

硫酯参与的有机催化不对称反应研究进展

王晓晨^a 季泽尧^a 刘健^a 王炳福^{a,b} 金辉^{*,a} 张立新^{*,a}

(^a 沈阳化工大学功能分子研究所 硼镁资源开发与精细化工技术国家地方联合工程实验室 沈阳 110142)

(^b 辽宁科技大学化学工程学院 鞍山 110031)

摘要 硫酯在生物合成和有机合成中扮演着十分重要的角色。硫酯的羰基 C(2p)轨道和 S(3p)轨道重叠度较小,其 α 质子具有较强的酸性,能在温和的条件下烯醇化并进行亲核反应。同时,硫酯还是高效的酰基化试剂,可用于酯键和酰胺键的构建。有机小分子催化是不对称催化的重要研究领域。近十几年来有机催化硫酯底物的不对称反应取得了大量重要成果,极大拓宽了有机催化酯类底物的反应类型,并实现了一些其氧酯类似物无法实现的反应。本综述按照硫酯底物的类型(可烯醇化硫酯和 α,β -不饱和硫酯)、有机催化剂类型和反应类型对硫酯底物参与的有机催化不对称反应进行梳理和总结,同时对代表性反应的机理以及该领域的未来发展进行了简单阐述。

关键词 硫酯; 有机催化; 不对称反应; 仿生合成

Advances in Organocatalytic Asymmetric Reactions Involving Thioesters

Wang, Xiaochen^a Ji, Zeyao^a Liu, Jian^a Wang, Bingfu^{a,b} Jin, Hui^{*,a} Zhang, Lixin^{*,a}

(^a National-Local Joint Engineering Laboratory for Development of Boron and Magnesium Resources and Fine Chemical Technology and Institute of Functional Molecules, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142)

(^b School of Chemical Engineering, University of Science and Technology Liaoning, Anshan 110031)

Abstract Thioesters play a very important role in biosynthesis and organic synthesis. Due to smaller orbital overlap of the C(2p) and S(3p) orbitals, the α -proton acidity of thioesters is higher than that of the related oxoesters, making thioesters useful enolate precursors in nature as well as in the laboratory. Meanwhile, thioesters are also efficient acylation reagents which can be used for the construction of ester bond and amide bond. Organocatalysis, a biomimetic catalysis usually with metal-free small organic molecules, is an emerging research field that has been booming since the beginning of the 21st century. In the past decade, many important achievements have been made in the organocatalytic asymmetric reactions involving thioester substrates, which have greatly broadened the reaction types of organocatalytic reactions with ester substrates and realized some reactions that cannot be achieved by using their oxoester analogues. The advances in organocatalytic asymmetric reactions involving thioesters are summarized in this review. According to the types of thioester substrates, these advances are classified to two types. One type is the organocatalytic asymmetric reactions with enolizable thioesters such as trifluoroethyl thioesters, malonic acid half-thioesters (MAHTs), monothiomalonates (MTMs) and dithiomalonates (DTMs). For these reactions, noncovalent interactions between catalysts and thioesters, including hydrogen bonding and ion pair interaction, have been used to promote the reaction and to achieve the high enantioselectivity. Another type is the catalytic asymmetric reactions with α,β -unsaturated thioesters. For the reaction of this type, various chiral organocatalysts, including chiral amines, ureas, NHC (*N*-heterocyclic carbene), isothiourea, amidine and others, not only activate the thioester substrates, but also control the enantioselectivity well through covalent and non-covalent bonds. Meanwhile, the mechanism of representative transformations will be briefly introduced and at last, the perspective in this area will be given.

Keywords thioesters; organocatalysis; asymmetric reaction; biomimetic synthesis

1 引言

不对称催化反应在近几十年发展迅速,已成为获得手性分子最高效的方法之一。在不对称催化反应的设计中,充分利用催化剂和底物间的共价和非共价的相互作用是至关重要的^[1]。因此,深入理解一类底物与手性催化剂的作用方式对新型不对称反应的合理设计具有重

要意义。硫酯(thioester)作为一种羧酸衍生物,凭借其独特的化学反应性质,在生命过程和有机合成中扮演着十分重要的角色。如图 1a 所示,硫酯不同于氧酯,其 S 原子上的孤对电子不能与羰基很好地发生共振,使其具有较强的酰化反应活性(图 1b)。在生命体中,硫酯参与了肽键的构建^[2]、乙酰辅酶 A 的乙酰基传递过程^[3]以及聚酮合成途径^[4],这都得益于硫酯的酰化能力。在有机合

* E-mail: hjin@syuct.edu.cn; zhanglixin@syuct.edu.cn

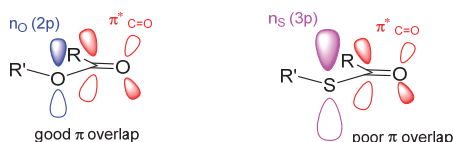
Received October 10, 2022; published December 5, 2022.

Project supported by the Science and Technology Project of Liaoning Education Department (No. LQ2020025) and Nanning Scientific Research and Technology Development Program (No. 20201043).

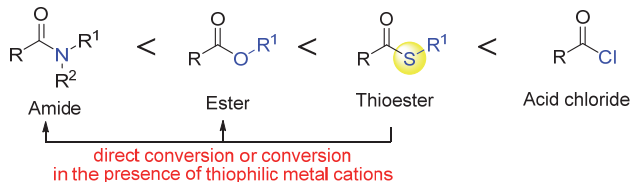
项目受辽宁省教育厅科学研究项目(No. LQ2020025)和南宁市科学研究与技术开发计划项目(No. 20201043)资助。

成中, 硫酯可直接或在 Hg(II) 、 Ag(I) 、 Cu(I) 、 Cu(II) 等亲硫金属阳离子的促进下^[5]转化为酯或酰胺基团 (图 1b)^[6]. 此外, 通过钯催化的 Fukuyama 反应^[7], 硫酯还可转化为醛、酮等官能团(图 1c). 硫酯的另一个反应性特点是其 α 质子相较于氧酯、酰胺具有更强的酸性(图 1d), 使其更有利于在温和条件下发生亲核反应. 此外, 改变硫酯中的硫醇取代基可有效调节其 α 质子酸性^[8] (图 1e). 硫酯可以通过羧酸的硫酯化、硫代酸的烷基化、醛的氧化等多种方法制备, 已有多篇综述总结了其合成和应用研究进展^[9]. 基于以上特点, 硫酯也受到了不对称催化领域学者的广泛关注, 被应用于包括手性金属 Lewis 酸催化^[10]、酶催化^[11]和有机小分子催化的不对称反应中. 有机催化作为不对称催化领域的重要分支, 通常具有反应条件温和的特点^[12], 有机催化剂也被称为模拟酶, 通常是无金属的有机小分子. 近年来, 国内外学者发展了许多硫酯参与的有机催化不对称反应, 实现了一些其氧酯类似物无法实现的反应. 但目前尚未有相关综述报道, 所以, 非常有必要对该领域进行系统性归纳和总结, 以促进相关领域的繁荣和发展.

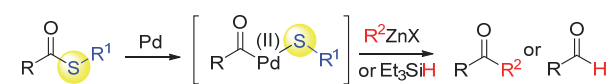
a) Oxo- vs. thioester



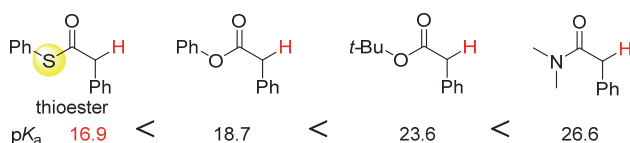
b) Acylating ability of carboxylic acid derivatives



c) Fukuyama reaction of thioester



d) pK_a Values of thioester vs other carbonyl compounds



e) The rate of deuterium substitution reaction with CD₃OD

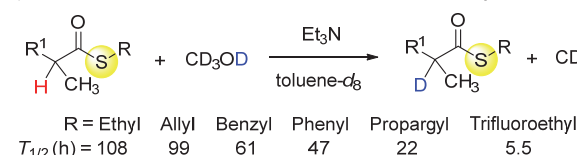


图 1 硫酯的反应性特点

Figure 1 The reactivity characteristics of thioesters

本综述梳理了 2007 年以来报道的硫酯参与的有机催化不对称反应, 将硫酯底物按照可烯醇化硫酯和 α,β -

不饱和硫酯进行分类, 每一类硫酯参与的有机催化不对称反应又按照使用的有机催化剂类型和反应类型进行分类讨论(表 1).

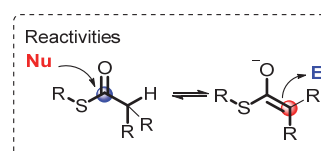
表 1 本综述的组织框架

Table 1 Organization of this review

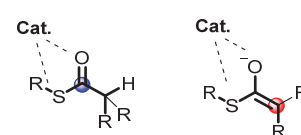
序号	标题
1	引言
2	可烯醇化硫酯参与的不对称反应
2.1	多氟烷基取代硫酯参与的反应
2.2	α -羰基取代硫酯参与的反应
2.2.1	丙二酸半硫酯参与的反应
2.2.2	丙二酸单硫酯参与的反应
2.2.3	丙二酸二硫酯和 β -酮硫酯参与的反应
2.2.4	α -氮取代乙酸硫酯参与的反应
3	α,β -不饱和硫酯参与的不对称反应
3.1	非共价催化 α,β -不饱和硫酯的反应
3.2	共价催化 α,β -不饱和硫酯的反应
4	总结与展望

在已报道的文献中, 可烯醇化硫酯主要被手性相转移催化剂、氢键供体催化剂、布朗斯特酸催化剂等通过非共价方式活化, 而没有通过共价亲核催化的实例报道(图 2a), 这可能是由于 α 质子酸性较强的硫酯底物烯醇化后不易被手性 Lewis 碱亲核活化的结果. 而 α,β -不饱和硫酯底物则可被共价或非共价手性有机催化剂活化, 使其最低未占分子轨道(LUMO)能量降低, 并在提供的手性环境中进行一系列不对称串联反应(图 2b).

a) Enolizable thioesters

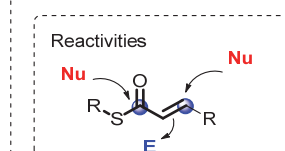


Noncovalent catalysis

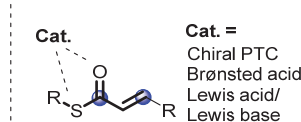


Cat. = Lewis acid/Lewis base
H-bond donor catalysts
amino catalysis
Chiral ion pair

b) α,β -Unsaturated thioesters



Noncovalent catalysis



Covalent catalysis

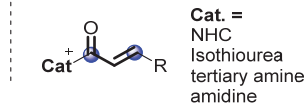


图 2 硫酯参与的有机催化不对称反应总结

Figure 2 Summary of organocatalytic asymmetric reactions involving thioesters

2 可烯醇化硫酯参与的不对称反应

虽然硫酯的 α 质子酸性相较于其氧酯类似物更强, 但简单硫酯在温和条件下的烯醇化仍具有一定的挑战性^[13]. 三氟乙硫酯或 α 位带有一些如三氟甲基、羰基、异氰基、亚胺基等吸电子活化基团的硫酯底物(图 3)则易烯醇化, 因此被广泛应用于有机催化不对称反应.

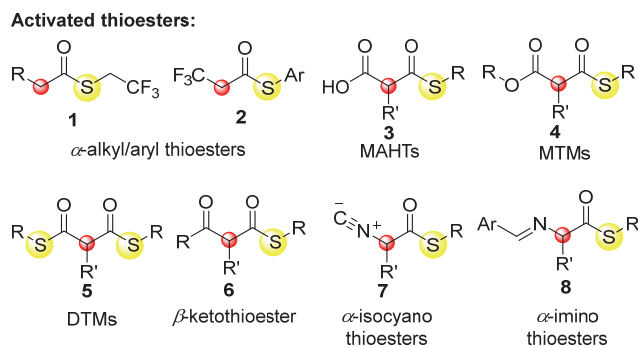


图3 可烯醇化硫酯
Figure 3 Enolizable thioesters

2.1 多氟烷基取代硫酯参与的反应

2.1.1 多氟烷基取代硫酯的 Michael 反应

硫酯中硫醇的电子效应显著影响其 α 质子的酸性, 研究表明三氟乙硫酯 α 质子的酸性接近丙二酸酯 α 质子的酸性^[14]. 2008 年, Barbas III 课题组^[15]报道了首例手性胺 **C1** 催化三氟乙硫酯 **1** 与 α,β -不饱和醛 **9** 的立体选择性 Michael 加成反应(图 4), 虽然该反应的立体选择性不能令人满意, 但展现了硫酯底物在有机催化中的潜力. 该反应表现出显著的电子效应依赖性: 对于 α -位芳基取代的硫酯底物, 当芳基上具有吸电子基团时, 反应较快, 具有给电子基团时, 反应较慢, 而 α -位烷基取代的硫酯底物在此条件下不能得到目标产物. 此外, 将高反应性的对硝基苯乙酸硫酯底物的反应温度降低至 4 °C 时, 产物的 *ee* 值便从 66% 提高到了 91%. 值得指出的是, 随着反应时间的延长, 产物 **10** 会发生消旋化, 导致其 *ee* 值显著降低.

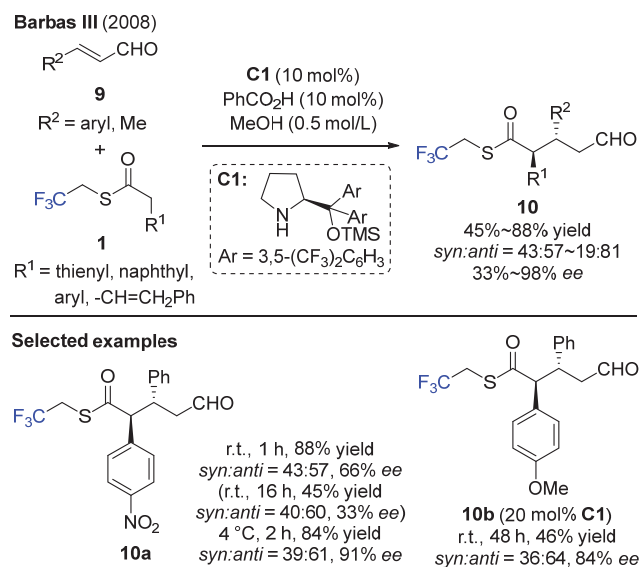


图4 手性胺催化三氟乙基硫酯的 Michael 加成反应
Figure 4 Michael addition reaction of trifluoroethyl thioester catalyzed by chiral amines

以上策略中随着硫醇基团吸电子作用的增强, 会发

生诸如烯酮形成和酰基转移等竞争反应. 通过在硫酯 α 位引入吸电子基团是对以上策略的一个有效补充. α -CF₃ 取代的羧基化合物 **11** 被证明是较好的可烯醇化底物, 但在强碱条件下 **11** 容易发生消除反应限制了其应用. 2019 年 Hayashi 课题组^[16]在手性胺 **C2** 催化的温和条件下, 使用 α -CF₃ 硫酯 **2** 作为高活性底物, 实现了与 α,β -不饱和醛 **9** 的不对称 Michael 反应, 以较高的对映选择性(>95% *ee*)得到了三氟甲基取代的加成产物 **13** (图 5). 该反应条件未使用强碱避免了消除副反应的发生. 作者发现该反应非对映选择性较差(*d.r.* = 51:49), 但两种非对映异构体的 *ee* 值相同, 并据此推测加成产物 **13** 硫酯 α 位容易发生差向异构化. 虽然该反应不能以较高的非对映选择性得到产物, 但产物可以通过进一步转化得到单一异构体的内酯 **14**、内酰胺 **15**、哌啶 **16** 和含有氟取代的二氢吡喃类化合物 **17**.

