

电催化促进的钯催化的芳烃 C(sp²)—H 键氯代反应

杨启亮^{†,a,b} 王向阳^{†,c} 翁信军^b 杨祥^b 徐学涛^c

童晓峰^a 方萍^b 伍新燕^{*,a} 梅天胜^{*,b}

(^a华东理工大学 化学与分子工程学院 结构可控先进功能材料及其制备教育部重点实验室 上海 200237)

(^b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 分子合成科学卓越中心 上海 200032)

(^c五邑大学 生物科技与大健康学院 江门 529020)

摘要 芳香族卤代物是非常重要的合成砌块，卤化反应是有机合成中最基本也是最重要的反应之一。本工作利用 2-(吡啶基)异丙基胺(PIP 胺)作为双齿导向基团，以 LiCl 作为卤素来源，通过电化学阳极氧化的策略成功实现了钯催化的芳烃邻位 C(sp²)—H 键的氯代反应。此反应条件官能团耐受性强，底物适用范围广，同时能兼容噻吩等杂芳环类底物，为合成(杂)芳基氯代物提供了一种简洁高效的方法。该反应可以安全的放大到克级制备，显示了潜在的工业应用前景。通过连续的邻位碳氢键溴代和氯代反应还能得到高度复杂的 2,5,6-三取代的苯甲酰胺类化合物。

关键词 有机电合成；过渡金属催化；碳氢键活化；阳极氧化；氯代反应

Palladium-Catalyzed *ortho*-Selective C—H Chlorination of Arenes Using Anodic Oxidation

Yang, Qi-Liang^{†,a,b} Wang, Xiang-Yang^{†,c} Weng, Xin-Jun^b Yang, Xiang^b Xu, Xue-Tao^c
Tong, Xiaofeng^a Fang, Ping^b Wu, Xin-Yan^{*,a} Mei, Tian-Sheng^{*,b}

(^a School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)

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

(^c School of Biotechnology and Health Science, Wuyi University, Jiangmen 529020)

Abstract Aryl halides are key building blocks in organic synthesis for the construction of valuable natural products, medicinal and agricultural chemicals via transition metal-catalyzed coupling or substitution reactions. Halogenation is one of the most fundamental and important reactions in organic synthesis. Electrochemical transition-metal-catalyzed C—H functionalization has emerged as a powerful tool for molecular synthesis with the prospect of avoiding the use of costly and toxic oxidants or reductants, thereby reducing the footprint of undesirable, toxic byproducts. The palladium-catalyzed electrochemical C—H chlorination of benzamide derivatives directed by PIP amine directing group under divided cells has been demonstrated, in which readily available inorganic halides salts serve as halogen sources. The reaction features a broad substrate scope, high functional group tolerance, and compatibility of thiophene substrates. This reaction could be conducted on a gram scale, which is important for future application. Additionally, the sequential bromination and chlorination of C(sp²)—H bond constructs highly functionalized aromatic carboxylic acid derivatives. The typical procedure is as follows: The electrolysis was carried out in an H-type divided cell (anion-exchange membrane), with a RVC anode (10 mm×10 mm×12 mm) and a platinum cathode (10 mm×10 mm×0.2 mm). The anodic chamber was charged with Pd(OAc)₂ (5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%) and benzamide derivative (0.25 mmol, 1.0 equiv.) and dissolved in DMF (10 mL). LiCl (847.8 mg, 20.0 mmol) was added in the cathodic chamber and dissolved in water (10 mL). Then the reaction mixture was electrolyzed under a constant current of 5 mA at 90 °C until the complete consumption of the starting material as monitored by TLC or ¹H NMR. After the reaction, EtOAc (50 mL) was added to dilute the mixture and then washed with water (20 mL×3) and then with brine (20 mL). The organic fraction was dried over Na₂SO₄ and concentrated. The resulting residue was purified by silica gel flash chromatography to give the chlorination product.

Keywords organic electrosynthesis; transition metal catalysis; C—H activation; anodic oxidation; chlorination

* E-mail: xinyanwu@ecust.edu.cn; mei7900@sioc.ac.cn

† These authors contributed equally.

Received April 19, 2019; published May 8, 2019.

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

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21772222 and 21821002) and the Department of Education of Guangdong Province (Nos. 2017KTSCX185, 2017KSYS010, 2016KCXTD005).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21772222, 21821002)和广东省教育厅基金(Nos. 2017KTSCX185, 2017KSYS010, 2016KCXTD005)资助。

1 引言

芳香或芳香杂环氯代物广泛存在于许多天然产物、合成染料、农药、香料以及药物合成中间体中^[1]。芳香和芳香杂环氯代物可以通过还原(氢化脱除)、亲核取代(丁基锂置换)、亲核加成(Heck 反应、插烷反应、Suzuki 偶联反应)等化学反应将氯原子转变为其他官能团, 从而被广泛应用于具有生理、药理活性的药物分子, 复杂天然产物和有机功能高分子材料的构筑中^[2]。因此发展高效通用的策略来合成(杂)芳香族氯代物具有十分重要的科学意义和应用价值。

常见的传统的制备(杂)芳香族氯代物的方法包括直接的锂卤交换^[3], 苯胺重氮化再氯代(Sandmeyer 反应)^[4]以及富电子芳香化合物的亲电取代^[5]。尽管上述传统方法已经在有机合成领域中取得了极大的应用, 然而依然存在反应条件苛刻, 官能团兼容性差, 底物局限于活化的芳烃, 选择性不易控制, 产生大量的金属盐废弃物等诸多缺点。

