不对称双酸催化 3,4-二氢-2H-吡喃的反电子 Hetero-Diels-Alder 反应

吕健 钟兴仁 程津培 罗三中*

(中国科学院化学研究所 北京分子科学国家实验室 分子识别与功能院重点实验室 北京 100190)

摘要 研究了双酸催化剂不对称催化烯醚和 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的反电子 Hetero-Diels-Alder (HDA) 反应, 为手性合成 3,4-二氢-2H-吡喃类化合物提供了一种新的催化合成方法。InBr₃ 与手性磷酸钙盐 Ca(1c)₂ 组合的手性双路易斯酸催化体系能够有效催化 3,4-二氢-2H-吡喃和 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的反电子 HDA 反应, 反应给出优秀的产率(最高达 98%), 中等到良好的非对映选择性(最高达 89 : 11)和良好到优秀的对映选择性(最高可达 94%)。并且该双酸催化体系也能成功实现其它烯醚(如: 2,3-二氢-2H-呋喃, 乙烯基乙醚)的 HDA 反应, 获得优秀的非对映选择性(>94 : 6)和良好的对映选择性。

关键词 不对称催化; Hetero-Diels-Alder 反应; 三溴化铟; 手性磷酸钙盐; 3,4-二氢-2H-吡喃

Asymmetric Binary-Acid Catalysis in the Inverse-Electron-Demanding Hetero-Diels-Alder Reaction of 3,4-Dihydro-2H-Pyran

Lv, Jian Zhong, Xingren Cheng, Jin-Pei Luo, Sanzhong*

(Beijing National Laboratory for Molecular Sciences (BNLMS), CAS Key Laboratory of Molecular Recognition and Functions, Institute of Chemistry, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

Abstract Chiral dihydropyrans are important structural units in a plethora of bio-active natural products. Inverse-electron-demanding hetero-Diels-Alder reaction between α,β -unsaturated enones/enals and olefins represents one of the most straightforward pathway to access chiral dihydropyrans moieties. Though this reaction has been much explored in asymmetric catalysis, new catalytic strategy or catalysts are still desirable in order to further address the limited scopes and applicability. Previously, we have developed asymmetric binary acid catalysis (ABC) as a powerful combinatorial approach for chiral strong acid catalysis. In principle, the ABC strategy utilizes chiral Brønsted acid, e.g. chiral phosphoric diester acid, as dual ligand and acid, in concert with typical metal Lewis acid, resulting in synergistic catalysis due to their mutually enhanced acidity/electrophilicity as well as the endowed multi-activation sites. To advance the application of ABC strategy in the above mentioned reaction, we have found that the use of metal salt of chiral phosphoric acid instead of free phosphoric acid in the presence of an achiral Lewis acid, led to much improved activity and stereoselectivity, thus providing a conceptual advance to include two Lewis acids combinations in ABC catalysis. The obtained optimal Lewis acids combination, InBr₃ and Ca(1c)₂, was found to be an effective and selective catalyst for the HDA reaction of 3,4-dihydro-2H-pyrans. In the presence of InBr₃ (2.5 mol%) and Ca(1c) (2.5 mol%), the reaction occurred smoothly to afford the desired 3,4-dihydro-2H-pyrans in high yield (85%—98%), with moderate to excellent diastereoselectivity (70 : 30—99 : 1, *endo/exo*) and enantioselectivity (up to 94% *ee*) under 25 °C in CH₂Cl₂. Different enol ethers **2** and β,γ -unsaturated α -ketoesters **3** all worked well with excellent diastereoselectivity (94 : 6) and good enantioselectivity under the optimal reaction conditions.

Keywords asymmetric catalysis; Hetero-Diels-Alder reaction; indium bromide; chiral calcium phosphate; 3,4-dihydro-2H-pyran

1 引言

3,4-二氢-2H 或四氢吡喃环类化合物是一类重要的有机合成模块, 这类化合物大多数是从海洋生物中分离提取出来的具有生物活性的天然产物(图 1)^[1]。例如: 海洋生物毒素刺尾鱼毒素(maitotoxin)作为一种生物高分子, 具有非常独特的性质, 分子本身就含有 28 个四氢吡喃环片段, 是天然毒素中最强的一种^[2]; Xyloketal A~E 是 2001 年由中山大学林永成研究小组从海洋#2508 真菌

