

茛类衍生物的合成研究

丹智才让, 张虎虎, 张 怡

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年4月3日; 录用日期: 2024年6月19日; 发布日期: 2024年6月29日

摘 要

茛是一种非常有用的多环芳烃, 广泛存在于天然产物和药物分子中, 在材料和金属催化等领域也有着广泛的应用。茛类衍生物的合成一直受到化学家的关注, 迄今为止已有很多茛类衍生物的合成报道。因此, 本文对近些年茛类衍生物的合成方法进行了综述, 希望能为茛类衍生物的合成研究提供参考。

关键词

茛类衍生物, 多环芳烃, 新型高效

Synthesis Studies of Indene Derivatives

Cairang Danzhi, Huhu Zhang, Yi Zhang

College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Apr. 3rd, 2024; accepted: Jun. 19th, 2024; published: Jun. 29th, 2024

Abstract

Indene is a highly useful polycyclic aromatic hydrocarbon that is commonly found in natural products and pharmaceutical molecules. It has a wide range of applications in the realms of materials science and metal catalysis. The synthesis of indene derivatives has long been a focus of chemists, and there have been numerous reports on the synthesis of various indene derivatives. Therefore, this paper reviews the synthetic methods of indene derivatives in recent years, hoping to provide a reference for the synthetic research of indene compounds.

Keywords

Indene Derivatives, Polycyclic Aromatic Hydrocarbon, New and Efficient

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

茛是一种非常有用的多环芳烃，其普遍存在于天然产物和药物分子中，在生物医学中有着广泛的应用。例如，雌激素受体拮抗剂(茛三酮 A)、雌激素受体拮抗剂(茛酮醇 A)、抗老年痴呆剂(多奈哌齐类似物)、抗组胺剂(芬替尔抗炎药)、抗肿瘤药物(Dichronal B)等(图 1) [1]-[7]。其次，金属茛基络合物在催化中也发挥着关键作用[8]；在材料科学中，由于茛具有松散的 π -电子，茛衍生物也得到了应用，例如，光伏太阳能电池[9]和制备新的荧光材料[10] [11]。因此茛类化合物的合成受到了广大化学研究者的关注。

迄今为止，合成茛类化合物的方法丰富多样，主要分为分子内环化反应和分子间环加成反应。在本综述中，我们将从分子内环化反应和分子间环加成反应这两个方面，对茛类化合物的合成方法进行简要综述，旨在梳理近些年研究者对茛合成方法的研究成果。

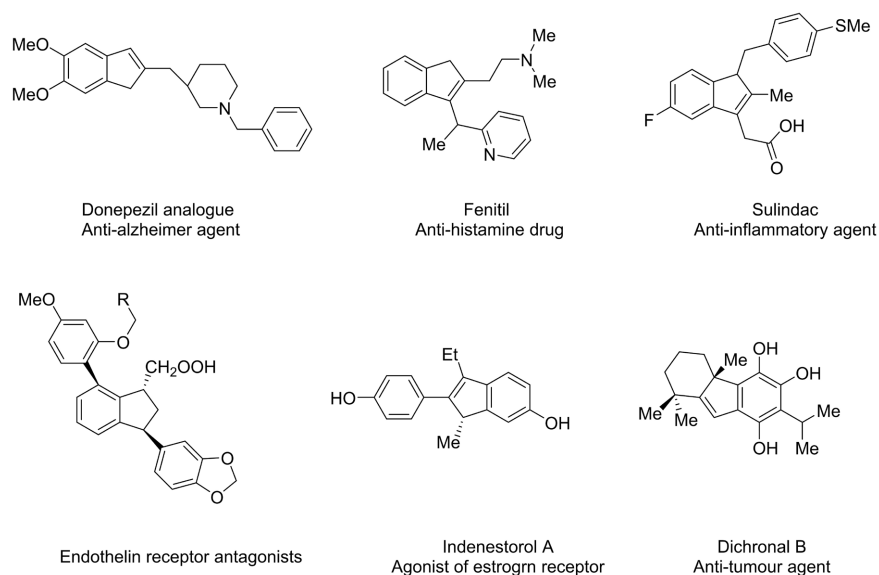


Figure 1. Natural products and drug molecules with indene backbone

图 1. 具有茛骨架的天然产物和药物分子

2. 茛类衍生物的应用

(一) 茛类衍生物在医药领域的应用

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*), 简称 Hp。首先由巴里·马歇尔(Barry J. Marshall)和罗宾·沃伦(J. Robin Warren)二人发现，因此获得 2005 年的诺贝尔医学奖。这种细菌在人胃中定植，可引起慢性胃炎和消化性溃疡，长期感染病原体的人将暴露于发展胃癌和淋巴瘤的风险中。当检测到这种病原体时，可以使用广谱抗生素，如阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑从人类胃中根除。然而，随着时间的推移，Hp 对抗生素的抗性一直在增加，所以我们迫切需要开发对耐药幽门螺杆菌有抗菌作用的药物。Kiyofumi Wanibuchi 小组[12]发现一种衍生自维生素 D3 分解的茛化合物([VD 2-1]、[VD 2-2]、[VDP1]和[VD 3-1])，并提出了抗菌机制，结果表明茛化合物的烷基基团在诱导囊泡选择性塌陷中具有关键的构象，从而诱导细菌溶解(图 2)。

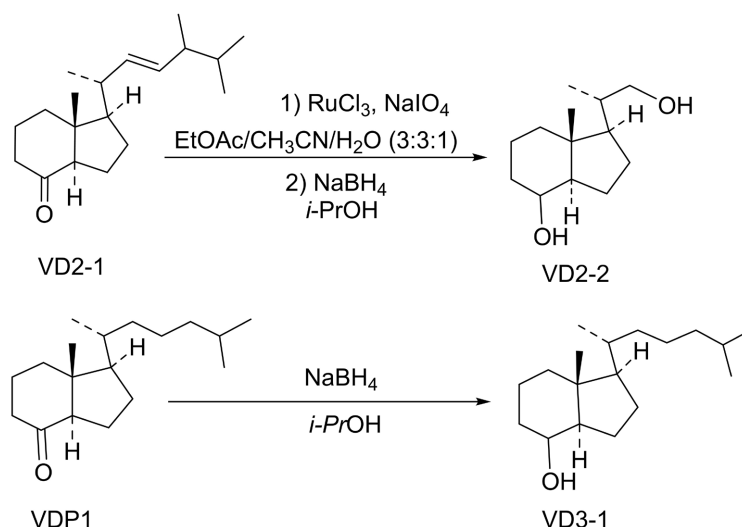


Figure 2. Drug molecules with indene backbone: [VD 2-1], [VD 2-2], [VDP1] and [VD 3-1]

图 2. 具有茛骨架的药物分子: [VD 2-1]、[VD 2-2]、[VDP1]和[VD 3-1]

阿尔茨海默病俗称老年痴呆症,其发病率逐年上升,患者常常表现为记忆和行为障碍而无法生活自理,对社会、医疗和家庭造成严重负担。阿尔茨海默病与突触功能障碍和神经元丢失相关,这些突触功能障碍和神经元丢失是 β -淀粉样蛋白的细胞内外聚集体过度磷酸化和 β -折叠 τ 蛋白、胆碱能损伤和神经炎症过度激活引起的,从而引发过度钙离子内流和神经毒性。2021年 Modesto de Candia 小组[13]报道了利用微波辅助热重排丙二烯-3-苯并氮杂环庚三烯类化合物,合成了具有高非对映选择性的N-桥连环戊二烯并茛衍生物。这种衍生物具有探测阿尔茨海默病相关靶点的明确潜力,可渗透到中枢神经系统(CNS)中,作为丁酰胆碱酯酶(BChE)/乙酰胆碱酯酶(NMDA)双重抑制剂,对 β -淀粉样蛋白聚集也有影响(图3)。

