

醇与胺的不对称脱氢偶联升级反应研究进展

蒋滨阳 施世良*

(中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 手性醇及手性胺结构广泛存在于天然产物及药物分子中, 因而发展其不对称合成具有重要研究意义. 相较于传统方法, 过渡金属催化的醇与胺的不对称脱氢偶联制备高级手性醇和胺的反应具有优秀的步骤经济性、原子经济性及氧化还原经济性, 因而近年来得到了广泛的研究. 这类反应可从简单原料出发一步合成结构多样的手性醇与手性胺类化合物. 根据偶联试剂的种类进行划分, 总结了醇、胺参与的各类不对称脱氢偶联升级反应, 并对该领域的发展进行展望.

关键词 手性醇; 手性胺; 不对称金属催化; 氢转移; 脱氢偶联; 碳碳成键反应

Recent Progress in Upgrading of Alcohol and Amine via Asymmetric Dehydrogenative Coupling

Jiang, Binyang Shi, Shi-Liang*

(State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Chiral alcohol and amine are ubiquitous in natural products and pharmaceutically relevant molecules. Thus, developing the asymmetric synthesis of these molecules is of great importance. Compared with traditional methods, transition-metal-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of alcohol and amine to advanced chiral alcohol and amine has been widely studied due to its excellent step-, atom- and redox-economy. This method allows for the one-step synthesis of structurally diverse chiral alcohol and chiral amine compounds from simple starting materials. Various types of asymmetric dehydrogenative coupling upgrading reactions involving alcohols and amines according to the types of coupling reagents are summarized and the outlook on the development of the field is provided.

Keywords chiral alcohol; chiral amine; asymmetric metal catalysis; hydrogen transfer; dehydrogenative coupling; carbon-carbon bond-forming reaction

手性醇与手性胺类结构广泛存在于多种药物以及天然产物之中, 如含手性醇结构的抗抑郁药依他普仑、止咳药氯苯达诺、抗肿瘤药物喜树碱以及含手性胺结构的降糖药西格列汀和激素调节剂西那卡塞等(图 1), 因此发展其合成方法具有重要的研究意义. 传统的合成手性醇及手性胺类的化合物主要有以下几种办法: (1)动力学拆分^[1]; (2)醛、酮及亚胺类的化合物的不对称氢化^[2]; (3)醛、酮及亚胺类的化合物的不对称加成反应^[3](Scheme 1, a~c). 经典的动力学拆分往往能以极高的光学纯度获得手性目标产物, 然而这类反应的理论收率最高只能达到 50%. 羰基及亚胺类化合物的不对称氢化

能以高收率与高对映选择性得到目标产物, 但这类反应并不涉及 C—C 键的构建, 因而并不能一步获得具有多样性结构的产物. 而对羰基化合物的不对称加成反应往往需要使用敏感金属试剂作为亲核试剂, 因而具有较差的原子经济性和官能团兼容性. 并且部分醛、酮及亚胺制备繁琐或不稳定, 因此需要发展新的方法用于结构各异的手性醇与手性胺的构建.

从醇和胺出发实现其升级反应是合成手性醇、胺类化合物的一种强有力的方法, 该反应能以简单醇、胺类化合物为原料通过一步转化得到高级醇、胺类化合物. 在各类醇和胺升级反应中^[4], 过渡金属催化的脱氢偶联

* Corresponding author. E-mail: shiliangshi@sioc.ac.cn

Received July 2, 2022; revised July 29, 2022; published online August 17, 2022.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFF0701600), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871288, 21821002, 22171280) and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 22XD1424900)..

国家重点研发计划(No. 2021YFF0701600)、国家自然科学基金(Nos. 21871288, 21821002, 22171280)和上海市科委(No. 22XD1424900)资助项目.

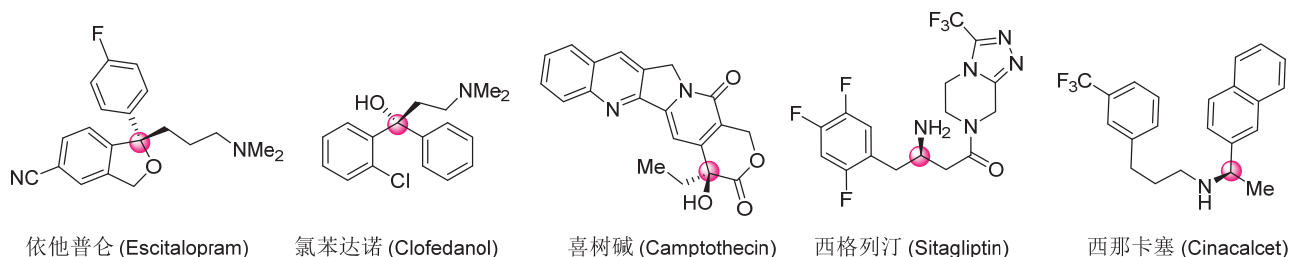
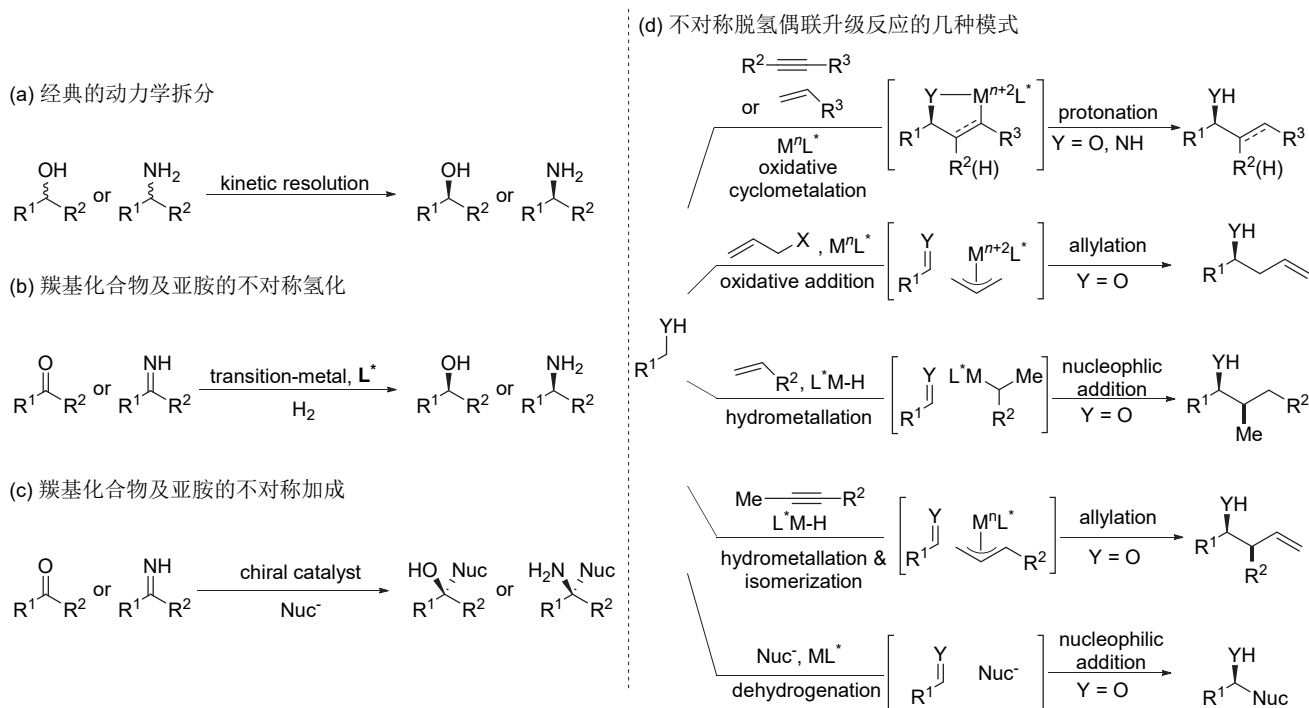


图1 含有手性醇或手性胺结构的药物及天然产物

Figure 1 Drugs and natural products containing chiral alcohol or amine



图式1 合成手性醇及手性胺的几种方法

Scheme 1 Several methods for synthesizing chiral alcohol and amine

反应最为常见. 这类反应主要是经由过渡金属对底物进行脱氢生成催化量的不饱和中间体, 随后与体系中的其他底物进行反应从而生成目标化合物. 与先前的合成手性醇和胺类化合物的策略相比, 该方法具有众多优点: (1)反应原料为简单醇和胺, 均稳定且廉价易得; (2)反应具有良好的氧化还原经济性, 避免了对底物氧化态的预先调节; (3)反应可在原有的结构上进行修饰, 能从简单底物出发获得结构多样性的产物; (4)这类反应不需要敏感金属试剂作为亲核试剂, 从而具有较高的官能团兼容性, 并且“借氢”策略的实施也使得反应的原子经济性大大增强.

过渡金属催化的不对称脱氢偶联升级制备手性高级醇和胺的反应主要分为以下几种反应模式: (1) $\text{C}=\text{O}/\text{C}=\text{N}$ 与不饱和键的氧化环合随后氢解开环^[5]; (2)过渡金属对 $\text{C}-\text{X}$ 键的氧化加成随后与羰基中间体加成^[6];

(3) $\text{C}=\text{C}$ 键的氢金属化随后与羰基中间体加成^[7]; (4)亲核试剂与羰基中间体的加成反应^[8] (Scheme 1, d). 本文将依据偶联试剂种类进行划分, 总结近 15 年来过渡金属催化的简单醇和胺与各类亲电试剂、炔烃、烯烃及其他亲核试剂的不对称脱氢偶联反应制备高级手性醇和胺的研究进展, 并对该领域的未来发展进行展望.

1 醇的不对称脱氢偶联反应升级制备手性高级醇

1.1 醇与亲电试剂的不对称脱氢偶联

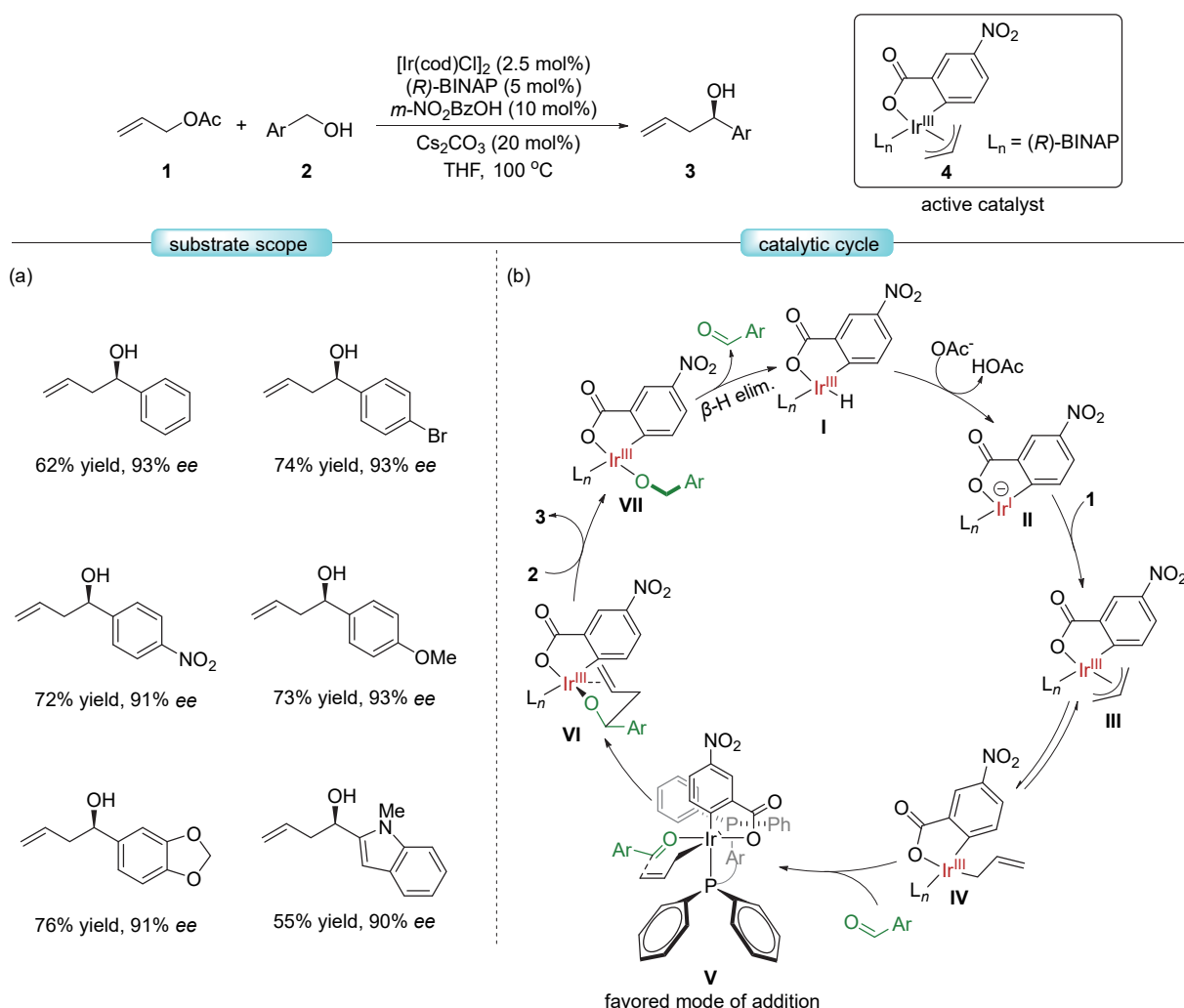
醇与亲电试剂的不对称脱氢偶联主要集中于烯丙基亲电试剂与醇的反应. 羰基化合物的烯丙基化反应是合成聚酯类化合物的重要手段^[9], 然而这类反应往往需要使用敏感金属试剂作为亲核试剂, 导致反应的官能团

兼容性差. 另一种策略是使用烯丙基亲电试剂作为烯丙基供体来实现这类反应^[10], 然而传统方法需要向体系中添加大量的还原剂以实现催化剂的再生. 与以上策略相比, 基于氢转移策略的醇与亲电试剂的脱氢偶联可以使用醇同时作为反应物和还原剂来完成整个催化循环, 具有较高的氧化还原经济性.

