

经历金属氢物种制备手性叔胺的不对称催化研究进展

范天翔 刘媛媛*

(华东师范大学化学与分子工程学院 上海 200241)

摘要 手性叔胺作为一种重要的化合物骨架, 存在于各种药物、天然产物和有机功能材料中, 因而受到合成化学家们的重视. 目前已有几种不同的经历金属氢物种的合成手性叔胺的方法被报道. 根据不同的反应类型, 本文从不对称氢胺化、不对称氢化、不对称还原胺化和“借氢”策略中醇的不对称胺化四个方面对近年来的研究进展进行总结. 同时介绍了各策略中相应反应的机理, 并对该领域的未来发展做了展望.

关键词 手性叔胺; 不对称催化; 金属氢物种; 氢化; 氢胺化

Recent Advances in Synthesis of Chiral Tertiary Amines via Asymmetric Catalysis Involving Metal-Hydride Species

Fan, Tianxiang Liu, Yuanyuan*

(School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200241)

Abstract Chiral tertiary amines, as a class of important skeleton, exist in various drugs, natural products, and organic functional materials. Therefore, the development of efficient synthetic methods for the preparation of chiral tertiary amines has attracted much attention from chemists and become one of the research hotspots in recent years. Until now, several asymmetric catalytic methods involving metal-hydride species have been developed. According to different reaction types, the research progress in recent years is summarized from four aspects: asymmetric hydroamination, asymmetric hydrogenation, asymmetric reductive amination, and asymmetric amination of alcohols via the ‘borrowing hydrogen’ strategy. At the same time, the corresponding reaction mechanism of each strategy is introduced, and the future development of this field is envisioned.

Keywords tertiary amine; asymmetric catalysis; metal-hydride species; hydrogenation; hydroamination

手性胺是一类重要的手性化合物, 广泛存在于药品、农药、天然产物和有机功能材料中^[1]. 在 2020 年零销售额排名前 200 的小分子药品中, 有近 50% 以对映纯脂肪胺作为关键骨架^[2]. 例如苏沃雷生、罗替戈汀、司来吉兰等(图 1). 而在众多的手性胺药物中, 叔胺类药物约占 60%, 因此开发高效且廉价的手性叔胺合成方法具有较高的科研意义和重大的经济价值.

目前科学家已经开发了几种不同的经历金属氢物种的高效方法来合成手性胺: 不对称氢胺化、不对称氢化、不对称还原胺化和“借氢”策略中醇的不对称胺化(Scheme 1). 这些方法的共同特点是反应中金属催化剂会生成金属氢物种, 然后金属氢物种将负氢转移至碳碳双键或碳氮双键. 通过烯烃或炔烃的不对称氢胺化反应获得手性叔胺的策略则具有原料简单易得、较高的原子

经济性和操作简单等优点, 一直受到研究人员的重视^[3]. 通过不对称氢化的方式获得手性胺, 具有反应高效、催化体系简单和反应条件温和的优点^[4]. 但是通过该策略获得手性叔胺需要制备分离不稳定的烯胺, 再对其进行不对称氢化. 随着研究的不断深入, 近年来不对称还原胺化反应由于其原位还原的性质^[5], 避免了烯胺中间体的分离^[6], 因此得到了研究人员的广泛关注, 且已应用于合成手性叔胺^[7]. 受到酮的不对称还原胺化的启发, 通过“借氢”策略对醇进行不对称胺化, 是一个高效绿色的合成手性胺的策略, 但目前仍处于初始开发阶段.

基于手性叔胺的重要性, 上述策略已逐渐应用于手性叔胺的合成. 本文综述了近年来相关领域的研究进展, 同时介绍了各策略中相应反应的机理, 最后对该领域的未来发展做了展望. 希望本综述能为科研工作者提

* Corresponding author. E-mail: yyluu@chem.ecnu.edu.cn

Received May 23, 2022; revised July 6, 2022; published online August 17, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21871088).

国家自然科学基金(No. 21871088)资助项目.

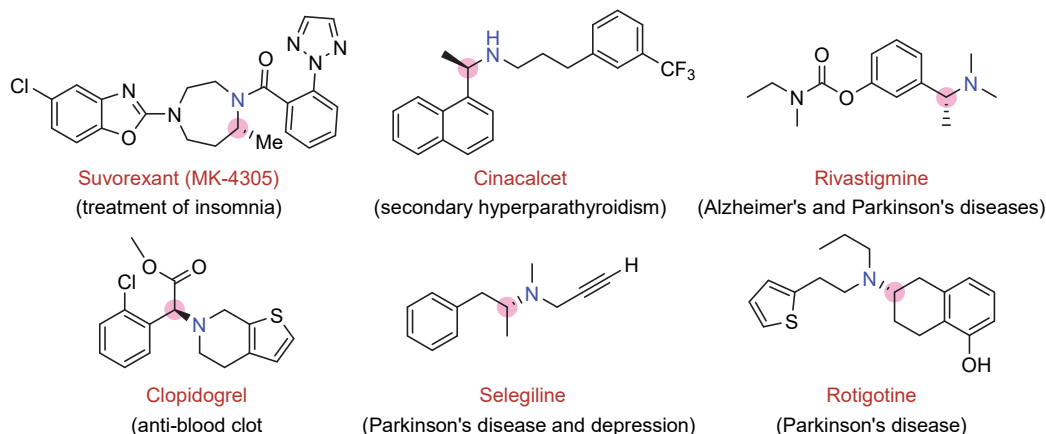
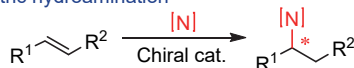


图1 手性胺药物

Figure 1 Chiral amine drugs

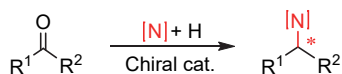
Asymmetric hydroamination



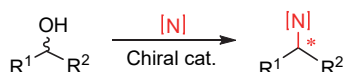
Asymmetric hydrogenation



Asymmetric reductive amination



Asymmetric amination of alcohol by borrowing hydrogen



图式1 不对称催化合成手性胺方法

Scheme 1 Asymmetric catalytic synthesis of chiral amines

供一定的借鉴价值。

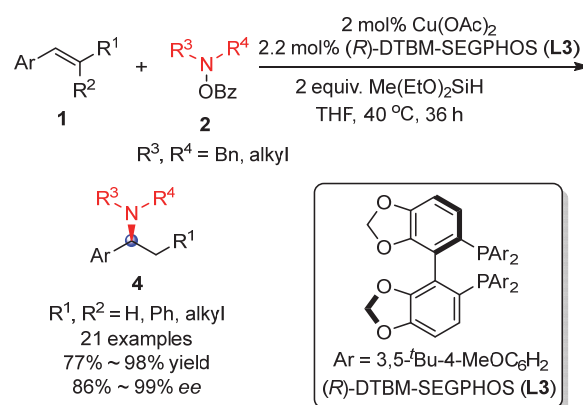
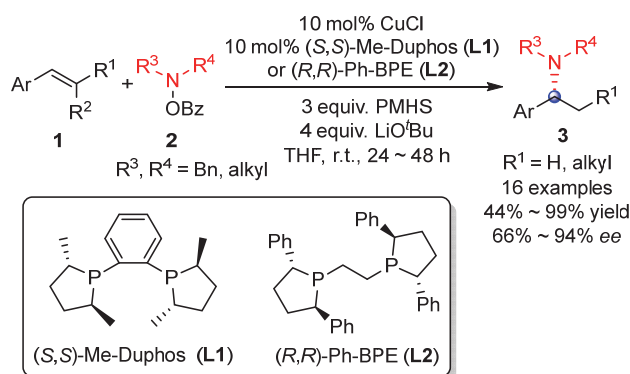
1 不对称氢胺化合成手性叔胺

氢胺化反应相当于一个氮原子和氢原子对不饱和和碳-碳键的加成, 该策略是最直接和最经济的合成胺的途径之一。通过这种方法可以提供马氏产物, 也可以提供反马氏产物。反应的区域选择性可以受到烯烃和胺的官能团、优势环的形成(分子内反应)或催化剂性质的影响^[8]。在过去的几十年内, 基于过渡金属、铜系元素、铜系元素和酸催化剂的外消旋的分子间和分子内氢胺化反应取得了巨大的成就^[3], 但未活化烯烃的不对称氢胺化反应仍然具有挑战性。

1.1 Cu 催化不对称氢胺化合成手性叔胺

2013 年, Hirano 和 Miura^[9]合作首次报道了铜催化的烯烃 **1** 和羟胺酯 **2** 不对称氢胺化反应(Scheme 2), 该

体系具有优秀的区域选择性和对映选择性。同年 Buchwald 等^[10]也独立报道了一例类似的不对称氢胺化反应, 以 $Cu(OAc)_2$ 和 (*R*)-DTBM-SEGPHOS (**L3**) 的络合物作为催化剂, 同样能以优秀的产率、区域选择性和对映选择性获得目标产物。这一策略利用了 CuH 的还原作用^[11]和羟胺酯的亲电特性^[12], 为碳氮键的构建提供了新的策略。令人遗憾的是, $CuCl$ 和 **L1**、**L2** 配体组合



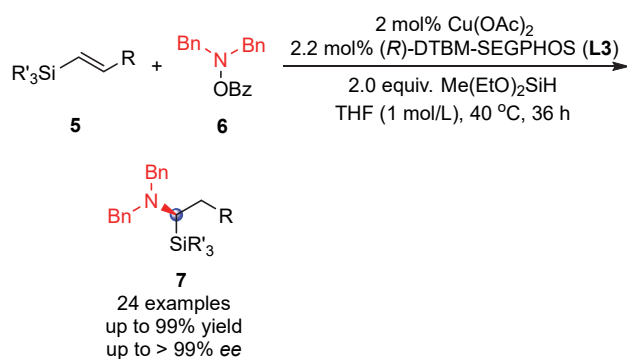
图式2 铜催化的烯烃不对称氢胺化反应

Scheme 2 Copper-catalyzed asymmetric hydroamination of olefins

虽然能够用于官能团化的苯乙烯和反式 β -取代的苯乙烯底物, 但是对顺式 β -取代的苯乙烯并没有较好的兼容性^[13]. 而 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 和 **L3** 配体组合具有更广泛的底物范围, 能够氢胺化多种取代的苯乙烯、顺式和反式 β -取代的以及 β,β -二取代的苯乙烯^[14], 获得高对映选择性的手性叔胺。

经过近十年的发展, 这类铜盐和双膦配体的催化体系被扩展到除苯乙烯和线性端烯之外的烯烃, 能够高对映选择性地提供手性叔胺。

2015 年, Buchwald 等^[15]利用该体系对乙烯基硅烷类底物 **5** 进行不对称氢胺化反应, 以 99% 产率和 >99% 的对映选择性获得 α -胺基硅烷 **7** (Scheme 3). 该反应扩展了不对称氢胺化的底物范围, 使其能够与不同取代的乙烯基硅烷兼容, 从而提供了一种获得氨基酸前体和其他有价值的手性有机硅化合物的途径。



