

酰胺直接转化: 策略与近期进展

黄培强*

(福建省化学生物学重点实验室 能源材料化学协同创新中心 厦门大学化学化工学院化学系 厦门 361005)

摘要 以酰胺直接转化的 C—C 键形成方法为主线, 简要回顾近年取得的主要突破. 内容涵盖基于三氟甲磺酸酐活化、化学选择性试剂的还原官能化策略, 以及两类催化转化. 这些重要进展表明温和条件下的酰胺转化可达到优异的化学选择性、官能团容忍性和较好的底物普适性, 转化产物还包括多种官能化的胺、酮和烯胺酯(酮)化合物等, 并已在天然产物和生理活性化合物的合成中得到应用与检验.

关键词 酰胺; 官能团转化; 一锅反应; 合成方法; C—C 键形成

Direct Transformations of Amides: Tactics and Recent Progress

Huang, Pei-Qiang*

(Department of Chemistry, Fujian Provincial Key Laboratory of Chemical Biology, iChEM (Collaborative Innovation Center of Chemistry for Energy Materials), College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005, China)

Abstract Amides are a class of easily available compounds, and widely serve as versatile intermediates in organic synthesis and medicinal chemistry. Amide-based transformations could lead to many useful compounds and intermediates including various amines, ketones and enaminones. Though direct transformation of amides is of high demand, many current chemoselective transformations are only achieved in multistep approaches. In recent years, direct transformation of amides is emerging as an exciting area. A number of recent progresses on nucleophilic addition to amide carbonyl group that led to new C—C bond formation are highlighted in this review, including (1) *in situ* amide activation with trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf₂O) followed by addition of π - and σ -nucleophiles or reactive organometallic reagents; (2) direct transformation of *N*-alkoxyamides; (3) direct transformation of amides using Schwartz reagent; and (4) catalytic reductive C—C bond forming reactions of amides, and metal catalyzed coupling of amides.

Keywords amides; functional group transformation; one-pot reactions; synthetic methods; C—C bond formation

1 引言

有机化学教科书是以官能团为主线书写的. 因此, 从某种意义上说, 有机化学是官能团的化学. 酰胺官能团(*N*-单酰基胺)(**1**)广泛存在于自然界^[1], 例如, α -氨基酸通过酰胺键连接而成蛋白质, 构成生命的基石. 由于 p - π 共轭, 酰胺的 C—N 键具有部分双键性质(图 1), 是一类高度稳定的化合物.

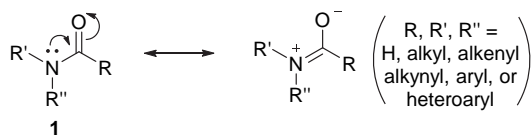


图 1 酰胺的两种共振极限式

Figure 1 Two resonance structures of an amide

酰胺在有机合成中被广泛用作胺的保护形式^[2], 酰胺基是 C—H 键官能化的重要导向基^[3]. 酰胺扮演的这些角色都是中间体, 因而需要后续反应把酰胺转化为目标化合物. 此外, 由于酰胺处于高氧化态, 可转化为多种低氧化态化合物, 这既使之成为有机合成中多用途的中间体, 也对反应控制, 特别是反应的化学选择性提出挑战. 因此, 尽管酰胺是人类最早认识和研究的官能团之一, 且酰胺的转化在有机和药物合成中有诸多需求, 然而由于酰胺是羧酸衍生物中羰基亲电性最低的化合物, 其直接转化需要剧烈的反应条件, 难以达到现代有机合成对化学选择性的要求. 因而对于普通酰胺需求广泛的转化(例如, 酰胺还原烷基化和 *aza*-Knoevenagel 反应)需要采用多步骤过程, 这从以下几个代表性例子可以看出.

* E-mail: pqhuang@xmu.edu.cn

Received February 2, 2018; published March 12, 2018.

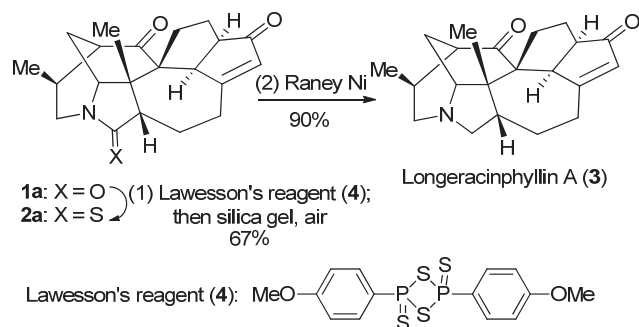
Project supported by the National Key R&D Program of China (grant No. 2017YFA0207302), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21332007, 21472153, 21672176), the Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University of the Ministry of Education (P. R. China), and Chinese Universities Scientific Fund (No. 20720170092).

项目受国家重点研发计划(No. 2017YFA0207302)、国家自然科学基金(Nos. 21332007, 21472153, 21672176)、教育部长江学者和创新团队发展计划以及中央高校基本科研业务费专项资金(No. 20720170092)的资助.

2 酰胺代表性转化的传统方法

2.1 酰胺还原为胺

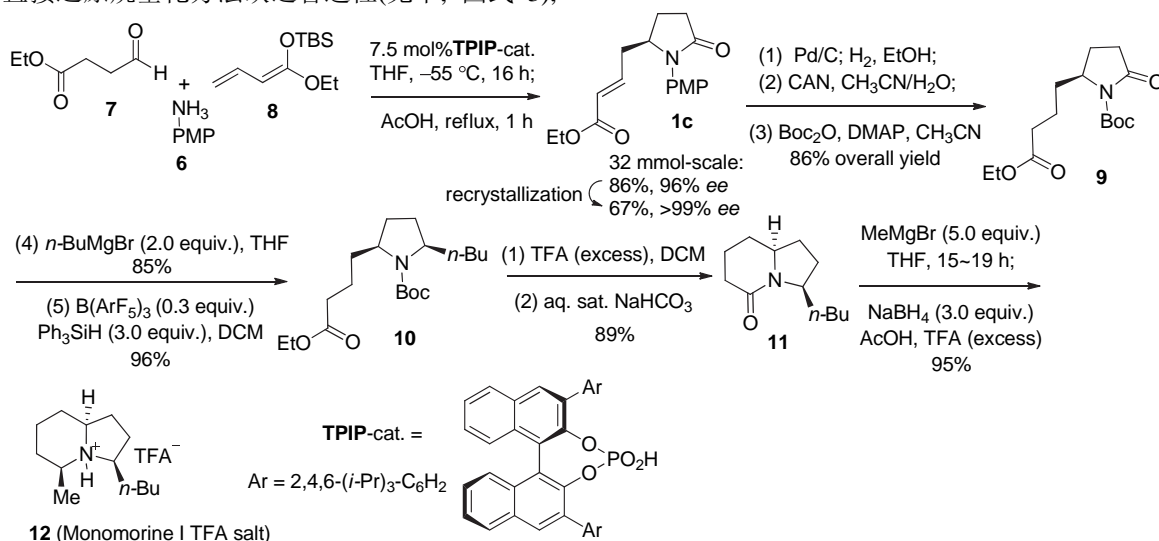
酰胺还原为胺^[4]传统上用四氢铝锂或硼烷还原^[5]。由于四氢铝锂是强还原剂,不但试剂本身具有危险性,由于反应条件强烈,还原反应往往缺乏化学选择性。而硼烷尽管温和,有时可达到好的化学选择性,但用作还原剂的甲硼烷和乙硼烷在常温下为气体,需用价格不菲的硼烷-四氢呋喃或硼烷-二甲硫醚络合物,且硼烷易与产物形成络合物,增加了分离纯化的难度。因而二步法遂成为把酰胺还原为胺的常用方法。代表性的二步法首先把酰胺(如 **1a**)转化为硫代酰胺(如 **2a**),然后用兰尼镍还原。由于该法表现出优良的化学选择性,被广泛应用于生物碱的全合成。一个最新应用见诸李昂课题组^[6]报道的复杂生物碱 longeraciphyllin A (**3**)的全合成。其最后步骤为在酮与 α,β -不饱和酮存在下,对化合物 **1a** 进行酰胺的化学选择性还原(图式 1)。

