光/铜共催化远程 C—H 键的不对称氰基化反应

成忠明 陈品红 刘国生*

(金属有机化学国家重点实验室和沪港化学合成联合实验室 分子合成卓越中心
中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院大学 上海 200032)

摘要 以 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺为底物, 利用光与铜共催化, 在蓝光照射下, 实现了远程 C—H 键不对称氰基化反应. 反应中涉及氧自由基的 1,5-氢迁移过程, 结合铜催化自由基接力的策略, 以良好到优秀的对映选择性、单一的区域选择性得到了芳基取代的烷基醇类衍生物 δ -位 C—H 键不对称氰基化产物. 该方法条件温和, 具有较好的官能团兼容性以及底物普适性, 为光学活性的 δ -氰基醇类化合物的合成提供了高效方法.

关键词 不对称氰基化; C—H 键; 铜催化; 光催化; 1,5-氢迁移

Enantioselective Cyanation of Remote C—H Bonds via Cooperative Photoredox and Copper Catalysis

Cheng, Zhongming Chen, Pinhong Liu, Guosheng*

(State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, and Shanghai Hongkong Joint Laboratory in Chemical Synthesis, Center for Excellence in Molecular Synthesis, Shanghai Institute of Organic Chemistry, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, 345 Lingling Road, Shanghai 200032)

Abstract Optically pure alkylnitriles are important structural motifs found in agrochemicals, pharmaceuticals, and natural products, which can be further transferred to acids, amines and amides. Direct asymmetric cyanation of sp^3 C—H bonds represents the most efficient synthetic pathway to these optically pure alkylnitriles. However, selective functionalization of sp^3 C—H bonds remains a crucial issue due to the inertness of sp^3 C—H bonds as well as the difficulties in the control of stereo- and regioselectivity. Inspired by enzymatic oxygenases and halogenases, such as cytochrome P450 and nonheme iron enzymes, the radical-based C—H functionalization has received much attention, which was initiated with a hydrogen atom transfer (HAT) process. Recently, numerous reports have been disclosed for the highly efficient functionalization of C—H bonds with an intramolecular HAT process as a key step to govern the reactivity and site selectivity. Our group has developed a copper-catalyzed radical relay process for the enantioselective cyanation and arylation of benzylic C—H bonds using TMSCN and $ArB(OH)_2$ as nucleophiles respectively. Mechanistic studies indicated that a benzylic radical generated via a radical replay process can be trapped by a reactive chiral copper(II) cyanide enantioselectively, delivering optically pure benzyl nitriles efficiently. Herein, we communicate the catalytic asymmetric cyanation of remote C—H bonds by merging photoredox catalysis with copper catalysis. This reaction proceeds under mild reaction conditions and exhibits good functional group compatibility as well as wide substrates scope. Additionally, the nitrile group was further reduced to amide under hydrogen atmosphere. This reaction provides an efficient pathway to synthesize chiral δ -cyano alcohols and 1,6-amino alcohols. The general procedure is as following: in a dried sealed tube, substrate **1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), $Cu(CH_3CN)_4PF_6$ (0.01 mmol, 5 mol%), **L** (0.015 mmol, 7.5 mol%) and $Ir(ppy)_3$ (0.002 mmol, 1 mol%) were dissolved in dichloromethane (4.0 mL) under N_2 atmosphere, and stirred for 30 min. Then, TMSCN (50 μ L, 0.4 mmol, 2 equiv.) was added slowly under N_2 atmosphere. The tube was sealed with a Teflon-lined cap, and the mixture was stirred under the irradiation of blue LED for 1~7 d. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, filtered through a short pad of celite. A solution of TBAF (3 equiv.) and HOAc (3 equiv.) was added to the filtration. The mixture was stirred for 5 min and then washed with water (3×10 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4 . After filtration and concentration, the residue was purified by silica gel chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate) to afford target product.

Keywords enantioselective cyanation; C—H bonds; copper catalysis; photoredox catalysis; 1,5-hydrogen atom transfer

* E-mail: gliu@mail.sioc.ac.cn; Tel.: 021-54925346

Received July 4, 2019; published August 15, 2019.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Basic Research Program of China (No. 973-2015CB856600), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21532009, 21790330 and 21821002), the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (Nos. 17XD1404500, 17QA1405200 and 17JC1401200), and the Key Research Program of Frontier Science (No. QYZDJSSWSLH055) of the Chinese Academy of Sciences.

