, 0.75 μ L), concentrated and purified by chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether/ethyl acetate, *V*:*V*=5:1), to afford the chiral eight-membered lactam and chiral substrate. Also, a plausible mechanism involving the hydrogen bonding and ion pairing effects is proposed based on experimental results.

Keywords ynamide; Brønsted acid catalysis; Claisen rearrangement; medium-sized lactam; kinetic resolution

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: qpc@wzu.edu.cn; longwuye@xmu.edu.cn; Tel.: 0592-2185833

Received April 30, 2023; published June 13, 2023.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22125108, 22121001), the President Research Funds from Xiamen University (No. 20720210002) and the National Found for Fostering Talents of Basic Science (NFFTBS, No. J1310024).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊 90 周年。

项目受国家自然科学基金(Nos. 22125108, 22121001)、厦门大学校长基金(No. 20720210002)及国家基础科学人才培养基金(No. J1310024)资助。

1 引言

中环化合物广泛存在于药物、天然产物及生物活性分子之中,是一类非常重要的有机化合物骨架^[1]. 其中,八元环内酰胺是一种具有良好应用价值的功能性杂环化合物^[2]. 例如,从黄皮树叶中分离出来的天然产物(+/-)- ζ -clausenamide 具有良好的神经保护作用,是治疗老年痴呆症的潜在药物骨架;八元环内酰胺天然产物 balasubramide 具有良好的抗神经细胞炎症活性(图 1). 因此,如何高效地合成此类八元环内酰胺化合物是有机合成化学及药物化学中的重要研究方向. 受到熵效应和跨环作用力等的影响,此类中环内酰胺化合物的构建十分困难. 目前,中环化合物的合成方法主要依赖于关环复分解反应^[3]、环加成反应^[4]和扩环反应等^[5]. 需要指出的是,上述策略往往具有一些特定的要求. 例如,关环复分解反应常常需要在低浓度下进行,而已发展的大部分环化策略需要使用贵金属催化剂或特定的预设官能团等. 因此,发展更为简单实用的新方法来自效构筑八元环内酰胺骨架是十分必要的.

