

钯和手性磷酸协同催化高效构建手性分子的研究进展

向 勋^{a,b} 何照林^{*,a} 董秀琴^{*,b}^(a) 武汉工程大学化学与环境工程学院 武汉 430205^(b) 武汉大学化学与分子科学学院 有机硅化合物及材料教育部工程中心 武汉 430072

摘要 过渡金属钯催化不对称反应是高效合成手性化合物的重要途径之一, 在过去几十年里, 发展迅速并取得了巨大的进展, 但有些反应仅使用钯催化体系难以获得高的反应活性和优异的立体选择性. 将过渡金属钯催化体系和有机小分子催化体系联合起来有利于解决单一催化剂面临的难点问题, 是合成化学的研究热点之一, 备受人们的青睐. 近些年, 运用过渡金属钯和手性磷酸的协同催化体系, 高效地实现了一系列不对称催化反应, 良好地控制了化学选择性、区域选择性和立体选择性, 已经取得了一些可观的研究成果和重要的突破. 简要综述了运用该协同催化体系实现不对称烯丙基化反应、C(sp³)-H 键官能团化反应、C(sp²)-H 键官能团化反应以及一些其它类型不对称催化反应的研究现状, 系统地分析了催化剂与底物之间的相互作用机制, 深入地讨论了影响反应活性和选择性的因素.

关键词 协同催化; 钯催化; 手性磷酸; 手性化合物; 立体选择性

Recent Advances of Efficient Synthesis of Chiral Molecules Promoted by Pd/Chiral Phosphoric Acid Synergistic Catalysis

Xiang, Xun^{a,b} He, Zhaolin^{*,a} Dong, Xiuqin^{*,b}^(a) School of Chemistry and Environmental Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205^(b) Engineering Research Center of Organosilicon Compounds & Materials, Ministry of Education, College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072

Abstract Transition metal palladium-catalyzed asymmetric reaction is an important and efficient method to synthesize chiral compounds. It has made considerable progress and achieved great success in the past decades. However, some reactions could not achieve high reactivity and excellent stereoselectivity just promoted by transition metal palladium catalysis. Therefore, it is of great significance to combine transition metal palladium catalysis and organocatalysis, which could be conducive to dissolve these challenging problems and received great attention. In recent years, a variety of asymmetric catalytic reactions have been efficiently realized by the synergistic catalysis system of transition metal palladium catalysis and chiral phosphoric acids with high chemo-, regio-, and stereoselectivity, and considerable research results and some important breakthroughs have been achieved. The recent progress of asymmetric allylation reaction, C(sp³)-H, C(sp²)-H functionalization and other reactions promoted by this synergistic catalysis system is summarized, the interaction between catalysts and substrates is systematically analyzed, and the influence factors of reactivity and selectivity are deeply discussed.

Keywords synergistic catalysis; Pd catalysis; chiral phosphoric acid; chiral compound; stereoselectivity

在过去几十年里, 过渡金属钯催化体系被广泛用于催化多种不对称反应, 表现出优异的催化效果, 是构建手性化合物的重要方法之一, 取得了十分瞩目的成就. 但是很多反应仅使用过渡金属钯催化体系难以获得良好的反应活性和优异的立体选择性, 因而, 将过渡金属钯催化体系和有机小分子催化体系联合起来解决单一

催化剂难以实现的不对称催化反应, 发展高效的不对称协同催化体系具有重要的意义. 目前, 主要是将手性的伯胺、仲胺、氮杂环卡宾(NHC)、磷酸、硫脲及异硫脲等多种类型的手性有机催化剂和过渡金属钯催化体系结合, 发展新型的催化模式, 在解决不兼容问题的同时, 充分地发挥金属催化和有机催化两种催化体系的优势,

* Corresponding authors. E-mail: zlhe3251@wit.edu.cn; xiuqindong@whu.edu.cn

Received November 30, 2022; revised February 16, 2023; published online February 27, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22071187, 22271226), the Natural Science Foundation of Hubei Province (Nos. 2020CFA036, 2021CFA069) and the National Youth Talent Support Program.

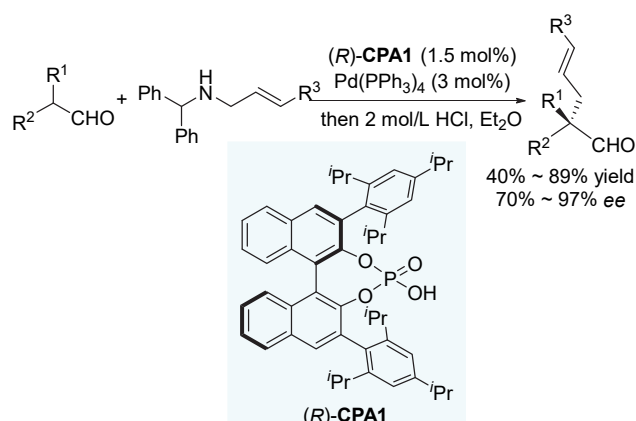
国家自然科学基金(Nos. 22071187, 22271226)、湖北省自然科学基金(Nos. 2020CFA036, 2021CFA069)和国家青年拔尖人才资助项目.

使反应能够顺利进行,并取得优异的反应结果,是合成化学的研究热点之一^[1]。手性磷酸催化剂是一种双功能 Brønsted 酸类催化剂,一方面磷原子上的羟基能提供质子和形成氢键 Brønsted 酸位点,另一方面 P=O 上氧的孤对电子能作为 Lewis 碱性位点,是一类性能优异的有机小分子催化剂^[2]。近些年,人们将过渡金属钯催化体系和手性磷酸催化剂结合起来,协同催化实现一系列不对称反应,催化体系与反应底物之间形成多重活化作用,获得优异的反应活性,良好地控制化学选择性、区域选择性和立体选择性,有效拓展反应适用范畴,高效、精准地构建手性化合物,取得了重要的研究进展^[3]。本文系统地介绍和总结了近年来过渡金属钯催化体系和手性磷酸协同催化不对称反应的研究现状和相关进展。我们主要对不对称烯丙基化反应、C(sp³)—H 官能团化反应、C(sp²)—H 官能团化反应以及一些其它类型不对称催化反应依次进行介绍,系统地分析催化剂与底物之间的作用机制,深入地讨论影响反应活性、化学选择性、区域选择性和立体选择性的因素,希望有利于进一步理解该不对称协同催化体系,并为后续研究提供一定的指导依据。

1 钯/手性磷酸协同催化不对称烯丙基化反应

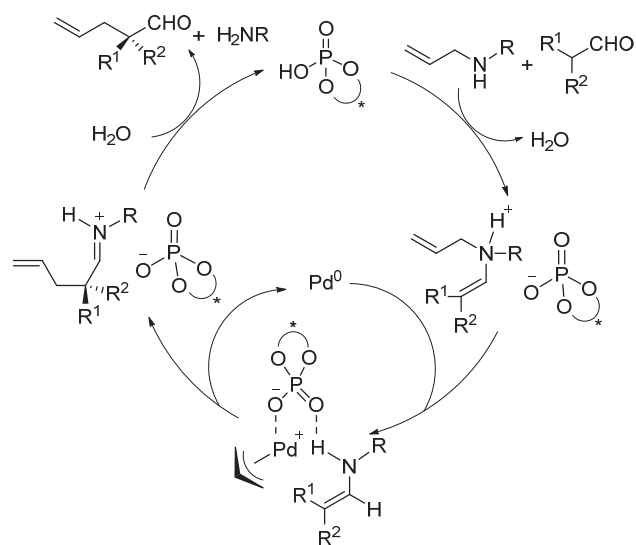
钯催化不对称烯丙基化反应(Tsuji-Trost 反应)是通过生成瞬时亲电-烯丙基钯中间体,促进软亲核试剂进行不对称烯丙基化反应^[4]。钯催化体系和有机小分子催化剂联合起来的协同催化体系,能进一步拓宽该反应的范畴。2007 年, List 课题组^[5]运用 Pd(PPh₃)₄/手性磷酸(R)-CPA1 协同催化,首次实现了 α,α -双取代醛与烯丙基胺的对映选择性 α -醛烯丙基化反应(Scheme 1),以中等到高的收率和对映选择性获得一系列含有全季碳手性中心的手性醛类化合物,底物适用范围比较广,底物醛 α 位和烯丙基胺末端上的取代基能被很好地兼容(产率 40%~89%, 70%~97% ee)。而且该方法学的反应产物发生铑催化氢酰化反应,能得到 Cuparenone,再通过 Rietz 二甲基化实现了倍半萜类天然产物(+)-Cuparene 的不对称催化形式合成^[6]。

List 课题组提出了如 Scheme 2 所示的反应机理。首先,在手性磷酸的作用下,烯丙基仲胺化合物与醛发生缩合反应生成烯胺磷酸盐中间体, Pd(0) 与其反应得到阳离子 π -烯丙基-Pd 物种、烯胺及手性磷酸抗衡阴离子,随后烯胺对 π -烯丙基-Pd 物种进行对映选择性亲核进攻获得产物前体,随后前体被水解得到产物。手性磷酸抗衡阴离子作为钯的手性阴离子配体,在关键的碳-碳键形成过程中起到了良好的手性诱导作用。



图式 1 钯/手性磷酸协同催化 α -支链醛的对映选择性烯丙基化反应

Scheme 1 Pd/chiral phosphoric acid-catalyzed enantioselective α -allylic alkylation of α -branched aldehydes



图式 2 α -支链醛的对映选择性烯丙基化反应的可能机理

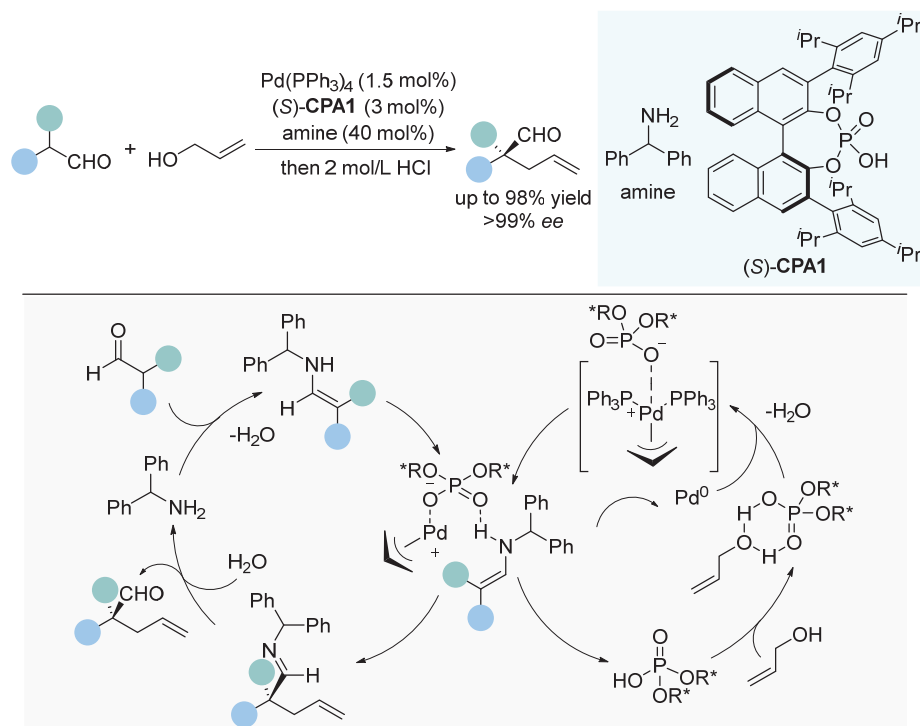
Scheme 2 Possible mechanism of enantioselective α -allylic alkylation of α -branched aldehydes

2011 年, List 课题组^[7]首次发展了 α -支链醛与烯丙醇类化合物的 α -烯丙基化反应(Scheme 3),运用 Pd(PPh₃)₄ 与 (S)-CPA1 协同催化体系,并加入催化量的伯胺添加剂,以中等到优异的产率和对映选择性再次得到了醛 α 位烯丙基化产物,该催化体系的适用范围比较

