**铜催化外消旋烷基溴与唑类化合物碳(*sp*2)-氢键立体汇聚式不对称交叉偶联反应**

苏小龙1,2+，叶柳3+，陈继君2+，刘晓冬2+，姜盛鹏2，王福利2，刘霖2，杨昌江2，常小勇2，李忠良3，顾强帅3，刘心元2\*

1 宝鸡文理学院 化学化学化工学院 陕西省植物化学重点实验室

2 南方科技大学 化学系格拉布斯研究院 广东省催化化学重点实验室

3 南方科技大学 化学系 前沿与交叉处科学研究院

摘要：

反应中不可避免的使用强碱和高温条件导致的消旋化是烷基卤代烃与芳(杂)环C(*sp*2)-H键立体汇聚式不对称交叉偶联所面临的最大挑战。本文首次利用铜(I)/金鸡纳生物碱衍生的*N,N,P*配体催化体系，该配体可明显增强铜的还原性，温和条件下便能还原烷基溴生成烷基自由基，经氧化加成实现温和条件下外消旋烷基溴与唑类C(*sp*2)-H键的立体汇聚式不对称交叉偶联反应，该方法可高效构建具有潜在生物活性和药理价值的手性α-烷基化得唑类化合物如1,3,4-恶二唑、恶唑和苯并*[d]*恶唑以及1,3,4-三氮唑，为药物开发提供新的途径。

手性α-烷基的芳(杂)环是众多药物分子、生物活性小分子和天然产物中常见的结构单元[1]。近年来，过渡金属催化的外消旋(类)卤化物参与的立体汇聚不对称自由基C(*sp*3)-C交叉偶联反应引起了科学家们的广泛关注[2]。在这一领域中，烷基(类)卤化物与各种预官能团化的杂芳基试剂进行不对称交叉偶联反应可高效、高立体选择性的构建手性α-烷基芳杂环化合物[3-6](Scheme 1A)。虽然Fu教授和Reisman教授等[2-5]发展的多种手性配体/镍、钴和铁等过渡金属催化体系，还原外消旋烷基亲电试剂转化为前手性烷基自由基，实现立体汇聚不对称自由基C(*sp*3)-C交叉偶联反应取得了令人印象深刻的成果**，**但是用杂芳烃代替预官能团化的(杂)芳基亲核试剂实现这类反应[7,8]会更有优势，如底物廉价易得，操作简单，原子经济性高等。然而外消旋烷基卤代烃与芳(杂)环C(*sp*2)-H键交叉偶联反应中不可避免的使用强碱和较高的温度(80-160 oC)导致的消旋化[8-10]是实现立体汇聚不对称自由基C(*sp*3)-C(*sp*2)交叉偶联反应所面临的最大挑战，特别是一些缺电子的杂芳烃(Scheme 1A)。

我们课题组一直致力于烷基自由基参与的不对称反应研究[11]，近期研究发现手性金鸡纳碱衍生的多齿*N,N,P*-配体大大提高了铜的还原能力。因此，手性铜催化剂很容易在温和的下将卤化烷基还原成烷基自由基[12]。鉴于上述外消旋化问题以及唑类化合物在药物发现中的重要性[1]，我们设想CuI /*N,N, P*-配体催化体系可实现温和条件下外消旋烷基卤化物与唑类化合物C(*sp*2)-H键的立体汇聚式不对称交叉偶联反应。该策略可以有效抑制杂环[13]或卤代烷的自身偶联[14];也能高立体选择性的实现芳杂环的烷基化。该策略的成功实施不仅是对先前报道的杂环化合物C(*sp*2)-H键的手性烷基化方法的补充[15]，而且可高效构建具有潜在生物活性和药理价值的手性α-烷基化得唑类化合物，为药物开发提供新的途径[1](Scheme S1)。在这里，我们发展了一种铜(I)/金鸡纳生物碱衍生的*N,N,P*-配体的不对称催化体系促进的外消旋烷基卤化烃与唑类化合物C(*sp*2)-H键的立体汇聚式不对称自由基交C(*sp*3)-C(*sp*2)叉偶联反应(Scheme 1C)。



