过渡金属催化醇与胺有氧脱水反应及相关研究进展

徐清* 李强

(温州大学化学与材料工程学院 温州 325035)

摘要 与其他胺和酰胺衍生物的合成方法相比,过渡金属催化醇与各类胺和酰胺的脱水 *N*-烷基化反应是一种相对绿色、原子经济性较高的方法,一般被称为“借氢”或“氢自动转移”反应及其方法学。近年来,在空气氛围下过渡金属催化醇与胺和酰胺的有氧脱水 *N*-烷基化反应,可使用更稳定的金属催化剂、可在无配体、空气等更温和简单的条件下进行,也引起了人们的极大关注。主要介绍近年来过渡金属催化下醇与胺和酰胺在空气或者氧化剂作用下构建 C—N, C=N 键合成胺和酰胺衍生物以及亚胺类化合物的有氧脱水反应进展情况,同时也对相关有氧脱水 *C*-烷基化反应进行简单介绍。相关反应的机理研究也将作适当讨论。

关键词 过渡金属催化;醇;胺和酰胺衍生物;*N*-烷基化反应;亚胺化反应;有氧氧化反应;接力方法学

Recent Advances of Transition Metal-Catalyzed Aerobic Dehydrative Reactions of Alcohols and Amines and Related Researches

Xu, Qing* Li, Qiang

(College of Chemistry and Materials Engineering, Wenzhou University, Wenzhou 325035)

Abstract In comparison with other methods, transition metal-catalyzed dehydrative *N*-alkylation of amines and amides with alcohols, commonly known as the borrowing hydrogen or hydrogen autotransfer reactions and the methodology, is a comparatively green and atom-economic method for the synthesis of the useful amine and amide derivatives. Recently, transition metal-catalyzed aerobic dehydrative *N*-alkylation method has also attracted much attention, for the reactions can be readily conducted under milder and simpler conditions by using the more stable metal catalysts under the air atmosphere. In this review, we summarize the recent advances of transition metal-catalyzed aerobic dehydrative C—N and C=N bond forming reactions of alcohols with amines and amides for the synthesis of the amine and amide derivatives and imines, as well as those of the related aerobic dehydrative *C*-alkylation reactions. Mechanisms of the above reactions are also discussed.

Keywords transition metal catalysis; alcohols; amine and amide derivatives; *N*-alkylation reaction; imination reaction; aerobic oxidative reaction; relay race methodology

氮是生命必需元素,因此有机氮化合物如各种胺、酰胺、亚胺及其衍生物是有机和药物化学中非常重要的一类氮源和合成中间体^[1,2]。各种胺和酰胺结构不仅广泛存在于具有生理和药物活性的化合物和天然产物中,也是构成一些生物体和生命活动不可缺少的物质^[1]。而含活泼 C=N 不饱和双键的亚胺类化合物,由于可发生氢化、加成、缩合、环加成、多组分等各种类型的反应来构建 C—C 和 C—E(杂原子)键,在有机、药物、天然产物和工业合成中都具有极其重要的应用^[2]。因此,这

些有机氮化合物的合成和应用研究一直都是有机化学研究的中心内容之一。随着人们环境保护意识的不断增强,开发高原子经济性、更加绿色的、催化进行的新方法以替代原有的步骤长、污染大、缺点多的传统方法来合成这些胺、酰胺和亚胺衍生物,不仅是有机合成和金属有机化学研究发展的趋势,对于制药和工业合成研究领域而言也具有重要的指导意义。

在金属有机化学迅速发展的大背景下,过渡金属催化的方法越来越多的被运用到胺和酰胺衍生物的合成

* E-mail: qing-xu@wzu.edu.cn

Received August 17, 2012; revised September 22, 2012; published online October 8, 2012.

Project supported by the Startup Funding of Wenzhou University, the National Natural Science Foundation of China (No. 20902070), the Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars of State Education Ministry, the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. Y4100579) and the Qianjiang Talents Program of Zhejiang Province (No. QJD0902004).

温州大学引进人才科研启动经费、国家自然科学基金(No. 20902070)、教育部第 40 批留学回国人员科研启动金、浙江省自然科学基金(No. Y4100579)和钱江人才计划 D 类(No. QJD0902004)资助项目。

中,例如卤代芳烃与 N—H 键的 Buchwald-Hartwig 胺化反应^[3]、羰基化合物与胺在氢气或者还原剂存在下的还原胺化反应^[4]、N—H 键对 C—C 不饱和键的加成反应^[5],以及其他类型的反应^[6,7]。胺与酰胺类化合物的 *N*-烷基化反应研究方面,如 Scheme 1 所示,主要有(a)传统的胺与卤代烃的 Hoffmann *N*-烷基化反应^[7]和(b)亚胺的还原反应^[2]及相关的羰基化合物的还原胺化反应^[4]。但是这两种方法缺点也很明显,需使用活性较高、毒性较大的卤代烃或者醛酮,还产生大量的副产物、废弃物, Hoffmann *N*-烷基化反应还得到各种胺产物和季铵盐的混合物,选择性低、难于分离。

由于很多卤代烃和醛酮化合物一般可由相应的醇 **1** 经卤化或者氧化反应制备,如果可以直接使用醇为反应原料与胺 **2** 进行脱水的 *N*-烷基化反应合成相应的胺衍生物 **3** (Scheme 1, 式 c),不仅可以使反应在较低条件下进行、减少反应步骤、减少消耗和污染,唯一的副产物为水,而且可以使用低价易得、稳定低毒、来源更广的醇类为烷基化试剂。因此,醇与胺的脱水 *N*-烷基化反应是对 Hoffmann 反应^[7]和亚胺还原反应等多步 *N*-烷基化方法的极大改进,也是一种原子经济性较高、更加绿色、对环境也更加友好的方法。

实际上,醇与胺脱水的 *N*-烷基化反应是一个比较古老的反应。1901 年, Nef^[8]报道了首例醇与胺合成胺衍生物的反应(Scheme 2)。该方法使用乙醇钠与苯胺或乙酰苯胺反应,在 250~305 °C 的高温下可分别得到 20% 和 40% 的收率的产物。

此后,其他研究者也相继报道了不少烷氧基铝等与胺、或者醇与胺在强碱的作用下的脱水 *N*-烷基化反应^[9],对 Nef 的方法进行改进。由于醇的活性相对较低,这些方法往往需要很苛刻的反应条件,如高温(一般 >200 °C,甚至高达 400 °C)、高压、使用过量的醇或胺、使用过量碱的强碱性条件,而且有些反应时间长、收率低、选择性低。受到苛刻的反应条件的制约,早期醇与胺的 *N*-烷基化反应研究总体上进展不大^[9]。

1981~1982 年, Grigg, Watanabe, Murahashi 等小组^[10]相继独立报道了最早的均相过渡金属催化剂催化的醇与胺的脱水 *N*-烷基化反应。此后,基于过渡金属催化的醇的活化及醇与胺的脱水 *N*-烷基化反应研究受到人们的普遍重视,并被逐渐扩展到烷烃和胺的活化、非均相过渡金属催化剂催化反应、以及脱水 C—C 键的构建等研究中^[9,11],成为当前有机合成、金属有机催化反应和绿色化学等领域相对热门的研究方向。

采用过渡金属催化剂可以对不活泼的醇羟基进行有效的活化,使得反应可在更低的温度和更温和的条件下进行,产物的选择性和产率也更高。目前已有不少综述总结了这些反应^[9,11]。如 Scheme 3 所示,一般认为,这些过渡金属催化的醇与胺的脱水 *N*-烷基化反应经过如下的机理进行:首先(步骤 i),金属催化剂[M]从原料醇 **1** 中“借得”氢,形成[MH]或[MH₂],同时将醇转化为较活泼的醛 **4**,这一过程也称为醇的活化;接着(步骤 ii),醛与胺 **2** 脱水缩合生成亚胺中间体 **5**;最后(步骤 iii),亚胺 **5** 被[MH]或[MH₂]还原,即[MH]或[MH₂]将借来的氢“还给”亚胺,生成饱和的目标胺产物 **3**,并再生催化剂[M]。对此,英国的 Williams 形象地称之为“借氢”(borrowing Hydrogen)机理^[11a~c],西班牙的 Ramón 和 Yus 提出“氢自动转移”机理(hydrogen autotransfer)的说法^[9,11h],而日本的 Fujita 和 Yamaguchi 则将其简单地称为“氢转移”方法(hydrogen transfer process)^[11i]。三种提法,究其本质是一样的,都认为反应经过形成金属氢化物[MH]或[MH₂]的机理进行(Scheme 3)。这一类利用醇为脱水烷基化试剂的反应和方法也被 Williams 和 Yus 等称为“借氢”或“氢自动转移”方法学。

借氢反应一般使用贵重过渡金属 Ru(钌)或 Ir(铱)的络合为催化剂,在弱碱性或强碱的条件下进行,主要适用于伯醇和伯胺的反应,可用于高选择性地合成二级胺。相比之下,仲醇和仲胺的反应相对较少。仲胺由于难以脱水形成亚胺中间体,理论上较难发生反应;而叔醇因为自身不能脱氢,不可能发生借氢类型的反应。

