过渡金属催化羧基导向 C—H 官能团化研究进展

罗飞华*

(长江师范学院材料科学与工程学院 重庆涪陵 408100)

摘要 导向基团辅助的 C—H 活化是选择性活化分子中特定位置 C—H 键的重要措施,也是近年来有机化学研究的热点. 羧酸作为一种高效导向基团具有价廉、低毒、容易修饰和作为无痕导向的优点而受到广大化学工作者的关注. 按照羧基导向偶联方式的不同进行分类,综述了近年来过渡金属催化羧基导向 C—H 官能团化研究进展,并对代表性反应机理做了简要说明. 同时,对这一领域存在的问题和未来可能的发展方向进行了展望.

关键词 催化; C—H 键活化; 羧酸; 无痕导向基团; 反应机理

Progress in Transition Metal Catalyzed C—H Functionalization Directed by Carboxyl Group

Luo, Feihua*

(College of Materials Science and Engineering, Yangtze Normal University, Fuling, Chongqing 408100)

Abstract The C—H activation assisted by directing groups is an important measure for selective C—H activation at specific positions, and it is also one of the hot spots in the research field of organic chemistry. As an efficient directing group, carboxylic acid has the advantages of low cost, low toxicity, easy modification and using as traceless directing groups. Recent development on C—H functionalization directed by carboxyl group according to different coupling modes is summarized, and the representative reaction mechanism is briefly described. Existing problems with a brief outlook in this field are also presented.

Keywords catalysis; C—H activation; carboxylic acid; traceless directing group; reaction mechanism

C—H 广泛存在于各种有机化合物中,通过直接活化分子中的 C—H 来构建新的有机分子是极具优势的合成策略. 近 20 年来,过渡金属参与的 C—H 直接插入反应成为活化分子中 C—H 的重要手段,长期研究表明如何高效打开惰性的 C—H 键和有效控制反应的区域选择性成为该领域重点关注的两大难题,而导向基团辅助的特定位置 C—H 活化成为解决这些问题的重要策略^[1]. 20 年来,大量的优秀导向基团被成功引入到有机体系中,并在辅助活化特定位置 C—H 键和构建新的有机分子中发挥着重要的作用^[2].

在众多辅助导向基团之中,羧酸作为一种高效导向基团被广泛应用于各类 C—H 活化反应^[3]. 与其它导向基团相比,羧基具有以下优势: (1)羧酸广泛存在于自然界,具有来源广泛、价廉和低毒的特点; (2)羧酸作为一种活性的“合成子”容易制备,同时催化反应后也容易

进一步官能团化; (3)羧基作为一种“无痕”导向基团,容易以 CO₂ 的形式脱去. 按照羧基导向 C—C 偶联、C—N 偶联、C—O 与 C—S 偶联、其它类型偶联及无痕导向 C—H 活化几个方面对近年来以羧基为导向的 C—H 活化官能团化反应研究进展进行介绍.

1 羧基导向的 C—H 偶联

1.1 C—C 偶联

1.1.1 烯基化偶联

早在 1998 年, Miura 小组^[4]就首次报道了 Pd(OAc)₂ 催化苯甲酸邻位导向与烯烃的烯基化反应(Scheme 1). 反应以 10 mol% 的 Pd(OAc)₂ 为催化剂, Cu(OAc)₂·H₂O 为氧化剂. 研究发现,当苯甲酸邻位有取代基时,由于位阻的影响烯烃迁移插入易形成五元杂环,得到 3-苯乙炔

* Corresponding author. E-mail: 20180011@yznu.edu.cn

Received May 13, 2019; revised June 12, 2019; published online July 9, 2019.

Project supported by the Scientific and Technological Research Program of Fuling District Commission (No. FLKJ, 2018BBA3039), and the Introduction of Yangtze Normal University Scientific Research Grants Project (No. 011160011).

涪陵区科技计划(No. FLKJ, 2018BBA3039)和长江师范学院人才引进(No. 011160011)资助项目.

图式 1 Pd 催化苯甲酸与烯烃的烯基化与烷基化关环偶联及机理

Scheme 1 Pd catalyzed alkenylation and alkylation of benzoic acid with olefin and its mechanism

基苯并呋喃酮。反之,则容易形成六元杂环,得到异香豆素。值得注意的是,作者报道了一例以丙烯酸正丁酯为反应物的例子,反应通过羧基对烯烃的迈克尔加成得到烷基化产物 3-乙酸正丁酯基苯并呋喃酮。

2012 年,Swamy 小组^[5]报道了 Pd(OAc)₂ 催化 2-吡啶甲酸导向与苯基丙二烯偶联关环生成吡啶并[2,3-*c*]吡喃酮类衍生物的反应(Scheme 2)。当底物为苯基丙二烯时,烯烃的迁移插入发生在靠近苯环取代的一端;而当底物为含吸电子基(E)的丙二烯时,烯烃的迁移插入发生在远离含吸电子基的烯烃一端。

2013 年, Lee 小组^[6]也报道了 Pd(OAc)₂ 催化苯甲酸邻位 C—H 活化与苯乙烯的 C—C 和 C—O 偶联生成杂环的反应(Scheme 3)。与 Miura 报道的规律相似,苯甲酸邻位为氢时,反应得到六元杂环异香豆素;苯甲酸邻位为甲基或甲氧基时,得到的是五元杂环 3-苯乙烯基苯并呋喃酮。机理研究表明,苯乙烯与苯甲酸的偶联经历了类似 Heck 偶联的过程,当苯甲酸邻位有位阻时, Pd 的迁移插入倾向形成五元环;反之,则倾向形成六元环。但体系仅对富电子的苯甲酸和苯乙烯有效果。

Ackermann 小组^[7]在 2012 年报道了 Ru(III) 催化苯甲酸与二苯乙炔关环偶联生成苯并吡喃酮的反应(Eq. 1)。反应在以 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 与 KPF₆ 为催化剂,以 Cu(OAc)₂·H₂O 为氧化剂的条件下,实现了苯甲酸与二

图式 2 Pd 催化苯甲酸与苯基丙二烯的关环偶联及机理

Scheme 2 Pd catalyzed coupling of benzoic acid with allene and its mechanism

图式 3 Pd 催化苯甲酸与苯乙烯关环偶联反应及机理

Scheme 3 Pd catalyzed coupling of benzoic acid with styrene and its mechanism

苯乙炔的 C—C 与 C—O 偶联. 体系对芳基炔烃与烷基炔烃均有较好兼容性, 同时作者报道了三例以杂环羧酸为底物的反应. 不足的是反应仅对富电子的甲酸与对称性炔烃效果较好.

几乎同时, Jeganmohan 小组^[8]也对该反应进行了研究(Eq. 2). 与前面报道不同的是, 反应在[RuCl₂(p-

cymene)]₂ 与 AgSbF₆ 为催化剂的条件下, 仅需催化量的 Cu(OAc)₂·H₂O 作为氧化剂. 反应对芳基炔烃、烷基炔烃和不对称炔烃均有较好兼容性. 当底物为不对称炔烃时, 炔烃在迁移插入到 C—Rh(II)键的过程中, Rh 能选择性地插入到位阻较大的一端, 而苯环则插入位阻较小的一端. 同时, 还报道了两例丙烯酸为反应底物的反应.

他们认为, 催化量的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 能作氧化剂可能是反应生成的 $\text{Cu}(\text{I})$ 被空气中的氧气氧化得到了 $\text{Cu}(\text{II})$, 使得催化循环得以继续.

2015 年, Ackermann 小组^[9]在 O_2 作为氧化剂的温和条件下再次对该体系进行了研究(Eq. 3). 反应以 101 kPa O_2 为氧化剂, NaOAc 为碱的温和条件下即可高效进行. 体系使用 O_2 作为唯一的氧化剂, 副产物为 H_2O , 因而具有较好的原子经济性.

2016 年, Gooßen 小组^[10]也报道了 $\text{Ru}(\text{II})$ 催化苯甲酸与炔烃的 $\text{C}-\text{C}$ 偶联烯基化反应(Eq. 4). 反应以 $[\text{Ru}(\text{p-cymene})\text{I}_2]_2$ 为催化剂, 在碳酸胍为碱的条件下, 对非对称的炔烃具有较好的选择性, $\text{Ru}(\text{II})$ 倾向于插入位阻较大的一端, 而苯环倾向插入位阻较小的一端.

