

铜催化对 C-C 不饱和键铜氢化引发的多米诺反应

梁婷婷 姜 岚 干苗苗 苏 鑫 李争宁*

(大连大学环境与化工学院 大连 116622)

摘要 总结了由铜催化的对 C-C 不饱和键铜氢化反应引发的多米诺反应, 反应过程包括铜氢活性物种的产生、对 C-C 不饱和键的加成及铜氢物种的再生, 其中的 C-C 不饱和键来源于 α,β -不饱和酮、 α,β -不饱和羧酸酯、芳基烯烃、脂族烯烃以及炔烃。反应中氢硅烷作为氢负离子源, 铜氢化反应产生的中间体随后对极性不饱和键如羰基和亚胺进行加成反应或对饱和键进行取代反应, 最终生成两个或多个化学键。反应不需要对中间产物进行纯化, 也不需要改变操作条件, 方法简洁高效, 在有机合成中有重要的应用价值。

关键词 多米诺反应; 催化; 铜; 铜氢化; 还原; 烯烃

Domino Reactions Initialized by Copper-Catalyzed Hydrocupration of C-C Unsaturated Bonds

Liang, Tingting Jiang, Lan Gan, Miaomiao Su, Xin Li, Zhengning*

(College of Environmental and Chemical Engineering, Dalian University, Dalian 116622)

Abstract Compared with sequential reactions, domino reactions are more efficient and highly desirable in organic synthesis as fewer operational and purification procedures are involved, yielding the product with complexity in a more economic and environmentally friendly manner. Domino reactions induced by copper-catalyzed hydrocupration of unsaturated C-C bonds in α,β -unsaturated ketones, α,β -unsaturated carboxylates, aryl alkenes, aliphatic alkenes and even alkynes are reviewed. A hydrosilane is used as a hydride source for CuH formation and the hydrocupration intermediates undergo subsequent addition to polar unsaturated bonds, e.g. carbonyls and imines, or proceed to substitution reactions, and finally, reaction involving two or more newly formed bonds proceed without purification of intermediate products or changing the operational conditions. Because of its simplicity and efficiency, this method is highly valuable in organic synthesis.

Keywords domino reaction; catalysis; copper; hydrocupration; reduction; alkene

按照 Tietze 的定义, 多米诺反应指在相同的反应条件下, 不需要重新加入其它试剂和催化剂就能连续进行的多步反应, 其中前一步反应的产物自发进行后续反应, 最终形成两个或多个化学键^[1]。广义的多米诺反应指加入催化剂或其它试剂引发的经过中间体连续形成多个化学键的反应。与分步反应相比, 多米诺反应不需要改变反应条件, 也不需要中间产物进行分离纯化, 减少了操作过程和分离损失, 以高原子经济性和环境友好的方式生成最终产物, 在有机合成中更为高效, 受到高度关注^[2-9]。

尽管通过过渡金属特别是铜催化 α,β -不饱和羰基化合物的共轭加成反应已有很久的历史^[10-13], 但是用类

似的反应还原 α,β -不饱和羰基化合物中的 C-C 不饱和键则出现得比较晚^[14-16]。过渡金属催化共轭加成反应形成的金属烯醇中间体可与合适的亲电试剂继续反应, 从而进行多米诺反应。这已成为合成许多复杂结构化合物的有效方法。关于金属催化共轭还原 α,β -不饱和羰基化合物^[17-22]已有综述, 其中涉及到关键中间体金属氢化物对 C-C 不饱和键的氢金属化反应^[11]。铜化合物在这些反应中通常表现出比其它金属更优良的催化性能。除用于学术研究外, 铜催化剂因金属价格低, 在大规模应用中具有其它贵金属难有的吸引力。Chiu 和 Nishiyama 等^[23,24]在 2004 年、2007 年分别总结了由 α,β -不饱和羰基化合物共轭还原引发的多米诺反应。考虑到这一领域

* Corresponding author. E-mail: lizhengning@dlu.edu.cn

Received June 2, 2017; revised July 4, 2017; published online August 16, 2017.

Project supported by the Natural Science Foundation of Liaoning Province (No. 2015020678).

辽宁省自然科学基金(No. 2015020678)资助项目。

的快速发展,在此,我们总结铜催化 C-C 不饱和键共轭还原引发的多米诺反应,其中形成的烯醇中间体被亲电试剂捕获(Scheme 1, a); 以及对不带共轭吸电子基团的烯炔铜氢化引发的多米诺反应(Scheme 1, b). 为便于更全面地理解这一领域的发展,本文也包括 2007 年前发表的部分重要结果及少量其它过渡金属催化的结果. 通常,大多数铜催化剂包含配位的膦配体(包括手性配体),以调整其催化活性和选择性. 其中所用到的一些重要手性配体的结构如图 1 所示.

1 α,β -不饱和羰基化合物的反应

1.1 共轭还原/aldol 反应

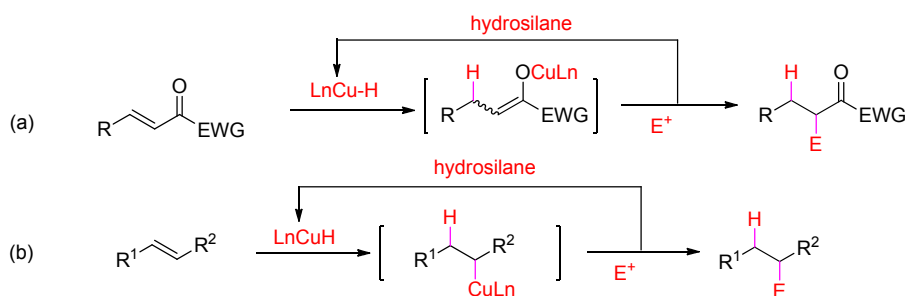
过渡金属催化 α,β -不饱和羰基化合物的共轭还原反应代表着一类重要的反应,由金属氢化物的产生、与极性 C-C 不饱和键加成以及金属氢化物的再生组成. 铜配合物是还原被共轭羰基活化的 C-C 不饱和键的合适催化剂,经共轭加成形成烯醇中间体,后者水解后得到还原 C-C 不饱和键的产物. 烯醇中间体也易于与极性不饱和键如羰基反应,进行共轭还原/aldol 反应.

首例过渡金属催化的还原/aldol 加成反应可追踪至

1987 年,Revis 和 Hilty^[25]采用氯化铈催化三甲基氢硅烷、甲基丙烯酸甲酯、丙酮间的反应,以 95% 产率生成了 β -硅氧基酯. 氯化铈并不能催化硅烷基烯酮缩醛和丙酮间的 aldol 加成反应,因而,上述 aldol 加成反应经烯醇铈中间体进行.

2004 年,Chiu 等^[26]报道了 10 mol% 的 $[\text{CuHPPH}_3]_6$ (Stryker 试剂)催化聚甲基氢硅氧烷(PMHS)、 α,β -炔酮的还原/与分子内羰基的 aldol 加成多米诺反应,形成五、六元环的环烯酮(Scheme 2),同时伴随着一些过还原产物和脱水产物. 对于某些底物的反应,还伴随着还原/脱水产物. 这些结果与使用化学计量 $[\text{CuHPPH}_3]_6$ 还原剂的结果相似. 然而,由炔基不饱和羧酸酯仅生成简单还原的产物,而不是期待的环化产物.

Lam 课题组^[27]在 2005 年报道了使用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -rac-L1 或 Cu-1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(DPPF)作为催化剂和 1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(TMDS)作为还原剂,酮基- α,β -不饱和羧酸酯的共轭还原/分子内 aldol 加成反应(Eq.1, $\text{A}=\text{O}$). 通过采用手性配体 L1、L2 和 L3,以 49%~83% ee 获得五元和六元环 β -羟基内酯. 然而,需要高负载量的催化剂(5 mol%)和较长的反应时间



图式 1 由 Cu 催化氢金属化反应引发的多米诺反应

Scheme 1 General domino reactions initiated by Cu-catalyzed hydrometallation

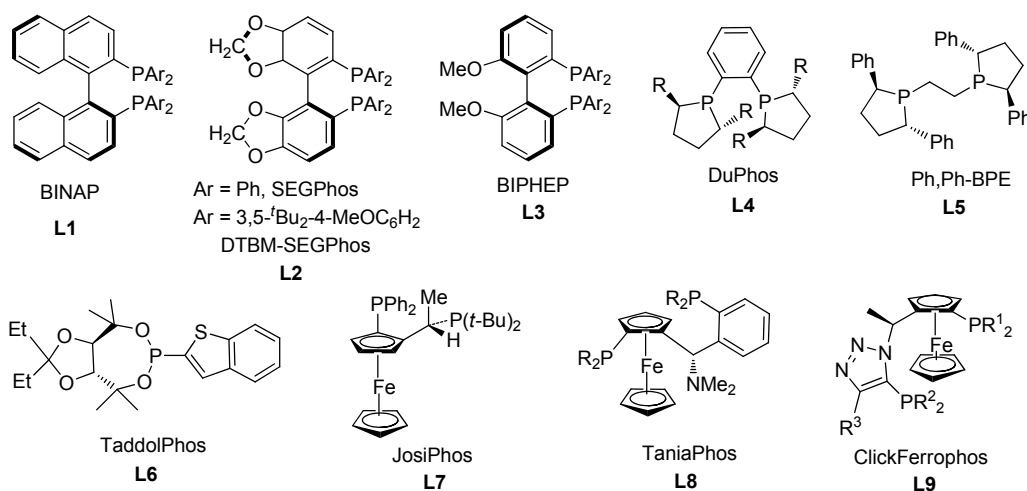
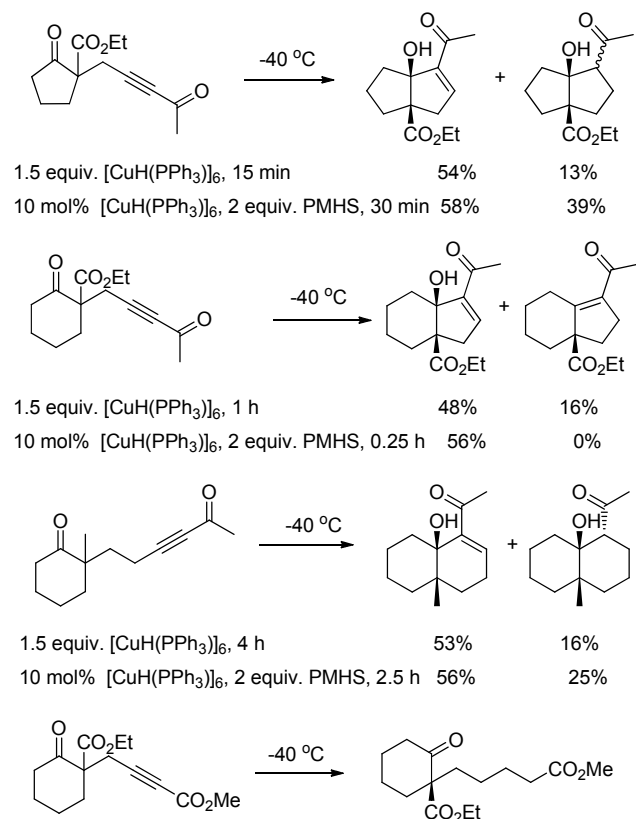


