

镍催化的芳基硼酸偕二氟炔丙基化反应

肖玉兰 潘强 张新刚*

(中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院有机氟化学重点实验室 上海 200032)

摘要 偕二氟炔丙基取代的芳烃是一类非常重要的化合物,但传统合成该类化合物的方法却存在很大局限性.以过渡金属催化直接向芳炔偕二氟炔丙基化是一种高效简洁制备上述化合物的方法.以廉价易得的 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂,首次实现了镍催化下芳基硼酸与 α,α -二氟炔丙基溴的偶联反应.该反应不仅温和高效、原料廉价易得、官能团兼容性良好,而且还能进行克量级放大和对生物活性分子的后期氟修饰,从而为新药研发提供了一种有效手段.

关键词 镍; 芳基硼酸; α,α -二氟炔丙基溴; 交叉偶联反应

Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of *gem*-Difluoropropargyl Bromide with Aryl Boronic Acids

Xiao, Yulan Pan, Qiang Zhang, Xingang*

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

Abstract The *gem*-difluoropropargylated arenes play an important role in life and material sciences owing to the unique properties of the difluoromethylene group (CF_2). The traditional method to access such a kind of fluorinated structure relies on conversion of carbonyl group with aminosulfonyl trifluorides, such as DAST and Deoxofluor. However, these reactions suffer from the use of expensive and toxic fluorinated reagents and the important functional group incompatibility. Hence, it is highly desirable to develop new and efficient strategies and methods to prepare *gem*-difluoropropargylated arenes. As part of our ongoing interest in transition-metal-catalyzed difluoroalkylation reactions, herein, we report a nickel-catalyzed cross-coupling of *gem*-difluoropropargyl bromide with aryl boronic acids. The reaction uses low-cost Ni-catalyst and proceeds under mild reaction conditions with high efficiency and good functional group compatibility. It is also possible for gram-scale reaction and late stage *gem*-difluoropropargylation of bioactive natural product, thus providing a facile route for application in drug discovery and development. A representative procedure for nickel-catalyzed cross-coupling of *gem*-difluoropropargyl bromide with aryl boronic acids is as following: Phenylboronic acid **1a** (1.5 equiv.), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ or $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppe}$ (2.5 mol%), bpy (2.5 mol%), and K_2CO_3 (2.0 equiv.) were subsequently added to a 25 mL of Schlenk tube. The resulting mixture was then evacuated and backfilled with Ar (3 times). *gem*-Difluoropropargyl bromide **2** (0.6 mmol, 1.0 equiv.) and 1,4-dioxane (4 mL) were then added. The Schlenk tube was screw capped and put into a preheated oil bath (80 °C). After stirring for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature. The yield was determined by ^{19}F NMR before working up. If necessary, the reaction mixture was diluted with EtOAc and filtered with a pad of celite. The filtrate was concentrated, and the residue was purified with silica gel chromatography (100% Petroleum ether) to give product **3a**.

Keywords nickel; aryl boronic acids; *gem*-difluoropropargyl bromide; cross-coupling reaction

1 引言

含氟有机化合物由于氟原子的独特性质在医药、农药、材料等与人口健康和国民生活紧密相关的领域中具有十分重要而广泛的应用^[1].例如,大约 40%的农药和 20%的医药含氟^[2].但是,自然界的含氟有机化合物却非常少见^[3],基本上所有的含氟化合物都需要人工合成.因此,发展高效简便、反应温和、可控性构筑与转化含氟有机化合物的方法十分重要.它已成为了目前有机合

成化学领域中的一个重要研究方向.在众多含氟有机化合物中,偕二氟炔丙基类化合物是一类非常重要的有机合成中间体.该类含氟化合物不仅可以通过其炔基官能团进行众多转化合成复杂含氟有机化合物^[4],而且二氟亚甲基的独特性质(如:二氟亚甲基可以被视为氧原子和羰基的等极体和等体^[5])也为我们发展新的反应和发现新的含氟功能分子提供了可能^[6].传统合成该类含氟有机化合物主要是通过炔基酮与昂贵的氟化试剂,如 DAST 或 Deoxofluor 进行反应^[7].但由于该法重要官能

* E-mail: xgzhang@sioc.ac.cn; Tel.: 021-54925333; Fax: 021-64166128
Received January 15, 2015; published February 20, 2015.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2015CB931900) and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21425208 and 21421002).

