

羰基 α -位胺化反应研究进展

吴文倩 陈春霞 彭进松* 李占宇*

(东北林业大学化学化工与资源利用学院 哈尔滨 150040)

摘要 α -氨基羰基衍生物是一类重要分子骨架, 存在于许多药物分子和天然产物分子中; 同时, 也是一类重要的有机合成中间体, 用于合成许多重要的有机化合物分子. 发展简单、高效的方法合成结构多样性的 α -氨基羰基衍生物具有重要的研究意义. 总结了近几十年来羰基 α -位碳氢键的直接胺化反应, 根据反应所经历的不同活化模式, 对这类反应进行了分类总结, 主要分为亲电胺化、氧化胺化、卤化物介导的胺化和电化学胺化四类反应.

关键词 α -氨基酮; α -氨基醛; 羰基化合物; 亲电胺化; 氧化胺化

Research Progress of Carbonyl α -Position Amination

Wu, Wenqian Chen, Chunxia Peng, Jinsong* Li, Zhanyu*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Resource Utilization, Northeast Forestry University, Harbin 150040)

Abstract α -Amino carbonyl derivatives are an important class of molecular backbones found in many pharmaceuticals and natural product molecules, meanwhile, they are also an essential kind of intermediates for the synthesis of many organic molecules. To develop simple and efficient method for the synthesis of structurally diversity α -amino carbonyl derivatives of great importance, the amination reactions of carbonyl α -position hydrocarbon bond in recent decades are classified and summarized based on the different activation patterns experienced by the reactions. These reactions are mainly divided into four categories: electrophilic amination, oxidative amination, halide mediated amination, and electrochemical amination.

Keywords α -aminoketone; α -aminoaldehyde; carbonyl compound; electrophilic amination; oxidative amination

α -氨基羰基化合物是一类重要的骨架, 存在于众多天然产物、药物和生物活性分子中. 近些年, 具有这种母核结构的分子已经被成功开发成上市的药物, 用于治疗多种影响人类健康的疾病, 如抑制多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体的精神药物吡咯戊酮(Pyrovalerone)^[1]、抗抑郁药物安非他酮(Bupropion)^[2]、抑制食欲的药物安非拉酮(Amfepramone)^[3]、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 Leupeptin^[4]和血管紧张素转换酶抑制剂 Ketoace^[5]等分子均为 α -氨基羰基衍生物(图 1). 除此之外, α -氨基羰基化合物也是一类重要的有机合成砌块, 被广泛用于合成许多重要的含氮杂环化合物^[6-8]、氨基醇^[9]、氨基酸衍生物^[10]以及其它不同种类的有机化合物^[11]. 鉴于 α -氨基羰基化合物的重要应用价值, 此类化合物的合成方法受到了众多有机合成化学家的广泛关注.

传统制备 α -氨基羰基衍生物主要以 α -卤/羟基酮类化合物与相应的胺亲核试剂通过亲核取代反应制得^[12].

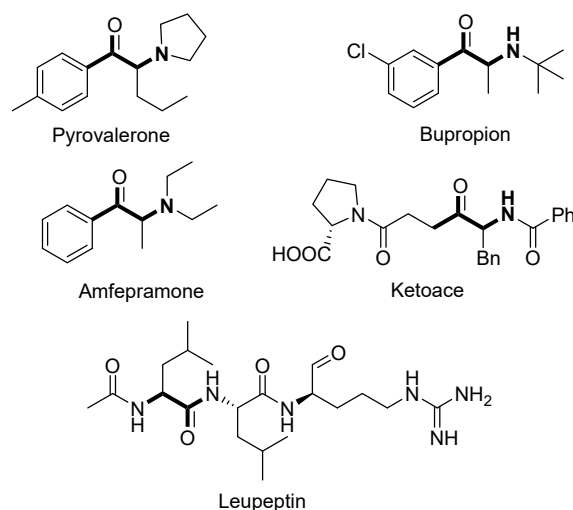


图 1 含有 α -氨基羰基结构的药物
Figure 1 Drugs with α -amino carbonyl structure

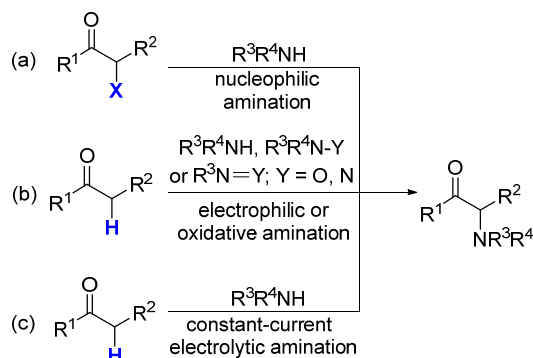
* Corresponding authors. E-mail: jspeng1998@nefu.edu.cn; lizy567@nefu.edu.cn

Received January 6, 2023; revised February 19, 2023; published online April 7, 2023.

Project supported by the Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No. LH2022B003) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. 41421029, 2572020BU03).

黑龙江省自然科学基金(No. LH2022B003)和中央高校基本科研业务费专项资金(Nos. 41421029, 2572020BU03)资助项目.

然而, 这些方法需要将底物预先官能化, 原子和步骤经济性差; 此外, 亲核取代反应不需要催化剂的参与, 很难实现对产物立体化学的调控. 近些年, 相继有直接从羰基化合物出发, 然后与不同类型的氮源经历 α -H 的直接胺化反应, 高效制备 α -氨基羰基衍生物的报道出现. 相较于传统的胺化反应, 羰基 α -H 的直接胺化能有效地解决亲电亲核取代胺化反应中存在的问题. 尽管有其他综述对部分相关的研究进行了报道^[13-16], 但羰基化合物 α -H 的直接胺化反应研究进展缺少详细的总结. 鉴于羰基化合物 α -H 的胺化反应合成 α -氨基羰基衍生物的重要理论和应用价值, 本文将详细总结近几十年羰基 α -H 的直接胺化反应, 根据反应的机制主要涉及亲电胺化、氧化胺化、卤化物介导的亲核胺化以及电催化胺化反应 (Scheme 1), 下面将从不同的反应类型进行细致的介绍.



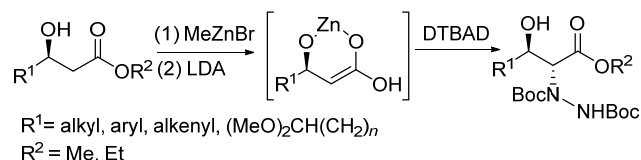
图式 1 α -氨基酮的合成
Scheme 1 Synthesis of α -amino ketones

1 亲电胺化反应

1.1 偶氮化合物作氮源的亲电胺化反应

1.1.1 锂试剂参与的亲电胺化反应

1993 年, Greck 等^[17]报道了以预先制备的手性 β -羟基酯为底物, 在二异丙基氨基锂(LDA)和甲基溴化锌作用下形成锌离子络合的烯醇负离子, 再与偶氮二甲酸二叔丁酯(DTBAD)反应生成 α -氨基- β -羟基酯 (Scheme 2). 对影响立体化学的因素进行了探索发现, 立体化学与底物的取代模式无关, 而金属螯合的烯醇负离子对立体化学有较大的影响. 当使用 MeZnBr 时, 能以中等收率和



图式 2 LDA 与 MeZnBr 促进的亲电胺化反应
Scheme 2 Electrophilic amination reactions promoted by LDA and MeZnBr

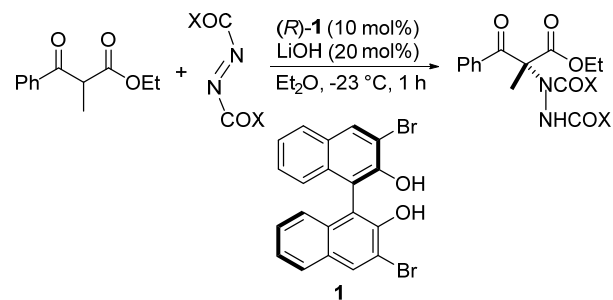
较高的非对映选择性获得羰基 α -位胺化的产物. 不加金属盐或者引入其他的金属盐, 如 MgBr₂ 或 Ti(OⁱPr)₄, 立体选择性都比较差.

2000 年, Bulman Page 课题组^[18]实现了 2-乙酰基-2-乙基-1,3-二硫烷-1-氧化物的羰基邻位非对映选择性亲电胺化反应 (Scheme 3). 该反应首先将 [(CH₃)₃Si]₂NLi (LiHMDS) 与 2-乙酰基-2-乙基-1,3-二硫烷-1-氧化物置于四氢呋喃中, 在 -78 °C 下反应得到烯醇负离子, 再与偶氮二甲酸二叔丁酯 (DTBAD) 经历亲电加成反应, 最终得到 α -胍基化产物. 取代基效应与构型关系研究发现, 当 R¹、R² 为不同取代基, 底物不论顺式或反式反应均能顺利进行, 但非对映选择性有较大影响. 只有底物为顺式构型, R¹ 为甲基, R² 为乙基时, 非对映体过量值大于 98%. 进一步应用研究发现, 从光学纯度的底物出发, 能实现底物诱导的对映选择性 α -胍基羧酸和 α -氨基羧酸的合成.



图式 3 LiHMDS 促进的亲电胺化反应
Scheme 3 Electrophilic amination promoted by LiHMDS

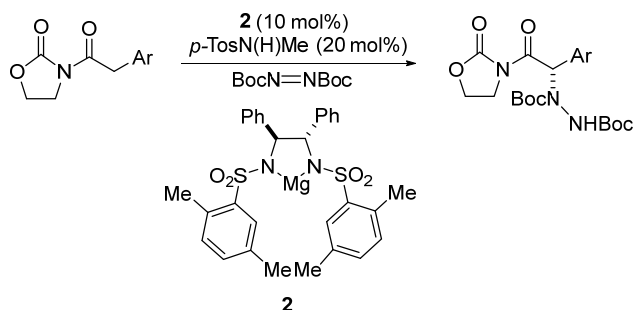
相比底物诱导的手性合成反应, 催化不对称合成只需引入催化量的手性催化剂, 就能实现手性放大, 因此具有更广阔的应用前景. 2017 年, Kotani 小组^[19]使用 20 mol% 的 LiOH 为催化剂, 10 mol% 联萘酚 **1** 为配体, 高产率地实现了 α -甲基取代的 β -酮酯胺化反应, 但是产物的对映选择性调控较差, *ee* 值最高只有 74% (Scheme 4). 研究发现, 提高氢氧化锂的用量能很好地提高立体选择性, 当加入 1.0 equiv. 的锂试剂时, *ee* 值能提高到 95%. 这种锂促进的胺化反应也有较大的应用前景, 对所得的目标化合物进行衍生化能成功制备 L-卡比多巴.



图式 4 锂催化的 β -酮酯对映选择性胺化反应
Scheme 4 Enantioselective amination of β -ketoesters catalyzed by lithium

1.1.2 镁催化的亲电胺化反应

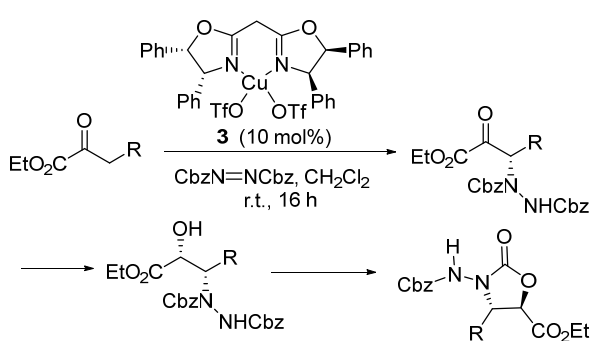
1997 年, Evans 等^[20]设计了一种手性双(磺酰胺)镁配合物, 成功实现了手性镁配合物催化的 *N*-酰基噁唑烷酮羰基 α -位对映选择性的胺基化(Scheme 5). 反应需要 10 mol% 的催化剂 **2**, 20 mol% 的添加剂 *N*-甲基对甲苯磺酰胺, 温和条件下能以较高的产率和对映选择性得到目标产物, 产物为 *S*-构型. 反应温度降低到 $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时, 这种镁催化剂仍然具有较高的反应活性, 并且在低温环境下对映选择性能进一步提高. 然而, *N*-甲基对甲苯磺酰胺在反应体系中的作用尚不明确, 但添加剂的引入能显著地提高反应速率. 此外, 将金属催化剂扩展到铜系、碱金属醇盐, 也能表现出与双(磺酰胺)镁配合物相似的催化活性, 均能顺利地催化羧酸酯和羧酸酰胺不对称 α -胺化反应.

图式 5 双(磺酰胺)镁配合物 **2** 催化的亲电胺化反应

Scheme 5 Electrophilic amination catalyzed by bis(sulfonamide) magnesium complex **2**

1.1.3 铜催化的亲电胺化反应

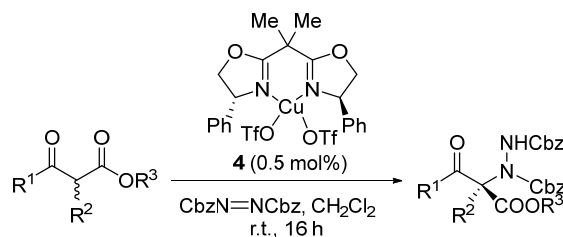
2002 年, Jørgensen 小组^[21]报道了手性双噁唑啉铜(II)配合物在温和条件下催化 2-羰基酯的不对称胺化反应(Scheme 6). 由于产物中羰基 α -H 的酸性, 产物分离过程中极易发生消旋化, 为了解决消旋化问题, 胺化后的产物不经过分离, 直接将羰基还原成醇羟基, 然后再经历分子内的酯化反应得到 *N*-氨基噁唑啉酮.

图式 6 双(噁唑啉)铜(II)配合物 **3** 催化的亲电胺化反应

Scheme 6 Electrophilic amination catalyzed by bis(oxazoline) copper(II) complex **3**

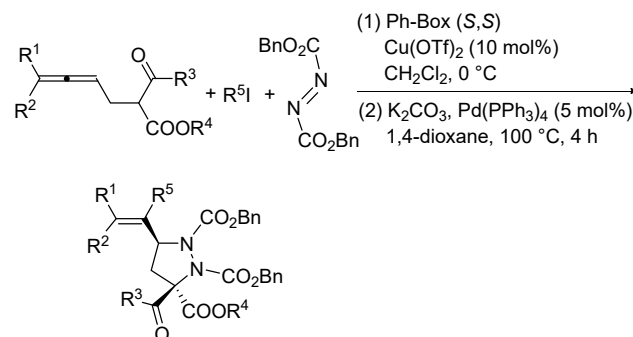
该反应条件非常的温和, 在室温下反应就能以中等偏上的产率、较好的对映选择性得到环化的产物, 并且反应有较好的底物普适性.

随后, 该课题组^[22]在前期研究基础上, 在相同的反应体系中, 以 β -酮酯为底物, 再次实现了手性噁唑啉铜配合物催化二羰基化合物的不对称胺化反应(Scheme 7). 相较于前期的研究, 这个新反应体系中铜催化剂的用量可以从 10 mol% 降低至 0.5 mol%, 反应更加经济绿色. 此催化体系有非常好的底物适用性, 不仅能高产率和高对映选择性地获得胺化产物, 而且对环状、非环的 β -酮酯也表现出非常好的兼容性.

