Pd 催化(杂环)芳基羧酸脱羧的偶联反应研究进展

付拯江 李兆杰 熊起恒 蔡 琥*

(南昌大学化学学院 南昌 330031)

摘要 羧酸具有无毒、廉价易得、稳定易存储等特点,有关过渡金属 Pd 催化(杂环)芳基羧酸脱羧的偶联反应在本世纪来得到了迅速发展,大有取代传统偶联反应之势.本文综述了 Pd 催化(杂环)芳基羧酸脱羧与多种底物的偶联反应,如烯、芳基卤化物、芳烃,三氟芳基硼酸盐等底物,并对相关的反应机理进行了探讨.

关键词 Pd; (杂环)芳基羧酸; 脱羧; 偶联反应

Recent Progress in Pd-Catalyzed Decarboxylative Coupling Reactions of (Hetero)aromatic Carboxylic Acids

Fu, Zhengjiang Li, Zhaojie Xiong, Qiheng Cai, Hu*

(College of Chemistry, Nanchang University, Nanchang 330031)

Abstract Since carboxylic acids have distinguishing features of non-toxicity, low cost, ready availability and easy storage, Pd-catalyzed decarboxylative coupling reactions of (hetero)aromatic carboxylic acids have been obtained rapid development since this century, and have exhibited a tendency toward replacement of traditional coupling reactions. The coupling reactions of Pd-catalyzed decarboxylation of aromatic carboxylic acids with various substrates of olefins, aryl halides, arenes, aryltri-fluoroborates and *etc.* are reviewed, and the relevant reaction mechanisms are discussed.

Keywords Pd; (hetero)aromatic carboxylic acid; decarboxylation; coupling reaction

过渡金属促进的偶联反应是构筑生物活性分子或功能材料中砌块 C—C 键最常用的方法之一,鉴于此,2010 年诺贝尔化学奖授予了 Pd 催化的偶联反应^[1,2].在参与偶联反应的众多底物中,羧酸具有无毒廉价,稳定易存储等特点而备受关注.几年前的调查发现,芳基硼试剂只有 3000 余种实现了商品化,与之相对照的是,已有超过 40000 余种的苯甲酸类化合物实现了商品化^[3].羧酸作为底物参与过渡金属催化的偶联反应主要分为两类:一类是以羧基作导向基团的邻位 C—H 键活化的芳基化反应, Yu^[4]、Daugulis^[5]以及其他课题组^[6,7]在这方面做了一系列的工作;另一类为羧酸参与的脱羧偶联反应(Scheme 1).

在羧酸参与的脱羧偶联反应中,羧酸底物与所处的催化体系有关,脱羧后所产生的芳基-过渡金属中间体可能是亲核试剂,也可能是亲电试剂(Scheme 2)^[3,8].以

图式 1 羧酸参与的偶联反应

Scheme 1 Carboxylic acid as substrate involves in coupling reactions

芳基羧酸底物为例,芳基羧酸底物与过渡金属催化剂形成过渡金属羧酸盐,若过渡金属羧酸盐脱羧后生成金属氧化值维持不变的芳基-金属中间体 **A**,则形成中间体 **A** 的过程如同传统有机金属试剂的转金属化反应一样 (pathway I, Scheme 2);若过渡金属羧酸盐在氧化条件下脱羧生成金属氧化值升高的芳基-金属中间体 **B**,则此过程如同芳基卤化物 Ar—X 亲电试剂与金属催化剂

* E-mail: caihu@ncu.edu.cn

Received September 18, 2014; revised November 13, 2014; published online December 18, 2014.

Project supported by the National Basic Research Program of China (No. 2012CBA01204), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21301088, 21162015), and the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (No. 20142BAB213001).

国家重点基础研究发展规划(No. 2012CBA01204)、国家自然科学基金(Nos. 21301088, 21162015)、江西省自然科学基金(No. 20142BAB213001)资助项目.

图式 2 经由不同的脱羧路径产生芳基-金属中间体

Scheme 2 Aryl-metal intermediate generated from different decarboxylative pathways

的氧化加成反应一样(pathway II, Scheme 2). 另外, 在脱羧偶联反应中可避免使用强碱, 从而使得这类反应具有较好的官能团容忍性.

因此, 与传统偶联反应^[1,9]相比, 脱羧偶联反应具有天然的优势: 羧酸底物来源广泛, 成本低; 可以避免使用对水氧敏感的金属有机试剂; 脱羧产生的 CO_2 对环境没有污染, 符合绿色化学的要求.

20 世纪 60 年代 Nilsson 等^[10]发现使用化学计量的 Cu_2O 可促进邻硝基苯甲酸在沸腾的喹啉溶液中脱羧, 并释放出 CO_2 气体, 加入 Ar-I 可与脱羧中间体生成 Ullmann 型偶联反应产物. 通过对反应机理的探讨, 他们认为邻硝基苯甲酸在 Cu_2O 作用下脱羧生成了芳基铜中间体. 几年后, Sheppard 等^[11]以实验手段验证了 Nilsson 对上述反应机理的推测. 本世纪初, Myers 等^[12]发展的 Pd 催化脱羧 Heck 反应、Goossen 等^[13]报道的 Pd/Cu 催化脱羧芳基化反应, 以及 Forgione 和 Bilodeau 等^[14]实现的 Pd 催化杂环羧酸脱羧的芳基化反应, 引发了过渡金属催化脱羧偶联反应的一轮发展高峰, 先后实现了 Pd^[3,8], Cu^[15], Ag^[16], Rh^[17], Au^[18], Fe^[19], Ru^[20]等过渡金属促进的脱羧偶联反应, 并初步展示了过渡金属促进的脱羧偶联反应在有机合成等生产领域的强大应用^[21].

在众多的脱羧偶联反应中, 有关(杂环)芳基羧酸参与的脱羧偶联反应报道最多, 发展也较为成熟. 限于篇幅, 本文仅就 Pd 催化(杂环)芳基羧酸脱羧的偶联反应及一些相关反应机理进行介绍, 并将全文分为脱羧 Heck 偶联反应、脱羧芳基化偶联反应、脱羧 Suzuki 偶联反应、脱羧 C—S 键形成反应、其它类型的脱羧偶联反应等几部分.

1 脱羧 Heck 偶联反应

哈佛大学 Myers 课题组^[12,22]使用 Ag_2CO_3 作氧化剂, 率先报道了 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ (TFA=三氟乙酸根)催化芳基羧

酸脱羧与烯烃的脱羧 Heck 偶联反应(Eq. 1). 作者发现: (1) $\text{Cu}(\text{TFA})_2/\text{K}_2\text{CO}_3$ 组合代替 Ag_2CO_3 , 贫电子芳基羧酸不参与反应; (2) DMSO 在反应中不可或缺. 若使用单一 DMF 或 DMSO 作溶剂, 反应产率急剧下降; (3) 羧酸底物的邻位需有一个取代基. 该反应羧酸底物范围很广泛, 富电子、贫电子芳基羧酸, 杂环羧酸均能较好地参与反应.