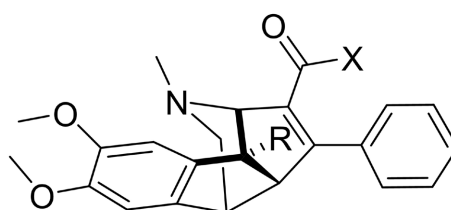


Figure 3. Drug molecules with indene backbone: N-Bridged cyclopentadiene indene derivatives

图 3. 具有茛骨架的药物分子: N-桥连环戊二烯并茛衍生物

组织蛋白酶 B 是属于半胱氨酸蛋白酶 CA 家族普遍存在的蛋白水解酶。这种酶主要位于溶酶体中,并参与细胞水平的蛋白质周转。有趣的是,这种酶也被证明可通过降解细胞外基质蛋白参与肿瘤抑制,因此被认为是癌症治疗的相关靶点。茂金属在肿瘤学中的潜在用途是由 Köpf Maier 首次介绍的。不幸的是,事实证明茂不稳定,无法提供有用的生物制剂。之后在研究二茂铁系列时,发现只有二茂铁具有一定的细胞毒性,但它们表现出较低的生物活性,并且在水介质中不稳定。但在 2021 年 Michèle Salmay 和 Gérard Jaouen 小组[14]意外地发现,二茂铁基茛可作为组织蛋白酶 B 的中度抑制剂。这些实验结果表明单酚二茂铁基茛和较低程度的二酚与组织蛋白酶 B 的活性位点能相互作用,使其成为二茂铁的靶点(图 4)。

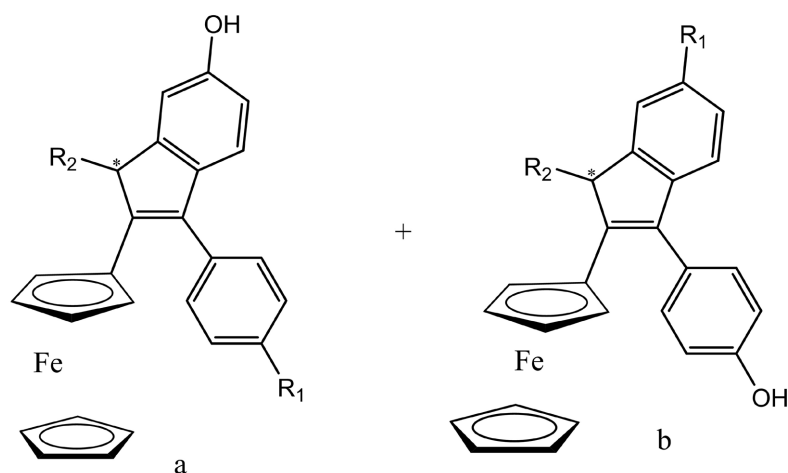


Figure 4. Drug molecules with indene backbone: Ferrocenyl indene

图 4. 具有茛骨架的药物分子：二茂铁基茛

类视色素信号通过视黄酸受体(RAR)和类视色素 X 受体(RXR)在靶细胞中介导。RAR 有三种不同的亚型(α 、 β 和 γ), 其中 RAR α 在控制细胞分化和凋亡中起关键作用, 因此是癌症治疗和预防的重要药物作用靶点。RAR α 的天然配体全反式维甲酸(ATRA)已被用于有效治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)。但该疗法也有其局限性, 主要在于 ATRA 的结构, 由于共轭双键的存在, ATRA 在氧化剂、光或过热的存在下容易发生氧化或异构化。在所有 ATRA 衍生物中, AM 80 是 2005 年批准用于治疗的典型代表。AM 80 可成功诱导 APL 患者缓解症状。这意味着合成 RAR α 激动剂在治疗 APL 中的巨大潜力, 并促进对具有改善药理活性的新型化合物的研究。在 2016 年 Huazhou Ying 小组[15]合成了一系列取代茛衍生物, 探讨了 ATRA 衍生物疏水区大小对相关化合物生物活性的影响。研究表明, 2-烷基茛、2-烷基茛酮和 1-烷氧基-2-烷基茛酮是有效抑制 RAR α 的结构特征, 也将茛确立为开发新型 RAR α 制剂有前景的骨架(图 5)。

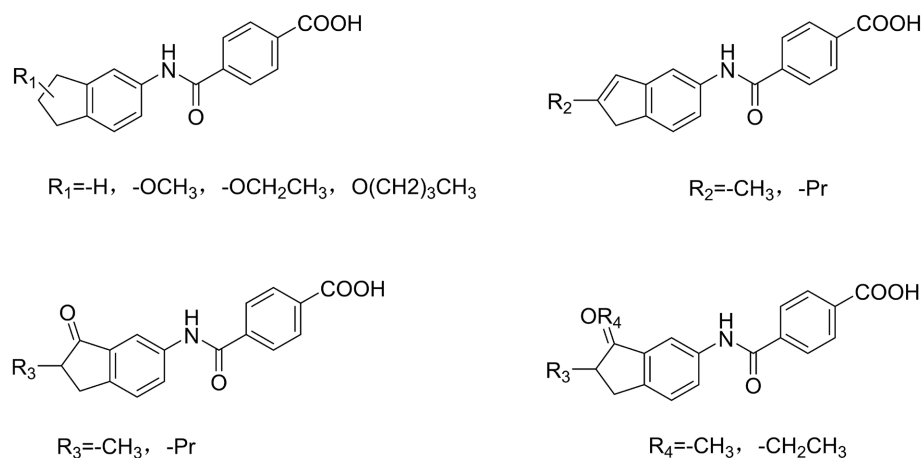


Figure 5. Drug molecules with indene backbone: 2-alkylindene, 2-alkylindenone and 1-alkoxy-2-alkylindenone

图 5. 具有茛骨架的药物分子：2-烷基茛、2-烷基茛酮和 1-烷氧基-2-烷基茛酮

(二) 茛类衍生物在材料领域的应用

生活中骨缺损可由多种原因引起, 例如骨坏死、创伤和癌症转移。骨缺损可使用生物陶瓷修复, 特别是磷酸钙陶瓷, 因为它们具有优异的生物相容性、骨整合性和骨传导性以及与自然骨相似的化学组成。

提高生物陶瓷骨诱导潜力的理想方法是在生物陶瓷中掺入具有生物活性的物质。这种方法可以诱导生物活性物质的持续释放和骨再生的稳定刺激。为了加入生物活性物质，在陶瓷制造过程中应避免高温烧结。2017年 Eui Kyun Park 小组[16]报道了新的茛化合物 KR-34893，它是一种成骨分子，将此分子纳入磷酸钙陶瓷，通过研究体外细胞反应和体内骨再生，开发了生产骨诱导性磷酸钙支架的方法。该支架包含生物活性有机化合物，而且无需高温烧结，成为了有效增强体外成骨细胞活化和体内骨再生的支架(图 6)。

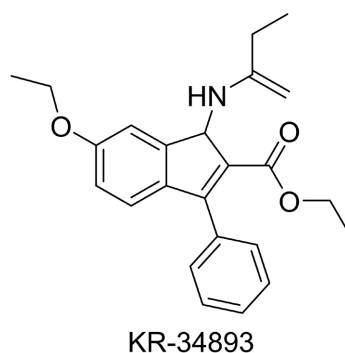


Figure 6. Indene derivatives: KR-34893

图 6. 茛衍生物: KR-34893

基于小分子的有机发光器件(OLED)，其拥有着改善平板显示器的潜力。在 OLED 中有三种原色发光体(红色、绿色和蓝色)。蓝色发光材料特别重要，因为蓝色材料固有的宽带隙，它们不仅是全色显示应用的基本组件，而且也是低能掺杂剂的合适宿主，以产生所有颜色。因此，具有高亮度效率、长工作寿命和饱和蓝色等特性的蓝色磷光材料仍然很少见。在 2010 年 Wai-Yeung Wong 小组[17]通过一条高产率的合成路线合成了两个不对称茛取代的 10-萘基蒽衍生物，它们可以作为稳定的蓝色主体，有效的能量转移确保了在各种掺杂浓度下优异的器件性能。此外，两种主体的高热稳定性和形态稳定性延长了器件的工作寿命(图 7)。

