

无过渡金属参与的炔酰胺与吲哚酮的多样性环化反应

林健^a 李恒渊^b 周波^b 叶龙武^{*,a,b,c}

(^a 厦门大学 古雷石化研究院 漳州 363200)

(^b 厦门大学 化学化工学院 厦门 361005)

(^c 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学全国重点实验室 上海 200032)

摘要 本工作报道了一例无过渡金属参与的炔酰胺与吲哚酮的多样性环化反应, 实现了螺环吲哚酮和吲哚并七元环骨架的高效合成. 通过反应条件的调节, 成功实现了位点可控的环化过程. 在碱促进的条件下, 发生 2-吲哚酮 C3 位点的螺环化反应, 得到螺环吲哚酮产物. 在酸催化条件下, 通过 2-吲哚酮的氧位点的选择性环化反应, 合成吲哚并七元环类化合物. 该类选择性环化反应具有催化剂及反应试剂廉价易得、操作简单、反应条件温和、底物适用范围良好等优势. 这项研究为具有潜在用途的螺环吲哚酮和吲哚并七元环类化合物的构筑提供了实用的新途径.

关键词 炔酰胺; 碱促进; 酸催化; 多样性环化; 吲哚衍生物

Transition-Metal-Free Divergent Cyclization of Ynamides with Indolones

Lin, Jian^a Li, Hengyuan^b Zhou, Bo^b Ye, Longwu^{*,a,b,c}

(^a Gulei Innovation Institute, Xiamen University, Zhangzhou 363200, China)

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

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

Abstract A transition-metal-free divergent cyclization of ynamides with indolones is presented, enabling the efficient synthesis of spiroindolones and indole-fused seven-membered rings. The site-selective cyclization can be controlled by different reaction conditions. Under base-promoted conditions, the C3-spirocyclization of 2-indolones takes place and affords spiroindolones. In the presence of acid catalyst, the selective O-cyclization of 2-indolones occurs to give indole-fused seven-membered ring products. The notable features of this selective cyclization include readily available catalysts and reagents, simple procedure, mild reaction conditions and broad substrate scope. This research provides a practical pathway for the construction of potentially useful spiroindolones and indole-fused seven-membered rings. Accordingly, K₂CO₃ (2 equiv., 0.4 mmol, 55.3 mg) was added to the solution of ynamide **1** (1 equiv., 0.2 mmol) in MeOH (4 mL) at room temperature. The reaction mixture was then stirred at 60 °C and the progress of the reaction was monitored by thin layer chromatography (TLC). Upon completion, the mixture was concentrated and purified by chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether/ethyl acetate, *V*:*V*=3:1), to afford the desired spiroindolone **2**. Furthermore, **A3** (10 mol%, 0.02 mmol, 9.6 mg) was added to the solution of ynamide **1** (1 equiv., 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (DCE) (4 mL) at room temperature. The reaction mixture was then stirred at 70 °C and the progress of the reaction was monitored by TLC. Upon completion, the mixture was concentrated and purified by chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether/ethyl acetate, *V*:*V*=5:1), to afford the desired indole-fused seven-membered ring product **3**. Also, a possible reaction mechanism involving the selective cyclization is proposed based on experimental results.

Keywords ynamide; base-promoted; acid-catalyzed; divergent cyclization; indole derivatives

1 引言

吲哚衍生物是一类重要的氮杂环分子, 广泛存在于药物、天然产物和生物活性分子等之中^[1]. 其中, 螺环吲哚酮和吲哚并七元环类化合物是具有重要生物活性的功能骨架, 如抗癌活性、抗菌活性、抗艾滋病病毒(HIV)活性等(图 1)^[2]. 例如, 具有螺环吲哚酮结构的 horsfiline 是传统中药中的一类生物碱化合物, 具有很好的镇痛作

用; 从薏苡外皮中分离出的 coixspiro lactam **A** 具有一定的抗癌活性. 此外, 具有吲哚并七元环结构的 catharanthine 是重要的抗肿瘤分子. 因此, 如何高效地合成这两类吲哚衍生物是有机合成化学及药物化学中的重要课题. 目前, 这两类吲哚衍生物主要通过扩环反应^[3]和环加成反应^[4]等合成, 但往往需要使用贵金属催化剂或多步合成路线. 因此, 开发更加高效、简便且无

* E-mail: longwuye@xmu.edu.cn; Tel.: 0592-2185833

Received April 16, 2025; published May 13, 2025.

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

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22125108).

项目受国家自然科学基金(No. 22125108)资助.