2008 年, Krische 课题组^[11]实现了铱催化的烯丙基醋酸酯 **1** 与苄醇 **2** 的不对称脱氢偶联反应(Scheme 2, a). 该反应使用 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 为催化剂前体, (*R*)-BINAP 为配体, 催化量的间硝基苯甲酸和碳酸铯为添加剂, 在 100 °C 下以良好的收率(最高可达 80%)和优秀的对映选择性(最高可达 93% ee)实现了一系列手性高烯丙醇的制备. 值得注意的是, 该体系逆转了传统的反应选择性, 在体系中并没有观测到苄醇 O-端烯丙基化^[12]的产物. 随后的研究表明, 间硝基苯甲酸会与 Ir 催化剂前体、膦配体和烯丙基醋酸酯原位生成一种三价 Ir 催化剂^[13]**4**, 从而保证了反应的高效进行. 通过对配体的电性进行调

节, 该课题组随后还实现了烯丙基醋酸酯与简单烷基醇的不对称脱氢偶联反应^[13], 最高能以 98% ee 值得到目标产物.

该反应的机理如下(Scheme 2, b): 首先 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 和膦配体配位并与间硝基苯甲酸生成中间体 **I**; 在碱的作用下, 中间体 **I** 脱质子生成一价铱阴离子中间体 **II**, 随后该中间体与烯丙基醋酸酯作用发生氧化加成或取代反应生成中间体 **III** 并快速异构构成中间体 **IV**; 中间体 **IV** 进而与体系中生成的醛以六元环过渡态发生不对称加成, 得到的中间体 **VI** 与体系中的醇发生配体交换, 然后发生 β -H 消除生成中间体 **I**, 完成整个催化循环. 基于这一策略, 该课题组随后也实现了一系列具有不同离去基团^[14]及各类官能化^[15]的烯丙基亲电试剂与醇的不对称脱氢偶联反应. 此外, 1,3-二醇也可用于这类转化之中, 得到双烯丙基化的产物^[16]. 基于这一反应, 该课题组仅以 7 步的最长线性步骤实现了海洋天然产物 Clavosolide A 的全合成.



图式 2 铱催化的烯丙基醋酸酯与苄醇的不对称脱氢偶联

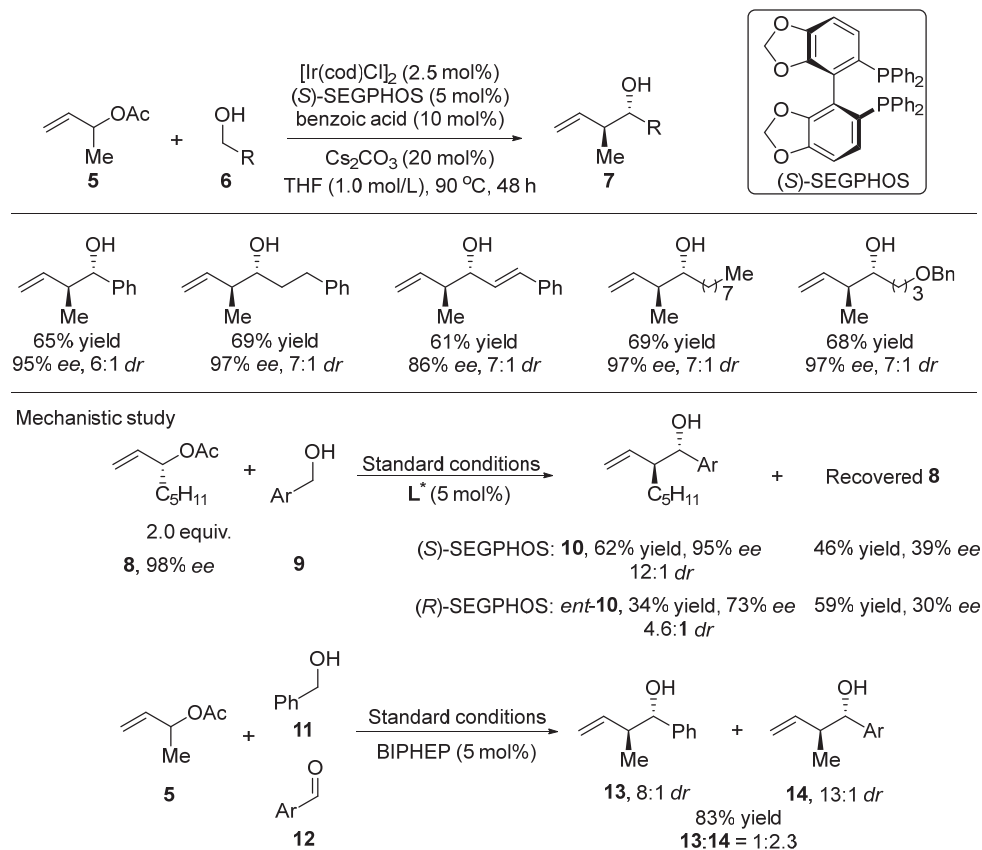
Scheme 2 Iridium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of allylic acetate and benzylic alcohol

2009年, Kricheldorf课题组^[17]利用 α -甲基取代的烯丙基醋酸酯 **5** 与伯醇 **6** 为原料, 利用 SEGPHOS 为配体, 在铱催化下实现了具有连续手性中心的手性高烯丙醇的合成. 该反应对一系列烯丙醇和烷基醇具有良好的反应结果, 主要得到反式产物, *ee* 值最高可达 97% (Scheme 3). 机理实验表明, 原料 **5** 在体系中会发生消旋化, 并且单一构型的原料在相反构型的催化剂作用下会生成具有相反构型的产物. 这表明该反应可能经历了动态动力学拆分的过程. 并且随后的机理实验还表明在体系中烯丙基铱络合物对醛的加成速率与醇的脱氢速率相当, 产物较低的 *dr* 值则是由于烯丙基铱中间体的异构化导致. 通过将侧链的甲基更换为其他官能团, 该课题组实现了三氟甲基^[18]和硅烷^[19]取代的手性高烯丙醇的合成以及手性二醇^[20]产物的构建, 为一系列结构各异的手性高烯丙醇的合成提供了便捷的方法.

2014年, Kricheldorf课题组^[21]实现了铱催化的环氧化合物 **17** 与苄醇的不对称脱氢偶联反应, 实现了含手性季碳中心的高烯丙醇的构建 (Scheme 4). 反应具有优秀的对映选择性和区域选择性, 烷基醇和含有供电子取代基的苄醇均能取得较好的反应结果. 控制实验发现产物的 *dr* 值与反应体系的浓度相关, 表明该反应符合

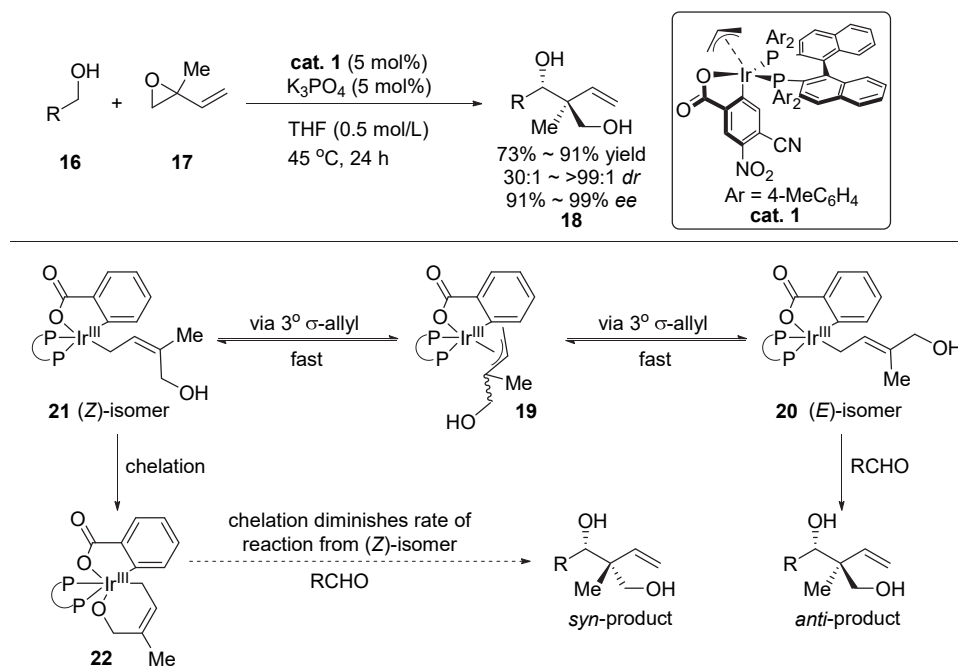
Curtin-Hammett 原理. 烯丙基铱中间体 **19** 具有可以快速转化的 *Z* 式和 *E* 式两种构型, 后者具有较低的反应能垒, 这可能是由于 *Z* 式异构体会生成分子内六元环中间体 **22**, 使其反应活性降低. 在低浓度下, 烯丙基铱中间体对羰基的加成速率小于 **19** 异构的速率, 使得消耗的 *E* 型异构体能快速补充, 使反应有优秀的非对映选择性. 通过将该反应与分子内取代反应串联, 该课题组^[22]随后还实现了各类官能化的手性环氧丁烷的合成. 并且这一策略还可以用于萜类天然产物 Oridamycin A, Triptolones B, C 以及 Isoiresin 的全合成^[23]. 2015年, 该课题组^[24]实现了氮杂环丙烷与一级醇的不对称脱氢偶联反应, 能以优异的对映选择性 (94%~99% *ee*) 制备手性 1,3-氨基醇这一在有机合成和药物化学中有重要应用的结构. 当以 1,3-二醇为反应原料时, 产物经过 Mitsunobu 反应可以一步合成多取代手性哌啶, 为这一小分子药物中广泛存在的结构^[25]的构建提供了便捷的方法.

