

手性双官能硫族化合物催化烯烃的不对称亲电硫化反应

姜权彬 赵晓丹*

(中山大学化学学院 有机化学研究所和生物无机与合成化学教育部重点实验室 广州 510275)

摘要 手性含硫化合物在药物化学和不对称合成领域中应用广泛, 发展这类化合物的新合成方法是有机合成化学的重要任务. 烯烃的不对称亲电硫化反应为手性含硫化合物的合成提供了一条方便的途径, 通过这种方式不仅可以在烯烃母体分子上引入一个含硫基团, 同时也能够引入另外一个重要的官能团. 我们课题组设计、合成了一系列手性双官能硒醚/硫醚催化剂, 并成功将其应用在不同种类烯烃的分子内和分子间的不对称三氟甲硫基化、烷硫基化和芳硫基化反应, 高对映选择性地合成了各种手性含硫化合物. 总结了我们的课题组在手性双官能硒醚/硫醚催化的烯烃不对称亲电硫化反应中的研究进展, 并对该领域的发展进行展望.

关键词 有机催化; 手性双官能硒醚/硫醚催化; 不对称催化; 烯烃双官能团化; 手性硫化物

Chiral Bifunctional Chalcogenide-Catalyzed Enantioselective Electrophilic Thiofunctionalization of Alkenes

Jiang, Quanbin Zhao, Xiaodan*

(Institute of Organic Chemistry & Key Laboratory of Bioinorganic and Synthetic Chemistry of Ministry of Education, School of Chemistry, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275)

Abstract Chiral organosulfur compounds have a wide range of applications in the fields of medicinal chemistry and asymmetric synthesis. The development of new methods for the preparation of these compounds is an important task in organic synthetic chemistry. Enantioselective electrophilic thiolation of alkenes has emerged as a straightforward pathway for the synthesis of chiral sulfides. By this fashion, both the thio group and another valuable functional group can be introduced simultaneously into the parent alkene molecules. We designed and synthesized a series of chiral bifunctional chalcogenide catalysts and successfully applied them to intra- and inter-molecular enantioselective trifluoromethylthiolation, alkylthiolation, arylthiolation of different kinds of alkenes. A variety of chiral sulfides were obtained with high enantioselectivities. The recent advances in chiral bifunctional chalcogenide catalyzed enantioselective thiofunctionalization of alkenes developed by our group are summarized, and the prospect of this field is also discussed.

Keywords organocatalysis; chiral bifunctional chalcogenide catalysis; asymmetric catalysis; alkene difunctionalization; chiral sulfide

含硫基团是一类重要的结构单元, 广泛存在于天然产物、药物和生物活性分子中^[1]. 例如含三氟甲硫基的化合物头孢菌素头孢三氟唑(Cefazafur)、抗球虫药物妥曲珠利(Toltrazuril)和抗高血压药氯沙坦(Losartan analogue)是生物活性分子^[2], 含烷硫基和芳硫基的化合物抗胃酸药物埃索美拉唑(Nexium)、抗菌药物青霉素G(Penicillin G)和细胞色素 P450 亚酶(Leukotrine)是重要的药物和生物活性分子^[1]. 此外, 含硫化合物还是重要

的有机合成中间体和配体, 在催化合成中有着广泛的应用^[3]. 由于含硫化合物的重要性, 发展其高效快捷的合成方法成了合成化学长期的研究方向. 近二十年来, 大量的研究工作聚焦在手性含硫化合物的合成^[4-8]. 但是已发展的方法仍然不能满足合成的需求, 无法有效构建某些手性的硫化物.

烯烃的不对称亲电双官能团化可以在温和的条件下进行, 官能团兼容性好, 且能够在烯烃的双键上同时

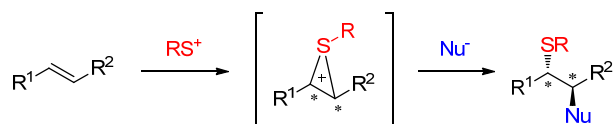
* Corresponding author. E-mail: zhaoxd3@mail.sysu.edu.cn

Received October 5, 2020; revised November 3, 2020; published online December 4, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21901261, 21772239), the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2018M633207) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. 20lgzd21, 20lgpy81).

国家自然科学基金(Nos. 21901261, 21772239)、中国博士后科学基金(No. 2018M633207)和中央高校基本科研业务费(Nos. 20lgzd21, 20lgpy81)资助项目.

引入两种不同的基团达到快速构建含多官能团化合物的目的^[9]。基于此, 烯烃的亲电硫化官能化反应成为合成手性含硫化合物的一种理想途径^[10-13]。对于这种反应, 一般情况下, 烯烃与亲电硫试剂在手性环境下反应形成手性硫鎓离子中间体, 随后受到亲核试剂的进攻生成双官能团化的目标产物(Scheme 1)。因此, 开发高效的手性催化剂并将其应用于构建手性硫鎓离子成为实现烯烃不对称亲电硫化反应的关键。近十年来, Denmark 课题组^[10b,13]发展了基于(1,1'-联萘)-2,2'-二胺骨架的手性 Lewis 碱硒化磷酰胺催化剂, 并成功将其应用在不同烯烃的对映选择性亲电芳基硫化反应中(图 1)。虽然这类催化剂在烯烃的不对称芳基硫化反应中取得了良好成效, 但是开发其他类型的催化剂仍具有迫切性。一方面这类基于联萘胺骨架的催化剂是单官能的催化剂, 仅依靠空间位阻控制反应对映选择性; 其次这类催化剂的联萘胺骨架结构已经确定, 进一步修饰较为困难, 以致烯烃底物的适应范围受到限制; 再次这类催化剂上作为 Lewis 碱中心的硒原子通过双键与磷原子相连, 导致硒中心较为富电子, 与 ArS^+ 作用形成的中间体具有反应性, 但是与更高活性的 CF_3S^+ 或其他的 alkylS^+ 作用形成的中间体反应活性大大降低, 不能有效生成相应的目标产物; 另外, 由于硒与磷原子通过双键连接, 改善硒中心的碱性困难。



图式 1 烯烃的不对称亲电硫化反应

Scheme 1 Enantioselective electrophilic thiolation of alkenes

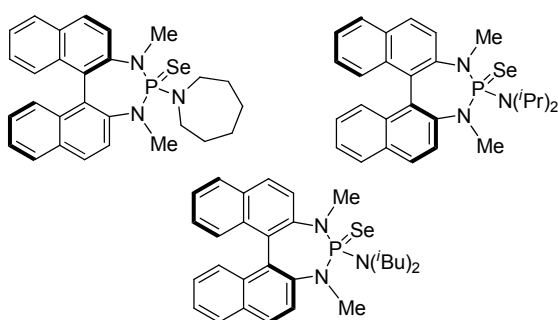
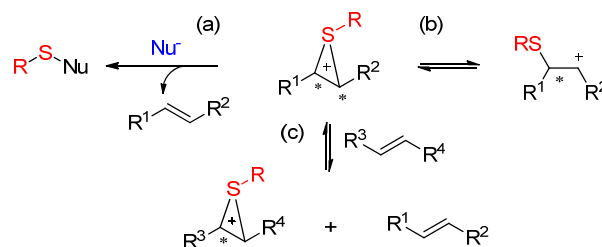


图 1 基于(1,1'-联萘)-2,2'-二胺骨架的手性 Lewis 碱硒化磷酰胺催化剂

Figure 1 Chiral Lewis basic selenophosphoramidate catalyst based on 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diamine (BINAM) backbone

由于催化体系和催化剂的缺乏, 高效实现烯烃的不对称亲电三氟甲磺化、烷基磺化和分子间的硫化反应面临巨大的挑战。其主要原因在于反应中形成的手性硫鎓离子关键中间体能够发生消旋化, 导致消旋化的原因可

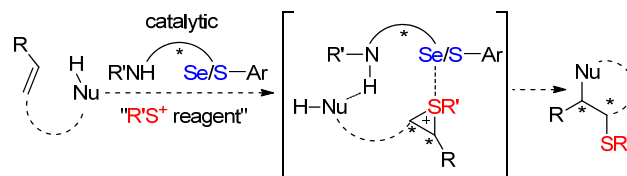
以归纳为三点(Scheme 2)^[7b,14]。(a)手性硫鎓离子中间体受到亲核基团进攻, 反应位点是硫原子而非碳原子从而导致手性硫鎓离子分解; (b)手性硫鎓离子中间体不够稳定, 特别是当 R 是强的吸电子基团时, 硫鎓离子中碳硫键会发生断裂形成碳正离子而发生消旋; (c)硫鎓离子中间体可能发生“烯烃-烯烃”交换从而导致消旋化。



