过渡金属催化非活化烷基卤化物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应研究进展

张文曼 戴建军* 许华建*

(合肥工业大学医学工程学院 合肥 230009)

摘要 近年来, 过渡金属催化非活化烷基卤化物应用于构建 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 化学键受到广泛关注. 由于非活化烷基卤化物和金属催化剂发生氧化加成困难, 得到的氧化加成中间体容易发生 β -H 消除等因素使非活化烷基卤化物和烷基亲核试剂的交叉偶联成为一项挑战. 综述了过渡金属催化非活化烷基卤化物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应的新进展, 探讨了不同催化体系下反应的机理及应用范围.

关键词 过渡金属; 催化; 非活化烷基卤化物; 交叉偶联; 进展

Recent Advances of Transition Metal-Catalyzed $C(sp^3)-C(sp^3)$ Cross-Coupling Reactions of Non-activated Alkyl Halides

Zhang, Wenman Dai, Jianjun* Xu, Huajian*

(* School of Medical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009)

Abstract Recently, great attention has been directed to the transition-metal-catalyzed cross-coupling reactions of non-activated alkyl halides for the construction of $C(sp^3)-C(sp^3)$ bonds. However, due to the difficulty of oxidative addition of the non-activated alkyl halides with a metal catalyst and the resulting metal-alkyl intermediate prone to β -H elimination, the cross-coupling of non-activated alkyl halides with alkyl nucleophiles remains a challenge. This review summarizes the recent advances of $C(sp^3)-C(sp^3)$ cross-coupling of non-activated alkyl halides catalyzed by transition-metals.

Keywords transition-metal; catalyze; non-activated alkyl halide; cross-coupling; advance

近年来, 过渡金属催化的交叉偶联反应在合成化学中起到越来越重要的作用^[1]. 其中, $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应为合成含有非平面结构的药物、生理活性分子等提供了一种重要手段. 例如, 通过 Pd 或 Ni 催化的偶联反应, 可以分别构建 (+)-罗莱素甲醚^[2]和卡罗内酯^[3]中的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键. 因此, 以烷基卤化物作为 sp^3 碳来源构建 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键的交叉偶联反应成为近年来的研究热点之一. 过渡金属催化的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应机理如 Scheme 1 所示^[1]. 该过程涉及: (i) 烷基卤化物对金属中心的氧化加成; (ii) 烷基亲核试剂向金属中间体的转金属化; (iii) 还原消除得到偶联的目标分子. 活化的烷基卤化物容易发生氧化加成且没有 β -H 消除的

副反应, 因而活化的烷基卤化物交叉偶联反应研究的较为成功. 非活化烷基卤化物(即含有 β -H)进行 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应需要克服以下挑战: 首先, 和芳基亲电试剂相比, 烷基亲电试剂更富电子, 因而其更加难以和过渡金属发生氧化加成; 其次, 氧化加成后得到的金属-烷基中间体容易发生 β -H 消除的副反应; 此外, 烷基卤化物还会发生卤素交换等影响偶联反应效率的副反应^[4]. 近年来, 过渡金属催化的非活化烷基卤化物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应得到了新的发展, 并且在重要天然产物、生理活性分子的合成中具有重要应用. 本文从过渡金属类型(Pd, Ni, Cu 等)出发, 综述近年来过渡金属催化的非活化烷基卤化物 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶

* E-mail: daijj@hfut.edu.cn; hjxu@hfut.edu.cn

Received March 4, 2015; revised May 28, 2015; published online June 4, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21472033, 21402036, 21272050), the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2014M551793), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2013HGBH0046).

国家自然科学基金(Nos. 21472033, 21402036, 21272050)、中国博士后科学基金(No. 2014M551793)和中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2013HGBH0046)资助项目.

联反应进展.

图式 1 过渡金属催化 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应机理及 β -H 消除的副反应

Scheme 1 Possible mechanism of the transition-metal catalyzed $C(sp^3)-C(sp^3)$ cross-coupling and side reaction of β -H elimination

1 Ni 催化的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应

1.1 二胺类配体促进的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应

2007 年, Fu 等^[5]首次报道了镍催化的非活化二级溴化物与烷基-9-BBN 的 Suzuki 偶联反应, 用于构建 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 化学键(Eq. 1). 通过一系列优化, 作者发现环己二胺类配体 **L1** 能够有效促进该反应. 值得指出的是, 此前报道的二级卤化物与芳基硼烷或烯丙基硼烷偶联反应需要高温条件下才能实现, 而当前反应在室温条件下即可进行. 该反应还能较好地兼容醚、胺甲酯基等官能团. 此外, 一级烷基溴化物和一级烷基碘化物也能进行该反应.

Selected examples:

2008 年, 该小组^[6]发现在手性配体 **L2** 参与下, 外消旋的二级烷基溴化物(高苄基溴化物)与烷基-9-BBN 偶联得到非对映异构产物. 该方法首次实现了非活化二级烷基溴化物的不对称交叉偶联反应(Eq. 2). 值得注意的

是, 该溴代烷烃中芳环的位置对于产物的对映选择性 (*ee*) 是至关重要的. 例如, 底物 **1** 和 **2** 中由于芳基的位置不合适, 得到产物的 *ee* 值较低. 此外, 作者还发现含吸电子取代基, 得到相应产物的 *ee* 值会下降, 给电子取代基结果相反. 该研究不仅展示了非活化的卤代烷烃是对映选择性交叉偶联的潜在底物, 还指出了手性配体在过渡金属催化的非活化卤化物不对称交叉偶联反应中的重要作用.