除了烯丙基亲电试剂之外, 炔丙基亲电试剂也可用于醇的不对称脱氢偶联之中. 2012年, Kricheldorf课题组^[26]在铱催化下实现了炔丙基氯 **23** 与苄醇的不对称脱氢偶联 (Scheme 5, a), 一系列带有不同取代基的苄醇均能以良好到优秀的对映选择性得到目标产物, 对映熵和噻吩



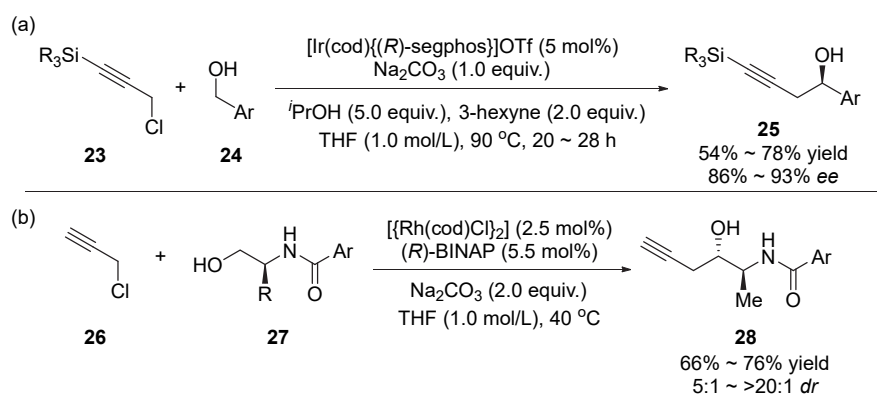
图式 3 铱催化的 α -甲基烯丙基醋酸酯与一级醇的不对称脱氢偶联

Scheme 3 Iridium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of α -methyl allylic acetate and primary alcohol



图式 4 铱催化的环氧乙烷与伯醇的不对称脱氢偶联

Scheme 4 Iridium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of epoxide and primary alcohol



图式 5 炔丙基亲电试剂与伯醇的不对称脱氢偶联

Scheme 5 Propargyl electrophile involved asymmetric dehydrogenative coupling with primary alcohol

这类杂环也能很好地兼容。炔烃作为添加剂可以进一步地提升反应的产率及对映选择性,得到的高炔丙醇产物可以由四丁基氟化铵(TBAF)脱硅得到含有端炔结构的化合物。2016年,使用铑催化剂和(*R*)-BINAP的组合,该课题组^[27]实现了端炔**26**与手性氨基醇**27**的不对称脱氢偶联,能以大于20:1的*dr*值得到目标产物,为手性氨基醇的修饰提供了一种便捷的方法(Scheme 5, b)。反应的选择性来源于底物脱氢后产生的分子内氢键,氢键的产生使得对羰基化合物的加成发生在位阻更小的一侧。

1.2 醇与炔烃的不对称脱氢偶联

不饱和烃与醇的不对称脱氢偶联是实现醇的升级

反应的另一重要手段。这类反应可通过氢转移的策略使醇脱去的氢完全转移至产物中,因而具有100%的原子利用率。并且烯烃和炔烃作为大宗化工品成本低廉且易得,使反应具有更强的实用性和经济性。这类反应首先经由金属氢介导的炔烃-联烯异构,随后联烯中间体发生金属化生成烯丙基金属物种,最后烯丙基物种对体系中的羰基化合物进行不对称加成得到目标产物。目前已报道的体系主要集中于贵金属催化,廉价金属催化体系则仍待发展。

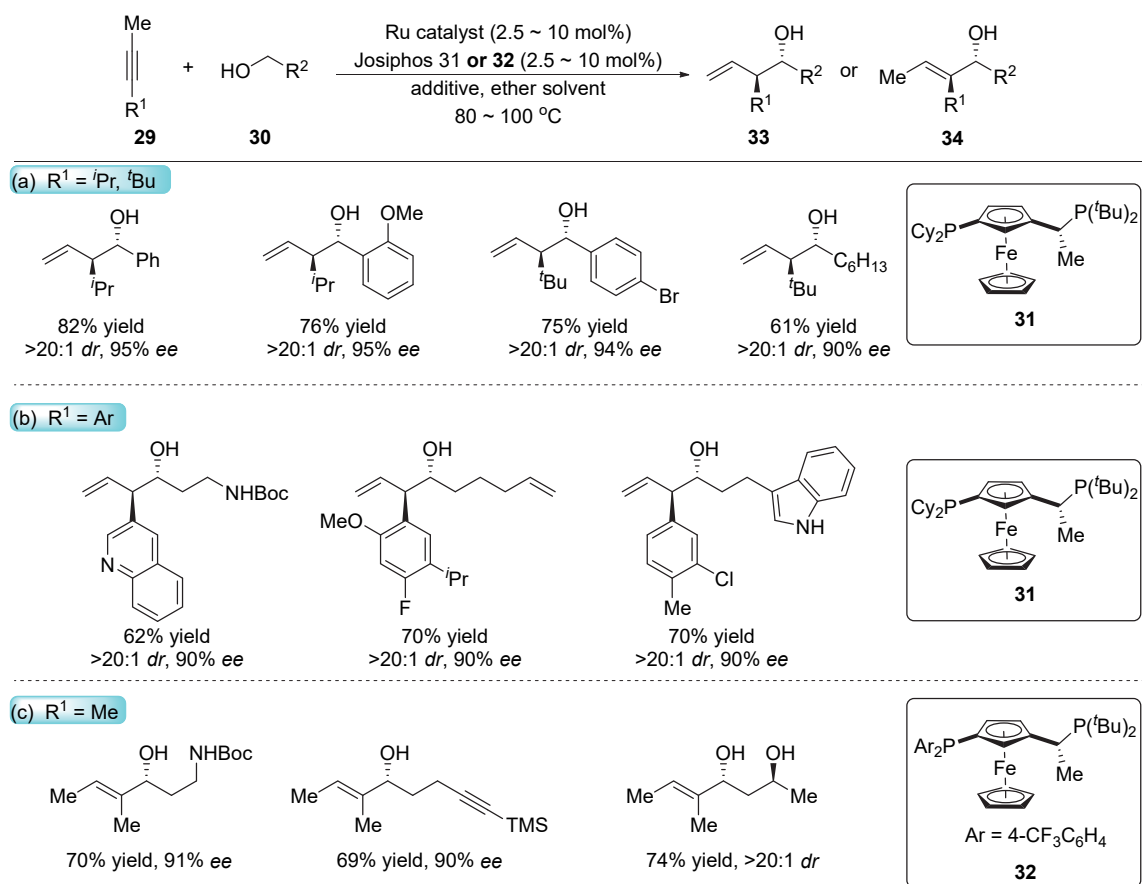
2015年, Krische 课题组^[28]利用大位阻取代的丙炔作为前亲核试剂在钨催化下实现了内炔与一级醇的不对称脱氢偶联反应(Scheme 6, a)。该反应使用 Josiphos 类型配体**31**,能以大于20:1*dr*和93%~96%*ee*得到

目标产物. 苯磺酸作为添加剂可以显著地抑制产物的氧化, 避免了 β,γ -不饱和羰基化合物这一副产物的生成, 而体系中添加的异丙醇可以抑制羰基中间体的富集, 提高反应的收率. 一系列带有给电子取代基的苄醇均能取得较好的反应结果, 简单烷基醇也能高效地转化为目标产物. 不足的是, 仲醇在该条件下无法生成对应的脱氢偶联产物, 这是由于仲醇脱氢后生成的酮中间体反应活性较低, 因而不易发生后续的加成反应. 此外, 该反应仅适用于 α 位具有多取代烷基的丙炔. 作者认为炔烃中 α 位的大位阻可以促进炔烃异构为联烯这一过程, 有利于反应的进行.

该反应的机理如 Scheme 7 所示: 催化剂前体 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 首先与苯磺酸发生酸碱反应, 并与四丁基碘化铵生成活性催化剂 **I**, 随后氧化底物醇得到 Ru-H 物种 **II** 并生成一分子醛; 炔烃在体系中零价钌的作用下异构生成联烯^[29], 随后插入 Ru-H 键生成烯丙基钌物种 **III**; 在当前反应条件下, **III** 主要以热力学更稳定的 *E* 式构型存在, 随后 **III** 与醛以六元环过渡态进行加成得到中间体 **IV**, 进而被苯磺酸质子解得到反式加成产物; 当体系不添加苯磺酸时, 中间体 **IV** 会发

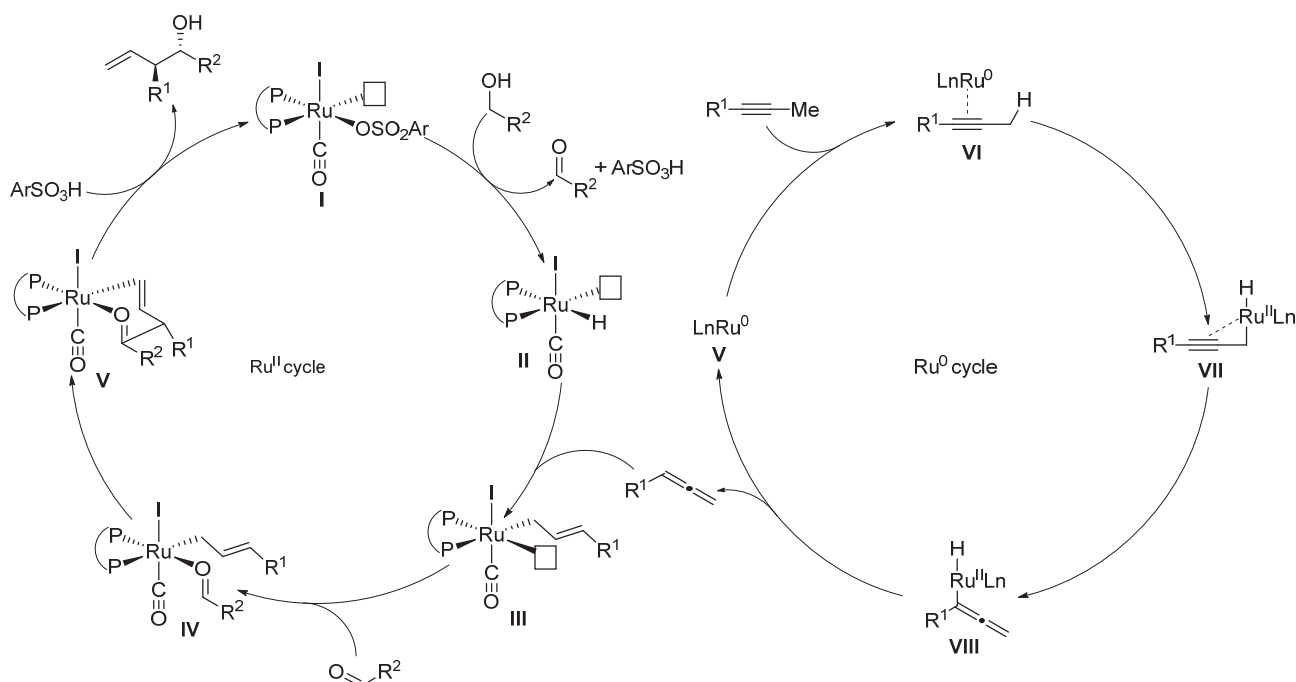
生 $\beta\text{-H}$ 消除生成 β,γ -不饱和羰基化合物, 降低反应效率. 值得一提的是, 由炔异构而来的联烯并没有直接与体系内的醛发生氧化环合生成直链产物^[30], 作者认为是由于强 σ -供体的碘离子稳定了零价钌中间体, 抑制了联烯与醛的氧化环合这一反应途径. 当使用 $\text{RuHI}(\text{CO})(\text{PR}_3)_3$ 作为催化剂前体时, 在不添加苯磺酸的情况下仍能以 68% 的收率、大于 20:1 *dr* 和 81% *ee* 得到目标产物.