Scheme 1

Scheme 2

Scheme 3

然而, 醇的脱氢活化和金属氢化物的形成(Scheme 3, 步骤 i), 实际上在热力学上是一个不利的过程^[11f]. 因此, 典型的借氢反应需使用昂贵的 Ru, Ir 催化剂结合复杂的配体才能体现较好的催化效果. 很多贵金属催化剂、配体尚属实验室制备和研究阶段, 一般条件下(如空气下)不稳定、不易大量制备, 价格也无法估算. 加上形成的敏感活泼的[MH]或[MH₂]络合物容易失活, 典型借氢反应需在惰性气体保护下进行, 也导致催化剂的制备和反应的进行往往需要使用手套箱等设备来完成. 加上重金属的毒性和残留问题, 各种不利因素导致借氢反应难以扩大规模, 限制了其进一步推广和应用的潜力. 虽然非均相、负载的、可回收的过渡金属催化剂的开发和

研究也有不少报道^[9,11], 但是其反应效果往往不如均相催化剂. 因此, 开发稳定易得的金属催化剂、或者廉价过渡金属的催化剂、以及温和简便的新方法, 实现高效高选择的醇与胺和酰胺化合物的脱水 *N*-烷基化反应, 以弥补借氢方法的弊端和改进脱水 *N*-烷基化方法, 非常值得研究.

此外, 文献上报道的另一种类型的醇与胺的脱水 *N*-烷基化反应不容忽视. 实际上, 醇与胺的脱水反应受底物、催化剂性质和反应条件的影响较大, 在仲醇、烯丙醇、炔丙醇、叔醇的情况下, 相应的反应一般通过醇羟基的直接亲核取代反应进行(Scheme 4)^[12]. 这类反应近几年也得到了较好的研究, 也有一些综述对其进行了总结^[12a,12b]. 醇的直接亲核取代反应与借氢反应在很多方面有很大的不同. 除了反应底物不同外, 它们一般使用路易斯酸或者布朗酸、或者一些过渡金属络合物(根据定义, 很多过渡金属催化剂实际上也属于路易斯酸)^[12k~12o]为催化剂, 在酸性(或无碱)条件下, 反应非常容易通过形成稳定的碳正离子中间体或金属络合的碳正离子中间体的机理进行. 研究显示, 简单的伯醇在某些情况下也能发生这种类型的反应^[12g~12j].

最新报道显示, 一些过渡金属催化的醇 **1** 与胺和酰胺 **2**、仲醇 **6** 或甲基酮 **7** 的脱水 *N*-和 *C*-烷基化反应可在空气下进行(Scheme 5, a 和 c), 空气甚至起到了大大促进反应的作用. 与常规惰性氛围下借氢类型的烷基化反应^[9,11]相比, 有氧烷基化反应不需要惰性气体保护, 在反应条件和操作上更加温和、简便和实用, 催化剂的选择范围更广, 还可以使用廉价和无配体的过渡金属催化

Scheme 4

Scheme 5

剂. 通过催化剂的筛选和反应条件的控制和优化, 还可以将反应扩展为醇与胺或酮的有氧氧化缩合反应应用于亚胺 **5** 和 α,β -不饱和酮 **10** 等有用的含活泼 C=N 和 C=C 键化合物的合成(Scheme 5, b 和 d). 大概由于这些在空气下进行的有氧 *N*-和 *C*-烷基化反应是新出现的一类反应, 目前也缺乏对其进行有效的总结和研究对比, 尽管有氧烷基化反应在反应条件和反应现象上与常规惰性氛围下典型的借氢反应存在明显区别, 不同的研究者对反应的机理仍抱有不同的观点, 某些反应的机理研究还存在不少争议.

因此, 本综述将主要对醇与胺和酰胺的有氧 *N*-烷基化反应及相应的亚胺的有氧氧化缩合方法(Scheme 5, a 和 b)进行小结, 并简单地介绍相关有氧 *C*-烷基化反应和 α,β -不饱和酮的氧化缩合方法(Scheme 5, c 和 d). 以上研究中相关的反应机理研究也将作必要的讨论. 这些实用的、相对绿色的 C—N, C—C 键的形成反应具备不少绿色化学的特点, 应具有良好的应用潜力、较高的应用价值和广阔的应用前景. 同时, 目前报道的方法还存在很大的改进空间, 值得进一步的研究、开发和改进.

1 醇与胺和酰胺的有氧 *N*-烷基化反应

1.1 醇与胺的多步 *N*-烷基化反应

醇与胺的 *N*-烷基化反应中, 有一类反应通过分步加入当量氧化剂和还原剂的方式实现烷基化的胺产物的合成. 如 Scheme 6 所示, 在该类反应中, 醇 **1** 首先被氧化剂氧化为醛或酮 **4**, 不经分离, 在一锅条件下加入胺后可得到亚胺中间体 **5**, 再加入过量的还原剂可将亚胺还原成饱和胺产物 **3**. 这类反应直接使用醇为原料, 且反应在一锅条件下进行, 避免了中间产物醛、酮和亚胺化合物的分离、纯化、保存等方面的问题, 是对亚胺的还原反应^[2]和还原胺化反应^[4](Scheme 1, 式 b)的改进, 因此也可以称为醇与胺的多步 *N*-烷基化反应. 由于在反应中使用了氧化剂, 这类反应也可以认为是一种有氧的 *N*-烷基化反应.

Scheme 6

2001 年, Taylor 等^[13]报道, 使用过量 MnO_2 为氧化剂、高聚物负载的氧基硼氢化物(PSCBH)为还原剂, 在 4Å 分子筛存在下, 各种苄醇与脂肪胺可经历一锅多步

的反应得到烷基化的胺产物(Eq. 1). 该反应可在较低的温度下进行, 脂肪族的伯胺和仲胺都可以参与反应, 但是反应时间较长, 有些反应收率比较低. 由于使用了大大过量的氧化剂、还原剂以及一定量的添加剂, 产生了不少的废物和污染, 也给产物的分离纯化带来一定的麻烦, 因此该方法进一步用于应用研究的潜力有限.

2002 年, Taylor 等^[14]报道了改进的方法(Eq. 2). 改用 NaBH_4 为还原剂后, 使用 2 equiv. 即可实现较好的效果. 新方法可将反应扩展到烯丙醇、炔丙醇、苄胺等底物, 产物收率也有所提高. 在仲胺的反应中, 使用 NaBH_4 的效果不好, 而使用 PSCBH 可得中等收率产物.

2011 年, Cossy 等^[15]报道了一种使用二醋酸碘苯(BAIB)为氧化剂、TEMPO 为氧化催化剂, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 为还原剂的一锅多步的 *N*-烷基化方法(Eq. 3). 该反应中, 醇首先被加入的 TEMPO-BAIB 体系在温和条件下氧化为醛或酮, 然后与过量的胺缩合形成亚胺或亚胺离子中间体, 最后被 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 还原为目标 *N*-烷基化产物. 该反应在室温下进行, 底物范围较广, 适用于一系列脂肪醇、苄醇、仲醇、脂肪族伯胺、仲胺, 产物收率普遍较高. 手性醇和胺也可以用于该反应, 产物手性没有受到影响. 虽然该方法使用的氧化剂和还原剂比 MnO_2 的方法^[13,14]少, 但是需使用过量的原料胺, 这在手性胺为底物的反应中不太有利.

2012 年, Cossy 等^[16]使用甲酸铵代替脂肪胺, 将 TEMPO-BAIB 反应体系成功地运用于伯胺的制备

(Scheme 7). 此外, 还可将烯丙基硼试剂替代硼氢化物, 将还原反应扩展为加成反应, 并进一步用于一些生物活性物质的合成.

Scheme 7

1.2 醇与胺和酰胺的有氧脱水 *N*-烷基化反应

2009 年, Likhar 等^[17]报道了可在空气下进行的非均相铜催化剂(CuAl-HT)催化的 *N*-烷基化反应(Scheme 8). 该反应需使用过量的胺和过量的碱, 并在较高的温度下(160 °C)下进行. 该方法适用于取代苯胺和苯胺与苯醇、脂肪醇的反应, 其中以苯醇的反应为主. 仲胺也可以参与反应, 得到中等到高收率的产物. 脂肪族仲醇不反应, 但二苯甲醇可得到良好收率的产物.

Scheme 8

Likhar 等对催化剂的性质和反应机理进行了一定的研究. 他们发现, 98%的醛可以在无胺的空白反应中分离得到, 因此认为反应经历醇氧化、醛胺缩合生成亚胺、亚胺被还原为胺的过程. 由于在反应中没有检测到亚胺中间体, 以及没有观察到亚胺被催化剂(CuAl-HT)还原为产物胺的反应, 虽然 Likhar 等没有直接检测到铜氢化物的存在, 他们认为该反应经过原位形成的[Cu—H] (monohydricopper)的机理(应属典型借氢类型的机理)进行, 形成的[Cu—H]进一步将亚胺还原为胺. 该报道

中, Likhar 等没有将空气的影响考虑在内, 也没有进行空气和惰性氛围下对照反应的实验.