同年, 游劲松小组^[11]报道了 $\text{Rh}(\text{III})$ 催化苯甲酸与端炔 $\text{C}-\text{C}$ 与 $\text{C}-\text{O}$ 关环偶联生成 3-苯乙基苯并呋喃酮的反应(Eq. 5). 反应在 $\text{Rh}(\text{III})$ 与 AgSbF_6 为催化剂, Ag_2O 为氧化剂, 特戊酸为添加剂的条件下, 对各种端炔均具有较好的普适性. 机理研究表明, 端炔在 $\text{Ag}(\text{I})$ 的作用下产生炔基自由基, 对 $\text{C}-\text{Rh}(\text{III})$ 中间体进行氧化加成, 然后还原消除实现 $\text{C}-\text{C}$ 的偶联, 因此该反应是 $\text{Rh}(\text{III})-\text{Rh}(\text{IV})-\text{Rh}(\text{II})$ 的催化循环.

2017 年, 钟国富小组^[12]报道了 $\text{Rh}(\text{III})$ 催化的 α, β 不饱和羧酸与丙烯酸丁酯的 $\text{C}-\text{C}$ 及 $\text{C}-\text{O}$ 偶联关环反应(Eq. 6). 反应以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂, 无需其它任何添加剂的介入, 产物 Z 式与 E 式构型的比例为 3 : 1.

同年, 石先莹小组^[13]也报道了 $\text{Rh}(\text{III})$ 催化的苯甲酸

与丙烯酸酯 $\text{C}-\text{C}$ 与 $\text{C}-\text{O}$ 偶联关环的反应(Eq. 7). 体系中添加 Cu_2O 为助催化剂, Ag_2CO_3 与空气为氧化剂, 反应高选择性地得到 E 式关环的产物, 有较好的底物普适性, 且能有效抑制迈克尔加成副产物的产生.

2018 年, Gooßen 小组^[14]报道了 $\text{Ru}(\text{II})$ 催化的苯甲酸邻位 $\text{C}-\text{H}$ 活化与乙酸丙烯醇酯 $\text{C}-\text{C}$ 偶联烯基化的反应(Scheme 4). 反应具有良好的底物普适性, 对富电子苯甲酸的反应活性明显较缺电子的要好. 机理研究表明, 乙酸丙烯醇酯迁移插入 $\text{Ru}-\text{C}$ 键后, 由七元环与六

图式 4 苯甲酸与乙酸丙烯酯的烯基化反应及其机理
Scheme 4 Alkylation of benzoic acid with propylene acetate and its mechanism

元环共同组成的 C—Ru(II) 中间体经历 β -O 的消除, 脱去乙酸基进而得到丙烯基化的目标产物。

几乎同时, Jeganmohan 小组^[15]报道了 Ru(II) 催化的苯甲酸与乙酸丙烯醇酯 C—C 和 C—O 偶联关环为内酯的环烯基化反应(Eq. 8)。与 Gooßen 小组报道不同的是, 体系使用 K_2CO_3 为碱和 *N,N*-二甲基酰胺为溶剂, 得到苯甲酸邻位丙烯基化产物后, 在 Ru(II) 的作用下羧基会进一步与烯基发生分子内关环得到苯并环内酯。值得注意的是, 当苯甲酸邻位没有取代基时, 关环产物会进一步 C—H 活化得到苯并环内酯邻位丙烯基化的产物。

同样在 2018 年, Gooßen 小组^[16]又分别将烯基源扩展到了丙烯胺和丙烯醇类化合物(Eqs. 9, 10)。以丙烯胺为烯基源时, 添加剂为三氟乙酸; 以丙烯醇为烯基源时, 添加剂为磷酸三钾。两反应具有类似的反应机理, 丙烯胺(丙烯醇)迁移插入 Ru—C 键后, 经 β 胺(β 氧)的消除后得到目标产物。

Baidya 小组^[17]在 2018 年直接采用苯乙烯为烯基来源, 实现了 Ru(II) 催化的苯甲酸邻位烯基化反应(Eq. 11)。反应体系中加入 CuO 为氧化剂, K_2HPO_4 为碱, 反应结束后直接在体系中添加 K_2CO_3 和 MeI 可“一锅法”得到羧酸的甲酯化产物。

1.1.2 芳基化偶联

羧基导向 C—H 直接芳基化是羧基作为导向基团研

究得最多的一类工作。早在 2007 年, 余金权课题组^[18]报道了以芳基硼酸酯和芳基碘为芳基源对苯甲酸和脂肪酸的芳基化反应(Eqs. 12~14)。以芳基硼酸酯为芳基源时, 反应在以苯醌和 Ag_2CO_3 为氧化剂, K_2HPO_4 为碱的条件下对苯甲酸邻位 C—H 和脂肪酸的 β 位 C—H 均能有效实现芳基化(Eqs. 12, 13)。值得注意的是, 当脂肪酸的 β 位有多个甲基时, 体系能高选择性地得到单芳基化产物, 而双芳基化产物均少于 2% (Eq. 13)。以芳基碘为芳基来源时, 在类似的条件下反应得到的是脂肪酸的 β 位 C—H 单芳基化和双芳基化的混合产物(Eq. 14)。作者发现 K_2HPO_4 或 NaOAc 为碱对促进羧酸导向的 C—H 活化具有关键性的作用。

与此同时, Daugulis 小组^[19]也报道了 $Pd(OAc)_2$ 催化苯甲酸邻位导向芳基化反应(Scheme 5)。他们发展了以碘苯(Method A)与氯苯(Method B)为芳基源的两种方法。Method A 中, 反应以碘苯为偶联试剂配合 $AgOAc$ 得到中等产率的苯甲酸邻位单芳基化产物, 反应经过 Pd(II) 和 Pd(IV) 的催化循环, $AgOAc$ 作为碘的淬灭剂, 仅对富电子的苯甲酸有明显效果。Method B 中, 氯苯为偶联试剂配合膦配体和 CS_2CO_3 , 则得到单芳基化和双芳基化的产物, 反应在催化量的 $BuAd_2P$ 作用下经历的是 Pd(0) 和 Pd(II) 的催化循环, 反应对富电子和缺电子的苯甲酸均有较好的效果。

2013 年, 周向葛小组^[20]以二芳基碘盐为芳基的来源, 以 $Pd(OAc)_2$ 为催化剂, 在水相体系中实现了该类反应(Eq. 15)。反应无需其它添加剂的介入即可在水溶液中高效进行, 但体系仅对富电子的底物有较好的效果。

图式 5 苯甲酸与卤代烃的芳基化反应及可能机理

Scheme 5 Arylation of benzoic acid with halogenated benzene and its possible mechanism

2015 年, 苏伟平小组^[21]使用氨基酸为配体和六氟异丙醇(HFIP)为溶剂, 在室温条件下实现了苯甲酸邻位的芳基化反应(Eq. 16). 反应体系对富电子和缺电子的底物均有较好的催化效果, 底物适应性较广. 同时作者证实反应体系中催化量的 *N*-乙酰-*L*-异亮氨酸配体和六氟异丙醇溶剂能有效地促进苯甲酸邻位 C—H 活化的速

率, 对实现温和条件下的苯甲酸邻位 C—H 芳基化具有决定性的作用.

同年, Gooßen 小组^[22]以 $[\{\text{IrCp}^*\text{Cl}_2\}_2]$ 为催化剂, 以芳基重氮盐为芳基来源, 在温和条件下实现了苯甲酸邻位 C—H 直接芳基化反应(Scheme 6). 反应以 Ag_2CO_3 和 Li_2CO_3 为碱, 在丙酮溶剂中 60 °C 的条件下即可高效进行苯甲酸邻位芳基化反应, 对富电子和缺电子的苯甲酸均有中等以上的收率. 与之前报道不同的是, 他们认为反应中 Ir(III) 的金属有机配合物依次经过芳基自由基和 Ag(II) 的氧化, 分别形成 Ir(IV) 和 Ir(V) 的配合物中间体, 最后经过还原消除得到目标产物和 Ir(III) 的配合物, 并完成整个催化循环. 故体系是 Ir(III)-Ir(IV)-Ir(V) 的催化循环.

