

非共轭丁烯内酯 α -和 β -位反应研究进展

周 林* 杨 鸿 杨 川 赵志刚 李清寒

(西南民族大学化学与环境学院 成都 610041)

摘要 γ -内酯衍生物大多具有抗炎、抗肿瘤和抗癌等生物活性, 发展 γ -内酯衍生物的构建方法在有机合成中具有重要价值. 其中, 以非共轭丁烯内酯为起始原料的构建方案呈现出巨大的潜力和无可比拟的优势, 是最直接、高效的方法, 受到化学家的广泛关注, 是近年来有机合成研究热点之一. 综述了非共轭丁烯内酯 α -和 β -位参与的反应研究进展, 重点概述了各类反应体系的特点, 并对部分反应的机理进行了讨论. 同时, 对该领域未来发展方向进行了展望.

关键词 非共轭丁烯内酯; α -加成; β -加成; 亲核进攻; 串联环化

Advances on the α - and β -Reactions of Deconjugated Butenolides

Zhou, Lin* Yang, Hong Yang, Chuan Zhao, Zhigang Li, Qinghan

(College of Chemistry and Environment, Southwest Minzu University, Chengdu 610041)

Abstract Developing the construction methods of γ -lactone derivatives due to their anti-inflammatory, antitumor, anti-cancer and other biological activities has important value in organic synthesis. Among them, the deconjugated butenolides have shown great potential and advantages in the synthesis of γ -lactone derivatives. As the direct and efficient method, it has attracted more attentions of chemists, and is one of the hot topics of organic synthesis in recent years. The α - and β -reactions of deconjugated butenolides are reviewed, in which the characteristics of various reaction systems and the mechanisms of some reactions are discussed. At the same time, the future development is prospected in this field.

Keywords deconjugated butenolides; α -addition; β -addition; nucleophilic attack; cascade cyclization

据不完全统计, 超过 413 000 种天然产物含 γ -内酯结构, 该类化合物大多具有抗炎、抗肿瘤和抗癌等生物活性^[1-5], 如抗炎分子 Kallolide A^[3]、抗肿瘤分子 Argabin^[4]和抗癌分子 Asteriscunolide D^[5]等(图 1), 构建此类化合物在有机合成中具有重要价值, 为此, 化学家们开发了众多方法^[6]. 在此领域, 最早使用呋喃硅醚 **2** 为起始原料^[3b,7], 随着有机化学的发展, 共轭丁烯内酯 **3** 亦被用来构建此类化合物^[5,8]. 近年来, 以非共轭丁烯内酯 **1**, 如 α -当归内酯 **1a** ($R=Me$) 为起始原料的构建方案呈现出巨大的潜力和无可比拟的优势, 相较于呋喃硅醚 **2** 和共轭丁烯内酯 **3**, 非共轭丁烯内酯 **1** 既具有较高的反应活性, 又能满足原子经济性需求(图 2), 是最直接、高效的方法. 因此, 受到化学家的广泛关注, 是近年来有机合成研究热点之一^[9].

众所周知, 非共轭丁烯内酯 **1** 在碱作用下脱除 α -质

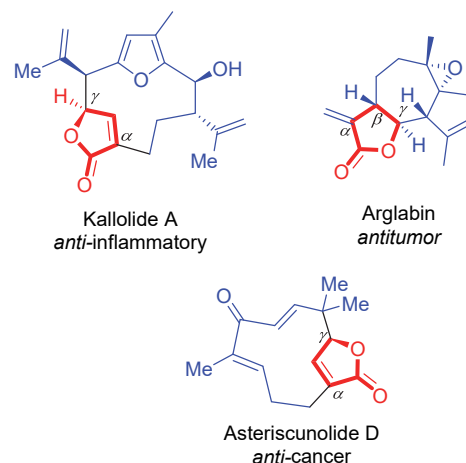


图 1 含 γ -内酯结构的药理活性分子

Figure 1 Pharmacologically active molecules containing γ -lactone

* Corresponding author. E-mail: zhoulun@swun.edu.cn

Received October 28, 2022; revised January 16, 2023; published online February 6, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22001219) and the Natural Science Foundation of Sichuan Province (No. 2022NSFSC1189).

国家自然科学基金(No. 22001219)和四川省自然科学基金(No. 2022NSFSC1189)资助项目.

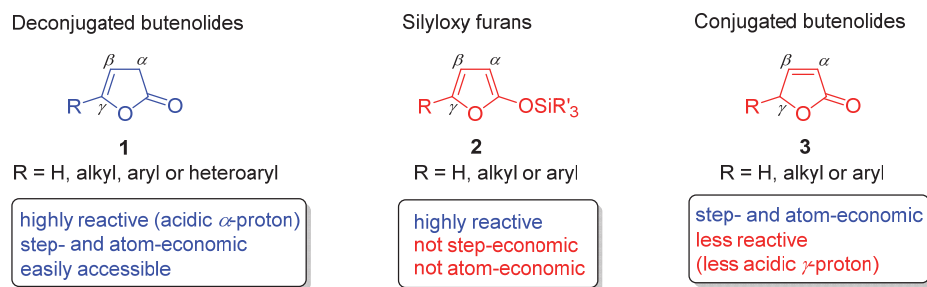


图2 2-硅氧基呋喃、共轭丁烯内酯和非共轭丁烯内酯的反应活性比较

Figure 2 Reactivity comparison between 2-silyloxy furans, conjugated butenolides and deconjugated butenolides

子,生成高亲核性的共轭二烯醇负离子中间体 **IM-1**,其 α -和 γ -位可与多种亲电试剂反应,分别生成 α,γ -(Scheme 1, path a)和 γ,γ -二取代丁烯内酯衍生物(Scheme 1, path b)^[1d-1e]. 另一方面,在酸作用下非共轭丁烯内酯亦可作为烯醇型亲核试剂, β -位发生反应,生成 β -加成产物(Scheme 1, path c).

α -当归内酯 **1a** ($R^1 = \text{Me}$)是合成中最常用的非共轭丁烯内酯,可由乙酰丙酸 **4a** 经酸催化的分子内环化脱水制备(Scheme 2a)^[10]. γ -取代非共轭丁烯内酯的制备主要有以下三种方法: (1)以 2-取代呋喃 **5** 为起始原料,经锂化-硼化形成呋喃硼试剂 **6**,再经氧化生成. 该方法局限性在于不能合成强供电 [$R = 3,4-(\text{OMe})_2\text{C}_6\text{H}_3$]和强吸电 ($R = 4-\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$)取代的非共轭丁烯内酯衍生物(Scheme 2b)^[11]. (2)以酰氯 **7** 和叶立德试剂 **8** 为起始原料,通过 Horner-Wittig 烯炔化/水解/异构化/分子内环化合成. 该方法条件温和,通用性强,已被广泛用于各种 γ -烷基取代非共轭丁烯内酯的制备(Scheme 2c)^[12]. (3)以芳基取代 γ -酮酸 **4** 为起始原料,温和条件下乙酸酐介导合成 γ -芳基/杂芳基取代非共轭丁烯内酯(Scheme 2d)^[13].

过去二十年中,非共轭丁烯内酯 **1** γ -位参与的反应,

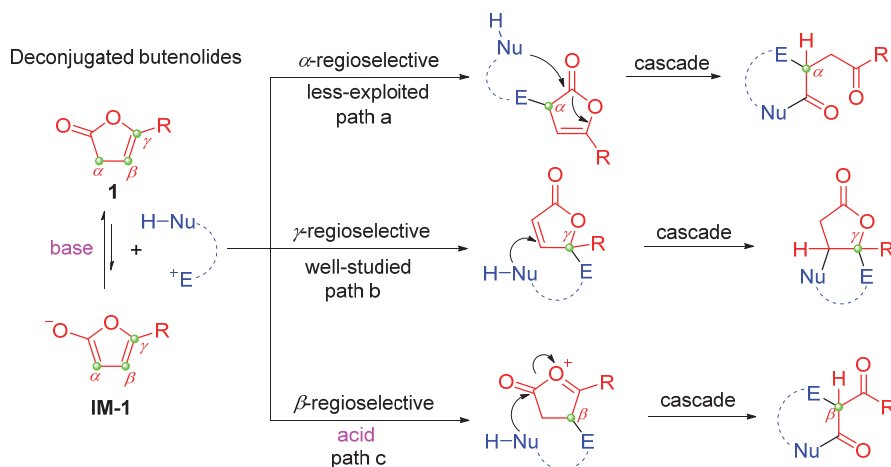
包括 Vinylogous Aldol, Vinylogous Mannich, Vinylogous Michael 以及 Vinylogous 烯丙基取代等,均取得了较好进展,已有多篇综述进行了介绍^[1d-1e,6a-6d,14],不再赘述. 然而,与非共轭丁烯内酯 **1** 成熟的 γ -反应相比^[15-18],其 α -和 β -位参与的反应研究相对较少. 据我们所知,目前尚无相关综述报道. 本综述致力于非共轭丁烯内酯 **1** α -和 β -位反应研究进展,重点概述了各类反应体系的特点,并对部分反应的机理进行了讨论. 同时,对非共轭丁烯内酯 **1** α -和 β -位反应未来发展方向进行了展望.

1 非共轭丁烯内酯的 α -位反应

非共轭丁烯内酯 **1** α -位反应,除直接发生 α -加成外,还包括 α,γ -双 Michael 加成、亲核加成串联消除、亲核加成串联异构化、亲核取代串联环化以及亲核硫代等反应,下面逐一探讨.

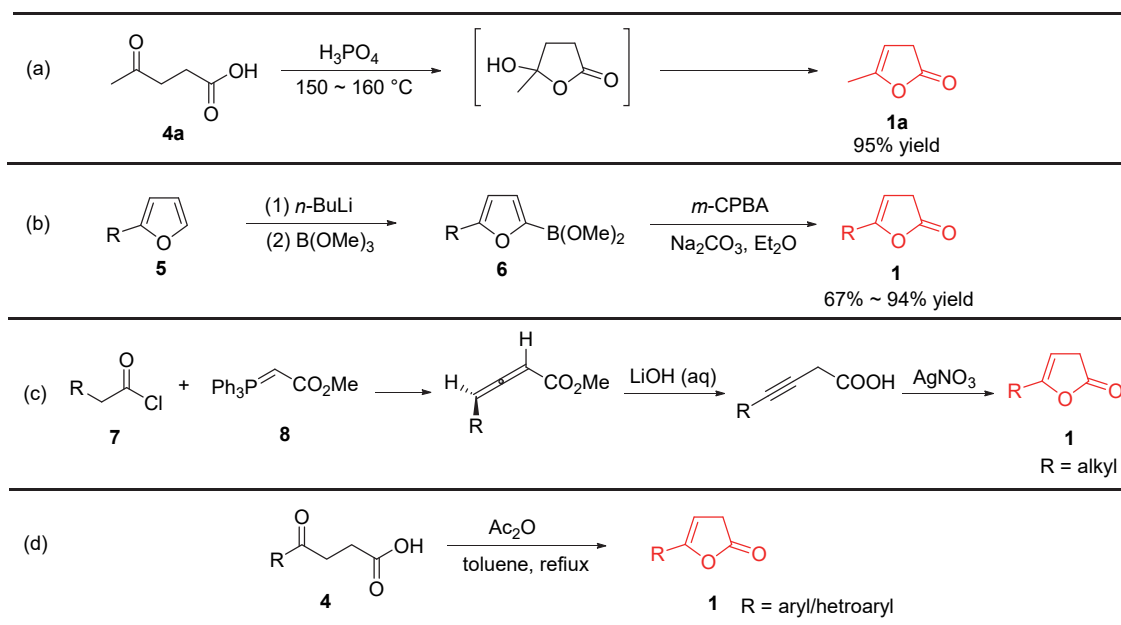
1.1 直接加成

早在 1988 年, Boukouvalas 课题组^[19]就报道了非共轭丁烯内酯 **1** 与脂肪醛 **9** 的直接 α -Aldol 缩合. 如 Scheme 3 所示,非共轭丁烯内酯 **1** 先与化学计量的 Sn^{II}