需贵金属参与的合成新策略,用于螺环吲哚酮和吲哚并七元环类化合物的构建具有十分重要的意义。

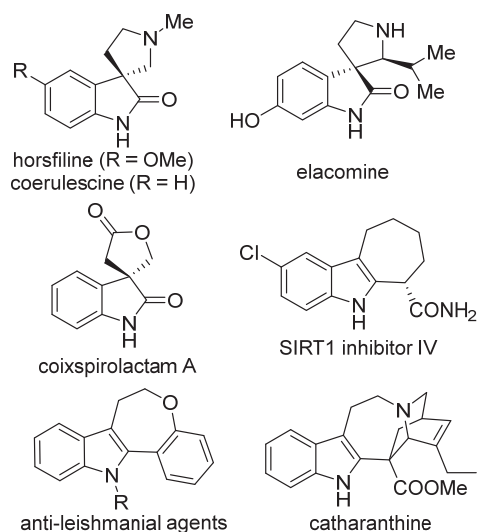


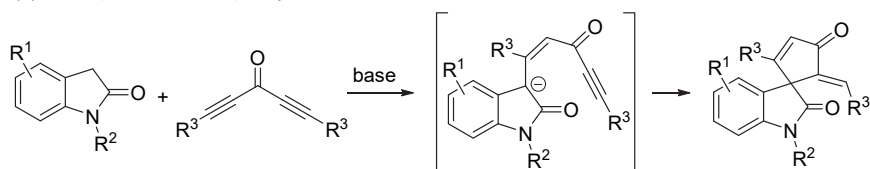
图1 含有螺环吲哚酮和吲哚并七元环骨架的生物活性分子
Figure 1 Bioactive molecules containing spiroindolone and indole-fused seven-membered ring skeletons

吲哚酮类骨架是多种药物分子结构中的核心部分^[5]。近年来,以 2-吲哚酮为合成子构建重要的功能性吲哚衍生物受到了人们的广泛关注^[6-8]。2-吲哚酮在一定的条件下可发生烯醇互变,因此存在碳亲核位点及氧亲核位点。2022 年,Mehta 和 Pabbaraja 等^[7a]开发了一种碱

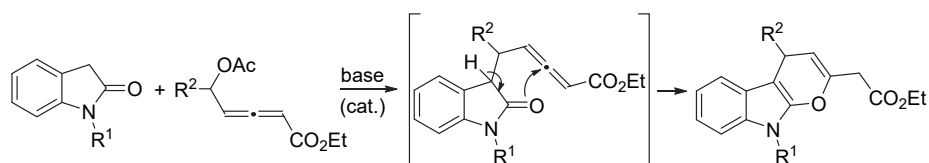
促进的 2-吲哚酮与二炔酮的串联 Michael—*anti*-Michael 加成反应,通过 2-吲哚酮的去质子化及碳亲核位点的加成反应合成了一系列螺环吲哚酮产物(图 2a)。此外,该类碱促进策略还可用于苯炔、炔酮等的串联环化反应中^[7b-7d]。与此不同的是,2-吲哚酮的氧亲核位点参与的反应研究较少^[8]。2023 年,Swamy 课题组^[8a]开发了一种 2-吲哚酮与联烯羧酸酯的[3+3]环化反应,在 Lewis 碱作用下通过 2-吲哚酮的氧亲核位点对联烯的加成,得到吲哚并环产物(图 2b)。此外,Chi 和 Ren 等^[8b]通过手性氮杂环卡宾催化,利用 2-吲哚酮的氧亲核位点对联烯中间体的加成,合成了手性吲哚并环产物。然而,仅通过反应条件的调节,实现 2-吲哚酮的位点选择性转化,仍未被深入研究。

炔酰胺已发展成为有机合成中的一类重要合成子,具有比普通炔烃更高的反应活性^[9]。本课题组长期致力于基于炔烃反应的选择性控制研究,开发了一系列金属催化^[10]及有机小分子催化的炔酰胺的新型转化^[11],并将其应用于多种功能性分子的高效合成中。我们设想能否利用炔酰胺的独特性质,通过反应条件调节实现 2-吲哚酮与炔酰胺的位点选择性转化(碳亲核位点或氧亲核位点)。在本工作中,我们将报道碱促进的吲哚酮类炔酰胺的螺环化反应构筑螺环吲哚酮类化合物,以及酸催化的吲哚酮类炔酰胺的选择性环化反应合成吲哚并七元环类骨架(图 2c)。

(a) Base-promoted C3-spirocyclization of 2-indolones



(b) Base-catalyzed O-cyclization of 2-indolones



(c) Transition-metal-free selective cyclization of ynamides with indolones
(this work)

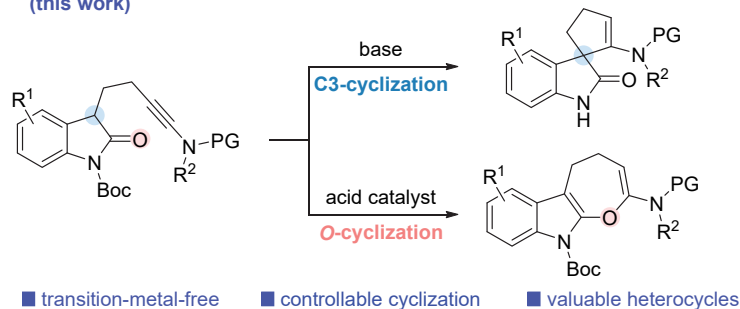


图2 2-吲哚酮的选择性环化反应构建螺环及并环化合物

Figure 2 Construction of spiro and fused-ring compounds through selective cyclization reactions of 2-indolones

