

二酮的不对称催化还原反应研究进展

张宇轩 许立民 卢岩* 张兆国*

(上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

摘要 手性二醇类化合物是一类重要的手性结构单元和手性中间体, 过渡金属催化的二酮类化合物的不对称氢化和氢转移反应是获得手性二醇最为直接高效的方法之一。同时, 手性羟基酮作为二酮的不对称单还原产物, 也广泛应用于手性片段的构建, 其中环状二酮的去对称化甚至可一步构建多个手性中心。从不同底物类型(1,2-/1,3-/1,4-)的二酮角度出发, 综述了近几十年来二酮类化合物的不对称氢化和氢转移反应研究进展, 着重讨论底物与催化剂配位模式对反应选择性的影响, 并对该领域未来的挑战和发展方向进行了展望。

关键词 手性二醇; 手性羟基酮; 二酮类化合物; 不对称氢化; 不对称氢转移; 配位模式

Progress in Asymmetric Catalytic Reduction of Diketones

Zhang, Yuxuan Xu, Limin Lu, Yan* Zhang, Zhaoguo*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract Chiral diols are an integral part of chiral building blocks and synthetic intermediates. Transition metal-catalyzed asymmetric hydrogenation and transfer hydrogenation of diketones are recognized as one of the most straightforward and efficient methods for the preparation of enantiomerically enriched diols. Meanwhile, the mono-reduction product of diketones, chiral hydroxyketones, has wide application in chiral fragment construction as well, among which, desymmetrization of cyclic diketones possesses the capability of establishing multiple chiral centers in one step. In this paper, research progress of asymmetric hydrogenation and transfer hydrogenation of diketone compounds in recent decades is reviewed from the perspective of different substrate types (1,2-/1,3-/1,4-diketones), with emphasis on the influence of coordination mode between substrate and catalyst species on the stereoselectivity. In addition, future challenges and development tendencies in this field are summarized and prospected.

Keywords chiral diols; chiral hydroxyketone; diketones; asymmetric hydrogenation; asymmetric transfer hydrogenation; coordination mode

手性二醇是一种重要的手性结构单元和手性中间体, 不仅广泛存在于众多天然产物、手性药物分子中, 同时也可作为各种手性助剂和手性配体的重要合成子^[1]。因此, 手性二醇的不对称合成具有重要的研究价值, 成为有机合成领域近几十年来的研究重点和热点。迄今为止, 包括手性拆分、底物手性诱导合成和催化合成等在内的多种合成策略已经被开发出来。其中, 二酮类化合物的直接不对称还原是制备手性二醇最为直接和高效的手段, 包括使用手性硼烷络合物的不对称还原、酶催化的不对称还原以及过渡金属催化的不对称氢化和氢转移反应等。后者因其所具有的高效、高选择性、原子经济性和环境友好性等优势, 在众多手性醇的制备

方法中脱颖而出, 并已在工业化制备领域中展现出巨大的应用潜力^[2]。此外, 二酮类化合物通过选择性不对称单还原反应得到的手性羟基酮, 也可用于手性片段的构建, 具有重要的研究价值。关于选择性还原二酮得到手性羟基酮的报道时有出现, 但没有引起广泛的关注。最近几年兴起的环状二酮去对称化, 为此反应重新吸引了相关研究人员的目光, 特定类型底物的去对称化可一步构建多个环上的手性中心, 在具有复杂手性环系的天然产物及药物的合成中具有潜在的应用价值。

从 1987 年 Noyori 等^[3]的开创性工作至今, 化学家们已经成功实现了各种酮羰基(包括官能化的酮和简单酮)的不对称氢化和氢转移反应, 并对其反应机理进行

* Corresponding authors. E-mail: luyan92@sjtu.edu.cn; zhaoguo@sjtu.edu.cn

Received July 30, 2022; revised August 20, 2022; published online September 1, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22071151).

国家自然科学基金(No. 22071151)资助项目。

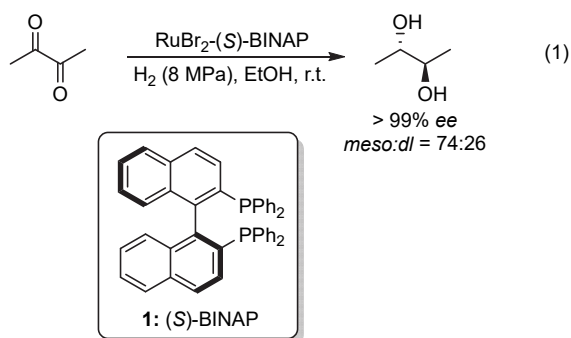
了较为深入的研究和探讨. 特别地, 在过渡金属催化的二酮类底物不对称氢化和氢转移反应中, 提高立体选择性的关键是过渡态中酮羰基或还原后的醇羟基与中心金属的螯合配位作用^[4], 这种氢化或氢转移模式遵循的是内球(inner sphere)机理^[5]. 对于不同取代位置(α , β , γ ...)的二酮, 其配位模式和强度也不尽相同. 随着两个酮羰基间隔碳数目的增加, 形成螯合配位的环原子数也随之增加, 相应地配位强度有明显的下降. 对于更远端的 1, n -二酮($n \geq 5$), 将不再考虑螯合配位的作用, 而是将其当作简单酮来处理, 此时的氢化和氢转移反应遵循的是外球(outer sphere)机理^[6].

可以看出, 相较于单酮类化合物, 二酮的不对称氢化和氢转移反应机理更为复杂和多样化, 相关的报道也尤为稀少. 迄今为止, 尽管有关酮羰基的不对称氢化和氢转移反应的综述已经被大量报道^[7], 但是未有对二酮类底物的综述研究. 本文按照底物的类型(1, n -二酮)对二酮的不对称氢化和氢转移反应研究进展进行了系统综述, 总结不同取代位置二酮的不对称氢化和氢转移反应的成果以及其中存在的问题与挑战, 进而从配位模式和机理等方面探讨该领域未来的挑战和发展方向.

1 1,2-二酮的不对称催化还原反应

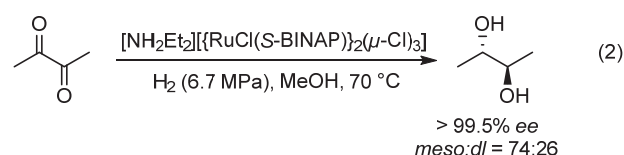
1.1 1,2-二酮的均相不对称氢化反应

1988 年, Noyori 等^[8]报道了首例 Ru-BINAP 体系催化的二酮的不对称氢化反应. 反应以 2,3-丁二酮为底物, RuBr₂[(*S*)-BINAP]为催化剂, 乙醇为溶剂, 氢气压力为 8 MPa 的条件下室温反应 61 h, 几乎以 99% 的产率和高达 99% ee 得到(*S,S*)-构型的手性二醇. 但反应的非对映选择性较低, 仅为 *meso*:*dl*=74:26 (Eq. 1).

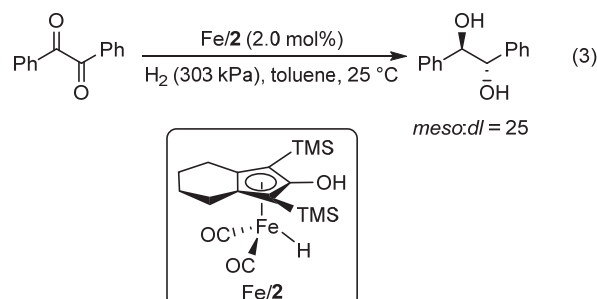


研究发现, 底物中两个羰基是经历分步还原过程, 首先得到反应中间体 α -羟基酮, 紧接着第二个羰基再进一步被氢化; 与催化剂控制的构型决定相比, 中间体 α 位的手性羟基对整体构型的控制占主导作用, 从而利于 *meso*-二醇的形成, 进而使得次要产物 *dl*-二醇具有较高的对映体纯度.

1997 年, 陈新滋课题组^[9]报道了 1,2-, 1,3-和 1,4-二酮的不对称氢化反应. 其中对于 2,3-丁二酮的不对称氢化反应, 以 [NH₂Et₂][{RuCl(*S*-BINAP)}₂(μ -Cl)₃] 为催化剂, 添加少量 HCl, 在 6.7 MPa H₂ 和 70 °C 的条件下于甲醇中反应 4 h, 主要得到 *meso*-的手性二醇. 此外, 尽管强酸的加入能够明显抑制缩合副产物的生成(副产物的产率从 75.7%降低至 13.6%), 但是效果仍不够理想(Eq. 2).

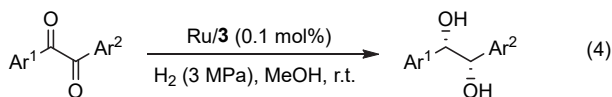


2007 年, Casey 小组^[10]报道了首例铁催化的酮类化合物的氢化反应, 其中对于 1,2-二苯基乙二酮的氢化, 该小组使用羟基环戊二烯-铁配合物 **2** 作催化剂, 甲苯作溶剂, 在仅 303 kPa H₂ 压力和室温下反应 2 h, 即可反应完全, 以较高的非对映选择性(*meso*:*dl*=25:1)得到 *trans*-构型的 1,2-二苯基乙二醇(Eq. 3). 反应动力学研究表明, 活性 Fe-H 物种 **2** 与底物酮之间的氢转移是反应的决速步骤.

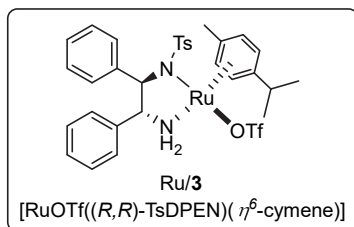


2012 年, 王兴旺课题组^[11]使用不含三价磷配体的双胺金属钌配合物 Ru(OTf)(TsDPEN)(η^6 -cymene) (**Ru/3**) 作为催化剂, 成功实现了各类 1,2-二芳基乙二酮的不对称氢化反应. 作者首先对各类催化剂、溶剂、反应温度和氢气压力进行了详细的筛选, 确立了最佳的反应条件: 甲醇为溶剂, 氢气压力为 3 MPa, 反应温度为室温. 无氢气条件下的控制实验表明该反应体系不存在氢转移的过程(甲醇同时作溶剂和氢转移试剂). 随后, 作者在最优条件下考察了芳环上含有不同取代基底物的适用性, 结果显示该催化体系对各类不同取代基均具有良好的兼容性(Eq. 4), 但是含有给电子基团的底物产率略低, 可能是由于供电子基会加剧产物二醇对催化剂的配位毒化作用.

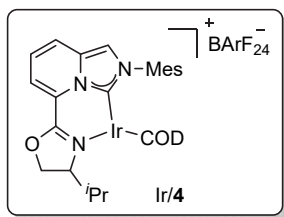
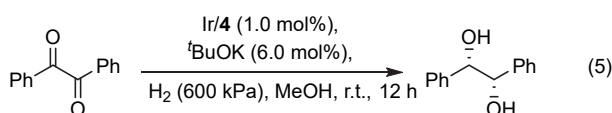
2020 年, de Ruiter 等^[12]报道了铱-氮杂卡宾配合物催化的 α -取代芳基酮的动态动力学拆分-不对称氢化



e.g. $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, 91% yield, 98% ee, *dl:meso* = 85:15
 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, 79% yield, 98% ee, *dl:meso* = 84:16
 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = p\text{-}^i\text{PrC}_6\text{H}_4$, 74% yield, 98% ee, *dl:meso* = 87:13
 $\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, 26% yield, >99% ee, *dl:meso* = 87:13



(DKR-AH)反应. 对于 1,2-二苯基乙二酮底物, 反应使用铱催化剂 **4**, ^{*t*}BuOK 作碱, 甲醇作溶剂, 在 600 kPa 氢气压力下室温反应 12 h 得到目标产物二醇, *dl:meso* = 5:1 (Eq. 5).



dl:meso = 5:1

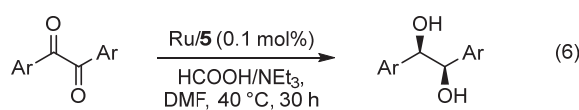
在上述例子中, 对于 1,2-二酮的不对称氢化反应, 非对映选择性控制是较大的难点, 大多数反应主要得到 *meso*-二醇.

1.2 1,2-二酮的均相不对称氢转移反应

与不对称氢化反应相比, 1,2-二酮的不对称氢转移反应具有优秀的非对映选择性, 其研究更为系统和完善, 相关的报道也相对较多.

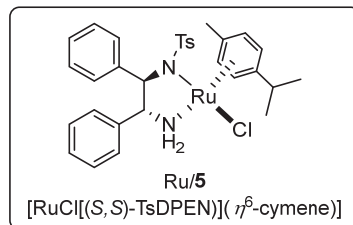
1999 年, Noyori 和 Ikariya 等^[13]首次报道了 1,2-二苯基乙二酮的不对称氢转移反应. 反应以 $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}](\eta^6\text{-}p\text{-cymene})$ (**Ru/5**)为催化剂, $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$ 为氢供体, N,N -二甲基甲酰胺(DMF)作溶剂, 40 °C 下反应 30 h, 几乎以 99%产率, >99% ee 和 *dl:meso* = 98.6:1.4 的非对映选择性获得(*R,R*)-构型的氢化产物 (Eq. 6).