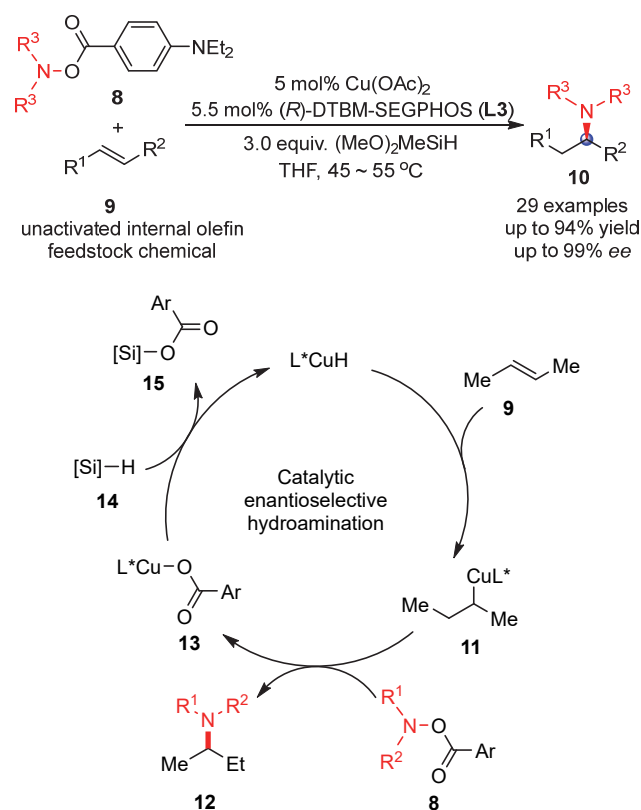
图式 3 铜催化的乙烯基硅烷类底物不对称氢胺化

Scheme 3 Copper-catalyzed asymmetric hydroamination of vinylsilanes

2015 年, Buchwald 等^[16]报道了将 CuH 催化策略应用到未活化的内部烯烃 **9**, 由 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{L3}$ 催化内部烯烃获得高达 96% 对映选择性的 α -手性叔胺 **10** (Scheme 4). 值得注意的是, 该反应的底物具有两个高相似度脂肪族取代基, 因此该方法在药物化学等领域具有潜在的应用价值. 作者在文中提出了可能的催化循环: 首先是在内部烯烃 **9** 的双键上不对称地插入 CuH 物种, 得到了二级烷基铜中间体 **11**. 过渡烷基铜物种与羧酸酯 **8** 的亲电取代提供了对映体富集的产物脂肪胺 **12**, 并生成了苯甲酸铜 **13**, 后者与含氢硅烷 **14** 反应后重新生成了 CuH 物种. 这是第一例通过 CuH 催化未活化内烯的不对称氢胺化反应。

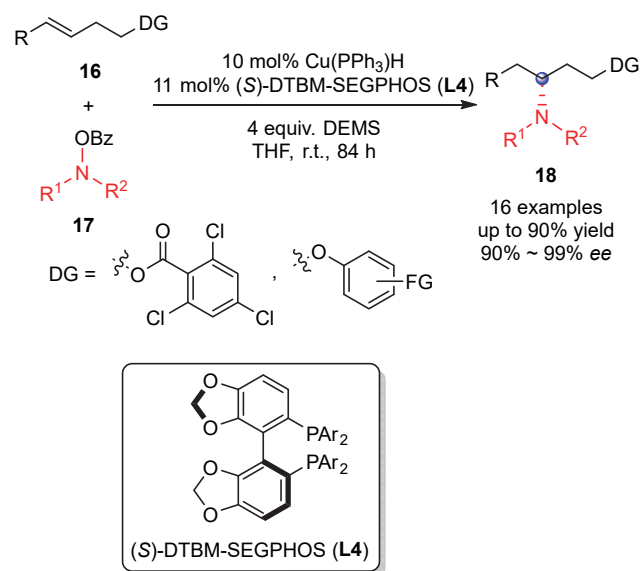
2015 年, Hartwig 等^[17]报道了 $\text{Cu}(\text{PPh}_3)\text{H}$ 和 (S) -DTBM-SEGPHOS (**L4**) 组合的络合物实现了二取代烯烃的不对称氢胺化反应 (Scheme 5). 该反应具有较高的区域选择性和对映选择性. 此外, 作者提出该反应的对映选择性反应为高度对映富集的 1,3-氨基醇衍生物的合成提供了一条简单的路线, 这些衍生物在天然产物和药物中广

泛存在, 具有很好的实用价值。



图式 4 铜催化未活化内烯烃的不对称氢胺化

Scheme 4 Copper-catalyzed asymmetric hydroamination of unactivated internal alkenes

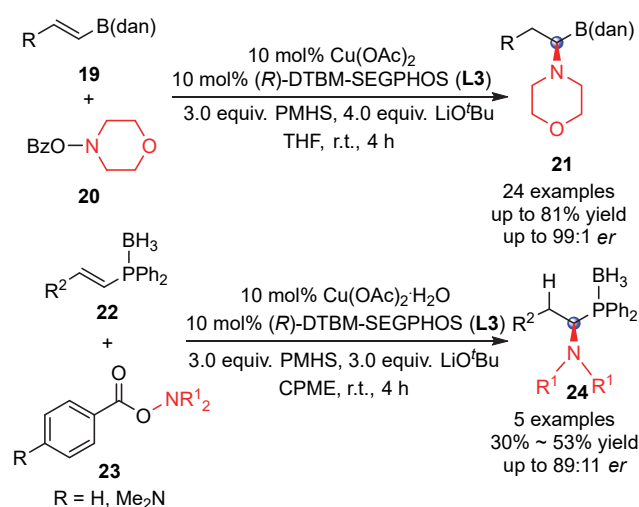


图式 5 导向基导向的铜催化二取代烯烃的不对称氢胺化

Scheme 5 Directing group-directed copper-catalyzed asymmetric hydroamination of disubstituted olefins

以上研究主要集中在双碳官能团取代的烯烃底物. 随后, 有机化学家们发展了多种官能团化烯烃的该类氢胺化反应. 2015 年, Miura 等^[18]报道了在铜催化下, 烯基

1,8-二氨基萘硼酸 **19** 和羟胺 **20** 的区域选择性和对映选择性氢胺化反应(Scheme 6), 以高对映体选择性和良好产率获得手性 α -氨基硼酸 **21**. 该反应可为有机合成和药物化学领域提供一种前所未有的不对称催化途径来合成烷基取代手性 α -氨基硼酸衍生物. 2018 年, 该课题组^[9]再次报道了一种基于该策略的乙烯基膦硼烷 **22** 与 *O*-苯甲酰羟胺 **23** 的不对称氢胺化反应(Scheme 7). 该反应以优秀的区域选择性和对映选择性构建了 α -胺基膦 **24**. 在药物分子和手性配体领域中, 这类结构受到广泛关注. 作者通过该策略为 α -胺基膦衍生物的合成提供了一种新的方法.

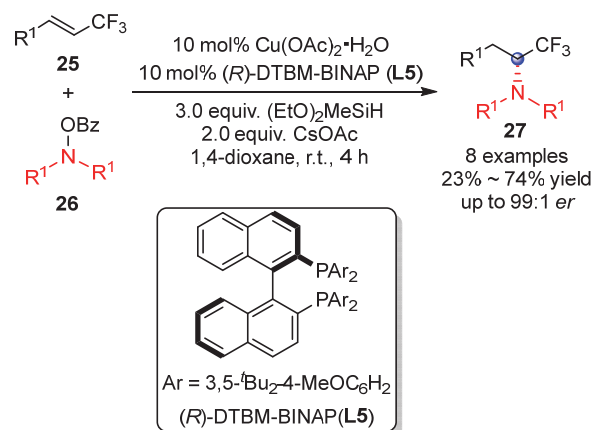


图式 6 硼、膦官能团化烯烃的不对称氢胺化

Scheme 6 Asymmetric hydroamination of boron- and phosphine-functionalized olefins

2019 年, Miura 等^[20]报道了 1-三氟甲基烯烃 **25** 和羟胺 **26** 的对映选择性和区域选择性的氢胺化反应(Scheme 7). (*R*)-DTBM-BINAP (**L9**)作为手性配体控制对映选择性, 用醋酸铯来抑制反应中的 β -F 消除, 从而以良好

的产率、优异的对映选择性和区域选择性得到目标产物 α -三氟甲基脂肪胺 **27**. 除了标准底物以外, 含有 *N,N*-二乙基、*N*-苄基-*N*-甲基、*N,N*-二烯丙基的非环羟胺可以与 **25** 发生氢胺化生成相应的 α -三氟甲胺. 哌啶、吗啉、硫代吗啉、哌嗪、四氢异喹啉等环状羟胺 **26** 也能被很好的兼容.

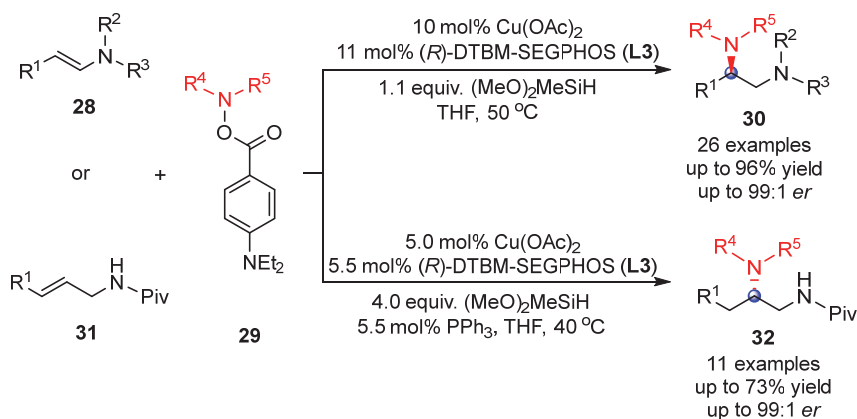


图式 7 铜催化的 1-三氟甲基烯烃不对称氢胺化

Scheme 7 Copper-catalyzed asymmetric hydroamination of 1-trifluoromethylalkenes

2019 年, Somfai 等^[21]报道了使用 CuH 催化体系促进烯胺 **28** 的不对称氢胺化(Scheme 8). 该方法为合成手性 1,2-二烷基胺 **30** 提供了一种直接有效的方法, 能够很好地兼容各种取代的烯胺底物. 反应不需要额外的添加剂, 同时具有良好的产率和高水平的对映选择性, 对于制备带有 1,2-二胺结构的分子具有重要价值.

