

羰基化合物的有氧 α -羟基化反应的研究进展

李 玉

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2025年1月2日; 录用日期: 2025年3月20日; 发布日期: 2025年3月31日

摘 要

目前, α -羟基羰基化合物存在于多种天然产物和药物分子中, 并都具有生物活性。羰基化合物的直接 α -官能化是构建C-C键和C-X键最有效、最直接的方法之一; 合成 α -羟基羰基化合物可通过羰基化合物的 α -羟基化来实现。分子氧丰富、廉价、易得、对环境友好, 可以作为羰基化合物 α -羟基的理想氧源。因此, 以氧气为氧源的羰基化合物的直接 α -羟基受到了广泛的关注。本文从金属有机催化和有机小分子催化两个角度出发, 主要阐述了近年来羰基化合物的不对称有氧 α -羟基化反应的研究进展。

关键词

α -羟基羰基化合物, 有氧 α -羟基化, 不对称有机合成, 催化

Advances in the Aerobic α -Hydroxylation of Carbonyl Compounds

Yu Li

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Jan. 2nd, 2025; accepted: Mar. 20th, 2025; published: Mar. 31st, 2025

Abstract

Currently, α -hydroxycarbonyl compounds exist in a variety of natural products and drug molecules, and all of them are biologically active. Direct α -functionalization of carbonyl compounds is one of the most effective and direct methods to construct C-C and C-X bonds; the synthesis of α -hydroxycarbonyl compounds can be achieved by α -hydroxylation of carbonyl compounds. Molecular oxygen is abundant, cheap, easy to obtain, and environmentally friendly, and can be used as an ideal oxygen source for the α -hydroxylation of carbonyl compounds. Therefore, the direct α -hydroxylation of carbonyl compounds using oxygen as an oxygen source has received extensive attention. This paper focuses on the research progress of asymmetric aerobic α -hydroxylation reactions of carbonyl

compounds in recent years from the perspectives of both metal-organic catalysis and organic small molecule catalysis.

Keywords

α -Hydroxycarbonyl Compounds, Aerobic α -Hydroxylation, Asymmetric Organic Synthesis, Catalysis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. α -羟基羰基化合物的作用

据发现, α -羟基羰基化合物是药物分子和具有生物活性的天然产物分子中的重要结构基团, 例如羟基鱼藤素、kjellmanianone、hamigeran A 或强力霉素等(图 1) [1][2]。此外, 它还作为手性配体的核心构成, 应用于不对称催化领域[3]。羰基化合物的 α -羟基化是合成 α -羟基羰基化合物最有效、最直接的方法之一。

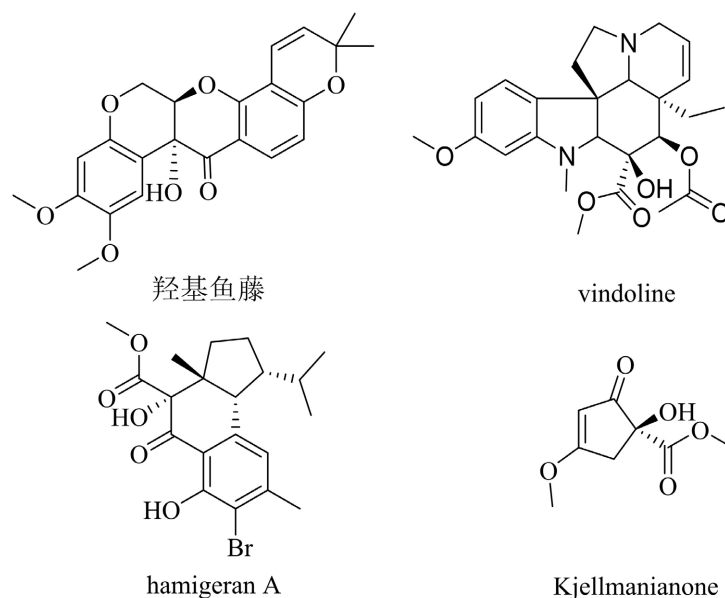


Figure 1. Representative natural products

图 1. 代表性天然产物

1.2. 立体选择性催化的挑战

羰基化合物的不对称 α -羟基化反应是制备具有光学活性的 α -羟基羰基化合物的便捷途径。用锰、钴或铈盐催化羰基化合物的不对称 α -羟基化是首选的方法[4]。然而, 这些方法大多局限于某些高活性底物, 近年来, 利用有机小分子催化剂催化的直接方法引起了合成有机化学家的广泛关注, 并且实例不断增加。特别是近年来, 手性氨基酸、手性路易斯碱和手性 Brønsted 酸等有机催化剂在羰基化合物的直接 α -羟基化中具有很大的潜力。其次是羰基化合物 α -羟基化的氧源, 例如: 过氧化物(Rubottom Oxidation)、二甲基

二环氧乙烷(Dimethyldioxirane)、Oxaziridines (Davis Reagent)或分子氧等[5]; 考虑到生态和经济方面, 分子氧丰富、廉价、易得、对环境友好, 因此分子氧是十分理性的氧源[6]。在不久的将来, 将出现许多采用分子氧或空气氧作为氧化剂的更环保的不对称有机催化合成。

