有机化学 DOI: 10.6023/cjoc202207027 综述与进展
Chinese Journal of Organic Chemistry REVIEW

烯胺酮 α-官能团化反应的研究进展

刘 宁[†,a] 爨晓丹[†,b] 李 慧[b] 段希焱[*,b]
([a]河南科技大学护理学院 河南洛阳 471023)
([b]河南科技大学化工与制药学院 河南洛阳 471023)

摘要 烯胺酮是一类非常重要的有机合成砌块, 具有易获得、储存方便、反应多样性等优点. 更重要的是, 烯胺酮是许多杂环化合物的重要前体. 最近, 通过 C—H 活化对烯胺酮进行过渡金属催化或无过渡金属的 α-官能团化反应已成为构建官能化烯胺酮或杂环化合物的一种更为原子和步骤经济的策略, 并引起了许多有机化学家的关注. 根据成键类型, 该综述分为五个部分: C—C 键的形成、C—O 键的形成、C—N 键的形成和 C—X 键的形成以及 C—S/C—Se 键的形成. 主要对烯胺酮 α 位官能团化反应进行了综述, 从反应机理、反应体系、底物范围等角度系统地综述了烯胺酮 α 位官能团化反应的进展.

关键词 烯胺酮; 官能团化; 偶联反应; 高价碘

Progress in the Study of α-Functionalization of Enaminone

Liu, Ning[†,a] Cuan, Xiaodan[†,b] Li, Hui[b] Duan, Xiyan[*,b]
([a] *School of Nursing, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471023*)
([b] *School of Chemical Engineering & Pharmaceutics, Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471023*)

Abstract Enaminones are versatile and extremely useful building blocks in organic synthesis with the advantages of easy availability, convenient storage, and distinct reactivity. In particular, such compounds are important precursors in heterocyclic chemistry. Recently, transition-metal-catalyzed or transition-metal-free α-functionalization of enaminones by C—H activation has emerged as a more atom- and step-economical strategy for the construction of functionalized enaminones or various heterocycles, and it has attracted the attention of many organic chemists. This review is divided into five sections based on the varied chemical bonds: C—C bond formation, C—O bond formation, C—N bond formation, C—X bond formation, and C—S/Se bond formation. The recent progress in functionalization of enaminone based on the reaction mechanism, reaction system, the scope of substrates, *etc*. is systematically reviewed.

Keywords enaminone; functionalization; coupling reaction; hypervalent iodine

最初, Greenhill[1]定义烯胺酮是具有烯胺和羰基共轭结构单元的化合物(NC=CC=O). 现在烯胺酮的概念早已扩展到缺电子烯胺类似物(NC=CEWG), 例如烯胺酯、氰基烯胺和硝基烯胺等[2]. 由于具有共轭的烯胺键和吸电子官能团, 烯胺酮类化合物结构稳定. 同时由于其反应多样性, 烯胺酮作为一种高度活泼的中间体, 越来越广泛地被应用于有机合成, 特别是含氮杂环化合物的合成. 例如, 烯胺酮既可以通过环加成反应构筑各种各样的含氮杂环化合物[2], 也可以通过不对称氢化反应得到手性 β-氨基酸[3a-3b](Scheme 1).

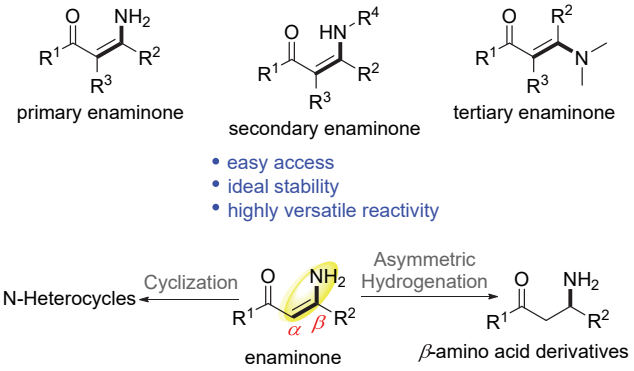
由于烯胺酮独特的化学性质以及在有机合成中的广泛用途, 一些课题组对烯胺酮化合物参与的化学反应进行了报道. 例如: Elassar 课题组[4]对烯胺酮化合物的合成及其化学性质进行了综述; 李明课题组[5]对烯胺酮在杂环化合物合成中的应用进行了综述; Stanovnik 课题组[6]对烯胺酮(酯)类化合物在非金属参与条件下合成吡啶的方法进行了综述; 万结平课题组对烯胺酮的交叉氨化多组分反应进行了综述[7a]以及烯胺酮通过成环反应构筑取代色酮的反应进行了综述[7b]. 2022 年, 该课题组综述了通过叔烯胺酮的 C—N 键裂解的杂环多样性合成反应[7c]以及在水或水介质中烯胺酮反应的最新进展[7d]. 夏晓峰课题组[8]综述了从烯胺酮出发合成含氮杂环的最

* Corresponding author. E-mail: duanxiyan@tju.edu.cn
Received July 18, 2022; revised August 26, 2022; published online October 14, 2022.
Project supported by the Scientific and Technological Project of Henan Province (No. 222102310580).
河南省科技攻关(No. 222102310580)资助项目.
† 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

新进展. Gomha 等[9]对 *N*,*N*-二甲基烯胺酮合成杂环化合物进行了综述.

由于其 α 位特殊的化学性质, 可以通过亲核反应或者自由基反应得到多种多样的取代烯胺酮化合物, 因此, 烯胺酮 α 位官能团化反应是烯胺化学的研究重点之一. 本文基于烯胺酮 α 位引入的基团, 系统综述了近年来烯胺酮化合物 α 位官能团化反应, 特别是烯胺酮的分子间偶联反应. 由于邻羟基苯基烯胺酮的 α 位官能团化反应合成取代色酮已经有了详细的综述[7b-7c], 因此本综述不再对上述反应的机理进行详细阐述.



图式 1 常见的烯胺酮的结构以及应用

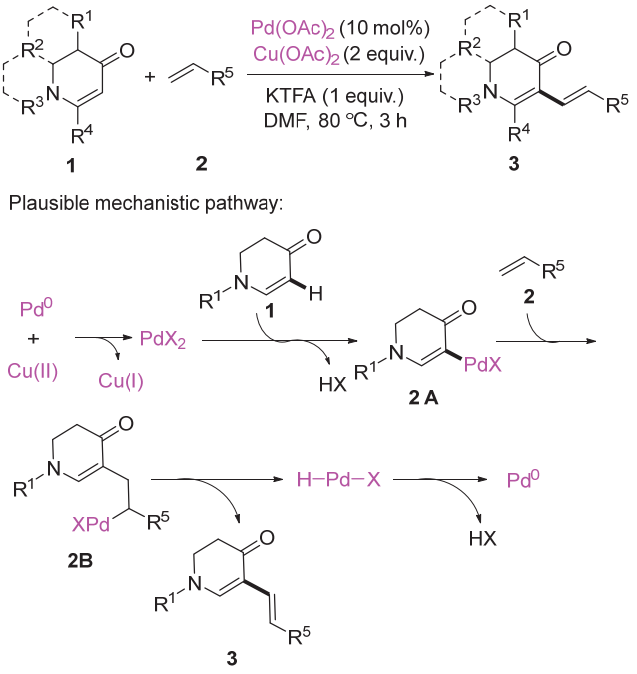
Scheme 1 General structure and application of enaminones

1 C—C 键的构筑

1.1 烯基化

2011 年, Georg 课题组[10]报道了一种 Pd(II)催化环烯胺酮的 α-烯基化反应(Scheme 2). 该反应以醋酸钯为催化剂, 在醋酸铜、三氟乙酸钾(KTFA)的促进下, 以 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 在 80 ℃条件下环烯胺酮 **1** 与烯烃 **2** 发生偶联反应, 得到 α 位烯烃取代环状烯胺酮产物 **3**. 该方法使用多种烯胺酮与烯烃分子偶联, 产生一系列结构独特的 1,3-二烯化合物. 反应可能的机理如下: 烯胺酮 **1** 通过亲电进攻二价钯中间体, 去质子化得到中间体 **2A**, 随后和烯烃插入反应得到中间体 **2B**, 继而发生 β-H 消除得到产物 **3**. 上述转化为直接合成 α-烯烃取代环状烯胺酮提供了一种有用的策略, 并为构筑 $C(sp^2)$—$C(sp^2)$键提供了一种新方法.

2020 年, 万结平课题组[11]报道了一种邻羟基苯基烯胺酮的 α-烯基化反应合成 3-烯基色酮的方法(Scheme 3), 该方法以 $Pd(PPh_3)_4$ 为催化剂, 在碘化钠(NaI)、叔丁基过氧化氢(TBHP)、$NaHCO_3$ 的参与下, 以 1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂, 在 110 ℃条件下邻羟基苯基烯胺酮和多种类型的烯烃通过 C—H 烯基化反应合成 3-烯基取代的色酮化合物. 该方法反应性好, 适应范围广, 参与反应的烯烃分子可以为端基烯烃也可以是取代烯烃. 可能的反应机理如下: 碘负离子通过单电子转移被氧化成碘自由基. 碘自由基通过和烯胺酮 **4** 的碳碳双键发生加成反应得到自由基中间体 **3A**, 随后和氢氧根自由基偶联生成中间体 **3B**. **3B** 通过酯交换反应得到色酮 **3C**, 随后脱去二甲胺形成关键中间体 **3D**. 最后, 中间体 **3D** 和烯烃在钯催化下发生 Heck 烯基化反应得到产物 **6**.



图式 2 环烯胺酮的脱氢烯基化反应

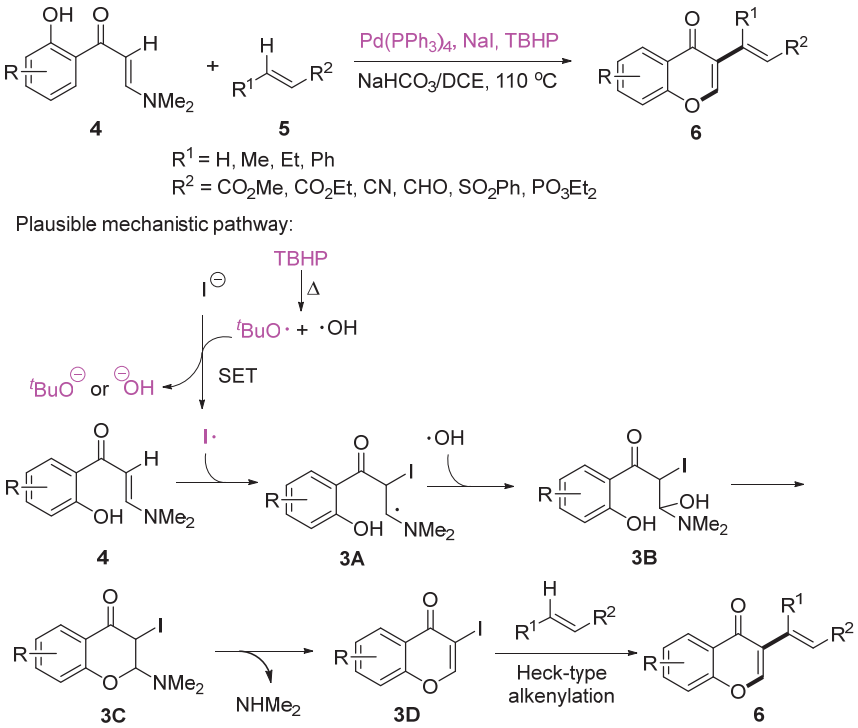
Scheme 2 Dehydrogenative alkenylation reaction of cyclic enaminones

2021 年, 万结平课题组[12]报道了一种通过烯胺酮烯基化反应合成吡咯的新方法(Scheme 4). 该反应条件是: 在钯催化下以烯胺酮与烯烃为原料, 以溴化铜($CuBr_2$)和乙酸银(AgOAc)为添加物, DMF 为溶剂, 在 60 ℃条件下反应生成吡咯类化合物. 其可能的反应机理是: 首先, AgOAc 和 $PdCl_2$ 生成活泼的 $Pd^{II}XL$ 中间体, 随后和烯胺酮 **7** 通过 C—H 插入反应得到二价钯中间体 **4A**. 中间体 **4A** 和烯烃 **8** 发生 1,2-迁移插入得到环钯中间体 **4B**, 随后发生 β-H 消除反应得到中间体 **4C**, 然后, **4C** 通过脱氢 C-, N-钯化过程形成中间体 **4D**. 最终, 配合物 **4D** 通过还原消除得到相应吡咯产物 **9**, 并产生 Pd^0XL_n.

1.2 烷基化

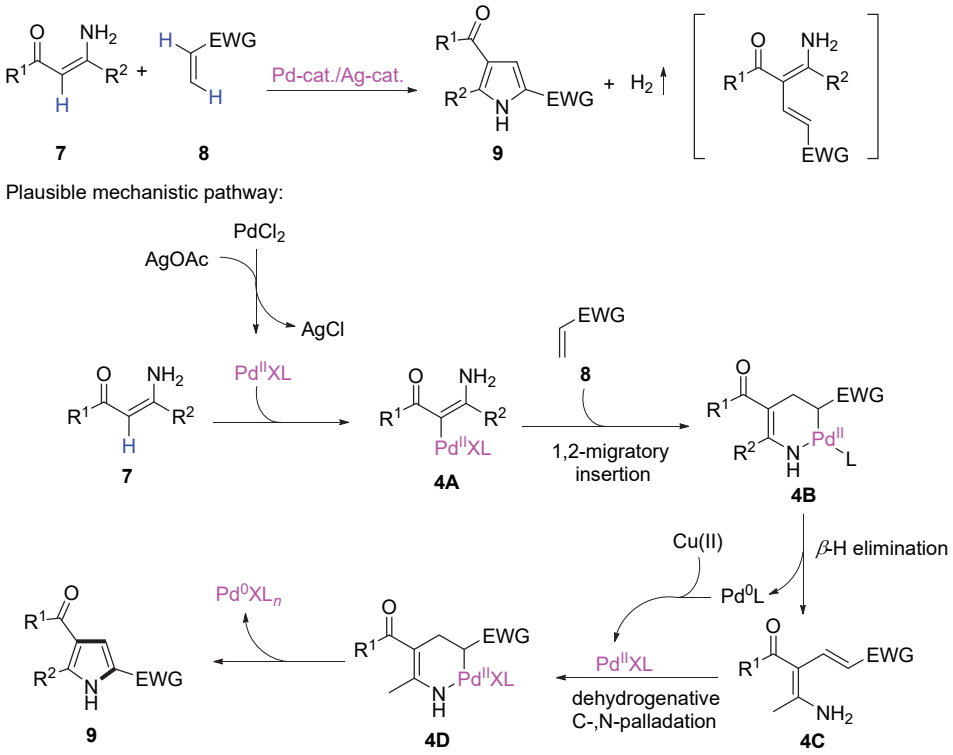
烯胺酮的烷基化反应主要是围绕底物邻羟基芳基烯胺酮开展的(Eq. 1). 2009 年, 潘远江课题组[13]报道了邻羟基芳基烯胺酮、脲/酰胺、醛的多组分反应合成烷基化色酮或者二氢嘧啶酮. 该反应历程是色酮的环化反应

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



图式 3 邻羟苯基烯胺酮与烯烃反应合成 3-烯基色酮

Scheme 3 Synthesis of 3-vinyl chromones via the reactions between *o*-hydroxyphenyl enaminones and alkenes



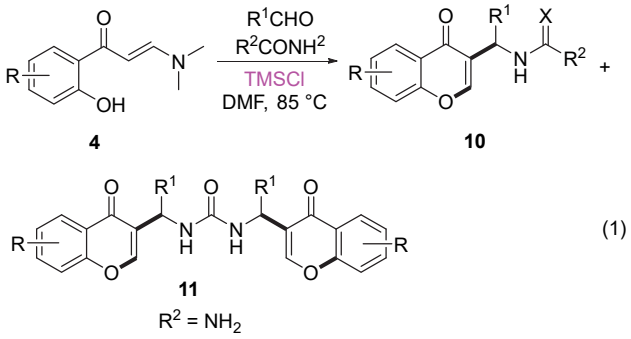
图式 4 钯催化下烯胺酮与烯烃 C(sp^2)—H 活化反应合成吡咯

Scheme 4 Palladium-catalyzed C(sp^2)—H activation with enaminones and alkenes for pyrrole synthesis

以及三甲基氯硅烷(TMSCl)促进下烯胺酮和亚胺的亲核加成反应.