图式 7 双(噁唑啉)铜(II)配合物 **4** 催化的亲电胺化反应

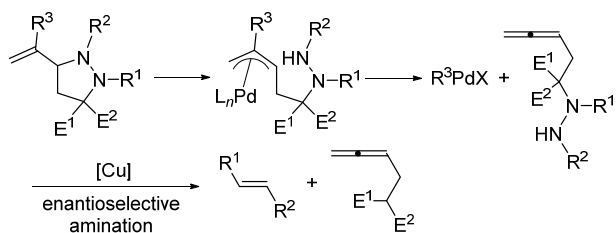
Scheme 7 Electrophilic amination catalyzed by bis(oxazoline) copper(II) complex **4**

多组分的串联反应能同时实现多个化学键的构建, 在合成上价值极高. 基于已报道的铜/手性噁唑啉催化剂的不对称胺化反应研究, 2004 年, 麻生明课题组^[23]向 2-羰基酯中引入不饱和键联烯结构, 在铜和钯联合催化下实现了三组分分子内不对称串联环化反应, 高对映选择性地合成了一系列的手性吡唑烷衍生物(Scheme 8). 但是, 产物的非对映选择性调控较差. 作者推测反应先经历铜催化的羰基 α -位胺化反应, 对映选择性地合成 α -氨基肼, 零价钯与卤代烃氧化加成的二价钯中间体对联烯加成产生烯丙基钯中间体, 然后氨基对烯丙基钯中间体亲核进攻得到目标产物(Scheme 9).



图式 8 一锅法铜钯催化的不对称串联环化反应

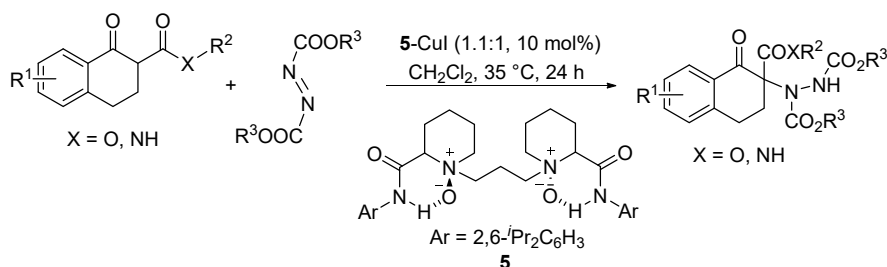
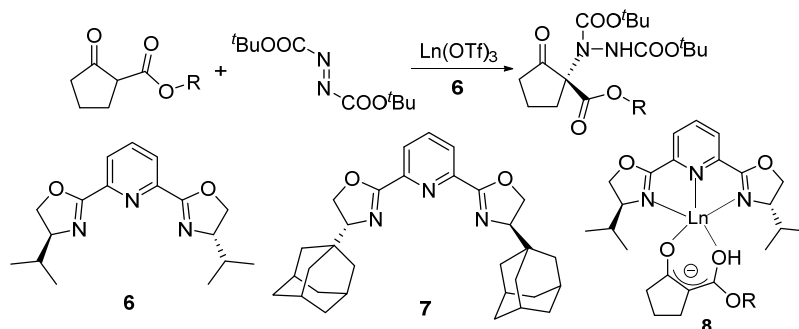
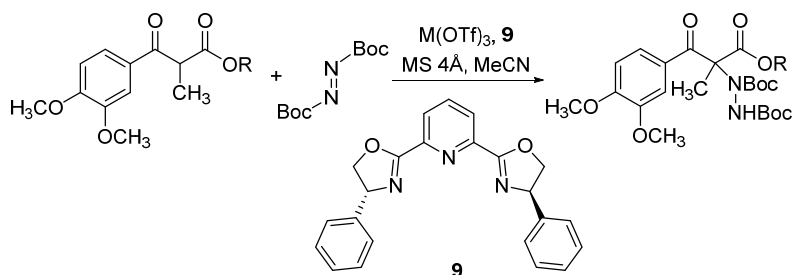
Scheme 8 One-pot copper- and palladium-catalyzed asymmetric tandem cyclization reactions



图式 9 不对称串联环化反应可能的机理

Scheme 9 Proposed mechanism of asymmetric tandem cyclization reaction

在铜催化的羰基 α -位的亲电胺化反应前期的研究工作中, 大多数的反应底物局限于 β -酮酯. 2013 年, 冯小明团队^[24]利用其课题组开发的手性 N,N' -二氧化物配体 **5** 与 CuI 结合, 实现了手性铜络合物催化的 β -酮酯以及 β -酮胺的对映选择性胺化反应(Scheme 10). 目标化合物的最高产率达到 98%, *ee* 值最高为 95%.

图式 10 铜催化 β -酮酯、 β -酮胺对映选择性 α -位胺化反应Scheme 10 Enantioselective α -amination of β -keto esters and β -keto amides catalyzed by copper图式 11 稀土金属催化环状 β -酮酯对映选择性 α -位胺化反应Scheme 11 Enantioselective α -amination of cyclic β -keto esters catalyzed by rare metal图式 12 稀土金属催化非环状 β -酮酯对映选择性 α -位胺化反应Scheme 12 Enantioselective α -amination of acyclic β -keto esters catalyzed by rare metal

1.1.4 稀土催化的亲电胺化反应

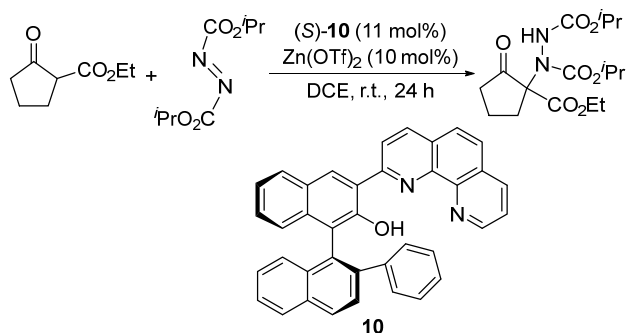
铜与手性噁唑啉配体结合的催化体系催化羰基 α -位不对称胺化反应取得了很好的研究进展. 2007 年, Vallribera 等^[25]设计了新型含有金刚烷结构的双噁唑啉配体与 Cu(SbF₆)₂ 或者 Ni(ClO₄)₂ 结合催化环状 β -酮酯的不对称胺化反应, 但是立体选择性均非常的差. 因此作者将目光转向三齿的吡啶-双噁唑啉配体(pybox)与高配位数的镧系金属结合, 分别探究了铈、镨、镱与配体 **6** 和 **7** 搭配的催化性能. 研究发现底物在镨和配体 **6** 作用下, 以二氯甲烷为溶剂 -40 ~ 0 °C 下反应经历中间体 **8**, 能获得较好的产率及高的对映选择性(Scheme 11).

之后, 该课题组^[26]又详细探索了不同类型的手性吡啶-双噁唑啉配体与不同稀土金属结合催化非环状的 α -甲基- β -羰基酯的不对称亲电胺化反应(Scheme 12).

研究表明, 稀土金属铈比镱和铟的配合物具有更高的催化活性, 但是立体选择性对底物酯基的空间位阻有更高的依赖, 一般表现出随空间位阻增大而升高。

1.1.5 锌催化的亲电胺化反应

含有噻唑啉结构的手性配体在金属催化羰基 α -位不对称亲电胺化反应中展现出了较好的催化性能。2015 年, Nishiyama 课题组^[27]开发了邻菲罗啉衍生的轴手性配体 **10** 与廉价金属锌催化的环状 β -酮酯对映选择性胺化反应。在 10 mol% $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 和 11 mol% 配体 **10** 存在下, 反应在二氯乙烷、室温下就有非常好的活性, 部分产物的对映选择性能达到 90% 以上 (Scheme 13)。



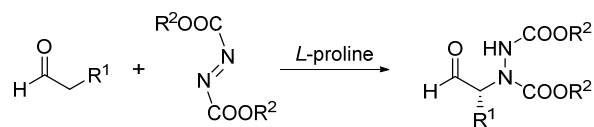
图式 13 锌催化的环状 β -酮酯对映选择性 α -位胺化反应

Scheme 13 Enantioselective α -amination of cyclic β -keto esters catalyzed by zinc

1.1.6 有机小分子催化的亲电胺化反应

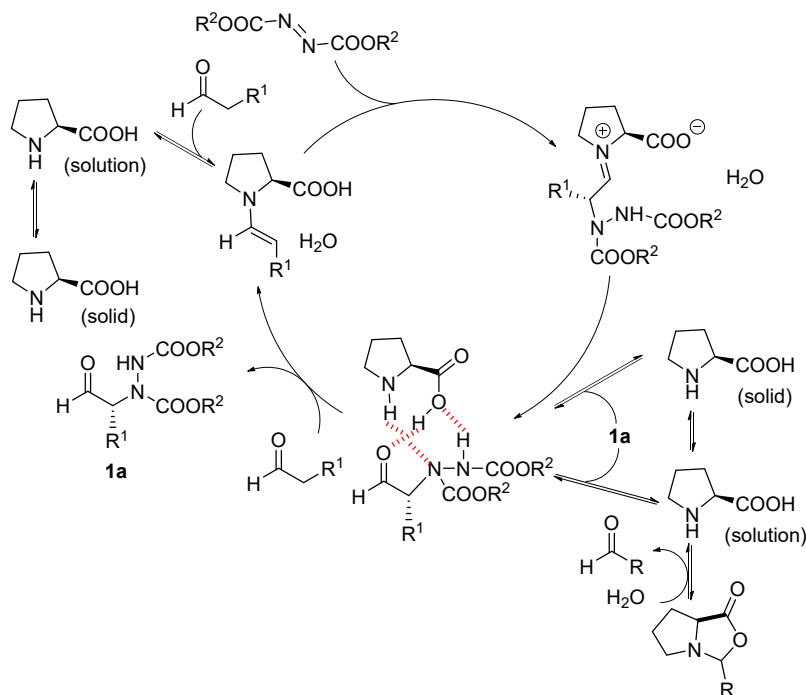
2002 年, Jørgensen 课题组^[28-29]最早实现了有机小分

子催化醛、酮与偶氮二甲酸二酯的不对称 α -胺化反应 (Scheme 14)。这种方法实现了从简单的底物出发合成结构多样的手性分子。该报道以 *L*-脯氨酸为催化剂, 二氯甲烷为溶剂, 在室温下能以 93% 的产率和 92% 的 *ee* 值得到目标产物。进一步探索温度对反应活性以及对映选择性的影响发现, 在低温下反应也能顺利发生, 而且 *ee* 值并没有显著改变。此外, 该方法展现出较好的底物适用性, 而且在无溶剂条件下反应仅有非常少的 *ee* 值损失, 克级实验的产率和 *ee* 值均完全保持。此反应从简单易得的起始材料和催化剂出发, 获得了具有光学活性的 α -氨基醛、 α -氨基醇和 α -氨基酸。在 List、Houk 等研究基础上, 2004 年 Blackmond 课题组^[30]结合实验和理论计算, 提出脯氨酸催化的羰基 α -位胺化反应可能经历了自诱导的反应机理 (Scheme 15), *L*-脯氨酸在催化循环中以固体脯氨酸、游离脯氨酸和噻唑烷酮的形式存在。首先醛和游离的脯氨酸脱水形成烯胺, 再与偶氮化物加成再消除形成亚胺, 然后亚胺水解转化为目标产物和脯氨酸, 两者通过氢键作用形成脯氨酸与产物的络合物, 最后脱去目标产物, 脯氨酸与醛重新产生烯胺中间体。



图式 14 *L*-脯氨酸催化的亲电胺化反应

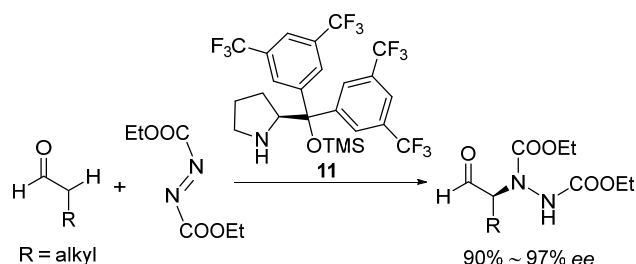
Scheme 14 Electrophilic amination catalyzed by *L*-proline



图式 15 Blackmond 课题组提出的自感偶合机理

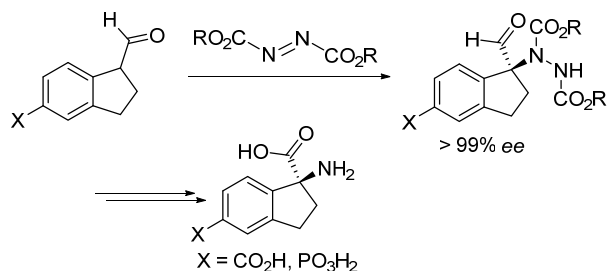
Scheme 15 Self-inductive coupling mechanism proposed by Blackmond group

有机小分子催化的反应中,通常脯氨酸被认为是一种通用的催化剂.2005年Jørgensen课题组^[31]发现L-脯氨酸催化的反应受底物的结构限制较大,通常对能形成氢键的底物有较好的选择性.作者以脯氨酸为母体,设计了新型手性小分子胺催化剂 α,α -二芳基脯氨酸硅基醚 **11** (Scheme 16).这种新型手性小分子催化剂的性能明显得到了提升,对于催化醛酮 α -位不对称亲电胺化反应均有非常好的对映选择性.



图式 16 α,α -二芳基脯氨酸硅基醚 **11** 催化的亲电胺化反应
Scheme 16 Electrophilic amination catalyzed by α,α -diarylprolinol silyl ether **11**

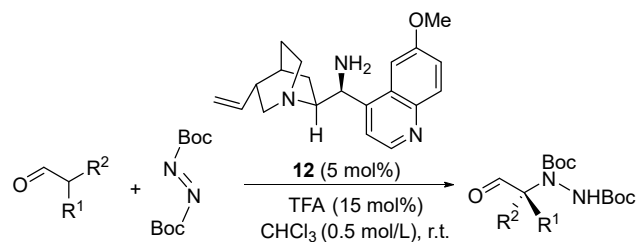
同年,Barbas课题组^[32]以S-构型的脯氨酸为催化剂,高对映选择性地实现了二氢茚醛的羰基 α -位胺化反应(Scheme 17).当使用R构型的脯氨酸为催化剂时,产物的构型翻转.因此,本方法被成功用于合成代谢性谷氨酸受体配体(S)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-1,5-二羧酸[(S)-AIDA]和(S)-1-氨基-5-磷酸基-2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸[(S)-APICA].



图式 17 脯氨酸催化二氢茚醛的亲电胺化反应
Scheme 17 Electrophilic amination of dihydroindene catalyzed by proline

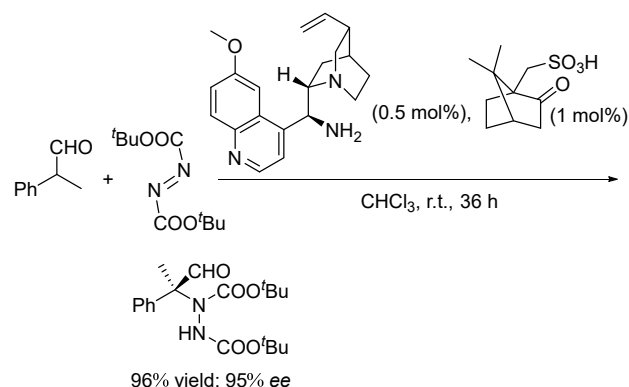
2011年,Greck课题组^[33]报道了喹啉衍生的手性伯胺 **12** 催化 α,α -二取代醛与偶氮二羧酸酯的不对称胺化反应,构建了大位阻的手性季碳中心(Scheme 18).反应以氯仿为溶剂,15 mol%三氟乙酸(TFA)为添加剂,室温条件下能以高产率和高对映选择性合成含有季碳中心的 α -胍基醛.此催化体系对于芳环邻位、对位含有富电子和缺电子取代基的芳香支链醛,都具有良好的反应活性和立体选择性.

