

钯催化三组分烯丙基串联反应：化学专一性合成 N-酰亚甲基-2-吡啶酮

姚坤^{†,a} 刘浩^{†,a} 袁乾家^a 刘燕刚^a 刘德龙^{*,a} 张万斌^{*,a,b}

(^a 上海市手性药物分子工程重点实验室 上海交通大学药学院 上海 200240)

(^b 上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

摘要 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮是一类非常重要的结构单元，广泛存在于天然产物和其它具有生物活性的化合物中。其合成通常是通过2-羟基吡啶与相应的亲电试剂发生分子间亲核取代反应。然而，由于2-羟基吡啶的双亲核特性，这一方法往往面临着N/O化学选择性难以控制的问题。报道了一例钯催化三组分烯丙基取代反应，化学专一性地合成难以构建的大位阻*N*-酰亚甲基-2-吡啶酮衍生物，收率最高可达98%，未见有O-烷基化副产物的生成。该反应可以在克级规模下进行，依然取得98%的收率。本方法所得到的*N*-酰亚甲基-2-吡啶酮产物经过简单转化，可方便地制得含吡啶酮结构的非天然氨基酸类化合物。实验结果显示，该三组分反应是经过一个串联的亲核取代和烯丙基取代反应而专一性地合成*N*-酰亚甲基-2-吡啶酮衍生物。

关键词 烯丙基串联反应；三组分；化学专一性；*N*-酰亚甲基-2-吡啶酮

Pd-Catalyzed Three-Component Chemospecific Allylic Substitution Cascade for the Synthesis of *N*-Carbonylmethylene-2-Pyridones

Yao, Kun^{†,a} Liu, Hao^{†,a} Yuan, Qianjia^a Liu, Yangang^a
Liu, Delong^{*,a} Zhang, Wanbin^{*,a,b}

(^a Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, School of Pharmacy, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

(^b School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

Abstract Functionalized *N*-carbonylmethylene-2-pyridones are some of the most important structural motifs and exist in many natural products and bioactive compounds. Thus, the efficient construction of such skeletons has attracted much attention. Generally, the synthesis of *N*-carbonylmethylene-2-pyridones is realized via an intermolecular nucleophilic substitution of 2-hydroxypyridines and appropriate electrophiles. However, the above reactions often suffer from low yields caused by poor O/N chemoselectivities due to the dual nucleophilicity of the 2-hydroxypyridines. As far as the structure is concerned, *N*-carbonylmethylene-2-pyridones can be divided into three sections: a pyridone, a carbonylmethyl group and a side chain. When the side chain is a H atom, the *N*-substituted pyridones can be constructed conveniently via a reaction of 2-hydroxypyridines and primary α -bromocarbonyl compounds in high yields with excellent chemoselectivities. However, when the side chain is not a H atom, for example an alkyl group, only limited examples have been reported and only moderate yields of the desired *N*-substituted pyridine products are obtained by a combination of 2-hydroxypyridines and bulky secondary α -bromocarbonyl compounds, mainly due to the poor O/N chemoselectivities. To achieve a general synthetic pathway for the latter, the following practical strategy was designed. 2-Hydroxypyridines were first treated with primary α -bromocarbonyl compounds to generate the unique *N*-substituted intermediates *in situ*, which then reacted with the side chain electrophiles to give only the *N*-alkylated final products. Thus, a Pd-catalyzed three-component chemospecific allylic substitution cascade has been developed for the synthesis of *N*-carbonylmethylene-2-pyridone derivatives, with the desired products being obtained in up to 98% yield. No *O*-alkylated by-product was observed. The results suggested that the *N*-carbonylmethylene-2-pyridones are constructed via a cascade reaction consisting of a nucleophilic substitution followed by an allylic alkylation. The reaction was performed on a gram scale and the corresponding alkylated product was conveniently converted to a pyridone-containing unnatural amino acid. This methodology allows for the highly chemoselective synthesis of biologically important *N*-carbonylmethylene-2-pyridone derivatives.

Keywords allylic substitution cascade; three-component; chemospecificity; *N*-carbonylmethylene-2-pyridone

* E-mail: dlliu@sjtu.edu.cn; wanbin@sjtu.edu.cn

[†] 共同第一作者。

Received June 13, 2019; published August 14, 2019.

