

仲酰胺经酰胺活化直接合成酮的普适性方法

肖开炯 黄应红 黄培强*

(化学生物学福建省重点实验室 厦门大学化学化工学院化学系 厦门 361005)

摘要 本文报道仲酰胺经去胺基烷基化反应直接合成酮的通用性方法。这一新的 C—C 键形成方法是基于 Tf_2O 对仲酰胺的活化及有机铈试剂对活化所形成活性中间体的加成而实现的。该方法可用于各种酮的合成, 包括烷基-烷基酮、烷基-芳基酮、芳基-芳基酮、 α,β -不饱和酮以及 β -氯- α,β -不饱和酮等, 收率 65%~90%。研究表明, 除了有机铈试剂外, 碱性较弱的炔基硼试剂、温和亲核性的烯丙基三甲基硅烷以及低亲核性的苯乙烯均可与仲酰胺的活化中间体进行加成反应, 水解后生成相应的酮。因此, 该方法具有较好的普适性和重要的合成应用价值。基于实验结果和验证实验, 提出经由腈鎓中间体的可能反应机理。本法使仲酰胺成为形式上的酰化试剂, 不但可与有机金属试剂反应, 还可与烯丙基三甲基硅烷和苯乙烯进行还原酰化反应。

关键词 仲酰胺; 酮; 有机铈试剂; 分子活化; C—C 键形成; 还原酰化

General Direct Transformation of Secondary Amides to Ketones via Amide Activation

Xiao, Kaijiong Huang, Yinghong Huang, Peiqiang*

(Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005)

Abstract Carbon-carbon bond formation and functional group transformation are two cornerstones of organic synthesis. Generally, most of the established methods involve the transformation of a more reactive molecule to a more stable one, while the inverse transformation from a more stable molecule to a more reactive one is challenging. Secondary amides are a class of quite stable compounds, and ketones are a class of extremely versatile compounds enabling a number of fundamental transformations. The direct transformation of secondary amides into ketones is of high relevance in organic synthesis. Nonetheless, no such method has been reported when this work was disclosed. Here, we report in detail the general direct transformation of secondary amides into ketones by Tf_2O -mediated deaminative alkylation with organocerium reagents. The influence of the base additive and the organometallic reagent on this transformation was investigated. It was found that 2-fluoropyridine gave the best results of the bases screened, and both organocerium reagents ($RCeCl_2$) generated *in situ* from RLi and $CeCl_3$ and cerium complexes generated *in situ* from $RMgX$ and $CeCl_3$ are superior to organomagnesium, organolithium and organozinc reagents. The optimum reaction condition was thus determined as successive treatment of a dichloromethane (0.25 mol/L) solution of secondary amide (1.0 equiv.) and 2-fluoropyridine (1.2 equiv.) with 1.1 molar equivalents of Tf_2O ($-78\text{ }^\circ\text{C}$, then $0\text{ }^\circ\text{C}$), and 3.0 molar equivalents of $RM/CeCl_3$ ($-78\text{ }^\circ\text{C}$), followed by hydrolysis with 2 mol/L aqueous HCl solution. This protocol shows wide substrate applicability. Using the developed method, a variety of ketones including alkyl-alkyl ketones, alkyl-aryl ketones, aryl-aryl ketones, α,β -unsaturated ketones, and β -chloroenones have been synthesized in 65%~90% yields. It should be noted that the reaction of α,β -unsaturated amides led to a highly selective 1,2-addition and the use of alkynyl cerium reagents generated from lithium acetylides yielded β -chloroenones. Moreover, weakly basic alkynylborane reagents and allyltrimethyl silane, and even weakly nucleophilic styrene can also be applied as nucleophiles for the deaminative alkylation of secondary amides. On the basis of the experimental results, a plausible mechanism involving nitrilium ion intermediate and ketimine is proposed. As one significance of these transformations, secondary amides successfully serve as effective acylating reagents in the intermolecular reactions with organometallic reagents, allyltrimethyl silane and styrene (reductive acylation).

Keywords secondary amides; ketones; organocerium reagents; molecular activation; C—C bond formation; reductive acylation

* E-mail: pqhuang@xmu.edu.cn

Received August 11, 2012; published August 31, 2012.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Basic Research Program (973 Program) of China (No. 2010CB833200), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21072160, 20832005), and a Scholarship Award for Excellent Doctoral Student granted by Ministry of Education of China (2010).

