有机催化不对称合成 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物研究进展

底慧明 刘云婷 马艳榕 杨鑫悦 金 辉* 张立新*

(沈阳化工大学功能分子研究所 辽宁省绿色功能分子设计与开发重点实验室
沈阳市靶向农药重点实验室 沈阳 110142)

摘要 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮结构广泛存在于多种天然产物和具有药理活性的分子中, 因此高效合成手性 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮受到越来越多药物化学和有机化学研究者的关注. 近年来有机小分子催化的不对称反应已成为构建手性杂环化合物的有效方法. 综述了自 2003 年至今有机小分子催化的不对称反应合成手性 3,4-二氢吡喃酮和 3,4-二氢吡啶酮衍生物的研究进展, 并根据不同的催化剂类型及反应机理进行分类讨论.

关键词 有机催化; 不对称催化; 3,4-二氢吡喃酮; 3,4-二氢吡啶酮

Recent Advances in Organocatalytic Asymmetric Synthesis of 3,4-Dihydropyran-2-ones and 3,4-Dihydropyridin-2-ones

Di, Huiming Liu, Yunting Ma, Yanrong Yang, Xinyue Jin, Hui* Zhang, Lixin*

(Shenyang Key Laboratory of Targeted Pesticides, Liaoning Key Laboratory of Green Functional Molecular Design and Development, Institute of Functional Molecules, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142)

Abstract 3,4-Dihydropyranone and 3,4-dihydropyridinone substructures are widely found in a variety of natural products and pharmacologically active molecules, so the efficient synthesis of chiral 3,4-dihydropyranones and 3,4-dihydropyridinones has received more and more attention from pharmaceutical chemists and organic chemists. In recent years, organocatalytic asymmetric reaction has become an efficient synthetic method for the construction of chiral heterocyclic compounds. In this review, the remarkable progress and advances in organocatalytic asymmetric reactions for the synthesis of 3,4-dihydropyranones and 3,4-dihydropyridinones from 2003 to 2020 are summarized and discussed based on the different types of organocatalysts and reaction mechanisms.

Keywords organocatalysis; asymmetric catalysis; 3,4-dihydropyranones; 3,4-dihydropyridinones

3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮结构广泛存在于天然产物和具有生物活性的分子中(图 1), 具有多种重要的生物学和药理活性, 如蛋白激酶抑制、抗癌、抗氧化、抗炎以及抗微生物等^[1]. 因此, 不对称构建高度官能团化的手性 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮具有重要意义, 受到越来越多药物化学和有机化学研究者的关注. 本世纪以来, 手性有机小分子催化剂作为一种低毒、价廉、结构稳定的催化剂得到了飞速发展, 已成为继不对称金属催化剂和酶催化剂之后的第三类重要的手性催化剂^[2]. 经过近 20 年的迅猛发展, 有机小分

子催化剂已经拥有多种类型, 实现了多种多样的反应^[3], 其中有机小分子催化的串联反应在复杂手性杂环化合物的合成中得到了广泛的应用^[4]. 本文综述了自 2003 年以来有机小分子催化合成手性 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物的研究进展, 并根据异硫脲催化剂、氮杂环卡宾催化剂、叔胺-氢键供体催化剂、手性仲胺催化剂、手性磷酸催化剂以及手性相转移催化剂等不同的有机小分子催化剂类型进行分类讨论并简要综述.

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

Received October 28, 2020; revised November 18, 2020; published online February 3, 2021.

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

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

图1 含有3,4-二氢吡喃-2-酮和3,4-二氢吡啶-2-酮骨架的天然产物及生物活性分子
Figure 1 Natural products and biologically active molecules with pyran-2-one and pyridin-2-one motifs

1 手性异硫脲催化的串联反应和 Hetero-Diels-Alder 反应

手性异硫脲(Isothioureia)作为 Lewis 碱催化剂可通过与羧酸衍生物形成酰基铵中间体参与反应(Scheme 1a). 目前文献报道的手性异硫脲催化合成 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮的方法主要有两种. 一种如 Scheme 1b 所示, 羧酸衍生物首先与异硫脲反应生成酰基铵中间体 I, 然后与 α,β -不饱和酮或 α,β -不饱和酮亚胺通过 Michael 加成-环化串联反应或 Hetero-Diels-Alder 反应等形式上的[4+2]环化反应实现目标产物的合成; 此外, 异硫脲催化剂也可与 α,β -不饱和羧酸衍生物反应生成 α,β -不饱和酰基铵中间体 II, 然后与烯胺通过[3+3]环化反应得到 3,4-二氢吡啶-2-酮产物(Scheme 1c).

1.1 酰基铵中间体参与的[4+2]环化反应

2011 年, Smith 课题组等^[5]报道了在活化剂新戊酰氯存在下, 手性异硫脲 C1 催化的芳基乙酸 1 与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯 2 的分子间 Michael 加成-内酯化反应, 以良好的立体选择性得到了具有两个连续手性中心的反式二氢吡喃酮产物 3 (Eq. 1). 在最优条件下, 产物 *dr* 值高达 98:2, *ee* 值高达 99%. 反应机理如 Scheme 2 所示, 首先, 底物芳基乙酸 1 被新戊酰氯原位活化形成混合酸酐, 然后, 该混合酸酐与具有亲核性的异硫脲催化剂 C1 通过 *N*-酰化生成酰基铵中间体 I, 随后, 该中间体经去质子化生成(Z)-烯醇铵中间体 II, 最后, 中间体 II 与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯通过 Michael 加成-内酯化反应得到 3,4-二氢吡喃酮产物 3, 并重新产生异硫脲催化剂.

图式1 手性异硫脲催化合成 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮

Scheme 1 Chiral isothioureia catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyran-2-ones and 3,4-dihydropyridin-2-ones

Smith 课题组^[7-11]利用相同的策略实现了一系列手性 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物的合成. 三氟甲基因具有良好的亲脂性和代谢稳定性在医药、农药分子设计中应用广泛^[6], 因此开发高效合成

图式 2 异硫脲催化羧酸与 α,β -不饱和酮的[4+2]环化反应机理

Scheme 2 Reaction mechanism for isothiourea catalyzed [4+2] annulation of carboxylic acid with α,β -unsaturated ketone

含有三氟甲基化合物的方法具有重要意义. 2013 年, Smith 课题组^[7]同样使用新戊酰氯原位活化芳基乙酸 **1**, 在 **C1** 催化下与 α,β -不饱和三氟甲基酮 **4** 反应, 以高立体选择性得到了一系列含有三氟甲基的反式二氢吡喃酮衍生物 **5** (Eq. 2), 在 5 mol% 的异硫脲 **C1** 催化下产物 *dr* 值高达 95:5, *ee* 值高达 >99%.

2012 年, Smith 课题组^[8]首次将以上策略应用在 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物的合成中, 使用查尔酮衍生的 α,β -不饱和磺酰亚胺 **6** 作为 Michael 受体, 以优异的立体选

择性得到了 3,4,6-三芳基取代的反式二氢吡喃酮衍生物 **7** (Eq. 3). 研究发现底物 **1** 和 **6** 中芳基(Ar^1 、 Ar^2 和 Ar^3) 上的取代基无论是吸电子基还是供电子基, 该反应均可给出高光学纯的产物(*dr* 值高达 90:10, *ee* 值高达 99%), 但值得注意的是 Ar^1 上对位三氟甲基取代的底物只以 85:15 的 *dr* 值和 85% 的 *ee* 值给出了目标产物.

为了进一步拓展该方法的底物范围, 获得具有更多衍生化可能的 3,4-二氢吡啶-2-酮产物, 2015 年, Smith 课题组^[9]以 β 位带有酯基的 α,β -不饱和亚胺 **9** 为原料, 在手性异硫脲 **C3** 的催化下得到了一系列 C4 位带有酯基的反式二氢吡喃酮产物 **10** (Eq. 4). 2016 年, 该课题组^[10]又以 α,β -不饱和磺酰亚胺 **11** 为 Michael 受体, 以高立体选择性(*dr* 值高达 96:4, *er* 值高达 >99:1)得到了具有 6-5-6 并环结构的反式二氢吡喃酮衍生物 **12** (Eq. 5).