项目受国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 973-2015CB856600)、国家自然科学基金(Nos. 21532009, 21790330, 21821002)、上海市科委(Nos. 17XD1404500, 17QA1405200, 17JC1401200)和中国科学院前沿重点项目(No. QYZDJSSWSLH055)资助.

1 引言

光学活性的烷基胺类化合物广泛存在于天然产物、药物、农药、材料等领域^[1],而且可以进一步直接被转化为合成化学中应用广泛的光学活性的羧酸、酰胺、烷基胺等^[2].因此,光学活性的烷基胺类化合物的高效合成方法的建立已成为有机化学的研究热点之一.其中,C—H键的直接不对称氨基化无疑是合成手性烷基胺的最简洁高效的方式.

sp^3 C—H键的选择性官能化反应是有机化学研究的重要领域之一,为药物活性分子的后期修饰提供了高效工具^[3].但是目前仍然存在着很多挑战,如 sp^3 C—H键往往是比较惰性的,而且底物分子中的性质相似的C—H键很多,很难有效区别,因此对反应的区域和立体选择性控制非常困难^[4].受细胞色素P450和非血红素铁酶等酶催化反应的启发,国内外很多课题组通过自由基攫氢(HAT)方式发展了不同类型的C—H键官能化反应^[5],尤其是通过动力学有利的1,5-氢迁移方式,高区域选择性地实现远端C—H键的官能化反应(图1a)^[6–9].这类反应通常涉及如下过程:生成自由基前体,产生自由基,区域选择性氢迁移和捕获接力的自由基.其中,较常见的引发氢迁移的自由基包括氮自由基、氧自由基和碳自由基.2015年,Muñiz课题组^[7a]报道了碘催化的Hofmann-Löffler反应,高效合成了含氮杂环化合物.Knowles课题组^[7b]和Rovis课题组^[7c]分别利用光催化氧化N—H键产生氮自由基,通过1,5-氢迁移实现了远程C—H键的烷基化反应.此外,除了氮自由基驱动的氢迁移反应,氧自由基也可以驱动这一反应.陈以昀课题组^[8b]报道了首例可见光催化产生烷氧自由基,通过1,5-氢迁移实现C—H键烯丙基化反应.焦宁课题组^[8e]利用银/过硫酸钾体系产生氧自由基,实现了非活化烷基醇的直接远程C—H键官能化反应.朱晨课题组^[8f–8h]利用高价碘试剂氧化醇获得氧自由基,通过1,5-氢迁移实现了 δ 位芳基化、氰基化等官能化反应.最近,祝介平课题组^[8k]光催化还原N—O键产生氧自由基,发生1,5-氢迁移后,通过铜催化自由基接力的策略,实现了远程C—H键的叠氮化、氰基化等反应.相比之下,碳自由基驱动的氢迁移反应报道较少,这是由于不同C—H键的键能相近,氢迁移的驱动力较小.刘心元课题组^[9a]利用三氟甲基自由基对烯烃加成产生的碳自由基,促进5位活性氢(胺基 α 位)迁移,实现了铜催化的胺基 β 位官能化反应.许鹏飞课题组^[9c]报道了光催化芳基碘化物产生芳基自由基发生1,5-氢迁移合成氧化吡啶.尽管通过1,5-氢迁移反应可以很好控制反应的区域选择性,但是产生的新的烷基自由基往往经历的是直接的自由基官能化反应,其对映选择性控制非常困难,因此相应的不对称反应几乎没有报道^[8k].

我们课题组一直致力于发展自由基不对称反应,通过发展铜催化自由基接力的策略^[10],分别以三甲基胺

(a) Remote C—H functionalization via HAT

(b) Radical relay process

(c) Enantioselective cyanation of remote C—H bonds (This work)

图1 远程C—H键官能化反应

Figure 1 Remote C—H functionalization via HAT

硅烷(TMSCN)和 $ArB(OH)_2$ 作为亲核试剂,实现了苄位C—H键的不对称氰基化和芳基化反应(图1b)^[11].机理研究表明,通过自由基攫氢产生的苄位自由基可以高选择性地被活性的手性二价铜物种捕获,形成的三价铜中间体发生还原消除,从而高效得到光学纯的苄基胺类化合物.基于这一策略,进一步实现了一系列铜催化烯烃的不对称氰基化、芳基化和炔基化反应^[12].近期,我们还报道了光/铜共催化N-羟基邻苯二甲酰亚胺羧酸酯的不对称脱羧氰基化反应,反应中光催化剂可以还原N—O键产生氧自由基,继而脱羧产生苄位自由基,实现不对称氰基化反应^[13].在此基础上,本文利用光/铜共催化体系,通过N-烷氧基邻苯二甲酰亚胺底物的单电子还原产生氧自由基,发生1,5-氢迁移得到苄位自由基,实现了高选择性的远程 sp^3 C—H键的不对称氰基化反应(图1c).

