基于 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔合成氢化苯并呋喃的反应研究进展李志清^b 邱潇杨^b 孟楠^b 柳竹青^{*,a,b}^(a) 齐鲁工业大学前沿交叉学科研究院 济南 250353)^(b) 山东潍坊润丰化工股份有限公司 山东潍坊 250101)

摘要 氢化苯并呋喃骨架广泛存在于生物活性分子、天然产物和药物分子中, 过渡金属催化的 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔经分子内或分子间 C—H 键官能团化/环化串联反应是构建这类骨架较为经济、有效的方法。总结了过渡金属催化 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔经 C—H 键官能团化/环化串联反应合成氢化苯并呋喃类化合物反应的研究进展, 主要介绍了各类过渡金属催化的反应类型、反应机理和手性控制中配体的选择, 并对该领域所面临的挑战和发展前景进行了展望与探讨。

关键词 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔; 环化反应; C—H 键官能团化; 氢化苯并呋喃

Progress in the Synthesis of Hydrobenzofurans from *O*-Cyclohexadienone-tethered 1,6-EnynesLi, Zhiqing^b Qiu, Xiaoyang^b Meng, Nan^b Liu, Zhuqing^{*,a,b}^(a) Advanced Research Institute for Multidisciplinary Science, Qilu University of Technology, Jinan 250353)^(b) Shandong Weifang Rainbow Chemical Co. Ltd., Weifang, Shandong 250101)

Abstract Hydrobenzofurans are abundant in bioactive molecules, natural products and drug molecules. Transition-metal-catalyzed intramolecular or intermolecular C—H bond functionalization/cyclization cascade of *O*-linked cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes is an economic and efficient way to construct this skeleton. The progress in the synthesis of hydrobenzofurans from cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes via C—H bond functionalization/cyclization cascade catalyzed by different transition-metals is discussed. The relevant reaction modes, mechanisms and the selection of ligands for chiral control are mainly introduced. Finally, the challenges and development prospects in this field are also prospected and discussed.

Keywords *O*-cyclohexadienone-tethered 1,6-enyne; cyclization reaction; C—H bond functionalization; hydrobenzofuran

环己二烯酮型 1,6-烯炔作为一类重要的合成子, 是合成氢化苯并呋喃骨架分子的重要中间体, 在有机合成方法学中得到了广泛的关注^[1]。环己二烯酮作为合成子在过渡金属催化反应中非常具有吸引力^[2]: (1)易于引入其他活性骨架(烯、炔、卤素等); (2)特殊的电子效应使得其催化反应结果具有可预见性, 易于反应的设计; (3)用不同的取代基对环进行修饰, 可以利用电子效应或空间位阻效应合成特殊的烯炔; (4)在环上连接不同基团可以合成含季碳中心的化合物, 通过底物或者试剂控制, 可以进行立体选择性反应。而在环己二烯酮 C(4)位上引入不同类型的炔丙基醚, 即可构筑不同类型的 *O*-环己

二烯酮型 1,6-烯炔(图 1)^[3]。它既具有简单 1,6-烯炔的反应特性, 又富有环己二烯酮的反应优势, 结构中含有多个反应位点和配位中心, 既具有亲核位点, 又具有亲电中心, 故可以与过渡金属配位, 通过过渡金属催化碳氢键官能团化/串联环化, 实现各种氢化苯并呋喃衍生物的构筑。

氢化苯并呋喃骨架广泛存在于活性分子、天然产物和药物分子中(图 2)^[4]。早在 1987 年泰国学者就从山茱中提取出了具有氢化苯并呋喃结构的天然产物山茱碱 A (milligtonine A), 其作为一种天然糖苷生物碱对结核和鼻窦炎具有很好的治疗效果, 而且可以治疗哮喘^[5,6]。

* Corresponding author. E-mail: liuzhuqing@qlu.edu.cn

Received May 15, 2021; revised June 21, 2021; published online July 5, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22001140) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2020QB002).

国家自然科学基金(No. 22001140)和山东省自然科学基金(No. ZR2020QB002)资助项目。

图1 环己二烯酮型 1,6-烯炔的多反应性

Figure 1 Reactivity of *O*-linked cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

中国民间经常用猪虫草治疗头晕和贫血, 2012 年张卫东课题组^[7]成功地从猪虫草中提取出活性组分肉毒酮 (incarditine), 同年, 唐叶峰课题组^[4b]通过两分子简单的氢化苯并呋喃二聚合成了天然产物肉毒酮. 更多的研究发现, 即使简单的氢化苯并呋喃产物也具有抗 NF- κ B 信号的生物活性^[4c]. 传统氢化苯并呋喃的合成主要是通过氮杂环卡宾催化分子内 *stetter* 反应^[8]或者在有机磷和其他亲核性有机催化剂的作用下通过分子内 *Rauhut-Currier* 反应来实现^[9]. 近几年来, 过渡金属催化 C—H 键官能团化在有机合成方法学中得到蓬勃发展, 众多学者以环己二烯酮型 1,6-烯炔为合成子, 通过过渡金属催化合成了各式各样的氢化苯并呋喃衍生物, 为环己二烯酮骨架药物分子的合成提供了新思路. 2021 年 Cossy 课题组^[1b]首次报道了过渡金属催化双键、连烯及炔基衍生化的环己二烯酮合成子在不对称合成中的应用, 文章中仅涉及了部分关于环己二烯酮型 1,6-烯炔不对称合成氢化苯并呋喃衍生物的工作. 目前还没有一篇综述来详细地归纳和总结该领域的研究成果. 本文将根据不同金属催化环己二烯酮型 1,6-烯炔分子内或分子间环化反应合成氢化苯并呋喃衍生物来分类归纳并讨论该领域的发展, 旨在为更多学者基于环己二烯酮型 1,6-烯炔合成氢化苯并呋喃的研究提供参考.

图2 含氢化苯并呋喃骨架的生物活性分子

Figure 2 Bioactive molecules containing hydrobenzofuran skeletons

1 环己二烯酮型 1,6-烯炔合成方法

2009 年 Harned 小组^[3]结合环己二烯酮和炔在催化合成反应中的优势, 设计并合成了环己二烯酮型 1,6-烯炔合成子. 在醋酸碘苯的氧化下, 苯酚与炔丙醇反应经

氧化去芳构化即可得到 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔 (Eq. 1). 该底物合成简单, 结构中含有两个前手性中心, 在过渡金属的催化下, 将 1,6-烯炔环化与 Michael 加成或者 Diels-Alder 反应串联, 不仅可以合成环己基环上具有 γ -季碳中心的化合物, 还可以通过底物或配体控制合成具有手性中心的环状化合物, 立体选择性地合成一系列氢化苯并呋喃骨架, 因此得到了广泛的关注.