项目受国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2015CB931900)和国家自然科学基金(Nos. 21425208, 21421002)资助.

团兼容性差、底物适用性窄以及会产生不同副产物影响了它的广泛使用. 利用二氟亚甲基砌块来合成偕二氟炔丙基类化合物是另外一种有效的方法. 然而, 目前该方法主要局限于应用偕二氟炔丙基亲核试剂对醛、亚胺等亲电试剂的亲核加成反应^[8]以及亲核试剂对溴二氟甲基炔或 μ -溴代二氟联烯的亲核取代反应^[9]. 因此, 发展新的策略和方法来高效合成偕二氟炔丙基类化合物是十分必要的.

最近我们利用廉价易得的氟卤烷烃为原料在钯催化下首次实现了系列芳基硼化合物的二氟烷基化反应^[10]. 这其中包括钯催化下 α,α -二氟炔丙基溴与芳基硼酸的交叉偶联反应^[10d]. 虽然该反应条件温和、底物普适性广以及官能团兼容性出色, 但却使用了昂贵的过渡金属钯和膦配体. 无疑, 利用廉价易得的过渡金属为催化剂来合成偕二氟炔丙基芳烃化合物将是一种更为高效实用的方法. 虽然, 铜催化的芳基二氟烷基化反应已被报道, 但其底物适用性却比较窄^[11]. 前不久, 我们以廉价易得的镍为催化剂首次实现了芳基硼酸与氟卤烷烃的交叉偶联反应^[12]. 本文将在此工作基础上报道一种镍催化下芳基硼酸与 α,α -二氟炔丙基溴的交叉偶联反应. 该反应以廉价易得的 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂. 它不仅可以在温和条件下以低催化剂用量(2.5 mol%)高效实现芳基硼酸的偕二氟炔丙基化, 而且具有重要官能团兼容性良好等优点, 从而为药物的研发提供了一种有效手段.

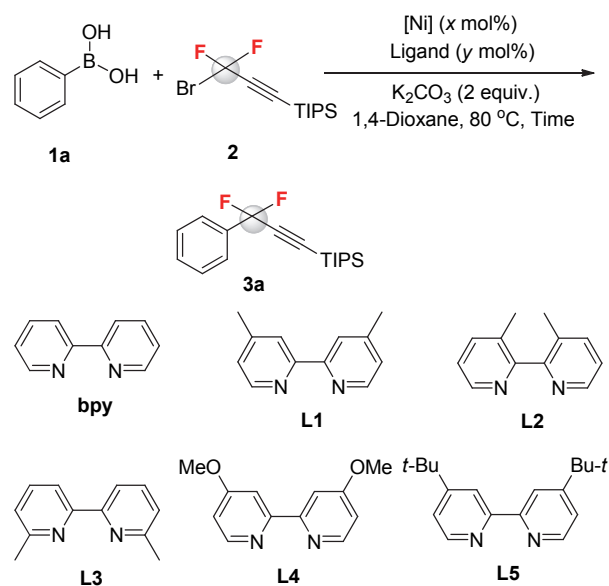
2 结果与讨论

参考我们之前的工作^[12], 以苯基硼酸 **1a** 与 α,α -二氟炔丙基溴 **2** 作为模板底物, 2,2'-联吡啶(bpy)为配体, 碳酸钾(K_2CO_3)为碱, 1,4-二氧六环(dioxane)为溶剂, 在80 °C加热条件下, 我们首先考察了一系列镍催化剂对反应的影响, 结果如表 1 所示. 除六水合氯化镍($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)以外, 其他各种膦镍复合物以及六水硝酸镍 $[\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ 都对反应有一定的催化作用(表 1, Entries 1~6). 其中 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 表现出最佳的催化效果, 能以 72%的氟谱产率得到化合物 **3a**(表 1, Entry 7). 进一步配体效应研究表明在 bpy 的 4,4'位或者 3,3'位引入甲基(配体 **L1** 和 **L2**)对反应效率无明显影响(表 1, Entries 8, 9). 但增加配体位阻, 当甲基处于 bpy 的 6,6'位时(配体 **L3**), 反应会得到明显抑制(表 1, Entry 10). 我们认为这可能是由于氮原子旁边两个甲基的位阻阻碍了氮与镍的配位, 从而使配体不能很好的稳定镍催化剂以及反应过程中产生的活性中间体, 致使反应产率大幅下降. 然而, 当向 bpy 的 4,4'位引入供电性的甲氧基或者大位阻的叔丁基时, 产率会略有提高(表 1, Entries 11, 12). 考虑到配体 **L4** 和 **L5** 的价格相对于 bpy 较贵, 不利于反应的广泛应用, 我们最终选定 bpy 作为最佳配体. 进一步优化反应条件, 我们发现将催化剂和配体的用量