随后, 该课题组^[23]研究了反应机理(Scheme 3): (1) 室温下, 2,4,5-三甲氧基苯甲酸盐(1)与化学计量的 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 溶于 DMSO-d_6 , 通过核磁可以确认 1 转化为 $\text{Pd}(\text{II})$ 的羧酸盐 2; (2) 将 2 的 DMSO-d_6 溶液升温到 80°C , 很快有脱羧的芳基 Pd 中间体 4 生成, 并通过 X-ray 观察到两分子 DMSO 以其 S 原子分别与 Pd 配位; (3) 将烯烃加入到 4 的 DMSO-d_6 溶液中, 室温条件下即发生烯烃的插入反应, 生成 σ -芳基烷基 Pd 中间体 5; (4) 中间体 5 发生 β -H 消除生成产物 6. 作者认为, 由 2 到 4 的过程可能经历了中间体 3. 另外, $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 对脱羧钯化起关键作用, 其它形式 Pd 源($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , PdO , $\text{Pd}(\text{OTf})_2$)的脱羧效果很差; 富电子膦配体、三烷基胺以及 Br^- 则彻底抑制脱羧反应.

图式 3 Myers 反应机理

Scheme 3 The mechanism of Myers' reaction

针对上述反应机理, 以及 Myers 反应^[12,22](杂环)芳基羧酸底物的邻位均有取代基或杂原子的情况, 刘磊与傅尧等^[24]通过理论计算分析了催化剂、配体等因素对反应的影响. (1) PdCl_2 与 PdBr_2 的催化效果不如 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$, 原因在于热力学不支持 Pd 配合物上的卤素与羧酸盐底物的交换反应; 同样, Ni 和 Pt 催化剂的脱羧活性不如 Pd

催化剂原因也是羧酸底物在金属催化剂上的交换反应不易进行, 以及不易消去与金属催化剂配位的 DMSO; (2) P 配体、N-杂环卡宾和吡啶型配体抑制脱羧反应, 前两者在于它们的富电子特征, 而吡啶型配体与 Pd 配位致使 Pd 对羧酸底物的脱羧能垒过高。

林振阳与苏伟平等^[25]也通过 DFT (Density Functional Theory) 计算对 Myers 反应^[12,22]机理进行了验证。(1) 使用 Pd(TFA)₂ 作为催化剂, 在反应开始后, 催化剂上的一个 TFA 很容易被反应底物羧酸根取代, 形成了保留在金属中心上的 TFA 与 Pd 以 η^1 形式配位、羧酸根与 Pd 以 η^2 形式配位的中间体, 这种中间体有利于脱羧放出 CO₂。(2) 芳基羧酸苯环上的取代基可以降低脱羧能垒, 给电子取代基可以促进 Pd—C(芳基) 的形成, 吸电子取代基有利于 C(芳基)—C(羧基) 的断裂, 并且给电子取代基对促进脱羧更为明显。(3) 芳基羧酸苯环上的取代基位置关系着脱羧反应的顺利进行与否, 邻位取代基由于立体效应导致脱羧前的反式-Pd(DMSO)₂(TFA)(OOCAR_R) 中间体不稳定, 而使得脱羧能垒较小。另外, 他们也验证了脱羧是整个反应过程的决速步骤。

Myers 反应^[12,22]的催化剂和氧化剂用量过大, 反应成本过高。苏伟平课题组^[26a]利用对苯醌为氧化剂, 发展了以 Pd(TFA)₂/BQ 为催化体系的脱羧 Heck 偶联反应, 实现了催化剂用量仅为 Myers 反应的一半, 烯底物拓展到烷基烯, 并且产物有较好的选择性。随后, 苏伟平课题组^[26b]进一步发展了廉价绿色 Pd(OAc)₂/O₂ 催化的脱羧 Heck 偶联反应(Scheme 4), 通过富电子 N-杂环卡宾配体(SIPr)与催化剂 Pd 中心的配位来提高 Pd 的电子密度, 可实现缺电子羧酸底物参与反应, 克服了 Pd(TFA)₂/BQ(对苯醌)催化体系中羧酸底物仅局限于富电子羧酸的不足; 另外, 提高 O₂ 压力可提高富电子羧酸底物的反应转换数(TON), 降低催化剂用量。

图式 4 Pd(OAc)₂/O₂ 催化的脱羧 Heck 偶联反应

Scheme 4 Pd(OAc)₂/O₂-catalyzed decarboxylative Heck coupling reaction

继苏伟平课题组^[26]发展了较富电子的烷基烯参与脱羧 Heck 偶联反应后, Larhed 等^[27]也报道了富电子非环链状烯底物参与的此类反应。Larhed 反应的选择性很

高, 但产率欠佳。通过对中间体的研究, 反应产率不高的原因在于 Heck 产物与催化剂 Pd 形成了高度稳定的 σ -络合物, 抑制了反应的有效进行。

BQ 除了作为氧化剂外, 柳忠全课题组^[28]报道了 Pd(OAc)₂ 催化富电子羧酸脱羧与 BQ 及其衍生物的 Heck 偶联反应(Eq. 2)。反应中, Cu(II)代替 Ag₂CO₃ 作反应添加剂, 反应不能获得理想的产率。作者认为 Ag₂CO₃ 在反应中不仅局限于氧化剂的角色, 还可能参与羧酸脱羧生成芳基银中间体, 芳基银中间体再通过转金属化反应形成芳基钯中间体, 从而与 BQ 烯底物发生 Heck 偶联反应。

此外, enamide^[29]、烯糖(glycal)^[30]、烯丙醇(allylic alcohol)^[31]也可作为烯底物参与 Pd 催化的脱羧 Heck 偶联反应。当 enamide 的 N 取代基为 Boc 时, 获得脱羧单取代产物; 当 N 取代基为 SO₂Ph 时, 获得脱羧二取代产物(Scheme 5); 烯糖参与的脱羧 Heck 偶联反应有很好的区域与立体选择性, 但羧酸底物的邻位必须是给电子的 OMe 或 OBn; 烯丙醇参与脱羧 Heck 偶联反应由于涉及到烯丙醇底物上的氢迁移, 反应的最终产物为 β -芳基酮或醛(Scheme 6)。

图式 5 Enamide 参与的脱羧 Heck 偶联反应

Scheme 5 Enamide as coupling partner involved in decarboxylative Heck coupling reaction

除了使用含有双键的不饱和烯类化合物作为底物参与脱羧 Heck 偶联反应外, 苏伟平课题组^[32-34]还分别报道了利用烯醇硅酯(silyl enol ester)^[32]、硝基乙烷^[33]、苯丙酮^[34]作为底物参与 Pd 催化的脱羧反应, 均获得了脱羧 Heck 偶联反应产物。机理研究表明, 烯醇硅酯在催化氧化条件下原位生成烯酯, 再参与脱羧 Heck 偶联反应^[32]; 由于硝基乙烷易自聚而不能稳定存在, 作者认为硝基乙烷原位生成硝基乙烯, 从而获得脱羧 Heck 偶联反应产物^[33]。

图式 6 Allylic alcohol 参与的脱羧 Heck 偶联反应

Scheme 6 Allylic alcohol as coupling partner involved in decarboxylative Heck coupling reaction

除了 Ag_2CO_3 可作为添加剂用于脱羧 Heck 偶联反应, Goossen 课题组^[35]和柳忠全课题组^[36]分别报道了 Cu 作为添加剂参与的脱羧 Heck 偶联反应. Goossen 课题组^[35]发展了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuF}_2$ 促进贫电子羧酸脱羧的 Heck 偶联反应(Eq. 3). CuF_2 在反应中扮演脱羧促进剂与氧化剂的双重角色: 该反应的起始步为 Cu 促进脱羧, 生成的芳基铜中间体转移到 Pd(II)中心形成芳基钯中间体, 通过烯的插入、 β -H 消除, 最后生成产物(Scheme 7). 该反应底物仅适用于邻位为硝基的苯甲酸底物, 不适用于邻位没有取代基、也不适用于邻位为给电子或其它类型吸电子取代基的苯甲酸.