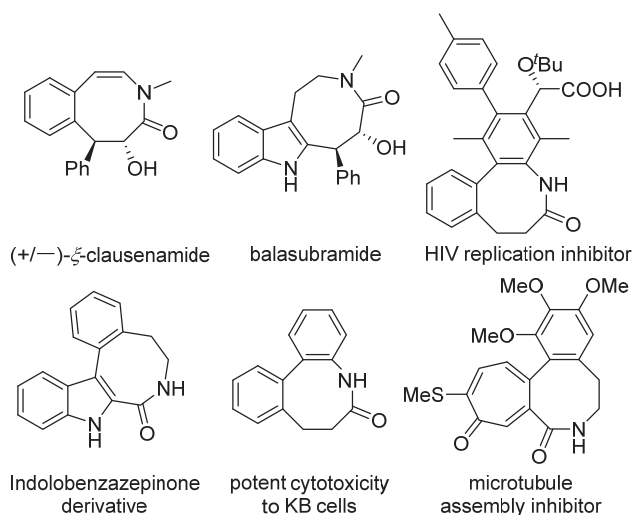


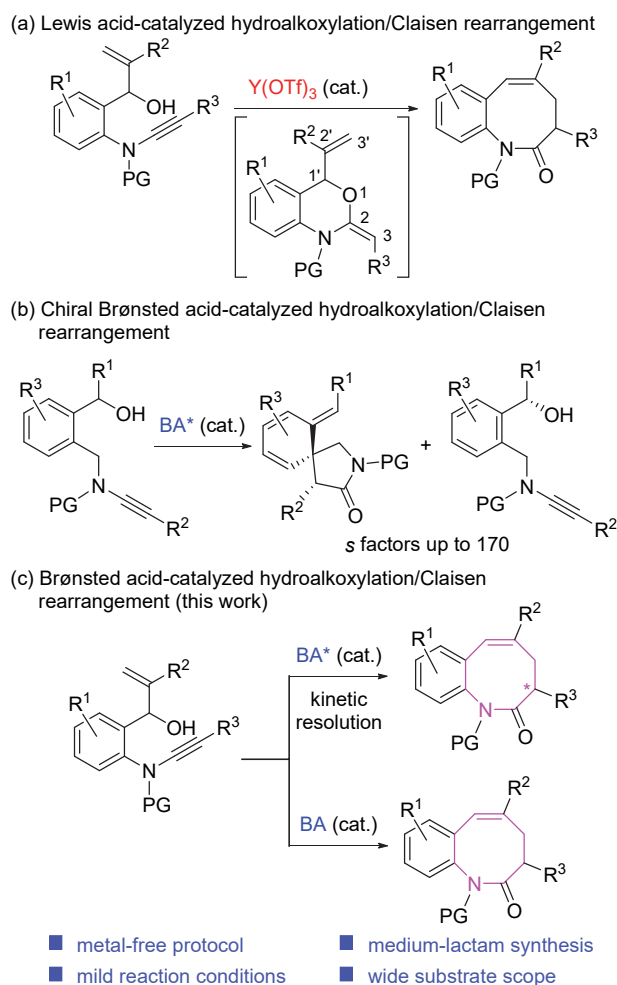
图 1 具有生物活性的八元环内酰胺化合物

Figure 1 Biologically active eight-membered lactams

近年来,过渡金属催化的炔烃烷氧化/重排串联反应受到了人们的广泛关注^[6]. 由于其高成键效率,此类转化被用于多种环状化合物的快速构建中^[7]. 本课题组基于炔酰胺转化的区域选择性控制及立体选择性控制^[8-11],开发了一系列新型炔酰胺烷氧化/重排串联反应并将其应用于多种功能性分子的有效合成中^[9-10]. 2017年,本课题组^[10a]报道了一例 Lewis 酸催化的炔酰胺分子内氢烷氧化/Claisen 重排串联反应构建中环及大环内酰胺骨架的方法,并将其应用于有丝分裂驱动蛋白调节剂类生物活性分子的合成(Scheme 1, a). 该氢烷氧化/Claisen 重排策略表现出广泛的底物普适性,可用于 8~19 元环内酰胺的快速构筑. 此外,我们^[10c]通过另一类氢烷氧化/[1,3]-重排策略实现了手性八元环内酰胺化合

物的合成. 在此基础上,我们^[10f]成功地将手性 Brønsted 酸催化剂引入该氢烷氧化/Claisen 重排反应体系,进而通过动力学拆分的方法实现了一系列手性螺环内酰胺化合物的高效构筑(Scheme 1, b).

鉴于中环内酰胺化合物的合成难度及应用价值,我们设想能否利用 Brønsted 酸催化的炔酰胺烷氧化/Claisen 重排串联反应,实现中环内酰胺化合物的无金属合成. 进一步地,我们希望将手性 Brønsted 酸催化剂用于该不对称串联环化反应中,进而利用动力学拆分的手段为手性中环内酰胺的合成提供新方法. 在本文中我们将报道甲基磺酸催化的炔酰胺氢烷氧化/Claisen 重排反应,并对手性磷酸催化的反应进行了初步探索(Scheme 1, c).