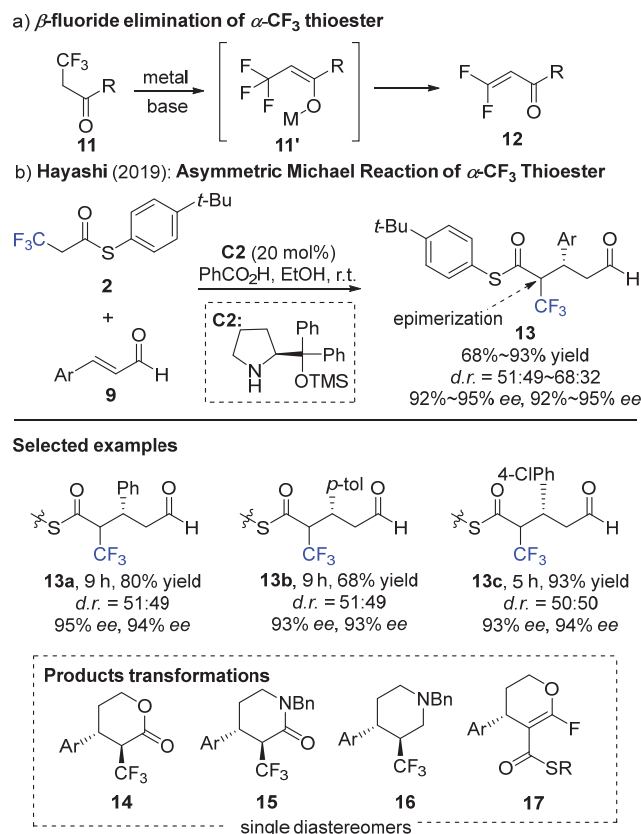


图5 手性胺催化 α -CF₃ 取代硫酯的 Michael 加成反应
Figure 5 Michael addition reaction of α -CF₃ substituted thioester catalyzed by chiral amines

2.1.2 多氟烷基取代硫酯的 Mannich 反应

自然界中, 柠檬酸合酶可以通过邻近的双位点活化乙酰辅酶 A, 使其发生烯醇化参与柠檬酸的合成. 受此启发, 2010 年 Coltart 课题组^[17]使用叔胺-脲双功能催化剂 **C3** 催化 α -芳基硫酯(**18** 或 **1a**)与磺酰亚胺 **19** 的不对称 Mannich 反应(图 6), 以较高的产率(高达 98%)、*d.r.* 值(高达 98:2)和中等的对映选择性得到了目标产物 **20**.

值得注意的是, 1,3-二苯基脲和催化剂 **C4** 配合使用无法得到相应产物, 证实了催化剂 **C3** 在该反应中的双活化作用。相较于三氟乙硫酯 **1a**, 活性较弱的苯乙酸乙硫酯 **18** 是该反应更优的底物, 能以更高的对映选择性得到产物。

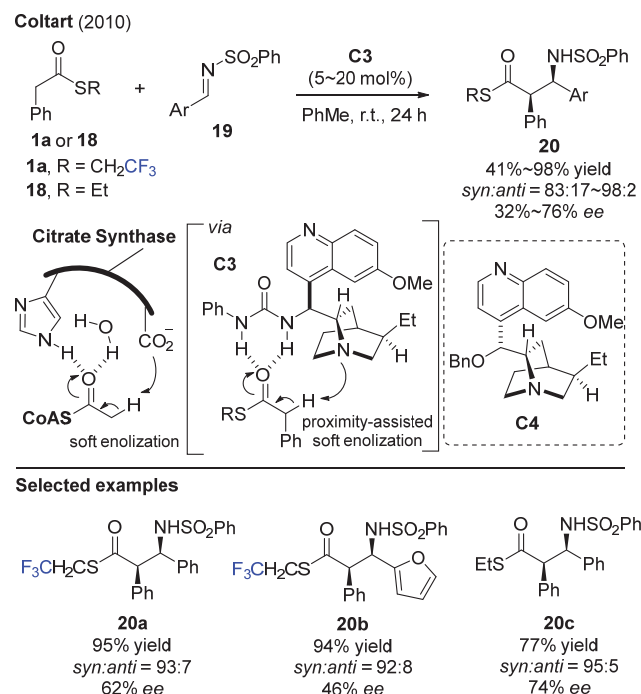


图6 叔胺-脲催化剂催化 α -芳基硫酯的 Mannich 反应

Figure 6 Mannich reaction of α -aryl thioester catalyzed by tertiary amine-urea catalyst

2.2 α -羰基取代硫酯参与的反应

1,3-二羰基化合物的 α 烷基化反应是构建 C—C 键最有效的方法之一^[18]。硫酯 α 位引入羰基取代基不仅可以有效提高硫酯 α 位的反应活性, 而且还能作为识别位点与催化剂作用, 进而提高催化反应的立体选择性。有机催化该类硫酯底物参与的反应也是研究最多的领域。

2.2.1 丙二酸半硫酯(MAHTs)参与的反应

硫酯 α 位引入羰基的化合物称为丙二酸半硫酯(MAHTs)。自然界中, 聚酮类化合物的生物合成便是依赖 MAHTs 的脱羧 Claisen 反应完成的(图 7)。近年来, MAHTs 的脱羧亲核反应在有机合成中也得到了广泛应用。1978 年, Kobuke 和 Yoshida^[19]首次在实验室实现

MAHTs in biosynthesis: Polyketide synthesis

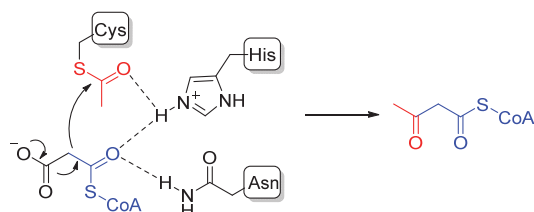


图7 MAHTs 参与聚酮合成途径

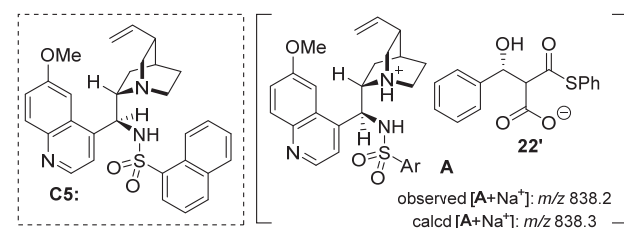
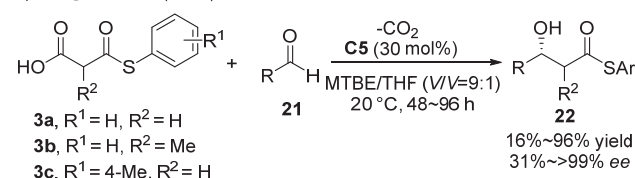
Figure 7 MAHTs in the polyketide synthesis

了 MAHTs 的脱羧 Claisen 缩合反应。随后, 化学家们也将其广泛应用于有机催化的不对称 Aldol、Mannich、Michael 等反应中, 在分子中对映选择性地引入乙酰硫酯基团。接下来, 我们将根据 MAHTs 参与的不同反应类型进行分类讨论。

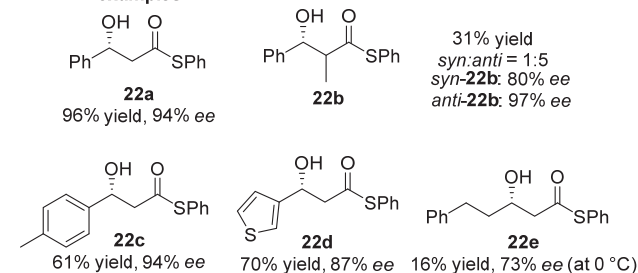
(1) MAHTs 的 Aldol 反应

早在 2004 年, Shair 和 Cozzi 等^[20]就使用 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和手性配体作为催化剂, 实现了 MAHTs 与醛、酮的不对称 Aldol 反应, 但仅限于 α -位甲基取代的 MAHTs 底物。2013 年 Song 和 List 等^[21]报道了该反应的首例有机催化版本, 该反应以手性磺酰胺 **C5** 作为催化剂, 实现了 α -位甲基取代和未取代的 MAHTs (**3a**, **3b**)与多种芳香醛和脂肪醛 **21** 的高立体选择性脱羧 Aldol 反应(图 8a)。该反应对芳香醛底物表现出较好的适用性, 产物产率高达 99%, *ee* 值高达 99%。对于脂肪醛底物, 产率和

a) Song and List (2013)



Selected examples



b) Chen (2017)

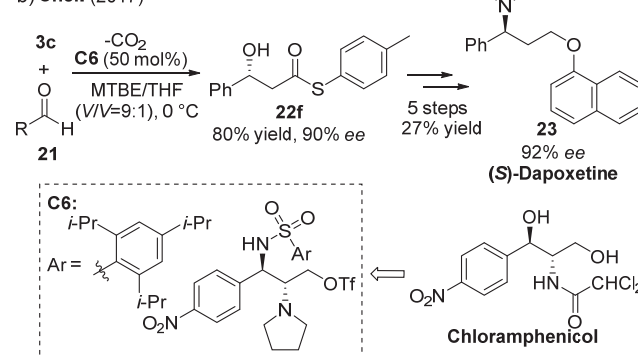


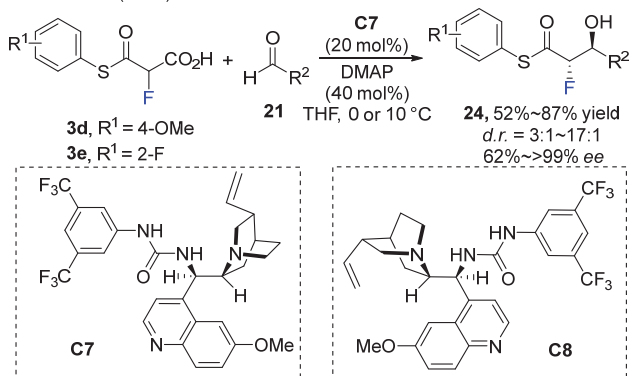
图8 手性磺酰胺催化 MAHTs 和醛的不对称 Aldol 反应

Figure 8 Asymmetric Aldol reaction of MAHTs and aldehydes catalyzed by chiral sulfonamides

对映选择性都较低。此外, 尽管该方法催化剂使用量较高(30 mol%), 但通过简单的酸/碱处理, **C5** 能以高达 95% 的产率回收。作者通过质谱分析, 确定了该反应首先是通过 MAHTs 与醛发生加成反应得到 **22'**, 然后再经过脱羧生成产物 **22** 的步骤完成的。2017 年, 陈芬儿课题组^[22]报道了一种以氯霉素为原料的易制备且成本低的手性磺酰胺 **C6** 用于催化该反应, 同样以高立体选择性得到了产物 **22**, 并将其应用于(+)-达泊西汀 **23** 的不对称合成(图 8b)。

在药物分子中引入氟原子可以改善分子的亲脂性等药理学性质^[23]。但目前在分子中立体选择性地引入氟原子仍较为困难。氟代乙酸酯的反应活性较弱, 不能直接用于 Aldol 反应, 目前只有其烯醇硅醚参与的 Mukaiyama Aldol 反应被报道^[24]。2016 年, Wennemers 课题组^[25]以氟代丙二酸半硫酯(F-MAHTs) **3d**、**3e** 作为氟代乙酸硫酯的等价物, 使用手性脲 **C7** 或 **C8** 催化与醛 **21** 的高立体选择性脱羧 Aldol 反应, 得到了 α -氟代硫酯产物 **24** (图 9)。最后, 他们以 30% 的总产率合成了抗高胆固醇血症药物阿托伐他汀的氟代类似物 **26**。

Wennemers (2016)



Selected examples

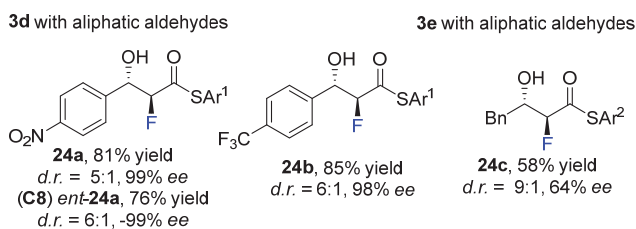


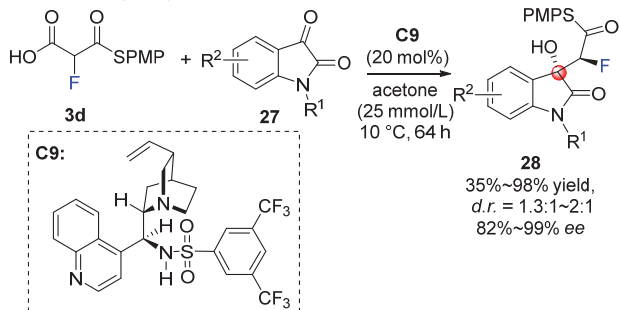
图 9 α -氟代 MAHTs 和醛的不对称 Aldol 反应

Figure 9 Asymmetric Aldol reaction of α -fluorinated MAHTs and aldehydes

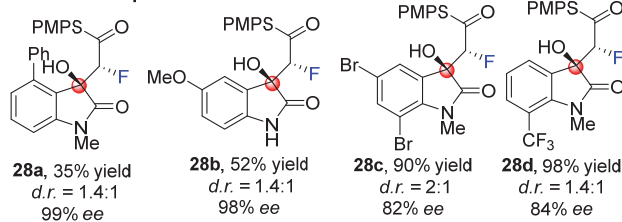
随后, Wennemers 2021 年又实现了氟代丙二酸半硫酯(F-MAHT) **3d** 和靛红 **27** 的脱羧不对称 Aldol 反应^[26]

(图 10)。该反应使用辛可尼丁衍生的磺酰胺 **C9** 作为催化剂, 虽然产物 **28** 的非对映选择性不理想, 但对映选择性良好、收率较高, 并且得到产物可用于抗骨癌药物 (S)-YK-4-279 的氟代类似物的合成。

Wennemers (2021)



Selected examples



Products transformations (with pseudoenantiomer of catalyst **C9**)

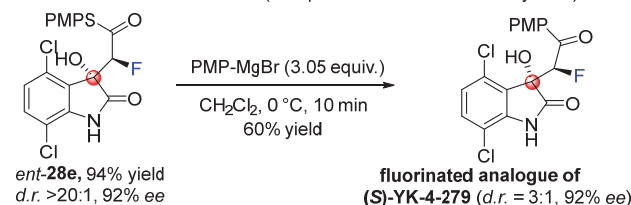


图 10 氟代 MAHT 和靛红的不对称 Aldol 反应

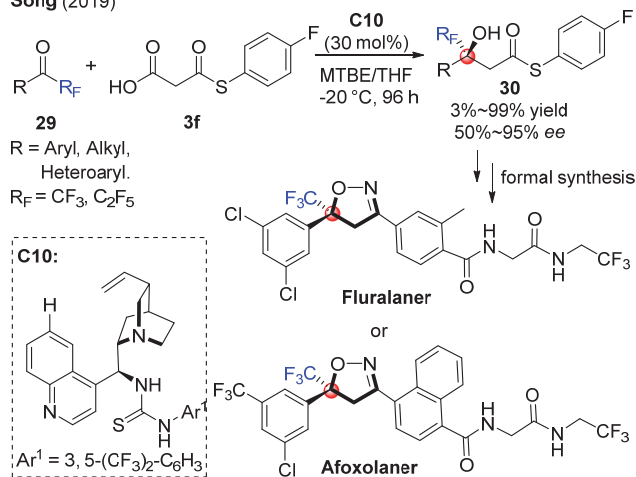
Figure 10 Asymmetric Aldol reaction of fluorinated MAHT and isatins

相较于以上涉及的醛和环状酮底物, 链状酮底物的 Aldol 反应是十分困难的^[27]。2019 年, Song 等^[28]以基于辛可尼丁的硫脲 **C10** 作为催化剂, 实现了多氟烷基酮 **29** 与 MAHT **3f** 的对映选择性脱羧 Aldol 反应(图 11)。在 -20 °C 及甲基叔丁基醚(MTBE)/四氢呋喃(THF) (V/V = 1:1)作为混合溶剂的条件下, 以高达 99% 的收率和 95% 的 ee 值得到了一系列含三氟甲基的 β 手性叔醇硫酯 **30**。其中, 当 R 为萘基或脂肪族取代基时, 只能以中等的产率和对映选择性得到产物。当多氟烷基取代基 R_F 为空间位阻较大的 C₂F₅ 时, 产率和对映选择性都稍有降低(56%, 81% ee)。产物 **30** 应用于抗寄生虫异噻唑啉类药物 Fluralaner 和 Afoxolaner 的形式合成。

(2) MAHTs 的 Mannich 反应

β -氨基硫酯是 β -氨基酸的重要合成前体。2007 年, Ricci 等^[29]报道了手性 Brønsted 碱 **C11** 催化 MAHTs **3** 与亚胺 **31** 的对映选择性脱羧 Mannich 反应(图 12), 以中等的对映选择性得到 β -氨基硫酯 **32**。作者认为催化剂 **C11** 上的酸性酚羟基可有效活化亚胺底物 **31** 并进行手

Song (2019)



Selected examples

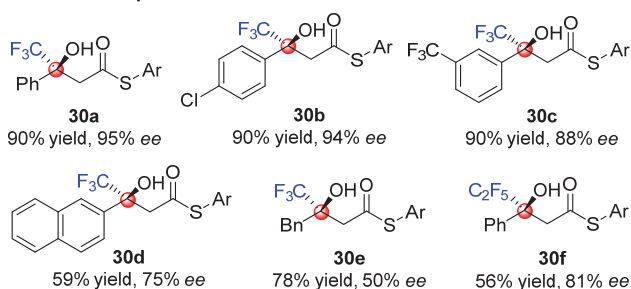
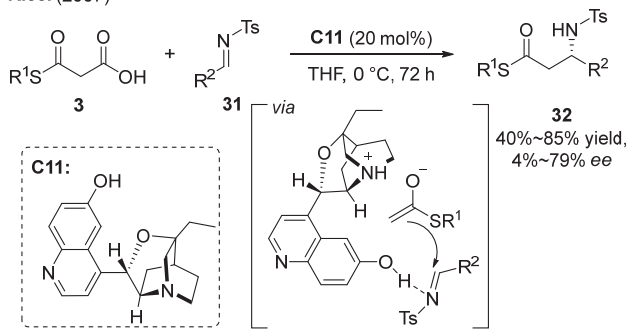


图 11 MAHTs 和三氟甲基酮的不对称 Aldol 反应

Figure 11 Asymmetric Aldol reaction of MAHTs with trifluoromethyl ketones

性诱导, 烷基与芳基醛亚胺均可实现该反应, 但芳基邻位的取代基对反应的对映选择性有较大影响(**32c**). 此外, 芳基硫酯的反应对映选择性较高, 烷基硫酯的对映选择性较差.