2 结果与讨论

2.1 碱促进的反应条件优化及底物普适性考察

根据以上实验设计,我们合成了吡啶酮类炔酰胺 **1a** 作为模型底物,并对碱促进的螺环化反应进行了反应条件探索.如表 1 所示,在使用甲醇作为溶剂、反应温度为 60 °C 的条件下,我们首先研究了一些常用的有机碱和无机碱对该反应的影响.在 1.5 equiv. 常见有机碱的条件下(Et₃N 和 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)),反应无法得到相应的螺环吡啶酮产物,且大部分原料无法转化(表 1, Entries 1~2). 于是我们进一步尝试了包括 NaH、KOH、K₃PO₄、Na₂CO₃、Cs₂CO₃ 和 K₂CO₃ 等在内的常用的无机碱,并发现该螺环化反应可以顺利地进行,进而以 40%~67% 的产率得到螺环吡啶酮产物 **2a** (表 1, Entries 3~8). 在此之中, K₂CO₃ 表现出最好的促进效果,反应能以 67% 产率合成螺环化产物. 此外,其他类型的反应溶剂筛选未能提升反应效率,包括二氯乙烷(DCE)、四氢呋喃(THF)、PhMe、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)等(表 1, Entries 9~12). 在此基础上,我们对反应的温度和碱的用量进行了筛选,并最终确立了最佳反应条件: **1a** (0.025 mmol, 1 equiv.), K₂CO₃ (0.05 mmol, 2 equiv.), MeOH (0.5 mL), 在 60 °C 下反应 6 h, 以 82% 的产率得到螺环吡啶酮类产物 **2a** (表 1, Entry 14).

表 1 碱促进的螺环吡啶酮化合物 **2a** 的合成条件优化^a

Table 1 Reaction condition optimization for the base-promoted synthesis of spiroindolone **2a**^a

Entry	Base	Conditions	Yield ^b /%
1	Et ₃ N	MeOH, 60 °C, 14 h	<5
2	DBU	MeOH, 60 °C, 14 h	<5
3	NaH	MeOH, 60 °C, 6 h	53
4	KOH	MeOH, 60 °C, 6 h	59
5	K ₃ PO ₄	MeOH, 60 °C, 6 h	65
6	Na ₂ CO ₃	MeOH, 60 °C, 6 h	40
7	Cs ₂ CO ₃	MeOH, 60 °C, 6 h	45
8	K ₂ CO ₃	MeOH, 60 °C, 6 h	67
9	K ₂ CO ₃	DCE, 60 °C, 6 h	<5
10	K ₂ CO ₃	THF, 60 °C, 6 h	<5
11	K ₂ CO ₃	PhMe, 60 °C, 6 h	<5
12	K ₂ CO ₃	DMF, 60 °C, 6 h	39
13	K ₂ CO ₃	MeOH, 50 °C, 6 h	53
14 ^c	K ₂ CO ₃	MeOH, 60 °C, 6 h	82

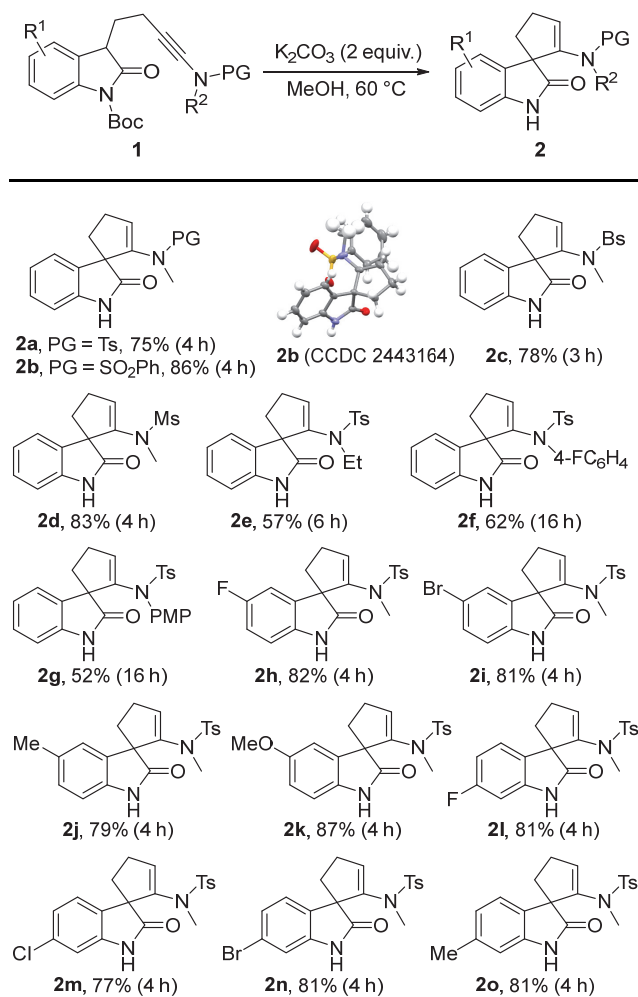
^a Reaction conditions: **1a** (0.025 mmol), base (0.0375 mmol), solvent (0.5 mL), 50~60 °C, 6~14 h, in vials. ^b Measured by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. ^c K₂CO₃ (2 equiv.) was added.

