基于“一石二鸟”策略的羧基无痕导向其邻位 C—H 键官能团化反应

付拯江* 曹晰晗† 尹健† 苟振宇 伊学政 蔡琥*

(南昌大学化学学院 南昌 330031)

摘要 C—H 键作为有机化合物的基本单元, 实现其直接的 C—H 键官能团化反应是简洁的合成方法. 羧酸广泛存在于自然界, 基于羧基的导向基团与离去基团双重角色所驱动的过渡金属催化羧酸邻位 C—H 键官能团化可控合成, 不仅规避了 C—H 键活化过程中导向基团的额外引入与移除, 也彰显了基于羧基“一石二鸟”策略的 C—H 键活化简洁性与脱羧绿色性. 因此, 基于“一石二鸟”策略的羧基无痕导向其邻位 C—H 键官能团化反应, 能为可控定向合成提供新的策略和方法, 在合成化学上具有显著意义. 根据参与反应的偶联底物类型, 分别介绍了基于“一石二鸟”策略的过渡金属催化羧酸邻位 C—H 键活化与含重键试剂、芳基化试剂及含杂原子试剂的反应, 并对相关的一些反应机理进行了探讨.

关键词 羧酸; 无痕导向基团; C—H 键活化; 脱羧; 官能团化

ortho-C—H Bond Functionalization of Carboxylic Acid Using Carboxyl as a Traceless Directing Group Based on the Strategy of “Two Birds with One Stone”

Fu, Zhengjiang* Cao, Xihan† Yin, Jian† Gou, Zhenyu Yi, Xuezheng Cai, Hu*
(College of Chemistry, Nanchang University, Nanchang 330031)

Abstract Since C—H bond is the basic unit of organic compounds, it's considered to be a concise synthesis method to implement direct functionalization of C—H bond. As carboxylic acids are widely found in nature, carboxyl group can act as both directing group and leaving group to drive transition metal-catalyzed controllable transformation of *ortho*-C—H bond functionalization of carboxylic acid that not only avoids the extra introduction and removal of the directing group in the process of C—H bond activation, but also highlights the simplicity of C—H bond activation and green of decarboxylation with “one stone and two birds” strategy of the carboxyl group. Therefore, basing on the strategy of “two birds with one stone”, *ortho*-C—H bond functionalization of carboxylic acid using carboxyl as a traceless directing group can provide a new strategy and method for controllable and directional synthesis, which has considerable significance in synthetic chemistry. According to the types of coupling partners involved in the transformations, transition metal-catalyzed *ortho*-C—H bond activations of carboxylic acids with multiple-bond-containing reagents, arylating compounds and heteroatom-containing chemicals are reviewed respectively based on the strategy of “two birds with one stone”, and the relevant reaction mechanisms are discussed.

Keywords carboxylic acid; traceless directing group; C—H bond activation; decarboxylation; functionalization

1993 年, Murai 等^[1]首次报道了 Ru 催化乙酰基导向芳基邻位 C—H 键活化与烯合成饱和 C—C 键的烷基化反应, 该成果昭示了导向基团(Directing Group, DG)对底物分子选择性活化的定向作用. Spring 与张逢质^[2]在 2014 年按照导向基团的性质, 将导向基团分为三类: 第一类是非离去导向基团, 该类导向基团的特点在完成使

命后, 仍留存于目标分子内或参与进一步的分子内环化反应; 第二类是可离去导向基团, 此类导向基团的特点在于目标基团被引入后而通过后续过程脱去; 第三类是无痕导向基团, 该类基团有着“一石二鸟”的特点, 既导向活化了特定位点, 又在反应后阶段自行脱去.

因此, 基于“一石二鸟”无痕导向策略的邻位 C—

* Corresponding authors. E-mail: fuzhengjiang@ncu.edu.cn; caihu@ncu.edu.cn

Received June 11, 2021; revised August 11, 2021; published online September 6, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21761021, 21861026).