Ricci (2007)



Selected examples

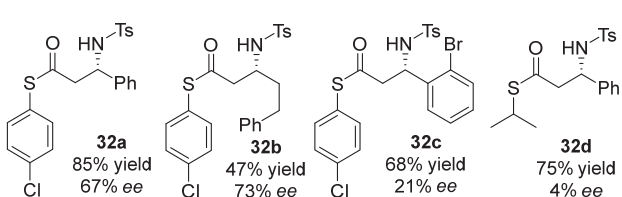
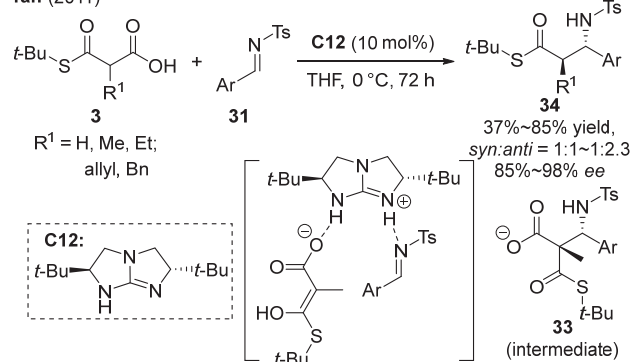


图 12 Brønsted 碱催化的 MAHTs 和亚胺的不对称 Mannich 反应

Figure 12 Asymmetric Mannich reaction of MAHTs and imines catalyzed by Brønsted base

2011 年, Tan 课题组^[30]使用双环胍类催化剂 **C12** 实现了上述反应(图 12)的高立体选择性转化(图 13). 具有不同取代基的芳基醛亚胺 **31** 均能以良好的对映选择性得到产物 **34**, 产率高达 95%, ee 值高达 98%(图 13). 此外, **C12** 还可催化更具挑战性的 α 取代 MAHTs 底物. α 位取代基的空间位阻大小对反应的非对映选择性有显著影响. 作者通过 ESI (Electrospray Ionization) 质谱分析检测到了中间体 **33**, 由此提出了 MAHTs 与亚胺的亲核加成先于脱羧过程, DFT (Density Functional Theory) 计算结果也证实了该反应过程.

Tan (2011)



Selected examples

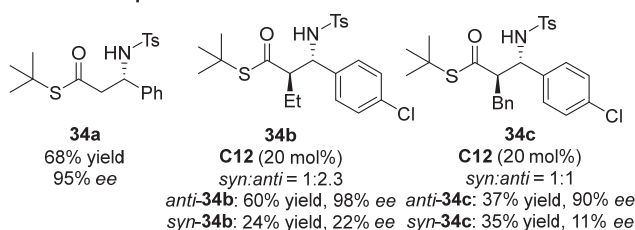


图 13 手性胍催化的 MAHTs 和亚胺的不对称 Mannich 反应

Figure 13 Asymmetric Mannich reaction of MAHTs with imines catalyzed by chiral guanidine

酮亚胺与 MAHTs 的对映选择性 Mannich 反应可用于合成具有季碳中心的手性 β -氨基酸, 然而, 酮亚胺的低反应活性, 使其具有较大的挑战性. 2012 年, Nakamura 等^[31]报道了辛可尼丁衍生的磺酰胺 **C13** 催化 MAHT **3g** 与酞红衍生的 *N*-Boc 酮亚胺 **35** 的不对称脱羧 Mannich 反应, 以较好的收率和对映选择性得到具有季碳中心的 β -氨基硫酯产物 **36**, 并将其应用于药物 AG-041R 的合成(图 14).

手性有机膦催化剂可通过共价活化方式用于催化多种不对称反应^[32-33]. 近年来, 以有机膦加成到缺电子底物生成的两性离子作为手性 Brønsted 碱催化剂的新催化模式被多个课题组报道^[34-38]. 其中, 王天利课题组在 2020 年将有机膦双功能催化剂 **P1** 和缺电子联烯 **E1** 作用原位生成 Brønsted 碱催化剂 **C14**, 并将其应用在了多种 α -羰基羧酸和环状酮亚胺 **37** 的不对称脱羧 Mannich 反应(图 15). 其中底物 MAHT **3g** 和环状酮亚胺 **37** 在 0.5 mol % 的催化剂存在下, 以 98% 的产率和 >99% ee 高效构建了含 N 取代季碳中心的硫酯 **38**. 此外, 只使

用有机膦催化剂 **P1** 时, 获得的产物为外消旋体, 这表明原位产生的两性离子 **C14** 是实现该反应对映选择性的关键。

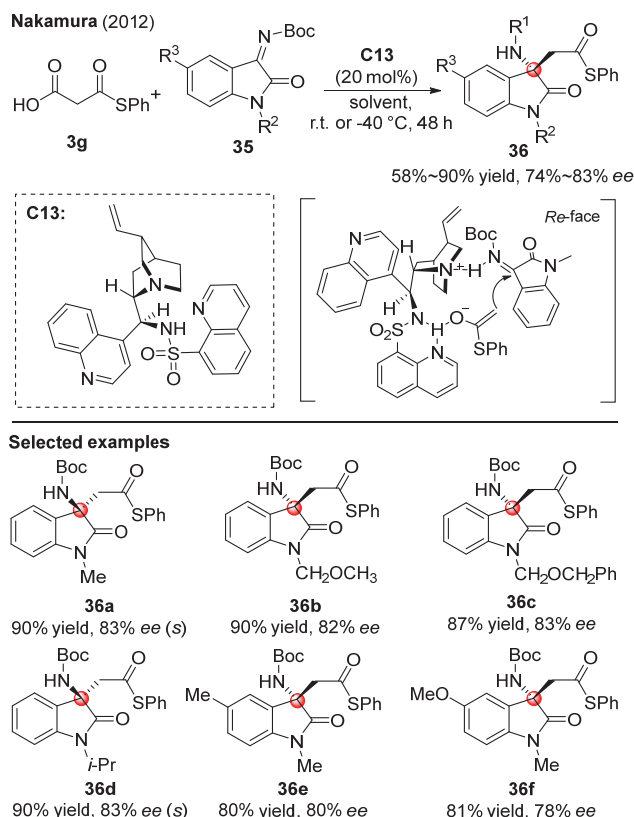


图 14 靛红衍生的酮亚胺与 MAHT 的不对称 Mannich 反应
Figure 14 Asymmetric Mannich reaction of isatin derived ketoimines with MAHT

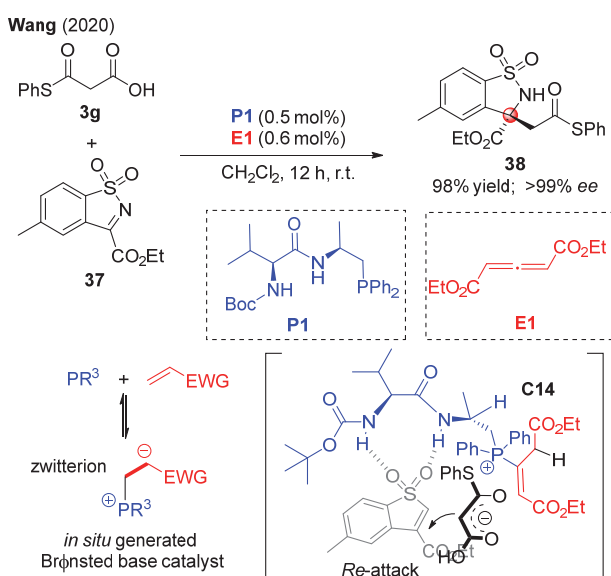


图 15 含磷两性离子催化的不对称脱羧 Mannich 反应
Figure 15 Asymmetric decarboxylative Mannich reaction catalyzed by phosphine-containing zwitterion

单氰胺作为合成中间体和药效团^[39], 在医药、农药

和材料领域应用广泛^[40]. 2022 年, Nakamura 等^[41]首次将 *N*-氰基亚胺 **39** 作为 Mannich 受体, 使用手性方酰胺 **C15** 催化其与 MAHTs **3h** 的对映选择性脱羧 Mannich 反应 (图 16), 实现了手性氰胺 **40** 的高对映选择性合成。

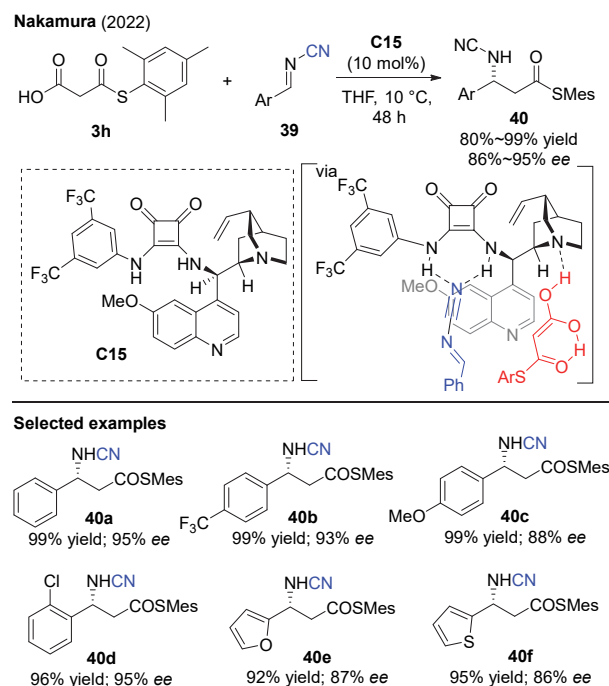


图 16 *N*-氰基亚胺与 MAHT 的不对称脱羧 Mannich 反应
Figure 16 Asymmetric decarboxylative Mannich reaction of *N*-cyanoimine with MAHT

(3) MAHTs 的 Michael 反应

2007 年, Wennemers 小组^[42]使用手性脲 **C16** 作为催化剂, 实现了 MAHT **3i** 与硝基烯烃 **41** 的首例不对称脱羧 Michael 加成反应 (图 17a). 然而, 该反应的对映选择性不能令人满意. 随后, Zhang 和 Song 等^[43]在 2011 年以手性方酰胺 **C17** 作为催化剂, 实现了该反应的高产率和高对映选择性的转化 (图 17b). 此反应中, β -芳基取代硝基烯烃的产率较高, 而 β -烷基取代硝基烯烃产率较低. 反应得到的 γ -硝基硫酯 **42** 可用于 (*R*)-咯利普兰 (rolipram)、(*S*)-巴氯芬等的合成。

手性 δ -内酯结构广泛存在于天然产物和药物分子中^[44], 其不对称合成具有重要意义. 2014 年, 王健课题组^[45]发展了一种手性胺 **C18** 催化 MAHT **3g** 与 α,β -不饱和醛 **9** 的对映选择性串联反应, 以高产率和高立体选择性得到了一系列饱和 δ -内酯 **44** (图 18). 该串联反应的机理如图 18 所示: 首先, MAHT **3** 与三乙胺反应生成中间体 **B**. 然后进攻 **C18** 活化的亚胺中间体 **A**, 通过脱羧迈克尔加成反应生成中间体 **C**. 随后, **C** 水解生成 **43** 并释放催化剂. 最后, **43** 再经过异构化、环化和硫亲核加成反应得到产物 **44**. 该反应中有趣的是环化步骤中释放的硫酯对中间体 **E** 上 C6 位的高效非对映选择性亲核进攻 (*d.r.* > 20 : 1).

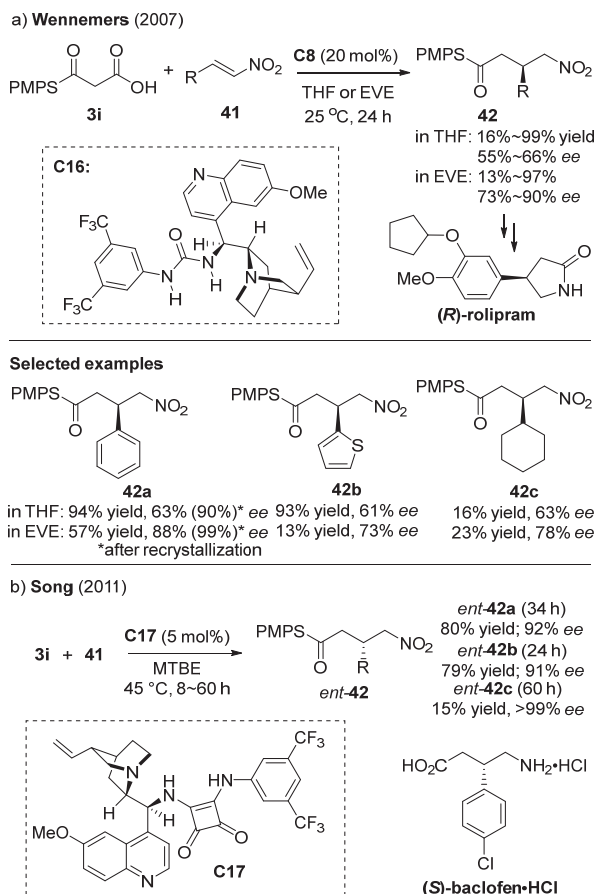


图 17 MAHTs 与硝基烯烃的 Michael 反应
Figure 17 Michael reaction of MAHTs with nitroolefins

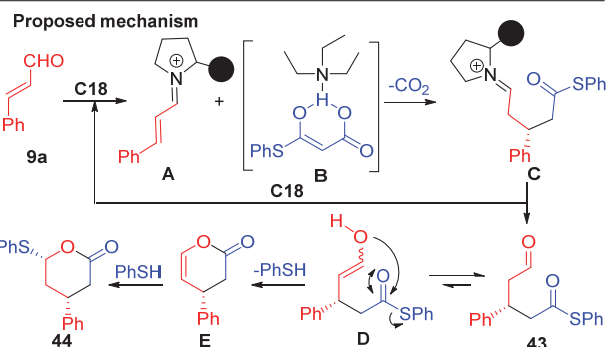
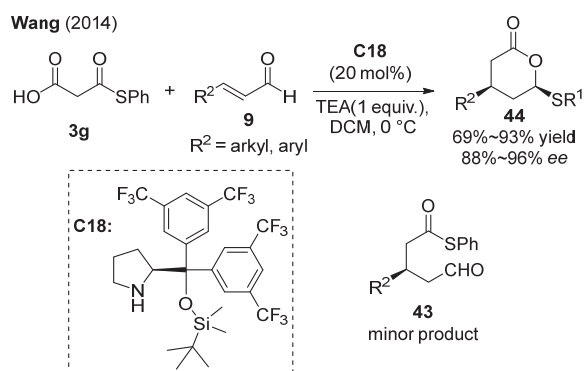


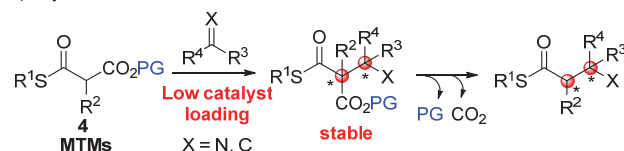
图 18 MAHT 与 α,β -不饱和醛的串联反应合成 δ -内酯
Figure 18 Synthesis of δ -lactones via cascade reaction of MAHT with α,β -unsaturated aldehydes

综上所述, 由于 MAHTs 的反应活性相对较低, 利用 MAHTs 的不对称有机催化反应通常需要使用大量催化剂(10~20 mol%), 且反应时间较长. 大部分研究认为该类反应是通过 MAHTs 先与亲电试剂加成、后脱羧的机理进行的. 此外, 反应条件选择不当会导致 MAHTs 的快速分解, 进而影响目标产物的生成.

