

钯(II)催化不对称 C(sp³)—H 键官能团化研究进展^{*}

韩叶强^a 史炳锋^{*,a,b}

(^a 浙江大学化学系 杭州 310027)

(^b 郑州大学化学学院绿色催化中心 郑州 450000)

摘要 手性化合物在自然界中无处不在, 其不对称合成一直是合成化学研究的热点. 近年来, 钯催化 C(sp³)—H 键不对称官能团化取得了非常重要的进展, 为手性分子的构筑提供了一种高效且简洁的方法. 通过手性配体的有效调控, 立体选择性地活化 C(sp³)—H 键, 形成手性环钯中间体, 继而被转化成各种官能团的方法受到了广大化学家的青睐. 总结了通过上述策略实现的 C(sp³)—H 键的不对称官能团化反应, 按照反应碳氢键的类别, 分为甲基碳氢键、张力环亚甲基碳氢键、杂原子 α -位亚甲基碳氢键、苄位亚甲基碳氢键和非活化亚甲基碳氢键. 最后, 对该领域的局限性和未来发展进行了展望和总结.

关键词 钯; 对映选择性; 碳氢键活化; 环钯中间体; 手性配体

Palladium(II)-Catalyzed Enantioselective Functionalization of C(sp³)—H Bonds^{*}

Han, Yeqiang^a Shi, Bingfeng^{*,a,b}

(^a Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

(^b Green Catalysis Center, College of Chemistry, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000)

Abstract Chiral molecules are ubiquitous in nature and play an important role in natural products, pharmaceuticals, agriculture, advanced materials, as well as living organisms. Therefore, the development of efficient strategies to enable the facile construction of enantiopure chiral compounds in an atom- and step-economical manner is of great importance. The enantioselective functionalization of C—H bonds without multi-steps transformation is arguably one of the most powerful and straightforward strategies to fulfill this goal. This emerging research field has been rapidly developed with the innovation of various chiral catalysts and/or ligands in recent years. In particular, significant advances have been achieved in palladium-catalyzed enantioselective functionalization of C(sp³)—H bonds, streamlining the efficient and concise construction of chiral molecules from readily available hydrocarbon feedstocks. The stereoselective functionalization of C(sp³)—H bonds with the assistance of chiral ligand to form a chiral palladacycle intermediate, which could be transformed into various chemical bonds to form functionalized chiral compounds, has attracted tremendous attention. Thus, this perspective summarizes the advances on palladium(II)-catalyzed enantioselective functionalization of C(sp³)—H bonds via asymmetric C—H palladation. According to the type of C—H bonds, this perspective is classified into several sections, including methyl C(sp³)—H bonds, methylene C(sp³)—H bonds in constrained cycloalkanes, functionalization of methylene C(sp³)—H bonds adjacent to α -heteroatom, benzylic methylene C(sp³)—H bonds, and unbiased methylene C(sp³)—H bonds. The emphasis of this perspective focuses on the discussion of the philosophy of developing novel chiral ligands and the mode of stereocontrol. The remaining limitations and challenges regarding to chemo- and enantioselective control in this field is also discussed. Further development of new chiral ligands and catalytic systems is expected to address these issues and expands the scope of this powerful synthetic strategy. We anticipate that this perspective might inspire more efforts to this emerging research field and the strategy might find wide applications in the synthesis of complicated chiral molecules, such as natural products and drugs.

Keywords palladium; enantioselectivity; C—H activation; palladacycle intermediates; chiral ligand

1 引言

手性化合物在自然界中无处不在, 其不对称合成一

直是合成化学研究的热点. 过渡金属催化的不对称合成, 是构筑手性有机化合物的重要手段. 近年来, 惰性碳氢键直接官能团化, 可以经过一步反应, 将碳氢键高

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: bshih@zju.edu.cn; Tel.: 0086-571-88981229

Received July 13, 2023; published September 11, 2023.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFA1504302) and the National Natural Science Foundation of China (No. U22A20388).

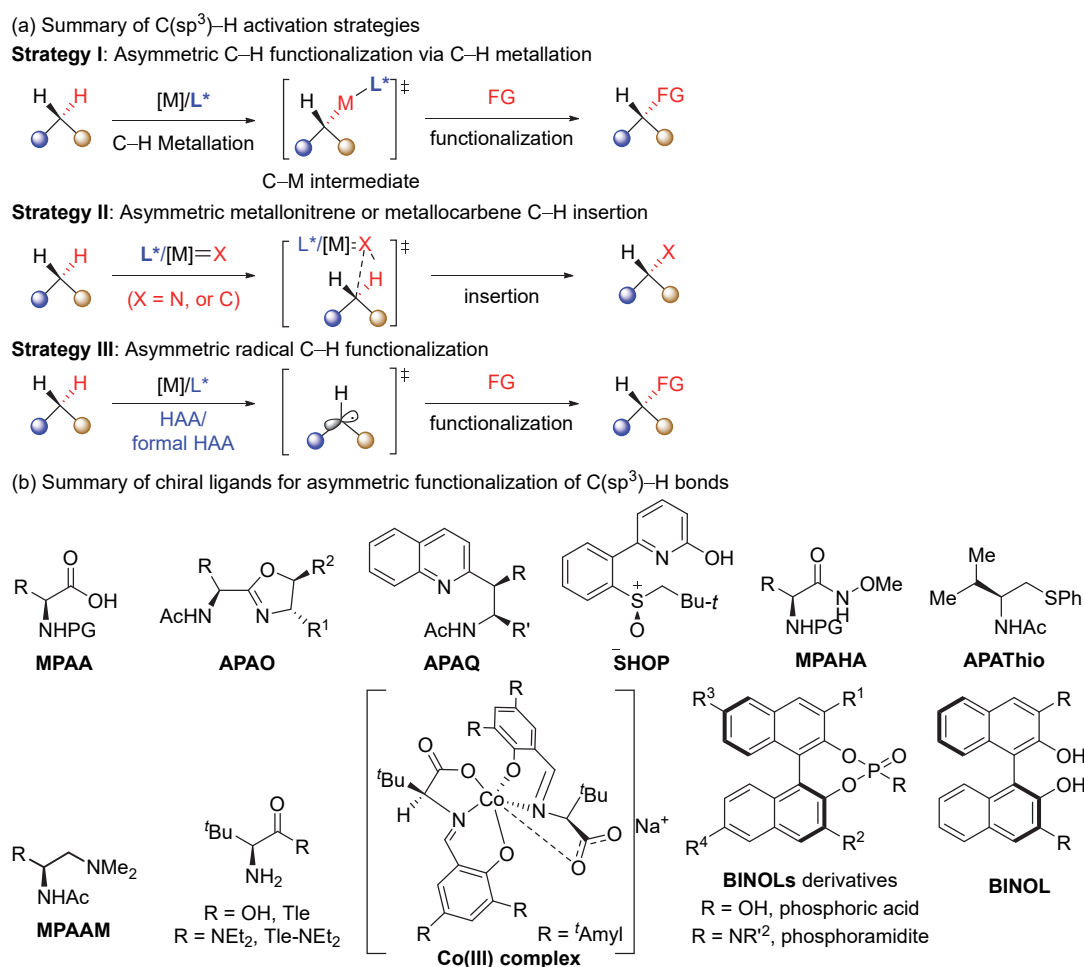
^{*} 庆祝《化学学报》创刊 90 周年.

项目受国家重点研发计划(No. 2022YFA1504302)和国家自然科学基金(No. U22A20388)资助.

效转化成目标化学键, 具有步骤简洁、原子经济性高等优点^[1-2]. 因此, 过渡金属催化的不对称碳氢键直接官能团化策略, 成为构筑手性化合物最为直接的手段之一. 根据反应的机理和碳氢键的断裂形式, 主要分为以下三种(Scheme 1a): (1)金属参与碳氢键的断裂, 形成相应的碳-金属中间体, 该碳-金属中间体进一步官能团化得到手性化合物(**Strategy I**)^[3]; (2)金属卡宾或金属乃春对碳氢键的立体选择性插入(**Strategy II**)^[4]; (3)自由基引发的不对称碳氢键官能团化(**Strategy III**)^[5]. 其中, 在手性配体的作用下, 过渡金属立体选择性地切断惰性碳氢键形成手性碳-金属中间体, 该中间体为后期各种官能团化提供了各种可能, 从而可以得到官能团化后的手性化合物, 得到研究人员的青睐并被深入研究(Scheme 1a, **Strategy I**)^[3]. 钯催化剂因其独特的反应活性以及多类型配体的发展, 成为一种可用于不对称合成、并被学术界和工业界广泛应用的金属催化剂, 钯催化不对称碳氢键活化也获得了深入的研究^[6].

惰性 $C(sp^3)-H$ 键广泛存在各种化合物中, 因此对其进行不对称活化和转化, 有望为手性化合物的合成提供简捷、高效的策略, 具有重大的意义. 然而, 惰性

$C(sp^3)-H$ 键的不对称官能团化, 一直以来都具有很大的挑战性: (1)碳氢键键能高(通常为 377~440 kJ/mol), 因此碳氢键活化通常需要较高的反应温度, 较高的反应温度不利于立体选择性的控制; (2) $C(sp^3)-H$ 键与过渡金属的相互作用显著弱于 $C(sp^2)-H$ 键, 其键能通常也高于 $C(sp^2)-H$ 键; (3)分子体系中通常存在多个化学环境极其相似的碳氢键, 其化学、区域以及立体选择性区分十分困难. 基于此, 综述了钯催化不对称 $C(sp^3)-H$ 键官能团化反应, 对常用手性配体体系进行了总结(Scheme 1b), 并按照反应涉及的键的类别进行了分类. 对于金属插入碳氢键形成碳-金属中间体机理的碳氢键官能团化, 反应活性通常取决于碳氢键的键能、酸性和位阻, 其中, 甲基碳氢键由于位阻较小, 通常相对容易活化; 而对于亚甲基碳氢键, 因为碳氢键两端存在多个取代基, 位阻较大, 反应活性要低于甲基碳氢键. 亚甲基碳氢键根据电性和键能, 又可以分为相对活化的亚甲基碳氢键体系, 如张力环亚甲基碳氢键、杂原子 α -位亚甲基碳氢键和苄位亚甲基碳氢键, 以及非活化的开链亚甲基碳氢键. 由于钯(0)催化芳基卤化物或者三氟甲磺酸盐参与的分子内不对称 $C(sp^3)-H$ 键官能团化^[7a]和



