易修饰诱导基作用下的钯催化 C—H 键官能团化反应

王 勇 程国林 崔秀灵*

(分子药物教育部工程研究中心 厦门市海洋与基因工程药物重点实验室 华侨大学生物医学学院、分子药物研究院 厦门 361021)

摘要 基于 Pd 催化的 C—H 键官能团化反应是目前有机合成方法学的一个研究热点, 诱导基对反应的区域选择性起着重要作用. 综述了近年来关于易合成、易修饰的诱导基作用下的 C—H 键功能化反应的研究进展及其应用, 介绍了各诱导基的作用、优势及其局限性, 提出了今后的研究重点与发展趋势.

关键词 C—H 键功能化; 钯催化; 诱导基; 区域选择性

Easily Modified Directing Groups for the Palladium-Catalyzed C—H Functionalization

Wang, Yong Cheng, Guolin Cui, Xiuling*

(Engineering Research Center of Molecular Medicine, Ministry of Education; Xiamen Key Laboratory of Marine and Gene Drugs; School of Biomedical Sciences, Institutes of Molecular Medicine, Huaqiao University, Xiamen 361021)

Abstract Palladium-catalyzed C—H functionalization is one of the hot topics in the field of organic synthesis methodology. Directing groups play an important role in the regioselectivity of C—H activation. Herein, this review presents the recent progress on the removable and transformable directing groups for the palladium-catalyzed C—H bonds activation and their applications in the synthesis of complicate molecules. Moreover, the research trend of this area is also prospected.

Keywords C—H functionalization, palladium catalyzed, directing groups, regioselectivity

钯催化的 C—H 键功能化反应已成为一个具有广泛应用前景的合成方法^[1]. 反应位点的区域选择性是该领域需要得到解决的问题之一, 而诱导基的引入就是很好的解决方法, 因为诱导基中的配位原子与钯原子的络合作用, 能达到活化邻位 C—H 键的目的. 一个优秀诱导基需要同时满足以下四个条件: 与 Pd 原子配位; 易合成; 稳定且不使催化剂中毒; 反应后易脱去或转化. 因此对易修饰诱导基的研究引起化学家的广泛关注, 不断有新的诱导基被开发出来.

诱导基作用下 Pd 催化的 C—H 键活化机理一般分为两种: 亲电取代^[2]和 CMD(协同金属化-脱质子, concerted metalation/deprotonation)^[3](Scheme 1). 金属 Pd 与诱导基中带有孤对电子的杂原子(氮、氧或硫)配位, 再通过亲电取代或 CMD 途径完成 C—H 键的断裂形成环

钯化合物. 前者需要反应位点的 C 原子上有较高的电子云密度, 而需要碱参与脱氢的 CMD 途径 C—H 键要有一定的酸性, 才容易断裂.

Scheme 1

之前已经有多篇文章从不同角度和不同分类方式对 C—H 键活化反应进行了综述. 其中有以不同的机理

* E-mail: cuixl@hqu.edu.cn

Received May 21, 2012; revised June 26, 2012; published online July 2, 2012.

Project supported by the Minjiang Scholar Program (No. 10BS216), the Xiamen Scientific and Technology Foundation (No. 3502z20101014), the Basic Scientific Research Fund of Huaqiao University (Nos. JB-GJ1008, 11BS424).

福建省闽江学者计划(No. 10BS216)、厦门市科技计划项目(No. 3502z20101014)、华侨大学基本科研业务基金(Nos. JB-GJ1008, 11BS424)资助项目.

过程及过渡态来分类^[4]; 分子间 Heck 型脱氢 C—H 键活化, 以化学计量或催化量的 Pd 催化剂和苯或不同杂环底物来分类^[5]; C—H 键的胺基化反应, 以底物和催化剂控制的反应位点选择性来分类^[6]; Pd^{II}催化的 C—H 键活化构建 C—C 键的反应, 通过 Pd 的不同价态循环和 C—H 键的杂化态来分类^[7]; 配体诱导的 Pd 催化 C—H 键活化, 以不同的 C—X 键(X=N, O, S, 卤素等)形成来分类^[8]; 还有羧酸盐辅助下的过渡金属催化 C—H 键活化^[9].

本文以氧、氮和硫作配位原子的诱导基分类总结近年来钯催化 C—H 键活化领域的发展状况, 使读者能清晰了解各种诱导基所起的作用、优势及其局限性, 从而在设计 C—H 键活化反应过程中, 可以根据底物的特点来方便地选择合适的诱导基及其反应条件.

1 氧作配位原子的诱导基

含氧配位原子诱导基作用的 C—H 活化反应由 Miura 小组最先报道, 在 Ru 催化作用下羰基诱导的 C—H 键烯基化反应^[10]. 随后该小组探索了一系列 Pd 催化下的含氧诱导基作用的 C—H 活化反应^[11], 在此领域开了先河并作出了贡献.

1.1 羰基类诱导基

羧基、酮、醛、酰胺、脲、酯等羰基均可通过其中的氧原子与 Pd 配位, 形成环 Pd 过渡态来活化邻位 C—H 键. 这些羰基类衍生物易合成, 且反应后易转化成其它官能团, 因此羰基被广泛地用作 C—H 键活化的诱导基.

1.1.1 羧酸盐作诱导基

羧基有强吸电子效应, 使芳环上电子云密度降低, 不易发生 S_EAr 反应. 但是羧基使其邻位 C—H 键具有一定的酸性, 会比较容易断裂. 在羧基诱导的 C—H 键活化过程中, 羧酸盐的一个 O⁻离子与 Pd 配位, 进而形成环钯过渡态, 促进邻位 C—H 键断裂.

早在 1998 年, Miura 等^[11]报道了 Pd(OAc)₂ 为催化

剂, Cu(OAc)₂ 为氧化剂, DMF 为溶剂, 苯甲酸的邻位 C—H 键烯基化反应. 当 R 为 COOBu-*n* 时, 得到羧基对 α,β 不饱和酯的 1,4-加成产物, 而当 R 为 Ph 时, 底物上取代基 Y 的电子效应与位阻效应对脱氢环化步骤有很大的影响, 因此得到不同的产物(Scheme 2).