值得一提的是, 作者通过验证实验和计算发现, 反应中存在动态动力学拆分的过程: 对于(*R*)-构型的半还原产物 α -羟基酮, (*R,R*)-构型的催化剂与其反应的速度是(*S*)-构型的 55 倍, 而反应较慢的(*S*)-羟基酮会通过快

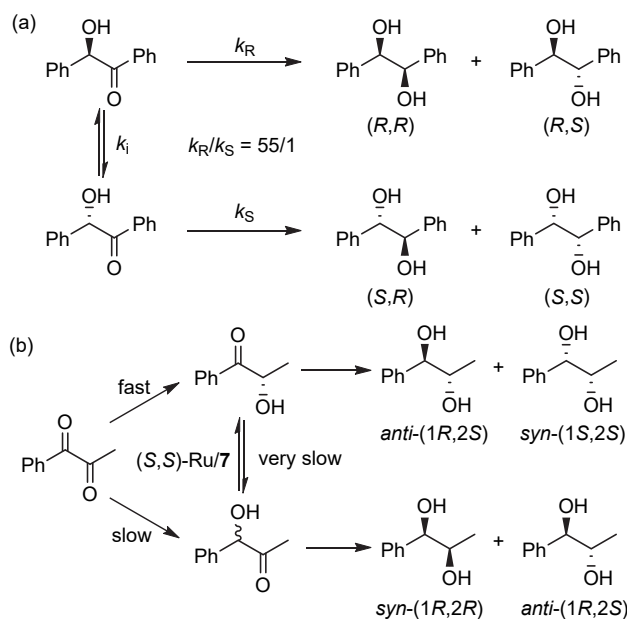


S/C = 1000

100% yield
> 99% ee
dl:meso = 98.6:1.4



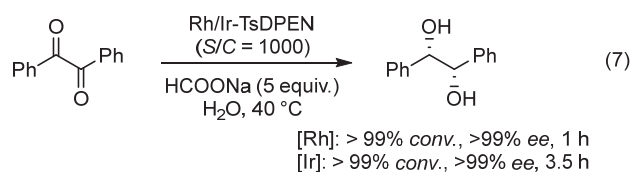
速消旋化异构为(*R*)-异构体(Scheme 1a). 该过程的存在是导致反应高对映选择性和非对映选择性的根本原因. 随后, 该课题组^[14]用该催化体系实现了芳基烷基 1,2-二酮的不对称氢转移反应, 反应同样经历了动态动力学拆分的过程(Scheme 1b), 主要得到 *anti*-构型的二醇.



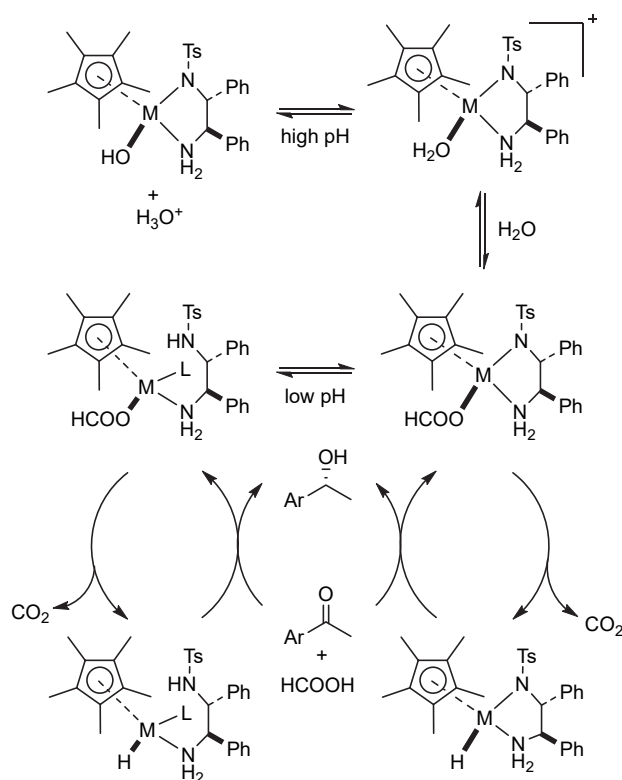
图式 1 1,2-二酮不对称氢转移反应中的动态动力学拆分过程
Scheme 1 Dynamic kinetic resolution process in the asymmetric transfer hydrogenation of 1,2-diketones

2008 年, 肖建良课题组^[15]报道了 M-TsDPEN ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$)催化的水相中的不对称氢转移反应. 其中, 1,2-二苯基乙二酮的不对称氢转移反应使用 $\text{Rh}/\text{Ir-TsDPEN}$ 为催化剂, HCOONa 为氢供体, 在水相中 40 °C 反应数小时, 即可以 >99%的转化率和 >97% ee 得到目标产物 (Eq. 7).

该体系对于大多数潜手性酮, Rh-TsDPEN 的催化效率都要高于 Ir-TsDPEN [同条件下前者的转换频率(TOF)约为后者的 2~4 倍]. 作者研究发现, 反应的效率和选择性受水相中 pH 影响很大. 对于 Rh-TsDPEN 和 Ir-Ts



DPEN 两种催化剂, 其最适 pH 区间分别为 5.5~10.0 和 6.5~8.5, 过低(<4)或过高(>11)的 pH 均会明显降低初始反应速率; 甚至在过低的 pH 下, 对映选择性也会降低. 机理研究表明, 在较酸性的条件下, TsDPEN 配体中与 Ts 基团相连的 N 原子会发生质子化, 从而与中心金属的配位中解离出来, 形成新的中间体物种. 这种解离后的物种会阻碍不对称氢转移过程中六元环过渡态的形成, 从而导致反应效率和选择性的降低(Scheme 2).

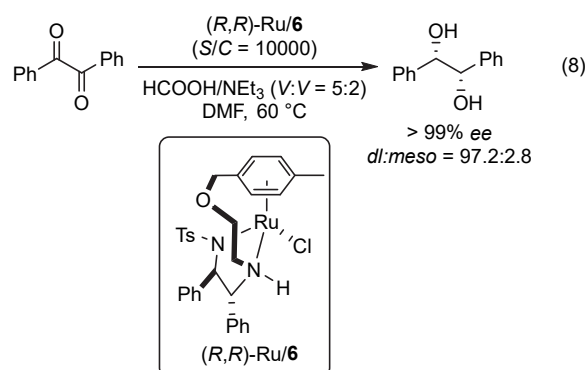


图式 2 pH 对反应效率和选择性的影响

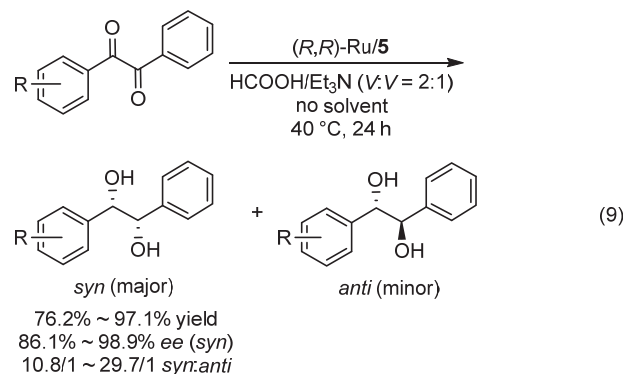
Scheme 2 Effect of pH on reaction efficiency and selectivity

2011 年, Ikariya 等^[16]报道了双功能氧桥连的双胺钌(II)催化剂催化的芳基烷基酮的不对称氢化和氢转移反应. 其中, 1,2-二苯基乙二酮可以在钌配合物 **6** 作催化剂, HCOOH/NEt₃ 为氢供体, DMF 作溶剂, 60 °C 下反应 5 h 的条件下, 以 99% 产率获得 (S,S)-构型的手性二醇, 产物具有很高的对映非对映和非对映选择性 (ee > 99%, dl: meso = 97.2 : 2.8) (Eq. 8). 此外, 该类催化剂也可实现芳基烷基酮类底物的不对称氢化, 产物同样具有优秀的产率和立体选择性. 这类桥连催化剂的优点在于, 在反应过渡态中, 桥链可以将配体中的手性元素和与钌

配位的 η^6 -芳基锁定在最优势的构象, 从而实现优秀的对映选择性控制; 同时, 金属与配体间的“三点”连接使得这类催化剂具有相对较长的寿命^[17].

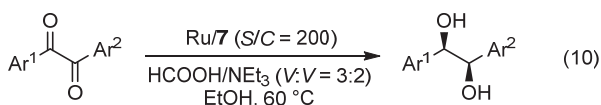


2014 年, 唐倩和马学兵课题组^[18]报道了一系列不对称取代的 1,2-二酮的不对称氢转移反应, 反应以 Ru-Cl[(S,S)-TsDPEN](η^6 -p-cymene) (Ru/5) 为催化剂, V(HCOOH):V(NEt₃) = 2:1 为氢供体, 无溶剂条件下 40 °C 反应 24 h. 产物具有较高产率、较好的非对映选择性和优秀的对映选择性 (Eq. 9), 但是对于苯基邻位取代的底物, 由于其位阻较大, 即使将反应时间延长至 72 h, 产率和选择性也不理想 (产率 0%~31.2%, 非对映选择性 syn/anti = 1.5/1~5.0/1).



2014 年, Mohar 等^[19]报道了以 DPENSO₂N(Me)-(CH₂)_n(η^6 -Aryl) 为配体的钌(II)配合物催化剂 **7**, 成功地实现了一系列芳基烷基酮的不对称氢转移反应. 研究发现, 该类配合物在形成催化活性物种后具有较长的寿命, 因此可以显著提高反应的对映选择性. 对于 1,2-二苯基乙二酮的不对称氢转移反应, 作者使用 V(HCOOH):V(NEt₃) = 3:2 为氢供体, EtOH 作溶剂, 60 °C 下反应 3 h, 以 99% 的收率获得构型为 (R,R)-的手性二醇, ee 为 99%, dl: meso = 93 : 7. 当底物中一个苯基替换为萘基时, 反应的非对映选择性明显降低 (anti : syn = 70 : 30); 二萘基取代的 1,2-二酮在该体系中甚至完全

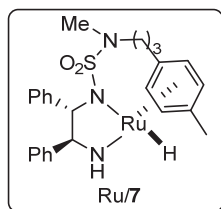
没有反应活性(Eq. 10). 作者推测可能是羰基较大的空间位阻使得底物中的两个羰基在氢原子转移步骤中难以处于共平面的位置, 因而无法有效地得到还原.



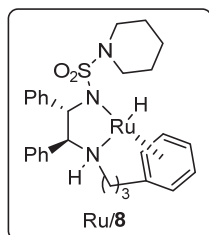
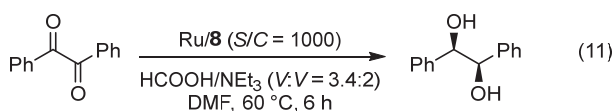
$\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = \text{Ph}$, 100% yield, 93:7 *dl:meso*, 99% *ee* (*R,R*)

$\text{Ar}^1 = 1\text{-Naph}$, $\text{Ar}^2 = \text{Ph}$, 100% yield, 70:30 *anti:syn*,
94% *ee* (*anti*), 44% *ee* (*syn*)

$\text{Ar}^1 = \text{Ar}^2 = 1\text{-Naph}$, 0% *conv.*



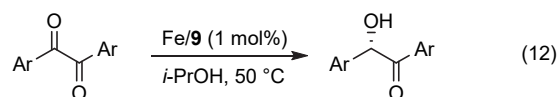
随后, 该小组^[20]对之前的配体进行了改进, 将 η^6 -芳基与 N'-末端的 $\text{R}_2\text{NSO}_2\text{DPEN}$ 通过烷基链相连, 开发了新型的 $\text{R}_2\text{NSO}_2\text{DPEN}-(\text{CH}_2)_n(\eta^6\text{-Aryl})$ 配体(Ru/8), 成功实现了一系列芳基烷基酮的不对称氢转移反应. 对于 1,2-二苯基乙二酮底物, 作者使用 $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$ ($V:V=3.4:2$) 为氢供体, N,N -二甲基甲酰胺(DMF)作溶剂, 60 °C 下反应 6 h, 反应以 96% 的分离收率获得(*R,R*)-构型的手性二醇, *ee* 为 99%, *dl:meso*=96:4, 反应的转化数(TON)可达 1000 (Eq. 11). 对于苯乙酮类底物, TON 甚至可达 30000.



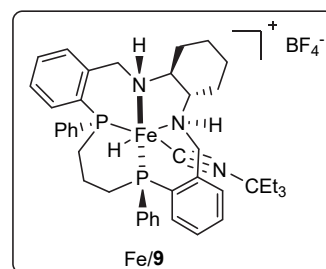
100% *conv.*
96% isolated yield,
dl:meso = 96:4
99% *ee* (*R,R*)

2017 年, Mezzetti 等^[21]报道了在无碱条件下铁催化的 1,2-二芳基酮的不对称氢转移反应. 作者开发了由手性 $\text{P}_2(\text{NH})_2$ 大环和 $\text{Fe}(\text{MeCN})_2$ 配合而成的新型铁配合物催化剂(Fe/9), 成功实现了多种对称的 1,2-二芳基二酮的不对称氢转移反应. 反应以 $i\text{-PrOH}$ 作为氢供体和溶剂, 在 50 °C 下反应 0.5~2 h, 可以以最高 83% 的分离收率和 95% *ee* 得到单个羰基被还原的(*S*)-构型的 α -羟基酮 (Eq. 12).

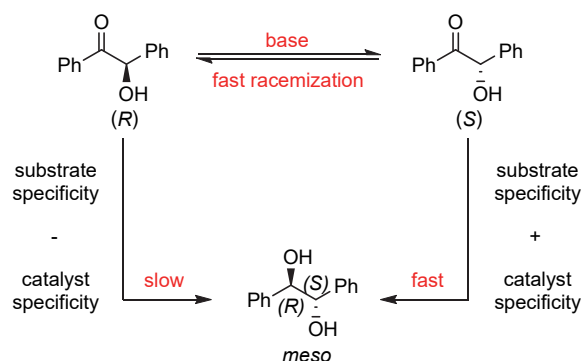
随后, 该课题组^[22]在该反应的后续研究中发现, 溶剂 $i\text{-PrOH}$ 中微量的水(所用的市售 $i\text{-PrOH}$ 未重蒸导致)和残余的碱(重蒸 $i\text{-PrOH}$ 时加入 CaH_2 除水导致)对反应的



up to 83% yield
up to 95% *ee*



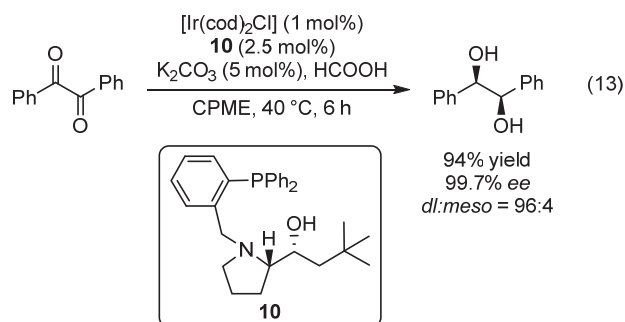
效率和选择性有着很大的影响: 体系中微量的水会与 $i\text{-PrOH}$ 发生对活性 Fe-H 物种 9 的配位竞争, 且反应是不可逆的. 这种竞争直接导致了活性物种 9 浓度的降低, 从而降低了体系的催化活性; 而残余碱的存在会催化产物安息香的快速消旋化反应, 从而导致对映选择性的降低. 此外, 在碱的存在下, 安息香的进一步还原存在动态动力学拆分的过程: (*S*)-构型的安息香会很快地被还原为 *meso*-二醇, 同时又可以通过碱性条件下的(*R*)-异构体快速消旋化得到补充, 从而最终导致其产率和对映选择性的共同降低(Scheme 3).