图式 1 炔酰胺的分子内氢烷氧化/Claisen 重排反应

Scheme 1 Intramolecular hydroalkoxylation/Claisen rearrangement of ynamides

2 结果与讨论

2.1 反应条件的建立及优化

我们选择了炔酰胺 **1a** 作为模型底物,开始尝试该 Brønsted 酸催化的炔酰胺分子内氢烷氧化/Claisen 重排

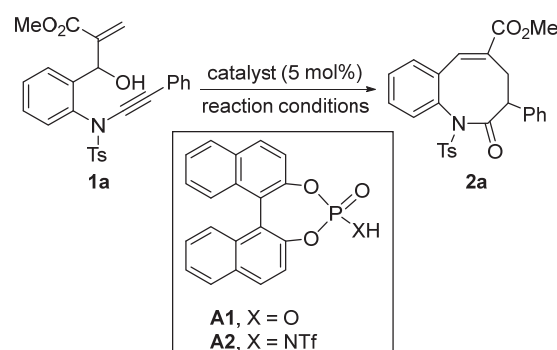
串联反应. 在使用 PhCl 作为溶剂、反应温度为 40 °C 的条件下, 首先研究了一系列常用的 Brønsted 酸催化剂对反应的影响. 如表 1 所示, 包括三氟甲磺酸(TfOH)、对甲苯磺酸(TsOH)、甲基磺酸(MsOH)及各类磷酸在内的大部分常见的有机酸均可以催化该串联环化反应, 并以 22%~80% 的产率得到八元环内酰胺产物 **2a**(表 1, Entries 1~7). 在此之中, 甲基磺酸表现出最高的反应活性, 反应能以 80% 产率合成八元环内酰胺化合物 **2a**(表 1, Entry 3). 因此, 甲基磺酸被选定为最优 Brønsted 酸催化剂. 随后考察了反应温度及溶剂对产率的影响. 通过将反应温度提升到 60 °C, 反应能以几乎定量的产率得到目标八元环内酰胺产物(表 1, Entry 8). 其他反应溶剂也可以有效地促进反应的发生(表 1, Entries 11, 12). 与此前的工作相比, 我们以用量更低、反应条件更温和的 Brønsted 酸作为催化剂, 实现了该氢烷氧化/Claisen 重排反应, 并且能以接近甚至优于 Lewis 酸[Y(OTf)₃]的产率得到目标产物. 至此, 我们确立了最佳反应条件: **1a** (0.05 mmol, 1 equiv.), MsOH (5 mol%), PhCl (2 mL), 60 °C, 24 h.

2.2 反应底物普适性的考察

确立了最优反应条件后, 我们研究了该炔酰胺氢烷氧化/Claisen 重排串联反应的底物普适性. 如表 2 所示, 对于不同磺酰基保护的炔酰胺, 该环化反应都可以很好地进行(表 2, Entries 1~4). 与炔基直接相连的苯环的对位、间位、邻位上的给电子基团或吸电子基团在该反应中均可以被较好地兼容(R¹, 表 2, Entries 5~13). 从上述例子可以看出, 该苯环上的给电子基团可以更好地促

表 1 八元环内酰胺化合物 **2a** 的合成条件优化^a

Table 1 Reaction condition optimization for the synthesis of 8-membered lactam **2a**

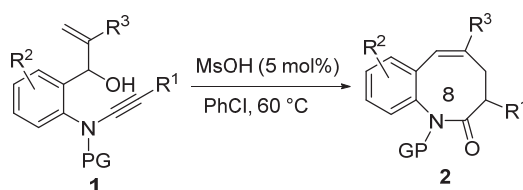


Entry	Catalyst	Conditions	Yield ^b /%
1	TfOH	PhCl, 40 °C, 24 h	50
2	TsOH	PhCl, 40 °C, 24 h	51
3	MsOH	PhCl, 40 °C, 24 h	80
4	(PhO) ₂ P(O)OH	PhCl, 40 °C, 24 h	40
5	(PhO) ₂ P(O)NHTf	PhCl, 40 °C, 24 h	78
6	A1	PhCl, 40 °C, 24 h	60
7	A2	PhCl, 40 °C, 24 h	22
8	MsOH	PhCl, 60 °C, 24 h	99
9	MsOH	PhMe, 60 °C, 24 h	24
10	MsOH	DCE, 60 °C, 24 h	34
11	MsOH	THF, 60 °C, 24 h	91
12	MsOH	1,4-dioxane, 60 °C, 24 h	97

^a Reaction conditions: **1a** (0.05 mmol), catalyst (0.0025 mmol), solvent (2 mL), 40~60 °C, 24 h, in vials. ^b Measured by ¹H NMR using diethyl phthalate as the internal reference.

