

亚稳醌类分子的活性调控与仿生催化反应

左鸿华 钟芳锐*

(华中科技大学化学与化工学院 生物医用与防护材料湖北省工程研究中心
生物无机化学与药物湖北省重点实验室 武汉 430074)

摘要 醌及其亚胺类化合物是高亲电性、去芳构化的经典合成子,然而受限于易聚合、易水解等稳定性问题,其制备以及合成应用存在诸多挑战。我们利用仿生催化氧化策略,以易得的酚类化合物为原料,发展了金属催化剂/绿色终端氧化剂组合的催化体系,实现了高活性亚稳醌类分子的原位生成与活性调控,丰富了基于醌中间体的[3+2]、[3+3]、[4+2]等多个环加成反应并实现了区域选择性和立体选择性调控。对我们小组在亚稳醌的活性调控和仿生催化反应方面的研究成果做阶段性小节。

关键词 催化氧化; 仿生催化; 接力催化; 氧化环加成; 绿色合成; 可持续化学

Reactivity Modulation of Labile Quinones and Biomimetic Catalytic Transformations

Zuo, Honghua Zhong, Fangrui*

(Hubei Key Laboratory of Bioinorganic Chemistry & Materia Medica, Hubei Engineering Research Center for Biomaterials and Medical Protective, School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430074)

Abstract Quinones and their imine counterparts constitute a class of highly electrophilic and dearomatized synthon. Their preparation and synthetic applications are challenged by limited stability due to the tendency of dimerization/polymerization and hydrolysis. By taking a biomimetic catalytic oxidation strategy, we have developed oxidation systems comprising metal catalysts and green terminal oxidants that realized *in situ* oxidation of phenols and reactivity modulation of labile quinone intermediates. This has led to the establishment of several [3+2], [3+3] and [4+2] cycloadditions and control of their regioselectivity and stereoselectivity. In this account, our recent advances in reactivity modulation of labile quinones/quinone imines and their biomimetic catalytic transformations are summarized.

Keywords catalytic oxidation; biomimetic catalysis; relay catalysis; cycloaddition reaction; green synthesis; sustainable chemistry

醌类化合物具有独特的共轭环己二烯二酮母核结构,广泛存在于众多天然产物及生物活性分子中,具有丰富的反应性,可作为羰基、 α,β -不饱和酮、烯炔、共轭二烯等合成子参与电子转移、加成、环化等多类有机反应,是构建复杂分子骨架的重要合成砌块^[1]。作为一类经典的化合物,醌的相关反应研究具有悠久的历史,尤其是近几十年来,人们基于醌丰富多样的反应性在化学、区域和立体选择性反应方面开展了大量细致研究,显著地拓展了醌类化合物在有机合成领域的应用。

由于醌类化合物高亲电性和易芳构化的结构特点,

其稳定性通常不高,易发生水解和聚合等副反应,显著地限制了这类分子的制备、储存和应用。实际上,有机合成中的相关反应主要基于对苯醌、1,4-萘醌等相对稳定的亚类化合物。制备这些稳定的醌类化合物大体可分为氧化法和非氧化法,前者又以酚和芳香醚类富电子氧化前体最为常见,许多金属氧化剂(例如铬、锰、银、铅、铈等氧化物)和以高价碘试剂为代表的非金属氧化剂,均可快速实现醌类化合物的制备,但金属氧化剂带来的毒性和重金属残留、原子经济性、底物氧化的选择性等问题不可忽视^[2]。此外,非金属氧化剂中的高价碘试剂

* Corresponding author. E-mail: chemzfr@hust.edu.cn

Received August 18, 2021; revised November 2, 2021; published online November 9, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21602067).

国家自然科学基金(No.21602067)资助项目。

虽然具有低毒、易制备、反应条件温和、后处理简单等优点,但同样存在原子利用率低、废弃物难处理等弊端,这与现今提倡的绿色化学理念不相符^[3]. 需要指出的是,以芳烃和环己烯酮作为氧化前体制备醌类化合物虽有零星报道,但反应条件严苛,且底物普适性较差;非氧化法制备醌类化合物也面临着相同的局限^[4]. 因此,发展具有高原子经济性、步骤经济性和底物普适性的醌类化合物制备方法虽然基础,却对拓展醌类化合物在有机合成中的应用至关重要.

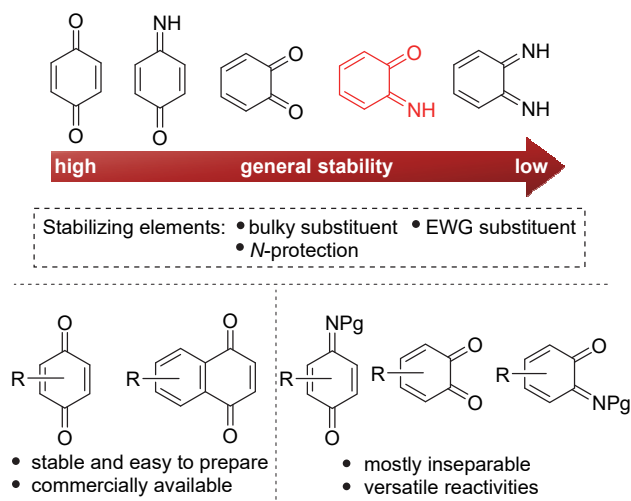


图1 醌类化合物的一般稳定性
Figure 1 General stability of quinones

一般来说,1,4-醌的稳定性高于1,2-醌,而醌的稳定性高于相应的亚胺. 在醌的碳碳双键上引入大位阻基团、强吸电子基团,以及醌亚胺的N原子引入拉电子保护基,能有效提高分子的稳定性(图1)^[6]. 基于金属氧化物或高价碘试剂等氧化方法,1,4-苯醌、萘醌等相对稳定的醌类化合物得以高效预制和纯化,这为探究其反应性及合成应用提供了基础. 然而,这些常规方法并不适用于醌亚胺、邻苯醌及其亚胺衍生物等活性更高的亚稳醌类化合物,尽管这些亚稳醌类分子种类繁多且拥有丰富的反应性^[7]. 为了充分发挥它们的合成应用价值,原位制备法已经成为常用的策略来避免亚稳醌类中间体的分离和纯化,并成功用于酚类前体分子的氧化偶联或者环加成反应^[8]. 虽然该策略在一定程度上规避了亚稳醌的制备和分离难题,为挖掘亚稳醌及亚胺衍生物的反应性提供了机会,但依旧依赖于使用化学计量的氧化剂.

受生命体内某些酚类前体的酶促氧化偶联反应分子机制的启发,我们提出了醌类中间体的仿生催化氧化策略,即以金属络合物作为仿生催化剂,通过绿色终端氧化剂的氧化作用来实现高活性亚稳醌及其亚胺类衍生物的原位生成和可控串联反应. 在一些反应体系中,

适当辅以另一种催化剂还有可能实现亚稳醌中间体的接力不对称催化反应,从而调控醌类中间体转化的区域及立体选择性. 值得强调的是,该催化体系一般以廉价低毒金属配合物为催化剂,氧气、双氧水、过氧化叔丁醇等为终端氧化剂,具有反应条件温和、原子经济性高等绿色化学特点,显著地促进了醌化学的可持续发展.

目前围绕醌类化合物丰富的反应性,包括其参与的不对称催化反应已有多篇综述^[5,7]. 不过值得一提的是,这些综述或相对陈旧且缺乏对醌类化合物的(原位)制备深入探讨,或较为零散地出现在其它主题的综述文献中^[5b,5c]. 基于我们课题组近年来在亚稳醌类分子的活性调控与仿生催化反应的探究,我们希望通过深入总结课题组在这一领域的相关新进展,为拓宽其他类型的亚稳醌类化合物在不对称催化合成中的应用提供参考,同时也为实现有机反应的高原子经济性和环境友好性提供新的绿色化学思路.

1 亚稳醌的原位氧化法生成与串联反应

如前所述,邻苯醌及其亚胺等亚稳型化合物具有更加丰富的反应性,但由于聚合水解等难以操控的副反应无法制备分离,在合成中的应用研究较少. 数十年来,化学家们已经针对亚稳醌的稳定性问题做了许多重要的研究. 例如廖俊臣小组^[9]提出了“掩蔽的邻苯醌”策略(Masked *o*-Benzoquinone),通过制备醌缩酮及其类似物成功发展了一系列单羰基保护的1,2-苯醌的Diels-Alder反应,并由此完成了*cis*-clerodane diterpenic acid, (±)-K adsurenone, (±)-Denudatin B等重要天然产物分子的全合成. 类似的醌缩酮策略也被用于对苯醌单亚胺,可在手性酸催化下参与不对称反应^[10]. 值得注意的是,这一“保护基”策略虽然在一定程度上提高了1,2-苯醌的稳定性,但降低了反应步骤经济性,更为重要的是牺牲了邻苯醌作为杂双烯体的反应性.

