铜催化 C—H 官能团化反应的研究进展

于海珠 苏圣钦 张弛 党智敏*

(北京科技大学高分子科学与工程系 北京 100083)

摘要 作为廉价、新型的 C—H 官能团化反应催化剂, 铜络合物在多官能团有机物的制备中表现出良好的应用潜力. 系统总结了 2008 年以来报道的铜催化 C—H 官能团化反应, 其中分别阐述了一价及二价铜在 sp , sp^2 及 sp^3 C—H 官能团化反应的研究进展, 在对反应条件、底物适用性等进行概括的基础上, 对各反应可能机理也进行系统性归纳.

关键词 铜催化; C—H 官能团化; 偶联; 机理

Recent Progress in Copper Catalyzed C—H Functionalizations

Yu, Haizhu Su, Shengqin Zhang, Chi Dang, Zhi-Min*

(Department of Polymer Science and Engineering, University of Science and Technology Beijing, Beijing 100083)

Abstract The past decades have witnessed the great progress of copper-catalyzed C—H functionalization reactions, which have shown great potential in synthesizing multi-functionalized organic compounds. In the present review, the recent development of Cu(I)/Cu(II) catalyzed sp , sp^2 and sp^3 C—H bond functionalizations since 2008 is systematically summarized. Besides of the reaction conditions and substrate scopes for different C—H functionalizations, the reported mechanistic studies were also summarized and discussed.

Keywords Cu catalysis; C—H functionalization; cross coupling; mechanism

过渡金属催化的 C—H 官能团化反应是构建新 C—C, C—N 及 C—O 等化学键, 制备多官能团取代有机物的有效方法. 用于 C—H 键活化反应的传统催化剂主要包括钌、铑、钯等过渡金属络合物^[1], 然而这些络合物的价格往往较为昂贵, 且其催化的 C—H 官能团化反应的底物适用性大多较差. 为解决以上问题, 并不断开发更为高效的新型 C—H 官能团化反应, 近年来化学工作者逐渐关注价格更为低廉的铜络合物^[2]. 应该注意到, 铜催化的 C—H 官能团化反应早在 20 世纪 70 年代就已有报道^[3,4], 然而直到近十年该类反应才被大量研究并得以迅速发展. 目前铜催化的 C—H 官能团化反应业已在许多具有生理活性的有机物^[5]、有机功能材料^[6]及化工原料^[7]的合成中表现出良好的应用前景.

目前铜催化 C—H 官能团化反应的综述仍然较少. 2002 年, Lemaire 等^[8]在联芳化合物的合成方法综述中系统介绍了铜催化芳香化合物的 sp^2 C—H 的活化反应; 2009 年, Daugulis 等^[9]系统介绍了铜催化 C—H 键活化

C—C 偶联反应的研究进展; 2011 年 Stahl 等^[10]系统概括了以氧气为氧化剂的芳烃 C—H 官能团化反应的进展; 2012 年焦宁等^[11]归纳了经历单电子迁移机理的铜催化脱氢官能团化反应. 然而目前仍缺少其他关于铜催化 C—H 官能团化反应的系统性综述. 为此, 本文系统总结了近年来铜催化 C—H 官能团化反应的研究进展, 其中按照催化剂金属中心的不同分为一价铜(亚铜)及二价铜络合物催化两大类, 分别归纳 sp , sp^2 及 sp^3 C—H 官能团化反应的进展. 为避免重复, 本文对以上几篇综述中涉及到的反应及机理内容仅作简要介绍, 而重点归纳上述综述中未涉及的内容及新进展.

应该注意到, 尽管铜/亚铜催化有机物的 C—H 官能团化反应及其机理近年来取得巨大进展, 然而由于铜化学价的多样性, 人们对这些反应机理的认识仍存在很多困惑和分歧. 例如, 对于某一特定的 Cu(I)催化的 C—H 官能团化反应, 其反应历程中是否有 Cu(II)的参与, 是否经历自由基历程, 以及产物是否经由 Cu(III)中间体的

* E-mail: dangzm@ustb.edu.cn

Received November 21, 2012; revised February 18, 2013; published online March 14, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202006) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. FRF-TP-13-023A).

国家自然科学基金(No. 21202006)和北京科技大学基本科研业务基金(No. FRF-TP-13-023A)资助项目.

还原消除生成等诸多问题尚待澄清。同样, 对于 Cu(II) 催化体系, 如何验证体系内是否经历 Cu(I) 或 Cu(III) 型中间体等问题也有待解决。因此, 要确认不同体系内 Cu(I), Cu(II) 催化 C—H 官能团化反应机理的内在规律性及异同点, 仍需要更多努力。

1 Cu(I)催化的 C—H 官能团化反应

1.1 Cu(I)催化的 sp^2 C—H 官能团化反应

2008 年, Daugulis 等^[12]报道了多氟苯的 C—H 键芳化反应(Eq. 1)。由于此前对多氟苯 C—H 官能团化反应使用的钯催化剂价格昂贵^[13,14], Daugulis 等^[15]在该反应中采用价格相对低廉的亚铜催化剂, 这不仅可以有效降低反应成本, 而且也可以用于催化杂芳环的芳化。该反应在一系列多氟代有机化合物的制备中表现出良好的应用潜力。

Eq. 1 中所示的反应底物 **2** 中的芳环可带有多种吸电子或给电子基团(如 **4**, **5**), 并且当底物 **2** 为吡啶(如 **6**)、噻吩(如 **7**)等杂芳环溴化物时, 反应仍然能够给出很高产率。此外, 通过加入强碱(如叔丁醇锂), 底物 **1** 的范围可以扩展到酸性较弱的 3-氟吡啶和 1,3-二氟苯。Daugulis 等认为该反应的可能机理如 Scheme 1 所示, 首先由碱促进氟代芳环 **8** 金属化, 生成芳基铜中间体 **9**^[16]。此后, 中间体 **9** 亲电进攻溴代芳环而生成产物 **10**, 同时实现催化剂恢复。

类似 Daugulis 等的研究, 最近 Bergman 等^[17]报道了在叔丁醇锂的碱性条件下, 碘化亚铜催化苯并噻唑卓类底物的 C(5)—H 芳化反应(Eq. 2)。作为首例铜催化非芳香杂环的直接芳化反应, 该反应可以适用于不同的吸电子、给电子及立体位阻较大的取代芳香碘苯(如 **13**~**17**)与底物 **11** 的偶联。

Scheme 1

2012 年, 张新刚等^[18]发现亚铜(CuI 或 CuCl)可以在温和条件下催化苯并噻唑与噻唑或五氟芳烃之间的脱氢偶联(Scheme 2)。该反应具有良好的区域选择性, 底物的自身偶联被抑制, 交叉偶联为主要产物。这一研究为合成 2,2'-桥连噻唑及 2-五氟芳环取代噻唑提供了便捷有效的方法。

Scheme 2

2011 年吴劫等^[19]报道了 CuI 催化的五氟苯与取代酚之间的 C—H 键活化偶联反应(Eq. 3). 该反应将邻羟基取代苯乙烯的 C—O 偶联与氟代芳环的 C—H 键活化反应组合, 用以制备不同的 2-(多氟代苯)苯并呋喃衍生物(**25**)^[20]. 如 Eq. 3 所示, 该反应的底物 **23** 可带有不同的给电子基团(如 **26**)或吸电子基团(如 **27**). 另一方面, 五氟苯 C—H 键对位的氟原子被 CN, CF₃ 或 OMe 取代时, 反应仍能给出较高产率. 对于该反应机理, 目前仍未有确切依据证明其发生细节, 吴劫等提出该反应可能首先经历亚铜催化的多氟苯 C—H 活化. 该步骤生成的中间体进而与邻羟基取代苯乙烯的烯炔偶联. 最后通过铜催化 C—O 偶联生成产物 **25**.