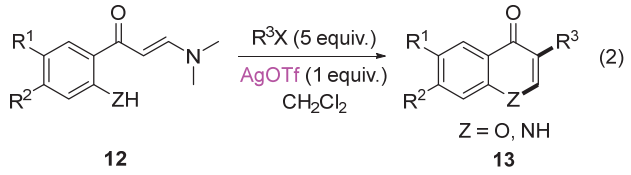
2016 年, Blond 等[14]报道了邻羟基芳基烯胺酮的成环反应和烷基化反应得到烷基取代的色酮化合物(Eq. 2). 该反应使用三氟甲烷磺酸银(AgOTf)为催化剂, 邻羟基芳基烯胺酮和碘代烷在二氯甲烷中反应以中等产

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



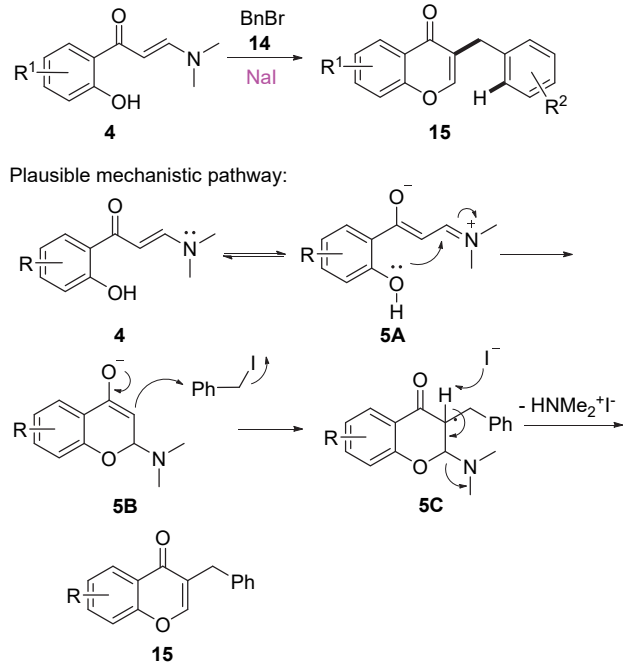
(1)

率得到 α 位取代的色酮化合物.



(2)

2017 年, 李文泰课题组[15]提出了一种在烯胺酮分子上引入烷基取代基的新方法(Scheme 5). 首先, 邻羟基苯基叔烯胺酮 **4** 与溴化苄 **14** 进行苄基化/环化反应, 生成 3-苄基取代色酮类化合物 **15**, 其反应机理和 Blond

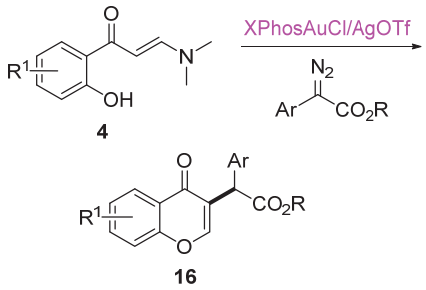


图式 5 邻羟基苯基叔烯胺酮和溴卞的环化苄基化反应

Scheme 5 Cyclobenzylation of *o*-hydroxyarylenaminones with benzyl bromide

等[14]报道的相似. 其可能的反应机理是: 邻羟基苯基叔烯胺酮 **4** 首先发生互变异构得到中间体 **5A**, 随后得到分子内成环产物 **5B** 并且与苄基碘化合物发生亲核取代反应得到中间体 **5C**, 随后在碱性条件下消除二甲胺得到产物 **15**.

2019 年, Patil 课题组[16]报道了金催化下烯胺酮和重氮化合物发生 C(sp^2)—H 烷基化反应得到 3-烷基取代的色酮化合物(Eq. 3). 反应历程可能是羟基诱导的烯胺酮与瞬时生成的金卡宾的烷基化反应.



(3)

1.3 炔基化

2016 年, Patil 课题组[17]介绍了一种由氯化金催化下邻羟基苯基叔烯胺酮发生炔基化/环化反应, 获得 3-炔基色酮的简便方法(Scheme 6). 1-[(三异丙基硅烷基)乙炔基]-1,2-苯碘酰-3(1*H*)-酮(TIPS-EBX)试剂是一种常见的炔基化试剂, 可通过亲电取代的方式引入炔基官能团. 其可能的反应机理是: 化合物 **4** 首先发生环化反应得到中间体 **6A**, 在金催化下 **6A** 与 TIPS-EBX 发生炔基化反应, 随后消除二甲胺得到产物 **17**; 或者在氯化金催化下, 邻羟基叔烯胺酮 **4** 与 TIPS-EBX 作用发生分子间 C—H 炔基化反应, 在烯胺酮的 α 位引入炔基基团, 随后发生分子内环化形成 3-炔基取代的色酮 **6C**, 最后脱除二甲胺基得到产物 **17** (path b).

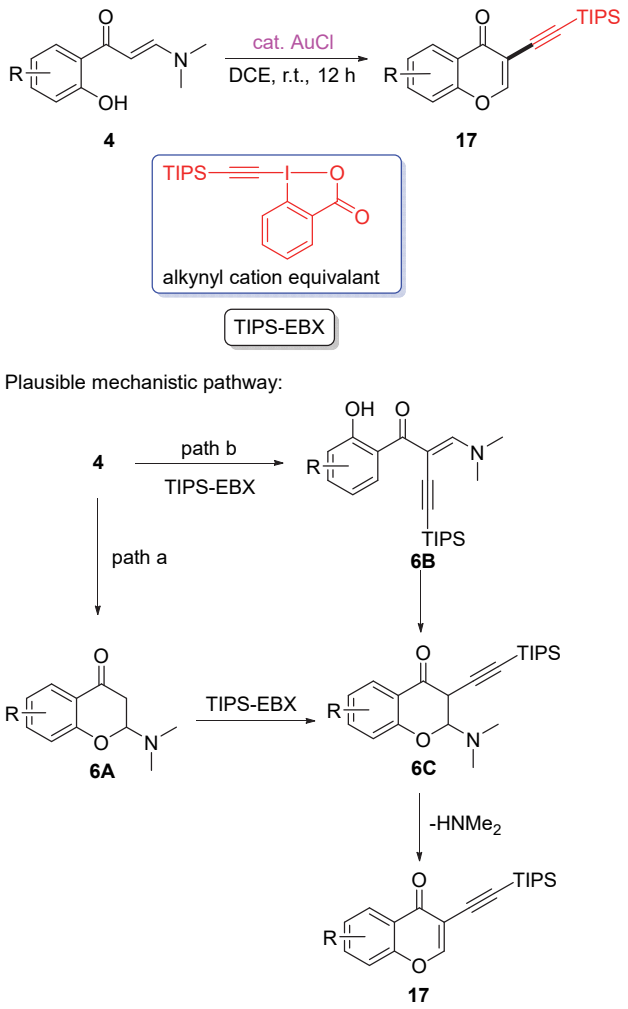
1.4 芳基化

1.4.1 分子内芳基化

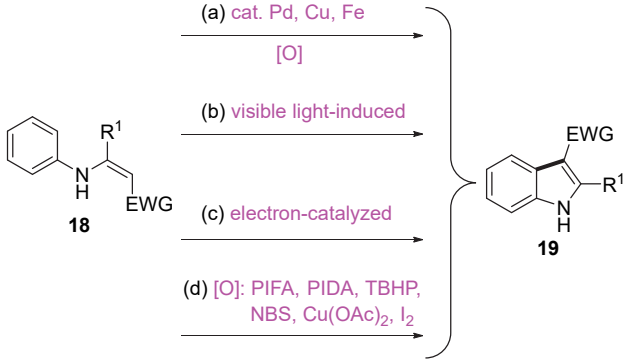
烯胺酮的 α 位芳基化反应, 特别是分子内的芳基化反应得到了广泛的研究, 并取得了较大的进展. *N*-芳基烯胺酮能够在合适条件下发生分子内 α 位芳基化反应, 得到吲哚类化合物. 如 Scheme 7 所示, 其反应条件分为四类: (1)过渡金属催化[18a-18e], (2)可见光诱导[19a-19c], (3)电催化[20], (4)氧化剂介导[21a-21f]. 由于篇幅所限, 我们仅挑选有代表性的几个反应进行综述.

2008 年, Glorius 课题组[18a]报道了一种 *N*-芳基取代烯胺酮分子内成环反应的新方法(Scheme 8). 该方法以醋酸钯为催化剂, 醋酸铜为氧化剂, 在碳酸钾的作用下, 80 ℃条件下反应以中等产率得到相应的吲哚类化合物. 作者认为反应机理是亲核试剂烯胺酮 **20** 发生亲电钯化反应并去质子化形成中间体 **8A**, 该中间体 **8A** 可以发生亲电钯化反应(中间体 **8B**)或者发生分子内 C—H 活化

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

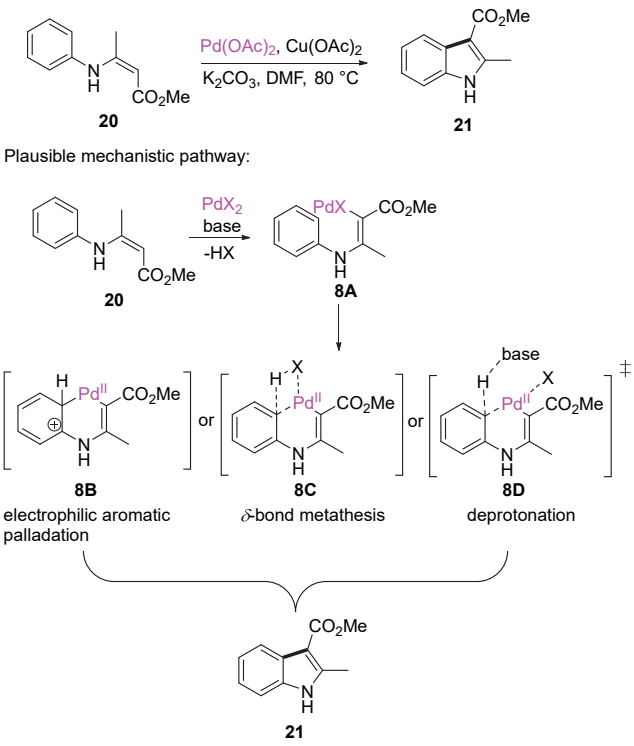


图式 6 金催化下邻羟基芳基烯胺酮的炔基化/环化反应
Scheme 6 Gold-catalyzed alkynylation/cyclization of *o*-hydroxyarylenaminones



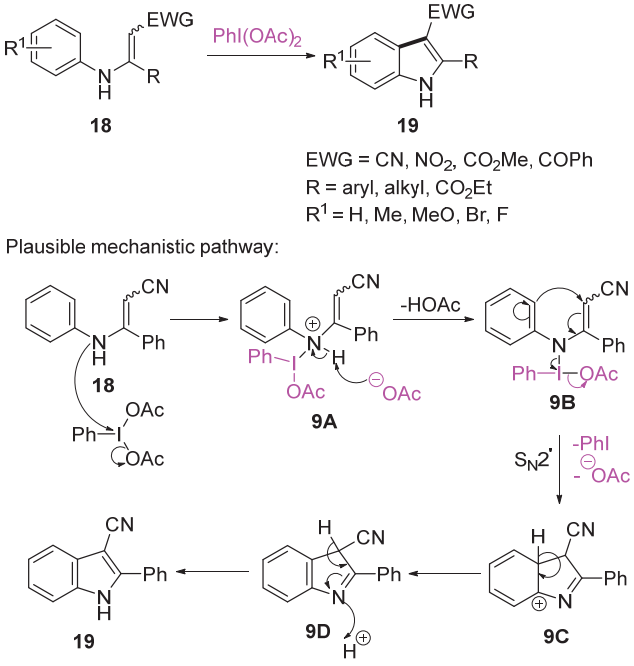
图式 7 *N*-芳基烯胺酮的氧化环化反应
Scheme 7 Oxidative cyclization of *N*-aryl enaminones

(中间体**8C**)或者是碱促进的去质子化(中间体**8D**), 随后上述中间体经还原消除得到吲哚产物 **21** 以及零价钯复合物. 而零价钯复合物又可以被醋酸铜氧化为二价钯, 循环使用.



图式 8 钯催化 *N*-芳基烯胺酮的氧化环化反应
Scheme 8 Palladium-catalyzed oxidative cyclization of *N*-aryl enaminones

2009 年, 赵康和杜云飞课题组[21a]报道了一种高价碘催化的 *N*-芳基烯胺酮分子内氧化成环反应(Scheme 9). 高价碘试剂二醋酸碘苯(PIDA)可以代替过渡金属醋

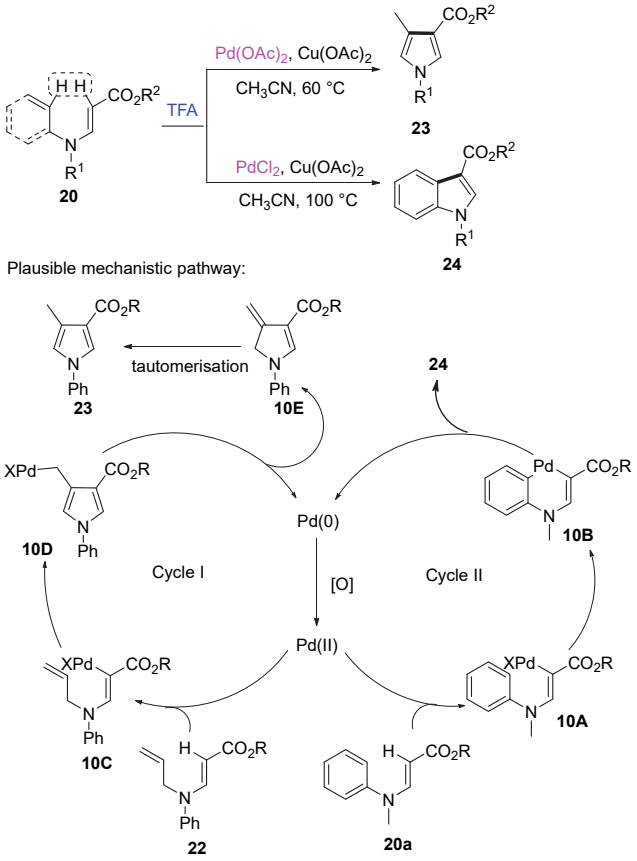


图式 9 PIDA 催化 *N*-芳基烯胺酮的氧化环化反应
Scheme 9 PIDA catalyzed oxidative cyclization of *N*-aryl enaminones

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

酸钯, 得到吲哚类分子内氧化成环产物. 该反应具有底物适用范围广、条件温和以及无金属参与等特点. 作者认为反应机理是分子内 S_N2 取代类型的成环反应: 首先 *N*-芳基烯胺酮和 PIDA 反应形成相应的高价碘中间体 **9A**, 随后丢失一分子乙酸得到中间体 **9B**, 中间体 **9B** 分子中的 N—I 键可以发生裂解, 伴随着亲电环化以及相应的质子消除得到中间体 **9D**. 最后, 中间体 **9D** 又可以发生异构化得到产物 **19**.