同年, Shi 和 Beller 等^[18]报道了 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 均相体系催化的磺酰胺与苯醇在空气下的 *N*-烷基化反应(Eq. 4). 该方法需使用过量的醇(4 equiv.)、较高的反应温度(150 °C), 且底物范围有限, 仅适用于取代磺酰胺和取代苯醇. 其中, 仲醇的反应需在无碱条件下进行, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 的效果好于 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

与上述 Likhar 等^[17]的报道不同, Shi 等^[18,19]发现, 在空气下的反应其效果远好于惰性氛围下的反应(Eq. 5). 如 Eq. 5 所示, 在氩气和二氧化碳氛围下, 反应的转化率只有一半, 在空气下却接近完全. 该结果说明空气可以大大促进反应的进行, 但是 Shi 等没有对空气的作用进行进一步的研究. 相反, 他们在空气下的反应中发现了一种可能结构为 **11** 的杂质. 由于在反应中加入合成的 **11** 可在一定程度上促进反应的进行, Shi 等认为, 在空气条件下, 原位生成的 **11** 可能作为 Cu 催化剂的配体促进反应的进行. 不过, 由于在反应条件下 **11** 容易分解, **11** 只适用于一种底物组合(即对甲苯磺酰胺和苯醇), 否则将导致混合产物的生成, 结构相近而难于分离. 在反应机理方面, Shi 等认为该反应中 Cu 催化剂对醇的活化效果比较意外, 但是并没有去检测反应中的活性 Cu 催化剂及其[Cu—H]物种, 而是直接认为 Cu 催化的反应应该与 Ru 催化的反应^[9,11]类似, 经过如 Scheme 9 所示的借氢机理进行.

在之后的全文中, Shi 等^[20]对反应、实验现象和机理研究进行了更详细的描述. 他们报道, 反应在空气或氧气多了和少了的情况下都不好: 含有 14 mol%的氧气时, 反应可达到最佳的效果; 70 mol%氧气时, 目标产物产

Scheme 9

率大大降低, 约为 30%, 但是生成了大量的亚胺中间体 (约 52%). 通过研究氧气的量对反应的影响, 他们得出结论, 空气导致了 **11** 的产生, 进而作为配体促进反应进行. 在该全文中, Shi 等^[12]提出仲醇的反应更可能经过碳正离子中间体的机理进行.

2009 年开始, Xu 课题组^[21]也着手研究醇与胺和酰胺的脱水 *N*-烷基化反应以合成有用的胺和酰胺衍生物. 他们首先使用与 Ir, Ru 类似的铑(Rh)催化剂 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (即著名的 Wilkinson 催化剂)催化磺酰胺与苄醇在无溶剂条件下的 *N*-烷基化反应(Eq. 6). 他们意外的发现, 与 Ir 和 Ru 催化的反应不同, 该 Rh 催化的反应在氮气下 120 °C 时根本不发生; 相反, 空气下的反应却可以非常迅速地进行, 几乎当量地得到目标产物(96%). 该 Rh 催化的方法适用于苄醇、杂苄醇、烯丙醇以及磺酰胺、酰胺和杂芳胺等一系列底物. 初步研究显示, Rh 催化剂、碱和空气对反应快速地进行都起到至关重要的作用, 缺一不可. 因此, Xu 等^[21]提出了一种区别于借氢机理的新机理的可能性.

Xu 等^[22]后来对反应条件、催化剂和底物范围进行了进一步的优化和拓展, 开发了一种普遍的空气促进的过渡金属催化的有氧 *N*-烷基化方法(Eq. 7). 反应条件方面, 在空气下使用 0.5 mol% 的 Rh 催化剂、10 mol% 的碱、

1.3 equiv. 的醇, 在 135 °C、无溶剂条件下, 即可获得高收率的产物. 催化剂方面, 他们发现, 在空气下, 很多无配体、简单、更经济易得的 Rh, Ru 和 Ir 催化剂及其氧化物都可以高效地催化反应. 底物方面, 该方法还可以进一步扩展到脂肪醇和芳胺等. 与空气下的快速反应形成鲜明对比, 很多氮气下进行的平行反应不发生或者只得到低收率的产物. 虽然某些氮气下的反应可以通过添加配体等方式提高收率(使用配体应属于典型的借氢方法), 将反应在空气下进行显然是更好的选择, 起到了跟添加配体同样的促进反应的效果.

Xu 等^[22]对该空气促进的过渡金属催化的有氧 *N*-烷基化反应的机理也进行了较细致的研究. 他们首先排除了反应经过碳正离子机理^[12]的可能性. 由于该反应在反应条件、实验现象等多方面与典型无氧条件下的借氢反应存在明显的区别, 与 Shi 等^[18,20]的观点不同, 他们认为无氧和有氧两种类型的反应可能经过不同的分步反应和机理进行(Scheme 10). 如 Scheme 10 所示, 与形成 [MH] 或 [MH₂] 的典型借氢反应不同(Path 1), 空气存在下的有氧反应(Path 2)更可能经历空气下过渡金属催化的有氧醇氧化、醛胺脱水缩合、亚胺被醇通过转移氢化反应还原为胺而醇转化为醛三个过程进行.

在醇氧化一步^[23], Xu 等首先证明, 在氮气下, 醇在金属催化下转化为醛是一个慢速的反应, 而该过程可以被空气大大加速, 即金属催化的空气对醇的氧化反应; 其次, 在磺酰胺存在下, 醇在氮气下不能被 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ 脱氢, 在空气下却可以, 不仅再次说明空气所起的作用, 同时也说明胺或酰胺类化合物能与金属络合^[24,25], 对金属催化剂有一定的钝化甚至毒化作用^[24]. Xu 等^[26]后期在钯(Pd)催化的有氧 *N*-烷基化反应中报道了胺与钯的络合现象(Eq. 8), 进一步证实了胺与酰胺类化合物与金属催化剂的络合作用.

Scheme 10

同年, Fujita 和 Yamaguchi 等^[31]报道了水溶性 Ir 催化剂 **12** 催化的可在空气下进行的醇与胺的 *N*-烷基化反应(Eq. 12). 该报道对一般有机溶剂中进行的借氢反应进行改进, 使用更为绿色的水为溶剂. 由于催化剂 **12** 较稳定, 反应可在空气下进行. 该方法适用于一系列芳胺、脂肪胺、伯胺、仲胺以及苄醇、脂肪醇、伯醇、仲醇等等, 因此可从伯胺制备仲胺和叔胺, 也可从仲胺制备叔胺. Fujita 和 Yamaguchi 等对催化剂的回收利用也进行了考察, **12** 经过三次循环使用, 催化活性没有明显降低.

Fujita 和 Yamaguchi 等对反应机理中的转移氢化一步进行了研究, 但是没有考察空气对反应的影响. 根据机理实验结果和自身的研究经验, 他们认为反应经过类似的活性[*Ir*-H]物种参与的氢转移机理^[11]进行. 简化的机理如 Scheme 12 所示. 在该机理中, Fujita 等也考虑到了胺与 Ir 催化剂的络合作用^[25].

Scheme 12

稍后于 Fujita 和 Yamaguchi 等的报道, Uozumi 和 Yamada 等^[32]在 2011 年也报了空气下水相中多聚[PB-Cp*Ir(IPr)]双金属催化剂 **13** 催化的氨水和胺与醇的脱水 *N*-烷基化反应(Scheme 13). 该方法适用于苄醇、脂肪醇和芳胺的反应. 不同的是, 苄胺、脂肪胺、仲胺以及氨水与苄醇的反应需在 pH=4 的缓冲液及微波辐射辅助的条件下进行. 虽然 Uozumi 和 Yamada 等没有该反

应的机理进行研究, 他们认为, 采用水溶性非均相催化剂在水相中实现脱水 *N*-烷基化反应是对常规借氢反应的改进.

Scheme 13

在上述贵金属催化的有氧 *N*-烷基化反应^[21,22,26]的基础上, 2011 年, Xu 等^[33]报道了空气促进的 MnO₂ 催化的醇与胺和磺酰胺在无溶剂条件下的脱水 *N*-烷基化反应(Eq. 13). 机理研究显示, 空气对反应有促进作用, 因而该反应也应经历接力机理进行(Scheme 11). 实验证实, 在醇活化一步(Eq. 14), 氮气下可能经过 Mn(IV)和 Mn(II)转变的慢速活化过程; 在空气下, 通过 Mn 的催化作用, 空气起到加速醇活化的关键作用. 与文献上报道的简单非均相金属氧化物^[34]或负载在简单金属氧化物上的贵金属催化剂^[29,35]催化的脱水 *N*-烷基化反应相比, 直接利用简单、廉价的 MnO₂ 为催化剂的反应, 无需苛刻的反应条件(比如高温、强碱、大大过量的醇或胺), 反应在空气下就可以得到很好的反应效果, 产物的产率和选择性普遍较好, 而且还可以避免使用贵金属和非均相金属催化剂的制备, 因此是一种更经济绿色的方法.