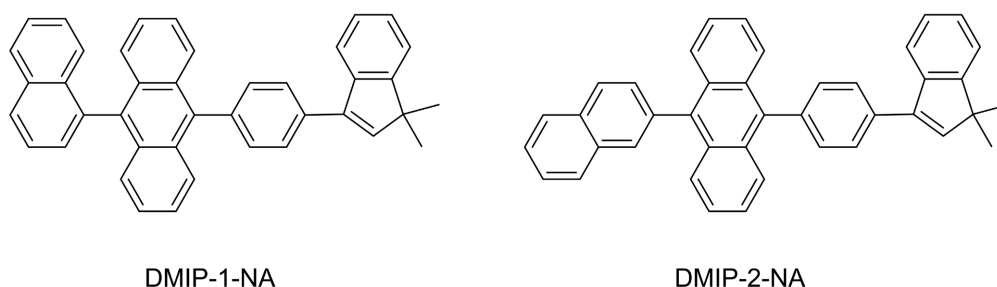


Figure 7. Indene derivatives: DMIP-1-NA、DMIP-2-NA

图 7. 茛衍生物: DMIP-1-NA、DMIP-2-NA

2022 年, Erjun Zhou 课题组[18]以茛并二砷吩(IDSe)和苯并[d]三唑(BTA)为中心部分和 A1 单元桥联,合成了两种具有 IDSe 核心的 A2-A1-D-A1-A2 型 NFA BTA46 和 BTA47。IDSe 是构建与 P3HT 配对的 A2-A1-D-A1-A2 型 NFA 的理想 D 单元。宽广的光吸收、平衡的载流子迁移率和合适的相分离尺寸是提高 P3HT:BTA47 光伏性能的综合因素。结果表明,以 IDSe 为核心的 A2-A1-D-A1-A2 型 NFA 接管 IDT 是提高光伏性能的可行且有效的策略。此外,A2-A1-D-A1-A2 型 NFA 中端基的相互作用需要进一步调控,以获得更好的互穿双连续网络结构,这将利于基于 P3HT 的 OSC 的激子分离、电荷传输和收集(图 8)。

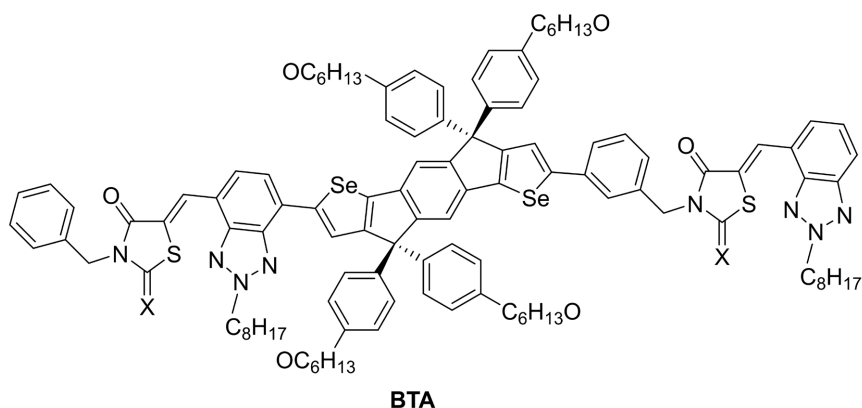


Figure 8. Indene derivatives: BTA

图 8. 茛衍生物: BTA

(三) 茛类衍生物在催化领域的应用

自从 Wilkinson, Woodward 和 Fischer 在 1952 年阐明了二茂铁的成键结构以来[19], Cp 配体一直被视为现代有机金属化学的基石。虽然这种配体具有独特的电子性质[20], 并已在许多催化中使用[21], 但它通常为不直接参与反应的三配位配体。在后来的研究中发现当一个额外的苯并环稠合到 Cp 环上形成金属茛基络合物时, 观察到有机金属反应和催化的明显加速。这种效应首先由 Hart-Davis 和 Mawby 在研究配位饱和 18 电子钼羰基络合物的配体诱导迁移反应速率时发现的[22]。当将茛基络合物与类似的二氢茛络合物进行比较时, 观察到速率增加约一个数量级。茛基配合物的 X-射线晶体结构提供了环滑移直接的证据和茛基配体的折叠程度, 茛化物上稠合的苯并环促进了这种环滑移, 因此加速了反应速率(图 9)。

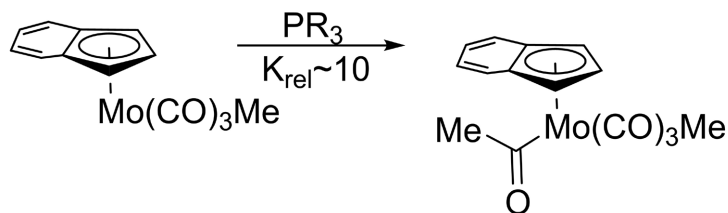


Figure 9. Metal indene complexes

图 9. 金属茛基络合物

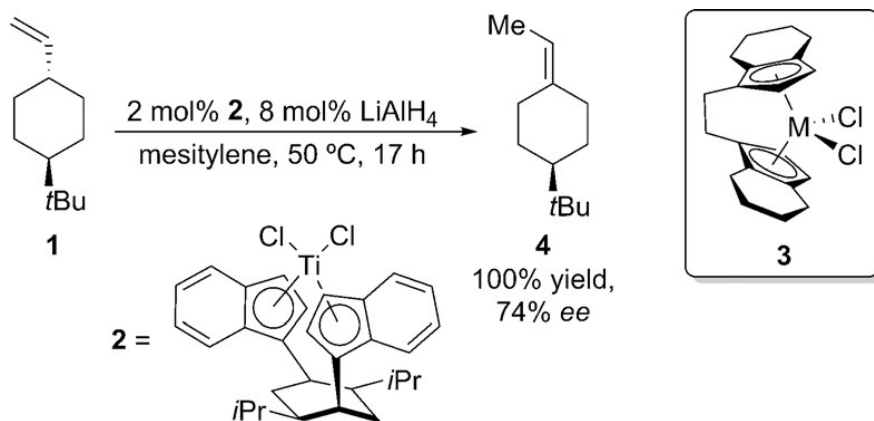


Figure 10. Indene complexes

图 10. 茛基络合物

由于手性茛基钛和锆络合物在烯烃聚合的成功应用, 1992年, Halterman 及其同事[23] [24]使用手性双(茛基)钛络合物 **2** 和平面手性齐格勒-纳塔烯烃聚合催化剂 **3** 对环己烷 **1** 进行不对称烯烃迁移反应。Halterman 小组也合成了其他具有手性骨架的双(茛基)钛和锆络合物, 包括基于联萘基的络合物[25], 该络合物已被用于研究电子无偏移烯烃的不对称环氧化反应。Negishi [26]等人意识到这些配合物可用来获得不对称碳铝化(ZACA)反应的手性来源, 并研究较长链有机金属化合物[27] [28] [29], 如 Et₃Al 和 nPr₃Al 的碳铝化反应, 获得高对映选择性(>90% ee) [30] [31]。该反应的立体化学结果的理论基础是锆配合物通过将烯烃取代基远离其庞大的茛基配体来加强中间体烯烃面的优先配位(图 10)。

