无金属参与苄位 $C(sp^3)$ —H 键不对称直接官能团化研究进展

江 欣 王斯顿 郭贵敏 卢贝丽*

(福建农林大学材料工程学院 福州 350002)

摘要 芳基结构广泛存在于天然产物和生物活性分子中, 含芳基的化合物是重要的有机合成中间体. 近年来, 基于苄位 $C(sp^3)$ —H 键的不对称直接官能团化能够高立体选择性地引入芳环及杂芳环结构, 受到化学家们的广泛关注. 其中有机小分子催化下无金属参与的催化模式具有较好的应用前景. 本综述介绍了几种重要的无金属参与的苄位 $C(sp^3)$ —H 键不对称直接官能团化的反应模式, 总结了该领域近年来的主要研究进展.

关键词 无金属; 苄位; C—H 键官能团化; 有机催化; 不对称合成

Recent Development of Metal-Free Direct Asymmetric Functionalization of Benzylic $C(sp^3)$ —H Bond

Jiang, Xin Wang, Sidun Guo, Guimin Lu, Beili*

(College of Material Engineering, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002)

Abstract Compounds containing aryl structures are important organic synthesis intermediates, which are widely present in a large family of natural products and bioactive molecules. In recent years, direct asymmetric functionalization of benzylic $C(sp^3)$ —H bond for the efficient construction of arene and hetero-arene motifs with high stereoselectivity has drawn widespread concern from chemical community. Among the various strategies, small molecule-catalyzed metal-free functionalization of benzylic $C(sp^3)$ —H bond represents a more challenging but promising transformations. This review is intended to summarize and discuss the most recent advances in this area.

Keywords metal-free; benzylic position; C—H functionalization; organocatalysis; asymmetric synthesis

C—H 键的直接官能团化是现代有机合成化学研究的一个重要课题. 由于 C—H 键广泛存在于各类化合物中, 通过 C—H 键的直接官能团化构建 C—C 键、C—X 键等新化学键, 无须对原料预先活化, 可有效简化操作步骤, 减少废弃物和副产物的生成, 符合“原子经济性(atom economy)”和“路线经济性(step economy)”等环境友好的绿色化学要求. $C(sp^3)$ —H 键在有机化合物中的存在数目最多, 且其官能团化可以直接构建手性中心, 因而 $C(sp^3)$ —H 键的不对称直接官能团化引起了学术界的广泛关注^[1]. 该领域目前的主要研究集中于过渡金属催化的 $C(sp^3)$ —H 键不对称官能团化^[2]. 过渡金属可以在导向基团和手性配体的作用下活化 $C(sp^3)$ —H 键并形成新的化学键. 在过去十几年里, 一系列的重要成

果被发现并对该领域的进一步发展起到积极的推动作用. 然而过渡金属大部分是重金属, 对环境具有一定的危害性; 并且与金属相互作用的手性配体通常需要从较为昂贵的原料出发, 经历冗长的实验步骤制备. 这些缺陷迫切需要人们发展新方法, 例如在无金属参与的情况下实现 $C(sp^3)$ —H 键的不对称官能团化.

2000 年以来, 由于绿色环保、高立体选择性等优点, 有机小分子催化化学得到了迅速的发展, 其重要应用之一是从简单底物出发实现复杂分子的不对称合成^[3]. 但是有机小分子催化的不对称 $C(sp^3)$ —H 键官能团化仍然面临着比较大的挑战: (1) $C(sp^3)$ —H 键是有机分子中最基本的化学键, 因而相比通常的不对称合成, 在众多具有类似性质的化学键中高区域和立体选择性地实现有

* Corresponding author. E-mail: lubl@fafu.edu.cn

Received October 8, 2016; revised December 18, 2016; published online December 21, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21402027, 21502019), the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2015J05046), the Chemicals and Science Foundation for Distinguished Young Scholars of Fujian Agriculture and Forestry University (No. xjq201503).

国家自然科学基金(Nos. 21402027, 21502019)、福建省自然科学基金(No. 2015J05046)及福建农林大学杰出青年科研人才计划(No. xjq201503)资助项目.

机分子中某一特定 $C(sp^3)-H$ 键的不对称转化比较困难; (2) 作为键能较强的化学键之一, $C-H$ 键的键能高(大约 $90 \sim 110 \text{ kcal/mol}$), 因而直接断裂 $C-H$ 键并转化为其他有用官能团所需要的能量也较高, 这就造成反应需要在高温、化学计量的氧化剂等比较剧烈的条件下反应. 这对于不对称转化是不利的, 因为要实现能量差别很小的立体异构的过渡态的有效区分, 反应必须要在比较温和的条件下进行; (3) 由于复杂的条件限制, 目前成熟的催化体系在此条件下常常失效, 必须发展新型的手性催化体系才能实现其顺利转化.

苯环、吡啶、呋喃等芳基结构广泛存在于天然产物和生物活性分子中, 含芳基的化合物是重要的有机合成中间体. 苄位 $C(sp^3)-H$ 键由于与芳环相连, 具有一定的活性. 通过合适的条件筛选, 可以有效区分苄位 $C(sp^3)-H$ 键与其他 $C-H$ 键, 从而实现有机催化的无金属参与苄位 $C(sp^3)-H$ 键高区域和立体选择性的不对称官能团化, 同时构建在合成化学、生物医药、材料化工等领域具有重要作用的含芳基化合物. 近年来通过有机催化的无金属参与的苄位 $C(sp^3)-H$ 键官能团化构建含芳基化合物的研究引起了化学家们的广泛兴趣, 许多新颖的方法学被报道, 然而目前关于这方面的综述仍然较少^[4]. 本文将针对此方法学, 分别介绍通过交叉脱氢偶联反应、羰基化合物的 β -官能团化、[1,5]-氢迁移反应以及碱辅助的去质子化这等重要无金属参与的苄位 $C(sp^3)-H$ 键的不对称直接官能团化的反应模式, 并总结该领域近年来的主要研究进展.

1 通过交叉脱氢偶联反应实现苄位 $C(sp^3)-H$ 键不对称官能团化

交叉脱氢偶联反应(Cross dehydrogenative coupling reaction, CDC 反应)是由 Murahashi 和 Li 小组^[5]首先发展并随后得到广泛应用的. 它指的是与氮原子、氧原子或羰基相连的 $C(sp^3)-H$ 键与多种 $C(sp)-H$, $C(sp^2)-H$ 或 $C(sp^3)-H$ 键在氧化条件下直接发生偶联反应从而构建新的碳碳键. 该类反应无须对底物进行预活化, 且反应选择性好、普适性广, 因而近年来该方法已经发展成为构建碳碳键的一种重要方法. 采用手性催化剂来催化该类型反应且无需金属参与的不对称转化也已经顺利实现.

