

α -羟基酮类化合物参与的反应研究进展

王君姣^{†,*} 吕瑜瑜[†] 尚永伟 崔振丽
王克虎 黄丹凤 胡雨来
(西北师范大学化学工程学院 兰州 730050)

摘要 α -羟基酮是一类非常重要的化合物, 不仅是许多具有生物活性的天然产物的重要结构片段, 而且作为重要的合成砌块被应用于多种具有生物活性的化合物及药物的合成中. 整理和总结了 α -羟基酮类化合物参与的亲核加成反应以及环加成反应.

关键词 α -羟基酮; 亲核加成反应; 环加成反应

Research Progress of Reactions Participated by α -Hydroxy Ketones

Wang, Junjiao^{†,*} Lv, Yuyu[†] Shang, Yongwei Cui, Zhenli
Wang, Ke-Hu Huang, Danfeng Hu, Yulai

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract α -Hydroxyl ketones are an important class of compounds. They are not only the key structural fragments of many biologically active natural products, but also the important synthetic building blocks, hence α -hydroxyl ketones are employed in the synthesis of various biologically active molecules and drugs. The nucleophilic addition reactions and the cycloaddition reactions involving α -hydroxyl ketones are sorted out and summarized.

Keywords α -hydroxyl ketone; nucleophilic addition reaction; cycloaddition reaction

α -羟基酮是一类结构较为特殊的化合物, 存在于许多天然产物^[1]和药物分子^[2]中. 近年来, α -羟基酮在材料方向的应用^[3]也得到了很好的发展. α -羟基酮类化合物因兼具羰基和羟基而使得其具有较为活泼的性质, 可参与多种类型的反应. 目前, 该类化合物作为步骤经济性合成的中间体被广泛应用于有机合成和药物化学^[4]中. 当羰基 α -位含有活泼氢时, 可在适当的碱或路易斯酸的作用下在 α -位形成亲核试剂, 从而与亲电试剂发生亲核加成反应, 以交叉脱氢偶联的形式直接构筑 C—C 键. 这种方法作为最直接构筑 C—C 键的方法之一^[5], 可避免底物预先官能团化, 从而提高原子利用率和步骤经济性, 符合绿色化学和可持续发展的要求. 另外, α -羟基酮类化合物中的羟基用适当的碱夺氢后形成的氧负离子可作为亲核位点来构筑 C—O 键, 同时其羰基又可作为亲电位点接受亲核试剂的进攻来构筑 C—C 键或 C—X

(X=O, N, S, ...)键. 基于此, α -羟基酮可作为 1,3-偶极体通过加成环化串联反应或环加成反应来高效、便捷地制备多种高度官能团化的含氧杂环化合物. 基于此, 由 α -羟基酮出发来合成各类复杂的含氧杂环化合物在药物化学和合成化学领域均具有重要的研究意义和应用价值. 根据文献调研, 目前尚无相关专题综述对 α -羟基酮类化合物的制备及其参与的反应进行归纳总结. 而最近几年该类化合物的合成方法和应用策略越来越多. 因此, 很有必要对此类化合物的合成方法及其应用进行梳理总结, 以期从事有机合成及相关领域的研究者提供有益的借鉴和参考资料. 本文将主要对近些年来 α -羟基酮类化合物的制备方法以及其参与的亲核加成反应和加成环化串联反应或环加成反应进行综述, 并简要介绍其反应特点和反应机理.

* Corresponding author. E-mail: wangjj2015@nwnu.edu.cn

Received March 1, 2022; revised April 7, 2022; published online May 17, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (Nos. 18JR3RA091, 21JR7RA136).

甘肃省自然科学基金(Nos. 18JR3RA091, 21JR7RA136)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

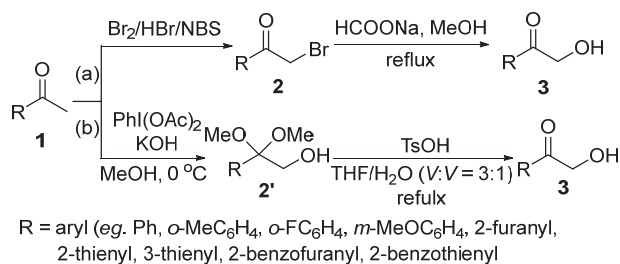
1 α -羟基酮类化合物的制备

经过广大化学工作者的不懈努力, α -羟基酮的制备已取得重要进展. 通过不同种类的底物制备伯、仲和叔 α -羟基酮类化合物的方法被大量报道, 这些方法大多使用过氧化物、高价碘化合物、金属氧化物或氧气等作为氧化剂, 通过氧化酮或者酮的烯醇硅醚、烯烃以及醛等底物来制备相应的 α -羟基酮类化合物. 在此将对这类化合物的制备方法进行总结.

1.1 α -伯羟基酮类化合物的制备

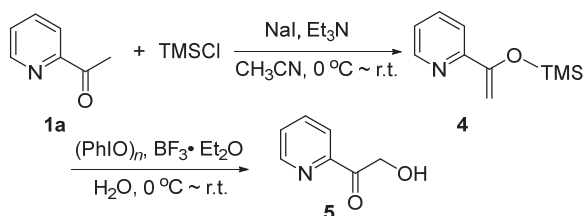
1.1.1 以甲基酮类化合物为底物制备 α -伯羟基酮类化合物

α -伯羟基酮类化合物最便捷的合成方法就是以各种取代基取代的甲基酮 **1** 为原料, 在 $\text{Br}_2/\text{HBr}/N$ -溴代丁二酰亚胺(NBS)的作用下得到 α -溴代酮化合物 **2**, 化合物 **2** 再水解产生相应的 α -羟基酮类化合物 **3**^[6] (Scheme 1, a); 还可以通过醋酸碘苯的氧化、还原得到目标产物 **3**^[7] (Scheme 1, b), 其中 R 基团可以是芳环或芳杂环.



图式 1 以甲基酮类化合物为底物制备 α -伯羟基酮类化合物
Scheme 1 Synthesis of α -primary hydroxyketones with methyl ketones as substrates

Moriarty 课题组^[8]报道了 2-(α -羟基乙酰基)吡啶(**5**)的制备方法. 以 2-乙酰基吡啶(**1a**)为原料, 在 NaI 和 Et_3N 的作用下 **1a** 与氯代三甲基硅烷(TMSCl)加成得到烯醇硅醚 **4**, 化合物 **4** 在多聚亚碘酰苯和 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 的作用下被氧化成 2-(α -羟基乙酰基)吡啶(Scheme 2).

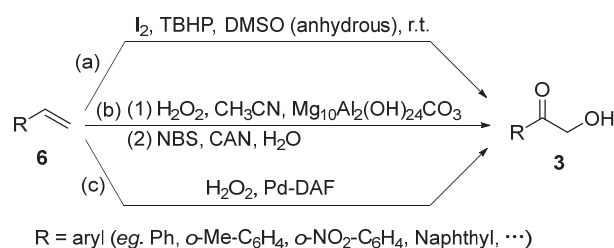


图式 2 以甲基酮类化合物为底物制备 α -伯羟基酮类化合物
Scheme 2 Synthesis of α -primary hydroxyketones with methyl ketones as substrates

1.1.2 以烯烃为底物制备 α -伯羟基酮类化合物

2014 年, 吴安信课题组^[9]探索了 I_2 促进的 $\text{C}=\text{C}$ 键活化多米诺反应, 该反应以苯乙烯 **6** 为起始原料, 碘分

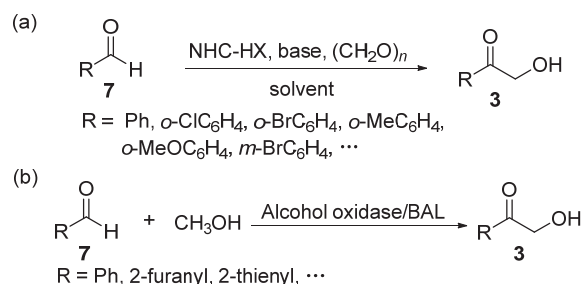
子活化 $\text{C}=\text{C}$ 形成碘鎓中间体, 在室温下以中等至良好的产率直接构建了 α -伯羟基苯乙酮 **3**. 此外, 在该反应中过氧化叔丁醇(TBHP)是唯一的氧化剂(Scheme 3, a). 2015 年, Peng 等^[10]报道了一种高效、新颖的合成 α -伯羟基酮的方法. 该方法使用干燥的过氧化氢和 N -溴代丁二酰亚胺(NBS)对苯乙烯 **6** 进行氧化, 经过两个步骤得到目标产物 **3** (Scheme 3, b). 2017 年, 江焕峰课题组^[11]报道了以双氧水作为氧化剂, 钯试剂催化下简单烯烃的加氧反应能够快速合成 α -伯羟基酮类化合物 **3**. 该方法具有环境友好和原子经济性高的优点(Scheme 3, c).



图式 3 以烯烃为底物制备 α -伯羟基酮类化合物
Scheme 3 Synthesis of α -primary hydroxyketones with olefins as substrates

1.1.3 以醛类化合物为底物制备 α -伯羟基酮类化合物

在此之前, α -伯羟基酮类化合物大多是通过 α -卤代酮类化合物的水解反应和烯醇硅醚类化合物或甲基酮类化合物的氧化反应来获得, 不会形成任何新的 $\text{C}-\text{C}$ 键. 2011 年, Glorius 课题组^[12]报道了 N -杂环卡宾催化下醛 **7** 与多聚甲醛可直接通过偶联反应得到相应的 α -伯羟基酮类化合物 **3** (Scheme 4, a). 还有文献报道了以醛 **7** 为底物, 通过酶促氧化-羟甲基化-还原多步骤一锅法得到相应的 α -伯羟基酮类化合物 **3**^[13], 并且具有高产率和高对映选择性的优点(Scheme 4, b).

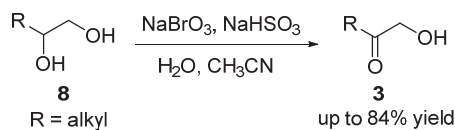


图式 4 以醛类化合物为底物制备 α -伯羟基酮类化合物
Scheme 4 Synthesis of α -primary hydroxyketones with aldehydes as substrates

1.1.4 以 1,2-二羟基类化合物为底物制备 α -伯羟基酮类化合物

1997 年, Ishii 课题组^[14]报道了使用 NaBrO_3 和 NaHSO_3 氧化 1,2-二羟基化合物 **8** 来合成脂肪族的 α -伯羟基酮类化合物, 该反应在 H_2O 和 CH_3CN 混合溶剂中

进行,最高产率可达到 84% (Scheme 5).



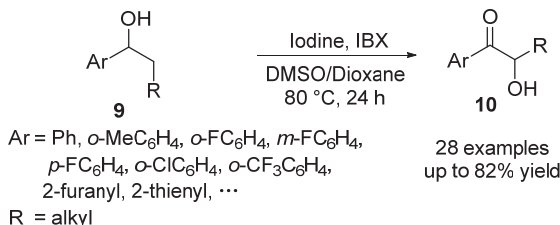
图式 5 以 1,2-二羟基类化合物为底物制备 α -伯羟基酮类化合物

Scheme 5 Synthesis of α -primary hydroxyketones with 1,2-dihydroxy compounds as substrates

1.2 α -仲羟基酮类化合物的合成

1.2.1 通过氧化醇类或烯醇类化合物制备 α -仲羟基酮类化合物

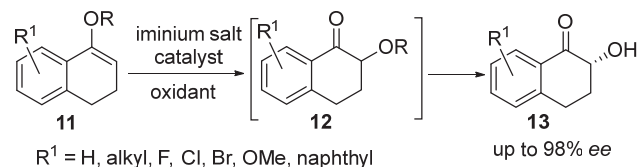
2017 年, Sekar 课题组^[15]报道了将醇类化合物氧化成酮,并在其羰基 α -位进一步进行羟基化的反应.该方法由苄基仲醇 **9** 出发,在 80 °C 下通过多米诺反应合成了 α -仲羟基酮类化合物 **10**,最高产率为 82% (Scheme 6).



图式 6 通过氧化醇类或烯醇类化合物制备 α -仲羟基酮类化合物

Scheme 6 Synthesis of α -secondary hydroxyketones from alcohols or enol compounds

2019 年, Jones 课题组^[16]报道了首例使用亚胺盐催化烯醇醚或烯醇酯的不对称氧化反应.该反应以环状的烯醇醚 **11** 为原料,经中间体 **12** 合成了环状的 α -仲羟基酮类化合物 **13**,对映选择性高达 98% (Scheme 7).



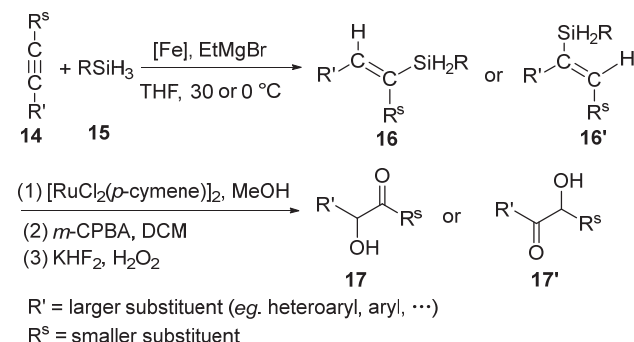
图式 7 通过氧化醇类或烯醇类化合物制备 α -仲羟基酮类化合物

Scheme 7 Synthesis of α -secondary hydroxyketones through oxidation of alcohols or enol compounds

1.2.2 通过还原炔烃制备 α -仲羟基酮类化合物

2020 年,朱守非课题组^[17]报道了在炔烃 **14** 的氢化硅烷化反应中,烯基硅烷 **16** 和 **16'** 作为多功能合成子,可一锅法通过两次连续氧化转化为 α -仲羟基酮 **17** 和 **17'**.该氢化硅烷化方案提供了一种在温和条件下较大

规模制备二取代和三取代烯炔类多功能中间体的高效方法,该方法的使用显著提高了许多生物活性化合物的合成效率 (Scheme 8).

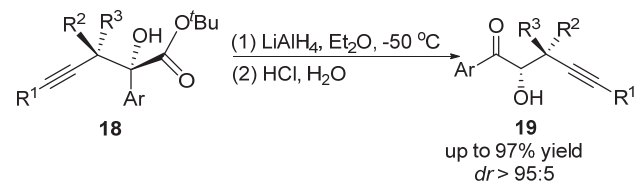


图式 8 通过还原炔烃制备 α -仲羟基酮类化合物

Scheme 8 Synthesis of α -secondary hydroxyketones through reduction of alkynes

1.2.3 通过 α -羟基酯的重排反应制备 α -仲羟基酮类化合物

2010 年, Cossy 课题组^[18]报道了 α -叔羟基酯 **18** 首先被 LiAlH_4 还原为醛,然后在酸性条件下发生酮重排反应,生成 α -羟基酮衍生物 **19**,该方法产率高,非对映选择性优异 (Scheme 9).