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. 21971162, 21672142, 21620102003, 21831005) and Shanghai Municipal Education Commission (No. 201701070002E00030).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21971162, 21672142, 21620102003, 21831005)和上海市教委(No. 201701070002E00030)资助。

1 引言

N-取代吡啶酮结构单元是一类重要的骨架，广泛存在于天然产物和其它具有生物活性的化合物中^[1]。因此，该类化合物的高效合成吸引了不少有机化学家的关注。传统的合成方法主要集中在使用2-羟基吡啶与相应的亲电试剂发生分子间亲核取代反应制备非官能化的*N*-烷基吡啶酮^[2]。然而，由于2-羟基吡啶的双亲核特性，这一方法往往面临着N/O化学选择性难以控制的问题^[3]。为了解决这一难题，有文献改以2-烷氧基吡啶为底物，在某一催化剂作用下发生分子内重排而专一地生成上述*N*-烷基吡啶酮^[4]。另一方面，官能化的*N*-酰亚甲基

基-2-吡啶酮作为更为重要的结构单元，广泛存在于许多具有重要生物活性的化合物中^[5]，例如抗真菌剂^[5a]、内质网Aβ结合蛋白(EARB)抑制剂^[5d]和酶抑制剂等^[5g](图1)。因此，官能化*N*-酰亚甲基-2-吡啶酮的高效合成在药物化学研究领域也显得尤为重要而备受关注。

就结构而言，官能化的*N*-酰亚甲基-2-吡啶酮分子整体上可以分为三个片段(图1)：吡啶酮(A)、酰亚甲基(B)和侧链R'(C)。当侧链R'是氢原子时，相应的官能化吡啶酮产物(A-B)可通过2-羟基吡啶A-H与相应的一级α-卤代羰基化合物B-X直接发生分子间的亲核取代反应制备，其收率和化学选择性都可以达到很优异的水平(Scheme 1, Strategy 1)^[6]。当侧链R'不是氢原子时(例如

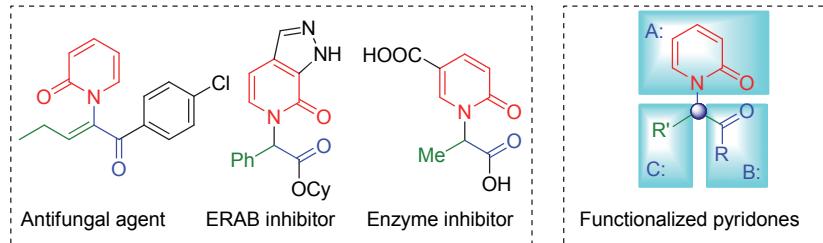
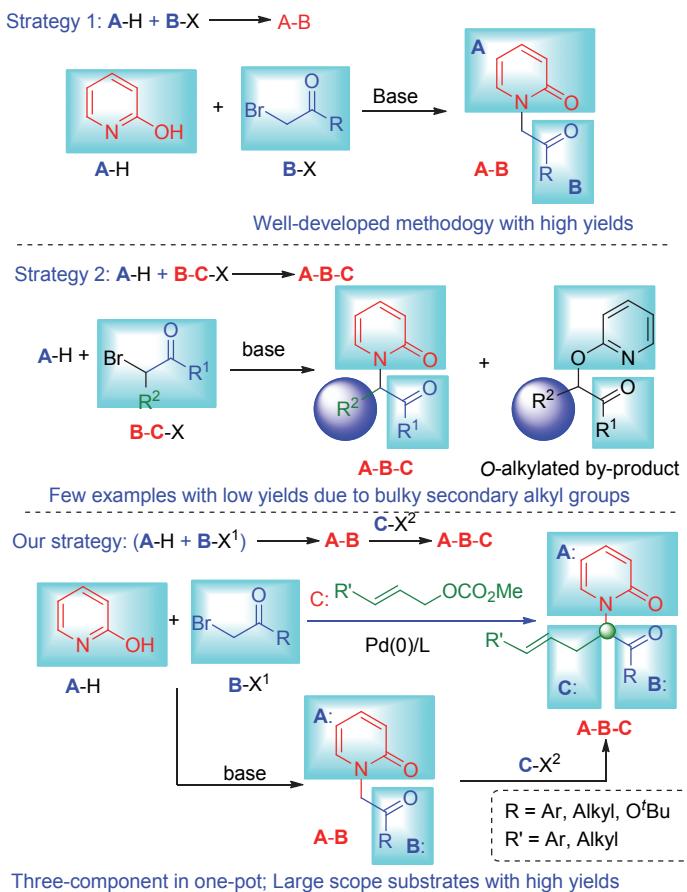