图式 6 苯甲酸与芳基重氮盐的芳基化反应及可能机理

Scheme 6 Arylation of benzoic acid with aryl diazonium and its possible mechanism

2017 年, Larrosa 小组^[23]采用 Ru 催化体系对该类反应进行了研究(Eq. 17). 反应在 5 mol% 的 $[\text{Ru}(t\text{-BuCN})_6](\text{BF}_4)_2$ 为催化剂, K_2CO_3 和 $\text{KOC}(\text{CF}_3)_3$ 为碱的条件下即可高效进行, 避免了 AgOAc 的使用. 同时反应的普适性较广, 对邻位有取代基的苯甲酸和碘苯以及杂环底物均有较好的效果, 这进一步推动了该反应的实用性.

2015 年, 李朝军小组^[24]创造性地提出了 Rh 催化的苯甲酸邻位导向 C—H/C—H 自偶联反应(Scheme 7). 反应以 $[\{\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}\}_2]$ 为催化剂, 在 MnO_2 和空气为共同氧化剂的条件下, 可高效进行羧基导向的自偶联反应. 他们认为 Rh(III) 促使苯甲酸邻位双重 C—H 活化形成双五元环的 C-Rh(III) 配合物, 然后经历还原消除得到偶联的

产物并释放出 Rh(I), 最后 MnO_2 将 Rh(I) 氧化为 Rh(III) 使催化循环得以进行. 值得注意的是, 作者还报道了一例不同苯甲酸交叉偶联的反应, 这将为合成非对称联苯甲酸类化合物提供重要的参考.

图式 7 苯甲酸邻位导向自偶联反应

Scheme 7 *ortho*-Directed self-coupling of benzoic acid

同年, 游劲松小组^[25]报道了苯甲酸邻位导向与芳香杂环的 C—H/C—H 芳基化反应(Eq. 18). 反应在 Rh(III) 催化体系作用下, 以 Ag_2O 为氧化剂, K_2HPO_4 为碱, 实现了苯甲酸邻位 C—H 与噻吩杂环或咪唑杂环的 2 号位 C—H 的交叉偶联. 同位素动力学研究表明, 苯甲酸邻位 C—H 活化反应的决速步, 反应经历了 Rh(III)-Rh(I) 的催化循环.

2016 年, 该小组^[26]又报道了以苯为芳基源的苯甲酸邻位芳基化反应(Scheme 8). 反应使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 *N*-乙酰-*L*-异亮氨酸组合的催化体系, 在 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 和二甲基亚砜(DMSO)作为氧化剂的条件下高效地实现了苯甲酸邻位 C—H/C—H 的直接芳基化. 值得注意的是, 作者通过同位素动力学实验证明了整个反应的决速步为苯环

图式 8 苯甲酸与苯的芳基化反应

Scheme 8 Arylation of benzoic acid with benzene

的 C—H 活化, 而不是苯甲酸邻位的 C—H 活化, 说明了 *N*-乙酰-*L*-异亮氨酸作为配体能有效促进苯甲酸邻位 C—H 活化过程.

2018 年, 游劲松小组^[27]又以 Ir(III) 为催化剂研究了苯甲酸与噻吩杂环的芳基化反应(Scheme 9). 与之前报道不同的是, 反应以 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂, 以 Ag_2O 为氧化剂, 无需任何酸与碱的作用即可高效的实现苯甲酸与噻吩杂环的 C—H/C—H 芳基化以及羧基与噻吩的分子内关环. 值得注意的是, 当底物为 α,β 不饱和羧酸与 2 取代噻吩时, 在该条件下能直接得到含噻吩环的螺环化合物. 同时证实了噻吩环上 C—H 活化和关环过程都经历了类似 heck 偶联的过程, 而并非经典的亲电取代 ($\text{S}_\text{E}\text{Ar}$) 与金属协同脱氢 (CMD) 过程.

1.1.3 炔基化偶联

2017 年, Ackermann 小组^[28]报道了 Ru(II) 催化的苯甲酸与溴代三异丙基硅基炔的炔基化反应(Eq. 19). 体系条件简单且具有良好底物适应性, 反应以 5 mol% 的 $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂, 仅需要加入 2 equiv. 的 K_2CO_3 作碱. 当苯甲酸邻位没有取代基时可以得到双炔基化的产物.

1.1.4 烷基化偶联

前面已经介绍, 早在 1998 年, Miura 小组^[4]在苯甲酸邻位烯基化偶联反应的研究中就报道了一例 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化苯甲酸与丙烯酸正丁酯关环偶联生成 3-乙酸正丁酯基苯并咪唑酮的反应. 虽然只有一例, 却是苯甲酸邻位导向烷基化偶联的最早报道.

2007 年, 余金权小组^[18]在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化苯甲酸邻

位 C—H 芳基化偶联反应的研究中也报道了两例苯甲酸邻位烷基化的反应(Eq. 20). 反应以甲基硼酸为烷基源, 分别以邻甲基苯甲酸和间甲氧基苯甲酸为底物, 对应的甲基化产物产率分别为 75%与 71%.

图式 9 Ir 催化苯甲酸邻位 C—H 活化与噻吩偶联及反应机理
Scheme 9 Ir catalyzed C—H activation and coupling of benzoic acid with thiophene and its mechanism

2009 年, 余金权小组^[29]又报道了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化苯甲酸邻位导向与卤代烷烃的烷基化反应(Eqs. 21, 22).

他们发展了二氯乙烷和二溴甲烷两种烷基源, 分别与苯甲酸 C—C 和 C—O 偶联关环生成对应的六元环内酯和五元环内酯. 研究表明, 加入的无机碱对反应有关键性的促进作用, 能高效地促进反应进行的碱分别为 K_2HPO_4 、 KHCO_3 和 Na_2CO_3 . 反应对含推电子基和吸电子基的底物均有较好的适应性. 值得注意的是, 以 1-氯正戊烷为烷基源时, 反应也能得到 26% 的邻正戊烷基苯甲酸正戊酯, 这为合成含有长脂肪链的苯甲酸类物质提供了一种新方法.

2011 年, Ackermann 小组^[30]报道了 $\text{Ru}(\text{II})$ 催化苯甲酸与丙烯酸酯的 C—C 偶联与迈克尔加成的反应(Eq. 23). 反应在水相中以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂的条件下高选择性地得到了 3-乙酸乙酯基苯并呋喃酮类化合物.

2012 年, 李朝军小组^[31]报道了首例 $\text{Rh}(\text{III})$ 催化苯甲酸邻位 C—H 活化与醛加成生成苯并呋喃酮类化合物的反应(Eq. 24). 反应使用价廉易得的醛为反应物, 芳香醛和脂肪醛均能得到对应的苯并呋喃酮类化合物. 同时反应使用 Ag_2CO_3 为添加剂, 仅对富电子的苯甲酸与缺电子的醛类有较好的效果.

2013 年, 余金权小组^[32]以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 以烷基硼酸盐为烷基来源实现了苯甲酸邻位烷基化反应(Eq. 25). 研究表明, *N*-叔丁氧羰基-*O*-叔丁基苏氨酸作为配体对反应有较大的促进作用, 反应对苯甲酸和苯乙

酸均具有较好的催化效果. 同时反应具有较好的官能团容忍性, 但对二级碳和三级碳的硼酸盐底物效果稍差.

2015 年, 该小组^[33]又将烷基源拓展到了环氧丙烷类化合物(Scheme 10). 反应仅在 0.5~1 mol% Pd(OAc)₂ 的作用下即可高效进行, 且对富电子和缺电子的苯甲酸以及各种类型的环氧丙烷均具有较好的催化反应效果. 其中 1 equiv. KOAc 为碱对该反应至关重要, 同时乙酰基保护的叔丁基异亮氨酸对反应也有明显的促进作用. 机理研究表明, 反应经历了 Pd(II)配合物促进的环氧丙烷 S_N2 亲核取代的开环过程.

图式 10 Pd(II)催化苯甲酸与环氧丙烷的烷基化反应及其机理

Scheme 10 Pd(II) catalyzed alkylation of benzoic acid with propylene oxide and its mechanism

2018 年, 石先莹小组^[34]采用 Ru(II)催化体系, 以 α,β 不饱和酮为烷基来源实现了苯甲酸邻位烷基化反应(Eq. 26). 反应将 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 的用量降到了 1.5 mol%, 无需其它添加剂介入, 在水溶剂和空气中即可高效进行烷基化反应, 反应有效避免了 β 氢消除和迈克尔加成的五元杂环副产物的生成.