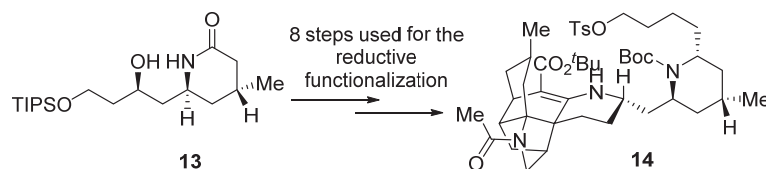


图式 1 酰胺还原二步法在 longeraciphyllin A 全合成中的应用
Scheme 1 Stepwise reduction of amide **1a** in the total synthesis of longeraciphyllin A

2.2 酰胺的还原烷基化(官能化)

酰胺的还原烷基化是另一具有广泛需求的转化。传统的直接还原烷基化方法缺乏普适性(见下,图式 3),



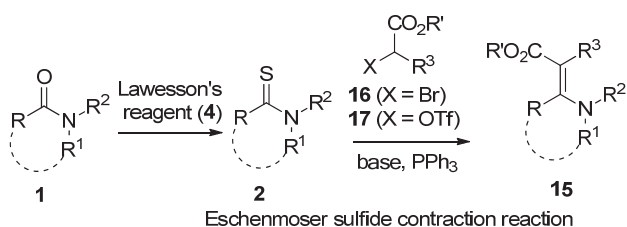


图式 4 内酰胺 13 还原官能化所需的步骤数

Scheme 4 Steps required for the reductive functionalization of lactam 13

2.3 酰胺转化为烯胺酯(酮)化合物

酰胺转化为烯胺酯(酮)化合物 **15** 是生物碱合成中又一个常用的转化^[10,11]. 现行的方法也需要把酰胺 **1** 首先转化为硫代酰胺 **2**, 然后通过 Eschenmoser 缩硫反应^[11], 即在三苯基磷作用下硫代酰胺与 α -溴代酯 **16** 或 α -三氟甲磺酰氧基酯 **17** 反应(图式 5). 由于后者需要从相应的 α -羧基合成, 因而, 当 α -溴代酯为非商品化试剂时, 该法需要三步.



图式 5 酰胺转化为烯胺酯(酮)化合物的经典方法

Scheme 5 The classical method for the transformation of amides into enaminones and β -enaminoesters

3 酰胺直接转化的近期进展

发展高效高选择性的有机合成方法是当前有机合成的主要目标. 鉴于已知的具有普适性的酰胺转化基本为多步骤方法, 酰胺直接转化遂成为有机合成工作者的追求^[12]. 由于酰胺的高稳定性和酰胺羰基的低亲电性, 发展化学选择性和具有普适性的酰胺转化方法的两种基本策略是进行酰胺活化和直接运用化学选择性试剂. 此外, N -烷氧基酰胺这类特种酰胺, 既可自身活化也可类似于 Weinreb 酰胺, 形成稳定的亲核加成中间体, 因而可被直接转化为其他类型的化合物.

3.1 基于活化策略的酰胺直接转化

酰胺活化通常采用亲氧性 Lewis 酸型试剂和强亲电试剂. 经典的 Bischler-Napieralski 环化反应, Vilsmeier 试剂, 以及 Vilsmeier-Haack 反应均以 POCl_3 或 P_2O_5 为活化剂和脱水剂. 此外, SOCl_2 , CH_2N_2 , PCl_3 , PCl_5 , Me_2SO_4 , $(\text{COCl})_2$, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ 等, 以及高活性乙基化试剂 ($\text{Et}_3\text{O}\cdot\text{BF}_4$, Meerwein 试剂) 也被用于酰胺活化. 现代版的酰胺活化试剂是三氟甲磺酸酐 (Tf_2O)^[13]. 该试剂不但可有效地活化酰胺, 所形成的活化中间体比由传统活化剂形成的中间体活性更高, 因而近年来获得广泛应用.

