有机化学

Youji Huaxue

Chinese Journal of Organic Chemistry

第33卷 第11期 Vol. 33 No. 11 2013

ISSN 0253-2786

11>

9 770253 278136

中国化学会主办
中国科学院上海有机化学研究所

Born to find out

Anton Paar

安东帕（中国）有限公司
电话：021-6485 5000
传真：021-6485 5668
Email: Info.cn@anton-paar.com
www.anton-paar.com.cn

安东帕创新分析测试解决方案

创新赢得喝彩

分析成就未来

单模微波反应器
Monowave 300+ MAS 24

- 最高微波反应条件：300°C@30bar
- 特殊的碳化硅反应管可用于微波机理研究
- 实际反应温度和红外温度可同时监控
- 叠加式自动进样 - 节省实验室空间

新药研发、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的方法开发 (mg to g)

高性能多模微波反应系统
Multiwave PRO

- 可靠的温度和压力传感器 - 最佳反应控制
- 最高微波反应条件 (300°C和 80bar) - 拓展了微波合成的应用范围
- 专业的充气装置 - 轻松实现惰性气体保护
- 模块化扩展功能 - 同一主机适用所有类型转子

新药研发、生物医学科学、纳米材料研究、法医鉴定学等合成的放大反应 (g to ≤ 100g)

公斤级微波反应器
Masterwave BTR

- 最高微波反应条件：250°C@30bar
- 无可比拟的生产力：公斤级产量
- 磁力驱动桨式搅拌装置可自动调整搅拌速度
- 独特冷却安全系统保证公斤级反应安全

新药研发、有机杂环合成、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的公斤级放大 (50-300 g)

作为全球高品质测量和分析仪器的领导厂商，安东帕公司的微波消解与合成设备、旋光仪、折光仪、密度计、粘度测量仪、流变仪、固体表面 Zeta 电位分析仪、SAXSess 小角 X 光散射仪、闪点测量仪等产品已广泛应用于制药、药检、石油、化工、商检、质检、啤酒饮料等诸多领域和研究机构，并且已作为许多国家行业标准及计量校正仪器。

金属催化芳基硼酸与酮不对称 1,2-加成反应研究进展

罗人仕 廖建华 张 剑*

(赣南医学院药学院 赣州 341000)

摘要 许多具有生物活性的天然产物及药物均含有手性芳基叔醇结构单元, 金属催化芳基硼酸与酮不对称 1,2-加成反应是合成该类化合物的有效方法. 由于芳基硼酸具有官能团兼容性好、对水及空气稳定、低毒等优点, 近来已经成为化学家研究的热点. 就近年来金属催化芳基硼酸与活泼酮如靛红、三氟甲基酮、 α -酮酯及 1,2-二酮和不活泼酮的不对称 1,2-加成的研究进展做一详细综述.

关键词 金属催化; 芳基硼酸; 酮; 不对称; 1,2-加成; 研究进展

Progress in the Asymmetric Metal-Catalyzed 1,2-Addition Reactions of Arylboronic Acids with Ketones

Luo, Renshi Liao, Jianhua Zhang, Jian*

(School of Pharmaceutical Sciences, Gannan Medical University, Ganzhou 341000)

Abstract A number of biologically active compounds and drugs contain the structural unit of chiral aryl-substituted tertiary alcohol. The catalytic asymmetric arylation of ketones is a powerful tool for the efficient construction of such compounds. Arylboron reagents have attracted considerable attention due to their availability, relative insensitivity to air and moisture, high functional group tolerance and generally low toxicity. Recent progress of the catalytic asymmetric arylation of highly activated ketones such as isatins, trifluoromethyl ketones, α -ketoesters, 1,2-diketones and unactivated ketones is reviewed.

Keywords metal-catalyzed; arylboronic acid; ketone; asymmetric; 1,2-addition; progress

许多具有生物活性的天然产物及药物具有芳基取代的手性叔醇片段^[1], 因此该类手性化合物越来越引起化学家的研究兴趣. 随着时代对手性药物的需求与发展, 该类化合物的合成也成为研究的热点^[2]. 叔醇化合物的合成可以使用格氏试剂或者芳基锂试剂对酮进行亲核加成反应获得, 此外有机锡^[3]、锌^[4]、硅^[5]、钛^[6]对酮的加成也是常用的合成方法. 但上述所使用的试剂具有许多缺点: (1)格氏试剂活性太高及官能团兼容性不好; (2)锡试剂的高毒性; (3)有机锌试剂、有机硅试剂和有机钛试剂制备繁琐. 以上的不足使得以往的方法受到了很大的限制.

1998 年 Miyaura 小组第一次报道使用[Rh(acac)-(CO)₂]与 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(DPPF)催化芳基硼酸与醛发生 1,2-加成获得很好的收率^[7]. 因芳基硼酸具有官能团兼容性好、对水以及空气稳定、低毒等优点, 且使用合适的手性配体可获得高收率及对映选择性的芳

基取代手性醇加成产物. 所以该小组的研究工作自报道以来引起化学家们的极大关注, 随后许多课题小组对该领域进行了较为深入的研究^[8~13]. 目前该研究领域已有较为详细的综述^[14]. 在成功研究芳基硼酸与醛的加成反应的同时, 化学家们也开始研究金属催化芳基硼酸与酮的不对称加成反应. 然而与醛相比, 酮的不对称 1,2-加成反应的收率与对映选择性均不理想. 究其原因: 一是酮的反应活性较低; 二是与醛相比酮的羰基两侧取代基的位阻差异较小使得该类底物的不对称催化难以实现. 基于上述原因, 目前金属催化酮的不对称 1,2-加成反应的报道极少且成功报道的例子主要是活性较高的酮, 如: 靛红、三氟甲基酮、 α -酮酯及 1,2-二酮类化合物^[15]或者是分子内的芳基硼酸与酮的加成. 令人惊喜的是最近分子间芳基硼酸与不活泼酮如苯乙酮的不对称加成也获得了很好的进展. 虽然分子间芳基硼酸与不活泼酮的对映选择性不尽如人意, 但为其进一步研究提供

* E-mail: zhangjianmc031@163.com

Received May 27, 2013; revised June 24, 2013; published online July 3, 2013.

Project supported by the Science Foundation of Gannan Medical University (No. YB201014).

赣南医学院项目课题(No. YB201014)资助项目.

了很好的借鉴作用. 本文就近年来报道的金属催化不对称芳基硼酸与酮的 1,2-加成反应做一详细综述.