图式 2 手性硫鎓离子中间体消旋化方式

Scheme 2 Racemization pathways of chiral thiiranium ion intermediates

为了克服可能产生的消旋化问题, 本课题组^[10]提出了手性双官能硒醚/硫醚 Lewis 碱催化剂绑定的策略, 也就是双官能催化剂的硒/硫原子可以捕获三氟甲磺基/烷基磺基/芳基磺基正离子, 催化剂的另外一部分作为氢键的给体与底物作用, 从而有效构建手性硫鎓离子, 也能够起到稳定硫鎓离子作用减少消旋化, 进而提升反应的反应性和对映选择性(Scheme 3)。所设计的催化剂相对于适用于芳基硫化反应的基于联萘胺骨架的手性单官能硒化磷酰胺催化剂可能有着更大的潜力^[10b,13]。

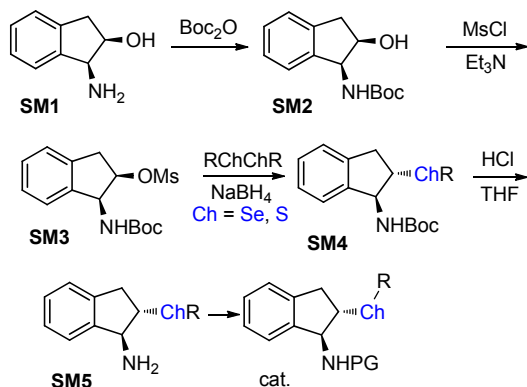


图式 3 手性双官能硒醚/硫醚催化剂绑定策略

Scheme 3 Binding strategy of chiral bifunctional chalcogenide catalyst

基于这样的设想, 本课题组设计并合成了一系列基于茛萘骨架的手性双官能硒醚/硫醚化合物作为催化剂。合成方法不复杂, 操作简单, 即采用商业可得、廉价的手性氨基茛萘醇 **SM1** 作为起始原料, Boc 保护氨基生成 **SM2**, 甲基磺酰基(Ms)保护羟基得到 **SM3**, 通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 将 Ms 转化为 ChR ($\text{Ch}=\text{Se}, \text{S}$) 生成 **SM4**, 在酸性条件下脱 Boc 得到 **SM5**, 再将氨基用三氟甲磺酰基(Tf)、Ms、对甲苯磺酰基(Ts)或者对硝基苯磺酰基(Ns)等保护生成双官能硒醚/硫醚催化剂(Scheme 4)。通过改变 NH 基团上的保护基和硒/硫原子上的取代基, 能够构建一个丰富的双官能硒醚/硫醚催化剂库, 代表性的催化剂

如图 2 所示. 其中, 与硒/硫原子相连的基团变化多样, 对改善催化剂的电子性质和空间效应起到很好地帮助. 将这类催化剂应用在各类烯烃的不对称亲电硫化官能化反应特别是难以实现的三氟甲硫基和烷硫基化反应时, 取得了很好的结果. 在本文中, 将总结本课题组近年来在手性双官能硒硫醚催化的烯烃不对称三氟甲硫基、烷硫基和芳硫基化反应中的研究进展.



图式 4 合成手性双官能手性硒硫醚催化剂

Scheme 4 Synthesis of chiral bifunctional chalcogenide catalyst

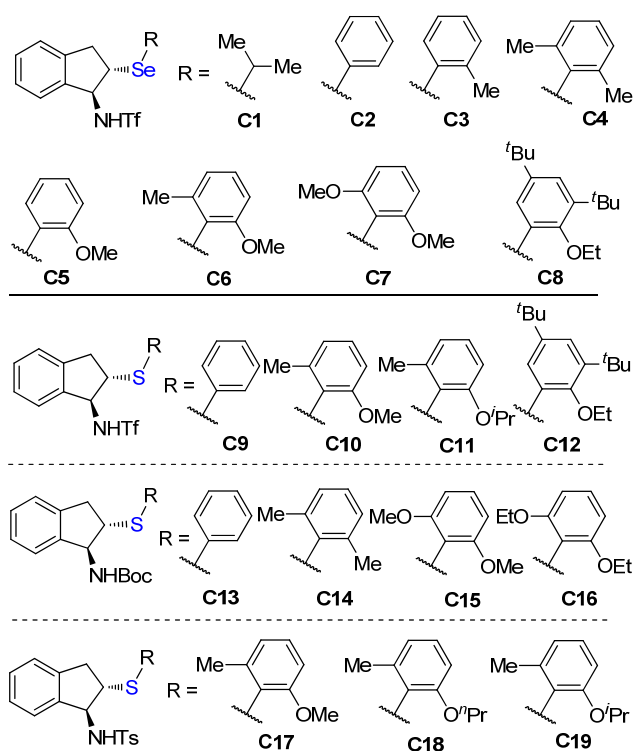


图 2 手性双官能硒硫醚/硫醚催化剂

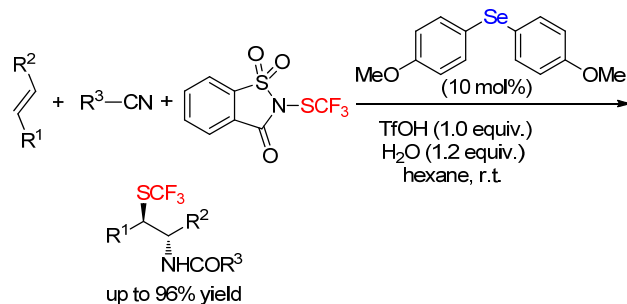
Figure 2 Chiral bifunctional chalcogenide catalyst

1 手性双官能硫族化合物催化的烯烃不对称亲电三氟甲硫基化反应

在分子中引入含氟基团可以改变其物理、化学性质

和生物活性^[15]. 含氟化合物已经在医学、农业和材料领域得到越来越广泛的应用. 目前约有 20% 的医药和 30% 的农药为含氟化合物^[16]. 作为特殊的含硫基团, 三氟甲硫基(SCF₃)也可以看作是特殊的含氟基团, 相比于其他含氟基团而言, 它具有极其突出的亲脂性和电负性, 在改善药物分子的生物相容性以及提高生物活性方面有着重要的应用价值^[17]. 因此, 合成含三氟甲硫基的化合物受到化学家的广泛关注, 发展了大量有效的方法向分子中引入三氟甲硫基^[18]. 但利用烯烃作为底物有效地构建含三氟甲硫基的化合物并没有得到充分发展, 特别是烯烃的不对称三氟甲硫基化反应依然是巨大的挑战^[19].

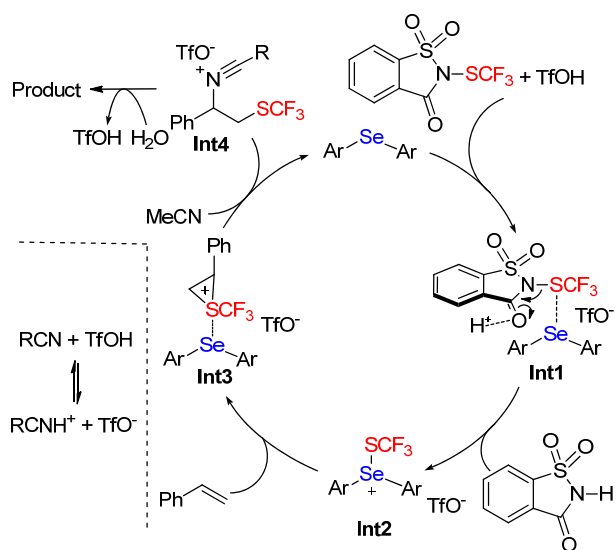
本课题组^[20]对烯烃的不对称三氟甲硫基化反应的研究源自于非手性硫族化合物能够催化烯烃的三氟甲硫基化反应的发现. 我们首次发现利用硫族化合物能够活化 N—SCF₃ 键, 通过单硒醚作为催化剂能够实现烯烃的三氟甲硫基化反应. 在反应中, 以非活化烯烃为底物, 腈类化合物作为胺源, N-三氟甲硫基邻苯甲酰磺酰亚胺作为三氟甲硫基试剂, 在等物质的量的质子酸存在的条件下发生分子间的三氟甲硫基化胺化反应(Scheme 5). 该反应底物范围广泛, 适用于多种类型的取代烯烃. 以羧酸为亲核试剂, 同样可以生成相应的三氟甲硫基化酯化产物. 值得提及的是, 利用 Ph₃P=Se 作为催化剂应用于模板底物时, 仅以 5% 的产率生成目标产物.



图式 5 单硒醚催化的烯烃三氟甲硫基化反应

Scheme 5 Selenide catalyzed trifluoromethylthioamination of alkenes

根据 Lewis 碱活化 Lewis 酸的理论^[21]和控制实验结果, 提出了相应的反应机理(Scheme 6). 首先, 在酸的协助下, 二芳基单硒醚和三氟甲硫基试剂作用经过过渡态 **Int1** 生成离子复合物 **Int2** 和糖精. 离子复合物 **Int2** 在活性上高于原来的三氟甲硫基试剂, 能够快速与双键反应生成硫鎓离子中间体 **Int3**, 随后 **Int3** 受到腈类化合物从反面的进攻生成 **Int4**, 水解后得到相应的 Ritter-type 三氟甲硫基化产物. 催化循环中, 复合物 **Int2** 的产生是反应能否继续进行的重要步骤, 因此硒醚对三氟甲硫基试剂的活化十分重要.



