

## 通过不对称多组分反应高效构建手性磺酰胺类化合物

余思凡 傅祥 刘耿鑫 邱晃\* 胡文浩\*

(中山大学药学院 广州 510006)

**摘要** 手性磺酰胺类化合物在新型药物方面研究中占据越来越重要的地位。我们成功地实现了磺酰胺、芳基重氮乙酸酯以及亚胺的不对称三组分反应。此反应给出了高达 85% 产率, 以及优异的非对映选择性(*d.r.*>20:1)和对映选择性(最高可达 99% *ee*), 为高效构建具有两个手性碳的光学纯磺酰胺类化合物提供了一种快速合成方法。我们将反应放大到了克级规模, 并对三组分产物进一步衍生得到一种具有三个手性中心的光学纯含亚砜亚胺骨架的五元环化合物。反应的选择性通过过渡金属与手性磷酸协同催化控制。

**关键词** 磺酰胺; 不对称多组分反应; 铵基叶立德; 协同催化; 亚砜亚胺

## Efficient and Facile Synthesis of Chiral Sulfonamides via Asymmetric Multicomponent Reactions

Yu, Sifan Fu, Xiang Liu, Gengxin Qiu, Huang\* Hu, Wenhao\*

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006)

**Abstract** Sulfonamide is a key structural unit of several groups of vitally synthetic drugs that have been extensively used as antimicrobials, antiretroviral drugs and anticancer agents. In particular, enantiomerically pure sulfonamides represent a rapidly-increasing important substance in new drug discovery due to their unique pharmacological properties. Thus, developing asymmetric synthetic methods involving rapid and highly efficient construction of these compounds is extremely important and highly demanded for medicinal chemists. In our laboratory, we have reported a serial of asymmetric multicomponent reactions via trapping reactive ammonium ylides generated from amines and diazo compounds in the presence of transition metal complexes and chiral phosphoric acids. In this work, an asymmetric three-component reaction of sulfonamides, diazo compounds and imines cooperatively catalyzed by Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> and chiral phosphoric acids was reported. This Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> and chiral phosphoric acids cooperatively catalyzed three-component reaction of sulfonamides, diazo compounds and imines accomplished with satisfying yields (up to 85%), high diastereoselectivity (>20:1) and excellent enantioselectivity (up to 99% *ee*), thus providing a rapid access to synthesize enantiomerically enriched sulfonamides bearing two adjacent chiral carbons. Furthermore, this newly developed three-component reaction was carried out on a gram-scale with a lower catalyst loading and without impacting the yield, diastereoselectivity and enantioselectivity. Finally, we explored the further transformation of obtained three-component reaction products: 1) treatment of **5aaa** with LiAlH<sub>4</sub> under 0 °C in THF for 8.0 h gave the corresponding alcohol derivative **6** in 82% yield without changing the diastereoselectivity and enantioselectivity (0.20 mmol scale); 2) treatment of **5aaa** with triphosgene and triethylamine under 0 °C in DCM for 1.0 h, gave five-membered heterocyclic sulfoximine derivative **7** bearing three adjacent chiral atoms (2 carbons and 1 sulfur) in 80% yield with perfect diastereoselectivity (>20:1) and remained enantioselectivity (0.20 mmol scale).

**Keywords** sulfonamides; asymmetric multicomponent reactions; ammonium ylides; cooperative catalysis; sulfoximines

### 1 引言

许多磺酰胺类化合物及其衍生物是重要的人工合成药物。作为药物化学中优势的“化学砌块”, 磺酰胺具有独特的药理性质<sup>[1]</sup>。随着近些年研究的不断深入, 磺酰胺类化合物除了被应用于抗菌<sup>[2]</sup>, 在抗病毒感染、抗癌等方面也体现出优异的生物活性<sup>[3]</sup>。值得一提的是, 手性磺酰胺类化合物在含有磺酰胺基团的药物、临床化合物以及先导化合物中占据越来越重要的位置。例如

(图 1), Amprenavir 作为一种蛋白酶抑制剂被美国食品药品监督管理局批准用于治疗 HIV 病毒感染, 是一个含有五个手性中心的磺酰胺类化合物<sup>[4]</sup>; Dorzolamide 含有两个手性中心的磺酰胺药物, 作为一种有效的碳酸酐酶抑制剂, 已经用于治疗青光眼等眼病<sup>[5]</sup>; 而 Asunaprevir 是一个含有五个手性中心的磺酰胺类化合物, 可用于治疗慢性丙型肝炎基因 1 型感染, 目前日本正在进行三期临床试验<sup>[6]</sup>。由于含有多个手性中心的光学纯磺酰胺类化合物在新药研究中的重要性, 合成化学家对这类化合物

\* E-mail: qiuahuang@mail.sysu.edu.cn; huwh9@mail.sysu.edu.cn

Received June 11, 2018; published August 24, 2018.

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

Project supported by the Guangdong Innovative and Entrepreneurial Research Team Program (No. 2016ZT06Y337).