2.2.2 丙二酸单硫酯(MTMs)参与的反应

相较于以上讨论的 MAHTs, 丙二酸单硫酯(MTMs)的 α 质子酸性更强, 具有更高的亲核反应活性并且不会自发地发生脱羧反应, 稳定性较高. 由于 MTMs 具有非对称结构, 其参与的加成反应可以得到含邻位双手性中心的产物(图 19a). 此外, 利用 MTMs 分子两端的氧酯和硫酯官能团的反应性差异, 可以对获得的手性分子进行选择转化, 如选择性水解、脱羧等. 但 MTMs 底物的局限性表现在与醛发生 Aldol 反应时容易发生逆反应(图 19b)^[25], 目前还没有关于 MTMs 参与的不对称 Aldol 反应的文献报道. MTMs 在有机催化不对称反应中的应用主要集中于 Michael 和 Mannich 反应中.

a) Asymmetric addition reactions with MTMs



b) MTMs are not suitable substrates in aldol reactions

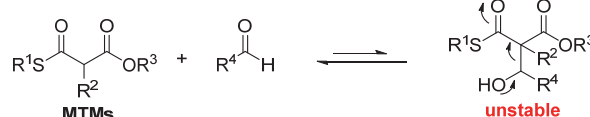


图 19 MTMs 参与的不对称反应
Figure 19 Asymmetric reaction with MTMs

(1) MTMs 的 Michael 反应

2012 年, Wennemers 课题组^[46]首次将 MTM 4a 作为亲核试剂, 与硝基烯烃 41 进行 Michael 加成反应(图 20). 在低至 1 mol% 的硫脲 C19 催化下得到加成产物 45, 再经过 PMB 酯的原位水解和脱羧反应, 最终以较高的产率(91%~98%)和对映选择性(91%~99% ee)得到了一系列 γ -硝基硫酯产物 42. 随后, 该课题组^[47]在 2014 年以一系列邻溴硝基烯烃 46 作为底物, 在类似的反应条件下, 高对映选择性(91%~99% ee)地得到了 γ -硝基硫酯产物 47, 再经过还原、环化、开环以及分子内的 Buchwald-Hartwig 偶联等过程, 以中等至良好的总收率和高对映选择性获得了二氢吲哚 50.

药物分子中的季碳中心是影响药效和代谢稳定性的重要因素. 因此, 不对称构建全碳季碳中心一直是合成化学领域的研究热点^[48]. 由于全碳季碳中心的空间环境高度拥挤, 其对映选择性合成具有很大难度^[49]. 2014 年, Wennemers 课题组^[50]通过 α -取代的 MTMs 4 和硝基烯烃 41 的 Michael 加成反应高效合成了具有链状季

碳立体中心的 γ -硝基硫酯 **51** (图 21). α 位甲基、乙基、烯丙基或炔丙基取代的 MTMs 均可以在手性脲 **C20** 的催化下, 以高产率、高立体选择性得到相应产物, 然而 α 位芳基取代的 MTMs 底物不适用于该反应。

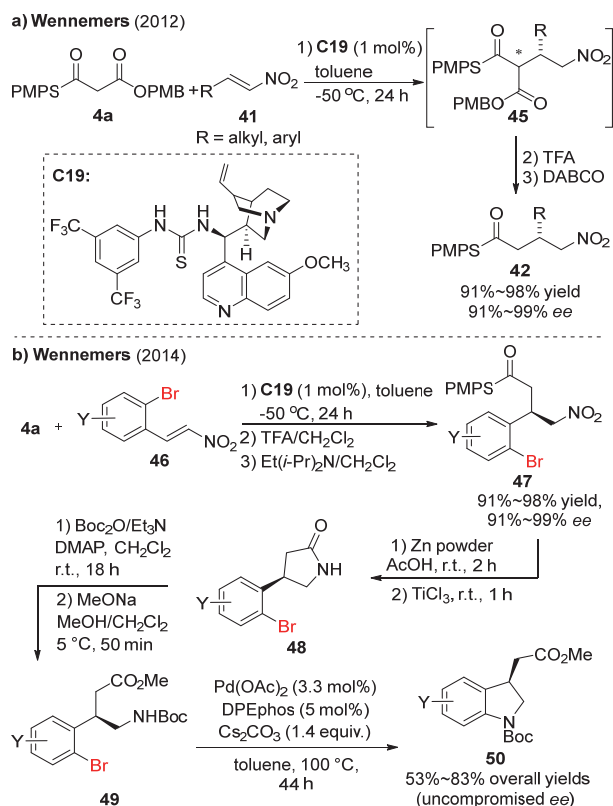


图 20 α -未取代的丙二酸单硫酯与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应

Figure 20 Asymmetric Michael addition of α -unsubstituted MTMs to nitroolefins

二氢香豆素结构存在于多种具有生物活性的天然产物和药物分子中^[51]. 2014 年, Wennemers 等^[52]将 MTMs **4** 和邻位 OPMB (*p*-methoxybenzyloxy)取代的硝基烯烃 **52** 的 Michael 加成反应用于二氢香豆素的合成 (图 22). 首先, 该反应在手性脲 **C20** 的催化下, 以高立体选择性得到加成产物 **53** 或 **55**, 随后通过酚羟基的脱保护和化学选择性环化反应, 以高产率和立体选择性得到具有相邻季碳、叔碳双立体中心的二氢香豆素类化合物 (图 22a). 该反应可以通过调节 MTMs 中氧酯的种类来调节产物的相对立体构型。

2016 年, Wennemers 课题组^[53]又将 α -氟取代的 MTMs **4d** 用于和硝基烯烃 **41** 的不对称 Michael 加成反应 (图 23). 在 1 mol% 的手性脲催化剂 **C21** 催化下以较好的产率 (61%~98%)、高立体选择性 ($d.r. > 20:1$, ee 值高达 99%) 合成了具有邻位季碳-叔碳双立体中心的 α -氟代- γ -硝基硫酯 **57**. 值得注意的是, 当具有挑战性的脂肪族硝基烯烃作为底物时, 反应也能以大于 80% 的产率和高立体选择性 ($\geq 99\%$ ee , $d.r. \geq 20:1$) 得到目标产物。

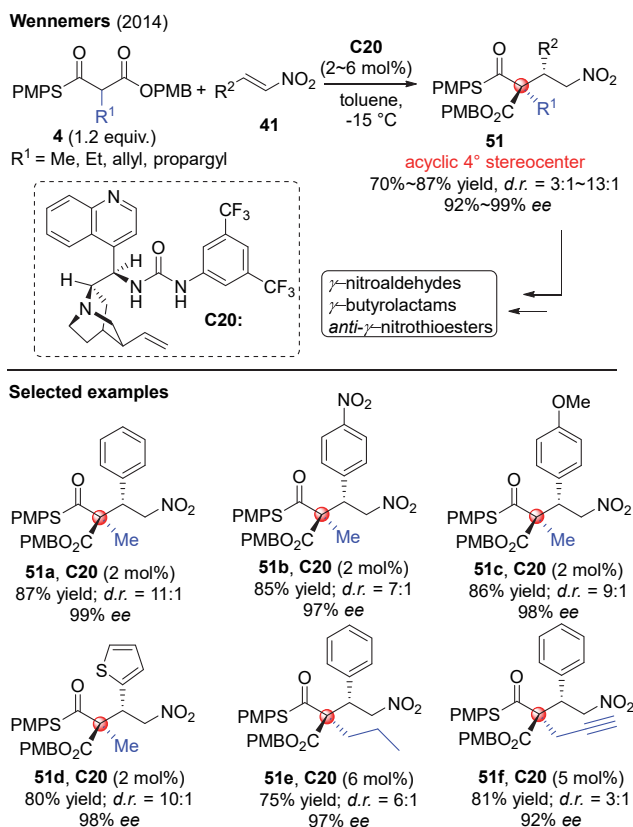


图 21 α -取代的 MTMs 与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应

Figure 21 Asymmetric Michael addition of α -substituted MTMs to nitroolefins

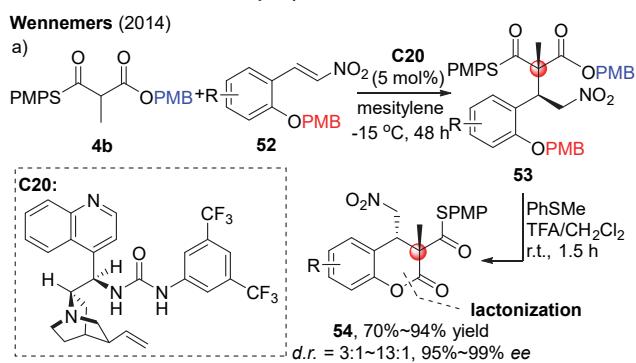
产物 **57** 进一步被转化为 PAR-2 激动剂 AC-264613 的氟代类似物。

吡喃酮是广泛存在于天然产物和药物分子中的 δ -内酯类杂环^[54]. 在自然界中, 聚酮合酶催化的 S—O 酰基转移反应通常是合成吡喃酮的关键步骤. 受此启发, 2018 年, Ryu 和金辉等^[55]以基于脯氨酸的脲 **C23** 作为催化剂, 催化香豆素衍生的 MTMs **4** 与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **58** 的 Michael 加成-内酯化串联反应, 以优异的立体选择性 (单一非对映体, ee 值高达 99%) 得到了 3,4-二氢香豆素螺 3',4'-二氢吡喃酮产物 **59** (图 24). 底物 **58** 的取代基对反应的立体选择性无明显影响, 苯基、稠环芳基、杂芳基、烷基取代底物均能以优异的立体选择性 (97%~99% ee) 和中等以上的产率 (54%~82%) 得到产物。

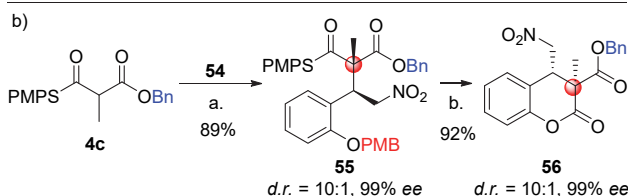
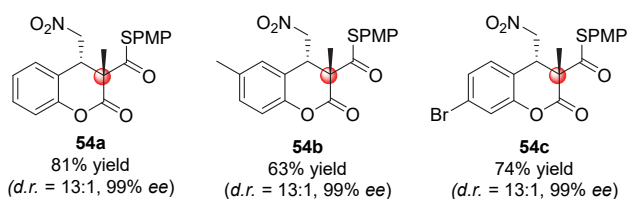
(2) MTMs 的 Mannich 反应

MTMs 与亚胺或亚胺等价物的不对称 Mannich 反应可以获得手性 β -氨基硫酯等具有重要价值的分子. 2014 年, Wennemers 等^[56]报道了首例 MTMs **4** 与亚胺 **60** 的不对称 Mannich 反应 (图 25). 该研究使用手性脲 **C24** 催化 α -未取代的 MTMs **4** 与亚胺 **60** 进行 Mannich 反应, 后经过水解、脱羧反应, 以高产率和对映选择性得到了 β -氨基硫酯 **61**. 随后, 又使用 α -取代的 MTMs **4** 在 **C8** 的催化条件下与亚胺 **60** 反应, 高立体选择性获得邻位叔碳和季碳双立体中心的手性 β -氨基硫酯 **62**. 此外, 作者还将产物 **62** 通过类似的水解、脱羧反应, 以良好至优异的

非对映选择性转化为 *syn*- β -氨基硫酯化合物 **63**.



Selected examples

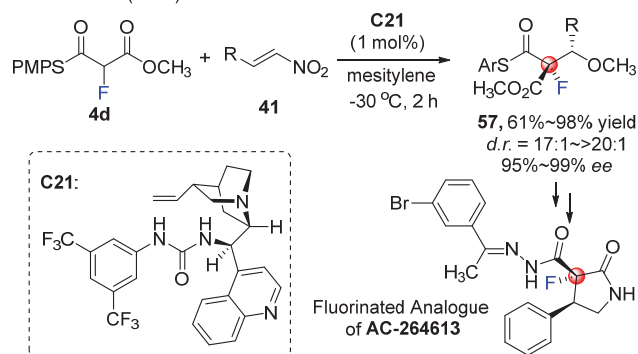


a. **C20** (5 mol%), mesitylene, -15 °C, 48 h
b. 1) PhSMe, r.t., 1.5 h, TFA/CH₂Cl₂; 2) DIPEA, toluene, 60 °C, 2 h

图22 α -取代的 MTMs 与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应合成二氢香豆素

Figure 22 Asymmetric Michael addition of α -substituted MTMs to nitroolefins for access to dihydrocoumarins

Wennemers (2016)



Selected examples

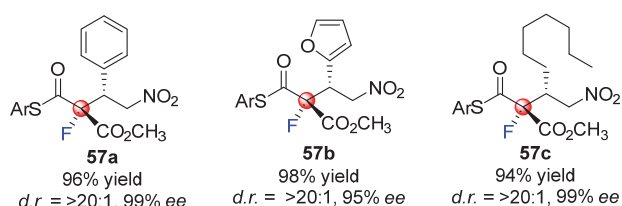


图23 α -氟取代的 MTM 与硝基烯烃的不对称 Michael 反应

Figure 23 Asymmetric Michael reaction of α -fluorinated MTM with nitroolefins

Ryu and Jin (2018)

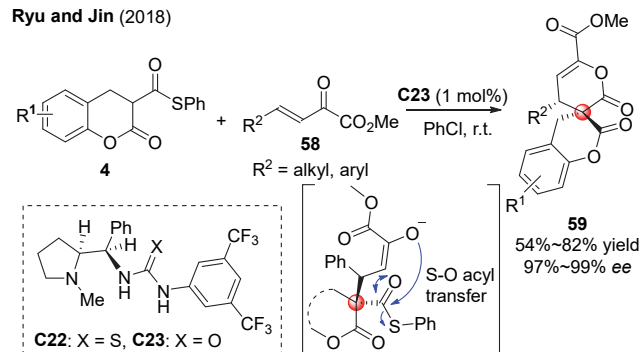
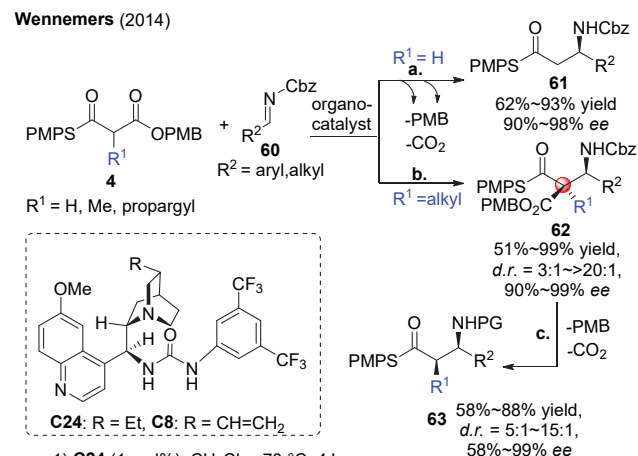


图24 3,4-二氢香豆素螺 3',4'-二氢吡喃酮类化合物的仿生合成

Figure 24 Biomimetic synthesis of 3,4-dihydrocoumarin spiro 3',4'-dihydropyranones

Wennemers (2014)



a. 1) **C24** (1 mol%), CH₂Cl₂, -78 °C, 4 h;
2) TFA, r.t., 3 min; sat. aq. NaHCO₃/CH₂Cl₂, r.t., 15 h
b. **C8** (5 mol%), CH₂Cl₂, -60 °C, 18 h
c. TFA/CH₂Cl₂ (V/V=1:1), 5 min; 10% Et₃N/CH₂Cl₂, 3 min