同年, Smith 课题组^[11]还实现了 β 位无取代的 Michael 受体(**13**、**16**)与羧酸 **8** 或酸酐 **15** 的[4+2]环化反应, 以较高的对映选择性得到了 3,5,6-三取代二氢吡喃酮 **14** (Eq. 6, 高达 >90% *ee*)和 3,5,6-三取代二氢吡喃酮 **17** (Eq. 7, 高达 >99% *ee*). 值得注意的是, 在以 α,β -不饱和酮 **16** 为原料的反应中, 必须使用预先制备好的酸酐 **15** 为底物才能获得较高的立体选择性. 这是由于 α,β -不饱和酮 **16** 的反应活性较高, 使用羧酸为底物时需

要加入过量的碱,而过量的碱会促进背景反应的发生,导致产物的 *ee* 值降低,而使用酸酐 **15** 可大大降低碱的用量,抑制背景反应的发生。

酰基咪唑作为有效的酰基化试剂,可直接被异硫脲催化剂活化形成酰基铵中间体参与反应. 2016年, Smith 课题组^[12]报道了在不添加碱的条件下,使用异硫脲 **C4** 催化 *N*-酰基咪唑 **18** 与 Michael 受体 **19** 的[4+2]环化反应,以高产率(高达 98%)和优异的立体选择性(*dr* 值高达 >95:5, *er* 值高达 99:1)合成了反式二氢吡喃酮和二氢吡啶酮 **20** (Eq. 8). 作者通过反应过程动力学分析(RPKA),发现反应中产生的咪唑对烯醇铵中间体的形成至关重要. 首先, *N*-酰基咪唑与催化剂 **C4** 反应生成 *N*-酰基铵离子中间体和咪唑,然后该中间体在咪唑的参与下经去质子化生成(*Z*)-烯醇铵中间体,最后与 α,β -不饱和酮或 α,β -不饱和酮亚胺经过[4+2]环化反应生成目标产物。

近年来,固载有机小分子催化剂因具有化学稳定性好、可回收性高等优点受到了化学家们的广泛关注^[13]. 2017年, Pericàs 课题组^[14]报道了聚苯乙烯固载的异硫脲 **C5** 催化杂环 Michael 受体 **21** 与羧酸 **8** 的[4+2]环化反应,以高立体选择性(*dr* 值高达 >20:1, *ee* 值高达 99%)得到了含有双手性中心的五元杂环并 3,4-二氢吡喃酮产物 **22** (Eq. 9). 与非固载异硫脲催化剂相比,聚苯乙烯固载的催化剂 **C5** 具有相似的催化活性和更高的立体选择

性. 在保持反应时间恒定的前提下,回收使用 9 次仍能以恒定的立体选择性得到产物,且产率几乎不受影响。

1.2 α,β -不饱和酰基铵中间体参与的[3+3]环化反应

异硫脲催化剂可与 α,β -不饱和羧酸衍生物反应生成 α,β -不饱和酰基铵中间体,作为三碳合成子参与二氢吡啶酮的合成. 2020年, 龚流柱等^[15]以 α,β -不饱和和三氯苯酚酯 **23** 为底物,在手性异硫脲与布朗斯特酸的协同催化下,实现了与烯胺 **24** 的不对称[3+3]环化反应,得到了 4,5,6-三取代二氢吡啶酮产物 **25** (Eq. 10). 在条件优化过程中,作者发现向异硫脲催化体系中加入 10 mol% 的二苯基次磷酸,可显著提高反应的速率和立体选择性(产率由 68% 提升至 99%, *ee* 值由 87% 提升至 97%). 反应机理如 Scheme 3 所示,首先,异硫脲 **C6** 和 α,β -不饱和芳基酯反应生成 α,β -不饱和酰基铵中间体 **I**,然后在二苯基次磷酸的存在下,中间体 **I** 中的酚盐(TCPO⁻)被碱性较弱的 Ph₂PO₂⁻ 离子取代得到新的不饱和酰基铵中间体 **II**,该过程有效抑制了中间体 **I** 向起始物的逆转化,最后中间体 **II** 与烯胺 **24** 通过 Michael 加成-内酰胺化给出了目标产物. 作者提出反应中产生的磷酸盐负离子与烯胺之间可形成氢键作用,提高了烯胺的亲核性,从而加快了反应速率。

与以上研究类似, 2020年, Smith 课题组^[16]报道了异硫脲 **C1** 催化的 α,β -不饱和和对硝基苯酚酯 **26** 与吡啶-2-亚胺 **27** 的[3+3]环化反应,以中等到良好的收率(高达

图式 3 异硫脲催化 α,β -不饱和酯与烯胺的[3+3]环化反应机理

Scheme 3 Reaction mechanism for isothiourea catalyzed [3+3] annulation of α,β -unsaturated esters with enamines

99%)和高对映选择性(高达 99:1 *er*)获得了具有潜在生物活性的四氢- α -吡啶酮衍生物 **28**^[17] (Eq. 11).

2 手性氮杂环卡宾催化的串联反应和 Hetero-Diels-Alder 反应

手性氮杂环卡宾(N-heterocyclic carbene, NHC)催化

图式 4 手性 NHC 催化合成 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮

Scheme 4 Chiral NHC catalyzed synthesis of 3,4-dihydropyran-2-ones and 3,4-dihydropyridin-2-ones

剂可与醛羰基底物反应生成 Breslow 中间体(酰基负离子中间体或高烯醇中间体), 通过极性反转或共轭极性反转等方式发生多种转化, 而 Breslow 中间体还可进一步被氧化生成酰基唑鎓盐中间体参与多种不对称反应^[18]. 除了 Breslow 中间体的原位氧化, NHC 酰基唑鎓盐中间体也可通过 NHC 与炔醛、 α 或 γ 位带有易离去基团的醛、活泼的羧酸衍生物或烯酮等底物在没有氧化剂存在下直接生成. NHC 催化不对称合成 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮主要以酰基唑鎓盐中间体 **I** 和 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体 **II** 分别作为二碳和三碳合成子, 通过[4+2]环化和[3+3]环化两种方式实现 (Scheme 4).

2.1 酰基唑鎓盐中间体参与的[4+2]环化反应

α 位带有易离去基团的醛可在无氧化剂存在下与 NHC 生成酰基唑鎓盐中间体参与反应. 2006 年, Bode 课题组^[19]报道了手性 NHC 催化剂 **C7** 催化的 α -氯醛 **29** 与

α,β -不饱和酮 **30** 的[4+2]环化反应, 以良好的产率和立体选择性得到了顺式二氢吡喃酮化合物 **31** (Eq. 12). 催化机理如 Scheme 5 所示, 首先 **C7** 对底物 **29** 亲核进攻得到中间体 **I**, 然后在碱的作用下通过消除氯化氢转化为烯醇化物中间体 **II**, 该中间体可通过两条可能的路径发生反应, 第一条路径是中间体 **II** 与 α,β -不饱和酮经 Hetero-Diels-Alder 协同反应得到环状中间体 **III**, 最终脱去 NHC 得到二氢吡喃酮产物(Scheme 5, Path A); 第二条路径是中间体 **II** 与 α,β -不饱和酮经 Michael 加成-内酯化串联反应生成目标产物(Scheme 5, Path B).

图式 5 NHC 催化 α -氯醛与 α,β -不饱和酮的[4+2]环化反应机理

Scheme 5 Reaction mechanism for NHC catalyzed [4+2] annulation of α -chloro aldehydes with α,β -unsaturated ketones

2015 年, 叶松等^[20]利用相同的策略, 以 NHC 催化剂 **C8** 催化 α -氯醛 **29** 与 α,β -不饱和三氟甲基酮亚胺 **34** 的不对称[4+2]环化反应, 以高产率和优异的立体选择性得到了一系列带有三氟甲基的顺式二氢吡喃酮产物 **35** (Eq. 13). 该反应对芳基和脂肪基取代的 α -氯代醛底物都有很好的普适性, 在条件优化过程中, 作者发现单独使用 N,N -二异丙基乙胺(DIPEA)或 Cs_2CO_3 作碱时均不能得到满意的产率和立体选择性. 最终, 作者尝试混

合使用 0.1 equiv. Cs_2CO_3 和 3 equiv. DIPEA 作碱, 达到了令人满意的结果, 得到了单一的顺式异构体产物, 产率高达 86%, ee 值高达 99%.

与 α -氯醛类似, α -芳酰氧基醛也可直接与 NHC 作用生成酰基唑鎓盐中间体. 2014 年, Smith 课题组^[21]报道了 NHC 催化剂 **C9** 催化 α -芳酰氧基醛 **36** 与 α,β -不饱和三氟甲基酮 **37** 的不对称[4+2]环化反应, 以高产率(高达 99%), 优异的立体选择性(dr 值高达 >95:5, ee 值高达 >99%)合成了含三氟甲基的 3,4,5,6-四取代顺式二氢吡喃酮 **38** (Eq. 14).