1 靛红

手性吲哚酮是许多天然产物及具有生物活性化合物的结构单元, 如化合物 **I** 是一种非常有效的生长激素促分泌素, 化合物 **II** 是对 Maxi-K 通道一类有效的激活剂(图 1).

图 1 具有生物活性手性 3-羟基-3-芳基吲哚酮化合物

Figure 1 Biologically active compounds featuring a 3-aryl-3-hydroxy-2-oxindoles motif

由于该类化合物的重要性, 其不对称合成成为非常有价值的研究工作, 不对称催化芳基硼酸与靛红的芳基化反应是合成该类化合物最直接有效的方法. 2006 年, Minnaard 等^[16]报道了 $[(C_2H_4)_2Rh(acac)]$ 与手性 N,P 配体 **L1** 催化芳基硼酸与靛红的不对称加成反应. 此外, Hayashi 小组^[18]报道使用手性单膦配体(*R*)-MeO-mop 与 $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ 催化芳基硼酸与靛红的不对称加成可获得更好对映选择性(图 2). 该部分研究工作在 2009 年 Wiley 出版的《Modern Arylation Methods》一书中 Carreira 教授^[19]也进行了较为详细的综述.

图 2 用于芳基硼酸与靛红不对称加成的手性配体

Figure 2 Chiral ligands used in the asymmetric reactions

2009 年, Qin 等^[20]报道使用联苯二溴化合物为原料合成手性膦亚胺化合物(*R,S*)-**L2** 并用于芳基硼酸与靛红的不对称加成. 作者发现使用 $Rh(CH_3CN)(cod)BF_4$ 与(*R,S*)-**L2**催化反应只获得消旋的加成产物, 可能的原因是 cod 的配位能力强于(*R,S*)-**L2**, 因此只发生背景, 反应获得非手性产物. 使用 $Pd(OAc)_2$ 无背景反应发生并可获得较好的对映选择性, 但反应的活性较低. 作者发现添加路易斯酸如 $BF_3 \cdot Et_2O$ 可活化反应底物提高反应活性, 遗憾的是收率与选择性均没有明显的提高, 只获得中等的收率与对映选择性(表 1).

表 1 配体 **L2** 催化的芳基硼酸与 **1** 的不对称加成^a

Table 1 Asymmetric addition of arylboronic acids to **1** catalyzed by ligands **L2**

Entry	Ligand	Ar	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	(<i>R,S</i>)- L2a	(-)- 2a (Ar=Ph)	63	67
2	(<i>S,S</i>)- L2a	(+)- 2a (Ar=Ph)	48	62
3	(<i>R,S</i>)- L2b	(-)- 2a (Ar=Ph)	40	60
4	(<i>S,S</i>)- L2b	(+)- 2a (Ar=Ph)	30	57
5	(<i>R,S</i>)- L2a	(+)- 2b (Ar=4-MeOC ₆ H ₄)	78	38
6	(<i>R,S</i>)- L2a	(-)- 2c (Ar=3-MeOC ₆ H ₄)	51	73
7	(<i>S,S</i>)- L2a	(+)- 2d (Ar=4-FC ₆ H ₄)	36	65

^a 5 mol% M, 10 mol% (*R,S*)-**L2a**, 0.5 equiv. *t*-BuOK. ^b Isolated yield. ^c ee values were determined by HPLC on a Chiralcel OD-H or AD-H column with hexane/2-propanol.

Liao 等^[21]则报道了更为简单的手性亚砷膦化合物 **L3c** 与 $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ 催化芳基硼酸和靛红的加成反应, 以 MeOH 为溶剂, 以 5.0 mol% DIPEA 为碱, 在 40 °C 下反应 3 h 后可获得 80%~99% 的收率及 83%~95% ee (Eq. 2).

手性联萘酚衍生的齿类亚磷酰胺配体(*R,R*)-Me-BIPAM 是 Yamamoto 研究小组^[22]发展起来的一类有效的手性配体, 该类配体与 Ru 在醛、酮酯及乙醛酸的不对称芳基化反应中表现出很好的催化性能. 最近作者将其应用到靛红的不对称芳基化反应中也可获得了不错的反应结果 (Eq. 3) (表 3)^[23].

表 2 Rh-催化苯基硼酸与靛红的不对称加成^a

Table 2 Rhodium-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to isatins

Entry	R	Ar	4	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	H	C ₆ H ₅	4a	97	85
2	Cl	C ₆ H ₅	4b	96	91
3	F	C ₆ H ₅	4c	97	88
4	Me	C ₆ H ₅	4d	94	86
5	Cl	2-MeC ₆ H ₄	4e	95	92
6	Cl	3-MeC ₆ H ₄	4f	99	91
7	Cl	3-MeOC ₆ H ₄	4g	95	90
8	Cl	4-MeOC ₆ H ₄	4h	96	87
9	Cl	4-FC ₆ H ₄	4i	98	87
10	Cl	4-MeC ₆ H ₄	4j	97	90
11	Cl	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	4k	95	91
12	Cl	4-BnOC ₆ H ₄	4l	96	87
13	Cl	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	4m	80	83

^a Reaction conditions: 0.2 mmol of **3**, 0.6 mmol of ArB(OH)₂, 1.6 mg of [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (0.004 mmol, 4.0 mol% Rh), 0.0096 mmol of ligand **L3c**, 1 mL of MeOH, 5.0 mol% DIPEA 0.1 mol/L in MeOH, 40 °C, 3 h. ^b Yield of the isolated product. ^c Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase.

表 3 Ru-催化苯基硼酸与靛红的不对称加成

Table 3 Ruthenium-catalyzed asymmetric addition of phenylboronic acids to isatins

Entry	R	PG	6	Yield ^a /%	ee ^b /%
1	5-F	PMB	6a	>99	87
2	5-F	Bn	6b	95	90 (R)
3	5-Br	PMB	6c	97	90
4	5-Br	Bn	6d	96	86
5	5-Me	PMB	6e	97	90 (R)
6	5-Me	Bn	6f	92	87 (R)
7	6-Cl	PMB	6g	97	88
8	6-Cl	Bn	6h	>99	89
9	H	PMB	6i	>99	89 (R)

^a Isolated yields. ^b Determined by HPLC.

作者认为反应的催化循环与 Rh 类似, 经历三个主要步骤: (1) Ru/Me-BIPAM 与芳基硼酸发生转金属化得到 Ar-Ru^{II} 化合物; (2) Ar-Ru^{II} 化合物与靛红进行插入反应; (3) O-Ru^{II} 反应中间体在水的作用下得到加成产

物(图 3).