2019 年, Buchwald 等^[22]报道了以 γ -取代烯丙基乙酰胺 **31** 为原料, 利用铜催化的氢胺化反应(Scheme 8), 高区域和对映选择性地合成二胺衍生物 **32**. 值得注意的是, 底物中的 *N*-特戊酰基保护基能够有效地促进氢铜化步骤, 同时抑制烷基铜中间体发生 β -H 消除. 这种方

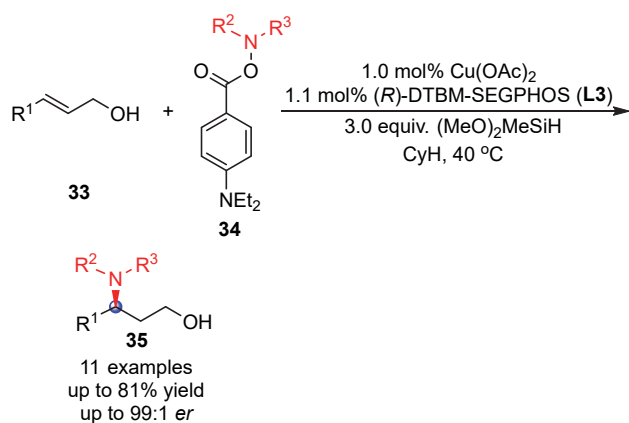


图式 8 不对称氢胺化合成二胺

Scheme 8 Synthesis of 1,2-diamine by asymmetric hydroamination

法可以在温和的条件下高效地构建手性邻二胺,同时具有优秀的官能团耐受性,能兼容嘧啶、咪唑、吡啶、吡唑等多种杂环的胺类亲电试剂。

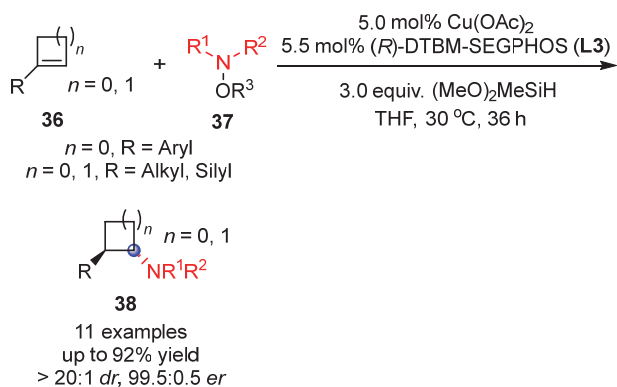
2019年, Buchwald 等^[23]发展了一种铜催化的氢胺化策略,由无保护的烯丙醇 **33** 不对称合成 γ -氨基醇 **35** (Scheme 9). 该方法利用广泛商业化的起始原料,提供了一种高效的方法来获得一系列具有药用价值的手性 γ -氨基醇. 该催化体系能够很好的兼容吡啶、苯并咪唑、噻吩等杂环取代的烯丙醇类底物. 对于仲胺底物,作者分别尝试了含嘧啶、咪唑和吡啶等取代基的多种仲胺,均能以良好的产率和对映选择性获得产物. 作者通过合理选择溶剂,避免了烯丙醇的烯烃被直接氢化,最终得到具有优秀对映选择性的手性 1,3-氨基醇。



图式 9 不对称氢胺化合成 γ -氨基醇

Scheme 9 Synthesis of γ -amino alcohols by asymmetric hydroamination

2020年, Buchwald 等^[24]报道了通过 CuH 催化 1-取代环丁烯和环丙烯的氢胺化反应. 该反应合成了一系列具有非对映选择性和对映选择性的多取代胺基环丁烷和胺基环丙烷 (Scheme 10). 作者发现,由于 1-烷基环

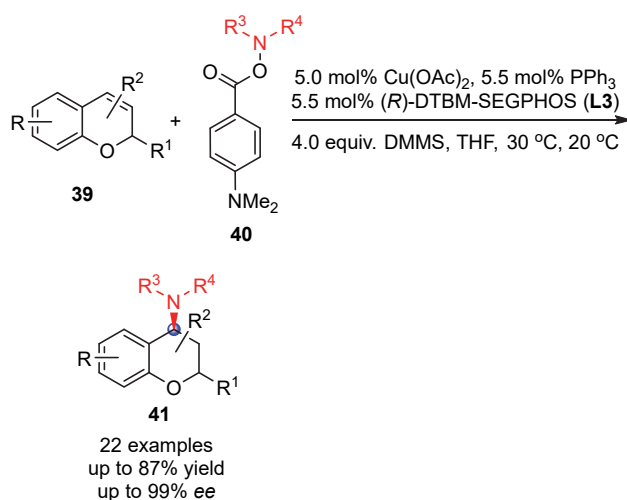


图式 10 铜催化的张力三取代烯的不对称氢胺化反应

Scheme 10 Copper-catalyzed hydroamination of strained tri-substituted alkenes

丙烯中环丙烯基团的空间位阻较小,导致配体与底物的作用力不足以产生优良的手性诱导效果. 但是,与 1-烷基环丙烯相比,1-烷基环丁烯的氢胺化反应则具有更高的对映选择性。

2020年,汪君等^[25]开发了一种铜催化的羟胺酯 **40** 和 2*H*-苯并吡喃 **39** 的对映选择性氢胺化反应. 该方法在温和的条件下,以高达 87% 的产率和 99% 的对映选择性,合成了一系列的 4-胺基苯并吡喃 **41** (Scheme 11). 特别需要指出的是,额外加入的 PPh_3 配体对反应的活性有促进作用. 在不添加 PPh_3 时,仅以 62% 的产率和 89% 的 *ee* 得到产物,而加入 5.5 mol% 的 PPh_3 作为次级配体,反应可以获得最优的 85% 产率和 93% 的 *ee*. 该反应能够用于获得对映体富集的苯并吡喃,这类具有药物活性的化合物在药物化学领域中具有广泛的应用价值。



图式 11 铜催化的 2*H*-苯并吡喃不对称氢胺化反应

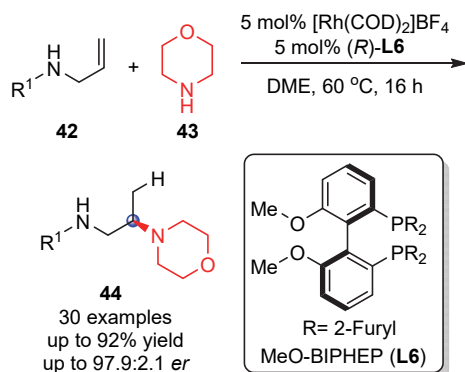
Scheme 11 Copper-catalyzed asymmetric hydroamination of 2*H*-benzopyranes

1.2 Rh 催化不对称氢胺化合成手性叔胺

对独立单烯的不对称氢胺化反应主要以上述的铜催化硅氢参与的体系为主,其它体系极少有报道. 在导向基存在下,铑可催化烯烃与胺的直接不对称氢胺化反应. 相较于前者,该类反应具有更好的原子经济性。

2019年, Hull 等^[26]报道了 Rh 催化烯丙基胺的对映选择性氢胺化反应. $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 和 (*R*)-**L6** 作为催化剂,在 60 °C 的乙二醇二甲醚 (DME) 溶剂中,催化烯丙基胺 **42** 和仲胺 **43** 的不对称氢胺化反应 (Scheme 12),以高产率和优异的对映选择性获得相应的 1,2-二胺 **44**. 该催化体系可以兼容六氢吡啶、*N*-甲基哌嗪、四氢吡咯等不同类型的环仲胺亲核试剂 **42** 和含有不同电性的胺基的烯丙基底物 **43**,表现出良好的底物普适性. 但遗憾的是,对于非环状的仲胺亲核试剂,可能由于其亲核性的

降低, 无法获得目标产物. 该反应的机理还有待进一步明确是否有 Rh-H 物种的生成.



图式 12 铑催化烯胺不对称氢胺化合成 1,2-二胺

Scheme 12 Rhodium-catalyzed asymmetric hydroamination of allyl imines to 1,2-diamines

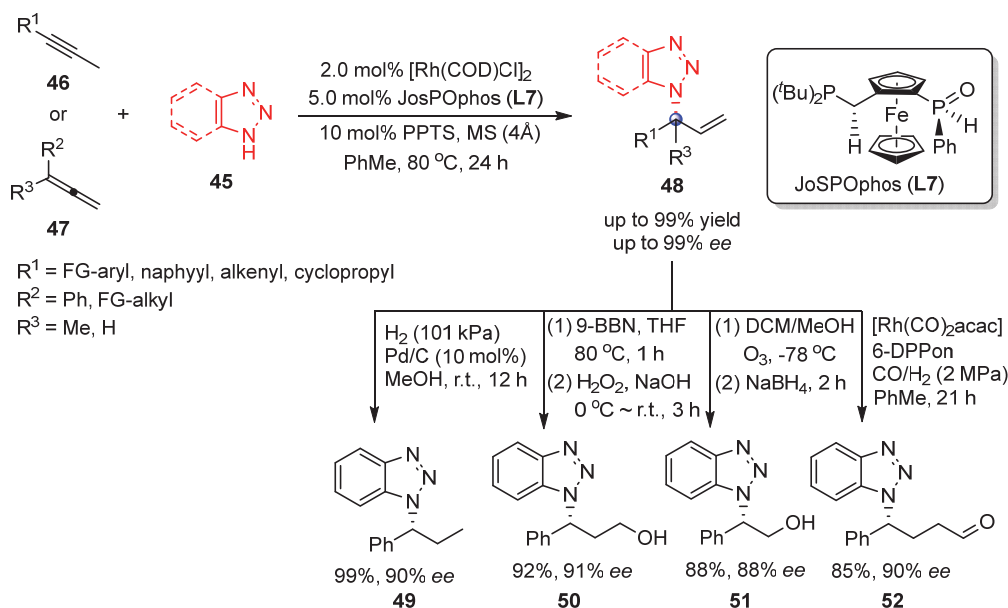
相较于简单烯烃, 联烯、内炔及共轭二烯与金属更易配位, 也更易发生与金属氢物种的迁移插入, 因而常被作为底物与伯胺、仲胺发生金属催化的不对称氢胺化反应.

2018 年, Breit 等^[27]报道了一例铑催化的三唑衍生

物 **45** 与内炔 **46** 或末端联烯 **47** 的对映选择性和区域选择性氢胺化(Scheme 13). 作者制备了三种新的 JosPOphos (**L7**)用于该催化反应. 在对反应条件优化后, 该催化体系能使三唑与内部炔烃以及联烯偶联, 具有较高的官能团耐受性. 对催化产物进行衍生, 作者合成了一系列具有手性三氮唑结构的烷烃 **49**、醇 **50~51** 和醛 **52**. 与钯、镍催化的氢胺化反应相似(见第 1.3 节和第 1.4 节), 铑催化的共轭二烯、联烯、内炔的氢胺化反应也经历了铑氢物种, 并最终与烯丙基铑为中间体接受氮原子的进攻(Scheme 14).

