

叔醇的动力学拆分研究进展

陈运荣 刘 炜 杨晓瑜*

(上海科技大学物质科学与技术学院 上海 201210)

摘要 手性叔醇结构广泛存在于生物活性物质、天然产物和药物分子中, 实现其高效不对称催化合成具有重要意义。消旋醇的动力学拆分是一种合成高光学纯度手性醇的重要方法, 然而由于叔醇 α -碳上带三个不同的非氢取代基团, 手性识别难度较大, 因而发展高效且具有广泛底物适用性的叔醇动力学拆分方法具有较大的挑战。尽管如此, 近年来非酶催化的叔醇的动力学拆分领域取得了快速的发展, 一些新颖的不对称催化反应、催化体系被成功应用于叔醇的动力学拆分反应中。对叔醇动力学拆分反应进行了系统总结, 分类介绍了这些反应的底物适用性、特点、机理以及局限等, 并对该领域的未来发展进行展望。

关键词 手性叔醇; 不对称催化; 动力学拆分

Recent Advances in Kinetic Resolution of Tertiary Alcohols

Chen, Yunrong Liu, Wei Yang, Xiaoyu*

(School of Physical Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 201210)

Abstract Chiral tertiary alcohol is widely present in a series of bioactive compounds, natural products and pharmaceuticals. Consequently, the development of efficient asymmetric catalytic methods for their syntheses is highly important. Kinetic resolution (KR) is an important strategy to access enantioenriched alcohols from racemic alcohols. However, due to the requirement to distinguish three none-hydrogen substituents at the α -position of tertiary alcohols, it is challenging to develop highly efficient kinetic resolution protocols for tertiary alcohols with broad substrate scope. Nevertheless, significant progress has been made in the field of nonenzymatic kinetic resolution of tertiary alcohols in recent years, and a number of novel asymmetric reactions and catalytic systems have been successfully applied in the KR of tertiary alcohols. The tremendous advances in the kinetic resolution of tertiary alcohols are comprehensively reviewed, the substrate scope, characteristics, mechanisms and limitations of these methods are summarized, and our perspective on this research field is also provided.

Keywords chiral tertiary alcohols; asymmetric catalysis; kinetic resolution

手性叔醇结构广泛存在于生物活性物质、天然产物和药物分子中, 也是一些重要手性合成砌块和手性配体的组成部分(图 1), 因而发展高效的不对称合成手性叔醇方法具有重要意义。其中, 利用碳亲核试剂与酮的不对称加成反应是合成手性叔醇的最直接有效的方法^[1], 然而尽管近年来迎来了快速的发展, 但是该策略仍存在几个缺陷: (1)目前适用的酮底物仍大多数是活化的酮, 例如 α -羰基酯、 α -CF₃ 酮以及靛红等, 而对非活化酮的直接不对称加成反应报道较少; (2)由于金属有机试剂(如格氏试剂)较高的反应活性, 该类反应对底物官能团的容忍性较差, 使得该类反应往往只适用于合成一些结构较为简单的叔醇产物, 而不能应用于具有丰富官能团

的底物中。因此, 发展其他类型的不对称催化合成手性叔醇的方法是非常必要的^[2]。

动力学拆分是由消旋的原料合成光学纯化合物的一种可靠方法^[3], 它利用手性催化剂作用下消旋底物中两个对映异构体参与反应的速率差异来实现拆分, 通常可以在回收手性原料的同时得到手性产物, 且该两个产物的产率一般不超过 50% (Scheme 1)。由于在动力学拆分反应中, 产物和回收原料的光学纯度随着反应转化率的不同而变化, 因此可以利用选择性系数^[4](s -factor or K_{rel}), 即反应较快的对映异构体参与反应的速率常数与反应较慢的对映异构体参与反应速率常数的比值, 来表示一个动力学拆分反应的立体选择性优劣。一般而言,

* Corresponding author. E-mail: yangxy1@shanghaitech.edu.cn

Received October 9, 2021; revised November 13, 2021; published online November 24, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21901162, 22171186) and the ShanghaiTech University Start-Up Funding. 国家自然科学基金(Nos. 21901162, 22171186)及上海科技大学启动基金资助项目。

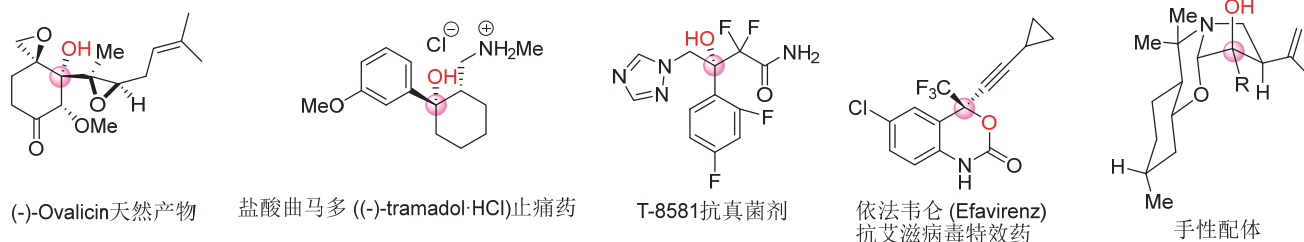
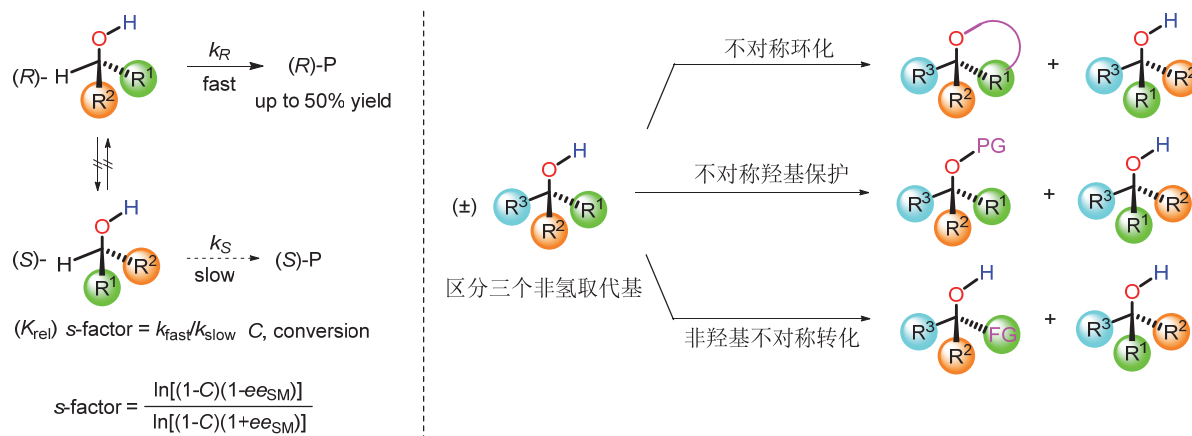


图1 含叔醇结构的天然产物、药物和手性配体

Figure 1 Natural products, drugs and chiral ligands containing chiral tertiary alcohol motifs



图式1 动力学拆分以及叔醇动力学拆分的三种策略

Scheme 1 Kinetic resolution and three strategies for kinetic resolution of tertiary alcohols

若一个动力学拆分反应的选择性 s -factor 大于 20, 则这个动力学拆分反应是有实际应用价值的, 而为使得到的手性产物和回收的原料都具有较高的对映选择性, 一般要求动力学拆分反应的 s -factor 大于 50. 动力学拆分是合成手性仲醇的一种有效方法, 无论是酶催化或者非酶催化的方法, 在学术界和工业界都具有广泛的应用. 然而, 相较于仲醇的动力学拆分, 叔醇的动力学拆分发展较为缓慢, 其最大的挑战在于手性催化体系需要有效识别叔醇 α -位连接的三个非氢取代基, 同时叔醇较为拥挤的空间以及易于发生脱水消除等副反应也制约着叔醇动力学拆分方法的发展. 例如, 酶催化的醇的不对称酰化反应是实现仲醇动力学拆分的最有效的手段之一, 然而利用类似的方法实现叔醇的动力学拆分则要困难得多, 到目前为止报道的例子较少, 且动力学拆分的效果也不是非常令人满意^[5]. 尽管酶催化叔醇动力学拆分领域的发展较为缓慢, 近年来利用化学方法的非酶催化策略却在叔醇的动力学拆分中取得相当大的进展, 新的反应类型、底物类型和催化模式不断被发现和发展. 本综述对近 20 年来非酶催化的叔醇动力学拆分反应发展进行系统总结, 根据动力学拆分反应策略的不同, 将这些方法分为三个类型: (1)叔醇羟基的不对称保护反应(包括不对称酰化、醚化等)实现动力学拆分, (2)叔醇羟基参

与的不对称环化反应实现动力学拆分, (3)非叔醇羟基参与的不对称转化反应实现的动力学拆分.

1 醇羟基的不对称保护反应实现叔醇动力学拆分

叔醇的羟基虽然由于位阻作用亲核性较弱, 但在手性催化剂的作用下仍然可以在温和条件下发生亲核反应或偶联动力学拆分反应, 这类反应主要包括酯化和硅醚化反应, 反应的催化剂有多肽、手性氮杂环卡宾、手性 Lewis 碱和手性铜络合物等多种类型, 所得的产物很容易脱去保护基团得到与回收原料构型相反的叔醇.

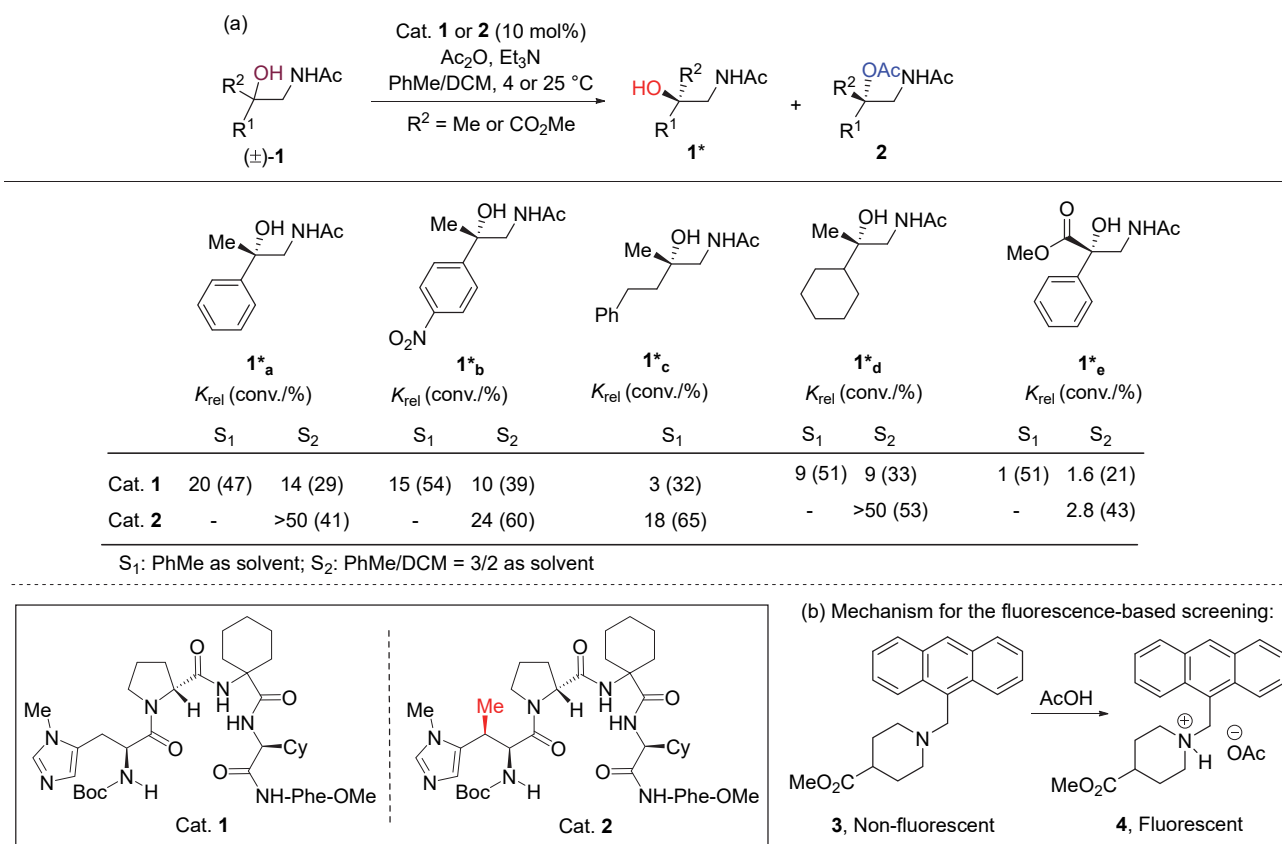
2001 年, Miller 课题组^[6]利用对酸度敏感的荧光剂和高通量反应测试不同的多肽催化剂对二级和三级醇的酯化动力学拆分效果(Scheme 2, a). 该实验的原理是用同一催化剂分别催化底物的两个纯对映体与乙酸酐进行酰化反应, 反应产生的乙酸与无荧光特性叔胺 **3** 反应产生有荧光特性叔胺盐 **4** (Scheme 2, b), 通过测试同等条件下两个对映体的反应液的荧光强度差异就能得到两个反应的转化率, 并计算出反应动力学拆分系数 K_{rel} , 从而找到底物和催化剂的最优组合. 作者发现五肽 cat. **1** 对催化 β -胺基叔醇的动力学拆分普适性较广, 适用于甲基/芳基类型底物和甲基/烷基底物, 但对于苯

基/酯基底物无法有效拆分. 2006 年 Miller 课题组又发现, 对这个动力学拆分反应的催化剂进行很小的改动, 在组氨酸片段中加入一个甲基(cat. **2**), 就可以使反应速率和动力学拆分效果得到显著提高, 甚至对直链烷基/甲基的底物都有不错的拆分效果^[7]. 作者通过核磁实验, 提出引入甲基后组氨酸片段的稳定构象主要以 *trans* 形式存在, 从而引起催化剂结构的显著改变, 促进了反应动力学拆分效果的提升.