图 3 可能的催化循环

Figure 3 Proposed catalytic cycle

在过去的十年中, N-杂环卡宾被看作是与膦配体相对应的一类有效的配体已广泛应用于各类反应. 与膦配体相比较该类配体具有更强的 δ -给电子与较弱的 π 重叠作用, 在特定的反应底物中与膦配体比较具有其独特的优势. 此外, N-杂环卡宾配体对空气湿气稳定等优点也利于保存及使用. Cu-N-杂环卡宾化合物在许多羰基化合物的加成反应中表现出很高的催化活性^[24]. 2009 年, Hayashi 等^[25]将手性的 N-杂环卡宾配体 **L4** 应用到芳基硼酸酯与靛红的加成反应中(Eq. 4), 使用 10.0 mol% CuCl 与 11.0 mol% **L4**, KO^{*t*}-Bu 为碱, dioxane 为反应溶剂, 在温和的条件下获得高收率与对映选择性的 3-羟基吲哚酮(表 4).

表4 Cu催化的芳基硼酸酯8与靛红7的不对称加成

Table 4 Copper-catalyzed asymmetric addition of arylboronates 8 to isatins 7

Entry	8 (Ar)	9	Yield ^a /%	ee ^b /%
1	8a (4-MeOC ₆ H ₄)	9aa	80	88
2	8a	9ba	67	85
3	8a	9ca	83	89
4	8a	9da	70	89
5 ^c	8a	9ea	76	85
6	8b	9ab	74	91
7	8b	9cb	83	92
8	8b	9db	87	92
9	8c (4-MeC ₆ H ₄)	9dc	87	92
10	8d (4-ClC ₆ H ₄)	9ad	78	86
11	8e (2-Naphthyl)	9ae	85	86
12	8f (3-Thienyl)	9af	94	87
13	8g (2-MeC ₆ H ₄)	9ag	74	68
14	8h (1-Cyclohexenyl)	9ah	72	67

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC with chiral OD-H column. ^c The reaction conducted for 36 h.

作者认为反应的可能机理首先是CuCl与手性N-杂环卡宾在碱的作用下生成叔丁醇氧 N-杂环卡宾铜催化剂,接着与硼酸酯发生转金属化得到芳基铜化合物A,然后与底物发生插入反应获得烷氧基铜化合物B,最后B与碱发生配体交换获得加成产物前提C同时完成催化剂循环,化合物C在水的作用下转化成加成产物(图4).

图4 Cu催化8a与7a加成的可能机理

Figure 4 Proposed catalytic cycle for the copper-catalyzed addition of 8a to 7a

2011年, Shi等^[26]则报道了使用钯N-杂环卡宾二水化合物(NHC)Pd²⁺(OH₂)₂(OTf)₂ (12)为催化剂不对称催化芳基硼酸与靛红的加成(Eq. 5). 作者发现碱在反应中的影响比较大,在筛选不同碱后发现加入LiOH一水化合物可较好的提高反应的催化活性,使用5.0 mol% 12室温下反应获得了79%~94%收率,不足的是反应只获得了中等偏上的对映选择性.

此外,作者还提出了该反应可能的催化机理. 作者认为反应中原位生成的LiOAr在反应速度上起着关键的作用,其主要原因是由于生成的LiOAr与反应底物作

用从而活化反应底物. 在此基础上作者提出了具体的催化循环: 首先正离子NHC-Pd²⁺二水化合物在碱的作用下生成PdOH化合物D,接着D与芳基硼酸发生转金属化生成钯硼烷化合物E, E发生β-芳基消除得到芳基化合物F,同时底物与原位生成的LiOAr形成反应中间体G, F与反应中间体G发生芳基化反应并在水的作用下得到加成产物11同时催化剂再生(图5).

图5 可能的反应机理

Figure 5 A plausible reaction mechanism

2 三氟甲基酮

氟化合物由于其独特的性质已被广泛用于材料、医药及农业化学等领域。三氟甲基取代基的氟化合物常常具有其独特的生物活性而成为氟化合物里重要的一类,因此该类化合物的合成是一项非常有意义的研究工作。目前该类化合物的合成方法主要有两种:一是对羰基化合物进行三氟甲基化,然而该方法的不对称合成往往难以实现;二是碳亲核试剂对三氟苯乙酮的加成,金属催化芳基硼酸与三氟苯乙酮就是合成三氟甲基化化合物的有效方法之一。2006年, Feringa 与 Minnard 等^[27]报道了 Rh 与手性亚磷酸酯(图 6)催化芳基硼酸与三氟苯乙酮的不对称加成反应,以 MTBE 为反应溶剂,回流条件下反应 16 h 后可获得 28%~94% 收率与 50%~83% *ee*。反应结果虽不理想,但也为该类化合物的合成提供了很有效的借鉴作用。该部分研究工作在 2009 年 Wiley 出版的《Modern Arylation Methods》一书中已有提及,在此不再赘述^[19]。2011 年, Iuliano 等^[28]发现使用(*S*)-联萘亚磷酸酯化合物 L6(图 6)与[RhCl(C₂H₄)₂]₂也可很好的催化芳基硼酸与三氟苯乙酮的加成,室温下使用 0.75 mol% [RhCl(C₂H₄)₂]₂ 反应即可在较短的时间内完成并获得 70%~93% 收率,遗憾的是反应的对映选择性很不理想。

图 6 联萘亚磷酸酯配体 L6
Figure 6 Binaphthyl phosphite ligand L6

最近,作者所在的汤文军课题组^[29]报道使用手性双膦配体 L7 与[RhCl(C₂H₄)₂]₂ 催化芳基硼酸与三氟苯乙酮的不对称加成反应(Eq. 6),反应以甲基叔丁基醚(MTBE)为溶剂,回流条件下可获得高达 99% *ee* 的加成产物。作者通过对产物进行 X 单晶衍射确定了产物的绝对构型为 *S*。这是目前该反应获得的最好的不对称反应结果(表 5)。

表 5 芳基硼酸与三氟甲基苯乙酮的反应结果^a
Table 5 Addition of arylboronic acids to trifluoromethyl methyl ketones