此外,目前较实用也是广泛采用的另一种策略是利用氧化剂将酚或芳香醚类前体氧化生成醌类中间体,原位生成后直接与其它反应物进行后续反应. MnO_2 、 Ag_2O 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 等是常用的氧化剂,但通常需要化学计量或者过量. 例如 Nicolaou 和 Chen 团队^[11]将双三氟乙酸碘苯(PIFA, 1.2 equiv.)作为氧化剂用于邻苯二酚与吡啶的氧化[3+2]环化反应,以此为关键步骤完成了天然产物分子 Haplophytine 的全合成. Vincent 小组^[12]以儿茶酚酸为原料,使用 Ag_2O (5.0 equiv.)为氧化剂在酸性条件下与 Pleiocarpamine 反应构建了复杂的生物碱 voacalgine A, 并进一步完成了 bipleiophylline 的全合成(图2). 这种一锅氧化法避免了亚稳邻苯醌中间体的分离纯化,但总产率一般较低,其内在原因可能是过量氧

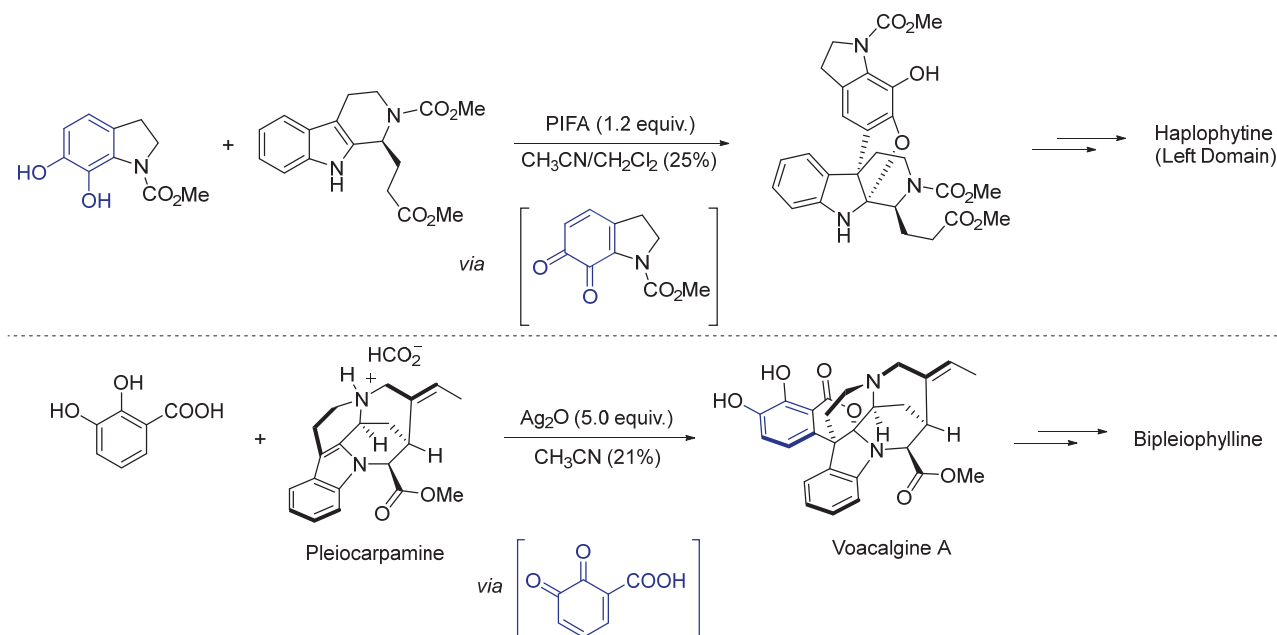


图2 亚稳醌类中间体的直接原位氧化生成及应用
Figure 2 Direct oxidative *in situ* generation of labile quinones and their application

化剂的使用无法调控亚稳醌的生成速率, 导致该中间体大量生成后发生不利的聚合或分解反应. 这一策略除了用于 1,2-醌, 也被用于邻苯醌亚胺的原位生成和串联反应以构建 1,4-苯并噁嗪等分子骨架^[13].

通过文献调研, 我们发现邻苯二胺的原位氧化环加成未见报道. 邻苯醌二亚胺化合物可以作为“氮源”与烯烃通过[4+2]环加成的方式实现烯烃的双胺化来构建四氢喹啉这类广泛存在于天然产物及药物分子的结构单元. 该方法区别于传统以邻苯二胺作为底物, 在 Pd 催化剂介导下形成高活性 π -烯丙基钯中间体的路径^[14]. 虽然邻苯二酚的原位氧化生成 1,2-醌的串联反应有较多研究, 但相应的 1,2-醌二亚胺却未见报道, 原因可能是其水解和聚合活性显著高于邻苯醌中间体^[15]. 因此, 邻苯二胺的原位氧化策略并不能用于捕获无保护基的邻苯醌二亚胺中间体, 必须借助 *N*-磺酰基等强吸电子保护基才能有效稳定中间体 **1**. 然而, 引入磺酰基保护基显著地降低了底物的电子云密度, 由此带来了氧化偶联反应的选择性问题. 例如, 对于 *N*-Ts 保护的邻苯二胺 **2** 和苯乙烯的氧化[4+2]环加成反应, *m*-CPBA、PhIO 等氧化剂虽然能实现邻苯醌二亚胺的形成, 并进一步构建四氢喹啉 **3**, 但同时也观察到了烯烃的环氧化副产物. 通过氧化剂筛选和条件优化, 我们发现高价碘试剂 PhI(OAc)₂ 是该反应优异的氧化剂, 其介导的邻苯二胺与碳碳双键的无金属氧化[4+2]环加成反应适用吡啶、呋喃、苯并呋喃、乙烯基醚等多种富电子底物, 并且反应都具有良好的区域选择性和非对映专一性(图 3)^[16].

酚和其它富电子芳烃的原位氧化串联反应能有效

避免高活性邻苯醌及其亚胺类中间体的分离, 但需要化学计量甚至显著过量的氧化剂, 这降低了反应经济性的同时还增加了产物分离纯化的难度. 此外, 氧化剂的一锅法加入使得亚稳醌类中间体的生成速率无法控制, 其分解和聚合等副反应和目标串联反应形成不利竞争, 这也是反应收率往往不够理想的重要原因. 考虑到这些问题, 我们的研究思路转向发展催化氧化的新策略, 而催化剂的引入和终端氧化剂的选择为调控亚稳醌的反应性和选择性提供了更多的机会, 有望拓展醌的结构多样性, 同时也更加符合绿色化学的发展要求.

2 仿生催化氧化策略调控亚稳醌的反应性

2.1 生命体内醌的酶促氧化合成与串联反应转化

醌类化合物广泛存在于生命体内并维持重要的生理活动, 酚的酶促氧化是醌的生物合成重要途径. 例如, 在特定酪氨酸酶催化下, 苯酚经过加氧和脱氢两次氧化生成高活性 *L*-多巴醌中间体, 是合成多种黑色素的关键中间体(图 4, a)^[17]. 这些生命氧化反应主要通过铜、铁配合物等辅因子在空气氧作用下对酚骨架的高选择性氧化实现. 受此启发, 化学家们发展了诸多基于小分子过渡金属催化剂的有氧催化体系以完成酚的仿生催化氧化. 特别是近年来以金属卟啉配合物为代表的大环金属配合物被广泛用于复杂的氧化反应, 它们逐渐成为仿生催化领域功能强大且应用广泛的仿生催化剂^[18], 为酚类化合物的仿生催化氧化串联反应用于构建复杂多样性分子结构提供了更多的选择和可能.

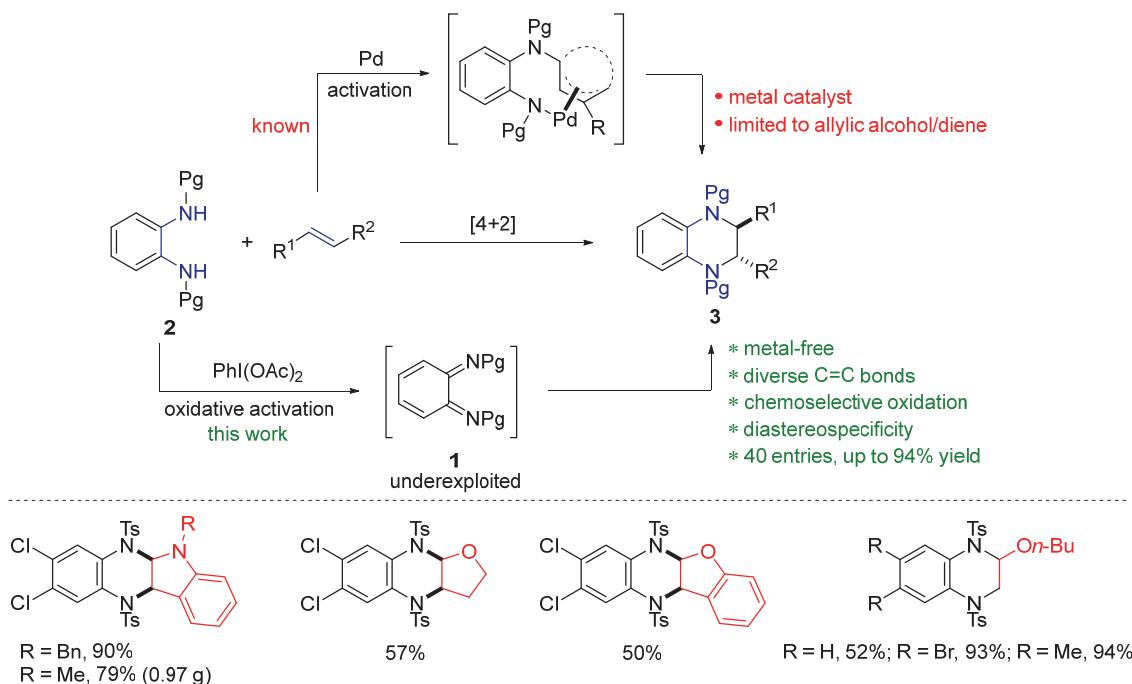


图3 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 介导的邻苯二胺与 $\text{C}=\text{C}$ 键[4+2]氧化环加成

Figure 3 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ mediated *o*-phenylenediamines and $\text{C}=\text{C}$ bond [4+2] oxidative cycloaddition