Unsuccessful examples

作者指出, 在上述不对称催化体系中, 当溴代物的烷基中含有氧原子时, 得到产物的 *ee* 值只有 40% 左右, 他们推测可能的原因是该底物中的氧原子和镍发生配位作用导致 *ee* 值不高. 鉴于含氧官能团在有机分子中是广泛存在, 因此发展含氧非活化烷基卤化物的不对称交叉偶联反应成为一项挑战. 2010 年, Fu 等^[7]发展了镍/手性二胺配体 **L3** 的催化体系, 应用于消旋的含氧卤代物和烷基-9-BBN 的不对称交叉偶联反应(Eq. 3). 在该体系中, 一系列含氧溴代物、氯代物均可发生相应的 Suzuki 偶联反应, 且对映选择性较好.

和烷基溴化物及碘化物相比, 烷基氯化物具有更高的键解离能, 因而其活化并发生交叉偶联反应就相对困

难,目前成功的例子也比较少.2010年,Fu等^[8]首次报道了镍催化非活化二级烷基氯化物与烷基-9-BBN的Suzuki偶联反应(Eq. 4).在温和条件下,用NiBr₂·diglyme作为催化剂、配体L3、KOBU-*t*作为碱,*t*-BuOH作为溶剂,一级、二级烷基氯化物能够发生Suzuki偶联构建C(sp³)-C(sp³)键.该反应能兼容多种有合成价值的官能团,如硅醚、烯基、氨甲酸酯、酯基、缩醛等.此外,该反应体系也能够适用于一级、二级烷基溴化物和碘化物.

含氮官能团化合物和含氧官能团化合物类似,也广泛存在于生理活性分子、药物分子中.2011年,Fu等^[9]报道了一种芳胺导向的非活化烷基氯化物和烷基-9-BBN的C(sp³)-C(sp³)Suzuki偶联反应(Eq. 5).作者指出,底物中氮原子和镍催化剂的配位作用是实现对映选择性关键因素,并且和氮原子相连的芳环对该选择性没有影响.进一步的对照实验也表明了氮原子在对映选择性中的导向作用.例如,和5相比,底物3、4和6等β位没有氮原子时,相应产物的 ee 值较低(10%~12%).

在上述几个工作的启发下,Fu等^[10]进一步发展了碳酸酯和磺酸酯导向的非活化二级烷基氯化物与烷基-9-BBN的不对称交叉偶联反应(Eq. 6).在镍催化剂和手性二胺配体L2、L3的催化体系中,胺基碳酸酯或磺酸

酯保护的外消旋卤代胺与硼烷发生交叉偶联反应,且得到较好的 ee 值.有趣的是,作者指出在当前的反应体系中和镍结合的是保护基中的氧原子,这和前述氮原子导向的报道^[9]是不同的.这是首例使用磺胺或砒作为导向基参与过渡金属催化的不对称C(sp³)-C(sp³)键形成的反应.反应机理研究表明,该反应涉及立体构型保留的转金属化过程,并且在催化循环的后续阶段Ni-C键不经历均裂.

2013年,Fu等^[11]报道了镍催化非活化二级烷烃与消旋的二级烷基锌试剂的不对称Negishi偶联反应(Eq. 7).首先,*N*-Boc-pyrrolidine在*s*-BuLi/ZnI作用下α位发生锌化反应得到锌试剂,随后在NiCl₂·glyme/手性配体L4催化下发生不对称Negishi交叉偶联反应.该工作首次实现了消旋的二级亲核试剂和烷基卤化物不对称偶联反应.

2014年,Gandelman等^[12]报道了镍/手性二胺配体L5催化1-卤-1-氟烷烃与烷基-9-BBN的Suzuki偶联反应(Scheme 2).这是首次在C(sp³)-C(sp³)交叉偶联中使用简单的1-卤-1-氟烷(临近的碳上不需其他官能团)作为亲电试剂.该反应还为含有β-H且不具有相邻活化官能团的仲烷基氟化物的制备提供了重要方法.作者设计了螺内酯衍生物10(具有很高的抗菌活性)的合成以进一步展示该反应体系的应用价值(Scheme 2).以镍催化1-氟-1-溴代烷7和硼烷8的交叉偶联得到71%的10的氟化类似物9.

1.2 三齿氮配体促进的C(sp³)-C(sp³)交叉偶联反应

2003年,Fu课题组^[13]首次报道了镍催化非活化二级烷基溴(碘)与有机锌试剂的偶联反应(Eq. 8).室温下,Ni(cod)₂/*s*-Bu-pybox(L6)体系可以有效的催化一系列二级烷基亲电试剂和有机锌试剂偶联.该反应体系对磺酰胺、醚、缩醛、酯和酰胺等官能团能很好地兼容.作者推测*s*-Bu-pybox螯合配体能有效地抑制β-H消除反应,从而提高反应的效果.

图式2 镍催化1-卤-1-氟烷烃与烷基-9-BBN的 Suzuki 偶联反应
Scheme 2 Ni-catalyzed Suzuki coupling of 1-halide-1-fluoroalkanes with alkyl-9-BBN

图式3 $\text{Ni(terpy)(CH}_3\text{)}$ 催化非活化烷基卤化物与烷基锌试剂的 Negishi 偶联

Scheme 3 $\text{Ni(terpy)(CH}_3\text{)}$ -catalyzed Negishi coupling of non-activated alkyl halides with alkyl zinc reagents

Vicic 等^[15]对上述反应体系进行优化的过程中发现了一个有趣的现象: 均以 4,4',4"-三叔丁基三联吡啶为镍的配体时, 镍(I)-烷基配合物 **12** 与烷基碘化物反应可获得 90%的产率, 而结构类似的镍(II)-烷基碘化物 **13** 与高活性的锌试剂反应仅获得 8%的产率. 这表明, 锌试剂对镍(II)-烷基碘化物的转金属化过程是不成功的(Scheme 4).

