

苯丙氨酸衍生物的碳氢键直接官能化反应进展

李小芳^a 熊伟康^a 丁秋平^{*,a}

(“江西师范大学化学化工学院 功能有机小分子教育部重点实验室 南昌 330022)

摘要 苯丙氨酸衍生物具有显著的生物活性, 被广泛应用于药物分子中. 主要综述了近年来基于苯丙氨酸衍生物的碳氢键直接官能化反应, 有效构建了 C—I, C—C[含 C(sp²)—C(sp²), C(sp²)—C(sp)和 C(sp²)—C(sp³)键], C—N, C—B 和 C—O 键, 从而简洁、高效地实现了苯丙氨酸衍生物的邻位碘化及分子内胺化反应, 邻位烷基化、芳基化、烯基化、炔基化、酰基化、酰氧基化、胺化和硼化反应, 以及间位芳基化和烷基化反应等.

关键词 苯丙氨酸; C—H 键官能化; 烷基化; 烯基化; 芳基化

Recent Advances in Direct C—H Bond Functionalization of Phenylalanine Derivatives

Li, Xiaofang Xiong, Weikang Ding, Qiuping*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Jiangxi Normal University, Key Laboratory of Small Functional Organic Molecule, Ministry of Education, Nanchang 330022)

Abstract Phenylalanine derivatives are widely found in a broad range of pharmaceutical molecules and exhibit significant biological activity. Direct C—H bond functionalization of phenylalanine derivatives to offer an efficient approach to construct C—I, C(sp²)—C(sp²), C(sp²)—C(sp), C(sp²)—C(sp³), C—N, C—B and C—O bonds is described. The transformation involves *ortho*-C—H bond iodination and the following intramolecular amination, *ortho*-alkylation, *ortho*-arylation, *ortho*-alkenylation, *ortho*-alkynylation, *ortho*-acylation, *ortho*-acetoxylation, *ortho*-amination, *ortho*-boronation, *meta*-arylation and *meta*-alkylation.

Keywords phenylalanine; C—H functionalization; alkylation; alkenylation; arylation

导向基团诱导的碳氢键活化官能化反应由于其具有反应原料无需官能化、反应步骤少及原子经济性高等优点, 近年来已经成为有机化学的研究热点. 常见导向基团一般含有 N, O, P 和 S 等杂原子, 其中利用含 N 原子导向基团构建新型 C—X (X=C, N, O, S, B, P 和卤素)键的方法取得了很大进展^[1]. 常见导向基团主要涉及含 N 杂环(如吡啶、嘧啶、喹啉、噻唑等)、亚胺、酰胺、胍基、脲、偶氮基和氰基等, 基于上述官能团而发展的研究已有大量文献报道^[2].

苯丙氨酸衍生物广泛存在于天然产物和药物分子中, 具有显著的生物活性(图 1). 化合物 **1** 是保留有效的 δ -阿片受体拮抗剂特性最小的肽片段. 用(S)-2,6-二甲基酪氨酸(DMT)这种构象受限制的非天然氨基酸替换该二肽中的酪氨酸片段, 大大改善了 δ -阿片类药物的亲和

力和选择性^[3]. 自从发现化合物 **2** 之后, 人们又相继合成了大量类似物, 其中包括化合物 **3** (Eluxadoline)^[4], 这是一种用于治疗以腹泻为主的肠易激综合征(IRS-d)的首选口服药剂; 化合物 **4**^[5]为甲状腺素, 是调节人体平衡的重要内分泌激素, 在胎儿的发育、成长和新陈代谢过程中不可或缺, 然而只有极少数甲状腺原氨酸能够通过胎盘, 因此并不适合对孕妇使用. 但是当使用 3,5-二甲基-3'-异丙基-L-甲状腺原氨酸(**5**, DIMIT)^[6]这种甲基取代的拟甲状腺激素时, 它能够成功通过胎盘, 有潜在的药用价值.

因此对苯丙氨酸类化合物进行 C—H 键官能团化, 构建各种官能化的苯丙氨酸衍生物具有深远的研究意义和应用价值. 本文综述了近年来基于苯丙氨酸衍生物的碳氢键活化直接官能化反应, 涉及 C—I, C—C[含

* Corresponding author. E-mail: dqjxnu@gmail.com

Received January 19, 2019; revised February 17, 2019; published online March 8, 2019.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21662017).

国家自然科学基金(No. 21662017)资助项目.

C(sp²)—C(sp²), C(sp²)—C(sp)和 C(sp²)—C(sp³)键], C—N, C—B 和 C—O 键的构建, 具体为苯丙氨酸衍生物的邻位碘化及分子内胺化反应, 邻位烷基化、芳基化、烯基化、炔基化、酰基化、酰氧基化、胺化和硼化反应及间位芳基化和烷基化反应等。