3. 茛基衍生物的合成方法

3.1. 分子内环化反应合成茛基衍生物

2006年, Taneja 等人[32]报道了一种通过 Vilsmeier 甲酰化反应合成茛基醇衍生物的方法。该方法以反式二苯乙烯类衍生物为原料, 使用过量的催化剂 POCl₃, 最终以高产率生成茛基醇。研究证明, 该方法还适用于将芳基烷基甲醇直接转化为茛基醇。令人惊喜的是, 当活性较低的 α,β -不饱和醛在盐酸中发生环化反应时, 可直接制备出高产率的茛基醚(图 11)。该课题组之后又报道了一种无溶剂的方法[32], 使用廉价的二氧化硅作为催化剂。在二氧化硅上吸收和 MW 照射后, 由富电子 α,β -不饱和醛以高产率获得茛基醇(图 12)。

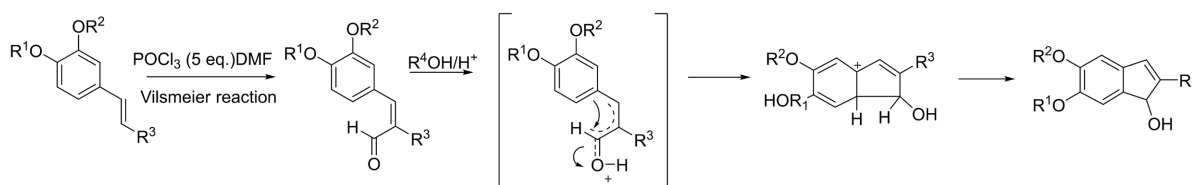


Figure 11. Synthesis of indenol and alkyl indene ethers

图 11. 茛基醇和烷基茛基醚的合成

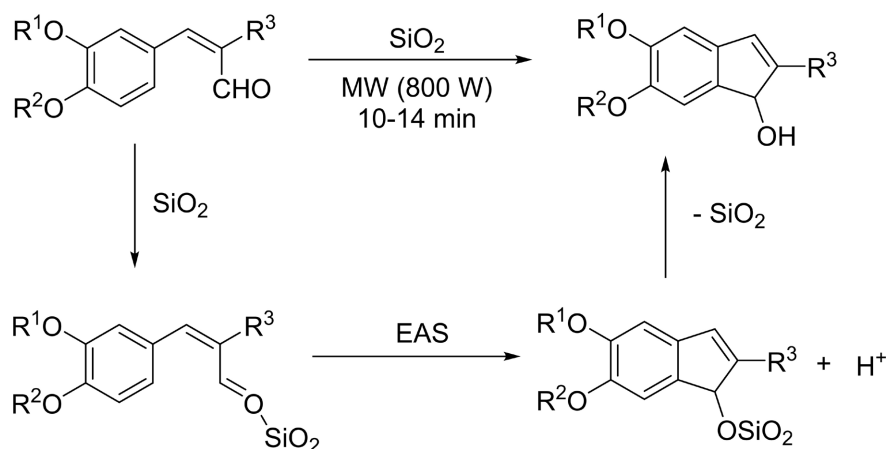


Figure 12. SiO₂-catalyzed synthesis of indenol

图 12. SiO₂ 催化合成茛基醇

2013年 Deevi Basavaiah 小组[33]报道了一种合成多取代茛基衍生物简单有效的方法。在该方法中, 以贝里斯-希尔曼(Baylis-Hillman)乙酸酯为原料, 通过 TiCl₄ 催化实现了目标产物的合成。反应过程中 TiCl₄ 首先催化钛烯醇化物的形成, 随后通过分子内 Friedele-Crafts 环化反应获得最终产物茛基。本报道还研究了酮环化和酯环化之间的竞争关系, 研究证明了酮环化优于酯环化(图 13)。

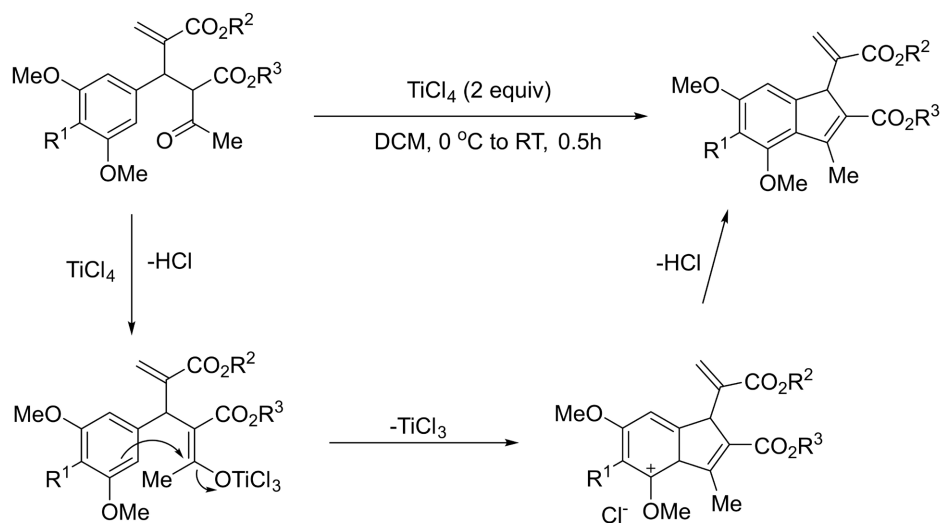


Figure 13. TiCl_4 -catalyzed synthesis of polysubstituted indenenes
图 13. TiCl_4 催化合成多取代茚

2014 年, 许响生小组[34]报道了一种简洁有效的合成方法, 用于制备茚衍生物。这一策略以易制备的 Baylis-Hillman 乙酸酯为原料, 通过钯催化活化 C-H 键, 发生分子内烯丙基芳基化反应合成茚衍生物。研究发现该方法所用的 C-H 键活化工艺优于芳烃活化工艺, 具有合成优势。这种方法的开发也为合成茚衍生物提供了一条重要途径(图 14)。

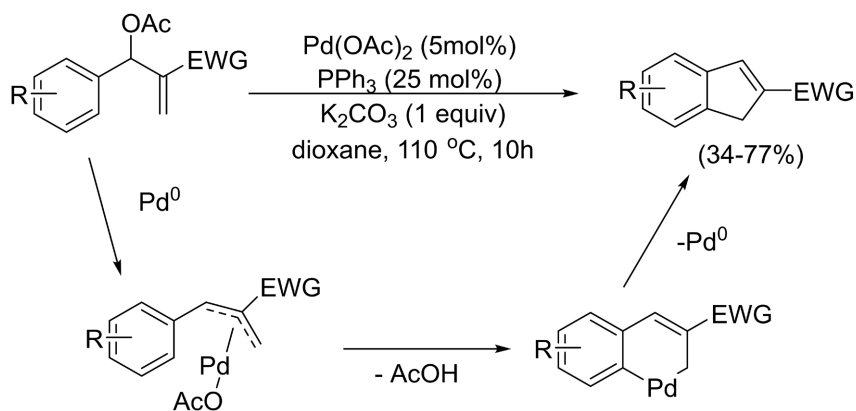


Figure 14. Synthesis of indene by intramolecular allyl arylation reaction
图 14. 通过分子内烯丙基芳基化反应合成茚

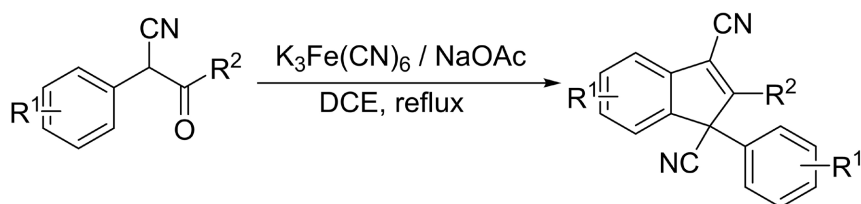


Figure 15. Synthesis of 1,3-dicyanoindene
图 15. 1,3-二氰基茚的合成

2012 年, 黄建辉等人[35]报道了一种新的合成茚衍生物的研究成果。该方法以富电子 α -芳基酮腈为

原料, 在 $K_3Fe(CN)_6$ 和 $NaOAc$ 存在下, 合成了一系列带有 1,3-二氰基的功能化茚衍生物。机理研究表明, 该反应涉及一个有趣的串联过程, 包括二聚化、碳碳键的异裂、分子间偶联和随后的分子内环化。研究者还发现, 所得产物 2-芳基茚类衍生物具有良好的荧光性质, 其可用于荧光材料的制备(图 15)。