2013 年, 赵宇课题组^[8]报道了以手性氮杂环卡宾 cat. **3** 为催化剂, 用肉桂醛作为酰化试剂对 3-羟基-3-取代吡啶酮 **5** 进行动力学拆分的方法, 回收手性原料并得到手性肉桂酸酯产物 **6** (Scheme 3). 这个反应需要加入二氧化锰作为氧化剂, 添加四氟硼酸钠和 Lewis 酸三氟甲磺酸镁可以显著提高反应的立体选择性. 3-羟基-3-取代吡啶酮是很多生物活性物质和药物的核心结构, 而其活性受 3 位取代基的影响较大. 该反应对 3 位的不同取代基有很好的兼容性, 不仅适用于烯丙基和 1 级、2 级烷基, 对烯基、炔基和不同电性的苯基和杂芳基也有较好的拆分效果(*s*: 16~70). 对于不同的吡啶酮骨架, 如苯环上不同电性取代基, 以及酰胺基上不同取代基和无取代的情况, 也能取得良好到优异的动力学拆分效果(*s*:

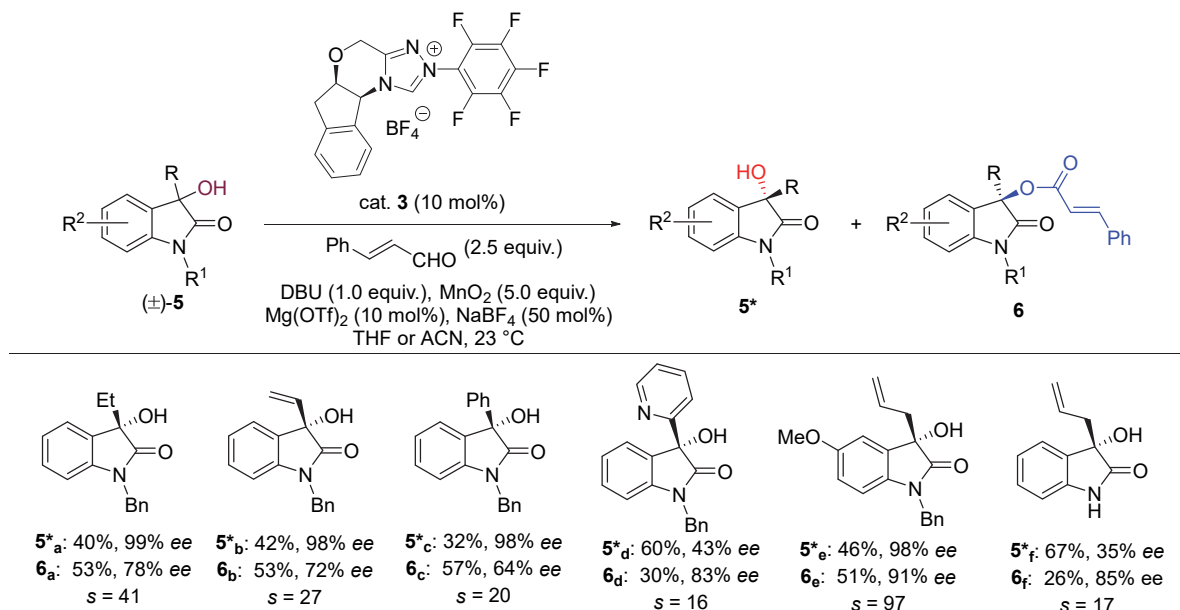
12~78).

2018 年, Cheong 和 Smith 课题组^[9]发现手性异硫脲催化剂 cat. **4** (HyperBTM) 可以有效地催化 α 位带叔醇结构的环内酰胺底物的酯化动力学拆分反应(Scheme 4, a). 该反应的选择性系数可超过 200, 并且大部分底物的只需要 1 mol% 的催化剂用量. 该反应对 3-取代-3-羟基-2-吡啶酮有很好的动力学拆分效果, 苯环上可以带不同电性的基团, 3-位连接的基团既可以是烷基、芳基、烯基和酰胺基团; 底物内酰胺取代和羰基氧原子替换成硫原子依然能获得很好的对映选择性. 该方法对没有苯并结构的五元和六元环内酰胺底物也可以很好地进行动力学拆分(*s* 最高达 200). 作者通过理论计算和控制实验, 认为动力学拆分的立体选择性模型很可能是酰胺羰基和异硫脲与酸酐反应产生的正电荷作用((*S*)-TS), 同时醇羟基进攻活化的酰基. 同年 Smith 和合作者报道了利用高分子材料固载异硫脲催化剂(如 cat. **5**), 使催化剂更容易回收, 并实现了 3-取代-3-羟基-2-吡啶酮的高效动力学拆分(Scheme 4, b)^[10]. 这种固载催化剂可在工业中常用的乙酸乙酯、甲苯和碳酸二甲酯等溶剂中很好适用. 值得注意的是, 把这种固载的催化剂填装后, 使用连续流动合成的方法对杂环叔醇的动力学拆分选择性系数



图式 2 多肽催化的叔醇酯化动力学拆分

Scheme 2 Kinetic resolution of tertiary alcohols via peptides-catalyzed esterifications



图式 3 氮杂环卡宾催化的叔醇酰化动力学拆分

Scheme 3 Kinetic resolution of tertiary alcohols via *N*-heterocyclic carbene-catalyzed acylation

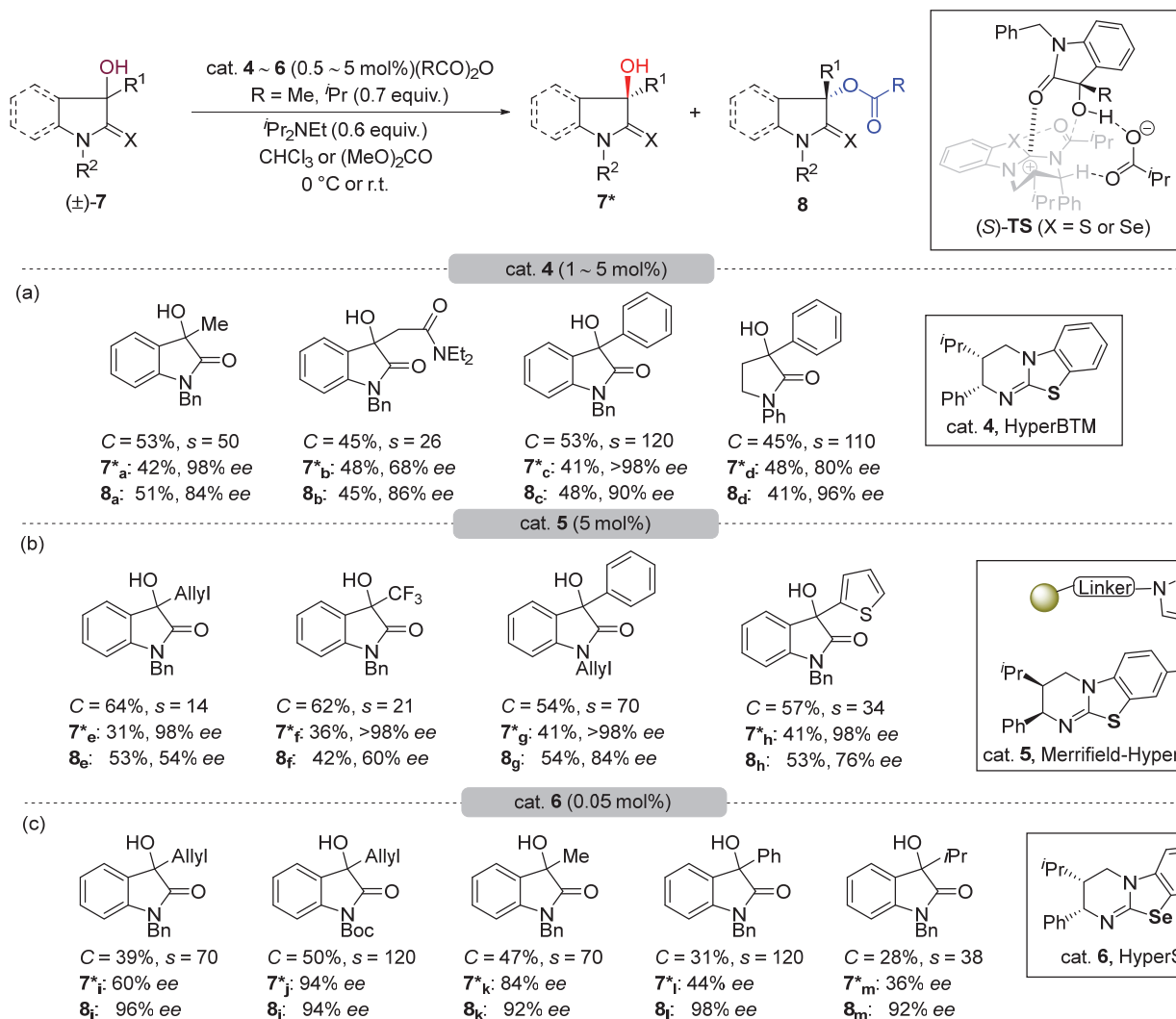
也可高达 190. 2020 年 Smith 和合作者^[11]又报道了一种新的异硫脲催化剂 cat. **6** (HyperSe), 该催化剂对杂环叔醇的动力学拆分具有更好的反应效果, 催化剂用量可以降低到 0.05 mol%, 反应温度升到室温, 依然可以保持优异的对映选择性(Scheme 4, c).

在杂环叔醇的动力学拆分取得成功, 2020 年 Smith 课题组^[12]又报道了手性异硫脲 cat. **4** 催化的 α 位带叔醇结构的苯酯 **9** 的动力学拆分(Scheme 5). 在这类底物的反应中, 手性异硫脲催化剂 cat. **6** 的活性也比 cat. **4** 更高, 其反应催化剂和酸酐的用量都更少. 对于位阻较大的底物, 使用异硫脲催化剂才能使反应具备较快的反应速率. 该反应不仅适用于 α -位带甲基/芳基的底物, 对甲基/杂芳基的底物也有很好的拆分效果. 如果把甲基换成乙基或乙烯基, 则必须使用异硫脲催化剂 cat. **6** 才能得到较好的催化效果. 该反应对甲基/烯基、甲基/环烷基底物的拆分效果优异, 最高选择性系数 *s* 可超过 200. 作者也尝试使用固载的硫脲催化剂进行动力学拆分反应, 在使用甲苯为溶剂、10 倍物质的量的酸酐条件下, 反应 200 min 就可以获得较好的转化率(33%~50%), 并且反应的对映选择性只比均相反应略微降低.

2021 年, Suga 课题组^[13]报道了另一类可以对 3-羟基吡啶酮类底物 **11** 实现动力学拆分的手性 Lewis 碱催化剂, 即联萘结构修饰的 DMAP 催化剂 cat. **7** (Scheme 6, a). 该反应的底物适用性较好, 不仅适用于吡啶酮 3-位带烷基、烯基、炔基和苯基等类型的底物, 吡啶酮酰胺基氮上带不同保护基或酰胺基换成酯基时, 也都可以得到中等到优异的对映选择性(选择性系数值最高达 60),

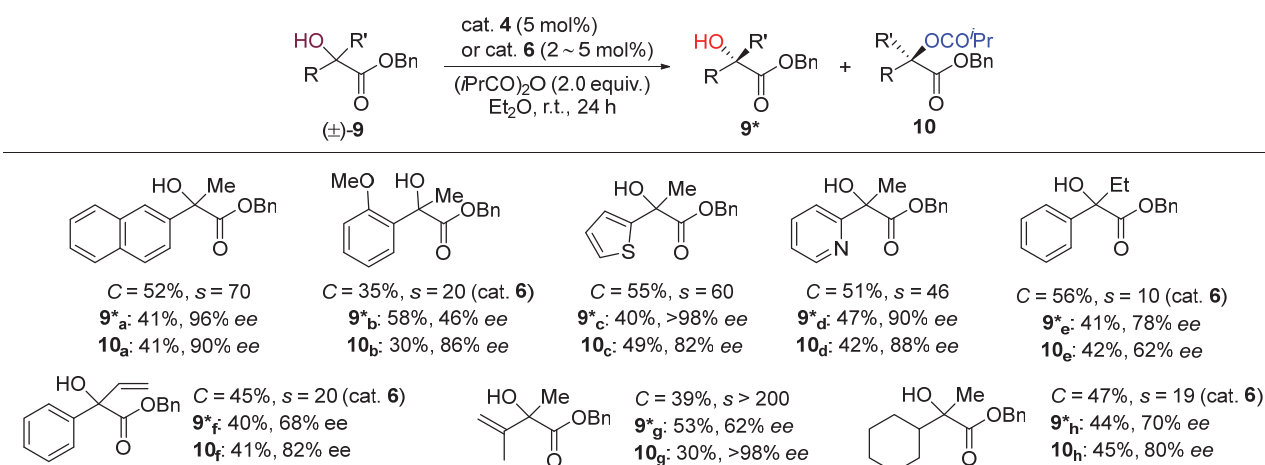
但该催化体系对非环状底物效果较差. 本反应催化剂用量只需要 1 mol%, 反应条件温和, 反应速率快, 大部分底物可以在 9 h 内就达到约 50%转化率. 10 g 规模的反应也可以在 5 h 内完成, 并且产物对映选择性没有下降. 作者通过控制实验发现催化剂上的两个羟基都是必需的, 如果把一个羟基换成氢原子, 反应的对映选择性就明显下降. 作者也提出了一个可能的反应过渡态模型, 认为催化剂的一个羟基起到通过氢键拉近底物的作用, 而其中一个能量有利的反应过渡态可以避免底物的 3-位取代基与异丁酰基间的强位阻作用(Scheme 6, b).