在确立了碱促进的螺环化反应的最优反应条件后,我们便对该反应展开了底物普适性研究.如表 2 所示,含有不同类型磺酰基保护的吡啶酮类炔酰胺底物 **1a**~**1d** 均能顺利地在碱性条件下进行反应,并以 75%~86%

的产率合成螺环吡啶酮产物 **2a**~**2d**. 随后,我们考察了炔酰胺的氮原子上的取代基对该反应的影响,并发现乙基、4-氟苯基、4-甲氧基苯基类底物在该反应中可以较好地发生反应,进而以 52%~62% 的产率得到目标产物 **2e**~**2g**. 得益于炔酰胺类分子的独特活性,吡啶酮类亲核试剂上的各类电性官能团均可较好地兼容于该反应. 吡啶酮的苯环上连接有氟、氯、溴、甲基、甲氧基等基团时,上述反应能以 77%~87% 的产率得到目标产物 **2h**~**2o**. 我们通过单晶 X 射线衍射确定了化合物 **2b** 的结构.

表 2 碱促进的炔酰胺 **1** 的螺环化反应底物范围研究^a

Table 2 Substrate scope study for the base-promoted spirocyclization of ynamides **1**^a



^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), K₂CO₃ (0.4 mmol), MeOH (4 mL), 60 °C, 3~16 h, in vials; yields are those for the isolated products. PG = protecting group. Bs = 4-bromobenzenesulfonyl. Ms = methanesulfonyl. PMP = 4-methoxyphenyl.

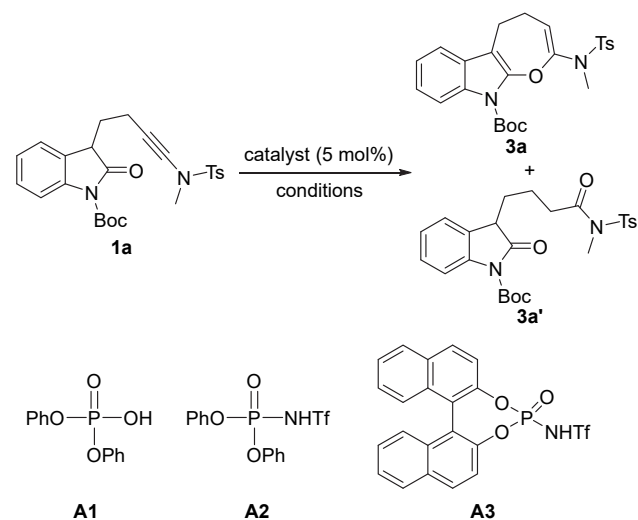
2.2 酸催化的反应条件优化及底物普适性考察

在以上碱促进的螺环化反应基础上,我们使用酸催化的条件对此类吡啶酮类炔酰胺的反应性质进行了探索,并希望通过选择性环化合成吡啶并七元环产物.如表 3 所示,首先我们对常用的 Brønsted 酸催化剂进行了

筛选, 如甲基磺酸(MsOH)、对甲苯磺酸(TsOH)、双三氟甲烷磺酰亚胺(HNTf₂)和三氟甲磺酸(TfOH)等, 但上述反应均未得到预期的吡啶并七元环产物 **3a**, 且主要观察到炔酰胺水解的副产物 **3a'** (表 3, Entries 1~4). 通过磷酸(A1)及磷酸胺类催化剂(A2 及 A3)的筛选, 反应能以最高 30% 的产率得到目标化合物 **3a** (表 3, Entries 5~7). 进一步的催化剂用量筛选发现, 以 10 mol% 的 A3 为催化剂、DCE 为反应溶剂、反应温度为 70 °C 时, 模型底物 **1a** 能以 48% 产率转化为相应的吡啶并七元环产物 **3a**, 且水解副反应可以被很好地抑制(表 3, Entry 8). 值得一提的是, 无水无氧操作或加入分子筛并不能有效抑制水解副产物 **3a'** 的生成.

表 3 酸催化的吡啶并七元环化合物 **3a** 的合成条件优化^a

Table 3 Reaction condition optimization for the acid-catalyzed synthesis of indole-fused seven-membered ring **3a**^a



Entry	Catalyst	Conditions	Yield ^b /%	
			3a	3a'
1	MsOH	DCE, 70 °C, 6 h	<5	37
2	TsOH	DCE, 70 °C, 6 h	<5	43
3	HNTf ₂	DCE, 70 °C, 0.5 h	<5	77
4	TfOH	DCE, 70 °C, 1 h	<5	84
5	A1	DCE, 70 °C, 8 h	<5	65
6	A2	DCE, 70 °C, 8 h	<5	68
7	A3	DCE, 70 °C, 6 h	30	12
8 ^c	A3	DCE, 70 °C, 6 h	48	9