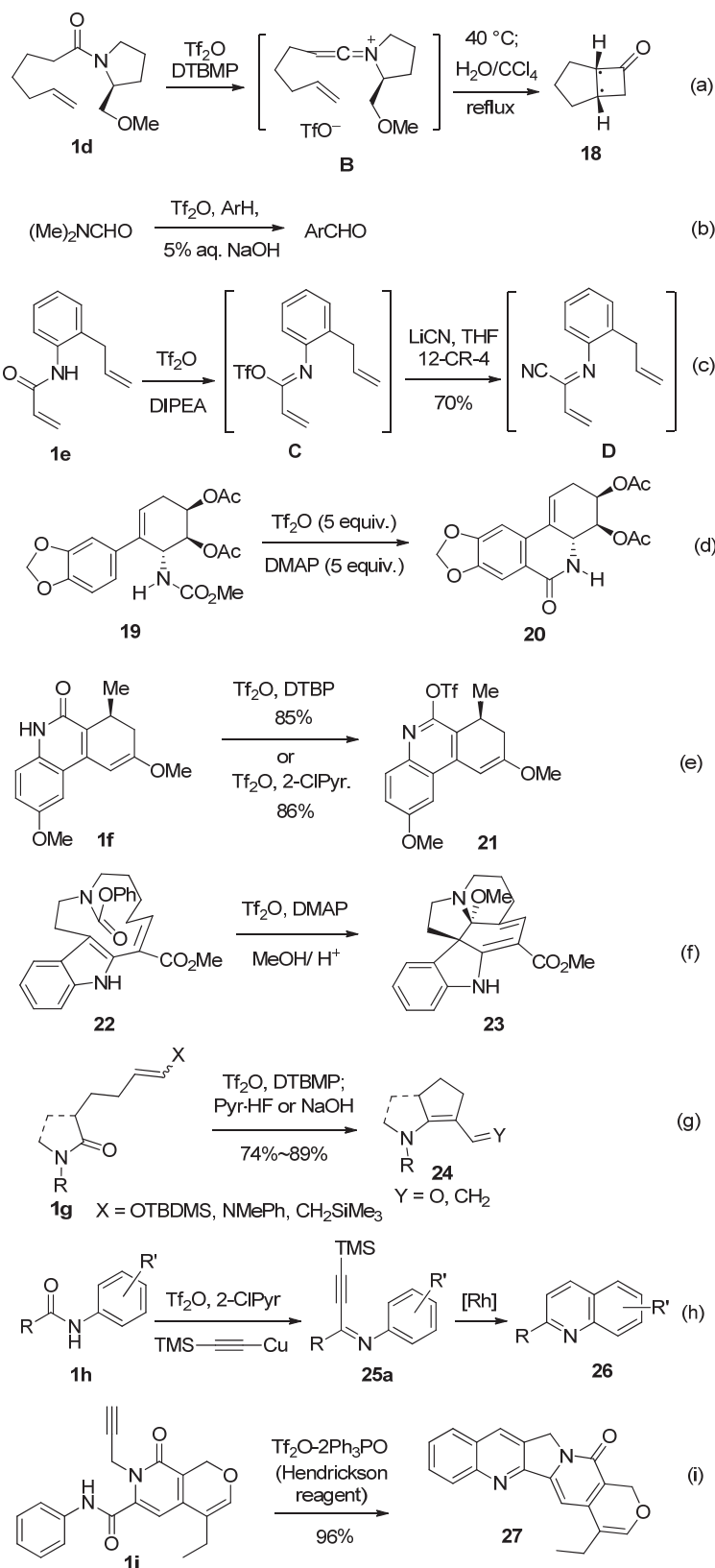
3.1.1 π -和 σ -亲核试剂与酰胺的反应

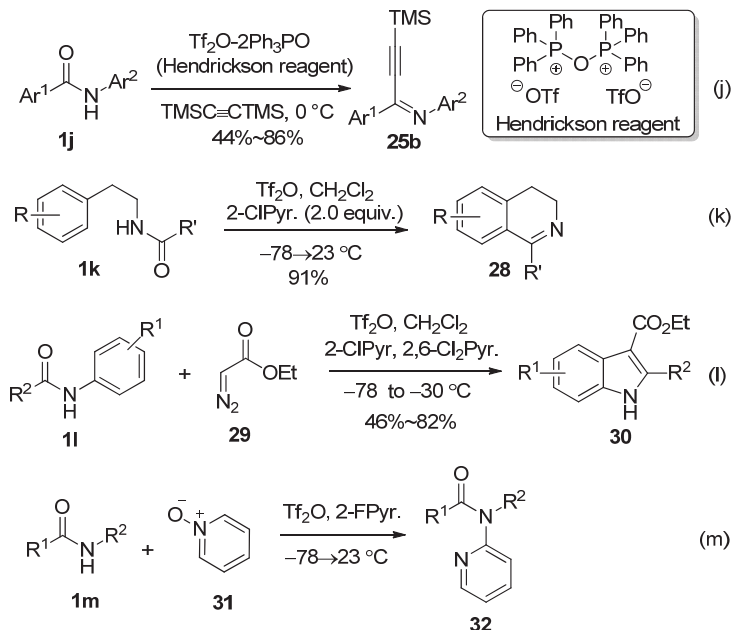
1981 年, 在把叔酰胺 **1d** 转化为烯酮亚胺盐 **B** 而进行 [2+2] 环加成的方法中, Ghosez 小组首次展示了 Tf_2O 作为酰胺活化试剂的优点^[14a], 以及 $\text{Tf}_2\text{O}/\text{DTBMP}$ (2,6-二叔丁基-4-甲基吡啶) 组合(图式 6a)^[14b]. 1990 年, Martinez 与 Hanack 及其合作者^[15]报道, Tf_2O 与 N,N -二甲基酰胺(DMF)形成的活化中间体可与非富电子的芳烃反应(图式 6b). 1991 年, Fowler 与 Grierson 等^[16]合作报道了 α,β -不饱和仲酰胺 **1e** 经 $\text{Tf}_2\text{O}/\text{Hünig}$ 碱(DIPEA)活化直接还原氧化, 转化为双烯 **D** (图式 6c) 及其串联分子内 Diels-Alder 反应. 1994 年, Banwell 小组^[17]通过 $\text{Tf}_2\text{O}/\text{DMAP}$ (4- N,N -二甲氨基吡啶) 活化, 发展了氨基甲酸酯 **19** 为底物的改良的 Bischler-Napieralski 环化反应(图式 6d). 1997 年, Myers 小组^[18]在烯二炔类天然产物 (+)-dymenicin A 的全合成中, 研究了 **1f** 向 **21** 的转化, 发现 2,6-二叔丁基吡啶(DTBP)和 2-氯吡啶(2-ClPyr)均可与 Tf_2O 匹配, 有效地促进反应(图式 6e). 1999 年, Magnus 小组把改良的 Bischler-Napieralski 环化^[17]拓展为双 Bischler-Napieralski 环化, 实现了 **22** 向五环化合物 **23** 的一步转化(图式 6f)^[19a], 从而发展了吲哚生物碱的快捷合成方法^[19b]. 自 2005 年起, Bélanger 课题组^[20]着手探索基于叔酰胺与烯醇硅醚及烯胺等 π -亲核体的分子内串联双环化策略, 以构建生物碱的各种复杂环系(图式 6g).