图式4 Ni(I) 和 Ni(II) 中间体的对照实验

Scheme 4 Control experiments of Ni(I) and Ni(II) intermediates

2004 年, Vicic 等^[14]在镍配合物 $(\text{TMEDA})\text{Ni}(\text{CH}_3)_2$ 中加入三联吡啶, 得到镍配合物 **11**. 有趣的是, 他们发现在室温下, 配合物 **11** 和碘代环己烷反应可生成甲基环己烷. Vicic 等提出一价镍配合物 **11** 和碘代环己烷进行单电子转移(SET)得到烷基自由基, 再进行自由基-自由基偶联得到目标产物(Scheme 3). 此外, 该镍配合物还可以催化烷基卤化物与有机锌试剂的交叉偶联, 但产率不高.

2008 年, Hu 等^[16]报道了镍(II)催化二氯烷基与格氏试剂的偶联反应(Eq. 9). 作者利用钳形镍催化剂 $[(\text{MeNN}_2)\text{Ni}^{\text{II}}\text{Cl}]$ (**14**)催化含多个 C—Cl 键的烷烃氯化物的偶联反应, 该反应具有高度选择性. 这是首例报道的二氯甲烷与烷基格氏试剂的偶联反应, 二氯甲烷中所有的 C—Cl 键均被 C—C 键取代. CHCl_3 , CD_2Cl_2 等也可以与 $n\text{-BuMgCl}$ 偶联. 初步机理的研究表明, 这些反应是自由基引发的过程.

2009年, Hu等^[17]用上述发展的新型的镍催化剂 **14**, 实现了烷基卤化物与格氏试剂交叉偶联, 得到较高的产率(Eq. 10). 该反应体系适用于多种官能团, 如酯基、胺基、酮羰基、氰基、羟基、硫醚、吡啶等.

2012年, Hu等^[18]报道了镍催化 1,3-或 1,4-取代环己基卤化物(四氢吡喃卤化物)的 Kumada 交叉偶联反应(Scheme 5). 在钳形镍配合物的催化下, 产物产率和 *dr* 值均较好. 1,3-取代的底物一般得顺式(*cis*)型产物, 1,4-取代的底物一般得到反式(*trans*)型产物. 有趣的是, 作者提出镍催化烷基卤化物的交叉偶联反应过程是可逆的.

图式 5 Ni 催化非活化烷基卤化物 Kumada 偶联的机理研究
Scheme 5 Mechanism study on Ni-catalyzed Kumada coupling

构建 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 的一般方法是亲电的烷基卤化

物(拟卤化物)与亲核的有机金属化合物交叉偶联. 通常情况下, 烷基卤化物价廉、易得, 而格氏试剂、有机锌试剂, 尤其 β 位含有离去基团的化合物的合成较为困难. 烷基卤化物的还原交叉偶联是一种更温和、更直接的构建 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 的方法. 由于两个底物均具有亲电性, 导致还原偶联反应的选择性差、产率较低. 因此, 烷基卤化物的还原交叉偶联是一项重要的挑战.

2011年, 龚和贵等^[19]以 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作为催化剂, (*S*)-*s*-Bu-Pybox (**L7**)或(4-Cl)-H-Pybox (**L8**)作为配体, Zn 作为还原剂的条件下, 实现了两个非活化烷基卤化物的交叉偶联(Eq. 11). 该反应体系适用于一级、二级烷基卤化物, 但两个烷基卤化物至少有一个为烷基溴化物. 该反应对羟基、酰胺、碳碳双键、酯基等官能团均兼容, 可得到中等以上产率.

最近, 龚和贵等^[20]还报道了镍催化非活化二级烷基溴化物与对甲苯磺酸甲酯(MeOTs)的还原偶联反应(Eq. 12). 对甲苯磺酸甲酯是一种良好的甲基化试剂, 易与烷基溴化物发生还原偶联反应, 构建 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 键. 由于甲基锌试剂通常会抑制还原偶联过程, 在该研究中作者使用双频哪醇二硼为还原剂可避免用 Zn 作还原剂原位形成的甲基锌试剂对偶联反应的负面影响. 该反应条件温和, 避免使用 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 偶联常用的格氏试剂从而提高了基团的兼容性.

最近, 刘磊等^[21]应用还原偶联策略, 发展了一条非常温和的 Ni 催化合成手性 α -氨基酸的路线(Eq. 13). 作者使用商业可得/易制备的丝氨酸/高丝氨酸衍生化的碘

代物, 在 Ni 催化还原性条件下, 与烷基卤化物偶联, 得到相应的非天然氨基酸。

1.3 烯炔配体促进的 C(sp³)—C(sp³)交叉偶联反应

1998 年, Knochel 等^[22]报道了 Ni 催化一级烷基碘化物与有机锌试剂的交叉偶联反应(Eq. 14). Ni(acac)₂ 作为催化剂, 加入间三氟甲基苯乙烯作为配体可以显著提高含多种官能团的烷基卤化物与二烷基锌试剂的偶联效果. 作者研究了一系列不饱和烯炔, 指出间三氟甲基苯乙烯(L11)能够给出最好的催化效果。

2002 年, Kambe 等^[23]提出镍/1,3-丁二烯(L12)催化烷基卤化物(或烷基甲苯磺酸)和格氏试剂的交叉偶联反应(Eq. 15). 在室温下, 一级、二级烷基卤化物与格氏试剂反应良好. 有趣的是, NiCl₂, Ni(acac)₂ 和 Ni(cod)₂ 等简单镍复合物具有较好的催化效果, 而含有有机膦配体的镍催化剂, 如 NiCl₂(PPh₃)₂ 和 NiCl₂(dppp)等催化效果相对较差。