国家自然科学基金(Nos. 21761021, 21861026)资助项目.

† These authors contributed equally to this work.

H 键活化涉及的是, 导向基团首先辅助其邻位 C—H 键官能团化, 继而进行导向基团在现有条件下的自行脱去, 从而避免额外的消除步骤. 无痕导向策略的成功在于控制反应速率, 即导向基团辅助其邻位 C—H 键官能团化的速率必须快于导向基团脱去的速率(Scheme 1). 根据文献调研, 常见的无痕导向基团有羧基(carboxyl)^[3]、亚砷(sulfoxide)^[4]、硫氧叶立德(sulfoxonium ylide)^[5]、乙酰胺基(acetamide)^[6]、吡啶酰胺基(picolinamide)^[7]、*N*-亚硝基(*N*-nitroso)^[8]、*N*-氧化物(*N*-oxide)^[9]、硝酮(*N*-nitron)^[10]、2*H*-咪唑(2*H*-imidazole)^[11]、卤素(halogen)^[12]和腙(hydrazone)^[13]等.

图式 1 涉及 C—H 键活化反应的不同类型导向基团

Scheme 1 Different types of directing groups involved in C—H bond activation transformations

尽管无痕导向策略能够避免额外消去导向基团的步骤, 然而上述大部分导向基团并不先天存在于底物分子, 仍需事先向底物分子引入导向基团; 此外, 大部分导向基团在消去过程中存在分离繁琐或(和)转化为污染环境的副产物. 值得注意的是, 羧酸广泛存在于自然界, 稳定无毒, 据统计有 4 万余种的苯甲酸类化合物实现了商品化; 此外, 脱羧(羧基消去过程)所产生的 CO_2 不会污染环境^[14]. 因此, 羧基具有作为无痕导向基团的先天优势, 能够解决上述无痕导向策略所存在的问题.

利用羧酸参与反应, 其特点体现在羧基既可以作导向基团^[15], 也可以作离去基团^[16]. 基于此, 国内外课题组一方面相继报道了过渡金属催化羧基导向其邻位 C—H 键活化与含重键试剂^[17]、芳基化试剂^[18]、环氧化物^[19]及二硫醚^[20]等合成碳—碳或碳—杂键的反应; 另一方面先后发展了过渡金属催化脱羧烯基化^[21]、炔基化^[22]、烷基化^[23]、芳基化^[24]和卤化^[25]等官能团化反应. 无疑, 将上述导向基团和离去基团特点结合起来, 发展基于“一石二鸟”策略的羧基无痕导向其邻位 C—H 键官能团化反应, 能够彰显 C—H 键活化的步骤简洁性与脱羧的环保绿色性, 在合成化学上具有显著意义.

鉴于该方法的绿色廉价与环境友好, 有关基于“一石二鸟”策略的羧基无痕导向其邻位 C—H 键官能团化的研究是当前合成领域的研究热点, 引起了国内外学者

的广泛关注. 本文就羧基无痕导向其邻位 C—H 键官能团化及一些相关反应机理进行介绍, 并按照参与反应的偶联底物类型, 将全文分为“羧酸与含重键试剂的反应”、“羧酸与芳基化试剂的反应”和“羧酸与含杂原子试剂的反应”几个部分.

