

手性路易斯碱/布朗斯特酸协同催化策略在有机硫化物
不对称合成中的应用朱 登^{a,b} 陈志敏^{*,a,b}^(a) 上海交通大学化学化工学院 上海 200240^(b) 上海市手性药物分子工程重点实验室 上海 200240

摘要 手性含硫化合物不仅是有机合成领域重要的中间体和催化剂,许多天然产物和临床药物也都是手性含硫化合物。因此,发展手性含硫化合物的高效合成方法一直是有机合成化学的重要研究课题,其中不对称亲电硫化反应近年来受到化学家的广泛关注。氢键相互作用可以在化合物的生成过程中提供很高的灵活性,已经逐渐成为不对称催化中的有力工具。受此启发,本课题组开发了一类基于氢键相互作用的路易斯碱/布朗斯特酸协同催化策略,并成功将其应用于多种类型烯烃的分子内和分子间的不对称芳基硫化反应,以及芳基化合物的不对称芳基取代反应,高效地合成了各种手性含硫化合物。总结了本课题组利用基于氢键相互作用的路易斯碱/布朗斯特酸协同催化策略在不对称亲电芳基硫化反应中的研究进展,并对其未来发展进行了展望。

关键词 氢键相互作用;协同催化;路易斯碱;布朗斯特酸;分子间反应;烯烃双官能团化;手性硫化物;阻转异构

Application of Chiral Lewis Base/Brønsted Acid Synergistic Catalysis
Strategy in Enantioselective Synthesis of Organic SulfidesZhu, Deng^{a,b} Chen, Zhi-Min^{*,a,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240^(b) Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240

Abstract Chiral organosulfur compounds are not only important synthetic intermediates and catalysts in the field of organic synthesis, but also widely exist in many natural products and clinical drugs. The development of efficient synthesis of chiral organosulfur compounds has always been an important research topic in organic synthetic chemistry, in which enantioselective electrophilic sulfenylation reactions have attracted significant attention in recent years. Hydrogen bond interactions provide much flexibility in the preorganization of compounds and have gradually become a powerful tool in asymmetric catalysis. Inspired from this, our group developed a type of Lewis base/Brønsted acid synergistic catalysis strategy based on the hydrogen bonding interaction, and successfully applied it to intra- and inter-molecular asymmetric sulfenylation of different kinds of alkenes, and enantioselective sulfenylation substitution reactions of aryl compounds. A variety of chiral organosulfur compounds were obtained with high efficiency. The recent advances of enantioselective electrophilic arylthiolation reactions using novel synergistic catalysis strategy developed by our group are summarized, and the prospect of this research topic is also discussed.

Keywords hydrogen bonding interaction; synergistic catalysis; Lewis base; Brønsted acid; intermolecular reaction; alkene difunctionalization; chiral sulfide; atropisomerism

含硫化合物由于其独特的理化性质,在天然产物及生理活性化合物中十分常见,同时在合成化学中也有广泛的应用,作为常用的有机合成中间体、催化剂和配体

而存在^[1]。正是含硫化合物的重要性与实用性,推动了其高效快捷合成策略的发展。一开始学者们主要关注如何向化合物中引入含硫基团,发展到如今,含硫化合物

* Corresponding author. E-mail: chenzhimin221@sjtu.edu.cn

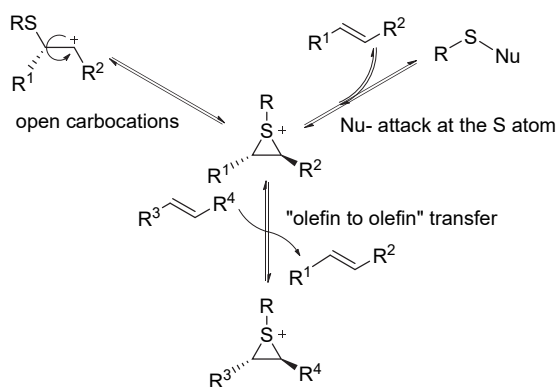
Received August 24, 2022; revised September 18, 2022; published online September 23, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871178, 22071149), the Science & Technology Department of Shanghai (No. 19JC1430100) and the Program for Professor of Special Appointment (Eastern Scholar) at Shanghai Institutions of Higher Learning.

国家自然科学基金(Nos. 21871178, 22071149)、上海市科学技术委员会(No. 19JC1430100)及上海高校特聘教授(东方学者)资助项目。

的不对称催化合成也得到了大量关注^[2-3]. 但是一系列丰富的研究工作仍然无法满足对含硫化合物的合成需求, 尤其是手性含硫化合物的高对映选择性合成仍是一项挑战性的研究工作. 因此, 手性硫化学仍是一个机遇与挑战并存的研究方向, 等待进一步的探究与开发.

烯烃的双官能团化反应能够在双键上同时引入两种相同或不同的基团, 达到高效快速构建含有多官能团化合物或延长碳链的目的^[4]. 其中, 烯烃的不对称亲电双官能团化策略由于其反应条件温和、底物耐受性好及可应用化程度高等优势, 成为一个重要分支. 烯烃的不对称亲电硫化官能化反应作为一种手性含硫化合物的高效合成策略, 却发展相对缓慢, 近期才取得一系列的重要进展^[5-7]. 究其原因这是这类反应的一般历程是烯烃和亲电硫化试剂在催化剂营造的手性环境中反应形成手性的硫鎓离子中间体, 然而手性的硫鎓离子中间体极易发生消旋化过程, 使得最终产物的对映选择性不高. 根据已有研究, 导致硫鎓离子消旋化的原因总结如下(Scheme 1)^[8]: (1)手性硫鎓离子中间体本身不是特别稳定, 可以在亲核试剂进攻前发生开环形成外消旋的碳正离子产物; (2)亲核试剂进攻硫鎓离子中间体时, 尤其是弱亲核试剂参与反应, 反应位点不是碳原子而是硫原子, 导致硫鎓离子中间体分解引起消旋化; (3)硫鎓离子中间体在不同烯烃间发生交换, 即发生“烯烃-烯烃”转移导致消旋化. 这些消旋化过程给实现高对映选择性的烯烃亲电硫化官能化反应制造了一些困难.



图式 1 手性硫鎓离子消旋化的原因

Scheme 1 Racemization mechanism of chiral thiiranium ion intermediates

Denmark 课题组^[6]应用其自主发展的基于(1,1'-联萘)-2,2'-二胺骨架(BINAM)的手性硒化磷酸胺催化剂, 成功地实现了一系列不同烯烃的不对称亲电芳硫化反应(图 1, a). 虽然 Denmark 等发展的催化体系在很多反应中催化效果优异, 但仍存在一些明显的局限性, 例如: (1)反应体系一般需要加入过量的强酸促进反应的

发生, 因此对酸敏感的底物及强酸条件下易发生副反应的底物无法适用; (2)催化体系无法实现可以构筑季碳手性中心的 1,1-二取代烯烃及三取代烯烃的亲电芳硫化反应; (3)催化体系也仅限于中心手性的构筑. 同时, BINAM 骨架的催化剂的进一步修饰和衍生化的难度较大, 无法对该类催化剂进行模块化的修饰, 这也限制了该类催化剂的应用范围. 因此, 进一步开发温和且广谱性强的催化体系, 以及进一步开发不同骨架及不同类型的催化剂仍然是一项迫切并具有重要研究意义的工作, 值得一提的是, 赵晓丹课题组^[2e-2f,7]近几年开发了一系列基于茛骨架的双官能手性硒(硫)醚催化剂, 并成功将其应用于多种类型烯烃的对映选择性三氟甲磺基化、烷磺基化和芳磺基化等反应中, 而且兼容分子内和分子间反应(图 1, b). 但是这一类型催化剂的应用范围依然保留了很大的发展空间: 首先是活泼的硫正离子, 例如硫氰基正离子不能在硒(硫)醚催化体系中实现很好的手性控制; 其次是强酸添加剂在反应体系中十分必要, 使得对酸敏感的底物无法很好地兼容这个反应体系; 而且烯烃底物的适用范围依然有限, 例如 α,β -不饱和羰基化合物等缺电子烯烃无法在硒(硫)醚的催化下顺利进行亲电硫化反应.

氢键相互作用作为一种重要的非共价相互作用, 在生物、医药、材料和化工等领域中几乎都扮演着不可或缺的角色^[9]. 例如氢键可以稳定蛋白质折叠形成的三维结构, 实现 DNA 中至关重要的碱基配对, 以及激素或药物在生物体内与受体的结合等. 氢键相互作用除了可以在生物体内提高各类结构的稳定性, 在各类催化反应中也发挥着至关重要的作用. 近年来, 有机化学家们开始认识到氢键在小分子催化及合成体系中显现的亲电试剂活化机制以及作为反应位点抓手的巨大潜力^[10]. 值得关注的是, 手性氢键供体已经成为各类不对称催化反应中广泛使用的一类催化剂.

为了解决烯烃的不对称亲电硫化官能化反应中存在的不足, 本课题组首先发展了一类基于氢键相互作用的手性路易斯碱/手性磷酸的协同催化体系, 实现了之前未能解决的 1,1-二取代烯烃及三取代烯烃的高对映选择性的亲电芳硫化反应; 也利用该催化体系进一步实现了强酸条件下易发生两组分副反应的分子间三组分亲电芳硫化反应(图 1, c). 近期, 本课题组又发展了一系列基于氢键相互作用的新型的催化剂, 并将其应用于含手性轴的有机硫化物的高效合成(图 1, d). 在本文中, 将总结本课题组近年来基于氢键相互作用所开发的手性路易斯碱/手性磷酸协同催化策略及新型催化剂在烯烃不对称芳硫化及含硫阻转异构体合成反应中的研究进展.

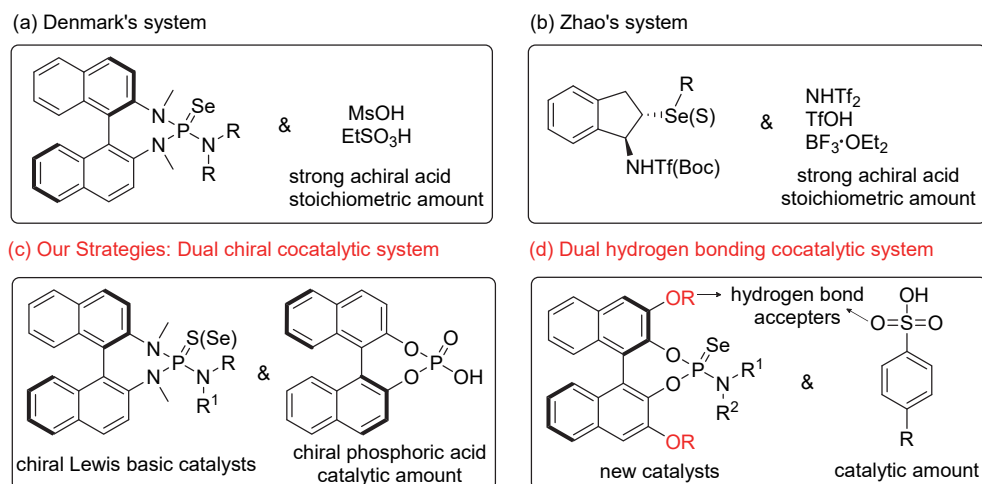


图1 不对称亲电芳磺基化反应的催化体系

Figure 1 Catalytic systems for enantioselective electrophilic sulfenylation reactions

