

羧酸酯合成酮类化合物的研究进展

易文静^{a,b} 孙 威^b 胡信全^a 刘 超^{*,b} 靳立群^{*,a,b}^(a) 浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)^(b) 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 羧酸酯来源广泛, 廉价易得, 其转化受到广泛关注. 酮是一类重要的合成中间体, 可用于合成具有生物活性的复杂药物分子和功能材料. 近二十年来, 羧酸酯合成酮的研究工作取得了重要进展, 主要对近年来羧酸酯转化为酮类化合物的方法进行了综述.

关键词 酮类化合物; 羧酸酯; 官能团转化

Recent Advance of Ketones Synthesis from Carboxylic Esters

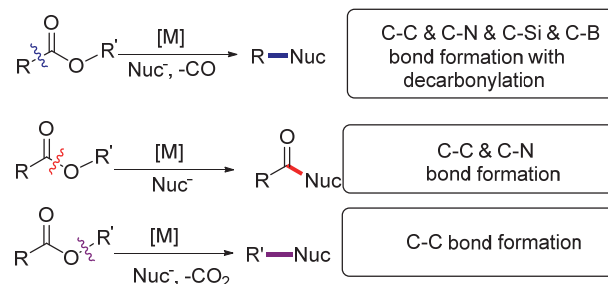
Yi, Wenjing^{a,b} Sun, Wei^b Hu, Xinquan^a Liu, Chao^{*,b} Jin, Liqun^{*,a,b}^(a) College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)^(b) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

Abstract Carboxylic esters are widely obtained, low-cost and readily available. Their conversions have attracted widespread attention. Ketones are important synthetic intermediates, which can be used to synthesize complicated drug molecules and functional materials with biological activity. In recent twenty years, great progress has been made in the synthesis of ketones from carboxylic esters. This review mainly covers the methods of converting carboxylic esters into ketones in recent years.

Keywords ketones; carboxylic esters; functionalization

羧酸酯类化合物性质稳定、廉价易得, 广泛应用于医药、农药以及材料中, 是一类非常重要的化工原料. 羧酸酯反应活性较高, 可以作为底物广泛用于过渡金属催化的反应中. 金属催化剂可以选择性地活化 C(O)—O 键, 经脱羧后与不同的亲核试剂反应, 构建 C—C^[1-5], C—N^[6], C—Si^[7-8], C—B^[7]键等; 也可以选择性地活化 C(O)—O 键后, 保留羰基, 获得酮或者酰胺^[9]等; 此外, 羧酸酯还可以选择性地发生 C—O 键断裂, 经脱羧作为芳基或者烷基源, 构建新的 C—C 键^[3,10](Scheme 1). 因此, 羧酸酯的转化方式非常多, 本文重点关注了羧酸酯合成酮类化合物的研究进展.

酮类化合物广泛存在于天然产物和生物活性分子以及药物分子中^[11-12], 例如硝唑芬酮、芳香烃受体(AhR)激动剂(ITE)以及 Topsisentin 等在降血脂、神经保护、抗肿瘤、抗癌等方面有很好的功效. 因此, 发展酮类化合



图式 1 几种过渡金属催化羧酸酯的转化方式

Scheme 1 Several transition metal catalyzed conversions of carboxylic esters

物的高效合成方法具有重要意义. 传统上, 酮类化合物的合成方法有很多, 如醇的氧化、Friedel-Craft 酰基化、炔基水解以及金属试剂与羧酸衍生物的反应等. 另外, 过渡金属催化芳基卤化物的羰基化反应^[13-16]也是近期发展起来构建芳酮的常用方法. 其中由羧酸衍生物如酰

* Corresponding authors. E-mail: chaoliu@licp.cas.cn; liqunjin@zjut.edu.cn

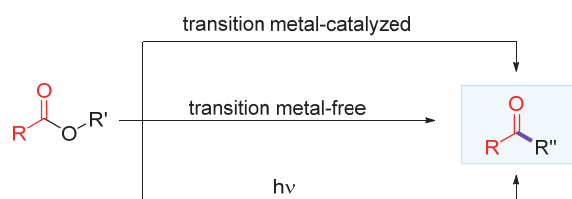
Received January 19, 2022; revised March 8, 2022; published online March 21, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21972125, 22022113, 21872156, 21773210) and the Fundamental Research Funds for the Provincial University of Zhejiang (No. RF-B2019005).

国家自然科学基金(Nos. 21972125, 22022113, 21872156, 21773210)和浙江省属高校基本科研业务费(No. RF-B2019005)资助项目.

卤、羧酸酯、酰胺等合成酮是一种极具价值的转化. 酰卤活性较高^[17], 但是也容易发生水解等其他副反应. 对于酰胺, 一般需要特殊的保护基团, 如 Weinreb 酰胺, 才可以避免过度加成. 而羧酸酯作为酰基源合成酮的方法比较少, 与格氏试剂或有机锂这样的活泼试剂反应, 往往会发生过度加成, 生成叔醇副产物. 近二十年来, 过渡金属催化羧酸酯转化为酮的反应迅速发展, 突破了酯转化为酮的局限性; 而且无过渡金属催化、光促进的条件下也可以实现羧酸酯转化为酮, 近期也广受关注.

本文将从过渡金属催化、无过渡金属催化、光促进转化及其相应的机理进行综述和讨论(Scheme 2).



图式 2 羧酸酯转化为酮的反应路径

Scheme 2 Reaction paths for conversion of carboxylic esters to ketones

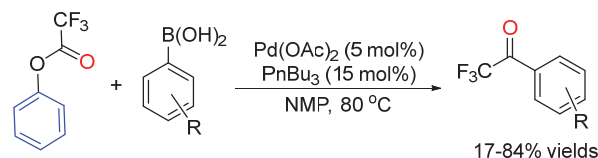
1 过渡金属催化羧酸酯合成酮

过渡金属催化的交叉偶联反应是构建 C—C 键最有力和可靠的手段之一. 过渡金属催化羧酸酯转化为酮的反应中, 金属可以选择性地活化多个位点. 而实现羧酸酯转化为酮, 一方面需要金属选择性的活化酰基 C(O)—O 键, 另一方面活化后的中间体不发生脱羧. 如何高选择性地转化羧酸酯为酮包括选择不同类型的羧酸酯、合适的过渡金属催化体系等. 从反应机理上来, 这类反应中羧酸酯作为亲电试剂, 与不同的亲核试剂发生偶联反应, 或者与另一亲电试剂发生还原偶联反应, 其中, 羧酸酯参与的氧化加成步骤是整个过程的关键, 直接影响着催化体系的选择. 所以, 酯的类型影响很大. 我们将从羧酸酯的类型出发(包括苯酯、配位导向的酯、烷基酯以及氯甲酸酯), 对具体的反应体系进行综述和讨论.

1.1 以羧酸苯酯为酰基源

羧酸苯酯的苯环与相邻氧原子之间存在 p- π 共轭效应, 而且羧酸苯酯 C—O 键的解离能(444 kJ/mol)高于酰基 C(O)—O 键的解离能(335 kJ/mol)^[18]. 从键能角度上分析, 选择性活化酰基 C(O)—O 键相对容易. 在以羧酸苯酯为酰基源的过渡金属催化反应中, 以 Pd 催化的 Suzuki-Miyaura 偶联反应合成二芳酮为主, 其他反应类型报道的比较少, 到目前为止, 仅有一例 Pd 催化的 Heck 反应.

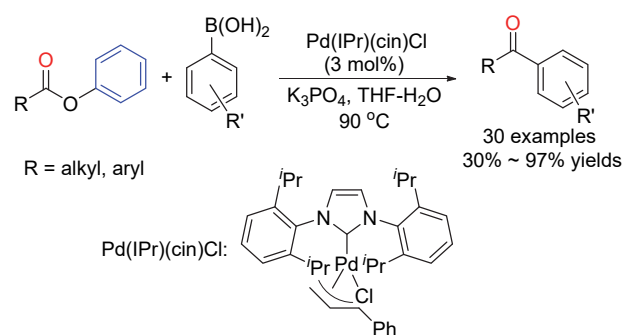
2001 年, Yamamoto 课题组^[19]报道了无碱参与的钯催化三氟乙酸苯酯与芳基硼酸的偶联反应, 制备芳基三氟烷基酮(Scheme 3). 该反应以三氟乙酸苯酯为酰基源, 其中由于苯环的存在, 会弱化 C(O)—O 键, 使其更容易与钯催化剂发生氧化加成, 进而促进反应的完成.



图式 3 Pd 催化三氟乙酸苯酯和芳基硼酸的偶联反应

Scheme 3 Palladium-catalyzed coupling of phenyl trifluoroacetates with arylboronic acids

2017 年, Newman 课题组^[20]报道了 NHC-Pd 催化体系实现了苯酯和芳基硼酸的 Suzuki-Miyaura 偶联反应(Scheme 4). 作者通过对酸酐、苯酯、硫酸等羧酸衍生物进行醇解、氨解等实验, 获得了其裂解的速率, 结果表明苯酯的裂解速率最慢, 是相对稳定的酰基亲电试剂, 可以减少副反应的发生. 同时还通过密度泛函理论(DFT)计算, 研究了该催化体系下 C—O 键的断裂和潜在的脱羧过程. 结果表明, 卡宾配位的钯催化剂与苯酯 C—O 键作用形成的三中心过渡态能量比较高, 苯酯 C(O)—O 键的断裂更容易发生; 另外, 卡宾配位的钯催化剂体积庞大, 使得酰基钯配合物中 C(O)—Pd 键的断裂需要更高的能量, 脱羧过程同时受动力学和热力学因素的影响而难以发生, 进而证明了这种大位阻的卡宾钯催化剂是控制选择性的关键所在. 此外, 作者在条件优化中发现适量水的添加, 可以提升酮的收率, 而磷酸钾、碳酸钾等碱对反应影响差别甚微.