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

文献报道N-烷氧基邻苯二甲酰亚胺是高效产生氧自由基的活性前体之一^[14,8b].在前期工作中我们发现, $Ir(ppy)_3$ 在光照下激发后可以经历氧化淬灭还原N—O键,同时产生的 $Ir(ppy)_3^+$ 可以氧化一价铜至二价铜,实

现苄基羧酸酯的脱羧不对称氰基化反应^[13]。因此,设想通过这一体系有可能通过 N—O 键断裂产生烷氧自由基,结合氧自由基的 1,5-迁移反应获得苄位自由基,与手性铜物种反应,实现氧自由基启动的远程 C—H 键不对称氰基化反应。于是我们以 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺 **1a** 为模板底物, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ 为催化剂和 **L1** 为配体, TMSCN 为氰基来源,在 DMF 溶剂中首先考察了一系列光催化剂对反应的影响,结果如表 1 所示:当使用 $\text{Ir}(\text{bpy})_3$ 为光敏剂时,在 24 W 的蓝光照射下,反应可以以 31% 的收率和 77% 的 *ee* 值得到远程 C—H 键不对称氰基化产物(**2a**+**2a'**),其中 **2a'** 是生成的羟基产物 **2a** 部分与体系中的三甲硅基反应所致;同时反应还伴随着大量烷氧基还原产物 **3a** 和环化副产物 **4a** 的生成(表 1, Entry 1)。当使用其他氧化性更高的光催化剂时,如 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ ([Ir]-1), $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ ([Ir]-2) 和 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ([Ru]), 反应效率并没有得到提升,但是反应 *ee* 值没有受到影响(表 1, Entries 2~4)。然而当使用有机光敏剂 Eosin Y 时,反应无法发生(表 1, Entry 5)。溶剂考察显示在二氯甲烷和三氟甲苯中反应能够表现出较优的对映选择性控制(85% *ee*),令人高兴的是在二氯甲烷中反应的收率能够达到 93%(表 1, Entries 6~8)。对照实验显示在避光条件下,反应无法发生,而且铜催化剂和光催化剂都在反应中起了至关重要的作用(表 1, Entries 9~11)。

2.2 底物普适性研究

通过对反应条件的系统优化,我们确定了反应的最优条件:以 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺 **1** 为底物, $\text{Ir}(\text{bpy})_3$ (1 mol%) 为光催化剂, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (5 mol%) 为催化剂, **L1** (7.5 mol%) 为配体, TMSCN (2 equiv.) 为氰基来源,在二氯甲烷中 24 W 蓝光进行光照反应。我们对底物的普适性进行了考察(表 2),实验结果显示一系列不同取代的 4-芳基-1-丁醇的邻苯二甲酰亚胺衍生物都可以顺利反应,并以良好到优秀的产率高选择性地得到目标产物(**2a**~**2o**)。各种不同的官能团(如,卤素、酯基、醚、硼酯、三氟甲氧基等)也都能在反应体系中兼容;其中芳基对位无论是吸电子还是供电子取代基的底物 **1a**~**1f** 均能够以良好至优秀的收率(80%~93%),良好的对映选择性(69%~90% *ee*) 得到目标产物。值得注意的是,对位硼酯取代的底物 **1g** 也能兼容反应,并以 91% *ee* 对映选择性得到产物 **2g**,这为后续的转化反应提供了可能。同样间位不同电性取代的底物(**1h**~**1l**, **1n**~**1o**)也能够顺利进行反应;当芳基邻位有小位阻的取代基时(**1m**),反应仍然可以正常进行,但增大位阻不利于反应。我们也进一步考察了萘基底物,无论是 α -萘还是 β -萘取代的底物,分别以 92%~90% 的收率和 90%~89% 的 *ee* 值得到产物 **2p** 和 **2q**。鉴于杂环在生物活性分子修饰和药物分子设计中具有重要的应用价值,我们也考察了含杂环的底物,其中噻吩类底物能以高达 95% *ee* 对映选