Entry	R'	R''	Yield ^b / % (Compd.)	<i>ee</i> ^c / %
1	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	79 (15a)	95
2	Ph	4-MeC ₆ H ₄	78 (15b)	99
3	Ph	4-ClC ₆ H ₄	83 (15c)	97
4	Ph	4-PhC ₆ H ₄	71 (15d)	95
5	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	83 (15e)	95
6	4-FC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	81 (15f)	95
7	4-FC ₆ H ₄	Ph	61 (15g)	95
8	4-FC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	85 (15h)	97
9	4-FC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	86 (15i)	97
10	4-FC ₆ H ₄	4-PhC ₆ H ₄	73 (15j)	97
11	4-FC ₆ H ₄	4-TMSC ₆ H ₄	91 (15k)	98
12	4-FC ₆ H ₄	4-BuC ₆ H ₄	91 (15l)	96
13	4-FC ₆ H ₄	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	93 (15m)	97
14	4-FC ₆ H ₄	3-CF ₃ OC ₆ H ₄	87 (15n)	99
15	4-FC ₆ H ₄	2-Naphthyl	61 (15o)	95
16	4-FC ₆ H ₄	2-FC ₆ H ₄	73 (15p)	99
17	4-FC ₆ H ₄	2-MeOC ₆ H ₄	37 (15q)	81
18	4-ClC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	83 (15r)	93
19	4-ClC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	86 (15s)	96
20	4-BrC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	81 (15t)	95
21	4-BrC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	81 (15u)	95
22	4-BrC ₆ H ₄	4-ClC ₆ H ₄	83 (15v)	96
23	4-MeC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	47 (15w)	93
24	4-MeC ₆ H ₄	4- <i>i</i> -PrC ₆ H ₄	58 (15x)	96
25	Thienyl	4-MeOC ₆ H ₄	81 (15y)	81
26	Thienyl	4-ClC ₆ H ₄	61 (15z)	89
27	2-MeOC ₆ H ₄	Ph	31 (15aa)	96
28	3-CF ₃ OC ₆ H ₄	4-MeOC ₆ H ₄	79 (15ab)	96

^a The reactions were carried out at 60 °C in MTBE (1.5 mL) for 20 h with ketone (0.25 mmol), boronic acid (0.5 mmol), and K₂CO₃ (0.75 mmol) in the presence of [Rh(C₂H₄)Cl]₂ (1.5 mol %) and ligand L7 (3.6 mol %); ^b Isolated yields. ^c Determined by chiral HPLC on a Chiralcel OD-H, Chiralcel AD-H, or Lux Amylose-2 column.

根据实验结果及催化剂与产物的绝对构型,作者还提出了该催化反应可能的反应机理(图 7):在碱性条件下, [Rh(CH₂CH₂)₂Cl]₂ 与手性双膦配体转变成羟基铑络合物 17, 铑化合物 17 与芳基硼酸 14 作用得到铑化合物 18, 然后与底物 13 作用配位得到两种可能的反应过渡态 H 与 I。在 I 过渡态中由于三氟甲基与手性膦配体的

位阻作用使得该过渡态不稳定, 相反在 **H** 过渡态中由于其较小的位阻使得其较为稳定, 易于进行插入反应及转金属化从而获得选择性的加成产物. 该可能的反应机理所得产物的构型与经 X 单晶衍射得到的产物构型相吻合.

图 7 催化反应过程中可能的立体模型

Figure 7 The stereochemical model of the Rh-L7 catalyst during addition of arylboronic acids to trifluoromethyl ketones

3 α -酮酯

金属催化芳基硼酸与芳基酮酯的不对称加成可获得手性 2-羟基二芳基酯化合物, 该类化合物是有效的毒蕈碱受体拮抗剂^[30]. 2007 年, Hu 等^[31]报道使用亚磷酸酯或二茂铁钯化合物催化芳基硼酸与酮酯的加成可获得很高的反应收率, 遗憾的是只获得消旋的加成产物. 手性螺环磷配体是 Zhou 设计合成的一类新型磷配体, 在许多催化反应尤其是不对称氢化反应中表现出极好的活性^[32]. 2008 年, 该小组^[33]第一次将该类手性配体应用到芳基硼酸与酮酯的不对称加成中(Eq. 7), 研究发现 3.0 mol% $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ 与 6.0 mol% **L8**, 以 KF 为碱, 1,2-二氯乙烷(DCE)与水为混合溶剂, 室温下反应可获得很好的反应结果(表 6).

表 6 Rh/(S)-**L8c** 催化芳基硼酸 **20** 与 α -酮酯 **19** 的不对称加成^a

Table 6 Asymmetric addition of arylboronic acid **20** to α -ketoesters **19** catalyzed by Rh/(S)-**L8c**

Entry	R ¹	X	Ar	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Et	4-Cl	C ₆ H ₅	96	77
2	<i>i</i> -Pr	4-Cl	C ₆ H ₅	93	80
3	<i>t</i> -Bu	4-Cl	C ₆ H ₅	51	70
4	Ph	4-Cl	C ₆ H ₅	90	72
5	Bn	4-Cl	C ₆ H ₅	95	84
6	Bn	4-Cl	C ₆ H ₅	81	90
7	Bn	4-F	C ₆ H ₅	84	88
8	Bn	4-CF ₃	C ₆ H ₅	93	91
9	Bn	4-Me	C ₆ H ₅	96	84
10	Bn	4-MeO	C ₆ H ₅	93	86
11	Bn	3,4-(CH ₃) ₄	C ₆ H ₅	78	80
12	Bn	H	4-MeC ₆ H ₄	85	80
13	Bn	H	4-MeOC ₆ H ₄	80	83

^a **19/20**/LiF/{RhCl(CH₂CH₂)₂}₂/ligand = 1 : 2 : 2 : 0.015 : 0.06. ^b Yield of isolated product. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d 0 °C.

此外, 该反应催化体系对不饱和烯酮酯也有很好的催化效果(Eq. 8). 反应中使用不同取代基芳基及杂环硼酸均可获得很好的结果(表 7).

2011 年, Ready 等^[34]设计合成了手性丙二烯双磷配体并将其用于催化芳基硼酸与芳基酮酯的不对称加成反应(Eq. 9), 以 1.0 mol% $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ 与 2.0 mol% **L9** 为催化剂反应可获得 52%~98%收率与 79%~95% ee, 反应对芳基硼酸的效果较好, 如使用烯基硼酸只获得中

表 7 Rh/(S)-L8c 催化芳基硼酸 23 与苯基乙烯酮酯 22 的不对称加成^a

Table 7 Asymmetric addition of arylboronic acids 23 to benzyl 2-phenyl-vinyl-2-ketoesters 22 catalyzed by Rh/(S)-L8c

Entry	Ar	24	Yield ^b /%	ee ^c /%
1 ^d	C ₆ H ₅	24a	70	93
2 ^d	4-MeC ₆ H ₄	24b	77	93
3 ^d	4-MeOC ₆ H ₄	24c	75	90
4	4-FC ₆ H ₅	24d	93	92
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄	24e	61	90
6 ^d	3-MeC ₆ H ₄	24f	75	91
7 ^d	3-MeOC ₆ H ₄	24g	70	93
8	2-MeC ₆ H ₄	24h	92	75
9	2-Naphthyl	24i	89	90
10	2-Thienyl	24j	91	88

^a 22/23/LiF/{RhCl(CH₂CH₂)₂}₂/ligand=1:2:2:0.015:0.06. ^b Yield of isolated product. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d 0 °C.

