

过渡金属催化烯烃和炔烃合成 1,3-共轭二烯化合物研究进展

徐光利^{*,a} 许 静^a 徐海东^a 崔 香^a 舒兴中^b^(a) 青海师范大学化学化工学院 西宁 810000^(b) 兰州大学化学化工学院 兰州 730000

摘要 1,3-共轭二烯是许多天然产物和药物的关键结构单元。由于共轭烯烃具有特殊的化学性质，它们在有机合成和材料科学中起着核心作用。目前，1,3-共轭二烯的合成主要是通过过渡金属催化的方法实现，通过该方法科研工作者构建了一系列 1,3-二烯骨架，丰富了共轭二烯类化合物的结构多样性，同时也扩展了二烯化合物的应用范围。以过渡金属催化剂的种类不同为主线，分类对 1,3-二烯的合成进行了综述，并对其发展前景予以展望。

关键词 过渡金属催化; 1,3-共轭二烯; 有机合成; 应用

Research Progress of Transition Metal Catalyzed Synthesis of 1,3-Conjugated Diene Compounds from Alkenes and Alkynes

Xu, Guangli^{*,a} Xu, Jing^a Xu, Haidong^a Cui, Xiang^a Shu, Xingzhong^b^(a) College of Chemistry & Chemical Engineering, Qinghai Normal University, Xining 810000^(b) College of Chemistry & Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000

Abstract 1,3-Conjugated dienes are key structural units of many natural products and drugs. Conjugated alkenes also play a central role in organic synthesis and materials science due to their special chemical properties. At present, the synthesis of 1,3-conjugated diene is mainly achieved by transition metal catalysis, and researchers have constructed a series of 1,3-diene skeletons through this method, which enriches the structural diversity of conjugated diene compounds and extends the application range of diene compounds. The synthesis of 1,3-diene is reviewed by classification based on the different types of transition metal catalysts, and its development prospects are prospected.

Keywords transition metal catalysis; 1,3-conjugated diene; organic synthesis; application

烯基化合物广泛存在于活性天然产物和药物分子中^[1]，烯烃由于其独特的化学性质，在有机合成中有着广泛的应用^[2]。共轭烯烃是烯基化合物中重要而又特殊的结构，广泛存在于天然产物^[3]和活性药物分子^[4]中(图 1)，与非共轭烯烃相比有着特殊的性质，在吸收光谱、折射率、键长和氢化热等方面都表现出很大的优越性。其中，1,3-共轭二烯化合物由于独特的 π 共轭体系，被广泛应用于医药、石油化工及天然产物骨架合成等领域^[5]。另外，1,3-共轭二烯因具有独特的化学性质，在有机合成反应中有重要的应用，这些反应涉及到双官能团化反应^[6]、加氢官能团化反应^[7]、环加成反应^[8]、交叉偶联反应^[9]以及聚合反应^[10]等。因此，研究 1,3-共轭二烯骨架化合物的合成方法具有重要意义。

过渡金属催化是有机合成经典策略，是构建碳-碳键及碳-杂键常用的方法。近年来，科研工作者通过采用过渡金属催化策略，改变了传统反应效率低及成本高的不足，为有机化合物的合成和转化提供了一条经济而高效的途径。

过渡金属催化是合成 1,3-共轭二烯常用的策略，深受科研工作者关注。2021 年，钟国富课题组^[11]综述了烯炔 C—H 活化烯基化反应合成 1,3-共轭二烯的方法，分类介绍了各类导向基团介导 C—H 活化烯基化反应合成共轭二烯。2022 年，Walkowiak 课题组^[12]对炔烃的氢化反应进行了综述，介绍了炔烃通过硼氢化反应和硅基化反应合成 1,3-共轭二烯的方法。同年，Maikhuri 课题组^[13]综述了过渡金属催化烯炔氧化交叉偶联反应合成

* Corresponding author. E-mail: xgl1074647810@163.com

Received October 17, 2022; revised November 29, 2022; published online January 11, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22071084, 22271127).

国家自然科学基金(Nos. 22071084, 22271127)资助项目。

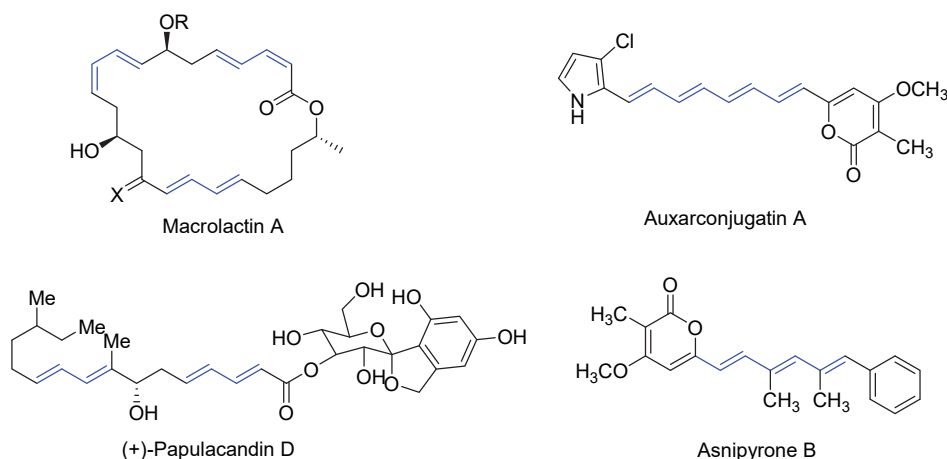


图1 共轭烯烃和多烯天然产物
Figure 1 Conjugated alkenes and polyene natural products

1,3-共轭二烯, 包括末端烯烃氧化交叉偶联、线性/环烯烃和末端/内烯烃非定向氧化交叉偶联以及导向基团控制烯烃氧化交叉偶联反应合成 1,3-共轭二烯类化合物. 本文将以金属催化剂种类为分类线索, 综述近 20 年来过渡金属催化烯烃和炔烃合成 1,3-共轭二烯的研究进展. 主要介绍了各类反应催化体系和应用, 阐述了反应机理, 并对 1,3-共轭二烯合成研究方向和应用前景加以展望.

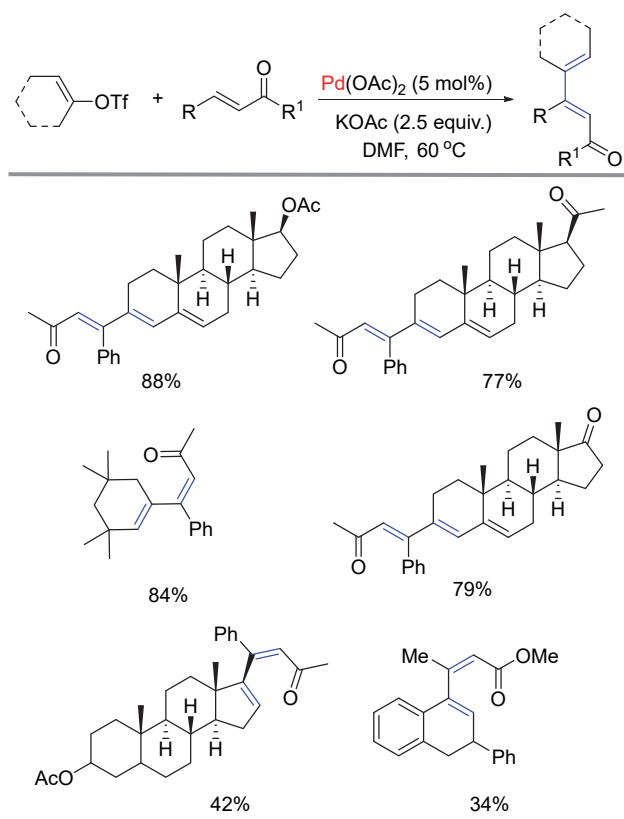
1 钯(Pd)催化 1,3-共轭二烯化合物的合成

1.1 钯催化烯基亲电试剂参与的烯基化反应合成 1,3-共轭二烯化合物

钯是第五周期VIII族元素, 也是使用最为广泛的金属元素之一. 在有机催化领域, 钯常作为过渡金属催化剂来催化反应, 例如钯催化的 Suzuki 反应^[14]、Kumada 偶联反应^[15]、Hiyama 偶联反应^[16]、Stille 偶联反应^[17]和 Heck 偶联反应^[18]等, 取得了很大的进展, 对人类社会进步产生了很大的促进作用. 钯催化剂也常用于催化合成 1,3-共轭二烯的反应. 早在 1991 年, Tellier 等^[19]就利用钯催化 1,2-二溴乙烷和炔烃的加成反应合成了 1,3-二烯化合物, 受原料的限制, 该方法底物范围具有很大的局限性. 为了拓宽 1,3-二烯化合物的结构多样性, 科研工作者进行了深入的探究.

烯基亲电试剂参与的交叉偶联反应是合成烯烃类化合物的重要方法之一, 可以以烯烃作为前体实现 C—C 键的构建. 近 20 年来, 这类反应受到科研工作者的关注, 并且取得了很大的进展^[20]. 烯基亲电试剂结构丰富, 来源广泛, 在生物活性分子的合成中展现出优势. 烯基亲电试剂参与的交叉偶联反应也是合成 1,3-共轭二烯类化合物常用的方法, 并表现出良好的反应效果. 烯基磺酸酯是一种由酮、炔烃或醛经过简单的转化而形成

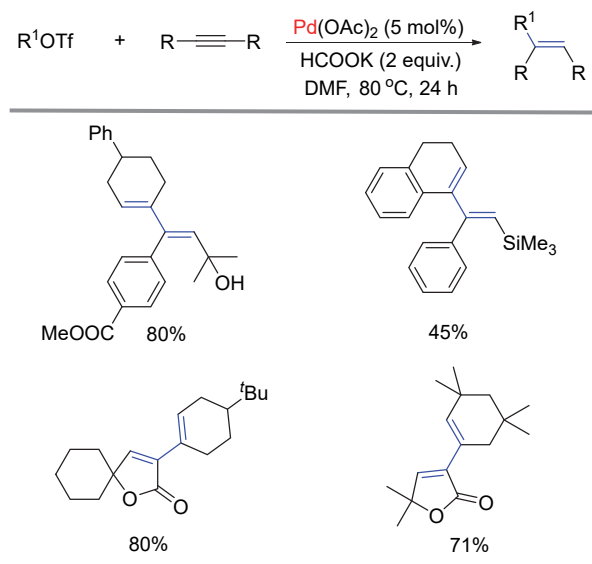
的活性烯基亲电试剂, 原料来源丰富, 并且是多种生物活性分子的衍生产物, 具有丰富的结构多样性. 另外, 烯基磺酸酯具有很高的化学活性, 常用于有机合成中. 1996 年, Cacchi 课题组^[21]报道了通过 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化烯基三氟甲磺酸酯和烯酮的 Heck 反应合成 1,3-共轭二烯的方法 (Scheme 2). 该课题组以此方法, 对多种活性分子进行了修饰, 取得了良好的反应效果. 在反应过程中,



图式1 钯催化烯基磺酸酯与烯酮合成 1,3-二烯
Scheme 1 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from enyl sulfonate and enone

钯催化剂首先与烯基三氟甲磺酸酯发生氧化加成, 然后对烯酮双键进行迁移插入, 实现反应的选择性. 在此过程中, 羰基具有重要的导向作用, 使产物以端位取代为主.

随后, 该课题组^[22]又继续报道了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化烯基三氟甲磺酸酯与炔烃的氢烯基化反应, 以廉价的甲酸钾为氢源, 利用烯基三氟甲磺酸酯对炔烃的加成反应构建 1,3-共轭二烯骨架(Scheme 2). 该方法具有广泛的底物适用范围, 能兼容羟基、酯基及酰胺等官能团, 并且生物大分子也有很好的反应效果. 机理研究表明, 钯催化剂首先与烯基三氟甲磺酸酯氧化加成, 再与炔烃迁移插入, 然后与甲酸钾形成 Pd 中间体, 经过还原消除, 同时脱去一分子二氧化碳, 得到目标产物.

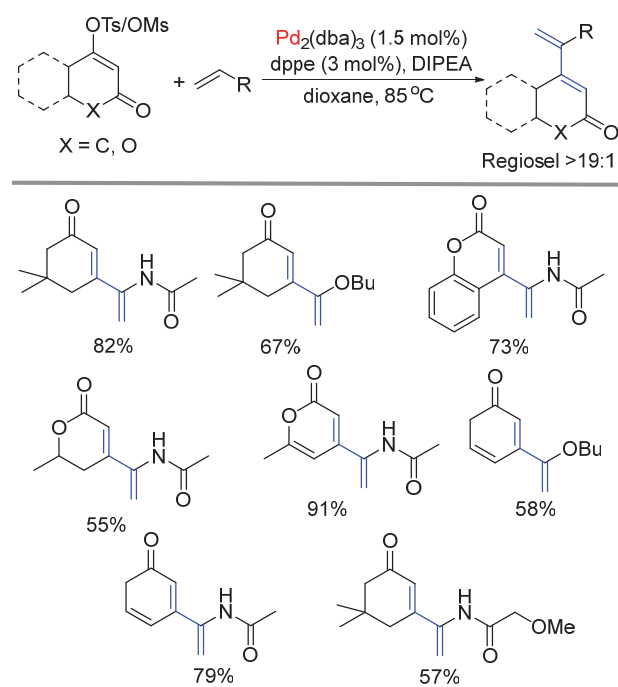


图式 2 钯催化烯基磺酸酯与炔烃合成 1,3-二烯

Scheme 2 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from enyl sulfonate and alkyne

随着研究的深入, 科研工作者探索新的烯基磺酸酯类亲电试剂, 拓展了合成 1,3-二烯化合物的原料来源. 2005 年, Skrydstrup 课题组^[23]以 Pd_2dba_3 为催化剂催化甲苯磺酸酯或甲磺酸酯与烯烃的 Heck 反应, 合成了多取代的 1,3-二烯类化合物(Scheme 3). 该反应以羰基作为导向基团, 使产物倾向于生成端烯化合物, 另外, 该反应具有广泛的官能团兼容性, 能兼容酰胺、咪唑及酯基等官能团. 然而, 该方法只适用于环状的烯基对甲苯磺酸酯, 对于端烯或链状的烯基亲电试剂具有很大的局限性.

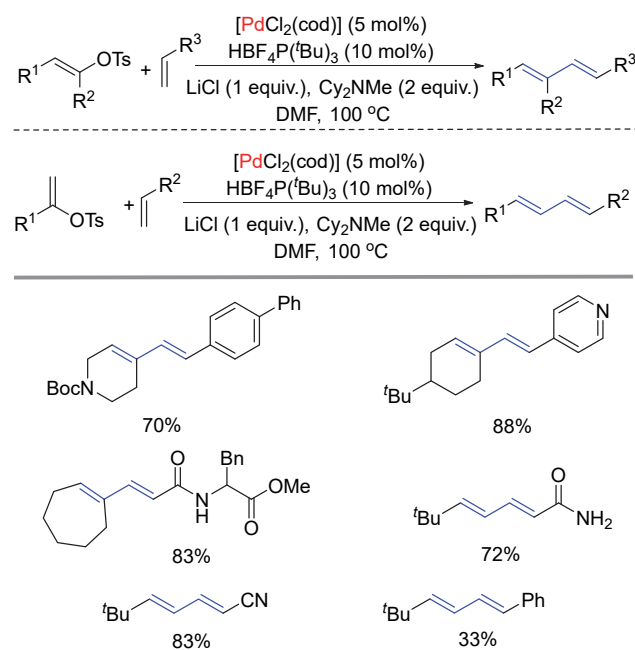
随后该课题组^[24]改进了实验条件, 利用 $[\text{PdCl}_2(\text{cod})]$ 催化烯基对甲苯磺酸酯与非活性烯烃的 Heck 反应, 通过对非活性烯烃的 1,2 加成实现 1,3-共轭烯烃骨架的构建(Scheme 4). 该方法大大扩展了底物的适用范围, 环



图式 3 钯催化烯基磺酸酯与烯烃合成 1,3-二烯

Scheme 3 Palladium catalyzed the synthesis of 1,3-diene from enyl sulfonate and alkene

状、链状的烯基对甲苯磺酸酯均有很好的反应效果. 另外, 对于末端没有取代基的烯基亲电试剂, 仍能得到 1,2-取代产物. 基于密度泛函理论(DFT)计算结果, 该课题组认为这是由于在反应过程中存在 Pd-H 四元环中间体的缘故.



图式 4 钯催化烯基磺酸酯与烯烃合成 1,3-二烯

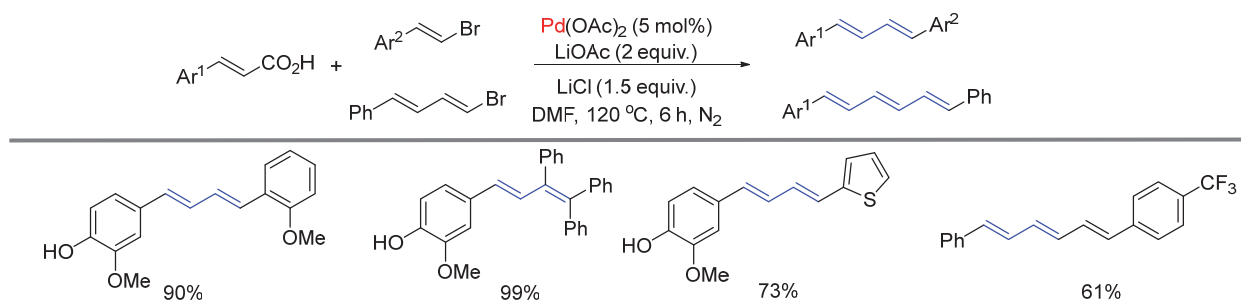
Scheme 4 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from enyl sulfonate and alkene

2010年, Miura及其同事^[25]报道了钯催化烯基溴和肉桂酸的交叉偶联反应, 一步合成了1,3-二烯化合物. 该反应适用于芳环或杂环取代的烯基溴, 但烷基取代的烯基溴却无法反应. 另外, 通过该方法可以实现共轭多烯的制备(Scheme 5).

Feringa课题组^[26]以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为催化剂催化烯基卤代烃与烯基锂试剂的交叉偶联反应, 实现了1,3-二烯的合成. 与多数有机金属试剂参与的反应不同, 该反应

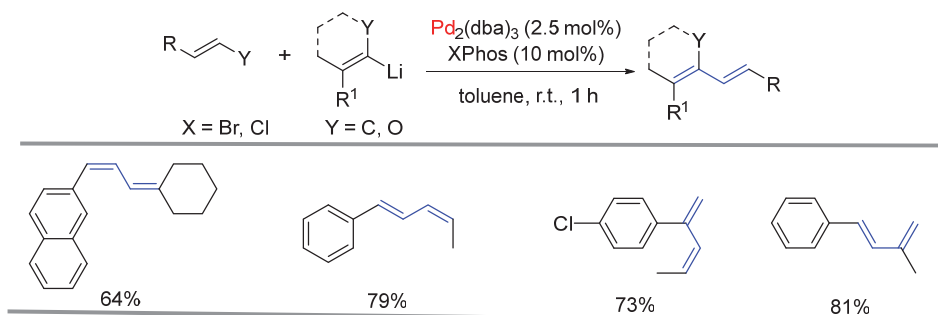
能兼容醇羟基、酚羟基及醛基等活性官能团, 适用于环烷基、链烷基和杂环取代的烯基锂试剂(Scheme 6).

随后, Valdes课题组^[27]进一步发展了烯基亲电试剂参与合成1,3-二烯化合物的反应类型. 通过钯催化具有空间位阻的烯基溴与*N*-甲苯磺酰肼的交叉偶联反应合成了多取代1,3-二烯化合物. 反应适用于从五元环到七元环的脞类化合物, 杂环、卤素取代的烯基溴代物具有良好的反应效果(Scheme 7).



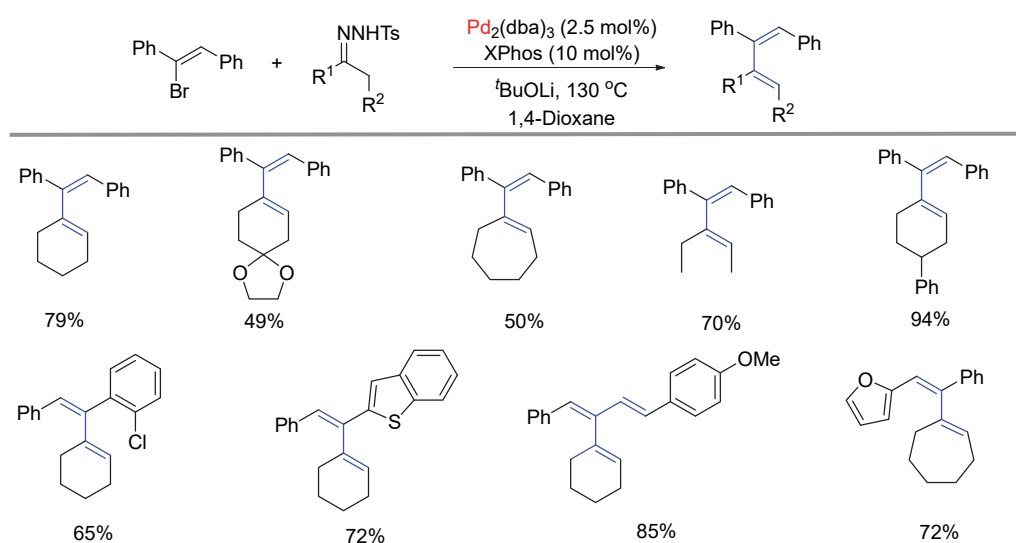
图式5 钯催化肉桂酸与烯基溴代物合成1,3-二烯

Scheme 5 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from cinnamic acid and enyl bromide



图式6 钯催化烯基卤代烃与有机锂试剂合成1,3-二烯

Scheme 6 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from alkenyl halogenated hydrocarbons and organolithium reagents



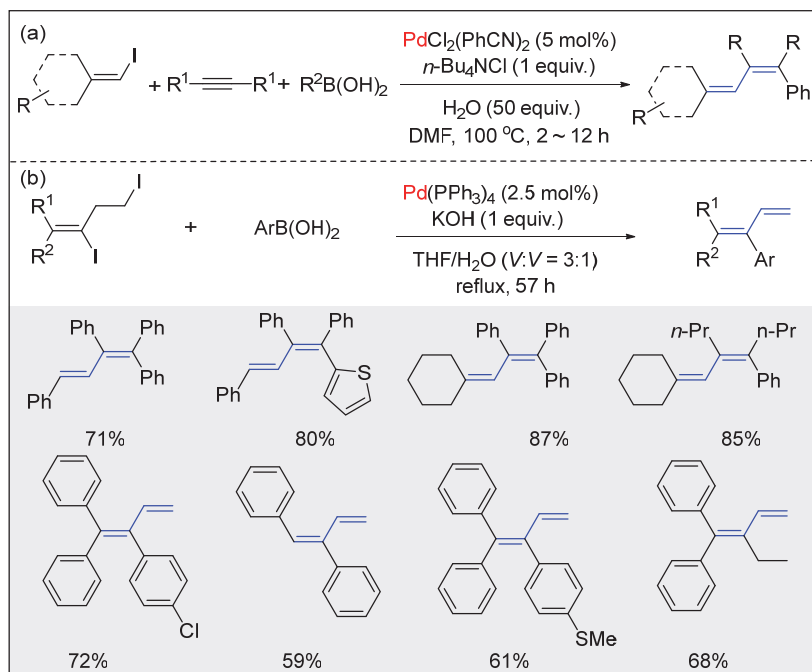
图式7 钯催化烯基溴代物与*N*-甲苯磺酰肼合成1,3-二烯

Scheme 7 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from enyl bromide and *N*-sulfonylhydrazones

Suzuki 偶联反应自 1979 年被报道后, 被广泛应用于有机合成中, 其具有较强的底物适应性及官能团兼容性, 在众多天然产物及有机材料的合成中被广泛应用. Suzuki 偶联反应常用于合成多烯烃、苯乙烯和联苯的衍生物, 是合成 1,3-二烯的重要方法之一. 2003 年, Larock 课题组^[28]报道了 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 催化炔烃、有机硼试剂和烯基碘三组分一锅法合成 1,3-二烯烃的方法(Scheme 8, a). 机理研究表明, 反应首先从烯基碘开始, 钯催化剂首先与烯基碘发生氧化加成, 然后对炔烃进行迁移插入, 随后与有机硼试剂进行配体交换, 再经过还原消除得到目标产物, 钯催化剂进入下一循环. 反应具有很好的底物适用性, 能适用于多种有机硼试剂. 然而, 对于炔烃却有很大的局限性, 只适用于两端取代的炔烃, 具有末端氢的炔烃不能发生反应. 2005 年, 施敏课题组^[29]接着报道了类似的方法, 该课题组以 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂催化芳基硼酸与 2,4-二碘丁-1-烯的 Suzuki 偶联反应,

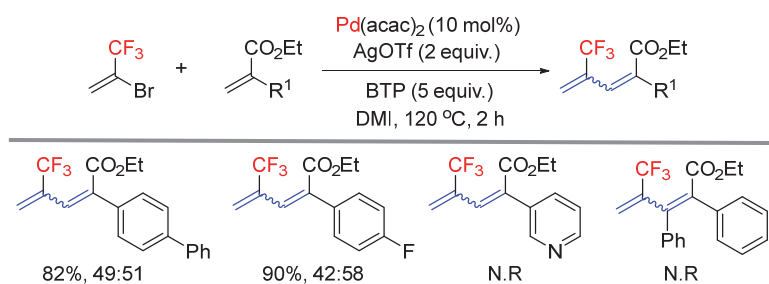
构建了 1,3-二烯骨架(Scheme 8, b). 该方法改善了炔烃带来的局限性, 对于单取代和多取代炔烃都具有很好的反应效果.