2009 年, Cozzi 小组^[6]报道了通过有机催化的 $C-H$ 键活化策略实现醛 α 位立体选择性的烷基化反应. 他们发现在 2,3-二氯-5,6-二氧对苯醌(DDQ)为氧化剂的条件下, 含有苄基的化合物氧杂蒽 **1a** 的苄位 $C-H$ 键可以被氧化成碳正离子(Eq. 1). 随后在 MacMillan 类型的手性胺催化剂 **cat1**·TFA 作用下, 烷基醛 **2** 可进攻此碳正离子

得到 S_N1 类型的加成产物 **3**. 该反应的最优反应条件是以二氯甲烷为溶剂, 在 -25°C 可以最高 78% ee 的立体选择性得到加成产物.

2010 年, Jang 小组^[7]实现了有机催化的醛的 α 烷基化反应(Eq. 2). 该反应使用 MacMillan 类型的手性胺 **cat1** 作为手性催化剂, 通过环境友好的电化学方法实现氧化, 因而反应过程中无须使用化学氧化剂. 对于苯丙醛底物 **2a** 而言, 反应以良好的收率和中等的立体选择性顺利实现了醛和氧杂蒽 **1a** 以及环庚三烯类底物的氧化交叉偶联. 该小组通过研究发现, 该反应可能是经历了阳离子自由基烯胺中间体, 该中间体可以通过循环伏安实验证实. 反应的机理也进一步地通过密度泛函理论(DFT)计算以及控制实验进行深入的研究.

2011 年, Jiao 等^[8]发现采用环境友好、安全无受害的氧气为氧化剂, 含有苄基的化合物氧杂蒽 **1** 也可以在 MacMillan 类型的二级胺 **cat2** 的催化下发生氧化脱氢交叉偶联反应(Eq. 3). 该反应底物氧杂蒽的苄位 $C-H$ 键在实验条件下首先被氧化成碳正离子, 随后经历了形式上的苄位 $C(sp^3)-H$ 键官能团化从而得到最终产物 **3**. 在底物扩展中, 他们发现含有硫原子以及 NMe 的其他

杂环化合物也能顺利反应, 以高达 93% *ee* 的手性诱导效率得到产物。

2012 年, Xiao 等^[9]发现三甲基硅基保护的二芳基脯氨酸 **cat3** 也可以催化氧化脱氢交叉偶联反应(Scheme 1)。以 DDQ 作为氧化剂, 烷基醛 **2** 可与氧杂蒽或硫杂蒽 **1** 在温和的条件下发生反应。对于大多数底物, 该反应都可以大于 90% *ee* 的立体选择性得到偶联产物。另外他们还发现, 当使用 1,3,5-环庚三烯为底物与烷基醛发生氧化偶联反应时, 也可以优秀的收率和立体选择性得到偶联产物。

图式 1 有机催化的醛与苄基化合物的脱氢烷基化反应
Scheme 1 Organocatalytic enantioselective dehydrogenative alkylation of aldehydes with benzylic compounds

2011 年, Tan 小组^[10]发现当采用催化量的玫瑰红染料(5 mol%)作为光敏剂, 绿光作为光源, 在空气存在下, *N*-芳基四氢喹啉衍生物 **4** 可与丙酮 **5** 发生氧化脱氢交叉偶联反应(Eq. 4)。通过条件筛选, 他们发现当使用 *L*-脯氨酸甲酯 **cat4** 作为催化剂来催化这个反应时, 可以 40% 的收率和 15% *ee* 的立体选择性得到苄位 $C(sp^3)$ -H 键官能团化产物。该反应避免了使用金属和过氧化物作为氧化剂, 空气是实际的氧化物种, 通过可见光对染料的激发来实现底物的氧化, 符合环境友好的绿色化学准则, 对后来的研究者起到了很好的启迪作用。

2013 年, Toste 小组^[11]采用不对称氧化脱氢交叉偶联反应, 通过苄位 $C(sp^3)$ -H 键的直接官能团化构建 C—N 键(Eq. 5)。他们发现 *N*-芳基四氢异喹啉衍生物 **7** 在以 4-乙酰氨基吗啉氮氧化合物 **oxidant1** 为氧化剂时, 可发生分子内的环化反应得到多环化合物 **8**。在该反应中, 作者发展了一系列含有三氮唑基团的手性磷酸 **cat5** 作为催化剂。原位生成手性磷酸阴离子作为抗衡离子, 从而通过手性离子对的相互作用来实现催化。这种催化剂的优点在于既可以通过位阻作用实现立体位阻的区分, 又可以通过氢键与底物互相作用诱导手性, 因而该反应可以实现很好的立体控制。

2013 年, Wang 等^[12]报道了一例手性紧密离子对控制的三级胺 *N*-芳基四氢异喹啉衍生物 **9** 与酮类化合物 **10** 的氧化脱氢交叉偶联反应(Scheme 2)。该反应的机理如下: 在该反应中, 酮类化合物 **10** 先与手性氨基酸 **cat6** 缩合得到带有羧基的烯胺中间体。与此同时, 在氧化条件下 *N*-芳基四氢异喹啉衍生物 **9** 会被氧化成碳正离子并进一步转化为亚胺正离子中间体。此中间体可与反应后的氧化负离子形成紧密离子对。烯胺中间体可与氧化负离子发生交换得到亚胺正离子中间体与羧基负离子烯胺中间体的紧密离子对。最后发生烯胺对亚胺正离子的亲电加成并水解就可以得到目标产物 **11**。通过这种紧密离子对中的两种活性中间体的相互作用, 该反应可以高达 81% 的收率, 以 13:1 的非对映选择性以及 94% *ee* 的立体选择性得到带有两个相连手性中心的四氢异喹啉衍生物 **11**。反应中没有过渡金属参与, 最终顺利实现了苄位 sp^3 -C—H 键的不对称官能团化。

2014 年, Liu 等^[13]发现醛类化合物 **2** 与苄基醚类化合物异色满 **12** 在 DDQ 作为氧化剂的条件下可以发生交叉脱氢偶联反应(Eq. 6)。以二级手性胺为催化剂, 异色

图式 2 手性离子对控制的无金属参与的三级胺与酮的氧化脱氢偶联反应

Scheme 2 Chiral organic contact ion pairs in metal-free oxidative cross-dehydrogenative coupling of tertiary amines to ketones