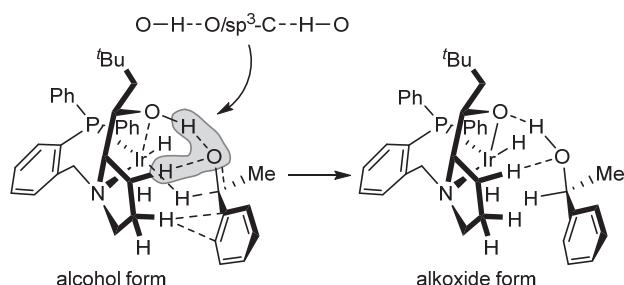
图式 3 碱存在条件下安息香的动态动力学拆分过程
Scheme 3 Dynamic kinetic resolution process of benzoin in the presence of a base

2020 年, Sawamura 和 Mori 等^[23]报道了铱催化的芳基烷基酮的不对称氢转移反应, 其中包含了 1,2-二苯基乙二酮的不对称氢转移反应. 反应以铱和脯氨酸衍生的手性膦配体配合物 10 作催化剂, HCOOH 作氢供体, K_2CO_3 作碱, CPME(环戊基甲基醚)作溶剂, 在 40 °C 下反应 6 h, 以 94% 产率, 99.7% *ee* 和 *dl:meso*=96:4 的非对映选择性获得(*R,R*)-构型的目标产物(Eq. 13).

反应机理研究和密度泛函理论(DFT)计算表明, 反应获得高对映选择性的关键在于: (1)过渡态中手性膦配体和底物羰基的 $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}/\text{sp}^3\text{-C}-\text{H}\cdots\text{O}$ 双重氢键作用; (2)配体吡咯烷结构中 4 号位的非极性 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{H}$ 键和底



物中芳环的 C-H/ π 相互作用(Scheme 4).



图式 4 反应过渡态中存在的非共价相互作用
Scheme 4 Noncovalent interactions in the transition state

2 1,3-二酮的不对称催化还原反应

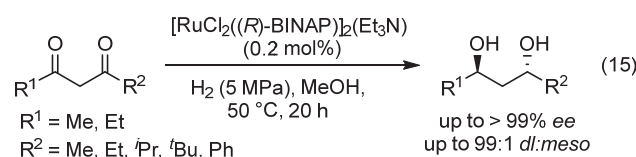
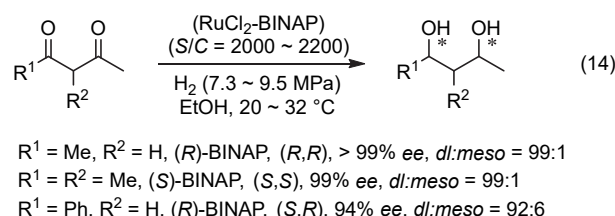
1,3-二酮类底物由于存在相对较稳定的酮式与烯醇式的互变异构,可能会导致催化剂与底物中两个前手性中心配位能力差异化. 特别是对于 2-位取代的 1,3-二酮类底物,在不对称(转移)氢化过程中还可能会伴随动态动力学拆分的过程;此外,半还原产物羟基酮中的羟基也可能参与竞争配位. 这些因素不仅增加了 1,3-二酮类底物在不对称氢化或氢转移反应时控制立体选择性的难度,也对所用的手性配体和催化剂的选择和调整提出了更高的要求. 迄今为止,绝大多数 1,3-二酮的均相不对称氢化反应均通过手性双膦配体与铑配位形成的催化体系实现,生成相应的反式 1,3-二醇. 此外,还有几例由铱、钌、铁等金属与特定手性配体组成的催化体系被报道. 下面我们将按照配体的类型分别进行介绍.

2.1 1,3-二酮的均相不对称氢化反应

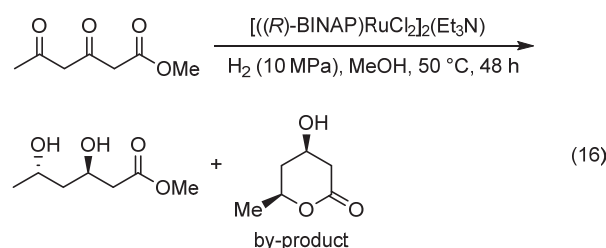
2.1.1 BINAP 系列配体及其在有机合成中的应用

首例 1,3-二酮的不对称氢化反应由 Noyori 等^[8]和 Saburi 等^[24]于 1988 年使用 Ru-BINAP 催化体系实现. Noyori 等报道了对各种官能化酮的氢化,其中乙酰丙酮以及 3-甲基乙酰丙酮的氢化以 $\text{RuCl}_2[(R/S)\text{-BINAP}]$ 为催化剂,乙醇为溶剂,在 7.3~9.5 MPa 的氢气压力条件下室温反应 62~89 h,产物获得了 >99% ee 和 99:1 dr,但对苯甲酰丙酮氢化的立体选择性则略逊一筹(Eq. 14). 与此同时, Saburi 等采用 $[(R)\text{-BINAP}]\text{RuCl}_2(\text{Et}_3\text{N})$ 催化体系,甲醇作为溶剂对更多不对称 1,3-二酮进行了氢化,

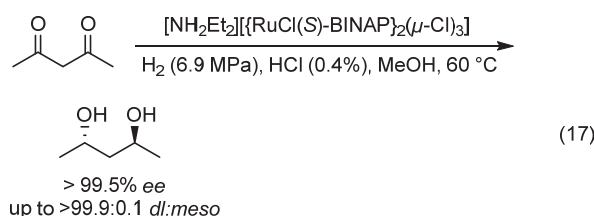
产物 ee 为 94%~99%,其中苯甲酰丙酮氢化产物的非对映选择性与前者一样有大幅降低,甚至伴有半还原产物,而烷基取代底物的非对映选择性降低则不明显(Eq. 15).



1991 年, Saburi 等^[25]用 $[(S)\text{-BINAP}]\text{RuCl}_2(\text{Et}_3\text{N})$ 催化 3,5-二氧代己酸甲酯的不对称氢化反应,生成了相应的反式二醇与内酯的混合物,将混合物处理为丙酮保护的缩酮后测得 $\text{syn}:\text{anti}=1:4$ (Eq. 16). 作者认为氢化过程中内酯的生成是由氢化体系的弱酸性环境导致的.

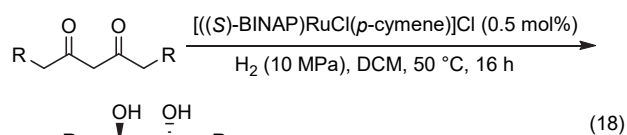


1997 年,陈新滋课题组^[9]发现以 $[\text{NH}_2\text{Et}_2][\{\text{RuCl}[(S)\text{-BINAP}]\}_2(\mu\text{-Cl})_3]$ 为催化剂,再加入少量 HCl 作为添加剂后,对乙酰丙酮和苯甲酰丙酮的不对称氢化的非对映选择性有极大提升($\text{dr}=95.4:4.6$),同时抑制了半还原产物和其它缩合副产物的产生(Eq. 17).



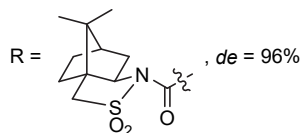
随后, Kiegiel 等^[26]使用 $[(S)\text{-BINAP}]\text{RuCl}(p\text{-cymene})\text{Cl}$ 作为催化剂,催化了 3,5-二氧代庚二酸衍生物的不对称氢化反应. 对于二甲酯和二叔丁酯底物,氢化产生大量 meso 产物,非对映选择性很低;而对于大位阻的叔酰胺底物却能以 92% 产率和 96% de 得到 (S,S)-1,3-二醇(Eq. 18). 对此,作者并没有进行详细的机理研究.

2005 年,林文斌课题组^[27]报道了 $[\text{NH}_2\text{Et}_2][\{\text{Ru}(4,4'\text{-$

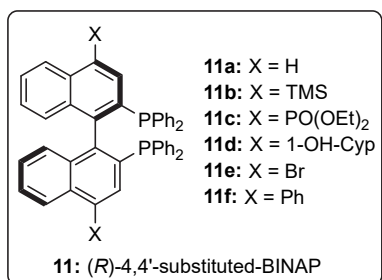
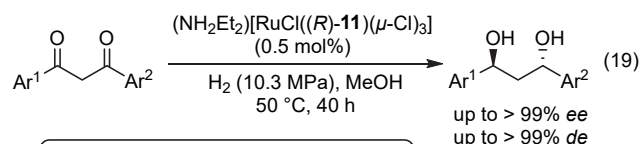


R = CO₂Me, *anti*:*cis* = 5:4

R = CO₂^tBu, *anti*:*cis* = 20:9

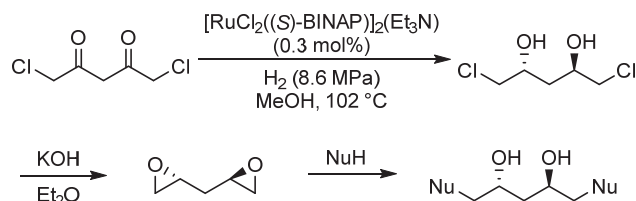


BINAP)Cl₂(μ-Cl)₃催化的1,3-二芳基-1,3-二酮的不对称氢化反应,取得了不错的结果(>99% *ee*, >99% *de*, Eq. 19).作者通过分子模型计算发现,过渡态中1,1'-联萘-2,2'-二二苯膦(BINAP)配体4,4'位的大位阻取代基可以与处于不利过渡状态的底物芳基发生显著的排斥作用,从而反应经过优势过渡态立体专一性地获得手性二醇产物。



BINAP 作为最早用于催化1,3-二酮均相不对称氢化反应的双膦配体,被广泛应用于构建具有类似手性片段的分子中。目前,1,3-二酮的均相不对称氢化在合成中的应用主要是基于Ru-BINAP催化体系。1991年,Rychnovsky等^[28]在还原1,5-二氯乙酰丙酮到相应的二醇时,使用[[*(S)*-BINAP]RuCl₂]₂(Et₃N)催化体系进行不对称氢化,重结晶后以64%产率和大于97% *ee*得到(*R,R*)-1,3-二醇。产物经KOH/Et₂O处理可生成(*R,R*)-1,2,4,5-二环氧戊烷,该中间体不稳定,可进一步被亲核试剂进攻发生开环反应,得到手性多羟基化合物^[29],在全合成中具有广泛的应用(Scheme 5)。

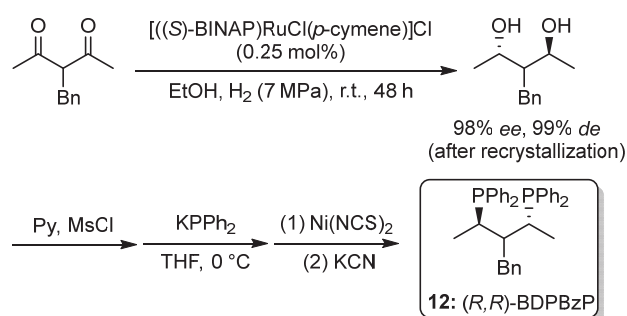
同时,Ru-BINAP催化体系对1,3-二酮的不对称氢化反应还可以用于合成一系列手性双膦配体,例如Skewphos(BDPP)系列配体的合成^[30]路线,包括对乙酰丙酮或其衍生物进行不对称氢化得到反式1,3-二醇。



图式5 (*R,R*)-1,2,4,5-二环氧戊烷的合成

Scheme 5 Synthesis of (*R,R*)-1,2,4,5-diepoxyoctane

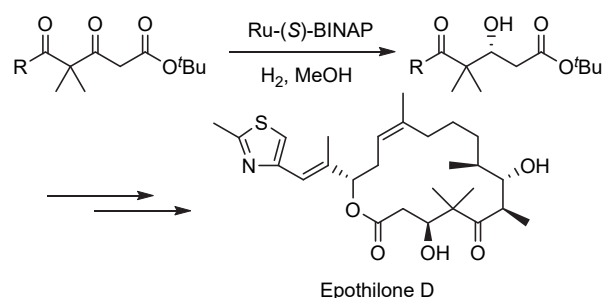
2000年,Bianchini等^[30a]报道了BDPP系列配体之一的BDPBzP,在合成这种配体的过程中作者使用了Ru-BINAP体系催化3-苄基乙酰丙酮的不对称氢化,产物重结晶后以98% *ee*和99% *de*得到了(*S,S*)-二醇(Scheme 6)。



图式6 (*R,R*)-BDPBzP的合成

Scheme 6 Synthesis of (*R,R*)-BDPBzP

在全合成中^[31],乙酰丙酮氢化生成的反式2,4-戊二酮可作为双手性中心的手性骨架,长链烷基和远端含官能团(如酯基)的1,3-二酮的氢化则可以用于合成最终产物的一个手性片段,如埃博霉素(Epothilone)系列药物的合成^[32]中,则需要用Ru-BINAP体系对映选择性还原4,4-二甲基-3,5-二氧代羧酸酯片段中的3位羰基,得到产物的一个手性片段(Scheme 7)。



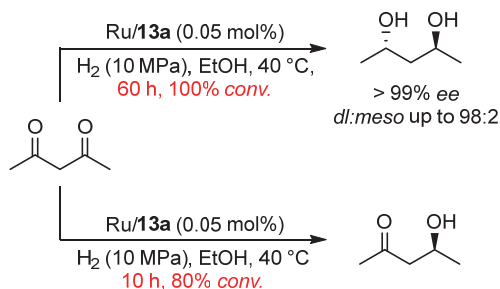
图式7 埃博霉素D手性片段的合成

Scheme 7 Synthesis of Epothilone D chiral fragment

2.1.2 其它轴手性双膦配体催化的1,3-二酮不对称氢化

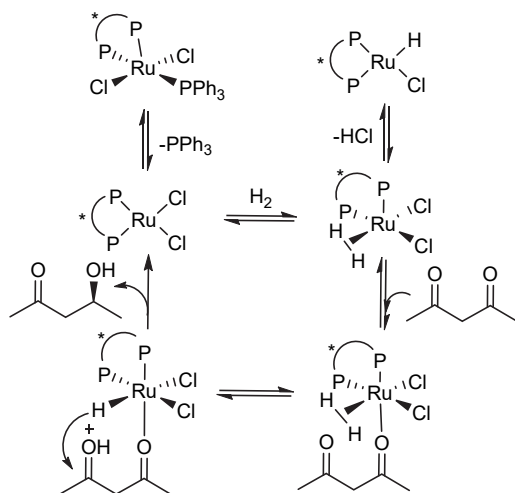
自从BINAP横空出世后,各种基于BINAP骨架的轴手性双膦配体如雨后春笋相继问世。1991年,Mezzetti

等^[33]尝试使用催化剂 $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)((S)\text{-biphemp})]$ 对乙酰丙酮进行氢化,得到了与 Ru-BINAP 体系类似的立体选择性($ee > 99\%$, $dr = 98:2$),同时缩短反应时间,还能以 80% 的转化率获得半还原的 β -羟基酮(Scheme 8). 加入与催化剂等物质的量的 PPh_3 , 还可以进一步提升得到半还原产物的化学选择性(85%转化率).