有机氟化合物由于具有独特的物理化学性质, 在药物化学和材料领域有广泛的应用^[30]. 含氟药物在当今药物中占有很大的比重, 将氟原子或含氟基团引入到小分子药物中, 是药物化学中结构改造的重要方法之一. 目前发现的天然产物中含氟化合物相对较少, 因此构建含氟有机化合物在药物化学方面具有很重要的意义. 2018 年, Poisson 课题组^[31]报道了 $\text{Pd}(\text{acac})_2$ 催化丙烯酸酯衍生物和 2-溴-3,3,3-三氟丙烯(BTP)的 Heck 反应, 一步合成了 3-三氟甲基化 1,3-二烯(Scheme 9). 该反应具有很好的底物适用性和官能团兼容性, 然而, 对于杂环取代和多取代的丙烯酸酯具有很大的局限性. 另外, 反应立体选择性较差, 顺反异构体比例接近 1:1.



图式 8 钯催化烯基碘与有机硼试剂合成 1,3-二烯

Scheme 8 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from enyl iodine and organoborate reagent



图式 9 钯催化丙烯酸酯与烯基溴代物合成 1,3-二烯

Scheme 9 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from acrylate and enyl bromide

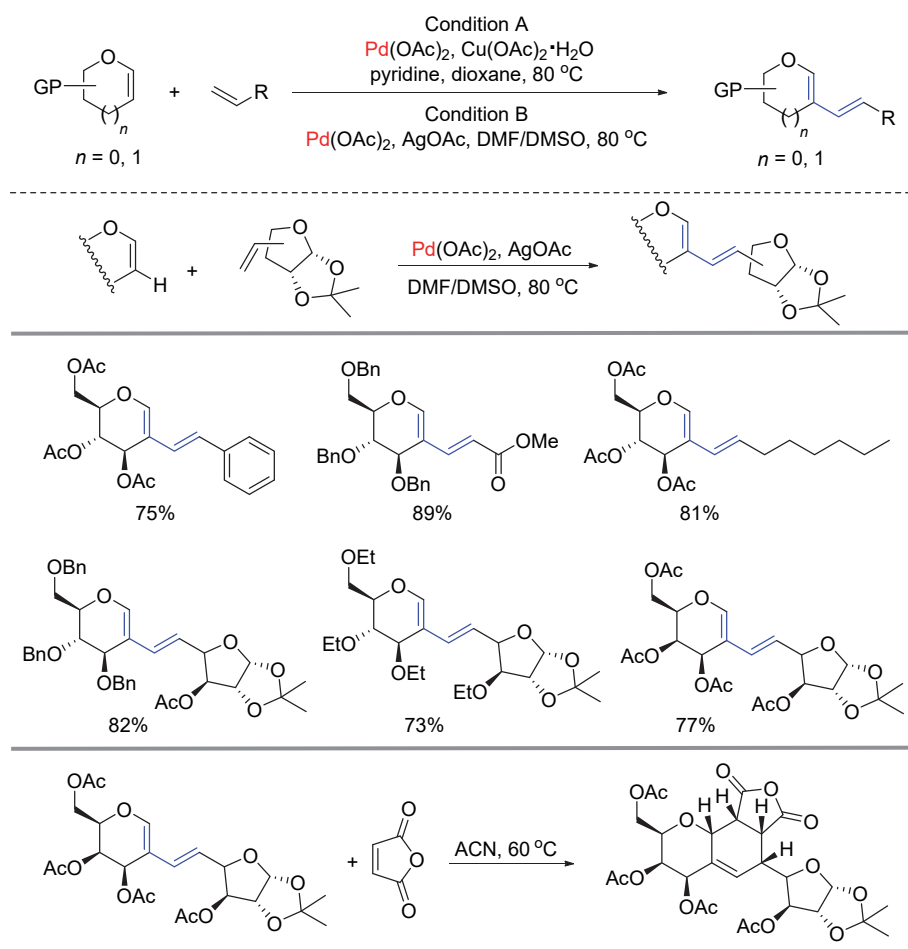
1.2 钯催化烯烃 C—H 键活化烯基化反应合成 1,3-共轭二烯化合物

烯烃是一类 sp^2 杂化的化合物, 具有比较活泼的化学性质, 能发生多类化学反应. 烯烃 C—H 键功能化反应是合成各种烯基化合物的重要反应. 通过烯烃 C—H 键活化烯基化反应合成 1,3-共轭二烯是常用的方法. 糖是重要的天然产物, 糖类化合物具有丰富的结构类型, 而糖烯化合物具有烯烃双键的性质, 一直是科研工作者研究的热点. 2018 年, Mukherjee 课题组^[32]报道了钯催化的烯烃 C—H 功能化反应, 实现了对糖烯类化合物的衍生烯基化反应, 合成了含有 1,3-共轭双键的糖类化合物 (Scheme 10). 该方法适用于含有烷基、芳基及酯基的烯烃, 对于具有手性的糖也有很好的反应效果, 并且能保持构型. 作者发现, 以 $AgOAc$ 作为氧化剂时, 可以通过两分子糖的烯烃 C—H 键活化交叉偶联反应得到双糖, 烯烃共轭双键还可与其他烯烃发生 Diels-Alder 环化反应.

Stahl 等^[33]用 $Pd(TFA)_2$ 作为催化剂催化烯基硼酸与末端烯烃的 Heck 反应, 高区域选择性地得到具有末端

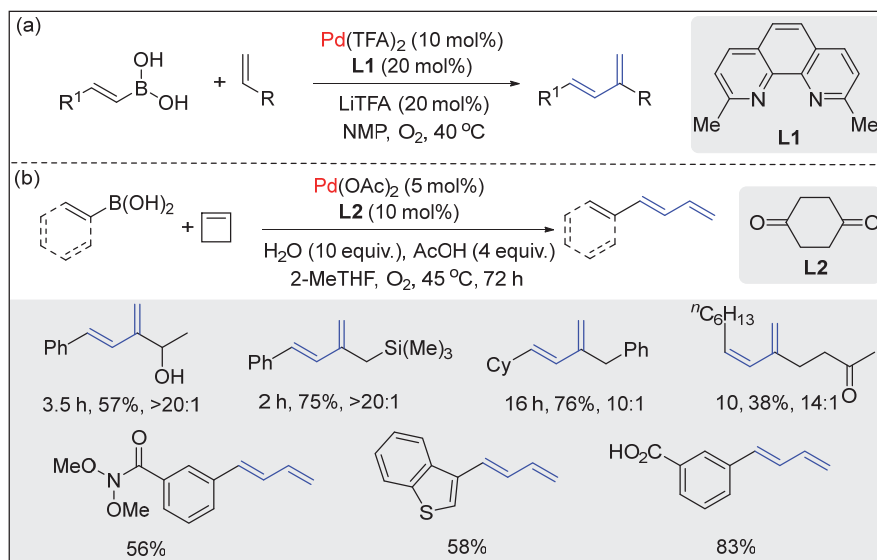
烯烃的 1,3-共轭二烯化合物 (Scheme 11, a). 该课题组通过 DFT 计算证明, 反应区域选择性的控制是受配体影响, Pd 迁移插入烯烃末端, 并形成了四元环 $Pd-H$ 中间体, 随后经消除得到末端共轭烯烃产物. 该反应有很好的底物适用性, 能兼容多种官能团, 并且对于非活性烯烃有很好的反应效果. 然而, 如果底物是活性烯烃, 则产物以链状二烯为主. Carrow 课题组^[34]报道了 $Pd(OAc)_2$ 催化芳基或烯基硼酸与环丁烯的 Heck 反应, 高选择性地得到了 1,3-二烯或三烯化合物 (Scheme 11, b). 与传统的 Heck 反应不同的是, 产物为链状烯烃, 而不是传统的 Heck 产物. 该课题组通过实验和 DFT 计算证明, 该反应经历了环丁烯 C—C 键断裂的周环反应机理. 该反应对卤素、酰胺、羟基和氰基等官能团有很好的兼容性.

在有机反应中, 烯烃是常用烯基化试剂. 2018 年, 林国强课题组^[35]报道了一种通过芳基到乙烯基的 1,4-钯迁移策略, 高选择性地合成了 1,3-二烯化合物 (Scheme 12, a). 该课题组用 $Pd(OAc)_2$ 为催化剂, 有机膦配体 **L3** 为配体, 醋酸铯为碱, 四氢呋喃为溶剂的反应体系催化末端烯烃与活性烯烃的交叉偶联反应. 机理研究表明,



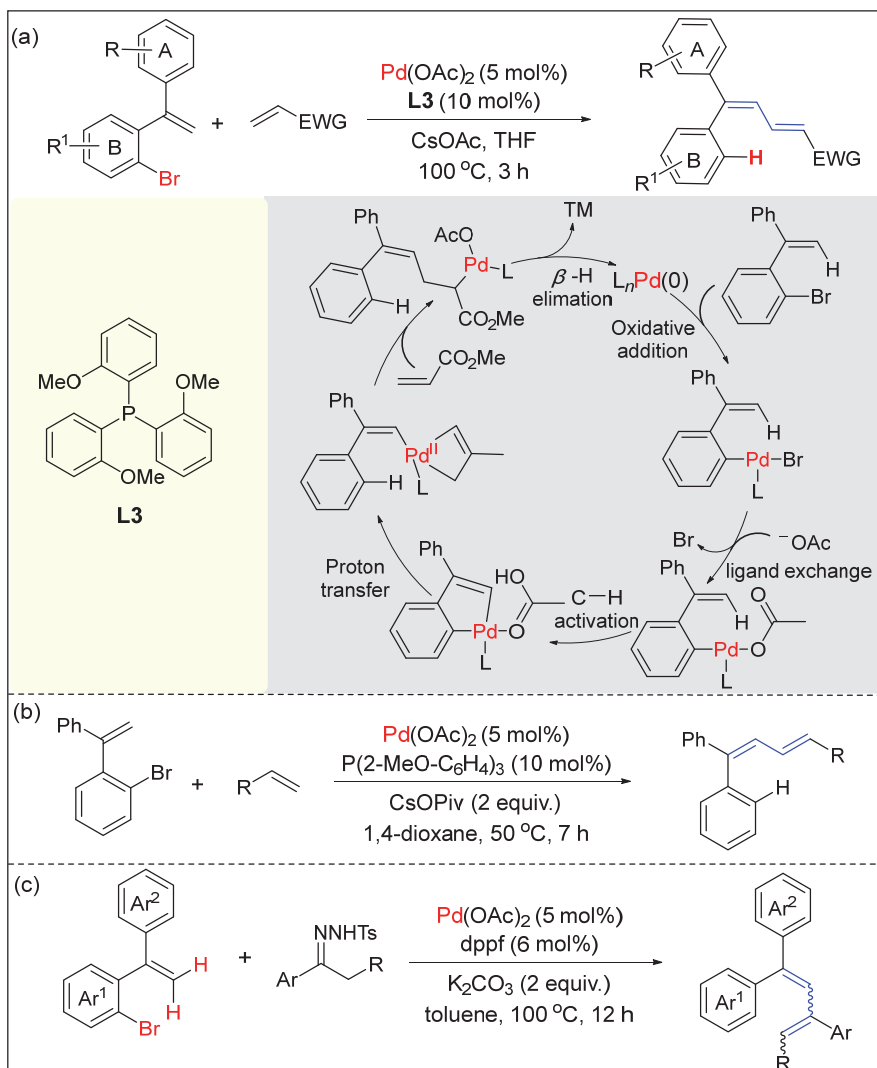
图式 10 钯催化糖烯烯基化反应合成 1,3-二烯

Scheme 10 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene through olefin sugar alkenyl reaction



图式 11 钯催化烯烃与有机硼试剂合成 1,3-二烯

Scheme 11 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from olefin and organoboride



图式 12 钯催化烯烃 Heck 反应合成 1,3-二烯及反应机理

Scheme 12 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene by the Heck olefin reaction and the reaction mechanism

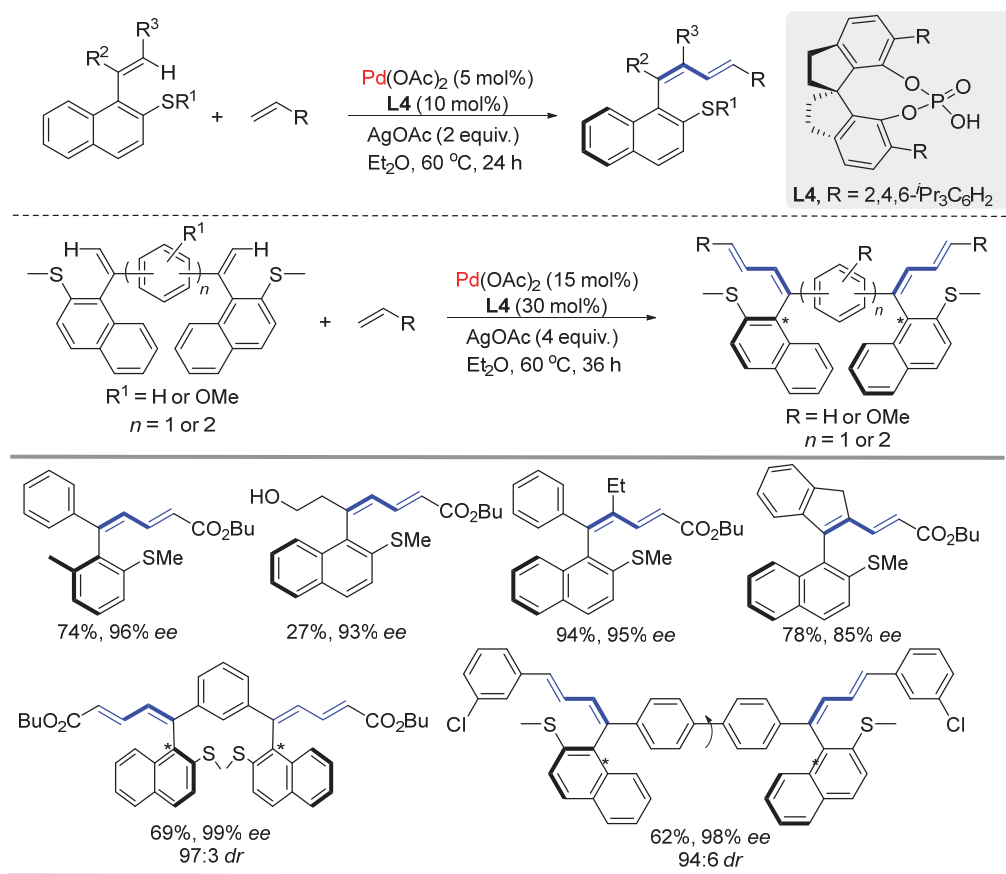
在反应过程中 Pd(0) 首先与溴苯发生氧化加成得到 Pd(II) 中间体, 然后与 OAc^- 进行配体交换, 经过氢转移后与烯烃形成稳定的五元环 Pd(II) 中间体, 随后经过 1,4-钯迁移后与丙烯酸甲酯发生 Heck 反应, 最后经过 β -H 消除得到目标产物. 由于 β -H 消除有两种途径, 因此产物有异构体存在. 在 2021 年, 该课题组^[36]以相同的策略实现了双分子苯乙烯类化合物交叉偶联反应合成 1,3-二烯(Scheme 12, b). 2022 年, 余正坤课题组^[37]利用相同策略合成了多取代 1,3-二烯类化合物(Scheme 12, c). 他们以钯催化邻溴苯乙烯类化合物与 *N*-对甲苯磺酰腈类化合物的反应来构筑 1,3-二烯骨架.

烯基与亲核试剂的不对称反应已经被报道^[38], 但烯烃 C—H 键活化不对称烯基化反应却鲜有报道. 2021 年, 史炳峰课题组^[39]报道了钯催化手性磷酸控制的烯烃 C—H 活化交叉偶联不对称反应, 高选择性地合成了具有轴手性的 1,3-共轭二烯化合物(Scheme 13). 在反应过程中, 利用芳基邻位的硫醚作为导向基团实现烯烃 C—H 键的活化. 反应具有广泛的底物适用性及良好的官能团兼容性. 值得注意的是, 通过该方法可以合成具有双轴手性的 1,3 共轭二烯化合物.

2022 年, 徐允河课题组^[40]报道了利用钯催化剂, 通过烯烃分子间的立体特异性交叉偶联反应合成具有轴手性的 1,3-二烯化合物(Scheme 14, a). 该课题组在分子中引入对甲苯磺酰基作为导向基团, 利用手性配体来控制反应选择性, 并通过单晶来证明产物结构. 同年, 张坚课题组^[41]也报道了类似的反应, 在苯乙烯邻位引入醛基作为导向基团, 以手性氨基酸衍生物作配体, 以优秀的立体选择性实现了具有轴手性 1,3-二烯的不对称合成(Scheme 14, b). 反应还是需要活性烯烃的参与, 具有很好的底物适用性和官能团兼容性, 并通过克级规模反应和 1,3 二烯产物的衍生化反应证明了该反应的实用性.

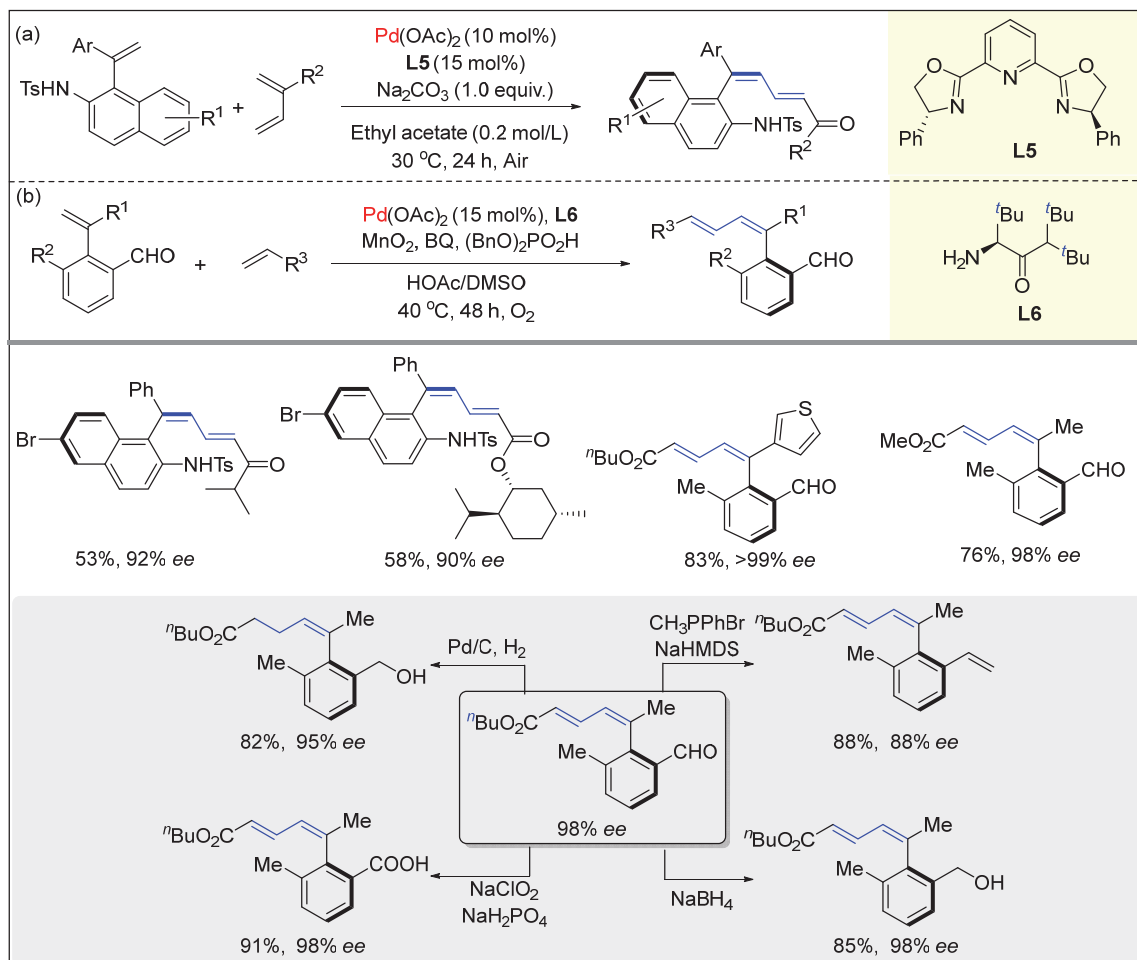
1.3 钯催化联烯 C—H 键活化反应合成 1,3-共轭二烯化合物

联烯是一类特殊的烯烃, 具有两个 π 键. 联烯化合物由于其结构上的特殊性, 受到有机合成者的青睐, 成为了合成化学家实现分子设计及制造的常用工具和材料. Backvall 等^[42]报道了一种钯催化烯烃导向联烯区域选择性地合成 1,3-二烯的方法(Scheme 15). 在烯烃的导向下, 钯催化剂与烯烃、联烯形成环状中间体, 再与芳基硼酸



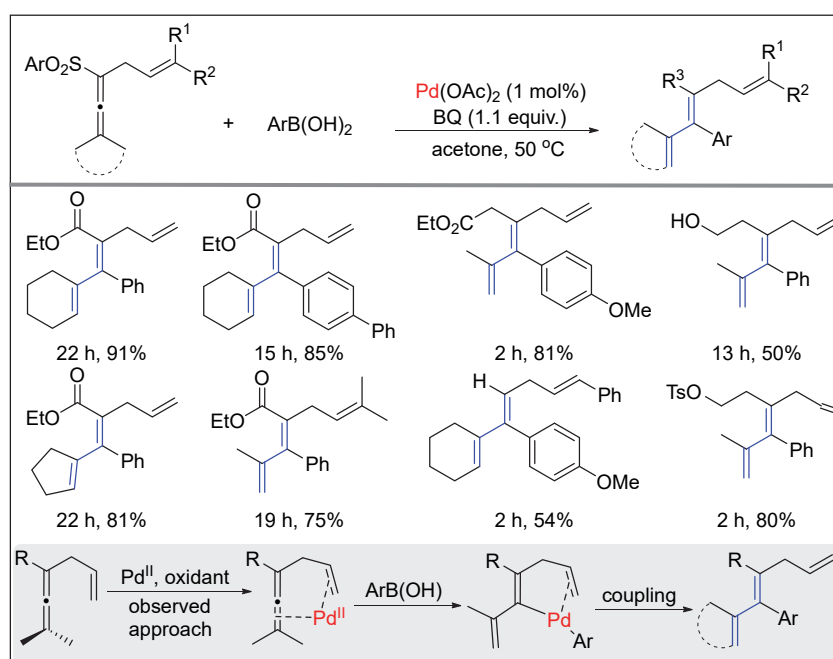
图式 13 钯催化烯烃 C—H 活化烯基化反应合成不对称 1,3-二烯

Scheme 13 Palladium-catalyzed synthesis of asymmetric 1,3-diene by the C—H activation of olefins



图式 14 钯催化烯烃 Heck 反应合成不对称 1,3-二烯及其应用

Scheme 14 Palladium catalyzed synthesis of asymmetric 1,3-diene by Heck olefin reaction and its application



图式 15 钯催化联烯与有机硼试剂合成 1,3-二烯

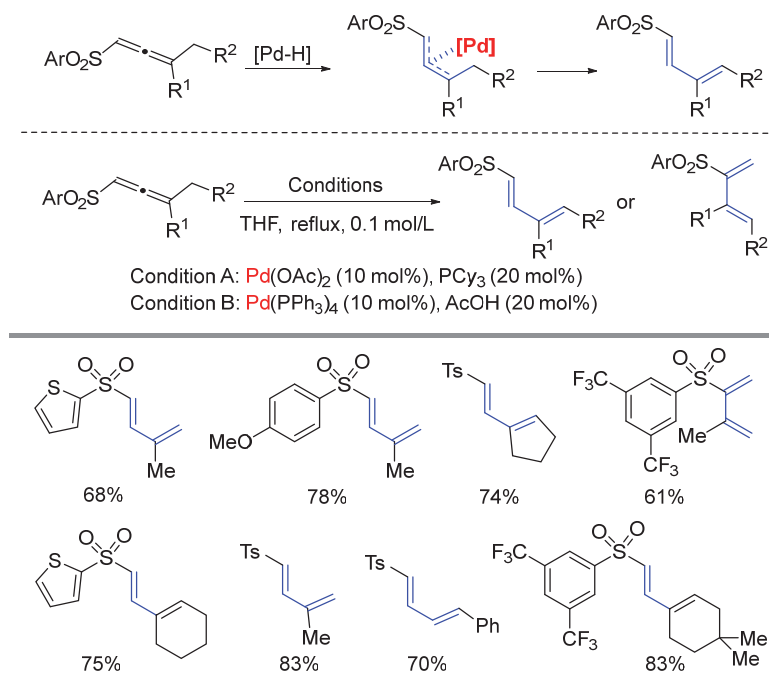
Scheme 15 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from biphenyl and organic boron reagents

氧化加成,最后经过还原消除得到目标产物.反应过程中苯醌作为氧化剂将 Pd(0)氧化为 Pd(II).