2. 羰基化合物的有氧 α -羟基化反应的方法

2.1. 金属有机催化

2016 年, 肖文精课题组[7]通过在手性双恶唑啉配体上用三态光敏剂将其修饰, 制备了一种新型的可见光响应的手性配体, 该配体与 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 络合形成的催化剂, 用于 β -酮酯的不对称羟化反应(图 2)。该反应以氧气或空气为绿色氧化剂, 并且开发了一个新型可见光响应的不对称光催化手性配体, 这些配体与不同金属催化剂前体的原位络合形成手性双功能光催化剂。这些催化剂的应用完成了可见光诱导的 β -酮酯和 β -酮酰胺的金属-光催化不对称好氧羟化反应, 获得了高产率和对映选择性高的 α -羟基- β -二羰基产物。

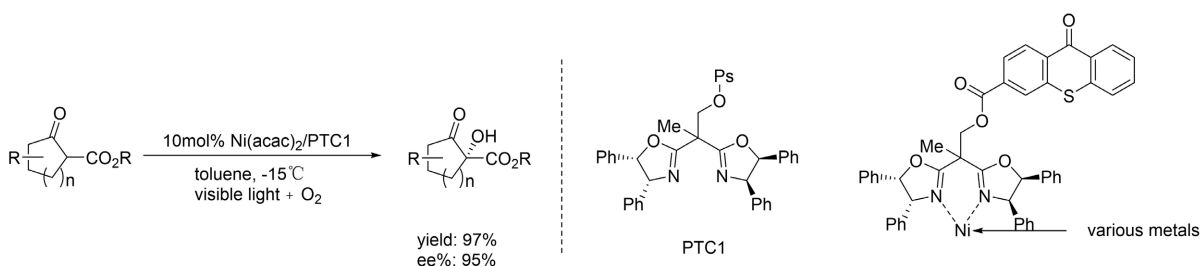


Figure 2. Asymmetric hydroxylation of β -keto esters

图 2. β -酮酯的不对称羟化反应

2017 年, 孟庆伟课题组[8]采用手性(1S,2S)-环己二胺盐-锆(IV)配合物催化剂, 以过氧化氢丙苯氢(CHP)为氧化剂, 实现了 β -酮酯的高对映选择性 α -羟基化反应(图 3)。得到了多种相应的手性 α -羟基 β -酮酯化合物, 收率高达 99%, 对映选择性高达 98%。所修饰的 salen-Zr (IV)催化剂含有两个明显的苯环四齿配体和一个手性环己二胺, 可以有效地控制 α -羟基化的立体选择性, 特别是对于酯基空间位阻较小的底物, 这是以前难以实现的。

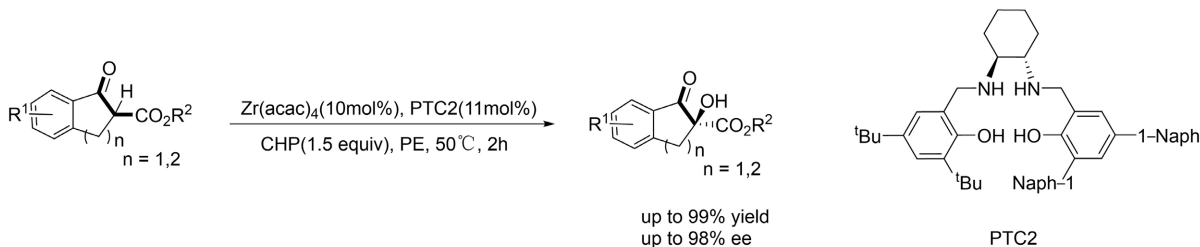


Figure 3. Highly enantioselective α -hydroxylation of β -keto esters

图 3. β -酮酯的高对映选择性 α -羟基化反应

2018 年, Pradeep Singh 课题组[9]以 4CzIPN 为可见光催化剂, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为金属催化剂, 实现 2-芳基吡啶和 2-芳基苯并噻唑的直接羟基化反应(图 4)。所开发的通过有机光氧化还原和金属催化的合并的方法, 芳烃的羟基化反应可以在可见光条件下在室温下顺利进行。通过开发具有有趣的 ESIPT 性质的荧光团来解决这种羟基化反应的效用。

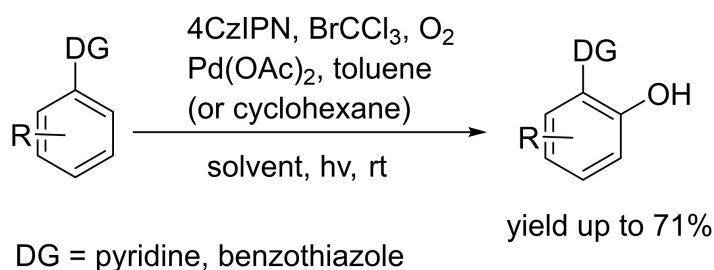


Figure 4. Direct hydroxylation of 2-arylpyridines and 2-arylbenzothiazoles
图 4. 2-芳基吡啶和 2-芳基苯并噻唑的直接羟基化反应