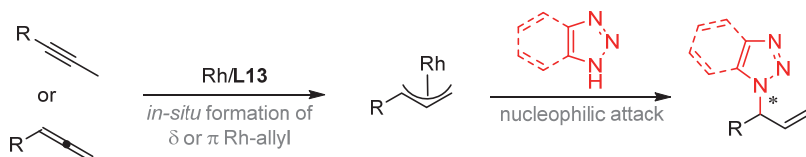
2021 年, Saá 等^[28]在前人工作的基础上, 利用 Rh 催化的联烯 **53** 和内炔 **54** 的分子内不对称氢胺化反应(Scheme 15), 以良好到优异的产率高效地合成了 1,4-苯并杂噻化合物 **55**, 同时具有很好的对映选择性. 吸电子和给电子基团、卤素、烷基在底物苯环上的任何位置都能很好的兼容. 最后, 作者进一步合成了具有光学活性的药物中间体 **56**.

共轭二烯作为一种具有共轭效应的结构, 是一种重要的聚合反应原材料, 也是合成药物和天然产物的重要起始原料. 在 2017 年, Dong 等^[29]报道了一种通过 RhH 催化 1,3-共轭二烯不对称氢胺化的策略(Scheme 16). 该



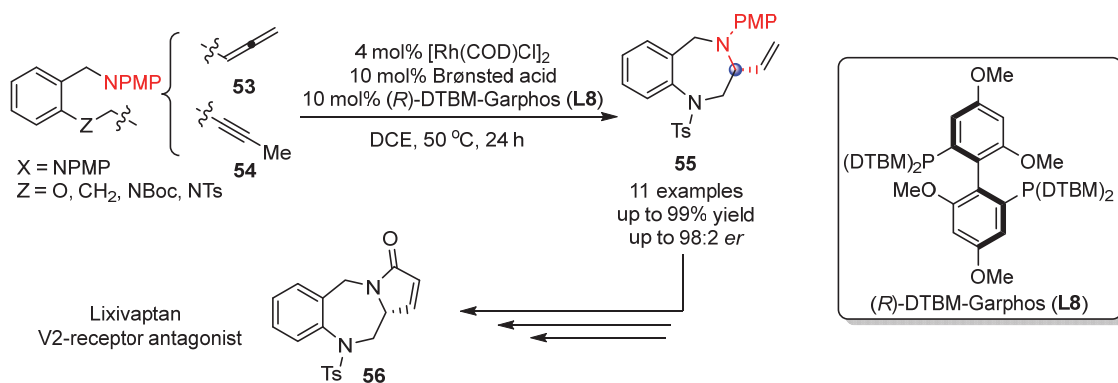
图式 13 铑催化的炔烃及联烯的不对称氢胺化反应

Scheme 13 Rhodium-catalyzed asymmetric hydroamination of alkynes and allenes



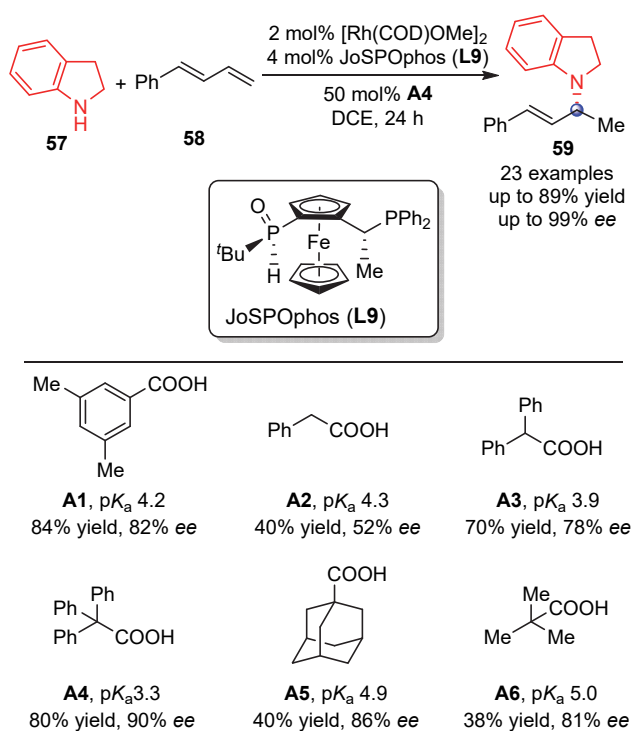
图式 14 铑催化的不对称氢胺化反应机理

Scheme 14 Mechanism of rhodium-catalyzed asymmetric hydroamination



图式 15 铑催化内炔和联烯的分子内不对称氢胺化反应

Scheme 15 Rhodium-catalyzed intramolecular hydroamination of internal alkynes and allenes



图式 16 铑催化的共轭二烯的不对称氢胺化反应

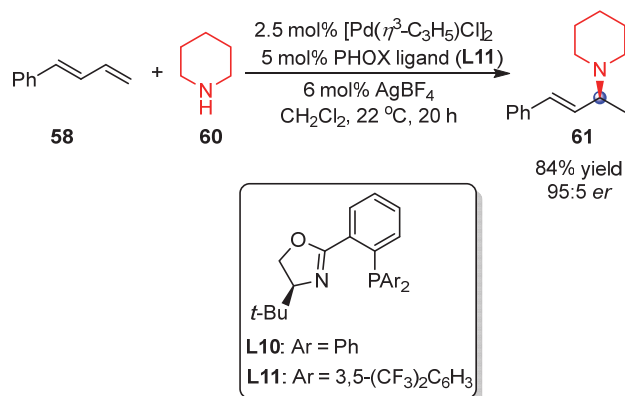
Scheme 16 Rhodium-catalyzed asymmetric hydroamination of conjugated dienes

反应将共轭二烯 **58** 与亲核试剂吡啶 **57** 偶联, 证明了新的 C—N 键形成过程的可行性。在手性 JosPOphos 配体(L9)存在下, 能够高区域和对映选择性地生成具有手性的烯丙基胺 **59**。作者提出, 反应中调节酸添加剂的 pK_a 值和空间位阻的特性对控制手性诱导至关重要。

1.3 Pd 催化不对称氢胺化合成手性叔胺

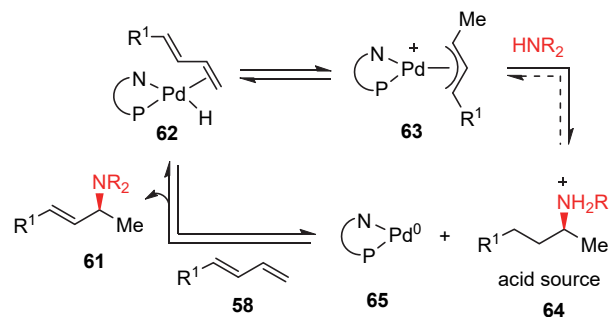
2017 年, Malcolmson 等^[30]报道了一例在阳离子 Pd-PHOX 络合物的催化下, 烷基胺 **60** 对 1,3-共轭二烯 **58** 的对映选择性氢胺化反应(Scheme 17), 获得了 84% 的产率和 95:5 的 *er* 值。值得注意的是, 该 Pd-PHOX 配合物中的一个缺电子磷增强了催化剂的反应性和 1,2-加成

产物的位点选择性。作者提出可能的反应机理是 Pd 通过 Pd-H 迁移插入产生 Pd- π -烯丙基配合物 **63**, 随后胺亲核进攻(Scheme 18)。作者分别对二烯和仲胺进行底物普适性考察, 芳基取代和烷基取代共轭二烯均能有效地进行氢胺化, 并且均未观察到烯炔迁移。遗憾的是, 该反应体系并不能很好地兼容两端带有取代的内部双烯。



图式 17 钯催化的 1,3-共轭二烯不对称氢胺化反应

Scheme 17 Palladium-catalyzed asymmetric hydroamination of 1,3-conjugated dienes

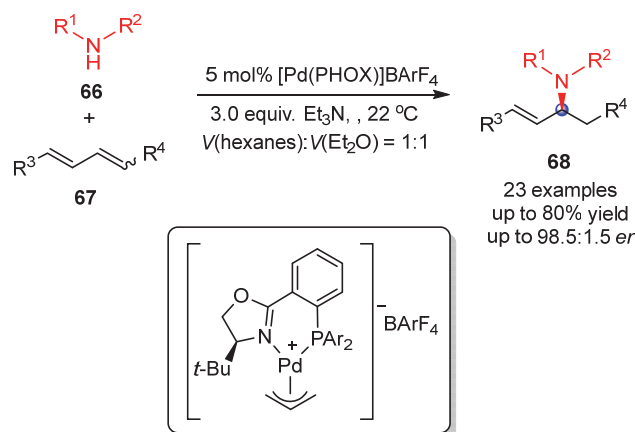


图式 18 钯催化共轭二烯的不对称氢胺化机理

Scheme 18 Mechanism of palladium-catalyzed asymmetric hydroamination of conjugated diene

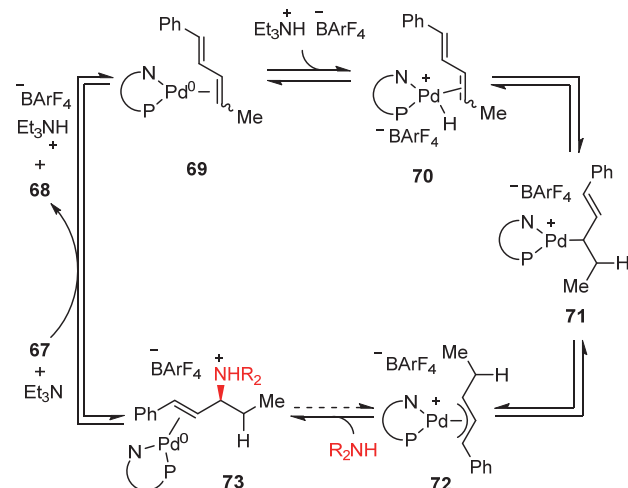
随后在 2018 年, Malcolmson 等^[31]再次报道了一例基于 Pd-PHOX 配合物催化的内部 1,3-共轭二烯的不对

称氢胺化反应(Scheme 19), 能够以 78% 的产率、98.5 : 1.5 的 *er* 值和大于 98 : 2 的区域选择性获得目标产物 **68**. 该反应的实现取决于带有 BArF_4 负离子的催化剂, 加入 Et_3N 作为碱, 以及非极性的溶剂. 作者通过机理实验提出了可能的催化循环(Scheme 20). 在催化循环启动后, 共轭二烯 **67** 与 $\text{Pd}(0)$ -PHOX 的配位生成中间体 **69**. 中间体 **69** 与 $[\text{Et}_3\text{NH}]\text{BArF}_4$ 反应形成 Pd 氢化物 **70** 随后共轭二烯迁移插入形成 Pd - σ -烯丙基物种 **71**, 进而转变为 π -烯丙基物种 **72**. 在胺亲核进攻下生成 $\text{Pd}(0)$ -烯丙基胺配合物 **73**. 配合物 **73** 与 Et_3N 脱质子后与共轭二烯 **67** 发生配体交换, 生成产物 **68** 并再次得到中间体 **69**.



