

手性螺环缩酮化合物的不对称催化合成研究进展

闫辉 张曼 李琳 胡腾 杨武林*

(华东理工大学药学院 上海市化学生物学重点实验室 上海 200237)

摘要 螺环缩酮是一类结构独特的螺环骨架, 其作为核心结构单元广泛存在于天然产物、生物活性分子和优势手性配体中, 发展其高效的合成方法一直以来都是有机化学领域的研究热点. 尤其是近 10 年来, 手性螺环缩酮化合物的催化不对称合成取得了重要突破. 根据反应类型划分, 总结了手性螺环缩酮化合物的催化不对称合成研究进展, 并对该领域的研究前景进行了展望.

关键词 不对称催化; 对映选择性; 螺环缩酮

Advances in the Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Spiroketal

Yan, Hui Zhang, Man Li, Lin Hu, Teng Yang, Wulin*

(Shanghai Key Laboratory of Chemical Biology & School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

Abstract As an unique spiro skeleton, spiroketals are ubiquitous motifs in many natural products, biologically active molecules, and privileged chiral ligands. The development of efficient synthetic methods for the preparation of spiroketals has long been a hot research topic in organic synthesis. In particular, the remarkable advances regarding the catalytic asymmetric synthesis of chiral spiroketals have been achieved over the past decade. The progress in the field of catalytic asymmetric synthesis of chiral spiroketals is summarized according to the reaction types. The future development direction of this field is also projected.

Keywords asymmetric catalysis; enantioselectivity; spiroketals

螺环是一类广泛存在于天然产物、药物分子、优势手性配体及催化剂中的独特结构^[1], 螺环缩酮作为一种独特的环状缩酮, 是两个环醚通过一个螺碳原子连接所构成的多环结构, 其中两个环醚的氧原子均与螺碳原子直接相连. 螺环缩酮按照其螺环结构环系的大小可分为[5,5]、[5,6]和[6,6]-螺环缩酮等, 其中以[5,6]和[6,6]-螺环缩酮最为常见^[2]. 手性螺环缩酮类化合物在自然界中广泛存在, 从海洋生物、昆虫、植物、微生物和真菌等多种资源中可以提取分离得到大量含有螺环缩酮骨架的天然产物, 同时具有广谱的生物活性(Scheme 1)^[3]. 例如, Peniciketals A-B 是王春华、朱荣秀等于 2014 年从渤海湾盐碱土样品中的雷斯青霉菌中分离得到的复杂螺环缩酮化合物^[4], 对 HL-60 细胞具有细胞毒性(IC₅₀ = 3.2~6.7 μmol/L). 其中, Peniciketal A 可以抑制人类非小细胞肺癌细胞系 A549 (IC₅₀ = 22.33 μmol/L), 还可以抑

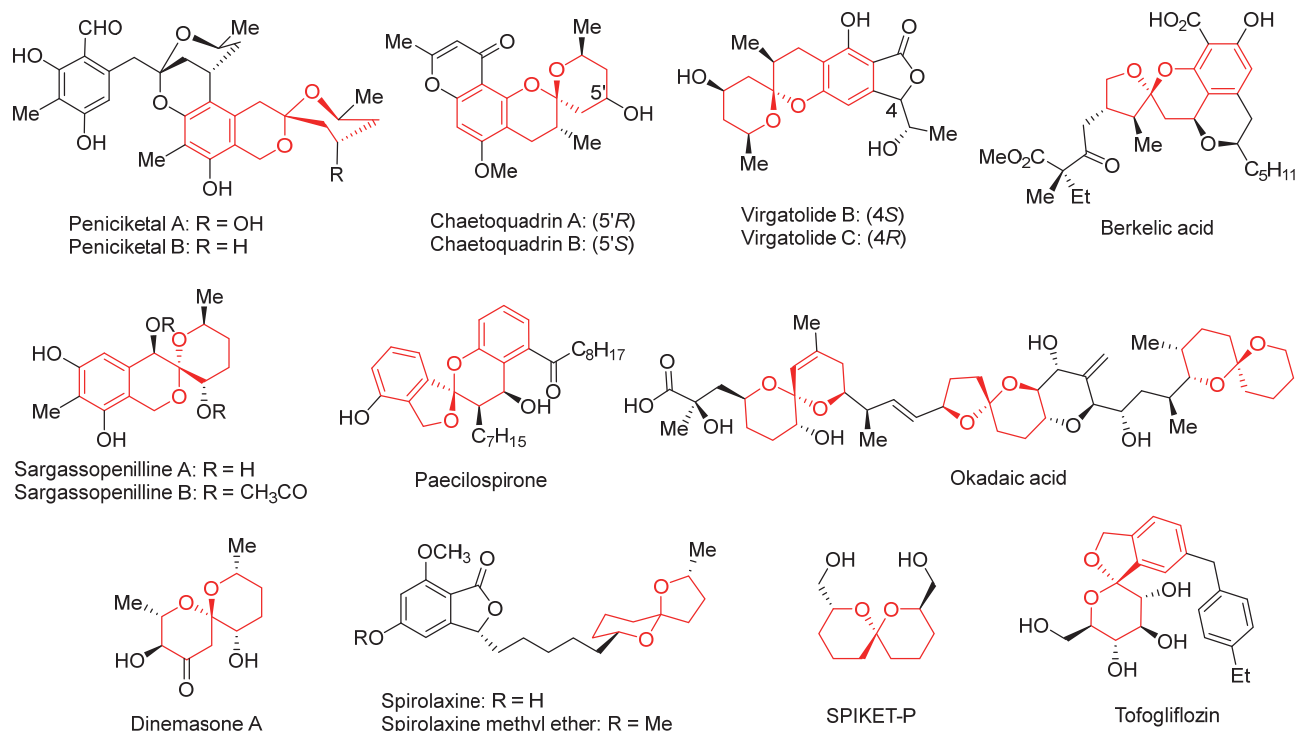
制三种白血病细胞系的细胞增殖, 并且对癌细胞具有高选择性, 而对正常细胞的毒性较低, 这使其成为一类潜在的细胞增殖抑制剂和抗肿瘤分子. Chaetoquadrins A~B 是从四角毛壳菌中分离得到的[6,6]-苯并螺环缩酮类天然产物^[5], 对于小鼠肝脏中的单胺氧化酶具有较好的抑制活性. 2011 年, 车永胜课题组^[6]从植物的内生真菌拟盘多毛孢属 *Pestalotiopsis virgatula* 的 L147 品系的发酵培养基中分离得到了两种次级代谢产物 Virgatolides B~C, 初步的生物活性测试显示, 其对宫颈癌细胞 HeLa 有中等细胞毒性(IC₅₀ = 20.6~22.5 μmol/L). Berkelic acid 是于 2006 年在伯克利坑湖中的嗜极生物体内分离出来的一种次级代谢产物^[7], 这种化合物能明显地抑制半胱天冬酶(98 μmol/L)和基质金属蛋白酶 MMP-3 (1.87 μmol/L), 同时对人类卵巢癌细胞株 OVCAR-3 有明显的抑制作用(GI₅₀ = 91 nm). Sargassopenillines A~B

* Corresponding author. E-mail: yangwl@ecust.edu.cn

Received May 1, 2022; revised June 13, 2022; published online June 29, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22171081).

国家自然科学基金(No. 22171081)资助项目.



图式 1 含有手性螺环缩酮骨架的天然产物和生物活性分子

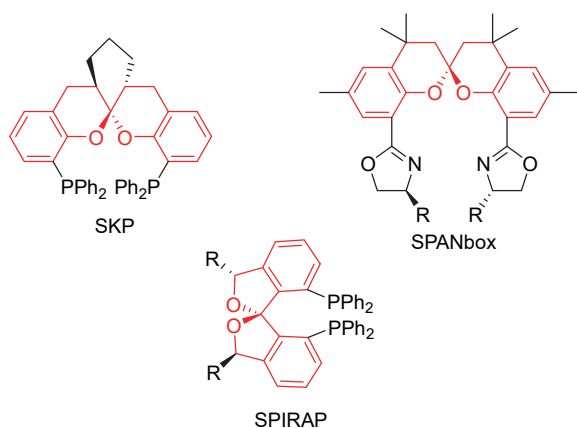
Scheme 1 Representative natural products and biologically active molecules containing chiral spiroketal skeletons

是从青霉菌 *Penicillium thomii* 和 *Penicillium lividum* 的代谢产物中分离得到的[6,6]-苯并螺环缩酮化合物^[8], 具有 DPPH 自由基清除活性(IC₅₀ = 100 μmol/L). Paecilospirone 是从海洋真菌 *Paecilomyces sp.* 中分离得到的[5,6]-二苯并螺环缩酮化合物^[9], 对于细胞有丝分裂具有明显的抑制活性. 由利玛原甲藻产生的大田软海绵酸(Okadaic acid)含有三个核心螺环缩酮结构单元^[10a], 是一种强效的蛋白磷酸酶抑制剂(PP1: IC₅₀ = 19 nmol/L, PP2A: IC₅₀ = 0.2 nmol/L), 同时还具有独特的细胞毒性和遗传毒性等, 其生物活性研究也引起了科学家们的广泛关注^[10b]. Dinemasone A 是由旋花根部内生真菌 *Dinemasporium strigosum* 中分离出的抗微生物代谢产物^[11], 对革兰氏阳性菌、巨大芽胞杆菌等多种细菌均具有很好的抑制活性. Spirolaxine 及其甲醚衍生物是从孢子丝菌中分离得到的[5,6]-螺环缩酮化合物^[12], 具有降低胆固醇的生物活性, 同时对于肿瘤细胞系 LoVo 和 HL60 具有较好的细胞毒性, 此外, 其对幽门螺杆菌也有明显的抑制活性. 研究发现, 复杂天然产物中的螺环缩酮核心结构往往是其关键药效基团, 如对复杂天然产物 Spongistatin 进行结构简化, 得到简单螺环缩酮产物 SPIKET-P, 仍然保留着对于人类乳腺癌细胞的抑制活性^[13]. 托格列净(Tofogliflozin)是一种新型 SGLT2 抑制剂, 目前正在日本批准上市, 用于治疗糖尿病, 其结构类型属于苯并螺环缩酮类糖衍生物. 螺环缩酮化合物

除了表现出广泛的生物活性外, 由于其两个氧原子的独特位置, 可以与金属离子螯合, 因此可以被用作化学生物学研究中的探针^[14].

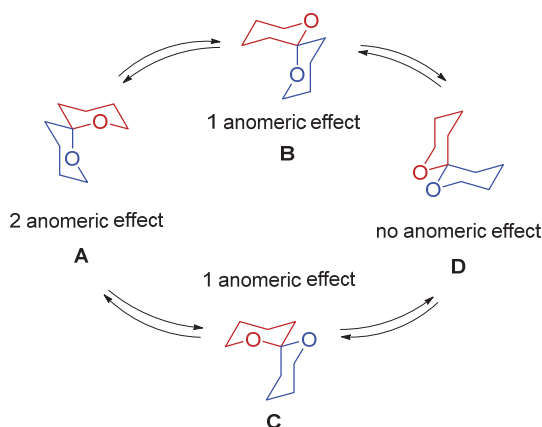
此外, 由于手性螺环缩酮的特殊结构, 基于该类骨架的手性配体设计, 往往能够取得意想不到的效果(Scheme 2). 例如, 丁奎岭课题组开发的基于[6,6]-二苯并螺环缩酮骨架的双膦配体 SKP, 在钯、铜、金、铑等众多金属催化的不对称反应中, 表现出优秀的催化活性和立体选择性诱导效果, 从而实现了多种具有挑战性的不对称转化^[15a-15b]. 随后他们又开发了基于[6,6]-二苯并螺环缩酮骨架的双噁唑啉配体 SPANbox, 在金属路易斯酸催化的不对称反应中也展现出了较好的应用^[15c]. 最近, Nagorny 课题组^[16a]和孙兴文课题组^[16b]分别独立发展的基于[5,5]-二苯并螺环缩酮骨架的双膦配体 SPIRAP, 在金属铑催化不对称氢化反应中同样取得了优秀的结果.

需要指出的是, 由于受到异头效应的影响, 螺环缩酮一般具有多种可能的空间构象, 以[6,6]-螺环缩酮为例, 其存在如 Scheme 3 所示的四种不同构象, 在不考虑取代基的空间位阻效应时, 构象 A 中有两个异头效应是热力学最稳定的状态. 正是因为异头效应在螺环缩酮化合物中的独特作用, 使这类看起来不稳定的化合物较为稳定, 这种特点也有可能是其具有较好生物活性的原因之一.



图式 2 含有手性螺环缩酮骨架的手性配体

Scheme 2 Selected examples of chiral ligands containing chiral spiroketal skeletons



图式 3 [6,6]-螺环缩酮四种不同的空间构象

Scheme 3 Four different spatial conformations of [6,6]-spiroketal

鉴于手性螺环缩酮骨架作为核心结构在天然产物合成、药物发现以及手性配体设计中的重要性,其催化不对称构建也引起了化学家们的关注,并在近年来取得了一系列较为突出的研究进展.虽然已经有一些综述从不同角度介绍了螺环缩酮化合物的合成研究进展^[17],但是关于此类化合物的催化不对称合成尚未有综述进行系统介绍.因此,非常有必要对该领域进行系统性归纳与总结,从而为手性螺环缩酮的催化不对称合成与应用提供新的思路.总的来说,催化不对称构建手性螺环缩酮的策略可以分为以下几种:(1)以环内烯醇醚类化合物为底物,通过直接不对称分子内螺环缩酮化反应合成手性螺环缩酮;(2)以预先设计的羟(羧)基酮类化合物为底物,通过半缩醛化/分子内环化串联反应,合成手性螺环缩酮;(3)通过环外烯醇醚中间体参与的催化不对称分子间环加成反应,合成手性螺环缩酮.本综述将根据分子内反应和分子间反应两大类,对上述反应策略分别加

以详细介绍.