图式 8 Ru-biphemp 催化的乙酰丙酮的不对称氢化
Scheme 8 Ru-biphemp-catalyzed asymmetric hydrogenation of acetylacetone

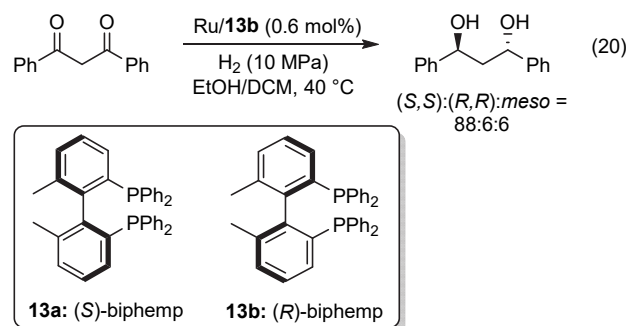
经过初步的机理研究^[34], 他们认为氢化成功的关键是催化剂物种可以与氢气分子高效配位, 并可以使其发生异裂释放出 HCl , 而催化剂物种解离一分子 PPh_3 形成的 14 电子活性中间体, 也在催化循环中扮演不可或缺的角色(Scheme 9).



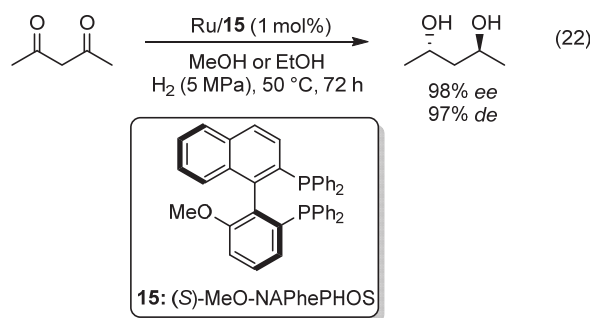
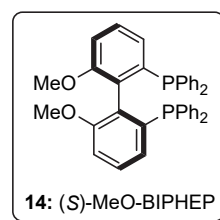
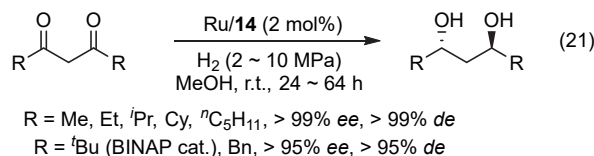
图式 9 Ru-biphemp 催化的 1,3-二酮不对称氢化及机理研究
Scheme 9 Ru-biphemp-catalyzed asymmetric hydrogenation of 1,3-diketones with mechanistic investigations

四年后的 1995 年, Pini 等^[35]尝试使用 Ru-(R)-biphemp 催化体系对二苯甲酰基甲烷进行不对称氢化, 立体选择性明显低于乙酰丙酮, ee 仅为 87%, $dl:meso = 94:6$ (Eq. 20).

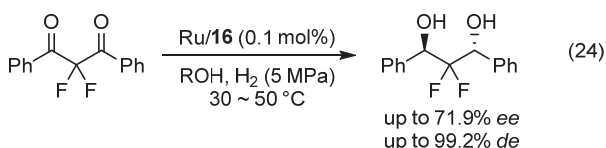
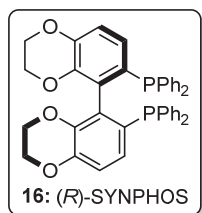
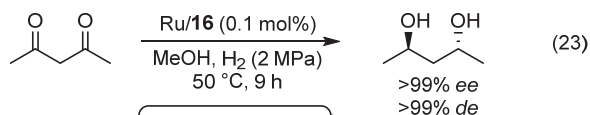
1999 年, Genêt 等^[36]使用 MeO-BIPHEP, DuPhos 等当时最常用的手性双膦配体与铑配位, 催化一系列对称的 1,3-二酮的不对称氢化反应, 发现 MeO-BIPHEP 的催



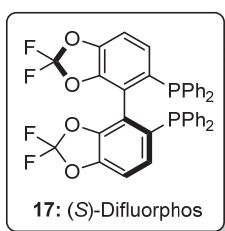
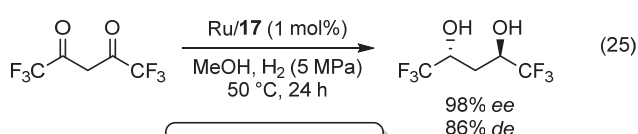
化效率最高, 对于各种烷基取代的对称 1,3-二酮均可在室温获得 $> 99\%$ ee 和 de , 苄基取代底物效果有下降 ($> 95\%$ ee , $> 95\%$ de) (Eq. 21). 2002 年该小组^[37]以 Ru-NAPhePHOS 体系催化乙酰丙酮的不对称氢化, 获得了 98% ee 和 97% de 的立体选择性(Eq. 22).



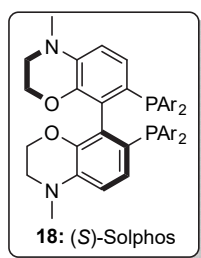
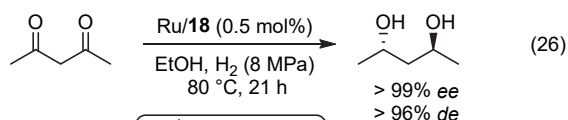
2003 年, Genêt 等^[38]首次设计并合成 SYNPHOS 配体, 并测试了这种具有工业化生产潜力的配体与钌形成的配合物对各种氢化模板底物的不对称氢化的催化效率, 其中乙酰丙酮不对称氢化产物的 ee 和 de 均大于 99%. 两年后, 他们将 TON 由 100 升至 1000^[39], 同样获得了大于 99% ee 和 de 的氢化产物(Eq. 23). 2007 年, Clarke 等^[40]在研究钌催化的二苯甲酰基二氟甲烷的不对称氢化时, 发现最优配体为 SYNPHOS, dr 最高可达 99.6:0.4, 但 ee 最高为 72%, 且与高 de 不可兼得. 相比之下, 使用其它配体如 BINAP, DuPhos 等得到的产物 ee 不超过 40% (Eq. 24).



随后, Genêt 等^[41]报道了配体 Difluorophos 的合成及应用, 这种含氟的手性双膦配体对甲基被六氟代的乙酰丙酮的不对称氢化有独特的催化效率, 以 98% *ee* 和 86% *de* 得到相应的反式 1,3-二醇(Eq. 25), 该效率超过了 BINAP, MeO-BIPHEP 等能够高效催化乙酰丙酮不对称氢化的常用配体.

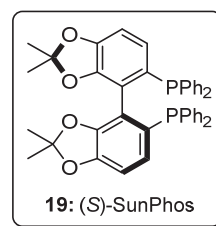
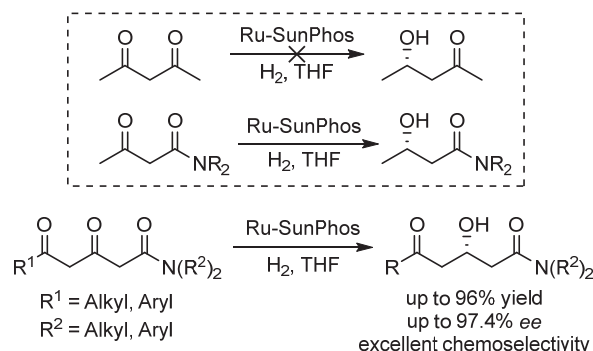


Spindler 等^[42]于 2008 年报道了一种轴手性双膦配体 Solphos, 并试验了其不对称氢化的催化性能. 乙酰丙酮在 Ru-Solphos 体系催化下可以得到 98.8%~99.4% *ee* 和 *dl*:*meso*>98:2 的非对映选择性(Eq. 26).



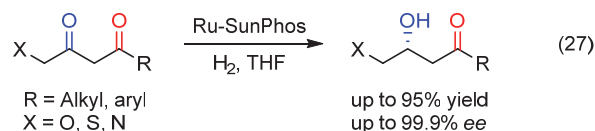
2012 年, 我们课题组^[43]使用自主设计和发展的 Ru-SunPhos 催化体系尝试了一系列多羰基化合物的不

对称氢化反应. 研究发现: 在非传统的弱配位溶剂四氢呋喃(THF)中, 各种 β -酮酸酯及 β -二酮类化合物基本无法反应, 而 β -酮酰胺则以高的反应活性及对映选择性实现不对称氢化. 在常用的醇类溶剂中则没有这类差别. 根据以上研究结果, 他们使用 Ru-SunPhos 催化体系, 成功实现了 3,5-二氧化酰胺的选择性单羰基的不对称氢化. 反应在 2 MPa 的氢气压力下, THF 作溶剂, 70 °C 反应 15 h, 以优秀的化学选择性和对映选择性获得目标产物(Scheme 10).

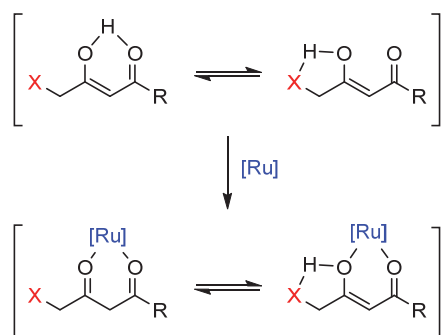


图式 10 Ru-SunPhos 催化的 3,5-二氧化酰胺的不对称氢化
Scheme 10 Ru-SunPhos-catalyzed asymmetric hydrogenation of 3,5-dioxoamides

随后, 该小组^[44]又使用相同的催化体系实现了 γ -位杂原子取代的 β -二酮的不对称氢化(Eq. 27). 反应以优秀的化学选择性、区域选择性及对映选择性得到多种手性 β -羟基酮.



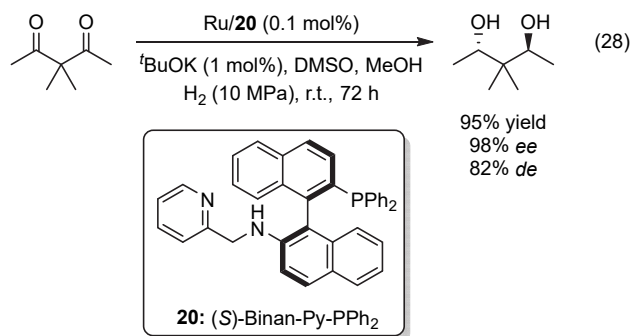
作者推测, 反应具有高选择性的原因可能是当 β -位酮羰基的邻位有杂原子存在时, 分子内氢键从酮羰基转换到杂原子上, 体系中存在两种形态的平衡, 使酮羰基可以与不对称氢化活性催化剂发生有效的配位而完成氢化反应. 这类杂原子的引入是通过分子内的氢键作用, 选择性地“活化”了多羰基化合物的一个酮羰基, 实现其高选择性的不对称氢化(Scheme 11).



图式 11 杂原子形成的氢键对邻近羰基的“活化”作用

Scheme 11 Hydrogen bond “activation” of adjacent carbonyls by heteroatoms

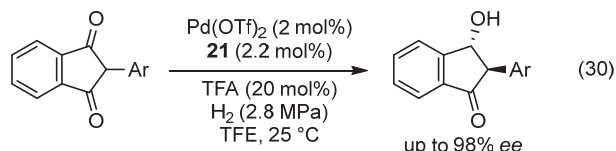
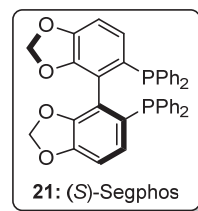
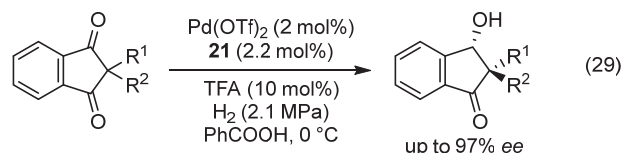
2013 年, Kitamura 等^[45]设计并合成了轴手性 binan-Py-PPh₂ 配体, 并与钌形成配合物实现了 3,3-二甲基乙酰丙酮不对称氢化反应. 研究发现, 在醇类溶剂的基础上加入二甲基亚砜(DMSO)可以极大提升反应的对映选择性. 作者认为可能因素如下: DMSO 一方面通过硫原子与钌配位, 另一方面也通过氧原子与配体中吡啶环上的氢原子形成氢键作用, 固定了钌周围配体与 DMSO 的几何构型, 进而控制了羰基氢化过程中的面选择性, 最后使得产物的对映选择性明显提高. 这一体系催化 3,3-二甲基乙酰丙酮的不对称氢化可获得 98% *ee* 和 *dl*:*meso*=91:9 的立体选择性(Eq. 28).