2016年, Harmata 课题组^[43]也报道了以 Pd(PPh₃)₄ 为催化剂,磺酰基作为导向基团诱导联烯异构化合成 1,3-二烯的方法.对于反应机理,该课题组认为,在 Pd(H) 作用下,联烯与 Pd 形成 π -烯丙基钯中间体,在磺酰基的诱导作用下异构为 1,3-二烯(Scheme 16).在反应中,

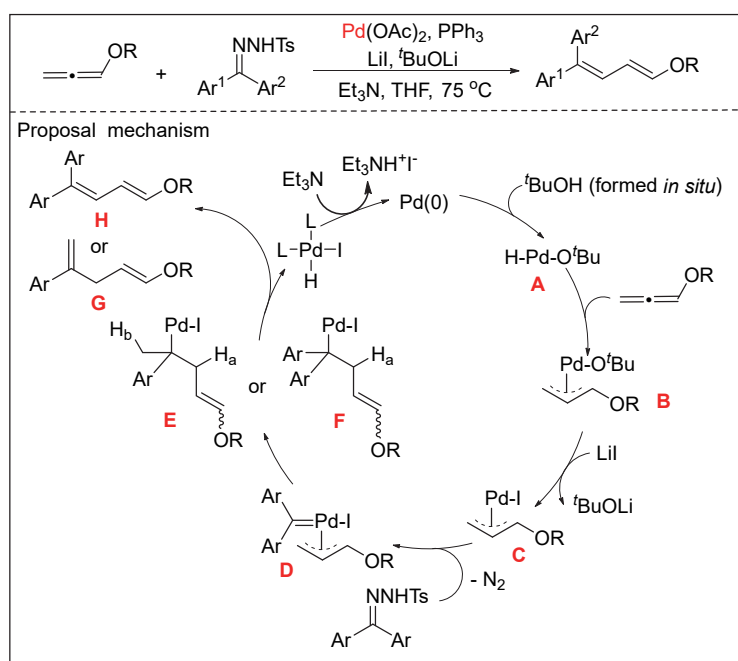
AcOH 作为氢源形成 Pd(H)中间体.反应有很好的底物适用性和官能团兼容性,对于杂环化合物也有很好的反应效果.

Deagostino 课题组^[44]报道了钯催化 *N*-对甲苯磺酰脒与联烯 C—H 键活化交叉偶联反应合成 1,3-共轭二烯(Scheme 17).作者发现,当 *N*-对甲苯磺酰脒有相同取代基时,得到构型单一的 1,3-共轭二烯产物.然而,当取



图式 16 钯催化联烯异构化合成 1,3-二烯

Scheme 16 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from isomerization of binene



图式 17 钯催化联烯 C—H 活化烯基化反应合成 1,3-二烯

Scheme 17 Palladium-catalyzed the synthesis of 1,3-diene by C—H activation of dienes

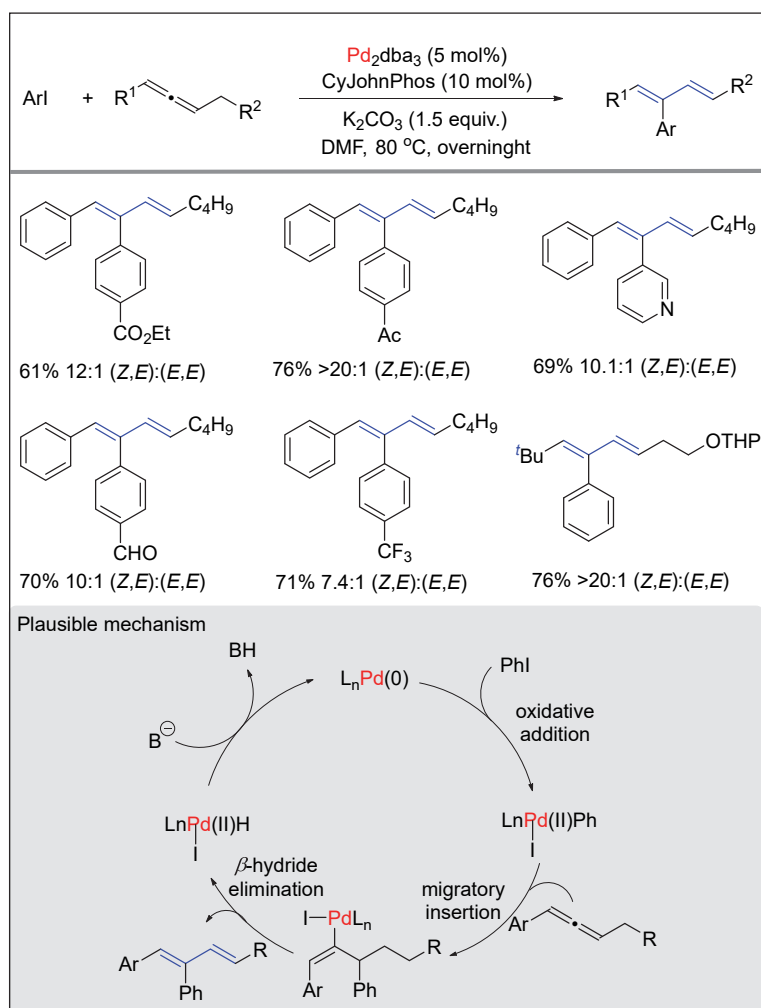
代基不同时,得到的二烯产物具有顺反构型,比例接近1:1.对于反应机理,作者认为,钯首先与叔丁醇发生氧化加成得 **A**,然后与联烯形成 π -烯丙基钯中间体 **B**,随后与碘化锂发生配体交换得到 **C**,再与 *N*-对甲苯磺酰胺发生氧化加成得 **D**,**D** 经过异构化得到中间体 **E** 和 **F**,最后经过还原消除得到目标产物 **G** 和 **H**.钯催化剂在三乙胺作用下还原为 Pd(0) 继续参与循环.

2022 年, Schomaker 课题组^[45]报道了芳基碘与联烯的异位 Heck 反应,作者以 Pd₂dba₃ 为催化剂,有机膦配体来调控反应选择性, K₂CO₃ 为添加剂, *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂的反应体系成功实现了 1,3-二烯类化合物的合成(Scheme 18).该反应具有广泛的底物适用性,芳基、杂环取代的碘代物都能反应,能兼容卤素、酯基、醛基及三氟甲基等官能团.对于反应机理,作者认为,反应从芳基碘代物开始, Pd(0) 首先与碘苯氧化加成,然后对联烯进行迁移插入,再经过 β -H 消除得到目标产物, Pd(II)H 在碱的作用下被还原为 Pd(0) 继续参与循环.

1.4 钯催化环丁烯酮开环烯基反应合成 1,3-共轭二烯化合物

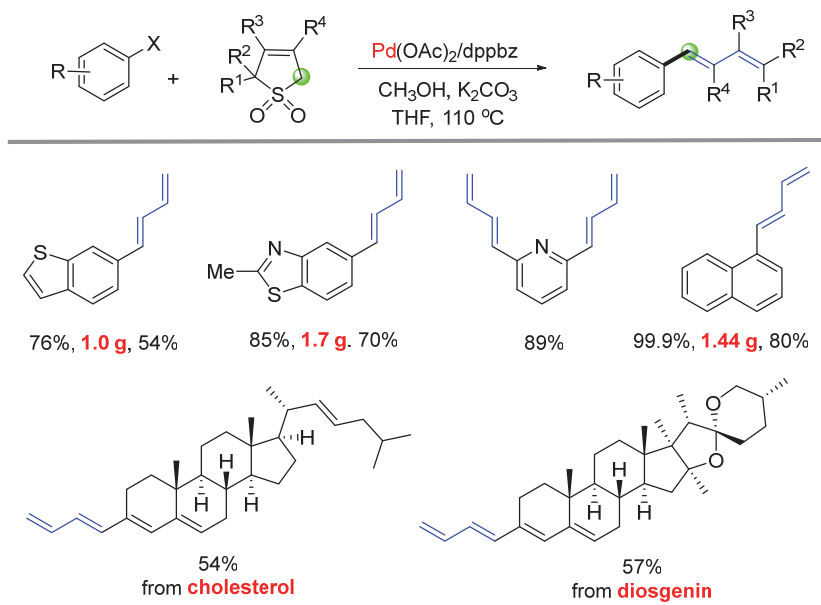
环丁烯酮是一类活泼的有机常用试剂,是有机合成重要的反应试剂.2018 年, Larionov 等^[46]报道了以环丁烯酮为原料钯催化高区域和立体选择性地合成共轭二烯和多烯的方法.该课题组以芳基卤代烃和环丁烯酮为原料,以 Pd(OAc)₂ 为催化剂, 1,2-双(二苯基膦基)苯(dppbz)为配体, CH₃OK/K₂CO₃ 为碱性添加剂, 四氢呋喃(THF)为溶剂, 110 °C 条件下实现了 1,3-二烯的合成(Scheme 19).对底物而言,芳基卤代物具有广泛的底物适用性和官能团兼容性.尽管环丁烯酮的结构限制了其底物的多样性,然而该反应对于单取代或多取代的环丁烯酮都具有优秀的反应效果.另外,该课题组进行了多组克级反应和活性分子衍生化反应,证明了该反应的实用性.

2019 年,该课题组^[47]继续报道了以环丁烯酮为底物的反应(Scheme 20),将反应底物的范围扩展到杂环



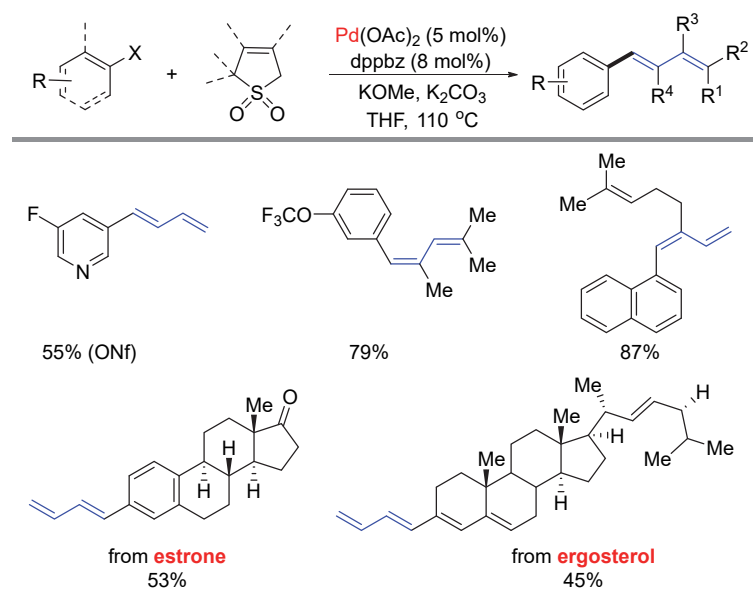
图式 18 钯催化联烯与芳基碘代物合成 1,3-二烯

Scheme 18 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from biphenyl and aryl iodide



图式 19 钯催化芳基卤代烃与环丁烯磺合成 1,3-二烯

Scheme 19 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from aryl halogenated hydrocarbons and sulfolene



图式 20 钯催化芳基磺酸酯与环丁烯磺合成 1,3-二烯

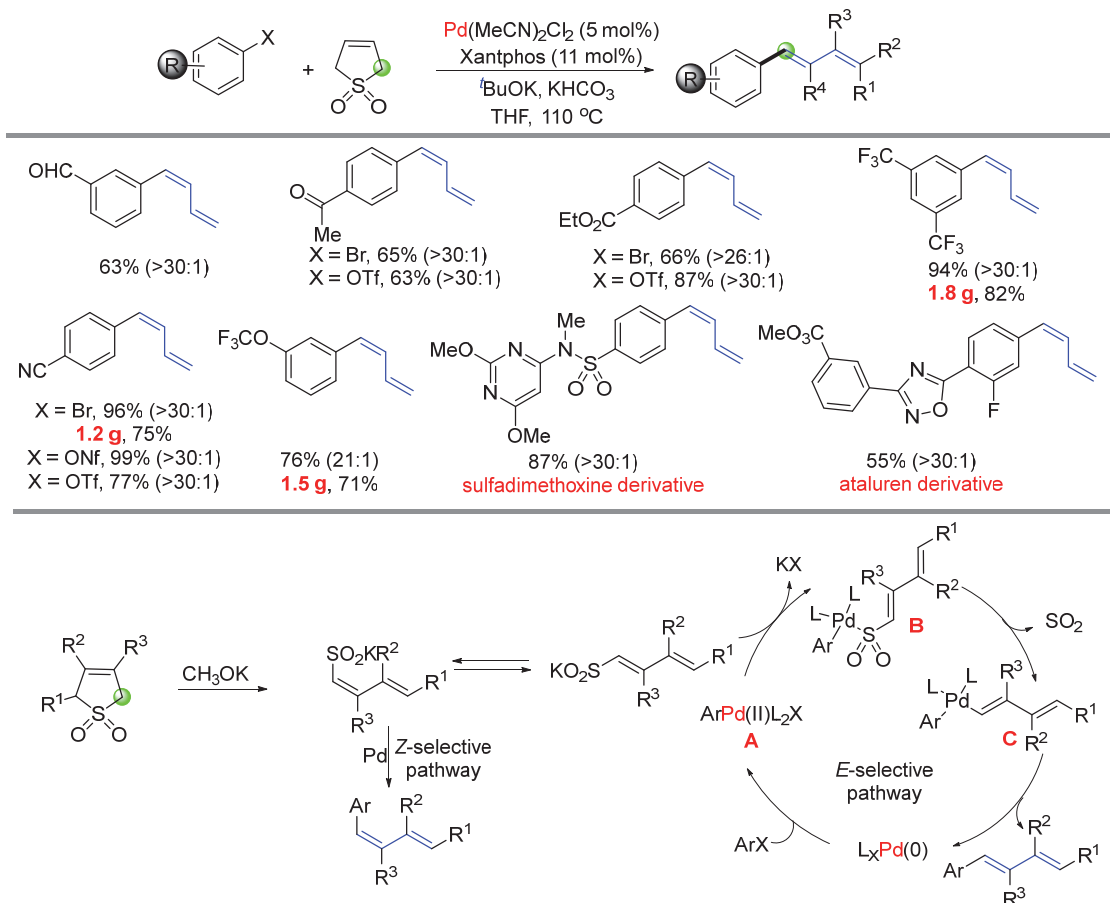
Scheme 20 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from aryl sulfonate and sulfolene

卤代物, 拓展了环丁烯磺的底物范围以及该方法在活性分子修饰方面的应用。

2021 年, 该课题组^[48]报道了芳基卤代烃或磺酸酯与环丁烯磺的反应, 并且对这类反应机理进行了深入的研究(Scheme 21), 继续扩展了反应的底物范围以及该反应在活性分子修饰方面的应用。通过实验证明, 在反应过程中碱的作用是使环丁烯磺开环形成活性的二烯磺酸盐。机理研究表明, 芳基卤代物与 Pd(0)氧化加成, 然后与二烯磺酸盐进行离子交换形成钯中间体 **B**, 再失去一分子 SO₂ 得到钯中间体 **C**, 最后经过还原消除得到

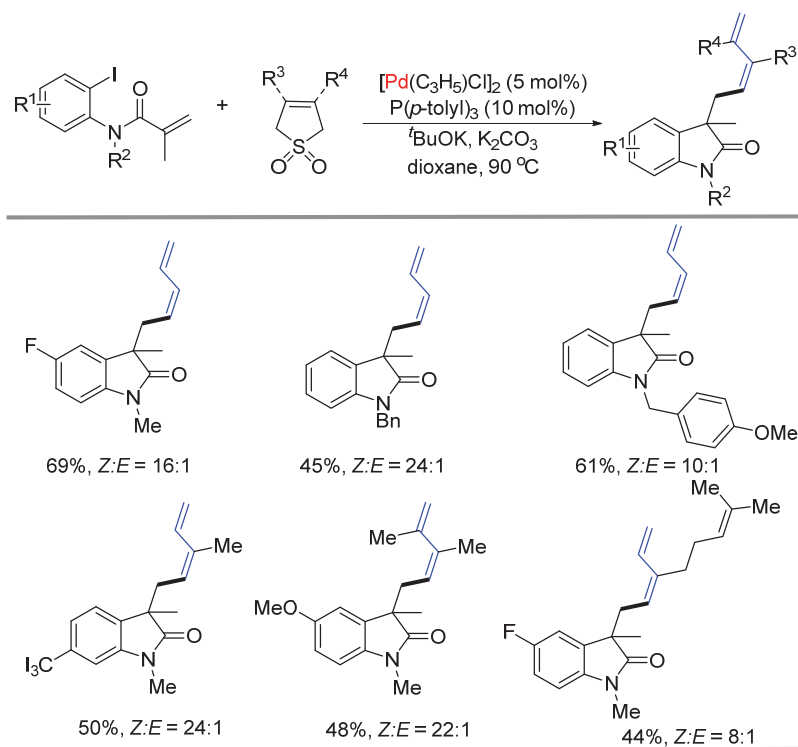
目标产物, 而 Pd(II)被还原为 Pd(0)继续参与反应。

2020 年, 吴新星课题组^[49]采用相同的策略实现了类似的反应。该课题组以 [Pd(C₃H₅)Cl]₂ 作为催化剂, 环丁烯磺为原料, 建立了一种高效的 Heck 环化反应制备一系列烷基化的 1,3-共轭二烯的方法(Scheme 22)。该反应经过 Heck 环化、环丁烯磺开环和后续的脱硫偶联反应得到共轭烯烃。另外, 该方法具有良好的区域和立体选择性、底物普适性以及官能团兼容性, 反应的立体选择性因取代基不同而差异较大。



图式 21 钯催化芳基亲电试剂与环丁烯磺酰合成 1,3-二烯及其反应机理

Scheme 21 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from aryl electrophiles and cyclobutylene sulfone and its reaction mechanism



图式 22 钯催化 Heck 环化反应合成 1,3-二烯

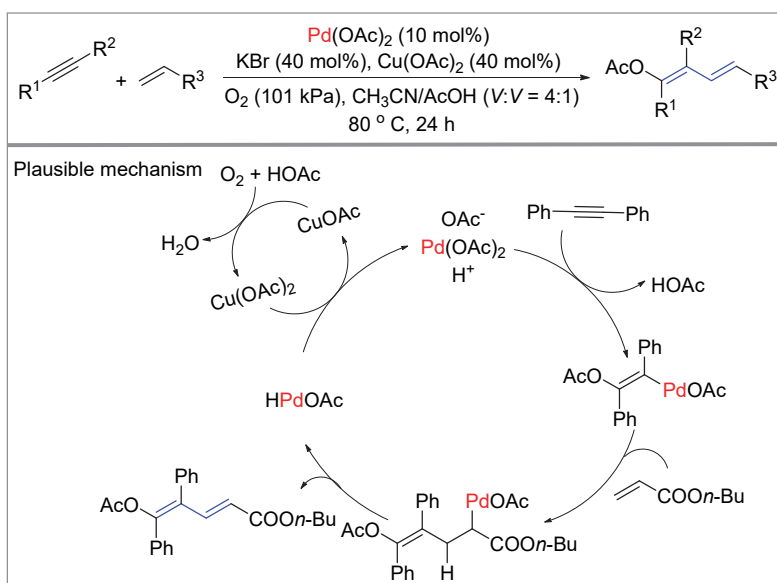
Scheme 22 Palladium catalyzed Heck cyclization to synthesize 1,3-diene

1.5 钯催化炔烃官能团化反应合成 1,3-共轭二烯化合物

炔烃是一类具有 π 键的不饱和有机化合物, 是常用的有机反应试剂, 也是合成烯烃的重要原材料. 炔烃官能团化反应是引入一些官能团的重要策略, 是合成多取代烯烃类化合物的重要方法, 也是合成 1,3-共轭二烯的重要策略. 炔烃通过与其他试剂的加成反应合成烯烃, 其原则也遵循“马氏规则”^[50]. 2011 年, 江焕峰课题组^[51]报道了钯催化炔烃官能团化反应制备 1,3-共轭二烯的方法. 机理研究表明, Pd 首先与炔烃发生加成反应 (Scheme 23), 然后对烯烃迁移插入, 最后经过 β -H 消除得到目标产物.

