

手性胺/金(I)协同催化的不对称串联反应研究

崔效源^a 周 锋^{*,a} 吴海虹^{*,a} 周 剑^{*,a,b}^(a) 华东师范大学化学与分子工程学院 绿色化学与化工过程绿色化上海市重点实验室 上海 200062^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机国家重点实验室 上海 200032

摘要 协同催化是改善反应效率和选择性控制的一种有力策略. 通过组合不同催化剂来获得协同效应, 实现单一催化剂难以企及的高反应活性和选择性以及发展挑战性新反应, 是不对称催化的重要研究内容. 手性胺根据胺结构的不同, 可通过烯胺、亚胺或攫氢活化等方式来活化具有 α -氢的醛(酮)、共轭烯醛(酮)、活泼次甲基或亚甲基化合物; 而阳离子型的一价金催化可以高效活化烯烃、炔烃和重氮化合物, 因此, 结合两种催化剂的特点来发展不对称串联反应, 实现从简单原料出发构建较复杂手性化合物受到关注. 本综述旨在介绍手性伯胺、仲胺或叔胺与一价金协同催化来实现的不对称串联反应, 重点关注两者协同催化的优势、避免催化剂失活的方法以及讨论未来的发展空间, 进而为从事不对称催化相关的人员提供一些有益参考和借鉴.

关键词 不对称催化; 协同催化; 手性胺催化; 金催化

Asymmetric Tandem Reactions Achieved by Chiral Amine & Gold(I) Cooperative Catalysis

Cui, Xiaoyuan^a Zhou, Feng^{*,a} Wu, Haihong^{*,a} Zhou, Jian^{*,a,b}^(a) Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062^(b) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032

Abstract Cooperative catalysis is a powerful strategy to improve the efficiency and selectivity of organic reactions. It is of current interest in asymmetric catalysis to combine different catalysts to secure synergistic effects to realize high reaction activity and selectivity unattainable by a single catalyst, and to develop challenging new reactions. Depending on their structures, chiral amines can activate aldehydes or ketones with α -protons, conjugated enals or enones, activated methine or methylene compounds via enamine catalysis, iminium catalysis or deprotonative activation. On the other hand, cationic gold(I) catalysis can efficiently activate olefins, alkynes or diazo compounds for functionalization reactions. Therefore, it has attracted ever-increasing attention to combine the reactivity patterns of the two types of catalysts to develop asymmetric tandem reactions, and paves a facile way to construct complex chiral compounds from simple starting materials. The purpose of this review is to introduce the asymmetric tandem reactions achieved by chiral amine & gold(I) catalysis, focusing on the advantages of such type of cooperative catalysis, the way to avoid catalyst deactivation, as well as its future development, so as to provide some useful references for researchers engaged in asymmetric catalysis.

Keywords asymmetric catalysis; cooperative catalysis; chiral amine catalysis; gold catalysis

利用两种及以上催化方式的协同效应来实现单一催化方式难以企及的反应活性或选择性, 即协同催化, 是发展挑战性不对称催化反应的一种有力手段^[1]. 协同催化可以通过具有多功能基的单一手性催化剂分子(多

功能催化)或者两种或多种不同类型的催化剂组合来实现(其中至少具有一种手性催化剂)^[2], 其最早的研究或许可追溯到1912年, Bredig等^[3a]用天然金鸡纳碱奎尼定来尝试氢氰酸对苯甲醛的加成反应, 尽管这类叔胺-氢

* Corresponding authors. E-mail: fzhou@chem.ecnu.edu.cn; hhwu@chem.ecnu.edu.cn; jzhou@chem.ecnu.edu.cn

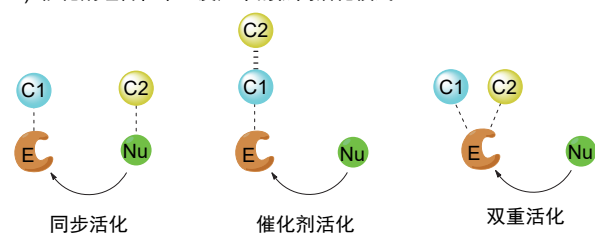
Received September 13, 2022; revised October 16, 2022; published online October 17, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871090, 21971067) and the Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (No. 20JC1416900).

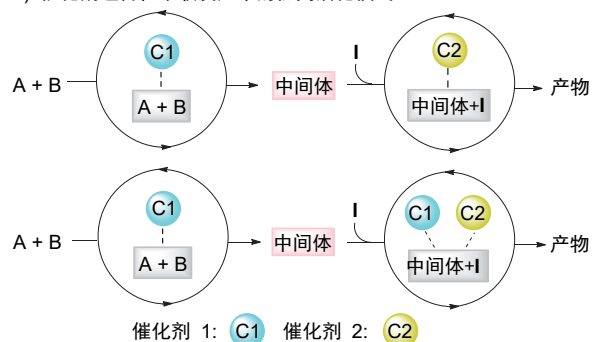
国家自然科学基金(Nos. 21871090, 21971067)和上海市科技创新行动计划(No. 20JC1416900)资助项目.

键给体双功能协同催化的模型直到 1981 年 Wynberg 等^[3b]才提出. 随着不对称催化的三种策略(过渡金属催化^[4]、酶催化^[5]和有机催化^[6])的迅速发展, 能实现协同催化的催化剂组合或者多功能催化剂均得到了前所未有的发展. 其中, 催化剂组合的方式因可以模块化组合不同催化剂来发展不对称催化反应得到广泛研究, 其独特优势包括以下几点. 第一、催化剂组合灵活多变, 方便可调. 协同催化既可利用同一种类的催化方式, 如不同金属、不同有机小分子或者酶来实现, 也可利用不同种类的催化方式如金属与有机催化来实现; 第二、手性控制可以由其中一个催化剂来负责, 也可以由两个或多个催化剂来协同完成, 这样可通过利用催化剂的非对映异构组合来调控反应非对映和对映选择性, 实现立体发散性合成^[7]; 第三、由于不同催化剂能活化的底物不同, 利用催化剂组合来发展不对称催化的串联反应, 能运用更多的起始原料和反应类型来实现从简单原料构建复杂分子.

A) 催化剂组合在单一反应中的协同活化模式



B) 催化剂组合在串联反应中的协同活化模式



图式 1 催化剂组合实现的协同催化

Scheme 1 Multiple catalysts realized cooperative catalysis

催化剂组合在单一反应中可以实现三种主要的协同活化方式, 如 Scheme 1A 所示^[2]: 两个催化剂可以分别活化反应的两个组分(同步活化^[8]), 或通过相互作用形成更好的催化物种来活化某一反应组分(催化剂活化^[9]), 以及同时活化一个反应组分(双重活化^[10]). 这三种协同活化模式与使用单一的催化剂相比, 通常可以有效地降低反应能垒, 组织更有利的反应过渡态来实现更好的选择性. 而在串联反应中, 不同催化剂既可各自单独催化某一步反应来完成串联合成, 也可在某一步转化中来协作完成各自单独不能完成的转化(Scheme 1B).

金属&有机催化是模块化组合不同催化剂来实现协同效应发展新型不对称催化反应中最受关注的范畴^[8a,11]. 2001 年, 龚流柱和宓爱巧以及 Takemoto 等^[12]结合手性相转移催化和非手性钯催化来研究不对称烯丙基取代反应, 揭开了研究金属和有机小分子协同催化的序幕. 自此, 组合金属与手性胺^[13]、手性布朗斯特酸^[14]和手性卡宾^[15]等来开发挑战性的不对称催化新反应得到了广泛研究, 并带动了多种催化剂促进的不对称串联反应的研究热潮^[16]. 我国化学家引领了这一领域的发展. 早期的代表性例子包括胡文浩和龚流柱等^[17]利用手性磷酸催化与铈催化实现了基于重氮化合物的多组分串联反应, 游书力等^[18]结合手性磷酸催化与钨催化发展了串联烯烃复分解/分子内傅克烷基化反应, 龚流柱小组^[19a]和支志明小组^[19b]分别报道了利用手性磷酸和金催化实现的串联炔烃氢胺化反应/还原胺化反应等. 周剑等^[20]还结合非手性酸、钯催化和手性双功能叔胺催化, 首次实现了三种不同催化剂依次促进的不对称串联反应.

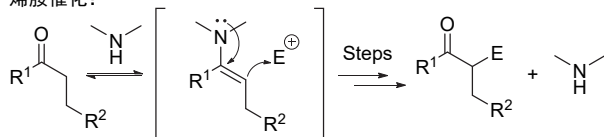
在众多的有机小分子催化剂中, 手性胺催化占据了举足轻重的地位. 手性胺不仅可以方便获得、易于合成与修饰、储藏和使用方便、不需要严格的无水无氧操作, 更重要的是具有丰富的催化模式. 手性胺的主要催化模式如 Scheme 2a 所示, 手性伯胺和仲胺可以通过烯胺活化的模式来增强羰基 α 位的亲核能力与不同亲电试剂发生反应^[21], 也可以通过亚胺活化^[22]的方式增加 α,β -不饱和化合物的亲电性来发生共轭加成或环加成反应. 对发展现代不对称烯胺和亚胺催化做出重要贡献的 List^[6a]和 MacMillan^[6b]教授也因此获得了 2021 年的诺贝尔化学奖. 此外, 手性胺还可以通过攫氢活化的方式, 活化亚甲基和次甲基化合物来发生不对称催化反应, 或者通过脱硅活化的方式来活化三甲基硅亲核试剂发生不对称催化反应. 需注意的是, 虽然攫氢活化和脱硅活化主要是用手性三级胺实现, 但手性仲胺也可能通过这两类活化方式来催化反应.

另一方面, 作为元素周期表第六周期第一副族的金元素, 其单质的惰性误导人们忽视对一价金催化性能的研究^[23]. 直到 1998 年, Tales 小组^[24]发现可通过配体及其阴离子方便调节 Au(I) 的性能, 研究金催化才形成热潮. 人们逐渐意识到金因具有较强的电负性以及较大的原子半径, 且其价电子 s 或 p 轨道的相对收缩性使其 LUMO 轨道能量相对较低, 因此一价金可作为优秀的软 Lewis 酸来活化烯烃、炔烃以及分解重氮化合物形成金卡宾来进行丰富的转化(Scheme 2b). 此外, 一价金能形成对水以及空气不敏感且化学稳定性好的配合物^[25], 催化效率高和官能团兼容性好. 这些特点, 使得其在天

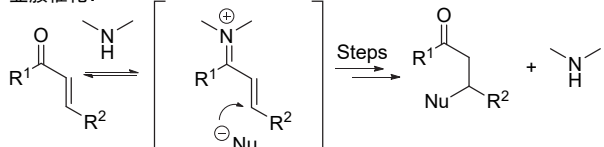
然产物或复杂有机分子合成中得到广泛应用^[26].

a) 有机胺催化模式:

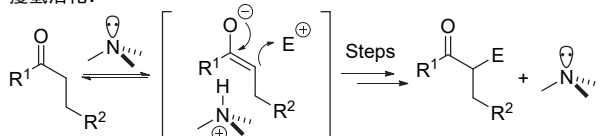
烯胺催化:



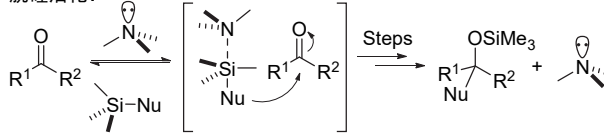
亚胺催化:



攫氢活化:

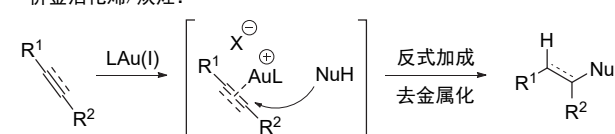


脱硅活化:

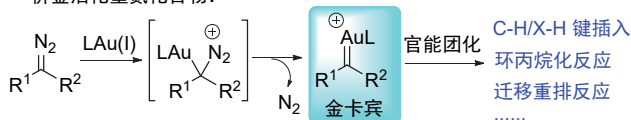


b) 一价金催化模式:

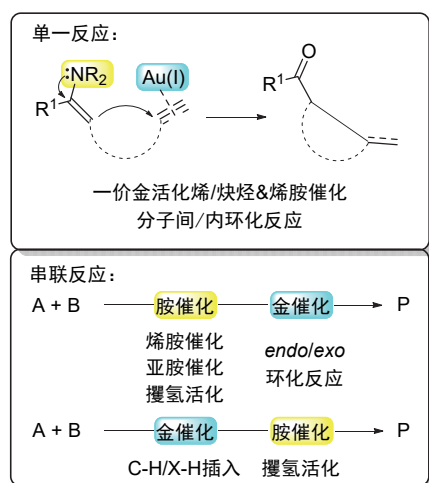
一价金活化烯/炔烃:



一价金活化重氮化合物:



c) 有机胺/一价金协同催化模式:



图式 2 有机胺&金协同催化

Scheme 2 Cooperative amine & Au catalysis

鉴于手性胺催化和金催化的特点以及所能活化的

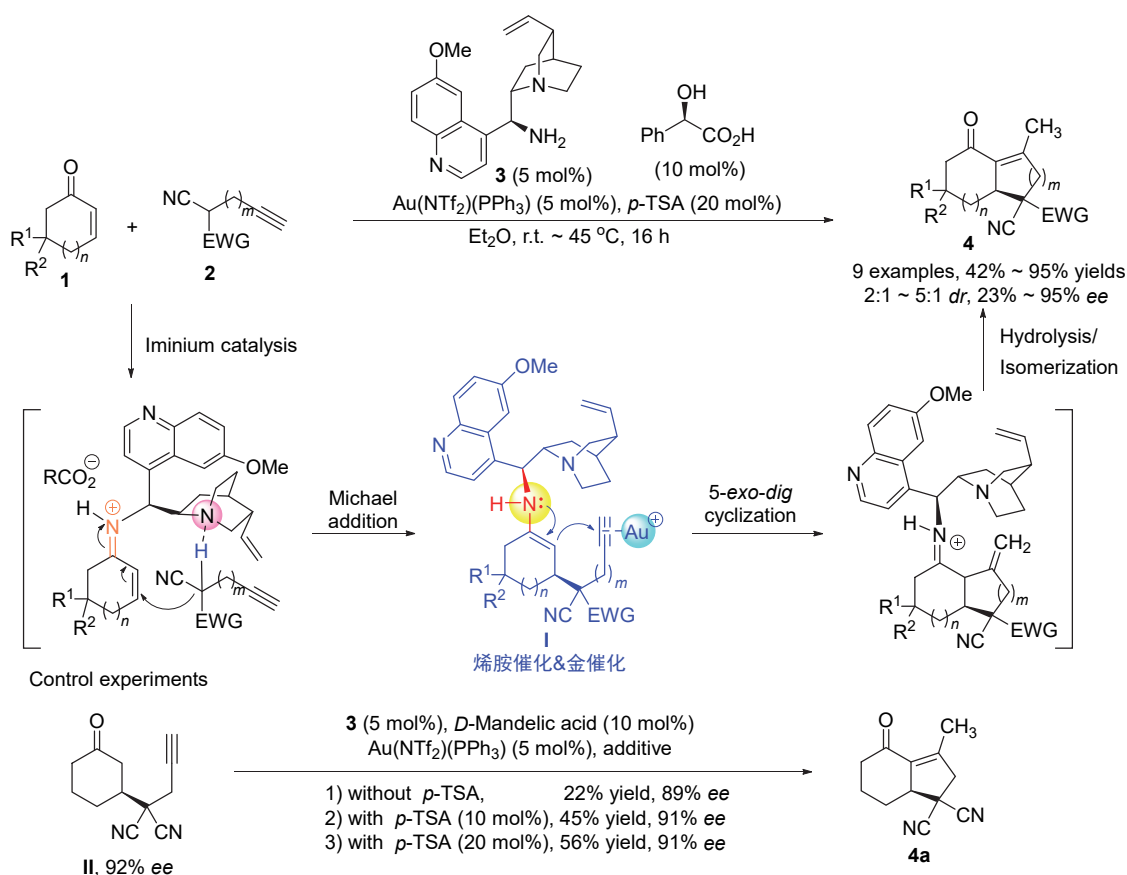
反应底物范围, 把两者结合起来发展新的不对称催化反应受到相应关注^[27]. 这是因为手性胺催化剂不仅可以通通过烯胺催化或者亚胺催化醛酮化合物生成烯胺中间体, 还可以通过攫氢活化活泼亚甲基或次甲基产生烯醇中间体. 以上现场产生的不同类型碳亲核试剂可以与金活化的烯烃或者炔烃发生官能团化反应. 此外金分解重氮化合物发生碳氢/杂氢键插入反应后产生活泼次甲基化合物被也可以被手性胺攫氢化, 进而与不同亲电试剂发生不对称加成反应(Scheme 2c).

催化剂的兼容性问题^[1a,28]是发展多种催化剂促进的不对称反应需要解决的一个关键问题. 尽管一价金是软 Lewis 酸而胺是硬碱, 根据软硬酸碱理论二者的相互作用似乎并不强, 但确有文献报道有机催化剂中氮或硫元素的存在会导致一价金失活^[29], 因此发展金/手性胺协同催化, 同样需要防止胺与金的相互作用导致催化剂失活. 一种常用手段是通过加入适量 Brønsted 酸来屏蔽胺. 事实上, 手性伯(仲)胺实现的烯胺或亚胺催化往往需要适当的酸助催化剂, 客观上也起到了削弱胺与金相互作用的效果. 其次, 一价金的高催化效率使得很多转化仅需 1~2 mol% 的用量, 在串联反应产生中间体再进行手性胺催化转化时, 无需担心少量金的存在对胺催化的影响, 因此手性胺的用量往往在 10 mol% 左右. 另外, 在发展多种催化剂实现的串联反应时, 一个还需要考虑的问题是不同催化剂对底物的活化是否按照反应设计的次序进行. 由于手性胺活化的底物是醛、酮或活泼亚(次)甲基化合物, 与一价金活化的炔烃、烯烃或者重氮类化合物差别甚大, 因此这一问题不难解决. 另外, 还可以通过分批加料的方式来加以克服.

1 一价金/伯胺催化剂协同催化反应研究

手性有机伯胺催化剂的碱性弱于仲胺和叔胺催化剂, 因此多利用其扮演烯胺和亚胺催化剂来活化醛酮类底物, 特别是氮上只有一个取代基, 空间位阻显著小于仲胺, 更易与大位阻醛或者酮反应生成亚胺, 因此能较好地通过形成烯胺的方式来活化具有 α -氢的醛酮, 增加其亲核能力, 或者通过形成亚胺的方式来增加共轭烯酮 β 位的亲电性. 早期利用金鸡纳碱衍生的手性伯胺结合一价金来实现的串联反应, 很好地展示了这类协同催化的作用模式.

2010 年, Jørgensen 等结合手性伯胺催化与金催化, 实现了基于环状烯酮的不对称共轭加成/环化串联反应来构建手性并环化合物(Scheme 3). 金鸡纳碱衍生的手性伯胺 **3** 首先通过亚胺催化的 Michael 加成生成手性烯胺中间体 **I**, 其炔基被金活化后与烯胺发生分子内 5-exo-dig 环化形成并环, 再通过水解和双键异构化, 以



图式 3 不对称 Michael 加成/5-*exo-dig* 环化反应合成双环烯酮衍生物

Scheme 3 Enantioselective Michael addition/5-*exo-dig* cyclization to bicyclic enones

中等到优秀的收率以及 *ee* 值得到并环烯酮衍生物 **4**^[30]。

这是一个手性胺/金协同催化的串联反应，同时其关键的环化反应一步又通过金和伯胺协同催化实现，很好地展示了多种催化剂在发展不对称催化的串联反应中的独特优势。在该反应中，由于金鸡纳碱伯胺具有叔胺等多个氮原子，因此需加入其 4 倍量的 *p*-TSA 来防止金与胺的相互作用导致催化剂失活，使得一价金能够实现催化循环。

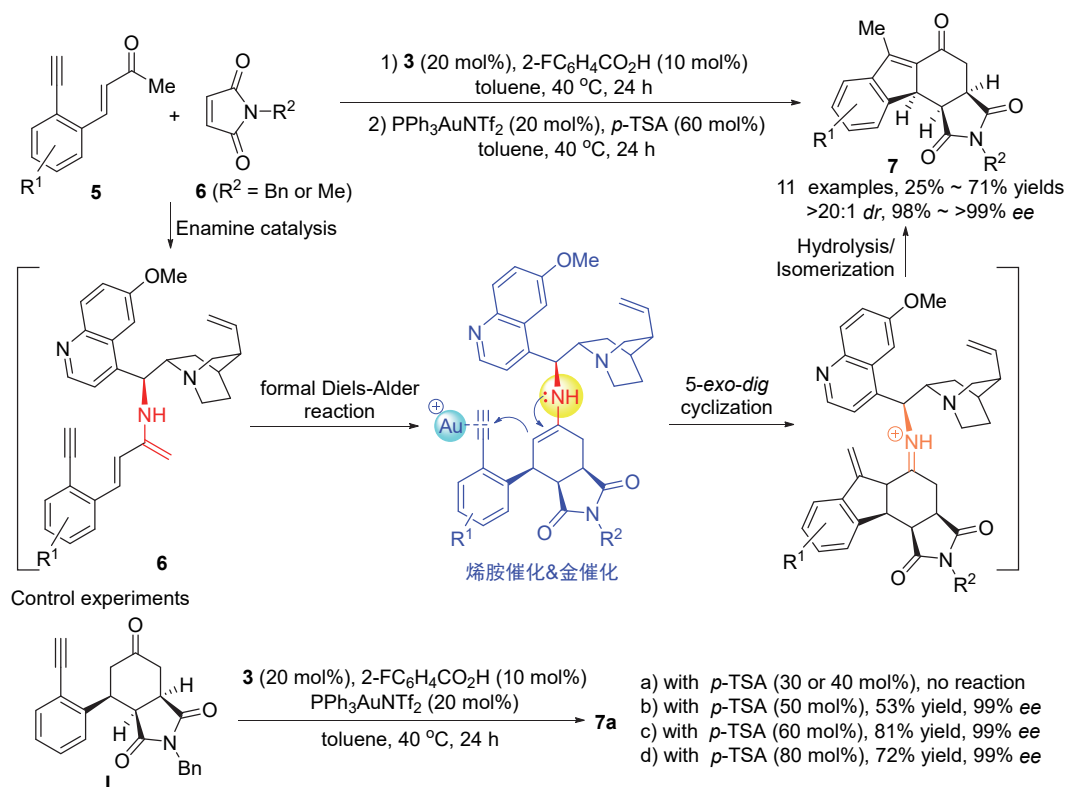
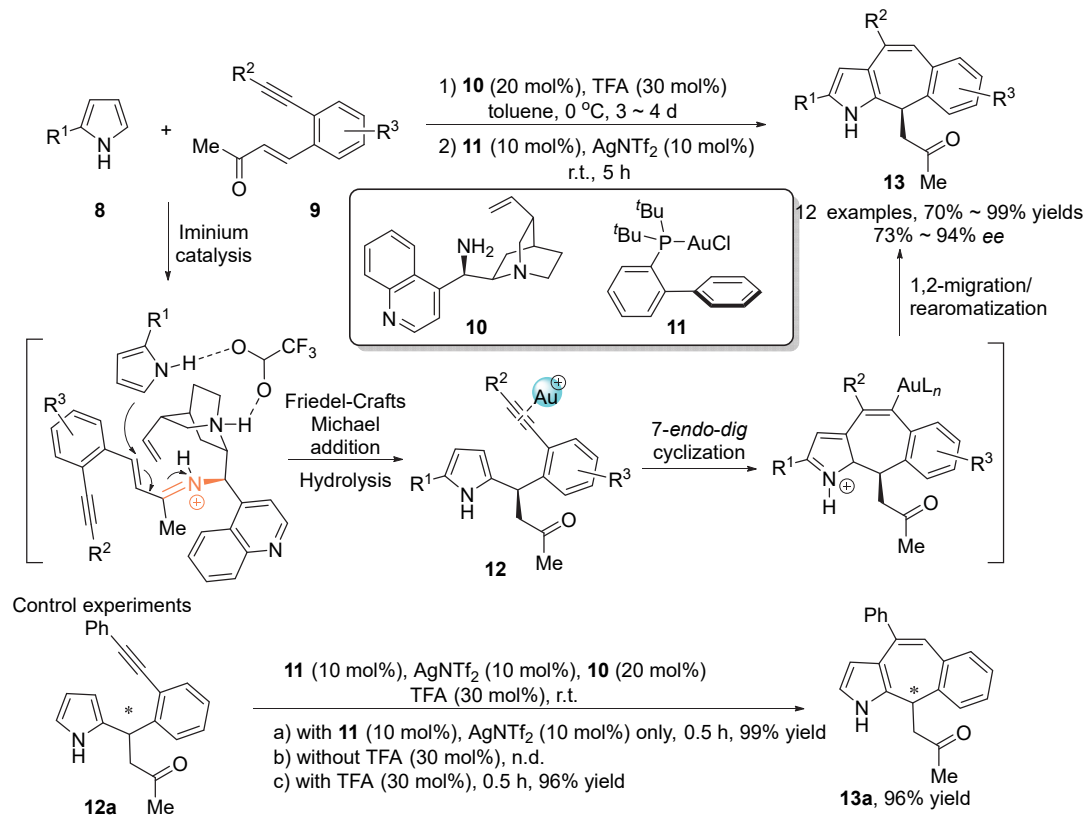
2014 年，吴祥等^[31]同样采用手性伯胺与金协同催化的策略，从芳基烯炔出发，构建了广泛存在于天然产物中的[6,5,6]并环骨架衍生物。金鸡纳碱衍生的手性伯胺催化剂 **3** 通过烯胺催化的方式活化烯炔 **5**，发生形式 Diels-Alder 反应，金催化剂作为 π 酸活化环化中间体中的炔基发生分子内 5-*exo-dig* 环化，再经水解/双键异构，以中等的产率以及优秀的 *ee* 值得到热力学上更稳定的含 *endo*-双键的[6,5,6]并环骨架衍生物 **7** (Scheme 4)。对于烯炔类底物芳环上有强供电子基团时，尽管反应可以保持优秀的对映选择性，但收率显著降低。同样为了抑制手性伯胺催化剂中的碱性基团对金催化剂的毒化作用，需要加入其 3 倍量的 *p*-TSA。