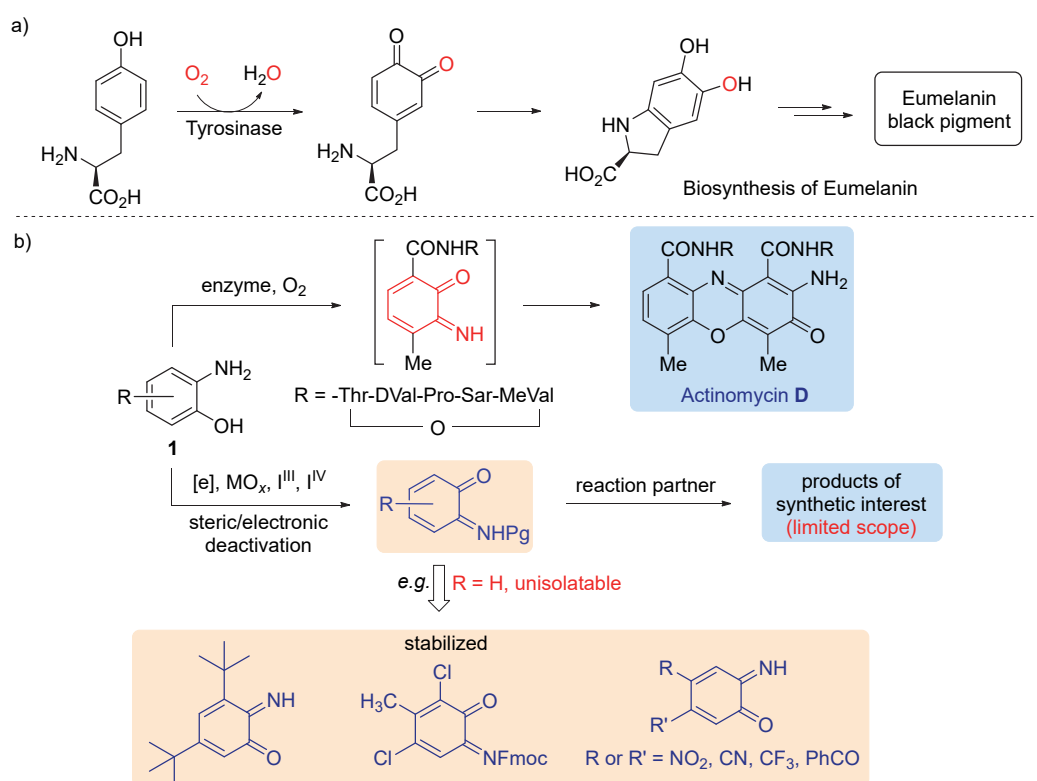


图4 酚类化合物的生物氧化

Figure 4 Biological oxidation of phenolic compounds

邻氨基苯酚的生物催化氧化串联反应也是重要的生命过程. 其中一个典型的例子是由以铜为辅因子的苯恶嗪酮合成酶催化完成, 但未保护的邻苯醌单亚胺中间体极易发生二聚缩合, 这正是天然苯恶嗪酮色素类分子

形成的重要分子机制. 此外, 邻氨基苯酚的氧化二聚也是 Actinomycin 等抗生素的生物合成重要步骤(图 4, b)^[19]. 然而, 上述自身缩合反应对该亚稳醌类中间体的合成应用构成了显著的挑战. 如果要利用邻苯醌及亚胺

和其它亲核试剂交叉反应, 一般需要在苯环上引入叔丁基等大位阻基团或者硝基、氰基等强拉电子基团以提高其稳定性. 例如, Lectka 小组^[20]以含上述钝化基团的预制 *N*-酰基邻苯醌单亚胺为原料, 通过金鸡纳碱叔胺催化实现了其与酰氯的立体选择性[4+2]反应, 获得了光学活性 1,4-苯并恶嗪酮类化合物. 不过, 醌类骨架对这些钝化基团的依赖和基于 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 氧化的预制方法限制了产物的结构多样性和反应的实用性.

2.2 邻氨基苯酚的仿生催化氧化串联[4+2]环加成反应

无取代基的非钝化邻苯醌单亚胺的化学制备在较早的文献已有报道, 可通过 PbO_2 氧化邻氨基苯酚后直接用于有机合成, 但全程需要维持极低的底物浓度 (约 $0.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和低温以减缓亚稳苯醌单亚胺的二聚^[21]. 我们认为催化氧化的策略能有效调控该中间体的生成速率, 从而改变自身二聚和与其它亲核试剂交叉反应的竞争性动力学关系. 这一假设在 $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化的邻氨基苯酚 **4** 与环状烯胺 **5** 的氧化[4+2]反应得到验证. 以较高的收率(89%)得到了三环 1,4-苯并恶嗪类化合物 **6**, 极大地降低了邻苯醌单亚胺 **7** 自身二聚产物的生成. 与之形成鲜明对比的是, 当使用等物质的量的 MnO_2 为氧化剂时, 自身二聚体为主要产物. 探究了催化剂量对反应选择性的影响, 有趣的是, 产物 **6** 的收率随着催化剂量增加先升高后降低, 反应温度的影响也有相似的规律(图 5), 这充分说明中间体 **7** 缓慢可控地生成能调控后续反应的选择性^[22].

在最优的反应条件下, 上述杂 Diels-Alder 反应仅需 1.5 mol% 的 $\text{Mn}(\text{salen})$ 催化剂, 以 H_2O_2 为终端氧化剂, 在室温下快速完成. 该反应凸显了将亚稳醌类化合物作为反应中间体而非原料/试剂的合成理念的重要性, 大大提高了邻苯醌的底物普适性. 从代表性底物范围可以看出, 该催化体系不仅适用于常用的拉电子基取代的邻氨基苯酚, 甚至能容忍一些供电子取代基, 而相应的醌亚胺因为极易发生自身聚合都未曾被使用过. 此外, 环状烯胺也具有不错的底物普适性, 例如能兼容芳基、链状烷基、硅醚和炔基等官能团(图 6). 在不添加 Mn 催化剂的情况下, 预制的醌亚胺 **7** 可以自发地与烯胺 **5** 发生反应生成产物 **6**. 这些结果说明, 该催化反应体系中, 邻氨基苯酚原位氧化的反应速率比后续中环加成步骤要慢, 环加成很可能是自发的, 也就是说 Mn 金属催化剂在整个反应过程中只起到了催化氧化作用, 并不存在对邻苯醌的 Lewis 酸活化. 这也解释了当使用手性环己二胺衍生的 $\text{Mn}(\text{salen})$ 作为催化剂时, 环加成产物 **6** 没有表现出任何的对映选择性.

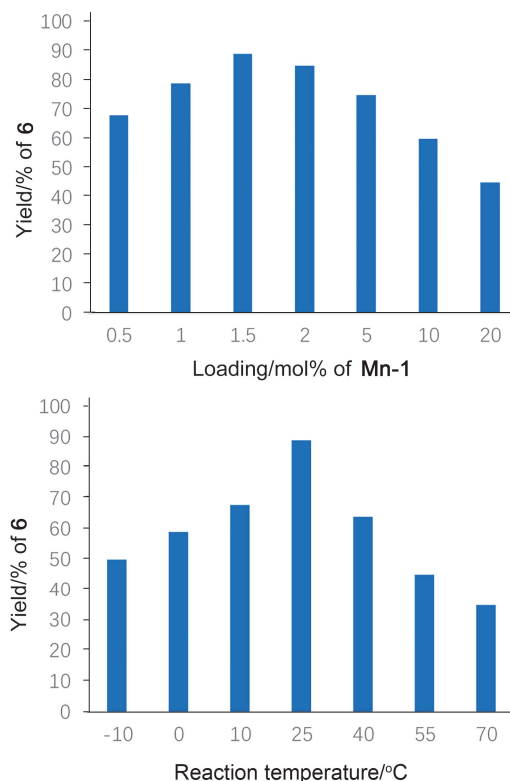
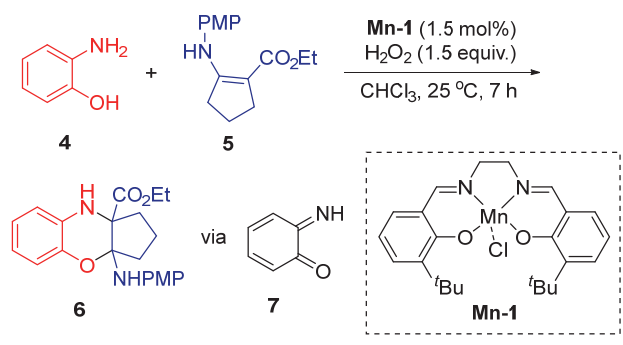


图 5 催化剂量和反应温度对邻氨基苯酚与烯胺氧化环加成反应的影响

Figure 5 Influence of catalyst loading and reaction temperature on the oxidative cycloaddition of 2-aminophenol and enamine

2.3 仿生催化氨基酚与脘的氧化[3+3]环加成

1,3,4-噁二嗪类化合物因六元环中同时含有两个氮原子和一个氧原子的独特结构备受关注, 它们广泛存在于多种具有显著生物活性的药物及农用化学品中^[23]. 然而, 目前仅有很少量针对该类杂环化合物的合成方法得到报道, 并且这些方法大部分通过多步骤分子内环化的方式^[24]. 分子间单步骤环化策略虽然更具优势, 但相关研究却十分零散, 主要原因在于形成六元环过程中能够同时满足三个杂原子按照 1,3,4-顺序排列的合成子非常稀缺.

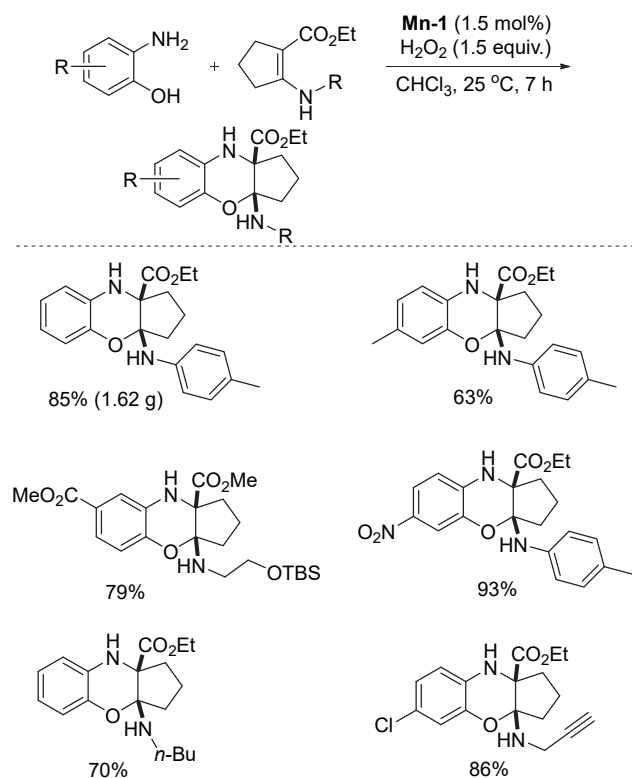


图6 邻氨基苯酚和烯胺氧化[4+2]环加成反应代表性底物
Figure 6 Selected examples of oxidative [4+2] cycloaddition of *ortho*-aminophenol and enamines

基于课题组对醌类化合物反应性的关注, 我们提出直接从廉价易得的基础原料对氨基酚出发, 借助仿生催化氧化的策略, 将亚稳醌中间体 **9** 作为“碳-碳-氧”合成子, 通过选择合适的“氮-氮-碳”三原子单元, 以单步氧化[3+3]环加成策略快速构建 1,3,4-噁二嗪类杂

环化合物 **11**. 鉴于此, 脞类化合物因其多样的反应性和容易制备的特点, 引起了我们的关注. 我们选择不易发生分子内 1,2-质子迁移形成 1,3-偶极子的 *N*-芳基脞 **10** 作为“氮-氮-碳”合成子, 通过酚与脞的催化氧化分子间[3+3]环加成反应, 发展了 1,3,4-噁二嗪类杂环化合物新的合成方法(图 7, a)^[25].