近年来, 过渡金属催化的 C—H 键活化反应作为一种原子经济性和绿色高效的策略被越来越多的化学家们用来合成官能团化的有机分子^[6]。其中, 利用导向基团的策略, 过渡金属钯^[7]、铜^[8]、铑^[9]、钌^[10]、钴^[11]等催化的 C—H 键选择性卤代反应取得了长足的进步和发展。然而, 这些反应都需要使用当量甚至过量的有毒、昂贵、容易导致副产物的氧化剂(Cl₂, NCS, PhI(OAc)₂, TBHP, DDQ 等)来促进反应的发生或是回收催化剂。因此, 发展更加绿色环保的氧化体系代替相关反应中当量的化学氧化剂将会是更为理想的选择。

有机电合成已经发展成为现代合成方法学中一个充满活力和极具发展前景的研究领域^[12,13]。有机电合成利用电能驱动化学反应, 避免了化学氧化剂或者还原剂的使用, 能从化学转化的源头上控制污染; 更为重要的是通过调节电流、电位可以控制反应的速率以及化学选择性, 从而实现传统化学反应不易实现的转化。基于这些优势, 该领域的发展日新月异, 相关研究成果突飞猛进。

其中, 结合电化学以及过渡金属催化的金属有机电化学也取得了重要的研究进展^[14,15]。2009 年, Kakiuchi 课题组^[16]首次通过电化学的方法实现了以 2-苯基吡啶为底物的芳烃邻位 C(sp²)—H 键的卤化反应。然而, 吡啶导向基团不易脱除以及转化, 极大地限制了该反应的应用(图 1a)。近年来, 我们课题组发展了一系列电氧化促进的过渡金属催化的碳氢键官能团化反应^[17]。在本工作中, 我们使用容易脱除的 PIP 胺(2-(吡啶基)异丙基胺)作为导向基, 通过电化学条件下钯催化的 C(sp²)—H 的氯代反应, 实现芳基氯代物和杂芳基氯代物的高效高选择性合成(图 1b)^[18]。

2 结果与讨论

2.1 反应条件的优化

我们选用 PIP 胺为导向基的苯甲酸衍生物 **1a** 作为模板底物, 采用网状玻碳电极(RVC)为工作电极, 在用阴离子交换膜分隔的 H 型电解槽中进行恒电流电解。经过仔细的条件优化确定的最佳反应条件为: 在 10 mol% Pd(OAc)₂ 的存在下, 以 LiCl 作为氯源, DMF 作为溶剂, 在 90 °C 的温度下以 5.0 mA 恒电流电解 12 h, 能以 92% 的核磁收率得到氯代产物(Entry 1, Table 1)。PdCl₂ 或 Pd(OCOCF₃)₂ 也显示了相似的反应活性(Entries 2~3)。通过考察阳极的溶剂发现, 反应在 N,N-二甲基乙酰胺(DMA), 六甲基磷酰三胺(HMPA), 二甲基亚砜(DMSO)以及水中均能顺利进行, 收率相对较差(Entries 4~7)。以 HCl, NaCl 和 NH₄Cl 等作为氯源, 反应也能进行, 收率总体不如 LiCl 做氯源好(Entries 8~10)。当温度降低到 80 °C 时, 收率略微下降; 当温度升高到 100 °C, 收率没有明显的提高。将反应电流由 5 mA 降低到 2.5 mA 时, 收率变化不大, 但是反应时间需要延长一倍。在通电量不变的情况下, 将电流由 5 mA 增加到 10 mA 时, 原料不能完全转化, 氯代产率下降到 67%(Entries 13~14)。控制实验表明, 没有钯催化剂和不通电的情况下, 氯代反应不能发生(Entries 15~16)。

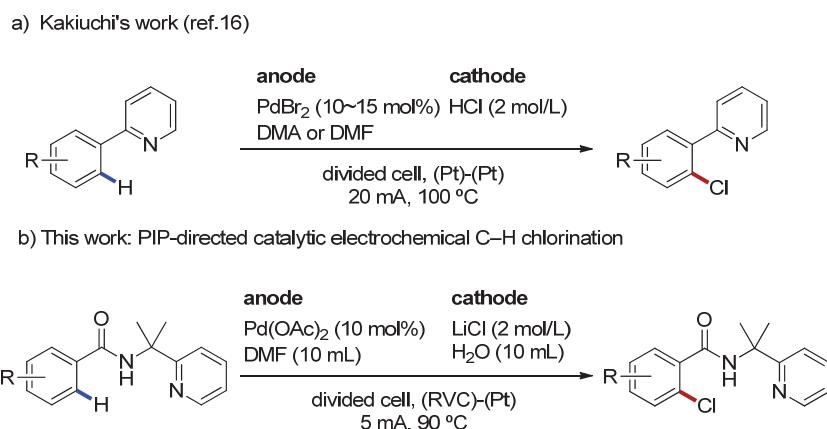
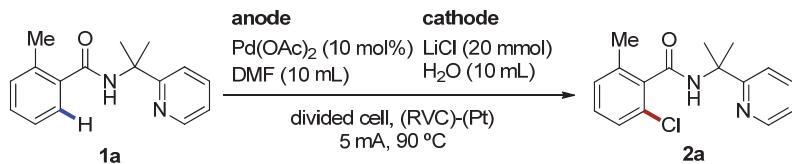