降低至 2.5 mol%, 延长反应时间至 24 h, 能够以最优产率(77%分离产率)得到产物 **3a**(表 1, Entry 13). 至此我们得到了最佳反应条件: **1a** (0.45 mmol, 1.5 equiv.), **2** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol%), bpy (2.5 mol%), K_2CO_3 (2.0 equiv.), 1,4-dioxane (2 mL), 80 °C, 24 h.

表 1 镍催化下偕二氟炔丙基溴 **2** 对苯基硼酸 **1a** 的偕二氟炔丙基化条件筛选^a

Table 1 Optimization of the Ni-catalyzed *gem*-difluoropropargylation of phenyl boronic acid **1a** with *gem*-difluoropropargyl bromide **2**^a



| Entry | Catalyst (x) | L (y) | Time/h | Yield ^b /% |
|-------|--|-----------|--------|-----------------------|
| 1 | $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5) | bpy (5) | 16 | 0 |
| 2 | $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5) | bpy (5) | 16 | 26 |
| 3 | $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppe}$ (5) | bpy (5) | 16 | 61 |
| 4 | $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppp}$ (5) | bpy (5) | 16 | 48 |
| 5 | $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppf}$ (5) | bpy (5) | 16 | 59 |
| 6 | $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5) | bpy (5) | 16 | 67 |
| 7 | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5) | bpy (5) | 16 | 72 |
| 8 | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5) | L1 | 16 | 71 |
| 9 | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5) | L2 | 16 | 75 |
| 10 | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5) | L3 | 16 | 13 |
| 11 | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5) | L4 | 16 | 76 |
| 12 | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (5) | L5 | 16 | 76 |
| 13 | $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.5) | bpy (2.5) | 24 | 80(77) |

^a反应条件: **1a** (0.45 mmol, 1.5 equiv.), **2** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (0.6 mmol, 2.0 equiv.), 1,4-Dioxane 2 mL, 80 °C, 24 h. ^b¹⁹F NMR 检测产率, 氟苯为内标, 括号里面的数字为分离产率.