图式 1 不对称 $C(sp^3)-H$ 键官能团化

Scheme 1 Enantioselective $C(sp^3)-H$ bond functionalization

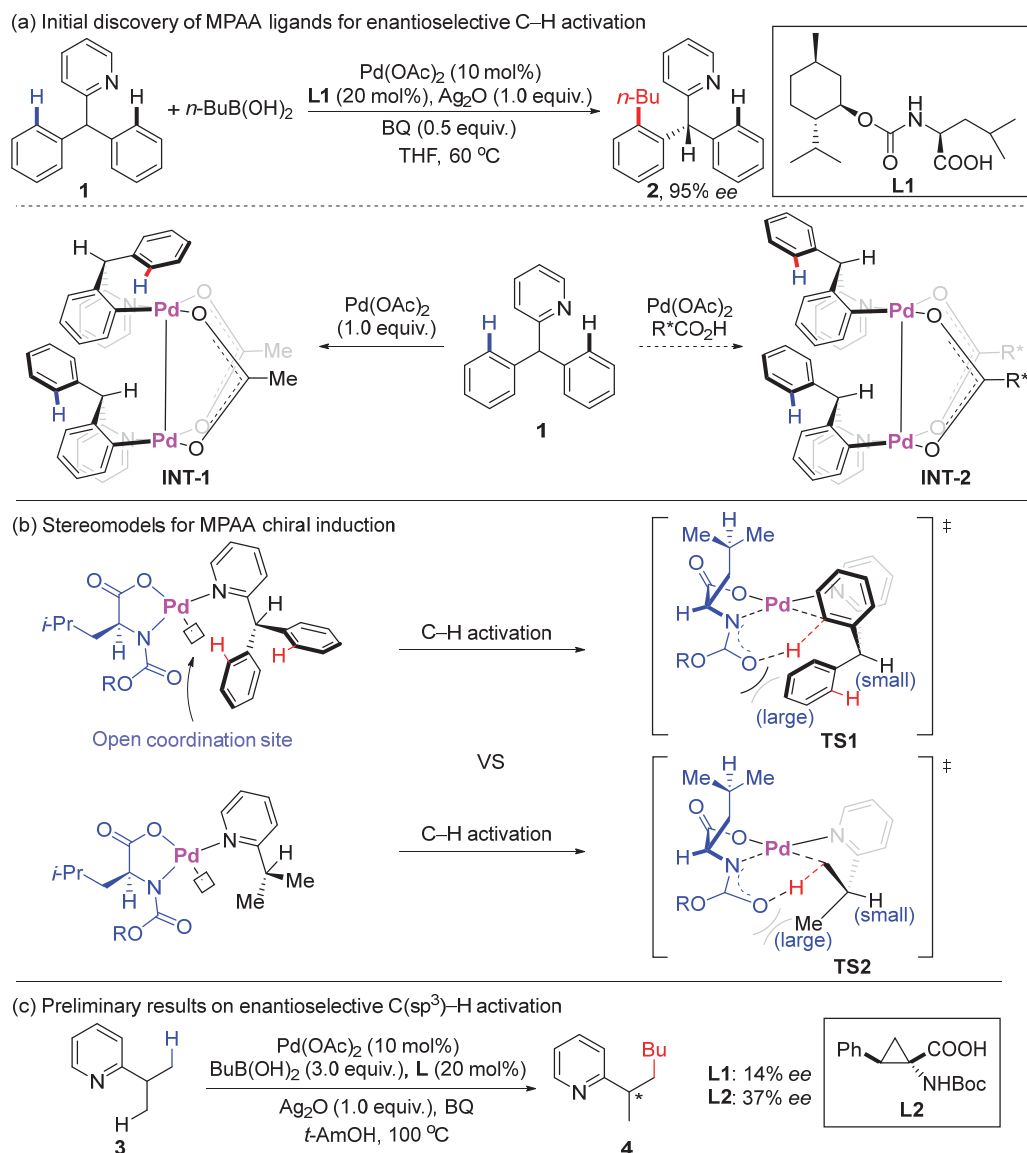
不对称烯丙基碳氢键官能团化^[7b-7d]已有相关综述, 本文将不再讨论. 值得一提的是, 钯催化不对称烯丙基碳氢键官能团化主要通过手性钯配合物和手性抗衡离子模式, 来实现各种亲核试剂对烯丙基钯的进攻. 最近, 冯小明课题组^[8a]发展了全新的基于手性瞬态亲核试剂策略的双金属催化不对称烯丙基碳氢键烷基化反应, 该反应利用钴金属与该课题组发展的优势手性双氮氧配体^[8b-8f]结合形成路易斯酸, 活化羰基 α 位的叔碳 $C(sp^3)-H$ 键, 进而进攻烯丙基钯中间体, 构筑手性季碳中心, 为钯催化不对称烯丙基碳氢键活化提供了一种全新的策略.

2 不对称甲基 $C(sp^3)-H$ 键活化

2008 年, 余金权课题组^[9a]在钯催化不对称 $C-H$ 键

活化取得了突破性的进展. 他们使用单保护氨基酸 (MPAA) **L1** 作为手性配体, 以吡啶作为导向基, 实现了芳基 $C(sp^2)-H$ 键的不对称烷基化反应. 机理研究发现, 底物能和 $Pd(OAc)_2$ 反应生成以醋酸根为桥联的环钯金属中间体. 基于该中间体, 他们猜测若将中间体中桥联的醋酸根替换成含有手性中心的羧酸化合物, 就有可能在碳氢键活化的过程中产生手性, 从而实现 $C(sp^2)-H$ 键的不对称活化. 基于该猜想, 他们使用 **L1** 作为手性配体, 以最高 95% *ee* 值实现了非活化碳氢键的不对称反应 (Scheme 2a). 在此之后, 大量的不对称碳氢键活化的反应得以实现. 特别是钯作为催化剂的不对称碳氢键活化, 得到了广大研究者的深入研究.

不对称甲基 $C(sp^3)-H$ 键活化, 是将两个具有相同环境的甲基进行区分, 选择性反应其中一个甲基



图式 2 首例钯催化不对称碳氢键官能团化

Scheme 2 The first report of palladium-catalyzed enantioselective $C-H$ functionalization

C(sp³)—H 键, 从而构筑手性中心. 余金权课题组^[9a]在 2008 年报道了异丙基 C(sp³)—H 键的不对称反应, 但 *ee* 值最高仅能达到 37% (Scheme 2c), 而在该体系下, C(sp²)—H 键的不对称烷基化的 *ee* 值可以达到 95% (Scheme 2a). 从碳氢键活化的过渡态上观察, 因苯基与氢原子位阻相差较大, 而甲基与氢原子的位阻相差较小, 导致在过渡态时区分不明显, 因此不对称的诱导效果较差 (Scheme 2b).

考虑到上述的难点, 2017 年, 余金权课题组^[9b]通过配体设计, 在反应体系中使用了乙酰基保护的胺甲基噁唑啉配体 (APAO). 通过配体上位阻基团的调控, 提升配体在碳氢键活化过渡态中识别不同甲基与氢原子的能力, 实现了异丁酸衍生物的不对称官能团化 (Scheme 3).

龚流柱课题组^[10]于 2020 年使用硫羰基作为导向基团, 使用 Pd(II)/Pd(0) 的催化循环策略, 通过 3,3'-位有大位阻取代的 1,1'-联-2-萘酚 (BINOL) 磷酸调控, 实现了偕二甲基的不对称芳基化反应 (Scheme 4a). 并且, 当底物中仅含有单个 β -位甲基时, 相应底物的动力学拆分反应也能够进行 (Scheme 4b). 反应得到的芳基化产物, 其导向基能够便捷地脱除, 经过一系列后期衍生还可合成具有生物活性的 SIP agonist (Scheme 4c).

最近, 焦雷课题组^[11]使用手性亚砷-2-羟基吡啶 (SHOP) 配体, 实现了配位性较弱的酰胺类底物的甲基去对称化芳基化反应. 同时, 该方法也适用于环丁烷和环丙烷底物. 通过理论计算发现, 酰胺氮上的烷基取代基与 β -位的甲基存在一定的空间作用, 该作用对立体选择性控制有着至关重要的作用 (Scheme 5).

之后, 余金权课题组^[12]报道了更远端的 γ -位甲基的去对称化反应. 他们使用 APAO 手性配体, 实现了普通烷基酰胺 γ -位甲基 C(sp³)—H 不对称芳基化和烯基化反应. 在该体系下, 反应能够以优秀的对映选择性得到甲基去对称化或动力学拆分的产物 (93%~99% *ee*). 并且, 通过该方法得到的手性烷基胺能够通过后期转化, 得到两种天然产物和活性药物分子的重要骨架 (Scheme 6).

上述的报道均围绕碳碳键的构筑展开, 尚未涉及关于碳杂键的构筑. 余金权课题组^[13]使用乙酰基保护的

APAO 作为手性配体, 报道了一例钯催化偕二甲基的不对称硼基化反应, 但仅有 66% *ee* (Scheme 7).

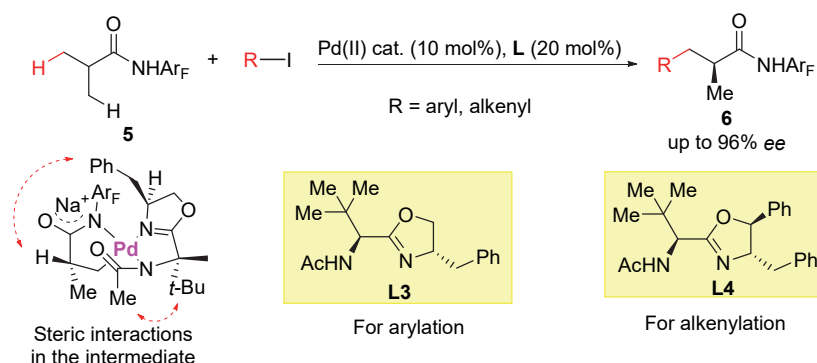
Gaunt 课题组^[14]基于之前脂肪胺类化合物的 C—H 键活化反应, 使用联萘骨架的磷酸作为手性配体, 实现了 Pd(II) 催化普通胺类底物的不对称分子内胺化反应. 以高达 94% 的 *ee* 值构筑了手性氮杂环丙烷类化合物 (Scheme 8).

通过甲基 C(sp³)—H 键的不对称反应, 不仅可以构筑各种手性中心, 也可以构筑其他手性化合物: 如轴手性、平面手性和螺旋手性. 基于此, 有两列关于构筑轴手性化合物的报道. 龚流柱课题组^[10]基于之前甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化的基础, 通过不对称的 C(sp³)—H 芳基化反应实现了对手性中心的硫代苯胺异构体的选择性反应来构筑硫酰胺轴手性化合物 (Scheme 9)^[15]. 在 C(sp³)—H 键断裂步骤中, 阴离子手性 Co 配合物阴离子盐 (TS5 红色部分) 和钯中心上的手性配体以及底物配位时, 因为底物中的叔丁基与 Co 配合物阴离子盐上的大位阻基团有空间阻碍, 因此更倾向于形成位阻较小的 TS5 过渡态. 同时, 他们发现底物 **24** 在 80 °C 下的翻转能垒为 130 kJ/mol (半衰期为 20 d). 基于上述原因, 使得动力学拆分的选择因子值最高可达 618.

Akiyama 课题组^[16]近期也报道了一例通过甲基 C(sp³)—H 键去对称化芳基化反应构筑联芳轴手性的方法 (Scheme 10). 他们使用大位阻手性磷酸作为配体, 通过 C(sp³)—H 键芳基化实现了单一轴手性的构筑, 其对映选择性可高达 99%. 之后他们通过理论计算发现, TS8 比 TS7 的能垒高 2.4 kJ/mol. 在两种过渡态中, 反应底物和手性配体均存在 CH/ π 相互作用, 在 TS7 下, L 形状的底物在进入手性配体的手性口袋中时, 结构未发生扭曲. 但在 TS8 下, 另一构象的底物进入手性口袋时, 其苯基与手性配体的环己烷存在空间上的阻碍作用, 从而不利于反应的进行.

