

手性螺环双氮配体在过渡金属催化中的应用进展

胡旭东 张鑫亮 刘文博*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

摘要 手性螺环是配体的优势骨架, 基于螺环结构配体的研究有力地促进了不对称催化领域的发展. 此综述针对基于手性螺环骨架的双氮配体, 按照螺环骨架的类型进行分类, 分别讨论了螺[4.4]壬烷双异噁唑啉(SPRIX)、螺二氢茚双噁唑啉(SpiroBox)、螺二色满双胺(SPANamine)或者双噁唑啉(SPANBox), 以及螺环四氢吡咯-噁唑啉(SPDO)的合成和在过渡金属催化中的应用. 尽管和功能强大、用途广泛的手性螺环膦配体相比, 螺环双氮配体的种类和应用研究还比较有限, 但是这些配体在酸性和(或)氧化反应条件下良好的稳定性以及在催化杂-氢键卡宾插入反应中优异的活性和选择性等特点, 为今后发展新的不对称催化体系提供了重要借鉴.

关键词 手性螺环配体; 双氮配体; 不对称合成; 过渡金属催化

Advances of Chiral Spiro Skeleton-Based Bisnitrogen Ligands in Transition-Metal Catalysis

Hu, Xudong Zhang, Xinliang Liu, Wenbo*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

Abstract Chiral spiro skeletons are recognized as a class of “privileged structures” of ligands. Studies toward these spiro ligands have significantly advanced the field of asymmetric catalysis. Bisnitrogen ligands bearing chiral spiro skeletons are reviewed and categorized according to the type of spirocyclic skeletons, including spiro[4.4]nonane-based bis(isoxazoline) ligands (SPRIX), spirobiindane-based bis(oxazoline) ligands (SpiroBox), spirobi(chroman)-based bis(amine) or bis(oxazoline) ligands (SPANamine or SPANBox), and spirocyclic pyrrolidine oxazoline ligands (SPDO). The synthesis and application of these four types of ligands and their applications in transition-metal catalysis are discussed in detail. Compared with the powerful and widely utilized chiral spiro phosphine ligands, the availability and application of spiro bisnitrogen ligands are relatively limited. Nevertheless, their features such as stability under acidic conditions and/or in the presence of an oxidant, superior capability of catalyzing carbene insertion into heteroatom-hydrogen bonds, provide insights and inspirations to the development of novel catalytic systems in asymmetric synthesis.

Keywords chiral spiro ligands; bisnitrogen ligands; asymmetric synthesis; transition-metal catalysis

1 引言

过渡金属催化的不对称反应是合成光学活性化合物的重要方法, 已在有机合成药物、农药、精细化工和新材料等领域得到了广泛的应用^[1]. 手性配体的结构和电性直接影响着相应金属络合物的催化活性和手性诱导效率^[2]. 手性配体的合成、应用和构效关系研究是不对称催化领域的核心内容之一. 迄今为止, 科学家们设计和合成了类型丰富的手性配体, 其中螺环骨架配体由于其独特的刚性结构、难以消旋化、手性环境可调控

等特点, 已经发展成为不对称催化中的优势配体^[3-4]. 在这篇综述中, 将集中讨论基于手性螺环骨架的双氮配体(简称螺环双氮配体)在过渡金属催化中的应用. 按照配体螺环骨架类型进行分类, 讨论相应配体的合成和所参与的催化反应. 希望该综述为相关领域的研究人员, 特别是学生发展新催化体系提供参考.

目前所报道的代表性螺环双氮配体按照手性骨架主要分为四类(图 1), 分别是基于螺[4.4]壬烷骨架的双异噁唑啉(SPRIX)、基于螺二氢茚骨架的双噁唑啉(SpiroBox)、基于螺二色满(SPAN)骨架的双胺

* Corresponding author. E-mail: wenboliu@whu.edu.cn

Received October 12, 2022; revised October 20, 2022; published online October 22, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21971198, 22222111).

国家自然科学基金(Nos. 21971198, 22222111)资助项目.

(SPANamine)或者双噁唑啉(SPANBox), 以及螺环四氢吡咯-噁唑啉(SPDO). 本综述讨论两个配位原子之间通过手性螺环连接的例子. 文献中也报道了噁唑啉 2-位螺环取代的手性吡啶噁唑啉配体, 但由于配体骨架不是螺环结构, 该综述中没有讨论^[5].

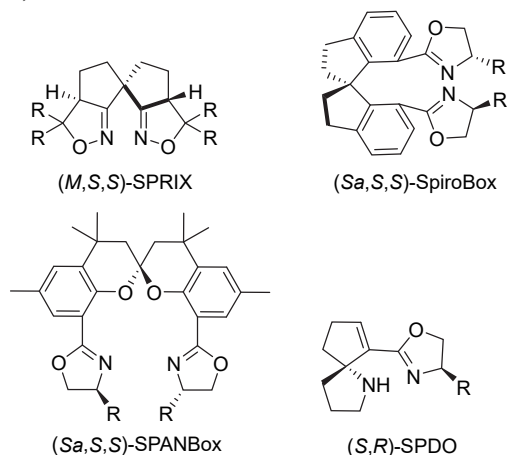


图1 基于手性螺环骨架双氮配体的代表性结构

Figure 1 Representative structures of chiral spiro skeleton-based bisnitrogen ligands

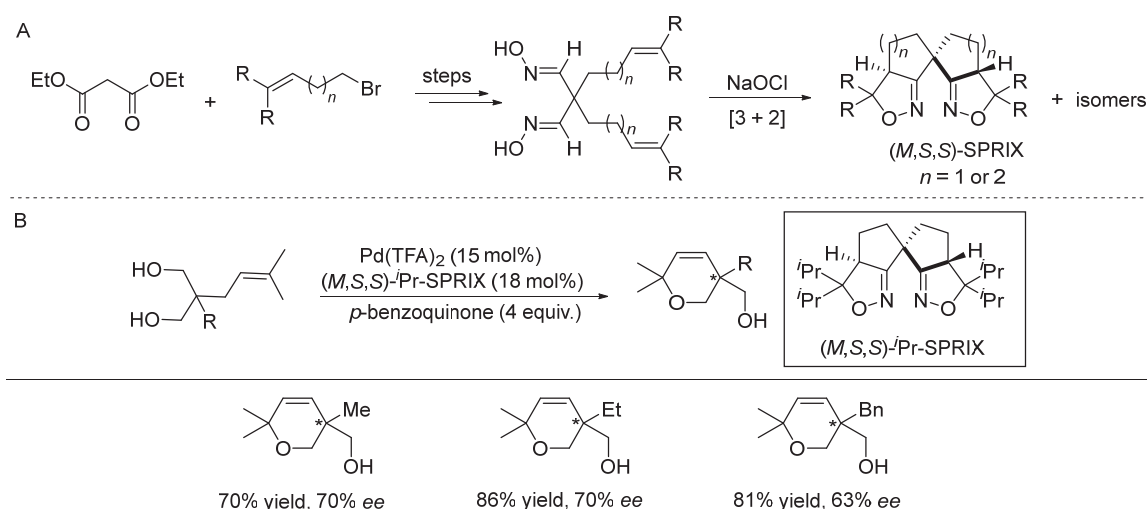
2 螺[4.4]壬烷双异噁唑啉配体(SPRIX)

20 世纪 90 年代, Kumar^[6]、陈新滋和蒋耀忠等^[7]先后报道了具有螺[4.4]壬烷结构的二酞作为手性助剂或者其衍生的双次亚磷酸酯作为配体的相关研究. 在这些开创性工作的基础上, 1999 年, Sasai 等^[8]报道了基于螺[4.4]壬烷结构的双异噁唑啉(SPRIX), 并发现 Cu(acac)₃/SPRIX 络合物能加速二异丙基锌与环己烯酮的 Michael 加成反应, 取得了 49% ee. 这不仅是第一例基于螺环骨架双氮配体的催化应用, 也是首次使用异噁唑啉作为手性配体的例子. SPRIX 配体的合成路线如 Scheme 1A 所

示: 从丙二酸酯出发, 经过两次烷基化、酯基还原以及羟胺缩合, 再通过两次分子内氮氧化合物和烯烃的环加成反应, 生成消旋的螺环异噁唑啉. 尽管非对映异构体可以通过柱层析分离, 但是光学纯的双异噁唑啉需要使用手性柱或者手性钼络合物进行拆分^[9], 这也极大地限制了该类配体的大量制备和催化应用.

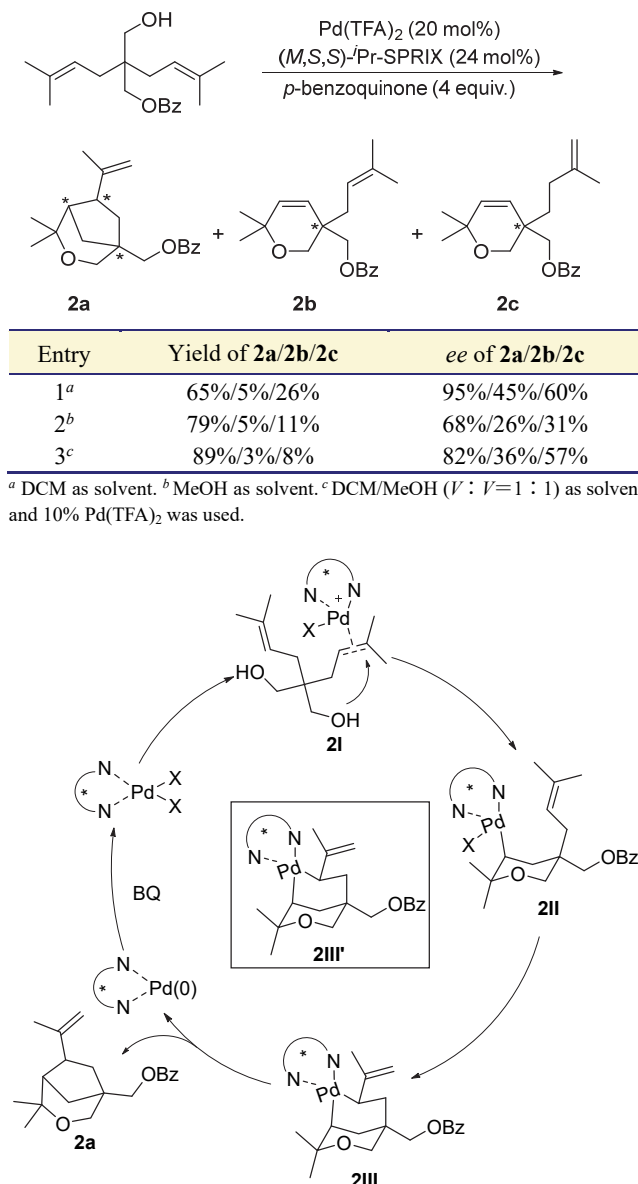
SPRIX 配体具有良好的稳定性, 适用于酸(1 mol/L HCl/MeOH, $V:V=1:1$)、碱(1 mol/L NaOH/MeOH, $V:V=1:1$)或者氧化(35% aq. H₂O₂/MeOH, $V:V=1:1$)等反应条件. 应用该类配体, Sasai 等^[10]实现了钼催化的分子内 Wacker 类环化反应, 但是催化效率比较低: 即使用 15 mol% 的催化剂载量, 也只能获得中等的对映选择性(Scheme 1B). 通过向底物中引入额外的烯烃捕获氧钼化生成的碳钼物种, 以单一的非对映选择性合成了桥环化合物 **2a**, 同时生成了单次环化产物 **2b** 和双键异构产物 **2c** (Scheme 2). 作者发现, 溶剂的选择对反应的对映选择性和三个产物之间的比例有显著的影响. 当使用二氯甲烷时, 产物 **2a** 的 ee 高达 95%, 但是伴随着较多的其他两个产物的生成(**2b**, 5%; **2c**, 26%); 甲醇可以提高 **2a** 的收率, 但是对映选择性明显下降(68% ee); 综合考虑收率和选择性, 最终使用了等体积的甲醇和二氯甲烷作为混合溶剂. 作者推测的反应机理如 Scheme 2 所示: 金属钼络合物对烯烃进行配位活化后, 烯烃被氧进攻生成烷基钼物种 **2II**, 该钼物种可以被烯烃进攻生成环钼物种 **2III**, 再经过还原消除生成目标化合物 **2a** 和零价钼物种. 零价钼最后被苯醌氧化生成二价钼. 另一种可能是双键插入到碳钼键生成 **2III'**, 再经历 β -H 消除得到目标产物.