2011年,卢一新课题组^[34]报道了离子对催化醛的



图式 18 喹啉衍生的伯胺催化的亲电胺化反应
Scheme 18 Electrophilic amination catalyzed by quino-line-derived primary amine

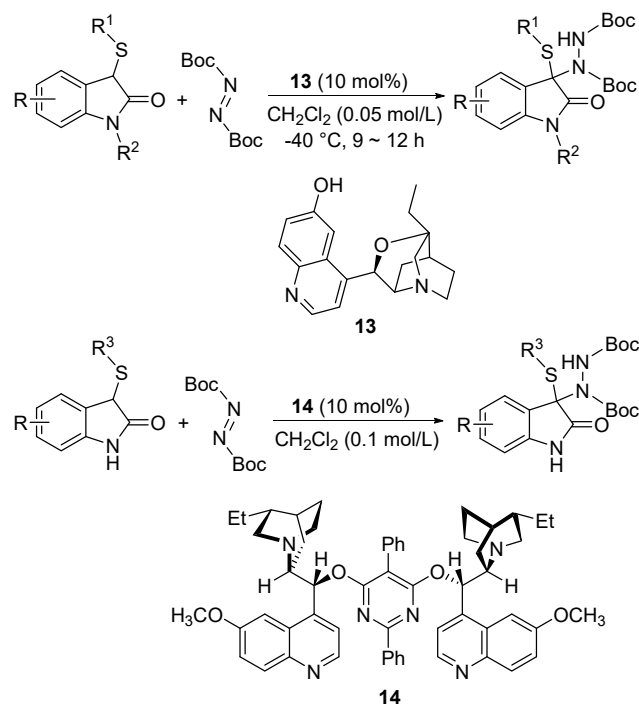
不对称胺化反应.该方法首先将金鸡纳生物碱衍生的二胺与手性樟脑磺酸(CSA)混合,直接制备含有手性抗衡离子的新型离子对催化剂.在该催化剂的作用下,醛和偶氮二羧酸二酯在室温下反应36 h,能实现对醛的 α -H的不对称胍化反应(Scheme 19).催化剂具有非常高的催化活性,仅加入0.5 mol%的手性金鸡纳碱和1 mol%樟脑磺酸,就能高产率、高对映选择性地得到含有手性季碳中心的 α -胍基醛衍生物.此外,此方法也能实现克级反应,放大实验能顺利地实现手性 α -甲基苯甘氨酸的大量合成.



图式 19 离子对催化的亲电胺化反应
Scheme 19 Electrophilic amination catalyzed by ion pair

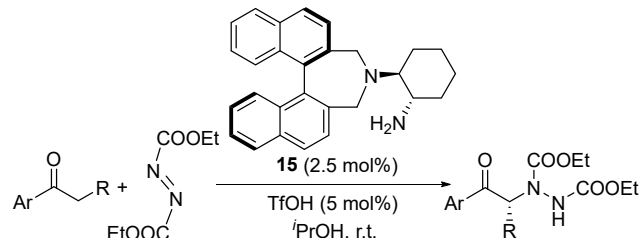
喹啉衍生的手性胺催化剂催化羰基 α -位对映选择性胺化反应取得了较好的研究进展,2013年,周剑课题组^[35]设计了两种不同类型的喹啉衍生的手性胺催化剂,实现了3-位硫、氧取代的吡啶酮的不对称胺化反应,对映选择性地构建了3,3-二取代的吡啶酮类化合物(Scheme 20).

同年,Kim小组^[36]报道了手性联萘衍生的伯胺 **15** 催化芳香酮的不对称胺化反应(Scheme 21).芳香酮和偶氮二羧酸酯溶解于异丙醇中,以三氟甲磺酸为添加剂,室温条件下反应生成 α -胍基芳香酮的对映体过量值高达97%.研究了不同取代类型芳香酮的反应活性,产率和对映选择性都非常理想.然而,非芳香酮类化合物的反应活性较差,仍有待进一步探索.



图式 20 喹啉衍生的手性胺催化吲哚酮 3-位的胺化反应

Scheme 20 Amination of indolones at the 3-position catalyzed by chiral amine derived from quinoline



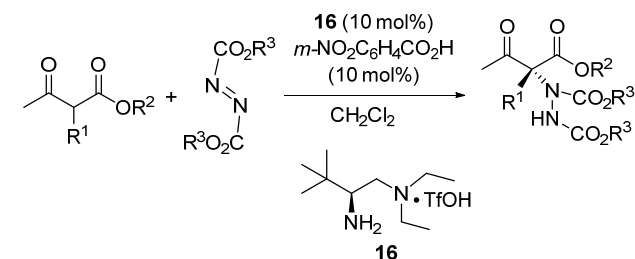
图式 21 手性伯胺 15 催化的亲电胺化反应

Scheme 21 Electrophilic amination catalyzed by chiral primary amine 15

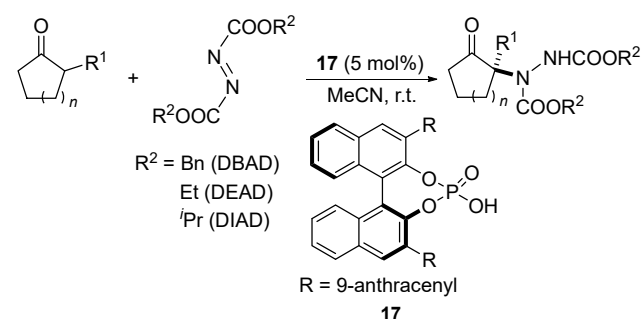
在手性胺催化的羰基 α -位胺化反应中引入催化量的酸通常对反应的速率和对映选择性有非常好的促进作用, 但是缺少对添加剂酸的作用的研究. 2014 年, 罗三中课题组^[37]报道了手性胺催化的 α -取代的- β -羰基酯的不对称胺化反应, 高产率、高立体选择性地构建了手性季碳中心(Scheme 22). 与其他胺催化的体系相同, 引入三氟甲磺酸和间硝基苯甲酸能显著提高反应的产率和对映选择性. 通过理论计算和实验研究发现, 添加剂酸与三级胺质子化, 质子与底物通过氢键的作用促进反应进行, 遵循典型的氢键活化的反应模型.

2015 年, List 课题组^[38]报道了手性磷酸催化 α -支链环酮的不对称胺化反应(Scheme 23). *S*-构型手性磷酸 17 作为催化剂, 酮和偶氮二甲酸酯在乙腈中室温反应得到

α -氨基酮, 且产率和对映体过量值最高为 99%. 作者提出反应可能经历手性磷酸和底物环酮通过氢键作用结合, 然后手性磷酸作用的烯醇式的底物与偶氮二甲酸酯立体选择性形成具有四元立体中心的过渡态, 对映选择

图式 22 手性胺催化 β -酮酯不对称胺化反应

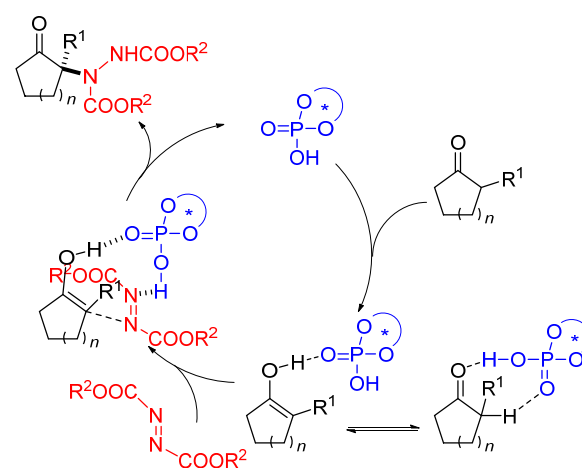
Scheme 22 Asymmetric amination of β -ketone esters catalyzed by chiral amine



图式 23 手性磷酸催化的亲电胺化反应

Scheme 23 Electrophilic amination catalyzed by chiral phosphoric acid

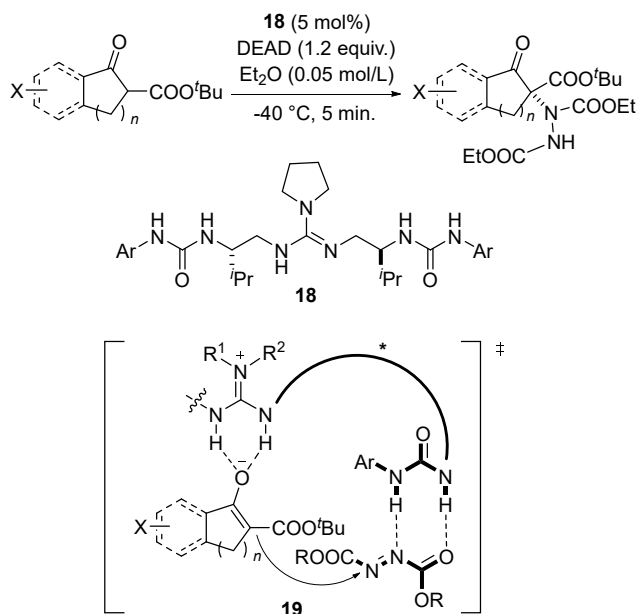
性地形成 C—N 键, 最后 α -胍基酮离去, 磷酸催化剂进入新的催化循环(Scheme 24). 这种方法开拓了不对称催化反应的新方法, 拓宽了羰基底物的适用范围.



图式 24 手性磷酸催化的亲电胺化反应可能的机理

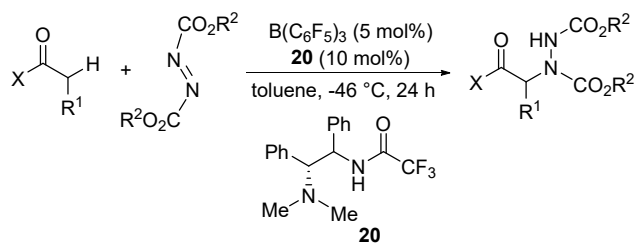
Scheme 24 Proposed mechanism of chiral phosphoric acid-catalyzed electrophilic amination reactions

2016年, Odagi 等^[39]报道了胍-双脲有机双功能催化剂催化 β -酮酯的不对称胺化反应(Scheme 25). 以环状 β -酮酯为底物, 偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)氮源, 乙醚为溶剂, 在 5 mol% 的双功能催化剂 **18** 催化下, 在 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下仅需要 5 min, β -酮酯经历过渡态 **19** 发生 α -氨基化, 产率最高可达 99%, 对映体过量值最高为 94%.



图式 25 胍-双脲双功能有机物 **18** 催化的亲电胺化反应
Scheme 25 Electrophilic amination catalyzed by guanidine-diurea bifunctional organic **18**

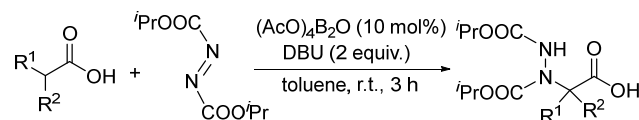
2017 年, Wasa 小组^[40]开发了新型受阻的 Lewis 酸/Brønsted 碱离子对. 通过 Lewis 酸和 Brønsted 碱两部分共同催化, 羰基化合物首先原位产生烯醇式, 然后与氢键活化的偶氮化合物经历对映选择性胺化过程. 反应以三(五氟苯基)硼为 Lewis 酸催化剂, 手性胺 **20** 为 Brønsted 碱催化剂, $-46\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 24 h, 实现了对映选择性羰基 α -位胺化反应(Scheme 26). 并且在克级实验中, 两种催化剂用量降低一半后, 能以 72% 的产率得到目标产物, 产率和立体选择性仍能很好地保留.



图式 26 Lewis 酸/Brønsted 碱催化的不对称胺化反应
Scheme 26 Asymmetric amination catalyzed by Lewis acid/Brønsted base

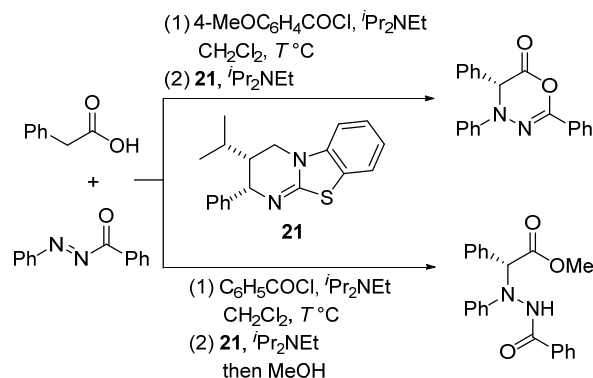
2019 年, Shimizu 课题组^[41]报道了有机硼试剂催化羧酸直接 α -胺化反应. 该体系以羧酸和偶氮二甲酸二酯

为底物, $(\text{AcO})_4\text{B}_2\text{O}$ 为催化剂, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为碱, 甲苯为溶剂, 室温条件下反应 3 h 就能得到 α -胍基羧酸(Scheme 27). 该反应成功制备了多种 α -氨基酸和 α -二取代甘氨酸衍生物. 由于反应过程中存在硼烯醇盐, 因此向硼催化剂上的取代基引入手性中心, 可以实现催化不对称 α -氨基酸的合成, 但是得到的手性化合物的对映选择性最高仅为 45% *ee* 值.



图式 27 硼催化的亲电胺化反应
Scheme 27 Electrophilic amination catalyzed by boron

有机催化已取得了一些显著的研究成果, 但普遍存在的问题是催化剂用量较高. Smith 课题组^[42]针对这个问题设计了一种高效的手性异硫脲催化剂 **21**. 室温下苯乙酸衍生物和偶氮化合物在 1 mol% 异硫脲催化下就能以 95% *ee* 值得到环化的产物(Scheme 28). 随着反应温度的降低, 产率能提高到 89%, *ee* 值大于 99%. 由于其稳定性较差, 分离过程极容易发生开环反应. 因此向反应体系中引入醇和胺作为亲核试剂, 能经历原位开环得到手性脲类化合物.



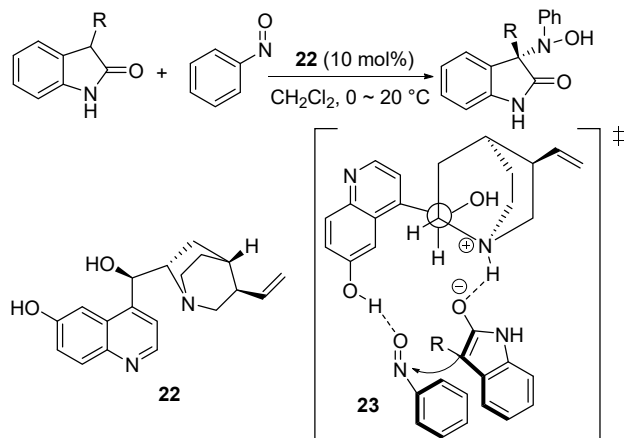
图式 28 异硫脲催化羧酸衍生物对映选择性胺化反应
Scheme 28 Enantioselective amination of carboxylic acid derivatives catalyzed by isothiourea

1.2 亚硝基化合物或羟胺作氮源的亲电胺化反应

1.2.1 有机小分子催化的亲电胺化反应

2010 年, 刘利课题组^[43]报道了手性金鸡纳生物碱催化 2-吡啶酮衍生物的不对称羟胺化反应(Scheme 29). 该反应以 3-取代-2-吡啶酮为底物, 亚硝基苯为胺化试剂, 金鸡纳生物碱 **22** 为催化剂, 在二氯甲烷溶剂中 $0\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反应, 高效率地实现了羰基邻位的立体选择性羟胺化. 羟胺化反应可能经历过渡态 **23** 产生立体选择性.