1 不对称分子内反应合成手性螺环缩酮化合物

2012 年, List 课题组^[18]通过设计并合成一种具有 C_2 -对称结构的双 1,1'-联二萘酚(BINOL)骨架新型磷酸胺有机催化剂 **3**, 突破性地实现了烯醇醚衍生物 **1** 的不对称分子内螺环缩酮化反应(Scheme 4). 在该反应中, 作者首先尝试了一系列 C_1 -对称结构的手性布朗斯特酸催化剂, 反应结果均不理想. 因此作者设计了具有 C_2 -对称结构的催化剂 **3**, 该催化剂中含有两个一样的 BINOL 模块, 并在其 3 位引入了大位阻的芳基基团, 由于其联锁作用, 限制了 BINOL 骨架的自由旋转, 使得催化剂具有很强的分子刚性, 这样磷酸胺催化剂中的酸碱双功能催化位点具有单一固定的几何形状. 因此这种新型的手性催化剂可以有效地限制目标分子的运动, 对结构简单且小位阻的底物或中间体具有优秀的立体选择性诱导效果. 该反应具有较广的底物适用范围, 能够以优秀的收率、优异的对映选择性和非对映选择性合成结构多样的[5,5]、[5,6]、[5,7]、[6,6]、[6,7]-螺环缩酮产物 **2**. 同时, 对于含有其它手性中心的烯醇醚底物, 在该催化剂作用下, 能够实现非热力学控制的螺环缩酮化反应, 从而以良好到优秀的非对映选择性得到非热力学稳定的螺环缩酮产物(**2d**, **2e**, **2f**). 此外, 对于外消旋的烯醇醚底物 **1g**, 也可以实现高效的动力学拆分, 同时得到光学纯的双缩酮产物 **2g** 和烯醇缩酮(*R*)-**1g**.

几乎同时, Nagorny 课题组^[19]报道了类似的工作, 通过手性磷酸催化不对称分子内螺环缩酮化反应, 高对映选择性地构建了手性螺环缩酮骨架. 底物中醇羟基邻位的取代基对立体选择性结果影响较大, 含有二芳基取代基的底物结果相对较好(Scheme 5). 烯基糖衍生物同样适用于该反应体系, 以优秀的非对映选择性得到了相应的螺环缩酮产物.

2012 年, 丁奎岭课题组^[20]利用手性铱络合物催化氢化的方法, 成功实现了手性螺环缩酮化合物的不对称合成. 以环状 α,β -不饱和酮化合物 **9** 作为起始原料, 首先在原位生成的铱催化剂 **11** 作用下发生不对称氢化, 然后经过分子内螺缩酮化反应得到相应的产物 **10** (Scheme 6). 需要指出是, 溴代螺环缩酮产物经过两步简单的反应转化能够合成优势双膦配体 SKP. 2013 年, 该课题组^[21]在此基础上, 通过用合适的保护基团来修饰酚羟基位点扩大了底物范围, 以优秀的对映选择性和非对映选择性获得一系列芳香螺环缩酮化合物 **13**. 此外, 二氟取代的螺环缩酮产物 **14** 经一步反应可以高效地合成一系列不同芳基取代的 SKP 配体, 并且该反应可顺利放大至数十克规模(Scheme 7).

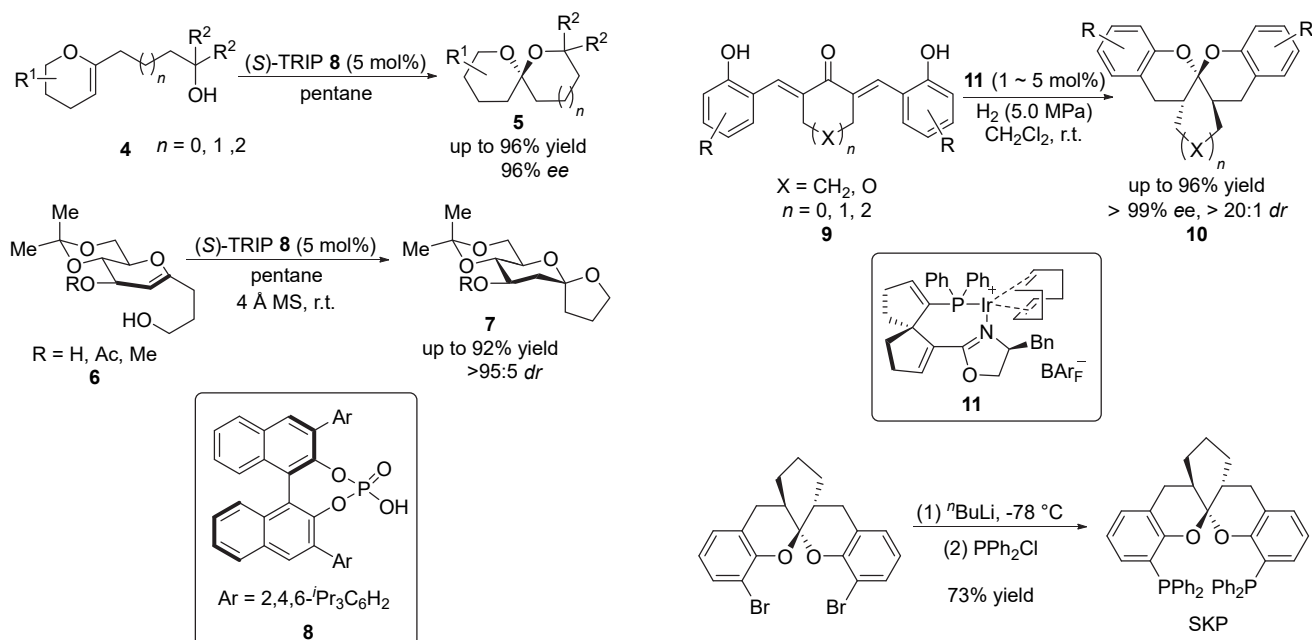
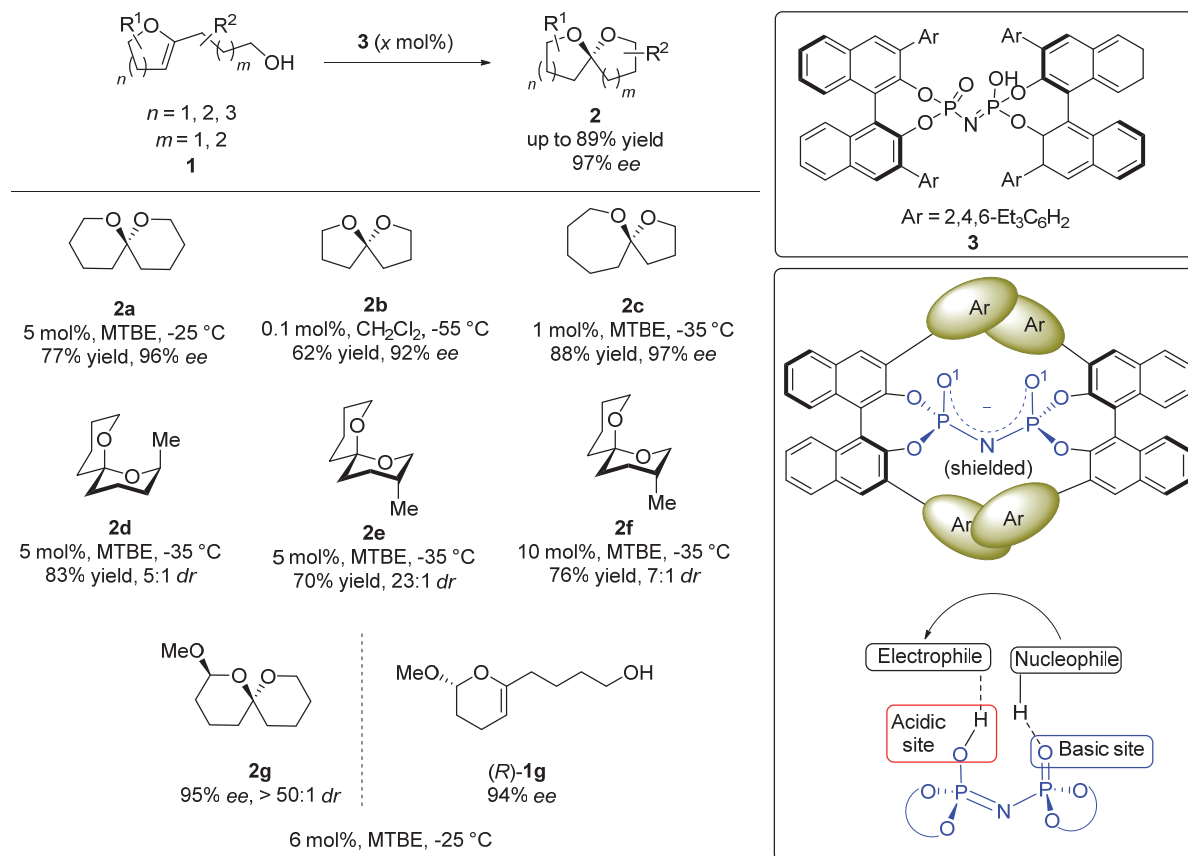
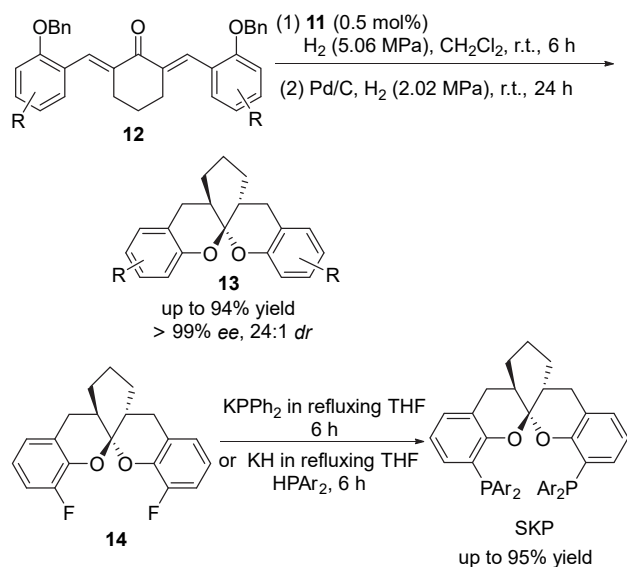


Figure 6 Chiral iridium complex catalyzed asymmetric hydrogenation/spiroketalization to form chiral spiroketals

Scheme 6 Synthesis of chiral spiroketals via chiral iridium complex catalyzed asymmetric hydrogenation/spiroketalization

2020 年, 窦晓巍课题组^[22]以非环状二芳基亚烷基



图式 7 苄基保护的苯酚衍生物经过不对称氢化/脱保护/螺环缩酮反应合成手性螺环缩酮

Scheme 7 Synthesis of spiroketals via asymmetric hydrogenation of Bn-protected bis(2-hydroxyarylidene)s followed by deprotection-spiroketalization process

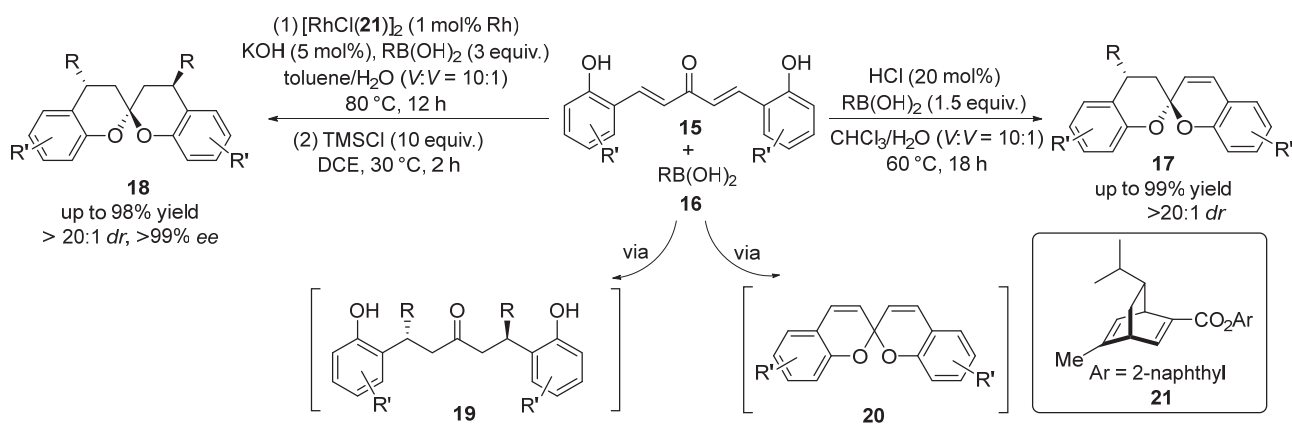
丙酮 **15** 作为起始原料, 通过铑催化芳基硼酸对缺电子烯烃的不对称共轭加成反应, 然后经分子内环化, 高立体选择性地构建了一系列含有不同取代基的[6,6]-二苯并螺环缩酮骨架 **18** (Scheme 8). 此外, 当使用盐酸代替金属铑作为催化剂时, 能够以优秀的非对映选择性合成得到脱氢的[6,6]-二苯并螺环缩酮化合物 **17**.

2014 年, Floreancig 课题组^[23]通过杂 Diels-Alder 反应、氧化碳氢键断裂和分子内 Michael 加成反应的一锅多步反应合成了手性螺环缩酮化合物 (Scheme 9). 在该反应中, 首先, 醛 **22** 与富电子双烯 **23** 在手性钨催化剂 **24** 作用下发生不对称氧杂 Diels-Alder 反应, 然后在 2,3-二氯-5,6-二氧基对苯醌 (DDQ) 氧化作用下, 脱氢生成二

氢吡喃酮 **26**, 最后在对甲苯磺酸作用下, 脱除硅基并完成分子内 Michael 加成反应, 进而一锅合成手性螺环缩酮化合物 **27**. 更为重要的是, 作者以该反应为关键步骤, 总共历经 17 步反应, 完成了细胞毒素 Bistramide A 的全合成 (Scheme 10).