Scheme 1. 外消旋烷基亲电试剂的不对称杂芳基化

我们发现外消旋苄溴**1a和**1,3,4-氧氮唑**2a**在CuBH4(PPh3)2/手性配体**L\*1**的催化下**，**叔丁醇锂为碱，DMA(*N,N*-二甲基乙酰胺)为溶剂，在室温条件下以24%的产率和49%的ee值得到交叉偶联的手性产物**3** (Scheme 2 and Table S1, entry 1 in the Supporting Information)。随后在反应体系中，加入2当量水，产物**3**的产率提高到58%，产物的ee值保持在49% (Table S1, entry 4)。这可能是由于水可以促进转金属化过程，有利用C-Cu键的生成(Scheme S2)[16]。除此之外，反应体系中加入水之后反应的重复性得到改善。进一步考察溶剂、配体、碱、铜盐和温度等反应参数对反应的影响，最后确定最优的反应的条件为(Scheme 2 and Table S1, entry 19)：(±)-**1a** (2 equiv)，**2a** (1 equiv)，CuBH4(PPh3)2 (10mol %)，**L\*3** (12 mol%)，H2O (2 equiv)，LiO*t*Bu (4.5 equiv)，DMA/DCM (2/1, 0.60 mL)，氩气保护下10℃反应，以90%的NMR产率和90% ee值得到目标化合物**3**。产物的3的绝对构型经X-单晶衍射技术确定为R构型[17]，详见(Scheme 2 and Figure S1)。



Scheme 2. 我们的工作设想

接下来，我们考察了烷基溴化物的适用范围反应(Table 1)。溴代苄基脂肪族链性和支链取代的苄溴均能很好的反应如底物(**3-6**)。此外，如末端双键(**7**和**8**)，醚(**9**)，硅基保护的醇(**10**)和烷基伯氯(**11**)取代的苄溴均能很好的兼容。另一方面，苄溴苯环上带有电子或吸电子特性的官能团均能以中等到良好的产率和高ee值得到的目标产物**12-19**。让人意外的是，一些具有潜在药用价值的杂环取代的苄溴也能以较高的产率和优秀的立体选择性得到目标产物，如如呋喃基(**20**)、噻吩基(**21、22**和**24**)和吡咯基(**23**)等。此外，2-奈基和噻吩乙基溴也能以中等产率和良好的立体选择性得到目标产物**25**和**26**。更有意思的是，烯丙基溴化物也能以中等产率、高立体选择性和区域选择性的得到单一的产物，该方法具有很好的应用前景(Scheme S3)。这一部分的工作我们还在继续优化过程中。然而，羰基α-位溴化物却得不到目标产物，原料全部分解。

**Table 1:** 烷基溴的底物适用范围[a,b,c]



[a]反应条件: **1** (2.0 equiv), **2a** (0.10 mmol), CuBH4(PPh3)2 (10 mol%), **L\*3** (12 mol%), H2O (2.0 equiv) and LiO*t*Bu (4.5 equiv) in DMA/DCM (2/1, 1.05 mL) at 10 °C. [b] Isolated yield. [c] The ee value was determined by HPLC. [d] The enantiomer of **3**, i.e., **ent-3**, was obtained using **L\*4** (see Scheme 2 for structure) in 78% with 89% ee. [e] **1** (2.5 equiv). [f] **1** (3.0 equiv), H2O (3.0 equiv), and LiO*t*Bu (3.5 equiv). [g] **1** (3.0 equiv). [h] **2a** (0.20 mmol) and LiO*t*Bu (3.8 equiv) were used. TBDPS: *tert*-butyldiphenylsilyl.

本文进一步考察了唑类化合物的底物适用范围(Table 1)，首先各种2-苯基-取代的1,3,4-噁二唑化合物均能很好的得到手性烷基化产物(**27-34**)。此外，萘基、吡啶基和呋喃基取代的1,3,4-噁二唑也能以较好的立体选择性得到偶联反应产物**35**、**36**和**37**。值得注意的是，烷基取代的1,3,4-噁二唑也能以较好的立体选择性和产率得到偶联产物**38**和**39**。有趣的是，未被取代的1,3,4-噁二唑则以高对映选择性和中等区域选择性的得到双烷基化得产物**40**。反应底物不仅局限于1,3,4-恶二唑，其他结构相似，同样具有药用价值的恶唑和苯并恶唑也适用于此类反应，均能以中等产率和优秀的立体选择性得到目标化合物**41**-**44**。此外，苯并噻唑以87%的ee值和偏低的得到目标化合物**45**。然而，其他的唑类和氰基噻吩类化合物，要么原料完好无损，要么是在全部分解，均没有目标产物生成 (详见Scheme S4)。更重要的是，高光学纯度的1,3,4-噁二唑化合物不仅可以实现克级规模的反应，而且可以进一步转化为高光学纯度的1,2,4-三唑**46**，产物**(11, 19, 30, and 33)**也可进一步转化为其他附加值更高的有机化合物。这说明该方法可以为构建具有药用价值的杂环化合物提供一个新的途径。