金/胺协同催化策略还可以用于单一有机催化较难

实现的中环化合物的构建。2014 年，Enders 等^[32]在前期发展咪唑参与的不对称 Friedel-Crafts 反应基础上^[33]，利用手性伯胺与金协同催化，对吡咯 2,3-位双官能团化反应进行了研究，实现了含七元环的手性吡咯衍生物的高对映选择性合成。金鸡纳碱衍生的手性伯胺 **10** 通过亚胺催化活化 α,β -不饱和酮 **9** 与吡咯 **8** 发生 Friedel-Crafts 类型的 Michael 反应；金催化剂作为 π 酸活化所得中间体 **12** 中的炔基，发生分子内的 7-*endo-dig* 环化，再经 1,2-迁移/去芳构化，以良好到优秀的产率以及 *ee* 值到 **13** (Scheme 5)。三氟乙酸不仅可以通过氢键作用增强不对称 Michael 反应的活性及对映选择性控制，还能够抑制手性伯胺催化剂中的碱性基团对金催化剂的毒化作用，进而保证反应顺利进行。

2 一价金/仲胺催化剂协同催化反应研究

除手性伯胺催化剂外，脯氨酸等衍生的手性仲胺催化剂也可以通过烯胺或亚胺催化来活化羰基化合物。虽然两者的活化策略相同，但仲胺和伯胺催化各有特点，在实现高对映选择性的反应中可以互为补充。相较于手性伯胺，手性仲胺具有更大的位阻，有利于形成好的手性环境，控制反应的立体选择性，在醛类化合物参与的

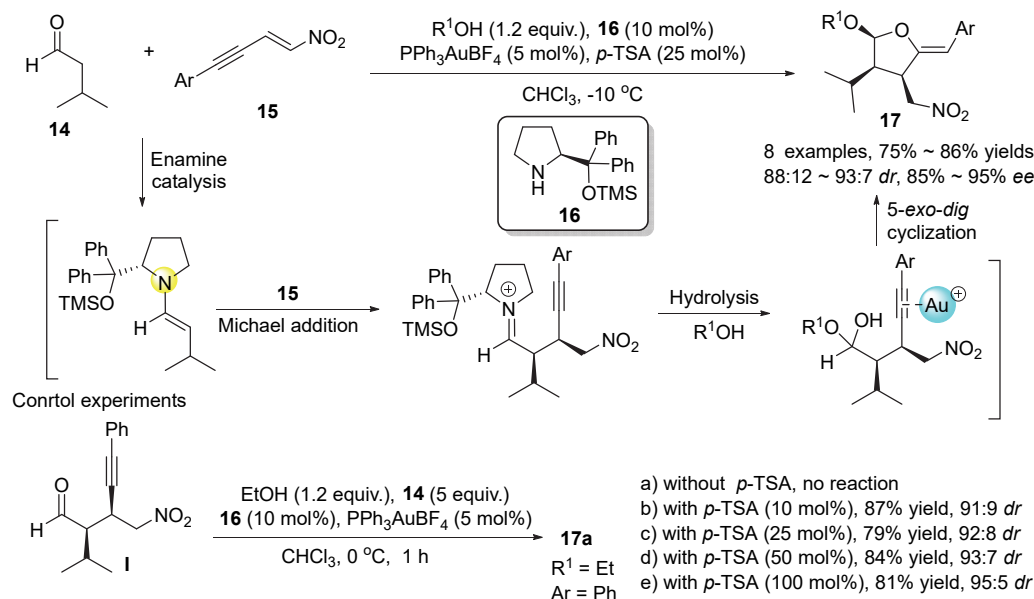
图式 4 不对称 Diels-Alder/5-*exo-dig* 串联反应合成并环烯酮衍生物Scheme 4 Enantioselective Diels-Alder/5-*exo-dig* cyclization reaction to [6,5,6]-carbocyclic enones图式 5 不对称 Diels-Alder/7-*endo-dig* 串联反应合成多环吡咯衍生物Scheme 5 Enantioselective Diels-Alder/7-*endo-dig* cyclization reaction to annulated pyrroles.

反应中表现优秀. 利用手性仲胺活化醛类化合物, 结合金催化来发展新反应, 构建结构新颖的手性复杂化合物的研究近年来取得了显著进展.

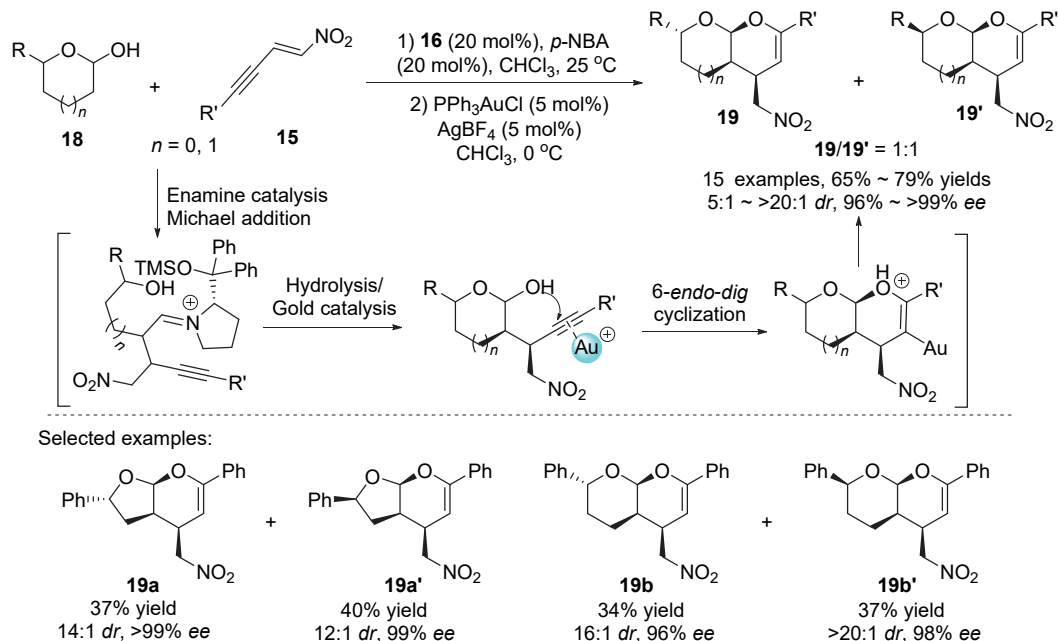
2009 年, Kraus 与 Alexakis 等^[34]基于手性仲胺/金协同催化, 实现了烷基醛与硝基烯炔的不对称 Michael 加成/5-*exo-dig* 环化串联反应, 构建了一系列手性四氢呋喃类衍生物. *L*-脯氨酸衍生的手性仲胺 **16** 通过烯胺催化活化异戊醛 **14**, 与硝基烯炔 **15** 发生 Michael 加成. 随后经金作为 Lewis 酸催化的缩醛化, 作为 π 酸活化炔烃实

现的分子内 5-*exo-dig* 环化反应, 以良好的产率和优秀的非对映选择性合成了四取代手性四氢呋喃衍生物 **17** (Scheme 6). 研究发现 *p*-TSA 不仅对金催化循环至关重要, 其用量还会影响反应的非对映选择性.

鉴于具有并环结构的缩醛在天然产物和生物活性分子中的重要性, 2017 年刘延凯等^[35]利于手性仲胺/金协同催化, 对外消旋环状半缩醛与硝基烯炔的不对称 Michael 加成/6-*endo-dig* 环化串联反应进行了研究 (Scheme 7). 首先手性仲胺 **16** 通过烯胺催化的方式活化



图式 6 不对称 Michael 加成/5-*exo-dig* 环化串联反应合成手性四氢呋喃衍生物
Scheme 6 Enantioselective Michael addition/5-*exo-dig* cyclization to tetrahydrofuran



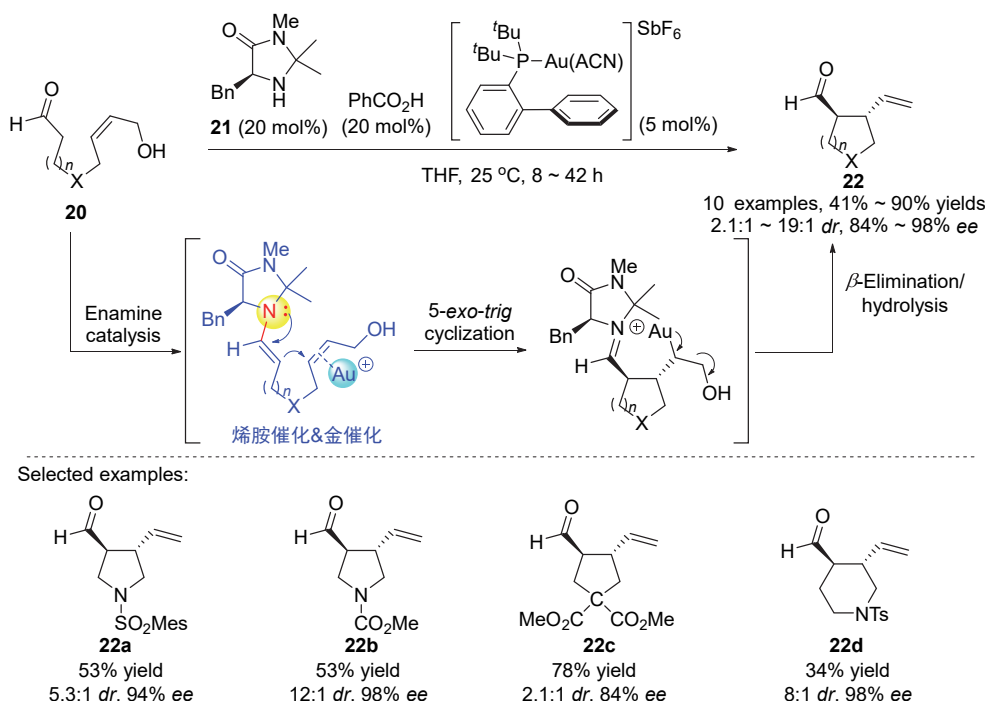
图式 7 不对称 Michael 加成/6-*endo-dig* 环化串联反应合成双环缩醛
Scheme 7 Enantioselective Michael addition/6-*endo-dig* cyclization to bicyclic *O,O*-acetals.

半缩醛 **18** 与硝基烯炔 **15** 发生 Michael 加成, 随后经金催化的缩醛化和分子内环化反应, 最终能够以 65%~79% 的产率和 5:1~>20:1 的 *dr* 值以及 96%~>99% 的 *ee* 值得到具有 [5,6] 或 [6,6] 并环结构的手性缩醛 **19** 的两个差向异构体。不同于 Alexakis 与 Krause 等所报道的金催化的 5-*exo-dig* 环化, 可能由于并环结构的影响, 该反应经历了 6-*endo-dig* 过程, 使得手性六元缩醛的构建成为可能。

利用烯胺催化与金催化的协同作用来发展醛的不对称 α -烯丙基化反应, 同样得到了研究。2012 年, Bandini 等^[36]利用手性仲胺/金协同催化实现了醛的分子内

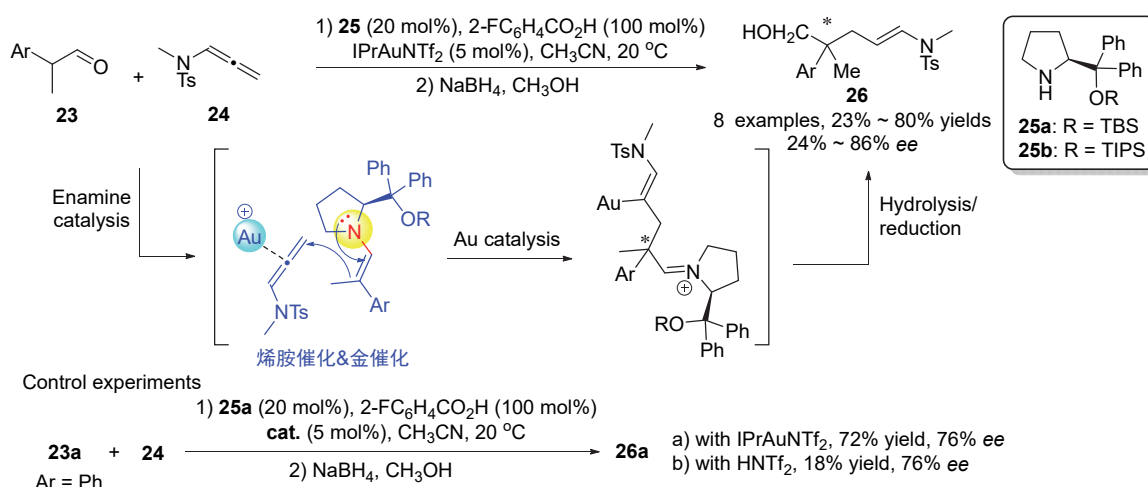
α -烯丙基烷基化反应。MacMillan 手性仲胺催化剂 **21** 与烷基醛 **20** 形成烯胺中间体, 然后与金催化剂活化的烯基发生经外层机理的分子内反式碳-金化反应, 随后经反式的 β -羟基消除以及亚胺水解, 以中等到优秀的产率和优秀的 *ee* 值合成了含乙烯基取代的手性环状醛类化合物 **22** (Scheme 8)。考虑到反应过渡态中空间位阻的影响, 作者认为该反应可能主要经历 *syn/syn* S_N2' 的过程。

2016 年 González 等^[37]基于相似的催化策略对醛的分子间不对称 α -烯丙基烷基化反应进行了研究 (Scheme 9)。利用手性仲胺催化剂 **25** 活化 α -支链烷基醛 **23** 形成烯胺, 然后金催化剂作为 π 酸活化联烯胺衍生物 **24** 发生



图式 8 不对称 α -烯丙基烷基化反应合成环状醛类衍生物

Scheme 8 Enantioselective α -allylic alkylation reaction to cyclic aldehyde



图式 9 α -支链醛参与的不对称分子间 α -烯丙基烷基化反应

Scheme 9 Enantioselective intermolecular α -allylic alkylation of α -branched aldehyde

分子间的加成反应, 随后经水解得到含有季碳手性中心的手性醛衍生物 **26**. 布朗斯特酸不仅可以促进烯胺的形成, 同时有利于两种催化剂的再生循环. 手性仲胺催化剂 **25** 中引入大位阻硅基(TIPS), 有利于反应的对映选择性控制, 但收率普遍较低, 仍然有很大的提升空间.