Selected examples

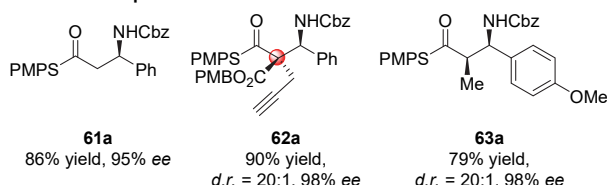
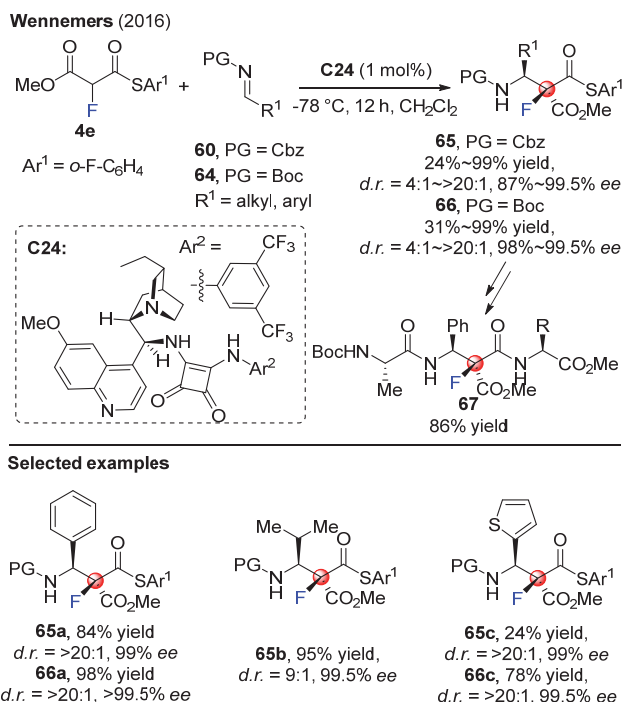


图25 MTMs 与亚胺或亚胺等价物的不对称 Mannich 反应

Figure 25 Asymmetric Mannich reactions of MTMs with imines or imine equivalents

2016 年, Wennemers 课题组^[57]又实现了 α -氟代的 MTM **4e** 与 *N*-Cbz 和 *N*-Boc 保护的醛亚胺(**60** 或 **64**)的不对称 Mannich 反应(图 26)。在 1 mol% 奎宁衍生的方酰胺催化剂 **C24** 存在下,以高收率(70%~99%)和高立体选择性(95%~99% *ee*, *d.r.* = 4:1~>20:1)得到了 α -氟代 β -氨基硫酯(**65** 和 **66**)。所得加成产物可在无偶联试剂条件下用于多肽 **67** 的合成。

邻位双季碳中心的构建具有极大的挑战性^[58]。2015 年,邵志会^[59]和 Wennemers 课题组^[60]分别独立地报道了有机催化 α -取代 MTMs **4** 与靛红衍生的酮亚胺(**35** 或 **68**)的不对称 Mannich 反应,以高立体选择性构建了带

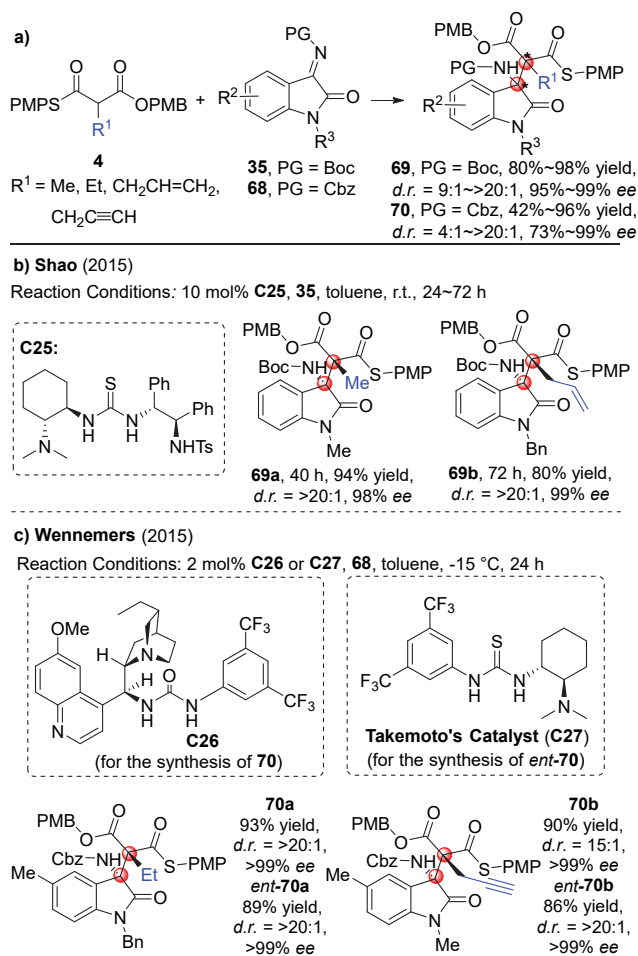
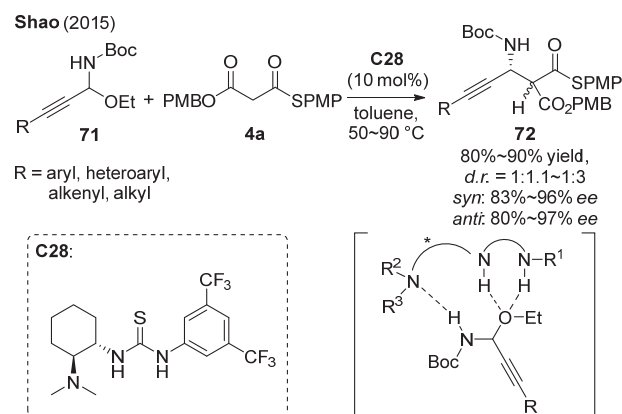
图 26 α -氟代 MTM 与醛亚胺的不对称 Mannich 反应Figure 26 Asymmetric Mannich reaction of α -fluorinated MTM with aldimine

有邻位双季碳中心的 β -氨基硫酯吡啶酮衍生物(**69** 和 **70**) (图 27a)。邵志会课题组采用了 10 mol% 环己烷-1,2-二胺衍生的叔胺-硫脲 **C25** 作为催化剂, 以 *N*-Boc 保护的酮亚胺 **35** 为底物, 在室温条件下, 得到了产物 **69** (图 27b)。Wennemers 课题组通过使用 2 mol% 的催化剂 **C26** 或 **C27**, 在 $-15\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下, 分别以高产率和高立体选择性得到了两种互为对映异构体的 β -氨基硫酯产物 **70** 和 *ent*-**70** (图 27c)。值得注意的是, 该反应中 α 位甲基、乙基、烯丙基或炔丙基取代的 MTMs 均可以作为底物, 而 α 位芳基取代的 MTMs 则不能发生反应。

丙炔胺是一类重要的有机合成中间体^[61]。C-炔基亚胺是合成丙炔胺的重要前体, 但稳定性较差限制了其应用。2015 年, 邵志会等^[62]以 C-炔基 *N*-Boc-*N,O*-缩醛 **71** 作为 C-炔基亚胺等价物, 在 Takemoto 型催化剂 **C28** 的催化下, 与 MTM **4a** 实现了不对称 Mannich 反应(图 28)。该反应能以较高的产率和对映选择性得到手性丙炔胺产物 **72**, 但非对映选择性较差, *syn:anti* 几乎为 1:1。这可能与在较高的反应温度下($50 \sim 80\text{ }^\circ\text{C}$)产物 **72** 发生了差向异构化有关, 值得注意的是, 高温反应条件在手性叔胺-硫脲催化体系中并不多见。

2.2.3 丙二酸二硫酯(DTMs)和 β -酮硫酯参与的反应

丙二酸二硫酯(DTMs)的 α 质子比丙二酸单硫酯 α 质子酸性更强, 因此, 其 α -C 具有更强的亲核能力。但 DTMs 底物的局限性也表现在与醛发生 Aldol 反应时容易发生逆反应(图 19b), 目前, DTMs 在有机催化不对称反应中的应用主要集中于 Michael 和 Mannich 反应中。

图 27 α -取代 MTMs 与脛红衍生的酮亚胺的不对称 Mannich 反应Figure 27 Asymmetric Mannich reaction of α -substituted MTMs with isatin-derived ketimines图 28 C-炔基 *N*-Boc-*N,O*-缩醛与 MTM 的不对称 Mannich 反应Figure 28 Asymmetric Mannich reaction of C-alkynyl *N*-Boc-*N,O*-acetal with MTM

(1) DTMs 的 Michael 反应

早在 2007 年, Tan 课题组^[63]报道了有机催化 DTM **5a** 和一系列 α,β -不饱和羰基化合物 **73** 的不对称 Michael 加成反应, 开启了 DTMs 在有机催化反应中的应用。在手性双环脒 **C29** 的催化下, 马来酰亚胺、环状烯酮、呋喃酮和无环 1,4-二羰基丁烯等 Michael 受体都能以较高

的收率和立体选择性得到相应加成产物 **74**. 获得的产物被成功应用于 (*S*)-(+)-homo- β -脯氨酸的合成(图 29a). 2009 年, 该课题组^[64]又对 1,4-二羰基丁烯 **75** 作为 Michael 受体的反应进行了研究, 但在使用催化剂 **C29** 时, 观察到大量副产物 **77** 的生成. 随后, 作者通过使用氢碘酸胍盐 **C30** 作为催化剂前体, 向其加入 1 equiv. 的 K_2CO_3 , 使其原位生成 **C29** 发挥作用, 有效地抑制了副反应的发生, 并以较高的区域选择性和对映选择性(*ee* 值高达 99%)得到了目标产物 **76** (图 29b). 值得注意的是, 作者发现向反应体系中加入 10 equiv. 的水, 可以有效地增加反应的对映选择性, 进而提出该反应是在两相体系中进行的. 2008 年, 该课题组^[65]又以手性磺酰胺 (CPS) **C31** 促进烯丙基溴化物 **78** 与 DTM **5** 的 Michael 加成/消除串联反应(图 29c), 以高立体选择性得到了手性环戊酮产物 **79**. 虽然催化剂 **C31** 用量较大(1.5 equiv.), 但可通过简单的后处理以 90% 的收率回收并重复使用.

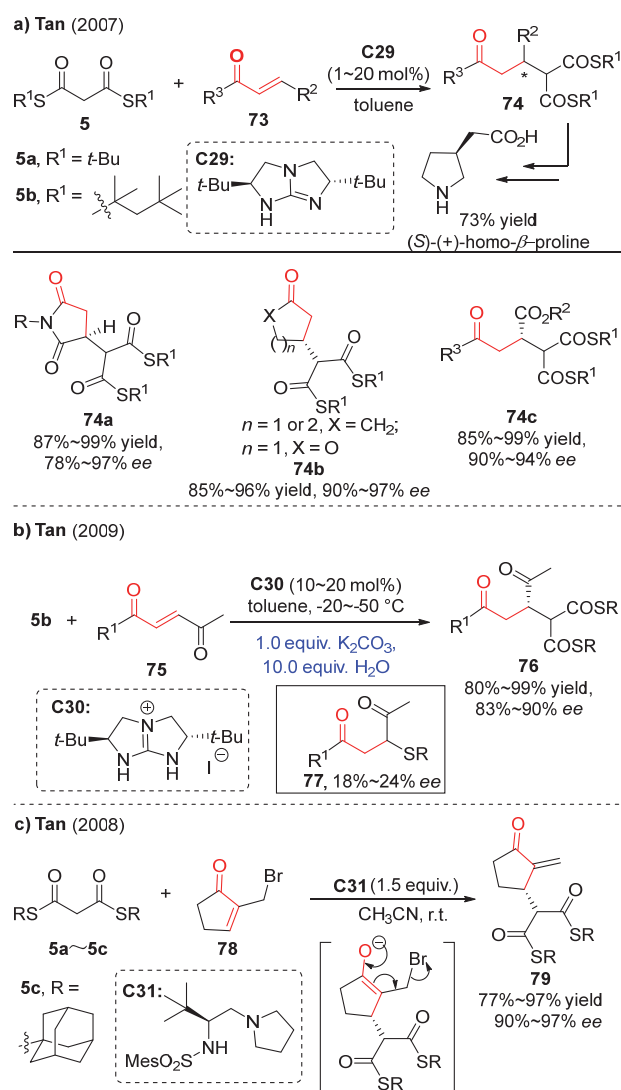


图 29 DTMs 与 α,β -不饱和羰基化合物的 Michael 加成反应
 Figure 29 Michael addition reaction of DTMs with α,β -unsaturated carbonyl compounds

2018 年, Ryu 和金辉等^[55]使用脯氨酸衍生的手性脲 **C23** 催化 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **81** 与 DTM **5d** 的 Michael 加成-环化串联反应, 得到 3,4-二氢吡喃酮 **80**, 后经过硫酯的脱羧过程, 以较高的对映选择性(94% *ee*)得到了 3 位无取代的 3,4-二氢吡喃酮产物 **82**(图 30). 值得指出的是, 此前 3 位无取代的 3,4-二氢吡喃酮的不对称合成鲜有报道.

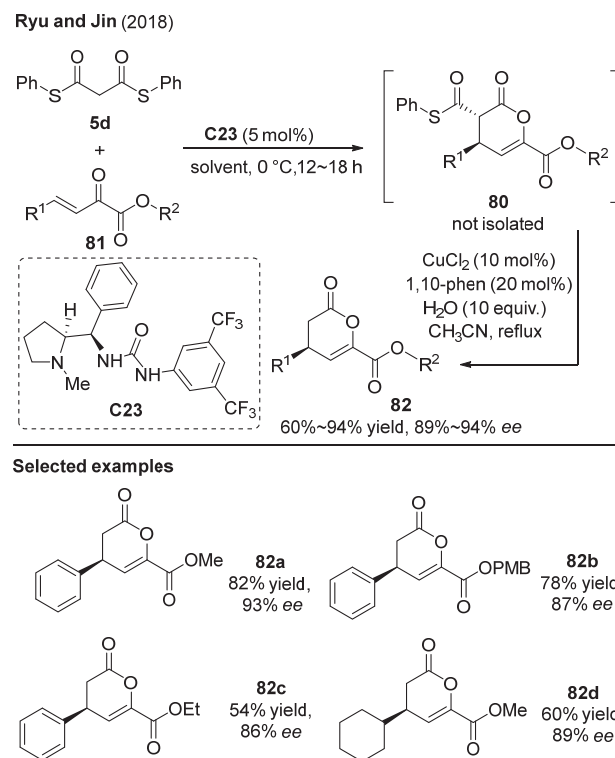


图 30 DTM 和 β,γ -不饱和- α -酮酸酯的不对称 Michael 加成-内酯化反应
 Figure 30 Asymmetric Michael addition-lactonization reactions of β,γ -unsaturated- α -keto esters with DTM

丙二酸酯和硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应是非常经典的有机催化模型反应, 其产物还可用于 GABA 衍生物等重要分子的合成. 2003 年, Takemoto 课题组^[66]报道了首例双功能硫脲催化的丙二酸酯与硝基烯烃的 Michael 加成反应. 但由于丙二酸酯的反应性较弱, 需要使用大量催化剂, 反应时间也较长, 并且 β,β -双取代的硝基烯烃不能发生反应. 2016 年, Ryu 和金辉等^[67]报道了手性脲 **C23** 催化的 DTM **5d** 和硝基烯烃 **41** 的首例 Michael 加成反应(图 31). 芳香族硝基烯烃可在 5 mol% 的催化剂存在下, 在 0.5~2 h 内, 以高产率(高达 99%)和良好的对映选择性(高达 97% *ee*)生成产物 **83**. 低反应活性的脂肪族硝基烯烃也能以优异的收率和对映选择性获得相应产物, 但是 β,β -双取代硝基烯烃的反应仍未能实现.