利用这类催化体系, Sasai 等^[11]还实现了烯烃的分子内不对称钼钨插羧反应, 合成了手性四氢吡咯化合



图式1 螺环双异噁唑啉配体(SPRIX)的合成以及在钼催化的 Wacker 类反应中的催化应用

Scheme 1 Synthesis of spiro bis(isoxazoline) ligands (SPRIX) and their applications in Pd-catalyzed Wacker-typed reactions

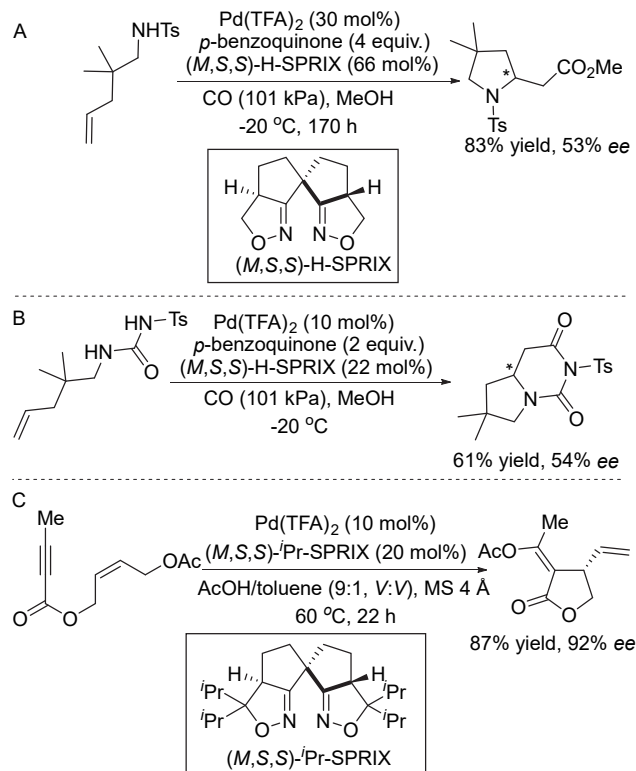


图式 2 螺环双异噁唑啉配体(SPRIX)在钯催化的串联环化反应中的应用

Scheme 2 Application of spiro bis(isoxazoline) ligands (SPRIX) in Pd-catalyzed tandem cyclization reaction

物,但是只取得了中等的对映选择性,并且需要高达 30 mol%的金属和 66 mol%的配体以及长达数天的反应时间(Scheme 3A). 通过使用含有硫脲的烯炔底物对插羰后的金属物种进行分子内捕获,能以 61%的收率和 54% ee 生成双环硫脲衍生物(Scheme 3B). 得益于 SPRIX 类配体对酸性条件良好的耐受性, Sasai 小组^[12]在 2004 年使用乙酸作为共溶剂和亲核试剂,报道了 Pd(TFA)₂/SPRIX 催化的烯炔氧钯化环化反应(Scheme 3C),以优秀的收率和对映选择性合成了 γ -内酯产物。

Pd(II)/SPRIX 在氧化条件下良好的稳定性为需要氧化剂参与的 Pd(IV)/Pd(II)催化循环的不对称反应提供了

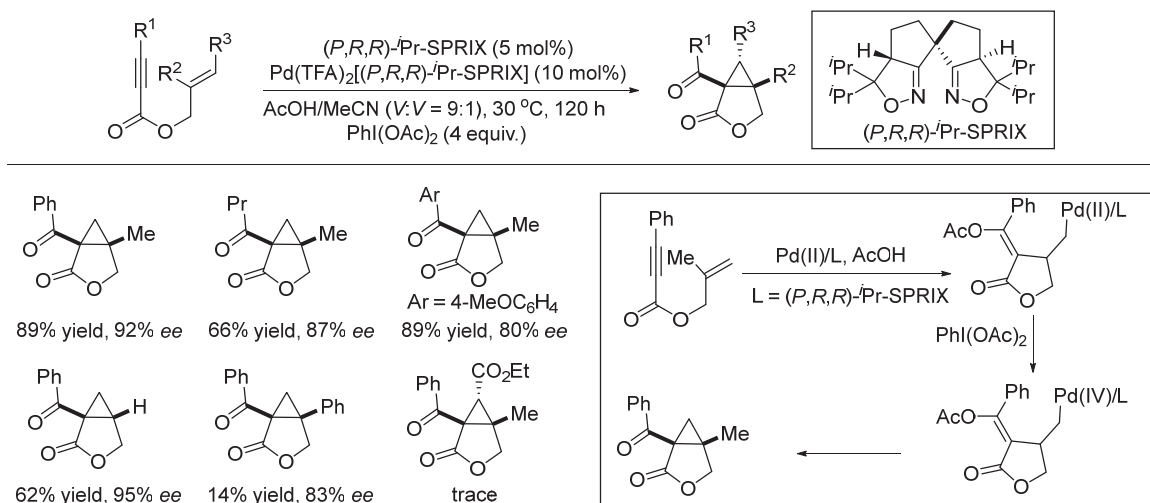


图式 3 Pd/SPRIX 催化体系在不对称氨基钯化插羰反应和氧钯化反应中的应用

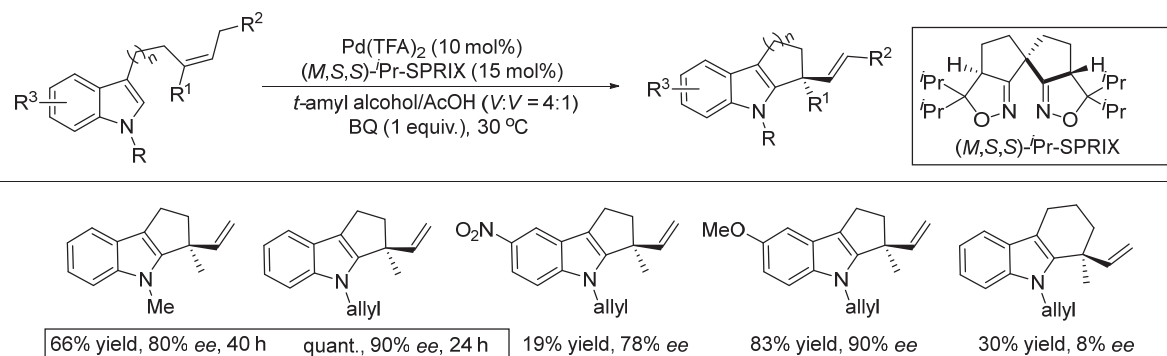
Scheme 3 Applications of Pd/SPRIX catalytic system in asymmetric amino-palladation and oxo-palladation reactions

可能. 2009 年, Sasai 等^[13]报道了钯催化的烯丙基丙炔酸酯的烯炔氧化环化串联反应,合成了[3.1.0]并环酮酸酯化合物(Scheme 4). 以高价碘试剂为氧化剂,醋酸和乙腈作为混合溶剂,该反应一步构建了两个相邻的手性季碳中心,取得了优秀的收率和对映选择性. 底物方面,反应对烯炔片段的兼容性较差,例如 R² 为苯基或者 R³ 为酯基时,反应的效率非常低,作者认为可能是位阻效应导致的. 值得注意的是, Pd(TFA)₂ 本身也能催化该环化反应. 为了抑制这一背景反应导致的对映选择性降低,作者使用了 10 mol%预制备的钯络合物作为催化剂,并额外加入 5 mol% SPRIX 配体。

Sasai 等也研究了 Pd(II)/SPRIX 体系在不对称碳氢活化中的应用. 2017 年,他们^[14]报道了钯催化的 3-高烯丙基取代的吡啶 C₂ 不对称 C—H 键活化烷基化反应,合成了具有手性季碳中心的四氢环戊烷[b]-吡啶(Scheme 5). 吡啶底物氮原子上的取代基对反应的活性和选择性有着显著的影响:当取代基为甲基时,反应 40 h 仅取得 66%的收率和 80% ee;当取代基为烯丙基时,反应 24 h 即获得当量的收率和 90% ee. 这可能是由于在反应过程中,烯丙基和催化剂发生了可逆配位,起到了辅助碳氢活化和手性诱导的作用。



图式 4 Pd/SPRIX 催化烯炔不对称氧化环化串联反应
 Scheme 4 Pd/SPRIX-catalyzed asymmetric oxidative cyclization of enynes

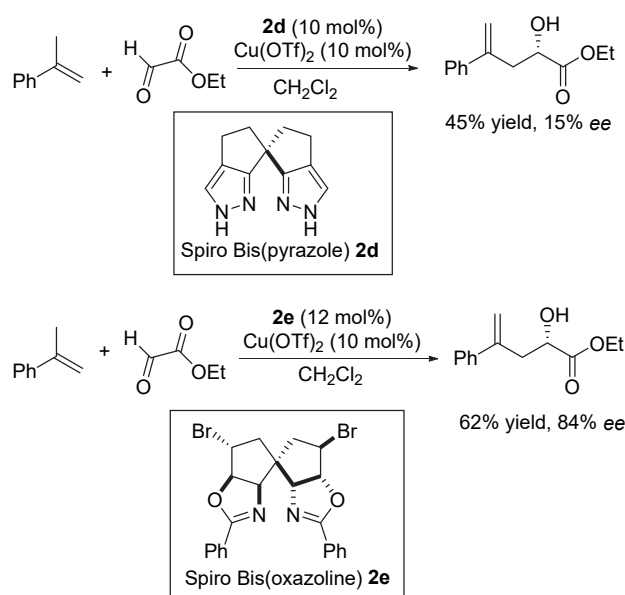


图式 5 Pd/SPRIX 催化不对称吲哚碳氢活化/烷基化反应
 Scheme 5 Pd/SPRIX-catalyzed asymmetric C—H activation/alkylation of indoles