项目受国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2010CB833200)、国家自然科学基金(Nos. 21072160, 20832005)和教育部博士研究生学术新人奖(2010)资助。

1 引言

发展高效的合成方法是有机合成的中心目标之一^[1]。“一瓶”反应^[2]、串联反应^[3]和多组分反应^[4]是实现这一目标的重要手段。Wender在复杂分子全合成中提出步骤经济性概念^[5]。我们认为这一概念对于有机反应同样有意义,旨在把传统上需要多步骤反应的转化变成一步转化。因此,发展步骤经济型反应是实现高效有机合成的又一重要手段。为此,我们先后发展^[6-8]和验证^[9]了若干步骤经济型合成方法。最近,我们又发展了叔酰胺的“一瓶”还原双烷基化合成 α,α -二取代胺^[10]和“一瓶”还原烷基化合成 α -取代胺^[11],以及仲酰胺的还原烷基化方法^[12]。作为这一研究的继续和扩展,我们希望发展把仲酰胺一步转化为酮的简便方法。

酰胺是一类稳定性高、反应活性低的重要有机化合物。许多天然产物、药物和化工产品的分子中都含有酰胺结构单元。其中,仲酰胺还是C—H键活化反应中重要的定位基团^[13]。而酮则是在有机合成中占有极其重要地位的一类多用途的化合物。由于其显著的反应活性和存在多个反应位点,可进行许多反应,包括经典的羟醛缩合反应^[14]、Wittig反应^[15]以及Michael加成反应(对于 α,β -不饱和酮)^[16]等。因此,通过去胺基烷基化反应直接把酰胺转化为酮是一十分有价值的研究课题。然而,由于酰胺所具有的高稳定性,通过有机金属试剂直接对酰胺加成将其转化为更活泼的酮,始终是一个具有挑战性的难题。此外,由于胺基负离子的强碱性,无法直接作为离去基。因此,除了 α -烷基化,基于酰胺的C—C键形成方法基本上只局限于特殊设计的叔酰胺如Weinreb酰胺^[17]和吗啉酰胺^[18]。由于有机金属试剂对其加成后,可以形成稳定的金属螯合中间体,水解后可顺利得到相应的酮。然而,Weinreb酰胺和吗啉酰胺只能作为中间体,用于把酯和羧酸转为酮,但无法将其用于把普通酰胺转化为酮。直至本工作完成时,通过去胺基烷基化直接把仲酰胺转化为酮的反应仍未见报道^[19]。因此,发展具有通用性和实用性的仲酰胺直接去胺基烷基化反应,实现仲酰胺到酮的一步转化,无疑是一个具有挑战性和重要意义的研究课题。

为此,基于我们最近发展的基于三氟甲磺酸酐(Tf_2O)活化的酰胺还原烷基化形成C—C键的方法学^[10-12],我们研究了仲酰胺直接去胺基烷基化反应,成功实现了仲酰胺向酮的直接转化(图1)。初步结果已以通讯形式发表^[20]。本文将详细介绍这一研究工作,同时

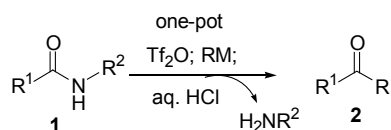


图1 仲酰胺到酮的直接转化

Figure 1 Direct transformation of secondary amides into ketones

进一步研究其他碳亲核体与仲酰胺活化中间体的反应,并探讨可能的反应机理。

2 结果与讨论

2.1 有机铈试剂与仲酰胺的去胺基烷基化反应(有机铈试剂的酰化反应)

基于我们在叔酰胺还原烷基化形成C—C键方面的基础和积累^[10,11],我们着手探索在 Tf_2O ^[21]作用下仲酰胺转化为酮的反应。基于对可能的反应机理的考虑(见下),我们认为反应的成功与否取决于能否找到与 Tf_2O 相匹配的碱以及合适的有机金属试剂。在完成酰胺活化和C—C键形成后,经水解就可得到酮。为此,我们首先探索不同碱添加剂和不同有机金属试剂对反应的影响。我们以仲酰胺**1a**为底物,以 Tf_2O 为活化试剂和以丁基铈试剂*n*-BuMgBr/CeCl₃为亲核试剂,研究不同碱添加剂的反应情况(表1)。由表1可看出,该反应需要加入碱用于中和反应中产生的TfOH(Entry 1);位阻较大的碱(如DTBMP^[22], *i*-Pr₂NEt)可以很好地促进反应的进行(Entries 2~7);而以弱碱性同时几乎没有亲核性的2-氟吡啶(2-F-Py)^[23]作为抗衡碱,反应效果最好(Entry 8)。随后,我们进一步研究了2-氟吡啶的用量对反应的影响(Entries 8~12),结果表明使用1.2 equiv.的2-氟吡啶效果最佳。