除了以上这些通过叔醇羟基不对称酯化反应实现动力学拆分, 还可以通过羟基的不对称硅基化反应实现叔醇动力学拆分. 早在 2008 年, Oestreich 课题组^[14]报道了铜络合物催化的 Si—O 偶联反应应用于消旋炔丙醇的动力学拆分, 但该反应需要使用一个高张力手性硅烷作为拆分试剂, 并且该反应的动力学拆分效果也并不理想. 2019 年, Oestreich 课题组^[15]再次研究了铜催化的炔丙基叔醇 **13** 的硅醚化动力学拆分反应, 发现使用手性双膦配体(*R,R*)-Ph-BPE 可以显著的提高反应的对映选择性(Scheme 7). 该反应以 MesCu 为金属催化剂前体, 三苯基硅烷为拆分试剂, 反应中添加苯乙烯是为了防止炔基被还原. 该反应底物炔丙位上的两个基团可以是苯基/甲基、苯基/正丁基, 也可以是环烷基/甲基, 而对于炔基末端的基团, 可以是长链结构、环丙基或 TIPS 等基团. 这些类型底物的反应具有中等到优异的动力学拆分效果, 其中炔基末端有 TIPS 基团时反应效果尤其优异(*s* 最高达 207). 对于 R¹ 或 R² 基团含有强吸电子基团如三



图式 4 手性 Lewis 碱催化的杂环叔醇酯化动力学拆分

Scheme 4 Kinetic resolution of heterocyclic tertiary alcohols via chiral Lewis base-catalyzed esterifications

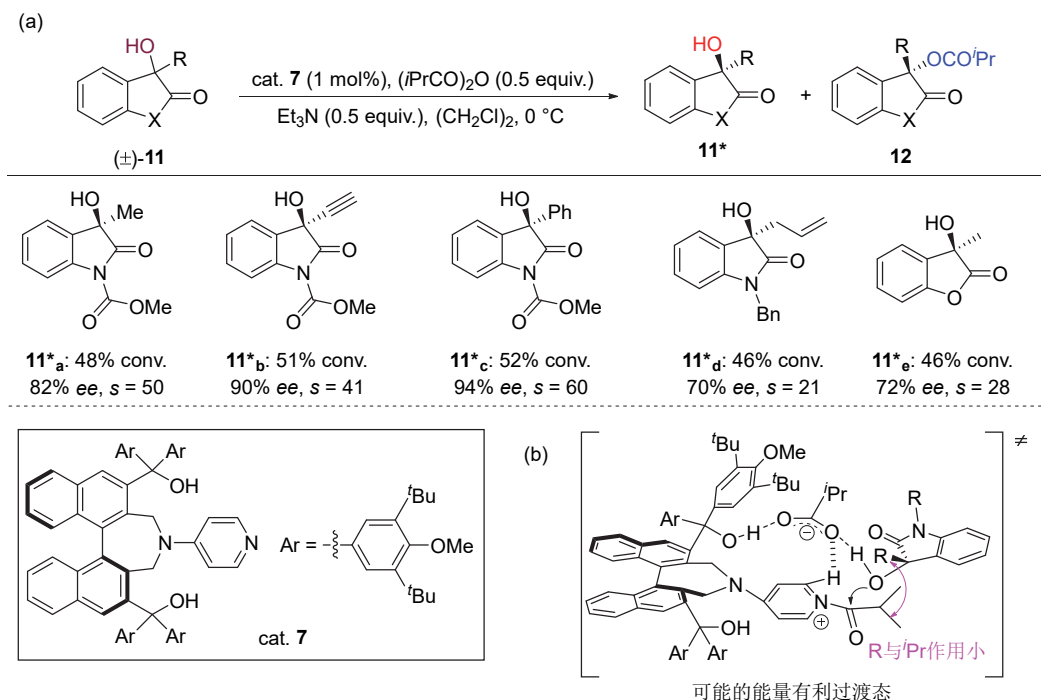


图式 5 手性 Lewis 碱催化的非环状叔醇酯化动力学拆分

Scheme 5 Kinetic resolution of acyclic tertiary alcohols via chiral Lewis base-catalyzed esterifications

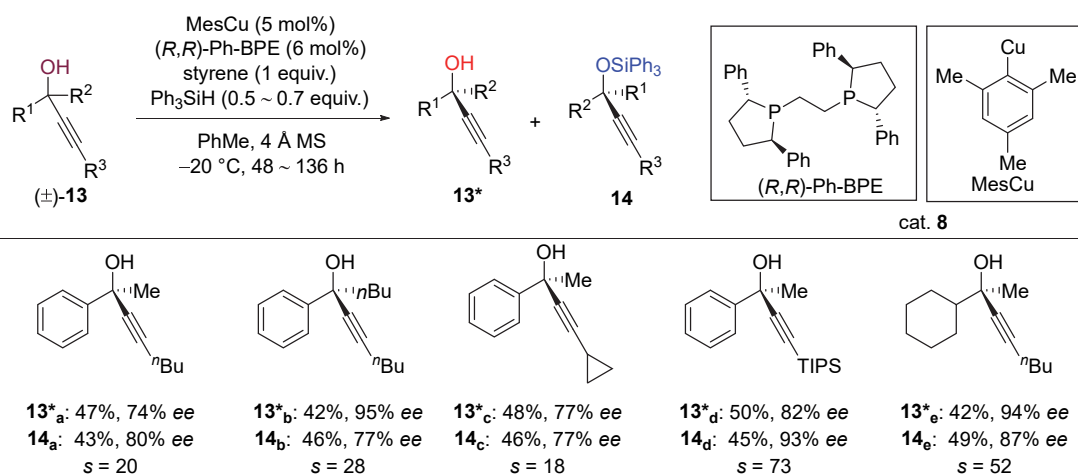
氟甲基时, 反应产物的对映选择性明显下降。对于 R^1 和 R^2 基团其中一个是甲基, 另一个也是烷基时, 烷基是环

己烷时的拆分效果较好 ($s > 46$), 而烷基是环戊基或直链烷基时, 拆分效果较差 ($s < 2$)。



图式 6 手性 DMAP 衍生物催化的杂叔醇酯化动力学拆分

Scheme 6 Kinetic resolution of heterocyclic tertiary alcohols via chiral DMAP derivative-catalyzed esterifications



图式 7 铜催化的炔丙叔醇硅-氧偶联动力学拆分

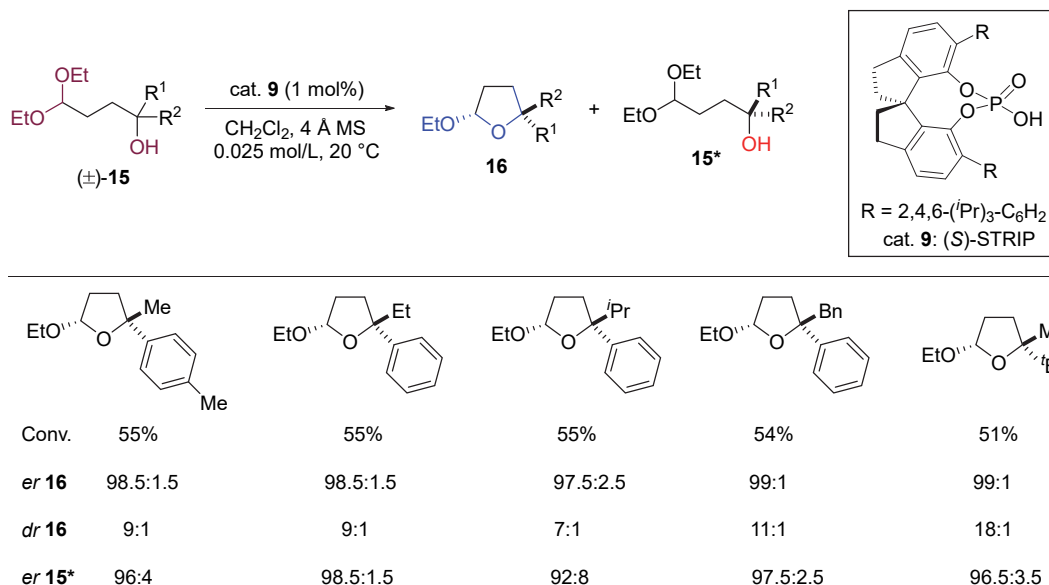
Scheme 7 Kinetic resolution of tertiary propargylic alcohols via Cu-catalyzed Si-O coupling

2 醇羟基参与不对称环化反应实现叔醇动力学拆分

叔醇羟基参与的分子内不对称环化反应是实现叔醇动力学拆分的另一种有效手段。由于分子内环化反应过渡态相对刚性的构象, 在这类反应中实现羟基 α -位两个基团的识别相对更加容易。同时, 通过该类反应得到的产物, 既是含氧四取代手性中心的杂环化合物, 也是一类非常用的手性杂环结构, 对其不对称合成也具有重要的意义。

2010 年, List 课题组^[16]合成了螺环结构的手性磷酸

催化剂 cat. 9 (STRIP), 并发现这种手性磷酸可以有效地催化 γ -羟基缩醛 15 通过分子内缩醛交换反应实现动力学拆分(Scheme 8)。具有仲醇和叔醇结构的缩醛都可以被高效拆分, 得到五元环状的手性环缩醛 16, 并回收手性 γ -羟基缩醛, 反应的选择性系数最高可超过 300。该反应只需要 1 mol% 的催化剂用量, 甚至使用 0.1 mol% 催化剂也可以得到优异的拆分效果。对于叔醇底物, 羟基 α 位带苯基和较大位阻的烷基时也可以得到很好的拆分结果。环缩醛产物可以方便地转化为手性二醇和手性四氢呋喃, 环缩醛产物和回收的手性 γ -羟基缩醛

图式 8 手性磷酸催化的 γ -羟基缩醛的缩醛交换动力学拆分

Scheme 8 Kinetic resolution of homoaldols via chiral phosphoric acid catalyzed transacetalizations

通过氧化反应转化为构型相反的手性环戊内酯衍生物。2015 年, Terada 课题组^[17]利用手性磷酸催化下醇羟基与环状烯醇醚的分子间不对称缩醛化反应拆分 β -氨基醇, 获得了不错的动力学拆分效果。但该方法报道的底物大多为 β -氨基仲醇底物, 其中仅有一例 β -氨基叔醇底物, 但动力学拆分效果一般($s=11$)。

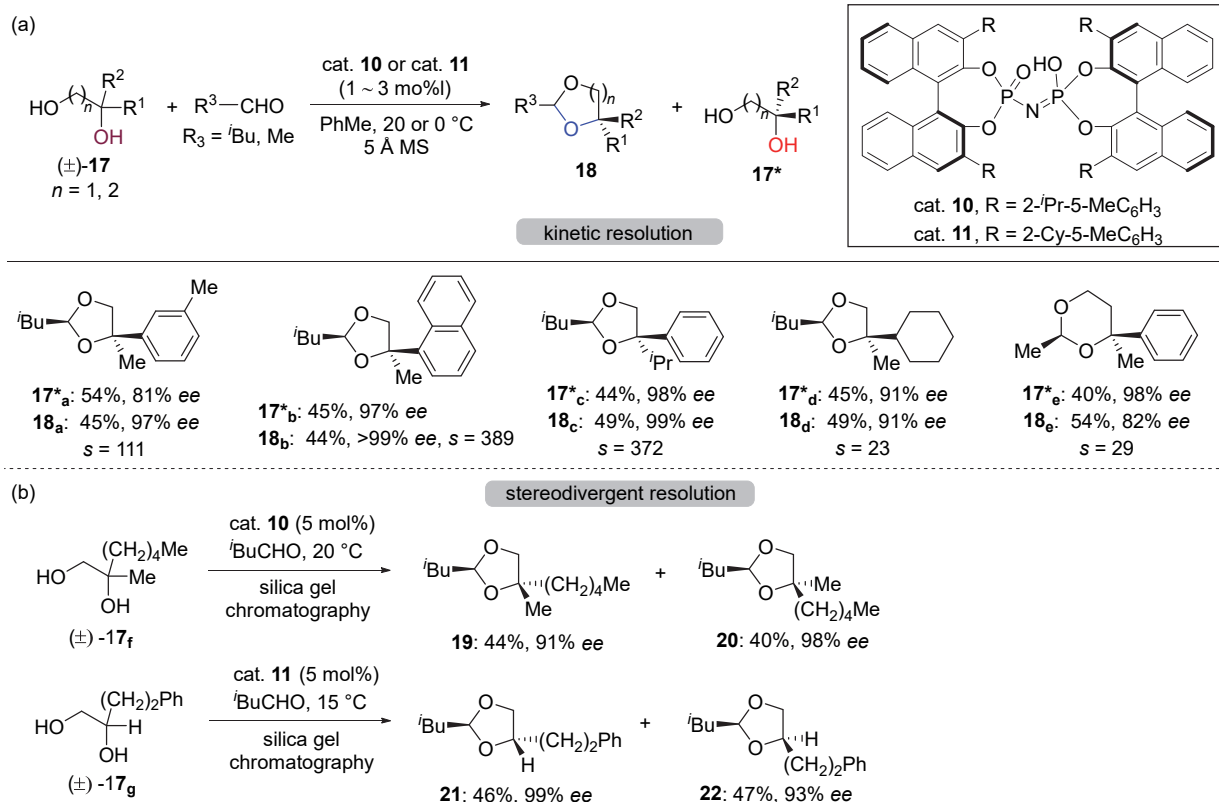
2015 年, List 课题组^[18]以手性酰亚胺二磷酸 cat. **10** 和 cat. **11** 为催化剂, 利用二醇和醛生成环缩醛的反应实现消旋二醇 **17** 的高效动力学拆分, 多种烷基醛都可以用作有效的拆分试剂(Scheme 9, a)。该反应对含有叔醇结构的 1,2-二醇底物有很好的适用性, 不仅对季碳上芳基/烷基取代的底物有优异的拆分效果, 也适用于烷基/烷基取代的底物。该反应对于芳基/烷基取代的 1,3-二醇底物也能取得较好的拆分结果。该反应产物不仅可以获得较好的对映选择性, 大部分缩醛产物的非对映体比例(*dr*)大于 20。虽然手性酰亚胺二磷酸催化剂对双一级烷基底物和仲醇底物的拆分效果较差, 但由于该反应对缩醛位点的手性控制效果优异, 能高选择性地生成一种构型的缩醛, 这样可以把消旋二醇原料以高收率、高对映选择性转化为一对非对映异构体, 从而通过柱层析分离, 分别水解后得到一对高光学纯度的二醇对映异构体, 即实现了立体发散式拆分(Scheme 9, b)。

2016 年, Asano 和 Matsubara 团队^[19]报道了手性磷酸 (S)-TRIP ((S)-cat. **12**)催化的含远程羟基的 α,β -不饱和酮化合物 **23** 的动力学拆分反应(Scheme 10)。该反应通过手性磷酸催化的分子内不对称氧杂迈克尔反应(*oxa-Michael reaction*)得到含两个手性中心的四氢吡喃产物 **24**, 并回收高光学纯度的原料。这个反应不仅适用于仲

醇的底物($s=1.8\sim 39$), 也用于一些叔醇底物($s=9.7\sim 54$), 对三烷基叔醇也有中等的拆分效果, 绝大部分四氢吡喃产物的 *dr* 值大于 10:1。其中回收的原料 **23***_a 可以转化为不同立体构型的四氢吡喃产物 **25** 和 **26**, 实现立体发散式合成手性四氢吡喃四个立体异构体中的三个。