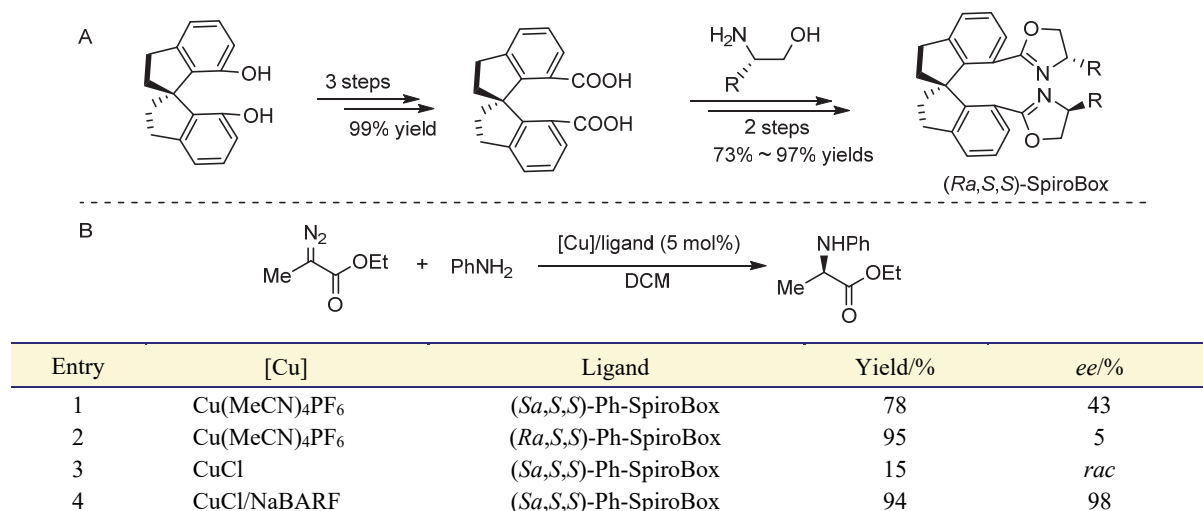
除了异噁唑啉配位基团外, Sasai 课题组还设计和合成了系列基于螺[4.4]壬烷骨架的双吡唑^[15]和双噁唑啉^[16]配体(例如, **2d** 和 **2e**, Scheme 6), 并分别研究了这两种配体在铜催化的 α -甲基苯乙烯与乙醛酸乙酯的羰基 *ene* 反应中的手性诱导效果. 双噁唑啉配体 **2e** 取得了 84% ee, 但是双吡唑配体 **2d** 仅获得了 15% ee.

3 螺二氢茛双噁唑啉配体(SpiroBox)

2006 年, 周其林团队在他们手性螺环磷配体的研究基础上^[17], 设计并合成了一类新型的基于螺二氢茛骨架的双噁唑啉配体 SpiroBox^[18]. 如 Scheme 7A 所示, 以光学纯的手性螺二氢茛二酚 SPINOL^[19]经过三步反应高收率得到中间体二酸, 再与各种不同取代基氨基醇缩合得到 SpiroBox 手性配体库. 尽管合成的步骤较长, 但每步反应收率都较高, 因而可以实现配体的大规模制备. 作者分别以铜催化苯乙烯的环丙烷化和烯丙位氧化反应为模板, 研究了这类双氮配体的催化活性、非对映选择性和对映选择性, 但是反应的对映选择性较低.

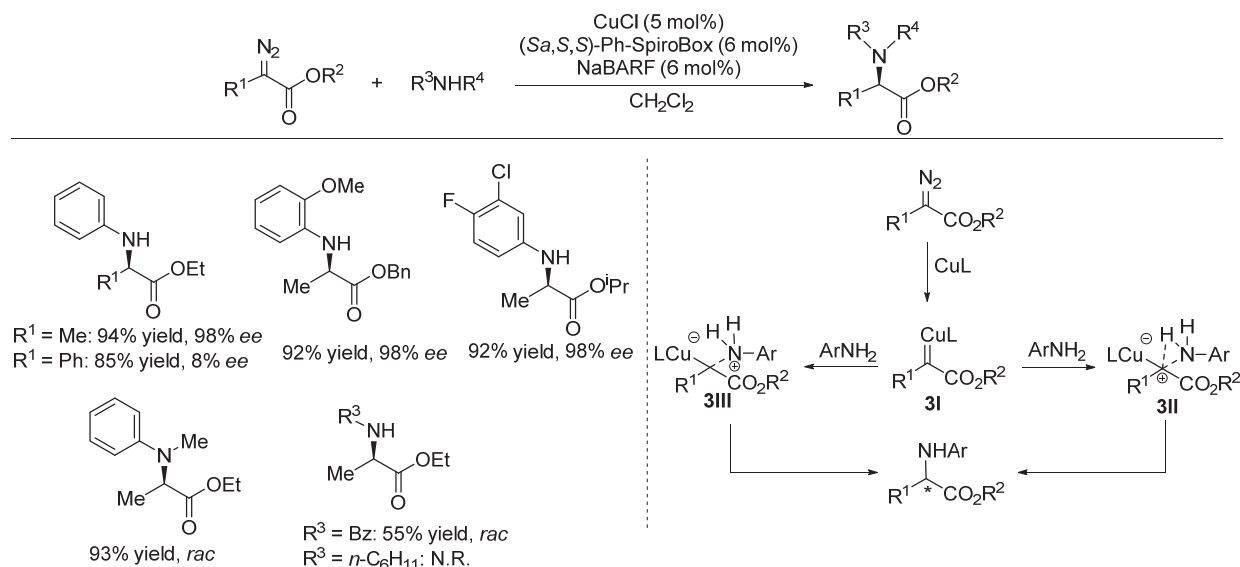


图式 6 基于螺[4.4]壬烷骨架的双吡唑和双噁唑啉配体
 Scheme 6 Spiro[4.4]nonane-based bis(oxazoline) and bis(pyrazole) ligands



图式 7 基于螺二氢茛苕骨架双噁唑啉的合成及 N—H 键插入反应应用

Scheme 7 Synthesis of spirobiindane-based bis(oxazoline) ligands and their applications in insertion of carbenoids into N—H bonds



图式 8 Cu/SpiroBox 催化的卡宾 N—H 键不对称插入反应

Scheme 8 Cu/SpiroBox-catalyzed enantioselective insertion of carbenoids into N—H bonds

α -重氮酯对 N—H (X=C, N, O, S 等) 键的插入反应是构筑 α -手性脂(酸)非常高效的方法. 其中, 对 N—H 键的插入可以实现氨基酸衍生物的快速合成. 2007 年, 周其林团队^[20]报道了 Cu/SpiroBox 体系催化的 α -重氮酯对苯胺 N—H 键的不对称插入反应. 需要说明的是, 手性中心为 (Sa,S,S) 的配体在转化中构型匹配, 可以明显提高反应的对映选择性. 铜源对反应也有显著的影响, 如 Scheme 7B 所示, 使用 CuCl 不仅会降低反应的产率, 而且完全没有手性诱导效果. 而使用 CuCl 和 NaBARF 原位制备的 CuBARF 则可以得到 94% 的收率和 98% ee. 这说明催化剂前体中配体阴离子的大小和配位性会极大地影响反应的活性和对映选择性: 配位能力越弱, 体积越大的配阴离子, 相应的催化剂表现出更好的活性和

手性传递效率. 在底物适用性方面, 该反应可以兼容系列一级苯胺和 α -重氮- α -烷基乙酸酯. 邻甲氧基苯胺在标准条件下可以得到 92% 的收率和 98% ee, 通过进一步氧化脱除 *N*-芳基后, 可以得到 α -氨基酸, 且光学纯度得到保持. 可惜的是, 该反应不能兼容脂肪胺、二级胺或者苯基取代的 α -重氮乙酸酯. 作者认为该反应可能先是底物和催化剂形成贫电子的卡宾, 再插入 N—H 键得到产物. 而 N—H 键的插入有可能经过协同机理(中间体 3II)或者分步机理(中间体 3III), 通过实验结果作者更倾向于分步的过程(Scheme 8)^[21]. 2007 年, 他们^[22]利用该催化体系也实现了 α -重氮酯分子内苯胺 N—H 键的不对称插入反应.

该 Cu/SpiroBox 催化体系也被成功地应用在 O—H

键插入反应中. 如 Scheme 9 所示, 周其林团队^[23]在 2008 年报道了 α -重氮酯插入水分子 O—H 键的不对称反应, 为 α -羟基酯的合成提供了一种极其简单的方法. 与 N—H 键插入反应类似, (*Sa,S,S*)构型的配体具有更好的对映选择性诱导能力. 值得指出的是, 使用一些常见的手性双噁唑啉配体(例如 Ph-Box, ⁱPr-PyBox 和 Ph-BinaBox) 虽然反应活性优秀, 但是反应的对映选择性非常差 (Scheme 9), 这显示了螺手性骨架在此类不对称转化中

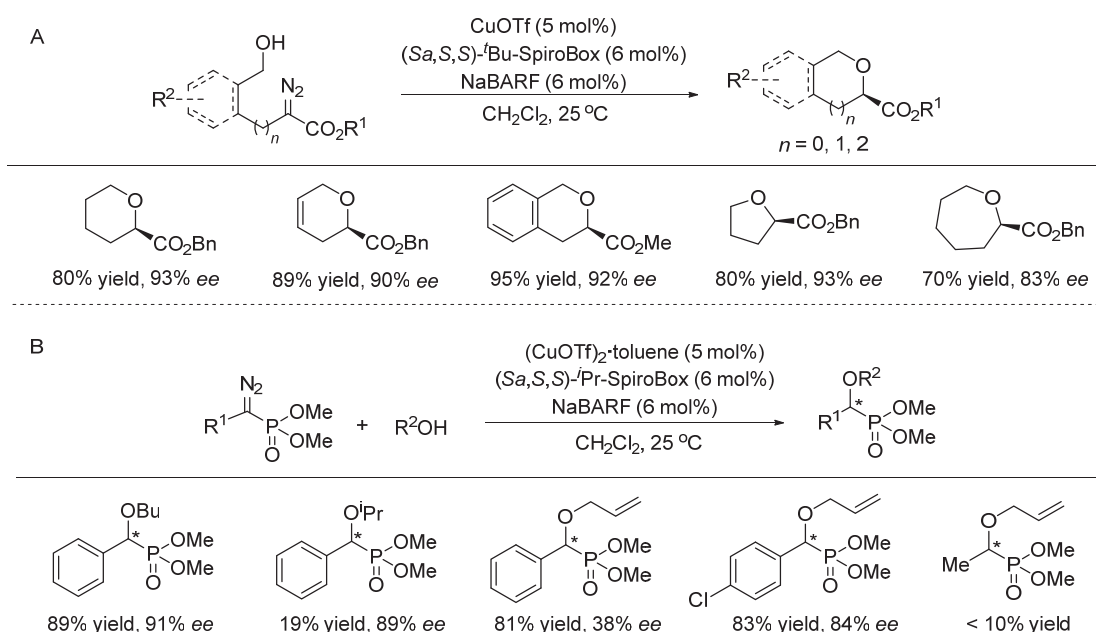
的独特性. 该方法可以兼容不同取代的 α -重氮 α -苯基酯, 增大酯基部分的位阻会略微降低反应的对映选择性, 烷基重氮酯也可以兼容, 但是反应的对映选择性显著降低.