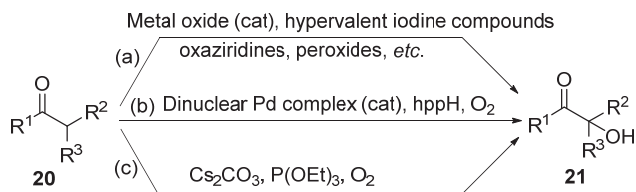
图式 9 通过 α -羟基酯的酮重排反应制备 α -仲羟基酮类化合物

Scheme 9 Synthesis of α -secondary hydroxyketones through rearrangement reaction of α -hydroxy esters

1.3 α -叔羟基酮类化合物的制备

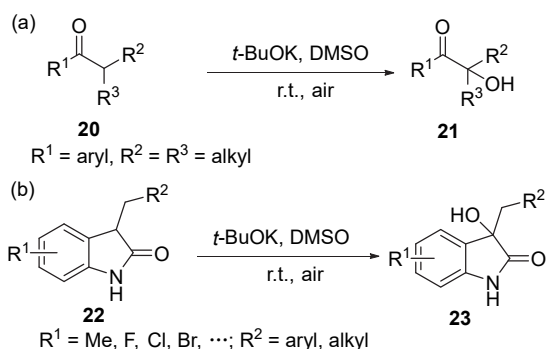
1.3.1 通过氧化羰基类化合物制备 α -叔羟基酮类化合物

目前,利用 O_2 分子氧化、过渡金属催化羰基化合物的 C—H 选择性羟基化反应已取得显著进展^[19] (Scheme 10, a). Ritter 课题组^[20]报道了第一个以双核 Pd(II)配合物催化羰基化合物 **20** 合成 α -叔羟基羰基化合物 **21** 的例子,该方法是在特殊碱 hppH 的双核钯配合物作为催化剂和 O_2 作为氧化剂的条件下进行的 (Scheme 10, b).为了最大程度地减少金属催化剂的使用,焦宁课题组^[21]报道了 Cs_2CO_3 催化的羰基化合物合成 α -叔羟基羰基化合物的方法 (Scheme 10, c),值得注意的是,该反应以 O_2 为氧源, $\text{P}(\text{OEt})_3$ 作还原剂.简单的反应条件以及 O_2 作为氧化剂和氧源,使得这种制备方法非常符合绿色化学和原子经济性的要求.



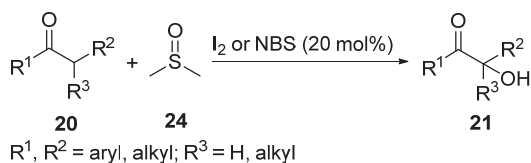
图式 10 通过氧化羰基类化合物制备 α -叔羟基酮类化合物
Scheme 10 Synthesis of α -tertiary hydroxyketones through oxidation of carbonyl compounds

2017 年, Gnanaprakasam 课题组^[22]报道了羰基化合物 **20** 在无过渡金属和氧化剂参与条件下的 α -C(sp³)-H 羟基化反应. 该反应是在 *t*-BuOK 作碱, 空气作氧化剂, 室温条件下进行的. 这种方法将各种羰基化合物进行羟基化, 以良好的收率得到了一系列 α -叔羟基化合物 **21** (Scheme 11, a). 值得注意的是, 使用这种方法也能使吲哚类化合物 **22** 的羰基 α -位羟基化(Scheme 11, b).



图式 11 通过氧化羰基类化合物制备 α -叔羟基酮类化合物
Scheme 11 Synthesis of α -tertiary hydroxyketones through oxidation of carbonyl compounds

2015 年, 焦宁课题组^[23]报道了一系列羰基化合物 **20** 的三级 C(sp³)-H 键或二级 C(sp³)-H 键在碘分子或 NBS 为催化剂, 二甲基亚砜(**24**)既作为氧化剂又作为氧源和溶剂的条件下进行羟基化得到 α -叔羟基类化合物 **21** 的反应. 该类反应具有条件温和、毒性小及操作简单等特点(Scheme 12).

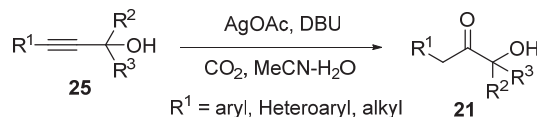


图式 12 通过氧化羰基类化合物制备 α -叔羟基酮类化合物
Scheme 12 Synthesis of α -tertiary hydroxyketones through oxidation of carbonyl compounds

1.3.2 通过氧化炔基醇类化合物制备 α -叔羟基类化合物

炔烃的催化水合反应是一种重要的原子经济型反应, 也是制备羰基化合物最直接有效的方法之一. 2014 年, 江焕峰课题组^[24]报道了 CO₂ 促进、AgOAc 催化下

炔丙醇 **25** 经水合反应高效合成 α -叔羟基酮类化合物 **21** 的方法. 该反应是通过将二氧化碳分子引入炔丙醇并水解的串联过程进行的, 避免了有毒的汞盐的使用, 并且表现出单一的区域选择性和高度的官能团耐受性 (Scheme 13).



图式 13 通过氧化炔基醇类化合物制备 α -叔羟基类化合物
Scheme 13 Synthesis of α -tertiary hydroxyketones through oxidation of alkynyl alcohol compounds

2 α -羟基酮类化合物参与的亲核加成反应

α -羟基酮类化合物具有两个相邻的潜在手性中心, 是很多天然产物和药物的重要结构单元, 也是不对称合成中常用的手性合成砌块. 当 α -羟基酮类化合物的羰基 α -位含有活泼氢时, 可以发生亲核加成反应. 这里, 我们总结了 α -羟基酮类化合物参与的三种类型的亲核加成反应: 不对称 aldol 反应、Mannich 类型的加成反应和不对称 Michael 加成反应. 这些反应直接以 α -羟基酮为底物, 构筑了多种具有光学活性的产物, 并且避免了底物的预官能团化, 提高了原子利用率和步骤经济性, 符合绿色化学和可持续发展的要求.

2.1 不对称 aldol 反应

顺式-1,2 二醇类化合物在许多具有生物活性的天然产物中很常见, 与非对映选择性的双羟化反应相比, 不对称羟醛化反应是构建该单元的最为有效的手段. 2001 年, Trost 课题组^[25]报道了 Et₂Zn 和 (*S,S*)-ProPhenol (**L1**) 配体原位生成的络合物催化的醛 **7** 与 α -羟基酮 **26** 的直接不对称 aldol 反应, 仅使用 2.5 mol% 的 ProPhenol 配体和略微过量的 α -羟基苯乙酮, 就以高产率和高立体选择性获得了一系列的 *syn*-1,2 二醇类化合物 **27** (Scheme 14). 2002 年, 该课题组^[26]使用这种方法经过 12 步实现了 (+)-Boronolide (**28**) 的全合成.

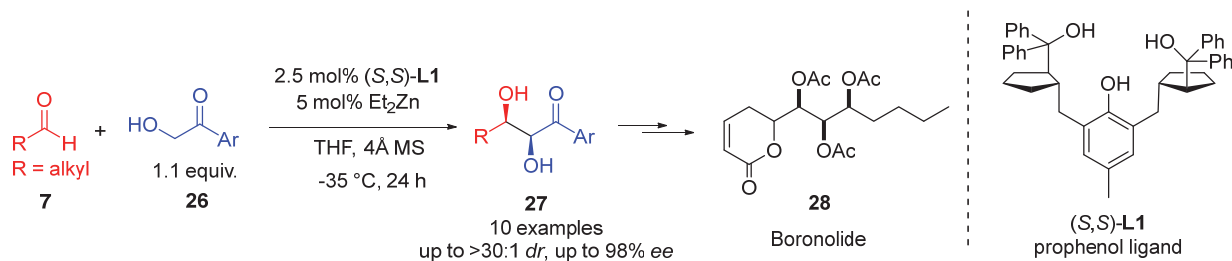
2001 年, Shibasaki 课题组^[27]报道用双金属催化剂 **L2** 或 (*S,S*)-Zn-Zn 二羟基络合物 **L3** 催化 α -羟基苯乙酮 **26** 和醛类化合物 **7**, 经不对称羟醛缩合反应合成 *syn* 或 *anti*-1,2-二醇类化合物 **27**. 虽然非对映异构体的 *dr* 值不是很理想, 但这些催化剂的成功使用为合成手性 1,2-二醇类化合物提供了新的策略(Scheme 15).

2013 年, Trost 课题组^[28]报道了以 *N*-(2-羟基酮)吡咯 **29** 为底物的对映选择性直接 aldol 缩合反应, 该反应使用配体 **L4** 与 Et₂Zn 原位生成的双核锌酞催化, 以优异的对映选择性和非对应选择性、良好的产率生成了

1,2-二醇类化合物 **30**. 该反应底物适用性良好, 兼容芳基和烯基醛等. 由此产生的 α,β -二羟基酯是多种羧酸衍生物的合成中间体(Scheme 16).

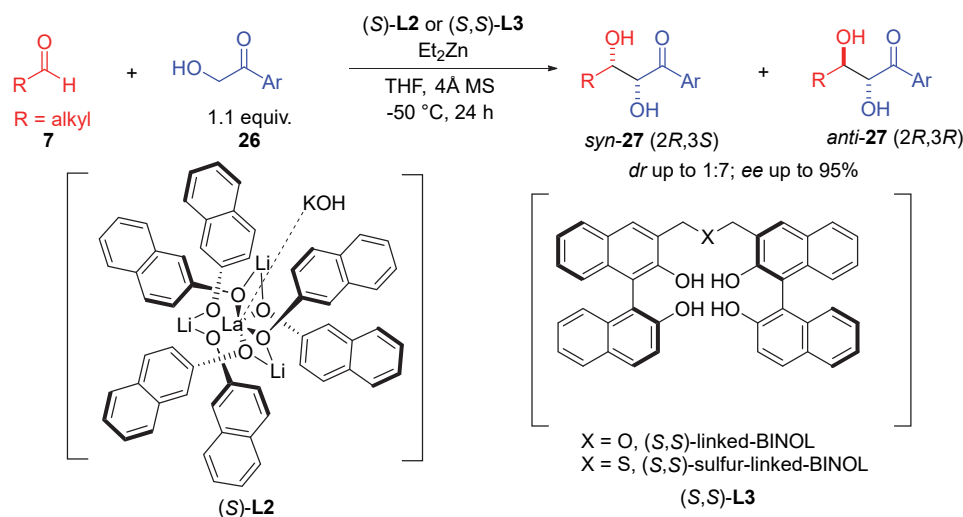
2018 年, 王敏灿课题组^[29]报道了在双核锌络合物催化下对映选择性直接合成顺式和反式 α,β -二羟基 γ -酮

酯类化合物的反应. 该反应以 α -羟基酮 **26** 和乙醛酸乙酯 **31** 为底物, 通过不对称 aldol 反应, 以中等至良好的产率、高达 99% 的对映选择性合成了目标产物 **32** (Scheme 17).



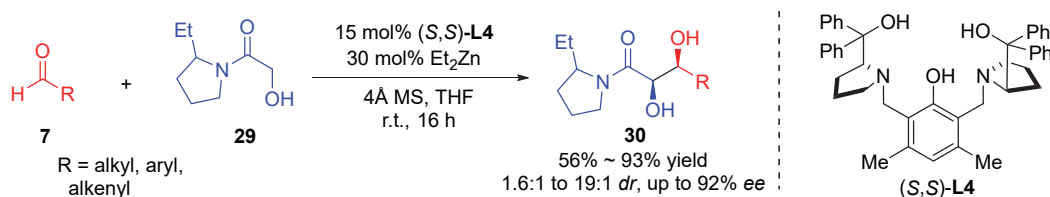
图式 14 α -羟基酮与醛的不对称 aldol 反应

Scheme 14 Asymmetric aldol reaction of α -hydroxyl ketones with aldehydes



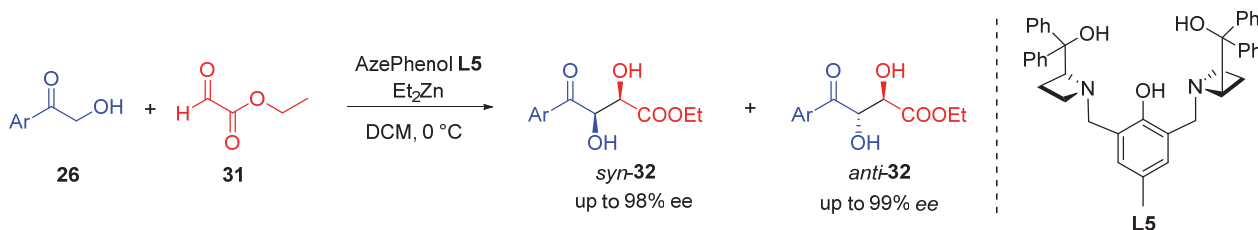
图式 15 α -羟基酮与醛的不对称 aldol 反应

Scheme 15 Asymmetric aldol reaction of α -hydroxyl ketones with aldehydes



图式 16 α -羟基酮与醛的不对称 aldol 反应

Scheme 16 Asymmetric aldol reaction of α -hydroxyl ketones with aldehydes



图式 17 α -羟基酮与乙醛酸乙酯的不对称 aldol 反应

Scheme 17 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with ethyl glyoxylates

2.2 Mannich 类型的加成反应

Mannich 反应是制备 β -氨基羰基化合物的一种高效方法, 同时也是构建含氮化合物的过程中使用最广泛的化学转化方法之一. 随着含氮药物和天然产物的数量不断增加, 高度不对称的 Mannich 型加成反应也被广泛研究.

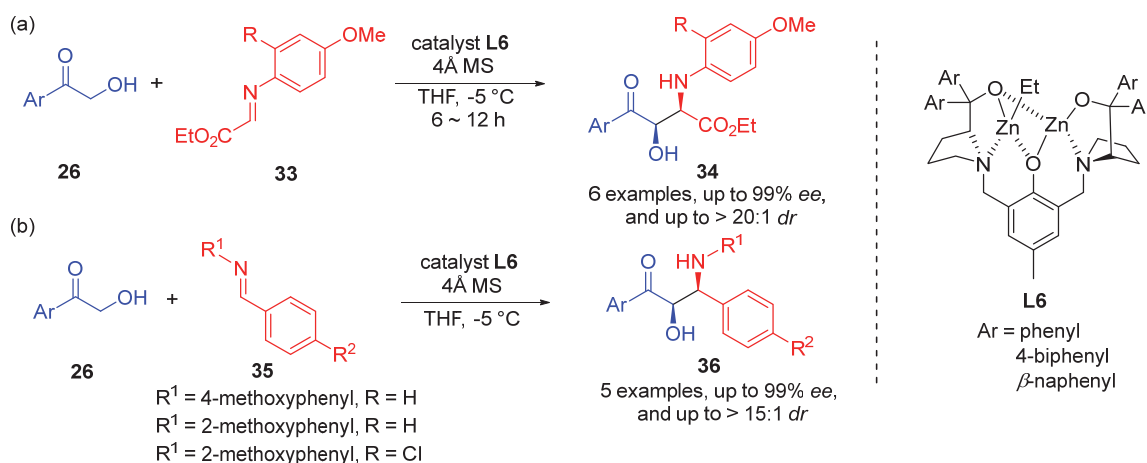
2003 年, Trost 课题组^[30]报道了手性双核锌催化剂 **L6** 直接催化下的 α -羟基酮对亚胺的不对称 Mannich 加成反应. 该反应以 α -羟基苯乙酮 **26** 以及 *N*-芳基亚胺酯 **33**(或 *N*-芳基芳醛亚胺 **35**)为底物, 在手性双核锌催化剂以及 4Å 分子筛存在的条件下, 以高达 99% 的 *ee* 值和大于 20:1 的 *dr* 值得到了 *syn* 构型的 β -羟基- α -氨基酸衍生物 **34**(或 **36**) (Scheme 18).

2006 年, 该课题组^[31]在之前的研究基础上继续研究了氮原子上带有可水解取代基的亚胺 **37** 与 α -羟基酮 **26** 的直接不对称 Mannich 加成反应. 由于 *N*-取代基的空间需求, 其产物表现出了非对映选择性. 当 PG 为二苯基膦酰基(Dpp)时, 选择性地生成了反式-1,2-氨基酸衍生物 **38**; 当 PG 为 *N*-Boc 基团时, 选择性地生成了相应的

顺式非对映异构体 **39** (Scheme 19, b).