Scheme 2

2007 年, Daugulis 等^[12]报道了苯甲酸与卤代苯的 C—H 键芳基化反应(Scheme 3). 与芳基碘化物的芳基化反应中, 化学计量的 AgOAc 帮助碘原子离去. 该反应经历 Pd^{II}/Pd^{IV}催化循环, Pd^{II}先与羧基配位, 形成五元 Pd^{II}环络合物, 再与芳碘氧化加成得到 Pd^{IV}络合物, 最后还原消除得邻芳基苯甲酸. 这个方法适用于多种含弱吸电子或给电子基的苯甲酸底物. 以 Cs₂CO₃ 为碱, BuAd₂P 为配体, DMF 为溶剂, 苯甲酸与芳基氯化物的芳基化反应体系适用于多种强吸电子和给电子基的苯甲酸底物. 该反应经历 Pd⁰/Pd^{II}催化循环, Pd⁰对芳氯的氧化加成为启动反应, 并由富电子大体积的配体来促进反应进行, 然后通过羧基氧原子与 Pd 的配位, 形成五元 Pd 环过渡态, 最后还原消除得到邻芳基苯甲酸, 其中 C—H 键的断裂是整个反应的决速步骤(Scheme 4).

Scheme 3

Scheme 4

Yu 等^[13]报道了羧基诱导的 α 位 sp^2 -C—H 键的甲基化和 β 位 sp^3 -C—H 键的芳基化反应(Scheme 5). K_2HPO_4 作为碱在反应中使羧基生成羧酸盐形态, Pd^{II} 插入 C—H 键中形成环钯过渡态后, 氧化加成得到 $(R)(Ar)Pd^{IV}$, 然后还原消除得到芳基化产物. 若不加碱, 在中性或酸性条件下反应不能进行, 因为 Pd 更容易与羧酸形成羧酸盐而无法形成环钯过渡态.

Scheme 5(a)中 Ag_2CO_3 作氧化剂与硼酸盐的芳基化反应条件下, 对于低电子云密度的芳环底物收率并不理想($<40\%$). 以苯乙酸作底物时, 又难以形成六元环钯过渡态, 没有偶联产物产生. 于是, Yu 等^[14]用 O_2 或空气

代替 Ag_2CO_3 , 芳基三氟硼酸盐为芳基化试剂, 底物范围可扩展到缺电子芳基甲酸和苯乙酸(Scheme 6). 碱 K_2HPO_4 同样起到使酸羧成盐的作用. 然而, 该反应体系的单双 C—H 芳基化的选择性较差.

2010 年, Yu 等^[15]完成了羧基诱导和氨基酸配体控制的苯乙酸单邻位 C—H 键烯基化反应, 氨基酸配体对两个邻位的位点选择性起到了突出的作用, 区域选择性主要取决于氨基酸侧链的结构和 N -保护基结构, 通过配体筛选发现 Formyl-Ile-OH 可使区域选择性达到 20:1 (Eq. 1).

Scheme 5

Scheme 6

1.1.2 醛作诱导基

芳基醛易转化成其它官能团, 但用醛基作诱导基的例子较少, 只有 Cetinkaya 等^[16]于 2005 年报道了利用富电子、大体积 *N* 杂环卡宾 LHCl 为配体, 醛基诱导的邻位 C—H 键芳基化反应, 但底物范围只限制于对位取代的卤代苯(Eq. 2).

$R^n = 4\text{-H}, 4\text{-CHO}, 4\text{-NMe}_2, 4\text{-CMe}_3, 4\text{-OMe}, 3,4,5\text{-(OMe)}_3$

$R = \text{H}, \text{Me}, \text{COMe} \quad X = \text{Br}, \text{Cl}$

1.1.3 酮羰基作诱导基

1997 年, Buchwald^[17], Hartwig^[18], Satoh^[11c] 和 Muratake 小组^[11c,11d]同时报道了 Pd^0 催化的酮羰基 α 位的 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键芳基化反应(Scheme 7). 机理都是通过烯醇式的氧与钯配位, 形成环钯过渡态来帮助邻位的 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键断裂(Scheme 8).

Scheme 7

Scheme 8

Muratake 等^[11c]利用该方法便捷地构建了 CC-1065/Duocarmycin(具有抗肿瘤、抗菌活性)药效团的苯、呋喃和噻吩类似物(Scheme 9). Cheng 等^[19]借助酮的烯醇式环钯化合物过渡态机理合成了菲酮衍生物. 该反应历程可能是先完成酮羰基芳环邻位的芳基化, 进而活化羰基 α 位的 $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键羰基化关环(Scheme 10, Eq. 3).

Scheme 9

Scheme 10

$R^1 = \text{H, Br, Cl}; R^3 = \text{NO}_2, \text{CO}_2\text{Et}$

$R^2 = i\text{-Pr, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl}$

(3)

最近, Liu 等^[20]完成了酮诱导的芳香环邻位的 C—H 键酰胺化反应(Scheme 11), 方便地合成了邻氨基芳香

酮这一重要的药物中间体, 且很容易转化为其它邻位取代的芳香酮和吡啶衍生物. 通过此方法学, 可以方便地合成糖尿病药物瑞格列奈的中间体(Scheme 11).

1.1.4 酰胺作诱导基

氮做配位原子的诱导基中最简单的是胺基, 但在酸性环境下, 胺易质子化形成铵盐, 而影响氮原子与金属原子的配位作用, 如果把胺基转化为酰胺、脲等就不会有这样的限制.

酰胺作诱导基是通过羰基氧原子与 Pd 配位形成环钯过渡态来活化邻位的 C—H 键. 酰胺很容易由胺和羰基衍生物制得, 在 C—H 键活化之后也可以方便地转回胺衍生物, 它能很好地补充了胺基诱导 C—H 键活化底物范围窄的缺陷.

Scheme 11

1981年, Horino等^[21]借助酰胺基作诱导基来活化邻位C—H键, 用化学计量的Pd(OAc)₂制得二聚环钯化合物, 进而与CO/EtOH或烯烃反应, 得到了邻位羧酸酯和烯基化产物(Scheme 12). Tremont等^[22]报道了用乙酰苯胺与Pd(OAc)₂制得的二聚环钯化合物与碘甲烷反应, 通过邻位C—H键甲基化反应, 制备邻甲基苯胺, 并提出Pd^{IV}六元环过渡态机理。

Scheme 12

de Vries 和 van Leeuwen等^[23]将酰胺诱导的C—H键烯基化反应由化学计量的Pd发展为催化剂量(2 mol%)的Pd和化学计量的氧化剂(如苯醌)共同作用来完成。2007年, Liu等^[24]继续发展了环境友好的氧气作化学计量氧化剂, 实现了Pd催化酰胺基诱导的C—H键烯基化反应。

2005年, Daugulis小组^[25]报道了酰胺诱导的邻位C—H键芳基化反应(Eq. 4)。底物上含有I, Br等取代基对反应没有影响, 含有给电子取代基的碘苯反应速率较快, 可能是通过Pd^{IV}机理完成的。

Loh等^[26]报道了由乙酰胺诱导的钯催化有机硅试

剂的sp²烯基C—H键芳基化反应, AgF不仅用来活化硅试剂, 还是催化循环中Pd⁰到Pd^{II}的氧化剂, 这样Hiyama偶联反应就不需要卤化物来作底物(Eq. 5)。