紧接着, 周其林团队又分别发展了铜/SpiroBox 体系催化的卡宾对醇 O—H 键的分子内和分子间不对称插入反应 (Scheme 10). 使用连接有羟基官能团的 α -重氮酯, 通过分子内 O—H 键插入实现手性 2-酯基环醚的高

Entry	[Cu]	Ligand	Solvent	T	Yield/%	ee/%
1	CuCl	(<i>Sa,S,S</i>)-Ph-SpiroBox	CH ₂ Cl ₂	10	76	42
2	CuCl	(<i>Ra,S,S</i>)-Ph-SpiroBox	CH ₂ Cl ₂	10	36	13
3	CuCl	(<i>S,S</i>)-Ph-Box	CH ₂ Cl ₂	10	81	11
4	CuCl	(<i>Sa,S,S</i>)-Ph-BinaBox	CH ₂ Cl ₂	10	71	0
5	CuCl	(<i>Ra,S,S</i>)-Ph-BinaBox	CH ₂ Cl ₂	10	69	0
6	CuCl	(<i>S,S</i>)- ⁱ Pr-PyBox	CH ₂ Cl ₂	10	51	0
7	CuSO ₄	(<i>Sa,S,S</i>)-Ph-SpiroBox	CHCl ₃	40	91	90

图式 9 Cu/SpiroBox 催化卡宾对水分子 O—H 键的不对称插入反应

Scheme 9 Cu/SpiroBox-catalyzed enantioselective insertion of carbenoids into O—H bonds of water



图式 10 Cu/SpiroBox 催化卡宾对醇 O—H 键的不对称插入反应

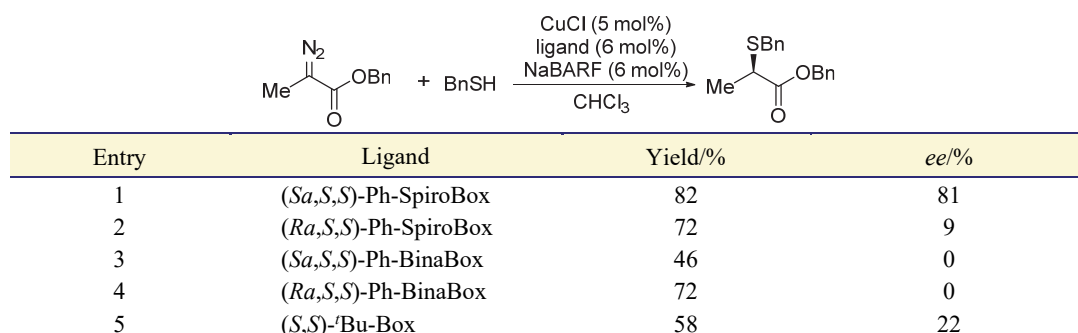
Scheme 10 Cu/SpiroBox-catalyzed enantioselective insertion of carbenoids into O—H bonds of alcohols

效构筑,取得了优秀的收率和对映选择性(Scheme 10A)^[24].该转化具有很好的底物适用性,通过设计羟基和重氮酯之间的链长和连接方式,可以构建五元、六元、七元环醚以及2-酯基二氢吡喃、苯并二氢吡喃等化合物.在分子间反应中,作者使用了 α -重氮磷酸酯作为卡宾前体,实现了对醇O—H键的分子间插入反应(Scheme 10B)^[25].系列烷基醇、包括烯丙醇都能被兼容,取得中等到优秀的收率和对映选择性,但是异丙醇因为位阻原因收率只有19%.该反应只兼容 α -芳基取代的重氮磷酸酯,当使用烷基磷酸酯时(例如甲基),只能以不足10%的收率获得产物.硫原子因其与过渡金属的强配位能力可能会毒化活性催化剂,相比O—H键,过渡金属催化卡宾对S—H键不对称插入反应的对映选择性控制非常具有挑战性.

2009年,周其林团队^[26]报道了Cu/SpiroBox催化的 α -重氮酯和硫醇的S—H插入反应(Scheme 11).虽然反

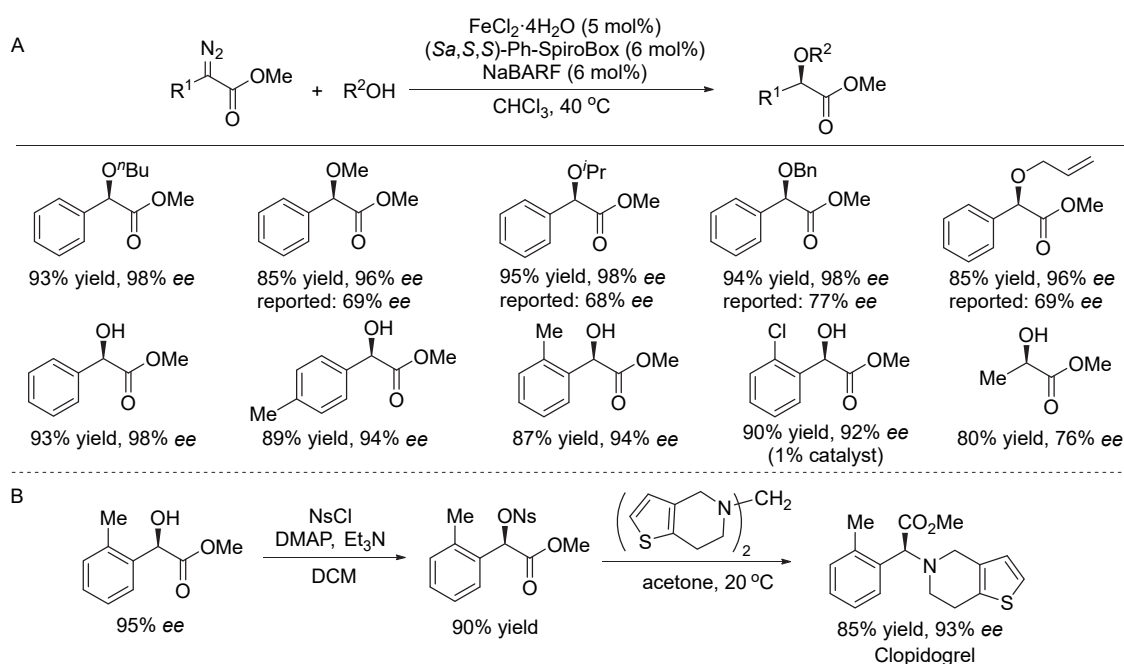
应取得了中等到良好的对映选择性(<85% ee),但是显著优于之前此类反应的结果^[27].同时作者也考察了其他类型的双噁唑啉配体,例如(*Sa,S,S*)-Ph-Binabox和(*S,S*)-*Bu*-Box,但是相应的对映选择性都比较差.

SpiroBox配体还可以应用在其他过渡金属催化的O—H插入反应之中,与上述铜催化体系在底物适用性上形成互补,实现 α -重氮酯对水、脂肪醇、烯丙醇、苄醇和苯酚等不同性质O—H键的插入反应.在2010年,周其林团队^[28]发展了Fe/SpiroBox催化的分子间 α -重氮芳基乙酸酯对O—H键的插入反应(Scheme 12A).该反应对烷基醇具有良好的兼容性,包括在铜催化体系中效果不佳的烯丙醇、苄醇和大位阻的异丙醇^[25,29].值得一提的是,该催化体系也适用水的O—H键插入反应,并且催化剂用量可降低至1 mol%.可惜的是,当使用 α -烷基重氮酯时,对映选择性有明显下降(76% ee).该方法为活性分子的高效合成提供了新的途径,从 α -重氮



图式 11 Cu/SpiroBox 催化卡宾对 S—H 键的不对称插入反应

Scheme 11 Cu/SpiroBox-catalyzed enantioselective insertion of carbenoids into S—H bonds

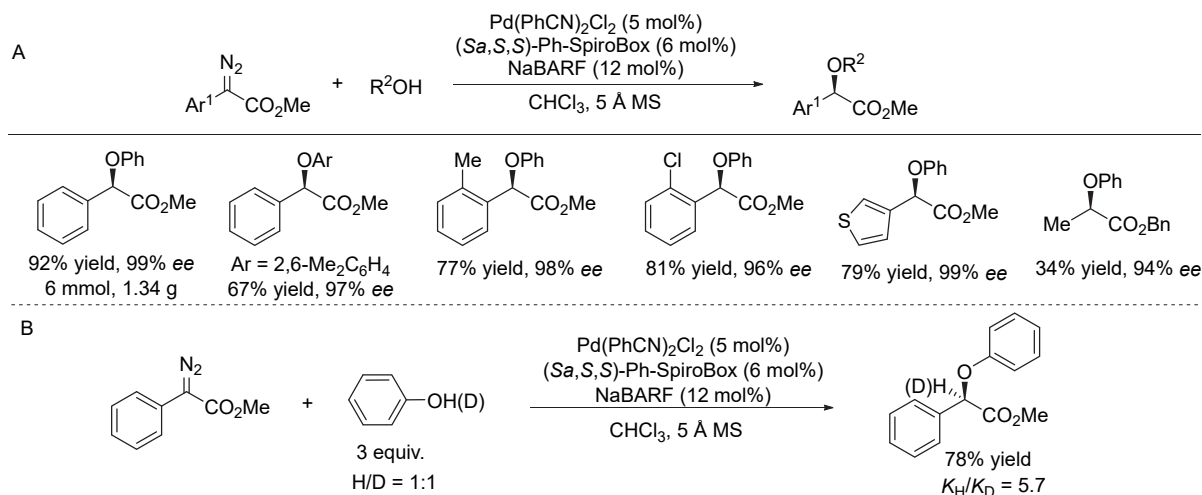


(2-甲基)-苯基乙酸甲酯和水反应的产物出发, 经过羟基硫酸酯化和亲核取代反应两步转化, 即可合成血小板聚集抑制剂 Clopidogrel (Scheme 12B).

α -芳基- α -芳氧基乙酸酯是一种普遍存在于生物活性分子的结构单元, 其不对称合成广受关注. 和上文中涉及的 α -烷氧基乙酸酯相比, α -芳氧基乙酸酯的 α -H 酸性较强, 易发生消旋化, 因此如何在温和条件下实现其不对称合成是关键. 2014 年, 周其林团队^[30]发展了 Pd/SpiroBox 催化体系, 在室温下实现了 α -重氮芳基乙酸酯对苯酚 O—H 键的插入反应, 以优异的对映选择性合成了 α -芳基- α -芳氧基乙酸酯 (Scheme 13A). 该反应不仅可放大到克级规模, 也具有良好的底物兼容性. 当使用大位阻的 2,6-二甲基苯酚时, 也能取得 69% 的收率和 97% *ee*. 对 α -重氮- α -烷基酯, 尽管收率较低(34%), 但产物的对映选择性基本能保持(94% *ee*). 目前, 钯催化

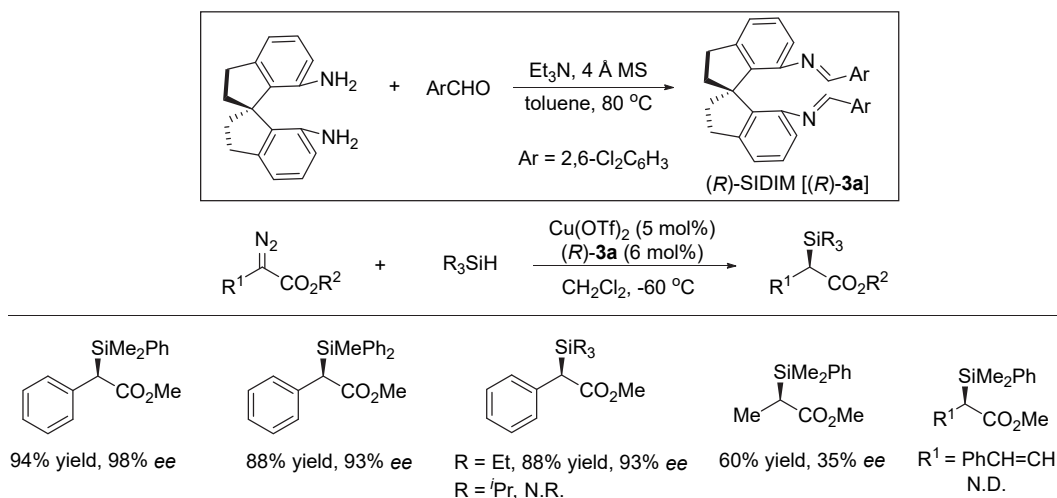
的 O—H 键不对称插入反应的机理还不是特别明确, 作者通过同位素效应实验, 得到动力学同位素效应(KIE)是 5.7 : 1, 这说明苯酚 O—H 键的断裂或者产物中 α -C—H 键的形成步骤可能是决速步 (Scheme 13B).

