

## 神奇的手性螺环配体

谢建华\* 周其林\*

(南开大学元素有机化学研究所 天津化学化工协同创新中心 天津 300071)

**摘要** 过渡金属参与的不对称催化反应是有机合成化学研究的前沿和热点. 寻找和发现新颖配体骨架并开展新型高效的手性配体及催化剂的设计合成是不对称催化反应研究的核心内容. 从 20 世纪 90 年代, 特别是进入 21 世纪以来, 螺环骨架手性配体受到了广泛的关注, 并逐渐发展成为特色鲜明的手性配体类别. 手性螺环配体的骨架已由多手性的螺[4.4]壬烷骨架发展到只具有单一手性的螺二氢茚和螺[4.4]壬二烯等螺环骨架类型, 形成了包括手性螺环单磷配体、双磷配体、膦氮配体、双氮配体等丰富的手性配体库. 这些手性螺环配体及其催化剂不仅在不对称催化氢化、不对称碳—碳键形成、不对称碳—杂原子键形成等多种类型的不对称催化反应中均表现出优异的催化活性和对映选择性, 且使得许多原先难以控制对映选择性的不对称催化反应变得可能. 而今, 手性螺环结构已成为“优势结构”, 相应的手性螺环配体及其催化剂已被国内外同行广泛采用. 手性螺环配体的兴起为手性催化剂研究增加了活力, 极大地促进了不对称合成化学的发展. 今后, 手性螺环配体的研究除了将向新型、高效、高选择性手性配体及催化剂方向发展外, 将其应用于新的不对称催化反应的对映选择性控制、以及应用于手性天然产物和药物的高效不对称合成将成为新的研究热点.

**关键词** 螺环骨架; 手性螺环配体; 手性螺环催化剂; 不对称催化反应; 金属催化剂

### Magical Chiral Spiro Ligands

Xie, Jianhua\* Zhou, Qilin\*

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300071)

**Abstract** Transition metal catalyzed asymmetric reaction is a hot issue and a frontier of the research in current organic chemistry. The design and synthesis of new type of efficient chiral ligands and chiral catalysts, especially those with novel skeleton is the focus of research in asymmetric catalysis. Since 1990's, chiral ligands based on spiro skeletons have received increasing attention and gradually developed into a new type of chiral ligands with distinctive characteristics. The skeletons of the chiral spiro ligands developed from spiro[4.4]nonane with three chiral stereocenters to spirobiindane and spiro[4.4]nonadiene with only one axial chirality, as well as other types of spiro skeletons. Nowadays, the library of chiral spiro ligands contains a wide range of chiral spiro ligands with different skeletons, including chiral spiro monophosphorus ligands, diphosphine ligands, phosphine-nitrogen ligands, dinitrogen ligands, and *etc.* Many of these chiral spiro ligands and related catalysts not only have shown high catalytic activity and high enantioselectivity for various asymmetric reactions such as asymmetric hydrogenations, asymmetric carbon-carbon bond forming reactions, and asymmetric carbon-heteroatom bond forming reactions, but also have made the enantiocontrol of many catalytic asymmetric reactions, which are difficult in obtaining high enantioselectivities, more easily and possible. The chiral spiro skeleton has become a 'privileged structure', and chiral spiro ligands and catalysts have been used in the syntheses of different type of chiral compounds including chiral natural products and chiral drugs. The emergence of chiral spiro ligands increased the dynamism of research on finding new chiral ligands and catalysts, and promoted asymmetric synthesis chemistry. Henceforth, the focus of study in chiral spiro ligands will continue to be the development of new chiral spiro ligands and catalysts with high activity and high enantioselectivity. At the same time, the applications of chiral spiro ligands in the new catalytic asymmetric reactions, and in the asymmetric synthesis of bioactive chiral compounds, chiral natural products and chiral drugs will become a new focus of research.

**Keywords** spiro skeleton; chiral spiro ligand; chiral spiro catalyst; asymmetric catalysis; metal catalyst

## 1 引言

金属参与的不对称催化反应是合成手性化合物的重要方法之一, 并已在手性医药、农药、香料以及功能材料等的合成中得到广泛的应用. 在金属参与的不对称

催化反应中, 手性配体起到非常关键的作用<sup>[1]</sup>. 它既是手性催化剂产生手性诱导和控制的源泉, 也同时调节了手性催化剂的催化活性和稳定性. 正因如此, 设计和发展新型高效的手性配体及其催化剂始终是不对称催化反应研究的核心内容, 它推动了不对称催化反应的快速

\* E-mail: jhxie@nankai.edu.cn; qlzhou@nankai.edu.cn

Received May 8, 2014; published June 5, 2014.

Project supported by the the National Natural Science Foundation of China, the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2012CB821600), and "111" Project of the Ministry of Education of China (Grant No. B06005).

项目受国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2012CB821600)和教育部“111”引智计划(No. B06005)资助.

发展.

1968年, Knowles 和 Horner 等<sup>[2]</sup>采用手性单膦配体替代 Wilkinson 催化剂中的三苯基膦配体实现首例均相不对称催化氢化反应. 虽然他们只获得了不到 15% *ee* 的对映选择性, 但发展新颖、高效的手性配体及催化剂从此受到化学家们的高度重视, 并引领了不对称催化反应的发展方向<sup>[3]</sup> (图 1). Knowles 等<sup>[4]</sup>在后续研究中发展了系列手性中心在磷原子上的单膦配体, 其中 CAMP (1) 配体在铑催化脱氢氨基酸的不对称氢化中获得了 88% *ee* 的对映选择性. 1971年, Kagan 等<sup>[5]</sup>发展了具有  $C_2$ -对称性, 且手性在配体骨架上的手性双膦配体 DIOP (2). DIOP 配体的铑催化剂在脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中获得了 72% *ee* 的对映选择性. 受此启发, Knowles 在 1975 年也发展了具有  $C_2$ -对称性的手性双膦配体 DIPAMP (3), 并在铑催化脱氢氨基酸的不对称氢化反应中获得了高达 95% *ee* 的对映选择性. 该反应很快被用于手性药物 *L*-DOPA 的工业生产, 从而开创了不对称催化氢化反应工业应用的先河<sup>[6]</sup>. 1980年, Noyori 等<sup>[7]</sup>设计合成了具有联萘骨架的轴手性双膦配体 BINAP (4). BINAP 配体在铑、钌催化脱氢氨基酸衍生物、简单酮、酮酸酯等多种类型底物的不对称氢化反应中均取得了很高的对映选择性, 并且被应用于手性药物和香料等的工业生产<sup>[8]</sup>. 他们的成功极大地促进了手性配体及其催化剂, 乃至不对称催化反应的快速发展. Knowles 和 Noyori 也因此获得了 2001 年的诺贝尔化学奖. 因而可以说, 如果没有手性配体及其催化剂的快速发展, 不对称催化反应不可能取得今天的辉煌成就.

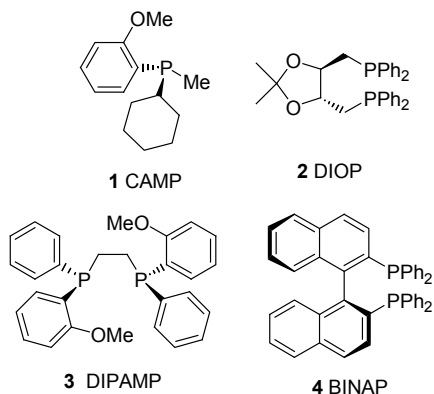


图 1 早期发展的代表性手性膦配体  
Figure 1 Examples of early developed chiral phosphine ligands

虽然, 经过几十年的研究已经发展了许多优秀的手性配体及催化剂, 但配体骨架的种类还是非常有限. 具有  $C_2$ -对称性的手性螺环骨架是其中的杰出代表<sup>[9]</sup>. 从手性螺环骨架发展的手性配体和催化剂已经成为 21 世纪不对称催化领域的一个突出亮点.

1992年, Kumar 等<sup>[10]</sup>采用具有螺[4.4]壬烷骨架的手性二醇(5, 图 2)为手性辅助剂, 实现了对简单酮的不对称还原. 1997年, 陈新滋、蒋耀忠等<sup>[11]</sup>基于螺[4.4]壬烷

骨架设计合成了首例手性螺环次亚膦酸酯配体 SpirOP (6), 该手性螺环配体在铑催化脱氢氨基酸酯的不对称氢化中表现出比双膦配体 BINAP (4)等更好的对映选择性. 1999年, Sasai 等<sup>[12]</sup>也基于螺[4.4]壬烷骨架设计合成了手性螺环双异噁唑啉氮配体 SPRIX (7). 他们发现该手性螺环双氮配体的钌催化剂在 Wacker 类型的不对称氧化环化等反应中表现出很高的对映选择性. 但由于螺[4.4]壬烷骨架含有多个手性中心, 对其合成和修饰都比较困难, 因而在当时并未引起化学家们的重视.

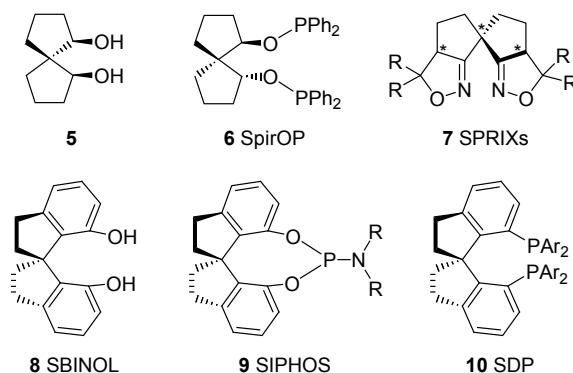


图 2 早期关注和发展的手性螺环化合物及配体  
Figure 2 The early attention and development of chiral spiro compounds and ligands

1999年, Birman 等<sup>[13]</sup>报道了具有螺二氢茛骨架的手性螺环二酚 SBINOL (8) 的合成与拆分. 但他们并未进一步将其发展成为手性螺环配体. 2002年, 周其林等<sup>[14]</sup>设计合成了首例具有螺二氢茛骨架的手性螺环单膦配体 SIPHOS (9), 并发现该配体对铑催化的脱氢氨基酸酯和烯酰胺等底物的不对称氢化反应具有优秀的手性诱导结果. 紧接着, 他们又设计合成了手性螺环双膦配体 SDP (10), 并在钌催化的简单酮的不对称氢化反应中获得了很高的对映选择性 (高达 99.6% *ee*) 和催化活性 (转化数, TON, 即底物与催化剂的物质的量之比, 达到 100000)<sup>[15]</sup>. 自此, 手性螺环配体才引起了化学家们的高度重视, 手性螺环配体也因此而得到了快速的发展.

在过去十多年里, 手性螺环配体无论在骨架类型上, 还是在配体种类和数量上均取得了快速发展, 并在许多不对称催化反应中表现出优异的, 有时近乎神奇的催化活性和对映选择性. 而今, 手性螺环结构已成为“优势结构”<sup>[9]</sup>, 相应的手性螺环配体及其催化剂已被国内外同行广泛采用, 多种手性螺环配体和催化剂已经由国际知名试剂公司进行生产和销售. 一个非常有趣的现象是, 来自中国的化学家对手性螺环配体表现出了特别的兴趣.

## 2 手性螺环配体

### 2.1 早期的尝试

在 20 世纪 90 年代末, 螺环骨架就引起了人们的关注. 典型的例子是螺[4.4]壬烷骨架(图 3). 螺[4.4]壬烷是

具有  $C_2$ -对称性的简单螺环化合物, 它本身不具有手性. 然而当在其 1,6-位引入取代基后, 可成为同时具有轴手性和中心手性的手性分子. 陈新滋、蒋耀忠以及张绪穆等最先尝试以螺[4.4]壬烷为配体骨架设计合成相应的  $C_2$ -对称性的手性螺环双膦配体 **11**. 在开展手性螺环双膦配体 **11** 的合成研究中, 他们均发现在螺[4.4]壬烷骨架的 1,6-位引入二芳基膦基团非常困难. 他们尝试了多种方法, 但均未能如愿.

1997 年, 为了缓解立体效应对二芳基膦基团引入的影响, 陈新滋和蒋耀忠等<sup>[11]</sup>采取在手性螺环双膦配体 **11** 中的磷原子和螺[4.4]壬烷骨架之间增加一个氧原子的方法, 从而设计合成了手性螺环次亚膦酸酯配体 SpirOP (**6**). 张绪穆等<sup>[16]</sup>则是在手性螺环双膦配体 **11** 的骨架的两个环戊烷之间增加一个单键, 使之成为联环戊烷骨架, 从而设计合成了手性双膦配体 BICP (**12**). 虽然, SpirOP 和 BICP 都是具有新颖骨架的手性双膦配体, 但只有 SpirOP 保持了螺[4.4]壬烷的基本骨架, 属于手性螺环配体.

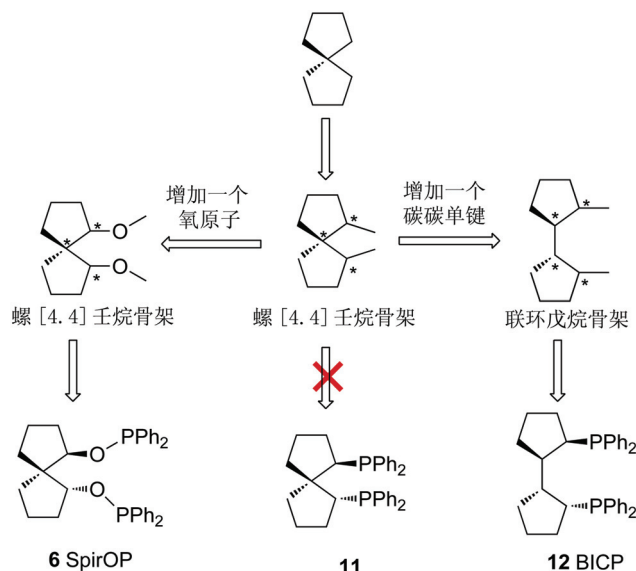


图3 具有螺[4.4]壬烷骨架的手性双膦配体的合成尝试  
Figure 3 The attempts of synthesis of chiral spiro diphosphine ligands with a spiro[4.4]nonane skeleton

1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架含有 1 个手性轴、2 个手性中心, 具有 6 个立体异构体, 这给光学纯的手性配体合成和修饰带来了很大的麻烦. 因此, 为减少螺[4.4]壬烷骨架上的手性中心, 并且增加螺环骨架的刚性和可修饰性, 周其林等<sup>[14]</sup>在 2002 年通过在螺[4.4]壬烷骨架上引入苯并环使之成为螺二氢茛结构, 从而设计合成了具有螺二氢茛骨架的手性螺环双膦配体 SDP(图 2)等手性螺环配体. 2009 年, 丁奎岭等<sup>[17]</sup>在螺[4.4]壬烷骨架上引入双键使之成为螺[4.4]-1,6-壬二烯结构. 这同样减少了螺[4.4]壬烷骨架上的手性中心, 也方便了二芳基膦基团的引入, 从而发展了系列具有螺壬二烯骨架的手性螺环膦-噁唑啉配体 SpinPHOX (**13**)等手性螺环配体(图 4).