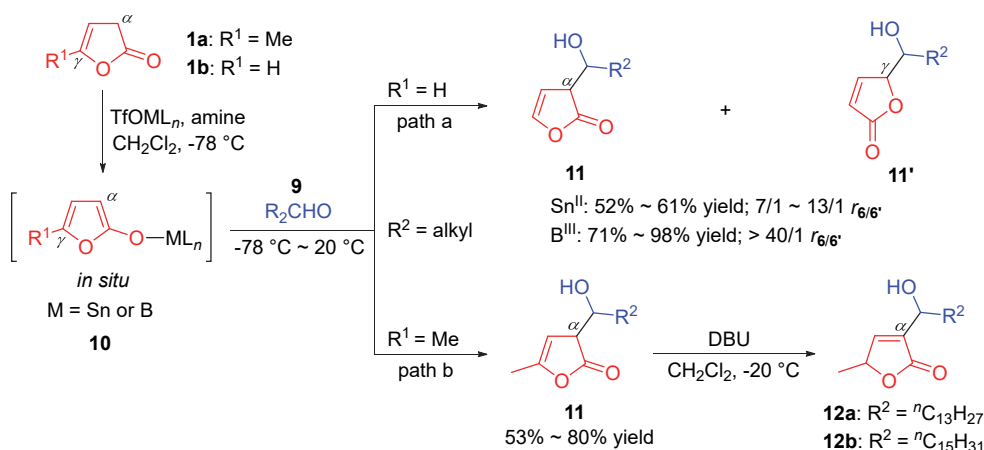


图式1 非共轭丁烯内酯的常见反应特性

Scheme 1 Commonly encountered reactivities of deconjugated butenolides



图式 2 非共轭丁烯内酯的合成方法
Scheme 2 Synthetic methods of deconjugated butenolides

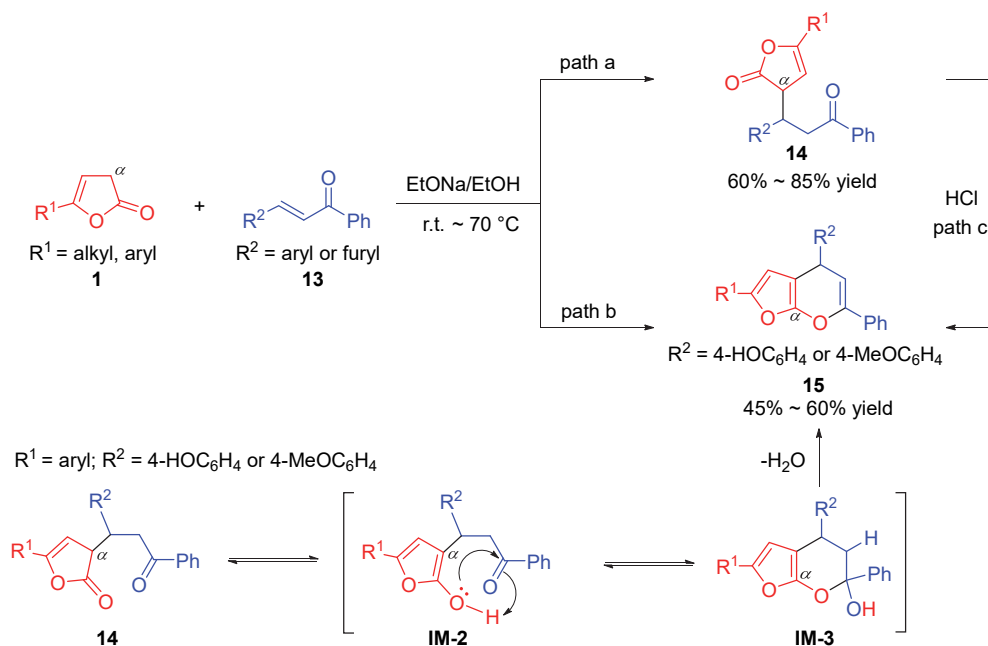


图式 3 非共轭丁烯内酯与脂肪醛的 Aldol 缩合
Scheme 3 Aldol condensation of deconjugated butenolides with alkyl aldehydes

或 B^{III} 试剂在胺存在下, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应, 原位生成高活性呋喃醇锡或硼配合物 **10**, 其未经分离直接与脂肪醛 **9** 发生 Aldol 缩合. 其中, 利用 Sn^{II} 试剂与非共轭丁烯内酯 **1b** ($R^1=H$) 作用, 主要生成 α -加成仲醇衍生物 **11**, 并伴有少量 γ -加成产物 **11'**, 而 B^{III} 试剂则几乎完全转化为 α -仲醇衍生物 **11** (Scheme 3, path a). 然而, 当用 α -当归内酯 **1a** 为原料, 无论与 Sn^{II} 还是 B^{III} 试剂作用, 相同条件下与各种脂肪醛 **9** 反应, 均以中等到较好的收率 (53%~80%) 专一地生成 α -加成产物 **11**. 此外, α -加成产物 **11a** 和 **11b** 在 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 促进下, 可进一步异构化为共轭 γ -丁烯内酯衍生物 **12a** 和 **12b** (Scheme 3, path b). 尽管该反应体系需要化学计量有毒的金属锡或硼试剂, 且仅适用于脂肪醛底物, 却实

现了非共轭丁烯内酯的 α -位反应.

虽然早在 1988 年就发现了非共轭丁烯内酯 **1** 的 α -亲核性, 但其研究进展缓慢. 直到 2003 年, Timofeeva 等^[20]报道了非共轭丁烯内酯 **1** 与查尔酮 **13** 的直接 α -Michael 加成. 如 Scheme 4 所示, EtOH 作溶剂, 在过量 EtONa 促进下, 非共轭丁烯内酯 **1** 与查尔酮 **13** 在温水浴中反应 3 h, 以较好的收率 (60%~85%) 生成 α -Michael 加成产物 **14** (Scheme 4, path a). 其中, 当查尔酮 **13** 双键所连苯环对位有强供电取代基 (OH、OMe) 时, 可以中等的收率 (45%~60%) 直接生成取代呋喃并吡喃杂环化合物 **15** (Scheme 4, path b). 作者猜想, 呋喃并吡喃杂环化合物 **15** 可能由 Michael 加成产物 **14** 转化而来, 即非共轭丁烯内酯 **1** 与查尔酮 **13** 先发生 α -Michael 加成



图式 4 非共轭丁烯内酯与查尔酮的 Michael 加成

Scheme 4 Michael addition of deconjugated butenolides with chalcones

生成 1,5-二羰基化合物 **14**, 其经分子内半缩酮化, 进而发生分子内消除脱水, 生成并杂环化合物 **15**. 为了证实此设想, 作者用盐酸处理 Michael 加成产物 **14**, 亦可获得相应并杂环化合物 **15** (Scheme 4, path c), 从而作者提出了可能的反应路径: 供电取代的 Michael 加成产物 **14** 通过烯醇互变形成中间体 **IM-2**, **IM-2** 烯醇氧对酮羰基发生分子内亲核加成形成半缩酮中间体 **IM-3**, **IM-3** 发生分子内消除脱水, 生成呋喃并吡喃杂环化合物 **15**. 尽管需要过量碱, 但该反应条件温和, 目标产物收率较好, 具有潜在的应用价值.

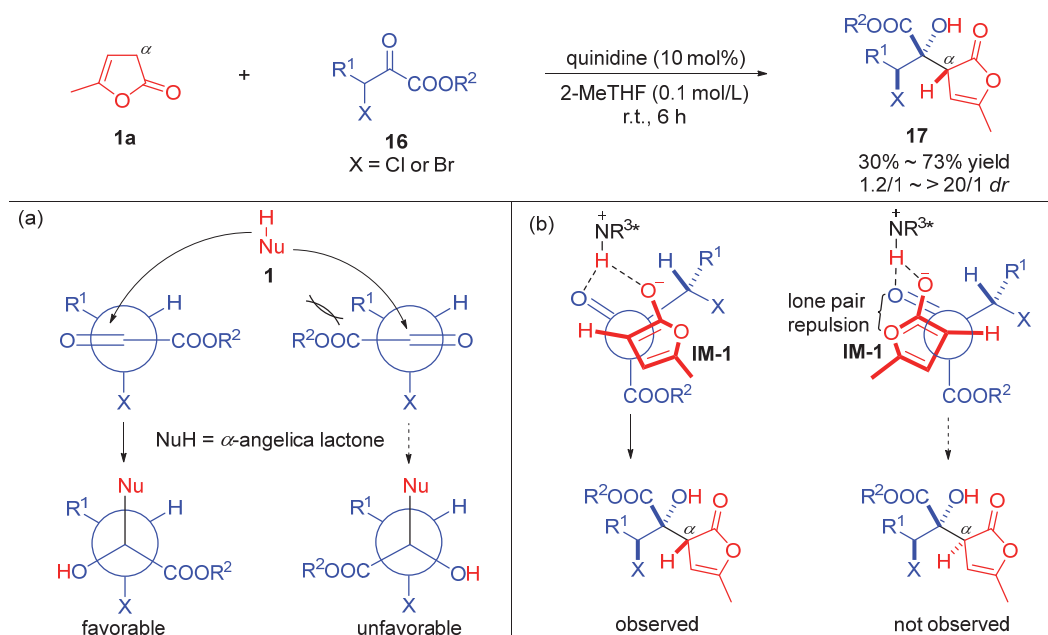
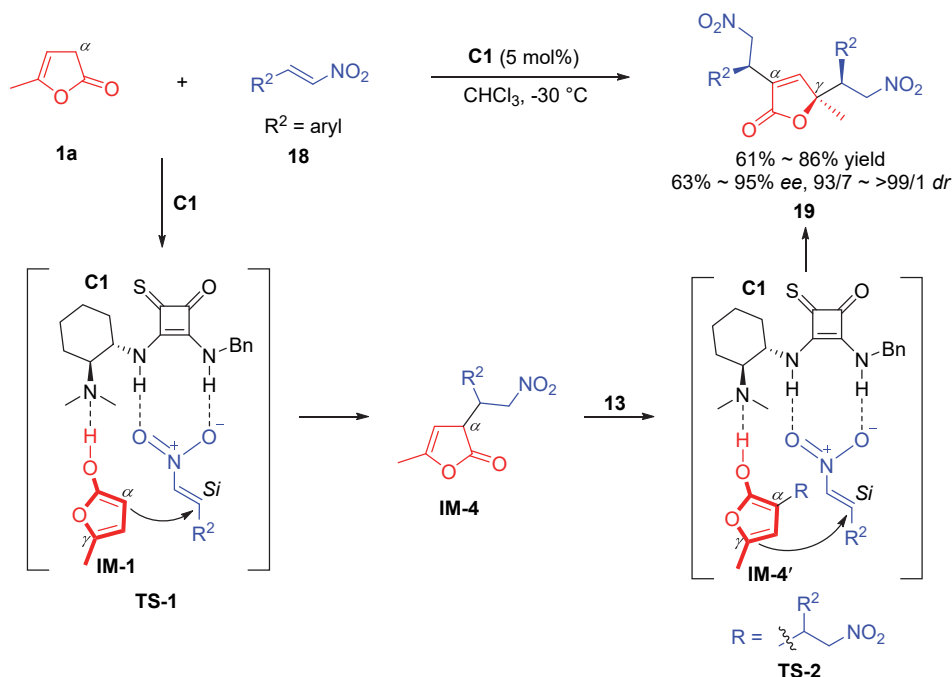
2017 年, Johnson 课题组^[21]利用光学纯奎尼丁为催化剂, 实现了 α -当归内酯 **1a** 与 β -卤代- α -酮酸酯 **16** 的高非对映选择性 α -Aldol 缩合, 获得具有三个连续立体中心的 β -卤代乙醇酸酯衍生物 **17**. 如 Scheme 5 所示, 以 2-MeTHF 作溶剂, 在 10 mol% quinidine 催化下, α -当归内酯 **1a** 与 β -卤代- α -酮酸酯 **16** 在室温反应 6 h, 以 30%~73% 的收率获得 α -Aldol 缩合产物 **17**. 作者发现, 当使用 β -卤代- β -苄基- α -酮酸酯为底物时, β -卤素的种类对反应几乎无影响, 无论 Cl 还是 Br, 在大多情况下均能以中等的收率和优秀的 *dr* 生成相应 α -Aldol 产物 **17**. 然而, 当间甲苯基取代底物参与反应时, 其非对映选择性显著下降, 但导致其下降的原因尚不清楚. 此外, 该体系虽然使用了光学纯 quinidine, 但仅实现了非对映选择性控制, 即使用手性金鸡纳生物碱衍生的硫脲催化剂, 反应立体选择性仍然有限, 目标产物最高只有 16% ee.

作者推测, α -当归内酯 **1a** 发生单一 α -加成的主要原

因在于 β -卤代- α -酮酸酯 **16** 的酮羰基位阻较大, α -加成生成的相邻叔-季碳结构位阻远小于 γ -加成产生的相邻季-季碳结构. 因此, 在反应过程中, quinidine 的叔胺剥除 α -当归内酯 **1a** 的 α -H 形成二烯醇中间体 **IM-1**, 其更倾向于以位阻小的 α -位进攻酮羰基. 原文对高非对映选择性生成三个连续立体中心的机制进行了初步探讨, 提出了可能的立体控制模型. 根据 Felkin-Anh 或 Cornforth 模型^[22], α -当归内酯 **1a** 从 β -卤代- α -酮酸酯 **16** 的卤素取代基的背面以最小 Bürgi-Dunitz 角进攻酮羰基, 从而控制 β -卤素所在立体中心与新形成叔醇立体中心的非对映关系 (Scheme 5a), 而 γ -内酯环上新形成 α -叔碳立体中心的结构受制于二烯醇中间体 **IM-1** 的呋喃氧与羰基氧孤电子对间的相互排斥, 使得亲核进攻以呋喃氧背离羰基氧的形式进行 (Scheme 5b), 最终形成高非对映选择性连续三立体中心产物. 尽管产率较低, 且目前尚未实现对映选择性加成, 但该反应非对映选择性极好, 为乙醇酸酯衍生物的合成提供了新方法, 具有潜在应用价值.