**Table 2:** 唑类底物范围和产物转化[a,b,c]



[a] 反应条件: **1a** (2.0 equiv), **2** (0.10 mmol), CuBH4(PPh3)2 (10 mol%), **L\*3** (12 mol%), H2O (2 equiv) and LiO*t*Bu (4.5 equiv) in DMA/DCM (2/1, 1.05 mL) at 10 °C. [b] Isolated yield. [c] The ee value was determined by HPLC. [d] **1a** (3.0 equiv) and LiO*t*Bu (2.5 equiv). [e] **1a** (3.0 equiv) and **2** (0.20 mmol). [f] **1a** (3.0 equiv) at rt. [g] Yield based on recovered starting material. [h] **1a** (3.0 equiv) and H2O (3 equiv) in DMA/PhCF3 (1/2, 1.05 mL) at rt. [i] **1a** (3.0 equiv) and LiO*t*Bu (2.5 equiv) in DMA/PhCF3 (1/2, 1.05 mL) at rt. [j] **1a** (3.0 equiv) and LiO*t*Bu (3.0 equiv). [k] **1a** (10 equiv). Mono-alkylated product **40′** was obtained in 34% with 77% ee. [l] **1a** (3.0 equiv) and Cu(*i*PrCO2)2 (10 mol%). [m] **1a** (3.0 equiv) and CuI (10 mol%) at rt. [n] **1a** (2.5 equiv) and Cu(acac)2 (10 mol%). [o] **1a** (2.5 equiv), **2a** (1.0 mmol), CuBH4(PPh3)2 (10 mol%), **L\*3** (12 mol%), H2O (2.0 equiv), and LiO*t*Bu (2.5 equiv) in DMA/DCM (2/1, 10 mL) at 10 °C. Acac: acetylacetonate.

为了进一步研究反应的机理，本文进行了一系列控制实验，首先，考察不同反应温度对反应立体选择性的影响，当反应温度将反应温度升高到40 oC时，反应的立体选择性只有轻微的降低，当温度逐渐升高至50 oC和60 oC后，反应的立体选择性会逐渐降低；其次，考察了其他类型的配体对反应的影响，发现其他常用的三齿配体如手性氮杂环卡宾，BOX配体等反应的效果均不好，反应的立体选择性非常差几乎是消旋反应，产率最高也只有15%。这些实验结果表明，我们发展的金鸡纳碱衍生的*N,N,P*-配体可以促进温和条件的氧化加成，避免高温引起的消旋化。进一步的控制实验表明，铜盐，配体，碱是反应过程中必不可少的条件。此外，观察到底物**2a**中C5-H的D/H交换很容易，在室温条件下，与过量的D2O有或无铜盐均能发生交换，这说明底物C5-H的酸性足够强，可以直接去质子化，不需要铜盐活化。我们向反应体系中加入自由基抑制剂TEMPO后，反应完全被抑制了。我们设计合成了自由基Clock底物**1b**，反应之后，除了得到正常交叉偶联的产物**49**之外，还得到了关环产物**48**，综上所述，该反应可能经历一个自由基的过程。进一步合成了一个自由基clock底物**2b，**反应后只得到正常交叉偶联的产物，没有其他副产物，这一实验结果排除了自由基加成到杂环上的可能性[18]。基于这些实验结果和我们前期的工作基础[11,12a,b]，我们推测该反应的可能历程如下：首先在碱的作用下，手性铜配合物**I**与唑类化合物**2**发生转金属化生成中间体**II**，中间体**II**还原烷基溴代物生成烷基自由基**III**，自身被氧化为二价铜配合物**IV**，最后发生氧化加成生成三价铜中间体[19]，再经还原消除生成目标产物。然而目前我们还没拿到三价铜的晶体结构或者是理论计算证明三价铜的存在，这一部分的研究工作我们课题组正在进行之中。