广, 多种取代的醛和烯丙醇类化合物都取得了优异的反应结果(产率和 *ee* 值高达 98% 和 >99%). 他们发现当仅使用 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 与 (*S*)-CPA1 协同催化体系时, 获得的烯丙基化产物对映选择性比较低. 推测是由于反应体系中底物醛形成烯醇是 *E/Z* 异构体混合物导致的, 伯胺添加剂可以作为第三个催化剂, 与底物醛缩合形成优势的 (*E*)-烯胺, 有利于获得高对映选择性的烯丙基化产物, 伯胺的筛选实验验证了这一点. 因而, 他们提出的反应机理涉及三个相互交织的催化循环, 首先是烯胺催化循环, 醛与伯胺催化剂形成活化的烯胺. 第二个催化循环涉及 $\text{Pd}(0)$ 氧化加成到活化的烯丙醇生成烯丙基-Pd-磷

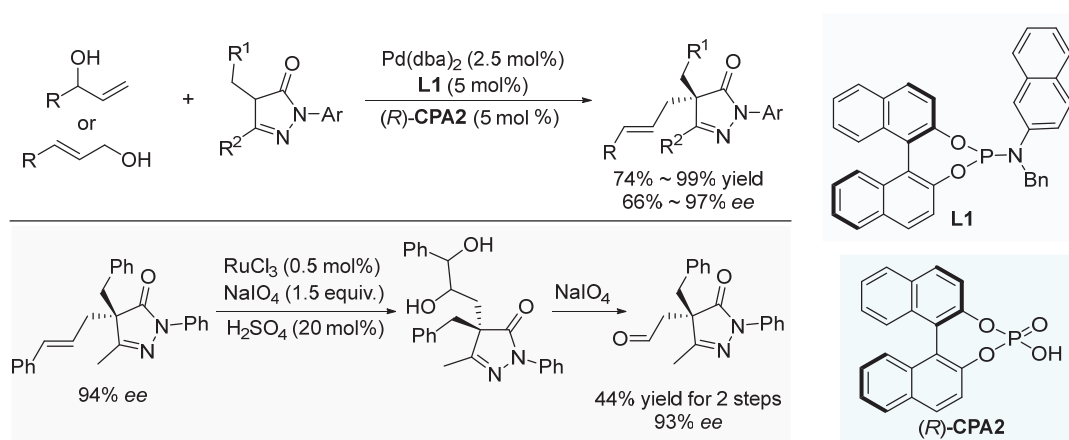
酸盐中间体. 第三个催化循环涉及通过手性磷酸催化活化被用于 Pd 插入的烯丙醇. 涉及三种催化剂的中间体发生烯丙基化反应生成产物亚胺和再生催化剂 $\text{Pd}(0)$ 及手性磷酸, 随后亚胺被水解得到最终产物.

2013 年, 龚流柱等^[8]使用钯/手性亚膦酰胺配体 **L1**、手性磷酸络合物催化体系, 首次实现了吡啶-5-酮和取代烯丙醇类化合物的不对称烯丙基化反应, 仅使用结构简单的联萘酚(BINOL)骨架手性磷酸(*R*)-CPA2 就能获得优异的结果, 绝大部分产物取得了非常不错的收率和 >90% *ee* (Scheme 4). 反应条件温和, 底物适用范围广, 为官能团多样化的手性杂环类化合物提供了便捷的合



图式 3 醛与简单烯丙醇的对映选择性烯丙基化反应

Scheme 3 Asymmetric α -allylation of aldehydes with simple allylic alcohols



图式 4 钯/手性磷酸催化吡啶-5-酮的不对称烯丙基化反应

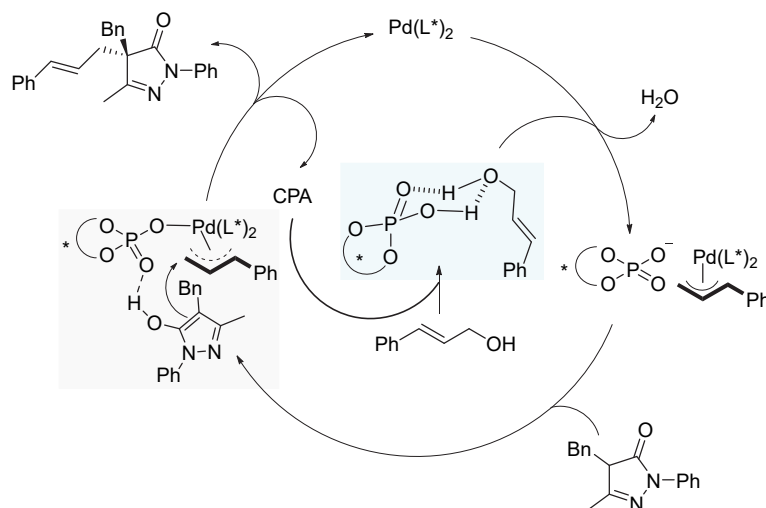
Scheme 4 Pd/chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric allylic alkylation of pyrazol-5-ones

成方法. 另外, 反应产物手性吡唑-5-酮衍生物含有多种官能团, 具有非常好的合成应用价值, 产物上的双键被氧化得到双羟基后进一步被氧化成手性醛类化合物, 在整个转化过程中, *ee* 值几乎保持不变.

为了探索催化体系中的钯催化物种, 对钯络合物、手性磷酸及烯丙醇的反应混合物进行高分辨质谱分析, 结果表明两分子配体 **L1** 与钯配位. 在实验结果的基础上, 龚流柱课题组提出了合理的催化机理, 如 Scheme 5 所示, 底物烯丙醇与手性磷酸形成氢键作用被活化, 再与钯络合物发生氧化加成生成阳离子 π -烯丙基-Pd 络合物, 同时作为抗衡阴离子手性磷酸根的 P=O 基团, 与吡唑-5-酮的烯醇式形成氢键作用, 在该立体化学决定步骤中, 手性钯配合物和手性磷酸根抗衡阴离子协同活化反应底物和控制反应的立体选择性, 得到具有高对映

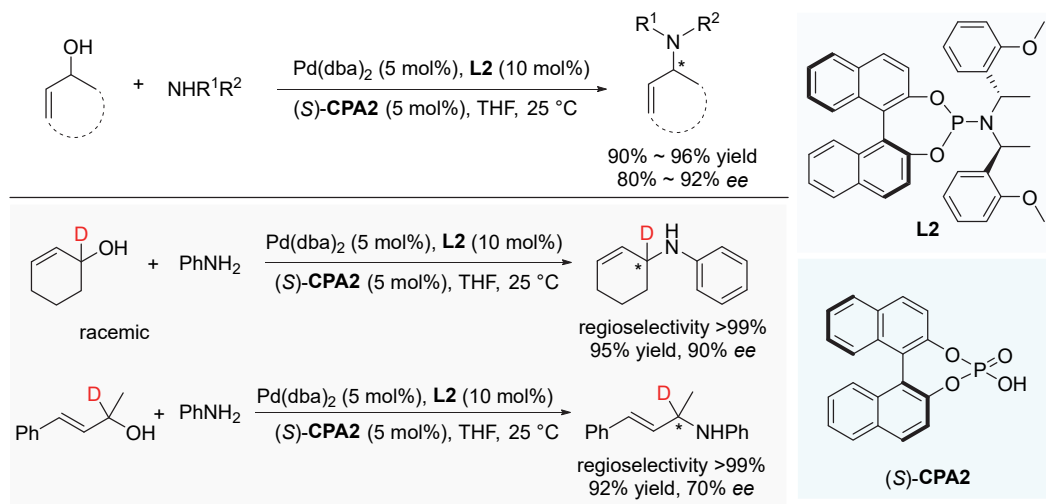
选择性的反应产物手性吡唑-5-酮衍生物, 同时再生、释放手性钯(0)络合物和手性磷酸, 进行下一个催化循环.

2014 年, Beller 课题组^[9]使用 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、手性亚磷酸酰胺配体 **L2** 和结构简单的 BINOL 骨架手性磷酸(*S*)-CPA2 为协同催化体系, 实现了一系列外消旋的烯丙醇类化合物与各种芳胺类化合物的不对称胺化反应(Scheme 6), 以高的收率和优异的对映选择性得到手性烯丙基胺类化合物(90%~96%产率, 80%~92% *ee*). 另外, 他们进行了同位素标记实验, 在标准反应条件下, 氘代烯丙醇与苯胺反应, 以接近定量的收率、优异的区域选择性和对映选择性获得氘代胺化产物. 他们认为配体可以稳定原位生成的烯丙基钯配合物中间体, 而且两个烯丙基钯配合物中间体的异构化速率要比被亲核进攻的速率慢, 因此获得了非常高的区域选择性.



图式 5 吡唑-5-酮不对称烯丙基化反应的可能催化循环

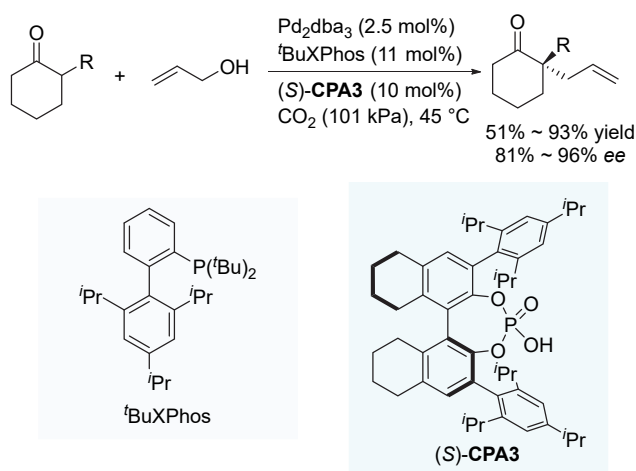
Scheme 5 Proposed catalytic cycle for the asymmetric allylic alkylation of pyrazol-5-ones



图式 6 外消旋烯丙醇的对映选择性胺化反应

Scheme 6 Enantioselective amination of racemic allylic alcohols

2016 年, List 课题组^[10]将醛的对映选择性 α 位烯丙基化反应的底物范围扩大到不对称的环酮类化合物. 在 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $t\text{-BuXPhos}$ 、 $(S)\text{-CPA3}$ 以及 CO_2 协同催化下, 实现了不对称环酮类化合物与烯丙基醇的不对称烯丙基化反应(Scheme 7), 以 51%~93% 收率和 81%~96% *ee* 得到酮 α 位不对称烯丙基化产物.

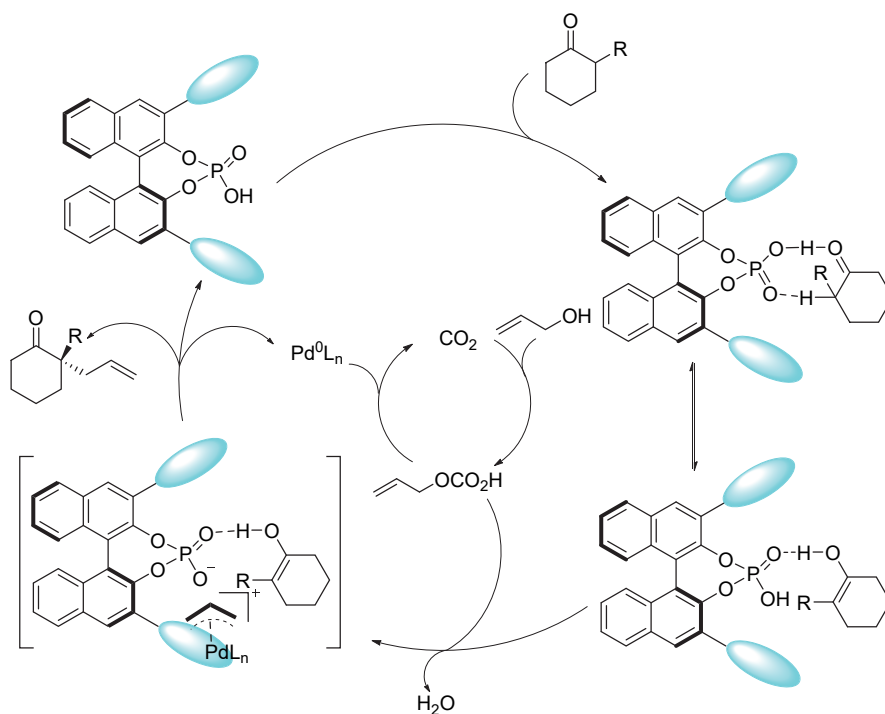


图式 7 酮 α 位对映选择性烯丙基化反应
Scheme 7 Enantioselective α -allylation of ketones

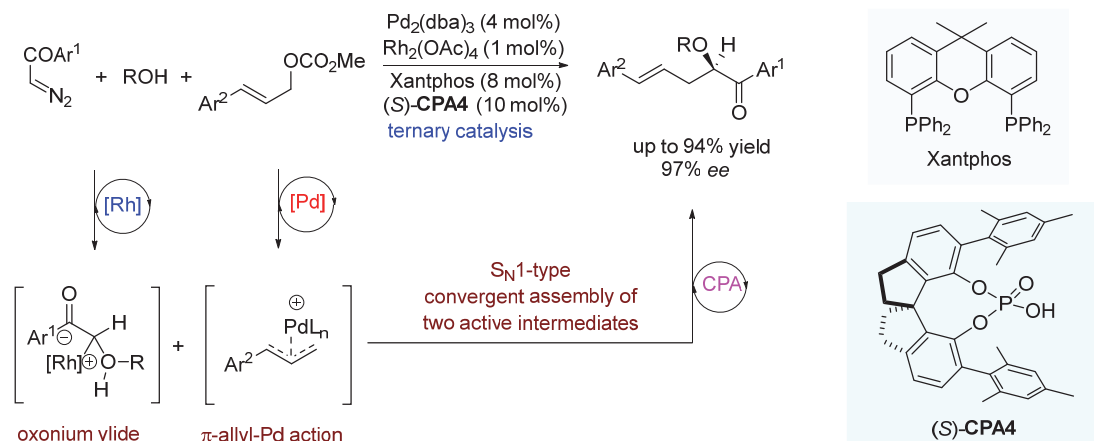
烯丙醇直接用于酮的烯丙基化反应难以获得目标产物, 为了解决这个难点问题, 他们使用 CO_2 活化烯丙醇生成更具反应活性的烯丙基前体, 例如碳酸酯. 如

