

邻羟基苄醇参与的催化不对称反应研究进展

王海清^{†,a} 杨爽^{†,a} 张宇辰^{*,a} 石枫^{*,a,b}^(a) 江苏师范大学化学与材料科学学院 江苏徐州 221116)^(b) 常州大学石油化工学院 江苏常州 213164)

摘要 邻亚甲基苯醌(*o*-QMs)是一类高反应活性的有机中间体,在碳-碳键及碳-杂原子键的催化不对称构筑中发挥着重要作用。但是,该类中间体高度不稳定,导致这类中间体参与的催化不对称反应发展缓慢。利用前体原位产生 *o*-QMs 中间体可以有效解决这一问题。因此,发展原位产生的 *o*-QMs 中间体参与的催化不对称反应引起了化学工作者的关注。而发展此类反应的关键是开发简便易得、结构稳定的 *o*-QMs 中间体前体。邻羟基苄醇是一类具有独特优势的 *o*-QMs 前体,近年来,其参与的催化不对称[4+*n*]环加成反应、串联环化反应及亲核加成反应发展十分迅速,已经成为合成手性含氧杂环及芳基甲烷衍生物的高效策略。综述了邻羟基苄醇参与的催化不对称反应,将为设计新型邻羟基苄醇及其参与的催化不对称反应提供新的思路。

关键词 邻羟基苄醇; 邻亚甲基苯醌; 不对称催化; 环加成; 环化反应; 加成反应

Advances in Catalytic Asymmetric Reactions Involving *o*-Hydroxybenzyl AlcoholsWang, Haiqing^{†,a} Yang, Shuang^{†,a} Zhang, Yuchen^{*,a} Shi, Feng^{*,a,b}^(a) School of Chemistry and Materials Science, Jiangsu Normal University, Xuzhou, Jiangsu 221116)^(b) School of Petrochemical Engineering, Changzhou University, Changzhou, Jiangsu 213164)

Abstract *Ortho*-quinone methides (*o*-QMs) belong to a class of highly reactive organic intermediates, which play an important role in catalytic asymmetric formations of carbon-carbon bond and carbon-heteroatom bond. However, *o*-QMs are highly unstable, which led to the underdevelopment of catalytic asymmetric reactions involving *o*-QMs. The utilization of some precursors for *in situ* generating *o*-QMs is a solution to address this challenging issue. Therefore, the development of catalytic asymmetric reactions involving *in situ* generated *o*-QMs has absorbed great attention from the chemists. The key to develop such reactions is to exploit easily available and stable precursors of *o*-QMs. *Ortho*-hydroxybenzyl alcohols are a kind of *o*-QM precursors with unique advantages. Hence, the catalytic asymmetric [4+*n*] cycloadditions, tandem cyclizations and nucleophilic additions of *o*-hydroxybenzyl alcohols have developed very rapidly in recent years, which have become efficient strategies for the synthesis of chiral oxygen-containing heterocycles and arylmethane derivatives. The catalytic asymmetric reactions involving *o*-hydroxybenzyl alcohols are summarized, which will open a new window for the design of new type of *o*-hydroxybenzyl alcohols and their involved catalytic asymmetric reactions.

Keywords *o*-hydroxybenzyl alcohol; *o*-quinone methide; asymmetric catalysis; cycloaddition; cyclization; addition

邻亚甲基苯醌(*o*-Quinone Methides, *o*-QMs)是一类具有高反应活性且易于被手性催化剂活化的有机中间体,在碳-碳键及碳-杂原子键的催化不对称构筑中发挥着重要作用,在有机合成、药物化学及天然产物化学等多个领域显示出良好的应用前景^[1-5]。虽然早在 1907 年 Fries 等^[1a]就首次提出了 *o*-QMs 中间体的概念,但由于

该类中间体非常不稳定且半衰期很短,导致这类中间体参与的催化不对称反应在近二十年中才取得了突破性的进展^[3-4],至今仍是一个亟待发展的重要研究领域。

发展 *o*-QMs 参与的催化不对称反应的关键是开发简便易得、结构稳定并易于原位转化的前体。近年来,随着 *o*-QMs 化学的快速发展,结构多样的 *o*-QMs 中间

* Corresponding authors. E-mail: fshi@jsnu.edu.cn; fshi@cczu.edu.cn; zhangyc@jsnu.edu.cn

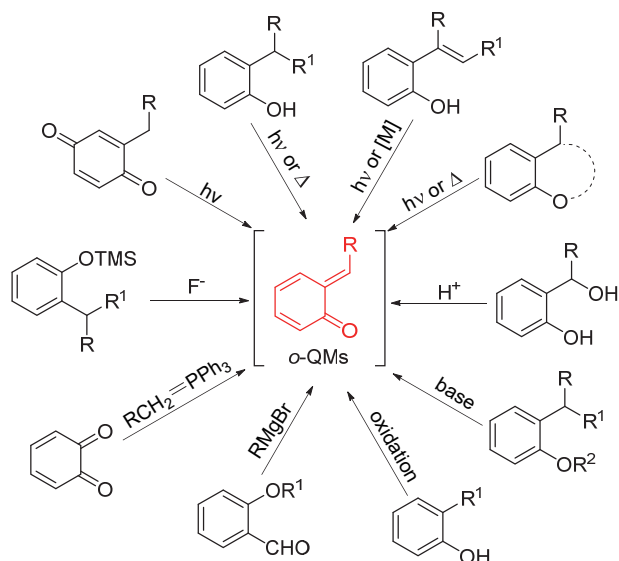
Received November 16, 2022; revised January 17, 2023; published online February 6, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22125104, 21831007, 22101103), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20201018) and the Technology Plan of Xuzhou City (No. KC21021).

国家自然科学基金(Nos. 22125104, 21831007, 22101103)、江苏省自然科学基金(No. BK20201018)和徐州市科技计划(No. KC21021)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

体前体被化学家们相继开发出来, 这些前体可以在高温、光照、氧化、酸性或碱性等条件下原位产生 *o*-QMs 中间体(Scheme 1)^[1-5], 进而参与复杂分子的构建过程。



图式 1 *o*-QMs 中间体前体的概述

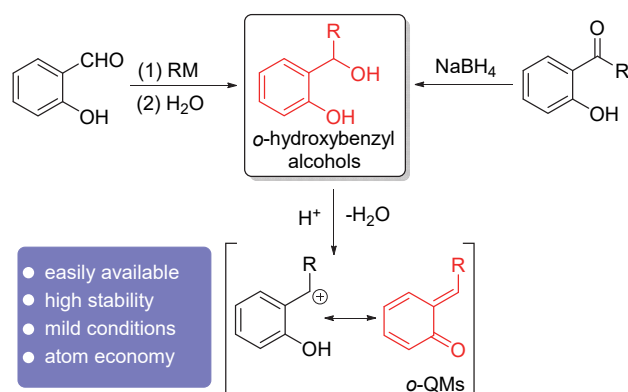
Scheme 1 Profile of precursors of *o*-QMs intermediates

在这些前体中, 邻羟基苄醇由于其独特的优势, 在 *o*-QMs 参与的催化不对称反应中的应用非常广泛。邻羟基苄醇作为 *o*-QMs 前体的优势主要包括两个方面(Scheme 2, a): (1)易于合成, 结构稳定。邻羟基苄醇可以通过邻羟基苯甲醛与金属试剂的反应或邻羟基苯乙酮的还原反应等简便的方式一步制得, 在室温下及空气中非常稳定, 可以长期保存; (2)反应条件温和, 原子经济性高。邻羟基苄醇在酸性条件下即可脱水, 快速转化成 *o*-QMs, 无需高温、氧化或无水无氧等苛刻的反应条件。此外, 转化过程仅脱去一分子水, 具有高度的原子经济性。

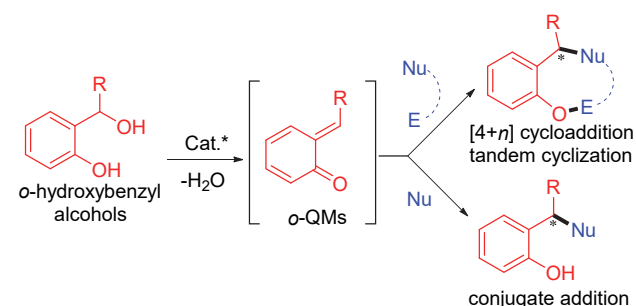
在近十年中, 邻羟基苄醇参与的催化不对称反应得到了快速发展(Scheme 2, b)。此类化合物在酸性条件下脱水转化成 *o*-QMs, 不仅可以作为氧杂二烯参与催化不对称[4+*n*]环加成反应和串联环化反应, 还可以参与催化不对称共轭加成反应, 为手性含氧杂环骨架和芳基甲烷骨架的催化不对称构建提供了简洁高效的策略。

目前, 虽然关于 *o*-QMs 的综述很多^[1-5], 但是尚缺乏聚焦于邻羟基苄醇作为 *o*-QMs 前体参与催化不对称反应的相关综述。此外, 邻羟基苄醇还能参与其他未经 *o*-QMs 中间体过程的催化不对称反应, 这些反应也在手性含氧杂环化合物的合成方面发挥着重要的作用。所以, 非常有必要对邻羟基苄醇参与的催化不对称反应进行系统性概括, 对这一领域的反应模式及手性控制策略进行归纳总结, 以促进该领域的进一步发展, 为开发

(a) Advantages of *o*-hydroxybenzyl alcohols as *o*-QM precursors



(b) Reactivities of *o*-hydroxybenzyl alcohols as *o*-QM precursors



图式 2 邻羟基苄醇作为 *o*-QMs 前体的优势和反应特性

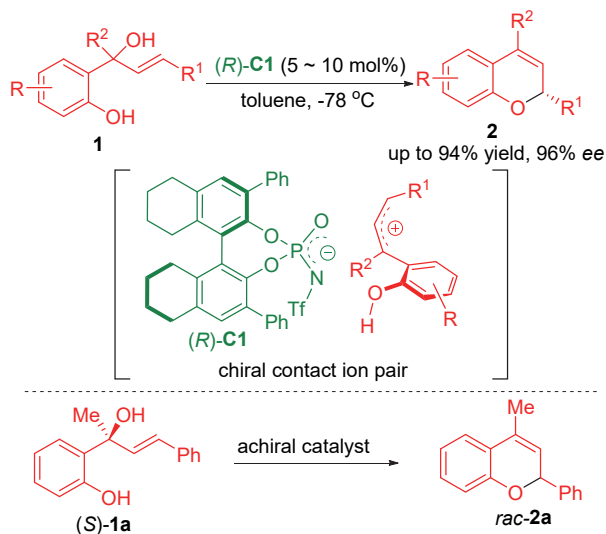
Scheme 2 Advantages and reactivities of *o*-hydroxybenzyl alcohols as the precursors of *o*-QMs

新型的邻羟基苄醇及其参与的催化不对称反应提供新的思路。本综述按照邻羟基苄醇参与的催化不对称反应的类型进行分类, 主要包括催化不对称[4+*n*]环加成反应、串联环化反应和加成反应三大类。

1 邻羟基苄醇参与的催化不对称反应的早期研究工作

2011 年, Rueping 课题组^[6]首次将邻羟基苄醇应用于催化不对称反应, 他们将乙烯基取代的邻羟基苄醇 **1** 作为底物, 实现了手性磷酸胺(*R*)-**C1** 催化的分子内不对称烯丙基取代反应, 高产率、高对映选择性地合成了手性苯并吡喃衍生物 **2** (Scheme 3)。作者推测的反应机理是: 乙烯基取代的邻羟基苄醇 **1** 在手性磷酸胺作用下质子化, 然后进行脱水, 产生离域的碳正离子, 并与手性磷酸胺阴离子形成紧密的离子对, 随后发生分子内环化反应得到产物 **2**。为了证明推测的反应机理, 作者使用光学纯的邻羟基苄醇(*S*)-**1a** 作为底物, 在非手性催化剂的作用下只能得到外消旋产物 *rac*-**2a**。这说明原料的手性无法传递到产物中, 产物的手性是通过手性催化剂进行控制的, 这一结果证明该反应是经历碳正离子的历程, 而不是 *S_N2* 取代反应的历程。值得注意的是, 在该反应中, 邻羟基苄醇虽然不是作为 *o*-QMs 前体参与反

应,但是该反应却将邻羟基苄醇这类高活性的合成砌块带入了化学工作者的视野,这对发展邻羟基苄醇参与的催化不对称反应起到了开拓性作用。



图式 3 邻羟基苄醇参与的催化不对称烯丙基取代反应
Scheme 3 Catalytic asymmetric allyl substitution reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols

几乎相同时期, Bach 课题组^[7]实现了手性磷酸催化下叔丁基取代的邻羟基苄醇 **3** 与吲哚 **4** 的不对称傅-克 (Friedel-Crafts) 烷基化反应 (Scheme 4)。作者通过控制实验也证明了邻羟基苄醇在手性布朗斯特酸催化下的傅-克烷基化反应是经历碳正离子的过程,而非 S_N2 取代反应的过程。虽然该反应的结果并不是特别理想 (*ee* 值最高仅为 77%),但是该反应具有重要的意义。它不仅代表

了第一例邻羟基苄醇作为 *o*-QMs 前体参与的催化不对称加成反应,而且对反应机理进行了初步探索,促使邻羟基苄醇作为 *o*-QMs 前体参与的催化不对称反应逐渐发展成为一个新兴的研究领域。

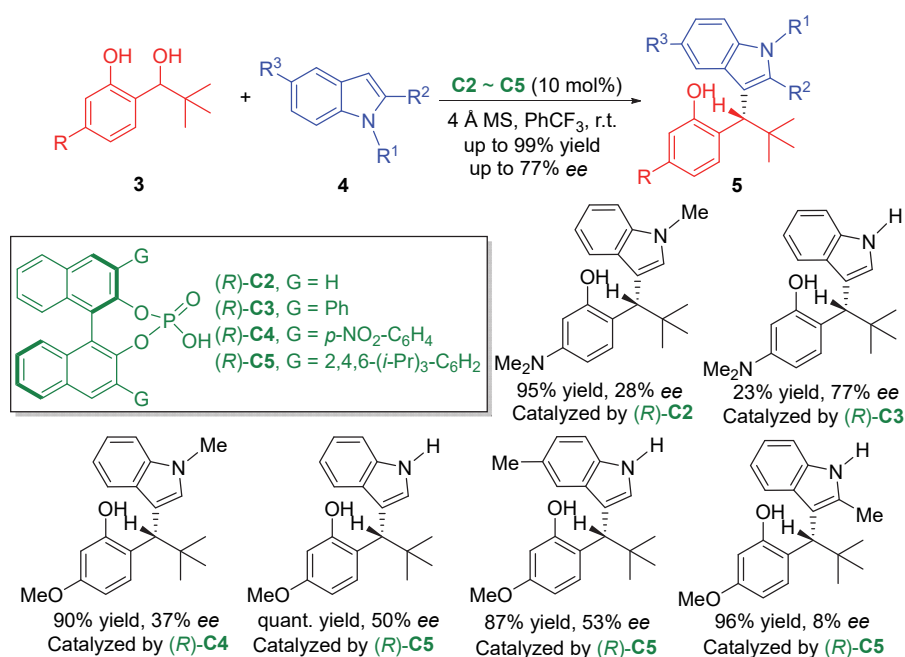
2 邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+*n*]环加成反应

2.1 邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+2]环加成反应

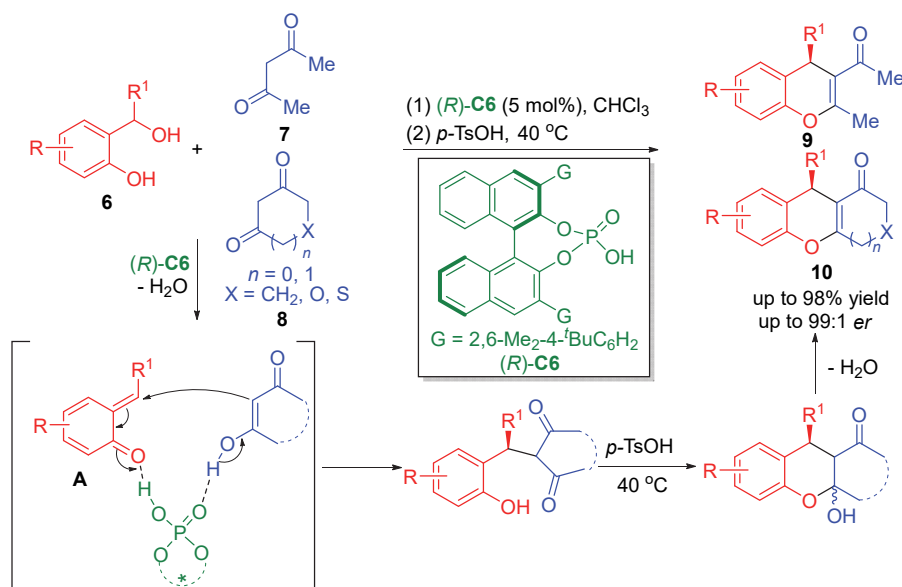
邻羟基苄醇作为氧杂四元合成砌块参与的催化不对称[4+2]环加成反应是构建手性苯并吡喃骨架的重要策略,这一领域近年来发展得尤为迅速。与邻羟基苄醇发生催化不对称[4+2]环加成反应的二元合成砌块主要包括活泼亚甲基类化合物和富电子烯烃类化合物,本文将以此分类进行归纳。

2.1.1 邻羟基苄醇与活泼亚甲基类化合物的催化不对称[4+2]环加成反应

自 2011 年 Rueping 课题组^[6]和 Bach 课题组^[7]关于邻羟基苄醇参与反应的开创性报道之后,邻羟基苄醇参与的催化不对称反应一直没有新的进展。直到 2014 年, Schneider 课题组^[8]在该领域取得了突破性进展,实现了第一例邻羟基苄醇参与的催化不对称形式[4+2]环加成反应 (Scheme 5)。Schneider 课题组以芳基取代的邻羟基苄醇 **6** 和 1,3-二酮 **7** 或 **8** 为底物,在手性磷酸 (*R*)-C6 的催化下,通过分步“一锅法”的策略,高产率、高对映选择性地合成了结构多样的手性苯并吡喃衍生物 **9** 或 **10**。作者推测邻羟基苄醇 **6** 在手性磷酸的作用下原位生



图式 4 邻羟基苄醇与吲哚的催化不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应
Scheme 4 Catalytic asymmetric Friedel-Crafts alkylation reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols with indoles



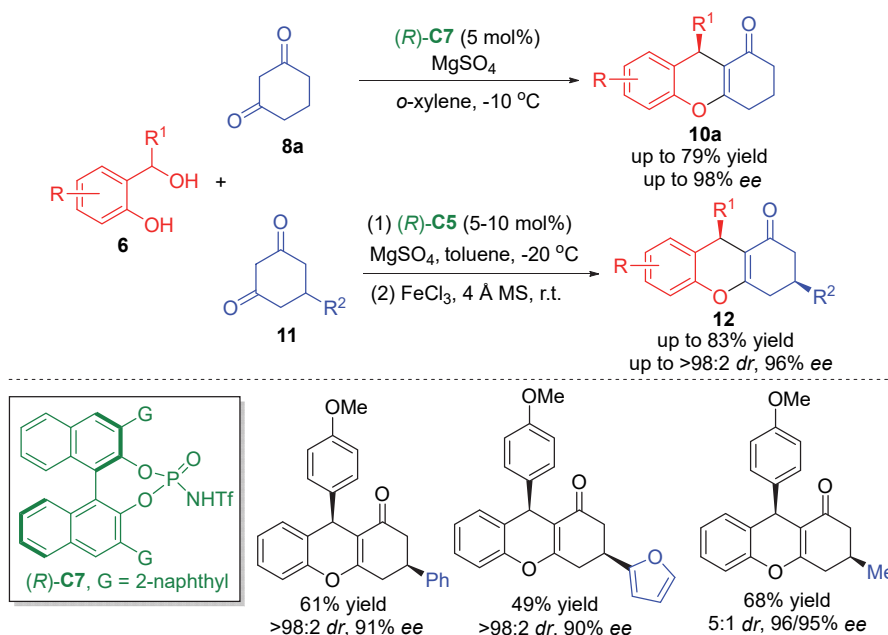
图式 5 邻羟基苄醇与 1,3-二酮的催化不对称形式[4+2]环加成反应

Scheme 5 Catalytic asymmetric formal [4+2] cycloaddition reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 1,3-diketones

成 *o*-QMs 中间体 **A**, 手性磷酸通过氢键作用同时活化 *o*-QMs 中间体与 1,3-二酮, 是反应立体选择性控制的关键. 该工作首次实现了邻羟基苄醇在催化不对称环加成反应中的应用, 引起了化学工作者对这类 *o*-QMs 前体在不对称催化合成中的强烈兴趣, 促进了该领域的发展.