图 1 钯催化的电化学氯代反应

Figure 1 Palladium-catalyzed electrochemical chlorination

表 1 氯代反应条件的优化^aTable 1 Optimization of chlorination conditions^a

Entry	Variation from standard conditions above	Yield ^b /%
1	none	92 (85) ^c
2	PdCl ₂ instead of Pd(OAc) ₂	89
3	Pd(OCOCF ₃) ₂ instead of Pd(OAc) ₂	91
4	DMA instead of DMF (anode)	80
5	HMPA instead of DMF (anode)	63
6	DMSO instead of DMF (anode)	12
7	H ₂ O instead of DMF (anode)	34
8	HCl instead of LiCl	72
9	NaCl instead of LiCl	71
10	NH ₄ Cl instead of LiCl	65
11	80 °C instead of 90 °C	90
12	100 °C instead of 90 °C	92
13	2.5 mA instead of 5 mA (24 h)	88
14	10 mA instead of 5 mA (6 h)	67
15	no Pd(OAc) ₂	nr
16	no electric current	nr

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), DMF (10 mL) (anode), and LiCl (20 mmol), H₂O (10 mL) (cathode) in H-type divided cell with RVC anode (10 mm × 10 mm × 12 mm), platinum plate cathode (10 mm × 10 mm × 0.2 mm) and a anion-exchange membrane, 5 mA, 90 °C, 12 h (9.0 F/mol). ^b Yield was determined by ¹H NMR analysis with CH₂Br₂ as the internal standard. ^c Isolated yield in parentheses.

2.2 反应底物拓展

确定最优条件之后，我们对电化学条件下钯催化的芳烃邻位 C(sp²)—H 键氯代反应的底物普适性进行了考察(Table 2)。该电化学氯代体系对氟、氯、溴等卤素，烷基、酯基、烷氧基、硝基、磺酰基、三氟甲基等都有很好的兼容性，各种取代的苯甲酸衍生物都能以良好的收率得到相应的氯代产物。对于邻位有强供电子取代基的底物(**2d**, **2e**)和对位有强供电子取代基的底物(**2c**, **2v**)，产物都是导向基邻位 C—Cl 键的形成，说明导向的策略可以克服亲电取代背景反应的干扰。苯环对位是供电子基团时，能够以优异的收率得到单一的邻位双氯代的产物(**2s**~**2x**)；间位是三氟甲基、磺酰基、硝基等吸电子取代基时，位阻更小的邻位 C—H 键更容易发生氯代反应，产物以单氯代为主，单双取代产物的比例大于 10 : 1 (**2l**~**2n**)。当间位是溴和甲氧基时，氯代反应会同时产生单双取代产物，其中单氯代的产物占主导地位(**2k**, **2o**)。值得高兴的是，我们发展的电化学条件下钯催化的 C(sp²)—H 键氯代反应策略，不仅适用于普通苯甲酸衍生物，还适用于在合成化学和生物活性中具有重要应用的杂环底物。噻吩类底物能以优异的收率得到相应的氯代产物(**2p**, **2q**)。

2.3 连续碳氢键官能团化反应

连续 C—H 官能团化策略在有机合成中具有重要的应用价值。通过连续碳氢键官能团化的策略能在同一个

分子中分步引入多个不同或相同的官能团，从而合成高度复杂的多种官能团化的有机分子。为了证明电化学卤代反应的应用前景，我们计划从间位是甲基、甲氧基和氰基的底物出发，首先经过我们课题组发展的电氧化促进的碳氢键溴代反应^[17a]得到邻位单溴化的产物(**3a**~**3c**)，接下来继续衍生再进行电化学氯代反应。令我们高兴的是，反应能够顺利进行，以中等的收率得到了邻位 C(sp²)—H 分别被溴代和氯代的产物，从而经过两步碳氢官能团化反应得到了三个不同官能团取代的复杂苯甲酰胺类衍生物(**4a**~**4c**) (表 3)。