Scheme 8 所示, 手性磷酸与酮作用形成较稳定的烯醇. 另一方面, 在 Tsuji-Trost 催化循环中, 钯催化剂与碳酸酯发生氧化加成生成 π -烯丙基-Pd 亲电试剂、水和再生 CO_2 . 手性磷酸活化的烯醇再对 π -烯丙基-Pd 络合物进行对映选择性亲核进攻, 随后发生还原消除, 催化剂再生的同时获得酮 α 位烯丙基化产物^[10].

2021 年, 胡文浩课题组^[11]通过采用非手性钯络合物、 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 和手性磷酸 $(S)\text{-CPA4}$ 的三元协同催化策略, 首次实现了重氮酮类化合物、醇和烯丙基碳酸酯的三组分不对称烯丙基化反应(Scheme 9). 该三元协同催化体系有效地抑制了重氮酮化合物和醇 O—H 键插入反应、醇和烯丙基碳酸酯的烯丙基化反应以及重氮酮类化合物和烯丙基碳酸酯的脱羧烯基化反应等一系列的副反应, 高效实现了高的化学选择性、区域选择性和立体选择性, 快速、便捷地合成了手性 α, α -二取代 α -羟基酮类化合物. 他们通过一系列的控制实验和密度泛函理论 (DFT) 计算, 对反应机理进行了深入的探索, 研究表明在铑催化下重氮酮类化合物和醇反应生成羟基叶立德中间体, 并且异构化为烯醇中间体. 与此同时, 在手性磷酸催化剂和钯催化剂的共同作用下, 催化烯丙基碳酸酯化合物脱羧生成手性磷酸烯丙基钯中间体, 随后该中间体与烯醇中间体发生立体选择性的取代反应得到产物. 需要注意的是, 手性磷酸阴离子与烯醇中间体形成的氢键作用有助于实现高的立体选择性控制.



图式 8 不对称酮 α 位对映选择性烯丙基化的可能机理
Scheme 8 Possible mechanism of asymmetric ketone enantioselective α -allylation

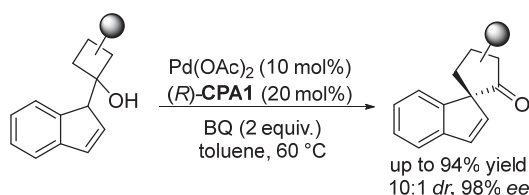


图式 9 三元催化的三组分不对称烯丙基化反应

Scheme 9 Ternary catalysis enabled three-component asymmetric allylic alkylation reaction

2 钯/手性磷酸协同催化不对称 C(sp³)—H 键官能化反应

钯/手性磷酸协同催化体系在不对称 C(sp³)—H 官能化反应中也表现出良好的催化效果。2012 年, Rainey 课题组^[12a]开发了钯/手性磷酸催化半频哪醇的迁移扩环反应, 通过对映选择性烯丙基 C—H 键活化, 伴随着半频哪醇环扩张到 π -烯丙基钯物种, 合成了一系列具有含季碳手性中心螺环茛类化合物(Scheme 10, 产率高达 94%, 10 : 1 *dr*, 98% *ee*). 2014 年, Sunoj 课题组^[12b]运用 DFT 计算解释该反应机理, 认为水、苯醌和手性磷酸等分子作为钯的配体, 发现 Wacker 型途径(包括环丁醇的半频哪醇扩环, 然后进行还原消除)比烯丙基 C—H 键活化反应途径在能量上更低。其中磷酸盐和水与钯上的乙酸根进行的配体交换会导致形成稳定的关键过渡态。在烯丙基 C—H 键活化途径和 Wacker 型反应过程中, 这些过渡态的能量都极低, 因此, 手性磷酸根辅助的 C—H 活化被确定为比乙酸根辅助途径更优选。

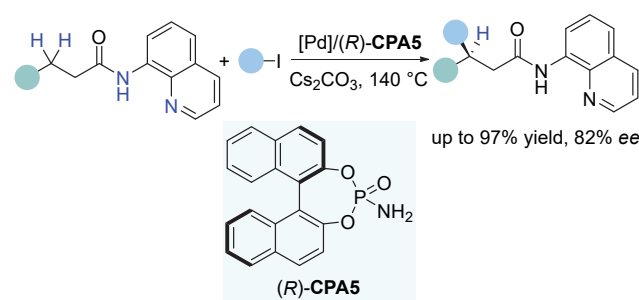


图式 10 钯/手性磷酸催化对映选择性烯丙基 C—H 键活化合成手性螺环分子

Scheme 10 Pd/chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric allylic C—H activation to access chiral spirocyclic rings

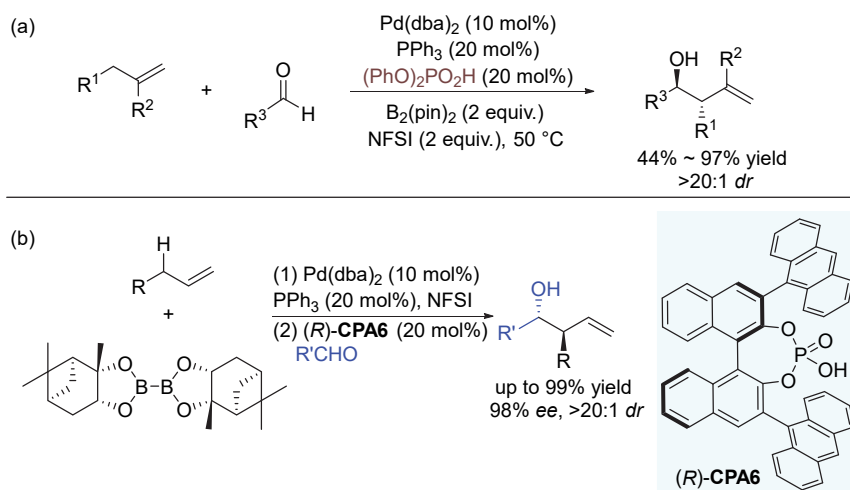
2015 年, 段伟良课题组^[13]运用钯催化剂实现了 8-氨基喹啉酰胺的仲 β -C(sp³)—H 键的对映选择性芳基化反应, 合成了一系列手性 β,β -二芳基羧酸衍生物, 取得了中等到良好的对映选择性, 手性磷酸酰胺和手性磷酸对控制反应的对映选择性和提高反应的活性具有显著

的作用, 手性磷酸酰胺取得的催化效果更好(Scheme 11, 高达 97% 产率, 82% *ee*).

图式 11 钯催化 8-氨基喹啉酰胺的仲 β -C(sp³)—H 键的不对称芳基化反应Scheme 11 Pd-catalyzed asymmetric arylation of secondary β -C(sp³)—H bonds of 8-aminoquinoline amides

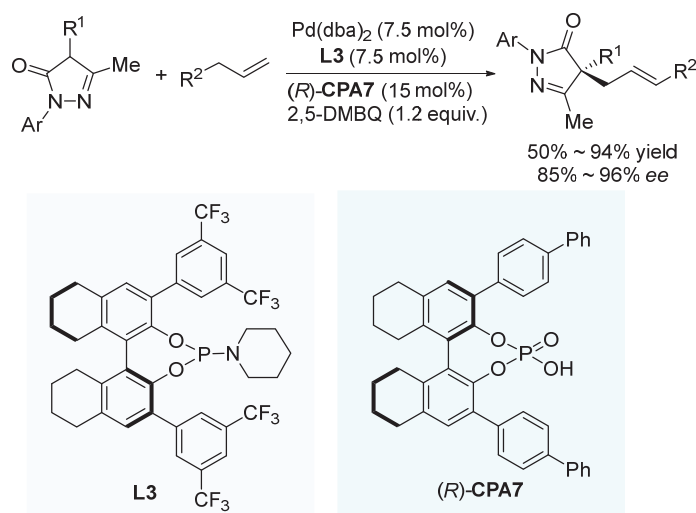
2015 年, 龚流柱课题组^[14]通过钯催化 C—H 键氧化硼化实现了简单烯烃和醛、蒽红的羰基烯丙基化反应, 烯烃底物适用范围广, 非对映选择性高, 其中磷酸和氧化剂在实现烯丙基 C—H 键活化和烯丙基化中发挥了关键的作用(Scheme 12a, > 20 : 1 *dr*, 44%~97% 产率). 随后, 该课题组^[15]还实现了该反应的不对称版本, 以高产率和优异的非对映和对映选择性获得一系列手性高烯丙基醇产物, 手性双(蒽烷二醇)二硼酸酯和手性磷酸的双手性诱导使反应具有优异的立体选择性(Scheme 12b, 高达 > 20 : 1 *dr*, 99% 产率, 98% *ee*).

钯催化烯丙基芳烃类化合物 C—H 键活化的不对称烯丙基官能团化反应往往需要在氧化剂存在下发生, 而且在该氧化条件下配体能在整个催化过程中存活。2016 年, 龚流柱课题组^[16]通过该策略运用钯/手性磷酸协同催化体系, 实现了烯丙基芳烃和吡啶-5-酮的烯丙基 C—H 键不对称烷基化反应, 高效合成了一系列含全季碳手性中心的吡啶-5-酮衍生物(Scheme 13, 产率 50%~94%,



图式 12 钯催化 C—H 键氧化硼化实现简单烯烃的立体选择性羰基烯丙基化反应

Scheme 12 Stereoselective carbonyl allylation with simple olefins promoted by Pd-catalyzed C—H oxidative borylation