Ryu and Jin (2016)

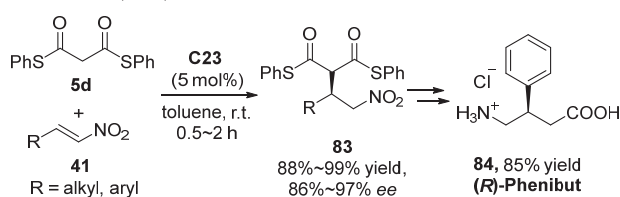
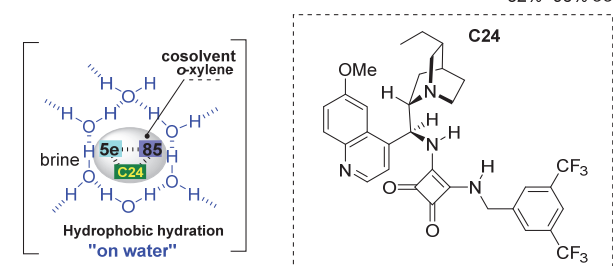
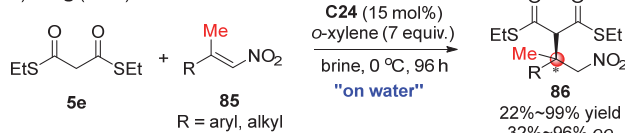


图 31 DTM 与硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应

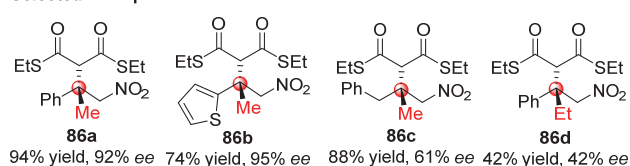
Figure 31 Asymmetric Michael addition reactions of DTM with nitroolefins

直到 2017 年, Song 课题组^[68a]利用“水上”反应条件^[68], 实现了 β,β -双取代硝基烯烃 **85** 与 DTM **5e** 的不对称 Michael 加成反应. 该反应以盐水作为主要反应介质, 使用手性方酰胺催化剂 **C24**, 以高立体选择性得到了含有季碳中心的加成产物 **86** (图 32a). 盐水的疏水水合作用促进了该反应的发生, 而在纯有机溶剂, 如甲苯、 CH_2Cl_2 或 THF 中无法进行. 此外, 少量共溶剂二甲苯的加入可以增加反应的立体选择性. 值得注意的是, 丙二酸酯和 MTMs 在相同的“水上”条件下无法与 β,β -双取代

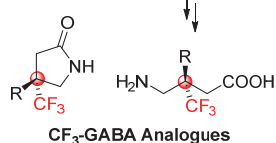
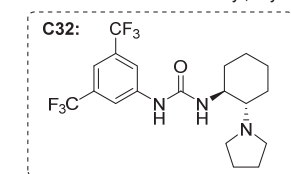
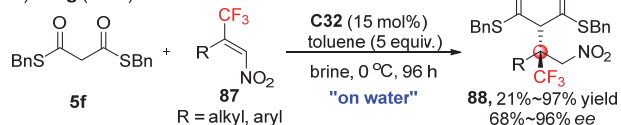
a) Song (2017)



Selected examples



b) Song (2019)

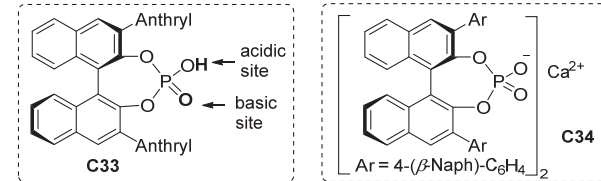
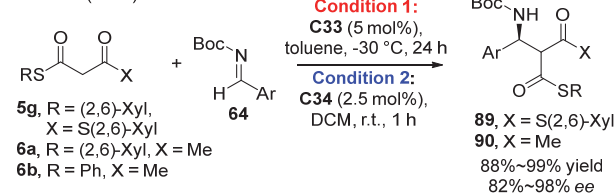
图 32 “水上”条件 DTMs 与 β,β -双取代硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应Figure 32 Asymmetric Michael addition reaction of DTMs with β,β -disubstituted nitroolefins under “on water” conditions

代硝基烯烃反应. 最后, 作者将得到的产物 **86** 成功地应用在了 β 位含有季碳立体中心的手性 GABA 类似物的合成中. 2019 年, 该课题组^[69]又将该策略应用到了 β -三氟甲基取代的 β,β -二取代硝基烯烃 **87** 与 DTM **5f** 的反应中(图 32b). 此反应使用 Takemoto 型硫脲 **C32** 作为催化剂, 甲苯(5.0 equiv.)作为疏水性助溶剂, 在 0 °C 条件下, 以中等至良好的对映选择性获得了具有 β -三氟甲基季碳中心的加成产物 **88**.

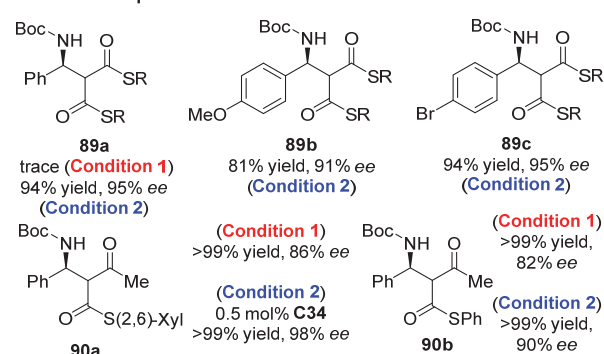
(2) DTMs 的 Mannich 反应

手性磷酸是一类重要的有机小分子催化剂, 其分子中具有一个碱性位点和一个酸性位点, 可同时活化反应中的亲核试剂和亲电试剂. 手性磷酸催化亚胺的不对称 Mannich 反应是最早报道的经典有机催化模型反应之一^[70]. 但对于 α -质子酸性较低的丙二酸酯底物而言, 手性磷酸的 Brønsted 碱性不足以促使反应的顺利进行. 2010 年 Ishihara 等^[71]发现手性磷酸 **C33** 无法催化 DTM **5g** 和芳香醛亚胺 **64** 的对映选择性 Mannich 反应, 而使用碱性更强的手性磷酸钙 **C34** 作催化剂时, 反应则能以高产率和高对映体选择性得到相应的加成产物 **89**(图 33). 当把亲核试剂替换为 α -质子酸性更强的 β -酮硫酯 **6** 时, 反应便可以在 **C33** 的催化下以优异的产率和立体选择性顺利进行. 当使用手性磷酸钙 **C34** 催化该反应时, 产物 **90** 的产率和立体选择性均有所提高, 催化剂的用量也可降低至 0.5 mol%.

Ishihara (2010)



Selected examples

图 33 手性磷酸催化醛亚胺与 DTM 或 β -酮硫酯的对映选择性 Mannich 反应Figure 33 Enantioselective Mannich reaction of aldimines with DTM or β -ketothioesters catalyzed by chiral phosphoric acids

伯烷基取代的亚胺是 Mannich 反应中一类极具挑战性的底物, 其中, 苄基取代亚胺极易通过互变异构生成无反应活性的烯胺异构体, 使反应无法进行^[72]. 2016 年, Song 课题组^[73]以奎宁衍生的芳酰胺 **C35** 催化 DTM **5e** 与亚胺 **64** 或亚胺等价物 **91** 的不对称 Mannich 反应(图 34). 多种芳基和烷基取代亚胺底物 **64** 可在低至 0.5 mol% 的催化剂用量下(Condition 1), 与 DTM **5f** 以高产率和立体选择性得到相应产物, 但苄基取代等稳定性差的亚胺底物则无法适应该反应条件. 随后, 作者使用 α -氨基磺 **91** 作为不稳定亚胺的等价物, 实现了该类底物与 DTM 的 Mannich 反应. α -氨基磺 **91** 在碳酸钠和盐水存在下(Condition 2), 原位生成亚胺并被 **5f** 捕获, 以优异的产率和对映选择性(高达 97% ee)得到了相应 Mannich 产物. 产物 **92d** 以无偶联剂的酰胺化反应为关键步骤, 实现了抗糖尿病药物(一)-*R*-西他列汀的首例有机催化不对称合成.

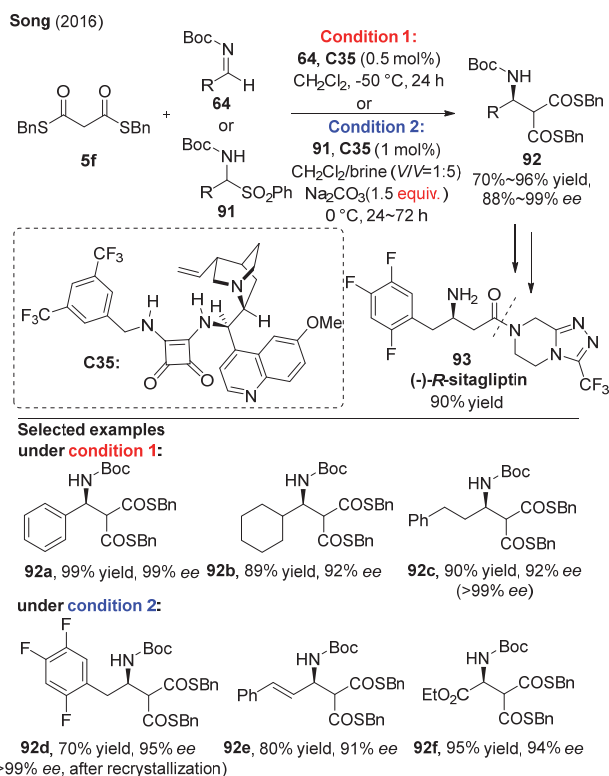


图 34 手性方酰胺催化 DTM 与亚胺或氨基磺的不对称 Mannich 反应

Figure 34 Asymmetric Mannich reactions of DTM with imines or amidosulfones catalyzed by chiral squaramide

2.2.4 α -氮取代乙酸硫酯参与的反应

异氰基乙酸酯是一类重要的有机合成中间体^[74], 其与碳碳双键的不对称加成/环化串联反应是合成二氢吡咯类化合物的一种简便高效的方法. 2017 年 Palomo 课题组^[75]使用方酰胺 **C36** 催化 α -烷基异氰基乙酸硫酯 **7** 与乙烯基酮 **94** 的对映选择性 Michael 加成反应, 以良好的产率和对映选择性获得了具有季碳中心的 α -胺基硫

酯化合物 **95**(图 35). 产物 **95b** 通过环化和异构化过程可以转化为二氢吡咯类化合物 **96** 和 **97**. 由于方酰胺催化剂 **C36** 具有两个体积庞大的偕二芳基硅醚基团, 有效防止了催化剂间的自聚效应^[76]. 值得注意的是, α -烷基异氰基乙酸酯在相同条件下无法实现该反应.

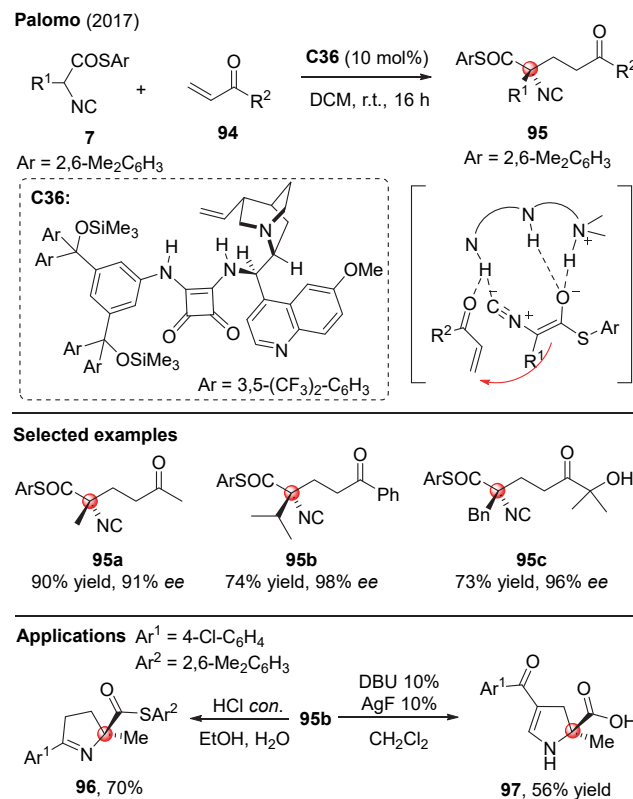


图 35 α -烷基异氰基乙酸硫酯与乙烯基酮的不对称 Michael 加成反应

Figure 35 Asymmetric Michael addition reaction of α -alkylisocyanothioacetates with vinyl ketones

2021 年, Yoshida 等^[77]使用手性相转移催化剂 **C37** 催化 α -亚氨基硫酯 **8** 与烯基酮 **98** 的不对称 Michael 加成反应, 高效合成了具有季碳立体中心的 α -胺基硫酯 **100**(图 36). 机理研究表明, 反应中负离子中间体上的负电荷不在亚胺部分离域, 而只在硫酯部分离域. 值得指出的是, 当使用低反应活性的丙烯酸酯 **99** 作为 Michael 受体时, 反应只能以低产率得到相应外消旋体加成产物 **100e** 及其关环产物 **100e'**. 然而, 在相同反应条件下, 硫酯 **8** 的氧酯类似物则不能和丙烯酸酯 **99** 发生反应.

3 α,β -不饱和硫酯参与的不对称反应

α,β -不饱和酯作为 Michael 受体的反应活性较弱, 在不对称有机催化领域鲜有应用^[78], 而反应活性较高的 α,β -不饱和硫酯在该领域受到了越来越多的关注.

3.1 非共价催化 α,β -不饱和硫酯的反应

2008 年, Dixon 等^[79]在鸡纳生物碱衍生的 Brønsted 碱 **C38** 的催化下, 实现了丙烯酸硫酯 **101** 与一

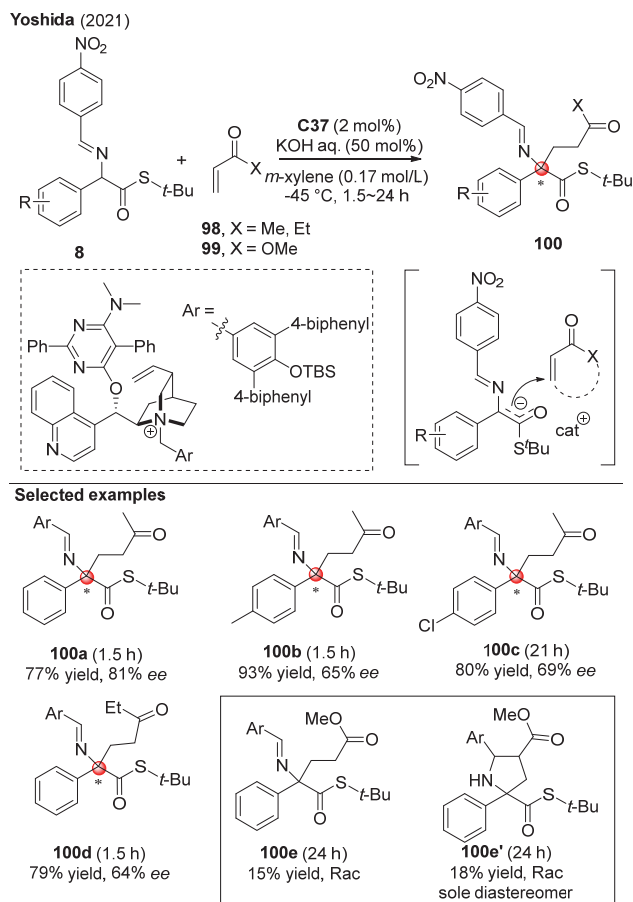


图 36 α -亚氨基硫酯与烯基酮的不对称 Michael 加成反应
Figure 36 Asymmetric Michael addition reaction of α -imino thioesters with enone

系列环状和非环状 1,3-二羰基亲核试剂 **102** 的不对称 Michael 加成反应, 以高立体选择性得到了具有季碳中心的加成产物 **103** (图 37)。

2020 年, Adamo 等^[80]使用相转移催化剂 **C39**, 实现了 α,β -不饱和硫酯 **104** 与乙酰丙酮 **105** 的 Michael 加成-环化串联反应, 以高产率(高达 93%)和高对映选择性(高达 88% ee)获得了 3,4-二氢吡喃酮 **106**(图 38)。多种芳基、杂芳基和烷基取代硫酯底物都能以良好的产率和对映选择性获得相应产物, 但芳基取代基的空间位阻过大时(如 1-萘基), 反应则无法进行。值得注意的是, 添加剂苯酚可以有效抑制背景反应, 进而提高立体选择性。此外, 酚氧阴离子可以促进乙酰丙酮 **105** 烯醇中间体的形成, 从而加快反应速率。

2020 年, Clarke 课题组^[81]利用 clip-cycle 策略, 即首先通过烯炔复分解反应将丙烯酸硫酯 **107** 与 *N*-保护烯炔 **108** 结合, 得到具有 ω -N 亲核官能团的 α,β -不饱和硫酯底物 **109**。之后 **109** 在手性磷酸 **C40** 催化下, 通过分子内 *aza*-Michael 环化反应得到吡咯烷化合物 **110**(图 39)。值得注意的是, 该反应的立体化学决定步骤, 即手性磷酸催化的 *aza*-Michael 环化反应是在 80 °C 的条件

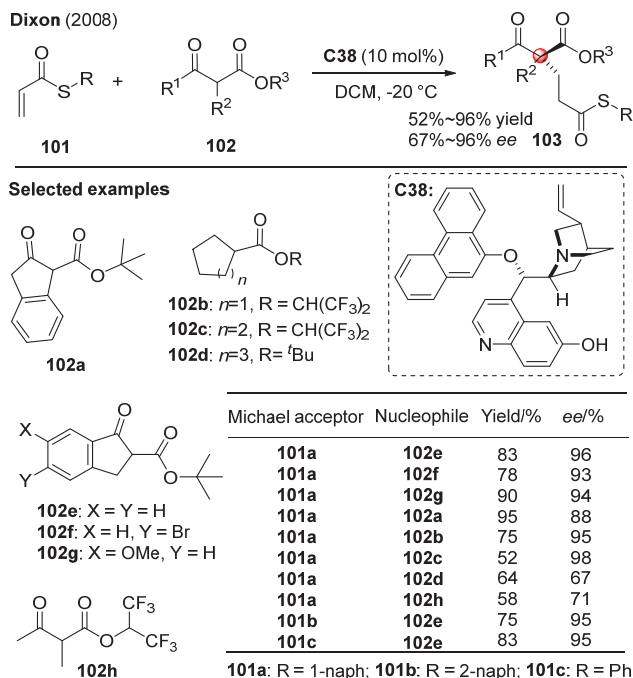


图 37 丙烯酸硫酯与 1,3-二羰基化合物的不对称 Michael 加成反应
Figure 37 Asymmetric Michael addition reaction of thioacrylate with 1,3-dicarbonyl compounds