Dong等^[27]报道了富电子和中性电子芳基甲酰胺和乙酰胺在异丙胺基甲酰基诱导下, 过硫酸钠作氧化剂的芳基化反应(Eq. 6), 和苯甲酰苯胺的分子内双C—H活化形成内酰胺的反应^[28](Eq. 7)。

然而当使用Cu(OTf)₂作氧化剂, 在酸性溶剂TFE下, 富电子的苯乙酰胺偏向于得到二聚产物, 因此, 2011年Greaney等^[29]报道了在氨基甲酰基团诱导下的苯乙酰胺的邻位C—H键活化的二聚反应(Eq. 8)。

1.1.5 脲基作诱导基

Booker-Milburn小组^[30]在这方面做出了重要的贡献。在苯基脲与二烯烃反应得到二氢吡啶衍生物中, (MeCN)₂Pd(OTs)₂的反应性能是Pd(OAc)₂所不能代替的, 简单的酰胺作诱导基不能完成此反应, Ac₂O在其中起到了干燥剂的作用而不是AcOH的来源(Scheme 13)。

Pd(OAc)₂ (10% mmol), BQ (1 equiv.), TsOH·H₂O (0.5 equiv.), Ac₂O (1 equiv.), THF, 50 °C, 4 h, 82%.

Scheme 13

用相似的条件得到了环钯化合物, 然后又用其发展了脲基诱导的苯环邻位羰基化、卤化、芳基化反应等, 来制得氨基酸衍生物(Scheme 14).

2010 年, Lipshutz 等^[31]利用脲基诱导基, 将钯催化苯环邻位 C—H 键芳基化发展为室温、水中进行(Eq. 9). 银盐在其中不仅帮助 C—I 键的断裂, 还对 Pd^{II} 的形成起到了重要的作用. 减少 HBF₄, AgOAc 和 Pd(OAc)₂ 的量都会影响收率, 可能与形成高活性[Pd(OAc)_nL](BF₄)_{2-n} (*n*=0, 1)有关. 加入乙腈, 由于与 Pd^{II} 的络合作用, 也使反应不能进行.

1.1.6 *N*-Boc 作诱导基

尽管 Boc 诱导的 C—H 键活化反应有很大的应用价值, 但是由于它与金属的低配位能力, 直到 2006 年, Yu 等^[32]报道了第一例 *N*-Boc 作诱导基, IOAc 作氧化剂的高选择性 sp³-C—H 键酰氧基化反应(Eq. 10), 通过 Pd^{IV} 机理而完成.

(9)

(10)

R = alkyl or aryl

1.1.7 酰氧基作诱导基

酰氧基也是较易制备、易转化的官能团, 2010 年, Fu 等^[33]通过多次尝试得到了 Eq. 11 中稳定的环钯化合物. 其中, TfOH 改变了 Pd 的亲电性能(Eq. 11), 此反应是通过 Ph₂I⁺OTf⁻将 Pd^{II} 氧化为 Pd^{IV} 过渡态的机理完成的.

(11)

R = 4-MeC₆H₄, NMe₂, 4-NO₂C₆H₄, Me, *n*-C₁₁H₂₃, 2-ethylhexyl, 1-Ad, *t*-Bu, Ph

Scheme 14

1.1.8 胺甲酰氧基(-O₂CNR₂)作诱导基

胺甲酰氧基常用作保护基, 容易脱去或转化成羟基, 也可以进行阴离子 Fries 重排和偶联反应. 此外, 很多含胺甲酰氧基的化合物具有很好的生物活性. 2009 年 Mitchell 等^[34]报道了第一例胺甲酰氧基作诱导基的 C—H 键活化反应(Eq. 12), 与芳基碘得到不同程度的单取代和双取代产物, 在诱导基对位连有大体积叔丁基的底物与芳基碘鎓盐反应倾向于得到单取代产物, 并且反应过程中, 胺甲酰基脱去转化为羟基. 与 2-甲酸甲酯苯碘鎓盐反应, 一锅煮进行了 C—H 键芳基化、胺甲酰脱保护和成内酯的串联反应, 得到具有很好生物活性的天然产物联苯并吡喃酮(Scheme 15).

Scheme 15

Dong 等^[35]完成了胺甲基苯酯邻位与芳烃衍生物的双 C—H 活化偶联反应(Eq. 13). TFA 促进了 Pd 的亲电性能, 帮助亲电金属化反应, 形成环钯中间体. 胺甲酰苯酯在 Pd(OAc)₂ 和 TFA 的作用下能对邻位的 C—H 键活化得到二聚环钯络合物, 由此看来胺甲酰氧基是一个

稳定的诱导基团. Pd^{II} 络合物中间体通过亲电芳基取代(S_EAr)完成另一个 C—H 键的活化(Scheme 16).

Scheme 16

1.2 羟基作诱导基

羟基作为给电子基团, 能增加芳环上的电子云密度, 并且能增强 Pd 过渡态的稳定性, 从而促进 C—H 活化反应顺利进行. 1997 年, Rawal 等^[36]研究了苯酚氧离子诱导的 Pd⁰ 催化 C—H 键分子内烯炔化成环反应, 随后, Miura 等^[11c]报道了分子间 C—H 键芳基化反应和苯基上羟基诱导的 Pd⁰ 催化的 C—H 键芳基化反应^[37].

2009 年, Wang 等^[38]报道苯酚羟基诱导的分子内烯炔基异构化反应, 在不同反应条件下分别得到苯并呋喃和苯并吡喃(Scheme 17).

2010 年, Yu 等^[39]利用 N 保护的氨基酸为配体, Pd^{II} 催化苯乙醇邻位 C—H 键烯炔化反应、加成反应形成 C—O 键的多米诺反应. 同样, 在无配体存在下, Pd^{II} 成功地催化 1,1-二甲基苯乙醇邻位 C—H 键烯炔化反应、加成反应形成 C—O 键的多米诺反应, 合成了 2,2-二甲基二氢苯并呋喃, 该反应体系中使用 PhI(OAc)₂ 作氧化剂^[40](Eq. 14).

Scheme 17

L = (+)-Menthyl(O₂C)-Leu-OHR¹ = Me, H, OMe, F, Cl, Br, CF₃;R², R³ = Me, *i*-Bu, *n*-Pr;R⁴ = CO₂Et, COMe, PO(OEt)₂, CO₂Me, SO₂Et, SO₂OPh

随后该小组^[41]使用 N 保护的氨基酸为配体, Pd(OAc)₂ 为催化剂催化苯乙醇邻位 C—H 键的烷基化反应, 成功地合成了内酯 1-isochromanones (Eq. 15). 作者巧妙地利用底物中的羟基与金属的络合作用, 诱导并促进了邻位 C—H 键活化, 羟基诱导基也成为目标分子的一部分. 除了脱去了一分子 H₂, 每个原子都能转化到目标产物, 符合原子经济型反应.

