

动力学拆分在过渡金属催化的不对称(转移)氢化中的应用研究

褚杨杨^{a,b} 韩召斌^{*,b} 丁奎岭^{b,c,d}^(a) 上海理工大学材料与化学学院 上海 200093)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)^(c) 上海交通大学化学化工学院 上海 200240)^(d) 上海交通大学变革性分子前沿科学中心 上海 200240)

摘要 动力学拆分是一个经典的从外消旋化合物获得光学活性物质的策略,而过渡金属催化的不对称(转移)氢化是高效和高原子经济性地合成手性化合物的方法.将动力学拆分与不对称(转移)氢化相结合,基于已开发的性能优良的过渡金属催化剂,化学家们发展了结构多样的带有不同类型手性中心的不饱和化合物的动力学拆分-不对称(转移)氢化反应,并将其应用于多类手性药物和天然产物的不对称合成中.根据待氢化的不饱和键类型进行分类,综述了该领域所取得的成果,并对后续的发展进行了展望.

关键词 动力学拆分; 不对称氢化; 不对称转移氢化; 过渡金属

Progresses in the Application of Kinetic Resolution in Transition Metal Catalyzed Asymmetric (Transfer) Hydrogenation

Chu, Yangyang^{a,b} Han, Zhaobin^{*,b} Ding, Kuiling^{b,c,d}^(a) School of Materials and Chemistry, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093)^(b) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^(c) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)^(d) Frontiers Science Center for Transformative Molecules, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

Abstract Kinetic resolution (KR) has long been a popular and classical strategy in organic synthesis to obtain optically active compounds from racemic substrates, and transition metal catalyzed asymmetric (transfer) hydrogenation is a powerful method for the synthesis of chiral compounds with high efficiency and atom economy. Over the years, a large variety of unsaturated compounds bearing different types of chiral centers have been kinetically resolved with great efficiency via asymmetric (transfer) hydrogenation using some well-established chiral transition metal catalysts, and KR has been demonstrated to be a versatile technique in the synthesis of various chiral intermediates for biologically active compounds and natural products. The research progresses in this field are summarized. Moreover, the prospects of further developments are also discussed.

Keywords kinetic resolution; asymmetric hydrogenation; asymmetric transfer hydrogenation; transition metal

发展高效实用的构建手性有机分子的方法以满足医药、农药及材料等领域的巨大需求是有机合成的永恒主题.大量的基于不同策略的不对称合成方法,特别是不对称催化方法已被开发出来^[1].动力学拆分(kinetic resolution, KR)^[2]是其中一个较为独特的策略,它使用外消旋的底物(如 Scheme 1, a 中的消旋体 **A**)为反应物,在手性催化剂的作用下,外消旋体中一种异构体[如(*R*)-**A**]

发生化学反应的速率高于其对映异构体[如(*S*)-**A**]的反应速率,最终,快速反应的异构体转化而成的目标手性产物[(*R*)-**B**]是产物的主要组成部分,同时反应速率慢的异构体[(*S*)-**A**]则作为剩余底物中的主要组成部分保留下来.显然,动力学拆分的效果取决于一对对映异构体反应速率的差异有多大.实际上,对映体反应速率的比值($k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$)被定义为选择性因子(selectivity factor, *s*),

* Corresponding author. E-mail: zbhan@sioc.ac.cn

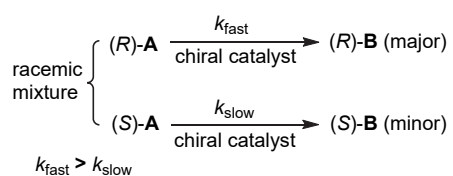
Received March 1, 2023; revised April 8, 2023; published online April 26, 2023.

Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2021YFA1500200), the National Natural Science Foundation of China (No. 21872167) and the Program of Shanghai Academic/Technology Research Leader (No. 22XD1424800).

国家重点研发计划(No. 2021YFA1500200)、国家自然科学基金(No. 21872167)及上海市优秀学术/技术带头人计划(No. 22XD1424800)资助项目.

其数值可由式(1)或式(2)计算得到(具体的推导过程已有多篇文献总结^[3], 此处不作讨论)。以上示例是一个标准的动力学拆分过程, 底物的一对对映异构体在反应条件下不发生相互转化。当两种对映异构体在反应中可以快速进行相互转化时, 消旋的底物可以完全被消耗, 反应由反应速率快的异构体主导, 得到对应的产物, 这一过程被称为动态动力学拆分(Scheme 1, b)^[2b-2c,4]。另一种特殊情况是两种对映体在手性催化剂作用下的反应速度相差不大, 但反应的方向不一致时, 将同时得到两个不同的产物, 该过程被称为平行动力学拆分(Scheme 1, c)^[2b-2c,5]。

(a) Classic kinetic resolution



$$\text{selectivity factor } s = k_{\text{rel}} = k_{\text{fast}}/k_{\text{slow}}$$

$$s = \frac{\ln[(1-C)(1-ee_s)]}{\ln[(1-C)(1+ee_s)]} \quad (1)$$

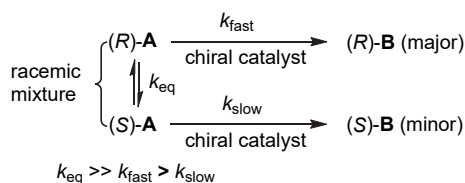
$$s = \frac{\ln[(1-C)(1+ee_p)]}{\ln[(1-C)(1-ee_p)]} \quad (2)$$

C = conversion

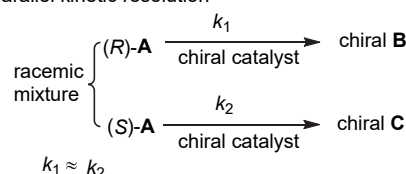
ee_s = ee of recovered substrate

ee_p = ee of the product

(b) Dynamic kinetic resolution



(c) Parallel kinetic resolution



图式 1 经典动力学拆分和选择性因子、动态动力学拆分及平行动力学拆分

Scheme 1 Classical kinetic resolution and selectivity factor, dynamic kinetic resolution and parallel kinetic resolution

动力学拆分反应具有以下特点: (1)动力学拆分可应用范围广泛, 对外消旋底物的结构和类型没有限制。理论上任意结构的消旋体, 通过与不同的不对称催化方法结合, 都可以实现动力学拆分。(2)动力学拆分可以同时获得两个手性化合物, 但产率理论上最高为 50%(动态

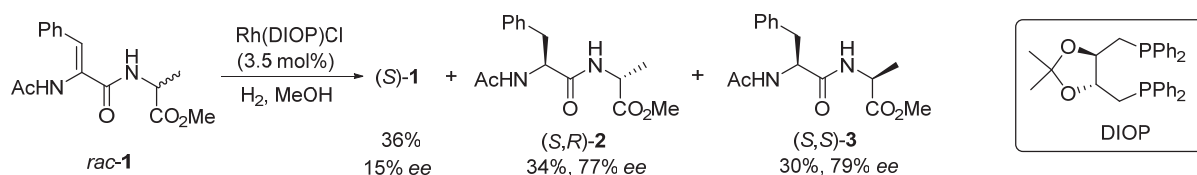
动力学拆分反应除外)。这一局限在一定程度上降低了动力学拆分反应的吸引力, 但当目标手性化合物(包括回收原料和产物)用现有的不对称合成方法不能或者很难高选择性地获得, 而消旋的反应底物容易制备时, 动力学拆分策略的优势就极其明显。(3)回收的底物的对映选择性可以达到非常高的程度。动力学拆分可以通过控制反应的转化程度, 即便是选择性因子没有那么高的体系, 也可以比较容易地回收得到高 ee 值的反应物(如对于选择性因子 s 为 20 的体系, 理论上当转化率达到 61.9%以上时, 回收的底物的 ee 值可以达到 >99%), 这是很多直接合成手性中心的不对称催化体系难以做到的。

过渡金属催化的各类不饱和化合物不对称氢化和氢转移反应是制备手性化合物最直接和高效的方法之一, 具有原料廉价易得、原子经济性高和产物类型丰富等优势^[6]。因此, 早期的不对称催化研究的重要方向之一就是不对称氢化, 而动力学拆分策略在不对称催化氢化中的探索和应用早在 20 世纪 80 年代就开始了。1984 年, 动力学拆分策略研究开创者之一 Kagan 等^[7]使用该课题组发展的双膦配体 DIOP 修饰的铑络合物作为催化剂, 对外消旋脱氢二肽 **1** 在动力学拆分条件下的不对称氢化进行了探索, 在 74%的转化率下, 回收的 **1** 的 ee 值为 15% (Scheme 2)。尽管动力学拆分效果不理想, 但这一结果证明了动力学拆分-不对称氢化过程是可行的。随着不对称催化氢化体系逐渐的完善, 化学家们已经发展出了许多有效的配体和催化剂, 实现了多种类型烯烃、羰基和亚胺的高效高选择性不对称氢化^[6]。将这些优异的催化氢化体系与动力学拆分过程进行结合, 在过去的二十几年中, 发展出了合成不同手性结构的高效方法。尽管动力学拆分策略在非酶催化的不对称催化反应中的应用已有较多综述, 但其中涉及到在不对称催化氢化和转移氢化中的应用主要为一些早期的研究案例, 最近二十年的研究进展还未见总结介绍[动态动力学拆分-不对称(转移)氢化已有相关综述^[2c,4], 本文不作讨论]。本文将按照氢化官能团的类型分类来概述动力学拆分策略在金属催化的不对称氢化和转移氢化反应中的进展, 以加深读者对这一领域的认识, 期望为后续开发新的动力学拆分-不对称(转移)氢化催化体系克服现有不对称合成的局限提供助力。

1 基于 C=C 不对称氢化的动力学拆分

1.1 外消旋 Morita-Baylis-Hillman 加合物的动力学拆分-不对称(转移)氢化

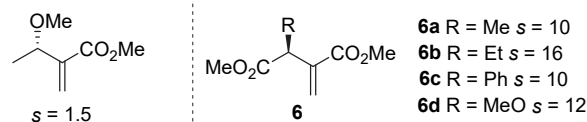
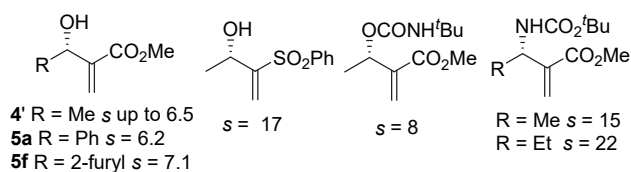
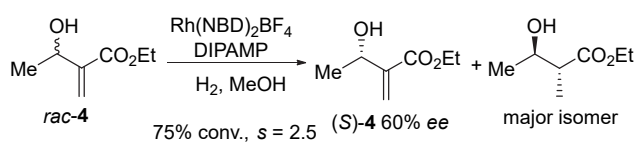
外消旋的 Morita-Baylis-Hillman (MBH)加合物可以方便地通过丙烯酸酯和醛在三乙烯二胺等有机强碱的

图式 2 铑催化外消旋脱氢二肽 **1** 的动力学拆分-不对称氢化Scheme 2 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic dehydrideptide **1**

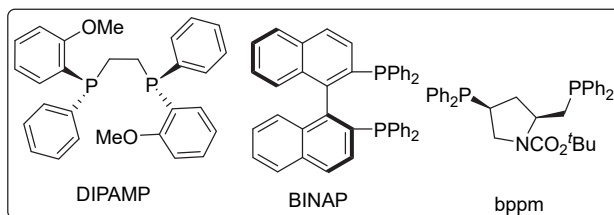
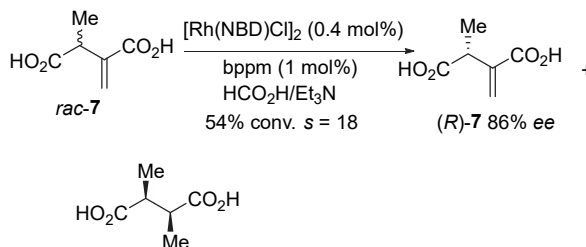
催化下获得, 其结构易于调变, 是一类非常有潜力的发生动力学拆分的底物, 此外光学活性的 MBH 加合物以及还原得到的 3-羟基-2-甲基丙酸酯都是用途广泛的合成中间体^[8]. 1985 年, Brown 研究组^[9]发现丙烯酸乙酯和乙醛的偶联产物 **4** 在 Rh/DIPAMP 催化剂(2~5 mol%)存在下, 表现出较弱的动力学拆分效果, s 值为 2.5 (Scheme 3, a). 由于羟基的配位导向作用, 氢化产物具有很好的 *anti* 选择性. 将 **4** 中的乙酯换为甲酯后, 动力学拆分效果有了明显提升, s 值为 6.5. 苯基和呋喃取代的底物也可以取得相当的效果. 该催化体系对结构类似的含有亚砷单元的底物在同样条件下表现出更好的拆分效果($s=17$)^[10]. 对比研究发现, 羟基的配位导向作用还对催化剂的动力学拆分有明显提升作用^[11], 如使用羟基被甲基保护后的底物, 反应的选择性因子急剧降低, 而使用碳酸胺保护的底物或者叔丁氧羰基保护的氮杂 MBH 加合物为底物, 由于仍有较强配位能力的杂原子存在, s 值可以得以保持或者更高. 有意思的是, 使用外消旋的 β 位不同取代的衣康酸二甲酯 **6**(即将 MBH 加合物 **4'** 中的羟基替换为酯基)为底物, 以 DIPAMP 或 BINAP 为配体, 反应的选择性因子与 MBH 加合物动力学拆分的结果相当^[12], 生成的氢化产物的相对构型也与 MBH 加合物体系一致. 这些结果表明分子中 β 位的酯基在氢化中起到了与羟基类似的导向作用. 另外, 使用 Rh/bppm 催化体系, 甲酸为还原剂, β -甲基衣康酸 **7** 可以较好地发生动力学拆分-不对称转移氢化(Scheme 3, b)^[13]. 总的来看, 这些早期发展的催化体系的动力学拆分的选择性因子都在 15 左右, 通常需要 60%或者更高的转化率才能保证回收原料的 *ee* 值超过 90%. 在这种程度的转化率下, 氢化产物的对映体过量就会偏低, 降低了合成应用的价值. 这可能主要是由于不对称催化氢化发展早期阶段手性配体的选择还不够丰富所致.