2020 年, 孙伟课题组[10]在 2,2,2-三氟乙醇中, 以锰配合物为催化剂、 H_2O_2 为氧化剂, 制备了一种高对映选择性的苯基醇(图 5)。苯基醇具有优异的非对映选择性(高达 > 95:5)和对映选择性(高达 95% ee)。在 S-PEB-Mn(OTf) $_2$ 配合物的催化下, 使之可以实现一种直接的、高非对映和对映选择性的含有羰基的茛骨架的 C-H 羟基化。

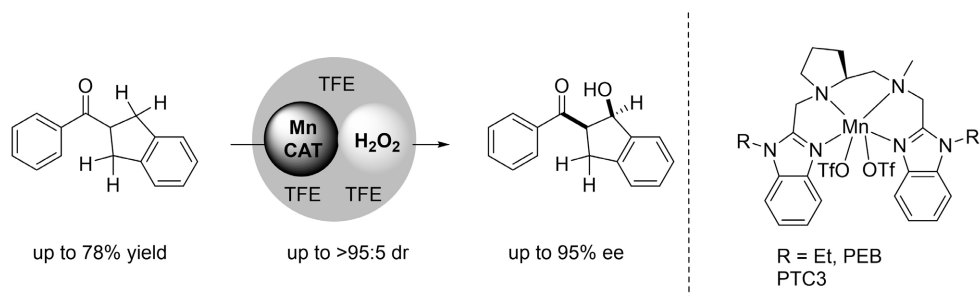


Figure 5. C-H hydroxylation of indene skeletons containing carbonyl groups
图 5. 含有羰基的茛骨架的 C-H 羟基化

2023 年, Albrecht Berkessel 课题组[11]所开发的顺式-1,2-二氨基环己烷(cis-DACH)衍生的 Berkessel-salalen 配体与钛配合物是一种高效的对映选择性催化剂(图 6), 这种含两个明显的苯环四齿配体和一个手性环己二胺催化剂对苯的不对称羟基化对映选择性高达 98% ee。

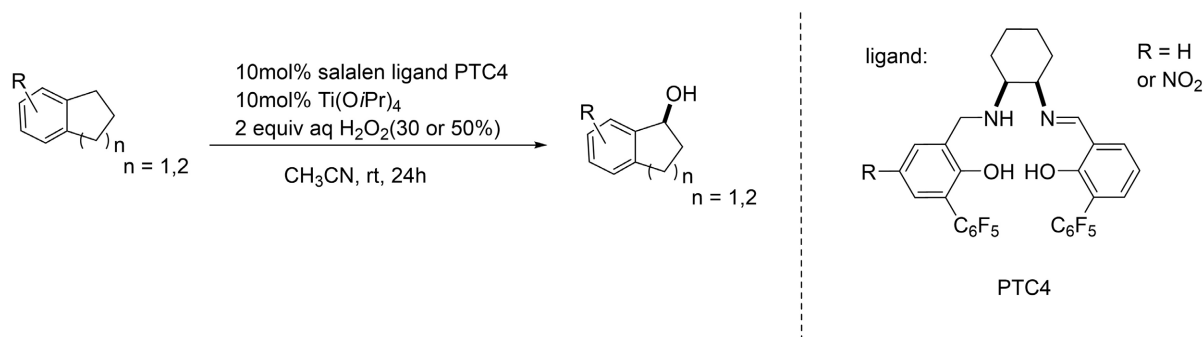


Figure 6. C-H hydroxylation of indene skeletons containing carbonyl groups
图 6. 含有茛骨架的 C-H 直接羟基化

2.2. 有机小分子催化

2008 年, Takashi Itoh 课题组[12]报道了 3-取代-2 吡啶酮与分子氧在相转移催化下的有氧不对称 α -羟

基化反应(图 7), 并且利用辛可宁衍生的手性相转移催化剂实现了优异的对映选择性。该反应操作简单, 对环境无害, 因为使用了天然来源的有机催化剂和分子氧。所得到的 α -羟基-2-氧化吲哚被认为是合成具有生物活性的天然产物的有用中间体。目前正在研究本方法在天然和生物活性化合物合成中的应用。

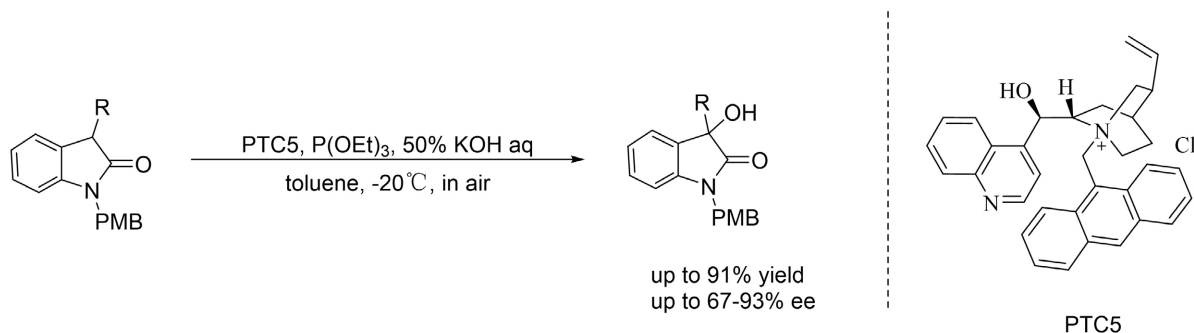


Figure 7. Enantioselective hydroxylation of 3-substituted-2-oxoindoles with molecular oxygen catalysed by phase transfer
图 7. 3-取代-2-氧化吲哚与分子氧在相转移催化下的对映选择性羟基化反应

