

洛森重排反应研究进展

崔 银 张国富* 丁成荣*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 异氰酸酯是一种重要的有机合成中间体, 经霍夫曼重排、柯提斯重排或洛森重排反应等方法制得. 与霍夫曼重排和柯提斯重排相比, 科学家们对反应条件温和、过程安全和试剂毒性低的洛森重排反应产生了极大的兴趣, 展开了一系列研究和应用. 结合洛森重排反应机理, 对近年来典型的洛森重排反应的研究成果进行了系统性总结, 并对该研究领域的发展前景进行了展望.

关键词 洛森重排; 异羟肟酸; 异氰酸酯; 合成

Recent Advances in Lossen Rearrangement

Cui, Yin Zhang, Guofu* Ding, Chengrong*

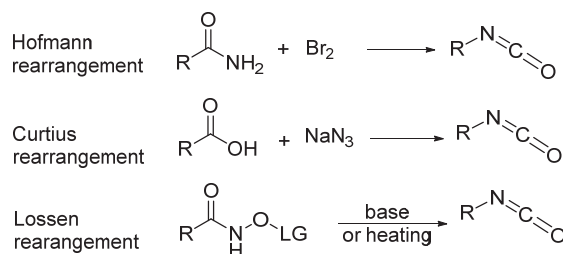
(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Isocyanate is an important intermediate in organic synthesis, which could be prepared via the reaction of Hoffman rearrangement, Curtius rearrangement or Lossen rearrangement. Considering avoiding the hazardous and potentially explosive reagents, chemists have focused on Lossen rearrangement and made the progress and applications of this reaction. The development and applications of the typical reactions of Lossen rearrangement based on its mechanism are systematically summarized. The direction of future research is also prospected.

Keywords Lossen rearrangement; hydroxamic acid; isocyanate; synthesis

异氰酸酯基团是一种高活性的化学结构, 能和亲核试剂如水、胺、醇或硫醇等反应制得胺、脒、氨基甲酸酯以及硫代氨基甲酸酯等在农药化学、药物化学、材料化学、高分子化学、生物化学及催化化学等领域具有极大应用价值的化合物^[1-14]. 因此, 如何绿色高效地合成异氰酸酯有机中间体一直是化学家们研究的热点.

异氰酸酯结构单元通常由光气法、羰基化法及氨基酯脱水法等方法构造^[15-17]. 此外, 为了较绿色安全地获得异氰酸酯这一重要的有机合成中间体, 科学家还以羧酸衍生物为原料, 发展了霍夫曼重排(Hofmann rearrangement)、柯提斯重排(Curtius rearrangement)以及洛森重排(Lossen rearrangement)等方法(Scheme 1)^[18-21]. 相较于霍夫曼重排和柯提斯重排, 洛森重排避免了大量卤素或叠氮类危险试剂的使用, 以异羟肟酸类化合物为原料在温和条件下发生重排形成异氰酸酯. 综合洛森重排反应环境友好、绿色安全和条件温和等独特的优势, 该反应受到了化学家们广泛的关注, 并发展成有机合成化学中十分重要的策略.



图式 1 经重排反应生成异氰酸酯

Scheme 1 Synthesis of isocyanate via rearrangement

洛森重排按反应机理划分, 主要可归纳为四大类: 第一类是经典的洛森重排, 以 *O*-激活的异羟肟酸类化合物为底物, 在碱的脱质子作用下发生洛森重排; 第二类是游离的异羟肟酸与金属形成络合物, 通过金属配位作用发生重排; 第三类是游离的异羟肟酸以自催化机制进行重排, 这类反应起始于微量异氰酸酯的生成, 从而引发持续的重排; 第四类是游离的异羟肟酸通过促进剂和碱的作用, 直接促使羟胺上不易离去的羟基离去而发

* Corresponding authors. E-mail: gfzhang@zjut.edu.cn; dingcr@zjut.edu.cn

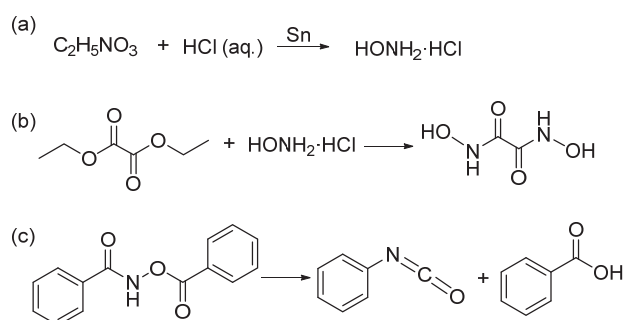
Received February 25, 2022; revised March 24, 2022; published online April 8, 2022.

生洛森重排. 本文将依据洛森重排的反应机理, 对关于洛森重排反应所取得的研究成果进行系统的整理和总结, 通过经典的洛森重排、金属配位作用下的洛森重排、自催化机制的洛森重排和促进剂作用下的洛森重排四种反应机理, 并结合近年来洛森重排的应用拓展, 对洛森重排反应展开详细介绍.

1 经典的洛森重排

1.1 洛森重排的起源

洛森重排反应最早在 19 世纪由德国的科学家 Wilhelm Lossen(洛森)提出. 在 1865 年, Lossen^[22]以硝酸乙酯、盐酸和锡为原料, 首次合成了盐酸羟胺(Scheme 2, a). 这一试剂的制备促使了第一个异羟肟酸的合成, 1869 年, Lossen^[23]以草酸二乙酯和盐酸羟胺为原料合成了第一种异羟肟酸——*N,N'*-二羟基草酰胺(Scheme 2, b). 1872 年, Lossen^[24]在研究苯甲酰氯和盐酸羟胺的缩合反应时, 从缩合产物中分离出苯甲(酸)苯甲异羟肟酸酐, 即第一个洛森重排反应的底物, 苯甲(酸)苯甲异羟肟酸酐受热会分解生成苯基异氰酸酯和苯甲酸(Scheme 2, c). Lossen 通过一系列的反应研究, 以条件温和、试剂安全的方法合成了异氰酸酯^[25-27], 随后人们以他的名字对此反应命名, 称作 Lossen rearrangement.



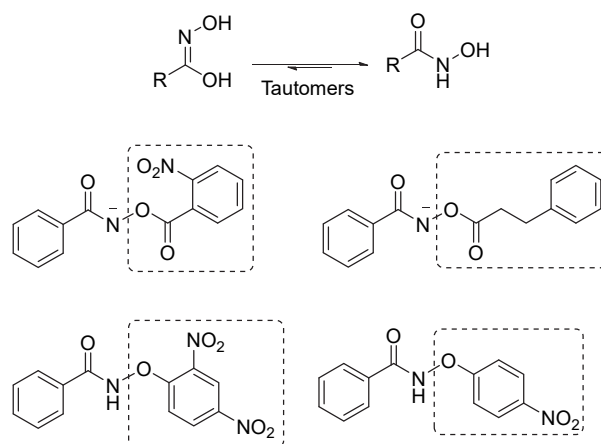
图式 2 洛森重排的起源

Scheme 2 Origin of Lossen rearrangement

1.2 经典的洛森重排反应

由于异羟肟酸结构较稳定, 羟基难离去, 不易发生洛森重排, 因此, 科学家们开展了许多关于羟基活化的实验探究, 对异羟肟酸进行预处理, 制备氧活化的底物, 再进一步进行洛森重排的可行性研究以及机理探究. 早期的文献还记录了异羟肟酸的互变异构体(Scheme 3), 类似于烯醇式和酮式的互变异构, 化学家们大多认为类烯醇式的结构以瞬时状态存在, 稳定存在的是羰基形态的异羟肟酸, 由于异羟肟酸烯醇式结构不稳定, 难以监测到, 从而慢慢地淡出了人们的视野^[21]. Hauser 课题组^[28]在以氧活化的异羟肟酸为底物进行洛森重排反应时, 经过对三十个底物的研究发现, 离去基团质子化结

构的 pK_a 值越小, 即酸性越强反应速率越快, 如邻硝基苯甲酰基比 3-苯丙酰基活化的异羟肟酸底物反应活性高很多. 1973 年, Swenson 课题组^[29]研究也验证了这一点, 离去形成 2,4-二硝基苯酚($\text{pK}_a=4.13$)的转化速度比形成 4-硝基苯酚($\text{pK}_a=7.14$)的转化速度更快.

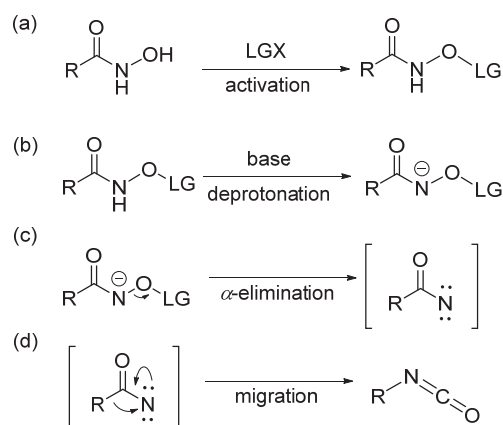


图式 3 经典洛森重排反应底物

Scheme 3 Substrates of classical Lossen rearrangement

1.3 经典洛森重排的反应机理

经典的洛森重排以异羟肟酸为初始原料, 对羟基进行活化, 构造一个易离去的离去基团弱化氮氧键(Scheme 4, a). 随后以此为底物, 通常在碱的条件下进行脱质子反应形成氮负离子(Scheme 4, b). 形成氮负离子的同时触发离去基团的 α 消除反应, 之后生成了一种不稳定的结构酰基氮宾(Scheme 4, c)^[30]. 最后, R 基团发生由碳到氮的迁移, 得到异氰酸酯(Scheme 4, d)^[31-32].