表1 碱添加剂的筛选

Table 1 Screen of base additives

Entry	Base	<i>n</i>	Yield ^a /%
1	no base	—	12
2	Et ₃ N	1.2	18
3	Pyridine	1.2	38
4	2,6-Lutidine	1.2	56
5	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	1.2	71
6	DTBMP	1.2	75
7	2-Chloropyridine	1.2	53
8	2-Fluoropyridine	1.2	90
9	2-Fluoropyridine	1.5	90
10	2-Fluoropyridine	2.0	90
11	2-Fluoropyridine	3.0	88
12	2-Fluoropyridine	0.5	81

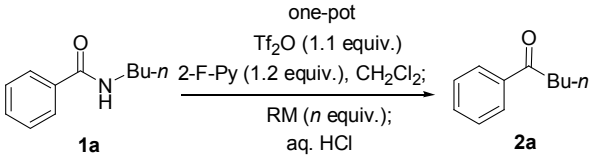
^a Isolated yield.

接着,我们以仲酰胺**1a**为底物,以 Tf_2O /2-F-Py为仲酰胺活化体系,探讨有机金属试剂对仲酰胺经 Tf_2O 活化形成的中间体的加成情况(表2)。由表2可看出,碱

性较强的有机锂试剂与 Tf_2O 活化后的仲酰胺反应时,可能因为发生酰胺羰基 α 位去质子化以及自身偶联等副反应,导致加成效果较差,产率只有 29% (Entry 1); 碱性稍低的有机镁试剂的结果令人鼓舞,收率提高到 52% (Entry 2); 亲核性较弱的有机锌试剂也可以进行反应,但由于活性不够导致产率较低,仅为 36% (Entry 3); 而以碱性较弱但亲核性较强的有机铈试剂^[24]加成效果最好,无论由 RLi 或 RMgX 与 CeCl_3 形成的有机铈试剂或络合物均有好的产率(87%~90%, Entries 4 and 5). 相对而言,由格氏试剂得到的有机铈试剂的反应效果更好,这可能与由格氏试剂制备的有机铈试剂稳定性较好有关. 此外,比较表 2 栏 4~8 可以看出,以 3.0 equiv. 的有机铈试剂用量为佳.

表 2 有机金属试剂的筛选

Table 2 Screen of organometallic reagents



Entry	RM	<i>n</i>	Yield ^a /%
1	<i>n</i> -BuLi	3.0	29
2	<i>n</i> -BuMgBr	3.0	52
3	<i>n</i> -BuZnI	3.0	36
4	<i>n</i> -BuLi/CeCl ₃	3.0	87
5	<i>n</i> -BuMgBr/CeCl ₃	3.0	90
6	<i>n</i> -BuMgBr/CeCl ₃	4.0	89
7	<i>n</i> -BuMgBr/CeCl ₃	2.5	85
8	<i>n</i> -BuMgBr/CeCl ₃	2.0	64

^a Isolated yield. 2-F-Py=2-fluoropyridine.

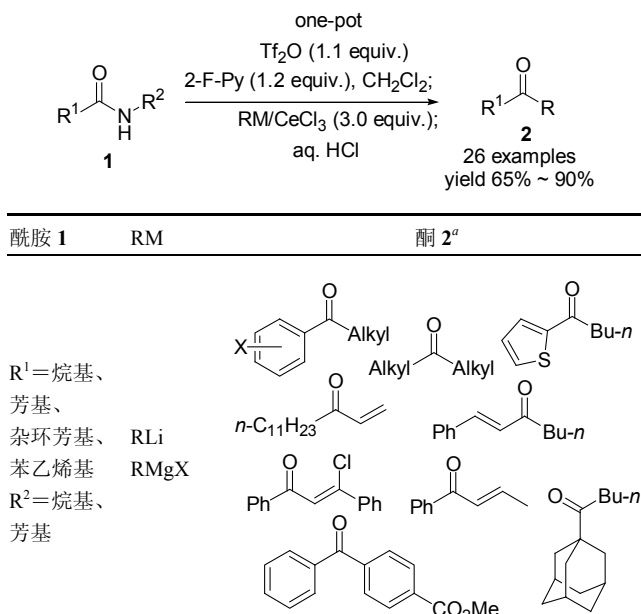
为此,我们确立了仲酰胺去胺基烷基化反应制备酮的优化条件为:在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下,1.1 equiv.的 Tf_2O 缓慢滴加到1.0 equiv.的仲酰胺和1.2 equiv.的2-F-Py的二氯甲烷溶液(0.25 mol/L)中,接着在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应10 min后,一次性加入3.0 equiv.的有机铈试剂或络合物($-78\text{ }^\circ\text{C}$),继续搅拌1 h,最后用HCl水溶液(2 mol/L)淬灭反应.