柳忠全课题组^[36]则报道了利用 $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{Cu}_2\text{O}$ 作为添加剂, Pd 催化羧酸脱羧与烯丙酯的 Heck 偶联反应. 研究发现 Cu_2O 决定着反应的顺利进行, 若缺少 Cu_2O , 反应产率大幅下降(Eq. 4).

2 脱羧芳基化偶联反应

2.1 羧酸脱羧与芳基卤化物 ArX 的偶联反应

2.1.1 Pd 催化体系

过渡金属催化 ArX 与金属亲核试剂的交叉偶联是

图式 7 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuF}_2$ 促进的贫电子羧酸脱羧 Heck 偶联反应机理

Scheme 7 The mechanism of $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{CuF}_2$ -mediated decarboxylative Heck coupling reaction of electron-deficient arene carboxylic acids

获得芳基化产物的传统方法^[37]. 2006 年, Forgione 和 Bilodeau 等^[14]发现通过微波照射可实现 Pd 催化杂环羧酸脱羧与 ArBr 的偶联反应(Eq. 5). 值得注意的是, 参与反应的羧酸底物羧基必须位于杂原子的 α 位. 对于 2-呋喃甲酸底物, 除了获得 C(2)位脱羧的芳基化产物外, 还获得了 2,3-二芳基取代的杂环产物.

作者^[38]对反应机理进行了研究(Scheme 8): 催化剂 Pd 首先与 ArBr 发生氧化加成生成亲电性的 Pd(II), Pd(II)与杂环羧酸 C(2)位羧基配位形成五元杂环羧酸钯中间体. (1)五元杂环羧酸钯中间体可能经历 path A 路径, 即直接脱羧或脱羧-钯化产生中间体 I, 再经历还原消除获得产物. path A 的缺陷在于无法合理解释 2-呋喃甲酸底物在该反应体系下为何获得 2,3-二芳基取代产物. (2)五元杂环羧酸钯中间体可能经历 path C 路径, 即 Pd 对杂环 C(3)位亲电进攻获得中间体 III, III 发生 C(3)—C(2)的钯迁移得到中间体 I, 从而获得 C(2)位的脱羧芳基化产物; 若 R=H, 中间体 III 发生竞争性的脱氢反应形成中间体 IV, IV 通过还原消除获得杂环 C(3)位芳基化的中间体 V, V 再进入催化循环即得到 2,3-二芳基取代产物. path C 的竞争性脱氢机制较为合理的解释了 2-呋喃甲酸底物在该反应体系下获得 2,3-二芳基取代产物的原因, 但该机制忽略了五元杂环 C(2)位易进行亲电芳环取代的事实. 因此, 五元杂环羧酸钯中间体还

可能经历 path B 路径, 即杂环 C(2) 位的脱羧芳基化产物与 2,3-二芳基取代产物是 path B 与 path C 相互竞争的结果, 两个产物的分布比例取决于杂环 C(2) 位与 C(3) 位亲电钯化的速率。

图式 8 Pd 催化杂环羧酸脱羧与 ArBr 的偶联反应机理
Scheme 8 The mechanism of Pd-catalyzed decarboxylative coupling reaction of heteroaromatic carboxylic acid with ArBr

与上例获得 2,3-二取代芳基化产物的情况相类似, Miura 与其合作者^[39]通过 Pd 催化杂环羧酸的羧基脱羧以及杂环 C—H 键活化, 获得了与 ArBr 偶联的多取代芳基化产物(Eq. 6)。

除了实现 Pd 催化 β 位五元杂环羧酸脱羧与 ArBr 的偶联反应^[39]外, Miura 与其合作者^[40,41]还发展了 Pd 催化苯并噻吩羧酸或吲哚羧酸脱羧, 与 ArBr 发生偶联反应。根据苯并五元杂环羧酸的底物不同, 需使用不同的膦配体: 对于 2-苯并噻吩甲酸底物, 反应中需使用 2-(二叔丁基膦)联苯作配体(Eq. 7)^[40]; 对于吲哚羧酸底物, 则需使用三环己基膦作配体(Scheme 9)^[41]。

上述报道中的杂环羧酸均为富电子羧酸。清华大学刘磊课题组^[42]报道了 Pd 催化贫电子氟代芳基羧酸脱羧与 ArX 的偶联反应(Eq. 8)。作者通过 DFT 计算得出反应的起始步骤为 Pd(0)与 ArX 氧化加成生成 Pd(II), Pd(II)

图式 9 羧基在吲哚杂环的位置影响脱羧偶联产物选择性
Scheme 9 The position of carboxyl on the indole ring affected product selectivity

再促进羧酸底物脱羧, 且脱羧过程是整个反应的决速步骤。因此, 反应成功的关键在于控制 ArX 的氧化加成速率与羧酸的脱羧速率相匹配, 解决办法是通过配体协调两者的速率。对于 ArCl 底物, 由于 C—Cl 键难以活化, 富电子 PCy₃ 配体有利于 Pd(0)与 ArCl 的氧化加成反应; 对于 ArBr 底物, P(o-Tol)₃ 比 PCy₃ 更有利于目标反应, 因为富电子 PCy₃ 致使 Pd(0)与 ArBr 发生氧化加成反应过快, 所生成的 Pd(II)不能被羧酸底物及时消耗掉而发生其它副反应。因此, 通过调节配体的电子效应或空间效应, 可实现羧酸脱羧与不同芳基卤化物底物的偶联反应。任志刚与郎建平等^[43]使用 *N,N*-双(二苯基膦甲基)-2-氨基吡啶作配体, 实现了 Pd 催化 4-吡啶甲酸脱羧与 ArBr 的偶联反应。

与上述几例分子间反应不同的是, 沈增明课题组^[44]报道了分子内的脱羧与 sp² 杂化芳卤的偶联反应(Eq. 9)。在该反应中, 杂原子可以稳定 Pd(II)与羧酸根配位的中间体; 当杂原子为 N 时, N 上需有一个取代基方能进行反应, 否则反应无法发生。对羧基所在的芳环, 若 R 为吸电子取代基(NO₂, Cl)时, 反应需要升温。另外, 作者发现添加铜盐对反应有阻碍作用。

2.1.2 Pd/Cu 双金属催化体系

Goossen 课题组^[13,45]提出通过 Pd/Cu 双金属体系可实现高效的羧酸脱羧与 ArX 的偶联反应: 即反应中脱羧

生成的芳基铜中间体和 ArX 在催化剂 Pd 作用下获得脱羧的芳基化产物(Scheme 10).