2008 年, Börner 课题组^[14]发现含有手性膦烷结构的双膦配体 **L1** 和铑组成的催化剂对芳香醛衍生的 MBH 加合物 **5** 的动力学拆分下的不对称氢化表现出更好的选择性(Scheme 4). 将反应的转化率控制在 50%左右时, 对于芳基取代的底物 **5a**~**5d**, 回收原料的 *ee* 可以达到 85%~96%, 生成 *anti* 构型产物的 *ee* 值在 84%~92%,

(a) kinetic resolution-asymmetric hydrogenation



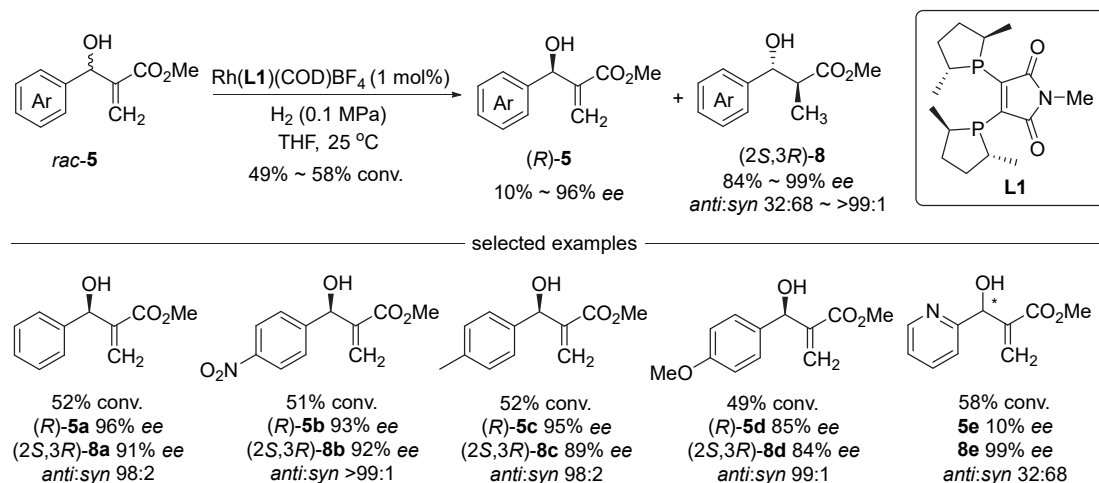
(b) kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation



图式 3 铑催化的外消旋 Morita-Baylis-Hillman 加合物的动力学拆分-不对称(转移)氢化

Scheme 3 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric (transfer) hydrogenation of racemic Morita-Baylis-Hillman adducts

对应的 s 值大约为 44~60. 而 2-位吡啶取代的 **5e** 的动力学拆分效果特别差, 仅为 10% *ee*. 作者认为这可能是吡啶的氮原子及羟基的氧原子和金属铑配位时存在竞争, 导致选择性降低, 而且吡啶单元与铑的作用力要强一些, 从而使得氢化产物以 *syn* 构型为主.



图式 4 铈催化外消旋(杂)芳香醛衍生的 MBH 加合物的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 4 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic (hetero) aromatic aldehyde-derived MBH adducts

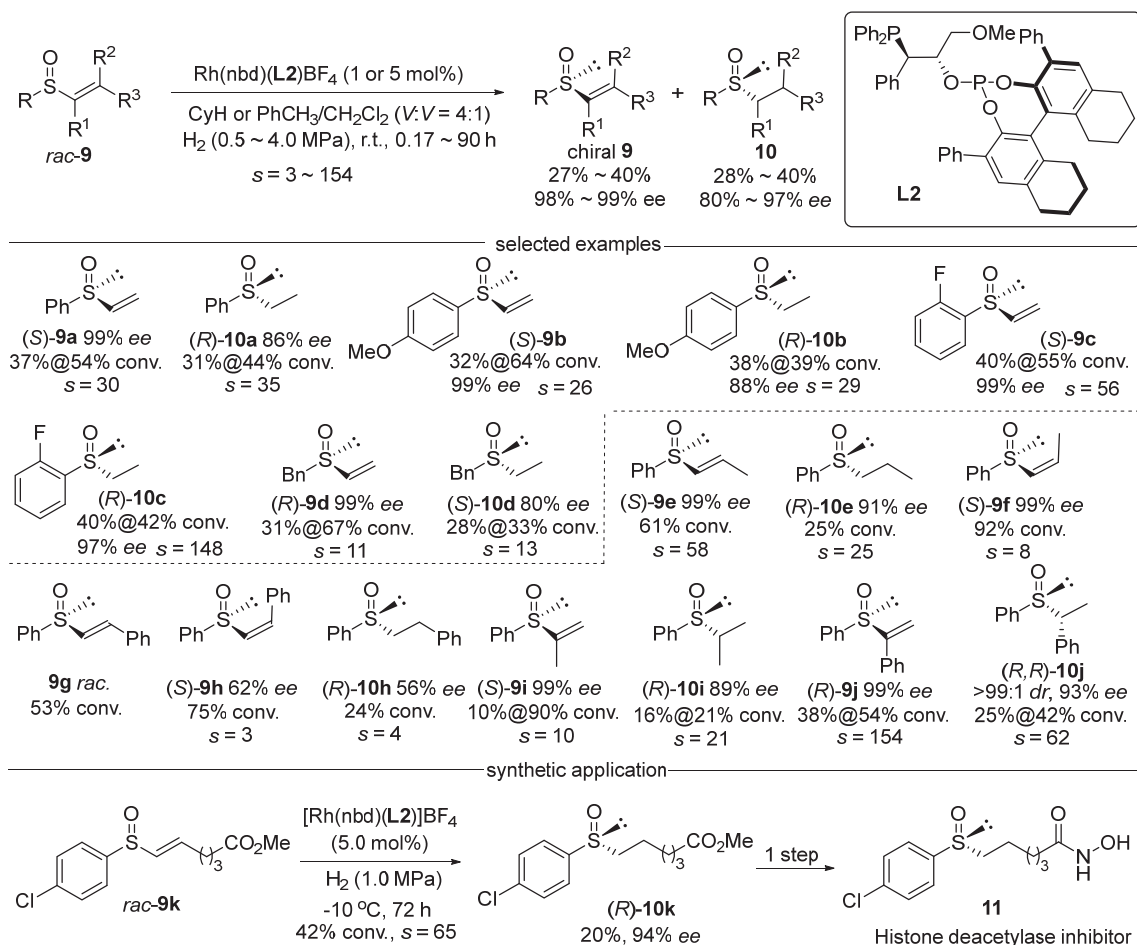
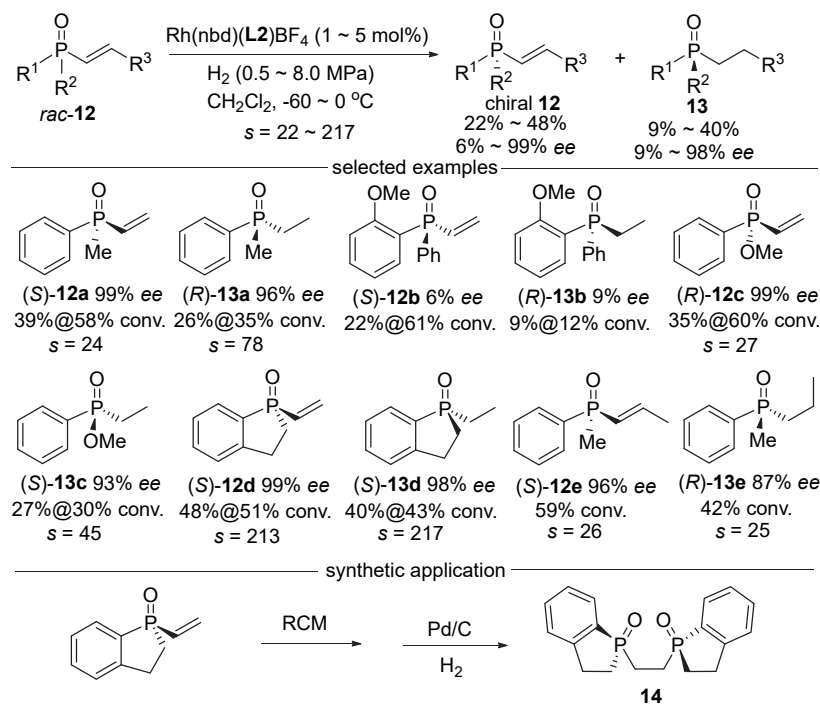
1.2 外消旋的含有 α,β -不饱和烯烃结构化合物的动力学拆分-不对称氢化

光学活性的亚砷是一类重要的手性配体或辅基^[15], 及合成具有不同生物活性含硫化合物的重要中间体^[16]. 这类化合物通常由硫醚的不对称催化氧化或外消旋亚砷的动力学拆分-不对称氧化制备^[16], 而通过外消旋亚砷的动力学拆分-不对称还原策略合成手性亚砷的效果较差^[17]. 2015 年, Vidal-Ferran 课题组^[18]发展了外消旋乙烯基亚砷的动力学拆分-不对称氢化过程来实现光学活性亚砷的合成. 他们使用自己开发的膦-亚磷酸酯配体 **L2** 与铑形成的络合物为催化剂, 多种消旋的芳基或苄基取代的乙烯基亚砷 **9a~9d** 都可以较好地实现拆分, 选择性因子 s 在 11~148 之间. 作者通过控制底物的转化率, 分别获得了高 ee 值的烯基亚砷及相应的乙基亚砷(Scheme 5). 一系列化学计量的核磁实验结果表明, 反应中底物分子中的双键和亚砷的氧原子都与铑进行配位, 而烯烃与配体 **L2** 中二芳基膦基团处于 *cis* 位置. 这种配位方式使得 *S* 构型的乙烯基亚砷上的另一取代基(如与硫原子相连的苯基)与亚磷酸酯部分产生明显的排斥作用, 从而导致氢化速率变慢. 2020 年, 作者^[19]进一步研究了乙烯基亚砷中双键上的取代基以及构型对动力学拆分的影响(Scheme 5). *E* 构型 β -甲基取代的亚砷 **9e** 可以取得高的选择性($s=25\sim58$), 而 *Z* 构型的 **9f** 则基本没有动力学拆分效果. β -苯基取代的底物的趋势则刚好相反, 但催化剂的拆分能力非常差. α -甲基或苯基取代的乙烯基亚砷都可以实现有效的拆分, 特别是 α -苯基取代的 **9j**, 在 54% 的转化率下, 回收(*R*)-**9j** 的 ee 值可以达到 99%. 催化剂对 **9j** 氢化的非对映选择性可以进行很好的控制, 在 42% 的转化率下, 氢化产物 **10j** 的非对映异构体比例可到 $>99:1$, ee 值为 93%. 利用发展的这

一方法, 作者成功地对外消旋的取代乙烯基亚砷 **9k** 进行动力学拆分-不对称氢化反应, 以优秀的对映选择性得到了手性亚砷(*R*)-**10k**. 该化合物可一步合成组蛋白脱乙酰酶抑制剂 **11**.