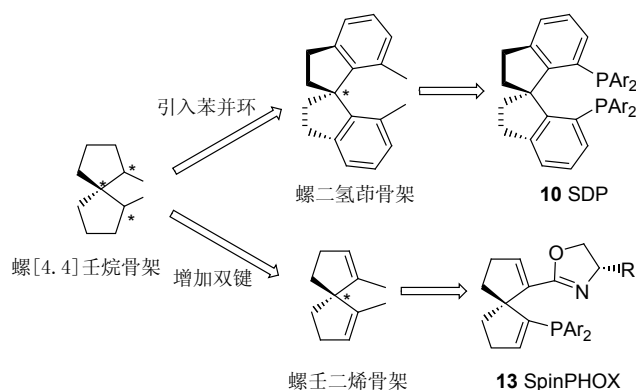


图4 螺二氢茛和螺壬二烯骨架及其手性螺环配体  
Figure 4 The spiroindane and spiro[4.4]nonadiene skeletons and their chiral spiro ligands

随着新型螺环骨架, 如螺二氢茛、螺壬二烯等螺环骨架的出现, 在过去十多年里发展出了包括手性螺环双膦配体、单膦配体、膦-氮配体、双氮配体等手性螺环配体二十余种, 配体数量超过三百种. 这些手性螺环配体及其催化剂在不对称催化氢化、不对称催化碳—碳键形成、以及不对称催化碳—杂原子键形成等多种类型的不对称催化反应中表现出优异的催化活性和对映选择性, 并已成功应用于手性天然产物、手性药物等的不对称合成<sup>[9]</sup>.

## 2.2 螺壬烷骨架手性螺环配体

在手性螺环氧膦配体 SpirOP (**6**) 之后, 蒋耀忠和陈新滋等又发展了其它具有 1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架的手性螺环配体. 1998 年, 蒋耀忠等<sup>[18]</sup>设计合成了具有螺[4.4]壬烷骨架的螺环亚膦酸酯配体 **14** (图 5), 并应用于铈催化芳基乙烯的不对称氢甲酰化反应, 得到了较好的区域选择性(最高达到 97 : 3), 但对映选择性不够理想, 仅达到 70% *ee*. 2004 年, 陈新滋等<sup>[19]</sup>发展了磷原子与氮原子直接相连的手性螺环次亚膦酰胺配体 SpiroNP (**15**). 该手性螺环次亚膦酰胺配体在铈催化  $\alpha$ -脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应(图 5, 式 1)中表现出比 SpirOP 配体更高的对映选择性(94 ~ >99% *ee*). 2006 年, 陈志勇等<sup>[20]</sup>在手性螺环次亚膦酸酯配体 SpirOP 的 1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架上引入苯并环, 设计合成了手性螺环次亚膦酸酯配体 SpiroBIP (**16**), 但该配体在铈催化  $\alpha$ -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称氢化反应中的手性诱导效果(67%~93% *ee*)不如 SpirOP 配体. 这表明在 1,6-二取代螺[4.4]壬烷骨架上引入苯并环并不能提高配体的手性诱导效果.

在设计合成了手性螺[4.4]壬烷双异噁唑啉配体 SPRIX (**7**)后, Sasai 等又设计合成了手性螺环双吡啶配体 **17**<sup>[21]</sup> (图 6), 手性螺环双噁唑啉配体 **18**<sup>[22]</sup>, 以及一些螺环大小变换的手性螺环双氮配体<sup>[23]</sup>. 但这些手性螺环双氮配体在不对称催化反应中的手性诱导效果多数不如 SPRIX (**7**). 比如在钯催化 2-(苄氧基甲基)-5-甲

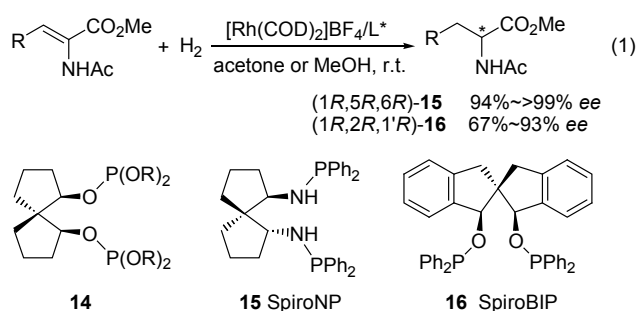


图5 具有螺壬烷骨架的手性螺环双膦配体及其应用  
Figure 5 Chiral spiro diphosphine ligands with spiro[4.4]nonane skeleton and their applications

基-2-(3-甲基丁-2-烯基)己-4-烯-1-醇的 Wacker 类型的不对称氧化环化反应及串联环化反应(图 6, 式 2)中, 手性螺环双异噁唑啉配体 *t*-Pr-SPRIX [(*M,S,S*)-**7a**] 给出了高达 95% *ee* 的对映选择性<sup>[12b]</sup>; 在钯催化 1,6-烯炔的分子内不对称氧化环化反应(图 6, 式 3)中, 同样是[(*M,S,S*)-**7a**] 给出最好的手性诱导<sup>[24]</sup>, 收率和对映选择性分别达到 92%和 95% *ee*.

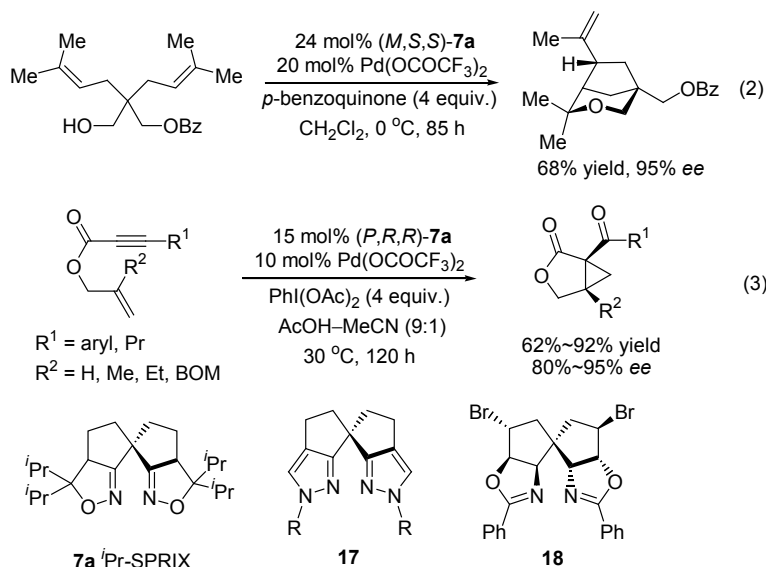


图6 具有螺壬烷骨架的手性螺环双氮配体及其应用  
Figure 6 Chiral spiro dinitrogen ligands with spiro[4.4]nonane skeleton and their applications

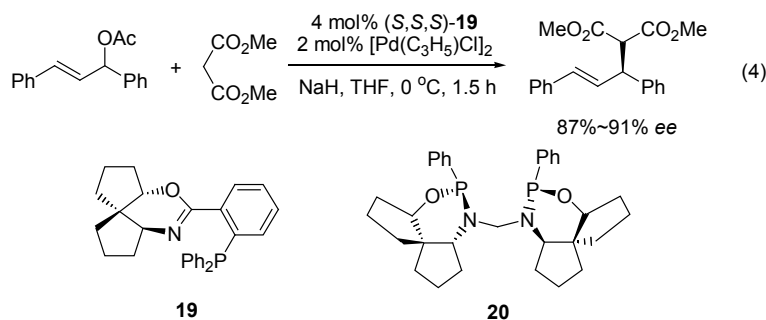


图7 具有螺壬烷骨架的其它类型的手性螺环配体及其应用  
Figure 7 Other chiral spiro ligands with spiro[4.4]nonane skeleton and their applications

2004 年, Keay 等<sup>[25]</sup>基于螺[4.4]壬烷骨架发展了手性螺环膦-噁嗪配体 **19** (图 7), 该手性螺环配体在钯催化丙二酸甲酯与 1,3-二苯基烯丙基醋酸酯的烯丙基取代反应(图 7, 式 4)中给出了 91% *ee* 的对映选择性. 最近, 他们还发展了具有两个螺[4.4]壬烷骨架的双亚膦酰胺酯配体 **20**<sup>[26]</sup>. 该手性螺环配体除了螺环骨架上具有手性外, 磷原子上也有手性. 但是该手性螺环配体极易氧化, 在铑催化脱氢氨基酸不对称氢化反应中只给出 15% *ee* 的对映选择性.

### 2.3 螺二氢茛苕骨架手性螺环配体

螺二氢茛苕骨架具有  $C_2$ -对称性, 刚性强, 且具有稳定性高、易于修饰和改造等特点, 它是由周其林等在 21 世纪初发展起来的一类新型手性配体骨架. 至今, 具有螺二氢茛苕骨架的手性螺环配体得到了快速的发展, 配体种类有十余种, 数量已达二百余种. 其中, 二十余种手性螺环配体已经被国际著名化学试剂公司如 Aldrich、Acros 以及 Strem 等收录. 手性螺二氢茛苕配体及其催化剂也被认为是为数不多的“优势手性配体和催化剂”.

## 2.3.1 具有螺二氢茛骨架的手性螺环单磷配体

2002年,周其林等设计合成了首例具有螺二氢茛骨架的手性螺环单齿亚磷酸酯配体 SIPHOS (**9**)。之后,他们又对 SIPHOS 配体的螺二氢茛骨架部分,以及氨基部分等进行了修饰,从而合成了系列具有螺二氢茛骨架的手性螺环单齿亚磷酸酯 **21**~**23** (图 8)。

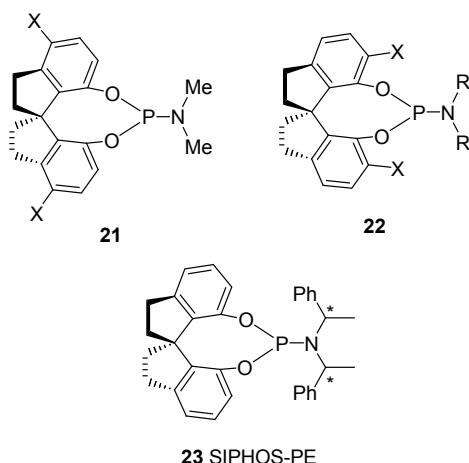


图 8 具有螺二氢茛骨架的手性螺环单齿亚磷酸酯配体  
Figure 8 Chiral spiro monophosphoramidite ligands with spirobiindane skeleton

手性螺环单齿亚磷酸酯配体 SIPHOS 等不但在铑催化的脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应(图 9, 式 5)中有优秀的表现<sup>[27]</sup>,它在铑催化的烯酰胺不对称氢化反应(图 9, 式 6)中也表现出比双膦配体更高的催化活性和对映选择性<sup>[14a,27a,b]</sup>(图 9)。这也是单齿磷配体首次应用于烯酰胺化合物的不对称氢化反应中。

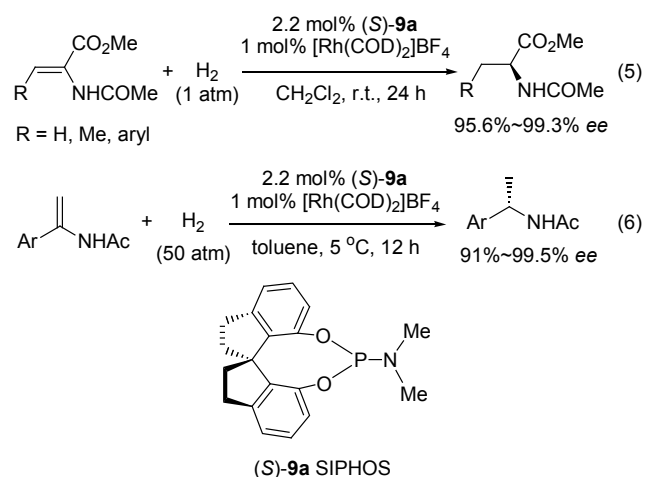


图 9 手性螺环亚磷酸酯配体在脱氢氨基酸酯及烯酰胺的不对称催化氢化中的应用  
Figure 9 The application of chiral spiro monophosphoramidite ligands in asymmetric hydrogenation of dehydroamino acid esters and enamides

手性螺环单齿亚磷酸酯配体还被成功地应用于铑催化的烯胺不对称催化氢化<sup>[28]</sup>、镍催化芳基烯炔的不对称烯氢化<sup>[29]</sup>,以及镍催化双烯或炔与醛的不对称偶联<sup>[30]</sup>

等反应,并表现出很高的催化活性和对映选择性(图 10)。如在铑催化环状烯胺的不对称催化氢化反应中,手性螺环单齿亚磷酸酯配体( $R_a,SS$ )-**23**在系列 1-烷基-5-芳基-2,3-二氢-1*H*-吡咯的不对称催化氢化反应中给出了 73%~97% *ee* 的对映选择性(图 10, 式 7)。这一方法已成功应用于三环天然生物碱 Crispine A 的不对称合成<sup>[28a]</sup>。