氟烷基是很多药物和天然产物中的重要结构基团, 最近 Loh 等^[21]报道了首例亚铜催化的烯酰胺的直接 C—H 键活化三氟甲基化反应(Scheme 3), 为有机底物的氟烷基化反应^[22]提供了新思路. 该反应的官能团耐受性好, 底物的烯炔上含有吸电子(如磺酸根、氰基、羰基)及给电子取代基(如烷基)时反应都能给出良好产率(产率 $\geq 60\%$). 此外底物的 R¹ 为芳环时, 邻间对位上的取代基对反应产率影响很小, 而且卤代芳烃对该反应惰性, 这使得该反应在三氟甲基化后可以进一步经历官能化而提高产物的官能团复杂度.

Loh 等对反应机理进行研究, 发现了一些有趣的实验现象: 在体系内加入自由基抑制剂 TEMPO, 反应产物变复杂, 同时在体系内观察到 TEMPO-CF₃ 的加成物. 然而另一种自由基抑制剂 BHT 却对该反应产率无抑制

作用. 与此同时, 运用 EPR (electron paramagnetic resonance) 跟踪反应, 未发现自由基中间体. 基于以上现象, Loh 等推断 TEMPO 对反应的调控效果与 CuCl₂ 催化的反应效果相似, 其作用效果主要有两方面: 一方面 TEMPO 可直接与 CF₃ 底物反应; 另一方面, 它可以氧化 Cu(I) 为 Cu(II), 而 Cu(II) 无法催化该反应. 在此基础上, 他们推断反应机理如 Scheme 3 所示: 首先催化剂 Cu(I) 与三氟甲基底物作用生成活性中间体 **30**, **30** 再与底物烯酰胺反应生成三价碘中间体 **31**. 此后, 中间体 **31** 可经历还原消除步骤生成中间体 **32**, 并进而络合在 Cu(I) 上生成中间体 **33**, 最后经历 α 氢迁移或消除生成最终产物 (Scheme 3).

Scheme 3

2008 年, Piguel 等^[23]报道了噁唑的 C—H 键烯化反应(Eq. 5). 该反应专一实现了 **36** 中 C(2)—H 的烯化, 并且产物均为 E 式构型. 该反应的底物官能团耐受性好, 实验发现不同的吸电子或给电子取代噁唑(如 **39**, **40**)与溴代烯炔(如 **41**, **42**)的反应都能在 4 h 内给出良好产率. 运用该方法, 他们^[24]成功合成了一种荧光染料 **43** (Eq. 5).

2010 年, Miura 等^[25]报道了室温下 Cu(I) 催化的 1,3,4-噁二唑的炔化反应(Eq. 6). 相对于此前以 Ni/Cu 双金属催化的类似反应^[26], 该反应使用的单金属 Cu 催化剂更为高效(Eq. 6, 当 R¹=R²=Ph 时, Ni(cod)₂/CuI 混合催化剂和 CuI 单一催化剂的产率分别为 19% 和 70%). 该反应底物 **44** 中的 R¹ 可为不同吸电子或给电子基团取代芳环(如 **47**, **48**), 底物 **45** 中的 R² 也可以是硅烷基 C 如 **49** 或烯炔(如 **50**).

2009 年, 游劲松等^[27]报道了铜催化杂芳环的 C—H 键活化芳化反应(Eq. 7). 作为首例以非活化溴代芳烃为芳烃底物的反应, Eq. 7 中的反应条件(CuI 催化剂, 1,10-菲罗啉配体, K_3PO_4 条件下, 二甲基甲酰胺与二甲苯的 1:1 混合溶液)可用于制备一系列不同取代杂芳环-芳环衍生物(如 54~57).

2011 年, 王乐勇等^[28]报道了 CuI 催化咪唑衍生物 58 的专一性 C(2)—H 键活化芳化反应(Eq. 8). 该反应的底物 59 上带有不同的吸电子基团(如 F, CF_3 等)及给电子基团(如 OMe, Me)时反应都能给出较高产率(>70%). 此外, 该反应对空间效应不敏感, 当 59 中碘的邻、间位存在 OMe, Et 等官能团时反应仍能给出较高产率($\approx 90\%$).

通过 NMR 分析, 王乐勇等^[28]提出 Eq. 8 所示反应的区域选择性由不同 C—H 键的活性差异引发[C(2)—H 及 C(5)—H 的化学位移分别为 δ 6.39 和 7.61]. 此外, 他们在氘代实验中发现对于五氘代碘苯 61 与化合物 62 的反应, 苯环上并未发生氢氘交换现象(Scheme 4), 由此作者排除了该反应经历苯炔型中间体的可能性. 他们提出该反应的机理如 Scheme 5 所示: 首先 Cu(I)亲核加成到化合物 65 上生成不稳定的阳离子中间体 66, 接着 66 的 C(2)—H 被碱移除得到 67, 随后 67 经历碘苯的氧化加成生成 Cu(III)中间体 68. 最后, 68 经还原消除生成产物

69, 同时实现催化剂恢复.

Scheme 4

Scheme 5

不同于以上 C—H 键活化烯化/炔化反应, C—H 烷基化反应相对困难, 尤其是 C—H 键的仲烷基化反应(含 β -H 的仲烷烃易发生 β -H 消除)^[29]. 2011 年, Hu 等^[30]报道了 Cu(I)络合物催化苯并噻唑的烷基化反应(Eq. 9). 该反应使用了一种新型催化剂 **73** 和一种新型双氮配体 **74** (Eq. 9), 首次实现了以卤代仲碳(**71**)为亲电体的 C—H 键烷基化反应.

Eq. 9 所示的反应可实现不同二级链烃、环烷烃及芳烃衍生物(如 **75**~**77**)的 C—H 键活化烷基化反应. 其中配体 **74** 的使用能够在很大程度上提高反应产率, Hu 等猜测其原因在于该配体可以促进底物 **70** 中的 C—H 键断裂. 此外, 在对反应机理进行探讨的过程中, 他们发现以下几点: (1)使用叔丁基碘参与反应, 产率很低[产率仅为 23%, Scheme 6(a)], 由此可排除 S_N2 型烷基化机理的可能性; (2)以 δ -碘代烯烃为反应物时, 生成环化偶联产物 **78** [Scheme 6(b)]; (3) 在 1 equiv. 的自由基抑制剂

TEMPO 的存在时, 偶联反应不发生[Scheme 6(c)]. 以上三点都与自由基反应机理一致.

Scheme 6

2008 年, Ackermann 等^[31]报道了亚铜催化的炔、卤代烷及叠氮化钠通过一锅法生成 1,2,3-三唑衍生物 **81** 的反应(Scheme 7). 由于该反应已被证实底物首先在铜催化下生成 1,2,3-三唑化合物 **80**, 然后 **80** 再进一步在铜催化下发生 C—H 键活化芳化过程而生成产物 **81**, 因此我们将该类反应分类在 Cu(I)催化的 sp^2 C—H 键活化类别中. 应该注意到, 亚铜催化剂相对于此前用于催化该类反应的 Pd, Ru 催化剂^[32]价格更为低廉, 而且该方法可用于制备不同芳环及烷基取代的 1,2,3-三唑衍生物(如 **82**~**84**).