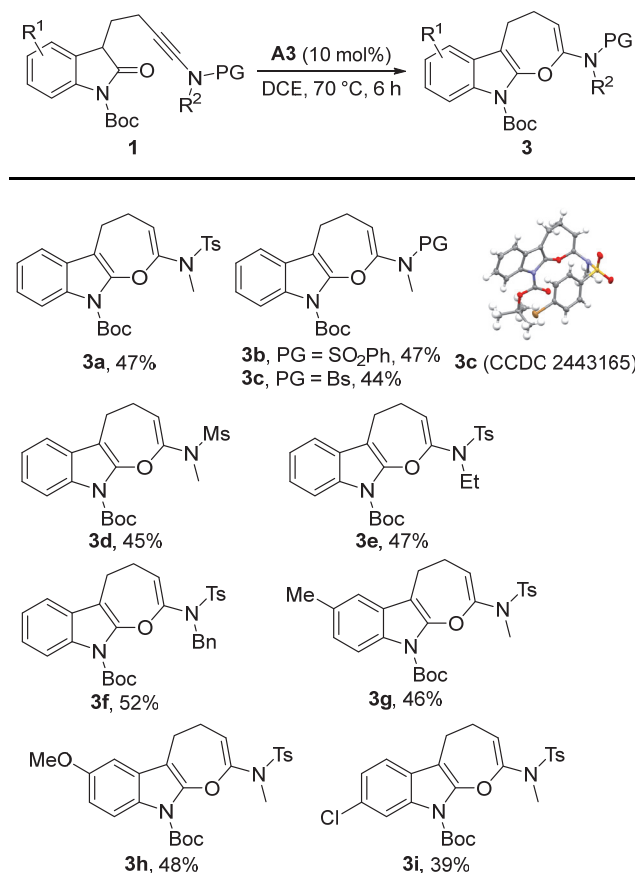
^a Reaction conditions: **1a** (0.025 mmol), catalyst (0.00125 mmol), solvent (0.5 mL), 70 °C, 0.5~8 h, in vials. ^b Measured by ¹H NMR using 1,3,5-trimethoxybenzene as the internal standard. ^c A3 (0.0025 mmol) was used.

在建立了酸催化的吡啶酮类炔酰胺的选择性环化反应后, 我们开展了底物普适性研究. 如表 4 所示, 我们首先对炔酰胺上连接的保护基进行了考察, 并发现 Ts、SO₂Ph、Bs、Ms 等各类磺酰基均可以很好地兼容于该反应, 以 44%~47% 的产率合成吡啶并七元环产物 **3a**~**3d**. 除甲基外, 炔酰胺的氮原子上的取代基更换为乙基或苄基时, 反应也能较好地进行(**3e** 和 **3f**). 随后, 我们对吡啶酮上的取代基进行了研究. 当吡啶酮苯环上

连有给电子(甲基、甲氧基)及吸电子基团(氯)时, 该酸催化的选择性环化反应能以 39%~48% 的产率得到目标产物. 此类吡啶并七元环产物的结构已通过化合物 **3c** 的单晶 X 射线衍射确定.

表 4 酸催化的炔酰胺 **1** 的选择性环化反应底物范围研究^a

Table 4 Substrate scope study for the acid-catalyzed selective cyclization of ynamides **1**^a



^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), A3 (0.02 mmol), DCE (4 mL), 70 °C, 6 h, in vials; yields are those for the isolated products.

为进一步展示这类选择性环化反应的应用价值, 我们进行了放大反应和产物衍生化实验. 如图 3 所示, 该类选择性环化可在最优条件下进行放大反应, 以 68% 的产率得到碱促进的螺环化反应产物 **2a**, 并以 38% 的产率合成酸催化的选择性环化反应产物 **3a**. 随后, 我们对螺环吡啶酮产物 **2a** 进行了衍生化. 化合物 **2a** 在 NaH 及 MeI 条件下可以发生甲基化, 以 98% 产率生成产物 **4**. 此外, **2a** 中的羰基可在 Lawesson 试剂作用下转化为硫酮, 以 76% 的产率得到产物 **5**.

根据上述实验结果, 我们提出了该选择性环化反应可能的机理(图 4). 针对碱促进的螺环化反应(path a), 首先吡啶酮类炔酰胺在碱性条件下发生羰基 α -位去质子化形成负离子中间体 A, 进而发生碳负离子对炔酰胺的氮原子 α -位的分子内环化^[11g], 最终生成螺环化产物 **2**. 对于酸催化的选择性环化反应(path b), 炔酰胺模块

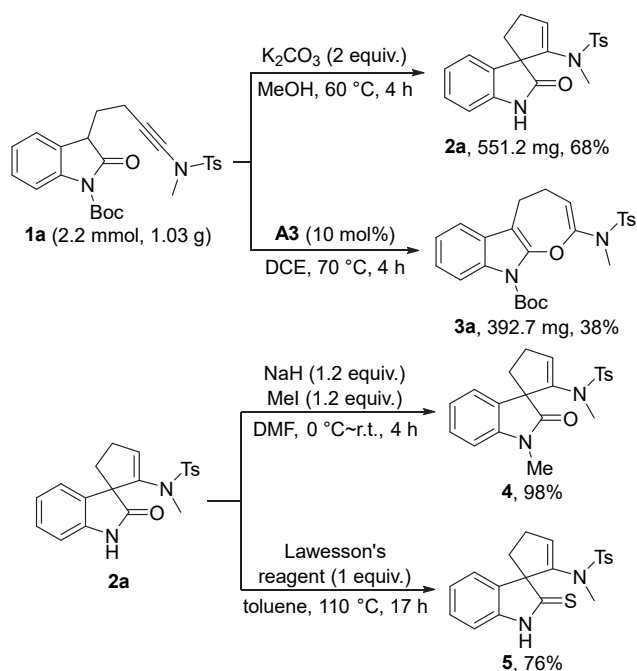


图3 放大反应和产物衍生化

Figure 3 Scale-up reactions and product derivatizations

首先在酸催化剂下被活化、且吡啶酮模块异构为吡啶 2-醇, 形成烯酮亚胺中间体 **B**。随后发生烯醇与烯酮亚胺的分子内环化, 得到吡啶并七元环产物 **3**。