1 手性路易斯碱和手性磷酸协同催化的烯丙醇不对称芳磺基化/半频哪醇重排反应

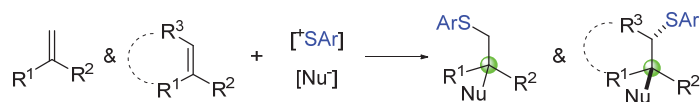
如上所提, 对于 1,1-二取代烯烃的不对称芳磺基化反应, 由于 1,1-二取代烯烃的对映面差别较小导致反应时难以区分, Denmark 的反应体系当时最高只能得到 30% *ee* 值^[6d]. 同样地, 三取代烯烃的反应活性会受到其取代基的位阻影响, 对于该类烯烃的不对称芳磺基化反应, Denmark 的反应体系当时最高只能得到 20% *ee* 值 (Scheme 2, b)^[6a]. 这两类烯烃的不对称芳磺基化官能团化反应可以高效构筑季碳手性中心, 因此实现这两类反应具有重要的研究价值 (Scheme 2, a). 同时结合对烯丙醇的半频哪醇重排反应的研究兴趣, 我们提出使用 1,1-二取代烯丙醇为底物, 以芳磺基正离子促进烯丙醇发生半频哪醇重排, 实现烯丙醇不对称芳磺基化/半频哪醇重排反应 (Scheme 2, c). 我们首先提出如下的研究方案: (1) 烯丙基叔醇是一类对酸相对敏感的底物, 在强酸条件下, 易发生质子促进的半频哪醇重排的副反应, 同时烯丙醇也容易发生消除等副反应, 因此不可适用之前的强酸性体系, 需要开发新的弱酸性反应体系, 同时最好实现酸的催化量使用; (2) 由于之前的结果都不太理想, 是否可以用手性酸替代之前的非手性酸, 以两个手性催化剂的协同作用实现高对映选择性; (3) 烯丙醇底物中存在羟基可以作为氢键供体, 可以尝试带有氢键受体的催化剂. 结合以上想法, 优先选择了手性磷酸进行反应尝试. 令我们高兴的是, 在反应中, 以 1,1-二取代烯丙醇为底物, *N*-芳磺基糖精作为芳磺基试剂, Lewis 碱与手性磷酸作为共催化剂, 在 CH_2Cl_2 溶剂中可以得到相应的目标产物. 通过对酸、催化剂和温度的深入筛选, 发现硒化磷酸胺催化剂 **C1** 的催化效果最佳, 且与 **C1** 相反构型的联萘骨架手性磷酸 (**CPA 1**) 可以提升反应的对映选

择性, 进一步使用 *N*-(2-甲基苯硫基)糖精作为芳磺基试剂, 将反应温度控制在 0 °C 时, 可以得到最优的反应结果 (分离产率 80%, 94% *ee*)^[11].

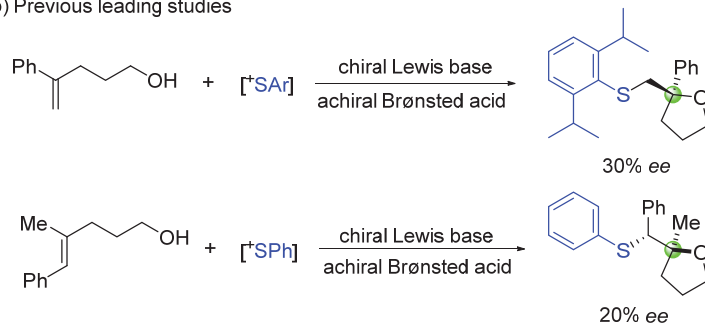
在最优的反应条件下, 考察了底物的适用范围 (Scheme 3). 首先, 一系列含不同官能团的 1,1-二取代烯丙醇均能以优异的产率和 86%~96% 的 *ee* 值生成相应的 β -芳磺基酮产物. 当在底物的芳基邻位引入取代基 (氟原子) 时, 产率下降比较显著但高对映选择性得到了保持. 芳环上有供电子取代基 (例如甲氧基) 的底物获得的产物对映选择性几乎不受影响, 但产率明显提升. 底物的芳环对位上有吸电子取代基时, 反应只能以中等到良好的产率得到产物, 但保持了高对映选择性. 烷基取代烯丙醇底物在最优条件下能以 27% 的产率和 86% *ee* 的对映选择性反应得到目标产物, 富电子的稠环以及杂环底物也具有很好的反应兼容性. 同时对一系列不同取代基的芳磺基也进行了反应尝试, 均以中等及以上的收率和高对映选择性生成目标产物.

在考察了一系列 1,1-二取代烯丙醇类型的底物后, 我们将底物范围扩大到基于茚骨架的化合物中 (Scheme 4). 将反应温度降低到 -10 °C, 三取代烯丙醇模板底物能够以 93% 的产率和 95% *ee* 的对映选择性得到产物; 将芳磺基试剂替换为 *N*-芳磺基糖精时, 大部分芳环上带有不同取代基的三取代烯丙醇底物仍保持了良好的反应性. 需要注意的是, 四元环上醇 β 位有正丁基取代时, 虽然收率与对映选择性得到了较好的保持, 但会存在明显的非对映异构体, 同样的情况出现在相同位置烷氧基与芳基取代的底物中. 此外, 放大反应的规模到克级时, 催化剂的用量可以适当减少而产物的产率和对映选择性几乎保持不变, 产物的绝对构型也会随着手性路易斯碱与手性磷酸的绝对构型改变而发生翻转.

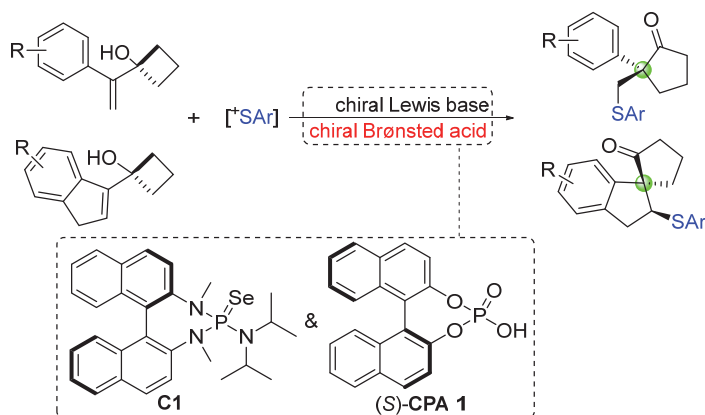
(a) Sulfenylation of 1,1-disubstituted alkenes: construction of quaternary centers



(b) Previous leading studies

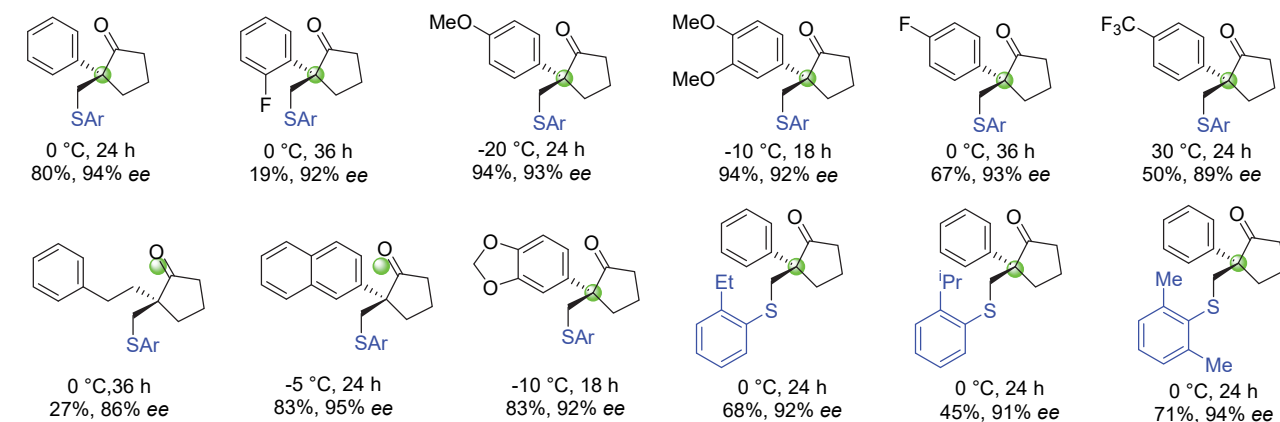
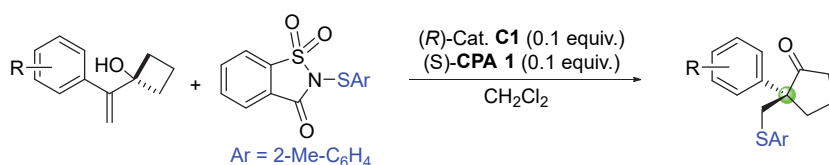


(c) Our design



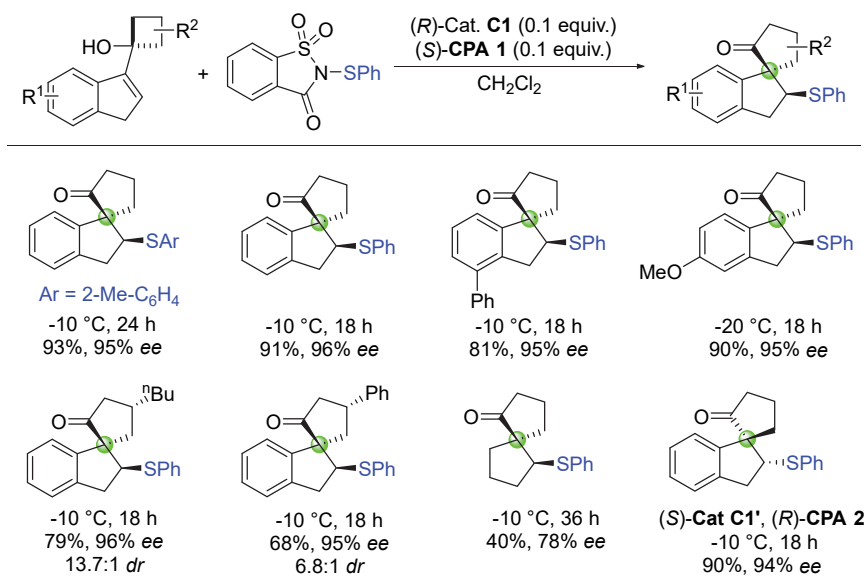
图式 2 1,1-二取代烯烃的不对称亲电芳硫化反应

Scheme 2 Enantioselective electrophilic sulfenylation reactions of 1,1-disubstituted alkenes



图式 3 1,1-二取代烯丙醇的对映选择性芳硫化/半频哪醇重排反应

Scheme 3 Enantioselective sulfenylation/semipinacol rearrangement of 1,1-disubstituted allylic alcohols



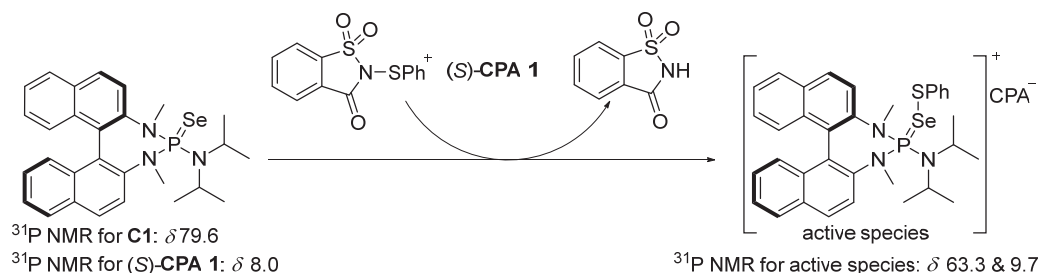
图式 4 三取代烯丙醇(茛骨架底物)的对映选择性芳磺基化/半频哪醇重排反应

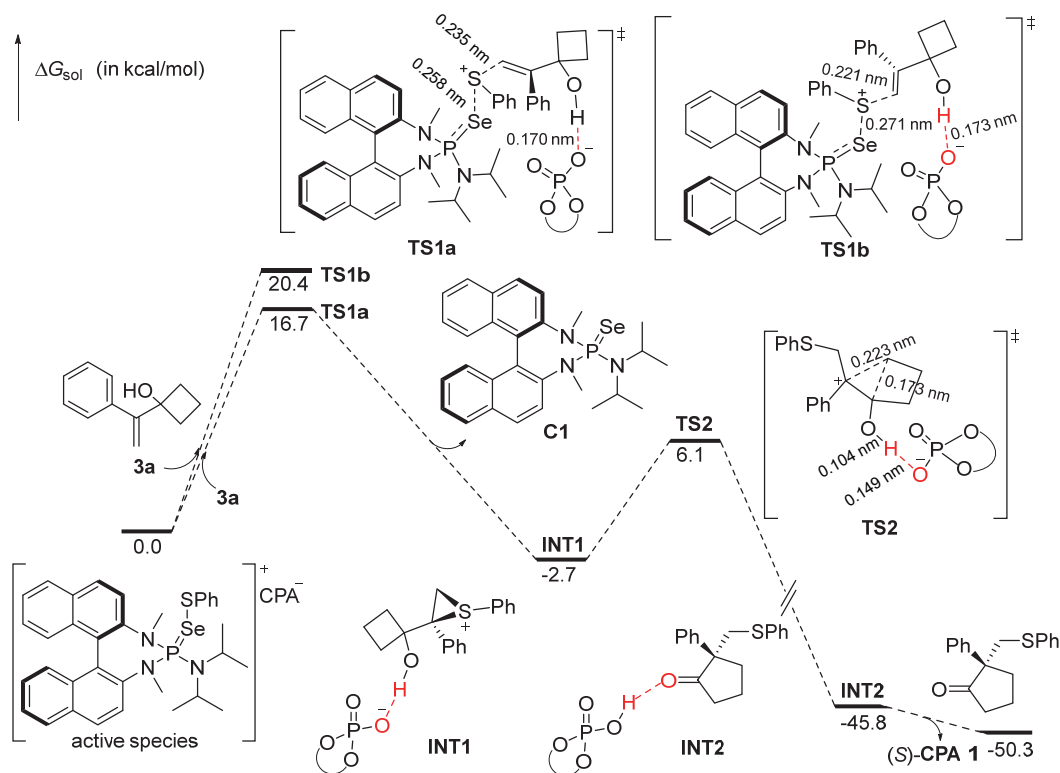
Scheme 4 Enantioselective sulfenylation/semipinacol rearrangement of trisubstituted indene-type allylic alcohols