等偏上的对映选择性(表 8).

作者同时也合成分离出金属 Rh 与 L9 的络合物并获得其单晶构型,通过单晶衍射发现金属 Rh 与手性丙二烯双膦配体进行膦烯三齿配位(图 8),该类配位方式更有利于催化剂的稳定性从而提高催化剂的催化活性.手性配体上双膦取代基的电负性对催化活性也有较大的影响,强吸电子的 3,5-二氟甲基苯基取代基配体的活性最好,可能的原因是催化剂与底物络合后通过诱导效应可有效减弱反应底物的电负性使得反应更易进行.

前面提到 Yamamoto 等^[22b]使用(R,R)-Me-BIPAM 与 Ru 可很好的催化芳基硼酸与靛红的不对称加成,随后该小组发现该配体也可很好的催化酮酯的不对称加成,反应不仅可很好的催化芳基取代酮酯,对烷基取代酮酯也可获得很理想的反应结果.

表 8 Rh 催化的芳基硼酸与 α-酮酯的不对称加成^a

Table 8 Enantioselective Rh(I)-catalyzed addition of boronic acids to α-keto esters: reaction scope

Entry	R ¹	Ar	Time/h	Yield ^b /%	ee ^c /%
1 ^c	H	4-MeOC ₆ H ₄	12	90	91
2	H	4-PhC ₆ H ₄	60	88	88
3	H	2-Naphthyl	60	74	87
4	3,5-(CF ₃) ₂	4-MeOC ₆ H ₄	6	90	79
5	3,5-(CF ₃) ₂	Ph	6	89	91
6	3,5-(CF ₃) ₂	4-PhC ₆ H ₄	6	94	89
7	3,5-(CF ₃) ₂	2-Naphthyl	6	90	90
8	3,5-(CF ₃) ₂	3-MeOC ₆ H ₄	6	87	91
9	3,5-(CF ₃) ₂	4-ClC ₆ H ₄	6	80	91
10	4-CN	4-MeOC ₆ H ₄	6	95	91
11	4-CN	Ph	6	81	95
12	4-CN	4-PhC ₆ H ₄	6	88	93
13	4-CN	2-Naphthyl	6	87	92
14	4-CN	3-MeOC ₆ H ₄	6	93	94
15	4-F	4-PhC ₆ H ₄	48	77	92
16	4-F	2-Naphthyl	48	73	83
17	4-Me	4-MeOC ₆ H ₄	48	81	84
18	4-Me	4-PhC ₆ H ₄	72	58	87
19	4-MeO	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	20	98	83
20 ^d	4-MeO	4-ClC ₆ H ₄	72	37	80
21	4-Cl	4-MeOC ₆ H ₄	12	97	90
22	4-Cl	4-PhC ₆ H ₄	24	87	90
23	3-Cl	4-MeOC ₆ H ₄	16	98	93
24	3-Cl	2-Naphthyl	40	97	86
25	2-Cl	4-MeOC ₆ H ₄	72	84	92
26	2-CF ₃	4-MeOC ₆ H ₄	72	52	90

^a Conditions: 0.06 mmol of 25, 0.12 mmol of 26, 0.1 mol/L under a N₂ atmosphere, unless otherwise noted. ^b Isolated yields. ^c 2.6 mmol of 25, 5.2 mmol of 26. ^d Reaction conducted at 40 °C.

图 8 催化剂[RhCl(C₂H₄)₂]₂/L9 的单晶结构
Figure 8 The X-ray of catalyst [RhCl(C₂H₄)₂]₂/L9

手性烯烃亚磺酰胺在不对称芳基硼酸与不饱和羰基化合物的 1,4-加成中是一类非常有效的催化配体^[35].最近, Xu 等^[36]报道了化合物 L10 与[{Rh(coe)₂Cl}]₂催化芳基酮酯与芳基硼酸的加成反应(Eq. 10),以 KOH 为碱,四氢呋喃(THF)为反应溶剂室温下反应可在较短时间内完成并获得高收率与对映选择性的加成产物(表 9).

表 9 $[\{\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}\}_2]/\text{L10}$ 催化的芳基硼酸与 α -酮酯的不对称加成^a

Table 9 Asymmetric 1,2-addition of arylboronic acids to α -ketoesters catalyzed by $[\{\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}\}_2]/\text{L10}$

Entry	Ar ¹	Ar ²	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Ph	4-MeC ₆ H ₄	86	94
2	Ph	4-ClC ₆ H ₄	84	94
3	Ph	4-FC ₆ H ₄	86	94
4	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	94	92
5	Ph	2-MeC ₆ H ₄	72	92
6	Ph	2-MeOC ₆ H ₄	73	90
7	Ph	3-MeC ₆ H ₄	82	93
8	Ph	3-ClC ₆ H ₄	67	95
9	Ph	3-FC ₆ H ₄	72	95
10	Ph	3-MeOC ₆ H ₄	72	93
11	Ph	3,5-Me ₂ C ₆ H ₃	74	92
12	Ph	1-Naphthyl	87	91
13	Ph	2-Naphthyl	76	92
14	Ph	<i>n</i> -BuC ₆ H ₄	82	93
15	4-ClC ₆ H ₄	Ph	66	95
16	4-ClC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	66	92
17	4-ClC ₆ H ₄	4-FC ₆ H ₄	70	95
18	4-ClC ₆ H ₄	2-Naphthyl	75	93
19	2-Naphthyl	Ph	89	91
20	2-Naphthyl	4-ClC ₆ H ₄	87	94
21	2-Naphthyl	2-MeC ₆ H ₄	54	93

^a Reactions were carried out with α -ketoesters (0.25 mmol) and 1.5 equiv. aryl boronic acid, in the presence of 3.0 mol% [Rh], 3.3 mol% ligand **L10**, and KOH (0.1 mol/L, 0.08 equiv.) in THF (1.0 mL) for 3 h. ^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC.