1.2 α,γ -双 Michael 加成

2019 年, Ban 和同事^[23]利用手性环己二胺衍生的硫代方酰胺, 实现了 α -当归内酯 **1a** 与硝基烯 **18** 的不对称 α,γ -双 Michael 加成, 获得含三手性中心的 2,4,4-三取代丁烯内酯衍生物 **19**. 如 Scheme 6 所示, CHCl₃ 作溶剂, 在 5 mol% 的硫代方酰胺 **C1** 催化下, α -当归内酯 **1a** 与硝基烯 **18** 在 -30 °C 反应 60~80 h, 以 61%~86% 的收率, 63%~95% 的 ee 和高达 99/1 的 *dr* 生成系列 α,γ -双

图式 5 α -当归内酯与 β -卤代- α -酮酸酯的非对映选择性 α -Aldol 缩合Scheme 5 Diastereoselective α -Aldol condensation of α -angelica lactone with β -halo- α -ketoesters图式 6 α -当归内酯与硝基烯的不对称 α,γ -双 Michael 加成Scheme 6 Asymmetric α,γ -double Michael additions of α -angelica lactone with nitroolefines

Michael 加成产物 **19**。原文指出, 大多数硝基烯 **18** 均能以良好的产率, 优异的非对映和对映体选择性生成目标产物 **19**。然而, 当 2,4-二氯代硝基烯参与反应时, 加成产物 *ee* 显著下降。更甚的是, 当使用 4-氰基或 2-硝基取代硝基烯未得到目标产物。此外, 在标准条件下, γ -苯基非共轭丁烯内酯亦不能生成相应产物, 其原因可能是 γ -

苯基体积较大, 阻碍了反应。

作者认为, α -当归内酯 **1a** 与硝基烯 **18** 发生 α,γ -双 Michael 加成是串联进行的, 即 α -当归内酯 **1a** 位阻小的 α -位优先与一分子硝基烯 **18** 发生 Michael 加成, 生成 α -加成中间产物 **IM-4**, **IM-4** 再与另一分子硝基烯 **18** 发生 γ -Michael 加成, 生成 α,γ -双 Michael 加成终产物 **19**。原

文提出了可能的立体控制模型: 在两步 Michael 加成中, 手性双功能催化剂硫代方酰胺 **C1** 两个 N—H 中的氢分别与底物硝基烯硝基的两个氧形成氢键, 依次活化 Michael 受体 **18** 和 **IM-4**, 同时, **C1** 中的叔胺剥除 α -当归内酯 **1a** 的 α -H 形成二烯醇中间体 **IM-1**, 其优先以位阻小的 α -位进攻硝基烯, 形成中间体 **IM-4**, **IM-4** 亦能脱除 α -H 形成二烯醇中间体 **IM-4'**, **IM-4'** 的 γ -位对另一分子硝基烯亲核进攻, 生成 α,γ -双 Michael 加成终产物。其中, 在过渡态 **TS-1** 和 **TS-2** 中, 亲核试剂均进攻硝基烯的 *Si* 面, 以生成相应绝对构型的产物 **19**。该报道是迄今唯一非共轭丁烯内酯参与的 α,γ -双亲核加成反应, 开启了新的研究方向。

1.3 亲核加成串联消除

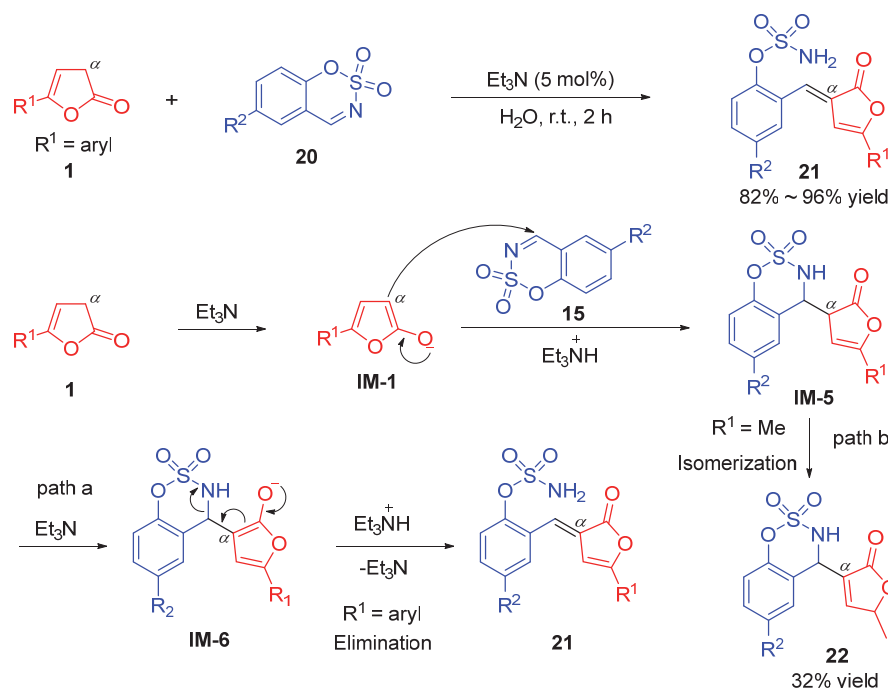
2018 年, Liu 等^[24]利用 Et_3N 为催化剂, 实现了 γ -芳基非共轭丁烯内酯 **1** 与环状 *N*-磺酰亚胺 **20** 的 α -加成串联消除, 获得了系列非共轭丁烯内酯烯炔衍生物 **21**。以 5 mol% Et_3N 为催化剂, H_2O 作溶剂, 室温下较短时间就能以优秀的产率生成系列 α -亚芳基丁烯内酯衍生物 **21** (Scheme 7)。作者考察 *N*-磺酰亚胺底物 **20** 的普适性, 发现杂环上的取代基具有明显的位置效应。除稠环和标准底物外, 该催化体系对 *N*-磺酰亚胺底物 **20** 杂环 6-位的取代基具有较好的官能团容忍性, 无论 6-位是吸电(F, Cl, Br)还是供电(Me)取代, 均能以极好的产率(82%~91%)生成目标产物, 然而, 文中并未涉及其它位取代的 *N*-磺酰亚胺。另外, 对非共轭丁烯内酯 **1** 考察发现, γ -芳

基(苯基、取代苯基和萘基)对后续消除反应至关重要, 当使用 α -当归内酯 **1a** 为原料, 在标准条件下, 仅发生亲核加成而不发生 C—N 键断裂, 即不发生消除, 中间产物 **IM-5** β -双键发生分子内异构化, 以较低的收率生成 α -加成异构化产物 **22** (Scheme 7, path b)。

作者认为, 非共轭丁烯内酯 **1** 与 *N*-磺酰亚胺 **20** 的反应串联进行, 并给出了可能的反应历程: Et_3N 剥除非共轭丁烯内酯 **1** 的 α -H 形成二烯醇负离子中间体 **IM-1**, 其以位阻小的 α -位进攻 *N*-磺酰亚胺 **20** 的 C=N 双键, 形成中间产物 **IM-5**。在 Et_3N 作用下中间产物 **IM-5** 继续脱除 α -H 形成二烯醇负离子中间体 **IM-6**, 进而发生质子转移导致 C—N 键断裂, 即完成消除, 最终得到 α -亚芳基丁烯内酯衍生物 **21** (Scheme 7, path a)。非共轭丁烯内酯 **1** 的 γ -芳基对中间产物 **IM-5** 及中间体 **IM-6** 至关重要。在中间体 **IM-5** 中, 当 R 为芳基, 其 β -双键可与芳基发生 π - π 共轭而稳定, 然而, 当 R 为甲基, 其 β -双键不能与甲基形成稳定共轭, 更易异构化成 α -双键并与酯羰基发生 π - π 共轭, 最终得到 α -加成异构化产物 **22** (Scheme 7, path b)。该报道是迄今唯一关于非共轭丁烯内酯参与的亲核加成串联消除反应, 为 α -芳基亚丁烯内酯衍生物的合成提供了新方法。

1.4 亲核加成串联异构化

早在 1988 年, Boukouvalas 等^[19]就证实碱(DBU)可促进 α -当归内酯 **1a** 与脂肪醛 **9** 的 α -加成产物 **11** 异构化成其共轭产物 **12** (Scheme 3, path b), 但非共轭丁烯内酯



图式 7 非共轭丁烯内酯与环状 *N*-磺酰亚胺的 α -加成串联消除反应

Scheme 7 α -Addition cascade elimination of deconjugated butenolides with cyclic *N*-sulfonylated imines

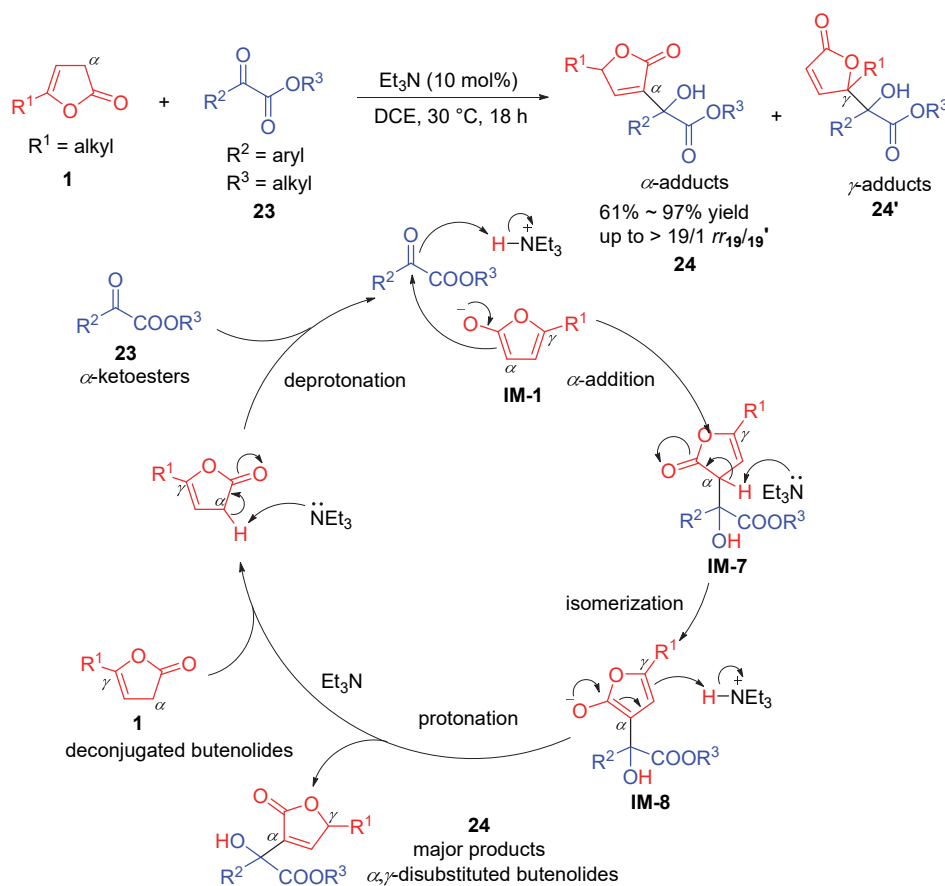
1 参与的直接 α -加成串联异构化反应鲜有报道. 直到 2018 年, Liu 等^[24]在利用非共轭丁烯内酯 **1** 与环状 *N*-磺酰亚胺 **20** 的 α -加成串联消除合成 α -亚芳基丁烯内酯 **21** 时发现, α -当归内酯 **1a** 与环状 *N*-磺酰亚胺 **20** 可发生 α -加成串联分子内异构化, 以较低的收率生成 α -加成异构化产物 **22** (Scheme 7, path b). 同年, Trost 课题组^[25]在研究不饱和丁烯内酯与三氟炔基酮亚胺的不对称 Vinylogous-Mannich 反应时, 观测到非共轭丁烯内酯 **1** 与三氟炔基酮亚胺的 α -加成串联异构化副产物.

近来, 我们课题组^[26]以 Et_3N 为催化剂, 非共轭丁烯内酯 **1** 与 α -酮酸酯 **23** 发生直接 α -Aldol 加成串联异构化, 合成系列 α,γ -二取代丁烯内酯衍生物 **24** (Scheme 8). 考察发现, 常见无机碱 K_2CO_3 、 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 等均可催化该反应, 但无机碱的催化效率较低, 仅能以较低的收率和极差的区域选择性生成目标产物. 当使用 10 mol% Et_3N 为催化剂, 反应的产率和区域选择性显著提高, 仅观察到少量 γ -加成副产物 **24'**. 相较于 Et_3N , 大体积叔胺二异丙基乙基胺 (DIPEA) 和 1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO) 催化效率较低, 反应的产率和区域选择性显著下降. 进一步考察溶剂发现, 相较于其它溶剂[四氢

呋喃(THF)、 EtOAc 、 PhCH_3 、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)等], 反应在卤代烃中进行较好. 其中, 与 CH_2Cl_2 相比, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (DCE) 对该 α -加成串联异构化反应更有利.

该催化体系具有较好的底物普适性, 在最佳反应条件下, 各种取代 α -酮酸酯 **23** 均能以中等至优异的产率和良好的区域选择性生成相应 α,γ -二取代丁烯内酯衍生物 **24**. 其中, α -酮酸酯 **23** 的酯基对反应活性有显著影响, 大酯基(CO_2Et 、 CO_2^iPr 和 CO_2Bn)取代底物的活性明显低于标准底物(CO_2Me). 此外, 苯环上取代基位置效应对反应活性和区域选择性的影响明显强于其电子效应的影响, 邻位取代底物的反应活性显著低于对位或间位取代底物. 当苯环上含有 2-F 或 2-Cl 取代基时, 需要 100 mol% 的 Et_3N 才能以中等的产率生成相应产物, 其可能原因是 2-位取代基具有较大的空间位阻, 不利于亲核进攻. 另一方面, 该 α -加成串联异构化反应对非共轭丁烯内酯 γ -取代基的空间位阻较敏感, 当 γ -取代基位阻较大时, 需要 30 mol% 的 Et_3N 才能以较好的产率获得相应产物.

