有机化学 DOI: 10.6023/cjoc201803005 综述与进展
Chinese Journal of Organic Chemistry REVIEW

Halo-Michael/Aldol 串联反应及其在合成中的应用

代义华[a] 申艳芳[a] 高栓虎*[,a,b]
([a] 华东师范大学化学与分子工程学院 上海绿色化学与化工工程绿色化重点实验室 上海 200062)
([b] 华东师范大学 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心 上海 200062)

摘要 Michael 加成反应和 Aldol 反应是有机合成中最基本和最常见的两种反应类型. 通过对反应条件的调控和底物的设计, 使卤素离子(Cl^-, Br^-, I^-)对 *α,β*-不饱和化合物发生 Michael 加成之后, 生成的活性中间体与醛在同一体系中继续进行 Aldol 反应得到多官能团产物, 这一反应被称为 halo-Michael/Aldol 串联反应. Halo-Michael/Aldol 串联反应可以有效提高有机合成的原子经济性和步骤经济性. 总结了不同类型路易斯酸促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应及其在合成中的应用, 并展望了该反应的发展趋势.

关键词 Halo-Michael/Aldol 反应; 串联反应; 路易斯酸; 应用; 合成

Cascade Halo-Michael/Aldol Reaction and Its Application in Synthesis

Dai, Yihua[a] Shen, Yanfang[a] Gao, Shuanhu*[,a,b]
([a] *Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062*)
([b] *Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, East China Normal University, Shanghai 200062)*

Abstract Michael addition and aldol reaction are among the most basic and commoly used reactions. Cascade halo-Michael/Aldol reaction can effectively improve the atomic economy and step economy of organic synthesis. After the Michael addition of *α,β*-unsaturated compound with halide ion (Cl^-, Br^-, I^-), the reactive intermediate reacts with aldehyde through aldol reaction in the same reaction system. This process is called cascade halo-Michael/Aldol reaction. The cascade halo-Michael/Aldol reaction and its applications in the synthesis of related compounds according to the types of Lewis acid are introduced.

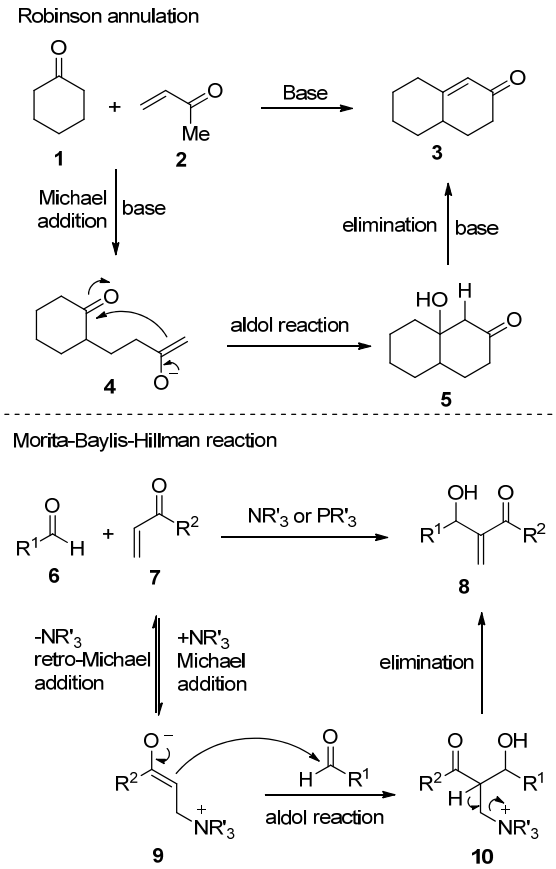
Keywords halo-michael/aldol reaction; cascade reaction; Lewis acid; application; synthesis

在有机合成化学发展过程中, 如何提高化学反应的效率一直是化学家们关注的问题之一. 通过对特定底物的设计和反应条件的筛选, 使两个化学反应过程在同一体系里先后发生得到多官能团的化合物, 这一串联反应过程往往可以提高有机合成效率. Michael 加成反应[1~5]和 Aldol 反应[6~10]是有机合成中最基本和最常见的两种反应类型, 如果将这两个反应设计成串联反应, 可以有效提高合成的原子经济性和步骤经济性. 最被合成化学家们熟知的 Michael/Aldol 串联反应包括 Robinson 关环反应(Robinson Annulation)[11~13]和 Morita-Baylis-Hillman 反应(又称 Baylis-Hillman 反应或 MBH 反应)[14~21]. 在 Robinson 关环反应中(Scheme 1), 环己酮(**1**)在碱的作用下形成烯醇负离子, 烯醇负离子对甲基乙烯基酮进行 Michael 加成反应得到二酮化合物. 二酮化合物继续在碱的作用下去质子化, 形成的烯醇负离子 **4** 对分子内的酮羰基进行 Aldol 反应, 得到 *β*-羟基化合物 **5**. 最后在碱的作用下, 发生消除反应得到 6-6 并环烯酮化合物 **3**. 在 Morita-Baylis-Hillman 反应中(Scheme 1), 亲核催化剂(一般为氨基、有机膦、卡宾催化剂等)首先对 *α,β*-不饱和化合物进行 Michael 加成反应, 得到活性烯醇负离子中间体 **9**, 烯醇负离子在同一体系中继续与醛发生 Aldol 反应, 得到产物 **10**. 最后亲核催化剂发生消除, 得到含

* Corresponding author. E-mail: shgao@chem.ecnu.edu.cn
Received March 4, 2018; revised April 2, 2018; published online April 4, 2018.
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21772044), the Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader (No. 18XD1401500), the National Young Top-Notch Talent Support Program and the Fundamental Research Funds for the Central Universities.
国家自然科学基金(No. 21772044)、上海市优秀学术带头人计划(No. 18XD1401500)、青年拔尖人才项目及中央高校基本科研业务费.

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

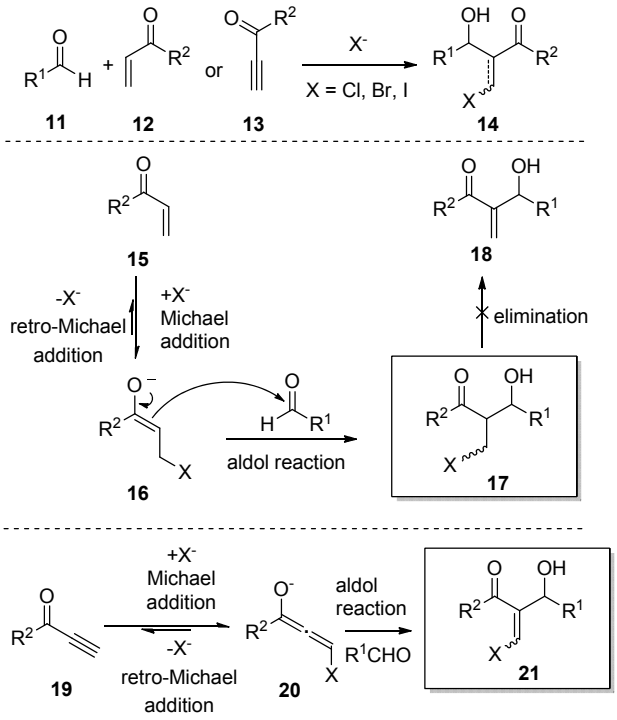
多官能团的 Baylis-Hillman 反应产物 **8**. 从简单的 *α*,*β*-不饱和化合物和醛酮化合物出发, 合理设计 Robinson 关环反应和 Morita-Baylis-Hillman 反应可以合成具有多官能团的复杂产物. 这两类反应在天然产物、药物、材料等的合成方面应用广泛.



图式 1 Robinson 关环反应、Morita-Baylis-Hillman 反应及反应机理

Scheme 1 Robinson annulation, Morita-Baylis-Hillman reaction and their mechanism

如 Scheme 2 所示, 如果使用卤素作为亲核试剂进行 halo-Michael/Aldol 串联反应, 通过对条件的控制, 可使该反应停留在 Aldol 反应阶段, 就会得到未发生消除的多官能团卤代物 **17** 或 **21**. 该类型产物含有更丰富的官能团(卤素、羟基、羰基、烯烃等), 因此可以进行多种类型的后续转化(如偶联反应), 为相关合成工作提供各种可选途径. 1986 年, Taniguchi 小组[22]首次报道了路易斯酸促进的炔基酮与醛的 halo-Michael/Aldol 串联反应. 在此工作的基础上, 科学家们对 halo-Michael/Aldol 串联反应的条件及反应机理进行了深入的研究. 本文按照促进反应的路易斯酸种类以及反应底物的不同类型进行分类, 介绍产物为 **17** 和 **21** 类型的 halo-Michael/Aldol 串联反应及其在合成中的应用.



图式 2 Halo-Michael/sldol 串联反应及反应机理

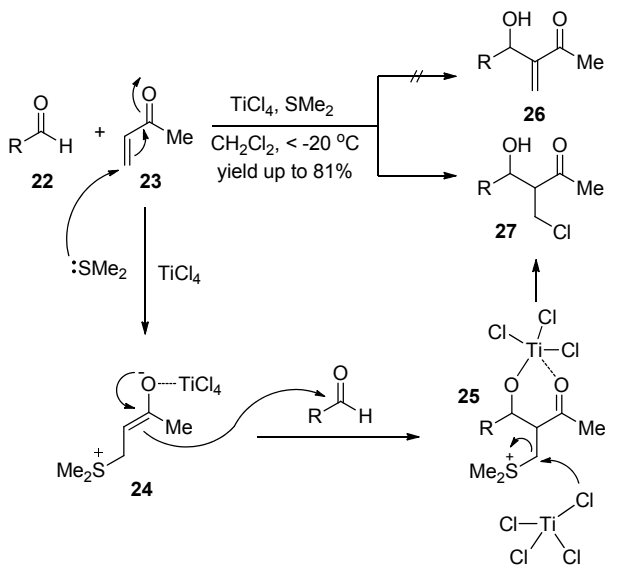
Scheme 2 Cascade halo-Michael/sldol reaction and its mechanism

1 钛促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

1.1 钛促进的丙烯酸甲酯型 Michael 受体参与的 halo-Michael/Aldol 串联反应

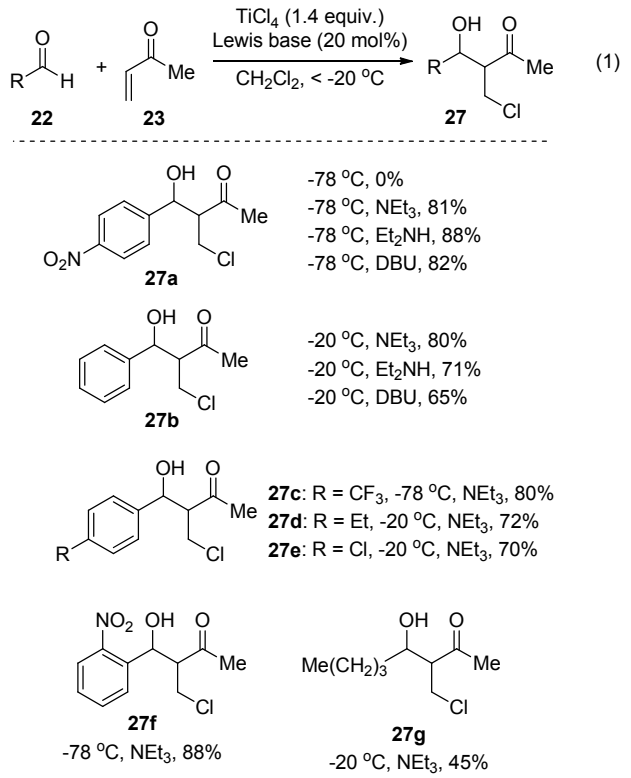
2000 年, 施敏小组[23]在研究路易斯酸促进的 Baylis-Hillman 反应过程中, 并没有发现典型的 Baylis-Hillman 产物(消除产物), 而是得到了氯代物 **27** (Scheme 3). 在低于−20 ℃的温度时, 甲基乙烯基酮与醛在四氯化钛和二甲硫醚的作用下发生 Michael/Aldol 串联反应, 得到氯代产物 **27**, 产率最高达到了 81%. 作者认为, 首先在四氯化钛的活化作用下, 二甲硫醚对甲基乙烯基酮(**23**)进行 Michael 加成, 得到活性烯醇中间体 **24**. 烯醇中间体 **24** 在反应体系中继续对醛进行 Aldol 反应得到 *β* 硫代酮 **25**. 最后四氯化钛分子中具有亲核性的氯负离子对硫鎓正离子进行 S_N2 取代反应得到最终产物 *β*-氯代酮 **27**. 在低于−20 ℃的温度条件下, *β*-氯代酮 **27** 未能获得足够能量发生后续的消除反应得到 Baylis-Hillman 产物.