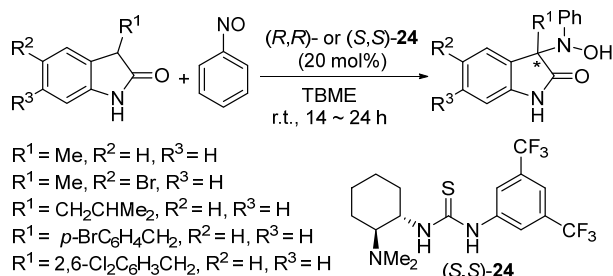
2-吡啶酮底物转化成烯醇结构并与金鸡纳生物碱的叔胺形成氢键, 亚硝基苯与金鸡纳生物碱的喹啉环上羟基通过氢键作用实现立体化学的调控. 尽管该催化体系的反应条件比较温和, 但只能获得中等偏上的 *ee* 值(72%).



图式 29 金鸡纳生物碱催化的亲电胺化反应

Scheme 29 Electrophilic amination catalyzed by cinchona alkaloid

2012 年, Rios 课题组^[44]报道了叔胺硫脲 **24** 催化无保护基的 2-吡啶酮的不对称羟胺化反应(Scheme 30). 室温下, 2-吡啶酮和亚硝基苯为反应原料, 甲基叔丁基醚(TBME)为溶剂, 在叔胺硫脲 **24** 催化下生成 3-羟胺基-2-吡啶酮衍生物, 产物的 *ee* 值最高超过 99%. 作者研究了多种 2-吡啶酮底物的胺化反应, 实验结果表明这种催化体系对部分底物的反应效率和立体选择性较差, 但是对于特定结构的底物, 胺化产物能以沉淀形式析出, 后处理简单.

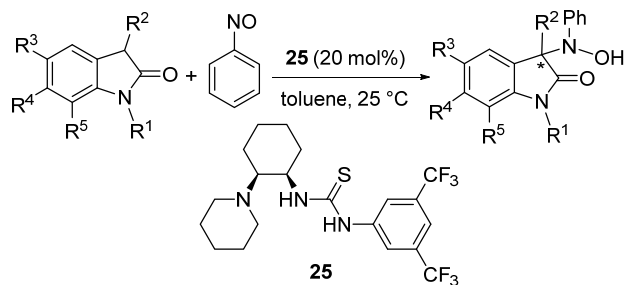


图式 30 叔胺硫脲 **24** 催化的亲电胺化反应

Scheme 30 Electrophilic amination catalyzed by tertiary amine thiourea **24**

同年, 王立新课题组^[45]也发展了手性双功能硫脲催化的不对称羟胺化反应(Scheme 31). 经过详细的条件筛选得出最优条件为: *N*-苄基保护的吡啶酮为底物, 叔胺硫脲 **25** 为催化剂, 甲苯为溶剂, 25 °C 下反应能高产率、高立体选择性地得到羰基 α -羟胺化的产物. 但是, 此方法需要 20 mol% 的催化剂用量.

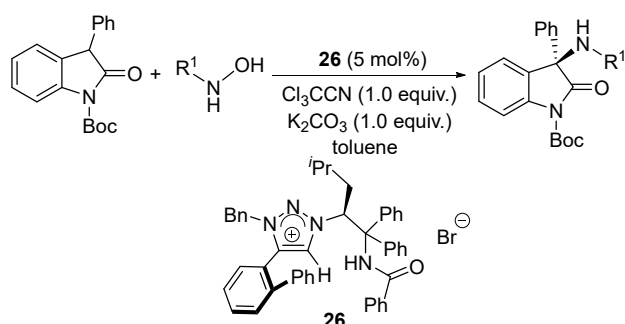
2016 年, Ooi 课题组^[46]开发了手性三氮唑盐催化吡



图式 31 叔胺硫脲 **25** 催化的亲电胺化反应

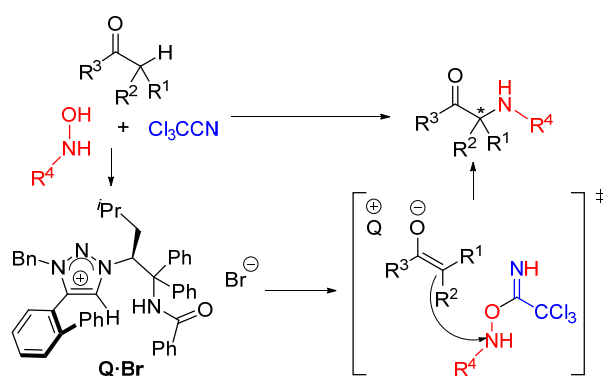
Scheme 31 Electrophilic amination catalyzed by tertiary amine thiourea **25**

啶酮的对映选择性胺化反应(Scheme 32). 引入三氯乙腈对羟胺进行原位活化产生亲电试剂, 手性三氮唑溴盐 **26** 与羰基底物作用生成手性的烯醇三氮唑盐, 然后在手性三氮唑盐调控下发生吡啶酮 C-3 位高对映选择性的胺化反应(Scheme 33). 该催化体系提供了一种高效、实用的构建手性 3-氨基吡啶酮的方法. 许多 β -酮酯、 β -氰基酯、脂肪族羟胺和芳香族羟胺都能很好地兼容. 当底物中同时含有羰基和羟胺基时, 胺化产物能发生分子内关环反应. 这种胺化方法的立体选择性高, 并且只在羰基邻位引入氨基.



图式 32 三氮唑溴盐 **26** 催化的亲电胺化反应

Scheme 32 Electrophilic amination catalyzed by triazole bromide **26**

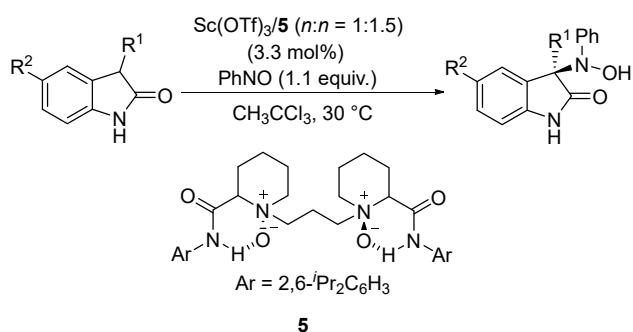
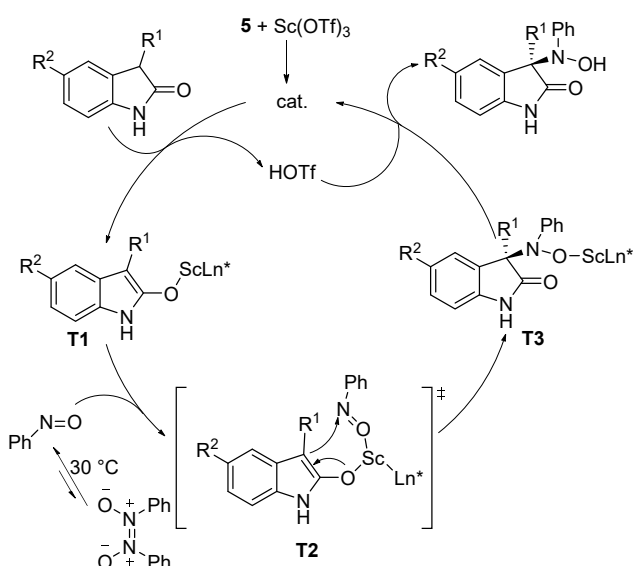


图式 33 三氮唑溴盐催化的亲电胺化反应可能的机理

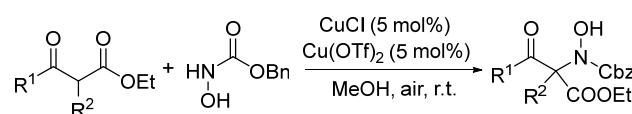
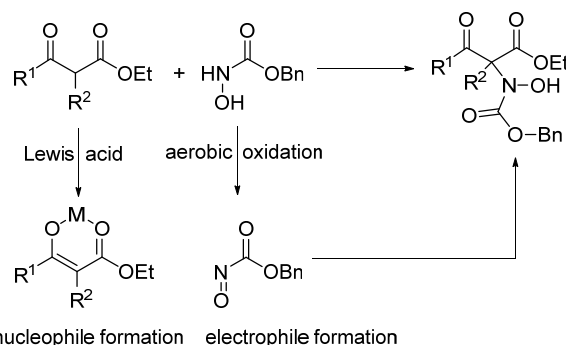
Scheme 33 Proposed mechanism of the electrophilic amination catalyzed by triazole bromide

1.2.2 金属催化的亲电胺化反应

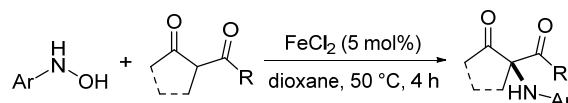
2011 年, 冯小明课题组^[47]报道了稀土金属钪催化 2-吡啶酮衍生物的对映选择性羟胺化反应(Scheme 34). 以亚硝基苯作为氮源, 三(三氟甲磺酸)钪为催化剂, *N,N'*-二氧化物 **5** 作配体, 三氯乙烷为溶剂, 30 °C 下反应, 能以高产率和高对映选择性得到 3-羟胺基-2-吡啶酮衍生物. 反应也能兼容含有未保护的 N—H 的底物, 产物的产率和 *ee* 值均能达到 98%. 作者提出反应可能经历的机制为: 三(三氟甲磺酸)钪和 *N,N'*-二氧化物 **5** 结合生成活性催化剂, 烯醇形式的吡啶与金属钪经历阴离子交换形成手性的钪中间体 **T1**, 紧接着金属钪与亚硝基苯配位产生过渡态 **T2**, 然后亲核试剂经历六元环状过渡态进攻 *Re* 面得到氮加成的中间体 **T3**, 最后经历质子化得到 α -羟胺化产物(Scheme 35). 该反应不仅展现出了非常好的官能团兼容性, 同时也兼具产率高和立体选择性好等优点.

图式 34 Sc(OTf)₃ 催化的亲电胺化反应Scheme 34 Electrophilic amination catalyzed by Sc(OTf)₃图式 35 Sc(OTf)₃ 催化的亲电胺化反应可能的机理Scheme 35 Proposed mechanism of the electrophilic amination catalyzed by Sc(OTf)₃

2012 年, Read de Alaniz 课题组^[48]发展了一种 *N*-羟基氨基甲酸酯为氮源, 铜催化 β -酮酯的亲电胺化反应(Scheme 36). 空气氛围下, 将 β -酮酯和 *N*-羟基氨基甲酸酯溶于甲醇, 羟胺被原位氧化产生的亚硝基为亲电试剂, 然后在氯化亚铜和三氟甲磺酸铜的共同作用下生成了 α -羟胺- β -酮酯. 当 *R*¹、*R*² 都为甲基时, 该反应产率为 97%. 目标产物可在酸/锌粉中回流或者钯碳氢气还原转化成 α -氨基- β -酮酯. 作者提出反应可能经历了双催化的反应模式, β -酮酯互变异构形成烯醇再与金属铜络合形成亲核试剂, *N*-羟基氨基甲酸酯被氧气氧化生成亚硝基化合物, 二者反应实现了 β -酮酯的 α -胺化(Scheme 37). 这个工作反应条件温和, 操作简单, 能以高收率得到羰基 α -位胺羟基产物.

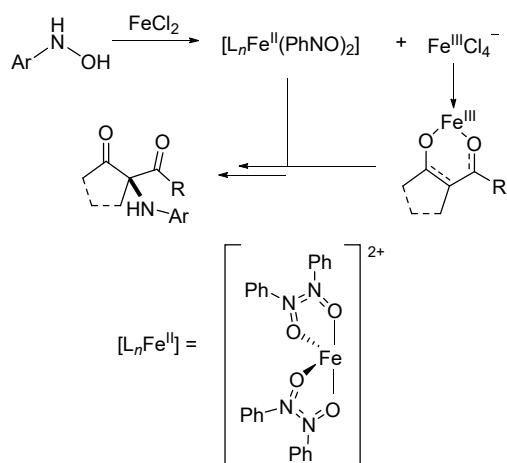
图式 36 CuCl 和 Cu(OTf)₂ 催化的亲电胺化反应Scheme 36 Electrophilic amination catalyzed by CuCl and Cu(OTf)₂图式 37 CuCl 和 Cu(OTf)₂ 催化的亲电胺化反应可能的机理Scheme 37 Proposed mechanism of the electrophilic amination catalyzed by CuCl and Cu(OTf)₂

2015 年, Srivastava 课题组^[49]报道了芳香族羟胺为氮源, 氯化亚铁催化的 1,3-二羰基化合物的胺化反应(Scheme 38). 铁催化剂在反应过程中发挥着双重作用, 既能将芳香族羟胺氧化成亚硝基化物, 又能与二羰基底物作用形成烯醇负离子, 然后亲电试剂与亲核试剂反应生成氨基化产物(Scheme 39). 该反应体系不仅适用于多种 1,3-二羰基底物, 还能扩展到 3-甲基-2-吡啶酮和 2-甲基环己酮. 此方法可以直接、简便、高效地得到 α -氨基羰基化物, 而且催化剂无毒、廉价易得.



图式 38 氯化亚铁催化的亲电胺化反应

Scheme 38 Electrophilic amination catalyzed by ferrous chloride



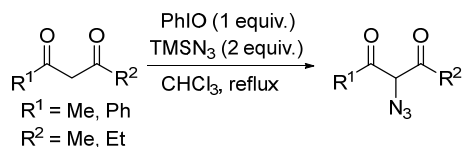
图式 39 氯化亚铁催化的亲电胺化反应可能的机理

Scheme 39 Proposed mechanism of the electrophilic amination catalyzed by ferrous chloride

2 氧化胺化反应

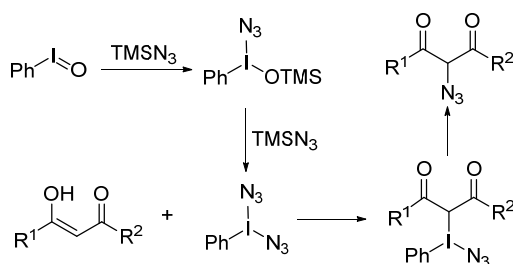
2.1 碘试剂参与的氧化胺化反应

早在 1988 年, Moriarty 课题组^[50]报道了 β -二羰基化合物的氧化叠氮化反应(Scheme 40). 在氯仿介质中, 二羰基底物和叠氮三甲基硅烷在亚碘酰苯作用下生成 α -叠氮基化合物. 此反应可能经历了亚碘酰苯和叠氮三甲基硅烷原位生成二叠氮基碘苯, 然后烯醇化的二羰基化与高价碘试剂脱去一分子 HN_3 并产生碳碘键, 最后经历高价碘试剂的还原消除得到目标产物(Scheme 41).