中分离出来的一系列结构独特的四氢吡喃环类化合物, 其中 Xyloketal A 已证明对阿兹海默氏病有一定的疗效^[3]; 最近, Gerwick 研究小组从海洋蓝藻中分离出来的四氢吡喃环化合物 Cyanolide A, 它的二聚体对于 *Biomphalaria glabrata* 菌展现了优良生物活性(LC₅₀ = 1.2 μ mol/L)^[4], 由于其独特的生物活性和有趣的结构引起了合成工作者的浓厚兴趣, 到目前为止已有多例全合成的相关报道^[5]。

* E-mail: luosz@iccas.ac.cn; Tel.: 0086-010-62554446

Received June 26, 2012; published July 12, 2012.

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

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20972163, 21025208) and 973 program (No. 2012CB82160).

项目受国家自然科学基金(Nos. 20972163, 21025208)和 973 项目(No. 2012CB82160)资助。

图 1 含吡喃环化合物的天然产物: 刺尾鱼毒素 ABCDEFG 片段 I, Xyloketal A II, Xyloketal E III, Cyanolide A IV

Figure 1 Natural products including dihydropyran subunits: ABCDEFG fragment I of maitotoxin, Xyloketal A II, Xyloketal E III, Cyanolide A IV

在大量合成 3,4-二氢吡喃环化合物的方法中, α,β -不饱和羰基化合物与富电子烯烃的 Hetero-Diels-Alder 反应是最为重要的方法之一^[6]。到目前为止, 关于不对称催化这一反应的方法还十分有限, 主要集中在手性金属络合物催化: 包括早期由 Evans^[7]和 Jørgensen^[8]等发展的手性 Box-Cu(II) 催化剂, 能很好地实现 α,β -不饱和羰基化合物的不对称 HDA 反应; 随后, 不同的研究小组使用各种手性金属络合物催化剂, 如: Cr(III)^[9]、Sc(III)^[10]、Er(III)^[11]和 Cu(II)^[12]等, 催化该反应也同样获得了成功。然而, 大多数 HDA 反应为了获得更高的产率和对映选择性, 往往通过降低温度或提高催化剂用量来实现。因此, 发展一种新的催化体系, 在温和条件下, 高效、高选择性地实现 HDA 反应仍是十分必要且极具挑战性的。

最近, 我们小组发展了不对称双酸催化策略, 即简单的将手性磷酸(图 2)和传统的 Lewis 酸混合催化一系列不对称反应^[13]。由于双酸催化体系具有多个酸中心, 可以提高 Brønsted 酸、Lewis 酸或彼此的酸性, 其中手性磷酸既作为质子酸, 也可以作为金属的中性配体, 从而实现多位点催化活化底物的目的。前期工作中, 我们以双酸催化剂 InBr₃/Penta-F **1c** (1 mol%) 高对映选择性地实现了 β,γ -不饱和 α -酮酸酯与取代环戊二烯的 HDA 反应(>99% ee)^[13c]。接下来, 我们拟拓展双酸催化体系到少有报道的 3,4-二氢-2H-吡喃的不对称反电子 Hetero-Diels-Alder 反应。研究发现, 使用手性磷酸钙盐

而非自由的磷酸与 InBr₃ 结合能够给出更好的催化活性和选择性, 这可被认为是双酸催化从自由质子酸与 Lewis 酸组合到双 Lewis 酸组合在概念上和方法上的进一步拓展。

图 2 手性双酸催化策略和选用的手性磷酸 **1**

Figure 2 The asymmetric binary acid strategy and chiral phosphoric acid **1**

2 结果与讨论

2.1 不同 Lewis 酸对反应的立体选择性的影响考察

首先在 25 °C 的条件下, 我们使用 3,4-二氢-2H-吡喃 **2a** (0.50 mmol), β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **3a** (0.10 mmol) 为反应底物, 二氯甲烷为溶剂, 以手性磷酸 **1a** (5.0 mol%) 为 Brønsted 酸催化剂, 对不同的 Lewis 酸(2.5 mol%) 进行了筛选(表 1)。