Xu 等的上述研究结果也显示, 除了借氢反应中的无氧脱氢方式外, 同时也类似于 Li 等提出的氧化剂(包括氧气和空气)作用下胺类和醚类化合物脱氢活化的交

叉脱氢偶联反应(cross-dehydrogenative coupling)^[36], 空气下金属催化的有氧醇氧化也可以是一种新的醇的活化方式(Schemes 10 和 11). 这种醇活化方式, 还可以因为空气的参与和水的生成拉动活化反应、降低反应能垒和反应条件, 促进反应在较低温度下进行. 因此, 理论上, 良好的醇氧化催化剂极有可能也是良好的有氧 *N*-烷基化反应的催化剂. 因而, 可以采用优良的廉价金属催化剂代替贵金属催化剂实现反应成本的降低和反应规模的扩大. 由文献可知, Cu 是优良的醇氧化催化剂^[23,37]和 C—H 活化-氧化偶联反应中的氧化剂和催化剂^[38]. 虽然 Likhari, Shi 和 Yus 等^[17~20]已经报道了一些均相或非均相、有氧或无氧的 Cu 催化的 *N*-烷基化反应, Xu 等^[39]在 2012 年也报道了持不同观点的 Cu 催化的有氧脱水 *N*-烷基化反应研究.

Xu 等采用更便宜易得、稳定的水合醋酸铜 Cu(OAc)₂·H₂O 为催化剂, 优化得到比已报道的 Cu(OAc)₂ 催化的其他方法^[18~20]更佳的条件. 新方法使用更少量的醇(1.3 equiv.)和碱(10 mol%), 在空气下 135 °C 就实现了高效的有氧脱水 *N*-烷基化反应(Eq. 15). 该反应不限于磺酰胺, 还适用于一系列的杂芳胺、芳胺, 拓展了 Cu 催化方法的底物范围.

反应机理方面, Xu 等通过一系列机理研究以及文献依据^[37,38,40]认为, 任何条件下, 该反应生成和经过铜氢化物中间体[Cu—H]的机理的可能性都不大. 首先, [Cu—H]的生成需要在惰性氛围下强给电子的配体(如膦配体)和强的氢供体(如硅氢试剂)的存在, 而且非常敏感活泼、易于被破坏^[40]. 因此, 有氧条件下几乎不可能生成[Cu—H]物种. 假设反应中可形成[Cu—H]物种, 应具有强还原性, 那么惰性氛围下的反应理应好于空气下的反应, 这与实验现象不符, 因此也可以排除[Cu—H]生成的可能性. 其次, 实验现象表明, 在氮气下, Cu(II)与醇作用生成醛不仅需要较高的反应温度(>150 °C), 而且, 与加入的 Cu(II)成定量关系的苯甲醛(4a)及醋酸苄酯可以被核磁较准确地检测到(Eqs. 16~18). 由于发现 Cu(I)不起氧化醇的作用, 因此可以认为: 在惰性氛围下, 醇被 Cu(II)氧化成醛, Cu(II)转化为 Cu(I). 该结果也可以很好地解释, 在惰性氛围下, Cu(II)对反应较弱的催化作

用^[18~20]来自于 Cu(II)本身对醇的氧化^[38]. 在加入的 Cu(II)为 1 mol% 的情况下, 只产生极少量的醛, 因此, 惰性氛围下的反应需较高的温度和较长的时间^[18~20].

Overall reaction (Eqs. 16 + 17):

相反, 由于醇活化为醛是整个反应的决速步, 在空气下, 空气参与醇氧化对醇活化的加速可以促进整个反应更快速的进行, 这点也在被不同浓度的醛污染的醇的对照实验中得到了很好的证实. 因此 Xu 等也分析, Shi 等认为的起配体作用而促进反应进行的杂质 11^[18,20], 很有可能是因为 11 的不稳定, 继而在反应条件下分解出醛或者亚胺的方式促进反应进行的. 此外, 与 Shi 等观察到的现象^[20]相同, 在大量空气的存在下, Xu 等也在反应中检测到了大量的亚胺. Xu 等认为, Cu 催化醇氧化成醛^[23,37]再与胺的缩合反应^[27]是导致亚胺生成的原因, 这点也在后来的醇与胺的有氧氧化亚胺合成方法研究中进一步得到了确证(见下文)^[41,42]. 总之, Xu 等在该报道中的这些实验证据很好地解释了 Cu(II)和空气促进反应的真正原因, 也对机理中的各个步骤进行了实验证明, 因此该反应也应该通过接力机理进行(Scheme 14).

Scheme 14

1.3 醇与仲醇和甲基酮的有氧 *C*-烷基化反应

与醇在胺和酰胺类化合物的脱水 *N*-烷基化反应中的应用类似, 一些含活泼 C—H 键的化合物(典型的比如仲醇、甲基酮)也能发生类似的脱水 *C*-烷基化反应. 目前, 大部分脱水 *C*-烷基化反应研究主要使用均相或非均相 Ru, Ir, Pd, Au, Ag 等贵金属催化剂在惰性氛围下进行^[11]. 一般认为, 这些反应也通过借氢或氢自动转移机理(Scheme 3)进行. 然而, 在已知的反应中, 为活化金属催化剂, 往往需加入大量的脱氢试剂和碱, 有些反应的选择性不是很高. 因此, 开发改进的方法或者使用廉价

且高效的催化剂用于脱水 β -C-烷基化反应值得进一步研究。

目前,也有一些空气下进行的脱水 β -C-烷基化反应的研究报道。2006 年, Uozumi 等^[43]报道了首例在空气下进行的甲基酮(7)与伯醇的有氧脱水 α -C-烷基化反应(Eq. 19)。该反应使用制备的 nano-Pd-V 为催化剂、1 equiv. 氢氧化钡为碱、2 equiv. 的伯醇与甲基酮在空气下加热 24 h, 可得良好到高收率的产物 9。该方法适用于脂肪族和芳香族甲基酮以及脂肪族伯醇和苄醇。Uozumi 等没有对反应机理进行研究, 虽然他们认为反应理经过氢转移机理^[11]进行, 但是鉴于氢金属物种[MH]易于与氧反应, Uozumi 等认为其他类型的机理也可能参与了反应。

在后续的全文中^[44], Uozumi 等对催化剂的回收利用进行了考察, 发现其催化活性没有明显降低。反应机理方面, Uozumi 等并未像预期的那样提出其他可能的机理, 而是仍然提出了尚未得到完全证实的属于借氢类型的反应机理(Scheme 15)。

Scheme 15

2010 年, Crabtree 等^[45]报道了无过渡金属催化剂参与的、空气下、碱作用的仲醇(6)的 β -C-烷基化反应(Eq. 20)。使用 1 equiv. 的碱、甲苯为溶剂, 将反应混合物在敞口条件下加热回流的简单操作即可实现烷基化产物 8 和 9 的合成。但是该方法底物范围较窄, 只能用于苄醇和芳基仲醇, 脂肪伯醇的反应收率很低(10%~28%), 而且收率不错的反应往往目标产物 8 的选择性不高, 有的甚至以副产物—烷基化的酮 9 为主。

Crabtree 等认为由于未加入金属催化剂, 该反应可能不经过借氢机理进行, 而是通过其他的路径进行, 如 Scheme 16 所示, Crabtree 等推测: 首先是空气对醇的氧化生成醛 4 和酮 7, 其次是碱作用下的羟醛缩合生成 α,β -不饱和酮 10, 接着 10 经 MPV 过程还原得到取代醇 8 或酮 9 产物。由于以上假设缺乏实验数据的有力支持, Crabtree 等提出的反应路径, 还有待进一步通过实验证实。此外, 底物和试剂中含有的少量过渡金属不纯物的检测和鉴定、及其对反应催化效果影响的研究, 是当前在过渡金属催化和无过渡金属参与的反应研究中受到广泛关注的一个焦点^[46]。因此, 这一报道中底物和碱中残留过渡金属的检测及其对反应的影响, 也有待通过进一步的研究确定。

Scheme 16

2011 年, Tang 和 Cheng^[47]报道了 Ni 催化的乳酸 14 与伯醇合成 α -羟基羧酸 15 的脱水 β -C-烷基化反应(Eq. 21)。研究发现, 反应在无溶剂条件下较好, 且无需配体, 反应在氮气下和空气下的效果相近, 因此反应可以方便地在空气下进行。温度对反应影响较大, 在 140 $^\circ\text{C}$ 以下, 反应收率很低。为使反应顺利进行, 该方法需使用较大的碱和较高的反应温度。该报道也提供了一种 Ni-催化的仲醇的 β -C-烷基化方法(Eq. 22)。该反应需氮气保

护、使用 **dppm** 为配体、过量的碱、溶剂和较长的反应时间,目前的底物只限苄醇 **1a** 与芳基仲醇。该研究没有报道证明反应机理的有关实验,但是认为该空气下乳酸与伯醇的脱水 *C*-烷基化反应可能经过形成 $[H-NiX]$ 物种的机理进行。