他以 2-硝基苯甲酸与 ArX 的脱羧芳基化反应为模型反应(Eq. 10), 得出: (1)反应必须在 Pd/Cu 双金属促进下方能获得目标产物, 双金属缺一不可; (2)反应温度不能低于 120 °C; (3)加入 KF 能提高反应效率, 可能由于生成 ArC(O)OCuF 导致脱羧的能垒降低; (4)加入分子筛 MS 除去反应中生成的水, 可抑制脱羧芳基铜中间体的质子化; (5)调节膦配体的电子和空间效应, 以 $\text{P}(i\text{-Pr})\text{Ph}_2$ 为配体可高效地获得产物. 其它膦配体, 如 PPh_3 , PCy_3 和 BINAP 对反应的效果均不如 $\text{P}(i\text{-Pr})\text{Ph}_2$ ^[13,45].

根据反应机理(Scheme 10), 芳基钯中间体(Pd 与 ArX 氧化加成所产生)与芳基铜中间体(Cu 与羧酸脱羧所产生)发生转金属反应后将释放出 Cu, 释放出的 Cu 将再次参与脱羧反应. 因此, 理论上催化量的铜可促进反应的进行. 将 Eq. 10 的反应温度升至 160 °C, 以极少量的 Pd/Cu 双金属催化反应(0.5 mol% $\text{Pd}(\text{acac})_2$, 1 mol% CuI, 3 mol% 1,10-phen), 反应同样高产(98%)^[13,45]. Goossen 将 $\text{Pd}(\text{acac})_2/\text{CuI}/1,10\text{-phen}$ 催化体系称为“第一代催化剂”.

通过改变 Pd 源和调节膦配体, Goossen 课题组^[46]获得了促进羧酸脱羧与 ArCl 偶联反应的“第二代催化剂”: $\text{PdI}_2/\text{CuI}/1,10\text{-phen}/(o\text{-biphenyl})\text{Pt-Bu}_2$ (Eq. 11).

在“第二代催化剂”的基础上, Goossen 课题组^[47,48]分别实现了 Pd/Cu 催化邻/间/对位取代的羧酸脱羧与 ArOTf ^[47]或 ArOTs ^[48]的偶联反应. OTf 和 OTs 不同于 Cl 或 Br 元素, OTf 或 OTs 与 Cu 的配位作用远弱于羧酸根与 Cu 的配位, 因此, ArOTf 或 ArOTs 与羧酸脱羧的偶联反应就不受 OTf 或 OTs 与 Cu 的竞争性配位而影响羧酸根与 Cu 配位, 从而使得这类反应中羧酸底物范围更加广泛, 包括间位、对位取代的羧酸. 这也是 ArBr 和 ArCl 参与的脱羧芳基化反应中^[13,45,46]羧酸底物受限于邻位取代的芳基羧酸和杂环羧酸的原因所在, 因为反应中产生的 Br^- 或 Cl^- 与 Cu 具有较强的配位作用, 削弱了底物羧酸根与 Cu 的配位, 使得脱羧形成芳基铜中间体的过程受阻.

与 ArOTf 和 ArOTs 相比, ArOMs 最难活化. 使用富电子咪唑基膦配体, Goossen 课题组^[49]利用“第二代催化剂”发展了 Pd/Cu 催化的邻位取代羧酸脱羧与 ArOMs , Alkenyl-OMs 的偶联反应. 鉴于此, 该课题组通过 DFT 对 Pd/Cu 双金属促进羧酸盐脱羧的芳基化反应进行了理论计算, 脱羧过程和转金属化过程均具有较高的能垒, 这两个过程都有可能对反应起着决定作用, 因此, 通过加入桥连双齿配体以形成双金属中间体, 有利于 Pd/Cu 双金属促进脱羧偶联反应的进行^[50].

图式 10 Pd/Cu 催化羧酸脱羧与 ArX 的偶联产物机理

Scheme 10 The mechanism of Pd/Cu-catalyzed decarboxylative coupling of arene carboxylic acid with ArX

吴养洁课题组^[51]与 Stoltz 课题组^[52]分别报道了 Pd/Cu 催化 2-吡啶甲酸脱羧与 ArBr 的偶联反应, 尽管两者所用的配体与溶剂均不相同, 但均获得较好的反应产率(Eq. 12).

尽管 Goossen 课题组^[48]和上述课题组^[51,52]分别实现

了 3-吡啶甲酸盐和 2-吡啶甲酸盐的脱羧芳基化反应, 但他们的芳卤底物仅局限于 ArOTs 或 ArBr. 最近, Hoarau 课题组^[53]报道了 Pd/Cu 或 Pd/Ag 双金属促进的 2-carboxyazine *N*-oxides 脱羧与芳卤的偶联反应. 对 ArBr 和 ArCl 底物, Pd/Cu 双金属体系使得反应具有较好的效果; 对 ArI 底物, Pd/Ag 双金属体系则有利于反应的进行 (Scheme 11).

图式 11 Pd 催化 2-carboxyazine *N*-oxide 脱羧与 ArX 的偶联反应

Scheme 11 Pd-catalyzed decarboxylative coupling of 2-carboxyazine *N*-oxide with ArX

2.1.3 Pd/Ag 双金属催化体系

Goossen 等^[45]研究羧酸脱羧与 ArX 的偶联反应时曾发现 Ag 盐可以促进脱羧. 此后, Goossen^[16a]与 Larrosa 等^[16b,54]分别报道了 Ag 催化羧酸脱羧质子化的反应, 在这些反应中, 羧酸底物很普适, 既有给电子取代基、吸电子取代基的羧酸, 也有杂环羧酸.

Becht 课题组^[55,56]先后报道了 Pd/Ag 促进羧酸脱羧与 ArI 或三价芳基碘盐的偶联反应 (Scheme 12). 在 ArI 作底物的偶联反应中^[55], 使用 AsPh₃ 配体可以获得较好的反应效果; 在三价芳基碘盐作底物的偶联反应中^[56], 使用 DPEphos 配体可以获得满意的反应产率. 此外, 三价芳基碘盐具有稳定、易制备等优势^[57].

类似的, 吴劼课题组^[58]也实现了 Pd/Ag 促进羧酸脱羧与 ArI 的偶联反应. 与 Becht 工作^[56]不同的是, 吴劼的催化剂量有所减少, 且使用的是 BINAP 配体.

此前, Goossen 课题组^[13,45-49]利用 Pd/Cu 双金属催化体系, 实现了羧酸脱羧与一系列 ArX 的偶联反应, 但这些反应均需要比较高的温度才能获得较好的产率. 与前述工作^[47]相对照的是, 利用 Pd/Ag 双金属催化体系,

图式 12 Pd/Ag 催化羧酸脱羧与 ArI 或二芳基碘盐的偶联反应

Scheme 12 Pd/Ag-catalyzed decarboxylative coupling of arene carboxylic acid with ArI or diaryliodonium salt

Goossen 课题组^[59]实现了相对较低温度下羧酸脱羧与 ArOTf 或 ArOTs 的偶联反应: PPh₃ 作配体, 适用于 ArOTf 底物, 不足之处在于羧酸底物范围较此前^[47]要窄, 且仅局限于邻位取代的羧酸; XPhos 作配体, 适用于 ArOTs 底物. 由于反应中解离产生的 OTf⁻ 或 OTs⁻ 与 Ag 配位较弱, 远不如 ArX (X=I, Br, Cl) 在反应中解离产生的 X⁻ 与 Ag 的配位作用, 因此 Goossen 课题组在该反应体系中使用催化量的 Ag 盐促进脱羧反应 (Scheme 13).