2012 年, 孟庆伟课题组[13]在温和的条件下, 建立了一种高对映选择性的相转移催化 β -酮酯光羟化反应(图 8)。这些相转移催化剂适用于一系列的 β -酮酯, 收率高, 对映选择性好, 获得高收率(高达 93%)和良好的对映体过量(高达 75%)。

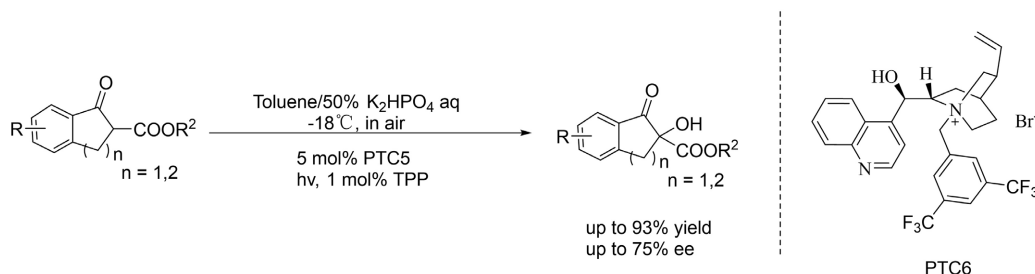


Figure 8. Highly enantioselective α -hydroxylation of β -keto esters
图 8. β -酮酯的高对映选择性 α -羟基化反应

2013 年, 繆春宝课题组[14]为了方便制备 α -羟基- β -二羰基化合物, 研究了在光照射下以空气为氧化剂催化 β -二羰基羟基化反应(图 9)。仅用 1mol % 的 I_2 就完成了转变。 α -取代丙二酸酯的主要产物是羟基化二羰基产物, 次要产物为 α,α -二羟基丙二酸酯。该方法具有广泛的适用性和良好的官能团容忍度, 并且无金属条件, 催化剂负荷低, 使用大气氧作为氧化剂, 符合绿色化学原理, 使合成更加高效、经济、环保, 但底物范围有限, 只适用于合成羰基 α 位有取代基的叔醇。

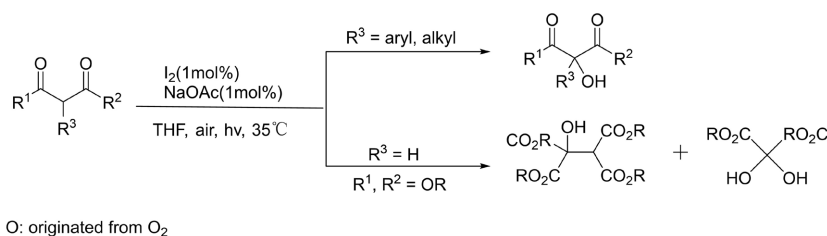


Figure 9. α -hydroxylation of β -dicarbonyl compounds
图 9. β -二羰基化合物的 α -羟基化反应

2015 年, 新加坡国立大学赵宇课题组[15]利用分子氧对无环酮和环酮进行了有效的 α -羟基化反应(图 10)。这个简单的催化过程使用一种容易获得的相转移催化剂, 并产生各种有价值的叔 α -羟基酮, 具有良好的对映纯度。此方法是一种操作简单、经济高效的方法, 使用相转移催化进行酮类的不对称 α -羟基化反应, 催化剂负载相对较低。合成了具有价值的中等到较高的收率羟基化的无环 α -羟基酮和环状 α -羟基酮。