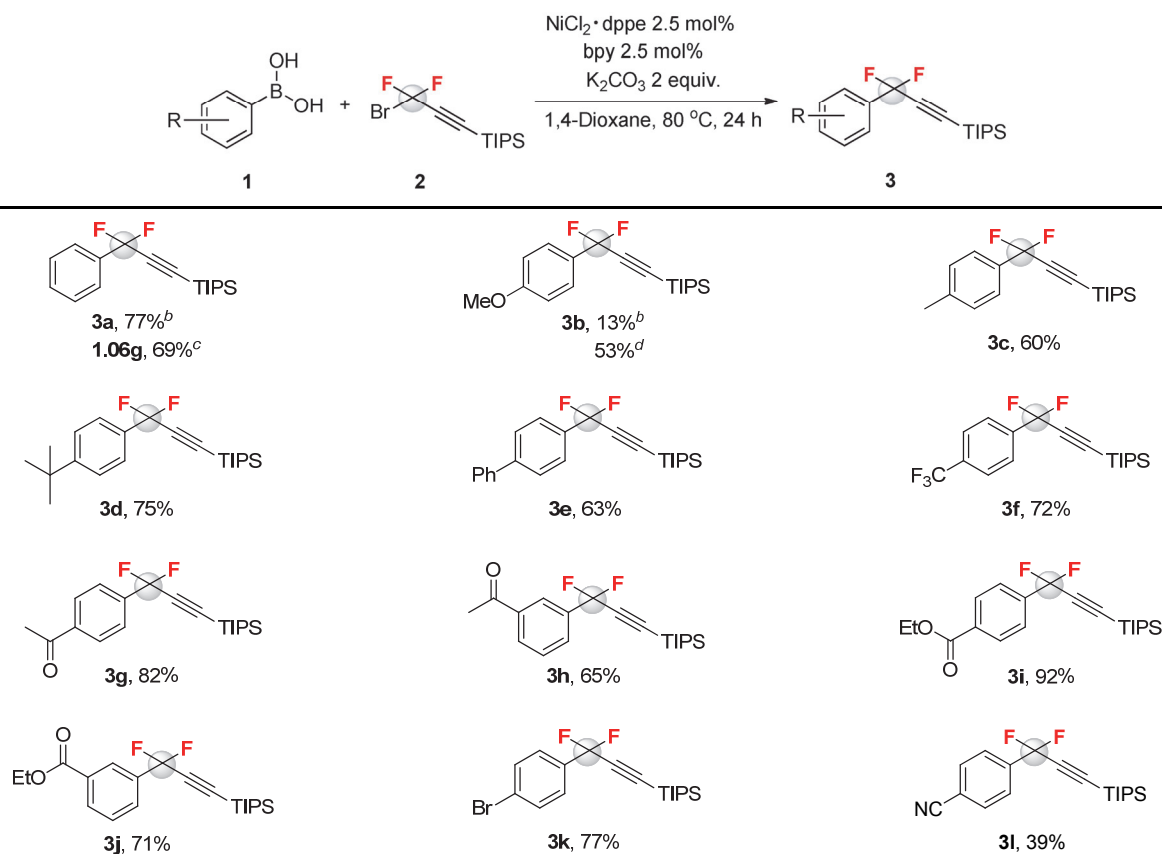
在最优条件下, 我们对反应的底物普适性进行了考察, 但是发现芳基硼酸上取代基的电性对反应影响很大. 无论取代基是供电性的还是缺电性的, 在 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 作催化剂的条件下都会造成产率大幅下降. 随后, 我们分别以 4-甲氧基苯硼酸(**1b**)和 4-乙氧羰基苯硼酸(**1i**)为代表性底物对反应进行了再次优化. 结果发现以 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppe}$ 替换 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 时, 可以大大

提高产率. 化合物 **3i** 分离产率可以高达 92%(表 2, **3i**). 虽然, 对于底物 **1b** 仅能以中等产率(53%)得到产物 **3b**, 但较之前的体系已有了很大提高(表 2, **3b**). 造成这一产率偏低的主要原因是由于富电子硼酸 **1b** 活性太高生成了大量自偶联副产物. 需要指出的是由于 **3b** 不稳定, 在硅胶上会发生分解, 我们并没有得到它的分离产率. 基于上述结果, 我们转而以 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppf}$ 为催化剂对底物进行了拓展, 结果如表 2 所示. 总体来说, 芳基硼酸上无论带有电中性基团、供电子基团还是吸电子基团都能得到良好的产率(表 2, **3b**~**3f**). 一些重要官能团, 如乙酰基、酯基以及氰基都对反应体系表现出良好的兼容性(表 2, **3g**~**3j**, **3l**). 更为重要的是溴原子也是高度兼容的, 从而体现出该 Ni 催化体系的优越性(表 2, **3k**). 因为, 一般钯催化的体系芳基溴是不能兼容的. 利用这一