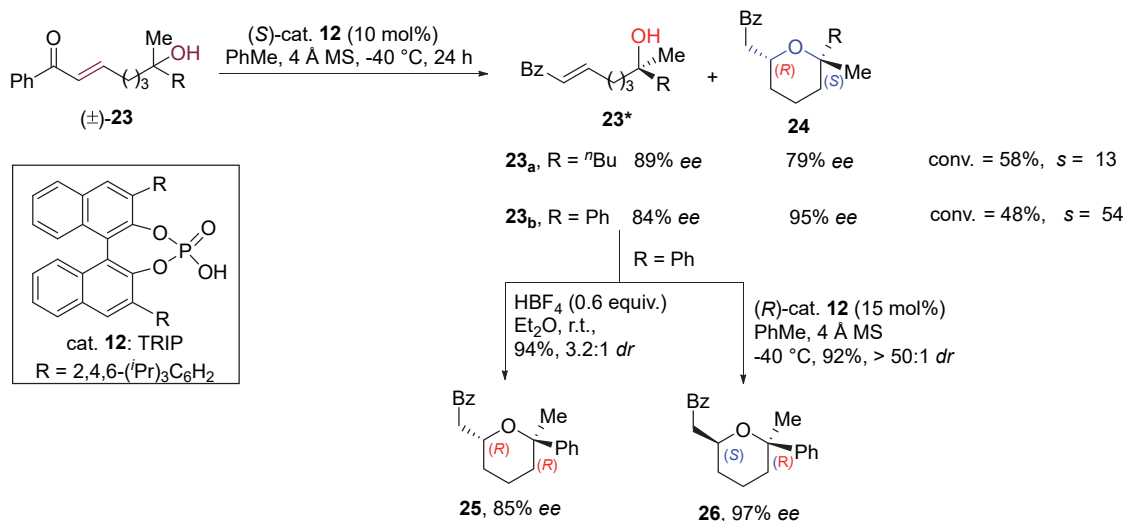
2019 年, 杨晓瑜及其合作者利用手性磷酸催化分子内酯交换反应实现了 2-*N*-烷氧甲酰胺基取代烯丙基叔醇 **27** 的高效动力学拆分, 在回收得到高对映体纯度原料的同时也实现了一系列含有季碳手性中心的噁唑酮 **28** 的高效制备(Scheme 11, a)^[20]。该反应具有良好的底物适用性, 对各种具有不同类型取代基的烯丙醇底物表现出优良的取代基兼容性, 芳基/烷基以及烷基/烷基取代的烯丙醇底物均能通过该方法得到优异的动力学拆分效果(*s*-factor 最高可达 165)。值得一提的是, 通过该策略得到的手性噁唑酮产物在经过氢化和水解反应后能以高收率得到对映体纯度保留的 β -氨基叔醇 **30** (Scheme 11, b)。

2020 年, 杨晓瑜及其合作者^[21]报道了基于手性磷酸催化的不对称分子内脱水缩合策略实现的具有邻位-*N*-酰基取代的二级以及三级苄醇衍生物 **31** 的高效动力学拆分, 同时实现含有季碳手性中心的 4*H*-3,1-苯并噁嗪衍生物 **32** 的不对称合成(Scheme 12, a)。作者对底物酰胺基团上的羰基氧原子进行了 ¹⁸O 标记, 并在标准反应条件下对其进行动力学拆分, 分离回收具有 ¹⁸O 标记的手性原料 **34**, 并得到没有 ¹⁸O 标记的手性杂环产物 **35**。这一反应结果表明该反应中酰胺基团作为亲电试剂而非亲核试剂, 反应过程与以往报道的构建噁嗪类化合



图式 9 酰亚胺二磷酸催化二醇缩醛化动力学拆分

Scheme 9 Kinetic resolution of diols via chiral confined imidodiphosphoric acid catalyzed acetalizations



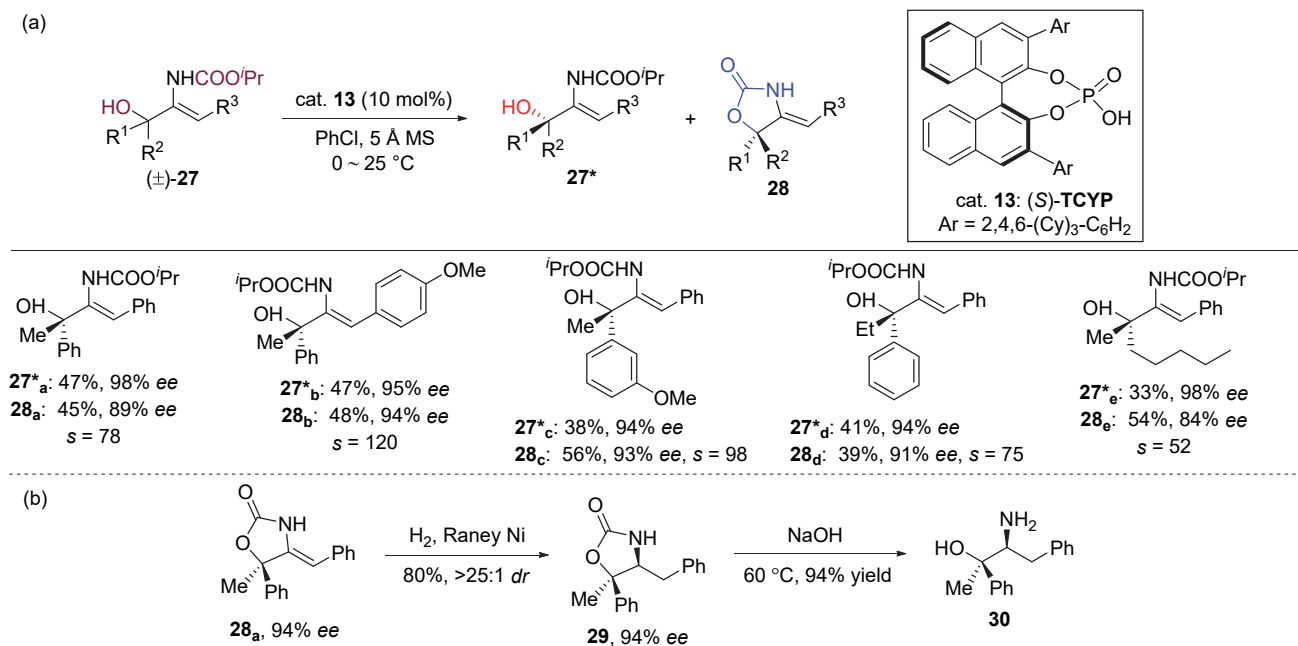
图式 10 手性磷酸催化叔醇的不对称环醚化动力学拆分

Scheme 10 Kinetic resolution of tertiary alcohols via chiral phosphoric acid catalyzed cycloetherifications

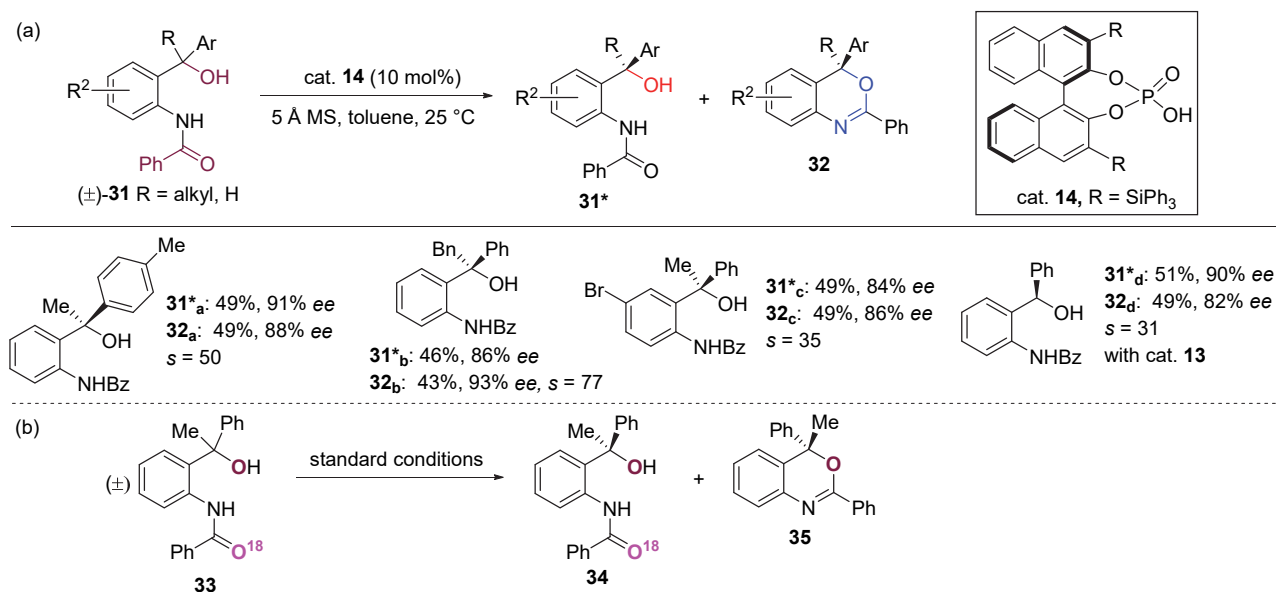
物的反应机理不同(Scheme 12, b).

2021 年, 杨晓瑜课题组^[22]报道手性磷酸催化不对称分子内脱水缩合反应也能够应用于 2-*N*-酰基取代的烯丙基叔醇 **36** 的高效动力学拆分, 并且通过该反应实现了一系列含有季碳手性中心的噁唑啉衍生物 **37** 的高效不对称构建(Scheme 13, a). 通过该反应获得的手性噁唑啉产物经过氢化和水解反应, 能够以优异的产率得到

对映体纯度保持的 β-氨基叔醇衍生物 **39** (Scheme 13, b). 另外值得一提的是, 作者在该反应中使用的基于新型螺环骨架的手性磷酸 Cy-SPA, 能够从丁奎岭团队^[23]发展的新型环己基稠合的螺环二酚(Cy-SPINOL)出发方便地合成得到, 该系列手性磷酸催化剂在此反应中出色的手性控制也证明了其在不对称催化领域中的应用前景.

图式 11 手性磷酸催化 2-*N*-烷氧甲酰胺基取代烯丙基叔醇的分子内酯交换动力学拆分

Scheme 11 Kinetic resolution of tertiary 2-alkoxycarboxamido- substituted allylic alcohols by chiral phosphoric acid catalyzed intramolecular transesterifications

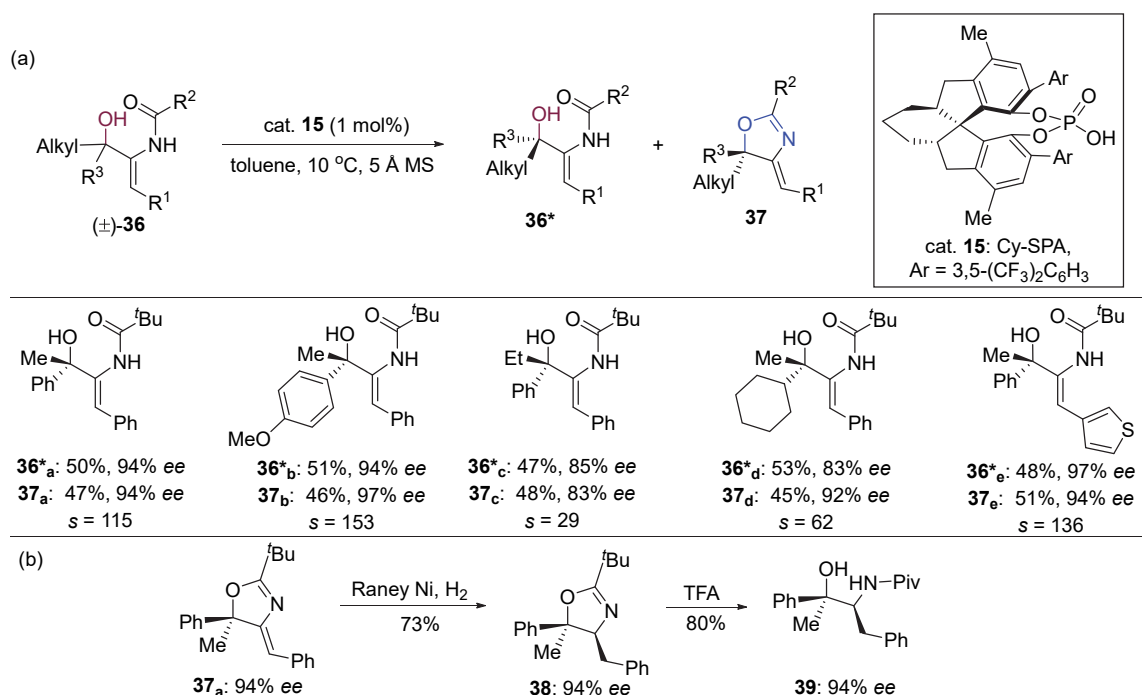


图式 12 手性磷酸催化邻酰胺取代苄叔醇的分子内脱水缩合动力学拆分

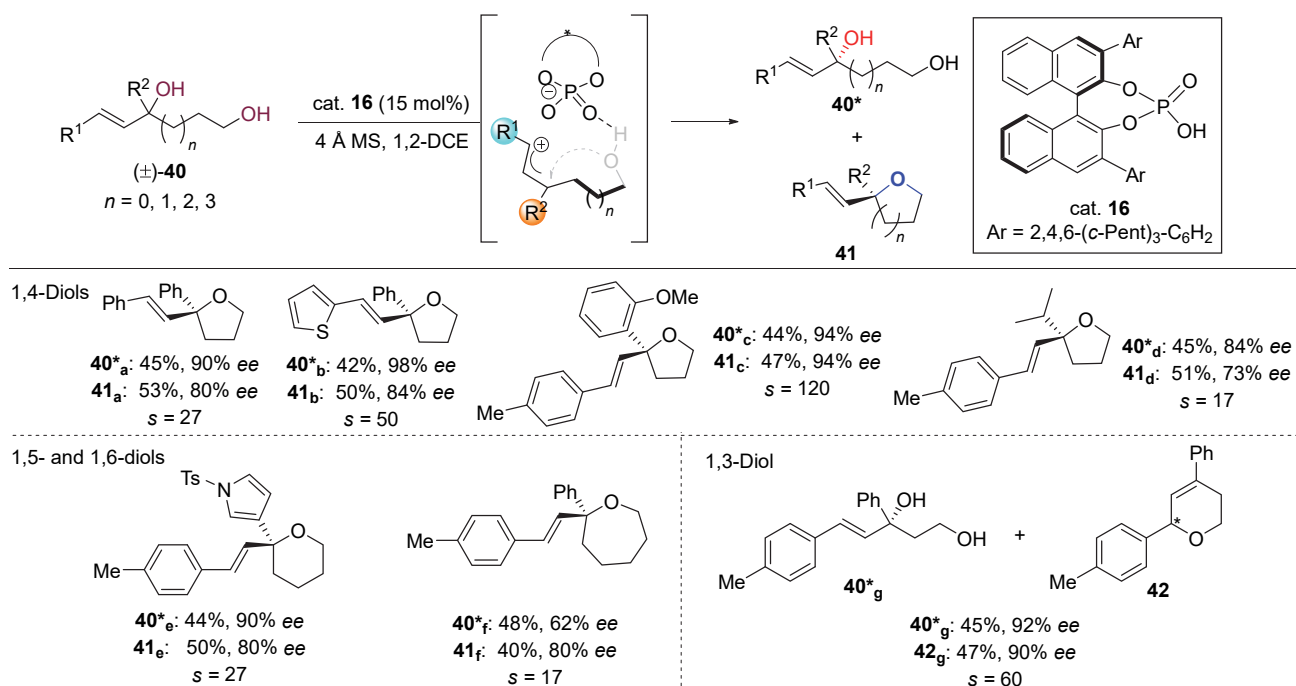
Scheme 12 Kinetic resolution of 2-amido tertiary benzyl alcohols by chiral phosphoric acid catalyzed intramolecular dehydrative condensations