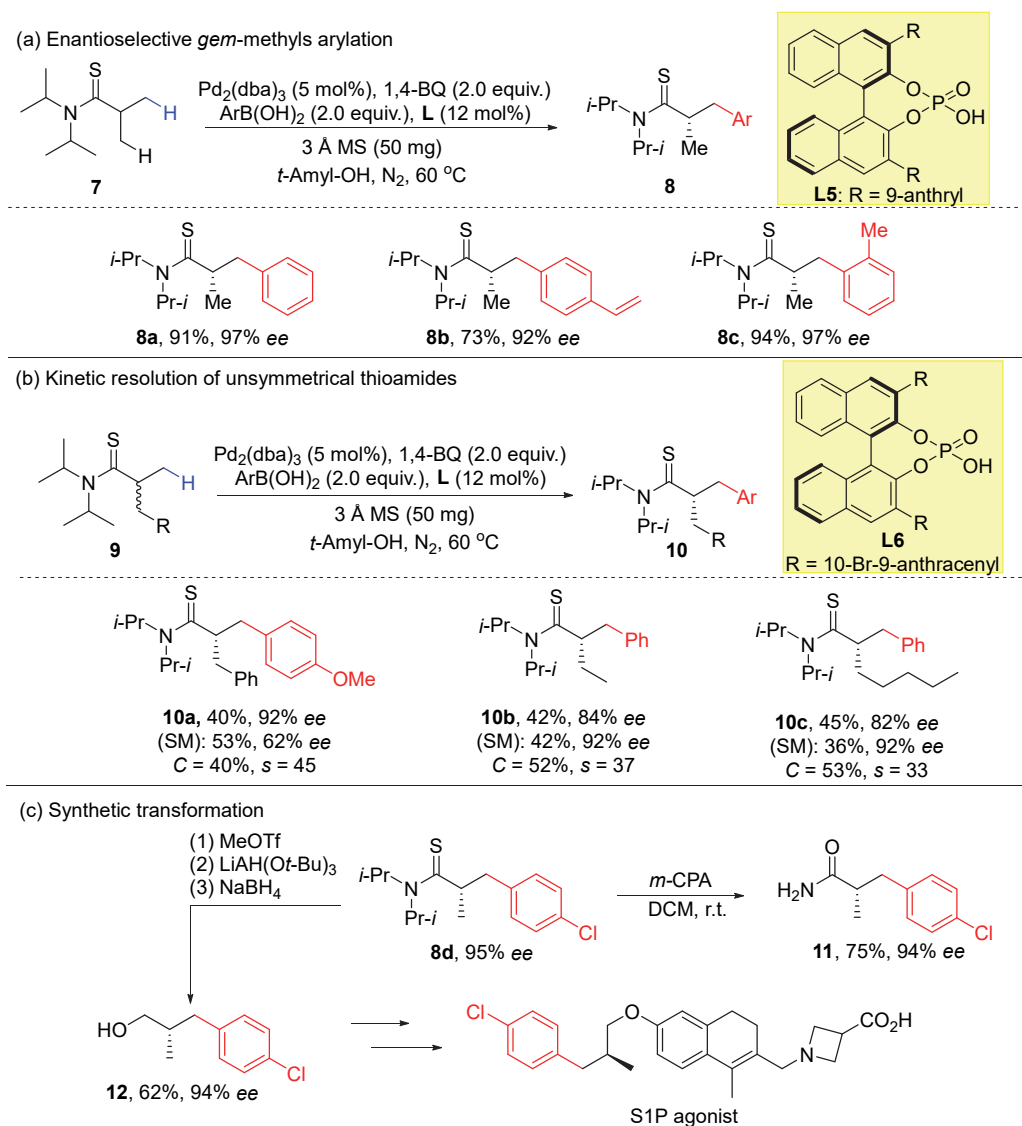
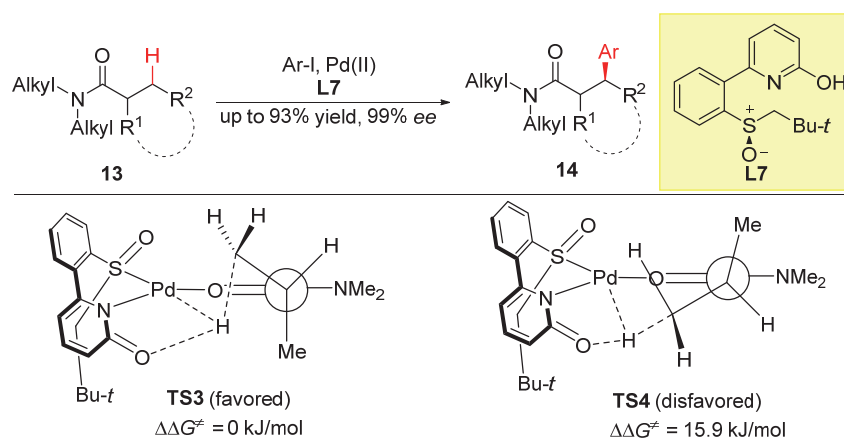
3 不对称亚甲基 C(sp³)—H 键活化

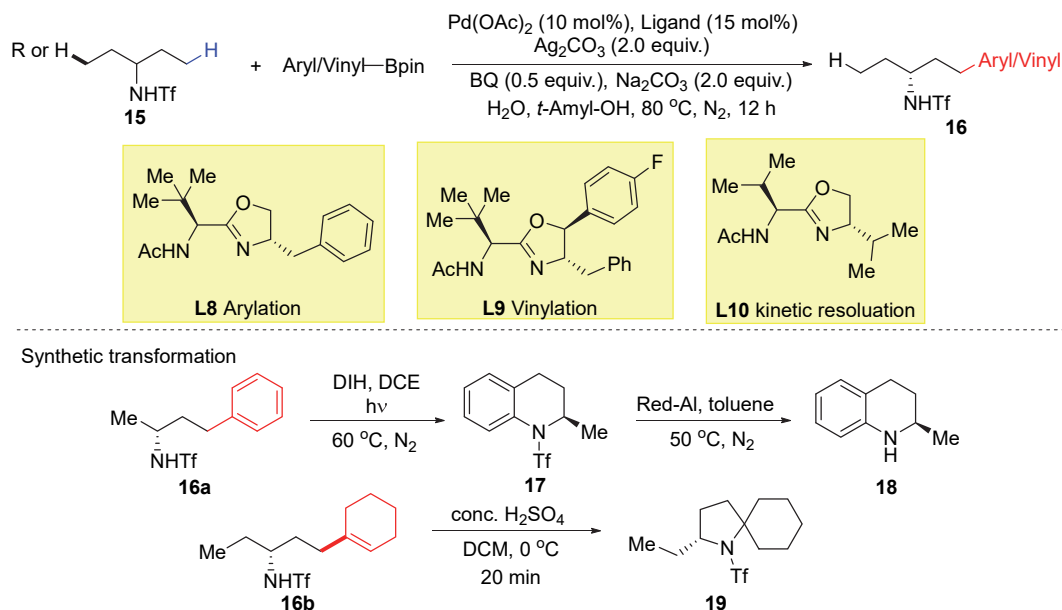
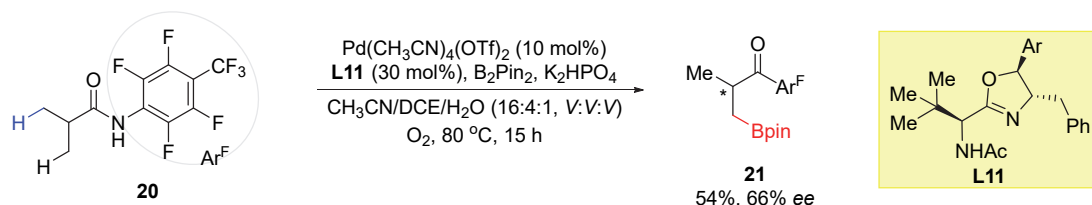
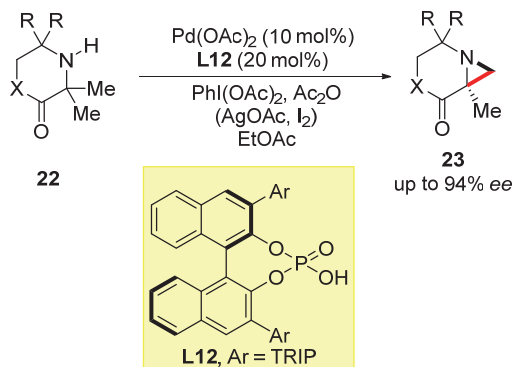
相较于甲基 C(sp³)—H 键, 亚甲基 C(sp³)—H 的不对称官能团化具有更大的挑战性, 有以下几点原因:



图式 3 钯(II)催化偕二甲基 C(sp³)—H 键不对称活化反应

Scheme 3 Pd(II)-catalyzed enantioselective C(sp³)—H activation of *gem*-dimethyl

图式 4 钯(II)催化手性磷酸促进的甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化Scheme 4 Pd(II)-catalyzed enantioselective methyl C(sp³)—H arylation enabled by chiral phosphoric acid图式 5 钯(II)催化手性亚砜-2-羟基吡啶配体调控的甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化Scheme 5 Pd(II)-catalyzed enantioselective methyl C(sp³)—H arylation enabled by chiral sulfoxide-2-hydroxypyridine ligand

图式 6 钯(II)催化烷基胺 γ -甲基 $C(sp^3)$ -H 键不对称活化Scheme 6 Pd(II)-catalyzed enantioselective γ -methyl $C(sp^3)$ -H activation图式 7 钯(II)催化偕二甲基 $C(sp^3)$ -H 键不对称硼基化Scheme 7 Pd(II)-catalyzed enantioselective $C(sp^3)$ -H borylation of *gem*-dimethyl groups图式 8 钯(II)催化分子内不对称甲基 $C(sp^3)$ -H 键氨基化Scheme 8 Pd(II)-catalyzed intramolecular enantioselective methyl $C(sp^3)$ -H amination

(1)亚甲基的 $C(sp^3)$ -H 键位阻相较于甲基 $C(sp^3)$ -H 键位阻更大,金属对碳氢键插入难度增加;(2)亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键反应所需要的温度更高,增加了立体选择性控制的挑战性;(3)亚甲基上两个氢原子半径小、环境相似,立体专一性识别的难度高。根据亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键反应活性的区别,可分为活化和非活化亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键。活化亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键包括张力环

体系(环丙烷、环丁烷)中的碳氢键、杂原子 α -位碳氢键和苄位碳氢键,这类碳氢键由于空间效应和电子效应,反应活性较高,且构象区分较为容易。

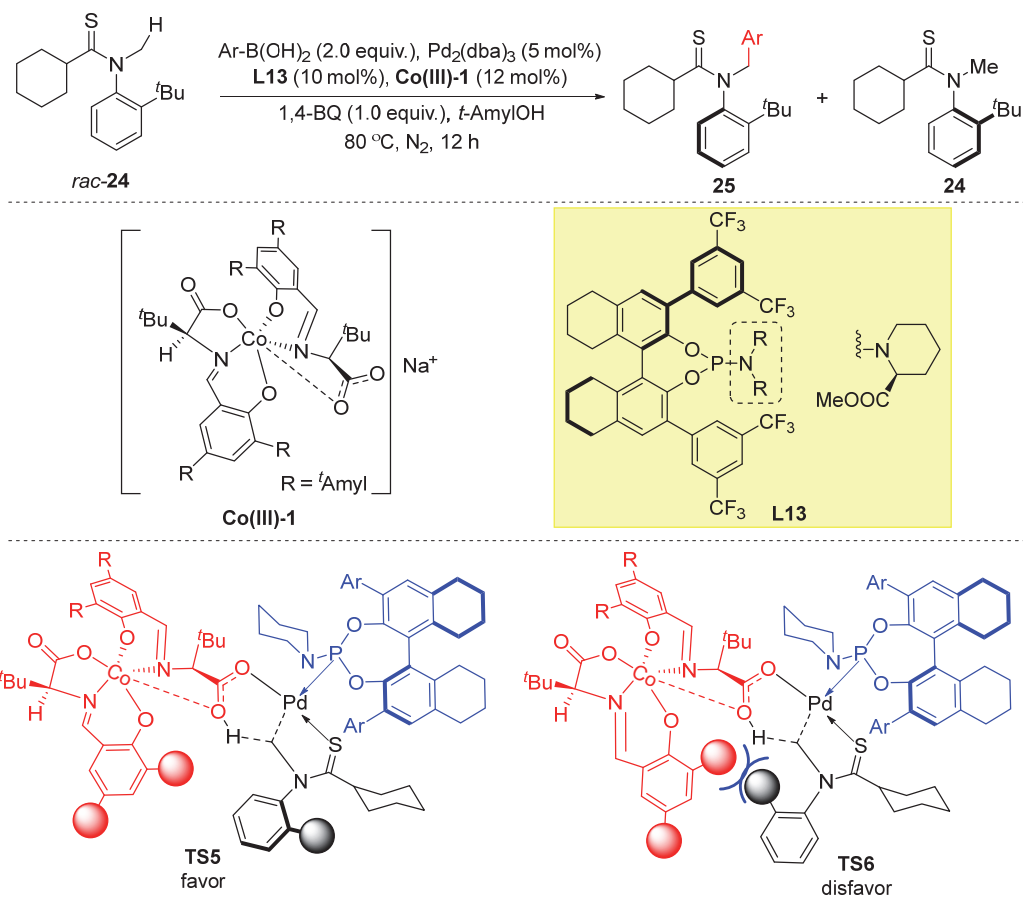
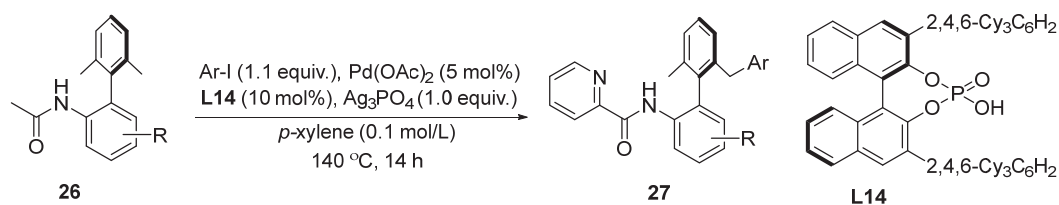
3.1 张力环亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键