手性螺环单齿亚磷酸酯配体( $S_a,RR$ )-**23**的镍催化剂对  $\alpha$ -取代芳基乙烯的不对称烯氢化反应非常有效,获得了高达 96% 的收率和 99% *ee* 的对映选择性,以及 80%~89% 的化学选择性<sup>[29]</sup>(图 10, 式 8)。这为含全碳季碳中心的手性烯炔的不对称合成提供了新的有效方法。在螺二氢茛骨架的 6,6'-位引入苯基的手性螺环亚磷酸酯配体( $R$ )-**22b**的镍催化剂能够有效地催化 1,3-二烯与芳香醛的不对称还原偶联反应<sup>[30a]</sup>。反应的收率(78%~99%)和非对映选择性(*anti/syn* > 98 : 2)均很高,对映选择性也高达 96% *ee* (图 10, 式 9)。而在炔对芳香醛的烷基化偶联反应中,手性螺环亚磷酸酯配体( $R$ )-**22a**的镍催化剂较好,给出了 70%~95% 的收率,并获得了很好的区域选择性(95 : 5)和对映选择性(88%~98% *ee*)<sup>[30b]</sup>(图 10, 式 10)。

2010年,Wolfe等<sup>[31]</sup>在研究钌催化 4-戊烯-1-胺类烯酰胺化合物与芳基碘化物等的不对称碳胺化反应时,发现手性螺二氢茛单齿亚磷酸酯配体 SIPHOS-PE 明显优于具有联萘骨架的手性单膦配体 MonoPhos-PE,以及手性双膦配体如 BINAP、DIOP 等的对映选择性。在该反应中, ( $R_a,RR$ )-**23** 的钌催化剂给出了 61%~80% 的收率和 72%~93% *ee* 的对映选择性(图 11, 式 11)。这为手性吡咯的对映选择性合成提供了新的方法。随后,他们还采用 ( $R_a,RR$ )-**23** 的钌催化剂成功实现了带有脲基的烯炔化合物与芳基碘化物的不对称碳胺化反应,从而为手性 2-咪唑啉酮以及手性双环脲等的不对称合成提供了高效方法,并用该反应合成了(+)-apanorphine 等天然生物碱<sup>[32]</sup>。

2011年,Toste等<sup>[33]</sup>发现手性螺环单齿亚磷酸酯配体 SIPHOS-PE 的金催化剂对于烯与联烯的不对称催化[2+2]环化反应具有很高的催化活性和对映选择性。如在 1,6-烯-联烯的分子内不对称催化[2+2]环化合成手性双环[3.2.0]庚烷或 3-氮杂双环[3.2.0]庚烷的反应中,催化剂 Au- ( $R_a,RR$ )-**23** 给出了 67%~86% 的收率和高达 97% *ee* 的对映选择性(图 11, 式 12)。2012年,González等<sup>[34]</sup>也发现手性螺环单齿亚磷酸酯配体 SIPHOS-PE 的金催化剂 Au- ( $S_a,RR$ )-**23** 能够催化烯与 *N*-联烯磺酰胺的分子间不对称[2+2]环化反应,并以 86% 的收率和高达 95% *ee* 的对映选择性获得了手性环丁烷产物(图 11, 式 13)。Dong等<sup>[35]</sup>最近也发现手性螺环单齿亚磷酸酯配体 SIPHOS-PE 在铑催化水杨醛对高烯丙基硫化物的不对称氢酰胺化反应中表现出优于其它手性配体的催化活性和对映选择性(图 11, 式 14),收率为 74%~99%,对映选择性达到 97% *ee*,反应的区域选择性也非常好,大于 20 : 1。

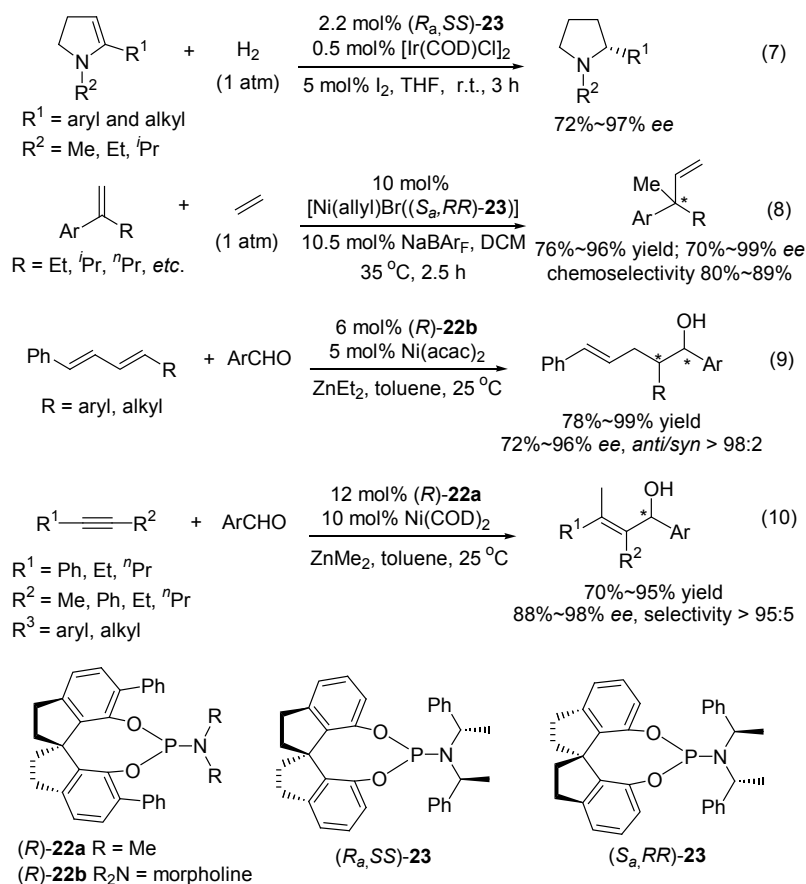


图 10 具有螺二氢茛苳骨架手性螺环单齿亚磷酰胺酯配体的应用

Figure 10 The applications of chiral spiro momophosphoramidite ligands with a spirobiindane skeleton

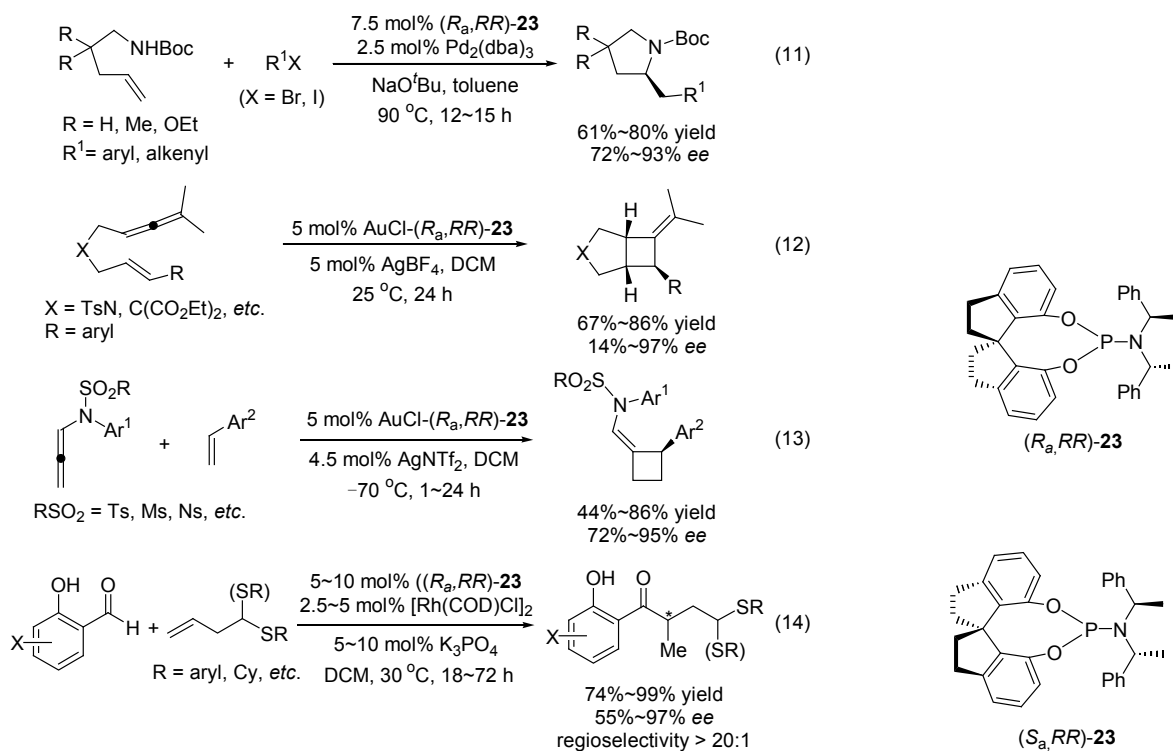


图 11 手性螺环单齿亚磷酰胺酯配体 SIPHOS-PE 的应用

Figure 11 The applications of chiral spiro monophosphoramidite SIPHOS-PE ligands

随后,周其林等<sup>[36]</sup>将 SIPHOS 类型的手性螺环胺基膦配体中的胺基部分改变为酚氧基或烷氧基,发展了 ShiP 类型的手性螺环单齿亚磷酸酯配体 **24**(图 12)。这类手性单齿亚磷酸酯配体在铜催化烷基锌试剂对烯丙基溴化物的不对称烯丙基化反应<sup>[36]</sup>,铑催化芳基硼酸对醛、酮、亚胺等的不对称 1,2-加成反应<sup>[37]</sup>,以及钌催化烯丙醇对醛的极性翻转不对称烯丙基烷基化反应<sup>[38]</sup>中都表现出很高的手性诱导效果。

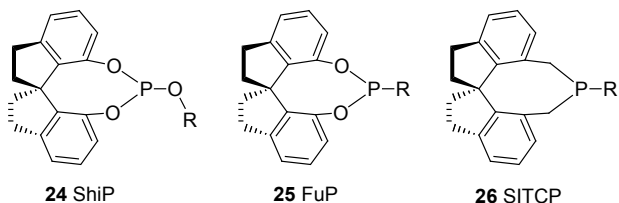


图 12 具有螺二氢茛骨架的手性螺环单齿亚磷酸酯、亚磷酸酯及叔膦配体

Figure 12 Chiral spiro monophosphite, monophosphinite and monophosphine ligands with spirobiindane skeleton

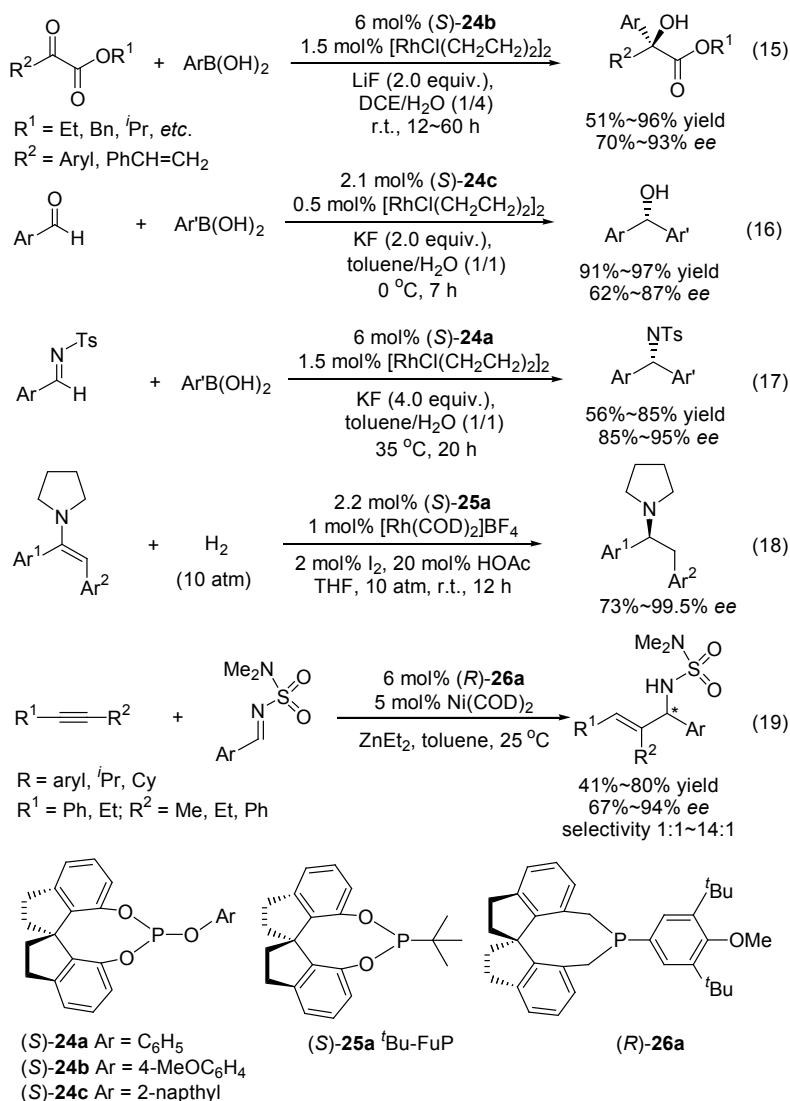


图 13 具有螺二氢茛骨架手性螺环单齿亚磷酸酯、亚磷酸酯及叔膦配体的应用

Figure 13 The applications of chiral spiro monophosphite, monophosphinite and monophosphine ligands with spirobiindane skeleton

如在铑催化芳基硼酸对  $\alpha$ -酮酸酯的不对称加成反应中,手性螺环亚磷酸酯配体(S)-**24a**给出了51%~96%的收率和70%~93% *ee*的对映选择性<sup>[37c]</sup>(图13,式15)。这一反应为手性  $\alpha$ -羟基双芳基乙酸酯这一重要药物中间体的合成提供了新的方法。在铑催化芳基硼酸对芳醛的不对称加成反应中,磷原子与2-萘氧基相连的手性螺环亚磷酸酯配体(S)-**24c**给出了最好结果。对系列芳基硼酸与芳醛的不对称加成给出了91%~97%的收率和62%~87% *ee*的对映选择性<sup>[37a]</sup>(图13,式16)。在芳基硼酸对活性相对较低的 *N*-对甲苯磺酰基取代醛亚胺的加成反应中,手性螺环单齿亚磷酸酯配体(S)-**24a**的铑催化剂也表现出较好的催化活性。反应的收率可达到87%,对映选择性最高达到95% *ee* <sup>[37b]</sup>(图13,式17)。这为偕二芳基胺的不对称催化合成提供了新的有效方法。

2004年,周其林等<sup>[27b,39]</sup>设计合成了磷原子直接与芳基或烷基相连的FuP类型手性螺二氢茛配体**25**(图12).这类手性螺环单齿亚膦酸酯配体目前主要用于铈催化脱氢氨基酸酯、烯酰胺和非保护烯胺的不对称氢化反应中<sup>[39]</sup>.如非保护烯胺这类具有挑战性的化合物的不对称氢化反应中,配体(*S*)-**25a**(*t*-Bu-FuP)表现了它的优势,它在铈催化的*N*-(1,2-二芳基乙烯基)四氢吡咯不对称氢化反应中给出了高达99.5% *ee*的对映选择性(图13,式18).