**Scheme 3.** 机理实验和可能的催化循环

综上所述，我们首次利用金鸡纳碱衍生的*N,N,P*-配体实现了外消旋烷基溴与唑类C(*sp*2)-H键的立体汇聚式不对称自由基交叉偶联反应。该反应成功的关键是*N,N,P*-配体课明显增强铜的还原性，实现接近室温条件下还原烷基溴生成烷基自由基，避免消旋化的背景反应。该方法可高效构建具有潜在生物活性和药理价值的手性α-烷基化得唑类化合物如1,3,4-恶二唑、恶唑和苯并*[d]*恶唑以及1,3,4-三氮唑，为药物开发提供新的途径。我们实验室还在继续拓展其他杂环亲核试剂和反应机理的研究工作。

**致谢：**

感谢国家自然科学基金资助项目(21722203、21831002、21702093和 21801116)，广东省重点实验室基金2019BT02Y335和广东省科技厅项目CYJ20180302174416591的支持，陕西省教育厅重点实验室项目(No. 19JS007)，陕西省厅(2020JQ-894号)，宝鸡文理学院(No. 209040030)和中国博士后科学基金(No. 2019M662155)资助，最后感谢南方科技大学测试中心在化合物表征和结构测定给予的帮助。

**参考文献：**

[1]Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257; b) S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451; c) A. Kleemann, J. Engel, B. Kutscher, D. Reichert, *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents and Applications of the most relevant APIs*, 5th ed., Thieme Chemistry, **2009**.

[2] a) J. Choi, G. C. Fu, *Science* **2017**, *356*, eaaf7230; b) G. C. Fu, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 692; c) A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587.

[3] For selected recent examples using Ni catalysis: a) H. Yin, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15433; b) A. Varenikov, M. Gandelman, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3566; for a selected example using Co catalysis: c) J. Mao, F. Liu, M. Wang, L. Wu, B. Zheng, S. Liu, J. Zhong, Q. Bian, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662; for a selected example using Fe catalysis: d) M. Jin, L. Adak, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128.

[4] For selected representative enantioconvergent reductive corss-coupling examples: a) H. Guan, Q. Zhang, P. J. Walsh, J. Mao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 5172; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 5210; b) K. E. Poremba, N. T. Kadunce, N. Suzuki, A. H. Cherney, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5684; c) N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10480.

[5] For selected representative enantioconvergent corss-coupling examples using alkyl radical precursors other than alkyl halides: a) Z. Zuo, H. Cong, W. Li, J. Choi, G. C. Fu, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1832; b) O. Gutierrez, J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4896.

[6] For selected non-radical enantioconvergent C(*sp*3)–C(*sp*2) coupling examples: a) M. Sidera, S. P. Fletcher, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 935; b) P. Schäfer, T. Palacin, M. Sidera, S. P. Fletcher, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15762; c) F. W. Goetzke, M. Mortimore, S. P. Fletcher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12128; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 12256; d) J. González, P. Schäfer, S. P. Fletcher, *Organometallics* **2019**, *38*, 3991.

[7] For selected reviews on asymmetric (hetero)arene C(*sp*2)–H functionalization: a) J. Loup, U. Dhawa, F. Pesciaioli, J. Wencel-Delord, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12803; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 12934; b) C. G. Newton, S.-G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908; c) C. Zheng, S.-L. You, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6173; d) R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242.

[8] For selected reviews on racemic (hetero)arene C(*sp*2)–H functionalization: a) P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192; b) G. Evano, C. Theunissen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7558; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 7638; c) Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787; d) C. Liu, J. Yuan, M. Gao, S. Tang, W. Li, R. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12138; e) X.-X. Guo, D.-W. Gu, Z. Wu, W. Zhang, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.

[9] For selected examples of racemic cross-coupling of alkyl halides with azole C(*sp*2)–H: a) X. Wu, C. Lei, G. Yue, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9601; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 9737; b) X. Wu, J. W. T. See, K. Xu, H. Hirao, J. Roger, J.-C. Hierso, J. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13573; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 13791; c) P. Ren, I. Salihu, R. Scopelliti, X. Hu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1748; d) L. Ackermann, S. Barfüsser, C. Kornhaass, A. R. Kapdi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3082; e) L. Ackermann, B. Punji, W. Song, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3325; f) O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3061; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3125; g) T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12307; h) D. Lapointe, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4160.