当只有手性磷酸 **1a** 时, 反应不能进行(Entry 1, 表 1)。在双酸催化剂的存在下, 选用不同的 Lewis 酸(如: In(III), Er(III), Sc(III) 和 Cu(II) 盐), 反应活性存在很大的差别(表 1), 其中 Lewis 酸 Er(OTf)₃ 不能催化 HDA 反应(Entry 8, 表 1); 而 Lewis 酸 In(OTf)₃ 和 Sc(OTf)₃ 的催化活性非常高(Entries 6 和 9), 反应在 1 min 内就可以完成, 但是令人遗憾的是, 对映选择性偏低(ee < 20%); 有趣的是, Lewis 酸 Cu(OTf)₂ 也可以催化 HDA 反应, 并且构型发生了翻转, 但由于对映选择性偏低因此未对其进行进一步研究。此外, 我们对 Lewis 酸 In(III) 的抗衡阴离子进行筛选, 令人满意的是, Lewis 酸 InBr₃ 获得了中等的立体选择性(ee = 40%, dr = 73 : 27, Entry 4, 表 1), 并且在反应中加入 4 Å 分子筛, 产率和立体选择性都有所提高(Entry 5, 表 1)。因此, 我们利用 InBr₃ 作为最合适的 Lewis 酸催化剂对反应的其它条件进行筛选。

2.2 不同手性磷酸对反应的立体选择性的影响考察

在 25 °C 的条件下, 我们使用 3,4-二氢-2H-吡喃 **2a** (0.50 mmol), β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **3a** (0.10 mmol) 为反应底物, 二氯甲烷为溶剂, 以 InBr₃ 为 Lewis 酸(2.5 mol%), 对不同的手性磷酸 **1** (5.0 mol%) 进行筛选(表 2)。

表1 不同 Lewis 酸筛选

Table 1 Screen of different Lewis acid

Entry ^a	Lewis acid	Time/h	Yield ^b /%	<i>dr</i> ^c /%	<i>ee</i> ^d /%
1	None	24	NR ^e	—	—
2	InF ₃	24	NR ^e	—	—
3	InCl ₃	24	31	68 : 32	37
4	InBr ₃	24	35	73 : 27	40
5 ^f	InBr ₃	24	50	70 : 30	60
6	In(OTf) ₃	1 min	82	64 : 36	20
7	In(BArF) ₃	24	20	84 : 16	35
8	Er(OTf) ₃	24	NR ^e	—	—
9	Sc(OTf) ₃	1 min	85	68 : 32	11
10	Cu(OTf) ₂	12	64	62 : 38	—12

^a General conditions: **2a** (0.3 mmol), **3a** (0.1 mmol), **1a** (5 mol%), Lewis acid (2.5 mol%), at room temperature, in CH₂Cl₂; ^b Isolated product yield; ^c Diastereoselectivities were determined by ¹H NMR; ^d Enantioselectivities were determined by HPLC analysis; ^e No reaction; ^f Add 4 Å MS (20 mg).

对于不同手性磷酸的筛选后(Entries 1~3, 表2), 我们发现, 大位阻磷酸在我们的双酸催化体系中效果不佳, 甚至不能发生反应(Entry 2, 表2); 当选用催化剂 **1c** 时, 对映选择性有了明显的提高(81% *ee*, Entry 3, 表2), 但是反应活性方面的问题依然没有解决. 令人欣喜的是, 当把手性磷酸 **1a** 的氢质子被碱金属或碱土金属置换之后, 催化剂的活性有了大幅度的提高(产率 > 90%), 虽然有时对映选择性会有所下降(Entries 4~6, 表2). 最终我们发现, 当催化剂为 InBr₃/Ca(**1c**)₂ 时, 产率(98%), 非对映选择性(*dr* = 85 : 15)和对映选择性(92% *ee*)都获得了最好的结果. 此外, 我们发现, 当不加入 Lewis 酸 InBr₃ 时, 反应不能进行; 当只加入 Lewis 酸 InBr₃ 时, 产率和非对映选择性都很低, 并生成大量的副产物. 由此可见, 双 Lewis 酸协同作用, 有利于催化 3,4-二氢-2H-吡喃的反电子需求 HDA 反应. 到目前为止, 虽然我们对双 Lewis 酸[InBr₃/Ca(**1c**)₂, 1 : 1]的结合模式以及催化反应的机理还不十分清楚, 但结合我们的前期研究和文献报道^[13], 手性磷酸具有双齿配位的结构特征, 有可能与 Ca(II)和 In(III) 形成双金属络合物, 催化 HDA 反应.