在进一步把卡宾插入反应拓展到 Si—H 键的研究中, 周其林团队发现使用 SpiroBox 配体的铜催化体系获得的对映选择性最高只能达到 81% *ee*. 有趣的是, 在上述 O/N/S—H 键插入反应中, 手性传递匹配的配体是 (Sa,S,S) 构型, 而在 Si—H 键插入反应中, 匹配的则是 (Ra,S,S) 构型的 SpiroBox. 为了进一步提高 Si—H 键插入反应的效率, 作者发展了基于螺二氢茚骨架的手性螺环双亚胺配体 (SIDIM). 相应的 Cu(OTf)₂/SIDIM 催化体系在 α -芳基重氮乙酸酯对硅烷的 Si—H 键不对称插入反应中具有优秀的催化活性和选择性, 取得了 87%~95% 的收率和 90%~99% *ee* (Scheme 14)^[31]. 在底物兼容性



图式 13 Pd/SpiroBox 催化卡宾对苯酚 O—H 键的不对称插入反应

Scheme 13 Fe/SpiroBox-catalyzed enantioselective insertion of carbenoids into O—H bonds of phenols



图式 14 Cu/SIDIM 催化卡宾对 Si—H 键的不对称插入反应

Scheme 14 Cu/SIDIM-catalyzed enantioselective insertion of carbenoids into Si—H bonds

方面,当 R^1 为芳基时,其上取代基的位阻和电性对反应的收率和 ee 影响都比较小;当 R^1 为烷基时,反应的收率和对映选择性会明显降低;但是当 R^1 为烯基时,则没有生成目标产物.硅氢的位阻对反应的活性影响显著,该体系不能兼容大位阻三异丙基硅氢.

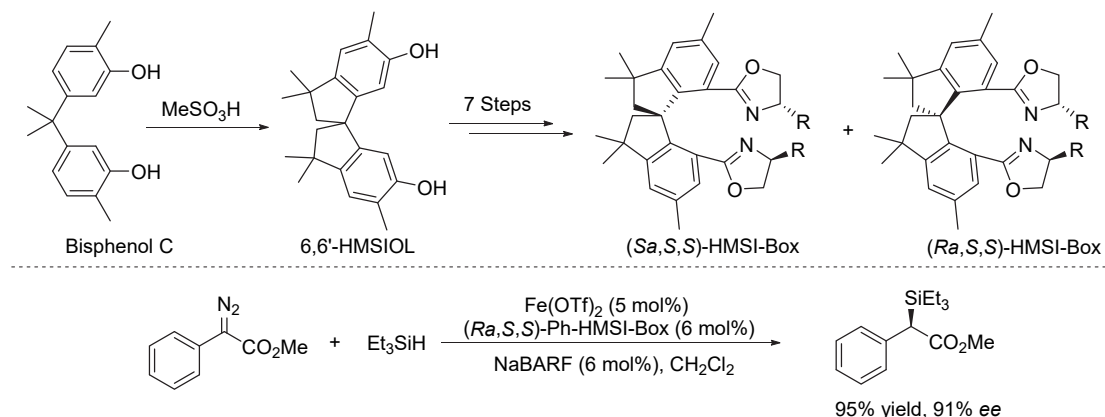
最近,孙建伟课题组^[32]发展了一种氧杂环丁烷开环合成2-噁唑啉的方法,合成了噁唑啉上取代基为亚甲基羟基的 SpiroBox 配体,并探索了该配体在铜催化的 α -重氮苯乙酸酯对三乙基硅氢的插入反应中的应用,但仅获得了中等的对映选择性(68% ee).

2018 年林旭锋课题组^[33]设计和合成了一类 Spiro-Box 的类似物——螺二茛环骨架上带有 6 个甲基取代基的 HMSI-Box 配体(Scheme 15). 该配体的合成是从双酚 C (bisphenol C)为原料,先制备二醇 6,6'-HMSIOL, 然后进行手性拆分,再经过 7 步反应最终合成光学纯配体. 作者利用 Fe/HMSI-Box 催化体系,高效地催化了 α -重氮苯乙酸酯对 Si—H 键的插入反应.

除了对 N—H 键插入反应外,螺二氢茛噁唑啉还可以应用在过渡金属催化的重氮化合物与烯基的环丙烷化反应中,构建两个连续的立体中心. 周其林和朱守非等^[34]在 2014 年报道了 Fe/SpiroBox 催化的 α -重氮-2-苯乙酸烯丙酯的分子内环丙烷化反应(Scheme 16). 和

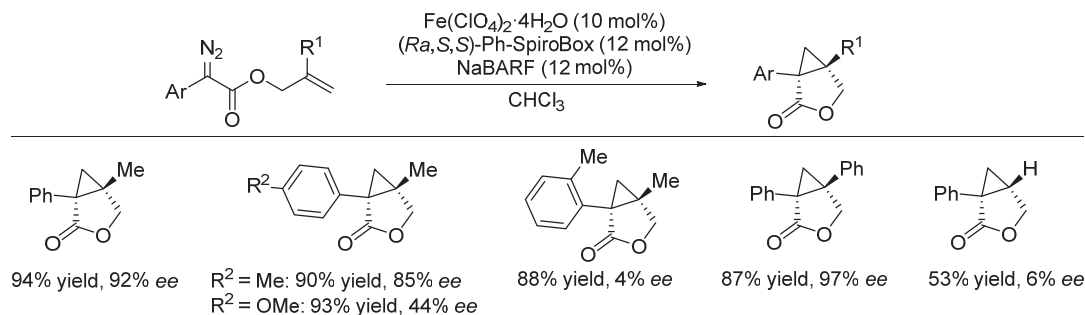
BinaBox, Ph-Py-Box, Ph-Box 等噁唑啉配体相比, Spiro-Box 无论是催化活性还是对映选择性,都具有显著的优势. 该反应在底物兼容性方面具有一定的局限性,当 α -位芳基的对位是拉电子取代基时,对映选择性有明显的下降,例如 R^2 为 4-Me 时降低到 85% ee , R^2 为 OMe 时仅有 44% ee . 此外,大位阻芳基(2-MeC₆H₅)也会导致反应失去手性诱导(4% ee). 在烯丙基片段中,2-位取代基 R^1 非常关键,如果 R^1 是氢原子则反应结果也近乎消旋. 2019 年林旭锋^[35]利用 Fe/HMI-Box 也实现了相同的转化,主要筛选了电中性或者贫电子芳基取代的 α -重氮乙酸烯丙酯,取得了类似的对映选择性.

通过巧妙的底物设计,周其林和朱守非团队^[36]随后使用 SpiroBox 和铜或者铁生成的络合物为催化剂,实现了吡啶连接的 α -重氮乙酸酯的分子内环丙烷化反应(Scheme 17). 当连接碳链的长度是两个碳时,吡啶 2,3-位的双键和原位生成的金属卡宾反应生成含有[4,1,0]并环结构的四环吡啶噁唑啉化合物,此时铜催化条件下的结果在收率和对映选择性方面普遍优于铁催化体系. 配体的一对非对映异构体在该反应中表现出了罕见的互补性: α -重氮芳基乙酸酯的芳基是缺电子时,(R_a,S,S)-Ph-SpiroBox 配体给出优异的对映选择性;当为富电子芳基时,需要使用(S_a,S,S)-Ph-SpiroBox 配体. 即使向



图式 15 Fe/HMSI-Box 催化卡宾对 Si—H 键的不对称插入反应

Scheme 15 Fe/HMSI-Box-catalyzed enantioselective insertion of carbenoids into Si—H bonds



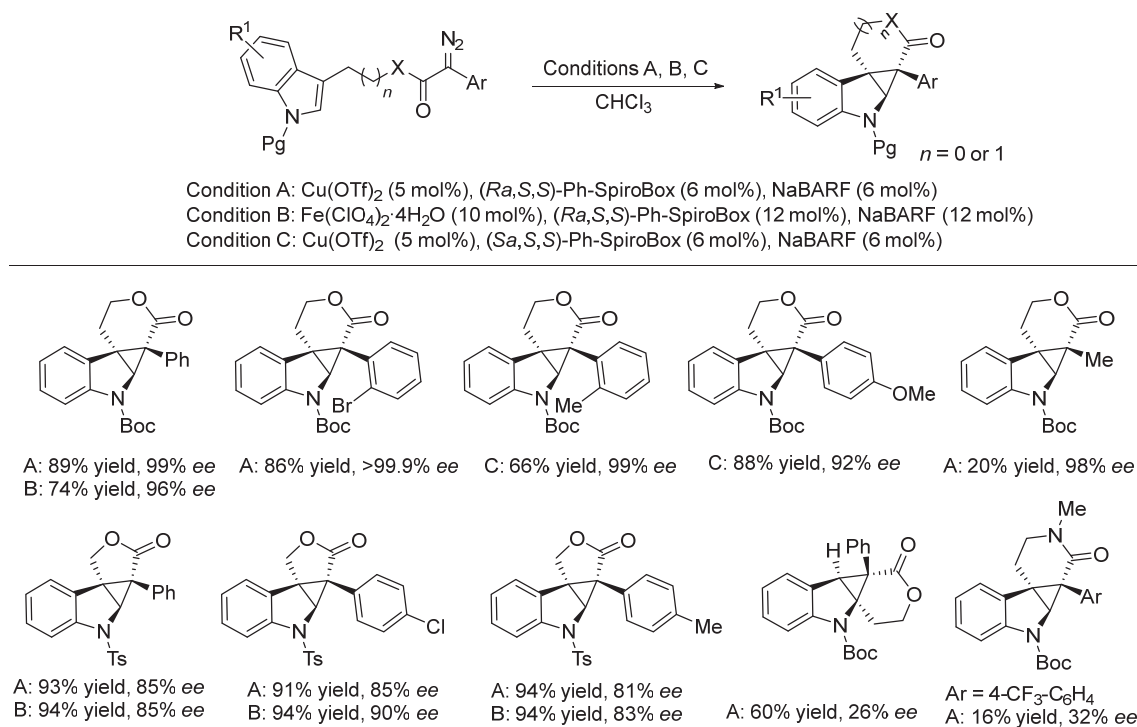
图式 16 Cu/SpiroBox 催化 α -重氮芳基乙酸烯丙酯的分子内环丙烷化反应

Scheme 16 Cu/SpiroBox-catalyzed enantioselective cyclopropanation of allyl α -diazo-arylacacetates

芳基 2-位引入甲基取代基增大位阻, 反应也能取得大于 99% *ee* 的对映选择性. 而当把重氮乙酸酯的 α -芳基换成 α -烷基时, 尽管反应的收率会急剧降低但对映选择性却没有受到影响. 对于生成[3,1,0]并环的链长较短的底物($n=0$), 铁催化体系更适用. 作者也尝试了 α -芳基- α -重氮酰胺类型的底物, 但是反应效果不佳, 仅仅取得了 16% 的收率和 32% *ee*.