2021 年, 毛斌课题组^[24]通过手性磷酸催化的分子内不对称烯丙基醚化反应, 实现了一系列烯丙基叔醇 40 的高效动力学拆分(Scheme 14). 在该反应中, 消旋烯丙基叔醇底物在酸性条件下选择性生成 π -烯丙基碳正离子中间体, 并在手性磷酸阴离子诱导下接受分子内羟基的亲核进攻, 以优异的对映选择性及区域选择性得到手性环醚产物 41, 并回收高光学纯度的烯丙基叔醇原料. 该反应底物适用性广泛, 含有烯丙基叔醇结构的 1,4-二

醇、1,5-二醇和 1,6-二醇在该反应中均能以优异的对映选择性(选择性系数 s 最高达 120)回收得到手性烯丙基叔醇原料, 并得到相应的含有季碳手性中心的 2,2-双取代四氢呋喃(THF)、四氢吡喃(THP)以及氧杂环庚烷衍生物. 另外, 该策略对消旋 1,3-二醇底物的拆分同样能够给出令人满意的结果($s=60$), 反应的产物是手性的二氢吡喃衍生物 42.

图式 13 手性磷酸催化的 2-*N*-酰胺基取代烯丙基叔醇的分子内缩合动力学拆分

Scheme 13 Kinetic resolution of 2-*N*-acylamido tertiary allylic alcohols by chiral phosphoric acid catalyzed intramolecular condensations



图式 14 手性磷酸催化烯丙基叔醇的环醚化动力学拆分

Scheme 14 Kinetic resolution of tertiary allylic alcohols by chiral phosphoric acid catalyzed cycloetherifications

2021 年, 周强辉和合作者^[25]使用芳基碘代物为拆分试剂, 通过钯/手性降冰片烯催化的 Catellani 类型反应实现溴代苄叔醇 **43** 的动力学拆分, 同时生成手性苯并[c]色烯产物 **44** (Scheme 15). 该反应对多种类型的叔醇底物进行动力学拆分都可以得到良好到优异的拆分

效果, 选择性系数最高可超过 500. 醇原料既可以使用双烷基取代苄叔醇也可以使用芳基/烷基取代苄叔醇, 由于其中一个芳基的 2-位溴参与反应, 这个方法可以有效区分两个位阻相似的芳基和芳基/烷基取代基. 该反应中, 使用不同的碘代芳香化合物可以高收率、高对映

选择性生成其他方法难以制备的一系列手性苯并[c]色烯产物. 反应中回收的手性醇通过简单的转化可以得到多种不同类型的手性杂环化合物. 作者通过控制实验证实反应过程中先生成轴手性中间体, 再发生 β -碳消除脱去降冰片烯, 最后通过还原消除得到手性色烯产物.

3 非羟基参与的不对称反应实现邻位叔醇动力学拆分

除了利用羟基直接参与不对称反应实现叔醇的动力学拆分之外, 另外一种实现叔醇动力学拆分的策略是利用叔醇羟基邻近的取代基团发生不对称反应来实现. 由于叔醇邻位基团种类和可利用的不对称反应类型的多样性, 这类反应具有很大的发展空间. 然而, 该类反应中反应位点与手性中心的距离较远, 其手性控制也存在较大的难度, 早期的报道往往需要使用等物质的量的手性试剂进行拆分^[26].

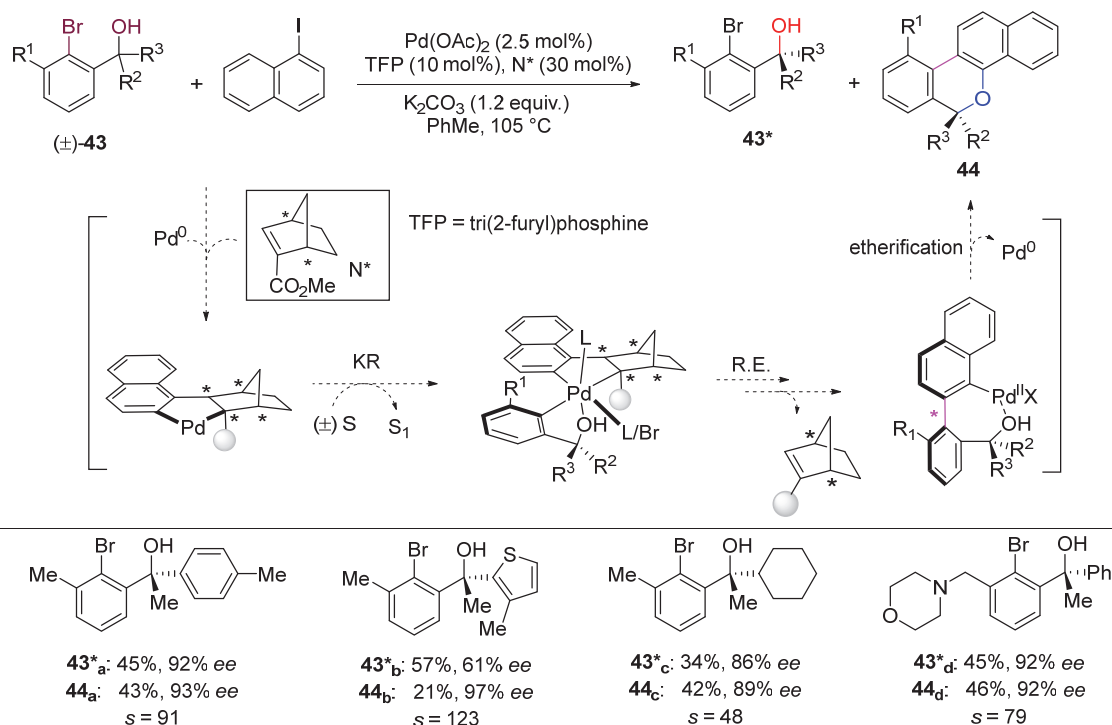
2007年, Snapper 和 Hoveyda 团队^[27]发展了用有机小分子 cat. **17** 催化的末端羟基不对称硅醚化反应实现消旋邻二醇 **45** 的动力学拆分(Scheme 16). 该方法不仅适用于具有邻位双仲醇手性中心的底物的动力学拆分, 也适用于单手性中心二醇底物, 包括仲醇和叔醇类型的底物, 可以得到良好到优异的拆分效果(动力学拆分系数 K_{rel} : 12~>50), 且适用于克级规模的反应. 这也是首次报道的对含叔醇手性中心的 1,2-二醇的动力学拆分反应, 但该反应中手性催化剂用量较大(20~30 mol%),

制约着其进一步的应用.

2013年, Yamamoto 课题组^[28]报道了一类以钯为金属、手性双 *N*-羟基酰胺 BHA 为配体、异丙苯过氧化氢(CHP)为氧化剂的烯丙醇和高烯丙醇的烯烃不对称环氧化动力学拆分反应. 该反应对芳基/甲基双取代的烯丙基叔醇 **47** 具有良好到优异的动力学拆分效果, 选择性系数 s 可达 58 (Scheme 17). 这个方法也可以用于双烯丙基叔醇的对映选择性去对称化反应, 用于手性叔醇的不对称合成.

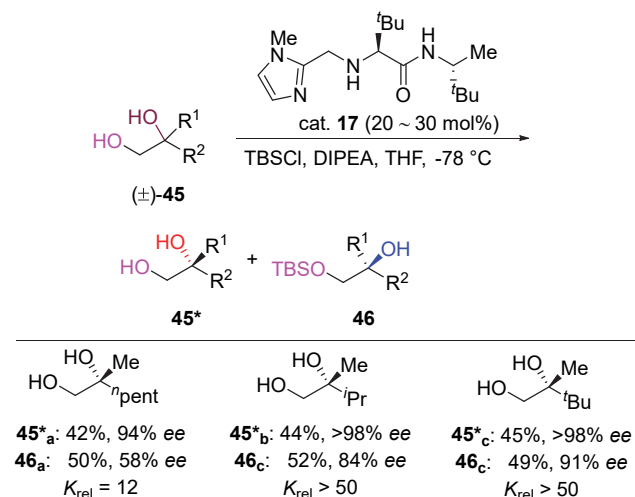
2018年, Hashimoto 和 Maruoka 团队^[29]报道了手性季铵盐 cat. **18** 和非手性硼酸 cat. **19** 协同催化的末端邻二醇 **49** 的烷基化动力学拆分(Scheme 18, a). 作者利用在碱、季铵盐和硼酸存在的条件下选择性地使邻二醇转化为手性硼酸季铵盐 INT-A, 继而通过端位 *O*-苄基化反应实现对 2-位醇羟基的动力学拆分(Scheme 18, b). 该反应也是首例邻二醇的不对称烷基化动力学拆分反应, 不仅适用于仲醇的动力学拆分, 还可以较好地应用于芳基/甲基取代的叔醇底物, 但是将甲基换成其他基团(如烯丙基)时, 反应产物的对映选择性会显著下降.

2020年, Toste 及其合作者^[30]报道了手性磷酸催化的芳基硼酸酯 **53** 与对酞醇 **51** 通过不对称氧杂-Michael 加成实现动力学拆分反应(Scheme 19). 作者通过对该反应进行动力学研究以及密度泛函理论(DFT)计算, 认为手性磷酸通过氢键活化硼酸酯 **53** 使其与底物原位生成硼酸酯, 然后在双氢键作用下发生分子内氧杂-



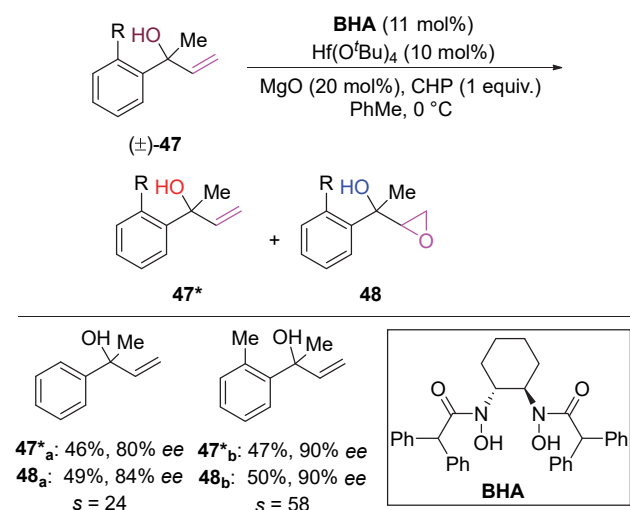
图式 15 钯/手性降冰片烯联合催化的苯叔醇的动力学拆分

Scheme 15 Kinetic resolution of tertiary benzyl alcohols via palladium/chiral norbornene cooperative catalysis



图式 16 有机催化的 1,2-二醇硅醚化动力学拆分

Scheme 16 Kinetic resolution of tertiary alcohols via organocatalyzed O-silylations of 1,2-diols

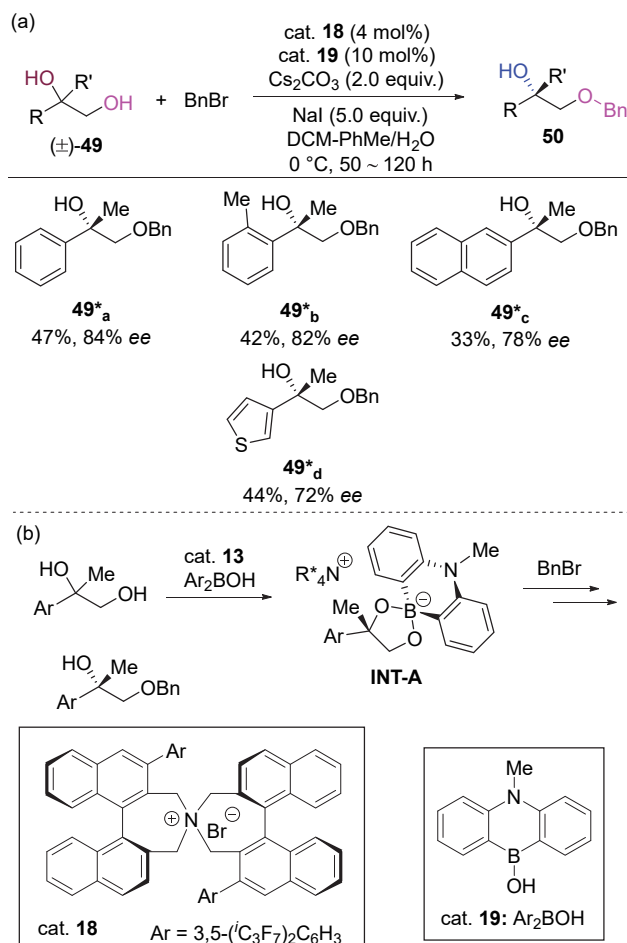


图式 17 烯丙叔醇的催化对映选择性环氧化动力学拆分

Scheme 17 Kinetic resolution of tertiary allylic alcohols through catalytic enantioselective epoxidations

Michael 加成反应得到手性产物中间体 INT-B, 再使用 KHF_2 处理 INT-B 即得到顺式手性二醇产物 **52**, 并可回收高对映体纯度的原料。