与 Johnson 等的研究类似, 非共轭丁烯内酯 **1** 发生单一 α -加成的主要原因在于 α -酮酸酯 **23** 的酮羰基位阻

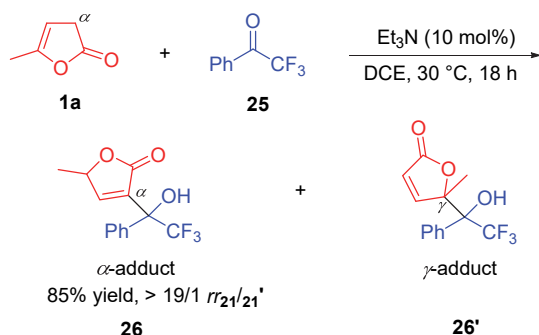


图式 8 非共轭丁烯内酯与 α -酮酸酯的直接 α -加成串联异构化

Scheme 8 Direct α -addition cascade isomerization of deconjugated butenolides with α -ketoesters

较大, α -加成生成相邻叔-季碳结构, 其空间位阻小于 γ -加成产生的相邻季-季碳结构. 反应过程中, Et_3N 剥除非共轭丁烯内酯 **1** 的 α -H 形成二烯醇负离子中间体 **IM-1**, 其更倾向于以位阻小的 α -位进攻酮羰基. 我们发现, 当向标准反应体系中加入盐酸时, 反应的活性和区域选择性显著降低, 尤其当 HCl 的量超过 10 mol% 时, 反应不能发生. 这表明, HCl 对反应具有明显的抑制作用, 可能是因为 HCl 的酸性明显强于非共轭丁烯内酯 **1** 的 α -H 酸性, 当添加 HCl 时, 其优先与 Et_3N 形成共轭酸 ($\text{Et}_3\text{NH}^+\text{Cl}^-$), 进而阻断非共轭丁烯内酯 **1** 脱质子形成高活性二烯醇负离子中间体. 因此提出了一个可能的催化循环: 首先, Et_3N 促进非共轭丁烯内酯 **1** 脱质子形成高活性二烯醇负离子中间体 **IM-1** 和 $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}$. 然后, 中间体 **IM-1** 位阻较小的 α -位进攻 α -酮酸酯 **23** 的酮羰基, 同时, $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}$ 将 H^+ 与羰基氧结合, 生成 α,γ -二取代中间体 **IM-7**, **IM-7** 还含有另一个 α -H, 亦可被 Et_3N 脱除, 形成 α,γ -二取代的二烯醇负离子中间体 **IM-8** 和 $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}$. 接下来, $\text{Et}_3\text{N}^+\text{H}$ 将 H 转移至二烯醇负离子 **IM-8** 的 γ -碳, 生成终产物 α,γ -二取代的丁烯内酯衍生物 **24** (Scheme 8).

此外, 还发现在相同反应条件下, α -当归内酯 **1a** 亦可与三氟甲基苯乙酮 **25** 发生直接 α -Aldol 加成串联异构化反应, 生成含氟 α,γ -二取代丁烯内酯衍生物 **26** (Scheme 9).



图式 9 α -当归内酯与三氟甲基苯乙酮的直接 α -加成串联异构化

Scheme 9 Direct α -addition cascade isomerization of α -angelica lactone with trifluoromethylacetophenone

1.5 亲核取代串联环化

2017年, Zhou 和 Lan 等^[27]利用手性喹啉衍生的方酰胺 **C2**, 实现了非共轭丁烯内酯 **1** 与邻亚甲基酮(*o*-QMs) **27** 的不对称 α -加成串联分子内酯交换反应. 在 10 mol% 喹啉方酰胺 **C2** 为催化剂, 30 $^\circ\text{C}$ 下 CHCl_3 中反应, 几乎以定量的产率和高达 99% *ee* 及 11.3/1 *dr* 获得系列含两个连续叔碳手性中心的 3,4-二氢香豆素衍生物 **28** (Scheme 10). 根据以往报道, 作者最初猜想: 非共轭丁

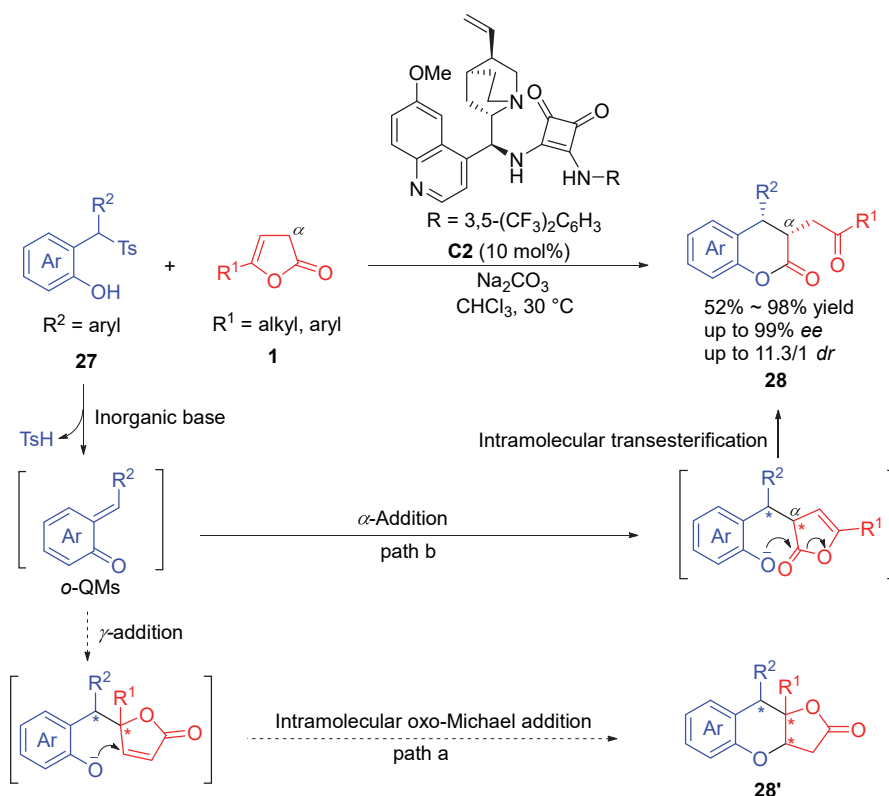
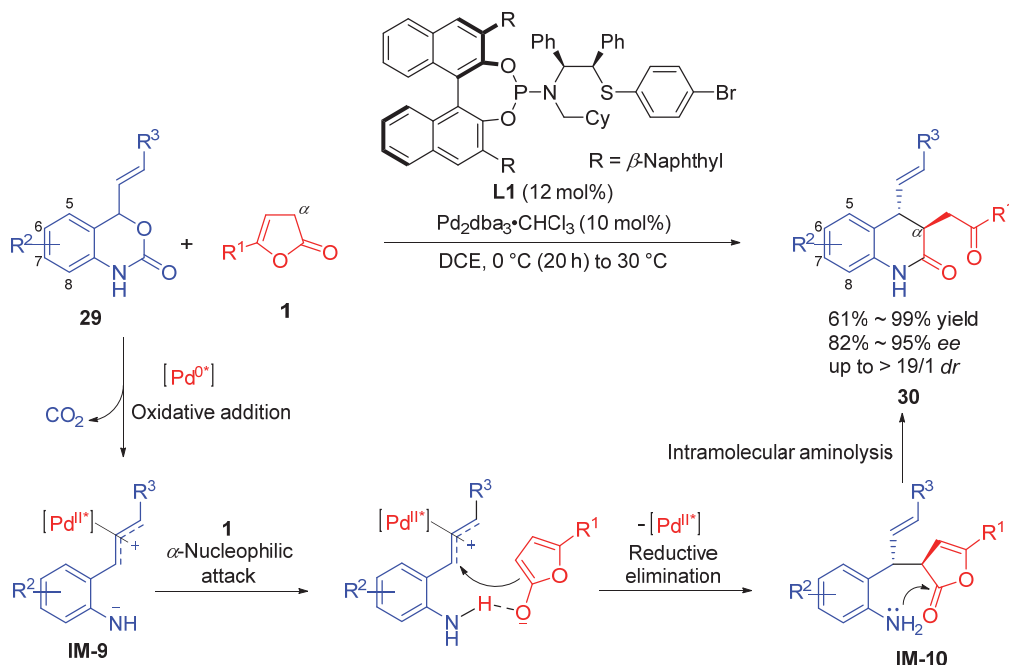
烯内酯 **1** 与 *o*-QMs **22** 的亲核加成, 倾向于优先发生在非共轭丁烯内酯 **1** 的 γ -位, 生成氧负离子中间体, 其对缺电子的不饱和内酯进攻, 发生分子内 oxo-Michael 加成, 得到丁内酯稠环衍生物 **28'** (Scheme 10, path a). 然而, 事实上经历了非共轭丁烯内酯 **1** 与原位生成 *o*-QMs 的 α -加成, 进而发生分子内酯交换, 获得 3,4-二氢香豆素 **28** (Scheme 10, path b).

考察发现, 手性金鸡纳碱衍生硫脲和方酰胺均能催化该反应, 但相较于方酰胺衍生物, 硫脲衍生物的立体控制能力较弱, 所得产物的 *ee* 和 *dr* 较低. 进一步考察发现, 溶剂对反应的非对映选择性有重要影响, 综合对映和非对映选择性, CHCl_3 是最佳反应溶剂. 该催化体系具有较好的底物普适性, 最佳反应条件下, 各种取代的 (1-甲苯烷基) 萘酚几乎均以定量的产率和良好的立体选择性生成相应二氢香豆素衍生物 **28**. 其中, 苯环上取代基的位置对反应的非对映选择性有较大影响, 邻甲基取代产物的 *dr* 明显低于对位或间位取代产物, 其可能原因是 2-位取代基具有较大的空间位阻, 不利于立体控制. 此外, 用 (1-甲苯烷基) 苯酚衍生物替代 (1-甲苯烷基) 萘酚, 反应的活性和立体选择性均显著下降. 另一方面, 非共轭丁烯内酯 **1** γ -取代基对反应的非对映选择性亦具有显著影响, 当 γ -位为芳基取代时, 反应的非对映选择性显著降低.

为了了解该反应所呈现出的 α -区域选择性, 作者对反应进行了密度泛函理论(DFT)计算^[28]. 通过多种过渡态模型计算发现, α -加成的活化能和解离能明显低于 γ -加成, 分别相差 8.8 和 19.3 kJ/mol (具体内容请参考原文). 因此证实, 该反应的区域选择性由亲核加成步骤决定, α -加成在能量上更加有利, DFT 计算与实验结果一致.

2019年, Xiao, Lu 和 Lan 等^[29]利用手性 Pd-P-S 配合物 **L1** 结合氢键策略, 实现了非共轭丁烯内酯 **1** 与乙烯基取代环状氨基甲酸酯 **29** 的不对称 α -烯丙基取代串联分子内氨解反应, 获得系列含两个连续叔碳手性中心的 3,4-二氢喹啉酮类化合物 **30** (Scheme 11). 作者推测: 原位生成的 Pd^0 -P,S 配合物与乙烯基取代环状氨基甲酸酯 **29** 发生氧化加成形成含 Pd^{II} 的 1,4-偶极活泼中间体 **IM-9**. 接着, 非共轭丁烯内酯 **1** 的 α -位与 **IM-9** 发生不对称烯丙基取代, 并实现立体控制, 获得手性 α -烯丙基取代中间产物 **IM-10**, 并通过还原消除重生 Pd^0 -P,S 配合物, **IM-10** 发生分子内氨解得到 3,4-二氢喹啉酮 **30**.

考察还发现, 多种手性 P-S 配体与 Pd^0 原位生成的配合物均能催化该反应, 但相较于手性单二苯乙烷类 P-S 配体, 手性联萘衍生的二苯乙烷类 P-S 配体 **L1** 具有

图式 10 非共轭丁烯内酯与 *o*-QMs 的直接 α -加成串联酯交换反应Scheme 10 Direct α -addition cascade transesterification of deconjugated butenolides with *o*-QMs图式 11 非共轭丁烯内酯与乙烯基取代环状氨基甲酸酯的直接 α -加成串联氨解反应Scheme 11 Direct α -addition cascade aminolysis of deconjugated butenolides with cyclic vinyl carbamates

较好的立体控制能力. 控制实验证实: 配体 **L1** 的手性 1,1'-联二萘酚(BINOL)骨架对反应的对映选择性至关重

要, 且手性二苯乙烷结构对手性控制亦不可少. 进一步考察发现, 低温有利于反应对映选择性, 降低反应温度

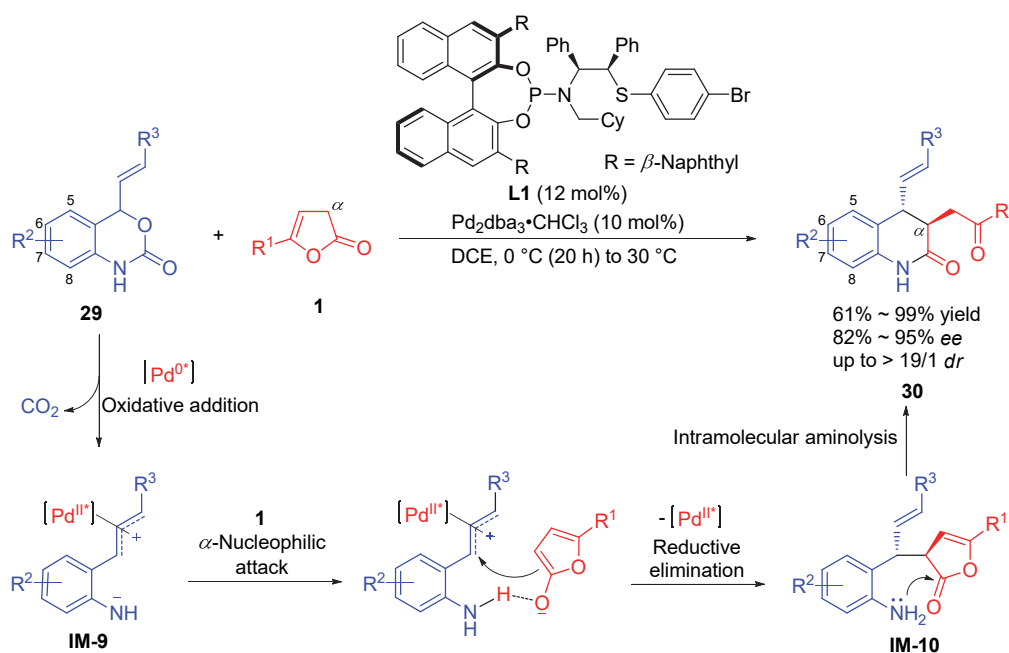
至 0 °C, 产物 *ee* 进一步提高, 且收率和 *dr* 不受影响. 该催化体系具有较好的底物普适性, 在最佳反应条件下, 各种乙烯基取代环状氨基甲酸酯 **29** 均能以中等至优异的产率(61%~99%)和良好的立体选择性生成相应 3,4-二氢喹啉酮 **30**. 其中, 苯环上 6-或 7-位取代基几乎不影响反应的对映选择性, 无论含有供电还是吸电基团, 所得产物均有较高的 *ee* 值(82%~95%). 然而, 苯环上 5 或 8-位取代基的电子效应对映选择性有不同影响, 5 或 8-位供电取代比吸电取代底物呈现出更优的对映选择性. 另一方面, 非共轭丁烯内酯 **1** 的取代基亦会影响反应对映选择性, 当只含 γ -取代基时, 反应的对映选择性较好, 而当 α,γ -二取代非共轭丁烯内酯底物参与反应, 其活性和对映选择性显著降低.