2004 年, Kambe 等^[24]进一步报道了一系列以 1,3-丁二烯为添加剂的 C(sp³)—C(sp³)偶联反应体系(Eq. 16). 这个体系有利于烷基甲苯磺酸酯和烷基卤化物, 如氟化物、氯化物、溴化物与格氏试剂的交叉偶联. 然而, 由于格氏试剂的反应活性高, 上述反应体系的官能团耐受

性较差. 为了解决这一问题, 该小组开展了进一步研究. 同年, 他们报道了镍/1,3,8,10-四烯(L13, L14)催化非活化烷基卤化物与烷基格氏试剂或有机锌试剂的交叉偶联反应. 该反应以 1,3,8,10-四烯(L13, L14)充当非常有效的配体, 加入添加剂溴化镁, 促进镍催化烷基卤化物与有机锌试剂的交叉偶联反应. 该体系也适用与烷基氟化物与格氏试剂的交叉偶联反应。

1.4 镍催化非活化 C(sp³)—H 键活化反应

过渡金属催化的 C(sp³)—H 键活化反应是有机合成中构建 C(sp³)—C(sp³)键的重要方法. 传统的烷基化反应的选择性差, 易发生重排, 官能团耐受性差. 而 C(sp³)—H 键活化烷基化反应可克服这些难题。

2014 年, Ge 等^[25]首次报道了镍催化非活化脂肪族酰胺 β-H 键的氧化烷基化反应. 在底物中双齿结构(8-氨基喹啉酰胺)的辅助作用下, 烷基卤化物与 C(sp³)—H 键偶联. 令人惊讶的是, 当底物 β 位同时含有 C(sp²)—H 键和 C(sp³)—H 键时, 反应总是在 C(sp³)—H 键处发生. 作者指出该结果表明了反应可能存在五元环中间体(Eq. 17).

2 Pd 催化的 C(sp³)—C(sp³)交叉偶联反应

2.1 有机膦配体促进的 Suzuki 偶联反应

1992 年, Suzuki 和 Miyaura 等^[26]首次报道了非活化的烷基碘化物和有机硼试剂的反应(Scheme 6). 他们使用 Pd(PPh₃)₄ 作为催化剂得到了交叉偶联的产物, 同时也有烷基碘化物还原及消除的产物. 当用格氏试剂或有

机锌试剂代替硼试剂时,交叉偶联产物的选择性和收率都降低。值得指出的是,作者使用 5-烯基碘(**16**)作为反应底物时,不仅得到了交叉偶联的产物 **17**,还得到了闭环化的产物 **18**。该结果表明, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的烷基碘化物和有机硼试剂的反应很可能是自由基机理的过程。

图式 6 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的 Suzuki 偶联
Scheme 6 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ catalyzed Suzuki coupling

为了进一步将反应的底物拓展到烷基溴化物甚至是烷基氯化物, Fu 等^[27]发展了一系列大位阻的膦配体用于该类型偶联反应(Scheme 7)。他们报道了钯催化烷基溴化物与烷基硼酸的交叉偶联反应,以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂,三环己基膦(**19**)为配体的共同作用下,一级烷基溴化物与一级硼烷发生交叉偶联。另外,烷基氯化物需要在加热条件下才能发生交叉偶联,烷基甲苯磺酸酯也可以发生类似反应,但需要将 PCy_3 (**19**)换成 $\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}$ (**20**)。

图式 7 Pd/P 催化的 Suzuki 偶联
Scheme 7 Pd/P catalyzed Suzuki coupling

2002 年, Fu 等^[28]报道了 $\text{Pd}/\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}$ (**21**)催化烷基溴化物与烷基硼酸的 Suzuki 偶联反应(Eq. 18)。在此之前,通常是烷基卤化物与烷基-9(BBN)的 Suzuki 偶联反应。烷基-9(BBN)商业不可得,一般通过烯烃的硼氢化合成,而该反应直接利用烷基硼酸参与 Suzuki 偶联,

大大简化了反应步骤。

2003 年, Fu 等^[29]报道了钯催化非活化烷基卤化物或烷基对甲苯磺酸酯与有机锌试剂的 Negishi 交叉偶联反应(Eq. 19)。在温度为 80 °C, 2 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和 8 mol% PCy_3 (**22**)的条件下,含 $\beta\text{-H}$ 的伯烷基卤化物、伯烷对甲苯磺酸酯均可发生交叉偶联反应,且产率较高。该反应对酯基、胺基、酰亚胺、氰基等官能团均兼容。

2.2 卡宾配体促进的偶联反应

N-杂环卡宾(NHC)的电子性质与传统的膦配体相似,但由于其具有芳香性,稳定性更强,在空气中可以稳定存在。游离的卡宾对水是高度敏感的,需要在严格无水条件下制备和使用。然而游离的卡宾与金属配位后的金属-卡宾络合物(M-NHC, M 为 Pd, Ni, Ru 等)对水和空气均稳定,由于其易于合成、立体结构丰富, NHC 配体成为近年来金属催化偶联领域的研究热点。

2005 年 Organ 等^[30]首次提出了 Pd-NHC 催化体系,实现了室温下伯卤代烷烃与有机锌试剂交叉偶联,构建 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^3)$ 键(Eq. 20)。该反应对酯基、氰基、硅烷、酰亚胺等官能团兼容。

同年, Organ 小组^[31]对上述反应体系开展了进一步研究(Eq. 21)。 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 PdBr_2 等钯催化剂,均得到较好的催化效果。作者对不同 NHC 前体进行了研究,指出 N 侧链中含有 N-2,6-二异丙基苯基的前体是高效偶联的必要条件。该反应对酰胺、氰基、酯基、缩醛和炔基等官能团均具有较好的兼容性。值得注意的是, β 取代的烷基溴化物和烷基锌卤化物可成功地进行交叉偶联。

2006年, Organ等^[32]对 Pd-NHC 配合物 **29** 催化烷基溴化物与有机锌试剂的交叉偶联反应进行了进一步研究(Eq. 22). 作者指出, 和原位生成的催化剂相比, Pd-NHC 配合物具有更高的 TON 和 TOF.