图式 4 经典洛森重排的反应机理

Scheme 4 Reaction mechanism of classical Lossen rearrangement

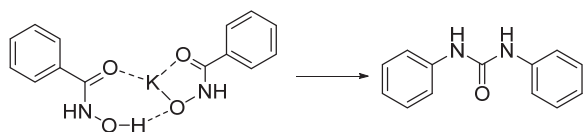
2 金属配位作用的洛森重排

在洛森重排被报道的一个世纪之后, 一种经金属配位作用发生洛森重排, 直接由异羟肟酸转化为异氰酸

酯, 进一步生成脒的反应被发现^[33]. 异羟肟酸可以在碱金属(如 Na, K 等)或过渡金属(如 Pd, Zn 等)的催化下发生重排, 反应机理与经典的洛森重排反应机理截然不同, 金属参与了介导化学结构主体从碳到氮迁移的过程^[33-35]. 这一反应避免了异羟肟酸 *O*-活化预处理, 直接以异羟肟酸为底物转化成异氰酸酯, 简便的反应方式激起了科学家们对异羟肟酸直接转化成异氰酸酯的反应的研究兴趣.

2.1 钾催化的洛森重排

1998 年, Podlaha 团队^[33]在研究异羟肟酸中性盐时注意到, 中和后的异羟肟酸能在室温下自发地发生重排, 以 88% 的产率获得 *N,N'*-二苯基脒. 作者经多次分离和分析, 均未成功分离出中性钾盐, 而 X 射线衍射光谱证实存在两分子异羟肟酸和一分子钾的二聚体(Scheme 5). 由此, 作者指出此中和过程中并未有钾盐生成, 而是形成一种二聚体, 通过钾与两个羰基上氧的配位作用, 以及氧与羟基形成氢键的两种作用力保持相对稳定. 随后, 二聚体在碱金属钾进一步配位作用下发生洛森重排, 这种特殊的洛森重排首次实现了未事先活化的游离异羟肟酸直接转化成相应的对称脒.



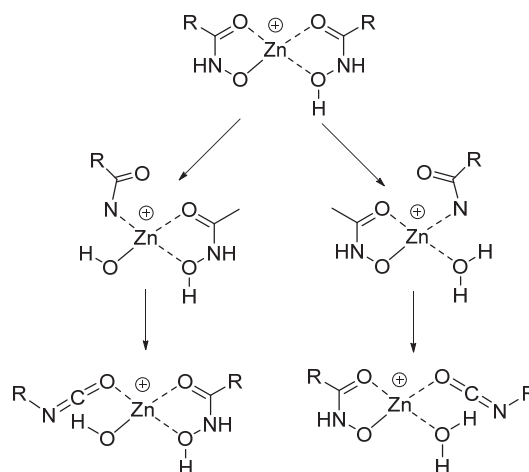
图式 5 “直接洛森重排”的首次报道

Scheme 5 First report of the “direct Lossen rearrangement”

2.2 锌催化的洛森重排

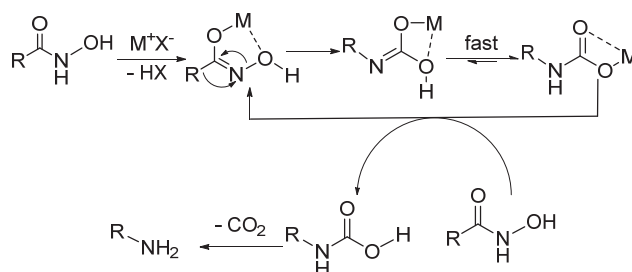
2009 年, Roithová 课题组^[34]发现在气相中锌引发了异羟肟酸发生洛森重排. 当用质谱分析锌(II)和 *N*-羟基乙酰胺的混合物时, 发现了洛森重排产物甲基异氰酸酯, 表明异羟肟酸在金属锌的作用下发生了洛森重排. 通过研究分析, 作者提出锌与异羟肟酸的配位化合物发生洛森重排, 可能经历以下两种方式(Scheme 6): 第一种是去质子化的异羟肟酸形成金属反离子, 从中离去异氰酸酯完成洛森重排; 第二种是二聚体中原始的异羟肟酸结构脱水完成重排.

为了进一步完善洛森重排在金属配位作用下的反应机理, Roithová 课题组^[35]开展了大量的计算研究, 在 2012 年提出了一个常规的机理(Scheme 7). 以去质子化的异羟肟酸和金属形成配位化合物的形式发生洛森重排. 首先是异羟肟酸经氮去质子化与金属形成配合物, 随后 R 基团在金属配位作用下由碳位迁移到氮位, 进一步生成金属氨基甲酸酯, 最后脱羧得到最终产物胺.



图式 6 锌催化洛森重排可能的机理

Scheme 6 Plausible mechanism of Zinc-assisted Lossen rearrangement



图式 7 金属催化洛森重排的常规机理

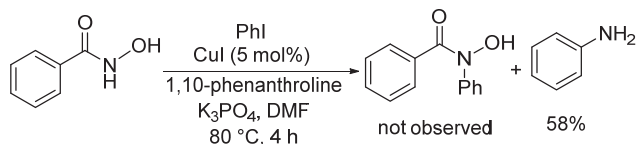
Scheme 7 General mechanism of metal-assisted Lossen rearrangement

3 自催化机制的洛森重排

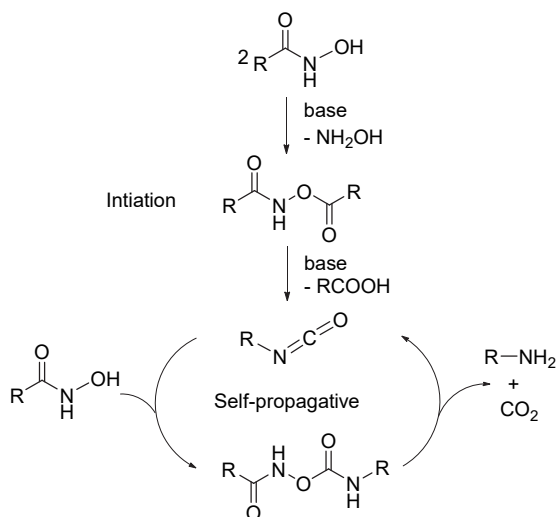
3.1 高温下的自催化洛森重排

2009 年, Hoshino 课题组^[36]在探究过渡金属铜催化的碳氮偶联反应时, 以苯异羟肟酸为底物, 碘化铜为金属催化剂, 1,10-邻菲咯啉为配体, 磷酸三钾为碱, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺溶剂中 80 °C 反应 4 h, 并没有获得 *N*-芳基化产物, 而以 58% 的分离产率得到苯胺(Scheme 8). 随后, 该课题组对该反应展开具体的条件优化, 并进行了一些底物拓展工作, 发现芳香异羟肟酸能在无金属以及无配体的条件下发生转化, 只需等物质的量的碳酸钾作碱, 90 °C 温度下, 在二甲基亚砜溶剂中反应, 以 88%~99% 的产率获得重排产物胺类化合物. 当使用催化量的碳酸钾(5 mol%)时, 该反应延长至 18 h 也能以高产率获得目标产物.

为了更合理地解释该反应, Hoshino 课题组提出了全新的机理, 以自催化机制的重排机理替代金属配位机制的重排机理(Scheme 9). 作者猜想该反应的起始步骤



图式 8 苯异羟肟酸在铜催化的 *N*-芳基化条件下转化成苯胺
Scheme 8 Conversion of benzohydroxamic acid to aniline under copper-catalyzed *N*-arylation conditions



图式 9 自催化机制的洛森重排机理

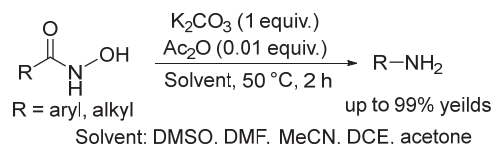
Scheme 9 Self-propagative mechanism for Lossen rearrangement

是两个相同的异羟肟酸分子在碱的作用下发生缩聚反应, 消除一分子羟胺, 形成活化的异羟肟酸衍生物中间体。然后, 后者经历洛森重排生成对应的异氰酸酯, 异氰酸酯与另一分子异羟肟酸反应生成一种活性的氨基甲酸酯, 再分解成一分子异氰酸酯和一分子胺, 异氰酸酯继续参与循环。在此过程中, 第一步生成异氰酸酯是整个反应的决速步骤, 异氰酸酯的形成催化了后续重排反应的进行。作者通过水溶剂下的对照实验, 对该机理假说进行了验证。结果表明, 当以水为溶剂时, 目标产物产率急剧下降, 水的存在破坏了该反应中异氰酸酯的自催化循环, 从而影响了整个重排反应, 这一现象进一步支撑了该反应机理。2016 年, Hoshino 课题组^[37]在该工作的基础上继续展开研究, 将此方法进一步拓展到了脂肪族胺的合成。

3.2 乙酸酐促进的自催化洛森重排

考虑自催化机制洛森重排的决速步骤是反应初期异氰酸酯的形成, Hoshino 课题组^[38]设计了一种更高效的重排反应, 通过加入激活剂快速引发初始反应形成异氰酸酯, 加速自催化循环(Scheme 10)。

以催化量的乙酸酐作激活剂, 1 equiv. K_2CO_3 作碱, 在有机溶剂如二甲基亚砜(DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺



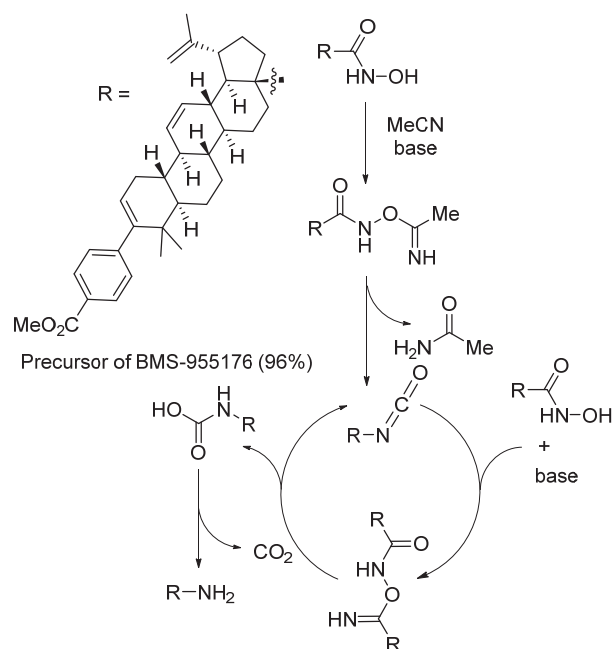
图式 10 乙酸酐促进的自催化洛森重排

Scheme 10 Acetic anhydride catalyzed self-propagative Lossen rearrangement

(DMF)、 CH_3CN 、二氯乙烷(DCE)和丙酮中, 只需相对温和的温度(50 °C)反应 2 h, 实现了脂肪族和芳香族异羟肟酸到相应胺的转化^[38]。该方法反应条件温和, 产率高(最高可达到 99%), 且反应的底物和溶剂适用范围较广。反应机理与高温下的自催化洛森重排类似, 不同点在于初始过程, 异羟肟酸在乙酸酐的激活下快速形成异氰酸酯, 从而加速了整个反应的进程, 之后异氰酸酯加入自催化循环, 得到目标产物胺。

3.3 乙腈促进的自催化洛森重排

2017 年, Strotman 课题组^[39]发现弱亲电试剂乙腈也能促进自催化洛森重排反应的进行, 以 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为碱, 乙腈和四氢呋喃为溶剂 ($V:V=1:1$), 60 °C 反应条件下实现了脂肪族和芳香族异羟肟酸到胺的转化(Scheme 11)。Strotman 和他的同



图式 11 乙腈促进的自催化洛森重排

Scheme 11 Acetonitrile catalyzed self-propagative Lossen rearrangement

事们^[40]将此方法应用于人体免疫缺损病毒(HIV)候选药物 BMS-955176 的合成过程中, 以 96%的产率实现了相应的转化。该反应的机理和乙酸酐促进的自催化洛森重排相类似, 异羟肟酸在乙腈的激活下生成异氰酸酯和副

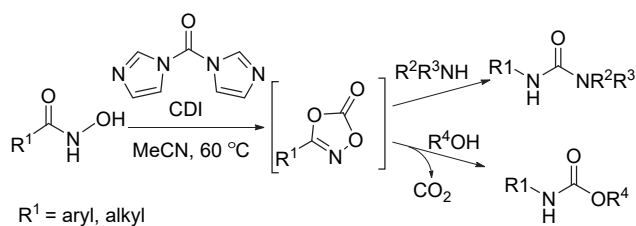
产物乙酰胺。随后异氰酸酯参与自催化循环,生成最终产物。

4 促进剂作用的洛森重排

自 1998 年,金属配位作用的洛森重排首次被报道以来,科学家们一直致力于开发一种更高效的有机合成策略,实现异羟肟酸直接发生洛森重排制备理想的目标产物。除金属配位作用的洛森重排和自催化机制的洛森重排之外,一种促进剂作用下的洛森重排反应也成为科学家们的研究热点。该类促进剂作用的洛森重排反应避免了金属试剂的使用,与自催化机制洛森重排中异氰酸酯作为催化剂最终仅仅生成胺类化合物这种单一的目标产物不同,等物质的量的促进剂作用于异羟肟酸发生洛森重排形成异氰酸酯后,异氰酸酯结构能和亲核试剂反应生成脍、脲、氨基甲酸酯和硫代氨基甲酸酯等应用价值较高的化合物。目前为止,已经报道了多种促进剂促进的洛森重排,包括羰基二咪唑、三聚氯氰、芳基磺酰氯、脲、溴代硫二甲基溴化物、碳酸二甲酯和硫酰氟等^[41-43,46-49]。

4.1 羰基二咪唑促进的洛森重排

2009 年, Dubé 课题组^[41]开发了一种以羰基二咪唑(CDI)作促进剂促进各种异羟肟酸发生洛森重排反应的策略(Scheme 12)。该方法操作简单且条件温和,异羟肟酸在 CDI 和乙腈体系中发生洛森重排,重排产物异氰酸酯与亲核试剂胺和醇反应形成不对称脍和氨基甲酸酯类化合物。反应经历二咪唑酮中间体,咪唑和二氧化碳是唯一的化学计量副产物。对于大规模应用而言,该方法避免了危险试剂的使用,从而为霍夫曼和柯提斯重排提供了一种绿色可替代的方案。



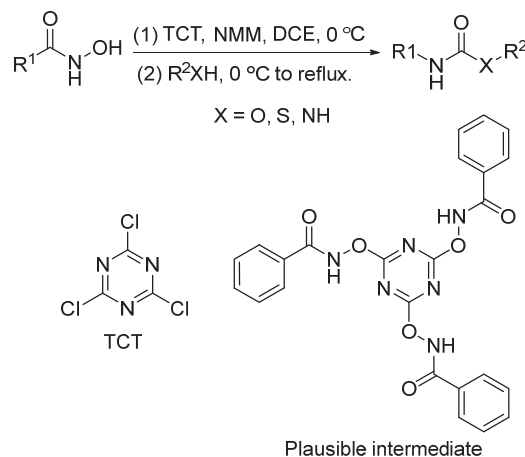
图式 12 羰基二咪唑促进的洛森重排

Scheme 12 CDI-promoted Lossen rearrangement

4.2 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(TCT)促进的洛森重排

2009 年, Papot 和他的同事们^[42]以 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(TCT)为促进剂, *N*-甲基哌啶(NMM)作碱,在二氯乙烷(DCE)溶剂中,启动异羟肟酸进行洛森重排,继而异氰酸酯与醇、硫醇和胺反应高效合成氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯和不对称脍等化合物。作者指出,该反应过程中的中间体可能以一个三取代的均三嗪结构存在

(Scheme 13)。

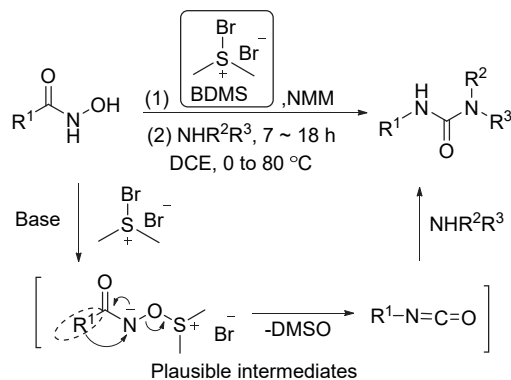


图式 13 TCT 促进的洛森重排

Scheme 13 TCT-promoted Lossen rearrangement

4.3 溴代二甲基硫溴化物(BDMS)促进的洛森重排

Yadav 和他的同事们^[43]考虑到溴代二甲基硫溴化物(BDMS)是一种高效的脱水剂,并尝试将此试剂应用于洛森重排,成功开发了溴代二甲基硫溴化物促进的洛森重排反应,与其他促进剂作用的洛森重排相似,该反应同时适用于脂肪族和芳香族异羟肟酸类底物,以 NMM 作碱,在二氯乙烷溶剂中与胺类化合物反应生成不对称脍。作者还推测了该洛森重排反应的可能关键中间体(Scheme 14)。



图式 14 BDMS 促进的洛森重排

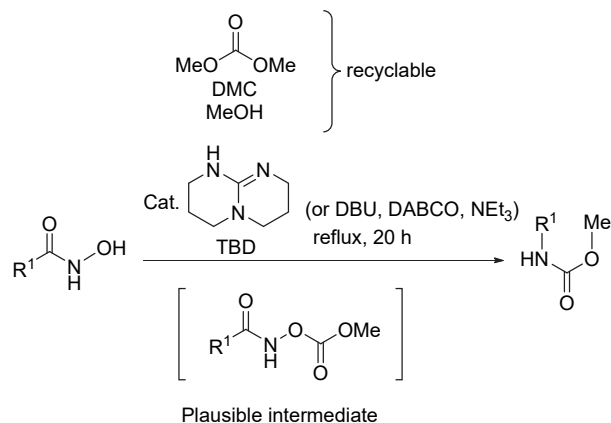
Scheme 14 BDMS-promoted Lossen rearrangement

4.4 碳酸二甲酯促进的洛森重排

碳酸二甲酯(DMC)具有优良的溶解性能,其介电常数小,粘度低,表面张力大,熔、沸点范围窄,具有较高的蒸发温度,同时具备较快的蒸发速度,因此作为无毒溶剂被广泛应用于医药行业和涂料工业^[44]。2012 年, Meier 课题组^[45]以无毒且可循环利用的碳酸二甲酯为原料,开发了一种利用 1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-

烯(TBD)催化不同醇的酯交换反应制备对称和不对称碳酸酯以及聚碳酸酯的策略。基于此, Meier 课题组猜想绿色且易得的碳酸二甲酯也能与异羟肟酸上的羟基发生酯交换, 原位形成易离去的高活性混合酸酐中间体, 进一步触发洛森重排反应。