为发展更富电子的手性螺环单齿膦配体,周其林等基于螺二氢茛骨架设计合成了磷原子全部与烷基或芳基相连的SITCP类型的单齿叔膦配体**26**<sup>[40]</sup>(图13).这类手性螺环配体因磷原子上更富电子,因而在钯催化烯丙基醋酸酯或烯丙醇等对醛的极性翻转不对称烯丙基烷基化反应<sup>[40]</sup>,铜催化格氏试剂对氧杂双环烯炔的不对称环氧开环反应<sup>[41]</sup>,镍催化炔对亚胺的还原偶联反应<sup>[42]</sup>等不对称催化反应中给出了很高的对映选择性.如在镍催化炔对醛亚胺的还原偶联反应中,磷原子上连有大位阻取代苯基,如3,5-二叔丁基-4-甲氧基苯基的手性螺环单齿叔膦配体(*R*)-**26a**主要得到还原偶联产物,选择性最高达到14:1,对映选择性最高可达到94% *ee*<sup>[42]</sup>(图13,式19).

2009年,Fu等发现刚性强、富电子的SITCP类型的手性螺环单膦配体(*S*)-**26b**可以做为有机小分子催化剂催化分子内羟基或酚羟基对炔酯的不对称加成反应,得

到相应的手性呋喃环或吡喃环化合物<sup>[43]</sup>(图14,式20),反应的收率达到94%,对映选择性也高达90% *ee*.随后,他们将氧亲核试剂换为氮亲核试剂,实现了氨基对联烯酯或炔酯的不对称 $\gamma$ -加成反应,得到相应 $\gamma$ -胺基取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和酯<sup>[44]</sup>(图14,式21).在该不对称 $\gamma$ -加成反应中,配体(*S*)-**26b**给出了高达95% *ee*的对映选择性;对分子间三氟乙酰胺对联烯酯的不对称 $\gamma$ -加成反应(图14,式22)中,配体(*S*)-**26b**也给出了89% *ee*的对映选择性.这些研究结果表明,手性螺环膦配体不仅可做为手性配体参与金属催化的不对称反应,也可用做手性有机小分子催化剂.

### 2.3.2 具有螺二氢茛骨架的手性螺环双膦配体

2003年,周其林等<sup>[15]</sup>基于螺二氢茛骨架设计合成了手性螺环双膦配体SDP(**10**)(图2).该手性螺环配体的双膦-钌-双胺催化剂(*S<sub>a</sub>*,*RR*)-**27a**在简单酮的不对称催化氢化反应中表现出了优异的催化活性(TON高达100000)和对映选择性(高达>99% *ee*)<sup>[15]</sup>(图15,式23).SDP配体(*S*)-**10b**在钯催化丙二酸酯类化合物对1,3-二苯基烯丙基醋酸酯的不对称烯丙基取代反应中也给出了很好的结果,对映选择性达到99.1% *ee*<sup>[45]</sup>(图15,式24);SDP配体(*S*)-**10a**还被成功用于铈催化1,6-烯炔与硅烷试剂的不对称硅氢化环化反应,获得了41%~93%的收率和89%~99.5% *ee*的对映选择性<sup>[46]</sup>(图15,式25).

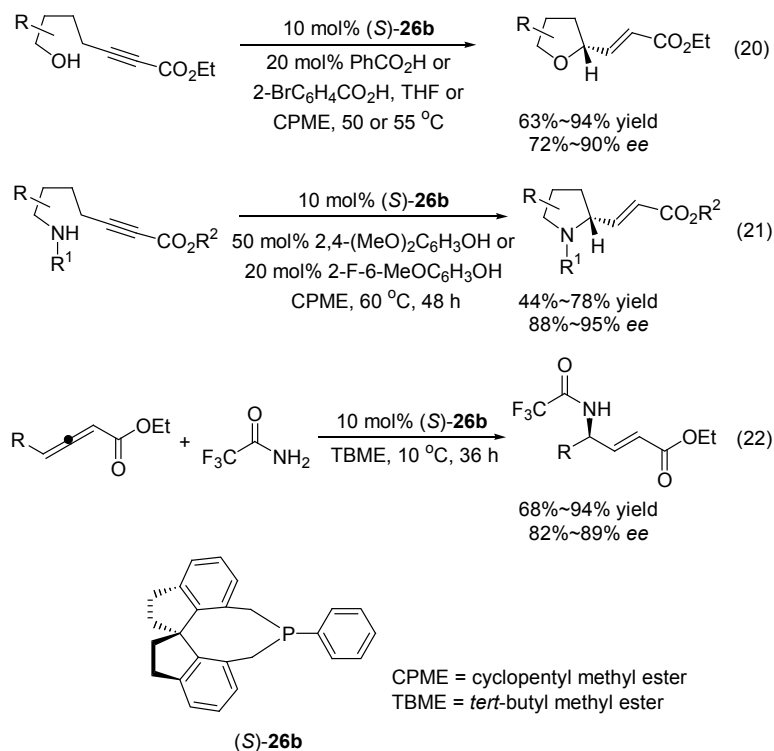


图14 具有螺二氢茛骨架手性螺环叔膦配体做为有机小分子催化剂

Figure 14 The applications of chiral spiro monophosphine ligands with spirobiindane skeleton as chiral organic catalysts



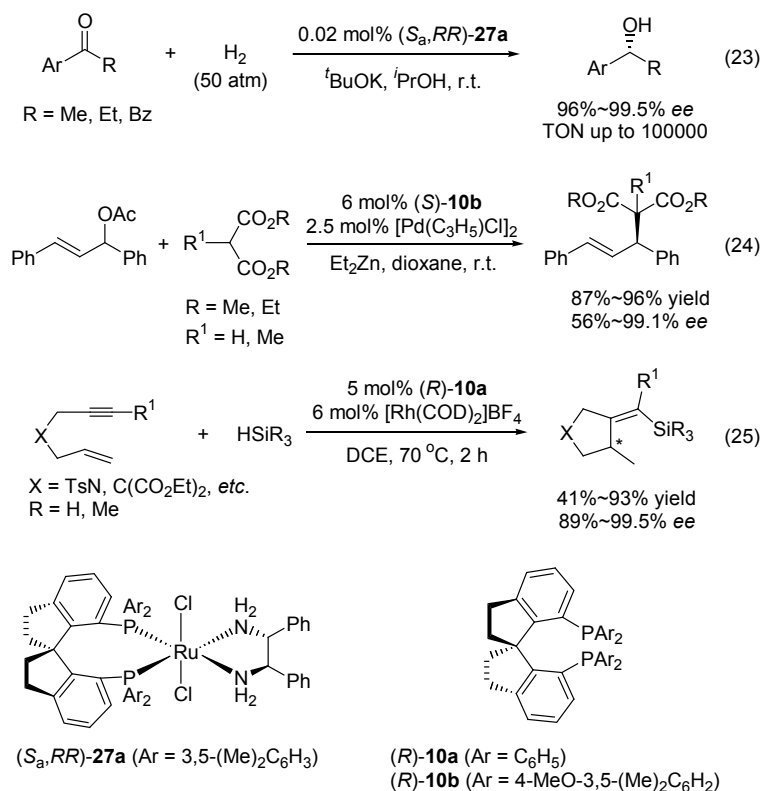


图 15 具有螺二氢茛苕骨架手性螺环双膦配体的应用  
 Figure 15 The applications of chiral spiro diphosphine ligands with spirobiindane skeleton

周其林等发现, 手性螺环双膦配体 SDP 的双膦-钌-双胺催化剂对消旋  $\alpha$ -取代醛<sup>[47]</sup>和酮<sup>[48]</sup>在动态动力学拆分条件下的不对称催化氢化反应非常有效, 从而为多样性手性醇的不对称合成提供了新的高效方法. 这些手性醇合成新方法已在手性药物和生物活性天然产物分子的不对称全合成中得到了应用.

例如, 在消旋  $\alpha$ -烷基取代芳基乙醛的动态动力学拆分的不对称催化氢化中, 手性螺环双膦配体 SDP 与 1,2-环己二胺(DACH)组合的手性螺环双膦-钌-双胺催化剂 ( $S_a,RR$ )-27c 给出了 78%~96% ee 的对映选择性. 这是首次实现从醛的不对称催化氢化合成手性伯醇<sup>[47a]</sup> (图 16, 式 26). 在环状和链状的消旋  $\alpha$ -胺基取代脂肪酮动态动力学拆分的不对称催化氢化反应中, 手性螺环双膦配体 SDP 的双膦-钌-双胺催化剂 ( $S_a,RR$ )-27b 给出最好的结果, 氢化产物  $\beta$ -胺基醇的 *anti*-/*cis*-选择性高达 99:1, ee 值高达 99.9% ee, 反应的转化数可达 30000<sup>[48b]</sup> (图 16, 式 27 和 28).

手性螺环双膦配体 SDP 的双膦-钌-双胺催化剂对消旋  $\alpha,\alpha'$ -双取代环酮的动态动力学拆分也非常有效. 以 ( $S_a,RR$ )-27a 为催化剂对系列  $\alpha$ -芳基- $\alpha'$ -(2-乙氧基-2-氧代乙基)环酮的不对称氢化给出了很高的 *cis,cis*-选择性和 75%~99.9% ee 的对映选择性<sup>[48j]</sup> (图 16, 式 29). 值得提

及的是, 该催化剂对酯基的氢化也表现出很高的活性, 从而得到手性二醇. 基于该不对称催化氢化方法, (+)- $\gamma$ -石蒜烷的不对称全合成的效率得到了大幅提高.

在发现具有手性螺二氢茛苕骨架的双膦配体具有很好的手性诱导性能后, 周其林等<sup>[49]</sup>又在螺二氢茛苕骨架上引入另一苯并环, 使之成为刚性更强、二面角更大 (接近 90°) 的螺二苈骨架, 从而设计合成了刚性更强的手性螺环双膦配体 SFDP (28) (图 17). 的确, 具有螺二苈骨架的手性螺环双膦配体 ( $R$ )-28a 和 28b 的醋酸钌催化剂分别在肉桂酸和巴豆酸类型的  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸的不对称氢化反应中给出了高达 97% ee 的对映选择性, 反应的转化数高达 10000<sup>[49]</sup> (图 17, 式 30 和 31). 这是钌催化  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸的不对称氢化反应的最好结果.

2007 年, 陈新滋和范青华等<sup>[50]</sup>基于螺二氢茛苕骨架设计合成了手性螺环次亚膦酸酯配体 SDPO (29), 并发现该配体的铱络合物在喹啉化合物的不对称催化氢化反应中给出了很高的催化活性和对映选择性 (图 18). 例如, 催化剂 Ir-( $R$ )-29 在 2-位烷基取代的喹啉不对称氢化反应中取得了 94% ee 的对映选择性和 5000 的转化数 (图 18, 式 32). 这是当时氮杂芳环不对称催化氢化的最高转化数.