2 过渡金属催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应

过渡金属催化的环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应是构筑氢化苯并呋喃化合物的有效方法. 金属催化剂 (Pd、Cu、Rh、Mn、Au 和 Ag 等) 及其他反应条件不同时, 环化反应路径不同^[10]. 目前主要有两种不同的反应路径 (Scheme 1): (1) 过渡金属对炔活化, 炔与另一分子经过加成反应得到金属物种, 经过路径 a 的过程实现环化反应. 几乎所有能催化环己二烯酮型 1,6-烯炔的过渡金属都可以通过路径 a 来实现, 再经过还原消除或共轭加成等过程得到想要的产物; (2) 过渡金属先与炔作用, 环己二烯酮 1,6-烯炔自身发生氧化加成反应, 经历相应的乙烯基金属物种 **Ib** (路径 b), 然后与另一分子反应.

图式1 环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应主要反应路径

Scheme 1 Main pathway of cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

2.1 Pd 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应合成氢化苯并呋喃

Pd 催化不饱和 C—H 键活化是构筑化学键常用的方法. 将 C—H 键活化策略与 Michael 加成反应结合是构筑天然产物和药物分子的重要手段. 2009 年 Harned

等^[3]设计合成了环己二烯酮型 1,6-烯炔, 在醋酸钯的作用下, 炔基发生酯化/钯化反应, 形成烯基钯中间体, 然后与环己二烯酮骨架发生 Michael 加成, 醋酸提供质子, 氢解去钯, 完成环化反应得到顺式氢化苯并呋喃衍生物 (Scheme 2). 该反应要求炔基末端必须连接烷基或芳基等取代基, 端炔底物在该条件下会分解, 故该反应底物受限, 官能团耐受性差; 环己二烯酮骨架上有取代基时, 得到两种不同比例的产物, 反应的立体选择性差. 随后他们又简单地研究了取代基效应对选择性的影响^[11]. 当 R¹、R²、R⁴ 为甲基, R³ 为氢时, 反应立体选择性地得到一种产物 **2a**, 收率为 55%; 当 R¹、R³、R⁴ 为甲基, R² 为氢时, 反应得到两种不同比例的产物 **2b** 和 **2b'** (1.25 : 1), 表现出明显的立体效应. 当 R¹、R²、R⁴ 为甲基, R³ 为溴时, 反应活性与立体选择性与当 R³ 为甲基时一致, 以 55% 收率得到单一产物 **2c**, 故 R³ 取代基的电子效应和空间位阻效应对反应的收率和选择性没有明显的影响. 而当 R¹、R⁴ 为甲基, R² 为甲氧基、R³ 为氢时, 反应也仅以 50% 的收率得到一种产物 **2d**, 故 R² 取代基的电子效应和空间位阻效应对反应有较大的影响. 尽管反应的收率低, 立体选择性差, 但该工作仍具有重大的引领作用, 这是首例设计、合成并利用环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应合成氢化苯并呋喃的方法, 为更多的学者对环己二

图式 2 Pd 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔酯化/环化反应

Scheme 2 Pd catalyzed acetoxylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

烯酮型 1,6-烯炔环化合成氢化苯并呋喃的反应研究开拓了思路, 打下了基础.

随后, Chegondi 小组^[12]采用 Pd(TFA)₂ 作催化剂, 苯醌作氧化剂, 苯硼酸作芳基化试剂, 实现了环己二烯酮型 1,6-烯炔与苯硼酸的偶联/环化反应, 以中等偏上收率制备了一系列的 *cis*-氢化苯并呋喃衍生物 (Scheme 3). 芳环上连接不饱和双键、甲基、硝基或氯等的苯硼酸都可以很好地参与反应, 体现了一定的官能团耐受性. 与 Harned 报道不同的是该反应采用新的催化体系和偶联底物, 室温下就可以发生, 且反应适用于端炔. 但是 R 的空间位阻效应明显, 当 R 为叔丁基时, 反应收率由原来的 58% 降到 35%, 位阻越大对反应的收率影响越大. 而标准条件下, 烯基硼酸无法反应得到目标产物.

图式 3 Pd 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔芳基化/环化反应

Scheme 3 Pd catalyzed arylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

以上两个反应都是首先 Pd 活化炔, 炔基部位发生酯化/钯化或芳基化/钯化反应, 经过迁移插入得到氧杂烯丙基钯中间体, 再经过质子解得到一系列单官能团化的氢化苯并呋喃衍生物, 环己二烯酮骨架未发生官能团化反应.

氧杂烯丙基钯中间体看似与烯丙基钯中间体相似, 但它通常只可以与亲电试剂反应, 对亲核试剂没有活性^[13]. 针对这一问题 Sasai 小组^[14]利用自主研发的螺双(异噻唑啉)配体 (SPRIX), 首次实现了醋酸对氧杂烯丙基钯中间体的亲核进攻, 完成了对环己二烯酮骨架的双官能团化反应, 合成了一系列双酯化的氢化苯并呋喃衍生物 (Scheme 4). 首先配体与 Pd 配位形成具有特定位阻和电子效应的手性钯催化剂, 对 1,6-烯炔 **1** 进行配位活化, 催化炔基发生酯化/钯化反应生成烯基钯物种 **A**, 再

经过迁移插入生成氧杂烯丙基钯中间体 **B**, 在螺双(异噻唑啉)配体的作用下, 氧杂烯丙基钯中间体结构中环己二烯酮 α 位受到醋酸的亲核进攻, 发生酯化反应得到双酯化的氢化苯并呋喃衍生物 **2**, 受配体的影响, 中间体 **B** 未经历常见的质子解过程得到产物 **2'**. 研究发现 SPRIX 配体 α -供电子的特性对钯催化的双官能团化、环化反应具有很强的促进作用. Volla 小组^[15]采用氯化铜或溴化铜提供氯或溴源, 也成功实现了对环己二烯酮型 1,6-烯炔底物的双官能团化、环化反应, 合成了一系列双氯化或双溴化的氢化苯并呋喃产物(Eq. 2).