在此工作基础上, 施敏小组[24]又发展了使用过量的四氯化钛和催化量的胺类化合物进行 halo-Michael/Aldol 串联反应的方法(Eq. 1). 甲基乙烯基酮与对硝基苯甲醛在四氯化钛和三乙胺的作用下, 以 81%的产率得到 *β* 氯代产物 **27a**. 二乙胺和 1,8-二氮杂二环十一碳-

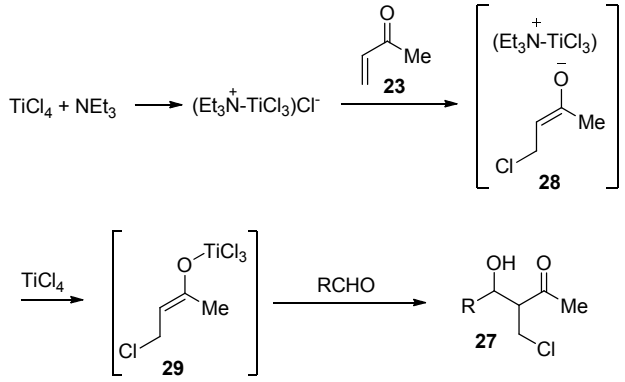


图式 3 四氯化钛/二甲硫醚促进的 Michael/Aldol 串联反应及反应机理

Scheme 3 Titanium(IV) chloride/dimethyl sulfide promoted cascade Michael/aldol reaction and its mechanism



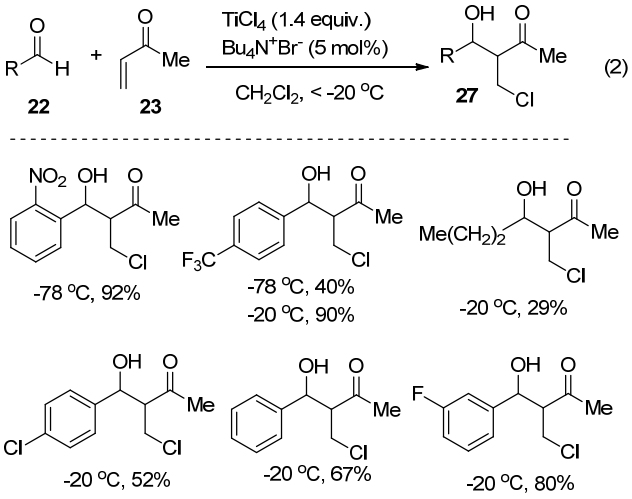
7-烯(DBU)同样可以与四氯化钛一起促进该反应发生，产率分别为 88%和 82%.然而在未添加胺的对照组实验中，未监测到目标产物的生成，因此推断胺作为路易斯碱在反应过程中起到了至关重要的作用. 当芳香醛的取代基为强吸电子的三氟甲基、弱推电子的乙基或者无取代基时，该反应都取得了中等到良好的产率(**27b**～**27f**, 65%～88%)，而对于戊醛的 halo-Michael/Aldol 串联反应，产率仅为 45%. 与四氯化钛/二甲硫醚体系不同的是，催化量的三乙胺和四氯化钛首先反应生成路易酸碱复合物(Scheme 4)，在该复合物的活化作用下，氯负离子对甲基乙烯基酮进行 Michael 加成得到氯代烯醇中间体 **28**. 高活性的烯醇 **28** 对醛进行 Aldol 反应得到串联反应产物 **27**.



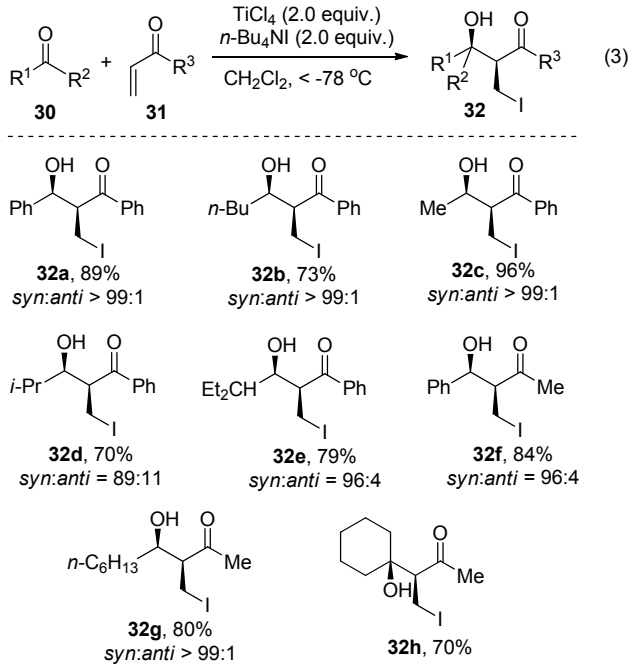
图式 4 四氯化钛和胺促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应机理

Scheme 4 Mechanism of titanium(IV) chloride and the amine-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

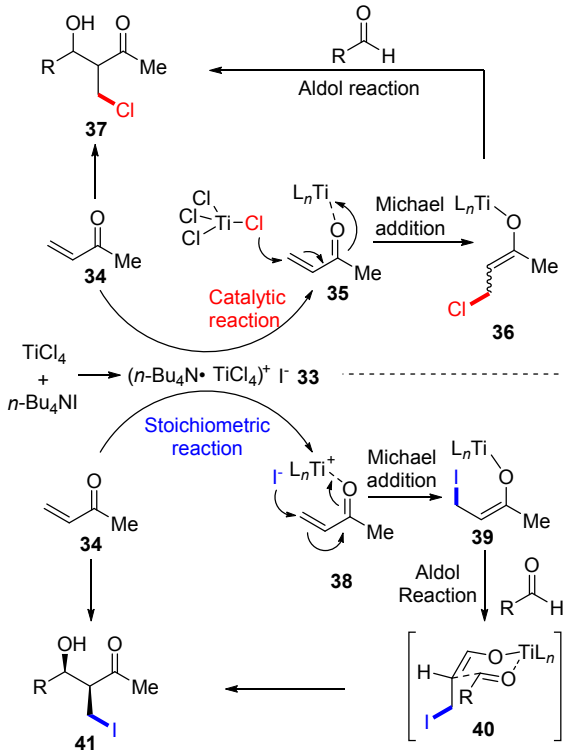
在进一步的研究中施敏小组[25]还发现，使用催化量的四丁基溴化铵(TBAB)或四丁基碘化铵(TBAI)代替胺同样可以促进 halo-Michael/Aldol 串联反应的进行(Eq. 2)，得到氯代产物，但部分化合物产率下降，特别是脂肪醛(正丁醛)参与的反应产率只达到了 29%. 与此同时，Oshima 小组[26]在相关的研究中发现，当向反应体系加入过量的四丁基碘化铵时，该反应并未得到氯代的 halo-Michael/Aldol 反应产物，而是得到了 *β*-碘代酮 **32** (Eq. 3). 无论 Aldol 反应受体是芳香醛(苯基)、脂肪醛(甲基、长链烷基、异丙基)还是环己酮，该反应均获得了良好的产率(70%～96%)，且产物以顺式结构为主.



 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS



Oshima 小组[26]开展了进一步的机理研究，并提出了使用催化量的和过量的四丁基碘化铵时，反应可能以两种不同机理进行(Scheme 5). 在催化量的反应中，四



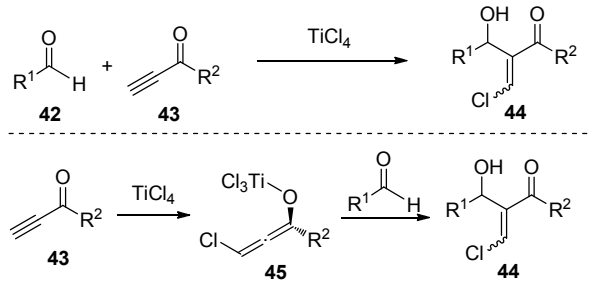
图式 5 四氯化钛和四丁基碘化铵促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应的机理

Scheme 5 Mechanism of titanium(IV) chloride and the tetrabutyl ammonium iodine-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

氯化钛首先和四丁基碘化铵作用，生成催化量的路易斯酸碱复合物 **33**，同时体系中剩余大量的四氯化钛. 催化量的 **33** 活化甲基乙烯基酮，过量的四氯化钛对其进行 Michael 加成，得到活性烯醇中间体 **36**. **36** 继续对醛进行 Aldol 反应，最终得到氯代物 **37**. 而在其化学计量的反应中，相同化学计量的四氯化钛和四丁基碘化铵形成酸碱复合物 **33**，在该复合物中，碘离子比氯离子具有更强的亲核性. 过量的活化试剂 **33** 与甲基乙烯基酮络合，碘离子更容易从络合物内部对其进行 Michael 加成，得到顺式的烯醇碘代物 **39**. 在随后与醛发生的 Aldol 反应中，反应过渡态主要以位阻较小的六元环椅式构象 **40** 存在，得到的顺式的主要产物 *β*-碘代酮 **41**. 在交叉竞争实验中，不同季铵盐促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应活性顺序为 四丁基碘化铵(TBAI)≫ 四丁基溴化铵(TBAB)＞四丁基氯化铵(TBAC).

1.2 钛促进的丙炔酸甲酯型 Michael 受体参与的 halo-Michael/Aldol 串联反应

由于丙炔酸甲酯型化合物与卤素负离子发生 Michael 加成之后，得到的烯基卤代物 **44** 无 *β*-H，无法进行消除，因此丙炔酸甲酯型 Michael 受体参与的 halo-Michael/Aldol 串联反应的副反应更少(Scheme 6). 同时，反应所得到的烯基卤代物可以参与后续的偶联反应以及 Michael/逆 Michael 反应等多种类型的反应，因此丙炔酸甲酯型 Michael 受体参与的反应受到了更广泛的关注.

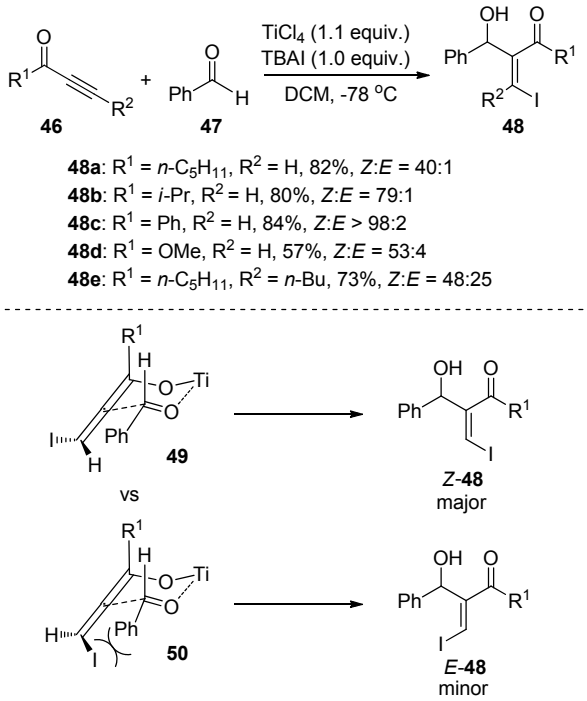


图式 6 四氯化钛促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 6 Titanium(IV) chloride-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

1986 年，Taniguchi 小组[22]首次报道了在四氯化钛和四丁基碘化铵的作用下，炔基酮(或酯)和苯甲醛发生 halo-Michael/Aldol 串联反应，得到了烯基碘代物 **48** (Scheme 7). 当 R^2 为氢，R^1 为直链的戊基(**48a**)、有位阻的异丙基(**48b**)或苯基(**48c**)时，均能以良好的产率(80%～84%)得到目标产物，且产物以 *Z* 型为主；当 R^2 为丁基时，反应的产率为 73%，但 *E* 型产物明显增多. 丙炔酸甲酯与苯甲醛在相同的反应条件下，以 57%的产率得到了 halo-Michael/Aldol 串联反应的产物 **48d**，同样

以 *Z* 型产物为主. 作者认为在发生第二步 Aldol 反应时, Michael 反应的产物联烯中间体与苯甲醛有两种可能的过渡态模型 **49** 和 **50**. 当 R^2 为氢原子时, 过渡态 **50** 中碘与苯基存在较大的位阻, 而 **49** 中氢原子与苯基的位阻较小, 因此过渡态 **49** 比 **50** 具有更稳定的构象, 能量更低, Aldol 反应更易以 **49** 的过渡态模型进行, 得到 Z 型的产物 *Z*-**48**; 而当炔基末端有烷基取代时(**48e**, R^2＝*n*-Bu), 两种过渡态的位阻效应差距有所减小, 能量差也减小, 所以得到的产物中 *E* 型产物比例增加.

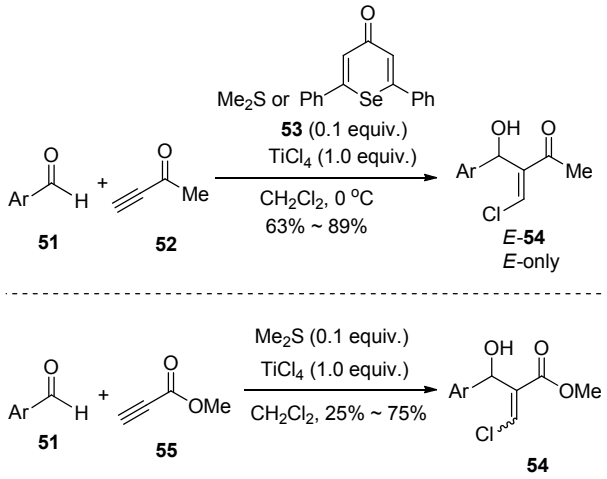


图式 7 四氯化钛和四丁基碘化铵促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 7 Titanium(IV) chloride and the tetrabutyl ammonium iodine-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

2000 年, Kataoka 小组[27]发现甲基丙炔基酮和芳香醛在催化量的二甲硫醚(或有机硒化合物 **53**)和相同化学计量的四氯化钛作用下, 可以发生串联的 halo-Michael/Aldol 反应(Scheme 8). 在 0 ℃条件下, 反应仅得到 *E* 式产物 *E*-**54**, 产率 63%～89%. 值得注意的是, 随着反应温度的升高, *Z* 型产物逐渐增加. 由此可见, 在该反应中 *E* 型产物为动力学产物, 而 *Z* 型产物为热力学产物. 2002 年, 在 Kataoka 小组工作的基础上, Medvedeva 小组[28]将该反应的底物进行了扩展. 当炔基连接三甲基硅基或三乙基锗基时, 该反应同样可以顺利进行.