图式 13 钯/手性磷酸协同催化端烯与吡唑-5-酮的不对称烯丙基 C—H 键烷基化反应

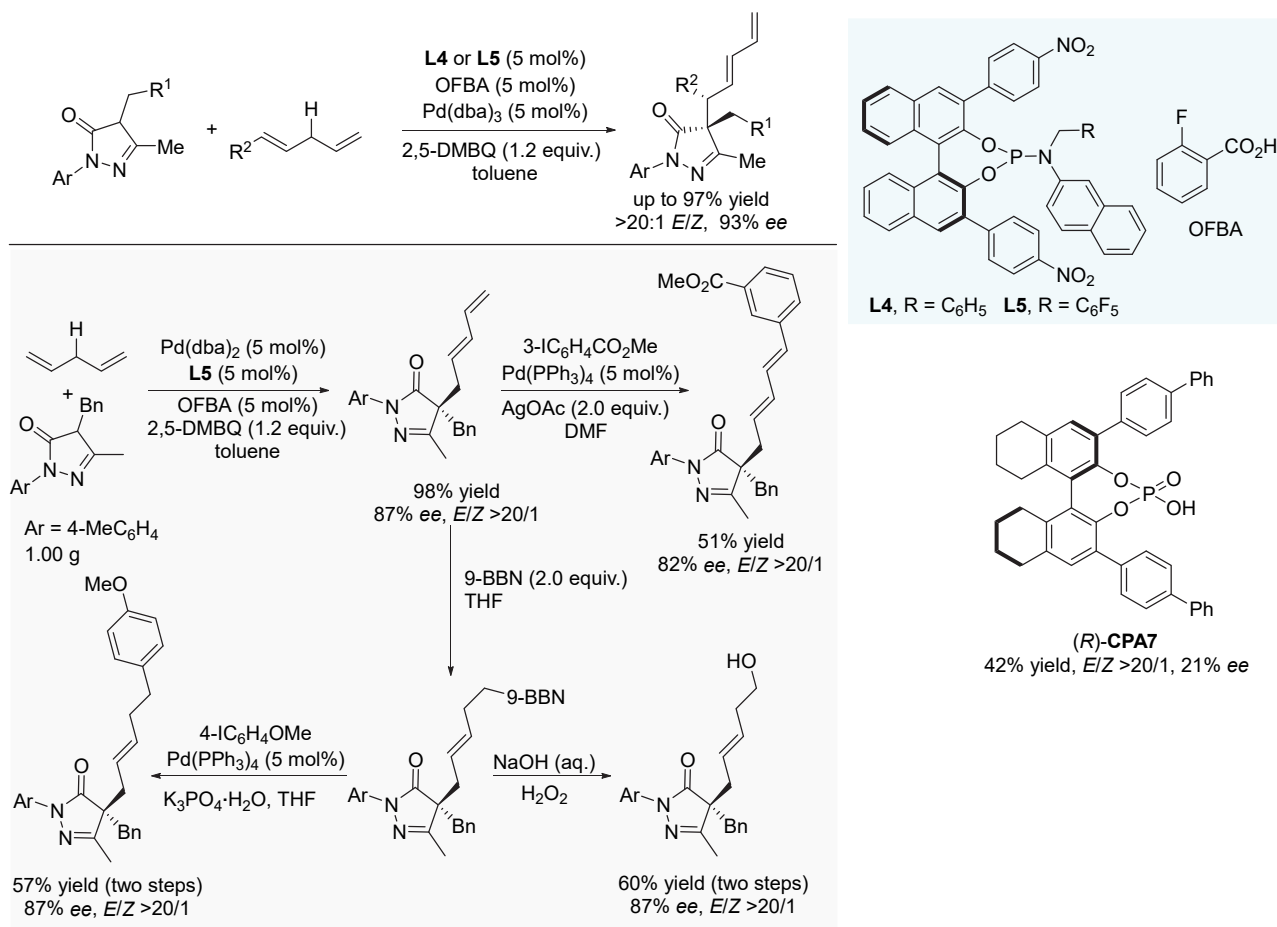
Scheme 13 Asymmetric allylic C—H alkylation of terminal olefins with pyrazol-5-ones through cooperative catalysis of palladium complex and CAP

85%~96% ee). 他们使用与酰氧化剂兼容的手性亚磷酸酰胺 **L3** 为优势配体, 运用钯和含 H_8 -BINOL 骨架的手性磷酸(R)-CPA7 协同催化体系, 2,5-DMBQ 为氧化剂. 在该催化体系中, 手性配体和手性磷酸在控制立体选择性方面表现出良好的协同作用. 另外, 他们还首次实现了醛与末端烯烃的对映选择性 α -烯丙基化反应^[17].

另外, 龚流柱课题组^[16]还实现了钯催化取代 1,4-戊二烯与吡唑-5-酮的不对称烯丙基 C—H 键烷基化反应 (Scheme 14), 以高产率、优异的 *E/Z* 选择性和对映选择性合成了高度官能化的手性吡唑-5-酮类化合物(高达 97%产率, *E:Z* > 20:1, 93% ee), 在该反应体系中手性配体控制反应的立体选择性, 非手性 Brønsted 酸 2-氟苯甲酸(OFBA)比手性磷酸起到更好的助催化效果. 该方法学具有良好的潜在应用价值, 一方面克级反应能够顺

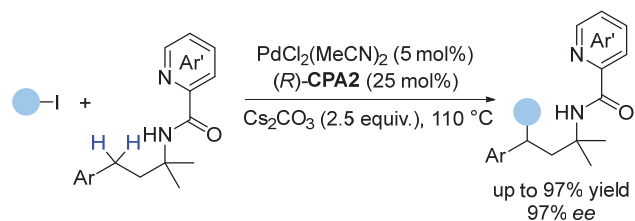
利进行, 产率和对映选择性得到保持(98%产率, *E:Z* > 20:1, 87% ee); 另一方面, 产物手性吡唑-5-酮衍生物含有多种官能团, 进行 Heck coupling 反应和硼氢化反应等多种化学转化合成一系列手性杂环化合物.

2016 年, 陈弓课题组^[18]报道了钯催化含双齿辅助导向基团吡啶酰胺(PA)衍生的烷基胺与芳基碘的对映选择性苄基 C—H 芳基化反应, 也是首例 PA 衍生烷基胺的 γ -C—H 不对称芳基化反应, 获得高达 97%产率和 97% ee (Scheme 15). 在无溶剂条件下, 结构简单的 BINOL 骨架手性磷酸根配体和碱 Cs_2CO_3 的组合对实现高对映体选择性起到至关重要的作用. 机理研究表明, 多个 BINOL 磷酸根和钯的络合物参与了决定立体选择性的 C—H 钯化步骤.



图式 14 取代 1,4-戊二烯与吡唑-5-酮的不对称烯丙基 C—H 键烷基化反应及其在合成中的应用

Scheme 14 Allylic C—H alkylation of substituted 1,4-pentadienes with pyrazol-5-ones and its synthetic application



图式 15 钯催化不对称胺的苄基 C—H 键芳基化反应

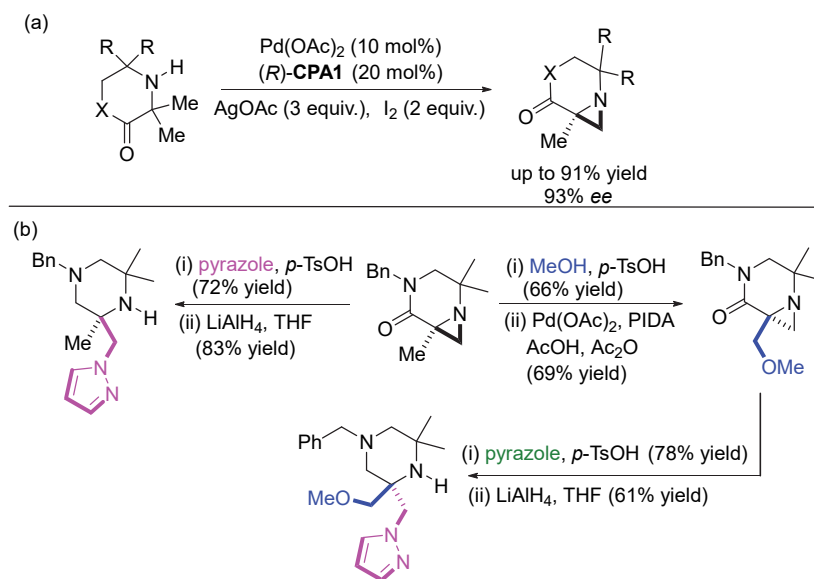
Scheme 15 Pd-catalyzed asymmetric benzylic C—H arylation of amines

2017 年, Gaunt 课题组^[19]开发了钯/手性磷酸催化的对映体选择性 C—H 胺化反应, 以中等到高的产率和优异的对映选择性合成了多种手性氮丙啶类化合物 (Scheme 16a, 高达 91% 产率, 93% *ee*)。一系列的衍生化反应显示该方法学具有潜在的合成应用价值, 产物手性氮丙啶经过简单的化学转化可生成一系列手性胺类化合物。如 Scheme 16b 所示, 在对甲苯磺酸存在下吡唑对手性氮丙啶进行亲核开环反应, 随后其酰胺基团被还原得到高度取代的手性哌嗪分子; 另一方面, 甲醇作为亲核试剂对氮丙啶进攻开环, 随后发生第二次 C—H 键胺

化形成新的氮丙啶, 进一步与吡唑发生开环反应, 紧接着其内酰胺基团被还原得到新的哌嗪类化合物。

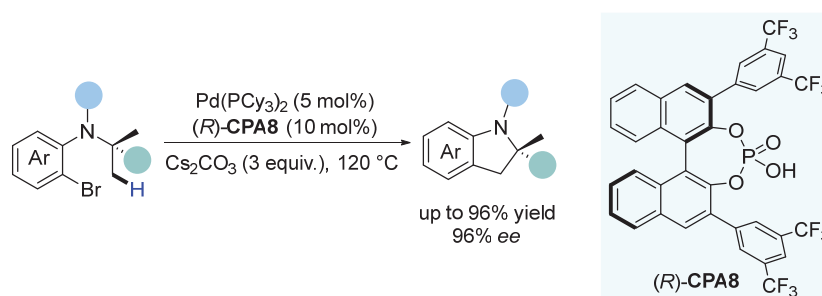
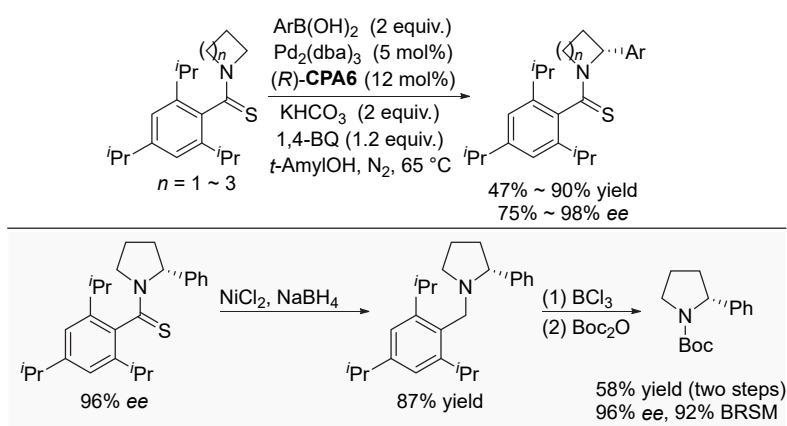
2017 年, Baudoin 课题组^[20]报道了运用钯/手性磷酸协同催化体系在碱性条件下实现不对称 C(sp³)—H 芳基化反应, 以中等到优异的对映选择性构建了多种含有三取代和四取代的手性吡啶类化合物, 其中手性磷酸催化剂和反应条件的微调是获得高对映选择性的关键 (Scheme 17, 高达 96% 产率, 96% *ee*)。

2017 年, 余金权课题组^[21]利用钯/手性磷酸协同催化体系, 在碱性条件下实现了硫代酰胺 α 位 C—H 键芳基化反应 (Scheme 18)。他们使用饱和氮杂环作为底物, 以硫代酰胺为导向基团, 在 Pd₂(dba)₃、9-蒎取代 BINOL 骨架的手性磷酸 (R)-CPA6、添加剂 1,4-苯醌和碱 KHCO₃ 存在条件下, 以高达 90% 的收率和 98% *ee* 获得了 C(sp³)—H 键芳基化产物, 手性磷酸作为有效的阴离子配体, 在立体选择性控制方面起到了关键作用。该方法学的底物适用范围范围广, 可以耐受各种类型的氮杂环, 比如吡咯烷、哌啶、氮杂烷、氮杂环丁烷、吡啶和四氢异喹啉衍生物, 甚至非环的二烷基取代胺也能取得



图式 16 钯催化对映体选择性 C—H 键胺化反应

Scheme 16 Enantioselective Pd(II)-catalyzed C—H amination reaction

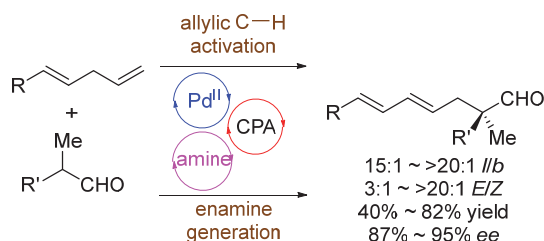
图式 17 钯催化的不对称 C(sp³)—H 键芳基化反应Scheme 17 Pd-catalyzed asymmetric C(sp³)—H arylation reaction图式 18 硫代酰胺的对映选择性 α 位 C—H 键芳基化反应Scheme 18 Enantioselective α -C—H arylation of thioamides

非常好的结果。另外，硫代酰胺的导向基团能被 NiCl₂/NaBH₄ 还原，随后其 *N*-苄基被三氯化硼除去得到手性仲胺化合物，在转化过程中 *ee* 值未降低。

2018 年，龚流柱课题组^[22]运用钯、有机胺和手性磷

酸三元催化体系，实现了 α -取代醛类化合物参与 1,4-二烯烃的烯丙基 C—H 键不对称烷基化反应，以良好的产率、优良的区域选择性和立体选择性得到了一系列结构多样的手性醛类化合物(Scheme 19, 15:1 ~ >20:1

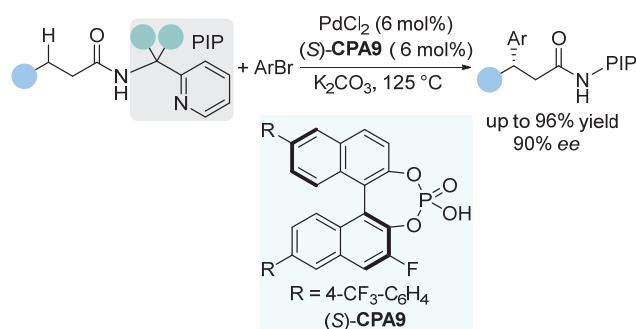
l/b, 3:1 ~ >20:1 *E/Z*, 40%~82% 产率, 87%~95% *ee*). 另外, 他们发现非手性膦配体对钯配合物的催化活性和反应的选择性有着十分显著的影响.