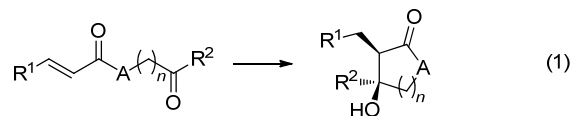
图 1 Cu 催化氢金属化引发多米诺反应中用到的手性配体

Figure 1 Some chiral ligands in Cu-catalyzed hydrometallation-induced domino reactions



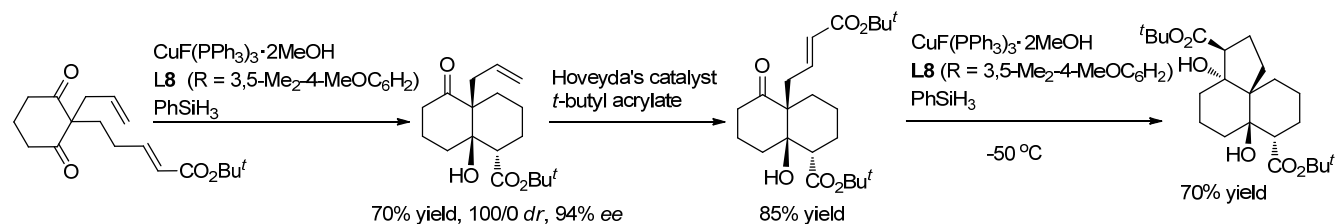
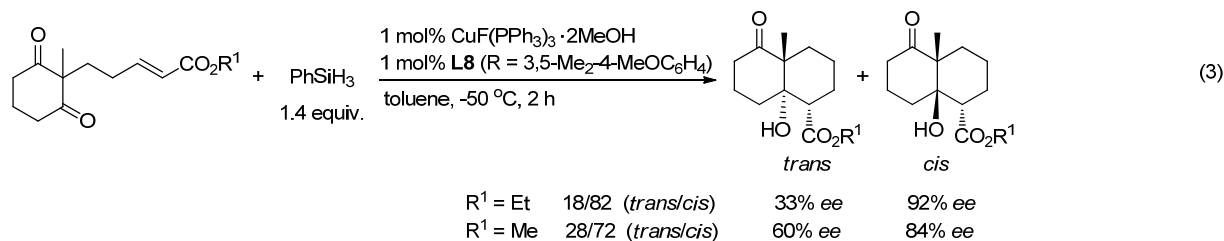
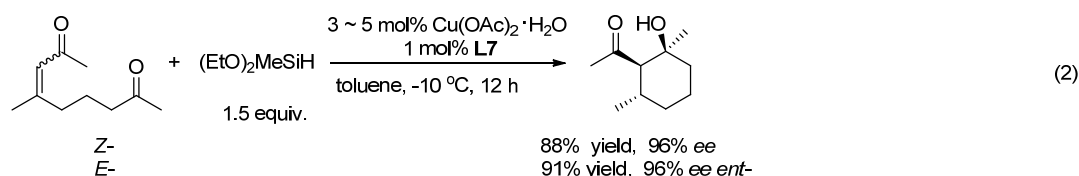
图式 2 Cu 催化还原/分子内 aldol 加成反应

Scheme 2 Cu-catalyzed reductive intramolecular aldol reaction



(13~30 h, 室温), 才能得到较高的产率. Li 等^[28]发现使用 $\text{Cu}(\text{I})$ -2-(二苯基膦基)苯基醚(**L10**)作催化剂, 反应可在 10 min 内完成, 并得到更高的产率. Lam 等^[29]也报道了由 α,β -不饱和酰胺生成 β -羟基内酰胺的反应[Eq. 1, A=对甲氧苯基氨基(PMP-NH)], 产物 *dr* 值可达到 19/1, 但反应产率中等(60%~70%), 这仅适于 α,β -不饱和酰胺中仅含 β -H 或 Me 的底物.

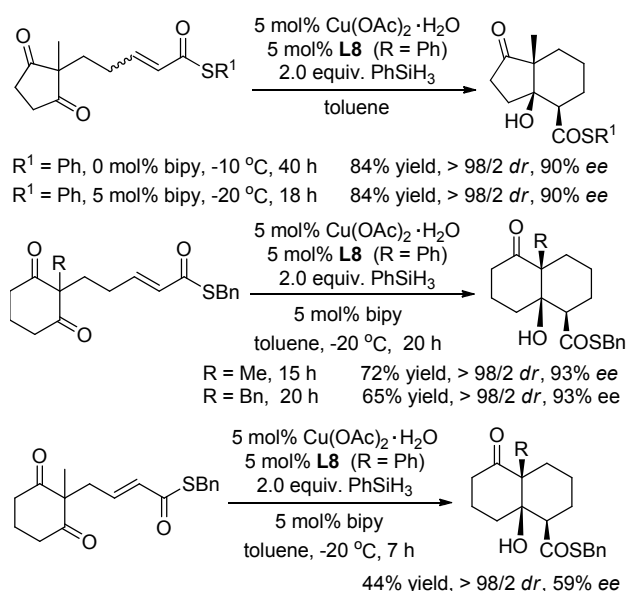
2008 年, Lipshutz 等^[30]报道了由 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、手性配体 **L7** 和氢硅烷产生的催化剂促进酮基- α,β -不饱和酮与氢硅烷的多米诺反应, 以高产率得到三个连续的手性中心产物, 具有高的非对映和对映选择性. *Z*-和 *E*-烯酮都能参加反应, 彼此产生的主要产物互为对映异构体(Eq. 2). β 位带有空间位阻取代基的烯酮也能够进行反应. 相比之下, 底物脂肪烯酮比芳基酮可得到更高 *ee* 值. 2009 年, Riant 等^[31]实现了 Cu -**L8** 催化的对 α,β -不饱和酯对称羰基的去对称化反应(Eq. 3). 增加底物中酯基的位阻可将非对映比值提高到 100/0, *ee* 高达 95%. 产生潜在的七和八元环的底物仅生成简单的共轭还原产物. 该方法已经被应用于合成具有五个连续手性碳的三环化合物, 其中涉及到两次铜催化的多米诺反应, 目标产物难以通过其它方法得到(Scheme 3).



图式 3 经 CuH 催化还原/aldol 加成环化多米诺反应构建多环化合物

Scheme 3 Construction of a polycyclic derivative via CuH-catalyzed domino reductive aldol cyclizations

2012年, Chiu 组^[32]使用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ -**L8** 作催化剂和 PhSiH_3 作还原剂, 实现了双羰基- α,β -不饱和硫酯类似的多米诺反应. 由于硫原子和铜原子之间的强配位作用, α,β -不饱和硫酯的反应活性低于对应的 O -羧酸酯, 需要更高的温度和更长的反应时间才能实现硫酯的高转化率. 加入联吡啶可加速反应, 但并未改变非对映体和对映体选择性(Scheme 4), 这归因于其在环化后促进复分解的作用. 六元环产物上的三个取代基为顺式位置关系. 反应的立体选择性几乎不受不饱和硫酯中 C-C 双键构型影响. 优化硫醇中烷基后发现对于酯中烷基大于乙基时, 还原环化产率降低 10%~20%; 一级烷基酯反应后产物的 *ee* 值比大位阻基团(*t*-Bu, Ph)的高, 其中使用苄基酯反应的 *ee* 值最高. 五和六元环产物达到 98/2 *dr* 和大于 90% 的 *ee*. 产生潜在的七和八元环的底物只发生简单共轭加成反应.

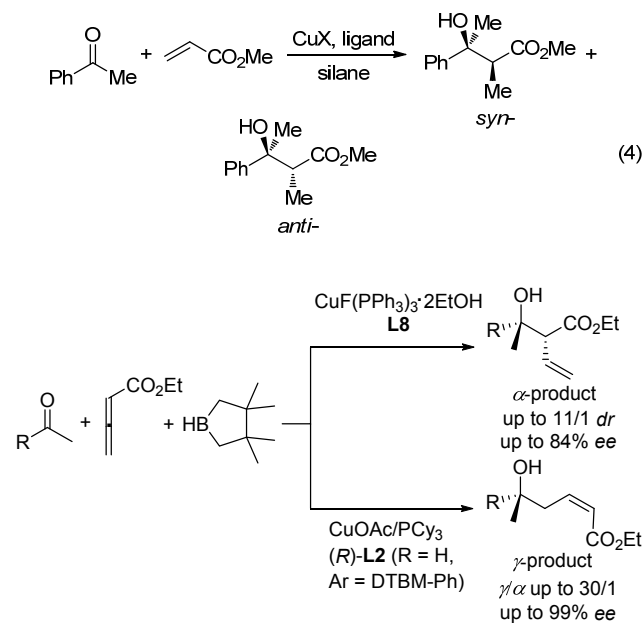


图式 4 Cu 催化 13-二羰基衍生物的还原/分子内 aldol 加成反应

Scheme 4 Cu-catalyzed reductive intramolecular aldol reaction of enethiolate derivatives of 1,3-diones

与分子内 aldol 反应相比, 在分子间 aldol 反应中烯醇铜表现出较低的活性和立体选择性. 2006 年, Shibasaki 等^[33]报道了首例 Cu 催化的还原/分子间 aldol 反应. 由 CuO^tBu -**L1** ($\text{Ar} = p\text{-tolyl}$) 催化苯乙酮、丙烯酸甲酯和过量氢硅烷反应(Eq. 4), 得到 37% 收率的 aldol 产物, 具有很低的 *dr* 值, 优势非对映体的 *ee* 值为 30%, 同时得到副产物 1-苯基乙醇. 通过缓慢加入 $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ 可提高还原/aldol 产物的收率, 但非对映选择性没有改善. 由对称酮反应, 产物的 *ee* 值可达到 80%. Li 等^[34]发现了 **Cu-L10** 催化取代苯乙酮与丙烯酸甲酯的共轭还原/aldol

加成多米诺反应, 以 80%~97% 的分离产率得到产物, 具有 *anti*-立体选择性. 使用丙烯酸叔丁酯和体积大的配体 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos)可以将 *dr* 值提高到 96/4. Shibasaki 等^[35]采用硼烷为还原剂, 苯乙酮与丙二烯基羧酸酯的反应可高产率进行, 得到 α -加成产物或 γ -加成产物. 使用 **L2**, 得到高 γ 选择性和 99% *ee*; 采用 **L8** 则生成了 α 位加成产品(Scheme 5).