项目受广东省创新创业团队(No. 2016ZT06Y337)资助。

的合成方法学研究投入巨大的努力。合成方法有手性源合成、手性拆分<sup>[7]</sup>, 以及更为高效的不对称催化等<sup>[8]</sup>。

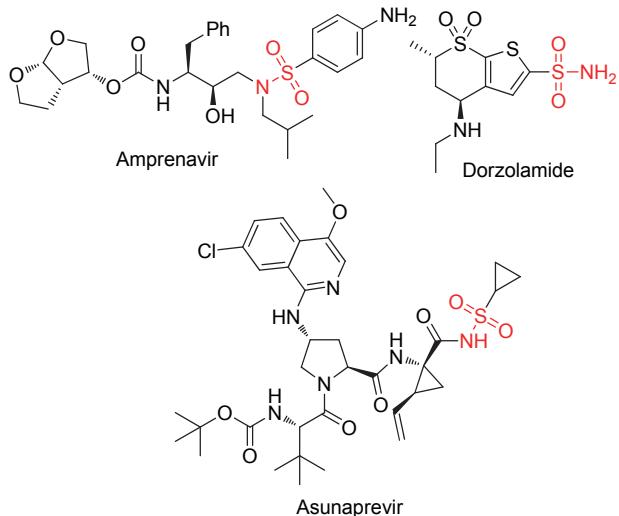


图1 代表性的含有磺酰胺基团的手性药物

Figure 1 Examples of chiral drugs containing sulfonamide functional group

多组分反应可用于快速构建含有多官能团的复杂分子, 具有极高的原子经济性和步骤经济性, 因此受到合成化学家的广泛关注<sup>[9]</sup>。BINOL 衍生得到的手性磷酸由于其具有刚性立体结构, BINOL 骨架 3,3'-位上取代基可调控等特点, 在近十几年作为双功能分子催化剂应用于多种不对称催化反应, 取得卓越成果<sup>[10]</sup>。重氮化合物

作为一种重要合成砌块, 被广泛应用于插入反应、叶立德形成/重排反应、偶联反应等<sup>[11]</sup>。我们课题组与其他课题组发展了一系列基于亲电试剂捕捉由胺与重氮化合物形成的活泼铵基叶立德中间体的多组分反应, 并且通过手性磷酸与过渡金属催化剂的协同催化策略, 实现了部分反应的不对称催化<sup>[12]</sup>。例如, 本课题组在 2011 年报道了一例氨基甲酸酯作为亲核试剂与烷基/芳基重氮乙酸酯和亚胺的三组分反应, 通过手性磷酸与醋酸铑的协同催化, 调控反应条件、添加剂和手性磷酸催化剂, 最终能够以优异的立体选择性专一地获得四个异构体(图 2-a)<sup>[12c]</sup>。手性磷酸作为共催化剂的催化体系对于芳胺<sup>[11d]</sup>、磷酰胺<sup>[12g]</sup>的不对称三组分反应也兼容。利用同样的协同催化体系, 龚流柱教授课题组报道了芳胺, 醛红重氮以及醛的不对称三组分反应(图 2-b)<sup>[12e]</sup>。这些方法为合成含有多个手性中心的光学纯  $\alpha$ -氨基酸衍生物提供高效便捷的途径。鉴于发展含有多个手性中心的磺酰胺类化合物的高效不对称催化合成方法的重要性和紧迫性, 以及结合本课题组前期的工作基础, 我们提出利用磺酰胺、重氮化合物以及亚胺的三组分反应来构建具有磺酰胺结构的化合物, 并尝试通过手性磷酸与过渡金属催化剂的协同催化实现此类反应的不对称催化(图 2-c)。磺酰胺如苯基磺酰胺的  $pK_a$  为 16.1, 与苯胺( $pK_a$  为 30.6)、氨基甲酸乙酯( $pK_a$  为 24.8)相比<sup>[13]</sup>, 氮原子由于磺酰基的强吸电子效应导致亲核性更弱, 使得相应活泼铵基叶立德的形成、转化以及选择性控制更具有挑战性。