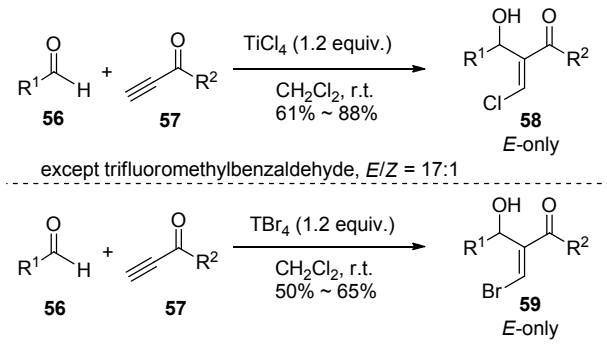
随后李贵根小组[29~31]发现, 在室温条件下不使用 Me_2S 催化剂时, 该反应同样可以进行, 且反应产物以 *E* 式为主(Scheme 9). Michael 受体无论是烷基酮还是芳香酮, 醛无论是芳香醛还是脂肪醛, 该反应都能得到中等



图式 8 二甲硫醚和四氯化钛促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 8 Dimethyl sulfide and the titanium(IV) chloride-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

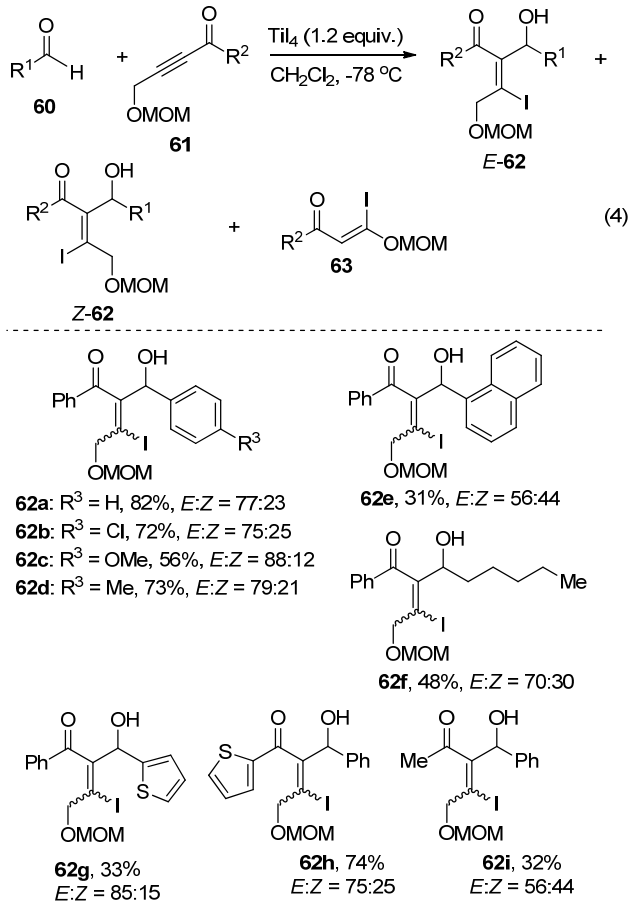
到良好的收率(61%～88%), 除对三氟甲基苯甲醛的反应 *E*∶*Z* 值为 17∶1 外, 其他底物均只得到了单一的 *E* 型产物. 使用四溴化钛代替四氯化钛时, 同样以中等的产率得到了串联环化产物 **59**, 且只得到了 *E* 型产物. 在进一步的研究中, 施敏小组[32,33]发现, 当反应时间延长时, 产物的羟基会被卤素原子取代, 因此控制反应时间也是此反应的关键之一.

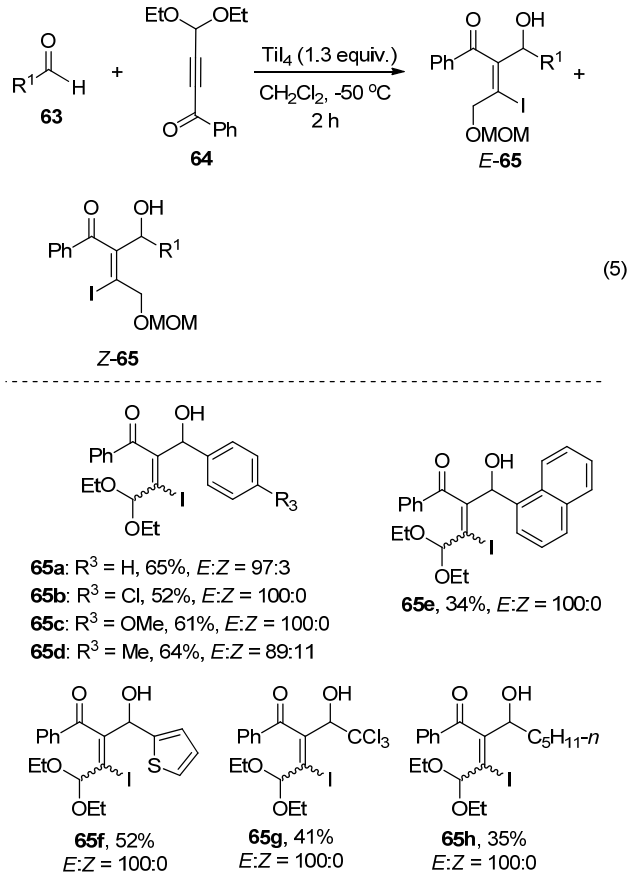


图式 9 四氯化钛(四溴化钛)促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 9 Titanium(IV) chloride (titanium(IV) bromide)- promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

Taniguchi 小组[22]发现使用四碘化钛同样可以促进 halo-Michael/Aldol 反应的发生, 在室温条件下得到 *E* 式选择性的产物. 在其工作基础上, Shimizu 小组[34,35]对该反应的适用底物进行了扩展, 含有甲氧基甲基(MOM)和二乙基缩醛的化合物在该条件下不受影响. 当分子内含有甲氧基甲基时, 该反应可顺利发生, 产率中等到良好, 产物以 *E* 式为主(Eq. 4), 同时伴随少量 Michael 加成产物 **63** 的生成. 当醛为苯甲醛(**62a**)、含有吸电子取代





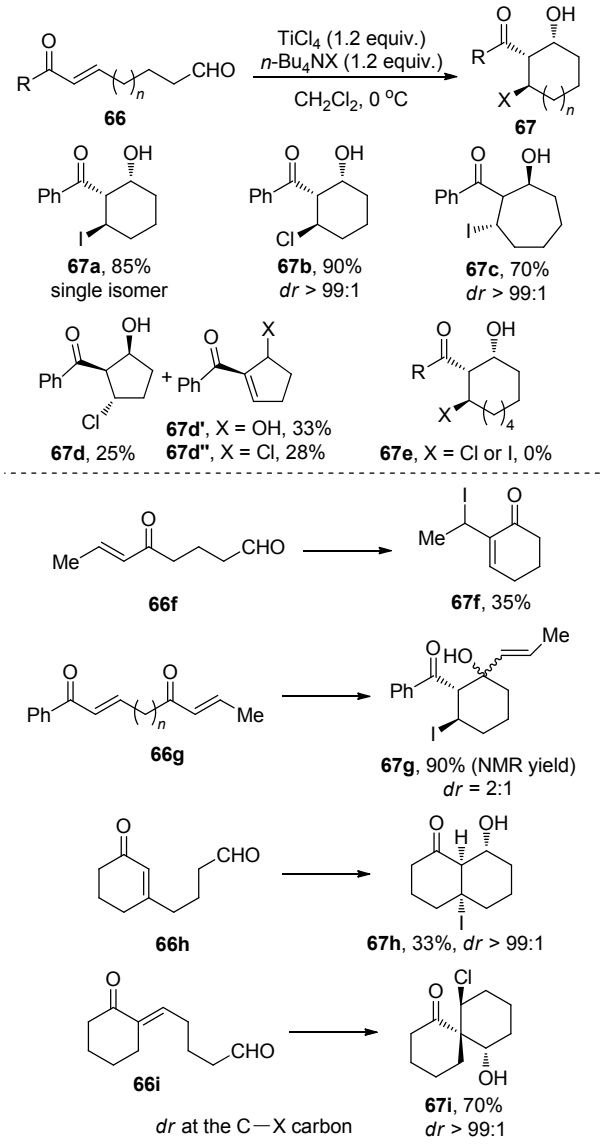
基氯原子(**62b**)或弱推电子取代基甲基(**62d**)的苯甲醛时，该反应产率在 72%～82%之间，*E*∶*Z* 比例在 75∶25 到 79∶21 之间；当醛为含有推电子取代基甲氧基芳香醛(**62c**)时，该反应产率下降为 56%，但 *E*∶*Z* 比例升高到 88∶21；当醛为1-萘甲醛(**62e**)或2-醛基噻吩(**62g**)时，该反应产率明显下降，分别为31%和33%，但1-萘甲醛反应的 *E*∶*Z* 比仅为56∶44；当使用脂肪醛正己醛(**62f**)时，该反应产率为48%，*E*∶*Z* 比为70∶30. 当炔基连接二乙基缩醛时，该反应也可顺利进行，产率中等(34%～65%)，但产物的 *E* 式选择性更好，多数底物仅得到单一的 *E* 型产物(Eq. 5).

1.3 钛促进的分子内的 halo-Michael/Aldol 串联环化反应

通过对底物的设计，将 *α*,*β* 不饱和结构(Michael 受体)和醛基官能团(Aldol 反应亲电试剂)引入到同一化合物中，当进行路易斯酸促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应时，将得到分子内的环化产物. 同时，由于底物控制作用，分子内的 halo-Michael/Aldol 串联环化反应往往比分子间的反应具有更好的立体选择性.

2002 年，Oshima 小组[36]设计了一系列底物，实现了钛催化的分子内 halo-Michael/Aldol 串联环化反应(Scheme 10). 同时含有烯酮和醛基结构的化合物 **66**，在四氯化钛和四丁基卤化铵的作用下，发生了分子内的 halo-Michael/Aldol 串联反应，得到相应的环化产物. 当环化产物为六元环时，使用四丁基碘化铵(TBAI)和四丁基氯化铵(TBAC)，分别以 85%和 90%的产率得到环化产物 **67a** 和 **67b**，碘代物 **67a** 为单一立体选择性的产物，而氯代物 **67b** 的 *dr* 值也高达 99∶1；当环化产物为七元环时，产率降为 70%，但 *dr* 值依然高达 99∶1；当环继续增大至九元环时(**67e**)，未检测到目标产物的生成，反应体系剩余大量原料以及其他复杂的未知物；当环化产物为五元环时，仅得到 25%的目标产物 **67d**，但却得到了 33%氯消除(**67d'**)和 28%羟基消除(**67d''**)的产物. 当底物为化合物**66f**时，产率明显下降，仅为35%. 双烯酮化合物 **66g** 在四氯化钛和四丁基碘化铵的作用下，首先与苯基共轭的烯酮发生 Michael 加成反应，烯醇中间体再与分子内另一酮进行 Aldol 反应，得到化合物 **67g**，核磁产率 90% (*dr*=2∶1). 环己烯酮 **66h** 和 **66i** 的反应结果出现了较大的差异，当双键位于环内时，产率仅为33%，而当双键位于环外时，产率为 70%.

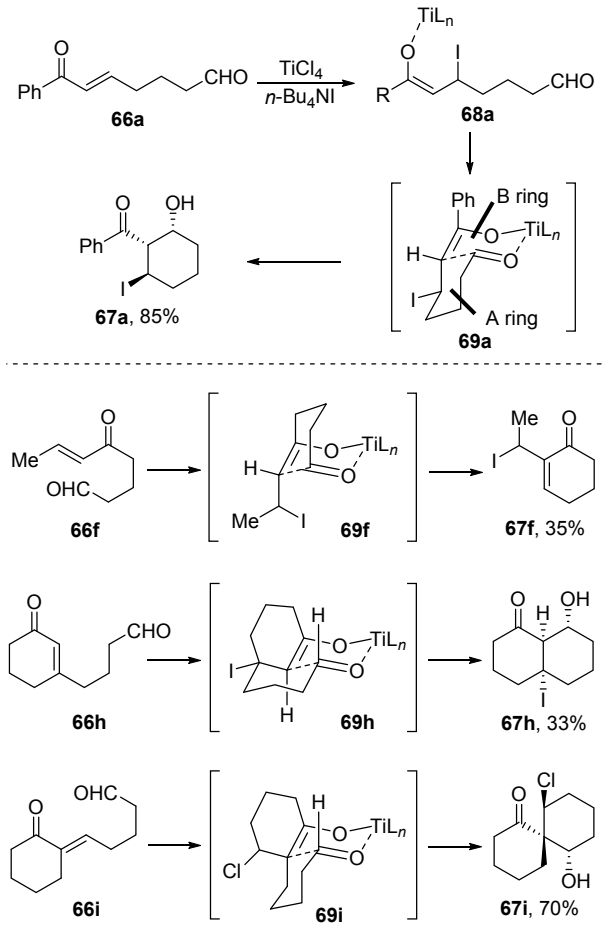
以六元环产物的反应过程为例进行机理分析(Scheme 11)，在四氯化钛和四丁基碘化铵的作用下，长链化合物 **66a** 首先进行 iodo-Michael 加成反应，得到碘代烯醇中间体 **68a**. 随后分子内的 Aldol 反应以[4.4.0]桥



图式 10 四氯化钛和四丁基碘化铵促进的分子内 halo-Michael/Aldol 串联环化反应

Scheme 10 Titanium(IV) chloride and tetrabutyl ammonium iodine-promoted intramolecular cascade halo-Michael/aldol reaction

环模型的过渡态进行，得到顺式产物 **67a**. 当增加链的长度时，A 环增环，使过渡态得能量升高，故七元环产物产率有所下降(**67c**)；当 A 环增大到九元环时，长链分子已经不能有效形成二环过渡态，故反应未得到目标产物 **67e**；当 A 环缩小为五元环时，过渡态能量未发生太大变化，得到环化产物 **67d**、**67d'**和 **67d''**的总产率与六元环产物(**67a** 和 **67b**)基本相同，但由于五元环张力的影响，目标产物 **67d** 中的氯原子和羟基极易消除而得到具有更低能量的环戊烯类化合物 **67d'**和 **67d''**. 在过渡态 **69f** 中，两个羰基以直立键的 1,3 丙基相连接，由于需要采取较为稳定的椅式构象进行反应，致使碘代乙基处于直立键，增加了过渡态的能量，因而产率下降至 35%. 环己烯酮 **66h** 发生 halo-Michael 加成之后，在过渡态模型 **69h** 中，新生成的化学键位于季碳的邻位，使过渡态位阻增大，反应所需活化能增加，致使产率仅为 33%. 而烯酮 **66i** 在 Michael 加成反应之后，三环过渡态 **69i** 以较为稳定的椅式-椅式构象存在，最终以 70%的产率得到了目标产物 **67i**.