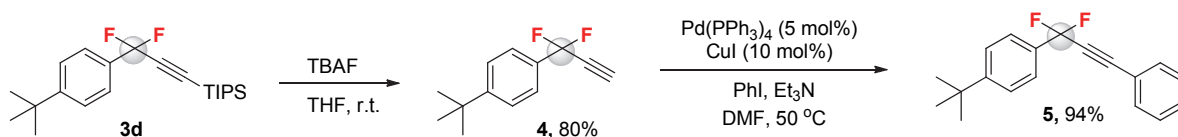
特性, 我们可以对所得产物 **3k** 上的溴原子进行不同后续转化, 从而为合成复杂含氟化合物提供了一种有效平台. 为了验证该方法的实用性, 我们对模板反应的克量级放大实验也进行了尝试. 结果发现反应在 24 h 内就能顺利完成, 并达到 69%的分离产率(表 2, **3a**). 需要说明的是上述所合成的化合物 **3** 都是非常重要的合成砌块, 我们不仅可以利用碳-碳三键进行系列转化合成复杂含氟化合物, 而且还可以对炔上的硅基进行脱除实现基于末端炔的碳-碳键偶联反应以及其它转化. 如图式 1 所示, 化合物 **3d** 在 TBAF 作用下顺利脱除三异丙基硅基, 得到末端炔 **4**. 化合物 **4** 进一步与碘苯进行 Sonogashira 偶联反应, 以 94%的产率得到化合物 **5**. 这大大增大了偕二氟炔丙基取代芳烃化合物的多样性和可转化性, 为新药研发提供了有效的方法.

表 2 镍催化下偕二氟炔丙基溴 **2** 对芳基硼酸 **1** 的偕二氟炔丙基化^a

Table 2 Ni-catalyzed *gem*-difluoropropargylation of aryl boronic acids **1** with *gem*-difluoropropargyl bromide **2**



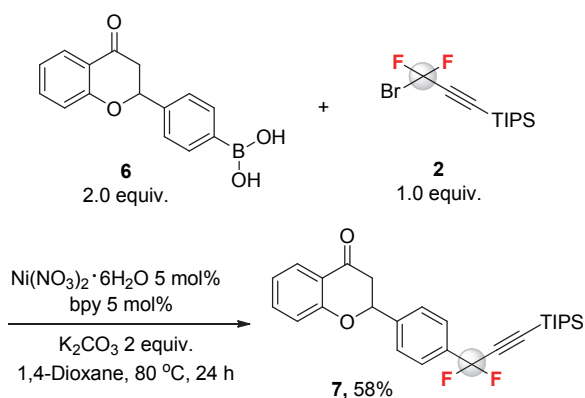
^a **1** (0.9 mmol, 1.5 equiv.), **2** (0.6 mmol, 1.0 equiv.), $\text{NiCl}_2 \cdot \text{dppf}$ (2.5 mol%), bpy (2.5 mol%), K_2CO_3 (1.2 mmol, 2.0 equiv.), 1,4-dioxane 4 mL, 80 °C, 24 h. 产率为分离产率. ^b 催化剂和配体分别为 $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.5 mol%), bpy (2.5 mol%). ^c 反应投料量放大至 5 mmol. ^d ¹⁹F NMR 检测产率, 氟苯为内标.



图式 1 化合物 **3d** 的转化

Scheme 1 Transformations of alkyne **3d**

为了进一步证明该反应的重要性,我们还合成了黄烷酮的硼酸衍生物 **6**^[12], 并利用该方法成功向黄烷酮 **4'** 位引入了 α,α -二氟炔丙基, 完成了对生物活性分子的后期氟修饰(图式 2)。

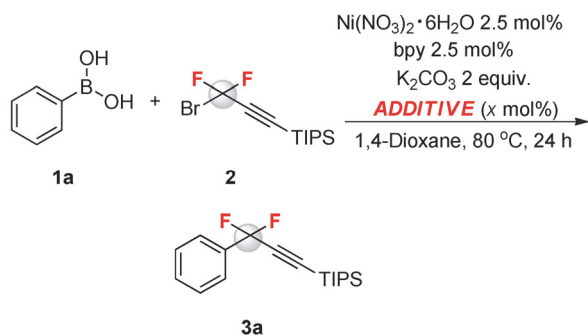


图式 2 黄烷酮硼酸衍生物 **6** 的直接偕二氟炔丙基化
Scheme 2 Direct *gem*-difluoropropargylation of flavanone derived boronic acid