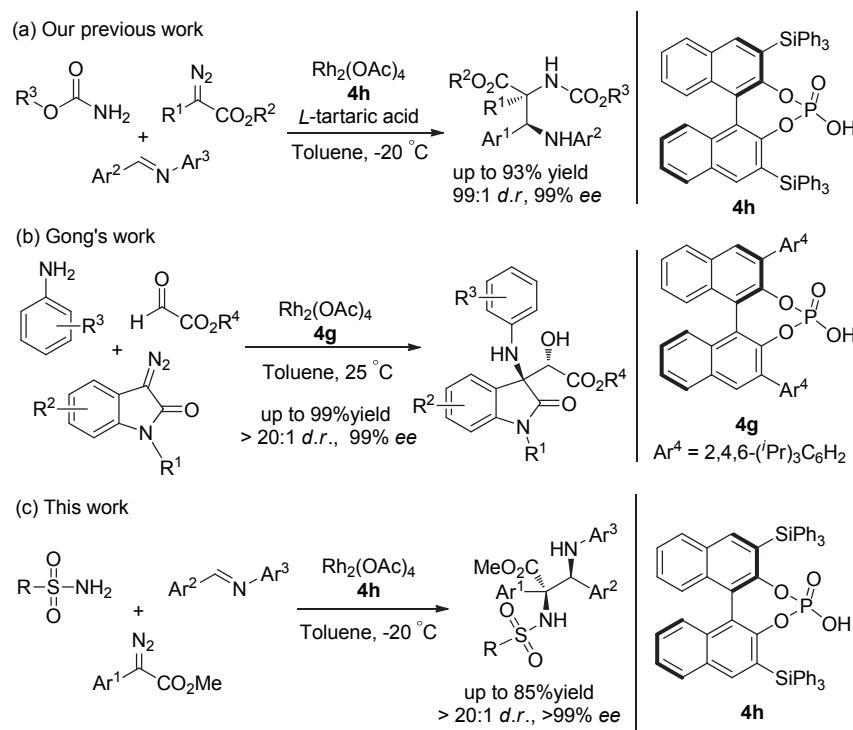


图2 亲电试剂捕捉铵基叶立德

Figure 2 Trapping of ammonium ylides with electrophiles

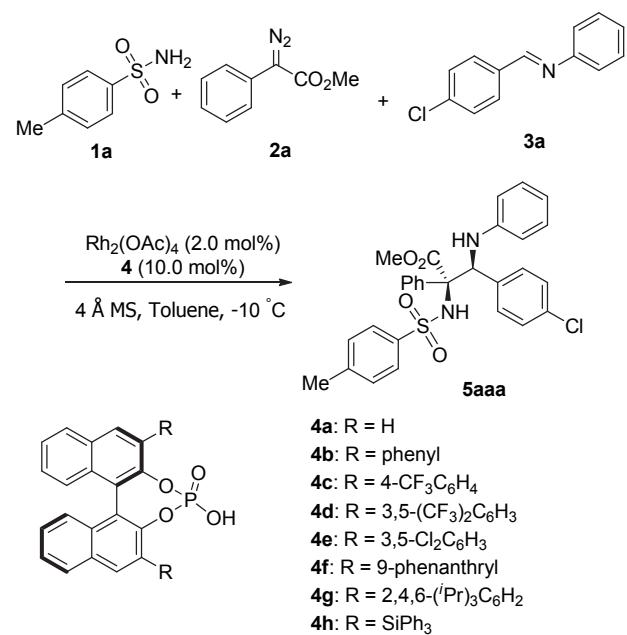
## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件的筛选与优化

首先，我们对手性磷酸催化剂进行了筛选。基于我们课题组前期的工作<sup>[14]</sup>，我们选用 BINOL 衍生得到的手性磷酸（表 1）。以二氯乙烷作为反应溶剂醋酸铑作为金属催化剂，在−10 °C 条件下考察了不同取代基的手性磷酸催化剂 **4** 对反应产物的产率、非对映选择性以及对映选择性影响。实验结果证明，具有不同取代基手性

**表 1** 不对称多组分反应条件优化<sup>a</sup>

**Table 1** Optimization of enantioselective three-component reaction condition



Entry	4	Solvent	Yield <sup>b</sup> /%	d.r. <sup>c</sup>	ee <sup>d</sup> /%
1	<b>4a</b>	DCE	71	>20:1	26
2	<b>4b</b>	DCE	65	>20:1	58
3	<b>4c</b>	DCE	68	>20:1	49
4	<b>4d</b>	DCE	71	>20:1	29
5	<b>4e</b>	DCE	62	>20:1	14
6	<b>4f</b>	DCE	62	>20:1	10
7	<b>4g</b>	DCE	40	>20:1	78
8	<b>4h</b>	DCE	81	>20:1	84
9	<b>4h</b>	DCM	75(73) <sup>e</sup>	>20:1	93
10	<b>4h</b>	CHCl <sub>3</sub>	60	>20:1	91
11	<b>4h</b>	THF	<5	—	—
12	<b>4h</b>	PhCl	69	10:1	98
13	<b>4h</b>	Toluene	83(82) <sup>e</sup>	>20:1	99

<sup>a</sup> Standard conditions: **1a**/**2a**/**3a**/**4**/ $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ =0.12/0.12/0.1/0.01/0.002 mmol, **2a** in 1.0 mL solvent was added a solution of **1a**, **3a**, **4**, 50 mg 4 Å molecular sieves and  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  in 1.0 mL solvent via a syringe pump at −10 °C under a dinitrogen atmosphere for 1 h, and the resulting mixture was stirred at −10 °C for another 1 h. <sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy analyses using 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard. <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy analyses. <sup>d</sup> Determined by HPLC analyses using a chiral stationary phase. <sup>e</sup> Isolated yields.