2010年, Kantchev等^[33]报道了 Pd-NHC 配合物 **30** 催化非活化烷基卤化物与硼烷的交叉偶联反应(Eq. 23). 该 Pd-NHC 配合物对 C(sp³)—C(sp³), C(sp³)—C(sp²)和 C(sp²)—C(sp²)碳碳键的构建均有活性. 反应条件温和, 在室温下即可进行, 且不需要惰性气氛保护.

2010年, Organ小组^[34]对 Pd-NHC 催化 C(sp³)—C(sp³) Negishi 偶联反应的反应活性展开了研究(Scheme 8). 结果表明, 在反应体系中添加溴盐的效果优于氯盐和碘盐. 双滴定结果表明, 在加入约 1.0 equiv.(相对于有机

锌试剂)的溴化锂时可发生交叉偶联反应, 且约在 1.4 equiv.时反应达到最佳. 这些结果表明高价锌酸盐中间体 **31** 可能是活性过渡金属试剂.

图式 8 Pd-NHC 催化的 Negishi 偶联
Scheme 8 Pd-NHC catalyzed Negishi coupling

2012年, Organ等^[35]还首次报道了钯/高价锌酸盐催化的烷基-烷基 Negishi 偶联反应(Eq. 24). 高价锌酸盐的制备和纯化均需在非质子溶剂(如 CH₂Cl₂)中进行, 避免生成烷基锌试剂. 该反应体系不需要加入 LiX 等添加剂, 即可在 THF 中迅速而高效的催化反应.

2.3 烯炔配体促进的偶联反应

2003 年, Kambe 小组^[36]发现 Pd/丁二烯(L12)催化二级烷基对甲苯磺酸酯与烷基格氏试剂的偶联反应的效果比镍复合物的更好(Eq. 25). 值得注意的是, 该反应体系构建 C(sp³)—C(sp³)键的活性优于 C(sp³)—C(sp²)。

2.4 钯催化非活化 C(sp³)—H 键活化反应

2006 年, Yu 等^[37]首次报道了钯催化 C(sp³)—H 键烷基化反应(Eq. 26). 该反应体系以 Pd(OAc)₂ 为催化剂, 以吡啶为导向基团, 实现了烷基碘化物与 C(sp³)—H 键的氧化偶联反应. 值得关注的是, 该反应需要在 O₂ 的参与, 而相应的 C(sp²)—H 键在空气中即可实现活化. 遗憾的是, 该反应兼容性相对较差, 且需要较高的反应温度.

为扩大上述反应的底物适用范围, 该小组展开了进一步研究. 2008 年, Yu 等^[38]实现了 *O*-甲基异羟肟酸衍生物的 β-H 键氧化烷基化反应(Eq. 27). 由于 *O*-甲基异羟肟酸衍生物可以转化成酯、胺和醇等, 因此该反应具有较高的应用价值. 值得一提的是, 利用空气作为氧化剂也可以完成此类偶联反应.

2014 年, Yu 等^[39]报道了 9-甲基吡啶 L17 促进的 C(sp³)—H 键活化反应(Eq. 28). 在 Pd(TFA)₂ 催化下, 多种烷基碘化物与反应底物氧化偶联, 实现了酰胺 β-H 的烷基化. 该体系适用于二级烷基碘化物, 对三氟甲基、酯基、碳碳双键等官能团均兼容. 此外, 该反应为非天

然氨基酸的合成以及特定几何构型的丙氨酸的合成提供了重要途径.

2010 年, Daugulis 等^[40]研究了 8-氨基喹啉酰胺协同催化的 C(sp³)—H 键活化反应(Eq. 29). 该反应仅适用于一级烷基碘化物, 且产率中等. 值得关注的是, 作者提出反应过程中含 8-氨基喹啉酰胺结构的底物与 Pd 结合形成中间体 33.

2013 年, Chen 等^[41]报道了钯催化酰胺 γ 位 C(sp³)—H 键与烷基碘化物的偶联反应(Eq. 30). 该反应以吡啶酰胺结构为导向, 成功实现了远程碳氢键的活化. 值得注意的是, Ag₂CO₃ 和 (BnO)₂PO₂H 对该反应的实现至关重要.

2013 年, Chen 等^[42]提出以 Pd(OAc)₂ 为催化剂, 以 8-氨基喹啉酰胺衍生物为底物, 可以立体选择性地合成多种 β-烷基-α-氨基酸(Scheme 9). 这是首次报道的具有普适性和高度立体选择性的非活化二级 C(sp³)—H 键的烷基化反应. 当烷基碘化物中含同位素标记时, 该反应可以选择性地氨基酸骨架中引入同位素标记.

2013 年, 史炳锋等^[43]首次报道了钯催化非活化 C(sp³)—H 键与烷基溴化物的偶联反应(Eq. 31). 该反应体系条件相对温和, 适用于一级、二级 β-H 键的活化, 具

图式 9 Pd 催化非活化 C(sp³)-H 键的烷基化反应

Scheme 9 Palladium-catalyzed alkylation of unactivated C(sp³)-H bonds

有较好的官能团兼容性. 值得关注的是, 反应底物的构型完全保留.