最后, 我们对反应的机理进行了初步研究(表 3)。当向反应体系中加入自由基引发剂(AIBN, 10 mol%)(Entry 2), 自由基抑制剂(BHT, 1.0 equiv.; hydroquinone, 20 mol%)(Entries 3 和 4), 反应产率会有下降; 但当加入单电子转移抑制剂 1,4-二硝基苯时^[13], 反应产率会急剧下降, 表明该反应可能经历了单电子转移的自由基过程。

表 3 自由基抑制剂对反应的影响^a

Table 3 The influence to the reaction by radical inhibitor

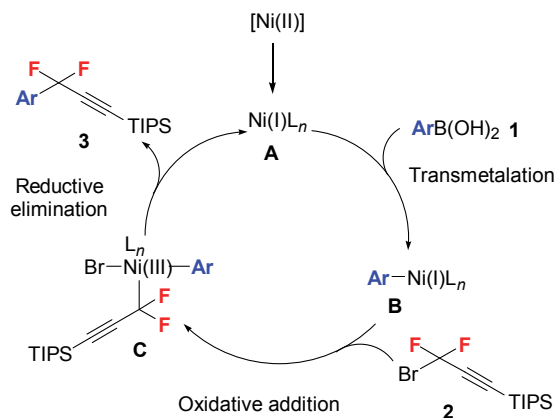


| Entry | Additive (x) | Yield/% |
|-------|--------------------------|---------|
| 1 | None | 80 |
| 2 | AIBN (10%) | 70 |
| 3 | BHT (1.0 equiv.) | 62 |
| 4 | Hydroquinone (20%) | 68 |
| 5 | 1,4-dinitrobenzene (20%) | 16 |

^a **1a** (0.45 mmol, 1.5 equiv.), **2** (0.3 mmol, 1.0 equiv.), Ni(NO₃)₂·6H₂O (2.5 mol%), bpy (2.5 mol%), K₂CO₃ (0.6 mmol, 2.0 equiv.), 1,4-Dioxane 2 mL, 80 °C, 24 h. 产率为 ¹⁹F NMR 产率, 氟苯为内标。

基于上述实验结果以及前人的研究工作^[14]我们推

测该反应可能经历了一个 Ni(I/III) 的催化循环。如图式 3 所示, 首先是芳基硼酸与一价镍 **A** [Ni(I)L_n] 进行转金属化, 接着 α,α -二氟炔丙基溴代物对转金属化生成的物种 **B** [(Ar)Ni(I)L_n] 进行氧化加成, 生成三价镍物种 **C** [(Ar)(R_f)Ni(III)L_nX]。最后, 关键中间体 **C** 进行还原消除生成目标产物 **3**, 同时重新产生 **A** 完成催化循环。



图式 3 可能的催化循环机理
Scheme 3 Proposed mechanism

3 结论

我们实现了镍催化下芳基硼酸与 α,α -二氟炔丙基溴的偶联反应。该方法廉价、高效、官能团兼容性好, 还能进行克量级放大以及生物活性分子的后期氟修饰, 为新药研发提供了一种有效的方法。其具体反应机理以及后续的其他衍生化反应正在进行之中。

4 实验部分

操作步骤: 向 25 mL 的 Schlenk 管中依次加入芳基硼酸 **1** (0.9 mmol, 1.5 equiv.), Ni(NO₃)₂·6H₂O 或者 NiCl₂·dppe (2.5 mol%), bpy (2.5 mol%) 和 K₂CO₃ (1.2 mmol, 2.0 equiv.)。之后, 抽换氩气三次, 通氩气状态下加入 α,α -二氟炔丙基溴 **2** (0.6 mmol, 1.0 equiv.) 和 1,4-dioxane (4 mL)。将 Schlenk 管旋塞旋紧后, 放入预先加热至 80 °C 的油浴中, 反应 24 h。停止反应, 将反应管冷却至室温, 淬灭反应前先用氟谱检测产率。反应液用适量乙酸乙酯稀释, 加入适量水分液, 饱和食盐水洗涤一次, 乙酸乙酯层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 快速硅胶柱层析分离得产物 **3**。

References

- [1] For recent reviews, see: (a) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3. (b) Maienfisch, P.; Hall, R. G. *Chimia* **2004**, *58*, 93. (c) Special issue on "Fluorine in the Life Sciences", *ChemBioChem* **2004**, *5*, 557. (d) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.
- [2] Wang, J.; Sanchez-Rosello, M.; Acena, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.*