手性仲胺不仅可以通过烯胺催化来活化可烯醇化的醛, 还可以通过亚胺催化来实现共轭烯醛 β 位的官能团化, 在此基础上结合金催化发展不对称新反应. 2010 年, Jørgensen 等^[38]采用手性仲胺与金协同催化的策略, 通过不对称 Michael 加成/5-*exo-dig* 环化串联反应, 实现了手性环戊烯甲醛类化合物的合成. *L*-脯氨酸衍生的仲胺 **29** 首先通过亚胺催化的方式活化共轭烯醛 **27** 与炔基取代丙二腈发生 Michael 加成, 随后金催化剂作为 π 酸活化所得中间体中的炔基发生分子内的 5-*exo-dig* 环化, 最后通过水解/异构, 以 50%~89% 的产率和 85%~95% 的 *ee* 值获得了双氰基取代的手性环戊烯甲醛衍生物 **30** (Scheme 10). 所得手性产物具有很高的合成价值, 例如从手性环戊烯甲醛 **30c** 出发, 能以两步反应实现 fusicoccane 二萜类似物关键中间体 **31** 的不对称合成.

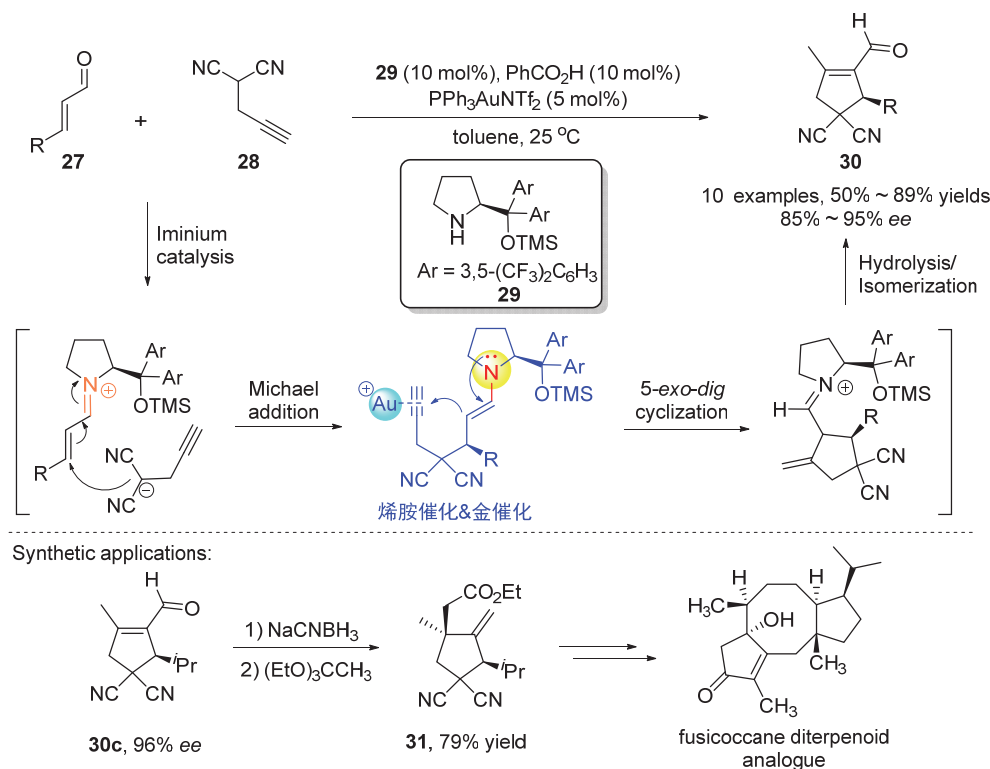
γ,γ -双取代丁烯酸内酯结构单元广泛存在于天然产物和生物活性分子中. 2021 年王卫等^[39]利用手性仲胺和金(或银)协同催化, 对取代炔丙酸与烯醛的不对称 5-*endo-dig* 环化/Michael 加成串联反应进行了研究, 实

现了手性 γ,γ -双取代丁烯酸内酯的高立体选择性合成 (Scheme 11). 手性仲胺 **16** 不仅可以作为碱协助金属 Lewis 酸催化炔丙酸的环化反应, 原位生成取代呋喃酮中间体 **34**; 还可以通过亚胺催化的方式活化烯醛 **27a**, 进而与呋喃酮中间体 **34** 发生 Michael 加成得到手性丁烯酸内酯类化合物 **35**. 对于烷基取代的炔丙酸, $\text{Ph}_3\text{P-AuOTf}$ 显示出优越的催化活性, 在此基础上进一步发展了不对称环化/Michael/aldol 加成三步串联反应, 实现了天然产物(一)-aromdendranediol 关键中间体 **37** 的不对称合成.

除了炔丙酸, 炔酰胺同样可以在金属催化下发生环化反应得到呋喃衍生物, 进而用于发展不对称串联反应. 2021 年, Moreau 等^[40]结合金催化的炔酰胺的环化反应和手性仲胺催化的醛参与的 Diels-Alder 反应, 实现了系列呋喃并四氢吡啶类化合物的高对映选择性合成. 首先在 $\text{Ph}_3\text{PAuPF}_6$ 催化下, 炔酰胺发生 5-*endo-dig* 环化得到呋喃类双烯中间体 **40**; 手性仲胺 **16** 与烷基醛 **39** 形成烯胺作为亲双烯体, 与双烯体 **40** 发生杂-Diels-Alder 反应, 最终以中等到优秀的产率和优秀的 *de* 值与 *ee* 值得到手性呋喃并四氢吡啶类化合物 **41** (Scheme 12).

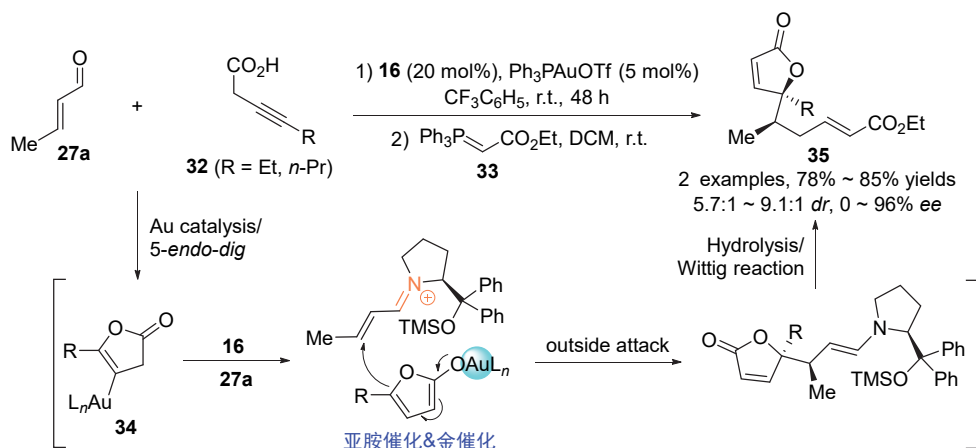
3 一价金/叔胺催化剂协同催化反应研究

在利用手性伯胺或仲胺结合金催化发展新型不对

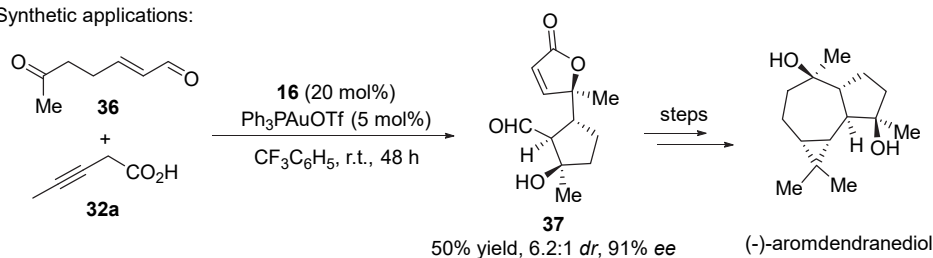


图式 10 不对称 Michael 加成/5-*exo-dig* 环化串联反应合成环戊烯醛

Scheme 10 Enantioselective Michael addition/5-*exo-dig* cyclization reaction to cyclopentene carbaldehydes

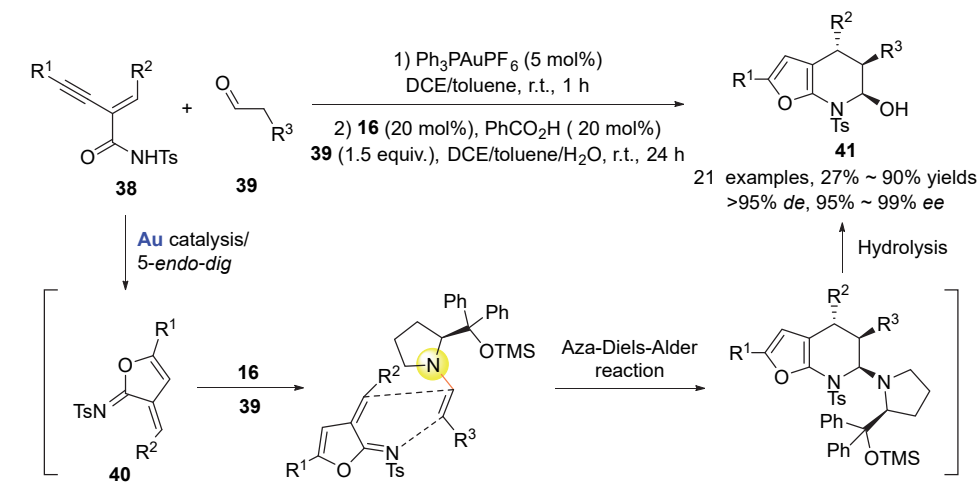


Synthetic applications:

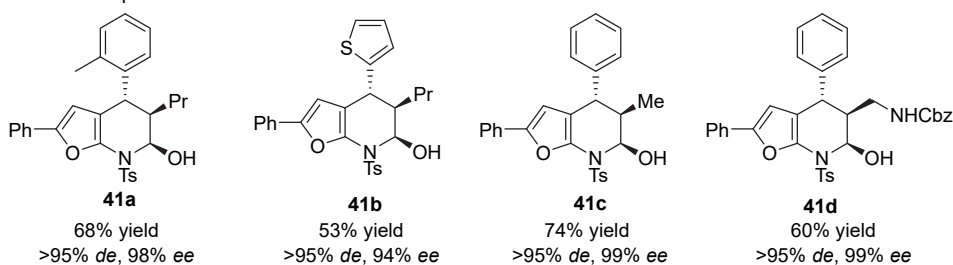


图式 11 不对称 Michael 加成/5-endo-dig 环化串联反应合成丁烯酸内酯

Scheme 11 Enantioselective Michael addition/5-endo-dig cyclization reaction to butenolides



Selected examples:



图式 12 不对称 Diels-Alder/5-endo-dig 环化反应合成呋喃并吡啶化合物

Scheme 12 Enantioselective Diels-Alder/5-endo-dig cyclization reaction to tetrahydrofuro[2,3-b]pyridines