几乎同时, Kapur 小组^[35]报道了以丙烯醇为烷基源的苯甲酸邻位烷基化反应(Scheme 11). 苯甲酸在 [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂ 的催化作用下发生邻位 C—H 活化, 生成五元环的 C-Ru(II)配合物, 进一步与 α,β 不饱和酮生成烯基钌配合物, 当体系以 AgSbF₆ 为添加剂, Cu(OAc)₂•H₂O 为氧化剂的时候, 烯基迁移插入 C-Ru(II)后生成酮式七元环 C-Ru(II)配合物 C; 当体系以 Cu(OAc)₂ 为添加剂, KOAc 为碱的时候, 在碱的作用下, 烯基迁移插入 C-Ru(II)生成醇式七元环 C-Ru(II)配合物 C'. 醇式七元环 C-Ru(II)配合物 C'能有效避免体系发生 β 氢的消除, 故醇式七元环 C-Ru(II)配合物 C'发生 Ru(II)的解离得到烷基化产物, 而酮式七元环的 C-Ru(II)配合物 C 则发生 β 氢的消除后进一步发生迈克尔加成得到苯并呋喃酮的衍生物.

1.1.5 羰基化偶联

2008 年, 余金权小组^[36]报道了首例以 CO 为羰基源的苯甲酸邻位羰基化的反应(Eq. 27). 反应体系中加入 Ag₂CO₃ 为氧化剂, NaOAc 为碱, 在 1,4-二氧六环溶剂中高效地得到了邻苯二甲酸产物. 体系对苯甲酸与 β 位为季碳的苯乙酸均有较好效果.

2013 年, 李朝军小组^[37]使用异氰酸酯为羰基来源, Rh(III)为催化剂, NaOAc 为碱, 对苯甲酸进行邻位 C—H 活化羰基化, 一步得到邻苯二甲酰亚胺类化合物(Eq. 28). 反应对富电子的苯甲酸具有较好效果, 但对缺电子的苯甲酸效果稍差. 机理研究表明, 反应首先经历 Rh(III)诱导的 C—H 活化, 接着 C-Rh(III)中间体对异氰酸酯迁移插入得到苯甲酸邻位酰胺化产物, 最后分子内关环得到邻苯二甲酰亚胺.

同年, Gooßen 小组^[38]以羧酸酐为羰基来源, 以 Cs₂CO₃ 为碱, 在均三甲苯中实现了苯甲酸邻位的羰基化反应(Scheme 12). 反应体系对脂肪族酸酐具有较好的普适性, 同时作者也报道了四例芳香族酸酐的反应. 机理研究表明, 酸酐首先与苯甲酸进行酸交换生成新的酸酐, 然后对 Rh(I)进行氧化加成得到 Rh(III)配合物, 最后还原消除得到羰基化目标产物.

与此同时, 葛海波小组^[39]采用苯乙酮酸为羰基来源对苯甲酸进行了邻位 C—H 羰基化反应(Eq. 29). 反应以 Pd(TFA)₂ 为催化剂, Ag₂CO₃ 同时作为碱和氧化剂, 在乙二醇二甲醚中高选择性地得到了苯甲酸单邻苯甲酰基化产物. 机理研究表明, 反应经历了 Pd(II)-Pd(0)的催化循环.

图式 11 丙烯醇为烷基源的苯甲酸邻位烷基化反应及机理

Scheme 11 *ortho*-Alkylation of benzoic acid with propyl alcohol as alkyl source and its mechanism

图式 12 Rh(I)催化苯甲酸邻位 C—H 活化与酸酐的羰基化反应及机理

Scheme 12 Rh(I) catalyzed C—H activation and carbonylation of benzoic acid with anhydride and its mechanism

1.2 C—N 偶联

与羧基导向的 C—C 偶联工作相比, C—N 偶联的工作报道相对要少得多。在 1981 年, Rauch 等^[40]报道了 CuO 催化苯甲酸邻位氨基化生成苯胺的工作(Scheme 13)。氨水被用来作为氨基源, 但体系需在较高的温度和压力下才能发生反应, 且产物中苯胺只占 8%, 84% 为未反应的苯甲酸, 这极大地限制了该反应的应用。

图式 13 苯甲酸与氨气的氨基化反应

Scheme 13 Amination of benzoic acid with ammonia

直到 2012 年, Yu 小组^[41]报道了 Pd(OAc)₂ 催化苯甲酸邻位 C—H 的氨基甲酸酯基化反应(Scheme 14)。反应以苯甲酸锂盐为原料底物, 以甲磺酸氨基甲酸酯为酰

胺来源, 以 KOAc 为碱, 在 90 °C 条件下能有效实现苯甲酸邻位氨基甲酸酯基化. 机理研究表明, 苯甲酸锂盐首先在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的作用下经过金属协同脱氢(CMD)过程得到 $\text{Pd}(\text{II})\text{-C}$ 的双核二聚体配合物, 然后甲磺酸氨基甲酸乙酯脱去甲磺酸根后与 Pd 形成氮烯, 最后氮烯插入 Pd-C 得到目标产物.

图式 14 甲磺酸氨基甲酸乙酯为酰胺来源的邻位酰胺化反应及机理

Scheme 14 Amidation of benzoic acid with ethyl *N*-nosyloxy-carbamate and its mechanism

2014 年, 该小组^[42]将氨基甲酸酯的来源扩大到了 *N*-氯氨基甲酸甲酯. 反应采用 $[\text{RhCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ 为催化剂, 以 AgOAc 为碱, 以叔丁醇为溶剂, 在 60 °C 的温和条件下实现了苯甲酸邻位的氨基甲酸酯基化反应(Eq. 30). 同时, 作者推测反应过程中可能形成了氮烯中间体, 然后氮烯插入 Rh-C 进而得到氨基甲酸酯基化产物.

2015 年, Chang 小组^[43]在 Ir(III)催化体系中以苯磺酰叠氮化物为磺酰胺来源实现了苯甲酸邻位 C-H 磺酰胺基化反应(Eq. 31). 体系以 $[\text{IrCl}_2(\text{Cp}^*)]_2$ 为催化剂, 以 AgNTf₂ 为催化助剂, 以 LiOAc 为碱, 在温和条件下即可高效地实现苯甲酸邻位的苯磺酰胺基化.

1.3 C—O 和 C—S 偶联

最早在 1991 年, Sen 小组^[44]就报道了 Pt(II)催化链状脂肪酸 C—H 活化分子内关环生成环内酯的反应(Scheme 15). 体系加入了 17 mol% 的 K_2PtCl_4 为催化剂, 以 34 mol% 的 K_2PtCl_6 和 O_2 为氧化剂, 作者认为 K_2PtCl_6 的作用是将 Pt(0)重新氧化为 Pt(II). 虽然体系需要消耗近 50 mol% 的铂盐, 且反应时间为 144 h, 但却是最早羧基导向 C—O 偶联的工作.

图式 15 Pt 催化链状脂肪酸分子内 C—O 偶联关环反应
Scheme 15 Pt catalyzed intramolecular C—O coupling reactions of chain aliphatic acid

2001 年, Sames 小组^[45]也报道了 Pt(II)催化氨基酸分子中羧基导向 C—H 活化分子内关环生成氨基酸内酯的反应(Eq. 32). 与 Sen 的报道不同, 该体系以 5 mol% 的 K_2PtCl_4 为催化剂, 以 7 倍 CuCl_2 为氧化剂, 减少了贵金属的使用. 但体系需要在 160 °C 的高温下才能有效反应, 且产物的分离产率均小于 30%.

2006 年, Chang 小组^[46]报道了 Pt(II)催化邻甲基苯甲酸 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 活化分子内关环生成苯甲酸内酯的反应(Scheme 16). 与之前报道不同的是, 体系将 CuCl_2 的用

图式 16 Pt(II)催化邻甲基苯甲酸 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 活化分子内 C—O 偶联反应及机理

Scheme 16 Pt(II) catalyzed $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ activation of *p*-methylbenzoic acid and intramolecular C—O coupling and its mechanism

量减小到 3 倍, 苯甲酸与苯乙酸均能有效反应. 不足的是产率均只有中等左右, 且只报道了 5 例.

2011 年, Martin 小组^[47]在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化体系中对该反应进行了进一步的研究(Eq. 33). 与 $\text{Pt}(\text{II})$ 催化体系不同, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化体系以 Ag_2CO_3 为氧化剂, 同时加入 K_2HPO_4 为碱, 并且乙酰亮氨酸作为配体对反应的进行也具有重要的促进作用. 与之前的工作相比, 该体系具有更高的产率和底物兼容性.