2006 年, Movassaghi 课题组报道了仲- N -苯基-苯甲酰胺经 $\text{Tf}_2\text{O}/2$ -氯吡啶活化后与三甲基硅基乙炔铜合成 α -三甲基硅基乙炔亚胺 **25a**, 进而合成吡啶衍生物 **26** 的二步法(图式 6h)^[21a], 并于次年优化为吡啶衍生物的一步合成法^[21b]. 同年, 姚祝军小组以原位生成的 Hendrickson 试剂($\text{Tf}_2\text{O}\cdot 2\text{Ph}_3\text{PO}$)^[22]为活化试剂^[23], 建立了基于串联反应进行抗癌中草药有效成分喜树碱 **27** 的简洁全合成(图式 6i)^[24a]. 值得一提的是, 该策略最近被 Haider 小组^[24b]用于 Luotonin A 衍生物的合成. 2008 年, 姚祝军小组^[24c]发展了 Hendrickson 试剂介入的 α -三甲基硅基乙炔亚胺 **25b** 合成法(图式 6j). 同年, Movassaghi 小组^[25]发展了以 $\text{Tf}_2\text{O}/2$ -氯吡啶为活化试剂的改良的 Bischler-Napieralski 环化反应(图式 6k); 王彦广小组^[26]展示了 N -芳基仲酰胺 **11** 经 $\text{Tf}_2\text{O}/2$ -氯吡啶/2,6-二-氯吡啶联合活化, 与重氮乙酸乙酯 **29** 的反应, 建立了取代吲哚 **30** 的新合成法(图式 6l). 值得一提的是, 这是 2,6-二-氯吡啶首次用于酰胺活化, 而 Movassaghi 小组^[27]在研究

酰胺 **1m** 转化为吡啶衍生物 **32** 的过程中, 首次引入 2-氟吡啶作为 Tf_2O 的配套碱(图式 6m).

随后, Movassaghi 小组^[28]系统地研究、发展了基于酰胺活化合成结构复杂吲哚生物碱的方法学.





图式 6 三氟甲磺酸酐原位活化后 π -和 σ -亲核试剂与酰胺的反应

Scheme 6 Reactions of π - and σ -nucleophiles with amides via *in situ* activated with Tf_2O

3.1.2 活泼有机金属试剂与普通酰胺的反应

格氏试剂(RMgX)^[29]和有机锂试剂(RLi)^[29c,29d,29f,30]是来源最为广泛的活泼有机金属试剂,因而其对普通酰胺亲核加成的研究早已有之,但无法形成具有普适性的合成方法(参见图式 3)。特种酰胺如 Weinreb 酰胺是为把羧酸和羧酸酯转化为酮、醛而设计的,无法解决普通酰胺的转化问题。黄培强课题组于 2010 年分别报道了普通叔酰胺 **1n** 经 Tf_2O 原位活化,用活泼有机金属试剂直接还原双烷基化(图式 7a)^[31]和还原烷基化(图式 7b)^[32]方法,揭开了这一方法学的序幕。所发展的两个方法均具普适性,分别被 Carreira^[33a]和 Schneider 小组^[33b]采用,并分别被用于 (-)-FR901483^[34a], 三尖杉碱^[31b], 和 (-)-morusimic acid^[32b], (+)-preussin, (+)-preussin B^[34b] 等天然产物的全合成或形式全合成。

此后, Charette 课题组^[35]和黄培强课题组^[36]于 2012 年分别独立发展了仲酰胺 **1o** 经 Tf_2O /2-氟吡啶活化,与有机镁(锌)试剂和有机铈试剂反应的酮合成方法。此法具有很好的普适性,表现出高度化学选择性(图式 7c, 7d)。同年,黄培强课题组^[37]发展了仲酰胺经 Tf_2O 原位活化,进而用活泼有机金属试剂加成的直接还原烷基化方法(图式 7e)。

接着,黄培强课题组^[38]分别于 2014 年和 2015 年发展了普通叔酰胺 **1p** 经 Tf_2O 活化直接合成 β,β -二官能化烯胺酯(酮)**36** 的 aza-Knoevenagel 型反应(图式 7f), 和直接合成酮(图式 7g)^[39]的普适性方法。

3.2 特种酰胺的直接转化

与普通酰胺相比, Weinreb 酰胺属于特种酰胺,不但表现出比普通酰胺更高的亲电性,同时,有机金属试

剂(RMgX , RLi)与之加成可形成稳定的螯合中间体^[40],因而可用于酮和醛的合成而不发生过度加成。利用这些特点,几乎与我们的工作^[31a]同时, Chida 小组于 2010 年报道了 *N*-烷氧基酰胺 **37** 的直接还原烷基化^[41a]和还原双烷基化^[41b]方法(图式 8a)。次年, Kouklovsky 小组报道了亚硝基 Diels-Alder 环加成产物 *N*-烷氧基酰胺 **39** 可被直接还原双烷基化^[42a]和还原烷基化(图式 8b)^[42b],后者被用于哌啶生物碱的合成。

3.3 基于化学选择性试剂的酰胺直接转化

1993 年, Ganem 小组^[43]开创性地展示了 Schwartz 试剂 $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$ 试剂对仲酰胺 **1q** 的控制还原。该法被用于 α -海人草酸 **43** 的简短合成,表现出对酯基的兼容性(图式 9a)^[43c]。

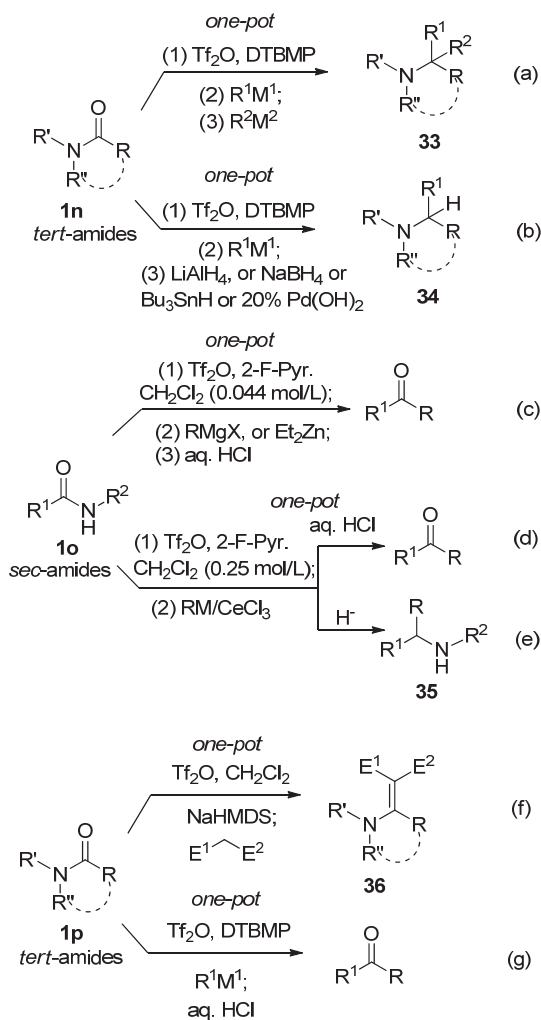
2012 年, Chida 小组^[44a]发展了基于 Schwartz 试剂的 *N*-甲氧基叔酰胺 **37** 的还原烯丙基化方法,该法表现出很好的化学选择性。随后,该法被扩展于叔酰胺和仲酰胺 **1r** 的还原官能化(图式 9b)^[44b~44e]。应用所建立的方法,该小组完成了蟾蜍毒素生物碱 gephyrotoxin (**46**)外消旋体的快捷全合成^[44c,44e]。更全面的基于 Schwartz 试剂的合成方法学新近已有综述^[12d,45]。