满 12 可与多种醛类化合物 2 反应转化为含有两个连续手性中心的含氧杂环 13。作者对一系列的二级手性胺进行条件筛选后发现, 当采用 cat2·TFA 为有机催化剂时, 该反应的立体选择性很高, 底物研究显示对于各种底物都可以 90% ee 以上的立体选择性得到产物 13。机理研究揭示反应经历了与手性胺催化的四氢喹啉衍生物与酮的氧化脱氢偶联反应类似的反应路径。

2015 年, Liu 等^[14]报道了第一例手性 Brønsted 酸催化的酰基保护的 4-氢-β-吡啶类化合物 14 与芳基硼酸酯 15 或烯基硼酸酯 17 的氧化 C(sp³)—H 键官能团化反应 (Scheme 3)。该反应采用酒石酸衍生的手性二醇为催化剂, 以二氯甲烷为溶剂、DDQ 作为氧化剂, 在低温下可

以实现四氢-β-吡啶类化合物中吡啶单元的芳基 C(sp³)—H 键高区域和立体选择性的官能团化反应。需要指出的是, 在该反应中, 三氟乙醇以及六氟异丙醇作为添加剂对反应高立体选择性的实现至关重要。初步的机理研究显示, 反应中经历了氟代醇结合的四氢-β-吡啶中间体, 而实际的亲核物种为二醇结合的硼酸酯化合物。

2015 年, Liu 等^[15]进一步报道了手性 Brønsted 酸催化的酰基保护的 4-氢异喹啉类化合物 19 与烯基硼酸酯 20 的氧化 C(sp³)—H 键官能团化反应 (Eq. 7)。通过仔细的条件筛选发现, 当采用酒石酸衍生的酰胺 cat16 作为催化剂, CF₃CH₂OH 为溶剂时, 反应结果最好。额外加入的 CCl₃CH₂OH 对反应的立体诱导起到一定的辅助作用。当反应在 -20 °C 反应时, 对于大多数底物, 都可以大于 90% ee 的立体选择性得到氧化加成产物 21。而产物中 4-氢异喹啉上的酰基保护基可以在温和的条件下脱去, 从而为反应的应用提供了方便, 扩大了该方法学的应用范围。

环状胺如 4-氢异喹啉类化合物与醛的氧化交叉偶联反应通常局限于活泼的 N-芳基环状胺类化合物, 且多数情况下需要金属氧化剂参与反应, 目前无金属参与的不对称转化也有报道, 但是这些反应的底物比较局限。2016 年, Liu 等^[16]报道了一例无金属参与的 N-酰基 4-氢异喹啉类化合物 19 与醛类化合物 2 的氧化交叉偶

图式 3 Brønsted 酸催化的 *N*-酰基四氢- β -咔啉类化合物的不对称 C—H 烯基化与芳基化反应Scheme 3 Brønsted acid-catalyzed asymmetric C—H vinylation and arylation of *N*-carbamoyl tetrahydro- β -carbolines

联反应, 从而实现了 *N*-酰基四氢异喹啉类底物 **19** 中苄位 $C(sp^3)$ —H 键的不对称官能团化(Eq. 8). 该反应同样使用 MacMillan 手性二级胺催化剂 **cat2** 作为手性诱导试剂, DDQ 作为氧化剂. 为方便后处理, 反应得到的醛被原位还原成一级醇 **22**. 该反应可以最高 97% *ee* 的立体选择性、5:1 的非对映选择性以及 85% 的收率得到具有连续两个手性中心的四氢异喹啉衍生物 **22**. 反应的最大特点在于使用了容易脱去的酰基保护基, 因而具有更好的底物普适性以及应用范围.

由此可见, 交叉脱氢偶联反应已经成为高区域和立体选择性地实现含芳基化合物苄位 $C(sp^3)$ —H 键官能团化的一种有效方法. 通过该方法, 采用手性胺、手性紧密离子对以及手性 Brønsted 酸作为催化剂, 可以从多种底物出发在氧化条件下构建新的碳碳键. 该方法也存在着明显的局限性, 如底物中 $C(sp^3)$ —H 键必须是两个芳基活化的氢或者既处于芳基苄位又处于杂原子的 α 位. 总体来说, 该方法绿色高效、环境友好、可构建各种新的官能团, 因而得到了迅速的发展.

2 羰基化合物的 β -官能团化实现苄位 $C(sp^3)$ —H 键不对称官能团化

羰基化合物的不对称 α -官能团化是高立体选择性地构建 C—C 键的重要方法, 而关于简单的羰基化合物的不对称 β -官能团化则研究得很少. 二级胺与羰基缩合后生成的亚胺离子中间体可以转化为烯胺中间体, 随后通过与亲电试剂发生反应从而在醛、酮等羰基化合物的 α 位引入新的官能团. 如果将这个过程的逆过程, 研究如何在合适的氧化剂存在下将烯胺中间体转化为亚胺离子中间体, 实现简单醛类化合物 β 位与亲核试剂的反应, 人们把这个过程称为“氧化烯胺催化”^[17].

2011 年, Hayashi 等^[18]报道了苯丙醛类化合物 **2a** 在氧化条件下与硝基甲烷发生不对称加成反应的例子 (Scheme 4). 当采用三甲基硅基保护的二苯基脯氨酸 **cat10** 为催化剂、二氯二氰基苯醌(DDQ)作为氧化剂时, 苯丙醛 **2a** 中苯基的 α 位同时也是羰基的 β 位 $C(sp^3)$ —H 键发生形式上的 C—H 键活化, 与硝基甲烷高效、高立体选择性地得到产物. 该反应被认为是苯丙醛(**2a**)与催化剂 **cat10** 发生缩合得到烯胺中间体, 该中间体被 DDQ 氧化得到烯基亚胺正离子中间体, 同时 DDQ 在此过程

中被还原成酚式结构. 在溶剂中微量水的作用下, 烯基亚胺正离子中间体会被水解为 α,β -不饱和醛(肉桂醛)并释出手性胺催化剂 **cat10**, 从而实现对底物醛的氧化. 而 α,β -不饱和醛与手性胺在乙酸钠的作用下, 再次缩合得到烯基亚胺正离子中间体. 随后硝基甲烷在碱的作用下发生去质子化并进攻烯基亚胺正离子中间体从而得到烯胺中间体, 最后水解即可得到最终的加成产物 **23**. 整体来看, 该反应具有如下特点: (1)醛基 β -H 被 CH_2NO_2 取代; (2)该反应是一个形式上的 $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键

官能团化; (3)可以优秀的立体选择性得到反应产物, 且反应产物是重要的有机合成中间体; (4)在氧化偶联过程中, 无须使用金属试剂; (5)手性胺催化剂 **cat10** 在反应中起到了双重的作用: 生成烯胺中间体及烯基亚胺正离子中间体.