图式 13 Pd/Ag 催化羧酸脱羧与 ArOTf 或 ArOTs 的偶联反应
Scheme 13 Pd/Ag-catalyzed decarboxylative coupling of arene carboxylic acid with ArOTf or ArOTs

杂环常见于各类生物中间体. Greaney 课题组^[60]报道了利用 PPh₃ 为配体, Pd/Ag 促进杂环羧酸脱羧与 ArX 的偶联反应; 利用几乎与 Greaney 工作^[60]类似的溶剂体系 [*V*(DMA) : *V*(Toluene) = 1 : 10 或 1 : 9], Alami 课题组^[61]则通过微波加热方式, 利用 DPEphos 为配体, 实现了 Pd/Ag 促进杂环羧酸脱羧与 ArX 的偶联反应.

2.2 羧酸脱羧与 C—H 键活化的偶联反应

脱羧与 C—H 键活化均是绿色的化学反应, 两者均不需要对反应底物预官能团化, 且不会产生对环境有害的废弃物, 因此, 将两者结合起来无疑是一种较为理想的偶联反应. Crabtree 课题组^[62]在发展 Pd 催化羧酸脱羧与 ArI 偶联反应的同时, 发现利用 Pd/Ag 体系可分别实现分子内或分子间的芳基羧酸脱羧与 C—H 键活化的偶联反应, 除了获得交叉偶联产物之外, 还获得了数量较多的脱羧质子化等副产物(Scheme 14).

不久后, Glorius 课题组^[63]发展了 Crabtree^[62]的工作, 实现了反应条件的相对温和化、底物范围的相对普适化, 产物选择性的相对专一化, 并提出了可能的反应机理. 他认为底物 **1** 在过渡金属作用下脱羧生成中间体 **I**, 中间体 **I** 与 Pd(II) 发生转金属化作用获得芳基 Pd 中间体 **II**, 芳基 Pd 中间体 **II** 通过发生分子内 C—H 键活化得到中

间体 **IV**, 最后经过还原消除获得产物 **8**; 同时, 经历中间体 **I** 也可以获得为脱羧质子化副产物 **9**. 因此, 压制脱羧质子化副反应是该反应的关键所在(Scheme 15).

湖南大学谭泽课题组^[64]和苏伟平课题组^[65]分别报道了 Pd/Ag 促进羧酸脱羧与酸性 C—H 键活化的偶联反应(Eq. 13). 苏所报道的底物(羧酸、芳烃)范围比前者要广泛得多, 同时对反应机理进行了研究: 对富电子羧酸, Pd/Ag 均参与了脱羧进程; 对贫电子羧酸, 只有 Ag 参与了脱羧进程. 另外, 通过同位素动力学反应(KIE)研究, C—H 键活化是该反应的决速步骤. 与此相对照的是, Loh^[66]报道了 Pd/Ag 促进贫电子多氟取代苯甲酸脱羧与芳烃 C—H 键活化的偶联反应, 但此反应底物很不普适: (1) 苯甲酸芳环上至少要有 4 个氟取代基; (2) 芳烃上取代基不同, 所获得的邻/间/对位取代产物的比例也不相同.

图式 14 Pd 催化羧酸脱羧与芳烃 C—H 键活化的偶联反应

Scheme 14 Pd-catalyzed decarboxylative coupling of arene carboxylic acid with arene C—H bond

图式 15 Pd 催化分子内脱羧 C—H 键芳基化及其机理

Scheme 15 Pd-catalyzed intramolecular decarboxylative C—H bond arylation and the relevant mechanism

	Cat.	P ligand	Sol.
Tan ^[64]	PdCl ₂ /Ag ₂ CO ₃	PPh ₃	DMSO
Su ^[65]	Pd(TFA) ₂ /Ag ₂ CO ₃	PCy ₃	DMSO/1,4-dioxane

对于其它类型的杂环化合物 C—H 键活化参与脱羧偶联反应的报道, 苏伟平^[67,68]、Larrosa^[69], 以及 Greaney 等^[70]做了一系列的工作。

苏伟平等^[67]报道了噻吩 C—H 键活化、吡咯杂环 C—H 键活化^[68]参与脱羧的偶联反应(Eq. 14); Larrosa 等^[69]也报道了吡咯杂环 C—H 键活化参与脱羧的偶联反应(Scheme 16)。不同的是, Larrosa 的工作仅局限于贫电子羧酸脱羧与吡咯 C(3)位 C—H 键活化的偶联反应, 而苏伟平的工作则不仅是贫电子羧酸脱羧与吡咯 C(3)位 C—H 键活化的偶联反应, 还发展了富电子羧酸脱羧(包括杂环类羧酸)与吡咯 C(2)位 C—H 键活化的偶联反应。通过机理研究, 苏伟平再次验证了 Pd 催化富电子羧酸的脱羧, Ag 促进贫电子羧酸的脱羧。

图式 16 Pd 催化羧酸脱羧与吡咯杂环 C—H 键的偶联反应
Scheme 16 Pd-catalyzed decarboxylate coupling of arene carboxylic acid with indole C—H bond

Greaney 小组^[70]报道了噻唑类羧酸或噁唑类羧酸脱羧与噻唑类杂环 C—H 键活化的偶联反应(Eq. 16)。通过对反应机理的研究, 作者认为 Cu 除了扮演碱和氧化剂的角色外, 还参与了杂环类羧酸的脱羧过程。

2.3 羧酸分子间脱羧偶联反应

苏伟平课题组^[71]利用 Pd/Ag 双金属体系成功实现了不同羧酸分子间的脱羧异偶联反应来合成联苯类化合物, 并提出相应的反应机理(Scheme 17)。从机理图可以看出, 反应成功的关键是于协调不同羧酸间的脱羧速率, 使得相应芳基银中间体转金属化的速率相匹配。如果两者的速率不匹配, 将不可避免地发生脱羧质子化或自聚等副反应。因此, 可通过溶剂的选择来调节脱羧的速率, 以及通过对配体电子和空间效应的调控来调节转金属化和还原消除的速率。

图式 17 Pd/Ag 催化分子间脱羧形成联苯反应及其机理
Scheme 17 Synthesis of biaryl via Pd/Ag-catalyzed intermolecular decarboxylative coupling between different arene carboxylic acids and the relevant mechanism

在此之前, 谭泽和邓伟等^[72]也报道了 Pd/Ag 促进不同羧酸间的脱羧异偶联反应。与苏伟平报道^[71]不同的是, 他们使用的是 PdCl₂/Ag₂CO₃/PPh₃ 催化体系, 羧酸底物邻位须有缺电子取代基, 而且反应的脱羧自聚副产物相对较多。Larrosa 课题组^[73]也报道了 Pd/Ag 促进羧酸脱羧生成自聚产物的反应。

3 脱羧 Suzuki 偶联反应

刘磊课题组^[74]报道了 $\text{Pd}(\text{TFA})_2/\text{Ag}_2\text{CO}_3$ 促进芳基羧酸脱羧与芳基硼酸的偶联反应(Eq. 16). 研究中, 他发现 Pd 决定着脱羧偶联反应的进行; 若用 Cu 代替 Pd, 则发生 Chan-Lam 型反应生成 *O*-芳基化产物. 除芳基硼酸外, 芳基硼酯也可以作底物参与此反应.