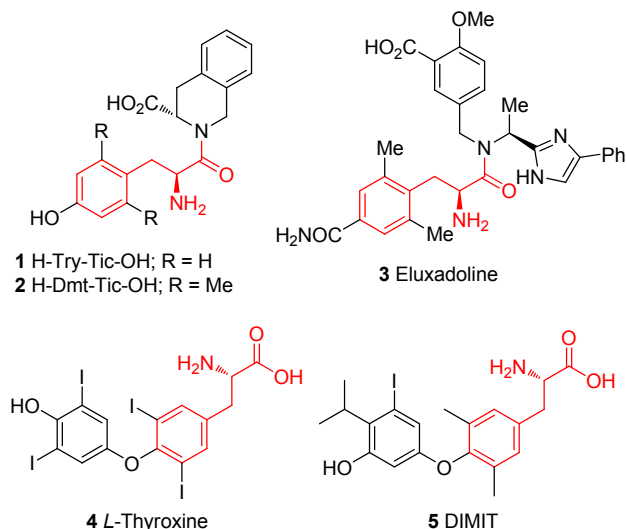


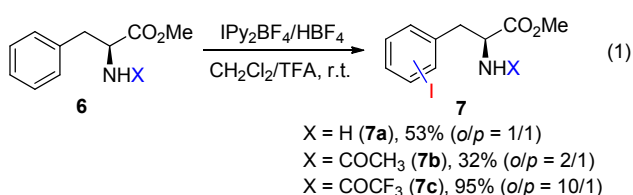
图1 一些苯丙氨酸衍生的活性分子

Figure 1 Selected bioactive molecules of phenylalanine derivatives

1 邻位碳氢键活化官能化反应

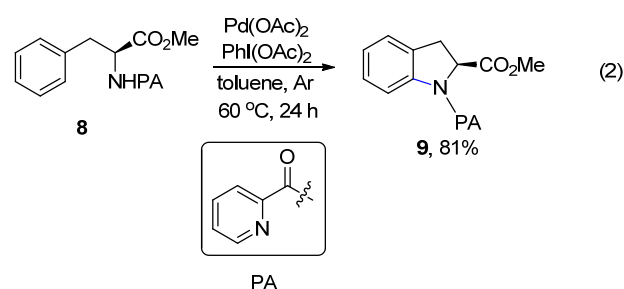
1.1 邻位碘化反应

碘代芳烃作为一种重要的化学原料及医药中间体被广泛使用。选择性合成碘代芳烃受到广泛关注, 目前主要是基于亲电取代和亲核取代反应, 通常情况下其选择性不是很好。2007年, Barluenga 小组^[7]报道了苯丙氨酸酯类化合物 **6** 的选择邻位亲电碘化反应(Eq. 1)。自由的氨基酸酯的选择性不好, 邻对位碘化产物各占一半; 而 *N*-乙酰基保护的底物选择性可以适当提高, 但是其活性又明显降低; 当使用三氟乙酰基保护氨基酸酯时其活性和选择性都非常好, 基本上以邻位碘化的产物为主。该邻位选择性碘化产物通过金属催化的偶联反应, 能快速生成多样性的产物。这种转化方法为利用过渡金属或强碱难以发生选择性邻位碘化提供了一种新策略, 为其他亲电取代反应奠定了基础。



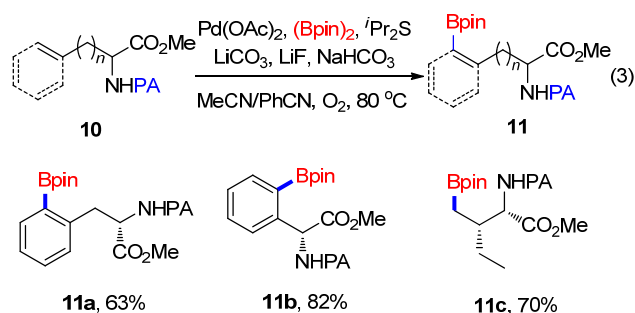
基于 Barluenga 课题组的碘化反应, Chen 小组^[8]在 2012 年报道了利用 *N*-2-酰基吡啶(PA)保护的脂肪胺基

苯丙氨酸酯 **8** 在钯催化和 PhI(OAc)₂ 氧化作用下合成吡啶类生物 **9** 的方法(Eq. 2), 该反应能在温和条件下进行, 并且该方法效率高且官能团容忍性强。保护基酰基吡啶(PA)在温和的碱性条件下可以容易除去。并且这种以 PA 为保护基的产物通过邻位 C—H 键活化能进一步的进行官能团化。比如, 利用该方法, 作者实现了合成甜菜苷(betanin)的关键中间体糖基化吡啶骨架的制备。



1.2 邻位硼化反应

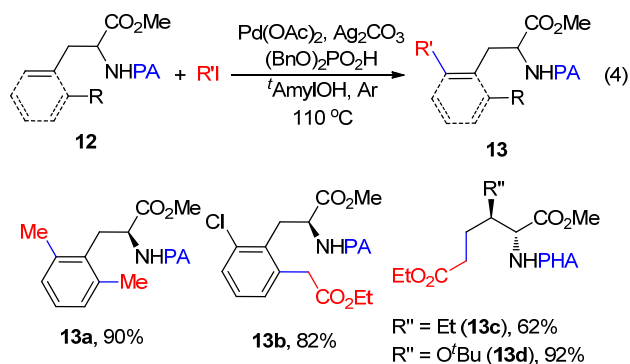
2014 年, Shi 小组^[9]发现, 在钯催化下, 2-甲酰吡啶(PA)保护的苯丙氨酸甲酯 **10** 能发生邻位碳氢键硼化反应, 成功构建了 C(sp²)—B 键, 此外, 该方法还能对未活化的 C(sp³)—H 键进行选择性硼化, 构建 C(sp³)—B 键, 为合成硼化的氨基酸及其衍生物提供了新策略(Eq. 3)。该反应条件温和, 在弱碱性条件下, 用氧气作为最终的氧化剂, 合成了一系列衍生化的硼化产物 **11**, 不仅颠覆了人们对惰性键弱反应性的认识, 同时也为获得有价值的天然产物提供了一条廉价且有效的合成方法。