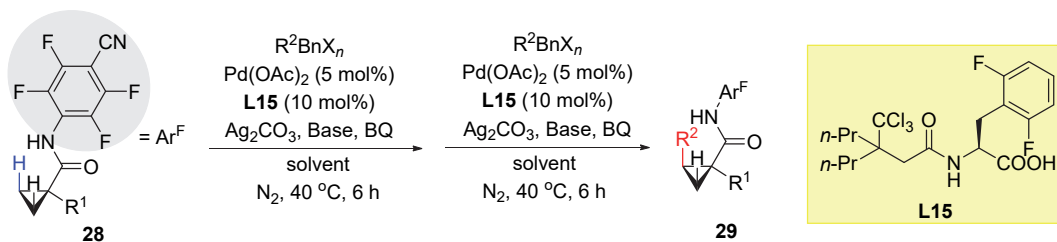
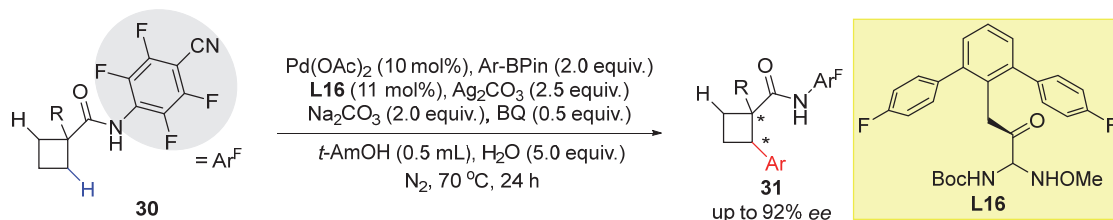
早期的不对称亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键研究,多着眼于张力环亚甲基 $C(sp^3)$ -H 键。因为张力环 $C(sp^3)$ -H 键的化学性质与 $C(sp^2)$ -H 键相似,同时张力环的构象有利于立体选择性控制。

2011 年,余金权课题组^[17]使用 MPAA 手性配体 **L15**,实现了 Pd(II)催化环丙烷 $C(sp^3)$ -H 键不对称芳基化和烷基化反应。他们以环丙烷酰胺作为底物,通过分步反应,最终能以 92% 的 *ee* 值得到目标产物(Scheme 11)。

2014 年,余金权课题组^[18]使用新发展的单保护氨基氧甲基异羟肟酸(MPAHA)手性配体(**L16**),实现了 Pd(II)催化环丁烷酰胺类底物的 $C(sp^3)$ -H 键不对称芳基化反应。使用该策略,他们成功构筑了具有 α,β -手性中心的环丁烷衍生物,最高 *ee* 值能够达到 92% (Scheme 12)。

上述两例张力环不对称碳氢键活化,均为 Pd(II)/

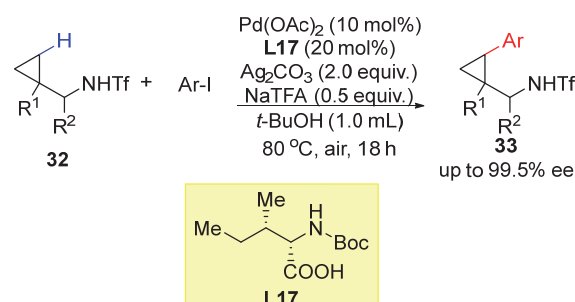
图式 9 钯(II)催化甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 芳基化/动力学拆分构筑酰胺轴手性Scheme 9 Construction of atropisomeric thioanilides by Pd(II)-catalyzed methyl $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ arylation/kinetic resolution图式 10 钯(II)催化甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 芳基化构建联芳轴手性Scheme 10 Construction of axial biaryl compounds by Pd(II)-catalyzed methyl $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ arylation

图式 11 钯(II)催化环丙烷 C(sp³)—H 键不对称活化Scheme 11 Pd(II)-catalyzed enantioselective C(sp³)—H activation of cyclopropanes图式 12 钯(II)催化环丁烷 C(sp³)—H 键不对称芳基化Scheme 12 Pd(II)-catalyzed enantioselective C(sp³)—H arylation of cyclobutanes

Pd(0)的催化循环. 在 2015 年, 余金权课题组^[19]则报道了第一例 Pd(II)/Pd(IV)催化循环的不对称碳氢键活化反应. 他们使用芳基碘为芳基化试剂, Pd(II)-MPAA 为手性催化体系(L17), 高效构筑了反式芳基取代的环丙烷甲基胺衍生物(Scheme 13).

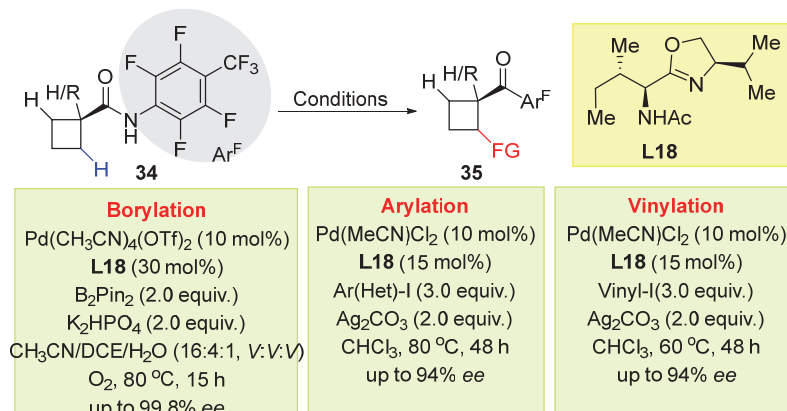
之后, 该小组^[20]又设计了 APAO 配体 L16, 通过 Pd(II)/Pd(0)或 Pd(II)/Pd(IV)催化循环, 实现了环丁烷的不对称硼化^[13]、芳基化和烯基化(Scheme 14). 同时, C(sp³)—H 键不对称硼化是迄今为止钯催化分子间 C(sp³)—H 不对称活化构筑碳杂键的首例报道.

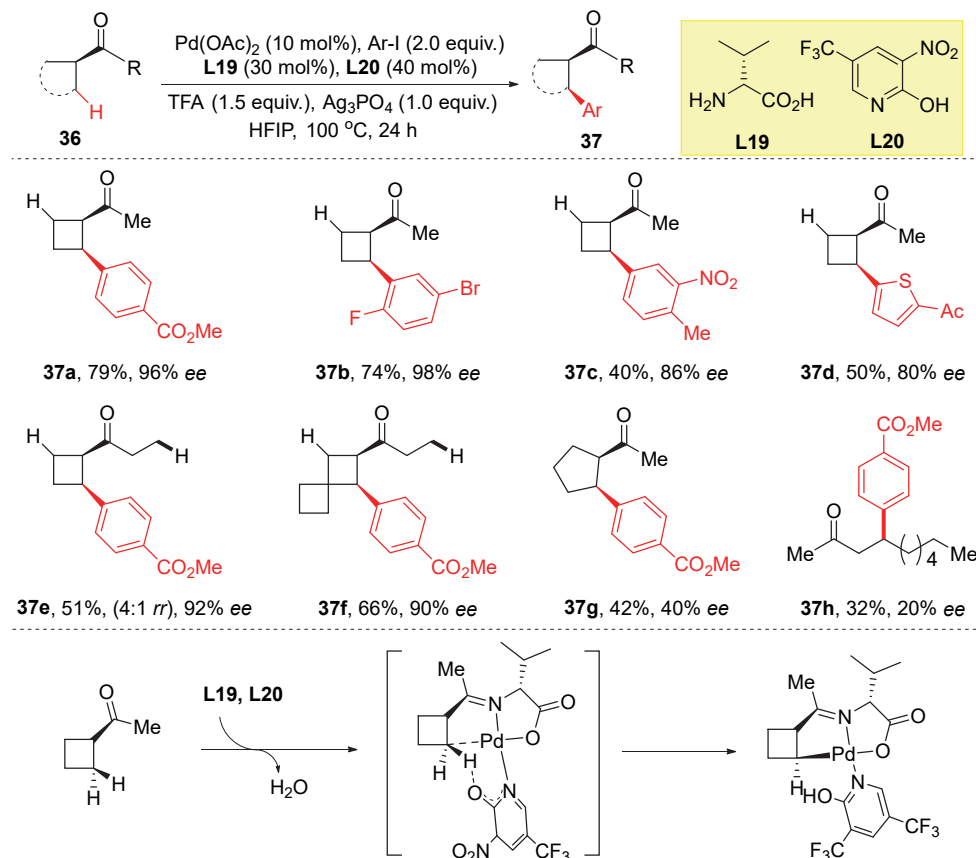
在上述工作中, 所有使用到的导向基都需要在反应底物中预先组装, 反应后也需要进行脱除. 为了克服该局限性, 余金权课题组^[21]使用催化量的瞬态导向基实现了不对称碳氢键官能团化. 通过在反应中加入 α -氨基酸作为瞬态手性导向基, 缺电子的吡啶酮作为配体, 该反应可高效地构筑 β -芳基环丁烷化合物(Scheme

图式 13 环丙烷甲基胺 C(sp³)—H 键不对称芳基化Scheme 13 Enantioselective C(sp³)—H arylation of cyclopropylmethylamines

15).

烷基胺上的裸露胺基也能作为导向基进行碳氢键活化. 余金权课题组^[22]使用烷基胺作为底物, 其自带的

图式 14 钯(II)催化环丁烷 C(sp³)—H 键不对称官能团化Scheme 14 Pd(II)-catalyzed enantioselective C(sp³)—H functionalization

图式 15 钯(II)催化手性瞬态导向的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键不对称芳基化Scheme 15 Pd(II)-catalyzed enantioselective $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ arylation using a chiral transient directing group

NH_2 作为导向基, 实现了裸露胺环丙烷底物的 $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键不对称官能团化反应. 在该反应中, 他们在配体中引入了配位作用更强的 S 原子(APATHio, **L21**), 依靠其强配位作用稳定钯配合物. 在该配体的调控下, 芳基化、烯基化以及插羧反应皆可实现(Scheme 16).

此外, 余金权课题组^[23-24]还使用裸露的羧基团作为导向基, 实现了环丙烷的不对称芳基化反应. 与之前的报道中使用含氮原子作为导向基相比, 使用羧酸作为导向基存在着一些难点. 首先, 羧酸与金属钯的配位作用比较弱, 导致其导向碳氢键活化的能力弱. 其次, 金属羧酸配合物比金属酰胺配合物的构象更灵活, 立体选择性控制更加困难. 因此, 余金权课题组设计了单保护的氨基乙胺(MPAAM)配体(**L22**), 利用配体上的酰胺基团促进碳氢键的断裂, 同时依靠酰胺和三级胺上的氮原子作为钯的配体, 调控立体选择性. 该反应体系不仅适用于 α -位有各种取代基的环丙烷羧酸的底物, 对于 α -位 Phth 保护的 2-氨基异丁酸也能有很好的适用性(Scheme 14). 之后, 他们又使用 MPAAM (**L23**)和 MPAA (**L24**, **L25**)配体实现了环丙烷、环丁烷羧酸的不对称反应(Scheme 17).