几乎同时, Wang 课题组^[19]发现使用二苯基脯胺醇硅醚 **cat10** 可以催化简单的脂肪醛 **2** 与二苯砷基氟代甲烷 **24** (FBSM)的氧化交叉偶联反应, 得到 β 位官能团化的醛类化合物 **25** (Scheme 5). 醛随后被原位还原成伯

图式 4 手性胺催化的醛与硝基甲烷的不对称氧化偶联反应

Scheme 4 Chiral amine-catalyzed enantioselective cross-coupling of aldehydes and nitromethane

图式 5 通过烯胺的氧化实现对映选择性的醛 β -官能团化反应

Scheme 5 Enantioselective β -functionalization of aldehydes by oxidation of enamines

醇 **26** 以方便后处理. 该反应使用 2-碘酰基苯甲酸(IBX)作为氧化剂, 无须金属参与. 对于大部分底物, 该反应都可以中等的收率和优秀的立体选择性得到交叉偶联产物 **26**. 另外当采用 4-羟基香豆素 **27** 作为亲核试剂与苯丙醛 **2a** 反应时, 也可以良好的收率和中等的对映选择性得到多并环产物 **28**.

2013 年, Enders 等^[20]发现苯丙醛 **2a** 与硝基乙烯类化合物 **29** 可以在二苯基膦胺醇硅醚 **cat10** 催化下发生串联环化反应得到五取代的环己烯类化合物 **30**, 同时构建四个连续的手性中心(Scheme 6). 该反应可以几乎单一的非对映选择性和优秀的对映选择性得到环化产物, 且反应使用 IBX 作为氧化剂, 无须金属参与. 另外当采用氧化吲哚 **31** 为底物与苯丙醛 **2a** 在同样条件下反应时, 可以构建含有一个螺环手性中心的化合物 **32**. 该反应的机理被认为是通过以下路径实现的: 该反应过程中需要两分子的醛参与反应. 两分子的醛与催化剂反应后得到两个烯胺中间体, 其中一个烯胺中间体在氧化剂的存在下被氧化为 α,β -不饱和亚胺正离子中间体. 另外一个烯胺中间体进攻缺电子的底物如硝基乙烯衍生物 **29** 或氧化吲哚衍生物 **31** 得到加成中间体. 该中间体与 α,β -不饱和亚胺正离子中间体发生加成及关环反应得到中间体, 随后发生水解从而得到目标分子.

图式 6 手性胺催化串联环化反应构建多官能团的环己烯衍生物

Scheme 6 Chiral amine-catalyzed domino cyclization reaction for the synthesis of polyfunctionalized cyclohexene derivatives

2013 年, Chi 等^[21]报道了手性氮杂环卡宾催化剂催化的 β -芳基醛类化合物 **2** 与 1,3-二羰基化合物 **33** 的氧化脱氢交叉偶联反应(Scheme 7). 使用茛菪醇衍生的三氮唑盐 **cat17** 作为氮杂环卡宾的催化剂前体, 使用 1 equiv. 的碳酸铯, 在醌 **34** 作为氧化剂的条件下, 该反应可以高达 98% 的收率和 94% ee 的对映选择性顺利得到环化产物. 反应中化学计量的 LiCl 作为添加剂可以有效提高反应的手性诱导效率. 该反应可能是通过以下机理来实现的: 氮杂环卡宾进攻 **2** 中的羰基先生成 Breslow 中间体, 随后在氧化剂的作用下得到酰基三氮唑中间体. 在碱的作用下, 该中间体可脱去一个质子得到烯醇类中间体. 在氧化剂的作用下烯醇类中间体再发生一次氧化反应得到 α,β -不饱和酰基三氮唑类中间体. 不饱和酰基三氮唑类中间体最后在双亲核试剂 1,3-二羰基化合物 **33** 的作用下, 经历两次亲核进攻最终高立体选择性地得到环化产物 **35**.

图式 7 氧化氮杂环卡宾催化的饱和醛的 β -C—H 键活化
Scheme 7 Direct β -C—H bond activation of saturated aldehydes via oxidative NHC catalysis

2013 年, Chi 小组^[22]发现羰基 β 位为芳基的酯类化合物 **36** 在氮杂环卡宾催化剂作用下, 羰基 β 位的亚甲基

可发生形式上的 $C(sp^3)-H$ 官能团化(Scheme 8). 以带有手性的三氮唑盐 **cat18** 作为催化剂前体, 加入化学计量的 DBU 为碱, 饱和酯类化合物 **36** 可与多种亲电试剂如查尔酮类化合物 **37**, 三氟苯乙酮类化合物 **39** 以及脘类化合物 **41** 发生环化反应构建多种手性分子. 该反应可以良好的收率和优秀的立体选择性得到含有两个相

图式 8 氮杂环卡宾催化的饱和羧酸酯的 $\beta-C-H$ 键活化
Scheme 8 $\beta-C-H$ bond activation of saturated carboxylic esters through N-heterocyclic carbene organocatalysis

邻手性中心的五元环化合物, 如多取代的环戊烯类化合物 **38**、五元内酯 **40** 以及五元内酰胺结构 **42**. 该反应被认为是通过以下反应历程来实现的: 三氮唑盐 **cat18** 在碱的作用下可以原位生成氮杂环卡宾活性物种, 该活性物种可以进攻缺电子的对硝基苯酯的羰基得到酰基唑类中间体, 酰基唑类中间体在碱的作用下羰基 β 位可以脱去一个质子得到烯醇唑中间体. 由于烯醇唑中间体中吸电子的唑类基团的存在, 羰基的 β 位的氢也具有一定的酸性, 可以在合适的条件下发生 β -氢脱去. 因而烯醇唑中间体可以在羰基的 β 位发生第二次去质子化作用得到类烯醇中间体(homoenolate 中间体), 并进一步发生互变异构得到 β 位富电子的酰基唑中间体, 该中间体具有亲核性, 可与多种亲电试剂反应, 从而实现羰基 β 位 $C(sp^3)-H$ 键的直接官能团化. 以与脘类化合物 **41** 的反应为例, 酰基唑中间体由于羰基 β 位带有负电荷, 可以进攻缺电子的脘类底物 **41** 并进而发生环化反应得到最终产物 **42**.