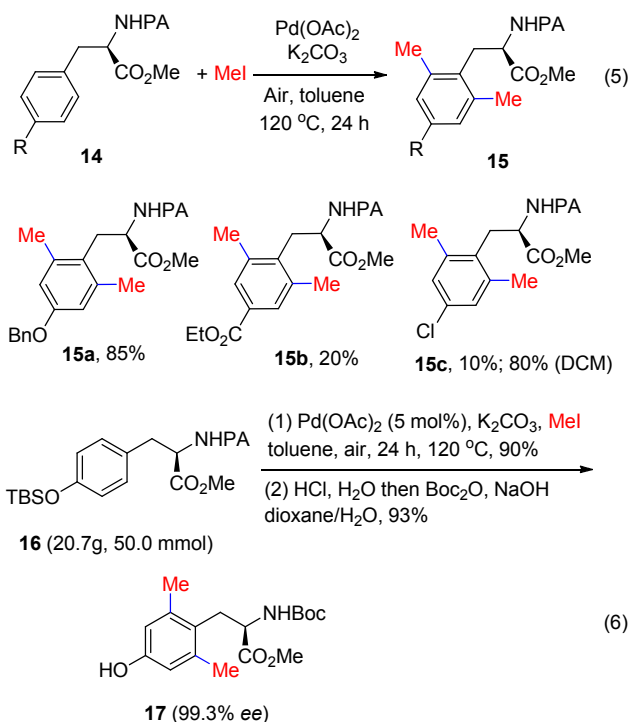
1.3 邻位烷基化反应

芳烃的烷基化反应主要是采用经典的傅克烷基化反应和 Minisci 反应, 近年来由于 C—H 键活化官能化反应的快速发展, 基于导向基团的 C—H 键活化烷基化反应成为芳烃烷基化的有效手段。2013 年, Chen 小组^[10]在钯催化下, 使用碘代烷烃为烷基化试剂, 实现了吡啶酰胺导向的远端 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 键烷基化反应(Eq. 4)。反应以 Ag₂CO₃ 和有机磷酸(BnO)₂PO₂H 作为促进剂, 无 α -H 的碘甲烷和碘乙酸乙酯作为烷基化试剂。利用该方法实现了苯丙氨酸酯衍生物 **12** 的邻位烷基化反应,

为更加有效地合成具有生物活性的氨基酸衍生物提供了新的途径. 此外, 该方法也适用于氨基酸酯衍生物 γ -C(sp³)-H 键的烷基化. 该方法的局限性在于烷基化试剂仅适用于无 α -H 的碘代烷烃.

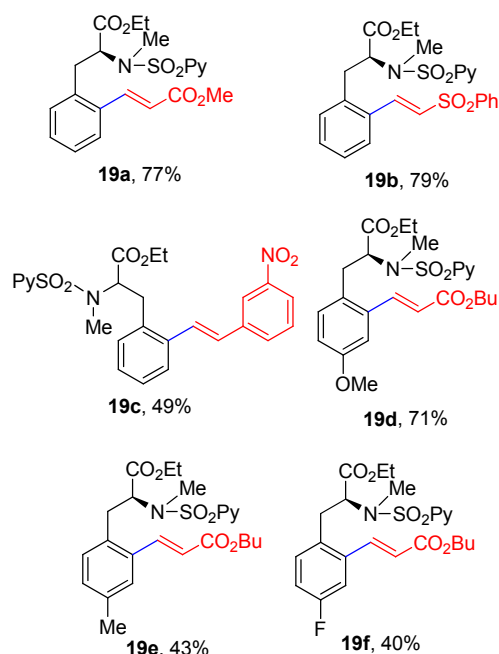
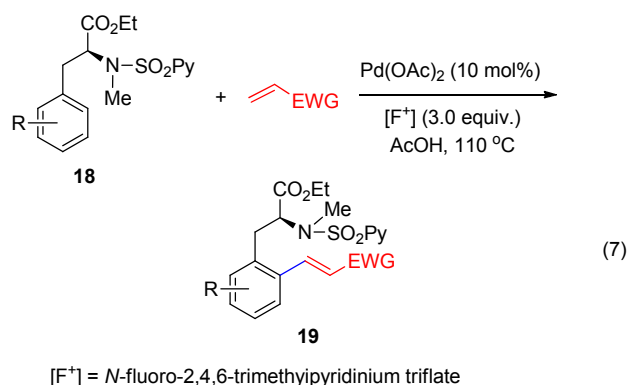


2017 年, Ma 小组^[11]报道了 *N*-2-甲酰吡啶(PA)保护的苯丙氨酸甲酯 **14** 在钯催化下, 碳酸钾作碱, 于甲苯作溶剂中, 在 120 °C 的条件下和碘甲烷反应, 生成邻位双取代的甲基化衍生物 **15** (Eq. 5). 同时, 作者发现通过钯催化的邻位双甲基化反应, 在温和的条件下可以克级规模制备 (*S*)-*N*-Boc-2,6-二甲基酪氨酸(**17**), 产物不会被消旋化(Eq. 6). 值得指出的是合成此类氨基酸衍生物不需要昂贵的试剂或催化剂, 更进一步推动了这类分子的合成应用. 最后, 该方法也可以衍生到合成其它对映异构体的 α -取代酪氨酸的衍生物, 为类似物的药物发现和实际应用提供了便捷途径. 但该方法不足之处在于底物的局限性较大以及烷基化试剂较单一.