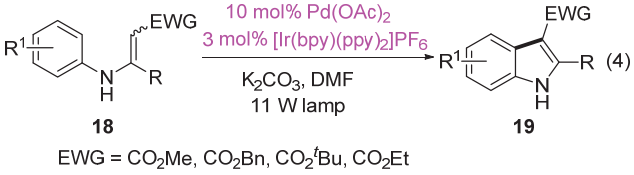
2014 年, 关正辉课题组[18e]报道了钯催化的叔烯胺 **20** 氧化成环反应构筑 1,3,4-三取代吡咯或吲哚化合物. 在醋酸钯作为催化剂, 醋酸铜作为氧化剂和三氟乙酸作为添加物条件下, 叔烯胺 **20** 在乙腈中发生氧化成环反应以中等产率得到 1,3,4-三取代吡咯 **23** 或 1,3-二取代吲哚 **24** (Scheme 10). 叔烯胺酮的交叉偶联反应较少, 这是因为和仲烯胺酮相比, 它们在钯催化下的 C—H 活化反应中并不活泼. 本方法通过三氟乙酸增加钯催化剂的亲电性, 实现叔烯胺酮的 C—H 芳基化反应. 可能反应机理如下: 叔烯胺酮 **20a** 在酸性条件下首先发生亲电钯化反应得到烯基钯中间体 **10A**, 随后通过成环反应得到中间体 **10B**, 然后通过 *β*-氢消除以及异构化得到产物吲哚 **24**. 零价钯复合物又可以被醋酸铜氧化变成活泼的二价钯中间体.



图式 10 钯催化的叔胺氧化环化反应

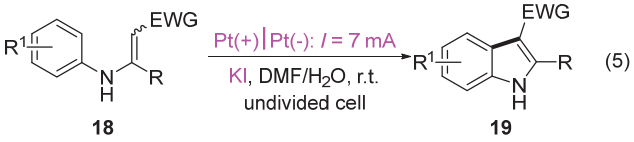
Scheme 10 Palladium-catalyzed oxidative cyclization of tertiary enamines

同年, Rueping 课题组[19a]报道了钯和光催化剂组合 *N*-芳基烯胺酮的分子内 C—H 芳基化反应(Eq. 4). 与以前的报道相比, 通过使用可见光并避免使用过量的氧化剂或金属盐, 可以实现芳香烯胺 **18** 的 C—H 活化反应, 并且可以在温和的反应条件下以良好的产率获得各种吲哚衍生物 **19**.



(4)

2017 年, 雷爱文课题组[20]报道了碘介导, 电催化 *N*-芳基烯胺 **18** 的分子内氧化成环反应合成取代吲哚 **19** (Eq. 5). 当 *N*-吡啶基烯胺用作底物时, 还可以生成咪唑并[1,2-*a*]吡啶. 上述工作为吲哚的合成提供了一种环境友好的方法. 通过使用碘化钾作为电解质, 反应在室温下高效进行. 此外该反应还具有良好的官能团耐受性等特点. KI 不仅仅是用作电解质, 也参与氧化环化反应的氧化还原过程.



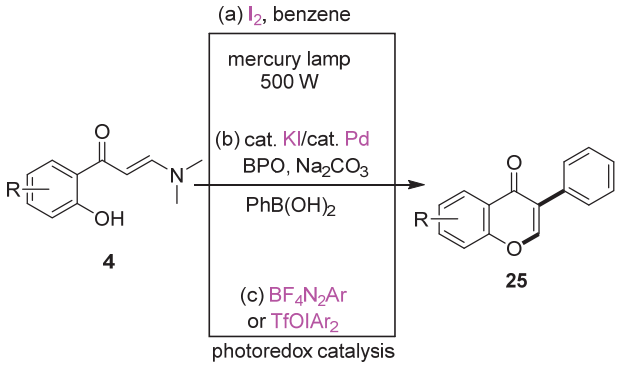
(5)

1.4.2 分子间芳基化

关于邻羟基苯基烯胺酮的分子间芳基化的研究也很多, 具体包括: (1) 2014 年, 张尊听课题组[22]报道了邻羟基苯基烯胺酮在光照和碘催化条件下, 发生分子内成环反应和分子间芳基化反应得到 3-芳基色酮. (2) 2019 年, 万结平课题组[23]报道了一种烯胺酮的瞬态可循环卤化偶联(TRHC)反应合成异黄酮的新方法. 该方法以邻羟基苯基烯胺酮 **4** 和芳基硼酸为反应底物, 钯和碘化钾为催化剂, 在过氧化二苯甲酰(BPO)氧化下, 以乙醇为溶剂, 80 ℃下反应 24 h, 生成产物异黄酮 **25**. 与传统的交叉偶联策略不同, 该方法通过一种瞬时的 C—H 卤化反应, 从而顺利地完成 *C*-芳基化反应. (3) 2020 年, Iaroshenko 课题组[24]报道了一种邻羟基苯基烯胺酮 **4** 与光催化产生的芳基自由基发生连续多米诺成环芳基化反应得到异黄酮. 该反应分别使用 Eosin Y 以及 $Ru(bpy)_3Cl_2•6H_2O$ 作为光催化剂, 芳基偶氮四氟硼酸盐芳基鎓盐或三氟二芳基碘酸盐作为芳基自由基的前体.

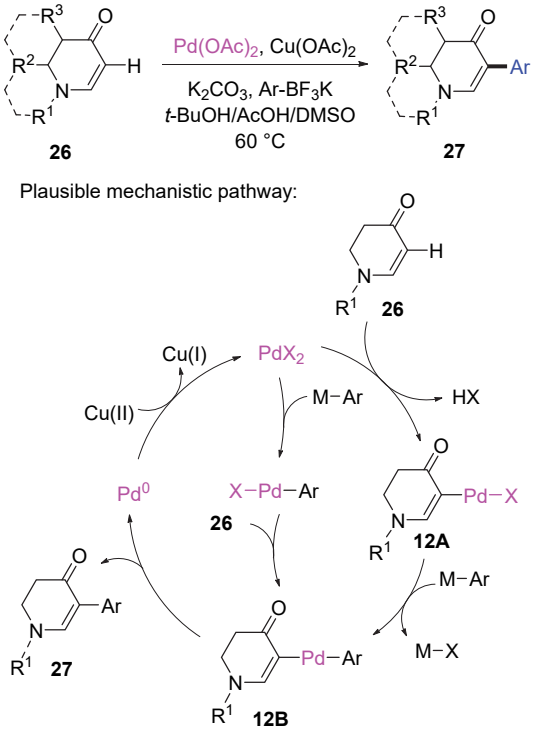
 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

该反应具有产率高，光催化剂较便宜等优点.



图式 11 邻羟基苯基烯胺酮与芳基硼酸瞬态可循环卤化偶联
Scheme 11 Transient and recyclable halogenation coupling of *o*-hydroxyphenyl enaminones and aryl boronic acids

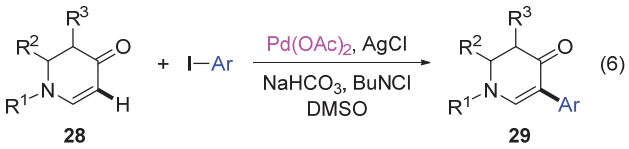
2008 年，Georg 课题组[25]报道了烯胺酮分子间的芳基化反应(Scheme 12). 该反应以环烯胺酮与芳基三氟硼酸钾为底物，在碱 K_2CO_3 的作用下，以 $Pd(OAc)_2$ 为催化剂、$Cu(OAc)_2$ 为氧化剂，在混合溶剂叔丁醇、醋酸和二甲亚砜(V∶V∶V=20∶5∶1)中反应 3～12 h，得到芳基化的烯胺酮产物，首次实现了烯胺酮的分子间芳基化反应. 反应机理是：以烯胺酮 **26** 首先进行亲电进攻得到钯中间体，随后发生去质子化形成相应的二价钯中间体 **12A**，**12A** 可以发生转金属和还原消除反应得到相应的



图式 12 钯催化的烯胺酮的芳基化反应
Scheme 12 Palladium(II)-catalyzed direct arylation of enaminones

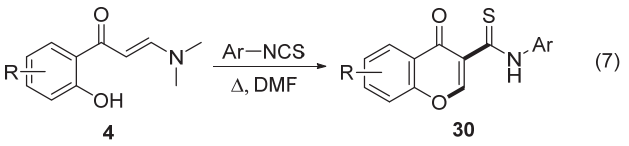
芳基化烯胺酮产物 **27**. 最后醋酸铜可以作为氧化剂瞬间把零价钯氧化变成二价钯，完成催化循环.

2013 年，该课题组[26]又报道了环状烯胺酮 **28** 和芳基碘化物在钯催化下反应得到分子间芳基化产物 **29** (Eq. 6). 和原来的工作相比，该反应使用更加易得和便宜的芳基碘化物代替芳基三氟硼酸钾. 同时使用[Pd(OAc)$_2$/AgCl/NaHCO$_3$/BuNCl]反应体系代替原来的反应体系[Pd(OAc)$_2$/Cu(OAc)$_2$/K$_2$CO$_3$]，实现了环状烯胺酮的分子间芳基化反应. 反应具有区域选择性高、底物适用范围广等特点.



1.5 烯胺酮与异氰酸酯、异腈化合物的反应

2018 年，Yarovenko 课题组[27]报道了邻羟基烯胺酮和异硫氰酸酯反应，可以生成 3-(*N*-芳基硫代氨甲酰)色酮(Eq. 7). 反应条件简单，不需要任何催化剂.



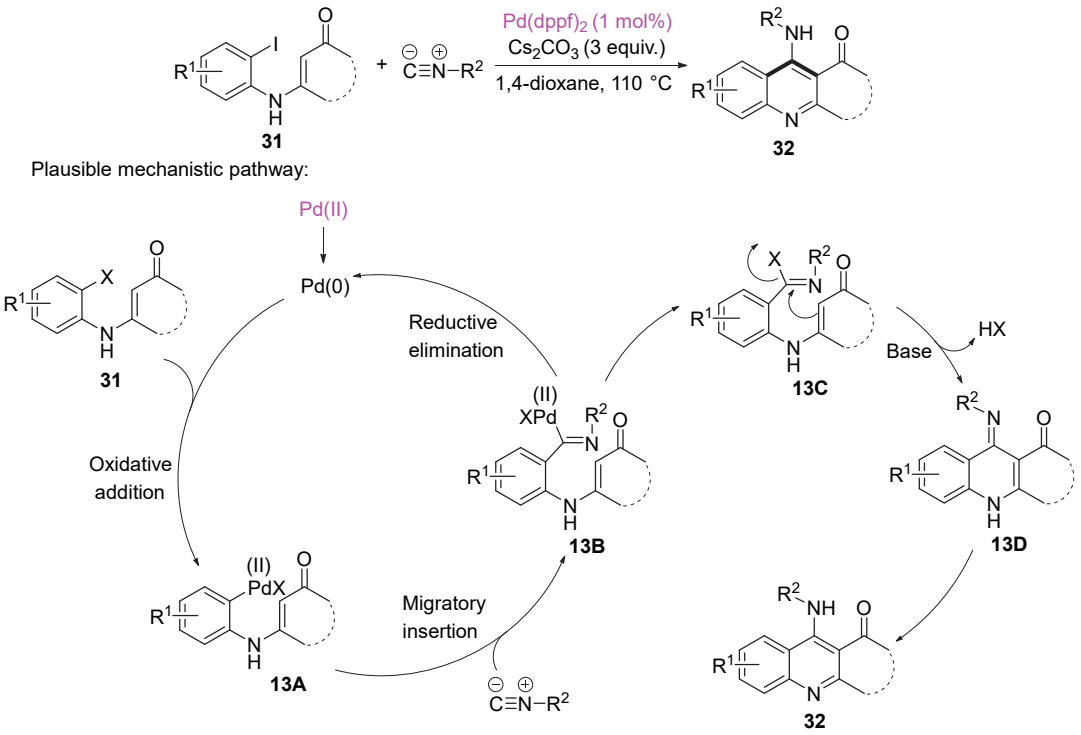
2014 年，纪顺俊课题组[28]报道了一种由钯催化的烯胺酮与异腈发生周环反应的新方法(Scheme. 13)，在 $Pd(dppf)_2$ 催化下，以 Cs_2CO_3 为碱，烯胺酮 **31** 与异腈类化合物反应，经过[5＋1]周环反应形成稳定的六元环，合成喹啉类化合物 **32**. 可能反应机理如下：化合物 **31** 在 Pd(0)作用下发生氧化加成得到的中间体 **13A**，然后与异氰化物发生迁移插入得到中间体 **13B**，还原消除得到中间体 **13C** 和 Pd(0)催化剂. 随后，在碱基条件下发生分子内 S_N2 取代反应得到中间体 **13D**，最后异构化得到产物 **32**.

2018 年，江焕峰等[29]报道了在室温条件下，烯胺酮与异腈反应生成酰胺取代的烯胺酮化合物(Scheme 14). 以醋酸钯为催化剂，铜盐为氧化剂，在碱性条件下，烯胺酮与异腈化物发生氧化偶联反应，得到不同类型的酰胺取代的烯胺酮化合物.

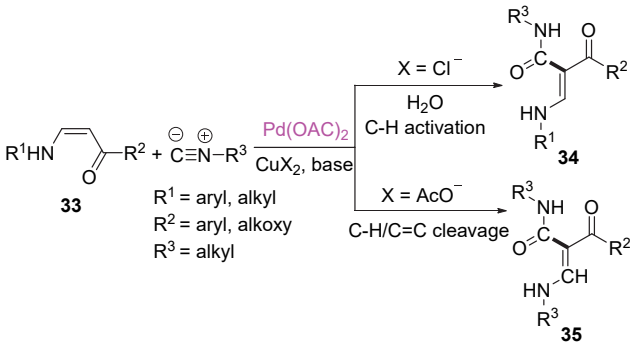
1.6 三氟甲基化

2017 年，江焕峰课题组[30]报道了一种在烯胺酮的三氟甲基化方法(Scheme 15). 该方法使用三氟甲基磺酸钠为三氟甲基源，以叔丁基过氧化氢(TBHP)为氧化剂，在 DMF 中，50 ℃下，搅拌 12 h，可以中等产率得到

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



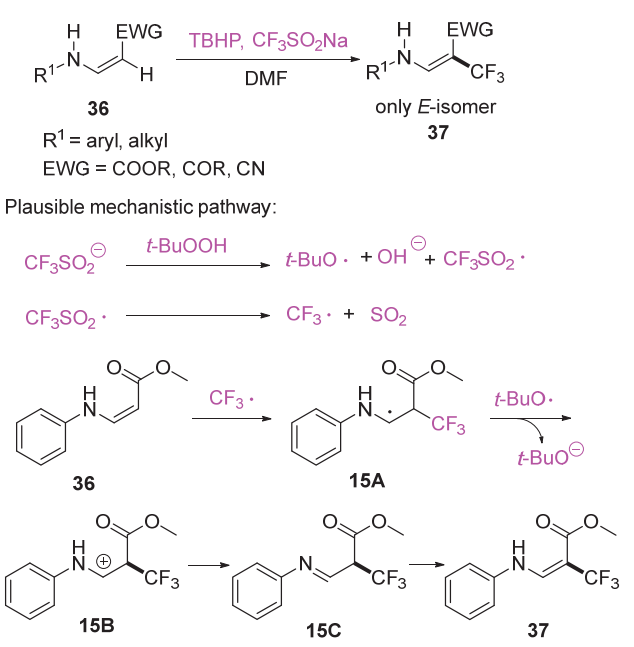
图式 13 烯胺酮与异腈的周环反应
Scheme 13 Cyclic reaction of enamine and nitrile



图式 14 钯催化的(*Z*)-烯胺化合物和异腈化合物的氧化偶联反应
Scheme 14 Palladium-catalyzed oxidative coupling reactions of (*Z*)-enamines with isocyanides

三氟甲基化烯胺酮. 该方法避免了使用较为昂贵的Togni、CF_3I、Umemoto 等三氟甲基化试剂, 且底物范围更加广泛. 可能的反应历程是: CF_3SO_2Na 和 TBHP 生成三氟甲基自由基, 随后和烯胺酮生成自由基中间体 **15A**. **15A** 被氧化为中间体 **15B**, 随后经过脱氢反应得到亚胺中间体 **15C**, 最后异构化得到最终产物 **37**.