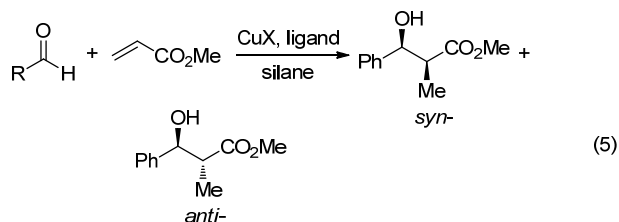
图式 5 Cu 催化丙二烯酸酯的不对称还原/分子间 aldol 加成反应

Scheme 5 Cu-catalyzed asymmetric, reductive intermolecular aldol reaction of allenic ester

几乎与 Shibasaki 等的发现同时, Riant 等^[36]报道了 $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ -手性膦对 Eq. 4 中反应的催化性能. 虽然 Cu(I) 与单齿 Feringa 亚膦酸酯、三齿 *t*-Bu-pybox(2,6-双(4,5-二氢-4-叔丁基噁唑-2-基)吡啶)和四齿 Trost 配体配位后仅表现出非常低的活性/没有对映选择性, 但是 Cu-双膦配合物显示出良好的催化化学选择性, 并具有一定的对映体选择性. 就立体选择性而言, Taniaphos **L8** ($\text{R} = \text{Ph}$) 优于 **L1**, **L3** ($\text{R} = \text{Ph}$, 3,5-(*i*-Pr)₂C₆H₃) 和 **L7** ($\text{R} = 3,5\text{-Me}_2\text{C}_6\text{H}_3$). 在 Taniaphos **L8** 存在下, 于 $-50\text{ }^\circ\text{C}$ 反应, 产物的 *dr* 值为 76/24、主要和次要异构体 *ee* 值分别为 85% *ee* 和 94% *ee*. 将 **L8** 中的 R 由 Ph 换为环己基, 反应的立体选择性进一步提高到 92/8 *dr* 和 95% *ee*. Fukuzawa 等^[37]使用 Cu(I)-ClickFerrophos **L9** 为催化剂, 也得到了类似的结果. 然而, 对于醛的反应, 仅获得了中等的 *ee* 和低的 *dr*.

Riant 等^[38]采用高活性 $\text{CuF}(\text{PPh}_3)_3 \cdot 2\text{MeOH}$ -(*S*)-**L1** 为催化剂, 实现了更有挑战的醛作为烯醇负离子捕获剂的多米诺反应(Eq. 5). 通常在 Cu 催化下, 醛易于被还

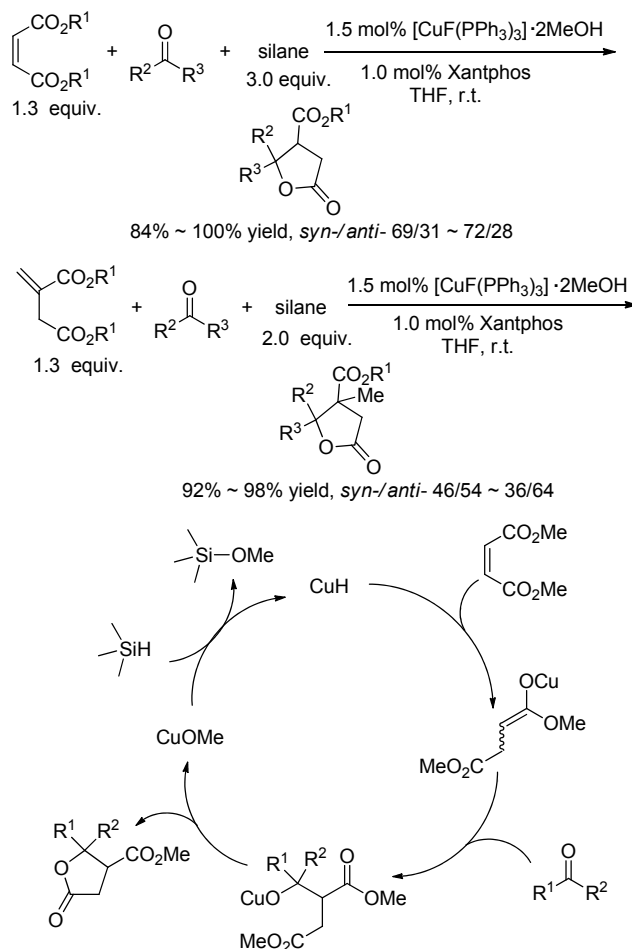
原. 丙烯酸甲酯、苯甲醛和 PhSiH_3 在室温下反应, 以 89% 化学选择性但低的立体选择性得到共轭还原/aldol 加成产物, 反应的 TON 和 TOF 分别达到 10000 和 40000 h^{-1} . 优化反应条件采用 **L8** ($\text{R}=\text{Ph}$) 作配体后, 对环己基甲醛的反应, 可得到高化学选择性(醇 < 3%)和高对映体选择性(95% *ee*)的 aldol 加成产物, 但 *dr* 值仅为 77/23. 将 **L8** 中的 R 由苯基换为 3,5-二甲基-4-甲氧基苯基或环己基后, 苯醇成为主要产物. 对于丙烯酸甲酯与芳基醛或环己烷甲醛的反应, 使用 Cu-L8 ($\text{R}=\text{Ph}$) 得到具有 41/58~77/23 *dr* 值和 58%~96% *ee* 的 aldol 加成产物. 最近, Riant 等^[39]报道了 $\text{Cu}(\text{IMes})(\text{DBM})$ (IMes , 1,3-二甲基-1,3-二氢-2*H*-咪唑-2-亚基)对还原反应具有高反应性和化学选择性, 同样, 产物仅具有中等的 *dr* 值(对环己烷甲醛的反应为 68/32 *dr*), 在 -50°C 下反应并没有改善 *dr* 值. 低 *dr* 归因于在过渡状态中醛并不与烯铜配位. 使用 α,β -不饱和腈作为 CuH 受体进行还原/aldol 加成反应, 得到 92/8 *dr*, 但产率仅为 54%.



对 Eq. 1 ($\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^2=\text{Me}$, $\text{A}=\text{PMP-NH}$, $n=2$)所示的低活性 α,β -不饱和酰胺的反应, 采用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ -BINAP^[27]或 DPPF^[29]-TMDS 催化体系, α,β -不饱和酰胺的转化率为 77%~87%, 以低 *dr* 值(34/66~39/61)得到环状产物, 伴随着未环化的副产物.

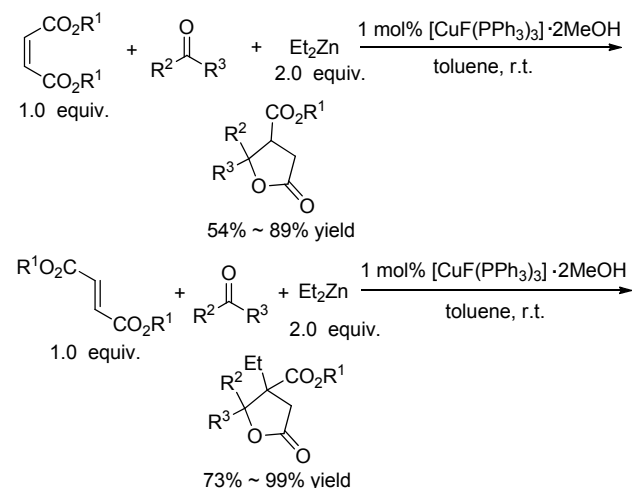
1.2 共轭还原/aldol 加成/内酯化多米诺反应

2014 年, Li 等^[40]利用铜催化剂完成了马来酸酯或衣康酸酯、酮和氢硅烷之间的三步多米诺反应(Scheme 6). 反应中, 马来酸酯或衣康酸酯作为不饱和羧酸酯以及烷氧基负离子受体双功能底物. 该方法具有试剂适用性广泛^[41]、反应物组合灵活、产率高的优点, 在构建含 β -烷氧基酰基- γ -环内酯中具有一定的潜力. 使用 Et_2Zn 作为还原剂, 同一课题组也实现了马来酸酯的还原/aldol 加成/内酯化反应. 值得注意的是, 在 Cu 催化下, Et_2Zn 不是通常的烷基化试剂, 而是起还原剂的作用(Scheme 7)^[42], 这样的例子并不常见^[43]. 然而, 当使用富马酸酯时, 则发生烷基化/aldol 加成/内酯化反应(Scheme 7). 采用 γ -和 σ -酮羧酸酯作为双功能底物, Li 等^[44]通过对 α,β -不饱和酯的铜氢化反应, 然后与 γ -或 β -酮羧酸反应完成三步多米诺反应(Eq. 6), 以高化学选择性、低非对映体选择性地得到 γ -和 δ -内酯.



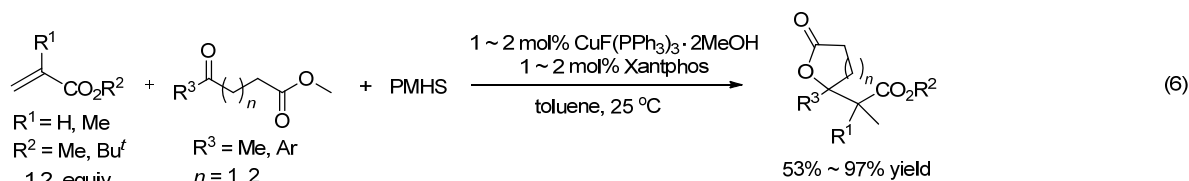
图式 6 Cu 催化马来酸酯的还原/aldol 加成/内酯化反应及机理

Scheme 6 Cu-catalyzed reductive aldol addition/lactonization reaction of maleate and the mechanism



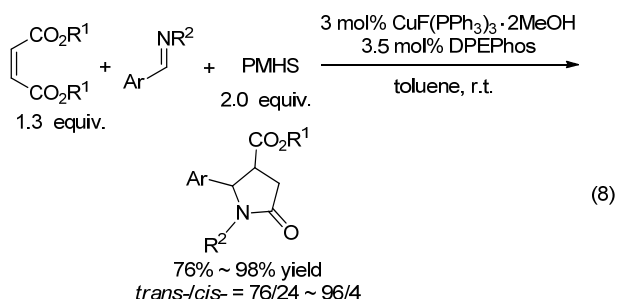
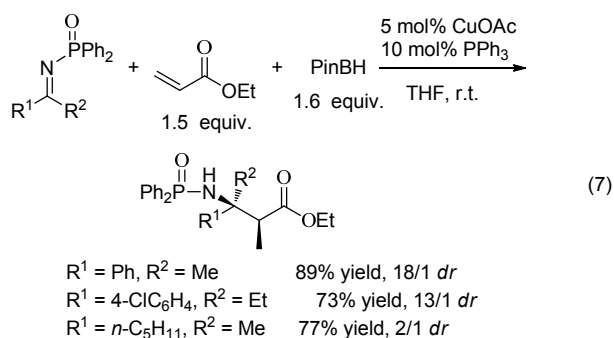
图式 7 Cu 催化马来酸酯或富马酸酯与酮、 Et_2Zn 的还原或烷基化/aldol 加成/内酯化反应

Scheme 7 Cu-catalyzed reductive or alkylative aldol addition/lactonization reaction of maleate or fumarate with ketones and Et_2Zn