次年, Meier 和他的同事们^[46]报道了相关研究工作, 实现了碳酸二甲酯促进的洛森重排反应(Scheme 15)。以 DMC 为促进剂, 在叔胺碱[TBD 或 DBU、1,4-二叠氮双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、三乙胺]和少量甲醇存在下, 实现了异羟肟酸发生洛森重排。当以脂肪族异羟肟酸为底物时, 该反应最终生成了氨基甲酸酯类化合物, 在相同条件下, 芳香异羟肟酸底物则生成了苯胺类产物。此外, 该课题组多次对 DMC/CH₃OH 的混合物进行回收使用, 并未观察到产率下降。与已报道的洛森重排促进剂相比, 碳酸二甲酯作为绿色无毒环保的试剂具有独特的优越性。美中不足的是, 该反应要求高温回流 20 h。

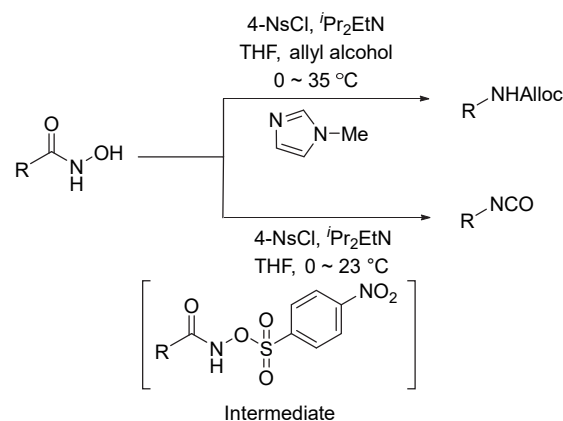


图式 15 碳酸二甲酯促进的洛森重排
Scheme 15 DMC-promoted Lossen rearrangement

4.5 对硝基苯磺酰氯促进的洛森重排

考虑到异羟肟酸经洛森重排反应合成氨基甲酸酯通常需要在高温(65~85 °C)下进行, 而复杂的天然产物类底物(如共轭醇和 β -羟基酮)在该类高温条件下进行反应时往往会发生副反应影响产率, 导致此类合成方法在应用于天然产物合成时具有一定的局限性。为解决该类难题, Miller 课题组^[47]开发了一种简单、低温的方法来促进洛森重排, 以异羟肟酸为底物, 对硝基苯磺酰氯(4-NsCl)为促进剂, *N,N*-二异丙基乙胺(DIPEA)作碱, 催化量的 *N*-甲基咪唑(NMI)促进该反应在低温中进行, 在四氢呋喃溶剂中与醇类化合物反应合成氨基甲酸酯类化合物(Scheme 16)。该反应机理是异羟肟酸在对硝基苯磺酰氯促进下经历磺酸酯中间体生成异氰酸酯, 随后在 NMI 催化下在较低温度下加速醇解, 获得氨基甲酸酯类目标产物, 但关于 NMI 加速异氰酸酯醇解的机理,

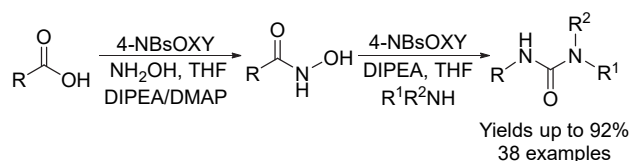
作者没有给出确切的解释, 有待进一步研究。



图式 16 4-NsCl 促进的洛森重排
Scheme 16 4-NsCl-promoted Lossen rearrangement

4.6 脒促进的洛森重排

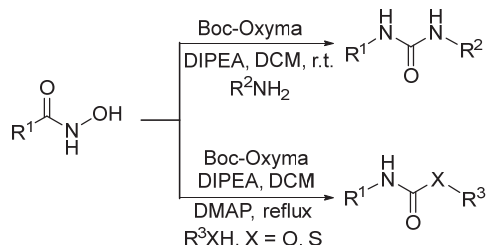
2014 年, Mandal 等^[48]报道了 2-氰基-2-(4-硝基苯磺酰氧亚胺)乙酸乙酯(4-NBsOXY)能引发洛森重排反应, 以异羟肟酸为底物, 4-NBsOXY 为促进剂, DIPEA 为碱, 在四氢呋喃溶剂中室温条件下与胺类反应, 得到不对称脒化合物(Scheme 17)。该方法反应条件温和, 操作简单, 无消旋化产物生成, 底物适用广且产率良好, 适用于 38 个底物, 收率最高达 92%。该策略适用于带有氨基保护基团(如 Boc, Fmoc, Cbz 和 Bzl)以及羟基保护基团(如 *t*-Bu 和 Bzl)的底物, 得到各种氨基酸衍生物。此外, 作者利用 4-NBsOXY 的脱水效果, 在 4-NBsOXY 和 DIPEA 体系中添加 4-二甲氨基吡啶(DMAP), 实现了羧酸的羟胺化反应, 得到异羟肟酸底物, 拓展了从羧酸到不对称脒的一锅法合成工艺。与此同时, 对反应副产物 2-氰基-2-(羟基亚胺)乙酸乙酯(Oxyima)进行回收, 得到原料 4-NBsOXY, 实现了促进剂的循环利用。



图式 17 4-NBsOXY 促进的洛森重排
Scheme 17 4-NBsOXY-promoted Lossen rearrangement

三年后, Mandal 和他的同事们^[49]将实验室已开发的一种高效偶联剂 2-氰基-2-(叔丁氧羰基氧亚胺)乙酸乙酯(Boc-Oxyima)应用于洛森重排反应(Scheme 18)。在二氯甲烷中室温下异羟肟酸与胺类反应得到不对称脒化合物。与此同时, 作者通过添加微量的 DMAP, 更换亲核试剂, 在回流条件下分别与醇和硫醇反应, 制得氨基甲

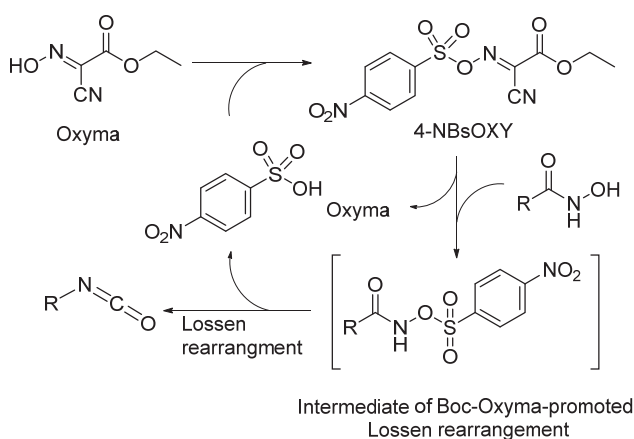
酸酯和硫代氨基甲酸酯类化合物. Boc-Oxya 同样具有优异的消旋抑制能力, 反应后产生的固体副产物 Oxya 可以回收, 用于原料的合成, 是一种环境友好的试剂.



图式 18 Boc-Oxya 促进的洛森重排

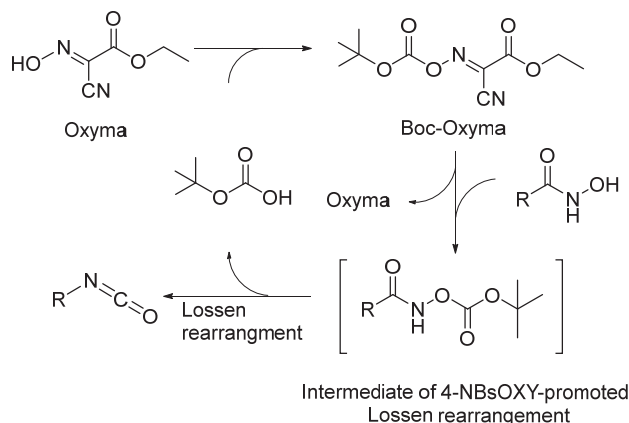
Scheme 18 Boc-Oxya-promoted Lossen rearrangement

Mandal 课题组先后报道的两种脲类促进剂 4-NBs-OXY 和 Boc-Oxya, 由 Oxya 分别与对硝基苯磺酰氯和叔丁氧酰氯反应制得, 通过实验探究, 该课题组提出了相应的反应机理(Schemes 19, 20). 在反应初始阶段, 脲酯与异羟肟酸发生类似酯交换的过程, 分别形成两个反应的中间体, 并离去 Oxya. 可以注意到, 4-NBs-OXY 促进的洛森重排中间体与对硝基苯磺酰氯促进的洛森重排中的中间体相同, 随后经洛森重排消去对硝基苯磺酸, 得到重排产物异氰酸酯. Boc-Oxya 促进的洛森重排则是形成碳酸酯中间体, 再重排生成产物异氰酸酯和副产碳酸叔丁酯. 为了方便机理的理解, Schemes 19, 20 中促进剂 4-NBsOXY 和 Boc-Oxya 以对硝基苯磺酸和碳酸叔丁酯的形式进行循环. 事实上, 在促进剂合成过程中分别用到的是对硝基苯磺酰氯和叔丁基氧酰氯.