磷酸对此反应的收率以及对映选择性都可以产生一定的影响，对反应的非对映选择性几乎没有任何影响。其中三苯基硅基取代的手性磷酸催化剂(**4h**)能够有效地提高反应的收率和对映选择性(表 1, Entry 8)。接下来，我们对反应溶剂进行了筛选。对比其他溶剂，当以甲苯作为反应溶剂可以得到模板反应最好的分离收率 83%、>20:1 的 d.r. 值以及 99% 的 ee 值(表 1, Entries 9~13)。

### 2.2 底物拓展

在上述优化的反应条件下，我们对反应底物进行了拓展(表 2、表 3)。首先，我们对磺酰胺苯环取代基进行了拓展，我们发现当苯环上引入烷基、卤素以及强吸电子基团三氟甲基时，反应的收率中等到良好，对映选择性优异(表 2, Entries 1~8, 10~11)。当苯环对位为氰基时，产物收率降低至 30%，其 ee 值为 99% (表 2, Entry 9)。当将苯环拓展为杂环和烷基，我们依然以中等的收率，优异的对映选择性得到期望的三组分产物(表 2, Entries 12~15)。总之，此三组分反应用于磺酰胺底物体现出极好的兼容性。其次，我们对芳基重氮乙酸酯进行拓展(表 2, Entries 16~24)。总体来说，反应体现出良好的官能团兼容性。无论在对位、间位取代，还是邻位取代都给出了相对满意的结果，并且给电子基团，吸电子基团都得到很好的结果，同时我们还尝试萘环(表 2, Entry 24)，也可以以较为满意的收率和对映选择性得到三组分产物。最后我们对亚胺底物进行了拓展。从表 3 我们可以看出，取代基的电子效应对产物的对映选择影响不是特别明显，无论是供电子基还是吸电子基都以>90% 的 ee 值获得三组分产物，部分产物高达 99% 的 ee 值。但取代基的位置对反应的收率有一定的影响，当邻位有较大基团时，反应的收率有所下降。

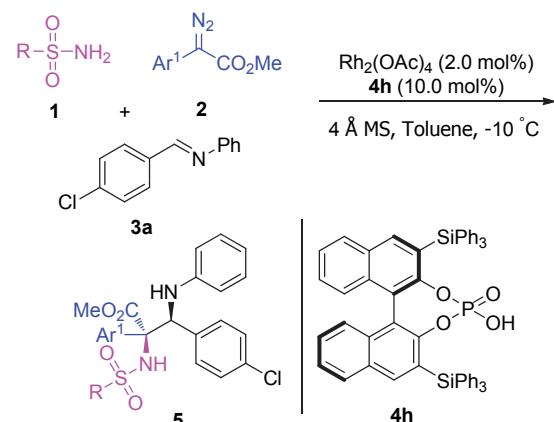
### 2.3 三组分反应放大与产物的衍生

由于三组分反应生成具有两个手性碳的光学纯磺酰胺类化合物，在新药研发中具有重要的作用，因此，我们将此反应放大到克级。如图 3 所示，以 1.0 mol% 的醋酸铑作为金属催化剂，将三苯基硅基取代的手性磷酸催化剂的用量降低为 5.0 mol%，甲苯磺酰胺(**1a**)、苯基重氮乙酸甲酯(**2a**)、对氯亚苄基苯胺(**3a**)作为反应底物，结果以 75% 的收率、>20:1 的 d.r. 值以及 96% 的 ee 值得到了三组分反应产物。

我们还将三组分反应产物进行衍生。三组分产物 **5aaa** 在氢化锂铝的还原下，可以得到相应的醇 **6**，产率为 82%，且非对映选择性和对映选择性未受影响。此外，**5aaa** 在三乙胺和三光气的作用下，可以快速高效得到一种具有三个手性中心的光学纯含亚砜亚胺骨架的五元环化合物 **7**，其原有的立体选择性不发生改变，同时以极高的立体选择性在硫原子位置产生新的手性中心。亚砜亚胺类化合物作为砜的含氮类似物，在不对称合成、农药、医药领域具有重要的作用<sup>[15]</sup>。光学纯的亚砜亚胺一般可通过手性源方法<sup>[16]</sup>以及催化动力学拆分的