不久之后, Rueping 课题组^[9]也报道了邻羟基苄醇与 1,3-环己二酮的催化不对称[4+2]环加成反应. 与 Schneider 课题组工作的不同之处在于, Rueping 课题组使用了酸性更强的手性磷酸酰胺(*R*)-**C7** 作为催化剂, 能够在不

借助额外的酸性添加剂情况下, 实现邻羟基苄醇 **6** 与 1,3-环己二酮 **8a** 的催化不对称[4+2]环加成反应 (Scheme 6). 值得注意的是, 通过微调反应条件, 作者还实现了 C(5)-取代 1,3-环己二酮 **11** 的去对称化反应, 高对映选择性和非对映选择性地合成了多种具有两个远程手性中心的四氢氧杂蒽化合物 **12**. 此反应具有较好的底物适用范围, C(5)位为芳基、杂芳基或烷基的 1,3-环己二酮都能适用于此反应.



图式 6 邻羟基苄醇与 1,3-环己二酮的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 6 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 1,3-cyclohexanediones

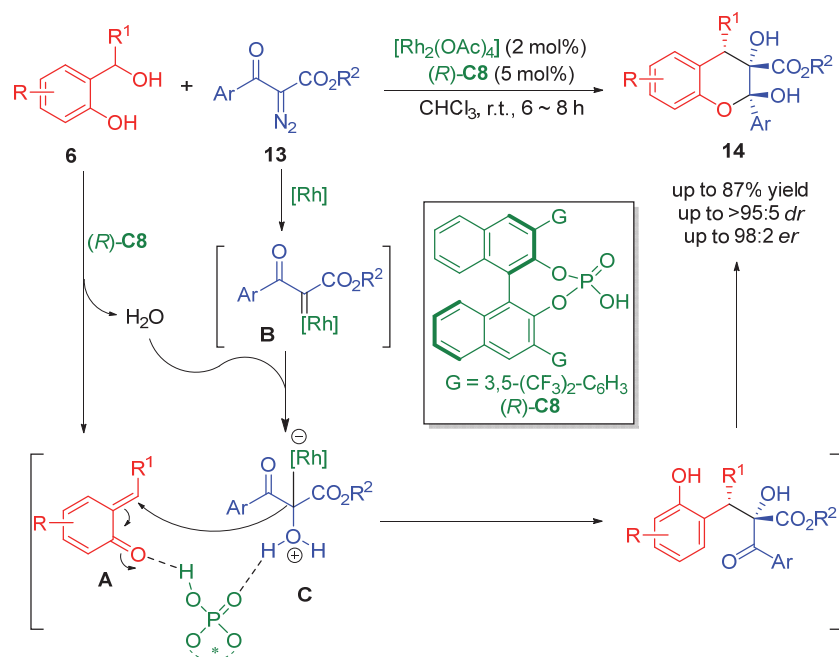
在 Schneider 课题组和 Rueping 课题组的这个研究工作中, 均明确提出邻羟基苄醇原位产生的 *o*-QMs 是反应的关键中间体, 这为发展邻羟基苄醇参与的催化不对称反应奠定了研究基础. 与此同时, 这两项工作充分展示了邻羟基苄醇参与的催化不对称环加成反应在构建手性含氧杂环骨架方面具有独特的优势, 引起了化学工作者们对此类反应的关注, 由此发展了多种邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+*n*]环加成反应.

在前面的报道中, 邻羟基苄醇参与的催化不对称反应都是采用手性布朗斯特酸的单一催化模式, 而金属与有机小分子协同催化策略是合成复杂手性分子的重要策略^[10], 可以实现许多单一催化体系难以实现的不对称转化. 2016 年, Schneider 课题组^[11]利用手性磷酸与金属铑的协同催化策略, 实现了邻羟基苄醇 **6** 与 α -重氮酯 **13** 的不对称[4+2]环加成反应, 高对映选择性地合成了一系列具有三个连续手性中心的色满衍生物 **14** (Scheme 7). 该反应具有高度的原子经济性, 作者非常巧妙地利用 *o*-QMs 中间体 **A** 生成过程中产生的唯一副产物水作为亲核试剂, 捕获铑卡宾中间体 **B** 形成活性氧鎓叶立德 **C**, 从而促使了整个催化循环的顺利完成. 该反应不仅为协同催化策略在邻羟基苄醇参与的不对称反应中的应用提供了范例, 而且拓宽了邻羟基苄醇参与不对称反应的催化模式, 进一步显示出该类 *o*-QMs 前体在催化不对称反应中的强大优势.

2016 年, 陈加荣及合作者^[12a]报道了手性磷酸(*R*)-**C9** 催化下邻羟基苄醇 **6** 与呋内酯 **15** 的不对称[4+2]环

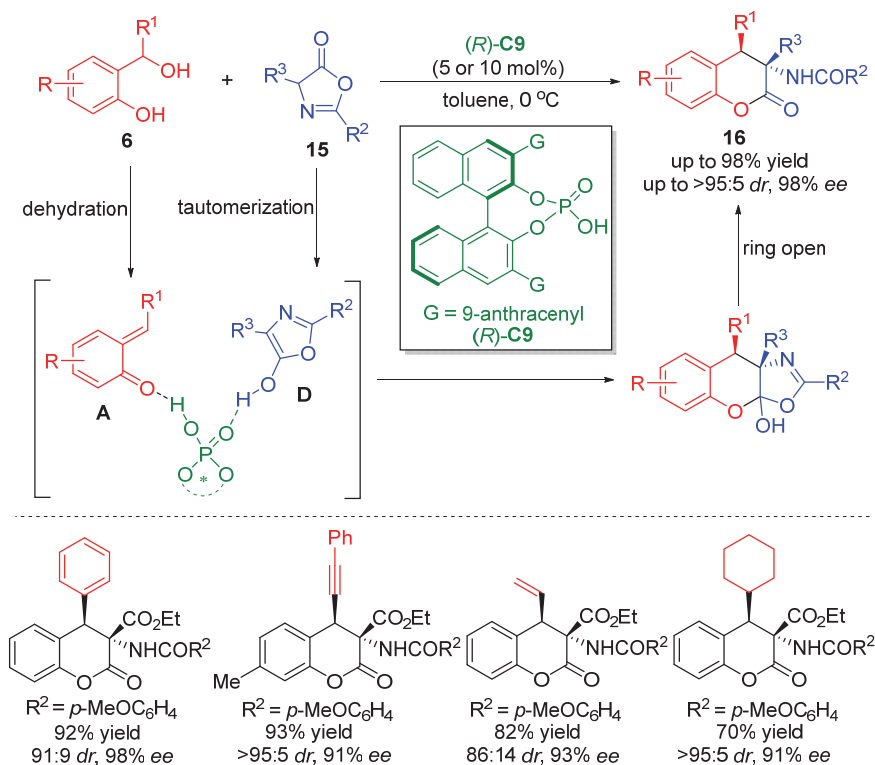
加成反应, 高产率及高对映选择性、非对映选择性地合成了一系列手性二氢香豆素衍生物 **16** (Scheme 8). 作者认为在此反应中手性磷酸具有三重作用, 即促进邻羟基苄醇 **6** 原位生成 *o*-QMs 中间体 **A**, 促进呋内酯 **15** 转化成烯醇中间体 **D**, 以及与中间体 **A** 和 **D** 同时形成氢键, 从而控制氧杂 Diels-Alder 反应的立体选择性. 该反应具有较好的底物适用范围, 芳基、乙烯基、乙炔基或烷基取代的邻羟基苄醇均能适用于此反应. 值得一提的是, 2015 年, 石枫课题组^[12b]曾经采用邻羟基苄乙烯作为 *o*-QMs 前体, 在手性磷酸和手性胍的协同催化下, 实现了邻羟基苄乙烯与呋内酯的不对称[4+2]环加成反应, 也为手性香豆素骨架的高对映选择性构建提供了一种高效的方法.

随着邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+2]环加成反应被不断应用于手性苯并六元杂环骨架的催化不对称构建, 化学工作者又设计了多种活泼亚甲基类化合物与邻羟基苄醇的催化不对称[4+2]环加成反应. 2018 年, Kim 课题组^[13]报道了手性磷酸(*R*)-**C9** 催化下邻羟基苄醇 **6a** 与 β -酮酸 **17** 的不对称形式[4+2]环加成反应, 实现了手性二芳基苯并吡喃骨架 **18** 的高对映选择性构建 (Scheme 9). 在此反应中, β -酮酸 **17** 在手性磷酸作用下脱羧形成烯醇中间体 **E**, 随后进攻 *o*-QMs 中间体 **A** 得到中间体 **F**, 再在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 作用下发生分子内环化反应, 最终得到手性二芳基苯并吡喃衍生物 **18**. 该反应为具有潜在生物活性的手性二芳基苯并吡喃的高对映选择性合成提供了有效的策略.

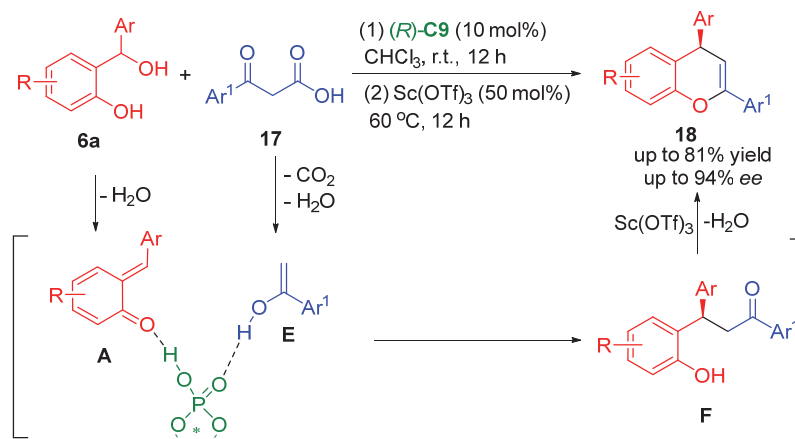


图式 7 邻羟基苄醇与 α -重氮酯的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 7 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with α -diazoesters



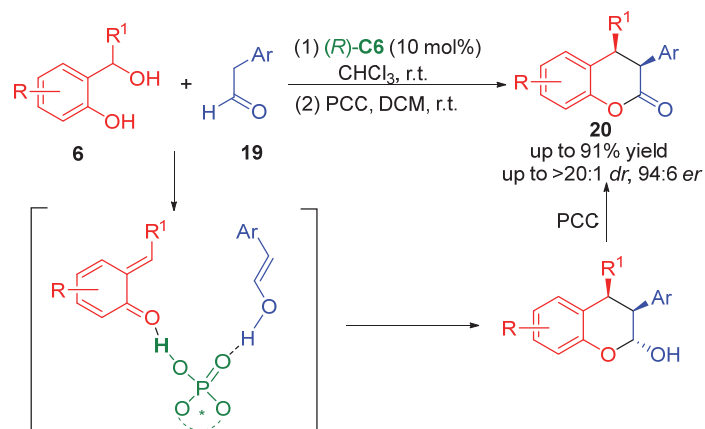
图式 8 邻羟基苄醇与吡内酯的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 8 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with azlactones图式 9 邻羟基苄醇与 β -酮酸的催化不对称形式[4+2]环加成反应Scheme 9 Catalytic asymmetric formal [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with β -keto acids

此外, Schneider 课题组^[14]在 2018 年也实现了手性磷酸(*R*)-**C6** 催化下邻羟基苄醇 **6** 与芳基乙醛 **19** 的催化不对称[4+2]环加成反应, 通过后续的氧化过程, 以优秀的收率和高的立体选择性构建了手性香豆素骨架 **20** (Scheme 10). 值得一提的是, 在之前报道的邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+2]环加成反应中, 活泼亚甲基化合物集中于乙酮衍生物. 在此反应中, 作者使用乙醛衍生物作为烯醇前体, 扩展了参与此类反应的活泼亚甲基化合物的适用范围.

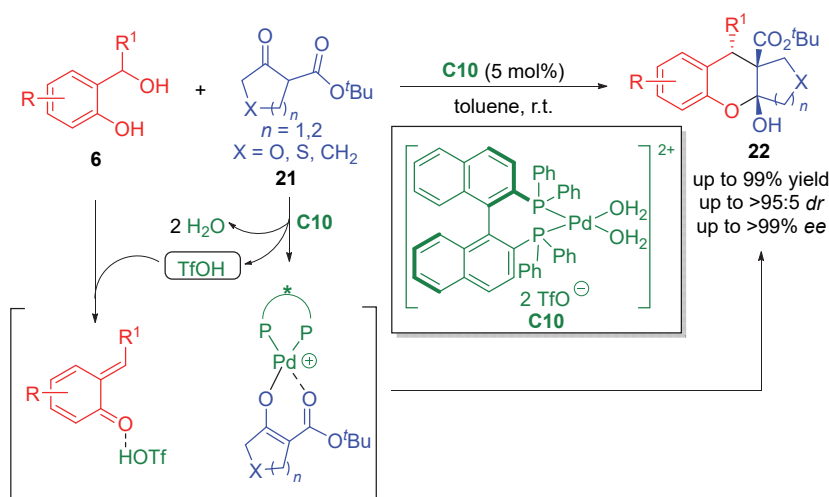
在邻羟基苄醇参与的催化不对称反应中, 立体选择

性的控制一般是依靠手性布朗斯特酸与底物之间的氢键或离子对作用实现的. 所以, 开发新型的手性控制策略将有利于突破手性布朗斯特酸催化的底物适用范围, 提高此类反应的普适性. β -酮酸酯是一类手性磷酸难以活化的亲核试剂, 为了实现 β -酮酸酯作为活泼亚甲基化合物与邻羟基苄醇的催化不对称[4+2]环加成反应, 2018 年, Schneider 课题组^[15]开创性地采用手性钪催化剂 **C10**, 实现了邻羟基苄醇 **6** 与 β -酮酸酯 **21** 的不对称[4+2]环加成反应(Scheme 11). 在该反应中, 手性钪催化剂 **C10** 作为一类双功能催化剂, 具有布朗斯特酸、布



图式 10 邻羟基苄醇与芳基取代乙醛的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 10 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with aryl substituted acetaldehydes



图式 11 邻羟基苄醇与 β -酮酯的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 11 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with β -keto esters

朗斯特碱的双重性质。由于手性钯催化剂中心金属的强配位作用,导致水配体酸性增强,从而与阴离子形成 TfOH,实现对邻羟基苄醇的活化。与此同时,水配体解离后的手性钯催化剂作为布朗斯特碱,实现了对 β -酮酯的活化。这一研究工作从手性控制策略及底物适用范围上均突破了原有的邻羟基苄醇参与的催化不对称反应,对设计开发邻羟基苄醇参与的新型催化不对称反应具有重要的启示作用。