1 羧酸与含重键试剂的反应

利用羧基的无痕导向功能, 以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂, Miura 与 Satoh 等^[26]在 2008 年报道了 Pd 催化烯底物与 *N*-取代基咪唑-3-甲酸 C-2 位 C—H 键活化的烯基化反应. 进一步, 他们将底物拓展到了包括 *N*-甲基咪唑-2-甲酸、*N*-甲基吡咯-2-甲酸、(苯并)咪唑-2-甲酸、(苯并)噻吩-2-甲酸等在内的杂芳环 2-羧酸化合物, 发展了 Pd 催化底物烯与杂芳环 2-羧酸底物的 C-3 位烯基化反应(Scheme 2, a). 通过相同条件下 *N*-甲基咪唑 C-3 位 C—H 键活化与烯偶联的对照实验, 说明了羧基对导向 *N*-取代基咪唑-3-甲酸较为惰性的 C-2 位 C—H 键活化有着关键作用. 进一步的机理推测表明, 催化剂 Pd 在体系中扮演着促进羧基邻位 C—H 键活化与脱羧, 氧化剂 Cu 则是促进 $\text{Pd}(0)/\text{Pd}(\text{II})$ 的循环再生, 此外, 添加剂 LiOAc 的作用可能是提供 OAc[−]作为配体以抑制 $\text{Pd}(0)$ 失活.

图式 2 Miura 与 Satoh 课题组报道的 Pd 催化(杂)芳环羧酸与烯或炔的反应

Scheme 2 Pd-catalyzed reaction of (hetero)aromatic carboxylic acids with alkenes or alkynes reported by the group of Miura and Satoh

随后, 该课题组^[27]深化发展了 Pd 催化羧基无痕导向 *N*-取代基咪唑-3-甲酸与对称炔合成 1,2,3,4-四取代咪唑的转化反应, 并成功地将杂芳环羧酸底物拓展到了 *N*-甲基吡咯-2-甲酸、(苯并)咪唑-2-甲酸及苯并噻吩-2-

甲酸等化合物(Scheme 2, b). 和上述过程^[26]类似的是, 该反应先后历经了羧基导向 Pd 催化 *N*-取代苯吡啶-3-甲酸 C-2 位 C—H 键活化、炔的插入、脱羧、炔的二次插入以及还原消除等过程. 然而, Glorius 与王从洋等^[28]报道过“一锅法”Pd/吡啶催化 2-苯基苯甲酸与炔历经 C—H 和 C—C 键断裂合成菲的[4+2]环化反应, 作者认为此反应不能排除羧基导向 Pd 催化 C-2' C—H 键活化/炔的插入/脱羧可能性.

进一步, Miura 与 Satoh 等^[29]还以过渡金属 Rh 为催化剂, 发展了 160 °C 条件下羧基无痕导向 Rh/Ag 催化苯甲酸类化合物邻位 C—H 活化与苯乙烯的偶联反应(Eq. 1). 鉴于该反应的羧酸邻位 C—H 活化能够在较温和条件下进行, 而后阶段的脱羧需要较高温度, 因此, 他们发展了 120 °C 条件下 Rh/Ag 催化苯甲酸与烯合成邻烯基苯甲酸, 及随后的 160 °C 条件下 Ag 促进邻烯基苯甲酸脱羧生成目标产物的串联反应. 此外, 由于富电子五元杂芳环羧酸比苯甲酸易于脱羧, 他们还获得了羧基无痕导向 Rh/Cu 催化五元杂芳环羧酸邻位 C—H 活化与苯乙烯或烯酯的偶联反应^[30].

利用与上述类似的 Rh/Ag 催化体系, Nakamura 课题组^[31]实现了 Rh/Ag 催化异噁唑-4-甲酸 C-5 位 C—H 与缺电子烯底物的烯基化/脱羧质子化转化(Scheme 3, a); 在该反应条件基础上, 以 NaOAc 为添加剂, 该课题组进一步发展了 Rh/Ag 催化异噁唑-4-甲酸 C-5 位 C—H 与亚砷叶立德的脱羧酰基甲基化反应(Scheme 3, b).