2010 年, Tobisu 等^[33]报道了 Cu(I)催化的 2-烯代苯异腈(**85**)的环化硼化反应(Eq. 10), 用以制备一系列取代 2-硼代咪唑衍生物. 该反应在室温和中性 pH 下得到了较高的产率, 并且双键及苯环上含有不同的吸电子或给电子基团(如 **87**~**90**)时反应都能给出较高产率. 值得注意

的是, 具有 σ 给电子能力的硅烷和芳环均能在同样条件下参与环化, Tobisu 等由此合成了硅烷化产物 **91** 和一种酶抑制剂 **92**.

Tobisu 等提出该反应可能经历如 Scheme 8 所示的机理: 首先 $\text{Cu}(\text{OAc})$ 与 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ 作用生成活性催化剂 **93**, 随后 **93** 亲核进攻 **94** 并脱去 $\text{HB}(\text{pin})$ 生成中间体 **95**. **95** 中的 $\text{Cu}-\text{C}$ 键可进一步与 α,β -不饱和酮结构单元发生分子内 1,4 加成生成烯醇化产物 **96**. 接着 **96** 与 MeOH 经配体交换过程生成中间体 **97**, 同时生成 $\text{Cu}(\text{OMe})$ (**99**). 在此, **97** 经分子内 1,3-氢迁移生成更稳定的产物 **98**, 而 $\text{Cu}(\text{OMe})$ 可以进一步与硼试剂反应得到活性催化剂 **93**, 从而实现催化剂的恢复. 因此, MeOH 的加入能够提高 **93** 的再生速率, 进而提高反应速率.

在以上反应中, 亚铜催化剂通过活化芳环/杂芳环/烯烃的 $\text{C}-\text{H}$ 键并使其与另一分子烯、炔、芳烃及卤代烷烃反应而实现 $\text{C}-\text{C}$ 键成键过程. 不同于以上研究, 2010 年席婵娟等^[34]报道了 CuI 催化唑环 $\text{C}-\text{H}/\text{N}-\text{H}$ 键活化的串联反应, 并将其产物与 1,3-共轭二烯偶联环合, 用以制备不同的含有 N 桥的产物 **102** (Eq. 11). 在该反应中, 唑环 **100** 能够起到配体的作用, 因此体系内不需要额外添加配体. 该底物可以为吡咯, 二唑(如 **103**, **104**)、三唑(如 **105**), 而 1,3-共轭二烯上的取代基可以是烷烃、苯环等给电子烃类. 有趣的是, 席等对反应机理进行研究时发现(Eq. 12), 1*H*-咪唑(**106**)与 3,5-共轭二烯(**107**)的反应专一性的生成 $\text{N}-\text{H}$ 活化烯化产物 **108**, 由此推断 Eq. 11 所示的偶联环合反应中 $\text{N}-\text{H}$ 键活化烯化比 $\text{C}-\text{H}$ 键活化烯化步骤先发生.

2012年, Fukuzawa 等^[35]发现 1,2,3-三唑-5-卡宾配位的 Cu(I)络合物 **109** (Eq. 13) 可有效催化苯并噁唑或苯并噻唑在 CO₂ 及 MeI 条件下的 2-位直接羧化成酯反应. 其中, 底物芳环上含有不同的吸电子(如卤素)或给电子取代基(如甲基、甲氧基等)时, 反应都能给出中等到良好的产率(33%~75%). 此外, Fukuzawa 等对反应机理进行分析, 通过将苯并噁唑与等物质的量的催化剂 **109** 及 KO^t-Bu 混合, 在 NMR 谱图上观察到中间体 **112** 的生成 (Eq. 13), 并由此推断该反应机理与 (IPr)CuCl 催化的反应机理相似^[36], 先后经历底物杂环的 C(2)—H 活化, CO₂ 插入及碱促进的还原消除步骤而生成产物.

2012年, 焦宁等^[37]报道了首例亚铜(CuBr)催化苯胺的邻位叠氮化反应(Eq. 14), 该反应以叠氮硅烷 **114** 为底物, 以叔丁基过氧化氢 (*tert*-butyl hydroperoxide, *t*-BuOOH) 为溶剂, 实现了一系列多官能团底物(如 **116**~**118**)的叠氮化反应. 此外, 焦等发现自由基抑制剂 TEMPO 能够显著抑制反应, 因此他们提出该反应经历自由基机理: 首先亚铜络合在苯胺底物上形成活性的 Cu(I)中间体 **119**, 该中间体进而与叠氮自由基络合而生成 Cu(II)中间体 **120**; **120** 先后经历单电子迁移、叠氮对 C(2)—H 的亲核进攻, 以及单电子迁移脱氢步骤生成最终产物(Scheme 9).

1.2 Cu(I)催化的 sp C—H 键活化反应

相对 Cu(I)催化的 sp² C—H 活化, 目前亚铜催化的 sp 及 sp³ C—H 键活化的研究则相对较少. 2008年, Arndtsen 等^[38]报道了 CuCl 催化的吡啶等氮杂环的 C—H 官能团化反应, 该反应同时涉及到氮杂环的 sp² C—H

Scheme 9

键以及末端炔烃的 sp C—H 键官能化过程(Eq. 15). 手性配体 **127** 的加入有助于实现高对映选择性的偶联过程(Eq. 15, 产物以 *R* 构型为主). 此外, 该反应底物 **125** 可带有如苯环和乙酯基等基团(如 **128**, **129** 等), 底物 **123** 的范围也可以扩展到喹啉和异喹啉. Arndtsen 等推断, 吡啶环的 C—H 键活化可能由底物 **124** 对 **123** 中 N 原子的亲电进攻所引发.

126 33% ~ 92%, ee 70% ~ 84%

2010年, 黄有等^[39]报道了一种仲胺化合物 **133** 的合成反应. 该反应以 $\text{Fe-I}_2\text{-CuBr}$ 为催化剂, 实现了醛、胺、炔三组分的在室温下的偶联(A³偶联, Eq. 16). 此外, 该反应底物官能团适应性广, 可用于制备不同吸电子/给电子烷烃及芳烃取代仲胺产物(如 **134**~**136**).

1.3 Cu(I)催化的 $\text{sp}^3\text{C-H}$ 官能团化反应

2010年, 黄志真等^[40]报道了 Cu(I) 催化的苯胺与吲哚/酮的氧化偶联反应(Scheme 10). 其中芳胺底物 **137a/b** 均可带有不同的吸电子或给电子芳环(如 **143**, **144**). 此外, 由于自由基抑制剂 BHT (2,6-di-*tert*-butyl-4-methyl phenol)的加入使反应产率显著降低, 因此作者提出该反应经历自由基机理: 首先底物 **137** 在铜及氧化条件下脱去 $\alpha\text{-H}$ 生成一级碳自由基, 随后该自由基中间体通过单电子转移步骤生成亚胺阳离子中间体, 并在底物 **138** ($\alpha\text{-C}$ 原子)或 **141** 的亲核进攻下生成相应产物.