图1 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮衍生物

Figure 1 *N*-Carbonylmethylene-2-pyridones



图式1 *N*-取代-2-吡啶酮的构建

Scheme 1 Construction of functionalized *N*-substituted-2-pyridones

R' 为烷基链, 产物为 A-B-C), 则需要使用 A-H 与位阻较大的二级 α -卤代羰基化合物 B-C-X 反应来合成目标产物。与上述 *N*-取代吡啶酮合成相似, 由于位阻的影响, 有限的关于该反应报道也因 *O*-取代副产物的生成只能给出中等收率的 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮(Scheme 1, Strategy 2)^[2g,5a,5g,5h,7]。2010年, Fang 和 Bio 等^[2c]报道了一例镁配位导向的 2-羟基吡啶与 α -卤代羧酸这一特定底物的 *N*-选择性烷基化反应, 以很高的收率和化学选择性获得了 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮衍生物。然而, 这一方法仅对羧酸具有较好的效果, 对酯或醛酮类的底物效果很差, 大大限制了该方法的应用。针对上述不足, 我们拟设计一例适用范围较广的方法制备官能化 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮($R' \neq H$): 首先, 使用 2-羟基吡啶 A-H 与一级 α -卤代羰基化合物 B-X¹ 反应, 化学专一地原位生成中间产物 A-B; 然后在催化剂作用下, 该中间产物再作为亲核试剂与相应的亲电试剂 C-X² 反应, 专一性地生成 *N*-取代产物 A-B-C (Scheme 1, bottom)。

钯催化烯丙基取代反应是形成碳-碳和碳-杂原子键(碳-氮、碳-氧和碳-硫等)的有力工具^[8]。我们课题组^[9]近年来开发了一系列钯催化新型烯丙基取代反应并成功应用于多种天然产物、生物活性化合物和药物等合成之中, 取得了非常优异的催化效果。对于许多复杂分子来说, 它们由多个片段构成。不同的片段连接往往需要多步反应, 也伴随着多次的分离和提纯。如果采用原

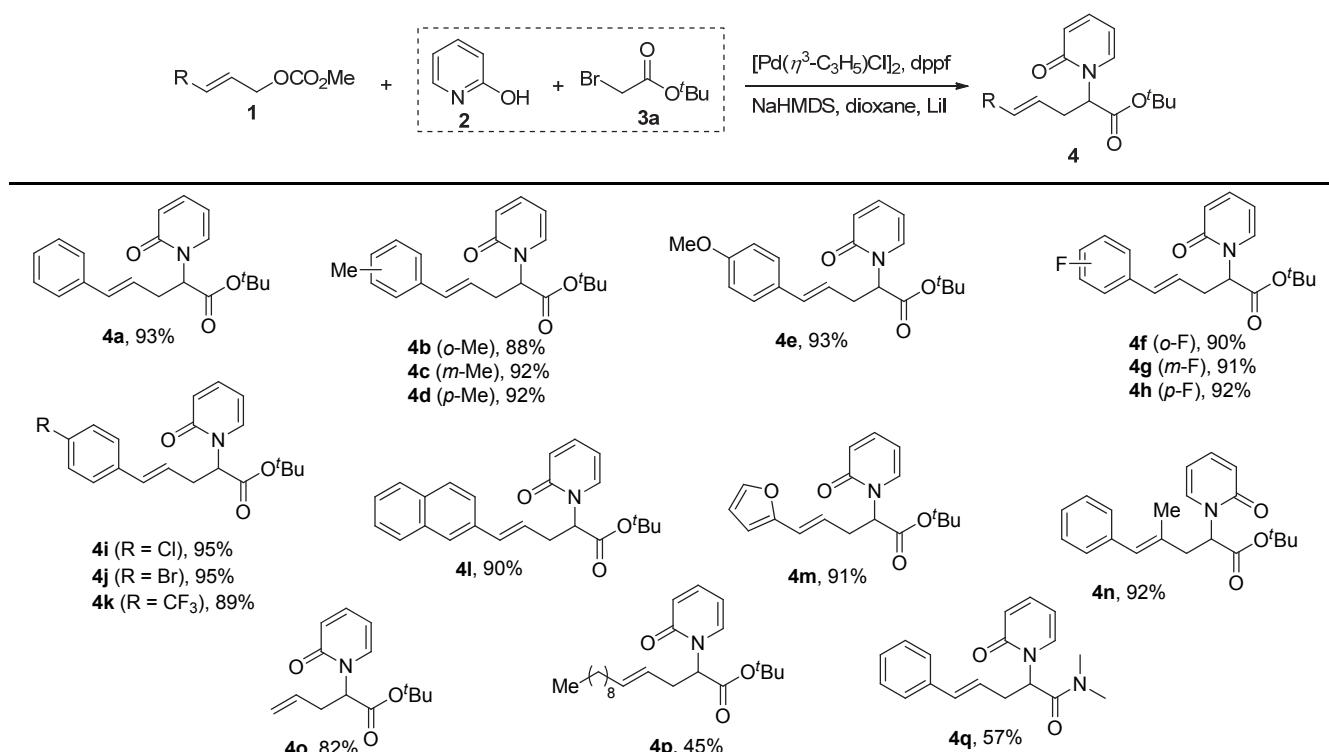
位生成中间体直接进行下一步反应的多组分“一锅法”合成, 就可以尽可能地避免中间体的分离与提纯, 从经济和环保角度看具有十分重要的意义^[10]。最近, 我们组^[9k]报道了一例钯催化三组分烯丙基取代反应, 成功地合成了复杂结构的杂环分子。因此, 我们希望利用该三组分策略解决 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮衍生物的化学专一性合成。首先, 使用 2-羟基吡啶 A-H 与小位阻的一级 α -卤代羰基化合物 B-X 反应原位生成中间体 A-B; 随后将生成的 A-B 在钯催化剂的作用下与烯丙基底物反应得到相应的 *N*-取代烯丙基化产物。这一策略基于现有的成熟方法和利用三组分策略, 避免直接使用大位阻的二级 α -卤代羰基化合物 B-C-X, 从而专一地得到目标产物 *N*-取代吡啶酮化合物(Scheme 1, bottom)。