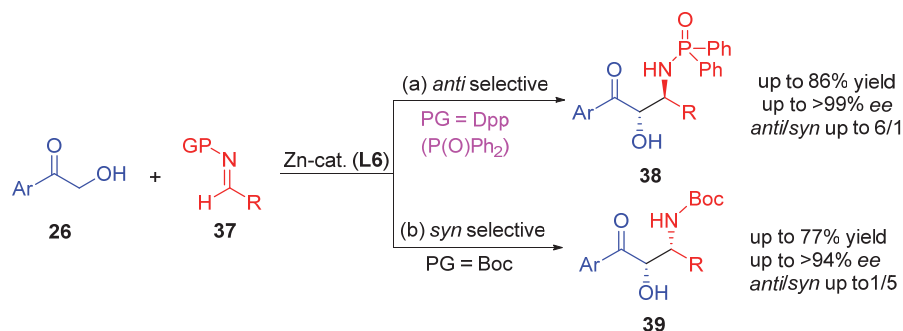
2012 年, 郭其祥课题组^[32]报道了靛红衍生的亚胺化合物 **41** 与 α -羟基丙酮 **40** 的对映选择性和溶剂控制的非对映选择性 Mannich 反应, 通过该反应合成了 3-取代 3-氨基吡啶类化合物 **42**. 作者使用手性伯氨基酸 **L7** 作为催化剂, 以较高收率分别得到了反式 Mannich 加合物 **42b** 和顺式 Mannich 加合物 **42a**, 且产物具有良好的非对映选择性和对映选择性. 作者还探讨了溶剂控制的非对映选择性现象的原因(Scheme 20).

2021 年, 我们课题组^[33]探索了 *N*-芳基甘氨酸酯衍生物 **43** 的氨基邻位 C(sp³)-H 键原位氧化与 α -羟基酮化合物 **44** 的亲核加成串联反应, 通过形式上的交叉脱氢偶联反应合成了多种 β -羟基- α -氨基酸衍生物 **45**. 该反应通过控制加料顺序解决了反应体系中反应底物、氧化剂和催化剂兼容性的问题, 为合成 β -羟基- α -氨基酸衍生物提供了一种高效、便捷、原料易得且原子利用率高的新方法(Scheme 21). 目前, 该反应的手性合成工作也已取得了良好的进展.



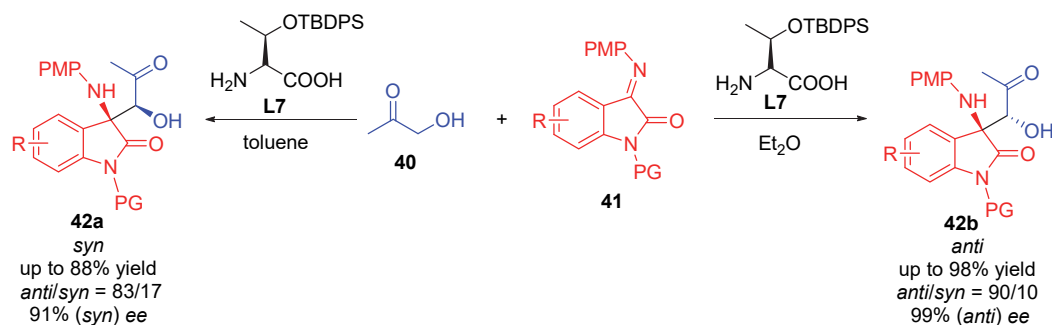
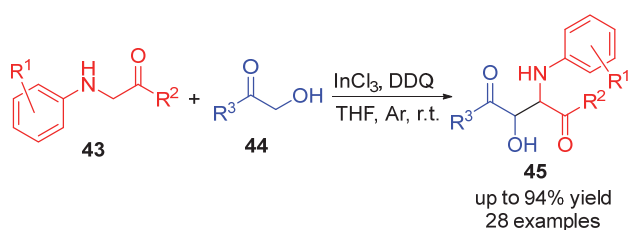
图式 18 α -羟基酮与亚胺的不对称 Mannich 反应

Scheme 18 Asymmetric Mannich reaction of α -hydroxyl ketones with imines



图式 19 α -羟基酮与亚胺的不对称 Mannich 反应

Scheme 19 Asymmetric Mannich reaction of α -hydroxyl ketones with imines

图式 20 α -羟基酮与靛红亚胺的不对称 Mannich 反应Scheme 20 Asymmetric Mannich reaction of α -hydroxyl ketones with indigo imines图式 21 α -羟基酮与 *N*-芳基甘氨酸酯的交叉脱氢偶联反应Scheme 21 Cross dehydrogenation coupling reaction of α -hydroxyl ketones with *N*-arylglycine esters

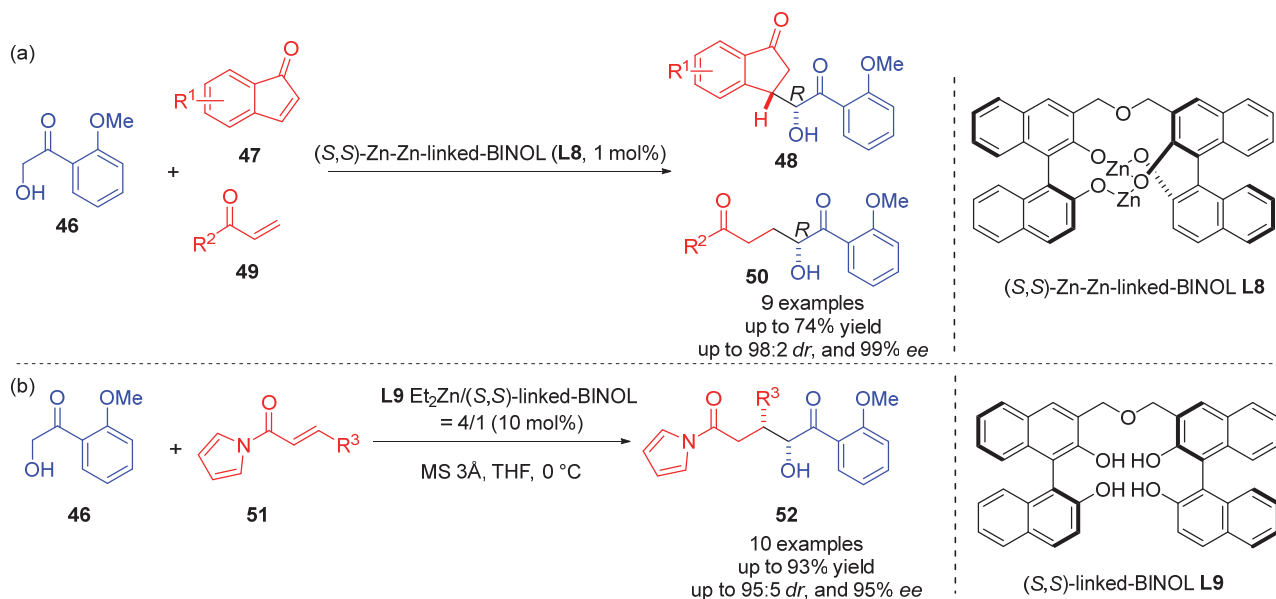
2.3 不对称 Michael 加成反应

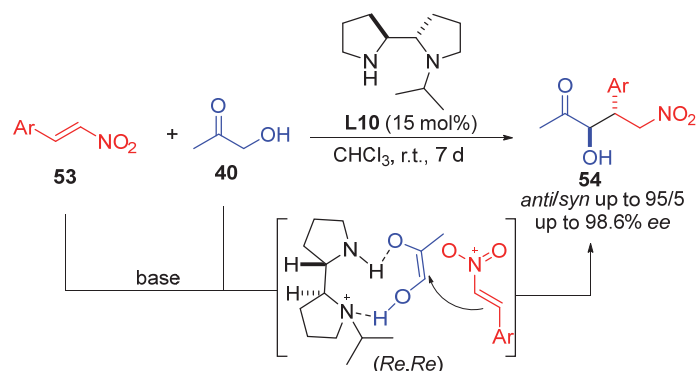
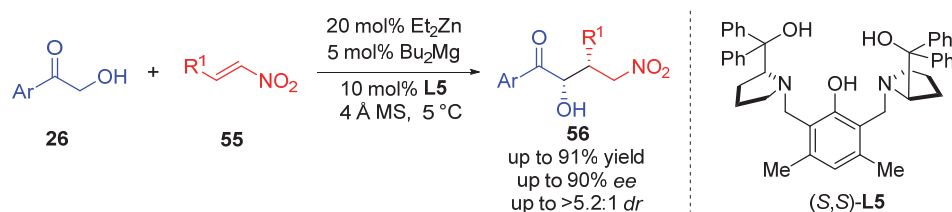
2001 年, Shibasaki 课题组^[34]报道了 2-羟基-2'-甲氧基苯乙酮(46)与各种 α,β -不饱和酮衍生物(47, 49)在 (S,S)-Zn-Zn-linked-BINOL 络合物 L8 作用下的 Michael 加成反应. 该反应以良好的产率(可达 90%)和极高的对映选择性(高达 99% ee)得到了相应的目标产物 48 和 50 (Scheme 22, a). 在后来的研究中, 该课题组^[35]发现 2-羟

基-2'-甲氧基苯乙酮(46)与各种 α,β -不饱和酮 51 在 $\text{Et}_2\text{Zn}/(\text{S,S})$ -linked-BINOL 络合物 L9 的作用下也能发生 Michael 加成反应(Scheme 22, b).

2003 年, Bernardinelli 课题组^[36]探索了 α -羟基酮 40 与硝基烯烃 53 的不对称 Michael 加成反应, 得到了手性 β -硝基- α -羟基酮类化合物 54. 该反应由 *N*-*i*-Pr-2,2'-联吡咯烷(L10)对 α -羟基酮与芳基硝基烯烃反应的立体选择性进行催化控制. 作者提出的机理为: 在催化剂与 α -羟基丙酮和硝基烯烃之间形成内部氢键, 从而形成(*Re,Re*)顺式烯胺中间体. 这就解释了非对映选择性和对应选择性极高的原因(Scheme 23).

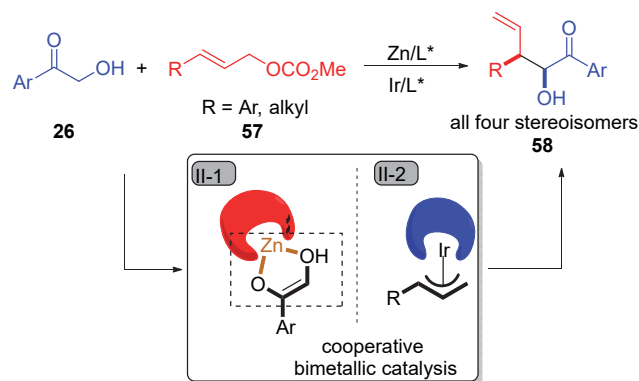
同时期, Trost 课题组^[37]报道了双核锌/镁催化剂促进的 α -羟基酮 26 与硝基烯烃 55 的不对称 Michael 加成反应, 主要得到了顺式的加成产物 56 (Scheme 24). 值得注意的是, 该反应是在 Et_2Zn 和 Bu_2Mg 等物质的量混合生成的催化剂存在下进行的协同反应, 由此获得了较高的非对映选择性, 同时也得到了较高的 ee 值. 作者还指

图式 22 α -羟基酮与 *N*-芳基甘氨酸酯的交叉脱氢偶联反应Scheme 22 Cross dehydrogenation coupling reaction of α -hydroxyl ketones with *N*-arylglycine esters

图式 23 α -羟基酮与硝基烯烃的不对称 Michael 反应Scheme 23 Asymmetric Michael reaction of α -hydroxyl ketones with nitroolefins图式 24 α -羟基酮与硝基烯烃的不对称 Michael 反应Scheme 24 Asymmetric Michael reaction of α -hydroxyl ketones with nitroolefins

出, 与 β -硝基苯乙烯相比, 硝基烯烃上烷基、炔基和富电子芳基取代基的存在通常能够确保更高的非对映选择性. 此外, 由这些反应产生的 γ -硝基酮是吡咯烷立体选择性合成中特别有用的中间体.

2016 年, 张万斌课题组^[38]报道了一种磷酸胺衍生的手性铱络合物和手性锌-酚络合物组成的双金属协同催化体系. 作者在该催化体系下实现了 α -羟基酮 **26** 的立体发散性的烯丙基化反应, 得到了手性烯丙基化的 α -羟基酮类化合物 **58**. 该协同反应表现出高反应活性、优良的对映选择性(高达 99% *ee*)和良好的非对映选择性(高达 20:1 *dr*). 通过选择合适的催化剂组合, 可以在相同的起始原料和相同的条件下分别制备出四种立体异构体(Scheme 25).

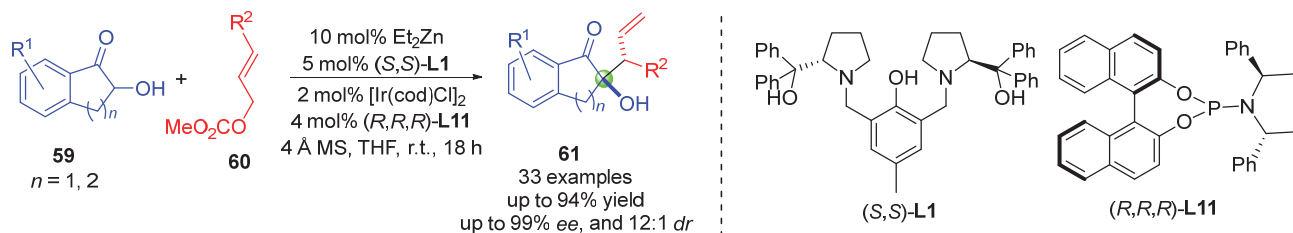
图式 25 α -羟基酮与烯烃衍生物的不对称 Michael 反应Scheme 25 Asymmetric Michael reaction of α -hydroxyl ketones with olefins

次年, 该课题组^[39]采用 Ir/Zn 双催化体系, 对无保护的 α -羟基茛酮 **59** 进行了对映选择性和非对映选择性 α -烯丙基化反应. 该反应合成的羰基邻位含有立体中心的环状 α -叔羟基酮衍生物 **61** 具有良好的对映选择性(*ee* > 99%)和良好的非对映选择性(*dr* 最高 12:1). 该反应通过简单的手性金属催化剂组合, 可以从相同的起始材料在相同的条件下获得所有四种产物立体异构体(Scheme 26).

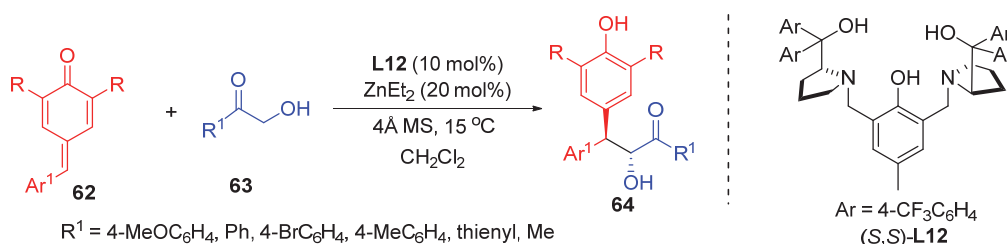
2018 年, 王敏灿课题组^[40]研究了 α -羟基酮 **63** 与对亚甲基苯醌 **62** 的直接不对称 1,6-共轭加成反应. 该方法是目前合成手性 β,β -二芳基 α -羟基酮的最有效途径. 反应在 ZnEt_2 和非外消旋双(二芳基基吡咯甲基)苯酚(ProPhenols) (**L12**)原位生成催化剂的存在下进行, 并且以最高 88% 的产率、高达 99% 的 *ee* 值和 99/1 的 *dr* 值高度立体选择性地得到了相应的目标产物 **64** (Scheme 27).