3.4 酰胺的催化转化

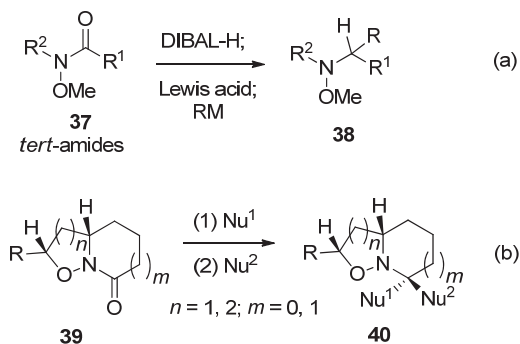
酰胺的催化转化有两种方式,一是酰胺催化控制还原-C—C 键形成,二是酰胺的催化偶联反应。

3.4.1 酰胺的催化还原-C—C 键形成

酰胺催化转化的第一类方法依赖于酰胺催化控制还原方法的发展。2009 年, Nishikawa 等^[46]报道了含 α -H 的叔酰胺在 Vaska's 络合物催化下的还原硅化。以此

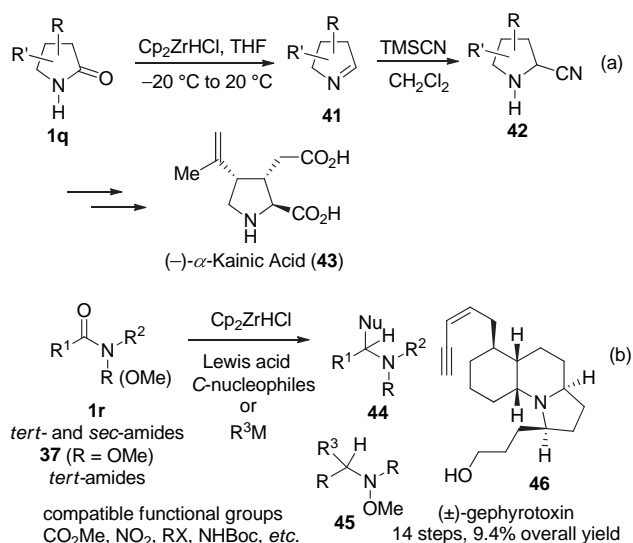


图式 7 三氟甲磺酸酐原位活化后活泼有机金属试剂与酰胺的反应
Scheme 7 Reactions of reactive organometallic reagents with amides via *in situ* activated with $\text{ Tf}_2\text{O}$



图式 8 *N*-烷氧基酰胺的还原烷基化
Scheme 8 Reductive alkylations of *N*-alkoxyamides

为基础, 2015年 Dixon 小组^[47a]从硝基内酰胺 **1s** 出发, 发展了分子内硝基-Mannich 型反应(图式 10a), 并用于吡啶生物碱的合成^[47b]. 同年, Chida/Sato 小组^[48a]发展了 *N*-甲氧基叔酰胺 **37b** 的催化还原-分子间官能化的普适性方法(图式 10b). 该小组随后把底物拓展到 *N*-羟基内酰胺



图式 9 基于 Schwartz 试剂的酰胺直接还原官能化
Scheme 9 Schwartz reagent-based reductive functionalizations of amides

胺 **37c**, 由此建立了合成硝酮 **49** 的独特方法(图式 10c), 以及后者与烯烃的[2+3]环加成反应^[48b,48c].

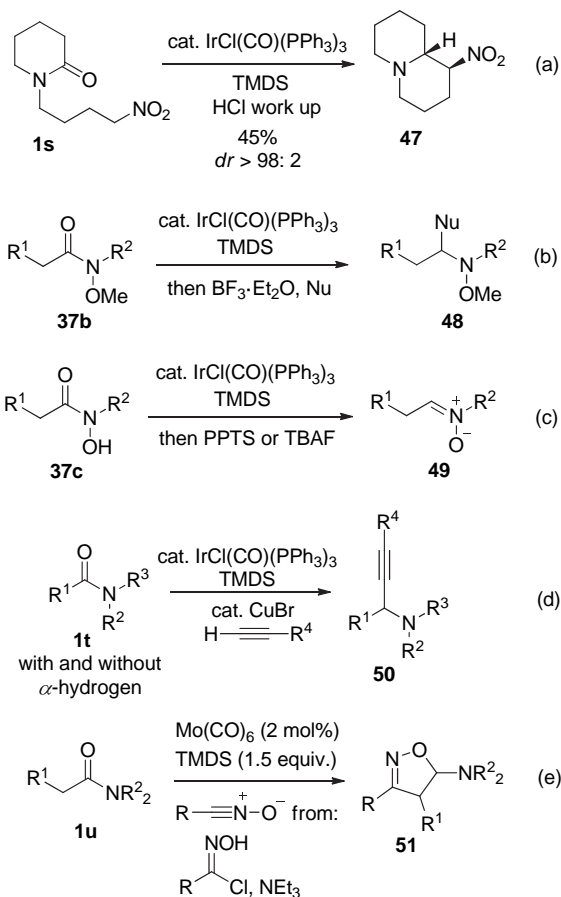
黄培强课题组^[49]于 2017 年发展了 Ir 和 Cu 双金属串联催化的叔酰胺 **1t** 的还原炔基化方法, 由此建立了炔丙胺型化合物 **50** 的新合成法(图式 10d). 由于无需使用有机金属试剂, 这一方法表现出极好的化学选择性, 兼容醛等比酰胺活泼的官能团.

在上述方法中, Nishikawa 等^[46]提出烯胺为催化还原的产物. 这先后得到 Dixon 等^[47a]和 Chida/Sato 等^[48a]的证实. 按照这一机理, 叔酰胺需要含 α -H. 然而, 我们课题组的结果表明不含 α -H 的叔酰胺同样可进行催化还原官能化(图式 10d)^[49]. 这随后得到 Dixon 小组^[50]的证实. 值得一提的是, Dixon 的方法^[47]仅第一步为催化反应, 第二步仍需使用化学计量的碱, 而 Chida/Sato 方法的第二步所用的有机金属试剂或烯醇负离子需要由化学计量的金属或碱生成^[48]. 因此, 本课题组发展的方法^[49]是首个全催化的酰胺还原官能化方法.

2016 年, Adolfsson 小组^[51a]发展了 Mo-催化的叔酰胺控制还原方法. 该法表现出极好的化学选择性, 可兼容包括醛基在内的官能团. 以此为基础, 他们发展了构建杂环化合物的新方法(图式 10e)^[51b,51c].