通过低温核磁磷谱实验验证了反应中可能的催化活性物种如 Scheme 5 所示. 另外, 根据已有的实验和理论计算研究(Scheme 6), 推测反应可能的催化循环过程如下: 催化剂 **C1** 在手性磷酸的协助下与 *N*-芳磺基糖精作用生成催化活性物种, 其中手性磷酸阴离子与底物上的羟基通过 O—H···O 氢键作用相互绑定. 催化活性物种以 15.5 kJ/mol 的能量优势从底物的 *Si* 面亲电进攻烯烃末端后, 经过优势过渡态 **TS1a** 形成芳磺基鎓离子中间体 **INT1** 并释放出催化剂 **C1**, 这一过程也是反应的决速步骤. 随后底物上发生 1,2-碳迁移实现半频哪醇重排以及硫鎓离子三元环的开环反应, 同时质子从羟基转移到手性磷酸阴离子生成中间体 **INT2**, 最后手性磷酸和目标产物解离完成催化循环. 在整个转化过程中, 手性磷酸通过氢键作用与底物相结合, 使底物中原本差别微小的 *Si* 面与 *Re* 面的化学环境产生显著差异, 当催化活性物种从 *Si* 面进攻烯烃末端时, 催化剂与手性磷酸之间的空间位阻相对更小, 形成过渡态的自由能垒也更低, 藉此优势实现了反应的手性控制.

2 手性路易斯碱和手性磷酸协同催化的烯烃不对称氧芳磺基化的三组分分子间双官能化反应

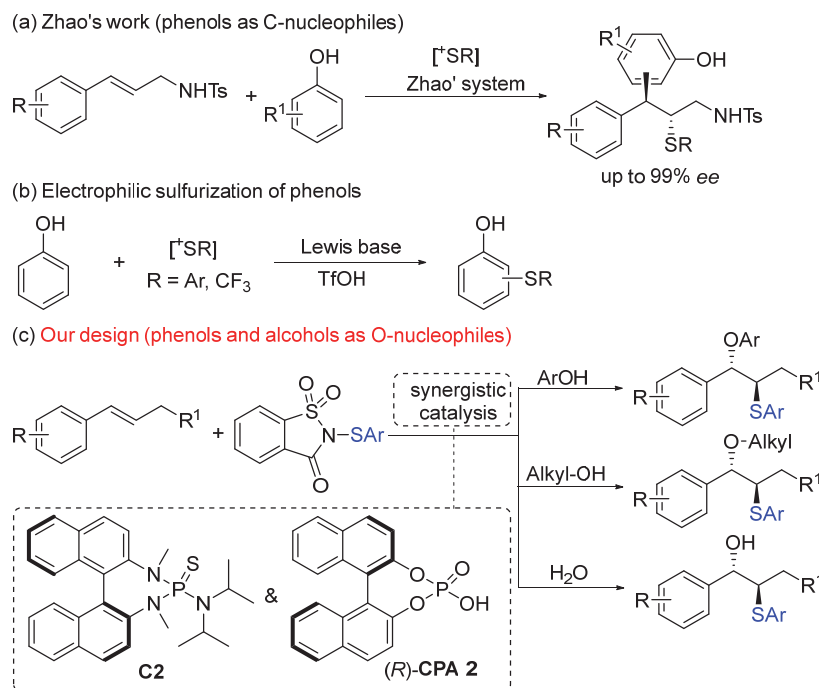
分子间、多组分的反应体系通常反应性较低, 容易发生各组分之间的两两反应, 难以控制其化学选择性和对映选择性, 目前仍非常具有挑战性. 前文提及的 Denmark 课题组的催化体系虽然实现了分子内羟基作为亲核试剂的烯烃分子内环化芳磺基化反应, 但催化体系的局限性在一定程度上限制了其在烯烃三组分反应中的应用拓展. 以苯酚作为亲核试剂为例, 近期赵晓丹课题组以苯酚类衍生物作为碳亲核试剂, 在强酸条件下实现了烯烃的不对称芳磺基化/芳基化反应, 但依旧没有对苯酚作为氧亲核试剂进行系统性的研究(Scheme 7, a)^[7h]; 而强酸的反应条件也会直接促成苯酚芳环上的亲电芳磺基取代反应(Scheme 7, b)^[12]; 在通过温和的手性 Lewis 碱和手性磷酸协同催化策略实现 1,1-二取代烯烃和三取代烯烃的不对称芳磺基化反应后, 我们便考虑能

图式 5 反应中可能存在的催化活性物种的低温 ³¹P NMR 谱实验Scheme 5 Low-temperature ³¹P NMR experiments of proposed catalytically active species



图式 6 烯丙醇的对映选择性芳磺基化/半频哪醇重排反应的计算研究和可能的反应机理

Scheme 6 Computational studies and proposed mechanism of enantioselective sulfenylation/semipinacol rearrangement of allylic alcohol



图式 7 烯烃的不对称三组分分子间双官能化反应

Scheme 7 Enantioselective intermolecular three-component sulfenylations of alkenes

否将这种温和的反应体系应用到烯烃的三组分反应当中,并提出了以下想法:(1)酚类化合物以及醇类化合物是常见的亲核试剂,可以作为氧亲核试剂参与到烯烃的

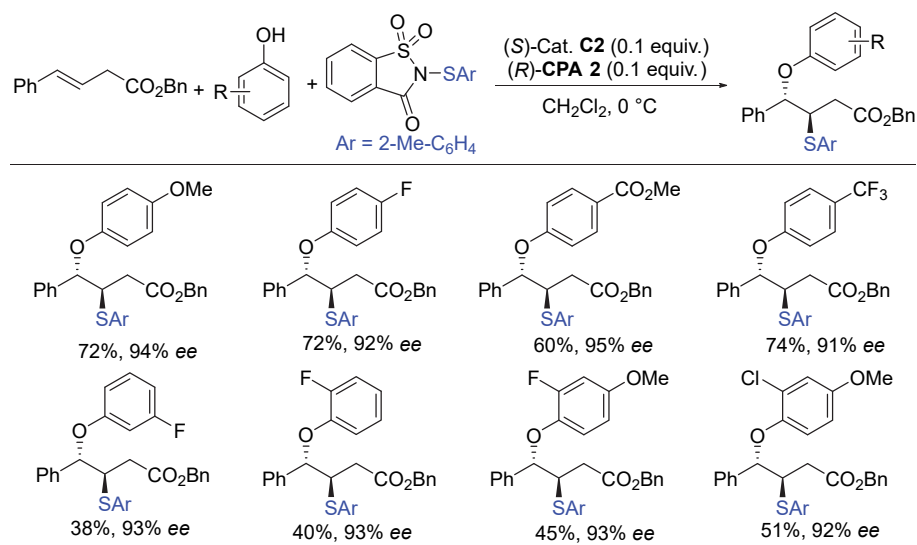
芳磺基化/氧化双官能化反应中;(2)强酸条件会使反应体系变得复杂,以手性磷酸作为催化剂不仅可以给反应提供弱酸性,同时两个手性催化剂的协同作用也可以实

现高对映选择性; (3)酚类和醇类反应组分中存在羟基可以作为氢键供体, 手性磷酸作为氢键受体可以与之结合, 起到活化羟基的目的. 综合以上想法, 并结合本课题组的前期研究^[13]中已经实现的以亲电型三氟甲磺基或硫氰基试剂作为硫化试剂, 以分子内酚羟基作为亲核试剂的烯烃分子内环化双官能化反应的启发, 我们尝试以 1,2-二取代烯烃为底物, *N*-芳硫基糖精作为芳硫基试剂, 外加苯酚作为亲核试剂, 在手性 Lewis 碱和手性磷酸的共催化模式下进行烯烃的分子间不对称双官能化反应(Scheme 7, c)^[14].

使用反式 4-苯基-3-丁烯酸苄酯作为模板底物, *N*-(2-甲基苯硫基)糖精作为芳硫基试剂, 考虑到苯酚衍生物

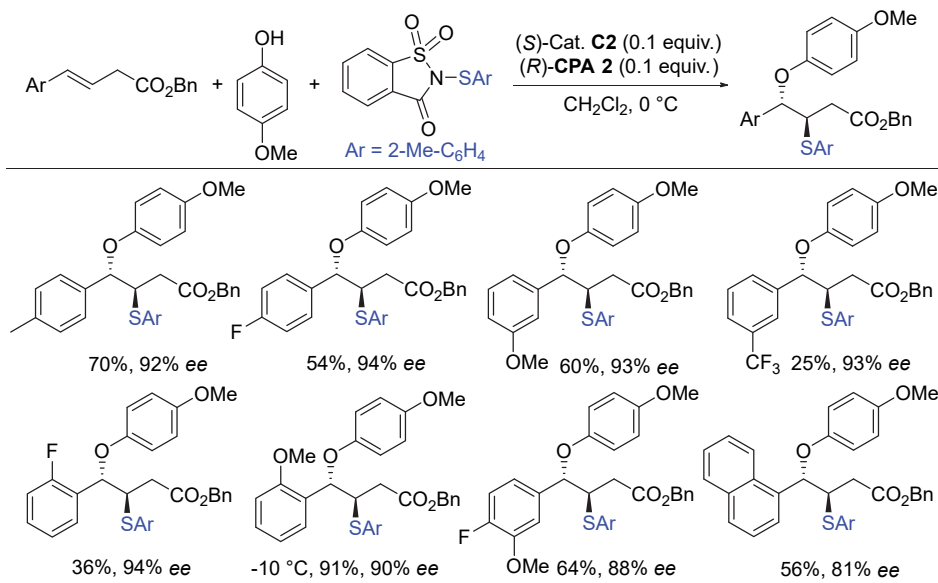
作为亲核试剂时, 酚羟基亲核能力相对较弱且在强酸高温条件下不稳定, 选用亲核能力相对较强的对甲氧基苯酚(2 equiv.)作为第三组分筛选反应条件, 加入手性磷酸为体系提供所需酸性, 并将反应温度控制在 0 °C. 通过对酸、溶剂和催化剂的进一步筛选, 发现以联萘胺骨架手性硫化磷酸盐 **C2** 作为催化剂, 联萘胺骨架手性磷酸 (*R*)-CPA **2** 为酸催化剂, 在 CH₂Cl₂ 的溶剂体系中可以高效生成相应的目标产物, 产率达到 72%, 对映选择性为 94% ee (Scheme 8).