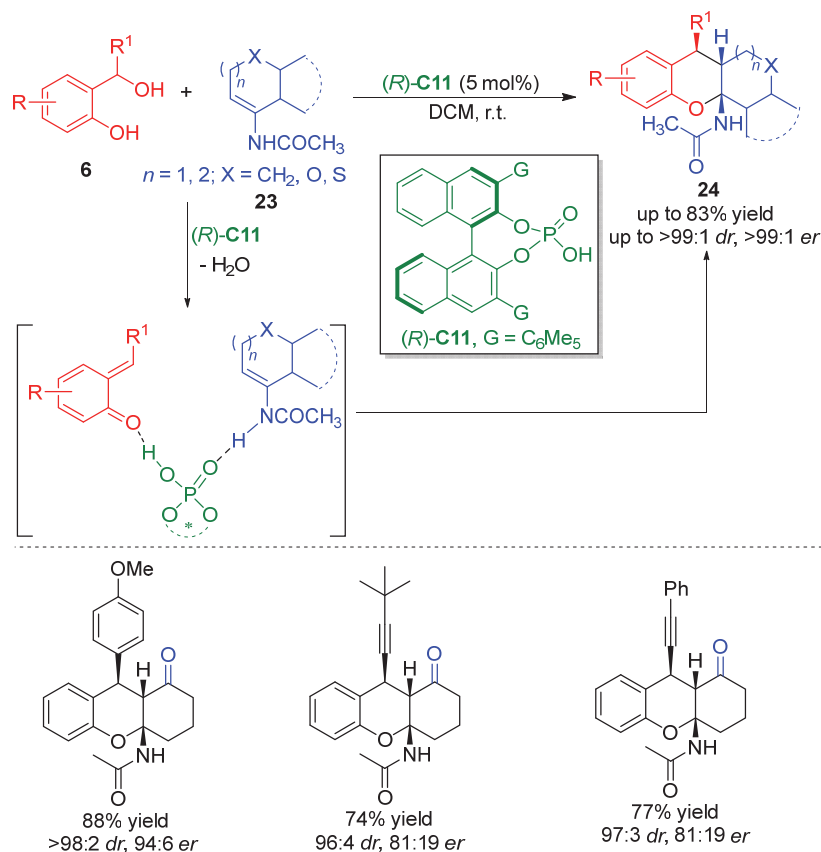
2.1.2 邻羟基苄醇与富电子烯烃的催化不对称[4+2]环加成反应

除了活泼亚甲基化合物之外,富电子烯烃也是一类可以被手性布朗斯特酸活化的二元合成砌块,此类底物与邻羟基苄醇的催化不对称[4+2]环加成反应近年来也发展得十分迅速。

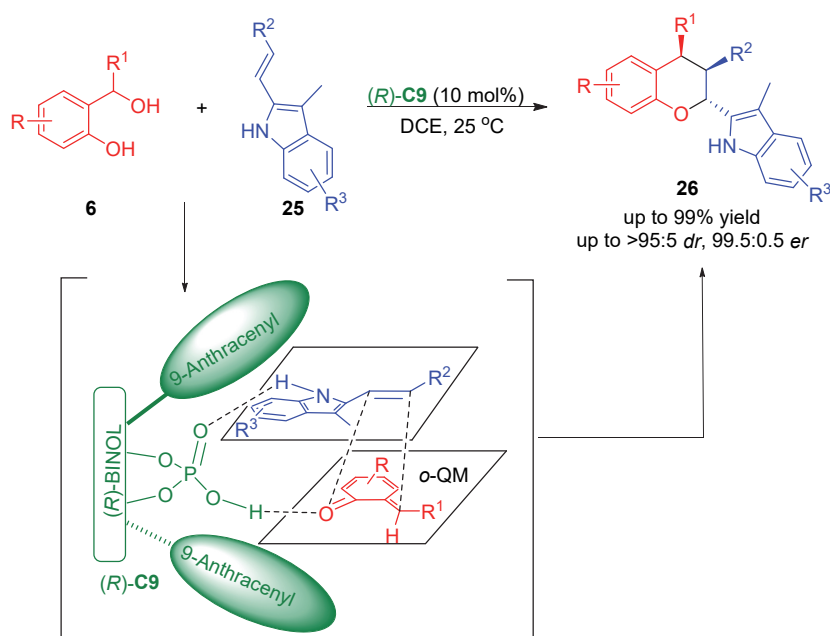
2015 年, Schneider 课题组^[16]在实现手性磷酸催化下邻羟基苄醇和 1,3-二酮的形式[4+2]环加成反应的基

础上,采用环状烯胺 **23** 作为二元合成砌块,实现了其与邻羟基苄醇 **6** 在手性磷酸(R)-C11 催化下的不对称[4+2]环加成反应(Scheme 12),以高的产率、优秀的非对映选择性和对映选择性实现了手性四氢苯并吡喃并环骨架 **24** 的构建。在此反应中,手性磷酸(R)-C11 通过氢键作用同时活化 *o*-QMs 中间体及环状烯胺 **23**,从而控制反应的立体选择性。值得注意的是,该反应的底物适用范围较广,不仅烯酰胺能够适用于此反应,而且当烯胺酮作为底物时,也能获得中等至优异的对映选择性及优秀的非对映选择性。

几乎同时,石枫课题组^[17]采用 3-甲基-2-烯基吡啶 **25** 作为富电子烯烃,实现了邻羟基苄醇 **6** 作为 *o*-QMs 前体参与的首例催化不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应,以高的产率、优异的非对映选择性和对映选择性构建了具有三个连续手性中心的苯并二氢吡喃骨架 **26** (Scheme 13)^[18]。值得注意的是,催化不对称反电



图式 12 邻羟基苄醇与环状烯胺的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 12 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition between *o*-hydroxybenzyl alcohols with cyclic enamines

图式 13 邻羟基苄醇与 3-甲基-2-烯基吲哚的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 13 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 3-methyl-2-vinylindoles

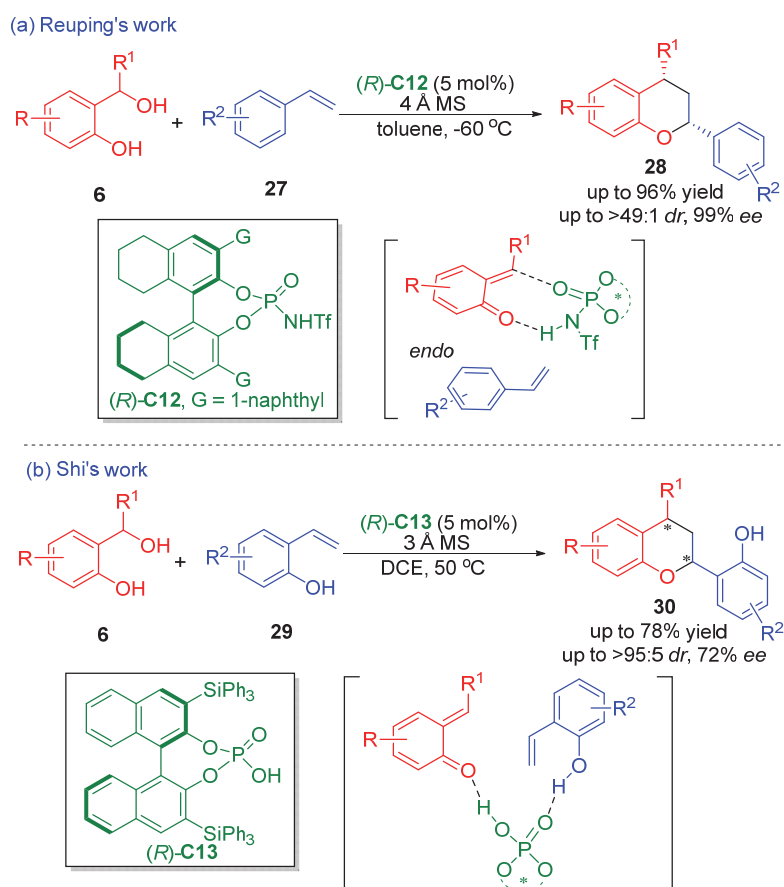
子需求的 Diels-Alder 反应是构建手性六元杂环化合物的重要策略。其中，催化不对称反电子需求的氮杂

Diels-Alder 反应发展得较为成熟，而催化不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应却发展缓慢，这主要是由于

该类反应缺乏合适的氧杂二烯体和亲二烯体, 且氧杂 Diels-Alder 反应的对映选择性难以控制. 所以, 在该氧杂 Diels-Alder 反应中, 石枫课题组采用邻羟基苄醇 **6** 作为合适的氧杂二烯体的前体, 3-烷基-2-烯基吡啶 **25** 作为易于被手性磷酸活化的亲二烯体, 通过手性磷酸(*R*)-**C9** 与底物的双氢键作用, 实现了协同反应过程中的立体选择性控制, 从而解决了催化不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应中的挑战性问题. 该工作不仅促进了催化不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应的发展, 而且为高对映选择性构建含有吡啶母核的手性色满骨架提供了高效的策略.

2015 年, Rueping 课题组^[19a]使用苯乙烯 **27** 作为非活化的烯烃, 在手性磷酸胺(*R*)-**C12** 催化下, 实现了邻羟基苄醇 **6** 与非活化烯烃 **27** 的催化不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应(Scheme 14, a), 以良好的收率、优秀的非对映和对映选择性构建了手性四氢色满骨架 **28**. 众所周知, 非活化烯烃自身没有可以被有机小分子催化剂活化的官能团, 在其参与的有机催化的不对称反应中, 立体选择性控制非常具有挑战性. 在已报道的手性布朗斯特酸催化下邻羟基苄醇参与的不对称反应中, 手

性控制策略都是手性布朗斯特酸同时活化两个底物. 而在此工作中, Rueping 课题组提出了催化剂单侧活化底物的模式, 即手性磷酸胺中的 NH 基团通过氢键作用活化 *o*-QMs 中间体的羰基, 磷氧双键中的氧原子通过孤对电子的配位作用活化 *o*-QMs 中间体的亚甲基, 从而形成手性磷酸胺与 *o*-QMs 的配合物, 挡住了 *o*-QMs 中间体的另一侧, 使苯乙烯只能以 *endo* 的方式与 *o*-QMs 中间体发生环加成反应, 由此实现了反应的立体选择性控制. 该反应不仅大大拓宽了邻羟基苄醇参与的催化不对称 [4+2] 环加成反应的范围, 而且丰富了手性布朗斯特酸单侧活化模式的研究内容, 为非活化烯烃参与的催化不对称 Diels-Alder 反应提供了新策略. 值得一提的是, 2016 年, 石枫课题组^[19b]也报道了手性磷酸(*R*)-**C13** 催化下邻羟基苄醇 **6** 和邻羟基苯乙烯 **29** 的催化不对称 [4+2] 环加成反应, 为构建手性四氢色满骨架提供了一种有效的方法(Scheme 14, b). 与 Rueping 工作所不同的是, 邻羟基苯乙烯的羟基可以与手性磷酸形成氢键, 从而被活化, 所以该反应的催化模式是手性催化剂对两种反应物的双侧活化模式.



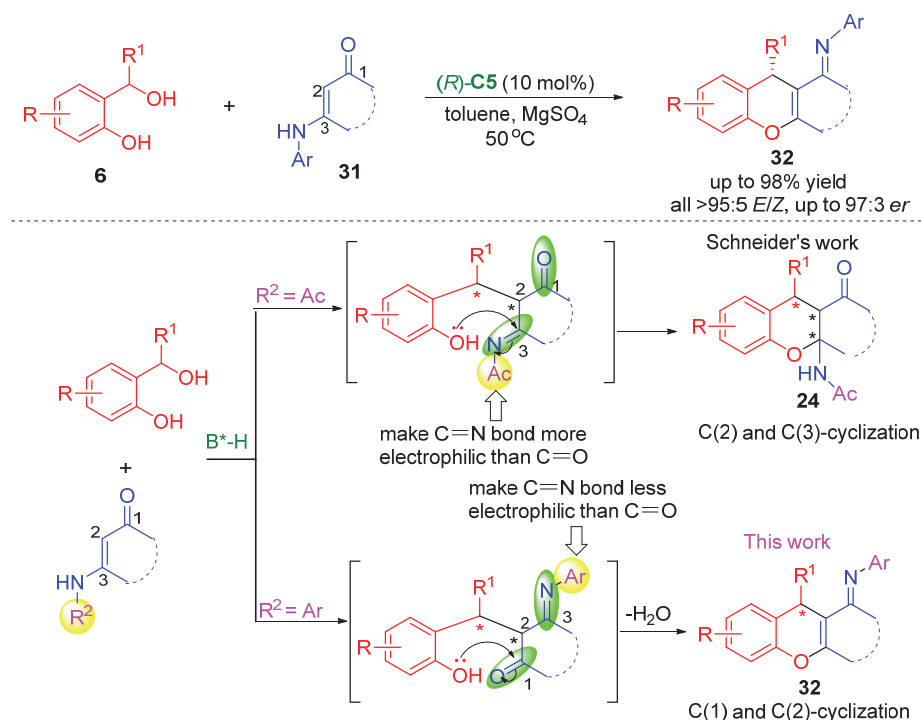
图式 14 邻羟基苄醇与苯乙烯的催化不对称 [4+2] 环加成反应
Scheme 14 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with styrenes

2015 年, 石枫课题组^[20]又实现了手性磷酸(*R*)-**C5** 催化下邻羟基苄醇 **6** 与芳基烯胺酮 **31** 的不对称[4+2] 环加成反应, 高收率、高对映选择性地构建了手性四氢氧杂蒽骨架 **32** (Scheme 15). 与 Schneider 课题组^[16]实现的邻羟基苄醇与酰基烯胺酮的[4+2] 环加成反应不同, 这一工作实现了烯胺酮 C(1) 和 C(2) 位环化反应, 而不是通常的 C(2) 和 C(3) 位环化反应. 作者认为这是由于 N 上取代基的电子效应造成的, 当 N 上的取代基为酰基时, 增强了亚胺基团的活性, 使其更容易接受进攻, 因此发生 C(2) 和 C(3) 位环化反应. 而当 N 上的取代基为芳基时, 羰基的活性更高, 更容易发生 C(1) 和 C(2) 位环化反应. 值得注意的是, 烯胺酮的 C(2) 和 C(3) 位环化反应较为常见, 而 C(1) 和 C(2) 位环化反应鲜有报道, 该反应实现了首例烯胺酮与邻羟基苄醇的催化不对称 C(1) 和 C(2) 位环化反应, 为烯胺酮的催化不对称 C(1) 和 C(2) 位环化反应提供了新的研究内容. 此外, 该工作也为烯胺酮参与反应的区域选择性调控提供了新策略. 2017 年, Pan 课题组^[21]将该策略拓展到与非环状烯胺之间的不对称[4+2] 环加成反应, 高对映选择性地得到了相应的手性苯并吡喃衍生物, 丰富了该类反应的底物范围.

通过不对称催化的策略合成具有重要生物活性的手性天然产物一直受到化学工作者的强烈关注^[5]. 2017 年, 陈纪军课题组^[22]实现了邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+2] 环加成反应在合成手性天然产物中的应用

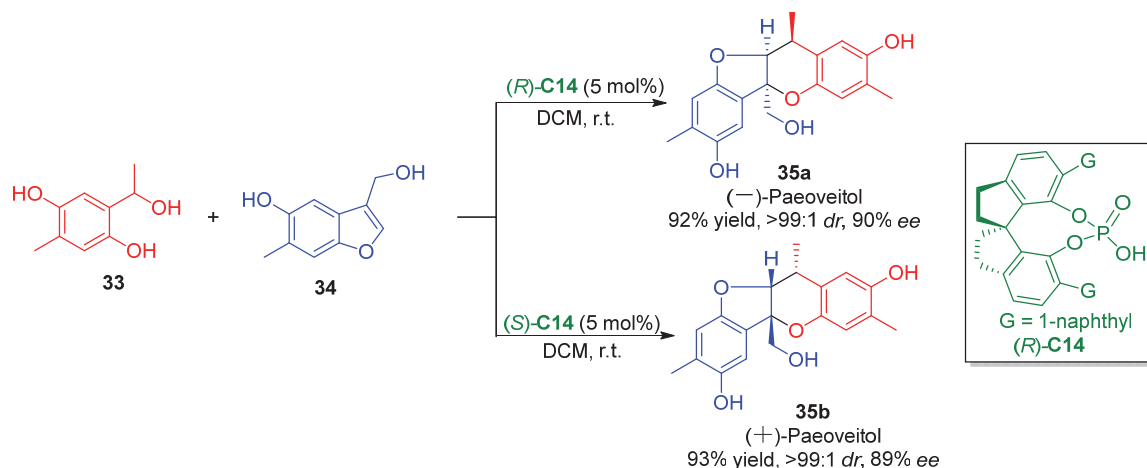
(Scheme 16). Paeoveitol 是从川赤芍中分离出来的重要天然产物, 作者通过手性磷酸(*R*)-**C14** 催化下邻羟基苄醇 **33** 与 3-苯并呋喃甲醇 **34** 的不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应, 实现了 Paeoveitol **35** 的高对映选择性合成. 值得注意的是, 该反应仅需改变催化剂的构型, 即可高对映选择性地获得 Paeoveitol 的两种对映异构体, 大大提高了 Paeoveitol 的合成效率, 为含苯并吡喃骨架的天然产物的全合成提供了有效的策略, 显示了邻羟基苄醇参与的催化不对称环加成反应的实用性.

2017 年, 孙建伟课题组^[23]采用乙烯基芳基硫醚 **36** 作为未活化的烯烃, 基于手性磷酸(*R*)-**C15** 的单侧活化策略, 实现该类烯烃与邻羟基苄醇 **6** 的不对称[4+2] 环加成反应, 高收率、高对映选择性地合成了苯硫基取代的苯并吡喃衍生物 **37** (Scheme 17). 作者选用乙烯基芳基硫醚 **36** 作为富电子烯烃的原因是: 产物中的苯硫基易于脱去及进行后续转化, 从而间接获得难以通过催化不对称合成策略得到的手性色烷和色烯衍生物. 即产物 **37a** 可以通过简单的两步反应转化, 生成 2,3-未取代的手性色烷衍生物 **39** 以及手性色烯衍生物 **40**. 值得注意的是, 如果直接采用环加成策略合成这些化合物, 则需要采用乙烯和乙炔这些非活化的烯炔气体作为原料, 难以实现反应立体选择性的控制. 该反应不仅为手性色烷、色烯骨架提供了高效的构建策略, 同时也丰富了手性布朗斯特酸单侧活化策略的研究内容.