图式 3 Nakamura 课题组报道的 Rh/Ag 催化异噁唑-4-甲酸与烯或亚砷叶立德的反应

Scheme 3 Rh/Ag-catalyzed reaction of isoxazole-4-carboxylic acids with alkenes or sulfoxide ylides reported by the group of Nakamura

以丙烯酸酯为偶联底物, Hong 等^[32]为合成环状并苯类化合物提供了一条简便路径, 即基于羧基无痕导向策略 Pd/Ac-Ile-OH 催化二芳基乙酸与该底物合成蒽衍生物的反应(Scheme 4). 研究证明, 碱添加剂对反应的

影响体现在显著的抗衡阳离子效应; 反应历经了两次羧基导向 Pd 催化芳基 C—H 键 Heck 反应及随后的脱羧芳构化历程. Studer 课题组^[33]以 2,5-环己二烯-1-羧酸衍生物为原料, 经过脱羧 β -烯基化和芳构化等过程, 实现了较温和条件下(60 °C)羧基无痕导向 Pd 催化 β -烯基化合成邻-烯基芳烃的反应, 该反应实质为烯-烯 C—H 交叉偶联/氧化脱羧的串联反应.

图式 4 Hong 课题组报道的 Pd 催化二芳基乙酸与丙烯酸酯的反应

Scheme 4 Pd-catalyzed reaction of diaryl acetic acids with acrylates reported by the group of Hong

以环状马来酰亚胺为底物, Baidya^[34]、Ackermann^[35]、石先莹^[36]、Prabhu^[37]等分别报道了 Ru 或 Rh 催化羧酸邻位 C—H 键活化与马来酰亚胺的氢芳基化/脱羧质子化的串联反应(Eq. 2). 该类反应起始步为羧基导向其邻位 C—H 键在过渡金属催化剂[TM]作用下的金属化-去质子形成[TM]—C 键过程, 由于随后的马来酰亚胺插入到[TM]—C 键中形成的中间体缺少顺选 β -H, 因而无法发生传统 Heck 反应, 而是获得酸性介质下的共轭加成产物. 值得注意的是, Ackermann 的反应条件简单, 无需添加剂, 且羧酸底物能够拓展到烯基羧酸; 石先莹的工作则是对 Baidya 反应的发展, 以同样的催化剂实现了水相中的绿色转化反应. 此外, 该方法亦有其在合成上的应用性, Baidya 利用该方法合成了常见于药物单元的 1-苄基-3-(2,3,4-三甲氧基苯基)-1*H*-吡咯-2,5-二酮化合物, 石先莹则合成了具有医药化学意义的螺琥珀酰亚胺(spirosuccinimide).

Ackermann^[34]: [Ru(O₂CMes)(*p*-cymene)], DCE, 110 °C

Baidya^[35]: [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂, Cy₃PO, NaHCO₃, DCE, 100 °C

Shi^[36]: [Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂, NaH₂PO₄, H₂O, 85 °C

Prabhu^[37]: RhCp*(OAc)₂, HOAc, DCE, 100 °C

基于与上述反应同样的 $[\text{Ru}(\text{O}_2\text{CMes})_2(p\text{-cymene})]$ 催化剂,以炔为偶联底物,Ackermann等^[35]实现了氮气条件下Ru催化羧基无痕导向羧酸邻位C—H活化与炔的脱羧氢芳基化反应.进一步,在该反应条件基础上加入 V_2O_5 添加剂,获得了甲苯溶剂中羧基无痕导向羧酸邻位C—H活化与炔的Heck偶联反应^[38].几乎与此同时,Goossen课题组^[39]通过调控反应条件,利用羧基的导向基团与反应基团的属性,以碳酸胍为碱,100 °C条件下分别发展了 $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{I}_2]_2$ 催化非端炔与羧酸在 $t\text{-AmylOH}/\text{H}_2\text{O}$ 溶液中的邻位C—H键烯基化反应,及炔丙醇与羧酸在 $t\text{-AmylOH}$ 溶剂中的邻位C—H键烯基化/环化为 α -亚烷基- γ -内酯的反应(Scheme 5, a, b).以乙酸和2-甲基吡啶为添加剂,调节反应溶剂为低极性甲苯,进一步发展了羧基无痕导向 $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 催化羧酸邻位C—H活化与非端炔的脱羧烯基化反应(Scheme 5, c).此外,以 $[(\text{C}_6\text{Me}_6)\text{RuCl}_2]_2$ /甲酸或 $[\text{Ru}(p\text{-cymene})(\text{OAc})_2]$ /特戊酸为催化体系,Goossen^[40]和赵晶晶等^[41]分别报道了羧基导向芳基羧酸邻位C—H键与内炔加成,而后羧基原位脱除以构建 E 型苯乙烯类化合物的一锅法反应,赵晶晶等进一步研究表明,羧酸/内炔比例越高,反应选择性越好,从而使得滴加内炔的加料方式更有利于提高反应效率.