在这一工作的基础上, 2021 年, 该课题组^[31]报道了芳基甲基炔与一级醇的不对称脱氢偶联(Scheme 6, b). 该反应底物范围广, 具有不同电性和带有各类杂环的底物均能很好地兼容, 并且这一催化体系还可顺利应用于天然产物(一)-Crataegusanoids 的全合成中. 随后, 该课题组^[32]还将 2-丁炔应用于醇的不对称脱氢偶联中, 以良好的收率和优秀的对映选择性得到手性烯丙醇产物(Scheme 6, c). 由于 2-丁炔位阻较小, 其生成的烯基钌物种进行羰基加成时具有比炔烃-联烯异构更低的反应能垒, 因此反应主要得到烯基化的产物, 这一催化体系也为大宗化工品的高附加值转化提供了一个便捷的方法. 此外, 端炔也可以作为前亲核试剂, 在钌催化下经由分子内 1,2-氢迁移进而生成烯丙基金属试剂, 实现醇



图式 6 钌催化的内炔与伯醇的不对称脱氢偶联

Scheme 6 Ruthenium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of internal alkyne and primary alcohol



图式 7 钌催化内炔与伯醇的不对称脱氢偶联催化循环

Scheme 7 Catalytic cycle of ruthenium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of internal alkyne and primary alcohol

α 位的烯丙基化, 能以专一的选择性得到 *Z* 式手性高烯丙醇产物^[33], 该反应具有专一的化学选择性, 并未发生醇 α 位的炔基化反应。

2019 年, 施世良课题组^[34]报道了镍催化的苄醇与内炔的不对称脱氢偶联, 该反应是首例丰度金属催化的醇经氢转移的不对称碳-碳成键反应。在该课题组自主研发的大位阻手性氮杂环卡宾配体 SIPE 的协助下, 仅以 2 mol% 的催化剂量在室温下成功实现了具有光学活性的烯丙醇化合物的合成(Scheme 8, a)。P(OPh)₃ 作为次级配体可以有效地抑制产物烯烃的顺反异构和双键位移等副反应。该反应对各类具有不同电性取代基的苄醇均能取得不错的结果, 均能以大于 96:4 的 *E/Z* 顺反选择性得到目标产物。芳基氯和苯基硫醚这类会与镍催化剂发生反应的基团也得到了很好的保留, 并且各类具有对称结构的内炔也能高效地发生转化, 2-丁炔这类小位阻的炔烃也能以 73% *ee* 转化为目标产物。然而使用非对称内炔时, 仅有芳基/烷基炔具有较高的区域选择性。

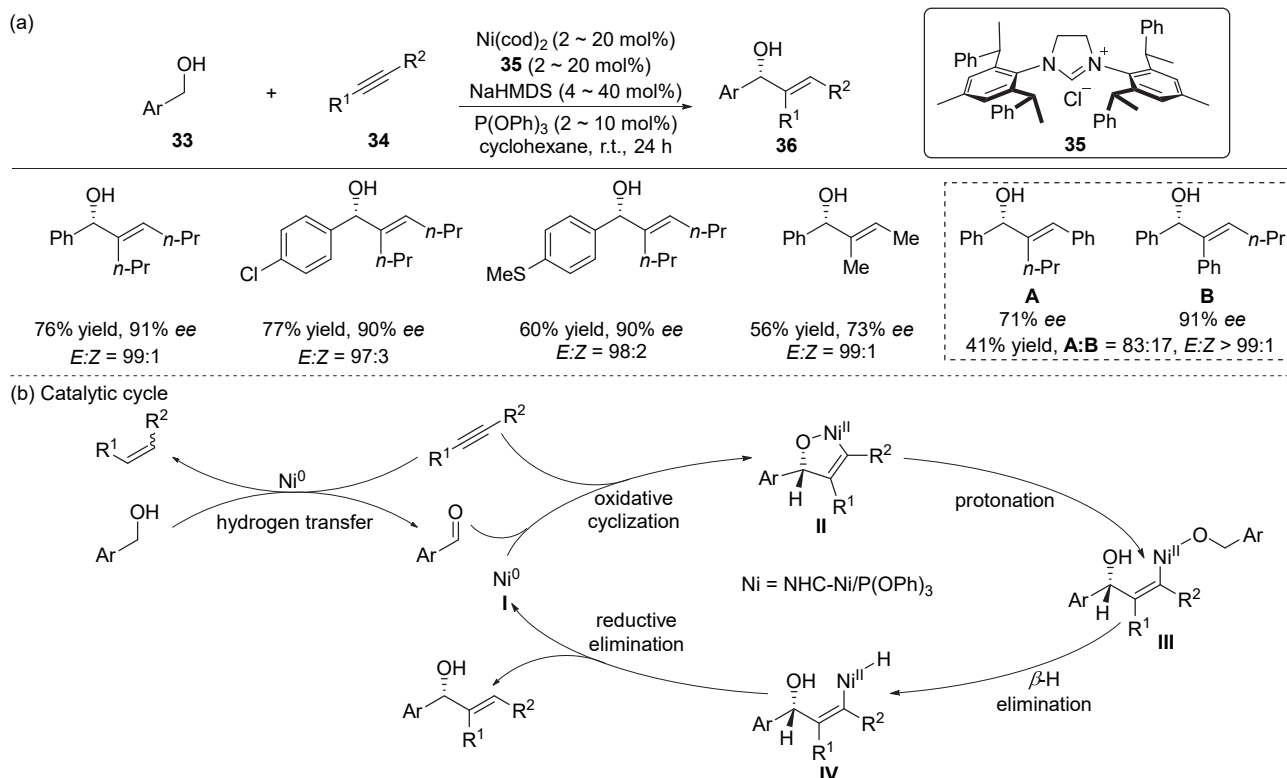
与贵金属催化不同, 镍催化的炔烃与醇的不对称脱氢偶联主要经由氧化环合过程而非炔烃-联烯异构机理^[28](Scheme 8, b)。苄醇首先与炔烃在镍作用下发生氢转移生成催化量的苯甲醛, 在零价镍的作用下苯甲醛与炔烃发生氧化环合得到镍杂五元环中间体 II; II 进而被醇开环生成中间体 III, 随后发生 β -H 消除生成 Ni-H 物种 IV, 同时生成苯甲醛参与到下一个催化循环中; 最后

IV 发生还原消除得到目标产物并且再生零价镍催化剂。P(OPh)₃ 可能是促进了镍氢物种 IV 的还原消除过程^[35], 从而抑制了 Ni-H 介导的各类烯烃异构化反应。同位素标记实验测得反应的动力学同位素效应(KIE)在 2.0 左右, 表明 β -H 消除或者还原消除可能为该反应的决速步。

1.3 醇与烯烃的不对称脱氢偶联

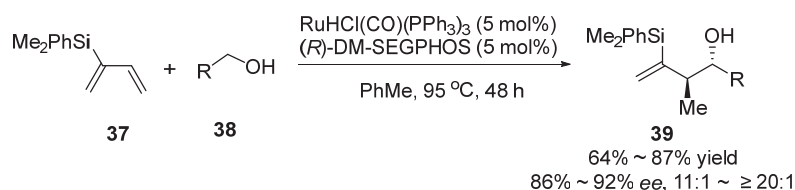
2011 年, Krische 课题组^[36]利用硅基取代的丁二烯 37 作为烯丙基源, 实现了钌催化的醇 α 位烯丙基化反应(Scheme 9), 以专一的非对映选择性和良好的对映选择性实现了含有连续两个手性中心的高烯丙醇的合成。值得一提的是, 在微波的条件下反应时间可以由 48 h 降至 4 h, 并且以相当的收率和选择性得到目标产物。然而, 烯烃底物中必须存在大位阻基团来促使烯丙基钌, 以单一 *Z* 式构型存在, 进而实现产物的非对映选择性控制。

2012 年, 通过将手性磷酸与钌催化结合, Krische 课题组^[37]实现了 1,3-丁二烯与苄醇的不对称脱氢偶联反应(Scheme 10, a)。八氢联萘骨架的手性磷酸 40 与催化剂前体反应生成的手性磷酸根负离子, 可以增大钌周围的位阻, 促使烯丙基钌中间体以热力学更稳定的 *E* 式构型 43 存在, 使反应主要得到反式产物。同时手性磷酸还提供了催化剂周围的手性环境, 从而实现产物的对映选择性控制。通过改变手性磷酸根负离子的结构有可能调控烯丙基钌物种的优势构型, 从而调控整个反应的非对映选择性。同年, 该课题组^[38]发现当使用 $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -四芳基-2,2-二取代 1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇(TADDOL)骨架的



图式 8 镍催化醇与炔烃的不对称脱氢偶联

Scheme 8 Nickel-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of alkyne and alcohol



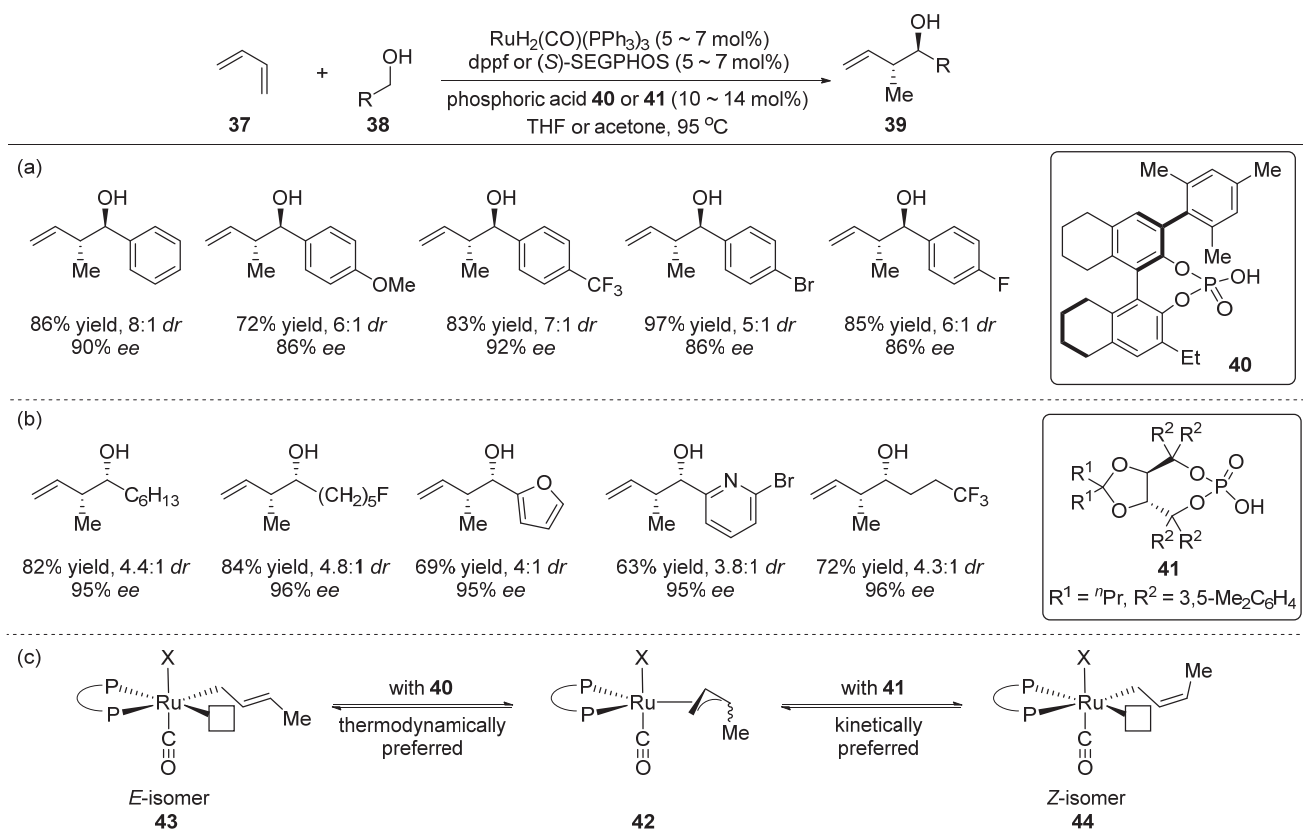
图式 9 钌催化伯醇与 2-硅基丁二烯的不对称脱氢偶联

Scheme 9 Ruthenium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of 2-silyl-1-butadiene and primary alcohol

手性磷酸配体 **41** 时, 反应具有相反的非对映选择性, 主要得到顺式产物(Scheme 10, b). 作者推测当使用 **41** 时, 其生成的磷酸根离子会降低烯丙基钌物种的异构速率, 使烯炔的氢金属化主要得到动力学产物, 即 *Z* 式烯丙基钌物种 **44**, 进而得到反式产物. 然而由于 1,3-丁二烯的位阻太小, 使得烯丙基钌物种的异构过程难以实现专一构型的分配, 并且两类异构体具有相近的反应能垒, 故这两类反应往往仅能以中等的非对映选择性(4:1 ~ 9:1 *dr*)得到目标产物.