图式 6 单硒醚催化的烯烃三氟甲硫胺化的反应机理

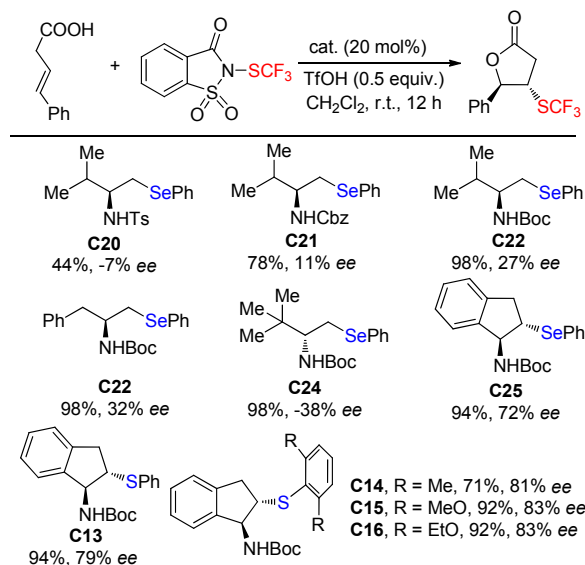
Scheme 6 Proposed mechanism of selenide catalyzed trifluoromethylthioamination of alkenes

本课题组设想如果采用手性硒醚/硫醚化合物作为 Lewis 碱催化剂, 那么复合物 **Int2** 与烯烃作用时, 可能会形成手性的硫鎓离子中间体, 进而受亲核试剂的进攻就会生成手性产物。从而发展出了如图 2 所示的一系列基于茛骨架的手性硒醚/硫醚双官能催化剂。

1.1 手性硫醚催化的烯烃不对称三氟甲硫内酯化反应

以反式 4-苯基-3-丁烯酸为模板底物, *N*-三氟甲硫基邻苯二甲酰磺酰亚胺为三氟甲硫基试剂, 以期在手性硒醚/硫醚催化剂的作用下生成手性的三氟甲硫基化内酯化产物。研究中发现^[22], 使用基于氨基酸骨架的双官能手性硒醚催化剂仅能获得较低的对映选择性, 其中 Boc 保护的催化剂可以取得相对较好的结果。使用基于茛骨架的双官能硒醚/硫醚催化剂可以大幅度提高反应的对映选择性。相比硒醚催化剂, 类似的硫醚催化剂的效果更好。增大硫醚催化剂的空间位阻可以提高反应的对映选择性但产率有所降低。将富电子基团引入硫醚催化剂中可以提高产物的产率, 因而 **C15** 和 **C16** 取得最好的结果。当硫醚 **C15** 的胺基没有 Boc 保护时, 其催化效果与 **C15** 和 **C16** 相同, 产物的产率和对映选择性均保持不变 (Scheme 7)。进一步优化反应条件, 使用活性更高的 *N*-三氟甲硫基双苯磺酰亚胺[(PhSO₂)₂N-SCF₃]作为三氟甲硫基试剂时, 将反应降温至 0 °C, 能够得到最好的结果 (分离产率 85%, 90% ee)。

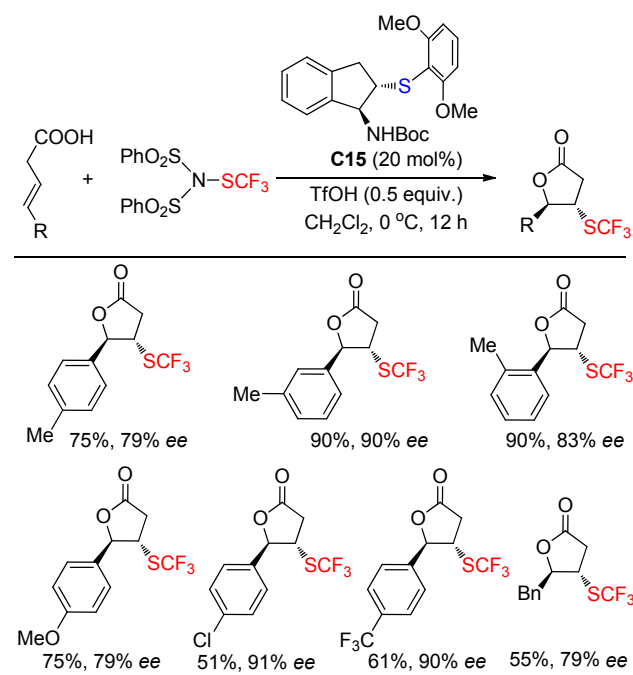
在最优反应条件下, 对底物的适用范围进行了考察。一系列不同取代的反式 4-芳基-3-丁烯酸能以较高的产率、大于 99 : 1 的 *dr* 值和 79%~91% 的 *ee* 值生成三氟甲硫内酯化产物。当在芳基的对位引入烷基取代基时, 能获得高的产率和对映选择性。邻位有位阻的羧酸



图式 7 手性双官能硒醚/硫醚催化剂的筛选

Scheme 7 Screening of chiral bifunctional chalcogenide catalysts

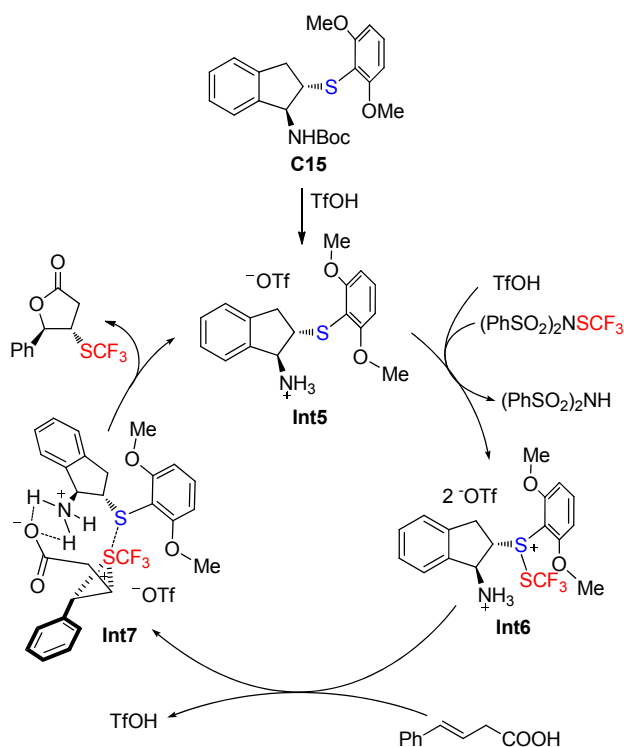
底物获得的产物对映选择性略低。芳环上带有供电子基团例如甲氧基不影响反应的产率, 但对对映选择性有影响。向芳环的对位引入吸电子基团, 反应只能得到中等及以上的产率, 但对映选择性几乎不受影响。苄基底物能以 55% 的产率和 79% 的对映选择性生成目标产物。然而, 以富电子杂环或者长链烷基取代的烯基酸为底物时, 反应的对映选择性明显下降 (Scheme 8)。



图式 8 烯烃不对称三氟甲硫内酯化反应

Scheme 8 Enantioselective trifluoromethylthiolating lactonization of alkenes

可能的反应机理如 Scheme 9 所示. 首先, Boc 基团保护的催化剂 **C15** 在三氟甲磺酸的作用下转化成离子盐 **Int5**, 同时三氟甲磺酸的协助下三氟甲硫基试剂与离子盐 **Int5** 作用生成阳离子复合物 **Int6**. **Int6** 与体系中的烯烃结合形成三氟甲硫基鎓离子中间体 **Int7**, 其中羧酸与催化剂上的胺基通过氢键作用相互绑定. 最后羧酸上的氧原子进攻鎓离子部分产生目标产物并释放出离子盐 **Int5**. 在这个转化中, 底物羧酸与催化剂离子盐 **Int5** 通过氢键绑定对实现反应的手性控制起到了重要作用.