使用对甲氧基苯酚作亲核试剂筛选出最优条件后, 首先考察了该条件对苯酚衍生物的适用范围(Scheme 9). 苯酚对位取代基的电子性质对产物产率和



图式 8 烯烃的分子间不对称氧芳硫基化反应中苯酚衍生物的适用范围

Scheme 8 Substrate scope of phenol derivatives in enantioselective intermolecular oxysulfenylation of alkenes



图式 9 烯烃的分子间不对称氧芳硫基化反应中不同芳环底物的适用范围

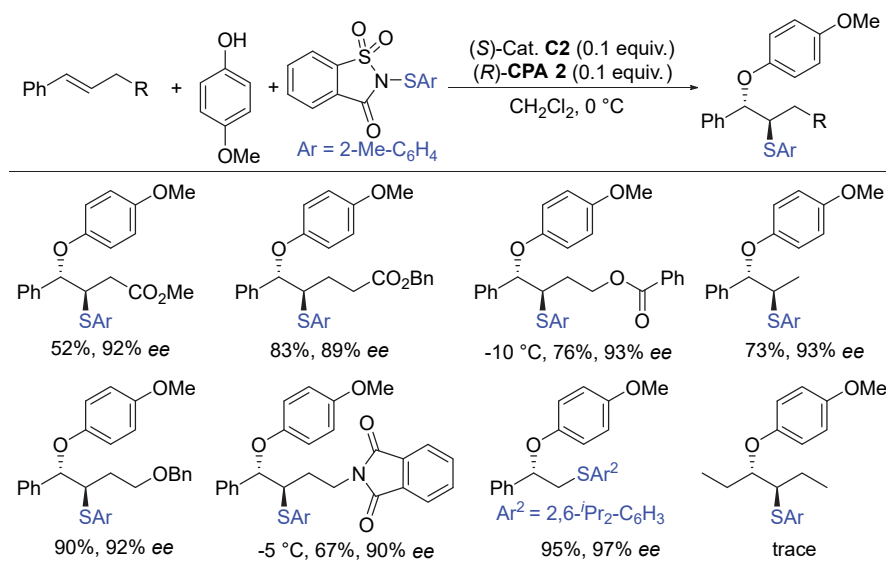
Scheme 9 Substrate scope of different aryl groups in enantioselective intermolecular oxysulfenylation of alkenes

性几乎没有影响,但总体反应效果还是对甲氧基苯酚更优.当苯酚邻位或间位有吸电子取代基时,亲核能力减弱,生成产物的产率下降明显,但对映选择性仍能达到 91%~93% *ee*.

综合考虑上述实验结果,使用对甲氧基苯酚作为亲核试剂与烯烃底物进行反应.首先保留了模板底物中的苄酯官能团,仅改变底物中双键相连芳环上的取代基种类与数量(Scheme 9),发现芳环上带有吸电子基团的底物反应性不佳,不利于发生上述分子间双官能化反应,导致生成产物的产率明显降低,但对映选择性不受影响;而芳环邻位甲氧基取代的烯烃底物产率可以达到 91%,同时对映选择性为 90% *ee*.其余底物都能够以中等到良好的产率转化为目标产物,而且对映选择性都能得到较好的保持,除了 1-萘取代的底物由于空间位阻效

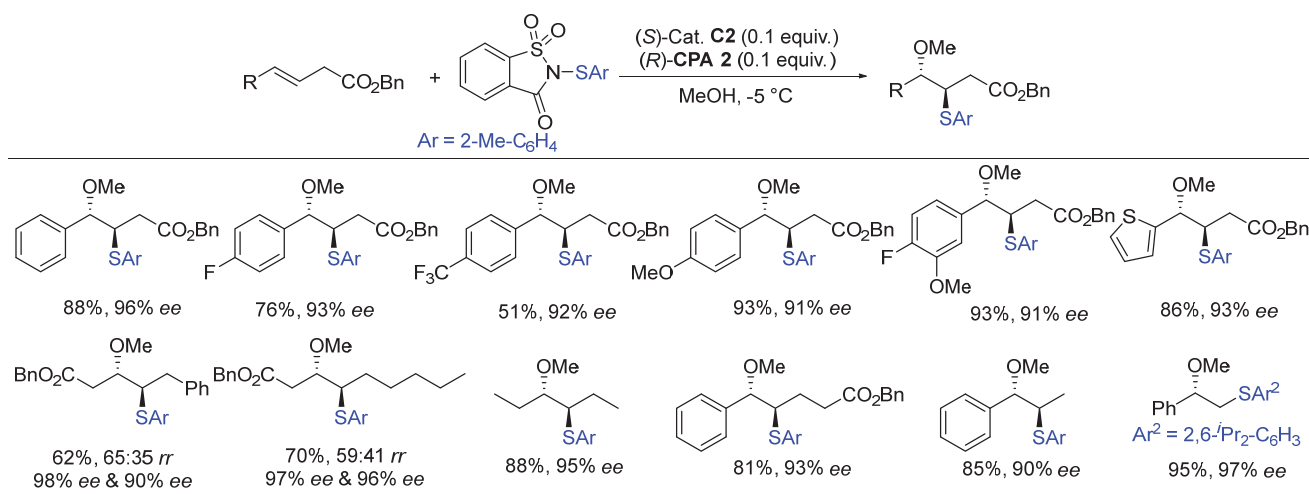
应导致对映选择性控制变差.然而,苄酯官能团也不是必须的,将其替换为其他基团时如各种酯基官能团、烷氧基、酰胺基、烷基或延长碳链的取代基等(Scheme 10),烯烃均能顺利生成相应的双官能化产物,产物的产率达到中等及优良,对映选择性达到 89%~97% *ee*.值得提及的是,苯乙烯作为底物时,与 *N*-(2,6-二异丙基苯硫基)糖精在最优化条件下反应效果优秀,能以 95%的产率和 97%的 *ee* 值生成目标产物.此外,使用 3-己烯为底物时,以苯酚作为亲核试剂时无法得到目标产物.

值得注意的是,该方法还可以将亲核试剂的种类拓展到醇类试剂(Scheme 11).考虑到甲醇的经济性好且代表性强,优先以甲醇作为亲核试剂,对烯烃类底物的适用范围进行了考察.模板底物反式 4-苯基-3-丁烯酸苄酯可以在甲醇作为溶剂和亲核试剂的反应条件下顺利



图式 10 烯烃的分子间不对称芳硫磺化反应中不同官能团取代底物的适用范围

Scheme 10 Substrate scope of different functional groups in enantioselective intermolecular oxysulfenylation of alkenes



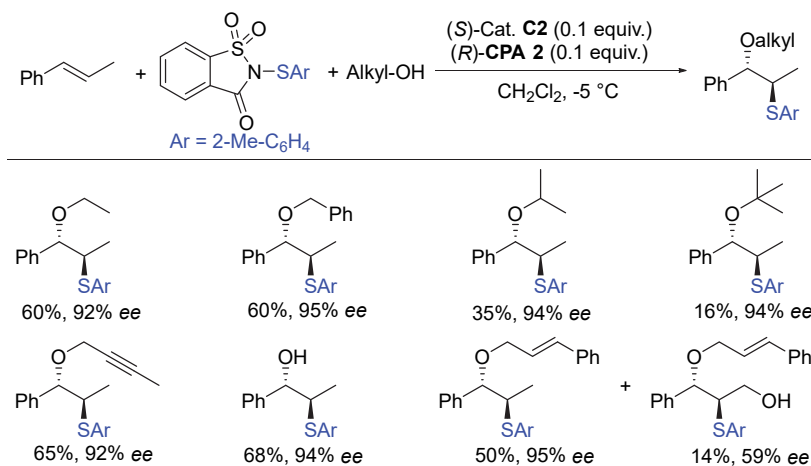
图式 11 烯烃的分子间不对称芳硫磺化/甲氧基化反应

Scheme 11 Enantioselective intermolecular sulfenylation/methoxylation of alkenes

得到目标产物, 产物产率为 88%, 对映选择性也达到 96% *ee*. 同样的, 该反应也具有优良的官能团容忍性, 当底物中与双键相连的苯环被替换为单取代、多取代芳环或杂环时, 均能够以中等到优秀的产率得到目标产物, 对映选择性最高达到 96% *ee*. 当使用双烷基取代的烯烃为反应底物时, 由于烯烃两端取代基的差异性降低, 导致反应的区域选择性也降低, 但是产物的对映选择性仍能达到 90% *ee* 以上, 而且 3-己烯在最优反应条件下可以和甲醇反应以 95% 的 *ee* 值得到单一构型产物.

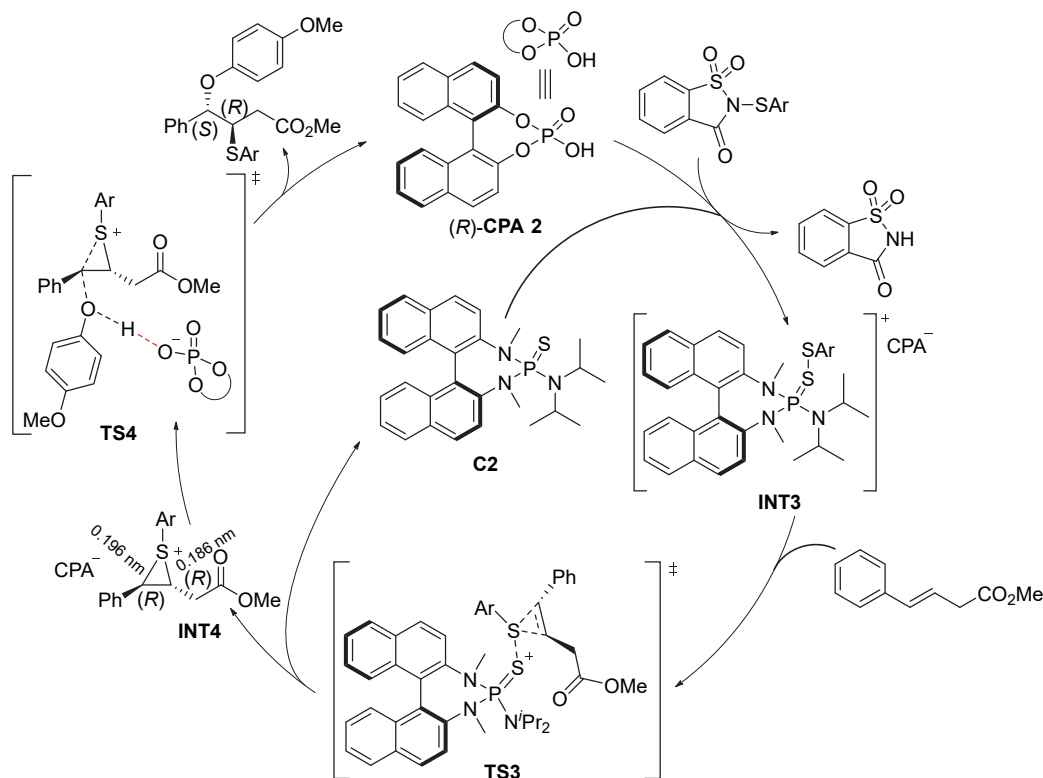
以 β -甲基苯乙烯为底物, 在相似的条件, 外加 1.5~5 equiv. 的伯醇、仲醇、叔醇、烯丙醇、炔丙醇或水作为亲核试剂, 反应均可反应生成相应的双官能化产物, 产率最高达到 68%, 对映选择性达到 92%~95% *ee* (Scheme 12).

结合计算化学研究, 可能的反应机理如 Scheme 13 所示. 在手性磷酸的协助下, 手性硫化磷酰胺催化剂首先和糖精芳硫基试剂反应产生活化的离子中间体 INT3, 它与烯烃底物作用经过优势过渡态 TS3 得到硫鎓离子



图式 12 烯烃的分子间不对称氧芳磺基化反应中醇类亲核试剂的适用范围

Scheme 12 Substrate scope of aliphatic alcohols in enantioselective intermolecular oxysulfenylation of alkenes



图式 13 手性硫化磷酰胺/手性磷酸共催化的烯烃不对称氧芳磺基化反应的可能机理

Scheme 13 Proposed mechanism of chiral sulfide/phosphoric acid cocatalyzed enantioselective oxysulfenylation of alkenes

中间体 **INT4**, 此时催化剂对产物的对映选择性的控制作用已经完成, 即被释放. 随后手性磷酸阴离子与苯酚羟基之间形成 $O-H\cdots O$ 氢键作用相互绑定, 活化后的酚羟基作为亲核试剂更倾向于进攻中间体 **INT4** 的苄位碳原子生成目标产物. 虽然苯酚邻位碳原子也可以作为亲核试剂进攻 **INT4**, 但理论计算结果表明这一过程需要跨越更高的自由能垒, 并不容易发生. 通过 Atom-in-Molecules (AIM) 的计算, 实现了对 **TS3** 中存在的相互作用的定量评估, 其中催化剂与底物之间存在包括 $C-H\cdots\pi$ 及 $C-H\cdots O$ 等氢键作用在内的 8 种相互作用, 正是这些相互作用对反应的手性控制起到了关键作用.