3 α -羟基酮参与的环加成反应

由于含氧杂环化合物种类繁多、结构多样、在自然界分布广泛, 并且在医药化学、农药化学、金属有机催化材料和燃料敏化太阳能电池领域应用广泛, 使得它们成为药物学家和合成化学家们的研究重点. 基于上述原因, 探索含氧杂环化合物的绿色高效合成方法在有机合成方法学领域一直是备受关注的研究方向. 其中, 通过 α -羟基酮类化合物参与的加成环化串联反应或环加成反应来快速便捷地制备多种高度官能团化的含氧杂



图式 26 α -羟基茚二酮与烯烃衍生物的不对称 Michael 反应
Scheme 26 Asymmetric Michael reaction of α -hydroxy indanones with olefins

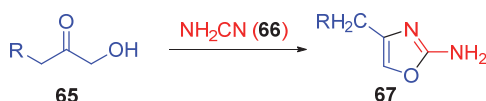


图式 27 α -羟基酮与对亚甲基苯醌的不对称 Michael 反应
Scheme 27 Asymmetric Michael reaction of α -hydroxyl ketones with *p*-methylene benzoquinones

环化合物也在近些年来被广泛研究。接下来, 我们将对近些年来 α -羟基酮类化合物作为 1,3-偶极体发生的加成环化串联反应和环加成反应来构筑含氧杂环类化合物的各类方法进行总结。

3.1 α -羟基酮与腈类化合物的环加成反应

最早, 1971 年 Foulis 课题组^[41]报道了 α -羟基酮 65 与氰胺(66)经缩合反应高收率制备 2-氨基-4-甲基噁唑 67 的方法。这种缩合反应是最早制备噁唑啉类化合物的方法之一(Scheme 28)。



图式 28 α -羟基酮与氰胺的环加成反应
Scheme 28 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with cyanamide

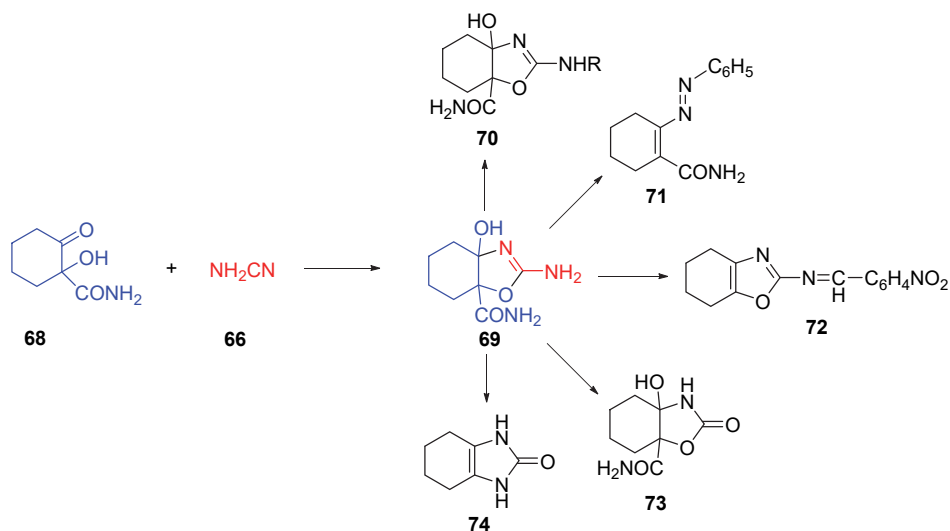
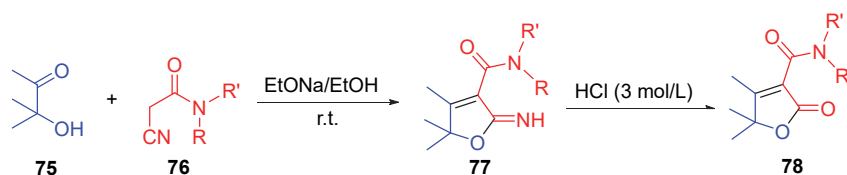
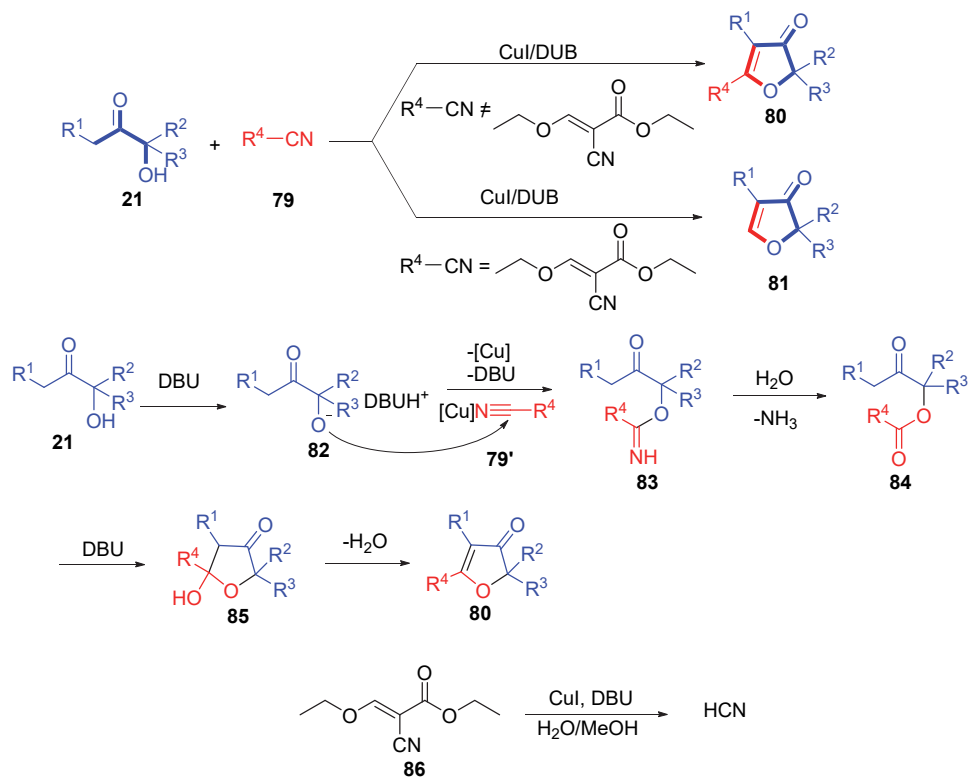
1987 年, Christian 课题组^[42]报道了 1-羟基-2-氧代环己基甲酰胺 68 与氰胺(66)的环加成反应, 生成了四氢苯并噁唑类衍生物 69。作者还探索了以化合物 69 为原料合成多种含氮杂环类化合物的反应(Scheme 29)。

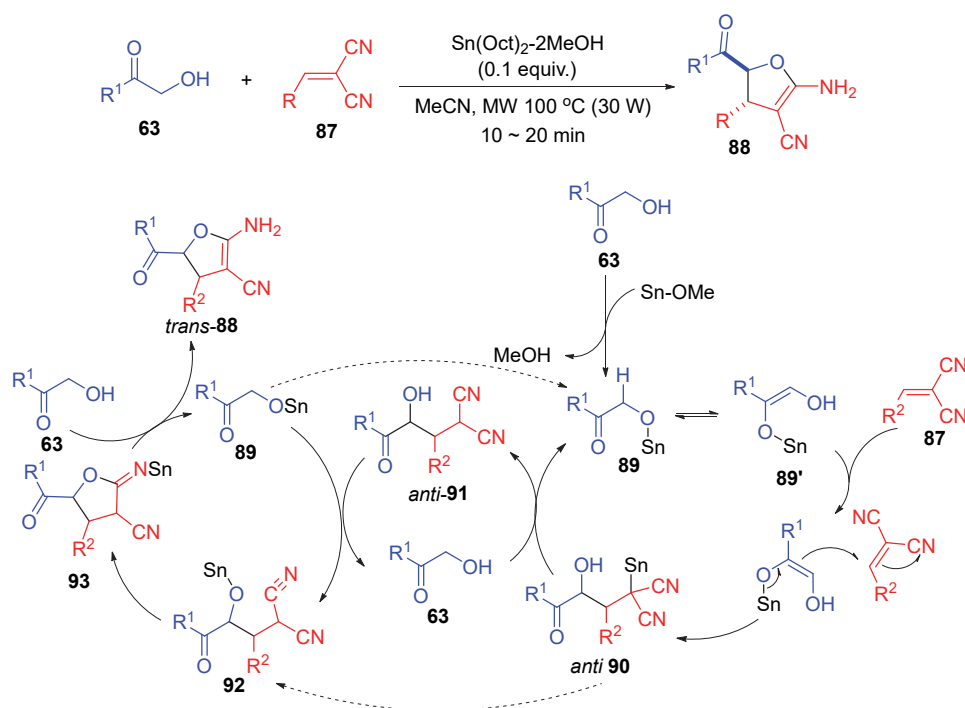
2011 年, Villemin 课题组^[43]报道了碱存在下 α -羟基酮 75 与 α -氰基酰胺 76 的环加成反应, 在该反应中, 环加成中间体 77 经过进一步水解最终得到内酯 78 (Scheme 30)。

2015 年, 江焕峰课题组^[44]报道了铜催化下 α -羟基酮 21 和腈类化合物 79 之间的[4+1]环化直接构建多种高度取代的 3-(2*H*)-呋喃酮类化合物的方法。该合成方法的优点是: 使用易得的底物和廉价的催化剂, 具有广泛

的底物适用性范围、高官能团耐受性和简单的制备程序。值得注意的是, 当底物为(乙氧基亚甲基)-氰基乙酸乙酯时, 该方法为 2,2,4-三取代的 3-(2*H*)-呋喃酮的制备提供了一条非常便捷的途径, 由此途径生成的 2,2,4-三取代的 3-(2*H*)-呋喃酮是已报道的方法难以获得的。作者对转化机理进行了探讨: 首先, α -羟基酮 21 在二环[4.3.0]-1,5-二氮-5-十一烯(DBU)存在下形成氧负离子中间体 82, 随后亲核进攻络合物 79'的氰基碳, 在铜催化剂的作用下, 腈类化合物的碳氮叁键打开得到中间体 83, 随后水解生成酯中间体 84。接下来, 在碱促进的作用下发生分子内 Claisen 缩合生成中间体 85, 中间体 85 经过脱水得到最终产物 80。而关于(乙氧基亚甲基)氰基乙酸乙酯 86 的反应机理, 则是在 CuI 和 DBU 存在下由 86 原位生成氢氰酸, 然后遵循上述步骤与 α -羟基酮反应得到相应的产物 81, 但由 86 形成 HCN 的具体机制尚不清楚(Scheme 31)。

2016 年, Shibata 课题组^[45]报道了有机锡试剂催化的 α -羟基酮 63 与 1,1-二氰基烯烃 87 生成 2-氨基-4,5-二氢呋喃-3-腈衍生物 88 的成发。该反应是 α -羟基酮在 Sn(Oct)₂-2MeOH 催化剂的作用下被活化得到关键活性中间体从而启动的。该有机锡试剂催化的优点在于反应具有高度原子经济性, 不需要其他金属试剂。作者也提出了其可能的机理(Scheme 32): 由于 Sn—O 和 Sn—N 键具有高度亲核特性, 起初, 有机锡试剂与 α -羟基酮 63 结合形成 α -锡氧基酮 89 与烯醇化锡 89', 89 和 89'处于平衡状态。接下来, 烯醇式结构 89'与 1,1-二氰基烯烃 87 发生亲核加成反应形成加合物 90。加合物 90 在 α -羟基酮的作用下质子化, 完成 89 的再生并获得反式加合物

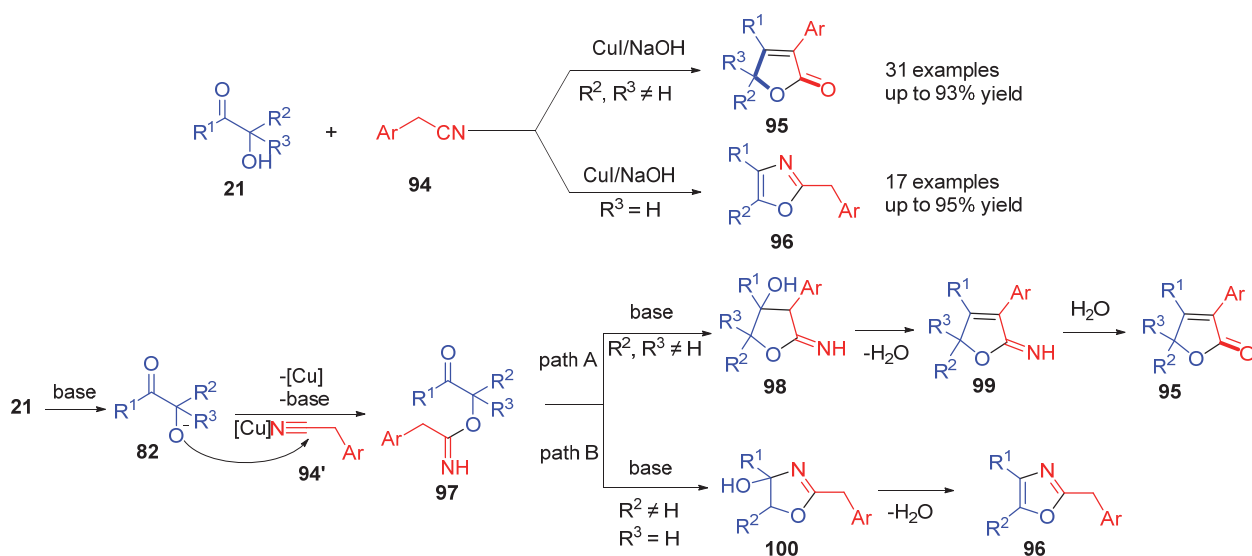
图式 29 α -羟基酮与氰胺的环加成反应Scheme 29 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with cyanamide图式 30 α -羟基酮与 α -氰基酰胺的环加成反应Scheme 30 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with α -cyanamides图式 31 α -羟基酮与腈类的环加成反应Scheme 31 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with nitriles

图式 32 α -羟基酮与腈类的环加成反应Scheme 32 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with nitriles

91. 化合物 91 经 89 再次锡化得到锡醇盐 92, 并与 CN 基团发生分子内亲核加成得到环化产物 93. 93 的 Sn—N 键被体系中的 63 质子化, 再互变异构为烯胺结构而得到最终产物 88, 同时得到 89 再生. 作者还指出, 不经过 91 的催化循环也是有可能的, 其中锡醇盐 92 可以通过分子内锡交换由 90(虚线箭头)直接形成.

2018 年, 江焕峰课题组^[46]报道了铜催化下 α -羟基酮 21 与芳基乙腈 94 的[2+3]环化反应(Scheme 33). 作

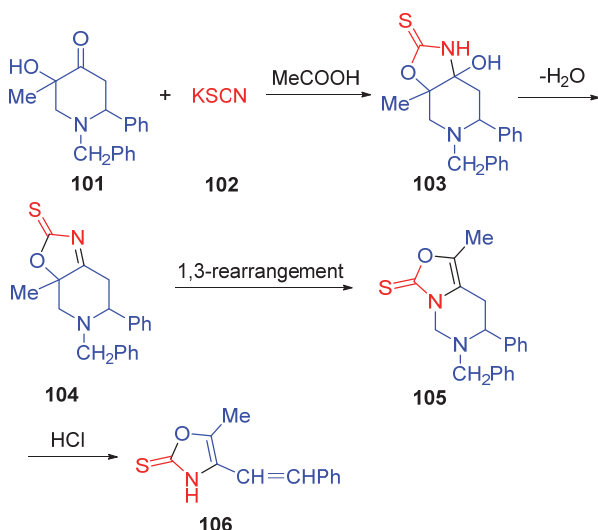
者指出反应产物由 α -羟基酮的结构所决定, 当底物为 α -叔羟基酮时, 生成 3,4,5,5-四取代丁烯内酯; 当底物为 α -仲羟基酮时, 选择性地生成 2,4,5-三取代噁唑类化合物. 该方法具有底物易得且范围广、官能团耐受性好及反应条件温和等优点. 其可能的机理为: 最初在碱的作用下, α -羟基酮 21 生成氧负离子 82, 82 对腈-铜络合物 94' 进行亲核进攻, 在铜盐的作用下, 生成中间体 97; 当 97 的 R^2 和 R^3 都不是氢原子时, 由于 Thorpe-Ingold 效

图式 33 α -羟基酮与腈类的环加成反应Scheme 33 Cycloaddition reactions of α -hydroxyl ketones with nitriles

应, 中间体 **97** 将经历分子内 Knoevenagel 缩合先得到中间体 **98**, 而后脱水生成中间体 **99**, 最后再水解得到丁烯内酯产品 **95**(路径 A); 另外, 当 R^3 是氢原子时, 中间体 **97** 将经历分子内加成环化, 生成中间体 **100**, 随后脱水生成噻唑类衍生物 **96**(路径 B) (Scheme 33).