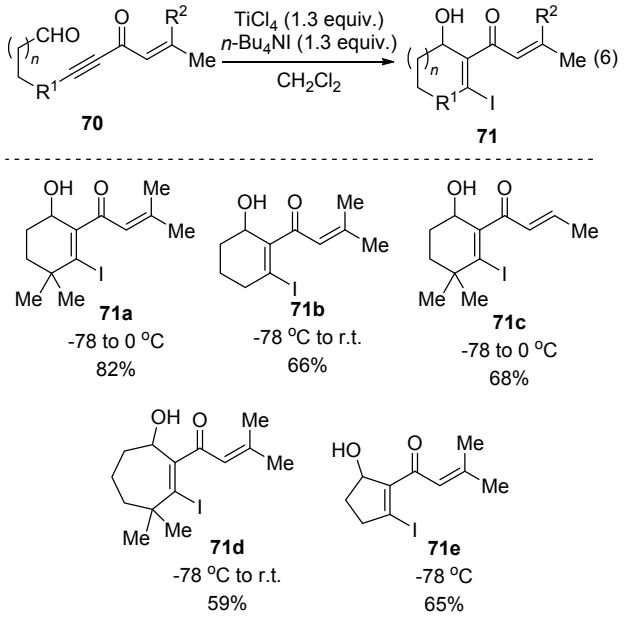


图式 11 四氯化钛和四丁基碘化铵促进的分子内 halo-Michael/Aldol 串联环化反应的机理

Scheme 11 Mechanism of titanium(IV) chloride and tetrabutyl ammonium iodine-promoted intramolecular cascade halo-Michael/aldol reaction

2009 年，Frontier 小组[37]又成功的将炔酮参与的 halo-Michael/Aldol 串联反应应用于分子中，得到了一系列的环化产物(Eq. 6). 环化产物 **71a** 与 **71b** 的实验结果显示，偕二甲基可有效提高该串联反应产率，使反应产率由 66%提高至 82%. 由于偕二甲基的位阻效应影响，长链脂肪烃趋向于折叠状，使其更利于形成 Aldol 反应的椅式六元过渡态模型，因此更利于分子内的 halo-Michael/Aldol 串联反应的发生. 当增加脂肪链的长度时，过渡态变为[5.4.0]二环结构，致使生成产物 **71d** 的过渡态的活化能比 **71a** 高，从而使产率降低. 当缩短脂

肪链长度时，得到产物 **71e** 的过渡态变为[4.3.0]二环结构，与 **71b** 过渡态能量接近，因此 **71e** 与 **71b** 产率接近.



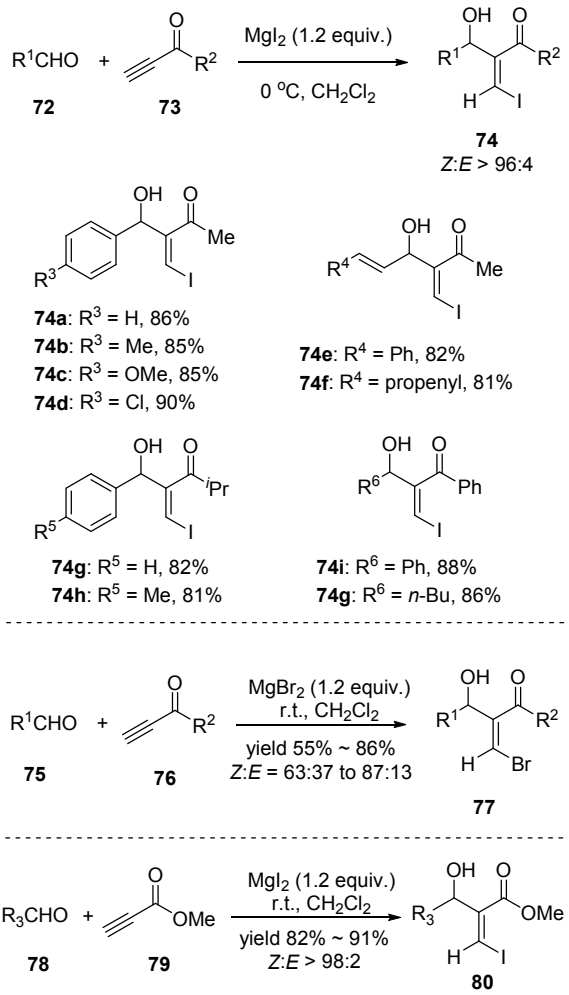
分子内的 halo-Michael/Aldol 串联环化反应能够使用简单的化合物前体合成多官能团的复杂产物，为天然产物的合成以及药物化学的研究提供了一个高效合成环状结构的方法.

2 其他路易斯酸促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应的研究

2.1 卤化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应的研究

卤化镁是二配位金属试剂，能够与氧原子配位，同时其所含的卤素离子具有很强的亲核性，有利于 halo-Michael/Aldol 串联反应的发生.

2003 年，Paré 小组[38~40]报道了二碘化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应(Scheme 12). 在二碘化镁促进的甲基乙炔基酮反应中(**74a**～**74f**)，无论是芳香醛[苯基(**74a**)、含有吸电子(**74d**)或推电子(**74b**, **74c**)取代基]还是脂肪醛(**74e**, **74f**)都能以良好的产率(81%～90%)得到产物. 而与四卤化钛促进的反应相比，不仅苯基炔基酮(**74i**, **74g**)的产率达到了 88%，烷基乙炔基酮(**74a**～**74h**)参与反应的产率同样在 81%以上，且以 *Z* 型选择性产物为主，*Z*/*E* 值大于 96%. 在随后的研究中，Paré 小组[41]发现二溴化镁也可以促进 halo-Michael/Aldol 串联反应，得到相应的溴代产物，但产率和 *Z*/*E* 比有所下降(Scheme 12). 不仅如此，当丙炔酸甲酯作为 Michael 受体时，该反应同样以良好到优秀的产率以及大于 98%的 *Z*/*E* 值得到了相应产物(Scheme 12).



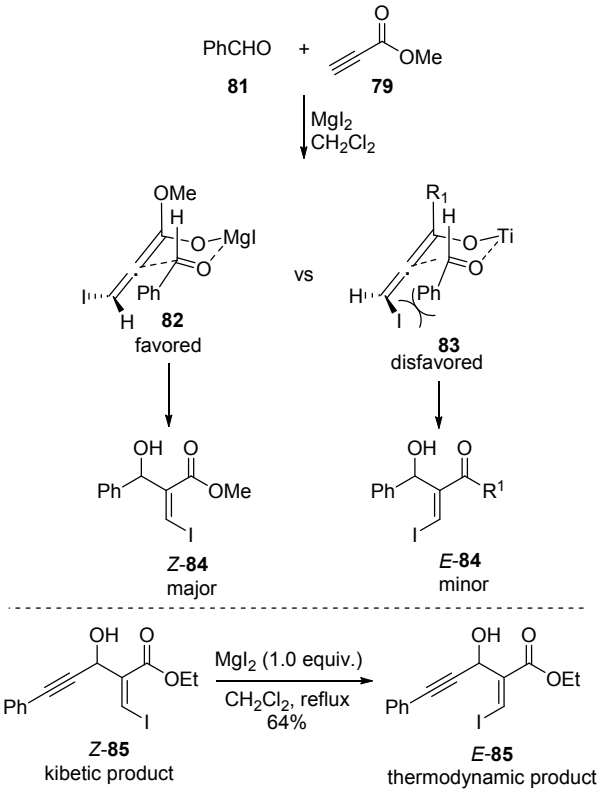
图式 12 二碘化镁和二溴化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 12 Magnesium iodide-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

与钛促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应的机理类似，丙炔酸甲酯首先在二碘化镁的作用下发生 Michael 加成反应得到碘代的联烯中间体 **82** 和 **83** (Scheme 13)，aldol 反应的过渡态采取较为稳定的椅式构象，处于平伏键的苯基与联烯上的取代基有一定的位阻效应. 当碘原子与苯基处于同一侧时，过渡态具有较大的位阻效应；当氢原子与苯基处于同一侧时，过渡态的位阻效应明显降低，过渡态能量更低. 因此 Aldol 反应更易采用 **82** 的过渡态模型进行，得到 *Z* 型产物 *Z*-**84**，同时得到了少量 *E* 型产物 *E*-**84**. 而在 Connell 小组[42]进一步的机理研究中发现，halo-Michael/Aldol 串联反应的 *Z* 型产物可以在高温条件下，使用二碘化镁促进其转化为 *E* 型产物，产率为 64%. 由此推断当炔酮为端炔时，*Z* 型为动力学稳定的产物，而 *E* 型产物则为热力学稳定的产物，低温时主要得到 *Z* 型产物，而高温时主要得到 *E* 性产物.

2004 年，李贵根小组[43]在进行催化量二碘化镁的

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

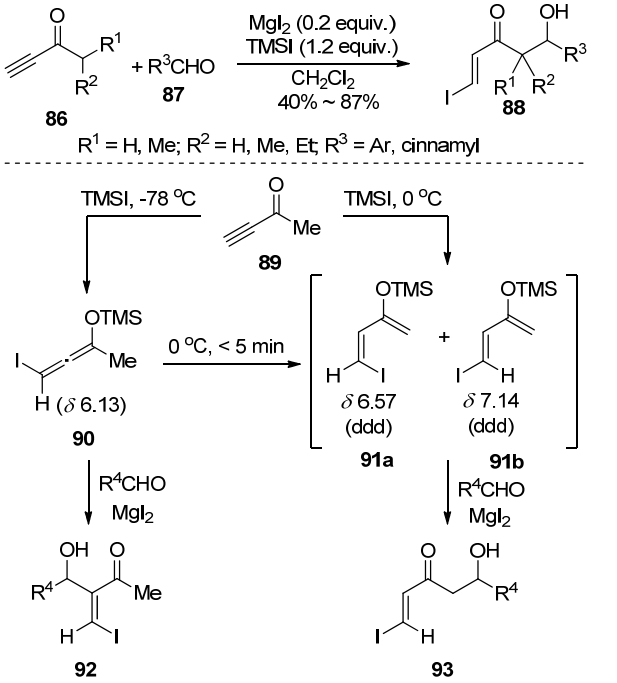


图式 13 二碘化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应机理

Scheme 13 Mechanism of Magnesium iodide-promoted cascade halo-Michael/Aldol reaction

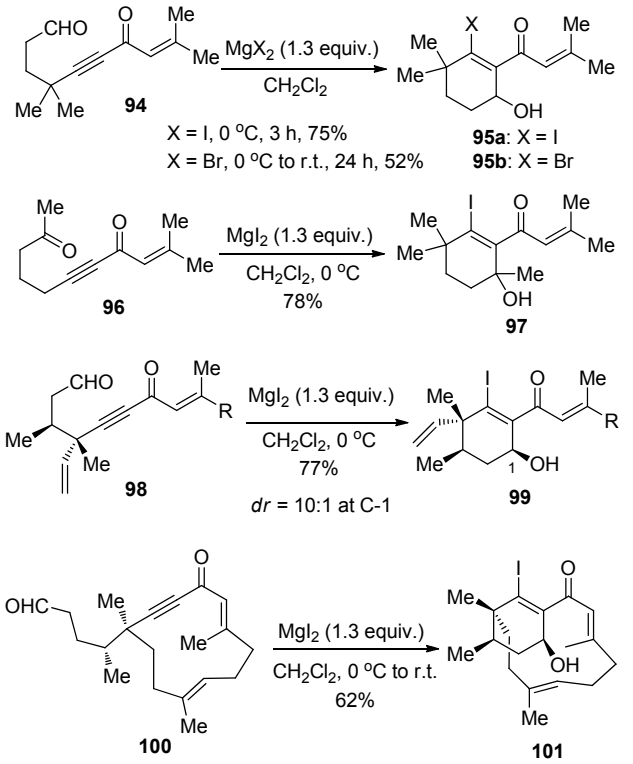
研究过程中，以三甲基碘硅烷作为碘源，并未得到 Paré 小组类似的 halo-Michael/Aldol 串联反应产物，而是得到了化合物 **88** 类型的产物(Scheme 14). 该反应对芳香醛具有很好的适用性，产率为 40%～87%，但该体系并不适用于脂肪醛. 在检测反应进程的核磁试验中，−78 ℃时，甲基乙炔基酮首先在二碘化镁的作用下与三甲基碘硅烷进行 Michael 加成反应，得到碘代的联烯烯醇硅醚 **90** (Scheme 14)；但在 0 ℃进行反应时，体系并没有检测到联烯 **90** 的生成，而是得到了含有 1,3-二烯结构的异构化产物 **91a** 和 **91b**. 如果将联烯 **90** 升温至 0 ℃，联烯 **90** 也可以快速转化为 **91a** 和 **91b** 的混合物. 联烯 **90** 与醛进行 Aldol 反应得到传统类型的产物 **92**，而中间体 **91** 与醛反应则得到异构化类型的产物 **93**. 与季铵盐不同，三甲基碘硅烷与炔酮反应生成烯醇硅醚而不是烯醇式结构的氧负离子，烯醇硅醚在高温(0 ℃)下易转换为更为稳定的 1,3-二烯中间体，这是三甲基碘硅烷区别于其他碘代试剂的特殊现象.