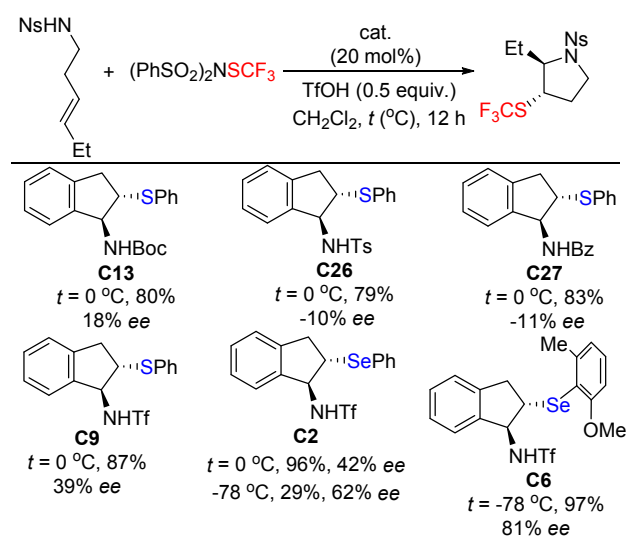


图式 9 烯炔不对称三氟甲硫内酯化反应可能的机理
Scheme 9 Proposed mechanism of enantioselective trifluoromethylthiolating lactonization of alkenes

1.2 手性硒醚催化的烯炔不对称三氟甲硫胺化反应

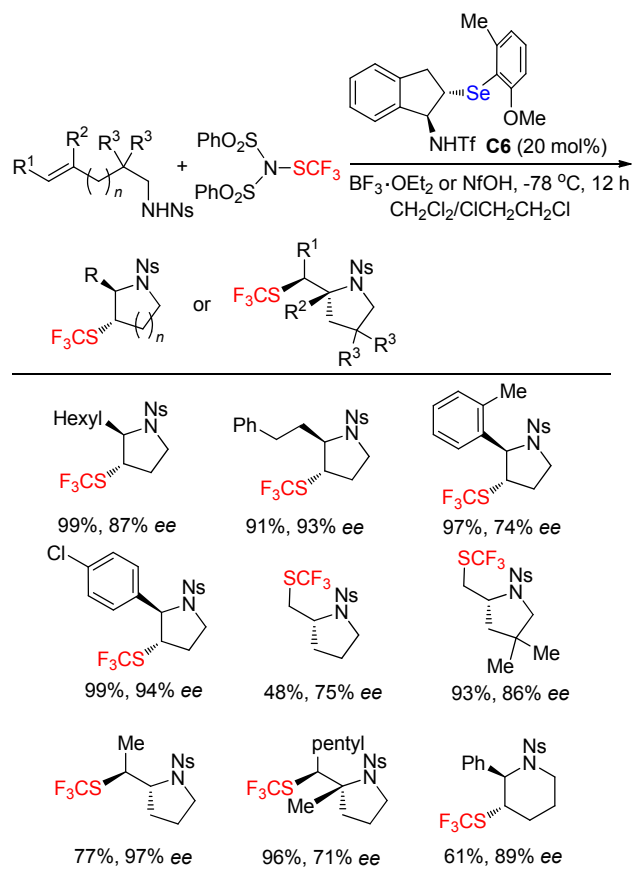
根据手性硫醚催化的烯炔不对称三氟甲硫内酯化反应的研究结果, 脂肪族烯炔的不对称三氟甲硫胺化反应生成高对映选择性的目标产物是困难的. 例如在对硝基苯磺酰基保护的脂肪族烯基胺的不对称三氟甲硫胺化反应中, 手性硫醚 **C13** 催化生成的产物 *ee* 值仅有 18% (Scheme 10)^[23]. 因此有必要发展更加高效的手性硒醚/硫醚催化剂, 拓展烯炔不对称三氟甲硫胺化反应的范围. 本课题组尝试了各种基于氮保护基[Boc, Ts, 苯甲酰基(Bz), Tf]的硫醚催化剂, 研究中发现基于强氢键给体基团 NHTf 的硫醚催化剂 **C9** 能使脂肪族烯基胺的不对称三氟甲硫胺化产物的 *ee* 值达到 39%, 并且反应性相比利用 Boc、Ts、Bz 保护的催化剂也略提高. 在 0 °C

时, 相应的硒醚催化剂 **C2** 的催化效果比硫醚催化剂 **C9** 更好. 降低温度, 该催化剂仍然表现出优越的催化活性, 甚至在 -78 °C 的温度下, **C2** 也能催化反应的进行, 以 29% 的产率和 62% 的 *ee* 值生成目标产物. 通过筛选了一系列基于 NHTf 的硒醚催化剂, 发现一边甲基一边甲氧基取代的催化剂 **C6** 表现出良好的催化效果, 不仅能实现底物的定量转化, *ee* 值也可提升到 81%. 继续优化反应条件, 以 1.0 equiv. 三氟化硼乙醚络合物(BF₃•Et₂O)为酸添加剂, CH₂Cl₂/ClCH₂CH₂Cl 为混合溶剂, 以 96% 的产率和 89% 的 *ee* 值生成目标产物.



图式 10 条件筛选
Scheme 10 Screening of conditions

当将模板底物中的乙基换成其它烷基基团时, 能够以优秀的对映体选择性生成相应的目标产物 (Scheme 11). 芳基烯炔也可以在反应体系中实现不对称转化, 除了 2-甲基苯基取代的烯炔外, 其余底物全部以大于 90% 的对映体选择性生成目标产物. 当芳环上带有吸电子基团时, 需要将温度提升至 -60 °C 才能高产率地得到目标产物. 顺式烯炔为底物时, 反应效果不佳. 当使用末端烯炔为反应底物时, 只以 48% 的产率分离到产物, *ee* 值只有 75%. 使用偕二甲基取代的底物时, 由于 Thorpe-Ingold 效应, 能够高产率和高对映选择性地生成相应的目标产物. 使用具有 *endo/exo* 环化选择性的底物时, 需要将 BF₃•Et₂O 的用量增加到 5 equiv., 主要生成 *exo* 环化产物, 产物产率达到 77%~90%, 对映选择性达到 94%~97% 的 *ee* 值. 三取代烯炔也能在这个反应中以良好的对映选择性生成相应的三氟甲硫基取代的四氢吡咯衍生物. 另外, 当将连接双键的烷基替换成芳基基团时, 依靠底物电子效应的控制, 以 61% 的产率和 89% 的 *ee* 值生成 *endo* 环化产物六氢吡啶衍生物.



图式 11 烯烃不对称三氟甲硫胺化反应

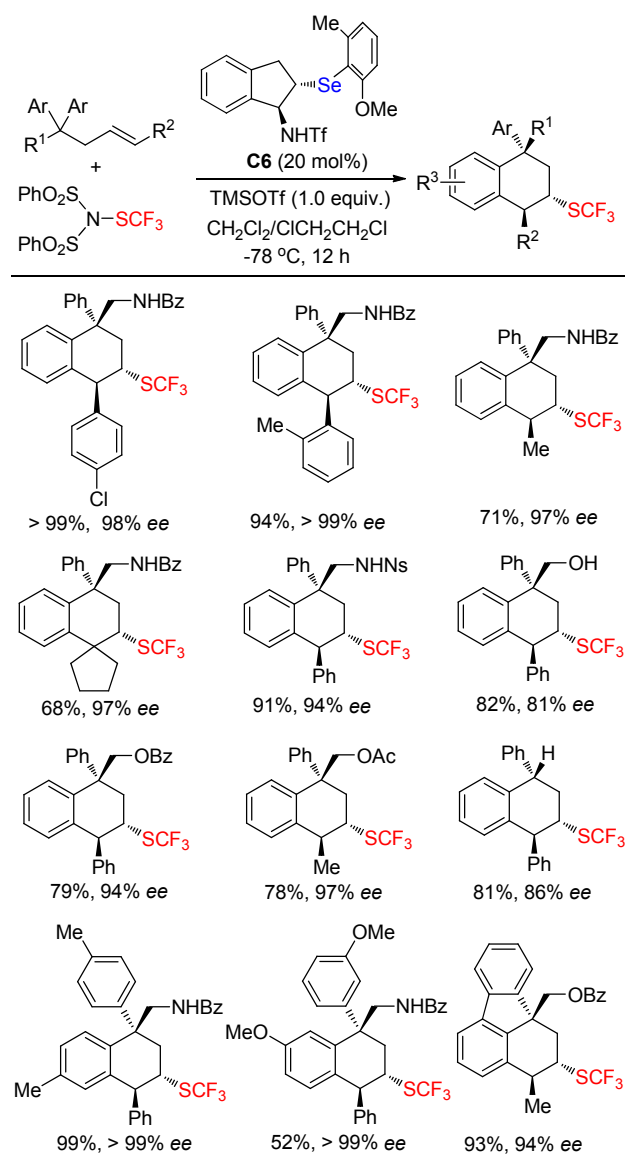
Scheme 11 Enantioselective CF₃S aminocyclization of alkenes

1.3 手性硒醚催化的烯烃不对称三氟甲硫基化/去对称化反应

去对称化策略能够避免在潜手中心碳原子上形成新的化学键而构建手性中心, 特别是通过这种策略可以构建具有挑战性的全碳连接的季碳手性中心^[24], 近年来受到越来越多的关注. 将去对称化策略和烯烃的亲电三氟甲硫基化反应结合起来, 能够产生含有多个手性中心的手性化合物, 甚至全碳连接的季碳手性中心.