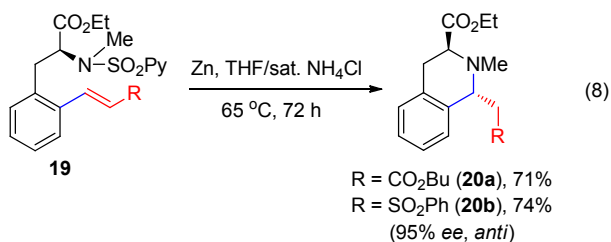


1.4 邻位烯基化反应

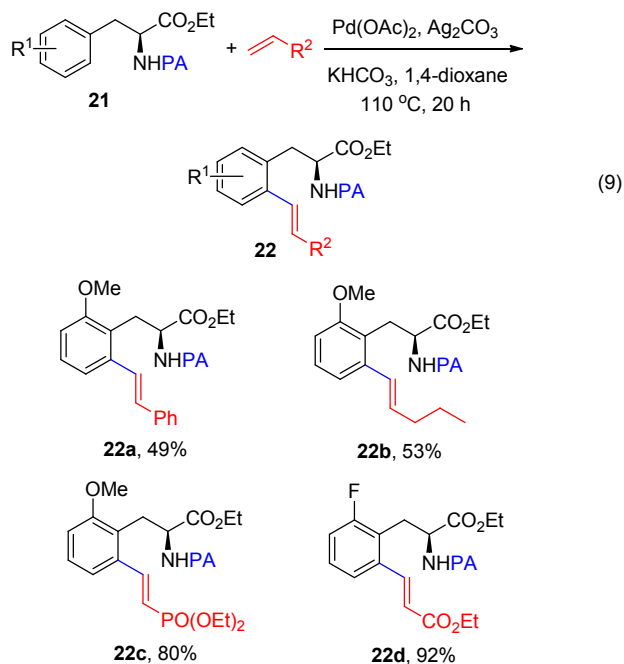
过渡金属催化导向的 C-H 活化烯基化反应主要是含有 N、O、S 和 P 原子导向基团的底物与烯烃之间的氧化偶联. 因而苯丙氨酸衍生物利用其氨基的导向作用就势必可以实现其选择性烯基化反应. 2015 年, Carrettero 小组^[12]报道了以 *N*-2-吡啶磺酰基(SO₂Py)保护的苯丙氨酸 **18** 和去甲麻黄碱衍生物为底物, 采用 *N*-氟-2,4,6-三甲基吡啶三氟甲磺酸盐作为终端氧化剂, 在钯催化下与缺电子烯烃直接发生邻位烯基化反应(Eq. 7). 烯烃和氨基酸衍生物都具有好的底物结构适应性, 能够选择性地生成单取代产物, 并且底物的对映选择性保持. 邻位烯基化产物 **19** 能够快速高效进行脱 *N*-保护基反应, 并发生分子内的加成环化反应获得对映异构体富集的四氢异喹啉衍生物 **20** (Eq. 8).



2017 年, Zhao 小组^[13]利用 *N*-2-吡啶磺酰基(PA)作为保护基, 在钯和碳酸银作用下也实现了相应苯丙氨酸酯衍生物 **21** 的邻位烯基化反应(Eq. 9). 芳基取代的 *N*-PA 保

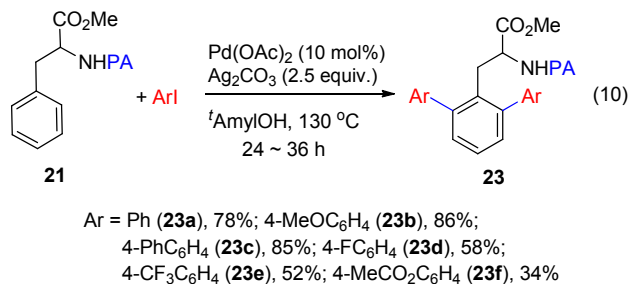


护的苯丙氨酸甲酯与烯基化试剂的反应适用性都很好, 其中活化烯烃的反应活性更高, 以良好至优秀的收率得到邻位烯基化产物 **22**; 非活化烯烃, 比如苯乙烯、链状的末端烯烃, 也能够以中等收率得到目标产物。



1.5 邻位芳基化反应

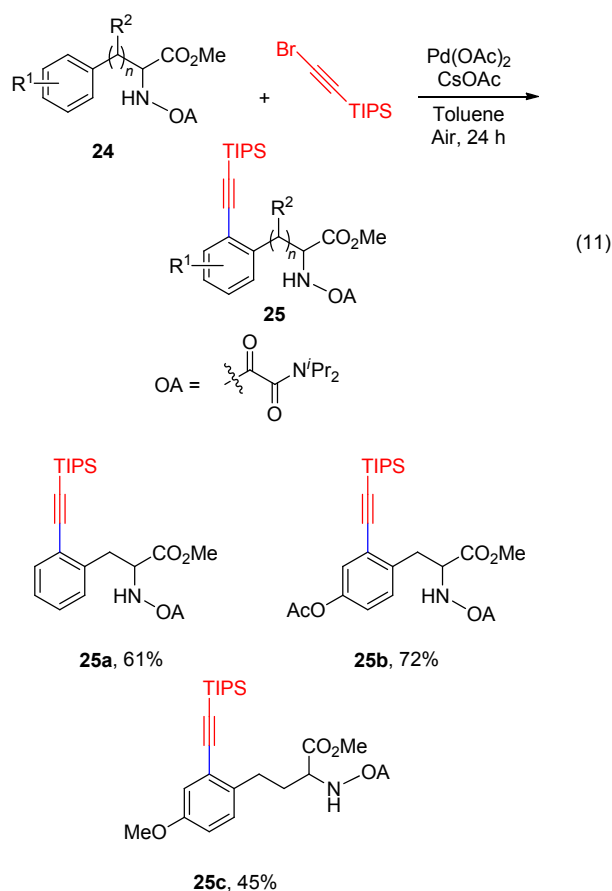
相比较而言, 苯丙氨酸类衍生物的邻位芳基化反应发展还相对滞后, 直到最近, Jiang 等^[14]才报道了钯催化 *N*-PA 保护的苯丙氨酸酯 **21** 的邻位芳基化反应, 生成双芳基化产物 **23** (Eq. 10). 该反应所使用的芳基化试剂为芳基碘, 底物的适用性较好, 含供电子基团的芳基碘化物的反应活性更强, 更有利于反应的进行。