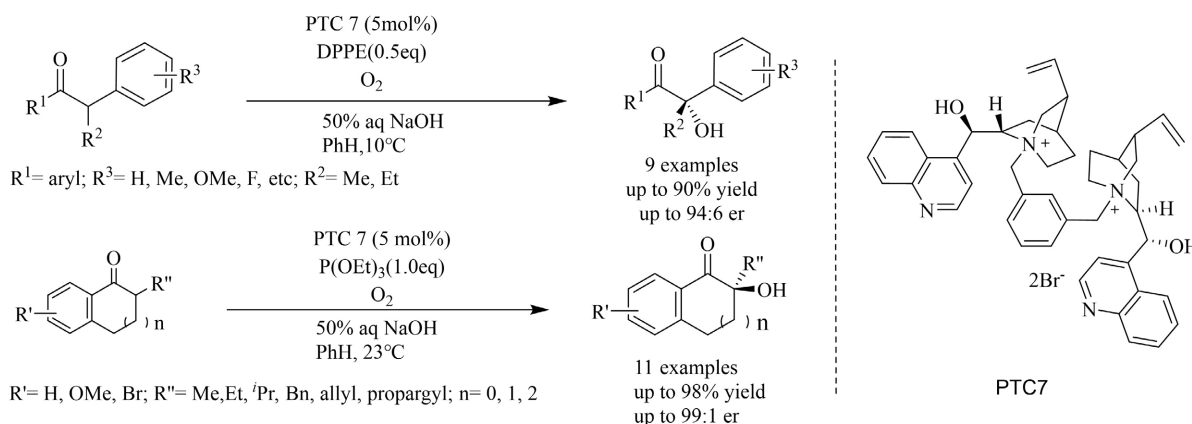


Figure 10. α -Hydroxylation of acyclic and cyclic ketones

图 10. 无环酮和环酮的 α -羟基化反应

2017 年, 蒋高喜课题组[16]描述了一种实用、无过渡金属的吡唑-5-酮有氧羟化制备 4-羟基吡唑(通过 C-H 羟基化)或双吡唑(通过脱氢均偶联)。反应在 K_2CO_3 /二氧六环溶剂体系下 α -羟基化吡唑(图 11)。相比之下, 以 CH_3CN 为反应介质, 不添加任何添加剂时, 双吡唑的生成优势明显。在无过渡金属的条件下, 通过改变溶剂和碱, 实现了吡唑从羟基化到均偶联的一种实际可调的好氧羟化反应。在 K_2CO_3 /二氧六环溶剂体系中, 好氧羟化反应有利于生产各种 4-羟基吡唑, 收率高。此外, 在无添加剂的乙腈溶剂中, 可以实现好氧均偶联反应。得到了收率较高的双吡唑。

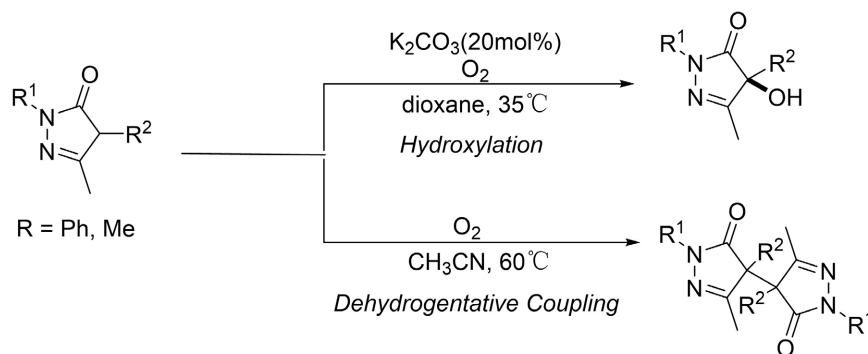


Figure 11. Aerobic hydroxylation of pyrazol-5-one

图 11. 吡唑-5-酮有氧羟化反应

2019 年, 杨元勇课题组[17]在无过渡金属和无还原剂的条件下, 建立了碱催化异喹啉-1,3(2H,4H)-二酮与空气的高效羟基化反应(图 12)。这种方法本质上是温和的, 与广泛的底物兼容, 包括芳基、杂芳基和烷基, 为合成羟基化异喹啉-1,3(2H,4H)-二酮提供了另一种途径。此外, 该产物可以通过简单的还原过程方便地转化为羟基化的四氢异喹啉核心结构。

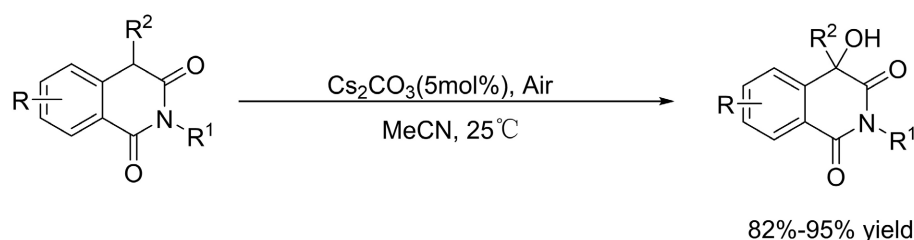


Figure 12. Efficient hydroxylation of isoquinoline-1,3(2H,4H)-dione with air

图 12. 异喹啉-1,3(2H,4H)-二酮与空气的高效羟基化反应

2020 年, 李浩然课题组[18]在没有金属催化剂或还原剂的情况下, 研究了在 1,5,7 三氮杂环[4.4.0]十二-5-烯(TBD)催化下的酮类有氧 α -羟基化反应中的关键作用(图 13)。对其机理进行了实验和理论研究。TBD 增强过氧化物中间体的氧化能力, 使 DMSO 成为常用的磷化氢还原剂的有效替代品, 促进了 TBD 作为氧化催化剂的应用。TBD 通过双质子转移过程对无还原剂下酮羟基化反应具有双重催化作用。TBD 的第一个作用是通过质子激活酮类, 最重要的是, TBD 的第二个也是最关键的作用是催化过氧化物中间体的还原, 过氧化物中间体和 TBD 之间形成的双氢键导致过氧化物中间体活性增强, 允许 DMSO 将其还原为羟基化产物。因此, TBD 的双重催化作用为 C-H 键的有氧羟化提供了绿色策略, 避免了金属催化剂或危险化学计量磷还原剂的使用。