同年, 阳华课题组[31]报道了一种光催化下叔烯胺酮 **4** 的三氟甲基化方法(Scheme 16). 烯胺酮与 Ph_2SCF_3-OTf、醋酸钠盐、三(2-苯基吡啶)合铱在丙酮中用白光 LED 灯照射 6 h, 由光引发的三氟甲基自由基可与烯胺酮反应, 可在烯胺酮 **4** 中引入三氟甲基, 继而环化形成

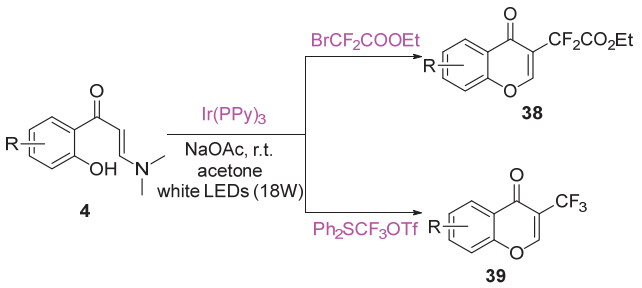


图式 15 烯胺酮与三氟甲基磺酸钠的三氟甲基化反应
Scheme 15 Trifluoromethylation of enaminones with trifluoromethane sulfinate

色酮分子 **39**; 此外, 当使用卤代二氟甲基乙酸乙酯($BrCF_2COOEt$)为官能团化来源时, 又可在烯胺酮分子内引入二氟甲基乙酸脂官能团.

2018 年, 杜云飞课题组[32]报道了一种 Togni 试剂介

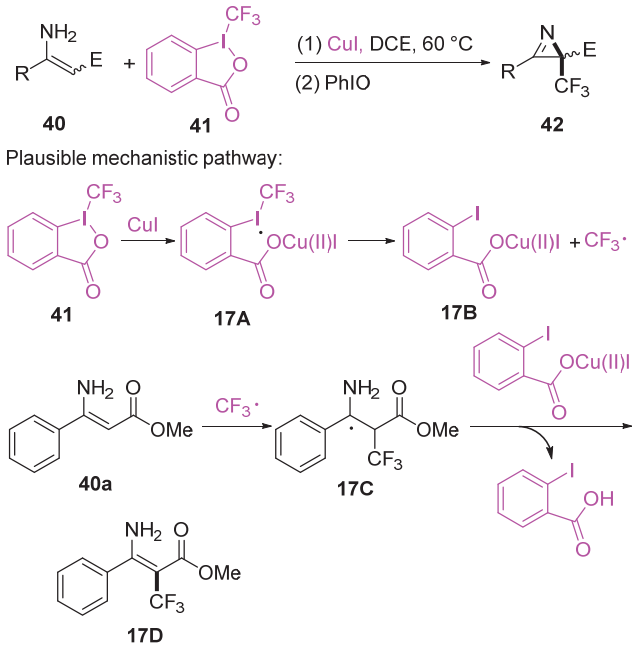
 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



图式 16 可见光驱使的烯胺酮三氟甲基化反应

Scheme 16 Visible-light-driven trifluoromethylation of enaminones

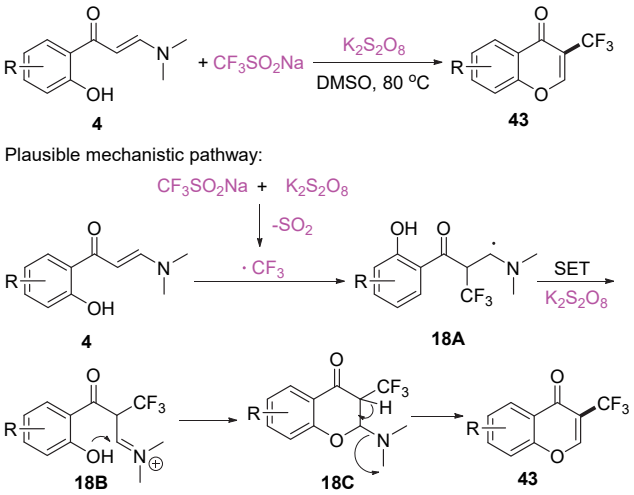
导的烯胺酮三氟甲基化反应(Scheme 17). 该方法使用 Togni 试剂为三氟甲基源, 以碘化亚铜(CuI)为催化剂, 成功地将三氟甲基引入到烯胺酮的 α 位碳原子上, 随后还可在亚碘酰苯(PhIO)中发生分子内环化反应生成二氢氮杂丙烯啶类化合物. 可能的反应机理是: 碘化亚铜活化 Togni 试剂形成中间体 **17A**, 随后释放出三氟自由基. 然后, 烯胺酮 **40a** 和三氟自由基反应得到中间体 **17C**, 随后通过电子转移得到三氟甲基化产物 **17D**.



图式 17 Togni 试剂介导的烯胺酮三氟甲基化反应

Scheme 17 Togni reagent-mediated trifluoromethylation of enaminone

2020 年, 万结平课题组[33]报道了一种通过烯胺酮出发合成3-三氟甲基色酮的方法(Scheme 18). 该方法以邻羟基苯基烯胺酮 **4** 与三氟甲基亚硫酸钠(CF_3SO_2Na)为反应底物, 以过硫酸钾($K_2S_2O_8$)为氧化剂, 二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 80 ℃条件下反应, 经偶联和环化反应一步生成 3-三氟甲基色酮 **43**. 可能的反应历程如下: CF_3SO_2Na 和 $K_2S_2O_8$ 生成三氟甲基自由基, 随后和烯胺酮 **4** 反应得到中间体 **18A**, 再经过单电子转移的得到中间体 **18B**. **18B** 经过分子内成环以及消除反应的得到 3-三氟甲基色酮 **43**.



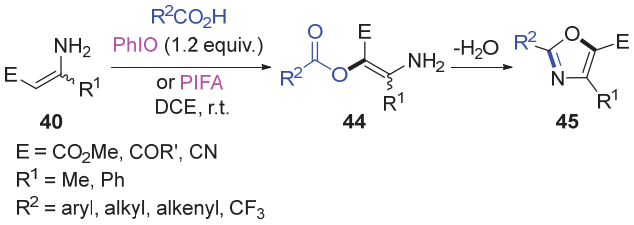
图式 18 烯胺酮的 C—H 三氟甲基化和色酮环化

Scheme 18 C—H Trifluoromethylation and chromone annulation of enaminones

2 C—O 键构筑

2.1 酰氧化

杜云飞等[34a-34b]报道了使用亚碘酰苯(PhIO)或者[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(PIFA)作为氧化剂在烯胺化合物中引入酰氧基或者三氟乙酰基的方法(Scheme 19). 该方法温和方便, 烯胺化合物 **40** 和羧酸在 1.2 equiv.的亚碘酰苯(PhIO)或[双(三氟乙酰氧基)碘]苯(PIFA)促进下, 在室温下即可得到氧化偶联产物 **44**. 化合物 **44** 还可通过分子内脱水缩合生成噁唑类化合物 **45**.

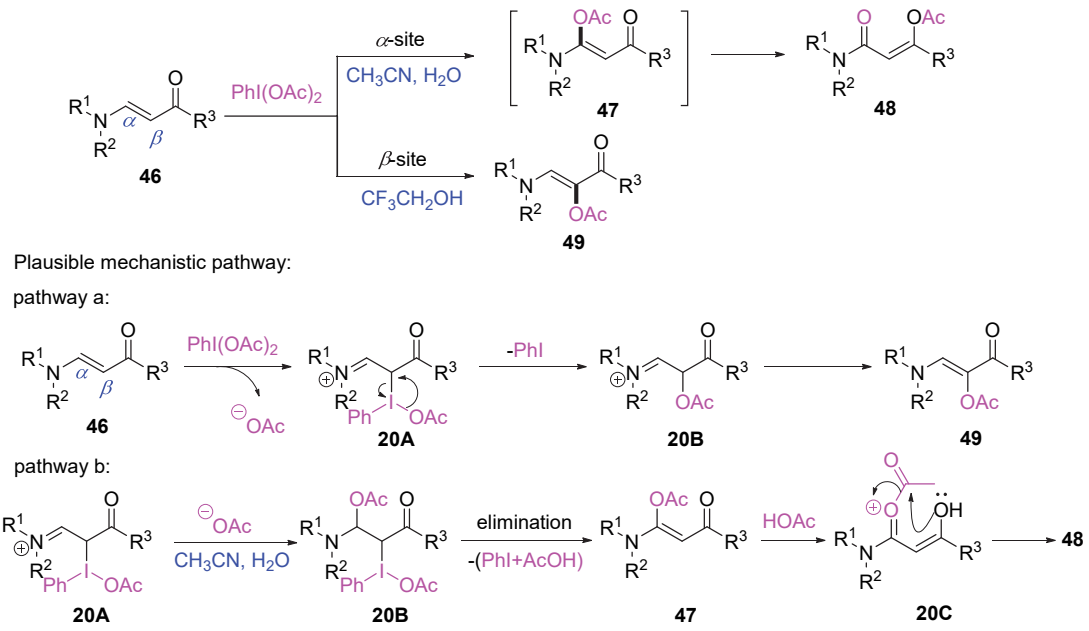


图式 19 亚碘酰苯催化下的烯胺酮与羧酸的 C—O 偶联反应

Scheme 19 C—O coupling reaction of enamines and carboxylic acid catalyzed by PhIO

2018 年, Loh 等[35]报道了一种在无金属条件下, 叔烯胺酮 **46** 与二醋酸碘苯 $PhI(OAc)_2$ 进行了位点选择性的酰基化反应(Scheme 20), 以较高收率得到的(*E*)-醋酸取代的乙烯酯衍生物. 通过选用不同的溶剂, 可高度选择性地得到 α 位取代或 β 位取代产物. 值得注意的是, α 位取代产物又可以转化为酰胺化合物. 该反应具有反应条件温和(室温、无金属、空气氛围)、底物范围广等优点.

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



图式 20 非金属条件下叔烯胺酮的高位点选择性 C—H 酰基化反应
Scheme 20 Highly site-selective metal-free C—H acyloxylation of tertiary enaminones

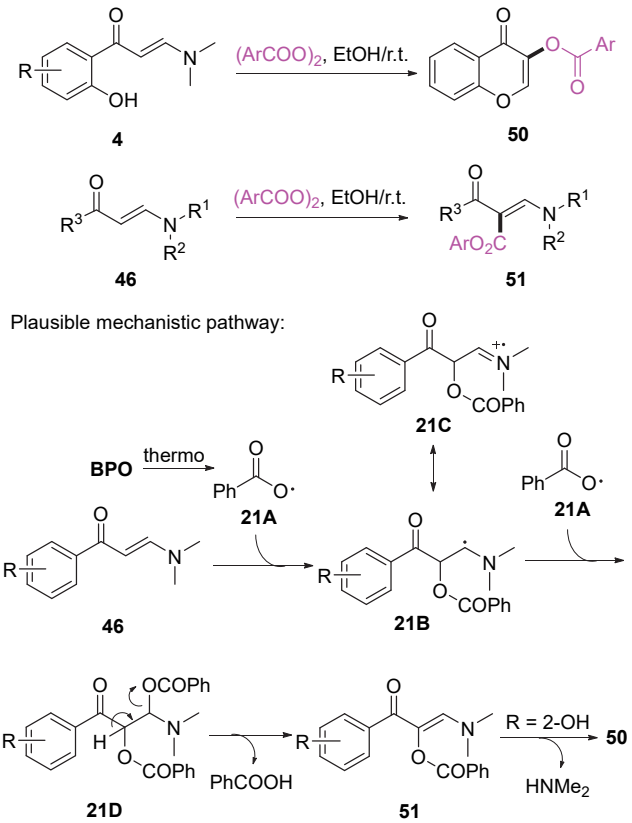
其可能的反应机理为: 首先, 烯胺酮 **46** 和二醋酸碘苯生成中间体 **20A**, 然后有两种反应路径. 第一种路径中, 中间体 **20A** 可能重排得到中间体 **20B**, 随后亚胺键异构化得到产物 **49**. 在第二种路径中, 醋酸负离子可能进攻中间体 **20A** 的亚胺键得到中间体 **20B**, 随后发生消除反应得到中间体 **47**. 在乙酸促进下, 中间体 **20C** 重排为产物 **48**.

2018 年, 万结平团队[36]报道了一种叔烯胺酮酰氧化的方法(Scheme 21), 在室温条件下, 以芳基过氧化物为偶联剂, 邻羟基苯基烯胺酮 **4** 与过氧化苯甲酰(BPO)在 DMF 中发生分子内环化可得 3-酰氧基色酮 **50**. 烯胺酮 **46** 也可以在相同条件下生成 2-酰氧基烯胺酮 **51**. 其可能的反应机理为: BPO 在热诱导下发生 O—O 键裂解得到自由基 **21A**, 然后和底物 **46** 发生偶联得到中间体 **21B** 和 **21C**. 上述中间体和自由基 **21A** 发生偶联反应得到中间体 **21D**, 消除苯甲酸得到产物 **51**. 如果 R 是邻位羟基, 发生成环反应得到产物 **50**.

2016 年, 段希焱课题组[37]报道了烯胺酮化合物 **7** 在 KI/TBHP 作用下和羧酸化合物发生偶联成环反应生成 2-酰氧基 2*H*-氮杂丙烯啶 **52** (Eq. 8). 该反应不仅一步构筑了 C—O 键和 C—N 键, 而且还具有底物适用范围广、反应时间短、产率高等优点.