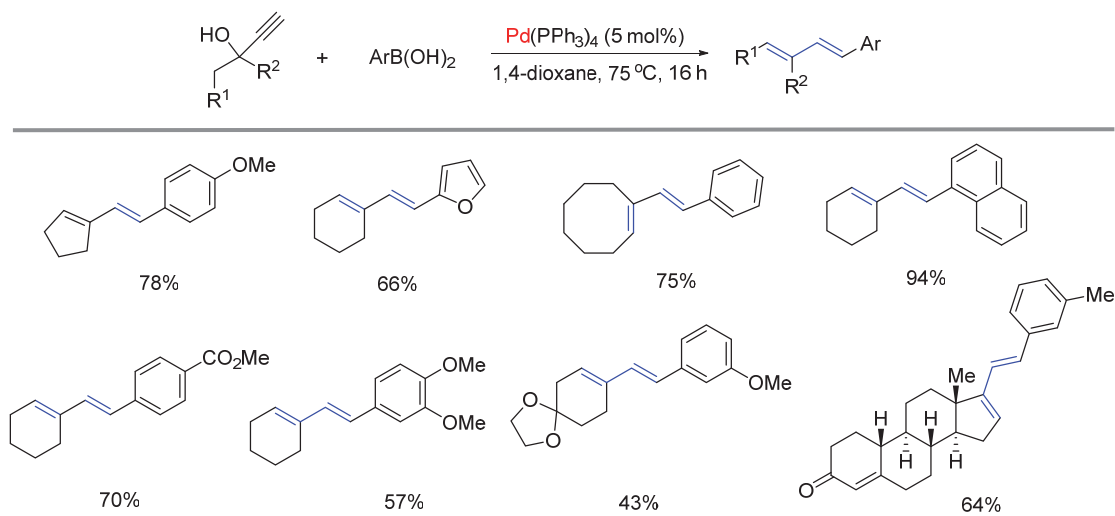
2016 年, Kimber 课题组^[52]报道了一种钯催化芳基硼酸与炔丙醇的偶联反应合成 1,3-二烯的方法. 通过钯催化炔丙醇异构化为联烯, 再与芳基硼试剂发生 Suzuki 偶联反应得到二烯骨架. 在反应中, 芳基硼酸既是偶联试剂也是 Lewis 酸, 用来活化炔丙醇羟基, 使炔丙醇异构为联烯, 进而诱导 Pd 炔丙醇的氧化加成过程. 该反应有很好的底物适用性, 不仅对链状炔丙醇有很好的反应效果, 而且不同烷基环取代的炔丙醇也能反应, 对于杂环的芳基硼试剂也有很好的反应效果 (Scheme 24).

2019 年, Beller 课题组^[53]报道了一种由 1,3-二炔羰基化高立体选择性地合成共轭 1,3-二烯的方法. 该课题组以 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 为催化剂, CO 为羰基来源, 高选择性地



图式 23 钯催化活性烯烃与炔烃合成 1,3-二烯及反应机理

Scheme 23 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from activated olefin and alkyne and its reaction mechanism



图式 24 钯催化炔丙醇与有机硼试剂合成 1,3-二烯

Scheme 24 Palladium catalyzed the synthesis of 1,3-diene with propargyl alcohol and organoborate reagent

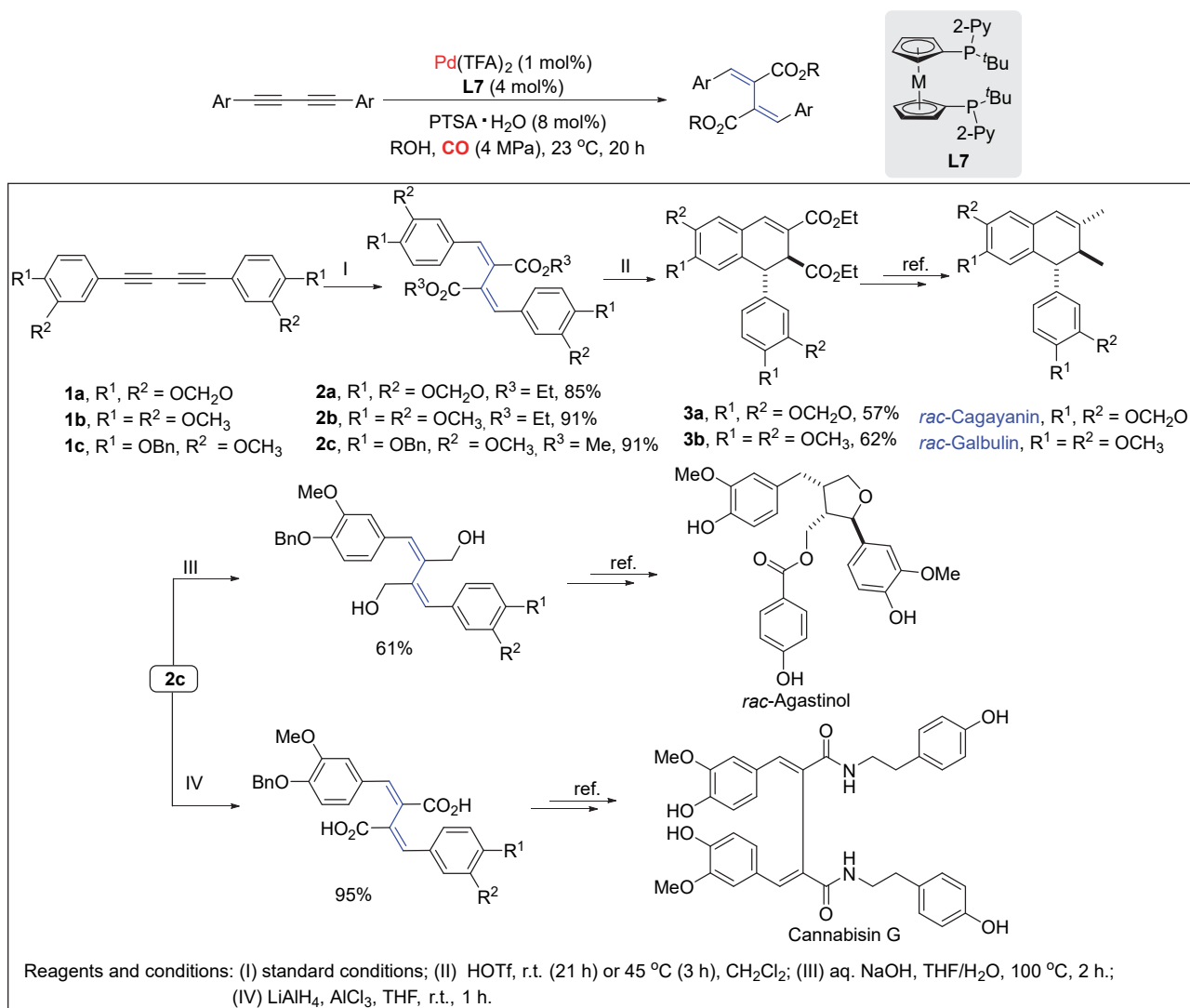
得到了羰基化的(*E,E*)-1,3-二烯产物,并且通过单晶衍射证明了结构.该方法具有广泛的底物适用性,芳基、烷基及杂环取代的二炔化合物都获得了优秀的反应产率和选择性,还能兼容酯基、酰胺、卤素或三氟甲基等多种官能团.另外,此方法还具有很好的应用前景,该课题组通过克级规模实验证明了该方法的实用性.除此之外,通过该方法可以简化 *rac*-Cagayanin、*rac*-Galbulin 及 Cannabisin G 的合成步骤,提高收率,降低成本(Scheme 25).然而,该方法对于端炔化合物具有很大的局限性.

除了二炔外,烯炔也是良好的 1,3-二烯合成原料,烯炔兼具烯烃和炔烃的双重性质,是有机合成重要的合成子.2017 年,林爱俊课题组^[54]用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 为催化剂,苯甲酸为氢源,实现了烯炔与亲核试剂的偶联反应,成功制备了 1,3-二烯类化合物.在反应过程中,烯炔首先异构为联烯炔,再与 Pd-H 形成 π -烯丙基钯中间体,然

后 π -烯丙基钯发生迁移,最后经过还原消除得到 1,3-二烯化合物(Scheme 26).该反应表现出了良好的底物适用性和官能团兼容性,合成了多种具有杂环骨架的 1,3-二烯化合物.另外,该课题组通过氢化反应和 Diels-Alder 反应证明了该类化合物的实用性,然而 Diels-Alder 立体选择性较差,比例为 1.5 : 1.

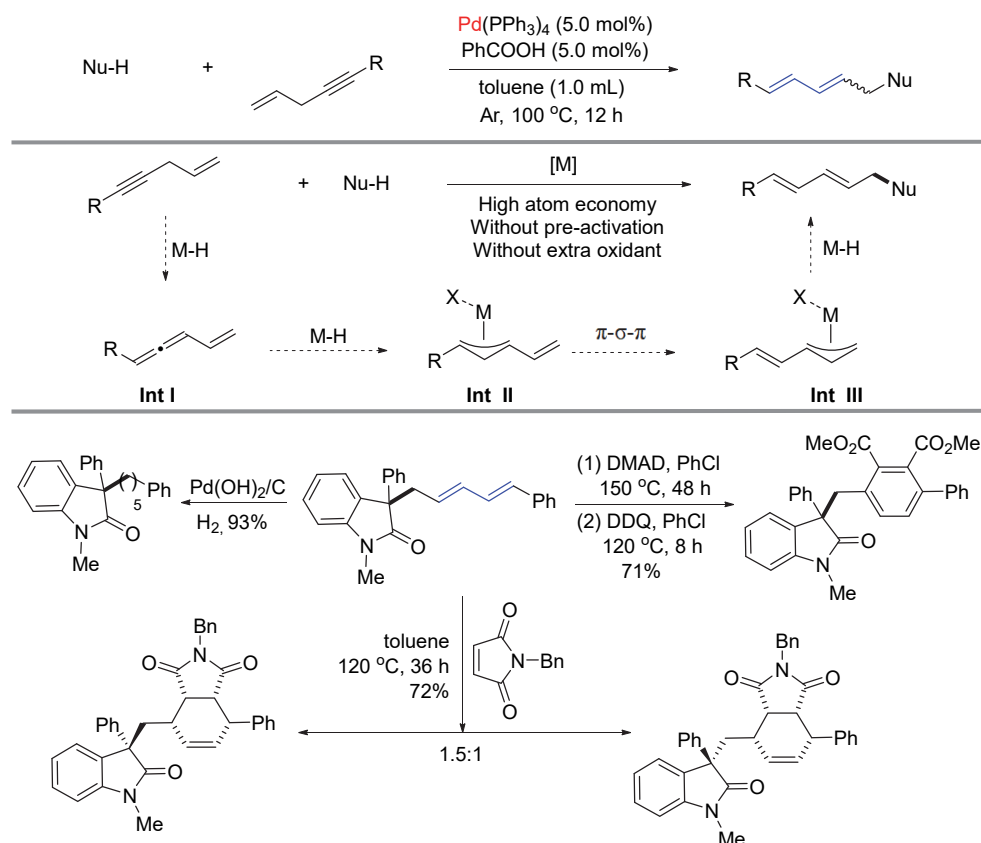
2019 年,王剑波课题组^[55]报道了钯催化烯炔环化烯基化反应合成 1,3-共轭二烯(Scheme 27).该课题组建立了以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂,三苯基膦为配体, *N,N*-二异丙基乙基胺(DIPEA)为碱,2,6-二甲氧基-1,4-苯醌(2,6-DMBQ)为氧化剂, $(\text{PhO})_2\text{PO}_2\text{H}$ 为氢源的体系.通过烯炔酮与烯炔的反应实现了二烯取代的呋喃环的构建,反应具有广泛的底物适用性,能兼容卤素、碳酸酯、磷酸酯及羰基等官能团,对于大共轭的底物也具有良好的反应选择性,并且具有优异的立体选择性.

2021 年,黄汉民课题组^[56]也报道了钯催化烯炔醇



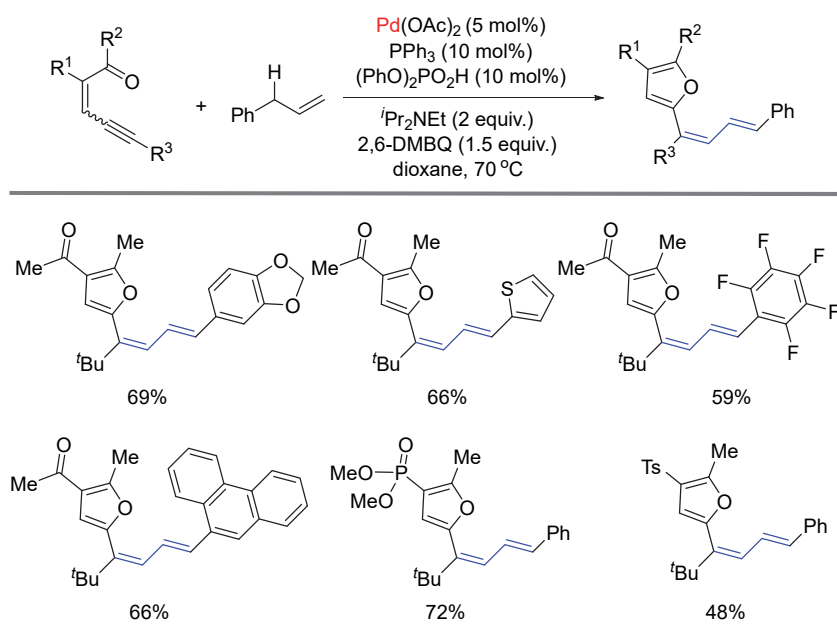
图式 25 钯催化炔烃合成 1,3-二烯及其衍生化反应

Scheme 25 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from alkynes and its derivatization



图式 26 钯催化烯炔与亲核试剂合成 1,3-二烯及反应机理

Scheme 26 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene with pronucleophiles and its reaction mechanism



图式 27 钯催化烯炔与烯烃合成 1,3-二烯

Scheme 27 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from alkene and alkyne

的氨基甲基化环化反应, 合成了氧杂环 1,3-共轭二烯化合物(Scheme 28). 通过底物扩展发现, 对于烯炔而言,

烯炔取代基可以是烷基、芳基、杂环或卤素等, 该反应可以一步构建多杂环共轭二烯或大共轭体系, 在材料领

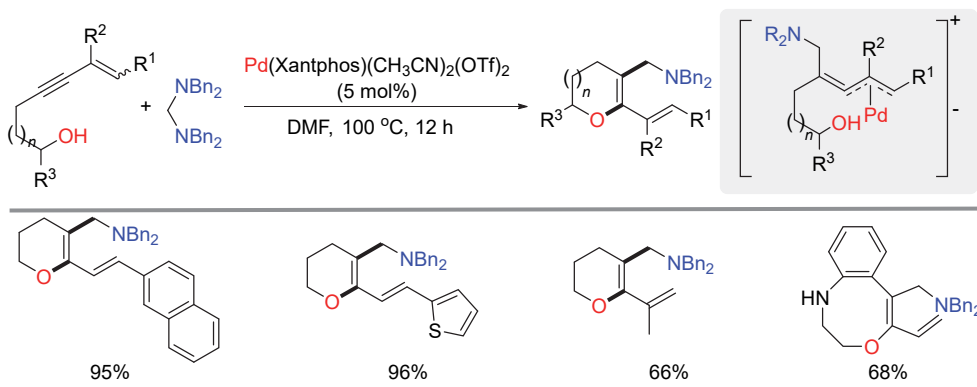
域具有很好的应用前景. 该课题组认为, 反应的决速步骤是反应过程中 π -烯丙基钯中间体的生成.

1.6 钯催化其他类型反应合成 1,3-共轭二烯化合物

烯丙醇是一类具有结构多样性且廉价易得的绿色有机试剂, 其结构广泛存在于多种生物活性分子当中, 也是常用的化工原料. 在有机合成中, 经常作为烯丙基化试剂在其他结构中引入烯丙基^[57]. 烯丙醇还是一种很好的烯基化试剂, 通过 C—O 键断裂脱水异构得到 1,3-二烯化合物. 张文珍课题组^[58]报道了钯催化二氧化碳促进烯丙醇脱水合成 1,3-二烯的方法(Scheme 29). 利用二氧化碳作为促进剂, 通过形成烯丙基碳酸氢酯促进

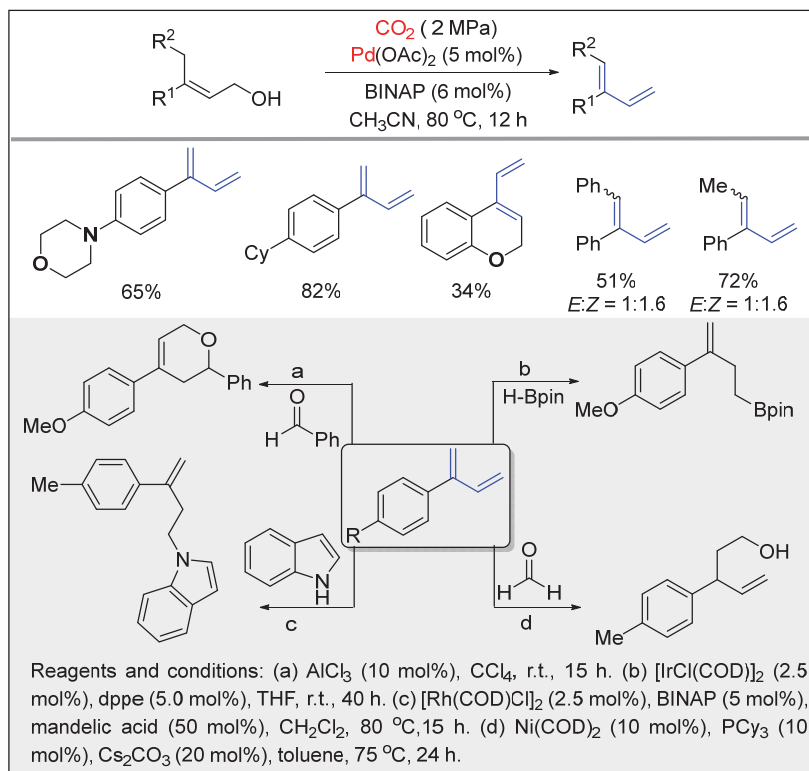
醇 C—O 键断裂, 经过异构化构建 1,3-二烯骨架. 在底物扩展中, 如果烯烃存在亚甲基, 则在产物中存在 *E/Z* 异构, 比例接近 1:2. 作者对产物进行了衍生化反应, 二烯可与醛、H-Bpin 和吲哚高效率反应, 实现分子结构的官能团化.

烯丙基卤代烃具有很高的活性, 是有机合成常用的烯丙基化试剂. 另外, 烯丙基卤代烃也是合成 1,3-共轭二烯的重要原料. 2016 年, 王剑波课题组^[59]报道了通过 Pd(0)催化烯丙基卤化物与 α -重氮羰基化合物或 *N*-对甲苯磺酰脲的交叉偶联合成 1,3-二烯化合物的方法(Scheme 30). 该反应以 Pd(OAc)₂ 为催化剂, 三乙胺为



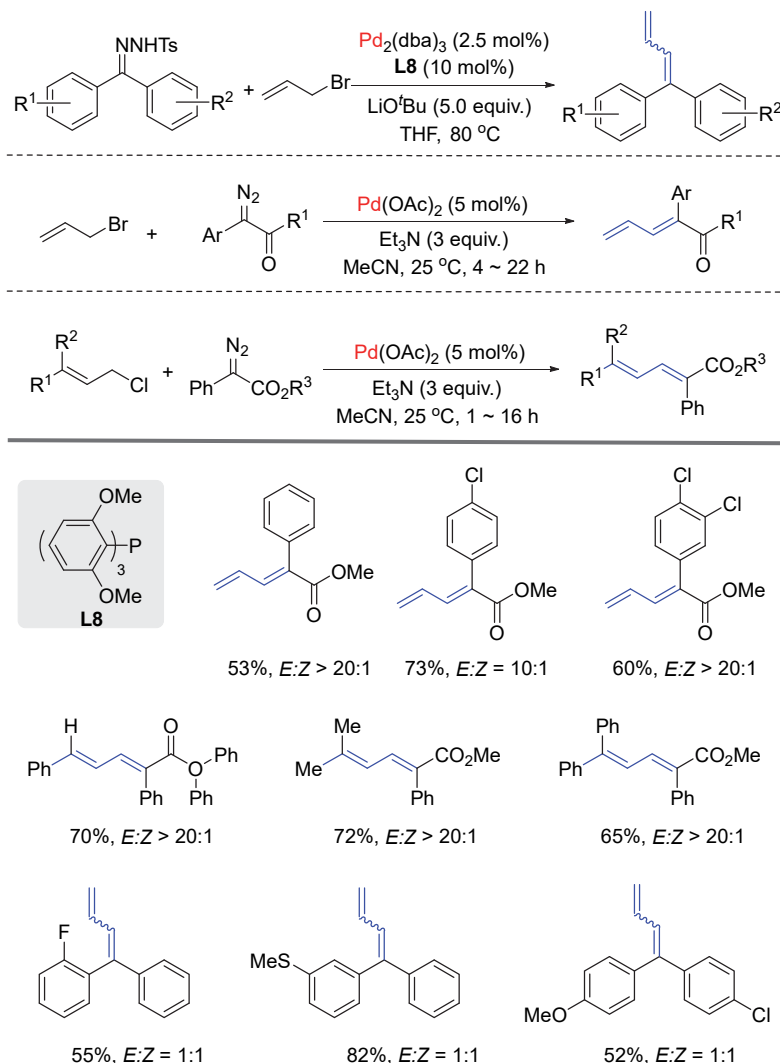
图式 28 钯催化烯炔醇与胺合成 1,3-二烯

Scheme 28 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from enynols and amins



图式 29 钯催化烯丙醇合成 1,3-二烯

Scheme 29 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from allyl alcohol



图式 30 钯催化重氮化合物与烯丙基卤代物合成 1,3-二烯

Scheme 30 Palladium catalyzed synthesis of 1,3-diene from diazo compounds and allyl halides

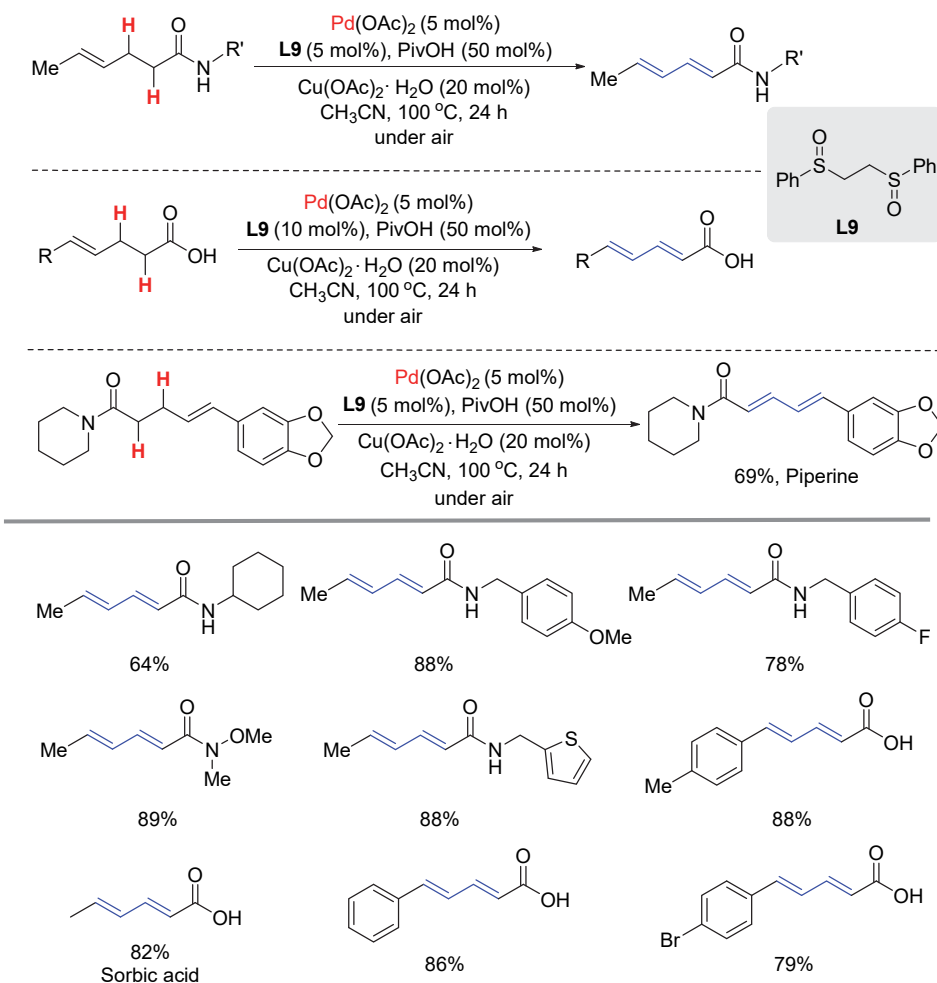
碱, 乙腈为溶剂, 25 °C 条件下反应. 反应条件简单温和, 底物适用性和官能团兼容性好, 反应的立体选择性因底物的不同差别很大. 当用芳基重氮酯为底物时, 也能取得良好的反应效果, 并且, 反应选择性整体优于 *N*-对甲苯磺酰肼化合物. 作者认为反应过程经历 π -烯丙基钯中间体过程.