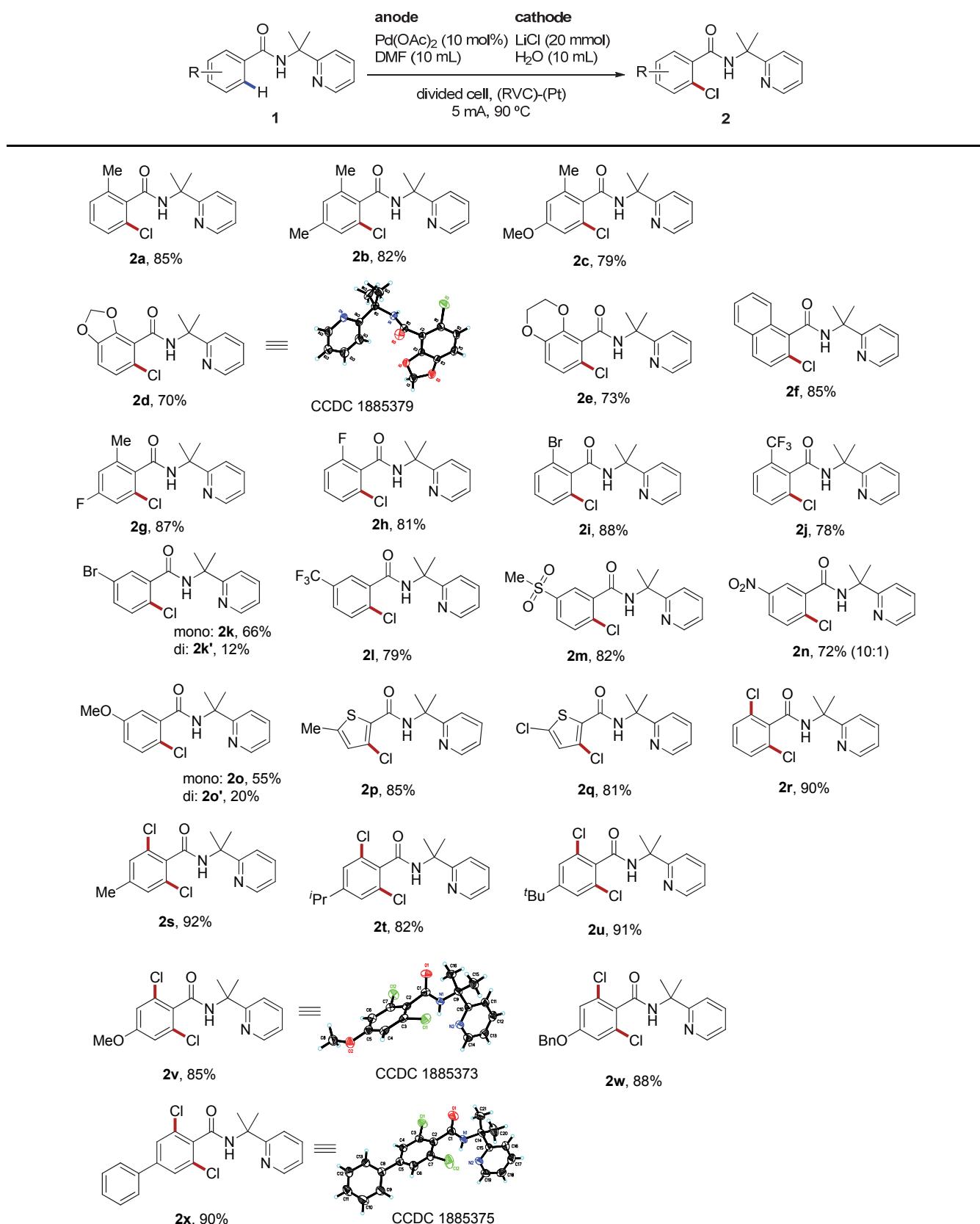
2.4 克级反应

为了体现电化学氯化反应在合成上的实用性，我们将反应规模由毫克级别放大到克级别，如图 2 所示。3.5 mmol (1.113 g) 的 **1i** 在 90 °C 的温度下，以 10 mA 的恒电流电解 36 h，能以 78% 的分离收率得到相应的氯代产物 **2i**，展现了该方法潜在的工业应用前景。

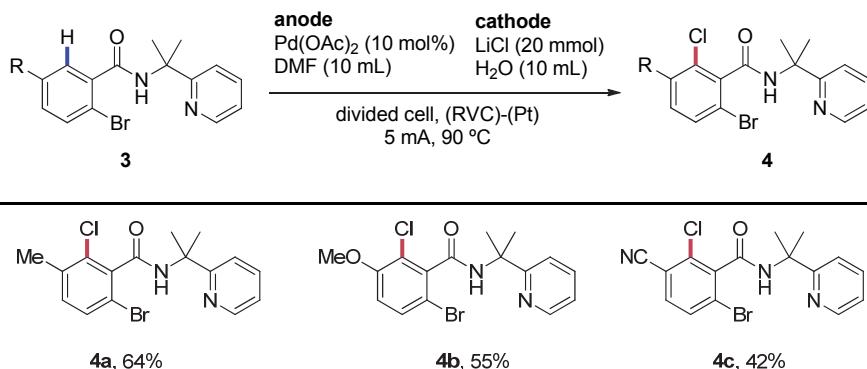
2.5 反应机理研究

为了阐明电化学条件下钯催化的碳氢键氯化反应的机理，我们开展了一系列的探究实验。

将同位素标记的苯甲酰胺底物[D₅]-**1r** 置于在电化学氯代反应条件下电解 2 h 后，在回收的原料和生成的氯代产物中均观察到了明显的 H/D 交换现象，这表明在催化循环过程中 Pd 物种对 C(sp²)—H 键的插入是可逆的(图 3a)。

表2 底物拓展^aTable 2 Substrate scope^a

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), DMF (10 mL) (anode), and LiCl (20 mmol), H_2O (10 mL) (cathode) in H-type divided cell with RVC anode (10 mm × 10 mm × 12 mm), platinum plate cathode (10 mm × 10 mm × 0.2 mm) and a anion-exchange membrane, 5 mA, 90 °C.

表3 连续C—H键卤化反应^aTable 3 Sequential double C—H activation^a

^a Reaction conditions: **1a** (0.25 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%), DMF (10 mL) (anode), and LiCl (20 mmol), H₂O (10 mL) (cathode) in H-type divided cell with RVC anode (10 mm×10 mm×12 mm), platinum plate cathode (10 mm×10 mm×0.2 mm) and a anion-exchange membrane, 5 mA, 90 °C.