图式 19 4-NBsOXY 促进的洛森重排可能的机理

Scheme 19 Plausible mechanism of 4-NBsOXY-promoted Lossen rearrangement

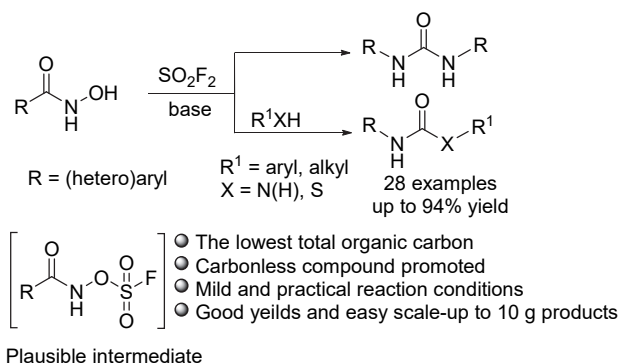


图式 20 Boc-Oxya 促进的洛森重排可能的机理

Scheme 20 Plausible mechanism of Boc-Oxya-promoted Lossen rearrangement

4.7 硫酰氟促进的洛森重排

硫酰氟(SO_2F_2)是一种无色无味的惰性气体, 在 2014 年, Sharpless 课题组^[50]首次将 SO_2F_2 应用于 Click 反应, 条件温和, 反应定量, 实现了酚羟基和硫酰氟的高效连接. 根据与羟基相连结构的性质以及反应体系的不同, OSO_2F 单元不仅是一个牢固的连接体^[51-56], 还可以作为一个良好的离去基团^[57-69]. 我们课题组基于硫酰氟优越的反应特性, 发展了醛肟、酮肟和脲肟类化合物分别到脲、酰胺和氰氨等结构分子的转化策略^[70-72]. 考虑到洛森重排反应一定程度上受限于金属催化剂的使用, 异羟肟酸底物需预先活化, 反应温度高, 周期长, 在使用促进剂时, 反应后难除去, 且常伴有难分离的重排副产物, 限制了该方法进一步应用于工业化生产中. 基于硫酰氟试剂具有高反应活性的同时还有较好的稳定性, 反应后易移除, 后处理简单, 并结合洛森重排的反应机理, 我们课题组将硫酰氟拓展至洛森重排反应研究. 在 2020 年, 我们课题组^[73]报道了一种硫酰氟促进异羟肟酸发生洛森重排反应合成脲类和硫代氨基甲酸酯类化合物的策略(Scheme 21). 以芳香族异羟肟酸为底物, DIPEA 为碱, SO_2F_2 为促进剂, 在室温条件下与胺或硫醇反应 2 h, 以良好的产率得到脲类和硫代氨基甲酸酯类化合物. 该反应可能经历氟磺酸酯中间体, 反应结束后, 副产物及硫酰氟促进剂经碱水洗即可除去. 硫酰氟促进的洛森重排以温和高效的反应方式进行, 产生具有极低的总有机碳值的废液, 后处理简单, 为洛森重排的工业化应用提供了新的思路. 但硫酰氟作为气体试剂, 在反应操作过程中存在着一定的瑕疵, 需要考虑泄露等问题.



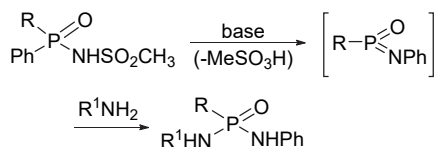
图式 21 硫酰氟促进的洛森重排

Scheme 21 SO_2F_2 -promoted Lossen rearrangement

5 近年来洛森重排的应用拓展

5.1 磷酸衍生物和磺酸衍生物的洛森重排

除羧酸衍生物异羟肟酸外,带羟胺结构的磷酸衍生物和磺酸衍生物也能发生相应的洛森重排^[74-75]。1999年, Harger 在氧活化的 *N*-羟基磷酰胺和碱体系中观察到了类似洛森重排的反应,作者猜想该反应过程首先是氧激活的磷酰羟胺在碱的作用下发生 α 消除,脱去甲磺酸,在形成磷酰氮宾高活性结构的同时发生类洛森重排,实现苯基从 P 到 N 的转移,得到的氮磷酰亚胺中间体与异氰酸酯一样具有较高的反应活性,可以快速和亲核试剂胺发生反应得到最终产物磷脒(Scheme 22)。

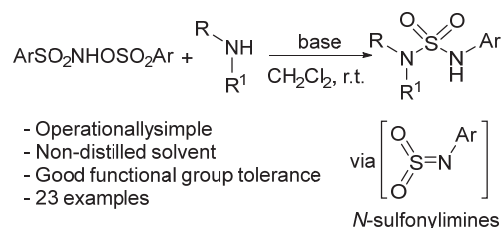


图式 22 磷酸衍生物的洛森重排

Scheme 22 Lossen rearrangement of phosphonic acid derivatives

与磷酸衍生物的洛森重排类似,2016年, Moreau 和他的同事们^[76]报道了一种经洛森重排合成不对称磺胺的策略。以经芳香磺酰氯活化的 *N*-羟基芳磺酰胺衍生物为原料,在三乙胺催化下,在二氯甲烷溶剂中与胺类反应得到不对称磺胺类化合物(Scheme 23)。作者提出该反应过程中可能有磺酰亚胺这一不稳定的中间体生成,这与上述经典的洛森重排反应机理有异曲同工之处,氧活化的 *N*-羟基磺酰胺中氮氧键被弱化,随后在有机碱的作用下氮氧键断裂发生 α 消除,在形成氮宾高活性的同时发生重排得到与异氰酸酯类似的 *N*-磺酰亚胺中间体,再与胺类化合物反应生成最终产物不对称磺胺。通过制备环状氨基磺胺类化合物和新的手性有机催化剂,进一步研究了该方法的合成潜力。该合成方法无需惰性气体氛围以及干溶剂的苛刻条件,室温下进行,

操作简单且产率高,为高效合成不对称磺胺类化合物提供了一种全新的策略。

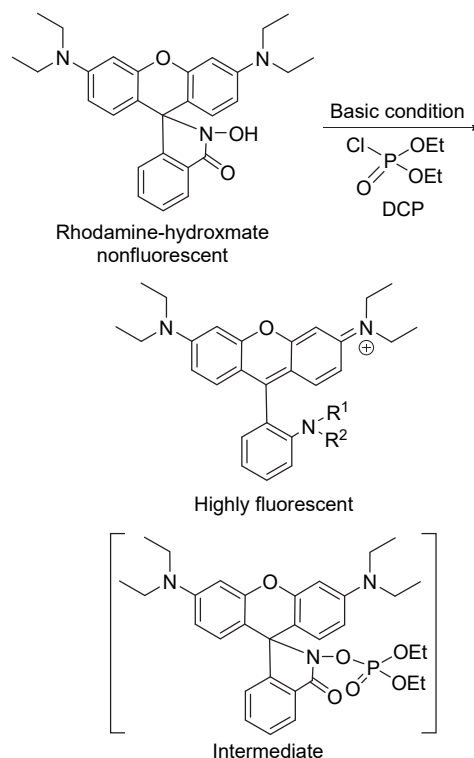


图式 23 磺酸衍生物的洛森重排

Scheme 23 Lossen rearrangement of sulfonic acid derivatives

5.2 洛森重排应用于荧光探针技术

2010年,韩守法课题组^[77]基于洛森重排原理,结合荧光探针技术,报道了一种关于神经毒剂氯磷酸二乙酯(DCP)的检测方法。以羟胺作为识别基团导入荧光剂罗丹明 B 中,形成非荧光的罗丹明异羟肟酸,待检测试剂 DCP 作促进剂作用于识别受体,从而发生洛森重排再次生成荧光性的产物,产生肉眼可见的颜色变化,以此方法巧妙构建了一种关于神经毒剂 DCP 可视化的检测方法(Scheme 24)。

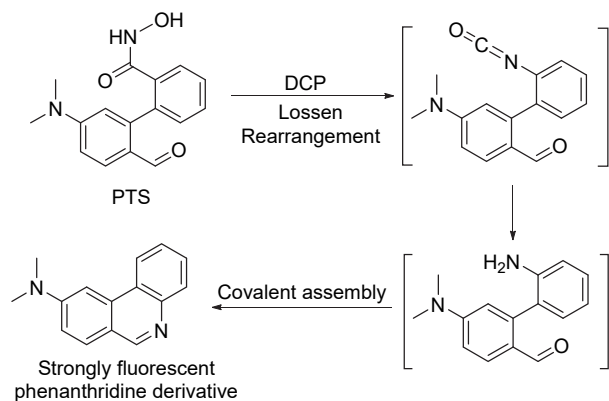


图式 24 罗丹明-异羟肟酸和 DCP 的荧光显色反应

Scheme 24 Fluorogenic and chromogenic reaction of rhodamine-hydroxamate with DCP

Yang 课题组^[78]在此工作的启发下,结合自己实验室开发的“Covalent-Assembly”策略,开发了更加高效

的神经毒剂 DCP 的荧光探针检测方法, 以 5'-(二甲氨基)-2'-甲酰基-*N*-羟基-[1,1'-联苯]-2-甲酰胺(PTS)作检测剂, 在 DCP 促进下发生洛森重排, 随后重排结构胺与甲酰基环合形成强荧光菲咯啉衍生物(Scheme 25). 于先前的报道相比, 该方法具有灵敏度高、响应时间快(100 s 内)和低检出限(10.4 nmol/L)等优良性能^[79].