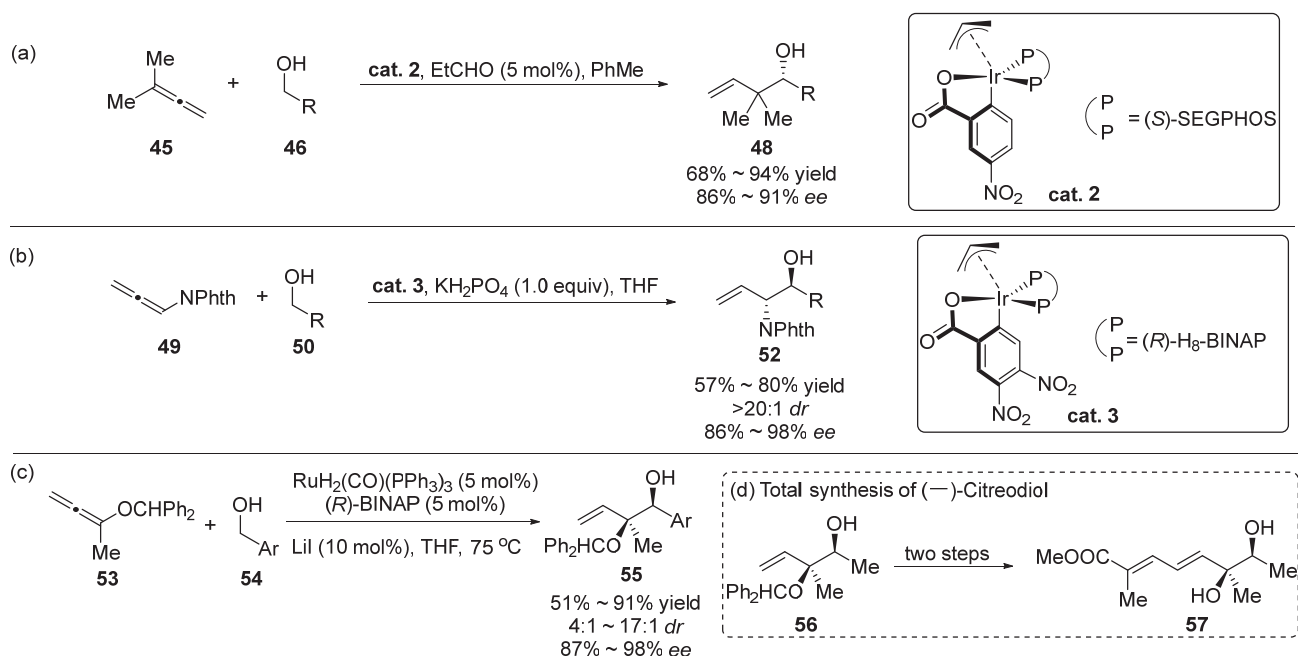
除了共轭二烯之外, 联烯也可作为烯丙基前体与醇发生不对称脱氢偶联反应构建手性高烯丙醇产物. 2009 年, Krische 课题组^[39]利用 SEGPHOS 配位的铱作为催化剂, 首次实现了联烯与醇的不对称脱氢偶联(Scheme 11, a). 该反应具有良好的兼容性, 能以较高的对映选择性得到一系列 β 位具有偕二甲基结构的高烯丙醇产物. 在

这一反应的基础上, 通过使用不同官能化的联烯底物可模块化合合成结构各异的手性高烯丙醇. 2019 年, 该课题组^[40]使用邻苯二甲酰亚胺取代的联烯 **49** 为底物, 实现了具有光学活性的 1,2-氨基醇产物的快速合成(Scheme 11, b). 由于邻苯二甲酰基具有较大的位阻, 因此该反应需要使用具有较大二面角的配体(*R*)-H₈-BINAP (*ca.* 86°) 才能同时兼顾反应性与选择性. 该反应具有优秀的区域选择性、对映选择性和非对映选择性, 并且可用于药物分子的后期修饰中. 之后, 该课题组^[41]还使用烷氧基取代的联烯 **53** 实现了同时含有手性叔醇与手性仲醇结构的 1,2-二醇产物 **55** 的构建(Scheme 11, c), 并且这也是首例钌催化的联烯参与的不对称脱氢偶联反应. 由于钌的亲氧性, 生成的烯丙基钌中间体主要以 *Z* 式构型存在, 因而主要得到顺式二醇产物. 这一反应还可应用于(一)-Citrediol 的快速合成中(Scheme 11, d).



图式 10 钌催化伯醇与丁二烯的不对称脱氢偶联

Scheme 10 Ruthenium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of butadiene and primary alcohol



图式 11 伯醇与各类官能化联烯的不对称脱氢偶联

Scheme 11 Asymmetric dehydrogenative coupling of primary alcohol and various functionalized allene

此外, 烯炔也可作为合适的前亲核试剂与金属氢生成炔丙基金属试剂, 进而参与醇的不对称脱氢偶联中。2012 年, Krische 等^[42]实现了铱催化的烯炔 58 与伯醇的

不对称脱氢偶联反应(Scheme 12, a)。该反应首先经历可逆的氢金属化生成炔丙基铱物种, 随后异构为联烯基铱物种, 与原位生成的醛发生加成。2016 年, 该课题组^[43]

还实现了带有 1,1-二取代烯烃结构的烯炔 **61** 与一级醇的不对称偶联反应(Scheme 12, b), 产物可经由脱硅得到端炔, 从而进行各类转化, 得到一系列光学纯度保持的产物。

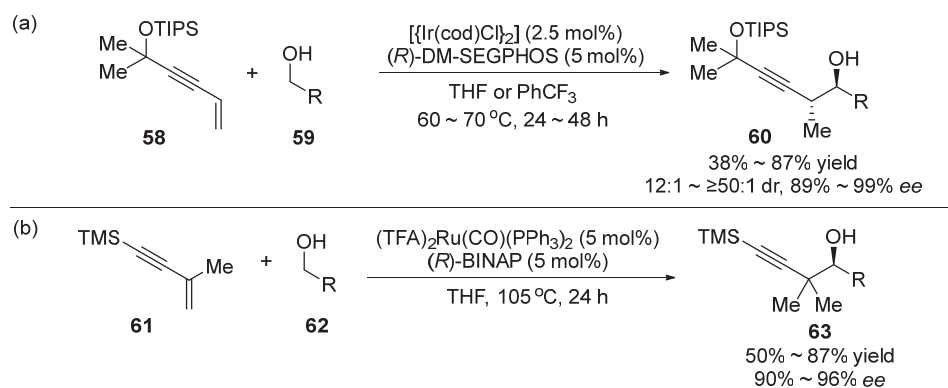
1.4 醇与硼试剂的不对称脱氢偶联

相较于传统的有机金属(锂、镁、锌等)试剂而言, 有机硼试剂更稳定低毒, 且更易制备和保存, 其参与的反应具有条件更温和及官能团兼容性更强的优点, 因而被广泛应用于有机合成中^[44]。利用有机硼替代传统有机金属试剂已被应用于各类羰基化合物的加成反应中^[45], 若将其与醇的脱氢结合, 则有可能实现醇的不对称升级制备。然而有机硼试剂亲核性较弱, 需要寻求合适的催化体系以保证反应的高活性。

2021 年, Dydio 课题组^[46]以接力催化的方法实现了

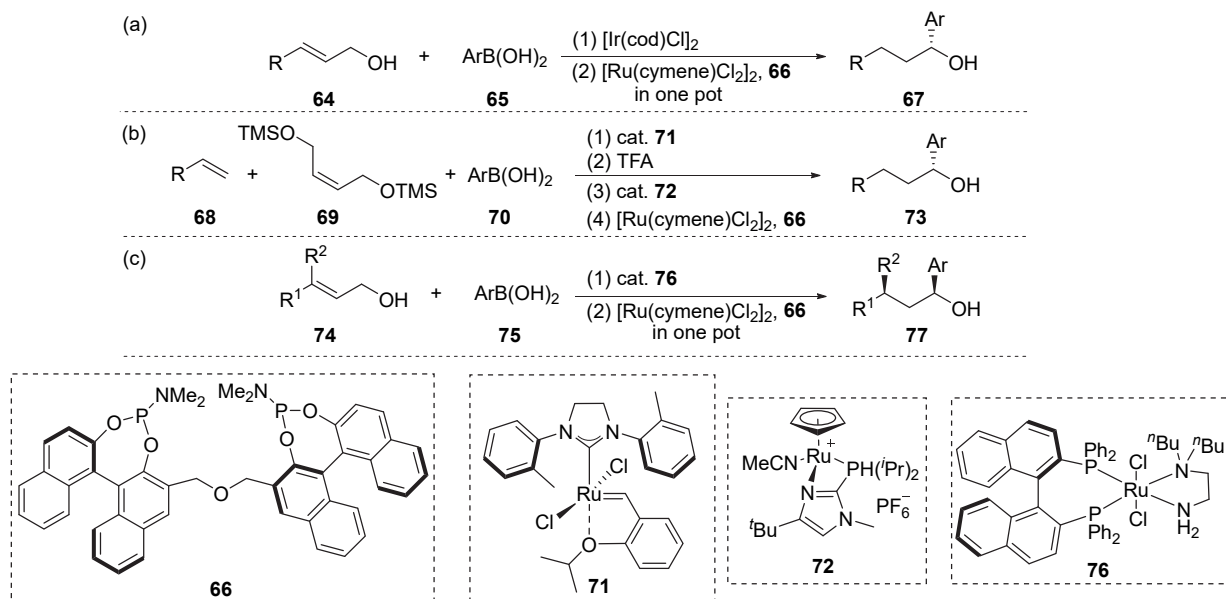
形式上烯丙醇与芳基硼酸的偶联反应, 得到了一系列具有光学活性的仲醇(Scheme 13)。反应成功的关键在于使用了一种亚磷酸胺配体 **66** 配位的钌催化剂, 以实现高对映选择性的羰基加成反应。单取代烯丙醇 **64** 可以由 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 催化的异构反应, 首先生成烷基醛, 随后在钌催化剂的介导下实现与芳基硼酸的加成。同时, 该催化体系可以与烯烃复分解串联, 以简单 α -烯烃为原料一锅合成手性仲醇。在 Hoveyda-Grubbs 催化剂 **71** 的存在下, 烯炔 **68** 与硅醚 **69** 发生烯烃复分解, 随后在酸性条件下脱硅生成烯丙醇 **73**, 进而与硼酸反应生成目标产物。多取代的烯丙醇也可以经由接力催化实现具有两个手性中心的仲醇 **77** 的合成。不足的是, 该反应依赖于多种贵金属催化剂参与经多步反应, 使其应用受限。

2021 年, 施世良课题组^[47]在先前工作的基础上^[48],



图式 12 伯醇与烯炔的不对称脱氢偶联

Scheme 12 Asymmetric dehydrogenative coupling of primary alcohol and enyne



图式 13 烯丙醇与芳基硼酸的不对称脱氢偶联

Scheme 13 Asymmetric dehydrogenative coupling of allylic alcohol and aryl boronic acid

以课题组发展的大位阻手性卡宾 ANIPE (**79**)为配体, 镍为催化剂, 芳基三氟甲磺酸酯为温和氧化剂, 在室温下实现了消旋仲醇与芳基硼酸酯升级制备手性叔醇的反应(Scheme 14, a). 该反应是首例也是目前唯一一例通过简单消旋仲醇经一步升级反应直接制备手性叔醇的反应. 该反应具有优秀的收率、对映选择性和化学选择性, 对一系列具有不同官能团的仲醇以及硼酸酯底物均能兼容. 环状仲醇结构具有优良的反应性, 能以 92%~99% 的收率以及 96%~98% *ee* 得到手性叔醇产物, 带有长链烷基结构的醇也能以 84%~98% 的收率及 89%~94% *ee* 发生转化. 值得一提的是, 芳基氯在该条件下仍能保留, 并且吡啶、噻吩和呋喃等杂环也能很好地兼容. 这一温和反应条件抑制了诸如 Suzuki-Miyaura 偶联反应、酮的 Aldol 反应以及 α 位芳基化反应和硼酸酯的脱硼等副反应的发生, 为手性叔醇的合成提供了新方法.