3.4.2 酰胺的催化偶联反应

酰胺催化转化的第二类方法始于 2015 年, Garg 和 Houk 小组合作, 率先实现了温和条件下酰胺向酯的镍催化转化(图式 11a)^[52]. 尽管该反应只局限于 *N*-芳基苯甲酰胺类化合物, 但仍然是酰胺催化转化的重要突破, 因而与 Ni(价格较低廉且地球丰产金属)催化的其它转化一起, 被美国化学会《美国化学与工程新闻》(C & EN News)评为 2015 年化学的突破之一^[53,54].

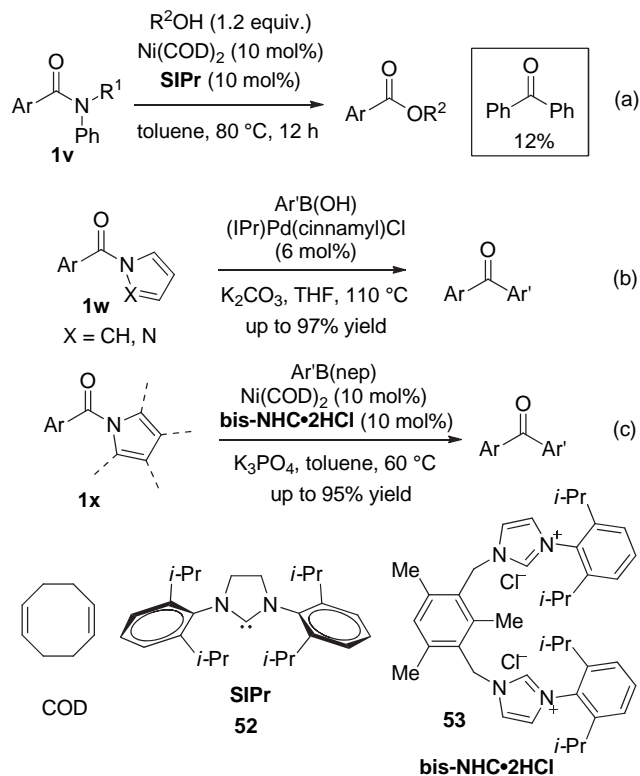


图式 10 基于催化控制还原的酰胺直接还原官能化
Scheme 10 Catalytic partial reduction-based reductive functionalizations of amides

然而,当 Garg 等^[55]试图把 Ni-催化酰胺→酯转化拓展为酰胺→酮转化时,产率只有 20%。为此,他们只得转而研究仲酰胺,并采取分步策略:首先把仲酰胺转化为酰亚胺化合物(*N*-Boc 酰胺),然后进行 Ni-催化的偶联反应^[55]。值得注意的是,这一方法并未解决酰胺(无论是叔或仲酰胺)的催化偶联问题,只是发展了酰亚胺的镍催化偶联方法。

2017年, Szostak 小组^[56]报道了 Pd-催化下 *N*-酰基吡咯和 *N*-酰基吡唑 **1w** 与芳基硼酸的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应(图式 11b)。同期,通过发展一个新的氮杂卡宾双齿配体 **53**, 黄培强课题组^[57]实现了镍-催化的 *N*-酰基吡咯类叔酰胺 **1x** 与芳基硼酸新戊二醇酯的 Suzuki 交叉偶联反应(图式 11c)。

近年酰胺直接转化的另一重要进展是温和条件下基于酰胺活化的酰胺转化和 α -官能团化反应, Maulide^[12e,58] 是这一方向的引领者。由于这些工作大多不涉及羰基上的 C—C 键形成,限于篇幅,在此不作一一介绍,将另文作全面回顾和解读。令人欣喜的是,除了前述国内课题组的贡献,近年来,酰胺转化的多个方面吸引了国内愈来愈多课题组的关注,并取得可喜的成绩^[59]。



图式 11 酰胺的金属催化偶联反应
Scheme 11 Metal-catalyzed coupling reactions of amides

4 小结与展望

综上,酰胺直接转化以及相关的催化转化在近年获得了多方位的突破和应用,尤其是温和条件下的酰胺化学选择性转化,成为有机合成设计中多用途合成砌块的重要产生方式。随着酰胺直接转化化学逐步成为一个新的前沿研究领域,这一“经典”官能团将在有机化学,天然产物全合成和药物化学焕发出新的活力,进一步丰富有机合成文献和传统教科书知识。

致谢

感谢高燕娇高级工程师协助整理本文与投稿。作者非常感谢审稿人十分有见地,且详细、具体的修改建议。

作者简介



黄培强,厦门大学教授。1982年毕业于厦门大学化学系,1987年获法国南巴黎大学博士学位。中科院上海有机化学研究所

所博士后. 主要从事有机合成方法学, 天然产物全合成, 及化学生物学研究. 发表论文逾 220 篇. 英国皇家化学会 Fellow (2006 年). 获原国家教委霍英东青年教师基金(1992 年)和国家杰出青年科学基金(1996 年). 入选新世纪百千万人才工程国家级人选(2006 年). 先后获得香港“求是”科技基金会“杰出青年学者奖”, 中国化学会有机化学学科委员会有机合成贡献奖, 福建卢嘉锡教育基金会优秀导师奖, 2017 年教育部自然科学奖二等奖(第一完成人). *Eur. J. Org. Chem., Curr. Org. Synth., Sci. China – Chem., Chin. J. Chem.*, *化学学报, Chin. Chem. Lett.* 等刊物编委或国际顾问委员会委员. *有机化学副主编*.