为了了解该反应所呈现出的高立体选择性, 对该反应进行了 DFT 计算. 初步 DFT 计算表明: 在四种立体取向进攻的过渡态模型中, 通过 *Si-Si* 面进攻生成(3*R*,4*R*)构型产物 **30** 的活化能明显低于另外三种取向, 分别相差 10.9, 15.5 和 14.2 kJ/mol(具体内容请参考原文). 因此证实, 该反应的立体选择性由亲核加成步骤决定, 且生成(3*R*,4*R*)构型产物能量上更有利, DFT 计算与实验结果一致.

随后, Hu 课题组^[30]利用手性三齿噁唑啉铜配合物, 实现了非共轭丁烯内酯 **1** 与环状炔丙基氨基甲酸酯 **31** 的不对称 α -取代串联分子内氨解反应, 获得系列含邻近季-叔碳手性中心的吡咯烷酮类化合物 **32** (Scheme 12). 众所周知, 环状炔丙基氨基甲酸酯 **31** 在铜作用下可发

生脱羧, 不可逆地产生两性离子对. 其中, 侧链酰胺阴离子可稳定叔铜亚联烯基阳离子 **IM-11**, 即环状炔丙基氨基甲酸酯 **26** 可作为潜在的叔碳炔丙基亲电试剂, 用来构建炔丙基叔碳立体中心. 非共轭丁烯内酯 **1** 作为亲核试剂参与的反应, 尤其是 γ -位亲核反应相当成熟. 介于此, 环状炔丙基氨基甲酸酯 **31** 与铜盐原位生成的叔铜亚联烯基两性离子 **IM-11** 可能与非共轭丁烯内酯 **1** 反应, 形成含叔碳手性中心的炔丙基衍生物. 其可能经历两种路径: (1) γ -取代串联分子内 *aza*-Michael 加成, 形成氮并氧杂环化合物 **32'** (Scheme 12, path a); (2) α -取代串联分子内氨解, 形成吡咯烷酮 **32** (Scheme 12, path b). 然而作者推测: 该反应中, 非共轭丁烯内酯 **1** 倾向以 α -位进攻叔铜亚联烯基两性离子中间体 **IM-11** 双取代的 γ' -C, 以形成炔丙基取代的邻近季-叔碳手性结构 **IM-12**, 其空间位阻远小于 γ -加成产生的相邻季-季碳手性结构 **IM-12'**, 即倾向于发生 b 途径.

条件考察发现, 多种手性三齿噁唑啉与 Cu^{II} 生成的配合物均能催化该反应, 但相较于其它配体, 手性 diPh-Pybox **L2** 具有较好的立体控制能力. 同时, 相较于单一溶剂 MeOH, 反应在混合溶剂($V_{\text{MeOH}}/V_{\text{DCM}}=2/1$)中进行更好, 产物的 *ee* 和 *dr* 均有所提高. 进一步考察发现, 低温有利于反应产率和立体选择性, 降低反应温度至 -10 °C, 产率、*ee* 和 *dr* 均进一步升高. 该催化体系具有较好的底物普适性, 最佳反应条件下, 各种芳基取代环状炔丙基氨基甲酸酯 **31** 均能以中等至优异的产率(60%~97%)和良好的立体选择性生成相应吡咯烷酮 **32**.



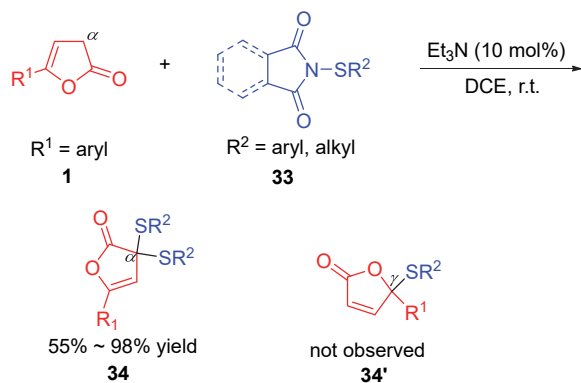
图式 12 非共轭丁烯内酯与环状炔丙基氨基甲酸酯的不对称 α -取代串联氨解反应

Scheme 12 α -Substitution cascade aminolysis of deconjugated butenolides with cyclic propargylic carbamates

其中, 苯环上取代基位置对反应的非对映选择性有影响, 邻甲氧基取代产物的 *dr* 明显低于对和间甲氧基取代产物. 尽管尚不清楚原因, 但当苯环上 4-位有 CF_3 基时, 反应的非对映选择性明显降低. 然而, 相较于芳香取代底物, 脂肪取代底物的反应活性和立体选择性均显著降低, 其可能原因在于脂肪取代炔丙基氨基甲酸酯 **31** 更难形成稳定的金属亚联烯基离子中间体^[31]. 另一方面, 除了 γ -苄基取代底物产率明显降低, 非共轭丁烯内酯 **1** 的其它 γ -取代基几乎不影响反应活性和立体选择性.

1.6 亲核硫代

N-硫代丁二酰亚胺或 *N*-硫代邻苯二甲酰亚胺 **33** 常作为硫化试剂, 可与多种亲核试剂构造 C—S 键, 合成含硫化合物. 非共轭丁烯内酯 **1** 作为亲核试剂可与多种亲电试剂构建丁烯内酯衍生物. 显然, 非共轭丁烯内酯 **1** 与 *N*-硫代丁二酰亚胺或 *N*-硫代邻苯二甲酰亚胺 **33** 反应可能生成含硫丁烯内酯衍生物. 鉴于此, 2017 年, Yu-an 等^[32]以 Et_3N 为催化剂, *N*-硫代丁二酰亚胺和 *N*-硫代邻苯二甲酰亚胺 **33** 为硫代试剂, 成功实现了 γ -取代非共轭丁烯内酯 **1** 的 α -双硫代反应, 室温下 CH_2Cl_2 中以中等至优异的产率合成了系列 α,α -二硫代丁烯内酯衍生物 **34** (Scheme 13). 作者最初设想: γ -取代非共轭丁烯内酯 **1** 可在碱性条件下与 *N*-硫代丁二酰亚胺 **33** 反应, 预期形成 γ -硫代丁烯内酯衍生物 **34'**. 然而, 事实上获得了 α,α -二硫代丁烯内酯 **34**, 而非 γ -硫代丁烯内酯 **34'**.

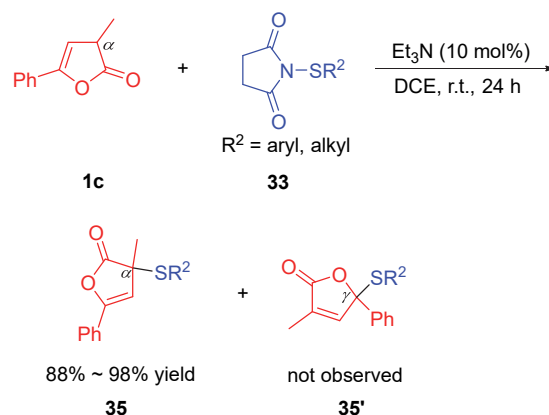


图式 13 非共轭丁烯内酯的直接 α -双硫代反应

Scheme 13 Direct α -bis-sulfenylation of deconjugated butenolides

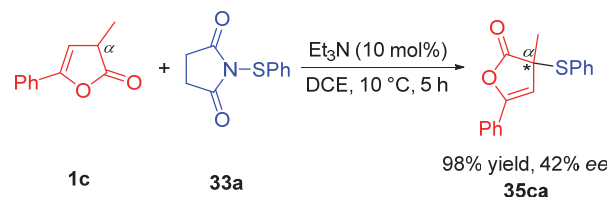
该反应体系具有较好的底物普适性, 反应活性几乎不受非共轭丁烯内酯 **1** γ -芳环上取代基电子效应影响, 无论 γ -苯环 4-位上是供电(Me)还是吸电(F, Cl, Br)取代乃至 γ -萘环底物, 均能以优异的产率(88%~98%)获得 α,α -二硫代丁烯内酯衍生物 **34**. 同时, 硫代试剂 **33** 芳环上取代基的电子效应也几乎不影响反应活性, 苯环上带

有供电(Me, OMe)或吸电(Cl, Br)取代基的 *N*-硫代丁二酰亚胺 **33** 皆能以优异的产率(78%~96%)生成相应目标产物. 烷基(Et, Bn)取代的硫代试剂亦能发生反应, 但活性较低, 仅分别以中等的收率(55%, 67%)生成相应产物. 标准条件下, *N*-硫代邻苯二甲酰亚胺亦以 85% 的产率生成目标产物. 此外, 作者还考察了 α -甲基- γ -苄基非共轭丁烯内酯 **1c** 的硫代反应, 系列取代的 *N*-硫代丁二酰亚胺 **33** 皆能以优异的产率(88%~98%)生成相应 α -单硫代丁烯内酯衍生物 **35** (Scheme 14).



图式 14 α -甲基- γ -苄基非共轭丁烯内酯的直接 α -硫代反应
Scheme 14 Direct α -sulfenylation of α -methyl- γ -phenyl deconjugated butenolides

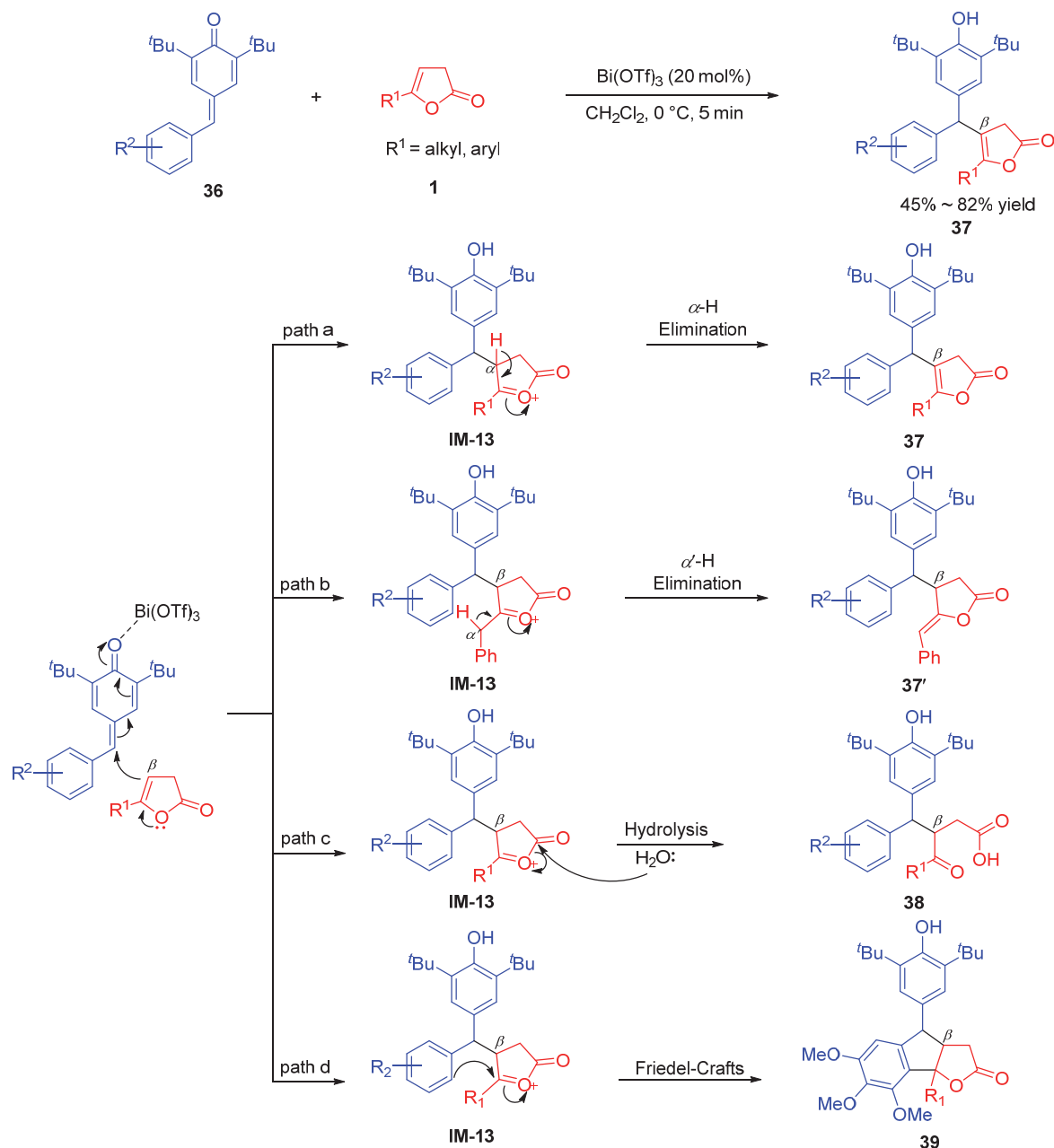
与此同时, 作者对 α -甲基- γ -苄基非共轭丁烯内酯 **1c** 的催化不对称 α -硫代反应进行了初步探索, 以 *N*-硫代丁二酰亚胺 **33a** 为硫代试剂, 在 10 mol% 手性 quinine 存在下, CH_2Cl_2 中 10 °C 下反应 5 h, 以 98% 的收率, 42% *ee* 生成目标产物 **35ca**. 尽管目前的对映选择性尚不如意, 但证实了 α -甲基- γ -苄基非共轭丁烯内酯 **1c** 高对映选择性 α -硫代反应的可能性(Scheme 15).