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Reaction condition optimization

Entry	Photo cat.	Solvent	2a + 2a' Yield (<i>ee</i>) ^b	3a + 4a Yield ^b
1	$\text{Ir}(\text{bpy})_3$	DMF	31% (77%)	47%
2	[Ir]-1	DMF	16% (77%)	16%
3	[Ir]-2	DMF	30% (77%)	32%
4	[Ru]	DMF	8% (76%)	11%
5	Eosin Y	DMF	0	0
6	$\text{Ir}(\text{bpy})_3$	DCM	93% (85%)	7%
7	$\text{Ir}(\text{bpy})_3$	PhCF_3	57% (85%)	6%
8	$\text{Ir}(\text{bpy})_3$	CH_3CN	71% (79%)	27%
9	$\text{Ir}(\text{bpy})_3$	DCM	0	0
10	$\text{Ir}(\text{bpy})_3$	DCM	0	0
11	—	DCM	0	0

^aThe reactions were conducted on 0.1 mmol scale with photocatalyst (1 mol%) and $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$ (5 mol%) in solvent (2 mL) at room temperature, irradiated with 24 W blue LED. ^bCrude ^1H NMR yield with CH_3NO_2 as an internal standard, enantiomeric excess (*ee*) values were determined by HPLC on a chiral stationary phase. ^cIn dark. ^dWithout $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{BF}_4$. [Ir]-1 = $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$. [Ir]-2 = $\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$. [Ru] = $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

择性顺利给出目标产物 **2r**。烷基链上的偕二取代也不会影响 1,5-氢迁移反应,反应仍然能够以 85% 的收率和 83% 的 *ee* 值得到产物 **2s**。此外 2-乙基-苯甲醇类衍生物也能顺利进行反应,以 75% 的收率和 80% 的 *ee* 值得到产物 **2t**。最后,所得到的目标产物 **1a** 可以通过简单的兰尼镍氢化,高收率地得到光学活性的 5-羟基烷基酰胺类化合物 **5**,同时对映选择性得到保留(Eq. 1)。

2.3 反应机理推测

基于前期的研究工作^[13],我们推测可能的反应机理如图 2 所示:光催化剂 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 在蓝光照射下被激发,激发态的 $\text{Ir}(\text{III})^*$ 具有很强的还原性,还原底物 *N*-烷氧基邻苯二甲酰亚胺 **1** 形成阴离子自由基 *int.I*,进一步分解

表 2 底物范围^a

Table 2 Substrate scope

^a All the reactions were conducted on 0.2 mmol scale. ^b Isolated yields after treatment with TBAF/HOAc (3 equiv.) and enantiomeric excess (ee) values were determined by HPLC on a chiral stationary phase. ^c For easy separation, alcohol was converted to ester with AcCl.

为氧自由基 int.II 和邻苯二甲酰亚胺阴离子(PhthN^-). 随后发生 1,5-氢迁移得到苄位自由基 int.III; 同时被氧化淬灭后的光催化剂 Ir(IV) 可以氧化一价铜($\text{L}^*\text{Cu}^{\text{I}}\text{CN}$)形成二价铜($\text{L}^*\text{Cu}^{\text{II}}\text{CN}$), 再生光催化剂 Ir(III) . 二价铜中间体($\text{L}^*\text{Cu}^{\text{II}}\text{CN}$)在邻苯二甲酰亚胺阴离子的促进下, 与 TMSCN 反应形成高活性的 $\text{L}^*\text{Cu}^{\text{II}}(\text{CN})_2$, 快速地捕捉苄基自由基 int.III, 高选择性得到远程 C—H 键不对称氰基化产物 **2**, 同时再生一价铜催化剂. 在整个反应中, 光催化剂的氧化淬灭循环(Cycle A)与铜催化不对称氰基化反应(Cycle B)的匹配非常关键. 根据前期的脱羧氰基化反应^[13], Ir(ppy)_3^+ 的还原电势是 $\{E_{1/2}^{\text{red}}[\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}}] = +0.77 \text{ V vs. SCE in MeCN}\}$, 而手性配体配位一价铜($\text{L}^*\text{Cu}^{\text{I}}\text{CN}$)的还原电势为 $\{E_{1/2}^{\text{red}}[\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{I}}] = +0.36 \text{ V vs. SCE in MeCN}\}$, 因此 Ir(ppy)_3^+ 可以氧化一价铜至二价铜, 促进两个催化循环顺利进行.