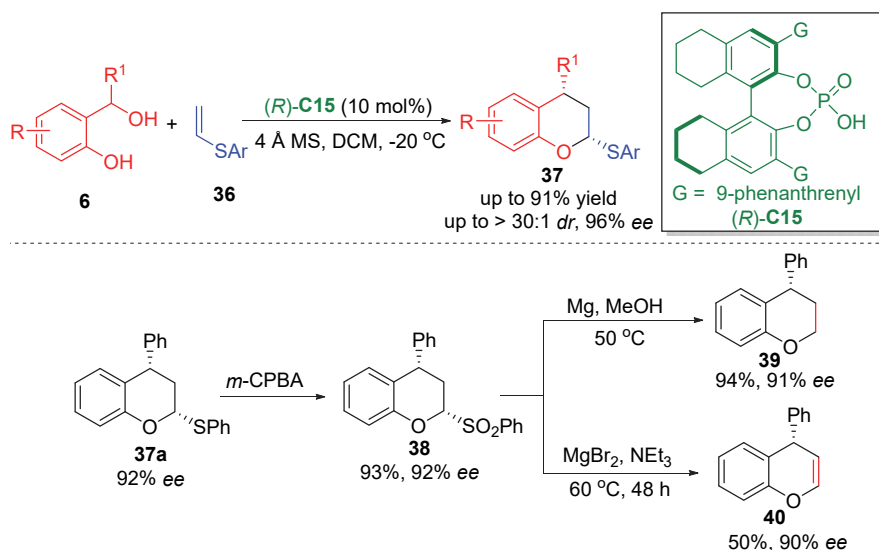
图式 15 邻羟基苄醇与芳基烯胺酮的区域选择性催化不对称[4+2] 环加成反应

Scheme 15 Regioselective catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with aryl enaminones



图式 16 基于邻羟基苄醇与 3-苯并呋喃甲醇的催化不对称[4+2]环加成反应合成 Paeoveitol

Scheme 16 Synthesis of paeoveitol via catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 3-benzofuryl methanols



图式 17 邻羟基苄醇与乙烯基硫醚的催化不对称[4+2]环加成反应

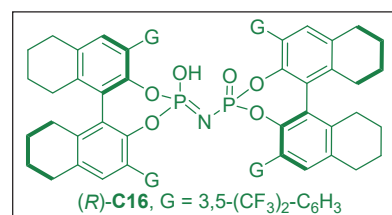
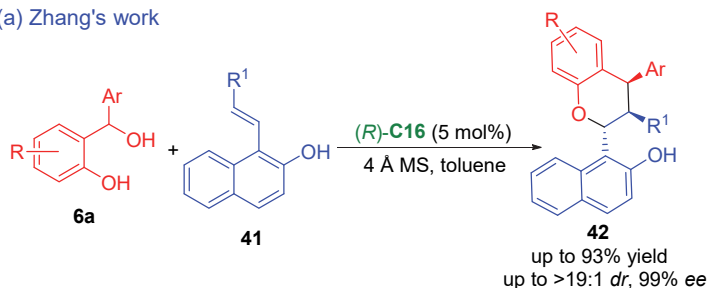
Scheme 17 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with vinyl thioethers

2019 年, 张锁秦课题组^[24]实现了手性磷酸(**R**)-**C16**催化下邻羟基苄醇 **6** 与邻羟基萘乙烯 **41** 的不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应, 合成了具有多个手性中心的三芳基苯并吡喃衍生物 **42** (Scheme 18, a). 2020 年, 袁伟成课题组^[25a]和邵志会课题组^[25b]也分别报道了邻羟基苄醇与邻羟基萘乙烯的催化不对称氧杂 Diels-Alder 反应, 这些工作不仅为构建手性苯并吡喃骨架提供了高效的策略, 同时丰富了邻羟基萘乙烯在催化不对称环加成反应中的应用. 2019 年, Schneider 课题组^[26]设计了一类含有芳基烯烃官能团的邻羟基苄醇 **43**, 实现了手性磷酸催化下此类化合物的分子内不对称[4+2]环加成反应(Scheme 18, b). 在该反应中, 底物中烯烃的 *Z/E* 构型会影响产物的构型. *E* 构型的底物(**E**)-**43** 有利于形成

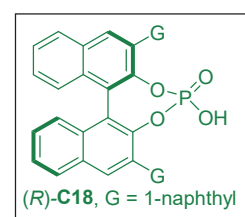
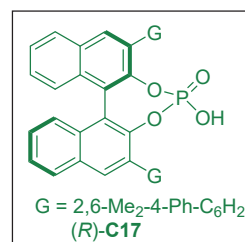
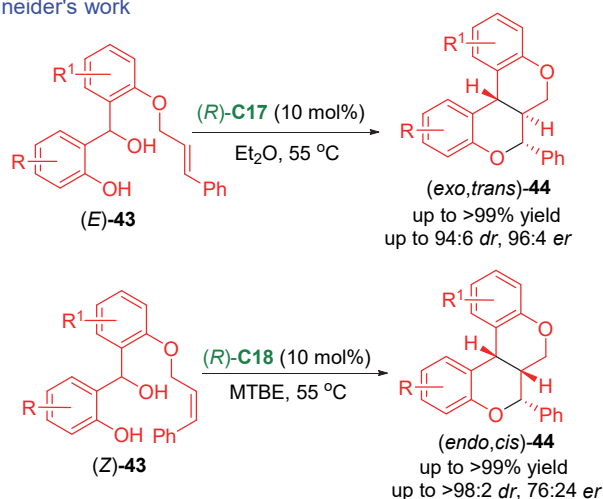
(*exo,trans*)产物, 而 *Z* 构型的底物(**Z**)-**43** 更有利于形成(*endo,cis*)产物. 该反应为具有潜在生物活性的苯并吡喃类多环骨架的催化不对称构建提供了有效的方法.

手性四环异色满骨架是许多具有重要生物活性的天然产物的核心结构, 但是构建该类骨架并控制其多个手性中心的立体选择性是一项非常具有挑战性的工作. 为了实现该目标, 2021 年, 李灿、刘龔及合作者^[27]受到生物催化的启发, 发展了原位产生的 *o*-QMs 与异色烯的催化不对称反电子需求的氧杂 Diels-Alder 反应 (Scheme 19). 作者以邻羟基苄醇 **6** 作为 *o*-QMs 中间体 **A** 的前体, 以 2-炔丙基苯甲醇 **45** 作为异色烯中间体 **G** 的前体, 利用 Au(I)/手性 Sc(III)双金属催化模式^[28], 通过仿生合成策略, 高对映选择性地合成了二十余个手性四

(a) Zhang's work



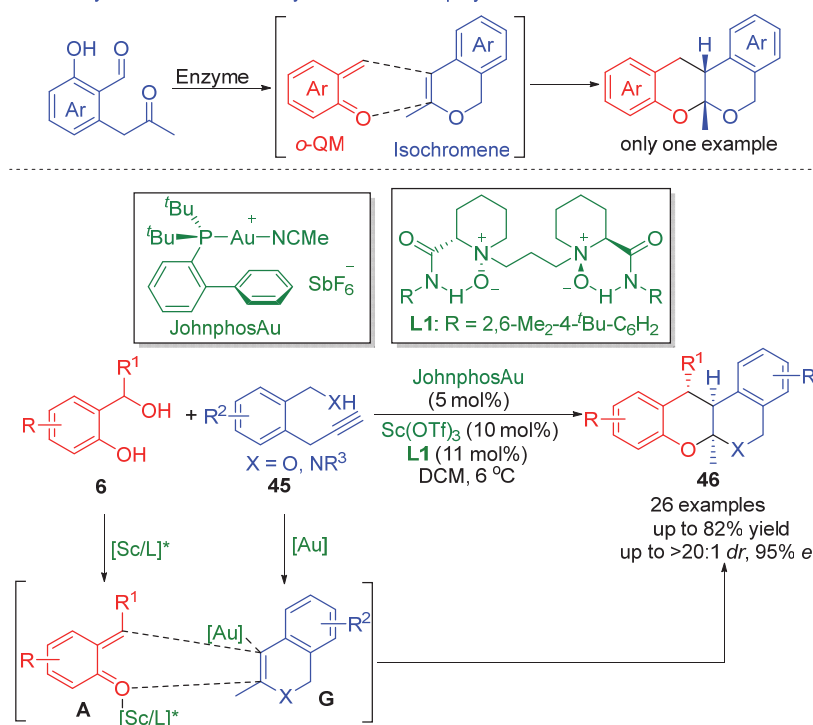
(b) Schneider's work



图式 18 邻羟基苄醇与芳基烯烃的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 18 Catalytic asymmetric [4+2] cycloadditions of *o*-hydroxybenzyl alcohols with aryl alkenes

Biosynthetic route of tetracyclic isochroman polyketide



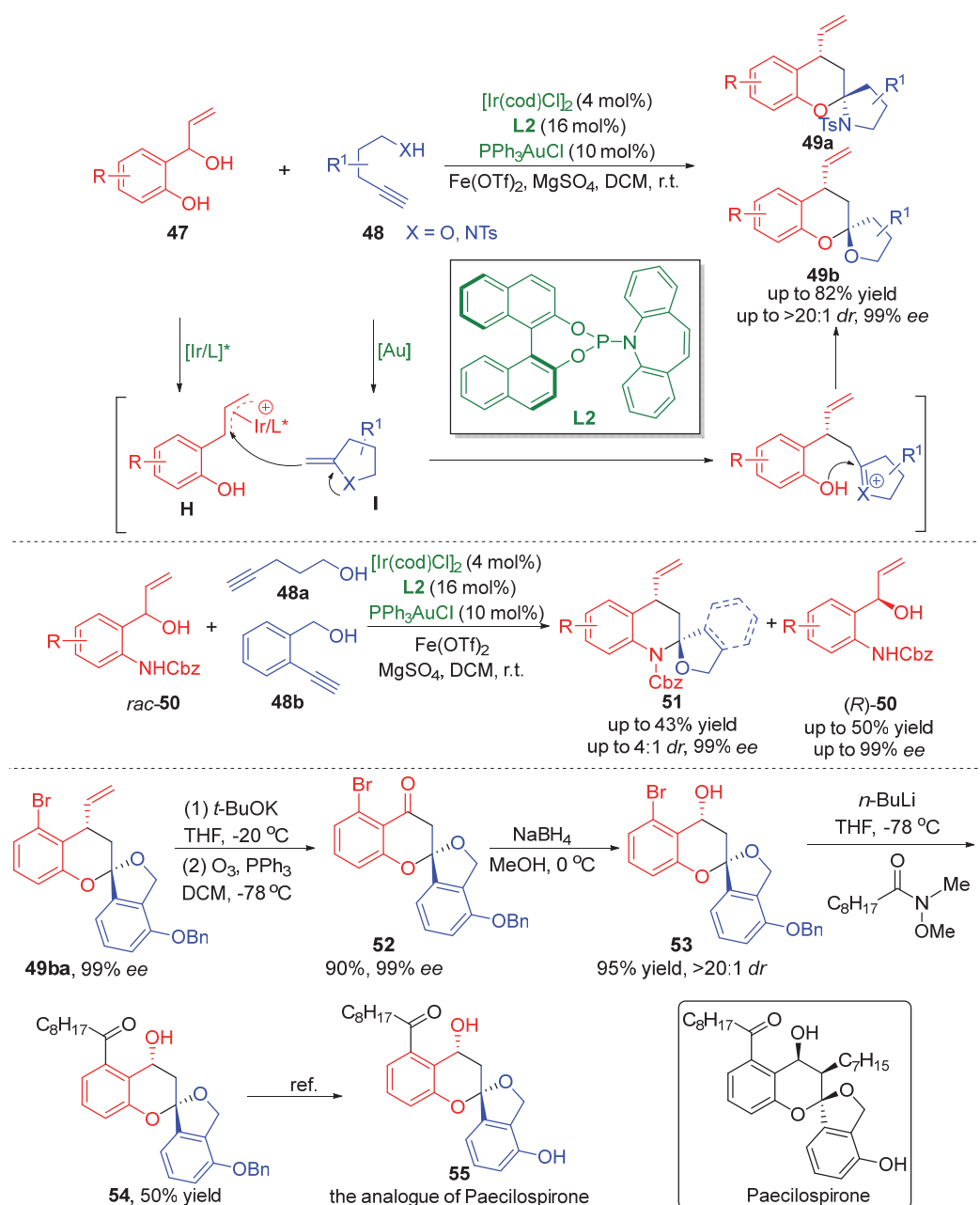
图式 19 邻羟基苄醇与 2-炔丙基苯甲醇的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 19 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 2-propargyl benzyl alcohols

环异色满化合物 **46**。实验表明, 该氧杂 Diels-Alder 反应经历了分步的过程, 原位产生的异色烯中间体 **G** 和 $\text{Sc(III)}/N,N'$ -双氮氧化物的叔丁基基团之间存在空间位阻, 这对控制氧杂 Diels-Alder 反应的对映选择性起着重要作用。该工作不仅解决了构建手性四环异色满骨架中存在的挑战性问题, 而且展示了仿生合成在开发新反应和构建手性复杂骨架中的巨大潜力。

手性螺环杂环化合物广泛存在于众多天然产物和生物活性分子中, 此类骨架的催化不对称构建一直是一个研究热点^[29]。利用邻羟基苄醇参与的催化不对称环

化反应构建手性苯并杂环骨架发展得十分迅速, 但是利用此类反应构建手性螺环骨架发展得却十分缓慢, 迫切需要发展相关的催化不对称反应和构建策略。过渡金属催化的偶极体及前体参与的不对称环加成反应近年来发展得十分迅速, 逐渐成为构建手性螺环化合物的重要策略^[30]。2022 年, 邓卫平课题组^[31]在邻羟基苄醇的苄位引入乙烯基, 将其作为烯丙基铱偶极体前体, 通过 Au/Ir 双金属催化体系, 实现了该类邻羟基苄醇 **47** 与炔醇或炔胺 **48** 的催化不对称形式[4+2]环加成反应(Scheme 20)。该反应的机理是乙烯基邻羟基苄醇 **47** 在 Ir/手性配



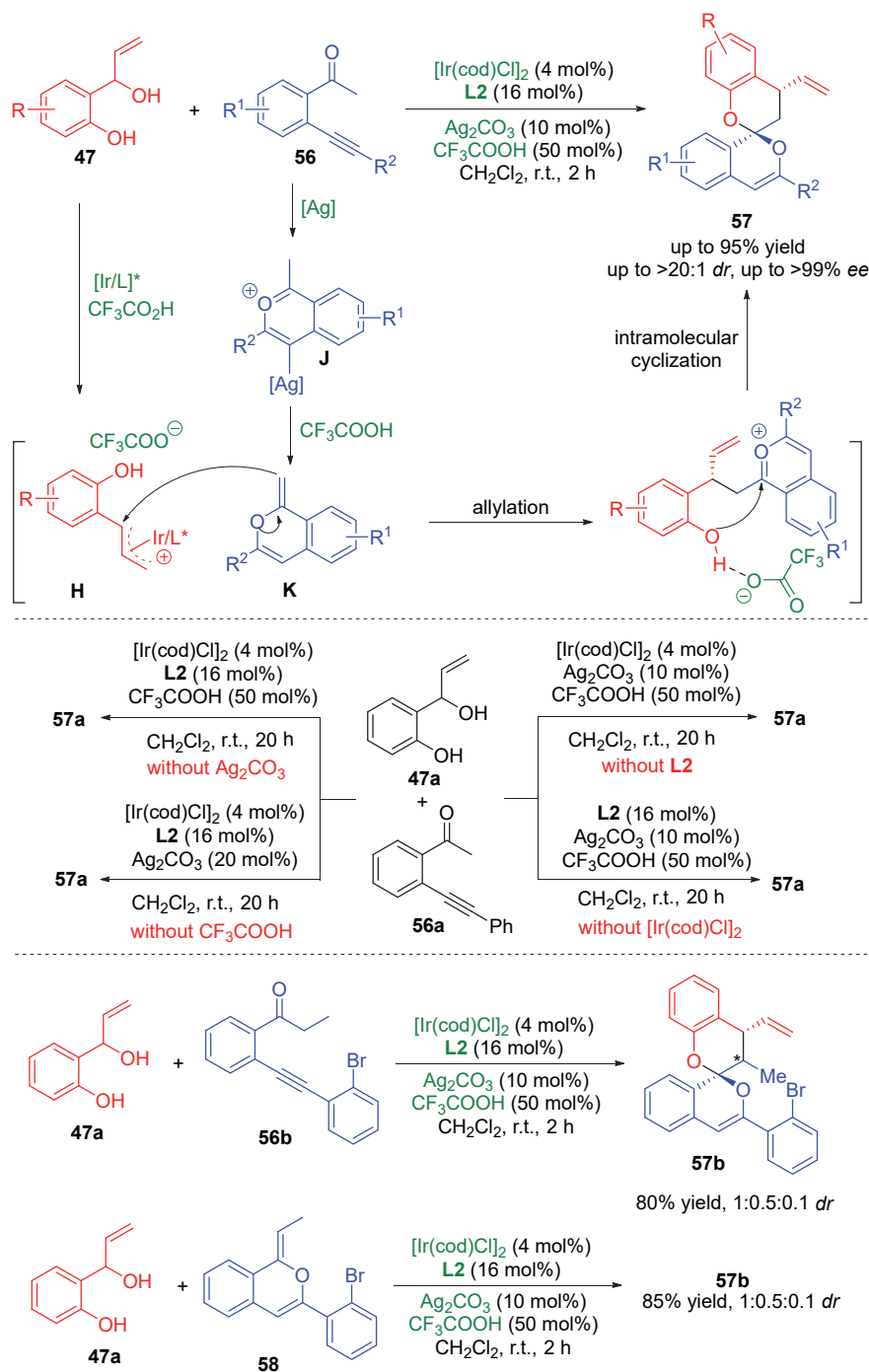
图式 20 乙烯基取代的邻羟基苄醇与炔醇或炔胺的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 20 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of vinyl substituted *o*-hydroxybenzyl alcohols with alkynyl alcohols or alkynyl amines

体作用下, 形成烯丙基中间体 **H**, 炔醇或炔胺 **48** 在 Au 作用下, 原位生成环外乙烯基醚或炔胺中间体 **I**. 随后, 中间体 **H** 和 **I** 进行不对称烯丙基化反应以及分子内环化反应, 最终以优秀的非对映选择性和对映选择性合成了手性螺缩酮衍生物 **49**. 值得注意的是, 当使用外消旋的邻氨基苄醇 *rac*-**50** 作为底物时, 可以实现该反应物的催化动力学拆分反应, 同时得到手性螺缩醛胺 **51** 和手性邻氨基苄醇衍生物(*R*)-**50**. 此外, 产物 **49ba** 通过多步转

化, 可以高对映选择性地合成 Paecilospirone 类似物 **55**, 说明了该策略的实用性.