Mino 小组^[75]报道了脞为配体, Pd/Ag 促进芳基羧酸脱羧与芳基环硼氧烷(arylboroxin)的 Suzuki 偶联反应. 在该反应体系中, 通过调节脞配体上的不同取代基, Mino 还实现了芳基羧酸脱羧与芳基(三烷氧基)硅烷的 Hiyama 偶联反应(表 1). 值得注意的是, 不论是与硼试剂还是与硅试剂反应, 羧酸底物仅仅局限于 2,4,6-三甲氧基苯甲酸.

表 1 Pd/Ag 催化芳基羧酸脱羧与芳基环硼氧烷和芳基(三烷氧基)硅烷的偶联反应

Table 1 Pd/Ag-catalyzed decarboxylative coupling of aryl aromatic acids with arylboroxins and aryl(trialkoxysilanes)

Ref. [75]	Suzuki coupling	Hiyama coupling
Substrate	arylboroxin	$\text{ArSi}(\text{OR})_3$
Cat.	$\text{Pd}(\text{TFA})_2/\text{Ag}_2\text{CO}_3$	$\text{Pd}(\text{TFA})_2/\text{AgF}$
Ligand		

4 脱羧 C—S 键形成反应

芳基硫化物广泛应用于新材料和化学工业等领域^[76]. Liu 课题组^[77]报道了 Pd/Cu 促进羧酸脱羧与硫醇或二硫醚合成芳基硫化物的偶联反应(Eq. 17). 作者认为反应中 Cu 促进羧酸脱羧生成 $\text{Ar}-\text{Cu}$ 中间体, $\text{Ar}-\text{Cu}$ 中间体与 $\text{Pd}-\text{SR}'$ 化合物发生转金属化反应得到 $\text{Ar}-\text{Pd}-\text{SR}'$ 中间体, 再通过还原消除即得到硝基苯硫化物. 另外, 在催化剂 Pd 作用下, 脂肪族硫醇易将硝基苯硫化物还原为氨基苯硫化物.

Becht 课题组^[78]报道了 Pd/Ag 双金属促进邻位为给电子取代基的羧酸底物脱羧与二硫醚生成芳基硫化物的偶联反应(Scheme 18). 在他所报道的反应中, 羧酸底

物仅局限于两个邻位为给电子取代基的 OMe 和 Oi-Pr. 若使用二硒醚代替二硫醚, 则可实现富电子羧酸脱羧与二硒醚生成芳基硒化物的偶联反应.

图式 18 Pd/Ag 催化 2,6-二烷氧基羧酸脱羧与二苯二硫醚或二苯二硒醚的偶联反应

Scheme 18 Pd/Ag-catalyzed decarboxylative coupling of 2,6-dialkoxybenzoic acid with diphenyl disulfide or diphenyl diselenide

最近, 我们课题组^[79]利用廉价 DMSO 作为甲基硫源, 实现了 Pd/Cu 双金属促进羧酸脱羧的甲硫基化反应(Eq. 18). 遗憾的是, 羧酸底物仅局限于邻硝基苯甲酸类化合物. 在酸性条件下加热, DMSO 可分解产生甲基硫醇^[80]. 因此, 使用相对于羧酸底物 1 equiv. 的对甲基苯甲酸作添加剂, 可使一些吸电子基团(Cl, CF_3 , NO_2)取代的邻硝基苯甲酸在反应中获得较好的产率.

5 其它类型的脱羧偶联反应

在实现 Pd/Ag 促进分子内羧酸脱羧/C—H 键活化合成二苯并呋喃^[70]的基础上, Glorius 课题组^[81]报道了利用吡啶为配体, Pd/Ag 促进 2-苯基苯甲酸脱羧/C—H 键活化与炔的[4+2]成环反应(Eq. 19).

Sato 与 Miura^[82]报道了吡啶-3-羧酸的 C(2)位 C—H

键活化, C(3)位脱羧与炔生成呋唑的成环反应, 以及(苯并)呋喃或吡咯-2-羧酸的 C(2)位脱羧, C(3)位 C—H 键活化与炔生成呋唑的成环反应(Scheme 19). 反应中 LiOAc 可能提供 OAc^- , 防止还原消除产生的 Pd^0 失活.

图式19 Pd催化杂环羧酸脱羧与炔的偶联反应

Scheme 19 Pd-catalyzed decarboxylative coupling of heteroarene carboxylic acid with alkyne

Goossen 课题组^[83]利用 Pd/Cu 双金属催化体系, 高温条件下实现了 α -氧代羧酸盐脱羧与 ArBr 反应合成芳基酮. 基于芳基酮的广泛应用以及 Goossen 所报道方案的局限性, Larhed 等^[84]发展了 Pd 催化邻位取代的羧酸脱羧与腈反应合成芳基酮的反应(Eq. 20). 与 Larock 等^[85]所报道的合成芳基酮方法相类似, Larhed 方法也是经历酮亚胺中间体水解获得芳基酮产物.

在有机分子结构上引入卤素, 在很大程度上可以改变它们的化学、生物活性等其它性质^[86]. 因此, 脱羧卤化在合成化学中是一种很实用的方法. 继吴劫课题组^[87]报道了以 CuX_2 ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) 为卤源, Ag 催化贫电子芳基羧酸脱羧的溴化和氯化反应后, 柳忠全课题组^[88]报道了以 CuX_2 ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) 为卤源, Pd/Ag 促进富电子芳基羧酸脱羧的溴化和氯化反应(Eq. 21).

6 结论与展望

综上所述, 近年来相关学者在 Pd 催化(杂环)芳基羧酸脱羧的偶联反应方面做了大量的工作, 并运用多种底物参与了芳基羧酸脱羧的偶联反应, 同时对反应机理进行了研究. 这些研究成果, 为合成一些天然产物和复杂

分子提供了新的思路和方法.

目前, Pd 催化脱羧偶联反应还存在以下问题: (1)反应温度普遍过高, 影响了官能团容忍性, 如何实现反应条件的温和化是一个待解决的问题; (2)羧酸底物太过于集中在 sp^2 杂化的(杂环)芳基羧酸, 如何实现普适的羧酸底物(包括 sp^3 杂化的烷基羧酸)脱羧活化是值得进一步探讨的课题; (3)优化条件, 降低催化剂用量, 寻找稳定的配体, 进一步降低反应成本, 从而拓宽 Pd 催化脱羧偶联反应的应用范围. 我们相信, 越来越多的研究者将投身于这一领域, 并解决这些问题, 从而使得 Pd 催化脱羧偶联反应得到更加坚实的发展.