2012 年,在报道 **Cu** 催化有氧 *N*-烷基化反应^[39]的同时, **Xu** 等^[48]也报道了空气下 **Cu** 催化的仲醇 **6** 和甲基酮 **7** 与醇的有氧脱水 *C*-烷基化反应(Eqs. 23, 24)。研究发现,使用无配体的 **Rh**, **Ru** 和 **Ir** 催化剂在氮气和空气下反应效果都不好, **Pd(OAc)₂** 和 **Cu(OAc)₂** 的催化效果相对较好,其中以 **Cu(OAc)₂** 在空气下的反应为最好。反应条件经优化后,只使用 1 mol% 的 **Cu(OAc)₂·H₂O**、催化量的 **KOH** (30 mol%), 在 120 °C 反应 24 h 即可以拿到高收率和高选择性的目标产物 **8** (Eq. 23)。该反应条件适用于一系列的苄醇、杂苄醇、脂肪伯醇、芳基仲醇、脂肪族仲醇。脂肪醇参与的反应需要较高的温度和较长的时间 (160 °C, 48 h)。该方法还适用于二级醇 **6** 自身的脱水 *C*-烷基化反应,可得到良好收率相应产物。类似的方法还适用于甲基酮 **7** 的 α -*C*-烷基化反应(Eq. 24)。在使用过量

伯醇的情况下,可以拿到良好到高收率的支链仲醇产物 **8**。在此反应中, **NaOH** 的效果好于 **KOH**。

与上述其他有氧 *C*-烷基化反应中模棱两可、未经实验完全证实的机理表述^[43~45,47]不同, **Xu** 等对 **Cu** 催化的有氧 *C*-烷基化反应机理进行了较细致的研究。首先,与有氧 *N*-烷基化反应的现象类似^[21,22,26,33,39],他们发现空气同样对该 *C*-烷基化反应起到促进作用。其次,在醛 **4** 与酮 **7** 的羟醛缩合生成 α,β -不饱和酮 **10** 的一步,他们发现 **Cu** 催化剂同样可以大大促进反应进行(Eq. 25)。该结果再次说明借氢类型机理中认为的金属对脱水缩合一步不起作用的观点过于片面,也说明借氢机理本身还需进一步完善。此外,他们还通过核磁研究发现,在 α,β -不饱和酮 **10** 与醇的转移氢化反应中,醇提供的氢可被 **10** 当量的吸收, **10** 转化为主副产物 **8** 和 **9**, 而醇 **16** 转化为当量的相应的羰基化合物 **17** (Eq. 26)。该结果也是在 α,β -不饱和酮与醇的转移氢化反应中^[9,11],首次观察到当量羰基化合物的产生。根据一系列机理实验的结果, **Xu** 等为该 **Cu** 催化有氧 *C*-烷基化反应提出了类似于相应有氧 *N*-烷基化反应的接力机理(Scheme 17)。

Run	cat. [Cu] (mol%)	10aa (GC yield based on 7a)	
1	None	6 h: 0.9%;	12 h: 1.4%
2	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (5)	6 h: 75%;	12 h: 87%

Run	16/equiv.	8aa/9aa ^{NMR}	17% ^{NMR}	(4*8aa+2*9aa)/2*17 ^{NMR}
1	1.0	26/74	84	0.97/1.00
2	3.0	61/39	54	0.75/1.00

Scheme 17

2 醇与胺的有氧氧化缩合反应

如前所述, 含有活泼 C=N 双键的亚胺类化合物可发生各种类型的转变, 是有机和药物合成等各个领域非常重要的一类氮源和合成中间体^[2]. 因此, 各类亚胺化合物的高效绿色合成研究仍然是当前亚胺化学的中心内容之一^[49,50].

亚胺也称席夫碱(Schiff base)^[51], 通常由胺与醛酮的脱水缩合反应制备^[27]. 然而, 醛类化合物具有一定毒性和臭味、易变质、易被氧化成酸、不易存储、使用前需纯化. 由于醛酮一般可通过醇的氧化制备, 而且醇是最容易获取、来源最广、价格最低、毒性较小又非常稳定的有机化合物, 被视为较绿色合成试剂之一^[9,11,12a~b]. 毋庸置疑, 直接使用醇为亚胺合成的原料(Scheme 18), 与传统方法相比具有很多优点, 也是在最近几年才发展起来研究新方向. 该方法将醇氧化和醛与胺的缩合两步反应在一锅条件下进行, 可以减少反应步骤、避免中间产物的分离、降低消耗、提高反应效率和总产率. 目前, 该反应主要有使用当量氧化剂、脱氢缩合和有氧氧化缩合三类方法.

Scheme 18

2.1 当量氧化剂氧化的醇与胺的亚胺化反应

2001 年, Taylor 等^[13]首先报道了使 MnO₂ 为氧化剂的苄醇与脂肪胺一锅合成亚胺的方法(Eq. 27). 该反应适用于较活泼的醇类如苄醇、烯丙醇和炔丙醇, 以及碱性和亲核性较强的脂肪胺. 但是, 该方法需使用过量的二氧化锰(10 equiv.)、过量的胺、以及 4 Å 分子筛为脱水试剂, 使用二氯甲烷为溶剂在回流条件下进行长时间反应. 该反应中生成的废物比较多, 给产物纯化带来一定的麻烦.

2003 年, Medvedeva 等^[52]报道了与上述反应类似的方法(Eq. 28). 该方法在无溶剂及微波辅助条件下, 使用 5 equiv. 的硅胶负载的 MnO₂, 炔丙醇可快速地与各类胺反应得到相应的炔基亚胺化合物.

2006 年, Zhdankinc 等^[53]报道了 Ru 催化的、二醋酸碘苯为氧化剂的醇与取代苯肼的分步合成苯胺 **18** 的反应(Scheme 19). 该反应首先使用二醋酸碘苯、RuCl₃ 氧化体系将醇在室温下氧化为醛酮, 再加入苯肼、浓硫酸等与现场生成的醛酮反应, 过滤重结晶可得产物. 该方法底物适用性较广, 苄醇、杂苄醇、烯丙醇、脂肪醇和仲醇等都可用于反应, 但是该方法需使用重金属 Ru 催化剂、当量氧化剂二醋酸碘苯、浓硫酸等试剂, 也产生不少的废物, 因此并不是十分经济绿色的方法.

Scheme 19

2.2 醇与胺在氧气下的有氧氧化缩合反应

显然, 上述使用当量甚至过量氧化剂的方法存在很多缺点, 对传统醛胺缩合的方法改进不是太大. 因而开发更绿色的、污染小的方法也成为研究者们目标. 2010 年之后, Milstein 等^[54]多个课题组相继报道了一些贵金属催化的醇与胺通过释放出氢气生成亚胺的脱氢亚胺化反应(Eq. 29).

但是, 由于氢气(一种能源)的生成需要消耗能量, 这类方法都需要使用昂贵、不易制备、不稳定的 Ru, Ir, Os 等贵金属和复杂配体的络合物为催化剂、大量的碱、惰性气体保护以及长时间的高温加热, 而且很多反应只适用于碱性和亲核性较强的脂肪胺, 不适用于碱性和亲核性较弱的芳胺和杂芳胺. 此外, 在该类放出氢气的还原性反应体系中, 非常容易发生将亚胺还原为胺的副反应, 导致反应的选择性低、产率低. 因此, 用这类方法制备亚胺并不实用. 相比较而言, 使用氧气或空气为氧化剂的有氧氧化缩合方法, 由于使用对氧气或空气稳定的催化剂、不需要惰性气体保护、反应唯一副产物为水, 是一种更加经济绿色的方法. 目前, 醇与胺的有氧氧化缩

合反应以氧气为氧化剂的报道为主。

2009 年, Park 等^[29a]使用非均相 Pd 催化剂 Pd/AIO(OH), 101 kPa 的氧气、90 °C 下, 实现了醇和胺氧化缩合的亚胺化反应(Eq. 30). 该方法基本只适用于苄醇, 脂肪醇收率非常低(8%), 仲醇不反应. 脂肪胺和芳胺都可以用于反应, 普遍收率较高.

Cao 等^[55]在 2009 年也报道, 使用非均相金/羟磷灰石催化剂(Au/HAP)、氧气为氧化剂, 可在较温和的温度下(60 °C)实现醇与胺合成亚胺的反应(Eq. 31). 该反应适用于苄醇、烯丙醇、脂肪醇、苯胺、脂肪胺, 收率普遍较高. 该方法使用的催化剂合成方法较为复杂, 但可回收利用. 此外, 该方法也可用于稍大规模的反应(10 mmol)以及醇与盐酸羟胺的反应用于肟的合成.

同年, Mizuno 等^[56]也报道了氧气下、TiO₂ 负载的 Ru(OH)_x 非均相催化剂催化的醇与胺合成亚胺的反应(Eq. 32). 该方法适用于苄醇、杂苄醇、脂肪胺、芳胺和杂芳胺, 但需要在较高的温度下(100 °C)进行.