References

- [1] Brown, R. S. In *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Eds.: Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F., John Wiley & Sons, Hoboken, **2000**, pp. 85~114.
- [2] (a) Ma, X. Y.; An, X. T.; Zhao, X. H.; Du, J. Y.; Deng, Y. H.; Zhang, X. Z.; Fan, C. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2965. (b) Shu, C.; Li, L.; Tan, T. D.; Yuan, D. Q.; Ye, L. W. *Sci. Bull.* **2017**, *62*, 352. (c) Kong, D. Y.; Li, M. N.; Wang, R.; Zi, G. F.; Hou, G. H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1216. (d) Li, Y.; Li, J.; Ding, H. F.; Li, A. *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4*, 397. (e) Chen, W.; Zhang, H. B. *Sci. China: Chem.* **2016**, *59*, 1065. (f) Yu, K.; Gao, B. L.; Zhong, H. F. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 410. (余宽, 高北岭, 丁寒锋, *化学学报*, **2016**, *74*, 410) (g) Yu, X. Y.; Zhou, F.; Chen, J. R.; Xiao, W. J. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 86. (余晓叶, 周帆, 陈加荣, 肖文精, *化学学报*, **2017**, *75*, 86.)
- [3] (a) Wu, Q. F.; Shen, P. X.; He, J.; Wang, X. B.; Zhang, F.; Shao, Q.; Zhu, R. Y.; Mapelli, C.; Qiao, J. X.; Poss, M. A.; Yu, J. Q. *Science* **2017**, *355*, 499. (b) Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2016**, *351*, 681. (c) Luo, F. H.; Long, Y.; Li, Z. K.; Zhou, X. G. *Acta Chim. Sinica* **2016**, *74*, 805. (罗飞华, 龙洋, 李正凯, 周向葛, *化学学报*, **2016**, *74*, 805.)
- [4] For recent reviews, see: (a) Chardon, A.; Morisset, E.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Synthesis* **2018**, *50*, 984. (b) Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolfsson, H. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6685. (c) Zhang, L. L.; Han, Z. B.; Zhang, L. Li, M. X.; Ding, K. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1824. (张琳莉, 韩召斌, 张磊, 李明星, 丁奎岭, *有机化学*, **2016**, *36*, 1824.) (d) Smith, A. M.; Whyman, R. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5477. (e) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 289. (f) Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6004.
- [5] Seyden-Penne, J. *Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [6] Li, J.; Zhang, W. H.; Zhang, F.; Chen, Y.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14893. correction: *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2384.
- [7] (a) Mateo, P.; Cinquandre, J.; Mojzes, M. M.; Schenk, K.; Renaud, P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12318. See also: (b) Murai, T.; Mutoh, Y.; Ohta, Y.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5968. For a review, see: (c) Murai, T.; Mutoh, Y. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 2.
- [8] (a) Abels, F.; Lindemann, C.; Koch, E.; Schneider, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5972. (b) Abels, F.; Lindemann, C.; Schneider, C. *Chem.–Eur. J.* **2014**, *20*, 1964.
- [9] Lee, A. S.; Liau, B. B.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13442.
- [10] Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V. *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 979.
- [11] Hussaini, S. R.; Chamala, R. R.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6017.
- [12] For reviews, see: (a) Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 96. (b) Pace, V.; Holzer, W. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 507. (c) Pace, V.; Holzer, W.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3697. (d) Sato, T.; Chida, N. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3147. (e) Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4421. (f) Sato, T.; Chida, N. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2016**, *74*, 599. (g) Li, X. J.; Sun, Y.; Zhang L.; Peng, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2530 (李晓锦, 孙艳, 张磊, 彭勃, *有机化学*, **2016**, *36*, 2530). (h) Evano, G.; Lecomte, M.; Thilmany, P.; Theunissen, C. *Synthesis* **2017**, *49*, 3183. (i) Adachi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 1147.
- [13] (a) Stang, P. J.; White, M. R. *Aldrichim. Acta* **1983**, *16*, 15. (b) Baraznenok, I. L.; Nenajdenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3077. For an excellent mechanistic investigation on the role of base additive in conjunction with Tf_2O , see: (c) Mátravölgyi, B.; Hergert, T.; Bálint, E.; Bagi, P.; Faigl, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2282.
- [14] (a) Falmagne, J. B.; Escudero, J.; Talebsahraoui, S.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 879. (b) Chen, L. Y.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4467.
- [15] Martinez, A. G.; Alvarez, R. M.; Barcina, J. O.; Cerero, S. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1571.
- [16] Sisti, N. J.; Fowler, F. W.; Grierson, D. S. *Synlett* **1991**, 816.
- [17] Banwell, M. G.; Cowden, C. J.; Gable, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 3515.
- [18] Myers, A. G.; Tom, N. J.; Fraley, M. E.; Cohen, S. B.; Madar, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6072.
- [19] (a) Magnus, P.; Gazzard, L.; Hobson, L.; Payne, A. H.; Lynch, V. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5135. (b) Magnus, P.; Gazzard, L.; Hobson, L.; Payne, A. H.; Rainey, T. J.; Westlund, N.; Lynch, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3423.
- [20] (a) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4431. (b) Bélanger, G.; Larouche-Gauthier, R.; Ménard, F.; Nantel, M.; Barabé, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 704.
- [21] (a) Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4592. (b) Movassaghi, M.; Hill, M. D.; Ahmad, O. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10096.
- [22] Hendrickson, J. B.; Hussoin, M. D. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4137.
- [23] (a) You, S. L.; Razavi, H.; Kelly, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 83. (b) You, S.-L.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1681.
- [24] (a) Zhou, H. B.; Liu, G. S.; Yao, Z. *J. Org. Lett.* **2007**, *9*, 2003. (b) Atia, M.; Bogdán, D.; Brügger, M.; Haider, N.; Mátyus, P. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 3231. (c) Dong, Q. L.; Liu, G. S.; Zhou, H. B.; Chen, L.; Yao, Z. *J. Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1636.
- [25] Movassaghi, M.; Hill, M. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3485.
- [26] Cui, S. L.; Wang, J.; Wang, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13526.
- [27] Medley, J. W.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1341.
- [28] (a) White, K. L.; Mewald, M.; Movassaghi, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7403. (b) Mewald, M.; Medley, J. W.; Movassaghi, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11634.
- [29] (a) *Handbook of Grignard Reagents*, Eds.: Silverman, G. S.; Rakita, P. E., Marcel Dekker, New York, **1996**; (b) *Grignard Reagent: New Developments*, Ed.: Richey, H. G. Jr., Wiley, Chichester, **2000**; (c) *Main Group Metals in Organic Synthesis*, Eds.: Yamamoto, H.; Oshima, K., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (d) *Handbook of Functionalized Organometallics Application in Synthesis*, Ed.: Knochel, P., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (e) Klatt, T.; Markiewicz, J. T.; Sämann, C.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4253; (f) Bao, R. L.-Y.; Zhao, R.; Shi, L. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 6884, correction: *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9744.
- [30] (a) Foubelo, F.; Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2620; (b) Chinchilla, R.; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3139; (c) *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Eds.: Rappoport, Z.; Marek, I., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [31] (a) Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037. (b) Huo, H.-H.; Luo, J.-M.; Xia, X.-E.; Zhang, H.-K.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13075.
- [32] (a) Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Ye, K.-Y.; Huang, P.-Q. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12792. (b) Xiao, K.-J.; Wang, Y.; Huang, Y.-H.; Wang, X.-G.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8305.
- [33] (a) Guérot, C.; Tchitchanov, B. H.; Knust, H.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 780. (b) Lindemann, C.; Schneider, C. *Synthesis* **2016**, *48*, 828.
- [34] (a) Huo, H.-H.; Xia, X.-E.; Zhang, H.-K.; Huang, P.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 455. (b) Huang, P.-Q.; Geng, H.; Tian, Y.-S.; Peng, Q.-R.; Xiao, K.-J. *Sci. China: Chem.* **2015**, *58*, 478.
- [35] Bechara, W. S.; Pelletier, G.; Charette, A. B. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228.
- [36] (a) Xiao, K.-J.; Wang, A.-E.; Huang, Y.-H.; Huang, P.-Q. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 130. (b) Huang, P.-Q.; Huang, Y.-H.; Geng, H.; Ye, J.-L. *Sci. Rep.* **2016**, *6*, 28801. (c) Huang, P.-Q.; Huang, Y.-H.