茆广泛存在于天然产物和药物结构中, 其衍生物的高效合成具有重要价值^[22]. 2011 年, Studer 课题组^[23]报道了在醌类氧化剂 **Ox1** 存在下, NHC 催化剂 **C7** 催化 α,β -不饱和醛 **39** 与 1,3-二羰基酮 **40** 的 Michael/Michael/内酯化串联反应(Eq. 15), 以良好的立体选择性(dr 值高达 >98:2, ee 值高达 >99%)合成了具有三个连续手性中心的二氢茆并二氢吡喃酮衍生物 **41**. 反应机理如 Scheme 6 所示, 首先底物 **39** 与 **C7** 在碱性条件下作用生

图式 6 氧化剂参与的 NHC 催化 α,β -不饱和醛与 1,3-二羰基酮的 Michael/Michael/Lactonization 串联反应机理

Scheme 6 Reaction mechanism for NHC catalyzed Michael/Michael/Lactonization cascade reaction of α,β -unsaturated aldehydes and 1,3-dicarbonyl ketone with oxidant

成 Breslow 中间体 **I**, 然后被氧化剂 **Ox1** 氧化生成 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体 **II**, 同时 1,3-二酮底物 **40** 在碱性条件下生成亲核性的烯醇中间体 **40'**, 随后 **40'** 与中间体 **II** 发生分子间 Michael 加成生成中间体 **III**, 然后通过分子内 Michael 加成得到中间体 **IV**, 最后通过内酯化得到了目标产物 **41**.

2018 年, Biju 课题组^[24]利用相似的策略, 实现了 α,β -不饱和醛 **42** 与 2,4-二硝基甲苯衍生物 **43** 的 Michael/Michael/内酯化串联反应, 以良好的立体选择性(*dr* 值高达 $>20:1$, *ee* 值高达 99%)得到了含有 3 个连续手性中心具有 6-6-6 并环结构的二氢吡喃酮衍生物 **44** (Eq. 16). 在该反应中, 底物 **43** 上的 2,4-二硝基使分子内的苯甲基得到活化, 在碱性条件下生成亲核碳原子参与反应. 其机理如 Scheme 7 所示, 醛底物 **42** 在氧化剂 **Ox1** 存在下, 与催化剂 **C9** 作用生成 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体

图式 7 氧化剂参与的 NHC 催化 α,β -不饱和醛与二硝基甲苯衍生物的 Michael/Michael/Lactonization 串联反应机理

Scheme 7 Reaction mechanism for NHC catalyzed Michael/Michael/Lactonization cascade reaction of α,β -unsaturated aldehydes and dinitrotoluene derivatives with oxidant

I, 随后该中间体与 2,4-二硝基甲苯衍生物 **43** 原位生成的活性中间体 **43'** 发生 Michael/Michael/内酯化串联反应生成目标产物.

2013 年, 池永贵课题组^[25]首次报道了烷基乙酸芳基酯直接与 NHC 催化剂作用, 生成酰基唑鎓盐中间体参与不对称反应的实例. 该研究实现了手性 NHC 催化剂 **C10** 催化烷基乙酸对硝基苯酚酯 **45** 与 α,β -不饱和亚胺 **46** 的 [4+2] 环化反应 (Eq. 17), 以优异的立体选择性(*dr* 值高达 $>20:1$, *ee* 值高达 $>99\%$)得到具有两个连续手性中心的反式二氢吡喃酮 **47**. 反应机理如 Scheme 8 所示, 首先, 乙酸芳基酯 **45** 与 **C10** 结合生成酰基唑鎓盐中间体 **I**, 在碱作用下去质子化生成烯醇中间体 **II**, 然后与 α,β -不饱和亚胺 **46** 进行 Michael 加成得到中间体 **III**, 最后经内酰胺化得到二氢吡喃酮 **47**.

图式 8 NHC 催化酯与 α,β -不饱和亚胺的[4+2]环化反应机理
Scheme 8 Reaction mechanism for NHC catalyzed [4+2] annulation of esters and α,β -unsaturated imines

近年来, *aza-o*-QM 参与的反应已成为构建含氮杂环的有力工具^[26]. 2014 年, Scheidt 课题组^[27]使用 *N,N'*-羰基二咪唑(CDI)原位活化羧酸 **8**, 并在手性 NHC 的催化下, 实现了与 *aza-o*-QM 前体 **49** 的[4+2]环化反应(Eq. 18), 以较高的产率(高达 84%)和优异的对映选择性(高达 98 : 2 *er*)获得一系列二氢喹诺酮衍生物 **50**. 在该反应中, 首先羧酸 **8** 经 CDI 原位活化生成酰基咪唑中间体 **I**, 然后与催化剂 **C11** 反应生成烯醇中间体 **II**, 随后与 **49** 原位生成的 *aza-o*-QM 通过协同或串联反应路径完成[4+2]环化反应得到目标化合物 **50** (Scheme 9).

除以上方式外, 烯酮也可作为 NHC 催化反应的优良底物, 通过与 NHC 催化剂反应直接生成 NHC 烯醇负离子中间体参与多种不对称反应, 在该领域叶松课题组做了较多优秀的研究工作^[28]. 2011 年, 叶松课题组^[29]使用 *L*-焦谷氨酸衍生的双功能 NHC 催化剂 **C12**, 催化烯酮 **51** 与氧咪唑衍生物 **52** 的[4+2]环化反应, 以较高的产率(高达 99%)和优异的立体选择性(*dr* 值高达 10 : 1, *ee* 值高达 90%)得到右旋的氧咪唑并 3,4-二氢吡喃酮衍生物 **53**(Eq. 19). 该研究发现, 当催化剂 **C12** 上的羟基被叔丁基二甲基硅基(TBS)保护时会以较差的立体选择性得到左旋产物, 说明催化剂 **C12** 上的羟基与底物间的氢键作用对反应的立体选择性控制至关重要. 反应机理

图式 9 NHC 催化羧酸与 *aza-o*-QM 的[4+2]环化反应机理
Scheme 9 Reaction mechanism for NHC catalyzed [4+2] annulation of carboxylic acid and *aza-o*-QM

如 Scheme 10 所示, 首先, 烯酮 **51** 与催化剂 **C12** 反应得到烯醇负离子中间体 **I**, 随后, 该中间体与氧咪唑衍生物 **52** 通过[4+2]环加成反应给出目标产物.

2013 年, 叶松课题组^[30]采用相同的策略, 实现了双功能 NHC **C14** 催化的烯酮 **54** 与 3-芳酰基香豆素 **55** 的[4+2]环加成反应, 以较高的产率(76%~87%)和良好的立体选择性(8 : 1~>20 : 1 *dr*, 42%~98% *ee*)得到具有相邻叔碳和季碳立体中心的二氢香豆素并二氢吡喃酮产物 **56** (Eq. 20). 与此前研究类似, 当催化剂 **C14** 上的

图式 10 NHC 催化烯酮与氧吲哚衍生物的反应机理

Scheme 10 Reaction mechanism for ketenes and oxindole derivatives by NHC catalysis

羟基被 TMS 保护时(C13)反应的立体选择性大大降低。基于催化剂 C14 中游离羟基对立体选择性控制的显著影响,作者提出了可能的过渡态 TS1,认为催化剂 C14 中的羟基和底物之间的氢键决定了该反应的面选择性。以上研究很好地展示了双功能 NHC 催化剂在不对称催化中的潜力。

α -重氮酮可在光照或加热条件下发生 Wolff 重排得到烯酮产物。2020 年,惠新平课题组^[31]采用该策略,在可见光照条件下将 α -重氮酮 57 原位转化为烯酮中间体,并在 NHC 催化剂 C15 的催化下,实现了与氧吲哚衍生物 58 的[4+2]环化反应,以中等至良好的产率(高达 96%),良好的立体选择性(*dr* 值高达 >20:1, *ee* 值高达 99%)获得了一系列具有叔、季碳双手性中心的吲哚并二氢吡喃酮产物 59 (Eq. 21)。

2.2 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体参与的[3+3]环化反应

炔醛与 NHC 催化剂可直接反应生成 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体参与反应。2010 年, Bode 课题组^[32a]报道了 NHC 催化炔醛 60 与烯醇 61 的不对称[3+3]环化反应,以高产率(高达 98%)和优异的对映选择性(高达 99% *ee*)得到 4,5,6-三取代的二氢吡喃酮 62 (Eq. 22)。该反应的特点是无需添加额外的碱,作者提出 NHC 催化剂 C9 中的氯负离子即可起到碱的作用。为了证明这一点,作者还考察了具有 OAc^- 、 ClO_4^- 、 SbF_6^- 等阴离子的催化剂,发现带有碱性较强的 OAc^- 阴离子的催化剂虽可有效催化反应过程,但会导致产物的外消旋化;而含有 ClO_4^- 与 SbF_6^- 等碱性较弱的阴离子的催化剂则不能正常催化反应,补加 30 mol% *N*-甲基吗啉(NMM)后,则可达到与 C9 相近的催化效果。值得注意的是,与 Lupton 等^[32b]提出的 Michael 加成-内酯化机理不同, Bode 课题组认为该反应可能是通过 1,2-加成/Claisen 重排/内酯化串联反应实现的。具体反应机理如 Scheme 11 所示,首先炔醛 60 与 C9 反应得到 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体 I, 然后与烯醇 61 发生 1,2-加成得到中间体 II, 随后发生 Claisen 重排得到中间体 III, 最后经内酯化得到二氢吡喃酮 62。通过一系列机理实验,作者提出 Claisen 重排是该串联反应的限速步骤。