2.3 不同溶剂和温度对反应的立体选择性的影响考察

在 25 °C 的条件下, 我们使用 3,4-二氢-2H-吡喃 **2a** (0.50 mmol), β,γ-不饱和 α-酮酸酯 **3a** (0.10 mmol)为反应底物, 以 InBr₃ 为 Lewis 酸(2.5 mol%), Ca(**1c**)₂ 为手性磷酸盐(2.5 mol%), 对不同溶剂进行筛选(表3).

从表3中结果可以看出, 不同溶剂对反应的产率和立体选择性具有明显影响. 溶剂为乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚等这些易与 Lewis 酸发生配位的溶剂时, 反应将不

表2 不同手性磷酸筛选

Table 2 Screen of different chiral phosphoric acid

Entry ^a	CPA	Yield ^b /%	<i>dr</i> ^c /%	<i>ee</i> ^d /%
1	1a	50	70 : 30	60
2	1b	NR ^e	—	—
3	1c	52	80 : 20	81
4	Li(1a)	90	80 : 20	56
5	Na(1a)	92	80 : 20	57
6 ^f	Mg(1a) ₂	90	82 : 20	23
7 ^f	Ca(1a) ₂	95	80 : 20	65
8 ^f	Ca(1b) ₂	80	83 : 17	3
9 ^f	Ca(1c) ₂	98	85 : 15	92
10 ^g	Ca(1c) ₂	NR ^e	—	—
11	None	55	60 : 40	—

^a General conditions: **2a** (0.3 mmol), **3a** (0.1 mmol), **1** (5 mol%), InBr₃ (2.5 mol%), at room temperature, in CH₂Cl₂; Entries 1—3, 24 h, Entries 4—11, 4 h; ^b Isolated product yield; ^c Diastereoselectivities were determined by ¹H NMR; ^d Enantioselectivities were determined by HPLC analysis; ^e No reaction; ^f M(**1**)₂ (2.5 mol%); ^g InBr₃ (0 mol%).

表3 不同溶剂和温度的筛选

Table 3 Screen of different solvents and temperature

Entry ^a	Solvent	Yield ^b /%	<i>dr</i> ^c /%	<i>ee</i> ^d /%
1	CH ₂ Cl ₂	98	85 : 15	92
2	CHCl ₃	94	84 : 16	86
3	CH ₂ ClCH ₂ Cl	95	77 : 23	93
4	CH ₃ CO ₂ CH ₃	NR ^e	—	—
5	PhCH ₃	73	87 : 13	81
6	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	92	70 : 30	2
7	THF	NR ^e	—	—
8	Ether	NR ^e	—	—
9 ^f	CH ₂ Cl ₂	85	80 : 20	88

^a General conditions: **2a** (0.3 mmol), **3a** (0.1 mmol), Ca(**1c**)₂ (2.5 mol%), InBr₃ (2.5 mol%), at room temperature, in solvent; ^b Isolated product yield; ^c Diastereoselectivities were determined by ¹H NMR; ^d Enantioselectivities were determined by HPLC analysis; ^e No reaction; ^f At 0 °C, for 12 h.

能发生(Entries 4, 7, 8, 表3). 当反应在正己烷中进行时, 虽然获得较高的产率, 但对映选择性却很差(*ee* < 2%, Entry 6, 表3). 当反应在甲苯中进行时, 虽然非对映选择性有所提高(*endo/exo* = 87 : 13), 但产率和对映选择性都有一定降低. 有意思的是, 当反应溶剂为 1,2-二氯乙烷时, 虽然可以获得与二氯甲烷相似的对映选择性,

但非对映选择性却有所降低, 具体原因尚不清楚(Entry 3, 表 3)。二氯甲烷被证明是该反应的最佳溶剂, 双酸催化剂 $\text{InBr}_3/\text{Ca}(\mathbf{1c})_2$ 在其作为溶剂时表现出了最好的催化反应活性和手性诱导能力(Entry 1, 表 3)。此外, 我们发现将反应温度进一步降低到 0°C 时, 反应产率、对映选择性、非对映选择性都有所降低, 因此, 25°C 为最佳反应温度。