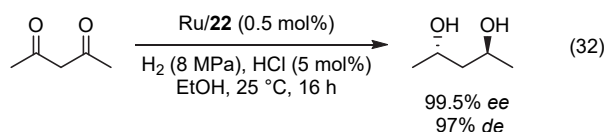
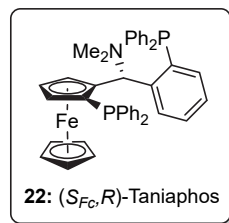
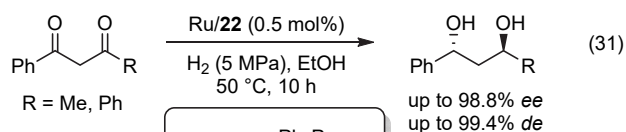
2020 年, 周永贵课题组^[46]以 Pd-(*S*)-Segphos 体系为催化剂, 在三氟乙醇(TFE)为溶剂以及添加苯甲酸条件下实现对亚甲基二取代苯并 1,3-环戊酮的去对称化反应, 以最高 97% *ee* 获得了 *trans* 产物, 甲基与苯基取代的模板底物去对称化可以得到 >20:1 *dr* (Eq. 29). 对于亚甲基被芳基单取代的苯并 1,3-环戊酮, 将苯甲酸改为三氟乙酸也以最高 98% *ee* 获得 *trans* 产物(Eq. 30). Pd-(*S*)-Segphos 体系反转了此前类似体系的非对映选择性. 作者认为底物亚甲基上的取代芳基与钯的配位作用是形成 *trans* 产物的关键.

2.1.3 二茂铁基双膦配体

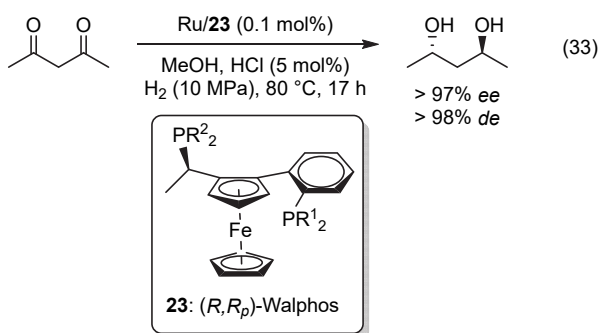
1999 年, Knochel 等^[47a]合成了二茂铁骨架双膦配体



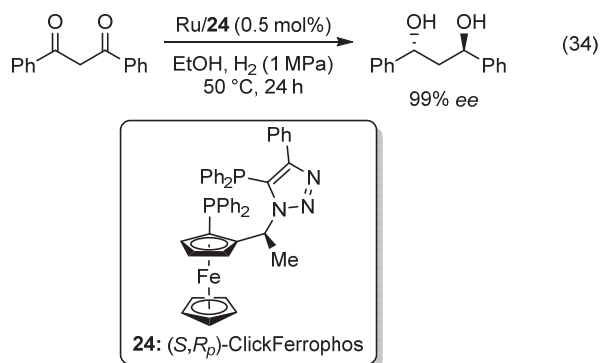
Taniaphos, 并在后续发表的一系列工作^[47b-47d]中试验了这种配体在多种底物的钌催化不对称氢化中的催化效率, 其中对二苯甲酰基甲烷和苯甲酰丙酮的氢化可以获得高达 98.8% *ee* 和 99.4% *de* (Eq. 31), 在常用配体中位于前列. 2004 年, Spindler 等^[48]在研究不同取代基的 Taniaphos 时, 使用该配体与铈配位对乙酰丙酮进行不对称氢化, 加入 HCl 作为添加剂以 99.5% *ee* 和 *dl*:*meso*=97:1 的非对映选择性得到产物(Eq. 32).



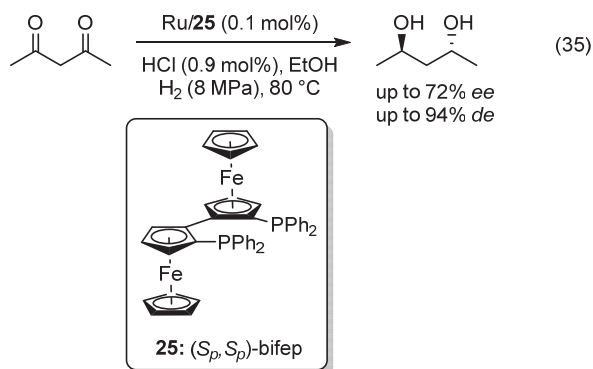
Spindler 等^[49]于 2003 年发表了 Walphos 系列配体的合成与表征, 同时试验了这种该配体对常见氢化底物的不对称氢化的催化表现. 他们采用 Ru-Walphos 催化体系, 在加入 1 mol/L HCl 作为添加剂, 1000 TON, 氢气压力 2~10 MPa, 反应温度 80 °C 条件下对乙酰丙酮的不对称氢化获得了 96%~97% *ee* 和 >99:1 *dr*, TOF 可达 200 h⁻¹ (Eq. 33). 随后, Weissensteiner 等^[50]将 Walphos 系列配体与其它二茂铁骨架膦配体的不对称氢化催化性能进行对比, 发现对于乙酰丙酮的氢化, Walphos 系列配体的催化性能在二茂铁骨架膦配体中位于前列.



2007 年, Fukuzawa 等^[51]报道了一种新的二茂铁骨架双膦配体 ClickFerrophos 的合成, 同时探究了这种配体在不对称氢化中的应用. 在 Ru-ClickFerrophos 体系催化下, 二苯甲酰基甲烷可以在 *S/C*(底物与催化剂的物质的量比)=200, 氢气压力 1 MPa, 温度 50 °C 的条件下以 >99% 的转化率, >99% *ee* 获得产物(Eq. 34), 在此类底物的氢化中有明显的优越性.

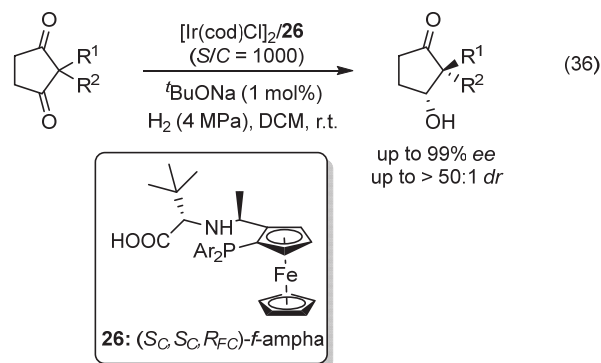


2009 年, Weissensteiner 等^[52]对 bifep 系列配体的合成和表征进行了详细的研究, 同时使用 Ru-bifep 体系对常见的氢化底物进行了不对称氢化, 其中乙酰丙酮在加入 1 mol/L HCl 作为添加剂时以 72% *ee* 和 *dl*:*meso*=97:3 的非对映选择性得到产物(Eq. 35).



2019 年, 张绪穆课题组^[53]报道了亚甲基二取代 1,3-环酮的不对称氢化去对称化反应, 该反应由作者开发的

Ir-(*f*-ampha)体系催化, 可以一次构建两个连续的手性中心. 对于环戊酮类底物可获得最高 99% *ee* 和 >50:1 *dr* 的 *cis* 产物(Eq. 36), 此外作者发现环己酮与环戊酮类底物的非对映选择性与环戊酮相反, 倾向于生成 *trans* 产物.



2.1.4 其它双膦配体

除了轴手性与二茂铁基双膦配体外, 还有众多的研究人员开发了其他类型双膦配体并研究了其在钌催化的乙酰丙酮的不对称氢化中的应用. Brunner 和 Terfort^[30c]于 1995 年发表的合成手性双膦配体 Skewphos (BDPP)的过程中, 使用与目标配体构型相反的 Ru-Skewphos 体系对乙酰丙酮进行不对称氢化, 但在 *ee* 达到 97% 的同时 *de* 仅有 50%, 这一过程被作者称为杂交 (cross-breeding) (Scheme 12).

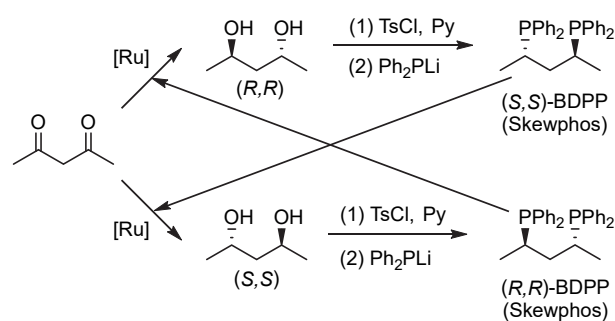
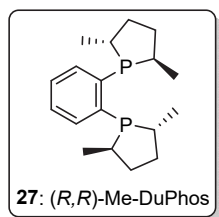
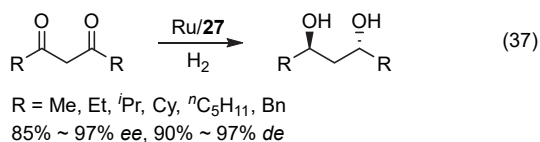


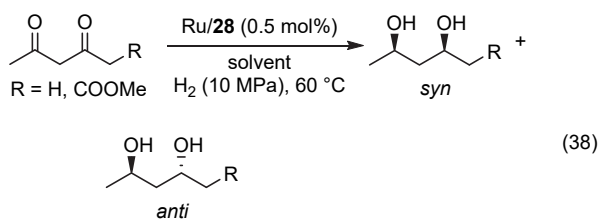
图 12 BDPP(Skewphos)催化合成其相反构型的对映异构体
Scheme 12 BDPP(Skewphos)-catalyzed synthesis of its counter-configured enantiomer

1999 年, Genêt 等^[36]使用 Ru-DuPhos 体系催化 1,3-二酮进行钌催化的不对称氢化时, 发现在室温和高压 (13 MPa) 下可以获得半还原产物 β -羟基酮作为唯一产物. Morken 等^[54]在 2002 年总结了 DuPhos 在不对称催化中的应用, 其可用于催化对称 1,3-二酮的不对称氢化, 生成相应反式 1,3-二醇, *ee* 和 *de* 均可达 97% (Eq. 37).

2000 年, Carpentier 等^[55]用 Ru-(Ph,Ph-oxoProNOP) 催化体系, 通过调整催化剂前体和反应溶剂, 实现了对 3,5-二氧代己酸甲酯和乙酰丙酮的不对称氢化中的非对

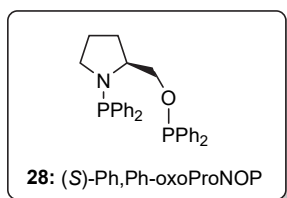


映选择性调控. 对于 3,5-二取代己酸甲酯, 在纯二氯甲烷(DCM)和 DCM/MeOH ($V:V=1:1$)中的 *syn:anti* 分别高达 96:4 和 8:92, 然而两种非对映异构体的 *ee* 却很低(40%~60%). 对于乙酰丙酮, *syn:anti* 变化不大(92:8 和 8:92), *ee* 仍无明显提升(Eq. 38). 作者对这种溶剂效应并没有给出明确解释.

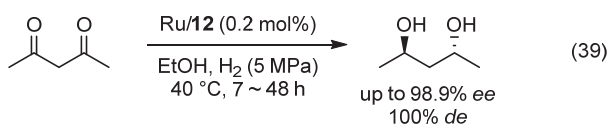


solvent = DCM, *syn:anti* up to 96:4

solvent = DCM/MeOH ($V:V=1:1$), *syn:anti* up to 8:92



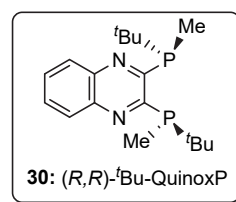
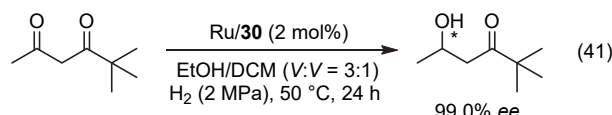
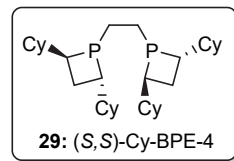
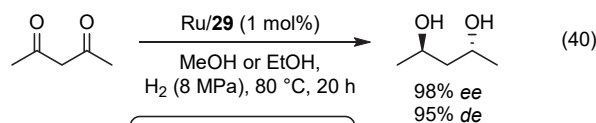
2000 年, Bianchini 等^[30a]使用了 BDPP 系列配体之一的 BDPBzP, 立体专一性地得到了反式的 1,3-二醇, 对映选择性最高可达 98.9% (Eq. 39).



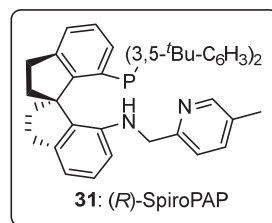
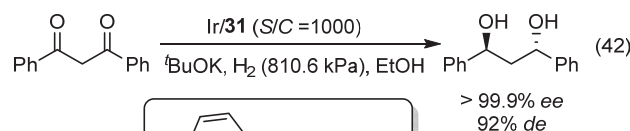
随后, Genêt 等^[56]于 2001 年使用含磷杂四元环结构的双膦配体 Cy-BPE-4 获得了 98% *ee* 和 95% *de* 的立体选择性(Eq. 40).

Imamoto 等^[57]于 2007 年报道了 ^tBu-QuinoxP 的表征, 同时研究了该配体对钌催化的不对称氢化反应的催化活性, 其中对 1,1-二甲基乙酰丙酮的氢化以 99.0% *ee* 获

得了半还原产物(Eq. 41).

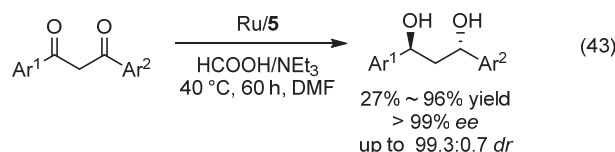


周其林课题组^[58]于 2012 年发表了首例铱催化的 1,3-二酮的均相不对称氢化. 作者使用基于自己开发的 pincer 配体 SpiroPAP 合成的 Ir-SpiroPAP 催化体系, 对一些常见氢化模板底物进行不对称氢化, 其中二苯甲酰基甲烷的不对称氢化在 1000 TON 条件下以 >99.9% *ee* 和 92% *de* 得到产物(Eq. 42).