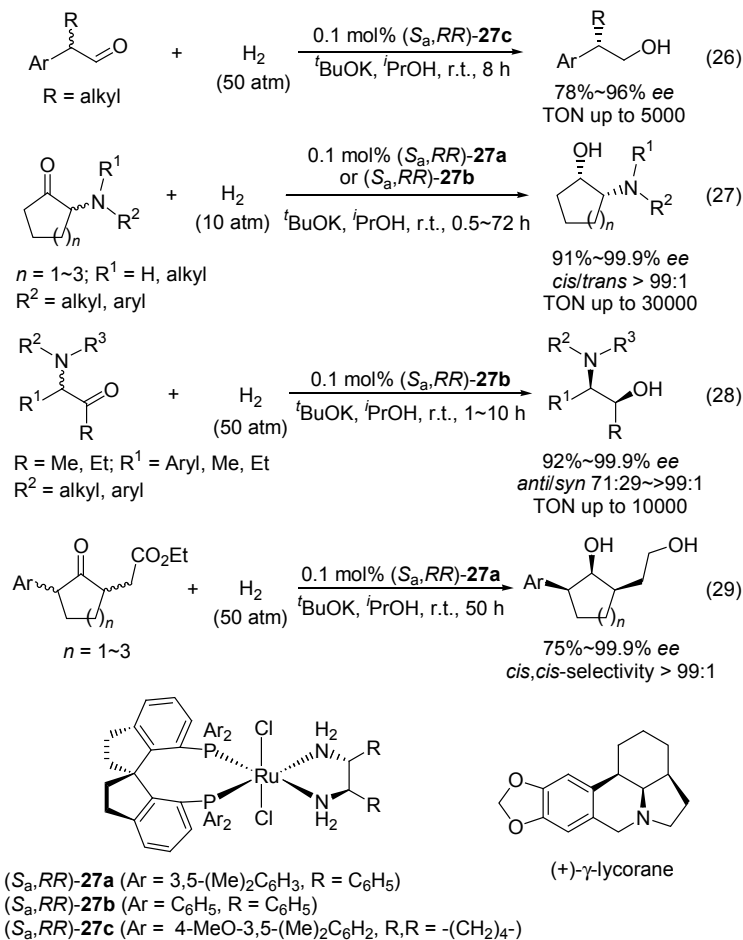


图 16 手性螺环双膦配体 SDP 的应用

Figure 16 The applications of chiral spiro diphosphine SDP ligands

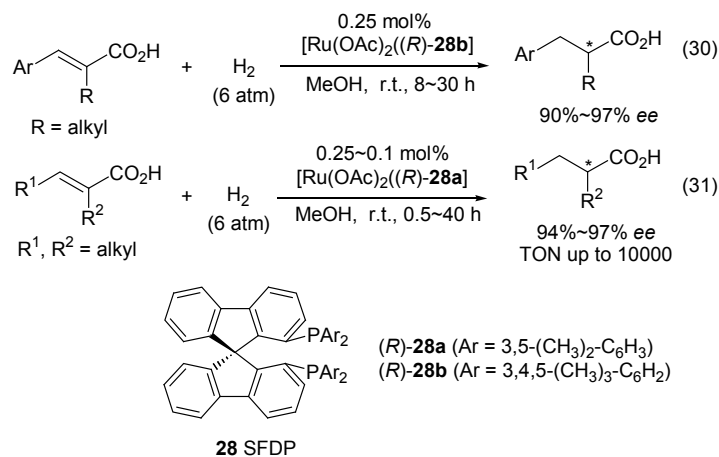


图 17 手性螺环双膦配体 SFDP 及其应用

Figure 17 Chiral spiro diphosphine SFDP ligands and their applications

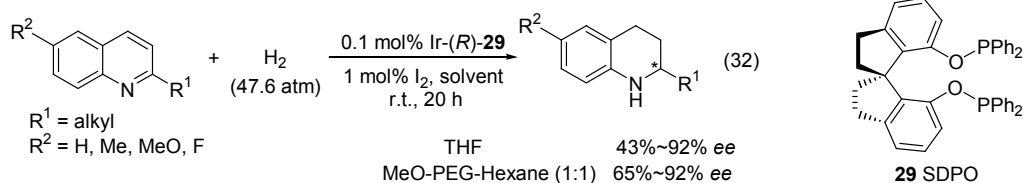


图 18 具有螺二氢茛苳骨架的手性螺环次膦酸酯配体及其应用

Figure 18 Chiral spiro phosphinite ligand with a spiroindane skeleton and its application

## 2.3.3 具有螺二氢茛骨架的手性螺环磷-氮配体

手性磷-噁唑啉配体在不对称催化反应中具有广泛用途. 这类配体的铱催化剂, 如 Pfaltz 等<sup>[51]</sup>发展的 PHOX 配体的铱催化剂, 能够催化亚胺和非官能化烯烃等的不对称氢化反应. 但这类手性铱催化剂在氢化反应条件下会发生自聚, 生成无催化活性的三聚体而失活, 因而催化效率普遍不高. 2006 年, 周其林等<sup>[52]</sup>设计合成了具有螺二氢茛骨架的手性螺环磷-噁唑啉配体 SIPHOX (**30**) (图 19), 希望通过螺环骨架的刚性等来抑制铱催化剂的自聚, 从而发展高效、高选择性的手性螺环磷-噁唑啉配体 SIPHOX 的铱催化剂非常稳定, 在氢气氛围中没有发生聚合而失活. 其中, (*S<sub>a</sub>S*)-**30a** 的铱催化剂在 *N*-芳基亚胺的不对称氢化中表现出优秀的催化活性和选择性, 氢化反应可以在常温、常压下进行, 并给出了 90%~97% *ee* 的对映选择性<sup>[52]</sup> (图 19, 式 33). 手性螺环 SIPHOX 配体的铱催化剂对肉桂酸、巴豆酸、 $\alpha$ -烷氧基和芳氧基取代的  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸、以及环状  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸等多种类型的  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸的不对称催化氢化也表现出很高的催化活性和对映选择性<sup>[53]</sup>. 如 (*S<sub>a</sub>S*)-**30b** 和 (*S<sub>a</sub>S*)-**30c** 的铱催化剂可实现肉桂酸、巴豆酸、以及  $\alpha$ -烷氧基和芳氧基取代的  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸的高效、高选择性不对称催化氢化, 并给出了高达 99.8% *ee* 的对映选择性和高达 10000 的转化数<sup>[53a,b]</sup> (图 19, 式 34). 此外, 手性螺环 SIPHOX 配体的铱催化剂对非共轭的不饱和羧酸如  $\beta,\gamma$ -和  $\gamma,\delta$ -不饱和羧酸, 以及羧基在芳环邻位的 1,1-二芳基乙烯类不饱和羧酸的不对称催化氢化也表现出很高的催化活性和对映选择性<sup>[54]</sup>. 如在  $\beta,\gamma$ -不饱

和羧酸的不对称催化氢化中, 手性螺环磷-噁唑啉配体 (*S<sub>a</sub>S*)-**30d** 的铱催化剂给出了高达 97% *ee* 的对映选择性<sup>[54a]</sup> (图 19, 式 35). 这一高效的合成方法已成功应用于 (*R*)-curcumene 等倍半萜类手性天然产物的不对称合成. 值得提及的是, 在 Ir-SIPHOX 催化的不饱和羧酸不对称氢化反应中, 羧基起到了导向作用. 这是目前不饱和羧酸不对称催化氢化反应中底物适应范围最广的手性催化剂.

最近, 周其林等基于手性螺二氢茛骨架设计合成了系列芳胺和苄胺类型的手性螺环磷-氮配体<sup>[55]</sup> (图 20). 胺基直接与芳基相连的手性螺环胺基磷配体 SpiroAP (**31**) 的铱催化剂除了对简单芳基烷基酮的不对称催化氢化给出很高的对映选择性(高达 97% *ee*)和反应活性(转化频率, TOF, 达到 37000 h<sup>-1</sup>)外<sup>[55b]</sup>. 对具有环外双键的不饱和烯酮中羰基的选择性氢化反应, 催化剂 (*R*)-**31a** 也给出了 97% *ee* 的对映选择性和高达 10000 的转化数<sup>[55a]</sup> (图 20, 式 36). 进一步的研究发现催化剂(*R*)-**31a** 的活性非常高, 但转化数无法进一步提高, 其主要原因是这类催化剂在氢气氛围里的不够稳定, 容易形成无催化活性的含有两个 SpiroAP 配体的铱氢络合物<sup>[55a]</sup>.

苄胺类型的手性螺环胺基磷配体 SpiroBAP (**32**) 的铱催化剂对  $\alpha$ -芳基丙烯酸的不对称催化氢化给出很好的结果<sup>[55c]</sup> (图 20). 如在较低的氢气压力(6 atm), 甚至在常压下(1 atm), 催化剂 Ir-(*S*)-**32a** 对系列  $\alpha$ -芳基丙烯酸的不对称氢化给出了高达 99% *ee* 的对映选择性和 10000 的转化数(图 20, 式 37). 这一反应为非甾体类消炎镇痛药物如萘普生、异布洛芬等的不对称合成提供了新的高效方法.

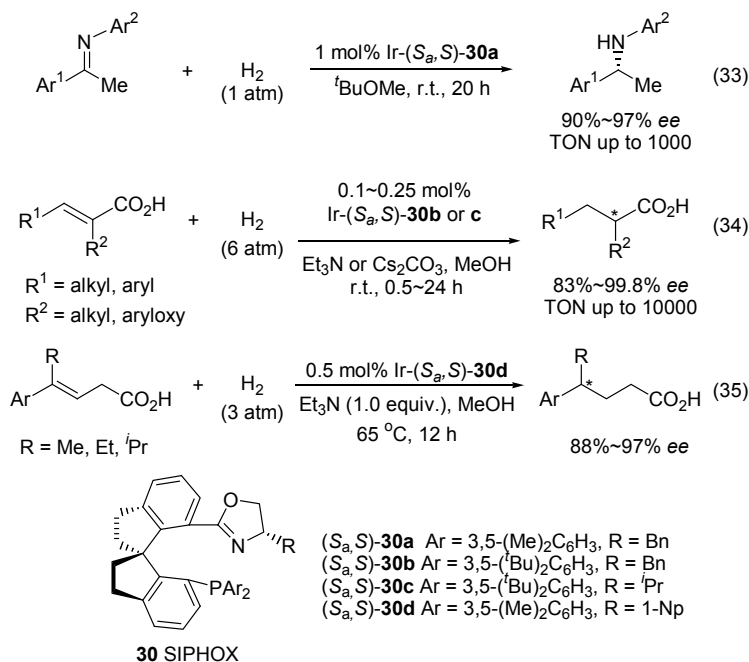


图 19 具有螺二氢茛骨架的手性螺环磷-噁唑啉配体及其应用

Figure 19 Chiral spiro phosphine-oxazoline ligands with a spirobiindane skeleton and their applications

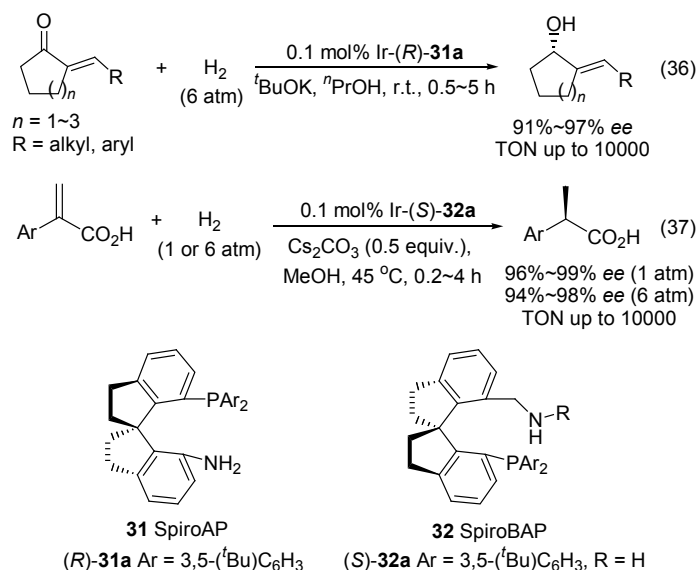


图 20 具有螺二氢茛骨架的手性螺环胺基膦配体及其应用

Figure 20 Chiral spiro aminophosphine ligands with a spirobiindane skeleton and their applications

## 2.3.4 具有螺二氢茛骨架的手性吡啶胺基膦配体

前述手性螺环胺基膦配体 SpiroAP (31) 的铱催化剂在氢气氛围中容易转变为无催化活性的含有两个配体的铱氢络合物, 因而降低了催化剂的效率. 为了抑制这类手性螺环铱催化剂的失活, 提高催化效率, 周其林等<sup>[56]</sup>在 2011 年设计合成了胺基上带有吡啶基团的三齿手性螺环吡啶-胺基膦配体 SpiroPAP (33) (图 21). 实验发现, 该手性螺环配体的铱催化剂能够在氢气氛围中稳定存在, 并在简单酮的不对称催化氢化中表现出异常突出的催化活性和对映选择性. 它在苯乙酮的不对称氢化中给出了 98% ee 的对映选择性和高达 4500000 的转化数. 催化剂 Ir-SpiroPAP 对其它芳基烷基酮的不对称氢化也非常有效, 对映选择性最高可达 99.9% ee<sup>[56a]</sup> (图 21, 式 38). 这一催化剂已被成功用于治疗阿尔茨海默氏症的手性药物卡巴拉汀 (rivastigmine) 等的工业生产<sup>[57]</sup>.

值得提及的是, 手性催化剂 Ir-SpiroPAP 对  $\beta$ -酮酸酯的不对称催化氢化也非常高效, 在  $\beta$ -芳基- $\beta$ -酮酸酯的不对称氢化反应中给出了 95%~99.8% ee 的对映选择性和高达 1230000 的转化数<sup>[56b]</sup> (图 21, 式 39). 对于较难氢化的酯基, Ir-SpiroPAP 催化剂同样给出优秀的催化活性. 如在  $\delta$ -芳基- $\delta$ -酮酸酯的不对称氢化反应中, 催化剂 Ir-(R)-33a 以 97%~99.9% ee 的对映选择性和高达 100000 的转化数得到光学活性 1,5-二醇化合物<sup>[58]</sup> (图 21, 式 40). 这些优秀的结果很好地诠释了螺二氢茛骨架的“优势”. 具有螺二氢茛骨架的手性螺环吡啶-胺基膦配体 SpiroPAP 的铱催化剂也被认为是氢化反应目前最高效的分子催化剂<sup>[59]</sup>.

## 2.3.5 具有螺二氢茛骨架的手性螺环双氮配体

2006 年, 周其林等<sup>[60]</sup>基于螺二氢茛骨架设计合成了手性螺环双噁唑啉配体 SpiroBOX(34) (图 22). 手性螺环配体 SpiroBOX 在铜、铁、钯催化的重氮酸酯对芳胺的 N—H 键或水、酚和醇的 O—H 键的不对称插入反应中具有非常出色的表现<sup>[61]</sup>. 在这些碳-杂原子键形成反应中, 手性螺环配体 SpiroBOX 给出了很高的催化活性和对映选择性, 并在手性药物的不对称合成中得到应用. 如在  $\alpha$ -烷基  $\alpha$ -重氮酸酯对芳胺 N—H 键的不对称插入反应中, 噁唑啉环上为苯基取代的手性螺环双噁唑啉配体 ( $S_a, SS$ )-34a 的铜催化剂给出了 51%~96% 的收率和高达 98% ee 的对映选择性<sup>[62]</sup> (图 22, 式 41). 在铁催化  $\alpha$ -芳基重氮酸酯对脂肪醇或烯丙醇 O—H 键的不对称插入反应中, 噁唑啉环上为异丙基取代的手性螺环双噁唑啉配体 ( $S_a, SS$ )-34b 的铁催化剂给出了最好结果, 反应的收率 (86%~95%) 和对映选择性 (99% ee)<sup>[63]</sup> 都很高 (图 22, 式 42). 这是首次报道手性铁催化剂可以取得比其它过渡金属催化剂更高的收率和对映选择性. 最近, 周其林等又发现噁唑啉环上为苯基取代的手性螺环双噁唑啉配体 ( $S_a, SS$ )-34a 的钯催化剂对挑战性的  $\alpha$ -芳基  $\alpha$ -重氮酸酯与酚氧 O—H 键的不对称插入反应表现出很高的催化活性和对映选择性<sup>[64]</sup>. 手性螺环钯催化剂 Pd- ( $S_a, SS$ )-34a 对  $\alpha$ -芳基  $\alpha$ -重氮酸酯和酚的不对称 O—H 键插入反应也给出了高达 92% 的收率和 99% ee 的对映选择性, 极大地提高了该反应的催化效率和选择性 (图 22, 式 43). 正因如此, 手性螺环配体 SpiroBOX 是目前过渡金属催化重氮酸酯对杂原子氢键不对称插入反应中底物适应性广、催化活性和对映选择高的“优势”手性配体.