图式 19 钯催化双取代内共轭二烯的不对称氢胺化

Scheme 19 Palladium-catalyzed asymmetric hydroamination of disubstituted internal conjugated dienes

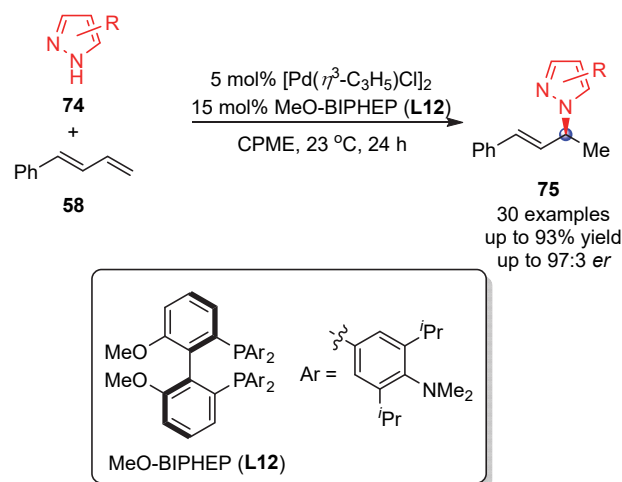


图式 20 钯催化内共轭二烯的不对称氢胺化机理

Scheme 20 Mechanism of asymmetric hydroamination of internal conjugated diene catalyzed by palladium

2021 年, 杨小会等^[32]实现了 1,3-共轭二烯与芳香族杂环的对映选择性氢胺化反应(Scheme 21). 该催化体系能很好地兼容取代吡唑 **74**, 能够以最高 93% 的产率和 97 : 3 的 *er* 值获得目标产物烯丙基化吡唑 **75**. 作者

考察了各种不同类型的吡唑、苯并三唑、咪唑和咪唑等杂环亲核试剂, 均适用于该反应. 对于共轭二烯底物, 呋喃、噻吩、环己二烯等取代基均具有较好的耐受性.

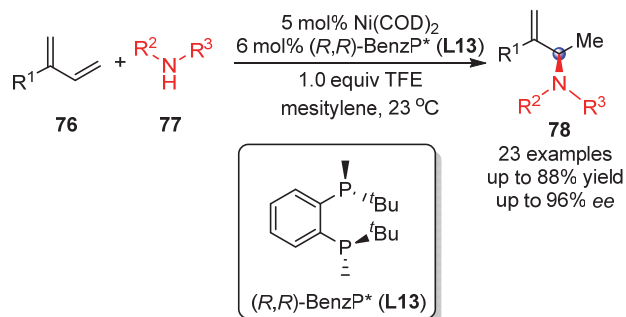


图式 21 钯催化二烯与吡唑的不对称氢胺化反应

Scheme 21 Palladium-catalyzed asymmetric hydroamination of dienes with pyrazoles

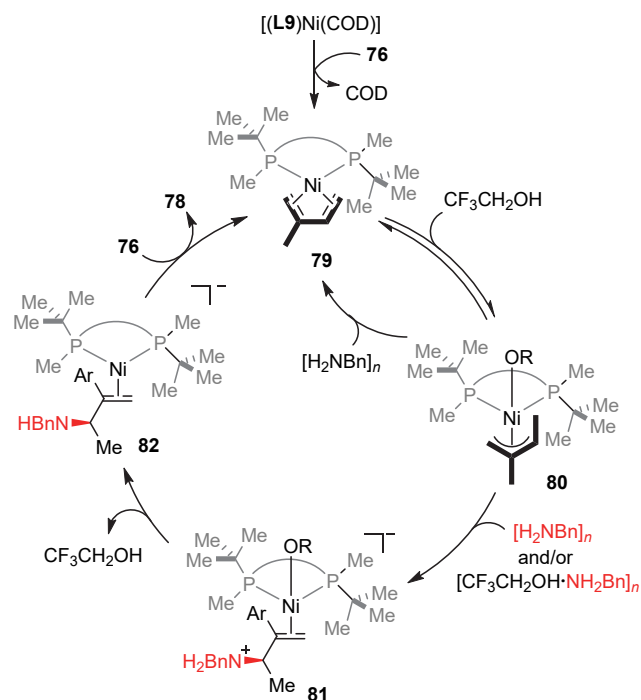
1.4 Ni 催化不对称氢胺化合成手性叔胺

近年来, 开发金属钴、镍等丰产金属的催化反应成为极为热门的研究^[33]. 镍催化的共轭二烯的氢胺化反应也得到了发展. 根据早期的研究表明, 镍体系能够催化 1,3-共轭二烯的氢胺化反应^[34]. 受到 Hartwig 等在环状共轭二烯方面的工作启发, 2019 年, Mazet 等^[35]报道了一例 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 和 (R,R) -BenzP* (**L13**) 作为催化剂, 三氟乙醇(TFE)作为添加剂, 催化了 1,3-二烯 **76** 和仲胺 **77** 的分子间不对称氢胺化反应(Scheme 22). 该策略具有广泛的底物范围, 优秀的区域选择性、化学选择性和对映选择性, 能够从直链或 α -支链脂肪胺直接合成手性烯丙基胺 **78**. 作者通过同位素标记实验和动力学分析提出, 反应以胺对 Ni - π -烯丙基配合物 **80** 的亲核进攻为反应决速步骤(Scheme 23).



图式 22 镍催化支链二烯与仲胺的不对称氢胺化反应

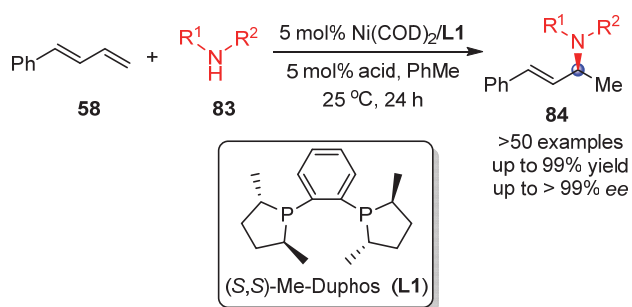
Scheme 22 Nickel-catalyzed asymmetric hydroamination of secondary amine with branched dienes



图式 23 镍催化二烯与仲胺的不对称氢胺化反应机理

Scheme 23 Mechanism of asymmetric hydroamination of diene with secondary amine catalyzed by nickel

同年, 阴国印等^[36]报道了一例新型镍催化不对称氢胺化反应. $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 、刚性配体 (S,S) -Me-DuPhos (**L1**) 和邻苯二甲酸作为布朗斯特酸的催化组合, 一系列伯胺和仲胺 **83** 可以选择性地加成到 4-芳基或 4-烷基取代的 1,3-共轭二烯 **58** 上, 得到对映体富集的烯丙基胺 **84**, 其产率和对映选择性高达 99% (Scheme 24). 该方法具有良好的官能团耐受性, 对带有两个不同亲核位点的胺表现出良好的化学选择性, 遗憾的是该催化体系不适用于二取代的 1,3-共轭二烯. 作者通过初步的机理研究提出, 在该催化体系下, 碳氮键的形成步骤是可逆的, 且会随着时间的推移导致叔胺产物发生外消旋化.



图式 24 镍催化直链二烯与仲胺的不对称氢胺化反应

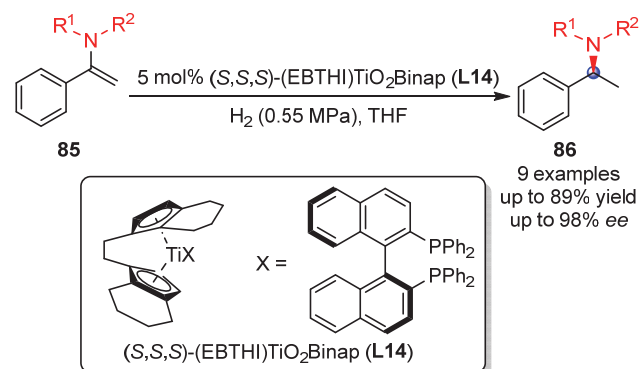
Scheme 24 Nickel-catalyzed asymmetric hydroamination of linear dienes with secondary amine

2 不对称氢化合成手性叔胺

过去几十年中, 利用不对称氢化反应制备手性胺已

取得重大进展, 但是通过不对称氢化合成手性叔胺需要以烯胺作为底物^[37]. 受限於烯胺本身的不稳定性, 高对映选择性催化氢化烯胺仍然具有挑战.

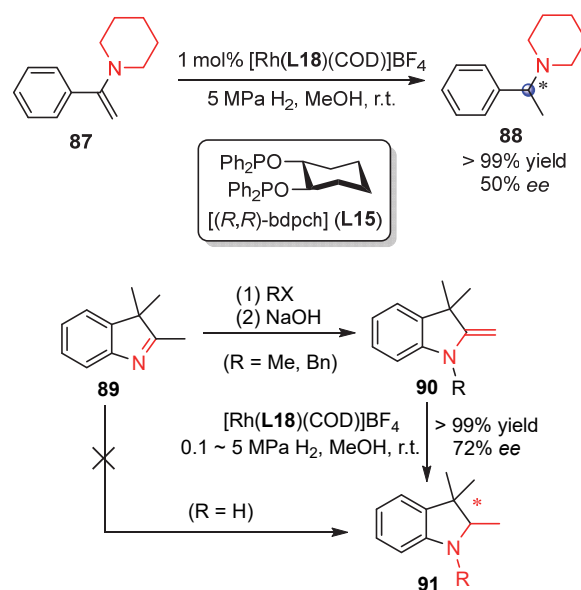
1994 年, Buchwald 等^[38]首次报道了一例二茂钛催化剂 (**L14**) 催化简单烯胺底物 **85** 的不对称氢化反应 (Scheme 25). 在该催化体系中, 有 9 个烯胺底物以优秀的对映选择性获得了手性叔胺 **86**. 该研究开拓了不对称氢化烯胺的新领域.



图式 25 钛催化不对称氢化烯胺合成手性叔胺

Scheme 25 Ti-catalyzed synthesis of chiral tertiary amine by asymmetric hydrogenation

2000 年, Börner 等^[39]报道了 $\text{Rh}(\text{COD})\text{BF}_4$ 和 (R,R) -bdpch (**L15**) 络合的催化剂催化烯胺 **87** 的不对称氢化反应. 该催化体系能够以 >99% 的产率和 50% 的对映选择性获得手性叔胺 **88** (Scheme 26). 同时, 作者尝试了 Buchwald 等^[38]报道的二茂钛催化体系无法氢化的咪唑型烯胺 **90**, 能够以 99% 的产率和 72% 的 *ee* 值获得产物

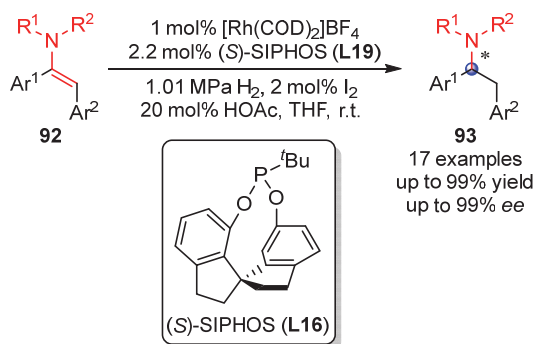


图式 26 钌催化不对称氢化烯胺合成手性叔胺

Scheme 26 Synthesis of chiral tertiary amine by ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation

91.