图式 40 三甲基硅叠氮参与的叠氮化反应

Scheme 40 Azidation reactions involving trimethylsilyl azide

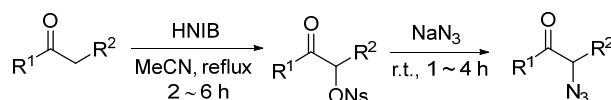


图式 41 三甲基硅叠氮参与的叠氮化反应可能的机理

Scheme 41 Proposed mechanism of azidation reactions involving trimethylsilyl azide

2000 年, Lee 等^[51]报道了一种 α -叠氮酮的合成方法(Scheme 42). 反应先将酮和羟基(对硝基苯磺酰氧代)碘苯(HNIB)在乙腈中回流 2~6 h, 再加入叠氮化钠, 室温下反应 1~4 h, 可以高产率制备 α -叠氮酮. 该方法展现

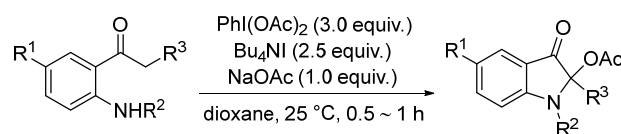
出了比较宽泛的底物适用范围, 脂肪族酮、芳香酮和芳杂酮都能在此反应条件下顺利反应. 其中芳香酮和杂环芳香酮的产率明显高于脂肪族酮. 当使用其他的碘化物代替 HNIB 作为氧化剂, α -叠氮化反应的底物适用范围得到了进一步扩展.



图式 42 叠氮化钠参与的叠氮化反应

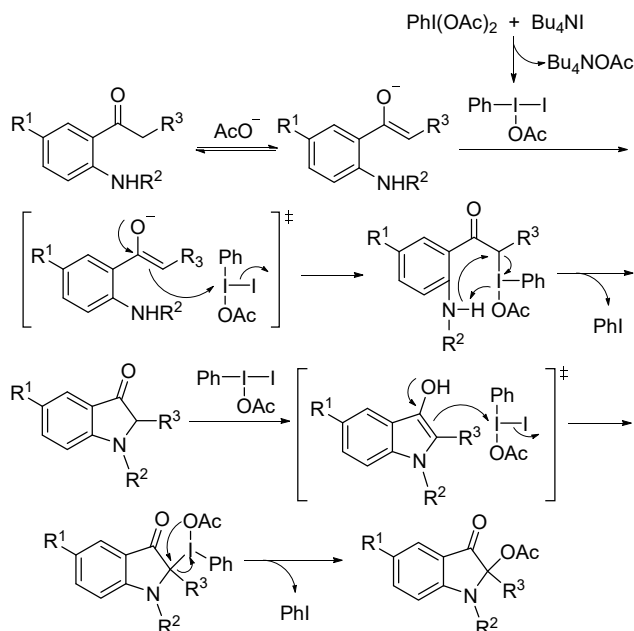
Scheme 42 Azidation reactions involving sodium azide

2010 年, 范仁华课题组^[52]报道了高价碘介导的邻酰苯胺分子内串联环化构建 3-吡啶酮(Scheme 43). 首先醋酸碘苯和四丁基碘化铵反应生成碘活性物质, 碱性条件下, 烯醇负离子与活性高价碘试剂作用生成羰基 α -位的高价碘中间体, 然后氮原子分子内进攻羰基 α -位, 还原消除碘苯形成 C—N 键. 此后, 烯醇结构再与高价碘试剂反应产生新的高价碘中间体, 再经历还原消除生成了 α -乙酰氧-3-吡啶酮(Scheme 44).



图式 43 四丁基碘化铵介导的胺化反应

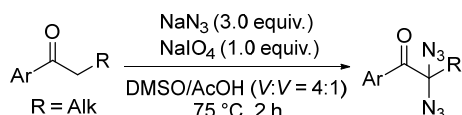
Scheme 43 Tetrabutylammonium iodide mediated amination



图式 44 四丁基碘化铵介导的胺化反应可能的机理

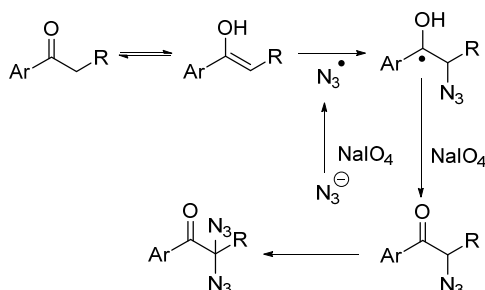
Scheme 44 Proposed mechanism of tetrabutylammonium iodide-mediated amination reaction

2012 年, Sudalai 等^[53]报道了在 NaIO_4 和 NaN_3 反应体系中芳香酮的 α -位双叠氮化反应(Scheme 45). 反应需要 1.0 equiv. 的 NaIO_4 和 3.0 equiv. 的 NaN_3 , 在二甲基亚砆(DMSO)和乙酸体积比为 4:1 的混合溶液中 75 °C 反应 2 h, 可以以接近 100% 的产率得到双叠氮化产物(Scheme 46). 当羰基邻位连有两个烷基取代基时, 能发生单叠氮化反应, 但是产率较低.



图式 45 叠氮化钠参与的多叠氮化反应

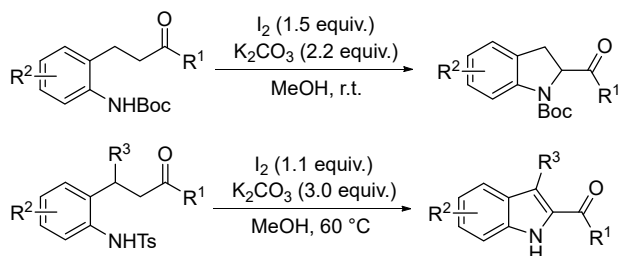
Scheme 45 Polyazide reactions involving sodium azide



图式 46 多叠氮化反应可能的机理

Scheme 46 Proposed mechanism of polyazide reactions

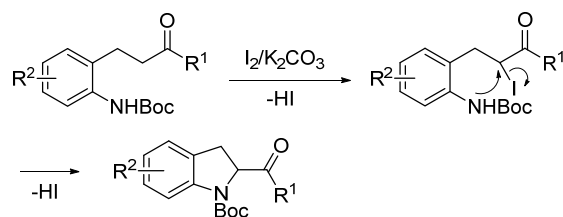
2013 年, 张弛课题组^[54]报道了碘单质促进的酮分子内羰基 α -胺化反应(Scheme 47). 室温下, Boc 保护的苯胺衍生物在碘单质和碳酸钾共同作用下, 发生分子内的羰基邻位胺化反应, 生成 2-酰基二氢吲哚. 该反应机理可能是在碱性条件下, 底物中羰基的 α -H 被碘原子取代, 然后经历分子内的亲核取代反应得到二氢吲哚(Scheme 48). 当底物的氨基保护基团是对甲苯磺酰基时, 产物可以进一步被氧化得到 2-酰基吲哚. 通过调节氨基保护基团可选择性地得到吲哚和二氢吲哚两种不同的胺化产物.



图式 47 碘介导的胺化反应

Scheme 47 Iodine-mediated amination

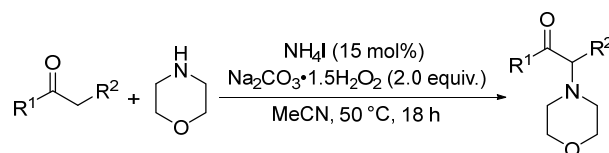
2014 年, 郭灿城课题组^[55]开发了一种无过渡金属催化的羰基邻位氧化胺化的方法(Scheme 49). 该工作



图式 48 碘介导的胺化反应可能的机理

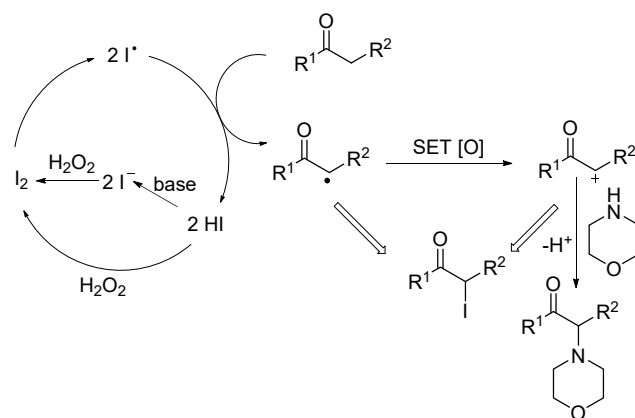
Scheme 48 Proposed mechanism of iodine-mediated amination

以市售碘化铵为催化剂, 过氧碳酸钠为助氧化剂, 羰基底物在乙腈中 50 °C 下反应 18 h, 以 97% 的产率得到 α -氨基酮. 底物的普适性考察发现该方法有非常宽泛的官能团兼容性, (杂)芳香酮、非芳香酮、环状、非环状胺、伯/仲胺及酰胺等底物均能很好地参与反应. 其中芳基丙酮苯环上连有吸电子或供电子的取代基团, α -胺基化的产率均在 78% 以上. 作者设计了几个对照实验, 用不同的碘盐在 50 °C 的乙腈中反应, 结果表明原位生成的 I_2 是活性中间体. 在标准反应中加入 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)或其他自由基抑制剂, 可明显抑制该反应, 表明该催化循环可能包含自由基中间体. 作者提出反应可能的机理为: 碘负离子被氧化产生碘单质, 碘单质均裂产生碘自由基, 然后与酮发生氢原子攫取生成碳自由基, 碳自由基再被氧化生成碳正离子, 最后与胺发生亲核反应脱质子实现了羰基 α -位氨基化(Scheme 50).



图式 49 碘化铵催化的氧化胺化反应

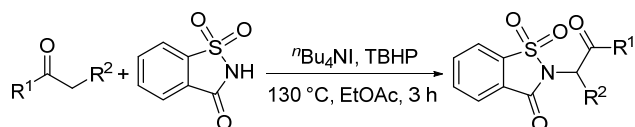
Scheme 49 Oxidative amination reactions catalyzed by ammonium iodide



图式 50 碘化铵催化的氧化胺化反应可能的机理

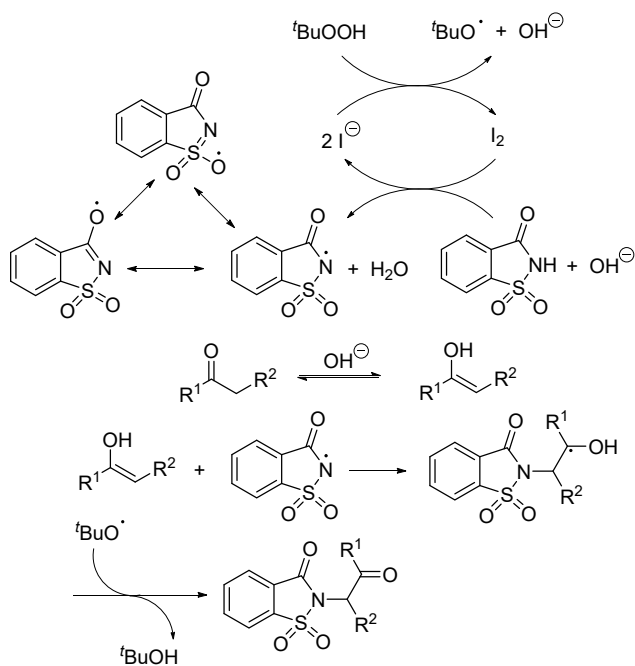
Scheme 50 Proposed mechanism of the oxidative amination reactions catalyzed by ammonium iodide

同年, 张前课题组^[56]报道了四丁基碘化铵催化的羰基邻位胺化反应, 合成了一系列 α -氨基酮(Scheme 51). 该工作以 $n\text{Bu}_4\text{NI}$ 为催化剂, 叔丁基过氧化氢(TBHP)为氧化剂, $130\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应 3 h, 可以以中等到优秀的产率得到 α -氨基酮. 该反应有较好的底物适用性, 酰亚胺、硫代酰亚胺、糖精、脂肪酮、芳香酮及 β -二羰基酮都能实现胺化反应. 作者提出了可能的反应机理: 叔丁基过氧化氢与碘离子作用产生碘单质, 糖精去质子化、被碘单质氧化转化成了亚胺自由基, 亚胺自由基对酮烯醇式结构加成形成 C—N 键, 最后叔丁氧自由基攫取氢原子完成催化循环(Scheme 52).



图式 51 四正丁基碘化铵催化的氧化胺化反应

Scheme 51 Oxidative amination reactions catalyzed by tetra-*n*-butylammonium iodide

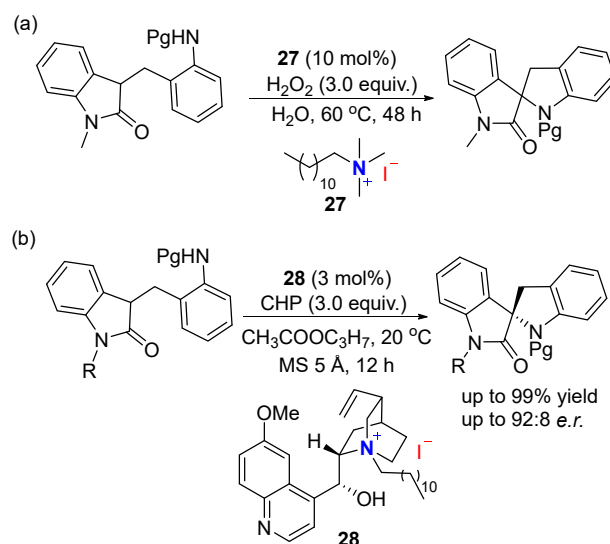


图式 52 四正丁基碘化铵催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 52 Proposed mechanism of the oxidative amination reactions catalyzed by tetra-*n*-butylammonium iodide

此前报道的胺化反应都是在均相体系中进行, 反应结束后催化剂不能回收利用. 2019 年, 钟芳锐课题组^[57]报道了双功能、可回收的十二烷基三甲基碘化铵 **27** 催化分子内羰基 α -位的胺化反应, 合成了螺氧化吡咯衍生物(Scheme 53). 反应以绿色的水为溶剂, H_2O_2 为氧化剂, $60\text{ }^\circ\text{C}$ 反应条件下能以中等偏上的产率得到目标产物.

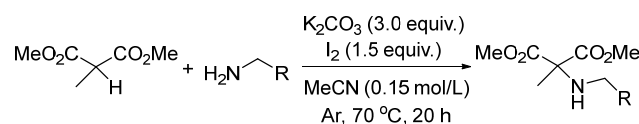
当底物氮原子上保护基为 Ts, Ns 或 Ms 时, 反应都有较好的产率; 保护基为 Ac, Boc 或 H 时, 反应不能发生. 这个方案以 H_2O_2 为终端氧化剂, 副产物只有水, 绿色且经济性较高. 随后, 该课题组^[58]从相同的底物出发, 设计了手性的金鸡纳生物碱衍生碘化物 **28** 为催化剂, 以 *N*-环己基吡咯烷酮(CHP)为氧化剂, 实现了催化不对称的螺氧化吡咯的合成(Scheme 53). 相比较前期的研究工作, 这种手性铵盐催化剂有更高的反应活性, 催化剂用量降低到 3 mol%, $20\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 12 h 就能高产率地得到手性螺环化合物, 对映选择性比值最高为 92:8. 并且反应有更广的底物的适用范围, 芳环上、苯磺酰氯苯环上连有不同电子效应的取代基时, 反应都能很好地兼容; R 为 H 时, 反应也能顺利发生.



图式 53 分子内的 α -位氧化胺化反应合成螺氧化吡咯

Scheme 53 Intramolecular oxidative α -amination to synthesize spiroindoloxindole

2021 年, Itoh 小组^[59]报道了碘单质促进的丙二酸酯的氧化胺化反应. 在该工作中, 1.5 equiv. 的碘单质参与下, 以 K_2CO_3 为碱, 含有不同取代基的苄胺、伯烷基胺和仲烷基胺在乙腈溶剂中与甲基丙二酸二甲酯反应 20 h, 都能高效率得到不同类型的胺化产物(Scheme 54). 克级实验研究了对甲基苄胺和环戊胺为胺化试剂时, 分别可以以 74% 和 55% 的产率得到目标产物.