2021 年, 程江等人[36]报道了在一种通过分子内环化反应合成茚衍生物的方法。在该方法中, 以邻取代苯乙酮衍生物为原料, 在 $TsNHNH_2$ 存在下通过 Brønsted 酸催化合成了复杂多样的多取代茚。该反应过程中产生了碳正离子中间体, 但和自由基参与的环化反应有所不同, 在该方法中 N-甲苯磺酰脲充当亲电试剂和烷基化试剂(图 16)。

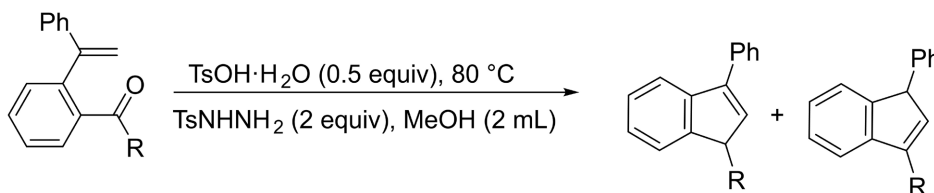


Figure 16. Protonic acid-catalyzed synthesis of polysubstituted indenenes
图 16. 质子酸催化合成多取代茚

2022 年 Vicente 小组[37]研究了一种独特的金催化重排反应, 成功实现了从环丙烷连接的 1,5-烯炔到多取代茚衍生物的转化。在这一创新性的研究中, 他们巧妙利用环丙烷的结构特性, 以区域选择性的方式获得了多取代茚衍生物。为了深入了解这一复杂转换的机理, 他们还对该反应进行了计算研究。该项研究激发了更多研究者合成新的结构来探究它们在金催化中的反应性(图 17)。

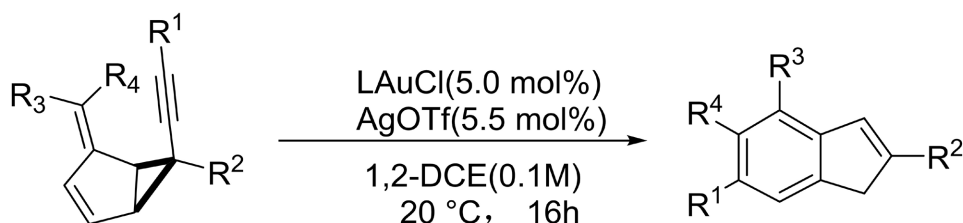


Figure 17. Synthesis of indene by gold-catalyzed rearrangement
图 17. 通过金催化重排合成茚

2022 年, Gwilherm Evano 小组[38]报道了一种新型分子内羟烷基化的方法。这种方法可将炔酰胺直接转化为多取代茚衍生物。在该反应过程中, 炔酰胺首先与 NHC 金络合物生成活化的酮亚胺离子, 酮亚胺离子独特的亲电性引发了 1,5-氢迁移和随后的环化反应, 最终合成了多取代茚衍生物。此方法不仅为合成茚衍生物提供了新的路径, 还进一步凸显了炔酰胺阳离子巨大的化学潜力以及活化酮亚胺离子的卓越反应性(图 18)。

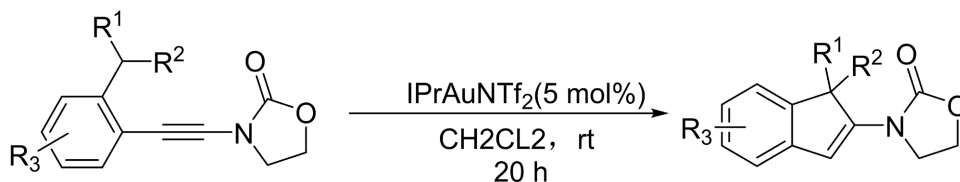


Figure 18. Gold catalyzed synthesis of indene
图 18. 金催化合成茚

3.2. 分子间环加化反应合成茚衍生物

2021 年 Shoko Yamazaki 小组[39]报道了以 Knoevenagel 环化反应合成茚和苯并富烯衍生物的方法。在该方法中,通过邻取代苯甲醛与丙二酸酯的反应,得到了多种产物。研究者发现产物选择性取决于反应条件,与哌啶、醋酸在 80°C 下反应 1.5 小时,主要产物为苯亚甲基丙二酸酯,产率为 75%;与哌啶、醋酸在 80°C 下反应 17 小时,以及与四氯化钛在室温下反应,分别以 56% 和 79% 的产率得到茚衍生物;但与 $\text{TiCl}_4\text{-Et}_3\text{N}$ 反应,选择性地得到苯并富烯衍生物,产率为 40%。此外,用 $\text{TiCl}_4\text{-Et}_3\text{N}$ 或者氧化剂 DDQ 都可以将茚转化为苯并富烯衍生物(图 19)。

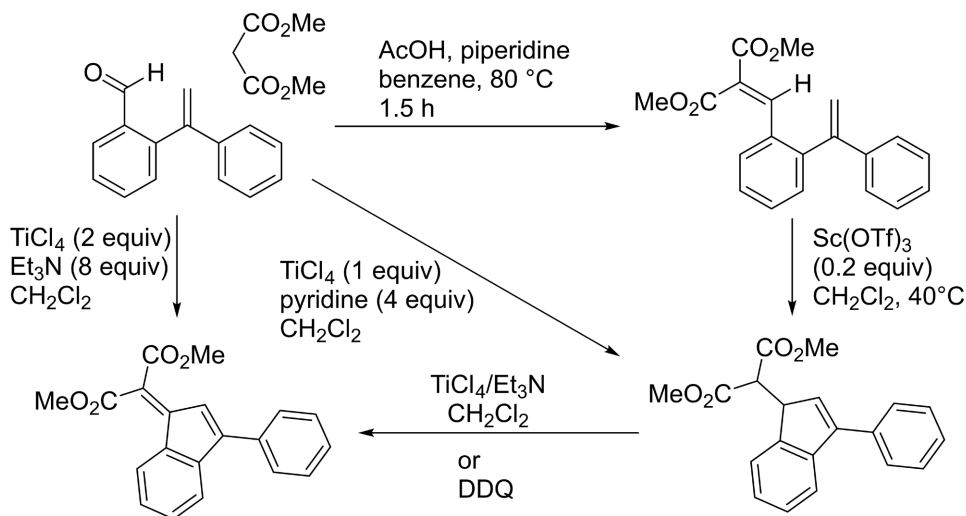


Figure 19. Synthesis of indene by Knoevenagel cyclization reaction

图 19. Knoevenagel 环化反应合成茚

2022 年罗云飞小组[40]报道了一篇关于铑催化环酮亚胺与炔基氯的[3 + 2]环加成反应,提供了一种合成不对称取代和多官能化茚衍生物的方法。炔基氯是一种新型的亲电试剂,在铑催化下,它与环酮亚胺形成单一的[3 + 2]环加成产物。令人惊讶的是,其中的 C-Cl 键未被破坏,这表现出优异的区域选择性,使得产物中烯基氯部分具备了丰富的衍生潜力。该方法证明了在茚基骨架上的取代基可以按需引入,从而使这种方法在化学合成中有巨大应用前景(图 20)。

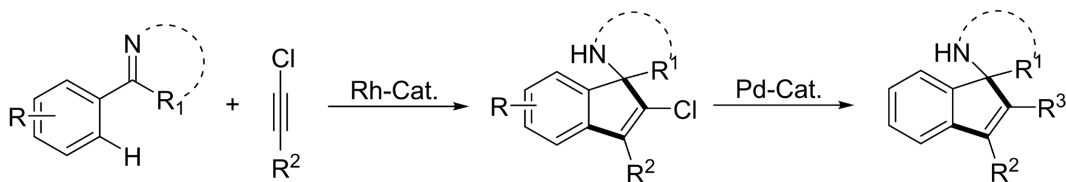


Figure 20. Rhodium-catalyzed [3 + 2] cyclization reaction for the synthesis of indene