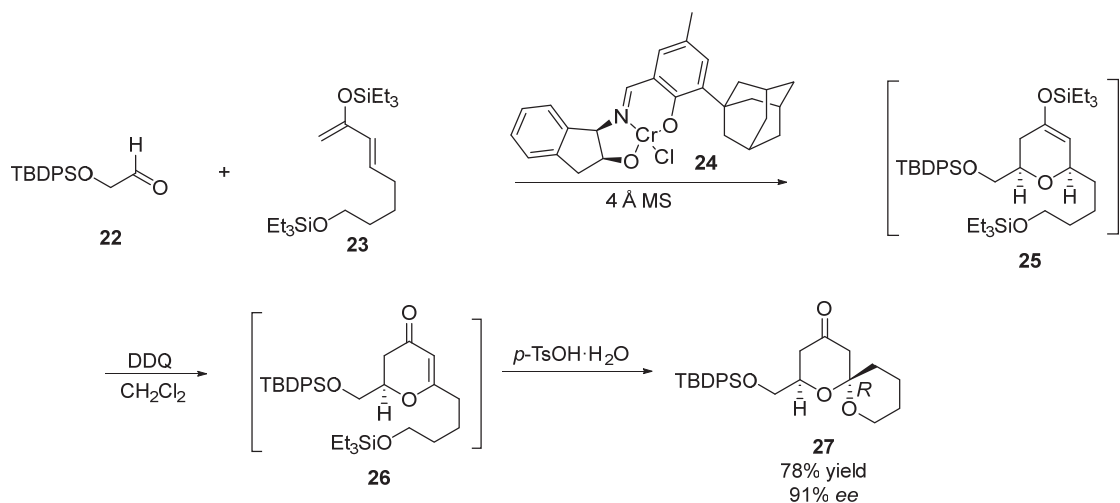
2015 年, Rexit 课题组^[24]以炔基二醇化合物 **33** 为原料, 在金络合物和手性磷酸 **38** 的共同催化下, 以优异的对映选择性合成了一系列螺环缩酮化合物 **36** (Scheme 11). 在该反应中, 原位生成的金催化剂活化炔基二醇生成烯醇醚中间体 **34**, 其手性磷酸 **38** 催化下发生不对称分子内螺环缩酮化反应, 最终合成手性螺环缩酮产物 **36**.

2015 年, Matsubara 和 Asano 课题组^[25]以预先设计的羟基酮类化合物 **39** 作为底物, 在手性胺基-硫脲双功能催化剂 **41** 的作用下, 通过分子内半缩醛化/Michael 加成串联反应, 以中等到良好的非对映选择性和优秀的对映选择性合成了一系列[5,5]和[5,6]螺环缩酮产物 **40** (Scheme 12). 不同芳基或烷基取代的不饱和酮底物在该反应中均具有良好的兼容性, 能够以良好的非对映选择性和优秀的对映选择性得到[5,5]和[5,6]螺环缩酮产物. 而当使用不饱和醛作为底物时, 其收率、ee 值和 dr 值均有明显的降低. 需要指出的是, 不饱和硫酯类底物也适用于该反应体系, 这也为螺环缩酮产物的多样性衍生提供了可能. 该反应首先通过分子内环化形成半缩醛中间体 **42**, 在手性有机双功能催化剂 **41** 作用下, 通过分子内 Michael 加成反应, 最终生成手性螺环缩酮产物 **40**. 产物 **40** 的两种非对映异构体中羰基 β 位手性中心均为 R 构型, 这一结果证实了该反应对映选择性控制步骤是第二步分子内氧杂 Michael 加成反应. 同时, 一系列控制实验表明, 其非对映选择性控制是通过半缩醛中间体 **42** 的动力学拆分实现的.

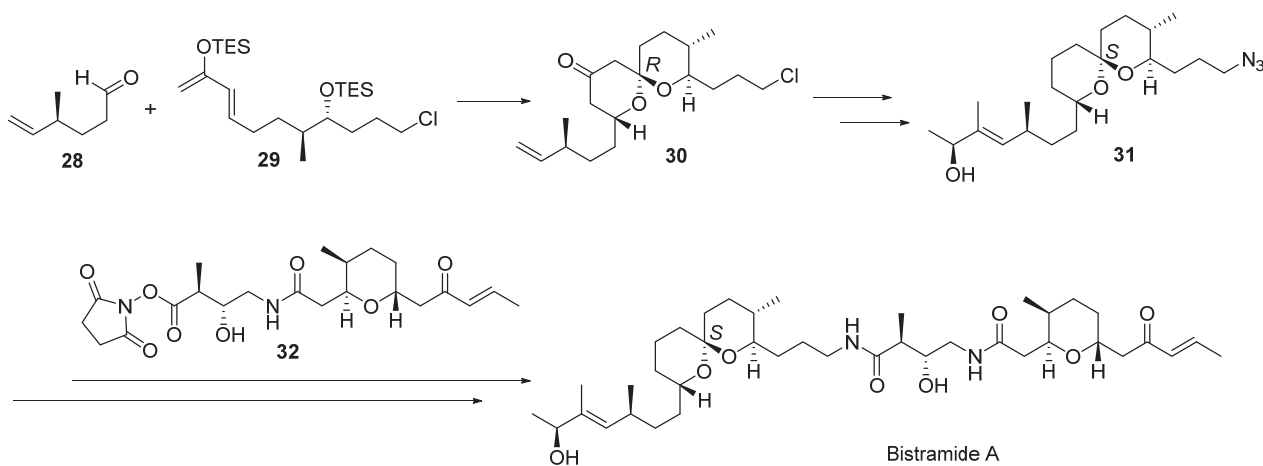


图式 8 以二芳基亚烷基丙酮为原料不对称构建[6,6]-二苯并螺环缩酮骨架

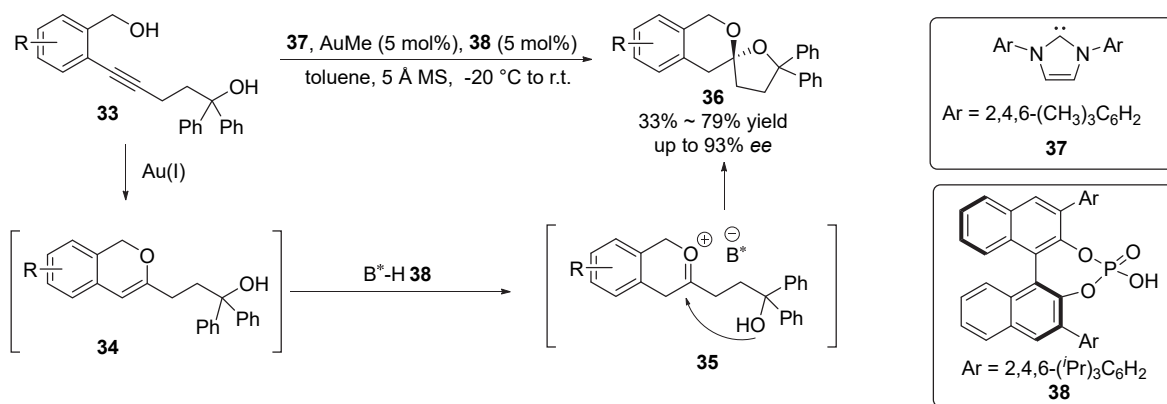
Scheme 8 Asymmetric construction of bisbenzannulated [6,6]-spiroketal skeletons from diarylideneacetones



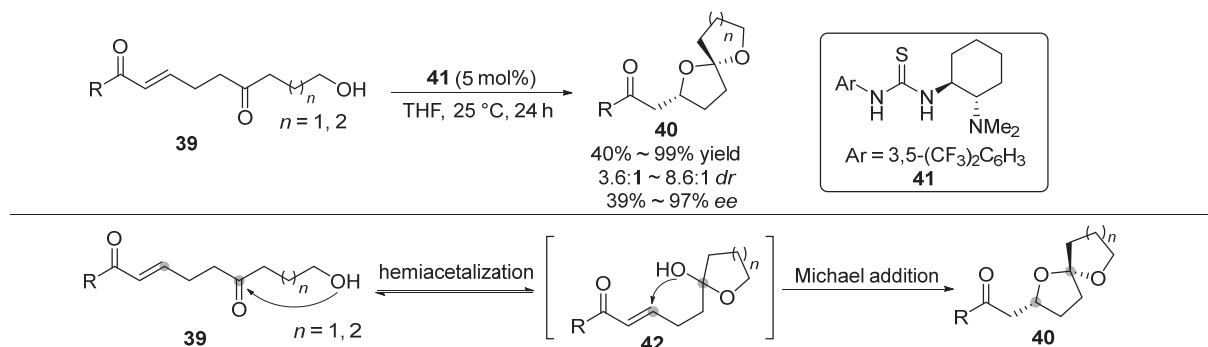
图式 9 一锅法对映选择性合成螺环缩酮化合物
Scheme 9 One-pot enantioselective synthesis of spiroketals



图式 10 Bistramide A 的全合成
Scheme 10 Total synthesis of Bistramide A



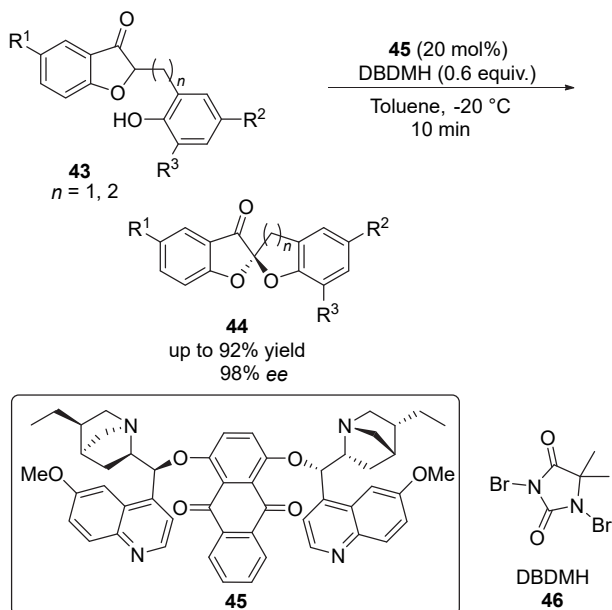
图式 11 金/手性磷酸催化分子内反应合成手性螺环缩酮化合物
Scheme 11 Gold/CPA catalyzed intramolecular reaction to synthesize chiral spiroketals



图式 12 有机催化不对称分子内半缩醛化/Michael 加成串联反应合成手性螺环缩酮

Scheme 12 Organocatalytic asymmetric intramolecular hemiacetalization/Michael addition cascade reaction to synthesize chiral spiroketals

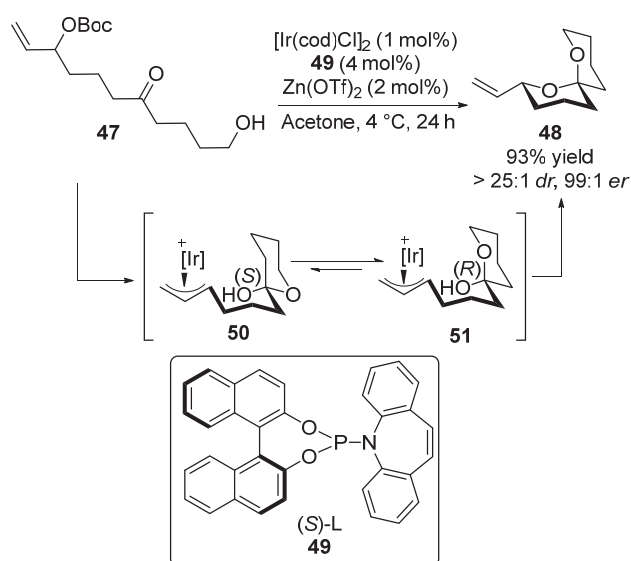
2016 年, 李瀛、薛吉军课题组^[26]以苯并呋喃酮衍生物 **43** 为起始原料, 通过原位生成卤代物中间体, 然后再经过分子内亲核取代反应合成二苯并螺环缩酮化合物 **44**, 金鸡纳碱衍生物 **45** 作为手性催化剂能够实现优秀的对映选择性控制, 得到了一系列光学纯的二苯并螺环缩酮衍生物(Scheme 13).



图式 13 有机催化不对称分子内亲核取代反应合成二苯并螺环缩酮化合物

Scheme 13 Organocatalytic asymmetric intramolecular nucleophilic substitution reaction to synthesize bisbenzannulated spiroketals

2017 年, Carreira 课题组^[27]通过分子内半缩醛化/烯丙基取代串联反应, 实现了螺环缩酮化合物的不对称合成(Scheme 14), 以预先设计的烯丙醇衍生物 **47** 为原料, 使用自主设计的金属铱/手性亚磷酰胺配体 **49** 催化体系, 在三氟甲磺酸铱的作用下高立体选择性合成了螺环缩酮化合物 **48**. 需要指出的是, 三氟甲磺酸铱作为共催化

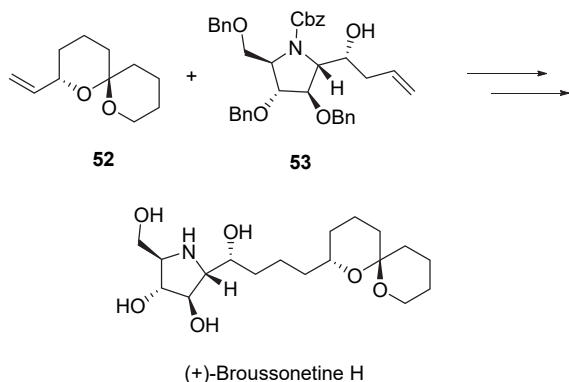


图式 14 铱催化不对称分子内半缩醛化/烯丙基取代串联反应合成手性螺环缩酮

Scheme 14 Ir-catalyzed asymmetric intramolecular hemiacetalization/allylic substitution cascade reaction to synthesize chiral spiroketals

剂对该反应的收率和对映选择性有至关重要的影响, 当使用其他路易斯酸或者布朗斯特酸时, 该反应的收率和 *ee* 值均会大幅降低, 当增加三氟甲磺酸铱的用量时, 反应的对映选择性也会明显变差. 此反应对于多种不同类型的取代基均具有很好的兼容性, 能够合成多种不同官能团化的手性螺环缩酮产物. 同年, 该课题组^[28]将利用此方法合成得到的手性螺环缩酮片段, 与预先制备的手性吡咯烷片段 **53** 通过烯烃复分解反应拼接, 然后脱除相应的保护基, 首次实现了天然产物(+)-Broussonetine-H 的全合成, 并确定了其立体构型(Scheme 15).