2.4 底物的普适性考察

以筛选出的最佳反应条件: 在 25°C 条件下, 以 InBr_3 (2.5 mol%) 为 Lewis 酸, $\text{Ca}(\mathbf{1c})_2$ (2.5 mol%) 为手性磷酸盐, 二氯甲烷为反应溶剂, $4\text{ \AA}$ 分子筛为添加剂, 进行烯醚 $\mathbf{2a}$ 和不同取代的 β,γ -不饱和 α -酮酸酯化合物 $\mathbf{3}$ 的不对称 Hetero-Diels-Alder 反应, 结果列于表 4 中。

从所得到的结果可以看出, 我们对于所有不同芳基取代酮酸酯底物都能表现出很好的反应活性, 产率最高可达 98% (Entry 1, 表 4); 并且获得良好到优秀的立体选择性(82%~94% *ee*)。然而不同取代基对反应产物的非对映选择性(*endo/exo*)有较大影响: 我们发现芳基取代基为卤素(如: Cl 或 Br)时, 反应可以以良好的非对映选择性(>87:13)得到相应的目标产物(Entries 2~4, 表 4); 而芳基取代基为氟、3-甲基、4-甲基时, *endo* 与 *exo* 的比例仅为 4:1 左右(Entries 5~7, 表 4); 当芳基取代基为甲氧基或芳基为 3-噻吩时, 虽然反应可以获得优秀的产率和对映选择性, 但是非对映选择性将进一步降低到 70:30 左右(Entries 8, 9, 表 4)。

表 4 底物拓展

Table 4 Substrate scope of HDA reaction

Entry ^a	Product	Yield ^b /%	<i>dr</i> ^c /%	<i>ee</i> ^d /%
1		98	85 : 15	92
2		95	87 : 13	94
3		92	89 : 11	91

续表

Entry ^a	Product	Yield ^b /%	<i>dr</i> ^c /%	<i>ee</i> ^d /%
4		97	89 : 11	91
5		82	82 : 18	91
6		88	80 : 20	91
7		89	81 : 19	82
8		72	67 : 33	90
9		90	70 : 30	91

^a General conditions: $\mathbf{2a}$ (0.3 mmol), $\mathbf{3a}$ (0.1 mmol), $\text{Ca}(\mathbf{1c})_2$ (2.5 mol%), InBr_3 (2.5 mol%), at room temperature, in CH_2Cl_2 ; Entries 1—7, 4 h; Entries 8—9, 24 h; ^b Isolated product yield; ^c Diastereoselectivities were determined by ^1H NMR; ^d Enantioselectivities were determined by HPLC analysis.

此外, 双酸催化剂 $\text{InBr}_3/\text{Ca}(\mathbf{1c})_2$ 对于其它烯醚(如: 2,3-二氢-2*H*-呋喃, 乙烯基乙醚等)也有较好的活性。令人满意的是, 这些常见的富电子烯醚的反电子 HDA 反应都获得了优秀的非对映选择性(最高达 99:1)和良好的对映选择性(最高达 86%)的产物。

3 结论

本文利用双酸催化剂[InBr_3 /手性磷酸钙盐 $\text{Ca}(\mathbf{1c})_2$], 考察其在 3,4-二氢-2*H*-吡喃和 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的不对称催化反电子 HDA 反应中的应用。反应获得优秀的产率(最高达 98%), 中等到良好的非对映选择性(最高达

图3 烯醚 **2b**~**2c** 与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **3** 的反电子需求 HDA 反应
Figure 3 Enantioselective inverse-electron-demand HDA reactions of enol ether **2b**~**2c** with **3**

89:11)和良好到优秀的对映选择性(最高可达 94%)。并且双酸催化体系也能成功实现其它烯醚(如: 2,3-二氢-2H-呋喃, 乙烯基乙醚)的 HDA 反应, 获得优秀的非对映选择性(>95:5)和良好的对映选择性。总之, 本工作表明双酸催化体系能很好地催化富电子烯醚(如烯醚类)与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的不对称反电子 HDA 反应; 并且可将不对称双酸催化体系由 Lewis 酸和 Brønsted 酸组合进一步拓展到双 Lewis 酸催化体系, 就此类反应而言, 双 Lewis 酸体系较前者有更高的反应活性和手性诱导能力。此外, 关于双 Lewis 酸 $[\text{InBr}_3/\text{Ca}(\mathbf{1c})_2, 1:1]$ 的结合模式以及催化反应的机理等方面的研究正在进行中。