图 20. 铑催化的[3 + 2]环化反应合成茚

2022 年姚金钟等人[41]报道了一种合成四螺环茚衍生物的方法。在该方法中,通过 Rh (III)催化的 N-Boc 脲与炔丙基单氟炔的串联反应,实现了四螺环茚衍生物的合成。该方法具有反应时间短、产率高、底物普适性好的特点。此外,根据对照实验表明,在这个反应中可能涉及到一个决定 C-H 键断裂速率的机制,还在进一步研究当中(图 21)。

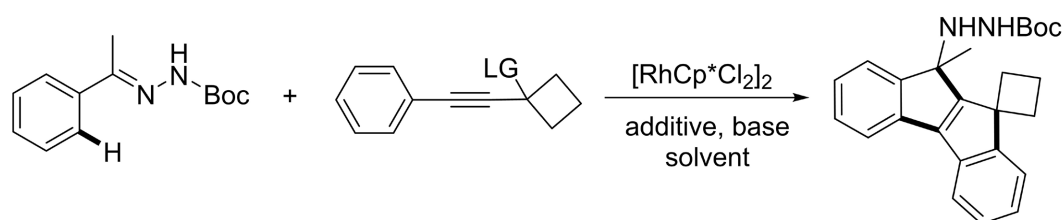


Figure 21. Rhodium-catalyzed synthesis of tetraspiroindenes
图 21. 通过铑催化合成四螺环茚

2022 年, 邢峻豪[42]等人报道了一种由铑催化的芳基硼酸与炔的[2 + 2 + 1]缩甲醛成环反应。该反应的过程包括分子间碳环化、1,4-铑迁移和分子内碳环化。令人惊讶的是, 该方法仅在一个单一的步骤中实现了三个 C-C 键茚核的构建, 从而有效地制备了一系列带有二取代季碳中心的茚衍生物(图 22)。

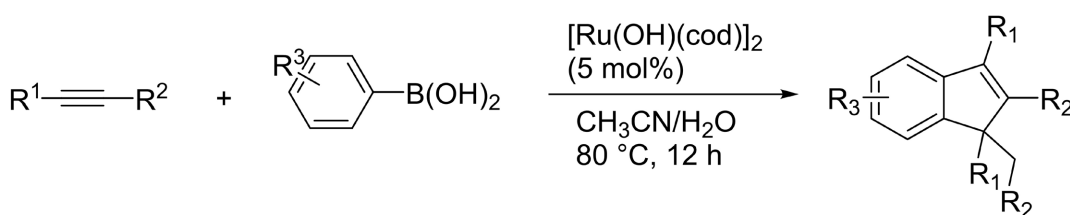


Figure 22. Synthesis of indene by rhodium-catalyzed ring-forming reaction of [2 + 2 + 1] condensed formaldehyde
图 22. 铑催化的[2 + 2 + 1]缩甲醛成环反应合成茚

2023 年朱祥、张建等人[43]提出了一种合成三甲硅烷基茚衍生物的新方法。该方法使用简单易得的芳酰基硅烷和丙烯醛为原料, 合成了一系列甲硅烷基茚衍生物。这种级联反应具有操作简单、效率高、耐受性良好、选择性高的特点。该方法不仅为酰基硅烷在串联反应中的多重作用提供了一个很好的案例, 还极大地扩展了简单芳酰基硅烷和丙烯醛的多样性转化, 并进一步将合成的甲硅烷基茚衍生物到各种各样有趣的茚和茚满酮衍生物(图 23)。

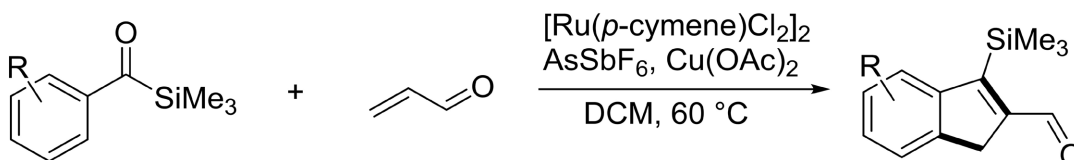


Figure 23. Synthesis of methylsilylindene
图 23. 甲硅烷基茚的合成

2023 年林国强[44]等人发展了一种从取代烯烃简便合成茚衍生物的方法。该反应以水为溶剂, 不仅高效而且对环境友好。其关键在于在水中通过 Pd 催化进行连续的 Heck 反应合成茚衍生物。研究者已成功合成具有生物活性的天然产物, 如茚三酮。这进一步证明了全季碳中心茚衍生物具有广泛的应用范围(图 24)。

2023 年薛飞[45]等人开发了一种铑催化的对映选择性环化反应, 通过 3-(邻硼酸芳基)共轭烯酮和内部炔烃合成一系列 2,3-二取代茚衍生物。该方法是有吸引力的, 因为起始材料二芳基炔、二烷基炔和烷基(芳基)炔简单易得。此外, 这种方法的官能团耐受性好, 并以良好的产率和出色的对映选择性生成相应的化合物。这一策略为构建具有光学活性的多取代茚衍生物提供了一种有效的方法(图 25)。

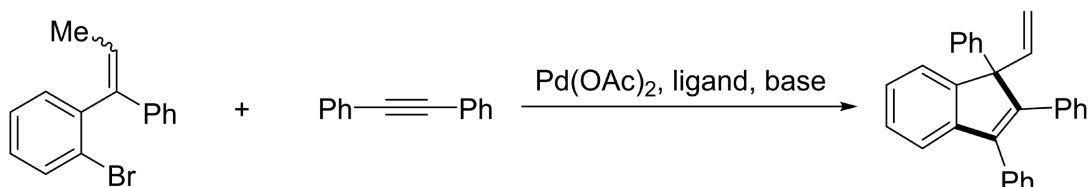


Figure 24. Synthesis of indene by the Heck reaction
图 24. 通过 Heck 反应合成茚

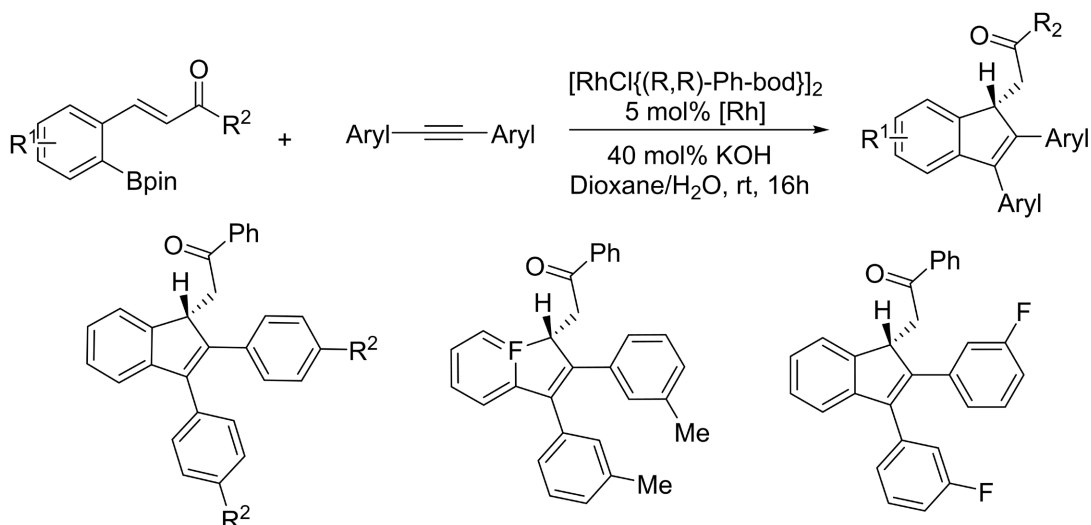


Figure 25. Enantioselective synthesis of 2,3-disubstituted indenenes
图 25. 2,3-二取代茚的不对称合成