1.3 共轭还原/Mannich 反应

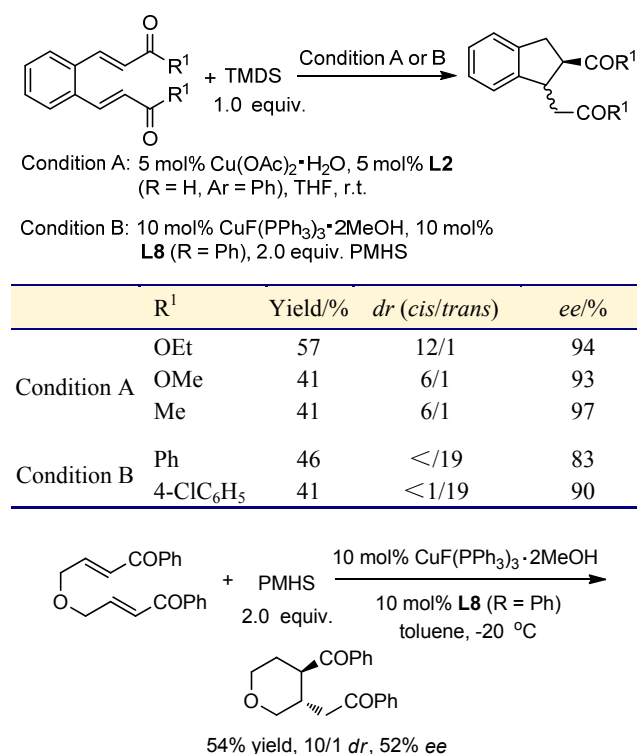
作为亲电试剂, 亚胺对烯醇负离子的反应活性比羰基的低, 相应的反应较慢. 2008 年, Shibasaki 小组^[45]报道了铜催化 α,β -不饱和羧酸酯与亚胺的反应, 采用 5 mol% CuOAc-PPh₃ 为催化剂和 (EtO)₃SiH 为还原剂, 对 1-(4-氯苯基)乙酮亚胺与丙烯酸乙酯的反应得到 60% 产率和 3/1 *dr* 值的产物; 改用频哪醇硼烷 (PinBH) 作为还原剂, 反应的产率和 *dr* 值分别提高到 92% 和 50/1 (Eq. 7). 采用 (*R*)-SEGPhos 类配体 (*R*-L2 (R=Cl, Ar=Ph) 和 (EtO)₃SiH 还原剂, 可以实现更高的 *ee*. 在酸性条件下, 手性膦酰胺可以转化为 β -氨基羧酸衍生物, 而不失去手性. 该还原/Mannich 反应克服了之前酮亚胺与乙烯酮缩醛反应生成 β -氨基羧酸酯的不足, 后者仅适用于乙酸酯但不适用于丙酸酯的乙烯酮缩醛的反应^[46]. Li 等^[47]报道了马来酸酯、未保护的亚胺和氢硅烷之间的多米诺反应, 以高产率和高 *dr* 值生成 β -酯基- γ -内酰胺 (Eq. 8).



1.4 共轭还原/共轭加成

由 CuH 对 α,β -不饱和羰基加成产生的铜烯醇化物可与被吸电子基团活化的双键反应. 2009 年, Lam 等^[48]报道了 Cu(OAc)₂·2H₂O-SEGPhos 催化双 α,β -不饱和酯

或甲基酮的反应, 产物中顺式异构体为优势产物; 而采用 CuF(PPh₃)₃·2MeOH-(*S*)-L8-PMHS 体系, 双 α,β -不饱和和芳基酮以高反式选择性形成环化产物, 收率中等 (Scheme 8).

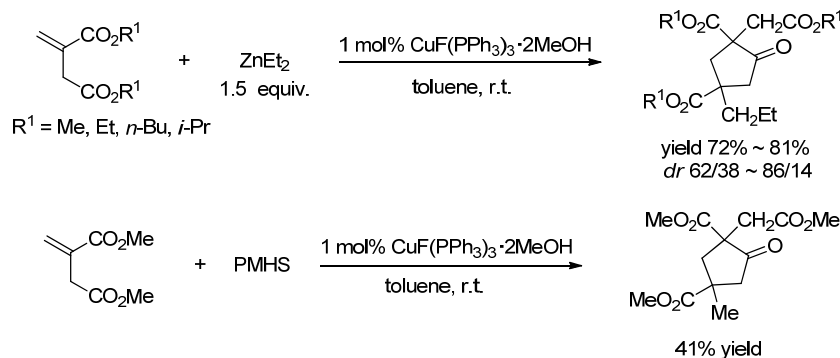


图式 8 Cu 引发的还原/分子内 Michael 加成环化反应
Scheme 8 Intramolecular reductive Michael cyclization induced by Cu

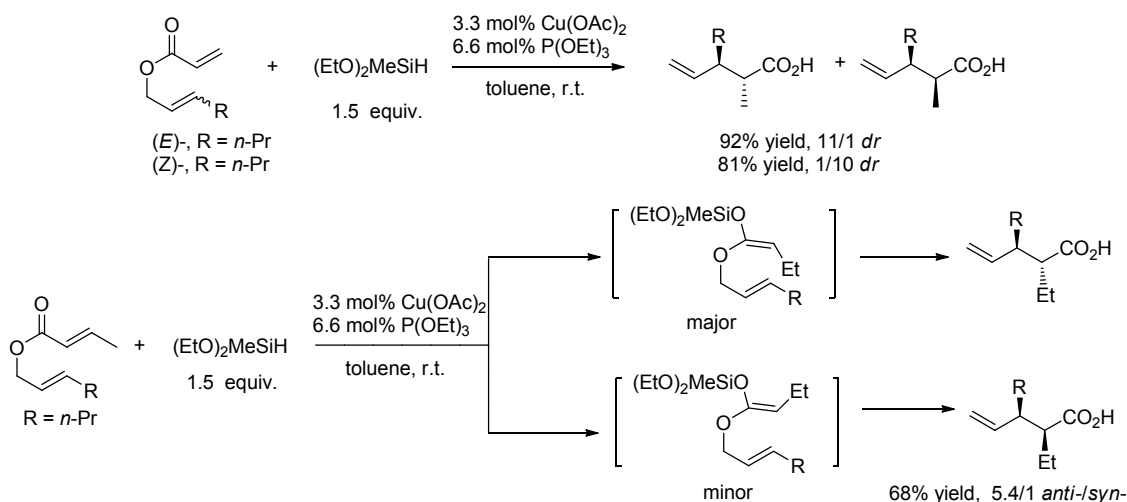
Li 等^[49]实现了衣康酸酯与 Et₂Zn 的多米诺反应. 在不存在羰基和亚胺等亲电子基团的情况下, Et₂Zn 与两分子的衣康酸酯进行两次连续共轭加成, 然后环化, 高产率地生成取代环戊酮 (Scheme 9). 使用氢硅烷替代 Et₂Zn, 可进行还原/共轭加成/环化反应. 当其它亲电试剂, 例如醛、酮或亚胺存在时, 进行 aldol 加成或类似的反应.

1.5 共轭还原/Ireland-Claisen 重排等反应

在 Morken 和 Miller^[50]报道对 Rh 催化还原/Ireland-Claisen 重排进行多米诺反应的基础上, 2016 年, Chiu^[51]实现了相应的 Cu 催化的高产率和非对映选择性还原/Claisen 重排反应 (Scheme 10), 其中用到二乙氧基甲基



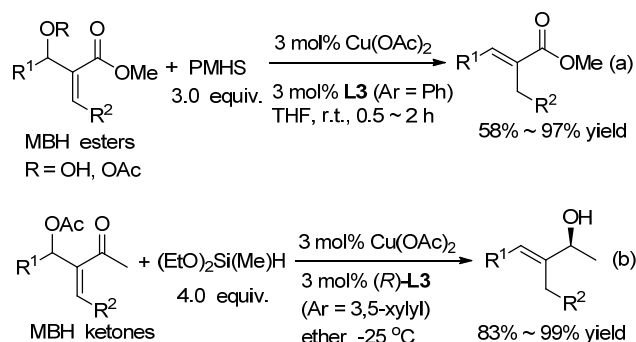
图式 9 衣康酸酯的二聚反应
Scheme 9 Dimerization of itaconate



图式 10 Cu 催化的还原 Ireland-Claisen 重排反应
Scheme 10 Cu-catalyzed reductive Ireland-Claisen rearrangement reactions

氢硅烷(DEMS)还原剂和 P(OEt)_3 配体。机理研究表明,重排反应通过(E)-氢硅烷基乙烯酮缩醛中间体而不是烯醇 Cu 进行。(E)-丙烯酸-2-己烯酯与化学计量的 $[(\text{Ph}_3\text{P})\text{CuH}]_6$ 反应并不产生 Claisen 重排产物,经后处理后得到简单的还原产物和其它副产物。由 NMR 观察到还原丙烯酸正己酯的主要产物为(E)-硅烷基乙烯酮缩醛,该产物无法进行 Claisen 重排。Chiu 的方法避免了采用贵金属,也不需要 Rh 催化中所采用的对湿度高度敏感的 Cl_2MeSiH 。

最近, Lipshutz 等^[52]采用 CuH 催化 Morita-Baylis-Hillman (MBH)酯的 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反应。在 **L3** (Ar=苯基)存在下,以高产率和立体选择性获得 α,β -不饱和羧酸酯(Scheme 11, a); 使用 MBH 酮和手性 **L3** (Ar=3,5-二甲基苯基)产生具有确定的烯烃几何形式的对映体富集的手性烯丙醇(Scheme 11, b)。借助位阻作用和原位产生的三烷氧基硅离去基团, β 位带有取代基的 MBH 酯可转化为特定立体构型的烯丙醇。



图式 11 Cu 催化 MBH 酯、酮的还原反应及后继反应
Scheme 11 Cu-catalyzed reduction and followed reaction of MBH esters, ketones

2 没有共轭吸电子基团的 C—C 键的反应

2.1 还原/aldol 反应

尽管催化剂作用下, $\text{C}=\text{C}$ 键与 $\text{N}-\text{H}$ 键^[53,54]和酰基—H 键^[55]的氢胺化和氢酰化已得到深入研究,但在温

和条件下对未活化的 C=C 键(即没有共轭吸电子基团)通过分子间氢金属化反应可追踪到 2009 年, Lam 等^[56]报道在醇的存在下, 配位的 CuH 可对映选择性地催化对芳基烯烃的还原反应, 这提供将未活化的 C=C 键作为潜在的烷基负离子前体的可能性. 从此, 此类研究受到高度关注^[57~59]. 2012 年, Lam 等^[60]实现了手性膦-铜络合物催化喹啉-2-基乙烯与苯乙酮的还原/aldol 反应, 以高马氏选择性得到非对映体的混合物及 2-乙基喹啉 (Scheme 12). Cu-L7 和 L8 比 Cu-L1、L3 和 L4 表现出更高的对映体选择性. 在产物的非对映选择性方面, Cu-