2006 年, White 小组^[48]报道了 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化长链不饱和羧酸分子内 C—O 偶联关环生成大环内酯的反应(Scheme 17). 末端含有烯丙基的长链羧酸类化合物在催化量的苯基乙二亚砷和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 的作用下得到中间体配合物 complex 1, 而中间体配合物 complex 1 经历还原消除得到大环的内酯化合物, 进一步在苯醌的氧化作用下完成整个催化循环. 该反应为合成大环内酯类化合物提供了一种简洁的新方法.

图式 17 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化不饱和羧酸分子内 C—O 偶联关环反应
Scheme 17 $\text{Pd}(\text{II})$ catalyzed intramolecular C—O coupling reactions of unsaturated aliphatic acid

2011 年, Sasai 小组^[49]也研究了 $\text{Pd}(\text{II})$ 催化含烯丙基羧酸化合物分子内 C—O 偶联关环生成环内酯的反应(Eq. 34). 与 White 小组的报道不同, 作者使用了手性螺环双异噁唑啉氮为配体. 体系在室温下即可高效进行, 产率高达 98%, 产物的 *ee* 值在 15%~82% 之间.

2005 年, Rybak-Akimova 小组^[50]采用 1 equiv. 苯甲酸, 2 equiv. 活性的非血红素亚铁配合物以及 3 equiv. 的

H_2O_2 , 室温下, 在乙腈中高效地实现了苯甲酸邻位的羟基化反应(Eq. 35). 该反应使用了廉价与低毒的 H_2O_2 和亚铁配合物.

2009 年, 余金权小组^[51]以氧气为羟基中氧的来源实现了苯甲酸邻位羟基化反应(Eq. 36). 反应以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 以 KOAc 为碱, 以苯醌为氧化剂, 以 101 kPa O_2 为氧源, 在 *N,N*-二甲基乙酰胺中实现了苯甲酸的邻位羟基化. 对于含有吸电子基团的苯甲酸则需要 506 kPa O_2 才能有效发生反应. 同位素原子示踪也证实了羟基中的氧来自于氧气.

2013 年, 余金权小组^[52]又报道了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化苄位含取代基的苯乙酸发生分子内 C—O 偶联生成苯并呋喃酮的反应(Eqs. 37, 38). 体系加入 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 为氧化剂, KOAc 为碱. 根据底物的不同催化量的氨基酸类配体对反应具有关键性的促进作用. 当苯乙酸苄位的两个取代基不同时, 在 40 mol% 的 *N*-叔丁氧羰基异亮氨酸作配体的条件下, 催化体系能高选择性地得到手性的苯并呋喃酮类化合物, *ee* 值高达 95%.

几乎同时, 施章杰小组^[53]也报道了该反应(Eq. 39). 体系虽然没有使用氨基酸作为配体, 但加入了 AgOAc 作为添加剂, CsOAc/NaOAc 作为碱, 同时使用了 PhCl/*t*-BuOH 混合溶剂, 因此该催化体系条件稍复杂.

2013 年, 王细胜小组^[54]报道了 Pd(OAc)₂ 催化邻苯基苯甲酸分子内 C—O 偶联关环生成联芳基内酯的反应(Scheme 18). 反应中再次使用了乙酰甘氨酸为配体, PhI(OAc)₂ 为氧化剂, KOAc 为碱. 这说明这类条件对 Pd(OAc)₂ 催化芳香羧酸 C—H 活化和分子内 C—O 偶联关环反应具有良好的促进作用. 同时, 作者用该策略实现了天然产物大麻醇的全合成.

图式 18 Pd(II)催化邻苯基苯甲酸分子内 C—O 偶联关环反应
Scheme 18 Pd(II) catalyzed intramolecular C—O coupling reactions of *o*-phenylbenzoic acid

同年, Martin 小组^[55]在 Cu(OAc)₂ 催化体系中对该反应进行了研究(Scheme 19). 体系使用催化量的 Cu(OAc)₂ 为催化剂, 过氧化苯甲酰为氧化剂, 避免了贵金属催化剂的使用, 且反应条件简单. 反应结束后向体系中加入 LiOH 和 MeOH, 能够有效地解离产物中的酯键, 从而间接得到底物分子中邻位苯基羟基化的产物. 作者推测了可能的机理, 首先底物分子与 Cu(OAc)₂ 和过氧化苯甲酰作用得到邻苯基苯甲酸 Cu(III) 的环状配合物 **I** 和苯甲酰氧自由基 **II** 以及苯基自由基 **III**, 然后自由基 **II** 或 **III** 从配合物 **I** 上夺取一个氢原子得到邻苯基苯甲酸 Cu(III) 的自由基配合物 **IV**, 最后通过分子内自由基的 C—O 偶联得到内酯产物, 并释放出 Cu(II). 同时, 作者认为配合物 **I** 经历金属协同脱氢(CMD)过程得到七元环的 Cu(III)-C 配合物 **V**, 然后经过还原消除得到内酯产物的机理也是不能排除的.

2017 年, Baidya 小组^[56]报道了 [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂

图式 19 Cu(II)催化邻苯基苯甲酸 C—H 活化分子内 C—O 偶联反应及机理

Scheme 19 Cu(II) catalyzed C—H activation of *p*-phenylbenzoic acid and intramolecular C—O coupling and its mechanism

催化苯甲酸与二苯基二硫醚生成邻位硫苯基苯甲酸的反应(Eq. 40). 体系反应条件简单, 无需惰性气体的保护, 对含吸电子基团的苯甲酸底物同样兼容. 而且将二苯基二硫醚换为二苯基二硒醚后, 体系也可高效得到苯甲酸邻位硒苯基化的产物.

1.4 其它类型的偶联

2008 年, 余金权小组^[57]报道了 Pd(OAc)₂ 催化的苯甲酸邻位碘化和溴化的反应(Scheme 20). 作者认为 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)可以夺取羧酸的质子促进羧基与 Pd(II)的配位, 从而促进 C—H 活化过程. 同时, 当使用 IOAc 为碘源时, 羧基邻位的两边都会被碘化; 当使用 IOAc 和 Bu₄NI 为碘源, 碘化则发生在单边; 使用 IOAc 与 Bu₄NBr 为溴源, 溴化也发生在单边. 作者认为其中原因可能是季铵盐促使了 Pd(II)-I 的形成, 而 Pd(II)-I 不利于进一步的 C—H 活化.

该小组在 2010 年对该体系进行了进一步的研究, 研究发现在避光的条件下体系能对苯乙酸及其衍生物进行高效的邻位碘化^[58]. 避光能够有效地避免苯乙酸

图式 20 Pd(II)催化苯甲酸邻位卤化

Scheme 20 Pd(II) catalyzed ortho-halogenation of benzoic acid

底物的分解, 进而避免其它的副反应. 同时作者采用该策略合成了药物分子双氯酚酸和罗美昔布.

2018 年, Martin-Matute 小组^[59]采用 Ir(III)为催化剂, 以 *N*-碘代琥珀酰亚胺为碘源, 在温和条件下实现了苯甲酸邻位的碘化反应(Eq. 41). 体系无需其他任何酸、碱和添加剂的介入, 反应条件温和. *N*-碘代琥珀酰亚胺扩大到 2~3 倍且延长反应时间, 可选择性地得到双边碘化的产物.

2014 年, 余金权小组^[60]报道了首例苯乙酸导向邻位氘代的反应(Eq. 42). 反应以 Pd(OAc)₂ 为催化剂, 以 Na₂CO₃ 为碱, 以全氘代乙酸为氘的来源, 苯乙酸和苯甲酸均能在该反应条件下高效的实现双边的氘代. 作者认为反应机理可能是 D⁺对苯乙酸邻位 C—H 活化后形成的 Pd(II)-C 五元环中间体进行的亲电取代.

2 羧基无痕导向的 C—H 偶联

2.1 C—C 偶联

2.1.1 芳基化偶联

羧基作为无痕导向基团是以羧基为导向的重要优越性表现所在. 早在 2007 年, Daugulis^[19]报道了一例苯

甲酸邻位芳基化后, 芳基化产物进一步脱羧的反应. 脱羧反应以氧化亚铜为催化剂, 邻菲罗啉为配体, *N*-甲基吡咯烷酮和喹啉为溶剂(Scheme 21). 整个过程中芳基化和脱羧是分两步进行的, 首先需将芳基化的羧酸产物预先分离然后再进行脱羧反应, 步骤虽然相对繁琐, 但却是较早的羧基作为无痕导向的报道.