图式 25 PTS 和 DCP 的荧光显色反应

Scheme 25 Fluorogenic and chromogenic reaction of PTS with DCP

5.3 洛森重排应用于药物治疗

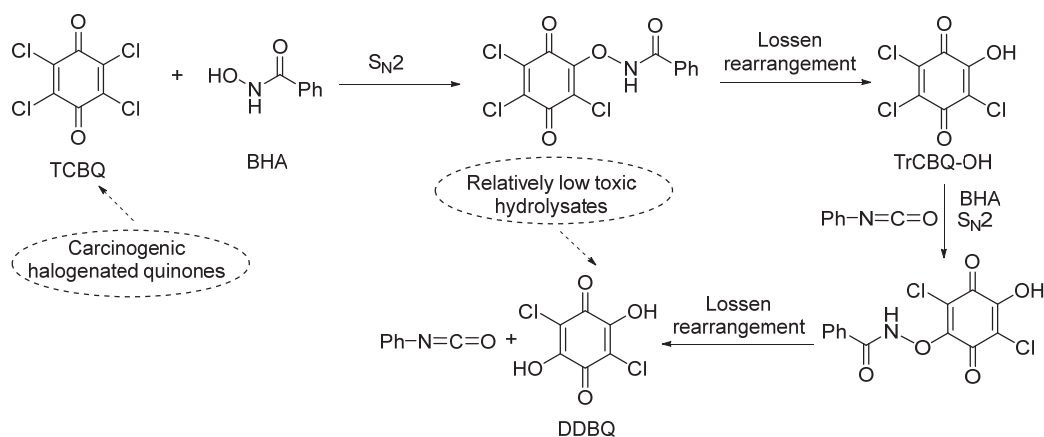
在长期被忽视之后, 洛森重排再次在过去的二十年中受到越来越多的关注. 由于它们的原料异羟肟酸在生物医学领域具有独特的螯合性能, 可应用于疾病治

疗^[80-84], 推动了异羟肟酸类化合物合成方法的发展^[85-86], 进一步促使科学家们重拾对洛森重排反应的研究. 异羟肟酸除具有金属螯合特性, 它还能有效地分解有机污染物中长期存在的五氯酚和致癌的多卤代奎尼类物质. 2015 年, 朱本占和他的同事^[87]对该过程的解毒机理进行探究(Scheme 26).

结果表明, 苯异羟肟酸(BHA)能显著加速高毒性的四氯对苯醌(TCBQ)向毒性较低的 2,5-二氯-3,6-二羟基-1,4-苯醌(氯冉酸)(DCBQ)的转化, 加速速率可达 15 万倍, 该转化中高毒性卤代物充当促进剂促进异羟肟酸发生洛森重排, 重排副产物以低毒性的氯冉酸的形式存在. 这些可能对卤代醌类致癌物和异羟肟酸生物医学试剂的未来研究具有广泛的意义, 同时推动了洛森重排反应在生物医学和环境科学领域的研究^[87-89].

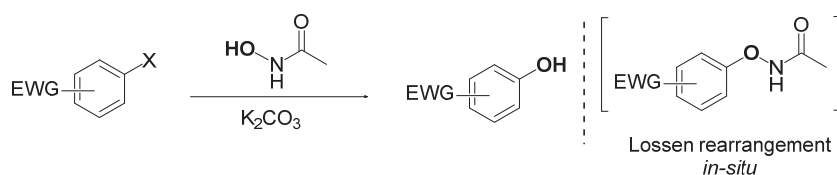
5.4 经洛森重排合成酚类化合物

2016 年, Fier 和他的同事^[90]发展了一种由缺电子卤代芳烃和杂环芳烃合成酚类化合物的高效实用的方法(Scheme 27). 以乙酰异羟肟酸为羟源, 与卤代芳烃发生芳香亲核取代反应, 氮氧键断裂形成苯酚和洛森重排产物脲. 该方法使用廉价且空气稳定的试剂, 无需特殊处理, 在温和的碱性条件下即可进行, 反应新颖, 是一种合成苯酚类化合物新型且巧妙的策略.



图式 26 经洛森重排水解致癌的卤代醌

Scheme 26 Hydrolysis of carcinogenic halogenated quinones via Lossen rearrangement

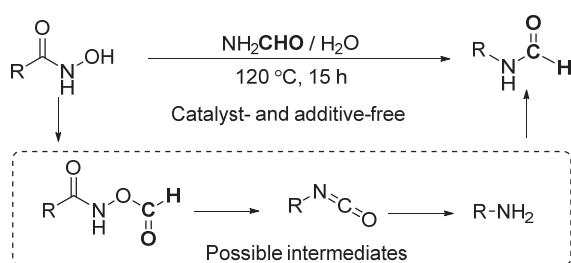


图式 27 经洛森重排合成酚类化合物

Scheme 27 Synthesis of phenols via Lossen rearrangement

5.5 经洛森重排合成酰胺类化合物

2018 年, 夏远志课题组^[91]报道了酰胺促进的洛森重排反应, 以异羟肟酸为底物, 在混有水的甲酰胺溶液中于 120 °C 反应 15 h, 合成了酰胺类化合物. 这一转变的特点是, 甲酰胺在反应中起着三重作用, 它既是一种现成的溶剂, 也是促进异羟肟酸发生洛森重排的促进剂, 同时还是最终产物中甲酰基的来源. 通过实验探究和密度泛函理论(DFT)计算, 作者提出该过程是甲酰胺作促进剂, 与异羟肟酸原位生成 *N*-(甲酰基)酰胺衍生物中间体, 重排得到胺, 进一步与甲酰胺反应生成酰胺类化合物, 该反应不局限于合成甲酰胺产物, 其他低分子量酰胺衍生物也可用于洛森重排, 得到其它酰胺类化合物(Scheme 28).



图式 28 经洛森重排合成酰胺类化合物

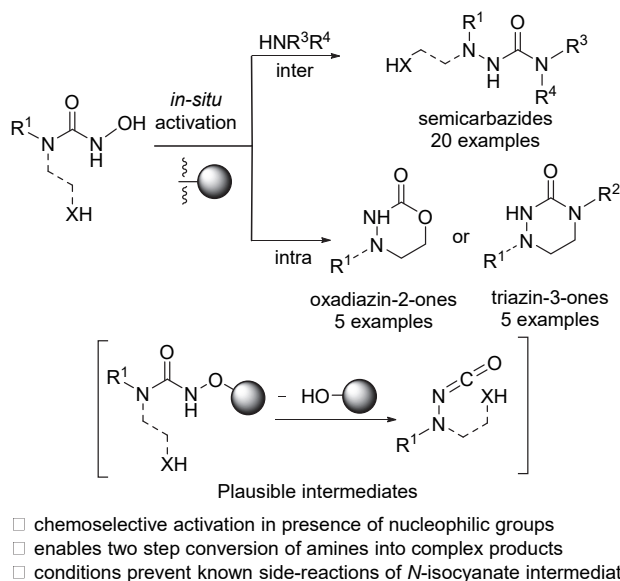
Scheme 28 Synthesis of amides via Lossen rearrangement

5.6 经洛森重排合成肼类衍生物

Beauchemin 和他的同事们^[92]在 2019 报道了一种经洛森重排合成肼类衍生物的方法. 以胺衍生的异羟肟酸为原料, 碳酸二苯基酯作促进剂, 碳酸钾为碱, 在乙腈溶剂中 80 °C 条件下反应 24 h, 通过碳酸二苯基酯的促进作用发生洛森重排反应, 实现胺基从碳到氮的迁移, 形成 N—N 键, 并与亲核试剂反应得到最终产物(Scheme 29). 此条件同时兼容内部和外部的亲核基团, 生成特殊的环状肼类衍生物. 尽管该方法要求较高反应温度以及较长的反应时间, 但是此方法在制备肼类衍生物的过程中避免了使用危险和有毒的前体以及昂贵的金属材料, 解决了常见的化学选择性问题.

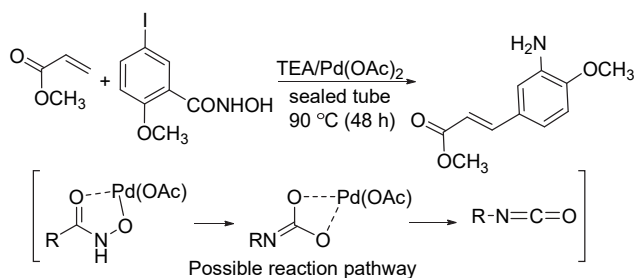
5.7 洛森重排与 Heck 反应联用

2014 年, King 课题组^[93]发现洛森重排可以在 Heck 条件下进行, 且该重排不影响 Heck 反应的进行(Scheme 30), 于是进行进一步实验. 结合实验结果, 同时基于先前已报道的关于金属配位作用的洛森重排机理, 作者提出了该反应可能的机理: 异羟肟酸先与醋酸钯形成金属络合物, 经过钯金属的配位作用, 进行结构转换, 完成洛森重排反应, 最终形成胺结构. 总得来说, 此项工作开发了一种启动洛森重排的新方法, 并与高效的 C—C 键偶联反应相兼容, 适用于一锅法合成复杂结构的化合物.



图式 29 经洛森重排合成肼类衍生物

Scheme 29 Synthesis of hydrazine derivatives via Lossen rearrangement



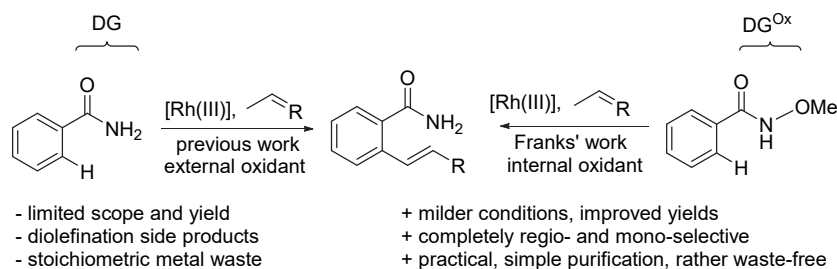
图式 30 洛森重排与 Heck 反应联用

Scheme 30 Combination of Lossen rearrangement and Heck reaction

5.8 洛森重排与 C—H 键活化联用

异羟肟酸衍生物结构(CO_2NHOX)除作为洛森重排的底物构造异氰酸酯之外, 在化学反应中还扮演着另一个重要的角色, 即作为良好的导向基团实现 C—H 键活化^[94-95]. CO_2NHOX 结构类似于 CO_2NH_2 , 因其同样具有酰胺官能团, 被开发用作导向基, 又因其微妙的氧化结构, 应用于 C—H 键活化时, 具有比酰胺导向基更优越的性能, 包括条件温和、产量更高、完全的区域和选择性以及无多取代的 C—H 键活化产物生成(Scheme 31)^[96-97].