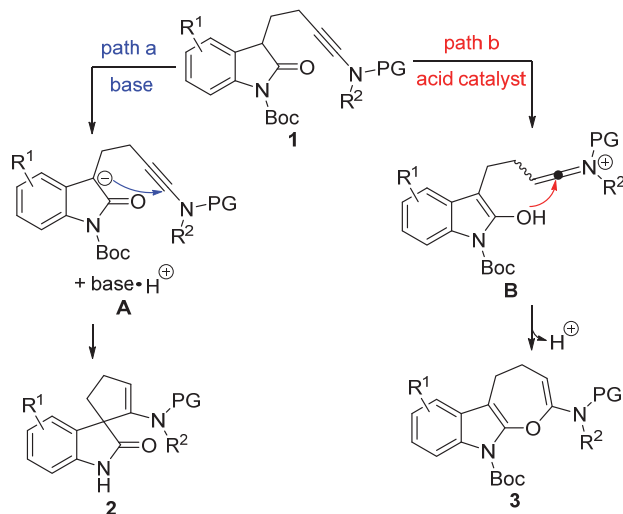


图4 可能的反应机理

Figure 4 Plausible reaction mechanism

3 结论

综上所述, 我们成功开发了一例无过渡金属参与的炔酰胺与吡啶酮的多样性环化反应, 通过碱促进及酸催化的条件调控反应的选择性, 为螺环吡啶酮及吡啶并七元环化合物的高效合成提供了绿色、简便的新方法。该类选择性环化策略可以方便地进行放大反应, 且所得到的产物可以进行后续衍生化。该方法学的优点在于催化剂及反应试剂廉价易得、操作简单、反应条件温和、

底物适用范围良好等。通过手性酸及手性碱催化实现的该类不对称环化反应及相关产物的后续应用研究正在进行之中。

4 实验部分

螺环吡啶酮化合物 **2** 的合成: 向反应瓶中依次加入吡啶酮类炔酰胺底物 **1** (0.2 mmol)、MeOH (4 mL) 和 K_2CO_3 (0.4 mmol, 55.3 mg)。随后将反应混合物加热至 60 °C, 并用薄层色谱(TLC)跟踪反应。待反应完毕后, 将反应液减压浓缩得到粗产物, 并进行柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=3:1$)得到螺环吡啶酮化合物 **2**。

吡啶并七元环化合物 **3** 的合成: 向反应瓶中依次加入吡啶酮类炔酰胺底物 **1** (0.2 mmol)、DCE (4 mL) 和 **A3** (0.02 mmol, 9.6 mg)。随后将反应混合物加热至 70 °C, 并用 TLC 跟踪反应。待反应完毕后, 将反应液减压浓缩得到粗产物, 并进行柱层析分离(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, $V:V=5:1$)得到吡啶并七元环化合物 **3**。