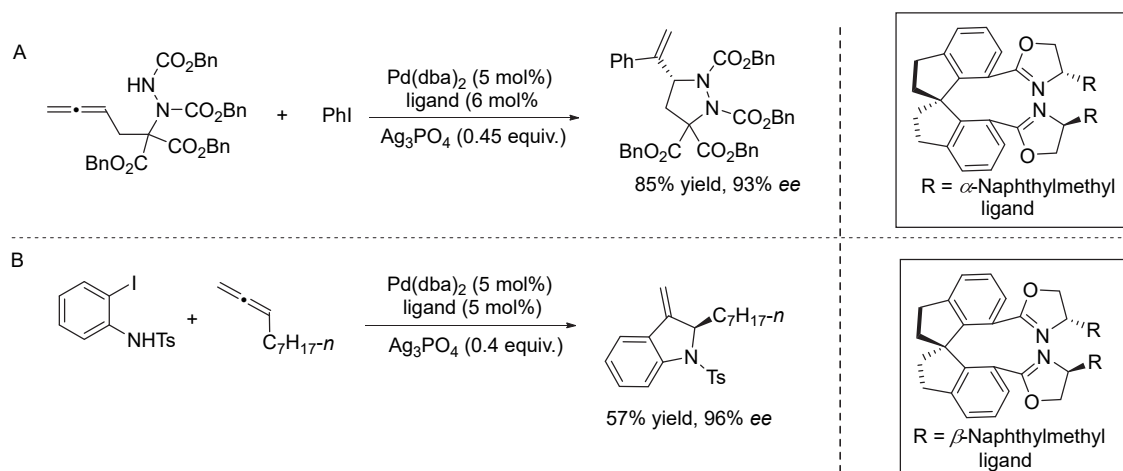
2009 年, 麻生明课题组^[37]通过改变噁唑啉环上的取代基, 分别合成了 α -萘基甲基和 β -萘基甲基取代的手

性螺环双噁唑啉配体. 在作者发展的钯催化联烯取代酰胺与芳基碘化物的芳基化/烯丙基胺化串联反应中, α -萘基甲基取代的 SpiroBox 配体具有很好的活性和手性诱导效果, 以 71%~90% 的收率和 92%~95% *ee* 合成了吡啶类产物(Scheme 18A). 在钯催化邻氨基碘苯与联烯的分子间芳基化/烯丙基胺化反应中^[38], 作者使用了 β -萘基甲基取代的 SpiroBox, 以中等到优秀的收率和高达 98% *ee* 实现了 3-烷亚甲基吲哚的高效合成(Scheme 18B).



图式 17 铜或铁催化 α -重氮芳基乙酸酯和吲哚的分子内环丙烷化反应

Scheme 17 Cu or Fe-catalyzed enantioselective intramolecular cyclopropanation of α -diazo-arylacetates and indoles



图式 18 Pd/SpiroBox 催化的联烯不对称串联环化反应

Scheme 18 Pd/SpiroBox-catalyzed enantioselective tandem cyclization reactions

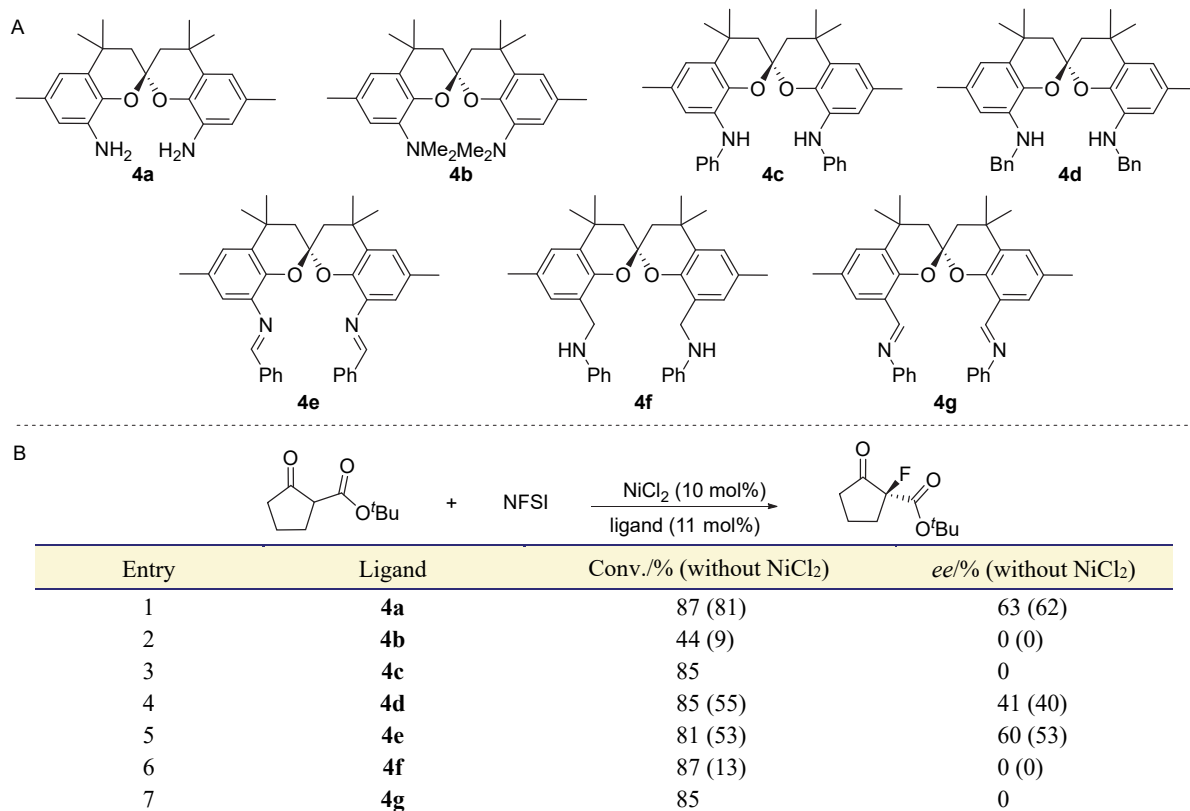
4 螺-2,2'-二色满(SPAN)双氮配体

调节螺环的大小可以有效调节两个配位氮原子之间的距离,实现配体和金属配位咬角(bite angle)的调控^[39]. Freixa 和 van Leeuwen 等^[40]曾经报道了具有较大咬角的螺-2,2'-二色满(spiro-2,2'-bichroman, SPAN)双膦配体(SPANphos),两个磷原子的之间的距离达到了 0.4991 nm. 基于此,他们在 2008 年报道了系列含 SPAN 骨架 C_2 -对称的双胺和双亚胺类化合物(Scheme 19A),并合成和表征了 SPANamine 和金属钯形成的络合物^[41]. 该络合物在催化 1-苯基乙醇的氧化动力学拆分时,获得了 41% *ee*,初步显示了基于 SPAN 骨架的双氮配体在不对称催化中的应用潜力. 使用苯并 β -酮酸酯和 *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)的不对称氟化反应作为模型,以 $NiCl_2$ 为金属源, van Leeuwen 小组^[42]系统地研究了这些配体的催化效果(Scheme 19B). 使用 **4a**、**4d**、**4e** 配体时能获得中等的对映选择性(40%~63% *ee*)和良好的转化率,而使用配体 **4b**、**4c**、**4f**、**4g** 则得到了消旋的产物. 同时作者发现,不加入金属镍前体时,所获得产物的 *ee* 基本可以保持,但是转化率明显降低,这说明镍在此类转化中只起到了活化底物的作用,而氟化过程的手性是由 SPANamine 自身作为有机催化剂单独控制的. 尽管相应的双胺或者亚胺配体在不对称催化中既没能获得优秀

的对映选择控制,也没有得到充分的研究,但是这些研究所发展的配体骨架结构对新型配体的开发具有一定启发性.

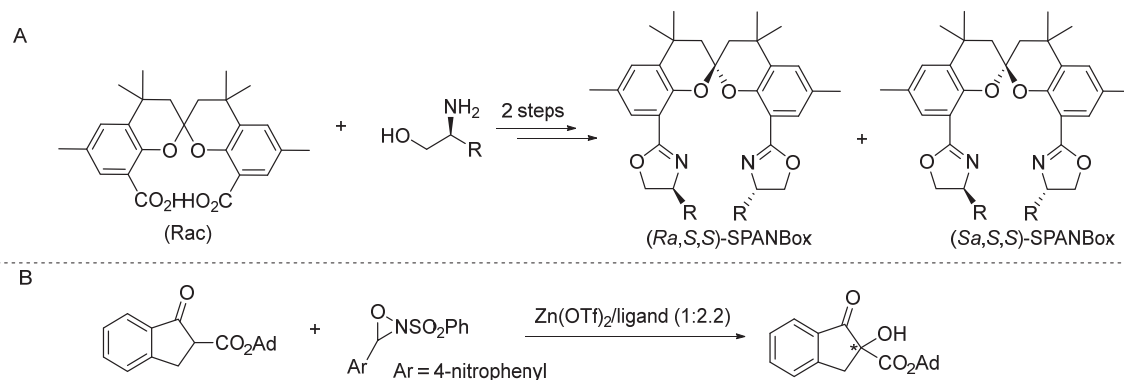
2011 年,丁奎岭课题组^[43]报道了螺-2,2'-二色满-双噁唑啉类配体(SPANBox). 配体合成使用的是消旋的螺-2,2'-二色满二羧酸和手性氨基醇进行缩合,把手性拆分和噁唑啉环构建相结合,通过分离同时获得一对非对映异构体(Scheme 20A). 作者把此类配体成功地应用在锌催化的苯并 β -酮酸酯不对称羟基化反应中,当使用苯基取代氨基醇对应的配体(*Ra,S,S*)-Ph-SPANBox 时,能以当量的收率、99% *ee* 获得羟基化的产物(Scheme 20B). 即使催化剂用量降低到 1 mol% 时,对映选择性仍高达 97% *ee*. 尽管最优条件中配体的用量是 $Zn(OTf)_2$ 的 2.2 倍,非线性效应实验表明催化活性物种中,金属只和 1 equiv. 的配体螯合. 噁唑啉的手性中心和 SPAN 骨架轴手性的匹配性非常重要,当使用(*Sa,S,S*)-Ph-SPANBox 时,仅仅取得 26% *ee*. 在该不对称催化中,产物的绝对构型是由轴手性决定的. 作为对比,广泛使用的双噁唑啉配体(Box)只能得到 36% *ee* 的对映选择性,这显示了 SPAN 骨架在此类反应中的优势.