图式 21 Pd(II)催化苯甲酸与碘苯的芳基化与脱羧反应

Scheme 21 Pd(II) catalyzed arylation and decarboxylation of benzoic acid with iodobenzene

Larrosa 小组^[61]在 2011 年首次报道了苯甲酸邻位导向芳基化与脱羧一步进行的反应(Eq. 43). 体系在 Pd(OAc)₂ 为催化剂, Ag₂CO₃ 为碱, AcOH 同时为添加剂和溶剂的条件下, 反应 16 h 即可实现苯甲酸邻位芳基化和脱羧的一步进行, 高效得到间位芳基化的产物.

2014 年, 该小组^[62]又报道了 Pd(OAc)₂ 催化水杨酸邻位芳基化后脱羧一步得到间芳基化苯酚的反应(Scheme 22). 作者首先以苯酚为原料先后在 KOH 和 2.53 MPa CO₂ 的作用下得到水杨酸, 然后向反应后的体系中加入碘苯, 在氮杂卡宾钯为催化剂, Ag₂CO₃ 为碱的条件下实现了水杨酸邻位芳基化和脱羧过程, 直接一步得到了苯酚邻位芳基化的产物. 整个过程中羧基的引入、芳基化和脱羧“一锅”进行, 充分体现出了羧基无痕导向的优势.

图式 22 羧基为无痕导向基团对苯酚间位 C—H 的芳基化反应

Scheme 22 meta-Selective arylation of phenol with carboxyl as traceless directing group

2018 年, 他们^[63]又用该策略实现了氟苯间位的芳基化反应(Eq. 44). 体系巧妙地用“一锅法”实现了氟苯邻位引入羧基、Pd(II)催化苯甲酸邻位导向芳基化和芳基化产物脱羧的三步反应, 首次直接实现了氟苯的间位芳基化, 并成功将该方法用于 γ 分泌酶抑制剂的全合成.

Larrosa 小组^[64]在 2016 年又将体系扩展到了吡啶甲酸类底物(Eq. 45). 该体系的难点是克服了吡啶甲酸底物上强配位的氮原子对羧基导向的干扰作用, 在 Pd(II)作为催化剂, Cs₂CO₃ 为碱的条件下, 催化体系对氯苯和溴苯均有较好的效果. 芳基化反应完毕后, 用三氟甲磺酸使体系酸化, 最后加入 Cu₂O 和邻菲罗啉在 145 °C 条件下实现脱羧, 从而“一锅两步”得到吡啶对位芳基化的产物.

2015 年, 苏伟平小组^[65]报道了 Rh(III)催化的苯甲

酸邻位导向与噻吩 C—H/C—H 偶联脱羧的反应(Eq. 46). 体系使用 K₂HPO₄ 为碱, Ag₂CO₃ 为氧化剂, 2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物(TEMPO)为助氧化剂, 反应条件温和且具有较好的官能团兼容性和底物适应性. 体系主要应用于富电子的苯甲酸和取代的噻吩环. 机理研究表明, 苯甲酸银盐的形成对反应后的脱羧具有重要作用. 几乎同时, 游劲松小组^[66]也报道了类似的工作, 反应以 [(RhCp*Cl₂)₂] 为催化剂, 以 AgSbF₆ 为助催化剂, 以 K₂HPO₄ 为碱, 以 Ag₂CO₃ 为氧化剂, 虽然需要在 150 °C 的高温才能完成反应, 但体系将底物的适应范围扩展到了强吸电子基的苯甲酸.

2018 年, 石先莹小组^[67]报道了 Pd(OAc)₂ 催化的苯甲酸邻位导向自偶联和脱羧为联苯化合物的反应(Scheme 23). 反应以 K₂HPO₄ 为碱, 以 Ag₂CO₃ 为氧化剂, 在 150 °C 的条件下能有效实现苯甲酸邻位导向自偶联和脱羧的多米诺反应过程. 值得注意的是, 当不同的苯甲酸以 1:1 的比例混合时, 体系能选择性地得到交叉偶联和脱羧的产物. 机理研究表明, 两个苯甲酸的羧基是分两次脱去的, 先是双五元环的 Pd-C 配合物中一个羧基脱 CO₂ 后还原消除得到邻苯基苯甲酸, 然后在 Pd(II) 的作用下另一个羧基再脱去 CO₂ 得到联苯类化合物.

图式 23 Pd(II)催化苯甲酸导向交叉偶联与脱羧反应及其机理

Scheme 23 Pd(II) catalyzed cross coupling and decarboxylation of benzoic acid and its mechanism

同年, 杨宇东^[68]报道了 Ir(III)催化的苯乙酮酸邻位导向与噻吩杂环偶联后脱羧关环的反应(Scheme 24). 反应以 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂, 以 AgNTf_2 为助催化剂, 以 Ag_2O 为氧化剂, 以金刚烷甲酸为添加剂. 机理研究表明, 反应可能是苯乙酮酸先邻位导向芳基化后再脱 CO_2 转化为邻芳基苯甲酸; 或者是苯乙酮酸首先脱羧转化为苯甲酸, 然后苯甲酸邻位导向芳基化生成邻芳基苯甲酸; 最后经历还原消除得到含噻吩杂环的苯并吡喃酮类化合物.

图式 24 Ir(III)催化苯乙酮酸与噻吩偶联与脱羧反应及其机理

Scheme 24 Ir(III) catalyzed coupling and decarboxylation of phenylacetone acid with thiophene and its mechanism

2.1.2 烯基化偶联

2008 年, Miura 小组^[69]报道了吡啶-2-甲酸类底物与丙烯酸酯邻位导向烯基化后脱羧的反应(Eq. 54). 反应以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为氧化剂, 以 LiOAc 为碱, 一步实现了杂环上羧基邻位导向的烯基化和脱羧

的反应, 得到了杂环 3 号位烯基化的产物. 但体系对呋喃和噻吩类底物的选择性稍差. 2011 年, 该课题组^[70]又用 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂, 在类似的条件下研究了该反应. 在 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 的催化作用下, 体系克服了呋喃和噻吩类底物选择性差的缺点, 对苯甲酸和杂环羧酸底物均具有较好兼容性, 同时对苯乙烯底物也具有较好效果.

2014 年, 谢作伟小组^[71]以碳硼烷羧酸为底物, 二苯乙炔为烯基来源, 首次实现了羧基导向的碳硼烷骨架邻位 B—H 活化烯基化与脱羧的反应(Eq. 48). 反应以 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 与 AgOAc 为碱, 在甲苯溶剂中 130 °C 的条件下一步实现了羧基导向碳硼烷骨架邻位烯基化与脱羧过程. 反应对各种对称的二芳基乙炔均具有较好的效果, 但对脂肪族炔烃效果稍差.

2016 年, Ackermann 小组^[72]在 Ru(II)催化体系中, 分别以丙烯酸酯和二苯乙炔一步实现了苯甲酸邻位烯基化和脱羧反应(Eqs. 49, 50). 在 $[\text{Ru}(\text{MesCO}_2)_2(p\text{-cymene})]$ 的催化作用下, 体系在相对温和的条件下即可实现烯基化和脱羧过程, 且无需铜盐和银盐的介入, 条件简单. 当以丙烯酸酯为烯基来源时, 反应经过了烯炔的插入和 β 氢的消除, 故需要加入 V_2O_5 为氧化剂. 几乎同时, 在 Gooßen 小组^[10]也报道了 10 例以二苯基乙炔为烯基来源的苯甲酸邻位导向烯基化反应. 反应以 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 为催化剂, 以碳酸胍与 2-甲基吡啶为碱, 以醋酸为添加剂, 同样在没有铜盐和银盐介入的条件下实现了苯甲酸邻位的烯基化和脱羧.