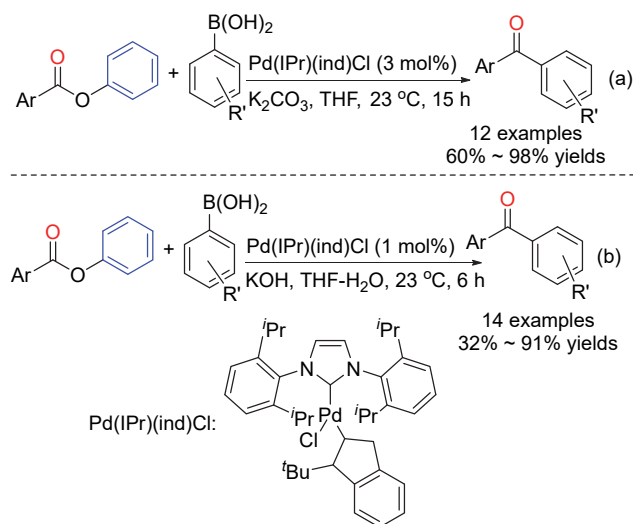


图式 4 Pd(IPr)(cin)Cl 催化苯酯的 Suzuki-Miyaura 偶联反应

Scheme 4 Pd(IPr)(cin)Cl catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of carboxylic phenyl esters

2017 年, Szostak 课题组^[21]也报道了类似的催化体系, 使用 Pd(IPr)(ind)Cl 作为催化剂, 碳酸钾作碱, 在室温条件下实现了羧酸苯酯与芳基硼酸的偶联, 以较高收率获得一系列的二芳基酮化合物(Scheme 5a); 该催化体

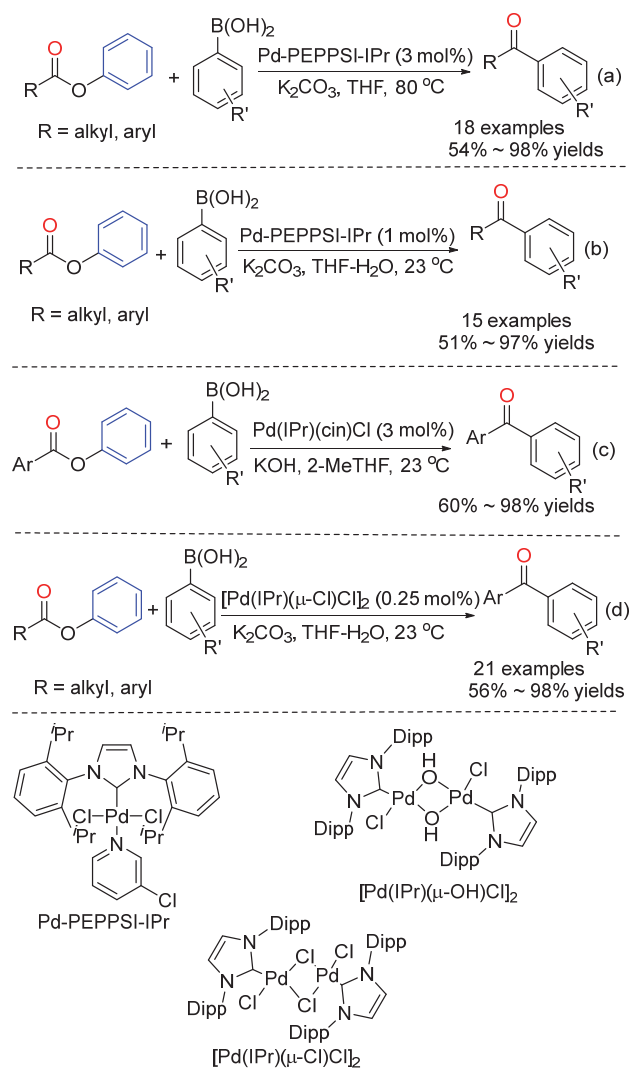
系也能选择性地活化酰胺的 C(O)—N 键, 实现酰胺与芳基硼酸的偶联, 但该反应中碱的用量很大(7.5 equiv.). 与此同时, Hazari 课题组^[22]也使用 Pd(IPr)(ind)Cl 作为催化剂, 报道了类似的反应(Scheme 5b), 但是该体系是含水体系, 不仅使得催化剂用量有所下降, 而且碱的用量也大大减少, 采用 KOH 作碱(2.0 equiv)相比于其他碱, 在该体系下有明显的优势, 转化率大幅度增高, 而且反应时间相对较短. 遗憾的是, 室温条件下烷基羧酸苯酯却不能兼容.



图式 5 Pd(IPr)(ind)Cl 催化苯酯的 Suzuki-Miyaura 偶联反应
Scheme 5 Pd(IPr)(ind)Cl catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of carboxylic phenyl esters

2017 年, Szostak 课题组^[23]又发展了钯催化剂 Pd-PEPPSI 用于苯酯的选择性 C(O)—O 键活化反应中 (Scheme 6a), 然而反应条件需要 80 °C 高温, 碳酸钾的用量(4.5 equiv.)也较大. 随后该课题组^[24]进一步对 Pd-PEPPSI 催化体系的反应条件进行优化, 发现使用四氢呋喃(THF)-水混合溶剂, 该反应的碳酸钾用量(3.0 equiv.)不仅有所降低, 而且可以在室温条件下顺利进行 (Scheme 6b). 机理研究发现, 使用 THF-水混合溶剂后, 反应过程中会形成高活性的[Pd(IPr)(μ-OH)Cl]₂ 氢氧化物二聚体, 从而使得苯酯与芳基硼酸的交叉偶联在室温下顺利进行. 值得注意的是, 烷基羧酸苯酯在该体系下室温条件不能被兼容, 但 80 °C 下能有效反应. 接着该课题组^[25]又报道了温和条件下卡宾钯配合物 Pd(IPr)(cin)Cl 催化苯酯与芳基硼酸的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应(Scheme 6c). 与以往不同的是, 该体系中使用环境友好的 2-甲基四氢呋喃作为反应溶剂. 2021 年, Szostak 课题组^[26]合成了一系列 NHC-Pd 催化剂, 对催化芳基酯和芳基硼酸交叉偶联的活性进行了系统研究, 研究发现, 碳酸钾(3.0 equiv.)在该体系下作碱, 对

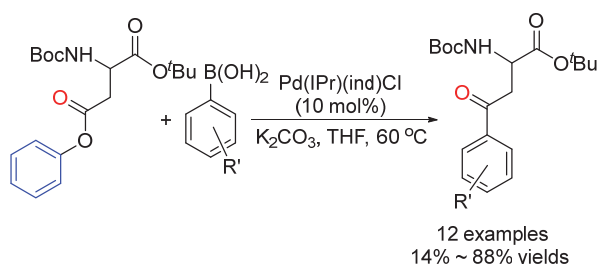
反应的影响比较大, 可能是因为碳酸钾同时对于 [Pd(IPr)(μ-Cl)Cl]₂ 的生成和参与反应催化起促进作用, 另外, 不添加水的体系, 反应进程也会受到抑制. 所有催化剂体系中, [Pd(IPr)(μ-Cl)Cl]₂ 表现出很高的催化活性, 催化剂的转化数(TON)可以达到 3000, 而且烷基羧酸苯酯在室温下也能兼容(Scheme 6d).



图式 6 Szostak 课题组开发的 Pd-NHC 催化体系
Scheme 6 Pd-NHC catalytic system developed by Szostak group

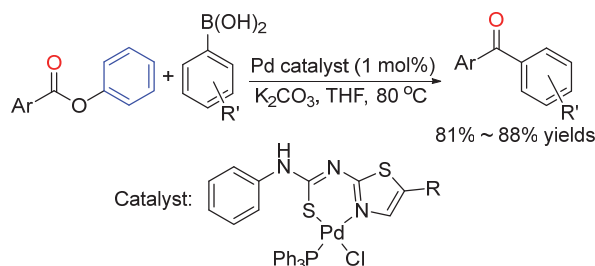
钯催化的羧酸酯转化为酮的反应也成功应用于氨基酸骨架的衍生. 2019 年, Hazari 课题组^[27]报道了首例钯催化天冬氨酸苯酯转化为天冬氨酸酮的 Suzuki-Miyaura 偶联反应(Scheme 7), 为 β-氨基酸酮的合成提供了新的途径. 此外, 作者还将获得的单个氨基酸用于二肽酮的制备, 在药物合成中具有潜在的应用价值.

2019 年, Rengan 课题组^[28]利用苯基噻唑基硫脲和 PdCl₂(PPh₃)₂ 反应, 制备了一种硫脲钯配合物, 以其作为催化剂, 在 1 mol% 催化剂用量下, 实现了苯酯和芳基



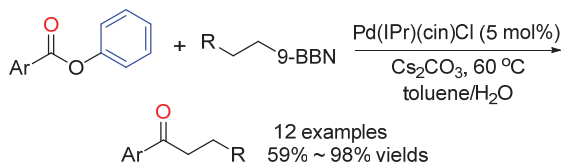
图式 7 Pd 催化氨基酸苯酯的 Suzuki-Miyaura 偶联反应
Scheme 7 Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of phenyl ester amino acids

硼酸的 Suzuki-Miyaura 偶联(Scheme 8).



图式 8 硫脲钯配合物催化苯酯的 Suzuki-Miyaura 偶联反应
Scheme 8 Thiourea ligated palladium catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of carboxylic phenyl esters

相比于芳基硼试剂, 烷基硼试剂转金属较困难, 且容易发生 β -H 消除, 因此在 Suzuki-Miyaura 偶联里应用较少. 2018 年, Newman 课题组^[29]报道了卡宾钯催化芳基甲酸苯酯和烷基硼酸酯的偶联反应(Scheme 9).



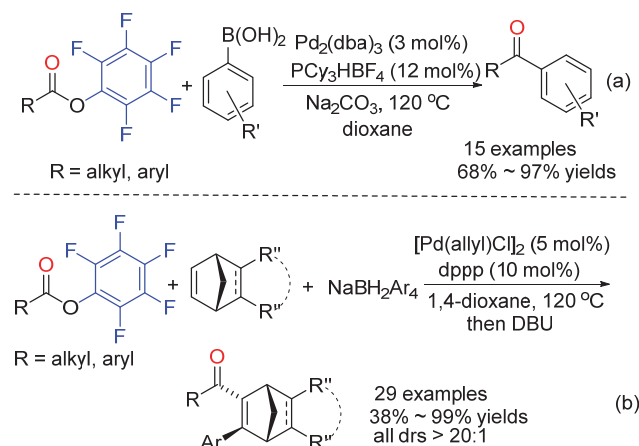
图式 9 Pd 催化苯酯与烷基硼试剂的 Suzuki-Miyaura 偶联反应

Scheme 9 Palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling between carboxylic phenyl esters and alkyl boranes

除了苯酯外, 使用强吸电子性基团的五氟苯酯作为酰基源合成酮同样有一些报道. 2018 年, Szostak 课题组^[30]报道了钯催化五氟苯酯与芳基硼酸的交叉偶联合成酮的反应(Scheme 10a). 由于五氟苯的活化作用, 即使是使用活性较低的钯催化剂, 也能很好地进行催化反应.

2021 年, Stanley 课题组^[31]报道了以五氟苯酯作为酰基亲电试剂, 在钯催化的作用下与双环烯烃和四芳基硼酸钠三组分高效偶联反应, 实现了分子间烯烃的酰化(Scheme 10b), 该反应相应的酮产物具有很高的非对映

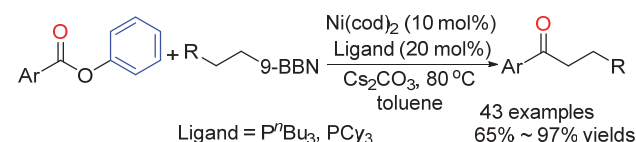
选择性, 同时产率最高可达 99%.