在完成了反应条件的优化后,我们接下来进行底物拓展来验证该方法的底物适用性.结果表明,该方法具有较好的底物适用性(表 3).一方面,各种不同的仲酰胺,包括芳香族仲酰胺、脂肪族仲酰胺和 α,β -不饱和仲酰胺等,都可以顺利地转化为相应的酮,产率为65%~90%^[20].另一方面,各种不同的有机铈试剂,包括烷基、芳基、乙烯基、苯乙炔基铈试剂也都可以顺利作为亲核试剂与活化后的仲酰胺进行反应制备相应的酮.

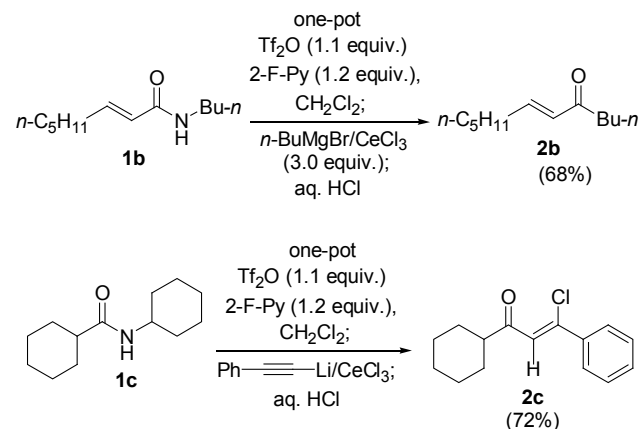
值得一提的是, α,β -不饱和仲酰胺**1b**经 $\text{Tf}_2\text{O}/2\text{-F-Py}$ 活化($-78\text{ }^\circ\text{C}$, then $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min)后,与丁基铈试剂 $n\text{-BuMgBr}/\text{CeCl}_3$ 反应,以68%的产率得到酮**2b**(图 2).该反应具有很好的1,2-加成选择性,可方便地用于合成

表 3 有机铈试剂与仲酰胺的去胺基烷基化反应

Table 3 The deaminative alkylation of secondary amides with organocerium reagents



^a Reaction conditions: (1) amide (1.0 mmol), 2-fluoropyridine (1.2 mmol), Tf_2O (1.1 mmol), CH_2Cl_2 (4 mL), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, then $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min; (2) RM/CeCl_3 (3.0 mmol), $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 h; (3) aq. HCl (2 mol/L, 5 mL), r.t., 2 h.

图 2 仲酰胺**1b**和**1c**的去胺基烷基化反应Figure 2 The deaminative alkylation of secondary amides of **1b** and **1c**

α,β -不饱和酮^[25].此外,当用苯乙炔基铈试剂与活化的仲酰胺**1c**的活化中间体反应时,以72%的产率得到 β -氯- α,β -不饱和酮**2c**.酮**2c**的生成显然是由于用HCl水溶液淬灭反应时,体系中大量存在的氯离子进一步进攻炔酮所形成的.该方法可望应用于其它 β -氯- α,β -不饱和酮类化合物的制备,后者是合成许多杂环的关键中间体^[26].

2.2 炔基铈试剂与仲酰胺的去胺基烷基化反应(炔基铈试剂的酰化反应)

为了进一步探索仲酰胺活化中间体的反应活性,我们研究了碱性更弱的炔基铈试剂^[27]与 Tf_2O 活化后的

仲酰胺的反应. 仲酰胺 **1a** 经 $\text{Ti}_2\text{O}/2\text{-F-Py}$ 活化 ($-78\text{ }^\circ\text{C}$, then $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min) 后, 与现场制备的苯乙炔基硼试剂反应, 进而用 HCl 水溶液淬灭反应, 以 58% 的产率得到 β -氯- α,β -不饱和酮 **2d** (图 3). 该结果进一步说明了用 HCl 水溶液淬灭反应时, 体系中的氯离子可进一步进攻炔酮. 有意义的是, 当改用乙酸水溶液淬灭反应后, 以 65% 的产率得到炔酮 **2e**. 值得一提的是, 炔酮类化合物是合成呋喃类、吡唑类等杂环的关键中间体^[28].

