催化不对称光诱导自由基反应

王德红 张龙 罗三中*

(中国科学院化学研究所 分子识别与功能院重点实验室 北京 100190; 中国科学院大学 北京 100049)

摘要 自由基反应的立体选择性调控一直是不对称催化领域的挑战性难题。近年来,光化学过程特别是可见光化学过程在有机合成中越来越受到研究人员的重视,光诱导自由基化学也再次进入人们的视野。相对传统的自由基化学,光诱导自由基化学反应条件温和,易于调控,为实现高效催化不对称自由基反应带来了新的契机,展示了蓬勃的发展潜力。本文根据光诱导产生自由基种类的不同,简要介绍最近该方向的研究进展。

关键词 光诱导; 自由基反应; 不对称催化; 协同催化

Photo-induced Catalytic Asymmetric Free Radical Reactions

Wang, Dehong Zhang, Long Luo, Sanzhong*

(Key Laboratory of Molecular Recognition and Functions, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190; University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Abstract Enantioselective control of free radical reactions has eluded organic chemists for decades. Echoed with the renaissance of photo-induced processes, or so called photocatalysis or photoredox catalysis in organic synthesis, photo-induced organic radical chemistry has regained its prominence in developing catalytic asymmetric radical reaction. The generally mild conditions inherited with photochemistry, particularly visible light photo-processes, have allowed for controllable generation of free radicals as well as the subsequent bond formations. The past five years have witnessed dramatic advances in exploring photo-induced catalytic asymmetric free radical reactions, and enormous potentials along this line are envisaged. This perspective gives a brief summary on the important advances in this field. Accordingly, the major advances are classified based on different radical species including α -amino/oxyl radicals, radicals generated from enones and its analogues, benzyl radicals, α -carbonyl radicals, polyhalogenated alkyl radicals and nitrogen radicals. Brief discussion of mechanism is presented whenever relevant.

Keywords photoredox catalysis; free radical reaction; asymmetric catalysis; synergistic catalysis

1 引言

有机自由基在传统上一直被视为高活性的中间体,可控性差,很难选择性地参与到反应中。有别于传统的离子型中间体,中性的自由基难于通过外因(比如介质、添加剂、催化剂等)调控其活性和反应的选择性^[1]。近年来,越来越多的报道表明,通过合理设计反应体系,自由基反应不仅能实现很好的化学选择性,也能实现良好的立体选择性控制^[2],甚至可以实现催化不对称自由基反应,取得优异的对映选择性调控。这些例子中,大多数的手性控制都是通过 Lewis 酸加手性配体实现的。尽管可以实现很高的对映选择性,但这类反应体系常用到一些有毒或者昂贵的试剂,比如用 BEt_3/O_2 引发自由基、锡烷做氢原子给体、当量的化学氧化剂等^[2,3]。近几年来,光催化领域蓬勃发展,光催化反应以其温和的反应条件,广泛的底物适应性越来越受到化学家们的青睐^[4]。通过光诱导的方式产生自由基,不仅避免了一些有毒和

昂贵试剂的使用,还极大的拓宽了自由基前体的种类,而且反应条件温和,可适用多样的手性控制模式。近五年来,光促进的不对称催化自由基反应取得了显著进展,成为不对称催化和自由基化学领域内研究热点,显示出前所未有的蓬勃生机。在这些反应中,自由基的产生主要依赖于两种方式: (1) 直接攫取氢原子,即 HAT 过程; (2) 单电子转移,即 SET 过程(Scheme 1)。依据底物类型的不同,自由基产生的光诱导方式、具体机制乃至立体选择性调控的模式都会有较大的差异。因此,本文将重点按底物类型对光诱导的不对称自由基反应进行分类简要介绍。

2 氮或氧 α -位自由基参与的不对称加成反应

氮 α -位自由基的形成主要依赖于两类底物: (1) 氮 α 位取代的苯胺 **1**; (2) 烷基或芳基取代苯胺 **4**。通过对胺的单电子氧化得到阳离子自由基,再离去质子或硅

* E-mail: luosz@iccas.ac.cn; Tel.: 0086-010-62554446

Received August 16, 2016; published September 13, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21572232, 21390400).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21572232, 21390400)资助。

I: Hydrogen Atom Transfer (HAT)

II: Single Electron Transfer (SET)