图式 10 五氟苯酯为底物合成酮的反应

Scheme 10 Synthesis of ketones by using pentafluorophenyl esters

2018 年, Rueping 课题组^[32]开发了 $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{R}_3\text{P}$ 催化体系, 成功应用于苯酯和烷基硼试剂的偶联, 以 65%~97% 的收率获得一系列芳基烷基酮(Scheme 11). 该催化体系是与 Newman 课题开发的钯催化体系^[29]同一时期报道. 值得一提的是, 这两种方法都可以通过不同配体来控制反应选择性, 最终获得芳基烷基酮或者脱羧烷基化产物.



图式 11 Ni 催化苯酯与烷基硼试剂的 Suzuki-Miyaura 偶联反应

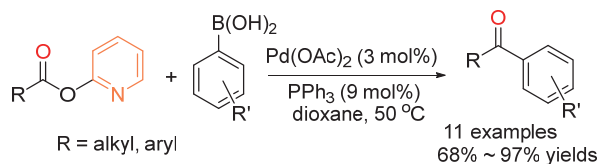
Scheme 11 Nickel-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling between carboxylic phenyl esters and alkyl boranes

1.2 以配位导向的羧酸酯为酰基源

引入导向基团一直是惰性键活化的常用手段, 在羧酸酯转化为酮的反应中, 也有一些导向基团的参与. 其中, 导向基团可以参与反应后离去, 也可以作为产物的一部分保留下来, 具有很高的原子经济性. 这类底物参与的反应中, 各种金属催化体系均有报道.

1.2.1 d^{10} 金属催化体系

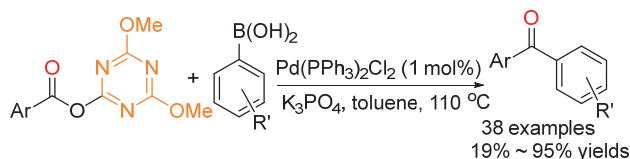
2004 年, Chatani 课题组^[33]报道了在相对温和的条件下钯催化 2-吡啶酯与芳基硼酸合成酮的交叉偶联反应(Scheme 12). 该反应利用 2-吡啶酯与钯的配位作用, 将过渡金属催化活化 $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 键与导向合成策略结合, 使得反应顺利进行. 此外, 烷基硼试剂在此催化体系下也能兼容, 但是反应温度需要升至 100 °C.



图式 12 Pd 催化 2-吡啶酯与有机硼酸的偶联反应

Scheme 12 Palladium-catalyzed coupling of 2-pyridyl esters with arylboronic acids

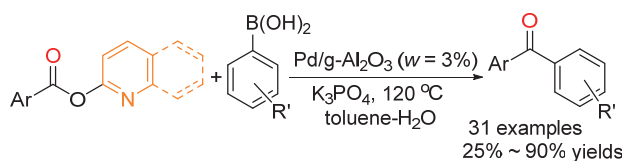
2016 年, 曾卓课题组^[34]报道了钯催化羧酸三嗪酯与芳基硼酸快速的交叉偶联反应(Scheme 13). 该反应以甲苯作溶剂, K_3PO_4 作碱, 仅在 1 mol% 催化量的 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 作用下 30 min 内即可完成, 收率最高可达 95%.



图式 13 Pd 催化三嗪酯与芳基硼酸的交叉偶联反应

Scheme 13 Palladium-catalyzed coupling of triazine esters with arylboronic acids

虽然已报道的均相钯催化体系为酯转化为酮提供了良好的选择性和产率, 但是这些方法在工业应用上仍有一定的局限性. 2019 年, 包永胜课题组^[35]报道了第一例非均相钯催化杂芳基酯与芳基硼酸的 Suzuki-Miyaura 偶联反应(Scheme 14). 该反应利用吡啶环上氮原子与纳米钯配位, 高选择性地活化酰基 $C(O)-O$ 键, 同时有效阻碍了高温下可能的脱羧反应. 值得一提的是, 这种纳米钯催化剂可多次循环使用, 为工业上催化剂从产品中分离及其回收再利用等问题提供了有效的解决方案.

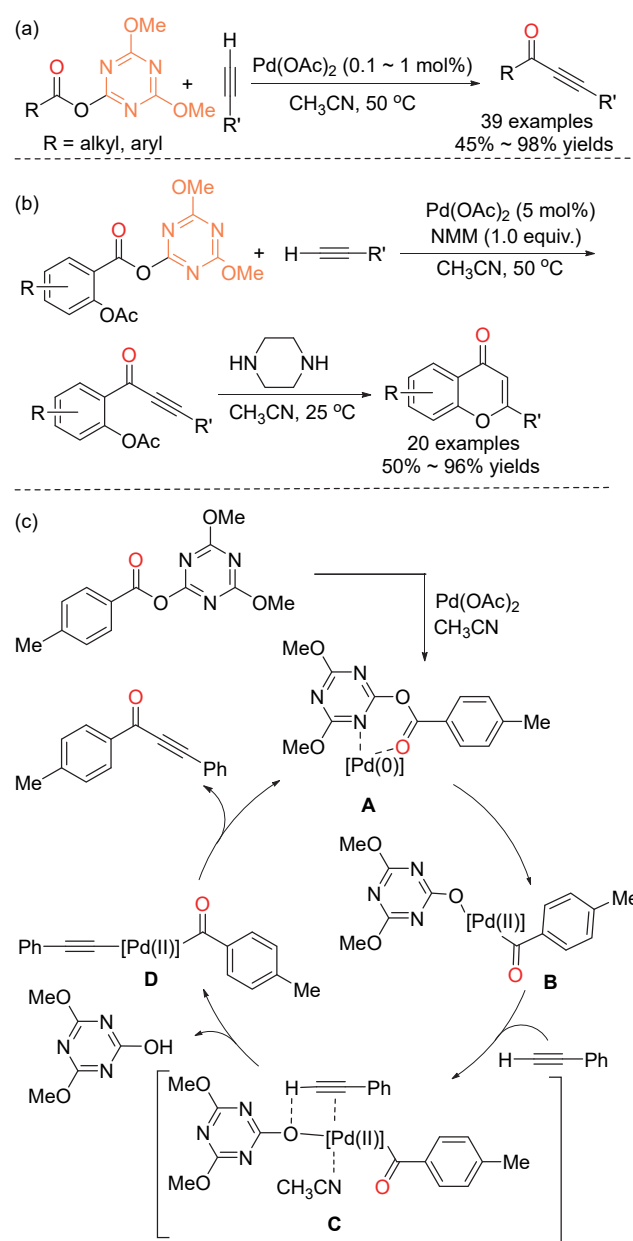


图式 14 非均相体系下杂芳基酯与芳基硼酸的 Suzuki-Miyaura 偶联反应

Scheme 14 Heterogeneous Suzuki-Miyaura coupling with heteroaryl esters and arylboronic acids

除芳基酮、烷基酮以外, 利用含有导向基的羧酸酯合成炔酮的方法也有报道. 2015 年, 高子伟课题组^[36]报道了一例钯催化合成 1,3-炔酮的方法(Scheme 15a). 该反应无需外加配体、碱以及其他添加剂, 通过 $Pd(OAc)_2$ 催化羧酸三嗪酯与末端炔烃发生交叉偶联反应. 由于 1,3,5-三嗪环具有强吸电子能力, 加上氮原子与 Pd 较强

的配位能力, 以及其含氧结构在碱性条件下也有很好的离去能力, 所以羧酸三嗪酯具有很高的反应活性, 为反应的顺利进行提供了有利保障. 当使用 2-苯甲酰氧基苯甲酸三嗪酯作为底物时, 反应结束后并没有检测到苯甲酰炔酮的生成, 证明在该反应体系下, 三嗪酯酰基的 $C(O)-O$ 键断裂是优于苯甲酰基 $C(O)-O$ 键的断裂. 随后, 该课题组^[37]又使用 2-乙酰氧基苯甲酸三嗪酯作为亲电试剂, Lewis 碱 *N*-甲基吗啉作碱, 获得相应的炔酮. 所得炔酮在哌嗪的催化下关环, 实现了系列苯并吡喃酮的高效合成(Scheme 15b). 该反应可能的催化循环机理如下(Scheme 15c): 首先三嗪酯与 Pd 配位得到 $Pd(0)$ 中间

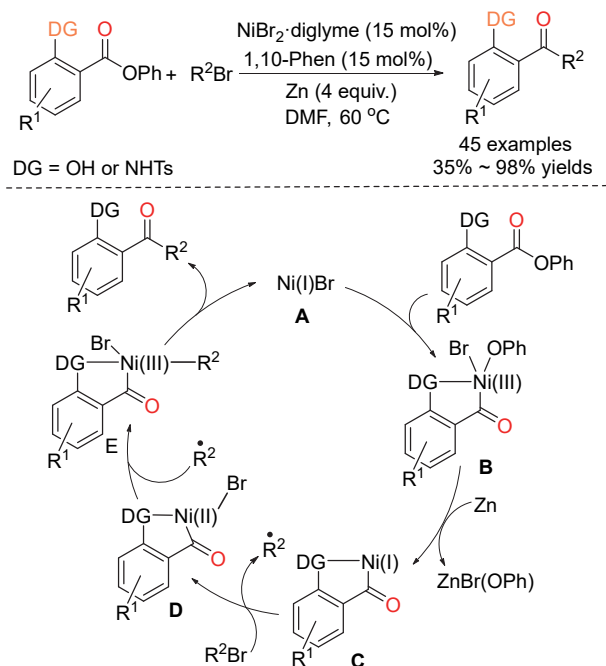


图式 15 Pd 催化三嗪酯与末端炔的偶联反应

Scheme 15 Palladium-catalyzed coupling of triazine esters with terminal alkynes

体 **A**, 随后通过氧化加成断裂酰氧键得到 **Pd(II)** 中间体 **B**. 紧接着苯乙炔与中间体 **B** 配位, 由于三噁环呈碱性, 加快了苯乙炔的脱质子步骤, 最后经还原消除得到 1,3-炔酮产物, 完成催化循环.

2020 年, 王川课题组^[38]报道了 Ni 催化还原偶联合成一系列邻位羟基芳基酮和邻位苯甲磺酰胺基芳基酮的方法(Scheme 16). 该方法使用邻位羟基芳基酯或邻位磺酰胺基芳基酯作为酰基源, 利用羟基或苯甲磺酰胺基的导向作用, 促进芳基酯酰基的 C(O)—O 键氧化断裂, 再与一级或者二级烷基溴偶联. 该反应可能的机理如下: 在配体还原作用下得到 **Ni(I)Br**, 随后在羟基或苯甲磺酰胺基导向基团的配位作用下, 与底物羧酸酯定向氧化加成生成特殊的 **Ni(III)** 物种 **B**, 再经 Zn 还原得到 **Ni(I)** 物种 **C**, 之后被烷基溴两次单电子氧化得到 **Ni(III)** 物种 **E**, 最后还原消除得到目标产物.