1.6 邻位炔基化反应

炔基作为一重要官能团已在化学、化工、生物、材

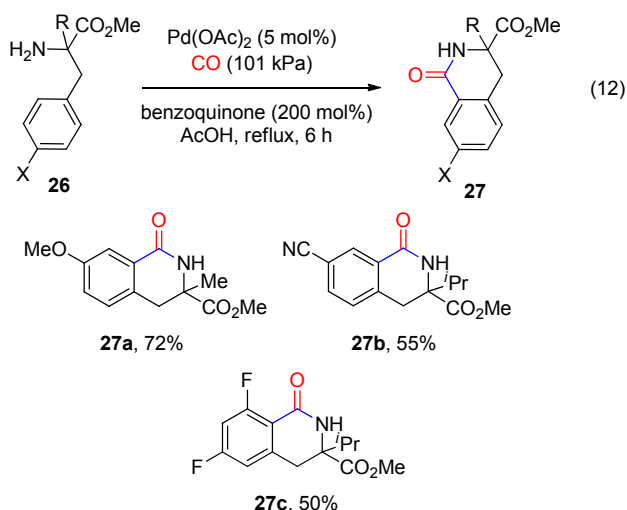
料、医药等领域展示出重要的作用, 同时还由于其结构的可修饰性等特点, 发展 C—H 键炔基化反应受到广泛关注. 2015 年, Zhao 小组^[15]报道了钯催化 α -和 β -芳基胺类化合物 **24** 的邻位 C(sp²)—H 键炔基化反应, 为在温和条件下合成邻位炔基化芳基脂肪胺衍生物 **25** 提供了便捷途径 (Eq. 11). 反应认为是通过草酰胺导向基团形成六元和七元环钯化合物中间体, *N*-草酰胺基保护的苯丙氨酸酯在该反应条件下能够很好地参与反应, 获得相应的邻位炔基化的苯丙氨酸酯衍生物. 反应所获得的产物还可转化为具有潜在生物活性的异喹啉衍生物, 具有潜在应用价值。



1.7 邻位酰基化胺化反应

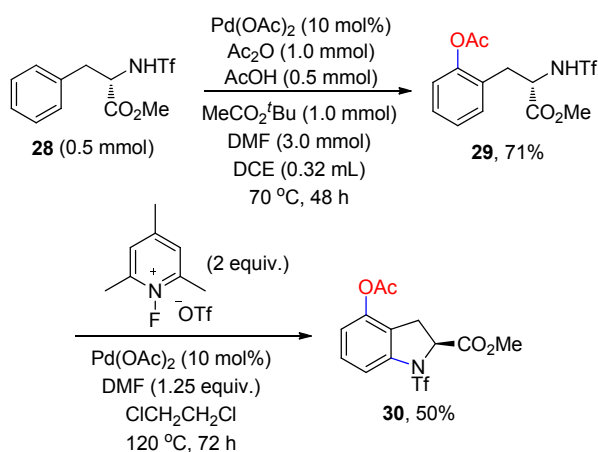
钯催化 CO 的插羰反应已是很成熟的反应. 2011 年, Garcia 小组^[16]利用钯催化伯胺导向的 C(sp²)—H 键活化, 实现了苯丙氨酸类化合物 **26** 在 CO 氛围下的插羰反应, 得到苯并内酰胺衍生物 **27** (Eq. 12). 该反应中 R 基团的存在起着关键性作用, 当 R 为芳基时使得反应有两种可能的反应路径, 但偏向形成六元环内酰胺 **27** 而不是五元内酰胺. 由于五元和六元环钯中间体在催化条件下可能处于平衡状态, 而六元环钯中间体与 CO 反应更快, 因此将平衡转换为仅生成六元环内酰胺产物 **27**. 所以

适当选择 R 基团, 可以高效、高选择性实现新型 NH_2 导向的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键活化及羰基插入反应。



1.8 邻位酰氧基化反应

2010 年, Yu 课题组^[17]发现, 使用过氧化乙酸叔丁酯作为氧化剂, 钯催化 *N*-三氟甲磺酰基(Tf)苯乙胺类化合物可以发生邻位乙酰氧基(OAc)化反应, 相应的苯丙氨酸 **28** 和麻黄碱衍生物也是良好的底物。该乙酰氧基化产物 **29** 在钯催化氧化作用下, 采用 2,4,6-三甲基吡啶三氟磺酰基氟盐作为氧化剂, 可以发生分子内酰胺化反应, 获得生物多样性的 4-乙酰氧基吲哚啉衍生物 **30** (Scheme 1)。整个转化涉及胺的三氟甲磺酰化、邻位乙酰氧基化和分子内酰胺化三个过程。该转化反应条件温和, 各种官能团, 如醇和酮以及富电子和缺电子芳烃都可以兼容。这种方法成为合成具有生物活性的天然氨基酸(酪氨酸和苯丙氨酸)衍生物的有效手段。