有机化合物的脱氢反应是合成烯烃化合物的方法之一, 多数反应需要高温或催化剂的存在. 2022 年, Jegannathan 课题组^[60]报道了一种在温和且有氧存在的条件下, 利用钯催化不饱和酰胺或酸的脱氢反应合成 1,3-二烯化合物的方法(Scheme 31). 该课题组以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 二硫砜(L9)为配体, 特戊酸(PivOH)和醋酸铜($\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$)为添加剂, 乙腈为溶剂的体系来实现该反应. 反应对于烷基和芳基取代的不饱和酸或酰胺具有良好的反应效果, 能兼容杂环和卤素等官能团. 另外, 通过该反应可以一步实现 Piperine 的合成.

2 钌(Ru)、铑(Rh)和铱(Ir)催化 1,3-共轭二烯化合物的合成

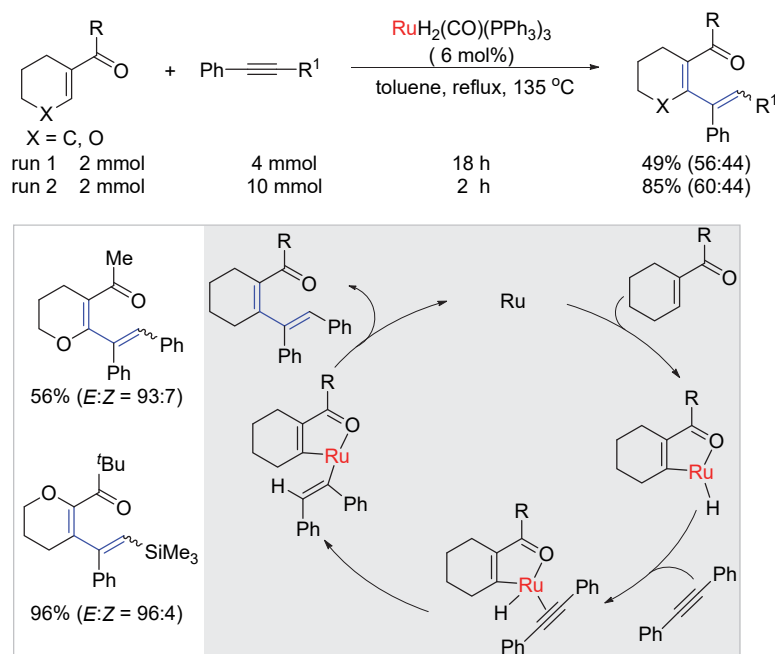
2.1 钌(Ru)、铑(Rh)催化炔烃还原烯基化反应合成 1,3-共轭二烯化合物

钌、铑与钯作为同一周期的贵金属元素, 具有相同的外层电子, 有类似的性质. 在有机合成中, 钌也经常用作催化剂来催化反应, 钌催化剂也常用于催化合成 1,3-二烯化合物的反应. 炔烃还原烯基化反应是合成 1,3-共轭二烯常用的方法. 在 2002 年, Murai 课题组^[61]以 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 作为催化剂催化环烯烃 C—H 键活化的反应来合成 1,3-共轭二烯化合物(Scheme 32). 反应以羰基作为导向基团, 与钌和炔烃形成五元环中间体来活化炔烃 C—H 键, 然后与炔烃迁移插入, 然而在插入过程中有选择性存在, 产物具有立体异构.



图式 31 钯催化脱氢反应合成 1,3-二烯及应用

Scheme 31 Palladium catalyzed dehydrogenation reaction to synthesize 1,3-diene and its application



图式 32 钌催化炔烃还原烯基化反应合成 1,3-二烯其反应机理

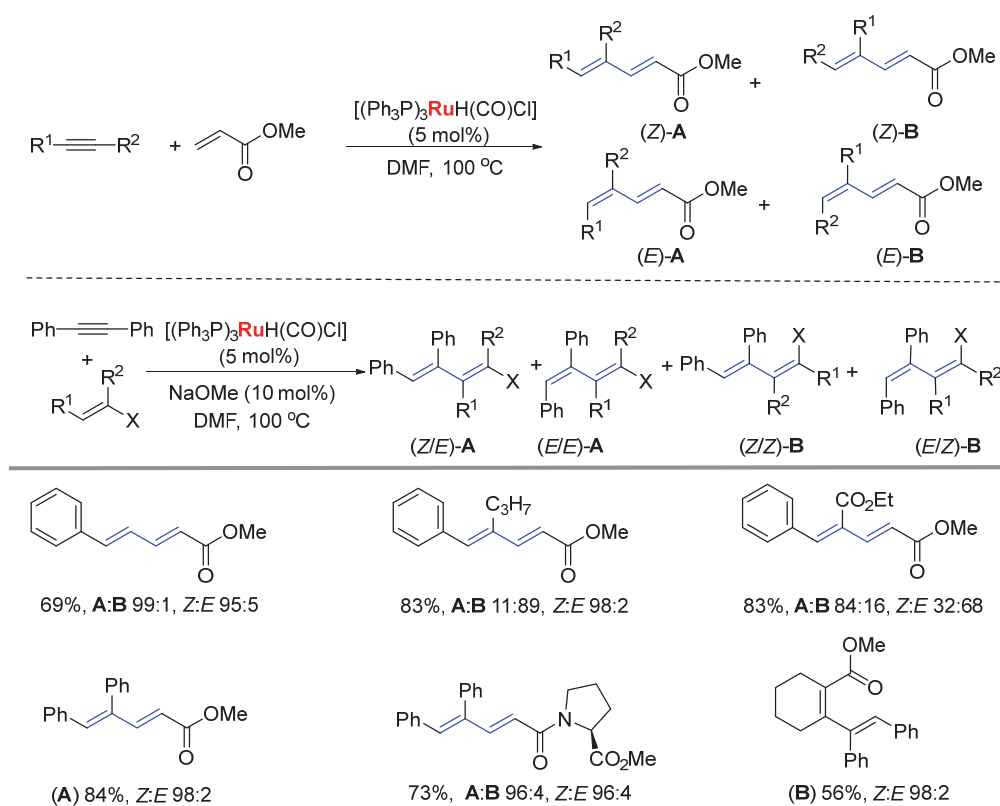
Scheme 32 Ruthenium-catalyzed alkyne reduction alkenylation to 1,3-diene, and its reaction mechanism

2009年, Plietker 课题组^[62]也报道了类似的反应. 该课题组以 $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuH}(\text{CO})\text{Cl}]$ 为催化剂, DMF 为溶剂, 80 °C 条件下实现了无配体参与的催化炔烃与丙烯酸酯的反应, 构筑了 1,3-共轭二烯骨架(Scheme 33). 该反应具有良好的底物适用性和官能团兼容性. 对于不同的取代基, 反应的区域选择性差异较大, 但立体选择性大于 20:1. 在反应过程中, 丙烯酸酯羰基也具有导向作用, 诱导烯烃 C—H 键的活化.

2021 年, Diver 课题组^[63]报道了钌催化烯丙基磷酸酯烯炔 C—H 活化与炔烃的交叉偶联反应, 通过烯炔复分解反应构筑了 1,3-共轭二烯骨架(Scheme 34). 该课题组利用自己设计的钌催化剂, 以简单温和的反应条件实

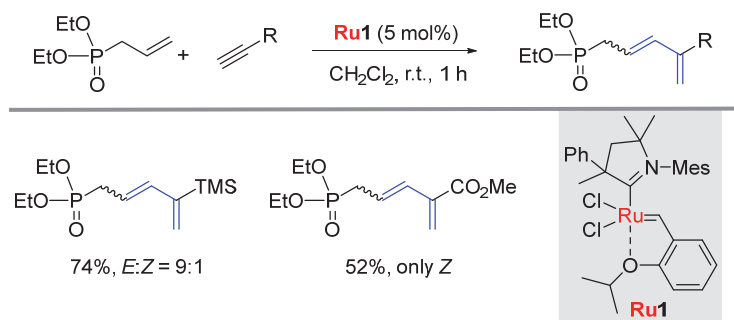
现了 1,3-二烯化合物的合成. 在反应中, 该催化剂展现了高效的催化效果, 反应仅需要 1 h 就能高收率地完成, 同时该反应也表现出了广泛的底物适用性和官能团兼容性. 然而, 该反应对产物立体选择性的控制较差, 产物 E:Z 比例接近 1:1.

2022 年, 黄正课题组^[64]报道了用铱络合物为催化剂, 叔丁胺为添加剂, 乙醇作为溶剂的反应体系成功催化烯炔氢化还原合成 1,3-共轭二烯的方法(Scheme 35). 该方法具有良好的底物适用性和官能团兼容性. 然而, 该催化体系对端炔类化合物具有很大的局限性, 当炔烃末端带有芳香取代基时反应具有优异的选择性, 但取代基为烷基时选择性变差.



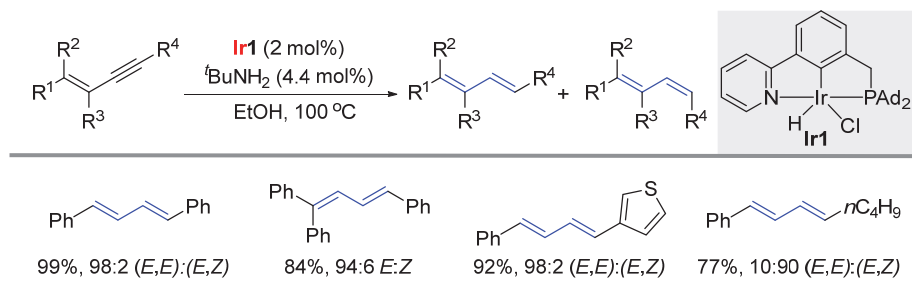
图式 33 钌催化活性烯炔与炔烃合成 1,3-二烯

Scheme 33 Ruthenium catalyzed synthesis of 1,3-diene from active alkenes and alkynes



图式 34 钌催化烯丙基磷酸酯与炔烃合成 1,3-二烯

Scheme 34 Ruthenium catalyzed synthesis of 1,3-diene from allyl phosphate ester and alkyne



图式 35 铱催化烯炔去氢氧化反应合成 1,3-二烯

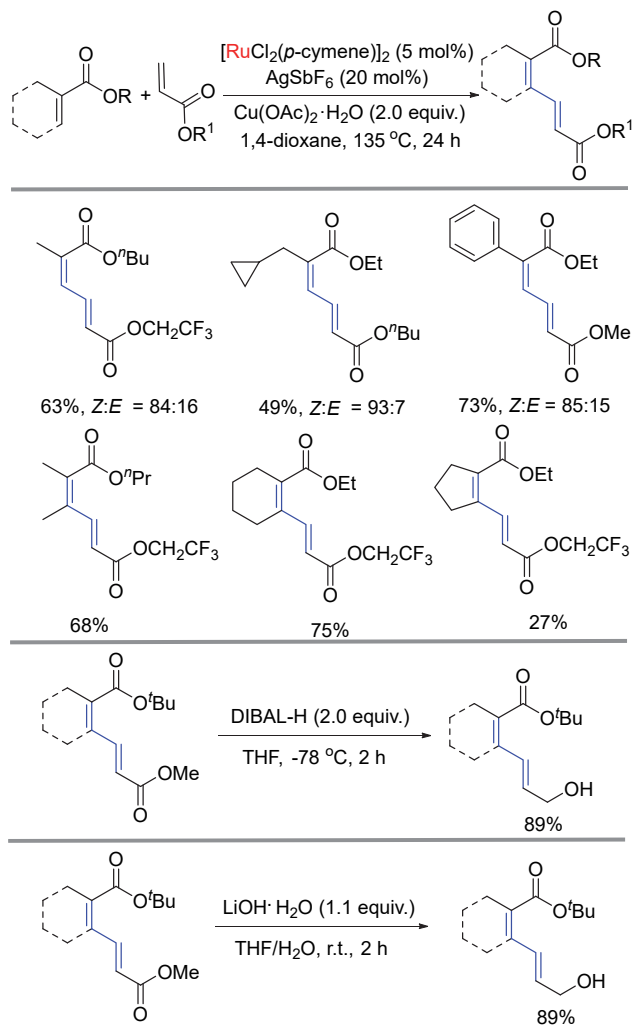
Scheme 35 Iridium catalyzed synthesis of 1,3-diene by dehydrooxidation of enyne

2.2 钌(Ru)、铑(Rh)催化烯烃 C—H 键活化烯基化反应合成 1,3-共轭二烯化合物

2015 年, 徐允河课题组^[65]报道了钌催化烯烃 C—H 键活化烯基化反应, 通过两分子烯烃的交叉偶联反应, 一步高选择性地构建了 1,3-二烯骨架(Scheme 36). 该课题组建立了以 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 为催化剂, AgSbF_6 为添

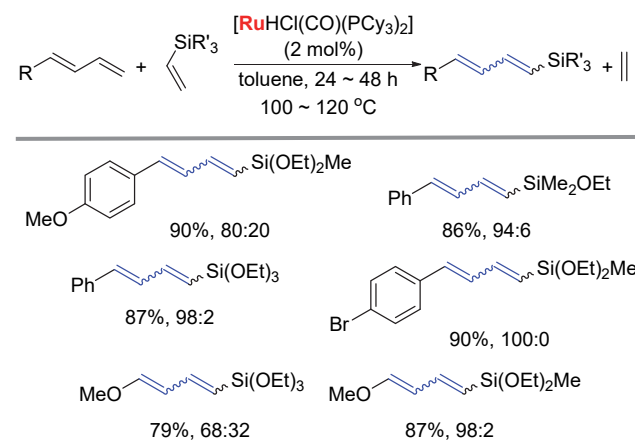
加剂, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂, 1,4-二氧六环为溶剂的催化体系, 并在该体系下实现了两分子活性烯烃的高立体选择性交叉偶联反应. 该反应具有广泛的底物适用性, 对于芳基及烷基取代的烯烃有很好的反应效果, 对于链状烯烃和环状烯烃也有很好的适用性. 同时考察了烯烃的取代基, 对于各种取代的烯丙酯, 该反应都表现出了优异的反应效果和选择性. 并通过克级规模实验和衍生化反应证明了该反应的实用性.

2015 年, Pawluc 课题组^[66]报道了钌催化 1,3-丁二烯与乙烯基硅烷的硅基化反应, 以此来制备功能化的 1,3-共轭二烯化合物(Scheme 38). 该反应的难点在于如何避免乙烯基硅烷的自偶联和脱硅反应, 使其有利于生成交叉偶联产物. 通过对一系列催化剂进行筛选发现, $[\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_2]$ 能很好地避免乙烯基硅烷的自偶联反应, 并且有助于目标产物的生成. 该反应具有很好的底物适用性和官能团兼容性, 但对于含不同取代基的底物, 反应的立体选择性差异很大.



图式 36 钌催化烯炔间 Heck 反应合成 1,3-二烯

Scheme 36 Ruthenium catalyzed Heck reaction of olefins to synthesize 1,3-diene



图式 37 钌催化二烯功能化反应合成 1,3-二烯

Scheme 37 Ruthenium catalyzed functionalization of diene to synthesize 1,3-diene

2016 年, Lam 等^[67]报道了以酰胺作为导向基团实现芳环邻位 C—H 键的活化, 进而与二烯烃反应实现在芳环上引入二烯烃的反应. 在反应中, 该课题组以铑(Rh)

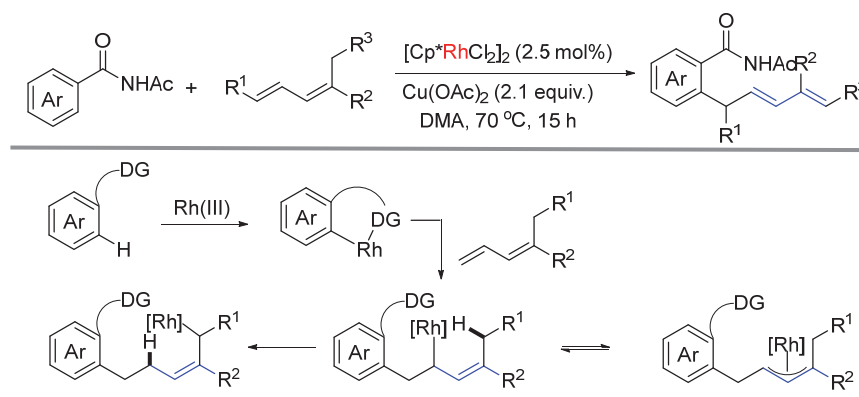
为催化剂, 通过 1,4-Rh(III) 迁移实现了二烯烃的合成 (Scheme 38). 醋酸铜作为重要的添加剂参与了反应, 其作用在于生成活性 Rh 催化剂以及促进 Rh 催化剂的循环.

氟原子具有独特的化学性质, 因此, 氟化共轭二烯在药物化学、生物化学和材料科学等领域具有广泛的应用^[68]. 2019 年, 冯超等^[69]报道了铑催化二氟烯烃脱氟烯基化反应 (Scheme 40), 通过二氟烯烃与活性烯烃 C—H 活化交叉偶联反应高收率地得到 1,3-共轭二烯产物. 对于二氟烯烃而言, 可以兼容芳基、烷基、杂环及大共轭取代基, 能兼容卤素、硝基、酯基及氰基等官能团, 但对于大共轭杂环喹啉反应效果相对较差. 对于活性烯烃也有广泛的底物适用性, 芳基、烷基及杂原子取代烯烃都能以高反应收率得到目标产物, 也能兼容多种官能团, 如果烯烃末端有取代基时反应效果变差. 机理研究结果表明, 反应首先从活性烯烃开始, 在反应过程中,

活性烯烃酰胺 N 原子具有导向作用, 与铑催化剂形成稳定的五元环, 然后对二氟烯烃进行迁移插入, 最后经过 β -F 消除得到目标产物. 反应产物之所以是单一构型, 是因为活性烯烃酰胺 N 原子具有导向作用, 反应过程中形成稳定的五元环, 控制反应立体选择性地得到单一构型产物.

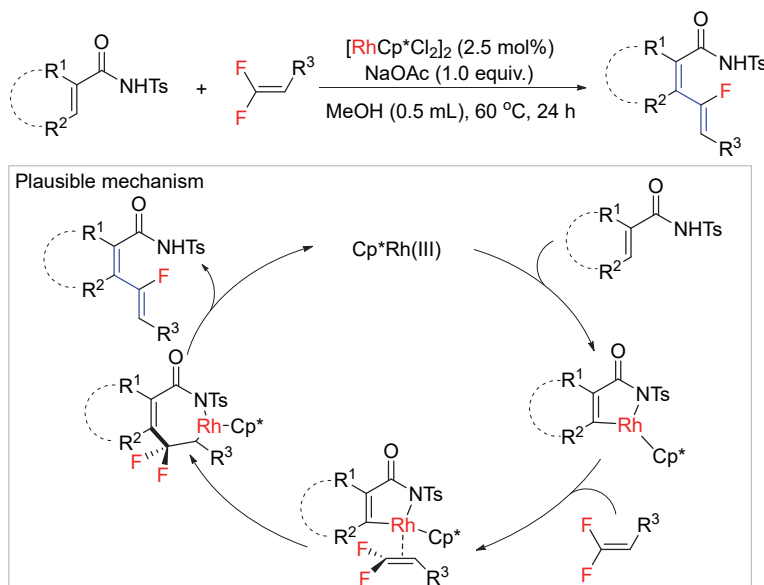
2.3 钌(Ru)、铑(Rh)催化的其他反应类型合成 1,3-共轭二烯化合物

到目前为止, 取代 1,3-二烯的立体选择性合成仍然是一个相当大的挑战. 如何提高反应选择性或避免出现立体选择性是目前 1,3-共轭二烯合成的难点. 针对这个问题 Mazet 课题组^[70]提出了一种新的思路, 通过钌催化远程动力学控制氢迁移策略来实现 1,3-共轭二烯的合成 (Scheme 40). 该反应具有优异的立体选择性, *E/Z* 大于



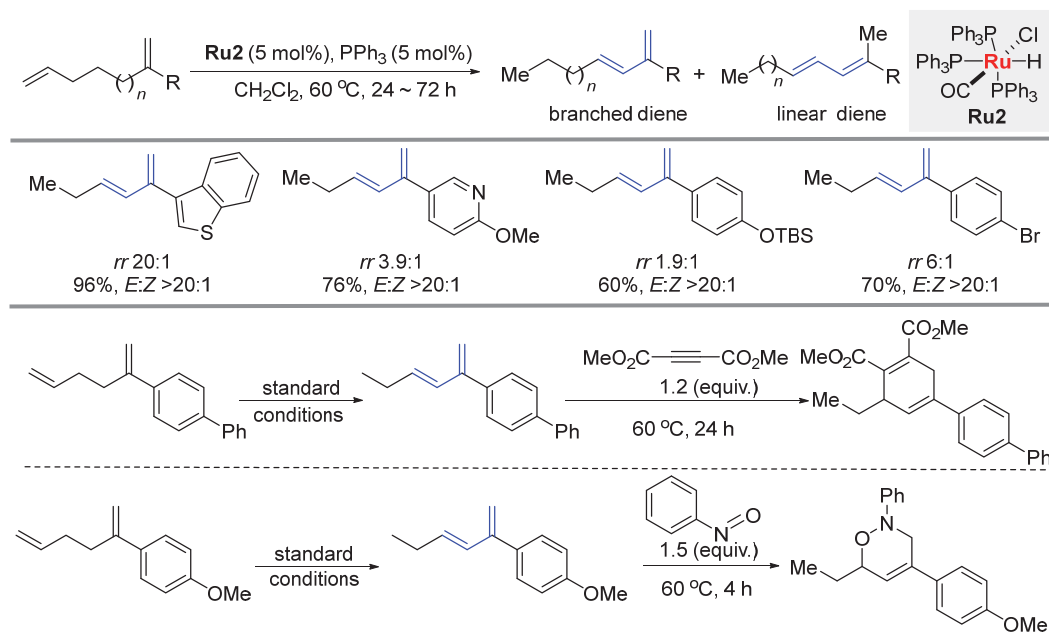
图式 38 铑催化 1,3-二烯功能化反应

Scheme 38 Rhodium catalyzed functionalization of 1,3-diene



图式 39 铑催化烯烃 C—H 键活化烯基化反应合成 1,3-二烯及反应机理

Scheme 39 Rhodium catalyzed olefin C—H bond activation alkenylation reaction to synthesize 1,3-diene and its reaction mechanism



图式 40 钌催化烯烃远程异构化合成 1,3-二烯

Scheme 40 Ruthenium catalyzed remote isomerization of alkenes to synthesize 1,3-diene

20:1, 解决了传统 1,3-二烯制备方法中立体选择性差的问题. 同时, 该反应具有良好的官能团兼容性和广泛的底物适用性. 作者通过克级规模反应和 1,3-二烯衍生化反应证明了该反应的实用性.