3.2 α -羟基酮与硫氰酸钾的环加成反应

1992 年, Mashenkov 课题组^[47]报道了 α -羟基酮衍生物与硫氰酸钾的环加成反应, 该反应是合成噻唑环的方法之一. 在乙酸溶液中, 3-羟基-4-哌啶酮衍生物 **101** 的羟基与硫氰酸钾 **102** 进行反应形成中间体硫代氨基甲酸酯, 然后氨基再对羰基进行分子内加成得到噻唑并[5,4-*c*]吡啶 **103**. 作者还发现噻唑并[5,4-*c*]吡啶在邻二甲苯中回流时可脱水生成噻唑并[3,4-*c*]嘧啶 **104**. 化合物 **104** 再发生 1,3-重排得到化合物 **105**, 最后在盐酸中水解得到噻唑产物 **106** (Scheme 34).

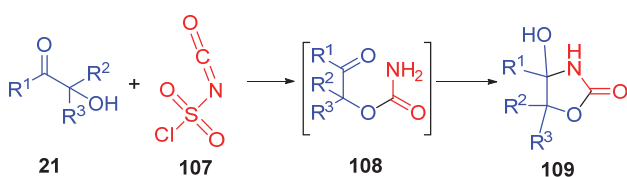


图式 34 α -羟基酮与硫氰酸钾的环加成反应

Scheme 34 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with potassium thiocyanate

3.3 α -羟基酮与异氰酸酯类化合物的环加成反应

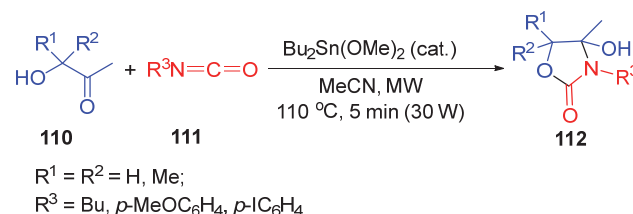
1971 年, Hoffman 课题组^[48]使用氯磺酰异氰酸酯 **107** 与 α -羟基酮衍生物 **21** 进行缩合, 随后在未经纯化的情况下发生分子内加成反应, 得到噻唑烷酮类化合物 **109** (Scheme 35).



图式 35 α -羟基酮与异氰酸酯的环加成反应

Scheme 35 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with isocyanates

2011 年, Shibata 课题组^[49]报道了有机锡试剂催化下 α -羟基酮衍生物 **110** 与异氰酸酯 **111** 反应合成 4-羟基-2-噻唑烷酮衍生物 **112** 的反应. 值得说明的是, 该反应是在催化量的锡试剂存在下进行的, 并且具有反应条件温和和原子经济性高等特点 (Scheme 36).

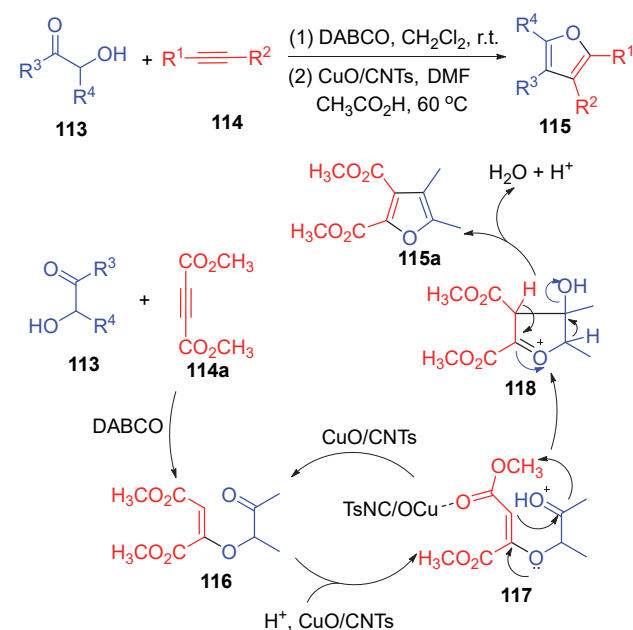


图式 36 α -羟基酮与异氰酸酯的环加成反应

Scheme 36 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with isocyanates

3.4 α -羟基酮与炔烃类化合物的环加成反应

作为多相催化剂和纳米颗粒载体材料, 碳纳米管 (CNTs) 在有机化学领域引起了广泛的关注. 2012 年, 曹华课题组^[50]报道了 CuO/CNTs 催化缺电子炔烃 **114** 与 α -羟基酮 **113** 的环化生成呋喃衍生物 **115** 的反应 (Scheme 37). 该反应途径作为一条简洁的合成路线, 其优势在于使用了环保的催化剂, 可以很容易地通过过滤分离而实现重复利用. 该反应的机理为: 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (DABCO) 促进 α -羟基酮与缺电子炔烃 **114a** 的亲核加成反应形成中间体 **116**, **116** 在 CuO/CNTs 和 H^+ 的作用下被活化, 生成络合物 **117**; 由于 H^+ 与 **117** 中



图式 37 α -羟基酮与炔烃的环加成反应

Scheme 37 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with alkynes

羰基的配位降低了碳氧双键的电子云密度, 从而促使 α -碳对羰基碳进行分子内亲核进攻生成中间体 **118**; 最后, 中间体 **118** 通过脱水、脱质子而得到目标化合物 **115a** (Scheme 37).

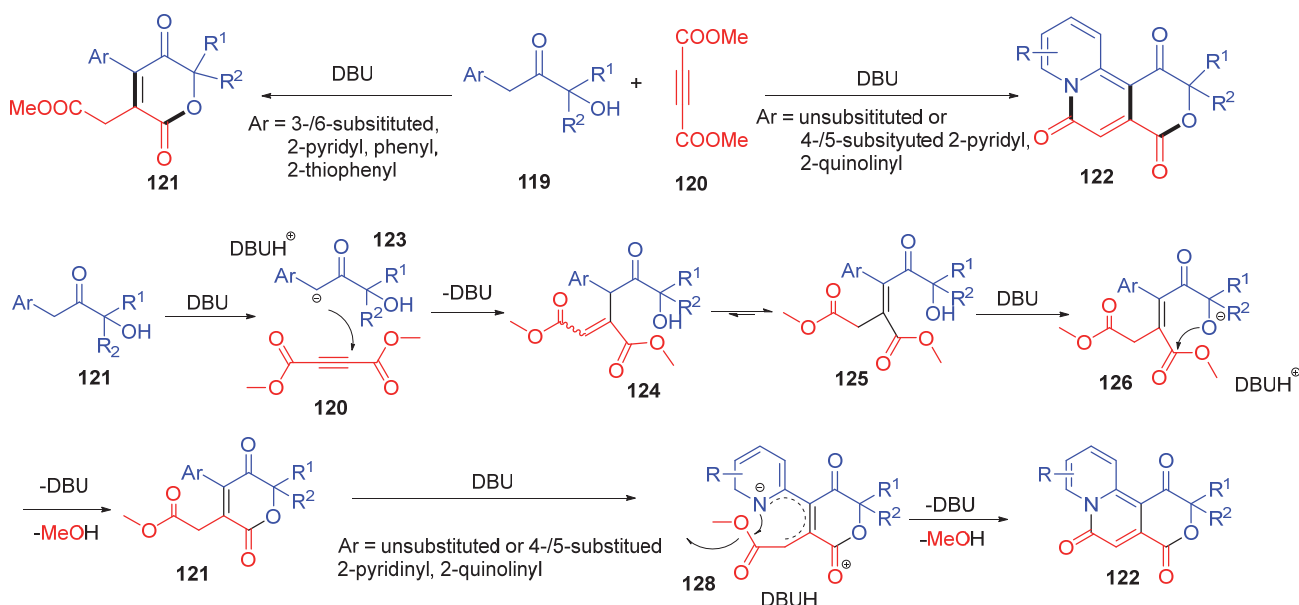
2014 年, 江焕峰课题组^[51]报道了一种新颖、简便的碱促进下 α -叔羟基酮 **119** 和丁二酸二甲酯 **120** 的环加成反应, 通过该反应可以直接构建出吡喃-[4,3- α]喹啉-1,4,6(2H)-三酮 **121** 和 2H-吡喃-2,5(6H)-二酮类化合物 **122**. 该方法具有官能团耐受性高、操作简单及反应条件温和等特点. 作者提出的反应机理为: 在 DBU 促进下 α -羟基酮 **121** 与 2-炔二酸二甲酯 **120** 发生 Michael 加成反应, 形成中间体 **124**, **124** 异构化得到中间体 **125**, 然后通过中间体 **126** 进行分子内酯化得到相应的产物 **121**. 如果产物 **121** 的芳基是 2-喹啉基、未取代或 4-/5-取代的 2-吡啶基时, 则在碱性条件下, 由氮原子的孤对电子对酯基上的羰基碳原子进行亲核进攻, 进一步发生环化, 消除一分子甲醇从而得到产物 **122** (Scheme 38).

2021 年, 史大永课题组^[52]报道了通过三氟甲基磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)催化富电子炔烃与 α -羟基酮 **130** 发生[3+2]环加成反应来构建多取代五元杂环化合物的反应. 该反应的特点是不使用任何金属催化、原子经济

性高、反应时间短且副产物仅为水. 通过这种方法, 作者合成了大量多取代的呋喃、噻吩和吡咯衍生物 **131** (Scheme 39).

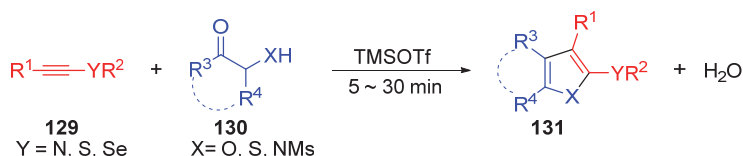
3.5 α -羟基酮与硫醇酯的环加成反应

2010 年, Mitsuru 课题组^[53]报道了 Wittig 试剂 **133** 中的硫醇酯与 α -羟基酮 **132** 在 Cu(II)盐的催化作用下, 通过 push-pull 理论, 在中性条件下首次实现催化的醇酰化反应(Scheme 40). 该方法作为铜催化酰亚胺一锅法内酯化的新方法, 对天然产物的合成具有一定的实用价值. 在该催化体系中, 酮的 α -位上的磷叶立德是一个重要的取代基, 而不含磷叶立德的简单硫醇酯则不会在该催化剂的作用下转化为相应的酯. 如 Scheme 40 所示, 作为路易斯酸的 Cu(II)络合物 **135** (pull)和作为给电子体的磷叶立德 **133** (push)对 C—S 键双重活化, 经电子间的推-拉作用得到烯酮中间体 **138**, 之后 **138** 快速酰化, 然后进行分子内 Wittig 反应, 得到内酯 **140**. 硫氰酸盐络合物 **139** 发生氧化还原反应得到硫自由基中间体 **142** 和铜(I)盐 **141**, 硫自由基中间体 **142** 进一步二聚得到二硫化物, 而一价铜盐 **141** 将被氧化重新得到催化剂 **135**, 从而开始新一轮的催化循环(Scheme 40).



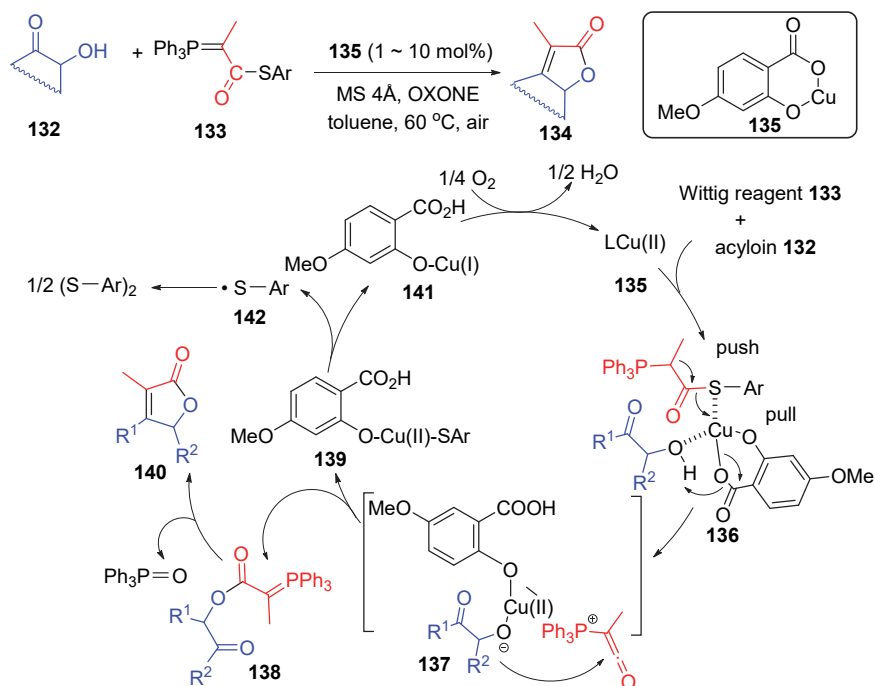
图式 38 α -羟基酮与炔烃的环加成反应

Scheme 38 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with alkynes



图式 39 α -羟基酮与炔烃的环加成反应

Scheme 39 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with alkynes



图式 40 α -羟基酮与硫醇酯的环加成反应
Scheme 40 Cycloaddition reaction of α -hydroxy ketones with Mercaptan esters

3.6 α -羟基酮与邻二胺类化合物的环加成反应

1998 年, 刘斌课题组^[54]报道了 α -羟基酮 **11** 与邻苯二胺 **144** 的环加成反应, 在微波照射下该反应仅需 3~6 min 就能快速制备喹啉类化合物 **143** (Scheme 41, a).

由于 α -羟基酮与邻二胺类化合物能够快速制备喹啉骨架, 这一反应在近几年又被不断改进并且取得了一定的进展. 2003 年至 2005 年间, Taylor 课题组^[55-56]先后报道了两种不同条件下 α -羟基酮 **3** 经 MnO_2 氧化后原位捕获芳香族或脂肪族 1,2-二胺类化合物 **145**, 从而分别得到喹啉骨架或二氢吡嗪骨架的反应 (Scheme 41, b, c), 该反应通过一锅法完成, 从而避免了具有高反应活性的 1,2-二羰基中间体的分离. 该反应产物经过进一步修饰也可以形成吡嗪和哌嗪. 该课题组^[57]还报道了在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ -四甲基哌啶氧化物 (TEMPO) 催化下 α -羟基酮 **3** 经过有氧化, 然后原位捕获芳香族 1,2-二胺 **145** 从而直接转化为喹啉类化合物 **143** 的例子 (Scheme 41, d).

2005 年, Chung 课题组^[58]报道了无溶剂条件下, 多种 α -羟基酮 **3** 与芳香族或脂肪族的 1,2-二胺衍生物 **145** 在二氧化锰催化及微波照射下, 1 min 内合成喹啉类衍生物 **143** 的方法 (Scheme 41, e).

2007 年, Chao 课题组^[59]报道了 α -羟基酮 **11** 与邻苯二胺 **146** 在甲苯中的氧化环化反应. 该反应在 120 °C, 空气气氛下进行, 加入了催化量的氯化铜和粉末状 4 Å 分子筛, 以高产率得到了相应的喹啉类衍生物 **143**

(Scheme 41, f).