R¹ = H, Me, OMe, F, Cl, Br;R² = Me; R³ = Me, Bn, *i*-Bu

1.3 氮氧作诱导基

吡啶等杂环的 2-金属有机化合物(比如 2-吡啶硼酸)大多不稳定, 且难以合成, 严重限制了它们在交叉偶联反应方面的应用. 通过稳定、廉价易得的杂环芳香化合物氮氧化物的 C—H 键活化反应能很好地解决上述问

题. 反应后的氮氧化物通过 Pd/C 的氢解作用或 PCl₃ 可还原为杂环化合物. 2005 年 Fagnou 等^[42]首次以 N 杂环化合物的氮氧化物作诱导基, 完成了 Pd 催化邻位 C—H 键芳基化反应(Eq. 16).

R¹ = H, OMe, NO₂; R² = Me, OMe, CO₂Me, CF₃, etc.

随后相继报道了吡啶、哒嗪、嘧啶等二氮氧化物和卤代芳烃的 C—H 键活化交叉偶联反应^[43], 反应中需加入 Cu^I 作添加剂, 防止催化剂和二氮氧化物上额外的 N 原子络合而中毒. 还有噻唑和咪唑氮氧化物 2, 4 和 5 位 C—H 键与卤代芳烃的 C—C 键偶联反应^[44]. 以 Pd₂(dba)₃ 为钯试剂, X-Phos 为配体, NaOBu-*t* 为碱, 甲苯为溶剂, 实现了吡啶苄基上的 sp³-C—H 键的芳基化^[45]. 杂环氮氧化物是重要的有机反应中间体, 通过钯催化 C—H 键活化, 易在 N 原子的邻位引入官能团. Scheme 18 是通过吡啶氮氧化物制备吡啶衍生物的一些例子.

2008 年 Chang 等^[46]发展了钯催化吡啶氮氧化物与烯烃或芳烃的双 C—H 键活化反应(Scheme 19).

上述反应体系中, 均需加入过量或化学计量氧化剂, 把反应过程产生的 Pd⁰ 氧化成催化活性物种 Pd^{II}. 巧妙的是, 吴养洁、崔秀灵小组^[47]不使用额外氧化剂, 而是烯基化的氮氧化物自身作为氧化剂, 得到喹啉 2 位烯基化产物, 因此该反应不需要额外还原剂把氮氧化物还原成喹啉(Eq. 17).

R = CO₂Et, CO₂Bu-*n*, CN

2010 年 Fagnou 等^[48]分析并验证了上述 N 杂环氮氧化物邻位的 Pd(OAc)₂ 催化芳基化反应机理, 是通过 CMD 机理完成, 氮氧键的吸电子作用使得邻位 C—H 键酸性变强, 更容易断裂, 其它吸电基同样能够增加反应速率, ⁻OAc 在催化循环中形成环 Pd 中间体中起着关键性的作用(Scheme 20).

Scheme 18

Scheme 19

1.4 磺酸基作诱导基

和苯甲酸、苯乙酸一样, 苯磺酸由于芳环上缺电子而较难发生 C—H 活化反应。最近, Wang 等^[49]克服了这个难题, 通过磺酸基诱导的 C—H 活化反应, 合成 C₆₀ 富勒烯磺酸内酯(Eq. 18)。

2 氮作配位原子的诱导基

1965 年, Cope 等^[50]将偶氮苯和氯钯酸钾在二氧六环和水的混合溶液室温静止两周, 结果分离出一种可以溶解于苯的深色固体(Scheme 21, A), 成为环钯化合物的开端, 也是氮配位原子诱导基作用的 C—H 活化反应的开端。随后, 利用环钯化合物对 C—H 键的活化反应慢慢应用开来。氮原子作配位原子的诱导基主要有胺

Scheme 20

Scheme 21

基、亚胺基、肟、胺、酰胺基及硫、硅和碳原子连接的含氮杂环, 由于碳连接的杂环作诱导基不易修饰, 不符合本文的主题, 在此并未综述。

2.1 胺基作诱导基

早在 1985 年, Yatsimirsky 等^[51]就研究了 *N,N*-二甲基苄胺在氯仿中环钯化反应机理和动力学特征, C—H 键的断裂是其中的决速步骤。1996 年, Albert 等^[52]通过 X 射线晶体衍射结构证明了 2-芳基苯胺和苄胺的 Pd(OAc)₂ 环钯化作用帮助 sp²-C—H 键活化的事实 (Scheme 21, B, C)。

2004 年, Orito 等^[53]报道了钯催化二级苄胺和芳乙胺的邻位羰基化反应制得芳内酰胺的方法。其中环钯过

渡态的稳定性决定了反应速率与反应结果。五元环形成的速率是六元环的 11 倍, 氧原子与 Pd 的配位作用使得芳环上的 C—H 键更容易活化, 得到更稳定的环钯过渡态 (Scheme 22), 邻位甲氧基的大位阻影响了这个过渡态的形成, 因此偏向于生成 Scheme 22 中的 F。

2006 年, Daugulis 等^[54]报道了钯催化的伯、仲芳胺的邻位芳基化反应 (Eq. 19)。其中不同种类或不同量的酸对反应结果影响很大, 用 5 equiv. 的 CF₃CO₂H 时候反应最快, 得到的都是二芳基化产物, 并且在芳基化之后形成三氟乙酰胺衍生物, 富电子苄胺反应速率较快。

2008 年, Buchwald 等^[55]报道了胺基诱导的钯催化双 C—H 键活化 (Eq. 20), 氧气作氧化剂, 这样就减少了废物的排放。富电子底物收率高达 90%, 而带吸电子基团的底物需要更高的温度, 如含有 F 基团底物, 温度提高到 100 °C 也只有 68% 的收率, 含有强吸电子基的底物基本不反应。芳烃的 C—H 键活化位置选择性, 由位阻与电子效应共同来决定, 得到不同位置 C—H 键活化的混合物。

Scheme 22

2011年, Gaunt等^[56]通过在胺基上接入PMP(对甲氧基苯基), 增加N—H键的酸性, 使其更容易断裂的策略, 发展了常温下胺基诱导的 Pd^{II} 催化芳基乙胺的邻位 C—H 键的羰基化反应和芳基化反应, 及两者同时进行的串联反应(Scheme 23).