α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体还可由 α,β -不饱和醛与 NHC 反应生成的 Breslow 中间体经氧化得到。2010 年 Studer 课题组^[33a]报道了在醌类氧化剂 Ox1 存在下,非手性 NHC 催化 α,β -不饱和醛 42 与 1,3-二羰基化合物 40 的 Michael 加成-内酯化串联反应,合成了外消旋体的二氢吡喃酮 63。次年,游书力课题组^[33b]使用手性 NHC

图式 11 NHC 催化炔醛与烯醇的 1,2-加成/Claisen 重排/内酯化串联反应机理

Scheme 11 Reaction mechanism for NHC catalyzed 1,2-addition/Claisen rearrangement/lactonization cascade of ynals and enols

催化剂 **C16** 实现了该反应的不对称催化(Eq. 23). 研究发现, 反应体系中添加 5 mol% NaBF_4 , 可显著提高反应的对映选择性(*ee* 值从 16% 提升至 94%). 作者认为, 添加剂 NaBF_4 可与催化剂中的取代基 C_6F_5 发生相互作用, 从而影响反应的立体选择性. Studer 等^[33a]提出的反应机理如 Scheme 12 所示, 首先 α,β -不饱和醛与 NHC 催化剂结合形成的 Breslow 中间体 **I**, 然后被氧化剂 **Ox1** 氧化生成 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体 **II**, **II** 与 1,3-二羰基化合物发生 Michael 加成得到中间体 **III**, 再经过质子转移得到中间体 **IV**, 最后经内酯化得到产物 **63**. 游书力等则认为不能排除该反应是通过 Bode 等^[32a]提出的 1,2-加成/Claisen 重排/内酯化串联反应过程实现的.

采用相似的添加醌类氧化剂的策略, 2012 年, Bode 课题组^[34]实现了 α,β -不饱和醛 **64** 与磺酰亚胺衍生物 **65** 的不对称 [3+3] 环化反应, 以高产率 (高达 94%) 和优良的立体选择性 (*ee* 高达 99%) 得到具有两个连续手性中心的二氢吡啶酮 **66** (Eq. 24). 该反应首次将 α,β,β' -三取代

图式 12 氧化剂参与的 NHC 催化 α,β -不饱和醛与 1,3-二羰基化合物的 [3+3] 环化反应机理

Scheme 12 Reaction mechanism for NHC catalyzed [3+3] annulation of α,β -unsaturated aldehydes and 1,3-dicarbonyl ketone with oxidant

的 α,β -不饱和醛作为 NHC 催化反应的底物, 实现了高度取代二氢吡啶酮衍生物的立体选择性合成. 作者提出该反应是通过 1,2-加成/*aza*-Claisen 重排/内酰胺化串联反应实现的.

由于螺环氧吡啶具有多样的生物活性而受到越来越多药物化学家的关注^[35]. 2015 年, 钟国富等^[36]报道了在氧化剂 **Ox1** 存在下, 催化剂 **C9** 催化酮亚胺 **68** 与靛红衍生的 α,β -不饱和醛 **67** 的 Michael 加成-环化串联反应, 实现了氧吡啶螺二氢吡啶酮衍生物 **69** 的高对映选择性合成 (Eq. 25). 反应产率高达 87%, *ee* 值高达 99%. 研究发现, 反应中添加催化量的三氟醋酸 (TFA) 可促进酮亚胺形成活性烯胺中间体, 加快反应速率.

2017 年, 齐静课题组^[37]以 2-氨基丙烯酸乙酯 **70** 作为烯胺等价物, 在氧化剂 **Ox1** 和手性 NHC 催化剂 **C17** 的存在下, 与 α,β -不饱和醛 **67a** 或 **42a** 进行 [3+3] 环化反

应, 以较高产率(高达 87%)和优异的对映选择性(高达 99% *ee*)合成了一系列二氢吡啶酮衍生物(Scheme 13). 在该研究中, 2-氨基丙烯酸酯是作为亲核试剂而非亲电试剂参与反应. 值得一提的是, 产物 **72** 可在 50 mol% 三乙烯二胺(DABCO)存在下重排生成 5,6-二氢吡啶酮 **73**, 且产物光学纯度得到很好的保持. 文中作者同样提出了 Michael 加成/内酰胺化和 1,2-加成/*aza*-Claisen 重排/内酰胺化等两种可能的串联反应路径.

图式 13 NHC 催化 2-氨基丙烯酸酯与 α,β -不饱和醛的反应
Scheme 13 Reaction of 2-aminoacrylates with α,β -unsaturated aldehydes catalyzed by NHC

在倡导绿色化学的背景下, 用 O_2 代替化学计量的高分子量氧化剂是一个较理想的选择^[38]. 2016 年, 钟国富等^[39]以空气作为氧化剂, 实现了 NHC 催化剂 **C9** 催化的 α,β -不饱和醛 **42** 与 1,3-二羰基化合物 **40** 的不对称串联反应, 以中等到良好的产率(高达 82%)和良好的对映体选择性(高达 94% *ee*)得到 4,5,6-三取代的二氢吡啶酮 **63** (Scheme 14, Condition A). 研究发现, 反应中添加 LiCl 能显著提高反应的立体选择性. 同年, Sundén 课题组^[40]同样以空气作为氧化剂, 在 FePc/Ox1 电子转移介质系统(ETMs)的辅助下以更高的产率(高达 91%)和更优的对映选择性(高达 95% *ee*)合成了 4,5,6-三取代的二氢吡喃酮 **63** (Scheme 14, Condition B).

图式 14 NHC 催化 α,β -不饱和醛与 1,3-二羰基化合物的反应
Scheme 14 Reaction of α,β -unsaturated aldehydes with 1,3-dicarbonyl compounds catalyzed by NHC

α 位带有易离去基团的 α,β -不饱和醛可在不添加氧化剂条件下与 NHC 作用生成 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体. 2011 年, 叶松课题组^[41]首次报道了 NHC 催化的 α -溴代不饱和醛 **74** 与 1,3-二羰基化合物 **40** 的[3+3]环化反应(Scheme 15). 作者发现, 使用双功能 NHC 催化剂 **C19** 和羟基被 TMS 保护的 NHC 催化剂 **C18** 可分别以较高的 *ee* 值得到构型相反的产物. 据此, 作者给出了两个可能的过渡态(**TS2**, **TS3**). 在普通 NHC 催化剂 **C18** 催化的反应中, 亲核试剂会从空间位阻较小的面进攻 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体(**TS2**); 而在双功能 NHC 催化剂 **C19** 催化的反应中, 由于催化剂中的羟基可与亲核试剂产生氢键作用, 使亲核试剂更易从催化剂带有羟基的一侧进攻 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体(**TS3**).

2014 年, 叶松课题组^[42]又将通过以上方法得到的 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体与酮亚胺底物(**75** 或 **77**)进行[3+3]环化反应, 获得了含有一个手性中心的二氢吡啶酮 **76** 和 **78** (Scheme 16). 作者发现在该反应中双功能 NHC 催化剂 **C12** 的表现并不理想, 而普通 NHC 催化剂 **C9** 催化的反应产率高达 95%, 对映选择性高达 99% *ee*.