类似 Scheme 10(a)中所示反应, 李金恒等^[41]最近报道了另一例有趣的羰基底物的 α 位 C-H 官能化反应. 如 Scheme 11 所示, 该反应通过氙气/空气条件调控其化学选择性: 在氙气环境中, $t\text{-BuOOH}$ 条件下, CuCl 催化的 α 氨基酮(**145**)可以与吲哚(**146**)在 CH_2Cl_2 溶剂中通过氧化偶联生成 α -亚胺基羰基产物 **147**; 另一方面, 将氙气保护改为空气中反应, 则该反应高选择性给出的 1,2-二羰基产物 **148**. 此外, 对于 Scheme 11(b)所示的反应, 使用 CuCl_2 代替 CuCl 可大大减少反应时间. 由于两种不同反应体系都在室温下进行, 且具有良好的官能团耐受

Scheme 10

性(部分产物如 **149**~**152** 所示), 因此为制备 3-取代吲哚化合物提供了温和有效的方法.

Scheme 11

李金恒等运用控制和对比实验对反应机理进行分析, 他们发现: (1) 对于 α -亚胺基羰基化合物 **153** 到 1,2-二羰基化合物 **154** 的转化 [Scheme 12(a)], CuCl_2 , $t\text{-BuOOH}$ 及空气三组分同时存在时(CH_2Cl_2 溶剂, 室温下反应 36 h)转化率最高, 而只有两种因素时产率显著降低, 单一因素(如只有空气或 $t\text{-BuOOH}$)不能引导 **153** 到 **154** 的转化. 此外, 在空气及水相/非水相 $t\text{-BuOOH}$ 条件下, 都可以观察到 **153**~**154** 的转化, 由此可推断 $t\text{-BuOOH}$ 在亚胺产物转化为二羰基产物的过程中具有重要作用; (2) 反应过程中运用 GC/MS 分析观察到中间体 **155**, 反应结束后该中间体信号消失. 基于这一现象, 李金恒等进一步对 **155** 与 **156** 的反应进行分析, 发现 CuCl 催化剂氩气条件下反应专一性给出 α -亚胺基羰基产物 **157**(产率为 72%), 而 CuCl_2 催化剂空气条件下, 反应专一性给出 1,2-二羰基产物 **158**; (3) O^{18} 标记实验表明, 产物 **158** 中新生成的羰基的氧原子来源于水, 由此推断 **158** 可能由 **157** 水解生成; (4) 在两个不同体系内加入自由基捕捉剂 (TEMPO 或 2,6-di-tert-butylphenol) 都能明显抑制反应, 使产率显著降低. 由此推断反应经历自由基机理. 根据以上现象及推论, 李金恒等提出该反应机理如下: 首先 α -氨基酮底物可在 $t\text{-BuOOH}$ 条件下发生氧化脱氢而生成中间体 **155**(在此, 我们认为该过程可能类似黄等提出的机理^[40], 由亚铜催化剂首先脱去底物氨基的 $\alpha\text{-H}$ 而生成碳自由基, 随后该自由基通过单电子转移及氧化脱氢步骤生成亚胺中间体), 此后 **155** 与 **156** 可经历即时的 Friedel-Crafts 烷基化步骤生成产物 **157**. **157** 可进一步在 CuCl_2 , $t\text{-BuOOH}$ 及空气(氧气)条件

Scheme 12

下水解而生成 1,2-二羰基产物 **158**. 按照这一机理, 李金恒等发现亚胺产物的水解步骤中活性催化剂为 $\text{Cu}(\text{II})$, 其中 $t\text{-BuOOH}$ 有两种功能: 氧化 $\text{Cu}(\text{I})$ 为活化的 $\text{Cu}(\text{II})$ 中间体; 通过水解氧气生成水而提供羰基氧源.

2011 年, Caballero 等^[42]报道了 2,3-二甲基丁烷的 C—H 官能团化反应. 该反应使用 Cu-Au 络合物 **161** 为催化剂, 专一活化 **159** 的(2)—H 键并得到了高产率的烷基取代酯 **162** (Eq. 17).

为了阐明催化剂 **162** 的催化中心, 他们进行了如 Scheme 13 实验: 以铜络合物 **163**^[43]催化 Eq. 17 所示的反应专一性的给出环庚三烯衍生物 **166**, 以 Au 催化剂 ($\text{IPrAuCl} + \text{NaBAR}_4$)^[44]催化同一反应则生成芳基衍生物 **167**. Caballero 等发现催化剂 **162** 的作用效果与铜催化剂 **163** 相同, 均得到环庚三烯衍生物 **166**, 由此可推断催化剂 **162** 的催化中心是 Cu 而非 Au .

Scheme 13

2 Cu(II)催化的 C—H 官能团化反应

2.1 Cu(II)催化的 sp^2 C—H 官能团化反应

2008 年, Gaunt 等^[45]报道了一系列 $\text{Cu}(\text{II})$ 催化吡啶底物的 C—H 键活化芳化反应. 如 Scheme 14 所示, 该反应无需对吡啶底物进行预处理, 并可在温和条件下实现

两种不同底物间的等物质的量反应, 同时表现出良好的底物官能团耐受性和高区域选择性[C(2)-或 C(3)-位], 因此在合成 C(2)-或 C(3)-位取代吲哚化合物中具有良好的应用前景.

Scheme 14

对于 Scheme 14 中所示的反应, Gaunt 等提出其机理可能如 Scheme 15 所示: 首先 Cu(II) 催化剂被吲哚底物还原为 Cu(I), 然后 [Ph-I-Ph]OTf 的氧化加成引导亲电的 Cu(III) 中间体 ([Ph-Cu-OTf]OTf) 的生成, 该中间体进而进攻吲哚的 C(3)-位形成阴阳离子对型中间体 174. 174 先后通过脱氢再芳化及还原消除步骤生成产物 (176), 同时实现 Cu(I) 催化剂的恢复. 另一方面, C(2)-H 键芳化机理与 C(3)-H 键芳化相似, 首先生成 C(3)-位络合的 Cu(III) 型中间体 177. 但是在 C(2)-H 键芳化反应体系内, 吲哚氮原子上的羰基可以通过 σ 键配位在 Cu(III) 上, 生成中间体 178. 此后, 178 先后通过分子内重排 (Cu 迁移), 脱氢及还原消除步骤生成 C(2)-H 键芳化产物 180, 同时生成活性 Cu(I) 催化剂.

在以上工作基础上, 2009 年 Gaunt 等^[46]报道了另一例非常有趣的铜催化酰胺取代苯的间位 C-H 键活化芳化反应. 不同于此前 Dauglius 等^[47]报道的 Pd(II) 催化酰胺取代苯中的邻位 C-H 键芳化反应, Cu(II) 催化剂可引导芳化反应高效高选择性的发生在间位 C-H 键上 (Scheme 16). 另外, 由于此前一个多世纪中所报道的亲电芳香取代反应总是发生在芳环富电子取代基的邻对位 C 或吸电子取代基的间位, 因此 Scheme 16 中的反应

Scheme 15

Scheme 16

大大扩展了人们对芳香取代反应的理解. 而且该反应条件温和($50\sim 70\text{ }^{\circ}\text{C}$), 底物官能团耐受性好, 因此可用于制备不同取代的间-芳环取代酰胺类化合物(如 **184**~**188**).

2012 年, 游劲松等^[48]报道了两个不同唑类底物的交叉脱氢偶联反应(Eq. 18), 用以制备不同的不对称二唑产物. 该反应具有良好的底物官能团耐受性, 不仅适用于不同的噻唑, 咪唑, 噁二唑衍生物(产物如 **192**~**195**), 而且底物上含有不同的官能团(如卤素、氰、酯、醛及烯基等)时反应都能给出良好产率及交叉偶联选择性. 此外, 在对反应机理的探索中, 游劲松等发现自由基抑制剂 TEMPO 不影响反应产率, 而且底物 **189** 或 **190** 的 C(2)—H 原子被氘取代时, 无明显同位素效应($\text{KIE} < 1.1$). 由此他们推断该反应首先由二价铜依次取代两分子唑引发, 生成两分子不同唑络合的 Cu(II) 中间体, 随后经过还原消除生成偶联产物.