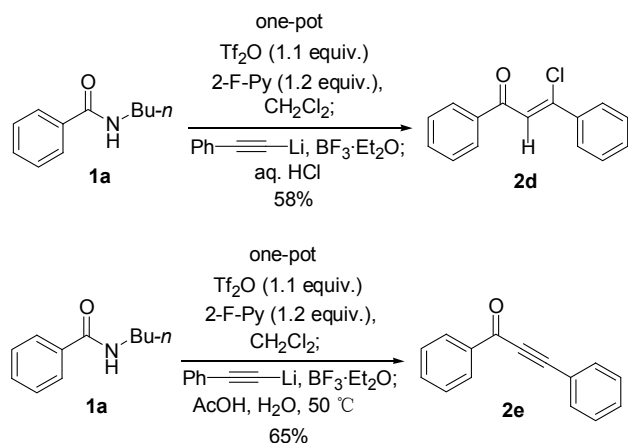


图 3 炔基硼试剂与仲酰胺 **1a** 的去胺基烷基化反应
Figure 3 The deaminative alkylation of secondary amide **1a** with alkynylborane reagents

2.3 烯丙基三甲基硅烷与仲酰胺的去胺基烷基化反应 (烯丙基三甲基硅烷的还原酰化反应)

随后, 我们进一步探索了温和亲核性的烯丙基三甲基硅烷与 Ti_2O 活化后的仲酰胺的反应. 仲酰胺 **1d** 经 $\text{Ti}_2\text{O}/2\text{-F-Py}$ 活化 ($-78\text{ }^\circ\text{C}$, then $0\text{ }^\circ\text{C}$, 10 min) 后, 与烯丙基三甲基硅烷反应, 而后经 HCl 水溶液淬灭反应, 以 67% 的产率得到三甲基硅基(TMS)保留的酮 **2f** (图 4).

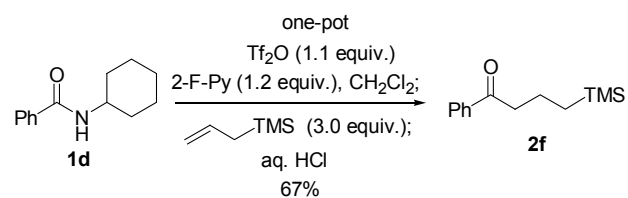


图 4 烯丙基三甲基硅烷与仲酰胺 **1d** 的去胺基烷基化反应
Figure 4 The deaminative alkylation of secondary amide **1d** with allyltrimethylsilane

2.4 反应机理探讨

根据以上实验结果, 同时结合文献报道^[21], 我们推测仲酰胺直接去胺基烷基化制备酮的可能反应机理是, 仲酰胺 **1** 首先经 $\text{Ti}_2\text{O}/2\text{-F-Py}$ 活化后形成强亲电性的脲鎓中间体 **A**, 然后有机铈试剂或其它亲核试剂进攻脲鎓中间体 **A** 形成亚胺 **3**, 最后经酸性水解得到酮 **2** (图 5). 值得一提的是, 加成产物亚胺 **3** 也可分离得到^[12].

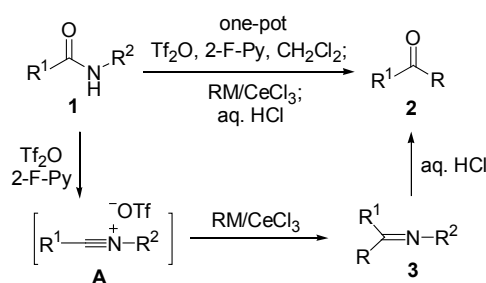


图 5 仲酰胺直接转化为酮的可能机理
Figure 5 Plausible mechanism for the direct transformation of secondary amides into ketones

考虑到脲鎓中间体 **A** 具有很强的亲电性, 于是, 我们尝试了用弱亲核性的烯烃如苯乙烯来捕获脲鎓中间体 **A**. 可喜的是, 仲酰胺 **1d** 经 $\text{Ti}_2\text{O}/2\text{-F-Py}$ 活化后, 与苯乙烯反应, 经水解后以 66% 的产率得到酮 **2g** (图 6). 这一结果初步验证了脲鎓中间体 **A'** 的生成. 随后, 脲鎓中间体 **A'** 与苯乙烯反应形成的碳正离子中间体 **B**, 随后发生 1,5-负氢迁移得到中间体 **C**^[29]. 最后中间体 **C** 经水解产生酮 **2g**.