同年, 邓卫平课题组^[32]又利用该策略, 实现了乙烯基取代的邻羟基苄醇 **47** 与邻乙炔基苯乙酮 **56** 的催化不对称[4+2]环加成反应. 他们利用手性铱物种/银/三氟乙酸的三重催化策略, 以良好的收率、优异的对映选择性和非对映选择性, 合成了一系列苯并吡喃衍生的手性螺缩酮类化合物 **57** (Scheme 21). 作者推测的反应机理



图式 21 邻羟基苄醇与邻乙炔基苯乙酮的催化不对称[4+2]环加成反应

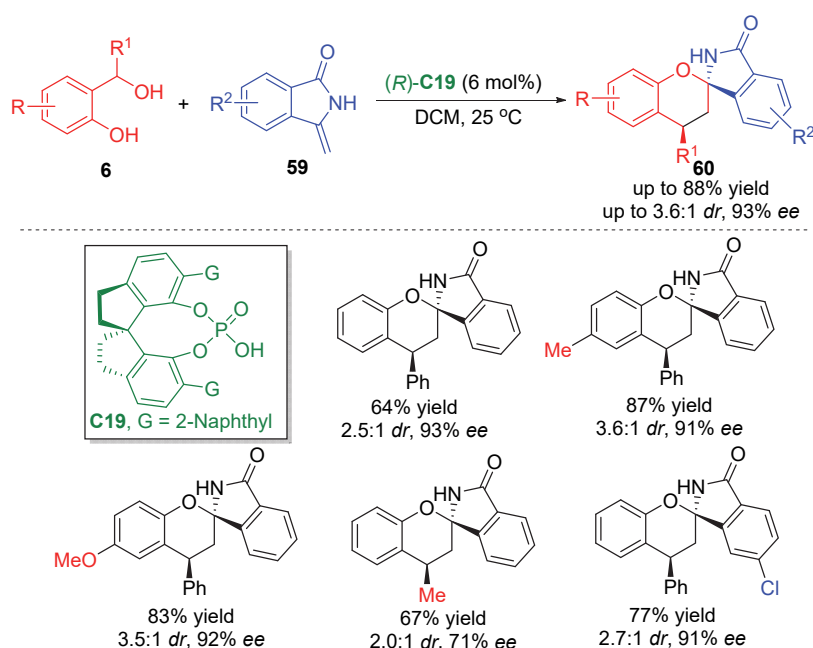
Scheme 21 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with *o*-alkynylacetophenones

是：乙烯基取代的邻羟基苄醇 **47** 在手性铈物种和三氟乙酸的作用下形成烯丙基铈中间体 **H**，邻乙炔基苯乙酮 **56** 在银的作用下先形成异苯并吡喃氧鎓正离子中间体 **J**，随后在三氟乙酸作用下转化成异色烯中间体 **K**。中间体 **K** 与中间体 **H** 发生烯丙基化反应，再经过分子内环化反应，最终得到手性螺缩酮类化合物 **57**。值得注意的是，作者发现当分别不加入金属铈、配体、碳酸银或三氟乙酸时，都无法得到目标产物 **57a**，这一结果证实了手性铈物种/银/三氟乙酸这三种催化剂对反应的顺利进行都具有重要的作用。作者还发现使用邻乙炔基苯乙酮 **56b** 及其衍生的异色烯 **58** 作为底物时，可以得到产物 **57b**，进一步证实了异色烯中间体 **K** 是反应的关键中间体。此外，作者还通过理论计算解释了反应获得优异的对映选择性和非对映选择性的原因。这一工作不仅进一步发展了乙烯基取代的邻羟基苄醇作为金属偶极体前体参与的催化不对称环加成反应，同时还为手性螺缩酮类化合物的合成提供了一种高效的策略。

2022 年，汪游清课题组^[33]也实现了手性苯并吡喃螺异吲哚啉酮骨架的对映选择性构建(Scheme 22)。以手性磷酸(*R*)-**C19** 为催化剂，实现了邻羟基苄醇 **6** 与 3-亚甲基异吲哚啉酮 **59** 的不对称[4+2]环加成反应，高对映选择性地合成了一系列结构多样的手性苯并吡喃螺异吲哚啉酮 **60**。值得一提的是，目前高对映选择性地构建手性 *N,O*-螺杂环的策略相当有限，该反应具有较好的底物适用范围，为此类骨架的催化不对称构建提供了一种有效的策略。

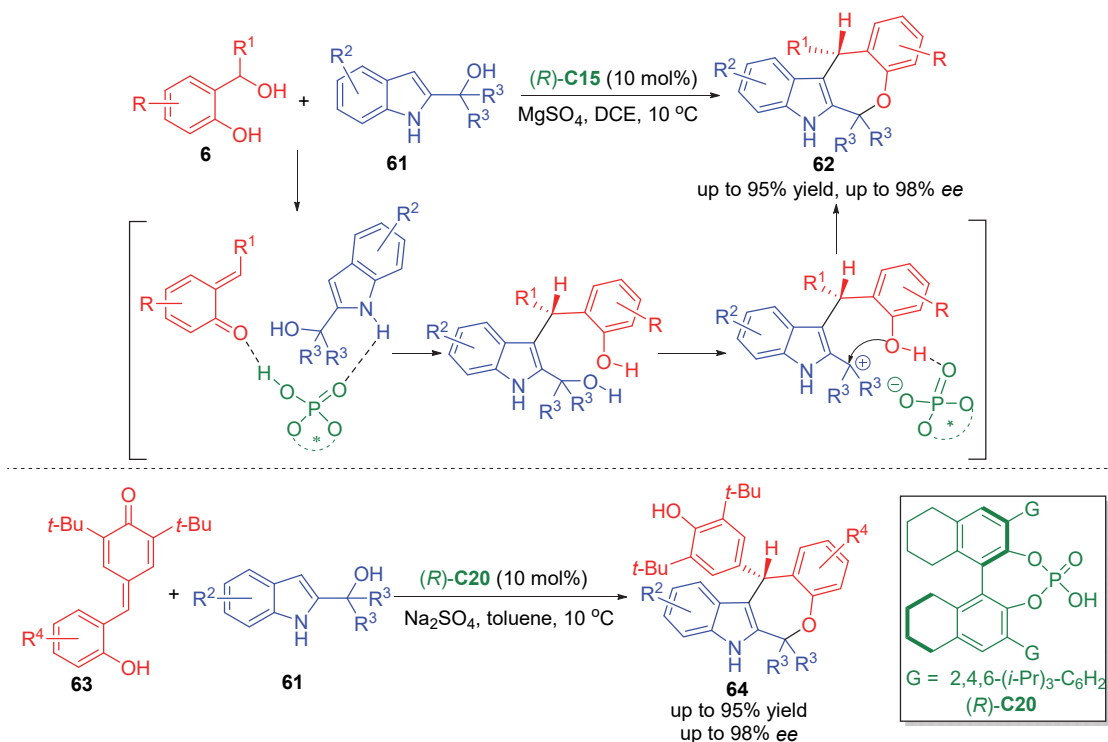
2.2 邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+3]环加成反应

自 2014 年 Schneider 课题组^[8]报道了第一例邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+2]环加成反应后，此类反应发展十分迅速。但是，邻羟基苄醇作为四元合成砌块参与的其他类型环加成反应，尤其是邻羟基苄醇参与的催化不对称[4+3]环加成反应，发展十分缓慢。虽然催化不对称[4+3]环加成反应可以构建手性含氧七元杂环骨架，但是由于七元环骨架中存在的熵效应与跨环相互作用，该类反应的实现非常具有挑战性^[34]。为了解决这一挑战性问题，2019 年，石枫课题组^[35a]采用 2-吡啶甲醇 **61** 作为合适的反应物，在手性磷酸(*R*)-**C20** 催化下，实现了邻羟基苄醇 **6** 参与的催化不对称[4+3]环加成反应，高对映选择性地构建了吡啶并七元杂环骨架 **62** (Scheme 23)。该反应具有较好的底物适用范围，对亚甲基苯醌类化合物 **63** 也能作为 *o*-QMs 前体参与此反应，得到手性吡啶并七元杂环化合物 **64**。值得注意的是，在 2-吡啶甲醇参与的催化不对称反应中，2-吡啶甲醇通常具有“极性反转”的性质，即吡啶 C(3)位由亲核性转变为亲电性^[35b-35d]。然而，在此反应中，2-吡啶甲醇的 C(3)位表现出了亲核性，在手性磷酸的活化下进攻 *o*-QMs 中间体，从而实现了 2-吡啶甲醇的 C(3)亲核性不对称[4+3]环加成反应。该反应不仅实现了邻羟基苄醇参与的第一例催化不对称[4+3]环加成反应，丰富了该类合成砌块参与的催化不对称反应的类型。与此同时，该反应还首次实现了 2-吡啶甲醇参与的 C(3)亲核性催化不对称反应，促进了 2-吡啶甲醇化学的发展^[35e-35g]。



图式 22 邻羟基苄醇与 3-亚甲基异吲哚啉酮的催化不对称[4+2]环加成反应

Scheme 22 Catalytic asymmetric [4+2] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 3-methylene isoindolinones



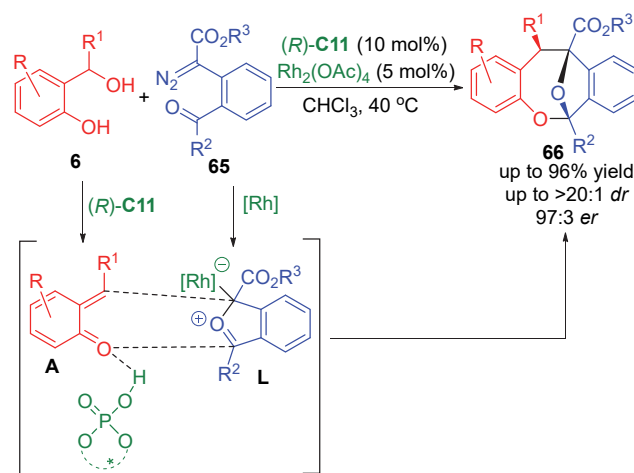
图式 23 邻羟基苄醇与 2-吲哚甲醇的催化不对称[4+3]环加成反应

Scheme 23 Catalytic asymmetric [4+3] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 2-indolylmethanols

自 2016 年 Schneider 课题组^[11]报道了首例手性磷酸与金属协同催化下邻羟基苄醇参与的不对称环加成反应之后, 该课题组一直从事相关领域的研究工作. 2020 年, Schneider 课题组^[36]再次通过手性磷酸和铑的协同催化策略, 实现了邻羟基苄醇 6 与 α -重氮酯衍生物 65 的不对称[4+3]环加成反应, 高产率、高非对映选择性和对映选择性地合成了具有三个手性中心(包含两个手性季碳中心)的氧桥苯并八元杂环化合物 66 (Scheme 24). 作者推测的反应机理是手性磷酸活化邻羟基苄醇形成 *o*-QMs 中间体 A, 金属铑活化 α -重氮酯形成稳定的五元环羰基叶立德中间体 L, 随后二者发生不对称[4+3]环加成反应. 值得注意的是, 手性氧桥杂环骨架广泛存在于天然产物及生物活性分子中, 然而此类骨架的催化不对称构建一直是有机合成化学领域的难题. 所以, Schneider 课题组的这个工作为进一步构建手性氧桥杂环骨架提供了高效的策略. 此外, 该工作还进一步拓展了协同催化策略在邻羟基苄醇参与的催化不对称反应中的应用.

3 邻羟基苄醇参与的催化不对称串联环化反应

随着对邻羟基苄醇参与的催化不对称环加成反应研究的逐渐深入, 化学工作者们发现邻羟基苄醇不仅可以作为四元合成砌块参与催化不对称[4+*n*]环加成反应, 还可以参与催化不对称串联环化反应.

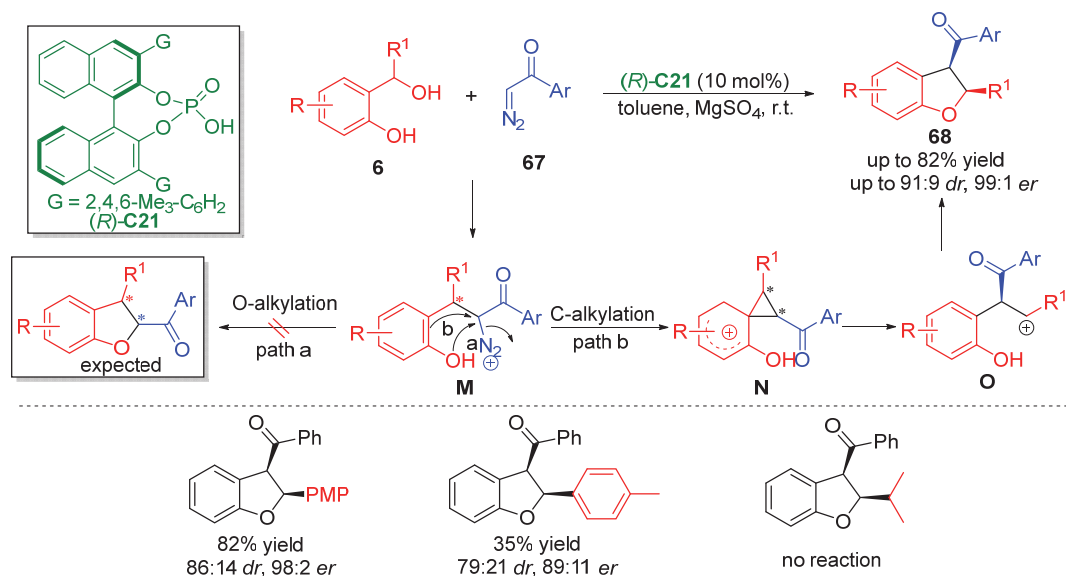
图式 24 邻羟基苄醇与 α -重氮酯的催化不对称[4+3]环加成反应Scheme 24 Catalytic asymmetric [4+3] cycloaddition of *o*-hydroxybenzyl alcohols with α -diazoesters

2018 年, Schneider 课题组^[37]实现了手性磷酸 (R)-C21 催化下邻羟基苄醇 6 与 α -重氮酮 67 的不对称重排[4+1]串联环化反应, 高对映选择性地合成了 2,3-二氢苯并呋喃化合物 68 (Scheme 25). 这是一个非预期的反应, 作者最初设想是利用 α -重氮酮 67 作为一元合成砌块, 实现常规的催化不对称[4+1]环加成反应, 但是该反应却得到了非预期的产物 68. 作者推测可能的原因和反应机理是: α -重氮酮 67 作为亲核试剂进攻邻羟基

苄醇 **6** 得到中间体 **M**, 但是中间体 **M** 并没有发生设想的氧烷基化反应(path a), 而是发生了碳烷基化反应(path b), 得到环丙烷中间体 **N**. 随后, 环丙烷中间体 **N** 开环得到碳正离子中间体 **O**, 再经过氧烷基化反应得到重排产物 **68**. 在底物扩展时, 作者发现该反应对底物的电性有一定的要求, 即邻羟基苄醇的苄位连有强供电子

基的芳基时, 反应才能获得较好的结果, 这一现象也说明了反应可能经过碳正离子中间体 **O** 的过程.

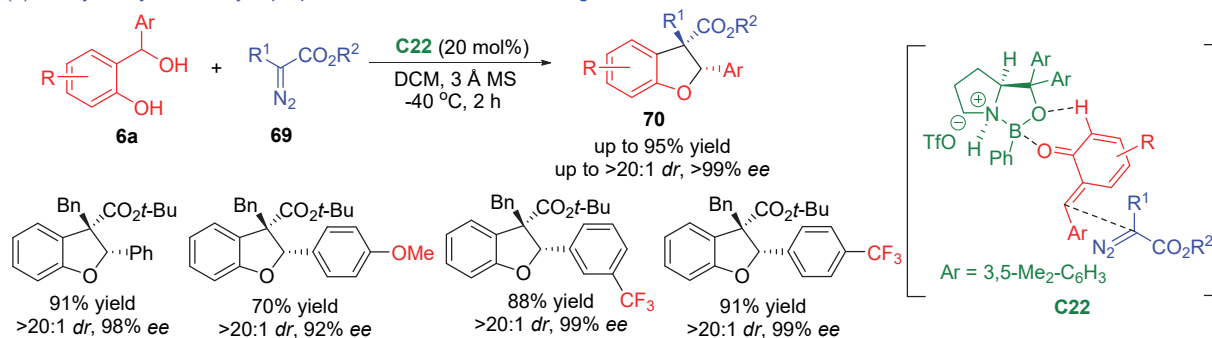
2019 年, Ryu 课题组^[38]通过手性路易斯酸催化的策略, 实现了芳基取代的邻羟基苄醇 **6a** 和 α -重氮酯 **69** 的不对称环丙烷化/分子内重排环化反应(Scheme 26, a). 在此反应中, 手性噁唑硼 **C22** 作为路易斯酸催化剂, 通



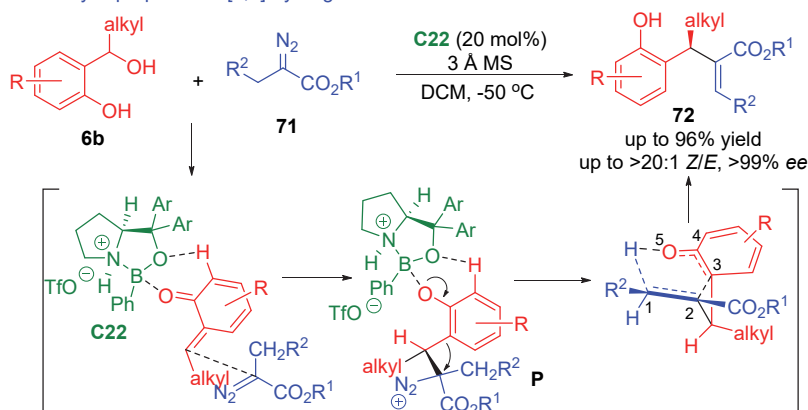
图式 25 邻羟基苄醇与 α -重氮酮的催化不对称重排[4+1]串联环化反应

Scheme 25 Catalytic asymmetric rearrangement [4+1] tandem cyclization of *o*-hydroxybenzyl alcohols with α -diazones