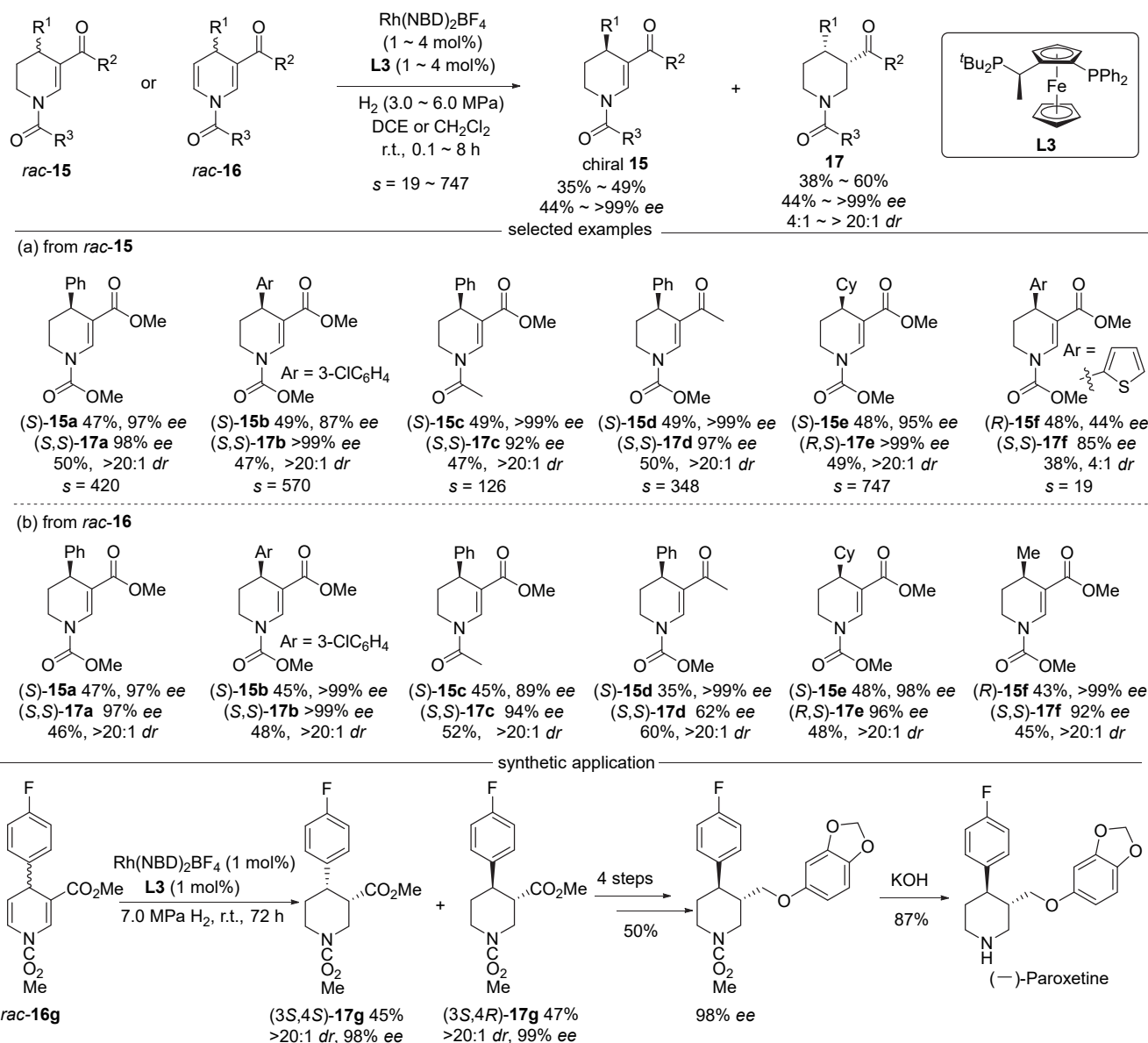
磷手性化合物在医药、农药及材料等领域应用广泛,还可以作为配体和催化剂应用于不对称催化中,具有重要的应用价值和研究意义. 然而,目前为止直接通过不对称催化来高效合成磷手性化合物的例子较少^[20]. 2019年, Vidal-Ferran 课题组^[21]基于前期 Rh/**L2** 催化的 α,β -不饱和亚砷的动力学拆分-不对称氢化体系,发展了 α,β -不饱和磷氧化物的动力学拆分(Scheme 6). 通过控制反应的转化率,多种不同取代的磷手性乙烯基磷氧以及相应饱和的磷氧都可以取得优异的对映选择性,但产率普遍仅能达到中等. 该体系不适用于二芳基取代的乙烯基磷氧(**12b**),但可以较好地实现乙烯基次膦酸酯的动力学拆分-不对称氢化(**12c**). 环状结构的底物 **12d** 表现出最高的动力学拆分效果, *s* 值达到 217. 光学活性的 **12d** 经烯炔复分解和双键氢化后可以合成光学纯的 1,2-亚乙基连接的磷手性双磷氧化合物 **14**, 是一个有潜力的手性催化剂和配体前体.

手性哌啶结构广泛分布于各类药物分子和天然产物中, 该类结构的高效高选择性构建一直受到关注^[22]. 以易得的吡啶衍生物为原料, 利用适当的去芳构化策略并串联其它的不对称还原转化是合成手性哌啶化合物的一条重要路径^[23]. 2020 年, 张绪穆课题组^[24]首次使用由廉价易得的烟酸甲酯去芳构化得到的 3,4-二取代-1,4,5,6-四氢吡啶为底物, 通过动力学拆分-不对称氢化过程实现了 3,4-二取代哌啶的手性合成(Scheme 7, a). 在 Rh/**L3** 的催化下, 一系列外消旋 4-芳基和环己基取代 *N*-酰基保护的四氢吡啶 **15** 以优异的选择性进行氢化 ($s=121\sim747$), 回收的底物和氢化产物的产率和 *ee* 值

图式5 铑催化外消旋 α,β -不饱和亚砜的动力学拆分-不对称氢化Scheme 5 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic α,β -unsaturated sulfoxides

图式6 铑催化外消旋乙烯基膦氧和次膦酸酯的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 6 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic α,β -unsaturated phosphane oxides and phosphinate



图式 7 铑催化外消旋 3,4-二取代 1,4,5,6-四氢吡啶和 1,4-二氢吡啶的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 7 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic 3,4-disubstituted 1,4,5,6-tetrahydropyridines and 1,4-dihydropyridines

都非常高,且氢化产物的非对映异构体比例达到>20:1;1,4-杂芳基取代底物的反应活性和选择性则较差。作者进一步发现,以3,4-二取代-1,4-二氢吡啶**16**为反应物,在相似的反应条件下可以发生高效高选择性的平行动力学拆分,同样以优异的产率和选择性得到光学活性的**15**和**17**(Scheme 7, b)。遗憾的是,当底物中氮上的保护基为甲基时,氢化反应没有动力学拆分效果。使用较高的氢气压力和延长反应时间,外消旋1,4-二氢吡啶**16g**可以发生两个双键全部氢化的平行动力学拆分,以高的非对映选择性和对映选择性得到可分离的一对非对映异构体(3*S*,4*S*)-**17g**和(3*S*,4*R*)-**17g**。化合物(3*S*,4*R*)-**17g**经五步转化可得到抗抑郁药物帕罗西汀。

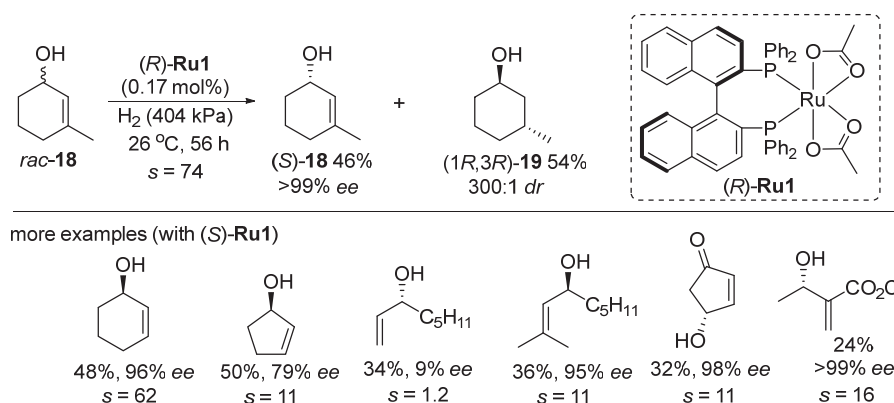
1.3 外消旋非活化烯丙醇的动力学拆分-不对称氢化

1988年,Noyori课题组^[25a]首次尝试了非活化烯丙基仲醇的动力学拆分-不对称氢化反应(Scheme 8)。以Ru(BINAP)(OAc)₂作为催化剂,外消旋的3-甲基-2-环己烯-1-醇**18**在较低的催化剂用量和温和的条件下就可以实现很好的动力学拆分效果,在54%的转化率下回收>99% ee值的原料,同时几乎完全生成1,3-*trans*构型的饱和醇**19**(*dr*=300:1)。选择性因子*s*可以达到74。该体系对外消旋2-环戊烯-1-醇和开链烯丙醇的动力学拆分选择性明显降低。此外,BINAP-Ru体系对含有共轭结构的烯丙醇也能表现出一定的动力学拆分效果。有意思的是,消旋的RuCl₂(*rac*-XylBINAP)经(*S*)-3,3'-二甲基

取代的 2,2'-联萘二胺的毒化后也可以高选择性地实现 2-环己烯基-1-醇的动力学拆分-不对称氢化反应^[25b]。

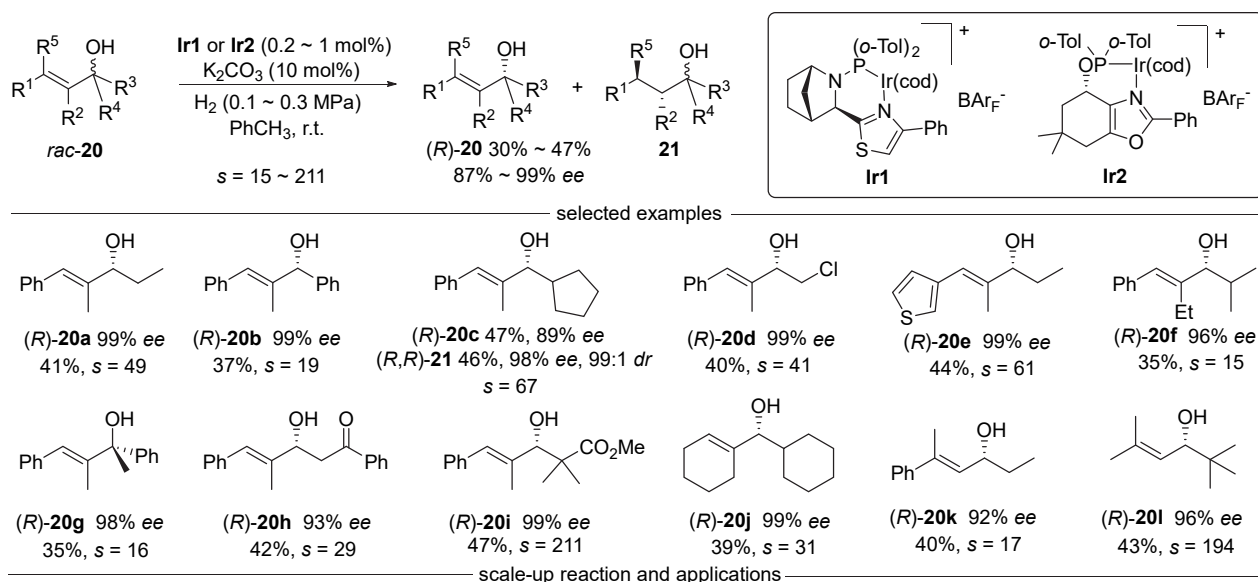
2021 年, Andersson 课题组^[26]成功实现了铱催化的

外消旋开链烯丙基仲醇和叔醇的动力学拆分-不对称氢化(Scheme 9)。使用他们自己发展的铱催化剂 **Ir1** 或 **Ir2**, 催化量的碳酸钾, 在温和的条件下, 一系列含有三取代