醛亚胺相较于酮亚胺稳定性较差, 因此实现醛亚胺与 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体的反应具有更大的挑战性. 2015 年, 叶松课题组^[43]实现了 NHC 催化剂 **C8** 催化的 α -溴代不饱和醛 **73** 与醛亚胺 **79** 的高对映选择性[3+3]环化反应. 该研究最初采用常规的投料方式, 发现虽然可获得较好的立体选择性, 但产率普遍较低. 最后, 作者利用注射器泵在 6 h 内缓慢加入醛亚胺底物 **79**,

图式 15 双功能 NHC 或普通 NHC 催化 α -溴代 α,β -不饱和醛与 1,3-二羰基化合物的反应

Scheme 15 Reaction of α -bromo α,β -unsaturated aldehydes with 1,3-dicarbonyl compounds catalyzed by bifunctional NHC or normal NHC

图式 16 NHC 催化 α -溴代 α,β -不饱和醛与酮亚胺的反应

Scheme 16 Reaction of α -bromo α,β -unsaturated aldehydes with ketimines catalyzed by NHC

产率得到了显著提升。此外,在对底物 **74** 进行普适性考察时,作者发现当 R^1 为芳基时反应可以中等至良好的产率和优异的立体选择性,给出一系列 4,5-二取代的二氢吡啶酮产物 **80** (Eq. 26),而当 R^1 为丙基时产物 ee 值未受显著影响(90%),产率却大大降低(22%)。在放大实验中,催化剂的使用量减少至 5 mol% 时,反应的收率和

对映选择性均未受到显著影响。

2019 年,叶松课题组^[44]巧妙地将 NHC 催化的 α -溴代 α,β -不饱和醛 **81** 与烯胺 **82** 的 [3+3] 环化反应和底物 **82** 的动态动力学拆分(DKR)相结合,以高收率(高达 98%),优异的立体选择性(dr 值高达 18:1, ee 值高达 > 99%)获得了含有两个远距离手性中心的二氢吡啶酮衍生物 **83** (Eq. 27)。反应机理如 Scheme 17 所示,首先 **C8** 与 α -溴代 α,β -不饱和醛 **81** 反应得到 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体 **III**,同时,底物环烯胺 **82** 可通过互变异构形成烯胺(S)-**82'**和(R)-**82'**,在动力学上(S)-**82'**比(R)-**82'**

图式 17 NHC 催化 α -溴代 α,β -不饱和醛与烯胺的 DKR/内酰胺化反应机理

Scheme 17 Reaction mechanism for NHC catalyzed DKR/lactamization of α -bromo α,β -unsaturated aldehydes with enamines

更易与中间体 **III** 发生 Michael 加成反应得到中间体 **IV**, 最后中间体 **IV** 经内酰胺化反应生成目标化合物 **83**. 而未参与反应的 (*R*)-**82'** 可经外消旋化再次参与反应, 实现动态动力学拆分过程. 此外, 作者还对 α,α -二取代酮亚胺 **84** 和 α -溴代 α,β -不饱和醛 **81** 的反应进行了考察 (Eq. 28). 该反应在发生不对称 [3+3] 环化反应的同时对底物酮亚胺 **84** 实现了常规的动力学拆分, 以优异的对映选择性 (高达 93% *ee*) 给出了二氢吡啶酮 **85** 和回收的 α,α -二取代的亚胺 (*R*)-**84**, 选择性因数 *S* 高达 83.

2020 年, 钟国富等^[45]报道了 NHC 催化剂 **C7** 催化的 γ -氯代 α,β -不饱和醛 **86** 与酮亚胺 **87** 的 [3+3] 环化反应, 以优异的对映体选择性 (*ee* 值高达 >99%) 得到了具有季碳手性中心的 3,4-二氢吡啶酮产物 **88** (Eq. 29). 值得注意的是, 在该反应中存在化学选择性问题, 如 Scheme 18 所示, γ -氯代 α,β -不饱和醛 **86** 可与催化剂 **C7** 作用生成 β -位活化的 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体 **IV**, 然后与酮亚胺 **87** 通过 [3+3] 环化反应生成 3,4-二氢吡啶酮产物 **88**; 此外, α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体 **IV** 还可进一步转化为 γ -位活化的插烯烯醇中间体 **VII**, 后者可与酮亚胺 **87** 发生 [4+2] 环化反应生成 5,6-二氢吡啶酮产物 **89**. 在条件优化过程中, 作者发现反应中加入路易斯酸 LiCl 有助于酮亚胺 **87** 生成烯胺中间体 **87'**, 从而促进反应按 [3+3] 环化反应路径进行, 提高了反应的化学选择性.

图式 18 NHC 催化 γ -氯代 α,β -不饱和醛与酮亚胺的环化反应机理

Scheme 18 Reaction mechanism for NHC catalyzed [3+3] annulation of γ -chloro α,β -unsaturated aldehydes with imines

除以上方法外, α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体还可通过 NHC 催化剂与活泼的 α,β -不饱和羧酸衍生物直接反应生成. 2013 年, 池永贵课题组^[46]报道了首例 NHC 催化剂对 α,β -不饱和酯进行 LUMO 活化的实例. 作者利用 NHC 催化剂 **C8** 催化 α,β -不饱和和对硝基苯酚酯 **90** 与酮亚胺 **91** 的 [3+3] 环化反应, 得到了一系列手性 3,4-二氢吡啶酮产物 **92** (Eq. 30). 该反应具有非常广泛的底物适用范围, 当使用 β,β' -二取代不饱和和羧酸酯底物时, 可获得含有一个季碳手性中心的产物 (*ee* 值高达 99%), 而使用 α -甲基取代的不饱和羧酸酯底物时, 只以 68% 的产

率、7:1 的 *dr* 值和 78% 的 *ee* 值得到了以反式构型为主的产物. 作者提出该反应是通过 α,β -不饱和酰基唑鎓盐中间体与酮亚胺的 1,2-加成/*aza*-Claisen 重排/内酰胺化串联反应完成的, 具体反应机理如 Scheme 19 所示.

图式 19 NHC 催化 α,β -不饱和酯与酮亚胺的 1,2-加成/Claisen 重排串联反应机理

Scheme 19 Reaction mechanism for NHC catalyzed 1,2-addition/Claisen rearrangement cascade of α,β -unsaturated esters with imines

N-羟基琥珀酰亚胺(NHSI)酯和 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺(NHPI)酯也是较活泼的羧酸衍生物, 具有制备简单、价廉、易处理等优点. 2015 年, 钟国富等^[47]首次将 NHPI 酯作为 NHC 催化剂的底物, 利用手性 NHC 催化剂 **C7** 催化 3,3-二取代 NHPI 丙烯酸酯 **93** 与亚胺 **94** 的不对称 [3+3] 环化反应, 以中等至良好的收率 (51%~77%)、优异的对映选择性 (>99% *ee*) 合成了具有一个季碳手性中心的二氢吡啶酮化合物 **95** (Eq. 31).

除了以上活泼 α,β -不饱和羧酸衍生物作为 NHC 催化剂的底物, α,β -不饱和羧酸也可被直接使用, 经原位活化后即可参与反应. 2014 年, 叶松等^[48]使用新戊酰氯原位活化 α,β -不饱和羧酸 **96** 形成混合酸酐, 然后在 NHC 催化剂 **C8** 催化下与磺酰亚胺 **97** 进行 Michael 加成-内酰胺化串联反应, 以高对映选择性得到了含有一个季碳手性中心的二氢吡啶酮 **97** (Eq. 32). 此外, 作者还研究了在相同条件下 α,β,β' -三取代不饱和羧酸 **99** 与磺酰亚胺 **100** 的 [3+3] 环化反应, 同样以良好的产率和立体选择性得到了具有叔、季碳双手性中心的二氢吡啶酮 **101** (Eq. 33).

2016 年, 姚昌盛课题组^[49]使用 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(HATU)原位活化 α,β -不饱和羧酸 **102**, 然后在 NHC 催化剂 **C20** 和 LiCl 的作用下与 1,3-二羰基化合物 **40** 进行 [3+3] 环化反应, 以高对映选择性 (高达 94% *ee*) 合成了 4,5,6-三取代的二氢吡啶酮 **63** (Eq. 34). 作者发现路易斯酸 LiCl 的加入可以提高反应的产率和立体选择性. 此外, 除了 HATU, 作者还尝试使用了 CDI、二环己基碳二亚胺(DCC)/HOBt 等缩合剂, 但均未得到满意的结果.