2021 年, Marcus 课题组^[71]报道了一种铑催化不饱和重氮化合物诱导 β -H 消除合成功能化 1,3-共轭二烯的方法 (Scheme 41). 首先利用简单原料通过简单温和的条件合成不饱和重氮化合物. 然后, 在 $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ 催化下, 乙腈中回流 0.5 h 就可以实现功能化 1,3-二烯的合成, 但整体反应产率偏低. 该方法还可以构建多烯烃大共轭结构, 如果不饱和重氮化合物烯烃末端连有芳环, 以 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 为催化剂, 在甲苯中回流 10 min 就可以实现多烯烃化合物的合成. 该课题组认为, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 的亲电性小于 $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$, 更有利于催化不饱和重氮化合物通过分子内的 buchner 型环膨胀^[72]生成环四烯化合物.

3 镍催化 1,3-共轭二烯化合物的合成

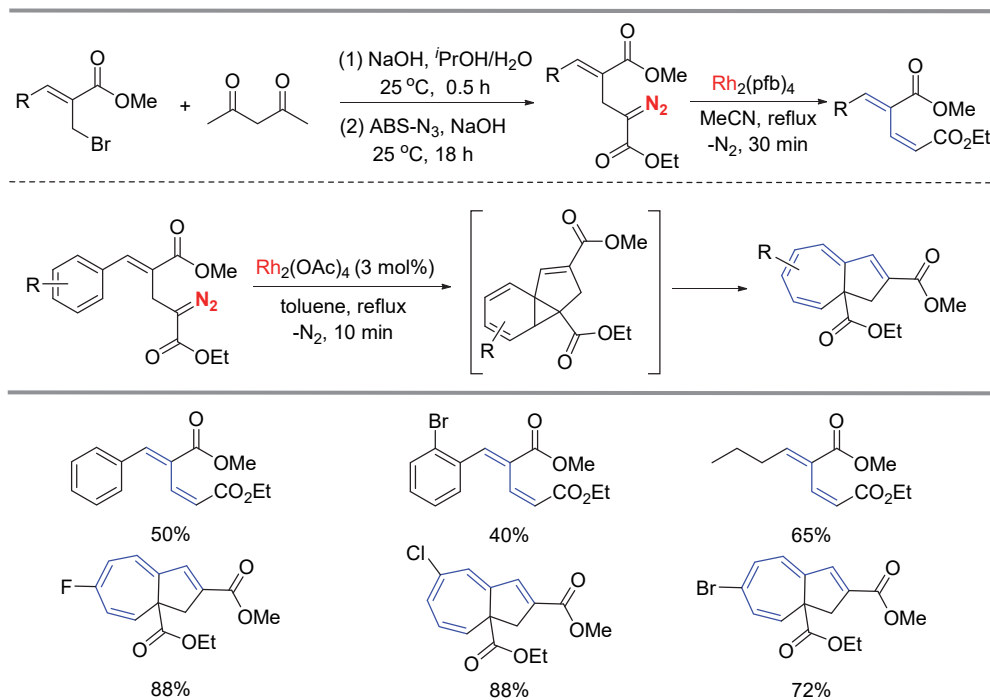
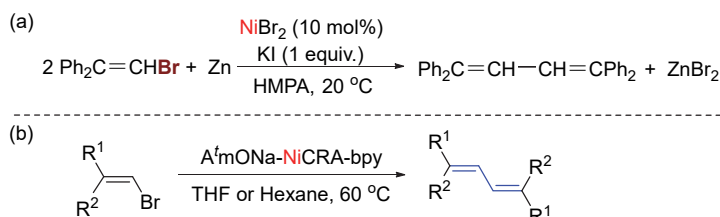
3.1 镍催化烯基亲电试剂交叉偶联反应合成 1,3-共轭二烯化合物

镍为第四周期第 VIII 族元素, 在地壳中的含量极为丰富且价格低廉. 镍的原子半径比钯小, 其亲核性更强, 与亲电试剂氧化加成也更容易. 在惰性化学键活化中, 镍催化剂是最有效的催化剂之一, 如酯、醚和酰胺等均能在镍催化体系中活化, 参与偶联反应. 镍催化烯基亲电试剂参与的亲电交叉偶联反应是构建功能烯烃的主要方法. 该策略具有原子经济性高、官能团兼容性好以

及底物结构多样化等特点, 弥补了传统金属试剂偶联带来的不足. 早在 1984 年, Takagi 等^[73]报道了以 NiBr_2 或 NiI_2 为催化剂, 锌粉为还原剂, KI 为添加剂的催化体系催化烯基溴的自偶联, 成功构建了 1,3-二烯骨架, 为镍催化亲电交叉偶联反应合成 1,3-二烯化合物开创了先河. 反应需要加入等物质的量的 KI, 在反应过程中碘离子首先与烯基卤代物发生卤素交换生成烯基碘, 然后参与反应 (Scheme 42, a), 但该反应对底物的限制较大, 无法兼容复杂官能团. 通过自偶联策略只能得到结构单一的二烯产物, 对于一些复杂分子和天然产物活性分子无法适用. 另外, 无法控制反应选择性, 导致产物具有多种构型. 随后 1986 年, Caubere 等^[74]也报道了类似的反应, 他们以 $\text{A}^m\text{ONa-NiCAR-bpy}$ 为催化剂催化烯基溴代物的自偶联反应合成 1,3 二烯化合物. 该方法不需要对底物进行预官能团化, 但对底物局限性较大, 限制了底物结构的多样性 (Scheme 42, b).

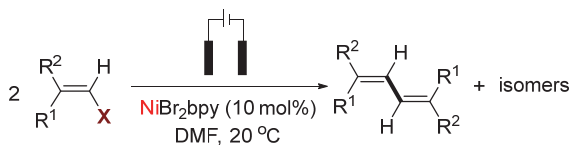
2000 年, Nédélec 课题组^[75]改进前人的方法, 用联吡啶 (bpy) 为配体, NiBr_2 为催化剂, 通过电催化的方法实现了烯基卤代物的自偶联. 该课题组以不锈钢棒作为阴极, 镁条作为阳极, 四丁基溴化铵作为支持电解质, 一锅法合成了 1,3-二烯化合物 (Scheme 43). 该方法以清洁的电促进电子转移, 避免了大量金属还原剂的参与, 减少了重金属的污染. 虽然该方法避免了烯基卤代物的预官能团化, 但仍然无法实现反应选择性的控制, 并没有改善底物范围狭小的局限性.

有机氟化合物是多种商业产品 (如农药、药品和先

图式 41 铑催化 α -重氮- γ,δ -不饱和酯合成 1,3-二烯Scheme 41 Rhodium catalyzed synthesis of 1,3-diene from α -diazo- γ,δ -unsaturated esters

图式 42 镍催化烯基亲电试剂自偶联合成 1,3-二烯

Scheme 42 Nickel catalyzed self-coupling of alkenyl electrophile to 1,3-diene



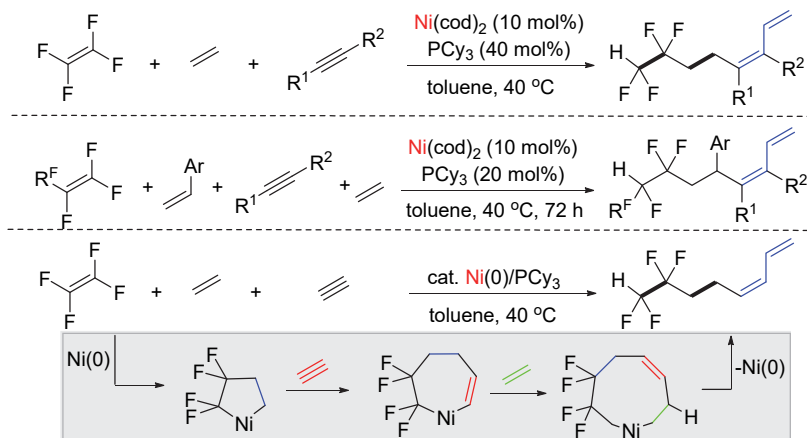
图式 43 镍催化烯基亲电试剂自偶联合成 1,3-二烯

Scheme 43 Nickel catalyzed self-coupling of alkenyl electrophiles into 1,3-diene

进材料)的重要成分,因此需要大量经济的有机氟原料作为合成它们的起始原料^[76]. 2017 年, Ogoshi 课题组^[77]报道了镍催化以四氟乙烯(TFE)为原料,通过与乙烯、炔烃的一锅法三组分或四组分反应,一步合成含氟 1,3-二烯化合物的方法. 该方法有效利用 TFE 作为起始原料,通过 TFE 和不饱和化合物与 Ni(0)的氧化环化反应制备含氟 1,3-二烯化合物(Scheme 44). 反应采用简单的 Ni(cod)₂/PPh₃ 催化体系,甲苯为溶剂,反应条件简单温和. 反应过程中乙烯具有重要的作用,既是反应原料也

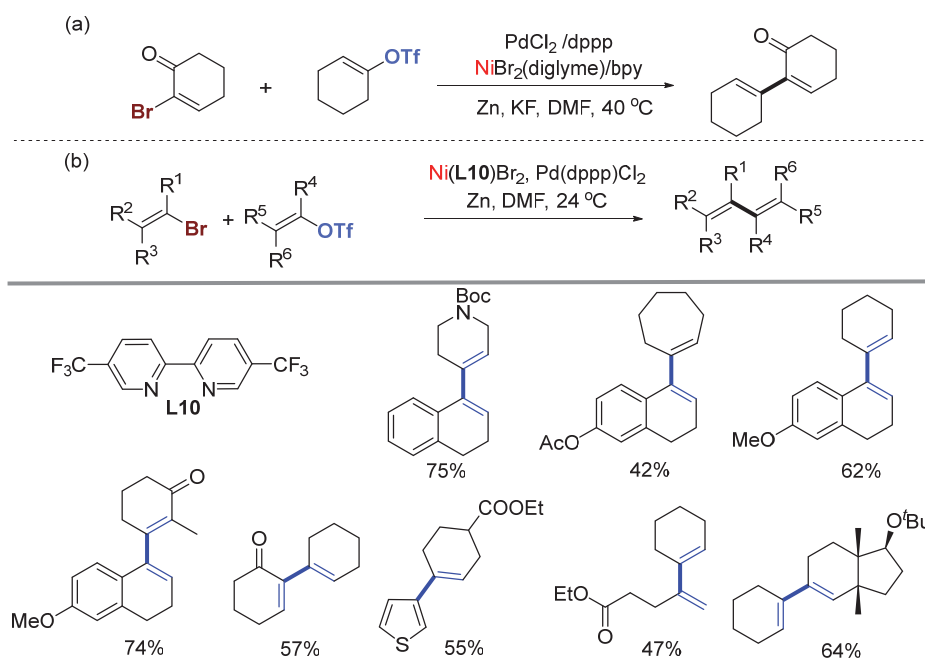
是形成环状过渡态的重要单元.

双金属催化是近几年发展起来的新型催化方向,在双金属催化中,双金属之间的协同作用使其催化性能优于单金属催化剂. 尤其是含有一种贵金属和一种廉价金属的双金属,贵金属作为一个活性位点,廉价金属通过电子或者几何效应来影响贵金属,或者通过与反应物成键来影响反应的中间态,或者生成界面活性位点等,这些都可以提高双金属催化剂的整体性能. 2015 年, Weix 课题组^[78]就开发了以 NiBr₂ 和 PdCl₂ 作为双金属催化剂的催化体系,催化芳基磺酸酯和芳基溴代的亲电交叉偶联反应. 该类反应在底物活化和控制交叉反应选择性方面有很大的挑战(Scheme 45, a). 该课题组利用双金属催化体系,以钯催化来活化芳基磺酸酯,镍催化剂活化芳基溴代物,最后将二者中间体通过转金属化作用完美结合起来,得到目标产物. 随后,该课题组^[79]在 2018 年继续报道了以镍、钯双金属为催化剂的体系(Scheme 45,



图式 44 镍催化四氟乙烯、炔烃、烯烃一锅法反应合成 1,3-二烯

Scheme 44 Nickel catalyzed synthesis of 1,3-diene by one-pot reaction of tetrafluoroethylene, alkyne and olefin



图式 45 镍、钯共催化烯基亲电试剂还原偶联反应合成 1,3-二烯

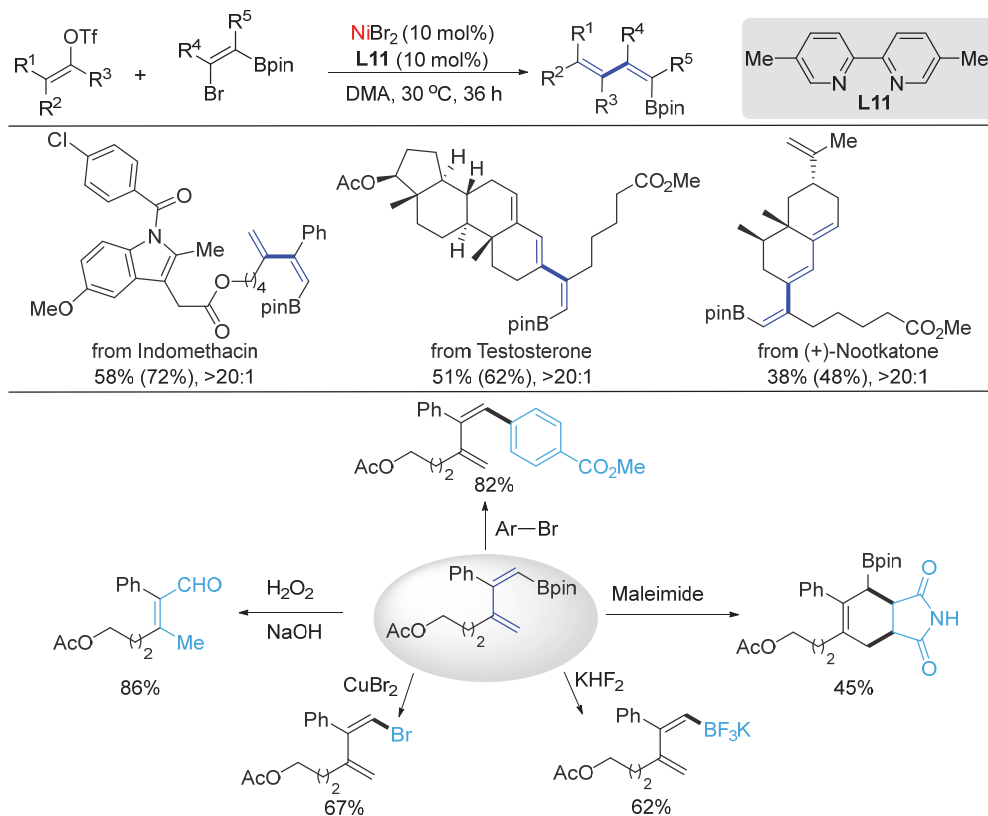
Scheme 45 Nickel and palladium cocatalyzed reduction coupling reaction of alkene-based electrophiles to synthesize 1,3-diene

b), 催化烯基溴代物和烯基磺酸酯的反应, 通过两分子亲电试剂的交叉偶联构建 1,3-共轭二烯骨架. 此类方法大大扩展了原料的来源, 丰富了产物的分子多样性, 对于合成天然产物分子及药物活性分子具有重要的意义. 更重要的是, 此类方法是定点反应, 产物结构单一, 解决了传统方法中产物结构中立体选择性难以控制的难题.

功能化烯基亲电试剂对于构建复杂共轭二烯和实现生物大分子的多重修饰具有很重要的作用. 1,3-共轭烯基硼兼具烯烃和有机硼试剂的双重作用, 是有机合成重要的中间体, 也是研究的热点. 2021 年, 舒兴中课题组^[80]报道了镍催化亲电交叉偶联反应合成 1,3-共轭烯基硼试剂的方法(Scheme 46). 该课题组以烯基溴代硼酸

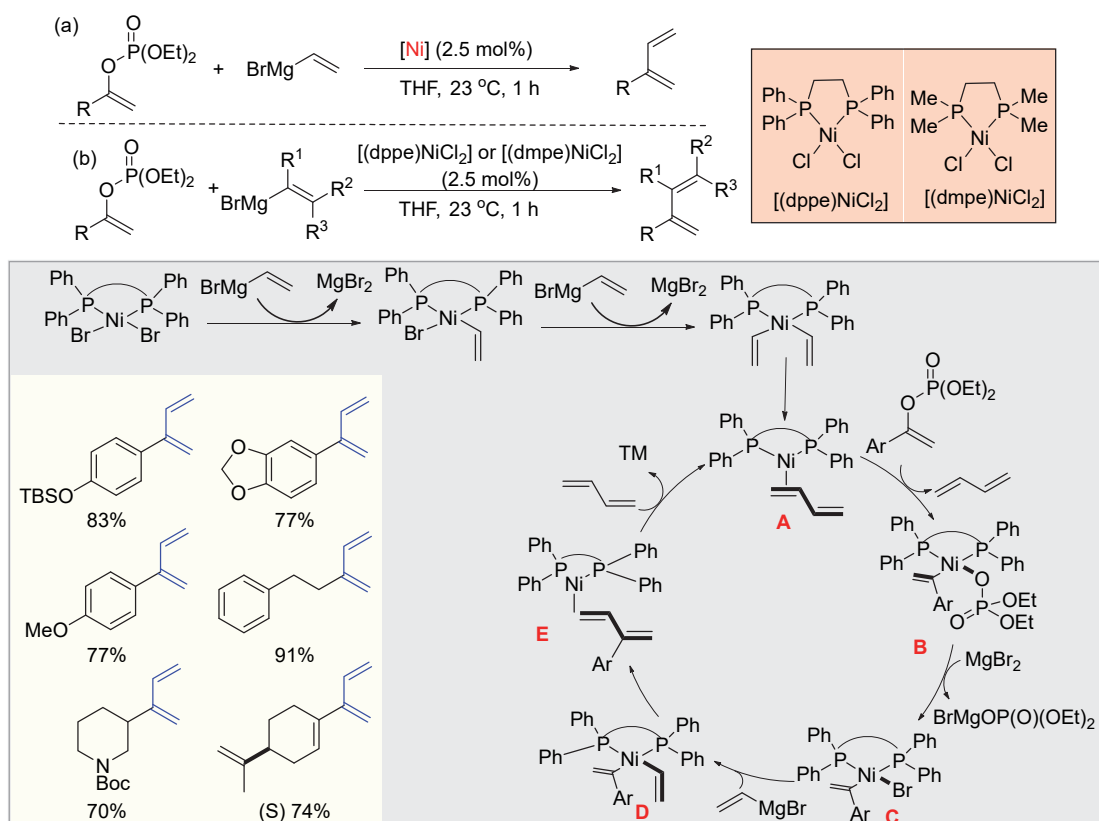
酯为底物, 与烯基磺酸酯发生亲电交叉偶联, 一步高选择性地构建了共轭烯基硼骨架. 反应具有条件简单温和、底物范围广、官能团耐受性好以及可以实现克级规模反应等特点. 另外, 可以实现生物活性分子睾酮、诺卡酮以及药物分子吡啶美辛的修饰, 还可以实现 Suzuki 偶联反应、Diels-Alder 环化反应以及共轭五烯化合物的合成, 完成共轭烯烃的多种衍生化反应.

格氏试剂作为活泼的亲核试剂, 是有机合成反应常用的试剂之一. 格氏反应操作简便, 应用广泛, 是构建碳-碳键非常重要的方法, 也是合成烯烃化合物的重要方法之一. 2018 年, Mazet 及同事^[81]报道了一种以烯基格氏试剂和烯基磺酸酯为原料的简单快速制备 1,3 共轭二烯的方法(Scheme 47, a). 该方法以[(depe)NiCl₂]为催



图式 46 镍催化烯基亲电试剂还原偶联反应合成 1,3-二烯

Scheme 46 Nickel catalyzed reduction coupling of alkenyl electrophiles to synthesize 1,3-diene



图式 47 镍催化 Kumada 偶联反应合成 1,3-二烯及其反应机理

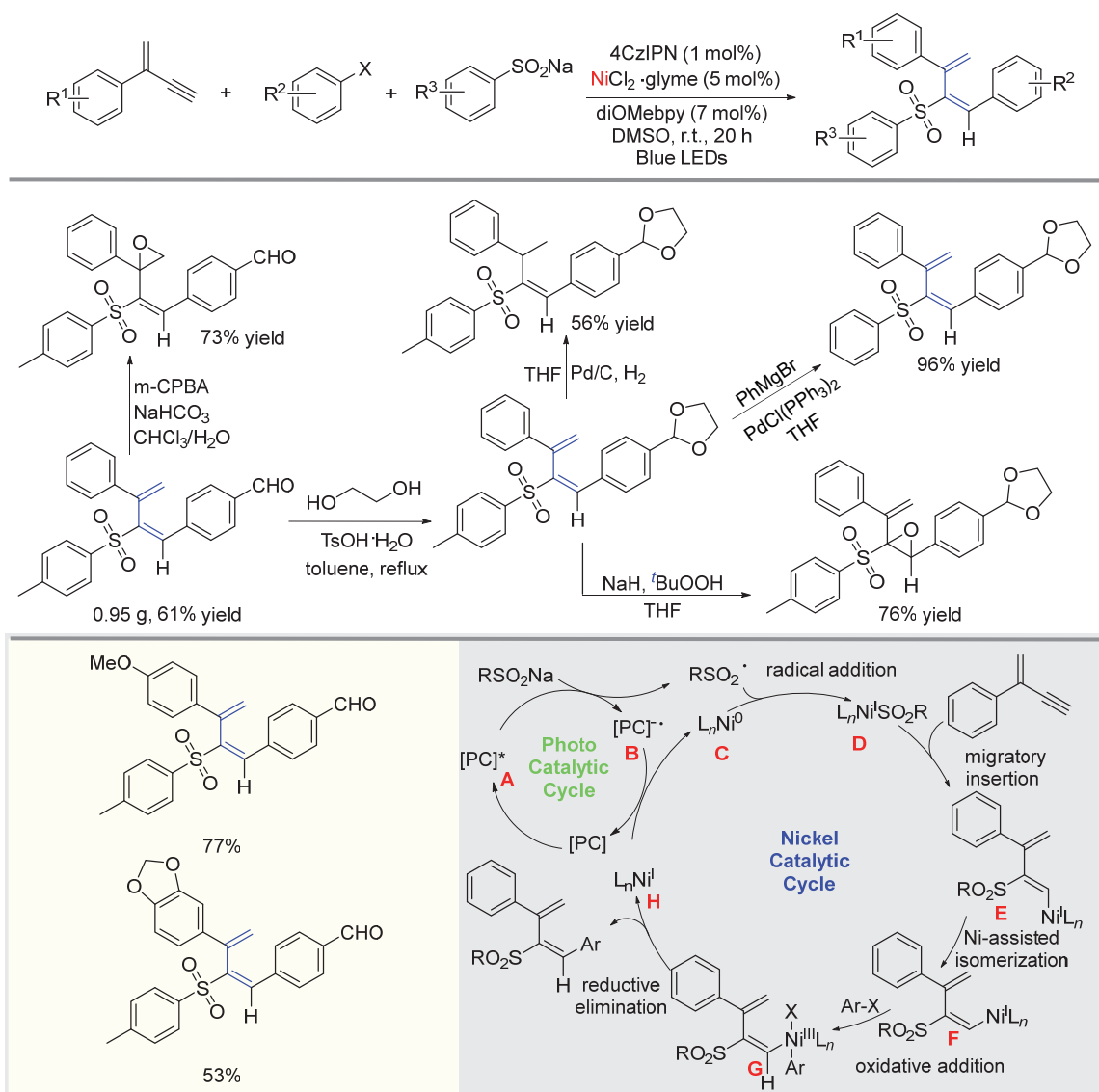
Scheme 47 Nickel catalyzed synthesis of 1,3-diene by Kumada coupling reaction and its reaction mechanism

化剂, 以 THF 为溶剂, 23 °C 下反应 1 h 就能高产率地得到目标产物. 该反应具有广泛的底物适用性, 烷基、芳基及杂环取代的烯基磷酸酯都能很好地反应, 也适用于烷基或芳基取代的烯基格氏试剂. 另外, 该反应也具有优秀的官能团兼容性, 对于卤素、酯基和硅烷基等官能团有很好的兼容性, 但作为活性亲核试剂, 仍然无法兼容带有活泼氢的官能团. 虽然该反应具有广泛的底物适用性和优秀的官能团兼容性, 但其详细的反应机理仍然不是很清楚. 随后在 2021 年, 该课题组^[82]继续以烯基磷酸酯和烯基格氏试剂为反应模板对该反应的反应机理进行了详细的研究(Scheme 47, b). 基于一系列控制实验和动力学实验, 作者最终认为镍催化剂首先与烯基格氏试剂经过两次转金属化作用形成中间体 **A**, 然后与

烯基磷酸酯氧化加成得到中间体 **B**, 中间体 **B** 中的磷酸酯与 MgBr_2 进行阴离子交换得到中间体 **C**, 然后与烯基格氏试剂进行转金属化形成中间体 **D**, 中间体 **D** 经过还原消除最终得到目标产物, 而镍催化剂与前期生成的 1,3-丁二烯配位继续参与循环.