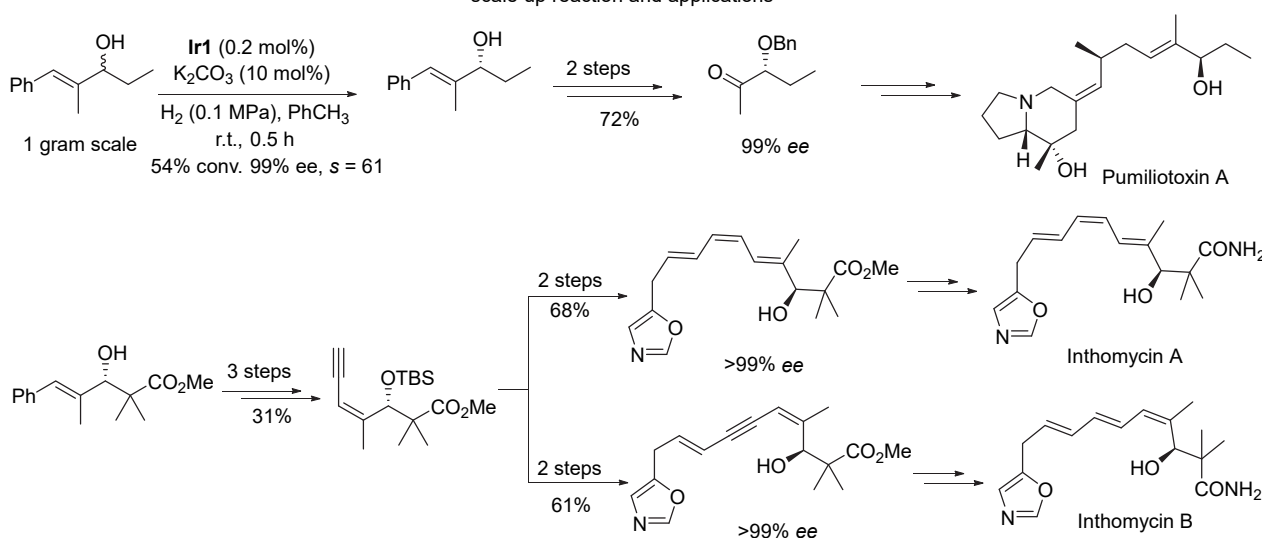


图式 8 钌催化外消旋烯丙醇的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 8 Ru catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic allylic alcohols



scale-up reaction and applications



图式 9 铱催化外消旋烯丙醇的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 9 Ir catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic allyl alcohols

双键的烯丙基仲醇或叔醇 **20** 都获得了良好到优秀的动力学拆分结果, 选择性因子 s 值在 15~211 之间. 由于铈-磷氮配体催化体系在进行氢化时常常会生成一定量的 Lewis 酸或 Brønsted 酸, 而底物烯丙基仲醇和叔醇在酸性条件下可能发生如烯丙基取代、消去或异构化等转变, 不利于目标的氢化反应发生. 催化量碳酸钾的加入可以有效地抑制这些副反应的发生. 这一铈催化的动力学拆分-不对称氢化具有广泛的底物适用性. 含有不同类型三取代双键的底物都能以良好到优秀的产率及 > 90% ee 值进行回收, 且一些敏感基团如羰基、酯基、卤素、硅基及噻吩等官能团都可以兼容. 利用克级规模反应, 该方法可以简洁高效地实现天然产物 Pumiliotoxin A、Inthomycin A 和 B 的形式合成. 密度泛函理论(DFT)计算表明, 底物中羟基氧原子和生成的铈氢之间存在着中等到较强的氢键作用, 当羟基 α 位碳上为 R 构型时, 其上的大位阻取代基与配体的排斥力增加, 不利于反应进行而得以保留, 最终实现好的拆分效果.

1.4 外消旋轴手性联芳基的动力学拆分-不对称氢化

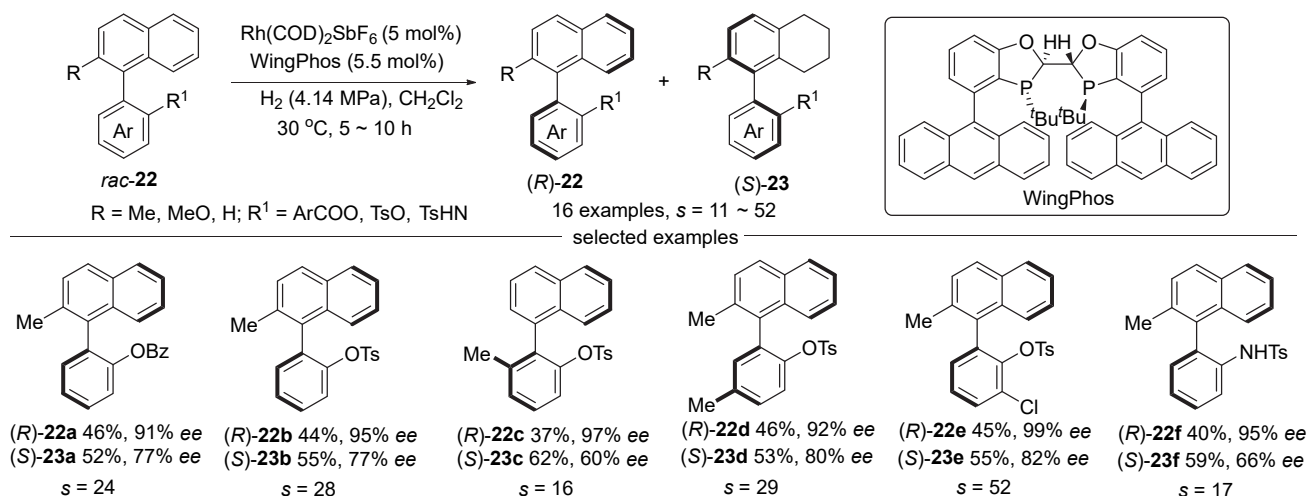
对平面结构的芳香碳环进行选择性的不对称氢化是合成手性饱和碳环化合物直接且高效的方法, 极具吸引力. 然而, 由于反应需要克服较高的活化能垒, 且同时控制对映选择性, 该转化一直是不对称氢化领域的难点. 目前, 仅有为数不多的几类钌催化剂可以实现这一转化^[27]. 2022 年, 周永贵课题组^[28]首次成功实现了外消旋轴手性联芳基化合物的动力学拆分-不对称氢化过程 (Scheme 10). 他们使用 Rh/WingPhos 为催化剂, 一系列外消旋的 1-芳基取代萘 **22** 以良好的选择性实现了动力学拆分. 氢化反应选择性地发生在萘环中取代少的苯环上, 以中等到优秀的对映选择性同时得到两类具有轴手性的联芳基化合物, 选择性因子 s 保持在 11~52 之间.

值得一提的是, 该去芳构化-氢化反应的条件相当温和, 在 30 °C 下即可顺利进行. 作者认为膦手性配体 WingPhos 的高富电性是反应成功的关键.

2 基于 C=O 不对称(转移)氢化的动力学拆分

2.1 外消旋 2-取代黄烷酮、氮杂黄烷酮的动力学拆分-不对称(转移)氢化

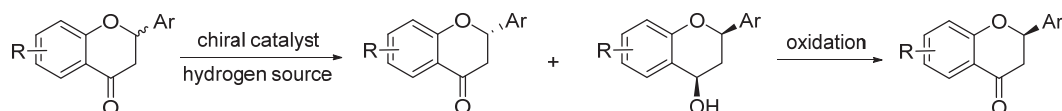
黄烷酮类化合物指 C_2 具有芳基取代的苯并吡喃 4-酮衍生物, 是高等植物次生代谢产物的重要组成部分之一, 具有抗菌、抗病毒等生理活性^[29]. 从自然界中分离得到的黄烷酮上往往含有多个羟基、异戊烯基、苄氧基或甲氧基等取代基, 这使得发展高对映选择性且实用的合成方法具有相当大的挑战. 实际上, 许多外消旋黄烷酮可由易得的原料经相对成熟的化学转化制备. 另一方面, 酮的不对称(转移)氢化已经发展出了诸多高效高选择性的催化体系^[30]. 因此, 外消旋 2-取代黄烷酮的动力学拆分-不对称(转移)氢化策略应该是一个有潜力的获得高纯度对映体的方法, 并且将还原后的醇再进行氧化后还可以得到另一对映体 (Scheme 11, a). 2013 年, Metz 课题组^[31]使用手性铑催化剂 $Cp^*Rh[(R,R)\text{-TsDPEN}]\text{Cl}$ 成功实现了外消旋 2-取代黄烷酮 **24** 的动力学拆分-不对称转移氢化 (Scheme 11, b). 在 0.1~10 mol% 的催化剂用量下, 以 $\text{HCO}_2\text{H}/\text{Et}_3\text{N}$ 为氢源, 多种不同取代底物都能顺利地进行动力学拆分, 以优异的产率和对映选择性得到光学活性的黄烷酮和其对应的醇. 反应体系的非对映选择性同样很高, 仅能观察到 *cis* 构型的还原产物, 作者认为底物中 2 位上的芳基与催化剂中的 Ts 基团之间不利的排斥作用是产生选择性的关键. 基于上述转化, 作者首次完成了黄烷酮类天然产物 (*S*)-Glabrol、(*S*)-8-Prenylnaringenin 及它们对映体的合成.



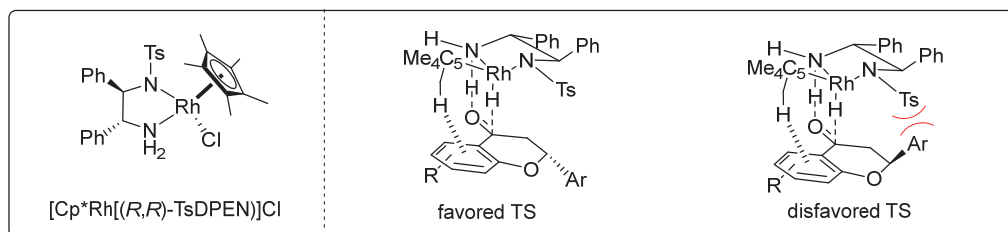
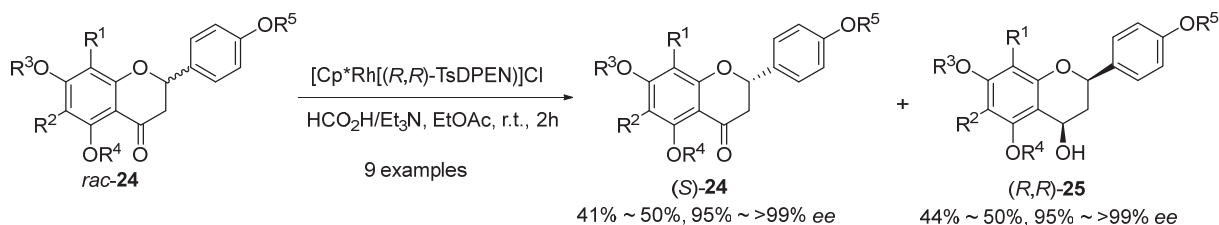
图式 10 铑催化外消旋 1-联芳基萘的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 10 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic 1-aryl naphthalenes

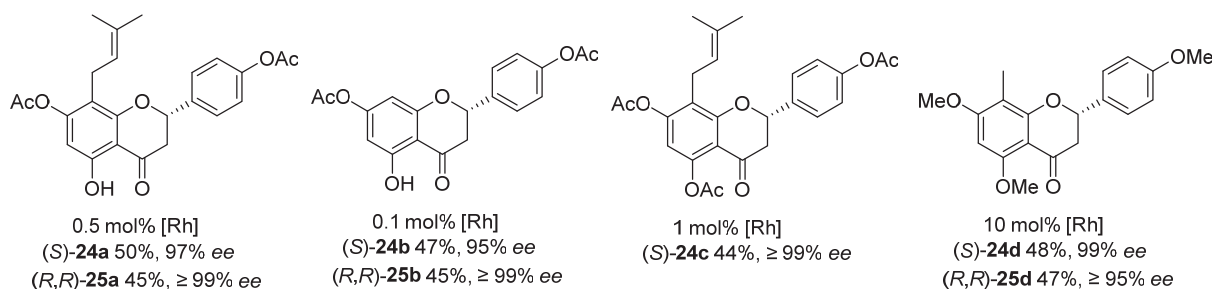
(a) Synthesis of both enantiomers of flavanones via kinetic resolution