在 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 键活化 C—N 键成键反应中, 最近郭海明等^[49]发展了首例运用铜催化嘌呤核苷分子内 C—H 活化胺化反应(Eq. 19), 为合成核苷多杂环产物提供了新的便捷方法. 该反应对唑环上不同的吸电子或给电子取代基及芳环上的立体位阻具有良好的耐受性. 其机理

被推断是经历 Cu(II)-Cu(0) 型机理: 首先底物络合在铜催化剂上, 并经历亲电取代生成 Cu(II) 中间体, 再经过还原消除生成 Cu(0), 同时生成产物. 最后 Cu(0) 可被氧化成 Cu(II), 并进入下一催化循环.

2012 年, Chan 等^[50]报道了 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 在 1,10-菲罗啉配体条件下催化的 1,3-二羰基化合物 α 位的 C—H 键活化酰胺化反应. 如 Eq. 20 所示, 该反应以 $\text{PhI=NSO}_2\text{Ar}$ 为氮源, 对不同的 1,3-二羰基化合物具有良好的底物官能团耐受性(产物如 **200**~**203** 所示). 在对反应机理的探讨中, Chan 等运用竞争反应发现双羰基底物上的给电子取代基可以加速反应, 而吸电子取代基则会抑制反应; 运用 $\log(k_x/k_H)$ 对取代基常数作图, 发现该反应的反应常数为 -0.39 , 表明该反应决速步过渡态含有部分正电荷特征^[51]. 此外, Chan 等分别通过中间体捕捉及在体系内加入自由基抑制剂(如 TEMPO 等)证实该反应经历自由基类型的 Cu(II) 催化的亚氨基或氮卡宾转移机理. 在此基础上, Chan 等推断该反应机理如 Scheme 17 所示: 首先 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 与 1,10-菲罗啉生成单核或多核的 Cu(II) 中间体 **204**, 该中间体可以夺去 1,3-二羰基化合物的 α 氢生成中间体 **206**, 也可以与氮源 $\text{PhI=NSO}_2\text{Ar}$ 相互作用生成中间体 **205**. 此后, **205** 与 **206** 加成生成中间体 **207**, 并进而转化为中间体 **208**. 此后体系的氢离子进攻 **208** 而释放最终产物, 同时生成 Cu(II) 中间体而进行下一个催化循环.

最近 Gaunt 等^[52]报道了铜/亚铜催化的烯烃碳氢活化芳化反应(Eq. 21). 该反应以芳环取代的三价碘试剂为芳香试剂, 以亚铜或铜为催化剂. 对于大量简单烯烃的反应, 其偶联效果与 Heck 反应截然不同. 运用这一偶联反应, 他们发展了一系列新的串联反应, 从而在温和条件下将简单烯烃转化为结构相对复杂的芳香产物.

2012 年, Taylor 等^[53]运用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化导向的芳环 C—H 键活化环化反应, 合成了大量咪唑螺环衍生物

Scheme 17

(Eq. 22). 此类物质(如 **211**)往往具有独特的生理活性^[54]. 相对于 Taylor 等^[55]在 2009 年报道的同类反应, 该反应大大扩展了底物范围, 在短时间内合成了多种新化合物(如 **212~214**). 最后他们^[56]用所得到的方法合成了生物碱 **215**.

铜催化的芳环 C—H 活化炔化反应(Castro-Stephens Coupling Reaction)通常被认为经历了四中心过渡态机理^[57]. 然而最近王梅祥等^[58]对 Scheme 18 所示的多杂芳环底物 **216** 的 C—H 键活化 C—O/C—C 偶联反应及其机理进行研究, 提出了一种新型的 Cu(II)-Cu(III)型反应机理. 在 Scheme 18 所示的体系内, 底物上 3 个氮杂环的亲核配位有助于增加 Cu(III)中心的电子密度, 因此 **217** 所示的 Cu(III)中间体能够稳定存在.

最近 Miura^[59]及 Schreiber 等^[60]分别报道了不同的二价铜催化唑底物的胺化反应. 如 Scheme 19 所示, Miura 的反应以 Cu(acac)₂ 为催化剂, 以联吡啶为配体, 可在室温下实现不同氧杂噁唑/噁二唑与氯化胺之间的偶联; Schreiber 的反应以氧杂、硫杂唑或噁二唑为底物,

Scheme 18

将其与不同取代(酰)胺反应, 最终生成芳香氮杂环-胺类产物 **223**.

Scheme 19

2012 年, 卿凤翎等^[61]实现了多种五元杂环的 C—H 三氟甲基化反应(Eq. 23), 从而为多种五元杂环(如 **226**~**230**)的活化提供了一条普适途径.

为探索该反应机理, 卿凤翎等分别合成了 Cu 络合物 **232** 和 **233**, 以模拟反应中可能生成的 Cu-CF₃ 和 Cu-C₆F₅ 中间体(Scheme 20). 结果发现 Cu-CF₃ 络合物 **232** 所参与反应的产率[Scheme 20(a, b)]远远高于对应的 Cu-C₆F₅ 中间体 **233** 参与的反应[Scheme 20(c, d)], 因此他们认为此类反应经历 Cu-CF₃ 型中间体而非 Cu-C₆F₅. 在此基础上, 他们推断反应机理可能如 Scheme 21 所示: 首先 Cu(II) 催化剂被还原为 Cu(I) 催化剂, 随后 Cu(I) 与 CF₃SiMe₃ 反应生成 Cu-CF₃ 中间体 **234**, **234** 使芳环金属化生成 **235**, 接着 **235** 被氧化剂氧化为 Cu(II) 中间体 **236**, 最后 **236** 经还原消除生成产物 **237**.

2012 年, 付华等^[62]报道了 Cu(OAc)₂ 催化芳香取代

Scheme 20

Scheme 21

咪唑化合物(**238**)的 C—H 键活化环化反应(Eq. 24), 该反应生成的苯并咪唑衍生物往往具有生理活性^[63]. 底物 **238** 中的 R³ 可带有吸电子或给电子基团的芳环(如 **241**, **242**). 对于该反应机理, 他们认为首先 Cu(II) 在 NaOAc 条件下亲电进攻底物 **238** 并生成中间体 **243**(同时脱去 HOAc), **243** 随后在氧气条件下发生还原消除生成产物 **239**, 同时实现催化剂恢复(Scheme 22).

2012 年, Mitsuda 等^[64]报道了唑类化合物的胺化反应(Eq. 25). 该反应能够实现多种氧杂或硫杂唑环的活化(产物如 **243**~**245**), 并且 Ag₂CO₃ 的加入能够使底物 **240** 的范围扩展到噻吩(产物如 **246**). 此外, 他们还提出了可能的反应机理(Scheme 23): Cu(II) 先后活化底物的 C—H 及 N—H 键而生成中间体 **247**, 随后 **247** 在氧气条件下发生还原消除生成产物 **248**, 同时实现催化剂的恢复.