图式 19 钯催化 1,4-二烯和醛的烯丙基 C—H 键不对称烷基化反应

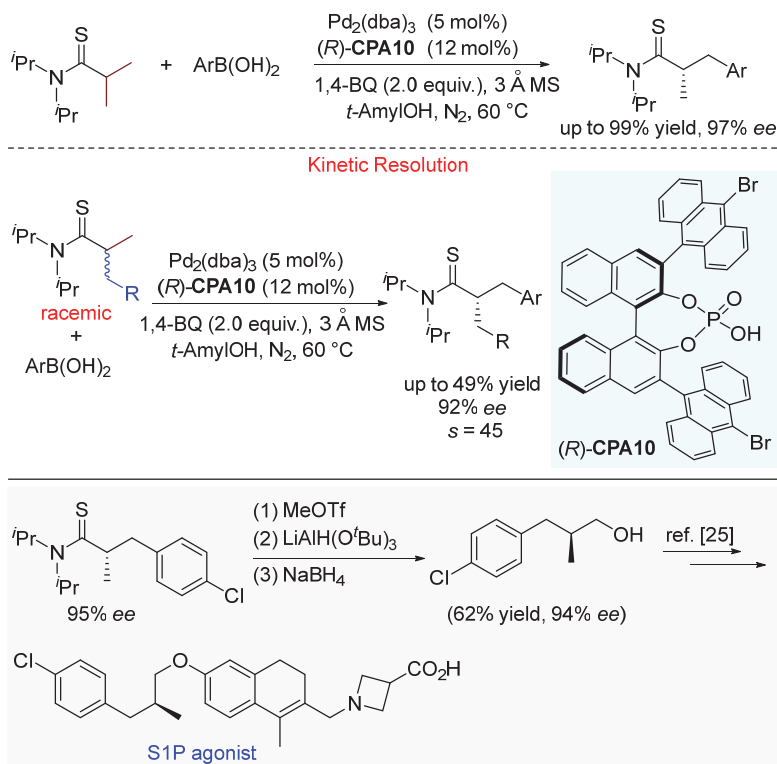
Scheme 19 Pd-catalyzed asymmetric allylic C—H alkylation of 1,4-dienes with aldehydes

2018 年, 史炳峰课题组^[23]运用强配位的双齿 2-吡啶基异丙基(PIP)为辅助导向基团, 实现了钯/手性磷酸催化的脂肪族酰胺中 β -亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键的对映选择性芳基化反应, 底物适用范围广. 一系列脂肪族酰胺和芳基溴化物均适用于该反应体系, 取得了优异的反应结果, 以高达 96% 产率和 90% *ee* 获得多种手性 β -芳基化脂肪族羧酸衍生物(Scheme 20). PIP 导向基团和非 C_2 对称手性磷酸之间的协同效应对反应立体选择性控制起到至关重要的作用.



图式 20 钯催化亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键的对映选择性芳基化反应
Scheme 20 Pd-catalyzed enantioselective arylation of methylene $C(sp^3)$ -H bonds

2020 年, 龚流柱课题组^[24]采用 $Pd_2(dba)_3$ 、手性磷酸 (*R*)-CPA10 以及氧化剂 1,4-苯醌体系, 实现了硫代酰胺的高对映选择性 β 位 $C(sp^3)$ -H 芳基化反应(高达 99% 产率, 97% *ee*, Scheme 21). 另外, 通过该 $C(sp^3)$ -H 芳基化反应实现了外消旋硫代酰胺的动力学拆分(高达 49% 产率、92% *ee* 和 *s*-factor 为 45, Scheme 21). 体积大的二异丙胺基辅助剂有利于酰基这侧的区域选择性, DFT 计算表明大体积手性磷酸和硫代酰胺配体的辅助有利于实现高的立体选择性. 而且该方法学具有非常好的应用潜力, 对反应产物进行了一系列的官能团转化实验, 并为合成 S1P 拮抗剂关键中间体提供了高效途径^[25].



图式 21 硫代酰胺的对映选择性 β 位 C—H 键官能化
Scheme 21 Enantioselective β -C—H functionalization of thioamides

2021 年, 史炳峰课题组^[26]使用 2-吡啶基异丙基(PIP)为导向基团, 通过钯/手性磷酸(*S*)-CPA11 催化体系实现了不对称分子内 C(sp³)—H 键芳基化反应, 合成了一系列手性苯并六元环化合物(45%~85%产率, 77%~92% *ee*, Scheme 22). 他们通过用 ¹⁹F NMR 监测反应混合物, 观察到(*S*)-CPA11 逐渐水解为对应的 BINOL 双酚, 使用该手性双酚为配体进行控制实验, 得到比较低的产率和对映选择性(48%产率和 68% *ee*), 解释了在反应后期对映选择性降低的原因, 也说明手性磷酸在控制反应立体选择性方面起到了重要作用. 值得注意的是, PIP 氨基导向基团很容易被脱除, 而且 *ee* 值保持.

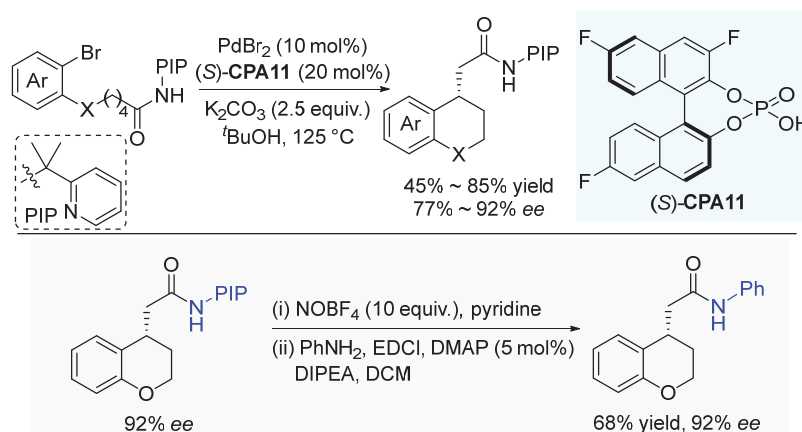
3 钯/手性磷酸协同催化不对称 C(sp³)—H 键官能化反应

近些年, 钯/手性磷酸协同催化体系在不对称 C(sp³)—H 官能化反应中应用广泛, 并取得了良好的催化效果. 2016 年, 段伟良、叶金星等^[27]报道了钯催化分子内不对称 C—H 键芳基化反应, 以方便易得的含有二茂铁骨架的芳基酮类化合物为底物, 运用钯/手性磷酸/

Buchwald 类型联苯单膦配体的催化体系, 成功实现了不对称 C(sp³)—H 键芳基化反应, 以高达 89%产率和 83% *ee* 得到一系列手性二茂铁类化合物, 为该类分子的高效合成提供了新方法(Scheme 23).

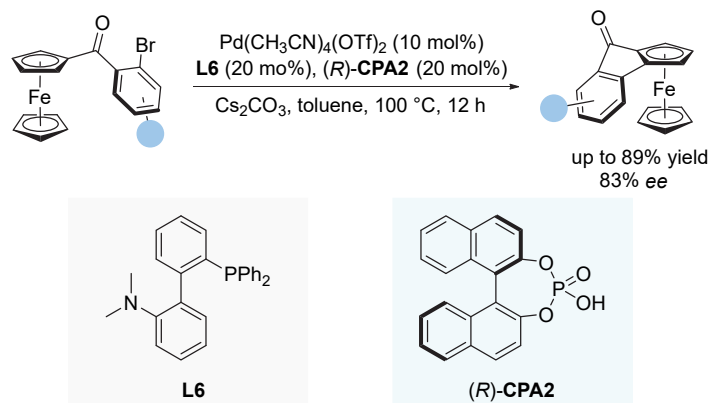
2019 年, 段伟良课题组^[28]通过两种钯催化体系的不对称 C—H 键活化, 高效地实现了互为对映异构体的含 P 手性中心二苯并磷类化合物的合成. 一方面, 以手性磷酸酰胺/酸作为配体时, 以高达 5:95 *er* 对映选择性获得手性二苯并磷类化合物, 另一方面, 以(*R*)-segphos 作为配体时, 以高达 98:2 *er* 对映选择性获得手性二苯并磷类化合物(Scheme 24). 克级反应能够顺利进行, 间接表明该方法学具有潜在的实用性.

2019 年, 史炳峰课题组^[29]运用钯/手性螺磷酸催化体系, 高效地实现了对映体选择性 C—H 键烯基化反应合成轴手性联芳基喹啉衍生物, 底物适用范围广, 对映选择性高达 98% *ee* (Scheme 25). 另外, 四氢喹啉衍生物广泛存在于许多生物活性分子和天然产物, 他们对产物进行了氢化还原反应, 以 98%的产率和对映选择性保留获得轴手性联芳基四氢喹啉衍生物.



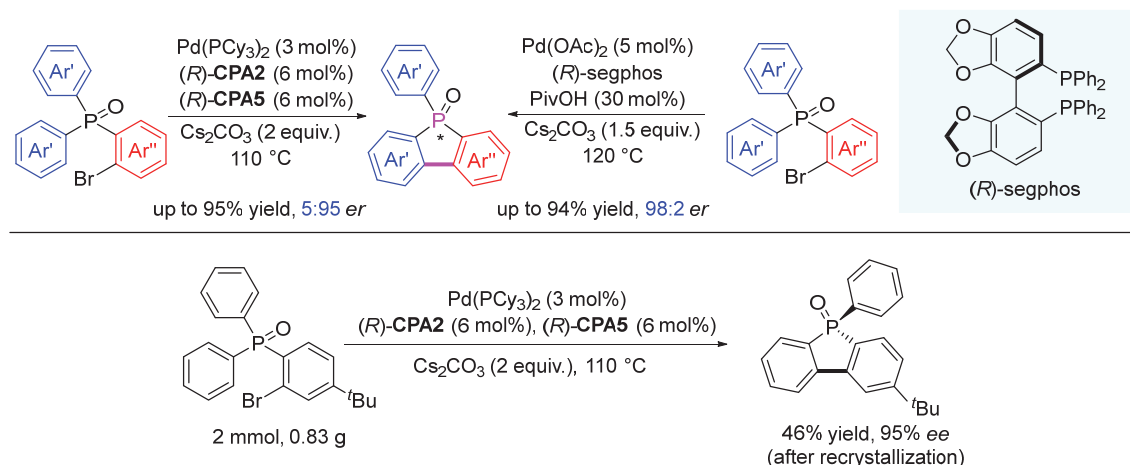
图式 22 C(sp³)—H 键的对映选择性分子内芳基化反应

Scheme 22 Enantioselective intramolecular arylation of C(sp³)—H bonds



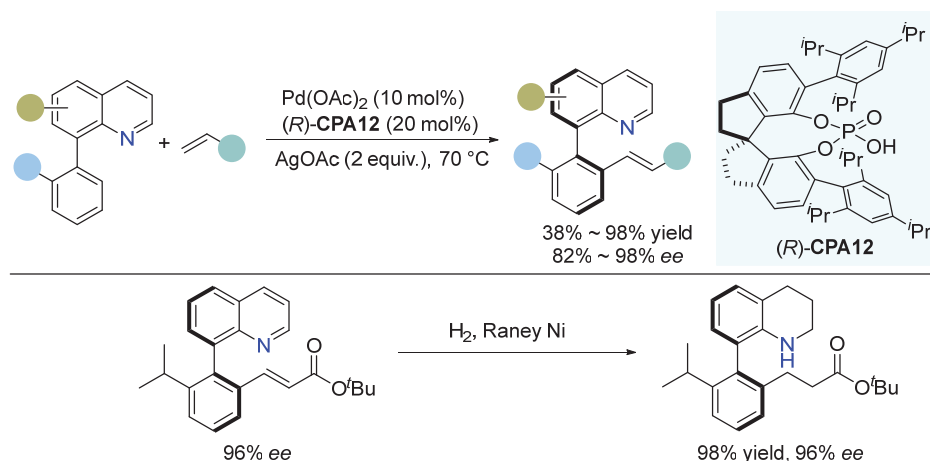
图式 23 钯催化不对称 C—H 键芳基化反应合成平面手性二茂铁分子

Scheme 23 Pd-catalyzed asymmetric C—H arylation for the synthesis of planar chiral ferrocenes