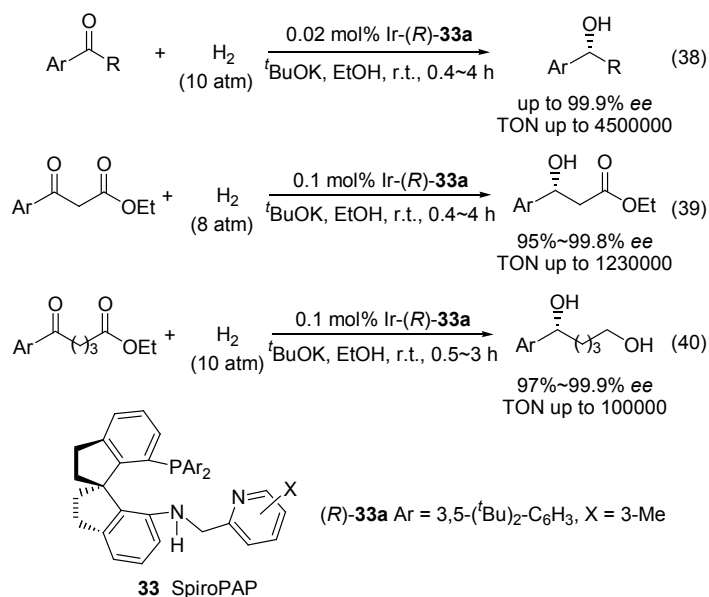


图 21 具有螺二氢茛骨架的手性螺环吡啶胺基膦配体及其应用

Figure 21 Chiral spiro pyridine-aminophosphine ligands with a spirobiindane skeleton and their applications

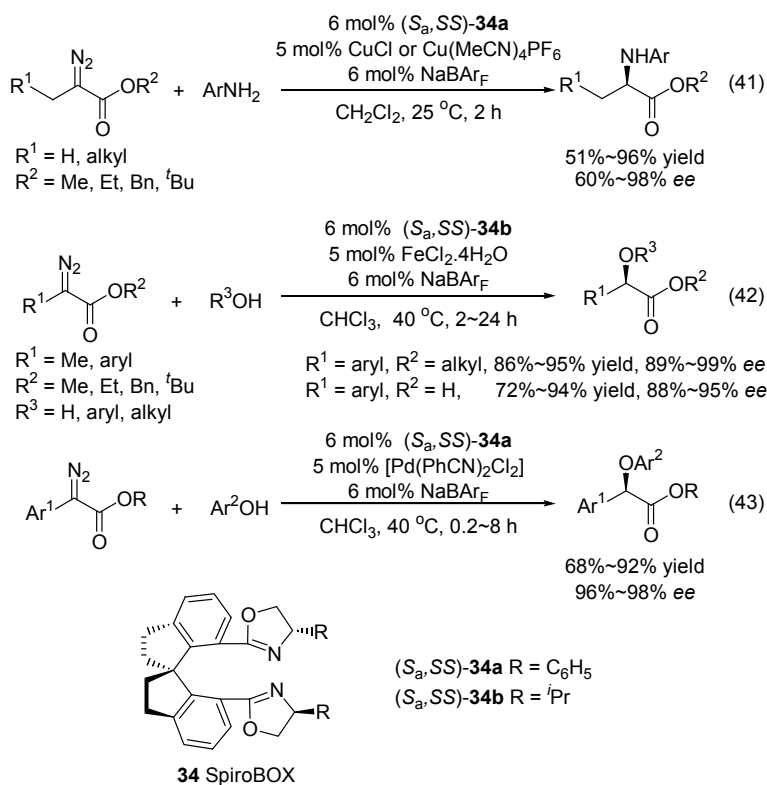


图 22 具有螺二氢茛骨架的手性螺环双噁唑啉配体及其应用(1)

Figure 22 Chiral spiro bisoxazoline ligands with a spirobiindane skeleton and their applications (1)

2009年,麻生明等<sup>[65]</sup>合成了噁唑啉环上为1-和2-萘基甲基取代的手性螺环双噁唑啉配体 $(S_a,SS)\text{-34c}$ 和 $34d$ (图23),并发现手性螺环配体 $(S_a,SS)\text{-34c}$ 的钯催化剂对3,4-联烯基取代酰肼与芳基碘化物的不对称烯丙基环化反应具有很好的手性诱导效果.所得吡唑啉类环化产物的收率达到71%~90%,对映选择性可达92%~

95% ee(图23,式44).他们还发现,在钯催化邻氨基碘苯与联烯的分子间不对称环化生成3-烷亚甲基吡啉的反应中,手性螺环双噁唑啉 $(S_a,SS)\text{-34d}$ 给出最好结果.反应的收率为52%~87%,对映选择性最高可达98% ee<sup>[66]</sup>(图23,式45).

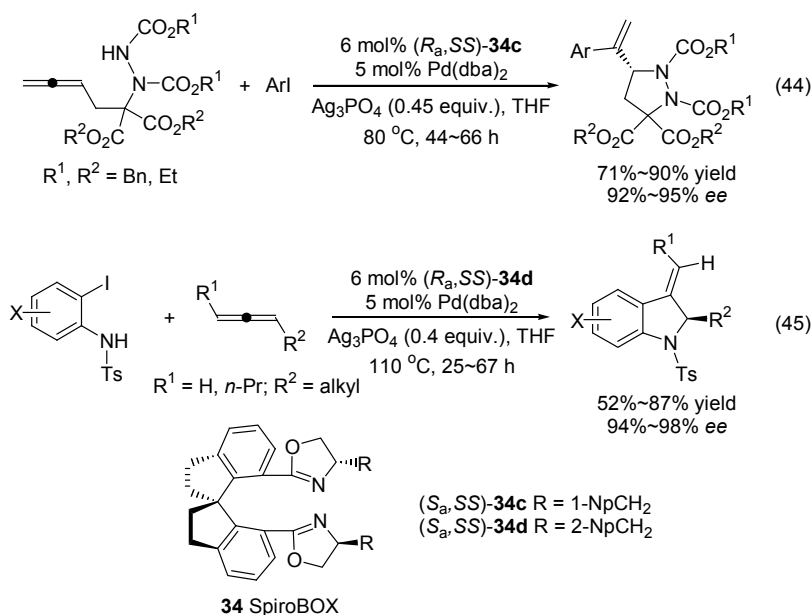


图 23 具有螺二氢茛苕骨架的手性螺环双噁唑啉配体及其应用(2)

Figure 23 Chiral spiro bisoxazoline ligands with a spirobiindane skeleton and their applications (2)

为提高重氮酸酯对硅烷的Si—H键不对称插入反应的选择性和效率, 周其林等<sup>[67]</sup>发展了手性螺二氢茛苕双亚胺配体SIDIM (**35**) (图24)。这类新型手性螺环双氮配体的铜催化剂在 $\alpha$ -芳基重氮酸酯对硅烷的Si—H键不对称插入反应中表现出很高的催化活性和对映选择性。如苯环上带有2,6-二氯取代基的SIDIM配体(*R*)-**35a**的铜催化剂对 $\alpha$ -芳基重氮酸酯和硅烷的不对称Si—H键插入反应给出了87%~95%的收率和90%~99% *ee*的对映选择性(图24, 式46)。

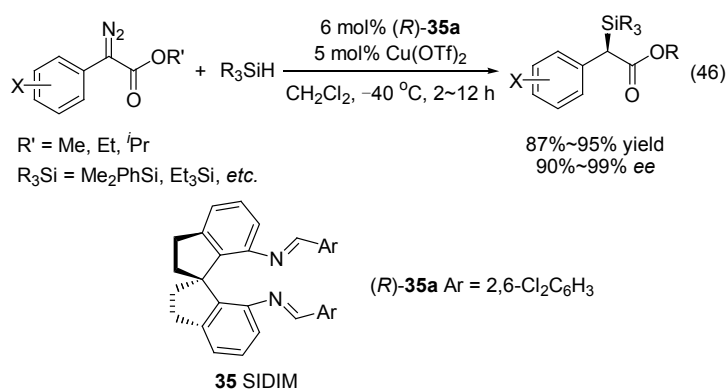


图 24 具有螺二氢茛苕骨架的手性螺环双亚胺配体及其应用

Figure 24 Chiral spiro diimine ligands with a spirobiindane skeleton and its application

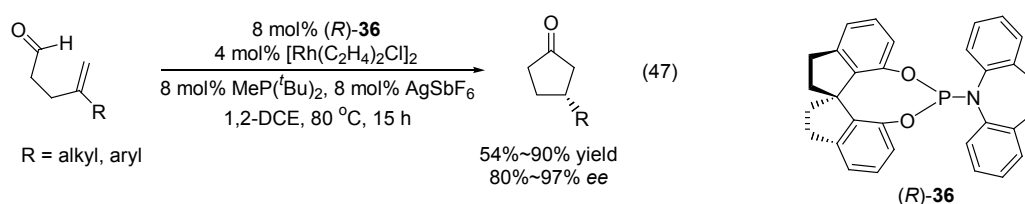


图 25 具有螺二氢茛苕骨架手性螺环膦烯配体及其应用

Figure 25 Chiral spiro phosphine-ene ligand with a spirobiindane skeleton and its application

### 2.3.6 具有螺二氢茛苕骨架的手性螺环磷烯配体

2011年, Carreira等<sup>[68]</sup>基于螺二氢茛苕骨架发展了手性螺环亚磷酰胺酯类型的磷烯配体**36**(图25)。该手性螺环磷烯配体在铑催化分子内4-烷基或芳基取代4-戊烯醛类底物的不对称氢酰化反应中, 以高达97% *ee*的对映选择性获得了光学活性的手性3-烷基或芳基取代环戊酮化合物(图25, 式47)。

## 2.4 螺壬二烯骨架手性螺环配体

2009年,丁奎岭等<sup>[17]</sup>在螺[4.4]壬烷骨架上引入双键使之成为螺[4.4]-1,6-壬二烯,设计合成了刚性强,且螺环骨架上只有一个轴手性的手性螺环磷-噁唑啉配体 SpinPHOX. 这是首例具有螺[4.4]-1,6-壬二烯骨架的手性螺环配体,并在铱催化亚胺、不饱和酮等底物的不对称催化氢化反应中给出很高的催化活性和对映选择性<sup>[17,69]</sup>. 如在*N*-芳基或烷基亚胺的不对称催化氢化反应中,催化剂 Ir-(*R<sub>a</sub>*,*S*)-**13a** 给出了高达 99% *ee* 的对映选择性<sup>[17]</sup> (图 26, 式 48). 该亚胺不对称催化氢化反应已被成功用于治疗抑郁症的药物舍曲林的不对称合成. 在  $\beta,\beta$ -双取代  $\alpha,\beta$ -不饱和 *N*-甲氧基-*N*-甲基酰胺的不对称催化氢化反应中,催化剂 Ir-(*R<sub>a</sub>*,*S*)-**13b** 也给出了高达 97% *ee* 的对映选择性<sup>[69b]</sup> (图 26, 式 49). 非常有趣的是,在  $\alpha,\alpha'$ -二-(2-羟基芳亚甲基)环酮的不对称催化氢化反应中,催化剂 Ir-(*R<sub>a</sub>*,*S*)-**13b** 选择性地氢化其中的双键,同时促进了氢化产物的缩酮化过程,从而以高达 99% *ee* 的对映选择性和 98:2 的非对映选择性得到了相应的手性芳香螺缩酮化合物,为手性螺缩酮化合物的不对称合成提供

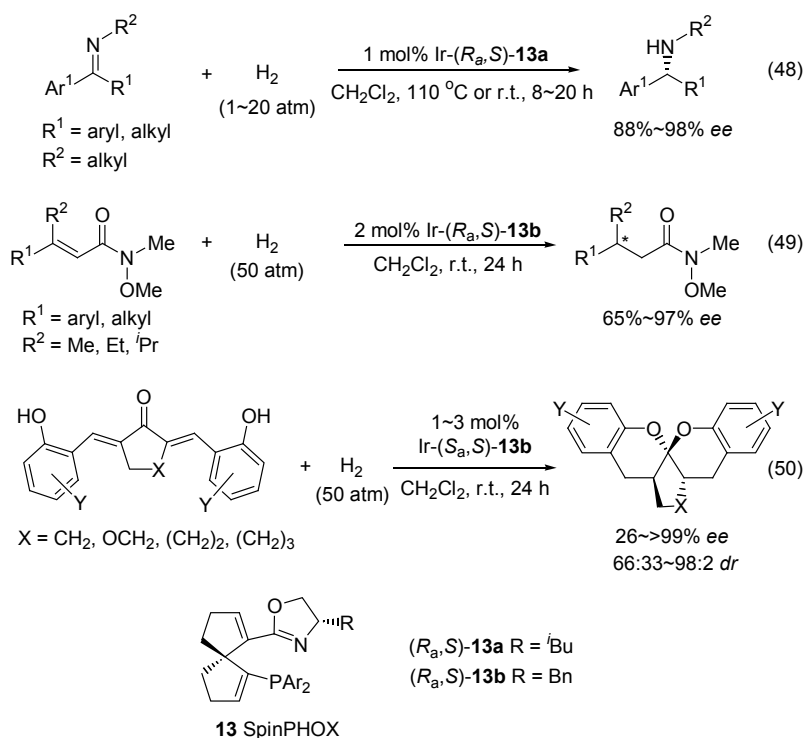


图 26 具有螺壬二烯骨架的手性螺磷-噁唑啉配体及其应用

Figure 26 Chiral spiro phosphine-oxazoline ligands with a spiroonadiene skeleton and their applications