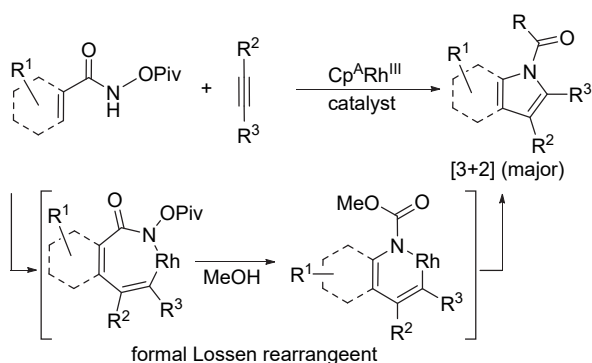
基于异羟肟酸结构的特性, 2018 年, Tanaka 等^[98]结合洛森重排和 C—H 键活化, 在环戊二烯基 Rh(III) 配合物金属配位作用下, 进行 C—H 键活化/炔烃插入/洛森重排串联完成[3+2]环化反应, 得到取代咪唑和吡咯等复杂结构的化合物(Scheme 32). 该方法同时适用于烯烃和芳香烃类底物. 机理探究表明, 该反应的历程并非



图式 31 应用氧化酰胺改善 C—H 键活化性能

Scheme 31 Improving oxidative C—H olefination reactions by using internal oxidants

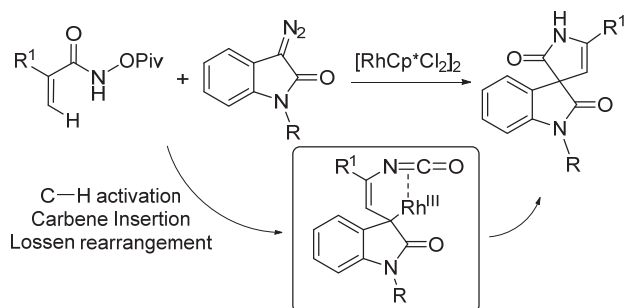
先发生经典的洛森重排, 而是在活化 C—H 键以及炔烃的插入之后, 在铑金属的配位作用下完成洛森重排, 再进一步与甲醇反应。作者在之后进一步的探索中将该方法的底物扩展至五元杂环类化合物^[99]。



图式 32 结合洛森重排和 C—H 键活化成吲哚和吡咯类化合物

Scheme 32 Synthesis of indole and pyrrole compounds via Lossen rearrangement and C—H bond activation

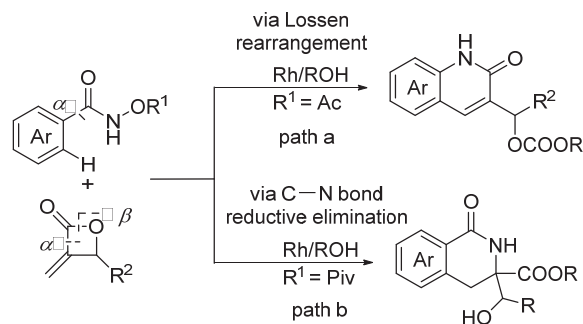
此外, 在 2019 年, 戴辉雄课题组^[100]报道了 Rh(III) 催化的烯炔类 C—H 键活化反应, 并运用相关策略完成了 C—H 键活化/卡宾插入/Lossen 重排串联反应, 高效构建了含吲哚酮的螺环骨架(Scheme 33)。该串联反应条件温和, 官能团兼容性强, 底物范围广, 可以对多个药物分子进行后期官能团修饰。



图式 33 结合洛森重排和 C—H 键活化构建螺环吲哚酮骨架

Scheme 33 Synthesis of spirooxindole pyrrolones via Lossen rearrangement and C—H bond activation

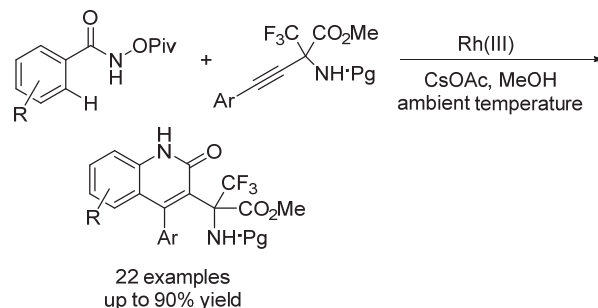
2020 年, Yi 课题组^[101]以具有张力结构的偶联试剂亚甲基氧杂环丁酮环为底物, 通过调控另一底物异羟肟酸衍生物的导向基(CONHOR)氧连接不同空间位阻的取代基, 实现碳氢键活化的同时选择性地发生洛森重排(path a)或 C—N 还原偶联(path b), 一步合成了具有潜在应用价值的喹诺酮和二氢异喹诺酮化合物(Scheme 34)。



图式 34 铑催化 C—H 活化/选择性内酯开环

Scheme 34 Rh(III)-Catalyzed C—H activation/selective lactone ring-opening

2021 年, Osipov 课题组^[102]设计了 C—H 键活化/环化/Lossen 重排串联策略, 以异羟肟酸衍生物和具有三氟甲基以及氨基酸结构的炔烃化合物为底物, 在 Rh(III) 催化下巧妙且高效地合成了含有喹诺酮结构的氨基酸衍生物(Scheme 35)。



图式 35 经洛森重排和 C—H 键活化将芳基异羟肟酸和炔烃化合物转化为具有喹诺酮结构的氨基酸衍生物

Scheme 35 C—H activation of aryl hydroxamates with acetylene to quinolone-containing amino acid derivatives via the Lossen rearrangement

3 总结与展望

经过数百年的探索与发展,洛森重排反应已成为有机合成领域中重要的一种策略.针对不同的反应机理,回顾了洛森重排反应的起源和发展以及它们在不同反应中的一些特点,并总结了该反应的拓展及应用.尽管目前洛森重排反应已经取得了很大的发展和应用,可作为霍夫曼重排和柯提斯重排合成异氰酸酯有机中间体的绿色安全且有效的替代方案,但该反应由于其底物需预先活化、反应步骤复杂且活化剂的引入使体系副产物复杂等缺点,一定程度上限制了洛森重排的进一步发展及工业化应用.

基于此,考虑洛森重排反应在有机合成中仍存在一些亟待解决的问题,我们对洛森重排反应的发展作出以下思考和展望:(1)尽管我们课题组发展的硫酰氟促进洛森重排方法反应后只需碱水洗涤,解决了该类反应促进剂及产生的副产物难分离等问题,但硫酰氟作为一种温室气体存在一定的缺陷.因此,开发一种能同时解决以上难题的绿色促进剂是洛森重排反应发展的必然要求,将洛森重排反应切实应用于工业化生产中是该类反应的研究重点.(2)将已开发的促进剂应用于膦酸衍生物和磺酸衍生物的洛森重排,对未活化的 *N*-羟基膦酰胺和 *N*-羟基磺酰胺类底物展开洛森重排反应研究,高效合成膦脒和磺胺类复杂的分子结构.(3)将洛森重排与更多高效的过渡金属催化反应相结合,设计并开发多种合成具有高生物活性且结构复杂的分子片段的巧妙策略.