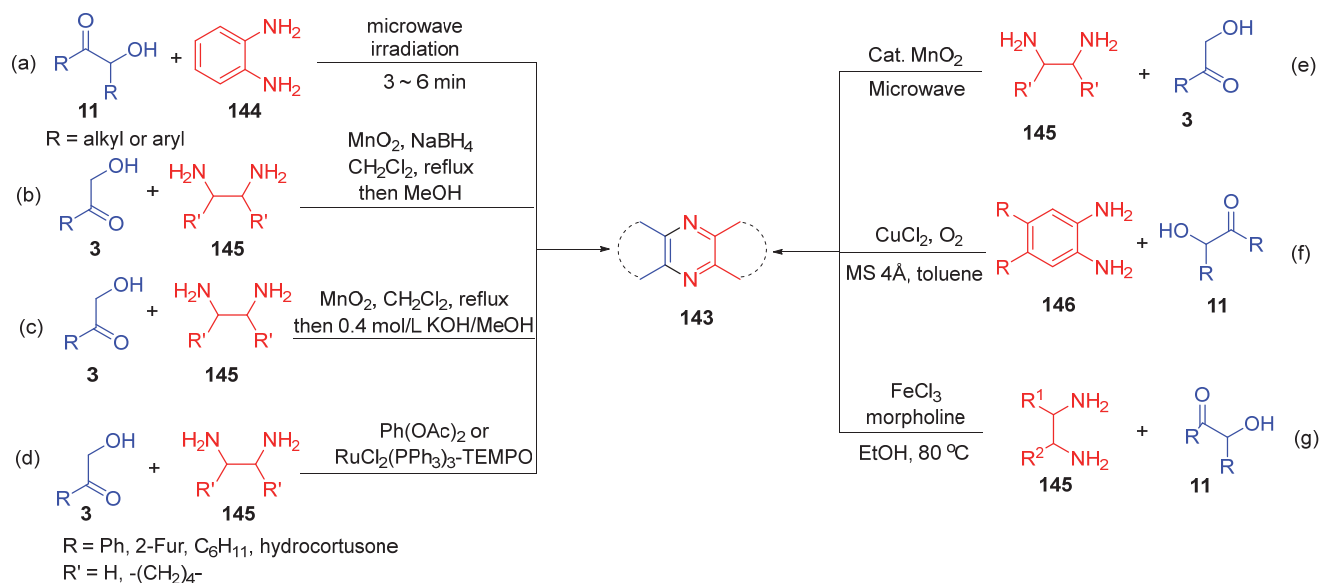
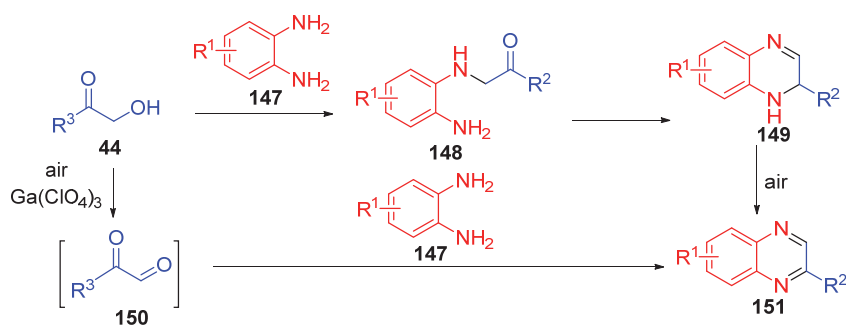
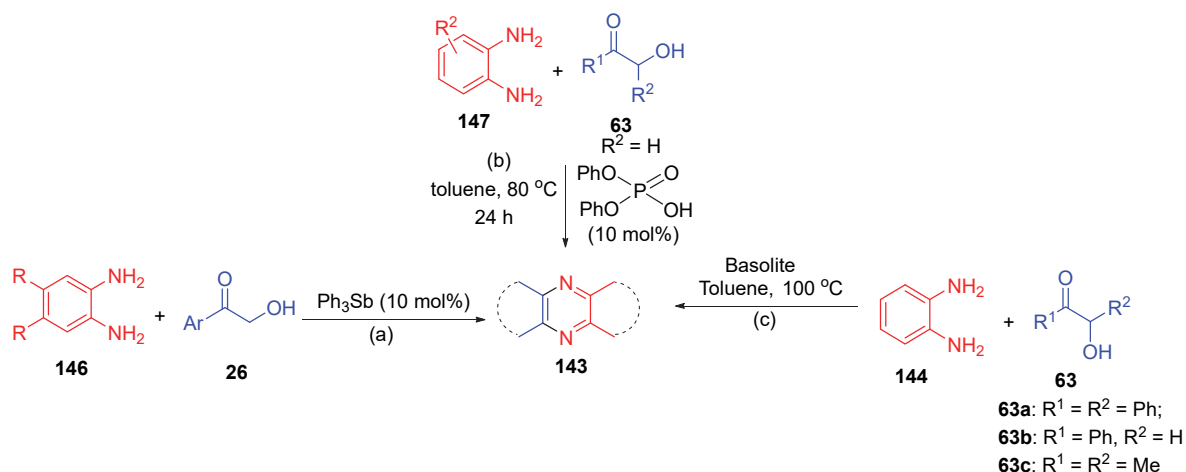
2012 年, 胡丽红课题组^[60]报道了以 FeCl_3 和吗啉为催化剂, 将 α -羟基酮 **11** 和 1,2-二胺 **145** 一步转化为喹啉类衍生物 **143** 的例子 (Scheme 41, g).

2012 年, 邹建平课题组^[61]报道了 $\text{Ga}(\text{ClO}_4)_3$ 催化下 α -羟基酮 **44** 与邻苯二胺 **147** 通过环加成反应制备 2-取代喹啉 **151** 的方法 (Scheme 42). 该反应由 10 mol% 的 $\text{Ga}(\text{ClO}_4)_3$ 催化, 室温下进行, 条件温和, 产品收率高. 作者对其机理进行了两种可能的假设: 第一条途径涉及中间体 **148** 和 **149**, 通过取代、环化和芳构化的过程形成喹啉 **151**; 另一种途径中 α -羟基酮 **44** 被氧化为 1,2-二酮 **150**, 然后与 1,2-芳基二胺 **147** 直接进行环加成得到产物 **151**.

2016 年, Yasuie 课题组^[62]报道了温和条件下, 三苯基铈催化下 α -羟基酮 **26** 与 1,2-二胺 **146** 的环加成反应, 该反应以较高的产率得到了 2-芳基喹啉类化合物 **143**, 并且是首例使用有机铈催化环化的报道 (Scheme 43, a).

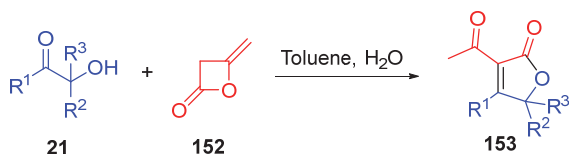
2017 年, Pan 课题组^[63]报道了 α -羟基苯乙酮 **63** 在直接空气氧化后与邻苯二胺类化合物 **143** 缩合的串联反应. 该反应具有较高的实际应用价值. 作者将该策略应用于 α -羟基苯乙酮的多种氧化反应中, 并获得了邻苯二甲酸、喹啉和 α -酮酰胺等有价值的产物 (Scheme 43, b).

2020 年, Elena 课题组^[64]报道了在商用的 Basolite 作用下邻苯二胺 **144** 和 α -羟基酮 **11'** 高效合成喹啉类化合物的反应 **143** (Scheme 43, c).

图式 41 α -羟基酮与二胺类化合物的环加成反应Scheme 41 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with diamine compounds图式 42 α -羟基酮与邻苯二胺类化合物的环加成反应Scheme 42 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with *O*-phenylenediamine compounds图式 43 α -羟基酮与邻苯二胺类化合物的环加成反应Scheme 43 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with *O*-phenylenediamine compounds3.7 α -羟基酮与烯酮类化合物的环加成反应

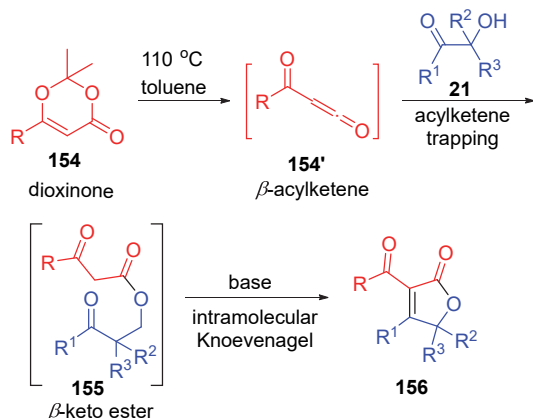
与 2-乙烯酮 **152** 通过环加成反应得到呋喃酮类化合物 **153** 的反应(Scheme 44).

1954 年, Lacey 课题组^[65]报道了 α -羟基酮衍生物 **21**

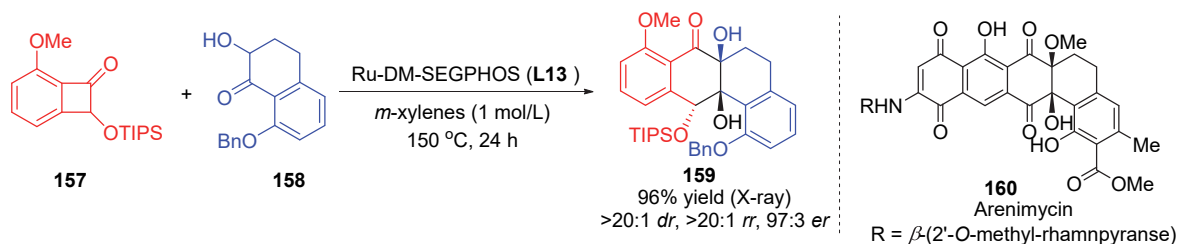
图式 44 α -羟基酮与 2-乙烯酮的环加成反应

Scheme 44 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with 2-vinyl ketone

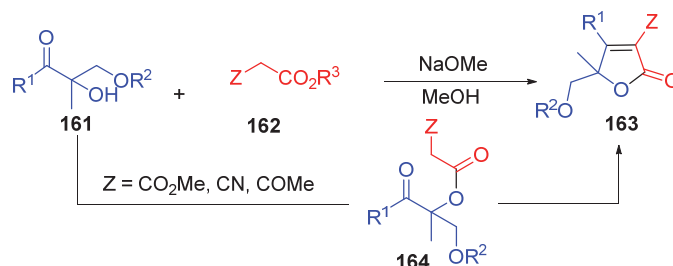
2013 年, Franck 课题组^[66]报道了一种在碱存在下用 α -羟基酮 **21** 和烯酮衍生物 **154** 反应制备呋喃酮衍生物 **156** 的简便易行的新方法. **154** 经过热裂解生成酰基烯酮 **154'**, 酰基烯酮反应活性高, 易被 α -羟基酮的羟基快速捕获而生成中间产物 β -酮酯 **155**. 随后, 该中间体通过分子内的 Knoevenagel 缩合而自发环化, 得到目标结构呋喃酮 **156** (Scheme 45).

图式 45 α -羟基酮与烯酮的环加成反应

Scheme 45 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with ketene derivatives

图式 46 α -羟基酮与烯酮的环加成反应

Scheme 46 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with ketene derivatives

图式 47 α -羟基酮与酯类的环加成反应

Scheme 47 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with esters

2018 年, Krische 课题组^[67]首次报道了苯并环丁烯酮衍生物 **157** 在金属催化下的分子间对映选择性环加成反应. 在 Ru-DM-SEGPHOS 钌络合物 **L13** 存在下, α -羟基酮衍生物 **158** 和苯并环丁烯酮衍生物 **157** 反应得到具有单一区域选择性和非对映选择性以及高对映选择性的并环产物 **159**. 利用这种方法, 作者合成了天然产物 Arenimycin (**160**) (Scheme 46).

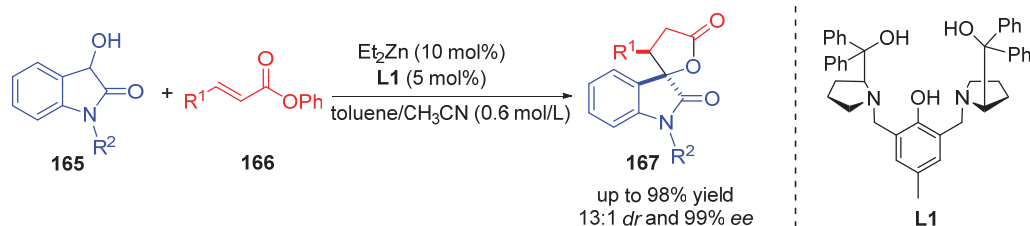
3.8 α -羟基酮与酯类化合物的环加成反应

1998 年, Tyvorskii 课题组^[68]介绍了一种简便的制备呋喃酮衍生物 **163** 的方法. 该方法是在催化量的甲醇钠存在下进行, 将烷氧基或苯氧基取代的 α -羟基酮 **161** 与活化的酯 **162** 缩合从而得到多取代的呋喃酮类衍生物 **163** (Scheme 47).

3.9 α -羟基酮与 α,β -不饱和化合物的环加成反应

2012 年, Trost 课题组^[69]报道了在 Et_2Zn 与 **L1** 原位生成双核锌-酚络合物催化下, α,β -不饱和酯 **166** 和 3-羟基吡啶酮 **165** 的高度立体选择性的 [3+2] 环加成反应. 该反应通过 3-羟基吡啶酮的立体选择性 Michael 加成和酯交换反应得到了形式上的 [3+2] 环加成产物螺环 δ -内酯 **167** (Scheme 48).

2015 年, 王灿敏课题组^[70]报道了 α -羟基苯乙酮 **168** 与 β,γ -不饱和- α -酮酯 **169** 的高对映选择性 Michael/Hemiketalization 多米诺反应, 合成了 2,2,4,5-四取代的手性四氢呋喃衍生物 **170**. 该反应使用配体 **L5** 与 ZnEt_2 反应原位制备的双核锌-氮杂酚络合物进行催化, 在 0 °C 下反应 45 min, 以高达 90% 的产率和 98% 的对映选择性得到了相应的反式多取代四氢呋喃产物, 这些产物

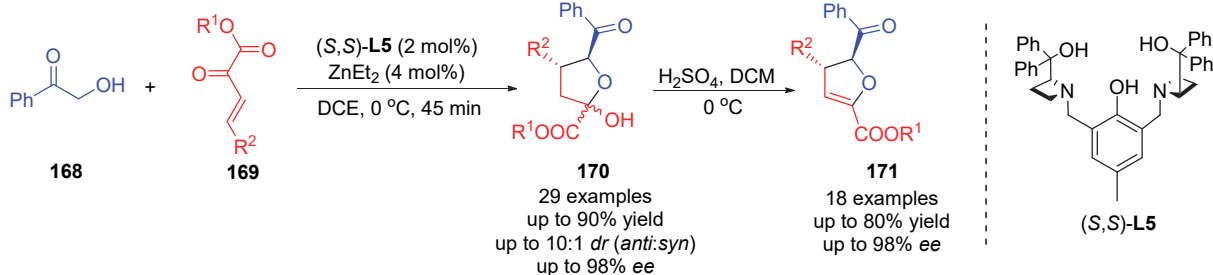
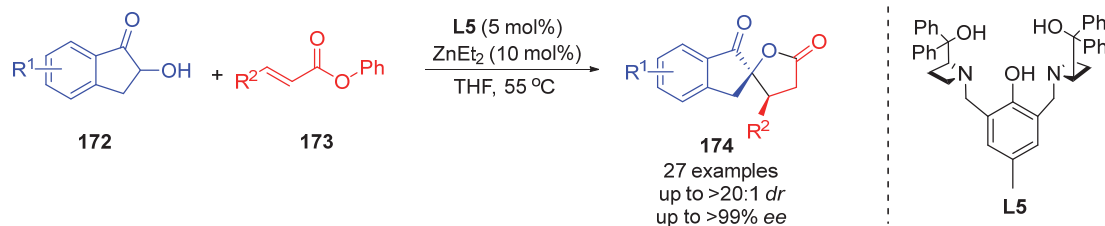
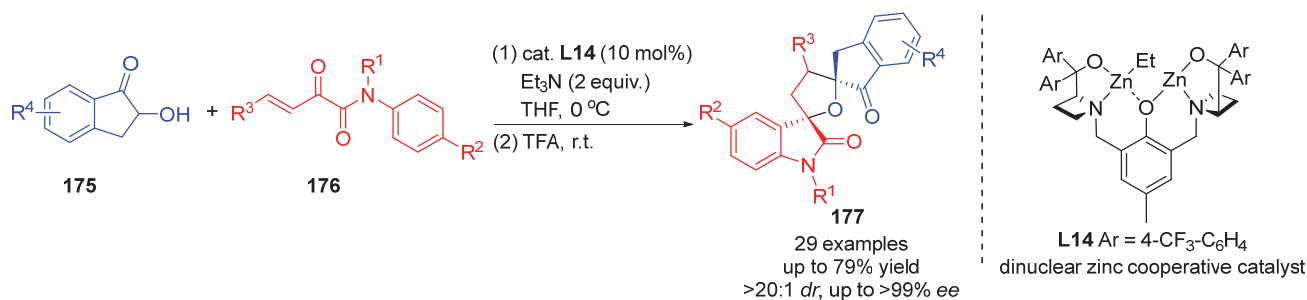
图式 48 3-羟基吲哚酮与 α,β -不饱和酯的环加成反应Scheme 48 Cycloaddition reaction of 3-hydroxyindole ketones with α,β -unsaturated esters

在硫酸的作用下不损失任何光学活性即可轻易地转化为 2,3,5-三取代的 2,3-二氢呋喃类化合物 **171** (Scheme 49).