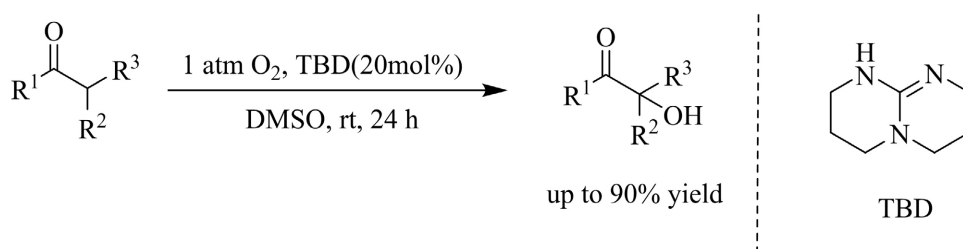


Figure 13. Aerobic hydroxylation of ketones catalysed by 1,5,7 triazacyclo[4.4.0]dodec-5-ene (TBD)

图 13. 酮类在 1,5,7 三氮杂环[4.4.0]十二-5-烯(TBD)催化下的有氧羟化

2021 年, Maruoka 课题组[19]用相转移催化羟基化反应合成了 α -芳基- α -羟基- δ -内酰胺, 以 2,2-二芳基乙烯基为非手性助剂, 获得了高收率和高对映选择性(图 14)。这种方法可以很容易地获得含有手性季碳中心的 α -芳基- α -羟基- δ -内酰胺衍生物。所开发的手性相转移催化剂与分子氧进行 α -芳基- δ -内酰胺不对称 α -羟基化反应的方法, 在目前的不对称羟基化反应中, 使用非手性助剂 2,2-二芳基乙烯基可以有效地获得高收率和对映选择性, 该方法允许不对称合成多种有价的含手性季中心的 δ -内酰胺。

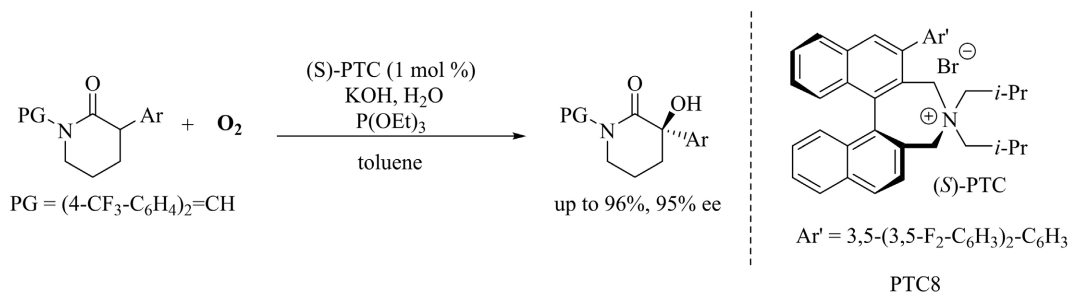


Figure 14. Asymmetric α -hydroxylation of α -aryl- δ -lactams with molecular oxygen under phase-transfer conditions

图 14. 相转移条件下 α -芳基- δ -内酰胺与分子氧的不对称 α -羟基化反应

2022 年, Hilinski 课题组[20]采用一种仲胺作为催化剂催化 C-H 羟基化的有机催化方法。并且证明了这种操作简单的催化策略在实现含氧化敏感官能团的化合物(如醇、醚、氨基甲酸酯和酰胺)的远端羟基化都具有高收率和高选择性(图 15)。反应机制的初步研究表明, 首先催化剂可以形成活性氧化剂氧杂氮丙啶鎓盐, 然后在自由基协同下插入 O 原子与底物反应。胺类催化剂的结构会影响催化剂的选择性。所开发的催化方法特别适合于氧化敏感官能团化合物的远端羟基化, 除了对伯醇和胺衍生物的羟基化观察到的高平均产率外, 该工艺对仲醇的化学选择性远端羟基化(up to 99% ee)。