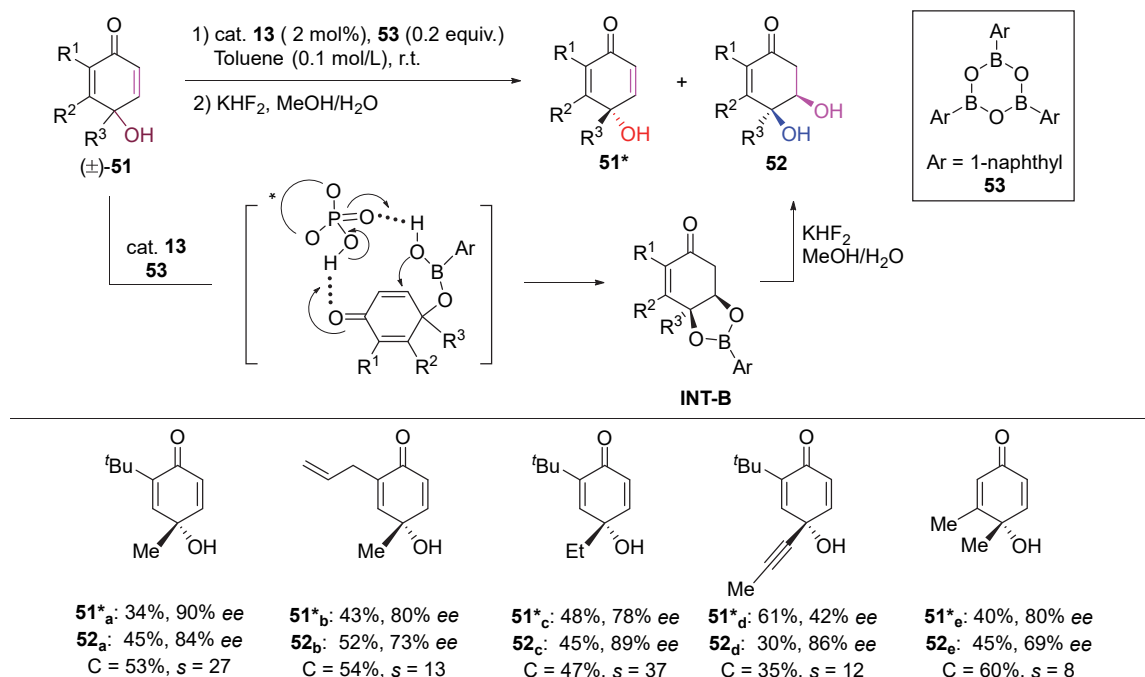
2021 年, 房新强课题组^[31]报道了手性异硫脲催化的具有叔醇结构的 1,2-二醇 **54** 的不对称酯化动力学拆分反应. 该反应使用的底物的叔醇邻位有一个仲醇结构, 虽然有两个手性中心, 但是单一非对映异构体消旋体的合成较为方便(Scheme 20, a). 底物的立体选择性是通过区分仲醇 α -位的两个不同基团来实现的, 由于仲醇 α -位的两个基团中一个是位阻大的叔醇, 一个是位阻较小的烷基或芳基, 两边位阻差异较大, 反应很容易能取得优异的动力学拆分效果, 作者将这种拆分模式命名为邻位醇辅助的动力学拆分(kinetic resolution of auxiliary



图式 18 硼酸手性季铵盐催化的烷基化动力学拆分 1,2-二醇
Scheme 18 Alkylative kinetic resolution of 1,2-diols via chiral ammonium borinate catalysis

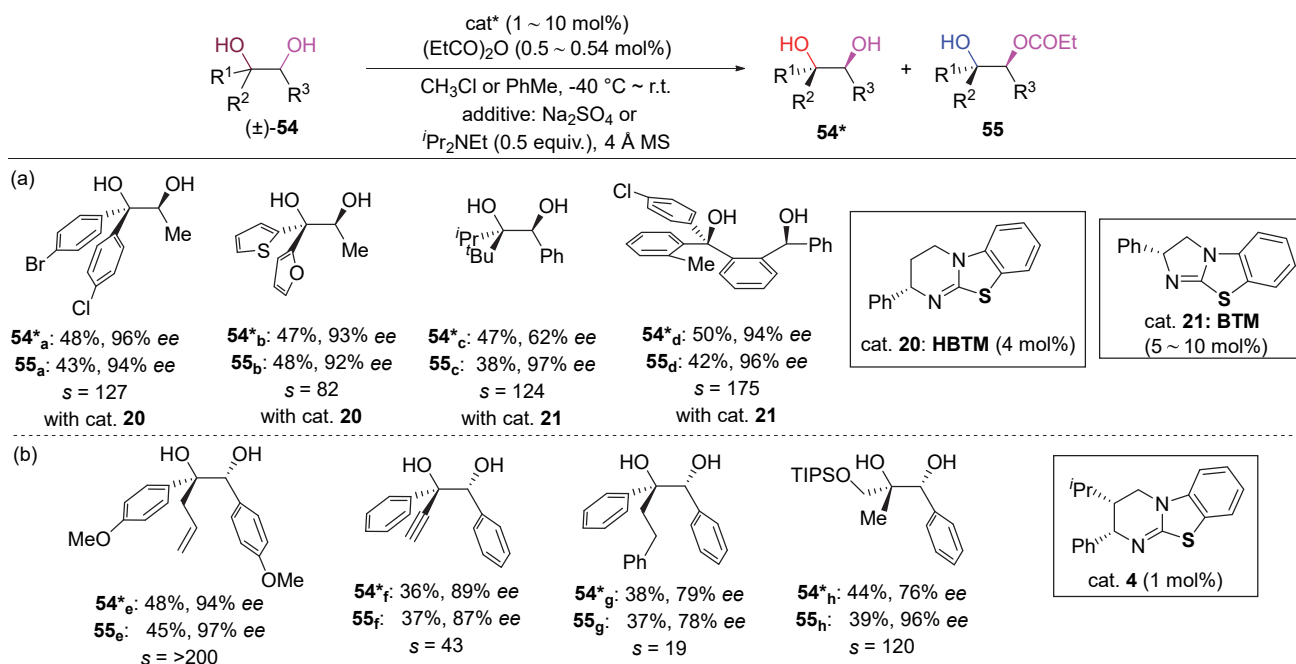
adjacent alcohols, KRA*). 这种邻位辅助作用使该反应可以识别叔醇 α -位两个差别极其微小的基团, 如对位氯和对位溴取代的苯基、2-呋喃基和 2-噻吩基等. 一些 α -叔丁基取代的叔醇, 其羟基的反应活性较低, 但该方法也可以顺利实现其动力学拆分. 本反应还可以实现具有类似结构的 1,4-二醇的动力学拆分(**54d**). 手性产物中用于辅助拆分的仲醇结构可通过氧化为酮或还原脱去羟基, 得到一系列具有单一手性叔醇结构的手性产物. 几乎同时, Quintard 和 Bressy 团队^[32]也使用类似的策略和催化反应, 实现了具有叔醇结构的 1,2-二醇的动力学拆分, 使用的催化剂是 cat. **4** (HyperBTM), 催化剂用量可以低至 1 mol% (Scheme 20, b).

2021 年, 杨晓瑜及其合作者^[33]通过手性磷酸催化不对称亚胺-烯胺互变异构反应, 实现了烯丙基叔醇 **56** 的高效动力学拆分(Scheme 21, a). 该反应对于 1,1-位双烷基取代的烯丙醇底物表现出优异的动力学拆分效果, 选择性系数 s 高达 >200. 特别值得一提的是, 1,1-位带有两个一级烷基的烯丙醇底物通过该反应仍能得到非常优异的动力学拆分结果(如 **56c**), 而这类手性叔醇往



图式 19 硼酸导向的手性磷酸催化对醌醇的不对称氧杂-Michael 加成动力学拆分

Scheme 19 Kinetic resolution of *para*-quinols via boronic-acid-directed chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric oxa-Michael additions



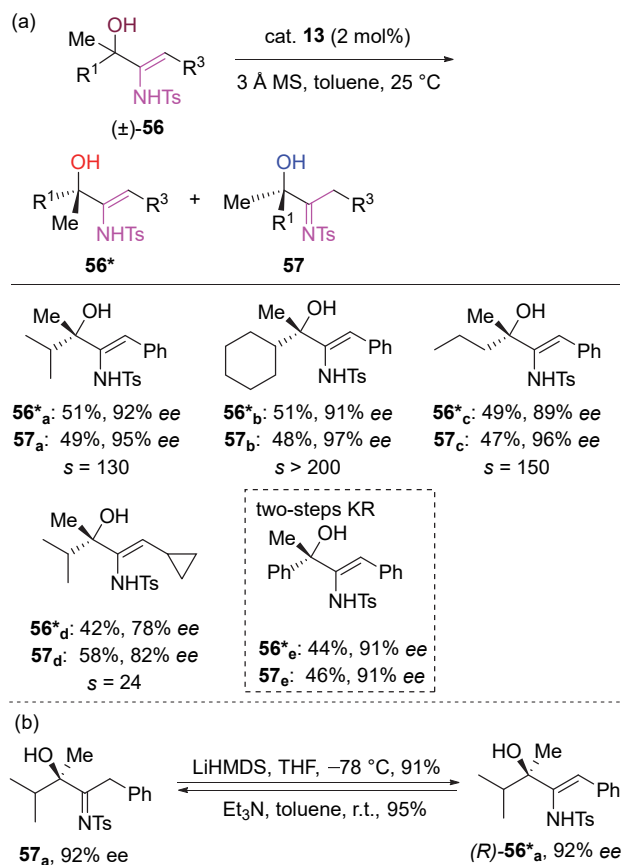
图式 20 手性 Lewis 碱催化的的邻位羟基辅助叔醇酯化动力学拆分

Scheme 20 Kinetic resolution of auxiliary adjacent alcohols via chiral Lewis base-catalyzed esterifications

往难以通过常规的方法实现不对称合成。作者在研究中发现, 1-芳基-1-烷基取代的烯丙醇虽然在反应中能够表现出较好的动力学拆分选择性系数, 但由于亚胺-烯胺互变异构可逆平衡的特性, 导致该反应难以取得理想的转化率。对此, 作者对该系列烯丙醇底物采用二次动力

学拆分的策略, 最终产物也能够得到优异的对映选择性及产率(**56e**)。此外, 作者发现将得到的手性亚胺和烯胺分别使用 LiHMDS 或者三乙胺处理, 即可实现两种产物间的快速转化并保持其原有的对映体纯度(Scheme 21, b)。作者利用亚胺在不同还原剂作用下还原时反应的非

对映选择性翻转, 成功实现了手性 β -氨基叔醇四个立体异构体的立体发散性合成。



图式 21 手性磷酸催化不对称烯胺-亚胺异构实现叔醇动力学拆分

Scheme 21 Kinetic resolution of tertiary alcohols via chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric enamide-imine tautomerism

2020 年, 周剑及其合作者报道了炔基环叔醇的环羧化动力学拆分反应, 作者发现消旋的炔基环叔醇和常压二氧化碳在手性银催化下生成手性碳酸内酯并回收手性叔醇, 该反应的动力学拆分效果不太理想(s -factor 3~6)^[34]. 2021 年, 周剑和合作者^[35]利用叔醇 α -位炔基与有机叠氮化合物在铜催化的不对称叠氮-炔基环加成反应(CuAAC)实现对炔丙基叔醇 **58** 的动力学拆分 (Scheme 22). 该反应使用 Pybox 类手性配体, 作者通过研究发现, 配体的吡啶基 4 位的取代基对反应的立体选择性影响显著, 当这个基团是磷酸二酯基时反应效果最好, 且酯基上的烷基对反应效果也有明显的影响. 对于非环状的叔醇底物, 羟基 α 位有一个大位阻缩醛基团, 添加催化量三氟乙酸银可以有效提高反应的动力学拆分效果 (Scheme 22, a). 该反应对苯并六元环、苯并五元环, 甚至非环状的邻位双氟代以及单氟取代底物 **60**, 都有较好的拆分效果, 选择性系数 s 最高达 56 (Scheme 22, b). 拆分所得的手性原料和产物中的乙炔基和缩醛基团

可以进行丰富的转化, 以高收率得到多种类型光学纯度保持的产物。

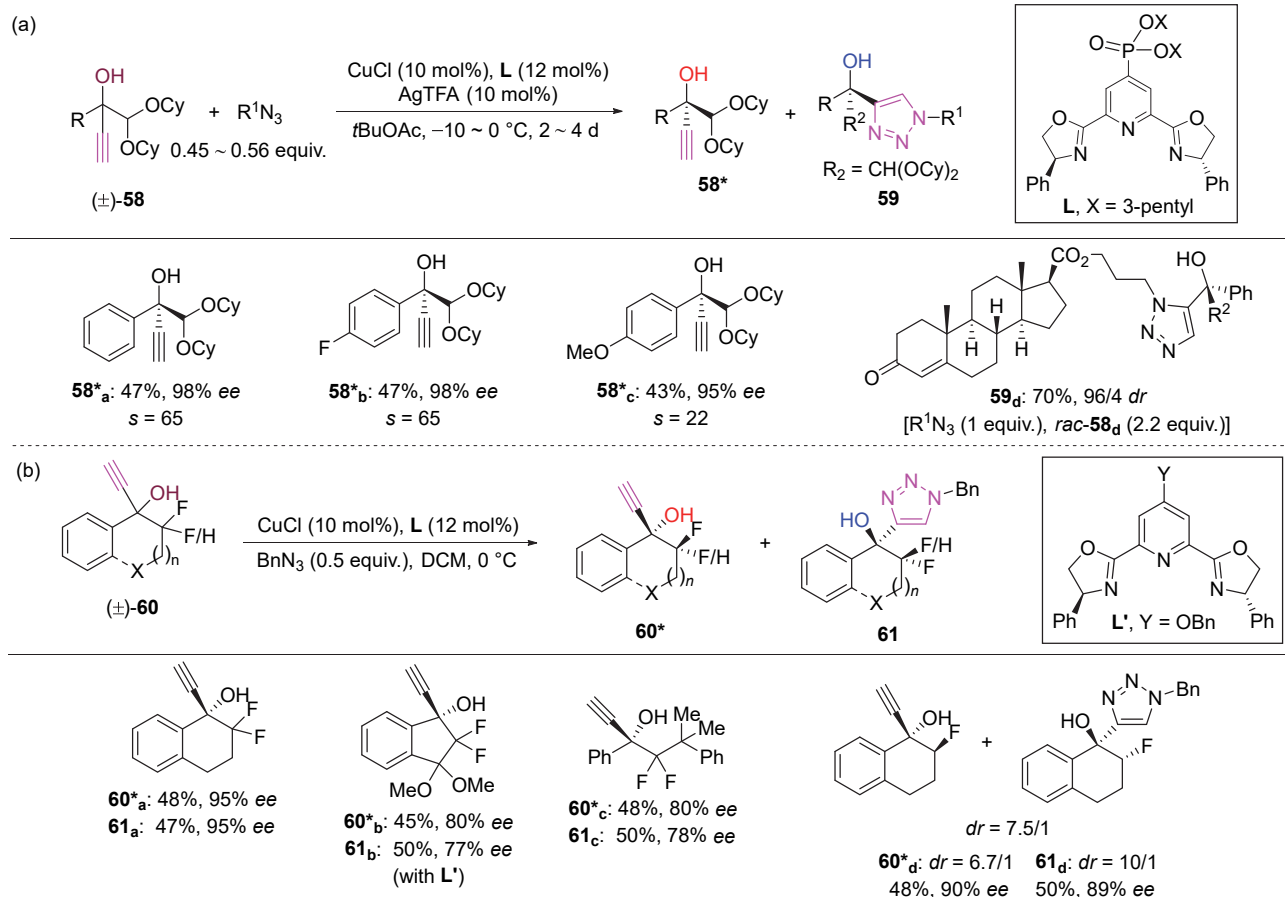
4 叔醇的其他动力学拆分反应

除以上三类可以有效实现叔醇动力学拆分的策略之外, 一些涉及 C—O 键的选择性断裂反应也可以应用于叔醇的动力学拆分, 反应回收手性叔醇原料, 但产物不再具有手性叔醇结构。