称反应的同时, 手性叔胺与金协同催化的研究同样得到了关注. 不同于手性伯胺或仲胺可以形成烯胺或亚胺中间体对醛酮类化合物进行活化, 手性叔胺主要通过攫氢

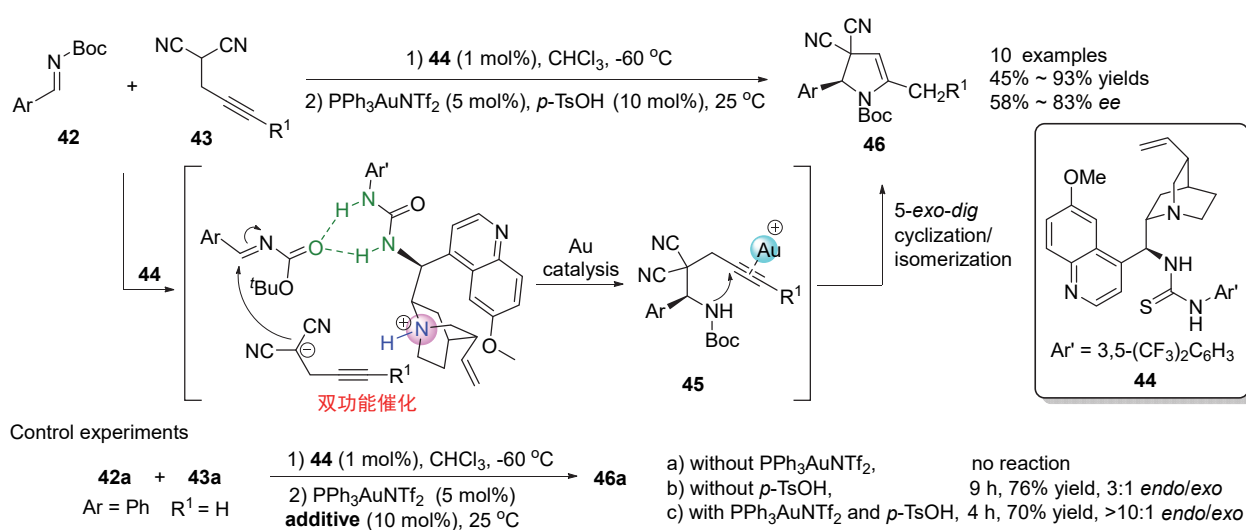
活化的方式来增强底物或中间体的亲核能力, 提高其反应活性. 此外, 手性叔胺可以与脲、硫脲、膦酰胺或四方酸酰胺等官能团组合成叔胺-氢键给体双功能催化剂,

在手性叔胺活化亲核试剂的同时,通过氢键给体来活化亲电试剂,进而将分子间反应分子内化,提高反应活性和立体选择性控制。近年来利用手性叔胺和金协同催化的不对称串联反应得到了显著的发展。

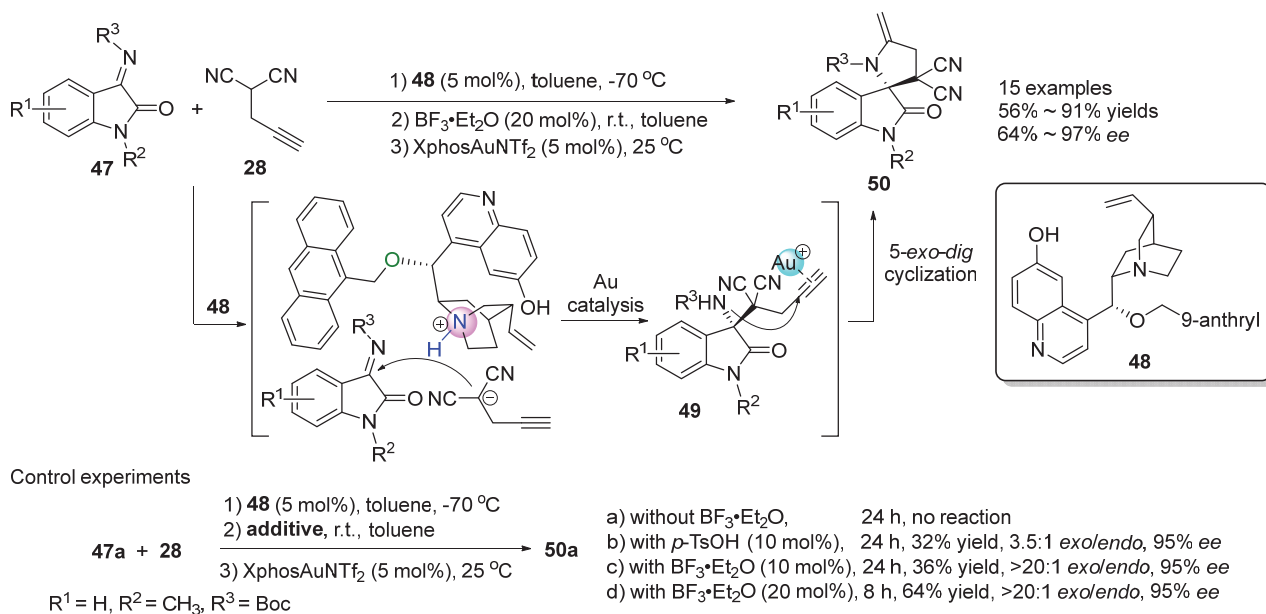
2010年, Jørgensen 等^[41]首次结合金催化和叔胺催化,从简单的醛亚胺和丙二腈类化合物出发,通过不对称 Mannich/氢胺化串联反应实现了二氢吡咯衍生物的合成。首先在 1 mol% 金鸡纳碱衍生的手性叔胺-硫脲 **44** 的催化下, 炔丙基取代丙二腈 **43** 与醛亚胺 **42** 发生 Mannich 反应得到关键手性中间体 **45**, 其炔基被金活化后发生分子内 5-*exo-dig* 氢胺化反应, 随后经双键异构化, 以中等到良好的产率和对映选择性得到手性二氢吡

咯衍生物 **46** (Scheme 13)。金在分子内氢胺化中显示出较其他金属更优秀的催化活性。手性叔胺和金催化剂对彼此的催化活性有显著的抑制作用, 因此在手性叔胺催化的 Mannich 反应之后, 需加入其 10 倍量的 *p*-TSA 来避免其与金的相互作用, 从而使第二步金催化的氢胺化反应能够顺利进行。

随后, 中国科学院上海药物研究所蒋华良和柳红等^[42]发展了靛红亚胺的不对称 Mannich/氢胺化串联反应, 实现了具有四氢吡咯结构单元的手性螺环氧化吡咯的高立体选择性合成 (Scheme 14)。金鸡纳碱衍生的手性叔胺双功能催化剂 **48** 可以顺利地催化靛红亚胺 **47** 与丙二腈 **28** 的不对称 Mannich 反应得到手性中间体 **49**,



图式 13 不对称 Mannich/氢胺化反应合成二氢吡咯衍生物
Scheme 13 Enantioselective Mannich/hydroamination to dihydropyrrole



图式 14 不对称 Mannich/氢胺化串联反应合成螺环氧化吡咯衍生物
Scheme 14 Enantioselective Mannich/hydroamination reaction to spirocyclic oxindoles.

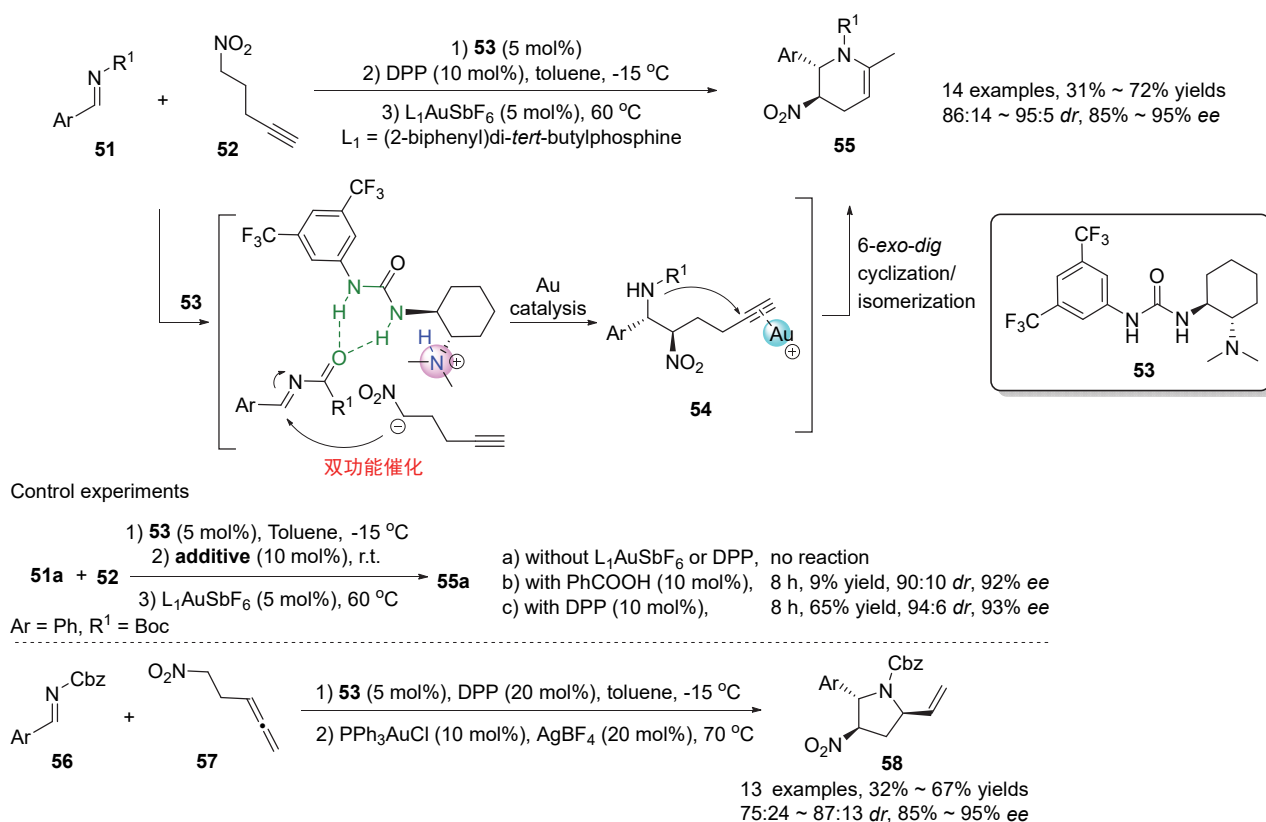
随后经过金催化的分子内 5-*exo-dig* 氢胺化反应, 能够以高达 91% 的收率和 97% *ee* 的对映选择性得到手性产物 **50**. 相较于布朗斯特酸, 三氟化硼乙醚作添加剂可以有效抑制手性叔胺对金催化活性的影响, 同时不会导致产物中双键的异构化, 对该反应的成功至关重要.

利用取代的硝基烷烃作为亲核试剂, 结合手性叔胺催化和金催化发展不对称串联反应同样得到了关注. 2012 年, Dixon 等对手性叔胺/金连续催化的硝基炔烃 **52** 与醛亚胺 **51** 与的不对称 *nitro*-Mannich/氢胺化串联反应进行了研究, 高立体选择性地构建了具有连续手性中心的四氢吡啶类化合物. 首先 Takemoto 手性叔胺-脲 **53** 催化硝基炔烃 **52** 与醛亚胺 **51** 的不对称 *nitro*-Michael 加成反应, 得到手性中间体 **54**, 之后加入手性叔胺 2 倍量的磷酸二苯酯(DPP)与其中的氮原子作用, 以保证后续金催化的分子内 6-*exo-dig* 氢胺化反应的顺利进行, 最后经过 *exo/endo* 烯烃异构化, 能够以最高 72% 的收率 95:5 的 *dr* 值以及 95% 的 *ee* 值得到手性四氢吡啶 **55** (Scheme 15)^[43].

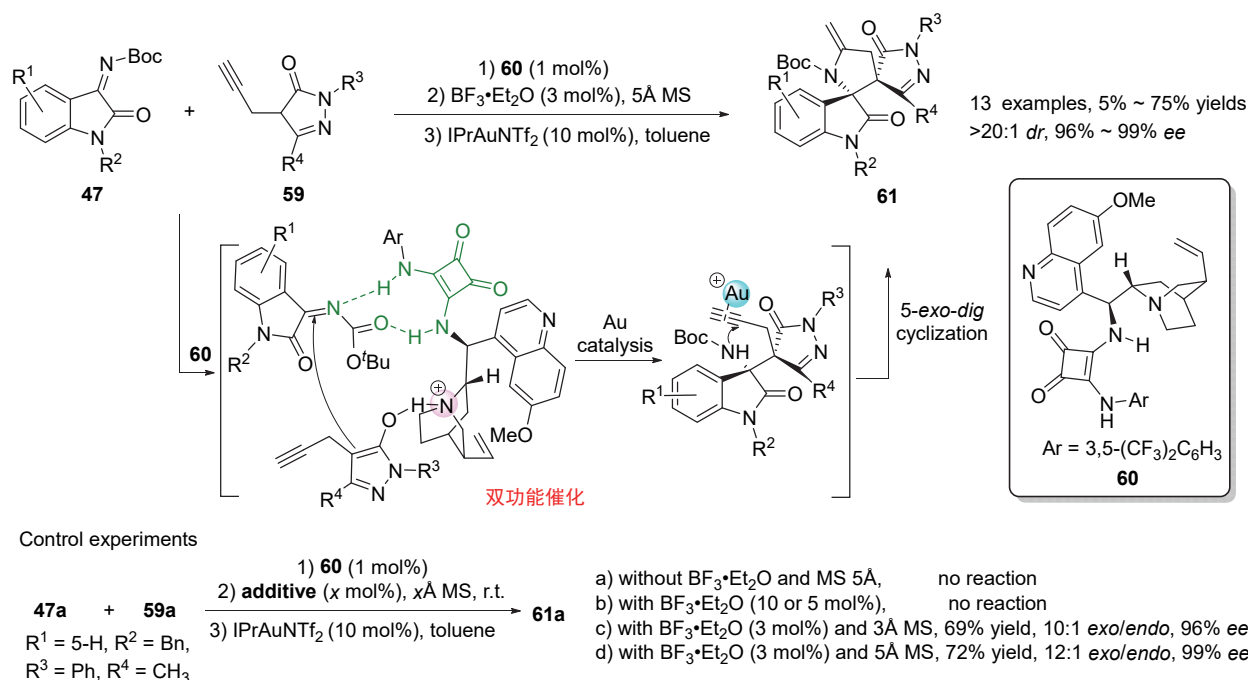
随后, 该课题组进一步利用相同催化体系对硝基烯炔 **57** 与醛亚胺 **56** 的不对称 *nitro*-Mannich/氢胺化串联反应进行了探索. 在 Takemoto 催化剂 **53** 和 $\text{Ph}_3\text{PAuBF}_4$ 的连续催化下, 能够以 32%~67% 的收率, 75:24~

87:13 的 *dr* 值和 85%~95% 的 *ee* 值得到具有三个手性中心的手性四氢吡咯类化合物 **58**. 同样地, 使用 DPP 作添加剂来抑制叔胺-脲双功能催化剂对金催化的影响, 是分子内氢胺化反应能顺利进行的关键(Scheme 15)^[44].