图式 15 α -甲基- γ -苄基非共轭丁烯内酯的催化不对称 α -硫代反应
Scheme 15 Catalytic asymmetric α -sulfenylation of α -methyl- γ -phenyl deconjugated butenolides

2 非共轭丁烯内酯的 β -位反应

相较于 α -位反应, 非共轭丁烯内酯 **1** β -位反应更少, 除作为烯醇类亲核试剂, 直接发生加成外, 主要包括亲核加成串联环化和 β,γ -双官能化反应, 下面逐一探讨.



图式 16 非共轭丁烯内酯与对亚甲基醌的 β -1,6 共轭加成
Scheme 16 Direct β -1,6-conjugate addition of deconjugated butenolides with p -quinone methides

2.1 直接亲核加成

相较于非共轭丁烯内酯 **1** 较早出现的 α -加成和成熟的 γ -加成, 其直接 β -亲核加成研究较晚且极少. 直到 2016 年, Kumar 课题组^[33]利用 Lewis 酸 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, 实现了非共轭丁烯内酯 **1** 与对亚甲基醌(p -QMs) **36** 的直接 β -1,6-加成, 获得系列 β -取代非共轭丁烯内酯衍生物 **37**, 这是迄今唯一非共轭丁烯内酯 **1** 的直接 β -亲核加成案例. 如 Scheme 16 所示, CH_2Cl_2 作溶剂, 20 mol% $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 催化下, 室温反应 5 min, 以 45%~82% 的收率获得 β -1,6-加成产物 **37**. 条件考察发现: 多种 Lewis 酸均能催化该反应, 但不可避免酯基水解, 生成副产物

38, 尤其是当用 $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ 时, 几乎全部生成副产物 **38**. 相较于其它金属, $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 具有较好的催化效能, 同等条件下目标产物的收率最好. 同时, 溶剂亦对反应有重要影响, 当使用其他溶剂(如 THF, CH_3CN 等), 水解副产物 **38** 明显增多. 底物普适性考察发现: p -QMs **36** 苯环上取代基电子效应对反应具有较大影响, 最佳反应条件下, 苯环吸电取代底物的活性较高, 所得产物收率较好 (69%~82%), 而苯环供电取代底物活性明显低于吸电取代底物, 仅能以中等的产率 (45%~74%) 生成目标产物 **37**. 3,4,5-三甲氧基苯环取代底物比较特殊, 可能由于多甲氧基的强供电性, 使苯环 2-位的负电性明显增强,

具有较强的亲核性而发生分子内傅-克酰基化反应,生成并三环化合物 **39**,这也佐证了 β -加成中间体 **IM-13** 氧鎓离子的存在。此外, *p*-QMs 酚环 2,6-二叔丁基对反应至关重要,当其被替换成甲基时,产物的收率急剧降低,可能原因在于大体积叔丁基有利于稳定 *p*-QM 结构。另一方面,非共轭丁烯内酯 **1** 的 γ -取代基几乎不影响反应活性,系列 γ -烷基或芳基非共轭丁烯内酯 **1** 均能以较好的收率生成相应加成产物 **37**。

根据实验结果,作者提出了可能的反应路径: $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 活化 *p*-QMs,非共轭丁烯内酯 **1** 作为烯醇式亲核试剂对其进行 1,6-共轭加成,形成氧鎓离子中间体 **IM-13**,**IM-13** 分别脱除酸性的 α -或 α' -质子,生成产物 **37**(环内双键, Scheme 16, path a)和 **37'**(环外双键, Scheme 16, path b)。另一方面,如果 **IM-13** 被水猝灭,则生成副产物 **38** (Scheme 16, path c)。最后, **IM-13** 被 *p*-QM 的高负电性苯环 2-位捕获时,即发生分子内傅-克酰基化生成并三环化合物 **39** (Scheme 16, path d)。

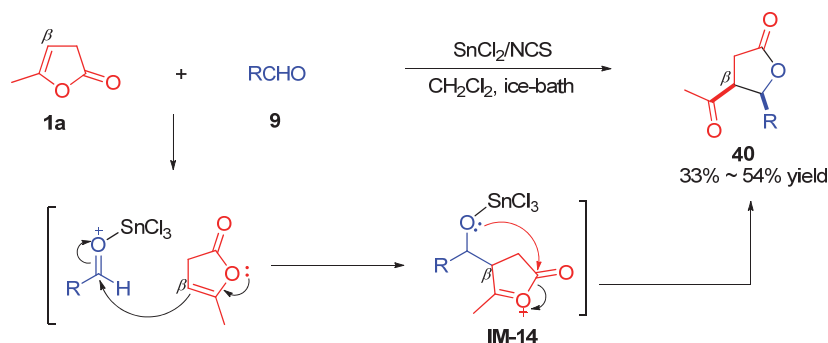
2.2 亲核加成串联环化

早在 1992 年, Masuyama 等^[34]就报道了 α -当归内酯 **1a** 与脂肪醛 **9** 的 β -Aldol 缩合串联分子内酯交换反应。

如 Scheme 17 所示,在过量 SnCl_2/NCS 促进下,非共轭丁烯内酯 **1** 与脂肪醛 **9** 在 CH_2Cl_2 中冰浴下反应,先发生 Aldol 缩合,形成氧鎓离子中间体 **IM-14**,**IM-14** 再发生分子内酯交换,以中等的收率(33%~54%)生成 γ -内酯化合物 **40**。尽管该体系需过量有毒的金属锡试剂,并且所得产物收率中等,但首次实现了非共轭丁烯内酯的 β -加成串联环化反应。

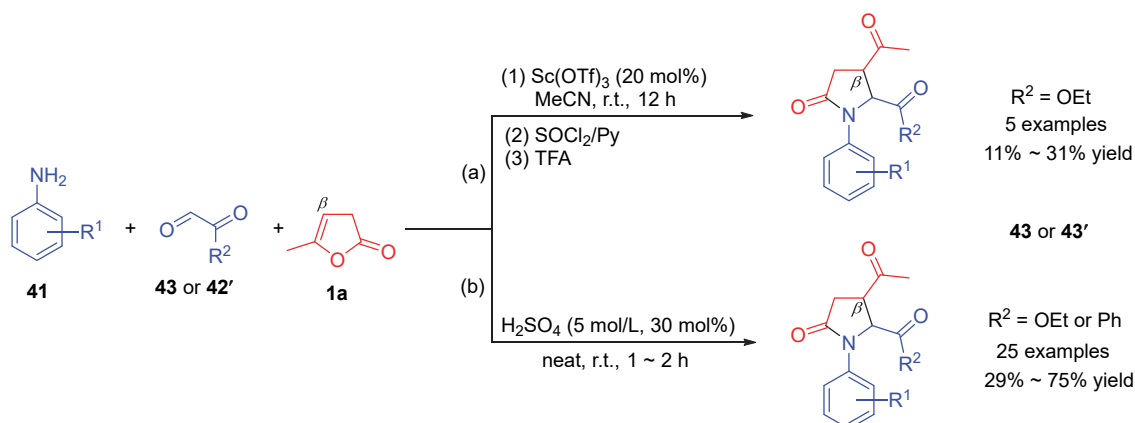
虽然 1992 年就发现了非共轭丁烯内酯 **1** 的 β -加成串联环化路径,但其研究进展缓慢。直到 2007 年, Lavilla 等^[35]报道了 α -当归内酯 **1a** 与取代苯胺 **41** 和丙酮酸酯 **42** 的三组分 Mannich 加成串联分子内氨解环化反应。如 Scheme 18 所示, CH_3CN 作溶剂,在 20 mol% $\text{Sc}(\text{OTf})_3/\text{SOCl}_2$, Py/三氟醋酸(TFA)连续作用下,可生成双取代吡咯烷酮化合物 **43** (Scheme 18, path a)。尽管反应效率较低,产物收率仅为 11%~31%,且反应条件复杂,却为 γ -内酰胺类的合成提供了新方法,具有潜在应用价值。

2015 年, Huo 课题组^[36]极大改善了上述反应,他们利用 5 mol/L 的 H_2SO_4 为催化剂,不外加有机溶剂, α -当归内酯 **1a** 与取代苯胺 **41** 和丙酮酸酯 **42** 三组分室温反



图式 17 非共轭丁烯内酯与脂肪醛的 β -Aldol 缩合串联酯交换反应

Scheme 17 β -Aldol condensation cascade transesterification of deconjugated butenolides with alkyl aldehydes



图式 18 α -当归内酯参与的直接 β -加成串联分子内氨解环化

Scheme 18 Direct β -addition cascade intramolecular ammonolysis cyclization of α -angelicalactone

应 1 h, 以 29%~75% 的收率生成双取代 γ -内酰胺化合物 **43** (Scheme 18, path b). 相较于 Lavilla 等的工作, 该方法条件温和, 操作简单, 5 mol/L H_2SO_4 作催化剂且无溶剂化反应更加安全友好, 底物普适性和收率均极大提高. 作者发现: 苯胺 **41** 苯环上取代基位置效应对反应活性有较大影响, 最佳条件下, 4-位取代苯胺反应活性较好, 大多底物皆以中等的产率(44%~75%)生成目标产物 **43**; 3-位取代苯胺的反应活性明显下降, 而 2-位取代苯胺不发生反应. 尽管苯环上取代基电子效应对反应活性的影响相对较小, 但吸电取代苯胺的反应活性还是明显低于供电取代底物, 所得产物收率相对较低. 此外, 活化醛 **42'** ($\text{R}^2=\text{Ph}$) 亦能发生反应, 以 47% 的产率生成目标产物 **43'**. 控制实验证实: 取代苯胺 **41** 和丙酮酸酯 **42** 在酸催化下形成关键中间产物亚胺 **IM-15**, 是发生后续反应的基础.

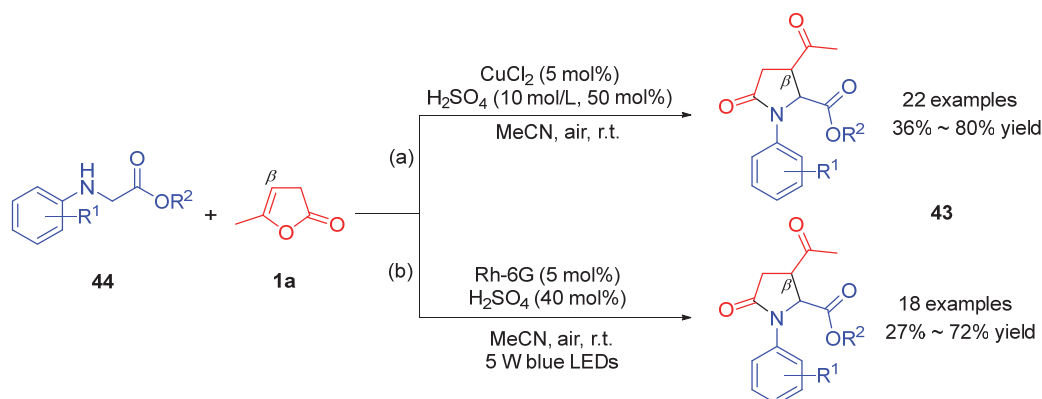
基于上述研究, 同年, Huo 等^[37]利用合适的氧化剂及相似的反应条件, 实现了 α -当归内酯 **1a** 与甘氨酸酯 **44** 的有氧化偶联串联分子内氨解环化, 合成了系列双取代吡咯烷酮化合物 **43** (Scheme 19, path a). 已有研究证实: 甘氨酸酯 **44** 可被适当的氧化剂氧化, 原位生成亚胺类化合物 **IM-15**, 进而与 α -当归内酯 **1a** 发生 β -Mannich 加成串联分子内氨解环化, 生成吡咯烷酮衍生物 **43**. 条件考察发现, 多种氧化剂均能将甘氨酸酯 **44** 原位氧化成亚胺 **IM-15**, 但相较于其它氧化剂, 空气具有无可比拟的优势, 不仅清洁易得, 而且产率较好. 同时, 多种 Lewis 酸和 Brønsted 酸均能催化该反应, 但与其它金属和质子酸比较, CuCl_2 和 H_2SO_4 呈现出较好的催化效能, 同等条件下产率最好. 原文特别指出: CuCl 亦能达到 CuCl_2 类似的催化结果, 即 Cu^{II} 和 Cu^{I} 均能催化该反应, 由此推测反应过程中可能发生了 Cu^{II} 和 Cu^{I} 之间的相互转化. 后续研究表明甘氨酸酯 **39** 经历了自由基氧化, 证实了此推测. 与上述三组分反应类似, 甘氨酸酯 **44** 苯环上取代基位置效应对反应活性影响较大,

在最佳条件下, 苯环 4-位取代底物的反应活性较好, 无论是供电还是吸电取代, 皆以中等至较好的产率(62%~80%)获得目标产物 **43**; 苯环 3-位取代底物的反应活性仍然较低, 而苯环 2-位取代底物仍不发生反应.