2.2 烷氧化

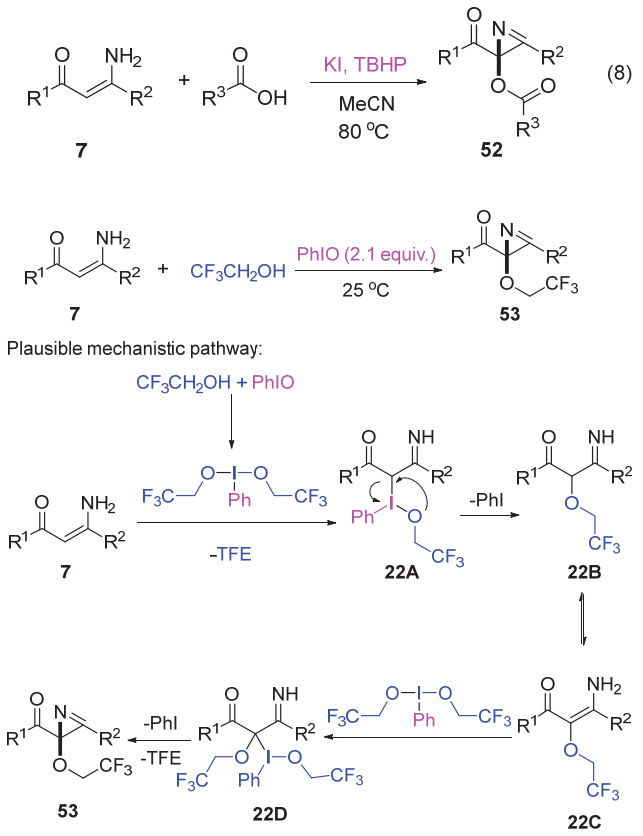
2013 年, 杜云飞团队[38]报道了烯胺酮化合物 **7** 在亚碘酰苯(2 equiv.)和三氟乙酸作用下反应生成三氟乙氧基化 2*H*-氮杂丙烯啶 **53** (Scheme 22). 值得注意的是,



图式 21 叔烯胺酮的热引发自由基 C—H 酰化反应
Scheme 21 Thermoinduced free-radical C—H acyloxylation of tertiary enaminones

在 1 equiv.亚碘酰苯介导下, 生成了三氟乙氧基取代的烯胺酮 **22C** 以及三氟乙氧基化 2*H*-氮杂丙烯啶 **53** 混合

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

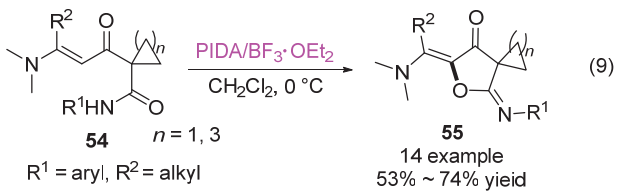


图式 22 亚碘酰苯介导的烯胺化合物三氟乙氧化和氮杂丙烯啶化反应

Scheme 22 PhIO-mediated trifluoroethoxylation and azirination of enamines

物. 可能的反应机理为: 三氟乙醇和亚碘酰苯生成的活性中间体和烯胺酮 **7** 反应生成中间体 **22A**, 随后发生分子内重排反应得到亚胺中间体 **22B**, 再互变异构得到三氟乙氧基取代的烯胺酮 **22C**, 继而重复该过程得到中间体 **22D**, 最后分子内成环得到 2*H*-氮杂丙烯啶 **53**.

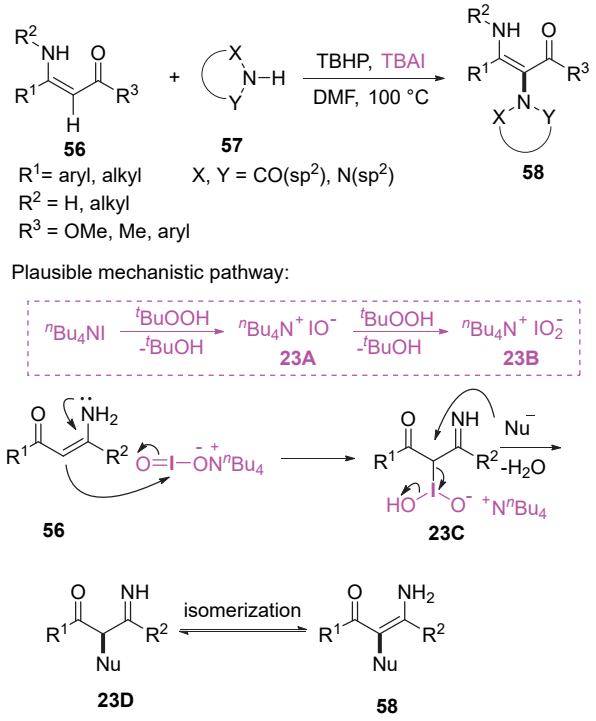
2015 年, 董德文课题组[39]报道了一种以二醋酸碘苯(PIDA)为介导的使烯胺酮氧环化成二氢呋喃的反应(Eq. 9). 以二氯甲烷(DCM)为溶剂, 烯胺酮 **54** 与二乙酸碘苯(PIDA)、三氟化硼乙醚在室温下反应, 可得到 C—O 键偶联的二氢呋喃类产物 **55**.



3 C—N 键构筑

3.1 氨基化

2014 年, 杜云飞课题组[40]报道了一种以四丁基碘化铵(TBAI)为催化剂、叔丁基过氧化氢(TBHP)作为氧化剂, 实现了烯胺酮与缺电子胺之间的 C(sp^2)—N 键的偶联的方法(Scheme 23). 这种新策略能够快速高效地构筑在有机合成中十分有用的二氨基烯烃衍生物. 此外, 该反应还具有起始材料容易获得、广泛的底物范围和无过渡金属参与等优点. 可能的反应机理是: 首先, TBAI 被 TBHP 氧化生成四丁基次碘酸铵 **23A**, 随后再被氧化为四丁基碘酸铵 **23B**, 烯胺酮 **56** 首先和中间体 **23B** 发生亲电加成生成中间体 **23C**. 中间体 **23C** 随后和亲核试剂发生亲核取代反应得到亚胺中间体 **23D**, 最后亚胺中间体发生异构化得到产物 **58**.



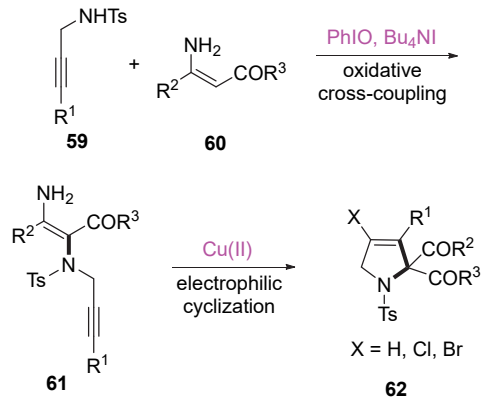
图式 23 烯胺酮和缺电子胺的直接氧化偶联

Scheme 23 Direct oxidative coupling of enaminone and electron-deficient amines

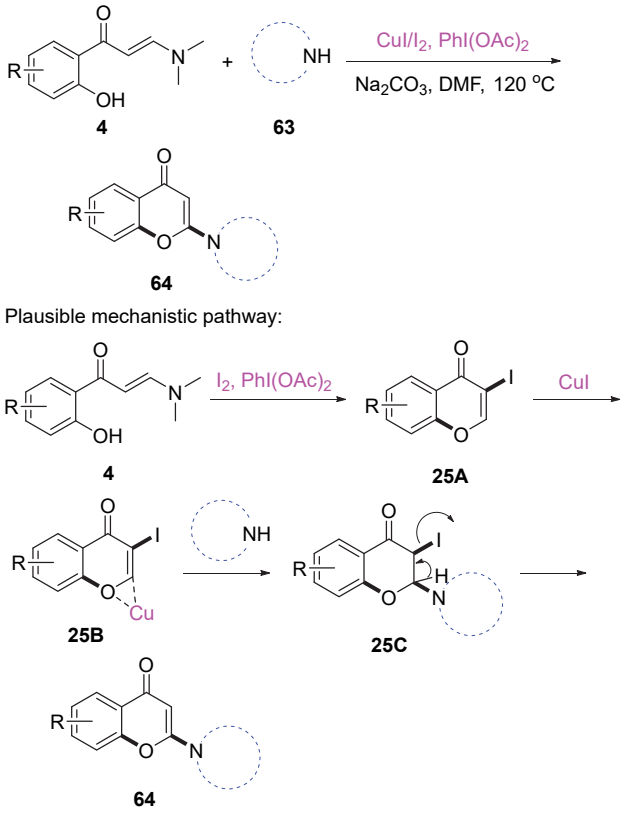
2015 年, 范仁华课题组[41]报道了一种 PhIO/TBAI (亚碘酰苯/四丁基碘化铵)介导的烯胺酮 **60** 和炔丙基胺 **59** 的氧化交叉偶联反应(Scheme 24). 值得注意的是, TBAI 对该反应非常重要, 可以有效地活化亚碘酰苯. 而生成的偶联产物 **61** 又能够在二价铜介导下发生成环反应得到多取代的 3-吡咯啉 **62**.

2020 年, 万结平课题组[42]报道了一种铜催化下烯胺酮的 β-C(sp^2)-H 氮杂环化反应生成 C2-氮杂环取代色酮的新方法(Scheme 25). 该方法在 CuI、I_2 和 PhI(OAc)$_2$ 介导下, 以 Na_2CO_3 为碱, 以较高产率得到 2 位杂环取代的色酮化合物. 可能的反应机理如下: 邻羟基苯基烯胺酮 **4** 在 I_2 和 PhI(OAc)$_2$ 介导下高效得到碘代色酮 **25A**,

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



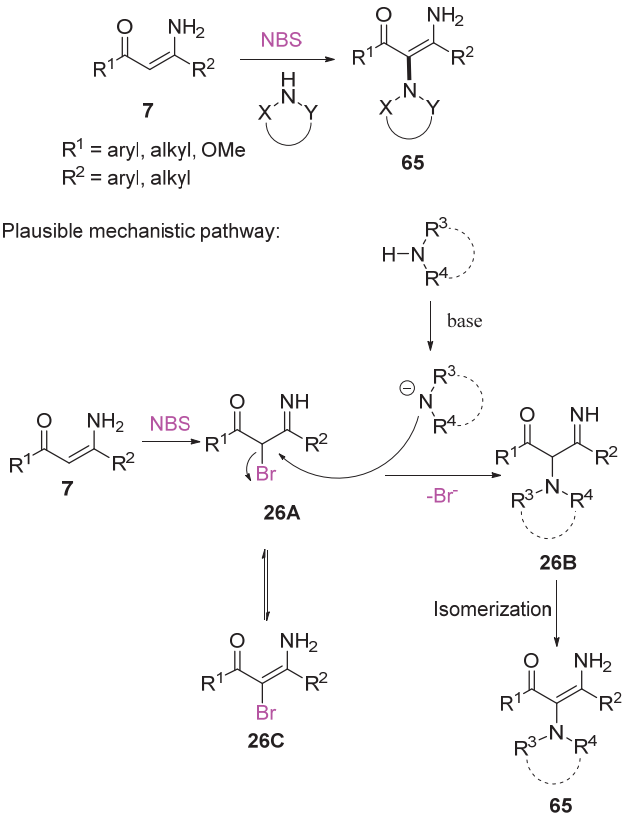
图式 24 高价碘介导的烯胺酮与炔胺的氧化交叉偶联反应
Scheme 24 Iodine(III)-mediated oxidative cross-coupling of enaminone and propargylamines



图式 25 烯胺酮的氮杂环芳化生成 C2-氮化色酮
Scheme 25 Toward C2-nitrogenated chromones by N-heteroarylation of enaminones

随后色酮和铜试剂形成配合物 **25B**, 氮杂环亲核加成得到中间体 **25C**, 最后通过消除反应得到产物 **64**.

2021 年, 段希焱课题组[43]报道了一种 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)促进下烯胺酮化合物和氮杂环的 C—H 胺化反应得到 N-杂环取代的烯胺酮化合物(Scheme 26). 该反应具有操作简单, 原料便宜等优点. 可能的反应机理是: 首先, 烯胺酮 **7** 在 NBS 作用下生成溴代烯胺酮化合物 **26A**, 随后和氮杂环负离子发生取代反应得到亚胺中间体 **26B**, 最后互变异构得到 N-杂环取代的烯胺酮化合物 **65**.



图式 26 NBS 促进的烯胺酮 C—H 胺化反应
Scheme 26 NBS-promoted C—H amination of enaminones

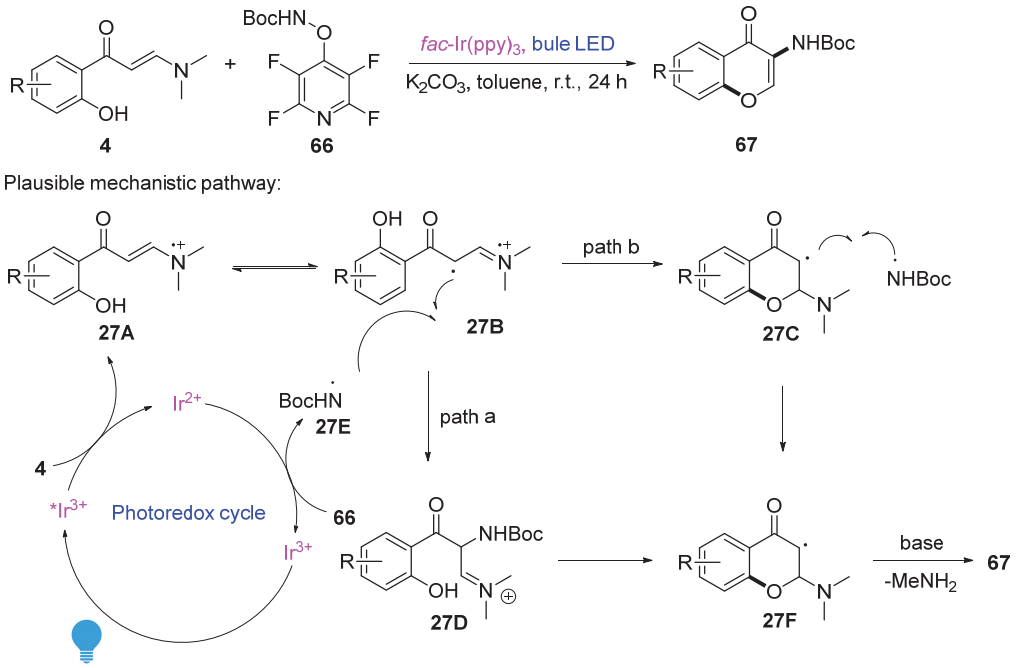
2022 年, 阳华课题组[44]报道了一种邻羟基芳基烯胺酮的光催化级联反应构筑 3-氨基色酮的新方法(Scheme 27). 该方法在光催化剂 *fac*-Ir(ppy)$_3$、碱和光照条件下, 以中等或较高产率得到 3 位氨基取代的色酮化合物. 可能的反应机理如下: 在蓝色光的照射下, 光催化剂 *fac*-Ir(ppy)$_3$ 首先激发形成高活性物种**fac*-Ir(ppy)$_3$. 随后邻羟基苯基烯胺酮 **4** 与该活性物种通过单电子转移过程生成中间体 **27A** 以及 Ir^{II}, 高活性的 Ir^{II} 又会氧化 **66** 得到氨基自由基 **27E**. 中间体 **27A** 发生自由基转位得到中间体 **27B**, 并被氨基自由基 **27E** 捕获生成中间体 **27D**, 随后在碱性条件下发生消除反应丢失二甲胺得到产物 **67**. 作者也给出了第二种可能的反应历程: 自由基中间体 **27B** 首先成环形成环状自由基中间体 **27C**, 随后与氨基自由基 **27E** 发生自由基交叉偶联反应得到中间体 **27F**, 随后发生消除反应得到产物 **67**.