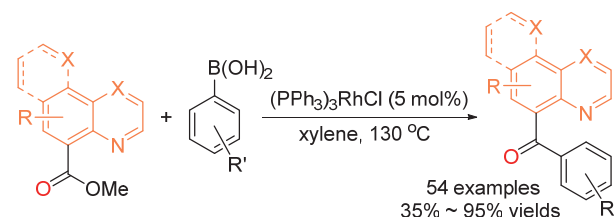
图式 16 Ni 催化苯基酯与烷基溴的还原偶联反应

Scheme 16 Nickel-catalyzed reductive coupling of carboxylic esters with alkyl bromides

1.2.2 d⁹ 金属催化体系

2013 年, 王建辉课题组^[39]报道了一种合成杂芳基酮的新方法(Scheme 17), 该方法是利用杂芳环羧酸甲酯上氮原子与金属 Rh 的有效配位, 从而实现了其进一步的交叉偶联反应. 该催化体系可以应用于 8-苯甲酰喹啉类药物分子的合成, 为相关药物的合成带来了新的思路.

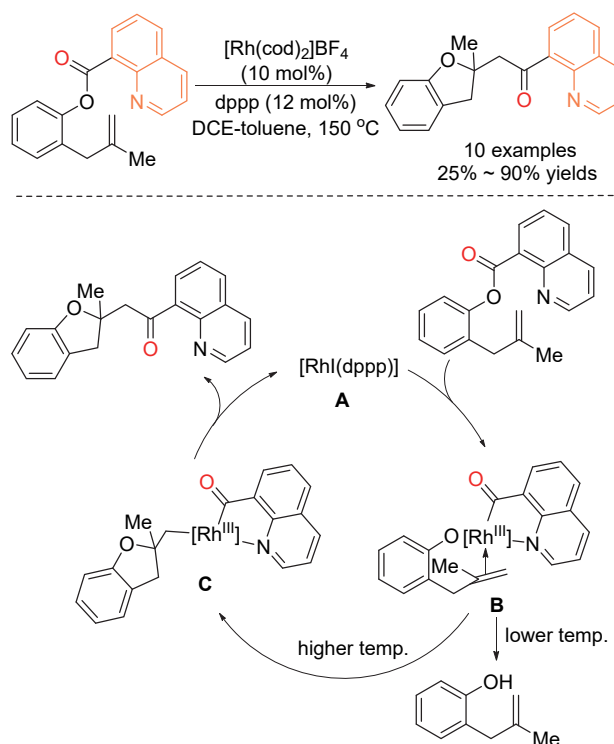
2010 年, Douglas 课题组^[40]报道了 Rh 催化分子内烯烃插入酰基 C(O)—O 键发生氧酰化反应(Scheme 18).



图式 17 Rh 催化羧酸酯与芳基硼酸的偶联反应

Scheme 17 Rhodium-catalyzed coupling of carboxylic esters and arylboronic acids

作者巧妙地利用喹啉作为导向基团与 Rh 配位, 加速了 C(O)—O 键的氧化断裂, 同时形成的五元 Rh 酰基螯合物, 有效地抑制高温下潜在的脱羧过程. 此外, 双齿配体 dppp 的使用, 大大提高了 β -烷氧基酮的收率. 该反应可能的机理如下: 所形成的 **Rh(I)** 物种 **A** 首先与底物中的氮原子配位, 随后与酰基 C(O)—O 键氧化加成得到 **Rh(III)** 中间体 **B**, 该中间体受温度影响, 较高的温度会促进分子内烯烃迁移插入到 Rh—O 键中生成 **Rh(III)** 中间体 **C**, 最终还原消除得到氧酰化产物. 值得注意的是, 若反应温度降低则会得到更多分解形成的副产物苯酚.

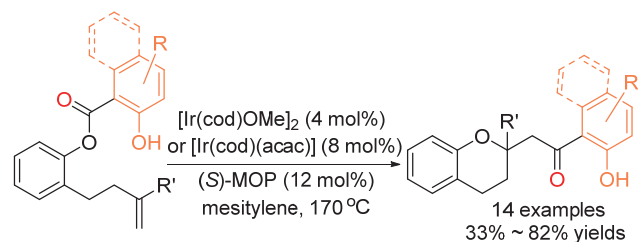


图式 18 Rh 催化烯烃分子内的氧酰化反应

Scheme 18 Rhodium-catalyzed intramolecular oxyacylation reaction of alkenes

2014 年, Douglas 课题组^[41]利用水杨酸酯的羟基作为导向基团, 在 Ir 催化条件下实现了分子内烯烃的氧酰化反应(Scheme 19). 烯烃氧酰化反应再一次被证明是制备 β -烷氧基酮的有效策略, 然而这个方法的不对称诱

导受阻,一方面是由于对映体决定步骤是可逆的,另一方面是高温条件会导致消旋体外消旋化。

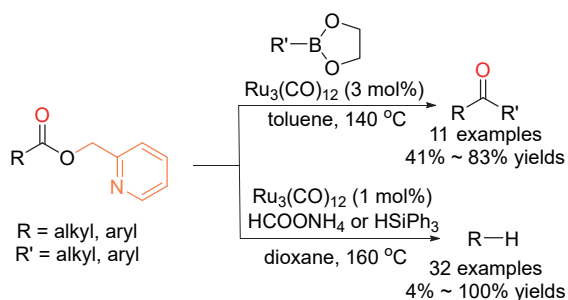


图式 19 Ir 催化烯炔分子内的氧酰化反应

Scheme 19 Iridium-catalyzed intramolecular oxyacylation reaction of alkenes

1.2.3 d⁸ 金属催化体系

2004 年, Chatani 课题组^[42]报道了以 2-甲基吡啶酯为酰基源, Ru 催化羧酸酯合成酮的反应(Scheme 20)。值得一提的是,作者利用 Ru 催化体系发展了两种反应路径:当芳基硼酸酯或烷基硼酸酯作偶联试剂,与 2-吡啶甲酯交叉偶联生成酮;而当甲酸铵酯或氢硅烷作还原剂时,与 2-吡啶甲酯脱羧还原生成炔。



图式 20 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 催化 2-甲基吡啶酯的反应

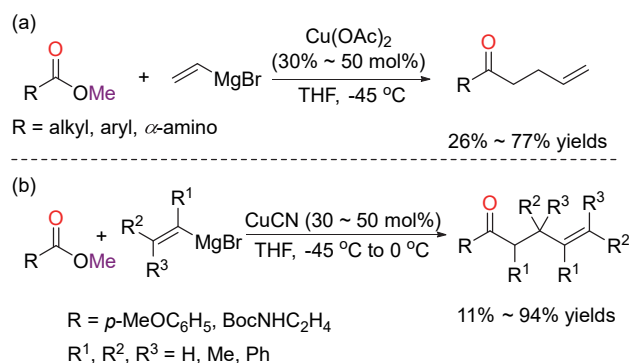
Scheme 20 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ -catalyzed reactions of 2-pyridylmethyl esters

1.3 以羧酸烷基酯为酰基源

烷基酯在自然界中储量丰富、种类多样,一般不需要额外制备,是作为起始原料比较好的选择,但是由于其酰基 $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 键极性小而更稳定,活化难度比较大,在这方面的研究存在很大的挑战。

2003 年, Lubell 课题组^[43]报道了铜盐催化羧酸甲酯与过量的乙烯基溴化镁的串联加成反应(Scheme 21a),为高烯丙酮的合成提供了一种实用的方法。2007 年, Lubell 课题组^[44]又报道了 CuCN 催化多取代的乙烯基格氏试剂与 4-甲氧基苯甲酸甲酯和 *N*-Boc- β -丙氨酸甲酯的串联加成反应(Scheme 21b),进一步丰富了高烯丙酮化合物的多样性。这样的串联反应是亲核加成/消去/加成的过程,催化量铜盐的添加,提高了 1,4-加成的选择性,从而避免了最终 1,2-加成副产物的生成。获得的高烯丙基酮可以用于制备吡咯、喹啉等杂环化合物,进一

步拓展了该体系在杂环化学、天然产物合成以及药物化学等领域的应用^[45]。



图式 21 Cu 催化羧酸酯与格氏试剂合成高烯丙酮

Scheme 21 Copper-catalyzed synthesis of homoallylic ketones with carboxylic esters and Grignard reagents

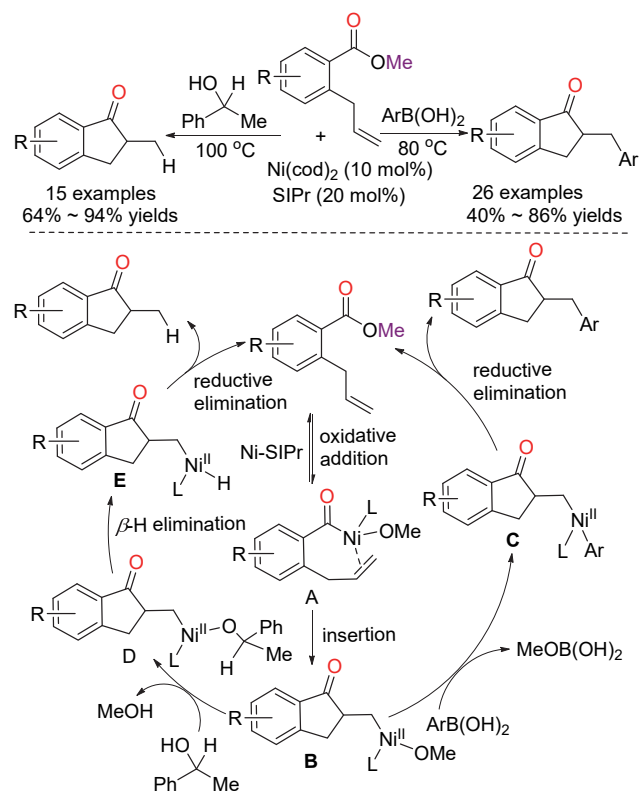
除了芳基酯和含有导向基团的酯外,简单的烷基酯在这种过渡金属催化的偶联反应中也有报道。2019 年, Newman 课题组^[46]报道了 Ni 催化 2-烯丙基苯甲酸甲酯分子内还原 Heck 反应(Scheme 22)。在相对温和的条件下,分子内烯炔插入酰基的 $\text{C}-\text{Ni}$ 键生成 $\sigma\text{-Ni}(\text{II})$ 中间体 **B**,之后与芳基硼酸或 1-苯乙醇进行金属交换得到 **C** 或 **D**,最终经还原消除或 $\beta\text{-H}$ 消除/还原消除分别获得相应的酮。通常甲酯作为亲电试剂,需要较高的反应温度,但是该体系为分子内反应,烯炔局部的浓度高,即使降低反应温度,反应也能有效进行。

2021 年, Newman 课题组^[47]利用 NHC-Ni 催化体系,实现了芳基羧酸甲酯与烷基硼试剂的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应(Scheme 23)。该反应以 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 为催化剂前体, IPr^{CyP} 为配体、 K_3PO_4 为碱、甲苯为溶剂,于 100 ~ 130 °C 下进行,产率高达 92%。该方法不仅底物适用范围广,而且官能团兼容性很好。尽管烷基酯酰基 $\text{C}(\text{O})-\text{O}$ 活化难度大,但密度泛函理论(DFT)计算表明 NHC-Ni 催化体系下烷基酯的氧化加成是相对比较容易的,只是转金属化过程比较慢,作者认为可能是由于配体与烷基硼试剂之间存在稳定的非共价键作用。