图式 4 环己二烯酮型 1,6-烯炔双酯化/环化反应

Scheme 4 Diacetoxylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

最近, 冯鞠花课题组^[16]采用叔丁基磷钯催化环己二烯酮型 1,6-烯炔与炔两分子反应, 通过[2+2+2]环加成反应的策略合成了不同类型的含氢化苯并呋喃骨架的稠环化合物(Eq. 3).

2.2 Rh 催化 O-环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应

Rh 催化碳-碳多重键的形成与转化是构建复杂化合物的的重要手段. 在过去的几十年里, 芳基硼酸对不饱和键的加成反应得到蓬勃发展. 其中铑催化的芳基硼酸对炔的加成反应得到了广泛的关注. 2013 年 Lautens 课题组^[17]和林国强课题组^[18]分别对 Rh 催化的环己二烯酮型 1,6-烯炔不对称芳基化/环化反应合成对映选择性高的顺式氢化苯并呋喃衍生物进行了研究(Scheme 5). 这一目标反应需要克服两大问题: (1) 芳基硼酸对炔基和环己二烯酮两个骨架的竞争加成反应; (2) 手性配体能否克服环化过程的内消旋. 为此, Lautens 课题组选用 $[\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}]_2$ 作催化剂, 主要对二环庚二烯类配体进行了筛选,

图式 5 Rh 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔不对称芳基化/环化反应

Scheme 5 Rh catalyzed asymmetric arylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

该课题组发现当采用 **L2** 作配体时, 反应的收率和 *ee* 值均有所提高, 反应可以以 76% 的收率和 84% 的对映选择性得到芳基取代的氢化苯并呋喃衍生物. 林国强课题组采用 $[\{\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\}_2]$ 作催化剂, 对不同类型膦配体进行筛选, 发现在加入手性配体 (*R*)-BINAP (**L2**) 后, 模型反应的收率和 *ee* 值均能达到 99%, 对不同官能团的底物进行拓展时也能以较高的收率和 *ee* 值得到高对映选择性的顺式氢化苯并呋喃衍生物.

首先铑与芳基硼酸反应形成芳基铑物种, 对环己二烯酮型 1,6-烯炔的炔基进行顺式加成得到烯基铑物种 **A**, 烯基铑物种对环己二烯酮 Michael 共轭加成得到中间体 **B**, 中间体 **B** 经过质子解得到顺式氢化苯并呋喃衍生物 **2** (Scheme 6). 最近, 林国强课题组^[19]又采用手性铑配合物催化环己二烯酮型 1,6-烯炔不对称硼化/环化反应合成了一系列氢化苯并呋喃衍生物, 并将该反应与氧化、aldol 反应结合一锅法制备了不同类型的桥环化合物.

图式 6 Rh 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔芳基化/环化反应机理
Scheme 6 Reaction mechanism of Rh catalyzed arylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

导向合成策略是构筑生物活性和药物活性分子的常用手段, 将 C—H 官能团化策略和导向合成策略结合, 既可以实现复杂化合物的合成, 又能实现较高的步骤经济性和良好的官能团耐受性, 因此受到了广泛的关注^[20]. 将导向 C—H 键活化策略、Michael 加成与 1,6 烯炔环化反应结合也是研究的热点. 2014 年林国强课题组^[21]通过 Rh(III)催化 *N*-甲氧基/特戊酸基苯甲酰胺导向 C—H 活化实现了环己二烯酮型 1,6-烯炔的芳基化/环化反应 (Scheme 7). 值得一提的是, Rh(III)催化 *N*-甲氧基/特戊酸基苯甲酰胺导向 C—H 活化反应, 无需加氧化剂,

反应经过 C—N 键的还原消除和 N—O 键的氧化加成机理来完成. 课题组在借鉴以往经验的同时, 思考是否可以在反应体系中引入强的 Michael 受体, 如环己二烯酮, 使得反应不经过 C—N 的还原消除, 即不发生 N-Michael 加成, 而经过 C-Michael 加成的路径来进行. 但是过渡态 **T1** 的空间位阻较大, 不利用 C-Michael 加成的发生, 故该小组设想采用质子化溶剂, 得到开放的过渡态 **T2**, 促进 C-Michael 加成的发生. 研究表明酰胺氮上连接 O—Me 且反应体系中加入特戊酸时, 反应通过 C-Michael 加成, 以最高 68% 的收率得到了一系列氢化苯并呋喃化合物 (Scheme 7). 机理研究表明该串联反应中 C—H 键断裂是反应的决速步. 此外, 环化产物可以进行各种转化, 在药学和合成方法学上具有潜在的应用价值. 这是首例 Rh(III)催化的 1,6-烯炔芳基化/环化反应, 丰富了 Rh 在 C—H 活化环化反应中的应用.

图式 7 苯甲酰胺导向环己二烯酮型 1,6-烯炔芳基化/环化反应
Scheme 7 Benzamide directed arylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

2017 年李兴伟课题组^[22]将导向 C—H 键活化策略、Diels-Alder 反应与 1,6 烯炔环化反应结合成功实现了 Rh 和 Co 催化、咪唑导向的咪唑 C—H 键活化与 1,6-烯炔的偶联/环化反应. 在 Rh 催化下, 金属与炔发生 2,1-插入, 生成芳基化的烯基铑中间体, 随后发生分子内 Diels-Alder 反应 (IMDA), 得到了一系列含氢化苯并呋喃骨架的多环化合物. Co 催化时, 金属与炔发生 1,2-插入, 进而发生了稀有的分子内 Diels-Alder 反应得到桥环化合物 (Scheme 8). 该课题组推测金属对炔的选择性插入主要是因为金属催化剂的空间敏感性不同导致的.