除了丙二腈或硝基烷烃等开链状碳亲核试剂, 使用炔基取代的环状碳亲核试剂发展手性叔胺/金连续催化的串联反应, 来构建手性螺环化合物同样得到了关注. 2021 年, Veselý 等^[45]利用炔丙基取代的吡啶啉酮作为亲核试剂, 发展了手性叔胺/金连续催化的不对称 Mannich/氢胺化串联反应, 高立体选择性地合成了具有吡咯烷、吡啶啉酮和氧化吲哚结构单元的双螺环化合物. 仅需 1 mol% 的 Rawal 手性双功能四方酸酰胺 **60** 就可以顺利地催化炔基吡啶啉酮 **59** 与靛红亚胺 **47** 的不对称 Mannich 反应, 取得优秀的对映和非对映选择性; 随后结合 IPrAuNTf_2 催化的分子内 5-*exo-dig* 氢胺化反应, 能够以最高 75% 的产率和 99% *ee* 的对映选择性得到具有连续季碳手性中心的手性双螺环氧化吲哚 **60** (Scheme 16). 适量三氟化硼乙醚作添加剂可以有效地抑制 Rawal 双功能催化剂中的氮原子对金催化剂的抑制作用; 同时添加分子筛可以避免反应体系中的水对产物中烯基的亲核加成副反应, 从而保证反应能取得的理想的收率和选择性.



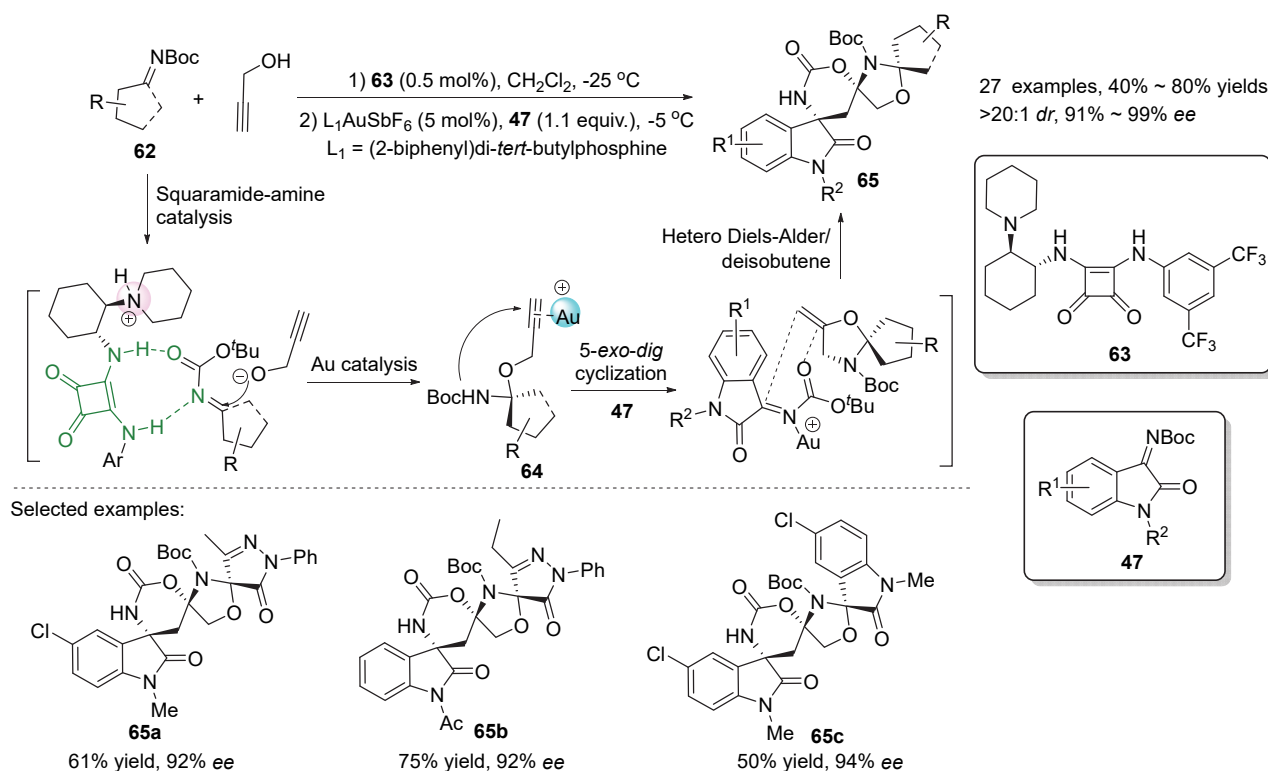
图式 15 不对称 Mannich/氢胺化串联反应合成四氢吡啶或四氢吡咯衍生物
Scheme 15 Enantioselective Mannich/hydroamination reaction to tetrahydropyridines or tetrahydropyrrole



图式 16 不对称 Mannich/氢胺化串联反应合成双螺环氧化吲哚衍生物
Scheme 16 Enantioselective Mannich/hydroamination reaction to bispirocyclic oxindoles

结合手性叔胺催化与金催化, 发展基于杂原子亲核试剂的不对称串联反应同样得到了研究. 2018 年, 刘龔、樊红军和李灿等^[46]利用手性叔胺/金连续催化, 发展了炔丙醇与酮亚胺的不对称亲核加成/氢胺化串联反应,

成功构建了含有三个杂季碳中心的手性三螺环化合物 (Scheme 17). 手性环己二胺衍生的四方酸酰胺 **63** 可以顺利催化炔丙醇与叔丁氧羰基(Boc)保护酮亚胺 **62** 的不对称亲核加成反应, 且催化剂用量可降低至 0.5 mol%.

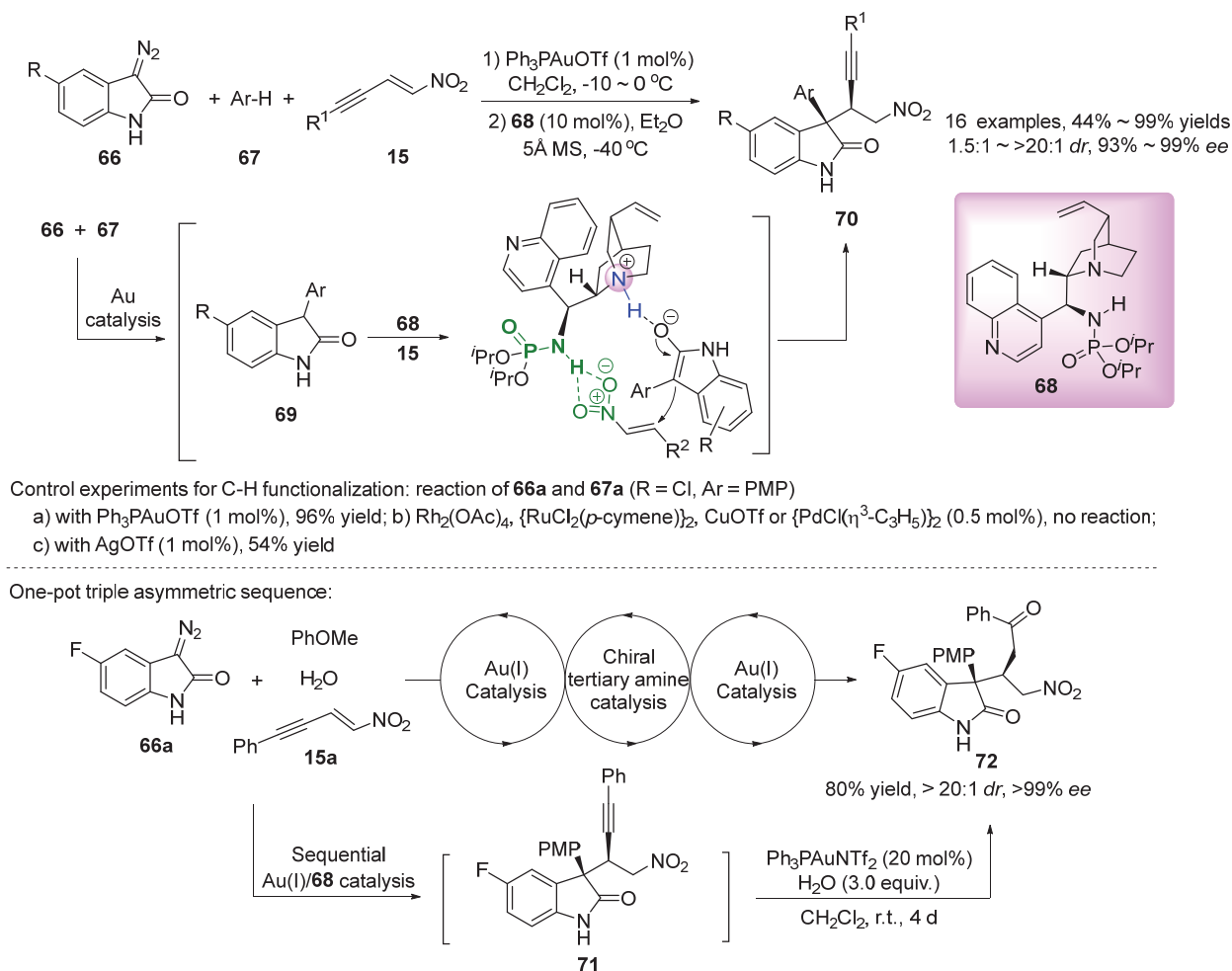


图式 17 不对称亲核加成/氢胺化串联反应合成三螺环氧化吲哚衍生物
Scheme 17 Enantioselective nucleophilic addition/hydroamination reaction to trispirocyclic oxindoles

所得手性 *N,O*-缩酮中间体 **64** 在 Echavarren 阳离子金盐的催化下发生后续 5-*exo-dig* 氢胺化反应, 现场产生的烯胺中间体作为亲双烯体进一步与金活化的 *N*-Boc 靛红亚胺发生杂-Diels-Alder 反应, 最终消除异丁基以 40%~80% 的产率和 91%~99% 的 *ee* 值获得手性三螺环氧化吲哚类化合物 **65**. 密度泛函理论(DFT)计算表明杂-Diels-Alder 反应经历协同催化过程, 金络合物与亚胺中氮原子配位对其进行活化, 从而促进反应进行.

从重氮试剂出发, 结合金属催化的卡宾形成与有机小分子催化的不对称反应来发展新型串联反应, 是目前研究热点之一^[47]. 由于重氮化合物是一类重要的软碱试剂^[48], 而一价金作为优秀的软 Lewis 酸能够有效地分解重氮化合物产生金属卡宾中间体. 早在 2005 年 Nolan, Díaz-Requejo 和 Pérez 等^[49]首次报道了 Au(I) 可以催化分解重氮化合物, 随后 2012 年 Briones 和 Davies 等^[50]实现了首例一价金分解重氮参与的不对称环丙烯化反应. 自此之后一价金催化分解重氮得到了大量卓有成效的研究, 相应地将手性胺催化和金催化结合起来发展新的不对称催化反应也受到了关注^[49-53].

2016 年, 周剑等^[51]结合金催化和有机叔胺催化实现了第一例不对称重氮氧化吲哚 **49** 参与的 C—H 键插入/Michael 加成串联反应, 实现了含有季碳手性中心氧化吲哚类化合物的高立体选择性合成(Scheme 18). 与其它金属催化剂相比, 1 mol% 用量的 Ph_3PAuOTf 就可以高效催化重氮氧化吲哚与芳烃的 C—H 键插入反应, 并且对后续手性叔胺催化的影响很小, 这一结果也得到了他们前期研究工作的支持^[20]. 课题组发展的金鸡纳碱衍生的膦酰胺双功能催化剂 **68** 可以顺利催化 C—H 键插入所得 3-芳基取代氧化吲哚中间体与硝基烯烃 **15** 的不对称 Michael 加成反应, 最终能够以 44%~99% 的产率, 1.5:1~>20:1 的 *dr* 值和 93%~99% 的 *ee* 值得到含有连续手性中心的手性氧化吲哚 **70**. 此外, 该课题组还将上述串联反应与金催化炔烃的水合反应相结合, 发展了 C—H 键插入/Michael 加成/炔烃水合三步串联反应. 由于次要的非对映异构体难以进行水合反应, 使得反应的非对映选择性进一步提高, 最终能以 80% 的产率, >20:1 的 *dr* 值和 >99% 的 *ee* 值得到手性氧化吲哚 **72**.