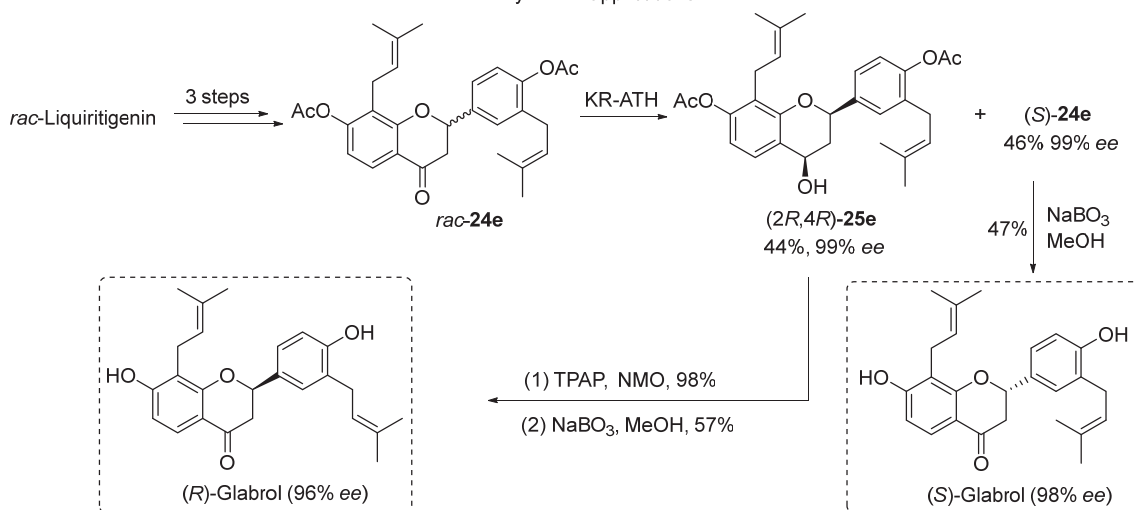
b) Rh-catalyzed kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation of racemic flavanones



selected examples



synthetic applications

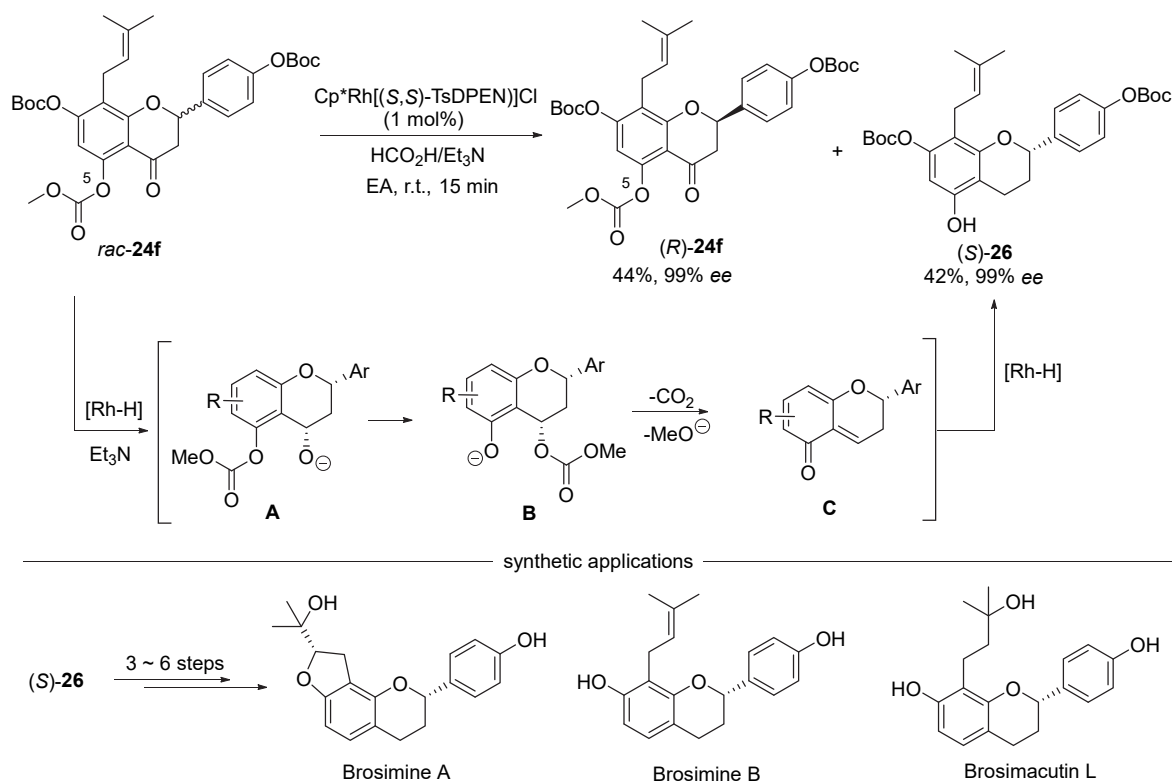


图式 11 铑催化外消旋黄酮的动力学拆分-不对称转移氢化

Scheme 11 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation of racemic flavanones

2016年, Metz等^[32]又发展了5位上带有酰氧基取代的黄烷酮的动力学拆分-不对称转移氢化-脱氧串联反应。以 $\text{Cp}^*\text{Rh}[(S,S)\text{-TsDPEN}]\text{Cl}$ 为催化剂, 甲酸为还原剂, 5位酚羟基被甲氧羰基保护的黄烷酮 **24f** 中 *S* 构型的

异构体被高选择性地还原为黄烷(*S*)-**26** (99% ee), (*R*)-**24f** 则以 99% ee 回收(Scheme 12)。作者认为反应过程如下: 在催化条件下, 外消旋的 **24f** 首先发生动力学拆分-不对称转移氢化, 其中对映体(*S*)-**24f** 被 Rh-H 选择性



图式 12 铑催化外消旋黄烷酮的动力学拆分-不对称转移氢化-脱氧化反应

Scheme 12 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation-deoxygenation of racemic flavanones

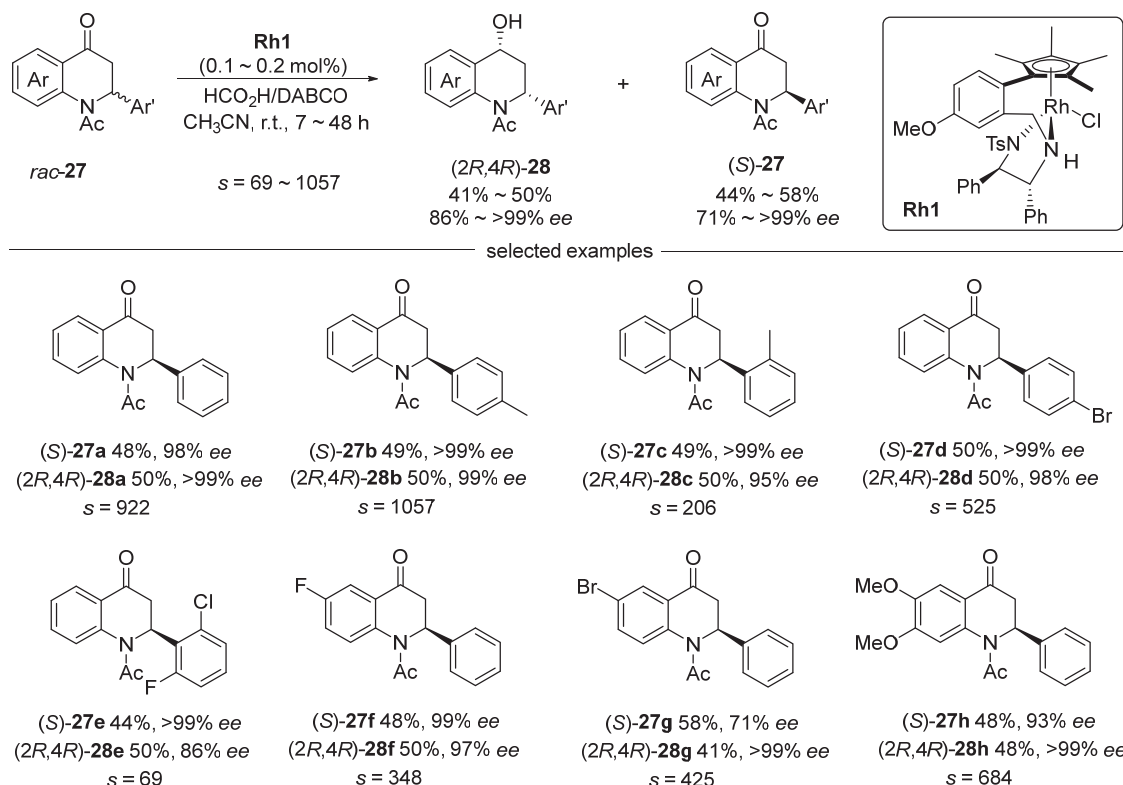
还原后在三乙胺的作用下得到中间体 **A**。**A** 中的氧负离子进攻保护基中的羰基发生酰基迁移生成中间体 **B**，**B** 进一步发生消除反应生成邻甲亚基环己二烯酮中间体 **C**。具有高反应活性的 **C** 被 Rh-H 还原，最终生成黄烷化合物 (S)-26。对比实验表明，5-OH 上的酰基保护基对反应的成功十分重要，含有其他保护基如乙酰基或叔丁氧羰基的底物不能反映或仅有少部分发生目标的脱氧还原。(S)-26 是用途广泛地合成黄烷类天然产物的关键手性中间体，其可以通过 3~6 步反应，合成天然产物 Brosimine A、Brosimine B 和 Brosimacutin L。利用这一策略，作者还合成了黄烷 2 位取代苯环上带有不同取代基的天然产物 Kazinol U 和 (2S)-7,3'-Dihydroxy-4'-methoxyflavan^[33]。

2021 年，Ratovelomanana-Vidal 课题组^[34]以 HCO₂H/三乙烯二胺(DABCO)为氢源，使用自己发展的铑络合物 **Rh1** 为催化剂，实现了外消旋乙酰基保护的 2-芳基四氢-4-喹诺酮 **27** 的动力学拆分-不对称转移氢化反应 (Scheme 13)。对比实验表明使用 HCO₂H/DABCO 组合作为还原剂时催化活性比 HCO₂H/Et₃N 体系更高，仅需要 0.1~0.2 mol% 用量即可完成反应。在优化的反应条件下，一系列外消旋的 2-芳基取代乙酰基保护的氮杂黄烷酮 **27** 以优异的对映选择性和非对映选择性实现了动力学拆分-不对称转移氢化，选择性因子 *s* 最高可达

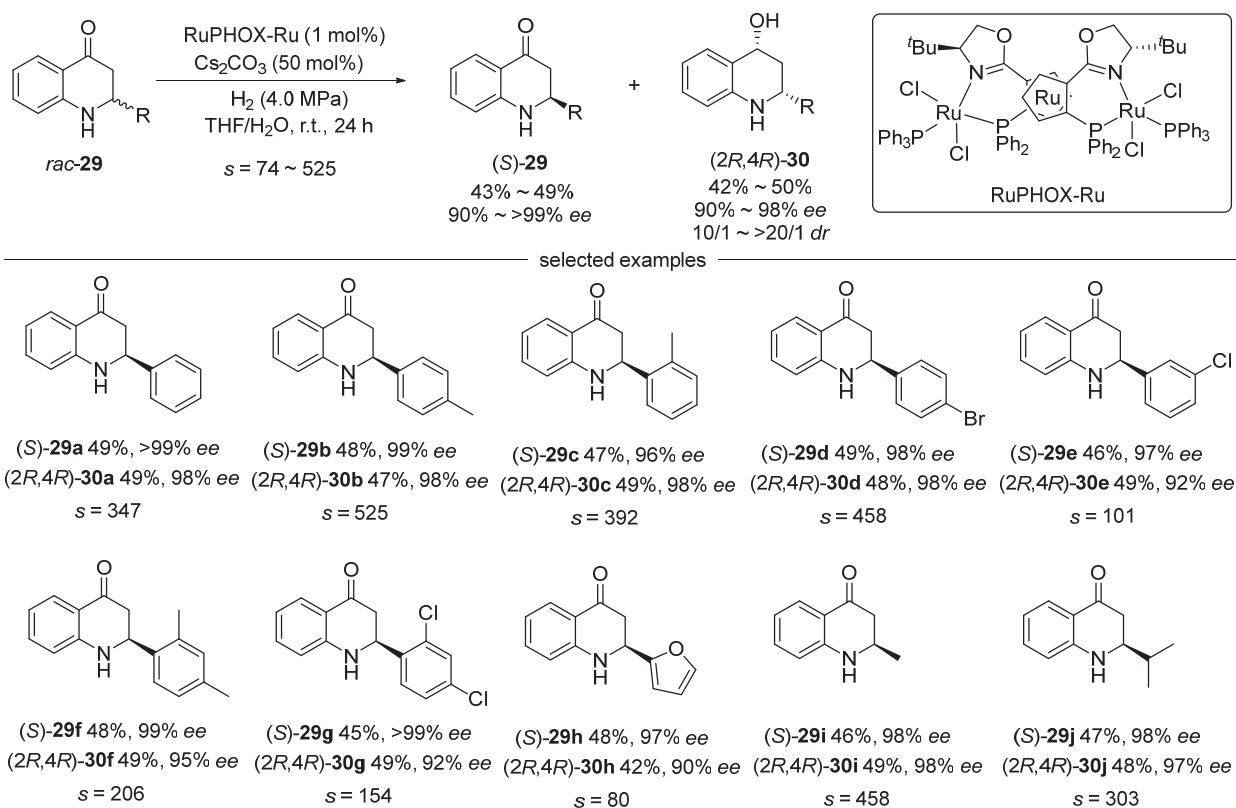
1057。

同年，张万斌课题组^[35]使用自己发展的双金属钌络合物 RuPhOX-Ru 为催化剂，成功地实现了未保护氮杂黄烷酮 **29** 的高选择性的动力学拆分-不对称氢化过程 (Scheme 14)。碱添加剂碳酸铯对反应的成功起到了关键作用。叔丁醇钾等较强的碱可以明显增强催化剂活性，但会导致产物醇的 *ee* 值降低，而使用较弱的碱如碳酸氢钠时催化效率明显降低，不利于反应进行完全。在优化的条件下，催化剂用量可以降低到 0.05 mol%，且催化效果不受影响。对于 2 位上为烷基取代的底物，反应同样可以顺利发生，取得与芳基取代底物相当的选择性。作者还进行了一系列的光学活性底物在多种不同碱存在下的稳定性实验以及氘代实验，验证了该类底物在反应条件下具有很好的稳定性，不会发生逆共轭加成反应类型的开环反应。