表 2 底物范围研究^a

Table 2 Substrate scope study

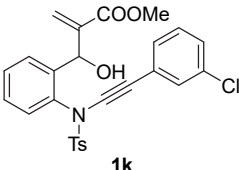
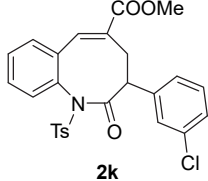
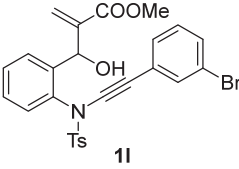
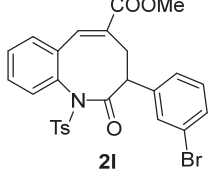
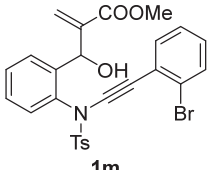
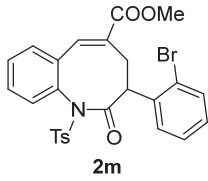
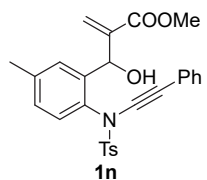
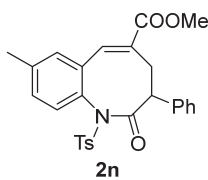
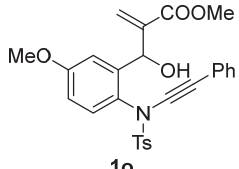
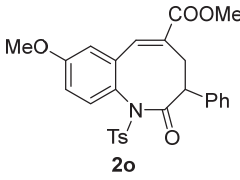
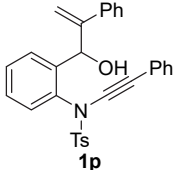
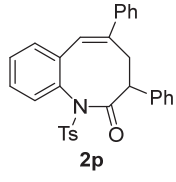
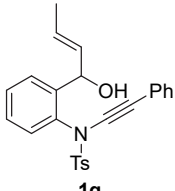
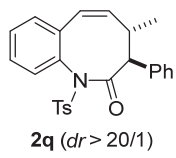
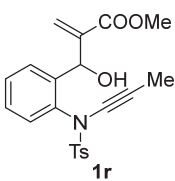
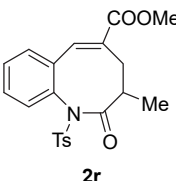


Entry	Substrate	Product	Time/h	Yield ^b /%
1			24	99
2			48	99

续表

Entry	Substrate	Product	Time/h	Yield ^b /%
3	 1c	 2c	48	94
4	 1d	 2d	48	99
5	 1e	 2e	48	99
6	 1f	 2f	12	58
7	 1g	 2g	74	86
8 ^c	 1h	 2h	30	99
9	 1i	 2i	53	99
10	 1j	 2j	48	80

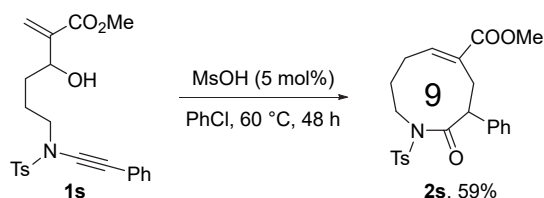
续表

Entry	Substrate	Product	Time/h	Yield ^b /%
11	 1k	 2k	48	86
12 ^c	 1l	 2l	30	42
13 ^c	 1m	 2m	30	98
14	 1n	 2n	48	99
15	 1o	 2o	24	99
16	 1p	 2p	48	90
17	 1q	 2q (<i>dr</i> > 20/1)	35	55
18	 1r	 2r	24	88

^a Reaction conditions: **1** (0.1 mmol), MsOH (0.005 mmol), PhCl (4 mL), 60 °C, in vials. ^b Isolated yield. ^c 80 °C. PG=protecting group. MBS=4-methoxybenzene sulfonyl. Bs=4-bromo-benzene sulfonyl.

进反应进行, 这与该串联环化反应中 Claisen 重排过程的富电子效应需求一致. 此外, 在连接炔酰胺与醇的苯环上引入甲基、甲氧基(R^2)对此环化反应几乎没有影响(表 2, Entries 14~15). 重要的是, 将底物中的酯基改为苯基或烷基后(R^3), 上述反应以 55%~90% 产率生成目标八元环内酰胺化合物 **2p**~**2q**(表 2, Entries 16, 17). 对于更具挑战性的烷基取代炔酰胺化合物 **1r**, 此环化反应也能较好地进行, 以 88% 产率得到预想的八元环内酰胺产物 **2r**(表 2, Entry 18). 上述底物普适性研究结果表明, 该 Brønsted 酸催化的炔酰胺分子内氢烷氧化/Claisen 重排串联反应具有良好的官能团兼容性, 可用于一系列八元环内酰胺化合物的高效合成.

此外, 我们合成了延长碳链的炔酰胺化合物 **1s**, 并对此串联环化反应进行了尝试. 反应结果表明, 上述发展的 Brønsted 酸催化体系也可以用于九元环内酰胺 **2s** 的合成(Scheme 2).