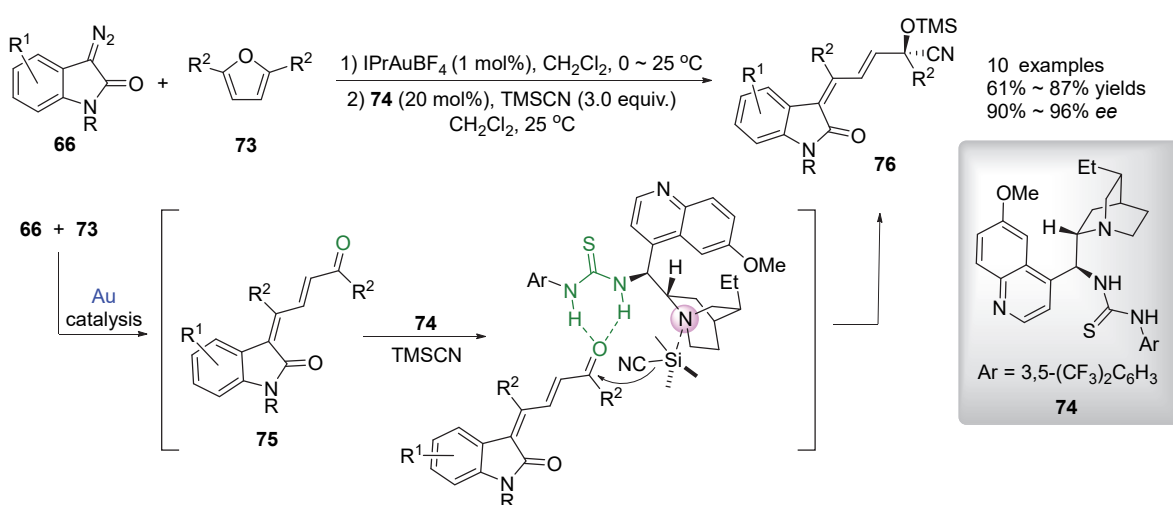
图式 18 碳氢键插入/Michael 加成串联反应合成氧化吲哚衍生物

Scheme 18 C—H insertion/Michael addition to chiral oxindole

同年, 他们以重氮氧化吲哚为原料, 进一步发展了形式烯基化/不对称硅氰化串联反应来构建广泛存在于天然产物中的手性 3-烯基氧化吲哚衍生物. 首先 IPrAuBF_4 催化重氮 **66** 与呋喃衍生物 **73** 发生碳氢键插入反应, 随后发生开环得到烯酮中间体 **75**, 在金鸡纳碱衍生的双功能硫脲催化剂 **74** 催化下发生不对称硅氰化反应, 以 61%~87% 的产率和 90%~96% 的 *ee* 值实现手性氧化吲哚衍生物 **76** 的合成 (Scheme 19)^[52]. 控制实验也表明金能够高效催化第一步碳氢键插入反应, 且残留的金催化剂对第二步手性叔胺催化的不对称硅氰化反应的影响可以忽略不计.

2018 年, 他们进一步利用重氮氧化吲哚发展了形

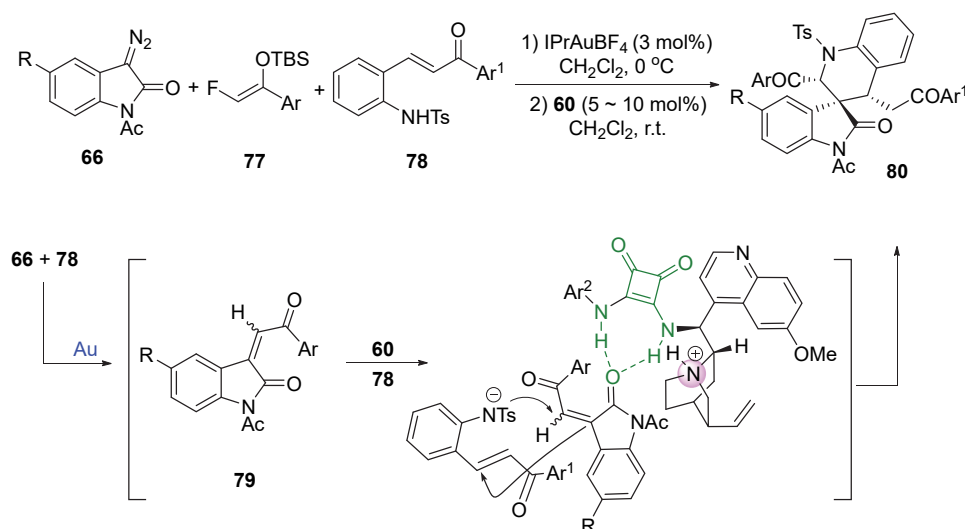
式烯基化/Michael/Michael 加成串联反应来构建螺环氧化吲哚衍生物. 首先 IPrAuBF_4 能够催化重氮氧化吲哚 **66** 与单氟烯醇硅醚的交叉偶联反应, 现场产生 *N*-酰基保护的 3-烯基氧化吲哚 **79** 在手性叔胺-四方酸酰胺 **60** 的催化下与邻氨基查尔酮 **78** 发生不对称 Michael/Michael 加成反应, 最高以 79% 的收率 >20:1 的 *dr* 值和 99% 的 *ee* 值得到手性螺环氧化吲哚 **80** (Scheme 20)^[53]. 该串联反应的关键一步是金首先分解重氮形成高活性的亲电性金卡宾, 与三取代氟代烯醇硅醚发生亲核加成反应, 进而催化剂解离并发生碳氮键断裂得到三取代烯炔^[54]. 该方法反应条件温和, 对于不同取代的重氮氧化吲哚和芳基重氮酯均能顺利地得到目标产物.



Control experiments (first step by metal catalysis): **66a**: R = H, R¹ = 5-Cl, R² = Me

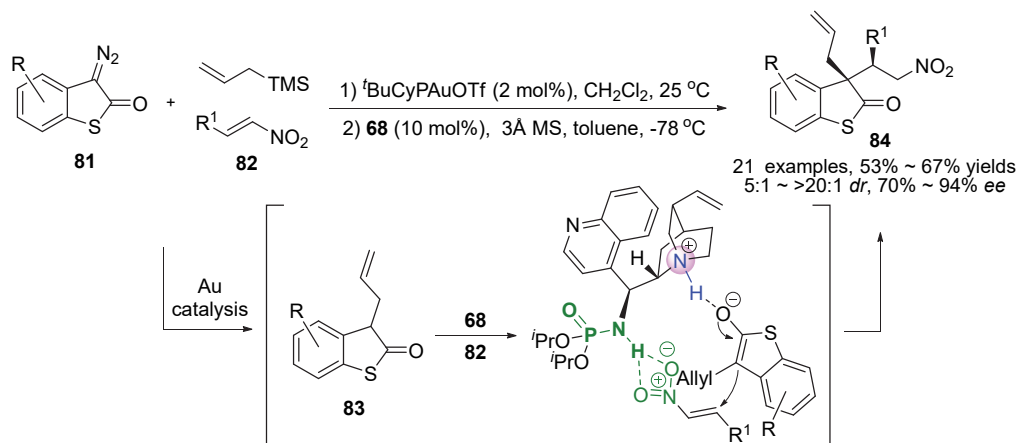
a) with Ph_3PAuOTf (1 mol%), 83% yield; b) with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (0.5 mol%) or $\{\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})\}_2$ (0.5 mol%), trace;
c) with $\{\text{PdCl}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\}_2$ (0.5 mol%) or $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{toluene}$ (0.5 mol%), no reaction; d) with AgOTf (1 mol%), no reaction

图式 19 烯酮形成/硅氰化串联反应合成氧化吲哚衍生物
Scheme 19 Enone-formation/cyanosilylation to chiral oxindoles

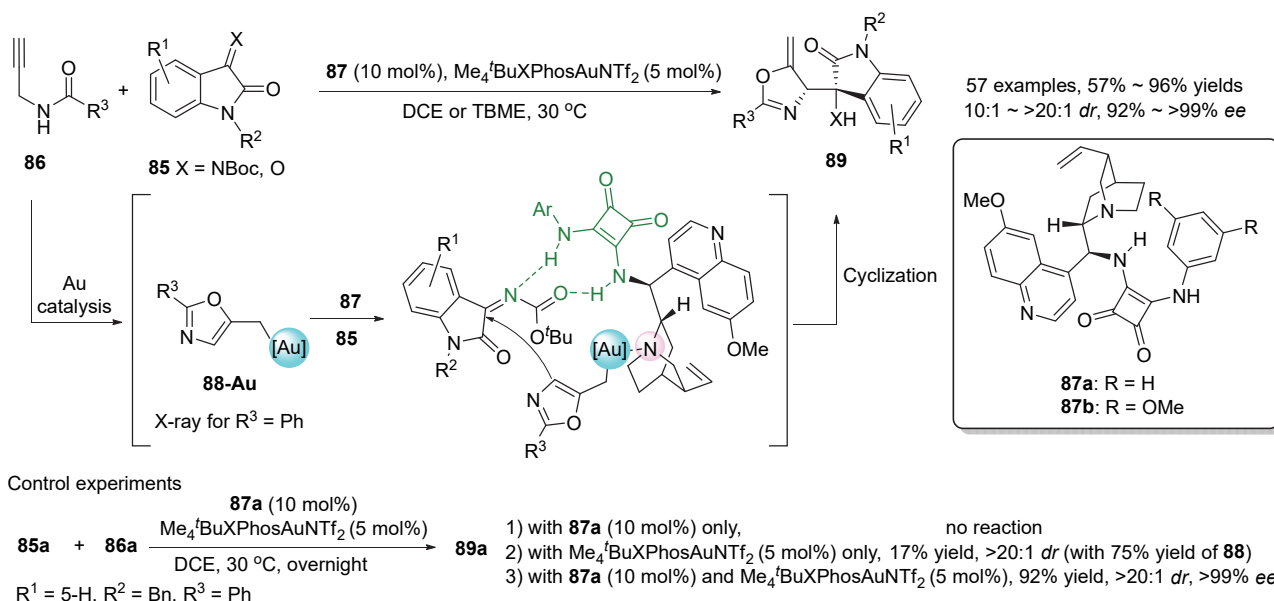


图式 20 烯基化/Michael/Michael 串联反应合成螺环氧化吲哚衍生物
Scheme 20 Alkenylation/Michael/Michael to chiral spirocyclic oxindoles

考虑到在如 Physostigmine 等药物分子的结构改造中将氧化吲哚的氮原子改为硫原子, 可以大大提高药物的安全性^[55]. 2021 年, 董素珍、吴海虹和周剑等^[56]结合金催化和叔胺催化发展了基于苯并噻吩酮重氮的形式烯丙基化/Michael 加成串联反应, 实现了手性苯并噻吩酮类衍生物的合成, 并用于生物活性的研究. 首先在 $t\text{BuCyPAuOTf}$ 的催化下, 苯并噻吩酮类重氮 **81** 与烯丙基三甲基硅烷发生环丙烷化反应, 随后在金催化剂现场水解产生的布朗斯特酸催化下, 发生环丙烷开环得到 3-烯丙基取代中间体 **83**, 在鸡纳碱衍生的膦酰胺双功能催化剂 **68** 催化下与硝基烯烃发生 Michael 加成反应, 以 53%~67% 的产率 5:1~>20:1 的 *dr* 值和 70%~94% 的 *ee* 值得到了含有连续手性中心的苯并噻吩酮类衍生物 **84** (Scheme 21).