同年, 赵晶晶小组^[73]以 $\text{Ru}(\text{OAc})_2(p\text{-cymene})$ 为催化剂, 以 1,4-二氧六环、均三甲苯和庚烷为混合溶剂, 在温和条件下实现了苯甲酸与二芳基炔的烯基化和脱羧反应(Scheme 25). 与之前报道不同的是, 该体系无需其它酸、碱和氧化剂的介入, 对位和邻位取代的苯甲酸均有较好的单选择性, 不对称性的炔烃同样具有良好的

图式 25 苯甲酸与炔烃的烯基化反应及其反应机理

Scheme 25 Alkylation of benzoic acid with alkynes and its mechanism

底物适应性和选择性. 作者认为, 炔烃迁移插入 C-Ru(II) 后, 烯基铈配合物中间体的形成可能是促进中间体脱羧的重要原因, 因此体系在温和条件下即可一步实现烯基化和脱羧.

2016 年, Hong 小组^[74]报道了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化的 2-苯基苯乙酸与丙烯酸酯的邻位导向烯基化、Heck 偶联关环和脱羧的多米诺反应(Scheme 26). 作者巧妙地应用了 2-苯基苯乙酸为底物, 在以 *N*-乙酰-*L*-异亮氨酸为配体, 以 K_2CO_3 为碱, 以 O_2 和苯醌为氧化剂的条件下一步实现了 2-苯基苯乙酸邻位导向的烯基化、苯环与烯基的分子内 Heck 偶联关环以及关环产物的脱羧. 体系反应条件温和, 对各种官能团具有良好的兼容性, 同时对稠环芳烃和杂环芳烃均具有较好的效果.

2018 年, Studer 小组^[75]报道了环己二烯基甲酸与苯乙烯的邻位导向烯基化和脱羧芳构化反应(Scheme 27). 体系中加入 4 equiv. 2,2,6,6-四甲基哌啶-氮-氧化物(TEMPO)为氧化剂, 在 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 的催化作用下一步完成了羧基邻位导向烯基化、脱羧和芳构化的多米诺反应. 机理研究表明, TEMPO 能夺取 β 氢消除后 $\text{Pd(II)}-\text{H}$ 键中的氢原子, 同时将生成的 Pd(I) 的烯基配合物氧化成为 Pd(II) 的烯基配合物, 最后 Pd(II) 的烯基配合物发生脱

图式 26 2-苯基苯乙酸与丙烯酸酯的多米诺关环与脱羧反应及反应机理

Scheme 26 Domino coupling reaction and decarboxylation of 2-phenylphenylacetic acid with acrylate and its mechanism

图式 27 环己二烯基甲酸与苯乙烯的烯基化和脱羧芳构化及反应机理

Scheme 27 Alkylation, decarboxylation and arylation of cyclohexadienylformic acid with styrene and its mechanism

羧基和芳构化得到目标产物。

2.1.3 烷基化偶联

2017 年, Ackermann 小组^[76]报道了 Ru(II)催化的苯甲酸邻位导向与琥珀酰亚胺 Heck 偶联脱羧的反应(Eq. 51). 体系仅需以[Ru(MesCO₂)₂(*p*-cymene)]为催化剂, 无需铜盐和银盐的介入, 在温和条件下即实现偶联和脱羧过程. 同时作者通过量子化学方法对不同溶剂中反应能量的变化情况分别进行了计算, 为在温和条件下探索羧基导向偶联和脱羧反应提供重要理论参考.

2.1.4 羧基化偶联

2015 年, 李朝军小组^[77]报道了以异氰酸酯为酰胺来源, Ru(III)催化苯甲酸邻位 C—H 酰胺化后脱羧制备 *N*-苯基苯甲酰胺的反应(Scheme 28). 与前期工作相比, 作者向体系中添加 Cu₂O 作为助催化剂, 更换了 K₂HPO₄ 为碱, 在 150 °C 的高温条件下, 实现了邻位酰胺化后的脱羧反应. 机理研究表明, 异氰酸酯的亚胺键迁移插入到五环配合物的 C—Rh(III)中得到苯甲酸邻位

苯甲酰胺化产物, 进一步羧基在碱和 Cu₂O 的作用下脱去 CO₂ 得到 *N*-苯基苯甲酰胺.

图式 28 Rh(III)催化苯甲酸与异氰酸酯的酰胺化与脱羧反应及机理

Scheme 28 Rh(III) catalyzed amidization and decarboxylation of benzoic acid with isocyanate and its mechanism

2018 年, Swamy 小组^[78]采用异硫氰酸酯为酰胺源, 实现了 3-甲氧基吲哚邻位导向酰胺化脱羧的反应(Eq. 52). 与上述工作相比, 作者使用了 Pd(II)催化体系, 实现了吲哚环 2 号位的酰胺化以及温和条件下的脱羧. 值得一提的是, 作者本想实现硫代酰胺化, 但体系中并未分离出硫代酰胺产物, 而是直接得到氧化后的酰胺产物.

2.2 C—O 和 C—S 偶联

Gooßen 小组^[79]在 2013 年报道了 Cu(OAc)₂催化的苯甲酸钾与三甲氧基硼邻位导向甲氧基化后脱羧基的反应(Scheme 29). 与之前报道不同的是, 反应使用了廉价的 Cu(OAc)₂为催化剂, 碳酸银和 O₂为氧化剂, 反应对杂环羧酸底物和手性的烷氧基硼均有较好的兼容性. 机理研究表明, Cu(II)歧化为 Cu(III)后, 苯甲酸在 Cu(III)作用下发生邻位 C—H 活化形成五元环的 C—Cu(III)配合

图式 29 Cu(II)催化苯甲酸与三烷基硼的偶联与脱羧反应及机理

Scheme 29 Cu(II) catalyzed coupling and decarboxylation of benzoic acid with trialkyl boron and its mechanism

物,由三甲氧基硼与 Ag(I)生成的甲氧基银经过过渡金属作用后与五元环的 C-Cu(III)配合物配位,然后经历还原消除得到邻位甲氧基化的产物,最后在 Ag(I)的作用下羧基脱去 CO₂ 得到甲氧基苯类化合物。

2.3 其它类型的偶联

2019 年,蔡琥小组^[80]以 Pd(OAc)₂ 为催化剂,首次采用 NaX 为卤素来源,实现了苯甲酸邻位的碘化/溴化与脱羧的多米诺反应(Eq. 53)。用低毒与价廉的 NaX 来替代有机的卤素源极大地提高了反应的经济性和实用性,但反应仅对邻位含有强吸电子基硝基的苯甲酸有较好效果。机理研究表明,2 equiv. 的 Bi(NO₃)₃ 作为添加剂对反应发生具有重要意义,同时 1 equiv. 的 Cu₂O 能在高温下促进卤化后的苯甲酸脱羧也是促进反应高效进行的因素。

3 结论与展望

近 10 年来,随着导向基团辅助下过渡金属催化特定位置的 C—H 活化与官能团化反应研究的不断深入,

羧基作为一种极富吸引力的导向基团越来越受到广大 C—H 活化工作者的重视,许多新的和深入的工作不断的呈现出来。

虽然过渡金属催化羧酸导向的 C—H 活化反应已经取得了重大的研究进展,但仍然存在一些亟待改进和探索的科学问题: (1)羧酸导向 C—H 官能团化的工作主要集中于 C—C 偶联领域, C—X 偶联的报道还很不充分,需要进一步的充实和完善; (2)羧酸导向 C—H 官能团化尤其是作为无痕导向基团的反应,大都需要在 100 °C 以上的高温下才能完成,探索更加温和的反应体系仍然是未来急需解决的难题; (3)苯甲酸导向的邻位 C—H 官能团化反应仍然存在如何调控单边官能团化和双边官能团化的问题,而目前解决的主要措施是在邻位引入取代基来调控,寻找更加有效的方法来调控单边官能团化和双边官能团化的选择性也是急需解决的问题; (4)脂肪族羧酸类化合物广泛存在于自然界,但直接对脂肪族羧酸 β 位 C—H 进行官能团化的工作仅限于末端甲基的芳基化,更多其他类型官能团化的工作急需开展; (5)羧基作为无痕导向基团应用充分发挥了其重要的优势,但反应体系和类型相对单一,更多的新型反应体系也急需开发。相信在不久的将来,过渡金属催化羧酸导向的 C—H 活化反应会得到更大的突破和改善,在 C—H 活化领域发挥更重要的作用。