3.2 镍催化炔烃双官能团化反应合成 1,3-共轭二烯化合物

2021 年, 卢一新课题组^[83]报道了镍光协同催化炔烃双官能团化反应合成 1,3-共轭二烯的新方法(Scheme 48). 该课题组以烯炔、芳基卤代烃及芳基磺酸钠为原料, $\text{NiCl}_2 \cdot \text{glyme}$ 为催化剂, 2,4,5,6-四(9-咔唑基)-间苯二腈(4CzIPN)作为光敏剂, 在光催化下, 通过三组分磺酰化反应合成了磺酰基取代的 1,3-二烯化合物. 反应底物



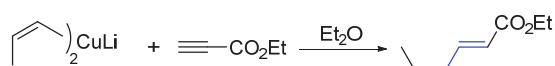
图式 48 镍光协同催化炔烃双官能团化反应合成 1,3-二烯及反应机理

Scheme 48 Nickel-photosynergistic catalyzed synthesis of 1,3-diene through alkyne bifunctional group reaction and its reaction mechanism

范围广,官能团兼容性好,能兼容卤素、醛基及氰基等官能团。作者利用克级规模反应和底物的衍生化反应证明了该反应的实用性。关于机理,作者认为,在光催化下,芳基磺酸钠形成自由基,然后被Ni(0)捕获得到一价镍中间体 **D**,随后对炔烃进行迁移插入得 **E**,经过异构化作用后 **F** 与芳基卤代烃进行氧化加成形成三价镍中间体 **G**,最后经过还原消除得到目标产物,而 Ni(III)被还原为 Ni(I),在光的作用下还原为 Ni(0)继续参与反应。

4 铜催化 1,3-共轭二烯化合物的合成

铜(Cu)是人类研究最早的廉价金属,具有良好延展性、导热性和导电性。铜与镍为同周期的元素,具有类似的性质,在催化领域具有重要的应用,因此,铜也是合成 1,3-共轭二烯常用的催化剂。早在 1971 年,科学家就提出以烯基锂试剂与 CuI 形成铜锂试剂,然后与炔烃进行反应合成 1,3-二烯化合物^[84]。该方法需要等物质的量的 CuI 参与反应,缺乏经济性(Scheme 49)。



图式 49 铜锂试剂参与的 1,3-二烯的合成

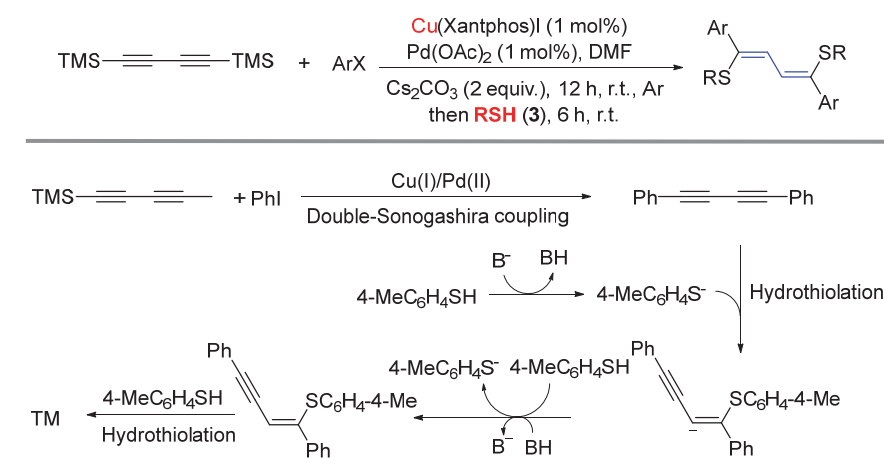
Scheme 49 Synthesis of 1,3-diene involved copper-lithium reagents

2021 年,殷国栋课题组^[85]报道了铜、钯共催化炔烃高区域选择性和立体选择性合成双磺基取代 1,3-二烯。该课题组首先以 1,3-二炔和芳基卤代烃为原料,以 Pd(OAc)₂ 和 Cu(Xantphos)I 作为催化剂, Cs₂CO₃ 作为碱性添加剂,在氩气氛围中室温反应 12 h,然后加硫醇在室温下继续反应 3 h,就能得到目标产物(Scheme 50)。反应适用于芳基或杂环取代的芳基卤代物,对于烷基及芳基取代的硫醇也有很好的反应效果。通过控制实验发

现,在没有催化剂只有碱时也能达到相同的反应效果,然而,没有碱存在时反应效果很差。另外,以烯炔为底物与硫醇反应也能得到优秀的反应效果,说明在反应过程中有烯炔形成,并且是重要过程。所以,该课题组认为,金属催化剂的作用在于催化硅基取代炔烃与芳基的偶联反应,然后在碱的作用下,硫醇与二炔经过两次加成反应得到目标产物。

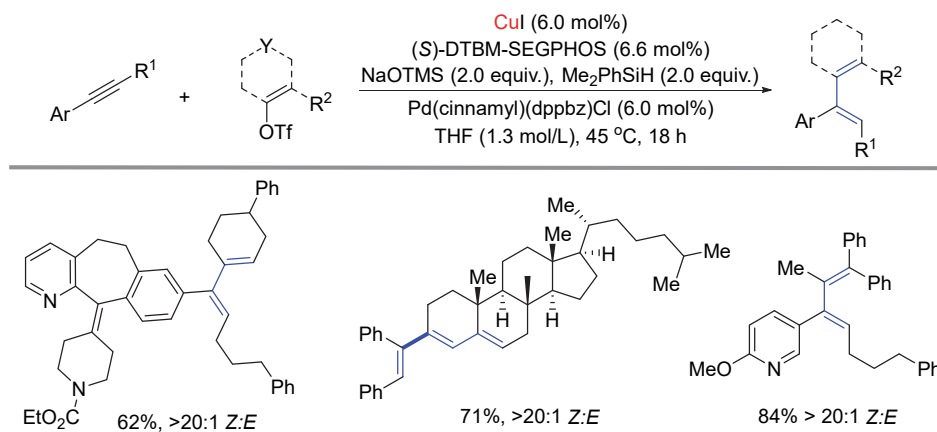
2021 年, Buchwald 课题组^[86]也报道了利用铜、钯双金属催化体系,催化炔烃与烯基亲电试剂高立体选择性合成 1,3-二烯的方法(Scheme 51)。烯基磺酸酯可以通过炔烃或酮来合成,原料来源丰富,分子结构多样,更重要的是很多活性天然产物可以转化为烯基磺酸酯,对丰富分子结构多样性有重要的意义。通过对炔烃取代基进行考察发现,反应对于烷基、芳基及杂环取代的炔烃都能适用,并且具有优异的立体选择性,同时还能兼容醛基、硅烷基或三氟甲基等官能团。对于磺酸酯而言,环状烯基磺酸酯反应性更好,并且可以扩展到八元环;链状烷基取代的烯基磺酸酯也能反应,并且具有优秀的立体选择性。通过该方法可以实现药物分子(氯雷他定)和天然产物分子的修饰。

烯基磺试剂兼具烯炔和有机硼试剂的双重特性,在有机合成中有重要的应用。2011 年, Ito 课题组^[87]报道了铜催化烯炔化合物的区域选择性单硼化反应,以联硼酸酯作为硼化试剂,成功构建了 1,3-共轭二烯基硼骨架(Scheme 52)。反应对于带有烷基或芳基的炔烃具有良好的反应效果,也适用于端炔化合物。然而,硼的取代位置受炔烃末端取代基影响较大,当炔烃末端取代基为烷基或氢时,单硼化反应以炔烃末端取代为主,若取代基为芳基,则以内取代单硼化反应为主。产物二烯基硼化合物可以发生 Suzuki 反应和 Diels-Alder 反应,实现进一步衍生化反应。



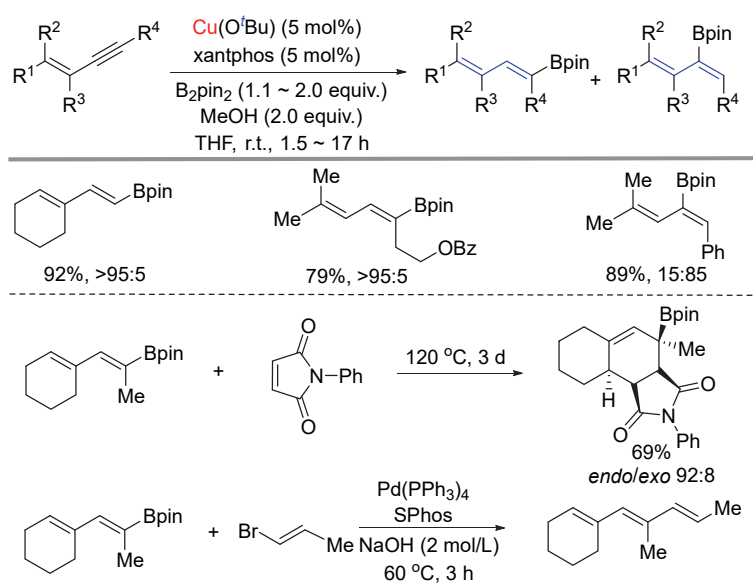
图式 50 铜催化二炔、芳基卤代烃及硫醇一锅法反应合成功能化 1,3-二烯

Scheme 50 Copper catalyzed synthesis of functionalized 1,3-diene through one-pot reaction of dialkyne, aryl halocarbons and thiols



图式 51 铜催化炔烃与烯基磺酸酯合成 1,3-二烯

Scheme 51 Coppe catalyzed synthesis of 1,3-diene from alkynes and enyl sulfonates

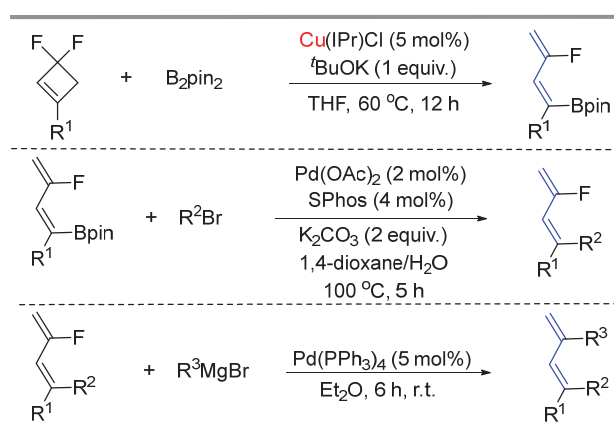


图式 52 铜催化炔烃官能团化反应合成 1,3-二烯

Scheme 52 Coppe catalyzed synthesis of 1,3-diene through alkyne functional group reaction

2022 年, 夏莹等^[88]报道了铜催化二氟环丁烯开环去氟硼化反应, 合成了硼酸酯、氟双官能团化的 1,3-共轭二烯化合物(Scheme 53). 该反应具有良好的底物适用性, 对于芳基或烷基取代的二氟环丁烯具有良好的反应效果. 另外, 作者通过一系列 Suzuki-Miyaura 偶联反应和 Kumada-type 偶联反应证明了产物的实用性.

2018 年, Mastral 课题组^[89]报道了铜、钯共催化炔烃、烯基溴代物及联硼酸酯三组分一锅法合成 1,3-共轭二烯基硼的方法(Scheme 54). 该方法适用于环烯烃和链烯烃, 对于多取代的炔烃和烯基溴代物有良好的反应效果. 作者认为, 在反应过程中, 铜催化剂首先与联硼酸酯进行配体交换, 然后对炔烃进行迁移插入, 而钯催化剂则与烯基溴代物发生氧化加成, 然后与铜中间体发生配体交换, 经过还原消除得到产物. 2022 年, 傅尧



图式 53 铜催化二氟环丁烯开环去氟硼化反应合成 1,3-二烯

Scheme 53 Copper-catalyzed ring-opening defluoroboration of difluorocyclobutene to synthesize 1,3-diene

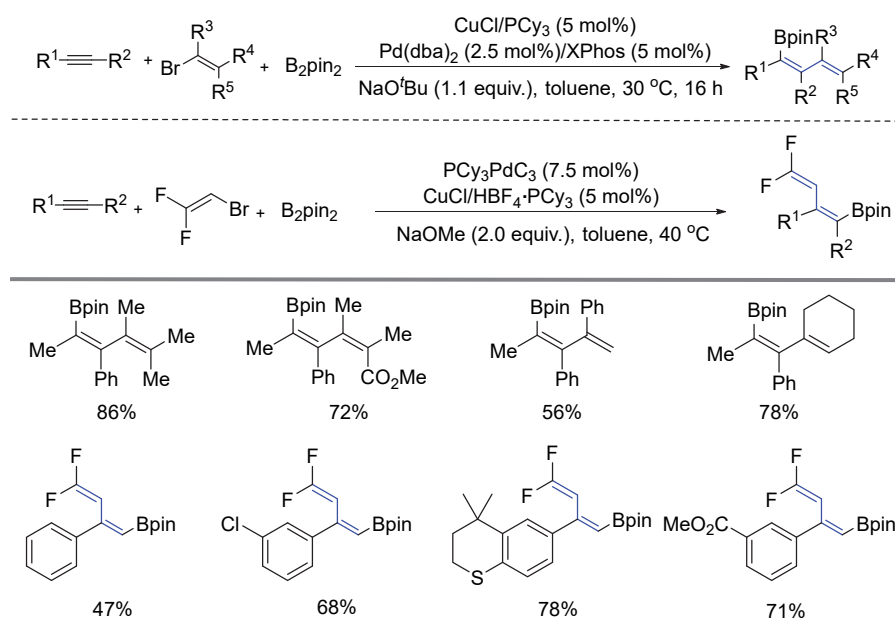
课题组^[90]也报道了类似的方法,该课题组以二氟代烯基溴或二氟代烯基磺酸酯作为烯基化试剂,采用相同的策略构建了二氟取代 1,3-共轭烯基硼试剂。

5 其他金属催化 1,3-共轭二烯化合物的合成

2014 年, Sammis 等^[91]报道了一种通过自由基环化策略合成 1,3-共轭二烯的方法(Scheme 55)。该课题组以溴代烯丙基胺为原料,以偶氮二异丁腈(AIBN)为自由基引发剂,在 Bu_3SnH 作用下以苯为溶剂, 80 °C 条件下高立体选择性地得到 1,3-二烯产物。另外,该方法还可

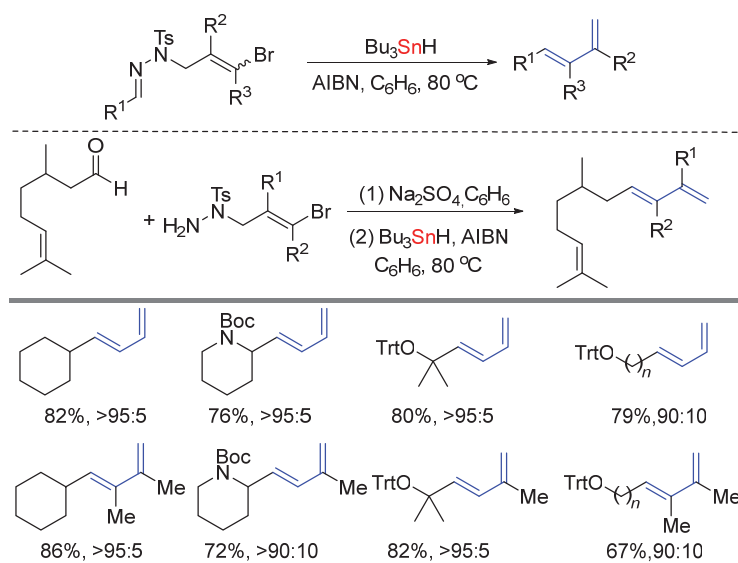
用于从醛开始快速合成 1,3-二烯,收率高,立体选择性好。这种方法不仅在合成上有用,而且是直接将对甲苯磺酰肼转化为环重氮烯中间体的第一个例子。

2016 年,邓亮课题组^[92]实现了铁催化高区域和立体选择性合成多取代 1,3-二烯。该课题组发现 Fe(II)-NHC 配合物可以作为不对称内炔与烷基格氏试剂的双碳金属化反应的催化剂,高效地产生二烯基金属试剂,然后经过 H_2O 淬灭或卤代反应得到二烯或烯基卤代物(Scheme 56)。通过底物扩展发现,该反应有广泛的底物适用性,对于芳基、烷基以及杂环取代的炔烃有很好的



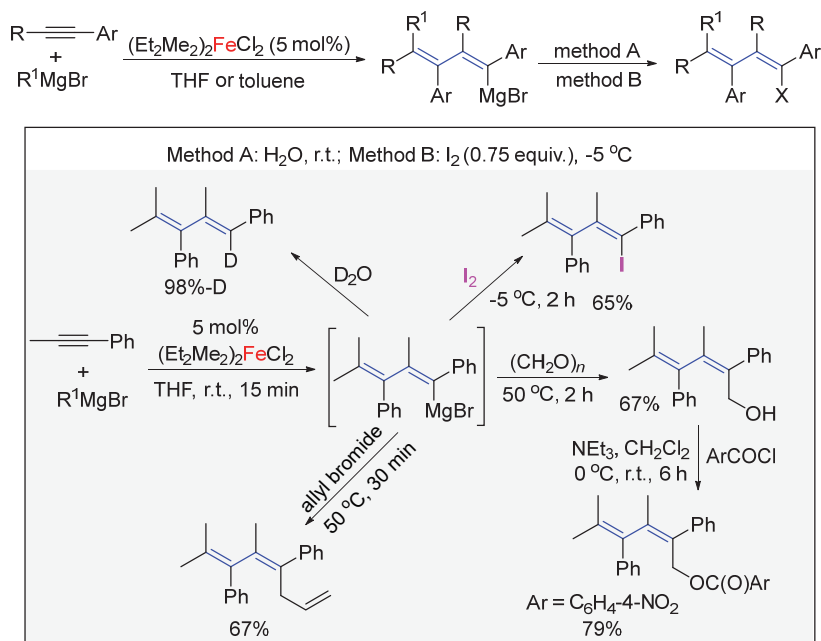
图式 54 铜、钯共催化炔烃双官能团化反应合成 1,3-二烯

Scheme 54 Copper and palladium co-catalyzed synthesis of 1,3-diene by alkyne bifunctional grouping



图式 55 锡催化溴代烯丙基肼自由基反应合成 1,3-二烯

Scheme 55 Tin catalyzed radical reaction of bromoallyl hydrazone to synthesize 1,3-diene



图式 56 铁催化 Kumada 偶联反应合成 1,3-二烯

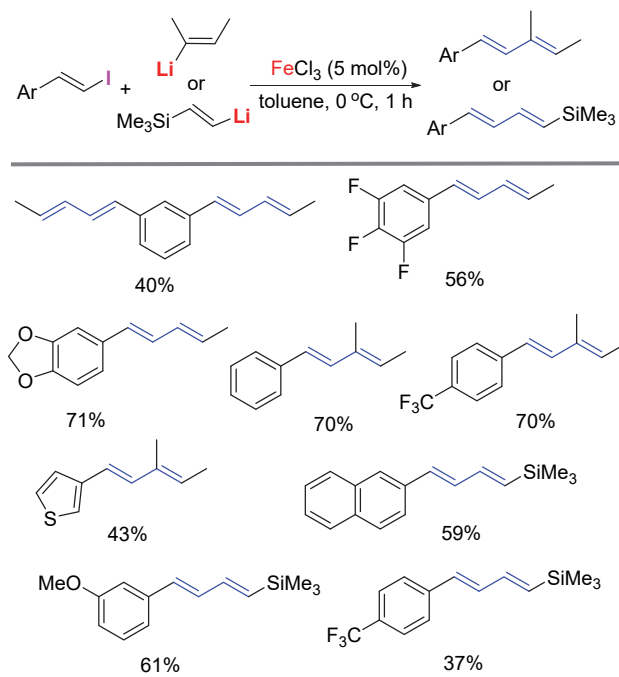
Scheme 56 Iron catalyzed synthesis of 1,3-diene through Kumada coupling reaction

反应效果. 这种二烯金属试剂不仅可以实现 1,3-二烯的合成, 还可以实现多种转化, 在有机合成中有重要的应用.

在过渡金属催化的反应中, 配体对于反应的进行和选择性起着至关重要的作用. 因此, 很多反应对配体有很大的依赖性, 这使很多反应具有很大的局限性. 因此, 简化反应条件和提高反应效率是有机合成的发展趋势. 2018 年, 黄乃正课题组^[93]报道了铁催化烯基锂与烯基卤代物的 $C(sp^2)-C(sp^2)$ 交叉偶联合成 1,3-共轭二烯的方法. 反应仅需要 Fe (5 mol%) 催化, 不需要配体的参与, 在室温下就能反应, 具有广泛的底物适用性和官能团兼容性 (Scheme 57). 该反应的局限性在于烯基锂试剂是有机金属试剂, 具有很高的反应活性和不稳定性, 因此该反应收率相对较低. 但该方法条件温和, 操作简单, 为简单合成 1,3-二烯提供了新方法.

2019 年, 张松林课题组^[94]报道了磷酸酯存在下锕介导烯丙基卤代物和酮的 Barbier 反应, 成功实现了 1,3-二烯的合成. 该课题组认为锕首先对烯丙基卤代物进行氧化加成, 然后对羰基进行亲和加成, 再与形成的磷酸酯中间体构成六元环中间体, 最后经过消除反应得到 1,3-二烯产物 (Scheme 58). 通过底物扩展发现, 对酮而言, 必须是二芳基取代的酮, 如果底物为醛, 则不反应. 如果烯基 β 位有取代基, 则反应产率降低, 烯丙基卤代物直接不反应.