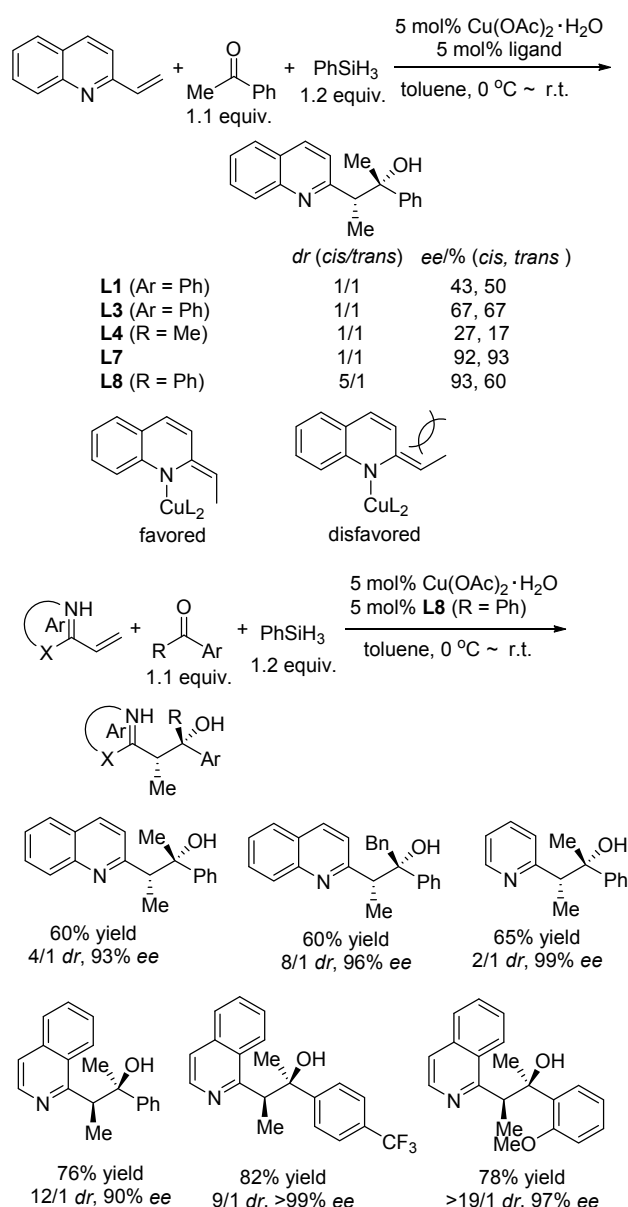
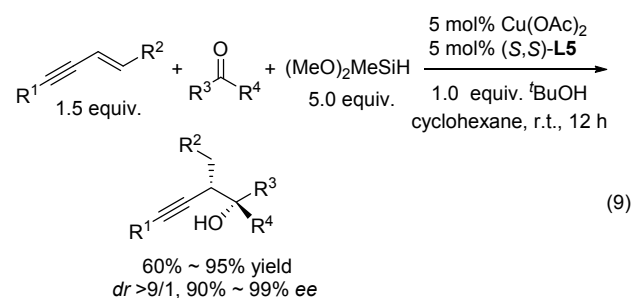


图 12 Cu 催化喹啉基乙烯与酮的对映体选择性还原/aldol 加成反应

Scheme 12 Enantioselective Cu-catalyzed reductive aldolization of quinolin-2-yl ethene with a ketone

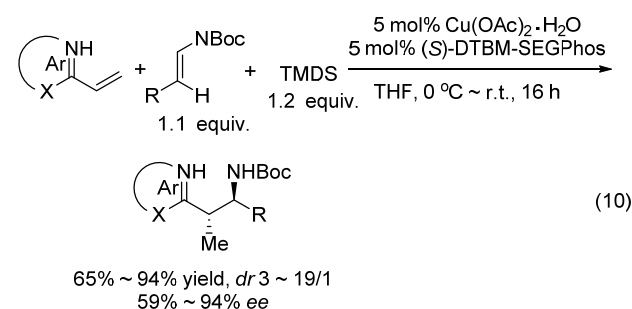
L8 表现更佳, 形成 *syn*-优势异构体, 这归结于优先形成 *Z*-构型 *N*-烯丙基铜中间体. 该催化剂适用于杂芳基乙烯、噻唑基乙烯、噻唑基乙烯与链状、环状酮的反应.

Buchwald 等^[61]在 2016 年报道了 L5 (R=Ph) 配位的 Cu 催化剂作用下的(多)不饱和烃的高对映选择性还原醛/aldol 反应(Eq. 9), CuH 区域选择性地插入烯炔或双烯或苯乙烯的 C=C 键, 对映体选择性地形成烯丙基铜或类似物, 这一结构被相邻的 C-C 不饱和键所稳定. 然而, 由苯乙烯参加的反应仅获得中等的 *dr* 值. 催化剂可容忍包括酚羟基和羧基等官能团. 反应在室温下进行, 具有很好的适用性, 可放大规模进行.

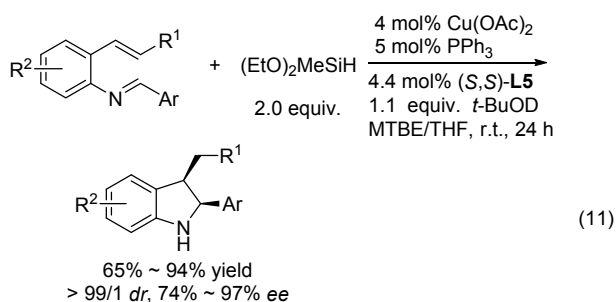


2.2 还原/Mannich 反应

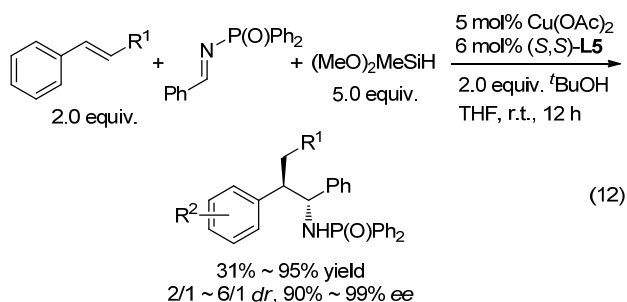
Lam 等^[62]发现以 TMDS 为还原剂, Cu-(S)-L2 DTBM-SEGPhos 对 *N*-杂芳基乙烯与 *N*-Boc 亚胺的反应具有良好的手性诱导能力(Eq. 10). 在室温下, 以 >3/1 *dr* 和 59%~94% *ee* 值生成 β -杂环胺. Boc 保护基易于脱除得到手性胺.



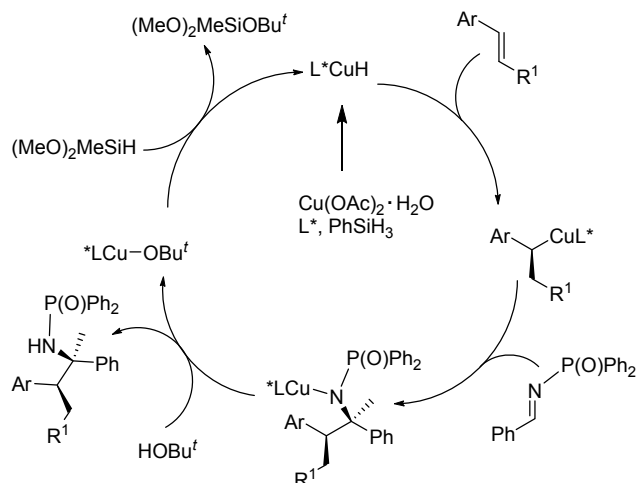
2015 年, Buchwald 等^[63]报道了 Cu-(S,S)-L5 (R=Ph) 催化亚胺官能化苯乙烯的还原/Mannich 反应, 以优异的产率、高 *dr* 值和 *ee* 值得到了顺式苯并二氢吡咯(Eq. 11). 醇添加剂对高产率至关重要, 这归因于 L*Cu-*N*-二氢吡咯中间体的质子化和 CuH 的后续再生. 另一方面, 烷基铜中间体在醇存在下也能被质子化. 使用 *t*-BuOD 代替 *t*-BuOH, 仅检测到痕量的芳基烷烃(<1%), 苯并二氢吡咯的收率也略有增加. 这归结于同位素效应, *t*-BuOD 对烷基铜的质子化比 *t*-BuOH 的慢. 这种方法条件温和, 有良好的官能团耐受性, 非常有吸引力.



这一催化剂也适于温和条件下苯乙烯与亚胺的分子间反应(Eq. 12)^[64]. 选用 **L5** ($R=Ph$) 作为配体和 *N*-膦酰基亚胺为底物对高转化率和反应选择性至关重要. 在最佳化条件下, 使用 *N*-磺酰基、*N*-芳基、或 *N*-烷基亚胺为底物, **L2** 或更小体积的 **L5** ($R=Me, Et, i-Pr$) 为配体, 与 4-苯基苯乙烯反应中仅得到较低收率的偶联产物. 动力学实验表明 **L5** ($R=Ph$) 的优势, Ph-BPE 存在时, 亚胺还原速率比使用 **L2** 慢得多. 同样的, 使用 *t*-BuOH 对于高产率显得很重要. 计算表明, 使用 **L5** Ph-BPE 时, 苯乙烯发生铜氢化的速率与使用 DTBM-SEGPhos 时的相当, 但比使用 SEGPhos 时的快 180 倍. 因此, Ph-BPE 配位的 CuH 催化剂可以抑制不期望的亚胺还原反应, 进行期望的铜氢化反应. 由于广泛的官能化容忍性和杂环底物适用性, 这一方法可快速合成有两个连续立体中心的胺. 就机理而言, Mannich 反应中使用亚胺作为亲电试剂, 生成的 Cu-N 中间体与醇发生转金属化, 然后与硅烷反应生成 CuH (Scheme 13).



2016 年, Buchwald 等^[65]报道了对端位联烯的化学



图式 13 Cu 催化对亚胺还原/Mannich 反应的机理

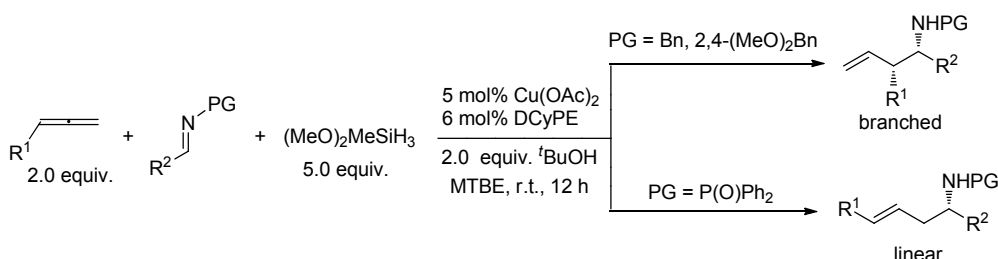
Scheme 13 Mechanism of Cu-catalyzed reductive Mannich reaction of imines

选择性铜氢化和随后的 Mannich 反应. 通过改变亚胺中的氮保护基, 从相同的联烯可获得支链或直链的高烯丙基胺加成物(Scheme 14). 在 Cu-1,2-双(二环己基膦基)乙烷(DCyPE)作用下, 由 *N*-苄基亚胺和 *N*-2,4-二甲氧基苄基亚胺得到支链加成物, 由 *N*-二苯基膦酰基亚胺产生直链型产物. 使用对映体纯(*S,S*)-**L5** 配体, 直链型产物可获高 *ee* 值. 密度泛函理论计算表明, 对联烯的铜氢化反应主要形成了热力学上有利的末端(*E*)-烯丙基铜中间体, 从而导致区域选择性反应. 在烯丙基化过渡态中, 铜与 *N*-膦酰基中的氧原子或 *N*-苄基亚胺中的氮原子配位, 导致转移烯丙基片段中的末端碳和内部碳, 产生不同的异构体.

2.3 氢酰化

采用醛对 C-C 多重键进行氢酰化反应存在低选择性和低产率的问题, 而采用两种化合物分别为氢源和酰基源, 对 C-C 多重键进行氢酰化的方法则具有高选择性的优点.

1995 年, Miura^[66]报道以分子氢作为氢源, 苯甲酸酐作为酰化试剂, 叔胺作为碱进行苯乙烯的分子间氢苯



图式 14 丙二烯类化合物的还原/Mannich 反应

Scheme 14 Reductive Mannich domino reaction of allenes with imines

甲酰化反应, 由 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ 和膦配体产生的催化剂可使反应生成 1,2 和 1,3-二苯基-1-丙酮的混合物. 使用三苯基膦与阳离子型铑催化剂 $\text{Rh}(\text{cod})_2[\text{BAr}^F_4(\text{Ar}^F = 3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3)]$ 配位的催化剂, 高区域选择性、高产率地得到支链氢酰化产物^[67]. 钯催化下, 用酰氯和氢硅烷对联烯类化合物进行氢酰化反应也见报道, 高区域和立体选择性地形成 α,β -不饱和酮^[68].