2014 年, Chi 小组^[23]进一步发现以带有手性的三氮唑盐 **cat18** 作为氮杂环卡宾催化剂前体, 加入化学计量的 DBU 为碱, 羰基 β 位为芳基的对硝基苯酯类化合物 **36** 可与修饰过的查尔酮类底物 **43** 发生串联环化反应, 在此羰基 β 位的亚甲基也可发生形式上的 $C(sp^3)-H$ 官能团化(Scheme 9). 该反应可以良好的收率和优秀的立体选择性得到含有两个相邻手性中心的三并环 **44**. 该反应被认为是通过以下反应历程来实现的: 三氮唑盐 **cat18** 在碱的作用下可以原位生成氮杂环卡宾活性物种 (NHC), 该活性物种可以进攻缺电子的对硝基苯酯的羰基得到酰基唑类中间体, 酰基唑类中间体在碱的作用下羰基 α 位 $C-H$ 在外加的碱 DBU 的作用下脱去一个质子得到烯醇唑中间体. 接着在烯醇唑中间体羰基的 β 位发生第二次去质子化作用得到类烯醇中间体, 并进一步与胺基烯酮类底物 **43** 发生形式上的 Michael 加成反应得到加成中间体. 加成中间体发生氢迁移并接着发生分子内的 aldol 反应再发生氢迁移, 然后接着发生关环生成内酰胺并再生催化剂. 内酰胺中间体发生脱水后即可得到最终产物 **44**, 在此过程中实现羰基 β 位 $C(sp^3)-H$ 键的直接官能团化.

2014 年, Chi 小组^[24]发现羰基 β 位为烷基或芳基的酸酐类化合物 **45** 也可采用手性三氮唑盐 **cat19** 作为氮杂环卡宾催化剂前体, 在化学计量的 DMAP 作用下与活化的 α,β -不饱和酮类化合物发生串联的环化反应(Eq. 9). 在此过程中, 同样实现了芳基苄位又是羰基 β 位的 $C(sp^3)-H$ 不对称直接官能团化, 高效、高立体选择性地得到具有多个手性中心的环化产物.

图式 9 氮杂环卡宾催化的 β -C—H 键活化构建杂环化合物Scheme 9 Access to heterocycles by NHC catalyzed ester β -C—H bond activation

2015 年, Yao 小组^[25]使用羧酸作为底物, 通过羧酸与 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)原位反应生成活化的羧酸衍生物, 中间体再与氮杂环卡宾催化剂反应, 也可以发生形式上既是苄位又是羰基 β 位的惰性 $C(sp^3)$ —H 键的直接官能团化(Eq. 10). 在该反应中, 采用氧化吡咯 49 作为亲电试剂, 其可与羧酸直接反应构建含有螺环及连续手性中心的多环化合物. 该反应的收率和立体选择性都很好, 且以最简单的羧酸作为底物直接反应, 无需预先制备活泼的羧酸衍生物, 这也是该研究最大的特点.

综上所述, 无金属参与的羰基化合物的 β -官能团化也可实现苄位 $C(sp^3)$ —H 键不对称官能团化. 在该类反

应中, 主要使用手性胺、手性氮杂环卡宾等有机小分子作为催化剂. 对于手性胺催化的反应, 常通过加入合适的氧化剂实现从烯胺中间体向亚胺中间体的转化, 进而羰基 β 位接受亲核试剂的进攻从而构建多种官能化产物, 该反应过程被称为“氧化烯胺催化”; 对于手性氮杂环卡宾催化的不对称转化, 其特点是当采用醛类底物时, 需要加入氧化剂以使反应发生. 而当采用羧酸衍生物如羧酸、羧酸酯、酸酐等底物时, 氮杂环卡宾可直接在碱性条件下实现羰基 β 位的官能团化构建多种化学键.

3 [1,5]-氢迁移反应实现苄位 $C(sp^3)$ -H 键不对称官能团化

当苄位碳原子连有一个三级氮原子的时候, 实现苄位 $C(sp^3)$ -H 键官能团化可以采用另一种策略——“三级胺效应”, 利用分子内的氢迁移以及串联的成环过程从而使反应顺利进行. 目前研究较多的分子内氢迁移过程为[1,5]-氢迁移反应, 这种反应的特点在于整个反应是中性的, 不涉及氧化态的变化, 因而无需外加的氧化剂存在. 通常情况下, 该反应是热驱动或 Lewis 酸催化的^[26]. 最近的研究显示, 采用合适的有机催化剂, 也可以在无金属参与的温和条件下实现该反应的不对称转化.

2010年, Kim 小组^[27]发现邻三级胺取代的肉桂醛类化合物 **51** 在 TES 保护的二芳基脯胺醇 **cat20** 以及樟脑磺酸的联合作用下, 可以发生[1,5]-氢迁移以及串联的环化反应, 高立体选择性地构建含有多个并环的四氢喹啉衍生物 **52** (Scheme 10). 该反应被认为首先经历醛与二级胺催化剂 **cat20** 的缩合得到亚胺正离子中间体; 在正电荷的作用下, 随后发生[1,5]-氢迁移生成带有一种新的烯胺基团的亚胺正离子中间体; 最后发生分子内的 6-endo 类型的烯胺对亚胺正离子的 1,2-加成反应并水解就可以得到最终产物 **52**. 对于大部分底物, 该反应都可

在温和的条件下以中等的收率, 单一的非对映选择性以及优秀的立体选择性得到多并环的四氢喹啉衍生物.

图式 10 有机催化的通过串联[1,5]-氢迁移/环化反应实现对映选择 $C-H$ 键官能团化

Scheme 10 Enantioselective organocatalytic $C-H$ bond functionalization via tandem 1,5-hydride transfer/ring closure

2011年, Akiyama 等^[28]发现了基于联苯基骨架的手性膦酸试剂 **cat21** 催化的[1,5]-氢迁移反应(Eq. 11). 从与芳基相连的二苯胺底物 **53** 出发, 该反应可以在较高的温度下(80 °C)以优秀的收率和立体选择性得到环化产物 **54**. 研究发现, 当底物 **53** 中与氮原子相连的芳基的邻位有取代基时, 反应活性较高. 进一步的机理研究显示, 该反应不是由于一般认为的手性催化剂造成的面选择性的差异, 而在亲核试剂对亚胺正离子加成的过程中构建手性的; 该反应的手性控制很可能是由于底物与手性催化剂在反应之前发生相互作用, 苄位的两个氢原子产生立体环境的区别, 因而在随后的[1,5]-氢迁移过程中构建了立体化学.