Scheme 23

2.2 亚胺作诱导基

亚胺在酸性水溶液中很容易就转化成醛, 早在 1989 年, Liebeskind 等^[57]就报道了亚胺诱导的苯环邻位 C—H 键烷基化反应(Scheme 24).

Scheme 24

2008 年, Oshima 等^[58]借助苄亚胺的诱导作用, 完成苄胺 C—H 键的芳基化反应. 亚胺容易由苄胺和酮制得, 它带有酸性的苄基 C—H 键, 与芳基卤化物的芳基化之后水解得到胺(Scheme 25).

Scheme 25

2.3 肟作诱导基

肟是很容易得到与转化的官能团, 并且在大多数 C—H 键活化的反应条件下稳定. C—H 键活化后的产物可以转化成乙酰苯、喹啉、氨基酚和二醇^[59], 也可以很好地解决酮醛诱导基底物范围窄的局限性.

早在 1992 年, Kitching 等^[60]报道了 Pd^{II} 催化肟诱导的 sp³-C—H 键活化反应. 2,2-二甲基环己酮肟的甲基与 Pd 形成 σ 键, 得到环钯二聚过渡态, 然而苄基的 sp³-C—H 键在此条件下不能反应, 因为苄基与 Pd 的 σ 键较弱. 也可得出结论, 在特定的反应环境下并不是越弱的 C—H 键越容易断裂(Scheme 26).

Scheme 26

2006 年, Che 等^[61]报道了钯催化下肟作诱导基的邻位 C—H 键胺基化反应(Eq. 21).

R¹ = H, 2-Cl, 4-I, 4-Me, 4-OMe, 3-Br, etc.

R² = CO₂CH₃, COCF₃, CO₂Bu-*t*, SO₂CH₃, SO₂(*p*-ClC₆H₄), COCH=CHC₆H₄

2011 年, Fabis 等^[62]借助胍作诱导基完成了钯催化苯甲醛邻位 C—H 键溴化反应(Eq. 22), 解决了合成 2-溴苯甲醛较难的问题. 胍很容易由醛得到, 也很容易脱保护成醛. 反应通过 Eq. 22 中 Pd^{IV} 过渡态来完成.

R = 2-OMe, 2-Me, 2-F, 2-Cl, 3-Cl, 3-NO₂, 3-Br, 3-F, 4-CF₃, 4-CN, 3,4 -Cl₂, 4,6-Cl₂, 2,3-(MeO)₂

2.4 胍作诱导基

1994 年, Echavarren 等^[63]报道了胍诱导的 sp² 和 sp³-C—H 键活化反应, 并分离出环钯中间体. 在不同的配体作用下, Pd 会和胍中两个不同的 N 原子配位, 活化不同的 C—H 键(Scheme 27).

Scheme 27

2007 年, Hiroya 等^[64]利用苯胍中 N 与 Pd 的配位作用活化邻位 C—H 键, 然后通过分子内胺基化反应完成了 3-芳基咪唑环的合成(Eq. 23). 机理涉及到 Eq. 23 中的六元环钯过渡态, Pd 的胺基环化倾向于选择富电子苯环和位阻较小的位置.

2.5 胺甲酰基(CONHR)作诱导基

胺甲酰基与酰胺基诱导作用相似, 前者是借助氮原子作配位原子. 当使用羧基受到限制时, 就可以通过胺甲酰基来诱导 C—H 键活化反应.

2008 年 Daugulis 小组^[65]完成了醋酸钯催化的苯甲酰胺的邻位芳基化和经(CF₃CO)₂O 脱水得到邻芳基苯腈

和茚酮的一锅煮反应(Scheme 28). 芳基化后, 在三氟醋酸酐作用下形成 N-三氟乙酰基化合物和 O-三氟乙酰基化合物异构体的化学平衡, R 为二级烷基时形成稳定的羰基化中间体, 脱去烷基形成腈基化合物; R 为一级烷基时, 无法形成稳定的羰基化中间体, 而是直接进行芳环亲电取代作用形成亚胺, 后处理过程中水解成茚酮(Scheme 29).

Scheme 28

受 CONHOMe 诱导 sp³-C—H 键活化的启发, 又在实验中发现 CONHOMe 中的 N—H 键与 ArI 发生 Buchwald-Hartwig 胺基化作用, 为了降低 N—H 键的亲核性从而抑制此胺基化过程, Yu 小组^[66]发展了 Pd⁰ 催化芳胺甲酰基诱导的 sp³-C—H 键活化的芳基化反应(Eq. 24).

2010 年 Yu 等^[67]报道了 Pd^{II} 催化的芳胺基甲酰基诱导的 sp³-C—H 键活化的烯炔化反应(Scheme 30). sp³-C—H 键比较稳定, 在优化反应条件下也只有 Ar 基团上连有强吸电子基时有较好的收率. 其中 LiCl 不仅提供了 Cl⁻, 与 Pd 配位, 防止钯黑的形成, 也促进形成环钯中间体.

Yu 等^[68]借助胺甲酰诱导基完成了第一例与甲苯的对位 C—H 键活化反应, 氧化剂 F⁺ 在甲苯的对位 C—H 键活化中起到不可或缺的作用, 并提出形成[ArPd^{IV}F]中间体的机理(Eq. 25).

Scheme 29

Scheme 30

最近, Wang 等^[49]报道了首例 N 上未取代酰胺作诱导基的 C—H 活化反应(Eq. 26). 这种简单的 CONH₂ 基团能方便地转化成腈基、羧基、胺基、胺甲酸酯等官能团(Scheme 31).

2.6 硫连接的氮杂环可离去诱导基

近年来由硫连接的诱导基作用下的 C—H 键活化反应近年来逐渐被报道出来. 这些诱导基容易离去, 且易转化成其它的官能团. 但需要解决两大问题: 硫易与钯络合, 会使催化剂中毒; 硫价态不稳定, C—H 键活化反应中的氧化物会使其氧化成高价态.

2.6.1 2-吡啶亚磺酰基(亚磺)作诱导基

相比磺酰基和巯基, 亚磺酰基作诱导基, 硫原子氧化态稳定, 且无催化剂毒性. 并且形成的亚磺类化合物可以易脱去亚磺酰基, 氧化成砷和还原成硫醚或硫醇. 亚磺类化合物作为双齿配体^[69]已被应用于 C—H 键活化反应中; 亚磺酰基在 *n*-BuLi 作用下的 C—H 键活化反应中作诱导基^[70]也很早就有使用, 但是作为钯催化 C—H 键活化反应的诱导基近年来才逐渐被应用.