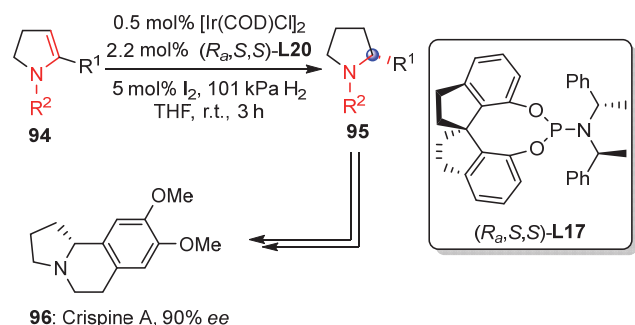
2006 年, 周其林课题组^[40]报道了 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ /手性螺环磷酸酯 **L16** 催化的未官能化烯胺 **92** 的不对称氢化反应(Scheme 27), 以高产率和优异的对映选择性获得手性叔胺 **93**. 值得注意的是, 该催化体系对烯胺的顺反异构并不敏感, 这意味着该反应并不需要分离顺式和反式烯胺.



图式 27 铑催化不对称氢化未官能化烯胺

Scheme 27 Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of unfunctionalized enamines

2009 年, 周其林课题组^[41]首次开发了铱催化环内烯胺的高对映选择性氢化反应(Scheme 28). 使用 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和螺磷酸胺配体 $(R_a,S,S,S)\text{-L17}$ 为催化剂, 在碘的存在下, 对环状 N,N -二烷基胺 **94** 进行高对映选择性的氢化, 高产率和对映选择性地得到环状叔胺 **95**. 在底物普适性研究中作者发现, 底物中氮原子上的烷基 R^2 对反应活性和对映选择性没有明显的影响, 但是底物 α 位上的芳基取代基 R^1 是获得高对映选择性的必要条件. 当 R^1 为苯基或取代苯基时, 能够以 $>97\%$ 的 ee 值获得目标产物, 当 R^1 为 $n\text{Bu}$ 时, 产物 ee 值降低为 72% . 基于该策略, 作者进一步合成了天然产物 Crispine A.

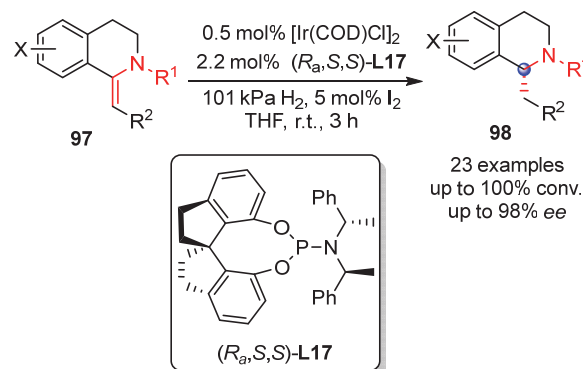


图式 28 铱催化不对称氢化环内烯胺

Scheme 28 Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of endo-cyclic enamines

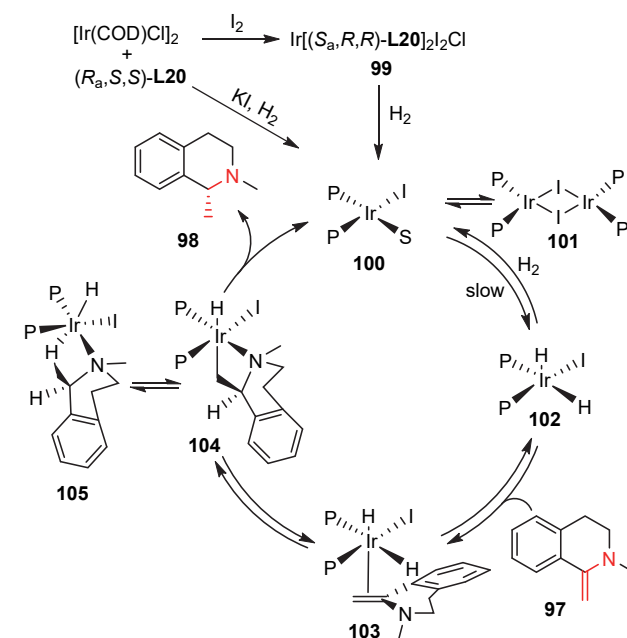
2009 年, 周其林课题组^[42]发展了类似催化体系催化的环外烯胺的不对称氢化反应. 具有环外双键的未官能化烯胺 **97** 被顺利氢化, 取得了高达 100% 转化率和

98% 对映选择性的反应效果(Scheme 29). 经过一系列机理实验, 作者提出了可能的反应机理(Scheme 30): 首先是在过量 I_2 或 KI 的存在下, 生成了含两个磷酸胺配体的 $\text{Ir}(\text{I})$ -络合物 **100**. 将 H_2 氧化加成到 $\text{Ir}(\text{I})$ -络合物 **101**, 得到 $\text{Ir}(\text{III})$ 中间体 **102**, 然后底物与 **102** 的金属配位, 形成中间体 **103**, 随后, 一个氢原子从金属转移到与氮原子相邻的不饱和碳上, 形成烷基氢化物中间体 **104**, 最后中间体 **105** 的烷基氢化物还原消除得到产物 **98**, 重新生成 $\text{Ir}(\text{I})$ -配合物 **100**.



图式 29 铱催化不对称氢化环外烯胺

Scheme 29 Rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of exo-cyclic enamines

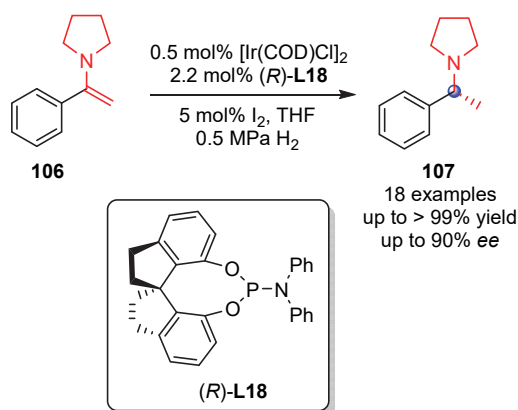


图式 30 铱催化不对称氢化环外烯胺机理

Scheme 30 Mechanism of rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of exo-cyclic enamines

2010 年, 周其林课题组^[43]报道了铱催化简单烷基芳基酮衍生的烯胺 **106** 的不对称氢化反应(Scheme 31), 以良好对映选择性制备了手性叔胺 **107**. 作者对手性螺

磷酰胺类配体筛选后, 最终发现 *N,N*-二苯基的配体 **L18** 取得了最优催化效果. 在底物适用性研究中, 作者发现, 苯环上的取代基的电子性质对反应的对映选择性有明显的影响. 苯环的间位或对位具有给电子基团的底物具有高对映选择性, 而在苯环对位具有吸电子基团的底物具有较低的对映选择性. 空间位阻同样对反应的对映选择性具有一定的影响, 底物苯环邻位具有取代基会导致对映选择性降低. 此外, 当烯烃变为三取代的内烯时, 该反应不能顺利进行, 未监测到目标产物的生成. 但是当底物为环烯胺时, 这些环状底物能获得较高的对映选择性.



图式 31 铱催化不对称氢化烯胺

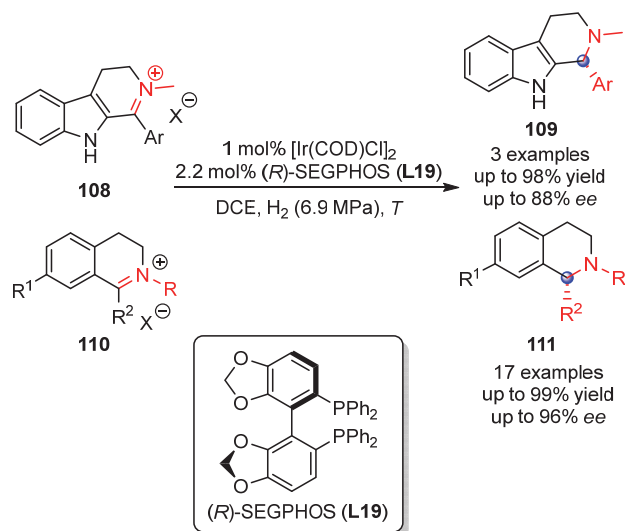
Scheme 31 Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of enamine

2017 年, 周永贵课题组^[44]报道了以 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 和 (*R*)-SEGPHOS (**L19**) 为催化剂, 成功地实现了环状亚胺盐 **108**、**110** 的对映选择性氢化反应, 得到了手性 *N*-烷基四氢 β -咔啉 **109** 和 *N*-烷基四氢异喹啉 **111**, 其对映选择性分别高达 88% 和 96% (Scheme 32). 该反应为合成手性四氢异喹啉提供了一种直接、简单、高效的路线.

3 不对称还原胺化合成手性叔胺

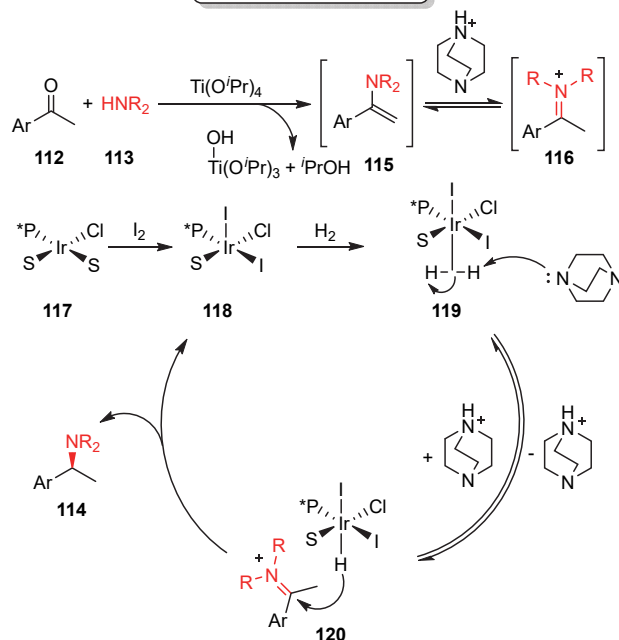
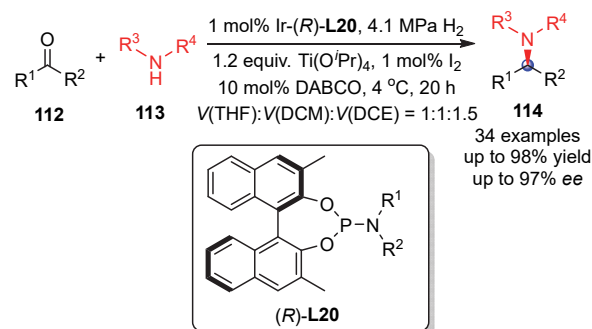
不对称还原胺化是通过羰基和胺的缩合来合成亚胺或是烯胺, 然后再原位还原, 相较于不对称氢化, 该策略减少了含有不稳定碳氮键底物的制备与分离. 目前, 基于不对称还原胺化合成手性伯胺和手性仲胺的例子已经被广泛的报道^[45]. 然而, 由于亚胺/烯胺形成过程的空间位阻, 仲胺参与的还原胺化反应仍具有挑战性^[46].