表2 磺酰胺和重氮化合物底物范围<sup>a</sup>

Table 2 Substrate scope of sulfonamides and diazo compounds



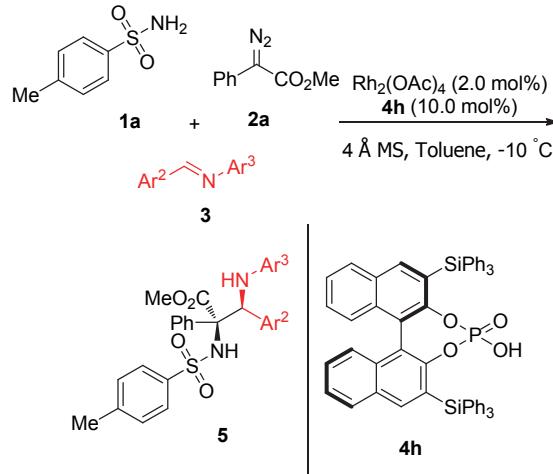
Entry	R	Ar <sup>1</sup>	5	Yield <sup>b</sup> /%	d.r. <sup>c</sup>	ee <sup>d</sup> /%
1	Ph	Ph	5baa	72	>20:1	98
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5aaa	82	>20:1	99
3	4- <sup>t</sup> BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5caa	78	>20:1	92
4	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5daa	77	>20:1	98
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5eaa	60	>20:1	99
6	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5faa	72	>20:1	98
7	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5gaa	81	>20:1	95
8	3,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Ph	5hha	81	>20:1	94
9	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5iaa	30	>20:1	99
10	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5jaa	79	>20:1	97
11	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	5kaa	73	>20:1	94
12	2-Thienyl	Ph	5laa	65	>20:1	98
13	5-Cl-2-thienyl	Ph	5maa	74	>20:1	99
14	Cyclopropyl	Ph	5naa	68	>20:1	98
15	<sup>t</sup> Bu	Ph	5oaa	65	>20:1	94
16	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5aba	47	>20:1	99
17	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5aca	84	>20:1	98
18	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5ada	75	>20:1	94
19	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5aea	78	>20:1	99
20	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5afa	73	>20:1	92
21	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5aga	83	>20:1	90
22	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5aha	75	>20:1	98
23	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5aih	60	>20:1	94
24	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2-Naphthyl	5aja	55	>20:1	92

<sup>a</sup> Standard conditions: 1/2/3a/4h/Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>=0.12/0.12/0.1/0.01/0.002 mmol, 2 in 1.0 mL solvent was added a solution of 1, 3a, 4h, 50 mg 4 Å molecular sieves and Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> in 1.0 mL toluene via a syringe pump at -10 °C under a dinitrogen atmosphere for 1 h, and the resulting mixture was stirred at -10 °C for another 1 h. <sup>b</sup> Isolated yields. <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy analyses using a chiral stationary phase. <sup>d</sup> Determined by HPLC analyses.

方法<sup>[17]</sup>合成。本方法从砜脱水转化避免了手性拆分等问题，直接得到光学纯的亚砜亚胺。

表3 亚胺化合物的底物范围<sup>a</sup>

Table 3 Substrate scope of imines



Entry	Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>3</sup>	5	Yield <sup>b</sup> /%	d.r. <sup>c</sup>	ee <sup>d</sup> /%
1	Ph	Ph	5aab	84	>20:1	96
2	4-MePh	Ph	5aac	85	>20:1	98
3	3,4-MePh	Ph	5aad	81	>20:1	96
4	4-BrPh	Ph	5aae	83	>20:1	94
5 <sup>e</sup>	4-ClPh	Ph	5aaa	82	>20:1	99
6	4-FPh	Ph	5aaaf	79	>20:1	98
7	4-CF <sub>3</sub> Ph	Ph	5aag	75	>20:1	>99
8	3,4-ClPh	Ph	5aah	78	>20:1	99
9	3-CF <sub>3</sub> Ph	Ph	5aaai	73	>20:1	99
10	3-FPh	Ph	5aaaj	66	>20:1	99
11	3-BrPh	Ph	5aak	72	>20:1	99
12	2-BrPh	Ph	5aal	55	>20:1	>99
13	2-NO <sub>2</sub> Ph	Ph	5aam	40	>20:1	>99
14	Naphthyl	Ph	5aan	71	>20:1	98
15	2-Thienyl	4-BrPh	5aaoo	76	>20:1	98
16	Ph	4-ClPh	5aaap	75	>20:1	98
17	4-ClPh	4-MePh	5aaq	67	>20:1	92

<sup>a</sup> Standard conditions: 1a/2a/3/4h/Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>=0.12/0.12/0.1/0.01/0.002 mmol, 2a in 1.0 mL solvent was added a solution of 1a, 3, 4h, 50 mg 4 Å molecular sieves and Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> in 1.0 mL toluene via a syringe pump at -10 °C under a dinitrogen atmosphere for 1 h, and the resulting mixture was stirred at -10 °C for another 1 h. <sup>b</sup> Isolated yields. <sup>c</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy analyses using a chiral stationary phase. <sup>d</sup> Determined by HPLC analyses.