1.4 以氯甲酸酯为酰基源

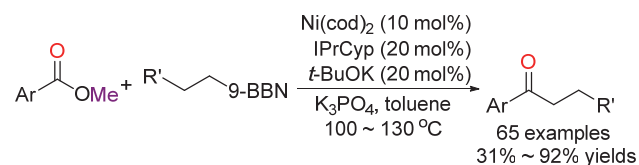
氯甲酸酯同时拥有酰氯和酯的结构,是一类特殊的羧酸酯,在有机合成中应用广泛。以往氯甲酸酯常作为亲电试剂用于偶联反应中来制备羧酸酯^[48],而对于其酯基部分的活化则鲜有报道。近些年来,陆续出现以氯甲酸酯作为 CO 源合成酮的报道。

2016 年, Gosmini 课题组^[49]首次报道了以氯甲酸酯作为羧基源,在钌催化剂的作用下,与原位生成的芳基锌试剂反应,制备对称的二芳基酮的研究(Scheme 24)。



图式 22 Ni 催化羧酸甲酯分子内 Heck 型反应

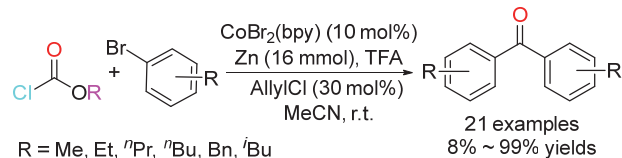
Scheme 22 Nickel-catalyzed intramolecular Heck-type reactions of carboxylic methyl esters



图式 23 Ni 催化羧酸甲酯和烷基硼的 Suzuki-Miyaura 偶联反应

Scheme 23 Nickel-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling of carboxylic methyl esters and alkyl boranes

该反应以氯甲酸酯作为 CO 源, 避免了直接使用一氧化碳的危险, 此外该反应还具有条件温和、操作简便等优点。

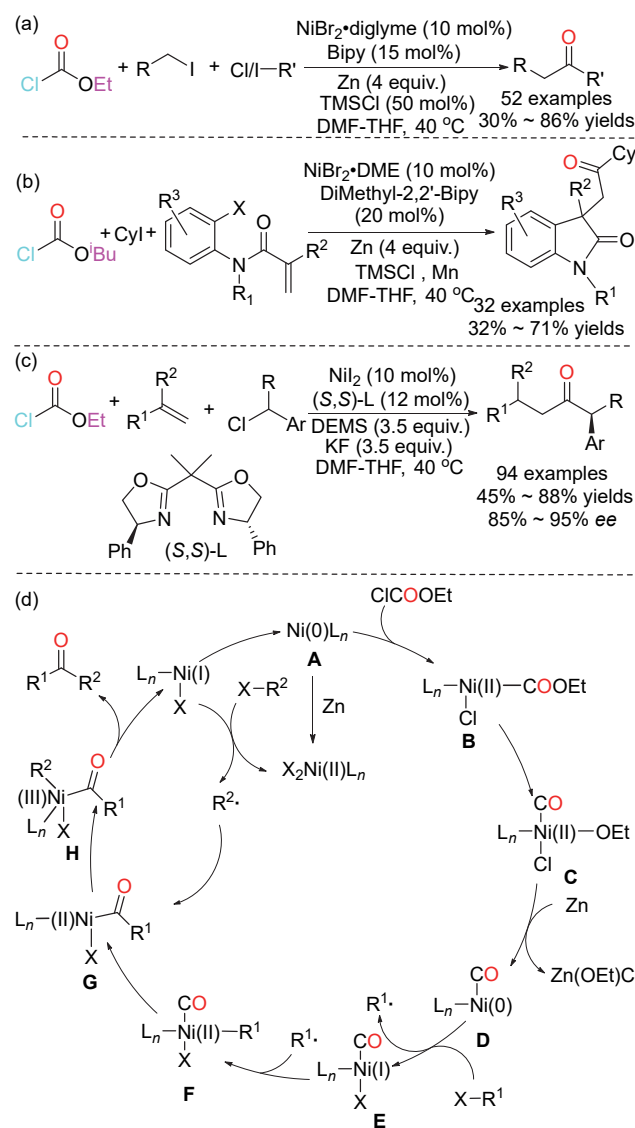


图式 24 Co 催化芳基溴与氯甲酸烷基酯的偶联反应

Scheme 24 Cobalt-catalyzed coupling of aryl bromides and chloroformates.

2019 年, 胡喜乐课题组^[50]报道了以氯甲酸乙酯作为羰基源, 在温和条件下镍催化的三组分还原偶联合成对称和非对称二烷基酮的工作(Scheme 25a)。研究表明,

反应是一个自由基过程。该反应底物适用范围广, 为具有生物活性的酮提供有效的合成途径。反应可能的机理如下: 首先 Ni(0) 与 ClCOOEt 氧化加成形成 Ni(II) 中间体 **B**, 随后其经过脱羧化得到羰基 Ni(II) 中间体 **C**, 接着被 Zn 还原得到羰基 Ni(0) 物种 **D**, 而卤代烃与 **D** 发生两次单电子氧化得到烷基羰基 Ni(II) 中间体 **F**, 之后再羰基插入形成酰基 Ni(II) 中间体 **G**, 再被另一个卤代烃对应的烷基自由基氧化生成酰基 Ni(III) 物种 **H**, 最后经还原消除得到酮和 Ni(I) 物种, 进入下一个催化循环(Scheme 25d)。



图式 25 Ni 催化还原羰基化反应

Scheme 25 Ni-catalyzed reductive carbonylation

2019 年, 孔望清课题组^[51]也使用了安全易于处理的氯甲酸异丁酯作为羰基源, 发展了一种镍催化的烯炔、卤代烃以及酯三组分的串联反应(Scheme 25b), 用于有效快速合成具有季碳立体中心 3,3-二取代的氧化吡

喹啉类化合物, 该类化合物在生物碱和药物分子的合成中具有潜在的应用价值. 该反应的机理与之前的机理类似, 不同的是, 低价 Ni 物种优先与芳基溴化物发生氧化加成, 随后发生分子内烯烃迁移插入得到 σ -烷基镍中间体, 再经 Mn 还原, 进一步与 ClCOO^tBu 氧化加成, 通过类似的催化循环, 最终还原消除得到相应的产物酮.

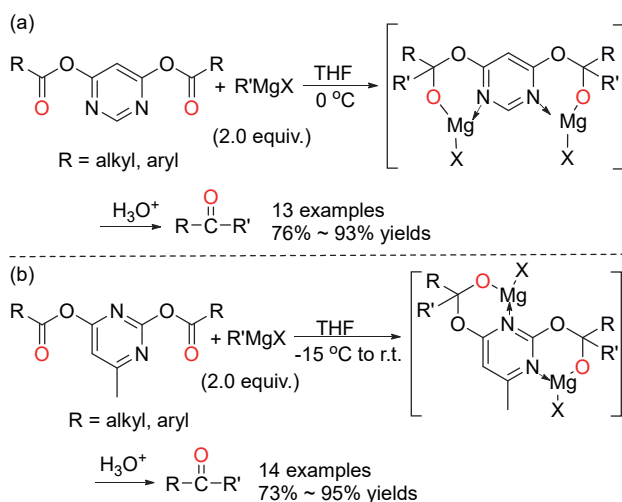
基于氯甲酸酯作为羰基源的研究, 朱少林课题组^[52]在 2021 年发展了 NiH 催化体系下分子间的多组分偶联反应(Scheme 25c). 该方法是以氯甲酸乙酯为羰基源, 在 Ni 催化体系下, 经连续的烯烃还原-羰基化过程, 以高区域选择性和对映选择性实现了手性 α -芳基酮和氨基酮的合成. 有趣的是, 经实验验证发现该反应符合氢化和链行走相结合这一假设, 而且随后的羰基化一般发生在烯烃末端位置, 同时末端烯烃受空间位阻影响.

2 无过渡金属催化羧酸酯合成酮

近年来, 在无过渡金属催化的条件下, 通过底物设计、溶剂效应、流动化学技术、新型亲核试剂的开发等可以有效提高反应选择性, 避免副产物生成, 从而促进酯转化为酮.

2.1 羧酸酯与格氏试剂、有机锂试剂直接反应

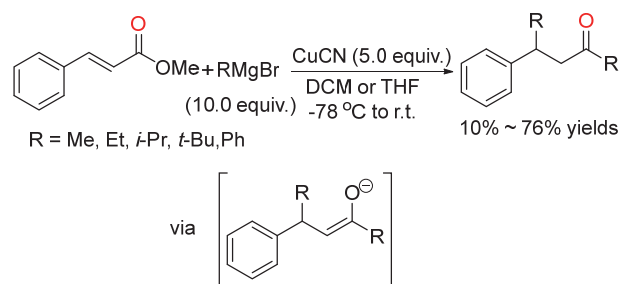
Lee 课题组^[53, 54]在 2007 年(Scheme 26a)和 2010 年(Scheme 26b)连续报道了使用 4,6-嘧啶二酯和 6-甲基-2,4-嘧啶二酯这两种高效的酰基化试剂, 分别与格氏试剂反应合成非对称酮的研究. 该方法巧妙的利用底物中的嘧啶环, 加成反应后 Mg 与嘧啶环上两个氮原子配位形成六元螯合物, 从而抑制了二次加成反应, 最终在酸性条件下水解生成相应的酮. 该反应起始原料价格低廉、反应清洁高效, 可放大生产.



图式 26 格氏试剂与嘧啶二酯合成酮的反应

Scheme 26 Synthesis of ketones from pyrimidyl diesters and Grignard reagents

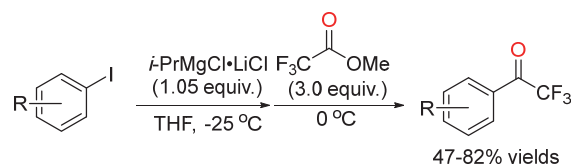
2016 年, Genna 课题组^[55]报道了以肉桂酸酯为底物, 与原位生成的 R_2CuMgBr 试剂制备 β,β -二取代酮的反应(Scheme 27). 作者认为在该反应中, 铜镁试剂首先与肉桂酸酯反应生成烯酮中间体, 随后其与铜镁试剂进一步生成烯醇盐中间体, 有效避免了酮羰基与金属试剂的二次加成, 抑制了叔醇副产物的形成. 但是需要注意的是, 该反应需要使用大大过量的格氏试剂和氰化亚铜, 这在很大程度上限制了该反应的进一步发展.