4 1,2-二酮

邻羰基叔醇化合物是合成烟酸受体激动剂呋喃酸^[37]与 HIV 整合酶抑制剂 Integrastatin A 或 B^[38]的重要前体。以往合成该类化合物的主要方法一般使用 Friedel-Crafts 反应或使用有机锡试剂为亲核试剂, 但 Friedel-Crafts 反应对富电子芳香底物结果的不理想及有机锡试剂的毒性往往限制了该类合成方法的应用, 金属催化芳基硼酸与 1,2-二酮化合物的不对称加成反应是合成该类化合物较为理想的方法。2007 年, Chisholm^[39]报道了 $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ 与 $\text{PPh}(\text{Cy})_2$ 为催化剂催化芳基硼酸

与 1,2-二酮化合物的加成, 遗憾的是反应只获得外消旋的加成产物。直至最近徐明华课题组发现^[36]研究发现使用手性烯烃-亚磺酰胺配体 **L10** 不仅可以很好的催化芳基硼酸与 α -酮酯的不对称加成, 对 1,2-二酮也可获得很好的催化结果(表 10)。反应对于二芳基二酮均可获得大于 95% 的对映选择性, 不足的是对脂肪族二酮反应的对映选择性有明显的降低。

表 10 $[\{\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}\}_2]/\text{L10}$ 催化芳基硼酸与 α -二酮的不对称 1,2 加成^a

Table 10 Asymmetric 1,2-addition of arylboronic acids to α -diketones catalyzed by $[\{\text{Rh}(\text{coe})_2\text{Cl}\}_2]/\text{L10}$

Entry	Substrate	Ar	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	R ¹ =R ² =Ph	4-MeC ₆ H ₄	97	97
2	R ¹ =R ² =Ph	4-MeOC ₆ H ₄	99	97
3	R ¹ =R ² =Ph	4-ClC ₆ H ₄	97	99
4	R ¹ =R ² =Ph	4-FC ₆ H ₄	98	98
5	R ¹ =R ² =Ph	4-PhC ₆ H ₄	98	97
6	R ¹ =R ² =Ph	3-MeOC ₆ H ₄	95	97
7	R ¹ =R ² =Ph	4-MeC ₆ H ₄	54	95
8	R ¹ =R ² =4-BrC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	93	98
9	R ¹ =R ² =4-FC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	99	96
10	R ¹ =R ² =4-MeOC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	98	97
11	R ¹ =R ² =Me	4-MeC ₆ H ₄	45	63
12	R ¹ =Me, R ² =Ph	4-MeC ₆ H ₄	85	80

^a The reaction was carried out with α -diketone (0.25 mmol) and 1.5 equiv. of aryl boronic acid, in the presence of 3 mol% [Rh], 3.3 mol% ligand, and 0.1 mol/L aq KOH (0.2 mL, 0.08 equiv.) in 1.0 mL of THF. ^b Yield of isolated product. ^c Determined by chiral HPLC.

同年, 杜海峰课题组^[40]也报道了手性烯烃-亚磺酰胺配体 **L11** 与 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ 催化芳基硼酸与 1,2-二酮的不对称加成(Eq. 12), 反应对于二芳基二酮均可获得极好的反应结果, 遗憾的是对于杂环如呋喃或噻吩二酮反应只获得近乎消旋的加成产物(表 11)。

5 不活泼酮

与醛相比较, 不活泼酮的 1,2-加成困难的多, 尤其是酮的芳基化反应更不容易。以往报道酮的芳基化反应

表 11 Rh-催化芳基硼酸与 1,2-二酮的不对称加成^aTable 11 Rh(I)-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to α -diketones

Entry	R	Ar	Time/h	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	3	99	98
2	Ph	4-MeC ₆ H ₄	9	88	98
3	Ph	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	4	79	98
4	Ph	4-FC ₆ H ₄	7	56	99
5	Ph	4-AcC ₆ H ₄	8	61	99
6	Ph	3-ClC ₆ H ₄	4	99	99
7	Ph	2,4-CH ₃ C ₆ H ₃	12	99	97
8	Ph	Naphthyl	12	99	98
9	Ph	Naphthyl	6	76	97
10	Ph	2-MeC ₆ H ₄	9	57	96
11	Ph	Styryl	11	40	88
12	4-MeC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	4	87	97
13	4-MeOC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	12	99	99
14	4-MeOC ₆ H ₄	Furyl	11	99	4
15	4-MeOC ₆ H ₄	Thienyl	11	98	16

^a Reactions were carried out in 2.0 mmol of scale and 3.0 mL of solvent for 0.1 mol% catalyst loading and in 0.4 mmol scale and 1.5 mL of solvent for 1.0 and 3.0 mol% catalyst loading at 50 °C. ^b Isolated yield. ^c The ee was determined by chiral HPLC.

主要是使用二芳基锌试剂, 然而考虑到反应试剂的制备与稳定性, 芳基硼酸则显得更有应用价值. 因此, 如何实现芳基硼酸与酮的 1,2-加成具有非常重要的理论与现实意义. 2006 年, Lu 等^[41]利用手性正离子钯化合物 **37** (图 9) 实现了分子内芳基硼酸与酮的加成反应获得了理想的反应结果. 该部分研究工作在 2009 年 Wiley 出版的《Modern Arylation Methods》一书中已有提及, 在此不再赘述^[19].

图 9 手性正离子钯化合物 37

Figure 9 chiral positive ions palladium compound 37

此外, Sarpong 等^[42]也报道了[Rh(cod)OH]₂与手性二茂铁双膦配体催化分子内芳基硼酸对酮不对称加成反应(Eq. 13), 反应的对映选择性均在 92%以上(表 12), 不足的是反应所需的催化剂及配体的量较大.

最近, Lam 等^[43]报道了使用 Rh 与手性亚酰胺-烯化合物催化 *N*-杂酮的分子内芳基化反应(Eq. 14), 反应可获得高收率及对映选择性的 *N*-杂环加成产物 (Up to 95% yield, 91% ee).

与分子内的加成反应相比较, 分子间芳基硼酸与酮的不对称加成则难的多. 虽然 Itami^[44]与 Sakai 等^[45]分别报道了零价 Ni 和[Rh(COD)OH]₂与负电子的双膦配体催化芳基硼酸与苯乙酮的加成反应可获得极好的收

表 12 不对称羟芳基化反应^a

Table 12 Enantioselective hydroarylation reactions

Entry	R	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Ph	78	94
2	3-MeOC ₆ H ₄	85	95
3	4-MeC ₆ H ₄	90	94
4	2-Naphthyl	50	93
5	4-FC ₆ H ₄	54	92
6	Me	90	95

^a Reaction conditions: 5.0 mol% [Rh(cod)(OH)]₂, 11 mol% **L11**, 0.1 mol/L in PhMe. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC.