该课题组^[44]后续还报道了 SPANBox 在铜和锌催化的环状 β -酮酸酯不对称氟化反应中的应用(Scheme 21)

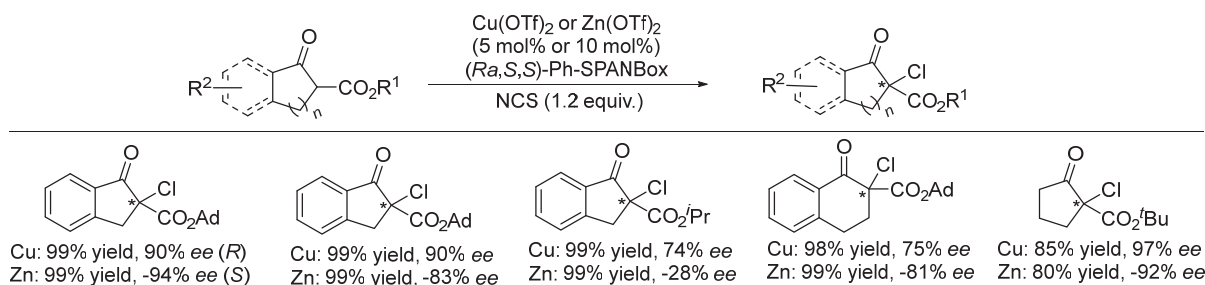


图式 19 基于 SPAN 骨架的双胺和双亚胺配体及其不对称催化应用

Scheme 19 SPAN-based bis(amine) and bis(imine) ligands and their applications in asymmetric catalysis



Entry	Ligand	s/c	ee/%
1	(Sa,S,S)-Ph-SPANBox	20	26 (R)
2	(Ra,S,S)-Ph-SPANBox	20	99 (S)
3	(Ra,S,S)-Ph-SPANBox	100	97 (S)
4	(R,R)-Ph-Box	20	4 (S)

图式 20 SPANBox 的合成及其在铜催化 β -酮酸酯的不对称 α -羟基化反应Scheme 20 Synthesis of SPANBox ligands and their applications in Cu-catalyzed asymmetric α -hydroxylation reactions图式 21 SPANBox 在锌和铜催化 β -酮酸酯的不对称 α -氯化反应Scheme 21 Applications of SPANBox ligands in Zn- and Cu-catalyzed asymmetric α -hydroxylation and α -chlorination reactions

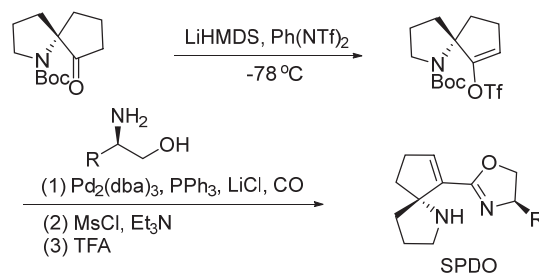
有趣的是, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 和 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 对应的两种催化体系所生成氯代产物的绝对构型完全相反。作者推测可能原因是两种金属所形成络合物的几何构型不同: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、配体和底物生成的络合物是平面四边形结构; 而 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 对应的络合物是四面体结构。他们也合成了基于螺[4,4]-1,6-壬二烯骨架的双噁唑啉配体^[45], 并尝试了铜催化的环状 β -酮酸酯不对称氯化反应, 虽然反应的活性很高, 可以取得近乎当量的收率, 可遗憾的是反应并没有很好的对映选择性。另外, van Leeuwen 课题组也初步考察了 SPANbox 在镍催化的 β -酮酸酯不对称氯化反应, 但相应的产物几乎是消旋体。

尽管消旋的 SPAN 骨架可以由对甲基苯酚和丙酮在强酸中反应方便地合成^[46], 但是最终光学纯的催化剂需要经过后续多步转化(例如硝化、还原等)再结合手性试剂拆分制备, 效率比较低。近年来不对称氢化的突破为此类骨架的合成提供了高效方法^[47]。

5 螺四氢吡咯-噁唑啉配体(SPDO)

螺环双氮配体的研究主要集中在 C_2 对称结构配体

的合成和应用方面, 其他螺环骨架结构鲜有报道。2019 年, 涂永强团队在他们课题组前期发展的螺环四氢吡咯有机小分子催化剂的基础上^[48], 报道了一类四氢吡咯-噁唑啉配体(spirocyclic pyrrolidine oxazoline, SPDO)^[49]。这类配体的合成方法简单高效, 以手性螺环戊酮为原料经过四步反应即能以克级规模和良好的收率获得 (Scheme 22), 并且通过修饰噁唑啉上的取代基可方便构筑配体库。



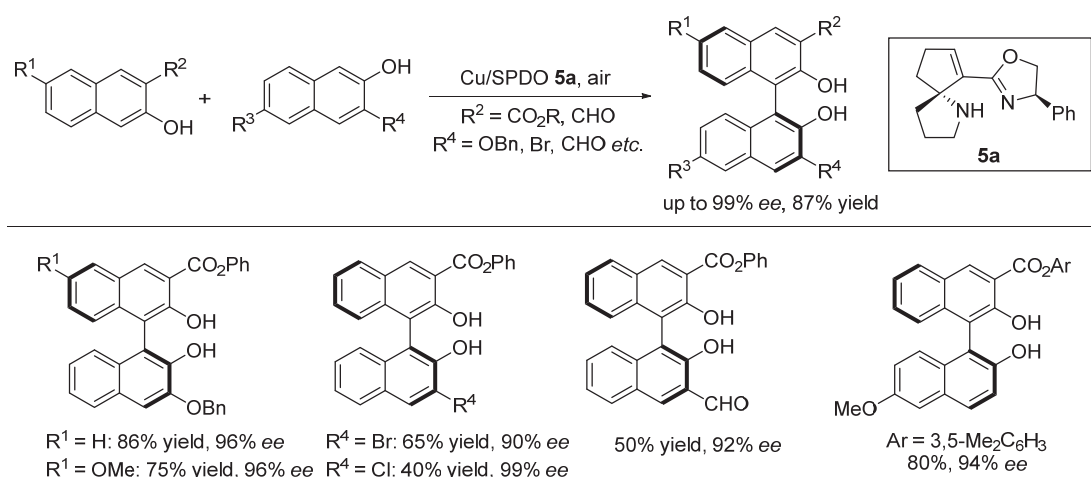
图式 22 螺环四氢吡咯-噁唑啉配体(SPDO)的合成

Scheme 22 Synthesis of spirocyclic pyrrolidine oxazoline (SPDO) ligands

该类配体在铜催化的不对称氧化偶联反应中表现出了优异的活性和选择性. 如 Scheme 23 所示, 以配体 **5a** 和 CuBr 原位生成的络合物为催化剂, 空气为氧化剂, 两个不同的 β -萘酚发生交叉偶联反应, 生成 C_1 -对称的联萘二酚类化合物. 特别值得指出的是, 为了避免自偶联产物的生成, 两个萘酚底物的氧化还原电势(redox potential differences)或者理论全局亲核性(theoretical global nucleophilicity)要有明显的差异, 因此主要适用于富电子和缺电子萘酚之间的偶联(自偶联产物一般 < 10%). 作者也考察了两种缺电子萘酚的交叉偶联, 尽管

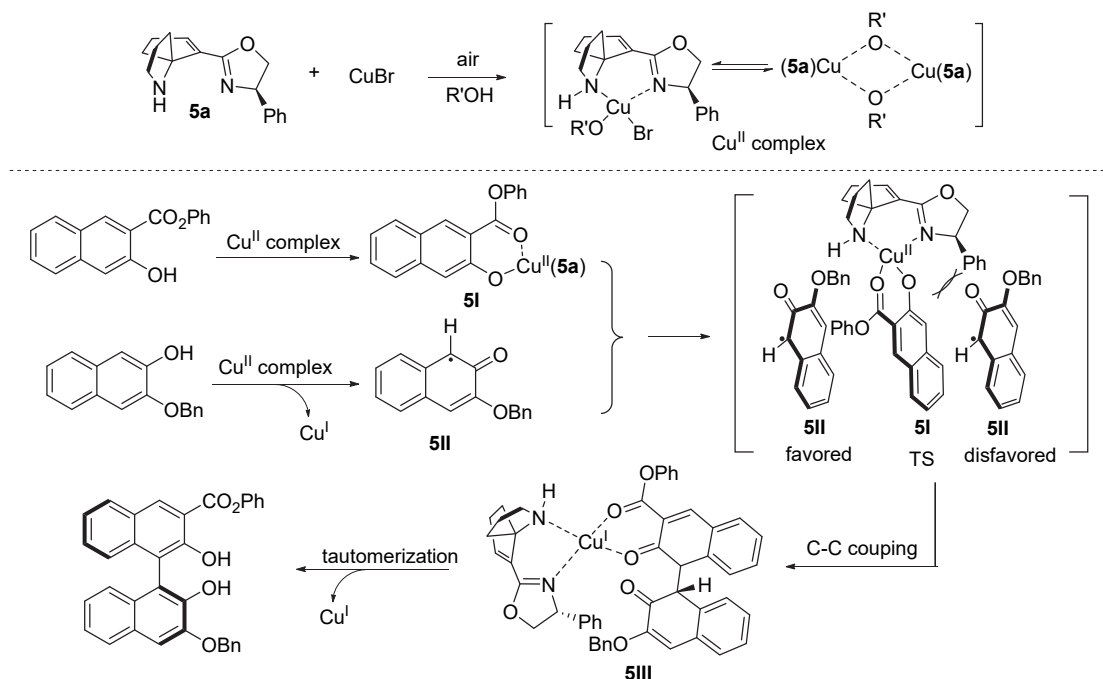
自偶联的产物比例较高, 但仍然能取得 50% 的收率和 92% 的对映选择性. 对于缺电子部分的底物, 酚羟基邻位的酯基(醛基)是必须的, 起到了和催化剂的整合配位控制手性传递的作用.

结合文献报道^[50], 作者推测了该反应的可能机理 (Scheme 24): 在氧气存在下, 配体 **5a** 和 CuBr 生成了二价铜络合物. 二价铜络合物和缺电子底物发生配位生成 **5I**; 同时, 另一个富电子底物在二价铜的辅助下发生单电子氧化生成自由基 **5II**, **5II** 再和络合物 **5I** 经历过渡态 **TS** 反应生成中间体 **5III**. 中间体 **5III** 通过异构化生成



图式 23 Cu/SPDO-催化 β -萘酚不对称氧化交叉偶联反应

Scheme 23 Cu/SPDO-catalyzed enantioselective oxidative cross-coupling reaction of β -naphthols



图式 24 Cu/SPDO-催化 β -萘酚交叉偶联反应的可能机理

Scheme 24 Plausible mechanism of Cu/SPDO-catalyzed cross-coupling reaction of β -naphthols

联萘二酚产物并释放出一价铜络合物. 反应历程中的对映选择性控制是由配体中噁唑啉片段的取代基位阻决定的.

该 Cu/SPDO 催化体系可以进一步应用到 β -萘酚和 β -萘胺的氧化交叉偶联反应中(Scheme 25), 合成 2-氨基-2'-羟基-1,1'-联萘(BONINs)^[51]. 经过系统筛选 SPDO 配体噁唑啉上的取代基, 作者发现 3,5-二(三氟甲基)苯基取代基具有较好的手性诱导效果(81% ee). 通过分批加入 2-萘酚底物, 自偶联产物联萘二酚得到了有效抑制(<9%). 该反应的机理和上文所讨论的 β -萘酚的氧化交叉偶联类似, 作者经过密度泛函理论(DFT)计算、核磁以及高分辨质谱进一步佐证该反应历程.

涂永强课题组^[52-53]还发展了 SPDO 的二价铜络合物作为手性 Lewis 酸的催化体系, 实现了酯基取代苯醌参与的不对称加成反应(Scheme 26). 此类反应的手性控制模型如 Scheme 26A 所示, 二价铜络合物与苯醌羰基和酯基上的两个氧原子整合控制了反应的对映选择性, SPDO 上的取代基遮蔽了苯醌的 *Si*-面, 亲核试剂从 *Re*-

面进攻更有利. 当亲核试剂为 2-取代吲哚时, 先发生 Michael 加成反应, 再通过异构化生成具有轴手性的化合物(Scheme 26B); 当亲核试剂为苯乙烯衍生物时, 发生形式[3+2]环加成反应(Scheme 26C), 生成苯并二氢呋喃, 取得了单一的非对映选择性、优秀的收率和对映选择. 值得注意的是, 该反应对苯乙烯的电性有很高的要求, 苯环上带有给电子基团(MeO)的底物对反应活性和对映选择性有着显著的影响. 以该方法为核心, 作者还完成了天然产物(*R*)-Corsifuran A 和(*R*)-Corsifuran B 的高效合成. 最近他们还实现了 Cu(II)/SPDO 催化的 α -取代环丁酮的 Baeyer-Villiger 氧化动力学拆分^[54].