- 2014, 114, 243.
- [3] (a) Gribble, G. W. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 335. (b) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305. (c) O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D. *Nature* **2002**, 416, 279. (c) Arnaud, C. H. *Chem. Eng. News* **2014**, 92, 34.
- [4] (a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3079. (b) Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2937. (c) *Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology and Material Science*, Eds.: Diederich, F.; Stang, P. J.; Tykwinski, R. R., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [5] (a) Blackburn, C. M.; England, D. A.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 930. (b) Blackburn, G. M.; Kent, D. E.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1119. (c) Kitazume, T.; Kamazaki, T. *Experimental Methods in Organic Fluorine Chemistry*, Gordon and Breach Science, Tokyo, **1998**. (d) Yang, Y.; You, Z.; Qing, F.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 2323. (杨义, 游正伟, 卿凤翎, 化学学报, **2012**, 70, 2323.)
- [6] For selected reviews, see: (a) Qiu, X.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2010**, 66, 789. (b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529.
- [7] (a) Bannwarth, P.; Gree, D.; Gree, R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2413. (b) Khalaf, A.; Gree, D.; Abdallah, H.; Jaber, N.; Hachem, A.; Gree, R. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3881. (c) Li, Y.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2395. (d) Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 16793.
- [8] (a) Xu, B.; Mashuta, M. S.; Hammond, G. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 7265. (b) Xu, B.; Hammond, G. B. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10029. (c) Mae, M.; Hong, J. A.; Hammond, G. B.; Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1787. (d) Surmont, R.; Verniest, G.; Kimpe, N. D. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2920; (e) Lin, J.; Yue, X.; Huang, P.; Cui, D.; Qing, F.-L. *Synthesis* **2010**, 267.
- [9] (a) Kwok, P. -Y.; Muellner, F. W.; Chen, C.-K.; Fried, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 3684. (b) Liu, G.; Mori, S.; Wang, X.; Noritake, S.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *New J. Chem.* **2012**, 36, 1769; (c) Xu, B.; Hammond, G. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7404.
- [10] For palladium catalyzed difluoroalkylation, see: (a) Feng, Z.; Min, Q.-Q.; Xiao, Y.-L.; Zhang, B.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 1669. (b) Min, Q.-Q.; Yin, Z.; Feng, Z.; Guo, W.-H.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1230. (c) Xiao, Y.-L.; Zhang, B.; Feng, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4822. (d) Yu, Y.-B.; He, G.-Z.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10457. (e) Gu, J.-W.; Guo, W.-H.; Zhang, X. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 38.
- [11] (a) Fujikawa, K.; Fujioka, Y.; Kobayashi, A.; Amii, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5560. (b) Feng, Z.; Chen, F.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1938. (c) Feng, Z.; Xiao, Y.-L.; Zhang, X. *Org. Chem. Front.* **2014**, 1, 113.
- [12] Xiao, Y.-L.; Guo, W.-H.; He, G.-Z.; Pan, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 9909.
- [13] For related radical inhibition experiments studies, see: Huang, X.-T.; Chen, Q.-Y. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4651.
- [14] For mechanistic studies of Ni-catalyzed Suzuki reactions of unactivated alkyl electrophiles, see: (a) Wilsily, A.; Tramutola, F.; Owston, N. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 5794. (b) Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 624. For early mechanistic studies of Ni-catalyzed Negishi reactions of unactivated alkyl electrophiles, see: (c) Jones, G. D.; Martin, J. L.; McFarland, C.; Allen, O. R.; Hall, R. E.; Haley, A. D.; Brandon, R. J.; Konovalova, T.; Desrochers, P. J.; Pulay, P.; Vicic, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13175. (d) Phapale, V. B.; Bunuel, E.; Garcia-Iglesias, M.; Cardenas, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8790. (e) Lin, X.; Phillips, D. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3680. For overview of mechanistic issues regarding Ni-catalyzed cross-couplings of unactivated alkyl halides, see: (f) Hu, X. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1867.

(Zhao, X.)