图式 24 钯催化不对称 C—H 键活化合成含 P-手性中心的二苯并磷化合物

Scheme 24 Pd-catalyzed asymmetric C—H bond activation for the synthesis of P-stereogenic dibenzophospholes



图式 25 钯催化不对称 C—H 键烯基化反应合成联芳基轴手性化合物

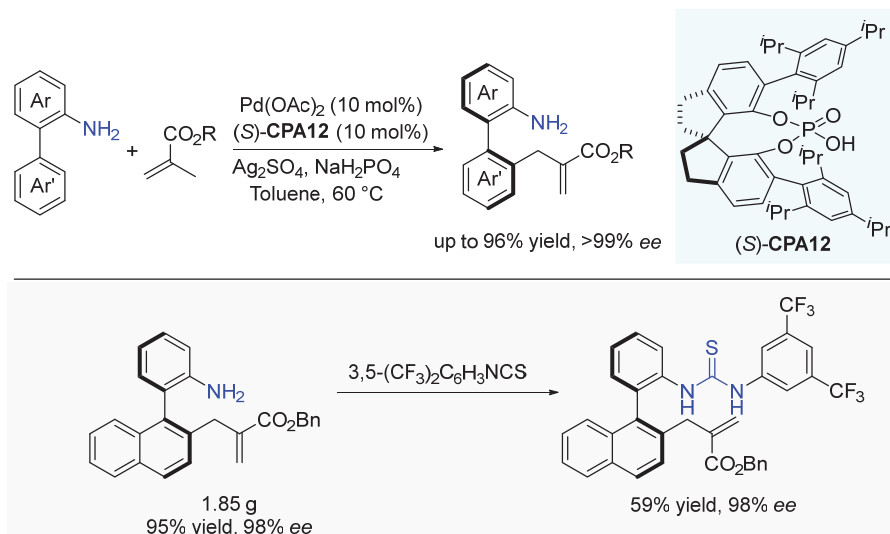
Scheme 25 Enantioselective synthesis of biaryl atropisomers by Pd-catalyzed C—H olefination

次年,该课题组^[30]以联芳基胺的胺基为导向基团,在醋酸钯与手性磷酸(*S*)-CPA12 协同催化下和 1,1-双取代烯烃发生联芳基胺的不对称 C—H 键烯基化反应,经过 C—H 键活化、迁移插入及 β -H 消除过程实现轴手性联芳基胺的构建,取得了高达 96% 产率和 >99% *ee* (Scheme 26). 该方法学具有非常好的合成应用价值,克级规模的反应在标准反应条件下顺利进行,获得 95% 产率和 98% *ee*. 他们还对反应产物进行了多种官能团转化,其中伯胺基团和 3,5-二氟甲基苯基异硫氰酸酯反应得到含有轴手性的硫脲化合物,是一类含有氢键作用基团的有机小分子催化剂。

同年,该课题组^[31]同样运用联芳基胺的胺基为导向基团,在醋酸钯与手性磷酸(*R*)-CPA13 协同催化下,实现了联芳基 2-胺和单取代烯烃发生不对称 C—H 键烯基化反应. 底物适用范围广,官能团兼容性强,烯基羧酸酯、烯基磷酸酯及芳基乙烯等一系列单取代烯烃都能

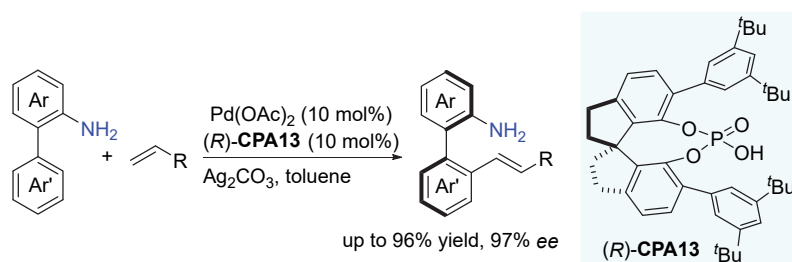
与联芳基胺发生 C—H 键烯基化反应,以高达 96% 产率和 97% *ee* 合成了多种含有氨基和烯基的轴手性联芳基化合物 (Scheme 27), 他们还对产物进行了一系列衍生化得到多种轴手性化合物。

2021 年,该课题组^[32]采用硫醚导向基团活化策略,通过钯催化和手性磷酸(*R*)-CPA12 催化含有硫醚导向基团的烯基化合物 C—H 烯基化反应,高立体选择性地合成一系列含有轴手性的共轭双烯化合物,获得了高达 99% 产率和 99% *ee* (Scheme 28). 值得注意的是,他们通过巧妙地设计反应底物,实现了含有手性双轴烯基化合物的高效合成. 该方法学具有反应条件温和、底物适用范围广(69 例)、官能团耐受性强、操作简单、完全 *Z* 式选择性和对映选择性高的优点. 含有硫醚基团的轴手性共轭双烯化合物被 *m*-CPBA 氧化得到的手性亚砷化合物(77% 产率, 96% *ee*, 14 : 1 *dr*), 可作为新型的手性配体,并在铑催化的芳基硼酸对环己烯酮及 α -二酮的不对



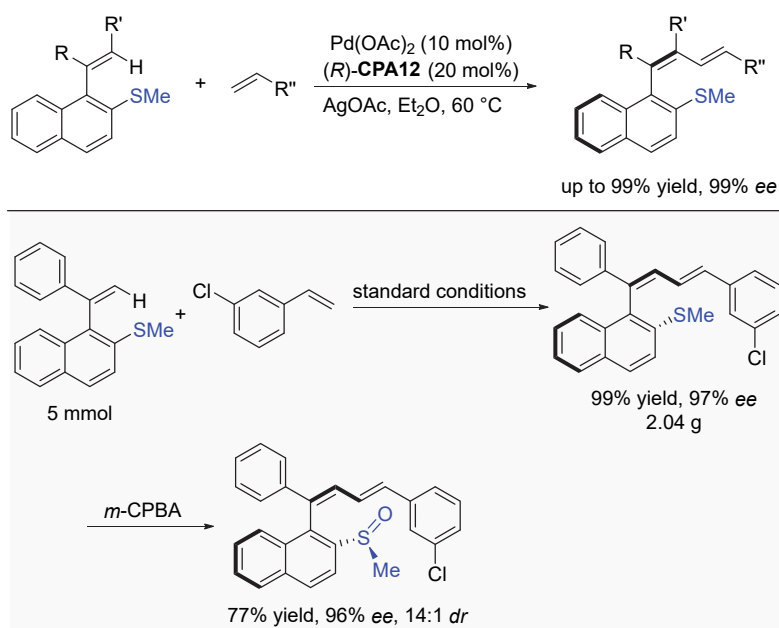
图式 26 钯催化不对称 C—H 键烯丙基化反应合成轴手性联芳基-2-胺类化合物

Scheme 26 Synthesis of axially chiral biaryl-2-amines via Pd-catalyzed asymmetric C—H allylation



图式 27 钯催化不对称 C—H 键烯基化反应合成轴手性联芳基-2-胺类化合物

Scheme 27 Synthesis of axially chiral biaryl-2-amines via Pd-catalyzed asymmetric C—H olefination



图式 28 钯催化烯烃 C—H 键烯基化反应合成含轴手性的共轭双烯化合物

Scheme 28 Atroposelective synthesis of conjugated diene-based axially chiral styrenes via Pd-catalyzed alkenyl C—H olefination

称加成反应中表现出良好的催化效果。

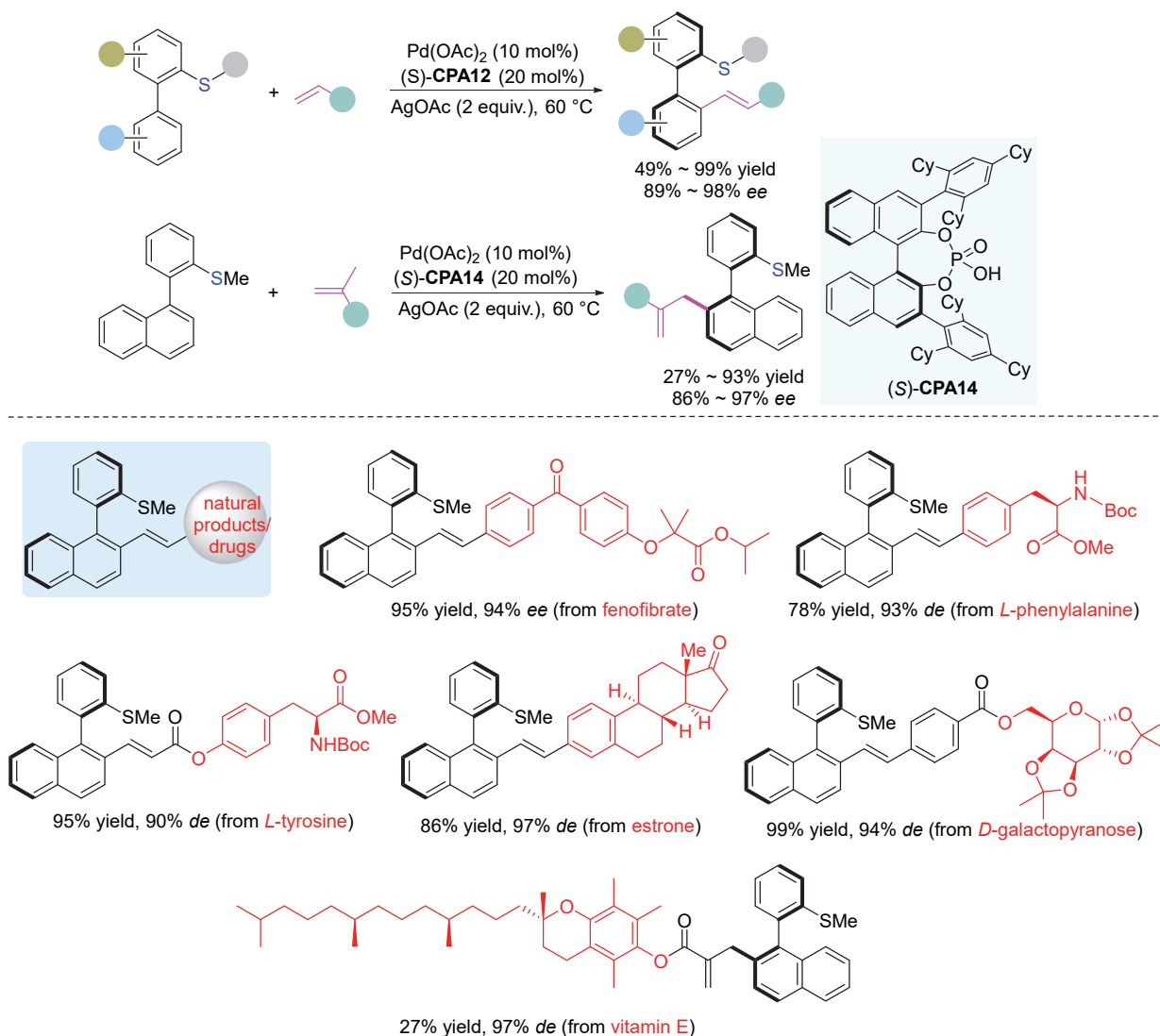
2021 年, 该课题组^[33]使用手性磷酸作为优势配体, 硫醚作为导向基团, 成功地开发了钯催化对映体选择性 C—H 烯基化和烯丙基化反应, 以中等到高的产率和优异的对映选择性合成了一系列轴手性联苯类化合物 (Scheme 29, 49%~99% 产率, 89%~98% *ee*)。他们结合 DFT 计算和控制实验探索了醚类导向基团在该反应中的导向能力, 发现硫醚基团在反应活性和对映选择性控制方面比相应的醚和硒醚更优。值得注意的是, DFT 计算为优化反应条件和解释对映选择性的来源提供了预测模型。而且他们还将含有药物分子和天然产物核心结构的各种烯烃衍生物应用到该反应体系中, 这些结构复杂的烯烃反应进展顺利, 以优异的非对映选择性获得了目标产物。