率, 但均只获得消旋的加成产物, 金属催化的分子间芳基硼酸与不活泼酮的不对称 1,2-加成一直没有报道. 直至最近 Hu 等^[46]第一次报道了使用手性双烯配体与 Rh 不对称催化芳基硼酸与苯乙酮的 1,2-加成反应(Eq. 15), 不仅获得很好的收率, 反应也获得了中等的对映选择性(表 13). 虽然反应的对映选择性不理想, 但该方法的报道为以后的研究提供了非常重要的理论指导意义.

此外, 最近我们课题组^[29]发现使用手性双膦配体 **L7** 与[RhCl(C₂H₄)₂]₂也可催化芳基硼酸与不活泼酮如苯乙酮的不对称加成反应(Eq. 16), 反应可获得极好的对映选择性(96% ee), 遗憾的是反应的活性不高(产率

表 13 Rh(I)/**L14c** 催化芳基硼酸与不活泼酮的不对称加成反应^a

Table 13 Rh(I)/**L14c**-catalyzed addition reactions of arylboronic acid with unactive ketones

Entry	Ketone	Ar	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Propiophenone	4-MeC ₆ H ₄	83	47
2	Propiophenone	3-MeC ₆ H ₄	85	39
3	α -Tetralone	Ph	81	36
4	α -Tetralone	4-MeC ₆ H ₄	80	68 ^d
5	α -Tetralone	3-MeC ₆ H ₄	84	43
6	α -Tetralone	4-MeOC ₆ H ₄	84	49 ^e
7	1-Indanone	4-MeC ₆ H ₄	83	56

^a Reaction conditions: ketone (0.25 mmol), arylboronic acid (2 equiv.), KF (3 equiv.), *o*-xylene (1.0 mL), [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ (1.5 mol%), **L14c** (3.6 mol%).
^b Isolated yield. ^c Determined by HPLC. ^d 5.0 mol% Rh(I)/6 mol% **L14c** at 0 °C for 7 d. ^e Reaction at 60 °C.

25%)。作者进一步研究发现使用缺电子膦配体可大大提高反应的活性,进一步的研究工作正在进行。

6 总结与展望

到目前为止,金属催化的芳基硼酸与酮的加成反应虽然取得了一定的进展,但以往报道较为成功的主要是芳基硼酸与酮如靛红、三氟甲基酮、 α -酮酯及1,2-二酮类化合物或者分子内酮的不对称加成。不活泼酮如苯乙酮的1,2-加成反应目前鲜有报道且结果也不理想。目前 Sakai 与 Hu 研究小组报道使用缺电子的双膦配体或者双烯配体可很好的解决一般酮的低反应活性问题,尤其是 Sakai 报道的使用负电子双膦配体通过与金属络合后再与底物络合后可非常有效的活化反应底物从而可获得高收率的1,2-加成产物。虽然上述两例报道反应的对映选择性不尽如人意,但为随后的金属催化芳基硼酸与不活泼酮的不对称1,2-加成提供了很有效的理论指导,尤其是对手性配体的设计合成提供了较为明确的设计思路。最近作者研究发现使用具有手性膦中心的双膦配体不仅可以很好的催化芳基硼酸与三氟甲基苯乙酮获得高收率及高对映选择性的加成产物,也可催化分子间芳基硼酸与不活泼酮如苯乙酮获得高对映选择性的加成产物,遗憾的是反应的活性不高。根据 Sakai 研究小组报道的研究结果,作者认为设计并合成强负电子的具

有手性膦中心的双膦配体可解决分子间芳基硼酸与不活泼酮加成反应中存在的低活性及低对映选择性问题。目前该方面的研究也正在进行并取得了可喜的进展,作者相信在不久的将来对于目前分子间芳基硼酸与不活泼酮所存在的问题应可很好的解决并应用到更多的有机合成及药物合成中。

References

- [1] For reviews, see: (a) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, 1st ed., Springer, Berlin, 1999.
- (b) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.
- (c) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169.
- (d) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2763.
- (e) Garcia, C.; Martin, V. S. *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1849.
- (f) Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 873.
- (g) Tian, P.; Dong, H.-Q.; Lin, G.-Q. *ACS Catal.* **2011**, 95.
- [2] (a) Romero, D. L. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1994**, 29, 123.
- (b) de Clercq, E. *Rev. Med. Virol.* **2009**, 19, 287.
- (c) Wan, Z.-K.; Chenail, E.; Li, H.-Q.; Kendall, C.; Wang, Y.; Gingsgras, S.; Xiang, J.; Massefski, W. W.; Mansour, T. S.; Saiah, E. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7048.
- (d) Julian, L.; Wang, D. Z.; Bostick, T.; Caille, S.; Choi, R.; DeGraffenreid, M.; Di, Y.; He, X.; Hungate, R. W.; Jaen, J. C.; Liu, J.; Monshouwer, M.; McMinn, D.; Rew, Y.; Sudom, A.; Sun, D.; Tu, H.; Ursu, S.; Walker, N.; Yan, X.; Ye, Q.; Powers, J. P. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 3953.
- (e) Kopecky, D. J.; Jiao, X. Y.; Fisher, B.; McKendry, S.; Labelle, M.; Piper, D. E.; Coward, P.; Shiao, A. K.; Escaron, P.; Danao, J.; Chai, A.; Jaen, J.; Kayser, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2407.
- [3] (a) Marshall, R. L.; Muderawan, I. W.; Young, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 957.
- (b) Li, C.-J.; Meng, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9538.
- [4] (a) Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 444.
- (b) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7940.
- (c) Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muniz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3465.
- (d) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850.
- (e) Montserrat, F.; Xavier, V.; Lluis, S.; Miquel, A. P.; Antoni, R. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 2532.
- (f) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. A. *Chem. Commun.* **2005**, 19, 2512.
- [5] Tomita, D.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4138.
- [6] Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7473.
- [7] Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3279.
- [8] Using rhodium catalysis: (a) Sakai, M.; Ueda, M.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 3279.
- (b) Focken, T.; Rudolph, J.; Bolm, C. *Synthesis* **2005**, 429.
- (c) Suzuki, K.; Ishii, S.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synlett* **2006**, 648.
- (d) Suzuki, K.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 1360.
- (e) Arao, T.; Suzuki, K.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 3809.
- (f) Duan, H. F.; Xie, J. H.; Shi, W. J.; Zhang, Q.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1479.
- (g) Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 773.