References

- [1] (a) Sun, P.; Huang, Y.-Q.; Chen, S.-H.; Ma, X.-N.; Yang, Z.-K.; Wu, J. *Chin. Chem. Lett.* **2024**, 35, 109005. (b) Mathada, B. S.; Yernale, N. G.; Basha, J. N. *ChemistrySelect* **2023**, 8, e202204181. (c) Chen, Q.-T.; Wu, C.-C.; Zhu, J.-J.; Li, E.-Z.; Xu, Z. *Curr. Top. Med. Chem.* **2022**, 22, 993. (d) Jia, Y.-S.; Wen, X.-Y.; Gong, Y.-F.; Wang, X.-F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 200, 112359. (e) Xu, Z.-R.; Wang, Q.; Zhu, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7882. (f) Andreani, A.; Burnelli, S.; Granaola, M.; Leoni, A.; Locatelli, A.; Morigi, R.; Rambaldi, M.; Varoli, L.; Landi, L.; Prata, C.; Berridge, M. V.; Grasso, C.; Fiebig, H. H.; Kelter, G.; Burger, A. M.; Kunkel, M. W. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4563.
- [2] (a) Pradhan, G.; Juvele, K. *Bioorg. Chem.* **2025**, 154, 107975. (b) Bourbon, G.; Leroy, R.; Carine, M. R.; Massiot, G. *Phytochem. Lett.* **2022**, 48, 40. (c) Zhong, X.-Q.; Luo, J.-H.; Zhou, W.; Cai, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 4969. (d) Chen, X.-W.; Yue, J.-P.; Wang, K.; Gui, Y.-Y.; Niu, Y.-N.; Liu, J.; Ran, C.-K.; Kong, W.-Q.; Zhou, W.-J.; Yu, D.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 14068. (e) Qiu, Z.-W.; Li, B.-Q.; Liu, H.-F.; Zhu, Z.-Q.; Pan, H.-P.; Feng, N.; Ma, A.-J.; Peng, J.-B.; Zhang, X.-Z. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 7490.
- [3] For selected examples on ring expansion, see: (a) Parui, N.; Mandal, T.; Maiti, S.; Dash, J. *Chem. - Eur. J.* **2024**, 30, e202401059. (b) Qi, D.; Bai, J.-R.; Song, Z.-H.; Li, B.; Yang, C.; Guo, L.; Xia, W.-J. *Org. Lett.* **2023**, 25, 506. (c) Leclair, A.; Wang, Q.; Zhu, J.-P. *ACS Catal.* **2022**, 12, 1209. (d) Zhang, D.-X.; Cheng, Q.-H.; Chen, L.-J.; Deng, H.-Q.; Cai, H.; Zhang, Q.-F. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 9645.
- [4] For selected examples on cycloaddition, see: (a) Dong, R.; Han, T.-J.; Huang, L.-H.; Mei, G.-J. *Org. Chem. Front.* **2024**, 11, 3624. (b) Zhang, J.-Y.; Chen, J.-Y.; Gao, C.-H.; Yu, L.; Ni, S.-F.; Tan, W.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202305450. (c) Huang, Z.-C.; Zou, Y.; Xiang, M.; Li, C.-Y.; Li, X.; Tian, F.; Wang, L.-X. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2227. (d) Tang, X.-D.; Ni, H.-Z.; Lu, Y.-X. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 4485. (e) Lin, Y.; Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 10209. (f) Trost, B. M.; Bringley, D. A.; Zhang, T.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16720.
- [5] (a) Koulani, T.; Temizer, A. B.; Karali, N. *ChemistrySelect* **2025**, 10, e202405357. (b) Wang, Q.; Song, H.-J.; Wang, Q.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, 33, 859. (c) Xu, Y.; Zhang, X.-J.; Li, W.-B.; Wang, X.-R.; Wang, S.; Qiao, X.-P.; Chen, S.-W. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 208, 112780. (d) Mahmoud, H. K.; Farghaly, T. A.; Abdulwahab, H. G.; Al-Qurashi, N. T.; Shaaban, M. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 208, 112752. (e) Salado, I. G.; Diez, J. Z.; Perez, V. S.; Li, L.-L.; Geiger, L.; Gonzalez, S.; Campillo, N. E.; Gil, G.; Morales, A. V.; Perez, D. I.; Martinez, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 328.
- [6] (a) Yang, H.-X.; Fan, R.-Q.; Wen, D.-H.; Fan, M.-M.; Fang, W.-W.