2021 年，Lee 课题组^[36]以 HCO₂H/Et₃N 为氢源，使用钌催化剂 Ts-DENEB 对外消旋的 3-芳基-1-茛酮 **31** 进行了动力学拆分-不对称转移氢化的研究 (Scheme 15)，以优秀的产率和对映选择性分别得到了光学活性原料和相应的手性 *cis* 取代醇。氢化产物的绝对构型可由 Scheme 15 中显示的反应模式进行预测。利用这一转化方法，作者完成了具有抗抑郁活性的 Indatraline 的不对称合成以及手性药物 Tolterodine 的形式合成。

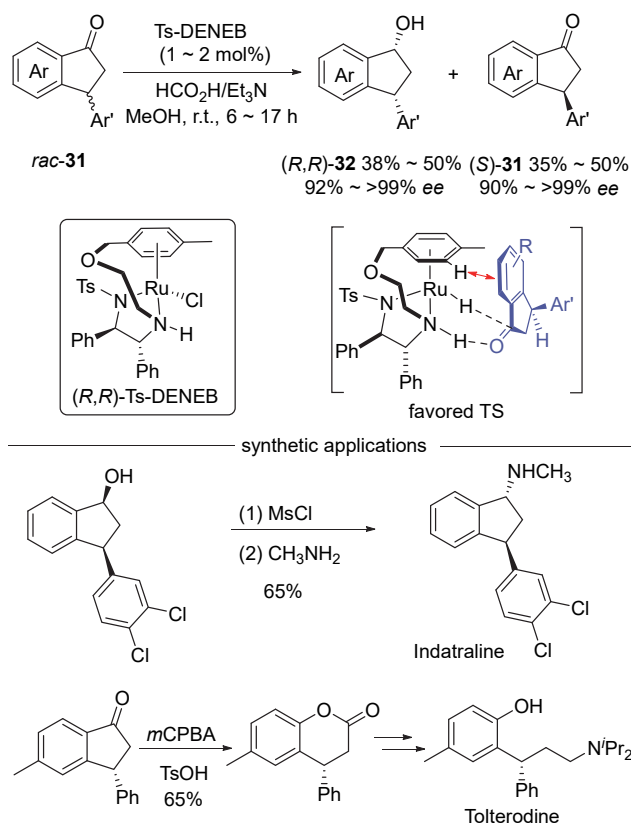


图式 13 铑催化外消旋乙酰基氮杂黄烷酮的动力学拆分-不对称转移氢化

Scheme 13 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation of racemic *N*-acetyl azaflavanones

图式 14 钌催化外消旋氮杂黄烷酮的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 14 Ru catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic azaflavanones



图式 15 钌催化外消旋 3-芳基-1-茛酮的动力学拆分-不对称转移氢化

Scheme 15 Ru catalyzed kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation of 3-aryl-1-indanones

2.2 外消旋 5-烷基-5-羟基戊酸酯的动力学拆分-不对称氢化

光学活性的二烷基仲醇是应用广泛的合成中间体,其合成的主要途径之一是外消旋烷基仲醇在催化剂作用下发生酰化或氧化反应进行动力学拆分^[37]。这两种方法都是直接针对羟基进行转化来实现动力学拆分。2014 年,周其林课题组^[38a]报道了一个通过远程酯基氢化导向的烷基醇的动力学拆分反应(Scheme 16)。在手性螺环三齿配体铱催化剂 **Ir3** 存在下,外消旋 5-烷基-5-羟基戊酸酯 **33** 中 *R* 构型对映体快速地被转化为相应的手性 1,5-二醇 **34**,反应速率较慢的(*S*)-**33** 则被保留下来。氢化产物二醇 **34** 和回收的羟基酯 **33** 的产率和 *ee* 值都可以保持优异,选择性因子 *s* 值达到 94~194。反应可以在十万分之一的催化剂用量下进行,而反应效果几乎不受影响,充分展示了该催化剂的高效率和选择性控制能力。通过对照实验,作者认为动力学拆分是通过氢化原位生成的外消旋 δ -戊内酯中间体实现的。在同样的条件下,外消旋 4-烷基-4-羟基丁酸酯仅有微弱的反应活性和选择性,而外消旋 6-烷基-6-羟基己酸酯则不能被氢化。利用动力学拆分得到的手性 5-烷基-5-羟基戊酸乙

酯和相应的手性 1,5-二醇分别实现了天然产物 Civet^[38a]、Indolizidine 167B^[38b]、Lisofylline^[38a]和 Coniine^[38b]的不对称合成。

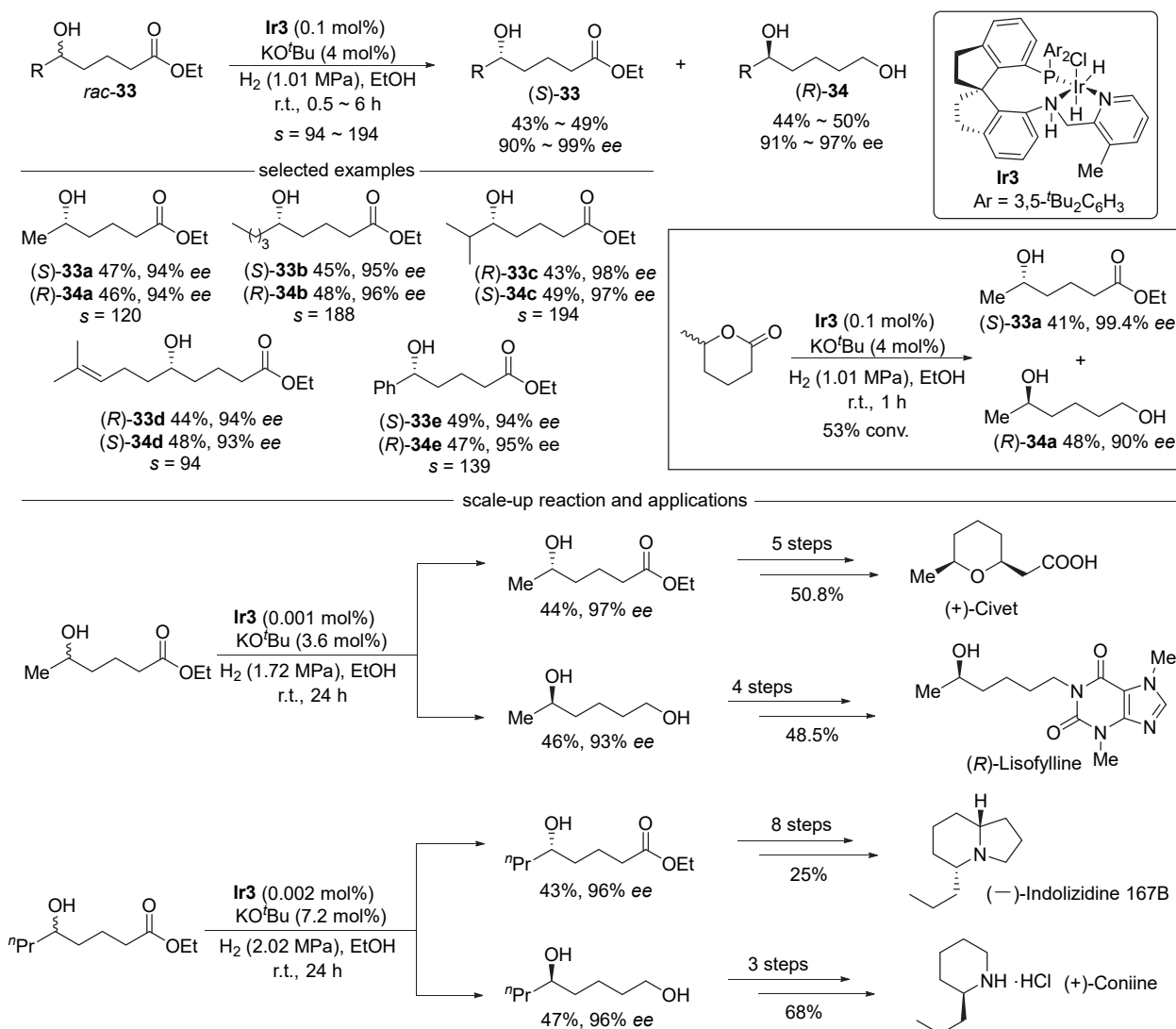
2.3 外消旋含平面手性骨架的酮和醛的动力学拆分-不对称转移氢化

光学活性的平面手性化合物在不对称催化、材料等领域已有广泛应用,但该类化合物的合成主要依赖化学计量的手性试剂拆分或手性辅基诱导,直接催化不对称合成方法还非常少^[39]。尽管光学活性的平面手性化合物合成存在相当大的挑战,但外消旋的化合物通常可以通过一些常用的经典化学反应进行制备,因此对外消旋体进行动力学拆分成为合成光学活性平面化合物的一个重要的途径^[40]。2015 年,陈卫平和 Wills 等^[41]发展了外消旋平面手性化合物 1,2-二取代二茂铁 **35** 的动力学拆分-不对称转移氢化反应(Scheme 17)。以 Noyori 发展的(*S,S*)-TsDPEN-Ru 为催化剂, HCO₂H/Et₃N 为还原剂,外消旋 **35** 中 *S* 构型对映体优先被还原,得到 79% *ee* 的(*S_{FC}*,*S_C*)-**36** (55%),并回收 98% *ee* 的(*R*)-**35** (42%)。作者认为催化剂中苯环上的甲基与 *S* 构型底物中茂环之间的 CH- π 作用是产生拆分选择性的关键。拆分反应规模可以扩大到十克级,而选择性基本不受影响。Wills 等发展的桥联钌催化剂 **Ru2** 在相似反应条件下表现出更好的选择性,回收原料和产物醇的 *ee* 值分别为 97%和 98%,但活性不如 TsDPEN-Ru 体系。

2016 年, Benedetti 和 Micouin 等^[42]在陈卫平等工作的基础上,使用(*R,R*)-TsDPEN-Ru 为催化剂研究了外消旋 4-甲酰基-[2,2]-对环芳烷 **37a** 的动力学拆分-不对称转移氢化(Scheme 18)。他们发现要实现有效的拆分需要以异丙醇为还原剂,经典的 HCO₂H/Et₃N 共沸物体系则完全没有选择性。反应在克级规模下进行,以 39%的产率回收光学纯的 *R_p* 构型 4-甲酰基-[2,2]-对环芳烷,对应的平面手性醇(*S_p*)-**38a** 的 *ee* 值仅有中等。作者认为这可能是因为醛羰基的氢化活性较高,从而使不同构型对映体反应速率相差较小造成拆分效果变差。2019 年,他们^[43]进一步将该体系应用于 *pseudo-gem* 和 *pseudo-para* 取代的 4-甲酰基-[2,2]-对环芳烷 **37b**, **37c** 的动力学拆分。*pseudo-gem* 型的溴代底物 **37b** 的结果明显优于 *pseudo-para* 型的 **37c**。有意思的是,外消旋的醇 **38a** 使用同样的钌催化剂,以丙酮为氧化剂,可以观察到较弱的氧化动力学拆分效果。