4 C—X 键构筑

4.1 卤化

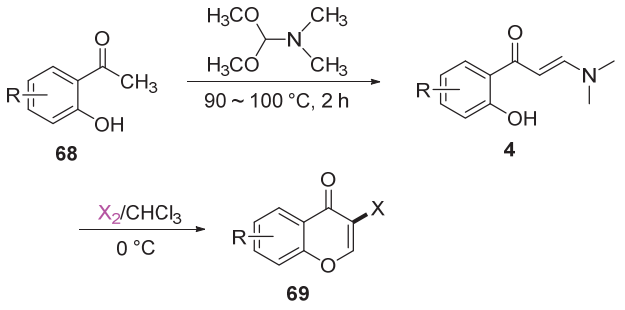
早在 1979 年, Gammill[45a]就发表过一篇关于将叔烯胺酮卤化的报道(Scheme 28), 邻羟基苯乙酮首先与

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



图式 27 烯胺酮的氮杂环芳化生成 C2-氮化色酮

Scheme 27 Toward C2-nitrogenated chromones by N-heteroarylation of enaminones

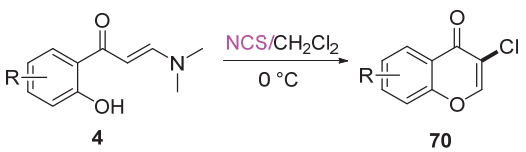


图式 28 叔烯胺酮的卤化反应

Scheme 28 Halogenation of tertiary enaminone

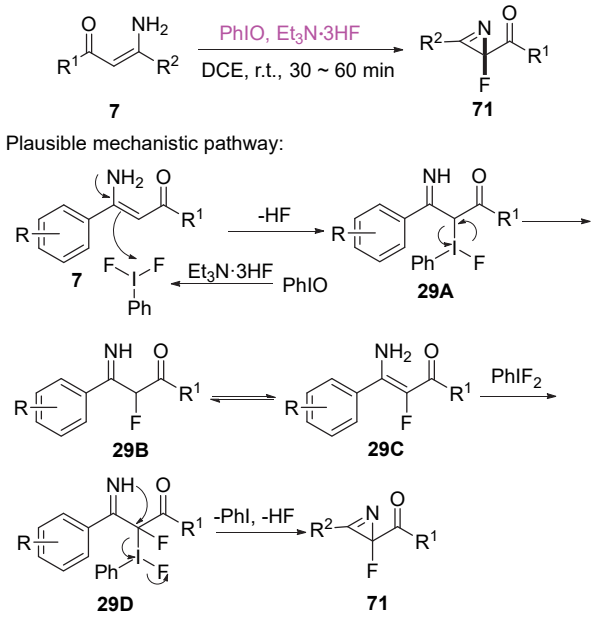
N,*N*-二甲基碳酸二甲酯在加热条件下反应 2 h, 合成邻羟基苯基烯胺酮分子 **4**, 然后再与卤单质发生卤化反应, 得到卤代色酮 **69**. 一些课题组[45b-45c]也使用该方法合成异黄酮.

2018 年, Langer 课题组[46]报道了邻羟基苯乙酮在 *N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)参与生成 3-氯色酮(Eq. 10). 该反应具有条件温和、产率高等优点. 此外 3-氯色酮又能够和 3-甲基-5 氨基吡唑生成苯并呋喃嘧啶.



(10)

同年, 杜云飞课题组[47]报道了通过烯胺酮出发构筑 *α*-氟代二氢氮杂丙烯啶的方法(Scheme 29). 在亚碘酰苯介导下, 烯胺酮 **7** 与三乙胺氢氟酸盐(Et_3N•3HF)发生反应生成 *α*-氟代烯胺酮, 随后在 DCE 中发生分子内环化生成 *α*-氟代二氢氮杂丙烯啶 **71**.



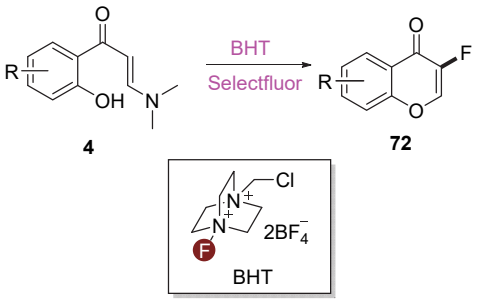
图式 29 烯胺酮的氟化反应

Scheme 29 Fluorination of enaminone

2020 年, 阳华课题组[48]报道了一种在温和的反应条件下, 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)调控的选择性氟化反应, 合成了 3-氟化色酮类化合物(Eq. 11). 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(Selectfluor)

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

是一种新型的、安全和易于操作的试剂, 可与多种亲核试剂发生反应形成 C—F 键. 烯胺酮与 Selectfluor 在 BHT 和醋酸钠(NaOAc)参与下“一锅法”构筑 C—F 键和 C—O 键, 实现了烯胺化合物的氟化反应.

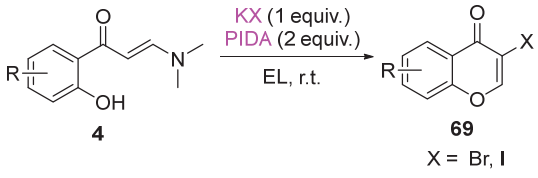


(11)

2019 年, Maddani 等[49]报道了一种通过氢卤酸和 DMSO 合成卤化烯胺酮的方法(Eq. 12). 作者认为二甲基亚砜和卤素(DMS•X_2)是反应的关键中间体, 并参与了烯胺酮的卤化反应. 该反应具有反应试剂便宜、反应时间短、产率高等优点.

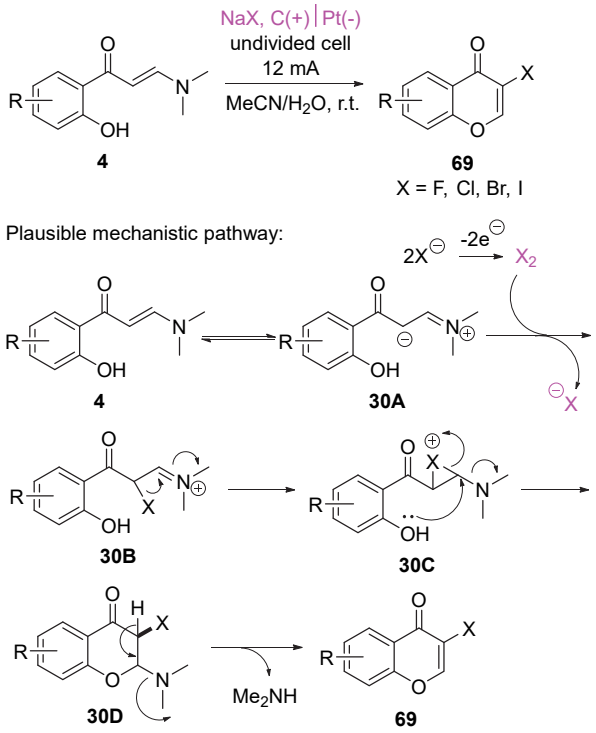
(12)

2020 年, 刘云云和万结平课题组[50]报道了一种以简单的卤化钾为卤素源, 二醋酸碘苯(PIDA)为氧化剂, 通过原位卤化氧化合成 3-卤代色酮 **69** 反应(Eq. 13). 作者认为反应不是自由基机理, 而是经历通过卤鎓中间体. 与依赖卤素、卤代酸或 *N*-卤代琥珀酰亚胺作为卤素源的已知合成方法相比, 该方法因其更高的原子经济性和操作友好型而具有吸引力, 从而为制备有用的卤代色酮化合物提供了一种实用的方法.



(13)

2021 年, 万结平课题组[51]报道了一种以卤化钠(NaX)为卤素源的烯胺类电化学 C—H 卤化反应(Scheme 30). 作者认为卤素阴离子在阳极处的氧化产生分子卤素. 异构体 **30A** 发生亲电卤化反应生成中间体 **30B**, 随后形成的卤鎓离子 **30C** 发生分子内亲核取代反应得到中间体 **30D**. **30D** 消除二甲胺得到产物 **69**. 值得一提的是, 富含电子的芳烃也可以进行上述转化. 此外, 该反应具有卤素源便宜易得、环境友好、底物适用范围广等优点.



图式 30 以卤化钠(NaX)为卤素源的烯胺类电化学 C—H 卤化反应

Scheme 30 Electrochemical C—H halogenations of enaminones with sodium halide (NaX) as halogen source

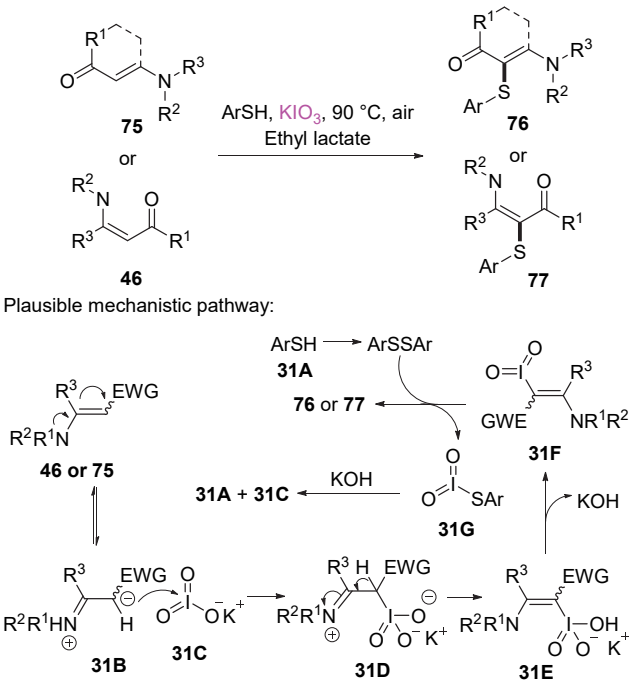
5 C—S/C—Se 键构筑

5.1 芳基硒化和硫醇化

2016 年, 万结平课题组[52]报道了一种将烯胺酮化合物硫醇化的方法(Scheme 31), 该方法以碘酸钾(KIO_3)为催化剂, 以二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 烯胺酮 **46** 或 **75** 与芳基硫醇在 90 ℃下反应 12 h, 可以成功地构建 C—S 键, 得到相应的 *α*-硫代烯胺酮类化合物 **76** 和 **77**. 可能的反应机理如下: 首先, 高价碘 **31C** 和烯胺酮 **46** 或 **75** 偶联得到中间体 **31D**, 随后互变异构得到中间体 **31E**. **31E** 释放氢氧化钾得到中间体 **31F**, **31F** 与瞬时形成的二硫化物反应得到最终产物 **76** 或者 **77** 以及中间体 **31G**. **31G** 又可以转化为芳基硫酚 **31A** 和中间体 **31C**, 完成催化循环.

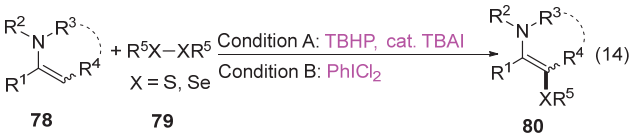
2016 年, 杜云飞课题组[53]报道, 在四丁基碘化铵和叔丁基过氧化氢作用下, 烯胺酮 **78** 与二硫(硒)化物通过分子间的 C(sp^2)—S(Se)键氧化偶联, 生成了 *α*-硫(硒)代烯胺类化合物 **80** (Eq. 14, Condition A). 2019 年, 该课题组[54]又报道了二氯碘苯介导下, 烯胺酮 **78** 和二硫化物/二硒化物的偶联反应构筑 *α*-硫(硒)代烯胺酮 **80** (Eq. 14, Condition B).

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

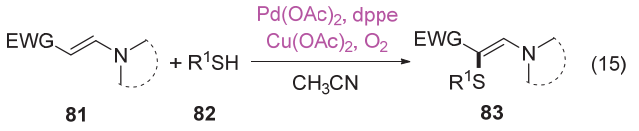


图式 31 KIO_3 催化下烯胺酮的硫醇化反应

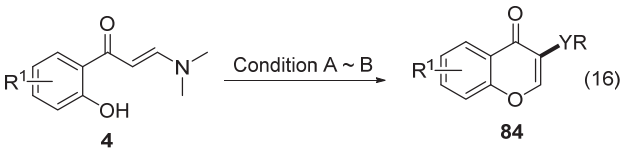
Scheme 31 KIO_3 catalyzed thiolation reaction of enaminones



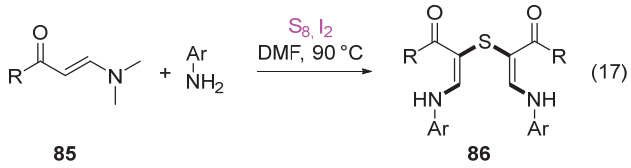
2016 年, Loh 课题组[55]报道了烯胺酮化合物和硫醇之间的偶联反应. 在 $Pd(OAc)_2$ 催化下, 在亚乙基双(二苯基膦)(dppe)和 $Cu(OAc)_2$ 参与下, 烯胺酮 **81** 和硫醇 **82** 发生偶联反应(Eq. 15), 以中等产率得到 *α*-硫代烯胺酮类化合物 **83**.



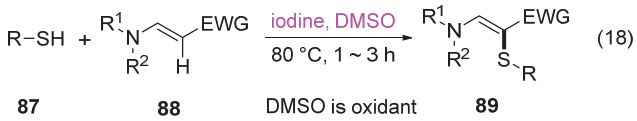
2017 年, Braga[56a]和万结平课题组[56b]分别报道了 KIO_3 催化下, 2-羟基苯基烯胺酮和硫醇或者二硫(硒)化物(S/Se)合成了 *α*-硫(硒)代烯胺酮类化合物(Eq. 16, Conditions A and B). 同年, 万结平课题组[57]又报道了 KIO_3 催化下 2-羟基苯基烯胺酮和磺酰肼发生串联反应构筑 *α*-硫代烯胺酮类化合物(Eq. 16, Condition C).



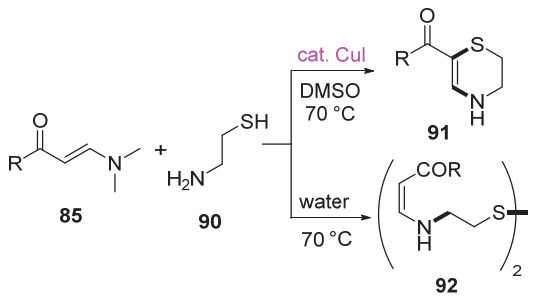
2017 年, 万结平课题组[58]报道了由 I_2/S_8 的催化体系构筑硫桥烯胺酮的新方法(Eq. 17). 将烯胺酮、芳基胺与 S_8 在 DMF 中加热到 90 ℃搅拌 12 h, 可得到双 C—H 硫代烯胺酮类化合物 **135**.



2017 年, Prabhu 课题组[59]也报道了烯胺酮硫醇化反应的方法(Eq. 18). 该方法使用没有难闻气味的杂环硫醇为硫源, 碘单质为催化剂, DMSO 既为溶剂又为氧化剂, 实现了烯胺酮的 *α*-硫醇化反应.



2017 年, 万结平课题组[60]报道了一种合成二硫取代的烯胺酮和 1,4-噻嗪的方法(Scheme 32), 该反应使用叔烯胺酮类化合物与 *β*-氨基硫醇为原料, 当以水为溶剂, 在 70 ℃下搅拌 12 h, 发生氨基交换反应和二硫键偶联反应得到二硫取代的烯胺酮; 当以 CuI 作为催化剂以及 DMSO 为溶剂时, 发生氨基取代以及分子内成环反应得到 1,4-噻嗪类化合物.