当利用偕二芳基烯基酰胺作为底物, 手性硒醚 **C6** 作为催化剂, 三氟甲硫基化/去对称化反应能够顺利进行 (Scheme 12). 在这种转化中, (PhSO₂)₂N-SCF₃ 作为三氟甲硫基试剂, 三氟甲磺酸三甲基硅酯 (TMSOTf) 作为酸添加剂, 能够生成一系列三氟甲硫基化并且具有三个手性中心的四氢萘衍生物, 其中一个手性中心为全碳连接的季碳手性中心^[25]. 双键与不同的芳基或烷基相连时, 反应均能够顺利进行, 以良好的产率 (68%~99%) 和优秀的对映选择性 (92%~99% ee) 生成目标产物. 以各种偕二芳基取代的烯基酰胺作为底物时, 反应都能够很好地进行, 生成目标产物的 ee 值甚至大于 99%. 通过这种方式, 含苄骨架的底物也能很好地转化为相应的手性化合物. 值得注意的是, 对于这种反应, 底物上的芳

环充当分子内的亲核试剂, 方便进攻实时形成的三氟甲硫鎓离子部分, 达到去对称化的目的. 底物上的苯甲酰胺基团也是重要的, 能够作为氢键的给体, 通过一种阴离子桥与催化剂绑定, 有利于对映和非对映选择性的提高. 然而, 这种苯甲酰胺基团也不是必须的, 将这种基团置换成没有氢键给体的酯基基团时, 反应同样能够顺利进行, 且生成的目标产物的对映选择性同样能够达到 94% ee 以上, 甚至置换成氢原子时, 产物的对映选择性也能够达到 86% ee. 这种良好的效果引起很大的思考, 也提出一种阴离子仅绑定催化剂达到控制对映选择性的方式.

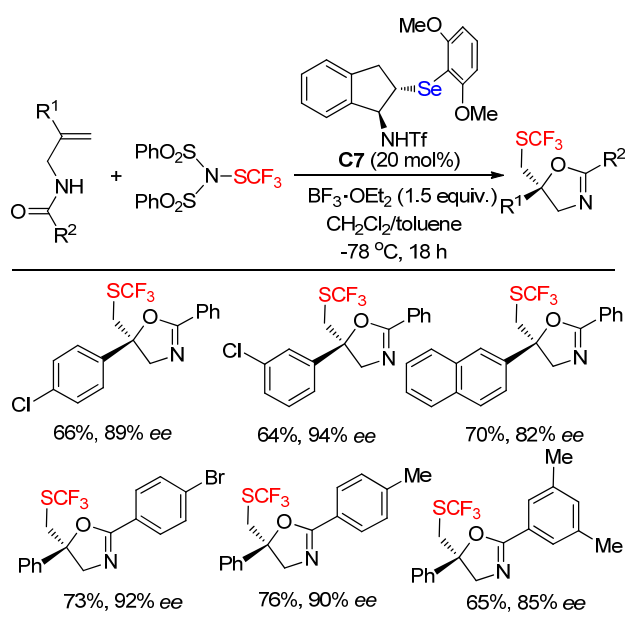


图式 12 手性硒醚催化的偕二芳基烯烃不对称三氟甲硫基化/去对称化反应

Scheme 12 Chiral selenide catalyzed enantioselective trifluoromethylthiolation/desymmetrization of *gem*-diaryl-tethered alkenes

1.4 手性硒醚催化的 *N*-烯丙基酰胺不对称三氟甲磺基化反应

噁唑啉结构存在于很多生物活性分子和手性配体中^[26], 烯烃的亲电环化反应是构建噁唑啉衍生物的有效途径^[27-29]. 手性硒醚催化的亲电三氟甲磺基化反应也能够构建手性的噁唑啉衍生物(Scheme 13)^[30]. 以手性硒醚 **C7** 作为催化剂, $(\text{PhSO}_2)_2\text{NSCF}_3$ 作为三氟甲磺基试剂, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 作为酸添加剂, *N*-烯丙基酰胺能够顺利转化为手性 2,5-二取代噁唑啉. 产物产率好, 对映选择性优良. 在其他的烯烃的不对称三氟甲磺基化反应中, 通常以 1,2-二取代的烯烃作为底物, 而这种转化中, 底物拓展到 1,1-二取代的烯烃, 是一种良好的补充.



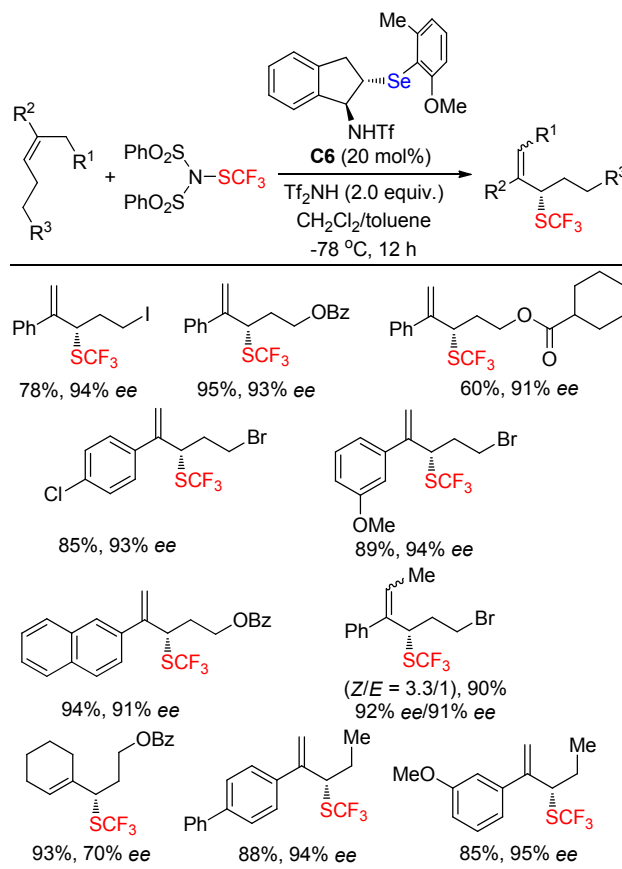
图式 13 硒醚催化的 *N*-烯丙基酰胺不对称三氟甲磺基化反应
Scheme 13 Selenide-catalyzed enantioselective trifluoromethylthiolation of *N*-allylamides

1.5 手性硒醚催化的烯烃不对称三氟甲磺基化/烯丙基化和分子间双官能化反应

手性硒醚/硫醚作为催化剂成功实现了不同种类烯烃的不对称三氟甲磺基化反应, 但是这些反应存在一些局限: (i)底物中一般需要氢键给体或受体, 使得催化剂可以通过氢键作用与底物结合提升反应的对映选择性; (ii)反应类型集中在烯烃的分子内环化反应, 相应的不对称分子间反应报道少且实现困难. 因此发展适用于不含绑定基团烯烃的分子间不对称三氟甲磺基化官能化反应具有重要意义.

研究中发现, 以手性硒醚 **C6** 作为催化剂, $(\text{PhSO}_2)_2\text{NSCF}_3$ 作为三氟甲磺基试剂, 双三氟甲磺基磺酰亚胺(Tf_2NH)作为酸添加剂, 无外加亲核试剂时, 三取代烯烃发生烯丙位质子消除生成手性烯丙位三氟甲磺基

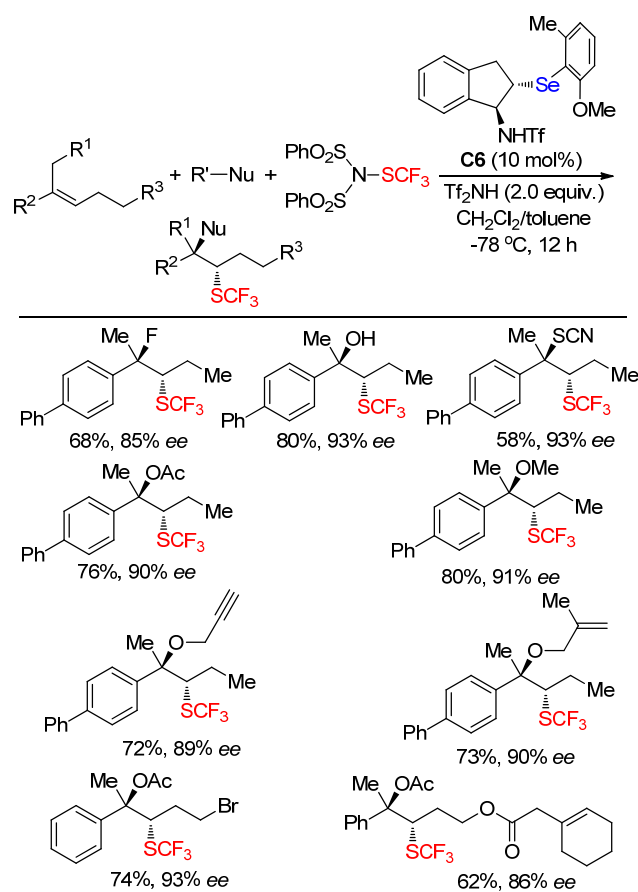
化产物(Scheme 14)^[31]. 烯烃底物可以不含绑定基团. 烯烃底物上含有不同官能团如溴、氯、碘或者酯基时, 反应并没有受到影响, 目标产物的产率较高, 对映选择性优良. 变换连接双键的芳基取代基时, 烯烃均能够顺利生成相应的手性目标产物. 当以 1-乙基-1-苯基取代的烯烃作为底物时, 得到的产物含有顺反异构体, 不过异构体均有高的对映选择性. 对于这种反应, 可能由于底物空间位阻的原因, 脂肪族环与双键相连的底物生成产物的对映选择性偏低. 该方法还可以拓展到纯碳氢化合物, 生成的产物产率高, 对映选择性优秀. 此外, 当催化剂 **C6** 用量降至 0.5 mol% 的条件下进行克级规模的反应时, 产物的产率和对映选择性几乎保持不变.