2018 年, 张翱课题组^[23]以吡唑酮作导向, 实现了 Rh 催化的芳基吡唑酮与环己二烯酮型 1,6-烯炔的串联环化反应, 合成了多环结构的氢化苯并呋喃衍生物. 并利用所发展的方法对天然产物雌激素酮进行了衍生化结构修饰. [2+2]环加成反应是合成四元环化合物常用

图式 8 嘧啶导向环己二烯酮型 1,6-烯炔芳基化/环化反应

Scheme 8 Pyrimidine directed arylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

的方法, 反应通常需要光或热激发, 反应底物受限. 最近, 林国强课题组^[24]以吡啶等含氮杂环作为导向基团, 通过 Rh 催化, 实现了芳环 β 位 C—H 键对炔的芳基化/环化反应, 合成了一系列氢化苯并呋喃衍生物. 当芳基为噻吩时, 相同条件下可以得到目标产物, 而将反应溶剂由六氟异丙醇换成醋酸, 反应温度由 60 °C 提高到 100 °C 时, 噻吩 β 位 C—H 键对炔的芳基化反应, 形成芳基烯基铑物种, 再经过质子化和两步 Michael 加成反应可以得到含四元环结构的氢化苯并呋喃骨架^[25]. 控制实验表明噻吩在两步 Michael 加成中起关键作用.

2018 年 Chegondi 课题组^[26]进一步发展了不对称氢化环化反应来合成高对映选择性的氢化苯并呋喃衍生物. 在反应体系中引入手性配体 (*S*)-BINAP, Rh 催化 1,6-烯炔不对称氢化/环化反应, 以高收率、高区域选择性及高对映选择性的还原环化制备了一系列氢化苯并呋喃衍生物. 首先 Rh 活化炔基, 炔基发生氢化金属化反应生成烯基铑中间体 **A**, 烯基铑部位与环己二烯酮骨架发生分子内 Michael 加成反应得到目标产物 (Scheme 9). 实验研究表明, Rh 催化氢气的活化是该反应的决速步.

过渡金属催化端炔与不饱和键的区域或立体选择性的反应是原子经济性非常高的在底物中引入炔基的方法, 该方法同样适用于炔与炔之间^[27]. 通过 Rh 催化环己二烯酮 1,6-烯炔环化反应在氢化苯并呋喃骨架中引入炔基, 比较简单直接的方式是以环己二烯酮 1,6-烯炔和炔作为底物进行, 反应的实现存在三个主要的挑战: (1) 反应过程中产生的 Rh-炔中间体对内炔加成还是对环己二烯酮共轭加成的化学选择性; (2) Rh-炔物种中炔基加成到内炔的 α 位还是 β 位的区域选择性问题; (3) 选择合适的催化体系, 在 1,4-共轭加成过程中实现对映选择性的问题.

图式 9 Rh 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔还原环化反应

Scheme 9 Rh catalyzed reductive cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

2019 年, 林国强课题组^[28]以 5 mol% Rh(nbd)₂BF₄ 作催化剂, (*R*)-Seghpos 作配体, 非末端炔的环己二烯酮 1,6-烯炔和端炔反应, 成功地在氢化苯并呋喃骨架上引入了炔基, 制备了各种炔基取代的氢化苯并呋喃衍生物. 该课题组主要对膦配体进行了筛选, 发现膦配体的空间构型和芳基上的取代基对反应的选择性和收率都有很大的影响, 在 (*R*)-Seghpos 作配体条件下, 反应以最高 88% 的收率和 90%~96% ee 值得到炔基取代的氢化苯并呋喃衍生物 (Scheme 10, a). 徐政虎课题组^[29]则实现了更具挑战的端炔与端炔的偶联反应, 采用 [Rh(COD)Cl]₂ 和手性膦配体 (*S*)-BINAP 催化体系, DCE/MeOH (*V*:*V*=3:1) 混合溶剂, 成功实现了端炔类型的环己二烯酮型 1,6-烯炔与端炔的炔基化/环化反应. 炔基铑物种对 1,6-烯炔加成时, 首先炔基加成到 β 位, 再通过分子内 Michael 加成, 以最高 97% 收率和 96%~

99% *ee* 值得到一系列炔基取代的氢化苯并呋喃衍生物, 该反应显示出高的化学选择性、区域选择性和对映选择性(Scheme 10, b).

Ligands:

(b) Xu's group

Ligands:

图式 10 铑催化环己二烯酮型 1,6-烯炔炔基化/环化反应
Scheme 10 Rh catalyzed alkynylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

他们课题组^[30]又进一步研究和调整了底物和催化反应体系, 以 $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 为催化剂, 手性磷 (S)-BINAP 为配体, 在 Rh(I) 和 (S)-BINAP 的作用下, 环己二烯酮型 1,6-烯炔发生不对称氧化/环化反应得到手性烯基铑中间体, 端炔插入得到中间体 A 或 A', 区域选择性受到电子效应和立体效应的影响, 当 R 位阻较大时, 更加有利于得到中间体 A, 再经过还原消除得到化合物 3. 而当端炔上的连有拉电子基团时, 能稳定中间体 A', 经过还原消除可得到化合物 4 (Scheme 11). 最近, 李兴伟课题组^[31]又将该类型底物用于与双键的偶联环化, 通过 Rh 催化端炔与环己二烯酮型 1,6-烯炔炔基化/

环化反应制备了各式各样的烯基化的氢化苯并呋喃衍生物, 对所得的产物进行了药物活性测试, 对比发现合成的产物具有阻断 NF- κ B 的效果, 而且具有抗癌活性 (Scheme 12).

图式 11 环己二烯酮型 1,6-烯炔不对称氧化/环化反应
Scheme 11 Asymmetric oxidation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

Antitumor bioactivities of selected compounds:

图式 12 环己二烯酮型 1,6-烯炔烯基化/环化反应
Scheme 12 Alkenylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

2.3 Cu 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应

Cu 易于与炔配位活化形成炔铜中间体, 进而催化炔发生一系列的转化^[32]. 近几年来, 烯炔不对称硼化/

环化反应研究取得了较大的进展. 2013 年林国强课题组^[33]首次报道了 Cu 催化的环己二烯酮型 1,6-烯炔不对称硼化/环化反应, 在 Cu 的催化作用下, 联硼酸频哪醇酯进攻炔基 β -位, 发生硼化反应得到中间体 **D**₂, 随后中间体 **D**₂ 与环己二烯酮共轭加成得到含有烯基硼酸酯和烯酮结构的顺式氢化苯并呋喃衍生物(Scheme 13).