2011 年, Carretero 等^[71]通过与烯丙酸丁基酯和苯乙烯的 Fujiwara-Moritani 反应(Scheme 32), 对苯环上由不同价态硫连接的邻位诱导基进行了筛选. 发现相比 2-吡啶苯基砷和 2-吡啶硫基, 2-吡啶亚磺酰基有很好的效果. 若用 2-吡啶苯基砷作诱导基, 由于苯环上过于缺电子而收率很低; 而 2-吡啶硫基作诱导基的底物会发生氧化成亚砷的反应. 另外此反应可以应用于抗癌药——白藜芦醇等化合物的合成.

Scheme 31

2011年 Mancheno 等^[72]报道了 2-吡啶亚磺酰基诱导苯环上 C—H 键乙酰氧化反应(Eq. 27). 亚磺酰基具有很好的单取代选择性和反应活性, 在反应过程中并未被氧化成高价态的磺酰基. 产物中的亚磺酰基和乙酰氧基均较易转化成其它官能团, 例如亚磺酰基可以氧化成砜或还原成硫醚或硫醇, 乙酰氧基可以转化成羟基等.

Zhang 等^[73]通过来源于不对称合成中手性亚砷配体易脱去的灵感^[74], 报道了用不同催化体系 2-吡啶亚磺酰基诱导的苯衍生物的芳基化和烯基化反应(Scheme 33), 2-吡啶亚磺酰基可以在不同的还原条件下脱去成硫醚和二硫化物. 并能够连续在 2-吡啶亚磺酰基两个不同的

邻位进行烯基化和芳基化反应.

2.6.2 *N*-(2-吡啶磺酰基)作诱导基

2009 年, Carretero 等^[75]报道了 2-吡啶磺酰基诱导 Pd^{II} 催化吡啶和吡咯 2 位 C—H 烯基化反应(Eq. 28). 一般来说, 相比 C-2 位, 吡啶的 C-3 具有更强的亲核性, 更

$R^1 = \text{Me, H}; R^3 = \text{Me, Et, H}$

$R^2 = \text{CO}_2\text{Bu-}t, \text{CO}_2\text{Bu-}n, \text{CONMe}_2, t\text{-Bu, Ph, CHO, etc.}$

Scheme 32

Scheme 33

容易与 Pd^{II} 发生亲电取代反应. 作者通过筛选 N-诱导基, 发现 2-吡啶磺酰基能够使 C—H 键活化选择性地发生在吲哚的 C-2 位. 在反应过程中, 吡啶环上的 N 原子与 Pd 配位, 通过对吲哚和吡咯 2 位的 $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ 过程, 形成六元环钯中间体, 促使反应能够顺利进行. 烯基化后, 2-吡啶磺酰基可以在 Zn 还原下脱去, 还可以在 Mg 还原的同时将烯烃加氢得到烷基化产物(Scheme 34).

Scheme 34

2.6.3 磺胺作诱导基

磺胺作诱导基, 同样是其中的 N 原子与 Pd 配位. 早在 1998 年, Miura 等^[11]就报道了磺胺基诱导芳环 C—H 键的烯基化, 分子内加成串联反应(Eq. 29). 其中 N—H 键的酸性对反应效率的影响较大, 当酸性增强时, 收率会明显增加.

2008 年, Yu 等^[76]报道了 Pd^{II} 催化对甲基苯磺酰苯乙胺和对甲基苯磺酰苯丙胺邻位 C—H 键的碘化反应和胺化成环反应, 在对甲基苯磺酰胺基诱导下形成了六元和七元环钯化合物, 进而方便地合成了二氢吲哚和四氢异喹啉衍生物, 而苯酰胺和苯磺酰胺作底物并不能形成这样的环钯化合物(Scheme 35).

芳基氟化物是重要的药效基团, 它可以改进药物新陈代谢时的亲油性和惰性. 由于 Pd—F 键能较大, 很难通过 Pd^{II} 过渡态还原消除得到. Yu 等^[77]最近报道了 $\text{Pd}(\text{OTf})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 催化对甲基苯磺酰胺诱导的邻位 C—H 键氟化反应, 发展了在芳环上引入 F 的新方法. 以 N-F-2,4,6-三甲基吡啶三氟甲磺酸盐做 F 源, 同时 F^+ 还做氧化剂使 Pd^{II} 形成 $\text{L}_2\text{Pd}^{\text{IV}}\text{ArIF}$ 过渡态, 再经还原消除得芳基氟化物. 给电子配体 NMP 促进了 Pd^{IV} 过渡态的形成. 反应后, 对甲基苯磺酰胺基可以转换成醛、甲胺、乙腈、叠氮等基团, 从而合成不易制备的取代氟化芳烃(Scheme 36).

1,2-二胺的衍生物是重要的药效团和配体, 2010 年 Stahl 等^[78]报道了一种合成 1,2-二胺衍生物的新方法(Eq. 30). 烯丙基苄基磺酰二胺通过胺钯化、 β -H 消除的机理得到环状化合物, 再脱去磺酰基即可得到 1,2-二胺衍生物. DMSO^[79]做配体形成了 Pd^{II} /DMSO 络合物, 通过 ^1H NMR 和红外图谱研究, O 和 S 都能与 Pd 配位, 并在不同情况下能互换, 可能正是这个特点促进了反应进行.

磺胺基是重要的药效团, 磺胺类药物有多种生物活性. 2011 年 Yu 等^[80]利用重要的药效团五氟苯胺磺酰基作诱导基对非甾体抗炎药塞来昔布进行烯基化、芳基化、炔基化、卤化、羧基化和羰基化的修饰(Scheme 37), 得到潜在的环氧酶 II (COX-2) 抑制剂(Eq. 31). 其中, 五

Scheme 35

Scheme 36

Scheme 37

氟苯胺磺酰基可以做位药物的药效基团,也可以很方便地脱去或转化成磺酰胺衍生物。

2011年Zhu等^[81]报道了对甲基苯磺酰胺作为诱导基在串联反应中的应用。富电子和缺电子的烯烃都能通过Fujiwara-Moritani反应、环化反应生成异喹啉酮衍生物(Scheme 38)。对甲基苯磺酰基可以很容易地用Na、萘在DME中脱去。将对甲基苯磺酸换成H,OMe或Ph,反应均不能进行。对甲基苯磺酸能增加N—H键的酸性,

所以对反应起到了决定性的作用。作者推测增加N—H键的酸性有利于Pd与N的配位,形成环Pd中间体(Scheme 39)。

2.7 吡啶异丙基硅作诱导基

2000年,Yoshida等^[82]首次将吡啶二甲基硅作为诱导基应用于乙烯基硅烷的Heck反应。随后,该课题组以吡啶二甲基硅为诱导基发展了系列高效、高区域选择性有机化学反应,包括邻位环金属化^[83]、carbomagne-