图式 14 手性硒醚催化的烯烃不对称烯丙基三氟甲磺基化反应
Scheme 14 Chiral selenide catalyzed enantioselective allylic trifluoromethylthiolation of alkenes

以三取代烯烃为底物, 在相似条件下, 有外加亲核试剂时, 例如加入三乙胺三氢氟酸盐、水、三甲硅烷基异氰酸酯(TMSNCS)、醋酸、甲醇、炔丙醇或甲基烯丙醇, 亲电反应生成的是双官能团化的手性产物, 产率从中等到优良, 对映选择性最高达到 93% ee (Scheme 15).

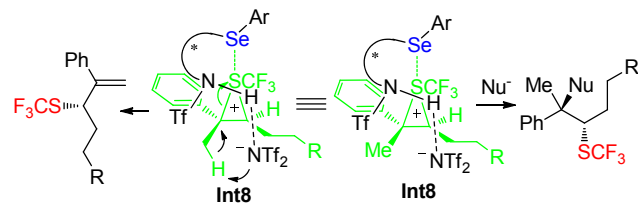
同样地, 反应具有良好的官能团容忍性, 卤原子、碳碳双键和叁键等官能团在反应中并没有受到影响.



图式 15 烯烃分子间三氟甲硫基化官能团化反应

Scheme 15 Intermolecular enantioselective trifluoromethylthiolation of alkenes

在上述的烯丙基反应和双官能团化反应中, 底物上不需要任何的绑定基团, 仍然以高的对映选择性生成目标产物. 由这些结果推测, 这种三取代的烯烃形成的硫鎓离子中间体相对稳定, 有利于对映选择性的控制 (Scheme 16). 另外, 根据以前的研究和理论计算^[25], 阴离子可能与催化剂绑定, 正因为这种绑定可以调节手性环境, 因而提高了反应的对映选择性.



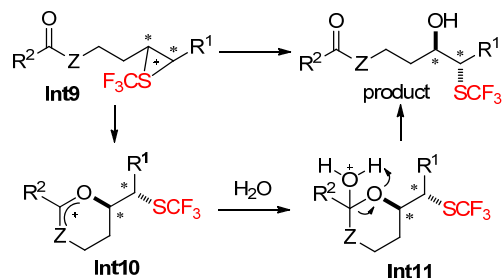
图式 16 手性硒醚催化的烯烃不对称烯丙基化和分子间双官能团化反应可能的途径

Scheme 16 Possible pathways of chiral selenide-catalyzed enantioselective allylic reaction and intermolecular difunctionalization of alkenes

1.6 通过邻基协助实现手性硒醚催化的脂肪族内烯烃高区域和对映选择性氧三氟甲硫基化反应

对于普通的 1,2-二取代烯烃, 由于其形成的硫鎓离

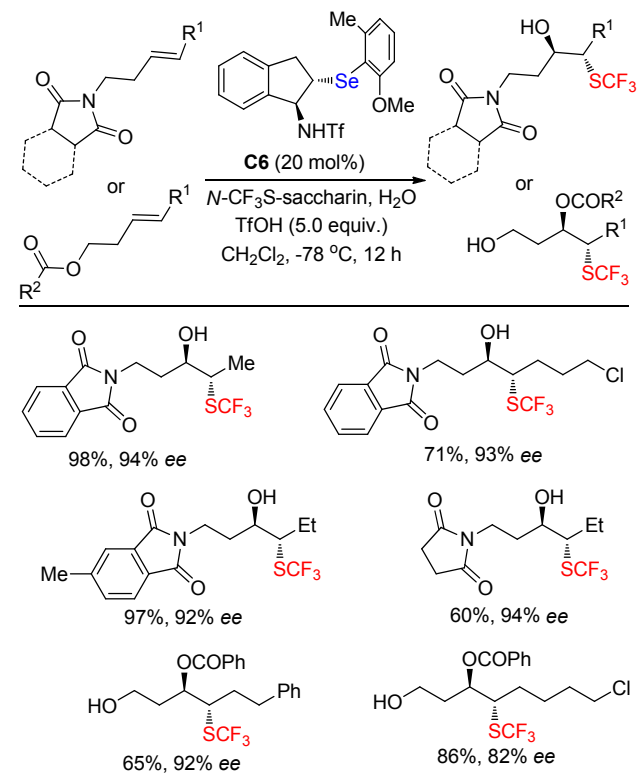
子不够稳定, 不容易发生上述的分子间双官能团化反应. 但可以通过一种邻基协助的方式来实现形式上分子间的双官能团化反应^[32]. 例如烯烃底物上含有酰胺基或者酯基基团时, 形成硫鎓离子中间体 **Int9** 后, 鎓离子单元被底物上的含氧基团进攻, 形成六元环中间体 **Int10**, 然后水解脱质子生成双官能团化的羟基化三氟甲硫基化产物 (Scheme 17).



图式 17 邻基协助的烯烃双官能团的机理假设

Scheme 17 Mechanistic hypothesis of difunctionalization of alkenes by neighboring group assistance

通过这种方法能够实现含有邻苯二甲酰亚胺官能团的 1,2-二取代烯烃的不对称羟基化三氟甲硫基化反应 (Scheme 18). 反应中, 以手性硒醚 **C6** 作为催化剂, *N*-三氟甲硫基邻苯二甲酰磺酰亚胺作为三氟甲硫基试剂,



图式 18 脂肪族内烯烃高区域和对映选择性氧三氟甲硫基化反应

Scheme 18 Regio- and enantio-selective oxytrifluoromethylthiolation of aliphatic internal alkenes

$\text{ Tf}_2\text{NH}$ 作为酸添加剂, 在 6 equiv. H_2O 存在下, 高区域和对映、非对映选择性地生成羟基化三氟甲磺基化产物. 该反应兼容氯等基团, 采用丁二酰亚胺官能化的烯烃作为底物时, 也能够顺利生成相应的手性产物. 特别有意思的是, 当利用含有酯基的 1,2-二取代烯烃作为底物时, 在相同条件下, 反应生成末端含有羟基的三氟甲磺基化酯化产物. 反应中, 芳酰基发生了迁移且同时形成三个不同的官能团. 为了验证这些反应中产物上羟基的来源, 进行了 ^{18}O 标记的控制实验. 在含有酯基烯烃的反应中, 加入 H_2^{18}O , 生成的是 ^{18}O 标记的产物, 但将其水解后生成的确是不含 ^{18}O 的二醇化合物. 控制实验说明产物中的羟基来自辅助基团而不是外加的水.

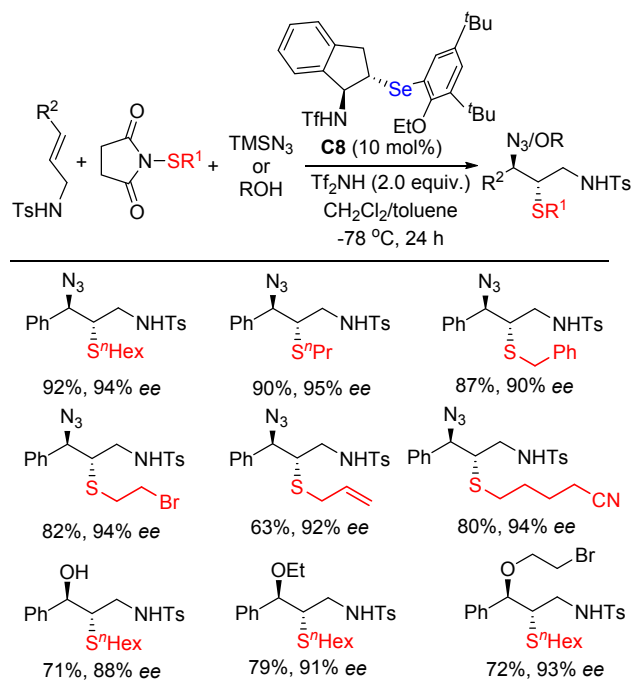
2 手性硒醚催化的烯烃不对称亲电烷硫基化和芳硫基化反应

手性的硒醚/硫醚在烯烃的不对称三氟甲磺基化反应中表现出优良的催化效果. 这些催化剂是否也可以应用于烯烃的不对称长链烷基化中? 由于三氟甲基与硫原子相连, 烯烃与三氟甲磺基正离子形成的鎓离子活性相对较高, 而长链烷基与烯烃形成的硫鎓离子活性有较大区别, 因为硫原子与普通的烷基相连, 即使与芳基硫鎓离子相比也有较大区别. 不仅反应活性不同而且空间位阻也不同, 因此实现亲电的不对称烷硫基化反应有很大的挑战性, 几乎没有相关报道. 然而, 基于茛苕骨架的手性硫属化合物催化剂提供了很大的机会, 因为通过调节与硒/硫相连芳环上的取代基可以改变硒/硫中心的碱性和空间位阻, 为控制长链烷硫基正离子提供了机会.