- Chin. J. Chem.* **2017**, *35*, 613.
- [37] Xiao, K.-J.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8314.
- [38] Huang, P.-Q.; Ou, W.; Xiao, K.-J.; Wang, A.-E. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8761.
- [39] Huang, P.-Q.; Wang, Y.; Xiao, K.-J.; Huang, Y.-H. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4248.
- [40] (a) Castoldi, L.; Holzer, W.; Langer, T.; Pace, V. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9498. (b) Pace, V.; Murgia, I.; Westermayer, S.; Langer, T.; Holzer, W. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7584.
- [41] (a) Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6369. (b) Yoritake, M.; Meguro, T.; Matsuo, N.; Shirokane, K.; Kurosaki, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8210. See also: (c) Jaekel, M.; Qu, J.; Schnitzer, T.; Helmchen, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16746.
- [42] (a) Vincent, G.; Guillot, R.; Kouklovsky, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1350. (b) Vincent, G.; Karila, D.; Khalil, G.; Sancibrao, P.; Gori, D.; Kouklovsky, C. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 9358.
- [43] (a) Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035. (b) Schedler, D. J. A.; Li, J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4115. (c) Xia, Q.; Ganem, B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485.
- [44] (a) Nakajima, M.; Oda, Y.; Wada, T.; Minamikawa, R.; Shirokane, K.; Sato, T.; Chida, N. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17565. (b) Oda, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 950. (c) Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 512. (d) Fukami, Y.; Wada, T.; Meguro, T.; Chida, N.; Sato, T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5486. (e) Shirokane, K.; Tanaka, Y.; Yoritake, M.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 522. See also: (f) Pace, V.; Vega-Hernández, K. de la; Urban, E.; Langer, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2750.
- [45] Więclaw, M. M.; Stecko, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI: 10.1002/ejoc.201701537
- [46] Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1574.
- [47] (a) Gregory, A. W.; Chambers, A.; Hawkins, P.; Jakubec, A.; Dixon, D. J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 111. (b) Tan, P. W.; Seayad, J.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13436.
- [48] (a) Nakajima, M.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1696. (b) Katahara, S.; Kobayashi, S.; Fujita, K.; Matsumoto, T.; Sato, T.; Chida, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5246. (c) Katahara, S.; Kobayashi, S.; Fujita, K.; Matsumoto, T.; Sato, T.; Chida, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2017**, *90*, 893.
- [49] Huang, P.-Q.; Ou, W.; Han, F. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11967.
- [50] (a) Fuentes de Arriba, A. L.; Lenci, E.; Sonawane, M.; Formery, O.; Dixon, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3655. (b) Xie, L. G.; Dixon, D. J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7492.
- [51] (a) Tinnis, F.; Volkov, A.; Slagbrand, T.; Adolffson, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4562. (b) Slagbrand, T.; Kervefors, G.; Tinnis, F.; Adolffson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1990. (c) Trillo, P.; Slagbrand, T.; Tinnis, F.; Adolffson, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9159.
- [52] Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y. F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nature* **2015**, *524*, 79.
- [53] Ritter, S. K. *Chem. Eng. News* **2015**, 93(49), 23.
- [54] (a) Ritter, S. K. *Chem. Eng. News Archive* **2015**, 93(30), 9. (b) Ruider, S. A.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13856.
- [55] Weires, N. A.; Baker, E. L.; Garg, N. K. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 75.
- [56] Meng, G.; Szostak, R.; Szostak, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3596.
- [57] Huang, P.-Q.; Chen, H. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12584.
- [58] (a) Kaiser, D.; Teskey, C. J.; Adler, P.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16040. (b) Shaaban, S.; Tona, V.; Peng, B.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10938. (c) Torre, A.; Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6578. (d) Kaiser, D.; de la Torre, A.; Shaaban, S.; Maulide, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5921. (e) Mauro, G. D.; Maryasin, B.; Kaiser, D.; Shaaban, S.; González, L.; Maulide, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3815. (f) Tona, V.; Maryasin, B.; de la Torre, A.; Sprachmann, J.; González, L.; Maulide, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2662. (g) Gawali, V. S.; Simeonov, S.; Drescher, M.; Knott, T.; Scheel, O.; Kudolo, J.; Kählig, H.; Hochenegg, K.; Hochenegg, U.; Roller, A.; Todt, H.; Maulide, N. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1819. (h) Peng, B.; Geerdink, D.; Fares, C.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5462.
- [59] (a) Xiao, P. H.; Tang, Z. X.; Wang, K.; Chen, H.; Guo, Q. Y.; Chu, Y.; Gao, L.; Song, Z. L. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1687. (b) Li, L. H.; Niu, Z. J.; Liang, Y. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 15300. (c) Li, X. W.; Lin, F. G. R.; Huang, K. M.; Wei, J. L.; Li, X. Y.; Wang, X. Y.; Geng, X. Y.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12307. (d) Xie, C. M.; Luo, J. S.; Zhang, Y.; Zhu, L. L.; Hong, R. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3592. (e) Chen, J. J.; Long, W. H.; Fang, S. W.; Yang, Y. G.; Wan, X. B. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13256. (f) Ding, G. N.; Wu, X. Y.; Jiang, L. L.; Zhang, Z. G.; Xie, X. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6048. (g) Zhang, Q.; Yuan, J. W.; Yu, M. F.; Zhang, R.; Liang, Y. J.; Huang, P.; Dong, D. W. *Synthesis* **2017**, *49*, 4996. (h) Jiang Meng, J.; Jia, R.; Leng, J.; Wen, M.; Yu, X.; Deng, W.-P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4520. (i) Shi, L.; Tan, X.; Long, J.; Xiong, X.; Yang, S.; Xue, P.; Lv, H.; Zhang, X. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 546. (j) Yuan, M. L.; Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3036. (k) Yuan, M. L.; Xie, J. H.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3665. (l) Xing, S. Y.; Ren, J.; Wang, K.; Cui, H.; Xia, T.; Zhang, M.; Wang, D. D. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3093. (m) Lang, Q.-W.; Hu, X.-N.; Huang, P.-Q. *Sci. China: Chem.* **2016**, *59*, 1638. (n) Mou, X. Q.; Xu, L.; Wang, S. H.; Yang, C. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2820. (o) Zhang, T. X.; Zhang, Y.; Zhang, W. X.; Luo, M.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2775. (p) Xie, W.; Zhao, M.; Cui, C. *Organometallics* **2013**, *32*, 7440. (q) Zhao, M. N.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8105.

(Cheng, B.)