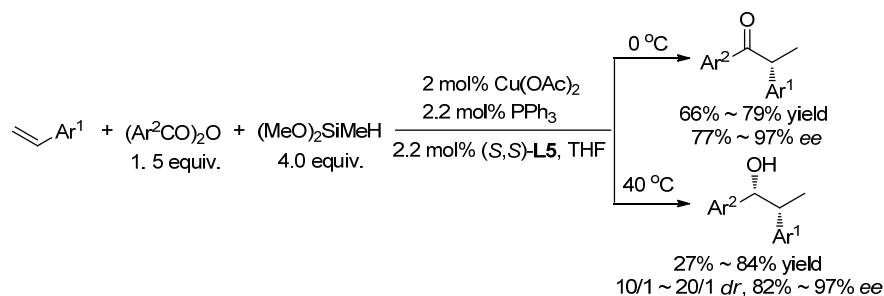
在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -(*S,S*)-**L4** 催化下, (取代)苯乙烯与氢硅烷和酸酐进行氢化反应, 在 4 °C 下得到酮, 在 40 °C 下可以进一步原位还原, 得到高对映选择性的顺式醇 (Scheme 15)^[69]. 使用酰氯作为烯醇化物捕获剂可产生 β -羰基羧酸酯^[70].

2.4 氢胺化

2013 年, 两个课题组独立报道了铜催化苯乙烯与氢硅烷和亲电的 *O*-苯甲酰羟胺的分子间区域选择性氢胺化反应. Hirano 和 Miura 报道, 在 1,2-二氯乙烷中, 过量的 LiO^tBu 添加剂存在下, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -1,2-双(二苯基膦基)苯(dppbz)催化苯乙烯与 *O*-苯甲酰基-*N,N*-二乙基羟胺的反应^[71]. 采用 1.2 equiv. 的胺化试剂、1.2 equiv. 的 PMHS 和 2.4 equiv. 的 LiO^tBu 时, 产生具有马氏选择性的支链叔胺, 产率为 41%. 改用 1,2-双(3,5-双(三氟甲基)苯基)膦基苯(CF_3 -dppbz)配体, 产率提高到 56%. 作者

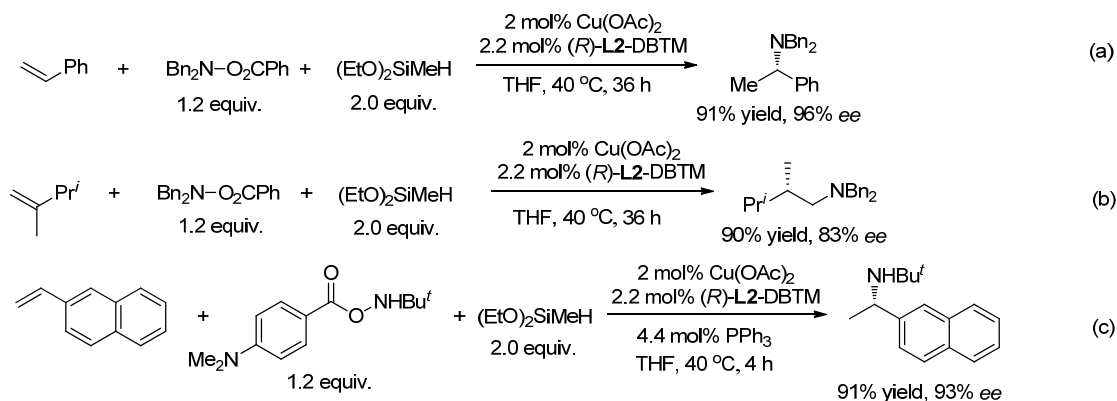
指出配体的空间位阻和缺电子性质抑制了不期望的氢化铜中间体的聚集. 优化氢硅烷、溶剂和 LiO^tBu 的量, 实现了 99% 的产率. 该催化剂也适用于取代苯乙烯与 *N,N*-二烷基羟胺衍生物的反应. 使用 10 mol% CuCl 和 10 mol% 对映体纯的 **L4** 或 **L5** 组成的催化剂, 在四氢呋喃(THF)中反应, 产物的 *ee* 值达 77%~94%. 在后续的报道中, 底物可扩展至氧杂和氮杂双环烯烃, 高产率地形成氧杂和氮杂降冰片烯基和降冰片烷基胺, 具有中等到高的 *ee* 值^[72].

2013 年和 2014 年, Buchwald 还分别报道了芳基烯烃^[73]、脂族烯烃^[73,74]与 *N,N*-二取代的 *O*-苯甲酰羟胺(R_2NOBz)和二乙氧基甲基氢硅烷(DEMS)的氢胺化反应. 使用由 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, **L2** 和氢硅烷生成的催化剂, 芳基烯烃以马氏选择性生成 β -手性胺 (Scheme 16, a), 而 1,1-二取代的脂族烯烃以高反马氏区域选择性和高 *ee* 值生成胺 (Scheme 16, b). 该体系不需要 Hirano 和 Miura 的方法中所需的 LiO^tBu 添加剂. 苯乙烯的 β -碳上有一个或两个取代基可进行反应. 然而, 当使用单烷基胺转移试剂 $[\text{RN}(\text{H})\text{O}_2\text{CPh}]$ 时, 仅以低产率形成仲胺, 胺化试剂被其它反应消耗掉. 在进一步工作中, 将胺转移试剂改为不太敏感的 *N*-取代的 *O*-4-二甲氨基基苯甲酰羟胺($\text{RN}(\text{H})\text{OBz-4-NMe}_2$), 使用 **L2** (DBTM-SEGPhos)配体,



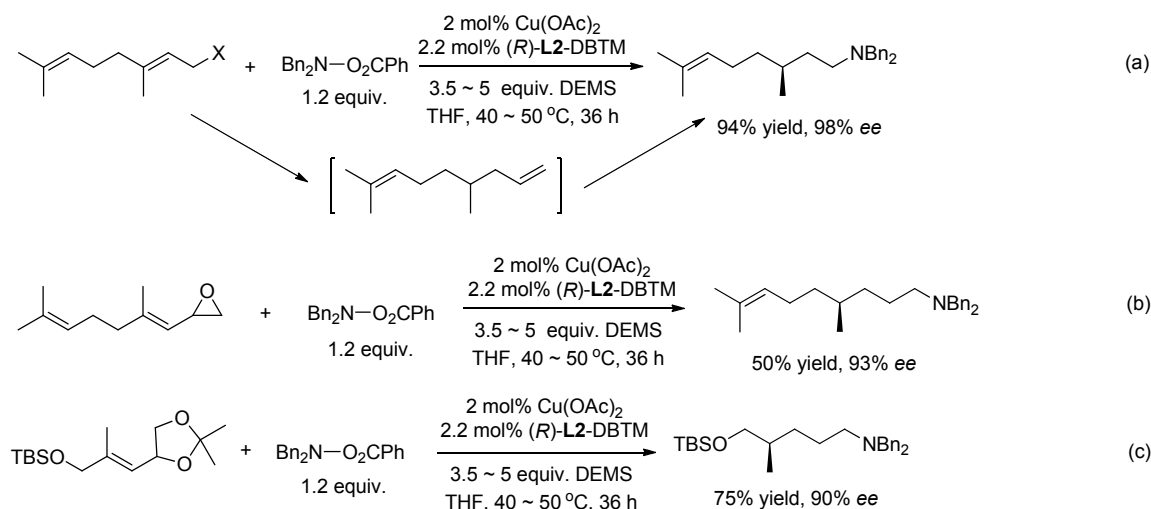
图式 15 芳基烯烃的氢酰化/还原反应

Scheme 15 Hydroacylation/reduction of aryl alkenes



图式 16 Cu 催化氢胺化反应形成手性胺

Scheme 16 Cu-catalyzed formation of chiral amines via reductive hydroamination



图式 18 通过 Cu 催化还原/氢酰化反应形成手性胺

Scheme 18 Cu-catalyzed formation of chiral amines via relay reductive hydroamination

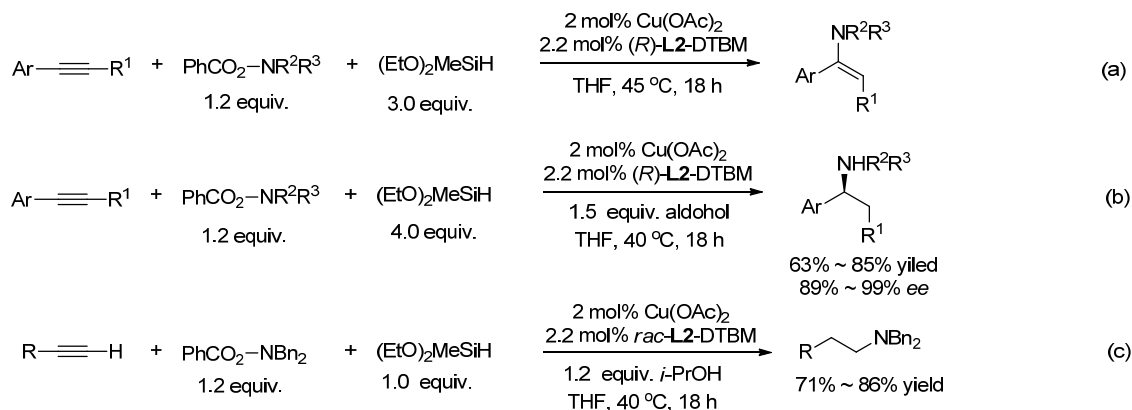
在铜催化下对芳基炔烃铜氢化得到的中间体接着与 Bn_2NOBz 反应产生烯胺(Scheme 19, a)^[83]. 与 **L1** ($\text{Ar}=\text{Ph}$), Xantphos, **L2** SEGPhos ($\text{R}=\text{H}$, $\text{Ar}=\text{Ph}$)或 **L2**-DTBM-SEGPhos 配位的 Cu 催化剂对于芳基内炔的反应有效, 按马氏区域选择性生成产物. 在醇添加剂和对映体纯的 **L2**-DTBM-SEGPhos 存在下, 从芳基炔烃(甚至从末端炔烃)能高 *ee* 值地产生手性烷基胺(Scheme 19, b); 而在 BINAP 或 Xantphos 或 **L2** 存在下则形成烯胺. Buchwald 将这一结果归因于 Cu-**L2**-DTBM-SEGPhos 独特的能力, 其 CuH 在炔烃的氢金属化反应中具有更高的反应性能, 醇对形成的烯基铜中间体进行质子化, 生成烯胺, 烯胺接着自发地进行了氢胺化反应. 这一机理被下面的实验证实: 无论加入或不加入醇类添加剂, 1,2-二苯基乙炔的氢胺化产物(*E*)-*N,N*-二苄基-1,2-二苯基乙烯胺在 THF 中与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -(*R*)-**L2**-DTBM-二乙氧基甲基氢硅烷在 45 °C 共处 18 h, 并不反应; 但是用 (*Z*)-1,2-二苯基乙烯代替(*E*)-*N,N*-二苄基-1,2-二苯基乙烯

胺, 则以 97%产率生成 *N,N*-二苄基-1,2-二苯基乙胺. 这一催化氢胺化反应适用于芳基末端炔烃和烷基末端炔烃, 分别形成马氏烷基胺和反马氏烷基胺. 采用该方法, 可快速合成抗抑郁药 duloxetine 和 fluoxetine、尿失禁药 tolterodine 和抗痴呆药物 rivastigmine(图 2).