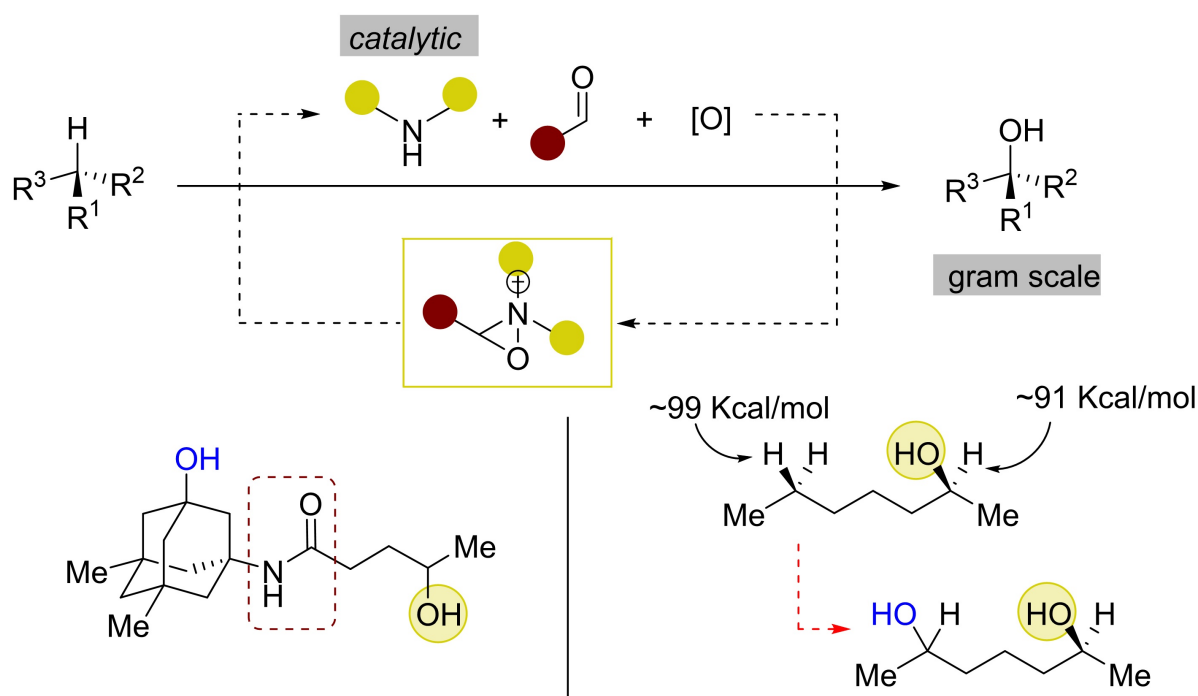


Figure 15. Amine Organocatalysis of Remote, Chemoselective C(sp³)-H Hydroxylation

图 15. 胺类有机催化下的远端化学选择性 C(sp³)-H 羟基化

2023 年, 罗三中教授课题组[21]通过手性伯胺协同光催化在六氟异丙醇(HFIP)中建立了高度立体选择性的胺-单重态氧偶联反应(图 16)。机理研究表明溶剂直接参与了关键的烯胺偶联步骤。所开发的催化方法不仅可以有效地合成 α -羟基- β -酮酯和 α -羟基- β -酮酰胺, 而且适用于具有多个手性中心的复杂底物。

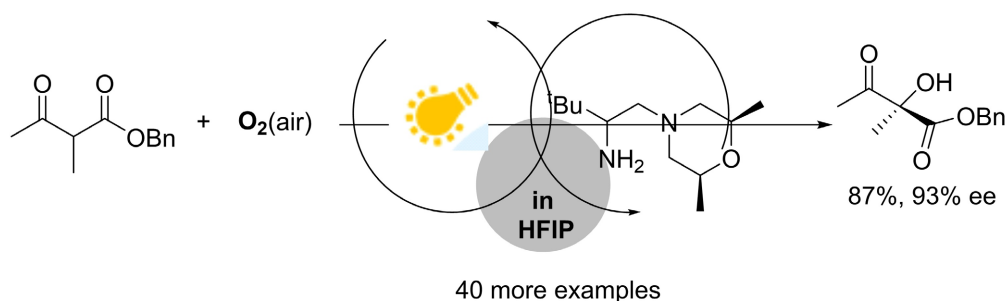


Figure 16. Visible Light-Promoted Enantioselective Aerobic Hydroxylation of β -Ketocarboxyls by chiral primary amine catalysis

图 16. β -酮羧基化合物在可见光促进手性伯胺催化下的不对称好氧羟基化反应

3. 总结

综上所述, 羰基化合物的不对称 α -羟基化反应是制备具有光学活性 α -羟基羰基化合物的一种简便途径。以分子氧作为氧源可以实现醛、酮、1,3-二羰基化合物、2-吡啶酮、酰胺、 α -芳基酯、吡啶-5-酮以及异喹啉-1,3-二酮等羰基化合物的直接不对称 α -羟基化。羰基化合物的有氧 α -羟基化反应目前仍然是一个值得探索的研究领域。近年来, 虽然目前已知的方法还有待完善, 但是这些已经取得的方法在有机合成研究上具有十分重要意义。

参考文献

- [1] Zhu, C., Lin, X., Wu, J. and Wei, Y. (2002) Chiral Separation of Several Drugs Using Electrophoresis with Dual Cyclodextrin Systems. *Analytical Sciences*, **18**, 1055-1057. <https://doi.org/10.2116/analsci.18.1055>
- [2] Yanagisawa, A. (2012) 5,4 Oxidation: α -Hydroxylation of Carbonyls. *Comprehensive Chirality*, **5**, 118-136. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-095167-6.00506-1>
- [3] Christoffers, J., Baro, A. and Werner, T. (2004) α -Hydroxylation of β -Dicarbonyl Compounds. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **346**, 143-151. <https://doi.org/10.1002/adsc.200303140>
- [4] Chen, B.C., Zhou, P., Davis, F.A. and Ciganek, E. (2004) α -Hydroxylation of Enolates and Silyl Enol Ethers. *Organic Reactions*, **62**, 1-356.
- [5] Wasserman, H.H. and Lipshutz, B.H. (1975) Reactions of Lithium Enolates with Molecular Oxygen α -Hydroxylation of Amides and Other Carboxylate Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **16**, 1731-1734. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)72245-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)72245-3)
- [6] Adam, W., Metz, M., Prechtel, F. and Renz, M. (1994) Facile Synthesis of α -Hydroxy Amides and Esters by Direct Autoxidation of Their Titanium Enolates. *Synthesis*, **1994**, 563-566. <https://doi.org/10.1055/s-1994-25524>
- [7] Ding, W., Lu, L., Zhou, Q., Wei, Y., Chen, J. and Xiao, W. (2016) Bifunctional Photocatalysts for Enantioselective Aerobic Oxidation of β -Ketoesters. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 63-66. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b11418>
- [8] Yang, F., Zhao, J., Tang, X., Zhou, G., Song, W. and Meng, Q. (2017) Enantioselective α -Hydroxylation by Modified Salen-Zirconium(IV)-Catalyzed Oxidation of β -Keto Esters. *Organic Letters*, **19**, 448-451. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03554>
- [9] Shah, S.S., Paul, A., Bera, M., Venkatesh, Y. and Singh, N.D.P. (2018) Metallaphotoredox-Mediated C_{sp2}-H Hydroxylation of Arenes under Aerobic Conditions. *Organic Letters*, **20**, 5533-5536. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01973>
- [10] Sun, Q. and Sun, W. (2020) Catalytic Enantioselective Methylene C(sp³)-H Hydroxylation Using a Chiral Manganese Complex/Carboxylic Acid System. *Organic Letters*, **22**, 9529-9533. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03585>
- [11] Wartmann, C., Nandi, S., Neudörfl, J. and Berkessel, A. (2023) Titanium Salalen Catalyzed Enantioselective Benzylic Hydroxylation. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202306584. <https://doi.org/10.1002/anie.202306584>
- [12] Sano, D., Nagata, K. and Itoh, T. (2008) Catalytic Asymmetric Hydroxylation of Oxindoles by Molecular Oxygen Using a Phase-Transfer Catalyst. *Organic Letters*, **10**, 1593-1595. <https://doi.org/10.1021/ol800260r>
- [13] Lian, M., Li, Z., Cai, Y., Meng, Q. and Gao, Z. (2012) Enantioselective Photooxygenation of β -Keto Esters by Chiral Phase-Transfer Catalysis Using Molecular Oxygen. *Chemistry—An Asian Journal*, **7**, 2019-2023. <https://doi.org/10.1002/asia.201200358>
- [14] Miao, C., Wang, Y., Xing, M., Lu, X., Sun, X. and Yang, H. (2013) I₂-Catalyzed Direct α -Hydroxylation of β -Dicarbonyl Compounds with Atmospheric Oxygen under Photoirradiation. *The Journal of Organic Chemistry*, **78**, 11584-11589. <https://doi.org/10.1021/jo401866p>
- [15] Sim, S.D., Wang, M. and Zhao, Y. (2015) Phase-Transfer-Catalyzed Enantioselective α -Hydroxylation of Acyclic and Cyclic Ketones with Oxygen. *ACS Catalysis*, **5**, 3609-3612. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b00583>
- [16] Sheng, X., Zhang, J., Yang, H. and Jiang, G. (2017) Tunable Aerobic Oxidative Hydroxylation/Dehydrogenative Homocoupling of Pyrazol-5-Ones under Transition-Metal-Free Conditions. *Organic Letters*, **19**, 2618-2621. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00951>
- [17] Yang, Y., Li, Y., Cheng, C., Yang, G., Wan, S., Zhang, J., et al. (2019) Reductant-free Aerobic Hydroxylation of Isoquinoline-1,3(2*h*,4*h*)-Dione Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 2316-2324. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b02977>
- [18] Wang, Y., Lu, R., Yao, J. and Li, H. (2021) 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene Enhances Activity of Peroxide Intermediates in Phosphine-Free α -hydroxylation of Ketones. *Angewandte Chemie*, **133**, 6705-6712. <https://doi.org/10.1002/ange.202014478>

-
- [19] Inukai, T., Kano, T. and Maruoka, K. (2021) Asymmetric α -Hydroxylation of α -Aryl- δ -Lactams with Molecular Oxygen under Phase-Transfer Conditions. *Organic Letters*, **23**, 792-796. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c04022>
- [20] Hahn, P.L., Lowe, J.M., Xu, Y., Burns, K.L. and Hilinski, M.K. (2022) Amine Organocatalysis of Remote, Chemoselective C(sp³)-H Hydroxylation. *ACS Catalysis*, **12**, 4302-4309. <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c00392>
- [21] Cai, M., Xu, K., Jia, H., Zhang, L., Mi, X. and Luo, S. (2023) Visible Light-Promoted Enantioselective Aerobic Hydroxylation of β -Ketocarbons by Chiral Primary Amine Catalysis. *ACS Catalysis*, **13**, 7538-7543. <https://doi.org/10.1021/acscatal.3c01477>