图式 27 肉桂酸酯制备 β,β -二取代酮的反应

Scheme 27 Synthesis of β,β -disubstituted ketones from alkyl cinnamates

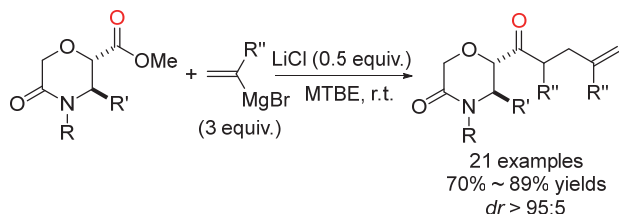
2018 年, Funabiki 课题组^[56]发展了基于原位生成的格氏试剂与三氟乙酸甲酯合成芳基三氟甲基酮的方法(Scheme 28). 该反应操作简单、条件温和, 而且对于一些亲电基团或含氮杂环也有很好的兼容性. 值得注意的是, 该反应在未柱层析分离时其实是芳基三氟甲基酮、偕二醇以及半缩酮的混合物, 但是柱层析过程中可以将偕二醇以及半缩酮进一步转化为芳基三氟甲基酮, 实现其高选择性合成.



图式 28 芳基格氏试剂与三氟乙酸甲酯的三氟乙酰化反应

Scheme 28 Trifluoroacetylation of aryl Grignard reagents with methyl trifluoroacetates

2020 年, Beng 课题组^[57]报道了一种烯基格氏试剂与内酰胺酯两步串联反应(Scheme 29). 该反应无过渡金属参与, 直接使用烯基格氏试剂, 以高化学和区域选择性获得了一系列含内酰胺的高烯丙酮. 反应溶剂在控制选择性方面起到了关键性作用. 当使用四氢呋喃时, 反应是倾向于过度加成的, 即生成的瞬时烯酮与过量的烯基格氏试剂进一步发生 1,2-加成; 而当使用甲基叔丁基醚时, 由于空间效应的影响, 1,2-加成反应难以进行. 同时实验表明添加剂氯化锂有着重要作用, 利于得到所期望的高对映选择性的 1,4-加成产物.



图式 29 烯基格氏试剂与内酰胺酯合成高烯丙酮的反应

Scheme 29 Synthesis of homoallylic ketones from lactam esters and alkenyl Grignard reagents

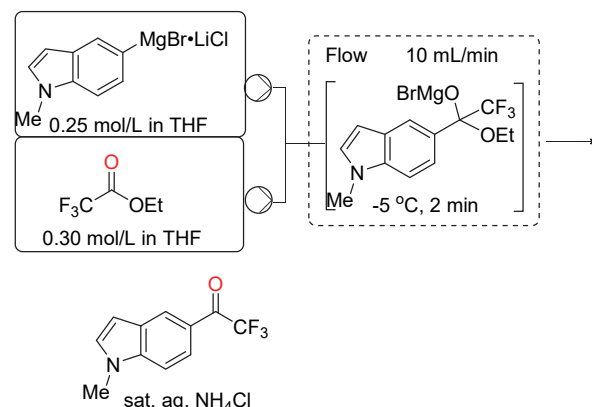
近些年来,以绿色和自动化为特征的流动化学技术结合微反应器,是有机合成发展的趋势之一,受到合成工作者的广泛关注。与传统间歇化学相比,这项技术的优势在于可提高反应的可控性、安全性和选择性,整合了传统有机合成繁琐的操作过程,是合成化学中最重要的技术之一。

在流动化学技术控制的这类反应中,温度、反应停留时间以及流速等对反应有着显著的影响,反应温度过低或停留时间过短均会导致反应不完全,反应选择性和转化率都很低;反应温度过高同样也会导致反应的选择性下降,而较高的流速可以促进反应的良好混合,随着流速的增大,酮的选择性大幅度增加,但压力过大会使仪器停机或损坏。

2019年,Knochel课题组^[58]报道了在适宜的温度下有机镁试剂与羧酸酯在连续流动中快速地选择性酰化,生成一系列所需的酮类化合物(Scheme 30)。作者在相同条件下,对比了传统搅拌和连续流动技术这两种方法,其结果显示在 -5°C 下,尽管传统搅拌方法整体转化率略高一些,但是转化为酮的选择性却比用流动技术方法的结果低很多,更多的是生成叔醇副产物。这样的连续流动技术是通过调节流速、控制温度等,能更准确地控制四面体金属镁化半缩醛的生成,这样有利于转化为酮产物,同时减少叔醇副产物的形成。

2021年,Sedelmeier课题组^[59]通过流动化学技术高效快速地合成 α,α -双氯酮和芳基酮缩醛(Scheme 31)。将羧酸酯添加到流动反应器中,与系统中原位生成的有机锂试剂反应,利用温度、流速以及配位作用等来控制四面体金属锂螯合物的形成,从而优化了反应的选择性,又限制了过度加成副产物的形成。值得注意的是,四面体金属锂螯合物的稳定形成是高选择性的主要原因,当使用不含 α -杂原子的酯时,则得不到相应的酮产物。

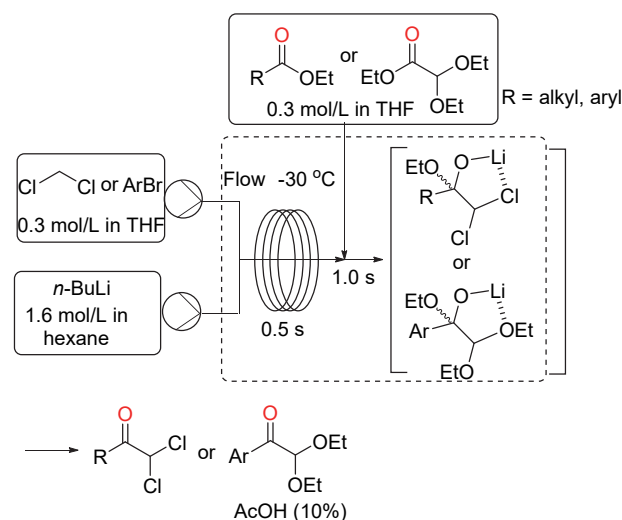
2021年,叶金星课题组^[60]报道了一种利用连续流动系统快速合成2-吡啶基酮的方法(Scheme 32)。在连续流动反应系统中,通过溴锂交换得到高活性的2-吡啶锂试剂,短时间内转移与酯发生后续反应,随后形成稳定的五元螯合中间体,最终高选择性获得2-吡啶酮。此外,



Setup	$t^a/^{\circ}\text{C}$	t^b/min	Conversion $^c/\%$	Yield $^d/\%$	Yield $^e/\%$
Batch	-5	2	92	37	27
Flow	-5	2	90	72	8

^a Reaction temperature; ^b Reaction time; ^c Conversion of determined by GC; ^d Yield of ketone determined by GC; ^e Yield of tertiary alcohol determined by GC.

图式 30 有机镁试剂与羧酸酯合成酮的连续流动反应
Scheme 30 Synthesis of ketones from carboxylic esters and organomagnesium reagents in continuous flow

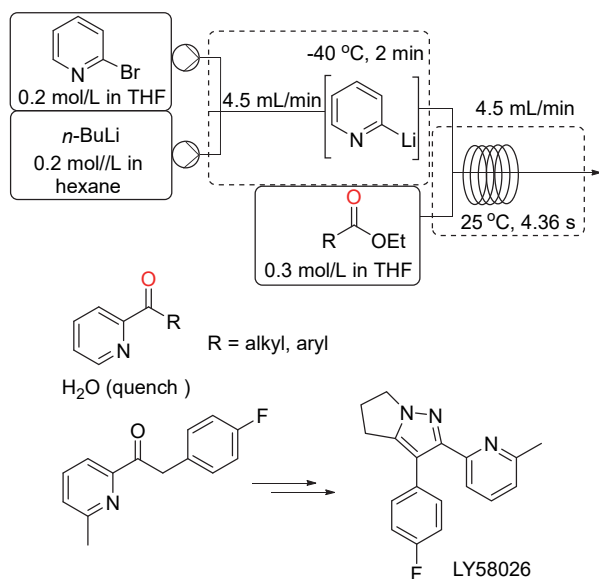


图式 31 有机锂试剂与羧酸酯合成酮的连续流动反应
Scheme 31 Synthesis of ketones from carboxylic esters and organolithium reagents in continuous flow

作者还将这种方法用于合成含有2-吡啶基酮的药物活性小分子,该药物活性分子是TGF- β 型肿瘤受体抑制剂LY58026的关键中间体,充分展示了流动化学技术在药物化学中的合成效用,并有效解决了后处理造成的环境污染严重、生产成本高以及官能团兼容性问题。

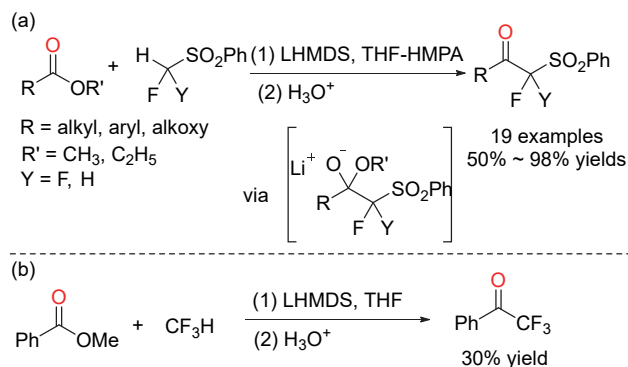
2.2 羧酸酯与亲核氟烷基化试剂的反应

2009年,胡金波教授课题组^[61]报道了在双(三甲基硅烷基)氨基锂(LHMDS)的强碱性条件,羧酸酯与氟甲基苯基砷、二氟甲基苯基砷的亲核氟烷基化反应(Scheme 33a)。该反应在低温下氟甲基苯基砷首先与



图式 32 有机锂试剂与酯合成 2-吡啶酮的连续流动反应
Scheme 32 Synthesis of 2-pyridyl ketones from 2-lithiopyridines with carboxylic esters in continuous flow

LHMDS 作用, 随后与羧酸酯反应形成四面体锂化半缩醛, 其中 HMPA(六甲基磷酰三胺)可能稳定了四面体锂化半缩醛, 接着在酸性条件下形成半缩酮中间体, 最后经脱醇得到相应的羰基 α 位单氟或者二氟取代酮类产物。另外, 实验中未检测到二次加成产物, 进一步佐证了这一反应过程。



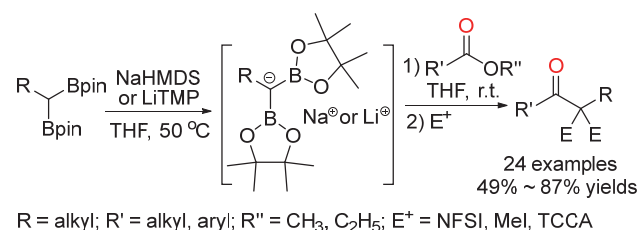
图式 33 羧酸酯的亲核三氟甲基化反应
Scheme 33 Nucleophilic trifluoromethylation of carboxylic esters