2 结果与讨论

反应首先以肉桂醇碳酸甲酯(1a)、2-羟基吡啶(2)和溴乙酸叔丁酯(3a)为反应物, 对配体、碱、添加剂以及溶剂等反应条件进行优化(见支持信息)。实验发现, 当采用烯丙基氯化钯二聚体($[\text{Pd}(\eta^3-\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$)为催化剂, dppf 为配体, 双三甲基硅基氨基钠(NaHMDS)为碱, 碘化锂为添加剂, 二氧六环为溶剂在室温下反应 12 h, 目标产物 4a 的收率可达 93%。基于该最优条件, 对烯丙基底物的适用范围进行了考察(表 1)。当烯丙基底物的苯

表 1 烯丙基底物拓展^{a,b}

Table 1 Exploration of the allylic substrates

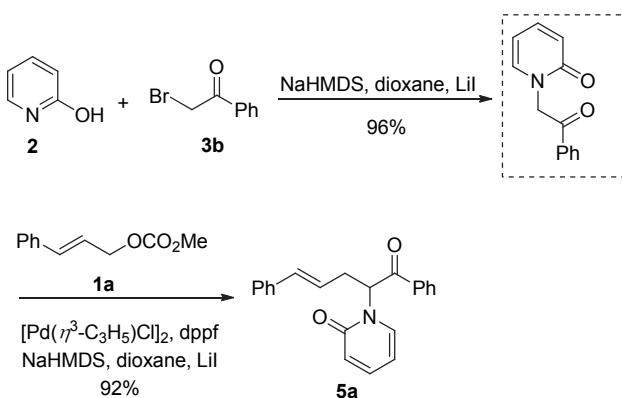


^a Unless otherwise noted, the reaction of 1 (0.1 mmol), 2 (0.2 mmol) and 3a (0.2 mmol) was carried out using a catalytic system consisting of $[\text{Pd}(\eta^3-\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (2.5 mol%) and dppf (5.5 mol%) under a nitrogen atmosphere in the presence of NaHMDS (0.4 mmol) and LiI (0.2 mmol) in dioxane (2 mL) at r.t. for 12 h; ^b Isolated yields.