References

- [1] (a) de Meijere, A.; Diederich, F. *Metal-Catalyzed Cross-coupling Reactions*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
(b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
(c) McMurray, L.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885.
(d) Zhang, Y.; Luo, S.; Zhu, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 2073 (in Chinese).
(张艳, 罗莎, 朱成建, 有机化学, **2012**, *32*, 2073.)
(e) Yang, J.; Deng, M.; Yu, T. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 693 (in Chinese).
(杨军, 邓敏智, 于涛, 有机化学, **2013**, *33*, 693.)
(f) Yang, M.; Pei, J.; Yan, G.; Weng, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 343 (in Chinese).
(杨明华, 裴吉, 严国兵, 翁秋月, 有机化学, **2013**, *33*, 343.)
(g) Xuan, S.; Wang, X.; Wang, J.; Zhao, B.; Cheng, K.; Qi, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1743 (in Chinese).
(宣赏赐, 王晓丹, 王建华, 赵保丽, 程凯, 齐陈泽, 有机化学, **2014**, *34*, 1743.)
(h) Ni, C.; Shen, A.; Cao, Y.; Ye, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 278 (in Chinese).
(倪晨, 沈安, 曹育才, 叶晓峰, 有机化学, **2014**, *34*, 278.)
- [2] (a) Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.
(b) Wang, N.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1319 (in Chinese).
(王乃兴, 有机化学, **2011**, *31*, 1319.)
- [3] Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis* **2012**, *44*, 653.
- [4] (a) Giri, R.; Maugel, N.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.
(b) Wang, D.-H.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.
- [5] Chiong, H. A.; Pham, Q.-N.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.
- [6] Wu, Z.; Chen, S.; Hu, C.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *Chem-CatChem* **2013**, *5*, 2839.
- [7] Ng, F.-N.; Zhou, Z.; Yu, W.-Y. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4474.
- [8] (a) Gooßen, L. J.; Rodríguez, N.; Gooßen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100.
(b) Feng, C.; Liu, S.; Peng, S.; Yi, B.; Deng, G. *Prog. Chem.* **2010**, *22*, 1403 (in Chinese).
(冯超, 刘赛文, 彭圣明, 易兵, 邓国军, 化学进展, **2010**, *22*, 1403.)
(c) Rodríguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.
(d) Shang, R.; Liu, L. *Sci. China Chem.* **2011**, *54*, 1670.
(e) Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis* **2012**, *44*, 653.

- (f) Dai, J.; Wang, G.; Xu, X.; Xu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2460 (in Chinese).
(戴建军, 王光祖, 徐小岚, 许华建, 有机化学, **2013**, *33*, 2460.)
- [9] (a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
(b) Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Aldrichim. Acta* **2003**, *36*, 75.
(c) Xiao, Y.; Fu, B.; Qin, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 751 (in Chinese).
(肖玉梅, 傅滨, 覃兆海, 有机化学, **2005**, *25*, 751.)
(d) Li, Z.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *25*, 1508 (in Chinese).
(李哲, 傅尧, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2005**, *25*, 1508.)
(e) Wang, D.; Zhang, X.-D.; Liang, Y.; L. J.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 19 (in Chinese).
(王德平, 张旭东, 梁云, 李金恒, 有机化学, **2006**, *26*, 19.)
(f) Li, W.; Zhao, D.; X. X.; Ma, Q.; Cheng, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 784 (in Chinese).
(李文燕, 赵冬梅, 熊绪琼, 马倩倩, 程卯生, 有机化学, **2011**, *31*, 784.)
(g) Liu, N.; Liu, C.; Jin, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 860 (in Chinese).
(刘宁, 刘春, 金子林, 有机化学, **2012**, *32*, 860.)
(h) Cheng, Y.; Sun, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 877 (in Chinese).
(成宜娟, 孙丽萍, 有机化学, **2013**, *33*, 877.)
(i) Lei, A.; Zhang, H. In *C—H and C—X Bond Functionalization: Transition Metal Mediation*, Ed.: Ribas, X., RSC Catalysis Series, London, **2013**, pp. 310~327.
- [10] (a) Nilsson, M. *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423.
(b) Björklund, C.; Nilsson, M. *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 2585.
- [11] Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187.
- [12] Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250.
- [13] Goossen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, *313*, 662.
- [14] Forgione, P.; Brochu, M.-C.; St-Onge, M.; Thesen, K. H.; Bailey, M. D.; Bilodeau, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11350.
- [15] (a) Gooßen, L. J.; Thiel, W. R.; Rodríguez, N.; Linder, C.; Melzer, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2241.
(b) Bi, H.-P.; Zhao, L.; Liang, Y.-M.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 792.
(c) Shang, R.; Fu, Y.; Wang, Y.; Xu, Q.; Yu, H.-Z.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9350.
(d) Zhao, D.; Gao, C.; Su, X.; He, Y.; You, J.; Xue, Y. *Chem. Commun.* **2010**, 9049.
(e) Ranjit, S.; Duan, Z.; Zhang, P.; Liu, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4134.
(f) Hu, J.; Zhao, N.; Yang, B.; Wang, G.; Guo, L.-N.; Liang, Y.-M.; Yang, S. D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5516.
(g) Yang, H.; Sun, P.; Zhu, Y.; Yan, H.; Lu, L.; Qu, X.; Li, T.; Mao, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2368.
(h) Yu, L.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2368.
(i) Priebbenow, D. L.; Becker, P.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 155.
(j) Song, Q.; Feng, Q.; Zhou, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5990.
(k) He, Z.; Zhang, R.; Hu, M.; Li, L.; Ni, C.; Hu, J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3478.
(l) Jiang, Q.; Xu, B.; Jia, J.; Zhao, A.; Zhao, Y.-R.; Li, Y.-Y.; He, N.-N.; Guo, C.-C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7372.
- [16] (a) Goossen, L. J.; Linder, C.; Rodríguez, N.; Lange, P. P.; Fromm, A. *Chem. Commun.* **2009**, 7173.
(b) Cornella, J.; Sanchez, C.; Banawa, D.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2009**, 7176.
(c) Luo, Y.; Pan, X.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6646.
(d) Wang, Z.; Zhu, L.; Yin, F.; Su, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258.
(e) Yin, F.; Wang, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10401.
(f) Seo, S.; Slater, M.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2650.
(g) Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2222.
(h) Zhao, W.-M.; Chen, X.-L.; Yuan, J.-W.; Qu, L.-B.; Duan, L.-K.; Zhao, Y.-F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2018.
(i) Hu, F.; Shao, X.; Zhu, D.; Lu, L.; Shen, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6105.
(j) Wang, P.-F.; Wang, X.-Q.; Dai, J.-J.; Feng, Y.-S.; Xu, H.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4586.
- [17] (a) Sun, Z.-M.; Zhang, J.; Zhao, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 992.
(b) Sun, Z.-M.; Zhao, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6726.
(c) Wang, J.; Liu, B.; Zhao, H.; Wang, J. *Organometallics* **2012**, *31*, 8598.
(d) Pan, F.; Lei, Z.-Q.; Wang, H.; Li, H.; Sun, J.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2063.
(e) Zhang, L.; Qiu, R.; Xue, X.; Pan, Y.; Xu, C.; Wang, D.; Wang, X.; Xu, L.; Li, H. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12385.
- [18] (a) Cornella, J.; Rosillo-Lopez, M.; Larrosa, I. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1359.
(b) Dupuy, S.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14034.
- [19] (a) Bi, H.-P.; Chen, W.-W.; Liang, Y.-M.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3246.
(b) Patra, T.; Deb, A.; Manna, S.; Sharma, U.; Maiti, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5247.
(c) Yang, H.; Yan, H.; Sun, P.; Zhu, Y.; Lu, L.; Liu, D.; Rong, G.; Mao, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 976.
(d) Zhao, J.; Zhou, W.; Han, J.; Li, G.; Pan, Y. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6507.
- [20] Chen, L.; Li, H.; Yu, F.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14866.
- [21] (a) Heim, A.; Terpin, A.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 155.
(b) Peschko, C.; Winkhofer, C.; Steglich, W. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1147.
(c) Arroyave, F. A.; Reynolds, J. R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1328.
(d) Lange, P. P.; Goossen, L. J.; Podmore, P.; Underwood, T.; Sciammetta, N. *Chem. Commun.* **2011**, 3628.
- [22] Tanaka, D.; Myers, A. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433.
- [23] Tanaka, D.; Romeril, S. P.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323.
- [24] Zhang, S.-L.; Fu, Y.; Shang, R.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638.
- [25] Xue, L.; Su, W.; Lin, Z. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 9815.
- [26] (a) Hu, P.; Kan, J.; Su, W.; Hong, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341.
(b) Fu, Z.; Huang, S.; Su, W.; Hong, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4992.
- [27] Fardost, A.; Lindh, J.; Sjöberg, P. J. R.; Larhed, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 870.
- [28] Zhao, Y.; Zhang, Y.; Wang, J.; Li, H.; Wu, L.; Liu, Z. *Synlett* **2010**, 2352.
- [29] Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 816.
- [30] Xiang, S.; Cai, S.; Zeng, J.; Liu, X.-W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4608.
- [31] Huang, L.; Qi, J.; Wu, X.; Huang, K.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2330.
- [32] Fu, Z.; Huang, S.; Kan, J.; Su, W.; Hong, M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 11317.