对于该反应, 对苯醌不能有效参与预期的[3+3]环加成, 虽然 *N* 拉电子基取代的对苯醌单亚胺有足够高的活性, 但能制备分离的仅限于 *N*-磺酰基取代分子. 我们发现, 氯化血红素(hemin)催化剂和 H_2O_2 组合构建的体系, 能高效催化 *N*-酰基对氨基苯酚和 *N*-芳基脞的选择性氧化, 原位生成的醌单亚胺与后者的环化反应具有底物适用范围广, 同时兼具催化剂、氧化剂和反应物廉价易得、操作简单、步骤经济性和原子经济性高以及条件温和等优点. 对氨基苯酚 **8** 的 *N* 原子取代基可以兼容 Boc、Cbz、 CO_2Et 、Ts 等常见保护基, 有利于不同条件下的脱保护.

Hemin 是天然血红素的体外纯化形式, 一般经由动物血液分离提纯, 近年来作为仿生催化剂被广泛用于丰富的氧化还原反应^[26]. 通过机理研究实验, 我们认为 hemin/ H_2O_2 对于氨基酚前体的氧化涉及酚氧自由基物种, 经历两步单电子氧化过程, 这可以从添加 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)、2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)等常见自由基抑制剂对反应的显著抑制作用得到验证. 然而, 当往催化体系中加入 NaOH, 该反应可以氧气作为终端氧化剂来代替 H_2O_2 完成催化氧化过程.

值得注意的是, 此条件下 TEMPO 不再抑制催化进程, 暗示此时催化氧化反应经历了离子型双电子转移机

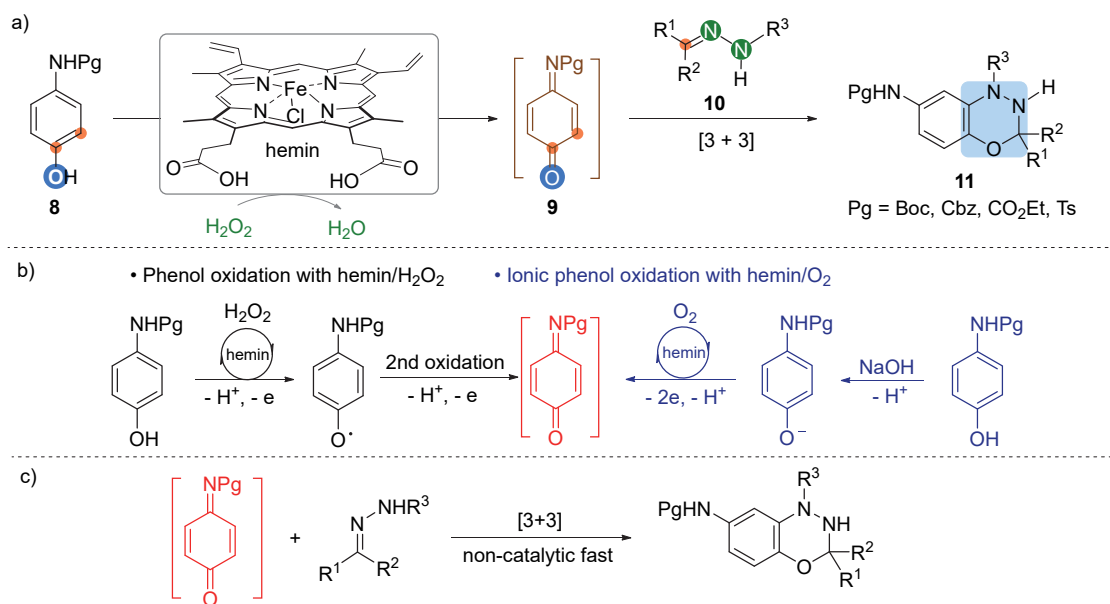


图7 酚-脞仿生[3+3]氧化环加成构建 1,3,4-噁二嗪
Figure 7 Biomimetic phenol-hydrazone [3+3] oxidative cycloaddition to construct 1,3,4-oxadiazines

理(图 7, b). 已有文献报道, hemin 本身具有较强的积聚倾向会造成其催化活性降低, 而碱性条件有利于它解聚从而形成具有更高催化活性的 μ -oxo-二聚体, 该卟啉铁配合物的催化氧化机理与 pH 值密切相关^[27]. 此外, 酚类底物在碱性环境中去质子化电子云密度提高也可能引起了氧化反应电子转移机制的改变. 不仅如此, 我们还发现 *N*-Boc 亚稳醌中间体与胺的环加成步骤是一个快速自发的非催化过程(图 7, c). 上述发现进一步丰富了以 hemin 为代表的天然金属卟啉化合物在参与氧化反应构建高附加值化合物上的应用, 也将启发相关的氧化型生物酶(如细胞色素 P450 家族)催化非天然酚类分子的氧化交叉偶联反应研究.

3 基于醌中间体的仿生接力催化氧化串联反应

3.1 氨基酚与吲哚接力催化氧化[3+2]环加成

如上所述, 由于亚稳醌类分子的活性很高, 一经生成后与其它亲核试剂的加成反应往往是非催化自发的, 这使得用于酚催化氧化的金属配合物往往无法控制后续的串联反应, 也难以通过另外的催化剂接力催化, 以调控亚稳醌进一步转化过程的反应性和选择性. 对于上节所述的氨基酚与烯胺、芳基胺等分子的反应, 或许需要依赖于独特的底物结构和性质或复杂的大分子反应微环境才能调控环加成成键的立体选择性.

苯并呋喃并吲哚结构是许多手性天然生物碱的重要骨架, 这些分子往往表现出突出的生物活性, 对相关药物开发具有重要的意义^[28]. 吲哚和醌去芳构化[3+2]环加成反应是构建这一分子单元最直接简便的方法, 这也是相关天然产物生物合成的关键步骤. 例如, bi-pleiophylline, 迄今已经分离鉴定的最复杂的天然生物碱分子之一, 其分子骨架中的苯并呋喃并吲哚单元被推测是 Voacalgine A 中的邻苯二酚和 Pleiocarpamine 的吲哚单元通过儿茶酚酶和酸的接力催化完成氧化[3+2]反应构建(图 8, a). 然而, 通过小分子催化同时调控该过程的化学选择性和对映选择性却充满挑战^[29]. 在我们课题组的相关研究之前, 主要依赖于预制的稳定型醌类原料. 例如, 2014 年张晓梅课题组^[30a]利用 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 作为 Lewis 酸催化剂, 实现了吲哚和醌(亚胺)缩酮的[3+2]环加成反应, 但遗憾的是该反应并非不对称催化, 以手性磷酸为催化剂实现了 *N*-Ts 醌亚胺和 3-取代吲哚的[3+2]环加成反应, 以优异的立体选择性制备了光学活性苯并呋喃并吲哚^[30b]. 2018 年, 唐勇课题组^[31]报道了 $\text{Cu}(\text{II})/\text{SaBOX}$ 高效催化醌羧酸酯与 *N*-磺酰基吲哚的不对称[3+2]环加成反应.

基于以上研究背景, 我们期望能构建一个高效的仿生催化体系, 将酚的催化氧化和亚稳醌的不对称环加成反应相串联. 然而, 能兼具催化氧化和 Lewis 酸活化双

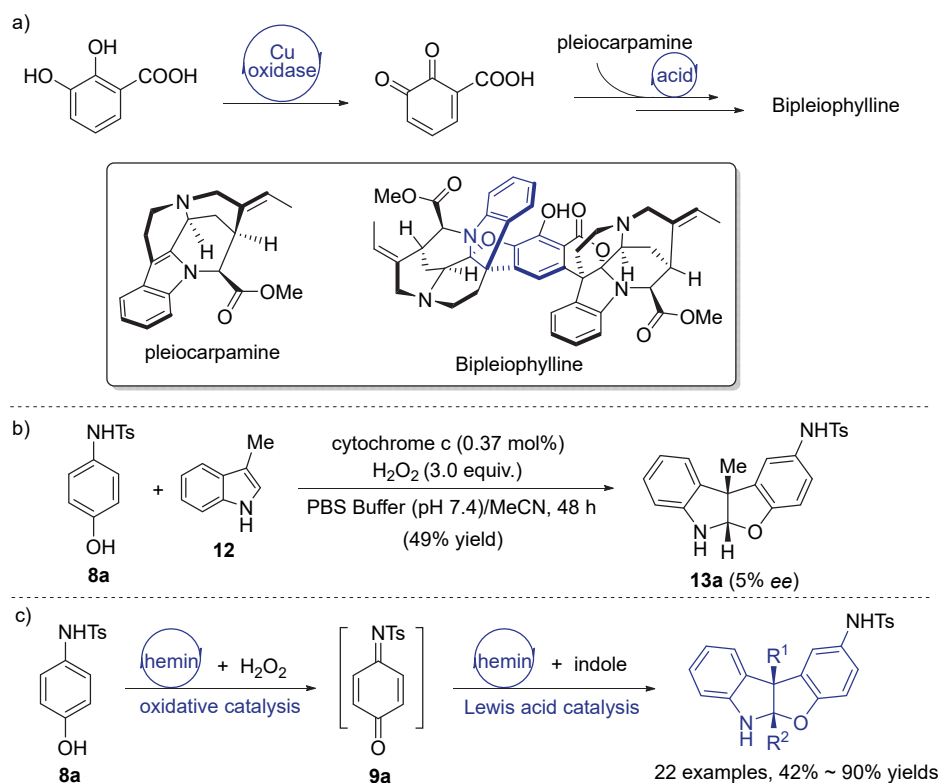


图 8 对氨基苯酚-吲哚接力催化氧化[3+2]环加成构建苯并呋喃并吲哚
Figure 8 Oxidative *p*-aminophenol-indole [3+2] cycloaddition via relay catalysis to construct benzofuroindolines