2014 年, 该小组^[44]进一步研究发现, NaOCN 和 4-氯苯磺胺 **L18** 对上述碳氢键活化反应至关重要(Scheme 10). 在 NaOCN 和 **L18** 存在条件下, 反应对烷基碘化物的官能团的兼容性增强, 且产物有较高的非对映选择性. 作者发现, 丙氨酸衍生物经两次 C(sp³)-H 键的烷基化反应可得到 β,β -二烷基- α -氨基酸衍生物, 为合成具有特定立体构型的非天然 α -氨基酸提供了重要途径.

Synthesis of unnatural α -amino acids:

图式 10 磺酰胺导向的 Pd 催化非活化 C(sp³)-H 烷基化反应
Scheme 10 Sulfonamide-promoted palladium-catalyzed alkylation of unactivated C(sp³)-H bonds

3 Cu 催化的 C(sp³)-C(sp³)交叉偶联反应

3.1 无配体的偶联反应

2000 年, Jézéquel 小组^[45]报道了铜催化一级烷基溴化物和烷基格氏试剂的偶联反应(Eq. 32). 在该反应中

大极性溶剂 NMP 发挥了至关重要的作用. 例如, 以辛基溴(**34**)为底物, 无 NMP 存在时只能得到 8% 的产物 **35**, 加入 4 equiv. 的 NMP 后产率可达到 85%. 该反应不仅对一级、二级烷基格氏试剂均适用, 而且对酯基、胺基、氰基、羰基等对格氏试剂活泼的基团均兼容.

2011 年, 刘磊等^[46,47]报道了铜催化非活化烷基卤化物与有机硼试剂的交叉偶联反应(Eq. 33). 值得注意的是, 该反应中 LiOBu-*t* 发挥了至关重要的作用. 该反应对烷基碘化物、溴化物、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯均适用. 和前人报道的烷基卤化物与格氏试剂的反应相比, 该反应体系具有更好的官能团兼容性.

2012 年, Hu 等^[48]报道了铜催化烷基亲电试剂与仲、叔格氏试剂偶联反应(Scheme 11). 该反应不仅对多种底物均适用, 而且官能团兼容性非常强, 尤其较敏感的基团如酯基、胺基、氰基、噻吩、吡啶、呋喃、吡咯等. 为进一步探讨该反应的机理, 作者分别以 6-溴-1-己烯(**36**)和溴甲基环丙烷(**37**)为底物参与偶联反应, 并未观察到成环和开环的现象, 因此作者推测该反应不是自由基历程.

图式 11 CuCl 催化的 Kumada 偶联

Scheme 11 CuCl-catalyzed Kumada coupling

2014 年, 傅尧等^[49]报道了铜参与的非活化烷基卤

化物或烷基甲磺酸酯与烷基谐二硼酯的 Suzuki 偶联反应(Eq. 34). 谐二硼酯可以与非活化伯烷基卤化物偶联, 构建含硼的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 化学键. 在催化剂 CuI 、碱 $t-BuOLi$ 和溶剂 DMF 存在时, 该反应可顺利进行. 该方法为合成烷基硼酯提供了重要途径.

3.2 二胺配体促进的偶联反应

1998 年, Koten 等^[50]提出了铜/锰催化非活化一级烷基溴代物与烷基格氏试剂的偶联反应(Eq. 35). 该反应中添加了一种新型三齿二氨基有机锰(II)配合物 **L19**, 使产率显著提高. 值得指出的是, 该反应对一级、二级和三级烷基格氏试剂均适用且产率较高.

2012 年, 刘磊等^[51]提出了铜(I)催化二级烷基卤化物和二级烷基格氏试剂的偶联反应(Scheme 12). 在该

图式 12 CuI /DMEDA 催化的 Kumada 偶联
Scheme 12 CuI /DMEDA-catalyzed Kumada coupling

反应中, TMEDA (**L20**)和 $LiOMe$ 均发挥着至关重要的作用. 该反应对三氟甲基、羟基、三氟甲磺基、酯基、胺基等官能团均有较好的兼容性, 芳基、叔丁基格氏试剂也均得到较好的收率. 值得关注的是, 在该条件下, 通常反应活性较差的氯代烷烃也反应良好. 底物 **38** 中同时含有 $C(sp^3)-Br$ 和 $C(sp^2)-Br$ 键时, 仅得到烷基位偶联产物 **39**, 表明该反应中溴代烷烃的活性明显优于溴代芳烃. 此外, 对偶联产物进行晶体 X 射线分析发现产物的构型反转, 这表明该反应很可能为 S_N2 型反应.

3.3 烯烃或炔烃配体促进的偶联反应

2007 年, Kambe 等^[52]报道了铜催化烷基氯化物与格氏试剂的偶联反应(Scheme 13). 反应体系以甲基苯乙炔(**L21**)为配体. 该反应适用于伯、仲、叔烷基格氏试剂, 同样也适用于烷基氟化物、烷基甲磺酸和烷基苯磺酸等烷基化物. 该反应中, 卤化物的反应活性为 $Cl < F < OTs < Br$. 当以 **40** 为底物时, 观察到构型反转的现象, 因此该反应很可能是 S_N2 历程.

图式 13 $CuCl_2$ /甲基苯乙炔催化的 Kumada 偶联
Scheme 13 $CuCl_2$ /1-phenylpropyne catalyzed Kumada coupling

2012 年, Kambe 等^[53]报道了铜(I)催化非活化二级烷基碘化物与烷基格氏试剂的偶联反应(Eq. 36). 该反应以 1,3-丁二烯(**L12**)为配体, 在温和条件下即可得到较高的产率和化学选择性.