2006 年, Shibasaki 和 Matsunaga 团队^[36]利用不对称逆 Henry 反应实现 β -硝基叔醇 **62** 的动力学拆分 (Scheme 23). 值得注意的是, 该反应使用两种锂-镧双金属络合物(cat. **22** 和 cat. **23**)为催化剂, 通过筛选发现 cat. **22** 和 cat. **23** 的比例为 2:1 时反应的立体选择性最高. 当底物的 R^2 基团是甲基时, 无论 R^1 是一级或是二级烷基, 反应都具有较好的选择性; 而对于 R^2 为乙基或 R^1 为芳基时, 反应产物的对映选择性较差. 作者认为反应的真实催化剂可能是 cat. **22** 和 cat. **23** 催化剂进行配体交换后得到的 $\text{La-Li}_3\text{-(1a)}_2\text{/(1b)}$, 并且作者通过原位 ESI 质谱分析确定这一混合配体络合物是反应体系中络合物的主要存在形式. 2009 年, 该团队^[37]对这个反应的历程进行详尽阐述, 同时作者提出了一种可能的反应机理, 催化剂 $\text{La-Li}_3\text{-(1a)}_2\text{/(1b)}$ 上的锂原子作为 Lewis 酸和底物的硝基结合, 而催化剂同时也作为碱拔去羟基上的氢, 使得底物羟基氧负离子与镧离子结合, 从而促进逆 Henry 反应的发生。

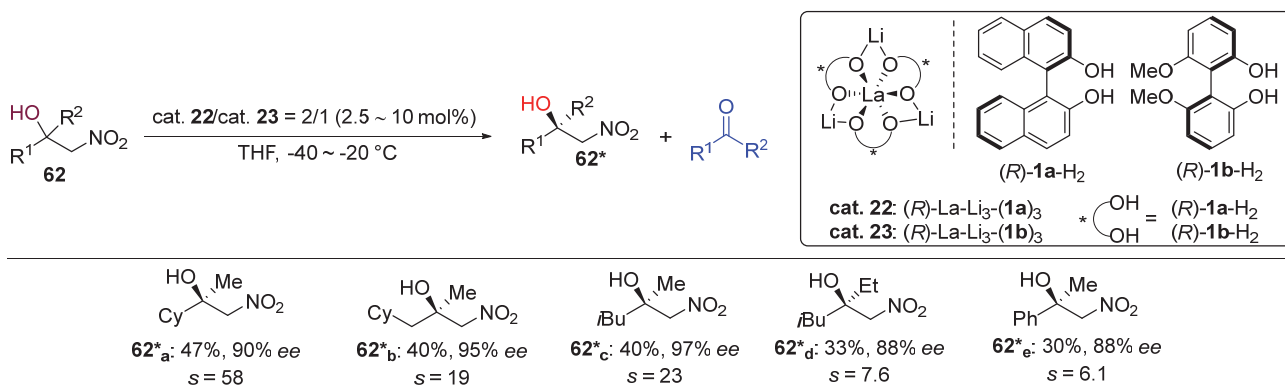
2008 年, Hayashi 课题组^[38]报道了铈催化的高烯丙基叔醇 **63** 的逆烯丙基化动力学拆分反应, 在回收手性叔醇原料的同时生成酮产物 (Scheme 24, a). 该反应使用手性双膦配体 $\text{H}_8\text{-BINAP}$ 时动力学拆分效果最好, 能对甲基/芳基、甲基/烷基和苯基/烯基等类型的高烯丙基叔醇底物进行拆分, 以中等到良好的对映选择性回收手性原料. 但是这个反应需要较高反应温度, 动力学拆分选择性系数不高, 通常需要反应达到 60~70% 的转化率时才能得到较高 ee 值的手性原料. 作者提出一种可能的催化过程, 手性铈催化剂更容易与 S -构型的叔醇进行配体交换形成中间体 **A**, 然后通过逆烯丙基化反应生成酮和铈烯丙基中间体 **B**, 而 R -构型叔醇由于反应速率较慢得到保留 (Scheme 24, b).

2018 年, 麻生明课题组^[39]报道了手性铈络合物和非手性磷酸协同催化的炔丙基叔醇 **64** 的动力学拆分反应 (Scheme 25, a). 在该反应中, (R)-构型的叔醇底物更易发生羰基化反应转化为联烯酯产物 **65**, 而保留高光学纯度的 (S)-炔丙醇原料. 该反应对于芳基/烷基二取代的炔丙醇具有中等的动力学拆分效果, 而对于烷基/烷基二取代的炔丙醇, 动力学拆分效果较差, 只能以较低



图式 22 铜催化的叠氮-炔环加成动力学拆分叔醇

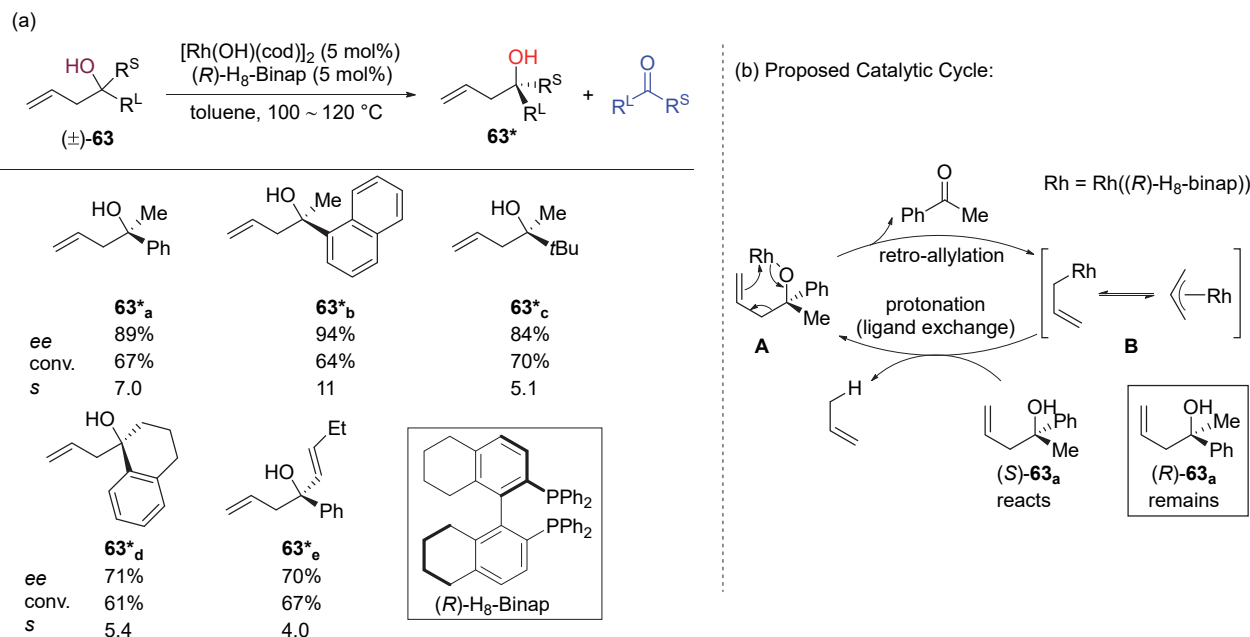
Scheme 22 Kinetic resolution of tertiary alcohols via Cu(I)-catalyzed azide-alkyne cycloadditions (CuAAC)

图式 23 混合镧-锂双金属络合物催化的 β -硝基叔醇的动力学拆分Scheme 23 Kinetic resolution of β -nitro tertiary alcohols via mixed La-Li heterobimetallic complexes catalysis

的产率得到高光学纯度的手性炔丙醇。反应产生的手性炔丙醇可进行一系列的衍生化, 例如转化为手性烯丙醇、手性碘代烯丙醇以及手性联烯等, 在这些转化中产物的光学纯度得到保持。

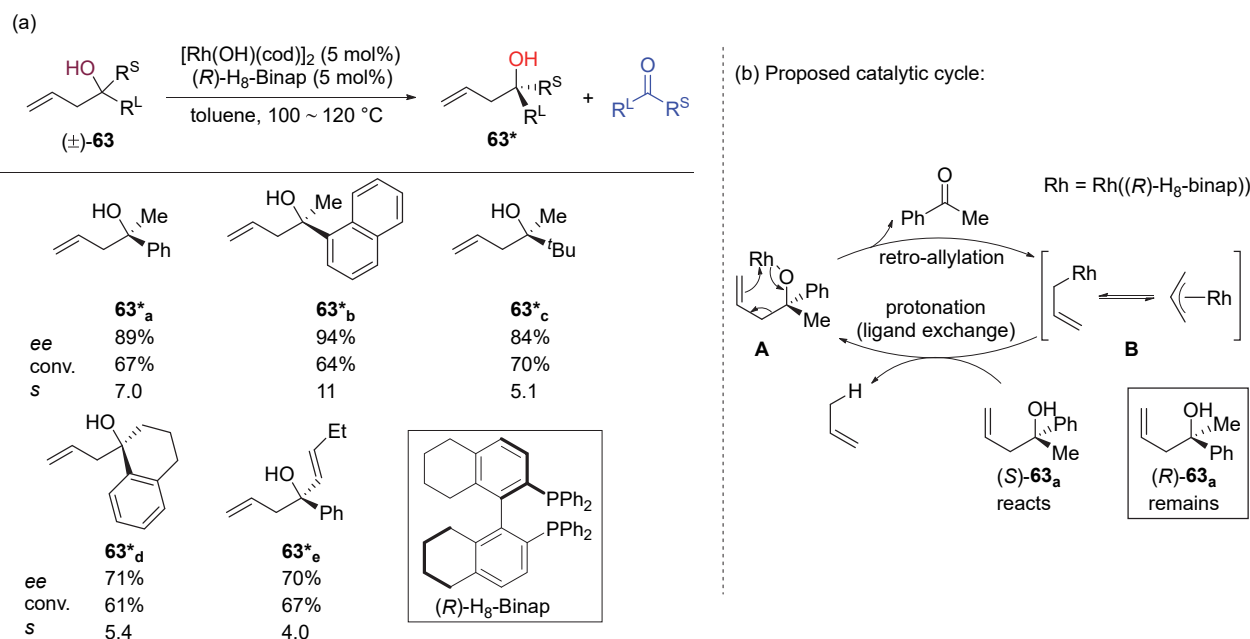
2019 年, 麻生明课题组^[40]使用水和一氧化碳作为拆分剂, 报道了手性钪络合物催化炔丙醇的羧酸化动力学拆分反应; 该反应可产生一类重要的手性有机合成砌块, 即手性四取代联烯羧酸 **66** (Scheme 25, b)。这个反

应取得优异结果的关键在于辅助配体三苯基膦的加入, 三苯基膦不仅使反应速率得到明显加快, 也使反应的对映选择性得到显著提升, 并且还抑制了副反应的发生。该反应的底物适用范围广泛, 对于叔醇上的两个基团是烷基/芳基、烷基/杂芳基, 甚至烷基/烷基的底物都能取得优异的结果; 对于炔基末端的基团是一级或二级烷基的底物也都能高效得拆分。该反应能放大到 10 g 规模, 并且这个规模的反应使用不同构型的手性配体进行动



图式 24 铑催化高烯丙醇立体选择性碳-碳键断裂动力学拆分

Scheme 24 Kinetic resolution of tertiary homoallyl alcohols via rhodium-catalyzed stereoselective carbon-carbon bond cleavage



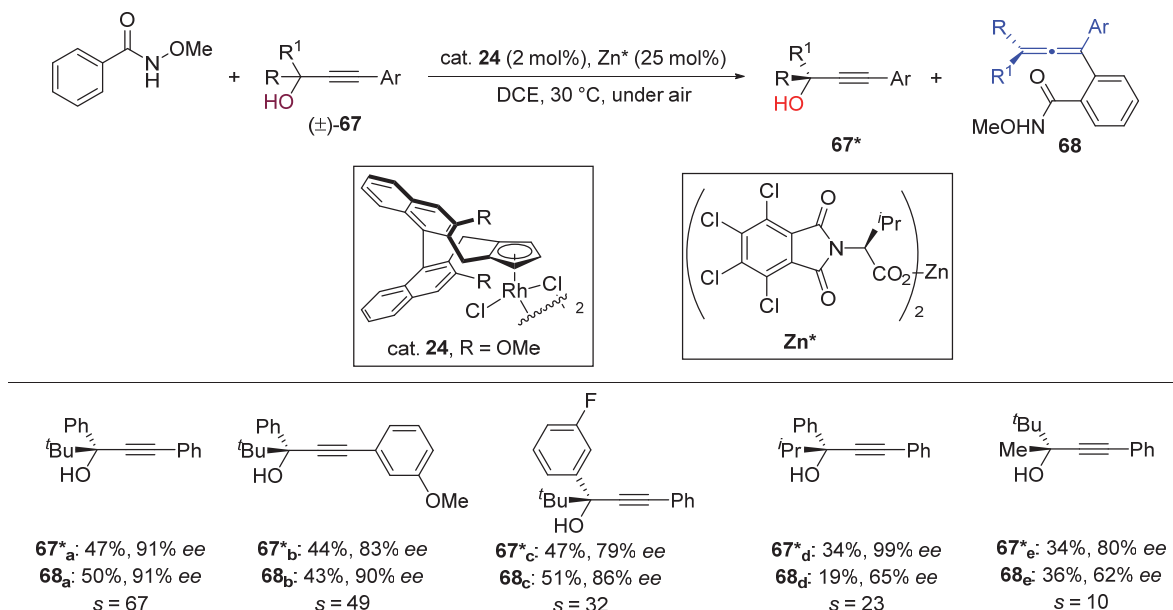
图式 25 铑/酸催化的炔丙基叔醇的羰基化动力学拆分

Scheme 25 Kinetic resolution of tertiary propargylic alcohols through palladium/H⁺-cocatalyzed carbonylations

力学拆分, 可以分别得到高收率和光学纯度的一对手性四取代联烯羧酸对映体. 作者也通过动力学实验、控制实验和质谱跟踪对反应的机理进行探索, 而辅助配体的作用机制还有待进一步研究. 2020 年, 麻生明课题组进一步通过对使用辅助配体反应条件的优化, 发现了可以抑制回收炔丙醇发生副反应的方法, 使反应也可以回收高收率和高光学活性的炔丙醇. 作者对一系列不同取代的底物进行尝试, 取得中等到优异的对映选择性和产

率, 反应也可以放大到 10 g 规模^[41].