2014年, Kim等^[29]将氧化烯胺催化的策略应用于串联[1,5]-氢迁移/环化反应中(Scheme 11). 以二级手性胺 **cat22** 为催化剂、IBX 为氧化剂, 一系列的邻位三级氮原子取代的二氢肉桂醛 **55** 首先与催化剂 **cat22** 缩合生成烯胺中间体. 该烯胺中间体在氧化剂 IBX 的作用下可以被氧化为 α,β -不饱和亚胺正离子中间体, 随后经历立体选择性的串联[1,5]-氢迁移, 生成新的带有烯胺结构的亚胺正离子中间体. 所得亚胺正离子中间体可以发生分子内的亲核加成反应从而闭环得到多取代的四氢喹啉衍生物 **56**. 当 R^2 为烷基时, 反应的立体选择性最高可以达到 99% ee; 然而当 R^2 为芳基时, 大部分底物只能以中等的立体选择性得到目标产物.

图式 11 氧化烯胺催化-[1,5]-氢迁移-环化反应构建手性四氢喹啉类化合物

Scheme 11 Oxidative enamine catalysis-1,5-hydride transfer-cyclization sequences for the asymmetric synthesis of tetrahydroquinolines

综上所述, 手性胺或手性膦酸等有机小分子催化的[1,5]-氢迁移反应也可以实现苄位 $C(sp^3)$ -H 键高区域和立体选择性的不对称官能团化反应. 该类反应无需外加氧化剂, 整个反应体系的氧化态是中性的, 不涉及氧化态的变化. 通过该类型反应可以高效地构建多并环结构.

4 碱辅助的去质子化实现苄位 $C(sp^3)$ -H 键不对称官能团化

含有较强吸电子基团的甲苯类化合物, 其甲基可在

碱性条件下脱掉一个质子生成碳负离子中间体. 通常以邻芳基碳醌中间体形式存在, 该中间体随后可以进攻缺电子的烯炔、羰基等极性基团得到加成产物^[30]. 例如 Williams 等^[31]在 2000 年就发现含有多个吸电子基(如硝基、羧酸酯基)的甲苯化合物 **57**, 由于多个吸电子基团的拉电子作用, 甲基上的氢原子具有一定的酸性, 从而可以在比较温和的条件下脱去质子; 另外也由于吸电子基团的存在, 可以稳定甲基去质子化后生成的碳负离子. 因而底物 **57** 可以在碱性条件下脱去质子随后进攻亲电的醛类底物 **58** 并以 4:1 的比例得到一对非对映异构体 **59** (Eq. 12). 他们也将这一方法学应用于合成药物活性分子 FR-900482.

2011 年, Melchiorre 等^[32]发现以手性二级胺 **cat10** 作为有机催化剂, 含有 α,β -不饱和醛基的甲基吡啶、甲基吡咯或甲基咪唑类化合物可以首先与二级胺 **cat10** 缩合生成亚胺正离子中间体, 该中间体与芳环相邻的甲基可以容易地发生去质子化从而原位生成其他方法难以合成的活泼邻芳基碳醌中间体(Scheme 12). 邻芳基碳醌中间体随后可与缺电子的硝基苯乙烯类化合物 **61** 发生 Diels-Alder 反应从而高立体选择性地构建具有连续三个手性中心的复杂多并环杂芳香族化合物 **62**. 以甲苯为溶剂, 在 70 °C 时, 对于大部分底物, 该反应都可以较好的收率和非对映选择性, 以及优秀的对映选择性得到环化产物. 如果使用亚甲基吡啶酮 **63** 为底物, 则在更为温和的室温条件下, 其就可与原位生成的活泼邻芳基碳醌中间体反应, 立体选择性的构建含有一个螺环的四环结构 **64**.

2012 年, Melchiorre 等^[33]进一步扩展了这一策略. 他们采用手性胺催化的三烯胺催化(trienamine catalysis)与氮杂环卡宾催化(carbene catalysis)相结合的策略来构建一些含有四个连续手性中心的四并环化合物(Scheme 13). 他们的设计合成策略为: 手性二级胺 **cat10** 可在温和的条件下催化 N-Boc 保护的甲基咪唑类化合物 **60a** 原位生成邻芳基碳醌中间体, 该中间体可随后与

α,β -不饱和酮类化合物 **65** 发生 Diels-Alder 环化反应而高效构建含有两个羰基的四氢呋喃类化合物 **66**。在氮杂环卡宾催化剂 **cat23** 作用下, 四氢呋喃类化合物 **66** 可进一步发生高立体选择性和区域选择性地交叉安息香缩合反应并构建含有四个手性中心, 其中一个为季碳中心的四环结构 **67**。无论是对于第一步三烯胺催化还是第二步卡宾催化, 反应的效率和立体选择性都很好。该方法的研究对于高效构建这种复杂的具有多个手性中心的骨架结构提供了一种新的合成思路。

2012 年, Chen 小组^[34]发现二级手性胺催化剂 **cat10** 可在弱酸性条件下催化 2-甲基-3-吡啶甲醇类化合物 **68** 和 α,β -不饱和醛 **69** 的环化反应, 高效、立体专一地构建含有多个手性中心的四氢呋喃类化合物 **70** (Scheme 14) 为方便分离, 醛基随后在 NaBH_4 的作用下还原为含有一级醇的四氢呋喃衍生物 **71**。该反应被认为 2-甲基-3-吡啶甲醇 **68** 在弱酸性条件下先发生脱水生成烯基亚胺中间体, 随后发生氢迁移及异构化反应得到邻吡啶基碳醌中间体。二级手性胺 **cat10** 可通过与 α,β -不饱和醛类化合物形成亚胺正离子从而活化双键, 随后可与邻吡啶基碳醌中间体发生分子间的不对称 Diels-Alder 反应得

到四氢呋喃类化合物 **70**, 并最终被还原为一级醇 **71**。

2013 年, Wang 等^[35]报道了含有硝基的甲苯类化合物 **72** 在二级手性胺 **cat24** 催化下可与 α,β -不饱和醛 **69** 发生 1,4-加成反应 (Scheme 15)。在该反应中, 通过在芳香环上引入强拉电子基团, 硝基邻位的甲基可以在比较温和的条件下发生去质子化, 随后可与手性胺催化剂和醛缩合所得的含有亚胺正离子的烯烃反应, 立体专一地得到羰基 β 位带有手性中心的化合物 **73**。产物中芳环上的硝基可通过简单的化学转化为其他有用的官能团, 从而得到新的官能化产物 **74**, 因而该反应在构建开链的 β -苄基取代的醛类化合物方面具有一定的应用性。

2013 年, Jørgensen 等^[36]几乎同时报道了在手性二苯基膦胺醇硅醚 **cat25** 催化下, 含有强吸电子基团如硝基的甲苯衍生物 **72** 与 α,β -不饱和醛 **69** 的不对称 1,4-共轭加成反应, 以优秀的收率和高达 99% *ee* 的立体选择性得到具有生物活性的 β -苄基取代的醛类加成产物 **73** (Eq. 13)。该反应是通过手性胺与醛缩合得到亚胺正离子从而活化双键, 以及强吸电子基团活化与芳环相连的甲基这两种效应共同作用而实现的。