4. 总结

在上文中，我们对茚类衍生物的合成方法和应用进行了全面的梳理与总结。茚类衍生物在医药、材料和金属催化等众多领域均展现出了重要的应用价值。在医药领域，茚类化合物因其显著的抗肿瘤、抗过敏、抗微生物等活性而备受关注；在材料领域，茚衍生物因其独特的结构，被广泛应用于新材料的制备。关于茚类衍生物的合成策略，研究者们已成功开发出多样化的有效合成途径。随着研究的深入与科技的发展，我们相信茚类衍生物会有更广阔的前景。展望未来，我们期待发展一种更环保、更高效、更新颖的合成方法，来为人类社会做出贡献。

参考文献

- [1] Tian, X., Chaiworn, S., Xu, J., Vanthuyne, N., Baldrige, K.K. and Siegel, J.S. (2021) Thiophene Fused Indenocorannulenes: Synthesis, Variable Emission, and Exceptional Chiral Configurational Stability. *Organic Chemistry Frontiers*, **8**, 3653-3658. <https://doi.org/10.1039/d1qo00596k>
- [2] Kalita, G., Paul, D., Khatua, S. and Chatterjee, P.N. (2020) Para-Toluenesulfonic Acid Catalyzed Synthesis of Indenes via a Tandem Friedel-Crafts Alkylation/Hydroarylation of Tertiary Propargylic Alcohols with Electron-Rich Arenes. *Catalysis Letters*, **150**, 2132-2139. <https://doi.org/10.1007/s10562-020-03220-0>
- [3] Kharitonov, V.B., Muratov, D.V. and Loginov, D.A. (2019) Indenyl Complexes of Group 9 Metals: Synthetic and Catalytic Chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, **399**, Article ID: 213027. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2019.213027>
- [4] Trost, B.M. and Ryan, M.C. (2017) Indenylmetal Catalysis in Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 2862-2879. <https://doi.org/10.1002/anie.201609054>
- [5] Koby, R.F., Schley, N.D. and Hanusa, T.P. (2021) Di(indenyl)beryllium. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 21174-21178. <https://doi.org/10.1002/anie.202107980>

- [6] Yuan, J., Zhang, Y., Yu, H., Wang, C., Meng, S., Chen, J., *et al.* (2022) Transition Metal Complexes with Functionalized Indenyl Phosphine Ligands: Structures and Catalytic Properties. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **20**, 485-497. <https://doi.org/10.1039/d1ob01884a>
- [7] Malenov, D.P. and Zarić, S.D. (2020) Stacking Interactions between Indenyl Ligands of Transition Metal Complexes: Crystallographic and Density Functional Study. *Crystal Growth & Design*, **20**, 4491-4502. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c00303>
- [8] Mondal, S., Dumur, F., Gignes, D., Sibi, M.P., Bertrand, M.P. and Nechab, M. (2022) Enantioselective Radical Reactions Using Chiral Catalysts. *Chemical Reviews*, **122**, 5842-5976. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00582>
- [9] Wang, J., Zhou, Y., Zhang, L., Li, Z., Chen, X. and Liu, H. (2013) Asymmetric Michael Addition of *N-tert*-Butanesulfinyl Imidate with α,β -Unsaturated Diesters: Scope and Application to the Synthesis of Indanone Derivatives. *Organic Letters*, **15**, 1508-1511. <https://doi.org/10.1021/ol400277h>
- [10] Satyanarayana, G., Ramulu, B. and Niharika, P. (2015) Superacid-Promoted Dual C-C Bond Formation by Friedel-Crafts Alkylation/Acylation of Cinnamate Esters: Synthesis of Indanones. *Synthesis*, **47**, 1255-1268. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1380385>
- [11] Fillion, E. and Fishlock, D. (2009) Scandium Triflate-Catalyzed Intramolecular Friedel-Crafts Acylation with Meldrum's Acids: Insight into the Mechanism. *Tetrahedron*, **65**, 6682-6695. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.05.058>
- [12] Wanibuchi, K., Hosoda, K., Ihara, M., Tajiri, K., Sakai, Y., Masui, H., *et al.* (2018) Indene Compounds Synthetically Derived from Vitamin D Have Selective Antibacterial Action on *Helicobacter pylori*. *Lipids*, **53**, 393-401. <https://doi.org/10.1002/lipd.12043>
- [13] Titov, A.A., Kobzev, M.S., Catto, M., Candia, M.D., Gambacorta, N., Denora, N., *et al.* (2021) Away from Flatness: Unprecedented Nitrogen-Bridged Cyclopenta[a]indene Derivatives as Novel Anti-Alzheimer Multitarget Agents. *ACS Chemical Neuroscience*, **12**, 340-353. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00706>
- [14] Sanz Garcia, J., Gaschard, M., Navizet, I., Sahihi, M., Top, S., Wang, Y., *et al.* (2022) Inhibition of Cathepsin B by Ferrocenyl Indenes Highlights a New Pharmacological Facet of Ferrocifens. *European Journal of Inorganic Chemistry*, **2022**, e202101075. <https://doi.org/10.1002/ejic.202101075>
- [15] Guan, X., Luo, P., He, Q., Hu, Y. and Ying, H. (2016) Design, Synthesis and Evaluation of Indene Derivatives as Retinoic Acid Receptor α Agonists. *Molecules*, **22**, Article No. 32. <https://doi.org/10.3390/molecules22010032>
- [16] Kim, J.A., Yun, H., Choi, Y., Kim, J., Choi, S., Kwon, T., *et al.* (2018) Magnesium Phosphate Ceramics Incorporating a Novel Indene Compound Promote Osteoblast Differentiation *in Vitro* and Bone Regeneration *in Vivo*. *Biomaterials*, **157**, 51-61. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.032>
- [17] Xia, Z., Zhang, Z., Su, J., Zhang, Q., Fung, K., Lam, M., *et al.* (2010) Robust and Highly Efficient Blue Light-Emitting Hosts Based on Indene-Substituted Anthracene. *Journal of Materials Chemistry*, **20**, 3768-3774. <https://doi.org/10.1039/c000092b>
- [18] Du, M., Xiao, Y., Geng, Y., Chen, Y., Jiang, H., Dong, C., *et al.* (2022) Application of Indacenodiselenophene Central Core and Modulation of Terminal Group Interaction for High-Efficient P3HT-Based Organic Solar Cells. *Journal of Materials Chemistry C*, **10**, 10114-10123. <https://doi.org/10.1039/d2tc01855a>
- [19] Wilkinson, G., Rosenblum, M., Whiting, M.C. and Woodward, R.B. (1952) The Structure of Iron Bis-Cyclopentadienyl. *Journal of the American Chemical Society*, **74**, 2125-2126. <https://doi.org/10.1021/ja01128a527>
- [20] Lauher, J.W. and Hoffmann, R. (1976) Structure and Chemistry of Bis(cyclopentadienyl)-ML_n Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, **98**, 1729-1742. <https://doi.org/10.1021/ja00423a017>
- [21] McKnight, A.L. and Waymouth, R.M. (1998) Group 4 *ansa*-Cyclopentadienyl-Amido Catalysts for Olefin Polymerization. *Chemical Reviews*, **98**, 2587-2598. <https://doi.org/10.1021/cr940442r>
- [22] Kowaleski, R.M., Rheingold, A.L., Trogler, W.C. and Basolo, F. (1986) Synthesis and Structure of Dicarboxyl(eta.3-Indenyl)(eta.5-Indenyl)vanadium(II). An Unusual Slipped Ring in a Metal Radical. *Journal of the American Chemical Society*, **108**, 2460-2461. <https://doi.org/10.1021/ja00269a062>
- [23] Chen, Z. and Halterman, R.L. (1992) Enantioselective Catalytic Isomerization of an Unfunctionalized Achiral Alkene. *Journal of the American Chemical Society*, **114**, 2276-2277. <https://doi.org/10.1021/ja00032a062>
- [24] Negishi, E., Choueiry, D., Nguyen, T.B., Swanson, D.R., Suzuki, N. and Takahashi, T. (1994) Nonconcerted Paths for Reactions of Alkene-Zirconocene Complexes. *Journal of the American Chemical Society*, **116**, 9751-9752. <https://doi.org/10.1021/ja00100a051>
- [25] Colletti, S.L. and Halterman, R.L. (1992) Asymmetric Epoxidation of Unfunctionalized Alkenes Using the New C₂-Symmetrical 1,1'-Binaphthyl-2,2'-Dimethylene-Bridged *ansa*-Bis(1-Indenyl)titanium Dichloride Catalyst. *Tetrahedron Letters*, **33**, 1005-1008. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)91845-8](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)91845-8)
- [26] Erker, G., Aulbach, M., Knickmeier, M., Wingbermuehle, D., Krueger, C., Nolte, M., *et al.* (1993) The Role of Torsional Isomers of Planarly Chiral Nonbridged Bis(indenyl)metal Type Complexes in Stereoselective Propene Polyme-