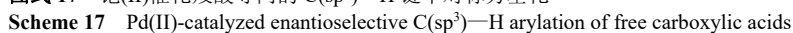
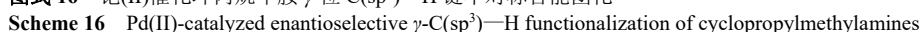
3.2 杂原子 α -位亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键

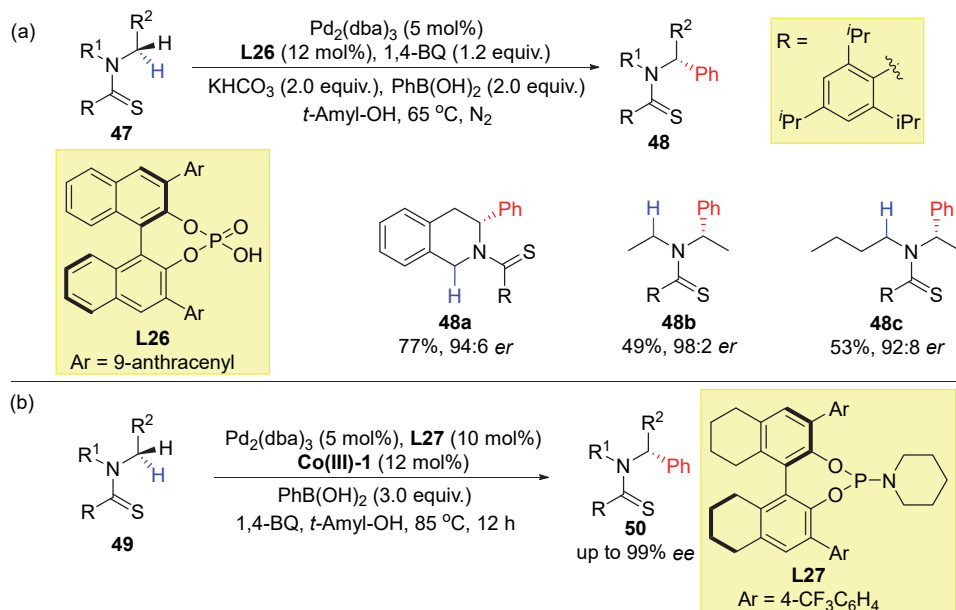
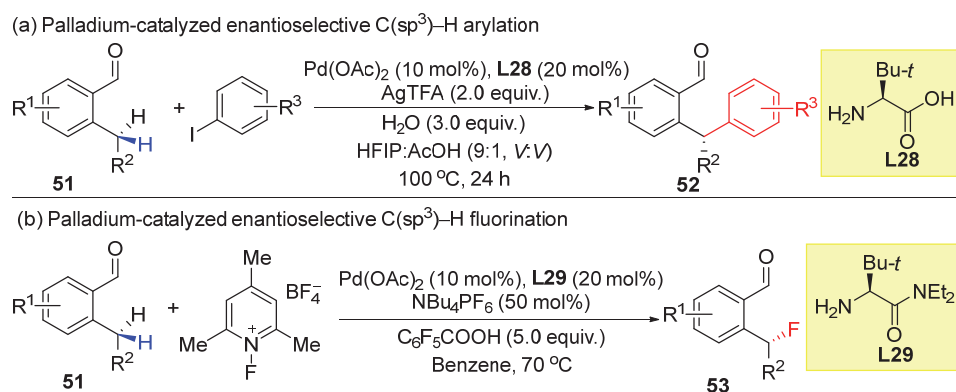
2017 年, 余金权课题组^[25]使用硫羰基作为弱导向

基, 手性磷酸作为配体, 实现了 $N\text{-}\alpha$ -位亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的不对称芳基化反应. 在手性配体的作用下, 该反应不仅能够以高对映选择性实现亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的不对称反应(Scheme 18a). 当底物中含有多种类型的亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键时, 该反应能够进行区域选择性地识别(**48a**, **48c**). 2019 年, 龚流柱课题组^[26]非常巧妙的以手性阴离子 $\text{Co}(\text{III})$ 的配合物 **Co(III)-1** 作为大位阻手性酸, 与手性磷酰亚胺 **L27** 协同催化, 也实现 $N\text{-}\alpha$ 位亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 的不对称芳基化反应(Scheme 18b).

3.3 苄位亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键

2016 年, 余金权课题组^[27]使用瞬态导向基的策略, 实现了苄位甲基/亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的芳基化反应. 在该工作中, 他们使用催化量的 L -叔亮氨酸(**L26**)作为导向基, 在反应中实现了苄位亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的不对称芳基化反应(Scheme 19a). 之后, 他们^[28]使用同样的策略, 实现了苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的不对称氟代反应(Scheme 19b). 在探索反应的过程中, 他们发现导向基的电性不但对 $\text{Pd}(\text{IV})$ 的形成至关重要, 而且能够促进 C—F 键的还原消除. 同时, 大位阻的手性导向基更加有利于对映选择性的控制.



图式 18 钯(II)催化硫羰导向氮 α -位 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键不对称芳基化Scheme 18 Enantioselective amine α -functionalization via Pd(II)-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H arylation of thioamides图式 19 钯(II)催化瞬态导向苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键不对称官能团化Scheme 19 Pd(II)-catalyzed enantioselective $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H functionalization using transient directing group

2016 年, 段伟良课题组^[29]使用了 8-氨基喹啉作为双齿导向基, 手性的 BINOL 磷酰胺(**L30**)作为配体, 实现了 Pd(II)催化亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键的不对称芳基化反应. 在最优条件下, 对于苄位的亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键, 反应产物的对映选择性相对令人满意(48%—82% ee, Scheme 20a). 但是, 将该反应体系应用于更加惰性的亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键时, 反应的产率和对映选择性都有很明显的下降(Scheme 20b).

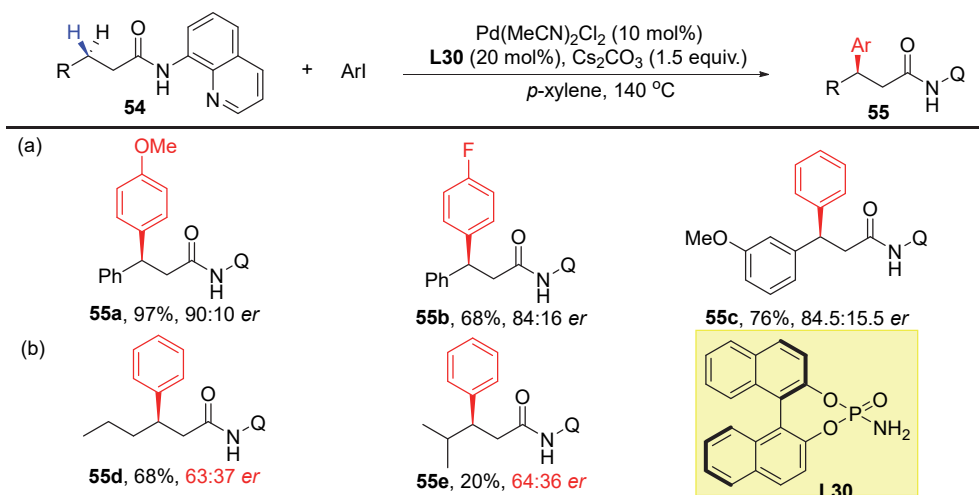
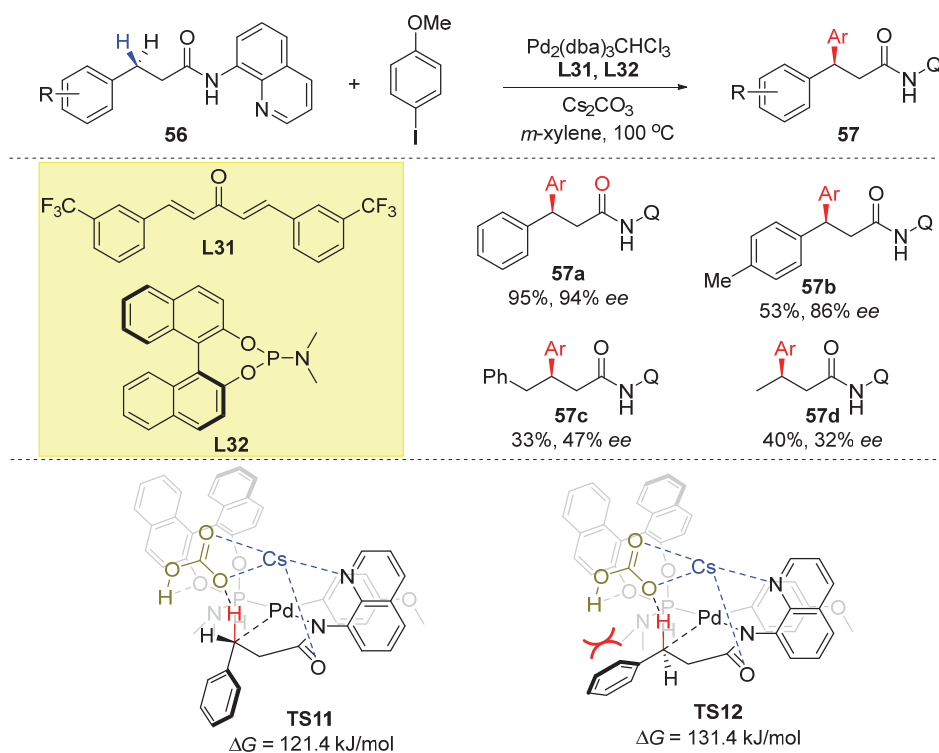
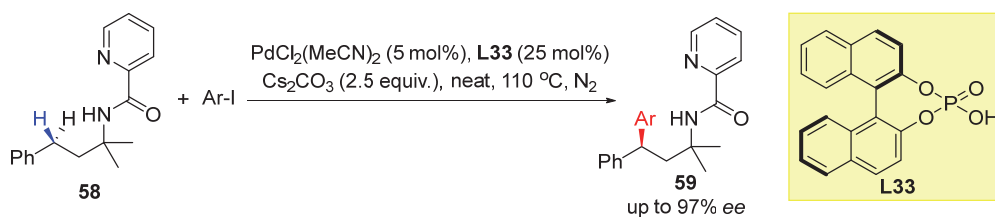
陈弓课题组^[30]同样使用 8-氨基喹啉作为导向基, 芳基碘作为芳基化试剂, 手性 BINOL 亚磷酰胺作为配体, 实现了苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键的不对称芳基化反应. 反应的 ee 值最高可达 94%, 与段伟良课题组^[29]之前的结果相比有很明显的提升. 此外, 他们通过密度泛函理论(DFT)计算发现, 手性配体和碳酸铯在碳氢键活化断裂过程中均起着至关重要的作用(Scheme 21). 但是将该反应体系应用于非苄位的 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键时, 对映选择性发生明

显地下降(**57c**, **57d**)^[30].

陈弓课题组^[31]也报道了以手性 BINOL 磷酸作为配体, 能够以高达 97% 的 ee 值实现了 γ -位亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键的不对称芳基化反应. 在这个反应中, 无溶剂的条件对立体选择性的控制起到了非常重要的作用(Scheme 22).

3.4 非活化亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键

对于更加惰性的, 非活化的亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键, 实现其高效不对称转化较之前的活化亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键难度更大. 这类碳氢键一般位于链状脂肪链, 邻位取代基对其的电子效应影响较小, 同时链状结构自由度大, 实现不对称官能团化更加困难. 面对这一挑战, 余金权课题组报道了 Pd(II)催化惰性亚甲基 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 键不对称芳基化反应, 有效地攻克了该难题^[32-33]. 他们使用单齿导向基, 双齿的乙酰基保护的胺乙基喹啉

图式 20 钯(II)催化亚甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化Scheme 20 Pd(II)-catalyzed enantioselective arylation of methylene C(sp³)—H bonds图式 21 钯(II)催化苄位亚甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化Scheme 21 Pd(II)-catalyzed enantioselective arylation of benzylic methylene C(sp³)—H bonds图式 22 钯(II)催化苄位亚甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化Scheme 22 Pd(II)-catalyzed enantioselective arylation of benzylic methylene C(sp³)—H bonds