2017 年, Ghorai 课题组^[29]利用氨基硫脲 **58** 或方酰胺 **57** 双功能有机催化剂, 通过取代的芳香醛底物的分子内串联反应, 合成了一系列结构多样的异苯并呋喃稠

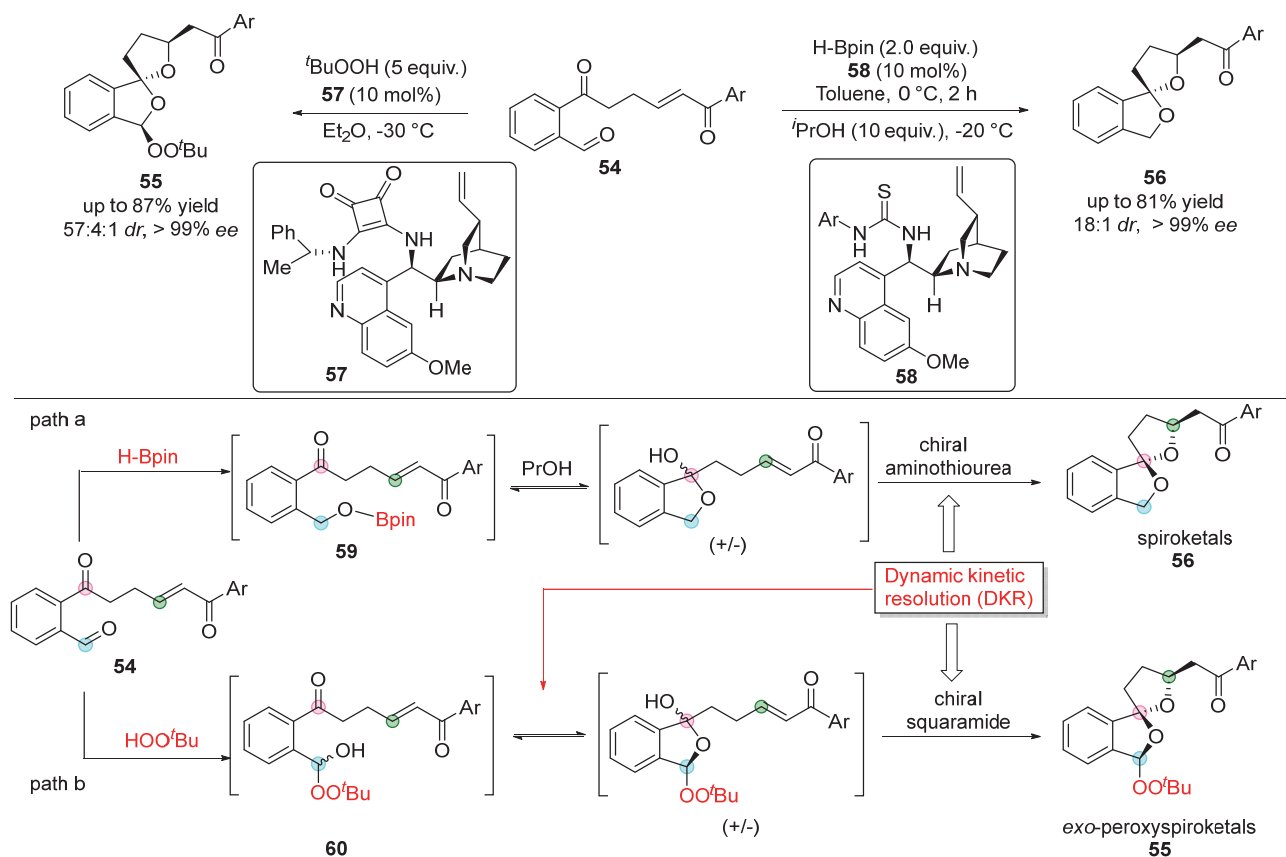


图式 15 (+)-Broussonetine H 的全合成

Scheme 15 Total synthesis of (+)-Broussonetine H

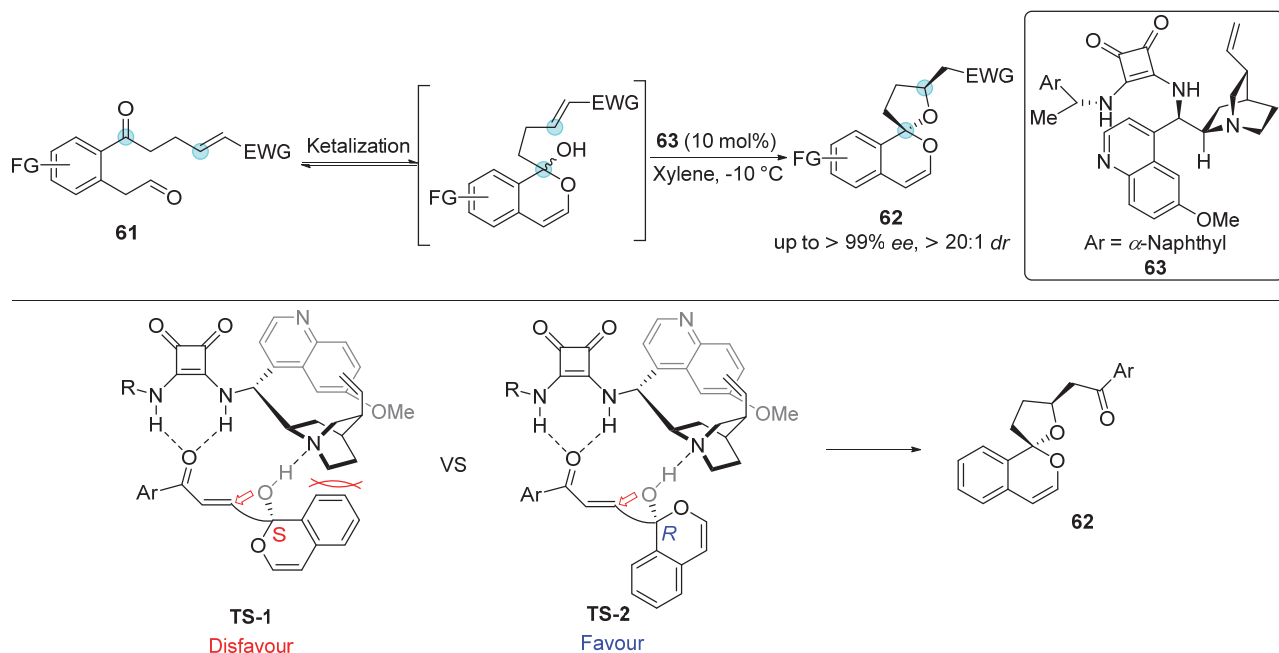
螺环缩酮化合物 **55** 和 **56** (Scheme 16). 在该反应过程中, 作者实现了两种不同的反应路径: 其一是芳香醛 **54** 在硼试剂作用下生成烷氧基硼中间体 **59**, 然后发生半缩醛化反应, 最后在手性双功能硫脲催化剂 **58** 作用下, 经过分子内氧杂 Michael 反应, 得到最终的螺环缩酮产物 **56** (path a), 在反应过程中, 半缩醛中间体的动态动力学拆分是立体选择性控制的关键步骤. 在手性双功能硫脲催化剂 **58** 的诱导作用下, *R* 构型的半缩醛中间体优先

发生立体选择性的氧杂 Michael 反应, 生成螺环缩酮产物 **56**, 而 *S* 构型的异构体由于与手性催化剂 **58** 不匹配, 则会通过开环/半缩醛化步骤转化为 *R* 和 *S* 两种半缩醛对映异构体的混合物, 继续重复上述反应过程则可以实现动态动力学拆分过程. 其二是芳香醛 **54** 在叔丁基过氧化氢作用下, 发生过氧化-半缩醛化, 然后通过氧杂 Michael 加成反应, 生成含有过氧官能团的螺环缩酮产物 **55**, 该路径同样是经过半缩醛化和氧杂 Michael 加成两次动态动力学拆分过程, 最终实现优秀的立体选择性控制(path b). 2022 年, 该课题组^[30]利用同样的反应策略, 以芳基乙醛衍生物 **61** 作为底物, 通过原位烯醇互变, 发生分子内半缩醛化, 然后通过有机双功能催化剂调控的氧杂 Michael 加成反应, 高效、高立体选择性地合成了[5,6]-苯并螺环缩酮化合物 **62** (Scheme 17). 在该反应过程中, 半缩醛中间体的动态动力学拆分同样是立体选择性控制的关键步骤, 在过渡态 **TS-1** 中, *S* 构型的半缩醛在发生氧杂 Michael 加成反应时, 由于其中的苯环与催化剂间的立体位阻效应, 反应是不利的. 因此, *R* 构型的半缩醛按照过渡态 **TS-2** 优先发生氧杂 Michael 加成反应, 从而得到苯并螺环缩酮化合物 **62**, 而剩下的



图式 16 有机催化分子内半缩醛化/氧杂 Michael 加成串联反应合成手性螺环缩酮

Scheme 16 Organocatalytic intramolecular hemiacetalization/oxa-Michael addition cascade reaction to synthesize chiral spiroketals



图式 17 分子内半缩醛化/氧杂 Michael 加成串联反应合成手性[5,6]-苯并螺环缩酮

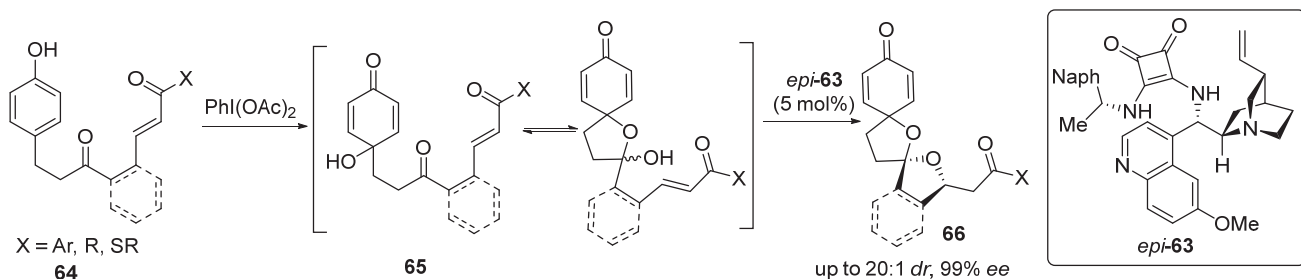
Scheme 17 Intramolecular hemiacetalization/oxa-Michael addition cascade reaction to synthesize chiral [5,6]-aromatic spiroketals

S 构型半缩醛则通过开环/半缩醛化生成 *R* 和 *S* 两种对映异构体混合物, 重复上述反应过程, 则可以实现动态动力学拆分过程。

2019 年, Ghorai 课题组^[31]以特殊取代的苯酚衍生物 **64** 为底物, 首先用乙酸碘苯对其进行氧化去芳构化得到羟基环己二烯酮中间体 **65**, 然后在手性氨基方酰胺双功能催化剂 *epi*-**63** 的催化作用下, 发生分子内半缩醛化/氧杂-Michael 加成串联反应, 从而以优秀的非对映选择性及对映选择性合成了含有环己二烯酮骨架的[5,5]-螺环缩酮化合物 **66** (Scheme 18)。与上述两个反应类似, 该反应同样是通过半缩醛中间体的动态动力学拆分, 从而实现优秀立体选择性控制的。

