

文章编号:0253-2328(2025)03-0223-10

对醌醇类化合物参与的反应研究进展

郝振国¹, 武文静¹, 高洪银^{1,2*}

(1. 山东大学 化学与化工学院, 山东 济南 250100; 2. 宁夏大学 化学化工学院, 宁夏 银川 750021)

摘要:对醌醇类化合物具有共轭双烯酮骨架及多个反应活性位点,在有机合成中展现出独特的反应性,引起化学家广泛研究兴趣。有机化学家主要围绕羰基、碳碳双键及羟基等多个官能团展开研究,发展了基于对醌醇的1,4-共轭加成、级联环化等策略。目前,对醌醇类化合物已被用于多并环结构以及具有生物活性复杂分子的合成等领域。总结各种催化策略中对醌醇类化合物参与的反应研究进展,并对目前该类反应中存在的局限性和发展前景进行分析 and 展望。

关键词:对醌醇;级联反应;1,4-共轭加成反应

分类号:(中图)O621

文献标志码:A

对醌醇类化合物是一类非常重要的有机小分子,可采用取材广泛的酚类化合物制备。从反应性角度分析,对醌醇中有两个 Michael 加成位点、1 个前手性中心和 1 个自由羟基,因此,对醌醇的反应模式极其多样。文中从催化反应类型角度,综述近年来对醌醇类化合物参与的有机催化、金属催化等体系的多样反应模式(图 1)。

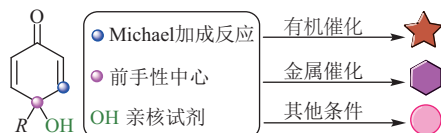


图 1 对醌醇的常见反应策略

1 有机催化下对醌醇参与的反应

在过去三十年里,有机催化已成为强大的催化平台,通过有机催化方式能够合成传统方法难以获得的物质,尤其在不对称催化领域^[1]。有机催化反应的主要机理:通过共价键或非共价键的相互作用(如氢键、离子对和范德华力等)与底物结合,降低反应活化能,从而实现催化反应的高选择性和反应物向目标产物的高效率转化。以下介绍在 Lewis

酸、胺类及膦类等有机催化体系下,对醌醇类化合物参与的反应。由于醌醇类化合物分子结构中含有高活性的烯酮单元,对醌醇类化合物可作为优异的 Michael 加成反应受体,与多种亲核试剂发生 1,4-共轭加成反应,这为构建 C—C、C—N、C—S 等多种化学键提供了有效途径,在复杂有机分子合成中具有重要应用价值。

2016 年, García-García 等^[2]报道了 Lewis 酸催化下吡啶的 Friedel-Crafts 烷基化反应:以手性磷酸为催化剂,对醌醇为亲电试剂,通过吡啶与对醌醇发生 1,4-加成反应,选择性地构建 5-(3-吡啶基)-2-环己烯酮衍生物。表征分析结果与理论计算揭示了该反应机理:过渡态中两个水分子通过氢键桥联对苯二酚、磷酸催化剂及吡啶上的 NH 基团,促使前手性环己二烯酮骨架去对称化,从而控制反应的立体选择性,但该反应的 ee 值(enantiomeric excess, 对映体过量)最高只有 72%(图 2)。

由于对醌醇分子中的羟基具有一定的亲核性,当对醌醇与同时含有亲电中心和 Michael 供体的双功能化合物反应时,对醌醇先发生羟基对亲电位点的亲核进攻,继而发生分子内的 1,4-共轭加成反

收稿日期:2025-07-15

基金项目:国家自然科学基金资助项目(22271176, 22471144)

作者简介:郝振国(1999—),男,博士研究生,主要从事基于弱键断裂合成官能团化芳胺的研究,(电子信箱)2427631034@qq.com。

* 通信联系人:高洪银(1983—),男,教授,博士,主要从事弱键断裂驱动的有机合成研究,(电子信箱)hygao@sdu.edu.cn; hygao@nxu.edu.cn。

引用格式:郝振国,武文静,高洪银.对醌醇类化合物参与的反应研究进展[J].宁夏大学学报(自然科学版中英文),2025,46(3):223-232.

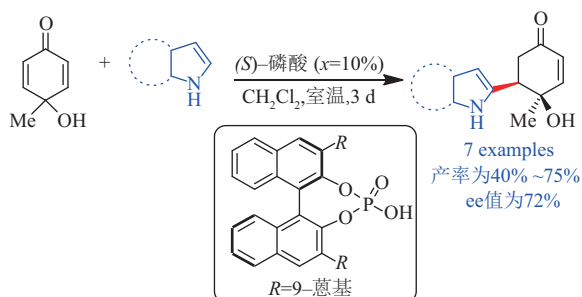
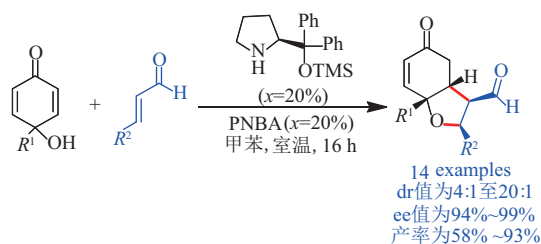


图2 Lewis酸催化下吲哚的Friedel-Crafts烷基化反应

应,从而实现一步构筑两个化学键的高效转化,得到具有复杂结构的并环或稠环化合物。这种独特的级联反应模式,形式上可类比于[3+2]或[3+3]环加成过程,为构建含氧杂环及多取代苯醌类衍生物提供了原子经济性合成策略,在天然产物全合成和药物分子设计等领域,展现出广阔的应用前景。

1.1 对醌醇的[3+2]环加成反应

环加成反应被认为是最突出且通用的合成方法之一。对醌醇是一类反应性优良的合成子,因在各种环化反应中被广泛应用而受到广泛关注。2013年,Corbett等^[3]发展了一种在二芳基脯氨酸硅醚催化下,通过对醌醇与 α,β -不饱和醛的不对称氧杂-迈克尔/迈克尔级联反应,合成受阻环状二烷基醚的创新策略:对醌醇发生高对映选择性分子间(氧杂)迈克尔加成反应,再经历分子内环己二烯酮的去对称化过程,在单一步骤中同步构建4个连续立体中心。该反应从简单原料出发,可快速构筑具有良好非对映选择性的功能化双环骨架(图3)。

图3 对醌醇与 α,β -不饱和醛的不对称[3+2]环加成反应

2015年,Takizawa等^[4]报道了首例磷催化的高立体选择性(氧杂)迈克尔-环化级联反应:通过丙二烯酸酯上 γ 位C原子的亲核进攻反应,启动多米诺反应,即对醌醇上羟基对烯炔的亲核加反应、对映选择性的分子内Michael加成反应,最终构建含有4取代手性中心的四氢茚并吡喃酮,从而同步实现对反应的非对映选择性、对映选择性、区域选择性及化学选择性的精准控制(图4)。

Kishi等^[5]报道了一种新型路易斯碱催化策略:通过三苯基膦(PPh_3)催化对醌醇与炔基酯的双重

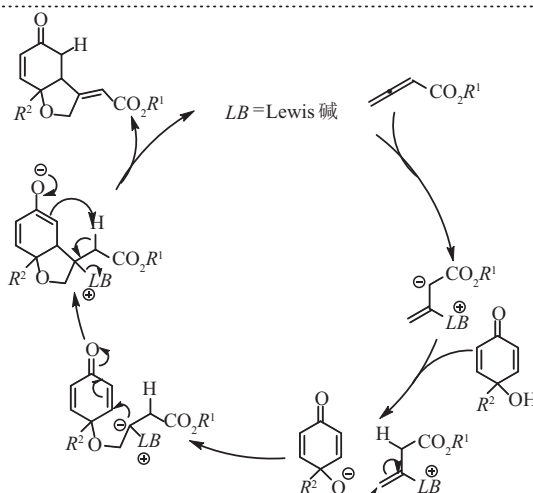
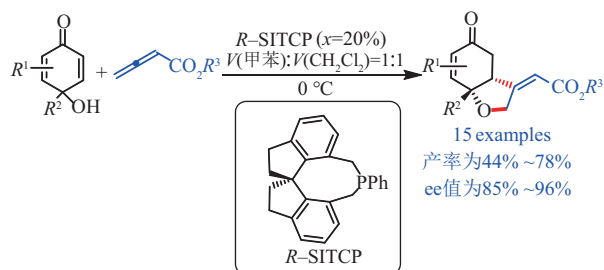


图4 对醌醇与联烯的不对称[3+2]环加成反应

极性反转多米诺迈克尔反应,高效构建氢化吲哚-2-羧酸酯或氢化茚并吡喃-2-羧酸酯。该反应兼具高原子经济性、化学选择性与立体选择性,以单一非对映异构体形式获得目标产物,并被成功用于具有生物活性化合物合成,为制药分子库的立体选择性构建提供了新途径(图5)。

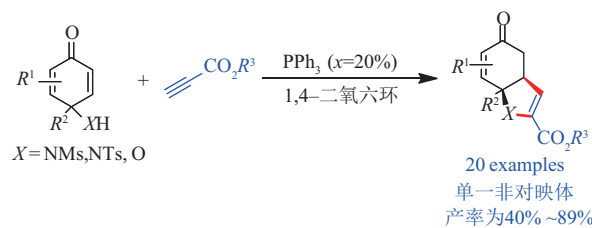
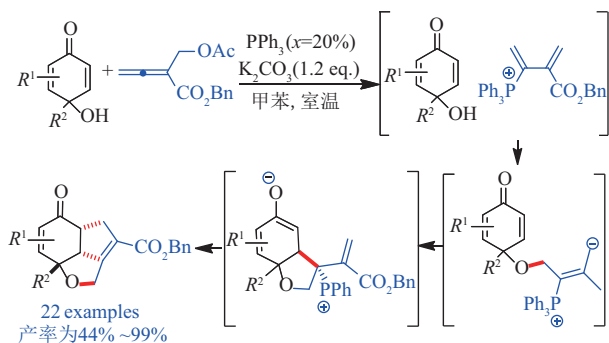


图5 对醌醇与炔基酯的[3+2]环加成反应

在随后几年,对醌醇的偶联伙伴又拓展到联烯类化合物,进而得到结构更加多样的分子。2018年,Xing等^[6]发展了磷催化对醌醇与 β' -乙酰氧基丙二烯酸酯的高非对映选择性级联环化反应,以优良的产率一步构建含3个连续手性中心的多环稠合六氢茚并吡喃衍生物。该策略首次实现了对醌醇3个活性位点的协同利用,兼具广泛的底物适用性及温和的反应条件;其克级放大可行性、不对称催化潜力及产物衍生化能力,为具有生物活性分子合成提供了新策略(图6)。

2019年,Gui等^[7]发展了一种基于有机催化的脱水-胺基化-(氮杂)迈克尔去对称化的级联反应

图 6 对醌醇与 β -乙酰氧基丙二烯酸酯的级联反应

新策略,成功构建兼具手性C—O键与氟烷基官能团的N,O-缩酮化合物。该反应以奎宁衍生的硫脲为催化剂,通过分子间[3+2]环化反应,实现对苯醌结构单元与半缩醛胺的高效不对称偶联,以较高的收率(92%)和对映选择性(92%),同步引入氟烷基与氮杂杂环结构。机理研究结果显示,(氮杂)迈克尔加成反应,作为立体控制关键步骤,其精准的空间匹配效应,确保了产物的优异手性传递(图7)。

同年,Xie等^[8]报道了一种新型手性双胍半盐催化的不对称级联反应策略,成功实现了对醌醇的(氮杂)迈克尔去对称化、内酯化,从而高效构建了含有3个立体中心及氨基酸残基的3-氨基苯并咪喃-2,5-二酮类化合物。该反应产物的对映选择性(ee值)高达95%、非对映选择性(diastereomeric ratio,dr值)超过19:1。

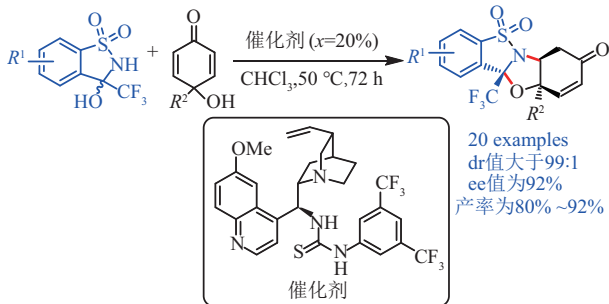


图 7 对醌醇与磺酰胺的不对称[3+2]环加成反应

晶体结构解析结果揭示了该反应中催化剂的双功能作用机制,即通过多重氢键协同活化底物,实现对产物的精准立体控制。相较于传统环己二烯酮分子内1,4-加成反应策略,该方法突破了C3位难以直接引入酰胺取代基的技术瓶颈,为构建类Sorbicillactone A非天然类似物库提供了新途径(图8)。

2022年,Zheng等^[9]实现了DABCO(1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)催化的级联[3+2]环化-脱乙酰化反应:通过对醌醇与3-甲酰基色酮的分子间反应,在温和条件下以中等至良好的产率和出色的非对映选择性快速获得咪喃色满酮骨架(图9)。同时,该研究也实现了不对称催化版本,通过手性芳

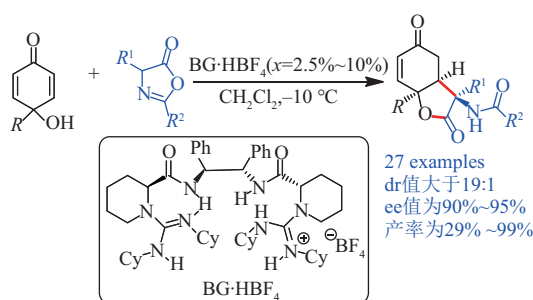


图 8 手性双胍半盐催化的不对称级联反应

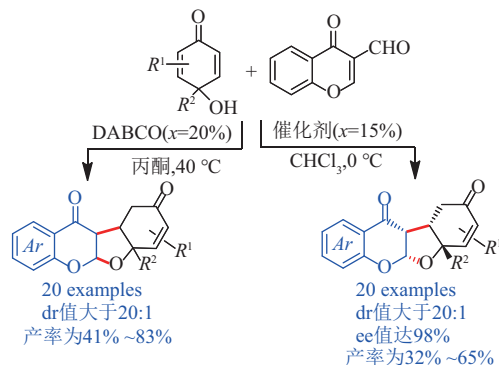


图 9 对醌醇与3-甲酰基色酮的不对称[3+2]环加成反应

酰胺催化剂获得高对映选择性产物,为复杂手性杂环合成提供了新策略。

几乎同时,Liu等^[10]在非常相似的反应条件下实现了同样的反应转化(图10)。

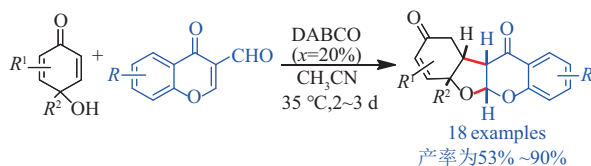


图 10 对醌醇与3-甲酰基色酮的[3+2]环加成反应

通过手性拆分获得光学纯化合物是一种常见的策略。2018年,Tang等^[11]发展了一种手性硫脲催化下硫酚与对醌醇的(硫杂)迈克尔加成反应的动力学拆分策略。虽然该反应的对映体富集效果不理想,但初步证明了对醌醇拆分的可能性,为后续的研究提供了新思路(图11)。

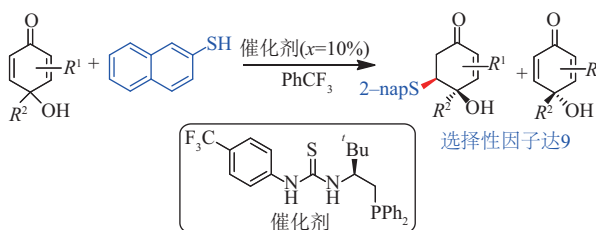


图 11 硫脲催化的对醌醇动力学拆分反应

随后, Huang 等^[12]在 2020 年发展了一种手性磷酸催化的动力学拆分策略:通过对醌醇与苯硼酸酐的(氧杂)迈克尔加成反应,高效构建高对映体富集的对醌醇及相应的二醇。该反应展现出优良至卓越的选择因子(*s*-factors)和对映选择性。通过动力学实验与密度泛函理论(density functional theory, DFT)对该反应机理进行研究,发现了氢键激活模式的核心作用:以原位形成的硼酸半酯为导向基团,通过氢键精准定向调控手性磷酸阴离子的空间取向,实现反应立体选择性的精准传递(图 12)。

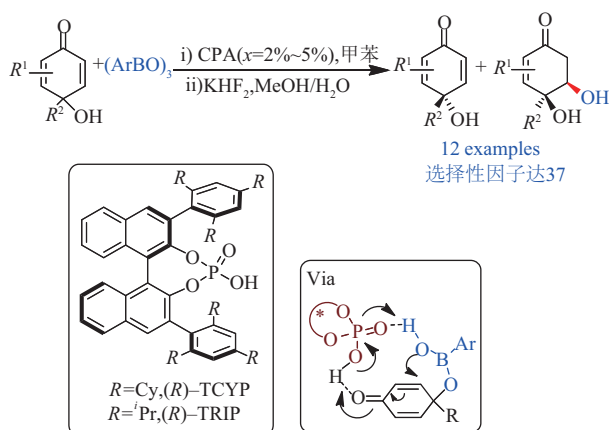


图 12 对醌醇与苯硼酸酐的(氧杂)迈克尔加成反应

1.2 对醌醇的[3+3]环加成反应

相较于对醌醇的[3+2]环加成反应,[3+3]环加成反应的相关研究较少。2012年,Rubush等^[13]创新性地布朗斯特酸催化条件下实现了过氧醌醇类化合物的去对称化反应。该反应通过醛类诱导的动态动力学拆分机制,驱动过氧半缩醛中间体发生高效缩醛化-(氧杂)迈克尔级联反应,以较高收率和立体选择性(*ee*值高达98%),构建了结构多样1,2,4-三噁烷骨架。机理研究结果显示,硫脲-手性磷酸共催化能有效促进布朗斯特酸对过氧半缩醛中间体的手性识别过程(图 13)。

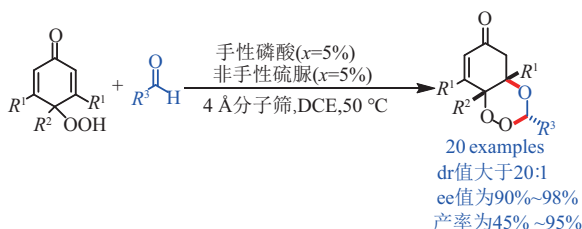


图 13 过氧对醌醇和醛的环加成反应

2018年,Reddy等^[14]发展了一种基于布朗斯特碱(叔丁醇钾)催化的高效[3+3]环加成策略:以取材广泛的对醌醇和偶氮次甲基亚胺为原料,成功构建了结构复杂的三环噁二嗪类化合物。该反应在温和条件下具有较高的产率与优异的非对映选择

性,其原子经济性与立体化学精准调控特性较为突出。同时,该反应通过化学选择性的环化过程,直接实现了三环骨架的模块化组装(图 14)。

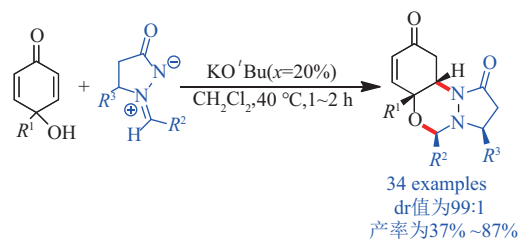


图 14 对醌醇和偶氮次甲基亚胺的环加成反应

1.3 对醌醇参与的其他反应

早在 1981 年,Liotta 等^[15]就发现了对醌醇在 Diels-Alder 反应中的独特反应性,并揭示了对醌醇相较于传统烯酮的结构优势。DFT 分析结果显示,对醌醇类二烯酮构象显著降低了空间位阻,且较低能级的 LUMO 轨道使其具备更强的亲双烯特性。研究结果显示,对醌醇类二烯酮的反应活性远超 3-甲基环己烯酮等位阻较大烯酮,成功解决了传统烯酮因烷基取代基增多、构象受限及远程取代基位阻而导致的反应活性衰减问题。该反应通过精确调控双键取代基和 C4 位偌二取代基的立体效应,一步构建多达 4 个手性中心的复杂桥环结构(图 15)。

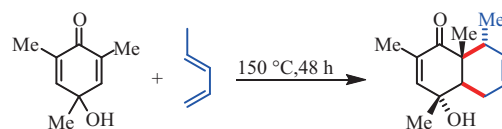


图 15 对醌醇参与的 Diels-Alder 反应

通常,分子内的 Diels-Alder 反应可以生成复杂的多并环结构。2014 年,Martín-Santos 等^[16]通过环己二烯酮的去对称化策略实现杂环三环骨架的不对称合成。由于特殊的结构特征,环己二烯酮骨架对不同电性、位阻的取代基具有较好的兼容性,因此,通过环己二烯酮骨架可构建三元环至七元环不同尺寸的杂环体系(图 16)。

2010 年,Redondo 等^[17]首次报道了 4-甲基对醌醇与芳香醛的 Morita-Baylis-Hillman(MBH)反应:通过调控溶剂与添加剂实现对反应路径的发射控制,成功合成了单、双 MBH 加合物及稠合 1,3-二氧戊环等 3 类产品。该反应通过底物空间位阻效应主导稠合二氧戊环产物的立体选择性,反应产物的 *dr* 值达 9:1。该策略在单一反应体系中实现了醌类衍生物的多模式官能团化(图 17)。

2018 年,Green 等^[18]报道了一种仿生二聚新策略:以易得的对醌醇为前体,在吡咯烷介导下实现了有机合成领域罕见的四键四环同步构建反应。

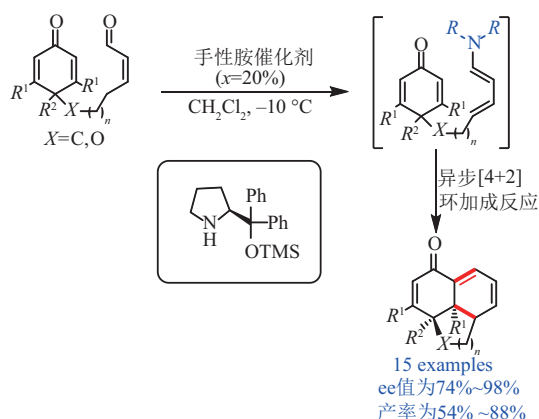


图 16 对醌醇参与的不对称环化反应

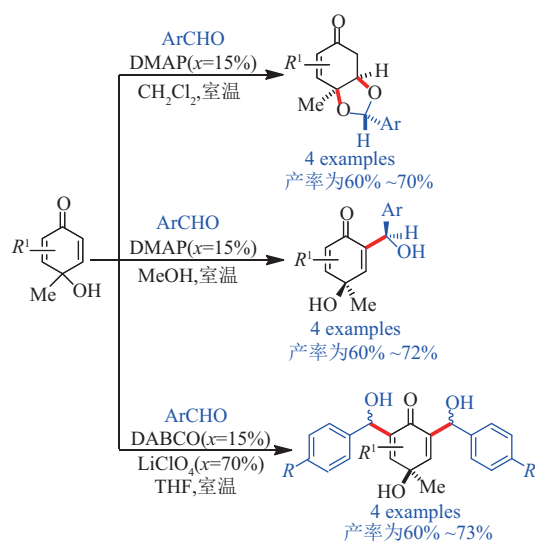


图 17 对醌醇与活化芳香醛的 Morita-Baylis-Hillman 反应。该反应通过多米诺式级联机制,精准形成 8 个连续立体中心,创新地完成了多环骨架的三维复杂度跃升,为高效构筑多环萜类、生物碱等复杂天然产物的核心骨架提供了新思路(图 18)。

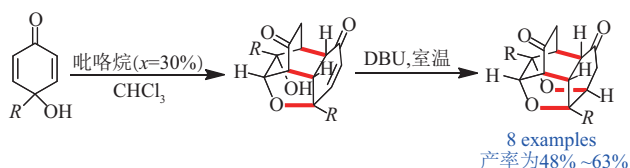


图 18 对醌醇合成三维立体结构分子

多组分反应是实现多个反应物的一锅组装,是合成复杂、高度官能团化分子的利器。对醌醇类化合物具有多个反应位点,非常容易参与多组分偶联反应。2021年,Chen等^[19]报道了一例酒石酸催化的对醌醇、硼酸和醇 3 组分反应,该反应一步生成间位烯基化芳基烷基醚(图 19)。此外,在不存在醇的情况下,通过该反应可得到间位官能团化酚。该方法在无过渡金属的条件下,只需一步即可获得高度官能团化芳基烷基醚。

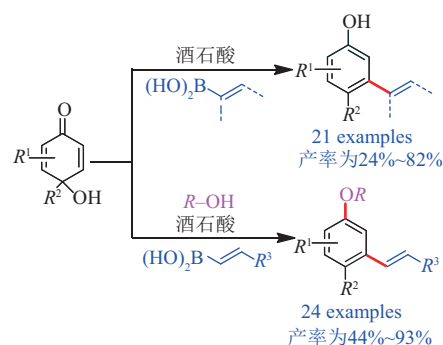


图 19 对醌醇、硼酸和醇的 3 组分反应

在酸性条件下,对醌醇上的羰基结构可与胺类发生缩合反应,生成高活性亚胺中间体。该中间体进一步被亲核试剂进攻,可生成苯胺类衍生物。2020年,Husen等^[20]基于该策略,发现了一种对醌醇、胺类与异腈/亚磷酸酯 3 组分的偶联催化体系,并通过该催化体系,实现了芳烃 1,3-位点选择性双官能化,进而高效构建了 3-氨基苯甲酰胺及 3-氨基芳基膦酸酯类化合物。该策略通过精准调控对醌醇的羟基邻位参与效应,以无过渡金属催化方式同步引入氨基、酰胺、膦酸酯基团,展现出优异的区域选择性和化学选择性。相较于传统方法依赖芳基卤化物的多步偶联反应或需金属催化剂导向的 C-H 活化路径,该方法具有原料廉价、操作简便、环境友好及易于放大等优势(图 20)。

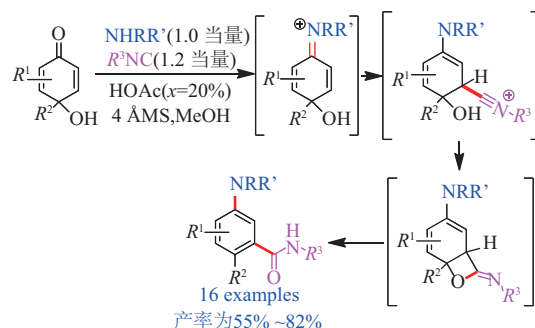


图 20 对醌醇与胺、异腈的多组分反应

紧接着,Jha等^[21]又发展了一种氧化还原中性高效策略,一步到位实现了环状仲胺 N 原子及 α -C(sp³)-H 的官能团化。该反应以醌醇为多功能试剂,原位生成亚胺中间体,成功构建 N-芳基-C1 号位官能团化四氢异喹啉(THIQ)及色胺类衍生物。相较于传统方法依赖金属催化剂及化学计量氧化剂体系,该方法具有高原子经济性和环境友好等优点,且反应底物的兼容性较好。机理研究结果显示,对醌醇通过脱水形成亚胺中间体,并触发 N-芳基化-交叉脱氢偶联(CDC)过程。该策略突破了传统 α -C(sp³)-H 官能化反应对金属残留与多步操作的依赖,为药物分子中功能化环胺骨架的绿色合成提供了新范式(图 21)。

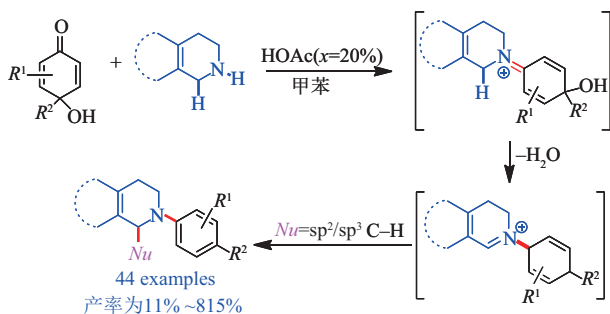


图 21 对醌醇参与的多组分反应

2024年, Gorad等^[22]报道了有机催化条件下 *O*-烯丙基取代的对醌醇与3-芳基咪唑-5(4*H*)-酮的去对称螺环化反应。该方法可构筑4个连续的立体中心, 反应的非对映选择性和对映选择性极佳。该方法即使在有机催化剂负载量为1/10⁶(有机催化剂与反应底物的物质的量之比)下仍能顺利进行(图22)。

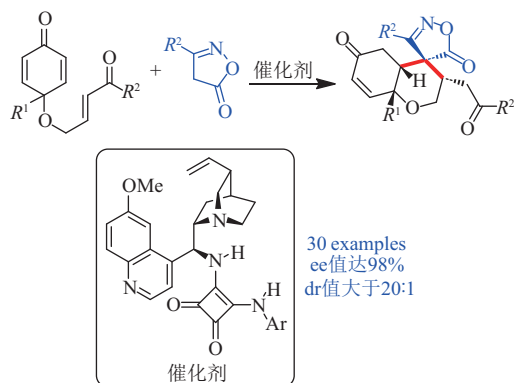


图 22 对醌醇与咪唑酮的螺环化反应

自从 Auwers-Inhoffen 重排反应被报道以来, 利用对醌醇的基团迁移合成间位取代酚变得不再困难, 究其本质就是苯酚产物的芳香稳定性驱动的, 但这也导致原来三维分子坍塌合成二维分子, 这在生物化学领域是不愿意被看到的。Decastro等^[23]在2025年发展了一种酸催化的对醌醇重排反应, 与传统的 Auwers-Inhoffen 重排反应相比, 该策略保留了分子的三维结构(图23)。

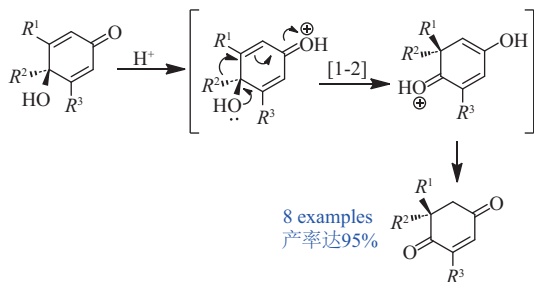


图 23 质子酸催化下的对醌醇重排反应

2 金属催化下对醌醇参与的反应

现代合成化学的突破性进展, 很大程度上归功于

于有机催化与金属催化这两条截然不同却同等重要的路径。有机催化代表了绿色、精确的合成策略, 无金属本质特征和出色的手性控制能力是其显著标签; 金属催化则以高活性和普适性著称, 在拓展反应类型, 特别是实现涉及 C—C 键构建的复杂化学转化上, 展现出无可比拟的优势。

2011年, Cai等^[24]报道了一种 Au 催化的 *O*-烯丙酯与对醌醇的级联重排反应, 成功实现 γ -季碳立体中心的精准构建: 以烯丙酯取代的环己二烯酮为底物, 在温和条件(常温、空气氛围)下, 通过[3+2]环加成反应-水解迈克尔加成反应-逆羟醛裂解反应的三级级联机制, 以完全立体控制方式一步生成含 γ -季碳中心的环己烯酮或环己酮核心骨架。该反应突破了传统酚类氧化去芳构化策略难以构筑 γ -季碳中心的局限, 通过金活化与水的协同调控, 不仅实现了稠合二氢呋喃环的高效合成, 还选择性地调控产物类型, 并对其结构进行修饰(图24)。

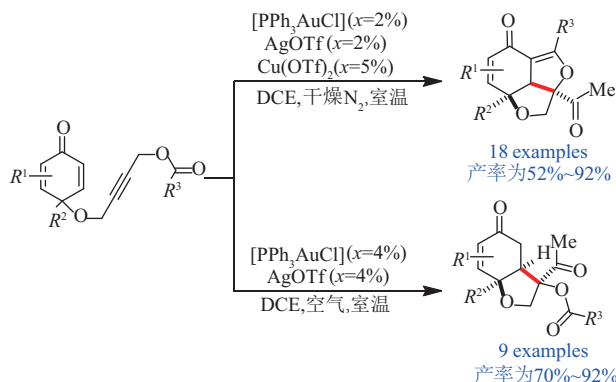


图 24 Au 催化的烯丙酯-对醌醇级联重排反应

He等^[25]在2013年实现了 Rh 催化下 *O*-烯丙基醌醇与芳基硼酸的不对称芳基环化反应。该方法突破了传统有机催化对环己二烯酮去对称化反应的局限, 首次通过过渡金属催化策略解决了二烯炔前体的立体选择性控制难题, 其温和的反应条件与广谱适用性为获取光学纯苯并呋喃类化合物提供了新途径(图25)。

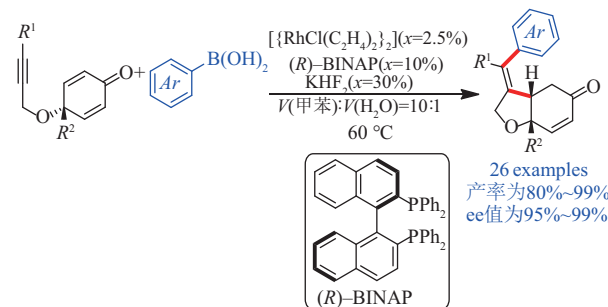


图 25 对醌醇与芳基硼酸的环化反应

作为多功能合成子, 对醌醇类化合物的反应性, 除了体现在环加成环化反应中外, 还可在过渡金

属催化下,有效地与芳烃、卡宾和炔烃等亲电试剂发生偶联反应。这类转化通常以醌醇骨架的再芳构化为驱动力,最终实现苯酚衍生物中C—H键的选择性官能团化,为构建多取代苯酚骨架提供了高效合成策略。

2014年,Zhang等^[26]采用具有导向基团的芳烃与对醌醇,在Rh(III)—Cp*络合物催化下,通过对醌醇脱水及互变异构引发的再芳构化热力学驱动力,成功构建了二取代及三取代的3-芳基酚类化合物。相较于传统Rh催化下C—H键芳基化的氧化偶联体系或双芳烃直接C—H键官能化偶联体系,该方法首次引入对醌醇,并将其作为内源性氧化试剂(图26)。

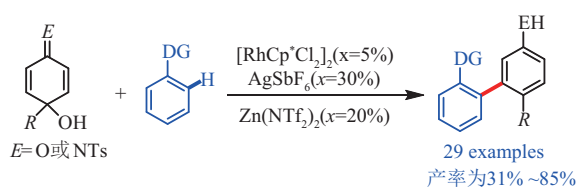


图26 Rh催化带有导向基团的芳烃与对醌醇的偶联反应

尔后,Pan等^[27]实现了一种Rh(III)—Cp*络合物催化的新型[3+3]环化反应体系:以预先引入的4-三氟甲基对醌醇与*N*-甲氧基苯甲酰胺为原料,通过级联C—H键活化反应—反迈克尔加成反应—芳构化反应—内酯化反应4步连续过程,高效构建含有药物优势基团的2-三氟甲基二苯并吡喃酮类化合物(图27)。

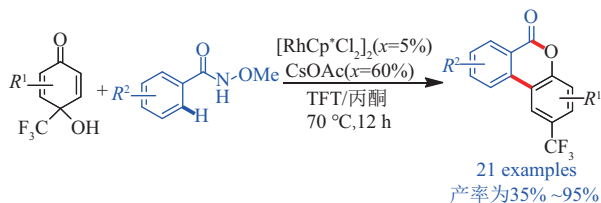


图27 Rh催化带有导向基团的芳烃底物与对醌醇的环加成反应

2020年,Xu等^[28]发展了一种基于Rh卡宾中间体与醌醇底物的级联合成策略。该策略包含Rh催化的卡宾生成反应、醌醇O—H键的1,3-迁移插入反应、克莱森重排反应及芳构化反应等多个步骤,创新性地将对醌醇的氮杂环张力能转化为C—C键形成的驱动力。反应得到的 α -氨基酮,经一步衍生即可高效转化为苯并咪唑酮与3-氨基苯并咪唑两类杂环骨架(图28)。

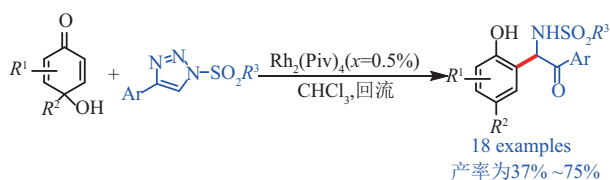


图28 Rh卡宾中间体与醌醇的反应

2022年,Li等^[29]报道了一种Au催化的一锅法级联反应体系:以醇与炔酯为原料,通过O-烯基化反应—克莱森重排反应—缩合反应的三级级联反应,高效构建了多取代苯并咪唑衍生物。该策略借助Au催化下经高路易斯酸性催化剂活化的炔酯与酚羟基的选择性偶联反应,创新性地引入二氟二苯基硅烷,并将其作为水捕获剂,进而有效抑制副反应发生,显著提升了环化缩合反应的效率(图29)。

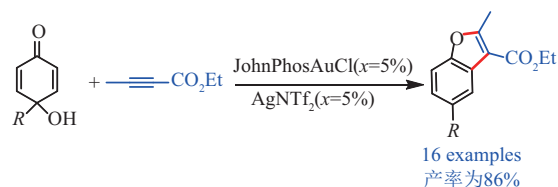


图29 Au催化对醌醇与炔酯的级联反应

在Rh(III)催化的*N*-烷氧基-1-*H*-吡啶-1-酰胺的环化反应中,总是吡啶上的C2位原子(吡啶环上编号为2的碳原子)与酰胺上的N原子参与其中并形成氮杂环。2024年,Kumar等^[30]报道了一例吡啶上C2原子与酰胺上氧原子这两个位点在Rh催化下,同时与炔基对醌醇反应得到氧杂环的反应。该反应过程包括N—H与O—H键去质子化反应、C—H键活化反应,迁移插入反应、羟基消除反应和环化反应等多个步骤(图30)。

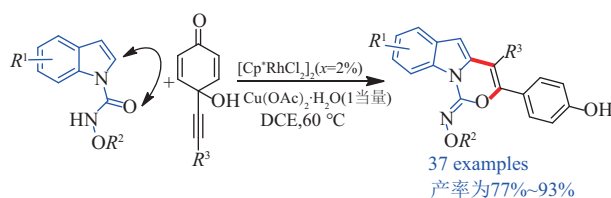


图30 Rh(III)催化下对醌醇与*N*-酰胺吡啶的反应

2025年,Rai等^[31]发展了一种溶剂调控、Pd催化的分子内环化策略:在不同的溶剂(DMSO和DMF)中,O-炔丙基对醌醇发生反应,并分别生成两种截然不同的产物,其中,异香豆素衍生物具有重要的生物价值(图31)。

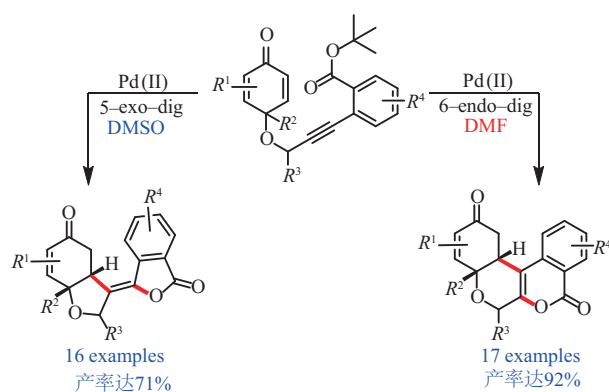


图31 溶剂调控的不同尺寸环化反应

3 其他条件下对醌醇参与的反应

在无金属、催化剂参与的反应条件下,对醌醇仍展现出多样反应性,其反应条件温和、操作简便的特点为绿色合成提供了新思路。对醌醇参与的环化反应,不仅可以构筑简单的环状化合物,还可以合成常规合成方法难以得到的具有生物活性的分子。2003年,Carreño等^[32]报道了一种高效合成策略:以光学纯的对醌醇或对醌醇氮类似物(对苯醌胺)为底物,在NaH、LiCl催化下,通过多米诺四重共轭加成反应,一步构建了含8个连续手性中心的五环骨架。该反应高效生成了4个新化学键,产物的非对映选择性高达93%(图32)。

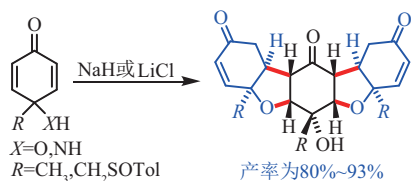


图 32 对醌醇的多聚反应

2024年,Wang等^[33]提出了一种多步级联环化策略:通过 α -芳基乙烯基硫鎓盐与对醌醇或对苯醌胺反应,实现了6/5/3稠合三环骨架化合物的高效合成。该策略充分利用起始原料的反应活性与结构特性,能够在温和的反应条件下,高效构建复杂的多环骨架(图33)。

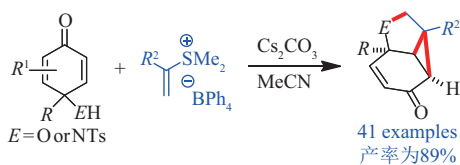


图 33 对醌醇与 α -芳基乙烯基硫鎓盐的反应

2025年,Dhanavath等^[34]报道了一种O-烯丙基取代的对醌醇与硝基烷烃反应,得到了高非对映选择性和区域选择性的级联环化策略。该反应可构筑多达6个连续立体中心和4根C—C键。通过调控溶剂和碱,反应能够选择性地生成4种不同结构的化合物。机理研究结果显示,反应途径涉及连续的迈克尔加成反应及硝基亲核取代反应。该策略为结构复杂、高度功能化的多环化合物合成提供了新方法(图34)。

一般,对醌醇的环加成反应都是以羟基氧原子对亲电试剂进攻而启动,对醌醇中的C=C键单独参与的反应相对较少。2025年,Liu等^[35]报道了一例C,N-环状偶氮次甲基亚胺与对苯醌醇或胺的[3+2]环加成反应。该反应以优异的非对映选择性生成一系列高度官能化的吡唑烷,且以这些多环吡唑烷

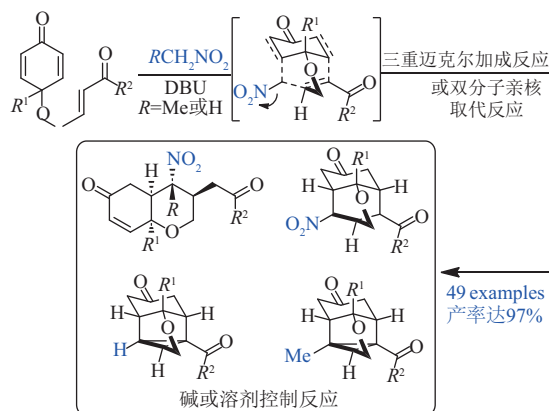


图 34 对醌醇与硝基烷烃的级联环化反应

为中间体,可合成出其他有价值的物质(图35)。

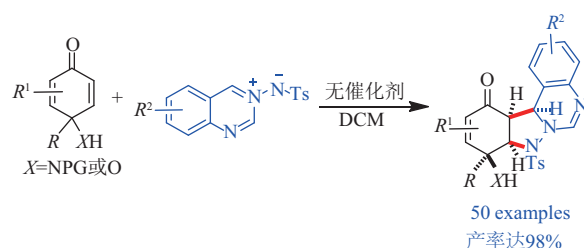


图 35 对醌醇与C,N-环状偶氮次甲基亚胺的反应

4 总结与展望

作为一类结构独特的有机合成砌块,对醌醇衍生物凭借其多反应位点的结构特征(包括两个Michael加成位点、1个前手性中心和1个自由羟基),近年来在不对称合成和复杂分子构筑领域展现出广阔的应用前景。研究者通过有机催化、金属催化等策略,基于1,4-共轭加成反应、重排反应等关键反应模式,成功发展了对醌醇参与的不对称环化、交叉偶联及多组分反应等多样化转化路径。这些方法为高效构建含有多环稠合骨架、连续手性中心的复杂分子,提供了强有力的合成工具,充分彰显了对醌醇衍生物在现代有机合成中的核心价值。

尽管对醌醇衍生物的合成应用已取得显著进展,但其科学内涵与技术潜力仍蕴含着广阔的探索空间。首先,在反应选择性控制方面,尤其是立体选择性的精准调控方面,仍有较大提升空间。发展新型手性催化体系,实现高立体选择性转化仍是一个重要研究方向。其次,开发更加绿色、高效的催化体系是未来发展的趋势。探索光氧化还原催化、电化学催化或双催化策略等可持续性催化方法,将具有重要意义。此外,对醌醇类化合物在级联反应中的应用潜力也值得进一步挖掘。对醌醇具有的独特结构特征使其成为实现高效级联转化的理想合成子:一方面,对于交叉共轭体系,可通过连续的多米诺过

程实现多键的协同构建;另一方面,多个反应位点的协同活化,能够实现从简单前体到复杂骨架的一步转化,这不仅丰富了级联反应模式,也为天然产物全合成和药物分子构建提供更加高效的合成策略。

参考文献:

- [1] 李欣茹,杨彬森. 螺[4.4]-壬烷-1,6-二酮的合成及应用研究进展[J]. 宁夏大学学报(自然科学版),2024,45(2):155-159.
- [2] GARCÍA-GARCÍA C, ORTIZ-ROJANO L, ÁLVAREZ S, et al. Friedel-Crafts alkylation of indoles with *p*-quinols: The role of hydrogen bonding of water for the desymmetrization of the cyclohexadienone system [J]. *Organic Letters*, 2016, 18(9): 2224-2227.
- [3] CORBETT M T, JOHNSON J S. Enantioselective synthesis of hindered cyclic dialkyl ethers via catalytic oxa-Michael/Michael desymmetrization [J]. *Chemical Science*, 2013, 4(7): 2828-2832.
- [4] TAKIZAWA S, KISHI K, YOSHIDA Y, et al. Phosphine-catalyzed β, γ -umpolung domino reaction of allenic esters: Facile synthesis of tetrahydrobenzofuranones bearing a chiral tetrasubstituted stereogenic carbon center [J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2015, 54(51): 15511-15515.
- [5] KISHI K, TAKIZAWA S, SASAI H. Phosphine-catalyzed dual umpolung domino Michael reaction: Facile synthesis of hydroindole-and hydrobenzofuran-2-carboxylates [J]. *ACS Catalysis*, 2018, 8(6): 5228-5232.
- [6] XING JiaoJiao, GAO Yuning, SHI Min. Phosphine-initiated cascade annulation of β' -acetoxy allenolate and *p*-quinols: Access to ring fused hexahydroindeno furan derivatives [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2018, 360(13): 2552-2559.
- [7] GUI Yang, LIANG Xiping, LI Yanan, et al. Asymmetric synthesis of fluoroalkylated *N, O*-ketals via an organocatalytic dehydration/aminalization/aza-Michael desymmetrization [J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2019, 6(7): 942-945.
- [8] XIE Lihua, DONG Shunxi, ZHANG Qian, et al. Asymmetric construction of dihydrobenzofuran-2, 5-dione derivatives via desymmetrization of *p*-quinols with azlactones [J]. *Chemical Communications*, 2019, 55(1): 87-90.
- [9] ZHENG Xiurong, CHEN Jiajia, LI Zhuowen, et al. Organocatalytic oxa-Michael/Michael addition/deformylation cascade reaction of 3-formylchromone with *p*-quinol: Synthesis of the furanochromanone skeleton [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2022, 364(24): 4402-4408.
- [10] LIU Xiongwei, LIN Xiaotong, ZHAO Cheng, et al. DABCO-catalysed [3+2] cyclization/deformylation cascade of *p*-quinols with 3-formylchromones: Access to benzopyrone-fused tetracyclic ring systems [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2023, 365(5): 715-721.
- [11] TANG Ting, MOON N G, MCKAY L, et al. New strategy to access enantioenriched cyclohexadienones: Kinetic resolution of para-quinols by organocatalytic thiol-Michael addition reactions [J]. *ACS Omega*, 2018, 3(11): 15492-15500.
- [12] HUANG Banruo, HE Ying, LEVIN M D, et al. Enantioselective kinetic resolution/desymmetrization of para-quinols: A case study in boronic-acid-directed phosphoric acid catalysis [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2020, 362(2): 295-301.
- [13] RUBUSH D M, MORGES M A, ROSE B J, et al. An asymmetric synthesis of 1, 2, 4-trioxane anticancer agents via desymmetrization of peroxyquinols through a Brønsted acid catalysis cascade [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(33): 13554-13557.
- [14] REDDY T P, KRISHNA A V, RAMACHARY D B. Catalytic [3+3]-cycloaddition for regioselective preparation of tricyclic oxadiazines [J]. *Organic Letters*, 2018, 20(22): 6979-6983.
- [15] LIOTTA D, SAINDANE M, BARNUM C. Diels-Alder reactions involving cross-conjugated dienones. Effects of substitution on reactivity [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1981, 103(11): 3224-3226.
- [16] MARTÍN-SANTOS C, JARAVA-BARRERA C, DELPOZO S, et al. Highly enantioselective construction of tricyclic derivatives by the desymmetrization of cyclohexadienones [J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2014, 53(31): 8184-8189.
- [17] REDONDO M C, RIBAGORDA M, CARRENO M C. Exploring Morita-Baylis-Hillman reactions of *p*-quinols [J]. *Organic Letters*, 2010, 12(3): 568-571.
- [18] GREEN N J, CONNOLLY C A, RIETDIJK K P W, et al. Bio-inspired domino oxa-Michael/Diels-Alder/oxa-Michael dimerization of para-quinols [J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2018, 57(21): 6198-6202.
- [19] CHEN Guoshu, LI Jiahui, CHEN Shujie, et al. Hydroxyl group-directed, tartaric acid-catalyzed synthesis of meta-functionalized aryl ethers and phenols through domino conjugate addition/aromatization of para-quinols [J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2021, 8(24): 6851-6856.
- [20] HUSEN S, CHAUHAN A, KUMAR R. Site-selective 1, 3-double functionalization of arenes using

- para-quinol, C—N, and C—C/C—P three-component coupling [J]. *Green Chemistry*, 2020, 22(4): 1119-1124.
- [21] JHA P, HUSEN S, KUMAR R. Redox-neutral functionalization of α -Csp³-H bonds of secondary cyclic amines: A highly atom-economical strategy for *N*-arylation/formal cross-dehydrogenative couplings [J]. *Green Chemistry*, 2021, 23(8): 2950-2955.
- [22] GORAD S S, GHORAI P. Organocatalytic desymmetric spirocyclization of enone-tethered 2, 5-cyclohexadienone with isoxazolines to access enantioenriched spiro-fused scaffolds [J]. *Organic Letters*, 2024, 26(41): 8780-8785.
- [23] DECASTRO T V, RICHARD F, BENNETT S H, et al. Quinol-enedione rearrangement [J]. *Organic Letters*, 2025, 27(18): 4782-4787.
- [24] CAI Shunyou, LIU Zheng, ZHANG Weibin, et al. Gold-catalyzed [3+2] cycloaddition/hydrolytic Michael Addition/Retro-Aldol reactions of propargylic esters tethered to cyclohexadienones [J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2011, 50(47): 11133-11137.
- [25] HE Zhitao, TIAN Bing, FUKUI Y, et al. Rhodium-catalyzed asymmetric arylation cyclization of meso-1, 6-dienynes leading to enantioenriched cis-hydrobenzofurans [J]. *Angewandte Chemie: International Edition*, 2013, 52(20): 5314-5318.
- [26] ZHANG Xueyun, WANG Fen, QI Zisong, et al. Rhodium (III)-catalyzed redox-neutral C—H arylation via rearomatization [J]. *Organic Letters*, 2014, 16(6): 1586-1589.
- [27] PAN Ling, DONG Jinhuan, XIE Di, et al. Synthesis of 2-(trifluoromethyl)-dibenzopyranones with rhodium (III)-catalyzed formal anti-Michael addition as key step [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2018, 360(5): 958-964.
- [28] XU Zefeng, WANG Weipeng, CEN Mengjie, et al. Synthesis of α -(2-hydroxyphenyl)- α -aminoketones by Rhodium-catalyzed tandem reaction of 1-sulfonyl-1, 2, 3-triazoles and benzoquinone-derived alcohols [J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2020, 362(14): 2888-2893.
- [29] LI Yankun, TUNG Chenho, XU Zhenghu. Synthesis of benzofuran derivatives via a gold-catalyzed Claisen rearrangement cascade [J]. *Organic Letters*, 2022, 24(31): 5829-5834.
- [30] KUMAR P B, RAJU C E, ROY S, et al. Rh(III)-catalyzed chemoselective [4+2] annulations for the synthesis of [1,3]oxazinoindolones: A combined experimental and computational study [J]. *Organic Letters*, 2024, 26(41): 8680-8685.
- [31] RAI A, BAJPAI P, GAMIDI R K, et al. Palladium (II)-catalyzed desymmetrization of 2-alkynylbenzoate-tethered cyclohexadienones for the synthesis of polycyclic compounds [J]. *Organic Letters*, 2025, 27(21): 5429-5434.
- [32] CARREÑO M C, RIBAGORDA M. Stereoselective trimerization of [(*S*)-*R*]-[(*p*-tolylsulfinyl)methyl]-*p*-quinols and *p*-quinamines [J]. *Organic Letters*, 2003, 5(14): 2425-2428.
- [33] WANG Zhenhua, HUANG Dongqun, WANG Ping, et al. Synthesis of 6/5/3-fused tricyclic scaffolds via multistep cascade cyclization of α -aryl vinylsulfoniums with para-quinamines and para-quinols [J]. *Organic Letters*, 2024, 26(28): 5905-5910.
- [34] DHANAVATH R, NALLAMILI T, MUNAKALA A, et al. Diastereoselective and regioselective tunable cascade annulation of prochiral enone-tethered cyclohexadienones [J]. *Organic Letters*, 2025, 27(29): 7879-7884.
- [35] LIU Zhe, DING Yan, CHEN Mingbin, et al. [2+3] cycloaddition of para-quinamines and para-quinols with C,N-cyclic azomethine imines: Access to 6/5/6/6-fused tetracyclic pyrazolidines [J]. *Organic Letters*, 2025, 27(24): 6257-6263.

Research Advances in Para-Quinols-Involved Reactions

XI Zhenguo¹, WU Wenjing¹, GAO Hongyin^{1,2*}

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100, China;

2. School of Chemistry and Chemical Engineering, Ningxia University, Yinchuan 750021, China)

Abstract: Para-quinols compounds possess a unique conjugated diene-ketone framework and multiple reactive sites, exhibiting distinctive reactivity in organic synthesis, making them a focal point of research in recent years. Researchers have primarily focused on various functional groups, such as carbonyls, carbon-carbon double bonds, and hydroxyls, developing strategies based on 1,4-conjugate addition and cascade cyclization involving quinone alcohols. Currently, these compounds have been applied in the synthesis of polycyclic structures and complex molecules with biological activity. This paper summarizes the research progress on reactions involving quinone alcohol compounds based on the aforementioned strategies in recent years, and analyzes and prospects the limitations present in these reactions and the developmental outlook for such reactions.

Key words: para-quinols; cascade reaction; 1,4-conjugate addition reaction

(责任编辑 高继红)