重功能的金属催化剂鲜有报道。让我们欣喜的是,牛心细胞色素 C (12.3 kDa) 能催化对氨基苯酚 **8a** 与 3-甲基吲哚 **12** 的氧化[3+2]反应, 催化剂用量为 0.37 mol%, 苯并呋喃并吲哚 **13a** 的收率为 49% (图 8, b)。虽然产物的对映选择性纯度只有 5% *ee*, 但说明生物酶的卟啉铁辅因子参与了亚稳醌中间体与吲哚的环加成反应。随后, 测试了 hemein 对 *N*-Ts 对氨基苯酚 **8a** 与吲哚 **12** 的氧化[3+2]反应, 产物 **13a** 的收率为 91%。反应在水相中进行, 终端氧化剂可以为空气或双氧水。在对比实验中, 当以预制的 *N*-Ts 醌亚胺 **9a** 为原料, hemein 能在非氧化条件下, 以 52% 收率催化其与吲哚 **12** 的[3+2]反应, 生成苯并呋喃并吲哚 **13a**。这验证 hemein 在上述反应中发挥了催化氧化和 Lewis 酸活性的双重作用 (图 8, c)^[32]。

对于酚与吲哚的催化氧化[3+2]反应, 除了诸如对 P450 氧化酶家族的筛选和突变优化有可能实现专一的立体选择性外, 单一的小分子催化剂似乎力不能及。接力催化反应可以融合两种或多种催化体系, 并充分发挥各自催化体系的优势, 实现复杂目标化合物的高效构建; 而串联反应因其高原子经济性和操作简单的特点, 也是近年来有机合成领域的研究重点^[33]。过去几十年中, 通过有

机小分子催化剂实现的不对称接力催化或串联反应, 已经取得长足进展, 尤其是手性质子磷酸类催化剂和金属催化剂的协同或接力催化反应^[34]。由此我们构思了“仿生催化氧化不对称接力催化”策略来解决亚稳醌的原位生成和反应立体选择性调控问题。不过, 对氨基苯酚和吲哚两种富电子底物催化氧化的化学选择性以及两个接力催化剂的兼容性, 需要细致的考察和优化。通过筛选一系列金属氧化催化剂和手性磷酸, 最终发现非手性 Mn(salen) 仿生催化剂和联萘 3,3' 位上含有大位阻芳基的磷酸 **A1** 是最佳的组合。当两者的用量分别为 2.0 和 0.5 mol%, 氧化剂为过氧化叔丁醇时, *N*-Boc 对氨基苯酚 **8b** 和 3-甲基吲哚 **12** 的环加成反应顺利地进行, 以 82% 收率和 96% *ee* 分离得到产物 **13b** (图 9)^[35]。反应的底物普适性十分突出, 除了吲哚 2,3 位以及苯环上的不同位阻和电子效应的取代基外, 对氨基苯酚部分也能引入多种取代基, 大大提高了醌的结构多样性, 而 Boc, Cbz 等保护基的使用相比起文献中大量使用的磺酰基, 更有利于后续的脱保护衍生化 (图 9)。值得强调的是, 手性酸催化剂的负载可降低至 0.05 mol%, 除反应时间延长

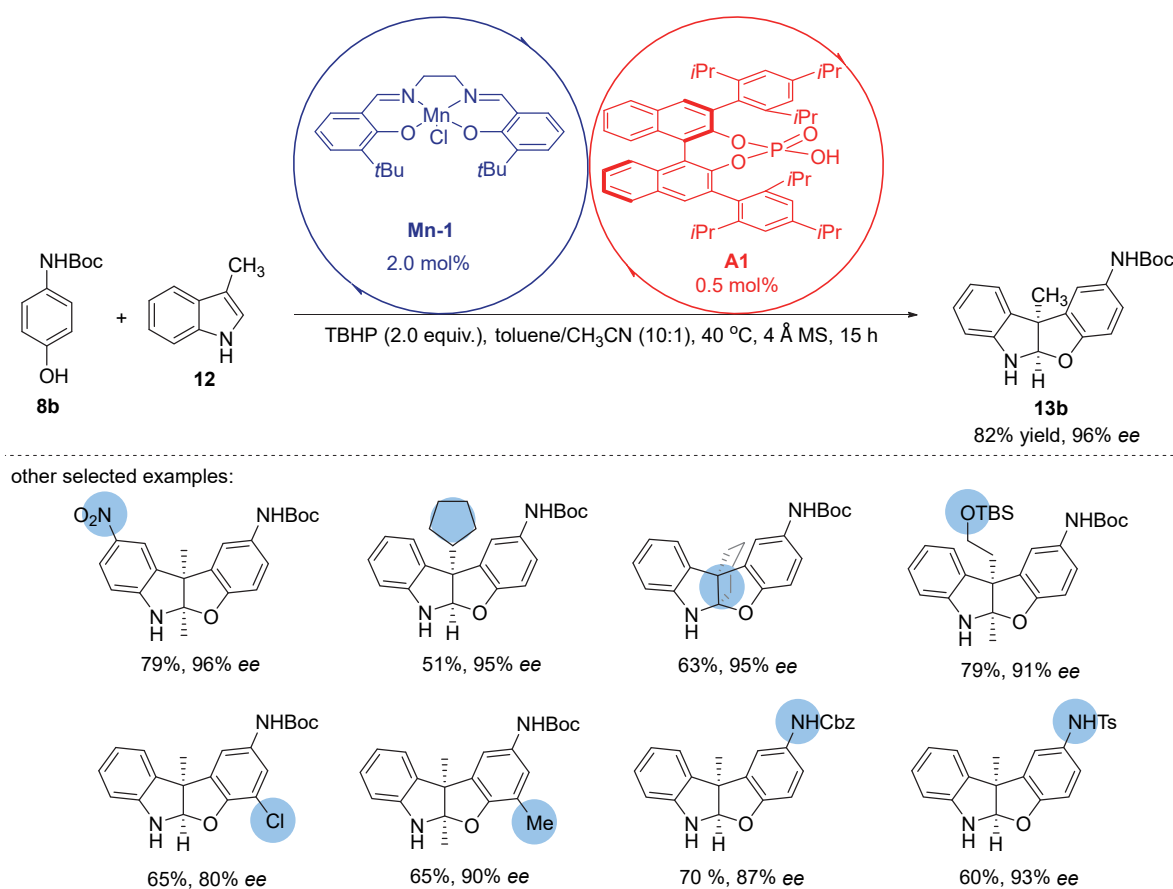


图 9 Mn(salen)和手性磷酸接力催化酚-吲哚对映选择性[3+2]氧化环加成

Figure 9 Enantioselective phenol-indole [3+2] oxidative cycloaddition enabled by Mn(salen)/CPA relay catalysis

和产率略有降低外,反应的对映选择性几乎不受影响,在此基础上即可实现产物的克级制备;而当手性催化剂用量进一步降低至 0.01 mol% 时,产物依然具有 89% *ee*,但 TON 此时已经达到 4100,这对于大规模生产降低成本而言十分有利.虽然该体系还无法媲美酶促反应的高 TON 值,但也充分体现了该仿生接力催化策略在调控亚稳醌活性以及控制和提高反应的立体选择性、底物适用性、步骤经济性和原子经济性等方面的巨大优势.

虽然 Mn(salen)和手性磷酸的离子对催化机理在文献中已有报道^[36],但磷酸阴离子取代 Mn(salen)中的氯离子一般需要碱性条件,所以离子对的形成在当前反应中可能性较小,而 Mn-1 和手性磷酸 A1 在催化剂用量上的显著差异也间接证明了这一点,同时也说明了酸催化剂对 Mn 催化氧化这一步的干扰可以忽略不计.然而, Mn-1 作为 Lewis 酸对反应的立体选择性的影响值得探究.我们开展了一系列控制实验,发现模型反应在标准条件下除去手性磷酸时,产物 13a 的产率只有 5%;但如果使用手性的 Mn-2 催化剂(*R,R*-Jacobsen catalyst),产物 13a 确实有可观的立体选择性(10% *ee*).说明手性 Mn(salen)催化了立体选择性决定步骤的进行,并在对应过渡态中与底物有作用.然而,一旦反应中加入手性

磷酸催化剂 A1(即使只用 0.1 mol%),产物 13a 的对映体纯度与非手性的 Mn-1 组合时一致(96% *ee*),而与相反构型 *ent*-Mn-2 催化剂(*S,S*-Jacobsen catalyst)组合的结果也没有区别(图 10, a).这些实验结果说明了对于立体选择性决定步骤,手性磷酸催化的速率远远超过 Mn 催化,两种催化剂的构型匹配问题可以忽略不计.仔细分析反应液,在不加入磷酸的情况下,通过核磁和质谱观察到了 *N*-Boc 对苯醌亚胺中间体的生成,而一旦加入 A1 (0.25 mol%),该中间体就难以观察到,这一现象也证明了上述结论.另外,如果使用化学计量的氧化剂,如 Ag₂O 和手性磷酸 A1 组合,产物 13a 的产率和立体选择性都显著降低(产率 15%, 10% *ee*),这可能是大量迅速产生的不稳定中间体分解和化学计量的金属对手性诱导的干扰引起的,这也说明接力催化策略通过调控反应动力学过程控制高活性亚稳醌中间体活性的重要性、必要性和优越性.