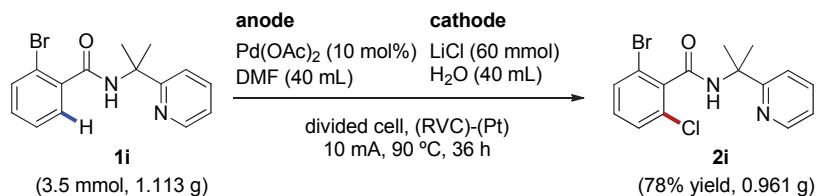


图2 克级反应

Figure 2 Gram-Scale Experiment

为了研究取代基对底物反应活性的影响, 我们进行了分子间的竞争反应实验(图 3b). 反应通过等量混合的间甲基取代底物 **1y** 和间三氟甲基取代底物 **1l**, 在标准条件下反应 1 h, 在低转化率情况下对比两种产物的比例. 通过粗核磁分析, 有 29% 的甲基底物转化为相应的氯代产物, 而只检测到 11% 的三氟甲基底物转化为目标产物. 实验结果表明: 在该转化中, 富电子底物展示了比缺电子底物更高的反应活性.

我们还做了分子间平行氘代实验(图 3c). 实验结果显示动力学同位素效应 KIE=1.0, 这说明电化学氯代反应中 C—H 键活化这一步不是决速步骤.

为了获得反应机理的详细信息, 我们根据文献报道^[17a]合成并研究了反应中与催化剂相关的中间体(图 4). 将化学计量的醋酸钯和等当量的底物 **1r** 在乙腈溶剂中室温反应 4 h 后, 我们成功分离得到了稳定的 Pd(II) 络合物 **5**; 用络合物 **5** 代替标准反应条件中的催化剂, 加入到电化学氯代体系中进行反应, 能以 79% 的分离收率得到氯代产物 **2r**, 因此, 我们推断该反应中可能生成单核的环钯中间体.

电化学氯代反应机理的研究相对不足, 为了分析氯代反应中微量的电活性物质, 进一步深入了解反应机理, 我们做了相关循环伏安实验(图 5). 从曲线 b 可知, LiCl 中的 Cl⁻ 在 CH₃CN/n-Bu₄NPF₆ 体系中有一个氧化峰 ($E_p=1.08$ V vs. Ag/AgCl) 和一个还原峰 ($E_p=0.86$ V). 结合文献报道^[19], 我们认为 Cl⁻ 可能被阳极氧化产生 Cl₃⁻,

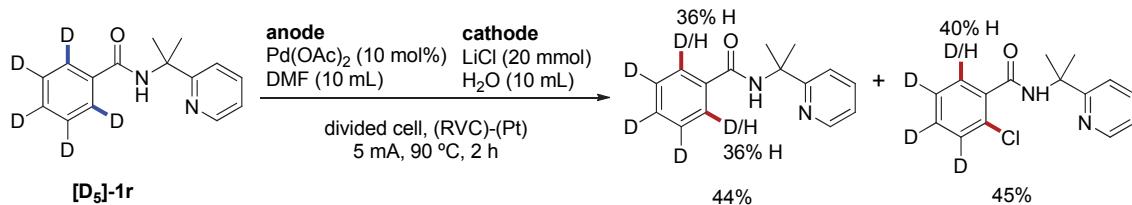
也不能排除 Cl₂, Cl[•] 或者 Cl⁺ 的生成^[16]. 而钯络合物 **5** 的氧化电位 ($E_p=1.26$ V) 明显高于 Cl⁻ 的氧化电位(曲线 c). 当向 LiCl 中加入络合物 **5** 后, LiCl 的还原峰消失, 络合物 **5** 的氧化峰减弱 ($E_p=0.82$ V, 曲线 d). 这可能说明络合物 **5** 和 Cl⁻ 的氧化产物 Cl₃⁻ 或者 Cl[•] 有相互作用.

基于以上实验结果和之前的研究基础, 我们提出了电氧化促进的钯催化的碳氢键氯代反应的可能机理(图 6). 醋酸钯首先与底物发生配位, 促使金属中心选择性的靠近邻位碳氢键; 随后发生 Pd 对 C—H 键的活化形成五元环钯金属中间体 **B**. 接下来, 环钯中间体 **B** 与阳极氧化生成的 Cl₃⁻ 反应生成 Pd(III) 或 Pd(IV) 的络合物 **C**, 络合物 **C** 发生还原消除转化为中间体 **D**; 最后, 中间体 **D** 发生配体交换得到氯代产物并实现催化剂的再生, 从而完成催化循环.

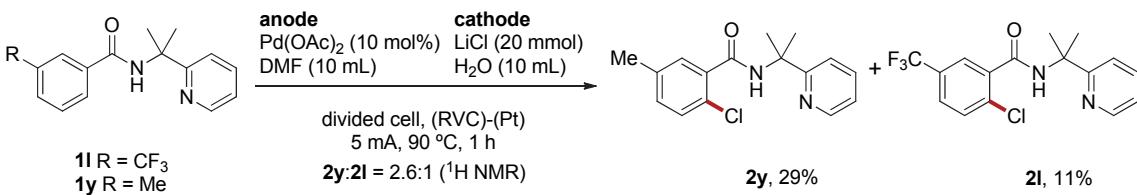
3 结论

我们以 PIP 胺为双齿导向基团, 以廉价易得的 LiCl 为氯化试剂, 实现了电化学条件下钯催化的苯甲酰胺类化合物的邻位 C(sp²)—H 键氯代反应. 该反应体系具有良好的官能团兼容性, 底物普适性广, 产率优异, 后处理简单. 我们还可以从简单的酰胺底物出发, 采用连续碳氢键卤化反应的策略, 实现高度复杂的多官能团取代的苯甲酰胺类化合物的构建, 体现了该方法在合成和药物化学领域中潜在的应用价值.