3 叔胺-氢键供体催化剂催化的串联反应

自 2003 年 Takemoto 课题组^[50a]首次报道叔胺-硫脲双功能催化剂以来,以叔胺-(硫)脲、叔胺-方酰胺等为代表的^{手性}双功能催化剂已被广泛应用于多种不对称催化反应中^[50]。叔胺-氢键供体催化剂用于合成 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮的方法与以上讨论的手性路易斯碱催化的反应类似,同样通过[4+2]或[3+3]环化反应实现(Scheme 20),但因为叔胺-氢键供体催化剂只能以氢键作用活化底物,对酰基底物的活化作用较弱。因此酰基底物需要自身具有足够的酰化能力,以确保 O 酰化反应或 N 酰化反应的顺利实现。

图式 20 叔胺-氢键供体催化剂催化合成 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮

Scheme 20 Synthesis of 3,4-dihydropyran-2-ones and 3,4-dihydropyridin-2-ones catalyzed by tertiary amine-H bond donor catalyst

3.1 叔胺-氢键供体催化剂催化的[4+2]环化反应

2016 年,袁伟成课题组^[51]报道了奎宁衍生的叔胺-硫脲催化剂 **C21** 催化的芳基乙酰磷酸酯 **103** 与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **2** 的不对称 Michael 加成-内酯化[4+2]串联

反应,在最优条件下以优异的立体选择性(dr 值可达 $>20:1$, ee 值可达 $>99\%$)获得了合成难度较高的顺式 3,4-二氢吡喃酮产物 **104** (Scheme 21)。值得一提的是,产物 **104** 可在 DBU 存在下重排生成 5,6-二氢吡喃酮 **105**,但产物的光学纯度未能得到保持。

图式 21 叔胺-硫脲催化剂催化芳基乙酰磷酸酯与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯的反应

Scheme 21 Reaction of arylacetyl phosphonates with β,γ -unsaturated α -keto esters catalyzed by tertiary amine-thiourea catalyst

硫酯相较于其氧酯类似物,其 α 氢具有更强的酸性,因此能更好地烯醇化进行亲核反应。同时,硫酯还可以作为温和的酰基化试剂用于酯键和酰胺键的构建。在自然界中硫酯化合物的 α 碳官能团化和 S-N、S-O 酰基转移反应广泛存在于多种生物合成途径中^[52]。2018 年,金辉和 Ryu 等^[53]通过仿生途径实现了 β 羰基硫酯衍生物 (**106** 和 **108**)与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **2** 的 Michael 加成-内酯化串联反应(Scheme 22)。在 5 mol%脯氨酸衍生的叔胺-脲催化剂 **C22** 的催化下,以高收率(高达 94%)和优异的对映选择性(高达 94% ee)得到了反式 3,4-二氢吡喃酮产物 **107**,在 **C22** 催化剂量低至 1 mol%的条件下以优异的立体选择性(高达 99% ee)得到了 3,4-二氢香豆素螺 3',4'-二氢吡喃酮产物 **109**。

β -羰基- N -酰基吡啶的 α 位碳在亲核反应中也具有很高的反应活性,同时可作为温和的酰化试剂。2018 年,周正洪课题组^[54]使用金鸡纳衍生的方酰胺 **C23** 催化 N -酰基吡啶衍生物 **110** 与 o -QM **111** 的 Michael 加成-环化串联反应,在温和的反应条件下以高产率(高达 96%),优良的立体选择性(dr 值高达 $>19:1$, ee 值高达 96%)得到了反式 3,4-二氢香豆素衍生物 **112** (Eq. 35)。

图式 22 叔胺-脲催化剂催化 β -羰基硫酯与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯的反应

Scheme 22 Reaction of β -carbonyl thioesters with β,γ -unsaturated α -keto esters catalyzed by tertiary amine-urea catalyst

噁唑酮(Az lactone)是一类重要合成子,其特征是反应位点非常丰富,如噁唑酮 **114** 的 C2 位和 C5 位是活性较高的亲电反应位点,而 C4 位是较好的亲核反应位点 (Scheme 23a)。2016 年,王兴旺课题组^[55]报道了叔胺-硫脲催化剂 **C21** 催化噁唑酮 **114** 与邻羟基查尔酮衍生物 **113** 的 Michael 加成-内酯化串联反应 (Eq. 36),在温和的反应条件下,以中等至良好的产率(63%~96%),优异的立体选择性(*dr* 可达 >20:1, *ee* 值可达 96%)构建了具有连续的叔、季双手性中心的 3,4-二氢香豆素衍生物 **115**。作者提出反应可能的过渡态如 Scheme 23b 所示,噁唑酮的 C4 位亲核性质和 C5 位亲电性质都得到了利用,在噁唑酮开环的同时实现了手性 3,4-二氢香豆素产

物的合成。值得注意的是,当 R^3 为芳基时,反应停止于 Michael 加成步骤,不能发生后续的噁唑酮开环反应。

图式 23 噁唑酮 **114** 的活性位点及 Eq. 36 的反应过渡态
Scheme 23 Active sites of azlactone **114** and the reaction transition state of Eq. 36

不同于以上讨论的通过 O 酰化反应直接构建二氢吡喃酮中的内酯键,2018 年,李鑫等^[56]报道了叔胺-方酰胺催化剂 **C24** 催化的 β -羰基醛 **116** 与底物 **117** 的立体选择性的 1,6-加成/缩醛化串联反应,首先得到[4+2]的半缩醛产物 **118**,然后经戴斯-马丁高碘烷(DMP)氧化合成手性 3,4-二氢香豆素产物 **119** 的方法。该方法以高收率(高达 99%),出色的立体选择性(*dr* 值高达 >19:1, *ee* 值高达 99%)得到了具有叔、季双手性中心的螺-3,4-二氢香豆素产物 **119** (Scheme 24)。该研究在放大实验中同样以高产率和优良的立体选择性获得了目标产物。

3.2 叔胺-氢键供体催化剂催化的[3+3]环化反应

2019 年,李雪锋课题组^[57]以多取代吡啶作为离去基团,使用手性方酰胺催化剂 **C23** 催化 5,5-二甲基-1,3-环己二酮 **120** 与 α,β -不饱和酰胺 **121** 的 Michael 加成-内酯化反应,在最优条件下以较高的产率(高达 99%)和优异的对映选择性(高达 99% *ee*)得到了二氢吡喃酮 **122** (Eq. 37)。研究发现,底物 **121** 中取代基 X 对反应的产率和立体选择均无显著影响。该反应的缺点为反应时间较长。当使用链状 β -二酮底物作为 Michael 供体参与反应时,虽然也可以高产率和高对映选择性得到目标产物,但所需要的反应时间更长。

图式 24 手性方酰胺催化 β -羰基醛与底物 **117** 的反应
Scheme 24 Reaction of β -carbonyl aldehydes with substrates **117** catalyzed by chiral squaramide

2020 年, 李俊龙等^[58]报道了以邻苯二甲酰亚胺作为离去基团, 利用催化剂 **C23** 催化吡啶-2-亚胺 **123** 与 α,β -不饱和酰胺 **124** 的 Michael 加成-内酰胺化反应, 以高收率(高达 99%)和高立体选择性(*er* 值高达 96:4)得到了具有两个顺式手性中心的吡啶并二氢吡啶酮 **125** (Eq. 38). 值得注意的是, 在反应优化过程中, 作者通过升高反应温度加快了反应速率, 同时提高了反应的收率和立体选择性, 最后确定 80 °C 为最佳反应温度. 此外, 该反应在克级实验中同样以高收率和优良的立体选择性获得了目标产物(1.24 g, 75%, 96:4 *er*).

4 手性仲胺催化的[4+2]环化/氧化一锅反应

手性仲胺(Chiral secondary amine)可与醛、酮底物作用形成烯胺中间体, 提高羰基 α -碳的 HOMO 能量参与亲核反应^[59]. 2003 年, Jørgensen 课题组^[60]首次将手性仲胺活化得到的烯胺中间体作为不对称环加成反应的底物, 报道了手性胺催化剂 **C25** 催化醛 **126** 与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **2** 的不对称 Hetero-Diels-Alder 反应得到半缩醛 **127**, 然后经 PCC 原位氧化合成具有两个连续手性中心的反式二氢吡喃酮 **128** 的研究(Scheme 25). 在最优条件下产率高达 93%, *ee* 值高达 94%. 反应机理如 Scheme 26 所示, 首先, 手性胺 **C25** 和醛反应生成手性烯胺中间体 **I**, 然后与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯 **2** 进行立体选择性 Hetero-Diels-Alder 反应, 得到缩醛胺中间体 **II**, 然后经水解得到半缩醛 **III**, 最后经氧化得到 3,4-二氢吡喃酮产物, 反应中加入的硅胶可以促进缩醛胺中间体 **II** 的水解, 加速催化反应循环.