考虑到叠氮基团的重要性^[33], 选用叠氮基三甲基硅烷(TMSN_3)作为亲核试剂进行研究^[34]. 以对甲苯磺酰保护的烯丙基胺作为底物和基于丁二酰亚胺的亲电硫基试剂作为第三组分, 通过对溶剂、酸和催化剂的筛选, 发现具有大位阻的手性硒醚 **C8** 作为催化剂, $\text{ Tf}_2\text{NH}$ 为酸添加剂, 在 CH_2Cl_2 /甲苯的混合溶剂中可以高效生成相应的目标产物(Scheme 19). 不同的亲电烷硫基试剂都能够高效地转化. 当在烷硫基试剂上引入不同的官能团如卤素、氰基和烯基等时, 反应并没有受到影响. 当以烷基取代烯丙基胺作底物时, 烷硫基化目标产物的对映选择性降低, 低于 80% *ee*. 值得注意的是, 在相似条件下, 醇和水也可以作为亲核试剂实现烯烃的双官能团化反应.

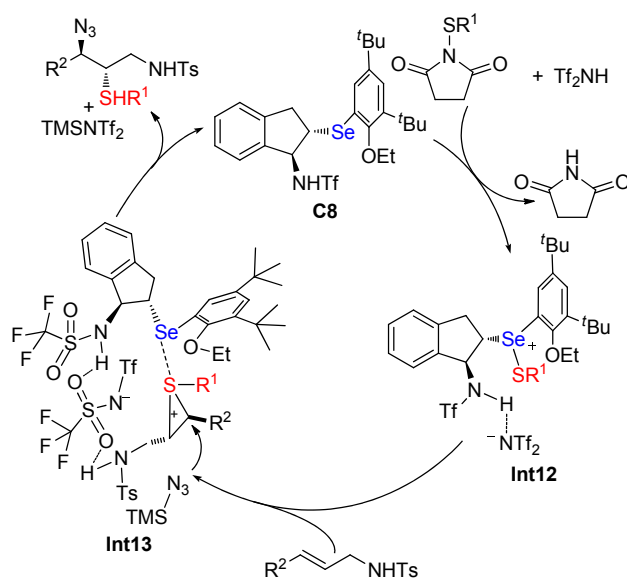
反应可能的机理如 Scheme 20 所示. 在 $\text{ Tf}_2\text{NH}$ 的协助下, 手性硒醚催化剂首先与亲电硫基试剂反应产生离子复合物 **Int12**, 它与烯烃作用形成硫鎓离子中间体 **Int13**, 这种中间体中含有一个阴离子桥, 这种桥连的结构对对映选择性的控制有大的帮助, 随后中间体 **Int13** 受到亲

核试剂的进攻生成目标产物.



图式 19 手性硒醚催化的 *N*-烯丙基磺酰胺不对称烷硫基化反应

Scheme 19 Chiral selenide catalyzed enantioselective alkylthiolation of *N*-allyl sulfonamides

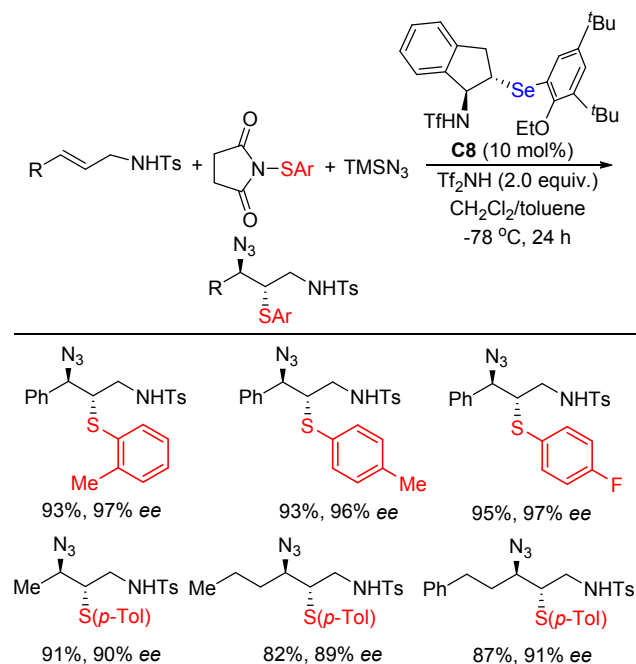


图式 20 不对称叠氮硫基化反应的反应机理

Scheme 20 Proposed mechanism of enantioselective azidothiolation

在烯丙基磺酰胺的不对称亲电烷硫基化反应的条件下, 将亲电的烷硫基化试剂置换成亲电的芳硫基化试剂^[13], 同样能够高产率和高对映选择性地生成相应的目标产物(Scheme 21). 产物最高的对映选择性甚至可以达到 97% *ee*. 这些结果表明, 基于茛苕骨架的手性硒

醚/硫醚催化剂具有较好的通用性。



图式 21 手性硒醚催化的 *N*-烯丙基磺酰胺不对称芳硫化反应

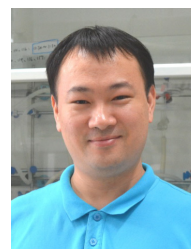
Scheme 21 Chiral selenide catalyzed enantioselective arylthiolation of *N*-allyl sulfonamides

3 结论与展望

本课题组设计、合成的一系列基于茛骨架的双官能手性硒醚/硫醚催化剂能够成功应用在不同类型烯烃的不对称三氟甲磺基化、烷磺基化和芳磺基化反应中。反应可以是分子内的，也可以是分子间的，生成的手性硫化物的对映选择性一般情况下都是优良。虽然取得了很好的进展，但是目前的体系仍然具有很大的发展空间，主要有以下几个方面。(1)发展的催化体系通常需要加入强酸作为添加剂活化亲电试剂，使得许多对酸敏感的底物不能很好地适用于这个反应体系。因此，解决酸添加剂的问题从而实现硒醚/硫醚单独催化亲电反应可以拓展底物的应用范围。(2)一些更活泼的硫正离子，如硫氰基正离子在目前的体系中不能较好地实现手性控制。(3)烯烃的底物范围仍然有限，例如末端烯烃的分子间反应对映选择性较低， α,β -不饱和羰基化合物等缺电子烯烃不能进行亲电硫化反应等。(4)目前，反应主要集中于烯烃的双官能团化反应研究，将这种体系应用到非烯烃的不对称转化从而构建手性化合物是需要拓展的研究方向。(5)手性硒醚和手性硫醚作为催化剂催化活性存在差别，根据目前的研究结果，对于活性较高的三氟甲磺基正离子参与的反应，在低温条件下，硒醚通常比硫醚催化剂的效果好，对于烷磺基和苯磺基正离子参与的

反应，硒醚和硫醚催化剂的差别不大，选择何种化合物作为催化剂，往往与烯烃底物有一定关系，目前还没有固定的规律，我们将在以后的工作中进一步总结和探索。另外，随着研究的不断深入，期待开发出来的反应能够应用到药物和天然产物的合成中，为合成化学添砖加瓦。

作者简介



姜权彬博士，2016 年在中国科学院大连化学物理研究所获得有机化学博士学位，导师余正坤研究员。现在中山大学化学学院博士后流动站从事博士后研究，合作导师赵晓丹教授。研究方向为烯烃的亲电转化。



赵晓丹教授，2007 年底在中国科学院大连化学物理研究所有机化学专业博士毕业，导师余正坤研究员，期间作为交换学生在加拿大渥太华大学 Howard Alper 课题组学习和从事研究工作一年。2008~2010 年在多伦多大学从事博士后研究，合作导师 Vy M. Dong 教授。2010~2013 年在美国科罗拉多州立大学 Tomislav Rovis 课题组从事博士后研究。2013 年入职中山大学化学学院，开始独立科研工作。研究方向为有机硫属化合物催化、不对称催化和有机氟化学。

References

- [1] (a) Parry, R. J. *Tetrahedron* **1983**, 39, 1215.
(b) Nudelman, A. *The Chemistry of Optically Active Sulfur Compounds*, Gordon and Breach, New York, **1984**.
(c) Anne, C.; Turcaud, S.; Quancard, J.; Teffo, F.; Meudal, H.; Fournié-Zaluski, M.-C.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4648.
(d) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, 87, 1348.
(e) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2832.
(f) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, 16, 1200.
(g) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top. Curr. Chem.* **2018**, 376, 5.
- [2] (a) Counts, G. W.; Gregory, D.; Zeleznik, D.; Turck, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, 11, 708.