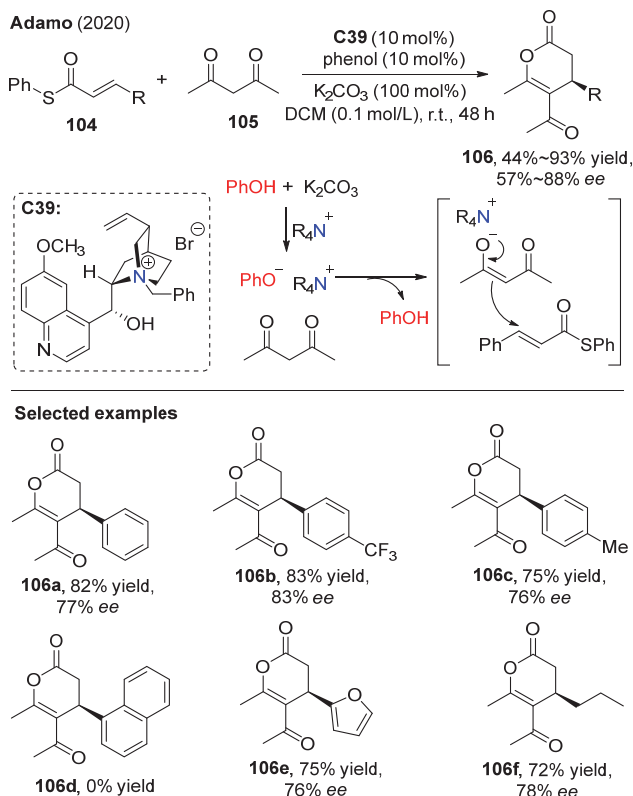


图 38 α,β -不饱和硫酯与乙酰丙酮的不对称 Michael 加成-环化串联反应
Figure 38 Asymmetric Michael addition-cyclization tandem reaction of α,β -unsaturated thioesters with acetylacetone

下进行的. 通过该策略合成的 2,2-二取代吡咯烷大多对映选择性良好, 但当取代基为大位阻的 4-*N*-Cbz-哌啶或 2,2-二苯基时, 反应的收率与选择性均会下降(**110c**, **110d**), 这可能是由于空间位阻及 *N*-Cbz 基团与手性磷酸催化剂的相互作用导致的. 然而 3,3-二取代吡咯烷的合成受取代基的影响较小, 均得到了具有较好对映选择性的产物(**110e**, **110f**).

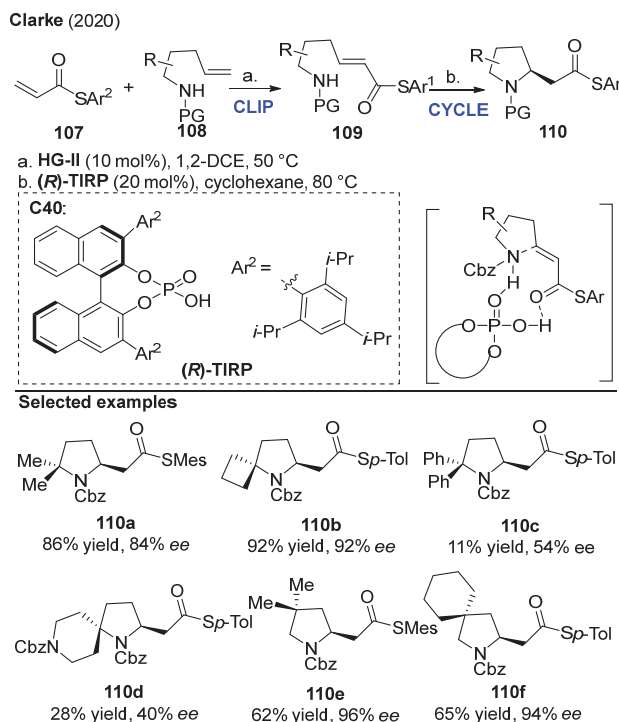


图 39 手性磷酸催化的 α,β -不饱和硫酯的 *aza*-Michael 环化反应
Figure 39 *Aza*-Michael cyclization of α,β -unsaturated thioesters catalyzed by chiral phosphoric acid

3.2 共价催化 α,β -不饱和硫酯的反应

近年来, 利用硫酯较好的酰化能力, 许多课题组报道了手性 Lewis 碱通过亲核共价作用活化 α,β -不饱和硫酯的 LUMO, 并提供手性环境进行一系列不对称串联反应的实例(图 40). 目前已成功应用的手性 Lewis 碱催化剂包括手性叔胺、异硫脲、NHC 和脒类催化剂等.

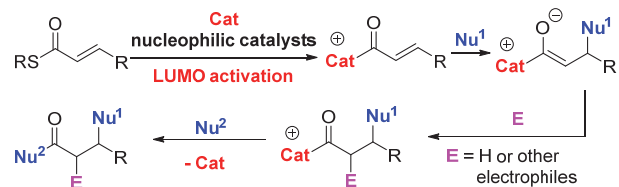


图 40 共价催化 α,β -不饱和硫酯的反应
Figure 40 Covalent catalytic reactions with α,β -unsaturated thioesters

2014 年, Fukata 等^[82]将 Takemoto 型叔胺-脲 **C28** 作为亲核催化剂, 实现了 ω -羟基- α,β -不饱和硫酯 **111** 的不对称异构化反应, 合成了一系列手性 β -巯基内酯 **113**(图 41). 反应机理为 **C28** 首先与硫酯底物 **111** 通过加成消除

反应生成由酰基阳离子和硫醇阴离子组成的离子对复合物 **A**, 随后硫醇阴离子与催化剂中硫脲相互作用并发生立体选择性硫 Michael 加成反应生成中间体 **B**. 最后 **B** 通过内酯化得到产物 **113** 并释放出催化剂 **C28**. 在不添加外部硫醇 **112** 的情况下, 反应时间较长(**113a**, without **112**). 但额外添加硫醇 **112** 时, 反应速率显著提高, 得到 β 位被外部硫醇取代的巯基内酯. 值得指出的是, 硫 Michael 加成反应消除了底物 **111** 中(*E*)-烯烃部分的刚性, 使内酯化反应可以顺利进行.

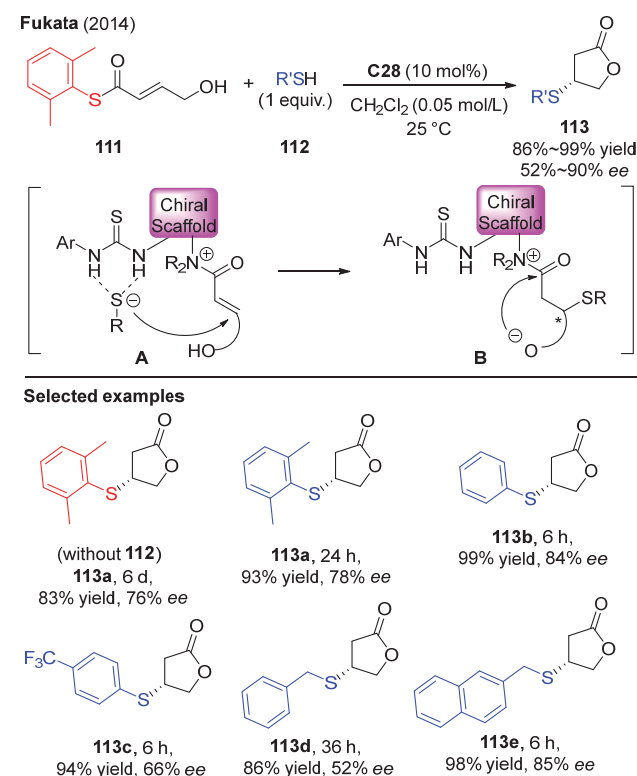


图 41 双功能胺基硫脲催化 ω -羟基- α,β -不饱和硫酯的不对称异构化反应
Figure 41 Asymmetric isomerization of ω -hydroxy- α,β -unsaturated thioesters catalyzed by a bifunctional aminothiurea catalyst

2-取代硫色烯(2-substituted thiochromenes)是一类重要的有机合成中间体. 2016 年, Birman 等^[83]用异硫脲 **C41** 催化 α,β -不饱和硫酯 **114**, 以高对映选择性(高达 99% ee)得到了一系列手性 2-取代硫色烯 **115**(图 42). 反应机理如图所示, 首先异硫脲 **C41** 亲核进攻硫酯 **114**, 生成离子对中间体 **A** 和 **B**, 随后 **A** 和 **B** 通过硫 Michael 加成/Aldol 串联反应、**A** 和 **B'** 通过 *aza*-Diels-Alder 反应转化为两性离子中间体 **C**, 之后 **C** 通过内酯化形成 β -内酯中间体 **D**, 最后 **D** 通过脱羧消除反应生成最终产物 **115**. 值得注意的是, 该反应的副产物只有 CO₂, 且成功获得了此前难以合成的 3,4-无取代硫色烯 **115**.

2017 年, Birman 课题组^[84]使用富电子脒类催化剂 **C42** 活化硫酯底物 **116**, 并通过后续的 Sulfa-Michael/Michael/Lactonization 串联反应, 以中等至良好的产率

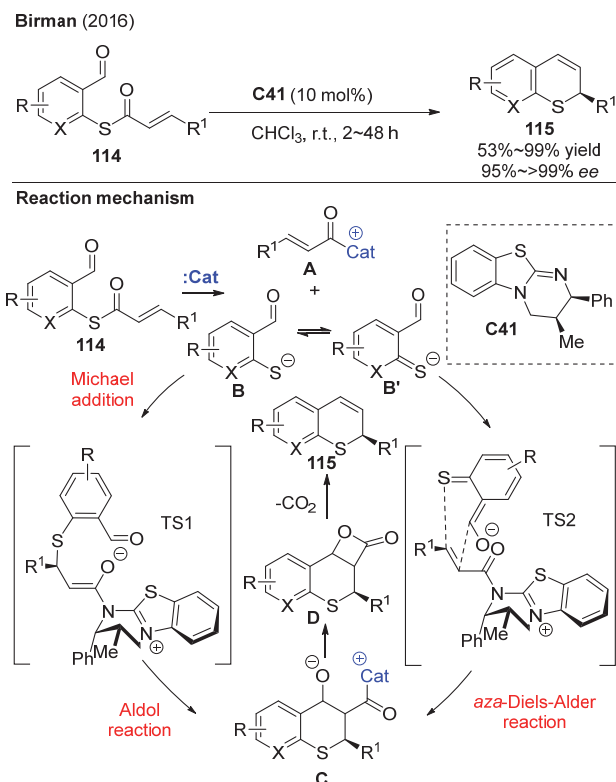


图 42 α,β -不饱和和硫酯转化为 3,4-未取代的手性硫色烯的反应
Figure 42 Reaction of the conversion of α,β -unsaturated thioesters to 3,4-unsubstituted chiral thiochromenes

(60%~93%)和较好的立体选择性(80%~99% ee, $d.r.$ = 20 : 1)得到了苯并二氢噻喃产物 117. 同年, 许鹏飞等^[85]使用 NHC 催化剂 C43 同样实现了该串联反应, 并以更高的产率和立体选择性(>99% ee, $d.r.$ > 20 : 1)得到了相应产物(图 43).

4 总结与展望

综上所述, 近十几年来有机化学家利用硫酯底物发展了许多通过共价和非共价作用的有机催化不对称反应, 不仅极大拓宽了有机催化反应中羧酸酯类底物的类型, 而且还实现了一些其氧酯类似物无法实现的反应. 在今后的研究中, 硫酯类底物可在以下几个方面进一步研究: (1)非环状季碳中心的构建: 非环状季碳中心的构建一直是不对称催化领域的难点^[86], 目前已有几篇利用硫酯构建非环状季碳中心的文献报道, 表现出了巨大潜力, 是值得进一步研究的重要内容; (2) 低催化剂量有机催化反应: 有机催化反应的缺点之一是催化剂用量普遍较大^[87]. 利用硫酯的强反应活性发展低催化剂量的有机催化不对称反应是一个可行的研究方向; (3) 过渡金属和有机小分子协同催化: 硫酯可在钯催化下发生 Fukuyama 反应, 这充分说明硫酯底物与钯催化体系具有较好的兼容性. 设计硫酯参与的钯和有机小分子协同催化体系可拓展硫酯参与的不对称反应类型; (4) 可烯醇化硫酯底物的亲核共价活化: 对于 α 质子酸性相对较

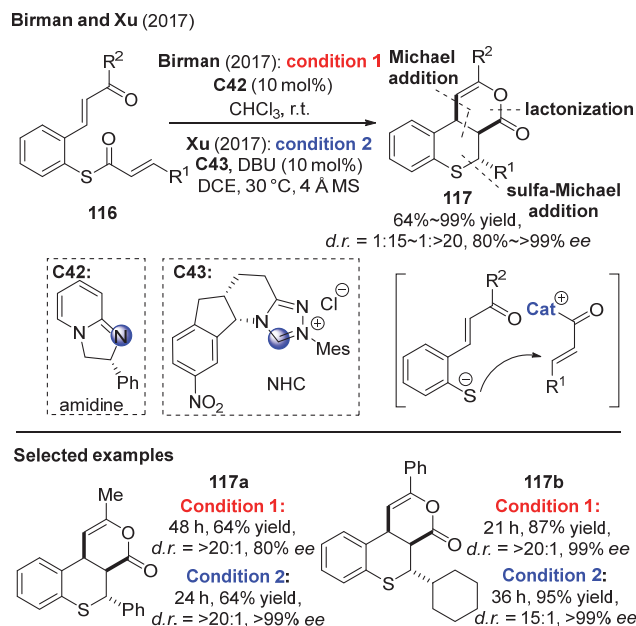


图 43 α,β -不饱和和硫酯的立体选择性串联重排反应
Figure 43 Stereoselective tandem rearrangement of α,β -unsaturated thioesters

弱的硫酯底物, 可考虑发展手性 Lewis 碱亲核活化其最高占据分子轨道(HOMO)的反应. 通过有机化学家的持续努力, 硫酯底物在有机催化不对称反应中一定会发挥越来越大的作用.

作者简介

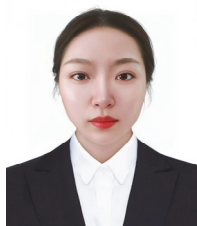


王晓晨, 1994 年出生于山东菏泽, 2018 年在山东第一医科大学获得学士学位, 2020 年至今在张立新教授和金辉博士的指导下攻读硕士学位. 研究兴趣是发展以硫酯为底物的合成方法学合成具有潜在生物活性的分子.