- [33] Zhang, M.; Zhou, J.; Kan, J.; Wang, M.; Su, W.; Hong, M. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5455.
- [34] Zhou, J.; Wu, G.; Zhang, M.; Jie, X.; Su, W. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8032.
- [35] Goossen, L. J.; Zimmermann, B.; Knauber, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, 43.
- [36] Wang, J.; Cui, Z.; Zhang, Y.; Li, H.; Wu, L.-M.; Liu, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 663.
- [37] (a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1555.
(b) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5062.
- [38] Bilodeau, F.; Brochu, M.-C.; Guimond, N.; Thesen, K. H.; Forgiione, P. J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 1550.
- [39] Nakano, M.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1851.
- [40] Miyasaka, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2683.
- [41] Miyasaka, M.; Fukushima, A.; Satoh, T.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3674.
- [42] Shang, R.; Xu, Q.; Jiang, Y.-Y.; Wang, Y.; Liu, L. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1000.
- [43] He, R.-T.; Wang, J.-F.; Wang, H.-F.; Ren, Z.-G.; Lang, J.-P. *Dalton Trans.* **2014**, 43, 9786.
- [44] Shen, Z.; Ni, Z.; Mo, S.; Wang, J.; Zhu, Y. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4859.
- [45] Goossen, L. J.; Rodriguez, N.; Melzer, B.; Linder, C.; Deng, G.; Levy, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4824.
- [46] Goossen, L. J.; Zimmermann, B.; Knauber, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 7103.
- [47] Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Linder, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 15248.
- [48] Goossen, L. J.; Rodríguez, N.; Lange, P. P.; Linder, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 1111.
- [49] Song, B.; Knauber, T.; Goossen, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 53, 2954.
- [50] Fromm, A.; van Wüllen, C.; Hackenberger, D.; Goossen, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10007.
- [51] Li, L.; Zou, D.; Leng, F.; Sun, C.; Li, J.; Wu, Y.; Wu, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 312.
- [52] Haley, C. K.; Gilmore, C. D.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 5732.
- [53] Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Spitz, C.; Lefèvre, J.; Dupas, G.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 3610.
- [54] Lu, P.; Sanchez, C.; Cornella, J.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5710.
- [55] Becht, J.-M.; Catala, C.; Le Drian, C.; Wagner, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1781.
- [56] Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3161.
- [57] Bielawski, M.; Olofsson, B. *Chem. Commun.* **2007**, 2521.
- [58] Wang, Z.; Ding, Q.; He, X.; Wu, J. *Tetrahedron* **2009**, 65, 4635.
- [59] Goossen, L. J.; Lange, P. P.; Rodríguez, N.; Linder, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 3906.
- [60] Zhang, F.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4745.
- [61] Messaoudi, S.; Brion, J.-D.; Alami, M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1496.
- [62] Voutchkova, A.; Coplin, A.; Leadbeater, N. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Commun.* **2008**, 6312.
- [63] Wang, C.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4194.
- [64] Xie, K.; Yang, Z.; Zhou, X.; Li, X.; Wang, S.; Tan, Z.; An, X.; Guo, C.-C. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1564.
- [65] Zhao, H.; Wei, Y.; Xu, J.; Kan, J.; Su, W.; Hong, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 882.
- [66] Luo, H.-Q.; Dong, W.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2833.
- [67] Hu, P.; Zhang, M.; Jie, X.; Su, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 227.
- [68] Zhou, J.; Hu, P.; Zhang, M.; Huang, S.; Wang, M.; Su, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5876.
- [69] Cornella, J.; Lu, P.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5506.
- [70] Zhang, F.; Greaney, M. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 2768.
- [71] Hu, P.; Shang, Y.; Su, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5945.
- [72] Xie, K.; Wang, S.; Yang, Z.; Liu, J.; Wang, A.; Li, X.; Tan, Z.; Guo, C.-C.; Deng, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5787.
- [73] Cornella, J.; Lahlali, H.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8276.
- [74] Dai, J.-J.; Liu, J.-H.; Luo, D.-F.; Liu, L. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 677.
- [75] Mino, T.; Yoshizawa, E.; Watanabe, K.; Abe, T.; Hirai, K.; Sakamoto, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3184.
- [76] De Martino, G.; Edler, M. C.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 947.
- [77] Duan, Z.; Ranjit, S.; Zhang, P.; Liu, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3666.
- [78] Becht, J.-M.; Drian, C. L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6327.
- [79] Fu, Z.; Li, Z.; Xiong, Q.; Cai, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7798.
- [80] (a) Chu, L.; Yue, X.; Qing, F.-L. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1644.
(b) Traynelis, V. J.; Hergenrother, W. L. *J. Org. Chem.* **1964**, 76, 221.
(c) Nace, H.; Monagle, J. J. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 1792.
(d) Kenney, W. J.; Walsh, J. A.; Davenport, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 4019.
- [81] Wang, C.; Rakshit, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14006.
- [82] Yamashita, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2337.
- [83] Goossen, L. J.; Rudolphi, F.; Oppel, C.; Rodriguez, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3043.
- [84] Lindh, J.; Sjöberg, P. J.; Larhed, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7733.
- [85] (a) Zhou, C. X.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2302.
(b) Zhou, C. X.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3551.
- [86] (a) Li, Y.; Wu, Y.; Li, G.-S.; Wang, X.-S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1412.
(b) Janin, Y. L. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 3924.
(c) Grushin, V. V. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 160.
(d) Podgoršek, A.; Zupan, M.; Iskra, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8424.
- [87] Luo, Y.; Pan, X.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6646.
- [88] Peng, X.; Shao, X.-F.; Liu, Z.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3079.

(Lu, Y.)