对于催化剂和底物的活化作用模式,控制实验表明,当吲哚 NH 被甲基化时,在标准条件下的产物和选择性都显著降低,收率 < 5%,而立体选择性只有 2% *ee*,这说明磷酸 A1 可能与吲哚 NH 形成了氢键作用,活化了底物,并控制反应的立体化学.基于以上实验结果,

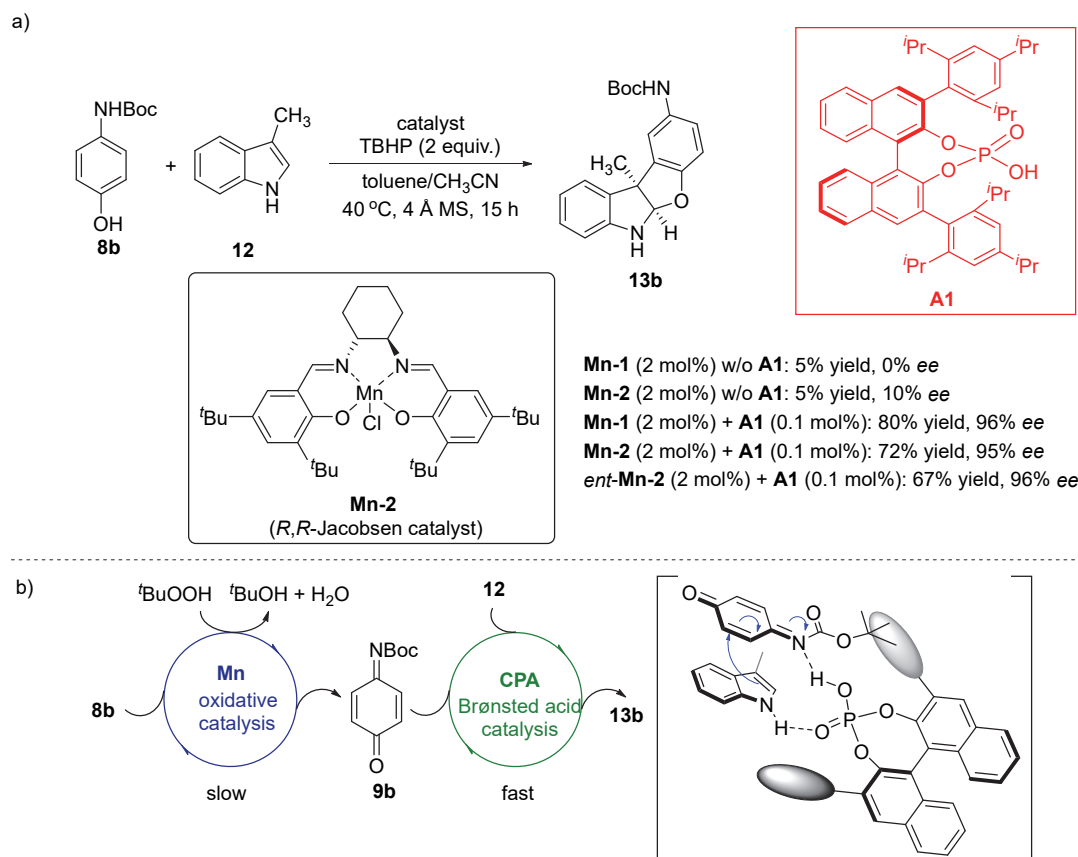


图 10 Mn(salen)和手性磷酸接力反应机理探究

Figure 10 Mechanistic studies on the Mn(salen)/CPA relay catalysis

我们提出了可能的反应机理和过渡态(图 10, b). *N*-Boc 氨基酚 **8b** 在 **Mn-1** 和过氧化叔丁醇的催化氧化下生成了高活性亚稳醌中间体 **9b**, 该中间体可能和吲哚 **12** 与磷酸 **A1** 同时形成氢键作用, 提高了反应活性的同时实现了环加成步骤的立体化学控制. 相比之下, 催化氧化的过程比较慢, 而酸催化环加成的过程比较快, 产生的亚稳醌亚胺才被有效快速的捕获.

3.2 氢醌与吲哚接力催化氧化[3+2]环加成构建苯并呋喃吲哚共轭分子

相比起苯并呋喃吲哚, 进一步脱氢芳构化的分子如苯并呋喃[2,3-*b*]吲哚, 不仅具有重要的生物活性, 还因其延伸共轭体系而表现出独特的光电性质, 有望用于有机电致发光材料. 例如, 以苯并呋喃[2,3-*b*]吲哚作为新型电子供体的 **BFItrZ** 分子, 已被用于高效热激活延迟荧光(TADF)材料(图 11, a)^[37]. 这一共轭分子骨架一般通过贵金属催化交叉偶联反应和分子内环化构建, 存在起始原料复杂、反应条件苛刻、合成路线繁琐等不足.

基于文献中已知的吲哚 **15** 与对苯醌 **16** 的[3+2]环加成反应构建苯并呋喃吲哚 **13** 的方法, 我们设想以催化氧化的方法促进脱氢芳构化生成 **14**, 但实验证明

该过程需要 2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(DDQ)等高活性脱氢试剂才能实现, 这违背了我们发展绿色催化氧化方法的初衷(图 11b, 路径 a). 重新审视两者的环加成过程, 我们认为如果能有效促进中间体 **17** 苯酚氧负离子的质子化, 将有可能抑制其对分子内 C=N 的加成, 从而生成吲哚氢醌 **18**. 在氧化条件下, 将该中间体氧化成对苯醌 **19**, 再经类似分子内 Pictet-Spengler 反应和质子转移芳构化, 有望构建苯并呋喃[2,3-*b*]吲哚 **14**(图 11b, 路径 b). 基于前期关于酚的催化氧化环加成反应的研究基础, 我们期望能发展接力催化氧化环化的策略, 实现以酚和吲哚为起始原料一锅内完成苯并呋喃吲哚的合成.

实际上, 通过实验发现单个系统中整合酚催化氧化和 Lewis 酸活化分子内环化具有显著的挑战. 考虑到醌类中间体和吲哚的[3+2]环加成反应, 通常需要质子酸或 Lewis 酸催化, 为了进一步拓展仿生催化氧化体系的应用范围, 尝试了双金属催化协同/接力催化. 经过催化剂筛选和反应条件优化, 最终发现了 $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{CoCl}_2$ 的组合在乙醇中能够实现氧气氛围下吲哚 **15** 与 1,4-苯醌 **20** 之间的氧化环加成, 以优异的选择性、较宽的底物普适性和优良的收率获得了一系列官能化苯并呋喃吲哚

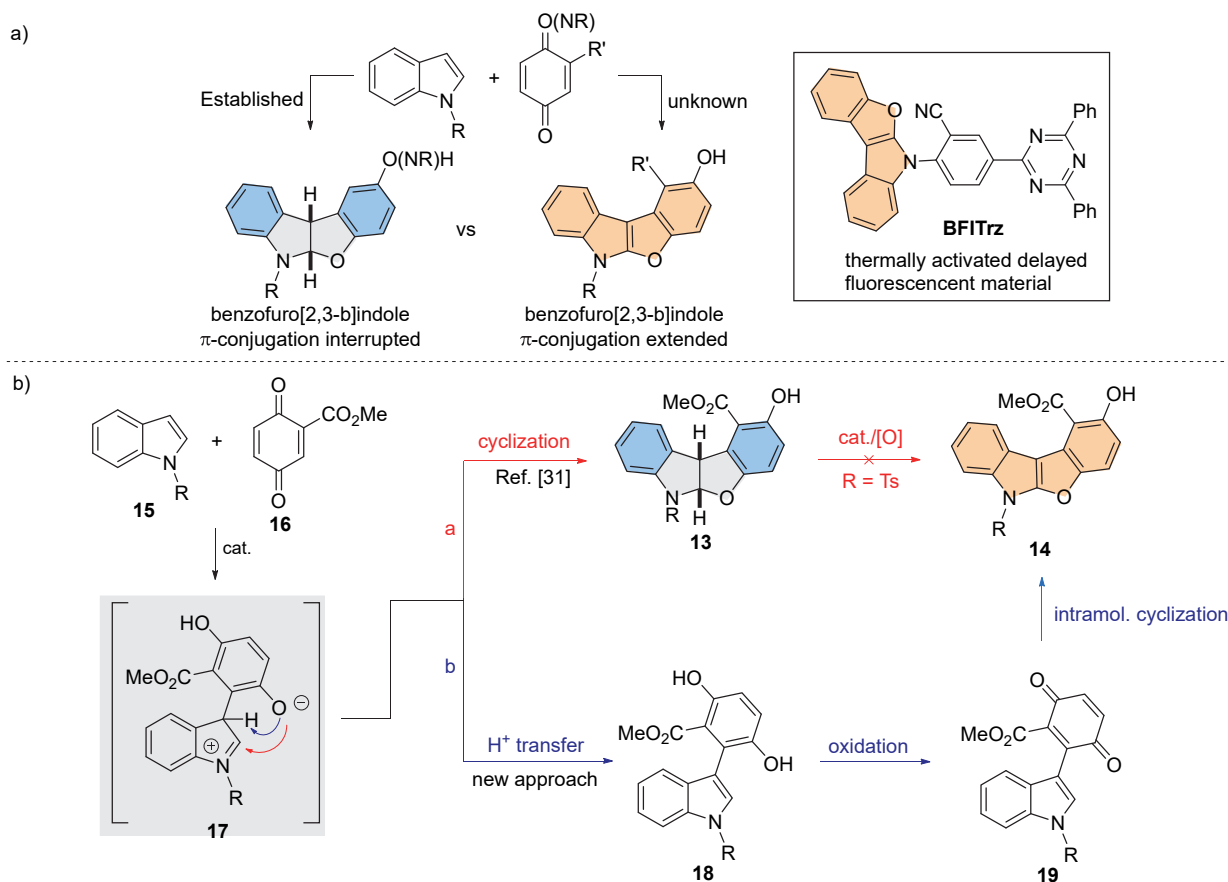


图 11 酚-吲哚氧化[3+2]环加成构建苯并呋喃吲哚

Figure 11 Assembly of benzofuroindoles via oxidative phenol-indole [3+2] cycloaddition

类化合物(图 12)^[38]. 该反应克服了传统构建这类化合物必须依赖多步骤合成、需要贵金属催化剂以及严苛的反应条件, 具有步骤经济性和原子经济性高以及条件温和的特点. 初步的光电性质测试表明, 这类苯并呋喃吡啶共轭分子具有优异的发射光谱, 其色度坐标(CIE)的色坐标 y 值一般都小于 0.07, 属于十分难得的深蓝色区域(图 12, c), 有望用于有机发光二极管材料^[39].