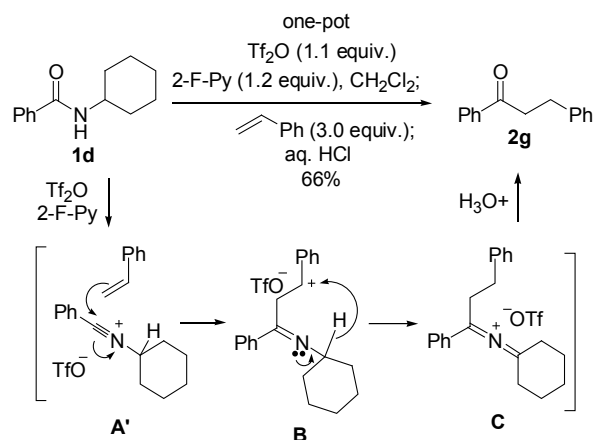


图 6 苯乙烯与仲酰胺 **1d** 的去胺基烷基化反应及其可能机理
Figure 6 The deaminative alkylation of secondary amide **1d** with styrene and a plausible mechanism

为了进一步验证该反应的机理, 我们探索了内酰胺的反应. 为此, γ -内酰胺 **4** 经 $\text{Ti}_2\text{O}/2\text{-F-Py}$ 活化后, 加入丁基铈试剂 $n\text{-BuMgBr}/\text{CeCl}_3$. 然而, 没有得到相应的亚胺 **5** (图 7). 这可能与 γ -内酰胺无法形成脲鎓中间体有关. 该结果从侧面进一步证明了 Ti_2O 参与的仲酰胺去胺基烷基化反应经过脲鎓中间体 **A**.

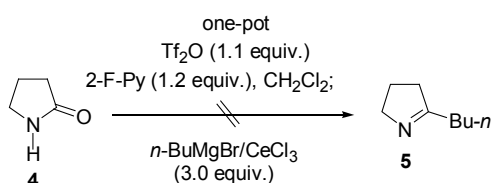


图 7 内酰胺 **4** 的去胺基烷基化反应尝试
Figure 7 An attempt for the deaminative alkylation of lactam **4**

3 结论

我们发展了具有普适性的仲酰胺经去胺基烷基化反应直接转化为酮的方法. 在本方法中, 有机铈试剂、炔基硼试剂、烯丙基三甲基硅烷以及低亲核性的苯乙烯均可以与仲酰胺活化中间体进行去胺基烷基化反应, 从而合成相应的酮, 包括烷基-烷基酮、烷基-芳基酮、芳基-芳基酮、 α,β -不饱和酮以及 β -氯- α,β -不饱和酮等. 由于酮是有机合成的多用途中间体, 该方法具有重要的合成价值. 有意义的是, 该法展示了通过分子活化, 可使仲酰胺成为形式上的酰化试剂, 不但可与有机金属试剂反应, 还可与烯丙基三甲基硅烷和苯乙烯进行还原酰化反应. 值得一提的是, 在我们的工作完成之际, Charette小组也通过高稀释技术(在 0.04 mol/L 的二氯甲烷中)实现了仲酰胺到酮的高化学选择性转化^[19]. 不过, 他们用有机铈试剂反应时仅得到 15% 的收率. 因此, 这两种独立发表的方法具有互补性.

4 实验部分

4.1 由仲酰胺直接合成酮的一般实验操作方法

在氮气氛围保护、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 向仲酰胺(1.0 mmol, 1.0 equiv.)和 2-氟吡啶(103 μL , 1.2 mmol, 1.2 equiv.)的二氯甲烷(4 mL)溶液中, 缓慢滴加三氟甲磺酸酐(185 μL , 1.1 mmol, 1.2 equiv.), 接着将反应瓶置于冰水浴中, 反应 10 min. 然后, 有两种不同的操作: (1)当有机金属试剂作为亲核试剂时: 用双头针把反应液转移到新制的有机铈试剂或有机硼试剂(3.0 mmol, 3 equiv.)中, 并在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下继续搅拌 1 h. (2)当烯丙基三甲基硅烷和苯乙烯作为亲核试剂时: 直接往反应液中加入亲核试剂(3.0 mmol, 3 equiv.), 并在室温下继续搅拌 3 h, 最后, 分别加入 5 mL 盐酸水溶液(2 mol/L), 并在室温下搅拌 2 h, 分出有机层, 水相用 Et_2O (10 mL \times 3)萃取. 合并的有机层用饱和食盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩. 粗产物用硅胶柱层析分离提纯, 从而得到相应的酮.