## 2.4 过渡态探究

基于我们课题组先前的工作<sup>[12c,18]</sup>，我们提出如图5所示的十元环过渡态模型解释了不对称三组分反应的选择性控制。手性磷酸(R)-4h作为共催化剂，在这个体系里起到双功能作用，一方面磷酸作为氢键给体对亚胺进行活化，亚胺的N-苯基是向着手性磷酸小位阻一端；另一方面，磷酸上具有路易斯碱性磷酰基氧原子作为氢键受体，与由磺酰胺和苯基重氮乙酸甲酯所形成的烯醇

中间体形成弱氢键作用，通过手性磷酸辅助质子转移生成实验观察到的立体构型。

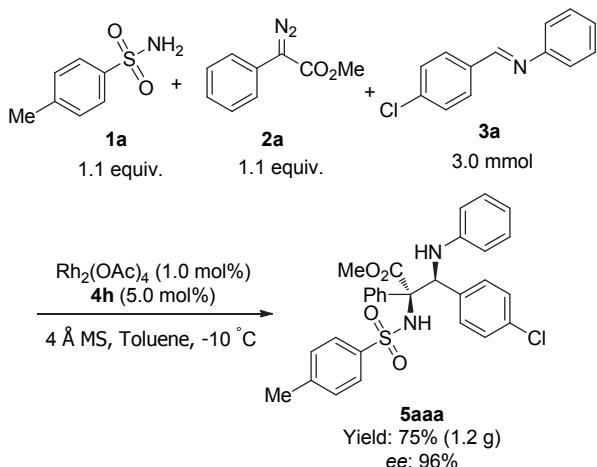


图3 5aaa 的克级合成

Figure 3 Gram-scale synthesis of 5aaa

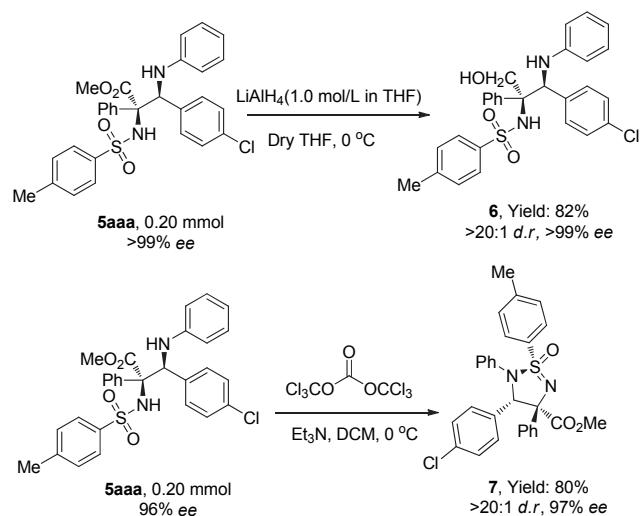


图4 三组分产物 5aaa 的应用

Figure 4 Synthetic application of the three-component product 5aaa

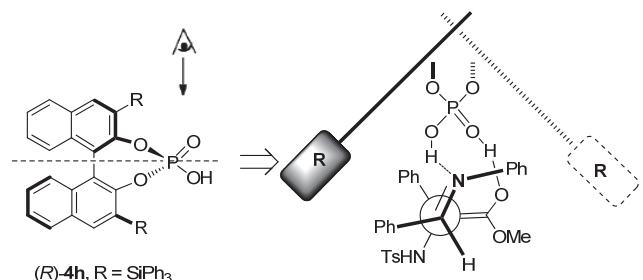


图5 可能存在的过渡态

Figure 5 Proposed transition state

### 3 结论

本文成功地实现了磺酰胺、芳基重氮乙酸酯以及亚

胺的不对称三组分反应。该反应产率高(最高可达 85%)，立体选择性好(*d.r.*>20:1, 99% *ee*)，为高效构建具有两个手性碳的光学纯磺酰胺类化合物提供了一种快速高效合成方法。同时，该反应在克级别规模得到验证。此外，三组分产物在温和的条件下能转化为相应的含有多个手性中心的醇以及含亚砜亚胺骨架的五元杂环化合物。研究工作为光学活性的磺酰胺化合物以及相应衍生物的合成提供了一种新的路径。本文合成的磺酰胺衍生物的生物活性测试正在进行中。