图 2 推测的反应机理
Figure 2 Proposed mechanism

3 结论

本文基于铜催化自由基接力的策略, 利用光/铜共催化, 发展了 δ -芳基烷基醇的远程 C—H 键不对称氰基化反应. 反应以 *N*-烷基基邻苯二甲酰亚胺为底物, 通过光照产生氧自由基, 经历 1,5-氢迁移过程, 以良好到优秀的对映选择性, 区域单一地得到光学活性的 δ -氰基醇类化合物. 该方法条件温和, 具有较好的官能团兼容性以及底物普适性. 所得到的产物中氰基可以进一步通过氢化还原为胺基, 为光学活性的 δ -氰基醇和 1,6-氨基醇类化合物的合成提供了高效方法.

4 实验部分

C—H 键不对称氰基化反应操作步骤: 在手套箱中, 往干燥的封管中称取底物 **1** (0.2 mmol, 1.0 equiv.)、 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (0.01 mmol, 5 mol%), 手性配体 (0.015 mmol, 7.5 mol%) 和光催化剂 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (0.002 mmol, 1 mol%). 取出后氮气保护下加入二氯甲烷 (4 mL), 避光下搅拌 30 min, 使配体和铜催化剂配位. 然后慢慢加入 TMSCN (50 μL , 0.4 mmol, 2 equiv.), 封管后在 24 W 蓝光照射下室温反应 1~7 d. 反应结束后, 用二氯甲烷 (10 mL) 稀释, 过硅藻土短柱, 滤液加入 TBAF (3 equiv.) 和 HOAc (3 equiv.) 搅拌 5 min, 加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后, 用硅胶柱层析分离得到产物 **2**.