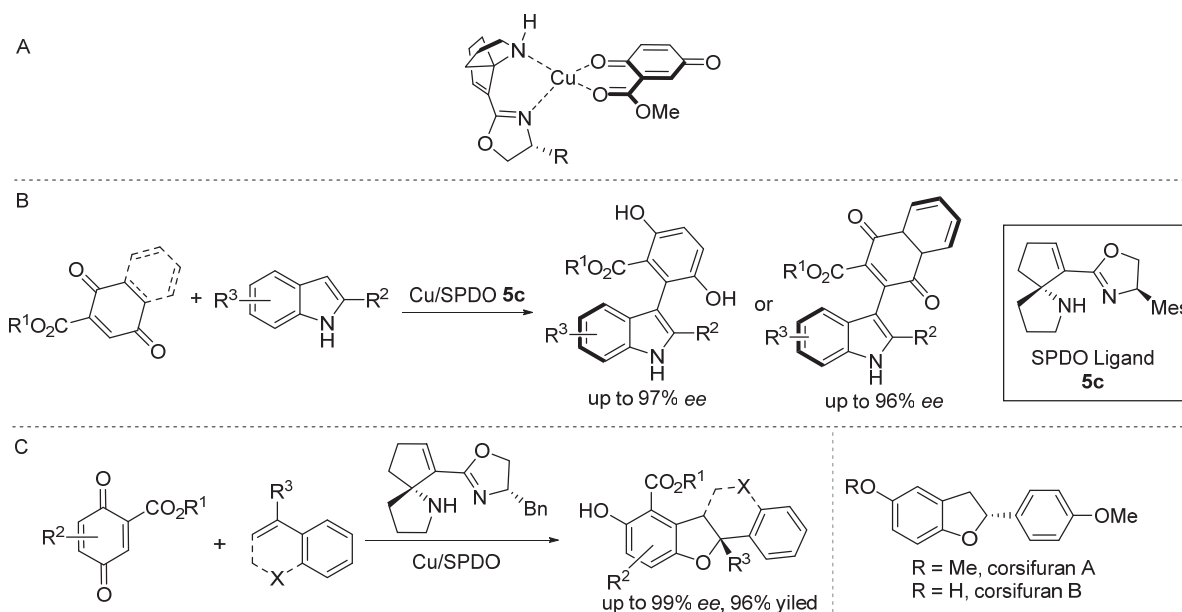
6 总结

基于手性螺环骨架的双氮配体具有独特的结构特征, 在过去的二十多年里得到了广泛的研究. 这些配体在钯催化的不对称 Wacker 类反应、二价/四价钯过程的环化反应、金属卡宾不对称插入反应、以及 Lewis 酸催化等反应中都得到了充分研究, 并表现出了优秀的催化



图式 25 Cu/SPDO-催化 β -萘酚和 β -萘胺之间的不对称氧化交叉偶联反应合成 BONINs

Scheme 25 Cu/SPDO-catalyzed enantioselective oxidative cross-coupling between β -naphthols and β -naphthylamines for the synthesis of BONINs



图式 26 Cu(II)/SPDO 作为手性 Lewis 催化酯基取代苯醌的不对称加成反应

Scheme 26 Cu(II)/SPDO as a Lewis acid catalyst in enantioselective addition reactions of quinone esters

活性和选择性。更重要的是,一些使用双噁唑啉等配体效果较差的转化,例如金属卡宾对杂氢键的插入反应等,手性螺环双氮配体有效提高了其收率和对映选择性。近年来,螺环配体在铜催化的氧化交叉偶联中也显示了其巨大的应用潜力。这一领域仍然有一些挑战性问题需要深入研究。第一,螺环骨架结构及其催化性能的关系尚不明确。最近研究也发现配体骨架变化对其催化性能有一定的影响(例如 HMSI-Box),但是由于螺环修饰的挑战性和现有结构的种类较少,相关研究尚很缺乏。第二,近年来不对称催化的发展为手性螺环的高效构筑也提供了新的工具^[55],但手性螺环的合成方法仍主要局限于拆分。第三,配位基团主要局限在异噁唑和噁唑啉,在过渡金属中广泛使用的吡啶类配位基团,目前尚无相应的螺环配体的催化报道^[56]。今后的研究若能充分利用螺环双氮配体独特的刚性结构和手性空腔,革新原有低效不对称转化并发展新反应和不对称催化新模式,将为不对称催化注入新的内容并助力现代精准合成化学的发展。

References

- [1] (a) Torborg, C.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
(b) Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **2001**.
- [2] (a) Liu, Y.; Li, W.; Zhang, J. *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4*, 326.
(b) Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 668.
(c) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.
- [3] Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32.
- [4] Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 778 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2014**, *72*, 778.)
- [5] (a) Shibatomi, K.; Muto, T.; Sumikawa, Y.; Narayama, A.; Iwasa, S. *Synlett* **2009**, 2009, 241.
(b) Shibatomi, K.; Narayama, A.; Soga, Y.; Muto, T.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2944.
(c) Shibatomi, K.; Soga, Y.; Narayama, A.; Fujisawa, I.; Iwasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9836.
(d) Narayama, A.; Shibatomi, K.; Soga, Y.; Muto, T.; Iwasa, S. *Synlett* **2013**, 24, 375.
- [6] Srivastava, N.; Mital, A.; Kumar, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 493.
- [7] (a) Chan, A. S. C.; Hu, W.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P.; Jiang, Y.; Mi, A.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R.; Deng, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570.
(b) Jiang, Y.; Xue, S.; Li, Z.; Deng, J.; Mi, A.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3185.
(c) Jiang, Y.; Xue, S.; Yu, K.; Li, Z.; Deng, J.; Mi, A.; Chan, A. S. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 159.
- [8] Arai, M. A.; Arai, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1795.
- [9] Takizawa, S.; Yogo, J.; Tsujihara, T.; Onitsuka, K.; Sasai, H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 495.
- [10] Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907.
- [11] Shinohara, T.; Arai, M. A.; Wakita, K.; Arai, T.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 711.
- [12] Muthiah, C.; Arai, M. A.; Shinohara, T.; Arai, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5201.
- [13] Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452.
- [14] Abozeid, M. A.; Sairenji, S.; Takizawa, S.; Fujita, M.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6887.
- [15] Takizawa, S.; Honda, Y.; Arai, M. A.; Kato, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2551.
- [16] Kato, T.; Marubayashi, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3693.
- [17] Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348.
(b) Fu, Y.; Xie, J.-H.; Hu, A.-G.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2002**, 480.
- [18] Liu, B.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 634.
- [19] Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam, K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *1*, 1975.
- [20] Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834.
- [21] Zhu, S.-F.; Xu, B.; Wang, G.-P.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 436.
- [22] Song, X.-G.; Ren, Y.-Y.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2366.
- [23] Zhu, S.-F.; Chen, C.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 932.
- [24] Zhu, S.-F.; Song, X.-G.; Li, Y.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16374.
- [25] Zhu, S.-F.; Chen, W.-Q.; Zhang, Q.-Q.; Mao, H.-X.; Zhou, Q.-L. *Synlett* **2011**, 2011, 919.
- [26] Zhang, Y.-Z.; Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Mao, H.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2009**, 5362.
- [27] (a) Brunner, H.; Wutz, K.; Doyle, M. P. *Monatsh. Chem.* **1990**, *121*, 755.
(b) Galardon, E.; Roue, S.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2333.
(c) Zhang, X.-M.; Ma, M.; Wang, J.-B. *ARKIVOC* **2003**, 2, 84.
- [28] Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Mao, H.-X.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 546.
- [29] Maier, T. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4594.
- [30] Xie, X.-L.; Zhu, S.-F.; Guo, J.-X.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2978.
- [31] Zhang, Y.-Z.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8496.
- [32] Huang, H.; Yang, W.; Chen, Z.; Lai, Z.; Sun, J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9586.
- [33] Gu, H.; Han, Z.; Xie, H.; Lin, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6544.
- [34] Shen, J.-J.; Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Xu, H.; Xie, X.-L.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13188.
- [35] Gu, H.; Huang, S.; Lin, X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1154.
- [36] Xu, H.; Li, Y. P.; Cai, Y.; Wang, G. P.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7697.
- [37] Shu, W.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2009**, 6198.
- [38] Shu, W.; Yu, Q.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2807.
- [39] Bessel, C. A.; Aggarwal, P.; Marschillok, A. C.; Takeuchi, K. *J. Chem. Rev.* **2001**, *101*, 1031.
- [40] Freixa, Z.; Beentjes, M. S.; Batema, G. D.; Dieleman, C. B.; van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. Goubitz, K.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1284.
- [41] Sala, X.; Suarez, E. J. G.; Freixa, Z.; Benet-Buchholz, J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6197.
- [42] Jacquet, O.; Clement, N. D.; Freixa, Z.; Ruiz, A.; Claver, C.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1490.
- [43] Li, J.; Chen, G.; Wang, Z.; Zhang, R.; Zhang, X.; Ding, K. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1141.
- [44] Li, J.; Pan, W.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1980.
- [45] Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Chin. Sci. Bull.*, **2010**, *55*, 2840.
- [46] Caruso, A. J.; Lee, J. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1058.

- [47] Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 936.
- [48] (a) Tian, J.-M.; Yuan, Y.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Zhang, X.-B.; Zhang, S.-H.; Wang, S.-H.; Zhang, X.-M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9979.
(b) Chen, S.-K.; Ma, W.-Q.; Yan, Z.-B.; Zhang, F.-M.; Wang, S.-H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, X.-M.; Tian, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10099.
- [49] Tian, J.-M.; Wang, A.-F.; Yang, J.-S.; Zhao, X.-J.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Chen, Z.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 11023.
- [50] Li, X.; Hewgley, J. B.; Mulrooney, C. A.; Yang, J.; Kozłowski, M. *C. J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5500.
- [51] Zhao, X.-J.; Li, Z.-H.; Ding, T.-M.; Tian, J.-M.; Tu, Y.-Q.; Wang, A.-F.; Xie, Y.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 7061.
- [52] Xi, C.-C.; Zhao, X.-J.; Tian, J.-M.; Chen, Z.-M.; Zhang, K.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q.; Dong, J.-W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4995.
- [53] Jing, Z.-R.; Liang, D.-D.; Tian, J.-M.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1258.
- [54] Zhang, C.-S.; Shao, Y.-P.; Zhang, F.-M.; Han, X.; Zhang, X.-M.; Zhang, K.; Tu, Y.-Q. *Chem. Sci.*, **2022**, *13*, 8429.
- [55] (a) Wang, X.; Guo, P.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2900.
(b) Li, S.; Zhang, J.-W.; Li, X.-L.; Cheng, D.-J.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16561.
(c) Yin, L.; Xing, J.; Wang, Y.; Shen, Y.; Lu, T.; Hayashi, T.; Dou, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2474.
- [56] (a) Varela, J. A.; Castedo, L.; Saá, C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2141.
(b) Wada, A.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1295.

(Lu, Y.)