Hirano 和 Miura 等^[84]采用 PMHS、*O*-苯甲酰羟胺与 2-取代亚甲基环丙烷反应, 高选择性地生成环丙烷开环产物. 由 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、PMHS 和 $\text{CF}_3\text{-dppbz}$ 配体产生的催化剂在室温下对反应有效, 以良好收率得到高烯丙胺, 开环仅发生在更拥挤的近端位置(Scheme 20).

2.5 还原/C-C 偶联反应

通过 CuH 催化, 对连有卤素的苯乙烯进行分子内加氢烷基化反应, 以 47%~95%产率对映选择性地形成反式环丁烷、环戊烷、茚和六元 *N*-和 *O*-杂环(Eq. 13)^[85]. 其关键在于通过使用甲醇锂产生 CuH、溴离子作为离去基团及 **L2** ($\text{Ar}=\text{DTBM}$)作为配体. 由烷氧基锂



图式 19 Cu 催化炔烃的氢胺化反应

Scheme 19 Cu-catalyzed reductive hydroamination of alkynes

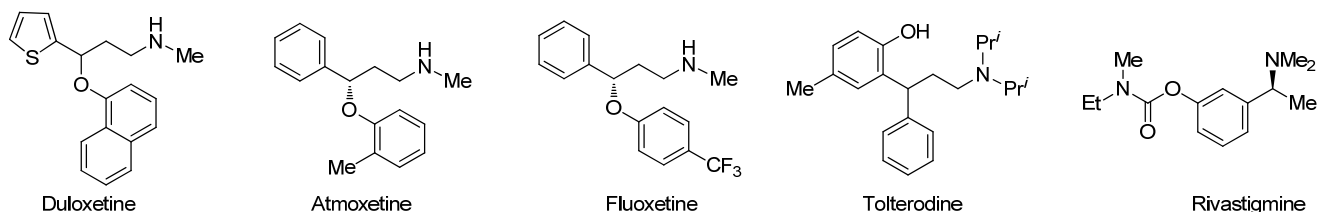
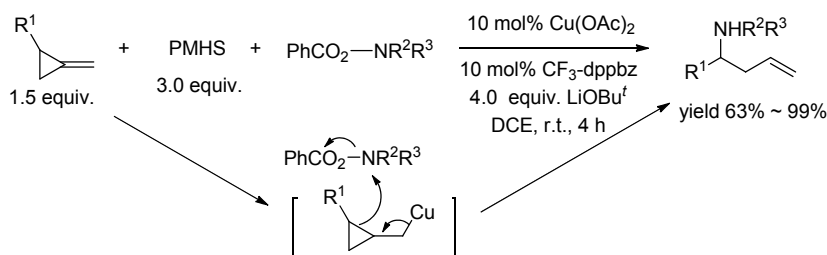


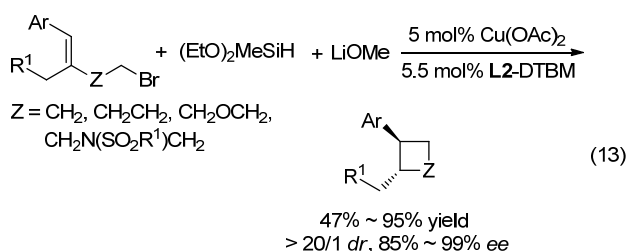
图2 通过 Cu 催化的氢胺化合成某些生物活性物质

Figure 2 Some bioactive compounds synthesized via Cu-catalyzed hydroamination

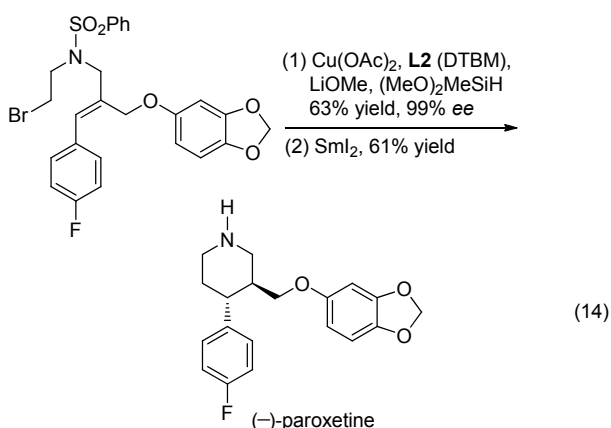


图式 20 Cu 催化亚甲基环丙烷的氢胺化反应

Scheme 20 Cu-catalyzed reductive hydroamination of methylenecyclopropanes

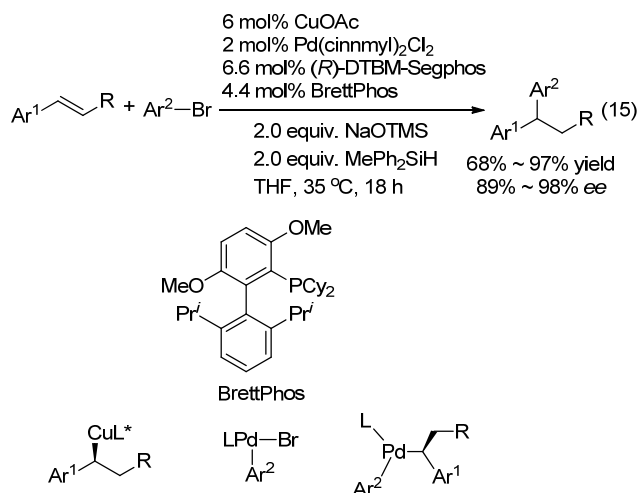


转金属化产生的烷氧基铜易于与氢硅烷反应, 再生 CuH 活性物质. 该方法已被应用于 5-羟色胺再摄取抑制剂 paroxetine 的合成(Eq. 14).



Semba、Sakaki 和 Nakao 等^[86]报道对芳基烯烃与芳基溴化物的催化铜氢反应和 Pd 催化反应, 生成了 sp²-sp³ 偶联产物 1,1-二芳基烷烃. Buchwald 等^[87]使用 L2 DTBM-SEGPhos 配位的 CuH 催化反应, 对映选择性地

得到 1,1-二芳基烷烃(Eq. 15). 采用 NaOTMS 为碱对反应成功至关重要, 采用 LiOTMS 或 KOTMS 则没有产物生成. Buchwald 发现加入 BrettPhos 作为第二种配体, 反应的收率有所提高; 采用 CuOAc 比用 Cu(OAc)₂ 可得到略高的收率和 ee 值. 这一方法适于 β-取代的芳基乙烯基和杂芳基溴化物的反应. 就机理而言, 由烯烃和 CuH 产生烷基铜, 该中间体经转金属化, 形成同时联有烷基与芳基的 Pd(II)物种, 再经还原消除产生 C-C 偶联产物和联有配体的 CuBr, 该铜盐与烷氧基负离子及氢硅烷反应后再生 CuH 催化物种.



基于醇锂对活化氢硅烷具有良好的效果, Buchwald 等^[88]报道了 CuCl-(S,S)-L5 催化芳基烯烃与烯丙基磷酸酯的高对映选择性 S_N2' 反应(Eq. 16). 其中用到 LiOBu^t 活化氢硅烷和消除形成磷酸盐. CuH 催化的还原 S_N2' 反

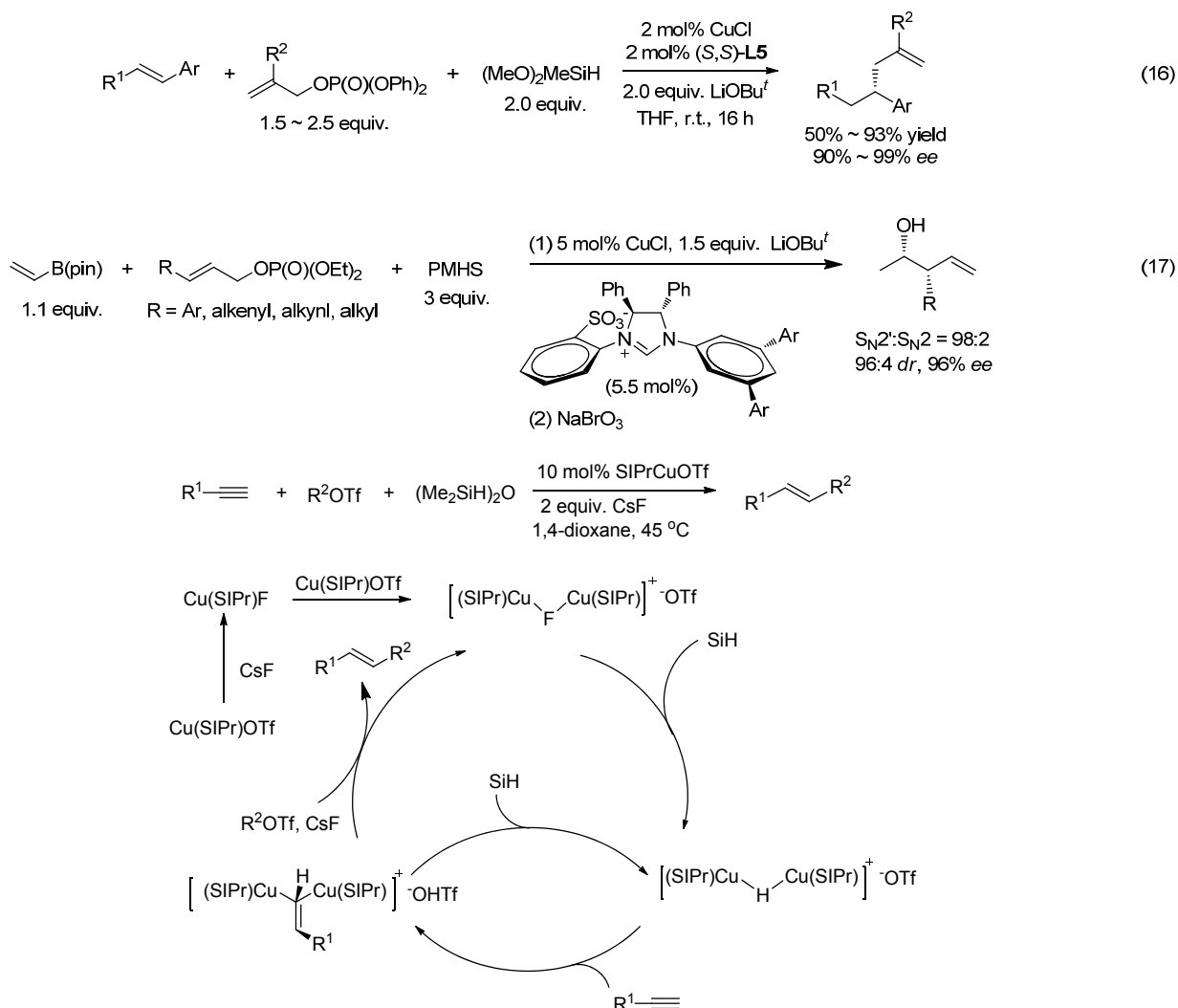
应被扩展到乙烯基-B(pin) (pin=频哪醇)底物^[89]. Cu-手性磺酸盐的 *N*-杂环卡宾催化反应在 *dr* 值和 *ee* 值方面比使用相应的膦配合物表现出更优异的性能, 适于硼基烯与 (*E*)-1,2-二取代的烯丙基磷酸酯的反应, 经 NaBrO₃ 氧化产物中的 C—B 键, 以 46%~91% 的产率与 98% 的 S_N2' 选择性、96/4 的 *dr* 值和 96% *ee* 得到高烯丙醇(Eq. 17).