References

- [1] For selected examples of natural and bioactive unnatural products containing the dihydropyran and tetrahydropyrans moiety, see: (a) Westley, J. W.; Evans, R. H.; Williams, T.; Stempel, A. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 71; (b) Pettit, G. R.; Herald, C. L.; Doubek, D. L.; Herald, D. L.; Arnold, E.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6846; (c) Higa, T.; Tananka, J.; Komesu, M.; Gravalos, D. C.; Puentes, J. L. F.; Bernardinelli, G.; Jefford, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*,

- 7587; (d) Kang, D. G.; Choi, D. H.; Lee, J. K.; Lee, Y. J.; Moon, M. K.; Yang, S. N.; Kwon, T. O.; Kwon, J. W.; Kim, J. S.; Lee, H. S. *Planta Med.* **2007**, *73*, 1436; (e) Xu, Z. L.; Li, Y. Y.; Xiang, Q.; Pei, Z.; Liu, X. L.; Lu, B. T.; Chen, L.; Wang, G. L.; Peng, J. Y.; Lin, Y. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4642.
[2] (a) Murata, M.; Yasumoto, T. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 293; (b) Yasumoto, T.; Bagnins, R.; Randal, J. E.; Banner, A. H. *Nippon Suisan Gakkaishi* **1971**, *37*, 724; (c) Yasumoto, T.; Bagnins, R.; Vernoux, J. P. *Nippon Suisan Gakkaishi* **1976**, *42*, 359; (d) Yasumoto, T.; Nakajima, I.; Bagnis, R.; Adachi, R. *Nippon Suisan Gakkaishi* **1977**, *43*, 1021; (e) Yokoyama, A.; Murata, M.; Oshima, Y.; Iwashita, T.; Yasumoto, T. *J. Biochem.* **1988**, *104*, 184; (f) Nicolaou, K. C.; Aversa, R. J.; Jin, J.; Rivas, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6855.
[3] Lin, Y.; Wu, X.; Feng, S.; Jiang, G.; Luo, J.; Zhou, S.; Vrijmoed, L. L. P.; Jones, E. B. G.; Krohn, K.; Steingrover, K.; Zsila, F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6252.
[4] Pereira, A. R.; McCue, C. F.; Gerwick, W. H. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 217.
[5] (a) Kim, H.; Hong, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2880; (b) Hajare, A. K.; Ravikumar, V.; Khaleel, S.; Bhuniya, D.; Reddy, D. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 963; (c) Yang, Z.; Xie, X.; Jing, P.; Zhao, G.; Zheng, J.; Zhao, C.; She, X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 984; (d) Pabbaraja, S.; Satyanarayana, K.; Ganganna, B.; Yadav, J. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1922; (e) Gesinski, M. R.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9727.
[6] (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Classics in Total Synthesis II*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**; (b) Smith, III A. B.; Fox, R. J.; Razler, T. M. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 675.
[7] (a) Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4895; (b) Evans, D. A.; Olhava, E. J.; Johnson, J. S.; Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3372; (c) Evans, D. A.; Johnson, J. S.; Olhava, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1635.
[8] (a) Thorhauge, J.; Johannsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2404; (b) Audrain, H.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487. (c) Zhuang, W.; Thorhauge, J.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 459; (d) Audrain, H.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11543.
[9] (a) Gademann, K.; Chavez, D. E.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059; (b) Gao, X.; Hall, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9308.
[10] (a) Desimori, G.; Fatta, G.; Mella, M.; Piccinini, F.; Toscanini, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1529; (b) Desimoni, G.; Fatta, G.; Toscanini, M.; Boiocchi, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9478.
[11] Zhu, Y.; Xie, M.; Dong, S.; Zhao, X.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8202.
[12] (a) Zhou, J.; Tang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 429; (b) Zhu, Y.; Chen, X.; Xie, M.; Dong, S.; Qiao, Z.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X.; *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11963.
[13] (a) Lv, J.; Li, X.; Zhang, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096; (b) Lv, J.; Zhang, L.; Zhou, Y.; Nie, Z.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610; (c) Lv, J.; Zhang, L.; Hu, S.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 799; (d) Chen, L.; Zhang, L.; Lv, J.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8891.

(Cheng, B.; Lu, Z.)