- Chin. J. Chem.* **2024**, *42*, 2459. (b) Jia, F.-C.; Yuan, Z.-Y.; Luo, N.; Gu, S.-X.; Hu, X.-Q. *Chin. J. Chem.* **2024**, *42*, 2614. (c) Xiao, J.-A.; Meng, R.-F.; Shi, X.-R.; Luo, X.-L.; Zhang, H.; Wang, W.; Xia, P.-J.; Lin, C.-X.; Su, W. *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 4593. (d) Hu, F.-Z.; Li, X.-Y.; Ding, Z.-S.; Wang, L.; Ge, C.-Y.; Xu, L.-B.; Li, S.-S. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 943. (e) Tan, Z.-Y.; Wu, K.-X.; Huang, L.-S.; Wu, R.-S.; Du, Z.-Y.; Xu, D.-Z. *Green Chem.* **2020**, *22*, 332. (f) Cong, T.-T.; Wang, H.-M.; Li, X.-Z.; Wu, H.-H.; Zhang, J.-L. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9176. (g) Yang, P.; Wang, X.; Chen, F.; Zhang, Z.-B.; Chen, C.; Peng, L.; Wang, L.-X. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3908. (h) Samineni, R.; Madapa, J.; Pabbaraja, S.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6152. (i) Zhang, J.-X.; Wang, H.-Y.; Jin, Q.-W.; Zheng, C.-W.; Zhao, G.; Shang, Y.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4774. (j) Chen, X.-H.; Wei, Q.; Luo, S.-W.; Xiao, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819.
- [7] For selected examples on C3-addition, see: (a) Sarma, M. J.; Jindani, S.; Ganguly, B.; Pabbaraja, S.; Mehta, G. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 884. (b) Lang, J.-W.; Li, Y.; Kang, T.-F.; Feng, X.-M.; Liu, X.-H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6897. (c) Samineni, R.; Madapa, J.; Srihari, P.; Mehta, G. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3119. (d) Xie, M.-S.; Wu, X.-X.; Wang, G.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 856 (in Chinese). (谢明胜, 武晓霞, 王刚, 林丽丽, 冯小明, 化学学报, **2014**, *72*, 856).
- [8] For selected examples on O-addition, see: (a) Debnath, S.; Chauhan, S.; Swamy, K. C. K. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 5021. (b) Peng, X.-L.; Huang, Y.-X.; Wang, W.; Li, S.-G.; Hao, G.-F.; Ren, S.-C.; Chi, Y.-G. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 2127.
- [9] For selected reviews on ynamide chemistry, see: (a) Hu, L.; Zhao, J.-F. *Acc. Chem. Res.* **2024**, *57*, 855. (b) Zhao, Y.-Y.; Jia, Y.-J.; Hu, Y.-C. *Org. Chem. Front.* **2024**, *11*, 2351. (c) Hu, Y.-C.; Zhao, Y.-Y.; Wan, B.-S.; Chen, Q.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2582. (d) Tan, T.-D.; Wang, Z.-S.; Qian, P.-C.; Ye, L.-W. *Small Methods* **2021**, *5*, 2000673. (e) Chen, Y.-B.; Qian, P.-C.; Ye, L.-W. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8897. (f) Lynch, C. C.; Sripada, A.; Wolf, C. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8543. (g) Evano, G.; Theunissen, C.; Lecomte, M. *Aldrichim. Acta* **2015**, *48*, 59. (h) Wang, X.-N.; Yeom, H. S.; Fang, L.-C.; He, S.-Z.; Ma, Z.-X.; Kedrowski, B. L.; Hsung, R. P. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560.
- [10] For recent selected examples on transition-metal catalysis, see: (a) Weng, C.-Y.; Liu, L.-G.; Sun, M.; Lu, X.; Hong, X.; Ye, L.-W.; Zhou, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202418254. (b) Zheng, Y.-X.; Liu, L.-G.; Hu, T.-Q.; Li, X.; Xu, Z.; Hong, X.; Lu, X.; Zhou, B.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 9227. (c) Chen, H.-H.; Chen, Y.-B.; Gao, J.-Z.; Ye, L.-W.; Zhou, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202411709. (d) Li, F.-S.; Zou, X.-Y.; Hu, T.-Q.; Sun, Q.; Xu, Z.; Zhou, B.; Ye, L.-W. *Sci. Adv.* **2024**, *10*, eadq7767. (e) Chen, Y.-B.; Liu, L.-G.; Wang, Z.-Q.; Chang, R.; Lu, X.; Zhou, B.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2024**, *15*, 2232. (f) Li, C.-T.; Qi, L.-J.; Liu, L.-G.; Ge, C.; Lu, X.; Ye, L.-W.; Zhou, B. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 7058. (g) Chen, Y.-B.; Liu, L.-G.; Chen, C.-M.; Liu, Y.-X.; Zhou, B.; Lu, X.; Xu, Z.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303670. (h) Liu, X.; Liu, L.-G.; Chen, C.-M.; Li, X.; Xu, Z.; Lu, X.; Zhou, B.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202216923. (i) Qi, L.-J.; Li, C.-T.; Huang, Z.-Q.; Jiang, J.-T.; Zhu, X.-Q.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210637. (j) Hong, F.-L.; Shi, C.-Y.; Hong, P.; Zhai, T.-Y.; Zhu, X.-Q.; Lu, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115554. (k) Liu, X.; Wang, Z.-S.; Zhai, T.-Y.; Luo, C.; Zhang, Y.-P.; Chen, Y.-B.; Deng, C.; Liu, R.-S.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17984. (l) Hong, F.-L.; Chen, Y.-B.; Ye, S.-H.; Zhu, G.-Y.; Zhu, X.-Q.; Lu, X.; Liu, R.-S.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7618. (m) Wang, Z.-S.; Chen, Y.-B.; Zhang, H.-W.; Sun, Z.; Zhu, C.-Y.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3636. (n) Zhu, X.-Q.; Wang, Z.-S.; Hou, B.-S.; Zhang, H.-W.; Deng, C.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1666. (o) Hong, F.-L.; Wang, Z.-S.; Wei, D.-D.; Zhai, T.-Y.; Deng, G.-C.; Lu, X.; Liu, R.-S.; Ye, L.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16961. For the related review, see: (p) Hong, F.-L.; Ye, L.-W. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2003. (q) Jia, S.; Mei, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 2261 (in Chinese). (贾世琨, 梅光建, 有机化学, **2023**, *43*, 2261). (r) Xiong, Y.; Zhang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 1890 (in Chinese). (熊阳, 张国柱, 有机化学, **2023**, *43*, 1890).
- [11] For recent selected examples on organocatalysis, see: (a) Chen, H.-H.; Jiang, J.-T.; Yang, Y.-N.; Ye, L.-W.; Zhou, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2025**, e202505167. (b) Zhai, T.-Y.; Ge, C.; Qian, P.-C.; Zhou, B.; Ye, L.-W. *Acta Chim. Sinica* **2023**, *81*, 1101 (in Chinese). (翟彤仪, 葛畅, 钱鹏程, 周波, 叶龙武, 化学学报, **2023**, *81*, 1101). (c) Zhu, G.-Y.; Zhou, J.-J.; Liu, L.-G.; Li, X.; Zhu, X.-Q.; Lu, X.; Zhou, J.-M.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204603. (d) Wang, Z.-S.; Zhu, L.-J.; Li, C.-T.; Liu, B.-Y.; Hong, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201436. (e) Chen, P.-F.; Zhou, B.; Wu, P.; Wang, B.-J.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 27164. (f) Zhang, Y.-Q.; Chen, Y.-B.; Liu, J.-R.; Wu, S.-Q.; Fan, X.-Y.; Zhang, Z.-X.; Hong, X.; Ye, L.-W. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 1093. (g) Xu, Y.; Sun, Q.; Tan, T.-D.; Yang, M.-Y.; Yuan, P.; Wu, S.-Q.; Lu, X.; Hong, X.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16252. (h) Zhou, B.; Zhang, Y.-Q.; Zhang, K.-R.; Yang, M.-Y.; Chen, Y.-B.; Li, Y.; Peng, Q.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3234.

(Cheng, B.)