### References

- [1] (a) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348. (b) Dai, H.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; Zhang, Y.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222. (c) Laha, J. K.; Dayal, N.; Jethava, K. P.; Prajapati, D. V. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1296. (d) Deng, Y.; Li, B.; Zhang, T. *Environ. Sci. Technol.* **2018**, *52*, 3854. (e) Ran, Y.; Yang, Y.; You, H.; You, J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1796.
- [2] (a) Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 535. (b) Shah, S. S. A.; Rivaera, G.; Ashfaq, M. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*, 70. (c) Noreljaleel, A. E. M.; Wilhelm, A.; Bonnet, S. L.; van der Westhuizen, J. H. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 41. (d) Cheng, H.; Wang, W.; Huang, L.; Cui, P.; Wu, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1065. (程华, 汪万强, 黄琳, 崔萍, 吴琼友, 有机化学, **2016**, *36*, 1065.) (e) Liu, Q.; Fang, P.; Zhao, Z.; Zhang, H.; Zhou, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3146. (刘庆龙, 房鹏金, 赵志龙, 张慧珍, 周成合, 有机化学, **2017**, *37*, 3146.)
- [3] (a) Yang, D.; Yan, J.; Song, X.; Zhang, W.; Tang, X.; Chen, X.; Fan, L. *Acta Chim. Sinica* **2010**, *68*, 515. (杨大成, 晏菊芳, 宋小礼, 张蔚瑜, 唐雪梅, 陈欣, 范莉, 化学学报, **2010**, *68*, 515.) (b) Wallach, D. R.; Chisholm, J. D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8035. (c) Orain, D.; Tasdelem, E.; Haessig, S.; Koller, M.; Picard, A.; Dubois, C.; Lingenoehl, K.; Desrayaud, S.; Urwyler, S.; Kallen, J.; Mattes, H. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 197. (d) Wei, M.; Gao, X.; Zhang, H.; Li, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 439. (魏梦雪, 高晓慧, 张和, 李学强, 有机化学, **2015**, *35*, 439.) (e) Hua, Y.; He, B.; Qin, Z.; Wang, S.; Liu, H.; Liu, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1147. (华迎春, 贺斌, 秦之焱, 王松, 刘慧萍, 刘丰五, 有机化学, **2018**, *38*, 1147.)
- [4] (a) Rocheblave, L.; Bihel, F.; De Michelis, C.; Priem, G.; Courcambeck, J.; Bonnet, B.; Chermann, J. C.; Kraus, J. L. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3321. (b) Kovalevsky, A. Y.; Ghosh, A. K.; Weber, I. T. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6599. (c) Gerlits, O. O.; Keen, D. A.; Blakeley, M. P.; Louis, J. M.; Weber, I. T.; Kovalevsky, A. Y. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2018.
- [5] (a) Blacklock, T. J.; Sohar, P.; Butcher, J. W.; Lamanec, T.; Grabowski, E. J. *J. J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1672. (b) Huang, Q.; Rui, E. Y.; Cobbs, M.; Dinh, D. M.; Gukasyan, H. J.; Lafontaine, J. A.; Mehta, S.; Patterson, B. D.; Rewolinski, D. A.; Richardson, P. F.; Edwards, M. P. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2821. (c) Pritzius, A. B.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3121. (d) Fu, J.; Sun, F.; Liu, W.; Liu, W.; Gedam, M.; Hu, Q.; Fridley, C.; Quigley, H. A.; Hanes, J.; Pitha, I. *Mol. Pharmaceutics* **2016**, *13*, 2987.
- [6] (a) Poole, R. M. *Drugs* **2014**, *74*, 1559. (b) Scola, P. M.; Sun, L.; Wang, A. X.; Chen, J.; Sin, N.; Venables, B. L.; Sit, S.; Chen, Y.; Cocuzza, A.; Bilder, D.; Zhang, B.; Hewawasam, P.; Tu, Y.; Friberg, J.; Falk, P.; Hernandez, D.; Levine, S.; Chen, C.; Yu, F.; Zvyaga, T.; Good, A. C.; Rajamani, R.; Kish, K.; Tredup, J.; Klei, H. E.; Gao, Q.; Mueller, L.; Colonna, R. J.; Grasela, D. M.; Shi, H.; Sun, L.; Warner, W.; Li, D.; Zhu, J.; Meanwell, N. A.; McPhee, F. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1730. (c) Zheng, B.; D'Andrea, S. V.; Sun, L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.7b00503.
- [7] (a) Combs, A. P.; Zhu, W.; Crawley, M. L.; Glass, B.; Polam, P.; Sparks, R. B.; Modi, D.; Takvorian, A.; McLaughlin, E.; Yue, E. W.; Wasserman, Z.; Bower, M.; Wei, M.; Rupar, M.; Ala, P. J.; Reid, B. M.; Ellis, B.; Gonville, L.; Emm, T.; Taylor, N.; Yeleswaram, S.; Li, Y.; Wynn, R.; Burn, T. C.; Hollis, G.; Liu, P. C. C.; Metcalf, B. J. *Med. Chem.* **2006**, *49*, 3774. (b) Liu, P.; Lanza, T. J.; Chioda, M.; Jones, C.; Chobanian, H. R.; Guo, Y.; Chang, L.; Kelly, T. M.; Kan, Y.; Wang, S.; Strack, A. M.; Miller, R.; Pang, J.; Lyons, K.; Dragovic, J.; Ning, J. G.; Schafer, W. A.; Welch, C. J.; Gong, X.; Gao, Y.;