[10] For a selected example of racemic azole alkylation with *N*-tosylhydrazones: X. Zhao, G. Wu, Y. Zhang, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3296.

[11] For selected summaries: a) Q.-S. Gu, Z.-L. Li, X.-Y. Liu, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170; b) Z.-L. Li, G.-C. Fang, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32; for selected examples: c) C.-J. Yang, C. Zhang, Q.-S. Gu, J.-H. Fang, X.-L. Su, L. Ye, Y. Sun, Y. Tian, Z.-L. Li, X.-Y. Liu, *Nat. Catal.* **2020**, DOI: 10.1038/s41929-020-0460-y; d) X.-T. Li, L. Lv, T. Wang, Q.-S. Gu, G.-X. Xu, Z.-L. Li, L. Ye, X. Zhang, G.-J. Cheng, X.-Y. Liu, *Chem* **2020**, *6*, 1692; e) Y.-F. Cheng, J.-R. Liu, Q.-S. Gu, Z.-L. Yu, J. Wang, Z.-L. Li, J.-Q. Bian, H.-T. Wen, X.-J. Wang, X. Hong, X.-Y. Liu, *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 401; f) L. Ye, Y. Tian, X. Meng, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1129; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 1145; g) J.-S. Lin, X.-Y. Dong, T.-T. Li, N.-C. Jiang, B. Tan, X.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9357.

[12] a) X.-Y. Dong, Y.-F. Zhang, C.-L. Ma, Q.-S. Gu, F.-L. Wang, Z.-L. Li, S.-P. Jiang, X.-Y. Liu, *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1158; b) X.-Y. Dong, J.-T. Cheng, Y.-F. Zhang, Z.-L. Li, T.-Y. Zhan, J.-J. Chen, F.-L. Wang, N.-Y. Yang, L. Ye, Q.-S. Gu, X.-Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9501; for an elegant work of ligand design for copper-catalyzed radical enantioconvergent reaction: c) H. Iwamoto, K. Endo, Y. Ozawa, Y. Watanabe, K. Kubota, T. Imamoto, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11112; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 11229.

[13] a) X. Qin, B. Feng, J. Dong, X. Li, Y. Xue, J. Lan, J. You, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7677.

[14] A. C. P. F. d. Sá, G. M. A. Pontes, J. A. L. d. Anjos, S. R. Santana, L. W. Bieber, I. Malvestiti, *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, *14*, 429.

[15] For selected reviews on enantioselective Friedel-Crafts alkylation of heteroarenes, see: a) M. M. Heravi, V. Zadsirjan, B. Masoumi, M. Heydari, *J. Organomet. Chem.* **2019**, *879*, 78; b) Y. Zhang, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Prog. Chem.* **2018**, *30*, 491; c) V. Terrasson, R. Marcia de Figueiredo, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2635; for selected enantioselective alkylation of heteroarenes using other strategies: d) R. S. J. Proctor, H. J. Davis, R. J. Phipps, *Science* **2018**, *360*, 419; e) X. Liu, Y. Liu, G. Chai, B. Qiao, X. Zhao, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6298; f) X. Bao, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9577; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 9705; g) J. Loup, D. Zell, J. C. A. Oliveira, H. Keil, D. Stalke, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14197; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 14385; h) M. Odachowski, A. Bonet, S. Essafi, P. Conti-Ramsden, J. N. Harvey, D. Leonori, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9521; i) B. M. Trost, L. Debien, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 4985; j) H. Ohmiya, H. Zhang, S. Shibata, A. Harada, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4777; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4855; k) C. M. Filloux, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 508; l) P.-S. Lee, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 22; m) J. Llaveria, D. Leonori, V. K. Aggarwal, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10958; n) G. Song, W. W. N. O, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12209; o) C. S. Sevov, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2116.

[16] T. Xiong, Y. Li, X. Bi, Y. Lv, Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7140; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 7278.

[17] a) D. Li, W.-C. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1792; b) C. Theunissen, J. Wang, G. Evano, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3465.

[18] For C–C bond formation via copper(III) intermediates, see: S. Liu, H. Liu, S. Liu, Z. Lu, C. Lu, X. Leng, Y. Lan, Q. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9785 and references cited therein; see Figure S2 for a tentative stereodiscrimination proposal via copper(III) intermediates.