2018 年, Li 和 Zhang 等^[38]亦采用氧化偶联策略, 实现了上述反应. 不同于 Huo 等采用的金属催化氧化方法, 他们利用可见光及光敏剂 Rhodamine 6G, 实现了可见光诱导的 α -当归内酯 **1a** 与甘氨酸酯 **44** 有氧化偶联 (Scheme 19, path b). 与 Huo 等的研究类似, 在 Rhodamine 6G 存在下和 5 W 蓝光照射下, 甘氨酸酯 **44** 被空气氧化, 原位生成亚胺 **IM-15**, 进而与 α -当归内酯 **1a** 发生 β -Mannich 加成串联分子内氨解环化, 生成双取代吡咯烷酮衍生物 **43**, 其优势在于避免使用金属催化剂. 考察发现: 多种光敏剂均实现该转化, 但 Rhodamine 6G 具有明显优势, 产率较好. 同时, 多种质子酸均能催化该反应, 但 H_2SO_4 仍然是最优催化剂. 该催化体系具有较好的底物普适性, 在最佳条件下, 各种芳基取代甘氨酸酯 **44** 均能以中等的产率(31%~72%)生成目标产物 **43**. 此外, 甘氨酸酯 **44** 的酯基对反应活性有较大影响, 相较于 COOEt , 其它酯基(COOMe , COOPr , COO^tBu , COOBn , COOPh 等)底物的活性明显降低. 然而, 遗憾的是 2-位取代苯基甘氨酸酯 **44** 仍不发生反应.

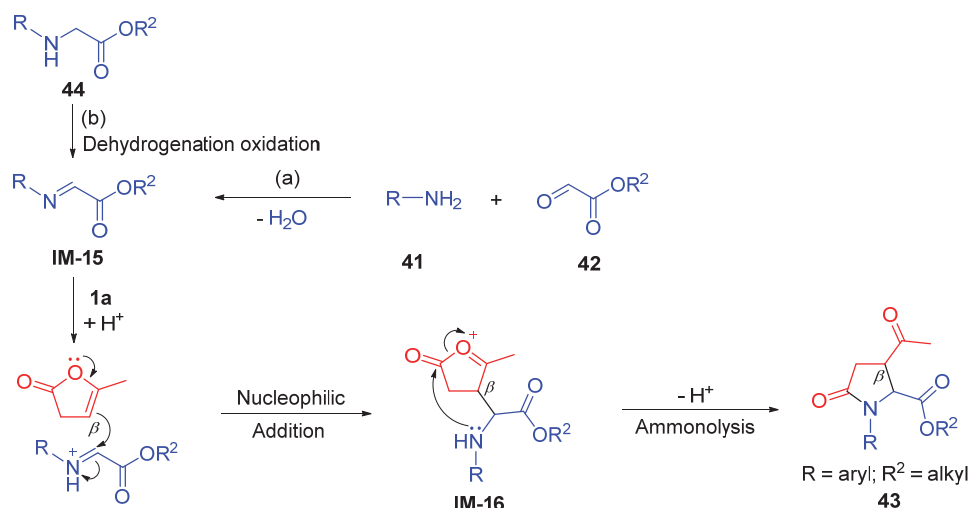
纵观上述 α -当归内酯 **1a** 参与的 β -Mannich 加成串联环化反应, 无论是直接的三组分反应还是氧化偶联, 均经历了相似的反应路径, 其核心是先形成亚胺中间产物 **IM-15**, 再与 α -当归内酯 **1a** 发生 Mannich 加成生成氧鎓离子中间体 **IM-16**, 进而发生分子内氨解, 最终生成吡咯烷酮 **43**, 区别在于亚胺中间产物 **IM-15** 的形成方式.

三组分反应为: 芳香伯胺 **41** 与被 Lewis 酸或 Brønsted 酸活化的丙酮酸酯 **42** 发生加成消除, 原位生成亚胺中间产物 **IM-15**; 然后, α -当归内酯 **1a** 作为烯醇式亲核试剂, 其 β -位对 **IM-15** 亲核进攻(Mannich), 形成氧



图式 19 α -当归内酯与甘氨酸酯的有氧化偶联串联氨解

Scheme 19 Aerobic oxidative cross-coupling cascade aminolysis of α -angelicalactone with glycine esters

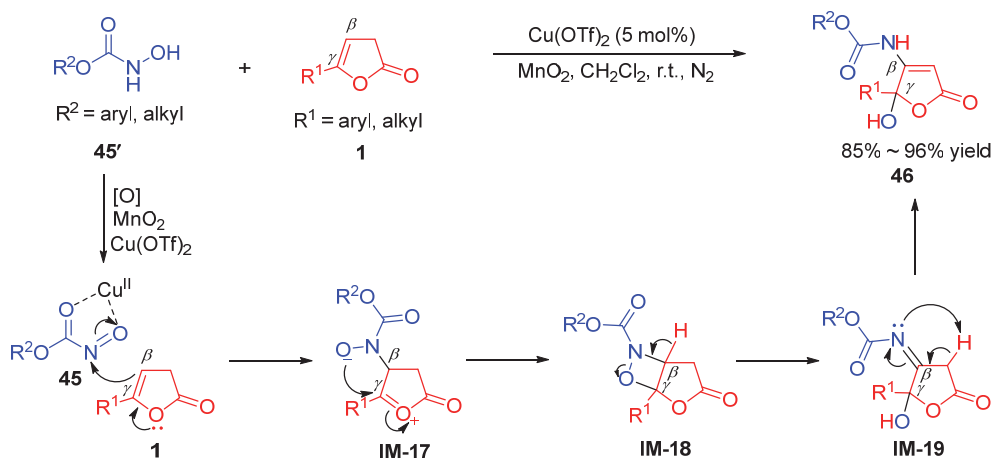
图式 20 α -当归内酯参与的 β -加成串联氨解环化的可能机理Scheme 20 Proposed mechanism of the β -addition cascade ammonolysis cyclization of α -angelicalactone

鎓离子中间体 **IM-16**; 最后, **IM-16** 发生分子内氨解生成环化产物 **38** (Scheme 20, path a). 氧化偶联路径为: 甘氨酸酯 **44** 发生自由基催化氧化生成亚胺中间产物 **IM-15**, 后续 β -Mannich 加成串联分子内氨解环化完全相同 (Scheme 20, path b).

2.3 β,γ -双官能化

亚硝基化合物是一类重要的有机试剂, 其结构中 O 和 N 均可作为亲电位点与多种亲核试剂反应, 用于构建 C—O 或 C—N 键^[39]. 显然, γ -取代非共轭丁烯内酯 **1** 与亚硝基化合物的 Aldol 缩合, 可以获得杂原子官能化丁烯内酯衍生物. 介于此, 2019 年, Baidya 和同事^[40]利用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 实现了非共轭丁烯内酯 **1** 与亚硝基化合物 **45** 的 β,γ -双官能化反应, 获得系列 β -氨基- γ -羟基取代丁烯内酯衍生物 **46**. 如 Scheme 21 所示, 以 CH_2Cl_2 作溶剂,

在 N_2 保护下和 5 mol% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化下, 非共轭丁烯内酯 **1** 与经 MnO_2 氧化原位生成的亚硝基化合物 **45** 反应, 在室温下以优异的收率 (85%~96%) 生成系列 β,γ -双官能化加成产物 **46**. 考察发现: 温和的 MnO_2 是最优氧化剂, 同时多种 Lewis 酸 [如 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 和 $\text{La}(\text{OTf})_3$ 等] 均能催化该反应, 但 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 呈现出更优异的催化效能, 同等条件下几乎以定量的收率生成目标产物 **46**. 同时, 溶剂亦对反应有重要影响, 当使用其他溶剂 (如 CH_3CN , THF 等), 反应活性明显降低, 尤其使用非极性溶剂 PhCH_3 或强极性溶剂 (CH_3OH , DMF 和 DMSO 等) 时, 反应不发生. 底物普适性考察发现: 亚硝基底物 **45** 芳环上取代基的电子效应和位置效应几乎不影响反应的活性和区域选择性, 大多芳基底物 **45** 均能以良好的产率、优异的区域选择性生成 β,γ -双官能化产物

图式 21 非共轭丁烯内酯与亚硝基化合物的 β,γ -双官能化反应Scheme 21 β,γ -Bifunctional reaction of deconjugated butenolides with nitrosocarbonyl compounds

46. 此外, 脂肪取代亚硝基化合物 **45** 亦能以极好的产率生成目标产物 **46**. 另一方面, 不同 γ -取代非共轭丁烯内酯 **1** 反应活性差异较大, 除 γ -甲基外, γ -苯基或苄基非共轭丁烯内酯 **1** 皆能较好地转化为目标产物. 然而, 标准条件下, γ -丙基或丁基取代非共轭丁烯内酯 **1** 不发生反应, 可能原因在于丙基和丁基体积较大, 阻碍了反应的进行.

作者认为, 非共轭丁烯内酯 **1** 与亚硝基化合物 **45** 发生 β,γ -双官能化加成是串联进行的, 即非共轭丁烯内酯 **1** 先作为烯醇式亲核试剂, 以 β -位与被 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 活化的亚硝基底物 **45** 中 $\text{N}=\text{O}$ 双键发生 N -Aldol 缩合, 生成氧鎓离子中间体 **IM-17**, 发生 N -Aldol 缩合的可能原因在于 O 与 Cu^{II} 配位后, 其 O 端位阻远大于自由 N 端, 阻碍了 O -Aldol 缩合. **IM-17** 中氧负离子再对氧鎓离子发生分子内亲核加成形成四元环状中间产物 **IM-18**^[41], 进而发生分子内 β -H 消除协同 $\text{N}-\text{O}$ 键断裂, 形成亚胺中间产物 **IM-19**, **IM-19** 通过亚胺-烯胺互变, 异构化成目标产物 **46**. 迄今为止, 该报道是唯一非共轭丁烯内酯参与的 β,γ -双官能化反应, 开启了新的研究方向.

3 总结与展望

综上所述, 非共轭丁烯内酯 α -位参与的反应, 均需要碱促进, α -位反应的核心是非共轭丁烯内酯在碱作用下脱除 α -质子, 生成高亲核性的共轭二烯醇负离子中间体, 其 α -位再与各种亲电试剂作用, 生成相应 α -加成产物(直接亲核加成、亲核硫代)或中间体, 进一步转化为各种 γ -内酯衍生物(α,γ -双 Michael 加成、 α -加成串联消除、 α -加成串联异构化、 α -取代串联环化等). 相较于 α -位反应, 非共轭丁烯内酯 β -位反应通常需要酸促进, 在 Lewis 酸或 Brønsted 酸作用下, 非共轭丁烯内酯直接作为烯醇型亲核试剂, 发生 β -位亲核加成, 生成 β -加成产物. 此外, 其 β -位反应还涉及亲核加成串联环化和 β,γ -双官能化等.

综述了非共轭丁烯内酯 α -和 β -位反应研究进展, 重点概述了各类反应体系的特点, 并对部分反应的机理进行了讨论. 非共轭丁烯内酯作为构建 γ -内酯衍生物的重要合成子, 受到了化学家们的极大关注, 最近二十年, 其 γ -位参与的反应研究取得了巨大成功. 然而, 相较于非共轭丁烯内酯 γ -位反应研究所取得的优异成果, α -和 β -位反应仍存在众多挑战. 我们认为以下几点值得关注: (1) α -反应皆需要碱促进, 对某些碱敏感化合物或官能团不利, 目前尚无无碱化反应, 有待发展; (2) β -位反应研究极少, 尤其尚未见不对称案例报道, 反应类型有待拓展; (3) α -和 β -位同时参与的反应, 即 α,β -同时官能化尚无报道, 有待探索; (4) 目前非共轭丁烯内酯 α -和 β -

位反应均限于传统反应方式, 今后可探究其在微波、超声波、光或电化学条件下的反应特性, 这将是一个新的研究领域. 我们认为以上将是非共轭丁烯内酯 α -和 β -位反应未来研究的重要方向.

此外, 据我们所知, 对非共轭丁烯内酯 α -和 β -位反应特性的研究目前仍处于方法学阶段, 尚未发现利用非共轭丁烯内酯 α -或 β -位的反应特性构建复杂天然或药物活性分子的实例. 但我们相信, 随着有机化学和药物化学的发展以及对非共轭丁烯内酯 α -和 β -位反应研究的深入, 一定将有所突破.