图式 13 Cu 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔硼化/环化反应
Scheme 13 Cu catalyzed boronation/cyclization of cyclohexa-dienone-tethered 1,6-enynes

环己二烯酮上 R^1 为甲基等具有一定位阻的取代基时, 能有效地抑制了环己二烯酮的共轭硼化反应, 故该反应具有很高的区域选择性. 机理研究表明炔丙基醚中氧原子与 Cu 配位是实现该硼化/环化反应的关键一步. 此外, 得到的氢化苯并呋喃硼酸衍生物可以进一步转化制备桥环和三稠环化合物. 该方法不仅开辟了 Cu 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应合成含有烯基硼酸酯和烯酮结构单元的顺式氢化苯并呋喃骨架的新思路, 也丰富了 Cu 在催化不对称串联反应领域中的应用. 随后林

国强课题组^[34]用 CuCl 作为催化剂, PhMe₂Si-Bpin 作为硅源, 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔不对称硅化环化反应, 制备了一系列硅基化的氢化苯并呋喃衍生物.

端炔末端氢酸性较强, 可以与 Cu 形成炔铜中间体, 经典的点击化学、Glaser-Hay 偶联反应、Eglinton 偶联反应及 Sonogashira 偶联反应等, 都需要铜活化端炔形成炔铜中间体, 然后发生一系列转化. 2017 年 Chegondi 课题组^[35]基于点击化学反应, 以环己二烯酮型 1,6-烯炔为底物, 采用 Cu(TFA)₂ 作催化剂, TsN₃ 和醇参与反应, 通过点击化学的路径合成中间体 **A**, 再经过脱氮气得到中间体 **B**, 醇作为亲核试剂与中间体 **B** 发生醚化环化反应得到亚胺酮衍生的氢化苯并呋喃衍生物. 反应在三乙基胺(DABCO)体系中, 中间体 **B** 先发生 1,4-加成, 再经过醇的亲核进攻得到 *endo* 型产物, 收率为 82%~94%, 而在 Na₂CO₃ 条件下, 中间体 **B** 首先经过醇的亲核进攻, 再发生 1,4-共轭加成, 以 90%~96% 的收率得到 *exo* 型产物(Scheme 14). 尽管反应的非对映选择性不是很理想, 但该反应是 Cu 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔合成氢化苯并呋喃衍生物类型反应的重要补充. 与 Chegondi 反应路径相似, 孙江涛课题组^[36]以重氮化合物和环己二烯酮型 1,6-烯炔为起始原料合成了一系列亚胺酮衍生的氢化苯并呋喃化合物. 反应是通过一锅两步法实现的. 首先在铜的催化作用下烯炔底物与重氮化合物原位生成氢化苯并呋喃中间体 **A**, 苯酚钠/苯硫酚钠对中间体 **A** 亲核进攻, 结构中的酯基参与环化, 合成了一系列含氢化苯并呋喃骨架的稠环化合物(Scheme 15).

β -内酰胺是生物活性分子和天然产物中常见的骨架^[37], 将环己二烯酮型 1,6-烯炔和同样具有广泛生物活性的 β -内酰胺结合, 利用 Kinagasa 构筑四元环内酰胺的

图式 14 Cu 催化亚胺酯衍生化的氢化苯并呋喃化合物的合成
Scheme 14 Cu catalyzed synthesis imide derived hydrobenzofurans

图式 15 Cu 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔三组分反应

Scheme 15 Cu catalyzed three-component reaction of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

方法^[38], 发展新型的 β -内酰胺衍生化的苯并呋喃衍生物具有重要的意义. 要实现该过程的反应必须克服两个重要的挑战: (1)化学选择性: 硝酮与烯酮[3+2]环加成反应和硝酮与炔的 Kinugasa 反应之间的竞争; (2)区域选择性: 极性[3+2]环加成的 Kinugasas/Michael 加成与 Baldwin/Michael 加成之间的竞争. 2018 年 Enders 等^[39]以 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为催化剂, 采用手性配体 **L5**, 在异丁基胺作碱的条件下, 以最高 95% 的收率和 82%~97% 的对映选择性得到四元环 β -内酰胺衍生化的氢化苯并呋喃化合物. 在 Cu 的催化下, 环己二烯酮型 1,6-烯炔的炔基发生 Kinugasa 反应, 经过[3+2]环加成反应形成中间体 **A**, 中间体 **A** 经过 Cu 迁移及分子内重排转化成中间体 **B**, 中间体 **B** 再经过 Michael 加成得到四元环 β -内酰胺衍生化的氢化苯并呋喃化合物(Scheme 16).

研究发现在 150 种已知的联烯天然产物中环外联烯占绝大部分, 尤其是手性的环外联烯^[40]. 但是, 到目前为止, 该类手性联烯化合物的合成方法尚待研究完善. 2020 年, 林国强课题组^[41]将 1,3-烯炔与环己二烯酮通过氧原子连接合成了如 Scheme 17 所示的环己二烯酮型底物, 在催化剂 CuCl (10 mol%) 及手性配体的作用下, 形成连烯 Cu 中间体, 再经过 1,4-共轭加成反应以最高 99% 的收率和几乎都大于 99% 的对映选择性得到了一系列手性环外联烯衍生化的氢化苯并呋喃化合物(Scheme 17).

2.4 其他金属催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应

Au 是活化炔常用的催化剂, 可以与炔配位, 增强炔的 Lewis 酸性, 使其易受亲核试剂的进攻而发生一系列的转化^[42]. 将 Au 催化用于环己二烯酮型 1,6-烯炔, 利用 Au 对炔的活化作用, 催化该底物发生转化合成氢化苯并呋喃衍生物具有理论上的可行性. 基于此, 2011 年王志刚课题组^[43]率先开发了 Au 催化体系用于环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应制备氢化苯并呋喃类化合物. 催化体系采用等催化量的 PPh_3AuCl 和 AgOTf 作催化剂,

图式 16 环己二烯酮型 1,6-烯炔 Kinugasa/Michael 加成反应

Scheme 16 Kinugasa/Michael addition of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

图式 17 Cu 催化联烯衍生化的氢化苯并呋喃化合物的合成

Scheme 17 Cu catalyzed synthesis allene derived hydrobenzofurans

二氯乙烷作溶剂, 湿空气提供水, 室温条件下, 以 70%~92% 的收率得到氢化苯并呋喃衍生物(Scheme 18). 研究发现, 该反应表现出很强的芳基效应, 当酯基是芳基酯时, 反应收率大幅度提高, 相同条件下, 烷基酯对应的底物反应效果差, 收率只有 20%~30% 左右. 该课题组主要就芳基酯进行了优化拓展. 反应还表现出明显的溶剂效应, 四氢呋喃(THF)、MeCN 或 1,4-二氧六环作溶剂时, 反应几乎不进行, 而在乙醚或者二氯甲烷