- Hornak, V.; Ball, R. G.; Tsou, N.; Reitman, M. L.; Wyvratt, M. J.; Nargund, R. P.; Lin, L. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 933. (c) Maso, M. J. D.; Nepomuceno, G. M.; Peter, M. A. S.; Gitre, H. H.; Martin, K. S.; Shaw, J. T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1740. (d) Rajkumar, S.; Clarkson, G. J.; Shipman, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2058. (e) Li, K.; Weber, A. E.; Tseng, L.; Malcolmson, S. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4239.
- [8] (a) Zhong, F.; Wang, Y.; Han, X.; Huang, K.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1310. (b) Turmpenny, T. W.; Hyman, K. L.; Chemler, S. R. *Organometallics* **2012**, *31*, 7819. (c) Hou, W.; Wei, Q.; Liu, G.; Chen, J.; Guo, J.; Peng, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4870. (d) Beisel, T.; Diehl, A. M.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4116. (e) Dydio, P.; Key, H. M.; Hayashi, H.; Clark, D. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1750. (f) Mennie, K. M.; Banik, S. M.; Reichert, E. C.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4797.
- [9] (a) Graaff, C. D.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3969. (b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167. (c) Zhang, D.; Hu, W. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 739.
- [10] (a) Su, Y.; Shi, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 486. (苏亚军, 史福强, 有机化学, **2010**, *30*, 486). (b) Zhang, Z.; Tao, Z.; Arafate, A.; Gong, L. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 1196. (张子競, 陶忠林, 阿拉法特·阿地力, 粪流柱, 化学学报, **2017**, *75*, 1196). (c) Smalley, A. P.; Cuthbertson, J. D.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1412. (d) Jin, J.; Zhao, Y.; Gouranourimi, A.; Ariafard, A.; Chan, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5834. (e) Wu, P.; Wu, J.; Wang, J.; Mei, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1251. (伍平, 吴迦勒, 王静怡, 梅光建, 有机化学, **2018**, *38*, 1251.) (f) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. (g) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929. (h) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156. (i) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
- [11] (a) Tang, M.; Xing, D.; Cai, M.; Hu, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1268. (唐敏, 邢栋, 蔡茂强, 胡文浩, 有机化学, **2014**, *34*, 1268.) (b) Liu, L.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1117. (刘路, 张俊良, 有机化学, **2017**, *37*, 1117.) (c) Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810. (d) Gao, Y.; Wang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1275. (郜云鹏, 王剑波, 有机化学, **2018**, *38*, 1275.) (e) Cheng, Q.; Xu, H.; Zhu, S.; Zhou, Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 326. (程清卿, 许唤, 朱守非, 周其林, 化学学报, **2015**, *73*, 326.) (f) Tang, Y.; Xu, J.; Yang, J.; Lin, L.; Feng, X.; Liu, X. *Chem.* **2018**, *4*, 1658. (g) Yang, J.; Ke, C.; Zhang, D.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4536.
- [12] (a) Wang, Y.; Zhu, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu, W.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3923. (b) Wang, Y.; Chen, Z.; Mi, A.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2004**, 2486. (c) Jiang, J.; Xu, H.; Xi, J.; Ren, B.; Lv, F.; Guo, X.; Jiang, L.; Zhang, Z.; Hu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8428. (d) Jiang, L.; Zhang, D.; Wang, Z.; Hu, W. *Synthesis* **2013**, *45*, 452. (e) Ren, L.; Lian, X.; Gong, L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3315. (f) Ma, X.; Jiang, J.; Lv, S.; Yao, W.; Yang, Y.; Liu, S.; Xia, F.; Hu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13136. (g) Jiang, J.; Ma, X.; Liu, S.; Qian, Y.; Lv, F.; Qiu, L.; Wu, X.; Hu, W. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4238. (h) Lei, R.; Wu, Y.; Dong, S.; Jia, K.; Liu, S.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2862.
- [13] [http://ccc.chem.pitt.edu/wipf/MechOMs/evans\\_pKa\\_table.pdf](http://ccc.chem.pitt.edu/wipf/MechOMs/evans_pKa_table.pdf)
- [14] Qiu, H.; Li, M.; Jiang, L.; Lv, F.; Zan, L.; Zhai, C.; Doyle, M.; Hu, W. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 733.
- [15] (a) Wang, Y.; Hong, X.; Deng, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 825. (王娅娅, 洪学传, 邓子新, 有机化学, **2012**, *32*, 825.) (b) Kahraman, M.; Sinishtaj, S.; Dolan, P. M.; Kensler, T. W.; Peleg, S.; Saha, U.; Chuang, S. S.; Bernstein, G.; Korczak, B.; Posner, G. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6854. (c) Peraino, N. J.; Wheeler, K. J.; Kerriigan, N. J. *J. Org. Lett.* **2015**, *17*, 1735. (d) Goldberg, F. K.; Kettle, J. G.; Xiong, J.; Lin, D. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 6613.
- [16] (a) Okamura, H.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1305. (b) Aithagani, S. K.; Dara, S.; Munagala, G.; Aruri, H.; Yadav, M.; Sharma, S.; Vishwakarma, R. A.; Singh, S. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5547.
- [17] Dong, S.; Frings, M.; Cheng, H.; Wen, J.; Zhang, D.; Raabe, G.; Bolm, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2166.
- [18] Kang, Z.; Zhang, D.; Shou, J.; Hu, W. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 983.

(Zhao, X.)