(a) Catalytic asymmetric cyclopropanation/intramolecular rearrangement reaction



(b) Catalytic asymmetric cyclopropanation/[1,5]-hydrogen shift reaction



图式 26 邻羟基苄醇与 α -重氮酯的催化不对称串联反应

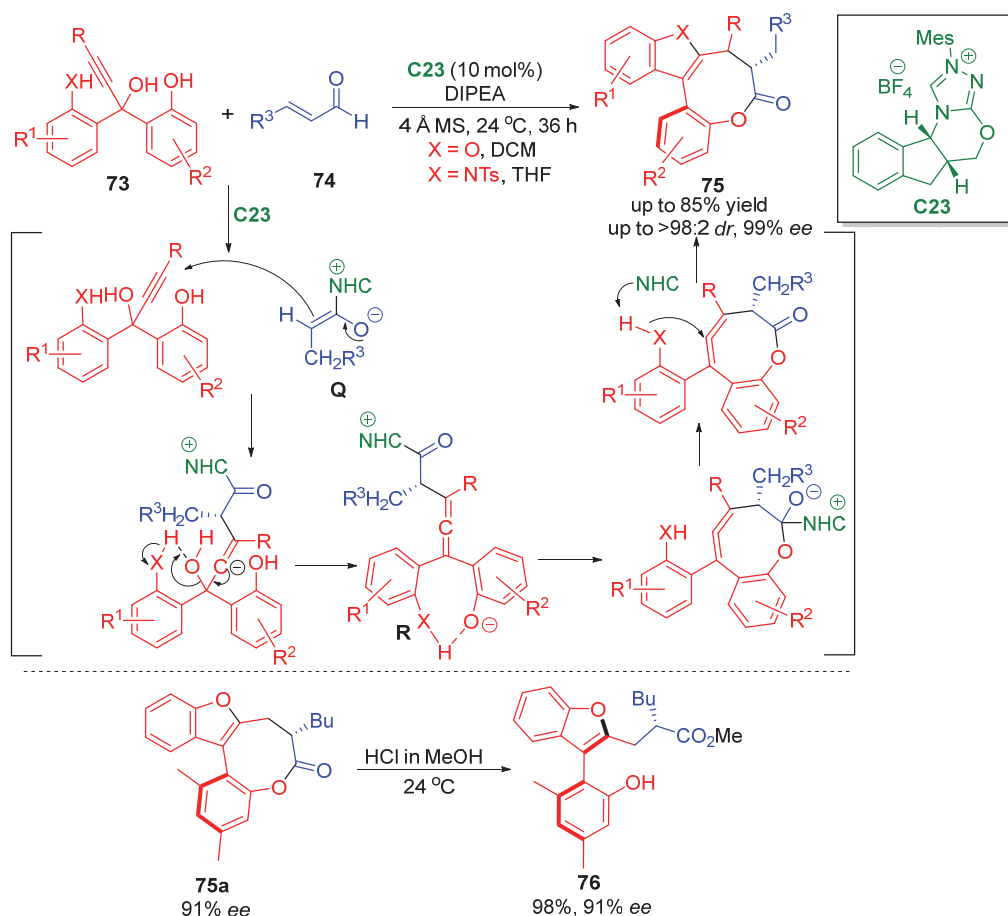
Scheme 26 Catalytic asymmetric tandem reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols with α -diazoesters

过双氢键作用活化 *o*-QMs, 从而实现了反应立体选择性的控制. 与上述 Schneider 课题组^[35]发现的非预期反应相比, 该反应具有更广阔的底物适用范围, 带有吸电子、供电子以及电中性的芳基取代基的邻羟基苄醇都能适用于此反应, 高立体选择性地获得手性 2,3-二氢苯并呋喃衍生物 **70**. 不久之后, 该课题组^[39]发现, 将邻羟基苄醇苄位的芳基改成烷基, 反应的区域选择性会发生改变, 反应的关键中间体 **P** 不再发生重排反应, 而是发生 [1,5]-氢迁移反应, 最终高立体选择性地得到类似 Rauhut-Currier 反应的产物 **72** (Scheme 26, b).

随着邻羟基苄醇相关研究的发展, 科研工作者开始设计新的邻羟基苄醇底物, 并开发其参与的新型催化不对称反应. 2019 年, 赵宇课题组^[40]设计了一类新型的炔基邻羟基苄醇 **73**, 实现了其手性氮杂卡宾 **C23** 催化下与 α,β -不饱和醛 **74** 的不对称串联环化反应, 高对映选择性地构建了一类兼具轴手性及中心手性的桥联二芳基八元内酯衍生物 **75** (Scheme 27). 该反应并不经过生成 *o*-QMs 中间体的历程, 作者结合理论计算提出了可能的反应机理: 首先, 手性氮杂卡宾 **C22** 活化 α,β -不饱和醛 **74** 形成酰基阴离子中间体 **Q**, 该中间体进攻邻羟基苄醇

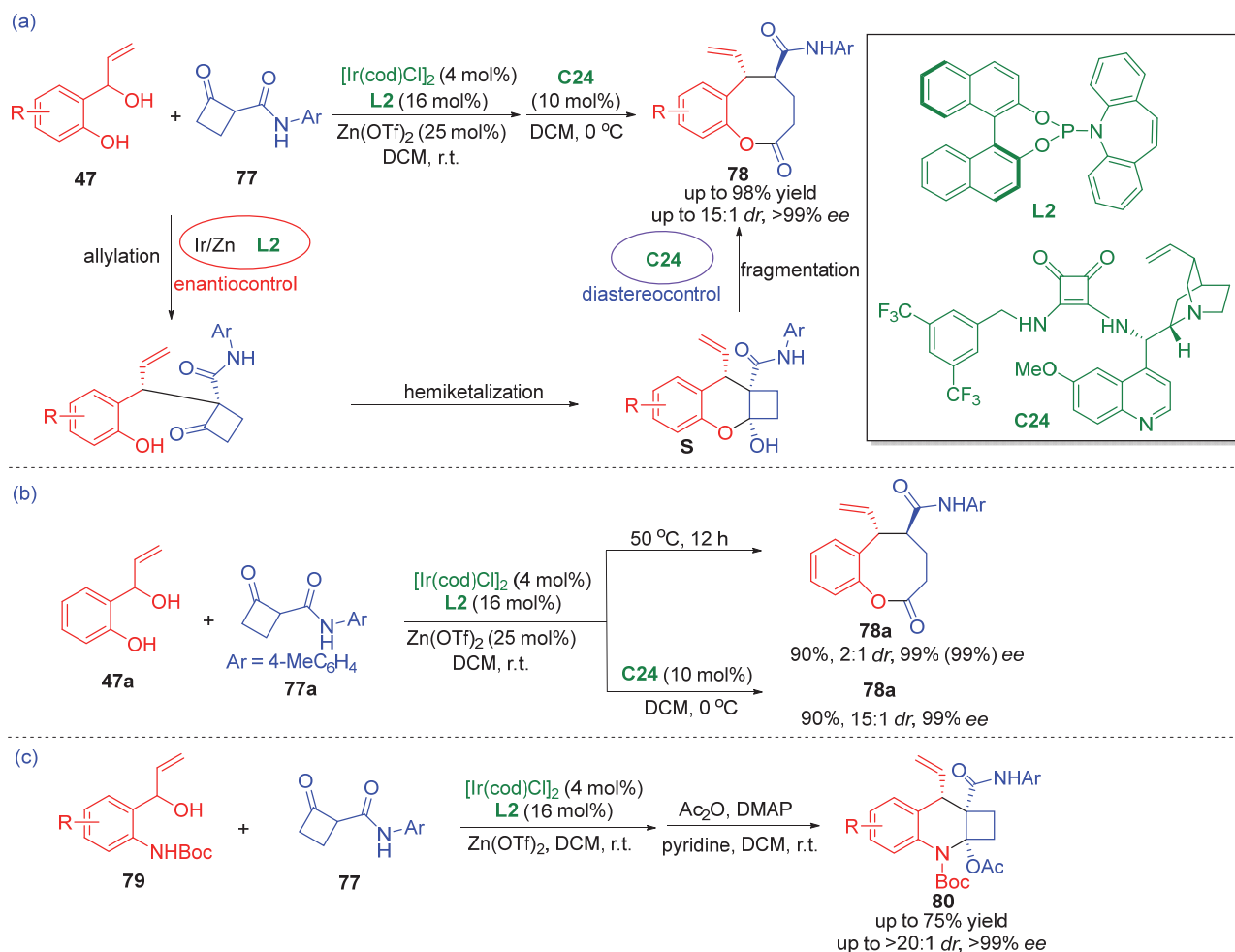
73 的炔基末端形成联烯中间体 **R**, 随后经历两次环化反应, 最终得到呋喃衍生的桥联二芳基八元内酯衍生物 **75**. 该反应具有较好的底物适用范围, 将底物的一个酚羟基转变为氨基后, 反应仍然能够顺利进行. 此外, 作者可以通过简单的内酯开环反应将产物 **75a** 转化成一类新型的轴手性芳基呋喃化合物 **76**. 值得注意的是, 八元内酯骨架是许多天然产物和合成药物的重要结构单元, 但是构环过程中存在不利的熵效应和跨环相互作用, 导致该类骨架的催化不对称构建十分具有挑战性. 该工作通过一步反应, 高对映选择性地构建了具有挑战性的手性桥联芳基中环骨架, 为构建该类骨架提供了简洁高效的方法, 同时发现了该类炔基邻羟基苄醇的独特反应性质, 为发展邻羟基苄醇参与的催化不对称反应提供了新方向.

2021 年, 邓卫平课题组^[41]通过连续催化策略, 实现了乙烯基邻羟基苄醇 **47** 与环丁酮甲酰胺 **77** 的串联环化反应, 高收率、高对映选择性地构建了手性苯并八元内酯骨架 **78** (Scheme 28, a). 作者认为反应经历了环丁烷开环的历程, 在金属 Ir 和 Zn 的协同催化下, 乙烯基邻羟基苄醇 **47** 与环丁酮甲酰胺 **77** 先发生不对称烯丙基化



图式 27 炔基邻羟基苄醇与 α,β -不饱和醛的催化不对称串联环化反应

Scheme 27 Catalytic asymmetric tandem cyclization of alkynyl-substituted *o*-hydroxybenzyl alcohols with α,β -unsaturated aldehydes



图式 28 邻羟基苄醇与环丁酮甲酰胺的催化不对称串联环化反应

Scheme 28 Catalytic asymmetric tandem cyclization of *o*-hydroxybenzyl alcohols with cyclobutanone carboxamides

反应, 随后经过分子内环化反应得到半缩醛中间体 **S**. 这种高度不稳定的中间体 **S** 被手性双功能方酰胺催化剂 **C23** 活化, 发生开环反应, 最终得到苯并氧杂环辛烷衍生物 **78**. 为了探究手性双功能方酰胺催化剂的作用 (Scheme 28, b), 作者尝试了底物 **47a** 与 **77a** 在不加手性方酰胺催化剂条件下的反应, 发现该反应也能够高收率、高对映选择性地获得产物 **78a**, 但是产物的非对映选择性很不理想 (2:1 dr); 而当加入手性方酰胺催化剂 **C24** 时, 该反应则能够以优异的非对映选择性获得产物 **78a** (15:1 dr). 因此, 作者认为该反应在金属与手性配体的催化下实现了对映选择性的控制, 而在随后的手性方酰胺催化下实现了非对映选择性的控制, 该结论也通过理论计算得到了证实. 此外, 作者通过醋酸酐捕获半缩醛中间体 **S** (Scheme 28, c) 得到了手性四氢喹啉并环丁烷衍生物 **80**, 这一结果不仅证实了反应历程, 同时也为高对映选择性构建手性四氢喹啉并环丁烷骨架提供了一种策略.

由于轴手性骨架广泛存在于手性催化剂或配体、天

然产物和药物分子中, 轴手性骨架的催化不对称构建已经成为有机合成的一个重要研究领域^[42-43]. 其中, 轴手性二芳基骨架的催化不对称构建发展得较为成熟, 非芳环轴手性骨架的催化不对称构建仍然是一个研究难点. 由于邻羟基苄醇在苯并含氧杂环骨架催化不对称构建中的独特优势, 科研工作者开始尝试将此类底物用于非芳环轴手性骨架的催化不对称构建. 2022 年, 周岭课题组^[44]在手性磷酸(*R*)-**C25** 催化下, 实现了邻羟基苄醇 **6** 与 1-乙炔基-2-萘酚 **81** 的不对称串联环化反应, 高立体选择性地构建了一类新型的非芳环轴手性骨架——二氢色满-萘骨架 **82** (Scheme 29). 作者结合理论计算提出了可能的反应机理: 手性磷酸活化 1-乙炔基-2-萘酚以及 *o*-QMs 中间体, 促使二者发生 (2+2) 环加成反应得到环丁烷中间体 **T**, 由于该中间体不稳定, 可以发生逆 4 π 电环化过程得到轴手性萘乙烯中间体 **U**, 最终再通过 6 π 电环化过程得到轴手性二氢色满-萘衍生物 **82**. 作者通过简单的三步反应, 将产物 **82a** 转化成手性膦配体 **83**, 该配体可以应用于底物 **84** 与 **85** 在钨催化下的不对称烯

丙基化反应. 值得注意的是, 该反应不仅代表了邻羟基苄醇参与的一类新颖的催化不对称串联环化反应, 而且实现了一类新型非芳环轴手性骨架的催化不对称构建, 为邻羟基苄醇参与的催化不对称反应在构建轴手性骨架中的应用增添了新的内容.

4 邻羟基苄醇参与的催化不对称加成反应

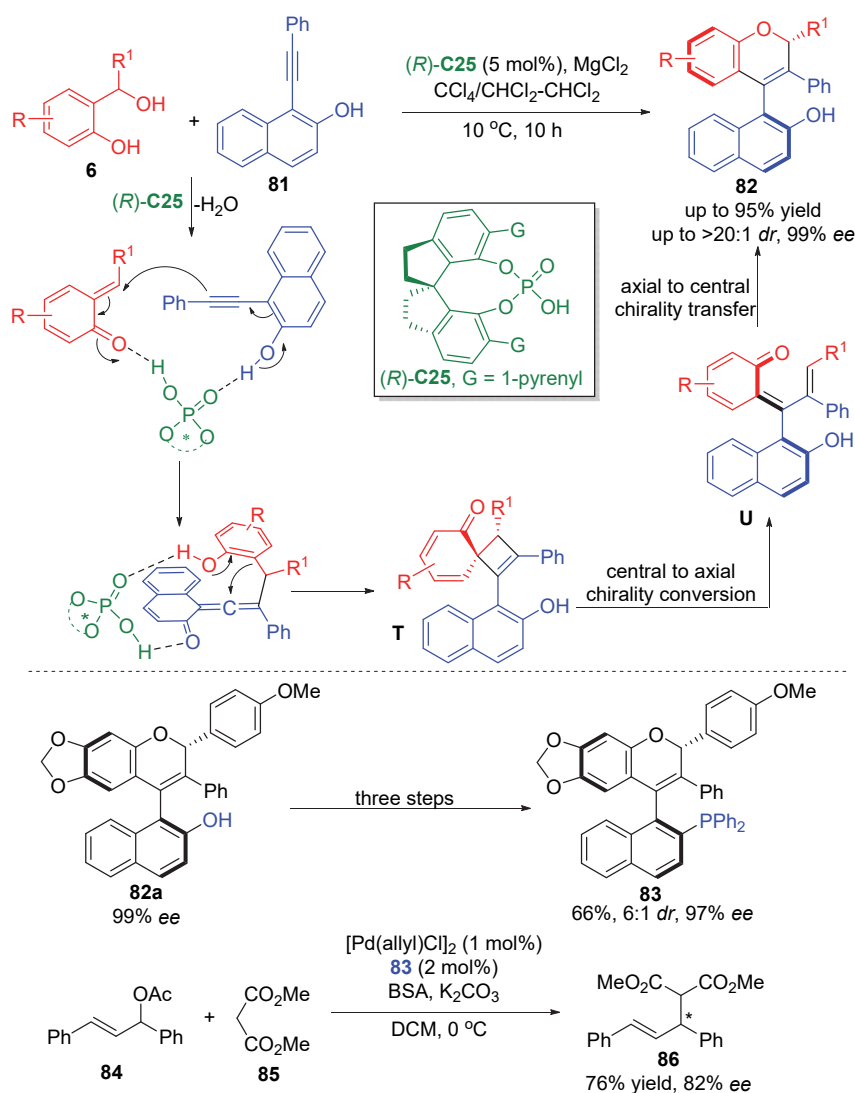
邻羟基苄醇不仅可以参与催化不对称[4+n]环加成反应、串联环化反应, 而且可以和亲核试剂发生催化不对称加成反应. 根据亲核试剂的种类不同, 可以分为与芳烃亲核试剂和其他亲核试剂的催化不对称加成反应.

4.1 邻羟基苄醇与芳烃亲核试剂的催化不对称加成反应

手性三芳基甲烷衍生物是一些天然产物的核心结构, 在药物化学领域具有重要的作用. 因此, 催化不对

称构建手性三芳基甲烷骨架引起了合成化学工作者强烈的兴趣^[45], 而邻羟基苄醇与芳烃亲核试剂的催化不对称加成反应可以发展为构建该类骨架的一种高效策略.

自 2011 年 Bach 课题组^[7]报道了首例邻羟基苄醇与取代吲哚的催化不对称加成反应之后, 一直没有相关反应的研究成果报道. 直到 2015 年, 孙建伟课题组^[46]在该类反应中取得了突破性进展. 他们采用双取代(R^1 , Ar)的邻羟基苄醇 **87** 作为反应物, 以吲哚 **4a** 为亲核试剂, 在手性磷酸(*R*)-**C26** 催化下实现了邻羟基苄醇参与的催化不对称加成反应, 以优秀的收率和高的对映选择性获得了手性三芳基甲烷衍生物 **88** (Scheme 30). 作者通过控制实验对反应机理进行了探究, 实验结果表明, 当邻羟基苄醇羟基或者吲哚的 NH 基团被保护后, 反应都不能正常进行. 在此基础上, 作者提出了可能的活

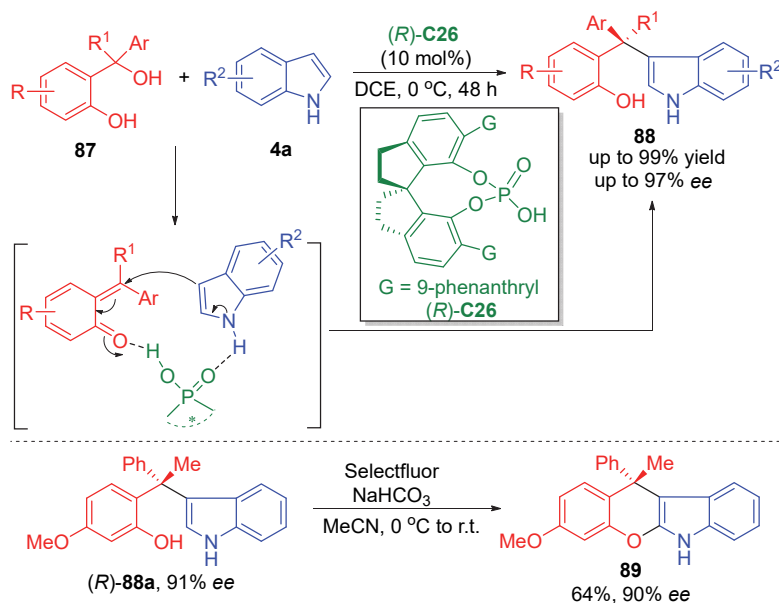


图式 29 邻羟基苄醇与 1-乙炔基-2-萘酚的催化不对称串联环化反应

Scheme 29 Catalytic asymmetric tandem cyclization of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 1-ethynyl-2-naphthols

化模式: 手性磷酸通过氢键作用同时活化 *o*-QMs 中间体和吲哚反应物, 促使二者发生不对称亲核加成反应. 作者通过简单的一步反应, 就可以将产物 **88a** 转化成含有全碳季碳手性中心的苯并吡喃并吲哚衍生物 **89**. 与 Bach 课题组的工作相比, 孙建伟课题组的这一研究工作不仅在立体选择性控制方面取得了较大的进展, 而且可以高对映选择性地合成结构多样的手性三芳基甲烷衍生物. 更为重要的是, 全碳季碳手性中心的构筑一直是有机合成领域的研究难点. 该工作以外消旋的三级醇为原料, 通过分子间的催化不对称转化, 实现了非环状全碳季碳手性中心的高效构筑.