环上 2-, 3-或 4-位分别为甲基取代时, 反应给出了很高的收率(**4b**~**4d**)。4-位上有甲氧基取代的底物同样给出了 93% 的收率(**4e**)。接着, 考察了苯环上带有吸电子基团的底物。当 2-, 3-或 4-位上分别为氟原子取代时, 反应均可顺利进行并给出了不低于 90% 的收率(**4f**~**4h**)。当苯环 4-位有氯原子、溴原子或三氟甲基等取代基时, 反应也都给出了很高的收率(**4i**~**4k**)。当苯环被萘环(2-萘基)或杂环(2-呋喃基)取代时, 反应仍然可以顺利进行并以不少于 90% 收率获得目标产物(**4l** 和 **4m**)。还尝试了 α -甲基取代的烯丙基底物, 反应同样获得了高达 92% 的收率(**4n**)。最后尝试了苯环被氢原子或是碳链取代的烯丙基底物, 反应也给出了中等到良好的收率(**4o** 和 **4p**)。还尝试在反应中以甲基、乙基或苯基等基团替换 **3a** 中的叔丁基。可能因为反应需在强碱条件下进行, 这些酯基不稳定而导致反应不能进行。另外, 还以酰胺代替酯应用于上述反应之中, 反应也可以顺利进行并得到了 57% 的收率(**4q**)。

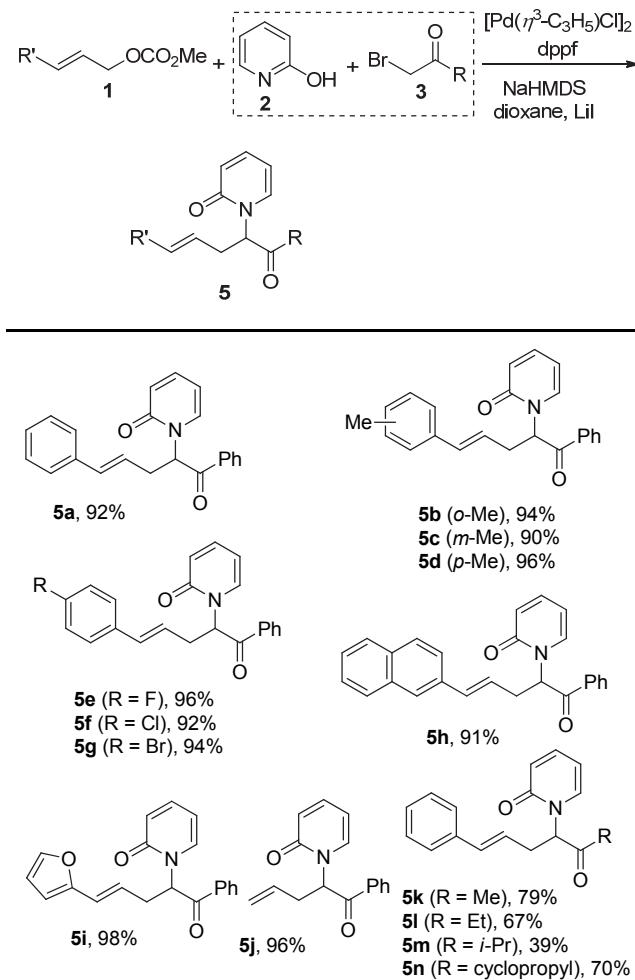
在实现以溴乙酸酯为亲核试剂的钯催化三组分烯丙基取代反应后, 改以溴代苯乙酮(**3b**)代替溴乙酸酯进一步拓展反应底物的种类(表 2)。在上述优化的条件下, 以高达 92% 的收率得到目标产物。接着, 进行了烯丙基底物适应性考察。实验发现, 不论苯环上有吸电子基团还是供电子基团的底物都能取得很高的收率(**5a**~**5g**)。苯环上 2-, 3-或 4-位分别被甲基取代时对产物的收率几乎没有影响, 均得到 90% 及以上的收率(**5b**~**5d**)。若是苯环被萘环(**5h**)或杂环(**5i**)取代时, 产物的收率也都在 90% 以上。简单的烯丙基底物也能给出 96% 的收率(**5j**)。最后, 将溴代苯乙酮 **3b** 中的苯基换成烷基应用于上述反应。结果显示, 反应可以顺利进行, 并以最好 79% 的中等收率得到目标产物(**5k**~**5n**)。

为了搞清反应的过程, 对上述三组分反应进行分步反应试验(Scheme 2)。首先, 以 2-羟基吡啶(**2**)和溴代苯乙酮(**3b**)为反应物进行反应, 分离得到 *N*-烷基化产物, 收率 96%。然后, 在优化的反应条件下, 将该中间体与肉桂醇碳酸甲酯(**1a**)再进行烯丙基取代反应, 以 92% 的收率得到目标产物 **5a**。