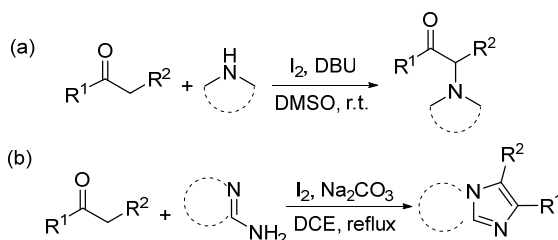


图式 54 碘促进的甲基丙二酸二甲酯的氧化胺化

Scheme 54 Iodine-promoted oxidative amination of dimethyl methylmalonate

2022 年, 常俊标课题组^[60]同样发展了碘单质促进

的苯丙酮衍生物、苯乙酸酯衍生物的羰基 α -位的氧化胺化反应. 当氮源为 2-氨基吡啶时, 胺化产物能进一步关环得到咪唑类衍生物(Scheme 55). 两种反应都以碘单质为氧化剂, 但是反应所需的溶剂和碱不同, 氧化胺化反应在 DMSO 体系中, 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为碱室温下进行; 咪唑的合成则以二氯乙烷(DCE)为溶剂, Na_2CO_3 为碱回流条件下进行. 这两种类型的反应都表现出较好的底物普适性和官能团的兼容性.

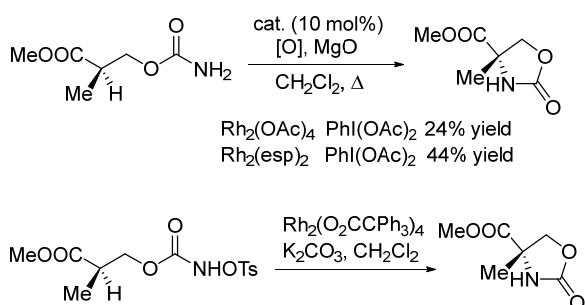


图式 55 碘促进 α -氨基酮、酯和咪唑的合成

Scheme 55 Iodine-promoted synthesis of α -Amino ketones, esters and imidazoles

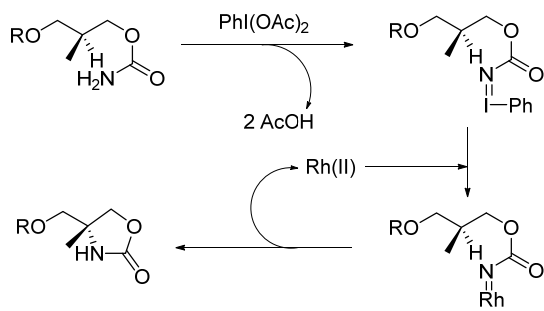
2.2 铑催化的氧化胺化反应

在 2007 年, Yakura 等^[61]报道了酯羰基 α -H 分子内碳氢键胺化反应, 制备了 α -甲基丝氨酸片段(Scheme 56). 在这个反应中, 底物的氨基先被碘苯二乙酸氧化产生乃春前体, 然后再与 Rh(II)生成铑乃春中间体, 最后铑乃春对 α -碳氢键插入得到最终胺化的产物(Scheme 57).



图式 56 铑催化的氧化胺化反应

Scheme 56 Oxidative amination catalyzed by rhodium

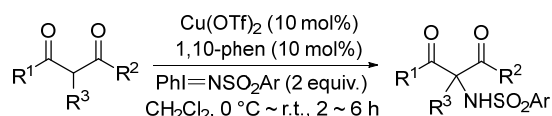


图式 57 铑催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 57 Proposed mechanism of rhodium-catalyzed oxidative amination

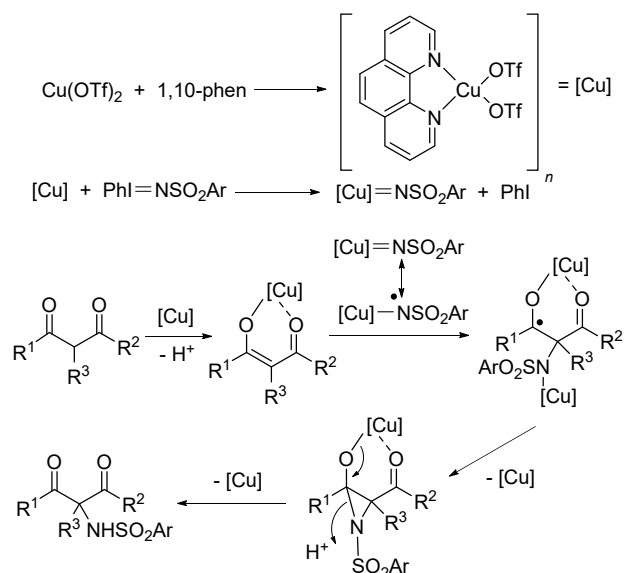
2.3 铜催化的氧化胺化反应

羰基化合物 α -位的直接胺化的原子经济性、反应步骤简洁和适用范围广等优点, 使得这种合成策略越来越受到学者的关注. 2012 年, Chan 等^[62]发展了三氟甲磺酸铜催化 1,3-二羰基化物的胺化反应(Scheme 58), 该反应条件非常温和, 底物在 0 °C 至室温就能迅速地转化, 产率在 62%~99%之间. 在这个反应中, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和邻菲罗啉配位生成活性铜配合物, 铜在反应体系中既与羰基化合物作用生成铜络合的烯醇负离子, 又能与乃春前体反应生成铜乃春, 两种有机铜物种经历自由基的反应历程得到羰基邻位胺化的产物(Scheme 59).



图式 58 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化的氧化胺化反应

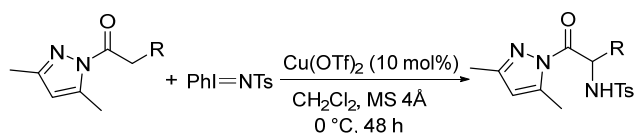
Scheme 58 Oxidative amination reactions catalyzed by $\text{Cu}(\text{OTf})_2$



图式 59 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 59 Proposed mechanism of $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -catalyzed oxidative amination

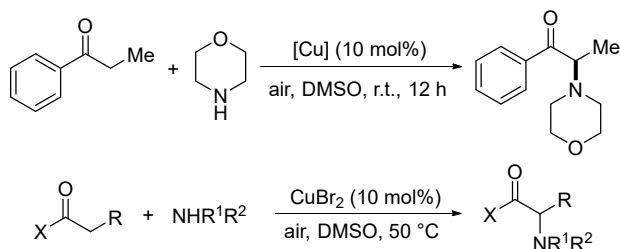
2016 年, Ohshima 课题组^[63]设计了酰基吡啶底物, 利用酰基吡啶弱的共轭效应和杂原子与铜的双配位作用, 使酰基吡啶更容易生成烯醇式, 而非活性更高的羰基. 该反应条件非常温和, 0 °C 在二氯甲烷中, 10 mol% 三氟甲磺酸铜催化下, 酰基吡啶和乃春前体反应能以较高的产率得到胺化产物(Scheme 60). 由于这种特殊的活化模式, 当底物中同时含有酯基、羰基、氰基或硝基等基团时, 胺化反应均发生在酰基吡啶的 α -位. 胺化产物具有非常高的潜在应用价值, 酰基吡啶经过简单的化学过程就能转化成多种官能团. 自由基 clock 实验排除

图式 60 铜催化酰基吡唑化学选择性 α -位胺化反应

Scheme 60 Chemoselective α -amination of acylpyrazoles catalyzed by copper

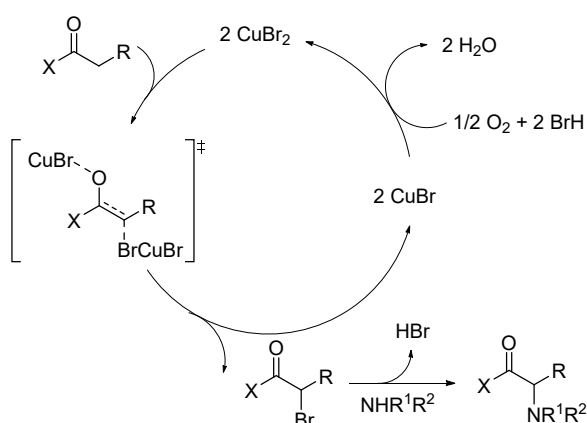
了可能生成羰基 α -位自由基的历程, 反应可能生成铜稳定的自由基物种, 然后经历分步的过程产生吡啶中间体。

受到 Buchwald-Hartwig 胺化反应和 Chan-Lam 偶联反应的启发, 2013 年, MacMillan 等^[64]开发了一种铜催化的羰基化合物与官能化的胺的直接胺化反应(Scheme 61). 此工作中, 以溴化铜为催化剂, 氧气为氧化剂, 室温下 DMSO 中反应 12 h, 不同类型的羰基化合物和胺类都能成功实现氧化胺化, 最高收率达到 93%. 作者提出 CuBr_2 在反应中同时作为溴源和催化剂, 空气中的氧气作为氧化剂. 反应过程中溴化铜与酮先生成 α -溴代化合物, 再经历亲核取代实现 α -位氨基化(Scheme 62). 此反应不仅适用于芳香酮, 还适用于脂肪族酮、醛和酯; 胺化试剂可以是一些环状胺或非环仲胺. 扩展烯丙基取代



图式 61 溴化铜催化的氧化胺化反应

Scheme 61 Oxidative amination reactions catalyzed by copper bromide

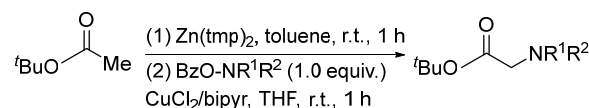


图式 62 溴化铜催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 62 Proposed mechanism of the oxidative amination reactions catalyzed by copper bromide

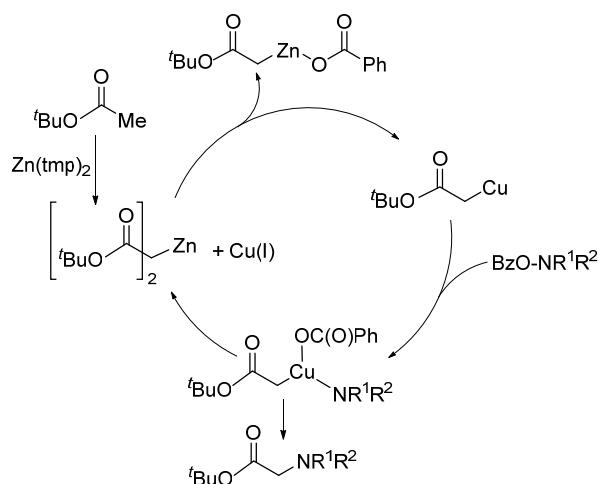
的胺时观察到, 升高反应温度的同时需要加入碘化钠反应才能顺利进行. 这可能是中间产物 α -溴羰基发生 Finkelstein 取代, 生成亲电性更强的 α -碘羰基. 此外这种方法表现出了较大的潜在应用价值, 应用研究发现, 该方法能应用到两种重要的药物分子 Plavix 和 Amfepramone 的合成。

2014 年, 王秋课题组^[65]以 O -酰基羟胺为亲电试剂, 实现了酯和酰胺的 α -胺化反应(Scheme 63). 反应分为两步进行, 首先底物与双(2,2,6,6-四甲基哌啶基)锌作用转化成烷基锌试剂, 然后在铜催化下, 铜与烷基锌发生转金属化生成烷基亚铜中间体, 随后被 O -酰基羟胺氧化生成三价铜中间体, 最后经历还原消除生成胺化产物(Scheme 64). 研究发现, 铜催化剂对于胺化反应是必不可少的, 无铜催化剂的存在, 有机锌试剂与 O -酰基羟胺发生亲电取代反应得到酰基化产物, 而不经历高价金属还原消除的胺化反应。



图式 63 氯化铜催化的氧化胺化反应

Scheme 63 Oxidative amination reactions catalyzed by copper chloride

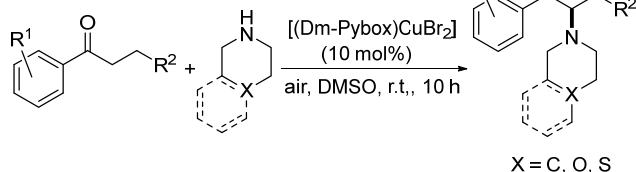


图式 64 氯化铜催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 64 Proposed mechanism of the oxidative amination reactions catalyzed by copper chloride

2014 年, 贾卫国课题组^[66]设计合成了双核 $[(\text{DMO-X})\text{CuCl}]_2(\mu\text{-Cl})_2$ 、单核 $[(\text{DMOX})\text{CuBr}_2]$ 和 $[(\text{Dm-Pybox})\text{-CuBr}_2]$ 三种 $\text{Cu}(\text{II})$ 配合物, 并分别探索了这三种化合物催化羰基 α -胺化反应的活性, 实验发现 $[(\text{DMOX})\text{-CuBr}_2]$ 和 $[(\text{Dm-Pybox})\text{CuBr}_2]$ 均能高效地催化胺化反应(Scheme 65). 其中不同类型的氮源吗啉、哌啶、硫代吗啉和四氢异喹啉都能很好地反应, 缺电子及杂环的酮也

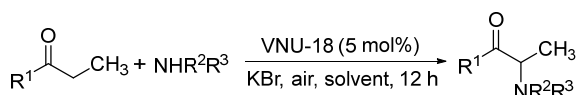
有很好的反应活性.



图式 65 Cu(II)配合物催化的氧化胺化反应

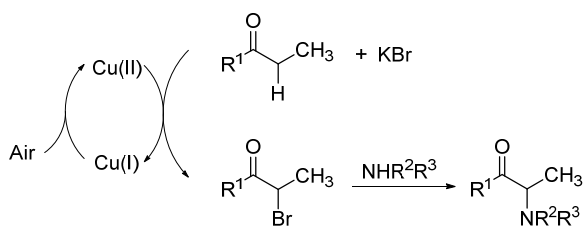
Scheme 65 Oxidative amination reactions catalyzed by Cu(II) complex

当前报道的铜催化的羰基 α -位胺化反应大多为均相催化,但催化剂的分离一直是存在的弊端,尤其在药物合成中易造成金属污染. 2017 年, Truong 等^[67]研发了一种新颖的金属有机框架(MOF)铜催化剂. 以 3,5-吡啶二羧酸(PDC)为连接剂, 三水合硝酸铜为铜源, 合成了 VNU-18 铜基 MOF 材料. 以这种金属有机框架 VNU-18 材料为催化剂, 溴化钾为溴源, 空气为氧化剂, 芳香酮在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中反应 12 h, 能以 86% 收率得到胺化产物(Scheme 66). 这种非均相催化的方法适用于醛、酮和酯, 胺化试剂除了吗啉、哌嗪等环状仲胺, 还可以是非环状仲胺和芳香伯胺. 此外, 该 MOF 材料也能应用于药物分子 Clopidogrel 和 Pyrrolidinovalerophenone 的合成. 这些结果证明了 VNU-18 有很好的催化活性(Scheme 67).