图式 1 光诱导产生自由基的主要方式

Scheme 1 Photogeneration of radicals

正离子, 就得到了氮 α 自由基 **3**。由于 C—Si 键与 C—H 键相比强度较弱, 因此 α -位硅取代苯胺较易于形成自由基, 因此邻位硅取代可视为一类有效的自由基产生策略。目前, 有关氮邻位自由基不对称催化的报道主要局限在 N 原子上至少要有个芳环取代基, 通过脱羧产生氮 α 自由基的不对称报道也仅有一例^[11] (Scheme 2)。

采用氮 α 位 TMS 取代的苯胺 **7** 作为自由基来源, Yoon 等^[5]运用可见光诱导和 Lewis 酸催化结合的策略, 以非常优异的结果实现了氮 α -位自由基对 α,β -不饱和酮的不对称 1,4-加成反应, 但是该反应不适用于 N 上的取代基都是烷基的底物 (Scheme 3)。光激发产生激发态的

图式 2 两类产生氮 α 位自由基的底物Scheme 2 Two main precursors of α -amino radicals 图式 3 光催化和路易斯酸催化协同的 α 氨基自由基对 α,β -不饱和酮分子间的不对称 1,4-加成Scheme 3 Intermolecular asymmetric 1,4-addition of α -amino radicals to α,β -unsaturated ketones via the combination of photocatalysis and Lewis acid catalysis

$[\text{Ru}^{\text{II}}]^*$ 单电子氧化苯胺 **6** 产生阳离子自由基 **9**, 该自由基进一步失去 TMS^+ 得到氮 α -自由基 **10**。作者在筛选反应条件时发现 Cl^- 能在一定程度上提高反应的对映选择性。作者进一步通过控制实验表明 Cl^- 对自由基的产生过程没有明显的影响, 而是促进 Lewis 酸的催化循环。该体系中, 光反应途径和 Lewis 酸控制的途径是相对独立的。

2016 年 Bach 等^[6]报道了不对称氢键促进的自由基加成反应。利用手性内酰胺结构单元作为氢键模板, 活化底物并诱导产生手性。虽然该反应产率较高, 但是由于产物 C3 位存在热力学控制的差向异构化, 产物的非对映选择性一直保持在 60/40 左右; 当直接对反应体系研究时, 检测到了有被硅基化的底物 **13**, 作者认为正是由于底物 **11** 上 N 的 H 被 Si 取代, 导致底物与模板的氢键作用减弱, 进而对手性控制产生不利影响 (Scheme 4)。

2005 年 Bach 等^[7]设计了一种同时具有内酰胺结构单元和二苯甲酮结构单元的手性催化剂 **c**, 通过催化剂与底物 **14** 之间的氢键作用控制产生手性, 而二苯甲酮部分则在光诱导下通过 HAT 过程产生氮 α 自由基, 进而发生自由基加成反应, 得到产物 **15** (Scheme 5)。

图式 4 氮 α 位自由基分子间对吲哚酮类化合物的不对称 1,4-加成Scheme 4 Intermolecular asymmetric 1,4-addition of α -amino radicals to indolin-2-ones 图式 5 氮 α 位自由基分子内的不对称 1,4-加成Scheme 5 Intramolecular asymmetric 1,4-addition of α -amino radicals

Fagnoni 和 Melchiorre 等^[8]在 2016 年报道了首例亚胺催化的不对称自由基 1,4-加成反应. 该反应可同时适用于 N 和 O 邻位自由基, 取得了优异的立体选择性(图式 6). 其中, O 邻位自由基可通过杂多酸类光敏剂 TBADT ($(n\text{-Bu}_4\text{N})_4[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]$)促进 HAT 过程产生. 该反

应成功的关键在于设计了合成具有咪唑单元的新型手性伯胺催化剂. 大体积咪唑单元的引入, 一方面提供了大的位阻单元, 有效促进了高对映选择性调控; 另一方面还可以作为氧化还原单元, 促进电子流动, 从而提升反应效率, 减少了副反应的发生(Scheme 6).

图式 6 光诱导伯胺催化 4-取代环状 α,β -不饱和酮的分子间不对称 1,4-加成反应Scheme 6 Intermolecular asymmetric 1,4-addition of radicals of N/O- α position to cyclic enones via dual photoredox organocatalytic strategy

作为一种电中性的自由基,氮 α -位自由基除了能发生自由基 1,4-加成外,还能通过自由基-自由基偶联构建 C—C 键. Ooi 小组^[9]利用其课题组发展的手性季磷催化剂 **cat e** 实现了芳氨基邻位自由基对缺电子醛亚胺的不对称加成反应,实现了优秀的对映选择性控制. 作者推测了手性离子对的立体调控机制,其中 Ir(II)还原亚胺成负离子自由基,与手性季磷阳离子构成手性离子对,从而调控随后的自由基-自由基偶联反应. 但现有的实验不能排除氮 α -位自由基对中性亚胺的直接加成路径,其中催化剂 **cat e** 可通过氢键作用调控立体选择性(Scheme 7).