通过 SIPr-CuOTf 催化剂实现了末端芳基炔烃或烷基炔烃的氢烷基化, 在 CsF 存在下, 炔烃与 (Me₂HSi)₂O 和伯烷基/苄基三氟甲磺酸酯反应, 以反马氏区域选择性地生成 (*E*)-烯炔(Scheme 21)^[90]. SIPrCuF 与氢硅烷的反应定量生成 SIPrCuH, 该关键中间体在 N₂ 下在 C₆D₆ 可稳定存在 0.5 h. SIPrCuH 与 1.1 equiv. 的炔烃在室温反应 4 s、5 min, 生成烯基铜的收率分别为 51%、95%; SIPrCuH 与 1.1 equiv. 的 R²OTf 在 4 s 内完全反应, 但仅

消耗 0.5 equiv. 的 R²OTf, 生成还原产物 R²H, 同时生成 (IPrCu)₂(μ-H)(OTf). 这表明 IPrCuH 活性物种与 R²OTf 的反应速率远快于与炔烃的反应. 双核化合物 (NHC-Cu)₂(μ-H)(OTf) (X=F, H, 烯基) 与炔烃的高效氢烷基化有关(Scheme 21)^[91].

3 结论

烯炔铜氢化引发的多米诺反应在过去几十年得到快速发展. 作为还原剂, 氢硅烷由于合适的反应性和低毒性, 已获得广泛应用. 从铜氢化生成的烯醇化物或烷基金属化合物可以自发进行 aldol 缩合、Mannich 反应或取代反应. 通过仔细选择手性配体已经实现了许多高对映选择性反应. 然而, 许多分子间反应仍然存在低非对映选择性的问题. 实现多步多米诺反应和由 Buchwald 组开发的对不带吸电子基团的 C—C 不饱和键的反应代表这这一领域的最新发展方向.



图式 21 Cu 催化端基炔烃的氢烷基化反应及机理

Scheme 21 Cu-catalyzed hydroalkylation of terminal alkynes, and the mechanism

References

- [1] Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
- [2] Pellissier, H. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 442.
- [3] Saebang, Y.; Rukachaisirikul, V.; Kaebamrung, J. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 168.
- [4] Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2745.
- [5] Li, X.-W.; Wang, C.-Y.; Zheng, L.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1144 (in Chinese).
(李雄武, 汪朝阳, 郑绿茵, 有机化学, **2006**, *26*, 1144.)
- [6] Chen, J.; Liu, Q.; Dai, X.-Y.; Nie, L.-L.; Fang, H.-H.; Wu, X.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1 (in Chinese).
(陈杰, 刘钦, 戴小鸯, 聂凛凛, 房辉辉, 吴小余, 有机化学, **2013**, *33*, 1.)
- [7] Zhu, H.; Ye, C.-Q.; Chen, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2291 (in Chinese).
(朱辉, 叶长青, 陈知远, 有机化学, **2015**, *35*, 2291.)
- [8] Feng, Y.-D.; Zhang, H.; Cheng, G.-L.; Cui, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1499 (in Chinese).
(冯亚栋, 张红, 程国林, 崔秀灵, 有机化学, **2014**, *34*, 1499.)
- [9] Zhang, W.; Wang, Y.; Bai, C.; Wen, J.; Wang, N. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 401.
- [10] Schmid, T. E.; Drissi-Amraoui, S.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Mauduit, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2418.
- [11] Phelan, J. P.; Ellman, J. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1203.
- [12] Yu, Y. F.; San, F.-J.; Li, Z.-N.; Jiang, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 443 (in Chinese).
(于艳飞, 单凤军, 李争宁, 姜岚, 有机化学, **2011**, *31*, 443.)
- [13] Tang, F.-X.; Ye, J.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1414 (in Chinese).
(唐凤翔, 叶久勇, 有机化学, **2015**, *35*, 1414.)
- [14] Mori, A.; Fujita, A.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2159.
- [15] Jordan, A. J.; Lalic, G.; Sadighi, J. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8318.
- [16] Fang, Q.; Sui, Y.-Z.; Yu, J.-L.; Xie, L.-J.; Yaag, L.-Y.; Wu, J.-W.; Wu, J. *J. Hangzhou Normal Univ. (Nat. Sci. Ed.)* **2015**, *14*, 1 (in Chinese).
(方端, 隋耀宗, 虞景露, 谢琳洁, 杨黎耀, 吴俊文, 吴静, 杭州师范大学学报(自然科学版), **2015**, *14*, 1.)
- [17] Galestokova, Z.; Sebesta, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6688.
- [18] Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2194.
- [19] Li, Z.; Liu, G.; Pauline, C. *Prog. Chem.* **2008**, *20*, 1909.
- [20] Lipshutz, B. H. *Synlett* **2009**, 509.
- [21] Deutsch, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916.
- [22] Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 498.
- [23] Chiu, P. *Synthesis-Stuttgart* **2004**, 2210.
- [24] Nishiyama, H.; Shiomi, T. In *Metal Catalyzed Reductive C—C Bond Formation: A Departure from Preformed Organometallic Reagents*, Ed.: Krische, M. J., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2007**, p. 105.
- [25] Revis, A.; Hilty, T. K. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4809.
- [26] Chiu, P.; Leung, S. K. *Chem. Commun.* **2004**, 2308.
- [27] Lam, H. W.; Joensuu, P. M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4225.
- [28] Zheng, A.; Jiang, L.; Li, Z. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2587.
- [29] Lam, H. W.; Murray, G. J.; Firth, J. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5743.
- [30] Lipshutz, B. H.; Amorelli, B.; Unger, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14378.
- [31] Deschamps, J.; Riant, O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1217.
- [32] Ou, J.; Wong, W. T.; Chiu, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5971.
- [33] Zhao, D.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1403.
- [34] Li, Z.; Jiang, L.; Li, Z.; Chen, H. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 539.
- [35] Zhao, D.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14440.
- [36] Deschamps, J.; Chuzel, O.; Hannedouche, J.; Riant, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1292.
- [37] Kato, M.; Oki, H.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-I. *Synlett* **2009**, 1299.
- [38] Chuzel, O.; Deschamps, J.; Chausteur, C.; Riant, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5943.
- [39] Welle, A.; Diez-Gonzalez, S.; Tinant, B.; Nolan, S. P.; Riant, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6059.
- [40] Li, Z.; Zhang, Z.; Yuan, L.; Jiang, L.; Li, Z.; Li, Z. *Synlett* **2014**, *25*, 724.
- [41] Li, R.; Li, Z.; Jiang, L.; Li, Z. *Chem. Pap.* **2017**, *71*, 1825.
- [42] Li, Z.; Li, R.; Gan, M.; Jiang, L.; Li, Z. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5541.
- [43] Yang, T.; Zhang, Y.; Cao, P.; Wang, M.; Li, L.; Li, D.; Liao, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2707.
- [44] Li, Z.; Wang, C.; Li, Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 213.
- [45] Du, Y.; Xu, L.-W.; Shimizu, Y.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16146.
- [46] Suto, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 500.
- [47] Li, Z.; Feng, Y.; Li, Z.; Jiang, L. *Synlett* **2014**, *25*, 2899.
- [48] Oswald, C. L.; Peterson, J. A.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4504.
- [49] Li, Z.; Li, R.; Jiang, L.; Li, Z. *Molecules* **2015**, *20*, 15023.
- [50] Miller, S. P.; Morken, J. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2743.
- [51] Wong, K. C.; Ng, E.; Wong, W. T.; Chiu, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3709.
- [52] Linstadt, R. T. H.; Peterson, C. A.; Jette, C. I.; Boskovic, Z. V.; Lipshutz, B. H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 328.
- [53] Reznichenko, A. L.; Nawara-Hultsch, A. J.; Hultsch, K. C. In *Stereoselective Formation of Amines*, Eds.: Li, W.; Zhang, X., Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2014**, p. 191.
- [54] Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L. J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596.
- [55] Murphy, S. K.; Dong, V. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13645.
- [56] Rupnicki, L.; Saxena, A.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10386.
- [57] Soradova, Z.; Sebesta, R. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 2581.
- [58] Pirnot, M. T.; Wang, Y. M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 48.
- [59] Gribble, M. W.; Pirnot, M. T.; Bandar, J. S.; Liu, R. Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2192.
- [60] Saxena, A.; Choi, B.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8428.
- [61] Yang, Y.; Perry, I. B.; Lu, G.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2016**, *353*, 144.
- [62] Choi, B.; Saxena, A.; Smith, J. J.; Churchill, G. H.; Lam, H. W. *Synlett* **2015**, *26*, 350.
- [63] Asci, E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4666.
- [64] Yang, Y.; Perry, I. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9787.
- [65] Liu, R. Y.; Yang, Y.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14077.
- [66] Kokubo, K.; Miura, M.; Nomura, M. *Organometallics* **1995**, *14*, 4521.
- [67] Hong, Y.-T.; Barchuk, A.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6885.
- [68] Fujiwara, T.; Tatsumi, K.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2286.
- [69] Bandar, J. S.; Asci, E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**,

- 138, 5821.
- [70] Sato, K.; Isoda, M.; Ohata, S.; Morita, S.; Tarui, A.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 510.
- [71] Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 10830.
- [72] Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1498.
- [73] Zhu, S.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15746.
- [74] Zhu, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15913.
- [75] Niu, D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9716.
- [76] Niljianskul, N.; Zhu, S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1638.
- [77] Yang, Y.; Shi, S. L.; Niu, D. W.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2015**, 349, 62.
- [78] Xi, Y.; Butcher, T. W.; Zhang, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 776.
- [79] Zhu, S. L.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 144.
- [80] Moser, R.; Boskovic, Z. V.; Crowe, C. S.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7852.
- [81] Mohr, J.; Oestreich, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 12148.
- [82] Shi, S.-L.; Wong, Z. L.; Buchwald, S. L. *Nature* **2016**, 532, 353.
- [83] Shi, S. L.; Buchwald, S. L. *Nat. Chem.* **2015**, 7, 38.
- [84] Nishikawa, D.; Sakae, R.; Miki, Y.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 12128.
- [85] Wang, Y.-M.; Bruno, N. C.; Placeres, A. L.; Zhu, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10524.
- [86] Semba, K.; Ariyama, K.; Zheng, H.; Kameyama, R.; Sakaki, S.; Nakao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6275.
- [87] Friis, S. D.; Pirnot, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8372.
- [88] Wang, Y.-M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5024.
- [89] Lee, J.; Torker, S.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 821.
- [90] Uehling, M. R.; Suess, A. M.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1424.
- [91] Suess, A. M.; Uehling, M. R.; Kaminsky, W.; Lalic, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 7747.

(Cheng, F.)