图式 66 铜基 MOF 催化的氧化胺化反应

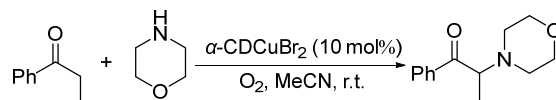
Scheme 66 Oxidative amination reactions catalyzed by copper-based MOF



图式 67 铜基 MOF 催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 67 Proposed mechanism of the oxidative amination reactions catalyzed by copper-based MOF

2020 年, Granados 课题组^[68]将 CuBr_2 分别与天然环糊精或者高聚物(淀粉或壳聚糖)按物质的量之比 1:1 比例在二氯甲烷中反应制备了 Cu^{2+} 配合物 $\alpha\text{-CDCuBr}_2$. 以苯丙酮和两种饱和环仲胺和非环仲胺为底物, 乙腈为溶剂, 在氧气中室温反应 24 h 或者超声中反应 5 h, 能成功实现 $\alpha\text{-CDCuBr}_2$ 介导的 α -胺化反应(Scheme 68).

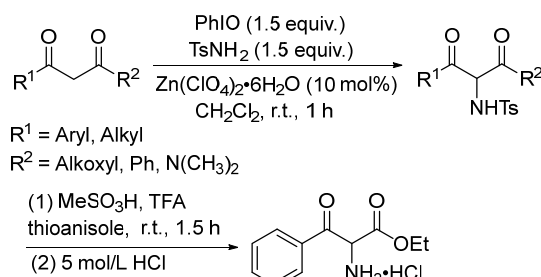


图式 68 $\alpha\text{-CDCuBr}_2$ 催化的氧化胺化反应

Scheme 68 Oxidative amination reactions catalyzed by $\alpha\text{-CDCuBr}_2$

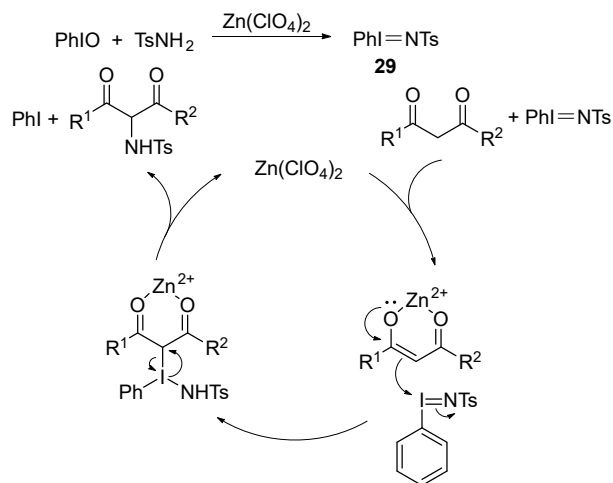
2.4 锌催化的氧化胺化反应

2012 年, 张弛课题组^[69]报道了一种锌催化 1,3-二羰基化物的胺化反应(Scheme 69). 作者用亚碘酰苯作氧化剂, 对甲基苯磺酰胺为胺化试剂, 六水合高氯酸锌为催化剂, 在室温下在二氯甲烷中能很快实现 1,3-二羰基化物的 α -磺酰胺化. 该方法反应条件温和, 反应速度快, 一般在 30 min 内底物就能转化完全. 将 α -磺酰胺化产物置于甲磺酸和三氟乙酸中, 室温下就能快速脱除对甲苯磺酰基得到伯胺. 作者设计了对照实验对反应机理进行了验证, 预先制备的高价碘试剂 **29** 与二羰基化合物反应, 能顺利地得到胺化产物. 因此可能的反应机理是亚碘酰苯与伯胺反应生成高价碘试剂 **29**, 然后与锌络合的烯醇负离子发生亲电加成反应, 最后经历高价碘试剂的还原消除得到目标化合物(Scheme 70).



图式 69 锌催化的氧化胺化反应

Scheme 69 Oxidative amination reactions catalyzed by zinc

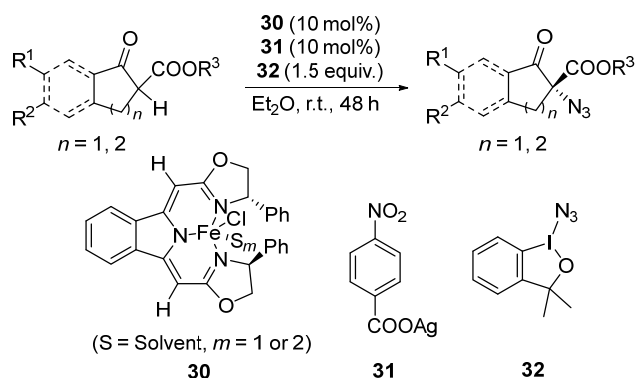


图式 70 锌催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 70 Proposed mechanism of zinc-catalyzed oxidative amination reactions

2.5 铁催化的氧化胺化反应

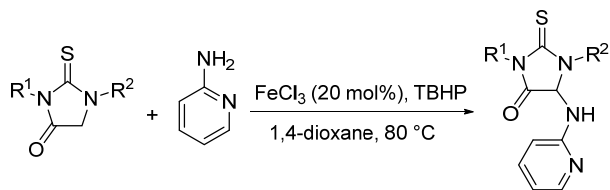
2013 年, Gade 等^[70]报道了首例铁催化 β -酮酯衍生物对映选择性 α -叠氮化反应(Scheme 71). 室温下, 加入催化量的铁络合物 **30** 和羧酸银盐 **31**, 叠氮试剂 **32** 与 β -酮酯在乙酸乙酯中能顺利地发生 α -叠氮反应, 对映体过量值能达到 93%. 此催化体系不仅适用于 β -酮酯, 还可以扩展到吡啶酮.



图式 71 叠氮碘烷参与的叠氮化反应

Scheme 71 Azidation reactions involving azidoiodane

2018 年, Chikhaliya 课题组^[71]研究了铁催化内酰胺基硫脲酰胺 α -位的脱氢 C—N 的交叉偶联反应. 以三氯化铁为催化剂, 叔丁基过氧化氢(TBHP)为氧化剂, 1,4-二氧六环为溶剂, 底物在 80 °C 条件下进行能以中等到较好的收率得到相对应 C(sp³)—N 偶联产物(Scheme 72). 该课题组用此方法合成了 15 种芳胺化的硫代海因衍生物. 作者提出了反应可能机理: 在叔丁基过氧化氢和铁催化剂共同作用下底物被氧化生成了碳自由基, 碳自由基进一步被 Fe³⁺氧化成碳正离子, 最后与芳香胺负离子发生亲核反应得到目标产物(Scheme 73).

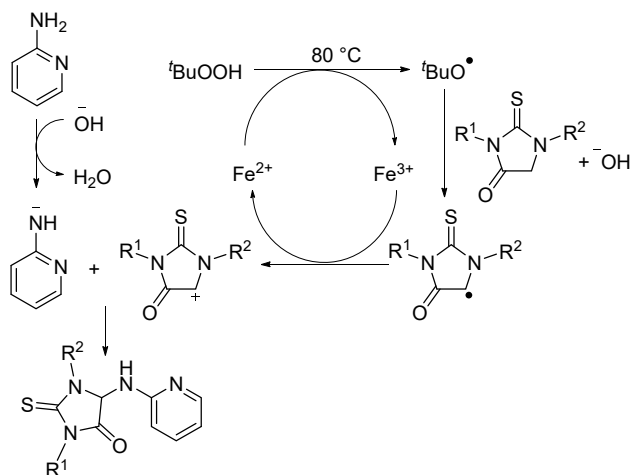


图式 72 氯化铁催化的氧化胺化反应

Scheme 72 Oxidative amination reactions catalyzed by ferric chloride

2.6 钴催化的氧化胺化反应

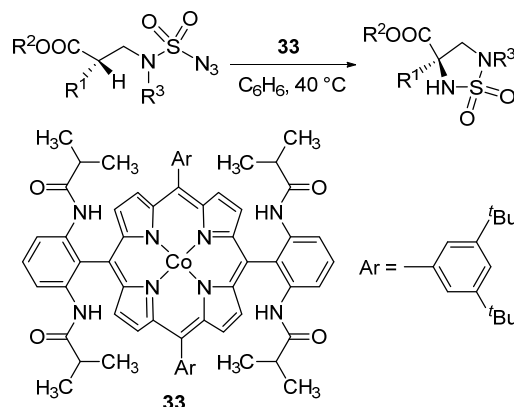
2016 年, 陆红健课题组^[72]报道了一种钴催化的分子内 1,5-C(sp³)—H 的自由基胺化反应(Scheme 74). 该反应以磺酰叠氮为底物, 底物叠氮基与金属 Co(II)经历单电子氧化、脱氮气产生 Co(III)金属稳定的氮自由基, 再经历 1,5-H 迁移得到碳自由基, 最后经历五元的自由



图式 73 氯化铁催化的氧化胺化反应可能的机理

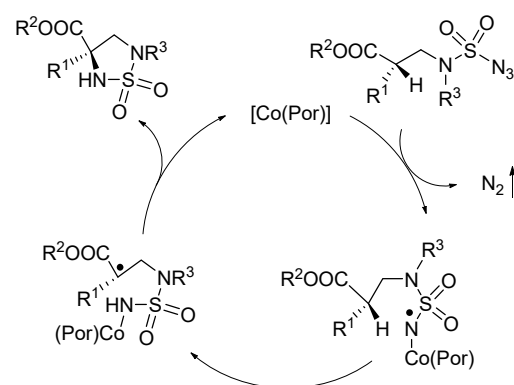
Scheme 73 Proposed mechanism of the oxidative amination reactions catalyzed by ferric chloride

基环化得到胺化产物(Scheme 75). 该方法仅研究了几个羰基 α -胺化反应的例子, 通过不同羰基底物的实验数据对比, 酯类的产率明显高于酰胺类.



图式 74 钴催化的氧化胺化反应

Scheme 74 Oxidative amination reactions catalyzed by cobalt

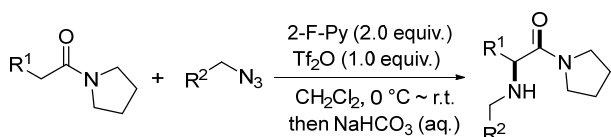


图式 75 钴催化的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 75 Proposed mechanism of oxidative amination reactions catalyzed by cobalt

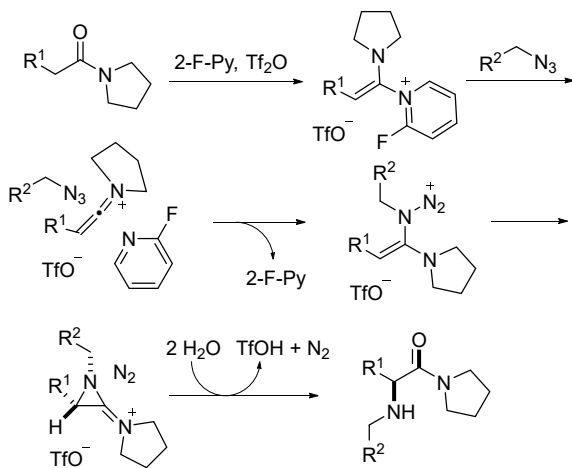
2.7 酸酐促进的氧化胺化反应

当底物中同时含有多种不同类型的羰基时,胺化反应的区域选择性是反应的一个关键问题. 2016年, Maulide 课题组^[73]报道了一种无金属催化酰胺选择性的羰基邻位胺化反应(Scheme 76). 在此反应中,以二氯甲烷为溶剂,简单的叠氮化物为氮源,酰胺在 2-氟吡啶和三氟甲磺酸酐的活化下成功转化成 α -氨基酰胺. 反应的活化方式为: 酰胺底物在三氟甲磺酸酐和 2-氟吡啶共同作用下转化成烯胺结构的三氟甲磺酸盐,然后脱去 2-氟吡啶基形成了亲电的烯酮亚胺中间体. 叠氮化物进攻烯酮亚胺中间体电正性的碳,再脱除氮气,又重新形成一个亚胺中间体,最后水解得到目标产物(Scheme 77). 由于这种特殊的活化模式,这种方法对酰胺羰基 α -位有专一的选择性,在同时存在酰胺、醛、酮或酯时,反应会专一地选择酰胺的 α -位,而其他的取代基完全保留. 当使用手性的酰胺为底物时,能实现手性诱导的胺化过程,但对映选择性较差.



图式 76 酸促进的氧化胺化反应

Scheme 76 Oxidative amination reactions facilitated by acid



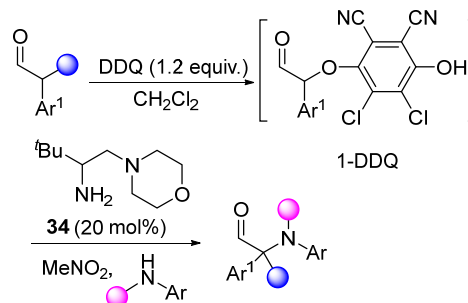
图式 77 酸促进的氧化胺化反应可能的机理

Scheme 77 Proposed mechanism of acid-promoted oxidative amination reactions

2.8 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)促进的氧化胺化反应

2022年, Jørgensen 小组^[74]报道了 2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌(1-DDQ)促进支链醛 α -位的氧化胺化反应(Scheme 78). 该方法以 1-DDQ 为氧化剂,在非极性溶剂二氯甲烷中,醛先与 1-DDQ 反应制备出 1-DDQ 活性中间体,然后转入极性溶剂硝基甲烷中并加入 20

mmol% 的胺催化剂 **34**, 再与氮亲核试剂反应得到胺化的产物. 亲核试剂种类可以是苯胺衍生物或苯并三氮唑. 引入手性的胺为催化剂时,能实现催化不对称的醛羰基 α -位的胺化反应,反应的对映选择性最高能达到 92%.



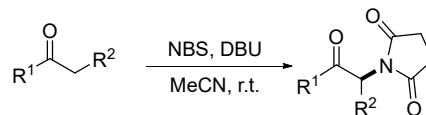
图式 78 DDQ 促进的氧化胺化反应

Scheme 78 Oxidative amination reactions facilitated by DDQ

3 卤化物促进的胺化反应

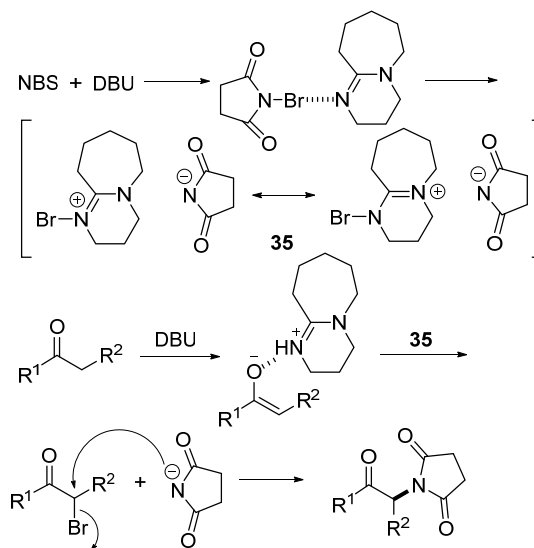
3.1 N-溴代丁二酰亚胺(NBS)促进的胺化反应

2012年, 梁福顺课题组^[75]报道了 NBS 和 1,8-二氮杂二环[5.4.0]-7-十一烯(DBU)介导的一锅法酮 α -位胺化反应(Scheme 79). DBU 在反应中发挥了双重作用,作为碱促进酮去质子化烯醇化,同时还活化 NBS 增加氮亲核能力(Scheme 80). 作者尝试了两种 NBS 类似物作为



图式 79 NBS 介导的胺化反应

Scheme 79 NBS-mediated amination

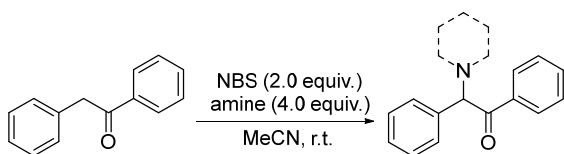


图式 80 NBS 介导的胺化反应可能的机理

Scheme 80 Proposed mechanism of NBS-mediated amination reactions

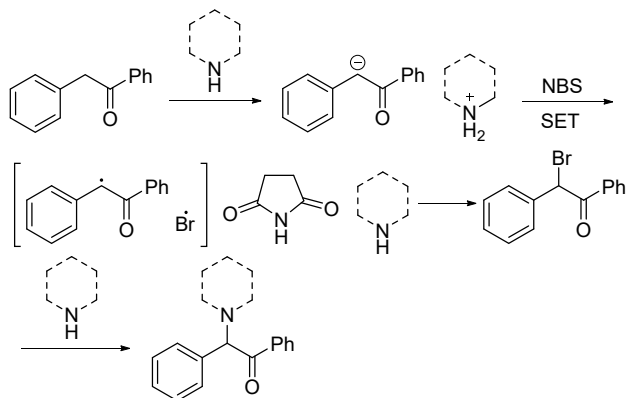
氮源, 胺化反应产率都在 80% 以上. 这种胺化反应的底物适用范围广, 反应条件极为温和, 并且产率较高.