图式 2 分步反应试验

Scheme 2 Study on step by step reaction

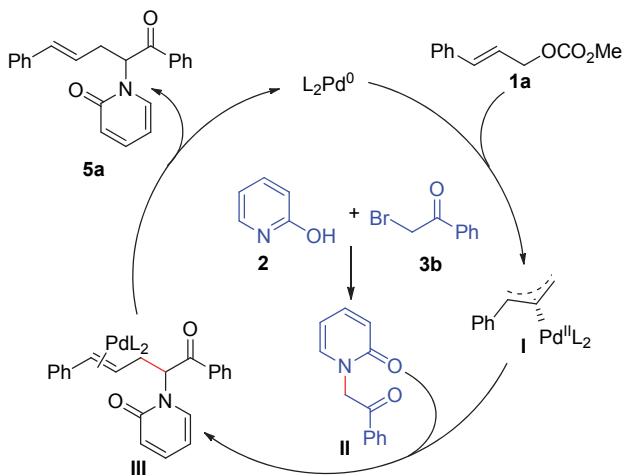
表 2 溴代酮与烯丙基底物的拓展^{a,b}Table 2 Exploration of the allylic substrates and α -bromoketones

^a Unless otherwise noted, the reaction of **1** (0.1 mmol), **2** (0.2 mmol) and **3** (0.2 mmol) was carried out using a catalytic system consisting of $[Pd(\eta^3-C_3H_5)Cl]_2$ (2.5 mol%) and dppf (5.5 mol%) under a nitrogen atmosphere in the presence of NaHMDS (0.4 mmol) and LiI (0.2 mmol) in dioxane (2 mL) at r.t. for 12 h;

^b Isolated yields.

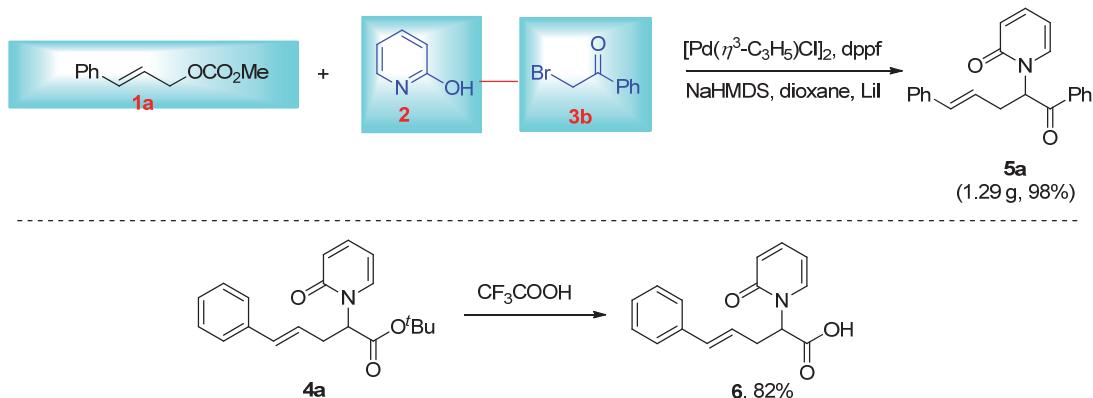
基于上述优异的化学选择性结果以及分步反应试验, 我们分析 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮衍生物 **4** 和 **5** 是经由亲核取代和钯催化烯丙基取代串联反应而得到。具体的反应途径如 Scheme 3 所示: 烯丙基底物与催化剂 L_2Pd^0 作用生成钯烯丙基络合中间体 **I**。同时, 在碱的作用下 **2** 和 **3b** 发生亲核取代反应生成中间体 **II**。接着, 在另一分子碱的作用下 **II** 作为亲核试剂与烯丙基中间体 **I** 进行钯催化的烯丙基取代反应, 高选择性地得到 *N*-取代的中间体 **III**。**III** 在形成产物 **5a** 的过程中, 同时释放出催化剂进入下一次循环。

为了检测该反应实用性, 首先将产物 **5a** 的合成反应放大到克级规模。实验发现, 反应仍然可以顺利进行并以高达 98% 的收率获得了目标产物。然而, 当将反应中的双膦配体 dppf 换成几种常见的手性配体^[19], 进行不对称催化尝试时, 却依然得到消旋的产物。可能的原因