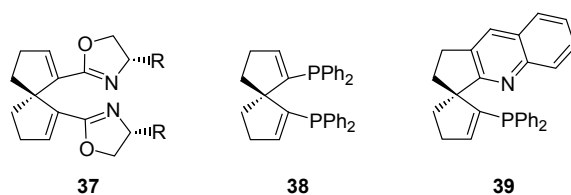


图 27 其它具有螺壬二烯骨架的手性螺环配体

Figure 27 Others chiral spiro ligands with a spiroonadiene skeleton

## 2.5 螺二色烷骨架的手性螺环配体

2003年, van Leeuwen等<sup>[74]</sup>报道了首例具有螺二色烷骨架的螺环双膦配体 SPANPhos (**40**) (图 28). 但由于制备这类螺环双膦配体的光学异构体非常困难, 影响了这类螺环骨架配体的发展及应用. 直到2012年, 他们才将该类手性螺环双膦配体应用到钯催化  $\alpha$ -氰基苯乙酸乙酯的不对称氟化反应中, 并给出了 93% *ee* 的对映选择性<sup>[75]</sup> (图 28, 式 51). 2012年, 丁奎岭等基于他们发展的  $\alpha, \alpha'$ -二-(2-羟基芳亚甲基)环酮的不对称催化氢化/缩酮化反应构筑手性 2,2'-螺二色烷结构, 并设计合成了具有螺二色烷骨架的手性螺环双膦配体 SKP (**41**)<sup>[76]</sup> (图 28). 该手性螺环双膦配体 SKP 的钯催化剂 Pd-(*R*<sub>a</sub>,*RR*)-**41b** 对 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 加成产物类型的烯丙基酯与芳胺的不对称烯丙基胺化反应具有很高的催化活性和对映选择性<sup>[76a,77]</sup>. 反应的收率达 67%~96%, 对映选择性达 91%~97% *ee*. 催化剂 Pd-(*R*<sub>a</sub>,*RR*)-**41b** 的化学选择性好, 活性也非常高, 转化数可达 4750 (图 28, 式 52). 该不对称烯丙基胺化反应已成功应用于降胆固醇新药依折麦布(ezetimibe)的不对称合成.

最近, 周剑等<sup>[78]</sup>采用手性螺二色烷双膦配体 SKP 的金催化剂 Au-(*S*<sub>a</sub>,*SS*)-**41a** 实现了 3-重氮吲哚酮与烯烃的不对称环丙烷化反应(图 28, 式 53). 反应给出了较高的收率(44%~86%)、很高的非对映选择性(*dr* > 20:1)和对映选择性 (最高达 94% *ee*). 反应的底物适应范

围也较广, 反式和顺式的 1,2-二取代烯烃都能给出很好的结果.

2008年, Freixa等<sup>[79]</sup>发展了具有螺二色烷骨架的手性螺环双胺配体 SPANamine (**42**) (图 29). 但该配体在钼催化苯乙醇氧化动力学拆分中效果不理想(<50% *ee*). Van Leeuwen等<sup>[80]</sup>随后将其用于镍催化  $\beta$ -酮酸酯的不对称氟化反应, 但仅得到中等对映选择性(63% *ee*).

2011年, 丁奎岭等<sup>[81]</sup>设计合成了具有螺二色烷骨架的手性螺环双噁唑啉配体 SPANbox(**43**) (图 29). 并且发现构型匹配的 SPANbox 配体(*R*<sub>a</sub>,*SS*)-**43a** 在锌催化环状  $\beta$ -酮酸酯  $\alpha$ -位的不对称羟基化反应中给出高达 99% *ee* 的对映选择性<sup>[81]</sup> (图 29, 式 54). 在铜或锌催化环状  $\beta$ -酮酸酯  $\alpha$ -位的不对称氯化反应中, 配体(*R*<sub>a</sub>,*SS*)-**43a** 也给出了高达 96% *ee* 的对映选择性<sup>[82]</sup> (图 29, 式 55). 值得提及的是, 采用铜和锌催化剂所得到的氯化产物  $\alpha$ -氯代  $\beta$ -酮酸酯旋光方向恰好相反. 也就是说, 采用同一构型的手性螺环双噁唑啉配体 SPANbox, 变化不同的金属可以得到相反构型的氯化产物. 这对于用天然氨基酸为手性源得到的手性双噁唑啉配体是非常重要的.

2011年, Van Leeuwen等<sup>[80]</sup>也发展了具有螺二色烷骨架的手性螺环双噁唑啉配体 SPANbox(**43**) (图 29). 但他们发现该手性螺环双噁唑啉配体的镍催化剂在环戊酮-2-羧酸叔丁酯的不对称氟化反应中没有手性诱导效果, 仅得到消旋产物.

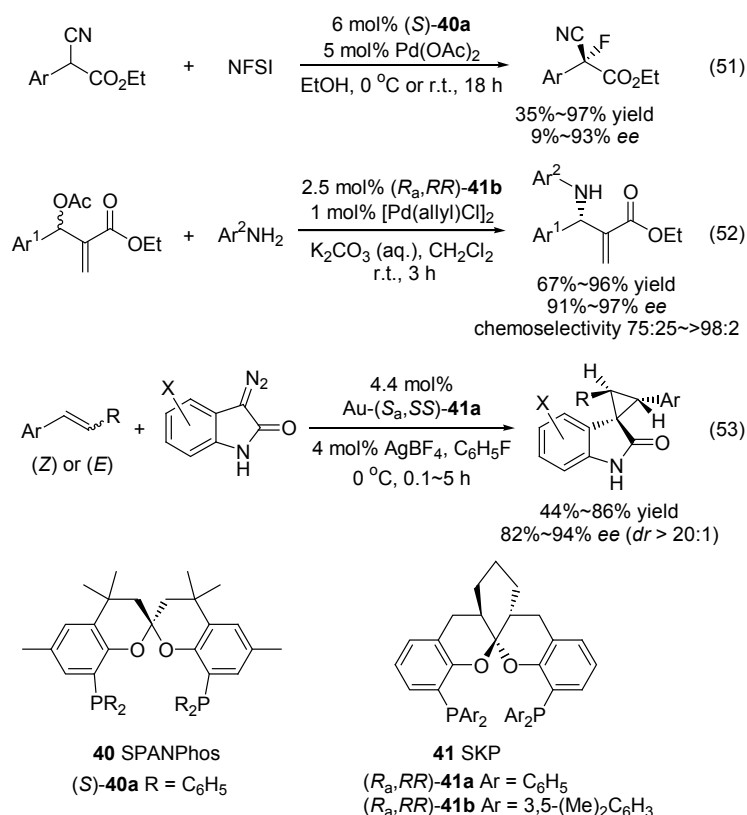


图 28 具有螺二色烷骨架的手性螺环双膦配体及其应用

Figure 28 Chiral spiro diphosphine ligands with a spirobichroman skeleton and their applications



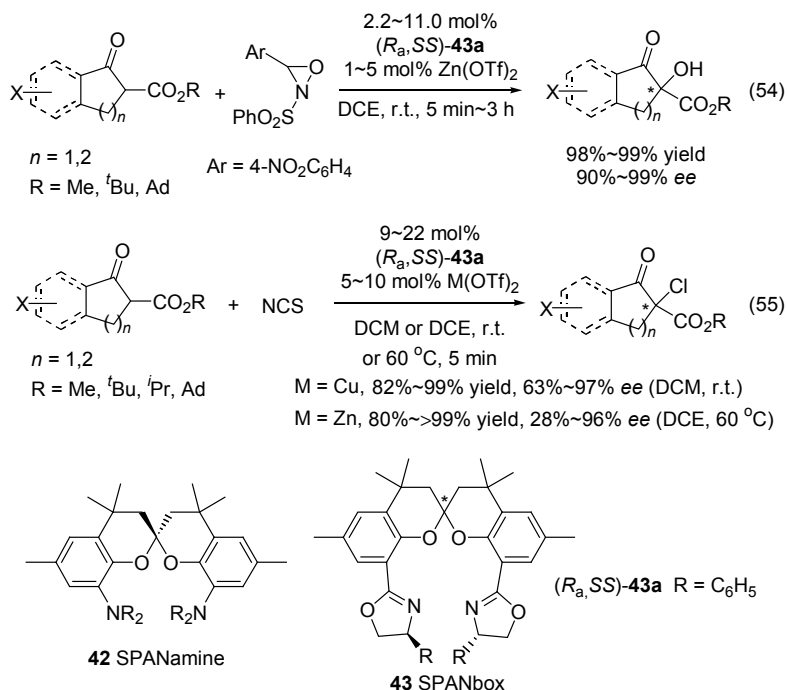


图 29 具有螺二色满骨架的手性螺环双氮配体及其应用

Figure 29 Chiral spiro binitrogen ligands with spirobichroman skeletons and their applications

## 2.6 其它螺环骨架的手性螺环配体

除了以上介绍的几类手性螺环配体外, 其它一些骨架类型的手性螺环配体也有研究. 如 2005 年, 张绪穆等<sup>[83]</sup>设计合成了具有螺二咕吨骨架的手性螺环单齿亚磷酸酯配体 **44** (图 30). 该手性螺环单磷配体在  $\alpha$ -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化反应中也表现出很高的对映选择性(99% *ee*). 随后, 他们对该手性螺环单磷配体的氨基部分进行了修饰, 合成了含手性胺的手性螺环单磷配体 **45**<sup>[84]</sup>. 这一配体在铜催化二乙基锌对环状烯酮的不对称共轭加成反应中给出高达 99% *ee* 的对映选择性.

为了评价螺环配体骨架中螺环的大小对催化剂的活性和手性诱导效果的影响, 周其林等设计合成了具有螺二四氢萘骨架的手性螺环单齿亚磷酸酯配体 **46** (图 30), 并在铈催化脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应中得到了高达 99.3% *ee* 的对映选择性<sup>[85]</sup>. 这表明螺环上增加一个碳原子的螺四氢萘骨架同样可以取得与螺二氢茚骨架相当的手性诱导效果.

2012 年, de Meijere 等<sup>[86]</sup>发展了具有螺[2.2]戊烷和二螺[2.0.2.1]庚烷骨架的手性螺环双膦配体如 **47** 和 **48** (图 31), 并将其应用于钼催化丙二酸甲酯对烯丙基醋酸酯的不对称烯丙基取代反应, 但只得到了中等程度的对映选择性 (78% *ee*).

2009 年, Shibatomi 等<sup>[87]</sup>设计合成了具有螺联萘骨架的手性螺环吡啶-噁唑啉配体 SPYMOX(**49**) (图 32). 该手性螺环配体在钼催化不对称烯丙基取代反应<sup>[87]</sup>和

铜催化  $\beta$ -酮酸酯的不对称卤化反应<sup>[88]</sup>等不对称催化反应中都给出了很高的对映选择性. 如手性螺环吡啶-噁唑啉配体(*R*)-**49a** 的铜催化剂在链状或环状  $\beta$ -酮酸酯的不对称氯化反应中给出了高达 98% *ee* 的对映选择性<sup>[88b]</sup> (图 32, 式 56).

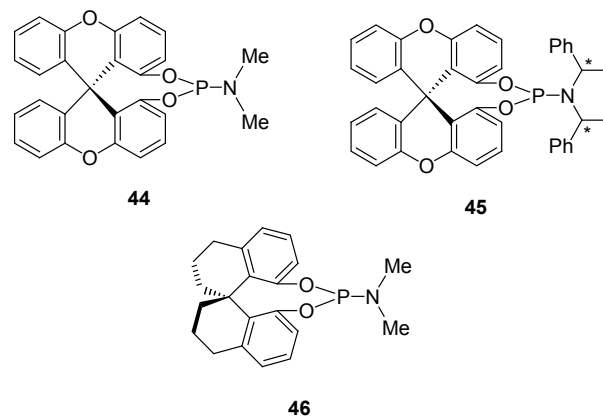


图 30 其它螺环骨架的手性螺环单磷配体

Figure 30 Chiral spiro monophosphorus ligands with other spiro skeletons

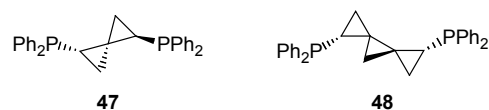


图 31 其它螺环骨架的手性螺环双膦配体

Figure 31 Chiral spiro diphosphine ligands with other spiro skeletons

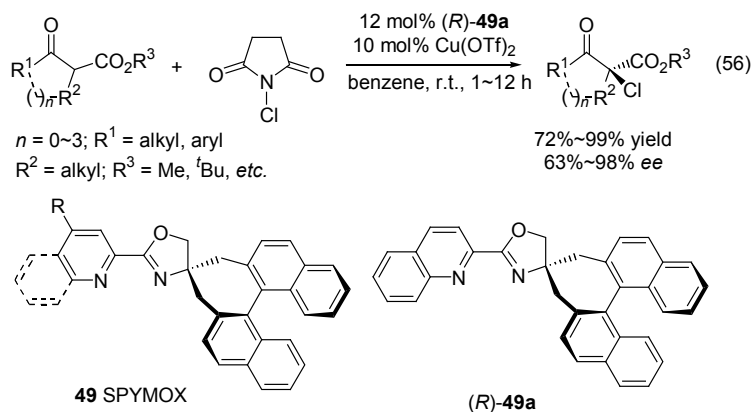


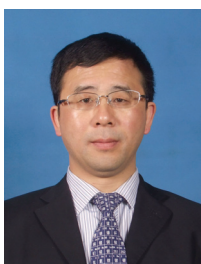
图 32 其它螺环骨架的手性螺环双氮配体及其应用

Figure 32 Chiral spiro dinitrogen ligands with other spiro skeletons and their applications

### 3 结论与展望

从 20 世纪 90 年代,特别是进入 21 世纪以来,手性螺环配体经历了从出现到快速发展的阶段,目前已经成为具有鲜明结构特色的手性配体类别.手性螺环配体包含有手性螺环单膦配体、双膦配体、膦氮配体、双氮配体等丰富的手性配体库.这些手性螺环配体及其催化剂不但在不对称催化氢化、不对称碳—碳键形成、碳—杂原子键形成等多种类型的不对称催化反应中均表现出优异的催化活性和对映选择性,而且使得许多原先难以控制对映选择性的不对称催化反应变得可能.手性螺环配体的兴起有力地推动了不对称合成化学的发展.今后,手性螺环配体的研究除了发展新型、高效、高选择性的配体和催化剂以外,将其应用于新的不对称反应的对映选择性控制、以及用于手性天然产物和药物的不对称合成将会成为新的研究热点.