图式 7 光诱导氮 α -位自由基参与的不对称自由基-自由基偶联反应

Scheme 7 Photo-induced asymmetric radical-radical coupling between α -amino radicals

图式 8 光诱导氮 α -位自由基和羰基参与的不对称自由基-自由基偶联反应

Scheme 8 Asymmetric radical-radical coupling between α -amino radicals and ketyl radicals

Meggers 课题组^[10a]采用该组所发展的手性 Ir 中心络合物 **cat f**, 通过类似的自由基-自由基偶联策略, 以非常优秀的结果得到了 1,2-氨基醇类化合物 **26**. 在该体系中, 手性 Ir 中心络合物 **cat f** 作为手性 Lewis 酸与底物络合. 活化底物的同时, 新形成的络合物 **27** 是真正的活性光敏剂, 光激发后单电子氧化底物得到两个自由基物种 **28** 和 **29**. 随后质子迁移和自由基-自由基偶联得到产物 **26** (Scheme 8). 当采用氮 α -位 TMS 取代的苯胺时, 底物中的三氟甲基换为苯基, 也能成功实现自由基-自由基偶联反应^[10b].

第三种产生氮 α 位自由基的方式是通过 α 氨基酸的氧化脱羧实现的^[11]. *N*-Boc 保护的 α -氨基酸 **32** 在 Ir 中心的光敏剂的作用下脱去 CO_2 , 得到的氮 α 位自由基与 4-溴代苯腈 **33** 对 Ni 氧化加成得到的络合物结合, 形成三价 Ni 物种, 由于手性配体 ligand **g** 的存在, 经过还原消除后, 就得到手性氮 α -芳基化产物 **34** (Scheme 9).

除了通过直接攫取氧 α 位氢原子产生氧 α 位自由基

的方法外, Knowles 小组^[12]发展了通过还原芳基酮类化合物产生 α -氧自由基的方法. $\text{Ir}^{\text{II}}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})$ 还原被手性磷酸活化的酮羰基, 通过质子耦合电子转移(PCET)过程生成自由基, 然后发生自由基加成形成 C—C 键. 机理研究表明, 手性控制来源于手性磷酸与形成的 α -氧自由基之间较强的氢键作用(Scheme 10).

图式 9 光催化和 Ni 催化协同的 α 氨基酸的脱羧不对称芳基化

Scheme 9 Enantioselective decarboxylative arylation of α -amino acids via the merger of photoredox and nickel catalysis

图式 10 通过 PCET 过程实现的光催化不对称反应

Scheme 10 Enantioselective photoredox catalysis enabled by proton-coupled electron transfer (PCET)

3 烯酮及其类似物形成的烷基自由基参与的不对称加成反应

2014 年 Yoon 小组^[13a]利用手性 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ 路易斯酸活化苯基丙烯酮, 实现了高选择性不对称 [2+2] 反应. 在该反应中, 苯基烯酮 **37** 被 Ru^{I} 还原产生自由基, 与丁烯酮 **38** 发生分步的自由基加成环合反应, 生成手性环丁烷化合物 **39**. 利用同样的策略^[13b], 该小组用苯基环丙基酮 **41** 作为自由基前体, 与芳香烯炔 **42** 发生 [3+2] 反应, 以非常好的结果得到了五元环的产物 **43**. 但该反应不适用于脂肪烯炔以及多取代烯炔. 研究证实, 路易斯酸络合物[如 $\text{Gd}(\text{OTf})_3$]能极大促进烯酮或者苯基环丙基酮的还原淬灭, 生成自由基 **40** 或 **44**. 若无路易斯酸存在, 如图所示的苯基环丙基酮并不能被光催化剂单电子还原. 自由基 **44** 发生开环得到的自由基 **45** 再与另一组分烯炔底物发生环加成反应(Scheme 11).