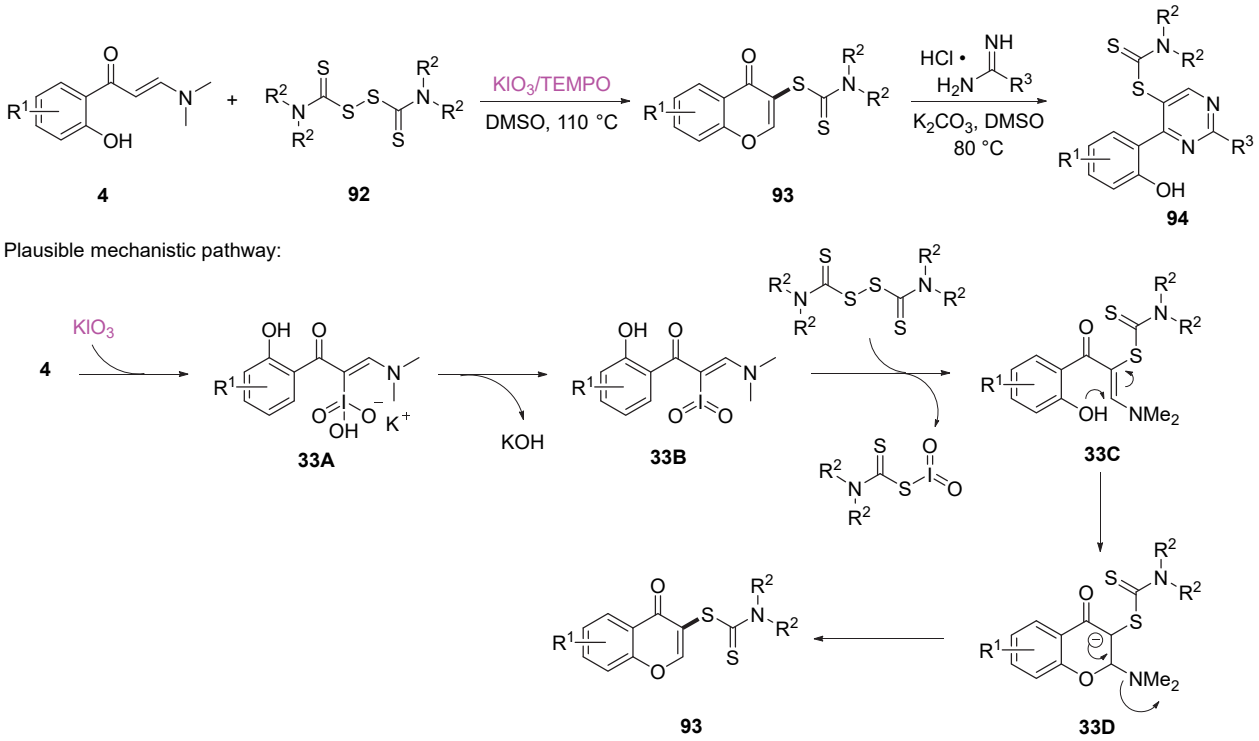


图式 32 叔烯胺酮与 *β*-氨基硫醇反应合成二硫取代的烯胺酮和 1,4-噻嗪

Scheme 32 Synthesis of disulfide-functionalized enaminones and 1,4-thiazines via the reactions of enaminones and *β*-amino-ethanethiol

2021 年, 万结平课题组[61]报道了一种烯胺酮和二硫化四甲基秋兰姆之间的级联反应, 用于合成 3-二硫代氨基基色酮(Scheme 33). 该反应使用邻羟基苯基叔烯胺酮 **4** 与二硫化四甲基秋兰姆 **92** 为原料, 在碘酸钾和四甲基哌啶氧化物(TEMPO)催化下, 以 DMSO 为溶剂, 发生自由基偶联成环反应得到 3-二硫代氨基基色酮 **93**.

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



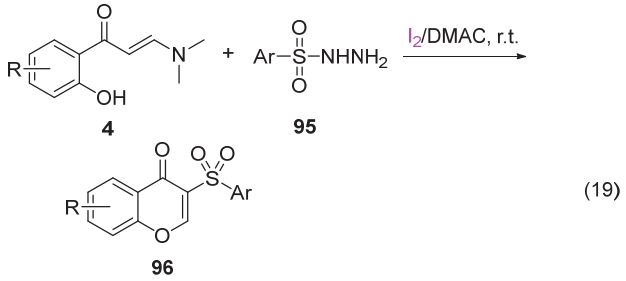
图式 33 烯胺酮与 *β*-氨基硫醇反应合成二硫取代的烯胺酮和 1,4-噻嗪

Scheme 33 Synthesis of disulfide-functionalized enaminones and 1,4-thiazines via the reactions of enaminones and *β*-aminoethanethiol

而产物 **93** 又可以与脒或胍反应得到二硫代氨基甲酰嘧啶 **94**. 可能的反应机理如下: 首先, 烯胺酮 **4** 与碘酸钾发生加成反应得到中间体 **33A**, 随后消除氢氧化钾得到中间体 **33B**. **33B** 和二硫化四甲基秋兰姆反应生成中间体 **33C**, 随后发生分子内成环以及消除反应得到产物 **93**.

5.2 磺酰化

2017, 万结平课题组[62]又报道了一种烯胺酮磺酰化的方法(Eq. 19). 该方法使用碘单质为催化剂, *N*,*N*-二甲基乙酰胺(DMAC)为溶剂, 烯胺酮和磺酰肼在室温下发生磺酰化反应以及分子内成环反应. 反应机理可能为磺酰肼在碘单质的作用下转化为磺酰基自由基, 该自由基进攻色酮 C=C 双键后脱去碘化氢后引入磺酰基生成砜类化合物.



(19)

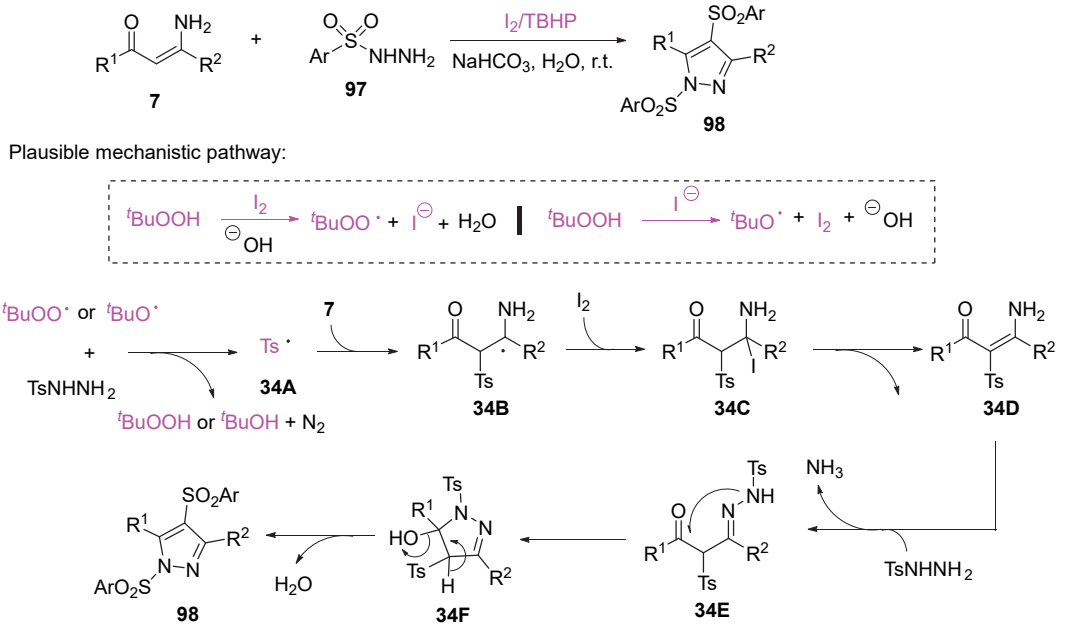
2019 年, 万结平课题组[63]报道了一种烯胺酮和磺酰肼之间的级联反应, 用于合成多取代的吡唑(Scheme 34). 该反应在分子碘、TBHP 和 $NaHCO_3$ 的存在下, 通过级联磺酰化和吡咯环化反应生成目标产物. 可能的反应机理如下: 首先分子碘和 TBHP 在碱性条件下反应生成自由基 *t*-BuOO•和自由基 *t*-BuO•. 对甲苯磺酰肼能够与 *t*-BuOO•或者 *t*-BuO•反应生成磺酰基自由基 **34A**, 随后和烯胺酮 **7** 反应得到中间体 **34B**. **34B** 和分子碘偶联得到中间体 **34C**, 随后发生消除反应得到磺酰基取代的烯胺酮 **34D**. **34D** 的烯胺键能够水解转化为酮羰基, 随后和另一分子的对甲苯磺酰肼反应得到中间体 **34E**, 然后发生分子内亲电加成反应得到中间体 **34F**, 继而脱氢得到终产物 **98**.

2021 年, 万结平课题组[64]报道了一种合成三氟磺酰化烯胺酮的新方法(Eq. 20). 该方法以碘为催化剂, 乙腈/二甲亚砜为溶剂, 在 80 ℃下烯胺酮与三氟甲基磺酸钠发生三氟磺酰化反应, 生成三氟磺酰化烯胺酮. 值得注意的是, 该方法不仅能够发生 C—H 磺酰化反应, 并且还能通过碳碳双键构型转化实现 *E*-构型 *α*-全氟烷基磺酰烯胺酮的立体选择性合成.

5.3 硫氰化

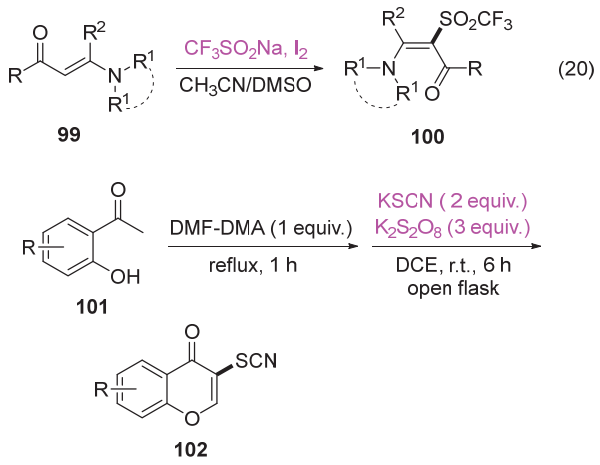
2016 年, 陈善勇和余孝其课题组[65]报道了一种合成硫氰化色酮的方法(Scheme 35). 该方法使用邻羟基苯基叔烯胺酮与硫氰化钾(KSCN)为原料, 过硫酸钾($K_2S_2O_8$)为氧化剂, 1,2-二氯乙烷(DCE)为溶剂, 可以在室温条件下得到 3-硫氰基色酮分子.

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



图式 34 通过烯胺酮的多米诺 C—H 磺酰化反应合成吡咯

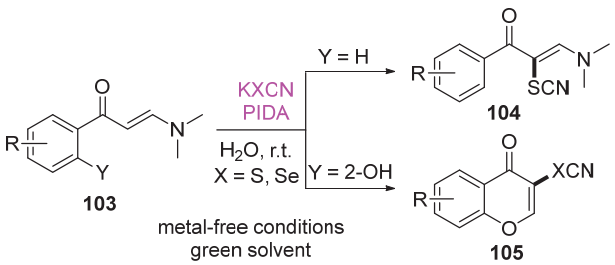
Scheme 34 Synthesis of pyrazole by domino C—H sulfonylation of enaminones



图式 35 $K_2S_2O_8$ 为氧化剂烯胺酮的硫氰化

Scheme 35 $K_2S_2O_8$ oxidized the thiocyanation of enaminone

2019 年, 周从山课题组[66]报道了烯胺酮的硫氰化反应以及硒氰化反应(Scheme 36). 在 PIDA 为氧化剂, 烯胺酮与硫氰化钾或者硒氰化钾反应, 可以高效构筑



图式 36 以 PIDA 为介导烯胺酮的硫氰化

Scheme 36 PIDA mediated the thiocyanation of enaminone

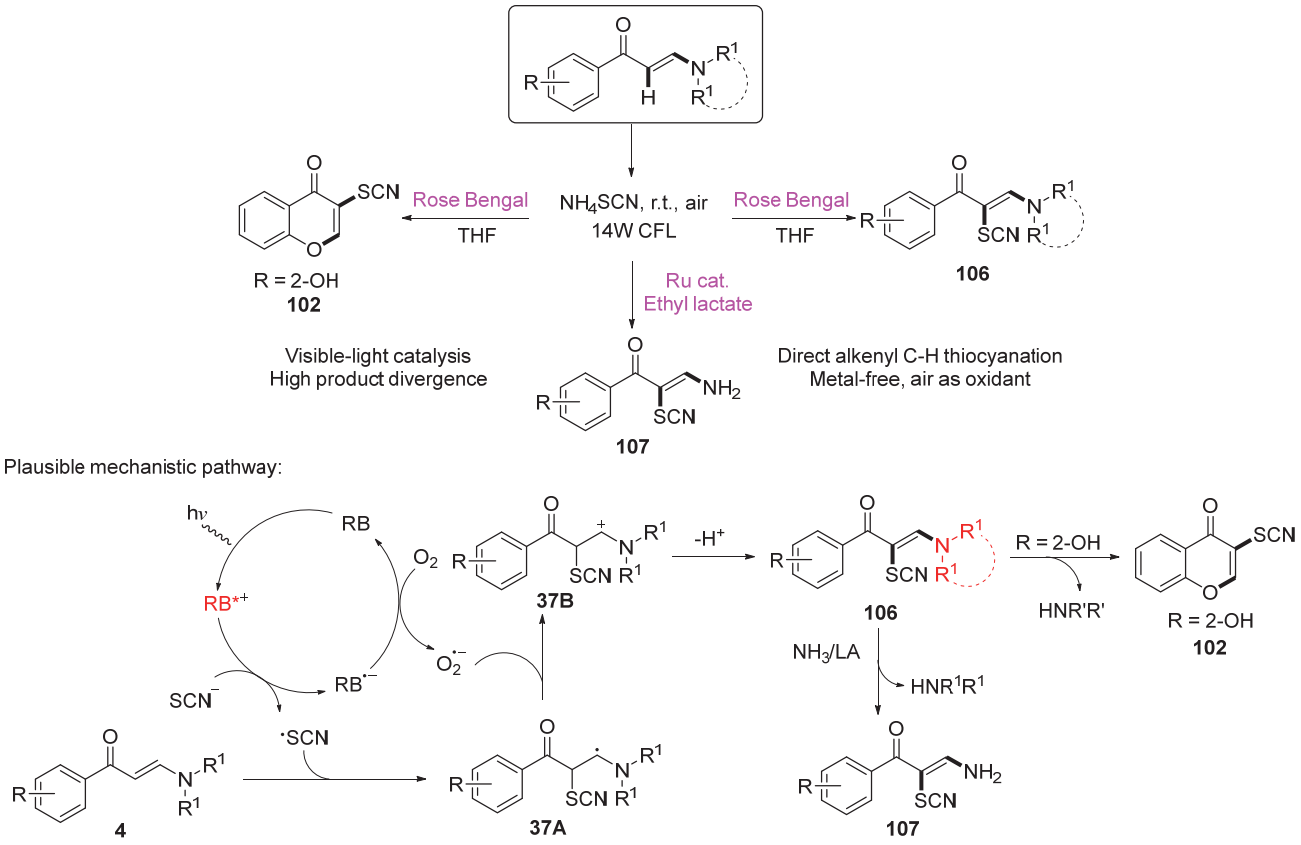
α-硫氰化烯胺酮或者硫氰化色酮. 该反应具有快速、绿色、无金属参与等优点.

2019 年, 万结平课题组[67]报道了可见光诱导的烯胺酮的硫氰化的反应(Scheme 37). 在 Rose Bengal 作为催化剂, 烯胺酮和硫氰化胺在可见光条件下生成 α-硫氰化烯胺酮. 当使用邻羟基苯基烯胺酮为原料时, 可以高效得到硫氰化色酮. 当 $Ru(bpy)_3Cl_2•6H_2O$ 为光催化剂时, 可以改变反应途径, 实现 C—H 键硫氰化和氨基交换反应, 得到氨基和硫氰基取代的烯烃化合物. 可能的反应机理如下: 首先, NH_4SCN 和激活的光学催化剂 RB*反应得到硫氰基自由基, 随后烯胺酮 **4** 发生加成得到中间体**37A**. RB 再生过程中产生的超氧化物自由基离子又可以让中间体 **37A** 转化为中间体 **37B**, 最后脱除质子得到中间体 **106**. 如果芳环是邻位羟基会得到产物 **102**, 如果使用 Ru 催化剂则会发生氨基交换反应得到产物 **107**, 在这里 Ru 催化剂起着路易斯酸的作用.