3 手性路易斯碱和非手性磷酸双氢键作用协同催化的去对称化/动力学拆分反应实现联芳基化化合物的亲电芳硫化反应

在烯烃的不对称芳硫化反应中, 我们通过手性路易斯碱和手性磷酸的双手性催化策略实现了之前难以实现的 1,1-二取代烯烃及三取代烯烃的不对称芳硫化

反应和烯烃的三组分分子间不对称芳硫化双官能化反应, 以手性磷酸与底物之间形成氢键作用的策略来协助提高产物的产率与对映选择性, 此时手性磷酸作为氢键供受体仅与底物相互作用. 由此便想到能否在催化剂上添加氢键受体, 同时保留底物上的氢键供体, 以手性磷酸作为媒介, 通过双氢键作用将三者结合为一个整体, 使催化剂和底物之间更加靠近, 形成一种新型的催化模式, 既能提高催化效率也能够拓宽酸的选用范围.

考虑到 BINAM 骨架的催化剂的进一步模块化修饰和衍生化具有很大难度, 且联萘胺骨架催化剂中的芳胺基团受到周围位阻的影响, 难以作为氢键受体参与到反应中, 我们优先想到使用 1,1'-联萘-2,2'-二酚(BINOL)替换联萘胺作为催化剂主体骨架. 其次, 尝试在 BINOL 骨架的 3,3'位添加烷氧基等杂原子取代基, 作为更加活泼的氢键受体. 基于以上想法, 本课题组设计并合成了一系列基于 BINOL 骨架并含有潜在氢键受体的硒化磷酸胺化合物作为新型催化剂(图 2).

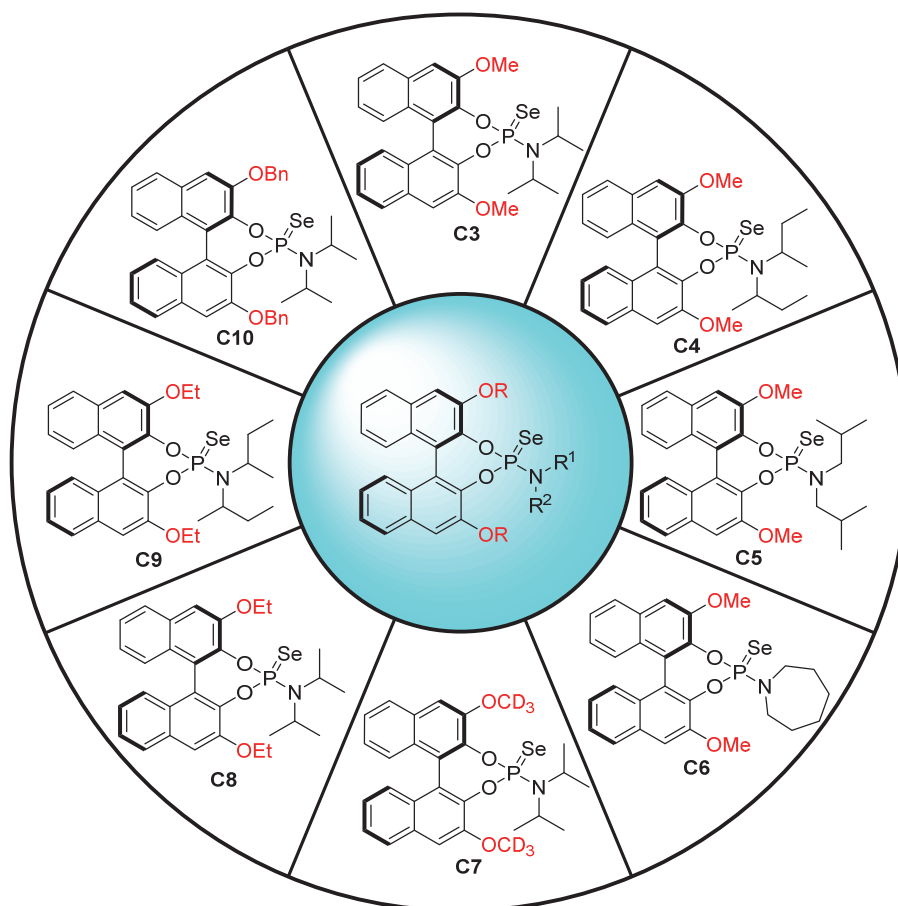
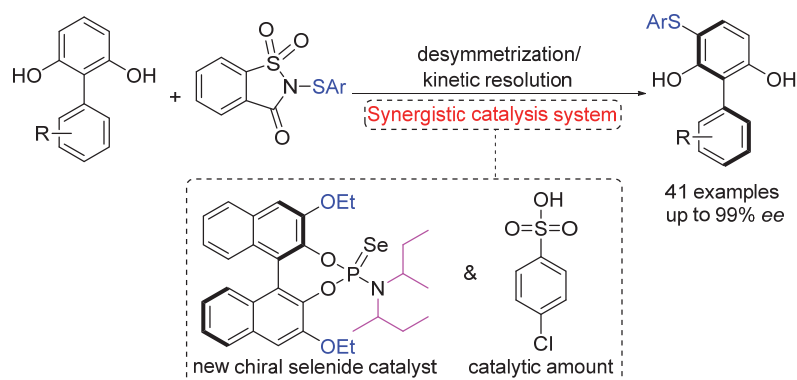


图 2 基于 BINOL 骨架的手性 Lewis 碱硒化磷酸胺催化剂
Figure 2 Chiral Lewis basic selenide catalysts based on the BINOL framework

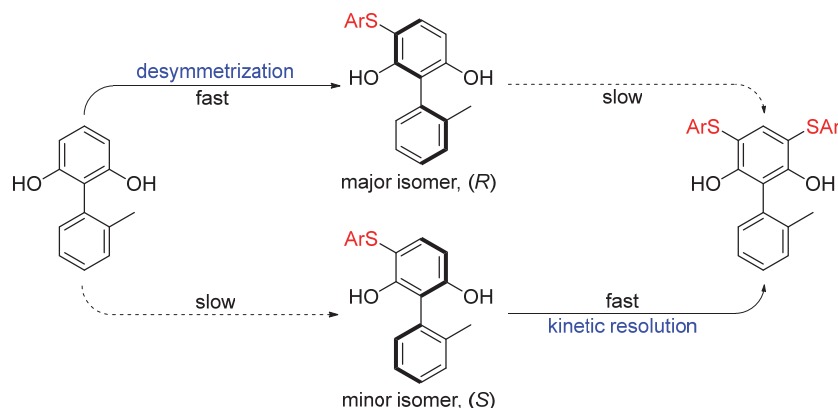
同时,我们也关注到含硫轴手性化合物在医药领域和化工领域都应用广泛^[15],并且通过去对称化策略和动力学拆分策略可以高效构筑轴手性化合物^[16].于是提出了以下实验设想:(1)联芳基二酚类化合物中存在的多个酚羟基是良好的氢键供受体,可以提高反应过程中与新型 BINOL 骨架催化剂以及酸之间形成氢键的概率;(2)酚类化合物在强酸的反应条件下可以发生芳环上的亲电芳硫基取代反应(Scheme 7, b),手性磷酸提供的酸性可能并不利于反应的进行,因此考虑使用催化量的强酸替代手性磷酸,不破坏反应体系的同时保证反应所需的酸性条件;(3)去对称化反应和动力学拆分策略可以结合使用而变成一种协同策略,以达到构筑高对映选择性的联芳基骨架轴手性化合物的目的,可以进一步将这一策略和芳环的亲电芳硫基化反应相结合,尝试合成含硫的阻转异构轴手性化合物.令我们高兴的是,当使用 2'-甲基-(1,1'-联苯)-2,6-二酚作为底物, *N*-(2,6-二甲基-4-甲氧基苯硫基)糖精作为芳硫基试剂时,在催化量的对氯苯磺酸作为酸添加剂的条件下,芳环上的亲电芳硫基取代反应能够顺利进行,并得到单芳硫基取代的轴手性产物(Scheme 14)^[17].

整个反应过程分为两个阶段(Scheme 15):首先,底物发生单芳硫基取代反应时为去对称化过程,随后单芳硫基取代的手性产物发生二次取代反应时,即为动力学拆分过程.在优化反应条件的过程中,发现 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的低温条件有利于底物的去对称化过程,但此时初步产物的对映选择性并不理想,需要适当升高温度到 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 继续反应,对初步产物进行后续的动力学拆分以提高单取代产物的对映选择性,同时产率会因为生成双取代化合物而略有降低.

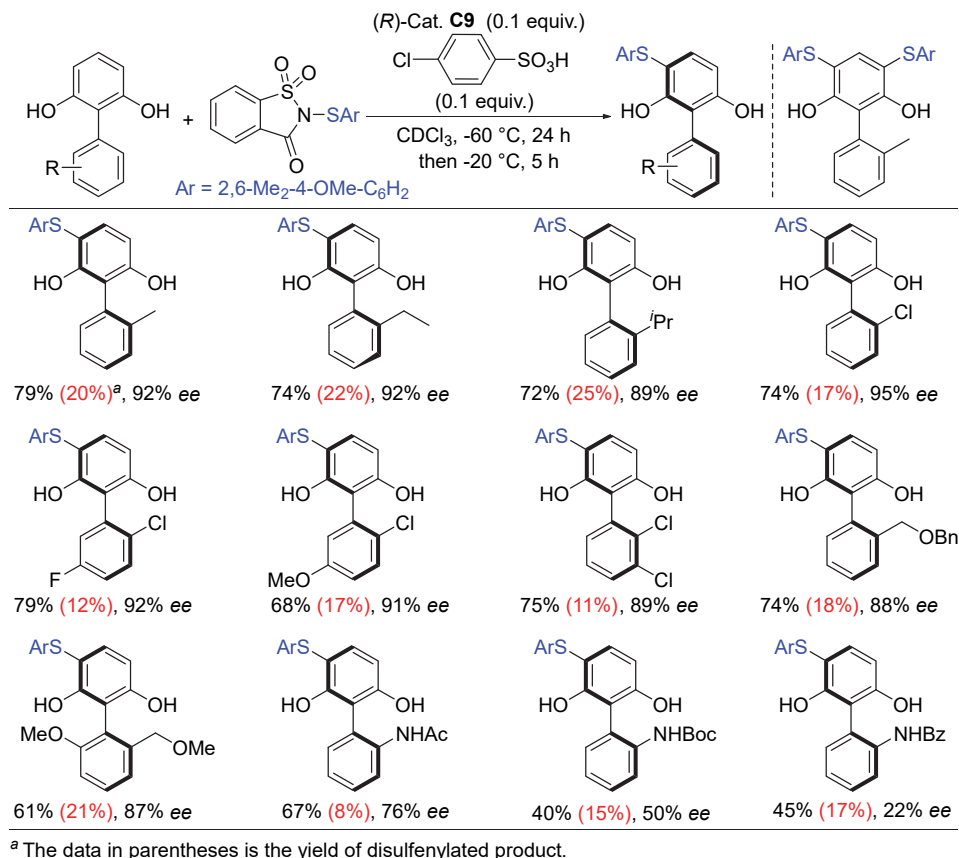
考虑到非手性酸的双氢键作用要求催化剂和底物都要携带氢键作用位点,我们认为联苯型底物中的两个羟基取代基在反应的催化过程中起到关键作用.不出我们所料,底物中的两个羟基取代基是必要的,其作为邻对位反应的定位基团,既决定着产物的对映选择性也提供形成轴手性的阻转位阻,如果将羟基替换为甲氧基,底物中便失去了可以作为氢键供体的基团,反应也无法顺利进行.同时,另一个苯环邻位上的取代基也起着提供阻转位阻的作用,而且取代基种类对底物的反应性有较大影响.联苯骨架底物的适用范围如 Scheme 16 所示,当模板底物中的甲基被替换为乙基、异丙基、烷氧基或