References

- [1] (a) Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1643. (王江, 柳红, 有机化学, **2012**, 32, 1643.) (b) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7902.
- [2] (a) Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyano Group*, Interscience Publishers, London, **1970**. (b) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparation*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **1999**, p. 821.
- [3] Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 546.
- [4] (a) Meunier, B.; de Visser, S. P.; Shaik, S. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3947. (b) Ortiz de Montellano, P. R. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 932.
- [5] For some reviews, see: (a) Che, C.-M.; Lo, V. K.-Y.; Zhou, C.-Y.; Huang, J.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1950. (b) Lu, H.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1899. (c) Huang, X.; Groves, J. T. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 2491. (d) Bietti, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 16618. (e) Pei, P.; Zhang, F.; Yi, H.; Lei, A. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 15. (裴朋昆, 张凡, 易红, 雷爱文, 化学学报, **2017**, 75, 15.)
- [6] For some reviews, see: Stateman, L. M.; Nakafuku, K. M.; Nagib, D. A. *Synthesis* **2018**, 50, 1569.
- [7] (a) Martínez, C.; Muñoz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 8287. (b) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, 539, 268. (c) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Nature* **2016**, 539, 272. (d) Chen, D.; Chu, J. C. K.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 14897. (e) Wappes, E. A.; Fosu, S. C.; Chopko, T. C.; Nagib, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 9974. (f) Liu, T.; Myers, M. C.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 306. (g) Becker, P.; Duhamel, T.; Stein, C. J.; Reiher, M.; Muñoz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 8004. (h) Li, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 13288. (i) Jiang, H.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1692. (j) Xia, Y.; Wang, L.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 12940. (k) Dauncey, E. M.; Morcillo, S. P.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 744. (l) Morcillo, S. P.; Dauncey, E. M.; Kim, J. H.; Douglas, J. J.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 12945. (m) Li, C.; Lang, K.; Lu, H.; Hu, Y.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 16837. (n) Chen, H.; Guo, L.; Yu, S. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6255. (o) Stateman, L. M.; Wappes, E. A.; Nakafuku, K. M.; Edwards, K. M.; Nagib, D. A. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 2693. (p) Zhang, Z.; Stateman, L. M.; Nagib, D. A. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 1207. (q) Wu, K.; Wang, L.; Colón-Rodríguez, S.; Flechsig, G.-U.; Wang, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1774. (r) Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J. *Nature Commun.* **2019**, 10, 768. (s) Lang, K.; Torker, S.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, DOI: 10.1021/jacs.9b05850.
- [8] (a) Peng, Y.; Lin, J.-S.; Li, L.; Zheng, S.-C.; Xiong, Y.-P.; Zhao, L.-J.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11890. (b) Zhang, J.; Li, Y.; Zhang, F.; Hu, C.; Chen, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 1872. (c) Wang, C. Y.; Harms, K.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 13495. (d) Hu, A.; Guo, J.-J.; Wang, H.; Tang, H.; Gao, Z.; Zuo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 1612. (e) Zhu, Y.; Huang, K.; Pan, J.; Qiu, X.; Luo, X.; Qin, Q.; Wei, J.; Wen, X.; Zhang, L.; Jiao, N. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2625. (f) Wu, X.; Zhang, H.; Tang, N.; Wu, Z.; Wang, D.; Ji, M.; Xu, Y.; Wang, M.; Zhu, C. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3343. (g) Wu, X.; Wang, M.; Huan, L.; Wang, Wang, D. J.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1640. (h) Wang, M.; Huang, L.; Zhu, C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 821. (i) Kim, I.; Park, B.; Kang, G.; Kim, J.; Jung, H.; Lee, H.; Baik, M.; Hong, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 15517. (j) Guan, H.; Sun, S.; Mao, Y.; Chen, L.; Lu, R.; Huang, J.; Liu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 11413. (k) Bao, X.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2139.
- [9] (a) Yu, P.; Zheng, S.-C.; Yang, N.-Y.; Tan, B.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 4041. (b) Cui, X.; Xu, X.; Jin, L.-M.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1219. (c) Chen, J.-Q.; Wei, Y.-L.; Xu, G.-Q.; Liang, Y.-M.; Xu, P.-F. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6455. (d) Li, T.; Yu, P.; Lin, J.-S.; Zhi, Y.; Liu, X.-Y. *Chin. J. Chem.* **2016**, 34, 490. (e) Li, L.; Ye, L.; Ni, S.-F.; Li, Z.-L.; Chen, S.; Du, Y.-M.; Li, X.-H.; Dang, L.; Liu, X.-Y. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2139. (f) Yuan, W.; Zhou, Z.; Gong, L.; Meggers, E. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8964. (g) Li, T.; Yu, P.; Du, Y.-M.; Lin, J.-S.; Zhi, Y.; Liu, X.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2017**, 203, 210. (h) Wang, N.; Ye, L.; Li, Z.-L.; Li, L.; Li, Z.; Zhang, H.-X.; Guo, Z.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2810. (i) Chen, J.-Q.; Chang, R.; Lin, J.-B.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2395. (j) Wang, Y.; Wen, X.; Cui, X.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4792. (k) Wen, X.; Wang, Y.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 5082. (l) Wu, S.; Wu, X.; Wang, D.; Zhu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1499. (m) Chuentragool, P.; Yadagiri, D.; Morita, T.; Sarkar, S.; Parasram, M.; Wang, Y.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 1794.
- [10] Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 2036.
- [11] (a) Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S. S.; Liu, G. *Science* **2016**, 353, 1014. (b) Zhang, W.; Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 6425. (c) Zhang, W.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7709.
- [12] For cyanations, see: (a) Wang, F.; Wang, D.; Wan, X.; Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 15547. (b) Wang, D.; Wang, F.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 2054. (c) Lu, F.-D.; Liu, D.; Zhu, L.; Lu, L.-Q.; Yang, Q.; Zhou, Q.-Q.; Wei, Y.; Lan, Y.; Xiao, W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 6167. For arylations, see: (d) Wu, L.; Wang, F.; Wan, X.; Wang, D.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2904. (e) Wang, D.; Wu, L.; Wang, F.; Wan, X.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6811. For alkynylation, see: (f) Fu, L.; Zhou, S.; Wan, X.; Chen, P.; Liu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10965.
- [13] Wang, D.; Zhu, N.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15632.
- [14] (a) Curran, D. P.; Kim, D.; Liu, H. T.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5900. (b) Kim, S.; Lee, T. A.; Song, Y. *Synlett* **1998**, 471. (c) Zlotorzynska, M.; Sammis, G. M. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6264.

(Lu, Y.)