图式 2 九元环内酰胺 **2s** 的合成

Scheme 2 Synthesis of 9-membered lactam **2s**

基于该 Brønsted 酸催化体系的广泛适用性, 我们初步研究了手性 Brønsted 酸催化的炔酰胺氢烷氧化/Claisen 重排串联反应, 并通过动力学拆分的方式合成出几类手性八元环内酰胺产物 **2**. 如表 3 所示, 以手性磷酸 **C1** 作为催化剂、 H_2O 作为添加剂、PhCl 作为反应溶剂时, 模型炔酰胺底物 **1a** 可以顺利地以 47% 产率及 83% *ee* 转化为相应的手性八元环内酰胺化合物(–)-**2a**, 并由拆分得到手性底物(–)-**1a** (71% *ee*). 进一步对炔酰胺氮原子上的磺酰保护基及芳基上取代基(R^1)进行调整, 结果表明该动力学拆分过程具有较好的兼容性[(–)-**2d** 及(–)-**2i**]. 虽然该不对称合成策略目前仍处于起始阶段, 但该手性 Brønsted 酸催化体系的开发将为手性中环内酰胺化合物的合成提供新的手段.

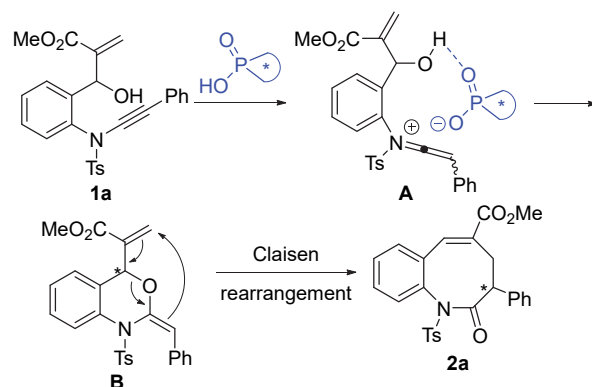
根据上述实验结果及前期研究成果^[10], 我们提出了该 Brønsted 酸催化的炔酰胺分子内氢烷氧化/Claisen 重排反应的机理(以手性磷酸催化剂为例, Scheme 3). 首先, 炔酰胺底物 **1a** 在手性磷酸催化剂的活化下形成烯酮亚胺鎓中间体, 并通过氢键和离子对的方式与分子内羟基作用生成关键中间体 **A**. 随后发生分子内羟基对烯酮亚胺鎓的亲核加成得到六元环状中间体 **B**, 该中间体已在前期工作中被成功分离得到^[10a]. 需要指出的是, 该环化过程是动力学拆分中的手性控制步骤. 最后, 六元环状中间体 **B** 发生 Claisen 重排得到八元环内酰胺产物 **2a**.

表 3 手性 Brønsted 酸催化炔酰胺 **1** 的动力学拆分^a

Table 3 Chiral Brønsted acid catalyzed kinetic resolution of ynamide **1**

Entry	(–)- 2	(–)- 1	<i>s</i> factor
1	 (–)- 2a , 47% 83% <i>ee</i>	 (–)- 1a , 47% 71% <i>ee</i>	22.7
2	 (–)- 2d , 42% 69% <i>ee</i>	 (–)- 1d , 52% 35% <i>ee</i>	7.6
3	 (Ar = 3-Me-C ₆ H ₄) (–)- 2i , 43% 85% <i>ee</i>	 (Ar = 3-Me-C ₆ H ₄) (–)- 1i , 50% 79% <i>ee</i>	29.6

^a Reaction conditions: **1** (0.05 mmol), **C1** (0.005 mmol), H_2O (0.05 mmol), PhCl (2 mL), $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 42~48 h, in vials; isolated yields were reported; *ee* values were determined by HPLC analysis.



图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Plausible reaction mechanism

3 结论

综上所述, 我们成功开发了一例新型 Brønsted 酸催化的炔酰胺分子内氢烷氧化/Claisen 重排反应, 进而利用无金属催化的方式为中环内酰胺化合物的高效合成提供了绿色的方法。值得一提的是, 我们通过手性磷酸催化的动力学拆分策略, 对该类手性八元环内酰胺的合成进行了初步探索。该方法学不仅操作简单、反应条件温和、官能团兼容性好, 而且只需使用廉价易得的催化剂。该手性 Brønsted 酸催化体系的进一步研究及产物的进一步转化利用正在进行之中。

4 实验部分

八元环内酰胺的合成: 向反应瓶依次加入炔酰胺底物 **1** (0.1 mmol)、氯苯(4 mL)和甲基磺酸(5 mol%, 0.005 mmol, 0.32 μ L)。随后将反应液加热至 60 $^{\circ}$ C, 并用薄层色谱(TLC)跟踪反应。待反应完毕后用三乙胺(0.005 mmol, 0.7 μ L)淬灭反应, 随后将反应液减压浓缩得到粗产物。将粗产品进行柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得到八元环内酰胺化合物 **2**。