Scheme 38

Scheme 39

sation^[84], Stille 偶联反应^[85]、羰基的烯丙基化^[86]、Pauson-Khand 反应^[87]。硅烷诱导的选择性 C—H 键活化也有报道^[88]，尤其是吡啶异丙基硅(PyDipSi)作诱导基在 C—H 键活化方面的应用逐渐被报道出来^[89]。

Gevorgyan 等利用吡啶异丙基硅作诱导基，完成了邻位酰基化^[89a,89b]和卤化^[89b,89c]反应(Scheme 40)。反应机理如 Scheme 41 所示，形成三环 Pd^{II} 络合物，随后氧化剂将 Pd^{II} 氧化成 Pd^{III} 或 Pd^{IV}，再通过还原消除得到 Pd^{II} 和酰基化合物或卤化物。把诱导基吡啶异丙基硅连接在芳环上，可以将芳烃卤化物在正丁基锂活化下，对吡啶异丙基硅烷亲核取代完成，或通过 Rh^I 催化下 PyDipSiH 与卤代芳烃偶联反应。吡啶异丙基硅可以方便地转化成苄、羟基、碘化物、硼酸酯或脱去，也可以继续进行 Hiyama-Denmark 等偶联反应。

Scheme 40

3 硫作配位原子的诱导基

3.1 硫醚作诱导基

因硫原子的强配位能力，在 C—H 键官能团化反应中，硫原子做配位原子的诱导基比较少见。经过不懈的努力，科学家证明硫原子也可以与金属钯配位，达到活化 C—H 键的目的。硫醚同样是易转化的官能团，这样含有硫的化合物就有了一种新的合成方法。2010 年，Daugulis 小组^[90]报道了甲基硫醚诱导的选择性单 sp³-C—H 键芳基化反应(Eq. 32)，第二个 sp³-C—H 键即使增加一周的反应时间，也不会有很高的转化率。反应结束后，胺基还可脱去转变成羧酸(Eq. 33)。

R = H, Et, OBn, *N*-phthaloyl

base = K₂CO₃ or CsOAc; solvent = CH₃CN, toluene, *t*-Amyl-OH

Ar = 4-Br, 3-OCF₃, 4-Bu-*t*, 3,4-Me₂, 4-Cl

最近, 浙江大学 Zhang 等^[91]报道了用硫醚作诱导基的 C—H 键烯基化反应(Eq. 34), 发展了硫醚转化成不同官能团的反应(Scheme 42). 该小组检测了多种含硫诱导基团在钯催化下 C—H 键烯基化的作用, 但仅有苄基硫醚中的硫原子与芳环的距离合适, 能达到活化芳环邻位 C—H 键的目的, 其余的诱导基(如砜、亚砜和硫酯)反应活性很低.

R = Me, Ph, Tol.; R¹ = Me, Et, *n*-Bu;
R² = H, 2-Me, 3-Me, 3-Cl, 3-F, 3-CN, 3,4-(OMe)₂, 3,4-Me₂,
3-OPh, 4-Cl, 4-OMe

3.2 亚砜作诱导基

2011 年, Antonchick 等^[92]报道了一例亚砜诱导基中硫原子作配位原子的双 C—H 键活化反应, 合成二苯并噻吩衍生物(Eq. 35). 反应机理是通过 Pd^{II} 由亚砜中硫原

子的络合诱导形成二聚环钯过渡态 **A**, 随后与芳基碘化物的氧化加成得到环 Pd^{IV} 络合物 **B**, 第一次还原消除, 活化 C—H 键, 形成环 Pd^{II} 络合物 **C**. 很有意思的是, 芳基化试剂芳基碘化物在这里可以帮助 **C** 的形成. 接下来继续还原消除得到亚砜 **D** 和 Pd⁰, Pd⁰ 可由 AgOAc 氧化成 Pd^{II}. 在下一个循环中, **D** 先经历 Pummerer 重排, 得到 **E**, 然后继续借助 S 原子与 Pd^{II} 的络合作用活化 C—H 键得到环 Pd^{II} 化合物 **F**, 最终再次还原消除得到目标产物 **G** (Scheme 43).

4 结论与展望

C—H 键官能团化反应能够缩短反应步骤, 属于原子经济型反应, 可用来构建天然产物、生物活性分子和药物等复杂分子. 本文总结了以氮、氧和硫为配位原子的易修饰诱导基作用下的 Pd 催化 C—H 键官能团化反应. 不同的诱导基团具有各自的特点, 可以在不同的环境中发挥各自不同的优势.

Scheme 42

Scheme 43

常温、水为溶剂、空气中氧气或底物自身作氧化剂、广泛的底物适用范围等一直是有机化学家们在 C—H 键活化领域所追求的目标。目前有关 C—H 键活化反应条件大多过于苛刻,需要高温条件、大量或化学计量重金属盐或强氧化剂。另外该领域主要集中在 $\text{sp}^2\text{-C-H}$ 键活化, $\text{sp}^3\text{-C-H}$ 键的活化需要进一步拓展,同时 C—H 键的对映选择性官能团化问题也有待于解决。诱导基作用的 C—H 键活化基本上都发生在芳环的邻位,间位和对位的活化方式的例子还比较少,科学家们正在努力当中^[93]。