- (h) Noëel, T.; Vandyck, K.; Van der Eycken, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12961.
- (i) Nishimura, T.; Kumamoto, H.; Nagaosa, M.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2009**, 5713.
- (j) Clarke, E. F.; Rafter, E.; McEuler-Bunz, H.; Higham, L. J.; Gilheany, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3608.
- [9] Using cobalt catalysis: Karthikeyan, J.; Jegannathan, M.; Cheng, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8989.
- [10] Using nickel catalysis: (a) Arao, T.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4115.
- (b) Yamamoto, K.; Tsurumi, K.; Sakurai, F.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2008**, 3585.
- (c) Sakupai, F.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 511.
- (d) Sakurai, F.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6001.
- [11] Using copper catalysis: Tomita, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 161.
- [12] Using ruthenium catalysis: (a) Yamamoto, Y.; Kurihara, K.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4414.
- (b) Yamamoto, Y.; Shirai, T.; Watanabe, M.; Kurihara, K.; Miyaura, N. *Molecules* **2011**, *16*, 5020.
- (c) Yamamoto, Y.; Shirai, T.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2803.
- (d) Li, K.; Hu, N.-F.; Luo, R.-S.; Yuan, W.-C.; Tang, W. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6350.
- [13] Zhang, R.; Xu, Q.; Zhang, X.; Zhang, T.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1928.
- [14] Luo, F.; Pan, C. D.; Cheng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, *30*, 633 (in Chinese).
- (罗芳, 潘长多, 成江, 有机化学, **2010**, *30*, 633.)
- [15] (a) Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353.
- (b) Toullec, P. Y.; Jagt, R. B. C.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2715.
- (c) Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6822.
- (d) Martina, S. L. X.; Jagt, R. B. C.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2006**, 4093.
- (e) Duan, H. F.; Xie, J. H.; Qiao, X. C.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4351.
- (f) Cai, F.; Pu, X.; Qi, X.; Lynch, V.; Radha, A.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18066.
- (g) Zhu, T.-S.; Jin, S.-S.; Xu, M.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 780.
- (h) Feng, X.; Nie, Y.; Yang, J.; Du, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 624.
- [16] Toullec, P. Y.; Jagt, R. B. C.; Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2715.
- [17] Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 773.
- [18] Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3353.
- [19] Ackermann, L. *Modern Arylation Methods*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2009**, pp. 271~310.
- [20] Lai, H. S.; Huang, Z. Y.; Wu, Q.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 283.
- [21] Gui, J. Y.; Chen, G. H.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 554.
- [22] (a) Yamamoto, Y.; Kurihara, K.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4414.
- (b) Yamamoto, Y.; Shirai, T.; Watanabe, M.; Kurihara, K.; Miyaura, N. *Molecules* **2011**, *16*, 5020.
- (c) Yamamoto, Y.; Shirai, T.; Miyaura, N. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2803.
- [23] Yamamoto, Y.; Yohd, M.; Shirai, T.; Ito, H.; Miyaura, N. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2246.
- [24] (a) Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2004**, *23*, 1157.
- (b) Diez-Gonzalez, S.; Kaur, H.; Zinn, F. K.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4784.
- (c) Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144.
- (d) Laiter, D. S.; Tsui, E. Y.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11036.
- (e) Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417.
- (f) Laiter, D. S.; Müller, P.; Sadighi, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196.
- [25] Shintani, R.; Takatsu, K.; Hayashi, T. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6822.
- [26] Liu, Z.; Gu, P.; Shi, M.; McDowell, P.; Li, G. G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2314.
- [27] Martina, S. L. X.; Jagt, R. B. C.; Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2006**, 4093.
- [28] Jumde, V. R.; Facchetti, S.; Iuliano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2775.
- [29] Luo, R.-S.; Li, K.; Hu, Y. L.; Tang, W. *J. Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1297.
- [30] (a) Kieseewetter, D. O.; Silverton, J. V.; Eckelman, W. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1711.
- (b) Kieseewetter, D. O.; Carson, R. E.; Jagoda, E. M.; Endres, C. J.; Der, M. G.; Herscovitch, P.; Eckelman, W. C. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1555.
- (c) Skaddan, M. B.; Kilbourn, M. R.; Snyder, S. E.; Sherman, P. S.; Desmond, T. J.; Frey, K. A. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4552.
- (d) Selent, J.; Brandt, W.; Pamperin, D.; Goerber, B. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1729.
- [31] (a) He, P.; Lu, Y.; Hu, Q.-S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5283.
- (b) He, P.; Lu, Y.; Dong, C.-G.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 343.
- [32] Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4126.
- [33] Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Qiao, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4351.
- [34] Cai, F.; Pu, X. T.; Qi, X. B.; Lynch, V.; Radha, A.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18066.
- [35] (a) Jin, S.-S.; Wang, H.; Xu, M.-H. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7230.
- (b) Qi, W.-Y.; Zhu, T.-S.; Xu, M.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3410.
- (c) Thaler, T.; Guo, L.-N.; Steib, A. K.; Raducan, M.; Karaghiosoff, K.; Mayer, P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182.
- (d) Feng, X. Wang, Y.; Wei, B.; Yang, J.; Du, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3300.
- (e) Chen, G.; Gui, J.; Li, L.; Liao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7681.
- (f) Feng, X.; Wei, B.; Yang, J.; Du, H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5927.
- (g) Xue, F.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7256.
- (h) Wang, Y.; Feng, X.; Du, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4954.
- [36] Zhu, T.-S.; Jin, S.-S.; Xu, M.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 780.
- [37] Jung, J.-K.; Johnson, B. R.; Duong, T.; Decaire, M.; Uy, J.; Gharbaoui, T.; Boatman, P. D.; Sage, C. R.; Chen, R.; Richman, J. G.; Connolly, D. T.; Semple, G. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1445.
- [38] Singh, S. B.; Zink, D. L.; Quamina, D. S.; Pelaez, F.; Teran, A.; Felock, P.; Hazuda, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2351.

- [39] Ganci, G. R.; Chisholm, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8266.
- [40] Feng, X. Q.; Nie, Y. Z.; Yang, J.; Du, H. F. *Org. Lett.* **2012**, 14, 624.
- [41] Liu, G. X.; Lu, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16504.
- [42] Gallego, G. M.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1338.
- [43] Low, D. W.; Pattison, G.; Wieczysty, M. D.; Churchill, G. H.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2548.
- [44] Bouffard, J.; Itami, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4410.
- [45] Korenaga, T.; Ko, A.; Uotani, K.; Tanaka, Y.; Sakai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 10703.
- [46] Liao, Y.-X.; Xing, C.-H.; Hu, Q.-S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1544.

(Zhao, X.)