References

- [1] (a) Zhang, B.; Guan, H.; Liu, B.; Shi, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1487 (in Chinese).
(张博, 管晗曦, 刘斌, 史炳锋, 有机化学, **2014**, *34*, 1487.)
(b) Yuan, Y.; Song, S.; Jiao, N. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1231 (in Chinese).
(袁逸之, 宋颂, 焦宁, 化学学报, **2015**, *73*, 1231.)
(c) Zhao, J.; Zhang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1235 (in Chinese).
(赵金钵, 张前, 化学学报, **2015**, *73*, 1235.)
(d) Ding, H.; Li, J.; Guo, Q.; Xiao, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 3112 (in Chinese).
(丁怀伟, 李娟, 郭庆辉, 肖琰, 有机化学, **2017**, *37*, 3112.)
(e) Cheng, H.; Lin, J.; Zhang, Y.; Chen, B.; Wang, M.; Cheng, L.; Ma, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 318 (in Chinese).
(程辉成, 林锦龙, 张耀丰, 陈冰, 王敏, 程丽华, 马姣丽, 有机化学, **2019**, *39*, 318.)
- [2] (a) Zhang, F.; Spring, D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6906.
(b) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107.
(c) Yu, J.; Ding, K. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1223 (in Chinese).
(余金权, 丁奎岭, 化学学报, **2015**, *73*, 1223.)
- [3] (a) Drapeau, M.; Gooßen, L. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 18654.
(b) Font, M.; Quibell, J.; Perry, G.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5584.
- [4] Miura, M.; Tsuda, T.; Satoh, T.; Pivsa-Art, S.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5211.
- [5] Suresh, R. R.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6959.
- [6] Nandi, D.; Ghosh, D.; Chen, S.; Kuo, B.; Wang, N.; Lee, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3445.
- [7] Ackermann, L.; Pospech, J.; Graczyk, K.; Rauch, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 930.
- [8] Chinnagolla, R. K.; Jeganmohan, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2030.
- [9] Warratz, S.; Kornhaaß, C.; Cajaraville, A.; Niepötter, B.; Stalke, D.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5513.
- [10] Huang, L.; Biafora, A.; Zhang, G.; Bragani, V.; Gooßen, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6933.
- [11] Liu, Y.; Yang, Y.; Shi, Y.; Wang, X.; Zhang, L.; Cheng, Y.; You, J. *Organometallics* **2016**, *35*, 1350.
- [12] Yu, C.; Zhang, J.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9902.
- [13] Han, W.; Pu, F.; Fan, J.; Liu, Z.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3520.
- [14] Trita, A.; Biafora, A.; Drapeau, M.; Weber, P.; Gooßen, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 14580.
- [15] Jambu, S.; Tamizmani, M.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1982.
- [16] (a) Hu, X.; Hu, Z.; Zhang, G.; Sivendran, N.; Gooßen, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4337.
(b) Hu, X.; Hu, Z.; Trita, A.; Zhang, G.; Gooßen, L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5289.
- [17] Dana, S.; Mandal, A.; Sahoo, H.; Mallik, S.; Grandhi, G.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 716.
- [18] Giri, R.; Maugel, N.; Li, J.; Wang, D.; Breazzano, S.; Saunders, L.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510.
- [19] Chiong, H.; Pham, Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879.
- [20] Wu, Z.; Chen, S.; Hu, C.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *Chem-CatChem* **2013**, *5*, 2839.
- [21] Zhu, C.; Zhang, Y.; Kan, J.; Zhao, H.; Su, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3418.
- [22] Huang, L.; Hackenberger, H.; Gooßen, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12607.
- [23] Simonetti, M.; Cannas, D.; Panigrahi, A.; Kujawa, S.; Kryjewski, M.; Xie, P.; Larrosa, I. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 549.
- [24] Gong, H.; Zeng, H.; Zhou, F.; Li, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5718.
- [25] Qin, X.; Li, X.; Huang, Q.; Liu, H.; Wu, D.; Guo, Q.; Lan, J.; Wang, R.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7167.
- [26] Sun, D.; Li, B.; Lan, J.; Huang, Q.; You, J. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3635.
- [27] Tan, G.; You, Q.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6309.
- [28] Mei, R.; Zhang, S.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3171.
- [29] Zhang, Y. H.; Shi, B. F.; Yu, J. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097.
- [30] Ackermann, L.; Pospech, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4153.
- [31] Shi, X.; Li, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2933.
- [32] Boun, P.; Villa, G.; Dang, D.; Richardson, P.; Su, S.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17508.
- [33] Cheng, G.; Li, T.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10950.
- [34] Han, W.; Pu, F.; Li, C.; Liu, Z.; Fan, J.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1358.
- [35] Kumar, G.; Chand, T.; Singh, D.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4934.
- [36] Giri, R.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082.
- [37] Shi, X.; Renzetti, A.; Kundu, S.; Li, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *356*, 723.
- [38] Manone, P.; Danoun, G.; Gooßen, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6704.
- [39] Mao, J.; Ge, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2930.
- [40] Arzoumanidis, G.; Rauch, F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3930.
- [41] Ng, K.; Ng, F.; Yu, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11680.
- [42] Ng, F.; Zhou, Z.; Yu, W. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 4474.
- [43] Lee, D.; Chang, S. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 5364.
- [44] Sen, A.; Kao, L. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1242.
- [45] Dangel, B. D.; Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8149.
- [46] Lee, J. M.; Chang, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1375.
- [47] Novák, P.; Correa, A.; Gallardo-Donaire, J.; Martin, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12236.
- [48] Fraunhofer, K. J.; Prabakaran, N.; Sirois, L. E.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9032.
- [49] Takenaka, K.; Akita, M.; Tanigaki, Y.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3506.
- [50] Taktak, S.; Flook, M.; Foxman, B.; Que, L.; Rybak-Akimova, E. *Chem. Commun.* **2005**, *42*, 5301.
- [51] Zhang, Y.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14654.
- [52] Cheng, X. F.; Li, Y.; Su, Y. M.; Yin, F.; Wang, J. Y.; Sheng, J.; Vora, H. U.; Wang, X. S.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1236.
- [53] Yang, M. Y.; Jiang, X. Y.; Shi, W. J.; Zhu, Q. L.; Shi, Z. *J. Org. Lett.* **2013**, *15*, 690.
- [54] Li, Y.; Ding, Y. J.; Wang, J. Y.; Su, Y. M.; Wang, X. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2574.
- [55] Gallardo-Donaire, J.; Martin, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9350.
- [56] Mandal, A.; Dana, S.; Sahoo, H.; Grandhi, G.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2430.
- [57] Mei, T.; Giri, R.; Maugel, N.; Yu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215.
- [58] Mei, T.; Wang, D.; Yu, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3140.
- [59] Erbing, E.; Sanz-Marco, A.; Vázquez-Romero, A.; Malmberg, J.; Johansson, M.; Gómez-Bengoa, E.; Martín-Matute, B. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 920.
- [60] Ma, S.; Villa, G.; Thuy-Boun, P.; Homs, A.; Yu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 734.
- [61] Cornella, J.; Righi, M.; Larrosa, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429.
- [62] Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109.
- [63] Font, M.; Spencer, A.; Larrosa, I. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 7133.
- [64] Johnston, A.; Ling, K.; Sale, D.; Lebrasseur, N.; Larrosa, I. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6094.
- [65] Zhang, U.; Zhao, H.; Zhang, M.; Su, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3817.

- [66] Qin, X.; Sun, D.; You, Q.; Cheng, Y.; Lan, J.; You, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1762.
- [67] Pu, F.; Zhang, L.; Liu, Z.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2644.
- [68] Wang, Z.; Yang, M.; Yang, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3001.
- [69] Maehara, A.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1159.
- [70] Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3024.
- [71] Quan, Y.; Xie, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15513.
- [72] Kumar, N.; Bechtoldt, A.; Raghuvanshi, K.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6929.
- [73] Zhang, J.; Shrestha, R.; Hartwig, J.; Zhao, P. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 1144.
- [74] Kim, K.; Vasu, D.; Im, H.; Hong, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8652.
- [75] Bhunia, A.; Studer, A. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1213.
- [76] Kumar, N.; Rogge, T.; Yetra, S.; Bechtoldt, A.; Clot, E.; Ackermann, L. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 17449.
- [77] Shi, X.; Liu, K.; Fan, J.; Dong, X.; Wei, J.; Li, C. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 1900.
- [78] Tulichala, R.; Shankar, M.; Swamy, K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4375.
- [79] Bhadra, S.; Dzik, W.; Gooßen, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2959.
- [80] Fu, Z.; Jiang, Y.; Wang, S.; Song, Y.; Guo, S.; Cai, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3003.

(Lu, Y.)