4 苄基自由基参与的不对称反应

2010 年, MacMillan 小组^[14]以 2,4-二硝基苄溴为自由基前体, 实现了可见光激发的不对称苄基化反应. 可见光激发 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 进行氧化淬灭后, 产生亲电苄基自由

基, 经烯胺催化生成高对映选择性的苄基化产物 **48**. Meggers 等^[15]则使用手性 Ir 中心复合物催化剂 **f'** (cat **f** 的对映体)同时作为手性 Lewis 酸和光敏剂, 通过烯醇的机制以非常优异的结果得到苄基化的产物 **50**. Melchiorre 小组^[16]也报道了一系列成功的不对称苄基化反应. 作者研究证实了一类独特的电子给体-受体(EDA)光活化机制. 氨基催化剂与醛或酮形成的烯胺中间体会与苄溴形成 EDA 复合物 **55**. 该复合物在溶液中是有颜色的, 能被可见光激发, 然后发生单电子转移, 形成的苄基自由基再与烯胺阳离子自由基结合得到产物(Scheme 12).

苄基氟硼酸盐也可以作为苄基自由基前体参与到光反应中. Meggers 等^[17]就用苄基氟硼酸盐做为苄基自由基来源, 以较高的产率和对映选择性成功实现了 α,β -不饱和酮的不对称 1,4-加成反应. 该反应底物范围很广, 其它类型的氟硼酸盐, 比如带拉电子基团或给电子基团、二级和三级烷基氟硼酸盐都能很好地反应. 同时该反应中 Lewis 酸的负载量只有 4 mol%, 要实现高的对映选择性必然要求催化途径的反应速率远大于非催化的背景反应. 控制实验表明, 手性 Lewis 酸 cat **n** 确实对反应有着显著的加速效应, 与空白反应相比能够加速 3×10^4 倍左右(Scheme 13).

图式 11 光催化不对称自由基环加成反应

Scheme 11 Enantioselective photocatalytic radical cycloadditions

图式 12 光催化苄基自由基对羰基 α 位的不对称苄基化Scheme 12 Enantioselective α -benzylation of carbonyls via benzyl radicals 图式 13 烷基氟硼酸盐作为苄基自由基前体参与的对 α,β -不饱和酮的不对称 1,4-加成反应Scheme 13 Asymmetric 1,4-addition of organotrifluoroborates as precursors for benzyl radicals to α,β -unsaturated ketones

5 羰基 α -位烷基自由基参与的不对称反应

羰基 α 位自由基的产生可通过 α 卤代羰基化合物的单电子还原得到. 该类自由基目前已成功参与到不对称烯胺催化的烷基化反应中, 并实现了优秀的对映选择性调控. 从机理角度分析, 主要有三种通过光诱导的方式产生羰基 α 位自由基并发生后续成键反应的途径. 其中一条途径是光氧化还原过程^[18], 以 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 作为光敏剂, 被光激发后与溴代苯乙酮 **59** 发生氧化淬灭, 产生羰基 α -位自由基, 该自由基与烯胺加成, 并进一步转化为产物, 此类途径与苄基自由基产生类似. 第二种途径

即为前述的 EDA 模式. 溴代苯乙酮 **59** 与烯胺中间体形成电子给体-受体复合物(EDA complex)^[16], 光激发后发生电子转移进而得到产物, 此途径不需要外加光敏剂. 第三种途径中, 体系中原位形成的烯胺可以直接被光激发, 激发态的烯胺作为电子给体还原溴代丙二酸酯 **65**, 产生羰基 α 位自由基, 与烯胺加成启动自由基链式反应^[19]. 在该类机制中, 激发态的烯胺作为引发剂和牺牲剂, 并不参与到后续自由基链增长反应中(Scheme 14), 该类反应目前只在溴代丙二酸酯类底物中得到证实, 其适用性有待进一步研究.

图式 14 光诱导产生羰基 α 位自由基的三种主要途径Scheme 14 Three main methods of generation of α -carbonyl radicals via photo-induction

值得一提的是,在大多数上述不对称烯胺自由基烷基化反应中,手性控制来源于烯胺中间体的空间效应.2014年罗等^[18b]研究发现,质子化的叔胺基团可以作为氢键给体,通过氢键作用导向羰基 α 位自由基对烯胺加成的面选择性.这为控制自由基的选择性进攻提供了一条行之有效的途径.

Fu等^[20]在2016年报道了一例新颖的羰基 α 位自由基参与的不对称反应.在该反应中,羰基 α 位全取代的氯代酰胺**67**作为自由基前体,咪唑作为主要的胺化试剂,能以非常高的产率和 ee 值得到羰基 α 位胺化的产物.作者提出并由控制实验证实Cu与配体和咪唑形成的络合物**70**可能既作为光敏剂参与光氧化还原,产生自由基**71**,又能作为成键反应的反应中心,控制产物的手性(Scheme 15).