图式 12 基于原位生成邻芳基碳醌中间体实现不对称杂 Diels-Alder 反应

Scheme 12 Asymmetric catalysis of Diels-Alder reactions with in situ generated heterocyclic ortho-quinodimethanes

图式 13 多种催化剂下通过 Diels-Alder/安息香缩合不对称构建四氢咔唑衍生物

Scheme 13 Multicatalytic asymmetric synthesis of tetrahydrocarbazoles via a Diels-Alder/Benzoin reaction sequence

图式 14 基于原位生成邻芳基碳醌中间体的 2-甲基-3-吲哚甲醇的不对称 Diels-Alder 反应

Scheme 14 Asymmetric Diels-Alder reaction of 2-methyl-3-indolylmethanols via *in situ* generation of *o*-quinodimethanes

图式 15 手性胺催化的惰性芳基甲烷作为亲核试剂的对映选择性共轭加成反应

Scheme 15 Enantioselective direct conjugate addition of inert aryl methane nucleophiles to enals with a chiral amine catalyst

2014 年, Lee 等^[37]报道二苯基脯胺醇硅醚 **cat10** 可催化含有多个硝基取代的甲苯类化合物 **75** 与两分子 α,β -不饱和醛 **69a** 发生串联环化反应, 高效、立体专一地构建含有多达五个手性中心的三并环结构 **76** (Scheme 16). 该反应被认为首先 α,β -不饱和醛 **69a** 与手性胺缩合得到 α,β -不饱和亚胺中间体; 硝基活化的甲苯衍生物 **75** 的甲基在碱的作用下脱掉一个质子得到比较稳定的亲核性碳负离子, 亲核性碳负离子随后与 α,β -不

饱和亚胺中间体发生 Michael 加成得到 1,4-加成产物; 1,4-加成产物可发生分子内的 Michael 加成, 接着进攻另一分子 α,β -不饱和亚胺中间体; 接着发生手性胺催化的分子内的 aldol 反应并脱去一分子水最终得到目标产物 **76**. 在该反应过程中共发生了三次 Michael 反应和一次 Aldol 反应, 最终以单一的非对映选择性和 >99% ee 的对映选择性高效地制备复杂的化合物骨架, 其结构和绝对构型可通过产物的衍生物单晶衍射进行确认.

2015 年, Albrecht 等^[38]报道了一种手性胺催化呋喃衍生物的立体远程烷基化的新方法 (Scheme 17). 5-烷基呋喃醛 **77** 与含有氢键结构的二级胺催化剂 **cat26** 发生缩合、去质子化、去芳构化得到一种新型的三烯胺中间体. 该中间体随后与硝基烯烃 **61** 发生不对称共轭加成, 水

图式 16 有机催化的四重串联反应不对称构建多官能团化合物

Scheme 16 Organocatalytic quadruple-cascade reactions for the asymmetric synthesis of highly functionalized compounds

图式 17 通过非典型三烯胺活化实现呋喃衍生物的远程烷基化

Scheme 17 Organocatalytic nonclassical trienamine activation in the remote alkylation of furan derivatives

解后可以较高的非对映和良好到优秀的对映选择性构建含有两个相邻手性中心的开链呋喃衍生物 **78**。该反

应的手性控制被认为是通过含有氢键的手性胺 **cat26** 以及呋喃底物与硝基烯烃的 π - π 堆积作用来实现的。

2013 年, Chi 等^[39]发现含有醛基的甲基呋喃、甲基苯并呋喃以及甲基苯并噻吩等杂芳基醛类化合物 **79** 在手性三氮唑盐 **cat17** 作为氮杂环卡宾前体以及醌类氧化剂 **34** 的存在下, 可与三氟苯乙酮类化合物 **39** 以及氧化呋喃类化合物 **81** 发生环化反应得到含有一个季碳中心或螺环的三并环结构 **80** 或 **82** (Scheme 18)。该反应被认为是通过以下机理来实现的: 杂芳基醛 **79** 与原位生成的氮杂环卡宾活性物种先发生反应得到富电子的 Breslow 中间体; 接着在氧化剂 **34** 的作用下, Breslow 中间体转化为与 NHC 连接的酰基唑类中间体; 由于三氮唑基团上正电荷的存在, 杂芳基醛的甲基被活化因而酸性增加, 在碱的作用下得到关键的邻芳基碳醌中间体; 邻芳基碳醌中间体可与三氟苯乙酮类化合物 **39** 以及氧化呋喃类化合物 **81** 发生形式上的[4+2]环加成反应最终得到潜在的具有药物活性的目标分子。

图式 18 有机催化的呋喃醛的 $C(sp^3)$ -H 键官能团化反应

Scheme 18 Organocatalytic $C(sp^3)$ -H bond functionalization of indole aryl aldehydes

2016年, Xu等^[40]报道了手性三氮唑盐 **cat17** 作为氮杂环卡宾催化剂前体也可以催化 2-甲基杂芳基-3-羧酸酯 **83** 与氧化吲哚衍生的酮亚胺类化合物 **84** 的[4+2]环化反应, 高效、高立体选择性地构建杂芳基并六元内酯类结构 **85**, 在此过程中同时构建了一个季碳手性中心 (Eq. 14). 该反应也是通过氮杂环卡宾与羧酸酯底物 **83** 反应原位生成邻芳基碳酮中间体, 采用羧酸酯作为底物避免了氧化剂的使用, 更加绿色、环境友好. 该反应的特色在于从稳定、易制备的简单底物出发, 在温和的条件下高选择性地实现了 2-甲基杂环中甲基的 $C(sp^3)$ -H 键的直接官能团化, 并构建了在药物化学中具有重要作用的复杂骨架.

由此可见, 碱辅助的去质子化实现苄位 $C(sp^3)$ -H 键不对称官能团化, 通常需要预先将含有较强吸电子能力的基团引入到芳环上, 随后在碱性条件下脱掉一个质子生成碳负离子中间体. 该中间体常以邻芳基碳酮中间体形式存在, 随后进攻缺电子的烯炔、羰基等极性基团得到加成产物. 该反应可使用手性胺以及手性氮杂环卡宾等有机小分子来催化该反应的发生, 可高立体选择性地构建复杂的多环、螺环骨架结构.