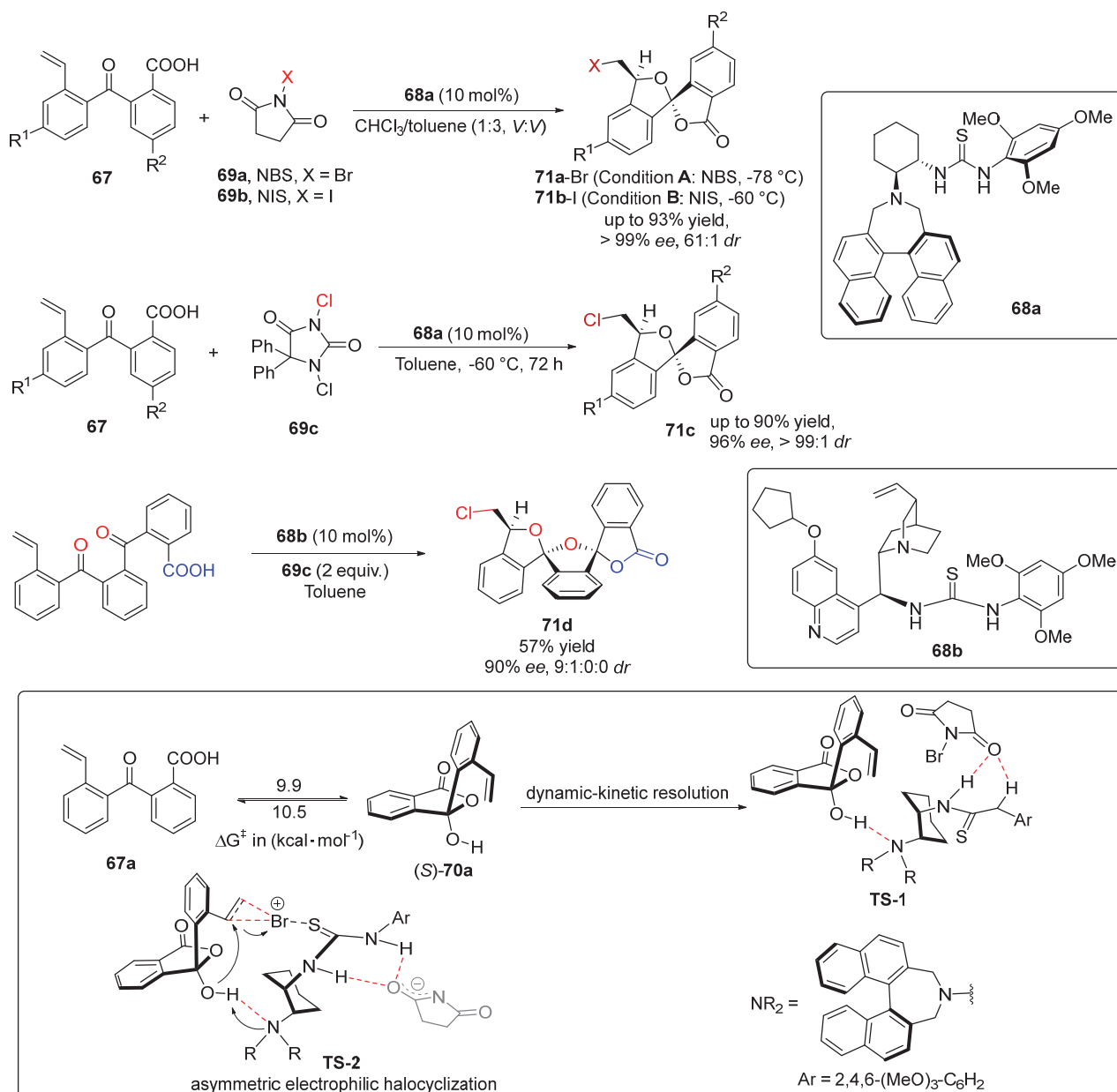
2020 年, 杨英洋和谢应龙课题组^[32]合作报道了使用富电子基团取代的双功能硫脲催化剂 **68**, 实现烯炔酮酸底物 **67** 的半缩醛化/卤环化串联反应, 从而高效、高非对映和对映选择性地合成了一系列取代基多样的[5,5]-二苯并螺环缩酮内酯化合物 **71** (Scheme 19)。机理

研究表明, 该反应经历了动态动力学拆分的半缩醛化和不对称卤环化过程, 首先烯炔酮酸底物 **67a** 和其相应的半缩醛形式 **70a** 之间存在平衡的可逆反应, 且正向和反向转化具有类似的低自由能垒 ($\Delta G^\ddagger$ (分别是 9.9 和 10.5 kcal·mol⁻¹), 故半缩醛中间体 **70a** 的两个对映体之间很容易相互转化, 由于催化剂 **68a** 更容易与 (*S*)-**70a** 结合, 从而实现了中间体 **70a** 的动态动力学拆分过程。在不对称卤环化反应中, 富电子基团取代的硫脲催化剂 **68a** 是实现优秀立体选择性控制的关键, 催化剂的路易斯碱性比与底物形成的氢键强度在立体控制中更为重要, 硫脲催化剂中的两个 N-Hs 提供对映选择性诱导的同时, 富电子基团取代的催化剂中的硫中心软 Lewis 碱性与亲电性的卤试剂表现出更强的配位作用而稳定对映选择性控制步骤中的中间体, 从而实现高立体选择性的卤环化过程。不仅含溴和含碘的软性亲电试剂 NBS 和 NIS 在反应中具有良好的适用性, 分别得到溴代和碘代螺环缩酮产物 **71a** 和 **71b**, 相对较硬的氯代



图式 18 苯酚衍生物经氧化/半缩醛化/氧杂 Michael 加成合成手性螺环缩酮化合物

Scheme 18 Asymmetric synthesis of spiroketals via oxidation/hemiacetalization/oxa-Michael addition of phenol derivatives



图式 19 烯炔酮酸参与的催化不对称卤环化串联反应合成手性螺环缩酮和反应机理

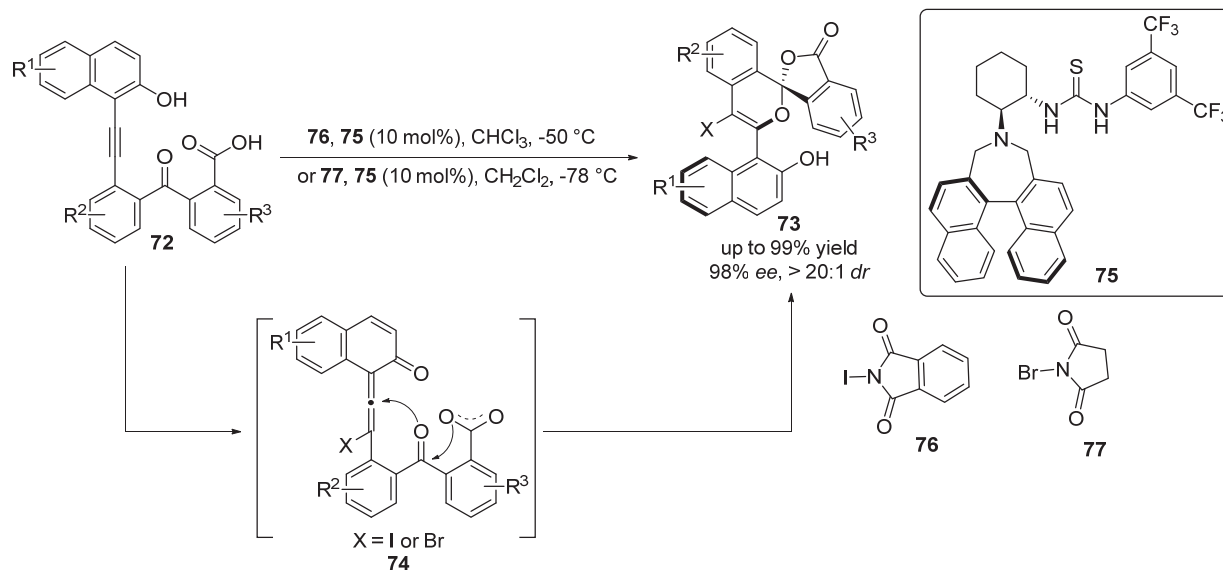
Scheme 19 Catalytic asymmetric halocyclization cascade reaction of olefinic keto-acids to synthesize chiral spiroketals and reaction mechanism

亲电试剂在反应中同样能够兼容, 合成相应的氯代螺环缩酮产物 **71c**。此外, 利用类似的催化体系, 还可以实现双半缩醛化/氯环化串联反应, 以中等的收率和良好的立体选择性合成含有三个立体中心的双螺环缩酮产物 **71d**。

受上述工作启发, 2022 年, 洪亮、李国锋课题组^[33]报道了使用双功能硫脲催化剂 **75**, 通过不对称亲电卤代环化策略来合成同时具有中心手性和轴手性的螺环缩酮内酯化合物 **73**, 该反应以炔基萘酚 **72** 为原料, 在亲电性的卤素源活化下, 形成联烯酮中间体 **74**, 而后经分子内多米诺环化, 通过使用单一催化剂依次构建两

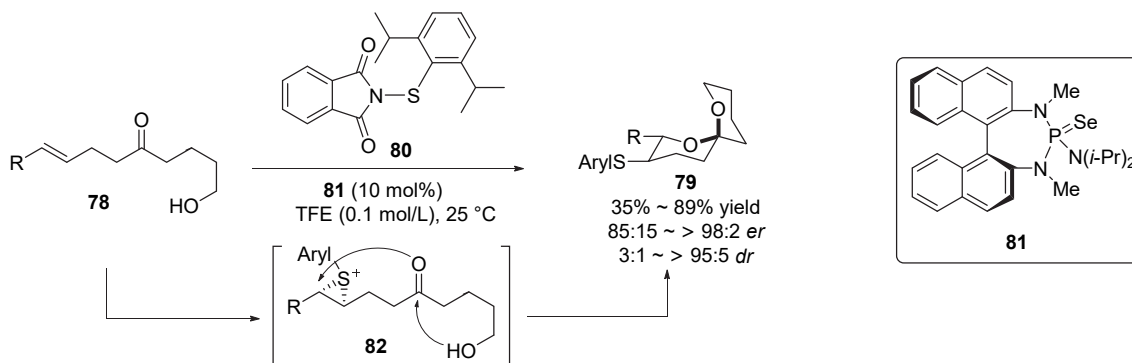
个独立的立体中心, 从而高立体选择性的合成了具有多个手性元素的螺环缩酮内酯化合物 **73**(Scheme 20)。

2021 年, Denmark 课题组^[34]报道了路易斯碱催化的不对称分子内串联环化反应合成含硫手性螺环缩酮化合物 **79**。该方法利用亲电性的硫源 **80** 与烯炔底物 **78** 在手性路易斯碱 **81** 作用下生成对映体富集的硫鎓离子中间体 **82**, 随后酮羰基进攻硫鎓离子环化生成相应的氧鎓离子, 最后经缩醛化得到最终的螺环缩酮化合物 **79**, 其中硫鎓离子的生成是该反应对映选择性控制的关键步骤(Scheme 21)。



图式 20 有机催化不对称合成同时具有中心手性和轴手性的螺环缩酮内酯化合物

Scheme 20 Organocatalytic enantioselective synthesis of spiroketal lactones bearing axial and central chirality



图式 21 路易斯碱催化不对称分子内环化反应合成手性螺环缩酮

Scheme 21 Lewis base catalyzed asymmetric intramolecular cyclization to synthesize chiral spiroketals

2 不对称分子间反应合成手性螺环缩酮化合物

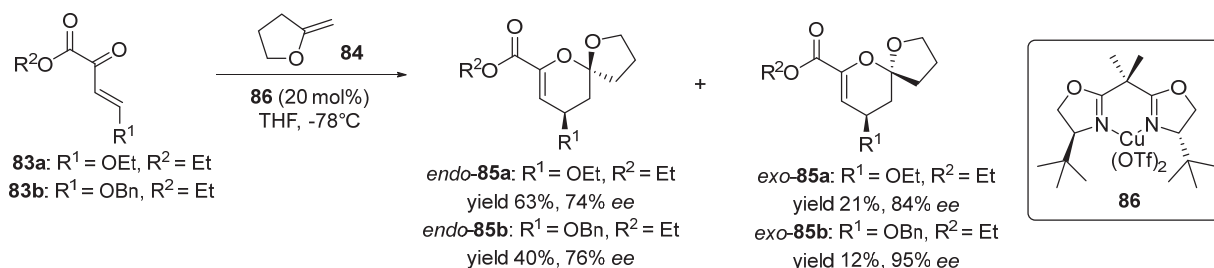
2000 年, Jørgensen 课题组^[35]利用叔丁基取代双噁唑啉铜(II)络合物 **86** 作为催化剂, 通过 β,γ -不饱和 α -酮酯 **83** 和环外烯醇醚 **84** 之间的不对称杂 Diels-Alder 反应, 合成了两例手性螺环缩酮化合物. 但是, 该反应的对映选择性及非对映选择性控制均不理想(Scheme 22).

环外烯醇醚与三元或四元合成砌块发生分子间串联环化反应是合成螺环缩酮化合物的重要策略, 但是该烯醇醚中间体稳定性较差且容易异构化生成热力学上更加稳定的环内烯醇醚, 为了解决这一问题, 化学家们用炔醇作为底物, 其碳碳叁键在金活化下接受分子内羟基进攻发生 *exo-dig* 环化可以原位生成环外烯醇醚中间体^[36]. 2013 年, 龚流柱课题组^[37]利用金络合物与手性磷酸(CPA)组成的协同催化体系, 通过水杨醛 **88**、芳胺 **89** 与炔醇 **87** 的三组分一锅法串联反应实现了[5,6]-二苯并螺环缩酮化合物 **90** 的高效不对称合成(Scheme 23), 在

该反应过程中, 在金(I)催化剂作用下, 炔醇 **87** 发生分子内环化生成烯醇醚中间体 **93**, 同时, 在手性磷酸 **91** 的催化下, 水杨醛 **88** 和芳香胺 **89** 缩合生成亚胺中间体 **94**, 然后两种中间体之间发生 Mannich 反应/螺环缩酮化串联反应, 得到最终产物芳香螺环缩酮 **90**.