(a) H/D exchange experiment



(b) competition experiment



(c) KIE study

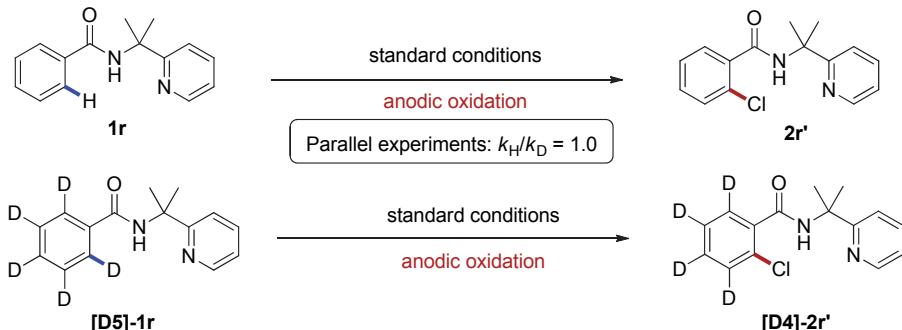


图3 机理研究

Figure 3 Summary of key mechanistic findings

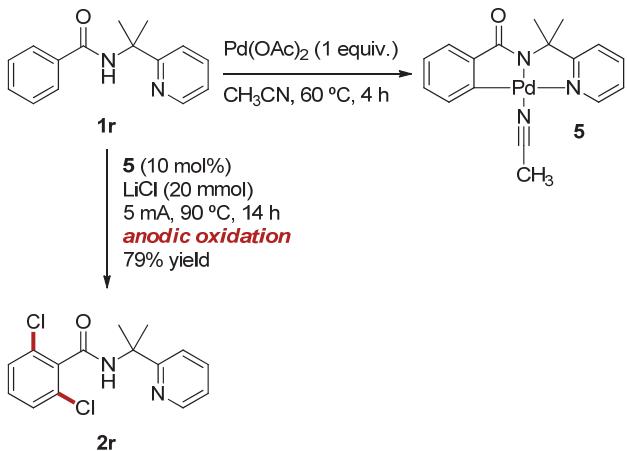


图4 环钯中间体的制备和反应活性测试

Figure 4 Preparation and reactivity of monomeric palladacycle

4 实验部分

所有的电解均在 H 型分隔电解槽中进行，阴阳两极用阴离子交换膜隔开。使用网状玻碳电极(RVC 10 mm × 10 mm × 12 mm)作为阳极，铂片(10 mm × 10 mm × 0.2 mm)作为阴极。在阳极池中依次加入 Pd(OAc)₂(5.6 mg, 0.025 mmol, 10 mol%), 苯甲酰胺衍生物(0.25

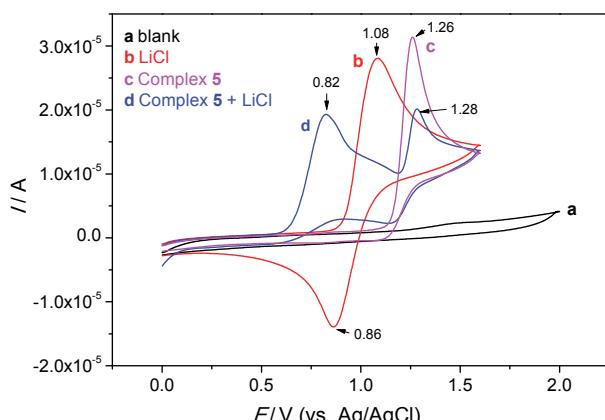


图5 循环伏安实验

Figure 5 Cyclic voltammograms recorded on a Pt electrode (area=0.03 cm²): (a) MeCN containing 0.1 mol/L *n*-Bu₄NPF₆; (b) solution (a) after addition of 5 mmol/L LiCl; (c) solution (a) after addition of 2 mmol/L palladacycle 5; (d) solution (b) after addition of 2 mmol/L palladacycle 5

mmol)和 DMF (10 mL)。在阴极池中依次加入 LiCl (847.8 mg, 20.0 mmol)和去离子水(10 mL)。然后将反应装置置于 90 °C 的油浴锅中，以 5 mA 的恒定电流进行电解反应，用 TLC 或 ¹H NMR 判断原料检测反应进程。

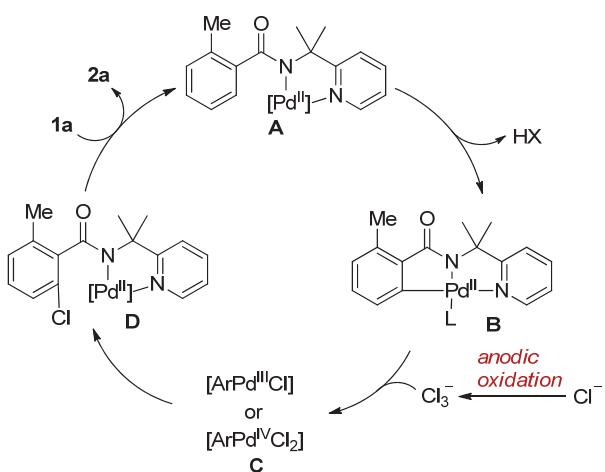


图6 可能的催化循环机理

Figure 6 Proposed catalytic cycle

反应结束后,加入EtOAc(50 mL)稀释后用水(20 mL×3)洗涤,再用盐水(20 mL)洗涤。有机相并用无水Na₂SO₄干燥,过滤,滤液减压浓缩后经柱层析分离纯化得到氯代产物。注意:由于氯离子需要从阴极经阴离子交换膜缓慢进入阳极,所以电解达到恒流状态大概需要5 min。