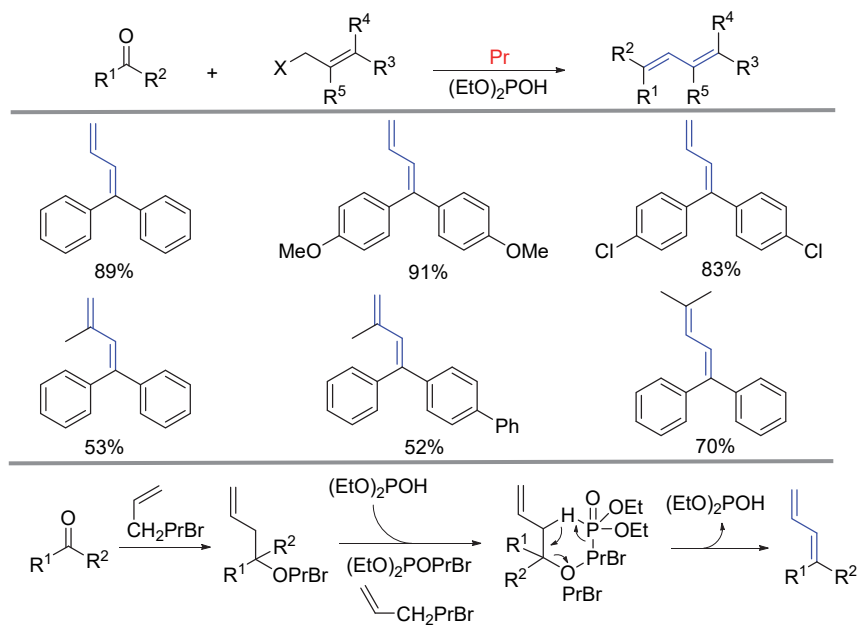
2020 年, Oltra 课题组^[95]报道了通过钛催化分子内酮与炔烃的反应合成 1,3-二烯卤代物的方法. 该课题组采用 $CpTiCl_2$ 在 $Me_3SiBr/Et_3N \cdot HBr$ 组合存在的情况下,



图式 57 铁催化烯基碘与烯基锂试剂合成 1,3-二烯

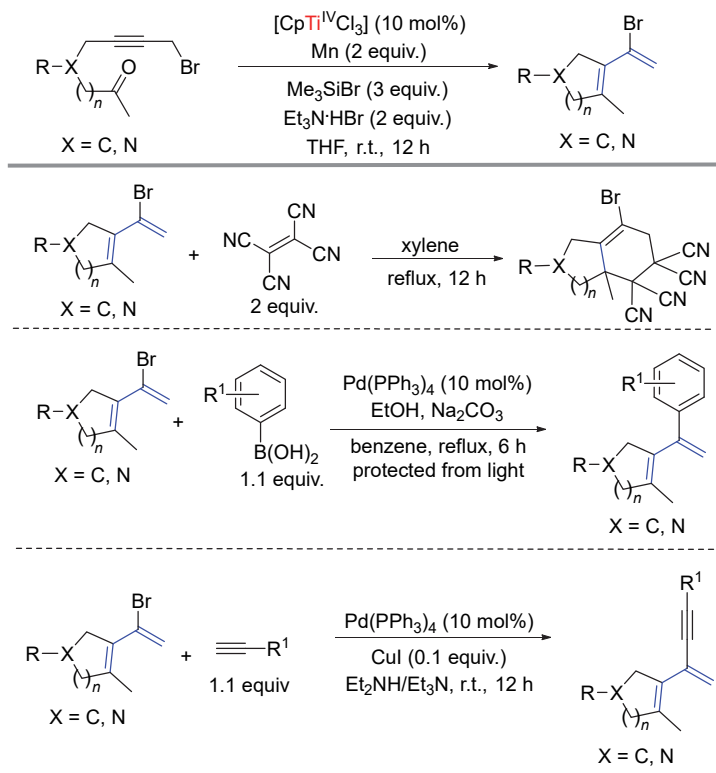
Scheme 57 Iron catalyzed synthesis of 1,3-diene from alkenyl iodide and alkenyl lithium

催化酮炔的环化反应, 得到五元、六元和七元碳环, 氮杂环、氧杂环以及具有活性取代基的 1,3-二烯溴代物 (Scheme 59). 这些溴化二烯在 Diels-Alder、Suzuki 和 Sonogashira 反应中表现出高度的反应活性. 该方法为卤化共轭二烯的合成提供了一个新的思路, 可能被纳入生物活性分子和超分子材料的新合成路线.



图式 58 镨参与的与烯丙基卤代物与酮合成 1,3-二烯

Scheme 58 Praseodymium involving synthesis of 1,3-diene from allyl halogenates and ketones



图式 59 钛催化炔烃与酮分子内环化反应合成 1,3-二烯

Scheme 59 Titanium catalyzed intramolecular cyclization of alkynes and ketones to synthesize 1,3-diene

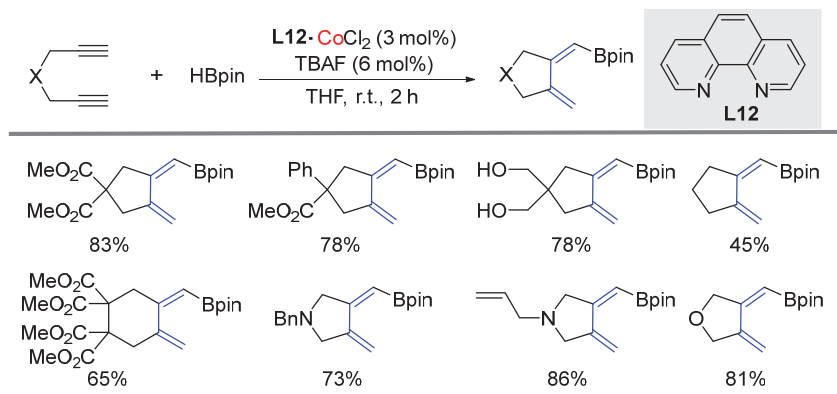
2019 年, 朱守非课题组^[96]报道了钴催化 1,6-二炔的硼氢化环化反应, 采用以 CoCl_2 为催化剂, 1,10-邻菲罗啉为配体, 四丁基氟化铵为添加剂, 四氢呋喃为溶剂的催化体系, 合成了 1,3-共轭二烯基硼化合物(Scheme 60). 该反应具有广泛的底物范围、良好的官能团相容性和良

好的立体选择性, 为合成有用的环 1,3 二烯基硼化合物提供了一种有效的方法. 初步的机理研究表明, 该反应可能涉及 1,6-二炔的氧化环化和随后的硼氢化反应.

在光的照射下, 光敏催化剂具有的氧化还原能力可以实现对金属催化剂的氧化和还原, 替代传统的金属还

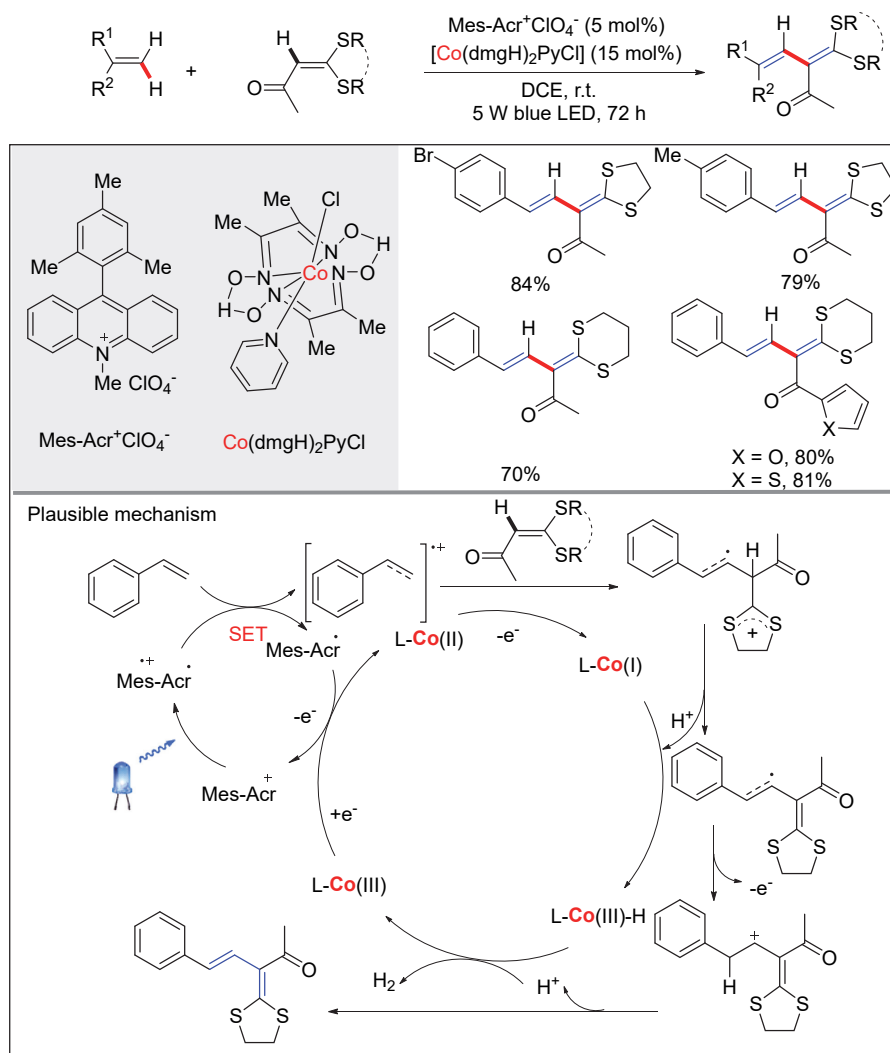
原剂, 减少重金属离子对环境的污染. 光催化技术作为一种高效、安全的环境友好型环境净化技术, 是近年来研究的热点. 2020 年, 李亦菲课题组^[97]以钴作为催化剂, 通过光催化策略实现了邻位羰基导向烯烃 C—H 键活化

烯基化反应, 合成了 1,3-二烯(Scheme 61). 反应底物适用性广, 官能团兼容性好. 该课题组发现, 烯烃需要连接吸电子基团来活化 β 位的 H. 反应的不足之处在于除了二硫取代烯烃, 该反应另一分子烯烃仅限于苯乙烯类



图式 60 钴催化 1,6-二炔硼氢化环化反应合成 1,3-二烯

Scheme 60 Cobalt catalyzed hydrogenation cyclization of 1,6-diynylboron to synthesize 1,3-diene



图式 61 钴、光协同催化烯烃交叉偶联合成 1,3-二烯

Scheme 61 Cobalt photocatalytic cross-coupling of alkenes to 1,3-diene

烯烃, 烷基、杂环取代的烯烃不能反应. 关于反应机理, 作者认为, 光敏剂由光照射到激发态后接受苯乙烯的电子, 使苯乙烯变成自由基阳离子, 然后亲核进攻 α -乙酰基二硫缩烯酮得到二烷基自由基, 经过脱质子变成自由基中间产物, 随后与钴发生单电子转移(SET), 形成碳正离子, 最后脱去质子得到 1,3-二烯产物.

6 总结及展望

过渡金属催化 1,3-共轭二烯的合成经过近几十年的发展已经取得了很大的进展, 促进了 1,3-共轭二烯化合物合成方法的革新, 改善了传统方法的不足. 然而, 目前对于 1,3-二烯的合成还存在催化剂的毒性大、催化效率低、选择性较差、耐久性较差以及成本高昂等不足, 为此, 今后的研究应重点从以下两方面考虑:

一方面建立高效的催化体系. 一是在原有单一金属催化剂钯、钌、铑、铁、钴、镍及铜等基础上, 调控金属催化剂的微观尺寸和微纳米结构, 以提升催化效率和调节催化选择性; 二是研究开发新的具有高活性的金属络合催化剂, 提高催化效率和选择性, 以构建高效的催化体系.

另一方面开发新的催化体系. 一是采用 MOFs 有机框架和高温煅烧法相结合, 得到微观尺寸可调节、结构可控及金属元素可替换的催化剂, 建立多相催化体系, 增强催化效率和催化选择性, 提升催化剂耐久性; 二是在此催化体系中, 引入磁性金属或磁性金属氧化物, 通过磁性分离提高催化剂回收效率, 从而降低成本和对环境的危害, 以此开发全新的催化体系. 相信随着现代科学和技术的发展, 1,3-共轭二烯类化合物的研究将会取得更好的结果, 也必将在有机中间体、农药医药及天然产物分子的合成中发挥重要的应用.

References

- [1] (a) Álvarez, R.; Vaz, B.; Gronemeyer, H.; deLera, Á. R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1.
(b) Zweig, J. E.; Kim, D. E.; Newhouse, T. R. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11680.
- [2] (a) Grigalunas, M.; Ankner, T.; Norrby, P.-O.; Wiest, O.; Helquist, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3970.
(b) Huang, E.; Bunel, E.; Faul, M. F. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4343.
- [3] (a) Müller, K.; Fach, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
(b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
(c) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.
(d) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
(e) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422.
(f) Hu, J.; Yang, Y.; Lou, Z.; Ni, C.; Hu, J. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1202.
- [4] (a) Hedhli, A.; Baklouti, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4433.
(b) Sporn, M. B.; Dunlop, N. M.; Newton, D. L.; Henderson, W. R. *Nature* **1976**, *263*, 110.
(c) Zhu, Y.; Liu, R. S. H. *Biochemistry* **1993**, *32*, 10233.
(d) Chopra, D. P.; Wilkoff, W. J. *Eur. J. Cancer* **1979**, *15*, 1417.
(e) Srisethnil, S. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1059.
- [5] (a) Ohmura, T.; Masuda, K.; Takase, I.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16624.
(b) Abbas, S. Y.; Zhao, P.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 868.
- [6] (a) Jiang, B.; Liang, Q. J.; Han, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3215.
(b) Kischkewitz, M.; Gerleve, C.; Studer, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3666.
(c) Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4424.
(d) Dada, R.; Wei, Z.; Gui, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3981.
- [7] (a) Yang, X. H.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1774.
(b) Marcum, J. S.; Roberts, C. C.; Manan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15580.
(c) Roberts, C. C.; Matías, D. M.; Goldfogel, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6488.
- [8] (a) Guillam, A.; Toupet, L.; Maddaluno, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5110.
(b) Gullías, M.; Durán, J.; López, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026.
(c) Fujiwara, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4548.
(d) Liu, L.; Kim, H.; Xie, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13656.
- [9] (a) Barluenga, J.; Tomás, G. M.; Aznar, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3235.
(b) Zhang, X. M.; Yang, J.; Zhuang, Q. B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6094.
(c) Kreyenschmidt, F.; Koszinowski, K. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 1168.
- [10] (a) Lopez, S. J. A.; Lamberti, M.; Pappalardo, D. *Macromolecules* **2003**, *36*, 9260.
(b) Milione, S.; Cuomo, C.; Capacchione, C. *Macromolecules* **2007**, *40*, 5638.
(c) Luo, K.; Kim, S. J.; Cartwright, A. N. *Macromolecules* **2011**, *44*, 4665.
(d) Bonnet, F.; Jones, C. E.; Semlali, C. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 790.
(e) Kostjuk, S. V. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 13125.
- [11] Zhang, J.; Lu, X.; Shen, C.; Xu, L.; Ding, L.; Zhong, G. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3263.
- [12] Walkowiak, J.; Szyling, J.; Franczyk, A.; Melen, R. L. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 869.
- [13] Maikhuri, V. K.; Maity, J.; Srivastava, S.; Prasad, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 9522.
- [14] (a) Sun, C.; Potter, B.; James, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6534.
(b) Nowothnick, H.; Blum, J.; Schomäcker, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1918.
- [15] (a) Cheng, S.; Zhao, R.; Seferos, D. S. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 4203.
(b) Jack, A.; William, T.; Darrow, M. R.; Brennan, C. A.; Leahy, A. R. *Organometallics* **2022**, *41*, 1769.
- [16] (a) Adenot, A.; Anthore-Dalion, L.; Nicolas, E.; Berthet, J.-C.; Thuéry, P. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 18047.
(b) Zhang, X.; Zhang, F.; Li, X.; Lu, M.-Z.; Meng, X.; Huang, L.; Luo, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5029.
- [17] (a) Gnaim, S.; Gholap, S. P.; Ge, L.; Das, S.; Gutkin, S.; Green, O.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202187.
(b) Chen, X.-Q.; Lu, H.; Chen, C.-X.; Zeng, R.; Wang, D.-Y.; Shi, C.-Y. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 2935.
- [18] (a) Shao, H.; Zhao, Y.; Wang, S.; Chen, R.; Wu, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6520.
(b) Wu, Y.; Wu, L.; Zhang, Z.-M.; Xu, B.; Liu, Y.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 2021.
- [19] Tellier, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 635.

- [20] Jia, X.-G.; Guo, P.; Duan, J.; Shu, X.-Z. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 640.
- [21] Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 6983.
- [22] Arcadi, A.; Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Marinelli, F.; Pace, P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 3305.
- [23] Hansen, L. A.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5585.
- [24] Hansen, A. L.; Ebran, J.-P.; Ahlquist, M.; Norrby, P.-O.; Skrydstrup, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3349.
- [25] Yamashita, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 592.
- [26] Hornillos, V.; Giannerini, M.; Vila, C.; Mastral, M. F.; Feringa, B. L. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1394.
- [27] Paraja, M.; Barroso, R.; Valdes, C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1.
- [28] Zhang, X.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2993.
- [29] Shao, L.-X.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1828.
- [30] Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822.
- [31] Zhao, Q.; Wang, J.; Besset, T.; Pannecoucke, X.; Bouillon, J.-P.; Poisson, T. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 6033.
- [32] Hussain, N.; Tatina, M. B.; Mukherjee, D. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2666.
- [33] Zheng, C.; Wang, D.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16496.
- [34] McAlpine, N. J.; Wang, L.; Carrow, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13634.
- [35] Hu, T.-J.; Li, M.-Y.; Zhao, Q.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5871.
- [36] Xue, Z.-J.; Li, M.-Y.; Zhu, B.-B.; He, Z.-T.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2089.
- [37] Lin, J.; Huang, Z.; Ma, J.; Xu, B.-H.; Zhou, Y.-G.; Yu, Z. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 12019.
- [38] Potter, B.; Szymaniak, A. A.; Edelstein, E. K.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17918.
- [39] Jin, L.; Zhang, P.; Li, Y.; Yu, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12335.
- [40] Dai, D.-T.; Yang, M.-W.; Chen, Z.-Y.; Wang, Z.-L.; Xu, Y.-H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1979.
- [41] Shen, C.; Zhu, Y.; Shen, W.; Jin, S.; Zhong, G.; Luo, S.; Xu, L.; Zhong, L.; Zhang, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 2109.
- [42] Zhu, C.; Yang, B.; Jiang, T.; Backvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9066.
- [43] Hampton, C. S.; Harmata, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4807.
- [44] Parisotto, S.; Palagi, L.; Prandi, C.; Deagostino, A. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 5484.
- [45] Vine, L. E.; Schomaker, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2022**, *28*, e202103507.
- [46] Nguyen, V. T.; Dang, H. T.; Pham, H. H.; Nguyen, V. D.; Hansen, C. F.; Arman, H. D.; Larionov, O. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8434.
- [47] Dang, H. T.; Nguyen, V. D.; Pham, H. H.; Arman, H. D.; Larionov, O. V. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 3258.
- [48] Dang, H. T.; Nguyen, V. D.; Haug, G. C.; Vuong, N. T. H.; Arman, H. D.; Larionov, O. V. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1042.
- [49] Wu, X.-X.; Ye, H.; Dai, H.; Yang, B.; Wang, Y.; Chen, S.; Hu, L. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2731.
- [50] Matos, J. L. M.; Suhelen, V.-C.; Gu, J.; Oguma, T.; Shenvi, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16976.
- [51] Zhou, P.; Jiang, H.; Huang, L.; Li, X. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1003.
- [52] Awaheri, Y. A.; Kimber, M. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3502.
- [53] Liu, J.; Yang, J.; Baumann, W.; Jackstell, R.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10378.
- [54] Gao, S.; Liu, H.; Yang, C.; Fu, Z.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4710.
- [55] Ping, Y.; Zhang, S.; Chang, T.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8275.
- [56] Yu, H.; Yu, B.; Zhang, H.; Huang, H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3891.
- [57] Jia, X.-G.; Guo, P.; Duan, J.; Shu, X.-Z. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 640.
- [58] Huang, Y.-K.; Zhang, W.-Z.; Zhang, K.; Wang, W.-L.; Lu, X.-B. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 941.
- [59] Wang, K.; Chen, S.; Zhang, H.; Xu, S.; Ye, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3809.
- [60] Keerthana, M. S.; Jegannathan, M. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 8814.
- [61] Kakiuchi, F.; Uetsuhara, T.; Tanaka, Y.; Chatani, N.; Murai, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 511.
- [62] Neisius, N. M.; Plietker, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5752.
- [63] Rohde, L. N.; Wild, J.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1371.
- [64] Huang, F.; Huang, Z.; Liu, G.; Huang, Z. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5486.
- [65] Hu, X.-H.; Zhang, J.; Yang, X.-F.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3169.
- [66] Frątczak, J. S.; Marciniak, B.; Hreczycho, G.; Kubicki, M.; Pawluc, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2366.
- [67] Korkis, S. E.; Burns, D. J.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12252.
- [68] (a) Hedhli, A.; Baklouti, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4433.
(b) Zhu, Y.; Liu, R. S. H. *Biochemistry* **1993**, *32*, 10233.
- [69] Song, S.; Liu, H.; Wang, L.; Zhu, C.; Loh, T.-P.; Feng, C. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 1036.
- [70] Scaringi, S.; Mazet, C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7970.
- [71] Russo, T. V. C.; Marcus, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 4174.
- [72] Hoshi, T.; Ota, E.; Inokuma, Y.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 10081.
- [73] Takagi, K.; Mimura, H.; Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3517.
- [74] Vanderesse, R.; Fort, Y.; Becker, S.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3517.
- [75] Cannes, C.; Condon, S.; Durandetti, M.; Périchon, J.; Nédélec, J.-Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4575.
- [76] Cai, L. S.; Lu, S. Y.; Pike, V. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 2853.
- [77] Kawashima, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 49, 17795.
- [78] Ackerman, L. K. G.; Lovell, M. M.; Weix, D. J. *Nature* **2015**, *524*, 454.
- [79] Olivares, A. M.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2446.
- [80] Xu, G.-L.; Liu, C.-Y.; Pang, X.; Liu, X.-Y.; Shu, X.-Z. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 1147.
- [81] Fiorito, D.; Folliet, S.; Liu, Y.; Mazet, C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1392.
- [82] Poisson, P.-A.; Tran, G.; Besnard, C.; Mazet, C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 15041.
- [83] Chen, Y.; Zhu, K.; Huang, Q.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 13564.
- [84] Whitesides, G. M.; Casey, C. P.; Krieger, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1379.
- [85] Li, Y.; Wu, J.; Li, H.; Sun, Q.; Xiong, L.; Yin, G. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 628.
- [86] Hou, C.-J.; Schuppe, A. W.; Knippel, J. L.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8816.
- [87] Sasaki, Y.; Horita, Y.; Zhong, C.; Sawamura, M.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778.
- [88] Jia, J.; Yuan, F.; Zhang, Z.; Song, X.; Hu, F.; Xia, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1985.
- [89] Galiñanes, V.-N.; Mastral, M. F. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4817.
- [90] Xu, W.-Y.; Li, Y.-J.; Gong, T.-J.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5884.
- [91] Campbell, N. E.; Sammis, G. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6228.
- [92] Liu, Y.; Wang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1, 112.
- [93] Liu, Q.; Wang, Z.-Y.; Peng, X.-S.; Wong, H. N. C. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6325.
- [94] Cao, X.; Huang, F.; Zhang, S. *Synlett* **2019**, *30*, 1437.
- [95] Molina, E. R.; Nievas, M. M.; Navarro, J. A. R.; Oltra, J. E. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 8296.
- [96] Huang, Q.; Hu, M.-Y.; Zhu, S.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7883.
- Xu, Q.; Zheng, B.; Zhou, X.; Pan, L.; Liu, Q.; Li, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1692.

(Zhao, C.)