手性八元环内酰胺的合成: 向反应瓶依次加入炔酰胺底物 **1** (0.05 mmol)、氯苯(2 mL)和 H_2O (0.05 mmol, 0.9 μ L)。随后在 -20 $^{\circ}$ C 冷却浴条件下, 加入手性磷酸催化剂 **C1** (10 mol%, 0.005 mmol, 3.5 mg), 并用 TLC 跟踪反应。待反应完毕后用三乙胺(0.005 mmol, 0.75 μ L)淬灭反应, 随后将反应液减压浓缩得到粗产物。将粗产品进行柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得到手性八元环内酰胺化合物(一)-**2** 及手性炔酰胺底物(一)-**1**。

References

- [1] For selected reviews, see: (a) Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 95. (b) Molander, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 603. (c) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963. (d) Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 125. (e) Chang, J.; Reiner, J.; Xie, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4581. (f) Mazumdar, W.; Driver, T. G. *Synthesis* **2021**, *53*, 1734. (g) Qin, X.-T.; Zou, N.; Nong, C.-M.; Mo, D.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 130 (in Chinese). (覃小婷, 邹宁, 农彩梅, 莫冬亮, 有机化学, **2023**, *43*, 130.)
- [2] For selected examples on bioactive eight-membered lactams, see: (a) Riemer, B.; Hofer, O.; Greger, H. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 337. (b) Berg, U.; Bladh, H.; Svensson, C.; Wallin, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2771. (c) Baudoin, O.; Cesario, M.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1199. (d) Yang, L.; Deng, G.; Wang, D.-X.; Huang, Z.-T.; Zhu, J.-P.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1387. (e) Putey, A.; Popowycz, F.; Do, Q.-T.; Bernard, P.; Talapatra, S. K.; Kozielski, F.; Galmarini, C. M.; Joseph, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 5916. (f) Boonya-udtayan, S.; Eno, M.; Ruchi-rawat, S.; Mahidol, C.; Thasana, N. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10293.
- [3] For selected examples on ring-closing metathesis, see: (a) Bieräugel, H.; Jansen, T. P.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2673. (b) Creighton, C. J.; Leo, G. C.; Du, Y.-M.; Reitz, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4375. (c) Kaul, R.; Surprenant, S.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3838. (d) Sun, H.-Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Lu, J.-F.; Meagher, J. L.; Yang, C.-Y.; Qiu, S.; Tomita, Y.; Ueda, Y.; Jiang, S.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Stuckey, J. A.; Wang, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15279.
- [4] For selected examples on cycloaddition, see: (a) Yu, R. T.; Friedman, R. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13250. (b) Shaw, M. H.; Croft, R. A.; Whittingham, W. G.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8054.
- [5] For other selected examples, see: (a) Lu, S.-M.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6451. (b) Zhao, W.-X.; Wang, Z.-B.; Sun, J.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6209. (c) Zhao, W.-X.; Li, Z.-G.; Sun, J.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4680. (d) Iwai, T.; Okochi, H.; Ito, H.; Sawamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4239. (e) Wu, S.-Z.; Zeng, R.; Fu, C.-L.; Yu, Y.-H.; Zhang, X.; Ma, S.-M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2275. (f) Zhao, W.-X.; Qian, H.; Li, Z.-G.; Sun, J.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10005.
- [6] For selected reviews, see: (a) Huang, X.-L.; Klimczyk, S.; Maulide, N. *Synthesis* **2012**, *44*, 175. (b) Adcock, H. V.; Davies, P. W. *Synthesis* **2012**, *44*, 3401.