2013 年, Chung 等^[54]报道了纳米铜催化烷基卤化物与格氏试剂的偶联反应(Eq. 37). 在反应体系中加入纳米铜粉以及甲基苯乙炔(**L21**), 即可在较短时间内得到高产率的产物. 该反应体系适用于一级溴化物和一级氯化物, 同时也对酯基、酰胺、羟基等基团兼容.

2014 年, Kambe 等^[55]报道了铜/1,3-丁二烯(**L12**)[(甲基苯乙炔(**L21**))催化的 Kumada 偶联反应. 烷基氟、烷基氯、烷基溴、烷基碘和烷基磺酸酯等亲电烷基试剂均适用于该反应体系. 作者提出了该反应体系的可能反应机理(Scheme 14).

图式 14 铜催化偶联反应机理

Scheme 14 Possible mechanism of the Cu-catalyzed cross-coupling

3.4 膦配体促进的偶联反应

最近, 刘磊等^[56]报道了铜(I)催化非活化烷基甲磺酸、烷基甲苯磺酸与烷基卤化物的偶联反应(Eq. 38). 反应体系中加入镁粉作为还原剂、DPPM (**L22**)作为配体, 避免了经典铜催化偶联反应中需提前制备格氏试剂的步骤. 该反应条件温和, 对胺基、酯基等均兼容. 但遗憾的是, 该体系对三级烷基溴化物和三级烷基磺酸并不适用. 反应中观察到产物构型反转, 表明该反应很可能为 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反应历程.

4 其他金属催化的 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{C}(\text{sp}^3)$ 偶联反应

2009 年, Oshima 等^[57]报道了银(I)催化非活化烷基溴化物和烷基格氏试剂的偶联反应(Scheme 15). 该反

应体系简, 仅需加入 10 mol% AgBr 和 10 mol% KF, 但温度必须要控制在 $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 以下. 值得注意的是, 在该反应中二级、三级烷基溴化物的反应活性优于一级烷基溴化物. 当反应底物 **48** 中同时含有一级和二级溴时, 仅观察到二级溴位反生偶联反应, 作者推测该反应很可能为自由基历程.

图式 15 Ag 催化非活化烷基卤化物的偶联反应

Scheme 15 Ag-catalyzed coupling reaction of non-activated alkyl halides

2011 年, Thomas 等^[58]报道了钴/钌复合物 **49** 催化非活化烷基卤化物和烷基格氏试剂的偶联反应(Eq. 39). 钴/钌复合物不仅可以催化一级、二级烷基溴化物, 而且可以催化反应活性较低的二级烷基氯化物. 该反应在室温下即可进行, 且产率较高.

2012 年, Nakamura 小组^[59]首次报道了铁催化非活化烷基溴化物与烷基硼化物的 Suzuki 偶联反应(Scheme 16). 该反应以 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 为催化剂, Xantphos (**L23**)为配体. 该反应不仅条件温和, 而且具有较高的产率与化学选择性. 值得注意的是, 将 $i\text{-PrMgCl}$ 作为三烷基硼的激活剂是该反应成功的关键. 在以溴代环丙烷为反应底物时, 得到了开环偶联产物, 因此该反应很可能是自由基历程.

2013 年, Kambe 等^[60]报道了钴催化非活化烷基卤化物和烷基格氏试剂偶联反应(Eq. 40). 这是首例钴催化 $\text{C}(\text{sp}^3)-\text{C}(\text{sp}^3)$ 偶联得到季碳中心的反应. 该反应不仅适用伯、仲、叔烷基卤化物, 而且适用于一级、二级烷基格氏试剂. 作者在实验中观察到了构型反转的现象, 因此该反应很可能为 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反应, 而不涉及自由基中间体的形成.

图式 16 铁催化非活化烷基溴化物的偶联反应

Scheme 16 Fe-catalyzed coupling reaction of non-activated alkyl bromide

2013 年, Cardenas 小组^[61]报道了铁催化非活化烷烃碘化物与烷基格氏试剂的反应(Eq. 41). 在较为温和的条件下, Fe-NHC 体系催化烷基碘化物与烷基格氏试剂偶联, 形成 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 键. 令人欣喜的是, 该反应没有产生 β -消除产物, 且对甲氧基、酯基、哌嗪等官能团有较好兼容性.

5 总结和展望

从过渡金属的类型出发, 综述了近年来非活化烷基卤化物的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应研究进展. 从上面的讨论可以看出, 该研究领域已经引起国内外课题组的广泛重视. 在天然产物合成、药物中间体的制备、材料合成等领域都有广泛的应用前景. 因此, 开展 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应方法学的研究是当前一项有价值的课题. 发展新型的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应并将其应用于生理活性分子的合成中仍然是当前一项重要的挑战. 另外, 过渡金属催化的 $C(sp^3)-C(sp^3)$ 交叉偶联反应在机理上仍然比较复杂, 和金属及相应配体的种类密切相关. 双分子亲核取代(S_N2)过程、自由基过程等都是可能的途径. 对这些反应的详细机理的研究也

是未来值得关注的研究方向.