References

- [1] (a) Butler, A.; Walker, J. V. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1937; (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
- [2] For selected reviews, see: (a) Hassan, J.; Se'vignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359; (b) Little, A. F.; Fu, G. C. *Angew Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176; (c) Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651; (d) Yin, L.-X.; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133.
- [3] For a review on an *ortho*-lithiation approach, see: Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879.
- [4] Hodgson, H. H. *Chem. Rev.* **1947**, *40*, 251.
- [5] De La Mare, P. B. D. *Electrophilic Halogenation*, Cambridge University Press, New York, **1976**.
- [6] For selected reviews on transition-metal-catalyzed C—H functionalization, see: (a) Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074; (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094; (c) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242; (d) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147; (e) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879; (f) Ackermann, L. C. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281; (g) Pei, P.; Zhang, F.; Yi, H.; Lei, A. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 15 (in Chinese). (裴朋昆, 张凡, 易红, 雷爱文, 化学学报, **2017**, *75*, 15); (h) Du, J.-Y.; Xia, C.-G.; Sun, W. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 329 (in Chinese). (杜俊毅, 夏春谷, 孙伟, 化学学报, **2018**, *76*, 329).
- [7] For selected examples of palladium-catalyzed direct halogenation of C—H bonds, see: (a) Dick, A. R.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2300; (b) Wan, X. B.; Ma, Z. X.; Li, B. J.; Zhang, K. Y.; Cao, S. K.; Zhang, S. W.; Shi, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7416; (c) Zhao, X.; Dimitrijevic, E.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3466; (d) Wang, X.-C.; Hu, Y.; Bonacorsi, S.; Hong, Y.; Burrell, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326; (e) Gao, D.; Gu, Q.; You, S.-L. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2741; (f) Chu, L.; Xiao, K.-J.; Yu, J.-Q. *Science* **2014**, *346*, 451; (g) Zhao, K.; Yang, L.; Liu, J.-H.; Xia, C.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2833 (in Chinese). (赵康, 杨磊, 刘建华, 夏春谷, 有机化学, **2018**, *38*, 2833).
- [8] (a) Chen, X.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790; (b) Wang, W.; Pan, C.; Chen, F.; Cheng, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3978; (c) Mo, S.; Zhu, Y.; Shen, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2756; (d) Du, Z.-J.; Gao, L.-X.; Lin, Y.-J.; Han, F.-S. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 123; (e) Huffman, L. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9196; (f) King, A. E.; Huffman, L. M.; Casitas, A.; Costas, M.; Ribas, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12068; (g) Wang, Z.-L.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6560; (h) Wang, Z.-L.; Zhao, L.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1472; (i) Casitas, A.; Ribas, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2301; (j) Zhang, H.; Yao, B.; Zhao, L.; Wang, D.-X.; Xu, B.-Q.; Wang, M.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6326; (k) Truong, T.; Klimovica, K.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9342; (l) Suess, A. M.; Ertem, M. Z. C.; Cramer, J.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9797; (m) Zhang, Q.; Yin, X.-S.; Zhao, S.; Fang, S.-L.; Shi, B.-F. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8353.
- [9] For selected examples of rhodium-catalyzed direct halogenation of C—H bonds, see: (a) Schroder, N.; Wenczel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298; (b) Hwang, H.; Kim, J.; Jeong, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10770; (c) Qian, G.; Hong, X.; Liu, B.; Mao, H.; Xu, B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5294.
- [10] For an example of ruthenium-catalyzed *ortho*-halogenation, see: Wang, L.-H.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1083.
- [11] For an example of Co-catalyzed *ortho*-halogenation, see: (a) Yu, D.-G.; Gensch, T.; de Azambuja, F.; Vásquez-Céspedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722; (b) Gu, Z.-Y.; Ji, S.-J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 347 (in Chinese). (顾正洋, 纪顺俊, 化学学报, **2018**, *76*, 347).
- [12] For recent reviews on organic electrochemistry, see: (a) Yuan, Y.; Cao, Y.; Qiao, J.; Lin, Y.; Jiang, X.; Weng, Y.; Tang, S.; Lei, A. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 49; (b) Tang, S.; Liu, Y.; Lei, A. *Chem.* **2018**, *4*, 27; (c) Liu, K.; Song, C.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 2375; (d) Sauer, G. S.; Lin, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5175; (e) Parry, J.; Fu, N.; Lin, S. *Synlett* **2018**, *29*, 257; (f) Nutting, J. E.; Rafiee, M.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4834; (g) Jiang, Y.; Xu, K.; Zeng, C. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4485; (h) Waldvogel, S. R.; Lips, S.; Selt, M.; Riehl, B.; Kampf, C. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6706; (i) Moeller, K. D. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4817; (j) Yang, Q.-L.; Fang, P.; Mei, T.-S. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 338; (k) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230; (l) Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Baran, P. S. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 302; (m) Hou, Z.-W.; Mao, Z.-Y.; Xu, H.-C. *Synlett* **2017**, *28*, 1867; (n) Francke, R.; Little, R. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2492.
- [13] For recent examples on organic electrochemistry, see: (a) Yuan, Y.; Yao, A.; Zheng, Y.; Gao, M.; Zhou, Z.; Qiao, J.; Hu, J.; Ye, B.; Zhao, J.; Wen, H.; Lei, A. *iScience* **2019**, *12*, 293; (b) Wang, P.; Tang, S.; Huang, P. F.; Lei, A. *W. Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3009; (c) Zhang, Z.; Zhang, L.; Cao, Y.; Li, F.; Bai, G.; Liu, G.; Yang, Y.; Mo, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 762; (d) Yan, H.; Hou, Z.-W.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4592; (e) Hou, Z.-W.; Mao, Z.-Y.; Zhao, H.-B.; Melcamu, Y.; Lu, X.; Song, J.; Xu, H.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9168; (f) Rafiee, M.; Wang, F.; Hruszkewycz, D. P.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 22; (g) Wang, H.; Zhang, J.; Tan, J.; Xin, L.; Li, Y.; Zhang, S.; Xu, K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2505; (h) Lin, D. Z.; Huang, J. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2112; (i) Ye, Z.; Ding, M.; Wu, Y.; Li, Y.; Hua, W.; Zhang, F. *Green Chem.* **2018**, *20*, 1732; (j) Wang, Q.-Q.; Xu, K.; Jiang, Y.-Y.; Liu, Y.-G.; Sun, B.-G.; Zeng, C.-C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5517; (k) Wiebe, A.; Lips, S.; Schollmeyer, D.; Franke, R.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14727; (l) Kawamata, Y.; Yan, M.; Liu, Z.; Bao, D.-H.; Chen, J.; Starr, J.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7448; (m) Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nature* **2016**, *533*, 77.
- [14] For selected reviews on transition-metal-catalyzed electrochemical C—H functionalization, see: (a) Sauermann, N.; Meyer, T. H.; Qiu, Y.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7086; (b) Sauermann, N.; Meyer, T. H.; Ackermann, L. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 16209; (c) Ma, C.; Fang, P.; Mei, T.-S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 7179; (d) Jiao, K.-J.; Zhao, C.-Q.; Fang, P.; Mei, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 797; (e) Wu, Y.-X.; Xi, Y.-C.; Zhao, M.; Wang, S.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2590 (in Chinese). (吴亚星, 席亚超, 赵明, 王思懿, 有机化学, **2018**, *38*, 2590).
- [15] For selected examples on transition-metal-catalyzed electrochemical C—H functionalization, see: (a) Qiu, Y.; Stangier, M.; Meyer, T. H.; Oliveira, J. C. A.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*,