#### 作者简介



谢建华,南开大学化学学院教授.1992年在四川师范学院化学系获得学士学位,1997年在南开大学元素有机化学研究所获得硕士学位.2003年在南开大学元素有机化学研究所获得博士学位,导师周其林教授,随后留校工作至今.2007年至2008年在美国马里兰大学 Doyle 教授课题组做博士后研究.2008年入选教育部“新世纪优秀人才支持计划”,2013年获得国家自然科学基金杰出青年基金资助.目前已发表学术论文 70 余篇,被他人引用 1900 余次.主要研究领域为不对称催化反应、手性药物及天然产物合成及应用.



周其林,南开大学化学学院教授.1982年毕业于兰州大学化学系,1987年在中科院上海有机化学研究所获得博士学位,导师黄耀曾研究员.1988年至1996年先后在华东理工大学、德国 Max-Planck 研究所、瑞士 Basel 大学和美国 Trinity 大学做博士后研究.1996年加入华东理工大学,任副教授、教授,1999年受聘教育部“长江学者”计划特聘教授,任南开大学元素有机化学研究所教授.2009年被增选为中国科学院院士,2010年当选中国化学会副理事长.主要研究领域为金属有机化学、有机合成方法学、不对称催化等.

#### References

- [1] (a) Lin, G.-Q.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **2001**. (b) Ed.: Ojima, I., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**. (c) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427 (谢建华, 周其林, *化学学报*, **2012**, *70*, 1427). (d) Liu, Y.; Wang, Z.; Ding, K.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1446 (刘夔, 王正, 丁奎岭, *化学学报*, **2012**, *70*, 1446). (e) Zheng, K.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1758 (郑柯, 林丽丽, 冯小明, *化学学报*, **2012**, *70*, 1758).
- [2] (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1445. (b) Horner, L.; Siegel, H.; Büthe, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
- [3] (a) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029. (b) Ed.: Zhou, Q.-L., *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**.
- [4] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10.
- [5] (a) Dang, T. P.; Kagan, H. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 481. (b) Dang, T. P.; Kagan, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
- [6] Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- [7] Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- [8] Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- [9] (a) Zhu, S. F.; Zhou, Q.-L. In *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Ed.: Zhou, Q.-L., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**, pp. 137~170. (b) Zhou, Q.-L.; Xie, J.-H. *Top. Organomet.*

- Chem.* **2011**, *36*, 1. (c) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem.-Asian J.* **2009**, *4*, 32. (d) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581. (e) Zhang, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 355. (张占辉, 有机化学, **2005**, *25*, 355.)
- [10] Srivastava, N.; Mital, A.; Kumar, A. *Chem. Commun.* **1992**, 493.
- [11] Chan, A. S. C.; Hu, W.-H.; Pai, C.-C.; Lau, C.-P.; Jiang, Y.-Z.; Mi, A.-Q.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R.-L.; Deng, J.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570.
- [12] (a) Arai, M. A.; Arai, T.; Sasai, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1795. (b) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2907.
- [13] Birman, V. B.; Rheingold, A. L.; Lam, K.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *1*, 1975.
- [14] (a) Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348. (b) Fu, Y.; Xie, J.-H.; Hu, A.-G.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2002**, 480.
- [15] Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Fan, B.-M.; Duan, H.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404.
- [16] Zhu, G.; Cao, P.; Jiang, Q.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1799.
- [17] Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345.
- [18] (a) Jiang, Y.; Xue, S.; Li, Z.; Deng, J.; Mi, A.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3185. (b) Jiang, Y.; Xue, S.; Yu, K.; Li, Z.; Deng, J.; Mi, A.; Chan, A. S. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 159.
- [19] Lin, C.-W.; Lin, C.-C.; Lam, L. F.-L.; Au-Yeung, T. T.-L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7379.
- [20] Guo, Z.-Q.; Guan, X.-Y.; Chen, Z.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 468.
- [21] Takizawa, S.; Honda, Y.; Arai, M. A.; Kato, T.; Sasai, H. *Heterocycles* **2003**, *60*, 2551.
- [22] Kato, T.; Marubayashi, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3693.
- [23] Bajracharya, G. B.; Arai, M. A.; Koranne, P. S.; Suzuki, T.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*, 285.
- [24] Tsujihara, T.; Takenaka, K.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3452.
- [25] Lait, S. M.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 155.
- [26] Benoit, W. L.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 69.
- [27] (a) Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Liu, B.; Xing, L.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3219. (b) Fu, Y.; Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Xing, L.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8157. (c) Fu, Y.; Guo, X.-X.; Zhu, S.-F.; Hu, A.-G.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4648.
- [28] (a) Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366. (b) Yan, P.-C.; Xie, J.-H.; Hou, G.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3176.
- [29] Shi, W.-J.; Zhang, Q.; Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Hou, G.-H.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2780.
- [30] (a) Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Duan, H.-F.; Zhou, C.-Y.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2248. (b) Yang, Y.; Zhu, S.-F.; Zhou, C.-Y.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14052.
- [31] Mai, D. N.; Wolfe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12157.
- [32] (a) Hopkins, B. A.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9886. (b) Babij, N. R.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9247. (c) Babij, N. R.; Rosen, B. R.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2932.
- [33] González, A. Z.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Goddard, W. A.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5500.
- [34] Suárez-Pantiga, S.; Hernández-Díaz, C.; Rubio, E.; González, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11552.
- [35] Coulter, M. M.; Kou, K. G. M.; Galligan, B.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16330.
- [36] Shi, W.-J.; Wang, L.-X.; Fu, Y.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3867.
- [37] (a) Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Shi, W.-J.; Zhang, Q.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1479. (b) Duan, H.-F.; Jia, Y.-X.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2567. (c) Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Qiao, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4351.
- [38] Zhu, S.-F.; Qiao, X.-C.; Zhang, Y.-Z.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1135.
- [39] Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11774.
- [40] Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Wang, L.-X.; Liu, B.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333.
- [41] Zhang, W.; Zhu, S.-F.; Qiao, X.-C.; Zhou, Q.-L. *Chem.-Asian J.* **2008**, *3*, 2105.
- [42] Zhou, C.-Y.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10955.
- [43] Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2225.
- [44] Lundgren, R. J.; Wilsily, A.; Marion, N.; Ma, C.; Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2525.
- [45] Xie, J.-H.; Duan, H.-F.; Fan, B.-M.; Cheng, X.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *346*, 625.
- [46] Fan, B.-M.; Xie, J.-H.; Li, S.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1275.
- [47] (a) Zhou, Z.-T.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 363. (b) Xie, J.-H.; Zhou, Z.-T.; Kong, W.-L.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1868.
- [48] (a) Xie, J.-H.; Liu, S.; Huo, X.-H.; Cheng, X.; Duan, H.-F.; Fan, B.-M.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2967. (b) Liu, S.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7506. (c) Liu, S.; Xie, J.-H.; Li, W.; Kong, W.-L.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4994. (d) Xie, J.-H.; Liu, S.; Kong, W.-L.; Bai, W.-J.; Wang, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4222. (e) Bai, W.-J.; Xie, J.-H.; Li, Y.-L.; Liu, S.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 81. (f) Cheng, L.-J.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1105. (g) Chen, J.-Q.; Xie, J.-H.; Bao, D.-H.; Liu, S.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2714. (h) Cheng, L.-J.; Xie, J.-H.; Chen, Y.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 764. (i) Li, G.; Xie, J.-H.; Hou, J.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1597. (j) Liu, C.; Xie, J.-H.; Li, Y.-L.; Chen, J.-Q.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 593.
- [49] (a) Cheng, X.; Zhang, Q.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1118. (b) Cheng, X.; Xie, J.-H.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1271.
- [50] Tang, W.-J.; Zhu, S.-F.; Xu, L.-J.; Zhou, Q.-L.; Fan, Q.-H.; Zhou, H.-F.; Lam, K.; Chan, A. S. C. *Chem. Commun.* **2007**, 613.
- [51] (a) Schneider, P.; Koch, G.; Pretot, R.; Wang, G.; Bohnen, M.; Kruger, C.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887. (b) Lightfoot, A.; Schneider, P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897. (c) Kainz, S.; Brinkmann, A.; Leitner, W.; Pfaltz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6421.
- [52] Zhu, S.-F.; Xie, J.-B.; Zhang, Y.-Z.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12886.
- [53] (a) Li, S.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Song, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584. (b) Li, S.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Song, S.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172. (c) Song, S.; Zhu, S.-F.; Pu, L.-Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6072.
- [54] (a) Song, S.; Zhu, S.-F.; Yang, S.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2708. (b) Song, S.; Zhu, S.-F.; Yu, Y.-B.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1556.
- [55] (a) Xie, J.-B.; Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Kong, W.-L.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4538. (b) Xie, J.-B.; Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Zhang, Q.-Q.; Zhou, Q.-L. *Chem.-Asian J.* **2011**, *6*, 899. (c) Zhu, S.-F.; Yu, Y.-B.; Li, S.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8872.
- [56] (a) Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329. (b) Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Yang, X.-H.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 201. (c) Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 190.
- [57] Yan, P.-C.; Zhu, G.-L.; Xie, J.-H.; Zhang, X.-D.; Zhou, Q.-L.; Li, Y.-Q.; Shen, W.-H.; Che, D.-Q. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 307.
- [58] Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Liu, W.-P.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7833.
- [59] Arai, N.; Ohkuma, T. *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 284.
- [60] Liu, B.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 634.
- [61] Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1365.
- [62] (a) Liu, B.; Zhu, S.-F.; Zhang, W.; Chen, C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5834. (b) Zhu, S.-F.; Xu, B.; Wang, G.-P.;

- Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 436.
- [63] Zhu, S.-F.; Cai, Y.; Mao, H.-X.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 546.
- [64] Xie, X.-L.; Zhu, S.-F.; Guo, J.-X.; Cai, Y.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2978.
- [65] Su, W.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2009**, 6198.
- [66] Shu, W.; Yu, Q.; Ma, S. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2807.
- [67] Zhang, Y.-Z.; Zhu, S.-F.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8496.
- [68] Hoffman, T. J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10670.
- [69] (a) Zhang, Y.; Han, Z.; Li, F.; Ding, K.; Zhang, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 156. (b) Shang, J.; Han, Z.; Li, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5172. (c) Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 936.
- [70] Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Chin. Sci. Bull.* **2010**, *55*, 2840.
- [71] Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Scientia Sinica Chimica* **2010**, *40*, 950. (韩召斌, 王正, 张绪穆, 丁奎岭, 中国科学·化学, **2010**, *40*, 950.)
- [72] Shimizu, H.; Igarashi, D.; Kuriyama, W.; Yusa, Y.; Sayo, N.; Saito, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1655.
- [73] Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1529.
- [74] (a) Freixa, Z.; Beentjes, M. S.; Batema, G. D.; Dieleman, C. B.; van Strijdonck, G. P. F.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; Fraanje, J.; Goubitz, K.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1284. (b) Freixa, Z.; Kamer, P. C. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4384.
- [75] Jacquet, O.; Clément, N. D.; Blanco, C.; Belmonte, M. M.; Benet-Buchholz, J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4844.
- [76] (a) Wang, X.; Meng, F.; Wang, Y.; Han, Z.; Chen, Y.-J.; Liu, L.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9276. (b) Wang, X.; Guo, P.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2900.
- [77] Wang, X.; Guo, P.; Han, Z.; Wang, X.; Wang, Z.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 405.
- [78] Cao, Z.-Y.; Wang, X.; Tan, C.; Zhao, X.-L.; Zhou, J.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8197.
- [79] Sala, X.; Suárez, E. J. G.; Freixa, Z.; Benet-Buchholz, J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 6197.
- [80] Jacquet, O.; Clément, N. D.; Freixa, Z.; Ruiz, A.; Claver, C.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1490.
- [81] Li, J.; Chen, G.; Wang, Z.; Zhang, R.; Zhang, X.; Ding, K. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1141.
- [82] Li, J.; Pan, W.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1980.
- [83] Wu, S.-L.; Zhang, W.-C.; Zhang, Z.-G.; Zhang, X.-M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3565.
- [84] Zhang, W.; Wang, C.-J.; Gao, W.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6087.
- [85] Hou, X.-H.; Xie, J.-H.; Wang, Q.-S.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2477.
- [86] Khlebnikov, A. F.; Kozhushkov, S. I.; Yufit, D. S.; Schill, H.; Reggelin, M.; Spohr, V.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1530.
- [87] Shibatomi, K.; Muto, T.; Sumikawa, Y.; Narayama, A.; Iwasa, S. *Synlett* **2009**, 241.
- [88] (a) Shibatomi, K.; Narayama, A.; Soga, Y.; Muto, T.; Iwasa, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2944. (b) Shibatomi, K.; Soga, Y.; Narayama, A.; Fujisawa, I.; Iwasa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9836. (c) Narayama, A.; Shibatomi, K.; Soga, Y.; Muto, T.; Iwasa, S. *Synlett* **2013**, 375.

(Cheng, B.)