- [7] For selected examples, see: (a) Xia, P.; Ma, D.-F.; Zheng, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **1986**, *6*, 226 (in Chinese). (夏鹏, 马东风, 郑筠青, 有机化学, **1986**, *6*, 226.) (b) Fürstner, A.; Stelzer, F.; Szillat, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11863. (c) Fürstner, A.; Davies, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15024. (d) Bae, H. J.; Baskar, B.; An, S. E.; Cheong, J. Y.; Thangadurai, D. T.; Hwang, I.; Rhee, Y. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2263. (e) Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2594. (f) Ting, C.-M.; Wang, C.-D.; Chaudhuri, R.; Liu, R.-S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1702. (g) Istrate, F. M.; Gagosz, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 878. (h) Jaimes, M. C. B.; Weingand, V.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 12504. (i) Ackermann, M.; Bucher, J.; Rappold, M.; Graf, K.; Rominger, F.; Hashmi, A. S. K. *Chem.-Asian J.* **2013**, *8*, 1786. (j) Wu, H.-M.; Zi, W.-W.; Li, G.-G.; Lu, H.-J.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8529.
- [8] For recent selected reviews on ynamide reactivity, see: (a) Zhou, B.; Tan, T.-D.; Zhu, X.-Q.; Shang, M.; Ye, L.-W. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6393. (b) Luo, J.; Chen, G.-S.; Chen, S.-J.; Yu, J.-S.; Li, Z.-D.; Liu, Y.-L. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13978. (c) Hong, F.-L.; Ye, L.-W. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2003. (d) Chen, Y.-B.; Qian, P.-C.; Ye, L.-W. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8897. (e) Lynch, C. C.; Sripada, A.; Wolf, C. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8543. (f) Hu, Y.-C.; Zhao, Y.-Y.; Wan, B.-S.; Chen, Q.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2582.
- [9] For selected reviews, see: (a) Shi, C.-Y.; Li, L.; Kang, W.; Zheng, Y.-X.; Ye, L.-W. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *446*, 214131. (b) Yan, Y.-H.; Li, L.; Ye, L.-W. *Synlett* **2022**, *33*, 1813.
- [10] For selected examples on alkoxylation/rearrangement cascade of ynamides, see: (a) Zhou, B.; Li, L.; Zhu, X.-Q.; Yan, J.-Z.; Guo, Y.-L.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4015. (b) Zhou, B.; Li, L.; Liu, X.; Tan, T.-D.; Liu, J.-X.; Ye, L.-W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10149. (c) Zhou, B.; Zhang, Y.-Q.; Zhang, K.-R.; Yang, M.-Y.; Chen, Y.-B.; Li, Y.; Peng, Q.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3234. (d) Li, L.; Zhu, X.-Q.; Zhang, Y.-Q.; Bu, H.-Z.; Yuan, P.; Chen, J.-Y.; Su, J.-Y.; Deng, X.-M.; Ye, L.-W. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3123. (e) Zhang, Y.-Q.; Zhu, X.-Q.; Xu, Y.; Bu, H.-Z.; Wang, J.-L.; Zhai, T.-Y.; Zhang, J.-M.; Ye, L.-W. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3023. (f) Chen, P.-F.; Zhou, B.; Wu, P.; Wang, B.-J.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 27164. (g) Zhu, G.-Y.; Zhou, J.-J.; Liu, L.-G.; Li, X.; Zhu, X.-Q.; Lu, X.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204603.
- [11] For recent selected examples, see: (a) Zhang, Y.-Q.; Chen, Y.-B.; Liu, J.-R.; Wu, S.-Q.; Fan, X.-Y.; Zhang, Z.-X.; Hong, X.; Ye, L.-W. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 1093. (b) Zhang, Y.-Q.; Zhang, Y.-P.; Zheng, Y.-X.; Li, Z.-Y.; Ye, L.-W. *Cell Rep. Phys. Sci.* **2021**, *2*, 100448. (c) Zhu, B.-H.; Zheng, Y.-X.; Kang, W.; Deng, C.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Sci. China: Chem.* **2021**, *64*, 1985. (d) Weng, C.-Y.; Zhu, G.-Y.; Zhu, B.-H.; Qian, P.-C.; Zhu, X.-Q.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2773. (e) Li, H.-H.; Zhang, Y.-P.; Zhai, T.-Y.; Liu, B.-Y.; Shi, C.-Y.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 3709. (f) Zhang, Z.-X.; Zhai, T.-Y.; Zhu, B.-H.; Qian, P.-C.; Ye, L.-W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1501 (in Chinese). (张智鑫, 翟彤仪, 朱伯汉, 钱鹏程, 叶龙武, 有机化学, **2022**, *42*, 1501.) (g) Zhang, Z.-X.; Wang, X.; Jiang, J.-T.; Chen, J.; Zhu, X.-Q. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, *34*, 107647.

(Zhao, C.)