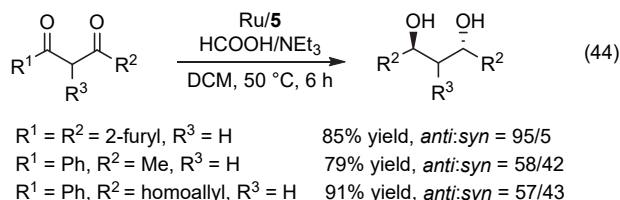


2.2 1,3-二酮的均相不对称氢转移反应

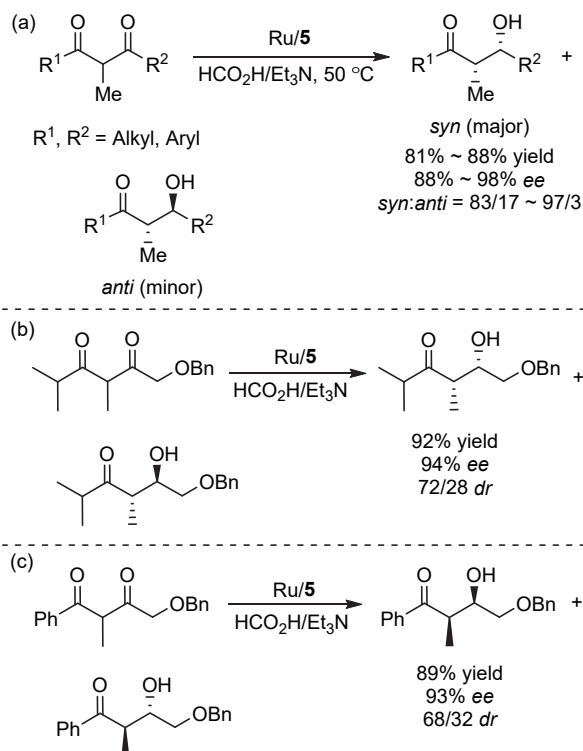
2001 年, 陈新滋课题组^[59]首次报道了芳基取代 1,3-二酮的不对称氢转移反应. 反应以 $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}]$ ($\eta^6\text{-p-cymene}$)为催化剂, $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$ 为氢供体, DMF 作溶剂, 40°C 下反应 40~96 h, 各类 1,3-二芳基-1,3-丙二酮可以以 92% 以上的收率获得目标产物, *ee* 均 >99%, 反应的非对映选择性也很优秀, *dr* 最高可达 99.3:0.7 (Eq. 43). 但是反应的 *S/C* 最高仅有 200.



同年, Cossy 等^[60]也几乎在同一时间报道了烷基和芳基取代 1,3-二酮的不对称氢转移反应. 反应所用的催化体系与上文一致, 以 DCM 作溶剂, 50 °C 下反应 4~6 h, 模板底物二苯甲酰基甲烷以 99.8% *ee* 和 98.5:1.5 *dr* 获得 *anti* 构型的目标产物(Eq. 44). 但是对于两边取代基不对称的底物(羰基的 α 位一侧是烷基, 另一侧是芳基), 反应的非对映选择性较差, 最高仅有 58:42.



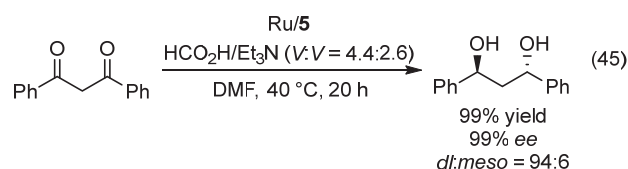
2002 年, 该小组^[61]用同样的催化体系实现了 2-烷基-1,3-二酮的动态动力学拆分-不对称氢转移反应(DKR-ATH). 反应以 *syn* 构型的单还原产物为主, 产率为 81%~88%, *ee* 为 88%~98%, 非对映选择性较好(*syn/anti* = 83/17~97/3, Scheme 13a). 但是大位阻的底物对反应的产率和选择性有明显的负面影响. 在后续的工作中, 该小组^[62]还将该体系应用于巴弗洛霉素 A1 的 C14-C25 构建中(Scheme 13b, 13c).



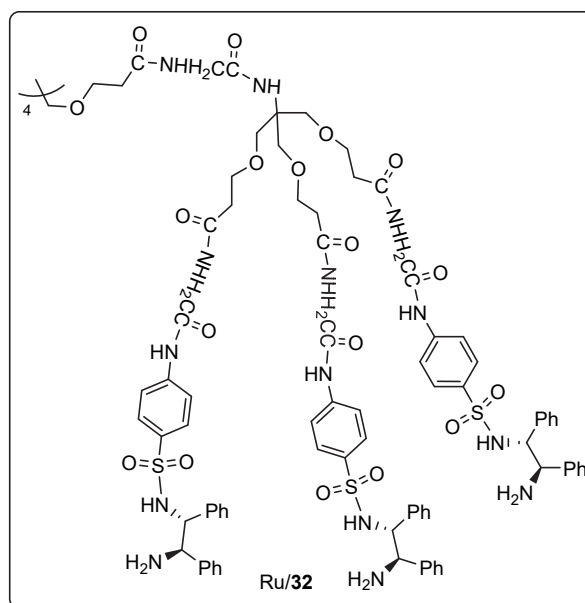
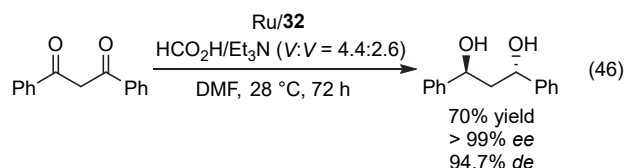
图式 13 2-甲基-1,3-二酮的动态动力学拆分-不对称氢转移
 Scheme 13 Dynamic kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation of 2-methyl-1,3-diketones

2002 年, Ikariya 等^[63]以 $\text{RuCl}[(S,S)\text{-TsDPEN}](\eta^6\text{-}p\text{-}$

cymene)为催化剂, 实现了一系列 α 位取代的苯乙酮的不对称氢转移反应. 对于 1,3-二苯基-1,3-丙二酮底物, 反应以 $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$ ($V:V = 4.4:2.6$)为氢供体, DMF 作溶剂, 40 °C 下反应 24 h, 几乎以 99% 产率, >99% *ee*, 94:6 *dr* 获得(*S,S*)-1,3-二苯基-1,3-丙二醇(Eq. 45). 但是对于两侧是烷基取代的 2,4-戊二酮, 则基本没有反应活性.



同年, 邓金根课题组^[64]开发了一系列基于(*R,R*)-DPEN 的树枝状大分子配体, 发现它们的钌配合物在苯乙酮类底物的不对称氢转移反应中具有较高的活性. 对于 1,3-二苯基-1,3-丙二酮的不对称氢转移反应, 在 $\text{HCOOH}/\text{NEt}_3$ 为氢供体, 28 °C 反应 72 h 的条件下, 以 70% 产率, >99% *ee* 和 94.7% *de* 获得(*R,R*)-构型的目标产物(Eq. 46). 作者推测反应较慢和非对映选择性较低的原因可能是配体较大的空间体积导致金属配合物与底物之间的距离太远, 难以形成有效的配位.



2011 年, Wills 等^[65]报道了含有芳环或 $\text{C}=\text{C}$ 的 α,α -二取代 1,3-二酮的不对称氢转移反应. 反应所用的催化剂为桥连的 Ru-TsDPEN ($\text{Ru}/33$). 研究发现, 底物中与

酮羰基直接相连的芳环或 C=C 会与催化剂中苯基的 C—H 键存在不同强度的 C—H/ π 相互作用, 这种相互作用会明显地影响反应的对映选择性和非对映选择性. 例如, 对于不含不饱和键的非环状二酮, 反应只有微弱的非对映选择性($dr=55:45$); 而对于含有不饱和 C=C 的底物, 则以高达 99:1 的非对映选择性获得(*R,R*)-构型的目标产物(图 1).

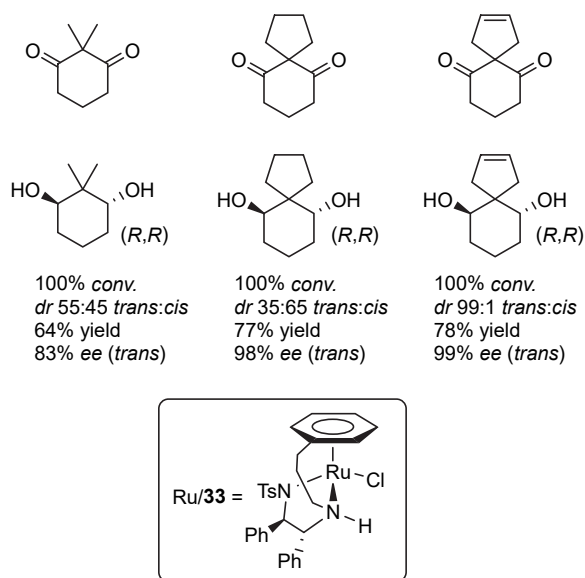
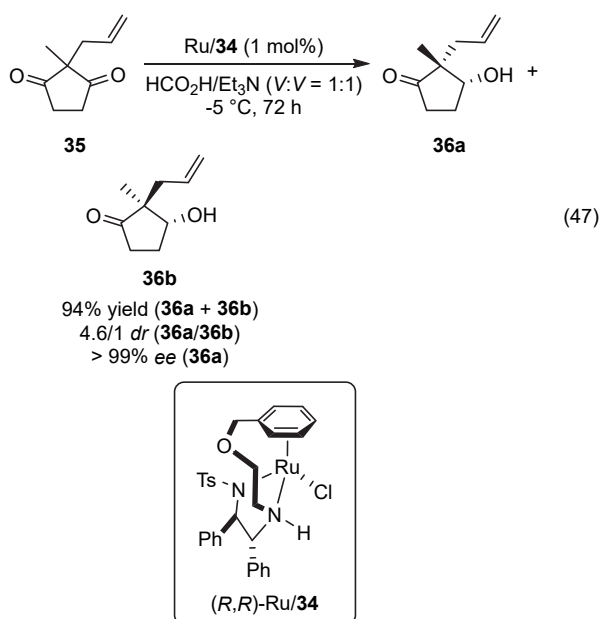


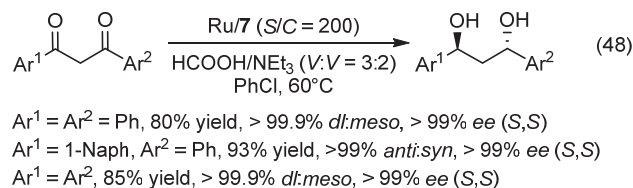
图 1 α,α -二取代 1,3-二酮的不对称氢转移反应

Figure 1 Asymmetric transfer hydrogenation of α,α -disubstituted 1,3-diketones

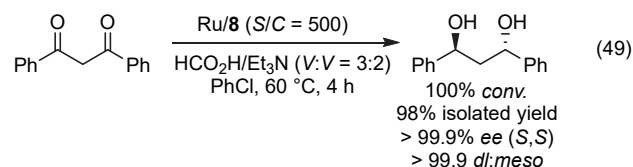
2015 年, Chiu 等^[66]使用双功能氧桥连的双胺钌催化剂 Ru/34, 实现了 2,2-二取代 1,3-二酮的去对称化反应 (Eq. 47), 并将该反应应用于(+)-皮质抑素 A 和 J 的全合成中.



2014 年, Mohar 等^[19]报道了以 DPEN-SO₂N(Me)-(CH₂)_n(η^6 -Aryl)为配体的钌(II)配合物催化剂催化的芳基烷基酮的不对称氢转移反应(见上文). 该催化体系同样适用于 1,3-二芳基基丙二酮类底物的不对称氢转移反应, 作者使用 HCOOH/NEt₃ ($V:V=3:2$)为氢供体, 氯苯作溶剂, 60 °C 下反应 2 h, (*S,S*)-1,3-二醇的产率为 80%~93%, *ee* 可达 99%, $dl:meso=99.9$ (Eq. 48). 尽管作者尝试过延长反应时间和添加新制催化剂等方法, 但体系中仍然会存在 7%~20%未反应完的原料.



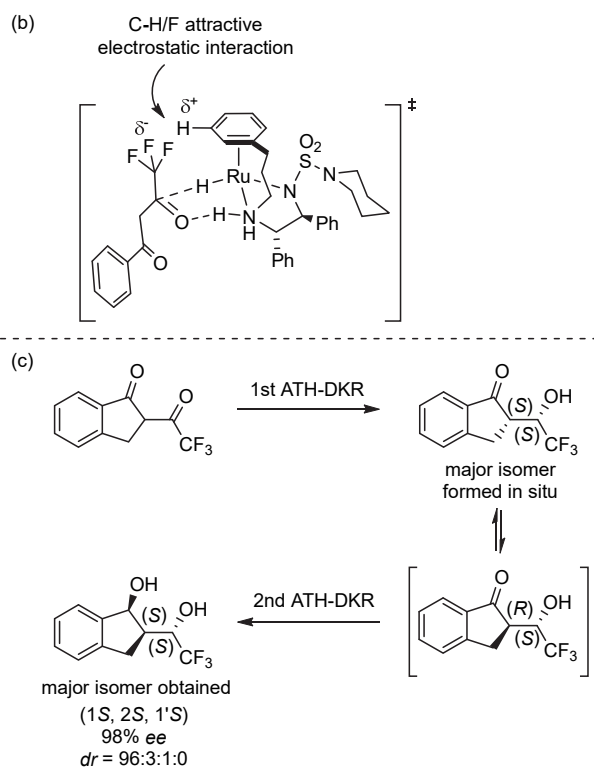
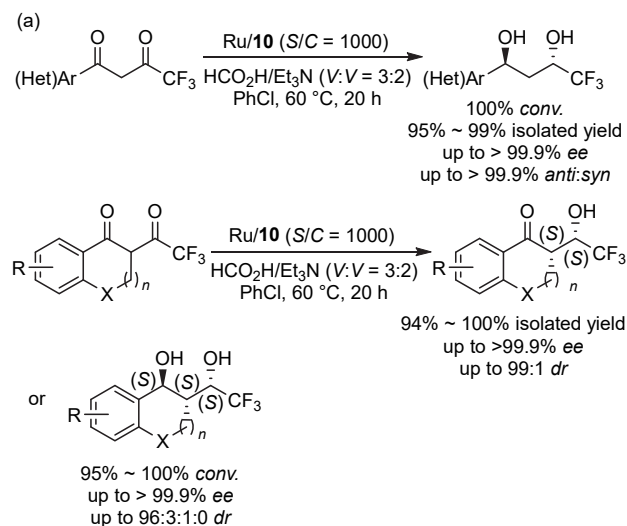
2015 年, 该小组^[20]使用改进的 R₂NSO₂DPEN-(CH₂)_n(η^6 -Aryl)配体(见上文), 以优秀的收率和立体选择性实现了 1,3-二芳基基丙二酮的不对称氢转移反应. 作者使用 HCOOH/NEt₃ ($V:V=3:2$)为氢供体, 氯苯作溶剂, 60 °C 下反应 4 h, 产物转化率可达 100%, *ee* > 99%, $dl:meso > 99.9$ (Eq. 49).