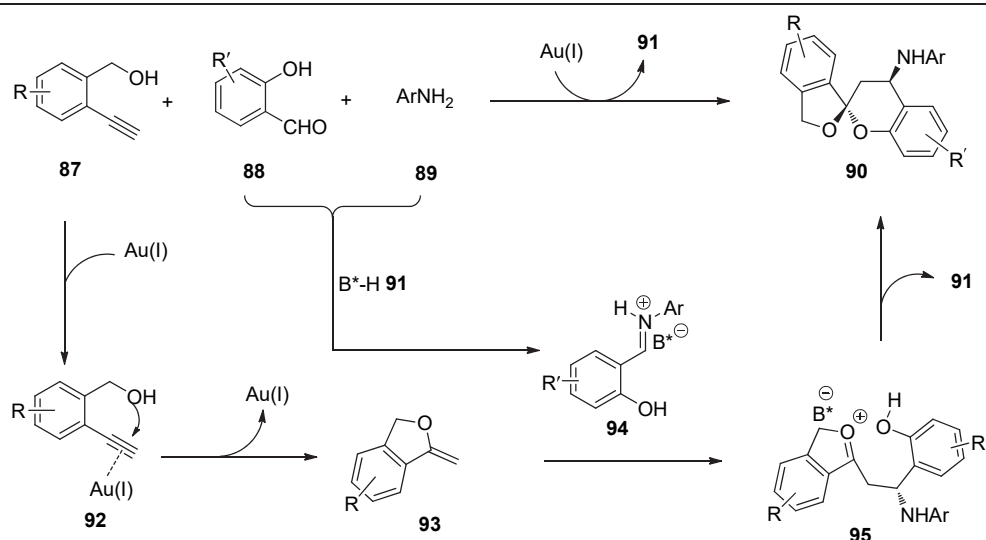
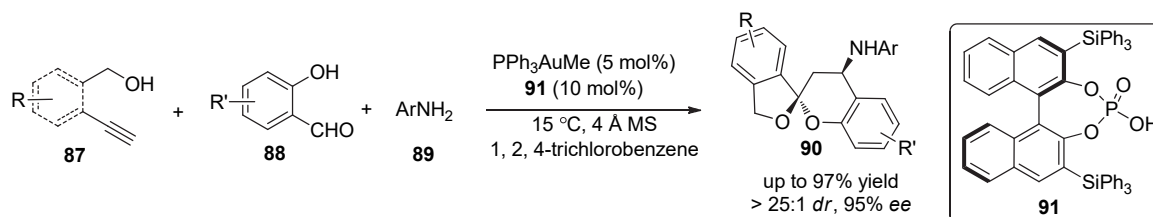
几乎同时, Fañanás-Rodríguez 课题组^[38]利用类似的金/手性磷酸催化体系, 以炔醇 **97**、乙醛酸 **96** 和芳香胺 **89** 为原料, 通过原位生成的烯醇中间体 **101** 对羧基亚胺中间体 **102** 的亲核加成/环化串联反应历程, 实现了[5,5]-螺环缩酮化合物 **98** 的不对称合成(Scheme 24). 在该反应过程中, 在金(I)催化作用下, 炔醇 **97** 环化生成中间体 **99**, 随后, 通过质子转移得到烯醇醚中间体 **101**, 在手性磷酸(CPA)的催化下, 该中间体与原位生成的亚胺中间体 **102** 发生 Mannich 反应, 得到中间体 **103**, 最后, 通过分子内螺环缩酮化反应得到最终产物螺环缩酮 **98**.

近年来, 徐政虎课题组^[39]利用双金属接力催化的



图式 22 通过杂 Diels-Alder 反应合成手性螺环缩酮

Scheme 22 Catalytic asymmetric synthesis of chiral spiroketals via hetero-Diels-Alder reaction



图式 23 金/手性磷酸催化不对称串联反应合成手性螺环缩酮及反应机理

Scheme 23 Synthesis of chiral spiroketals through gold/CPA-catalyzed asymmetric cascade reaction and the reaction mechanism

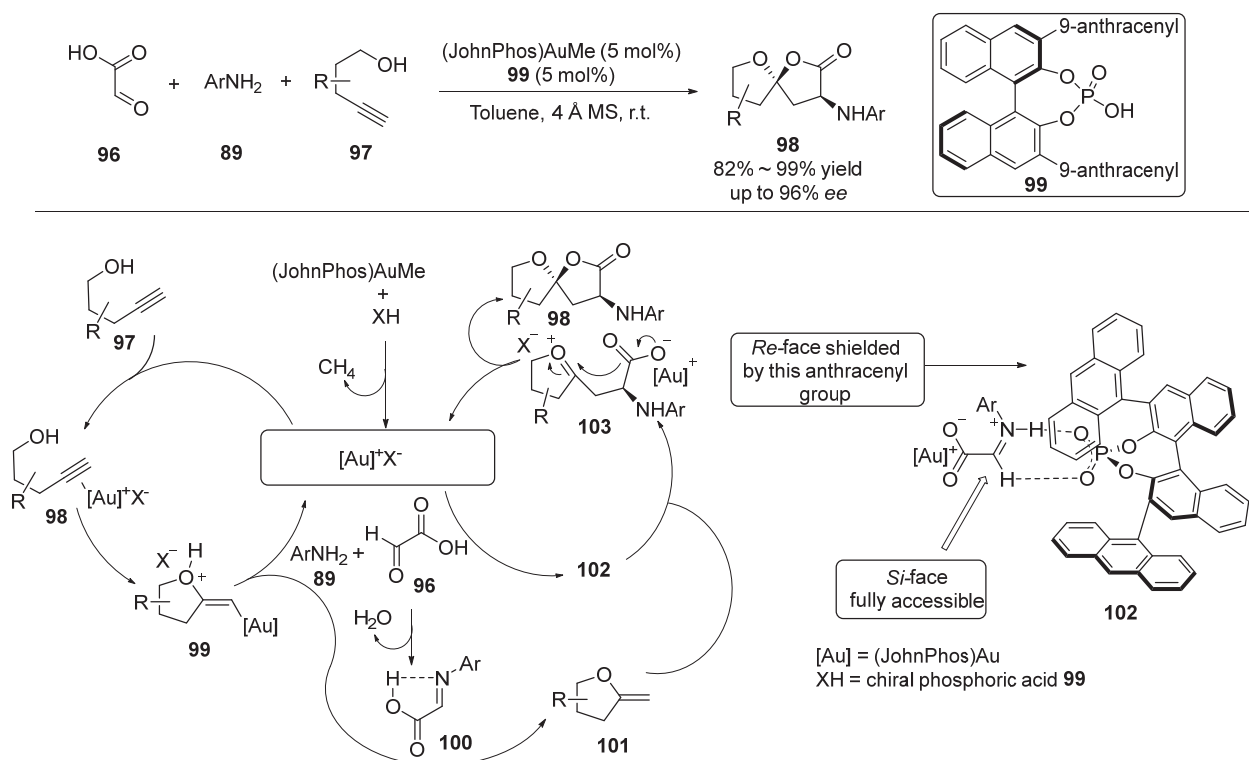
策略, 通过金催化原位生成的环外烯醇醚中间体与多种 α,β -不饱和羰基化合物的串联环加成反应, 高效构建了一系列结构多样的螺环缩酮骨架, 遗憾的是, 并未实现不对称合成。

2016 年, 冯小明、刘小华课题组^[40]利用金和手性双氮氧金属镍络合物的双金属接力催化体系, 实现了炔醇 **104** 与 β,γ -不饱和 α -酮酯 **105** 之间的不对称串联反应, 高效、高立体选择性地合成了结构多样的螺环缩酮化合物 **106** (Scheme 25)。炔酰胺类底物 **104** 同样适用于该反应体系, 可以方便地得到一系列手性螺缩醛胺产物。基于一系列控制实验的结果, 作者提出了如下的反应机理: 在金(I)络合物的催化下, 炔醇 **104a** 环化生成环外烯醇醚中间体 **110**; 在手性双氮氧金属镍络合物的催化作用下, β,γ -不饱和 α -酮酯 **105a** 与 **110** 发生分子间 Diels-Alder

反应, 最终生成螺环缩酮产物 **106a**, 该步反应也是立体选择性控制的关键步骤。

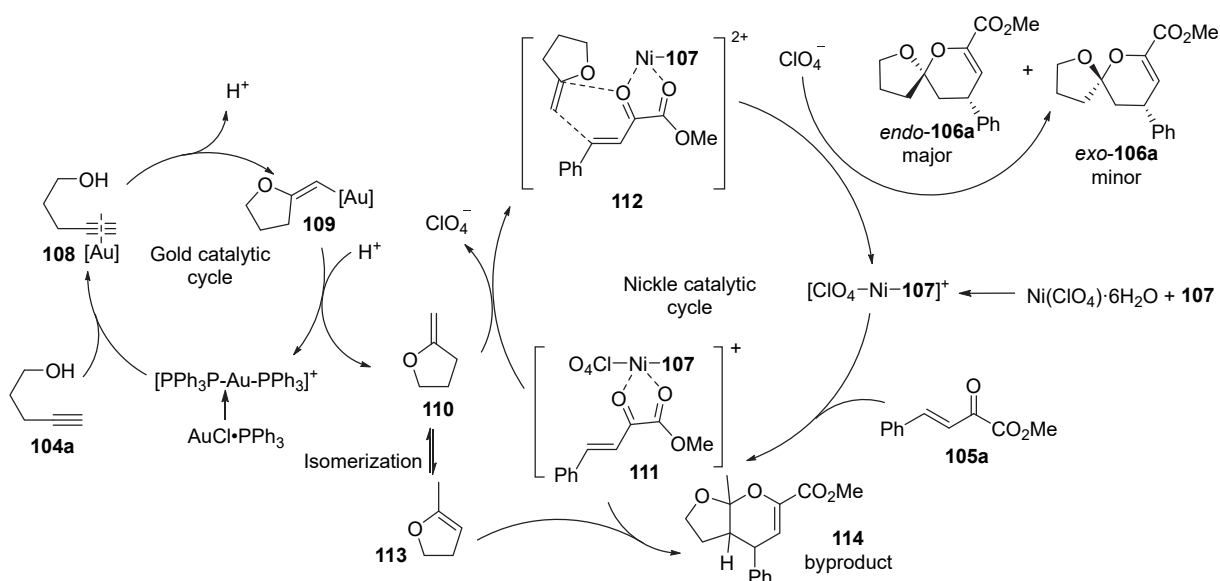
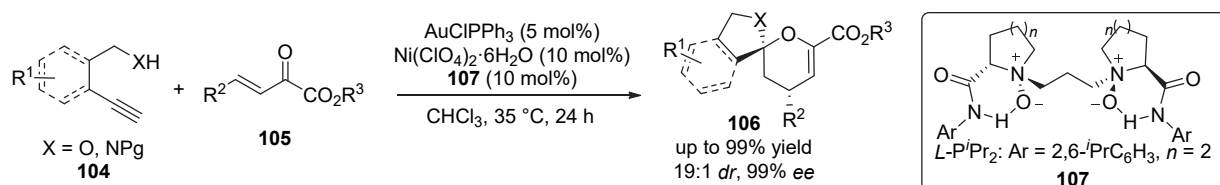
2018 年, 康强课题组^[41]利用金/手性铬络合物的接力催化体系, 实现了上述类似的环化/Diels-Alder 串联反应, 合成了一系列手性螺环缩酮化合物。炔酰胺类底物同样适用于该催化体系, 以优秀的立体选择性合成了螺缩醛胺化合物 (Scheme 26)。

2022 年, 邓卫平、杨武林课题组^[42a]利用金/铈双金属级联催化体系, 以邻羟基苯基烯丙醇 **116** 与炔醇或炔酰胺 **117** 为原料, 通过环异构化/不对称烯丙基化/螺环缩酮化的串联反应, 以较好的收率、较高的非对映选择性和优秀的对映选择性合成了一系列手性螺环缩酮和螺缩醛胺化合物 **118** (Scheme 27)。此外, 邻氨基苯基烯丙醇同样适用于该反应体系, 并实现了动力学拆分, 同



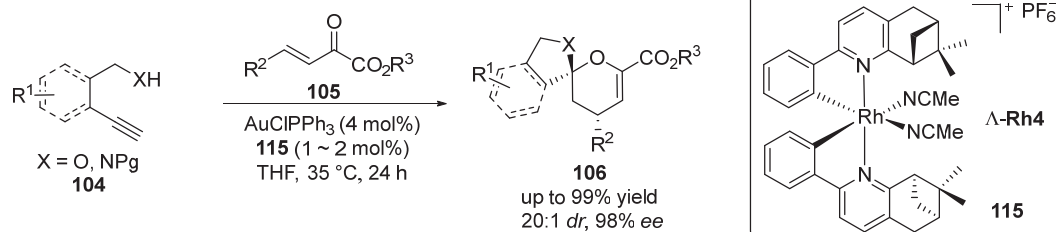
图式 24 炔醇、乙醛酸和芳香胺参与的三组分串联反应合成手性螺环缩酮及反应机理

Scheme 24 Asymmetric synthesis of chiral spiroketals through three-component cascade reaction between alkynols, anilines and glyoxylic acid and reaction mechanism