References

- [1] Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14137.
- [2] Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.
- [3] Lapointe, D.; Fagnou, K. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118.
- [4] Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
- [5] Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170.
- [6] Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926.
- [7] Yu, J. Q.; Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [8] Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- [9] Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315.
- [10] Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [11] (a) Terao, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6203.
(b) Miura, M.; Tsuda, T.; Satoh, T.; Nomura, M. *Chem. Lett.* **1997**, 1103.
(c) Muratake, H.; Hayakawa, A.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7577.
(d) Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7581.
(e) Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.
(f) Miura, M.; Tsuda, T.; Satoh, T.; Pivsa-Art, S.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211.
- [12] Chiong, H. A.; Pham, Q.-N.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.
- [13] Giri, R.; Maugel, N.; Li, J. J.; Wang, D. H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.
- [14] Wang, D. H.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676.
- [15] Wang, D. H.; Engle, K. M.; Shi, B. F.; Yu, J. Q. *Science* **2010**, *327*, 315.
- [16] Gürbüz, N.; Özdemir, I.; Çetinkaya, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2273.
- [17] Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108.
- [18] Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382.
- [19] Gandeepan, P.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8569.
- [20] Xiao, B.; Gong, T. J.; Xu, J.; Liu, Z. J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466.
- [21] Horino, H.; Inoue, N. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416.
- [22] Tremont, S. J.; Hayatur, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759.
- [23] Boele, M. D. K.; van Strijdonck, G. P. F.; de Vries, A. H. M.; Kamer, P. C. J.; de Vries, J. G.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.
- [24] Wang, J.-R.; Yang, C.-T.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5449.
- [25] Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046.
- [26] Loh, T. P.; Zhou, H.; Xu, Y. H.; Chung, W. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5355.
- [27] Yeung, C. S.; Zhao, X.; Borduas, N.; Dong, V. M. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 331.
- [28] Borduas, N.; Lough, A. J.; Dong, V. M. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 247.
- [29] Pintori, D. G.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5713.
- [30] (a) Houlden, C. E.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Gagne, M. R.; Lloyd-Jones, G. C.; Booker-Milburn, K. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10066.
(b) Lloyd-Jones, G. C.; Houlden, C. E.; Hutchby, M.; Bailey, C. D.; Ford, J. G.; Tyler, S. N. G.; Gagne, M. R.; Booker-Milburn, K. I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830.
- [31] Nishikata, T.; Abela, A. R.; Lipshutz, B. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 781.
- [32] Wang, D.-H.; Hao, X.-S.; Wu, D.-F.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3387.
- [33] Xiao, B.; Fu, Y.; Xu, J.; Gong, T. J.; Dai, J. J.; Yi, J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 468.
- [34] Bedford, R. B.; Webster, R. L.; Mitchell, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4853.
- [35] Zhao, X.; Yeung, C. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837.
- [36] (a) Hennings, D. D.; Iwasa, S.; Rawal, V. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6379.
(b) Hennings, D. D.; Iwasa, S.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2.
- [37] Terao, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10407.
- [38] Fan, J. M.; Wan, C. F.; Wang, Q.; Gao, L. F.; Zheng, X. Q.; Wang, Z. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 3168.
- [39] Lu, Y.; Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5916.
- [40] Wang, X. S.; Lu, Y.; Dai, H. X.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12203.
- [41] Lu, Y.; Leow, D. S.; Wang, X. S.; Engle, K. M.; Yu, J. Q. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 967.
- [42] Campeau, L. C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18020.
- [43] Leclerc, J. P.; Fagnou, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7781.
- [44] Campeau, L. C.; Bertrand-Laperle, M.; Leclerc, J. P.; Villemure, E.; Gorelsky, S.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3276.
- [45] Campeau, L. C.; Schipper, D. J.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3266.
- [46] Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254.
- [47] Wu, J. L.; Chen, L. M.; Jiang, G. J.; Cui, X. L.; Wu, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888.
- [48] Campeau, L. C.; Sun, H. Y.; Gorelsky, S. I.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8180.
- [49] Li, F.; Liu, T.-X.; Wang, G.-W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2176.
- [50] Cope, A. C.; Siekman, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272.
- [51] Ryabov, A. D.; Sakodinskaya, I. K.; Yatsimirsky, A. K. *J. Chem. Soc., Dalton. Trans.* **1985**, 2629.
- [52] Albert, J.; Granell, J.; Luque, A.; Mínguez, J.; Moragas, R.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *522*, 87.
- [53] Orito, K.; Horibata, A.; Nakamura, T.; Ushito, H.; Nagasaki, H.; Yuguchi, M.; Yamashita, S.; Tokuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14342.
- [54] Lazareva, A.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5211.

- [55] Brasche, G.; García-Fortanet, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207.
- [56] Haffemayer, B.; Gulias, M.; Gaunt, M. J. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 312.
- [57] Stuart McCallum, J.; Gasdaska, J. R.; Liebeskind, L. S.; Tremont, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4085.
- [58] (a) Niwa, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4689.
(b) Niwa, T.; Suehiro, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5125.
- [59] Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 532.
- [60] Wells, A. P.; Kitching, W. *Organometallics* **1992**, *11*, 2750.
- [61] Thu, H.-Y.; Yu, W.-Y.; Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048.
- [62] Dubost, E.; Fossey, C.; Cailly, T.; Rault, S.; Fabis, F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6414.
- [63] (a) Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M.; Vegas, A. *Organometallics* **1994**, *13*, 882.
(b) Cardenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **1995**, *14*, 4427.
- [64] Inamoto, K.; Saito, T.; Katsuno, M.; Sakamoto, T.; Hiroya, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2931.
- [65] Shabashov, D.; Maldonado, J. R. M.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7818.
- [66] Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9886.
- [67] Wasa, M.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3680.
- [68] Wang, X.; Leow, D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864.
- [69] (a) Chen, M. S.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1346.
(b) Fraunhofer, K. J.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7274.
- [70] Quesnelle, C.; Iihama, T.; Aubert, T.; Perrier, H.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2625.
- [71] Garcia-Rubia, A.; Fernandez-Ibanez, M. A.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 3567.
- [72] Richter, H.; Beckendorf, S.; Mancheno, O. G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 295.
- [73] Yu, M.; Liang, Z. N.; Wang, Y. Y.; Zhang, Y. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4987.
- [74] (a) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Shibata, Y.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1337.
(b) Arroyo, Y.; Meana, A.; Rodriguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914;
(c) Clayden, J.; Mitjans, D.; Youssef, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5266.
- [75] Garcia-Rubia, A.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511.
- [76] Li, J.-J.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6452.
- [77] Wang, X.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7520.
- [78] McDonald, R. I.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5529.
- [79] (a) Steinhoff, B. A.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4348.
(b) Steinhoff, B. A.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11268.
- [80] Dai, H. X.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; Zhang, Y. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222.
- [81] Zhu, C.; Falck, J. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1214.
- [82] (a) Itami, K.; Ushiogi, Y.; Nokami, T.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. I. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3695.
(b) Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1824.
(c) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5600.
(d) Mayasundari, A.; Young, D. G. *J. Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 203.
(e) Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013.
- [83] (a) Itami, K.; Kamei, T.; Mitsudo, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3970.
(b) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1299.
- [84] Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2337.
- [85] (a) Itami, K.; Mineno, M.; Kamei, T.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3635.
(b) Itami, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8773.
- [86] (a) Kamei, T.; Fujita, K.; Itami, K.; Yoshida, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4725.
(b) Itami, K.; Kamei, T.; Mineno, M.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2002**, 1084.
- [87] (a) Itami, K.; Mitsudo, K.; Fujita, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11058.
(b) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3481.
- [88] Robbins, D. W.; Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068.
- [89] (a) Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Huang, C. H.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270.
(b) Huang, C. H.; Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Gevorgyan, V. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1285.
(c) Dudnik, A. S.; Chernyak, N.; Huang, C. H.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8729.
- [90] Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965.
- [91] Yu, M.; Xie, Y.; Xie, C.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2164.
- [92] Samanta, R.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5217.
- [93] (a) Duong, H. A.; Gilligan, R. E.; Cooke, M. L.; Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 463.
(b) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593.

(Zhao, X.)