2016 年, 该小组^[67]又使用上述改进的催化剂实现了各类环状和非环状 1-芳基-3-CF₃-1,3-二酮的不对称氢转移反应(Scheme 14a). 在该反应中, 作者发现底物中 CF₃ 与催化剂 η^6 -芳环的 C—H/F 相互作用明显强于底物中芳环与催化剂 η^6 -芳环的 C—H/ π 相互作用, 因而前者成为中间体手性控制的重要因素(Scheme 14b). 对于 2-位取代的环状 1,3-二酮, 反应存在两次动态动力学拆分-不对称氢转移(DKR-ATH)过程, 分别经历催化剂和底物的对映选择性控制, 最终得到有单一手性结构的产物(Scheme 14c).

2019 年, 周永贵课题组^[68]使用 Ru-TsDPEN 体系, 实现了 2,2,5-三取代-1,3-环己二酮的不对称氢转移-去对称化反应. 通过远程手性控制, 可以一步构筑两个手性中心(Scheme 15a). 当底物 C2 位存在酯基取代基时, 反应会经历氢化去对称化-酯交换的过程, 得到具有三个手性中心的并环内酯(Scheme 15b). 反应具有优秀的对映选择性和非对映选择性.

2021 年, 该小组^[69]设计了新的 2,2,5-三取代环己烷-1,3-二酮底物, 使用同样的不对称氢转移-去对称化方



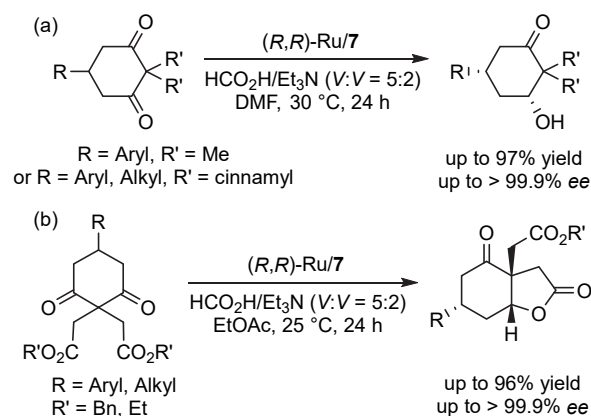
图式 14 1-芳基-3-CF₃-1,3-二酮的不对称氢转移反应

Scheme 14 Asymmetric hydrogen transfer reaction of 1-Aryl-3-CF₃-1,3-diketones

法, 实现了一步构筑两个远端手性中心和一个季碳手性中心. 反应对于 *cis* 和 *trans* 构型的底物均具有优秀的对映选择性和非对映选择性(Scheme 16).

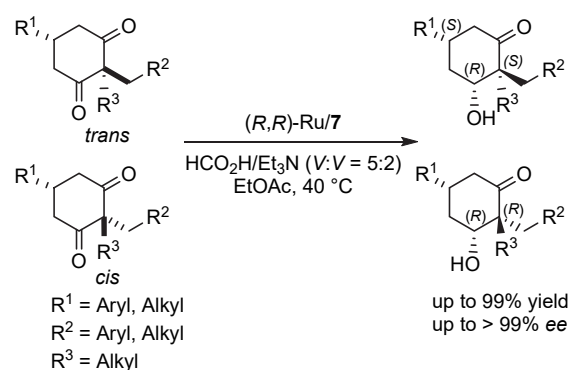
3 1,*n* (*n* ≥ 4)-二酮的不对称催化还原反应

对于 1,4-二酮及更远端的 1,*n*-二酮(*n* > 4)来说, 其两个羰基空间相隔较远, 故而难以与催化剂形成稳定而有效的整合配位, 因此在不对称氢化和氢转移研究时大多将其分别看做两个独立的羰基, 其相关报道也较少.



图式 15 2,2,5-三取代-1,3-环己二酮的氢化去对称化环内酯化反应

Scheme 15 Hydrogenative desymmetrization and cyclic lactonization of 2,2,5-trisubstituted 1,3-cyclohexanediones

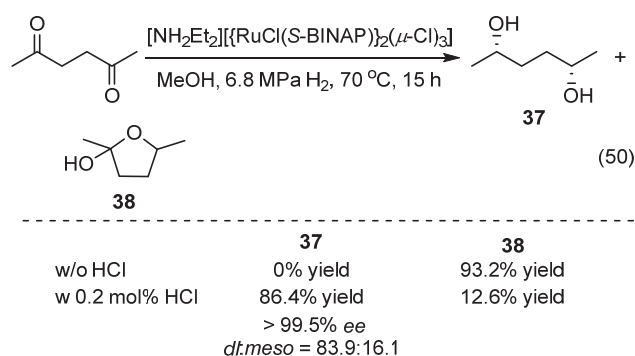


图式 16 2,2,5-三取代-1,3-环己二酮的氢化去对称化反应

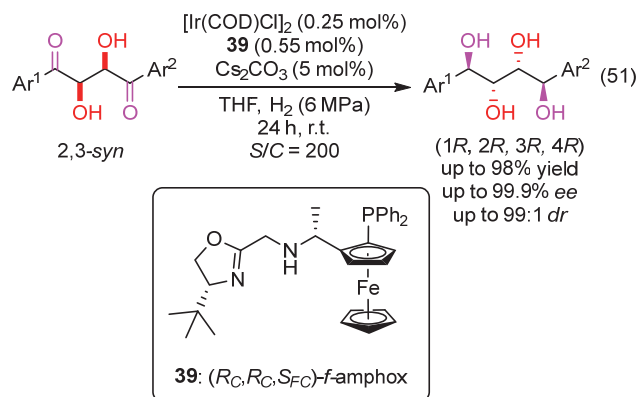
Scheme 16 Hydrogenative desymmetrization of 2,2,5-trisubstituted 1,3-cyclohexanediones

3.1 1,4-二酮的均相不对称氢化反应

1997 年, 陈新滋课题组^[9]以 [NH₂Et₂][{RuCl(S-BINAP)}₂(μ-Cl)₃] 为催化剂, 对 2,5-己二酮进行了不对称氢化反应研究(见上文). 在不添加 HCl 的条件下, 反应仅得到缩合的副产物(产率 93.2%); 加入 0.2 mol% 的 HCl 后, 反应以 86.4% 产率、大于 99.5% ee 和 83.9 : 16.1 *dr* 获得手性 1,4-二醇, 反应的 *S/C* 可达 2000 (Eq. 50).

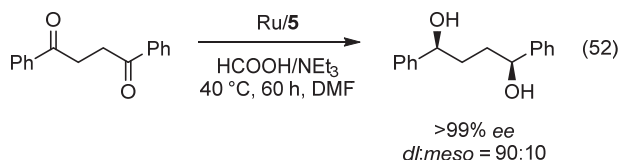


2020 年, 张绪穆课题组^[70]报道了顺式-2,3-二羟基-1,4-二酮的动态动力学拆分——不对称氢化(DKR-AH). 反应使用 Ir-*f*-amphox 作为催化剂, Cs₂CO₃ 作碱, THF 为溶剂, 在 6 MPa 氢气压力条件下室温反应 24 h, 以高达 98% 产率, 99.9% *ee* 和 99:1 *dr* 获得含四个连续手性中心的醇(Eq. 51). 该方法可作为合成糖醇类化合物的最为直接高效和实用的方法之一.

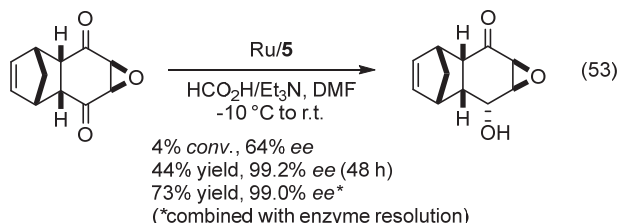


3.2 1,4-二酮的均相不对称氢转移反应

2001 年, 陈新滋课题组^[59]报道了芳基 1,4-二酮的不对称氢转移反应(见上文). 反应以 RuCl[(*S,S*)-TsDPEN] (*η*⁶-*p*-cymene) 为催化剂, HCOOH/NEt₃ 为氢供体, DMF 作溶剂, 40 °C 下反应 60 h, 以 99% 产率获得(*S,S*)-构型的目标产物, *ee* > 99%, *dl*:*meso* = 90:10 (Eq. 52).

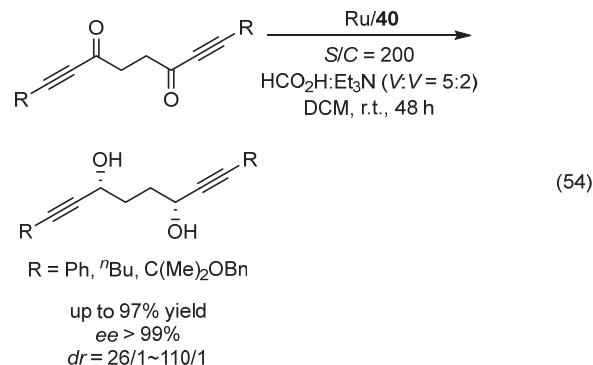


2011 年, McIntosh 等^[71]使用经典的 Noyori 还原体系, 研究了环氧 1,4-二酮的不对称氢转移反应(Eq. 53). 反应在前期即可得到中等的对映选择性(4% *conv.*, 64% *ee*), 随着反应时间的延长(48 h), 尽管通过非优势异构体的动力学拆分可以达到 99.2% *ee*, 但是反应的分离收率仅为 44%. 作者最后使用不对称氢转移和酶拆分结合的方法, 将产率提升至 73%, *ee* 提升至 99.0%. 反应产物是合成安曲霉素 B2 的重要中间体.



2013 年, Wills 等^[72]报道了炔二酮类底物的不对称

氢转移反应. 作者使用桥连的 Ru-TsDPEN (Ru/40) 催化剂, HCOOH/NEt₃ (*V*:*V* = 5:2) 为氢供体, DCM 作溶剂, 室温下反应 48 h, 各类取代的 1,4-炔二酮底物均以大于 99% *ee* 和较高的 *dr* 获得(*R,R*)-构型的目标产物二醇(Eq. 54).



研究表明, 底物中的 C≡C 不饱和键与催化剂 *η*⁶-芳环中的 C-H/π 相互作用是对映选择性控制的关键(图 2).

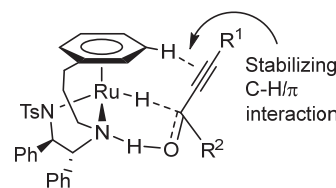
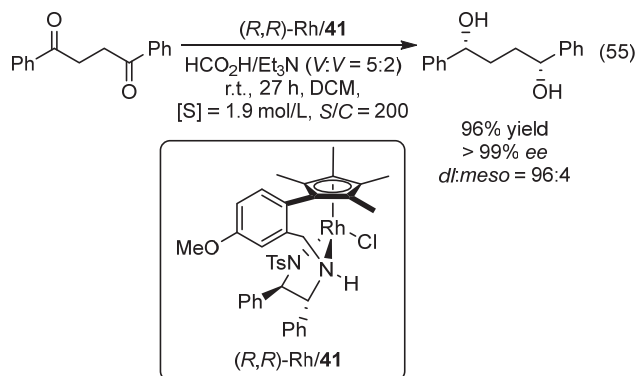


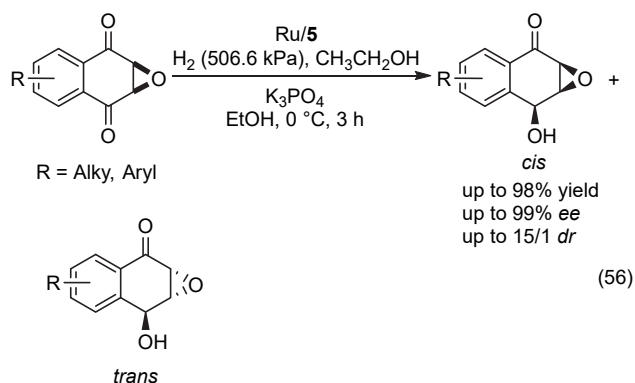
图 2 炔基酮底物与催化剂芳环之间的 C-H/π 稳定化作用
 Figure 2 Stabilizing C-H/π interaction between acetylenic ketone and aromatic ring of the catalyst

2015 年, Ratovelomanana-Vidal 等^[73]开发了新型芳环桥连的 Rh(III)-TsDPEN 催化剂(Rh/41), 并用其实现了一系列苯乙酮类底物的不对称氢转移反应. 对于 1,4-二苯基-1,4-丁二酮的不对称氢转移反应, 以 HCOOH/NEt₃ (*V*:*V* = 5:2) 为氢供体, DCM 为溶剂, 室温下反应 27 h, 以 96% 产率, >99% *ee* 和 *dl*:*meso* = 96:4 的非对映选择性得到(*R,R*)-构型的目标产物二醇(Eq. 55). 在后续的研究中, 该小组^[74]发现催化剂中桥连芳环上带有



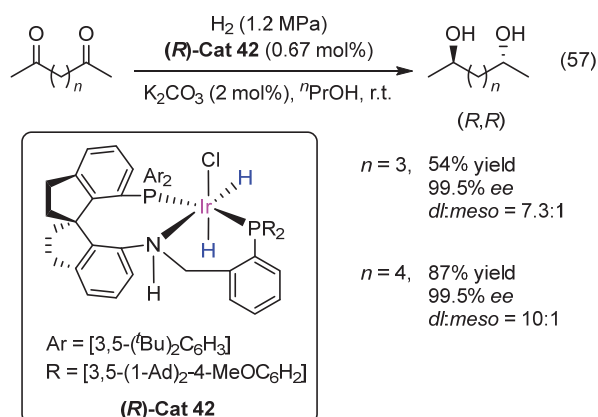
给电子基(MeO)比带有吸电子基(F, CF₃)具有更高的反应活性和对映选择性。

2016 年, 张万斌课题组^[75]报道了钌催化的内消旋环氧萘醌的不对称还原去对称化反应. 反应使用经典的 Ru-TsDPEN 催化体系, 产物具有优秀的对映选择性和非对映选择性(Eq. 56). 机理验证实验表明, 反应经历了不对称氢化/转移氢化相结合的模式, 两种模式均可借助 Ru-TsDPEN 体系完成催化, 其中氢转移过程占主导.