图式 14 手性路易斯碱和非手性磺酸协同催化的联芳基化合物的阻转选择性亲电芳硫基化反应
Scheme 14 Chiral Lewis base/achiral sulfonic acid cocatalyzed atroposelective sulfenylation of biaryl phenols



图式 15 可能的反应历程: 去对称化过程和动力学拆分过程
Scheme 15 Proposed reaction process: desymmetrization and kinetic resolution sequence



图式 16 联苯型双酚类化合物的阻转选择性芳磺基化及去对称化/动力学拆分反应

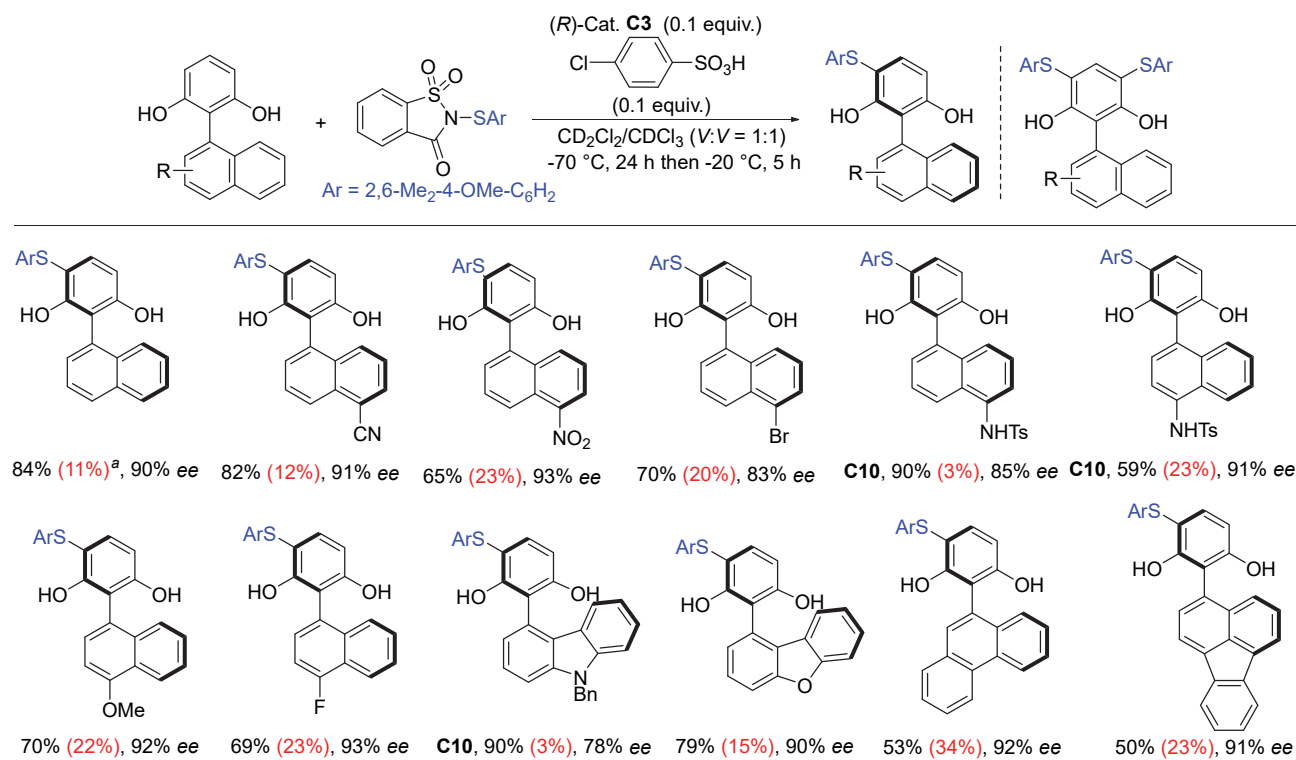
Scheme 16 Atroposelective sulfenylation of biaryl phenols via a desymmetrization/kinetic resolution sequence

卤原子等官能团时, 反应并没有受到明显影响, 其中邻位氯原子取代的底物对映选择性达到 95% *ee*. 于是保留芳环邻位的氯原子取代基, 添加额外取代基以拓宽多取代芳环底物的适用范围, 其中不同电子效应和取代位置的官能团都会使产物的对映选择性略有降低, 达到 89%~92% *ee*, 而产率达到 62%~79%. 当邻位取代基变为氨基时, 尝试了一系列基于氮保护基(Ac, Boc 或 Bz)的底物, 然而带有活泼氢的氨基作为氢键的供受体会干扰催化过程, 使得产物的产率和 *ee* 值降低明显.

当将模板底物中的非羟基取代芳环替换成萘环等多环结构时, 在相似条件下, 都能够以优秀的对映选择性得到相应的目标产物(Scheme 17). 在这一系列底物的反应中, 联萘酚 3,3'位有甲氧基取代的催化剂 **C3** 和苄氧基取代的催化剂 **C10** 的催化效果比催化剂 **C9** 更好, 同时需要降低去对称化过程的反应温度以提升产物的对映选择性. 在催化剂 **C3** 的作用下, 简单萘环底物能够以 84% 的产率及 90% 的 *ee* 值顺利得到目标产物. 向萘环的 5 号位引入氰基和硝基, 反应能够分别以 91% 的产率和 93% 的 *ee* 值得到相应的产物, 但引入同为吸电子基团的溴原子与对甲苯磺酰基(Ts)保护的氨基时, 产物的 *ee* 值有明显的下降, 可见该反应对同类型取代基也

存在一定的选择性. 当底物中萘环的 4 号位带有取代基时, 生成产物的产率由中等到优良, 对映选择性依然可以达到 90% *ee* 以上(溴原子取代的底物除外, 仅有 85% *ee*). 增加底物中的环数, 反应均能够顺利进行, 例如二苯并呋喃、茚和菲等稠环取代的底物都以高于 90% 的 *ee* 值生成目标产物, 并没有因为整体位阻的变大而影响产物的对映选择性. 而 *N*-苄基咪唑取代的底物以 90% 的产率得到产物, 对映选择性仅有 78% *ee*. 值得提及的是, 多苯环串联的双轴底物也有良好的反应性, 尤其萘环骨架的双轴底物能够以 58% 的产率、大于 99:1 的 *dr* 值和 99% 的 *ee* 值生成目标产物(Scheme 18).

在后期的控制实验中, 为了验证 BINOL 骨架 3,3' 位上的氧烷基取代基的重要性, 测试了一系列新型 BINOL 骨架催化剂. 首先, 我们发现联萘胺骨架的催化剂也可以催化芳环上的亲电芳磺基化取代反应, 但难以生成高对映选择性的单取代产物, 手性硒化磷酰胺 **C1** 催化生成的产物对映选择性仅有 9% *ee*. 而普通联萘酚骨架催化剂 **C11** 可以使联苯二酚的不对称芳磺基化轴手性产物的 *ee* 值达到 67%, 只是反应性相比联萘胺骨架的催化剂略有降低. 当 BINOL 骨架 3,3' 位的取代基无法作为氢键受体时, 例如苯基或甲基取代的催化剂对反



^a The data in parentheses is the yield of disulfenylated product.

图式 17 含稠环芳基型双酚类化合物的阻转选择性芳磺基化反应
Scheme 17 Atroposelective sulfenylation of biaryl phenols containing naphthyl group

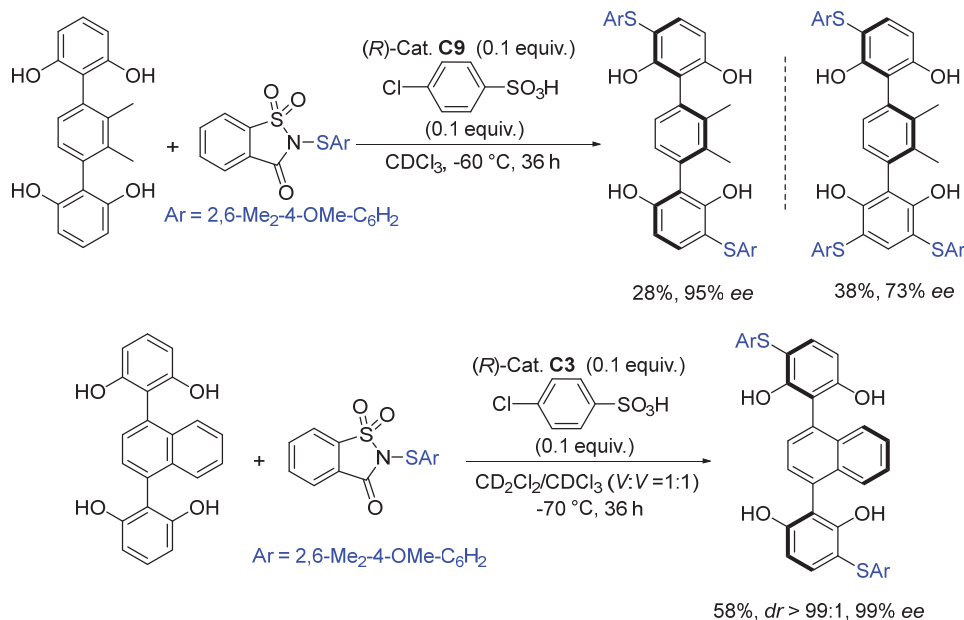
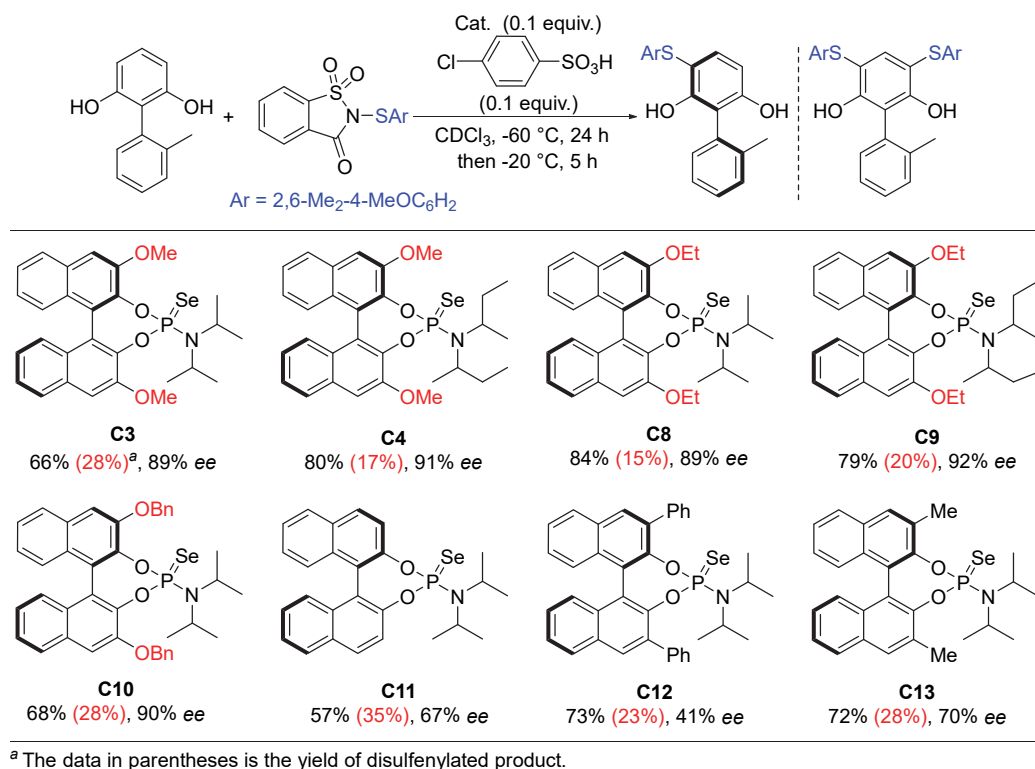


图 18 多苯环串联的双轴底物的阻转选择性芳磺基化反应
Scheme 18 Atroposelective sulfenylation of two-axis substrates with polyphenyl rings in series

应的对映选择性没有明显提升(**C13**), 反而有所降低(**C12**); 只有烷氧基取代时, 产物的对映选择性才能得到明显提升, 其中乙氧基取代且胺上均为仲丁基取代的

催化剂 **C9** 表现出最优的催化效果, 这一系列结果都说明了氢键受体取代基在催化剂结构中的重要性(Scheme 19).