2013 年，Frontier 小组[44,45]将二碘化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联该反应应用到了分子内，得到了一系列的串联环化产物(Scheme 15). 长链烯炔羰基化合物 **94** 在二碘化镁的作用下，以 75%的产率得到了分子内



图式 14 二碘化镁和三甲基碘硅烷促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 14 Magnesium iodide/ Trimethylsilyl iodide-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction



图式 15 二碘化镁促进的分子内的 halo-Michael/Aldol 串联反应

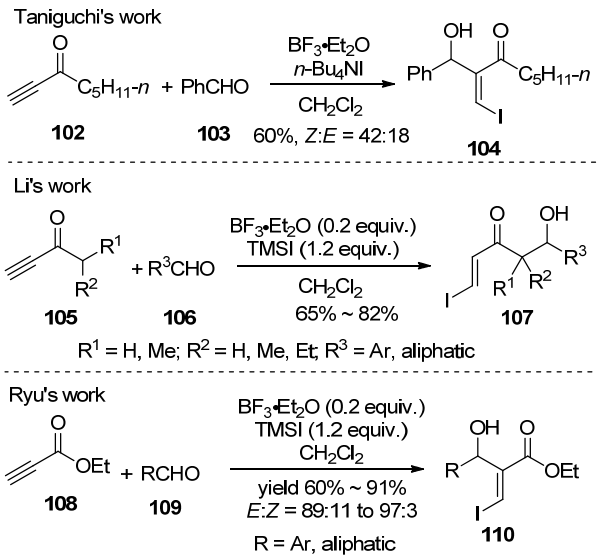
Scheme 15 Magnesium iodide-promoted intramolecular cascade halo-Michael/aldol reaction

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

串联环化的产物 **95a**. 反应中 Michael 加成反应区域选择性地发生在炔酮位, 由此可见在该反应中炔酮的活性更高. 反应活性的高低, 一方面与烯酮和炔酮的亲电性有关, 另一方面也与位阻效应有关, 烯酮与二碘化镁络合之后, 由于烯基甲基的影响, 难以从分子内对双键进行加成. 当用二溴化镁促进反应时, 反应的产率下降为 52% (**95b**), 可见二碘化镁促进反应的能力要高于二溴化镁. 对于链状的酮 **96**, 同样可以在二碘化镁的作用下得到分子内环化的产物叔醇 **97**, 产率达到了 73%. 对于结构更复杂的化合物 **98**, 串联反应同样可以顺利发生, 得到环化产物 **99**, *dr* 值为 10∶1. 在特殊的多烯十二元环化合物 **100** 的反应中, 二碘化镁同样可以促进反应发生, 得到结构更为复杂的 Phemactin 类天然产物骨架 **101**, 产率为 62%.

2.2 三氟化硼乙醚和三甲基碘硅烷促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

三氟化硼乙醚是有机合成中常见的一种路易斯酸, 其与碘代试剂搭配使用, 也可以促进 halo-Michael/Aldol 串联反应的发生. 早在 1986 年, Taniguchi 小组[22]就发现了醛和炔酮在三氟化硼乙醚和四丁基碘化铵的作用下可以发生串联的 Michael/Aldol 反应, *Z* 型和 *E* 型产物的产率分别为 42%和 18% (Scheme 16).

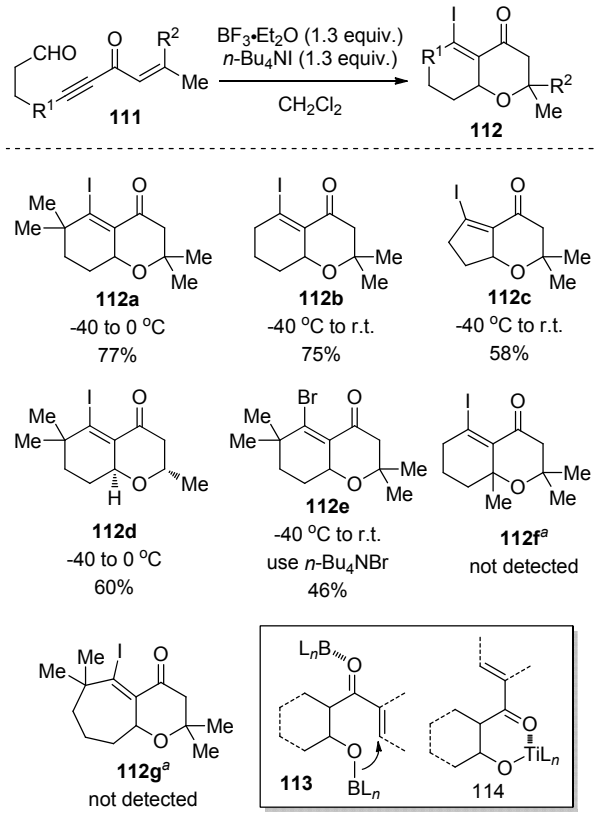


图式 16 三氟化硼乙醚促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 16 Boron trifluoride diethyl etherate-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

2001 年李贵根小组[46]发现, 甲基乙炔基酮与醛在三氟化硼乙醚的作用下, 以三甲基碘硅烷为碘代试剂, 并未生成与 Taniguchi 小组相同的 halo-Michael/Aldol 串联反应产物, 而是得到了区域选择性不同的产物 **107** (Scheme 16), 这与二碘化镁和三甲基碘硅烷的反应相似(见 Scheme 14). 与酮羰基连接的是甲基、丙基或异丙基时, 反应都能以良好的产率(65%～82%)得到产物(Scheme 16). 2007 年, Ryu 小组[47]将三氟化硼乙醚和三甲基碘硅烷促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应应用到了炔丙酸乙酯中(Scheme 16). 在底物扩展实验中, 芳香醛都取得了良好的产率(76%～91%), 且主要得到 *E* 式产物, *E*/*Z* 比为 89∶11～95∶5. 而脂肪醛的反应同样可以顺利发生, 产率为 60%～63%, *E*∶*Z* 为 93∶7～97∶3.

Frontier 小组[37,48]在进行分子内的 halo-Michael/Aldol 串联反应研究时发现, 三氟化硼乙醚、四丁基碘化铵体系不仅可以使反应顺利发生, 而且 Aldol 反应产生的羟基可以继续对体系内的烯酮进行 Michael 加成, 得到氧杂并环化合物(Scheme 17). 与钛不同, 三氟化硼乙醚为单配位路易斯酸, 在其作用下 halo-Michael/Aldol 反应产物 **113** 可以继续发生 *oxa*-Michael 反应得到 **112**; 而钛为二配位路易斯酸, Aldol 反应之后得到了稳定的六元环中间体 **114**. 由于钛的配位作用, 羟基无法进行分子内的进攻, 因此钛催化的反应不能进行第二次环化(见 Eq. 6).

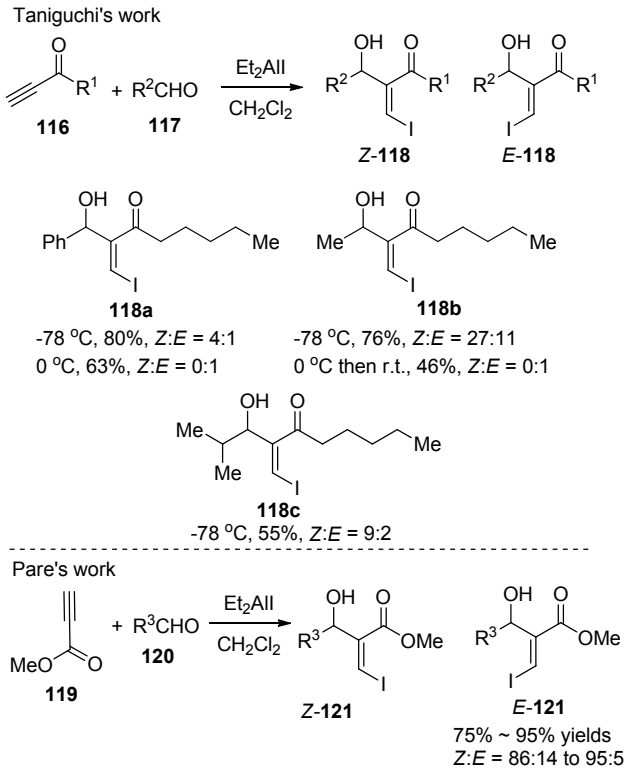


图式 17 三氟化硼乙醚促进的分子内的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 17 Boron trifluoride diethyl etherate-promoted intramolecular cascade halo-Michael/aldol reaction

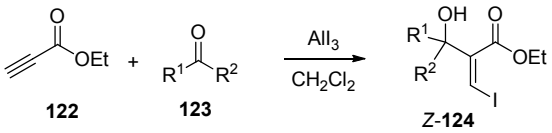
2.3 铝促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

Taniguchi 小组[22]首次发现了碘化二乙基铝可以促进串联的 halo-Michael/Aldol 反应发生, 在−78 ℃条件下, 产率达到 55%～80%, 且产物以 *Z* 式构型为主(Scheme 18). 当反应温度升高至 0 ℃时, 产率降低, 且产物全部转化为热力学稳定的 *E* 型产物. Paré 小组[43b]在此基础上, 实现了碘化二乙基铝促进的炔丙酸甲酯和醛的串联反应, 产率达到 75%～95%, 以 *Z* 型产物为主(Scheme 18).



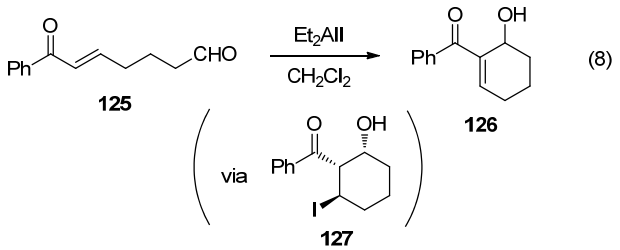
图式 24 碘化二乙基铝促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应
Scheme 24 Diethylaluminium iodide-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

Ryu 小组[49]发现丙炔酸乙酯和醛(酮)在三碘化铝的作用下可以发生 halo-Michael/Aldol 串联反应得到化合物 **124** (Eq. 7). 无论是脂肪醛还是芳香醛该反应都以良好的产率(67%～88%)得到目标产物(**124a**, **124b**), *Z*/*E* 值大于 82∶18. 当 **123** 为酮时, 该反应同样适用, 产率为 72%～90% (**124c**), 并且主要得到 *Z* 型产物.



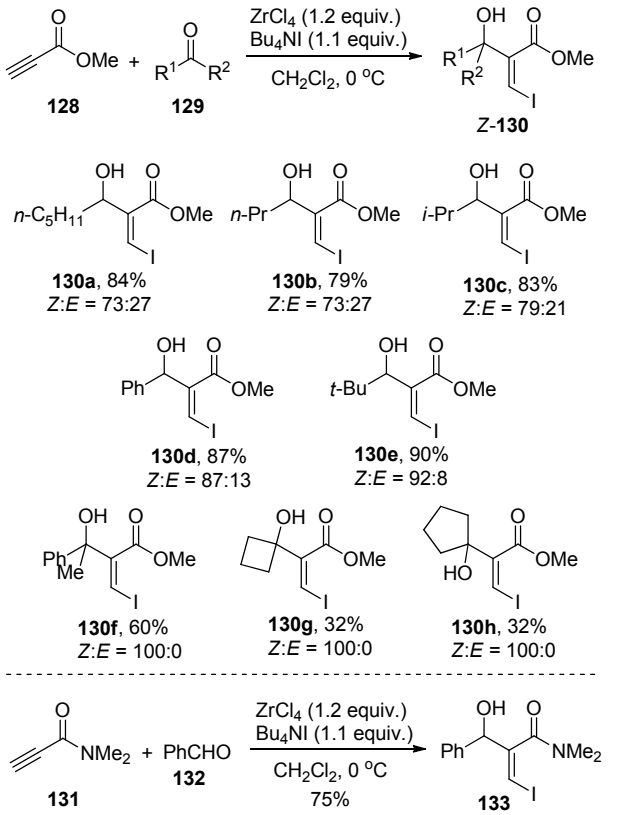
124a: R^1 = Ar, R^2 = H, yield 74% ~ 88%, *Z*:*E* > 99:1
124b: R^1 = alkyl, R^2 = H, yield 67% ~ 87%, *Z*:*E* = 82:18 to 94:6
124c: R^1 = Ar, alkyl; R^2 = Me, yield 72% ~ 90%, *Z*:*E* > 99:1

Oshima 小组[36]在进行四氯化钛/四丁基碘化铵促进的分子内 halo-Michael/Aldol 串联反应的研究时(见 1.3 节), 同时尝试了碘化二乙基铝的条件(Eq. 8), 该串联反应可以顺利发生, 但生成的碘代物 **127** 会继续消除得到传统的 Baylis-Hillman 类型的产物 **126**.



2.4 四氯化锆促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

1995 年, 陆熙炎小组[50]实现了四氯化锆和四丁基碘化铵促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应(Scheme 19). 在四氯化锆和四丁基碘化铵的作用下, 丙炔酸甲酯与醛发生串联的 halo-Michael/Aldol 反应, 当醛为己醛、丁醛、2-甲基丙醛时, 产率都达到了 80%左右(**130a**～**130c**), *Z*∶*E* 比值在 73∶27 到 79∶21 之间. 在大位阻的特戊醛的反应中, 并未因位阻效应影响产率, 以 90%产



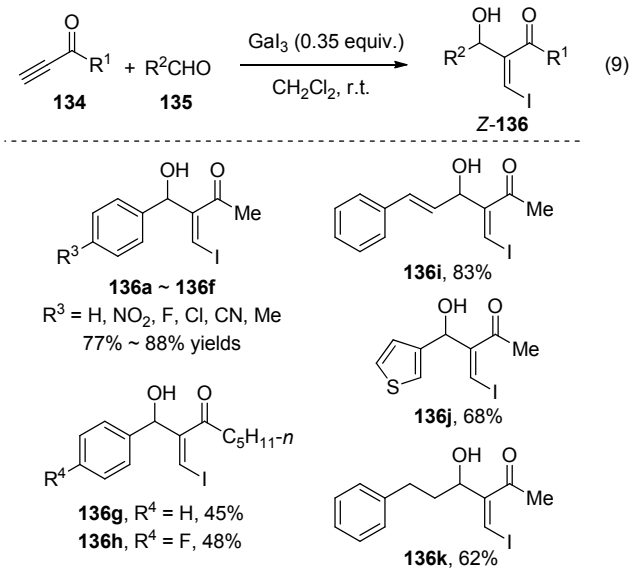
图式 19 四氯化锆促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应
Scheme 19 Zirconium tetrachloride-promoted cascade halo-Michael/aldol reaction

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

率得到了烯基碘代物 **130e**, *Z*∶*E* 值高达 92∶8. 对于苯甲醛, 该反应同样适用, 产率为 87%, *Z*∶*E* 值为 87∶13. 在酮作为 aldol 反应受体的实验中, 反应的产率明显降低, 甲基苯基酮参与的反应产率为 60%, 而环丁酮和环戊酮参与的反应产率仅为 32%. 但值得注意的是, 在酮参与的反应中, 立体专一性的得到了 *Z* 型产物, 而未监测到 *E* 型产物. 不仅如此, *N*,*N*-二甲基丙炔酰胺(**131**)作为 Michael 受体同样可以进行 halo-Michael/Aldol 串联反应, 产率达到了 75%.