2019 年, 常明欣等^[7]首次证明了仲胺 **113** 在直接不对称还原胺化反应中能有效地充当氮源, 从而高对映选择性得到相应的手性叔胺 **114** (Scheme 33). 作者合成了一系列 BINOL 衍生的手性亚磷酰胺配体 **L20**, 该类配体具有多种不同的电子特性和空间位阻, 可兼容不同结



图式 32 铱催化不对称氢化环状亚胺盐

Scheme 32 Iridium-catalyzed asymmetric hydrogenation of cyclic imine salts

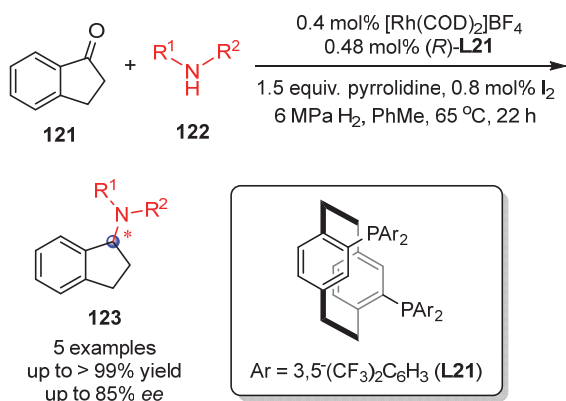


图式 33 铱催化不对称还原胺化反应

Scheme 33 Iridium-catalyzed asymmetric reductive amination reaction

构的底物. 与常用的手性叔胺合成方法相比, 该方法操作简单、成本低廉, 可以更加方便地合成具有手性叔胺结构的天然产物. 此外, 作者通过氘代实验提出了反应机理, 首先在钛酸四异丙酯的存在下, 底物缩合形成中间体 **115**, 在 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)铵盐作用下, 该中间体迅速质子化为 **116**. 一价铈配合物 **117** 被单质碘氧化, 生成三价铈配合物 **118**. 在碱的促进下, 三价铈配合物 **118** 对氢气进行插入并与 DABCO 反应生成 **120**. 随后发生负氢转移得到产物 **114**, 并重新生成三价铈配合物.

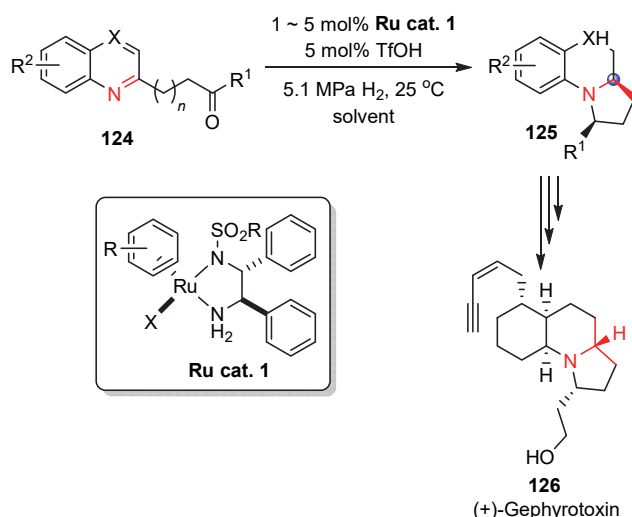
2021 年, Clarke 等^[47]报道了一例铈催化环酮 **121** 与吡咯烷 **122** 之间的不对称还原胺化反应(Scheme 34), 虽然对映选择性不高, 但以较高的产率得到了相应的手性叔胺 **123**. 作者选用[Rh(COD)₂][BF₄]与含氟平面手性对环蕃配体 **L21** 的络合物催化该反应. 以氘气为还原剂的不对称还原胺化反应结果表明, 该反应历经了亚胺的不对称还原. 值得注意的是, 该催化体系与常明欣报道的不对称还原胺化相比, 避免了使用化学计量的钛酸四异丙酯缩合剂, 并且催化剂用量可低至 0.05 mol%.



图式 34 铈催化不对称还原胺化反应

Scheme 34 Rhodium-catalyzed asymmetric reductive amination reaction

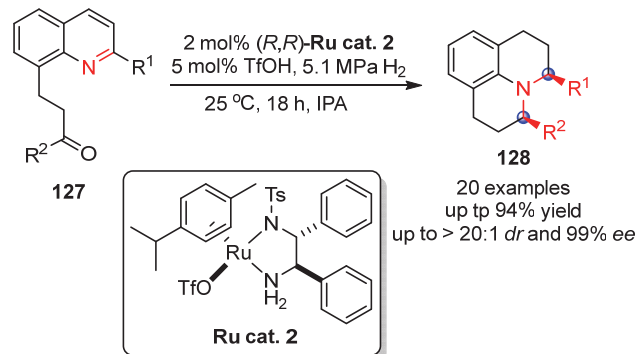
2019 年, 范青华等^[48]通过钌催化的不对称串联氢化/还原胺化含喹啉基和喹啉基的酮化合物 **124** (Scheme 35), 开发了构建对映富集的苯并喹啉类、吲哚啉类及其衍生物 **125** 的策略. 该反应能够在温和的反应条件下进行, 得到具有结构多样性的手性氮杂环化合物, 产率高达 95%, 具有 20 : 1 的非对映选择性和 99% 的对映选择性. 机理研究发现, 在四取代亚胺盐中间体的还原过程中, 第二个手性中心的产生完全受喹啉环氢化过程中形成的第一个手性中心的绝对构型控制. 最后, 该策略被应用于黄藻毒素 **126** 的合成中, 这是迄今为止最短的黄藻毒素对映选择性合成路线.



图式 35 钌催化不对称串联还原胺化反应

Scheme 35 Ruthenium-catalyzed asymmetric cascade reaction involving reductive amination

2020 年, 范青华等^[49]通过钌催化的对映选择性串联氢化和 2-(喹啉)乙基酮 **127** 的还原胺化反应, 直接简便地构建了光学纯的久洛尼定衍生物 **128** (Scheme 36). 作者利用该策略, 在温和条件下, 以高达 94% 的分离收率得到了各种手性久洛尼定化合物, 产物的非对映选择性和对映选择性分别高达 20 : 1 和 99%.

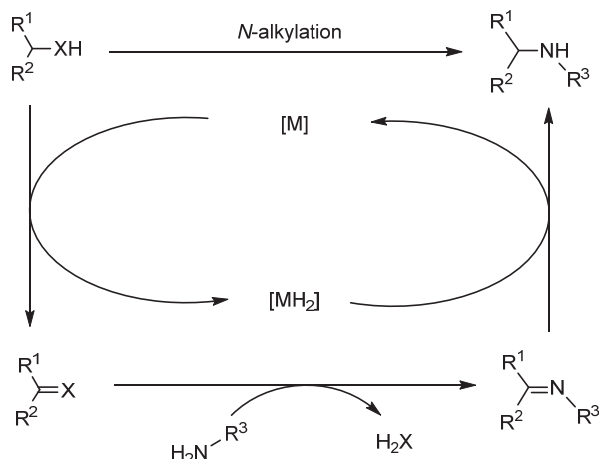


图式 36 钌催化的串联还原胺化反应

Scheme 36 Ruthenium-catalyzed cascade reaction involving reductive amination

4 借氢反应合成手性叔胺

通过借氢策略对醇进行不对称胺化, 是一种具有原子经济性和环境友好性的合成方法^[50]. 在这种转化中, 醇类底物能够直接转化为胺类产品, 不需要额外的化学试剂, 而且水是该反应的唯一副产物(Scheme 37). 虽然目前该策略还未实现制备叔胺的不对称催化^[51], 但基于其重要性和该综述的完整性, 在此也对手性诱导的合成手性叔胺的借氢反应进行简单介绍.

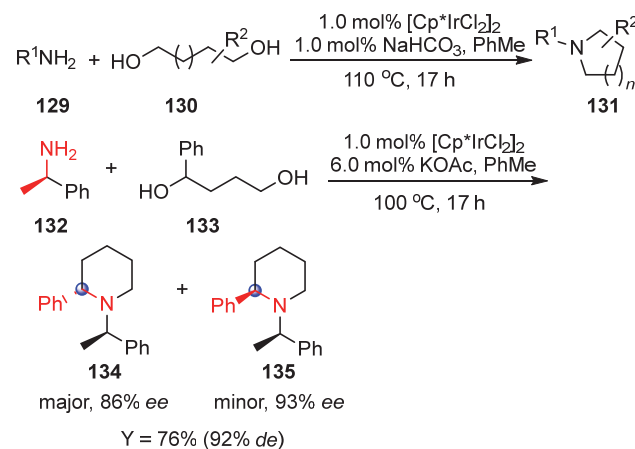


图式 37 借氢策略反应机理

Scheme 37 Reaction mechanism of borrowing hydrogen strategy

2004 年, Fujita 等^[52]报道了第一个通过借氢策略对醇类进行不对称胺化的案例. 以 (*R*)-1-苯基乙胺为底物, 在 100 °C 的甲苯中, 及 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ 催化下, 以 KOAc 作为碱, 将 1-苯基戊烷-1,5-二醇(**133**)胺化, 得到了手性 2-取代的哌啶 **134**~**135** (Scheme 38). 基于以前的工作, 作者提出了可能的反应机理(Scheme 39), 伯胺 **129** 和二元醇 **130** 的一个羟基发生 *N*-烷基化, 在催化循环 A 中得到氨基醇中间体 **144**. 碳酸氢钠作为碱能够捕获反应第一步产生的氯化氢来促进醇氧基铱物种 **136** 及 **141** 的形

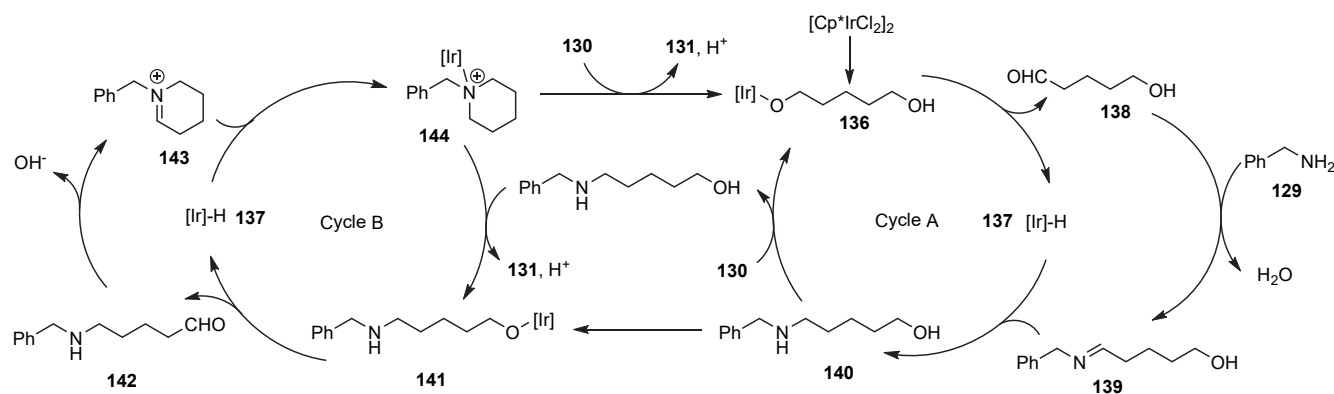
成. 随后释放醛 **142** 和铱氢物种 **137**, 醛发生分子内缩合后, 得到亚胺正离子中间体 **143**. 铱氢物种插入亚胺的碳氮键, 解离得到目标杂环化合物.