Scheme 22

2008 年, Nagasawa 等^[65]报道了 Cu(II)催化的苯甲酰苯胺衍生物的分子内氧化 C—O 偶联反应(Eq. 26)。相对于此前报道的铜催化邻位卤素苯胺底物的 C—O 偶联反应而言^[66], Eq. 26 所示的苯甲酰苯胺底物更容易制备,

Scheme 23

而且反应过程操作简单, 因此反应成本更低。同时该反应具有良好的底物耐受性(如 251~253)及区域选择性(酰胺基团间位存在 Me 或 MeO 时, 环化反应专一性的发生在位阻较小的邻位 C—H 键)。

类似 Nagasawa 等的反应, 最近 Buchwald 等^[67]报道了 Cu(II)催化烯酰胺底物通过烯基 C—H 官能团化过程生成噁唑的反应[Scheme 24(a)]。该反应以 $K_2S_2O_8$ 为氧化剂, 在室温下进行, 因此条件温和, 可用于制备不同的芳环、烯烃、烷烃及杂芳环取代 2,5-二取代噁唑, 其产率最高达 90%。通过对反应机理进行分析, Buchwald 等推断在催化剂 $CuBr_2$ 可能作为单电子氧化剂[Scheme 24(b)], 首先夺去富电子底物 254 的一个电子生成 $CuBr$ 及 Br^- , 同时生成中间体 256。256 随后经历脱氢重排生成五元环自由基中间体 257, 并在催化剂作用下再脱去

Scheme 24

一个电子, 及一分子 H^+ 而生成环化产物. 此后 $CuBr$ 可被氧化剂 $K_2S_2O_8$ 氧化为 $Cu(II)$ 而催化下一反应循环.

2011 年, Guin 等^[68]报道了 $Cu(II)$ 催化亚胺的 C—H 键活化分子内 C—O 偶联反应[Scheme 25(a)]. 相对于此前 Kawano 等^[69]报道的 CuI 催化的 1,3,4-噁二唑的直接 C—H 官能团化反应[Scheme 25(b)], Guin 利用亚胺的 C—O 偶联方法解决了底物 **260** 难以制备的问题, 并且可用于制备含有不同烷基、卤素取代芳烃及呋喃等官能团(如 **262**~**264**)的噁二唑产物, 因此大大扩展了底物的适用范畴. 此外, 其合成的噁二唑衍生物在有机发光二极管^[70]等领域有潜在应用前景.

Scheme 25

2012 年, Punniyamurthy 等^[71]报道了 $Cu(OAc)_2$ 催化二芳基取代脒的偶联(C—H 活化/C—C/N—N/C—N 键合串联反应, Scheme 26). 运用该方法可以在 60 °C 条件下制备不同的 2,4,5-三芳基-1,2,3-三唑以及 1,3,5-三芳基-1,2,4-三唑产物. 如 Scheme 26 所示, 该方法不仅可以用于制备不同的吸电子芳环或给电子芳环取代三唑(如 **268**~**271**), 而且在同样条件下, 含有呋喃及噻吩结构的杂芳环取代脒也可以生成相应的三唑产物(如 **272**).

在对反应机理进行研究的过程中, Punniyamurthy 等在两分子底物 **273** 的偶联反应中成功分离得到了 C—H 键活化 C—C 偶联型中间体 **274** (Eq. 27). 在此基础上, 他们在反应体系内加入自由基抑制剂 TEMPO, 发现反应被大大抑制. 由以上现象他们推断该反应经历自由基机理.

应该注意到, 除以上 C—H 官能团化反应以外, 近年来还很多铜催化 C—H 官能团化反应, 如李金恒等^[72]于 2010 年报道的 $Cu(II)$ 催化 2,3-二酮吡啶衍生物的新型合成方法; John 等于 2011 年报道了醋酸铜催化的 2-苯基

Scheme 26

吡啶底物的高选择性仲胺化反应; Punniyamurthy 等^[73]报道了 $Cu(II)$ 催化二芳基脒的 C—H 活化/C—N/C—O 成键反应; 付华等^[74]于近期报道的一系列烯烃 C—H 活化胺化以制备含氮杂环的反应; 以及 Stahl 等发展的二价铜催化的富电子芳环/杂芳环的 C—H 键氯化/溴化反应^[75]等. 鉴于以上反应已被近期的综述文章^[9~11]详细评介, 本文不再对它们进行赘述. 此外, 由于目前化学工作者对 $Cu(I)/Cu(II)$ 催化偶联反应机理的认识仍存在很多争议, 因此判定某一特定反应经历何种机理(如氧化加成-还原消除的 $Cu(I)-Cu(III)$ 机理^[76], 单电子转移的 $Cu(I)-Cu(II)-Cu(III)$ ^[77], 卤原子转移的 $Cu(I)-Cu(II)$ 机理^[78], 四元环的 $Cu(II)$ 机理^[49]或氧化-还原消除的 $Cu(II)-Cu(III)-Cu(I)$ 机理^[51]等)尚需更多研究.

2.2 Cu(II)催化的 sp^2 C—H 键活化反应

相对于 Cu(II)催化的 sp^2 C—H 官能团化反应, Cu(II)催化的 sp^2 C—H 官能团化反应研究较少被报道. 2010 年, 洪茂椿等^[79]报道了五氟苯的炔化反应(Eq. 28). 该反应以 O_2 为氧化剂, 在 40 °C 条件下即可实现五氟苯与带有不同吸电子或给电子基团取代的芳香炔烃(如 **278**~**280**)的偶联. 对于该反应机理, 洪茂椿等提出该 Cu(II)催化剂首先活化炔烃 **276** 的 C—H 键而生成炔铜络合的 Cu(II)中间体, 该中间体进而活化芳炔的 C—H 键, 并经历还原消除步骤生成产物 **277**.

2011 年, 包明等^[80]报道了三甲基氧化胺的氧化炔化反应(Eq. 29), 得到的产物炔丙胺(**283**)可作为化工原料^[81]. 该反应的底物 **281** 能耐受如卤素、烷烃等多种官能团(如 **284**~**286**). 此外作者还提出了如 Scheme 27 的反应机理: 首先 Cu(II)活化三甲基氧化胺 **282** 的甲基 C—H 键而生成亚胺离子 **287**, 随后 **287** 与芳炔反应生成乙炔铜—亚胺中间体 **288**, 最后 **288** 中的炔烃对 N 原子亲核进攻而消去 Cu(II), 生成产物 **283**.

2.3 Cu(II)催化的 sp^3 C—H 键活化反应

2011 年, Rueping 等^[82]报道了 Cu(II)催化的 2-甲基吡啶衍生物与 *N*-磺酰亚胺的曼尼希反应(Eq. 30). Rueping 通过实验发现 $Yb(OTf)_3$ ^[83], $Co(OAc)_2$, $Bi(OTf)_3$ ^[84]等路易斯酸均能催化反应的进行, 故认为 Cu(II)催化剂以路易斯酸形式催化该反应.

在此基础上, 他们提出了如 Scheme 28 所示的反应机理: 首先 2-甲基吡啶 **285** 与其烯胺异构体 **286** 间可自由的相互转换. **286** 可与 Cu(II)催化剂及底物磺酰亚胺作

用, 并经过 Scheme 28 中 **287** 所示的分子内电子转移过程生成产物 **288**.