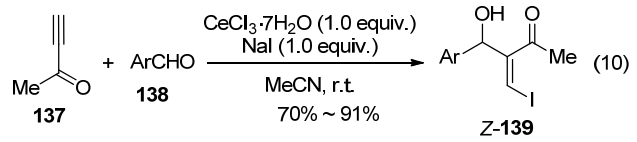
2.5 三氯化镓促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

2007 年, Yadav 小组[51]使用 0.35 equiv.的氯化镓成功实现了醛和炔酮的 halo-Michael/Aldol 反应, 得到 Z 型产物(Eq. 9).



2.6 三氯化铈促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应

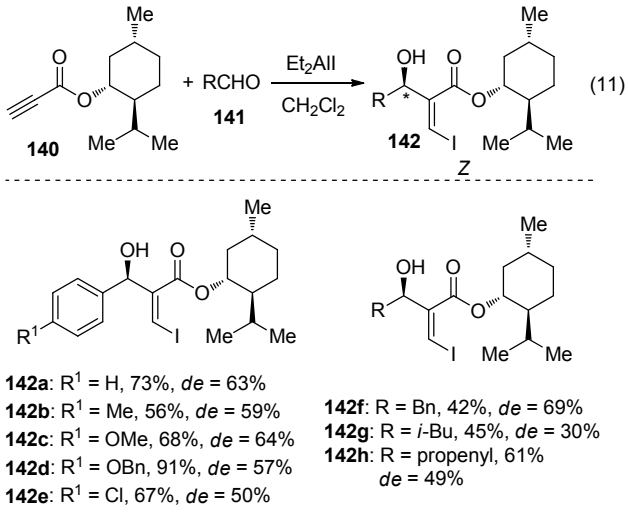
2005 年, Yadav 小组[52]使用七水合三氯化铈和碘化钠, 成功实现了芳香醛和炔酮的 halo-Michael/Aldol 反应, 得到 *Z* 型产物(Eq. 10). 七水合三氯化铈不仅廉价易得, 而且具有钛试剂、硼试剂、镁试剂、铝试剂等不具备的在空气和水中稳定的性质, 因此该反应更易操作.



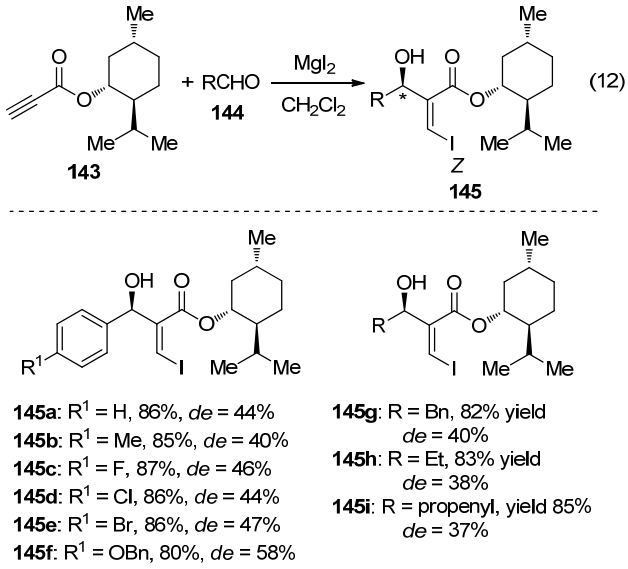
3 不对称的 halo-Michael/Aldol 串联反应

3.1 手型辅基控制的不对称的 halo-Michael/Aldol 串联反应

2003 年, 李贵根小组[53]报道了使用薄荷基作为手型辅基实现的不对称 halo-Michael/Aldol 串联反应(Eq. 11). 薄荷醇与丙炔酸通过酯化反应连接, 得到含有薄荷辅基的 Michael 受体 **140**. 在碘化二乙基铝的作用下, 烯基酯 **140** 与醛 **141** 发生不对称的 halo-Michael/Aldol 串联反应. 当 R 基团为芳基时(**142a**～**142e**), 反应的产率达到了 67%～91%, *de* 值在 50%～64%之间. 当 R 基为烷基时(**142f**～**142h**), 产率下降为 42%～61%, *de* 值为 30%～69%.

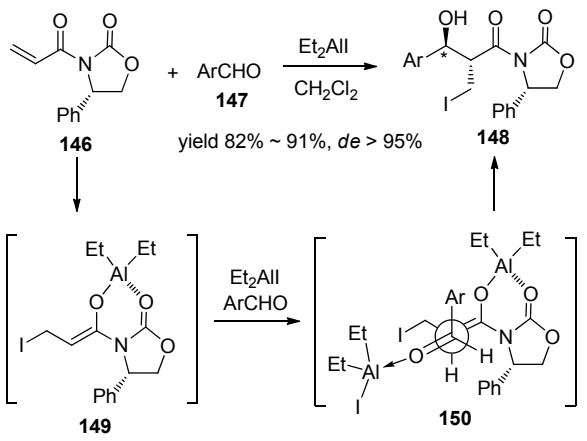


Paré 小组[54]同样使用薄荷基作为手性辅基, 实现了碘化镁促进的不对称 halo-Michael/Aldol 串联反应(Eq. 12). 与李贵根小组使用的碘化二乙基铝对比, 使用二氯化镁时产率有所升高, 但 *de* 值有所下降.



李贵根小组[55]在前期工作基础上, 使用 Evans 辅基作为手性辅基, 大大提高了 halo-Michael/Aldol 串联反应的产率(82%～91%)和 *de* 值(＞95%)(Scheme 20). 使用 Evans 辅基诱导不对称反应是化学家们常用的一种方法, 在串联的 halo-Michael/Aldol 反应中, Michael 加成后

得到中间体 **149**, 铝与烯醇式和噁唑烷酮络合得到稳定的 5-6 二环过渡态, 使 Evans 辅基有效地控制了 Aldol 反应的选择性.



图式 20 Evans 辅基控制的不对称 halo-Michael/aldol 串联反应

Scheme 20 Asymmetric cascade halo-Michael/aldol reaction using Evans oxazolidinone as prosthetic group

3.2 手性催化剂控制的不对称的 halo-Michael/Aldol 串联反应

李贵根小组[56,57]对手性 Salen 试剂催化的不对称 halo-Michael/Aldol 串联反应进行了研究(Scheme 21). 在手性催化剂的筛选中, 使用二醇 **153** 和联萘酚 **154** 作为催化剂都得到了串联反应的产物, 但遗憾的是 *ee* 值很不理想, 低于 13%. 但当使用 Jocobsen 发展的 salen 催化剂 **155** 时, 在筛选的底物中, 芳香醛不仅产率达到了中等水平(55%～80%), *ee* 值也较催化剂 **153** 和 **154** 有很大的提升, 为 49%%～80%. 而脂肪醛的产率和 *ee* 值都有所下降, 分别为 35%～46%和 33%～48%.

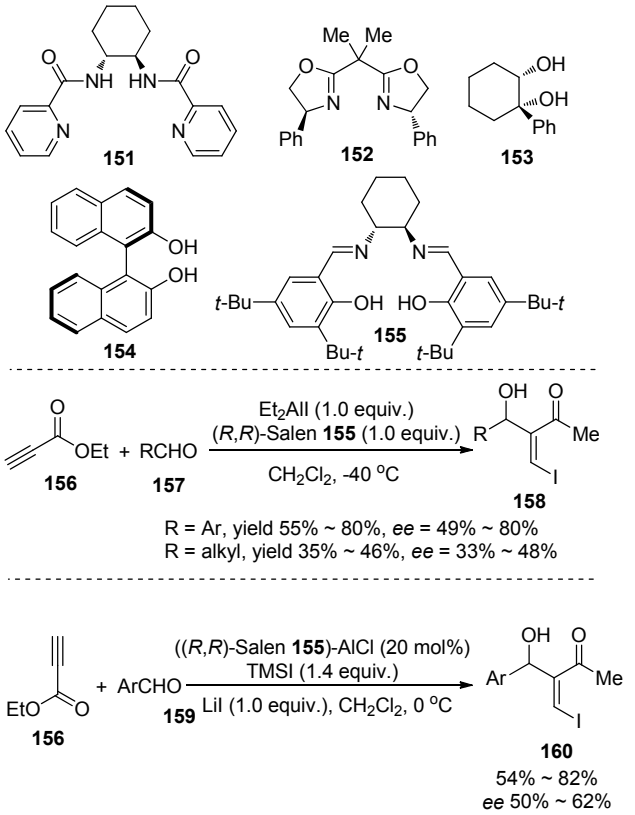
Ryu 小组[58,59]使用 CBS 类型催化剂(**164a**～**164c**), 发展了手性硼试剂催化的不对称的 halo-Michael/Aldol 串联反应(Eq. 13). 使用三甲基碘硅烷作为碘化试剂, 在 **164** 的催化作用下, 反应得到了较好的产率和 *ee* 值. 当醛为芳香醛时, 产率为 65%～99%, *ee* 值为 62%～96%; 当醛为脂肪醛时, 产率为 50%～72%, *ee* 值为 90%～93%.

4 Halo-Michael/Aldol 串联反应在合成中的应用

4.1 分子间的 halo-Michael/Aldol 串联反应在合成中的应用

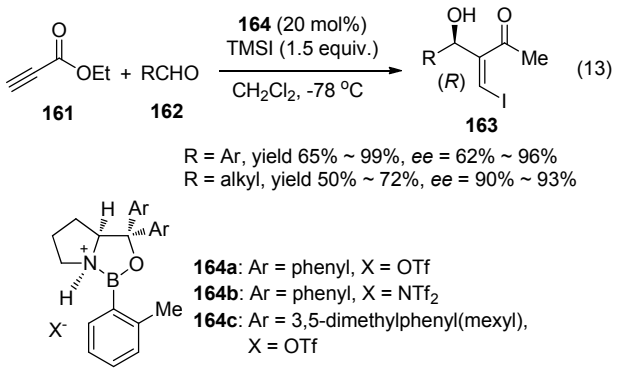
4.1.1 在多取代呋喃合成中的应用

呋喃类化合物是有机合成中非常重要的一类化合物, Shimizu 小组[34]通过四碘化钛促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应得到了多官能团的呋喃衍生物(Scheme 22). 含缩醛的炔酮化合物 **166** 和含甲氧基甲基的炔酮

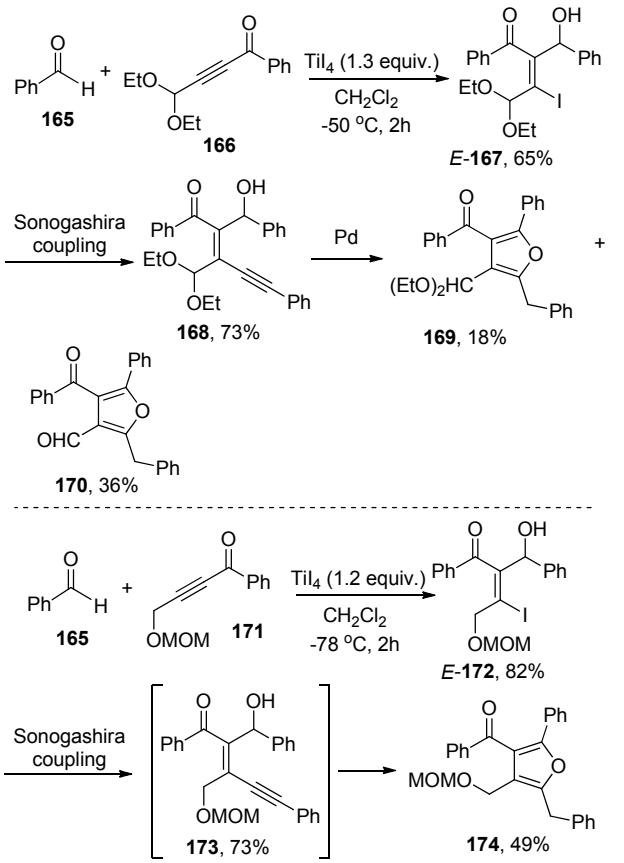


图式 21 (*R*,*R*)-Salen 催化的不对称 halo-Michael/Aldol 串联反应

Scheme 21 (*R*,*R*)-Salen catalyst asymmetric cascade halo-Michael/aldol reaction



化合物 **171**, 在四碘化钛的促进作用下, 发生 halo-Michael/Aldol 串联反应, 分别得到了烯基碘代物 *E*-**167** 和 *E*-**172**. 碘代物 *E*-**167** 进行钯催化的 Sonogashira 反应引入炔基苯片段, 并在钯催化剂作用下, 以 18%的产率得到了含有酮和缩醛的全取代呋喃衍生物 **169**, 同时以 36%的产率得到缩醛水解的产物 **170**. 而 *E*-**172** 在钯催化的条件下, 不仅烯基碘与苯乙炔发生了 Sonogashira 偶联反应, 而且在同一反应体系内, 新生成的活性中间体 **173** 可以顺势关环得到全取代的呋喃衍生物 **174**. 化合物 **170** 和 **174** 的合成为多取代呋喃类衍生物的合成提供了新方法.