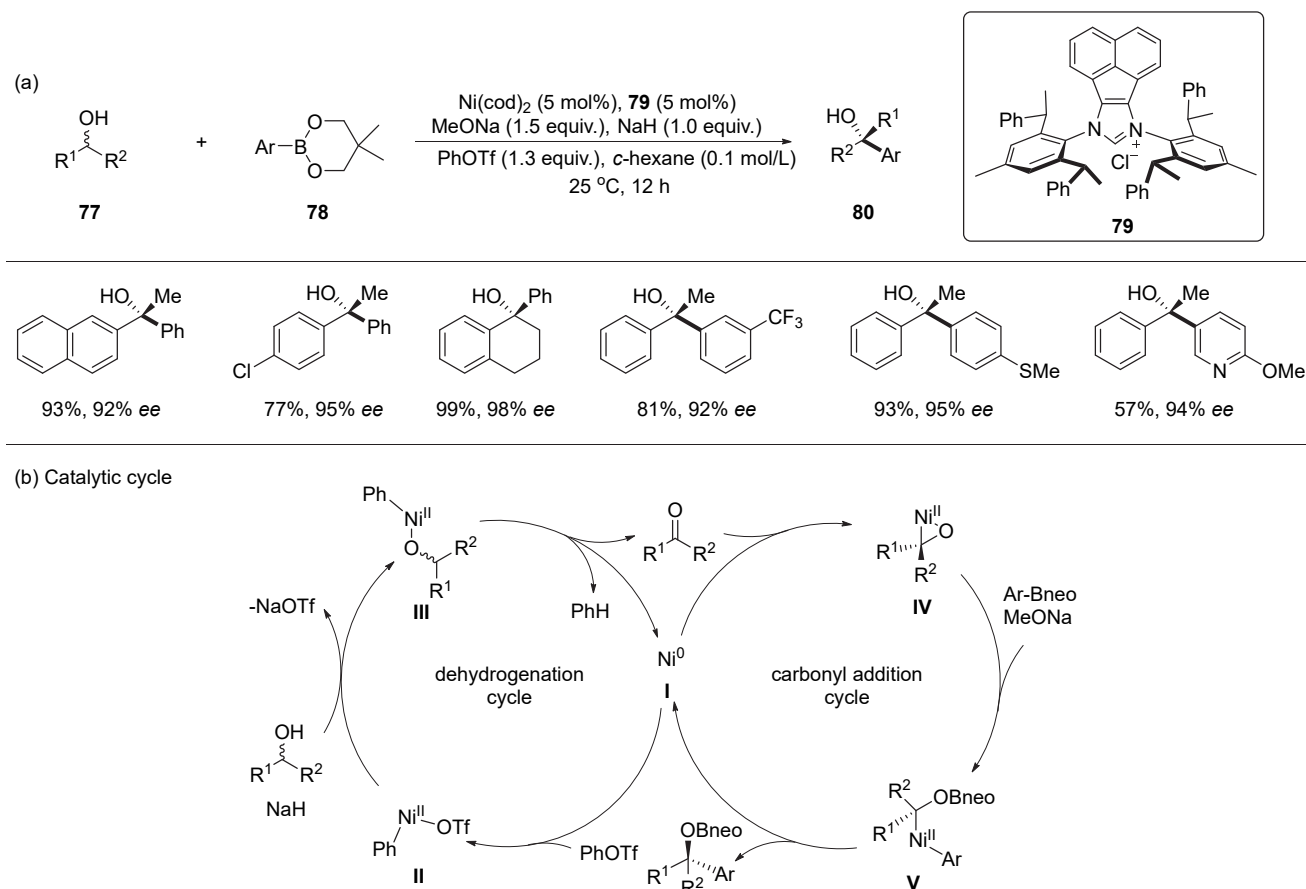
机理实验表明, 在当前催化体系下, 仅 10 min 即可将仲醇原料完全转化为对应的酮, 随后再加入硼酸酯, 在 10 min 内以相当的收率以及对映选择性得到目标产物. 随后的实验表明产物手性仅由催化剂控制, 与原料的绝对构型无关, 说明这一反应可能经历了消旋化的

过程. 在以上机理实验的基础上, 作者提出了镍催化的脱氢-加成机理(Scheme 14, b). 零价镍首先与 PhOTf 进行氧化加成生成二价镍中间体 **II**, 随后发生配体交换和 β -H 消除生成酮中间体, 进而与零价镍发生 η^2 配位活化生成镍杂三元环中间体 **IV**, 最后被芳基硼酸酯开环并发生还原消除得到手性叔醇产物并再生零价镍催化剂.

1.5 醇参与的其他不对称脱氢偶联

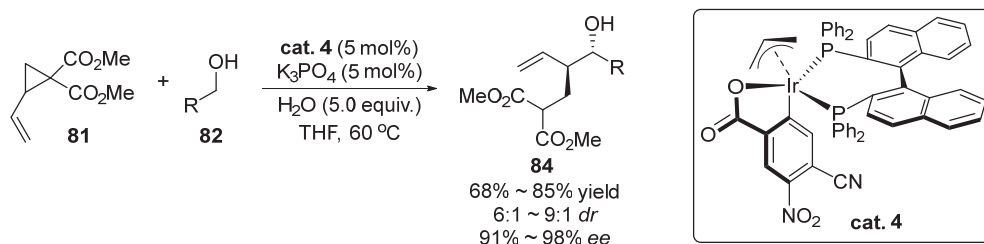
2011 年, Krische 及其合作者^[49]利用低价金属活化给体-受体环丙烷, 实现了带有丙二酸酯结构的环丙烷 **81** 与伯醇的不对称脱氢偶联反应(Scheme 15). 在铱催化条件下 **81** 发生极性反转, 随后与醛进行加成得到手性高烯丙醇产物. 该反应具有优秀的对映选择性, 并且产物在 Krapcho 脱羧反应的条件下可以得到各类 δ -戊内酯, 为这一在天然产物中存在的结构单元的合成提供了便捷的方法.

2018 年, Krische 课题组^[50]在先前工作^[51]的基础上实现了苯并环丁酮 **85** 与 α -羟基酮 **86** 的环加成反应(Scheme 16). 该反应使用(*R*)-DM-SEGPHOS 为配体, 在钌催化下实现了 II 型聚酮产物 **87** 的高对映选择性、高非对映选择性和高区域选择性合成, 对胺和醚类底物均



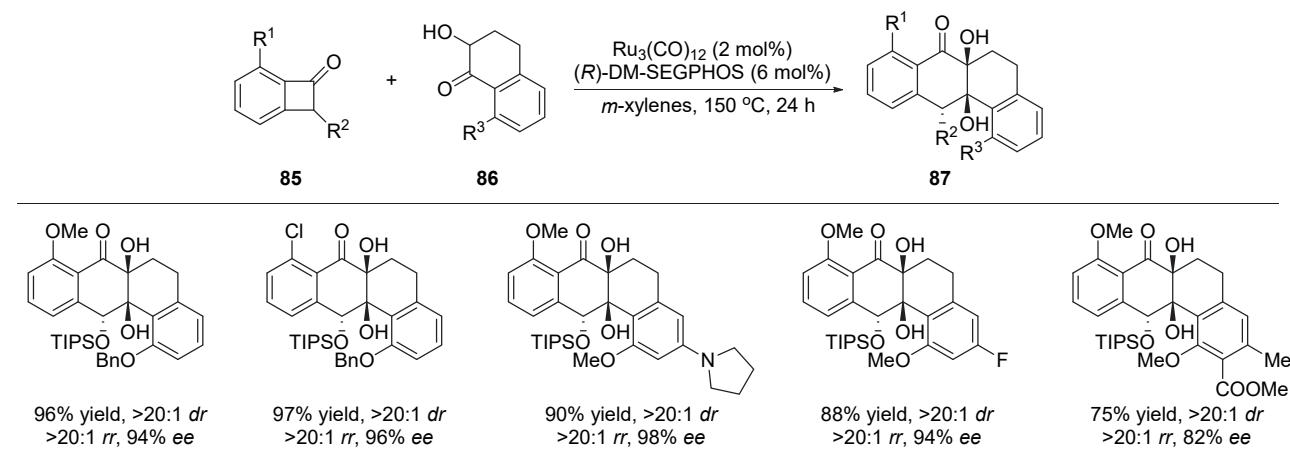
图式 14 镍催化的仲醇与芳基硼酸酯的不对称脱氢偶联

Scheme 14 Nickel-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of secondary alcohol and aryl boronic ester

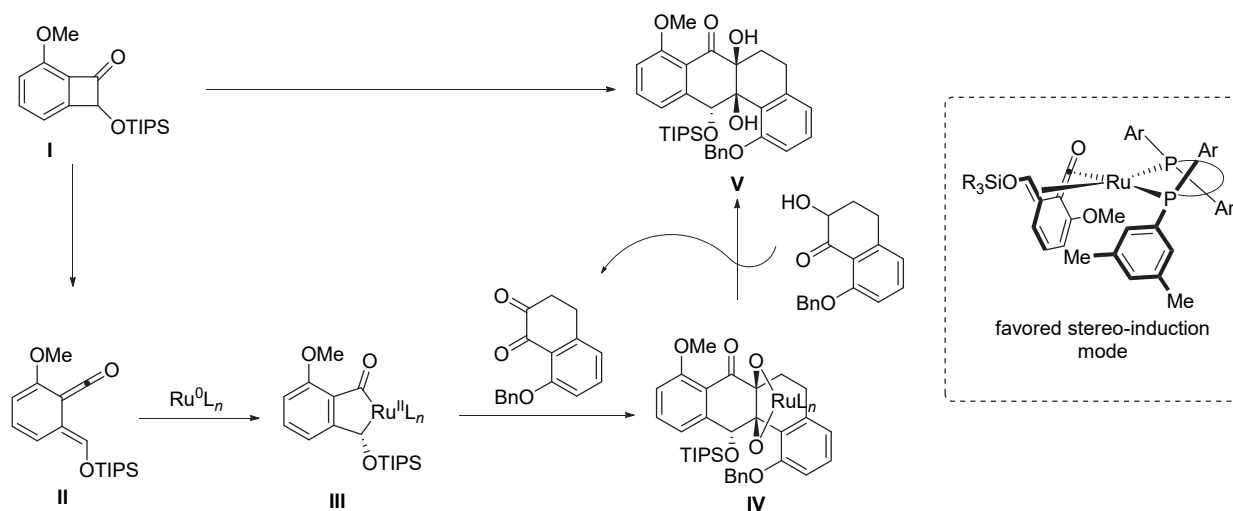


图式 15 铱催化的一级醇与环丙烷的不对称脱氢偶联

Scheme 15 Iridium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of primary alcohol and cyclopropane



Mechanism

图式 16 钌催化的苯并环丁酮与 α -羟基酮的不对称脱氢偶联

Scheme 16 Ruthenium-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of benzocyclobutenone and ketol

能很好地兼容, 并且芳基氯也能得到很好的保留. 产物中的硅醚与芳基氯经过转化得到各类官能化的产物. 利用该方法还可以快速构建药物中常见的 II 型聚酮结构框架, 为药物的高效合成提供了新的方法. 反应机理如 Scheme 16 所示: 首先零价钌与环丁酮发生 C—C 键氧化加成生成钌杂五元环中间体 **III**, 随后与原位生成的二酮发生加成反应得到目标产物, 手性决定步是氧化加成, 并且只有当 R^1 , R^2 和 R^3 均为大位阻取代基时, 反应

才能取得较好的对映选择性控制.

不对称 Guerbet 反应也可应用于醇的不对称脱氢偶联中. 2020 年, 王超课题组^[52]实现了 Noyori 催化剂 **cat. 5** 催化的不对称 Guerbet 反应, 以优秀的对映选择性实现了一系列手性苯醇的制备(Scheme 17). 该反应具有优秀的官能团兼容性, 对各类具有不同电性的底物均能很好地兼容, 并且对于芳基卤代物以及呋喃、噻吩和吡啶等杂环也能兼容. 由于手性苯醇产物与产生的酮中间

体会发生 Meerwein-Ponndorf-Verley 反应而消旋化, 因此该反应需要控制转化率以保持高对映选择性. 几乎同时, 赵宇课题组^[53]报道了相似的不对称 Guerbet 反应制备手性仲醇. 此外, 经由醇的脱氢与 Michael 加成串联, 也可以从烯丙醇出发实现一系列手性仲醇的合成^[54]. 这类反应首先经由烯丙醇的脱氢生成 α,β -不饱和酮, 随后与各类亲核试剂发生 Michael 加成, 最后还原酮中间体生成手性醇产物.

2 胺的不对称脱氢偶联反应升级制备手性高级胺

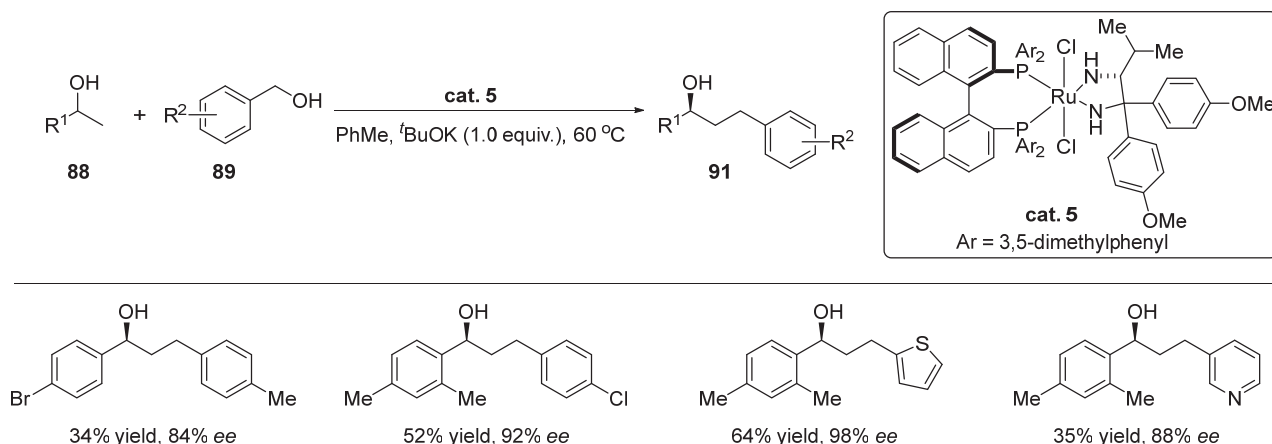
手性胺作为天然产物及药物分子中广泛存在的结构, 实现其高效合成具有重要意义. 利用胺的升级反应, 从简单胺出发以制备高级手性胺, 是实现其合成以及天然产物分子改造的直接手段. 传统的方法主要经由导向基导向的 C—H 活化以, 实现胺的 α 位官能化. 2011 年, Shibata 课题组^[55]利用吡啶作为导向基在钌催化下, 从烯烃出发实现了伯胺的 α 位不对称烷基化反应, 最高能以 90% ee 得到具有光学活性的伯胺. 2017 年, 余金权课题组^[56]将钌催化剂与手性磷酸结合, 实现了硫代酰胺导向的四氢吡咯 α 位不对称芳基化反应. 此外, 借由光

氧化还原催化也可实现胺的不对称升级制备. 2014 年, Jacobsen 和 Stephenson 合作^[57]利用光催化的卤代反应与手性硫脲催化的取代反应, 串联实现了四氢异喹啉的不对称烷基化反应, 最高以 99% ee 实现了手性氨基酸的合成.