4.2 产物分析与表征

(*E*)-6-十二碳烯-5-酮(**2b**)^[30]: 产率 68%, 无色油状液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.28~1.64 (m, 10H), 2.21 (tdd, $J=7.0, 7.0, 1.6$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.09 (dt, $J=16.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.83 (dt, $J=16.0, 7.0$ Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 13.8, 13.9, 22.4 (2C), 26.4, 27.8, 31.3, 32.4, 39.8, 130.3, 147.3, 200.9; IR (KBr): 3032, 2958, 2930, 2859, 1699, 1676, 1379, 1194, 983 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 205 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

(*Z*)-3-氯-1-环己基-3-苯基-2-丙烯-1-酮(**2c**)^[31]: 产率 72%, 淡黄色油状液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20~1.45 (m, 5H), 1.65~1.98 (m, 5H), 2.56~2.64 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.35~7.45 (m, 3H), 7.65~7.71 (m,

2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 25.6 (2C), 25.8, 28.3 (2C), 51.6, 122.7, 127.2 (2C), 128.5 (2C), 130.4, 137.6, 142.5, 201.5; IR (KBr): 3060, 2930, 2854, 1693, 1589, 1447, 1144, 762, 692 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 271 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

(*Z*)-3-氯-1,3-二苯基-2-丙烯-1-酮(**2d**)^[31]: 产率 58%, 淡黄色油状液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (s, 1H), 7.40~7.52 (m, 5H), 7.55~7.61 (m, 1H), 7.72~7.78 (m, 2H), 7.97~8.02 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 121.5, 127.1 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 128.6 (2C), 130.5, 133.3, 137.3, 137.7, 143.2, 189.8; IR (KBr): 3060, 3034, 1664, 1598, 1575, 1448, 1237, 1208, 758, 689 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 265 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

1,3-二苯基-2-丙炔-1-酮(**2e**)^[32]: 产率 65%, 白色固体, m.p. 47~48 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.49~7.70 (m, 8H), 8.21~8.25 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 86.9, 93.1, 120.1, 128.6 (2C), 128.7 (2C), 129.5 (2C), 130.8, 133.0 (2C), 134.1, 136.9, 178.0; IR (KBr): 3082, 3061, 2918, 2851, 2199, 1641, 1598, 1490, 1316, 1286, 1209, 1012, 757, 697 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 229 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

1-苯基-4-三甲基硅基-1-丁酮(**2f**): 产率 67%, 无色油状液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.03 (s, 9H), 0.57~0.64 (m, 2H), 1.73~1.82 (m, 2H), 3.01 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.44~7.60 (m, 3H), 7.95~8.01 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : -1.8 (3C), 16.6, 19.1, 43.3, 128.0 (2C), 128.5 (2C), 132.8, 137.1, 200.6; IR (KBr): 3063, 2952, 2892, 1687, 1598, 1361, 1248, 1219, 859, 837, 736, 691 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 243 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100); HRESIMS calcd for $[\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NaOSi}]^+(\text{M}+\text{Na}^+)$ 243.1176, found 243.1183.

1,3-二苯基-1-丙酮(**2g**)^[33]: 产率 66%, 白色固体, m.p. 69~70 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.30 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.15~7.60 (m, 8H), 7.94~7.98 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 30.1, 40.4, 126.1, 128.0 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (2C), 133.0, 136.8, 141.3, 199.2; IR (KBr): 3083, 3061, 3025, 2951, 2922, 2865, 1682, 1596, 1495, 1448, 1365, 1210, 744, 690 cm^{-1} ; MS (ESI) m/z (%): 233 ($\text{M}+\text{Na}^+$, 100).

References

- [1] Li, C.-J.; Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2008**, *105*, 13197.
- [2] For a recent review, see: Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492.
- [3] For leading reviews, see: (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619 and 2143; (b) Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354.
- [4] For a leading book, see: *Multicomponent Reactions*, Eds.: Zhu, J.-P.; Bienaymé, H., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [5] Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Witulski, B. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7505.