图式3 推测的反应路径

Scheme 3 Proposed reaction pathway



图式4 5a的克级制备和4a的转化

Scheme 4 Gram-scale synthesis of 5a and transformation of 4a

References

- [1] For selected reviews, see: (a) Lenglet, A.; Liabeuf, S.; Bodeau, S.; Louvet, L.; Mary, A.; Boullier, A.; Lemaire-Hurte, A. S.; Jonet, A.; Sonnet, P.; Kamel, S.; Massy, Z. A. *Toxins* **2016**, *8*, 339. (b) Stazi, G.; Zwergel, C.; Mai, A.; Valente, S. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2017**, *27*, 797. (c) Fioravanti, R.; Stazi, G.; Zwergel, C.; Valente, S.; Mai, A. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1818. (d) Shao, T.; Jiang, Z. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 70. (邵天举, 江智勇, 化学学报, **2017**, *75*, 70.) (e) Ye, M.; Qiu, S.; Yin, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 667. (叶明琰, 邱少中, 殷国栋, 有机化学, **2017**, *37*, 667.) (f) Bai, F.; Hu, D.; Liu, Y.; Wei, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2054. (白飞成, 胡德庆, 刘云云, 韦丽, 有机化学, **2018**, *38*, 2054.)
- [2] For selected reviews, see: (a) Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1757. (b) Hill, M. D.; Movassagh, M. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 6836. For selected examples, see: (c) Fang, Y.-Q.; Bio, M. M.; Hansen, K. B.; Potter, M. S.; Clausen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15525. (d) Li, B.; Wang, G.; Yang, M.; Xu, Z.; Zeng, B.; Wang, H.; Shen, J.; Chen, K.; Zhu, W. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 677. (e) Li, C.; Kähny, M.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13780. (f) Zhang, X.; Yang, Z.-P.; Huang, L.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1873. (g) Feng, B.; Li, Y.; Li, H.; Zhang, X.; Xie, H.; Cao, H.; Yu, L.; Xu, Q. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 6769.
- [3] (a) Sato, T.; Yoshimatsu, K.; Otera, J. *Synlett* **1995**, 845. (b) Liu, H.; Ko, S.-B.; Josien, H.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8917.
- [4] For selected examples, see: (a) Itami, K.; Yamazaki, D.; Yoshida, J.-I. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2161. (b) Rodrigues, A.; Lee, E. E.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 260. (c) Yeung, C. S.; Hsieh, T. H. H.; Dong, V. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 544. (d) Tasker, S. Z.; Bosscher, M. A.; Shandro, C. A.; Lanni, E. L.; Ryu, K. A.; Snapper, G. S.; Utter, J. M.; Ellsworth, B. A.; Anderson, C. E. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8220. (e) Pan, S.; Ryu, N.; Shibata, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1902. (f) Cheng, L.-J.; Brown, A. P. N.; Cordier, C. *J. Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4299.
- [5] (a) Ogata, M.; Matsumoto, H.; Kida, S.; Shimizu, S.; Tawara, K.; Kawamura, Y. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1497. (b) Straub, C. S.; Padwa, A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 83. (c) Reichelt, A.; Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6323. (d) Abreo, M. A.; Meng, J. J.; Agree, C. S. *WO 2002016365*, **2002**. (e) McArdle, B. M.; Quinn, R. J. *ChemBioChem* **2007**, *8*, 788. (f) Jiang, M. X.; Zhou, Y. J. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2008**, *10*, 1009. (g) Payne, R. J.; Bulloch, E. M. M.; Kerbarh, O.; Abell, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3534. (h) Micale, N.; Ettari, R.; Lavecchia, A.; Di Giovanni, C.; Scarbaci, K.; Troiano, V.; Grasso, S.; Novellino, E.; Schirmeister, T.; Zappalà, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *64*, 23. (i) Scarbaci, K.; Troiano, V.; Micale, N.; Ettari, R.; Tamborini, L.; Di Giovanni, C.; Cerchia, C.; Grasso, S.; Novellino, E.; Schirmeister, T.; Lavecchia, A.; Zappalà, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *76*, 1.
- [6] For selected examples, see: (a) Bannwarth, L.; Kessler, A.; Pèthe, S.; Collinet, B.; Merabet, N.; Boggetto, N.; Sicic, S.; Reboud-Ravaux, M.; Ongeri, S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4657. (b) Gibson, S.; Fernando, R.; Jacobs, H. K.; Gopalan, A. S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9271. (c) Loughlin, W. A.; Jenkins, I. D.; Karis, N. D.; Healy, P. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 341. (d) Dawson, T. K.; Dziedzic, P.; Robertson, M. J.; Cisneros, J. A.; Krimmer, S. G.; Newton, A. S.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 1287.
- [7] For selected examples, see: (a) DeRuiter, J.; Brubaker, A. N.; Whitmer, W. L.; Stein, J. L. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2024. (b) New,