2012 年, Prakash 课题组^[62]报道了苯甲酸甲酯的三氟甲基化反应。该反应是在强碱双(三甲基硅烷基)氨基钾(KHMDS)的作用下, 以三氟甲烷为亲核氟烷基化试剂, 与苯甲酸甲酯反应得到苯基三氟甲基酮类产物 (Scheme 33b)。值得一提的是, 该反应使用三氟甲烷作为氟烷基化亲核试剂, 尽管收率不太理想, 但扩展了有机合成中亲核试剂的探索空间。

2.3 羧酸酯与有机硼试剂的反应

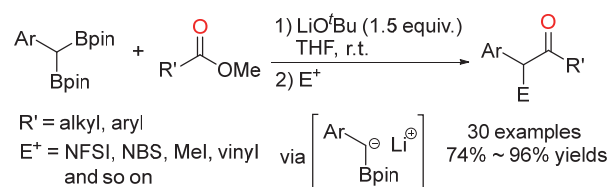
偕二硼化合物作为一类特殊的有机硼试剂, 近些年

来受到越来越多的关注。目前有大量文献报道偕二硼的合成, 对于其转化的报道则相对较少^[63]。其中偕二硼与羧酸酯反应构建酮类化合物的工作近些年有了一些进展。早在 1977 年, Matteson 等^[64]就已经报道了使用大位阻强碱(LiTMP)攫取偕二硼的 α 氢后与羧酸酯反应合成酮类化合物。2018 年, Pattison 课题组^[65]使用相同的策略, 所不同的是他们意识到在反应淬灭前得到的是双烯醇硼试剂, 因此他们向反应体系中加入一系列不同的亲电捕获试剂(NFSI, 碘甲烷等), 进而得到一系列 α 位双官能团化的酮类化合物 (Scheme 34)。由于反应得到的是烯醇结构, 所以使用这一策略能够有效避免酮类化合物与活泼金属试剂二次加成的问题。



图式 34 羧酸酯与偕二硼酸酯脱质子的加成反应
Scheme 34 Deprotonative addition of *gem*-diboronates with carboxylic esters

除了使用大位阻强碱攫氢外, 1981 年, Murakami 等^[66]报道了使用 Lewis 碱(甲基锂)与偕二硼配位, 随后得到具有反应活性的 α -碳负单硼物种, 进而与羧酸酯反应制备酮类化合物。基于这一策略, Chirik 课题组^[67]在 2020 年将这种活化模式应用于活性较高的苄基偕二硼上, 发展了以叔丁醇锂作为活化试剂, 进而与羧酸酯反应, 在温和条件下高效合成酮类化合物 (Scheme 35)。同时, 作者通过核磁研究证明了苄基偕二硼酸酯在叔丁醇锂配位作用下形成 α -碳负单硼物种。该反应有着很好的底物适用性和官能团兼容性。此外该反应同样得到的是烯醇结构, 因此在加入不同的亲电试剂后也能够得到一系列 α 位取代的酮类化合物。



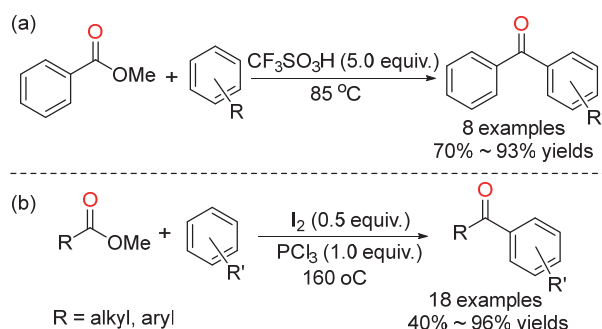
图式 35 路易斯碱活化的苄基偕二硼与羧酸酯反应合成酮类化合物

Scheme 35 Synthesis of ketones from Lewis base activated benzyl *gem*-diboronates with carboxylic esters

2.4 羧酸酯与芳烃 C—H 的傅克反应

Friedel-Craft 酰基化反应也是制备酮类化合物的常

用方法, 主要是使用羧酸、酰氯和酸酐作为酰基化试剂, 但同时需要添加强 Lewis 酸如 AlCl_3 促进酰化发生. 而直接使用羧酸酯作为酰基源的 Friedel-Craft 酰基化反应则鲜有报道. 2000 年, Olah 课题组^[68]发展了一类以苯甲酸甲酯作为酰基化试剂与芳烃反应制备芳香酮的方法 (Scheme 36a). 该反应的关键在于苯甲酸甲酯能够被三氟甲磺酸活化而表现出很高活性, 进一步与芳烃反应得到二苯甲酮类化合物, 但是该反应三氟甲磺酸的使用量过大, 而且底物普适性较差, 且仅限于芳基羧酸酯, 这在一定程度上限制了该反应的进一步发展.



图式 36 芳烃与羧酸酯合成酮的反应

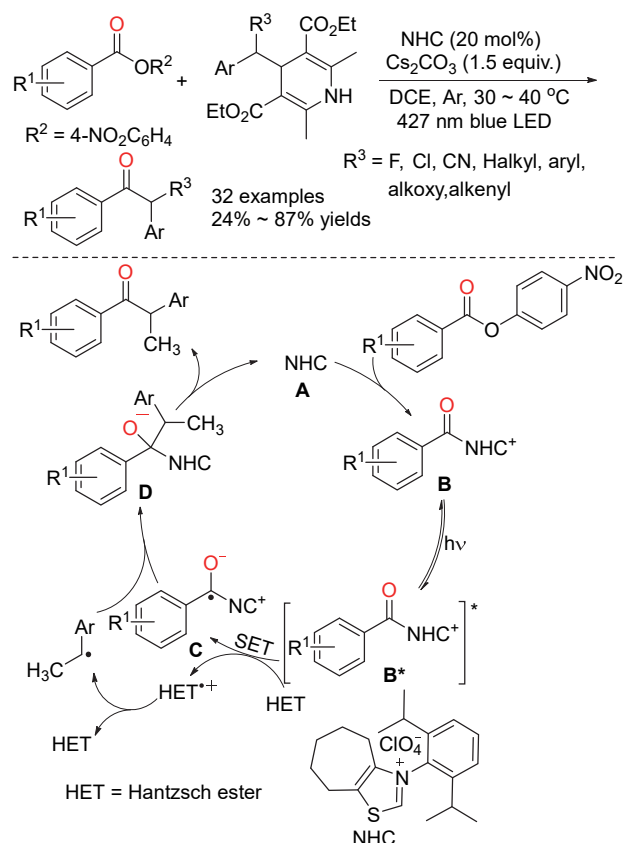
Scheme 36 Synthesis of ketones from arenes and carboxylic esters

2021 年肖晶课题组^[69]发展了脂肪族和芳香族的酯转化为酮的方法 (Scheme 36b). 同样无需过渡金属催化, 通过 I_2/PCl_3 体系实现了芳烃 C—H 的酰化. 该反应具有良好的官能团兼容性和底物普适性, 为羧酸酯转化为酮提供新思路.

3 光促进羧酸酯合成酮

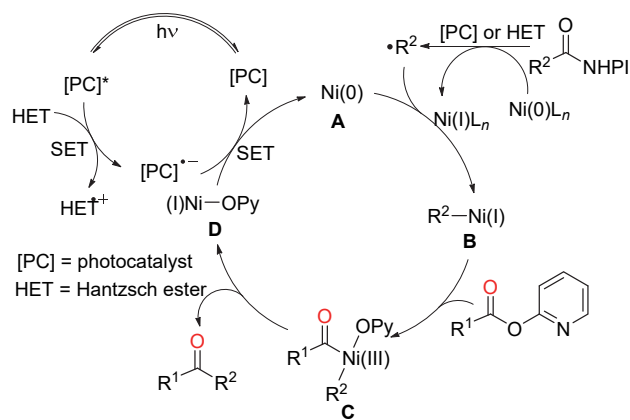
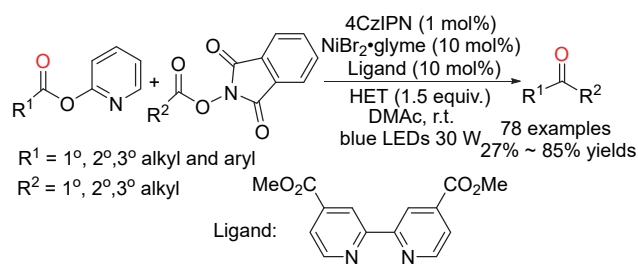
近年来, 在绿色化学理念的推动下, 光催化受到人们广泛关注并被成功应用于有机合成领域. 2021 年, 池永贵教授课题组^[70]报道了一种可见光促进卡宾催化羧酸酯与 Hantzsch 酯的还原偶联制备二芳基乙酮的工作 (Scheme 37). 首先氮杂环卡宾与羧酸酯原位生成酰基偶氮中间体 **B**, 在光诱导的作用下, 原位生成的酰基偶氮中间体转化为单电子氧化剂 **B***, 随后使 Hantzsch 酯发生单电子转移, 生成相应的烷基自由基和酰基偶氮自由基中间体 **C**, 最终通过烷基化自由基偶联获得相应的二芳基乙酮类产物.

最近袁伟明和戚孝天课题组^[71]报道了光/镍协同催化下 2-吡啶酯与 NHPI 酯的还原偶联反应 (Scheme 38). 该反应以 2-吡啶酯为酰基亲电试剂, NHPI 酯为烷基供体, 在无任何金属还原剂和碱的条件下, 可以高选择性合成一系列酮类化合物. 值得一提的是, 该方法不仅条件温和, 而且为羰基 α 位空间位阻大的酮和具有药物活



图式 37 光诱导氮卡宾催化羧酸酯的烷基化反应

Scheme 37 NHC-catalyzed alkylation of carboxylic esters via direct Photoexcitation



图式 38 光/镍协同催化 2-吡啶酯与 NHPI 酯的还原偶联反应
Scheme 38 Nickel/Photoredox dual-catalyzed reductive coupling of 2-pyridyl esters with NHPI esters

性的复杂酮的合成提供了新的方法. 作者还通过实验与理论计算结合的方式提出了可能的催化循环机理: NHPI 酯在光催化剂作用下发生单电子转移, 生成相应的烷基自由基, 该烷基自由基随后被 Ni(0)物种 **A** 捕获得到烷基 Ni(I)中间体 **B**, 烷基 Ni(I)中间体 **B** 与 2-吡啶酯氧化加成生成酰基 Ni(III)中间体 **C**, 随后其还原消除得到相应的酮产物和 Ni(I)物种 **D**, Ni(I)物种 **D** 与还原态光催化剂作用形成再生的 Ni(0)并完成催化循环.