含有多个轴手性的分子往往难以合成, 立体选择性控制比较困难。该课题组^[33]用双重 C—H 活化策略, 以

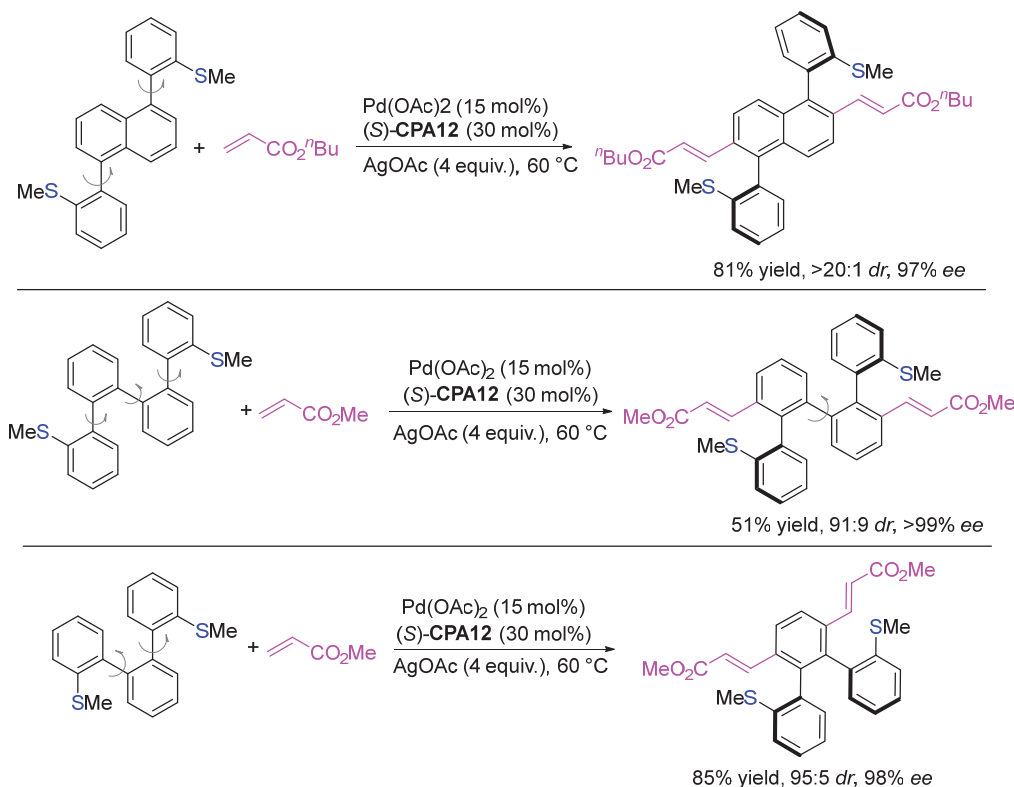
优异对映选择性和非对映选择性合成了具有挑战性的含有两个手性轴的复杂联苯类化合物 (Scheme 30)。

4 钯/手性磷酸协同催化体系在其它不对称反应中的应用

过渡金属钯催化和手性磷酸的协同催化体系不仅实现了一系列的不对称烯丙基化反应、C(sp³)—H 键官能团化反应和 C(sp²)—H 键官能团化反应, 而且在其它不对称催化反应中也取得了非常好的研究成果。2013 年, 姚祝军课题组^[34]运用 Pd(OAc)₂ 和手性磷酸 (S)-CPA1 协同催化体系, 实现了 2-羟基芳基烯炔与 2-炔基芳基醛或酮之间的不对称串联环化反应, 经过了原位生成 metallo-isochromenylium 中间体的高对映选择性 oxa-Diels-Alder 环加成反应, 底物适用范围广, 以优异的立体选择性获得了一系列含季碳手性中心在内的多

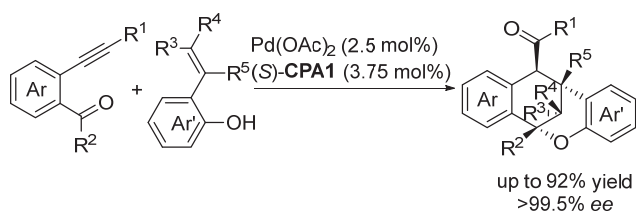


图式 29 钯催化的选择性 C—H 键烯基化反应和烯丙基化反应
Scheme 29 Pd-catalyzed atroposelective C—H olefination and allylation reaction



图式 30 双轴手性联苯化合物的合成
Scheme 30 Synthesis of diaxially chiral biaryls

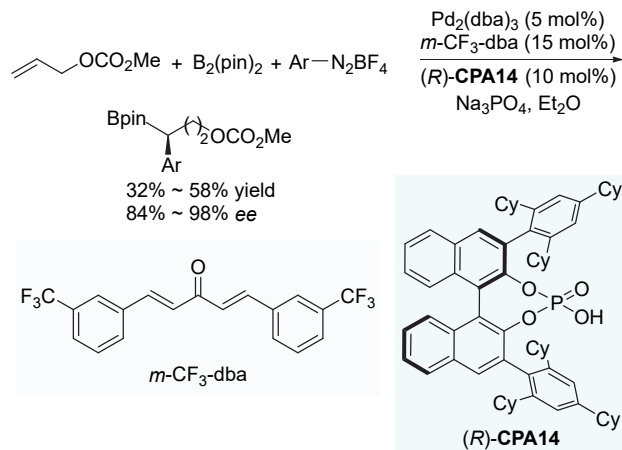
手性中心的桥环分子(Scheme 31, 高达 92% 产率, > 99.5% ee). 为了探索反应机理, 他们进行了一系列的对照实验. 在不存在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或手性磷酸(S)-CPA1 情况下, 该串联反应几乎不发生, 表明该转化需要金属钯催化剂和手性磷酸催化剂, 并且可能采用金属/有机协同催化模式. 用 PdCl_2 代替 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 反应 3 d 后仅检测到微量的目标产物, 表明 $\text{Pd}(\text{II})$ 的合适阴离子(AcO^- vs Cl^-)对反应结果也非常重要, 弱酸性阴离子(AcO^-)有利于与(S)-CPA1 进行阴离子交换.



图式 31 基于 Oxa-Diels-Alder 环加成的串联环化反应
Scheme 31 Asymmetric cascade annulation based on oxa-Diels-Alder cycloaddition

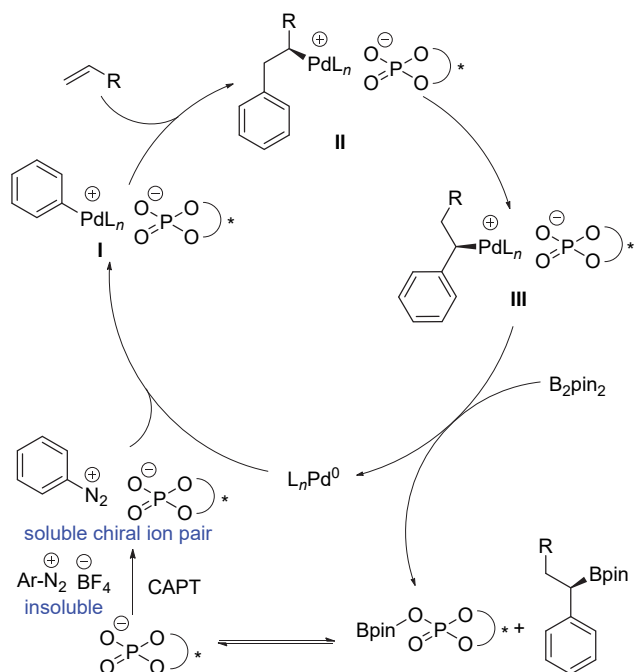
2015 年, Toste 课题组^[35]使用手性磷酸作为手性阴离子相转移催化(CAPT)策略, 实现了钯催化的碳酸烯丙酯甲酯、芳基重氮盐及 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ 的三组分反应, 得到了一系列烯烃的芳基硼化反应产物(Scheme 32, 32%~58% 产率, 84%~98% ee), 添加剂 $m\text{-CF}_3\text{-dba}$ 能够提高

反应的活性和对映选择性. 另外, 他们还实现了丙烯酸甲酯的芳基硼化反应.



图式 32 烯烃的对映选择性芳基硼化反应
Scheme 32 Enantioselective aryl borylation of alkene

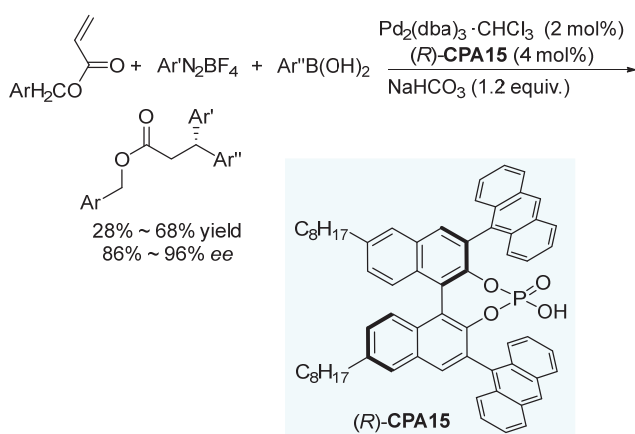
如 Scheme 33 所示, 他们提出了合理的反应机理, 在碱性环境下, 手性磷酸阴离子与不溶性的芳基重氮盐发生 CAPT 过程, 生成可溶性的芳基重氮手性磷酸根离子对, 随后零价钯与其发生氧化加成得到二价钯中间体 **I**, 与烯烃迁移插入得到手性钯中间体 **II**, 随后进行 $\beta\text{-H}$ 消除和再迁移插入获得手性的苄基钯络合物 **III**, 最后与 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ 发生转金属化和还原消除, 生成手性的苄基硼酸酯产物, 并再生零价钯继续循环.