图式 38 借氢策略合成手性哌啶

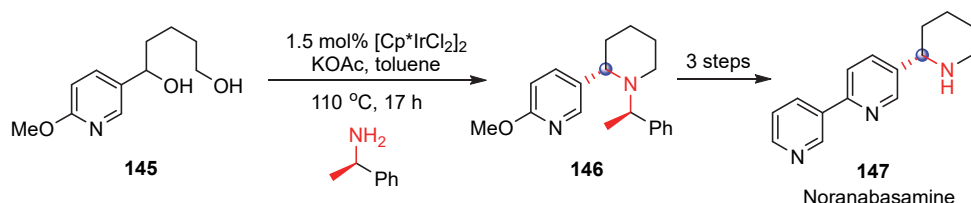
Scheme 38 Synthesis of chiral piperidine by borrowing hydrogen strategy

2009 年, Trudell 等^[53]在 Fujita 工作的基础上, 将该借氢策略应用于哌啶类生物碱的合成中 (Scheme 40). 作者采用铱催化的 *N*-杂环化反应, 用 (*R*)-或 (*S*)-1-苯乙胺与 1,5-戊二醇 **145** 进行非对映选择性反应, 以高产率得到目标产物 **146**, 并制备了两栖生物碱诺拉那巴胺 **147** 的 *R* 和 *S* 对映体, 分别为 80% *ee* 和 86% *ee*, 总产率大于 30%.



图式 39 借氢策略合成哌啶的机理

Scheme 39 Mechanism of piperidine synthesis by borrowing hydrogen strategy



图式 40 借氢策略合成哌啶生物碱

Scheme 40 Synthesis of piperidine alkaloids by borrowing hydrogen strategy

5 总结与展望

在过去的几十年中, 研究人员开发了一系列的不对称催化策略来构建手性叔胺结构. 这些研究成果为药物研发、天然产物全合成和含氮手性配体的合成提供了高效的方法. 目前, 不对称催化氢化和不对称氢胺化的研究已经取得了很大的进展, 但仍存在着一些问题. 不对称氢胺化仍然需要进一步探究控制反应选择性的规律, 为设计新的催化体系提供理论依据, 并进一步提高催化效率. 不对称还原胺化的研究还处于起步阶段, 仅有几例报道, 对底物的适用范围还有待进一步的拓展, 这需要开发新型催化剂和催化体系. 另外, 一些经历金属氢物种的其它策略目前还停留在利用手性诱导的方式获得叔胺产物, 如借氢反应, 这需要科学家开发手性催化体系, 以实现合成手性叔胺的不对称催化借氢反应. 基于手性叔胺结构在药物结构中的广泛应用, 开发催化效率高、底物普适性强、反应条件温和、立体选择性好的合成手性叔胺的策略, 仍然是未来需要研究的重点课题之一.

References

- [1] (a) Onyeagusi, C. I.; Malcolmson, S. J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 12507.
(b) Robert-Paganin, J.; Pylypenko, O.; Kikuti, C.; Sweeney, H. L.; Houdusse, A. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 5.
(c) Cai, M.; Xu, K.; Li, Y.; Nie, Z.; Zhang, L.; Luo, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1078.
(d) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
(e) Hembury, G. A.; Borovkov, V. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1.
- [2] <https://njardarson.lab.arizona.edu/content/top-pharmaceuticals-poster>.
- [3] (a) Roesky, P. W.; Müller, T. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2708.
(b) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675.
(c) Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795.
- [4] (a) Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769.
(b) Barrios-Rivera, J.; Xu, Y.; Wills, M.; Vyas, V. K. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3312.
(c) Fleury, B.; N.; Castillón, S.; Claver, C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346.
(d) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [5] Reshi, N. U. D.; Saptal, V. B.; Beller, M.; Bera, J. K. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13809.
- [6] Gomez, S.; Peters, J. A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037.
- [7] Wu, Z.; Du, S.; Gao, G.; Yang, W.; Yang, X.; Huang, H.; Chang, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4509.
- [8] (a) Swain, S. P.; Shri, O.; Ravichandiran, V. *Mol. Catal.* **2021**, *508*, 111576.
(b) Tang, S.; Li, Z.; Shao, Y.; Sun, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7228.
- [9] Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830.
- [10] Zhu, S.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15746.
- [11] (a) Jordan, A. J.; Lalic, G.; Sadighi, J. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8318.
(b) Deutsch, C.; Krause, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916.
- [12] Snieckus, V.; Green, J. *Synlett* **2014**, *25*, 2258.
- [13] (a) Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1498.
(b) Perego, L. A.; Blicek, R.; Groué, A.; Monnier, F.; Taillefer, M.; Ciofini, I.; Grimaud, L. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4253.
- [14] Perego, L. A.; Blicek, R.; Michel, J.; Ciofini, I.; Grimaud, L.; Taillefer, M.; Monnier, F. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4388.
- [15] Niljianskul, N.; Zhu, S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1638.
- [16] Yang, Y.; Shi, S.-L.; Niu, D.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *Science* **2015**, *349*, 62.
- [17] Xi, Y.; Butcher, T. W.; Zhang, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 776.
- [18] Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15620.
- [19] Takata, T.; Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 10975.
- [20] Takata, T.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4284.
- [21] Yu, L.; Somfai, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8551.
- [22] Ichikawa, S.; Dai, X.-J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4370.
- [23] Ichikawa, S.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8736.
- [24] Feng, S.; Hao, H.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 282.
- [25] Yang, Q.; Li, S.; Wang, J. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 3202.
- [26] Vanable, E. P.; Kennemur, J. L.; Joyce, L. A.; Ruck, R. T.; Schultz, D. M.; Hull, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 739.
- [27] Berthold, D.; Breit, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 598.
- [28] Velasco-Rubio, Á.; Bernárdez, R.; Varela, J. A.; Saá, C. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 10889.
- [29] Yang, X.-H.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1774.
- [30] Adamson, N. J.; Hull, E.; Malcolmson, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7180.
- [31] Park, S.; Malcolmson, S. J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8468.
- [32] Jiu, A. Y.; Slocumb, H. S.; Yeung, C. S.; Yang, X.-H.; Dong, V. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19660.
- [33] (a) Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhou, M.; Liu, D.; Zhang, W. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 443.
(b) Quan, M.; Wu, L.; Yang, G.; Zhang, W. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10394.
(c) Wu, L.; Yang, G.; Zhang, W. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 623.
(d) Clevenger, A. L.; Stolley, R. M.; Aderibigbe, J.; Louie, J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 6124.
(e) Shi, D.; Wojcieszak, R.; Paul, S.; Marceau, E. *Catalysts* **2019**, *9*, 451.
(f) Mukherjee, A.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11435.
- [34] Pawlas, J.; Nakao, Y.; Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3669.
- [35] Tran, G.; Shao, W.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14814.
- [36] Long, J.; Wang, P.; Wang, W.; Li, Y.; Yin, G. *iScience* **2019**, *22*, 369.
- [37] Abdine, R. A. A.; Hedouin, G.; Colobert, F.; Wencel-Delord, J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 215.
- [38] Lee, N. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5985.
- [39] Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Holz, J.; Börner, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2351.
- [40] Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11774.
- [41] Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366.
- [42] Yan, P.-C.; Xie, J.-H.; Hou, G.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3243.
- [43] Yan, P.; Xie, J.; Zhou, Q. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1736.
- [44] Ji, Y.; Feng, G.-S.; Chen, M.-W.; Shi, L.; Du, H.; Zhou, Y.-G. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1125.
- [45] (a) Yasukawa, T.; Masuda, R.; Kobayashi, S. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 1088.
(b) Huang, H.; Wu, Z.; Gao, G.; Zhou, L.; Chang, M. *Org. Chem.*

- Front.* **2017**, *4*, 1976.
- (c) Huang, H.; Liu, X.; Zhou, L.; Chang, M.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 5309.
- (d) Chang, M.; Liu, S.; Huang, K.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4354.
- (e) Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Lett.* **2003**, *68*, 4120.
- [46] Jagadeesh, R. V.; Murugesan, K.; Alshammari, A. S.; Neumann, H.; Pohl, M.-M.; Radnik, J.; Beller, M. *Science* **2017**, *358*, 326.
- [47] Gilbert, S. H.; Tin, S.; Fuentes, J. A.; Fanjul, T.; Clarke, M. L. *Tetrahedron* **2021**, *80*, 131863.
- [48] Chen, Y.; He, Y.-M.; Zhang, S.; Miao, T.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3809.
- [49] Wang, L.-R.; Chang, D.; Feng, Y.; He, Y.-M.; Deng, G.-J.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2251.
- [50] (a) Liu, Y.; Tao, R.; Lin, Z.-K.; Yang, G.; Zhao, Y. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5035.
- (b) Yang, G.; Pan, J.; Ke, Y.-M.; Liu, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 20689.
- (c) Xi, X.; Li, Y.; Wang, G.; Xu, G.; Shang, L.; Zhang, Y.; Xia, L. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7651.
- (d) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410.
- (e) Irrgang, T.; Kempe, R. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2524.
- [51] (a) Zhang, Y.; Lim, C.-S.; Sim, D. S. B.; Pan, H.-J.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1399.
- (b) Lim, C. S.; Quach, T. T.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7176.
- (c) Yang, P.; Zhang, C.; Ma, Y.; Zhang, C.; Li, A.; Tang, B.; Zhou, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14702.
- (d) Xu, G.; Yang, G.; Wang, Y.; Shao, P.-L.; Y.; Xia, L.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14082.
- (e) Pan, H.-J.; Lin, Y.; Gao, T.; Lau, K. K.; Feng, W.; Yang, B.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 18599.
- (f) Rong, Z.-Q.; Yu, Z.; Weng, C.; Yang, L.-C.; Lu, S.; Lan, Y.; Zhao, Y. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 9464.
- [52] Fujita, K.-i.; Fujii, T.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3525.
- [53] Miao, L.; DiMaggio, S. C.; Shu, H.; Trudell, M. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1579.

(Cheng, F.)