图式 15 光诱导羰基 α 位的不对称胺化

Scheme 15 Enantioselective α -amination of carbonyls via α -carbonyl radicals

图式 16 光催化羰基 α 位的不对称三氟甲基化

Scheme 16 Enantioselective α -trifluoromethylation of aldehydes via photocatalysis

图式 17 光催化羰基 α 位的不对称三氯甲基化

Scheme 17 Enantioselective trichloromethylation of α -carbonyls

6 多卤代烷烃自由基前体参与的不对称反应

带有多个卤原子的甲烷由于其缺电子性,能通过光诱导的方式,在较温和的条件下产生具有亲电性质的甲基自由基.以 CF_3I 作为三氟甲基化试剂^[21],在光催化剂 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})\text{PF}_6$ 的作用下,产生的亲电性三氟甲基自由基能被烯胺捕获,得到羰基 α 位三氟甲基化的产物(Scheme 16).Meggers小组^[22]则以 BrCCl_3 作为自由基前体,得到了几乎光学纯的三氯甲基化的产物**75**.在这个反应中,催化剂**f'**一方面作为Lewis酸与底物**74**络合活化底物并控制手性,另一方面,复合物**76**作为光敏剂,参与到光催化循环中,诱导产生三氯甲基自由基(Scheme 17).

2015年, Melchiorre等^[23]将EDA活化模式引入不对称相转移催化反应体系中, 以多氟代碘代烷烃为自由基前体, 以较高的产率和对映选择性得到了多氟烷基化的产物 **79**, 但该反应条件仅适用于苯并五元环酮酯. 在该反应中, 酮酯 **77** 与相转移催化剂 **s** 在碱的作用下形成手性烯醇离子对, 由于其富电子特性, 可与缺电子的多氟代碘代烷烃形成 EDA 复合物, 在可见光的激发下发生电子转移, 产生多氟烷基自由基, 参与到后续的反应过程中(Scheme 18).

7 氮自由基参与的不对称反应

氮自由基作为亲电自由基, 能同另一富电子组分反

应, 得到胺化的产物. 烯胺和烯醇常常作为富电子物种参与反应中. MacMillan 小组^[24a]和 Meggers 小组^[24b]均采用 **80** 作为氨基自由基的前体, 分别经由烯胺和烯醇的机制得到了羰基 α 位胺化的产物. 在 MacMillan 的工作中, 由于氮自由基 **81** 会使氨基催化剂失活, 导致较低的产率. 为此, 作者设计了 C2 位完全取代的催化剂 **t**, 并降低反应温度, 较成功地避免了催化剂失活的问题. 而在 Meggers 的工作中, 催化剂 **u** 自身并不能被光激发, 而是需要与底物 **84** 发生非常迅速的配体交换得到物种 **86**, 才能被氨基自由基前体 **80** 氧化淬灭, 参与光催化循环(Scheme 19).

图式 18 光催化羰基 α 位的不对称多氟烷基化
Scheme 18 Enantioselective perfluoroalkylation of β -ketoesters

图式 19 光催化氮自由基对羰基 α 位的不对称胺化
Scheme 19 Enantioselective α -amination of carbonyls via nitrogen radicals

8 小结

光诱导自由基不对称催化合成反应条件温和, 能够兼容丰富的自由基前体种类, 目前已成功发展出了多种手性控制模式, 并取得了令人欣喜的进展. 毫无疑问, 更多的研究努力将投入到这一研究方向中. 但必须承认的是, 目前自由基的种类仅限于烷基自由基, 其他类型的自由基, 比如, 烯基、芳基自由基或者杂原子自由基, 成功例子非常之少; 在手性控制方面, 目前的策略主要是通过手性催化剂与非自由基前体的底物作用, 从而实现对自由基进攻方向的立体调控; 而催化剂直接与活性自由基中间体作用的例子还十分罕见, 应是不对称自由基反应未来需要努力开拓的重要方向. 同时, 目前实现不对称催化的反应类型还比较单一, 主要是自由基的加成反应, 拓展新型反应类型也是值得关注的研究方向.

作者简介

王德红: 中国科学院化学研究所 2013 级在读硕士生, 本科就读于东北师范大学. 现在主要研究光催化和伯胺催化的不对称转化反应.

张龙: 中国科学院化学研究所分子识别与功能重点实验室副研究员. 主要从事不对称光催化、仿生伯胺催化及其理论计算研究.