- 14179; (b) Sauermann, N.; Mei, R.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5090; (c) Gao, X.; Wang, P.; Zeng, L.; Tang, S.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4195; (d) Tang, S.; Wang, D.; Liu, Y.; Liu, L.; Lei, A. *Nature Commun.* **2018**, *9*, 798; (e) Xu, F.; Li, Y.-J.; Huang, C.; Xu, H.-C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3820; (f) Shrestha, A.; Lee, M.; Dunn, A. L.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 204; (g) Grayaznova, T. V.; Dudkina, Y. B.; Islamov, D. R.; Kataeva, O. N.; Sinyashin, O. G.; Vicic, D. A.; Budnikova, Y. H. *J. Organomet. Chem.* **2015**, *785*, 68; (h) Amatore, C.; Cammoun, C.; Jutand, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 292; (i) Freund, M. S.; Labinger, J. A.; Lewis, N. S.; Bercaw, J. E. *J. Mol. Catal.* **1994**, *87*, L11.
- [16] Kakiuchi, F.; Kochi, T.; Mutsumi, H.; Kobayashi, N.; Urano, S.; Sato, M.; Nishiyama, S.; Tanabe, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11310.
- [17] (a) Yang, Q.-L.; Wang, X.-Y.; Wang, T.-L.; Yang, X.; Liu, D.; Tong, X.; Wu, X.-Y.; Mei, T.-S. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2645; (b) Yang, Q.-L.; Li, C.-Z.; Zhang, L.-W.; Li, Y.-Y.; Tong, X.; Wu, X.-Y.; Mei, T.-S. *Organometallics* **2019**, *38*, 1208; (c) Yang, Q.-L.; Wang, X.-Y.; Lu, J.-Y.; Zhang, L.-P.; Fang, P.; Mei, T.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11487; (d) Li, Y.-Q.; Yang, Q.-L.; Fang, P.; Mei, T.-S.; Zhang, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2905; (e) Ma, C.; Zhao, C.-Q.; Li, Y.-Q.; Zhang, L.-P.; Xu, X.; Zhang, K.; Mei, T.-S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12189; (f) Yang, Q.-L.; Li, Y.-Q.; Ma, C.; Fang, P.; Zhang, X.-J.; Mei, T.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3293.
- [18] During this manuscript preparation, Kakiuchi reported similar work using benzamide derivatives: Konishi, M.; Tsuchida, K.; Sano, K.; Kochi, T.; Kakiuchi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8716. However, the work was independently carried out. The reaction conditions and directing groups used in these two studies are different.
- [19] (a) Sun, H.; Yu, L.; Jin, X.; Hu, X.; Wang, D.; Chen, G. Z. *Electrochim. Commun.* **2005**, *7*, 685; (b) Yu, L.; Jin, X.; Chen, G. Z. *J. Electroanal. Chem.* **2013**, *688*, 371.

(Cheng, B.)