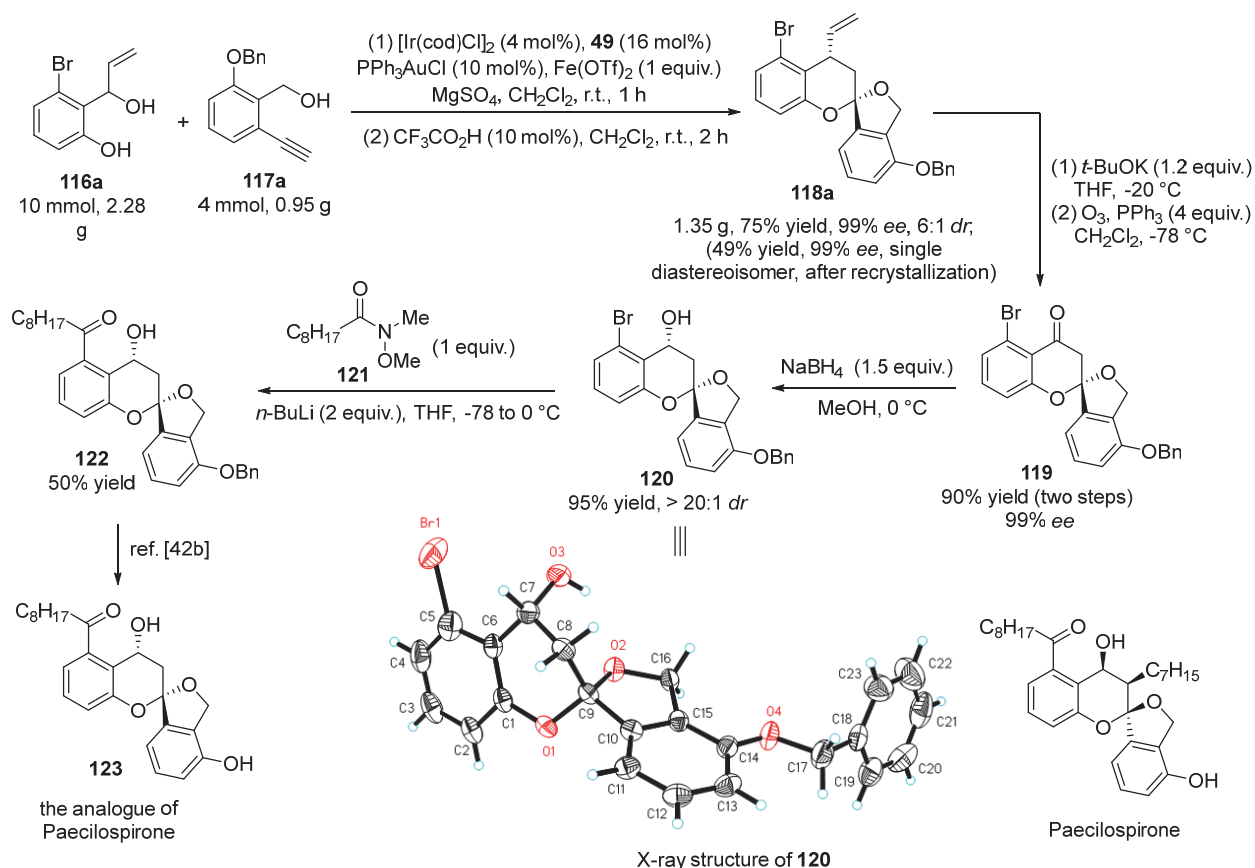
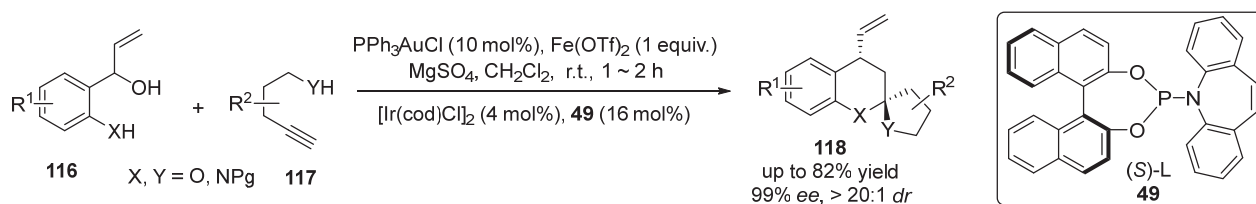
图式 25 金/镍接力催化不对称合成手性螺环缩酮和螺缩醛胺化合物及反应机理

Scheme 25 Au/Ni relay catalysis enables asymmetric synthesis of spiroketals and spiroaminals and reaction mechanism



图式 26 金/铑接力催化不对称合成手性螺环缩酮和螺缩醛胺化合物

Scheme 26 Gold(I)/chiral Rh(III) Lewis acid relay catalysis enables asymmetric synthesis of spiroketals and spiroaminals

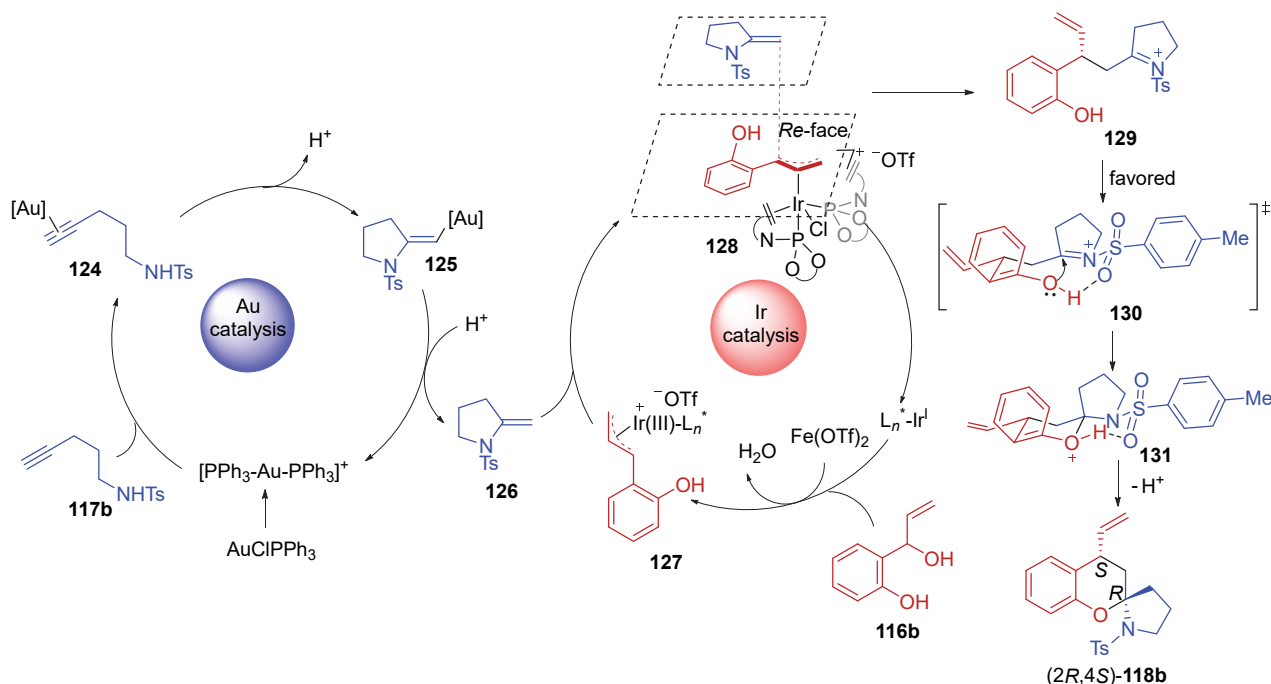


图式 27 金/铱催化不对称串联反应合成手性螺环缩酮和螺缩醛胺化合物及其应用

Scheme 27 Au/Ir catalyzed asymmetric cascade reaction to synthesize chiral spiroketals and spiroaminals and the application

时得到了手性螺缩醛胺和手性邻氨基苯基烯丙醇。需要指出的是, 利用该反应可以克量级制备螺环缩酮产物 **118a**, 随后经过五步转化即可得到天然产物 Paecilospirone

的类似物 **123**。基于控制实验的结果, 作者提出了如下的反应机理(Scheme 28), 炔酰胺化合物 **117b** 经金催化及质子化作用, 生成环外烯胺中间体 **126**, 同时,



图式 28 金/铱催化不对称串联反应的反应机理

Scheme 28 Reaction mechanism of Au/Ir catalyzed asymmetric cascade reaction

在手性铱络合物和三氟甲磺酸亚铁的共同作用下, 邻羟基苯基烯丙醇经氧化加成形成 π -烯丙基-Ir 中间体 **127**^[43], 由于中间体 **127** 的 *Si* 面被手性配体屏蔽, 中间体 **126** 优先进攻中间体 **127** 的 *Re* 面, 发生烯丙基取代反应, 这也是对映选择性控制的关键步骤, 随后生成的亚胺中间体 **129**, 由于氢键作用, 通过 Zimmerman-Traxler 椅式六元环状过渡态 **130**, 发生分子内环化, 并脱除质子, 以较好的非对映选择性得到最终产物螺缩醛胺 **118b**。

邻炔基苯乙酮类化合物在过渡金属催化作用下, 可以通过 6-*endo-dig* 氧杂环化产生具有高反应活性的氧鎓离子^[44]。最近, 姜波、屠树江课题组^[45]利用银盐作为催化剂, 实现了该氧鎓离子中间体相连的 C(sp³)-H 键活化, 获得了环外烯醇中间体, 通过该烯醇中间体与一系列缺电子烯烃的环加成反应, 高效合成了骨架多样的螺环缩酮化合物, 遗憾的是, 并未实现不对称合成。

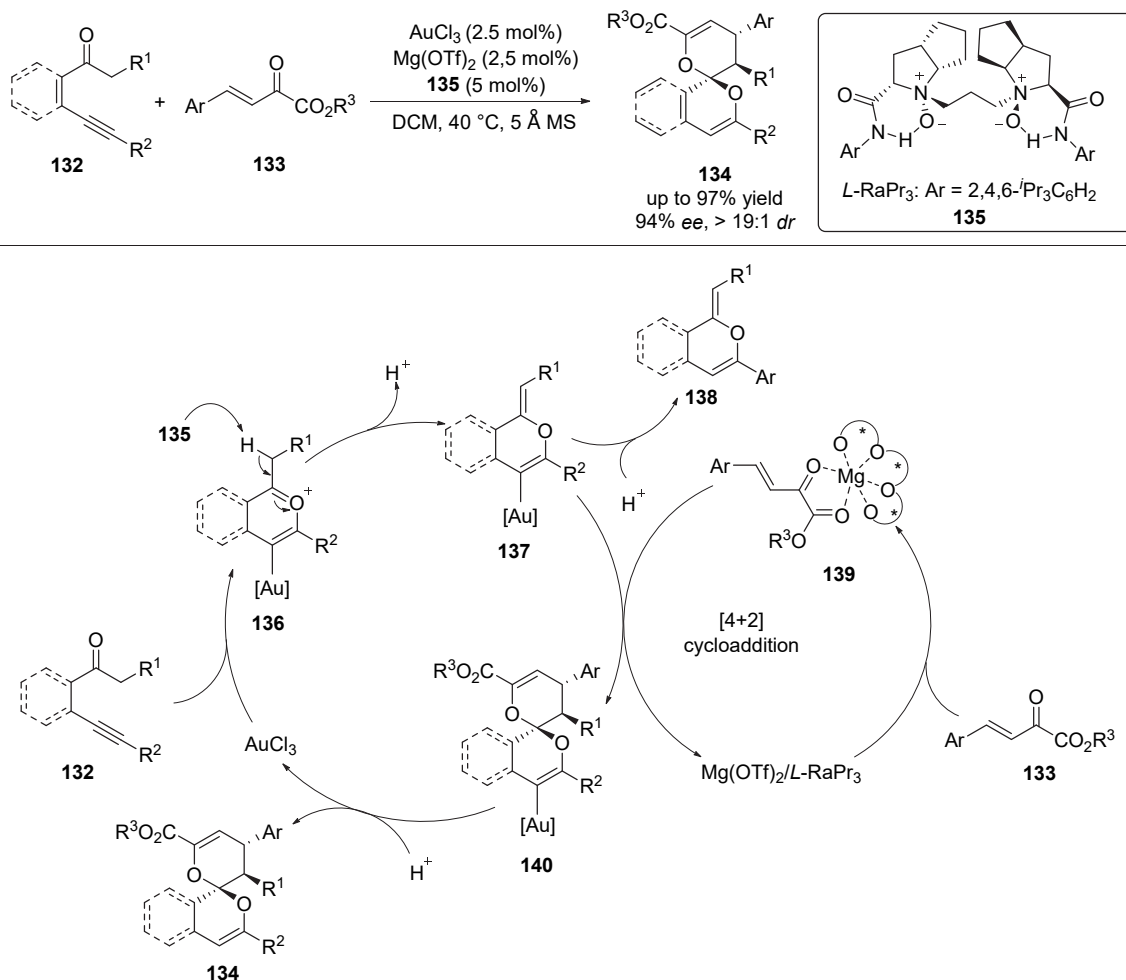
2019 年, 冯小明课题组^[46]使用 Au(III)盐和手性双氮氧金属镁络合物的双金属催化体系, 以邻炔基苯乙酮类化合物 **132** 和 β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **133** 为原料, 通过不对称环异构化/[4+2]环加成反应, 以较为优秀的收率、较好的对映选择性和非对映选择性合成了一系列具有连续三个手性中心的 [6,6]-螺环缩酮化合物 **134** (Scheme 29)。作者对反应机理进行了深入研究, 并提出了如下机理: 化合物 **132** 在 Au(III)的催化下环化为羰基叶立德中间体 **136**, 再经过手性双氮氧配体 **135** 诱发的

去质子化, 生成关键的含金烯炔中间体 **137**; 同时作者通过控制实验排除了 **138** 作为反应中间体的可能, β,γ -不饱和 α -酮酸酯 **133** 在 Mg(OTf)₂/手性双氮氧配体络合物活化作用下, 与富电子烯炔中间体 **137** 发生协同的 [4+2] 环加成反应, 得到 **140**, 随后, 再经过质子化作用, 得到最终的螺环缩酮产物 **134**。

2021 年, 徐新芳、Doyle 课题组^[47]以环外乙烯基噁唑啉 **141** 与硅基保护的烯醇重氮乙酸酯 **142b** 为原料, 在手性铑(II)催化剂 **146** 和四丁基氟化铵(TBAF)的连续作用下, 通过环丙化-重排串联反应, 高效、高立体选择性地合成了手性螺环缩酮化合物 **144** (Scheme 30)。作者提出了如下的反应机理: 由重氮化合物 **142** 在 Rh(II)催化剂的作用下, 形成卡宾络合物 **147**, 随后与乙烯基噁唑啉 **141** 发生环丙烷化反应生成 **149**; 当 R¹ 为乙酰基时, **149** 自发开环生成两性离子中间体 **151**, 随后进一步环化, 生成对映选择性很差的螺环产物 **145**; 然而, 当 R¹ 是烯醇硅醚基团时, TBAF 中氟离子诱发 TBS 基团的离去, **153** 重排为中间体 **155**, 随后质子化生成高对映选择性的最终产物 **144** (Scheme 31)。