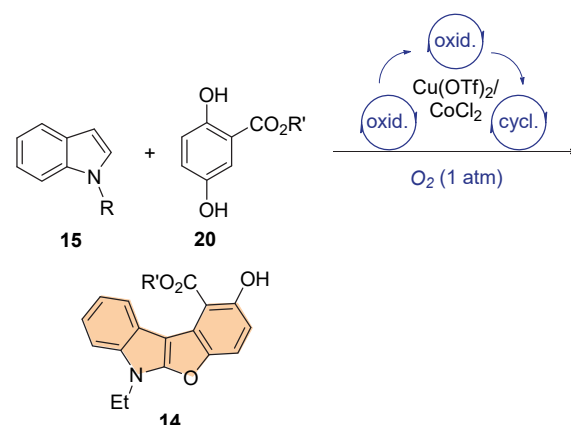
从反应方程式来看, 上述[3+2]反应包含了两次氧化和一次环化过程, Cu(II)和 Co(II)两种金属催化剂的作用也有待阐明. 通过一系列机理实验发现, Cu(II)/Co(II)/O₂ 这一新的组合方式对于两种亲核底物的氧化具有专一的化学选择性, Co(II)催化剂自身并不能实现二酚 **20** 的氧化, 而单一的 Cu(II)催化剂虽然能促成产物 **14** 的形成, 但氧化效率很低, 仅当两者共存时才能获得高的反应效率. 吡啶与对苯醌 **16** 的环加成有一定的自发性, 但溶剂 EtOH、Cu(II)和 Co(II)的加入都能促进此共轭加成. 对氢醌中间体 **18** 一经生成, 即使没有催化剂存在, 也会迅速被氧气氧化生成对苯醌 **19**, Cu(II)对下一步的分子内环化是不可或缺的, 不过溶剂 EtOH 具有显著的促进作用, 但 Co(II)催化剂的存在几乎没有促进作用. 因此, 反应的可能机理如图 13 所示: 对氢醌 **20** 被 Cu²⁺氧化得到醌 **16**, 而 Co³⁺的作用很可能是促进氧气的捕获和 Cu⁺到 Cu²⁺. 原位生成的醌 **16** 在金属以及 EtOH 的活化下与吡啶发生亲核加成反应生成氢醌负离子 **17**, 并进一步形成吡啶基氢醌 **18**, 该质子转移可能得到了 EtOH 的辅助. 氢醌 **18** 自发快速氧化生成醌 **19**, 在 Cu²⁺的 Lewis 酸催化下进一步发生分子内环化反应和芳构化生成苯并呋喃吡啶 **14**, 该步骤中涉及的质子转移可能得益于质子乙醇作为反应介质(图 13).

4 总结与展望

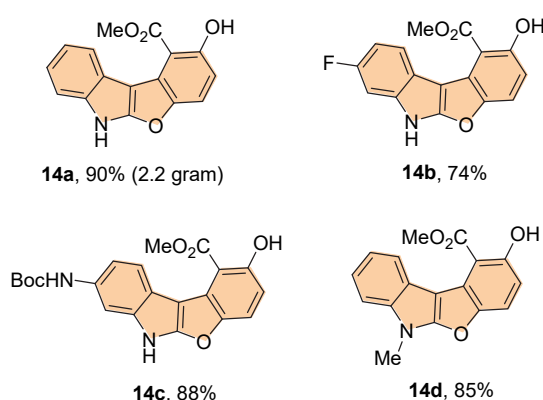
综上所述, 针对亚醌类分子低稳定性、难分离的特点, 我们基于仿生催化氧化策略, 将醌类化合物视作中间体而非反应物或试剂, 利用金属催化剂和氧化剂 ([M]/[O]) 这一普遍的组合方式实现了高活性的 1,4-苯醌及其亚胺衍生物, 特别是 1,2-苯醌亚胺这类中间体的原位生成与活性调控, 进而发展和丰富醌类化合物新的反应性, 为亚醌的立体选择性转化提供了更多的可能. 另一方面, 传统制备醌类化合物的方法还极大依赖于化学计量的金属及非金属氧化剂, 而仿生催化氧化使用了双氧水、氧气等更为友好的终端氧化剂, 显著地提高了反应的原子经济性、步骤经济性, 更加符合绿色可持续合成化学的发展要求.

显然, 基于亚醌类中间体的催化氧化串联反应策略在合成中的应用拓展有待深入的探究, 而存在的挑战

a) Cu/Co co-catalyzed phenol-indole [3+2] reaction



b) selected examples:



c) CIE spectrum of compound **14a**

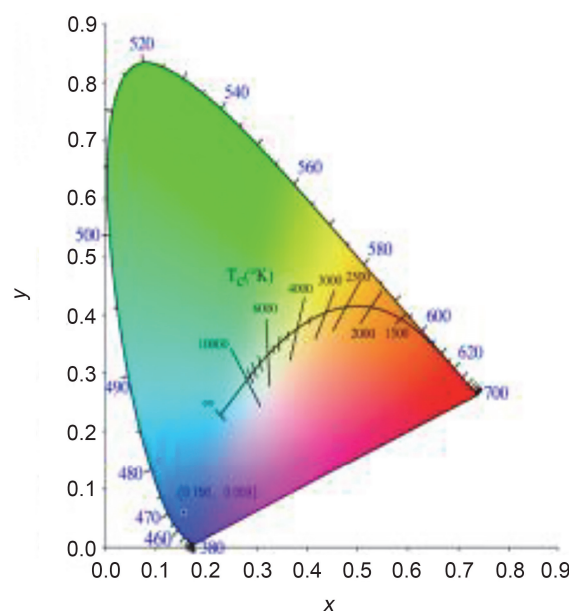


图 12 Cu/Co 共催化酚-吡啶氧化[3+2]环加成及产物 **14a** 的 CIE 谱

Figure 12 Cu/Co co-catalyzed phenol-indole oxidative [3+2] reaction and CIE spectrum of **14a**

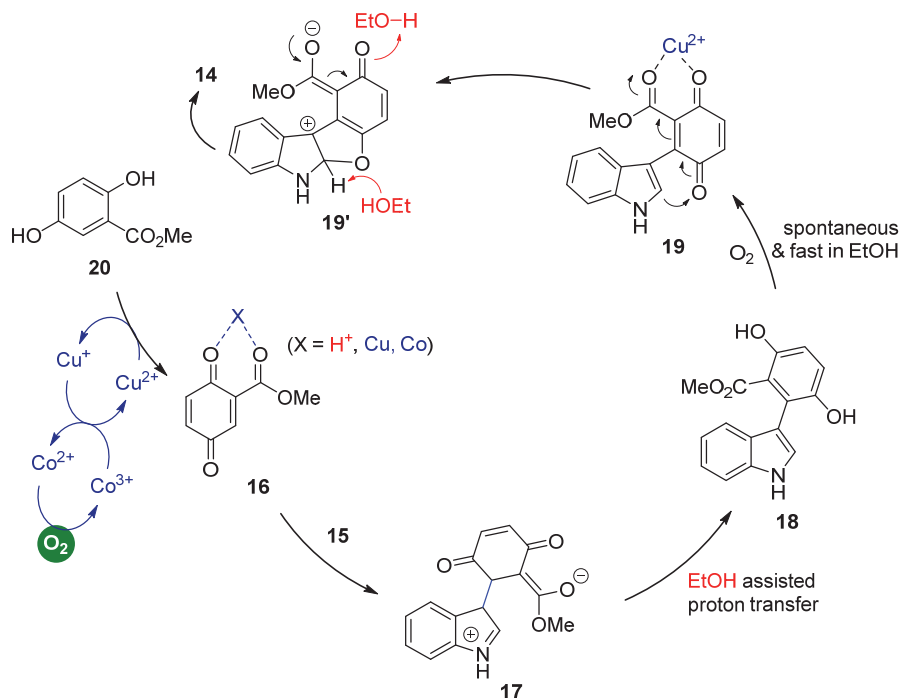


图 13 Cu/Co 共催化酚-吲哚[3+2]反应的可能反应机理

Figure 13 Plausible reaction mechanism of the Cu/Co co-catalyzed phenol-indole [3+2] reaction

一方面来自于底物氧化的选择性,尤其是稠环芳香化合物之间的交叉氧化偶联构建轴手性联芳基产物,其分子结构多样性将互补于目前已知的相关氧化自由基偶联反应^[40],而这要求有机催化或金属催化相关领域的研究发展更多高效高选择性的氧化催化剂.另一方面,对于高活性的醌及亚胺衍生物,通过催化方法原位生成后的串联反应往往是热力学驱动自发进行,其立体选择性调控尚无有效的调控手段.对此,或许通过天然氧化酶的人工改造或者非天然氧化酶的全新设计可能提供有效的解决思路,而目前的小分子仿生催化的研究有望给生物催化剂的设计提供反馈性启发.总之,醌类分子这类同时存在生命世界和合成化学世界的有机化学经典研究对象,需要化学催化和生物催化分子技术的交叉结合与相得益彰以进一步丰富它在合成化学中的功能和内涵.

作者简介



左鸿华, 硕士. 2018 年本科毕业于三峡大学生物与

制药学院, 同年保送至华中科技大学化学与化工学院攻读硕士学位, 师从钟芳锐教授. 2021 年 6 月获得有机化学专业硕士学位并接受国家留学基金委资助前往德国柏林工业大学 Martin Oestreich 教授课题组攻读博士学位. 硕士期间主要从事亚稳醌的活性调控与仿生催化反应、有机小分子不对称催化反应研究.