References

- [1] Guan, A.; Liu, C.; Yang, X.; Dekeyser, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7079.
- [2] Lambert, W. T.; Buysse, A. M.; Wessels, F. J. *Pest Manage. Sci.* **2020**, *76*, 497.
- [3] Kozikowski, A. P.; Zhang, J.; Nan, F.; Petukhov, P. A.; Grajkowska, E.; Wroblewski, J. T.; Yamamoto, T.; Bzdega, T.; Wroblewska, B.; Neale, J. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1729.
- [4] Frezza, M.; Castang, S.; Estephane, J.; SoulHre, L.; Deshayes, C.; Chantegrel, B.; Nasser, W.; Queneau, Y.; Reverchon, S.; Doutheau, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4781.
- [5] McGeary, R. P.; Bennett, A. J.; Tran, Q. B.; Cosgrove, K. L.; Ross, B. P. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2008**, *8*, 1384.
- [6] Patrick, D. A.; Gillespie, J. R.; McQueen, J.; Hulverson, M. A.; Ranade, R. M.; Creason, S. A.; Herbst, Z. M.; Gelb, M. H.; Buckner, F. S.; Tidwell, R. R. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 957.
- [7] López, J. L.; Pérez, E. M.; Viruela, P. M.; Viruela, R.; Ortí, E.; Martín, N. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4524.
- [8] Dawn, S.; Dewal, M. B.; Sobransingh, D.; Paderes, M. C.; Wibowo, A. C.; Smith, M. D.; Krause, J. A.; Pellechia, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7025.
- [9] Tsopmo, A.; Ngokam, D.; Ngamga, D.; Ayafor, J. F.; Sterner, O. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1435.
- [10] Kimmel, K. L.; Robak, M. T.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8754.
- [11] Zhu, B.; Lee, R.; Li, J.; Ye, X.; Hong, S.-N.; Qiu, S.; Coote, M. L.; Jiang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1299.
- [12] Sun, L.; Wu, X.; Xiong, D.; Ye, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8041.
- [13] Bar, G. L. J.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7308.
- [14] Clayden, J.; Dufour, J.; Grainger, D. M.; Helliwell, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7488.
- [15] Twitchett, H. J. *Chem. Soc. Rev.* **1974**, *3*, 209.
- [16] Paul, F. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 269.
- [17] Uriz, P.; Serra, M.; Salagre, P.; Castillon, S.; Claver, C.; Fernandez, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1673.
- [18] Curtius, T. J. *Prakt. Chem.* **1894**, *50*, 275.
- [19] Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 297.
- [20] Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55.
- [21] Yale, H. L. *Chem. Rev.* **1943**, *33*, 209.
- [22] Lossen, W. Z. *Chem.* **1865**, *8*, 551.
- [23] Lossen, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1869**, *150*, 314.
- [24] Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1872**, *150*, 314.
- [25] Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1877**, *186*, 1.
- [26] Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1889**, *252*, 170.
- [27] Lossen, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *281*, 169.
- [28] Bright, R. D.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 618.
- [29] Swenson, J. S.; Davis, A. M.; Deyo, R. A.; Graham, B. W.; Jahn, E. P.; Mattice, J. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3956.
- [30] Tiemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. Beil.* **1891**, *24*, 4162.
- [31] Exner, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1962**, *27*, 2284.
- [32] Bauer, L.; Miarka, S. V. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1293.
- [33] Podlaha, J.; Čisářová, I.; Soukupová, L.; Schraml, J.; Exner, O. *J. Chem. Res., Synop.* **1998**, 520.
- [34] Ducháčková, L.; Roithová, J. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 13399.
- [35] Jašíková, L.; Hanikýřová, E.; Škríba, A.; Jašík, J.; Roithová, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2829.
- [36] Hoshino, Y.; Okuno, M.; Kawamura, E.; Honda, K.; Inoue, S. *Chem. Commun.* **2009**, 2281.
- [37] Ohtsuka, N.; Okuno, M.; Hoshino, Y.; Honda, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9046.
- [38] Hoshino, Y.; Shimbo, Y.; Ohtsuka, N.; Honda, K. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 710.
- [39] Strotman, N. A.; Ortiz, A.; Savage, S. A.; Wilbert, C. R.; Ayers, S.; Kiau, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4044.
- [40] Ortiz, A.; Soumeillant, M.; Savage, S. A.; Strotman, N. A.; Haley, M.; Benkovics, T.; Nye, J.; Xu, Z.; Tan, Y.; Ayers, S.; Gao, Q.; Kiau, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4958.
- [41] Dubé, P.; Nathel, N. F. F.; Vetelino, M.; Couturier, M.; Aboussafy, C. L.; Pichette, S.; Jorgensen, M. L.; Hardink, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5622.
- [42] Hamon, F.; Prié, G.; Lecornué, F.; Papot, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6800.
- [43] Yadav, D. K.; Yadav, A. K.; Srivastava, V. P.; Watal, G.; Yadav, L. D. S. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2890.
- [44] Fiorani, G.; Perosa, A.; Selva, M. *Green Chem.* **2018**, *20*, 288.
- [45] Mutlu, H.; Ruiz, J.; Solleder, S. C.; Meier, M. A. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1728.
- [46] Kreye, O.; Wald, S.; Meier, M. A. R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 81.
- [47] Yoganathan, S.; Miller, S. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 602.
- [48] Thalluri, K.; Manne, S. R.; Dev, D.; Mandal, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3765.
- [49] Manne, S. R.; Thalluri, K.; Giri, S. R.; Chandra, J.; Mandal, B. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 168.
- [50] Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430.
- [51] Chen, W.; Dong, J.; Plate, L.; Mortenson, D. E.; Brighty, G. J.; Li, S.; Liu, Y.; Galmozzi, A.; Lee, P. S.; Hulce, J. J.; Cravatt, B. F.; Saez, E.; Powers, E. T.; Wilson, I. A.; Sharpless, K. B.; Kelly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7353.
- [52] Gao, B.; Zhang, L.; Zheng, Q.; Zhou, F.; Klivansky, L. M.; Lu, J.; Liu, Y.; Dong, J.; Wu, P.; Sharpless, K. B. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 1083.
- [53] Zhao, Q.; Ouyang, X.; Wan, X.; Gajiwala, K. S.; Kath, J. C.; Jones,

- L. H. A.; Burlingame, L.; Taunton, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 680.
- [54] Liu, Z.; Li, J.; Li, S.; Li, G.; Sharpless, K. B.; Wu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2919.
- [55] Mortenson, D. E.; Brighty, G. J.; Plate, L.; Bare, G.; Chen, W.; Li, S.; Wang, H.; Cravatt, B. F.; Forli, S.; Powers, E. T.; Sharpless, K. B.; Wilson, I. A.; Kelly, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 200.
- [56] Wang, N.; Yang, B.; Fu, C.; Zhu, H.; Zheng, F.; Kobayashi, T.; Liu, J.; Li, S.; Ma, C.; Wang, P. G.; Wang, Q.; Wang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4995.
- [57] Hanley, P. S.; Clark, T. P.; Krasovskiy, A. L.; Ober, M. S.; O'Brien, J. P.; Staton, T. S. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3515.
- [58] Schimmler, S. D.; Cismesia, M. A.; Hanley, P. S.; Froese, R. D. J.; Jansma, M. J.; Bland, D. C.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1452.
- [59] Epifanov, M.; Foth, P. J.; Gu, F.; Barrillon, C.; Kanani, S. S.; Higman, C. S.; Hein, J. E.; Sammis, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16464.
- [60] Zha, G. F.; Fang, W. Y.; Li, Y. G.; Leng, J.; Chen, X.; Qin, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17666.
- [61] Zhao, C.; Fang, W. Y.; Rakesh, K. P.; Qin, H. L. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1835.
- [62] Fang, W. Y.; Zha, G. F.; Qin, H. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8657.
- [63] Jiang, Y.; Sun, B.; Fang, W. Y.; Qin, H. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3190.
- [64] Lekkala, R.; Lekkala, R.; Moku, B.; Rakesh, K. P.; Qin, H. L. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3490.
- [65] Fang, W. Y.; Zha, G. F.; Zhao, C.; Qin, H. L. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 6273.
- [66] Leng, J.; Qin, H. L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5001.
- [67] Zha, G. F.; Fang, W. Y.; Leng, J.; Qin, H. L. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 2262.
- [68] Zhang, X.; Rakesh, K. P.; Qin, H. L. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 2845.
- [69] Lekkala, R.; Moku, B.; Qin, H. L. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 796.
- [70] Zhao, Y.; Zhang, G.; Ding, C. *Synlett* **2019**, *30*, 1484.
- [71] Zhang, G.; Zhao, Y.; Xuan, L.; Ding, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4911.
- [72] Zhao, Y.; Zhang, G.; Ding, C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7684.
- [73] Zhang, G.; Cui, Y.; Zhao, Y.; Cui, Y.; Bao, S.; Ding, C. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 7817.
- [74] Harger, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 159.
- [75] Martin, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1619.
- [76] Pantaine, L.; Richard, F.; Marrot, J.; Moreau, X.; Coeffard, V.; Greck, C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2012.
- [77] Han, S.; Xue, Z.; Wang, Z.; Wen, T. B. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8413.
- [78] Lei, Z.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6594.
- [79] Huo, B.; Du, M.; Shen, A.; Li, M.; Lai, Y.; Gong, A.; Bai, X. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 10979.
- [80] Codd, R. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1387.
- [81] Monneret, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *40*, 1.
- [82] Thomas, M.; Rivault, F.; Tranoy-Opalinski, I.; Roche, J.; Gesson, J. P.; Papot, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 983.
- [83] Shen, S.; Kozikowski, A. P. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 15.
- [84] Richon, V. M.; Emiliani, S.; Verdin, E.; Webb, Y.; Breslow, R.; Rifkind, R. A.; Marks, P. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 3003.
- [85] Ganeshpurkar, A.; Kumar, D.; Singh, S. K. *Curr. Org. Synth.* **2018**, *15*, 154.
- [86] Thomas, M.; Alsarraf, J.; Araj, N.; Tranoy-Opalinski, I.; Renoux, B.; Papot, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5420.
- [87] Shan, G. Q.; Yu, A.; Zhao, C. F.; Huang, C. H.; Zhu, L. Y.; Zhu, B. Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 180.
- [88] Zhu, B. Z.; Zhu, J. G.; Mao, L.; Kalyanaraman, B.; Shan, G. Q. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 20686.
- [89] Li, F.; Huang, C. H.; Xie, L. N.; Qu, N.; Shao, J.; Shao, B.; Zhu, B. Z. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 1.
- [90] Fier, P. S.; Maloney, K. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2244.
- [91] Jia, M.; Zhang, H.; Lin, Y.; Chen, D.; Chen, Y.; Xia, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3615.
- [92] Polat, D. E.; Brzezinski, D. D.; Beauchemin, A. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4849.
- [93] AbdelHafez, E. S. M.; Aly, O. M.; Abuo-Rahma, G. E. D. A.; King, S. B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3456.
- [94] Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908.
- [95] Wang, D. H.; Wasa, M.; Giri, R.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190.
- [96] Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350.
- [97] Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
- [98] Yamada, T.; Shibata, Y.; Kawauchi, S.; Yoshizaki, S.; Tanaka, K. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 5723.
- [99] Yamada, T.; Shibata, Y.; Tanaka, K. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 16022.
- [100] Ma, B.; Wu, P.; Wang, X.; Wang, Z.; Lin, H. X.; Dai, H. X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13335.
- [101] Bian, M.; Mawjuda, H.; Gao, H.; Xu, H.; Zhou, Z.; Yi, W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9677.
- [102] Petropavlovskikh, D. A.; Vorobyeva, D. V.; Godovikov, I. A.; Nefedov, S. E.; Filippov, O. A.; Osipov, S. N. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9421.

(Zhao, C.)