是产物手性中心上的氢原子酸性较强, 加之反应必须在强碱条件下进行, 从而导致了产物手性中心的消旋。另外, 化合物 **4a** 在三氟乙酸存在下水解脱除叔丁酯基团, 可以 82% 的收率得到含有 2-吡啶酮骨架的非天然氨基酸 **6** (Scheme 4)。

3 结论

建立了一种钯催化三组分烯丙基串联反应, 化学专一性地合成 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮衍生物, 收率最高可达 98%, 且未见 *O*-烷基化副产物的生成。由于反应需在强碱的条件下进行, 目标产物的不对称催化合成依然是一个挑战。反应可以在克级规模下进行, 其产物经过简单转化, 可方便地制得含吡啶酮的非天然氨基酸。研究工作为化学专一性的合成官能化 *N*-酰亚甲基-2-吡啶酮类衍生物提供了高效的途径。

- J. S.; Christopher, W. L.; Jass, P. A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 990. (c) Badgujar, N. S.; Pazicky, M.; Traar, P.; Terec, A.; Úray, G.; Stadlbauer, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2715. (d) Litchfield, J.; Sharma, R.; Atkinson, K.; Filipski, K. J.; Wright, S. W.; Pfefferkorn, J. A.; Tan, B.; Kosa, R. E.; Stevens, B.; Tu, M.; Kalgutkar, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6262. (e) Torhan, M. C.; Peet, N. P.; Williams, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3926. (f) Xin, B.-T.; de Bruin, G.; Plomp, J.-W.; Florea, B. I.; van der Marel, G. A.; Overkleft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1132.
- [8] Selected reviews of Pd-catalyzed allylic substitutions: (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395. (b) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336. (c) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921. (d) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 258. (e) Trost, B. M.; Zhang, T.; Sieber, J. D. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 427. (f) Tosatti, P.; Nelson, A.; Marsden, S. P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3147. (g) Trost, B. M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 185. (h) Lumbroso, A.; Cooke, M. L.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890. (i) Butt, N. A.; Liu, D.; Zhang, W. *Synlett* **2014**, *25*, 615. (j) Zhuo, C.-X.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2558. (k) Butt, N. A.; Zhang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 7929. (l) Butt, N.; Yang, G.; Zhang, W. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2687. (m) Fu, J.; Huo, X.; Li, B.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9747.
- [9] Selected recent papers: (a) Zhao, X.; Liu, D.; Guo, H.; Liu, Y.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19354. (b) Zhao, X.; Liu, D.; Xie, F.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1871. (c) Huo, X.; Quan, M.; Yang, G.; Zhao, X.; Liu, D.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1570. (d) Huo, X.; Yang, G.; Liu, D.; Liu, Y.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6776. (e) Wei, X.; Liu, D.; An, Q.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5768. (f) Yao, K.; Liu, D.; Yuan, Q.; Imamoto, T.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6296. (g) An, Q.; Liu, D.; Shen, J.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 238. (h) Xia, C.; Shen, J.; Liu, D.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4251. (i) Huo, X.; He, R.; Fu, J.; Zhang, J.; Yang, G.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9819. (j) Huo, X.; Fu, J.; He, X.; Chen, J.; Xie, F.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 599. (k) Yao, K.; Yuan, Q.; Qu, X.; Liu, Y.; Liu, D.; Zhang, W. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 1767. We also developed several Ir-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions, see: (l) Huo, X.; He, R.; Zhang, X.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11093. (m) He, R.; Liu, P.; Huo, X.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5513. (n) Huo, X.; Zhang, J.; Fu, J.; He, R.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2080.
- [10] For selected reviews, see: (a) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (b) Slobbe, P.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1189. (c) Eppe, G.; Didier, D.; Marek, I. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9175. (d) Vetrica, F.; de Figueiredo, R. M.; Orsini, M.; Tofani, D.; Gasperi, T. *Synthesis* **2015**, *47*, 2139.

(Zhao, C.)