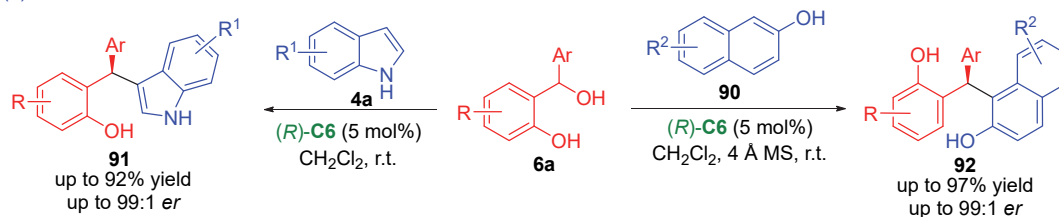
同年, Schneider 课题组^[47]也采用吲哚 **4a** 和萘酚 **90** 作为富电子芳烃类亲核试剂, 实现了邻羟基苄醇 **6a** 参与的多种催化不对称亲核加成反应, 高对映选择性地合成了结构多样的手性三芳基甲烷化合物 **91** 和 **92** (Scheme 31, a). 随后, 吴琼、蔡培军等^[48]采用 3-取代吲哚作为亲核试剂, 也实现了类似的反应. 2017 年, 石枫课题组^[49]采用色醇或色胺 **93** 作为亲核试剂, 实现了手性磷酸(*S*)-**C27** 催化下邻羟基苄醇 **6** 的催化不对称加成反应, 高立体选择性地合成了吲哚衍生的手性三芳基甲烷衍生物 **94** (Scheme 31, b). 值得注意的是, 色醇、色胺通常表现出 C(3)-亲核性, 但是在此反应中却表现出



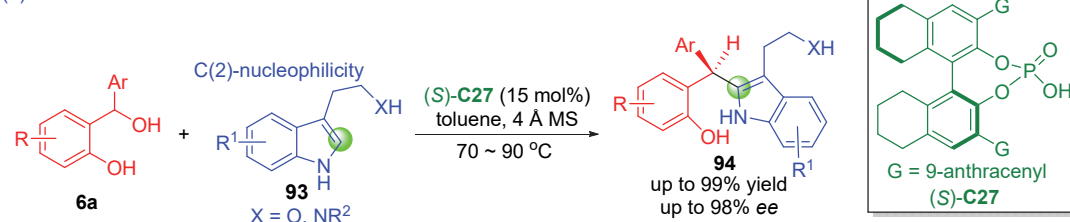
图式 30 双取代的邻羟基苄醇与吲哚的催化不对称加成反应

Scheme 30 Catalytic asymmetric addition reaction of disubstituted *o*-hydroxybenzyl alcohols with indoles

(a) Schneider's work



(b) Shi's work



图式 31 邻羟基苄醇与富电子芳烃的催化不对称加成反应

Scheme 31 Catalytic asymmetric addition reactions of *o*-hydroxybenzyl alcohols with electron-rich arenes

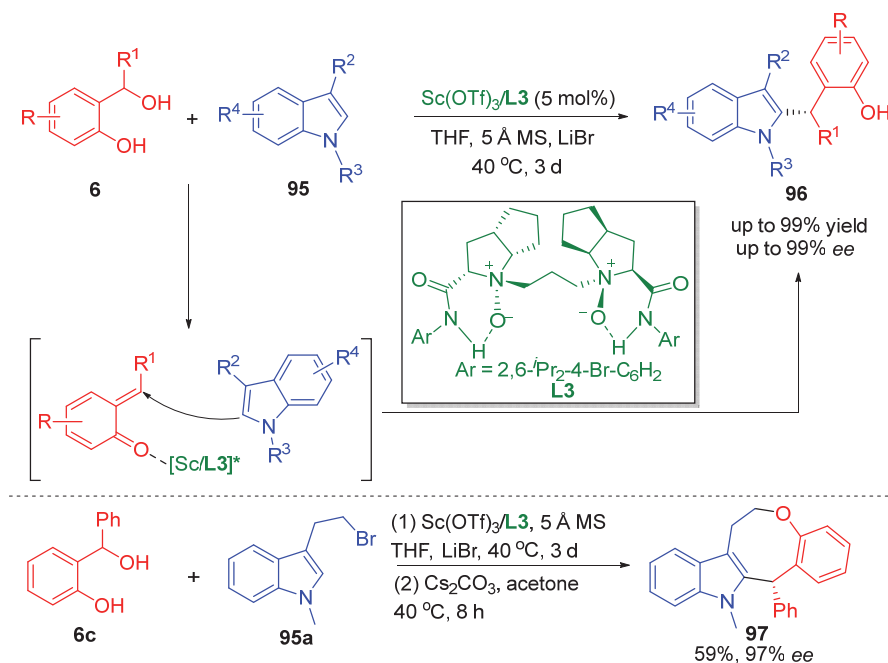
C(2)-亲核性, 这为开发色醇、色胺参与的新型催化不对称转化提供了有益的探索. 上述这些反应, 都为手性三芳基甲烷骨架的催化不对称构建提供了高效的策略.

在邻羟基苄醇参与的催化不对称反应中, 除了通常使用的手性磷酸等手性布朗斯特酸催化之外, 化学工作者还探索了其他类型的催化模式. 2016 年, 冯小明课题组^[50]首次将手性路易斯酸催化策略应用于邻羟基苄醇参与的催化不对称反应, 实现了邻羟基苄醇 **6** 与 *N*-烷基-3-取代吲哚 **95** 的催化不对称加成反应(Scheme 32). 在此反应中, 手性路易斯酸催化剂不仅活化邻羟基苄醇形成的 *o*-QMs 中间体, 还通过与 *o*-QMs 中间体的配位作用控制了不对称加成反应的立体选择性. 值得注意的是, 在之前报道的手性磷酸催化的相关反应中, *N*-取代吲哚由于无法被手性磷酸活化, 很难实现与邻羟基苄醇的高对映选择性加成反应. 而在此工作中, 手性路易斯酸只需要活化 *o*-QMs, 即可控制反应的对映选择性. 因此, *N*-取代吲哚也能参与该反应, 高对映选择性地得到产物 **96**. 此外, 当使用底物 **95a** 时, 可以通过简单的分子内环化反应得到手性吲哚并八元含氧杂环 **97**. 该研究工作拓宽了邻羟基苄醇参与的不对称反应的催化模式, 同时也扩展了芳烃亲核试剂的适用范围.

轴手性五元杂芳环骨架由于旋转能垒较低及构型稳定性较差, 该类骨架的催化不对称构建非常具有挑战性^[43]. 其中, 由于吲哚环具有独特的结构特点(富电子、五元杂芳环及具有 NH 基团), 轴手性吲哚骨架的催化不对称构建近年来已发展成为一个新兴的研究领域^[43d,51].

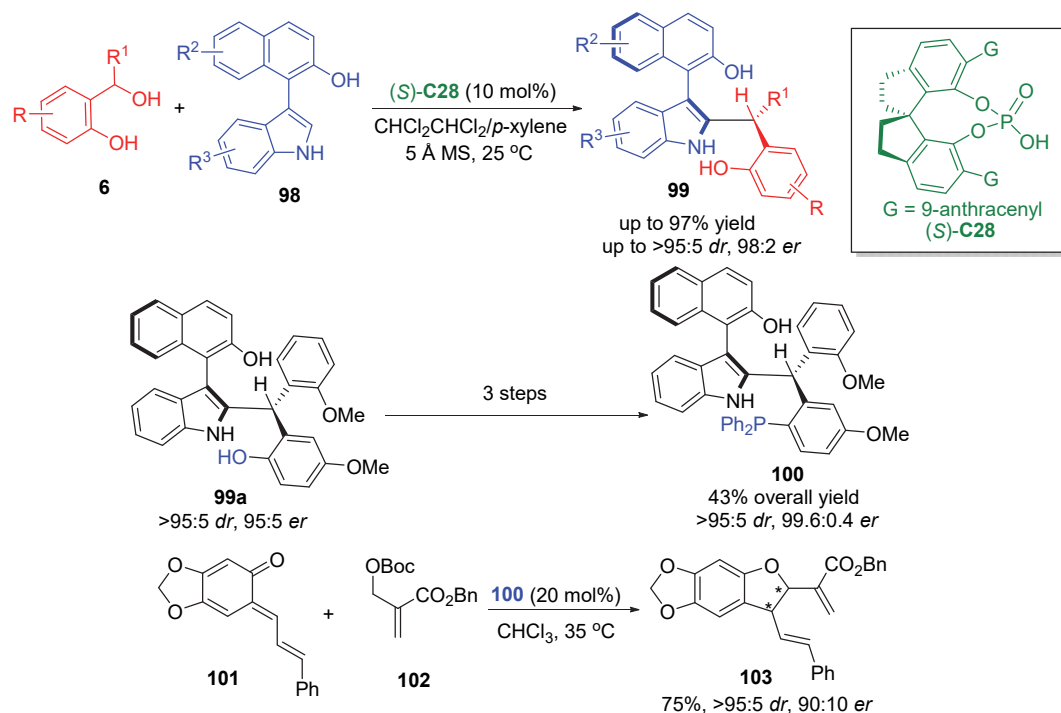
在前期构建轴手性 3-芳基吲哚骨架的研究工作基础上^[52], 2019 年, 石枫课题组^[53]通过邻羟基苄醇 **6** 与 3-芳基吲哚 **98** 的催化不对称加成反应, 高对映选择性地构建了兼具轴手性和中心手性的 3-萘基吲哚骨架 **99** (Scheme 33), 由此发展了通过动态动力学转化构建轴手性 3-芳基吲哚骨架的新策略. 作者还将合成的轴手性萘-吲哚衍生物 **99a** 转化成手性膦催化剂 **100**, 并通过 *o*-QMs 化合物 **101** 和 Morita-Baylis-Hillman 酯 **102** 的不对称[4+1]环加成反应验证了该催化剂的催化效果. 实验结果表明, 此类轴手性 3-萘基吲哚催化剂具有良好的催化效果, 在催化不对称合成中具有广阔的应用前景. 该工作不仅为催化不对称构建轴手性吲哚骨架提供了新策略, 而且证明了轴手性吲哚骨架在开发新型手性催化剂或配体中具有潜力, 促进了轴手性吲哚化学的发展^[43e,54].

催化不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应是有机合成中的一类重要反应, 其中, 呋喃参与的催化不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应非常有限, 这主要是由于呋喃自身较弱的亲核性、在酸性条件下的相对不稳定性等原因造成的^[55]. 2022 年, Ryu 课题组^[56]报道了手性路易斯酸 **C29** 催化下邻羟基苄醇 **6** 与呋喃 **104** 的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应, 高对映选择性地合成了一系列手性 2-取代呋喃衍生物 **105** (Scheme 34). 该反应具有很好的底物适用范围, 不仅芳基、烷基取代的邻羟基苄醇能够参与反应, 吡咯也可以作为亲核试剂参与反应.

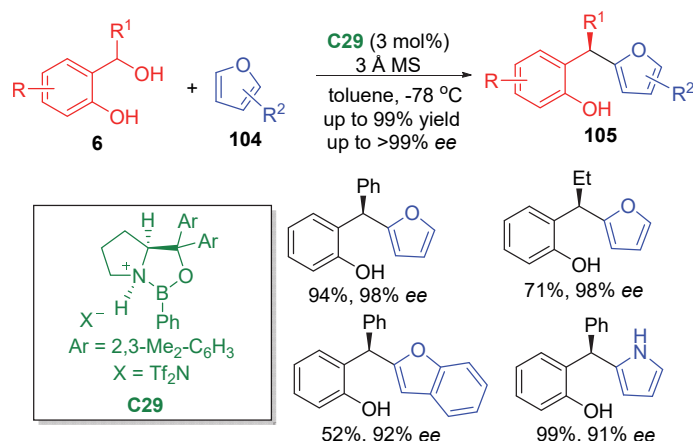


图式 32 手性路易斯酸催化下邻羟基苄醇与 3-取代吲哚的不对称加成反应

Scheme 32 Asymmetric addition reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 3-substituted indole catalyzed by chiral Lewis acid



图式 33 邻羟基苄醇与 3-萘基吲哚的催化不对称加成反应

Scheme 33 Catalytic asymmetric addition reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols with 3-naphthyl indoles

图式 34 邻羟基苄醇与呋喃的催化不对称加成反应

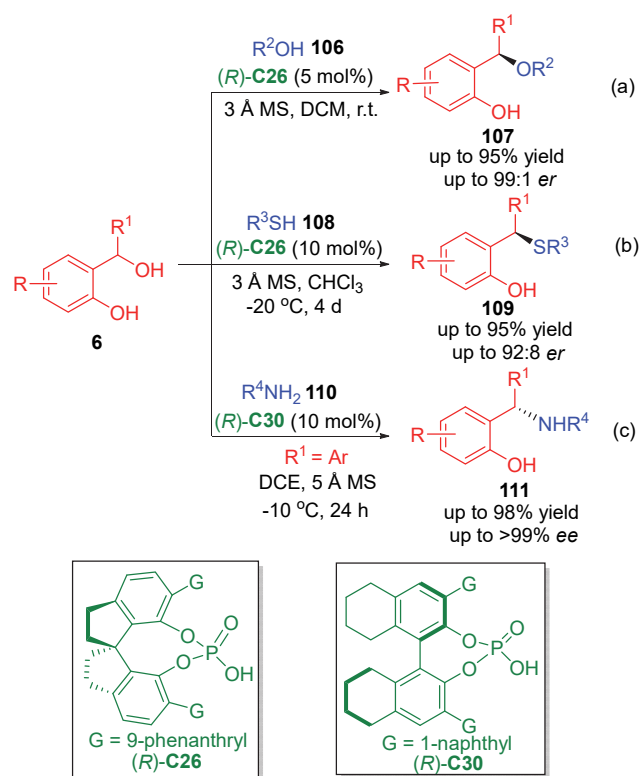
Scheme 34 Catalytic asymmetric addition reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols with furans

4.2 邻羟基苄醇与其他亲核试剂的催化不对称加成反应

邻羟基苄醇参与的催化不对称反应中, 采用的亲核试剂大多数是碳亲核试剂, 而杂原子亲核试剂很少作为合适的反应物. 直到 2015 年, 孙建伟课题组^[57]实现了手性磷酸催化下氧亲核试剂 **106** 与邻羟基苄醇 **6** 的不对称加成反应, 高立体选择性地实现了含氧的碳手性中心的直接构筑(Scheme 35, a). 值得注意的是, 由于 C—O 键形成过程中的可逆反应以及醇类化合物较低的反应活性, 分子间的催化不对称氧杂 Michael 加成反应具有

很大的挑战性. 该反应不仅成功地解决了这一挑战性问题, 为分子间的催化不对称氧杂 Michael 加成反应提供了范例, 同时也代表了第一例杂原子亲核试剂与邻羟基苄醇的催化不对称加成反应. 随后, 该课题组^[58]又采用硫亲核试剂 **108** 实现了与邻羟基苄醇 **6** 的不对称加成反应(Scheme 35, b). 2017 年, 该课题组^[59]在这一领域又取得了重要进展, 实现了伯胺 **110** 与邻羟基苄醇 **6** 的催化不对称亲核加成反应, 高立体选择性地合成了手性二芳基亚甲基胺类化合物 **111** (Scheme 35, c). 值得注意的是, 手性伯胺的催化不对称合成通常是通过过渡金属催化的“借氢”策略实现的, 而且无法合成两侧都是芳基的

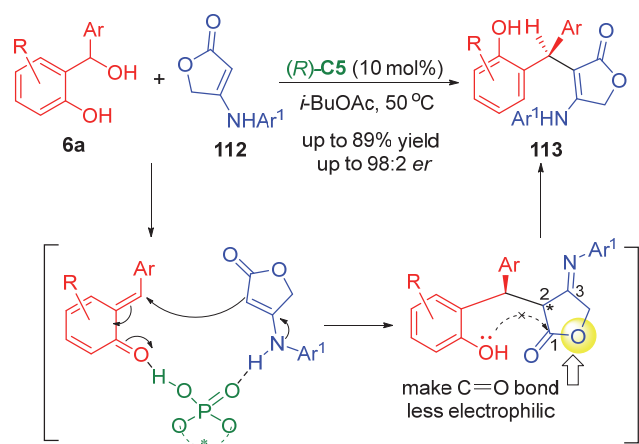
手性亚甲基胺. 所以, 该工作首次利用有机催化的策略, 实现了二芳基亚甲基醇到手性二芳基亚甲基胺的直接转化, 为手性胺的催化不对称合成提供了新策略.