5 结论与展望

芳环化合物广泛应用于生物医药、材料化工等领域, 也是重要的有机合成中间体. 苄位 $C(sp^3)$ -H 键的直接不对称官能团化可以构建多种新型的多并环结构、螺环结构以及含有多个连续手性中心的开链结构等复杂骨架, 因而不断开发高效高选择性的苄位 $C(sp^3)$ -H 键不对称官能团化新方法仍然是一项富有意义的研究工作. 本文主要从通过交叉脱氢偶联反应、羰基化合物的 β -官能团化、[1,5]-氢迁移反应以及碱辅助的去质子化实现

苄位 $C(sp^3)$ -H 键不对称官能团化这四类不同的反应模式对其中比较有代表性的合成方法进行概括. 由此可以看出近年来通过有机催化的无金属参与的苄位 $C(sp^3)$ -H 键官能团化构建芳环化合物的研究确实推动了该领域的发展. 但是目前的苄位 $C(sp^3)$ -H 键不对称官能团化也存在着反应温度较高、氧化剂的使用、底物局限性、官能团容忍度不强等缺点. 继续发展条件温和、操作简单、绿色高效、副产物少的有机催化方法学并将其应用于天然产物和生物活性分子的全合成中仍然是该领域发展需要解决的一些问题. 相信在不久的将来会有更多突破性的进展, 为构建多种类型的芳环化合物提供有效手段.

References

- [1] (a) Jazsar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.
(b) Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
(c) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624.
(d) Davies, H. M. L.; Morton, D. J. *Org. Chem.* **2016**, *81*, 343.
(e) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726.
(f) Wang, M.; Wang, Z.; Shang, M.; Dai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 570 (in Chinese).
(王明明, 王子潇, 商明, 戴辉雄, 有机化学, **2015**, *35*, 570.)
(g) Tan, M.; Gu, Y.; Luo, X.; Zhang, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 781 (in Chinese).
(谭明雄, 顾运琼, 罗旭健, 张培, 有机化学, **2015**, *35*, 781.)
(h) Chen, T.; Zhang, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 813 (in Chinese).
(陈天保, 章明, 有机化学, **2015**, *35*, 813.)
(i) Zhao, J.; Zhang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1235 (in Chinese).
(赵金钵, 张前, 化学学报, **2015**, *73*, 1235.)
(j) Shang, X.; Liu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1275 (in Chinese).
(尚筱洁, 柳忠全, 化学学报, **2015**, *73*, 1275.)
- [2] (a) Davies, H. M. L.; Lian, Y. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 923.
(b) Motevalli, S.; Sokeirik, Y.; Ghanem, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1459.
(c) Ye, B.; Cramer, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1308.
(d) He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.
- [3] (a) Retamosa, M. G.; Matador, E.; Monge, D.; Lassaletta, J. M.; Fernandez, R. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13430.
(b) Bulfield, D.; Huber, S. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14434.
(c) Tanriver, G.; Dedeoglu, B.; Catak, S.; Aviyente, V. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1250.
(d) Donslund, B. S.; Johansen, T. K.; Poulsen, P. H.; Halskov, K. S.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13860.
- [4] (a) Zhao, Y.-L.; Wang, Y.; Luo, Y.-C.; Fu, X.-Z.; Xu, P.-F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3703.
(b) Zheng, C.; You, S.-L. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6173 (c) Wei, G.; Basheer, C.; Tan, C.-H.; Jiang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 3801.
- [5] (a) Girard, S. A.; Knauber, T.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 74.

- (b) Stockerla, S.; Mancheño, O. G. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 277.
(c) Murahashi, S.-I.; Komiya, N.; Terai, H.; Nakae, T. *J. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15312.
- [6] Benfatti, F.; Capdevila, M. G.; Zoli, L.; Benedetto, E.; Cozzi, P. G. *Chem. Commun.* **2009**, 5919.
- [7] Ho, X.-H.; Mho, S.; Kang, H.; Jang, H.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4436.
- [8] Zhang, B.; Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5212.
- [9] Huang, F.; Xu, L.; Xiao, J. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2721.
- [10] Pan, Y.; Kee, C. W.; Chen, L.; Tan, C.-H. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682.
- [11] Neel, A. J.; Hehn, J. P.; Tripet, P. F.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14044.
- [12] Zhang, G.; Ma, Y.; Wang, S.; Kong, W.; Wang, R. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2645.
- [13] Meng, Z.; Sun, S.; Yuan, H.; Lou, H.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 543.
- [14] Liu, X.; Meng, Z.; Li, C.; Lou, H.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6012.
- [15] Liu, X.; Sun, S.; Meng, Z.; Lou, H.; Liu, L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2396.
- [16] Xie, Z.; Zan, X.; Sun, S.; Pan, X.; Liu, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3944.
- [17] (a) Xiao, J. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 612.
(b) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632.
- [18] Hayashi, Y.; Itoh, T.; Ishikawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3920.
- [19] Zhang, S.-L.; Xie, H.-X.; Zhu, J.; Li, H.; Zhang, X.-S.; Li, J.; Wang, W. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 211.
- [20] Zeng, X.; Ni, Q.; Raabe, G.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2977.
- [21] Mo, J.; Shen, L.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8588.
- [22] Fu, Z.; Xu, J.; Zhu, T.; Leong, W. W. Y.; Chi, Y. R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 835.
- [23] Fu, Z.; Jiang, K.; Zhu, T.; Torres, J.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6506.
- [24] Jin, Z.; Chen, S.; Wang, Y.; Zheng, P.; Yang, S.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13506.
- [25] Xie, Y.; Yu, C.; Li, T.; Tu, S.; Yao, C. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5355.
- [26] Wang, M. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 1291.
- [27] Kang, Y. K.; Kim, S. M.; Kim, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847.
- [28] Mori, K.; Ehara, K.; Kurihara, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6166.
- [29] Kang, Y. K.; Kim, D. Y. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 222.
- [30] Jaworski, A. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10145.
- [31] Williams, R. M.; Rollins, S. B.; Judd, T. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 521.
- [32] Liu, Y.; Nappi, M.; Arceo, E.; Vera, S.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15212.
- [33] Liu, Y.; Nappi, M.; Escudero-Adán, E. C.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1310.
- [34] Xiao, Y.-C.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5940.
- [35] Li, T.; Zhu, J.; Wu, D.; Li, X.; Wang, S.; Li, H.; Li, J.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9147.
- [36] Dell'Amico, L.; Companyó, X.; Naicker, T.; Bräuer, T. M.; Jørgensen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5262.
- [37] Raja, A.; Hong, B.-C.; Lee, G.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5756.
- [38] Skrzyńska, A.; Przydacz, A.; Albrecht, Ł. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5682.
- [39] Chen, X.; Yang, S.; Song, B.-A.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11134.
- [40] Xu, J.; Yuan, S.; Miao, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3822.

(Zhao, C.)