以简单胺为原料经由不对称脱氢偶联, 从而实现其升级制备无疑是一种高效且经济的方法. 然而与醇相比, 胺具有较强的配位作用, 从而易使催化剂失活, 影响反应的正常进行. 并且胺脱氢后产生的亚胺与醛、酮相比亲电性更弱, 因此其加成反应也活性较低. 尽管已有部分消旋催化体系可以应用于胺的脱氢偶联^[58]中, 但是这类反应往往依赖于前过渡金属催化, 并且实现这一过程的对映选择性控制仍然是一大挑战.

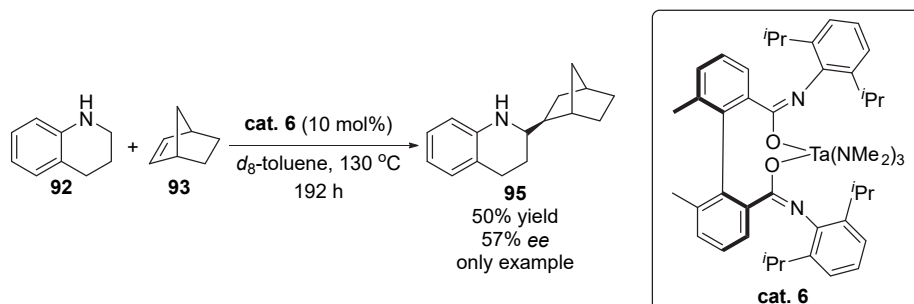
2009 年, Schafer 课题组^[59]报道了钌催化的胺与烯烃的脱氢偶联反应, 并且利用具有轴手性的酰胺配体在不对称催化方面进行了尝试. 然而, 该反应活性与对映选择性控制较差, 在催化剂用量为 10 mol%, 130 °C 下以四氢喹啉与降冰片烯为底物反应 192 h 后仅能以 50% 的收率与 57% ee 得到目标产物(Scheme 18).

2021 年, 石航课题组^[60]以炔烃为前亲核试剂实现了胺 α 位不对称烷基化反应(Scheme 19, a). 相比于其他



图式 17 钌催化的不对称 Guerbet 反应

Scheme 17 Ruthenium-catalyzed asymmetric Guerbet reaction



图式 18 钽催化的四氢喹啉与降冰片烯的不对称脱氢偶联

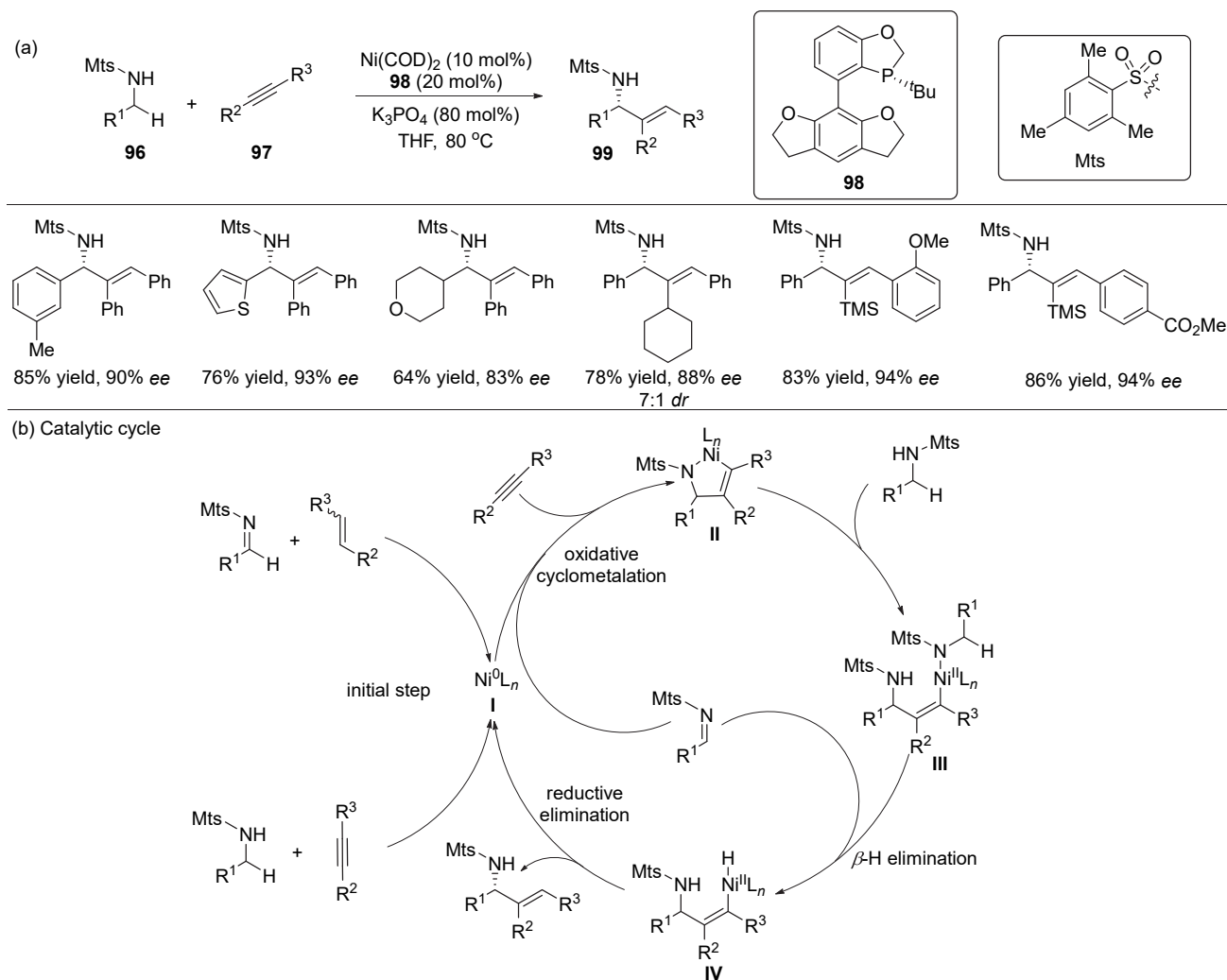
Scheme 18 Tantalum-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of tetrahydroquinoline and norbornene

的膦配体而言,使用具有刚性结构的手性单膦配体 **98** 时,反应具有较高的对映选择性. 这可能是由于 **98** 的刚性骨架使其更靠近金属中心,因而能实现较好的手性控制. 该反应具有优秀的对映选择性以及区域选择性,对各类单取代、多取代苄胺以及具有不同位阻的脂肪胺,均能兼容,各类对称及非对称内炔也能高效地完成转化,并且对于噻吩这类杂环也能很好地兼容. 通过这一方法合成的手性烯丙胺产物可以发生多样转化. 例如,通过臭氧对双键氧化断裂,随后用硼氢化钠还原得到一系列具有高光学纯度的手性氨基醇产物. 此外,烯丙基胺产物还可以转化为对应的酰卤,应用于肽链的修饰中.

随后的机理实验表明该反应经过了亚胺中间体. 当使用等量的催化剂与苄胺反应时,体系中能以 38% 的收率得到对应的亚胺,并且 ^1H NMR 中也观测到了对应的 Ni-H 物种. 随后,作者提出了可能的反应机理(Scheme

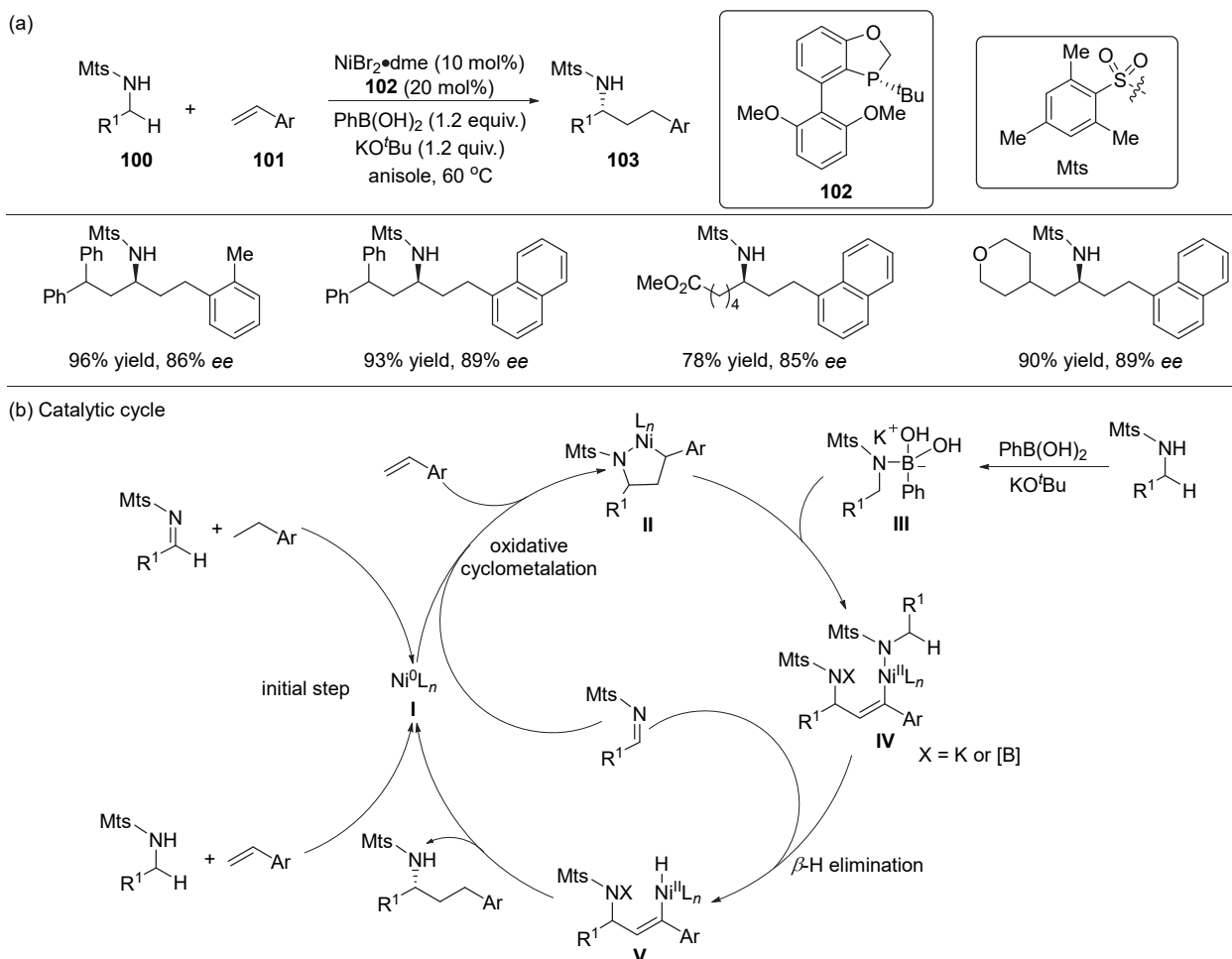
19, b): 胺首先与炔烃发生氢转移生成亚胺中间体,随后该亚胺与炔烃在镍催化下发生氧化环合得到镍杂五元环中间体 **II**, **II** 被胺开环生成中间体 **III**,进而发生 β -H 消除与还原消除得到目标产物. 同位素标记实验表明产物中烯烃的氢来自于胺的苄位,并且测得 KIE 为 2.8,说明胺的脱氢或者还原消除可能是反应的决速步.