2012 年, Chan 等^[85]报道了 2-烷基-1,3-二酮化合物的胺化和氮杂环丙烷化反应(Scheme 29). 有趣的是, 该反应的产物随着 $PhI=NTs$ 投料比的不同而不同: 当 $PhI=NTs$ 的投料比为 1.2 equiv. 时, 生成 β 胺化产物 **290**; 当 $PhI=NTs$ 的投料比为 2~3 equiv. 时, 反应得到氮杂

环丙化产物 **291**。此外, 反应的产物 **290** 也能带有不同的吸电子或给电子基团(如 **292**, **293**), 产物 **291** 可带有如卤代芳环或烷烃等基团(如 **294**, **295**)。该反应无需加热, 在室温下即可进行。

最近, 王锐等^[86]报道了首例以氧气为单一氧化剂, 以有机物及 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为催化剂的叔胺底物的不对称氧化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 烯化反应(Eq. 31)。该反应条件温和, 而且底物官能团耐受性好, 当底物 **296** 的芳环上含有不同的吸电子(如 F, Cl 等)及给电子(如 Me, MeO, *i*-Pr 等)基团时, 反应都能给出良好产率(47%~82%)及对映选择性(最高达 99% *ee*)。该反应为构建含有立体中心的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^2)$ 键提供了新思路。

3 结论与展望

近年来, 铜催化的 C—H 官能团化反应取得巨大进展。相对于传统的钨、铈、钼等络合物, 铜催化剂价格低廉, 而且其催化反应常常表现出高区域/立体选择性。以上优势使得铜催化 C—H 官能团化反应在具有生理活

性的有机化合物、有机功能材料^[87]及化工原料的制备过程中表现出良好的应用前景。然而也应注意到, 目前铜催化活化 C—H 官能团化反应仍存在一些局限: (1)目前文献已有报道的多为铜催化 $\text{sp}^2 \text{C—H}$ 活化, 而 sp 及 $\text{sp}^3 \text{C—H}$ 官能团化反应研究较少; (2)目前人们对铜催化 C—H 官能团化反应机理的认识不足, 很多反应机理都是由类似反应体系的机理研究结果推断而来, 缺少确切的理论及实验依据^[88]; (3)尽管铜催化剂符合绿色化学的概念, 然而在很多反应中铜的催化效率低于钨等传统催化剂, 因此这些反应效率还有待进一步提升, 其潜在应用范畴也有待进一步拓展。

References

- [1] For recent examples, please see:
 - (a) Yu, J.-Q.; Giri, R.; Chen, X. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4041.
 - (b) Li, B.; Tian, S.; Fang, Z.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115.
 - (c) Li, J.-J.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452.
 - (d) Grimster, N. P.; Gauntlett, C.; Godfrey, C. M. R.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125.
 - (e) Xiao, B.; Fu, Y.; Xu, J.; Gong, T. J.; Dai, J. J.; Yi, J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 468.
 - (f) Beck, E. M.; Grimster, N. P.; Hatley, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2528.
 - (g) van der Boom, M. E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1759.
 - (h) Perutz, R. N.; Sabo-Etienne, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2578.
 - (i) Mei, T.-S.; Wang, X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10806.
 - (j) Thu, H.-Y.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048.
 - (k) Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7500.

- (l) Gao, K.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 400.
- (m) Kakiuchi, F.; Kochi, T.; Mizushima, E.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17741.
- (n) Xiao, B.; Gong, T.-J.; Liu, Z.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Xu, J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9250.
- (o) Tsuchikama, K.; Kasagawa, M.; Hashimoto, Y.-K.; Endo, K.; Shibata, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *693*, 3939.
- (p) Xiao, B.; Gong, T. J.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466.
- (q) Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5332.
- (r) Wang, Y.; Cheng, G.; Cui, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2018 (in Chinese).
- (王勇, 程国林, 崔秀灵, 有机化学, **2012**, *32*, 2018.)
- (s) Li, D.; He, C.; Cai, H.; Wang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 203 (in Chinese).
- (李丹丹, 何程林, 蔡海婷, 王官武, 有机化学, **2013**, *33*, 203.)
- [2] Recent examples for other types of copper catalyzed C—C bond formation reactions, please see:
- (a) Li, Z.; Bohle, D. S.; Li, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 8928.
- (b) Chen, X.; Hao, X. S.; Goodhue, C. E.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790.
- (c) Uemura, T.; Imoto, S.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 842.
- (d) Li, Z.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6968.
- (e) Zeng, W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12948.
- (f) Sherman, E. S.; Fuller, P. H.; Kasi, D.; Chemler, S. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3896.
- (g) Fuller, P. H.; Chemler, S. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5477.
- (h) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Lu, X.-Y.; Chen, H.-H.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124.
- (i) Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3941.
- (j) Kohmura, Y.; Katsuki, T. *Synlett* **1999**, 1231.
- (k) Shuai, Q.; Deng, G.; Chua, Z.; Bohle, D. S.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 632.
- (l) Park, E. J.; Kim, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17268.
- (m) Xiong, T.; Li, Y.; Bi, X.; Lv, Y.; Zhang, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7140.
- (n) Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liu, Y.-C.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904.
- (o) Bellina, F.; Rossi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1223.
- (p) Moure, M. J.; SanMartin, R.; Dominguez, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *124*, 3274.
- (q) Yang, C.-T.; Fu, Y.; Huang, Y.-B.; Yi, J.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7398.
- (r) Qin, Y.; Peng, Q.; *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1169 (in Chinese).
- (秦元成, 彭强, 有机化学, **2011**, *31*, 1169.)
- (s) Liao, Q.; Xi, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 986 (in Chinese).
- (廖骞, 席婵娟, 有机化学, **2012**, *32*, 986.)
- (t) Cui, P.; Liu, H.; Zhang, D.; Wang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1401 (in Chinese).
- (崔朋雷, 刘海燕, 张冬暖, 王春, 有机化学, **2012**, *32*, 1401.)
- (t) Liu, W.; Bi, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1041 (in Chinese).
- (刘伟, 毕艳兰, 有机化学, **2012**, *32*, 1041.)
- [3] Ljusberg, H.; Wahren, R. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 2717.
- [4] Wulfin, D. S.; McDaniel, R. S.; Peace, B. W. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *32*, 1241.
- [5] Tobisu, M.; Fujihara, H.; Koh, K.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4841.
- [6] Guin, S.; Ghosh, T.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5976.
- [7] Ban, I.; Sudo, T.; Taniguchi, T.; Itami, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3607.
- [8] Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
- [9] (a) Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074.
- (b) Kulkarni, A. A.; Daugulis, O. *Synthesis* **2009**, 4087.
- [10] Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062.
- [11] Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3464.
- [12] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1128.
- [13] Do, H.-Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12404.
- [14] Klapars, A.; Antilla, J. C.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7727.
- [15] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
- [16] (a) Ljusberg, H.; Wahren, R. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 2717.
- (b) Shang, R.; Fu, Y.; Wang, Y.; Xu, Q.; Yu, H.-Z.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *49*, 9350.
- [17] Yotphan, S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1511.
- [18] Fan, S.; Chen, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4950.
- [19] Ye, S.; Liu, G.; Pu, S.; Wu, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 70.
- [20] Hwu, J. R.; Chuang, K.-S.; Chuang, S. H.; Tsay, S.-C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1545.
- [21] Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458.
- [22] (a) Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9120.
- (b) Wang, X.; Ye, Y.; Zhang, S.; Feng, J.; Xu, Y.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16410.
- (c) Xu, J.; Fu, Y.; Luo, D.-F.; Jiang, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Gong, T.-J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15300.
- (d) Pan, F.; Shi, Z. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1679 (in Chinese).
- (潘菲, 施章杰, 化学学报, **2012**, *70*, 1679.)
- (e) Lv, C.; Shen, Q.; Liu, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1380 (in Chinese).
- (吕翠萍, 沈其龙, 刘丹, 有机化学, **2012**, *32*, 1380.)
- (f) Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 815 (in Chinese).
- (卿凤翎, 有机化学, **2012**, *32*, 815.)
- [23] Besselièvre, F.; Piguel, S.; Betzer, M. F.; Grierson, S. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4029.
- [24] Axelrod, B.; Belzile, J. R. *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 919.
- [25] Kawano, T.; Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1764.
- [26] Matsuyama, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4156.
- [27] (a) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3296.
- (b) Zhao, D.; Wang, W.; Yang, F.; Lan, J.; Yang, L.; Gao, G.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4884.
- [28] Huang, G.; Sun, H.; Qiu, X.; Jin, C.; Lin, C.; Shen, Y.; Jiang, J.; Wang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5224.
- [29] Hu, X. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1867.
- [30] Ren, P.; Salihu, I.; Scopelliti, R.; Hu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1748.
- [31] Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Landsberg, D.; Vicente, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3081.
- [32] Li, B.-J.; Tian, S.-L.; Fang, Z.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115.
- [33] Tobisu, M.; Fujihara, H.; Koh, K.; Chatani, N. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4841.
- [34] Liao, Q.; Zhang, L.; Li, S.; Xi, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 228.
- [35] Inomata, H.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-I.; Hou, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3986.