3.3 1,n (n>4)-二酮的均相不对称氢化和氢转移反应

2020 年, 周其林课题组^[76]设计了具有拥挤狭窄手性口袋的三齿手性螺环 PNP 配体, 成功实现了具有高挑战性的二烷基酮的不对称氢化反应. 作者合成分离得到了这类配体的金属配合物 Ir-SpiroPNP, 并通过单晶 X 射线衍射证实了其活性中心拥挤的手性环境. 此外, 这类配体还具有极高的稳定性, 在空气中储存一个月后仍能保持很高的纯度和活性. 对于 2,6-庚二酮和 2,7-辛二酮的不对称氢化反应, 该催化体系表现出优秀的对映选择性和非对映选择性, ee 高达 99.5%, dl:meso=7.3:1~10:1 (Eq. 57).



4 结论与展望

迄今为止, 有关 1,n-二酮的均相不对称氢化和氢转

移反应研究已经取得了很大的进展, 通过开发出各种具有不同空间位阻、电子效应和非共价相互作用的新型配体, 成功实现了多种二酮类底物的均相不对称还原, 反应体系的活性和立体选择性也得到了明显的提升. 其中, 二酮不对称催化还原为手性二醇的研究基本成熟; 而相比之下, 二酮单还原得到手性羟基酮的方法报道较少. 目前实现选择性单还原的主要策略包括利用配位模式的竞争作用, 改变反应条件以及采用特殊结构的底物和与之相匹配的配体等, 但并没有系统深入的研究报道. 所以, 关于二酮不对称单还原的研究仍有待发展. 另外, 与普通的简单酮类底物不同, 二酮类底物在不对称氢化或氢转移过程中, 不可避免地存在第二个羰基(或还原后的羟基)与催化剂之间的竞争配位效应. 这种效应一方面会导致立体选择性控制难度提升(催化剂控制 vs 底物控制); 另一方面可能导致催化剂的活性降低, 从而限制了反应 TON 的提升. 因此, 对该类反应的详细机理研究对提高反应的活性和立体选择性具有十分重要的指导意义, 也是将来需要研究的重点方向之一.

References

- [1] Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- [2] (a) de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2007**.
(b) Ma, Y.; Zhang, Y. J.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 289 (in Chinese).
(马元辉, 张勇健, 张万斌, 有机化学, **2007**, *27*, 289.)
(c) Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2010**.
(d) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, *70*, 1427.)
(e) Etayo, P.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728.
(f) Wang, Y.; Zhang, Z.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 528 (in Chinese).
(王英杰, 张振锋, 张万斌, 有机化学, **2015**, *35*, 528.)
(g) Wang, Z.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 447 (in Chinese).
(王志惠, 张振锋, 刘燕刚, 张万斌, 有机化学, **2016**, *36*, 447.)
- [3] Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumabayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- [4] (a) Sheldon, R. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 155.
(b) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- [5] Rossen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4611.
- [6] (a) Noyori, R.; Koizumi, M.; Ishii, D.; Ohkuma, T. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 227.
(b) Dub, P. A.; Gordon, J. C. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6756.
(c) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285.
- [7] (a) Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2007**, 2449.
(b) Ohkuma, T. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2010**, *86*, 202.
(c) Štefane, B.; Požgan, F. *Catal. Rev.* **2014**, *56*, 82.
(d) Yoshimura, M.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3635.
(e) Li, Y.-Y.; Yu, S.-L.; Shen, W.-Y.; Gao, J.-X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2587.
(f) Xie, J.-H.; Bao, D.-H.; Zhou, Q.-L. *Synthesis* **2015**, *47*, 460.
(g) Li, X.; Zhang, P.; Duan, K.; Wang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**,

- 32, 19 (in Chinese).
(李小娜, 张鹏亮, 段凯, 王家喜, 有机化学, **2012**, 32, 19.)
- [8] Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.
- [9] Fan, Q.; Yeung, C.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 4041.
- [10] Casey, C. P.; Guan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5816.
- [11] Huang, X.; Li, N.; Geng, Z.; Pan, F.; Wang, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2657.
- [12] Swamy, P. C. A.; Varenikov, A.; de Ruiter, G. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2333.
- [13] Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1119.
- [14] Koike, T.; Murata, K.; Ikariya, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833.
- [15] Wu, X.; Li, X.; Zanotti-Gerosa, A.; Pettman, A.; Liu, J.; Mills, A. J.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209.
- [16] Touge, T.; Hakamata, T.; Nara, H.; Kobayashi, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14960.
- [17] Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226.
- [18] Zhang, H.; Feng, D.; Sheng, H.; Ma, X.; Wan, J.; Tang, Q. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6417.
- [19] Kišić, A.; Stephan, M.; Mohar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3193.
- [20] Kišić, A.; Stephan, M.; Mohar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2540.
- [21] De Luca, L.; Mezzetti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11949.
- [22] Luca, L. D.; Mezzetti, A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5807.
- [23] Murayama, H.; Heike, Y.; Higashida, K.; Shimizu, Y.; Yodsin, N.; Wongnongwa, Y.; Jungsuttitong, S.; Mori, S.; Sawamura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4655.
- [24] Kawano, H.; Ishii, Y.; Saburi, M.; Uchida, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 87.
- [25] Shao, L.; Seki, T.; Kawano, H.; Saburi, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7699.
- [26] Kiegiel, J.; Jóźwik, J.; Woźniak, K.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4959.
- [27] Hu, A.; Lin, W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 455.
- [28] (a) Rychnovsky, S. D.; Griesgraber, G.; Zeller, S.; Skaltitzky, D. *J. J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5161.
(b) Rychnovsky, S. D. *Org. Synth.* **2000**, *77*, 1.
- [29] (a) Zhou, S.-Z.; Anné, S.; Vandewalle, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7637.
(b) Jung, M. E.; Kretschik, O. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2975.
(c) Werness, J. B.; Tang, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3664.
(d) Walleser, P.; Bruckner, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1294.
(e) Singh, G.; Meyer, A.; Aube, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 452.
- [30] (a) Bianchini, C.; Barbaro, P.; Scapacci, G.; Zanobini, F. *Organometallics* **2000**, *19*, 2450.
(b) Dubrovina, N. V.; Tararov, V. I.; Monsees, A.; Kadyrov, R.; Fischer, C.; Borner, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2739.
(c) Brunner, H.; Terfort, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 919.
- [31] (a) Poss, C. S.; Rychnovsky, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3360.
(b) Wovkulich, P. M.; Shankaran, K.; Kiegiel, J.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 832.
(c) Schulz, S. *Chem. Commun.* **1999**, 1239.
(d) Juskiewicz, G.; Jurczak, J. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 187.
(e) Arsene, C.; Schulz, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2869.
(f) Stritzke, K.; Schulz, S.; Nishida, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3884.
(g) Wender, P. A.; Mayweg, A. V.; VanDeusen, C. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 277.
(h) Polkowska, J.; Lukaszewicz, E.; Kiegiel, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3873.
- [32] (a) Balog, A.; Harris, C.; Savin, K.; Zhang, X.-G.; Chou, T.-C.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2675.
(b) Harris, C. R.; Kuduk, S. D.; Balog, A.; Savin, K.; Glunz, P. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7050.
(c) Glunz, P. W.; He, L.; Horwitz, S. B.; Chakravarty, S.; Ojima, I.; Chou, T.-C.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6895.
(d) Stachel, S. J.; Chappell, M. D.; Lee, C. B.; Danishefsky, S. J.; Chou, T.-C.; He, L.; Horwitz, S. B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1637.
(e) Lee, C. B.; Chou, T.-C.; Zhang, X.-G.; Wang, Z.-G.; Kuduk, S. D.; Chappell, M. D.; Stachel, S. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6525.
(f) Haydl, A. M.; Breit, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 541.
- [33] Mezzetti, A.; Consiglio, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1675.
- [34] Mezzetti, A.; Tschumper, A.; Consiglio, G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 49.
- [35] Pini, D.; Mandoli, A.; Iuliano, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1031.
- [36] Blanc, D.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Marinetti, A.; Genêt, J.-P. *Synlett* **1999**, 1999, 480.
- [37] Michaud, G.; Bulliard, M.; Ricard, L.; Genêt, J. P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3327.
- [38] (a) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Deschaux, G.; Dellis, P. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 399.
(b) Duprat de Paule, S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Champion, N.; Dellis, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1931.
- [39] Genêt, J.-P.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Jeulin, S.; Champion, N.; Dellis, P. *Synthesis* **2005**, 3666.
- [40] Clarke, M. L.; France, M. B.; Knight, F. R.; Frew, J. J. R.; Roff, G. *J. Synlett* **2007**, 1739.
- [41] Jeulin, S.; Duprat de Paule, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Champion, N.; Dellis, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 320.
- [42] Kesselgruber, M.; Lotz, M.; Martin, P.; Melone, G.; Muller, M.; Pugin, B.; Naud, F.; Spindler, F.; Thommen, M.; Zbinden, P.; et al. *Chem Asian J* **2008**, *3*, 1384.
- [43] Li, W.; Fan, W.; Ma, X.; Tao, X.; Li, X.; Xie, X.; Zhang, Z. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8976.
- [44] Li, W.; Lu, B.; Xie, X.; Zhang, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5509.
- [45] Yamamura, T.; Nakatsuka, H.; Tanaka, S.; Kitamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9313.
- [46] Yu, C.-B.; Wang, H.-D.; Song, B.; Shen, H.-Q.; Fan, H.-J.; Zhou, Y.-G. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 215.
- [47] (a) Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3212.
(b) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843.
(c) Lotz, M.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708.
(d) Tappe, K.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 91.
- [48] Spindler, F.; Malan, C.; Lotz, M.; Kesselgruber, M.; Pittelkow, U.; Rivas-Nass, A.; Briel, O.; Blaser, H. U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2299.
- [49] (a) Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160.
(b) Wang, Y.; Sturm, T.; Steurer, M.; Arion, V. B.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2008**, *27*, 1119.
- [50] (a) Zirakzadeh, A.; Gross, M. A.; Wang, Y.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2013**, *32*, 1075.
(b) Zirakzadeh, A.; Gross, M. A.; Wang, Y.; Mereiter, K.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2014**, *33*, 1945.
- [51] (a) Fukuzawa, S.; Oki, H.; Hosaka, M.; Sugawara, J.; Kikuchi, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5557.
(b) Oki, H.; Oura, I.; Nakamura, T.; Ogata, K.; Fukuzawa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2185.
- [52] Espino, G.; Xiao, L.; Puchberger, M.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Manzano, B. R.; Jalon, F. A.; Weissensteiner, W. *Dalton Trans.* **2009**, 2751.
- [53] Gong, Q.; Wen, J.; Zhang, X. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6350.

- [54] Morken, J. P.; Russell, A. E.; Taylor, S. J. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Eds.: John, W.; Sons, L., John Wiley & Sons, Ltd., New York, **2018**, p. 1.
- [55] Blandin, V.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 309.
- [56] Marinetti, A.; Jus, S.; Genêt, J. P.; Ricard, L. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 162.
- [57] Imamoto, T.; Nishimura, M.; Koide, A.; Yoshida, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7413.
- [58] (a) Xie, J. H.; Liu, X. Y.; Yang, X. H.; Xie, J. B.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 201.
(b) Yang, X. H.; Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 190.
- [59] Chen, Y.-C.; Deng, J.-G.; Wu, T.-F.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Chin. J. Chem.* **2001**, *19*, 807.
- [60] Cossy, J.; Eustache, F.; Dalko, P. I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005.
- [61] Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1263.
- [62] Eustache, F.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9994.
- [63] Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1712.
- [64] Chen, Y. C.; Wu, T. F.; Deng, J. G.; Liu, H.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y. Z.; Choi, M. C.; Chan, A. S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5301.
- [65] Soni, R.; Collinson, J. M.; Clarkson, G. C.; Wills, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4304.
- [66] Kuang, L.; Liu, L. L.; Chiu, P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14287.
- [67] Cotman, A. E.; Cahard, D.; Mohar, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5294.
- [68] Yu, C.-B.; Song, B.; Chen, M.-W.; Shen, H.-Q.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9401.
- [69] Ding, Y.-X.; Zhu, Z.-H.; Wang, H.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 232.
- [70] Wang, J.; Shao, P.-L.; Lin, X.; Ma, B.; Wen, J.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 18166.
- [71] Clay, D. R.; Rosenberg, A. G.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 713.
- [72] Fang, Z.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8594.
- [73] Echeverria, P.-G.; Férard, C.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Catal. Commun.* **2015**, *62*, 95.
- [74] Zheng, L.-S.; Llopis, Q.; Echeverria, P.-G.; Férard, C.; Guillamot, G.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5607.
- [75] Hong, Y.; Chen, J.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2640.
- [76] Zhang, F.-H.; Zhang, F.-J.; Li, M.-L.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 621.

(Chen, F.)