图式 35 邻羟基苄醇与杂原子亲核试剂的催化不对称加成反应

Scheme 35 Catalytic asymmetric addition reactions of *o*-hydroxybenzyl alcohols with heteroatomic nucleophiles

2017 年, 石枫课题组^[60]报道了手性磷酸(R)-C5 催化下邻羟基苄醇 **6a** 与季酮酸衍生的烯胺 **112** 的不对称加成反应, 高立体选择地合成了手性二芳基甲烷衍生物 **113** (Scheme 36). 值得注意的是, 2015 年石枫课题组^[20]



图式 36 邻羟基苄醇与烯胺的催化不对称亲核加成反应
Scheme 36 Catalytic asymmetric addition reaction of *o*-hydroxybenzyl alcohols with enamines

报道了邻羟基苄醇与环己二酮衍生的烯胺的催化不对称[4+2]环加成反应. 在此工作中, 作者通过调控烯胺的取代基, 将酮羰基改成酯羰基, 降低了羰基的活性, 从而实现了邻羟基苄醇与烯胺的加成反应, 而不是[4+2]环加成反应. 值得一提的是, 作者还对部分手性二芳基甲烷衍生物 **113** 进行了生物活性筛选, 发现一些具有抗肿瘤活性的化合物.

5 总结与展望

综上所述, 在近十年中, 邻羟基苄醇参与的催化不对称反应发展较为迅速. 邻羟基苄醇不仅可以作为四元合成砌块参与催化不对称[4+*n*]环加成反应, 还可以发生催化不对称串联环化反应以及催化不对称亲核加成反应. 这一领域的快速发展解决了 *o*-QMs 参与催化不对称反应中的挑战性问题, 为手性含氧杂环、手性芳基甲烷类化合物的催化不对称合成提供了高效、高立体选择性的策略.

尽管邻羟基苄醇参与的催化不对称反应取得了一定的研究进展, 但是该领域仍然存在一些亟待解决的挑战性问题: (1)邻羟基苄醇参与的催化不对称环加成反应主要用于构建手性六元杂环骨架和少许七元杂环骨架, 该类反应在构建手性含氧中环和大环中的应用还比较欠缺; (2)目前, 邻羟基苄醇底物的局限性仍然比较大, 芳基上的取代基大多是给电子基, 而且苄位取代基大多是芳基, 限制了邻羟基苄醇参与的催化不对称反应在药物分子和天然产物全合成中的应用; (3)邻羟基苄醇参与的反应类型较为单一, 仍主要以 *o*-QMs 参与的经典环加成反应及亲核加成反应为主, 所以, 迫切需要设计新型的邻羟基苄醇类合成砌块, 使其具有更丰富的反应性质, 同时发展其参与的新型催化不对称环加成反应或串联环化反应, 从而实现邻羟基苄醇参与的催化不对称反应在构建手性含氧中环和大环以及合成药物分子和天然产物中的应用; (4)此外, 对反应机制的理论研究可以加深科研工作者对反应的理解, 有利于新型反应的设计. 然而, 针对邻羟基苄醇参与的催化不对称反应的理论研究非常少, 目前仅有极少数工作通过理论计算对反应机理进行了研究^[32,40,44]. 所以, 很有必要探究邻羟基苄醇参与催化不对称反应的反应性和立体选择性的理论根源, 解释并推测邻羟基苄醇参与的催化不对称反应的活化模式和可能的过渡态, 为邻羟基苄醇参与的新型反应的设计与开发奠定理论基础; (5)虽然邻羟基苄醇参与的催化不对称反应为合成结构多样的手性含氧杂环化合物及芳基甲烷化合物提供了高效的方法, 但是目前针对这些产物的应用性研究非常有限, 仅有一些研究工作涉及到这些手性化合物在天然产物合成^[22,31]、生物活

性筛选^[34,48,60]以及催化剂开发^[44,53]等方面的应用。因此,亟需加强对这些手性产物的应用性研究,拓展邻羟基苄醇参与的催化不对称反应在有机合成、药物化学和天然产物化学等领域的应用范围。

References

- [1] For an early report on *o*-QMs: (a) Fries, K.; Kann, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1907**, 353, 335.
For early reviews on *o*-QMs: (b) Water, R. W. V. D.; Pettus, T. R. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367.
(c) Ferreira, S. B.; da Silva, F. de C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 1080.
(d) Yoshida, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, 83, 199.
- [2] For reviews on racemic reactions involving *o*-QMs: (a) Singh, M. S.; Nagaraju, A.; Anand, N.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2014**, 4, 55924.
(b) Bai, W.-J.; David, J. G.; Feng, Z.-G.; Weaver, M. G.; Wu, K.-L.; Pettus, T. R. R. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3655.
(c) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Y. N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, 86, 625.
(d) Barta, P.; Fülöp, F.; Szatmári, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 560.
- [3] For early reviews on catalytic asymmetric reaction involving *o*-QMs: (a) Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9210.
(b) Wang, Z.; Sun, J. *Synthesis* **2015**, 47, 3629.
(c) Caruana, L.; Fochi, M.; Bernardi, L. *Molecules* **2015**, 20, 11733.
(d) Jaworski, A. A.; Scheidt, K. A. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10145.
- [4] For recent reviews on *o*-QMs: (a) Mukhopadhyay, S.; Gharui, C.; Pan, S. C. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1970.
(b) Ma, Y.-H.; He, X.-Y.; Yang, Q.-Q.; Boucherif, A.; Xuan, J. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 1233.
(c) Dorsch, C.; Schneider, C. *Synthesis* **2022**, 54, 3125.
(d) Li, X.; Li, Z.; Sun, J. *Nat. Synth.* **2022**, 1, 426.
- [5] For reviews on application of *o*-QMs in the total synthesis of natural products: (a) Willis, N. J.; Bray, C. D. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 9160.
(b) Ai, W.; Liao, D.; Lei, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1615 (in Chinese).
(艾文英, 廖道红, 雷晓光, 有机化学, **2015**, 35, 1615.)
(c) Yang, B.; Gao, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7926.
- [6] Rueping, M.; Uria, U.; Lin, M.-Y.; Atodiressei, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3732.
- [7] Wilcke, D.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Synlett* **2011**, 1235.
- [8] El-Sepelgy, O.; Haseloff, S.; Alamsetti, S. K.; Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7923.
- [9] Hsiao, C.-C.; Liao, H.-H.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13258.
- [10] For some reviews: (a) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2365.
(b) Wang, P.-S.; Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. *Top. Curr. Chem.* **2020**, 378, 9.
(c) Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 2841.
(d) Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 2415.
- [11] Alamsetti, S. K.; Spanka, M.; Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2392.
- [12] (a) Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Cheng, H.-G.; Liu, Z.-C.; Xiao, W.-J. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 6774.
(b) Zhang, Y.-C.; Zhu, Q.-N.; Yang, X.; Zhou, L.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1681.
- [13] Jeong, H. J.; Kim, D. Y. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2944.
- [14] Spanka, M.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4769.
- [15] Gericke, F.; Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 14736.
- [16] (a) Saha, S.; Schneider, C. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 2348.
(b) Saha, S.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2015**, 17, 648.
- [17] For some reviews: (a) Mei, G.-J.; Shi, F. *Synlett* **2016**, 27, 2515.
(b) Zhang, Y.-C.; Jang, F.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 425.
(c) Tu, M.-S.; Chen, K.-W.; Wu, P.; Zhang, Y.-C.; Liu, X.-Q.; Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 2643.
- [18] Zhao, J.-J.; Sun, S.-B.; He, S.-H.; Wu, Q.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5460.
- [19] (a) Hsiao, C.-C.; Raja, S.; Liao, H.-H.; Atodiressei, I.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5762.
(b) Wu, Q.; Zhao, J.; Sun, S.; Tu, M.; Shi, F. *Acta Chim. Sinica* **2016**, 74, 576 (in Chinese).
(吴琼, 赵佳佳, 孙斯兵, 屠蔓苏, 石枫, 化学学报, **2016**, 74, 576.)
- [20] 撈hao, J.-J.; Zhang, Y.-C.; Xu, M.-M.; Tang, M.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 10016.
- [21] Gharui, C.; Singh, S.; Pan, S. C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 7272.
- [22] Li, T.-Z.; Geng, C.-A.; Yin, X.-J.; Yang, T.-H.; Chen, X.-L.; Huang, X.-Y.; Ma, Y.-B.; Zhang, X.-M.; Chen, J.-J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 429.
- [23] Wang, Z.; Sun, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2334.
- [24] Zhang, H.; Liu, G.; Guan, X.; Gao, J.; Qin, X.; Jiang, G.; Sun, D.; Zhang, G.; Zhang, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 7264.
- [25] (a) You, Y.; Li, T.-T.; Yuan, S.-P.; Xie, K.-X.; Wang, Z.-H.; Zhao, J.-Q.; Zhou, M.-Q.; Yuan, W.-C. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 439.
(b) Feng, S.; Yang, B.; Chen, T.; Wang, R.; Deng, Y.-H.; Shao, Z. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5231.
- [26] Ukis, R.; Schneider, C. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7175.
- [27] Lin, X.; Liu, X.; Wang, K.; Li, Q.; Liu, Y.; Li, C. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 4958.
- [28] For some recent reviews: (a) Wu, Y.; Huo, X.; Zhang, W. *Chem.-Eur. J.* **2020**, 26, 4895.
(b) Kim, U. B.; Jung, D. J.; Jeon, H. J.; Rathwell, K.; Lee, S.-G. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 13382.
- [29] For some recent reviews: (a) Mei, G.-J.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6607.
(b) Xu, P.-W.; Yu, J.-S.; Chen, C.; Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2019**, 9, 1820.
(c) Boddy, A. J.; Bull, J. A. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1026.
(d) Wang, Y.; Cobo, A. A.; Franz, A. K. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 4315.
- [30] For some recent reviews: (a) Niu, B.; Wei, Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 3475.
(b) Wang, J.; Blaszczyk, S. A.; Li, X.; Tang, W. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 110.
(c) Zhang, M.-M.; Qu, B.-L.; Shi, B.; Xiao, W.-J.; Lu, L.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, 51, 4146.
(d) You, Y.; Li, Q.; Zhang, Y.-P.; Zhao, J.-Q.; Wang, Z.-H.; Yuan, W.-C. *ChemCatChem* **2022**, 14, e202101887.
(e) Zhang, J.; Chen, Y.; Wang, Q.; Shen, J.; Liu, Y.; Deng, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, 42, 3051 (in Chinese).
(张键, 陈颖, 汪全南, 沈佳欢, 刘飏子, 邓卫平, 有机化学, **2022**, 42, 3051.)
- [31] Yang, W.-L.; Shang, X.-Y.; Luo, X.; Deng, W.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202203661.
- [32] Yang, W.-L.; Shang, X.-Y.; Ni, T.; Yan, H.; Luo, X.; Zheng, H.; Li, Z.; Deng, W.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202210207.
- [33] Wang, T.; Huang, B.; Wang, Y.-Q. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 2596.
- [34] For a highlight: (a) Tan, W.; Shi, F. *Chem. Synth.* **2022**, 2, 11.
For a review: (b) Tan, W.; Zhang, J.-Y.; Gao, C.-H.; Shi, F. *Sci. China: Chem.* **2023**, DOI: 10.1007/s11426-022-1471-2.
- [35] (a) Sun, M.; Ma, C.; Zhou, S.-J.; Lou, S.-F.; Xiao, J.; Jiao, Y.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 8703.
For some reviews: (b) Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7695.
(c) Petrini, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1214.
(d) Zhang, H.-H.; Shi, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, 42, 3351 (in

- Chinese).
- (张洪浩, 石枫, 有机化学, **2022**, 42, 3351.)
- (e) Li, T.-Z.; Liu, S.-J.; Sun, Y.-W.; Deng, S.; Tan, W.; Jiao, Y.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 2355.
- (f) Yang, S.; Wang, H.-Q.; Gao, J.-N.; Tan, W.-X.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022, e202200878.
- (g) Shi, Y.-C.; Yan, X.-Y.; Wu, P.; Jiang, S.; Xu, R.; Tan, W.; Shi, F. *Chin. J. Chem.* **2023**, 41, 27.
- [36] Suneja, A.; Loui, H. J.; Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 5536.
- [37] Suneja, A.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7576.
- [38] Pandit, R. P.; Kim, S. T.; Ryu, D. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 13427.
- [39] Kim, S. T.; Pandit, R. P.; Yun, J.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2021**, 23, 213.
- [40] Lu, S.; Ong, J.-Y.; Yang, H.; Poh, S. B.; Liew, X.; Seow, C. S. D.; Wong, M. W.; Zhao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 17062.
- [41] Yang, W.-L.; Wang, Y.-L.; Li, W.; Gu, B.-M.; Wang, S.-W.; Luo, X.; Tian, B.-X.; Deng, W.-P. *ACS Catal.* **2021**, 11, 12557.
- [42] For recent reviews on six-membered axially chiral scaffolds: (a) Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 534.
- (b) Liao, G.; Zhou, T.; Yao, Q.-J.; Shi, B.-F. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8514.
- (c) Carmona, J. A.; Rodríguez-Franco, C.; Fernández, R.; Hornillos, V.; Lassaletta, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 2968.
- (d) Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 4805.
- (e) Liu, C.-X.; Zhang, W.-W.; Yin, S.-Y.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 14025.
- (f) Wu, Y.-J.; Liao, G.; Shi, B.-F. *Green Synth. Catal.* **2022**, 3, 117.
- (g) Mei, G.-J.; Koay, W. L.; Guan, C.-Y.; Lu, Y. *Chem* **2022**, 8, 1855.
- (h) Zhang, X.; Zhao, K.; Gu, Z. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 1620.
- (i) Bai, X.-F.; Cui, Y.-M.; Cao, J.; Xu, L.-W. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 2545.
- [43] For recent reviews on five-membered axially chiral scaffolds: (a) Bonne, D.; Rodriguez, J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12385.
- (b) Bonne, D.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 2417.
- (c) Zhang, S.; Liao, G.; Shi, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1522 (in Chinese).
- (张硕, 廖港, 史炳峰, 有机化学, **2019**, 39, 1522.)
- (d) Li, T.-Z.; Liu, S.-J.; Tan, W.; Shi, F. *Chem.-Eur. J.* **2020**, 26, 15779.
- (e) Zhang, H.-H.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 2562.
- (f) Cheng, J.-K.; Xiang, S.-H.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 2920.
- (g) Qin, W.; Liu, Y.; Yan, H. *Acc. Chem. Res.* **2022**, 55, 2780.
- For a recent example: (h) Sheng, F.-T.; Yang, S.; Wu, S.-F.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Chin. J. Chem.* **2022**, 40, 2151.
- [44] Gou, B.-B.; Tang, Y.; Lin, Y.-H.; Yu, L.; Jian, Q.-S.; Sun, H.-R.; Chen, J.; Zhou, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202208174.
- [45] For a review: Kshatriya, R.; Jejurkar, V. P.; Saha, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3818.
- [46] Zhao, W.; Wang, Z.; Chu, B.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1910.
- [47] Saha, S.; Alamsetti, S. K.; Schneider, C. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1461.
- [48] Wu, Q.; Ma, C.; Du, X.-H.; Chen, Y.; Huang, T.-Z.; Shi, X.-Q.; Tu, S.-J.; Cai, P.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 307.
- [49] Wu, J.-L.; Wang, J.-Y.; Wu, P.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2465.
- [50] Zheng, J.; Lin, L.; Dai, L.; Yuan, X.; Liu, X.; Feng, X. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 18254.
- [51] For some examples: (a) Qi, L.-W.; Mao, J.-H.; Zhang, J.; Tan, B. *Nat. Chem.* **2018**, 10, 58.
- (b) Ma, C.; Jiang, F.; Sheng, F.-T.; Jiao, Y.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 3014.
- (c) Hu, Y.-L.; Wang, Z.; Yang, H.; Chen, J.; Wu, Z.-B.; Lei, Y.; Zhou, L. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 6777.
- (d) Tian, M.; Bai, D.; Zheng, G.; Chang, J.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 9527.
- (e) Wang, L.; Zhong, J.; Lin, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 15824.
- (f) Peng, L.; Li, K.; Xie, C.; Li, S.; Xu, D.; Qin, W.; Yan, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 17199.
- (g) Wang, C.-S.; Li, T.-Z.; Liu, S.-J.; Zhang, Y.-C.; Deng, S.; Jiao, Y.; Shi, F. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 543.
- (h) Ding, W.-Y.; Yu, P.; An, Q.-J.; Bay, K. L.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Chen, Y.; Houk, K. N.; Tan, B. *Chem* **2020**, 6, 2046.
- [52] Zhang, H.-H.; Wang, C.-S.; Li, C.; Mei, G.-J.; Li, Y.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 116.
- [53] Jiang, F.; Chen, K.-W.; Wu, P.; Zhang, Y.-C.; Jiao, Y.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 15104.
- [54] For some recent examples: (a) Mao, J.-H.; Wang, Y.-B.; Yang, L.; Xiang, S.-H.; Wu, Q.-H.; Cui, Y.; Lu, Q.; Lv, J.; Li, S.; Tan, B. *Nat. Chem.* **2021**, 13, 982.
- (b) Wang, J.-Y.; Sun, M.; Yu, X.-Y.; Zhang, Y.-C.; Tan, W.; Shi, F. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 2163.
- (c) Wang, C.-S.; Wei, L.; Fu, C.; Wang, X.-H.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2021**, 23, 7401.
- (d) Mi, R.; Chen, H.; Zhou, X.; Li, N.; Ji, D.; Wang, F.; Lan, Y.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202111860.
- (e) Wu, P.; Yu, L.; Gao, C.-H.; Cheng, Q.; Deng, S.; Jiao, Y.; Tan, W.; Shi, F. *Fund. Res.* **2022**, DOI: 10.1016/j.fmr.2022.01.002.
- (f) Chen, K.-W.; Chen, Z.-H.; Yang, S.; Wu, S.-F.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202116829.
- (g) Hang, Q.-Q.; Wu, S.-F.; Yang, S.; Wang, X.; Zhong, Z.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Sci. China: Chem.* **2022**, 65, 1929.
- [55] (a) Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed., Wiley Blackwell, New York, **2010**.
- (b) Gandini, A. In *Polymer Chemistry*, Springer, Berlin, **1977**.
- [56] Cho, Y. S.; Kim, S. T.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2022**, 24, 1732.
- [57] Lai, Z.; Wang, Z.; Sun, J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 6058.
- [58] Lai, Z.; Sun, J. *Synlett* **2016**, 27, 555.
- [59] Chen, M.; Han, Y.; Ma, D.; Wang, Y.; Lai, Z.; Sun, J. *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 587.
- [60] Xu, M.-M.; Wang, H.-Q.; Wan, Y.; He, G.; Yan, J.; Zhang, S.; Wang, S.-L.; Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 358.

(Zhao, C.)