- [36] (a) Zhang, L.; Cheng, J.; Ohishi, T.; Hou, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8670.
(b) Ariafard, A.; Zarkoob, F.; Batebi, H.; Stranger, R.; Yate, B. F. *Organometallics* **2011**, *30*, 6218.
- [37] Tang, C.-H.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18924.
- [38] Black, D. A.; Beveridge, R. E.; Armdtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1906.
- [39] Zhang, K.; Huang, Y.; Chen, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5463.
- [40] Yang, F.; Li, J.; Xie, J.; Huang, Z.-Z. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5214.
- [41] Wu, J.-C.; Song, R.-J.; Wang, Z.-Q.; Huang, X.-C.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3453.
- [42] Fuentes, M. Á.; Monge, M.; Olmos, M. E.; Rodríguez-Castillo, M.; Caballero, A. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 146.
- [43] Morilla, M. E.; Díaz-Requejo, M. M.; Belderrain, Y. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez, P. J. *Organometallics* **2004**, *23*, 293.
- [44] Fructos, R. M.; Belderrain, R. T.; Frémont, P.; Scott, M. N.; Nolan, P. S.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5284.
- [45] Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172.
- [46] Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593.
- [47] Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046.
- [48] Qin, Xu.-R.; Feng, B.-Y.; Dong, J.-X.; Li, X.-Y.; Yue, Y.; Lan, J.; You, J.-S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7677.
- [49] Qu, G.-R.; Liang, L.; Niu, H.-Y.; Rao, W.-H.; Guo, H.-M.; Fossey, J. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4494.
- [50] Ton, T. M. U.; Himawan, F.; Chang, J. W. W.; Chan, P. W. H. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 12020.
- [51] Kwong, H.-L.; Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2299.
- [52] Phipps, R. J.; McMurray, L.; Ritter, S.; Duong, H. A.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10773.
- [53] Moody, C. L.; Franckevičius, V.; Drouhin, P.; Klein, J. E. M. N.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1897.
- [54] Bassleer, R.; Depauwillet, M. C.; Massart, B.; Marnette, J. M.; Wiliquet, P.; Caprasse, M.; Angenot, L. *Planta Med.* **1982**, *45*, 123.
- [55] (a) Jia, Y. X.; Kündig, E. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1636.
(b) Perry, A.; Taylor, R. J. K. *Chem. Commun.* **2009**, 3249.
- [56] Jossang, A.; Jossang, P.; Hadi, H. A.; Sevenet, T.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6527.
- [57] Posner, G. H. *Org. React.* **1975**, *22*, 253.
- [58] (a) Wang, Z.-L.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1472.
(b) Wang, Z.-L.; Zhan, L.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6560.
- [59] Kawano, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900.
- [60] Wang, Q.; Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5178.
- [61] Chu, L.; Qing, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1298.
- [62] Wang, X.; Jin, Y.; Zhao, Y.; Zhao, Y.; Zhu, L.; Fu, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 452.
- [63] Ogura, H.; Takayanagi, H.; Yamazaki, Y.; Yonezawa, S.; Takagi, H.; Kobayashi, S.; Kamoshita, K. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 923.
- [64] Mitsuda, S.; Fujiwara, T.; Kimigafukuro, K.; Monguchi, D.; Mori, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *68*, 3585.
- [65] Ueda, S.; Nagasawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6411.
- [66] (a) Viirre, R. D.; Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3452.
(b) Evindar, G.; Batey, R. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1802.
- [67] Cheung, C. W.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7526.
- [68] Guin, S.; Ghosh, T.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5976.
- [69] Kawano, T.; Yoshizumi, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3072.
- [70] He, G. S.; Tan, L.-S.; Zheng, Q.; Prasad, P. N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1245.
- [71] (a) Guru, M. M.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5063.
(b) Guru, M. M.; Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5295.
- [72] Tang, B.-X.; Song, R.-J.; Wu, C.-Y.; Liu, Y.; Zhou, M.-B.; Li, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8900.
- [73] Guru, M. M.; Ali, M. A.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1194.
- [74] Lu, J.; Jin, Y.; Liu, H.; Jiang, Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3694.
- [75] Yang, L.; Lu, Z.; Stahl, S. S. *Chem. Commun.* **2009**, 6460.
- [76] (a) Zhang, S.-L.; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X. *Organometallics* **2007**, *26*, 4546.
(b) Yu, H.-Z.; Jiang, Y.-Y.; Fu, Y.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18078.
(c) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205.
(d) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7783.
(e) Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2942.
(f) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 856.
(g) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 843.
(h) Cohen, T.; Lewarchik, R. J.; Tarino, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7753.
- [77] Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205.
- [78] (a) Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7783.
(b) Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2942.
(c) Jenkins, C. L.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 856.
(d) Cohen, T.; Lewarchik, R. J.; Tarino, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7753.
- [79] Wei, Y.; Zhao, H.; Kan, J. Su, W.; Hong, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2522.
- [80] Xu, Z.; Yu, X.; Feng, X. Bao, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6901.
- [81] Giles, R. L.; Nkansah, R. A.; Looper, R. E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 261.
- [82] Rueping, M.; Tolstoluzhsky, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1095.
- [83] Tolstoluzhsky, N.; Gorobets, N.; Kolos, N.; Desenko, S. *J. Comb. Chem.* **2008**, *10*, 893.
- [84] Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; Scheidt, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3717.
- [85] Thi, M. U. T.; Tejo, C.; Tiong, D. L. Y.; Chan, P. W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7344.
- [86] Zhang, G.; Ma, Y.; Wang, S.; Zhang, Y.; Wang, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12334.
- [87] Guin, S.; Ghosh, T.; Rout, S. K.; Banerjee, A.; Patel, B. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5976.
- [88] Recent examples for theoretical studies on Cu catalyzed C—H functionalizations, please see:
(a) Santoro, S.; Liao, R.-Z.; Himo, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9246.
(b) Chen, B.; Hou, X.-L.; Li, Y.-X.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7668.
(c) Wang, M.; Fan, T.; Lin, Z. *Organometallics* **2012**, *31*, 560.
(d) Cheng, G.-J.; Song, L.-J.; Yang, Y.-F.; Zhang, X.-H.; Wiest, O.; Wu, Y.-D. *ChemSusChem* **2013**, ASAP (DOI: 10.1002/cplu.201300117).

(Qin, X.)