References

- [1] (a) Frisch, A. C.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.
(b) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Topics in Organometallic Chemistry: Palladium in Organic Synthesis*, Ed.: Tsuji, J., Springer, New York, **2005**.
(c) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1525.
(d) Liu, Y.-L.; Zhang, Y.-H.; Fei, H.-Y.; Jin, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 267 (in Chinese).
(刘雅莉, 张韻慧, 费红艳, 晋兴华, 有机化学, **2013**, *33*, 267.)
(e) Liu, Z.-X.; Zhang, Y.; Wang, J.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 687 (in Chinese).
(刘振兴, 张艳, 王剑波, 有机化学, **2013**, *33*, 687.)
(f) Yang, J.; Deng, M.-Z.; 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.)
(g) Zhang, Y.; Feng, B.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2406 (in Chinese).
(张艳, 冯柏年, 有机化学, **2014**, *34*, 2406.)
(h) Wang, B.-Y.; Ni, P.-Z.; Fan, J.-L.; Zheng, H.-D.; Zhao, S.-Y.; Bai, Z.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2471 (in Chinese).
(王碧玉, 倪沛钟, 范吉理, 郑辉东, 赵素英, 白正帅, 有机化学, **2014**, *34*, 2471.)
- [2] (a) Keaton, K. A.; Phillips, A. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2717.
(b) Geist, E.; Kirschning, A.; Schmidt, T. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 441.
- [3] Schmidt, T.; Kirschning, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1063.
- [4] Li, Z.; Liu, L. *Chin. J. Catal.* **2015**, *36*, 3.
- [5] Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602.
- [6] Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694.
- [7] Owston, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11908.
- [8] Lu, Z.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6676.
- [9] Lu, Z.; Wilsily, A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8154.
- [10] Wilsily, A.; Tramutola, F.; Owston, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5794.
- [11] Cordier, C. J.; Lundgren, R. J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10946.
- [12] Jiang, X.; Sakthivel, S.; Kulbitski, K.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9548.
- [13] (a) Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14726.
(b) Yi, J.; Lu, X.; Sun, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12409.
- [14] Anderson, T. J.; Jones, G. D.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8100.
- [15] Jones, G. D.; McFarland, C.; Anderson, T. J.; Vicic, D. A. *Chem. Commun.* **2005**, 4211.
- [16] Csok, Z.; Vechorkin, O.; Harkins, S. B.; Scopelliti, R.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8156.
- [17] Vechorkin, O.; Hu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2937.
- [18] Garcia, P. M. P.; Franco, T. D.; Orsino, A.; Ren, P.; Hu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4286.
- [19] Yu, X.; Yang, T.; Wang, S.; Xu, H.; Gong, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2138.
- [20] Liang, Z.; Xue, W.; Lin, K.; Gong, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5620.
- [21] Lu, X.; Yi, J.; Zhang, Z.-Q.; Dai, J.-J.; Liu, J.-H.; Xiao, B.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15339.
- [22] Giovannini, R.; Stüdemann, T.; Dussin, G.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2387.
- [23] Terao, J.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4222.

- [24] Terao, J.; Todo, H.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kambe, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6180.
- [25] Wu, X.; Zhao, Y.; Ge, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1789.
- [26] Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, 691.
- [27] (a) Netherton, M. R.; Dai, C.; Neuschütz, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10099.
(b) Kirchhoff, J. H.; Dai, C.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1945.
(c) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910.
- [28] Kirchhoff, J. H.; Netherton, M. R.; Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
- [29] Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527.
- [30] Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3805.
- [31] Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8503.
- [32] O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 4743.
- [33] Peh, G.-R.; Kantchev, E. A. B.; Er, J.-C.; Ying, J. Y. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 4010.
- [34] Achonduh, G. T.; Hadei, N.; Valente, C.; Avola, S.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4109.
- [35] McCann, L. C.; Hunter, H. N.; Clyburne, J. A. C.; Organ, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7024.
- [36] Terao, J.; Naito, Y.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 890.
- [37] Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.
- [38] Wang, D.-H.; Wasa, M.; Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190.
- [39] Zhu, R.-Y.; He, J.; Wang, X.-C.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13194.
- [40] Shabashov D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965.
- [41] Zhang, S.-Y.; He, G.; Nack, W. A.; Zhao, Y.; Li, Q.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124.
- [42] Zhang, S.-Y.; Li, Q.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135.
- [43] Chen, K.; Hu, F.; Zhang, S.-Q.; Shi, B.-F. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3906.
- [44] Chen, K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11950.
- [45] Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jézéquel, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2733.
- [46] Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liu, Y.-C.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3904.
- [47] Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Tajuddin, H.; Wu, C.-C.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Fu, Y.; Czyzewska, M.; Steel, P. G.; Marder, T. B.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 528.
- [48] Ren, P.; Stern L.-A.; Hu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9110.
- [49] Zhang, Z.-Q.; Yang, C.-T.; Liang, L.-J.; Xiao, B.; Lu, X.; Liu, J.-H.; Sun, Y.-Y.; Marder, T. B.; Fu, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6342.
- [50] Donkervoort, J. G.; Vicario, J. L.; Jastrzebski, J. T. B. H. R.; Gossage, A.; Cahiez, G.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *558*, 61.
- [51] 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.
- [52] Terao, J.; Todo, H.; Begum, S. A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2086.
- [53] Shen, R.; Iwasaki, T.; Terao, J.; Kambe, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9313.
- [54] Kim, J. H.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11101.
- [55] Iwasaki, T.; Imanishi, R.; Shimizu, R.; Kuniyasu, H.; Terao, J.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8522.
- [56] Liu, J.-H.; Yang, C.-T.; Lu, X.-Y.; Zhang, Z.-Q.; Xu, L.; Cui, M.; Lu, X.; Xiao, B.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 15334.
- [57] Someya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3270.
- [58] Zhou, W.; Napoline, J. W.; Thomas, C. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2029.
- [59] Hatakeyama, T.; Hashimoto, T.; Kathriarachchi, K. K. A. D. S.; Zenmyo, T.; Seike, H.; Nakamura M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8834.
- [60] Iwasaki, T.; Takagawa, H.; Singh, S. P.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9604.
- [61] Guisan-Ceinos, M.; Tato, F.; Bunuel, E.; Calle, P.; Cardenas, D. J. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 1098.

(Zhao, C.)