图式 19 手性硒化磷酰胺催化剂结构对反应的影响

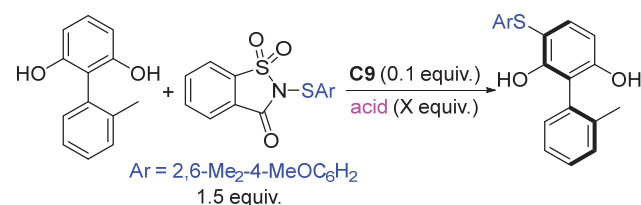
Scheme 19 Influence of different chiral Lewis basic selenide catalysts on the reaction

在双氢键协同催化策略的设想中, 酸作为氢键作用的媒介起到了十分重要的作用. 因此, 为了进一步验证酸在催化过程中所扮演的角色, 我们不仅进行了相应的理论计算, 也通过实验考察了一系列不同类型的酸对反应的影响. 首先, 当该反应在不添加对氯苯磺酸的条件下进行时, 以 67% 的收率得到相应的消旋产物(表 1, Entry 2); 而降低对氯苯磺酸的使用量为 0.05 equiv. 时, 能够以 96% 的收率及 76% 的 *ee* 值得到目标产物. 同时, 与标准条件相比, 增加酸的用量也会导致反应的对映选择性降低, 认为可能是过量的酸导致了更多的外消旋化背景反应(表 1, Entries 4~7). 之后, 筛选了一系列不同 *pK_a* 的酸, 其中使用对甲基苯磺酸代替对氯苯磺酸能够以 71% 的收率和 90% 的 *ee* 值得到产物; 而使用三氟甲烷磺酸(TfOH)、三氟乙酸(TFA)和磷酸二苯酯时则导致了对映选择性的明显降低(表 1, Entries 8~12); 最后, 当使用乙酸、苯甲酸和糖精替代对氯苯磺酸时, 得到了外消旋的目标产物(表 1, Entries 13~15). 以上结果表明, 合适的非手性酸催化剂对控制反应的对映选择性是必不可少的, 同时我们认为在这一反应体系中, 当酸的 *pK_a* 小于糖精的 *pK_a* (2.2) 时, 便有较大可能性可以参与到与手性硒催化剂的协同作用中, 催化不对称反应得到手性产物.

根据一系列控制实验和理论计算的结果, 我们提出

表 1 不同类型非手性酸催化剂对反应的影响

Table 1 Influence of different achiral acid catalysts on the reaction

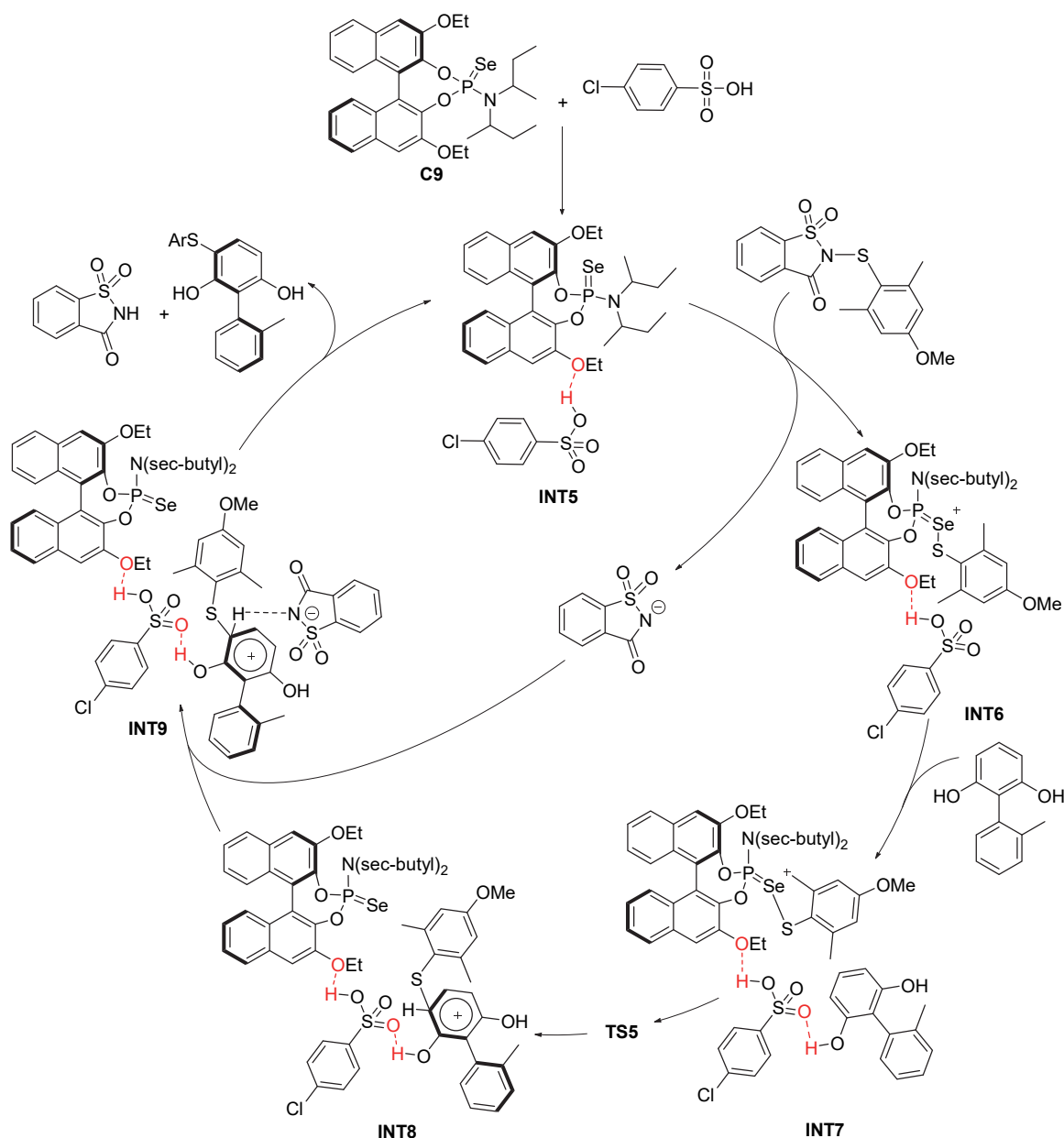


Entry	Acid	X	Yield/%	ee/%	<i>pK_a</i> (acid)
1	acid-1 ^a	0.1	79	92	
2	No acid	0	67	0	
3	acid-1	0.05	96	76	
4	acid-1	0.2	76	87	
5	acid-1	0.5	79	84	
6	acid-1	1.0	59	82	
7	acid-1 without C9	0.1	37	0	
8	PTSA	0.1	71	90	-2.7
9	MSA	0.1	90	79	
10	TfOH	0.1	70	49	
11	TFA	0.1	73	18	-0.26
12	(PhO) ₂ P(O)OH	0.1	61	20	1.9
13	Benzoic acid	0.1	50	0	4.21
14	Acetic acid	0.1	75	0	4.8
15	Saccharin	0.1	56	0	2.2

^a **acid-1** = *p*-chlorobenzene sulfonic acid.

了可能的反应机理(Scheme 20)和反应中可能经历的过渡态(图 3, a). 首先, Lewis 碱硒化磷酸胺催化剂可以通过联萘 3,3'位的乙氧基和羧基之间的 $O-H\cdots O$ 氢键作用与酸结合生成中间体 **INT5**, 随后芳硫基试剂和 **INT5** 相互作用生成初始活性中间体 **INT6** 和糖精负离子. 紧接着离子复合物 **INT6** 通过其磺酰基和底物酚羟基之间的 $O-H\cdots O$ 氢键作用以及芳环间的 $\pi-\pi$ 堆积作用, 和联苯二酚底物结合形成中间体 **INT7**, 随后芳硫基正离子亲电进攻酚羟基邻位, 并凭借 4.1 kJ/mol 的吉布斯自由能的优势(图 3, c), 经过重要过渡态 **TS5** 后反应生成中间体 **INT8**. 其中过渡态 **TS5** 中存在的多种非共价相互作用, 例如氢键作用、 $\pi-\pi$ 堆积作用等, 都通过非共价相

互作用分析(NCI)直观地体现出来(图 3, b). 最后, **INT8** 在糖精负离子的协助下发生去质子化反应, 得到单芳硫基取代的去对称化产物. 此时产物的对映选择性仍较低, 需要进行二次亲电取代反应实现动力学拆分过程, 以提升产物的 *ee* 值. 而且理论计算结果表明, 对称化过程中的非优势构象产物更易于继续反应生成双取代产物, 使得去对称化的优势构象产物再次富集, 即实现动力学拆分过程, 使得目标产物的对映选择性提高. 在催化循环中, 复合物 **INT7** 的产生是促进底物和芳硫基正离子相互靠近并发生手性反应的重要步骤, 而且磺酸与催化剂和底物之间的双氢键作用对于后续的对映选择性和反应活性的控制也是极为关键, 同时酸、催化剂和



图式 20 联芳基化合物的亲电芳硫基化反应的可能机理

Scheme 20 Proposed mechanism of atroposelective sulfenylation of biaryl phenols

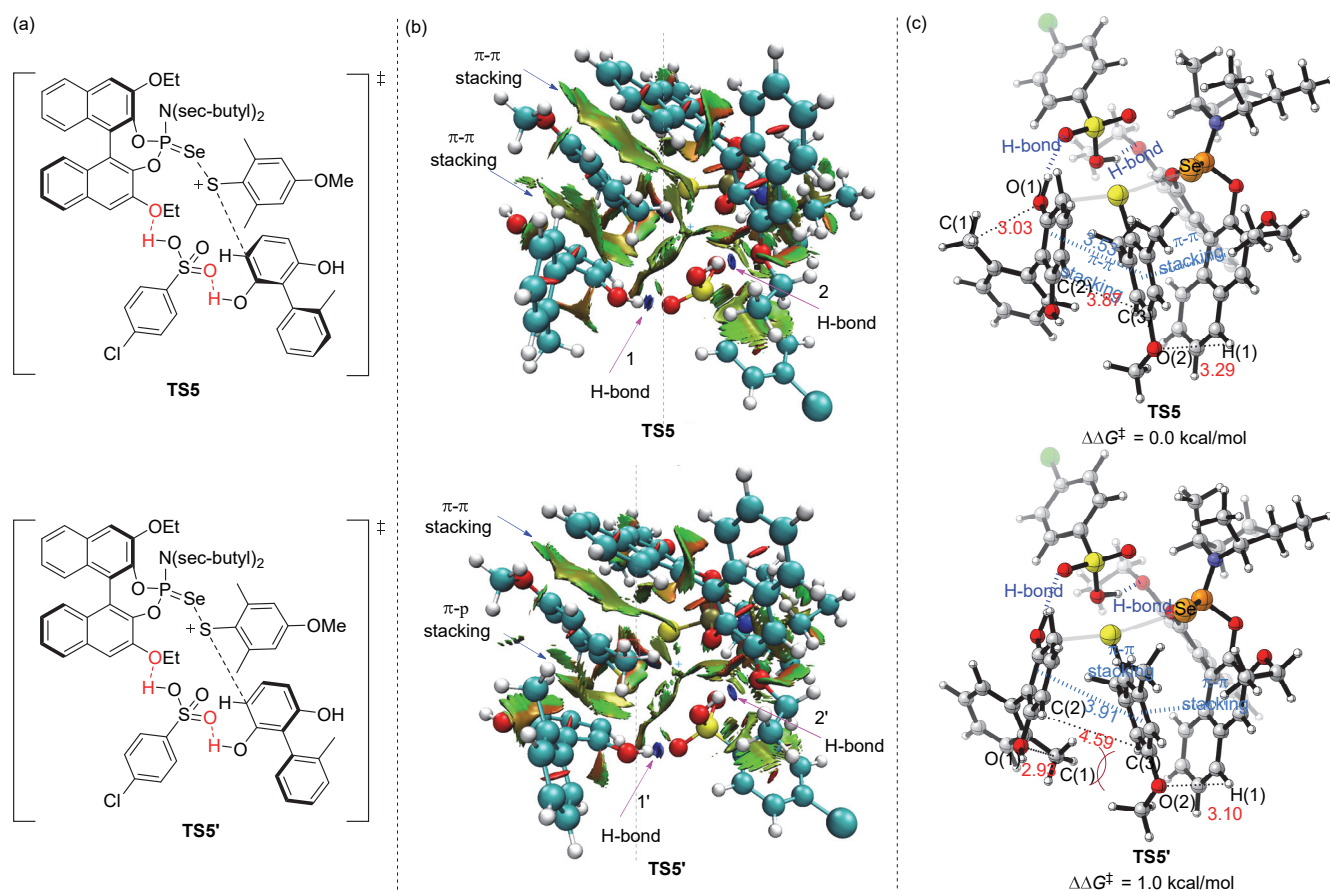


图3 过渡态 TS5 和 TS5' 的非共价相互作用分析
Figure 3 Multiple noncovalent interactions of TS5 and TS5'