图式 25 手性仲胺催化醛与 β,γ -不饱和- α -酮酸酯的反应
Scheme 25 Reaction of aldehydes with β,γ -unsaturated- α -keto esters catalyzed by chiral secondary amine

图式 26 手性胺催化/氧化一锅法不对称合成 **128** 的反应机理
Scheme 26 Reaction mechanism for stereoselective synthesis of **128** by aminocatalysis/oxidation one-pot process

2008 年, 马大为课题^[61]采用类似的策略, 以水为溶剂, 使用二芳基脯氨酸硅醚 **C26** 与醋酸协同催化 **126** 与 α -酮基- α,β -不饱和酯 **129** 的 Michael 加成-缩醛化/氧化一锅反应, 以优异的立体选择性(高达 99% *ee*)得到了高度官能化的 3,4,5,6-四取代二氢吡喃酮 **131** (Scheme 27). 在该反应体系中加入 50 mol% 的醋酸可以显著加快反应速率, 提高反应产率. 有趣的是, 使用 *Z*-型的 **129** 或其 *E*-型异构体作为起始物均能以相似的产率和立体选择性得到相同的产物. 作者通过对反应的监测, 发现 **129** 的 *E*-型异构体是通过原位异构化为 **129** 后参与反应的. 另外, 作者还将该反应体系应用到了 Jørgensen 报道

图式 27 二芳基脯氨酸硅醚/醋酸催化醛与 α -酮基- α,β -不饱和酯的反应

Scheme 27 Reaction of aldehydes with α -keto- α,β -unsaturated esters catalyzed by diarylprolinol silyl ether/HOAc

的底物中(Scheme 25), 以更好的立体选择性(>97% *ee*)得到了 3,4,6-三取代的反式二氢吡喃酮 **127**. 该研究进一步证明了二芳基脯氨酸硅醚/布朗斯特酸/水体系对涉及醛底物的不对称反应具有很高的效率.

2013 年, Zhao 课题组^[62]通过 MDO (modularly designed organocatalysts)策略, 使用手性胺催化剂 **C27** 和双官能团催化剂 **C21** 协同催化 α,β -不饱和酮 **133** 与 α,α -双取代醛 **132** 的 Hetero-Diels-Alder 反应得到高度对映选择性的缩醛 **134**, 然后经氧化以较高产率(高达 80%)和优良立体选择性(高达 98% *ee*)得到具有叔、季双手性中心的二氢吡喃酮系列衍生物 **135** (Scheme 28). 值得注意的是, 在单独使用手性胺催化剂或者叔胺-硫脲双功能催化剂时几乎没有产物生成. 作者提出手性胺催化剂 **C27** 和双官能团催化剂 **C21** 可通过离子相互作用进行自组装, 协同完成催化反应, 该模式可以显著提高催化体系的催化活性和不对称诱导能力, 从而拓宽催化剂的应用范围.

图式 28 手性仲胺和叔胺-硫脲协同催化 α,β -不饱和酮与 α,α -双取代醛的反应

Scheme 28 Reaction of α,β -unsaturated ketones and α,α -disubstituted aldehydes synergistically catalyzed by chiral secondary amine and tertiary amine-thiourea catalyst

2018 年, Maruoka 等^[63]使用基于联二萜结构的手性氨基二醇催化剂 **C28** 催化醛 **126** 与 β,γ -不饱和的 α -酮酸酯 **2** 的 Michael 加成-缩醛化串联反应, 以中等至良好的产率、良好的立体选择性得到了半缩醛产物 **136**, 产物

136 经 Dess-Martin 氧化, 以良好的产率获得了顺式二氢吡喃酮 **137** (原料 **136** 的 *dr* 值为 16:1) (Scheme 29). 该反应得到了在常见手性胺催化体系中难以获得的顺式产物, 作者提出其原因是氨基二醇催化剂 **C28** 中的羟基与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **2** 形成氢键, 稳定了生成顺式异构体产物的过渡态。

图式 29 基于联二萘结构的手性氨基二醇催化醛与 β,γ -不饱和 α -酮酸酯的反应

Scheme 29 Reaction of aldehydes with β,γ -unsaturated α -keto esters catalyzed by binaphthyl-modified amino diol catalyst

5 手性磷酸催化的去对称化反应

2020 年, Petersen 课题组^[64]报道了手性磷酸 **C29** 催化丙二酸酯衍生物 **138** 通过去对称化合成 3,4-二氢香豆素 **139** 的新方法 (Eq. 39), 以高产率 (高达 96%) 和优异的

对映选择性 (*ee* 高达 99%) 得到了含有一个季碳手性中心的二氢吡喃酮衍生物。作者根据所得产物的绝对构型提出可能的过渡态 **TS7**。基于该课题组先前的研究, 作者提出, 手性磷酸上的布朗斯特酸性质子对底物中羰基的活化作用和手性磷酸上的路易斯碱性氧对酚羟基的活化作用协同催化了立体选择性分子内环化, 并提出前手性原料的芳基和催化剂上的芳基的 π 堆积有助于稳定过渡态。

6 手性相转移催化剂催化的串联反应

手性相转移催化剂 (phase-transfer catalysts, PTC) 催化的反应因具有操作简单、条件温和、可大规模生产等优势受到了广泛关注^[65]。2020 年, Adamo 课题组^[66]报道了在无机碱存在下, 由金鸡纳碱衍生的相转移催化剂 **C30** 催化 α,β -不饱和硫酯 **140** 与乙酰丙酮 **141** 的立体选择性 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 **142** (Eq. 40)。值得注意的是, 添加剂苯酚显著提高了该反应的立体选择性, 并且酚氧阴离子可促进烯醇中间体的形成, 从而加快了反应速率。

7 总结

近年来, 利用有机小分子催化剂催化合成具有潜在生物活性的 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物的方法受到了化学家们的持续关注, 得到了迅速发展。本文综述了近年来多个课题组利用不同类型的有机小分子催化剂对手性 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物进行不对称合成的最新研究进展, 催化剂类型包括与底物通过共价结合作用的手性异硫脲催化剂、手性 NHC 催化剂和手性仲胺催化剂, 还包括以非共价结合作用的叔胺-氢键供体催化剂、手性磷酸催化剂以及手性相转移催化剂等。反应形式主要以 [4+2] 和 [3+3] 环化反应为主, 此外还介绍了一个手性磷酸催

化的分子内去对称化反应的实例。尽管有机小分子催化已经实现了多种 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物的高效合成,但仍存在催化剂用量大、催化底物范围和反应类型局限的问题。因此,通过设计更高效的手性有机小分子催化剂、加强多种催化剂相结合进行协同催化、发展自由基中间体参与的新反应类型等途径,开发出低催化剂量及可循环的催化体系以实现多样官能团化的手性 3,4-二氢吡喃-2-酮和 3,4-二氢吡啶-2-酮衍生物的高效合成将是未来的发展趋势。