图式 18 Au 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应

Scheme 18 Cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes catalyzed by Au

(DCM)中反应时, 可以以 62%和 78%的收率得到目标产物, 当反应在二氯乙烷(DCE)中进行时, 收率能达到 90%. 完全无水的环境下, 反应也不能进行, 故采用湿空气来提供反应需要的水. 在 Au 的催化下, 底物 **1** 发生分子内环化反应, 羰基对炔基亲核进攻, 经[3,3]重排和[2,3]迁移得到中间体 **C**, 羰基对联烯加成, Au 消除得到 1,3-偶极物种 **E**, 再经历[3+2]偶极环加成得到中间体 **G**, **G** 由于环张力的影响, 重排得到两性离子化合物 **H**, 再经过质子转移得到化合物 **2'**, 在没有水的反应体系, 可以检测到化合物 **2'**, 但是在水和催化剂 Au 的共同作用下, 化合物 **2'** 进一步转化得到目标产物. 从底物拓展结果可以看出, R^1 的空间位阻对反应收率有较大影响, R^1 为甲基时, 收率高达 92%, 而当 R^1 为异丙基时, 收率只有为 70%. R^2 为甲基时, 无论位于环己二烯酮的 α 还是 β 位, 都可以以 90%以上的收率得到目标产物. 但是当 R^2 为溴原子且位于环己二烯酮的 α 位时, 由于溴原子与酯基的苯环发生 π - π 堆积作用, 反应还会得到另一种

产物氢化苯并呋喃产物 **2a'**.

环丙基化合物广泛存在于天然产物和药物分子中, 在药物分子中引入环丙基骨架可以明显地改善药物分子的新陈代谢稳定性, 也可以调节药物的 pH 值^[44]. 近些年来研究发现, 炔是非常好的合成 α -羰基金属卡宾的中间体. Ag 催化重氮化合物环丙烷化反应已经得到了广泛的研究, 然而 Ag 催化碳碳叁键氧化环丙烷化的反应至今无人报道. Chegondi 课题组^[45]基于对环己二烯酮型 1,6-烯炔底物合成氢化苯并呋喃的研究, 探索了 Ag 催化, 氧化剂氧化, 环己二烯酮型 1,6-烯炔通过分子内环化/环丙烷化反应制备含环丙基骨架的氢化苯并呋喃衍生物的方法. 在 10 mol% $AgNO_3$ 和 1.0 equiv. 氧化剂 $HClO_4$ 的作用下, 底物发生氧化环化反应. 反应可能通过路径 A, 经过氧化生成 α -羰基银卡宾中间体, 再进一步经过五元并三元环串联环化得到目标化合物. 反应也可能经过路径 B, 先发生 Michael 加成, 再经过环丙烷化得到目标产物. 反应以中等偏高的收率制备了不同官

能团取代的环丙烷化的氢化苯并呋喃衍生物(Scheme 19).

图式 19 环己二烯酮型 1,6-烯炔环丙烷化/环化反应

Scheme 19 Cyclopropanation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

随着世界资源的日益消耗, 寻求地壳含量丰富的物质用于合成反应, 既能满足可持续发展的需要, 也可以进一步地丰富合成方法学. 锰在地壳中含量丰富, 且极性碳-锰键的活性和选择性都比较特殊, 近几年来得到了广泛的关注^[46], 故 Mn 催化 C—H 键官能团化取得了较大的发展. 最近李兴伟课题组^[47]将 Mn 催化 C—H 活化与导向 C—H 活化策略结合用于环己二烯酮型 1,6-烯炔的反应中, 在一价锰的催化下, *N*-嘧啶吡啶与环己二烯酮型 1,6-烯炔反应, 得到了烯基锰中间体, 再在 BPh₃ 的促进下, 发生分子内迁移插入, 然后经过质子解得到吡啶取代的氢化苯并呋喃衍生物, 反应收率最高可达 94% (Scheme 20, a). 随后林国强课题组^[48]又报道了 Mn(I)催化, 吡啶导向的芳环与环己二烯酮型 1,6-烯炔的偶联环化反应, 制备了一系列芳基取代的氢化苯并呋喃衍生物(Scheme 20, b).

Ni 作为廉价金属, 在传统的聚合反应中得到了广泛的应用, 但是在过渡金属催化的 C—H 活化反应中的应用研究的相对较少^[49]. 2017 年 Ogoshi 等^[50]首次实现了 Ni(0)催化的环己二烯酮型 1,6-烯炔与 4-甲氧基查耳酮的不对称偶联/环化反应(Scheme 21). 该课题组提出可能的反应机理: 首先在 Ni(0)催化下, 环己二烯酮型 1,6-烯炔发生分子内环化反应得到烯基镍中间体, 然后与 4-甲氧基查耳酮经过[4+2]不对称环加成反应得到含五个手性中心的氢化苯并呋喃衍生物. 该课题组对不同氮杂环卡宾四氟硼酸盐手性配体进行了筛选, 发现氮杂环卡宾四氟硼酸盐 **L*5** 对反应的收率和手性均具有很好的促进. 在该催化反应体系的作用下, 反应以中等偏上的收率和 94%~99% *ee* 值得到含五个手性中心的氢化苯并呋喃骨架衍生物. 2019 年 Tsujihara 课题组^[51]又报

图式 20 Mn 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔芳基化/环化反应

Scheme 20 Mn catalyzed arylation/cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

道了 Ni 催化的还原环化反应制备氢化苯并呋喃衍生物.

同样作为廉价且环境友好的金属铁, 其催化的 1,6-烯炔的环化反应也得到了广泛的关注^[52]. 2019 年, 郑建鸿课题组^[53]首次报道了 FeCl₃ 促进的环己二烯酮型 1,6-烯炔氢化、卤化、环化反应, 其中 Fe 催化反应的发生, 氯离子作为卤源参与反应. 当采用 Fe₂(SO₄)₃·H₂O 作催化剂, TMSCl 作卤源时, 反应的选择性和收率均较好, 但是反应需要在 -78 °C 下进行, 能耗高, 经济性差. 该课题组提出在 Fe₂(SO₄)₃·H₂O 作催化剂, TMSCl 作卤源时, Fe 首先和底物 **1** 配位活化, TMSCl 与羰基作用形成 **A**, 氯离子对炔亲核进攻经过 **B** 得到中间体 **C**, 中间体 **C** 经过电子转移得到中间体 **D**, 中间体 **D** 水解后得到目标产物(Scheme 22).