References

- [1] For selected reviews and examples, see:
(a) Kitson, R. R. A.; Millemaggi, A.; Taylor, R. J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9426.
(b) Lone, S. H.; Bhat, K. A.; Khuroo, M. A. *Chem.-Biol. Interact.* **2015**, *240*, 180.
(c) Yu, X.; Che, Z.; Xu, H. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 4467.
(d) Curti, C.; Battistini, L.; Sartori, A.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 2448.
(e) Choudhury, A. R.; Mukherjee, S. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6755.
(f) Boeckman, R. K.; Pero, J. E.; Boehmler, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11032.
(g) Robichaud, J.; Tremblay, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 597.
(h) Zhang, X.; Yin, Y.; Zhou, Y.; Zhu, T.; Wang, M.; Gao, H. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 617.
(i) You, J.-Q.; Liu, Y.-N.; Zhou, J.-S.; Sun, X.-Y.; Lei, C.; Mu, Q.; Li, J.-Y.; Hou, A.-J. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 2882.
(j) Zhang, H.; Nan, F. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 84.
(k) Tang, B.; Guan, A.; Zhao, Y.; Jiang, J.; Wang, M.; Zhou, L. *Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 1133.
(l) Wang, Y.; Chen, B.; He, X.; Gui, J. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1339.
[2] (a) Ma, S.-M.; Shi, Z.-J. *Chin. J. Chem.* **2001**, *19*, 1280.
(b) Wang, J. P.; Chang, X. H.; Tian, X. Z.; Chen, Q. H. *Acta Chim. Sinica* **2003**, *61*, 411 (in Chinese).
(王建平, 常新红, 田欣哲, 陈庆华, 化学学报, **2003**, *61*, 411.)
(c) Zhao, Y.; Jiang, S.; Guo, Y.-W.; Yao, Z.-J. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 173.
(d) Zhao, Y.; Tang, B.; Liu, X.; Li, W. Z.; Huang, M. Y.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 975 (in Chinese).
(赵宇, 汤博, 刘鑫磊, 李婉祯, 黄铭一, 王明安, 有机化学, **2017**, *37*, 975.)
(e) Li, X.; Zhu, K.; Han, Q.; Lu, X. X.; Li, M. J.; Ling, Y.; Duan, H. X. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 202 (in Chinese).
(李想, 朱凯, 韩清, 路星星, 李明君, 凌云, 段红霞, 有机化学, **2022**, *42*, 202.)
(f) Zhang, Q.; Li, Y. H.; Xu, L. C.; Ma, H. Y.; Li, X. D.; Wang, M. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2438 (in Chinese).
(张倩, 李益豪, 许磊川, 马好运, 李向东, 王明安, 有机化学, **2022**, *42*, 2438.)
[3] (a) Das, U.; Chen, Y.-R.; Tsai, Y.-L.; Lin, W. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 7713.
(b) Rout, S.; Das, A.; Singh, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5143.
[4] (a) Adekenov, S. M.; Mukhametzanov, M. N.; Kagarlitskii, A. D.; Kupriyanov, A. N. *Khim. Priro. Soedin.* **1982**, 655.
(b) Zhangabylov, N. S.; Dederer, L. Y.; Gorbacheva, L. B.; Vasil'eva, S. V.; Terekhov, A. S.; Adekenov, S. M. *Pharm. Chem. J.* **2004**, *38*, 651.
[5] Aubert, S.; Katsina, T.; Arseniyadis, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2231.
[6] For selected reviews, see:

- (a) Jusseau, X.; Chabaud, L.; Guillou, C. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2595.
 (b) Roselló, M. S.; del Pozo, C.; Fustero, S. *Synthesis* **2016**, *48*, 2553.
 (c) Mao, B.; Fañanas-Mastral, M.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502.
 (d) Yin, Y.; Jiang, Z. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4306.
 (e) Li, H.; Yin, L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4121.
- [7] For selected examples on activated silyloxyfurans, see:
 (a) Redero, E.; Sandoval, C.; Bermejo, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9597.
 (b) Singh, R. P.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9558.
 (c) Meshram, H. M.; Ramesh, P.; Reddy, B. C.; Sridhar, B.; Yadav, J. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3150.
 (d) Mao, B.; Ji, Y.; Fananas-Mastral, M.; Caroli, G.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3168.
 (e) Chen, W.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15249.
 (f) Woyciechowska, M.; Forcher, G.; Buda, S.; Mlynarski, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11029.
 (g) Kong, S.; Fan, W.; Lyu, H.; Zhan, J.; Miao, X.; Miao, Z. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 936.
 (h) Wang, Y.; Xing, F.; Xue, M.; Du, G.-F.; Guo, X.-H.; Huang, K.-W.; Dai, B. *Synthesis* **2016**, *48*, 79.
 (i) Adamkiewicz, A.; Węglarz, I.; Butkiewicz, A.; Woyciechowska, M.; Mlynarski, J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 667.
- [8] (a) Zhang, Y.; Yu, C.; Ji, Y.; Wang, W. *Chem.-Asian J.* **2010**, *5*, 1303.
 (b) Huang, H.; Yu, F.; Jin, Z.; Li, W.; Wu, W.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5957.
 (c) Luo, J.; Wang, H.; Han, X.; Xu, L.-W.; Kwiatkowski, J.; Huang, K.-W.; Lu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1861.
 (d) Yin, L.; Takada, H.; Lin, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5327.
- [9] (a) Cui, H. L.; Huang, J. R.; Lei, J.; Wang, Z. F.; Chen, S.; Wu, L.; Chen, Y. C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 720.
 (b) Wu, Y.; Singh, R. P.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12458.
 (c) Griswold, J. A.; Johnson, J. S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11614.
 (d) Yu, C.; Ji, P.; Zhang, Y.; Meng, X.; Wang, W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7656.
 (e) Dai, Z.-Y.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 6748.
- [10] (a) Helberger, V. J. H.; Ulubey, S.; Civelekoglu, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1949**, *561*, 215.
 (b) Karwa, S.; Gajiwala, V. M.; Heltzel, J.; Patil, S. K. R.; Lund, C. R. F. *Catal. Today* **2016**, *263*, 16.
- [11] Pelter, A.; Rowlands, M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1203.
- [12] Marshall, J. A.; Wolf, M. A.; Wallace, E. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 367.
- [13] (a) Osman, N. A.; Mahmoud, A. H.; Allara, M.; Niess, R.; Abouzid, K. A.; Marzo, V. D.; Abadi, A. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8463.
 (b) Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796.
- [14] Lima, C. G. S.; Monteiro, J. L.; Lima, T. de M.; Paixão, M. W.; Corrêa, A. G. *ChemSusChem* **2018**, *11*, 25.
- [15] For selected recent reports on the γ -addition of deconjugated butenolides, see:
 (a) Quintard, A.; Lefranc, A.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1540.
 (b) Zhou, L.; Lin, L.-L.; Ji, J.; Xie, M.-S.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3056.
 (c) Zhang, W.; Tan, D.; Lee, R.; Tong, G.; Chen, W.; Qi, B.; Huang, K.-W.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10069.
 (d) Manna, M. S.; Kumar, V.; Mukherjee, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5193.
 (e) Manna, M. S.; Mukherjee, S. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 15277.
 (f) Ji, J.; Lin, L.-L.; Zhou, L.; Zhang, Y.-H.; Liu, Y.-B.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2764.
 (g) Yang, D.; Wang, L.; Zhao, D.; Han, F.; Zhang, B.; Wang, R. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 4691.
- [16] For selected reports on the γ -addition of deconjugated butenolides, see:
 (a) Guo, Y.-L.; Jia, L.-N.; Peng, L.; Qi, L.-W.; Zhou, J.; Tian, F.; Xu, X.-Y.; Wang, L.-X. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 16973.
 (b) Kumar, V.; Ray, B.; Rath, P.; Mukherjee, S. *Synthesis* **2013**, *45*, 1641.
 (c) Manna, M. S.; Mukherjee, S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1627.
 (d) Li, X.; Lu, M.; Dong, Y.; Wu, W.; Qian, Q.; Ye, J.; Dixon, D. J. *Nat. Commun.* **2014**, *4*, 4479.
 (e) Wang, Z.-H.; Wu, Z.-J.; Huang, X.-Q.; Yue, D.-F.; You, Y.; Xu, X.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 15835.
 (f) Guo, H.; Xing, F.; Du, G.-F.; Huang, K.-W.; Dai, B.; He, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12606.
- [17] For selected reports on the γ -addition of deconjugated butenolides, see:
 (a) Sekikawa, T.; Kitaguchi, T.; Kitaura, H.; Minami, T.; Hatanaka, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3026.
 (b) Lagoutte, R.; Besnard, C.; Alexakis, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *4372*.
 (c) Simlandy, A. K.; Mukherjee, S. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5659.
 (d) Tang, Q.; Lin, L.-L.; Ji, J.; Hu, H.-P.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 16447.
 (e) Ji, J.; Lin, L.-L.; Tang, Q.; Kang, T.-F.; Liu, X.-H.; Feng, X.-M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3763.
 (f) Trost, B. M.; Gnanamani, E.; Tracy, J. S.; Kalnmals, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18198.
 (g) Rout, S.; Joshi, H.; Singh, V. K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2199.
- [18] For selected reports on the γ -addition of deconjugated butenolides, see:
 (a) Sakai, T.; Hirashima, S.; Matsushima, Y.; Nakano, T.; Ishii, D.; Yamashita, Y.; Nakashima, K.; Koseki, Y.; Miura, T. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2606.
 (b) Trost, B. M.; Gnanamani, E.; Kalnmals, C. A.; (Joey) Hung, C.-I. Tracy, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1489.
 (c) Cui, J.; Kumagai, N.; Watanabe, T.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7170.
 (d) Yuan, S.-P.; Zhang, X.-Y.; Jia, Y.-Q.; Wang, Z.-H.; Zhao, J.-Q.; You, Y.; Zhou, M.-Q.; Yuan, W.-C. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4938.
 (e) Ishii, D.; Hirashima, S.; Nakashima, K.; Akutsu, H.; Sakai, T.; Matsushima, Y.; Kawada, M.; Miura, T. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 480.
- [19] Jefford, C. W.; Jaggi, D.; Boukouvalas, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1595.
- [20] Egorova, A. Y.; Timofeeva, Z. Y. *Russ. J. Gen. Chem.* **2003**, *73*, 655.
- [21] Griswold, J. A.; Horwitz, M. A.; Leiva, L. V.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2276.
- [22] (a) Mengel, A.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1191.
 (b) Evans, D. A.; Siska, S. J.; Cee, V. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1761.
 (c) Cee, V. J.; Cramer, C. J.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2920.
- [23] Yang, M.; Chen, C.; Yi, X.; Li, Y.; Wu, X.; Li, Q.; Ban, S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2883.
- [24] Li, Feng.; Wang, J.; Pei, W.; Ma, H.; Li, H.; Cui, M.; Peng, S.; Wang, S.; Liu, L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3010.
- [25] Trost, B. M.; (Joey) Hung, C.-I.; Scharf, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 11408.
- [26] Huang, Z.-Y.; Yang, H.; Zhou, L.; Li, Q.-H.; Zhao, Z.-G. *Tetrahedron* **2022**, *112*, 132740.
- [27] Wu, Bo.; Yu, Z.; Gao, X.; Lan, Y.; Zhou, Y.-G. *Angew. Chem., Int.*

- Ed.* **2017**, 56, 4006.
- [28] (a) Green, A. G.; Liu, P.; Merlic, C. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4575.
(b) Wang, T.; Yu, Z.; Hoon, D. L.; Phee, C. Y.; Lan, Y.; Lu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 265.
- [29] Wang, Y.-N.; Xiong, Q.; Lu, L.-Q.; Zhang, Q.-L.; Wang, Y.; Lan, Y.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 11013.
- [30] Xu, Y.-W.; Hu, X.-P. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8091.
- [31] Hattori, G.; Sakata, K.; Matsuzawa, H.; Tanabe, Y.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10592.
- [32] Zhao, J.-Q.; Luo, S.-W.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Zhou, M.-Q.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2017**, 73, 5444.
- [33] Sharma, B. M.; Shinde, D. R.; Jain, R.; Begari, E.; Satbhaiya, S.; Gonnade, R. G.; Kumar, P. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2787.
- [34] Masuyama, Y.; Kobayashi, Y.; Yanagi, R.; Kurusu, Y. *Chem. Lett.* **1992**, 2039.
- [35] Isambert, N.; Cruz, M.; Arévalo, M. J.; Gómez, E.; Lavilla, R. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4199.
- [36] Huo, C.; Yuan, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 12704.
- [37] Huo, C.; Yuan, Y.; Chen, F.; Tang, J.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 4208.
- [38] Zhou, H.; Yang, X.; Li, S.; Zhu, Y.; Li, Y.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6728.
- [39] For reviews on nitrosocarbonyl chemistry, see:
(a) Palmer, L. I.; Frazier, C. P.; Read De Alaniz, J. *Synthesis* **2014**, 46, 269.
(b) Maji, B.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 753.
(c) Memeo, M. G.; Quadrelli, P. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 2108.
(d) Dana, S.; Ramakrishna, I.; Baidya, M. *Synthesis* **2017**, 49, 3281.
- [40] Mallik, S.; Bhajammanavar, V.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1437.
- [41] (a) Payette, J. N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12276.
(b) Maji, B.; Yamamoto, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 14472.

(Lu, Y.)