底物之间的氢键滴定实验也可以佐证三者两两之间存在氢键相互作用。

4 结论与展望

本课题组开发了一类结合手性路易斯碱和手性磷酸的协同催化策略,并将其应用于 1,1-二取代烯烃及三取代烯烃的不对称芳磺基化反应和烯烃的三组分分子间不对称芳磺基化双官能化反应。同时,我们也设计了一种基于双氢键作用的协同催化策略,并在此设想的基础上合成了一系列可作为氢键受体的手性路易斯碱硒(硫)化磷酸胺催化剂,同时也将这一协同催化策略和系列催化剂成功应用于联芳基酚类化合物的不对称芳磺基化反应。通过这些催化策略,可以高效地合成一系列对映选择性优良的含硫化合物,同时也可以构筑全碳季碳中心和 C—C 手性轴,同时也兼容分子内及分子间的反应。对于不同类型的反应,需要筛选不同的酸来搭配催化剂,不仅要考虑到手性酸的协同催化作用,也要关注酸的 pK_a 对于反应的影响。虽然这一催化体系在芳磺基化反应中表现良好并取得了一定的进展,但是对于其他硫正离子,例如三氟甲硫基正离子^[18a]和硫氰基正离

子^[13b,18g-18h]等,目前这一催化策略仍无法很好地实现高对映选择性转化。本课题组将继续通过开发新型硫、硒化试剂^[13a,18c],同时也在继续发展各类新型骨架的手性含硒/硫催化剂,比如近期我们课题组完成了基于 1,1'-螺环茛满-7,7'-二醇(SPINOL)骨架的新型路易斯碱催化剂的合成,并将其用于含 C—N 轴的手性有机硫化物的合成^[18i];来实现更多的反应类型,高效合成丰富多样的有机含硫、硒分子。

作者简介



朱登, 2019 年在浙江工业大学获得学士学位, 现为上海交通大学博士研究生, 导师为陈志敏副教授, 主要研究方向为手性含硫化合物的高效合成。



陈志敏, 博士, 长聘教轨副教授, 上海市高校特聘教授(东方学者)。2009 年在福州大学获学士学位, 2014 年在兰州大学获有机化学博士学位, 导师涂永强教授。2014~2017 年在上海交通大学(导师: 涂永强教授)从事博士后研究, 期间 2015~2017 在美国犹他大学(导师: Matthew S. Sigman 教授)从事博士后研究。2017 年底加入上海交通大学化学化工学院, 开展独立研究, 主要围绕手性硫化学和硒化学开展工作, 通过发展新催化剂、新试剂、新策略实现各种手性硫化物、硒化合物的高效合成。

References

- [1] (a) Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159.
(b) McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348.
(c) Feng, M.; Tang, B.; Liang, S. H.; Jiang, X. *Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 1200.
(d) Otocka, S.; Kwiatkowska, M.; Madalińska, L.; Kiełbasiński, P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4147.
(e) Scott, K. A.; Njardarson, J. T. *Top. Curr. Chem.* **2018**, *376*, 5.
- [2] (a) Kondo, T.; Mitsudo, T.-A. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3205.
(b) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807.
(c) Yu, J.-S.; Huang, H.-M.; Ding, P.-G.; Hu, X.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 5319.
(d) Matviitsuk, A.; Panger, J. L.; Denmark, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19796.
(e) Liao, L.; Zhao, X. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2439.
(f) Liao, L.; Zhao, X. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2439.
- [3] (a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.
(b) Franzén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, T. C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296.
(c) Zhao, G.-L.; Rios, R.; Vesely, J.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8468.
(d) Liu, Y.; Sun, B.; Wang, B.; Wakem, M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 418.
(e) Fang, L.; Lin, A.; Hu, H.; Zhu, C. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 7039.
(f) Hui, Y.; Jiang, J.; Wang, W.; Chen, W.; Cai, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4290.
(g) Li, X.; Liu, C.; Xue, X.-S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4374.
(h) Mizar, P.; Niebuhr, R.; Hutchings, M.; Farooq, U.; Wirth, T. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 1614.
(i) Kennemur, J. L.; Kortman, G. D.; Hull, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11914.
(j) Formica, M.; Sorin, G.; Farley, A. J. M.; Díaz, J.; Paton, R. S.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 6969.
(k) Yang, X.-H.; Davison, R. T.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10443.
(l) Yang, X.-H.; Davison, R.; Nie, S.-Z.; Cruz, F. A.; McGinnis, T. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3006.
- [4] (a) Denmark, S. E.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938.
(b) Cheng, Y. A.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333.
(c) Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 728.
(d) Gieuw, M. H.; Ke, Z.; Yeung, Y.-Y. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 287.
(e) Landry, M. L.; Burns, N. Z. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1260.
- [5] (a) Archer, N. J.; Rayner, C. M.; Bell, D.; Miller, D. *Synlett* **1994**, 617.
(b) Guan, H.; Wang, H.; Huang, D.; Shi, Y. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2728.
(c) Li, L.; Li, Z.; Huang, D.; Wang, H.; Shi, Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 4523.
- [6] (a) Denmark, S. E.; Kornfilt, D. J. P.; Vogler, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15308.
(b) Denmark, S. E.; Chi, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8915.
(c) Denmark, S. E.; Hartmann, E.; Kornfilt, D. J. P. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 1056.
(d) Hartmann, E.; Denmark, S. E. *Helv. Chim. Acta* **2017**, *100*, e1700158.
(e) Matviitsuk, A.; Denmark, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12486.
(f) Roth, A.; Denmark, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13767.
(g) Roth, A.; Denmark, S. E. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2501.
- [7] (a) Liu, X.; An, R.; Zhang, X.; Luo, J.; Zhao, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5846.
(b) Luo, J.; Liu, X.; Zhao, X. *Synlett* **2017**, *28*, 397.
(c) Xu, J.; Zhang, Y.; Qin, T.; Zhao, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6384.
(d) Luo, J.; Cao, Q.; Cao, X.; Zhao, X. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 527.
(e) Liu, X.; Liang, Y.; Ji, J.; Luo, J.; Zhao, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4782.
(f) Liang, Y.; Zhao, X. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6896.
(g) Qin, T.; Jiang, Q.; Ji, J.; Luo, J.; Zhao, X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1763.
(h) Guo, R.; Liu, Z.; Zhao, X. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 2617.
(i) Zhang, Y.; Liang, Y.; Zhao, X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3755.
(j) Luo, J.; Zhang, Y.; Zhong, F.; Zhao, X. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 1486.
- [8] (a) Lucchini, V.; Modena, G.; Pasquato, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1565.
(b) Pasquato, L.; Modena, G. *Chem. Commun.* **1999**, 1469.
(c) Denmark, S. E.; Vogler, T. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 11737.
(d) Denmark, S. E.; Collins, W. R.; Cullen, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3490.
- [9] (a) McClellan, A. L. *J. Chem. Educ.* **1967**, *44*, 547.
(b) Chen, D.; Oezguen, N.; Urvil, P.; Ferguson, X.; Dann, S. M.; Savidge, T. C. *Sci. Adv.* **2016**, *2*, e1501240.
(c) Dong, J.; Davis, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 8035.
- [10] (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
(b) Yu, X.; Wang, W. *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 516.
(c) Banik, S. M.; Levina, A.; Hyde, A. M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2017**, *358*, 761.
(d) Pupo, G.; Ibba, F.; Ascough, D. M. H.; Vicini, A. C.; Ricci, P.; Christensen, K. E.; Pfeifer, L.; Morphy, J. R.; Brown, J. M.; Paton, R. S.; Gouverneur, V. *Science* **2018**, *360*, 638.
(e) Nishikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 216.
- [11] (a) Xie, Y.-Y.; Chen, Z.-M.; Luo, H.-Y.; Shao, H.; Tu, Y.-Q.; Bao, X.; Cao, R.-F.; Zhang, S.-Y.; Tian, J.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12491.
(b) Luo, H.-Y.; Xie, Y.-Y.; Song, X.-F.; Dong, J.-W.; Zhu, D.; Chen, Z.-M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9367.
(c) Luo, H.-Y.; Dong, J.-W.; Xie, Y.-Y.; Song, X.-F.; Zhu, D.; Ding, T.; Liu, Y.; Chen, Z.-M. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 15411.
- [12] (a) Maddox, S. M.; Dinh, A. N.; Armenta, F.; Um, J.; Gustafson, J. L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5476.
(b) Nalbandian, C. J.; Brown, Z. E.; Alvarez, E.; Gustafson, J. L.

- Org. Lett.* **2018**, *20*, 3211.
- [13] (a) Ye, A.-H.; Zhang, Y.; Xie, Y.-Y.; Luo, H.-Y.; Dong, J.-W.; Liu, X.-D.; Song, X.-F.; Ding, T.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5106.
(b) Song, X.-F.; Ding, T.-M.; Zhu, D.; Huang, J.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7052.
- [14] Liu, X.-D.; Luo, Y.; Huo, X.; Luo, H.-Y.; Cao, R.-F.; Chen, Z.-M. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 3342.
- [15] (a) Campolo, D.; Gastaldi, S.; Roussel, C.; Bertrand, M. P.; Nechab, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8434.
(b) Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330.
(c) Loxq, P.; Manoury, E.; Poli, R.; Deydier, E.; Labande, A. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 131.
(d) Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
(e) Di Iorio, N.; Crotti, S.; Bencivenni, G. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2095.
(f) Metrano, A. J.; Miller, S. J. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 199.
(g) Carmona, J. A.; Rodríguez-Franco, C.; Fernández, R.; Hornillos, V.; Lassaletta, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 2968.
(h) Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
(i) Song, R.; Xie, Y.; Jin, Z.; Chi, R. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 26026.
- [16] Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964.
- [17] Luo, H.-Y.; Li, Z.-H.; Zhu, D.; Yang, Q.; Cao, R.-F.; Ding, T.-M.; Chen, Z.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2943.
- [18] (a) Xi, C.-C.; Chen, Z.-M.; Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4227.
(b) Song, X.-F.; Ye, A.-H.; Xie, Y.-Y.; Dong, J.-W.; Chen, C.; Zhang, Y.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9550.
(c) Zhu, D.; Ding, T.-M.; Luo, H.-Y.; Ke, H.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7699.
(d) Zhu, D.; Luo, H.-Y.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1044.
(e) Zhu, D.; Ye, A.-H.; Chen, Z.-M. *Synthesis* **2021**, *53*, 3744.
(f) Cao, R.-F.; Yu, L.; Huo, Y.-X.; Li, Y.; Xue, X.-S.; Chen, Z.-M. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4093.
(g) Ye, A.-H.; Li, Z.-H.; Ding, T.-M.; Ke, H.; Chen, Z.-M. *Chem.-Asian J.* **2022**, e202200256.
(h) Ye, A.-H.; Song, X.-F.; Chen, Z.-M. *Chem.-Asian J.* **2022**, e202200802.
(i) Zhu, D.; Yu, L.; Luo, H.-Y.; Xue, X.-S.; Chen, Z.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 10.1002/anie.202211782.

(Zhao, C.)