2010 年, Riisager 等^[57]报道了 TiO₂ 负载的纳米金催化剂催化的苄醇与脂肪胺在氧气下的亚胺化反应(Eq. 33). 研究发现, 升高温度对反应没有明显的作用, 因此该反应在室温下进行, 但是底物范围很窄, 只适用于苄醇、烯丙醇和脂肪胺, 而且收率都不高. 仲醇的收率很低(14%), 而芳胺的反应只有极少量的产物生成(7%).

2011 年, Yu 等^[58]报道了氧化铝负载的双金属催化剂 Pt-Sn/γ-Al₂O₃ 催化的醇与胺在氧气下的有氧亚胺化反应(Eq. 34). 该方法主要适用于苄醇与芳胺, 也可用于少部分脂肪醇、烯丙醇和仲醇, 产物收率普遍较高, 但是该反应需要 138 °C 的高温.

以上使用氧气为氧化剂方法, 比使用过量氧化剂或者脱氢缩合的方法好, 但是都须使用贵金属催化剂, 有些反应还需在高温下进行, 实际应用潜力还是有限. 因此, 开发高效低成本的廉价金属催化的反应应用价值更大. 最近, Zhang 等^[59]报道了一例使用相对廉价的铜盐催化的醇与胺的有氧氧化缩合反应(Eq. 35). 该反应使用水合高氯酸铜为催化剂, 在氧气下、甲苯中 70 °C 反应, 可得良好到高收率的亚胺产物. 但是该方法需要使用过量的胺、大量的碱, 反应只适用于苄醇, 脂肪族的伯醇和仲醇基本不反应. 由于使用过量的胺, 会有胺氧化产物生成, 导致反应选择性下降. 研究发现, 在该反应条件下, 降低催化剂用量到 0.005 mol%, 延长反应时间到 72 h, 苄醇与脂肪胺的反应还可以获得高收率的产物.

从以上文献报道可以看出, 目前醇与胺有氧氧化合成亚胺的方法还存在一些不足, 亟需改进: (1) 已知方法往往使用贵金属催化剂, 成本高, 难以普及推广, 因此开发廉价金属催化剂, 降低反应成本, 使其具备较大规模制备亚胺的潜力, 值得进一步研究; (2) 已知反应往往需高温加热条件, 否则反应效果不佳^[57], 因此开发高效的催化剂, 使反应能在更温和的条件下进行、减少能耗, 也非常有意义; (3) 以上反应都使用氧气为氧化剂, 但是高温下使用纯氧存在不少安全隐患, 因此改用更经济、安全、绿色的空气为氧化剂的反应可以在一定程度上降低成本和解决安全问题, 也非常值得研究; (4) 上述方法很多底物范围有限, 远不如传统的醛胺缩合方法, 因此开发底物适用范围较广的催化方法, 也是研究中需要考虑的问题.

因此,在醇与胺有氧氧化合成亚胺的研究中,提出相应的改进方法,以解决上述存在的问题,仍是该研究的难点和挑战。

2.3 醇与胺在空气中的有氧氧化缩合反应

目前,以空气为氧化剂的亚胺合成方法报道不多,但是其进展颇为乐观。

2008年, Suib 等^[60]报道了八面体 Mn 分子筛(K-OMS-2)催化的醇与胺氧化缩合制备亚胺的反应(Eq. 36)。该反应可使用空气为氧化剂,但是需使用过量的胺和 110 °C 的高温。该方法底物范围较窄,主要适用于苄醇和杂苄醇,脂肪醇和仲醇的收率很低(12%~44%)。

2011年, Xu 等^[22,26]在金属催化的有氧 *N*-烷基化反应的基础上,报道了空气下 Pd 催化的醇与胺的有氧氧化的亚胺合成法(Eq. 37)^[41]。通过催化剂和反应条件的优化,该反应使用低用量的商业化的催化剂 Pd(OAc)₂ (1 mol% Pd)、稳定的三乙胺为配体、TEMPO 为共氧化剂,在催化量的碱的存在下,无需溶剂,可在室温空气的温和条件下从醇和胺出发制备亚胺。该方法主要适用于苄醇、杂苄醇、烯丙醇和脂肪胺,可得中等到高收率的产物。芳胺的收率比较低,但是通过增加碱的用量可提高产率。虽然该方法需使用过量的醇,反应时间也较长,却是第一例实现的室温下空气为氧化剂的醇与胺的有氧氧化缩合反应。

其后, Xu 等^[42]继续开发了室温空气下 Cu 催化的醇与胺有氧氧化制备亚胺的方法(Scheme 20)。该反应使用更经济易得的 Cu 催化剂,但是发现该催化剂活性更高,大大改善了之前报道的钯催化^[41]和铜催化方法^[59]缺点和不足,使得反应在温和条件下可以更加高效和快速地进行。如 Scheme 20 所示,该反应基本使用 1 : 1 的醇与胺,在室温空气敞口条件下,无需加入碱和脱水试剂,使用 1 mol% 的 Cu 催化剂,在中性条件下即可快速地在 6~24 h 内完成反应,得到中等到高收率的产物。该方法底物适用范围更广,苄醇、杂苄醇、烯丙醇、炔丙醇、脂肪醇都可以用于反应;脂肪胺的反应都可得到高产率的产物,而弱亲核性的芳胺和杂芳胺的反应效果也比以

上报道的其他方法好很多,可得到中等以上收率的产物。研究发现, Cu 催化剂对醛与胺的缩合起促进作用,可以解释芳胺和杂芳胺在 Cu 催化方法中较好的反应效果,也显示了使用 Cu 催化剂的优势。此外,手性胺参与的反应中,未发现手性原料和产物的消旋现象,可得到光学纯的手性亚胺产物。由于温和的反应条件,该反应中没有观察到胺自身氧化的副产物和其他可能的副产物,因此亚胺产物的选择性也很高,分离收率也较高。此外, 100 mmol 级的放大实验可得到 89% 收率的产物,也说明该方法具备用于大量亚胺制备的潜力。

Scheme 20

对比上述报道的其他的醇与胺有氧氧化缩合合成亚胺的方法, Xu 等这一 Cu 催化的方法基本上解决了原先研究中存在的催化剂的来源和价格、反应的条件和温度、空气的有效利用和底物范围窄等方面存在的问题,因此可以说是目前所知的最好的醇与胺有氧氧化反应合成亚胺的方法。

2.4 醇与甲基酮的有氧氧化缩合反应

与上述醇与胺的有氧氧化合成亚胺的反应类似,通过反应条件的控制和优化,醇与甲基酮的有氧 *C*-烷基化反应可进一步运用于有氧氧化缩合反应合成 α,β -不饱和酮。2005年, Park 等^[61]在研究甲基酮的 *C*-烷基化反应时发现,使用同样的非均相 Pd 催化剂 Pd/AlO(OH),将反应在氧气下进行,即可拿到良好收率的 α,β -不饱和酮产物(Eq. 38)。该反应报道的底物范围有限,且需要大量的碱和高温加热的反应条件。

2009 年, Park 等^[62]对上述方法进行了一些改进, 使用可回收的纳米 Au 催化剂 Au/AlO(OH) 后, 可在室温下实现 α,β -不饱和酮的合成(Eq. 39). 但是该方法还是需使用过量的醇、大量的碱. 该反应底物范围与上述 Pd 催化方法类似, 只适用于苄醇, 脂肪伯醇的效果不好.

在上述 Cu 催化 C -烷基化反应^[48]和亚胺合成方法^[42]的基础上, Xu 等^[63]后来也开发了 Cu 催化的醇与甲基酮的有氧氧化反应制备 α,β -不饱和酮的方法(Eq. 40). 该反应使用类似的 Cu 催化剂体系, 使用 1 equiv. 的碱即可在空气、室温的温和条件下实现 α,β -不饱和酮的合成. 由于温和的反应条件, 该方法的底物范围较广, 适用于一系列伯醇和取代酮底物, 也有望成为一种普遍适用的 α,β -不饱和酮的绿色合成法.

3 结论与展望

近年来, 绿色化学和绿色合成技术的研究开发越来越受到了人们的重视. 与相关的卤代烃或者醛酮等毒性较大的化合物相比, 醇是一种相对绿色的合成试剂^[9,11,12a~12b]. 因此, 直接使用醇为反应原料的合成和应用研究也引起了各个领域的普遍关注. 例如, 2005 年, 美国化学会(ACS)的绿色化学协会(GCI)和全球多家制药公司联合发起了关于制药行业的圆桌协会(ACS GCI Pharmaceutical Roundtable), 旨在倡导和推动绿色化学

和绿色工程在药物研发和制药工业中的应用研究. 在该协会支持的诸多研究方向中就包括醇的活化和以醇为直接底物的绿色合成方法研究.