2019 年, 王敏灿课题组^[71]通过 α -羟基-1-茚酮 **172** 与 α,β -不饱和酯 **173** 的串联 Michael/酯交换反应, 建立了一种高效构筑螺环[1-吲哚酮-5,2'- γ -丁内酯]**174** 的方法. 该方法在双核锌络合物(L5 与 ZnEt_2 络合)的催化下, 制备了一系列具有连续立体中心的螺环[1-吲哚酮-丁内酯]化合物, 且都具有优异的立体选择性(*dr* 高达 20 : 1, *ee* 高达 99%). 此外, 该反应可以在克级规模下进行, 且

不影响其立体选择性(Scheme 50).

2019 年, 该课题组^[72]介绍了一种新的、有效的双核锌配合物 **L14** 对映体选择性合成双吡咯四氢呋喃衍生物的方法. 在温和的条件下, β,γ -不饱和 α -酮酰胺 **176** 和 2-羟基-1-茚酮 **175** 通过 Michael/Hemiketalization/Friedel-Crafts 级联反应, 生成了一系列具有优异立体选择性的双吡咯四氢呋喃衍生物 **177**. 该反应可以在 2 mol% 催化催化下以克级规模进行, 且而其效率不会受到影响 (Scheme 51).

图式 49 α -羟基酮与 β,γ -不饱和- α -酮酯的环加成反应Scheme 49 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with β,γ -unsaturated- α -ketone esters图式 50 α -羟基-1-茚酮与 α,β -不饱和酯的环加成反应Scheme 50 Cycloaddition reaction of α -hydroxy-1-indanones with α,β -unsaturated esters图式 51 α -羟基-1-茚酮与 β,γ -不饱和 α -酮酰胺的环加成反应Scheme 51 Cycloaddition reaction of α -hydroxy-1-indanones with β,γ -unsaturated α -ketoamides

2020 年, 该课题组^[73]报道了用双核锌催化剂(**L15** 与 ZnEt_2 络合)实现 α -羟基-1-茚酮 **59** 与邻酯基查尔酮 **178** 的对映选择性 Michael 加成/酯交换串联反应, 合成了一系列手性螺[呋啉-2,3'-异色满-1-酮]衍生物 **179**. 该反应具有产率高及立体选择性优异($dr > 20:1$, $ee > 99\%$)的特点(Scheme 52).

2020 年, 王敏灿课题组^[74]报道了 α -羟基芳基酮 **180** 和 β,γ -不饱和- α -酮酰胺 **176** 发生的 Michael/Hemiketalization/Friedel-Crafts 一锅反应. 该方法高效构建了四氢呋喃螺氧化呋啉衍生物 **181** (Scheme 53).

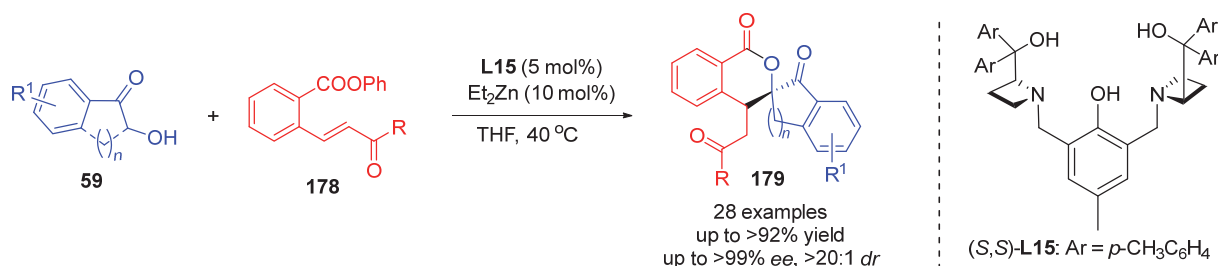
同年, 该课题组^[75]报道了 α -羟基芳基酮 **180** 和 β,γ -不饱和- α -酮酰胺 **176** 的不对称 Michael/Hemiketalization 和 Friedel-Crafts 一锅法反应. 在双核锌催化剂(**L16** 与 ZnEt_2 络合)存在下高效合成了多种四氢呋喃螺环衍生物 **181** (dr : 3:1~13:1, ee : 75%~99%), 该反应也可在克级规模下进行. 作者也通过 X 射线衍射(XRD)分

析证实了产物的绝对构型(Scheme 54).

3.10 α -羟基酮与苯酚衍生物的环加成反应

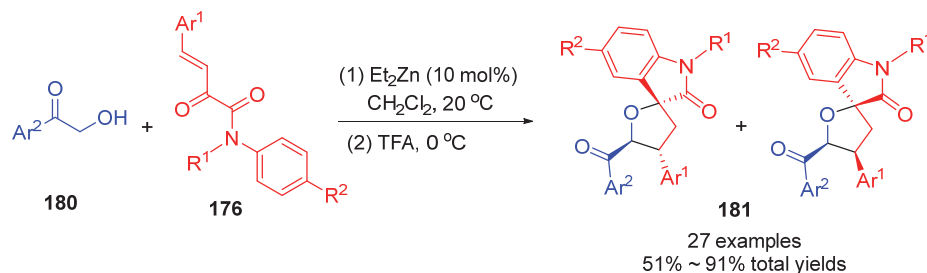
2019 年, 史大永等^[76]通过 α -羟基芳基酮 **183** 和间苯二酚衍生物 **182** 之间的无金属一锅法分子间缩合反应实现了苯并呋喃酮 **184** 的简易合成. 通过该方法制备了 20 个苯并呋喃酮化合物, 总收率中等至良好. 这些化合物表现出对雌激素受体的强结合以及对 $\text{ER}\beta$ 的良好选择性, 表明这些苯并呋喃酮衍生物具有良好的治疗应用前景(Scheme 55).

2021 年, 张梦扬课题组^[77]报道了在温和的反应条件下, 通过 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 介导的 α -磺酰基-邻羟基苯乙酮或邻羟基苯甲酮 **185** 与 α -羟基芳基酮 **186** 的分子间[4+1]环化反应来制备 2-芳酰基苯并呋喃衍生物 **183** 的方法. 该反应收率较高, 且在整个反应中, 水是唯一的副产品, 符合绿色化学的特点(Scheme 56).



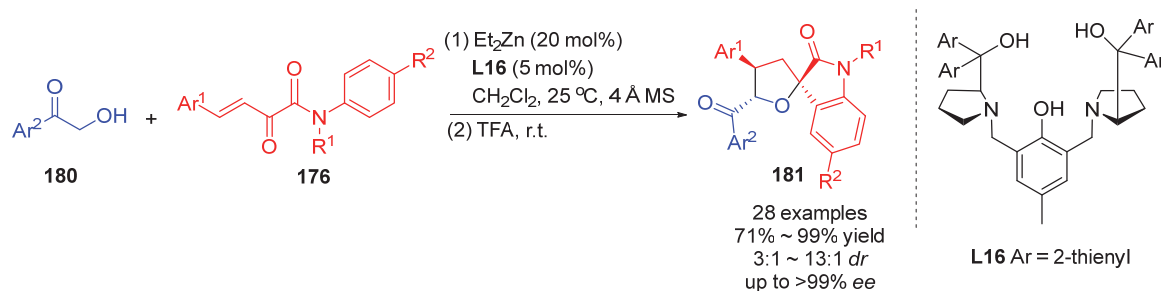
图式 52 α -羟基-1-茚酮与邻酯基查尔酮的环加成反应

Scheme 52 Cycloaddition reaction of α -hydroxy-1-indanones with *o*-ester chalcones



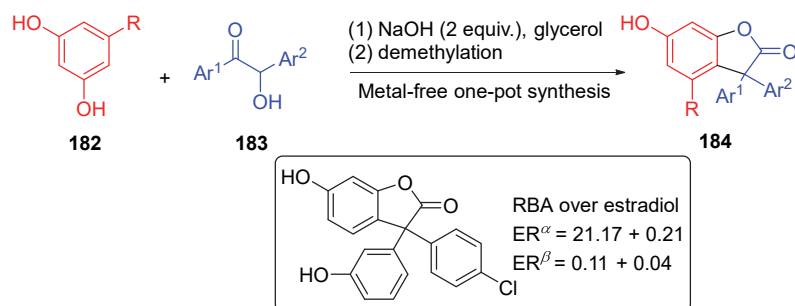
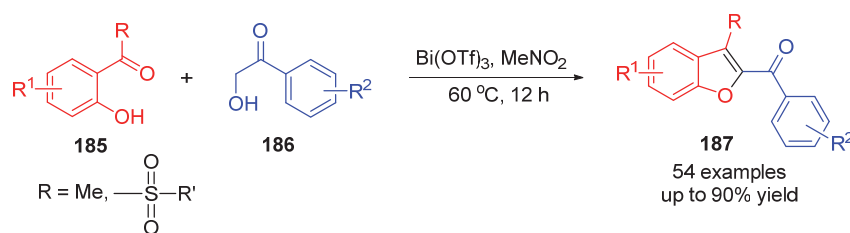
图式 53 α -羟基芳基酮与 β,γ -不饱和 α -酮酰胺的环加成反应

Scheme 53 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with β,γ -unsaturated α -ketoamides

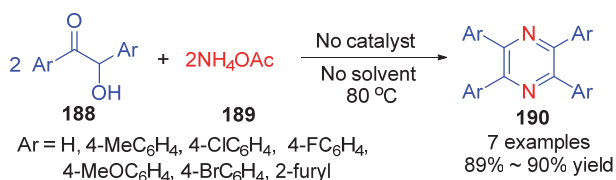


图式 54 α -羟基芳基酮与 β,γ -不饱和 α -酮酰胺的环加成反应

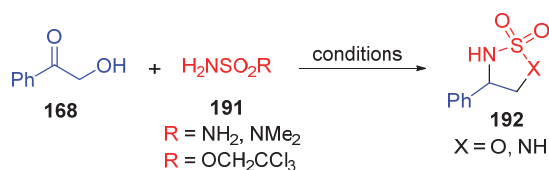
Scheme 54 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with β,γ -unsaturated α -ketoamides

图式 55 α -羟基酮与间苯二酚衍生物的环加成反应Scheme 55 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with resorcinol derivatives图式 56 α -羟基酮与邻羟基苯乙酮衍生物的环加成反应Scheme 56 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with *O*-hydroxyacetophenone derivatives3.11 α -羟基酮参与的其他化合物的环加成反应

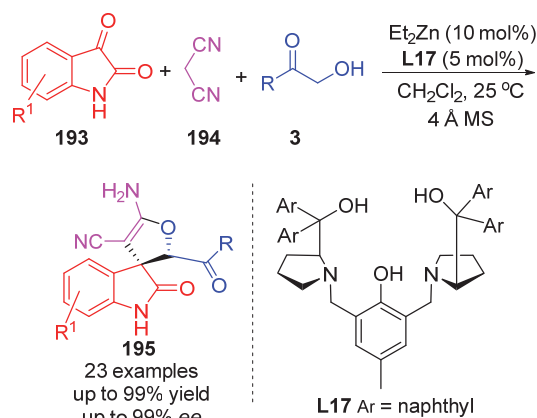
2016 年, Tamaddon 课题组^[78]报道了在无催化剂和无溶剂条件下, 2-羟基-1,2-二芳基乙酮衍生物 **188** 与乙酸铵或胺 **189** 的一锅法伪四组分反应, 合成了取代吡嗪类化合物 **190**. 该反应提供了一种反应条件绿色且产率优异的合成吡嗪衍生物的方法(Scheme 57).

图式 57 α -羟基酮与乙酸铵的环加成反应Scheme 57 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with ammonium acetate

α -羟基酮也可以和磺酰胺发生环加成反应. 2011 年, Lee 课题组^[79]报道了 α -羟基苯乙酮 **168** 与磺酰胺 **191** 的环加成反应, 在无溶剂、无催化剂条件下高效合成了五元杂环化合物 **192** (Scheme 58).

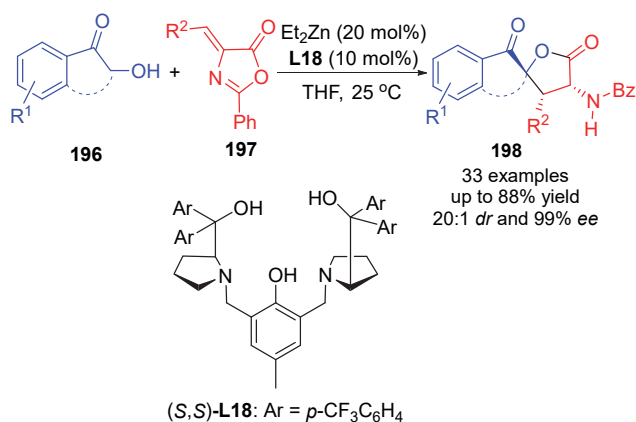
图式 58 α -羟基酮与磺酰胺的环加成反应Scheme 58 Cycloaddition reaction of α -hydroxyl ketones with ammonium sulfonamides

2019 年, 王敏灿课题组^[80]开发了一种双核锌试剂催化的对映选择性三组分 Michael/Hemiketalization 多米诺串联环化反应. 该反应合成了一系列手性 3,3'-二氢呋喃螺环吡啶类衍生物 **195**, 产率高达 99%, 对映选择性高达 99%. 此外, 反应可在温和条件下以克级规模进行 (Scheme 59).

图式 59 α -羟基酮参与的多组分环加成反应Scheme 59 Three component cycloaddition reaction involving α -hydroxyl ketones

2021 年, 王敏灿课题组^[81]报道了手性双核锌催化剂 (Brønsted 碱 Et_2Zn 和 Lewis 酸 **L18** 络合) 作用下 α -羟基-1-萘酮 **196** 和亚烷基氮内酯 **197** 的高效对映选择性 [3+2] 环化反应. 该方法可以获得多种手性 α -氨基- γ -丁内酯 **198**, 这些手性 α -氨基- γ -丁内酯均含有三个立体中心, 且具有良好的非对映体和立体选择性 (高达 20:1 的 *dr* 和

99%的 *ee*). 作者指出, 该方法具有官能团耐受性广、可以在克级规模下合成以及底物适用性广等优点(Scheme 60).

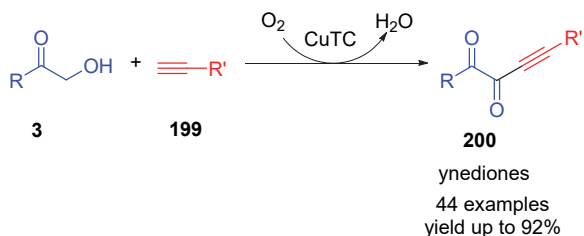


图式 60 α -羟基-1-茚酮与亚烷基氮内酯的环加成反应

Scheme 60 Cycloaddition reaction of α -hydroxy-1-indanones with alkylene nitrogen lactones

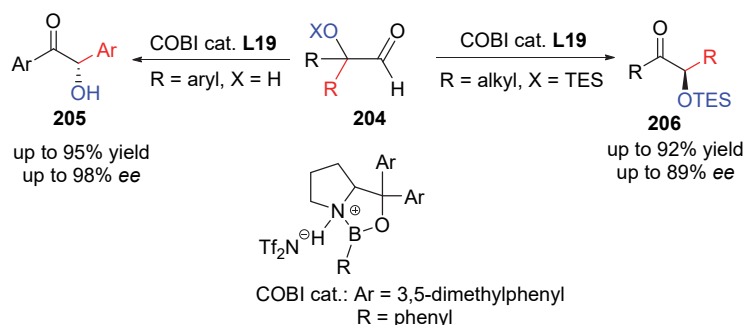
4 α -羟基酮类化合物参与的其他类反应

2014 年, 姜雪峰课题组^[82]报道了铜催化一锅法制备炔二酮的方法, 通过炔烃 **199** 与 α -羟基酮 **3** 的氧化偶联反应, 合成了多种炔二酮类化合物 **200**. 该反应使用氧气进行氧化且在中性条件下进行, 同时使用这种方法可以制备一些天然产物的衍生物, 具有高效温和、底物适用性广和实用性强等特点(Scheme 61).