4 总结和展望

酮类化合物在医药、农药、化工以及材料等领域中应用广泛, 而发展高效、绿色、简便的合成酮类化合物的方法是其能够更好应用于各个领域的前提. 本文详尽地综述了近二十年来羧酸酯作为酰基源合成酮类化合物的进展. 在过渡金属催化体系中, 催化剂种类发展极其丰富, 包括钯、钌、铑、铱、钴和镍等, 除了催化剂, 羧酸酯的类型同样也是催化体系中重要的角色, 两者相辅相成推进这一转化. 不仅如此, 配体的几何构型在高选择性调控偶联反应中占据重要地位. 同时在工业适用性方面, 也有多相催化的报道, 实现了金属催化剂的回收再利用. 然而遗憾的是, 这类报道很少. 在无过渡金属催化的体系中, 从底物的设计、流动化学技术的使用、引入有机硼化合物作关键性转化、亲核氟烷基化试剂的有效利用到新颖的 Friedel-Craft 酰基化反应, 不仅丰富了酯转化为酮方法的多样性, 而且在方法学研究上启发新的思路. 最近比较热门的光催化也有这一转化的相关研究.

酯转化为酮这种简单的官能团转化, 具有较高的原子经济性和广阔的应用前景. 已报道文献中仍存在适用范围较差、反应条件严苛等诸多问题, 寻找安全高效的亲核试剂依旧是研究者的兴趣所在. 除此之外, 就现阶段来说, 过渡金属催化交叉偶联反应中烷基酯转化为酮的研究比较少, 主要原因在于酰基 C(O)—O 键极性小, 活化难度大, 发展新的催化体系将成为新的研究趋势, 因为目前而言, 过渡金属催化烷基酯底物普适性不高. 另外, 随着人们对绿色化学关注度逐渐增加, 金属催化剂从产物中分离问题以及回收再利用问题仍有待解决, 多相催化体系可能是解决这些问题的有效途径. 目前, 光、电作为高效清洁的能源, 在未来有望成为酯转化为酮这类反应突破性方向. 最后希望这篇综述能在新的方法研究上提供有效参考.

References

- [1] Okita, T.; Kumazawa, K.; Takise, R.; Muto, K.; Itami, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 218.
- [2] Goossen, L. J.; Paetzold, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1095.
- [3] Liu, X. Q.; Jia, J. Q. *ACS Catal.* **2017**, 7, 4491.

- [4] Muto, K.; Yamaguchi, J.; Musaev, D. G.; Itami, K. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 8.
- [5] Amaike, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13573.
- [6] Yue, H. F.; Guo, L.; Liao, H. H.; Cai, Y. F.; Zhu, C.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 4282.
- [7] Pu, X. H.; Hu, J. F.; Zhao, Y.; Shi, Z. Z. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6692.
- [8] Guo, L.; Chatupheeraphat, A.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 11810.
- [9] Hie, L.; Nathel, N. F. F.; Hong, X.; Yang, Y. F.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2810.
- [10] Guan, B. T.; Wang, Y.; Li, B. J.; Yu, D. G.; Shi, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14468.
- [11] Wagner, R.; Randolph, J. T.; Patel, S. V.; Nelson, L.; Matulenko, M. A.; Keddy, R.; Pratt, J. K.; Liu, D. C.; Krueger, A. C.; Donner, P. L.; Hutchinson, D. K.; Flentge, C.; Betebenner, D.; Rockway, T.; Marling, C. J.; Ng, T. I.; Krishnan, P.; Pilot-Matias, T.; Collins, C.; Panchal, N.; Reisch, T.; Dekhtyar, T.; Mondal, R.; Stolarik, D. F.; Gao, Y.; Gao, W. Q.; Beno, D. A.; Kati, W. M. *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 4052.
- [12] (a) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6974.
(b) Jabeen, I.; Pleban, K.; Rinner, U.; Chiba, P.; Ecker, G. F. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 3261.
(c) Xiong, L.; Hu, H.; Wei, C. W.; Yu, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020, 1588.
- [13] Bhattacharjee, D.; Rahman, M.; Ghosh, S.; Bagdi, A. K.; Zyryanov, G. V.; Chupakhin, O. N.; Das, P.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1597.
- [14] Wu, X. F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4986.
- [15] Peng, J. B.; Wu, F. P.; Wu, X. F. *Chem. Rev.* **2019**, 119, 2090.
- [16] Li, Y. H.; Hu, Y. Y.; Wu, X. F. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 172.
- [17] (a) Dieter, R. K. *Tetrahedron* **1999**, 55, 4177.
(b) Li, X. J.; Zou, G. J. *Organomet. Chem.* **2015**, 794, 136.
- [18] (a) Wang, Z. H.; Wang, X.; Nishihara, Y. *Chem.-Asian J.* **2020**, 15, 1234.
(b) Takise, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 5864.
(c) Li, Z.; Zhang, S. L.; Fu, Y.; Guo, Q. X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8815.
- [19] Kakino, R.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, 74, 371.
- [20] Ben Halima, T.; Zhang, W. Y.; Yalaoui, I.; Hong, X.; Yang, Y. F.; Houk, K. N.; Newman, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1311.
- [21] Lei, P.; Meng, G. R.; Shi, S. C.; Ling, Y.; An, J.; Szostak, R.; Szostak, M. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 6525.
- [22] Dardir, A. H.; Melvin, P. R.; Davis, R. M.; Hazari, N.; Beromi, M. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 469.
- [23] Shi, S. C.; Lei, P.; Szostak, M. *Organometallics* **2017**, 36, 3784.
- [24] Li, G. C.; Shi, S. C.; Lei, P.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1538.
- [25] Lei, P.; Ling, Y.; An, J.; Nolan, S. P.; Szostak, M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 5654.
- [26] Yang, S. Y.; Zhou, T. L.; Poater, A.; Cavallo, L.; No lan, S. P.; Szostak, M. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, 11, 3189.
- [27] Dardir, A. H.; Hazari, N.; Miller, S. J.; Shugrue, C. R. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5762.
- [28] Sambamoorthy, M. T.; Rengan, R.; Grzegorz, M. J. *Appl. Organomet. Chem.* **2019**, 33, 12.
- [29] Masson-Makdissi, J.; Vandavasi, J. K.; Newman, S. G. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4094.
- [30] Buchspies, J.; Pyle, D. J.; He, H. X.; Szostak, M. *Molecules* **2018**, 23, 10.
- [31] Banovetz, H. K.; Vickerman, K. L.; David, C. M.; Alkan, M.; Stanley, L. M. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3507.
- [32] Chatupheeraphat, A.; Liao, H. H.; Srimontree, W.; Guo, L.; Minenkov, Y.; Poater, A.; Cavallo, L.; Rueping, M. *J. Am. Chem.*

- Soc.* **2018**, *140*, 3724.
- [33] Tatamidani, H.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597.
- [34] Wu, H. X.; Xu, B. P.; Li, Y.; Hong, F. Y.; Zhu, D. Z.; Jian, J. S.; Pu, X. E.; Zeng, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2987.
- [35] Ma, H. P.; Bai, C. L. M.; Bao, Y. S. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 17266.
- [36] Yu, B.; Sun, H. M.; Xie, Z. Y.; Zhang, G. F.; Xu, L. W.; Zhang, W. Q.; Gao, Z. W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3298.
- [37] Yang, D. D.; Wang, Z. H.; Wang, X.; Sun, H. M.; Xie, Z. Y.; Fan, J.; Zhang, G. F.; Zhang, W. Q.; Gao, Z. W. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2017**, *426*, 24.
- [38] Yang, F. Y.; Ding, D. C.; Wang, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9203.
- [39] Wang, J. J.; Zuo, S. J.; Chen, W. Q.; Zhang, X. R.; Tan, K. X.; Tian, Y.; Wang, J. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8217.
- [40] Hoang, G. A. T.; Reddy, V. J.; Nguyen, H. H. K.; Douglas, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1882.
- [41] Hoang, G. T.; Pan, Z.; Brethorst, J. T.; Douglas, C. J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11383.
- [42] Tatamidani, H.; Yokota, K.; Kakiuchi, F.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5615.
- [43] Hansford, K. A.; Dettwiler, J. E.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4887.
- [44] Dorr, A. A.; Lubell, W. D. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 1006.
- [45] Douchez, A.; Geranurimi, A.; Lubell, W. D. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2574.
- [46] Zheng, Y. L.; Newman, S. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 18159.
- [47] Zheng, Y. L.; Xie, P. P.; Daneshfar, O.; Houk, K. N.; Hong, X.; Newman, S. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 13476.
- [48] Zheng, M.; Xue, W.; Xue, T.; Gong, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6152.
- [49] Rerat, A.; Michon, C.; Agbossou-Niedercorn, F.; Gosmini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4554.
- [50] Shi, R. Y.; Hu, X. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7454.
- [51] Xu, S.; Wang, K.; Kong, W. Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7498.
- [52] Chen, J.; Zhu, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14089.
- [53] Lee, J. I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 863.
- [54] Lee, J. I. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 749.
- [55] Genna, D. T.; Posner, G. H. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5968.
- [56] Funabiki, K.; Hayakawa, A.; Inuzuka, T. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 913.
- [57] Farah, A. O.; Rabah, M.; Beng, T. K. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 22454.
- [58] Heinz, B.; Djukanovic, D.; Ganiek, M. A.; Martin, B.; Schenke, B.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 493.
- [59] Lima, F.; Meisenbach, M.; Schenkel, B.; Sedelmeier, J. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2420.
- [60] Sun, M. L.; Li, J. C.; Liang, C. M.; Shan, C.; Shen, X. Y.; Cheng, R. H.; Ma, Y. Y.; Ye, J. X. *J. Flow Chem.* **2021**, *11*, 91.
- [61] Ni, C. F.; Zhang, L. J.; Hu, J. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3767.
- [62] Prakash, G. K. S.; Jog, P. V.; Batamack, P. T. D.; Olah, G. A. *Science* **2012**, *338*, 1324.
- [63] (a) Nallagonda, R.; Padala, K.; Masarwa, A. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1050.
(b) Lin, S.; Wang, L.; Aminoleslami, N.; Lao, Y.; Yagel, C.; Sharma, A. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4684.
(c) Miralles, N.; Maza, R. J.; Fernandez, E. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1306.
(d) Hu, Y.; Sun, W.; Liu, C. *Synlett* **2019**, *30*, 1105.
(e) Wu, C. Q.; Wang, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2128.
- [64] Matteson, D. S.; Moody, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3196.
- [65] Iacono, C. E.; Stephens, T. C.; Rajan, T. S.; Pattison, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2036.
- [66] Mukaiyama, T.; Murakami, M.; Oriyama, T.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1193.
- [67] Lee, B.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2429.
- [68] Hwang, J. P.; Prakash, G.; Olah, G. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7199.
- [69] Xiao, J.; Guo, F. Z.; Li, Y. F.; Li, F. S.; Li, Q.; Tang, Z. L. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2028.
- [70] Ren, S. C.; Lv, W. X.; Yang, X.; Yan, J. L.; Xu, J.; Wang, F. X.; Hao, L.; Chai, H. F.; Jin, Z. C.; Chi, Y. R. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 2925.
- [71] Xi, X. X.; Luo, Y. X.; Li, W. R.; Xu, M. H.; Zhao, H. P.; Chen, Y. K.; Zheng, S. L.; Qi, X. T.; Yuan, W. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, 1.

(Li, L.)