- rization. *Journal of the American Chemical Society*, **115**, 4590-4601. <https://doi.org/10.1021/ja00064a022>
- [27] Kondakov, D.Y. and Negishi, E. (1995) Zirconium-Catalyzed Enantioselective Methylalumination of Monosubstituted Alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, **117**, 10771-10772. <https://doi.org/10.1021/ja00148a031>
- [28] Negishi, E., Tan, Z., Liang, B. and Novak, T. (2004) An Efficient and General Route to Reduced Polypropionates via Zr-Catalyzed Asymmetric C-C Bond Formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**, 5782-5787. <https://doi.org/10.1073/pnas.0307514101>
- [29] Parfenova, L.V., Berestova, T.V., Tyumkina, T.V., Kovyazin, P.V., Khalilov, L.M., Whitby, R.J., *et al.* (2010) Enantioselectivity of Chiral Zirconocenes as Catalysts in Alkene Hydro-, Carbo- and Cycloalumination Reactions. *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 299-310. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2010.01.001>
- [30] Kondakov, D.Y. and Negishi, E. (1996) Zirconium-Catalyzed Enantioselective Alkylalumination of Monosubstituted Alkenes Proceeding via Noncyclic Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, **118**, 1577-1578. <https://doi.org/10.1021/ja953655m>
- [31] Liang, B., Novak, T., Tan, Z. and Negishi, E. (2006) Catalytic, Efficient, and *syn*-Selective Construction of Deoxypropionates and Other Chiral Compounds via Zr-Catalyzed Asymmetric Carboalumination of Allyl Alcohol. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 2770-2771. <https://doi.org/10.1021/ja0530974>
- [32] Singh, P.P., Reddy, P.B., Sawant, S.D., Koul, S., Taneja, S.C. and Kumar, H.M.S. (2006) Domino Synthesis of Indenols and Alkyl-Indene Ethers under Modified Vilsmeier Conditions. *Tetrahedron Letters*, **47**, 7241-7243. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.07.126>
- [33] Basavaiah, D., Reddy, B.S. and Lingam, H. (2013) Baylis-Hillman Acetates in Carbocyclic Synthesis: A Convenient Protocol for Synthesis of Densely Substituted Indenes. *Tetrahedron*, **69**, 1994-2003. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.12.069>
- [34] Xu, X., Shao, J., Hu, P., Hong, G., Fang, M. and Li, X. (2014) Palladium-Catalyzed Synthesis of Indene Derivatives via Intramolecular Allylic Arylation of Baylis-Hillman Acetates. *Synlett*, **25**, 1009-1013. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340830>
- [35] Liu, L., Fan, Y., He, Q., Zhang, Y., Zhang-Negrerie, D., Huang, J., *et al.* (2012) Synthesis of Functionalized Fluorescent Indenes from Electron-Rich α -Aryl Ketonitriles. *The Journal of Organic Chemistry*, **77**, 3997-4004. <https://doi.org/10.1021/jo300367q>
- [36] Wang, Z., Li, Y., Chen, F., Qian, P. and Cheng, J. (2021) The Intramolecular Reaction of Acetophenone *n*-Tosylhydrazones and Vinyl: Brønsted Acid-Promoted Cationic Cyclization toward Polysubstituted Indenes. *Chemical Communications*, **57**, 1810-1813. <https://doi.org/10.1039/d0cc07966a>
- [37] Vicente, R., Tudela, E., Rodríguez, M.A., Suárez-Sobrino, Á.L. and Ballesteros, A. (2022) Gold-Catalysed Rearrangement of Unconventional Cyclopropane-Tethered 1,5-Enynes. *Chemical Communications*, **58**, 8206-8209. <https://doi.org/10.1039/d2cc02869g>
- [38] Thilmany, P., Guarnieri-Ibáñez, A., Jacob, C., Lacour, J. and Evano, G. (2021) Straightforward Synthesis of Indenes by Gold-Catalyzed Intramolecular Hydroalkylation of Ynamides. *ACS Organic & Inorganic Au*, **2**, 53-58. <https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.1c00021>
- [39] Yamazaki, S., Katayama, K., Wang, Z., Mikata, Y., Morimoto, T. and Ogawa, A. (2021) Sequential Knoevenagel Condensation/Cyclization for the Synthesis of Indene and Benzofulvene Derivatives. *ACS Omega*, **6**, 28441-28454. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c05283>
- [40] Zhao, X., Fan, C., He, J. and Luo, Y. (2022) Rh-Catalyzed [3+2] Annulation of Cyclic Ketimines and Alkynyl Chloride: A Strategy for Accessing Unsymmetrically Substituted and Highly Functionalizable Indenes. *Organic Letters*, **24**, 9169-9173. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02717>
- [41] Deng, C., Jiang, L., Yao, J., Liang, Q., Miao, L., Li, C., *et al.* (2022) Rhodium(III)-Catalyzed Sequential Cyclization of *n*-Boc Hydrazones with Propargylic Monofluoroalkynes via C-H Activation/C-F Cleavage for the Synthesis of Spiro[cyclobutane-1,9'-indeno[1,2-*a*]indenes]. *The Journal of Organic Chemistry*, **87**, 6105-6114. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00372>
- [42] Wang, C., Wu, C., Yang, Y., Xing, J. and Dou, X. (2022) Rhodium-Catalyzed Formal [2+2+1] Annulation of Arylboronic Acids with Alkynes. *Organic Chemistry Frontiers*, **9**, 6915-6919. <https://doi.org/10.1039/d2qo01464e>
- [43] Zhang, T., Zhang, C., Lu, X., Peng, C., Zhang, Y., Zhu, X., *et al.* (2024) Synthesis of Silyl Indenes by Ruthenium-Catalyzed Aldehyde- And Acylsilane-Enabled C-H Alkylation/Cyclization. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **22**, 466-471. <https://doi.org/10.1039/d3ob01699d>
- [44] Wei, D., Lu, H., Miao, H., Feng, C., Lin, G. and Liu, Y. (2023) Pd-Catalyzed Intermolecular Consecutive Double Heck Reaction "on Water" under Air: Facile Synthesis of Substituted Indenes. *RSC Advances*, **13**, 19312-19316. <https://doi.org/10.1039/d3ra03510g>
- [45] Sun, Y., Pan, J., Wang, X., Bu, X., Ma, M. and Xue, F. (2023) Rhodium-Catalyzed Asymmetric Annulation of Unactivated Alkynes with 3-(*ortho*-Boronated Aryl) Conjugated Enones: Enantioselective Synthesis of 2,3-Disubstituted Indenes. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 6140-6145. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02957>