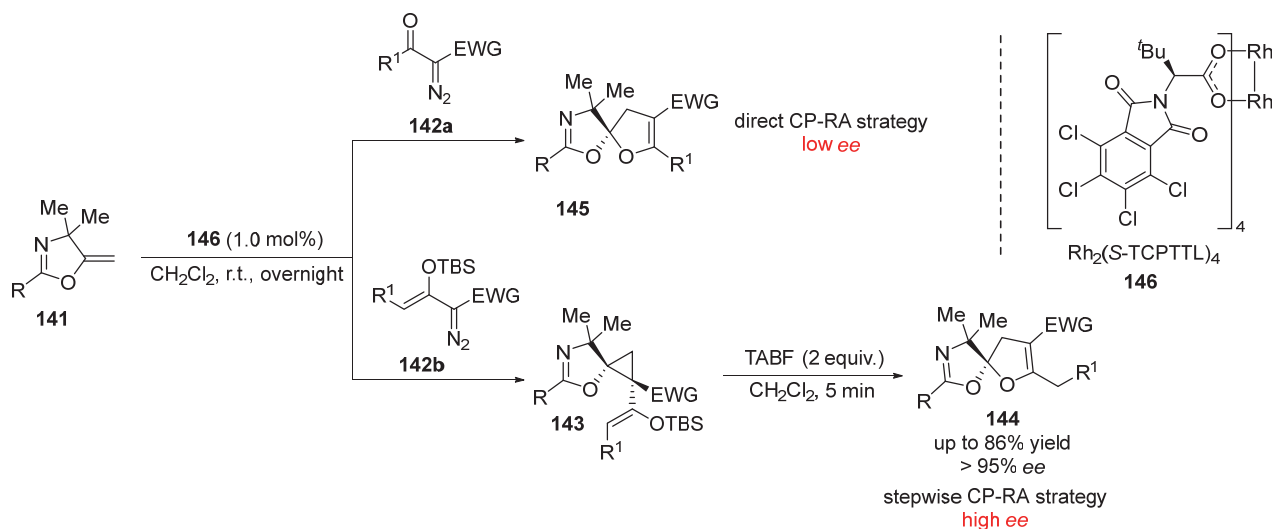
3 总结与展望

综上所述, 近十年来, 手性螺环缩酮化合物的催化不对称合成已经取得了一些很好的研究结果, 尤其是在天然产物和优势手性配体的不对称合成中展现了重要应用价值, 但是大多数的反应仍然集中在不对称分子内



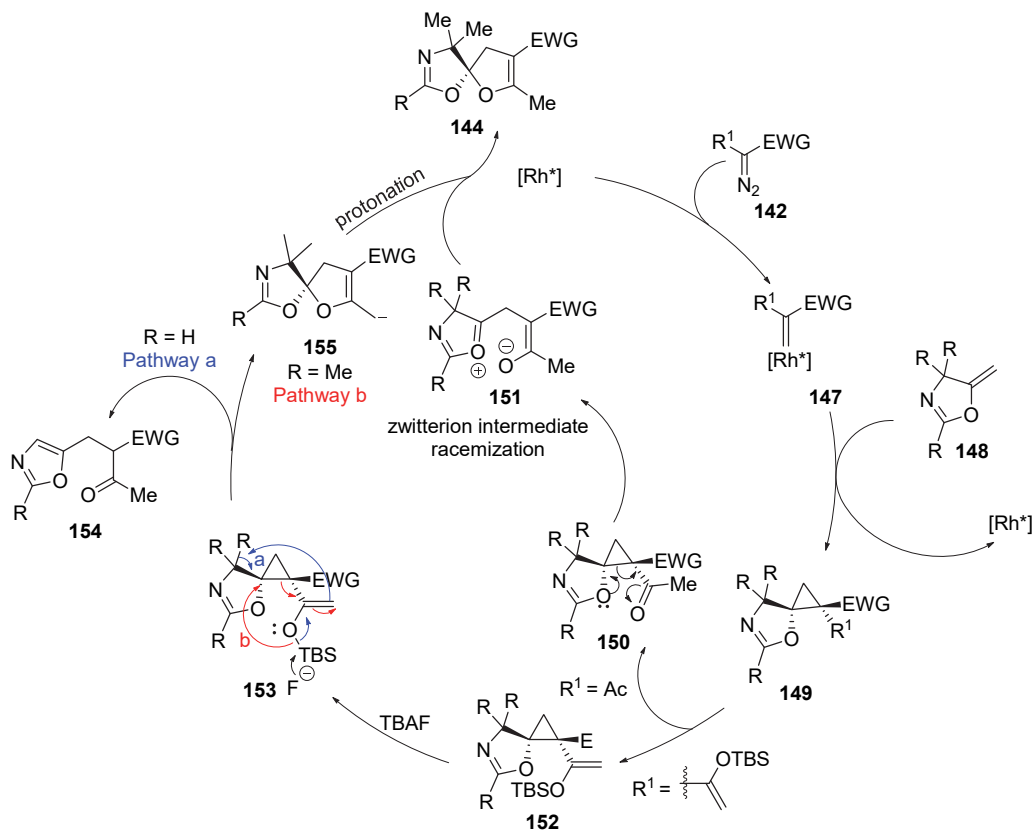
图式 29 金/镁协同催化不对称串联反应合成手性[6,6]-螺环缩酮及反应机理

Scheme 29 Au/Mg co-catalyzed asymmetric cascade reaction to synthesize chiral [6,6]-spiroketals and reaction mechanism



图式 30 环丙化/重排串联反应合成手性螺环缩酮化合物

Scheme 30 Synthesis of chiral spiroketals through cyclopropionation/rearrangement cascade reaction



图式 31 环丙化/重排串联反应合成手性螺环缩酮化合物的反应机理

Scheme 31 Reaction mechanism of chiral spiro ketal compounds synthesized by cyclopropylation/rearrangement series reaction

环化反应, 需要特殊类型的底物, 同时也限制了螺环缩酮产物的骨架及取代基的多样性, 无法满足创新药物研究和新型手性配体设计对新结构的不断需求. 而通过分子间的催化不对称反应有望能够实现手性螺环缩酮化合物的结构多样性合成. 基于近年来快速发展的协同催化策略, 通过分子间不对称反应合成手性螺环缩酮也取得了重要突破. 但是目前该类反应的底物类型仍然有限, 大部分都是通过炔醇底物在金催化剂作用下生成环外烯醇醚中间体参与反应. 因此发展新型催化体系和设计结构新颖的反应底物对于合成结构多样的手性螺环缩酮化合物仍然具有十分重要的意义, 并将是该领域未来的研究方向. 我们相信, 通过化学工作者的努力, 手性螺环缩酮的不对称合成策略将得到进一步发展, 从而不断拓宽其在天然产物合成、创新药物研发和新型手性配体设计中的应用.

References

- [1] (a) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Ed.: Zhou, Q.-L., Wiley-VCH, Weinheim, **2011**, pp. 137~170.
(b) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32.
(c) Ramon, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060.
- [2] (a) Perron, F.; Albizzati, K. F. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.
(b) Wilsdorf, M.; Reissig, H. U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9486.
- [3] (a) Aho, J. E.; Pihko, P. M.; Rissa, T. K. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4406.
(b) Sperry, J.; Wilson, Z. E.; Rathwell, D. C. K.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1117.
(c) Atkinson, D. J.; Brimble, M. A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 811.
(d) Zhang, F.-M.; Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q. *Nat. Prod. Rep.* **2018**, *35*, 75.
(e) Gillard, R. M.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 8272.
- [4] Liu, W.-Z.; Ma, L.-Y.; Liu, D.-S.; Huang, Y.-L.; Wang, C.-H.; Shi, S.-S.; Pan, X.-H.; Song, X.-D.; Zhu, R.-X. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 90.
- [5] Fujimoto, H.; Nozawa, M.; Okuyama, E.; Ishibashi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 330.
- [6] Li, J.; Li, L.; Si, Y.; Jiang, X.; Guo, L.; Che, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2670.
- [7] Stierle, A. A.; Stierle, D. B.; Kelly, K. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5357.
- [8] Zhuravleva, O. I.; Sobolevskaya, M. P.; Afiyatullo, S. S.; Kirichuk, N. N.; Denisenko, V. A.; Dmitrenok, P. S.; Yurchenko, E. A.; Dyshlovoy, S. A. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 5930.
- [9] Namikoshi, M.; Kobayashi, H.; Yoshimoto, T.; Meguro, S. *Chem. Lett.* **2000**, 29, 308.
- [10] (a) Twiner, M. J.; Doucette, G. J.; Pang, Y.; Fang, C.; Forsyth, C. J.; Miles, C. O. *Mar. Drugs* **2016**, *14*, 207.
(b) Fu, L.-L.; Zhao, X.-Y.; Ji, L.-D.; Xu, J. *Toxicon* **2019**, *160*, 1.
- [11] Reddy, C. R.; Srikanth, B.; Dilipkumar, U.; Rao, K. M. V.; Jagadeesh, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 525.
- [12] Trost, B. M.; Weiss, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7664.
- [13] Uckun, F. M.; Mao, C.; Vassilev, A. O.; Huang, H.; Jan, S.-T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 541.
- [14] Scheepstra, M.; Andrei, S. A.; Unver, M. Y.; Hirsch, A. K. H.; Ley-

- sen, S.; Ottmann, C.; Brunsveld, L.; Milroy, L.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5480.
- [15] (a) Wang, X.; Ding, K. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 899.
(b) Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 668.
(c) Li, J.; Chen, G.; Wang, Z.; Zhang, R.; Zhang, X.; Ding, K. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1141.
- [16] (a) Argüelles, A. J.; Sun, S.; Budaitis, B. G.; Nagorny, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5325.
(b) Huang, J.; Hong, M.; Wang, C.-C.; Kramer, S.; Lin, G.-Q.; Sun, X.-W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12838.
- [17] (a) Rizzacasa, M. A.; Pollex, A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1053.
(b) Raju, B. R.; Saikia, A. K. *Molecules* **2008**, *13*, 1942.
(c) Sperry, J.; Liu, Y.-C.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 29.
(d) Palmes, J. A.; Aponick, A. *Synthesis* **2012**, *44*, 3699.
(e) Quach, R.; Chorley, D. F.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7423.
(f) Quach, R.; Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3098.
- [18] Čorić, I.; List, B. *Nature* **2012**, *483*, 315.
- [19] (a) Sun, Z.; Winschel, G. A.; Borovika, A.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8074.
(b) Khomutnyk, Y. Y.; Argüelles, A. J.; Winschel, G. A.; Sun, Z.; Zimmerman, P. M.; Nagorny, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 444.
- [20] Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 936.
- [21] Wang, X.; Guo, P.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2900.
- [22] Liu, N.; Zhu, W.; Yao, J.; Yin, L.; Lu, T.; Dou, X. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2596.
- [23] Han, X.; Floreancig, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11075.
- [24] Rexit, A. A.; Mailikezati, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2651.
- [25] Yoneda, N.; Fukata, Y.; Asano, K.; Matsubara, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15497.
- [26] Xue, J.; Zhang, H.; Tian, T.; Yin, K.; Liu, D.; Jiang, X.; Li, Y.; Jin, X.; Yao, X. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 370.
- [27] Hamilton, J. Y.; Rössler, S. L.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8082.
- [28] Rössler, S. L.; Schreiber, B. S.; Ginterseder, M.; Hamilton, J. Y.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5533.
- [29] Midya, A.; Maity, S.; Ghorai, P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 11216.
- [30] Roy, T. K.; Gorad, S. S.; Ghorai, P. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1889.
- [31] Reddy, R. R.; Panda, S.; Ghorai, P. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5357.
- [32] Zheng, T.; Wang, X.; Ng, W.-H.; Tse, Y.-L. S.; Yeung, Y.-Y. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 993.
- [33] Xu, S.; Huang, A.; Yang, Y.; Wang, Y.; Zhang, M.; Sun, Z.; Zhao, M.; Wei, Y.; Li, G.; Hong, L. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2978.
- [34] Hilby, K. M.; Denmark, S. E. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 14250.
- [35] Audrain, H.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K.-A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4487.
- [36] Yu, S.; Gao, L.; Yan, Y.; Yin, Z.; Shang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 582 (in Chinese).
(余述燕, 高丽宏, 闫溢哲, 尹志刚, 商永嘉, 有机化学, **2021**, *41*, 582.)
- [37] Wu, H.; He, Y.-P.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 460.
- [38] Cala, L.; Mendoza, A.; Fañanás, F. J.; Rodríguez, F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2715.
- [39] (a) Wang, X.; Dong, S.; Yao, Z.; Feng, L.; Daka, P.; Wang, H.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 22.
(b) Liang, M.; Zhang, S.; Jia, J.; Tung, C.-H.; Wang, J.; Xu, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2526.
(c) Teng, Q.; Qi, J.; Zhou, L.; Xu, Z.; Tung, C.-H. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 990.
(d) Mao, W.; Lin, S.; Zhang, L.; Lu, H.; Jia, J.; Xu, Z. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 856.
- [40] Li, J.; Lin, L.; Hu, B.; Lian, X.; Wang, G.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6075.
- [41] Gong, J.; Wan, Q.; Kang, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4031.
- [42] (a) Yang, W.-L.; Shang, X.-Y.; Luo, X.; Deng, W.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203661.
(b) Yuen, D.-Y.; Yang, S.-H.; Brimble, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8350.
- [43] Yang, W.-L.; Wang, Y.-L.; Li, W.; Gu, B.-M.; Wang, S.-W.; Luo, X.; Tian, B.-X.; Deng, W.-P. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 12557.
- [44] Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4038.
- [45] (a) Wang, D.; Liu, S.; Lan, X.-C.; Paniagua, A.; Hao, W.-J.; Li, G.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3186.
(b) Liu, S.; Chen, K.; Lan, X.-C.; Hao, W.-J.; Li, G.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10692.
(c) Liu, S.; Lan, X.-C.; Chen, K.; Hao, W.-J.; Li, G.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3831.
(d) Qiu, J.-K.; Hao, W.-J.; Li, G.; Jiang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1182.
(e) Ji, C.-L.; Pan, Y.; Geng, F.-Z.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 474.
- [46] Ge, S.; Cao, W.; Kang, T.; Hu, B.; Zhang, H.; Su, Z.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4017.
- [47] Dong, K.; Gurung, R.; Xu, X.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3955.

(Lu, Y.)