季泽尧, 1998 年出生于河南南阳, 2021 年毕业于吉林化工学院制药工程专业获得学士学位. 2021 年至今在张立新教授

和金辉博士的指导下攻读硕士学位。研究兴趣是发展新的合成方法学合成具有潜在生物活性的分子。



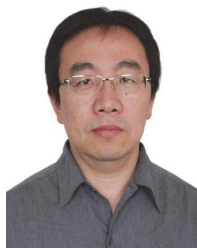
刘健, 1996 年出生于辽宁鞍山, 2019 年在辽宁科技大学获得学士学位。2021 年至今在张立新教授和金辉博士的指导下攻读硕士学位。研究兴趣是发展新的合成方法学合成具有潜在生物活性的分子。



王炳福, 1992 年出生于黑龙江哈尔滨, 2015 年和 2018 年在辽宁科技大学先后获得学士和硕士学位, 2019 年至今, 在张立新教授和金辉博士的指导下攻读博士学位。研究方向为不对称有机小分子催化。



金辉讲师、硕士生导师。1989 年出生于辽宁丹东, 2011 年在大连医科大学获得学士学位(药学)。2014 年在沈阳药科大学获得硕士学位(药物化学)。2014 年至 2018 年在韩国成均馆大学化学系学习并获得有机化学博士学位(导师: Do Hyun Ryu 教授)。2018 年加入沈阳化工大学功能分子研究所从事科研教学工作。研究兴趣主要是发展新的合成方法学合成具有潜在生物活性的分子。



张立新教授、博士生导师。1966 年出生于辽宁锦州, 1987 年在兰州大学获得学士学位。1993 年在沈阳化工研究院获得

硕士学位。2000 年至 2004 年在英国利兹大学化学系学习并获得有机化学博士学位(导师: Ronald Grigg 教授)。曾就职于沈阳化工研究院(1987~2000, 高级工程师)、2016 年加入沈阳化工大学, 组建功能分子研究所。研究兴趣主要是新农药、医药创制和有机合成方法学。

References

- [1] (a) Ding, K. L.; Fan, Q. H. *Asymmetric Catalysis: New Concepts and Methods*, Chemical Industry Press, Beijing, **2009** (in Chinese). (丁奎岭, 范青华, 不对称催化新概念与新方法, 化学工业出版社, 北京, **2009**.) (b) Ding, K. L. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 755 (in Chinese). (丁奎岭, 化学学报, **2014**, *72*, 755.) (c) Dalko, P. I. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, **2013**.
- [2] Saha, D.; Kharbanda, A.; Yan, W.; Lakkaniga, N. R.; Frett, B.; Li, H.-y. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 441.
- [3] (a) Mulholland, A. J.; Lyne, P. D.; Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 534. (b) Usher, K. C.; Remington, S. J.; Martin, D. P.; Drueckhammer, D. G. *Biochemistry* **1994**, *33*, 7753. (c) Wiegand, G.; Remington, S. J. *Ann. Rev. Biophys. Chem.* **1986**, *15*, 97.
- [4] (a) Hill, A. M. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 256. (b) Staunton, J.; Weissman, K. J. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
- [5] (a) Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3515. (b) Masamune, S.; Hayase, Y.; Schilling, W.; Chan, W. K.; Bates, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6756.
- [6] Yang, X.; Ma, Y.; Di, H.; Wang, X.; Jin, H.; Ryu, D. H.; Zhang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3201.
- [7] (a) Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189. (b) Miyazaki, T.; Han-ya, Y.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2004**, 477. (c) Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Aldrichimica Acta* **2004**, *37*, 87. (d) Mori, Y.; Seki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2027. (e) Cherney, A. H.; Reisman, S. E. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3259.
- [8] Um, P.-J.; Drueckhammer, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5607.
- [9] (a) Hirschbeck, V.; Gehrtz, P. H.; Fleischer, I. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 7092. (b) Ye, Q.; Cao, W.-G.; Gao, J.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *21*, 697 (in Chinese). (叶青, 曹卫国, 高金森, 有机化学, **2002**, *21*, 697.)
- [10] (a) Magdziak, D.; Lalic, G.; Lee, M. H.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284. (b) Orlandi, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1747. (c) Sawa, M.; Miyazaki, S.; Yonesaki, R.; Morimoto, H.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5393. (d) Furutachi, M.; Mouri, S.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2351.
- [11] Walker, M. C.; Thuronyi, B. W.; Charkoudian, L. K.; Lowry, B.; Khosla, C.; Chang, M. C. Y. *Science* **2013**, *341*, 1089.
- [12] (a) Xiang, S.-H.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3786. (b) Zhang, M.-M.; Luo, Y.-Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 838 (in Chinese). (张毛毛, 骆元元, 陆良秋, 肖文精, 化学学报, **2018**, *76*, 838.) (c) Di, H.; Liu, Y.; Ma, Y.; Yang, X.; Jin, H.; Zhang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2228 (in Chinese). (底慧明, 刘云婷, 马艳榕, 杨鑫悦, 金辉, 张立新, 有机化学, **2021**, *41*, 2228.) (d) Ren, H.; Ma, M.; Huang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3129 (in Chinese). (任红霞, 马萌萌, 黄有, 有机化学, **2022**, *42*, 3129.) (e) Chen, X.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1167.
- [13] Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4218.
- [14] Um, P.-J.; Drueckhammer, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5605.
- [15] Alonso, D. A.; Kitagaki, S.; Utsumi, N.; Barbas III, C. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4588.
- [16] Hayashi, Y.; Yamada, T.; Sato, M.; Watanabe, S.; Kwon, E.; Iwasaki, K.; Umemiya, S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5183.
- [17] Kohler, M. C.; Yost, J. M.; Garnsey, M. R.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3376.
- [18] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*, 2nd ed., Oxford University Press, New York, **2012**, pp. 628~630.
- [19] Kobuke, Y.; Yoshida, J.-i. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 367.
- [20] (a) Magdziak, D.; Lalic, G.; Lee, H. M.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7284. (b) Fortner, K. C.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1032. (c) Lalic, G.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2852. (d) Orlandi, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*,

- 1747.
- [21] Bae, H. Y.; Sim, J. H.; Lee, J.-W.; List, B.; Song, C. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12143.
- [22] Wang, Y.; Huang, G.; Hu, S.; Jin, K.; Wu, Y.; Chen, F. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *73*, 5055.
- [23] (a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 32. (c) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
- [24] Saadi, J.; Akakura, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14248.
- [25] Saadi, J.; Wennemers, H. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 276.
- [26] Zetschok, D.; Heieck, L.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1753.
- [27] (a) Bao, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6124. (b) Misaki, T.; Takimoto, G.; Sugimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286. (c) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10842. (d) Saito, S.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8704. (e) Suto, Y.; Tsuji, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3757.
- [28] Park, J. H.; Sim, J. H.; Song, C. E. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4567.
- [29] Ricci, A.; Pettersen, D.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, F.; Herrera, R. P.; Sgarzania, V. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1037.
- [30] Pan, Y. H.; Kee, C. W.; Jiang, Z. Y.; Ma, T.; Zhao, Y. J.; Yang, Y. Y.; Xue, H. S.; Tan, C. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8363.
- [31] Hara, N.; Nakamura, S.; Sano, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9276.
- [32] (a) Takashina, N.; Price, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 489. (b) Rauhut, M. M.; Currier, H. A.; Semsel, A. M.; Wystrach, V. P. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 5138. (c) Morita, K.-i.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.
- [33] (a) Lu, X.; Zhang, C.; Xu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535. (b) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035. (c) Lu, X.; Du, Y.; Lu, C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1985. (d) Ye, L.-W.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1140. (e) Cowen, B. J.; Miller, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3102. (f) Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005. (g) Marinetti, A.; Voiturez, A. *Synlett* **2010**, *2010*, 174. (h) Lu, Y.; Wang, S.-X.; Han, X.; Zhong, F.; Wang, Y. *Synlett* **2011**, *2011*, 2766. (i) Zhao, Q.-Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1724. (j) Fan, Y. C.; Kwon, O. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11588. (k) Wang, Z.; Xu, X.; Kwon, O. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927. (l) Xiao, Y.; Sun, Z.; Guo, H.; Kwon, O. *J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089. (m) Wang, T.; Han, X.; Zhong, F.; Yao, W.; Lu, Y. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1369. (n) Li, W.; Zhang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1657. (o) Ni, H.; Chan, W.-L.; Lu, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344. (p) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049.
- [34] (a) White, D. A.; Baizer, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 3597. (b) Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10819. (c) Trost, B. M.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3167. (d) Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5670. (e) Zhang, C.; Lu, X. *Synlett* **1995**, *1995*, 645. (f) Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2225. (g) Smith, S. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14231. (h) Sun, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4568. (i) Lundgren, R. J.; Wilsily, A.; Marion, N.; Ma, C.; Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2525. (j) Chen, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5631.
- [35] (a) Zhong, F.; Dou, X.; Han, X.; Yao, W.; Zhu, Q.; Meng, Y.; Lu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 943. (b) Wang, T.; Yao, W.; Zhong, F.; Pang, G. H.; Lu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *126*, 3008. (c) Wang, T.; Yu, Z.; Hoon, D. L.; Huang, K.-W.; Lan, Y.; Lu, Y. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4912. (d) Wang, T.; Hoon, D. L.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10186. (e) Huang, G.; Ren, X.; Jiang, C.; Wu, J.-H.; Gao, G.; Wang, T. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2872.
- [36] Wang, X.; Fang, F.; Zhao, C.; Tian, S.-K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6442.
- [37] (a) Wang, H.-Y.; Zhang, K.; Zheng, C.-W.; Chai, Z.; Cao, D.-D.; Zhang, J.-X.; Zhao, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1775. (b) Lou, Y.-P.; Zheng, C.-W.; Pan, R.-M.; Jin, Q.-W.; Zhao, G.; Li, Z. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 688. (c) Xu, L.; Wang, H.; Zheng, C.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2942. (d) Pan, R.; Zhang, J.; Zheng, C.; Wang, H.; Cao, D.; Cao, W.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2349. (e) Ji, X.; Cao, W.-G.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5983. (f) Jin, Q.; Zheng, C.; Zhao, G.; Zou, G. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4134. (g) Wang, H.-Y.; Zheng, C.-W.; Chai, Z.; Zhang, J.-X.; Zhao, G. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12720.
- [38] Zhang, H.; Jiang, C.; Tan, J.-P.; Hu, H.-L.; Chen, Y.; Ren, X.; Zhang, H.-S.; Wang, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5698.
- [39] (a) Fleming, F. F. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 597. (b) Miller, J. S.; Manson, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 563. (c) Lindquist, B. A.; Furse, K. E.; Corcelli, S. A. *Phys. Chem.* **2009**, *11*, 8119.
- [40] (a) Laine, D.; Palovich, M.; McClelland, B.; Petitjean, E.; Delhom, I.; Xie, H.; Deng, J.; Lin, G.; Davis, R.; Jolit, A.; Nevins, N.; Zhao, B.; Villa, J.; Schneck, J.; McDevitt, P.; Midgett, R.; Kmett, C.; Umbrecht, S.; Peck, B.; Davis, A.-B.; Bettoun, D. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 142. (b) Raja, V.-P.-A.; Perumal, S.; Yogeeswari, P.; Sriram, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3881. (c) Casimiro-Garcia, A.; Trujillo, J.-I.; Vajdos, F.; Juba, B.; Banker, M.-E.; Aulabaugh, A.; Balbo, P.; Bauman, J.; Chrencik, J.; Coe, J.-W.; Czerwinski, R.; Dowty, M.; Knafels, J.-D.; Kwon, S.; Leung, L.; Liang, S.; Robinson, R.-P.; Telliez, J.-B.; Unwalla, R.; Yang, X.; Thorarensen, A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 10665.
- [41] Oyamada, Y.; Inaba, K.; Sasamori, T.; Nakamura, S. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 2172.
- [42] Lubkoll, J.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841.
- [43] Bae, H. Y.; Some, S.; Lee, J. H.; Kim, J.-Y.; Song, M. J.; Lee, S.; Zhang, Y. J.; Song, C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3196.
- [44] (a) Chiu, P.; Leung, L. T.; Ko, B. C. B. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1066. (b) Florence, G. J.; Gardner, N. M.; Paterson, I. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 342. (c) Boucard, V.; Broustal, G.; Campagne, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *225*. (d) Mondon, M.; Gesson, J.-P. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 41.
- [45] Ren, Q.; Sun, S.; Huang, J.; Li, W.; Wu, M.; Guo, H.; Wang, J.; *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6137.
- [46] Clerici, P.; Wennemers, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 110.
- [47] Kolarovic, A.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4236.
- [48] Ling, T.; Rivas, F. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6729.
- [49] (a) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 388. (b) Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, *516*, 181. (c) Liu, Y.; Han, S. J.; Liu, W. B.; Stoltz, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 740. (d) Li, C.; Ragab, S. S.; Liu, G.; Tang, W. *Nat. Prod. Rep.* **2020**, *37*, 276.
- [50] (a) Arakawa, Y.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3937. (b) Musa, M. A.; Cooperwood, J. S.; Khan, M. O. F. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 2664. (c) Asai, F.; Iinuma, M.; Tanaka, T.; Takenaka, M.; Mizuno, M. *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2487.
- [51] Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157.
- [52] Engl, O. D.; Fritz, S. P.; Käslin, A.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5454.
- [53] Cosimi, E.; Saadi, J.; Wennemers, H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6014.
- [54] (a) He, M.; Uc, G. J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088. (b) Kaobamrung, J.; Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810. (c) Belmessieri, D.; Morrill, L. C.; Simal, C.; Slawin, A. M.; Smith, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2714. (d) Mahatthananchai, J.; Kaobamrung, J.; Bode, J. W. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 494. (e) Morrill, L. C.; Douglas, J.; Lebl, T.; Slawin, A. M.; Fox, D. J.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4146. (f) Yao, W.; Dou, X.; Lu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 54. (g) Young, C. M.; Stark, D. G.; West, T. H.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14394. (h) Zhang, M. L.; Wu, Z. J.; Zhao, J. Q.; Luo, Y.; Xu, X. Y.; Zhang, X. M.; Yuan, W. C. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5110. (i) Xu, D.; Zhang, Y.; Ma, D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3827. (j) Sinha, D.; Perera, S.; Zhao, J. C. G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6976.
- [55] Jin, H.; Lee, J.; Shi, H.; Lee, J. Y.; Yoo, E. J.; Song, C. E.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1584.
- [56] Bahlinger, A.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8779.
- [57] Cosimi, E.; Engl, O. D.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 13127.
- [58] (a) Mitsunuma, H.; Shibasaki, M.; Kanai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5217. (b) Shimizu, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1103. (c) Overman, L. E.; Paone, D. V.; Stearns, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7702. (d) Lemieux, R. M.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5453.
- [59] Liu, T.; Liu, W.; Shao, Z. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4950.
- [60] Engl, O. D.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8193.
- [61] (a) Trost, B. M.; Chung, C. K.; Pinkerton, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4327. (b) Fleming, J. J.; Du Bois, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926.

- [62] Wang, Y.; Mo, M.; Zhu, K.; Zheng, C.; Zhang, H.; Wang, W.; Shao, Z. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8544.
- [63] Ye, W.; Jiang, Z.; Zhao, Y.; Goh, S. L. M.; Leow, D.; Soh, Y.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2454.
- [64] Jiang, Z.; Yang, Y.; Pan, Y.; Zhao, Y.; Liu, H.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4925.
- [65] Xu, J.; Fu, X.; Low, R.; Goh, Y.-P.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2008**, 5526.
- [66] (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- [67] Jin, H.; Kim, S. T.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3263.
- [68] (a) Sim, J. H.; Song, C. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1835. (b) Klijn, J. E.; Engberts, J. B. F. N. *Nature* **2005**, *435*, 746. (c) Jung, Y.; Marcus, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492. (d) Guo, W.; Liu, X.; Liu, Y.; Li, C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 328. (e) Kitano, T.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 9408. (f) Cortes-Clerget, M.; Yu, J.; Kincaid, J. R. I.; Walde, P.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4237.
- [69] Sim, J. H.; Park, J. H.; Maity, P.; Song, C. E. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6715.
- [70] (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. (c) Wu, X.; Li, M.; Gong, L. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1091 (in Chinese). (吴祥, 李明丽, 龚流柱, 化学学报, **2013**, *71*, 1091.)
- [71] Hatano, M.; Moriyama, K.; Maki, T.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3823.
- [72] Song, J.; Shih, H.-W.; Deng, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 603.
- [73] Bae, H. Y.; Kim, M. J.; Sim, J. H.; Song, C. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10825.
- [74] Gulevich, A. V.; Zhdanko, A. G.; Orru, R. V. A.; Nenajenko, V. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5235.
- [75] Odriozola, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12758.
- [76] Oh, J.-S.; Lee, J.-W.; Ryu, T. H.; Lee, J. H.; Song, C. E. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1052.
- [77] Yoshida, Y.; Kasuya, R.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 6402.
- [78] (a) Nishimura, K.; Ono, M.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12974. (b) Nishimura, K.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 431. (c) Dong, X.-Q.; Fang, X.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4426. (d) Fang, X.; Li, J.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3448.
- [79] Rigby, C. L.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2008**, 39, 3798.
- [80] Destro, D.; Bottinelli, C.; Ferrari, L.; Albanese, D. C. M.; Bencivenni, G.; Gillick-Healy, M. W.; Adamo, M. F. A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5183.
- [81] Maddocks, C. J.; Ermanis, K.; Clarke, P. A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8116.
- [82] Fukata, Y.; Okamura, T.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2184.
- [83] Ahlemeyer, N. A.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3454.
- [84] Ahlemeyer, N. A.; Streff, E. V.; Muthupandi, P.; Birman, V. B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6486.
- [85] Lu, H.; Zhang, J.-L.; Liu, J.-Y.; Li, H.-Y.; Xu, P.-F. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7797.
- [86] (a) Das, J. P.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4593. (b) Minko, Y.; Pasco, M.; Lercher, L.; Botoshansky, M.; Marek, I. *Nature* **2012**, *490*, 522.
- [87] Giacalone, F.; Gruttaduria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406.

(Cheng, B.)