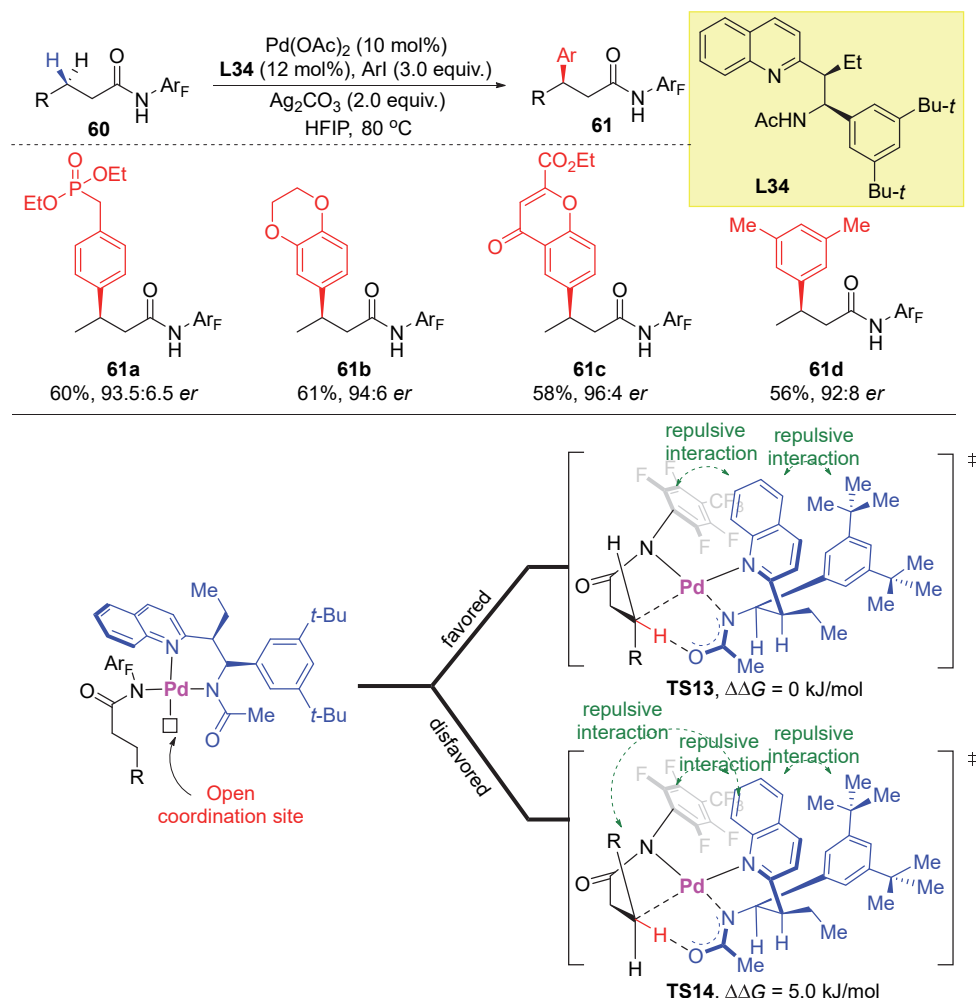
(APAQ)作为手性配体(**L34**), 实现了惰性亚甲基碳氢键的不对称芳基化. 他们在实验中发现, APAQ 手性配体不仅能够高效地促进反应进行, 也能够诱导反应的高对映选择性(96 : 4 *er*, Scheme 23). 最近, Li 小组^[34]使用单 Boc 保护的脯氨酸衍生物作为配体, 实现了单齿导向的不对称芳基化反应, 但 *ee* 值最高为 86%.

使用双齿导向基, 实现惰性亚甲基 C(sp³)—H 键不对称官能团化一直没有被很好地解决. 而双齿导向基在碳氢键官能团化中具有很大的潜力, 因此使用双齿导向基实现惰性亚甲基 C(sp³)—H 键不对称官能团化具有重要的意义. 史炳锋课题组^[35]发展了具有偕二甲基效应的 2-(吡啶-2-基)异丙胺(PIP-NH₂)导向基, 实现了惰性亚甲基 C(sp³)—H 键的高效活化. 2018 年, 史炳锋课题组^[36]使用了“位阻传递”的策略, 借助 PIP 导向基上的偕二甲基取代基, 抑制碳氢键活化过程中配体的旋转(**TS16**); 同时通过手性配体的调控, 实现了惰性亚甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化反应. 开发了 3-位氟原子取代 6,6'-位芳基取代的非 C₂ 对称 BINOL 磷酸作为手性配体, 在促进反应进行的同时, 也能有效控制碳氢键活化

的立体选择性(Scheme 24).

先前的烷基链亚甲基 C(sp³)—H 键不对称的反应普遍局限于芳基化反应, 而芳基官能团不易进行后期衍生化. 为了拓展反应的类型以及将碳氢键转化成更易于后期修饰的官能团, 史炳锋课题组^[37]2019 年报道了惰性亚甲基 C(sp³)—H 键的不对称炔基化反应. 在该反应中, 使用了立体选择性调控效果更为优越的 3,3'-F₂-BINOL 配体, 并且通过机理研究发现, 在反应中可能存在多分子的配体共同作用于碳氢键断裂. 该配体能够有效抑制背景反应的发生, 从而更高效地诱导反应的立体选择性(Scheme 25).

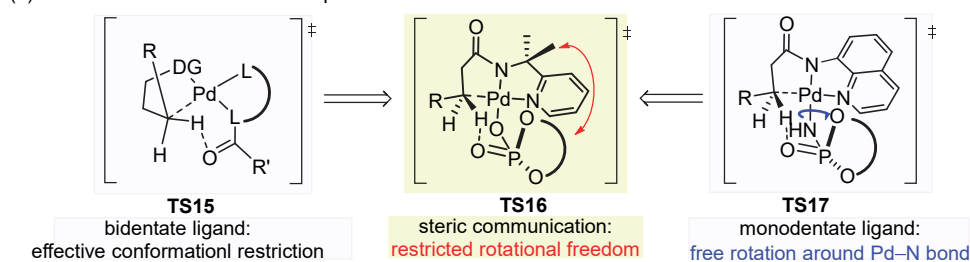
虽然 BINOL 型配体在上述反应中起手性诱导作用的具体机理并不清晰, 但在亚甲基 C(sp³)—H 键不对称官能团化中显示出独特的优势. 之后, 史炳锋课题组^[38]和陈弓课题组^[39]相继报道了钯催化亚甲基 C(sp³)—H 键的内酰胺化反应(Scheme 26). 两篇报道均涉及了使用芳基碘作为氧化剂、3,3'-氟原子取代的 BINOL 衍生物作为手性配体、在反应中调控 C—C 与 C—N 还原消除的选择性从而实现的分子内不对称氨基化反应. 史炳锋课



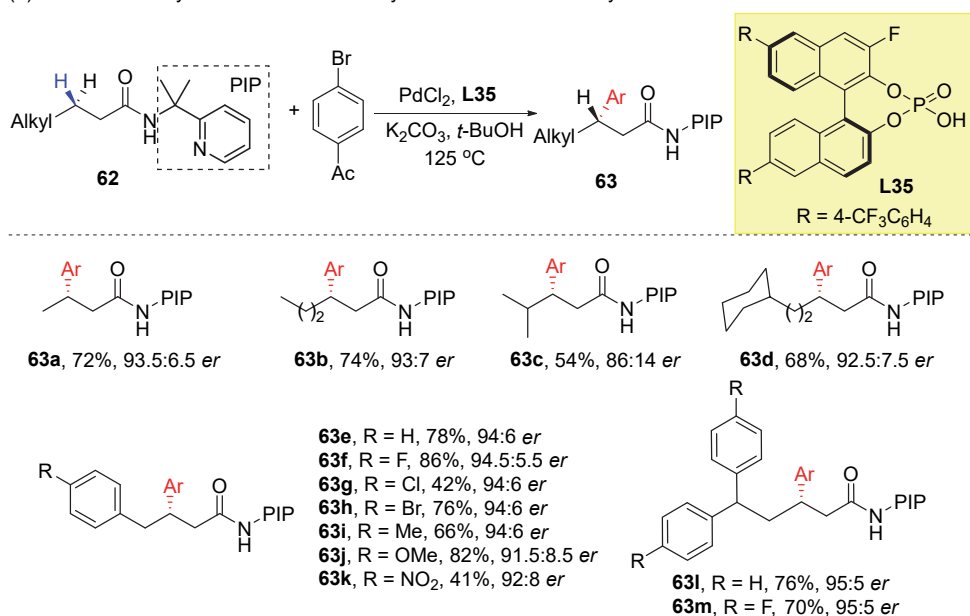
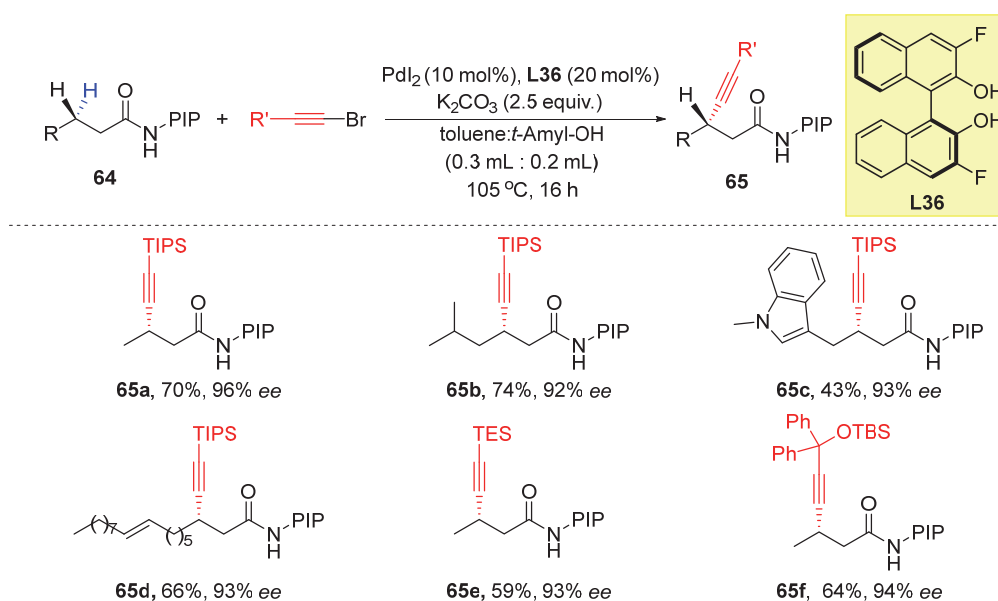
图式 23 钯(II)催化惰性亚甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化

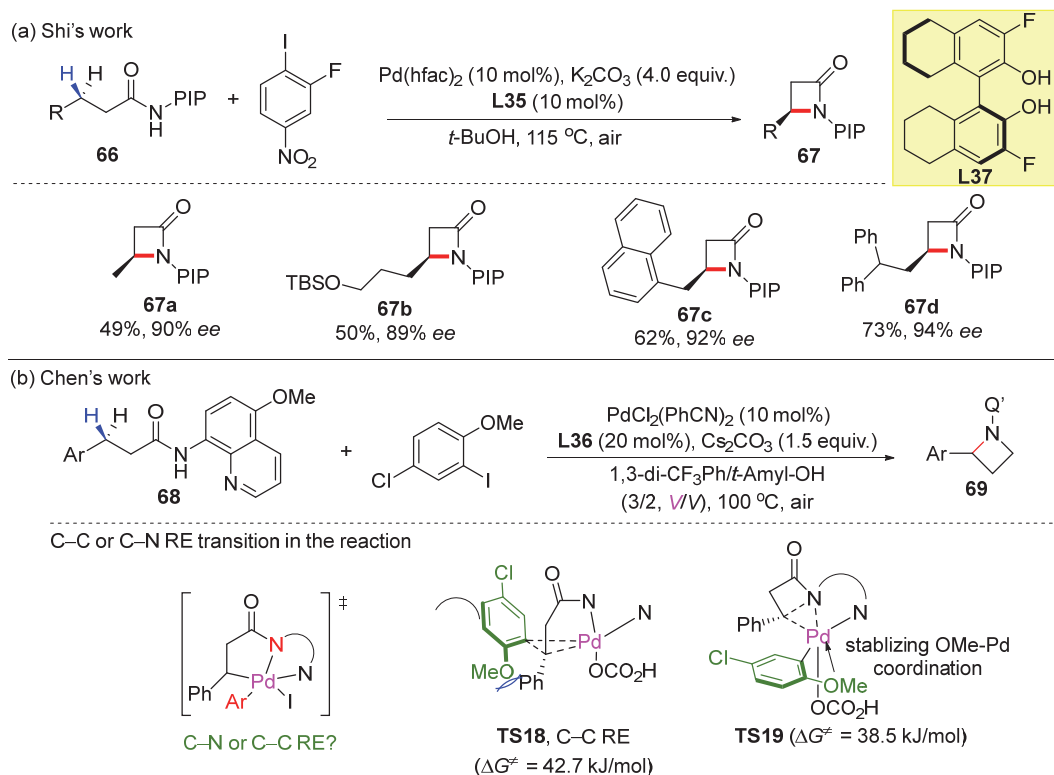
Scheme 23 Pd(II)-catalyzed enantioselective arylation of unbiased methylene C(sp³)—H bonds

(a) Evolution of stereoinduction in postulated transition state



(b) Palladium-catalyzed enantioselective arylation of unbiased methylene C-H bonds

图式 24 钯(II)催化 PIP 导向手性磷酸配体促进的惰性亚甲基 C(sp³)-H 键不对称芳基化Scheme 24 Pd(II)-catalyzed enantioselective arylation of unbiased methylene C(sp³)-H enabled by PIP auxiliary and chiral phosphoric acids图式 25 钯(II)催化手性 3,3'-F₂-BINOL 配体促进的惰性亚甲基 C(sp³)-H 键不对称烷基化Scheme 25 Pd(II)-catalyzed enantioselective alkylation of unbiased methylene C(sp³)-H enabled by 3,3'-F₂-BINOL ligand