图式 33 烯烃的芳基硼化反应的可能机理

Scheme 33 Possible mechanism of enantioselective aryl boronation of alkenes

2016 年, Toste 和 Sigman 等^[36]运用手性阴离子相转移催化(CAPT)策略, 使用芳基硼酸替代 $B_2(\text{pin})_2$, 通过 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 $(R)\text{-CPA15}$ 协同催化实现了丙烯酸苄酯的双芳基化反应(Scheme 34)。丙烯酸苄酯芳环上取代基的电性和位置影响反应的对映选择性。他们采用多维建模技术, 揭示了丙烯酸苄酯底物和 CAPT 催化剂之间潜在的非共价相互作用(比如 $\pi\text{-}\pi$ 堆积作用)会影响反应的立体选择性。

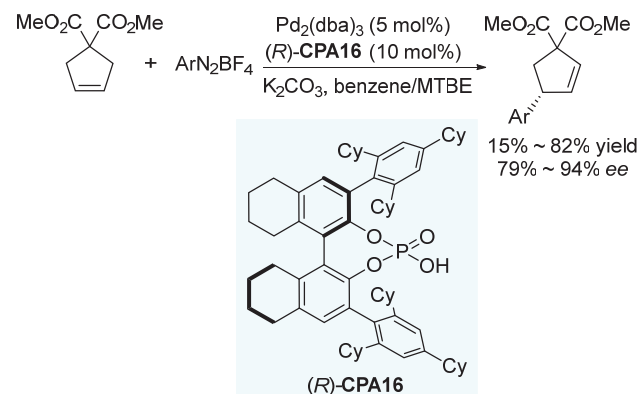


图式 34 对映选择性丙烯酸苄酯的双芳基化反应

Scheme 34 Enantioselective diarylation of benzyl acrylate

随后, Toste 和 Sunoj 等^[37]采用 CAPT 策略实现了钯催化五至七元环状烯烃和芳基重氮盐的不对称 Heck-Matsuda 芳基化反应, 手性磷酸 $(R)\text{-CPA16}$ 作为优

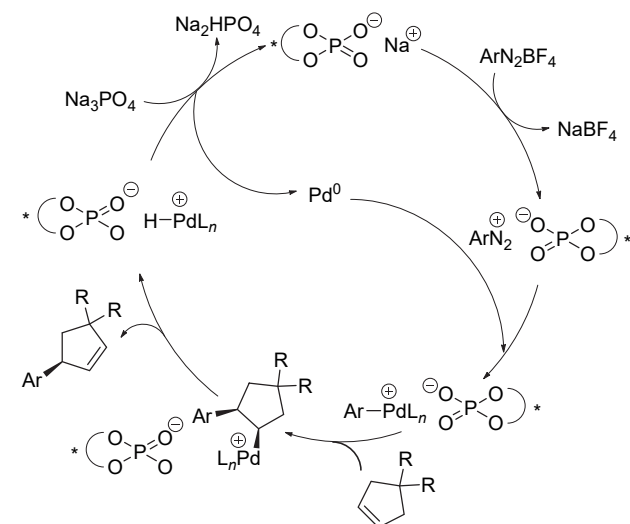
势的手性阴离子共催化剂, 取得了不错的反应结果 (Scheme 35)。



图式 35 环状烯烃和芳基重氮盐的不对称 Heck-Matsuda 芳基化反应

Scheme 35 Asymmetric Heck-Matsuda arylation of cyclic alkenes and aryl diazonium salts

如 Scheme 36 所示, 作者提出了可能的催化机理, 手性芳基重氮氟硼酸盐首先与手性磷酸盐发生阴离子交换, 得到芳基重氮手性磷酸根离子对, 然后与零价钯发生氧化加成, 释放出氮气和二价钯中间体, 同时手性磷酸盐作为阴离子稳定二价钯中间体, 在底物迁移插入过程中实现了手性诱导, 发生 $\beta\text{-H}$ 消除后获得了对映选择性的芳基化产物和钯络合物, 随后经过形式上的还原消除再生零价钯和手性磷酸盐, 再继续参与催化循环。

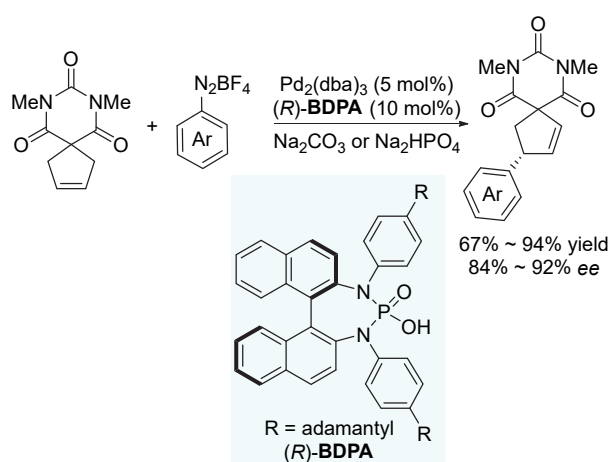


图式 36 钯催化环状烯烃和芳基重氮盐的不对称 Heck-Matsuda 芳基化反应的可能机理

Scheme 36 Possible mechanism of Pd-catalyzed asymmetric Heck-Matsuda arylation of cyclic alkenes and aryl diazonium salts

他们进一步考察了底物的适用范围, 如 Scheme 37 所示, 将底物范围扩展到螺环环戊烯底物, 但是在原来

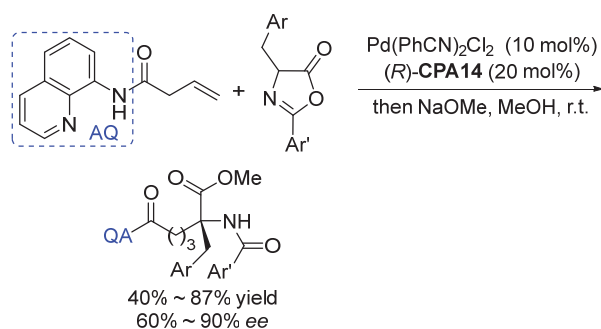
的反应条件下, 仅取得 40% *ee* 和大量的烯烃异构副产物, 通过条件筛选发现联萘二胺(BINAM)骨架的手性磷酸能够避免烯烃异构副反应, 顺利发生不对称 Heck-Matsuda 芳基化反应, 以不错的收率和优异的对映选择性获得一系列手性螺环分子(67%~94%产率, 84%~92% *ee*). 他们通过进行 DFT 计算表明在还原消除过程中 BINAM 骨架手性磷酸盐的还原消除过渡态能量比 BINOL 骨架手性磷酸盐的能量低, 因而使用 BINAM 骨架磷酸盐能避免异构化副反应. 在 2019 年, 他们^[38]发表了进一步的计算研究成果, 主要探索了 BINAM 骨架衍生的手性磷酸催化螺环烯烃发生 Heck-Matsuda 芳基化反应影响对映选择性的因素.



图式 37 螺环烯烃和芳基重氮盐的不对称 Heck-Matsuda 芳基化反应

Scheme 37 Asymmetric Heck-Matsuda arylation of spirocyclic alkenes and aryl diazonium salts

2019 年, Engle 课题组^[39]使用钯与手性磷酸协同催化实现了 azlactones 和含喹啉酰胺导向基团非共轭烯烃的不对称 α 位烷基化反应. 如 Scheme 38 所示, 手性磷酸(R)-CPA14 为立体诱导的来源, 合成了一系列含季碳手性中心的 α,α -双取代 α -氨基酸类衍生物(40%~87%



图式 38 钯催化 azlactones 和非共轭烯烃的不对称 α 位烷基化反应

Scheme 38 Pd-catalyzed asymmetric α -alkylation of azlactones with nonconjugated alkenes

产率, 60%~90% *ee*). 烯烃底物上的双齿导向基团有助于控制区域选择性和稳定催化循环中的烷基钯中间体.

4 总结与展望

总结了近些年运用过渡金属钯和手性磷酸的协同催化体系实现不对称烯丙基化反应、 $C(sp^3)-H$ 官能团化反应、 $C(sp^2)-H$ 官能团化反应以及一些其它类型不对称催化反应的研究进展, 合成了数目众多、结构多样的手性分子, 取得了一些重要的研究成果. 但是目前运用该协同催化体系实现的反应类型相对比较少, 需要进一步积极探索, 实现更多高立体选择性类型的反应. 另一方面, 该协同催化体系较少被应用于实现不对称催化立体发散合成, 因而需开发高效的手性钯催化体系和手性磷酸协同催化体系, 分别活化各自的底物, 精准实现含多手性中心分子的立体发散合成.

References

- (a) Du, Z.; Shao, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 1337.
(b) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 2365.
(c) Afewerki, S.; Córdova, A. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 13512.
(d) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 518.
(e) Wu, X.; Li, M.; Gong, L.-Z. *Acta Chim. Sin.* **2013**, 71, 1091.
(f) Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *Prog. Chem.* **2018**, 30, 505.
(g) Wang, P.-S.; Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. *Top. Curr. Chem.* **2020**, 378, 9.
- (a) Li, X.; Song, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2018**, 29, 1181.
(b) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 1156.
(c) Liu, W.; Yang, X. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 692.
(d) Lv, J.; Luo, S. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 847.
(e) Maji, R.; Mallojjala, S. C.; Wheeler, S. E. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 1142.
(f) Xia, Z.-L.; Xuxu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 286.
(g) Rahman, A.; Lin, X. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4753.
(h) Wu, H.; He, Y.-P.; Shi, F. *Synthesis* **2015**, 47, 1990.
- (a) Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 2841.
(b) Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Synthesis* **2022**, 54, 4795.
- (a) Godleski, S. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon Press, New York, **1991**.
(b) Tsuji, J. *Transition Metal Reagents and Catalysts*, Wiley, New York, **2000**.
(c) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
(d) Weaver, J. D.; Recio III, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1846.
- Santanu, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11336.
- Reetz, M. T.; Westermann, J.; Kyung, S.-H. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1050.
- Jiang, G.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9471.
- Tao, Z.-L.; Zhang, W.-Q.; Chen, D.-F.; Adele, A.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9255.
- Banerjee, D.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13049.
- Pupo, G.; Properzi, R.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6099.
- Kang, Z.-K.; Chang, W.-J.; Tian, X.; Fu, X.; Zhao, W.-X.; Xu, X.-F.; Liang, Y.; Hu, W.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 20818.
- (a) Chai, Z.; Rainey, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3615.
(b) Jindal, G.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15998.
- Yan, S.-B.; Zhang, S.; Duan, W.-L. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2458.

- [14] Tao, Z.-L.; Li, X.-H.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4054.
- [15] Li, L.-L.; Tao, Z.-L.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 102.
- [16] Lin, H.-C.; Wang, P.-S.; Tao, Z.-L.; Chen, Y.-G.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14354.
- [17] (a) Wang, P.-S.; Lin, H.-C.; Zhai, Y.-J.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12218.
(b) Fan, L.-F.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6720.
- [18] Wang, H.; Tong, H.-R.; He, G.; Chen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15387.
- [19] SmalleyOrcid, A. P.; Cuthbertson, J. D.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1412.
- [20] Yang, L.; Melot, R.; Neuburger, M.; Baudoin, O. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1344.
- [21] Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.-Q.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 140.
- [22] Zhou, X.-L.; Su, Y.-L.; Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 857 (in Chinese).
(周霄乐, 苏永亮, 汪普生, 龚流柱, 化学学报, **2018**, *76*, 857.)
- [23] Yan, S.-Y.; Han, Y.-Q.; Yao, Q.-J.; Nie, X.-L.; Liu, L.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 9093.
- [24] Jiang, H.-J.; Zhong, X.-M.; Liu, Z.-Y.; Geng, R.-L.; Li, Y.-Y.; Wu, Y.-D.; Zhang, X.-H.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12774.
- [25] Kurata, H.; Kusumi, K.; Otsuki, K.; Suzuki, R.; Kurono, M.; Tokuda, N.; Takada, Y.; Shioya, H.; Mizuno, H.; Komiya, T.; Ono, T.; Hagiya, H.; Minami, M.; Nakade, S.; Habashita, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 144.
- [26] Han, Y.-Q.; Zhang, Q.; Yang, X.; Jiang, M.-X.; Ding, Y.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 97.
- [27] Zhang, S.; Lu, J.; Ye, J.; Duan, W.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 752 (in Chinese).
(张松, 陆俊筑, 叶金星, 段伟良, 有机化学, **2016**, *36*, 752.)
- [28] Li, Z.; Lin, Z.-Q.; Yan, C.-G.; Duan, W.-L. *Organometallics* **2019**, *38*, 3916.
- [29] Luo, J.; Zhang, T.; Wang, L.; Liao, G.; Yao, Q.-J.; Wu, Y.-J.; Zhan, B.-B.; Lan, Y.; Lin, X.-F.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6708.
- [30] Zhan, B.-B.; Jia, Z.-S.; Luo, J.; Jin, L.; Lin, X.-F.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9693.
- [31] Zhan, B.-B.; Wang, L.; Luo, J.; Lin, X.-F.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3568.
- [32] Jin, L.; Zhang, P.; Li, Y.; Yu, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12335.
- [33] Liao, G.; Zhang, T.; Jin, L.; Wang, B.-J.; Xu, C.-K.; Lan, Y.; Zhao, Y.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115221.
- [34] Yu, S.-Y.; Zhang, H.; Gao, Y.; Mo, L.; Wang, S.; Yao, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11402.
- [35] Nelson, H. M.; Williams, B. D.; Miro, J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3213.
- [36] Yamamoto, E.; Hilton, M. J.; Orlandi, M.; Saini, V.; Toste, F. D.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15877.
- [37] Avila, C. M.; Patel, J. S.; Reddi, Y.; Saito, M.; Nelson, H. M.; Shunatona, H. P.; Sigman, M. S.; Sunoj, R. B.; Toste, F. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5806.
- [38] Reddi, Y.; Tsai, C. C.; Avila, C. M.; Toste, F. D.; Sunoj, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 998.
- [39] Nimmagadda, S. K.; Liu, M.-Y.; Karunananda, M. K.; Gao, D.-W.; Apolinar, O.; Chen, J. S.; Liu, P.; Engle, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3923.

(Zhao, C.)