3 结论与展望

总结了过渡金属催化 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔经 C—H 键官能团化/环化串联反应合成氢化苯并呋喃类化合物反应的研究进展, 主要介绍了 Pd、Rh、Cu、Au、Ag、Mn、Ni 和 Fe 等过渡金属催化的反应类型, 反应机理和手性控制中配体的选择. 基于 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔底物合成氢化苯并呋喃类化合物的反应 2009 年由 Harned 课题组首次报道, 由于反应的选择性和收率均较差, 反应并未得到广泛的关注. 直到 2013 年林国强课题组先后开发了基于 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔的 Rh 和 Cu 催化体系用于合成氢化苯并呋喃类化合物, 并取得了较好的收率和对映选择性, 使得这个领域得到了很大

图式 21 Ni 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应

Scheme 21 Ni catalyzed cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

图式 22 Fe 催化环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应

Scheme 22 Fe catalyzed cyclization of cyclohexadienone-tethered 1,6-enynes

的关注. 从此不同金属催化 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔经 C—H 键官能团化/环化合成氢化茚并呋喃类化合物的反应得到了蓬勃发展. 尽管如此, 基于 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔合成子的反应仍具有很大的发展空间: (1)过渡金属催化体系往往需要加热来克服反应的能垒, 反应底物受限, 且过渡金属的使用不符合可持续发展的要求, 而自由基引发的环化反应条件更加温和, 还可以避免过

渡金属的使用. 早在 1987 年基于环己二烯酮型 1,6-烯炔的热自由基反应已有报道^[54], 但直到最近几年才有几篇可见光催化 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔自由基环化反应的报道, Lam^[55a]、Volla^[55b]、徐燕丽^[55c]等小组分别报道了基于可见光催化 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔自由基环化反应的研究, Sahoo 小组^[56]报道了基于有机小分子催化的 *O*-环己二烯酮型 1,6-烯炔自由基环化反应. 电催

化领域至今无人报道。O-环己二烯酮型 1,6-烯炔是很好的电子受体, 故可见光催化或者电催化 O-环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应构建各种氢化苯并呋喃衍生物有较大的发展空间。(2)过渡金属催化的均相催化体系不利于工业化中催化剂与产品的分离及重复利用, 故非均相催化 O-环己二烯酮型 1,6-烯炔环化反应构建各种氢化苯并呋喃衍生物的催化体系有待进一步开发以满足未来工业化的需求。