图式 26 钯(II)催化亚甲基 C(sp³)—H 键不对称酰胺化Scheme 26 Pd(II)-catalyzed enantioselective amidation of methylene C(sp³)—H bond

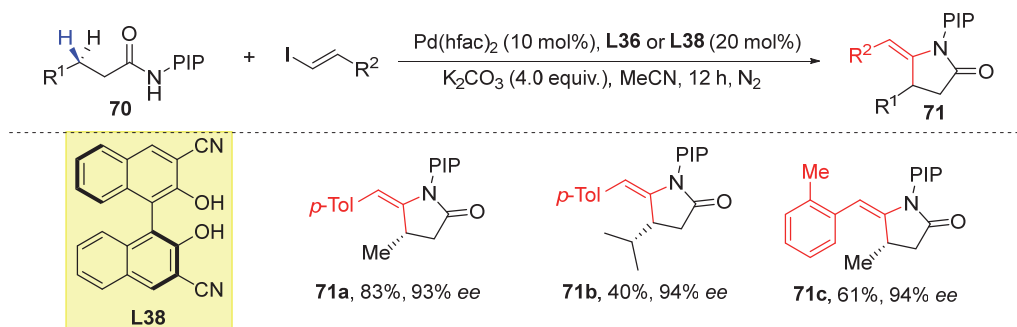
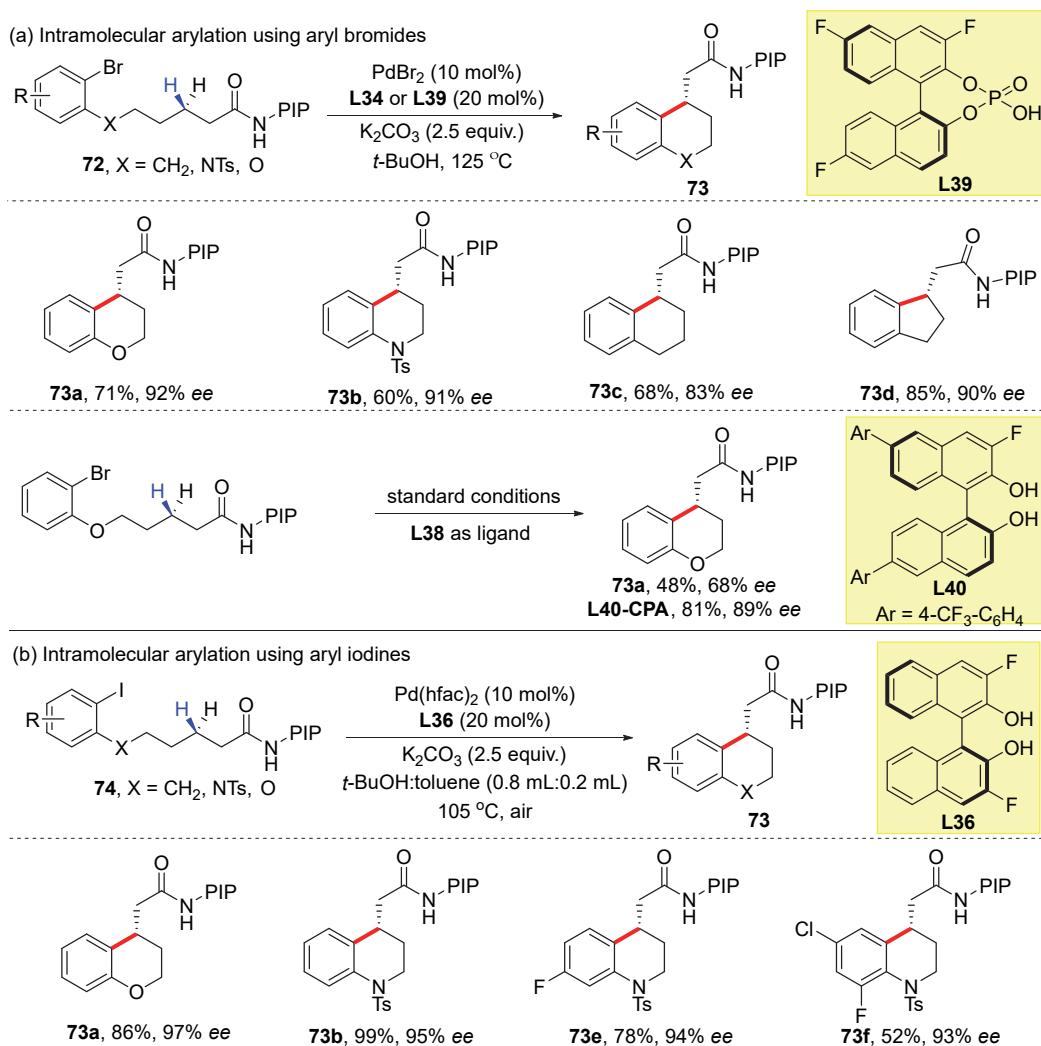
题组^[38]通过使用缺电子的芳基碘,在反应过程中抑制 C—C 键还原消除,从而得到 C—N 键还原消除的产物.陈弓课题组则通过 DFT 计算,说明了芳基碘的电性影响着还原消除的选择性,同时芳基碘的取代基对选择性的影响也不容忽视(TS18, TS19).值得一提的是,史炳锋课题组发展 PIP 导向基与 BINOL 配体联用的反应体系能够更好地容忍更加惰性的亚甲基 C(sp³)—H 键.

2020 年,史炳锋课题组^[40]报道了惰性亚甲基 C(sp³)—H 键的不对称烯基化/aza-Wacker 串联反应构建 γ -内酰胺. 3,3'-F₂-BINOL 和 3,3'-CN₂-BINOL 对反应的立体选择性起着至关重要的作用(Scheme 27). 对于该反应,机理研究可证明底物与手性配体在碳氢键断裂过程中按照 1:1 的比例关系相互作用.

近期,史炳锋课题组^[41]报道了非 C₂ 对称的手性 BINOL 磷酸作为配体的分子内亚甲基 C(sp³)—H 键不对称芳基化反应. 相较于先前报道的分子间不对称芳基化,该分子内反应的对映选择性更加出色(Scheme 28a). 同时,在该工作中,发现手性 BINOL 磷酸在反应体系中会逐渐水解成相应的 BINOL 衍生物. 虽然该 BINOL 衍生物能诱导出 68% 的 ee 值,但与相应的 BINOL 磷酸相比效果较差(89% ee). 这一现象暗示在 BINOL 磷酸参与反应的过程中产生的 BINOL 衍生物会抑制反应的立体选择性控制. 之后,史炳锋课题组^[42]进一步将 3,3'-F₂-BINOL 作为配体用于该反应,产物的 ee 值只有 70%. 但是将芳基溴替换为芳基碘后,反应的活性以及

对映选择性出现明显的上升(Scheme 28b, 86%, 97% ee). 同时, BINOL 体系在分子间芳基化反应也有非常好的效果^[43].

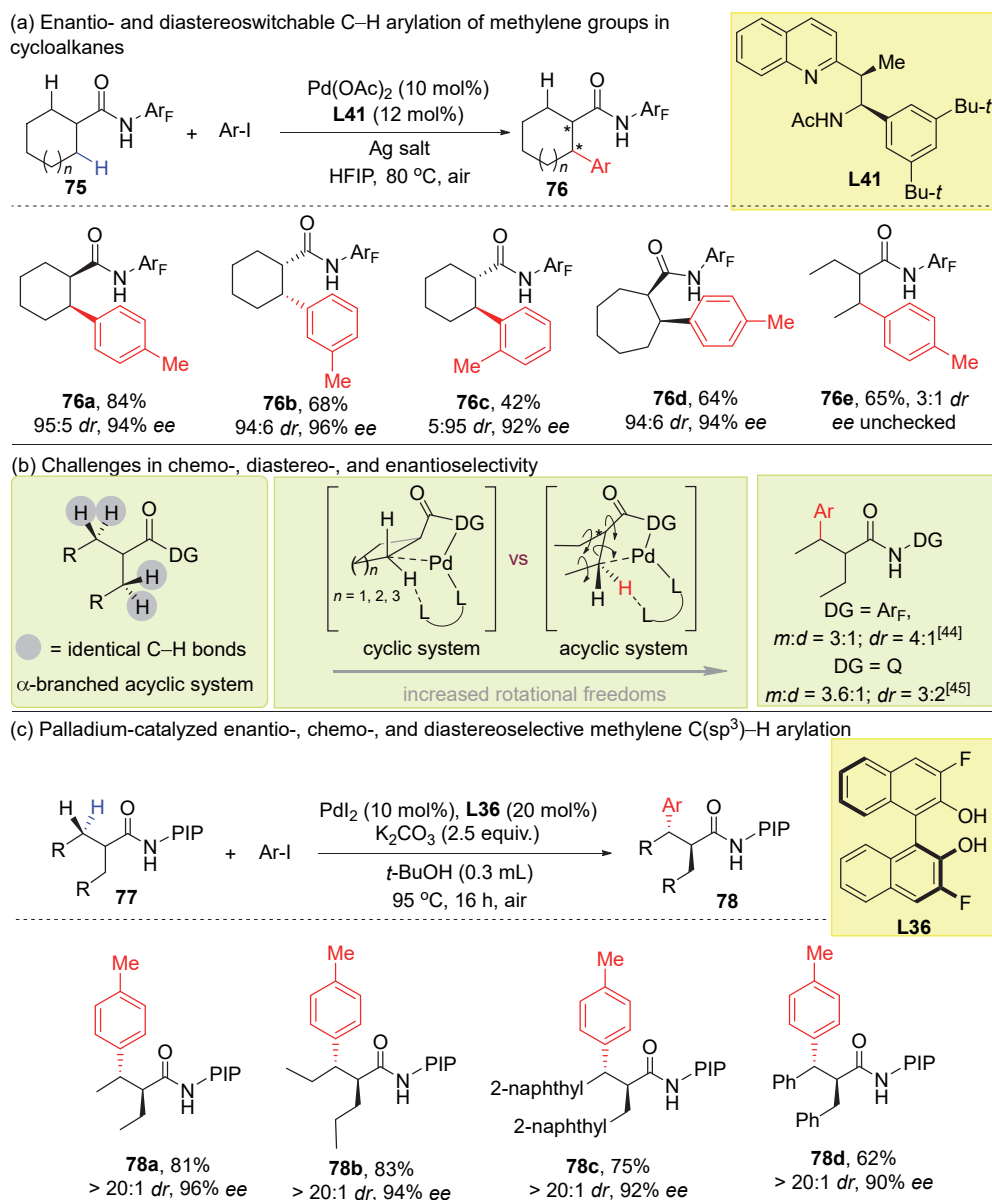
在先前报道的多种张力环不对称碳氢键活化反应中,环丁烷、环丙烷类底物包含着四个相似的亚甲基 C(sp³)—H 键,但由于其环状构象的特殊性,进行相应的对映选择性区分较为容易. 而对于其他环状或者开链反应物,反应的不对称识别难度有所上升. 2019 年,Goossen 和余金权课题组^[44]实现了五元—七元环状底物的不对称芳基化反应. 他们使用 APAQ 手性配体,对四个 β -亚甲基 C(sp³)—H 键进行特异性识别,令其中一个特定碳氢键反应,以高对映选择性和非对映选择性构建了含 α,β -位连续手性中心的环状酰胺化合物(Scheme 29a). 然而,对于非环状的底物,该反应体系就不再适用(76e). 对于这类开链偕二烷基(偕二乙基)的底物,消旋反应的非对映选择性也不容易控制(Scheme 29b)^[45-46]. 造成这一系列困难的主要原因在于开链的底物相对于环状底物具有更大的旋转自由度,从而大大地增加了相关反应立体选择性的难度. 同时,由于旋转自由度过大,化学选择性控制难度也有所增加. 史炳锋课题组^[47]使用手性 3,3'-F₂-BINOL 配体来调控反应的化学选择性和立体选择性,一并解决了以上难题,实现了非环链状偕二烷基亚甲基 C(sp³)—H 键的选择性芳基化反应(Scheme 29c). 在该手性配体的调控下,反应可以选择性识别亚甲基的四个氢原子,以高化学选择性(> 12:1)

图式 27 钯(II)催化惰性亚甲基 C(sp³)-H 键不对称烯基化Scheme 27 Pd(II)-catalyzed enantioselective alkenylation of unbiased methylene C(sp³)-H bond图式 28 钯(II)催化惰性亚甲基 C(sp³)-H 键分子内不对称芳基化Scheme 28 Pd(II)-catalyzed enantioselective intramolecular arylation of unbiased methylene C(sp³)-H bond

和立体选择性(up to >20 : 1 *dr*, up to >99% *ee*)构建了 α,β -位连续手性中心的酰胺化合物. 此外, 得到的产物能够继续反应, 生成含连续三个手性中心的酰胺化合物. 随后, 通过上述的策略, 也实现了偕二烷基 C(sp³)-H 键的不对称烯基化/aza-Wacker 串联反应, 高效构筑了 α,β -位手性中心的 γ -内酰胺^[48].