图式 21 形式烯丙基化/Michael 串联反应合成苯并噻吩酮衍生物
Scheme 21 Formal allylation/Michael to chiral benzothiophen-2-ones



图式 22 不对称 hetero-ene 反应合成氧化吲哚衍生物
Scheme 22 Enantioselective hetero-ene reaction to chiral oxindoles

应不能发生,而在没有手性叔胺双功能催化剂时主要得到噁唑啉 **88**,充分说明了协同催化的重要性。基于此,作者认为在反应过程中手性双功能催化剂的四方酸酰胺部分通过双氢键作用活化靛红或靛红亚胺,同时叔胺部分可能与烷基金之间存在相互作用,从而实现理想立体选择性控制。

4 总结与展望

目前金/胺协同催化策略在系列不对称催化反应中显示出了独特的优势。手性伯胺、仲胺以及叔胺催化剂可以通过烯胺、亚胺以及攫氢活化模式高效活化羰基化合物以及亚甲基/次甲基化合物。而一价金催化剂作为一种优秀的软 Lewis 酸,可以高效活化烯烃、炔烃以及重氮等软碱(Scheme 2)。利用两种催化剂的模块化组合,基于协同催化成功发展了系列单一催化剂难以实现的不对称催化新反应,实现了含有多手性中心、并环以及螺环等结构新颖的手性化合物的高效高立体选择性构建。

尽管如此,该领域的研究工作仍然有巨大的发展空间。第一、已发展的一价金催化剂只能催化外消旋反应,将手性金催化与胺催化结合起来发展串联反应还没有研究,该策略可能成为发展新型串联反应的新途径;第二、目前有机胺催化剂用量较大,一般在 5~20 mol%,其催化活性仍有待提高,发展高效有机胺催化剂非常必要;第三、在一锅法串联反应研究过程中,高催化量的有机胺催化剂往往会对后续金催化有明显的影响,需加入过量的布朗斯特酸等来抑制金与胺的相互作用,避免一价金催化剂失活。第四、金/胺协同催化策略的应用范围仍有进一步拓展的空间。总之,虽然已经发展了许多金/胺协同催化的反应来构建复杂的手性分子,但是还是面临着诸多挑战。利用协同催化模式来发展新的反应用于天然产物以及药物分子的合成,还需要进一步探索。

我们相信,随着新的手性有机胺催化剂和一价金络合物的涌现,通过协同催化模式高效高立体选择性地构建结构多样性的手性化合物的新方法,将得到进一步发展,进而推动不对称催化领域的进步,为药物分子的设计和开发提供新的手段。

References

- (a) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, C. G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
(b) Denard, C. A.; Hartwig, J. F.; Zhao, H. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2856.
(c) Du, Z.-T.; Shao, Z.-H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337.
(d) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2289.
(e) Chakraborty, N.; Das, B.; Rajbongshi, K. K.; Patel, B. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202200273.
- Zhou, J. *Multicatalyst System in Asymmetric Catalysis*, John Wiley & Sons, New York, **2014**.
- (a) Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
(b) Hiemstra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.
- (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239.
(b) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
(c) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
(d) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- (a) Chen, K. Q.; Arnold, F. H. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1993**, *90*, 5618.
(b) Drauz, K.; Waldmann, H. *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, VCH, Weinheim, **1995**.
(c) Voss, C. V.; Gruber, C. C.; Kroutil, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 753.
(d) Marchetti, L.; Levine, M. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1090.
- (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
(b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
(c) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
(d) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
- Peng, Y.-B.; Huo, X.-H.; Luo, Y.-C.; Wu, L.; Zhang, W.-B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 24941.
- For reviews: (a) Zhong, C.; Shi, X.-D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999.
(b) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633.
(c) Borah, B.; Dwivedi, K. D.; Chowhan, L. R. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2709.
- (a) Long, J.; Ding, K.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 544.
(b) Zhou, J.; Wakchaure, V.; Kraft, P.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7656.
(c) Lv, J.; Li, X.; Zhong, L.; Luo, S.-Z.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096.
(d) Lv, J.; Zhang, L.; Zhou, Y.-M.; Nie, Z.-X.; Luo, S.-Z.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6610.
(e) Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, X.; Chen, L.; Zhou, F.; Zhu, F.; Wang, C.-H.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 416.
(f) Zeng, X.-P.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8730.
(g) Gao, X.-T.; Gan, C.-C.; Liu, S.-Y.; Zhou, F.; Wu, H.-H.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8588.
(h) Wu, W.-B.; Yu, X.; Yu, J.-S.; Wang, X.; Wang, W.-G.; Zhou, J. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 2168.
(i) Zhang, Z.; Zhang, Z.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2726.
- (a) Park, Y. J.; Park, J.-W.; Jun, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222.
For selected examples: (b) Longmire, J.; Wang, B.; Zhang, X.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.
(c) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Zhang, Y.; Zhang, K.; Hong, W.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979.
(d) Yan, X.-X.; Peng, Q.; Li, Q.; Zhang, K.; Yao, J.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14362.
(e) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. J.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986.
(f) Beletskaya, I. P.; Najera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080.
- (a) Shao, Z.-H.; Zhang, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745.
(b) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365.
- (a) Chen, G.-S.; Deng, Y.-J.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1567.
(b) Nakoji, M.; Kanayama, T.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3329.
- (a) Ibrahem, I.; Córdova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952.
(b) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77.
(c) Yang, T.; Ferrali, A.; Sladojevich, F.; Campbell, L.; Dixon, D. J.

- J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9140.
- (d) Li, B.-L.; Liu, R.-R.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 448 (in Chinese).
(李保乐, 刘人荣, 梁仁校, 贾义霞, 化学学报, **2017**, *75*, 448.)
- (e) Nair, V. V.; Arunprasad, D.; Pandidurai, S.; Sekar, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202200244.
- (g) Nielsen, C. D.-T.; Linfoot, J. D.; Williamsa, A. F.; Spivey, A. C. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2764.
- [14] (a) Klusmann, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7124.
(b) Ren, L.; Lei, T.; Ye, J.-X.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 771.
(c) Wu, X.; Li, M.-L.; Gong, L.-Z. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1091 (in Chinese).
(吴祥, 李明丽, 龚流柱, 化学学报, **2013**, *71*, 1091.)
(d) Yang, Z.-P.; Zhang, W.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7785.
(e) Fang, G.-C.; Cheng, Y.-F.; Yu, Z.-L.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Top. in Current Chemistry* **2019**, *23*.
- [15] (a) Lebeuf, R. I.; Hirano, K.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4243.
(b) Cardinal-David, B.; Raup, D. E. A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5345.
(c) Raup, D. E. A.; Cardinal-David, B.; Holte, D.; Scheidt, K. A. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 766.
(d) DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8094.
(e) Wang, A.; Xiao, Y.-L.; Zhou, Y.; Xu, J.-Y.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2590 (in Chinese).
(王翱, 肖永龙, 周宇, 徐进宜, 柳红, 有机化学, **2017**, *37*, 2590.)
(f) Song, J.; Zhang, Z.-J.; Chen, S.-S.; Fan, T.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3177.
(g) Zhang, B.; Yang, G.-M.; Guo, D.-H.; Wang, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 5016.
- [16] (a) Arndtsen, B. A.; Gong L.-Z. *Asymmetric Organocatalysis Combined with Metal Catalysis*, Springer, Berlin, **2020**.
(b) Gong L.-Z. *Asymmetric Organo-Metal Catalysis: Concepts, Principles, and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim, **2021**.
(c) Zhang, M.-M.; Luo, Y.-Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 838 (in Chinese).
(张毛毛, 骆元元, 陆良秋, 肖文精, 化学学报, **2018**, *76*, 838.)
(d) Tian, F.; Zhang, J.; Yang, W.-L.; Deng, W.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3262 (in Chinese).
(田飞, 张健, 杨武林, 邓卫平, 有机化学, **2020**, *40*, 3262.)
(e) Bao, M.; Zhou, S.; Hu, W.-H.; Xu, X.-F. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 4969.
(f) Del Vecchio, A.; Sinibaldi, A.; Nori, V.; Giorgianni, G.; Di Carmine, G.; Pesciaioi, F. *Chem. Eur. J.* **2022**, DOI: 10.1002/chem.202200818.
- [17] (a) Xu, X.-F.; Zhou, J.; Yang, L.-P.; Hu, W.-H. *Chem. Commun.* **2008**, 6564.
(b) Hu, W.-H.; Xu, X.-F.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.-X.; Hu, J.; Yang, L.-P.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782.
(c) Qiu, H.; Li, M.; Jiang, L.-Q.; Lv, F.-P.; Zan, L.; Zhai, C.-W.; Doyle, M. P.; Hu, W.-H. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 733.
- [18] Cai, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7428.
- [19] (a) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182.
(b) Liu, X.-Y.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4204.
- [20] Yin, X.-P.; Zeng, X.-P.; Liu, Y.-L.; Liao, F.-M.; Yu, J.-S.; Zhou, F.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13740.
- [21] Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- [22] Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- [23] (a) Schwemberger, W.; Gordon, W.; *Chem. Zentralbl.* **1935**, *106*, 514.
(b) Gassman, P. G.; Meyer, G.; Williams, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7741.
(c) Norman, R. O. C.; Parr, W. J. E.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1976**, 1983.
- (d) Hashmi, A. S. K.; Schwarz, L.; Choi, J.-H.; Frost, T. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2285.
- [24] Teles, J. H.; Brode, S.; Chabanas, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1415.
- [25] Gorin, D. J.; Toste, F. D. *Nature* **2007**, *446*, 395.
- [26] (a) Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766.
(b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M. *Molecules* **2011**, *16*, 7815.
(c) Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2448.
(d) Barbour, P. M.; Marholz, L. J.; Chang, L.; Xu, W.; Wang, X. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 572.
(e) Fensterbank, L.; Malacria, M. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 953.
(f) Fürstner, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8587.
(g) Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 925.
(h) Zhang, Y.; Luo, T.; Yang, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 489.
(i) Pflästerer, D.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1331.
- [27] Early review of organo/Au cooperative catalysis: (a) Loh, C. C. J.; Ender, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10212.
Recent review of chiral organo/Au cooperative catalysis for alkyne functionalization: (b) Bao, M.; Zhou, S.; Hu, W.-H.; Xu, X.-F. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 4969.
- [28] (a) Zhou, J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422.
(b) Patil, N. T.; Shinde, V. S.; Gajula, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 211.
- [29] (a) Belot, S.; Vogt, K. A.; Besnard, C.; Krause, N.; Alexakis, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *121*, 9085.
(b) Khin, C.; Hashmi, A. S. K. Rominger, F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 1063.
- [30] Zweifel, T.; Hollmann, D.; Prüger, B.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1624.
- [31] Wu, X.; Li, M.-L.; Chen, D. F.; Chen, S.-S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4743.
- [32] Hack, D.; Loh, C. C. J.; Hartmann, J. M.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3917.
- [33] Loh, C. C. J.; Badorrek, J.; Raabe, G.; Enders, D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13409.
- [34] (a) Belot, S.; Vogt, K. A.; Besnard, C.; Krause, N.; Alexakis, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8923.
(b) Belot, S.; Quintard, A.; Krause, N.; Alexakis, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 667.
- [35] You, Z.-H.; Chen, Y.-H.; Wu, X.-N.; Liu, Y.-K. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4260.
- [36] Chiarucci, M.; di Lillo, M.; Romaniello, A.; Cozzi, P. G.; Cera, G.; Bandini, M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2859.
- [37] Ballesteros, A.; Morán-Poladura, P.; González, J. M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2905.
- [38] Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Armiz, C.; Koppelgaard, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1750.
- [39] Yu, C.-G.; Ji, P.; Zhang, Y.-T.; Meng, X.; Wang, W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7656.
- [40] Genet, M.; Takfaoui, A.; Marrot, J.; Greck, C.; Moreau, X. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4516.
- [41] Monge, D.; Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Lykke, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9478.
- [42] Chen, X.-J.; Chen, H.; Ji, X.; Jiang, H.-L.; Yao, Z.-J.; Liu, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1846.
- [43] Barber, D. M.; Sangane, H. J.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5290.
- [44] Barber, D. M.; Āuriš, A.; Thompson, A. L.; Sangane, H. J.; Dixon, D. J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 634.
- [45] Urban, M.; Nigrini, M.; Císařová, I.; Veselý, J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 18139.
- [46] Guo, W.-G.; Li, L.; Ding, Q.; Lin, X.-F.; Liu, X.-H.; Wang, K.; Liu, Y.; Fan, H.-J.; Li, C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10180.
- [47] (a) Saito, H.; Iwai, R.; Uchiyama, T.; Miyake, M.; Miyairi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 872.
(b) Terada, M.; Toda, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2093.
(c) Guo, X.; Hu, W.-H. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2427.

- (d) Chen, D.-F.; Wu, P.-Y.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3958.
(e) Meng, X.-L.; Yang, B.-M.; Zhang, L.-X.; Pan, G.-Y.; Zhang, X.-H.; Shao, Z.-H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1292.
- [48] Ho, T.-L. *Chem. Rev.* **1975**, *75*, 1.
[49] Frutos, M. R.; Beldrrain, T. R.; de Frémont, P.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.
[50] Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916.
[51] Cao, Z.-Y.; Zhao, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2537.
[52] Zhao, Y.-L.; Cao, Z.-Y.; Zeng, X.-P.; Shi, J.-M.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3943.
[53] Liao, F.-M.; Du, Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 862 (in Chinese).
(廖富民, 杜溢, 周锋, 周剑, 化学学报, **2018**, *76*, 862.)
[54] Liao, F.-M.; Cao, Z.-Y.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2459.
[55] Annaka, M.; Yasuda, K.; Yamada, M.; Kawai, A.; Takamura, N.; Sugawara, S.; Matsuoka, Y.; Iwata, H.; Fukushima, T. *Heterocycles* **1994**, *39*, 251.
[56] Cui, X.-Y.; Zhao, Y.-L.; Chen, Y.-M.; Dong, S.-Z.; Zhou, F.; Wu, H.-H.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4864.
[57] Dong, G.-Z.; Bao, M.; Xie, X.-D.; Jia, S.-K.; Hu, W.-H.; Xu, X.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1992.

(Li, L.)