- (b) Yagupolskii, L. M.; Maletina, I. I.; Petko, K. I.; Fedjuk, D. V.; Handrock, R.; Shavaran, S. S.; Klebanov, B. M.; Herzig, S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 87.
- (c) Pommier, P.; Keita, A.; Wessel-Robert, S.; Dellac, B.; Mundt, H. *C. Rev. Med. Vet.* **2003**, *154*, 41.
- [3] (a) Chatgililoglu, C.; Asmus, K. D. *Sulfur-Centered Reactive Intermediates in Chemistry and Biology*, Springer Verlag, New York, **1991**.
- (b) Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159.
- (c) Otocka, S.; Kwiatkowska, M.; Madalińska, L.; Kielbasiński, P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4147.
- [4] (a) Kondo, T.; Mitsudo, T.-A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205.
- (b) Clayden, J.; MacLellan, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 582.
- (c) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807.
- (d) Yu, J.-S.; Huang, H.-M.; Ding, P.-G.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5319.
- [5] (a) Pritzius, A. B.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3121.
- (b) Kennemur, J. L.; Kortman, G. D.; Hull, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11914.
- (c) Yang, X.-H.; Davison, R. T.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10443.
- (d) Yang, X.-H.; Davison, R.; Nie, S.-Z.; Cruz, F. A.; McGinnis, T. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3006.
- [6] (a) Liu, Y.; Sun, B.; Wang, B.; Wakem, M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 418.
- (b) Hui, Y.; Jiang, J.; Wang, W.; Chen, W.; Cai, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4290.
- (c) White J. D.; Shaw, S. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2200.
- (d) Yang, J.; Farley, A. J. M.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 606.
- (e) Formica, M.; Sorin, G.; Farley, A. J. M.; Díaz, J.; Paton, R. S.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6969.
- [7] (a) Zhao, G.-L.; Rios, R.; Vesely, J.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8468.
- (b) Denmark, S. E.; Vogler, T. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 11737.
- (c) Mizar, P.; Niebuhr, R.; Hutchings, M.; Farooq, U.; Wirth, T. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 1614.
- [8] (a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
- (b) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
- (c) Armstrong, A.; Challinor, L.; Moir, J. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5369.
- (d) Fang, L.; Lin, A.; Hu, H.; Zhu, C. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 7039.
- (e) Li, X.; Liu, C.; Xue, X.-S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4374.
- (f) Han, Z.; Chen, W.; Dong, S.; Yang, C.; Liu, H.; Pan, Y.; Yan, L.; Jiang, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4670.
- [9] (a) Denmark, S. E.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938.
- (b) Cheng, Y. A.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333.
- (c) Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 728.
- (d) Cresswell, A. J.; Eey, S. T.-C.; Denmark, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15642.
- (e) Gieuw, M. H.; Ke, Z.; Yeung, Y.-Y. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 287.
- (f) Landry, M. L.; Burns, N. Z. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1260.
- [10] (a) Luo, J.; Liu, X.; Zhao, X. *Synlett* **2017**, *28*, 397.
- (b) Matviitsuk, A.; Panger, J. L.; Denmark, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19796.
- [11] (a) Archer, N. J.; Rayner, C. M.; Bell, D.; Miller, D. *Synlett* **1994**, 617.
- (b) Lucchini, V.; Modena, G.; Pasquato, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1565.
- [12] (a) Guan, H.; Wang, H.; Huang, D.; Shi, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2728.
- (b) Li, L.; Li, Z.; Huang, D.; Wang, H.; Shi, Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 4523.
- [13] (a) Denmark, S. E.; Kornfilt, D. J. P.; Vogler, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15308.
- (b) Denmark, S. E.; Jaunet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6419.
- (c) Denmark, S. E.; Chi, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8915.
- (d) Denmark, S. E.; Hartmann, E.; Kornfilt, D. J. P.; Wang, H. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1056.
- (e) Tao, Z.; Robb, K. A.; Zhao, K.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3569.
- (f) Roth, A.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13767.
- (g) Matviitsuk, A.; Denmark, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12486.
- (h) Xie, Y.-Y.; Chen, Z.-M.; Luo, H.-Y.; Shao, H.; Tu, Y.-Q.; Bao, X.; Cao, R.-F.; Zhang, S.-Y.; Tian, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12491.
- [14] Denmark, S. E.; Collins, W. R.; Cullen, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3490.
- [15] (a) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, Springer, New York, **2000**.
- (b) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis Reactivity, Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- (c) Uneyama, K. *Organofluorine Chemistry*, Blackwell, Oxford, **2006**.
- (d) Bégue, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, Hoboken, **2008**.
- (e) Gouverneur, V.; Muller, K. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications*, Imperial College Press, London, **2012**.
- [16] (a) Burke, T. R.; Lee, K. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 426.
- (b) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
- (c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- (d) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangola, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496.
- (e) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- (f) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822.
- [17] (a) Hansch, C.; Leo, A.; Unger, S. H.; Kim, K. H.; Nikaitani, D.; Lien, E. J. *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207.
- (b) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
- (c) Biffinger, J. C.; Kim, H. W.; DiMagno, S. G. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 622.
- (d) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827.
- (e) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140.
- (f) Landelle, G.; Panossian, A. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 941.
- [18] (a) Boiko, V. N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 880.
- (b) Tlili, A.; Billard, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6818.
- (c) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
- (d) Toulgoat, F.; Alazet, S.; Billard, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2415.
- (e) Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 16830.
- (f) Chu, L.; Qing, F.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1513.
- (g) Zhang, K.; Xu, X.; Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 556 (in Chinese).
- (张柯, 徐修华, 卿凤翎, 有机化学, **2015**, *35*, 556.)
- (h) Xu, X. H.; Matsuzaki, K.; Shibata, N. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731.
- (i) Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765.
- (j) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826.
- (k) Shao, X.; Xu, C.; Lu, L.; Shen, Q. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*,

1227.
 (l) Barata-Vallejo, S.; Bonesi, S.; Postigo, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7150.
 (m) Zhang, P.; Lu, L.; Shen, Q. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 744 (in Chinese).
 (张盼盼, 吕龙, 沈其龙, 化学学报, **2017**, *75*, 744.)
- [19] (a) Guo, Y.; Huang, M.-W.; Fu, X.-L.; Liu, C.; Chen, Q.-Y.; Zhao, Z.-G.; Zeng, B.-Z.; Chen, J. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 719.
 (b) Li, S.; Wang, J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 913 (in Chinese).
 (李树森, 王剑波, 化学学报, **2018**, *76*, 913.)
 (c) Hardy, M. A.; Chachignon, H.; Cahard, D. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 591.
- [20] Luo, J.; Zhu, Z.; Liu, Y.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3620.
- [21] Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.
- [22] Liu, X.; An, R.; Zhang, X.; Luo, J.; Zhao, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5846.
- [23] Luo, J.; Liu, Y.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3434.
- [24] (a) Petersen, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6523.
 (b) Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330.
- [25] Luo, J.; Cao, Q.; Cao, X.; Zhao, X. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 527.
- [26] (a) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115.
 (b) Marson, C. M.; Matthews, C. J.; Atkinson, S. J.; Lamadema, N.; Thomas, N. S. B. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 6803.
 (c) Tyler, A. R.; Mosaei, H.; Morton, S.; Waddell, P. G.; Wills, C.; McFarlane, W.; Gray, J.; Goodfellow, M.; Errington, J.; Allenby, N.; Zenkin, N.; Hall, M. J. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1558.
 (d) Yang, G.; Zhang, W. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1783.
- [27] (a) Jaganathan, A.; Garzan, A.; Whitehead, D. C.; Staples, R. J.; Borhan, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2593.
 (b) Jaganathan, A.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3616.
 (c) Marzizarani, N. S.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Ashtekar, K. D.; Jackson, J. E.; Borhan, B. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2898.
- [28] Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, *334*, 1681.
- [29] (a) Kawato, Y.; Kubota, A.; Ono, H.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1244.
 (b) Kawato, Y.; Ono, H.; Kubota, A.; Nagao, Y.; Morita, N.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 2127.
 (c) Nagao, Y.; Hisanaga, T.; Egami, H.; Kawato, Y.; Hamashima, Y. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 16758.
- [30] Qin, T.; Jiang, Q.; Ji, J.; Luo, J.; Zhao, X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1763.
- [31] Liu, X.; Liang, Y.; Ji, J.; Luo, J.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4782.
- [32] Xu, J.; Zhang, Y.; Qin, T.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6384.
- [33] Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- [34] Liang, Y.; Zhao, X. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6896.

(Zhao, C.)