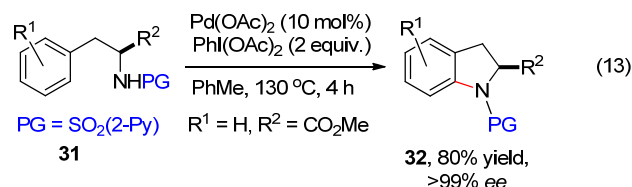
图式 1 串联 C—H 乙酰氧基化及吲哚啉的形成

Scheme 1 Tandem C—H acetoxylation/indoline formation

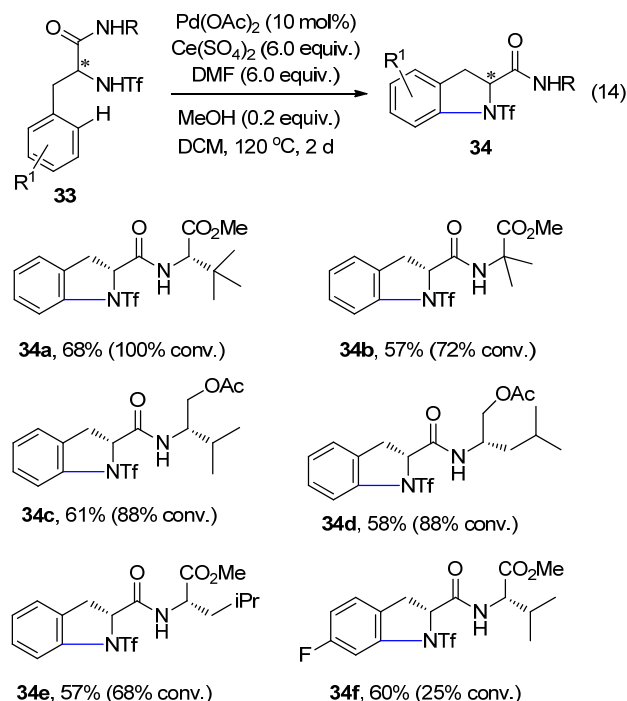
1.9 分子内邻位胺化反应

2013 年, Yu 小组^[18]报道了使用醋酸碘苯作为氧化

剂, 钯催化 *N*-(2-吡啶磺酰基)保护的苯乙胺衍生物 **31** 的分子内碳氢键胺化反应, 提供了一种有效合成取代的吲哚啉衍生物 **32** 的方法 (Eq. 13)。 *N*-(2-吡啶磺酰基)苯丙氨酸甲酯是有效的底物, 高效获得相应的吲哚啉衍生物, 保护基 2-吡啶磺酰基在镁作用下能够方便地除去, 上述转化过程中, 其对映选择性保持。



2014 年, Yang 小组^[19]报道了苯丙氨酸衍生的二肽 **33** 通过钯催化的分子内 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键磺酰胺化形成 C—N 键, 生成相应的吲哚啉衍生物 **34** (Eq. 14)。该环化对末端的氨基酸的适用性较好, 将氨基酸酯改为乙酸氨基醇酯时, 也获得了良好的效果, 从而扩展了底物范围。该反应具有两个特点: (1)反应底物的 C-末端的酯基存在是发生反应的必要性, 反应底物只有是电中性的时候才具有高转化率和收率, 含供电子基团和吸电子基团的底物反应效果显著降低, 富含电子基团的底物易被过度氧化形成吲哚结构; (2)反应条件相对温和, 不需要强碱或酸, 而且转化过程中光学纯度保留。