- [6] Xu, C.-P.; Xiao, Z.-H.; Zhuo, B.-Q.; Wang, Y.-H.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7834.
- [7] Liu, X.-K.; Zheng, X.; Ruan, Y.-P.; Ma, J.; Huang, P.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1275.
- [8] Wang, Y.-H.; Ye, J.-L.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 6504.
- [9] Zheng, J.-L.; Liu, H.; Zhang, Y.-F.; Zhao, W.; Tong, J.-S.; Ruan, Y.-P.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 257.
- [10] Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 3037.
- [11] (a) Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Ye, K.-Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 12792; (b) Liao, J.-C.; Xiao, K.-J.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2012**, 68, 5297.
- [12] Xiao, K.-J.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8314.
- [13] (a) Shi, Z.; Li, B.; Wan, X.; Cheng, J.; Fang, Z.; Cao, B.; Qin, C.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5554; (b) Wang, X.; Leow, D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13864; (c) Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 15362; (d) Chen, Q.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 428.
- [14] For a recent review, see: Trost, B. M.; Brindle, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1600.
- [15] For selected reviews, see: (a) Abell, A. D.; Edmonds, M. K. In *Organophosphorus Reagents*; Ed.: Murphy, P. J., Oxford University Press, Oxford, **2004**, p. 99; (b) Kolodiazny, O. I. *Phosphorus Ylides: Chemistry and Applications in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, New York, **1999**; (c) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- [16] For a recent review, see: Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 2, 171.
- [17] (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815. For a recent review, see: (b) Balasubramaniam, S.; Aiden, I. S. *Synthesis* **2008**, 3707.
- [18] Martín, R.; Romea, P.; Tey, C.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *Synlett* **1997**, 1414.
- [19] Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, 4, 228. This work appeared while we were submitting our own manuscript. The two methods are complementary as a general methodology for the transformation of secondary amides to ketones in terms of the scope, reaction conditions and nucleophiles used.
- [20] Xiao, K.-J.; Wang, A.-E.; Huang, Y.-H.; Huang, P.-Q. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, DOI: 10.1002/ajoc.201200066.
- [21] For reviews on the chemistry of triflic acid and its derivatives, see: (a) Stang, P. J.; White, M. R. *Aldrichimica Acta* **1983**, 16, 15. (b) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3077. For selected recent examples, see: (c) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11829; (d) Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10096; (e) Zhou, H.-B.; Liu, G.-S.; Yao, Z.-J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6270; (f) Cui, S.-L.; Wang, J.; Wang, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13526; (g) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 18; (h) Dong, Q.-L.; Liu, G.-S.; Zhou, H.-B.; Lin, C.; Yao, Z.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 10, 1636.
- [22] Harder, I.; Hanack, M. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 3004.
- [23] Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1341.
- [24] For the preparation of organocerium reagents from RLi, see: (a) Imamoto, T.; Sugiura, Y.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4233. For the preparation of organocerium complexes from RMgX, see: (b) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392. For a recent review, see: (c) Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Sambri, L. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6104.
- [25] *Enones*, Eds.: Patai, S.; Rappoport, Z., Wiley, Chichester, **1989**, Vol. 1.
- [26] (a) Pohland, A. E.; Benson, W. R. *Tetrahedron* **1966**, 66, 161; (b) Iwai, T.; Fujihara, T.; Terao, J.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1268.
- [27] Yamaguchi, M.; Waseda, T.; Hirao, I. *Chem. Lett.* **1983**, 12, 35.
- [28] For the synthesis of furans, see: (a) Jeevanandam, A.; Narkunan, K.; Ling, Y.-C. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6014; (b) Kel'in, A. V.; Gevorgyan, V. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 95. For the synthesis of pyrazoles, see: (c) Wang, X.; Tan, J.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3107; (d) Grotjahn, D. B.; Van, S.; Combs, D.; Lev, D. A.; Schneider, C.; Rideout, M.; Meyer, C.; Hernandez, G.; Mejorado, L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9200.
- [29] For a related mechanism involving an intramolecular hydride transfer to give an immonium ion, see: Heathcock, C. H.; Kath, J. C.; Ruggeri, R. B. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1120.
- [30] Fukuda, Y.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2013.
- [31] Hosseini-Sarvari, M.; Mardaneh, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**, 84, 778.
- [32] Liu, J.; Peng, X.; Sun, W.; Zhao, Y.; Xia, C. *Org. Lett.* **2008**, 18, 3933.
- [33] Kawakami, T.; Miyatake, M.; Shibata, I.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 376.

(Cheng, B.; Lu, Z.)