2018 年, Kumar 等^[76]开发了一种环状仲胺作为氮源, NBS 促进的胺化方法(Scheme 81). 底物二芳基酮由苯乙腈和苯基三氟硼酸钾反应得到, 产物未经分离直接进行下一步反应, 室温下在乙腈中反应生成 α -氨基酮. 应用研究发现该方法可能有较大的应用前景, 反应的规模可以放大到 2.04 g. 该方法可能经历的历程是: 酮先在胺作用下去质子化, 又与 NBS 作用生成 α -溴酮, 最后与胺发生亲核取代生成 α -氨基酮(Scheme 82).



图式 81 改进的 NBS 介导的胺化反应

Scheme 81 Improved NBS-mediated amination reactions

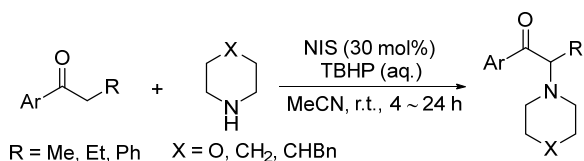


图式 82 改进的 NBS 介导的胺化反应可能的机理

Scheme 82 Proposed mechanism of improved NBS-mediated amination reactions

3.2 NIS 促进的胺化反应

2012 年, Prabhu 课题组^[77]报道了 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)催化的羰基化合物的胺化反应(Scheme 83). 在该反应中, 乙腈为溶剂, *N*-碘代丁二酰亚胺为催化剂, 叔丁基过氧化氢(TBHP)为氧化剂, 芳香酮或杂芳酮与不同类型的环状仲胺反应的收率都在 50%~80%之间. 该方法从市售原料出发, 可以以 50% 的收率合成一种芬地尔衍生物.

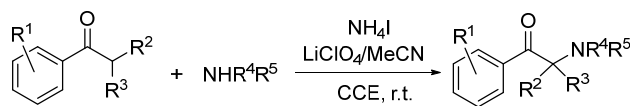


图式 83 NIS 介导的胺化反应

Scheme 83 NIS-mediated amination

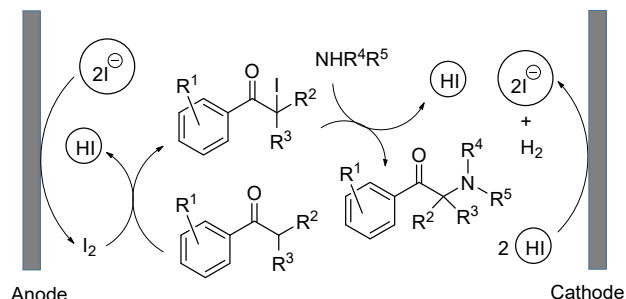
4 电化学氧化胺化反应

2016 年, 曾程初课题组^[78]报道了通过电化学氧化的方法实现酮与二级胺的氧化偶联合成 α -氨基酮衍生物(Scheme 84). 经过详细的反应条件筛选发现, 以 NH₄I 为催化剂, 0.1 mol/L LiClO₄ 为电解质溶液, 乙腈为溶剂, 阴阳极电极都是石墨电极, 14 F/mol 恒电流电解, 胺化反应能顺利地发生. 尽管底物的普适性较为受限, 产率一般处于中等水平, 但该反应不需要引入氧化剂, 并且部分例子能实现季碳中心的构建. 该反应可能经历的机制为: 碘离子在阳极被氧化成碘单质, 然后和酮反应生成 α -碘代酮, 再与仲胺发生亲核取代生成 α -氨基酮和 HI, HI 在阴极表面还原成碘离子和氢气; 碘离子扩散到阳极, 进入氧化还原循环(Scheme 85). 尽管该方法存在一些不足, 但该方法反应体系简单, 条件温和, 原子经济性好, 因此有待进一步发展.



图式 84 电化学胺化反应

Scheme 84 Electrochemical amination



图式 85 电化学胺化反应可能的机理

Scheme 85 Proposed mechanism of electrochemical amination

5 总结与展望

综上所述, 本文总结了近几十年来羰基衍生物的羰基 α -位胺化反应. 第一类反应涉及底物的羰基转化成烯醇结构, 然后与亲电氮源偶联. 但这类方法不能直接得到 α -氨基化的产物, 而是得到 α -羟胺基或 α -肼基衍生物. 第二类是羰基 α -H 的氧化胺化反应, 这种方法可以直接得到 α -位胺化的产物, 并且有较好的底物的适用范围. 但是当前反应体系仍依赖氧化剂促进氧化胺化反应, 虽然已有文献报道了过渡金属催化的反应, 但其对应的胺化试剂种类有限, 并且对映选择性调控较差. 第三类为卤化物介导的胺化反应, 这类方法具有效率高、操作简便及条件温和等特点, 但是无催化剂的参与很难实现催化不对称的反应. 第四类是通过电催化的方法实

现的胺化过程, 这种方法不需要外加氧化剂, 最显著的特点是对环境友好, 但研究处于起步阶段. 这些方法极大地丰富了 α -氨基酮衍生物的分子库, 为药物分子以及有机合成化学提供了理论支撑.

尽管当前研究取得了较大的进展, 但是羰基 α -位氨基化仍然面临如下一些挑战: (1) 缺乏普适、有效的方法实现高对映选择性的调控, 对于不同类型的反应, 高立体选择性的胺化过程仍是最需要解决的问题之一; (2) 直接在羰基 α -位引入 NH_2 的方法至今没有报道, 获得氨基的方法均需经过多步转化, 原子和步骤经济性差, 转化效率低; (3) 羧基 α -位胺化方法仍然难以捉摸, 由于它可以提供最直接的非天然氨基酸, 因此探索羧酸的 α -胺化方法尤为重要; (4) 现有的氧化胺化方法大多需要额外加入化学计量的氧化剂, 文献只报道过一例无氧化剂的胺化反应. 今后开发新的方法解决这些挑战会促进未来有机合成、药物化学及材料等科学的发展. 近年来电催化、光催化、过渡金属催化和生物催化得到了变革性的发展, 未来将这些新的方法应用于羰基 α -位的胺化反应仍然需要进一步的探索 and 开发.

References

- Meltzer, P. C.; Butler, D.; Deschamps, J. R.; Madras, B. K. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1420.
- Carroll, F. I.; Blough, B. E.; Abraham, P.; Mills, A. C.; Holleman, J. A.; Wolckenhauser, S. A.; Decker, A. M.; Landavazo, A.; McElroy, K. T.; Navarro, H. A.; Gatch, M. B.; Forster, M. J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6768.
- Silverstone, T. *Drugs* **1992**, *43*, 820.
- Marquis, R. W.; Ru, Y.; Yamashita, D. S.; Oh, H. J.; Yen, J.; Thompson, S. K.; Carr, T. J.; Levy, M. A.; Tomaszek, T. A.; Ijames, C. F.; Smith, W. W.; Zhao, B.; Janson, C. A.; Abdel-Meguid, S. S.; DAlessio, K. J.; McQueney, M. S.; Veber, D. F. *J. Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 581.
- Nchinda, A. T.; Chibale, K.; Redelinghuys, P.; Sturrock, E. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4612.
- Knorr, L. J. *Eur. J. Org. Chem.* **1888**, *1888*, 357.
- Sorrell, T. N.; Allen, W. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1589.
- Chiba, T.; Sakagami, H.; Murata, M.; Okimoto, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6764.
- Nadkarni, D.; Hallissey, J.; Mojica, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 594.
- Williams, R. M.; Hendrix, J. A. *J. Chem. Rev.* **1992**, *92*, 889.
- Xu, J.; Green, A. P.; Turner, N. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 16760.
- Fisher, L. E.; Muchowski, J. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 399.
- Allen, L. A. T.; Raclea, R. C.; Natho, P.; Parsons, P. J. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 498.
- Li, J. Z.; Zhang, W. K.; Ge, G. P.; Zheng, H. X.; Wei, W. T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7333.
- Greck, C.; Drouillard, B.; Thomassigny, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 1377.
- Erdik, E. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 8747.
- Greck, C.; Bischoff, I.; Ferreira, F.; Pinel, C.; Piveteau, E.; Genet, J. P. *J. Synlett*. **1993**, 475.
- Bulman Page, P. C.; McKenzie, M. J.; Allina, S. M.; Buckle, D. R. *J. Tetrahedron* **2000**, *56*, 9683.
- Asano, T.; Moritani, M.; Nakajima, M.; Kotani, S. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5975.
- Evans, D. A.; Nelson, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6452.
- Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420.
- Marigo, M.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *J. Angew. Chem.* **2003**, *115*, 12.
- Ma, S.; Jiao, N.; Zheng, Z.; Ma, Z.; Lu, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2193.
- Xiao, X.; Lin, L.; Lian, X.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 809.
- Comelles, J.; Pericas, A.; Moreno-Manas, M.; Vallibera, A.; Drudis-Sole, G.; Lledos, A.; Parella, T.; Roglans, A.; Garcia-Granda, S.; Rocas-Fernandez, L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2077.
- Pericas, A.; Jimenez, R.; Granados, A.; Shafir, A.; Vallibera, A.; Roglans, A.; Molins, E. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 4305.
- Naganawa, Y.; Komatsu, H.; Nishiyama, H. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1652.
- Bøgevig, A.; Juhl, K.; Kumaragurubaran, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 10.
- Kumaragurubaran, N.; Juhl, K.; Zhuang, W.; Bøgevig, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254.
- Iwamura, H.; Wells, D. H.; Mathew, S. P.; Klussmann, M.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16312.
- Franzen, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- Suri, J. T.; Steiner, D. D.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3885.
- Desmarchelier, A.; Yalgin, H.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4430.
- Liu, C.; Zhu, Q.; Huang, K.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2638.
- Zhou, F.; Zeng, X.; Wang, C.; Zhao, X.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2022.
- Lim, Y. J.; Kim, D. Y. B. *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2013**, *34*, 1955.
- Xu, C.; Zhang, L.; Luo, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11517.
- List, B.; Shevchenko, G.; Pupo, G. *Synlett* **2015**, *26*, 1413.
- Odagi, M.; Yamamoto, Y.; Nagasawa, K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 198.
- Shang, M.; Wang, X.; Koo, S. M.; Youn, J.; Chan, J. Z.; Yao, W.; Hastings, B. T.; Wasa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 95.
- Morisawa, T.; Sawamura, M.; Shimizu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7466.
- Morrill, L. C.; Lebl, T.; Slawina, A. M. Z.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2088.
- Zhang, T.; Cheng, L.; Liu, L.; Wang, D.; Chen, Y. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2800.
- Companyo, X.; Valero, G.; Pineda, O.; Calvet, T.; Font-Bardia, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 431.
- Jia, L. N.; Huang, J.; Peng, L.; Wang, L. L.; Bai, J. F.; Tian, F.; He, G. Y.; Xu, X. Y.; Wang, L. X. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 236.
- Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Nakashima, T.; Ooi, T. *Chem* **2016**, *1*, 802.
- Shen, K.; Liu, X.; Wang, G.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4684.
- Sandoval, D.; Frazier, C. P.; Bugarin, A.; Read de Alaniz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18948.
- Murru, S.; Lott, C. S.; Fronczek, F. R.; Srivastava, R. S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2122.
- Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Ravikumar, V. T.; Vaid, B. K.; Hopkins, T. E. *J. Tetrahedron* **1988**, *6*, 1603.
- Lee, J. C.; Kim, S.; Shin, W. C. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4271.
- Sun, Y.; Fan, R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6834.
- Kamble, D. A.; Karabal, P. U.; Chouthaiwale, P. V.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4195.
- Gao, W. C.; Jiang, S.; Wang, R. L.; Zhang, C. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4890.
- Jiang, Q.; Xu, B.; Zhao, A.; Jia, J.; Liu, T.; Guo, C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8750.
- Lv, Y.; Li, Y.; Xiong, T.; Lu, Y.; Liu, Q.; Zhang, Q. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2367.
- Wang, D.; Lu, X.; Sun, S.; Yu, H.; Su, H.; Wu, Y.; Zhong, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 6028.
- Zhong, F.; Chen, G.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 842.

- [59] Takeda, M.; Maejima, S.; Yamaguchi, E.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 77, 153251.
- [60] Li, K.; Li, Q.; Shi, Q.; He, Y.; Yu, W.; Chang, J. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202200268.
- [61] Yakura, T.; Yoshimoto, Y.; Ishida, C. J. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 1385.
- [62] Ton, T. M.; Himawan, F.; Chang, J. W.; Chan, P. W. *Chemistry* **2012**, 18, 12020.
- [63] Tokumasu, K.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2664.
- [64] Evans, R. W.; Zbieg, J. R.; Zhu, S.; Li, W.; MacMillan, D. W. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16074.
- [65] McDonald, S. L.; Wang, Q. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2535.
- [66] Jia, W. G.; Li, D. D.; Dai, Y. C.; Zhang, H.; Yan, L. Q.; Sheng, E. H.; Wei, Y.; Mu, X. L.; Huang, K. W. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5509.
- [67] Tran, T. V.; Le, H. T. N.; Ha, H. Q.; Duong, X. N. T.; Nguyen, L. H. T.; Doan, T. L. H.; Nguyen, H. L.; Truong, T. *Catal. Sci. Technol.* **2017**, 7, 3453.
- [68] Rossi, L. I.; Krapacher, C. R.; Granados, A. M. *Mol. Catal.* **2020**, 493, 111058.
- [69] Yu, J.; Liu, S. S.; Cui, J.; Hou, X. S.; Zhang, C. J. *Org. Lett.* **2012**, 3, 832.
- [70] Deng, Q. H.; Bleith, T.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5356.
- [71] Mudaliar, S. S.; Patel, A. P.; Patel, J. J.; Chikhaliya, K. H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 734.
- [72] Lu, H.; Lang, K.; Jiang, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 6934.
- [73] (a) Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4421.
(b) Tona, V.; de la Torre, A.; Padmanaban, M.; Ruider, S.; Gonzalez, L.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8348.
- [74] Rezayee, N. M.; Rusbjerg, M.; Marx, M.; Linde, S. T.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 1756.
- [75] Wei, Y.; Lin, S.; Liang, F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4202.
- [76] Kumar, Y.; Jaiswal, Y.; Thakur, R.; Kumar, A. *ChemistrySelect* **2018**, 3, 5614.
- [77] Lamani, M.; Prabhu, K. R. *Chemistry* **2012**, 18, 14638.
- [78] Liang, S.; Zeng, C. C.; Tian, H. Y.; Sun, B. G.; Luo, X. G.; Ren, F. Z. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 11565.

(Zhao, C.)