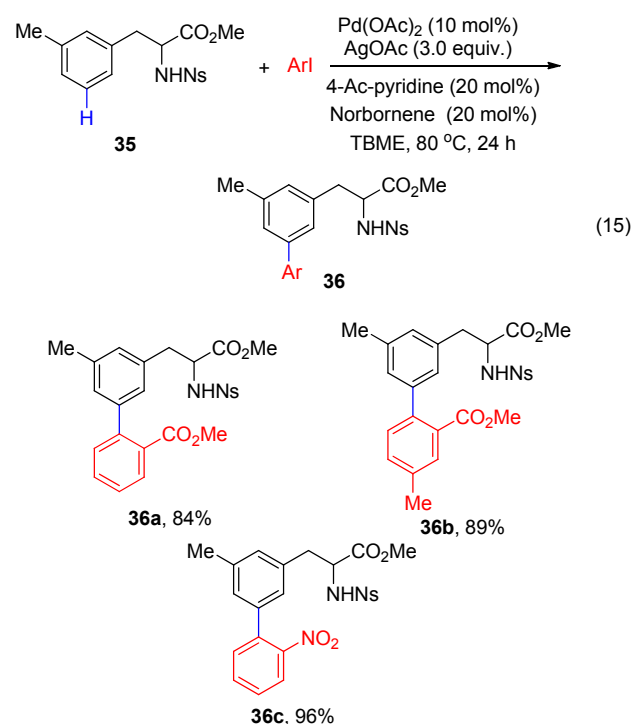
2 间位官能化反应

2.1 间位芳基化反应

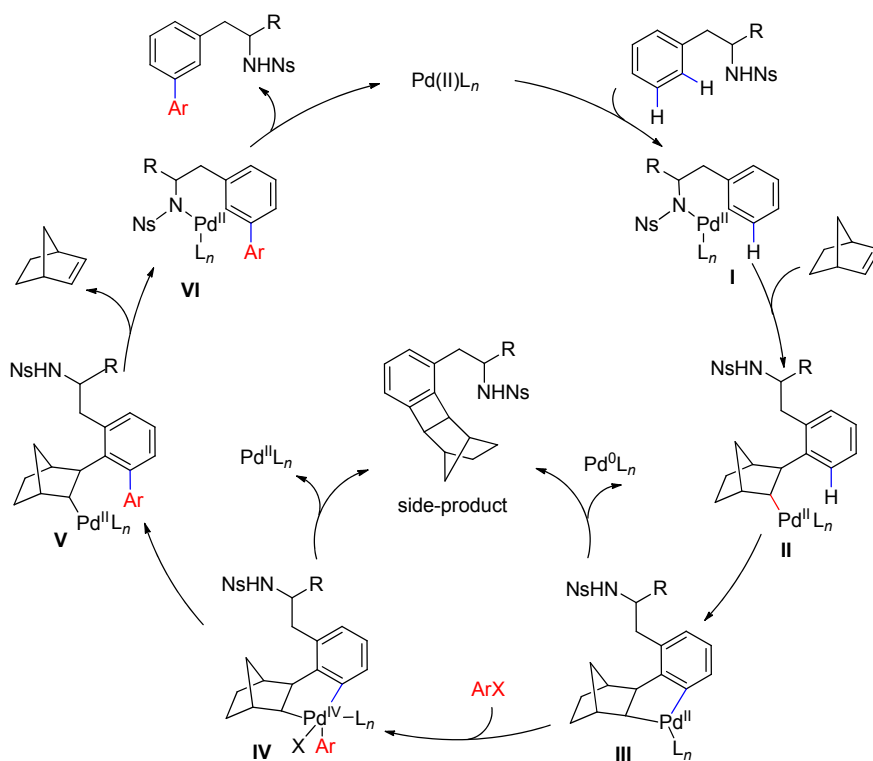
近年来, 以降冰片烯作为瞬态介质, Yu 课题组成功

发展了多例钯催化的间位 $C(sp^2)-H$ 键官能化反应. 2017 年, Yu 等^[20]报道了在钯和降冰片烯共催化下, *N*-对硝基苯磺酰基保护的苯丙氨酸甲酯 **35** 的间位 $C(sp^2)-H$ 芳基化反应. 该反应具有很多的优点: (1)实现了催化量降冰片烯介导的间位 $C(sp^2)-H$ 芳基化反应; (2)卤代芳烃可以拓展到非活化的碘代芳烃和溴代芳烃; (3)反应所使用配体为市售廉价的 4-酰基吡啶, 即使没有任何取代基的最简单的吡啶也能获得非常好的催化效果; (4)反应的区域选择性好, 不存在邻位和对位芳基化的副产物; (5)具有与苯丙氨酸酯结构类似的底物: *N*-对硝基苯磺酰基(Ns)保护的 α -氨基苯乙酸酯、2-芳基苯胺类衍生物在类似反应条件下也能实现其间位芳基化反应(Eq. 15).

基于前期的文献报道, 作者提出了钯催化降冰片烯介导的苯丙氨酸酯的间位碳氢键芳基化反应机理 (Scheme 2). (1)反应首先是发生钯催化的邻位碳氢键活化形成有机钯配合物 **I**, 再发生降冰片烯的插入形成中间体 **II**. (2)中间体 **II** 再发生间位碳氢键活化形成五元环钯中间体 **III**, 其再与卤代芳烃发生氧化加成生成 $Pd(IV)$ 中间体 **IV**. (3) $Pd(IV)$ 中间体 **IV** 发生还原消除生成间位芳基化的 $Pd(II)$ 物种 **V**, 随后再发生降冰片烯消除得到 $Pd(II)$ 中间体 **IV**, 质子解后得到最终目标产物, 再生



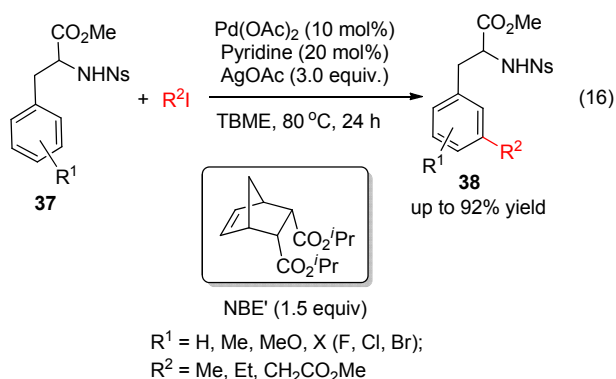
$Pd(II)$ 进入下一催化循环. 需要说明的是中间体 **III** 和 **IV** 都可以经历还原消除形成环丁烷的衍生物作为主要副产物, 文中作者分离并表征了该副产物.



图式 2 直接间位 $C-H$ 芳基化可能机理
Scheme 2 Plausible mechanism of directed *meta*- $C-H$ arylation

2.2 间位烷基化反应

基于前期 Yu 等报道的间位芳基化反应, 最近我们发展了在钯和降冰片烯共同催化下, 以 AgOAc 为氧化剂, 吡啶作配体, 甲基叔丁基醚(TBME)为溶剂, 在 80 °C 反应条件下, *N*-对硝基苯磺酰基(Ns)苯丙氨酸甲酯 **37** 与碘代烷烃之间的偶联反应, 生成了相应的间位烷基化产物 **38** (Eq. 16)^[21]. 该反应在多数情况下都有中等至良好的收率, 并且有较好的官能团容忍性. 相对而言, 普通的链状碘代烷反应活性比较差, 比如当使用碘乙烷作为偶联体时收率偏低, 有较多的环丁烷类副产物生成. 而对于碘甲烷和 α -碘代乙酸酯其活性较好, 产物的最高收率可以达到 92%. 与之前的间位芳基化反应类似, 控制实验发现反应体系中的吡啶配体、降冰片烯、醋酸银及钯催化剂对反应都有至关重要的作用, 主要区别在于: 在间位烷基化反应中, 普通的未经修饰的降冰片烯对反应的促进效果不明显, 需要采用活性更高的 2,3-二甲酸异丙酯修饰的降冰片烯来催化反应. 此外, 该反应还有一个特点是对映选择性能够保持. 我们认为该反应机理与间位芳基化反应相类似.



3 结论

随着过渡金属催化的碳氢官能化反应的迅速发展, 近年来基于苯丙氨酸酯类化合物的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键官能化反应取得了较好的进展, 已经发展了多种基于其 C—I , C—C [含 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—C}(\text{sp}^2)$, $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—C}(\text{sp})$ 和 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—C}(\text{sp}^3)$ 键], C—N , C—B 和 C—O 键的构建, 具体涉及苯丙氨酸酯类化合物的邻位碘化及分子内胺化反应, 邻位烷基化、烯基化、芳基化、炔基化、酰基化、酰氧基化、胺化和硼化反应, 间位芳基化和烷基化反应等, 反应一般是在钯催化作用下进行, 通常需要外加银盐、氧气等氧化剂.