钟芳锐, 博士. 华中科技大学化学与化工学院教授, 博士生导师, 入选湖北省海外高层次人才计划. 2008 年本科毕业于浙江大学化学系, 2012 年获得新加坡国立大学博士学位, 师从知名有机化学家卢一新教授. 2013 年至 2015 年先后在德国慕尼黑工业大学和乌尔姆大学从事博士后研究, 德国洪堡学者(合作导师为德国科学院院士 Thorsten Bach 教授). 2015 年 12 月起任华中科技大学教授, 主持和参与国家自然科学基金、科技部“合成生物学”重点研究计划、湖北省科技厅技术创新重大专项、深圳市基础研究项目等项目. 目前从事面向可持续化学的绿色催化合成、不对称催化和人工酶催化研究.

References

- [1] (a) Padhye, S.; Dandawate, P.; Yusufi, M.; Ahmad, A.; Sarkar, F. H. *Med. Res. Rev.* **2012**, *32*, 1131.
(b) Sunassee, S. N.; Davies-Coleman, M. T. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 513.
(c) Abraham, I.; Joshi, R.; Pardasani, P.; Pardasani, R. T. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 385.
(d) Wang, D.; Yu, X.; Ge, B.; Miao, H.; Ding, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 676 (in Chinese).
(王大伟, 余晓丽, 葛冰洋, 苗红艳, 丁玉强, 有机化学, **2015**, *35*, 676.)
(e) Yang, R.; Zhao, Y.; Jiang, M.; Yan, S.; Lin, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2941 (in Chinese).
(杨瑞霞, 赵宇澄, 蒋美好, 严胜骄, 林军, 有机化学, **2016**, *36*, 2941.)
- [2] (a) Wienhöfer, G.; Schröder, K.; Möller, K.; Junge, K.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1615.
(b) Bekaert, A.; Andrieux, J.; Plat, M.; Brion, J.-D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4219.
(c) Bernardo, P. H.; Chai, C. L. L.; Elix, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2939.
(d) Liebeskind, L. S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3053.
(e) Chen, W. *Chin. J. Org. Chem.* **1986**, *6*, 432 (in Chinese).
(陈文祥, 有机化学, **1986**, *6*, 432.)
- [3] (a) Mijs, W. J.; de Jonge, C. R. H. I. *Organic Syntheses by Oxidation with Metal Compounds*; Plenum Press, New York, **1986**.
(b) Gu, L.; Zhong, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **1989**, *9*, 239 (in Chinese).
(古练权, 钟永利, 有机化学, **1989**, *9*, 239.)
- [4] Wu, A.; Duan, Y.; Xu, D.; Penning, T. M.; Harvey, R. G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2111.
- [5] (a) Liao, C.-C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1221
(b) Hosamani, B.; Ribeiro, M. F.; da Silva Júnior, E. N.; Namboothiri, I. N. N. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6913.
(c) Zhang, X.; Che, Y.-H.; Tan, B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 473.
(d) Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
- [6] (a) Adams, R.; Nagarkatti, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 4601.
(b) Adams, R.; Stewart, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5876.
(c) Friedrichsen, W.; Bottcher, A. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1009.
(d) Nair, V.; Dhanya, R.; Rajesh, C.; Devipriya, S. *Synlett* **2005**, 2407.
- [7] Nair, V.; Menon, R. S.; Biju, A. T.; Abhilash, K. G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1050.
- [8] (a) Capozzi, G.; Falciani, C.; Menichetti, S.; Nativi, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2611.
(b) Abdel-Mohsen, H. T.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Green Chem.* **2014**, *16*, 90.
(c) Denizot, N.; Lachkar, D.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Synthesis* **2018**, *50*, 4229.
- [9] Liao, C.-C.; Peddinti, R. K. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 856.
- [10] (a) Zhang, Y.-C.; Zhao, J.-J.; Jiang, F.; Sun, S.-B.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13912.
(b) Ma, C.; Zhang, T.; Zhou, J.-Y.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12124.
(c) Liu, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 2678 (in Chinese).
(刘腾, 有机化学, **2020**, *40*, 2678.)
- [11] Nicolaou, K. C.; Majumder, U.; Roche, S. P.; Chen, D. Y.-K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4715.
- [12] Lachkar, D.; Denizot, N.; Bernadat, G.; Ahamada, K.; Beniddir, M. A.; Dumontet, V.; Gallard, J.-F.; Guillot, R.; Leblanc, K.; N'ang, E. O.; Turpin, V.; Kouklovsky, C.; Poupon, E.; Evanno, L.; Vincent, G. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 793.
- [13] (a) Bodipati, N.; Peddinti, R. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1958.
(b) Nguyen, K. M. H.; Schwendimann, L.; Gressens, P.; Largeron, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3749.
- [14] Wu, Z.; Wen, K.; Zhang, J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2813.
- [15] (a) Adams, R.; Winnick, C. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5687.
(b) Friedrichsen, W.; Bottcher, A. *Heterocycles* **1981**, *16*, 1009.
- [16] Wang, D.; Yu, H.; Sun, S.; Zhong, F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2425.
- [17] Eguerra, K. V. N.; Fall, Y.; Lumb, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5877.
- [18] Pereira, M. M.; Dias, L. D.; Calvete, M. J. F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10784.
- [19] (a) Barry, C. E., III; Nayar, P. G.; Begley, T. P. *Biochemistry* **1989**, *28*, 6323.
(b) Smith, A. W.; Camara-Artigas, A.; Wang, M.; Allen, J. P.; Francisco, W. A. *Biochemistry* **2006**, *45*, 4378.
- [20] (a) Wolfer, J.; Bekele, T.; Abraham, C. J.; Dogo-Isonagie, C.; Lectka, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7398.
(b) Paull, D. H.; Alden-Danforth, E.; Wolfer, J.; Dogo-Isonagie, C.; Abraham, C. J.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5380.
- [21] Hishida, T.; Nogami, T.; Shirota, Y. and Mikawa, H. *Chem. Lett.*, **1974**, 293.
- [22] Bashir, M. A.; Zuo, H.; Lu, X.; Wu, Y.; Zhong, F. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 5965.
- [23] (a) Spreng, M.; Deleforge, J.; Thomas, V.; Boisramé, B.; Drugeon, H. J. *Vet. Pharmacol. Therap.* **1995**, *18*, 284.
(b) Ke, S.-Y.; Qian, X.-H.; Liu, F.-Y.; Wang, N.; Yang, Q.; Li, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2113.
- [24] (a) Buff, H.; Kuckländer, U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5137.
(b) Casper, D. M.; Kieser, D.; Blackburn, J. R.; Hitchcock, S. R. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 835.
(c) Hitchcock, S. R.; Dean, M. A.; Kelley, C. J.; Edler, K. L.; Ferrence, G. M. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 982.
- [25] Zuo, H.; Qin, J.; Zhang, W.; Bashir, M. A.; Yu, Q.; Zhao, W.; Wu, G.; Zhong, F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6911.
- [26] Baglia, R. A.; Zaragoza, J. P. T.; Goldberg, D. P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13320.
- [27] (a) Enache, T. A.; Oliveira-Brett, A. M. *J. Electroanal. Chem.* **2011**, *655*, 9.
(b) Li, Y.; Liu, L.-D.; Liu, L.; Liu, Y.; Zhang, H.-W.; Han, X. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *411*, 264.
- [28] (a) Williams, N. S.; Burgett, A. W. G.; Atkins, A. S.; Wang, X.; Harran, P. G.; McKnight, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 2074.
(b) Williams, N. S.; Burgett, A. W. G.; Atkins, A. S.; Wang, X.; Harran, P. G.; McKnight, S. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2007**, *104*, 2074.
- [29] Nagarajua, K.; Ma, D. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8018.
- [30] (a) Shu, C.; Liao, L.-H.; Liao, Y.-J.; Hu, X.-Y.; Zhang, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Zhang, X.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4467.
(b) Liao, L.-H.; Shu, C.; Zhang, M.; Liao, Y.; Hu, X.; Zhang, Y.; Wu, Z.; Yuan, W.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10471.
- [31] Liu, Q.-J.; Zhu, J.; Song, X.-Y.; Wang, L.; Wang, S. R.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3810.
- [32] Fu, Y.; Yu, Q.; Zhang, Y.; Gao, Z.; Wu, Y.; Zhong, F. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 9994.
- [33] (a) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365.
(b) Martínez, S.; Veth, L.; Lainer, B.; Dydio, P. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3891.
(c) Li, Z.; Wang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2517 (in Chinese).
(李照坤, 王小明, 有机化学, **2021**, *41*, 2517.)
(d) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993.
(e) Wu, X.; Li, M.; Gong, L. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1091 (in Chinese).
(吴祥, 李明丽, 龚流柱, 化学学报, **2013**, *71*, 1091.)
- [34] (a) Meng, J.; Li, X.-H.; Han, Z.-Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1076.
(b) Wang, P.-S.; Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. *Top. Curr. Chem.* **2020**, *378*, 9.
(c) Wan, X.; Sun, M.; Wang, J.-Y.; Yu, L.; Wu, Q.; Zhang, Y.-C.;

- Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 212.
(d) Loui, H. J.; Suneja, A.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2578.
- [35] Yu, Q.; Fu, Y.; Huang, J.; Qin, J.; Zuo, H.; Wu, Y.; Zhong, F. *ACS Catal.* **2019**, 9, 7285.
- [36] Liao, S.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 628.
- [37] Konidena, R. K.; Lee, K. H.; Lee, J. Y. *J. Mater. Chem. C* **2019**, 7, 13912.
- [38] Bashir, M. A.; Zhang, Y.; Yu, H.; Wang, B.; Zhao, W.; Zhong, F. *Green Chem.* **2021**, 23, 5031.
- [39] (a) Im, Y.; Byun, S. Y.; Kim, J. H.; Lee, D. R.; Oh, C. S.; Yook, K. S.; Lee, J. Y. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27, 1603007.
(b) Cai, X. Y.; Su, S. J. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, 28, 1802558.
- [40] (a) Li, X.; Yang, J.; Kozłowski, M. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1137.
(b) Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C.; Yang, J.; Kozłowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5500.
(c) Bringmann, G.; Breuning, M.; Price Mortimer, A. J.; Gresser, M. J.; Keller, P. A.; Garner, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5384.

(Fan, Y.)