同年, 段希焱课题组[68]也报道了 NBS 介导溶剂控制的烯胺酮硫氰化反应(Scheme 38). 在 NBS 促进下, 以 DMF 为溶剂, 使烯胺酮与 KSCN 在 0 ℃下反应 5 min 即可获得 α-硫氰基烯胺酮. 当在乙醇溶剂中, 烯胺酮与硫氰化钾(KSCN)在室温下发生自身成环反应生成 2-氨基噻唑类化合物.

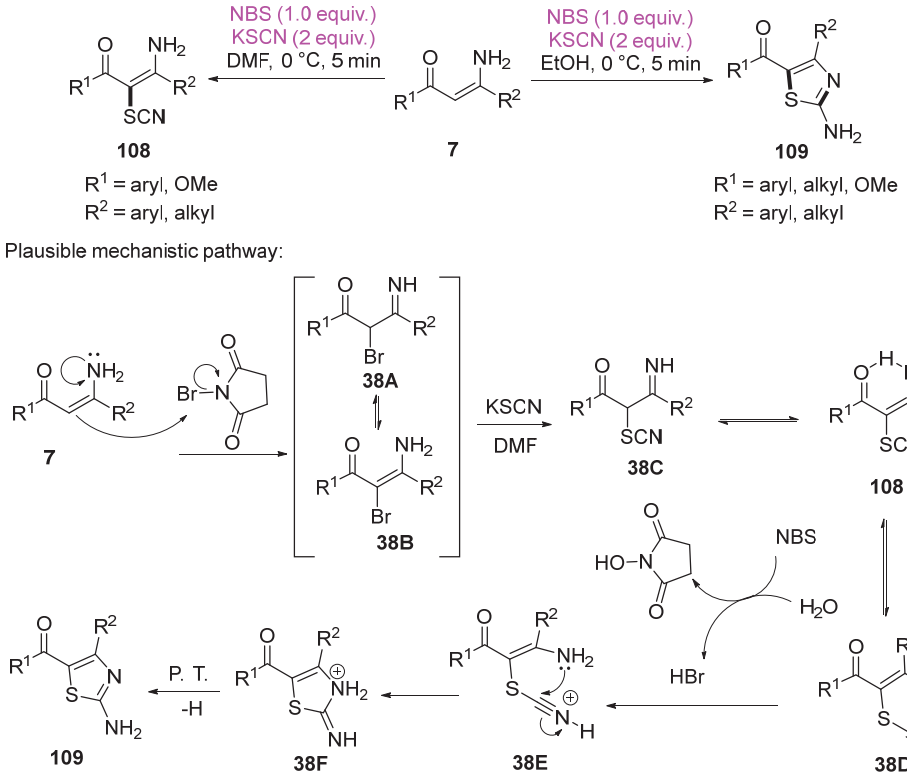
2020 年, Tiwari 课题组[69]报道了硫氰化烯胺酮的合成以及硫氰化烯胺酮的硫炔基化反应(Scheme 39). 在 NBS 存在下, 以硫氰酸铵为硫氰源, 烯胺酮发生硫氰化反应得到 α-硫氰基烯胺酮. 在碘化亚铜催化下, α-硫

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences



图式 37 光催化的烯胺酮的硫氰化

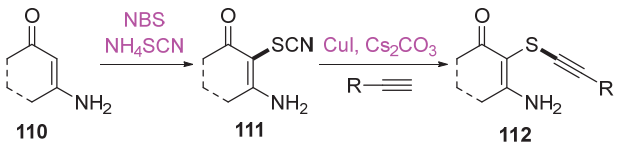
Scheme 37 Visible light-induced thiocyanation of enaminone



图式 38 NBS 促进烯胺酮的硫氰基化

Scheme 38 NBS promoted the thiocyanation of enaminone

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

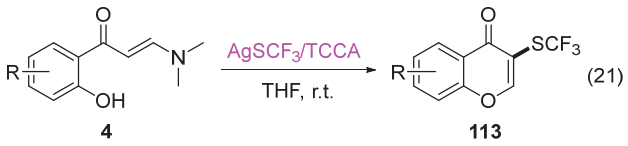


图式 39 铜催化硫氰酸酯与末端炔烃的硫炔基化反应
Scheme 39 Copper-catalyzed thioalkynylation of thiocyanates with terminal alkynes

氰基烯胺酮又可以和端基炔发生硫炔基化反应得到炔基硫化物.

5.4 三氟甲基硫醇化

2014 年, 杨春皓课题组[70]报道了邻羟基苯基烯胺酮的三氟甲基硫醇化反应(Eq. 21). 该反应使用三氟甲烷硫醇银($AgSCF_3$)为催化剂, 三氯异氰尿酸(TCCA)为添加物, 在室温下实现了邻羟基苯基烯胺酮的三氟甲基硫醇化反应以及分子内成环反应得到三氟甲基硫醇化色酮化合物. 该反应具有产率高、容易操作和环境友好等优点.



6 结论与展望

烯胺酮是一类非常重要的有机合成砌块, 广泛地应用于杂环化合物的合成中. 基于烯胺酮的官能团化反应在有机合成领域引起了很多化学研究者的兴趣. 本文围绕烯胺酮 α 位引入的不同基团类型, 介绍了烯基化反应、烷基化反应、炔基化反应、芳基化反应、酰氧化反应、烷氧化反应、氨基化反应、三氟甲基化反应、卤化反应、芳基硒化和硫醇化反应、磺酰化反应、硫氰化反应和三氟甲基硫醇化. 上述反应能够高效合成不同类型官能团化的烯胺酮化合物, 大大丰富了基于烯胺酮化学和 C—H 官能团化反应. 不同烯胺酮 α-位碳-氢键活化新方法的涌现[71], 也为合成更多结构类型新颖的取代烯胺酮或者氮杂环提供了新思路.

References

[1] Greenhill, B. J. V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, *6*, 277.
[2] Stanovnik, B.; Svete, J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2433.
[3] (a) Hou, G.; Li, W.; Ma, M.; Zhang, X.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12844.
(b) Wang, Q.; Huang, W.; Yuan, H.; Cai, Q.; Chen, L.; Lv, H.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16120.
[4] Elassara, A.-Z. A.; El-Khair, A. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8463.
[5] Li, M.; Guo, W. S.; Wen, L. R.; Yang, H. Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1192 (in Chinese).
(李明, 郭维斯, 文丽荣, 杨华铮, 有机化学, **2006**, *26*, 1192.)
[6] Stanovnik, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5120.
[7] (a) Cao, S.; Jing, Y. F.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 876 (in Chinese).
(曹硕, 景艳锋, 刘云云, 万结平, 有机化学, **2014**, *34*, 876.)
(b) Fu, L.; Wan, J. P. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 767.
(c) Wang, Z.; Zhao, B.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1508.
(d) Chen, X. Y.; Zhang, X. T.; Wan, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2356.
[8] Xia, X. F.; Niu, Y. N. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 282.
[9] Gaber, H. M.; Bagley, M. C.; Muhammad, Z. A.; Gomha, S. M. *RSC Adv.* **2017**, *7*, 14562.
[10] Yu, Y. Y.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5932.
[11] Fu, L.; Xu, Z.; Wan, J. P.; Liu, Y. Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9518.
[12] Fu, L.; Liu, Y. Y.; Wan. J. P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4363.
[13] Wan, J. P.; Pan, J. Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2768.
[14] Joussot, J.; Schoenfelder, A.; Larquetoux, L.; Nicolas, M.; Suffert, J.; Blond, G. *Synthesis* **2016**,*48*, 3364.
[15] Lin, Y. F.; Fong, C.; Peng, W. L.; Tang, K. C.; Liang, Y. E.; Li. W. T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10855.
[16] Akram, M. O.; Patil, N. T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8101.
[17] Akram, M. O.; Bera, S.; Patil, N. T. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12306.
[18] (a) Würtz, S.; Rakshit, S.; Neumann, J. J.; Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int Ed.* **2008**, *47*, 7230.
(b) Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Dröge, T.; Würtz, S.; Glorius, F. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 7298.
(c) Bernini, R.; Fabrizi, G.; Sferrazza, A.; Cacchi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8078.
(d) Guan, Z.-H.; Yan, Z.-Y.; Ren, Z.-H.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2823.
(e) Lian, X. L.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3360.
[19] (a) Zoller, J.; Fabry, D. C.; Ronge, M. A.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13264.
(b) Wu, C.; Meng, Q.; Lei, T.; Zhong, J.; Liu, W.; Zhao, L.; Li, Z.; Chen, B.; Tung, C.; Wu, L.-Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4635.
(c) Liu, W.; Lei, T.; Song, Z.; Yang, X.; Wu, C.; Jiang, X.; Chen, B.; Tung, C.; Wu, L.-Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3251.
[20] Tang, S.; Gao, X.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3354.
[21] (a) Yu, W.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2417.
(b) Jia, Z.; Nagano, T.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 858.
(c) He, Z.; Liu, W.; Li, Z. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1340.
(d) Drouhin, P.; Taylor, R. J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2333.
(e) Hu, F.; Zhao, S.; Chen, H.; Yu, S.; Xu, X. Yuan, W.; Zhang, X. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1409.
(f) Zhao, L.; Qiu, C.; Zhao, L.; Yin, G.; Li, F.; Wang, C.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5377.
[22] Liu, L.; Wang, Q.; Zhang, Z.; Zhang, Q.; Du, Z.; Xue, D.; Wang, T. *Mol. Diversity* **2014**, *18*, 777.
[23] Wan, J.; Tu, Z.; Wang, Y. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *28*, 6907.
[24] Mkrtchyan, S.; Iaroshenko, V. O. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2606.
[25] Ge, H.; Niphakis, M. J.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3708.
[26] Yu, Y. Y.; Bi, L.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6163.
[27] Demina, D. Y.; Myannika, K. A.; Ermolichb, P. A.; Krayushkin, M. M.; Yarovenko, V. N. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 485.
[28] Gu, Z. Y.; Zhu, T. H.; Cao, J. J.; Xu, X. P.; Wang, S. Y.; Ji, S. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 49.
[29] Hu, W. G.; Zheng, J.; Li, M.; Wu, W. Q.; Liu, H. Y.; Jiang, H. F. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 712.
[30] Jiang, H.; Huang, W.; Yu, Y.; Yi, S.; Li, J.; Wu, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7473.
[31] Xiang, H.; Zhao, Q.; Tang, Z.; Xiao, J.; Xia, P.; Wang, C.; Yang, C.; Chen, X.; Yang, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 146.
[32] Sun, J.; Zhen, X.; Ge, H.; Zhang, G.; An, X.; Du. Y. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1452.
[33] Yu, Q.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2770.

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

[34] (a) Liu, X.; Cheng, R.; Zhao, F. F.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. F.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5480.
(b) Zhao, F. F.; Liu, X.; Qi, R.; Zhang-Negrerie, D.; Huang, J.; Du, Y. F.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10338.
[35] Wang, F.; Sun, W.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1256.
[36] Guo, Y.; Xiang, Y.; Wei, L.; Wan, J. P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3971
[37] Duan, X. Y.; Kong, X.; Zhao, X.; Yang, K.; Zhou, H. Y.; Zhou, D. J.; Zhang, Y.; Liu, J.; Ma, J. Y.; Liu, N.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1446.
[38] Sun, X. Q.; Lyu, Y.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6222.
[39] Yuan, J.; Zhang, Q.; Yu, M.; Huang, P.; Zhang, R.; Dong. D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5012.
[40] Yuan, Y.; Hou, W.; Zhang-Negrerie, D.; Zhao, K.; Du, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5410.
[41] Zheng, C.; Wang, Y.; Fan, R. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 916.
[42] Luo, T.; Wan, J. P.; Liu. Y. Y. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 1107.
[43] Duan, X. Y.; Li, H. M.; Li, W. N.; Wang, J. Q. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 6478.
[44] Wang, Z. W.; Zheng, Y.; Qian, Y. E.; Guan, J. P.; Lu, W. D.; Yuan, C. P.; Xiao, J. A.; Chen, K.; Xiang, H. Y.; Yang, H. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 1477.
[45] (a) Gammill, R. B. *Synthesis* **1979**, 901.
(b) Mutai, P.; Pavadai, E.; Wiid, I.; Ngwane, A.; Baker, B.; Chibale, K. *Bloorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2510.
(c) Biegasiewicz, K. F.; Gordon IV, J. S.; Rodriguez, D. A.; Priefer, R. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 5210.
[46] Miliutina, M.; Janke, J.; Hassan, S.; Zaib, S.; Iqbal, J.; Lecka, J.; Sévigny, J.; Villinger, A.; Friedrich, A.; Lochbrunner, S.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 717.
[47] Zhang, Y.; Zhao, X.; Zhuang, C.; Wang, S.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2107.
[48] Zhao, Q. L.; Xia, P. J.; Zheng, L.; Xie, Z. Z.; Hu, Y. Z.; Chen, G. J.; Chen, X. Q.; Xiang, H. Y.; Yang, H. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130833.
[49] Sorabad, G. S.; Maddani, M. R. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 6563.
[50] Lin, Y.; Wan, J. P.; Liu, Y. Y. *New J. Chem.* **2020**, *44*, 8120.
[51] Lin, Y.; Jin, J.; Wang, C.; Wan, J. P.; Liu, Y. Y. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12378.
[52] Wan, J. P.; Zhong, S.; Xie, L.; Cao, X.; Liu, Y. Y.; Wei, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 584.
[53] Sun, J.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2035.
[54] Shang, Z.; Chen, Q.; Xing, L.; Zhang, Y.; Wait, L.; Du, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4926.
[55] Jiang, Y.; Liang, G.; Zhang, C.; Loh, T.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3326.
[56] (a) Rafique, J.; Saba, S.; Schneider, A. R.; Franco, M. S.; Silva, S. M.; Braga, A. L. *ACS Omega* **2017**, *2*, 2280.
(b) Zhong, S. S.; Liu, Y. Y.; Cao, X. J.; Wan, J. P. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 465.
[57] Guo, Y. H.; Zhong, S. S.; Wei, L.; Wan, J. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2017.
[58] Gao, Y.; Wei, L.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4631.
[59] Siddaraju, Y.; Prabhu, K. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3084.
[60] Gao, Y.; Hu, C.; Wen, C.; Wan, J. P. *ACS Omega* **2017**, *2*, 7784.
[61] Zhang, T.; Yao, W.; Wan, J. P.; Liu, Y. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4811.
[62] Wan, J. P.; Zhong, S.; Guo, Y.; Wei, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4401.
[63] Guo, Y.; Wang, G.; Li, W.; Wan, J. P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2984.
[64] Yu, Q.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 3514.
[65] Zhang, X. Z.; Ge, D. L.; Chen, S. Y.; Yu, X. Q. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 66320.
[66] Yang, Z.; Li, L.; Yang, T.; Zhou, C. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 16262.
[67] Gao, Y.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *J. Org. Chem*. **2019**, *84*, 2243.
[68] Duan, X. Y.; Liu, X.; Cuan, X.; Wang, L.; Liu, K.; Zhou, H.; Chen, X.; Li, H.; Wang, J. *J. Org. Chem*. **2019**, *84*, 12366.
[69] Chandran, R.; Rahul, D.; Suman, V.; Tiwari, K. N. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6557.
[70] Xiang, H.; Yang, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5686.
[71] Fu, L.; Liu, Y. Y.; Wan, J. P. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1808.

(Cheng, F.)

 © 2023 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences