

## 官能团添加策略在有机合成中的应用

朱信宇<sup>†</sup>, 庞美丽<sup>\*</sup>

南开大学化学学院, 天津 300071

**摘要:** 本文总结了在基础有机课程学习中常出现的官能团添加策略, 尤其创新性地提出了羰基导向的胺的官能团添加来解决不同类型的胺的合成, 并以实际天然产物或药物合成举例, 以期使学生对官能团添加有更系统和深入的认识, 同时在基础课程学习和实际科研间架起一座桥梁。

**关键词:** 有机合成设计; 逆合成分析; 官能团添加

**中图分类号:** G64; O6

## Application of Functional Group Addition Strategy in Organic Synthesis

Xinyu Zhu <sup>†</sup>, Meili Pang <sup>\*</sup>

College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China.

**Abstract:** This paper summarizes the strategies of functional group addition that often appear in basic organic courses. We innovatively propose the carbonyl-oriented functional group addition of amine to synthesize different types of amines. We expect to enable students to have a more systematic and in-depth understanding of functional group addition and to build a bridge between basic course learning and practical scientific research.

**Key Words:** Organic synthesis design; Retrosynthetic analysis; Functional group addition

### 1 添加酯基

在羰基或羧基的 $\alpha$ 位添加酯基辅助基作为基础有机中合成酮或取代羧酸的一般方法, 可以构建1,3-二官能团化合物, 切断策略为酯缩合反应或活泼亚甲基化合物的烃基化反应(图1)。在基础有机学习中, 乙酰乙酸乙酯(三乙)的烃基化反应可以合成取代甲基酮, 丙二酸二乙酯的烃基化反应可以合成取代乙酸。反应完成后以碱性水解后酸性加热的条件脱除酯基得到相应的酮或取代羧酸结构。

在2021年报道的白刺类生物碱(-)-Sibirine、(-)-Isonitramine、(+)-Nitramine的合成中<sup>[1]</sup>, 单环前体 $\mathbf{1}$ 在LHMDS (六甲基二硅基氨基锂)的作用下发生Dieckmann缩合反应构建了关键的螺环结构, 得到化合物 $\mathbf{2}$ 。化合物 $\mathbf{2}$ 用50%的KOH水溶液在甲醇中水解, 随后脱羧得到螺环酮 $\mathbf{3}$ 。在螺环酮 $\mathbf{3}$ 的 $\alpha$ 位添加酯基辅助基即可进行逆向切断, 得到单环原料 $\mathbf{1}$  (图2)。更为经典的例子是1994年美国佛罗里达州立大学的R. A. Holton教授发表的世界上首例紫杉醇的全合成<sup>[2,3]</sup>: 前体化合物 $\mathbf{4}$ 中五元环直链取代基上的酯基与五元环内酯在LDA (二异丙基氨基锂)的作用下, 发生Dieckmann缩合反应, 得到化合物 $\mathbf{5}$ , 构建了紫杉醇的C环。化合物 $\mathbf{5}$ 中C环上部的羟基在

-TsOH (对甲苯磺酸)催化下被2-甲氧基丙烯保护得到化合物 $\mathbf{6}$ 。化合物 $\mathbf{6}$ 在DMF (*N,N*-二甲基甲酰胺)中用PhSK (苯硫酚钾)脱除酯基得到化合物 $\mathbf{7}$ 继续

收稿: 2023-08-30; 录用: 2023-10-25; 网络发表: 2023-11-20

<sup>†</sup>南开大学化学学院伯苓班 2021 级本科生

<sup>\*</sup>通讯作者, Email: pangmeili@nankai.edu.cn

进行后续转化(图3)。

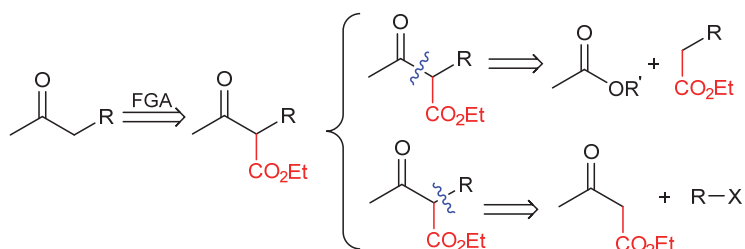


图1 以一般酮为例的酯基官能团添加

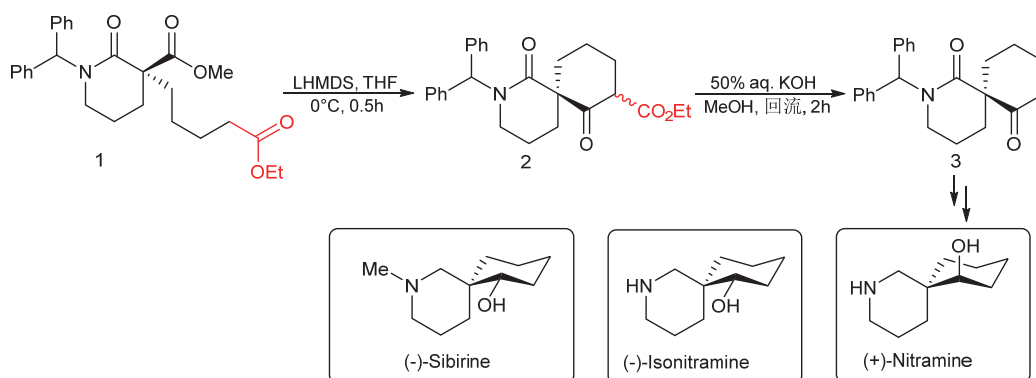


图2 (-)-Sibirine、(-)-Isonitramine、(+)-Nitramine 合成关键步骤

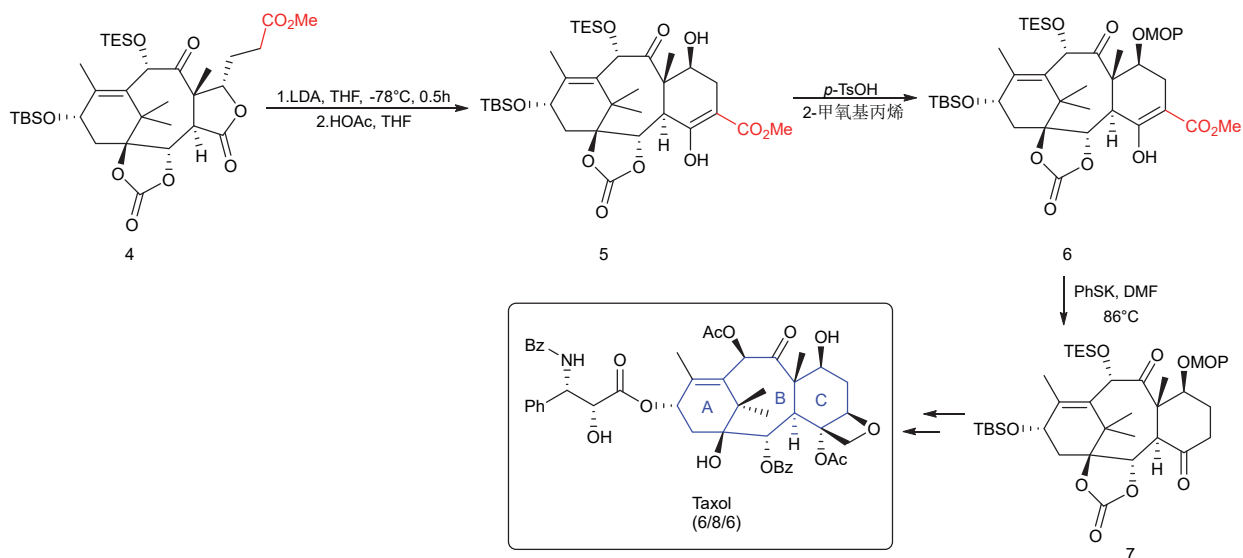


图3 Taxol首例全合成中C环的构建

活泼亚甲基的烃基化也是在有机合成中常用的反应。在从肉豆蔻科植物中分离出来的具有重要药理活性的二芳基壬酮Malabaricones B和Malabaricones C的全合成中<sup>[4]</sup>, 2,6-二甲氧基苯基丙酮8先和碳酸二乙酯进行交叉酯缩合反应, 在羰基的 $\alpha$ 位导入酯基使其变为活泼亚甲基化合物9。化合物9与长链卤代烃a/b发生活亚甲基上的烃基化反应, 构建连接两个苯环的化合物10。化合物10通过碱性水解并脱羧脱除酯基辅助基。对其进行逆合成分析则要先在羰基 $\alpha$ 位添加酯基(图4)。

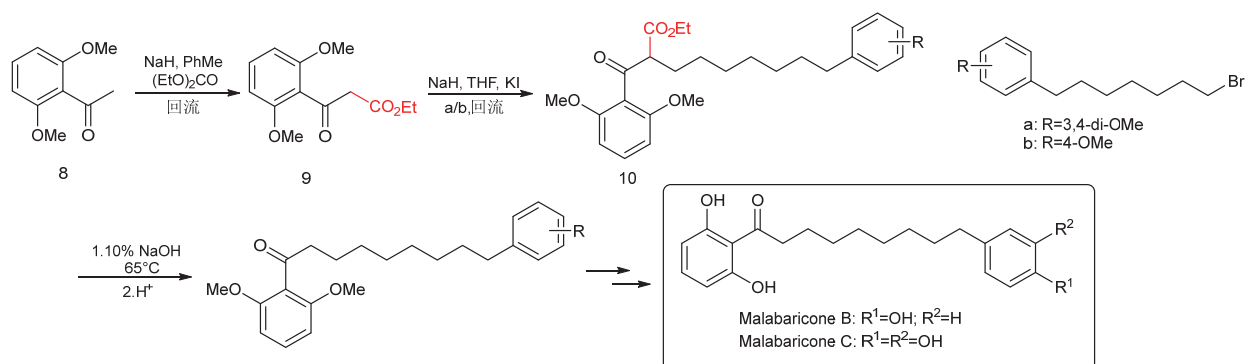


图4 Malabaricones B和Malabaricones C全合成中活泼亚甲基化合物的烃基化反应

## 2 添加羰基

羰基是很好的活化基团。一个碳原子变成羰基碳后相当于将该碳原子变为亲电位点，该碳原子的 $\alpha$ 碳变为亲核位点，切断策略为不饱和碳原子上的亲核取代反应或 $\alpha$ -碳负离子的反应等其他反应。

### 2.1 在芳环的 $\alpha$ 碳上添加羰基

在芳环的 $\alpha$ 碳上添加羰基后，切断羰基碳与芳环碳之间的化学键，合成策略为芳环上的亲电取代反应。由于傅-克烷基化反应中的重排现象十分普遍，在合成中往往采用不会有重排现象的傅-克酰基化反应，然后用酸性条件下的Clemmensen还原或碱性条件下的Wolff-Kishner-黄鸣龙还原将羰基还原为亚甲基。

在担子菌亚门真菌和凤尾蕨科蕨类植物的次级代谢产物Coprinol的合成中运用了两次羰基的添加<sup>[5]</sup>。前体化合物11经傅-克酰基化环化得到茛的骨架，在羰基 $\alpha$ 位甲基化后用Clemmensen还原进行第一次羰基还原得到化合物12。化合物12和氯乙酰氯继续进行傅-克酰基化得到化合物13，13用三溴化硼的二氯甲烷溶液脱除甲基得到酚14，14使用硼氢化钠还原进行第二次羰基还原得到最终产物。逆合成分析时，在苯环的 $\alpha$ 位添加羰基，切断策略为傅-克酰基化反应切断(图5)。

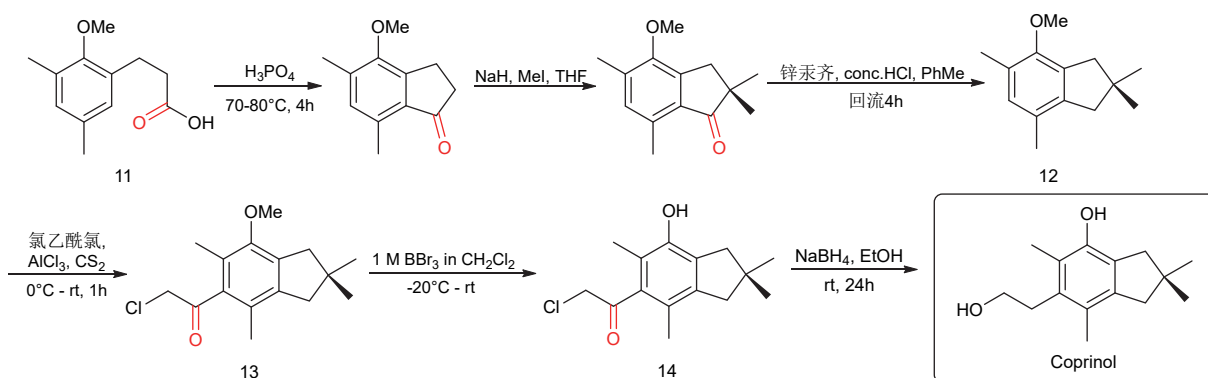


图5 Coprinol合成中的两次羰基添加

### 2.2 在碳碳双键的 $\alpha$ 碳上添加羰基

通过在碳碳双键的 $\alpha$ 碳上添加羰基，可以构建 $\alpha,\beta$ -不饱和醛酮的特征结构，切断策略为Aldol反应。由于 $\alpha,\beta$ -不饱和醛酮进行Clemmensen还原时，与羰基共轭的双键也被还原；进行Wolff-Kishner-黄鸣龙还原时可能会得到吡啶啉或环丙烷异常产物<sup>[6-8]</sup>，因此只将羰基还原为亚甲基可以采用硫代缩醛(酮)还原法。羰基与二硫醇反应生成硫代缩醛(酮)，然后使用Raney Ni催化氢化脱硫还原得到亚甲基。

在诱导杂草种子自杀性萌发的(±)-Strigol (仅(+)-Strigol具有生理活性)的合成中<sup>[9]</sup>，起始原料15、

16通过Robinson环化得到取代的环己烯酮17, 该反应可看作是Michael加成和Aldol反应的串联。化合物17在三氟化硼的乙醚溶液的作用下与乙二硫醇反应生成硫代缩酮18。化合物18使用兰尼镍将羰基还原为亚甲基得到化合物19 (图6)。

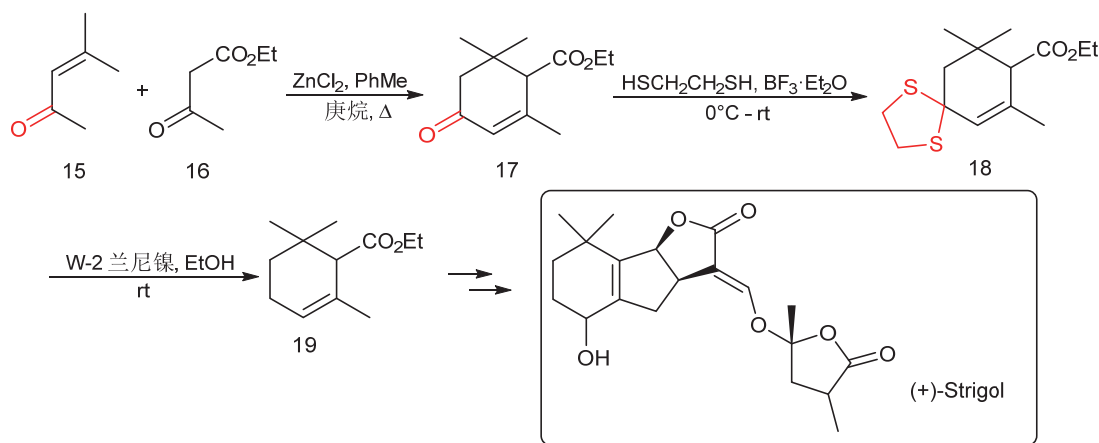


图6 (±)-Strigol合成中的羰基添加

### 2.3 羰基导向的胺的官能团添加

在基础有机学习到胺的章节时, 会讲授诸如酰胺还原、腈的还原、还原胺化、Mannich反应等多种胺的合成方法。由于方法众多, 面对一个确定结构的胺时, 学生往往不知用何种方法合成。为此, 我们创新性地提出了羰基导向的胺的官能团添加, 从官能团添加的新视角学习胺的合成, 而不硬记每种结构的胺应该用何种方法合成。这种方法有助于将学习胺的合成系统化, 在实际教学中取得了较好的效果。

我们以伯胺为例说明羰基导向的胺的官能团添加: 可以在N原子的 $\alpha$ 位添加羰基以构建酰胺, 对应使用氢化铝锂等强还原剂还原酰胺制备胺(图7左上); 也可以在N原子的 $\gamma$ 位添加羰基以构建 $\beta$ -氨基羰基化合物, 对应还原 $\beta$ -氨基羰基化合物制备胺(图7右上), 该 $\beta$ -氨基羰基化合物可由Mannich反应或胺对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物1,4-加成得到; 还可以在N原子和 $\alpha$ 碳间添加双键构建亚胺, 对应还原胺化或腈的还原来制备胺(图7左下)。对于伯胺较为特殊, 可以在N原子和 $\alpha$ 碳间添加叁键构建腈, 对应使用氢化铝锂等强还原剂还原腈制备胺。对于伯胺较为特殊, 可以在N原子和 $\alpha$ 碳间添加叁键构建腈, 对应使用氢化铝锂等强还原剂还原腈制备胺。

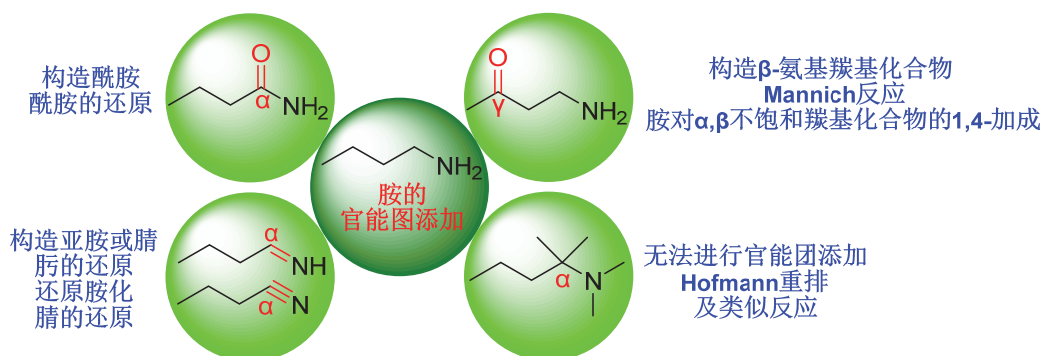


图7 胺的官能团添加

对于仲胺和叔胺, 理论上有多于一个 $\alpha$ 位和 $\gamma$ 位进行官能团添加, 我们需要选择添加后最容易合成的一条线路来进行逆合成分析。此外, 我们还需要考虑一种特殊情况: 当所要合成的胺无法按照上述

三种方法进行任何官能团添加(图7右下)或添加后也不易进行逆合成分析时,在基础有机合成中可能是用了重排到缺电性N原子上的反应(Hofmann重排、Curtius重排、Schmidt重排、Lossen重排等)。此时我们需要先在N原子与 $\alpha$ 碳之间插入反应后减少的一个碳原子,再继续使用上述的三种官能团添加方法进行分析。

下面我们举例对以上添加方法进行说明。

### 2.3.1 在N原子的 $\alpha$ 碳添加羰基构建酰胺

在从萍蓬草属黄金莲中分离出来的含有半缩醛胺和双螺环四氢噻吩结构的倍半萜二聚体(+)-6-Hydroxythiobinupharidine和(-)-6-Hydroxythionuphlutine的合成中<sup>[10]</sup>,前体化合物**20**加入乙酸后在甲苯中回流得到化合物**21**。化合物**21**使用LDA作为强碱使酰胺烯醇化后,与氯甲酸4-甲氧基苯酯发生酰化反应并进行还原,得到 $\alpha$ 位二取代羟甲基的化合物**22**,化合物**22**在*i*-Pr<sub>2</sub>NEt (*N,N*-二异丙基乙胺)的催化下,用MsCl(甲基磺酰氯)将羟基变为好的离去基团-OMs(甲基磺酸酯)后,加入硫化钠亲核取代得到硫杂环丁烷**23**。化合物**23**用DIBAL-H(二异丁基氢化铝)在甲苯中还原**23**得到胺**24**(图8)。若对**24**进行逆合成分析,在N原子的 $\alpha$ 位添加羰基后,硫杂环丁烷可以用羰基 $\alpha$ 位亲核取代反应的策略切断,同时酰胺键可切断得到环化之前的酯基和胺。

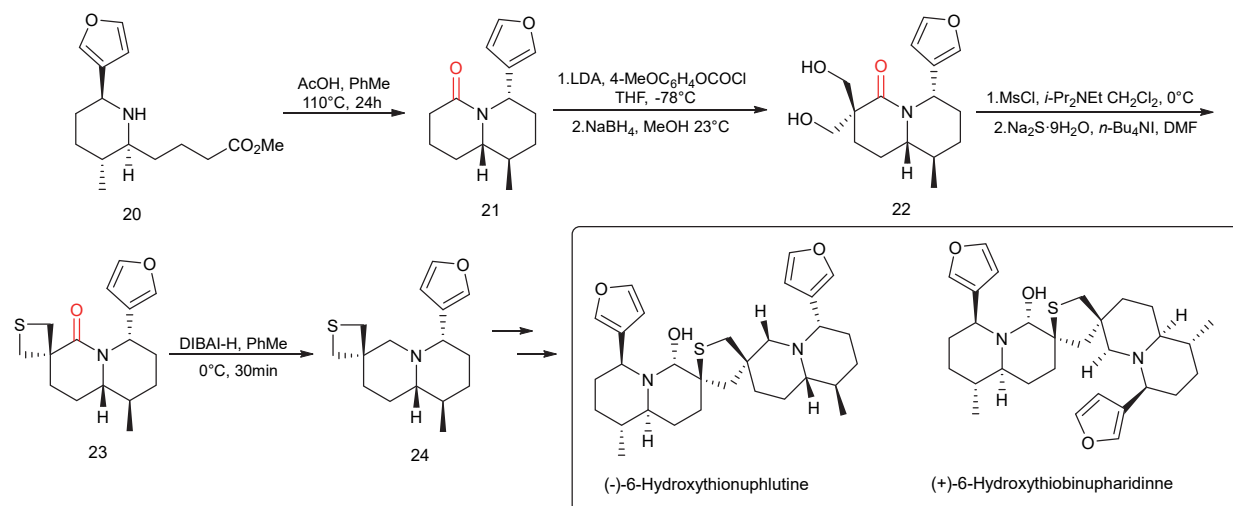


图8 (+)-6-Hydroxythiobinupharidine和(-)-6-Hydroxythionuphlutine的合成中的羰基添加

实际工作中,也有在含N大环中N的 $\alpha$ 位添加羰基从而切断酰胺键的例子<sup>[11]</sup>: Madangamines是从海绵Xestospongia属中分离出来的一类天然产物,包括六个不同结构的分子Madangamines A-F。Madangamines A、D、F对包括肺癌和乳腺癌在内的癌细胞株有细胞毒性。在这类化合物的合成中,两个含N大环均是通过酰胺还原的方法构建。以Madangamine C为例:前体化合物**25**在TMSOTf(三氟甲磺酸三甲基硅酯)和2,6-二甲基吡啶的作用下在中性条件下温和地脱除Boc(叔丁氧羰基)保护基,然后使用CMPI(2-氯-1-甲基吡啶碘盐)作为缩合剂得到内酰胺,再使用CSA(10-樟脑磺酸)提供酸性条件脱除羟基的TIPS(三异丙基硅基)保护基得到十一元环的内酰胺**26**。内酰胺**26**使用AZADOL-PIDA(2-羟基-2-氮杂金刚烷-二乙酰氧基碘苯)氧化体系将一级醇氧化为醛**27**。醛**27**进行Wittig反应延长碳链得到化合物**28**。化合物**28**使用LiOH水溶液/THF的常用条件将酯基水解,使用TBAF(四正丁基氟化铵)脱除Teoc(三甲基硅乙氧羰基)保护基,随后使用HOBt(1-羟基苯并三唑)和EDCI(1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺)缩合剂组合进行酰胺缩合得到十三元环内酰胺,最后用氢化铝锂还原得到十三元环胺(图9)。在Madangamine A和Madangamine E的合成中,也运用了两次N原子 $\alpha$ 位加羰基的酰胺还原策略构建了两个含氮大环。

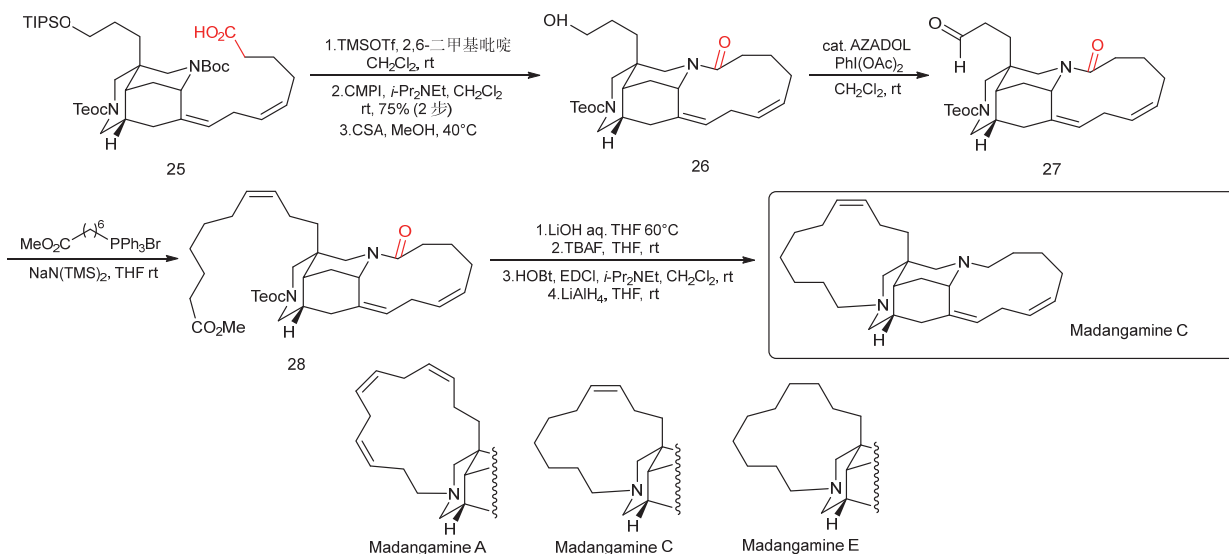


图9 Madangamine C的合成中的羰基添加

### 2.3.2 在N原子的 $\gamma$ 碳添加羰基构建 $\beta$ -氨基羰基化合物

由Mannich反应可以合成官能团添加后的 $\beta$ -氨基羰基化合物。Sparteine是一种豆科植物的提取物，在临床上主要用于治疗室性心动过速和功能性心悸。在Sparteine的经典合成中<sup>[12]</sup>，使用哌啶、丙酮和甲醛进行Mannich反应构建的 $\beta$ -氨基酮29作为环化的前体，然后使用醋酸汞进行脱氢环化得到化合物30。化合物30使用Wolff-Kishner还原将羰基还原为亚甲基得到Sparteine (图10)。在Sparteine的另一条合成线路中<sup>[13]</sup>，前体化合物31与甲醛进行Mannich反应环化后得到化合物32，同样也使用Wolff-Kishner还原将羰基还原为亚甲基得到Sparteine (图11)。

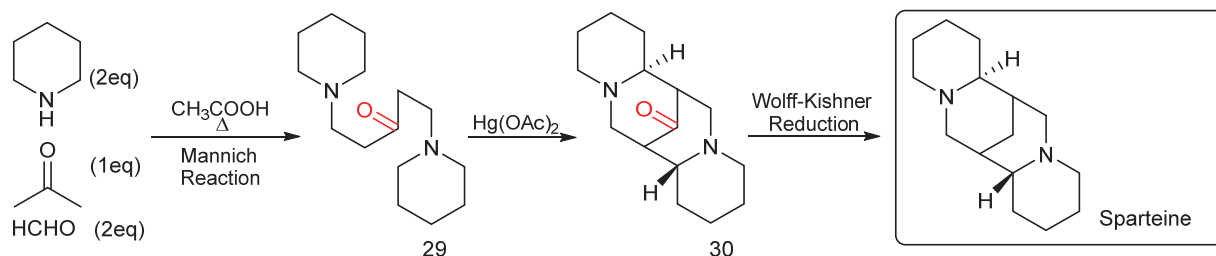


图10 Sparteine的合成路线1

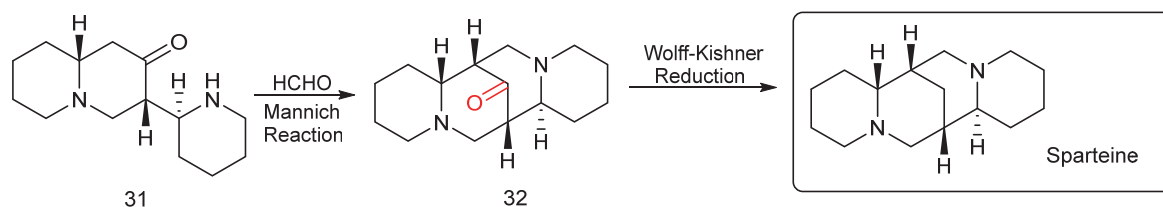


图11 Sparteine的合成路线2

此外，还可由胺对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物1,4-加成得到 $\beta$ -氨基羰基化合物。在Hancock类生物碱(-)-Cuspareine的合成中<sup>[14]</sup>，氨基锂盐33 (PMP=对甲氧基苯基)非对映选择性地对 $\alpha,\beta$ -不饱和Weinreb酰胺34发生1,4-加成得到 $\beta$ -氨基羰基的结构35。化合物35用甲酸和三乙基硅烷处理脱除N- $\alpha$ -甲基对甲氧

基苯基得到**36**。化合物**36**使用催化量的钯和富电子配体催化进行分子内的Buchwald-Hartwig偶联反应得到喹啉骨架化合物**37**。Weinreb酰胺与锂试剂反应得到邻二甲氧基取代芳环的侧链结构**38**，在完成该步转化后，经过两步反应将羰基还原为亚甲基得到化合物**39**。化合物**39**脱除苄基并取代为甲基得到(-)-Cuspareine (图12)。在N原子的 $\gamma$ 位添加羰基的切断策略为胺对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的1,4-加成。

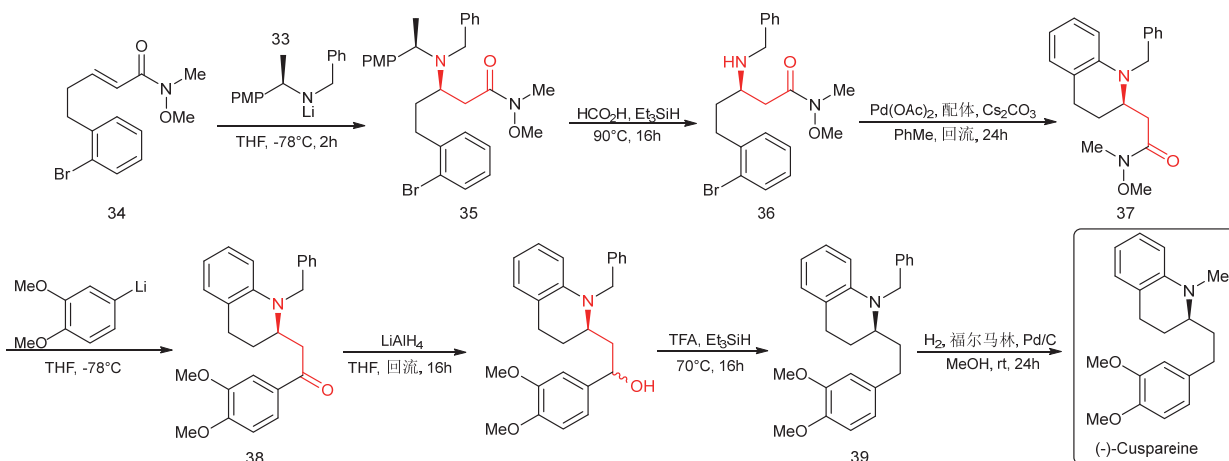


图12 (-)-Cuspareine合成路线

### 2.3.3 在N原子与 $\alpha$ 碳间添加双键构建亚胺或添加叁键构建腈

Cermizine B是从石松属植物铺地蜈蚣中分离得到的一个石松生物碱，该分子对抑制小鼠淋巴瘤细胞L1210表现出较好的活性。在Cermizine B的合成中<sup>[15]</sup>，前体化合物**40**在醋酸钯和三苯基膦的条件下温和地脱去烯丙基酯。在醋酸铵和硼氢化钠的条件下通过连续的两次还原胺化得到了喹啉骨架。新生成的仲胺立即被*p*-TsCl(对甲苯磺酰氯)保护得到化合物**41**，化合物**41**继续进行后续转化得到(±)-Cermizine B。对该骨架进行逆合成分析可以逐次添加双键构建亚胺，切断双键得到反应前的羰基和胺的结构(图13)。

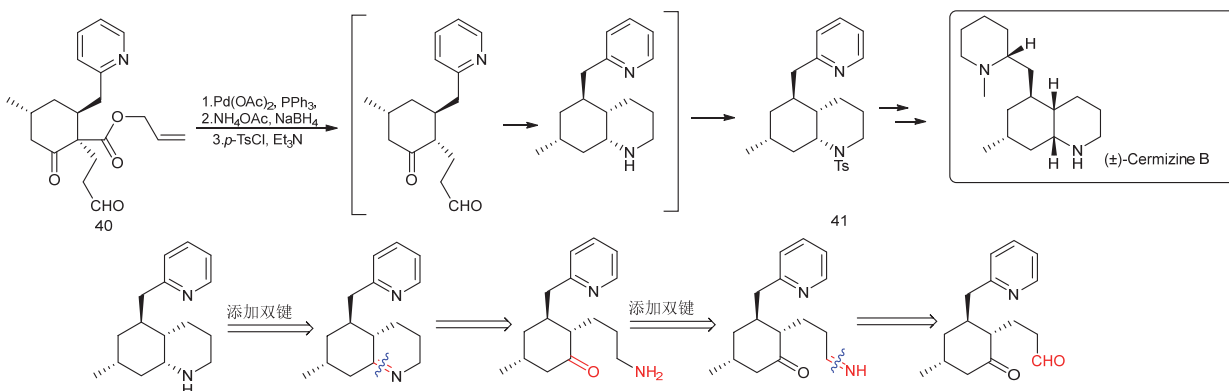


图13 (±)-Cermizine B的合成中的羰基添加

除了构建亚胺外，添加叁键构建腈，由腈还原得到氨甲基也是常用的合成方法。尤其是涉及 $\beta$ -氨基醇时，可进一步分析为氢化氰(一般由于毒性太大而选择其等价物)对羰基的亲核加成。在从加勒比海绵*Verongula rigida*中分离出的Veranamine的合成中<sup>[16]</sup>，吡啶环上N原子的引入就采用了这种方法。前体化合物**42**在ZnI的催化下与TMSCN(三甲基氰硅烷)进行醛基上的亲核加成得到化合物**43**。

化合物**43**使用氢化铝锂进行还原并脱除TMS (三甲基硅基)得到 $\beta$ -氨基醇**44**。后续进行Pictet-Gams异喹啉合成反应得到吡啶环结构(图14)。

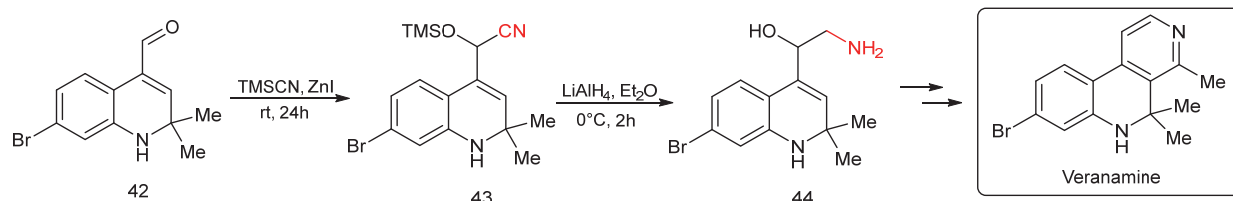


图14 Veranamine合成中氰基还原为氨基

### 2.3.4 由重排反应构建胺

在被用于中、重度肥胖症短期治疗的厌食药芬特明(Phentermine)的逆合成分析中,与N原子直接相连的碳为季碳,无法进行官能团添加。首先插入Hofmann重排后减少的羰基碳得到酰胺**45**,然后可以逆推为进行酰胺缩合之前的羧酸**46**。用格氏试剂和二氧化碳反应可以得到增加一个碳原子的羧酸,再结合醇和卤代烃的官能团转换可以得到叔醇结构**47**。有两个烃基相同的叔醇可由酯和格氏试剂反应得到,进而得到简单原料苯乙酸乙酯**48**(图15)。

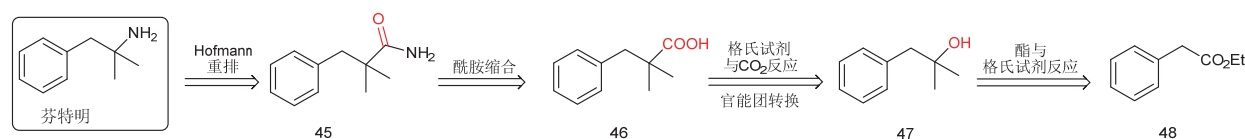


图15 芬特明的逆合成分析

## 2.4 在烷基链或环上添加羰基

通过在烷基链或环的某些特殊位置添加羰基,可以逆推到相应的酮的合成。这种添加需要一定的经验积累和大胆的尝试。如在4a,8a-二甲基十氢化萘的合成中,如果对经典的Robinson环化所形成的十氢化萘的骨架较为熟悉的话,则可以在骨架上添加双键和羰基以构建 $\alpha,\beta$ -不饱和酮,进而进行逆合成分析(图16)。在螺[4,5]癸烷的合成中,如果对经典的[1,1'-二环戊基]-1,1'-二醇的Pinacol重排较为熟悉的话,则可以在骨架的适当位置添加羰基进而进行逆合成分析(图17)。

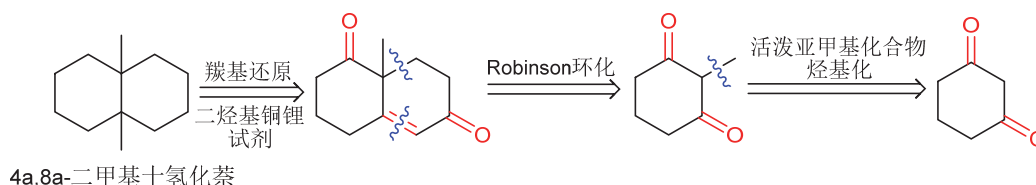


图16 4a,8a-二甲基十氢化萘的逆合成分析

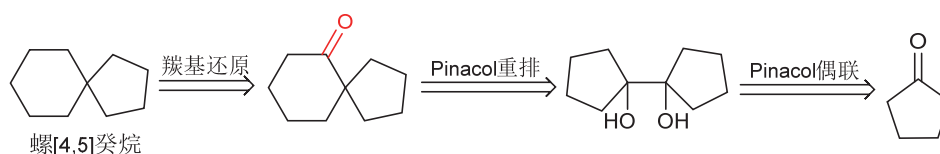


图17 螺[4,5]癸烷的逆合成分析

### 3 添加双键

#### 3.1 在拉电子基的 $\alpha,\beta$ 位间添加双键

通过双键的添加所构建的 $\alpha,\beta$ -不饱和拉电子基物种，切断策略为碳负离子的缩合反应。这类反应的典型代表有Aldol反应、Knoevenagel反应、Reformatsky反应、Henry反应等(图18, EWG代表拉电子基团)。在 $\alpha$ -碳负离子对不饱和键完成亲核进攻并脱去小分子后得到 $\alpha,\beta$ -不饱和拉电子基的结构。

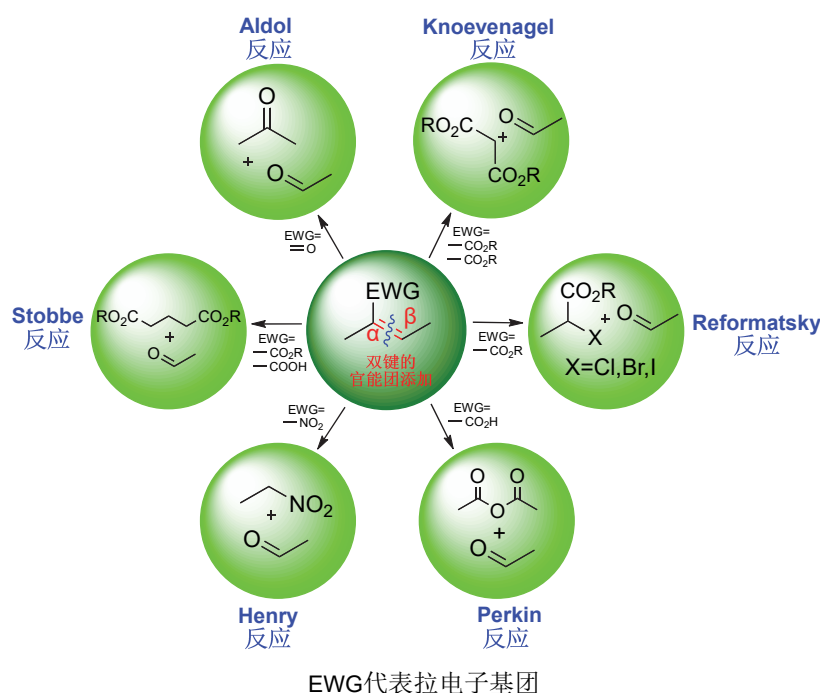


图18 在拉电子基的 $\alpha,\beta$ 位间添加双键

在从麦冬中分离出的8-Formylophiopogonone B的合成中<sup>[17]</sup>, 前体化合物**49**与对甲氧基苯甲醛在NaH的条件下发生Aldol反应生成 $\alpha,\beta$ -不饱和酮**50**, 然后在钯碳催化的条件下用氢气还原双键得到化合物**51**, 构建了侧链结构。添加双键后即可进行切断得到缩合前的对甲氧基苯甲醛和酮**49** (图19)。而在从番荔枝科植物根茎中分离出来的4,5-Didehydroguadiscine的A部分的合成中<sup>[18]</sup>, 氮甲基经官能团转化逆推为硝基, 在其 $\alpha,\beta$ 位间添加双键可以用Henry反应切断。易得的市售原料胡椒醛**52**与硝基甲烷在醋酸铵-醋酸条件下发生Henry反应后, 使用氢化铝锂在四氢呋喃中回流将 $\alpha,\beta$ -不饱和硝基化合物**53**还原为含氮甲基的A部分。使用两步简单反应即完成了A部分的构建(图20)。

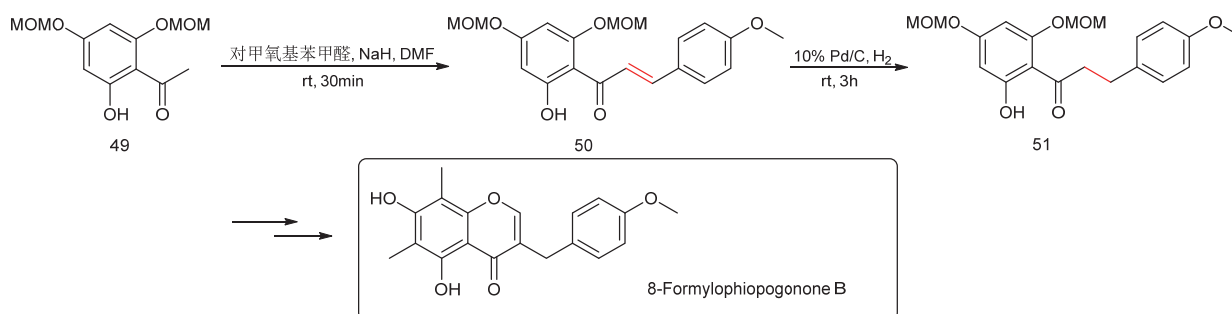


图19 8-Formylophiopogonone B合成中的双键添加

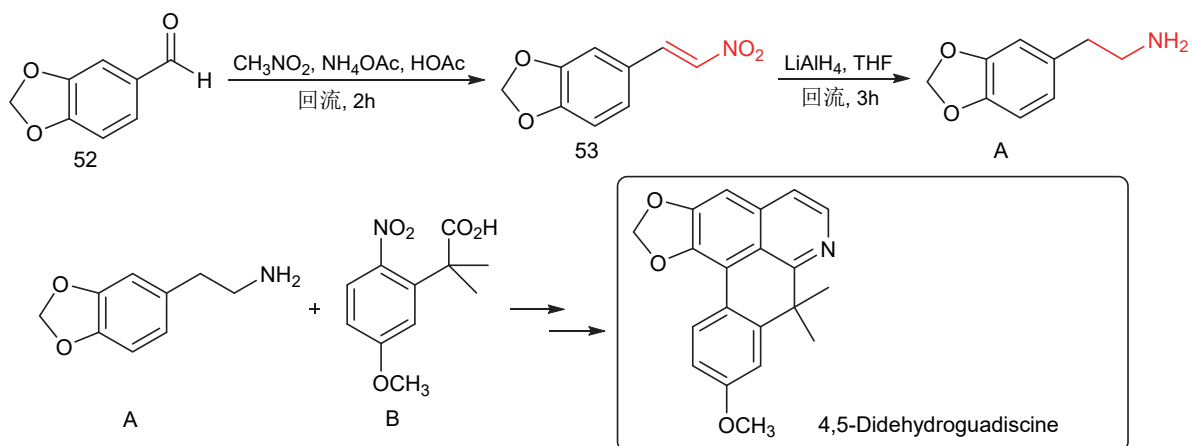
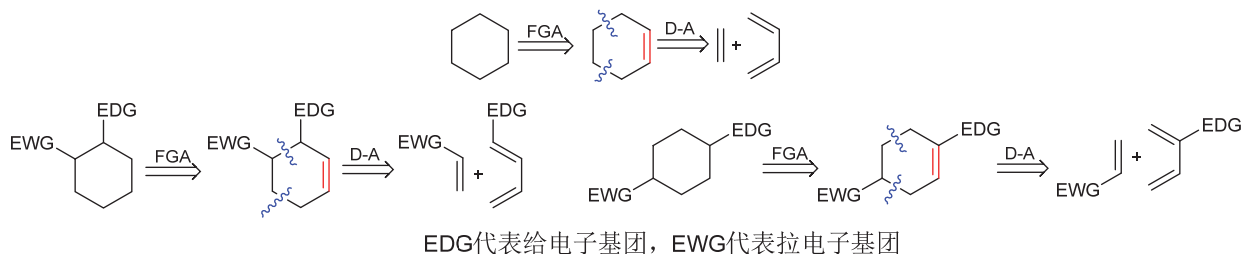


图20 4,5-Didehydroguadiscine A部分合成中的双键添加

### 3.2 在环己烷上添加双键

在六元环碳骨架上添加双键构建环己烯的特征结构，可以逆推到基础有机学习中经典的Diels-Alder (D-A)反应，切断所添加双键相对的两根键可以得到双烯体和亲双烯体。在添加双键时，可以根据六元环上的取代基和D-A反应的邻对位加成规则确定双键的合理添加位置(图21，EDG代表给电子基团，EWG代表拉电子基团)。在细胞粘附抑制剂Peribysin A的合成中<sup>[19]</sup>，不饱和醛亲双烯体**54**和双烯体**55**在三氟化硼乙醚溶液的作用下通过D-A反应得到含一个六元碳环的化合物**56**，然后在氢氧化钾的条件下发生Aldol反应得到了十氢化萘骨架的化合物**57**。通过以三苯基氯化铑作为催化剂在氢气条件下进行Wilkinson催化加氢反应，选择性氢化D-A反应生成的双键，得到化合物**58**，**58**进行后续转化后得到Peribysin A(图22)。



EDG代表给电子基团，EWG代表拉电子基团

图21 环己烷上双键的添加及切断

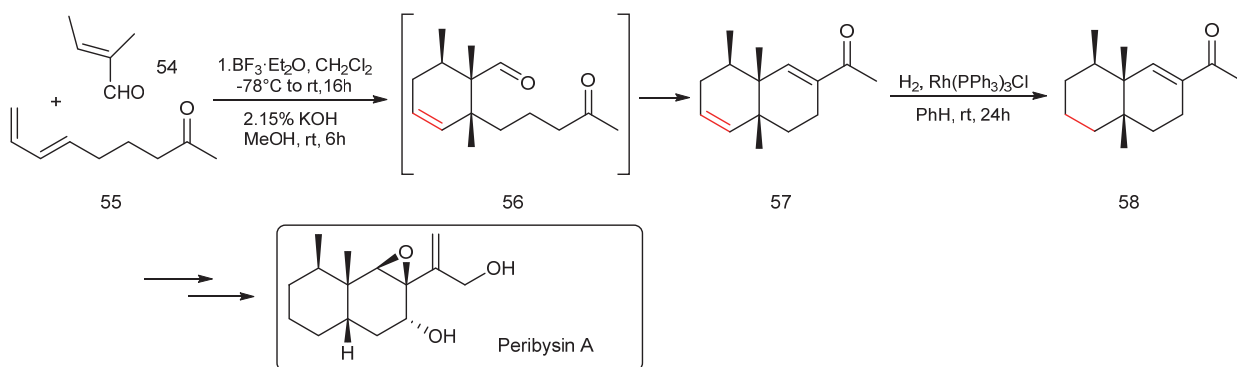


图22 Peribysin A合成中六元环上的双键添加

### 3.3 在分子中部位置或支链处的饱和碳上添加双键

通过添加双键可以逆推到一般烯烃的合成方法。在基础有机中,最为常见的烯烃构建方法是消除反应。考虑到消除反应可能产生方向选择性的问题,基础有机中构建双键更为有效的方法是Wittig反应。这要求做成Wittig试剂的卤代烃部分不能含有对碱敏感的官能团。而在实际科研工作中,烯烃复分解反应(Alkene Metathesis)由于其温和高效、底物范围广、可通过选择催化剂控制烯烃构型等诸多优点,被广泛应用于天然产物合成和药物合成中。特别是关环复分解反应(RCM)常用于合成天然产物中极为常见的大环结构。

在蓝藻产物Hierridins C的合成中<sup>[20]</sup>,磷盐在强碱正丁基锂的作用下生成Wittig试剂后,与前体化合物59发生Wittig反应得到延长碳链的化合物60。化合物60在钯碳催化加氢的条件下,双键被催化氢化得到产物(图23)。在从浅灰链霉菌生物活性滤液中分离出来的聚酮类抗肿瘤抗生素(-)-Okilactomycin的合成中<sup>[21]</sup>,关环烯烃复分解被用作关键策略进行大环的构建(图24)。前体化合物61在第二代Hoveyda-Grubbs催化剂的作用下以苯为溶剂进行烯烃关环复分解反应。在此过程中加入空气使催化反应后的催化剂失活,从而避免发生竞争性的聚合反应,进行钯碳催化氢化还原双键得到化合物62。逆合成分析中,按照进一步分析最为方便和现实的原则,在大环适当的位置添加双键可以逆推到发生关环复分解之前的烯烃。

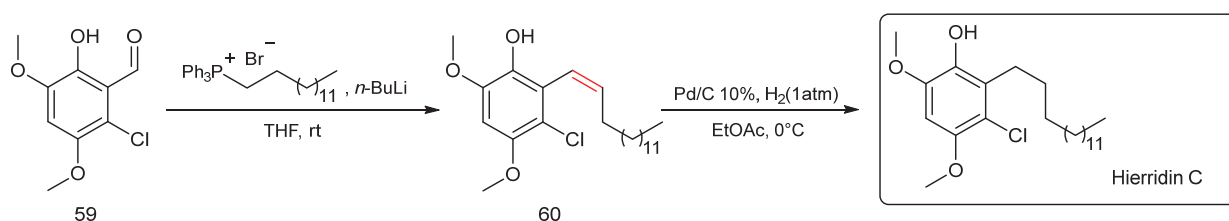


图23 Hierridins C合成中的Wittig反应

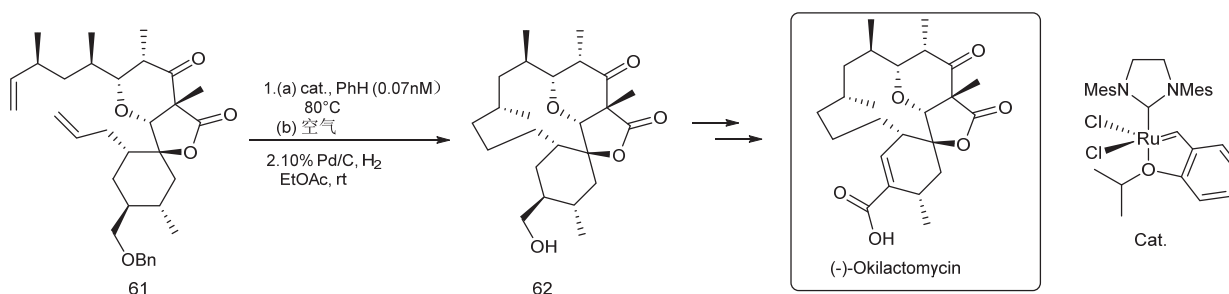


图24 (-)-Okilactomycin合成中的RCM反应

## 4 添加叁键

由于炔烃的末端氢具有酸性,使用强碱形成炔负离子,从而进攻亲电位点。后续可以还原叁键或对叁键进行其他官能团转化,以达到延长碳链和引入官能团的目的。

从海洋蓝藻中分离出来的Jahanyne家族化合物具有脂肽结构。其脂肪酸部分的合成中就运用了炔烃延长碳链的策略<sup>[22]</sup>。前体化合物63与乙炔基锂反应增加两个碳得到化合物64,直接进行后续转化得到Jahanyne。在烷基末端取代基Jahanane的合成中,64使用钯碳催化氢化还原叁键得到化合物65。然后用TBAF(四正丁基氟化铵)脱除TBDPS(叔丁基二苯基硅基)保护基得到化合物66,化合物66进行TEMPO(2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物)氧化反应得到脂肪酸部分67(图25)。对Jahanane脂肪酸部分进行末端叁键的添加即可得到Jahanyne的末端炔烃结构。

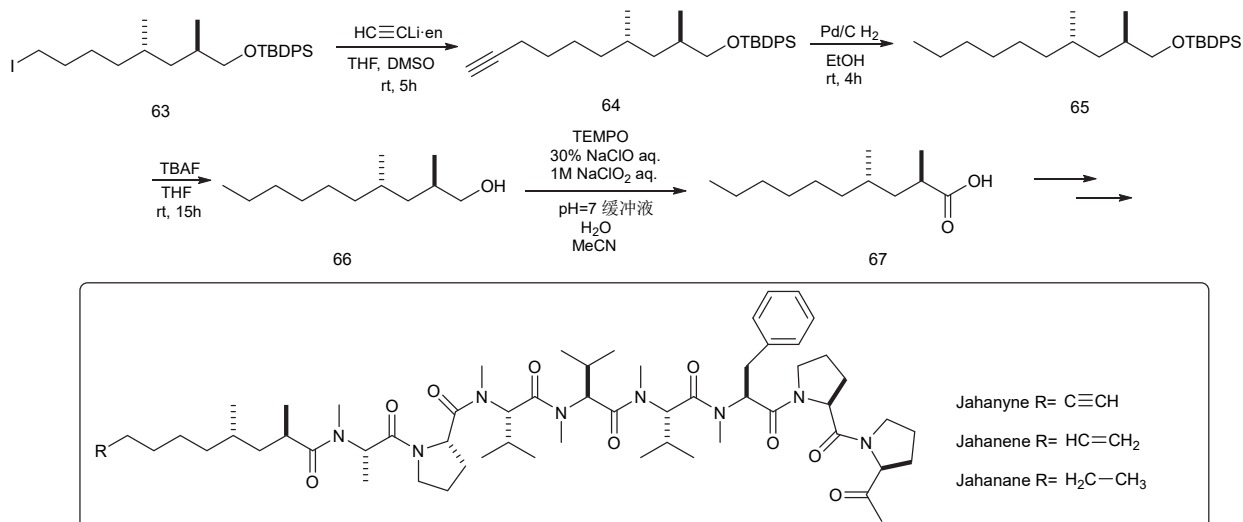


图25 Jahanane脂肪酸部分的转化

## 5 结语

尽管现代有机合成中涌现出了许许多多的新策略和新方法，我们仍然能够看到基础有机课程中所讲授的最为经典的官能团添加方法在科研工作中的广泛应用。在基础有机阶段总结和熟练掌握这些官能团添加方法有助于课程的学习，也可为将来的科研工作打下一定的基础。

## 参 考 文 献

- [1] Yang, J.; Park, Y.; Yang, S.; Lee, G.; Ha, M. W.; Kim, M.; Hong, S.; Park, H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 4375.
- [2] Holton, R. A.; Kim, H.; Somoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1599.
- [3] 李彩霞, 刘睿, 吕弋. 大学化学, **2022**, *37* (9), 2206049.
- [4] Kundu, K.; Nayak, S. K. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1776.
- [5] Suresh, M.; Kumar, N.; Veeraraghavaiah, G.; Hazra, S.; Singh, R. B. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 2740.
- [6] 黄鸣龙, 仲同生, 顾杜新, 周维善, 化学学报, **1957**, *23*, 238.
- [7] 黄鸣龙, 仲同生, 顾杜新, 周维善, 化学学报, **1961**, *27*, 1.
- [8] Huang, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3301.
- [9] Dailey, O. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1984.
- [10] Lacharity, J. J.; Fournier, J.; Lu, P.; Mailyan, A. K.; Herrmann, A. T.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13272.
- [11] Suto, T.; Yanagita, Y.; Nagashima, Y.; Takikawa, S.; Kurosu, Y.; Matsuo, N.; Sato, T.; Chida, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2952.
- [12] van Tamenlen, E. E.; Foltz, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 2400.
- [13] Takatsu, N.; Noguchi, M.; Ohmiya, S.; Otomasu, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*(12), 4990.
- [14] Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Houlsby, I. T. T.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E.; Zimmer, D. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 2731.
- [15] Shi, X.; Deng, Z. T.; Zhu, Y.; Bao, Y.; Shao, L. D.; Zhao, Q. *S. J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11110.
- [16] Kochanowska-Karamyan, A. J.; Araujo, H. C.; Zhang, X.; El-Alfy, A.; Carvalho, P.; Avery, M. A.; Holmbo, S. D.; Magolan, J.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 4, 1092.
- [17] Li, J.; Yang, F.; Zeng, L. W.; Zhang, F. M.; Zhou, C. X.; Gan, L. *S. J. Nat. Prod.* **2021**, *84*, 1385.
- [18] Tanabe, G.; Sugano, Y.; Shirato, M.; Sonoda, N.; Tsutsui, N.; Morikawa, T.; Ninomiya, K.; Yoshikawa, M.; Muraoka, O. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 1536.

- [19] Kalmode, H. P.; Handore, K. L.; Rajput, R.; Shaikh, S. R.; Gonnade, R. G.; Kulkarni, K. A.; Reddy, D. S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7003.
- [20] Costa, M.; Sampaio-Dias, I. E.; Castelo-Branco, R.; Scharfenstein, H.; Rezende De Castro, R.; Silva, A.; Schneider, M. P. C.; Araújo, M. J.; Martins, R.; Domingues, V. F.; *et al.* *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 393.
- [21] Smith, A. B., III; Basu, K.; Bosanac, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14872.
- [22] Iwasaki, A.; Fujimura, H.; Okamoto, S.; Kudo, T.; Hoshina, S.; Sumimoto, S.; Teruya, T.; Suenaga, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9592.