References

- [1] (a) Al-Tel, T. H.; Srinivasulu, V.; Ramanathan, M.; Soares, N. C.; Sebastian, A.; Bolognesi, M. L.; Abu-Yousef, I. A.; Majdalawich, A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 8526.
(b) Shu, T.; Cossy, J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 658.
(c) Reddy, C. R.; Yarlagadda, S.; Sridhar, B.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5763.
- [2] (a) Chen, B.; He, C. Y.; Chu, W. D.; Liu, Q. Z. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 825.
(b) Magdziak, D.; Meek, S. J.; Pettus, T. R. R. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1383.
(c) Canesi, S.; Maertens, G.; Ménard, M.-A. *Synthesis* **2014**, *46*, 1573.
(d) Yang, W.; Sun, Z.; Zhang, J.; Li, Z.; Deng, W. P. *Org. Chem. Front.* **2019**, *37*, 216.
(e) Kalstabakken, K. A.; Harned, A. M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9571.
- [3] Tello-Aburto, R.; Harned, A. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3998.
- [4] (a) Wegner, J.; Ley, S. V.; Kirschning, A.; Hansen, A.-L.; Garcia, J. M.; Baxendale, I. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 696.
(b) Zhao, K.; Cheng, G.-J.; Yang, H.; Shang, H.; Zhang, X.; Wu, Y.-D.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4878.
(c) Hexum, J. K.; Tello-Aburto, R.; Struntz, N. B.; Harned, A. M.; Harki, D. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 459.
(d) Zhong, Y.-H.; Luo, Y.-X.; Luo, N.-H. *Chin. J. Synth. Chem.* **2020**, *28*, 1012 (in Chinese).
(钟瑜红, 罗玉欣, 罗年, 合成化学, **2020**, *28*, 1012.)
(e) Zhang, Z. Y.; Jiao, N. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1790 (in Chinese).
(张梓曜, 焦宁, 有机化学, **2020**, *40*, 1790.)
(f) Yang, M.; Cao, S. X.; He, Z. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2235 (in Chinese).
(杨梅, 曹仕轩, 贺峥杰, 有机化学, **2019**, *39*, 2235.)
(g) Shi, W. Y.; Xu, J. Q.; Mao, B. M.; Jia, H.; Huang, J. X.; Guo, H. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 756 (in Chinese).
(史望宇, 徐嘉攀, 毛比明, 贾皓, 黄家兴, 郭红超, 有机化学, **2020**, *40*, 756.)
- [5] Anulakanapakorn, K.; Bunyaphatsara, N.; Satayavivad, J. *J. Sci. Soc. Thailand* **1987**, *13*, 71.
- [6] Jetty, A.; Iyengar, D. S. *Pharm. Biol.* **2011**, *38*, 157.
- [7] Gao, Y.-P.; Shen, Y.-H.; Zhang, S.-D.; Tian, J.-M.; Zeng, H.-W.; Ye, J.; Li, H.-L.; Shan, L.; Zhang, W.-D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1954.
- [8] Liu, Q.; Rovis, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2552.
- [9] Takizawa, S.; Nguyen, T. M.; Grossmann, A.; Enders, D.; Sasai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5423.
- [10] (a) Wu, W.; Chen, T.; Chen, J.; Han, X. J. *Org. Chem.* **2018**, *83*, 1033.
(b) Aubert, C.; Buisine, O.; Malacria, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 813.
- [11] Tello-Aburto, R.; Kalstabakken, K. A.; Harned, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5596.
- [12] Murthy, A. S.; Donikela, S.; Reddy, C. S.; Chegondi, R. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5566.
- [13] Bellina, F.; Rossi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 082.
- [14] Takenaka, K.; Mohanta, S. C.; Sasai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4675.
- [15] Singh, A.; Shukla, R. K.; Volla, C. M. R. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13442.
- [16] Zhao, W.-C.; Wang, X.; Feng, J.; Tian, P.; He, Z.-T. *Tetrahedron* **2021**, *79*, 131862.
- [17] Keilitz, J.; Newman, S. G.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1148.
- [18] He, Z. T.; Tian, B.; Fukui, Y.; Tong, X.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5314.
- [19] Li, Q.-H.; Gao, D.; He, C.-Y.; Liao, Q.; Tan, Y.-X.; Wang, Y.-H.; Ding, R.; Lin, G.-Q.; Tian, P. *Cell Rep. Phys. Sci.* **2020**, *1*, 100222.
- [20] Connor, C. J. O.; Beckmann, H. S.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444.
- [21] Fukui, Y.; Liu, P.; Liu, Q.; He, Z. T.; Wu, N. Y.; Tian, P.; Lin, G. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15607.
- [22] Zhou, X. L.; Pan, Y.; Li, X. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8163.
- [23] Lu, H.; Fan, Z.; Xiong, C.; Zhang, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3065.
- [24] Tan, Y.-X.; Liu, X.-Y.; Zhang, S.-Q.; Xie, P.-P.; Wang, X.; Feng, K.-R.; Yang, S.-Q.; He, Z.-T.; Hong, X.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 1582.
- [25] Gao, D.; Wang, F.; Liu, X. Y.; Feng, K. R.; Zhao, J. Y.; Wang, Y. H.; Yang, X. D.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4384.
- [26] Gollapelli, K. K.; Donikela, S.; Manjula, N.; Chegondi, R. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1440.
- [27] (a) Schobert, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1743.
(b) Shirakura, M.; Sugimoto, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3827.
(c) Sawano, T.; Ashouri, A.; Nishimura, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18936.
- [28] Duan, C. L.; Tan, Y. X.; Zhang, J. L.; Yang, S.; Dong, H. Q.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1690.
- [29] Teng, Q.; Thirupathi, N.; Tung, C. H.; Xu, Z. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6863.
- [30] Teng, Q.; Mao, W.; Chen, D.; Wang, Z.; Tung, C. H.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2220.
- [31] Jiang, Y.; Li, P.; Wang, J.; Zhao, J.; Li, Y.; Zhang, Y.; Chang, J.; Liu, B.; Li, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 438.
- [32] Su, L.; Dong, J.; Liu, L.; Sun, M.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Yin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12348.
- [33] Liu, P.; Fukui, Y.; Tian, P.; He, Z. T.; Sun, C. Y.; Wu, N. Y.; Lin, G. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11700.
- [34] He, C.-Y.; Xie, L.-B.; Ding, R.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 1682.
- [35] Anugu, R. R.; Chegondi, R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6786.
- [36] Xu, G.; Liu, K.; Sun, J. T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6440.
- [37] McCoull, W.; Augustin, M.; Blake, C.; Ertan, A.; Kilgour, E.; Krapp, S.; Moore, J. E.; Newcombe, N. J.; Packer, M. J.; Rees, A.; Revell, J.; Scott, J. S.; Selmi, N.; Gerhardt, S.; Ogg, D. J.; Steinbach, S.; Whittamore, P. R. O. *Med. Chem. Commun.* **2014**, *5*, 57.
- [38] Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930.
- [39] Shu, T.; Zhao, L.; Li, S.; Chen, X. Y.; von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10985.
- [40] (a) Hoffmann-Roder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.
(b) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 829.
- [41] He, C. Y.; Tan, Y. X.; Wang, X.; Ding, R.; Wang, Y. F.; Wang, F.; Gao, D.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4293.
- [42] Jiménez-Núñez, E.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3326.
- [43] Cai, S.; Liu, Z.; Zhang, W.; Zhao, X.; Wang, D. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11133.
- [44] (a) Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712.
(b) Peh, G.; Floreancig, P. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5614.
- [45] Munakala, A.; Gollapelli, K. K.; Nanubolu, J. B.; Chegondi, R. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7019.
- [46] (a) Wang, C. *Synlett* **2013**, *24*, 1606.
(b) Hu, Y.; Zhou, B.; Wang, C. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 816.

- [47] Liu, B.; Li, J.; Hu, P.; Zhou, X.; Bai, D.; Li, X. *ACS catal.* **2018**, *8*, 9463.
- [48] Tan, Y. X.; Liu, X. Y.; Zhao, Y. S.; Tian, P.; Lin, G. Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5.
- [49] Jackson, E. P.; Malik, H. A.; Sormunen, G. J.; Baxter, R. D.; Liu, P.; Wang, H.; Shareef, A. R.; Montgomery, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1736.
- [50] Kumar, R.; Hoshimoto, Y.; Tamai, E.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 32.
- [51] Tsujihara, T.; Tomeba, M.; Ohkubo-Sato, S.; Iwabuchi, K.; Koie, R.; Tada, N.; Tamura, S.; Takehara, T.; Suzuki, T.; Kawano, T. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151148.
- [52] Cabrera-Lobera, N.; Rodriguez-Salamanca, P.; Nieto-Carmona, J. C.; BuÇuel, E.; Cárdenas, D. J. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 784.
- [53] Hong, Y. C.; Santhoshkumar, R.; Cheng, C. H. *J. Chin. Chem. Soc.* **2019**, *66*, 1221.
- [54] Schultz, A. G.; Plummer, M.; Taveras, A. G.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5547.
- [55] (a) Zhu, S.; Pathigoolla, A.; Lowe, G.; Walsh, D. A.; Cooper, M.; Lewis, W.; Lam, H. W. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 17598.
(b) Nair, A. M.; Kumar, S.; Volla, C. M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4983.
(c) Ma, X.-L.; Wang, Q.; Feng, X.-Y.; Mo, Z.-Y.; Pan, Y.-M.; Chen, Y.-Y.; Xin, M.; Xu, Y.-L. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3547.
- [56] Mallick, R. K.; Dutta, S.; Vanjari, R.; Voituriez, A.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10509.

(Zhao, C.)