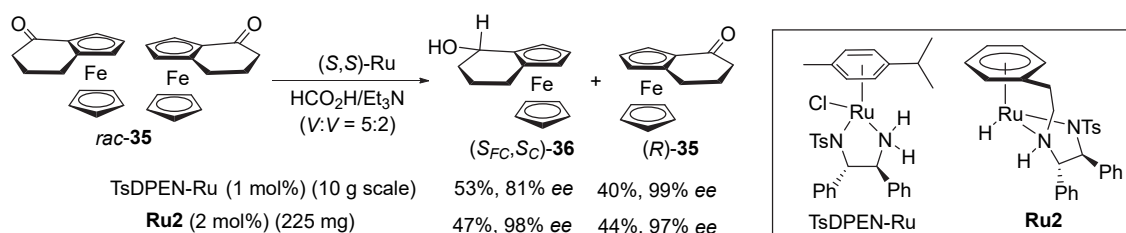
3 基于 C=N 不对称氢化的动力学拆分

手性胺类化合物是有机合成中一大类重要的合成砌块,它们的制备方法主要是外消旋体的拆分,近几十



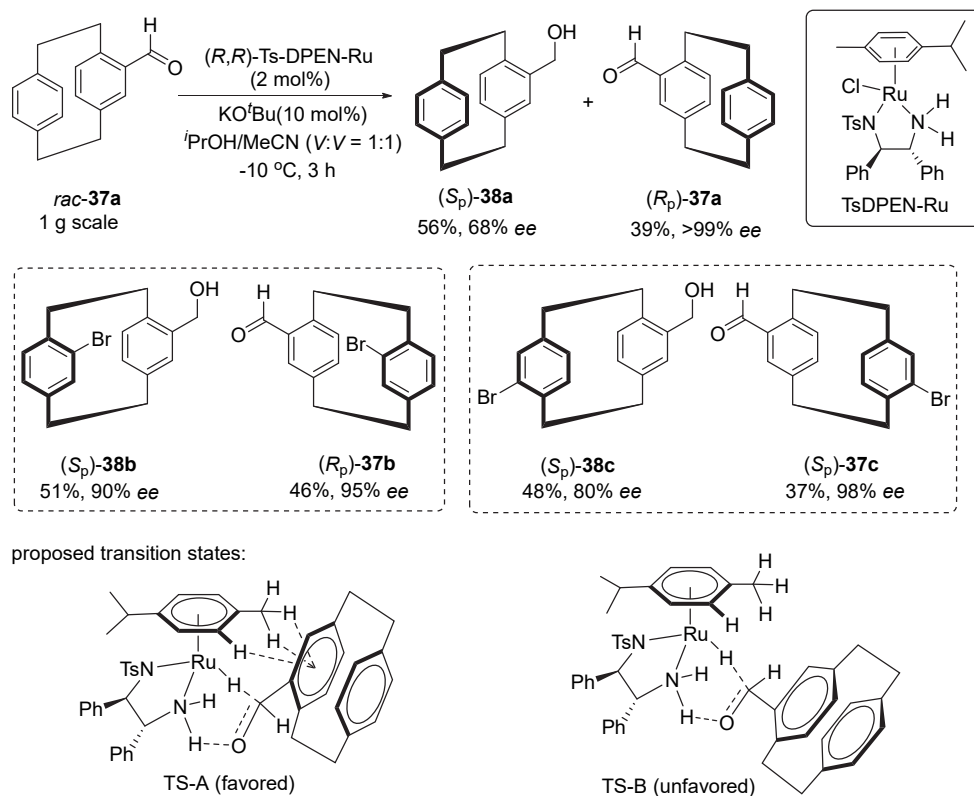
图式 16 铱催化外消旋 5-烷基-5-羟基戊酸酯的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 16 Ir catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic 5-alkyl-5-hydroxypentanoates



图式 17 钌催化外消旋二茂铁化合物 35 的动力学拆分-不对称转移氢化

Scheme 17 Ru catalyzed kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation of racemic ferrocene based compound 35



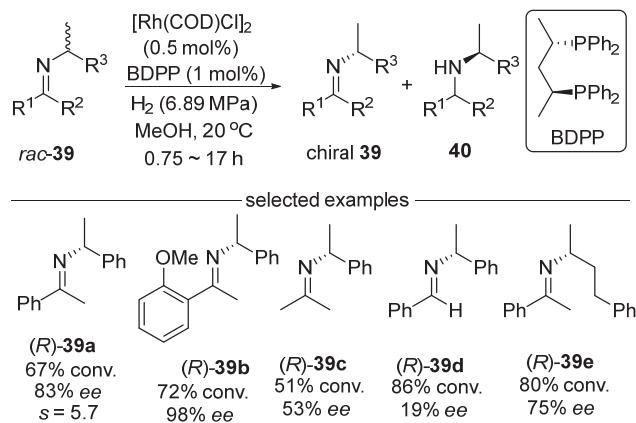
图式 18 钌催化外消旋 4-甲酰基-[2,2]-对环芳烷的动力学拆分-不对称转移氢化

Scheme 18 Ru catalyzed kinetic resolution-asymmetric transfer hydrogenation of racemic 4-formyl-[2,2]-paracyclophanes

年来也发展了多类不对称催化合成方法, 其中, 亚胺的不对称催化氢化是合成手性胺的一个直接高效的方法, 已出现了一些优秀的催化体系^[44]. 利用这些优异的催化体系, 对分子中含有额外手性中心的亚胺底物进行动力学拆分-不对称氢化, 可以构建结构更为丰富的手性胺类化合物以及通常难以获得的手性亚胺.

1993 年, Lensink 等^[45]在研究铑催化的光学纯 1-苯基乙胺与苯乙酮衍生亚胺的不对称氢化时发现, 以 (*S,S*)-BDPP 为配体, *R* 构型亚胺的反应速率比 *S* 构型的快 10 倍左右, 说明催化剂可能存在一定程度的动力学拆分能力. 使用外消旋的亚胺 **39a** 进行反应确实观察到了较为明显的动力学拆分效果, 选择性因子 *s* 为 5.7 (Scheme 19). 丙酮和苯甲醛衍生亚胺的选择性有所降低. 消旋二烷基胺的亚胺 **39e** 也能取得一定的选择性. 尽管这些结果还远不够理想, 这一工作为后人在不对称氢化 C=N 进行动力学拆分探索奠定了良好的基础.

1994 年, Buchwald 等^[46]首次将外消旋的环状亚胺作为底物应用于氢化动力学拆分中. 以他们自己发展的手性二茂钛 **Ti1** 为催化剂, 多个外消旋的环上不同位置被取代的 1-吡咯啉 **41** 都可以进行有效地动力学拆分 (Scheme 20). 催化剂对 2,5-二取代的 1-吡咯啉的动力学拆分表现出很高的选择性, 回收原料和氢化产物的 *ee*

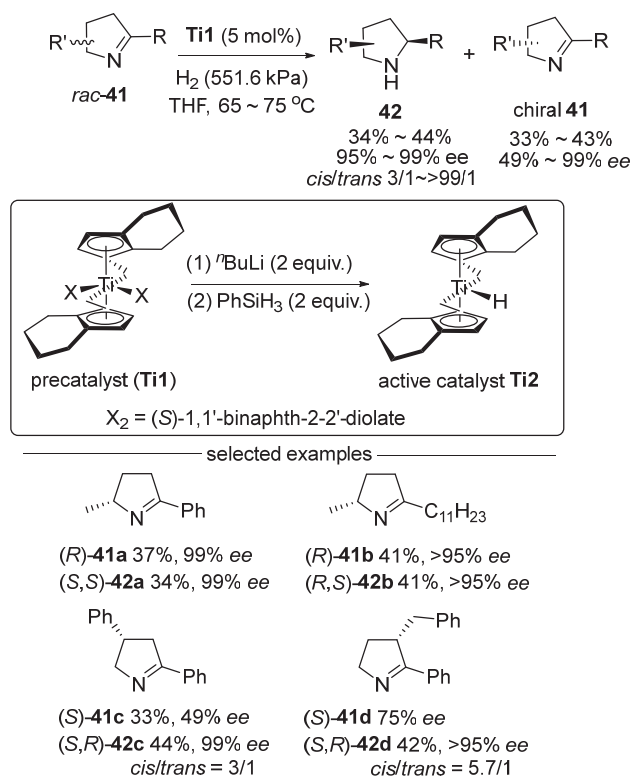


图式 19 铑催化外消旋亚胺的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 19 Rh catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic imines

值都在 95% 以上, 同时非对映选择性也很高. 在接近 50% 转化率的情况下, 2,3-二取代的底物可以取得中等的选择性 (75% *ee*), 而 2,4-二取代的底物的动力学拆分效果则较差. 作者认为这主要是 C⁴ 上的取代基在空间上离催化剂创造的手性环境较远, 不能很好地识别底物的对映体所致.

C³ 位为季碳手性中心的 3*H*-吡啶和吡啶啉类化合物



图式 20 钛催化外消旋二取代 1-吡咯啉的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 20 Ti catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic disubstituted 1-pyrrolines

被广泛应用于生物碱类天然产物的合成中, 但手性季碳的构建仍具有相当大的挑战. 2016 年, 范青华课题组^[47]首次利用动力学拆分-不对称氢化策略同时实现了这两类含手性季碳化合物的高选择性合成. 以离子型钌络合物 **Ru3** 或 **Ru4** 为催化剂, 多种环己烷稠合的 3*H*-吲哚

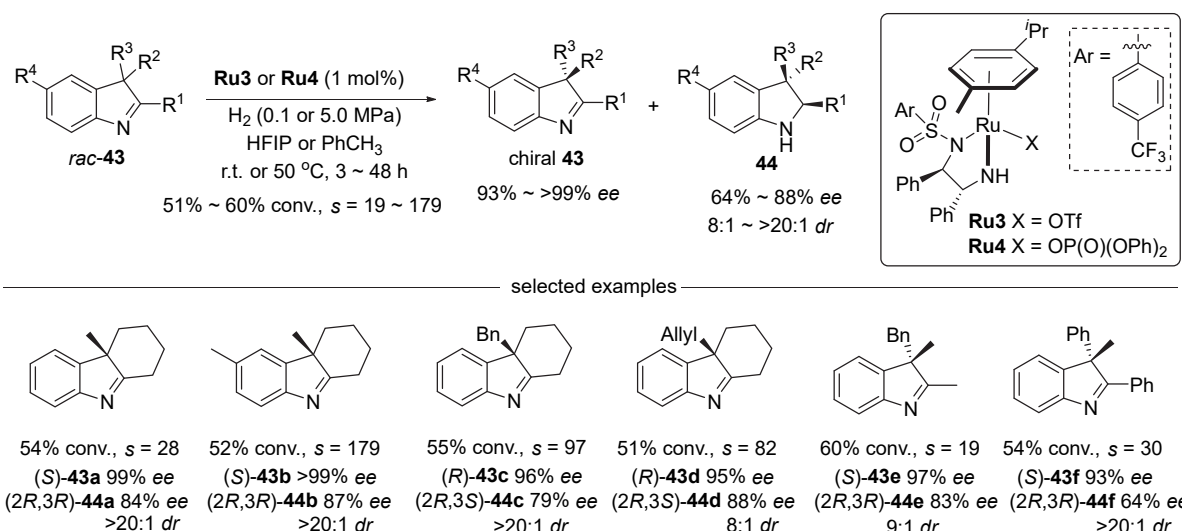
43 都能实现高选择性的动力学拆分, 在不超过 55% 的化率条件下, 回收原料的 *ee* 值都在 95% 以上 (Scheme 21). 非稠合的底物也可以顺利地进行反应, 拆分选择性有一定程度的降低. 该催化体系是利用离子型钌络合物与氢气原位生成的催化量的 Brønsted 酸和钌氢物种, 并通过阴离子协助的反应模型进行碳氮双键的还原.

丰产金属如铁、锰等在自然界中储量高, 成本低且生物兼容性好. 发展丰产金属催化体系代替贵金属催化体系是实现绿色催化转化的关键. 2022 年, 刘强课题组^[48]使用自己发展的三齿手性配体的锰催化剂, 同样成功实现了含季碳手性中心的 3*H*-吲哚 **43** 的动力学拆分-不对称氢化反应, 稠合以及非稠合底物都可以很好地兼容, 选择性因子 *s* 保持在 8~153 之间 (Scheme 22). 特别值得一提的是该催化体系可以耐受一些含有杂原子的官能团, 如底物 **43h** 和 **43i** 都可以顺利地发生动力学拆分-不对称氢化反应.

2021 年, 周永贵课题组^[49]发展了首例丰产金属镍催化的外消旋[2.2]-对环芳烷衍生环状磺酰亚胺 **45** 的动力学拆分-不对称氢化反应 (Scheme 23). 以四水合醋酸镍和 (*S,S*)-Ph-BPE 原位生成的络合物为催化剂, 六氟异丙醇为溶剂, 一系列芳基取代的磺酰亚胺都可以很好地实现动力学拆分-不对称氢化, 选择性因子 *s* 值最高达 89. 遗憾的是, 对于杂芳环呋喃取代的底物和烷基取代的底物, 该催化体系的拆分效果较差. 反应所得到的手性[2.2]-对环芳烷衍生物可方便地合成氨基醇类配体.