由于醇羟基不活泼, 因此醇的活化方法研究, 特别是温和且高效的活化方法, 对醇类化合物在有机合成及药物和复杂分子合成中的应用都具有很好的借鉴和指导作用. 近年来, 基于醇活化的醇与胺和酰胺等化合物在有氧条件下的脱水反应研究取得了一定的进展, 因此本文总结了直接使用醇为合成试剂、通过氧化的活化方式将醇转化为更活泼的醛酮化合物, 继而参与一锅多步反应合成胺和酰胺衍生物、亚胺化合物、多取代醇和酮、以及 α,β -不饱和酮等有用的化合物的一系列相对绿色的合成方法(Scheme 21), 对相关反应的机理研究也进行了一定的讨论.

总结这些反应, 并与相关的醇的脱氢活化(Scheme 22, 方法 A~C)^[9,11]和胺类与醚类化合物的 CDC 活化^[36]相比较, 可以看出, 氧化剂对醇的氧化也是一种可取的醇的活化方式(Scheme 22, 方法 D 和 E). 其中, 过渡金属催化的氧气或空气下的醇氧化(方法 E), 由于不使用产生大量废物和污染的常规氧化剂, 副产物为水, 还可以通过水的生成降低醇活化的难度、促进活化过程, 因此是一种更优势和更绿色的活化方式. 遗憾的是, 虽然有不少研究报道了氧化剂作用下的多步 N -烷基化反应(第 1.1 节)、有氧氧化的亚胺化反应(第 2.1~2.3 节)和有氧氧化的烯酮化反应(第 2.4 节), 甚至过渡金属催化的氧气或空气下的醇氧化反应^[23,37]也已经是广为人知和普遍应用的研究, 在胺、酰胺、仲醇和甲基酮等化合物的脱水烷基化反应研究中(第 1.2, 1.3 节), 该方法作为一种新的醇的活化方式尚未完全得到该领域研究者的理解和认同.

此外, 目前报道的过渡金属催化的醇与胺、酰胺、

Scheme 21

Scheme 22

仲醇和甲基酮的有氧脱水 $C-N$, $C=N$, $C-C$ 和 $C=C$ 键形成的反应, 主要使用了各种贵金属催化剂, 价格昂贵、难以扩大反应规模和进一步地推广应用。因此, 开发经济易得、环境更加友好和亲生物的金属催化剂体系(例如铜和铁等), 甚至无过渡金属催化的新方法, 进一步改进和拓展现有催化方法和反应的底物适用范围, 以发展更多的绿色合成方法, 是今后研究的重要方向。由于目前有氧烷基化反应研究中, 反应的机理尚存不少争议, 通过更有力的机理实验、更深入的机理探讨、甚至理论计算等方面的研究工作进一步研究和确证反应的机理, 在今后的研究中显得非常的必要和重要, 也将有助于该领域研究成果的进一步拓展和更广泛的应用。

References

- [1] (a) Brooks, G. T.; Roberts, T. R. *Pesticide Chemistry and Bioscience*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, U.K., 1999.
(b) McGuire, J. L. *Pharmaceuticals: Classes, Therapeutic Agents, Areas of Application*, Vols. 1~4, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2000.
(c) Hili, R.; Yudin, A. K. *Nat. Chem. Biol.* **2006**, 2, 284.
(d) Cox, E. D.; Cook, J. M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1797.
(e) Humphrey, J. M.; Chamberlin, A. R. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2243.
(f) Hansch, C.; Sammes, P. G.; Taylor, J. B. *Comprehensive Medicinal Chemistry*, Vol. 2, Pergamon Press, Oxford, 1990, Chapter 7.1.
(g) Connor, E. E. *Prim. Care Update Ob/Gyns* **1998**, 5, 32.
(h) Kleemann, A.; Engel, J.; Kutscher, B.; Reichert, D. *Pharmaceutical Substances, Synthesis, Patents, Applications*, Thieme, Stuttgart, 1999.
(i) Park, S.-Y.; Fung, P.; Nishimura, N.; Jensen, D. R.; Fujii, H.; Zhao, Y.; Lumba, S.; Santiago, J.; Rodrigues, A.; Chow, T. F.; Alfred, S. E.; Bonetta, D.; Finkelstein, R.; Provar, N. J.; Desveaux, D.; Rodriguez, P. L.; McCourt, P.; Zhu, J.-K.; Schroeder, J. I.; Volkman, B. F.; Cutler, S. R. *Science* **2009**, 324, 1068.
- [2] (a) Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407.
(b) Yet, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 875.
(c) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984.
(d) Taggi, A. E.; Hafez, A. M.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 10.
(e) Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102.
(f) Ma, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 630.
(g) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17.
(h) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416.
(i) Gawronski, J.; Wascinska, N.; Gajewy, J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5227.
(j) Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2874.
(k) Merino, P.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1195.
(l) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 17.
(m) Martin, S. F. *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81, 195.
(n) de Armas, P.; Tejedor, D.; Garía-Tellado, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1013.
(o) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 581.
(p) Akhmetova, V. R.; Khabibullina, G. R.; Rakhimova, E. B.; Vagapov, R. A.; Khairullina, R. R.; Niatshina, Z. T.; Murzakova, N. N. *Mol. Diversity* **2010**, 14, 463.
(q) Yin, B.; Zhang, Y.; Xu, L.-W. *Synthesis* **2010**, 3583.
(r) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2626.
(s) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1713.
(t) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6784.
(u) Marques, C. S.; Burke, A. J. *ChemCatChem* **2011**, 3, 635.
(v) Ramadhar, T. R.; Batey, R. A. *Synthesis* **2011**, 1321.
(w) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632.
- [3] (a) Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1534.
(b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6338.
(c) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054.
- [4] (a) Tripathi, R. P.; Verma, S. S.; Pandey, J.; Tiwari, V. K. *Curr. Org. Chem.* **2008**, 12, 1093.
(b) Burkhardt, E. R.; Karl Matos, K. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2617.
(c) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. In *Organic Reactions*, Vol. 59, Ed.: Overman, L. E., Wiley, Singapore, 2002.
- [5] (a) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3795.
(b) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1407.
(c) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675.
- [6] (a) Veige, A. S. *Polyhedron* **2008**, 27, 3177.
(b) Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5318.
(c) Evano, G.; Coste, A.; Jouvin, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2840.
(d) DeKorver, K. A.; Li, H.; Lohse, A. G.; Hayashi, R.; Lu, Z.; Zhang, Y.; Hsung, R. P. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 5064.
- [7] (a) Salvatore, R. N.; Yoon, C. H.; Jung, K. W. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785.
(b) Chiappe, C.; Pieraccini, D. *Green Chem.* **2003**, 5, 193.
- [8] Nef, J. U. *Liebigs Ann. Chem.* **1901**, 318, 137.
- [9] Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1611.
- [10] (a) Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 611.
(b) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohsugi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2667.
(c) Maruhashi, S.-I.; Kondo, K.; Hakata, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 229.
- [11] (a) Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. *Science* **2010**, 329, 635.
(b) Nixon, T. D.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Dalton Trans.* **2009**, 753.
(c) Hamid, M. H. S. A.; Slatford, P. A.; Williams, J. M. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1555.
(d) Suzuki, T. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1825.
(e) Bähn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. *ChemCatChem* **2011**, 3, 1853.
(f) Crabtree, R. H. *Organometallics* **2011**, 30, 17.
(g) Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 681.
(h) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2358.
(i) Fujita, K.-I.; Yamaguchi, R. *Synlett* **2005**, 560.
- [12] (a) Emer, E.; Sinisi, R.; Capdevila, M. G.; Petruzzello, D.; De Vincentiis, F.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647 and references cited therein.
(b) Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647.