4 结论

近年来, 基于配体设计、调控和导向基共同协作的钯催化 C(sp³)-H 键不对称官能团化得到广泛的关注. 通过形成手性钯金属中间体, 随之发生各种官能团化, 不对称的碳氢键活化便可以得到实现. 但该领域仍然存在着一些问题未能很好的解决: (1)在已经实现的、广泛



图式 29 钯(II)催化偕二烷基亚甲基 C(sp³)–H 键不对称芳基化
Scheme 29 Pd(II)-catalyzed *gem*-dialkyl methylene C(sp³)–H arylation

而丰富的各类钯催化碳氢键官能团化反应中,能够进行不对称转化的官能团化类型还相当局限,且其中多数以构筑 C–C 键的反应为主,而关于构筑其他化学键的不对称反应报道甚少;(2)对于钯催化的 C(sp³)–H 键的不对称官能团化,主要依赖形成手性五元或六元环钯中间体,导致反应位点比较局限,因而发展更加远端的碳氢键不对称反应依旧具有很大的挑战^[49];(3)由于导向基团能够协助解决碳氢键活化过程中的区域选择性和化学选择性问题,本文中介绍的诸多不对称反应都是依靠引入外源性导向基或者利用底物的内源性导向基团得以实现,而钯催化无导向基团的不对称 C(sp³)–H 键官能团化却至今仍然在探索的初级阶段。综上,虽然该领域目前尚不成熟,但随着研究的进一步深入,基于合理的配体设计与调控,钯催化 C(sp³)–H 键不对称官能团化

上述问题终会得到有效的解决。

作者简介



韩叶强,2016年毕业于浙江工业大学获学士学位,之后在浙江大学史炳锋教授的指导下攻读博士学位并在2021年获得理学博士学位,2021年7月加入黄飞鹤教授课题组从事博士后

研究. 主要研究方向为不对称碳氢键活化和新型大环体系的高效构筑.



史炳烽, 博士, 教授, 独立课题组组长. 2001 年本科毕业于南开大学化学系, 2006 年博士毕业于中科院上海有机所. 2006 年到 2007 年在 University of California, San Diego 从事博士后研究, 2007 年到 2010 年加入 The Scripps Research Institute 从事博士后研究. 2010 年 4 月加入浙江大学化学系, 任独立课题组组长, 博士生导师, 主要研究领域为过渡金属催化的惰性键活化及其在天然产物全合成中的应用.

References

- [1] (a) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67. (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094. (c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147. (d) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902. (e) Rago, A. J.; Dong, G. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 216. (f) Tong, H.-R.; Li, B.; Li, G.; He, G.; Chen, G. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 1797. (g) Shi, L.; Li, T.; Mei, G.-J. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 227. (h) Tang, L.; Hu, Q.; Yang, K.; Elsaid, M.; Liu, C.; Ge, H. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 203. (i) Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.
- [2] (a) Pan, F.; Shi, Z. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1679 (in Chinese). (潘菲, 施章杰, 化学学报, **2012**, *70*, 1679.) (b) Huang, J.; Gu, Q.; You, S.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 51 (in Chinese). (黄家翮, 顾庆, 游书力, 有机化学, **2018**, *38*, 51.) (c) Cai, Y.; Jiao, L.; Qiu, X.; Du, Z. *Chem. Res. Chinese U.* **2020**, *36*, 843. (d) Liao, G.; Wu, Y.-J.; Shi, B.-F. *Acta Chim. Sinica*, **2020**, *78*, 289 (in Chinese). (廖港, 吴勇杰, 史炳烽, 化学学报, **2020**, *78*, 289.) (e) Cheng, X.; Lei, A.; Mei, T.-S.; Xu, H.-C.; Xu, K.; Zeng, C. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 1120. (f) Xiang, X.; He, Z.; Dong, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 791 (in Chinese). (向勋, 何照林, 董秀琴, 有机化学, **2023**, *43*, 791.) (g) Chen, J.-H.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 2999 (in Chinese). (陈嘉豪, 史炳烽, 有机化学, **2022**, *42*, 2999.) (h) Wang, F.; Li, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4350 (in Chinese). (王芬, 李兴伟, 有机化学, **2022**, *42*, 4350.) (i) Chen, J.-H.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *43*, 2252 (in Chinese). (陈嘉豪, 史炳烽, 有机化学, **2023**, *43*, 2252.)
- [3] (a) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242. (b) You, S.-L. *Asymmetric Functionalization of C—H Bonds*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2015**. (c) Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908. (d) Wang, Q.; Gu, Q.; You, S.-L. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 690 (in Chinese). (王强, 顾庆, 游书力, 化学学报, **2019**, *77*, 690.) (e) Liao, G.; Zhang, T.; Liu, Z.-K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19773. (f) Achar, T.; Maiti, S.; Jana, S.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13748. (g) Du, Y.; Huang, Y.; Gao, Y.; Shen, H.; Su, W.; Hong, M. *Sci. Sin.-Chim.* **2021**, *51*, 123 (in Chinese). (杜宇, 黄永亮, 高越, 沈慧, 苏伟平, 洪茂椿, 中国科学: 化学, **2021**, *51*, 123.) (h) Yu, X.; Zhang, Z.-Z.; Niu, J.-L.; Shi, B.-F. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1458.
- [4] (a) Hayashi, H.; Uchida, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020, 909. (b) Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810. (c) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417.
- [5] (a) Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036. (b) Costa, M. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 4000. (c) Zhang, Z.; Chen, P.; Liu, G. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1640. (d) Zhang, C.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 475.
- [6] (a) Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2018**, *359*, 759. (b) Zhan, B.-B.; Jin, L.; Shi, B.-F. *Trends in Chem.* **2022**, *4*, 220.
- [7] (a) Vykhivskiy, O.; Kudashev, A.; Miyakoshi, T.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1231; (b) Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2841. (c) Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Chin. J. Chem.* **2023**, *41*, 1841. (d) Wang, P.-S.; Gong, L.-Z. *Synthesis* **2022**, *54*, 4795.
- [8] (a) Wang, H.; Xu, Y.; Zhang, F.; Liu, Y.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115715. (b) Liu, X.; Dong, S.; Lin, L.; Feng, X. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 791. (c) Cao, W.; Liu, X.; Feng, X. *Chin. Sci. Bull.* **2020**, *65*, 2941. (d) Liu, X.; Zheng, H.; Xia, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2621. (e) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 298. (f) Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574.
- [9] (a) Shi, B.-F.; Maugel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4882. (b) 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.
- [10] Jiang, H.-J.; Zhong, X.-M.; Liu, Z. Y.; Geng, R. L.; Li, Y. Y.; Wu, Y.-D.; Zhang, X.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12774.
- [11] Yuan, C.; Wang, X.; Jiao, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202300854.
- [12] Shao, Q.; Wu, Q.-F.; He, J.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5322.
- [13] He, J.; Shao, Q.; Wu, Q.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3344.
- [14] Smalley, A. P.; Cuthbertson, J. D.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1412.
- [15] Jiang, H.-J.; Geng, R.-L.; Wei, J.-H.; Gong, L.-Z. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3269.
- [16] Uchikura, T.; Kato, S.; Makino, Y.; Fujikawa, M. J.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15906.
- [17] Wasa, M.; Engle, K. M.; Lin, D. W.; Yoo, E. J.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598.
- [18] Xiao, K.-J.; Lin, D. W.; Miura, M.; Zhu, R.-Y.; Gong, W.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8138.
- [19] Chan, K. S. L.; Fu, H.-Y.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2042.
- [20] Wu, Q.-F.; Wang, X.-B.; Shen, P.-X.; Yu, J.-Q. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2577.
- [21] Xiao, L.-J.; Hong, K.; Luo, F.; Hu, L.; Ewing, W. R.; Yeung, K.-S.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 9594.
- [22] Zhuang, Z.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12015.
- [23] Shen, P.-X.; Hu, L.; Shao, Q.; Hong, K.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6545.
- [24] Hu, L.; Shen, P.-X.; Shao, Q.; Hong, K.; Qiao, J. X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2134.
- [25] Jain, P.; Verma, P.; Xia, G.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 140.
- [26] Jiang, H.-J.; Zhong, X.-M.; Yu, J.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Wu, Y.-D.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1803.
- [27] Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *351*, 252.
- [28] Park, H.; Verma, P.; Hong, K.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 755.
- [29] Yan, S.-B.; Zhang, S.; Duan, W.-L. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2458.
- [30] Tong, H.-R.; Zheng, S.; Li, X.; Deng, Z.; Wang, H.; He, G.; Peng, Q.; Chen, G. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11502.
- [31] Wang, H.; Tong, H.-R.; He, G.; Chen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15387.
- [32] Chen, G.; Gong, W.; Zhuang, Z.; Andr , M. S.; Chen, Y.-Q.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, T.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *353*, 1023.
- [33] Yang, Y.-F.; Chen, G.; Hong, X.; Yu, J.-Q.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8514.
- [34] Li, H.-L.; Yang, D.-F.; Jing, H.-Q.; Antilla, J. C.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1286.
- [35] (a) Zhang, Q.; Chen, K.; Rao, W.-H.; Zhang, Y.; Chen, F.-J.; Shi, B.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13588. (b) Chen, F.-J.; Zhao, S.; Hu, F.; Chen, K.; Zhang, Q.; Zhang, S.-Q.; Shi, B.-F. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4187. (c) Zhang, Q.; Shi, B.-F. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 647. (d) Zhang, Q.; Shi, B.-F. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2750.
- [36] Yan, S.-Y.; Han, Y.-Q.; Yao, Q.-J.; Nie, X.-L.; Liu, L.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 9093.
- [37] Han, Y.-Q.; Ding, Y.; Zhou, T.; Yan, S.-Y.; Song, H.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4558.
- [38] Zhou, T.; Jiang, M. X.; Yang, X.; Yue, Q.; Han, Y.-Q.; Ding, Y.; Shi, B.-F. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 242.

- [39] Tong, H.-R.; Zheng, W.; Lv, X.; He, G.; Liu, P.; Chen, G. *ACS Catal.* **2019**, *10*, 114.
- [40] Ding, Y.; Han, Y.-Q.; Wu, L.-S.; Zhou, T.; Yao, Q.-J.; Feng, Y.-L.; Li, Y.; Kong, K.-X.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14060.
- [41] Han, Y.-Q.; Zhang, Q.; Yang, X.; Jiang, M. X.; Ding, Y.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 97.
- [42] Jiang, M. X.; Yang, X.; Han, Y.-Q.; Zhou, T.; Xu, X.-T.; Zhang, K.; Shi, B.-F. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2903.
- [43] Yang, X.; Jiang, M.-X.; Zhou, T.; Han, Y.-Q.; Xu, X.-T.; Zhang, K.; Shi, B.-F. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 5562.
- [44] Andrä, M. S.; Schifferer, L.; Pollok, C. H.; Merten, C.; Gooßen, L. J.; Yu, J.-Q. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 8503.
- [45] Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Zhang, X.-G.; He, J.; Miura, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18570.
- [46] Nack, W. A.; Wang, B.; Wu, X.; Jiao, R.; He, G.; Chen, G. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 561.
- [47] Han, Y.-Q.; Yang, X.; Kong, K.-X.; Deng, Y. T.; Wu, L.-S.; Ding, Y.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 20455.
- [48] Wu, L.-S.; Ding, Y.; Han, Y.-Q.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2048.
- [49] Zhang, Q.; Shi, B.-F. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 841.

(Lu, Y.)