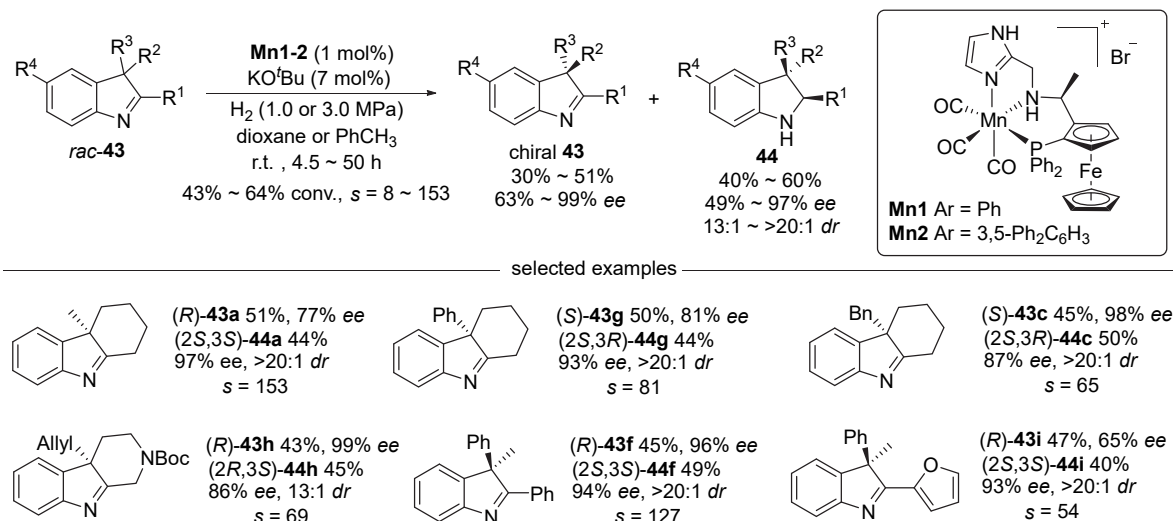
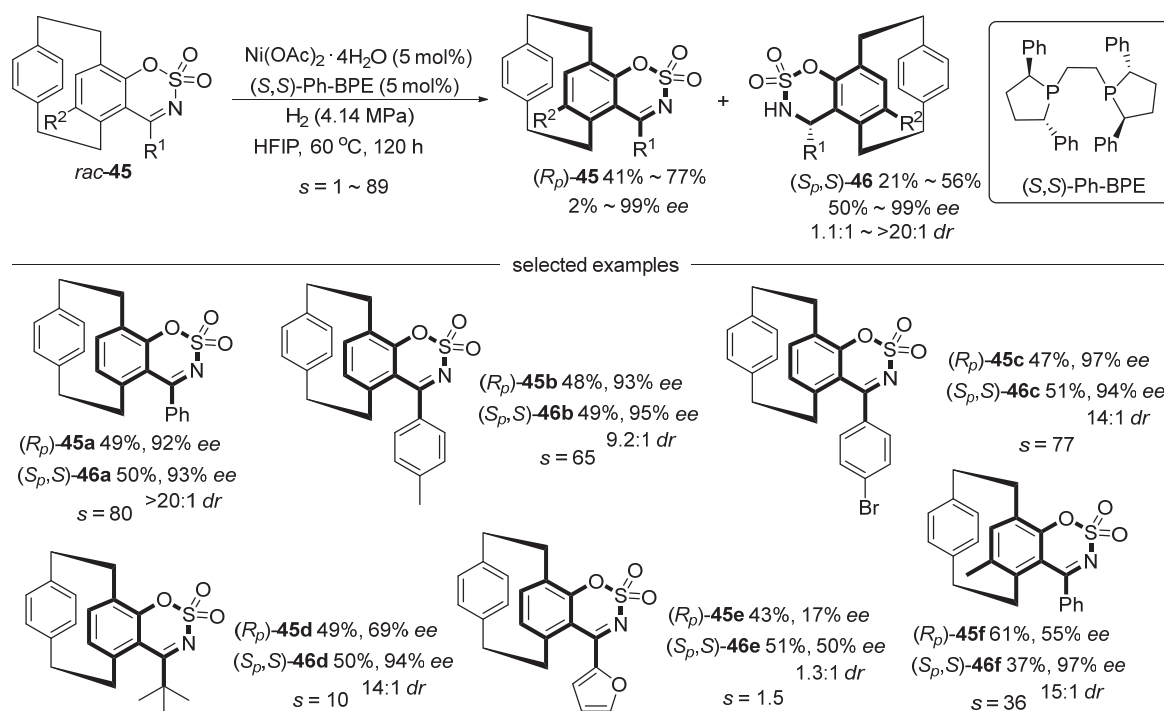
4 总结与展望

动力学拆分条件下的不对称催化(转移)氢化反应



图式 21 钌催化外消旋 2,3,3-三取代 3*H*-吲哚的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 21 Ru catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic 2,3,3-trisubstituted 3*H*-indoles

图式 22 锰催化外消旋 2,3,3-三取代 3*H*-吲哚的动力学拆分-不对称氢化Scheme 22 Mn catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic 2,3,3-trisubstituted 3*H*-indoles

图式 23 镍催化外消旋[2,2]-对环芳烷衍生环状磺酰亚胺的动力学拆分-不对称氢化

Scheme 23 Ni catalyzed kinetic resolution-asymmetric hydrogenation of racemic-[2,2]-paracyclophane-derived cyclic *N*-sulfonylimines

是将含有不饱和键的外消旋底物通过选择性的还原,同时获得两类手性产品的不对称合成方法. 这一策略特别适用于一些外消旋原料易于制备而对应的光学活性产品使用现有方法难以或者不能高选择性获得的情形. 基于不对称催化(转移)氢化在过去几十年系统深入研究发展出的高效高选择性催化体系,化学家们已经实现了多种类型含碳碳双键、碳氧双键和碳氮双键的外消旋化合物的动力学拆分-不对称氢化,高效地合成了一些用其他方法不易制备的手性

化合物. 尽管如此,动力学拆分-不对称氢化仍存在一些不足和挑战. 一是氢化底物的结构局限还比较大,通常需要使用消旋手性中心位于待还原不饱和键的邻位或者二者处于刚性较大的环状结构上的底物时动力学拆分效果才好,而二者相距较远的底物的选择性还很难控制;另一方面,底物手性中心上大多含有氧、氮等杂原子,仅有碳取代的叔碳和季碳的例子较少. 要克服上述局限,催化氢化催化剂的选择以及二次开发是必不可少的. 实际上,上述两大类化

合物的不对称合成也是大多数不对称催化方法研究的难点, 而它们消旋体的合成通常相对容易, 为动力学拆分策略的应用提供了机遇. 二是已发展催化体系大多集中于钌、铑、铱等贵金属催化剂, 而基于储量丰富、价廉易得的丰产金属催化剂的动力学拆分-不对称氢化研究较少. 进一步探索和发展丰产金属催化剂, 使其可以媲美贵金属催化体系, 不仅可以实现绿色催化, 还有助于发现新的催化氢化模式和机制. 三是发展动力学拆分-不对称氢化过程与其它催化转化结合的串联一锅多步反应. 仅使用催化氢化催化剂或者额外加入催化剂, 将生成的手性氢化产物现场转化为结构更为丰富的手性化合物, 提高合成的多样性、效率和经济性.

References

- [1] Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 3rd ed., Wiley, Hoboken, **2010**.
- [2] (a) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 2193.
(b) Keith, J. M.; Larrow, J. F.; Jacobsen, E. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 5.
(c) Vedejs, E.; Jure, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3974.
(d) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1613.
(e) Su, N.; Zhang, F.; Gong, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1345 (in Chinese).
(苏宁, 张方林, 龚跃法, 有机化学, **2007**, *27*, 1345.)
- [3] Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.* **1988**, *18*, 249.
- [4] Bhat, V.; Welin, E. R.; Guo, X.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4528.
- [5] Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2584.
- [6] (a) de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Vol. 1~3, Wiley, Weinheim, **2010**.
(b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
(c) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
(d) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557.
(e) Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769.
(f) Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhou, M.; Liu, D.; Zhang, W. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 443.
(g) Mu, B.-S.; Zhang, Z.-H.; Wu, W.-B.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* **2021**, *79*, 685 (in Chinese).
(穆博帅, 张志豪, 武文彪, 余金生, 周剑, 化学学报, **2021**, *79*, 685.)
(h) Shang, Y.; Xiao, J.; Wang, Y.; Peng, Y. *Acta Chim. Sinica* **2021**, *79*, 1303 (in Chinese).
(尚阳, 肖检, 王雅雯, 彭羽, 化学学报, **2021**, *79*, 1303.)
- [7] El-Baba, S.; Poulin, J.-C.; Kagan, H. B. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4275.
- [8] Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
- [9] Brown, J. M.; Cutting, I. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 578.
- [10] Ando, D.; Bevan, C.; Brown, J. M.; Price, D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 592.
- [11] Brown, J. M.; James, A. P.; Prior, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2179.
- [12] (a) Brown, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 190.
(b) Brown, J. M.; Cutting, I.; James, A. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1988**, 211.
- [13] Leitner, W.; Brown, J. M.; Brunner, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 152.
- [14] Holz, J.; Schöffner, B.; Zayas, O.; Spannenberg, A.; Börner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2533.
- [15] (a) Trost, B. M.; Rao, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5026.
(b) Otocka, S.; Kwiatkowska, M.; Madalińska, L.; Kielbasiński, P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4147.
- [16] (a) Bentley, R. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 609.
(b) Legros, J.; Dehli, J. R.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 19.
- [17] (a) Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1976**, *1*, 301.
(b) Annunziata, R.; Borgogno, G.; Montanari, F.; Quici, S.; Cucinella, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 113.
- [18] Lao, J. R.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4114.
- [19] Fernández-Pérez, H.; Lao, J. R.; Grabulosa, A.; Vidal-Ferran, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 4331.
- [20] Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771.
- [21] Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7019.
- [22] Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1701.
- [23] Zhou, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662.
- [24] Li, W.; Yang, H.; Li, R.; Lv, H.; Zhang, X. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2603.
- [25] (a) Kitamura, M.; Kasahara, I.; Manabe, K.; Noyori, R.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1998**, *53*, 710.
(b) Mikami, K.; Yusa, Y.; Korenaga, T. *Org. Lett.* **2002**, 1643.
- [26] Wu, H.; Margarita, C.; Jongcharoenkamol, J.; Nolan, M. D.; Singh, T.; Andersson, P. G. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 1937.
- [27] Wiesenfeldt, M. P.; Nairoukh, Z.; Dalton, T.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10460.
- [28] Ding, Y.-X.; Zhu, Z.-H.; Chen, M.-W.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205623.
- [29] Veitch, N. C.; Grayer, R. J. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 1626.
- [30] (a) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
(b) Xie, J.-H.; Bao, D.-H.; Zhou, Q.-L. *Synthesis* **2015**, *47*, 460.
- [31] Lemke, M.-K.; Schwab, P.; Fischer, P.; Tischer, S.; Witt, M.; Noehlinger, L.; Rogachev, V.; Jäger, A.; Kataeva, O.; Fröhlich, R.; Metz, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11651.
- [32] Keßberg, A.; Metz, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1160.
- [33] Keßberg, A.; Metz, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6500.
- [34] He, B.; Phansavath, P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2504.
- [35] Zhu, Y.; Zhou, J.; Li, J.; Xu, K.; Ye, J.; Lu, Y.; Liu, D.; Zhang, W. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6609.
- [36] Park, S.; Lee, H.-K. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 23161.
- [37] (a) Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012.
(b) Sigman, M. S.; Jensen, D. R. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 221.
- [38] (a) Yang, X.-H.; Wang, K.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17426.
(b) Yang, X.-H.; Gu, X.-S.; Bin, H.-Y.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3963 (in Chinese).
(杨小会, 顾雪松, 宾怀玉, 谢建华, 周其林, 有机化学, **2020**, *40*, 3963.)
- [39] Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Chiral Ferrocenes in Asymmetric Catalysis*, Wiley, Weinheim, **2010**.
- [40] Liu, C.-X.; Zhao, F.; Feng, Z.; Wang, Q.; Gu, Q.; You, S.-L. *Nat. Synth.* **2023**, *2*, 49.
- [41] Liu, R.; Zhou, G.; Hall, T. H.; Clarkson, G. J.; Wills, M.; Chen, W. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3453.

- [42] Delcourt, M.-L.; Turcaud, S.; Benedetti, E.; Micouin, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1213.
- [43] Delcourt, M.-L.; Felder, S.; Turcaud, S.; Pollok, C. H.; Merten, C.; Benedetti, E.; Micouin, L. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 5369.
- [44] Nugent, T. C. *Chiral Amine Synthesis*, Wiley, Weinheim, **2010**.
- [45] Lensink, C.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 215.
- [46] Viso, A.; Lee, N. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9373.
- [47] Yang, Z.; Chen, F.; He, Y.; Yang, N.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 13863.
- [48] Liu, C.; Wang, M.; Xu, Y.; Li, Y.; Liu, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202202814.
- [49] Zhao, Y.; Ding, Y.-X.; Wu, B.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 10788.

(Zhao, C.)