罗三忠: 中国科学院化学研究所研究员、博士生导师, 分子识别与功能重点实验室副主任. 主要从事仿生小分子催化合成和物理有机研究.

References

- [1] (a) Parsons, A. F. *An Introduction to Free Radical Chemistry*, Wiley-Blackwell, Hoboken, New Jersey, **2000**. (b) Renaud, P.; Sibi, M. P. *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**. (c) Shang, X.; Liu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1275. (尚筱洁, 柳忠全, 化学学报, **2015**, *73*, 1275.)
- [2] (a) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163. (b) Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Enantioselective Radical Reactions. In Radicals in Synthesis I*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2006**, pp. 107~162.
- [3] (a) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J. B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. *Science* **2007**, *316*, 582. (b) Comito, R. J.; Finelli, F. G.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9358. (c) Jui, N. T.; Garber, J. A.; Finelli, F. G.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11400. (d) Pham, P. V.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470. (e) Mastracchio, A.; Warkentin, A. A.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 20648. (f) Devery, J. J.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W.; Flowers, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6106. (g) Jui, N. T.; Lee, E. C.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10015. (h) Van Humbeck, J. F.; Simonovich, S. P.; Knowles, R. R.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10012. (i) Devery, J. J.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W.; Flowers, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6106. (j) Rendler, S.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027. (k) Wilson, J. E.; Casarez, A. D.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11332. (l) Conrad, J. C.; Kong, J.; Laforteza, B. N.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640. (m) Amatore, M.; Beeson, T. D.; Brown, S. P.; MacMillan, D. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121. (n) Graham, T. H.; Jones, C. M.; Jui, N. T.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494. (o) Kim, H.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398. (p) Jang, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.
- [4] For selected reviews, see: (a) Peñ-López, M.; Rosas-Hernández, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5006. (b) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J. L.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 3874. (c) Hari, D. P.; König, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734. (d) Xuan, J.; Lu, L. Q.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6755. (e) Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387. (f) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. (g) Shi, L.; Xia, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7687. (h) Xuan, J.; Xiao, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828. (i) Narayanam, J. M.; Stephenson, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102. (j) Teplý, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 859. (k) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527. (l) *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 85. (谭芬, 肖文精, 化学学报, **2015**, *73*, 85.)
- [5] Ruiz Espelt, L.; McPherson, I. S.; Wiensch, E. M.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2452.
- [6] Lenhart, D.; Bauer, A.; Pöthig, A.; Bach, T. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6519.
- [7] Bauer, A.; Westkämper, F.; Grimme, S.; Bach, T. *Nature* **2005**, *436*, 1139.
- [8] Murphy, J. J.; Bastida, D.; Paria, S.; Fagnoni, M.; Melchiorre, P. *Nature* **2016**, *532*, 218.
- [9] Uraguchi, D.; Kinoshita, N.; Kizu, T.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13768.
- [10] (a) Wang, C.; Qin, J.; Shen, X.; Riedel, R.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 685. (b) Ma, J.; Harms, K.; Meggers, E. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10183.
- [11] Zuo, Z.; Cong, H.; Li, W.; Choi, J.; Fu, G. C.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1832.
- [12] Rono, L. J.; Yayla, H. G.; Wang, D. Y.; Armstrong, M. F.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17735.
- [13] (a) Du, J.; Skubi, K. L.; Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, *344*, 392. (b) Amador, A. G.; Sherbrook, E. M.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4722.
- [14] Shih, H. W.; Vander Wal, M. N.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600.
- [15] Huo, H.; Shen, X.; Wang, C.; Zhang, L.; Röse, P.; Chen, L. A.; Meggers, E. *Nature* **2014**, *515*, 100.
- [16] (a) Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Álvarez-Fernández, A.; Melchiorre, P. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750. (b) Arceo, E.; Bahamonde, A.; Bergonzini, G.; Melchiorre, P. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2438.

- [17] Huo, H.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6936.
- [18] (a) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. *Science*, **2008**, *322*, 77. (b) Zhu, Y.; Zhang, L.; Luo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14642.
- [19] Silvi, M.; Arceo, E.; Jurberg, I. D.; Cassani, C.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6120.
- [20] Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2016**, *351*, 681.
- [21] Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875.
- [22] Huo, H.; Wang, C.; Harms, K.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9551.
- [23] Woźniak, Ł.; Murphy, J. J.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5678.
- [24] (a) Cecere, G.; König, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521. (b) Shen, X.; Harms, K.; Marsch, M.; Meggers, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9102.

(Cheng, B.)