References

- [1] (a) Halliwell, B. *Biochem. J.* **2007**, *401*, 1.
(b) Robert, S.; Bertolla, C.; Masereel, B.; Dogné, J.-M.; Pochet, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3077.
(c) Yang, J.; Liu, G.-Y.; Dai, F.; Cao, X.-Y.; Kang, Y.; Hu, L.-M.; Jin, X.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6420.
(d) Nantermet, P. G.; Barrow, J. C.; Selnick, H. G.; Homnick, C. F.; Freidinger, R. M.; Chang, R. S. L.; O'Malley, S. S.; Reiss, D. R.; Broten, T. P.; Ransom, R. W.; Pettibone, D. J.; Olah, T.; Forray, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1625.
(e) Goodman, K. B.; Cui, H.; Dowdell, S. E.; Gaitanopoulos, D. E.; Ivy, R. L.; Sehon, C. A.; Stavenger, R. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Xu, W.; Ye, G.; Semus, S. F.; Evans, C.; Fries, H. E.; Jolivet, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T.; Jung, D. K.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R.; Doe, C. P.; Hu, E.; Lee, D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6.
- [2] (a) Ying, A.; Wu, C.; Fu, Y.; Ren, S.; Liang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1587 (in Chinese).
(应安国, 武承林, 付永前, 任世斌, 梁华定, 有机化学, **2012**, *32*, 1587.)
(b) Xiang, S.-H.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3786.
(c) Lassaletta, J. M. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 3787.
(d) 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.)
- [3] (a) Dalko, P. I. *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis: Catalysts, Reactions, and Applications*, Wiley, New York, **2013**.
(b) Chen, X.-K.; Wang, H.-L.; Jin, Z.-C.; Chi, Y. R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1167.
- [4] (a) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.
(b) Chanda, T.; Zhao, J. C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2.
(c) Lin, Y.; Du, D.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3214 (in Chinese).
(林晔, 杜大明, 有机化学, **2020**, *40*, 3214.)
(d) Sun, L.-H.; Liang, Z.-Q.; Ye, S. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 841 (in Chinese).
(孙利辉, 梁志钦, 叶松, 化学学报, **2014**, *72*, 841.)
(e) Zheng, Y.; Xie, Z.-Z.; Chen, K.; Xiang, H.-Y.; Yang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1 (in Chinese).
(郑雨, 谢珍珍, 陈凯, 向峰月, 阳华, 有机化学, **2021**, *41*, 1.)
- [5] Belmessieri, D.; Morrill, L. C.; Simal, C.; Slawin, A. M.; Smith, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2714.
- [6] (a) Oehlrich, D.; Berthelot, D. J.-C.; Gijssen, H. J. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 699.
(b) Chen, J.; Lu, M.-M.; Liu, B.; Chen, Z.; Li, Q.-B.; Tao, L.-J.; Hu, G.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2300.
(c) Li, P.; Liu, L.-J.; Liu, J.-T. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 74.
(d) Yi, H.; Song, L. P.; Wang, W.; Liu, J. N.; Zhu, S. Z.; Deng, H. M.; Shao, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6941.
- [7] Morrill, L. C.; Douglas, J.; Lebl, T.; Slawin, A. M.; Fox, D. J.; Smith, A. D. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4146.
- [8] Simal, C.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3653.
- [9] Yeh, P. P.; Daniels, D. S. B.; Fallon, C.; Gould, E.; Simal, C.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2177.
- [10] Stark, D. G.; Young, C. M.; O'Riordan, T. J. C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8068.
- [11] Stark, D. G.; Morrill, L. C.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; O'Riordan, T. J. C.; Smith, A. D. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 395.
- [12] Young, C. M.; Stark, D. G.; West, T. H.; Taylor, J. E.; Smith, A. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14394.
- [13] Lee, J. W.; Mayer-Gall, T.; Opwis, K.; Song, C. E.; Gutmann, J. S.; List, B. *Science* **2013**, *341*, 1225.
- [14] Wang, S.; Izquierdo, J.; Rodríguez-Esrich, C.; Pericàs, M. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2780.
- [15] Zhang, Y.-C.; Geng, R.-L.; Song, J.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2261.
- [16] Liu, H.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1301.
- [17] (a) Nozawa, K.; Nakajima, S. *J. Nat. Prod.* **1979**, *42*, 374.
(b) Koizumi, Y.; Arai, M.; Tomoda, H.; Omura, S. *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Cell Res.* **2004**, *1693*, 47.
(c) He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559.
(d) Guo, C.; Song, J.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5558.
(e) Yao, J.; Wei, X.; Lu, Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, *473*, 867.
- [18] (a) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
(b) Chen, X.-Y.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 690.
(c) Wang, A.; Xiao, Y.-L.; Zhou, Y.; Xu, J.-Y.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2590 (in Chinese).
(王翱, 肖永龙, 周宇, 徐进宜, 柳红, 有机化学, **2017**, *37*, 2590.)
- [19] He, M.; Ue, G. J.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088.
- [20] Wang, D.-L.; Liang, Z.-Q.; Chen, K.-Q.; Sun, D.-Q.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5900.
- [21] Davies, A. T.; Pickett, P. M.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2696.
- [22] (a) Ulmschneider, S.; Muller-Vieira, U.; Klein, C. D.; Antes, I.; Lengauer, T.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1563.
(b) Hudson, S.; Kiankarimi, M.; Eccles, W.; Mostofi, Y. S.; Genicot, M. J.; Dwight, W.; Fleck, B. A.; Gogas, K.; Wade, W. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4495.
(c) Camps, P.; Formosa, X.; Galdeano, C.; Gomez, T.; Munoz-Torero, D.; Scarpellini, M.; Viayna, E.; Badia, A.; Clos, M. V.; Camins, A.; Pallas, M.; Bartolini, M.; Mancini, F.; Andrisano, V.; Estelrich, J.; Lizondo, M.; Bidon-Chanal, A.; Luque, F. J. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 3588.
- [23] Biswas, A.; Sarkar, S. D.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4966.
- [24] Mukherjee, S.; Ghosh, A.; Marelli, U. K.; Biju, A. T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2952.
- [25] Hao, L.; Chen, S.; Xu, J.; Tiwari, B.; Fu, Z.; Li, T.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4956.
- [26] Gharpure, S. J.; Vishwakarma, D. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 6887.
- [27] Lee, A.; Younai, A.; Price, C. K.; Izquierdo, J.; Mishra, R. K.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10589.
- [28] (a) Lv, H.; Zhang, Y.-R.; Huang, X.-L.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2715.
(b) Huang, X.-L.; He, L.; Shao, P.-L.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 192.
(c) Shao, P.-L.; Chen, X.-Y.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8412.
(d) Shao, P.-L.; Chen, X.-Y.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2316.
(e) Zhang, H.-M.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3079.
- [29] Lv, H.; Chen, X.-Y.; Sun, L.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6973.
- [30] Jian, T.-Y.; Chen, X.-Y.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 158.
- [31] Wang, C.-Y.; Wang, Z.-Y.; Yang, J.; Shi, S.-H.; Hui, X.-P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4440.

- [32] (a) Kaobamrung, J.; Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810.
(b) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14176.
- [33] (a) De Sarkar, S.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9266.
(b) Rong, Z.-Q.; Jia, M.-Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4080.
- [34] Kravina, A. G.; Mahatthananchai, J.; Bode, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9433.
- [35] (a) Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165.
(b) Cheng, D.; Ishihara, Y.; Tan, B.; Barbas, III, C. F. *ACS. Catal.* **2014**, *4*, 743.
(c) Pavlovskaya, T. L.; Redkin, R. G.; Lipson, V. V.; Atamanuk, D. V. *Mol. Diversity* **2016**, *20*, 299.
(d) Yu, B.; Cai, Z.; Wang, S.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1952 (in Chinese).
(余斌, 蔡祖辉, 王帅, 刘宏民, 有机化学, **2017**, *37*, 1952.)
- [36] Xie, D.; Yang, L.; Lin, Y.; Zhang, Z.; Chen, D.; Zeng, X.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2318.
- [37] Zhao, L.-L.; Li, X.-S.; Cao, L.-L.; Zhang, R.; Shi, X.-Q.; Qi, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5985.
- [38] Piera, J.; Bäckvall, J.-E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3506.
- [39] Xie, D.; Shen, D.; Chen, Q.; Zhou, J.; Zeng, X.; Zhong, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6136.
- [40] Axelsson, A.; Hammarvid, E.; Ta, L.; Sundén, H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11571.
- [41] Sun, F.-G.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3134.
- [42] Zhang, H.; Jia, W.; Liang, Z.; Ye, S. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 462.
- [43] Gao, Z.-H.; Chen, X.-Y.; Zhang, H.-M.; Ye, S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12040.
- [44] Chen, K.; Gao, Z.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1183.
- [45] Yan, J.; Song, Z.; Zhao, C.; Shi, K.; Yang, L.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3329.
- [46] Cheng, J.; Huang, Z.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8592.
- [47] Zhang, Z.; Zeng, X.; Xie, D.; Chen, D.; Ding, L.; Wang, A.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5052.
- [48] Chen, X.-Y.; Gao, Z.-H.; Song, C.-Y.; Zhang, C.-L.; Wang, Z.-X.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11611.
- [49] Que, Y.; Lu, Y.; Wang, W.; Wang, Y.; Wang, H.; Yu, C.; Yao, C. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 678.
- [50] (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.
(c) Connon, S. J. *Chem Commun.* **2008**, *22*, 2499.
- [51] 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.
- [52] (a) Burke, H. M.; McSweeney, L.; Scanlan, E. M. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15655.
(b) Bahlinger, A.; Fritz, S. P.; Wennemers, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8779.
(c) Schäberle, T. F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 571.
- [53] Jin, H.; Lee, J.; Shi, H.; Lee, J. Y.; Yoo, E. J.; Song, C. E.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1584.
- [54] Cui, L. Y.; Lv, D.; Wang, Y. M.; Fan, Z. J.; Li, Z. M.; Zhou, Z. H. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4221.
- [55] Zhang, S.; Lv, M.; Yin, S.; Li, N.; Zhang, J.; Wang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 143.
- [56] Zhang, Z.-P.; Chen, L.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2714.
- [57] Xian, J.; Chen, L.; Ye, L.; Sun, Y.; Shi, Z.; Zhao, Z.; Li, X. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 2350.
- [58] Chen, L.; Zhang, X.; Shi, K.-J.; Leng, H.-J.; Li, Q.-Z.; Liu, Y.; Li, J.-L. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 9454.
- [59] (a) Gräger, H.; Wilken, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 529.
(b) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573.
(c) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
(d) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.
(e) Zhao, C.; Feng, Z.; Xu, G.; Gao, A.; Chen, J.; Wang, Z.; Xu, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3058.
- [60] Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498.
- [61] Wang, J.; Yu, F.; Zhang, X.; Ma, D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2561.
- [62] Sinha, D.; Perera, S.; Zhao, J. C. G. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 6976.
- [63] Kano, T.; Maruyama, H.; Homma, C.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3496.
- [64] Kelley, A. M.; Haywood, R. D.; White, J. C.; Petersen, K. S. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 3018.
- [65] Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.
- [66] 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.

(Cheng, F.)