- (c) Qin, H.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 409.
- (d) Zhan, Z.-P.; Yang, W.-Z.; Yang, R.-F.; Yu, J.-L.; Li, J.-P.; Liu, H.-J. *Chem. Commun.* **2006**, 3352.
- (e) Terrasson, V.; Marque, S.; Georgy, M.; Campagne, J.-M.; Prim, D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2063.
- (f) Zhan, Z.-P.; Yu, J.-L.; Liu, H.-J.; Cui, Y.-Y.; Yang, R.-F.; Yang, W.-Z.; Li, J.-P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8298.
- (g) Zhao, Y.; Foo, S. W.; Saito, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3006.
- (h) Tsai, C.-Y.; Sung, R.; Zhuang, B.-R.; Sung, K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6869.
- (i) Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Reddy, M. M.; Neelima B.; Arundhathi, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8174.
- (j) Das, B.; Reddy, P. R.; Sudhakar, C.; Lingaiah, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3521.
- (k) Ozawa, F.; Okamoto, H.; Kawagishi, S.; Yamamoto, S.; Minami, T.; Yoshifuji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10968.
- (l) Ohshima, T.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Nakahara, Y.; Utsunomiya, M.; Mashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14317.
- (m) Utsunomiya, M.; Miyamoto, Y.; Ipposhi, J.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3371.
- (n) Tao, Y.; Wang, B.; Wang, B.; Qu, L.; Qu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2726.
- (o) Roggen, M.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11917.
- [13] Blackburn, L.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1637.
- [14] Kanno, H.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7337.
- [15] Guerin, C.; Bellosta, V.; Guillaumot, G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3534.
- [16] Guerin, C.; Bellosta, V.; Guillaumot, G.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *15*, 2990.
- [17] Likhar, P. R.; Arundhathi, R.; Kantam, M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5383.
- [18] Shi, F.; Tse, M. K.; Cui, X.; Goerdes, D.; Michalik, D.; Thurow, K.; Deng, Y.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5912.
- [19] (a) Martínez-Asencio, A.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 325.
- (b) Martínez-Asencio, A.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3140.
- [20] Cui, X.; Shi, F.; Tse, M. K.; Goerdes, D.; Thurow, K.; Beller, M.; Deng, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2949.
- [21] Feng, S. L.; Liu, C. Z.; Li, Q.; Yu, X. C.; Xu, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1021.
- [22] Liu, C.; Liao, S.; Li, Q.; Feng, S.; Sun, Q.; Yu, X.; Xu, Q. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5759 and references cited therein.
- [23] (a) Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; Brink, G.-J. T.; Dijkman, A. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 774.
- (b) Gligorich, K. M.; Sigman, M. S. *Chem. Commun.* **2009**, 3854.
- (c) Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3400.
- (d) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599.
- (e) Muzart, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5789.
- (f) Arita, S.; Koike, T.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2447.
- (g) Zhang, J.; Li, S.; Fu, X.; Wayland, B. B. *Dalton Trans.* **2009**, 3661.
- (h) Izumi, A.; Obora, Y.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9199.
- [24] (a) Chohan, Z. H.; Shad, H. A.; Nasim, F.-H. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 319 and references therein.
- (b) Cejudo-Marín, R.; Alzuet, G.; Ferrer, S.; Borrás, J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6805.
- (c) Zhang, T.; Wang, W.; Gu, X.; Shi, M. *Organometallics* **2008**, *27*, 753.
- (d) Liang, J.; Lipscomb, W. N. *Biochemistry* **1989**, *28*, 9724.
- (e) Evelhoch, J. L. E.; Bocian, D. F.; Sudmeier, J. L. *Biochemistry* **1981**, *20*, 4951.
- (f) Dimroth, J.; Keilitz, J.; Schedler, U.; Schomäcker, R.; Haag, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2497.
- [25] (a) Watanabe, Y.; Morisaki, Y.; Kondo, T.; Mitsudo, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4214.
- (b) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ige, H.; Ohsugi, Y.; Ohta, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3359.
- (c) Fujita, K.-I.; Enko, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943.
- [26] Yu, X.; Jiang, L.; Li, Q.; Xie, Y.; Xu, Q. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2322.
- [27] (a) Layer, R. W. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 489.
- (b) Sprung, M. M. *Chem. Rev.* **1940**, *26*, 297.
- (c) Patai, S. *The Chemistry of the Carbon—Nitrogen Double Bond (Chemistry of Functional Groups)*, Wiley-Interscience, New York, **1970**.
- (d) Adams, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 125.
- [28] (a) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226.
- (b) Samec, J. S. M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G.; Brandt, P. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237.
- (c) Saluzzo, C.; Lemaire, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 915.
- (d) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
- (e) Krische, M. J.; Sun, Y. Special issue on hydrogenation and transfer hydrogenation. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, issue 12.
- [29] (a) Kwon, M. S.; Kim, S.; Park, S.; Bosco, W.; Chidrala, R. K.; Park, J. J. *Org. Chem.* **2009**, *74*, 2877.
- (b) Corma, A.; Ródenas, R.; Sabater, M. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 254.
- (c) Zhang, Y.; Qi, X.; Cui, X.; Shi, F.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1334.
- [30] Martínez-Asencio, A.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Synthesis* **2011**, 3730.
- [31] Kawahara, R.; Fujita, K.-I.; Yamaguchi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1161.
- [32] Ohta, H.; Yuyama, Y.; Uozumi, Y.; Yamada, Y. M. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3892.
- [33] Yu, X.; Liu, C.; Jiang, L.; Xu, Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6184.
- [34] (a) Gonzalez-Arellano, C.; Yoshida, K.; Luque, L.; Gai, P. L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1281.
- (b) Martínez, M.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2176.
- (c) Valot, F.; Fachel, F.; Jacquot, R.; Spagnol, M.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3689.
- [35] (a) Shi, F.; Tse, M. K.; Zhou, S.; Pohl, M. M.; Radnik, J.; Hübner, S.; Jähnisch, K.; Brückner, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1775.
- (b) Cano, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5547.
- (c) Yamaguchi, K.; He, J.; Oishi, T.; Mizuno, N. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7199.
- (d) He, J.; Kim, J. W.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9888.
- (e) Cui, X.; Zhang, Y.; Shi, F.; Deng, Y. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1021.
- (f) He, L.; Lou, X.-B.; Ni, J.; Liu, Y.-M.; Cao, Y.; He, H.-Y.; Fan, K.-N. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13965.
- [36] (a) Li, C.-J.; Li, Z. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 935.
- (b) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
- (c) Scheuermann, C. J. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 436.

- (d) Li, Z.; Bohle, S.; Li, C.-J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 8928.
- [37] (a) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374.
(b) Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* **1996**, *274*, 2044.
(c) Markó, I. E.; Gautier, A.; Dumeunier, R.; Doda, K.; Philippart, F.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1588.
(d) Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Reedijk, J.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2414.
(d) Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901.
- [38] (a) Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062.
(b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780.
(c) Klusmann, M.; Sureshkumar, D. *Synthesis* **2011**, 353.
(d) Zhao, Z.; Peng, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9566.
(e) Stefani, H. A.; Guarezemini, A. S.; Cella, R. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7871.
- [39] Li, Q.; Fan, S.; Sun, Q.; Tian, H.; Yu, X.; Xu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2966 and references cited therein.
- [40] (a) Deutsch, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916.
(b) Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 498.
(c) Lipshutz, B. H. *Synlett* **2009**, 509.
- [41] Jiang, L.; Jin, L.; Tian, H.; Yuan, X.; Yu, X.; Xu, Q. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 10833.
- [42] Tian, H.; Yu, X.; Li, Q.; Wang, J.; Xu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2671.
- [43] Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1375.
- [44] Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8492.
- [45] Allen, L. J.; Crabtree, R. H. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1362.
- [46] (a) Thomé, I.; Nijs, A.; Bolm, C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 979.
(b) Leadbeater, N. E. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 913.
(c) Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586.
- [47] Tang, G.; Cheng, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1918.
- [48] Liao, S.; Yu, K.; Li, Q.; Tian, H.; Zhang, Z.; Yu, X.; Xu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2973 and references cited therein.
- [49] (a) Palacios, F.; Alonso, C.; Aparicio, D.; Rubiales, G.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 523.
(b) Fresneda, P. M.; Molina, P. *Synlett* **2004**, 1.
- [50] (a) Langeron, M.; Fleury, M.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5409.
(b) Lang, X.; Ji, H.; Chen, C.; Ma, W.; Zhao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3934.
(c) Jiang, G.; Chen, J.; Huang, J.-S.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568.
(d) Samec, J. S. M.; Éll, A. H.; Bäckvall, J.-E. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 2327.
- [51] Schiff, H. *Annals* **1864**, *131*, 118.
- [52] Medvedeva, A. S.; Mareev, A. V.; Borisova, A. I.; Afonin, A. V. *ARKIVOC* **2003**, *13*, 157.
- [53] Yusubov, M. S.; Chi, K.-W.; Park, J. Y.; Karimov, R.; Zhdankin, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6305.
- [54] (a) Gnanaprakasam, B.; Zhang, J.; Milstein, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1468.
(b) Maggi, A.; Madsen, R. *Organometallics* **2012**, *31*, 451.
(c) Esteruelas, M. A.; Honczek, N.; Oliván, M.; Onate, E.; Valencia, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 2468.
(d) Cano, R.; Ramón, D. J.; Yus, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5547.
(e) Shiraishi, Y.; Ikeda, M.; Tsukamoto, D.; Tanaka, S.; Hiraia, T. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4811.
- [55] Sun, H.; Su, F.-Z.; Ni, J.; Cao, Y.; He, H.-Y.; Fan, K.-N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4390.
- [56] Kim, J. W.; He, J.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Lett.* **2009**, 38, 920.
- [57] Kegnaes, S.; Mielby, J.; Mentzel, U. V.; Christensen, C. H.; Riisager, A. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1437.
- [58] He, W.; Wang, L.; Sun, C.; Wu, K.; He, S.; Chen, J.; Wu, P.; Yu, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13308.
- [59] Kang, Q.; Zhang, Y. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1016.
- [60] Sithambaram, S.; Kumar, R.; Son, Y.-C.; Suib, S. L. *J. Catal.* **2008**, *253*, 269.
- [61] Kwon, M. S.; Kim, N.; Seo, S. H.; Park, I. S.; Cheedra, R. K.; Park, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6913.
- [62] Kim, S.; Bae, S. W.; Lee, J. S.; Park, J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1461.
- [63] Xu, Q.; Tian, H.; Jin, L. *CN 102775288*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, *158*, 11329].

(Cheng, F.)