图式 61 α -羟基酮与炔烃的氧化偶联反应

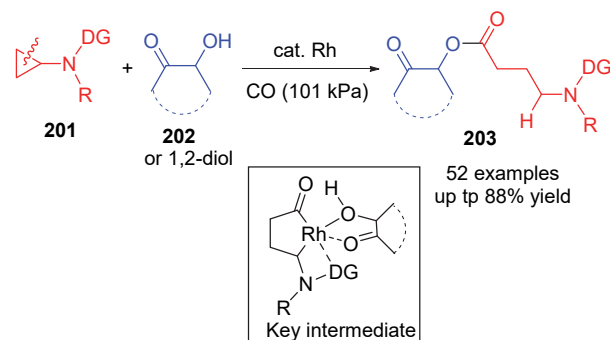
Scheme 61 Oxidative coupling reaction of α -hydroxyl ketones with alkynes



图式 63 α -羟基酮的重排反应

Scheme 63 Rearrangement of α -hydroxyl ketones

2019 年, 王晓晨课题组^[83]研究了低活性环丙烷 **201** 的催化开环和后续的官能团化反应. 该反应以 α -羟基酮 **202** 为原料, 形成双齿羟基亲核试剂来捕获由 **202** 与催化剂形成的铑杂环戊酮从而得到关键中间体, 最终生成了开环交叉偶联产物 **203** (Scheme 62).



图式 62 α -羟基酮与环丙烷的交叉偶联反应

Scheme 62 Cross coupling reaction of α -hydroxyl ketones with cyclopropanes

2021 年, Ryu 课题组^[84]报道了一种催化条件下的醛的对映选择性重排反应, 合成了高光学活性的酮醇衍生物. 在手性氮杂硼烷离子催化剂 **L19** 存在下, 该反应以高收率(可达 95%)和高对映选择性(可达 98% *ee*)获得了手性 α -羟基芳基酮 **205**. 当底物为 α,α -二烷基- α -硅氧基醛时, 对映选择性酰基重排同样以高收率(可达 92%)得到了手性 α -硅氧基烷基酮 **206**, 并且具有良好的对映选择性(可达 89% *ee*) (Scheme 63).

5 结论与展望

α -羟基酮类化合物在药物化学和有机合成等诸多领域都具有重要的用途, 吸引了众多有机化学家广泛的研究兴趣. 目前, 已发展了多种方法来制备 α -伯、仲和叔羟基酮类化合物, 这些方法也为该类化合物的进一步应用提供了基础. α -羟基酮参与的反应主要包括亲核加成反应和环加成反应. 其中亲核加成反应直接以 α -羟基

酮为底物, 构筑了多种具有光学活性的产物. 这种类型的反应避免了底物的预官能团化, 提高了原子利用率和步骤经济性, 符合绿色化学和可持续发展的要求. α -羟基酮类化合物作为 1,3-偶极体构筑了多种含氧杂环类化合物, 包括噁唑类化合物、呋喃酮类化合物、螺环化合物和喹啉类化合物等. 这些方法因可绿色、高效合成含氧杂环化合物而在有机合成方法学领域备受关注.

虽然关于 α -羟基酮类化合物的报道已经有很多, 但是该领域仍然有比较大的研究空间. 首先, α -羟基酮类化合物参与的各类已知反应在药物化学和材料科学等方面的应用仍然是今后值得探索的方向. 其次, 更多 α -羟基酮参与的新型反应有待进一步探索. 另外, α -羟基酮参与的环加成反应目前集中于消旋体的合成, 而对于其手性控制仍需大力发展, 部分已报道的不对称合成的例子多数是在双核锌络合物的作用下进行的, 比较单一的配体使得底物的选择性也受到一定的限制, 因此可以发展更多的可应用到该类型反应手性中的催化剂. 随着相关研究在此领域的深入开展, 我们相信更多、更广、更高效、立体选择性更好的反应和相关试剂将被陆续开发出来, 也将在今后的有机合成、药物化学及生命科学等相关领域得到更广泛的应用. 因此, 进一步扩展新的反应类型、新的催化剂和更广的底物范围, 仍是今后该领域一项非常具有研究价值的工作. 我们课题组关于 α -羟基酮参与的更多类型的反应也在进一步的探索当中.

References

- [1] (a) Edwards, M. G.; Kenworthy, M. N.; Kitson, R. R. A.; Scott, M. S.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1935.
(b) Minotti, G.; Menna, P.; Salvatorelli, E.; Cairo, G.; Gianni, L. *Pharmacol. Rev.* **2004**, *56*, 185.
(c) Zhang, Y.-J.; Tanaka, T.; Iwamoto, T.; Yang, C.-R.; Kouno, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1781.
(d) Olack, G.; Morrison, H. J. *Org. Chem.* **1991**, *56*, 4969.
- [2] (a) Fieser, L. F.; Fieser, M. In *Steroids*, Reinhold Publishing, New York, **1959**, p. 600.
(b) Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919.
(c) Weber, A. E.; Steiner, M. G.; Krieter, P. A.; Colletti, A. E.; Tata, J. R.; Halgren, T. A.; Ball, R. G.; Doyle, J. J.; Schorn, T. W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3755.
- [3] (a) Decker, C.; Rapid, M. *Chem. Commun.* **2002**, 1067.
(b) Dietliker, K.; Murer, P.; Hüsler, R.; Jung, T. *US 20100104979*, **2010**.
(c) Nagase, H.; Hagio, H.; Ishikawa, H.; Shimoju, N.; Yoshida, A.; Naito, Y. *US 20150185368A1*, **2015**.
- [4] (a) Li, T.; Wu, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7007.
(b) Wang, S. K.; Huang, M. J.; Duh, C. Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1411.
(c) Zhang, Z.; Jiang, X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4400.
(d) Huo, X.; He, R.; Zhang, X.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11093.
- [5] (a) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
(b) Guo, X. W.; Li, Z. P.; Li, C.-J. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 1434 (in Chinese).
(郭兴伟, 李志平, 李朝军, 化学进展, **2010**, *22*, 1434.)
- (c) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 74.
(d) Wang, H.; Ying, P.; Yu, J. B.; Su, W. K. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1897 (in Chinese).
(王浩, 应娉, 俞静波, 苏为科, 有机化学, **2021**, *41*, 1897.)
- [6] Xia, C.; Guo, H.-M. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1474.
- [7] Yu, J. J.; Zhu, C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 744.
- [8] Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P. *Synthesis* **1985**, 943.
- [9] Wu, X.; Gao, Q. H.; Lian, M.; Liu, S.; Wu, A. X. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 51180.
- [10] Peng, C. J.; Tai, Y. F. *Asian J. Chem.* **2015**, *27*, 78.
- [11] Huang, J. Z.; Li, J. X.; Zheng, J.; Wu, W. Q.; Hu, W. G.; Yang, L. O.; Jiang, H. F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3354.
- [12] Kuhl, N.; Glorius, F. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 573.
- [13] Shanmuganathan, S.; Natalia, D.; Greiner, L. *Green Chem.* **2012**, *14*, 94.
- [14] (a) Sakaguchi, S.; Kikuchi, D.; Ishii, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 256.
(b) Tang, G. L. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 444.
- [15] Guha, S.; Kazi, I.; Mukherjee, P.; Sekar, G. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10942.
- [16] Page, P. C. B.; Almutairi, S. M.; Jones, G. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 544.
- [17] Hu, M.-Y.; He, P.; Qiao, T.-Z.; Zhu, S.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16894.
- [18] Hameury, T.; Bellosta, V.; Guillemont, J.; Hijfte, L. V.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 607.
- [19] (a) Rahman, M. T.; Nishino, H. *Org. Lett.* **2003**, 2887.
(b) Wang, H.; Wang, Y.; Liang, D.; Liu, L.; Zhang, J.; Zhu, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5678.
(c) Wang, Z.-Q.; Zhang, W.-W.; Gong, L.-B.; Tang, R.-Y.; Yang, X.-H.; Liu, Y.; Li, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8968.
(d) Zhang, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 28.
(e) Zhang, C.; Xu, Z.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11088.
(f) Zhang, L.; Bi, X.; Guan, X.; Li, X.; Liu, Q.; Barry, B.-D.; Liao, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11303.
(g) Hoover, J. M.; Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357.
(h) Campbell, A. N.; Stahl, S. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 851.
(i) Boess, E.; Schmitz, C.; Klusmann, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5317.
- [20] Chuang, G. J.; Wang, W.; Lee, E.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1760.
- [21] Liang, Y.-F.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 548.
- [22] Chaudhari, M. B.; Sutar, Y.; Malpathak, S.; Hazra, A.; Gnanaprakasam, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3628.
- [23] (a) Liang, Y.-F.; Huang, X. Q.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 876.
(b) Vukomanovic, D.; Nakatsu, K.; Szarek, W. A. *Chem. Med. Chem.* **2010**, *5*, 1541.
- [24] He, H. T.; Qi, C. R.; Jiang, H. F. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3729.
- [25] Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367.
- [26] Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Org. Lett.* **2002**, 3513.
- [27] Yoshikawa, N.; Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Moll, G.; Ohshima, T.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2466.
- [28] Trost, B. M.; Michaelis, D. J.; Truica, M. I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4516.
- [29] Zhang, Z.-F.; Yang, X.-C.; Lu, H.-J.; Wang, M.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 785.
- [30] Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338.
- [31] Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778.
- [32] Guo, Q.-X.; Liu, Y.-W.; Li, X.-C.; Peng, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3589.
- [33] Wang, J. J.; Lv, Y. Y.; Hu, Y. L. *Tetrahedron* **2021**, *100*, 132491.
- [34] Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, *4251*.
- [35] (a) Harada, S.; Kumagai, N.; Kinoshita, T.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2582.

- (b) Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Okada, S.; Harada, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7559.
- [36] Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, 2559.
- [37] Trost, B. M.; Hisaindee, S. *Org. Lett.* **2006**, 6003.
- [38] Huo, X. H.; He, R.; Zhang, X.; Zhang, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11093.
- [39] He, R.; Liu, P.; Huo, X. H.; Zhang, W. B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5513.
- [40] Gao, Y.-Y.; Hua, Y.-Z.; Wang, M.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 80.
- [41] Crank, G.; Foulis, M. J. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 1075.
- [42] Christian, B.; Edith, S. *J. Prakt. Chem.* **1987**, *329*, 177.
- [43] Cheikh, N.; Bar, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Lohier, J.-F.; Sopkova, J.; Villemain, D. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1540.
- [44] He, H. T.; Qi, C. R.; Hu, X. H.; Jiang, H. F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4957.
- [45] Tsunoi, S.; Seo, Y.; Takano, Y.; Shibata, I. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1707.
- [46] Qi, C. R.; Peng, Y. B.; Jiang, H. F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11926.
- [47] Pshenichnyi, G. V.; Mashenkov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, *28*, 1070.
- [48] Hofmann, R.; Wagner, R.; Jiirgen, U. *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 2134.
- [49] Kojima, R.; Sawamoto, S.; Tsunoi, S.; Shibata, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 7255.
- [50] Cao, H.; Jiang, H. F.; Zhou, X.-S.; Qi, C.-R.; Lin, Y.-G.; Wu, J.-Y.; Liang, Q.-M. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2710.
- [51] He, H. T.; Qi, C. R.; Ou, Y. L.; Xiong, W. F.; Hu, X. H.; Ren, Y. E.; Jiang, H. F. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 8128.
- [52] Chen, P.; Cao, W.; Li, X. Q.; Shi, D. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4789.
- [53] Matsuo, K.; Hino, M. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5346.
- [54] Feng, J. C.; Liu, Y.; Meng, Q. H.; Liu, B. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 193.
- [55] Raw, S. A.; Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2003**, 2286.
- [56] Raw, S. A.; Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 788.
- [57] Robinson, R. S.; Taylor, R. J. K. *Synlett* **2005**, 1003.
- [58] Kim, S. Y.; Park, K. H.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2005**, 1321.
- [59] Cho, C. S.; Oh, S. G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *276*, 205.
- [60] Song, W.; Liu, B. P.; Lei, M. L.; Hu, L. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 236.
- [61] Pana, F.; Chen, T.-M.; Cao, J.-J.; Zou, J.-P.; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2508.
- [62] Matsumura, M.; Takada, R.; Ukai, Y.; Yamada, M.; Murata, Y.; Kakusawa, N. Yasuie, S. *Heterocycles* **2016**, *93*, 75.
- [63] Sahoo, S. C.; Nath, U.; Pan, S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4434.
- [64] Marina, G.-O.; Mariya, S.; Jiři, Č.; Elena, P.-M. *Catal. Today* **2020**, *345*, 258.
- [65] Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.* **1954**, 816.
- [66] Peixoto, P. A.; Boulangé, A.; Leleu, S.; Franck, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3316.
- [67] Ambler, B. R.; Turnbull, B. W. H.; Suravarapu S. R.; Uteuliyev, M. M.; Huynh, N. O.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9091.
- [68] Tyvorskii, V. I.; Kukharev, A. S.; Kulinkovich, O. G. N.; Tehrani, K. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1801.
- [69] Trost, B. M.; Hirano, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 10, 2446.
- [70] Hua, Y.-Z.; Liu, M.-M.; Huang, P.-J.; Song, X.; Wang, M.-C.; Chang, J.-B. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 11994.
- [71] Liu, M.-M.; Yang, X.-C.; Hua, Y.-Z.; Chang, J.-B.; Wang, M.-C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7089.
- [72] Liu, M.-M.; Yang, X.-C.; Hua, Y.-Z.; Chang, J.-B.; Wang, M.-C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2111.
- [73] Yang, X.-C.; Xu, M.; Wang, J.-B.; Liu, M.-M.; Mathey, F.; Hua, Y.-Z.; Wang, M.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 3917.
- [74] Guo, X.; Guo, Y. J.; Kong, D. Z.; Lu, H. J.; Hua, Y. Z.; Wang, M. C. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1999 (in Chinese). (郭欣, 郭亚军, 孔德志, 卢会杰, 华远照, 王敏灿, 有机化学, **2020**, *40*, 1999.)
- [75] Guo, Y.-J.; Guo, X.; Kong, D.-Z.; Lu, H.-J.; Liu, L.-T.; Hua, Y.-Z.; Wang, M.-C. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4195.
- [76] Peng, X. K.; Hu, Z.; Zhang, Y. J.; Ning, W. T.; Zhang, S. L.; Dong, C. E.; Shi, X. D. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14570.
- [77] Chang, M.-Y.; Chen, K.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1.
- [78] Tamaddon, F.; Dehghani, A.; Farzaneh, T. P. *Synthesis* **2016**, *48*, 4295.
- [79] Lee, S. A.; Kwak, S. H.; Lee, K.-I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2372.
- [80] Miao, Y.-H.; Hua, Y.-Z.; Wang, M.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7172.
- [81] Yang, W.-P.; Jia, S.-K.; Liu, T.-T.; Hua, Y.-Z.; Wang, M.-C. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6998.
- [82] Zhang, Z. G.; Jiang, X. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4400.
- [83] Zhang, Y.-L.; Guo, R.-T.; He, J.-H.; Wang, X.-C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4239.
- [84] Cho, S. M.; Lee, S. Y.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1516.

(Zhao, C.)