同年,该课题组^[61]还实现了镍催化的胺与烯烃的脱氢偶联反应,实现了这一反应的不对称转化(Scheme 20, a). 相较于 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 而言,使用二价镍催化剂 $\text{NiBr}_2 \cdot \text{dme}$ 避免了环辛二烯作为配体的干扰,使得反应有较好的对映选择性控制. 该反应具有较广的底物范围,可以兼容带有酯基、酰胺和四氢吡喃等结构的脂肪胺;此外,具有给电子取代基以及不同位阻的苯乙烯底物也能在反应体系中实现高效的转化. 该体系具有优秀的化学选择性与区域选择性,专一地得到直链产物.



图式 19 镍催化的胺与内炔的不对称脱氢偶联

Scheme 19 Nickel-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of amine and internal alkyne



图式 20 镍催化的胺与苯乙烯的不对称脱氢偶联

Scheme 20 Nickel-catalyzed asymmetric dehydrogenative coupling of amine and styrene

当仅使用亚胺代替对应的胺作为反应底物时, 仅能以 7% 的收率得到目标产物, 进一步向反应体系中添加胺可以大幅提升产率, 说明胺在反应体系中同时作为反应物与还原剂从而推动反应的进行。值得注意的是, 反应体系中需要添加硼酸以促进反应的进行。作者推测, 胺会与硼酸生成一种稳定的配合物 **III**, 从而加速了镍杂五元环质子解开环这一过程。配合物 **III** 也随后被分离和表征, 证实了上述猜想。基于机理实验作者提出了可能的催化循环(Scheme 20, b): 胺与烯烃经由镍催化的氢转移反应生成亚胺中间体, 随后该中间体与烯烃发生氧化环合得到中间体 **II**, **II** 被配合物 **III** 开环生成中间体 **IV**, 随后发生 β -H 消除与还原消除得到目标产物。

3 总结与展望

综上所述, 介绍了近 15 年来各类过渡金属催化的醇和胺的不对称脱氢偶联升级反应研究进展。相较于传统的羰基加成反应, 醇的脱氢偶联可以直接从醇出发实现其结构的修饰, 具有较高的氧化还原经济性。通过醇

与烯丙基亲电试剂或烯烃、炔烃的脱氢偶联可以快速得到结构各异的手性高烯丙醇产物, 而使用有机硼试剂作为有机金属试剂, 则可以实现温和条件下醇的不对称升级制备。胺也可与不饱和键发生不对称脱氢偶联, 实现一系列手性胺类化合物的合成。

尽管这一研究领域已经过一段时间发展, 但是仍然存在一些挑战与不足。(1)醇与亲电试剂的不对称脱氢偶联主要局限于烯丙基亲电试剂。尽管各类芳基及烷基卤代物已经在过渡金属催化的偶联反应中得到了广泛的应用, 其参与的醇的不对称脱氢偶联仍未有报道。(2)对于醇和烯烃的脱氢偶联而言, 所使用的烯烃往往局限于活化烯烃。非活化烯烃参与的醇的不对称脱氢偶联则未有报道, 并且多取代烯烃也在这一反应中鲜有应用。(3)胺参与的不对称脱氢偶联仅有少数报道, 其与各类不饱和键以及亲电试剂的反应仍待研究和开发。(4)目前主要局限于伯醇和伯胺的反应, 通过仲醇和仲胺的脱氢偶联制备手性叔醇和叔胺的反应还很少有报道。(5)目前已发展的催化体系往往需要贵金属, 丰产金属催化的反应仍

有待发展^[4c]。对于醇和胺的不对称脱氢偶联升级反应而言,最重要的是寻找合适的金属与配体的组合以实现脱氢和碳-碳成键反应的高活性与高选择性控制。随着过渡金属催化的不对称反应的蓬勃发展,将会有更多催化体系被开发出来,应用于醇或胺参与的不对称偶联反应,并将这一策略应用于各类重要分子的高效合成之中。

References

- [1] (a) Müller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012.
(b) Krasnov, V. P.; Gruzdev, D. A.; Levit, G. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1471.
- [2] (a) Fleury-Brégeot, N.; de la Fuente, V.; Castellón, S.; Claver, C. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 1346.
(b) Cabré, A.; Verdager, X.; Riera, A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 269.
(c) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
(d) Ikariya, T.; Blacker, A. J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1300.
(e) Malacea, R.; Poli, R.; Manoury, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 729.
- [3] (a) Liu, Y.-L.; Lin, X.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 876.
(b) Bartlett, S. L.; Johnson, J. S. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2284.
(c) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853.
(d) Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873.
(e) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.
- [4] (a) Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681.
(b) Zhang, S.-Y.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1937.
(c) Cai, Y.; Li, F.; Li, Y.-Q.; Zhang, W.-B.; Liu, F.; Shi, S.-L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1073.
(d) Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069.
(e) Guillena, G.; Ramón, D. J. *Hydrogen Transfer Reactions*, Springer, Switzerland, **2016**.
(f) Kim, S. W.; Zhang, W.; Krische, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2371.
(g) Santana, C. G.; Krische, M. J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5572.
- [5] Nakai, K.; Yoshida, Y.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7797.
- [6] (a) Hassan, A.; Montgomery, T. P.; Krische, M. J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4692.
(b) Tsutsumi, R.; Hong, S.; Krische, M. J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 12903.
(c) Isbrandt, E. S.; Nasim, A.; Zhao, K.; Newman, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14646.
- [7] (a) Bower, J. F.; Skucas, E.; Patman, R. L.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15134.
(b) Patman, R. L.; Williams, V. M.; Bower, J. F.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5220.
(c) Shibahara, F.; Bower, J. F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14120.
(d) Williams, V. M.; Leung, J. C.; Patman, R. L.; Krische, M. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5024.
- [8] Maekawa, T.; Sekizawa, H.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7022.
- [9] (a) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.
(b) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732.
- [10] (a) Kimura, M.; Shimizu, M.; Shibata, K.; Tazoe, M.; Tamaru, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3392.
(b) Zannoni, G.; Gladiali, S.; Marchetti, A.; Piccinini, P.; Tredici, I.; Vidari, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 846.
- [11] Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6340.
- [12] Shu, C.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4794.
- [13] Kim, I. S.; Ngai, M.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14891.
- [14] (a) Hassan, A.; Townsend, I. A.; Krische, M. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 10028.
(b) Luo, G.; Xiang, M.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2493.
- [15] (a) Montgomery, T. P.; Hassan, A.; Park, B. Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11100.
(b) Xiang, M.; Luo, G.; Wang, Y.; Krische, M. J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 981.
(c) Hassan, A.; Zbieg, J. R.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3493.
- [16] Cabrera, J. M.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10718.
- [17] Kim, I. S.; Han, S. B.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2514.
- [18] Gao, X.; Zhang, Y. J.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4173.
- [19] Han, S. B.; Gao, X.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9153.
- [20] Zhang, Y. J.; Yang, J. H.; Kim, S. H.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4562.
- [21] Feng, J.; Garza, V. J.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8911.
- [22] Guo, Y.-A.; Lee, W.; Krische, M. J. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 2557.
- [23] Feng, J.; Noack, F.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12364.
- [24] Wang, G.; Franke, J.; Ngo, C. Q.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7915.
- [25] Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1638.
- [26] Woo, S. K.; Geary, L. M.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7830.
- [27] Liang, T.; Woo, S. K.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9207.
- [28] Liang, T.; Nguyen, K. D.; Zhang, W.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3161.
- [29] Gellrich, U.; Meißner, A.; Steffani, A.; Kä hny, M.; Drexler, H.-J.; Heller, D.; Plattner, D. A.; Breit, B. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1097.
- [30] Park, B. Y.; Nguyen, K. D.; Chaulagain, M. R.; Komanduri, V.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11902.
- [31] Xiang, M.; Ghosh, A.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2838.
- [32] Ortiz, E.; Chang, Y.-H.; Shezaf, J. Z.; Shen, W.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 8861.
- [33] Liang, T.; Zhang, W.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16024.
- [34] Cai, Y.; Zhang, J.-W.; Li, F.; Liu, J.-M.; Shi, S.-L. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1.
- [35] Ho, C.-Y.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 782.
- [36] Zbieg, J. R.; Moran, J.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10582.
- [37] Zbieg, J. R.; Yamaguchi, E.; McInturff, E. L.; Krische, M. J. *Science* **2012**, *336*, 324.
- [38] McInturff, E. L.; Yamaguchi, E.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20628.
- [39] Han, S. B.; Kim, I. S.; Han, H.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6916.
- [40] Spielmann, K.; Xiang, M.; Schwartz, L. A.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14136.
- [41] Xiang, M.; Pfaffinger, D. E.; Ortiz, E.; Brito, G. A.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8849.
- [42] Geary, L. M.; Woo, S. K.; Leung, J. C.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2972.
- [43] Nguyen, K. D.; Herkommer, D.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5238.
- [44] (a) Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.

- (b) Fyfe, J. W. B.; Watson, A. J. B. *Chem* **2017**, 3, 31.
- [46] (a) Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Shi, W.-J.; Zhang, Q.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2006**, 1479.
(b) Tomita, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Chem.-Asian. J.* **2006**, 1, 161.
(c) Duan, H.-F.; Xie, J.-H.; Qiao, X.-C.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4351.
(d) Li, R.; Luo, K.; Hu, Y.; Tang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1297.
(e) Shintani, R.; Inoue, M.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3353.
- [47] Casnati, A.; Lichosyt, D.; Lainer, B.; Veth, L.; Dydio, P. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3502.
- [48] Cai, Y.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 11963.
- [49] (a) Cai, Y.; Ruan, L.-X.; Rahman, A.; Shi, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 5262.
(b) Cai, Y.; Yang, X.-T.; Zhang, S.-Q.; Li, F.; Li, Y.-Q.; Ruan, L.-X.; Hong, X.; Shi, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1376.
(c) Zhang, W.-B.; Yang, X.-T.; Ma, J.-B.; Su, Z.-M.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 5628.
(d) Cai, Y.; Ye, X.; Liu, S.; Shi, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 13433.
(e) Shen, D.; Zhang, W.-B.; Li, Z.; Shi, S.-L.; Xu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 112.
(f) Li, Y.-Q.; Li, F.; Shi, S.-L. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 1035.
(g) Wang, Z.-C.; Gao, J.; Cai, Y.; Ye, X.; Shi, S.-L. *CCS Chem.* **2022**, 4, 1169.
(h) Ma, J.-B.; Zhao, X.; Zhang, D.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 13643.
- [50] Moran, J.; Smith, A. G.; Carris, R. M.; Johnson, J. S.; Krische, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18618.
- [51] Ambler, B. R.; Turnbull, B. W. H.; Suravarapu, S. R.; Uteuliyev, M. M.; Huynh, N. O.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 9091.
- [52] Bender, M.; Turnbull, B. W. H.; Ambler, B. R.; Krische, M. J. *Science* **2017**, 357, 779.
- [53] Wang, K.; Zhang, L.; Tang, W.; Sun, H.; Xue, D.; Lei, M.; Xiao, J.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 11408.
- [54] Ng, T. W.; Liao, G.; Lau, K. K.; Pan, H.-J.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 11384.
- [55] (a) Xu, R.; Wang, K.; Liu, H.; Tang, W.; Sun, H.; Xue, D.; Xiao, J.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 21959.
(b) Zhang, X.; Ma, W.; Zhang, J.; Tang, W.; Xue, D.; Xiao, J.; Sun, H.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202203244.
(c) Li, F.; Long, L.; He, Y.-M.; Li, Z.; Chen, H.; Fan, Q. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202202972.
- [56] Pan, S.; Endo, K.; Shibata, T. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4692.
- [57] Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 140.
- [58] Bergonzini, G.; Schindler, C. S.; Wallentin, C.-J.; Jacobsen, E. N.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 112.
- [59] (a) Herzog, S. B.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6690.
(b) Kubiak, R.; Prochnow, I.; Doye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1153.
(c) Reznichenko, A. L.; Hultsch, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3300.
(d) Koperniku, A.; Foth, P. J.; Sammis, G. M.; Schafer, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 18944.
(e) Bahena, E. N.; Griffin, S. E.; Schafer, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 20566.
(f) Yao, W.-W.; Li, R.; Chen, H.; Chen, M.-K.; Luan, Y.-X.; Wang, Y.; Yu, Z.-X.; Ye, M. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 3800.
- [60] Eisenberger, P.; Ayinla, R. O.; Lauzon, J. M. P.; Schafer, L. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 8361.
- [61] Li, Y.; Liu, Y.-C.; Shi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4154.
- [62] Yan, X.-B.; Li, Y.; Wu, W.-Q.; Xu, L.; Li, K.; Liu, Y.-C.; Shi, H. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 5881.

(Zhao, C.)