鉴于苯丙氨酸类化合物具有较好的生物活性及其在生物、医药和化工等领域有很好的应用前景, 进一步发展更多高效合成官能化的此类化合物显得迫在眉睫,

主要的发展方向有: (1) 发展更多的官能化反应方法, 比如氟化、三氟甲基化、磷化、硫化和磺酰化等; (2) 发展更多远程的区域选择性官能化反应, 当前主要是其邻位的官能化反应, 间位官能化反应少有报道; (3) 发展廉价金属催化的官能化反应; (4) 发展更绿色化的光、电催化的各种官能化反应; (5) 发展更多的不对称 C—H 键官能化反应.

References

- [1] Some selected references: (a) Bouffard, J.; Itami, K. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 292, 231.
 (b) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 624.
 (c) Thu, H.-Y.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9048.
 (d) Tan, T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3676.
 (e) Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14654.
 (f) Sun, C.-L.; Liu, J.; Wang, Y.; Zhou, X.; Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Synlett* **2011**, 883.
 (g) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 864.
 (h) Zhang, L.-S.; Chen, G.-H.; Wang, X.; Guo, Q.-Y.; Zhang, X.-S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 3899.
 (i) Zhang, W.; Zhang, J.-H.; Liu, Y.-K. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 36 (in Chinese).
 (张巍, 张家慧, 刘运奎, 有机化学, **2014**, 34, 36.)
 (j) Liu, Y.-K.; Lou, S.-J.; Xu, D.-Q.; Xu, Z.-Y. *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 13590.
 (k) Zhang, W.; Lou, S.; Liu, Y.; Xu, Z. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5932.
 (l) Zhang, W.; Zhang, J.; Ren, S.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 11508.
 (m) Zhang, W.; Zhang, J.; Ren, S.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5973.
 (n) Zhang, W.; Wu, D.; Zhang, J.; Liu, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5827.
 (o) Zhang, J.; Zhang, W.; Ren, S.; Cui, J.; Liu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 647 (in Chinese).
 (张剑, 张巍, 任少波, 崔建海, 刘运奎, 有机化学, **2015**, 35, 647.)
 (p) Zhao, K.; Yang, L.; Liu, J.; Xia, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2833 (in Chinese).
 (赵康, 杨磊, 刘建华, 夏春谷, 有机化学, **2018**, 38, 2833.)
- [2] Some selected references: (a) Sambhagio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 6603.
 (b) Ren, Q.; Nie, B.; Zhang, Y.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2465 (in Chinese).
 (c) Zhou, H.; Chen, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 719 (in Chinese).
 (周豪, 陈知远, 有机化学, **2018**, 38, 719.)
 (d) Wang, S.; Yan, F.; Wang, L.; Zhu, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 291 (in Chinese).
 (汪珊, 严沅, 汪连生, 朱磊, 有机化学, **2018**, 38, 291.)
 (e) Ping, Y.; Wang, L.; Ding, Q.; Peng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3274.
- [3] Salvadori, S.; Attila, M.; Balboni, G.; Bianchi, C.; Bryant, S. D.; Crescenzi, O.; Guerrini, R.; Picone, D.; Tancredi, T.; Temussi, P. A.; Lazarus, L. H. *Mol. Med.* **1995**, 1, 678.
- [4] Garnock-Jones, K. P. *Drugs* **2015**, 75, 1305.
- [5] Jorgensen, E. C.; Murray, W. J.; Block Jr, P. J. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 434.
- [6] Halis, G.; Ragosch, V.; Kuhlmann, K.; Ebert, A. D.; Hundertmark, S. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2001**, 99, 188.

- [7] Barluenga, J.; Álvarez-Gutiérrez, J. M.; Ballesteros, A.; González, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1281.
- [8] He, G.; Lu, C.; Zhao, Y.; Nack, W. A.; Chen, G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2944.
- [9] Zhang, L. S.; Chen, G. H.; Wang, X.; Guo, Q. Y.; Zhang, X. S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, Z. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3899.
- [10] Zhang, S. Y.; He, G.; Nack, W. A.; Zhao, Y.; Li, Q.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124.
- [11] Wang, X.; Niu, S.; Xu, L.; Zhang, C.; Meng, L.; Zhang, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 246.
- [12] Garcia-Rubia, A.; Laga, E.; Cativiela, C.; Urriolabeitia, E. P.; Gomez-Arrayas, R.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3321.
- [13] Zhao, F.; Jia, X. W.; Zhao, J. W.; Fei, C. L.; Liu, L. Y.; Liu, G. N.; Wang, D. P.; Chen, F. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 25031.
- [14] Zeng, W.; Nukeyeva, M.; Wang, Q.; Jiang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 598.
- [15] Guan, M.; Chen, C.; Zhang, J.; Zeng, R.; Zhao, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12103.
- [16] López, B.; Rodríguez, A.; Santos, D.; Albert, J.; Ariza, X.; Garcia, J.; Granell, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1054.
- [17] Vickers, C. J.; Mei, T. S.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2511.
- [18] Mei, T.-S.; Leow, D.; Xiao, H.; Laforteza, B. N.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3058.
- [19] Yang, M.; Jiang, X.; Shi, Z.-J. *Org. Chem. Front.* **2014**, *2*, 51.
- [20] Ding, Q.; Ye, S.; Cheng, G.; Wang, P.; Farmer, M. E.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 417.
- [21] Liu, J.; Ding, Q.; Fang, W.; Wu, W.; Zhang, Y.; Peng, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13211.

(Zhao, C.)