图式 22 Shizumi 小组多取代呋喃的合成

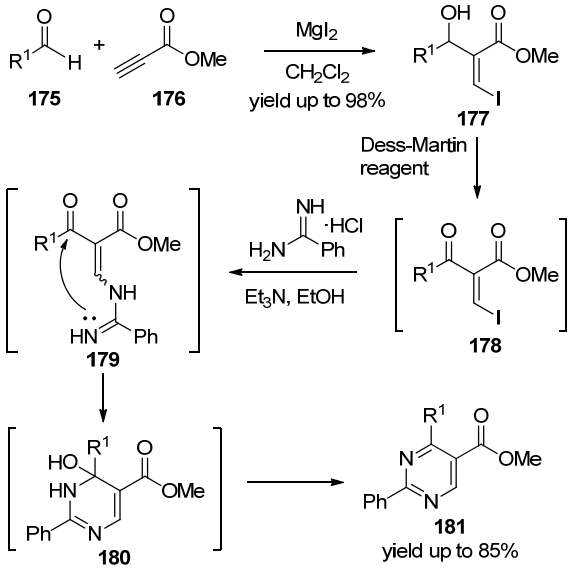
Scheme 22 Synthesis of highly substituted furan by Shizumi group

4.1.2 在多取代嘧啶合成中的应用

嘧啶结构广泛存在于生物体内，在形成 DNA 和 RNA 的五种碱基中，有三种是嘧啶的衍生物，他们包括胞嘧啶、胸腺嘧啶和尿嘧啶. 嘧啶也存在于多种药物的结构中，例如用于治疗恶性淋巴瘤和白血病的药物乌拉莫司汀(Uramustin)和治疗焦虑症的药物盐酸丁螺环酮等. McLaughlin 小组[60]从简单的丙炔酸甲酯和醛出发，通过二碘化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应，得到了一系列的烯烃碘代物 **177** (Scheme 23). 使用 Dess-Martin 氧化剂氧化羟基之后，苯甲脒对 *β*-碘代烯酮 **178** 进行 *aza*-Michael/retro-Michael 反应得到烯胺化合物 **179**, **179** 发生分子内的缩合得到了多取代的咪唑化合物 **181**，产率最高达到 85%.

4.1.3 在芴环和杂芴环合成中的应用

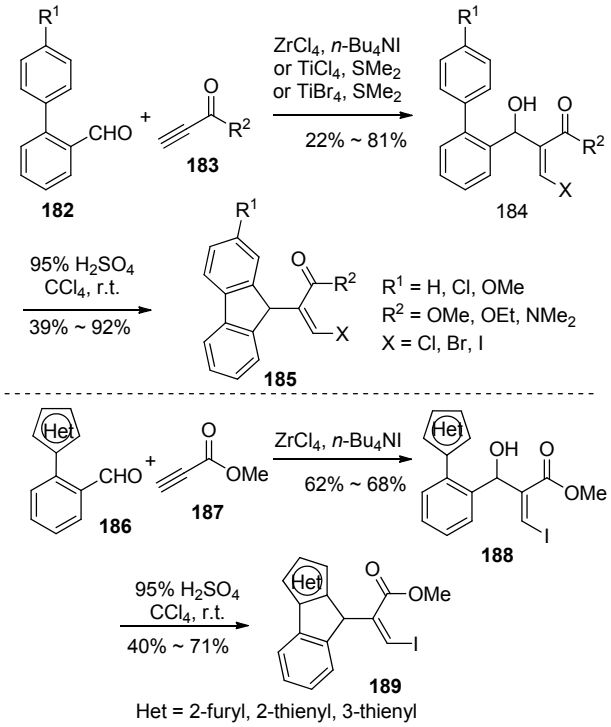
芴结构广泛存在于天然产物中以及医药、染料、合成杀虫剂、除草剂、有机玻璃树脂、洗涤剂、消毒剂中. 如何从简单的原料出发，通过简单易操作的步骤合成多取代芴环或杂芴环，一直受到合成化学家们的关注. Lee 小组[61,62]从含醛基的联苯化合物出发，通过 halo-Michael/Aldol 串联反应和酸促进傅克反应，两步合成了



图式 23 McLaughlin 小组多取代嘧啶的合成

Scheme 23 Synthesis of highly substituted pyrimidine by McLaughlin group

含有烯基甲酸酯的芴环和杂芴环结构.在联苯的反应中 (Scheme 24)，使用四氯化锆、四氯化钛或四溴化钛都能使反应顺利发生，得到苄氧基中间体 **184**. **184** 在浓硫酸的作用下，发生分子内的傅克反应得到芴 **185**，产率为 39%～92%. 当芳香环为呋喃或噻吩时，反应同样可以顺利进行，产率为 40%～71%.

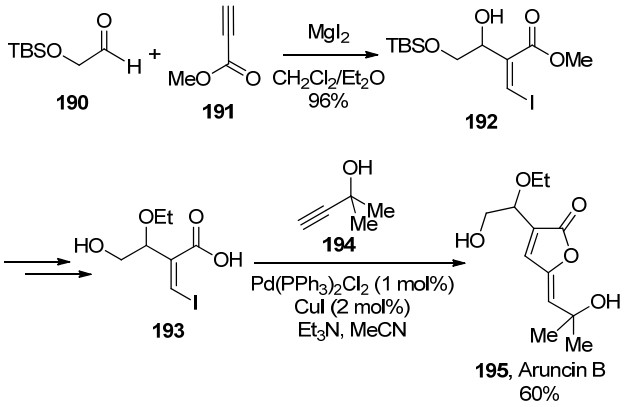


图式 24 Lee 小组多取代芴环和杂芴环的合成

Scheme 24 Synthesis of highly substituted fluorine and hetero-fluorene by Lee group

4.1.4 在天然产物 Aruncin B 的合成中的应用

在 Aruncin B 的全合成中, Hodgson 小组[63]通过二碘化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应, 将炔丙酸甲酯和醛 **190** 连接, 得到烯基碘代物 **192**. 官能团转化之后, 烯基碘代物 **193** 与叔醇 **194** 发生 Sonogashira 反应, 顺势环化之后, 以四步 25%的总产率得到天然产物 Aruncin B, 并对其结构进行了修正(Scheme 25).

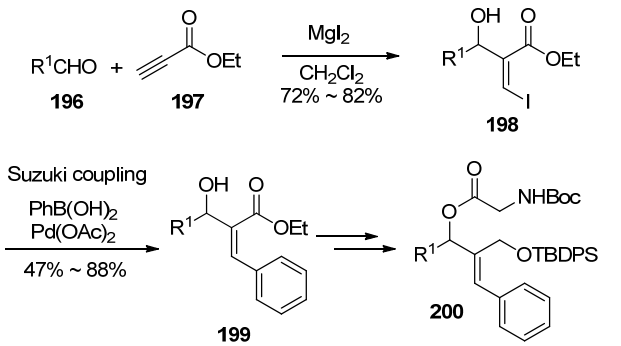


图式 25 Halo-Michael/Aldol 串联反应在 Aruncin B 全合成中的应用

Scheme 25 Application of cascade halo-Michael/aldol reaction in the total synthesis of Aruncin B

4.1.5 在 Lucentamycin A 的合成研究中的应用

Del Valle 小组[64]在对 Lucentamycin A 的合成研究中(Scheme 26), 使用简单的丙炔酸乙酯与醛在碘化镁的作用下发生 halo-Michael/Aldol 串联反应, 得到烯基碘代物 **198**, 随后通过 Suzuki 偶联反应得到了化合物 **199**, 并为后续的研究奠定了基础.

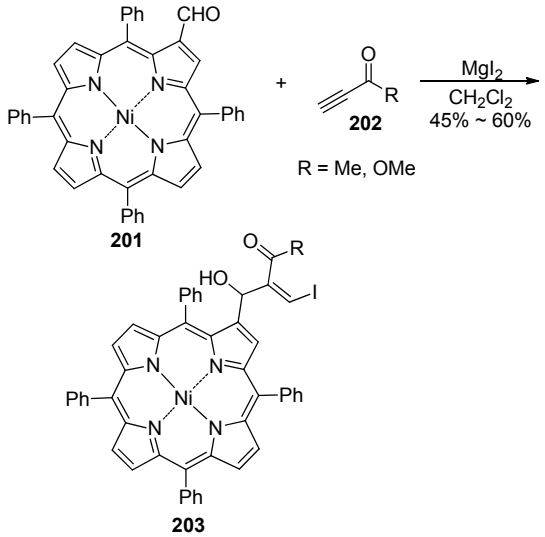


图式 26 Halo-Michael/Aldol 串联反应在 Lucentamycin A 合成研究中的应用

Scheme 26 Application of halo-Michael/aldol cascade reaction in the synthetic study of lucentamycin A

4.1.6 在卟啉化合物衍生化中的应用

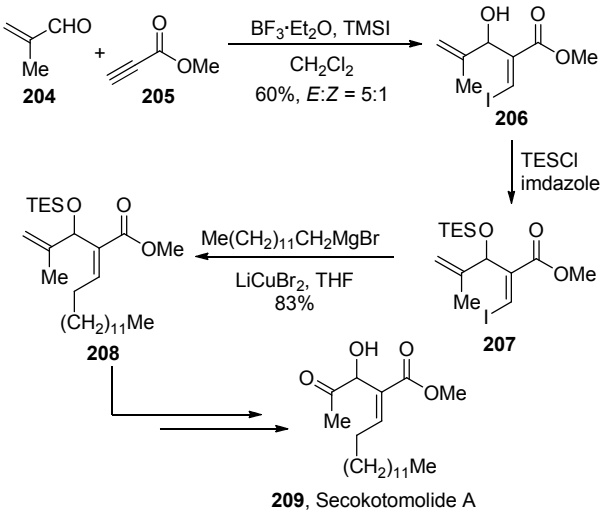
卟啉及其衍生物广泛存在于生物体内, 如血红素、叶绿素和维生素 B12 等, 同时卟啉作为共轭的多芳环平面化合物常应用于高分子材料、电致发光材料等化合物中. Van Lier 小组[65]将二碘化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应应用于卟啉类化合物的衍生中, 顺利在卟啉中引入碘代烯酮片断, 为卟啉类化合物的衍生化提供了一定的帮助(Eq. 14).



(14)

4.1.7 在 Secokotomolide A 合成中的应用

在 Secokotomolide A 的合成中, Ryu 小组[47]从简单的底物 2-甲基丙烯醛(**204**)和炔丙酸甲酯(**205**)出发, 通过三氟化硼乙醚和三甲基碘硅烷促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应, 一步得到烯基碘代物 **206**, 产率为 60%, *E*/*Z* 值为 5∶1 (Scheme 27). 在用三乙基硅基保护羟基之后, 通过有机铜试剂参与的 Michael/retro-Michael 反应得到中间体 **208**. 臭氧切断末端双键, 脱去硅基保护基, 最终得到了 Secokotomolide A, 六步总产率 22%.



图式 27 Halo-Michael/Aldol 串联反应在 Secokotomolide A 合成中的应用

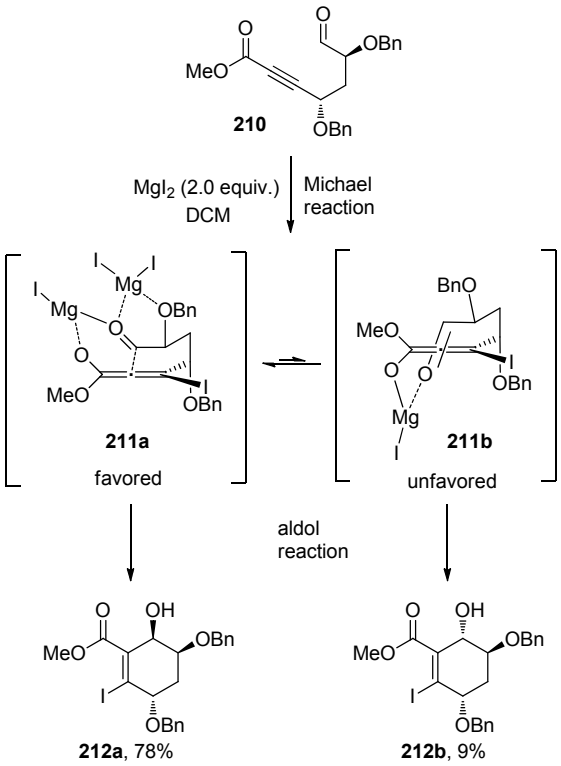
Scheme 27 Application of halo-Michael/aldol cascade reaction in the synthesis of secokotomolide A

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

4.2 分子内的 halo-Michael/Aldol 串联反应在合成中的应用

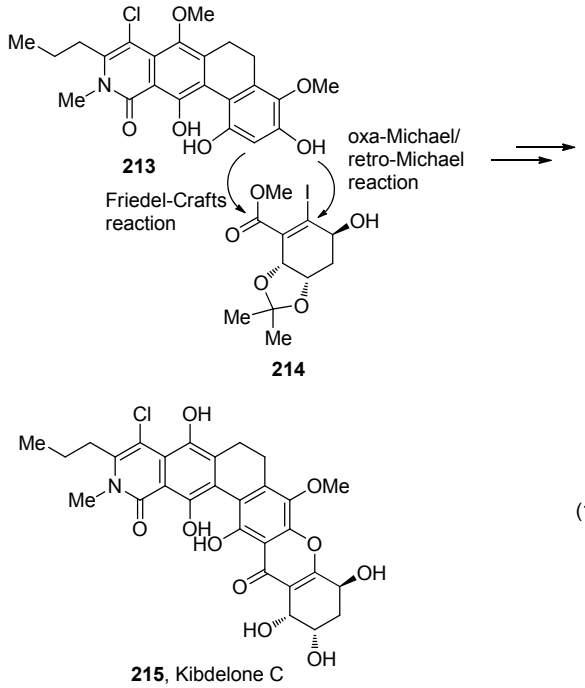
4.2.1 在 Kibdelone C 的全合成中的应用

Kibdelone 类天然产物是 Capon 小组[66,67]从澳大利亚放线菌 *Kibdelosporangium sp.*中分离得到的一类多环型 xanthone 类天然产物. 这类化合物表现出了良好的抗菌性、杀线虫活性和优秀的抗肿瘤活性, 对 NCI-60 细胞株均表现出了良好的抗肿瘤活性, 尤其是 Kibdelone C (**215**, Eq. 15). Kibdelone C 对白血病细胞和肾癌细胞的 GI_{50} 值均在 1 nmol•L^{-1} 以下[66]. 2001 年, Porco 小组[68~70]和 Ready 小组[71,72]先后完成了 Kibdelone C 的全合成. 在 F 环手性片断的合成中, Porco 小组通过二碘化镁促进的 halo-Michael/Aldol 串联反应高效地构建了多官能团的 F 环片断(Scheme 28), 为 Kibdelone C 的合成奠定了基础. 首先二碘化镁对炔基进行加成, 得到碘代的联烯中间体, 联烯中间体与分子内醛基采取 **211a** 和 **211b** 两种可能的过渡态进行 Aldol 反应. 由于醛基 *α*-位苄氧基的存在, 使中间体 **211a** 形成了两分子碘化镁配位的三环过渡态, 其能量比 **221b** 更低, 因此 Aldol 反应以 *cis*-产物 **212a** 为主, 产率 78%, *trans*-产物 **212b** 产率仅为 9%. 此外, 串联反应的产物 **212a** 含有相邻的烯基碘和酯基两个官能团, 为后续的合成提供了反应位点. 通过碱促进的 *oxa*-Michael/retro-Michael 反应将 ABCD 片断 **213** 与 F 环片断 **214** 连接, 随后进行分子内的傅克酰基化反应完成 E 环的关环(Eq. 15). 最终, Porco 小组顺利完成了 Kibdelone C 的全合成.