2021 年, 李兴伟团队^[42]使用铑催化的 *N*-甲氧基苯甲酰胺邻位碳氢联烯基化反应来拆分消旋的炔丙基叔醇 **67**, 其中(*S*)-构型的炔丙基叔醇被转化为四取代的手性联烯 **68**, 而(*R*)-构型的叔醇得以保留(Scheme 26). 作者发现手性羧酸锌添加剂对本反应的速率和立体选择性有重要作用. 该反应的反应条件温和, 产物具有良好到优异的对映选择性, 动力学拆分选择性系数可达 139.



图式 26 铑催化苯甲酰胺不对称联烯基化反应实现炔丙基叔醇动力学拆分

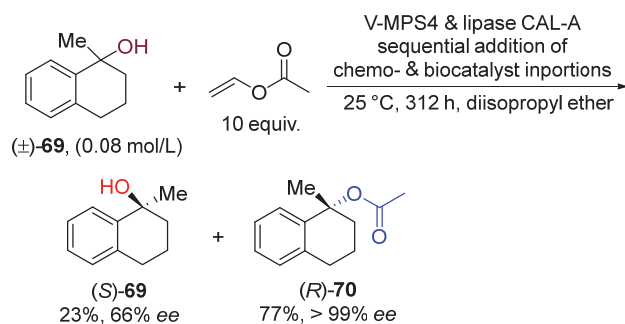
Scheme 26 Kinetic resolution of tertiary propargylic alcohols via rhodium-catalyzed asymmetric allenylations of benzamides

作者通过控制实验和 DFT 计算, 提出反应的立体选择性取决于炔丙位两个基团的空间位阻差异, 反应的立体决定性步骤是炔基插入碳铑键的过程, DFT 计算也给出了手性锌盐的可能作用。

除了以上所列的这些叔醇动力学拆分反应之外, 2020 年 Gröger 和 Akai 团队^[43]报道了首例叔醇的动态动力学拆分反应(Scheme 27)。作者以乙烯醇乙酯为拆分试剂, 以介孔二氧化硅搭载的氧钒化合物 V-MPS4 和脂肪酶 lipase CAL-A 为催化剂, 通过叔醇不对称酯化反应对叔醇 **69** 进行动态动力学拆分, 产物取得了优秀的对映选择性。其中, V-MPS4 用于消旋化叔醇底物, 而 lipase CAL-A 用于催化(R)-构型叔醇的选择性酯化。但是在该工作中, 作者只报道了一个环状叔醇底物, 且反应速率很慢(312 h), 该最终产物的产率也仅达到 77%。此外, 该反应需要加 10 equiv.的酯化试剂, 为减少脂肪酶失活的影响, 需要把两个催化剂分批交替加入反应体系中, 因此该反应体系存在较大的局限性。

5 结论与展望

在过去的 20 年中, 相较于酶催化的叔醇动力学拆分反应, 非酶催化的叔醇动力学拆分反应得到了更为快速的发展, 多种高效的羟基不对称酰化、醚化体系被开发出来, 应用于结构多样的叔醇的高效动力学拆分。同时, 利用叔醇羟基参与的不对称环化反应, 不仅可以实现叔醇的高效动力学拆分, 也能应用于具有四取代手性中心杂环化合物的直接不对称构建。此外, 非羟基参与的不对称反应实现邻位叔醇动力学拆分是近期发展的一种新策略, 这一新颖策略的发现为后续发展更加多样



图式 27 氧钒化合物和脂肪酶协同催化的叔醇动态动力学拆分

Scheme 27 Dynamic kinetic resolution of tertiary alcohol via cooperative catalysis of a lipase-catalyst & an oxovanadium catalyst

化的叔醇动力学拆分方法提供了启示。

但是, 目前叔醇动力学拆分领域仍存在一些局限和挑战, 例如: (1)当前发展的很多方法的底物适用性还较为有限, 只能应用于一些具有特定结构的叔醇的动力学拆分反应, 而没有很广的底物适用性; (2)目前发展的叔醇动力学拆分反应大多利用不对称有机催化体系, 催化剂用量一般较大(5~10 mol%), 不利用工业化的放大生产。因此, 我们认为叔醇动力学拆分领域仍具有很大的发展空间, 并且可能在以下方面取得突破。第一, 尽管近年来陆续出现把高效的不对称过渡金属催化反应应用于叔醇动力学拆分的例子, 但目前该方向的研究还不充分。我们认为过渡金属催化的反应可以与叔醇羟基未参与反应的动力学拆分策略有机结合, 有望发展出更加多样化的新颖的叔醇动力学拆分方法。第二, 近期不对

称光协同催化反应迎来快速发展,我们相信基于光催化反应新颖的活化方式,该类策略也将应用于新颖、高效叔醇动力学拆分反应的发展。第三,单一手性产物的产率不超过 50%,这是动力学拆分反应的一个固有缺点,为发展更为高效的拆分反应,可以利用动态动力学拆分的策略实现接近 100%产率的拆分。而且仲醇的动态动力学拆分领域也已取得一些不错的进展,但是叔醇的动态动力学拆分领域却几乎未被开发。最近首例报道的利用酶催化和氧化钒协同催化的方法应用于叔醇动力学拆分反应的例子,虽然底物和实用性非常局限且没有取得很高的产率,但该反应从原理上证明了实现叔醇动态动力学拆分的可行性,值得后续深入的研究。

References

- [1] (a) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (8), 2853.
(b) Liu, Y.-L.; Lin, X.-T. *Adv. Syn. Catal.* **2019**, *361* (5), 876.
(c) Collados, J. F.; Solà, R.; Harutyunyan, S. R.; Macià, B. *ACS Catal.* **2016**, *6* (3), 1952.
(d) Rong, J.; Pellegrini, T.; Harutyunyan, S. R. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22* (11), 3558.
(e) Zhu, D.; Xu, M.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 255 (in Chinese).
(祝东星, 徐明华, 有机化学, **2020**, *40*, 255.)
(f) Luo, R.; Liao, J.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2298 (in Chinese).
(罗人仕, 廖建华, 张剑, 有机化学, **2013**, *33*, 2298.)
(g) Fu, Y.; Hou, B.; Zhao, X.; Du, Z.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2507 (in Chinese).
(傅颖, 侯博, 赵兴玲, 杜正银, 胡雨来, 有机化学, **2015**, *35*, 2507.)
- [2] (a) Sim, S.-B. D.; Wang, M.; Zhao, Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*(6), 3609.
(b) Bergonzini, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*(4), 971.
(c) Jung, B.; Hong, M. S.; Kang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*(15), 2616.
- [3] (a) Robinson, D. E. J. E.; Bull, S. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*(11), 1407.
(b) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*(26), 3974.
(c) Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*(27), 6012.
(d) Pellissier, H. *Adv. Syn. Catal.* **2011**, *353*(10), 1613.
(e) Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*(8), 1471.
(f) Petersen, K. S. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*(3), 308.
(g) Chen, S.; Shi, Y.-H.; Wang, M. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*(17), 2184.
(h) Wang, Z.; Pan, D.; Li, T.; Jin, Z. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*(17), 2149.
(i) Yang, H.; Zheng, W.-H. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*(7), 583.
(j) Liu, W.; Yang, X. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*(4), 692.
- [4] Kagna, H. B.; Fiaud, J. C., Topics in Stereochemistry. In *Kinetic Resolution*, Eliel, E. L.; Wilen, S. H., Eds. Wiley, New York: **1988**; Vol. 18, p. 249.
- [5] (a) Özdemirhan, D. *Synth. Commun.* **2017**, *47*(7), 629.
(b) Özdemirhan, D.; Sezer, S.; Sönmez, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*(23), 2717.
(c) Deng, D.; Zhang, Y.; Sun, A.; Sai, K.; Hu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1185 (in Chinese).
(邓盾, 张云, 孙爱君, 赛克, 胡云峰, 有机化学, **2018**, *38*, 1185.)
- [6] Jarvo, E. R.; Evans, C. A.; Copeland, G. T.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*(16), 5522.
- [7] Angione, M. C.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*(22), 5254.
- [8] (a) Lu, S.; Poh, S. B.; Siau, W.-Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*(6), 1731.
(b) Lu, S.; Poh, S. B.; Siau, W.-Y.; Zhao, Y. *Synlett* **2013**, *24*(10), 1165.
- [9] Greenhalgh, M. D.; Smith, S. M.; Walden, D. M.; Taylor, J. E.; Brice, Z.; Robinson, E. R. T.; Fallan, C.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Richardson, H. C.; Grove, M. A.; Cheong, P. H.-Y.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*(12), 3200.
- [10] Guha, N. R.; Neyyappadath, R. M.; Greenhalgh, M. D.; Chisholm, R.; Smith, S. M.; McEvoy, M. L.; Young, C. M.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A.; Hähner, G.; Smith, A. D. *Green Chem.* **2018**, *20*(19), 4537.
- [11] Young, C. M.; Elmi, A.; Pascoe, D. J.; Morris, R. K.; McLaughlin, C.; Woods, A. M.; Frost, A. B.; de la Houpliere, A.; Ling, K. B.; Smith, T. K.; Slawin, A. M. Z.; Willoughby, P. H.; Cockcroft, S. L.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*(9), 3705.
- [12] Qu, S.; Smith, S. M.; Laina-Martín, V.; Neyyappadath, R. M.; Greenhalgh, M. D.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*(38), 16572.
- [13] Mandai, H.; Shiimoto, R.; Fujii, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Org. Lett.* **2021**, *23*(4), 1169.
- [14] Karatas, B.; Rendler, S.; Fröhlich, R.; Oestreich, M. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*(8), 1435.
- [15] Seliger, J.; Dong, X.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*(7), 1970.
- [16] Čorić, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(49), 17370.
- [17] Yamanaka, T.; Kondoh, A.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(3), 1048.
- [18] Kim, J. H.; Čorić, I.; Palumbo, C.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*(5), 1778.
- [19] Yoneda, N.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2016**, *45*(11), 1300.
- [20] Rajkumar, S.; He, S.; Yang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*(30), 10315.
- [21] Rajkumar, S.; Tang, M.; Yang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*(6), 2333.
- [22] Pan, Y.; Jiang, Q.; Rajkumar, S.; Zhu, C.; Xie, J.; Yu, S.; Chen, Y.; He, Y. P.; Yang, X. *Adv. Syn. Catal.* **2020**, *363*(1), 200.
- [23] Zheng, Z.; Cao, Y.; Chong, Q.; Han, Z.; Ding, J.; Luo, C.; Wang, Z.; Zhu, D.; Zhou, Q. L.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*(32), 10374.
- [24] Zhang, C. H.; Gao, Q.; Li, M.; Wang, J. F.; Yu, C. M.; Mao, B. *Org. Lett.* **2021**, *23*(10), 3949.
- [25] Hua, Y.; Liu, Z.-S.; Xie, P.-P.; Ding, B.; Cheng, H.-G.; Hong, X.; Zhou, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*(23), 12824.
- [26] Schipper, D. J.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*(44), 8343.
- [27] Zhao, Y.; Mitra, A. W.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*(44), 8471.
- [28] Olivares-Romero, J. L.; Li, Z.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*(9), 3411.
- [29] Pawliczek, M.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Sci.* **2018**, *9*(5), 1231.
- [30] Huang, B.; He, Y.; Levin, M. D.; Coelho, J. A. S.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*(2), 295.
- [31] Niu, S.; Zhang, H.; Xu, W.; Bagdi, P. R.; Zhang, G.; Liu, J.; Yang,

- S.; Fang, X. *Nat. Commun.* **2021**, 12(1), 3735.
- [32] Desrués, T.; Liu, X.; Pons, J.-M.; Monnier, V.; Amalian, J.-A.; Charles, L.; Quintard, A.; Bressy, C. *Org. Lett.* **2021**, 23(11), 4332.
- [33] Tang, M.; Gu, H.; He, S.; Rajkumar, S.; Yang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60(39), 21334.
- [34] Xie, S.; Gao, X.; Zhou, F.; Wu, H.; Zhou, J. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, 31(2), 324.
- [35] Liao, K.; Gong, Y.; Zhu, R.-Y.; Wang, C.; Zhou, F.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60(15), 8488.
- [36] Tosaki, S.-y.; Hara, K.; Gnanadesikan, V.; Morimoto, H.; Harada, S.; Sugita, M.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(36), 11776.
- [37] Hara, K.; Tosaki, S.-y.; Gnanadesikan, V.; Morimoto, H.; Harada, S.; Sugita, M.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2009**, 65(26), 5030.
- [38] Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2008**, 10(6), 1191.
- [39] Zhang, W.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2018**, 54(47), 6064.
- [40] Zheng, W.-F.; Zhang, W.; Huang, C.; Wu, P.; Qian, H.; Wang, L.; Guo, Y.-L.; Ma, S. *Nat. Catal.* **2019**, 2(11), 997.
- [41] Wang, J.; Zhang, W.; Wu, P.; Huang, C.; Zheng, Y.; Zheng, W.-F.; Qian, H.; Ma, S. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7(23), 3907.
- [42] Mao, R.; Zhao, Y.; Zhu, X.; Wang, F.; Deng, W.-Q.; Li, X. *Org. Lett.* **2021**, 23(18), 7038.
- [43] Kühn, F.; Katsuragi, S.; Oki, Y.; Scholz, C.; Akai, S.; Gröger, H. *Chem. Commun.* **2020**, 56(19), 2885.

(Fan, Y.)