图式 28 Halo-Michael/Aldol 串联反应在 Kibelone C 全合成中的应用

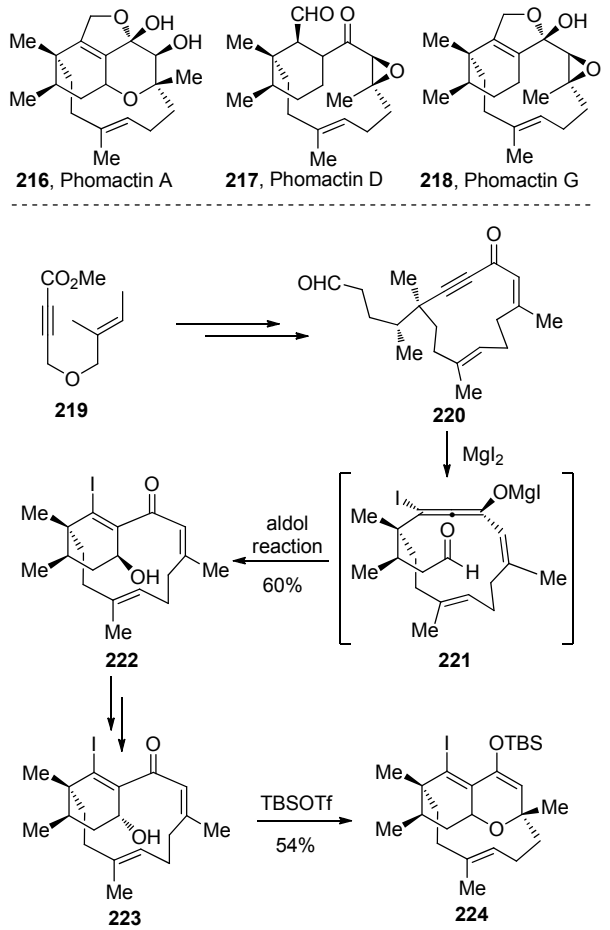
Scheme 28 Application of cascade halo-Michael/aldol reaction in the total synthesis of kibdelone C



(15)

4.2.2 在 Phomactin 类天然产物核心 A-B-C 环系构建中的应用

血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是一种磷酸酯类化合物, 可以促使血小板凝结, PAF 在体内含量的异常可引起多种感染和呼吸系统疾病. Phomactin 类天然产物是从雪蟹(*Chinoecetes opilioi*)的壳中分离得到的一种真菌代谢产物[73~76]. 在相关的生物活性试验中, Phemactin 类天然产物表现出了 PAF 拮抗剂的作用, 是一种潜在的治疗凝血功能障碍的药物, 因此受到了合成科学家的关注[75]. Frontier 小组[44,45]通过二碘化镁促进的分子内 halo-Michael/Aldol 串联反应完成了 Phomactin A 骨架 A-B-C 环系 **224** 的构建(Scheme 29). 由简单底物 **219** 出发, 通过多步反应得到大环烯炔羰基化合物 **220**. **220** 在二碘化镁的作用下发生 halo-Michael 加成得到联烯中间体 **221**, 联烯与醛基发生分子内的 Aldol 反应, 得到第一步环化产物烯烃碘代物 **222**. 将羟基构型翻转之后, 化合物 **223** 在叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯(TBSOTf)的作用下进行分子内的 *oxa*-Michael 反应, 得到了具有 Phomactin A A-B-C 骨架结构的烯醇硅醚 **224**. Frontier 的工作为 Phomactin 类天然产物的全合成提供了一定的理论基础, 同时也为该类化合物的药物化学研究提供了一个全新的思路.



图式 29 Halo-Michael/Aldol 串联反应在 Phomactin 类天然产物合成研究中的应用

Scheme 29 Application of cascade halo-Michael/aldol reaction in the synthetic study of phomactins

4 总结与展望

按照路易斯酸种类、底物类型进行分类，对 halo-Michael/Aldol 串联反应及其在合成中的应用进行了总结. Halo-Michael/Aldol 串联反应是一种高效地使用简单底物合成复杂化合物的方法，将该反应应用于分子内，可以通过底物控制快速构建复杂的多手性中心化合物. 但是该反应还存在一定的局限性，包括底物的适用性、官能团兼容性以及反应的选择性，特别是催化不对称转化也是该类串联反应亟待解决的难题. 一方面，如何发展条件更为温和、操作更为简单的、选择性更好的路易斯酸促进剂，成为目前串联的 halo-Michael/Aldol 反应发展的目标之一. 如三氯化铈等温和、稳定的路易斯酸在该反应中的成功应用，也为 halo-Michael/Aldol 反应带来更广阔的前景. 而另一方面，发展适用于 halo-Michael/Aldol 串联反应的不对称催化剂，也是非常具有挑战和应用价值的研究工作之一.

References

[1] Komnenos, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1883**, *218*, 145.
[2] Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 349.
[3] Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1894**, *49*, 20.
[4] Claisen, L. *J. Prakt. Chem.* **1887**, *35*, 413.
[5] Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2009.
[6] Mukaiyama, T. *Org. React.* **2005**, 28, 203.
[7] Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503.
[8] Heathcock, C. H. *Compr. Org. Synth.* **1991**, *2*, 133.
[9] Schetter, B.; Mahrwald, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7506.
[10] Kan, S. B.; Ng, K. K.; Paterson, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 9097.
[11] Acheson, R. M.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1127.
[12] Heathcock, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 4995.
[13] Rapson, W. S.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1285.
[14] Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
[15] Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005.
[16] Ciganek, E. *Org. React.* **2004**, *51*, 201.
[17] Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2007**, *46*, 4614.
[18] Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1.
[19] Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
[20] Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447.
[21] Basavaiah, D.; Veeraraghavaiah, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68.
[22] Taniguchi, M.; Hino, T.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4767.
[23] Shi, M.; Jiang, J.-K. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4793.
[24] Shi, M.; Jiang, J.-K.; Feng, Y.-S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2397.
[25] Shi, M.; Feng, Y.-S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 406.
[26] Han, Z.; Uehira, S.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7854.
[27] Kataoka, T.; Kinoshita, H.; Kinoshita, S.; Iwamura, T.; Watanabe, S.-I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2358.
[28] Medvedeva, A. S.; Demina, M. M.; Novopashin, P. S.; Sarapulova, G. I.; Afonin, A. V. *Mendeleev Commun.* **2002**, *12*, 110.
[29] Li, G.; Wei, H.-X.; Gao, J. J.; Johnson, J. *Synth. Commun.* **2002**, 32, 1765.
[30] Wei, H.-X.; Gao, J. J.; Li, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9119.
[31] Wei, H.-X.; Kim, S. H.; Caputo, T. D.; Purkiss, D. W.; Li, G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2397.
[32] Shi, M.; Wang, C.-J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9063.
[33] Shi, M.; Wang, C.-J. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 841.
[34] Hachiya, I.; Ito, S.; Kayaki, S.; Shimizu, M. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 931.
[35] Yashiro, K.; Ito, S.; Kayaki, S.; Sakata, K.; Mizota, I.; Hachiya, I.; Shimizu, M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6875.
[36] Yagi, K.; Turitani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3111.
[37] Ciesielski, J.; Canterbury, D. P.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4374.
[38] Deng, G.-H.; Hu, H.; Wei, H.-X.; Paré, P. W. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 3510.
[39] Wei, H.-X.; Hu, J.; Jasoni, R. L.; Li, G.; Paré, P. W. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 2359.
[40] Wei, H.-X.; Hu, J.; Purkiss, D. W.; Paré, P. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 949.
[41] Wei, H.-X.; Jasoni, R. L.; Hu, J.; Li, G.; Paré, P. W. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10233.
[42] Bugarin, A.; Connell, B. T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3285.
[43] (a) Wei, H. X.; Timmons, C.; Farag, M. A.; Paré, P. W.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2893.
(b) Wei, H.-X.; Gao J. J.; Li G.; Paré, P. W. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5677.

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS

[44] Ciesielski, J.; Cariou, K.; Frontier, A. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4082.
[45] Ciesielski, J.; Gandon, V.; Frontier, A. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9541.
[46] Wei, H.-X.; Kim, S. H.; Li, G. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 3691.
[47] Lee, S. I.; Hwang, G. S.; Shin, S. C.; Lee, T. G.; Jo, R. H.; Ryu, D. H. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 5087.
[48] Ciesielski, J.; Leboeuf, D.; Stern, H. A.; Frontier, A. J. *Adv. Synth. Catal*. **2013**, *355*, 2077.
[49] Ryu, D.; Hwang, G.-S.; Lee, S. *Synlett* **2007**, 0059.
[50] Zhang, C.; Lu, X. *Synthesis* **1996**, 586.
[51] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Gupta, M. K.; Pandey, S. K. *J. Mol. Catal. A*: *Chem*. **2007**, *264*, 309.
[52] Yadav, J.; Reddy, B.; Gupta, M.; Eeshwaraiah, B. *Synthesis* **2004**, 57.
[53] Xu, X.; Chen, D.; Wei, H. X.; Li, G.; Xiao, T. L.; Armstrong, D. W. *Chirality* **2003**, *15*, 139.
[54] Wei, H.-X.; Chen, D.; Xu, X.; Li, G.; Paré, P. W. *Tetrahedron*: *Asymmetry* **2003**, *14*, 971.
[55] Li, G.; Xu, X.; Chen, D.; Timmons, C.; Carducci, M. D.; Headley, A. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 329.
[56] Chen, D.; Guo, L.; Kotti, S. R. S. S.; Li, G. *Tetrahedron*: *Asymmetry* **2005**, *16*, 1757.
[57] Chen, D.; Timmons, C.; Liu, J.; Headley, A.; Li, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 3330.
[58] Lee, S. I.; Jang, J. H.; Hwang, G. S.; Ryu, D. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 770.
[59] Senapati, B. K.; Hwang, G. S.; Lee, S.; Ryu, D. H. *Angew. Chem*., *Int. Ed. Engl.* **2009**, *48*, 4398.
[60] Sharma, V.; McLaughlin, M. L. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 327.
[61] Jeon, K. J.; Lee, K.-J. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 615.
[62] Lee, K.-J.; Lim, H.; Ji, S.-H. *Synthesis* **2007**, 2454.
[63] Ribaucourt, A.; Hodgson, D. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4364.
[64] Ranatunga, S.; Kim, J. S.; Pal, U.; Del Valle, J. R. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8962.
[65] Ahmed, N.; Ali, H.; van Lier, J. E. *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2006**, *10*, 1172.
[66] Ratnayake, R.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Capon, R. J. *Chem.-Eur. J.* **2007**, *13*, 1610.
[67] Ratnayake, R.; Lacey, E.; Tennant, S.; Gill, J. H.; Capon, R. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5267.
[68] Sloman, D. L.; Bacon, J. W.; Porco, J. A. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9952.
[69] Sloman, D. L.; Mitasev, B.; Scully, S. S.; Beutler, J. A.; Porco, J. A. Jr. *Angew. Chem*., *Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 2511.
[70] Winter, D. K.; Endoma-Arias, M. A.; Hudlicky, T.; Beutler, J. A.; Porco, J. A. Jr. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7617.
[71] Butler, J. R.; Wang, C.; Bian, J.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9956.
[72] Rujirawanich, J.; Kim, S.; Ma, A. J.; Butler, J. R.; Wang, Y.; Wang, C.; Rosen, M.; Posner, B.; Nijhawan, D.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10561.
[73] Sugano, M.; Sato, A.; Iijima, Y.; Furuya, K.; Haruyama, H.; Yoda, K.; Hata, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 564.
[74] Sugano, M.; Sato, A.; Iijima, Y.; Furuya, K.; Kuwano, H.; Hata, T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1188.
[75] Sugano, M.; Sato, A.; Iijima, Y.; Oshima, T.; Furuya, K.; Kuwano, H.; Hata, T.; Hanzawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5463.
[76] Chu, M.; Patel, M. G.; Gullo, V. P.; Truumees, I.; Puar, M. S.; McPhail, A. T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5817.

(Zhao, C.)

 © 2018 Chinese Chemical Society & SIOC, CAS