图式5 Goossen课题组报道的羧酸与炔合成不同类型化合物的反应

Scheme 5 Synthesis of different types of compounds through the reactions between carboxylic acids and alkynes reported by the group of Goossen

由于氟的强电负性,传统方法难以合成氟代芳烃间位C—H键活化与炔底物的烯基化产物.鉴于此,Larrosa课题组^[42]在碱性条件下巧妙地利用氟代芳烃与 CO_2 的类Kolbe-Schmitt型邻羧化形成羧酸中间体,再进行 $[\text{Ru}(\text{C}_6\text{Me}_6)(\text{OAc})_2]$ 催化羧基无痕导向其邻位C—H键活

化与内炔偶联的烯基化接力反应(Scheme 6).从某种意义上来说,羧基在该接力反应中体现出了“来无影、去无踪”的真正无痕.

图式6 Larrosa课题组报道的氟代芳烃与炔的接力反应
Scheme 6 Relay reaction between fluoroarenes and alkynes reported by the group of Larrosa

除了碳碳双键或碳碳叁键能够参与过渡金属催化羧基无痕导向其邻位C—H键官能团化的反应外,不饱和的异氰酸酯或异硫氰化物也可以参与此类反应.以芳基异氰酸酯 ArNCO 为底物,石先莹与李朝军等^[43]在100 °C条件下发展了基于 NaOAc 的Rh催化 ArNCO 与芳基羧酸邻位C—H键活化/环化为 N -取代邻苯二甲酰亚胺的反应(Scheme 7, a).进一步调控催化体系,他们在150 °C条件下获得了以 K_2HPO_4 为碱的羧基无痕导向 Rh/Cu 促进异氰酸酯与芳基羧酸邻位C—H键活化/脱羧合成 N -芳基苯甲酰胺的转化(Scheme 7, b)^[44].随后,以 KH_2PO_4 和 K_2HPO_4 组合为碱,他们^[45]还报道了Ru催化芳基羧酸邻位C—H键活化与 ArNCO 的酰胺化/脱羧质子化“一锅”反应(Scheme 7, b).在这些反应中,芳基羧酸不论邻位有无取代基,均能较好地参与反应.

图式7 石先莹与李朝军等报道的芳基羧酸与 ArNCO 的反应
Scheme 7 Reaction of aryl carboxylic acids with ArNCO reported by Shi and Li

类似地,以异硫氰化物 RNCS 为底物,Swamy课题组^[46]在较温和条件下(80 °C)实现了羧基无痕导向Pd催化 N -取代基咪唑-3-甲酸C-2位C—H键活化的酰胺化反应.他们成功将羧酸底物拓展到2H-苯并吡喃-3-甲酸、咪唑并[1,2-*a*]吡啶-2-甲酸、 N -甲基咪唑-2-甲酸、 N -甲基吡咯-2-甲酸、苯并咪唑-2-甲酸及苯并噻吩-2-甲酸等化

合物, 此外, 异硫氰化物 RNCS 的 R 基团不仅包括芳基, 也能涵盖苄基和环己基。

除了分子间的反应, 分子内也可发生羧基无痕导向其邻位 B—H 或 C—H 活化与含重键化合物的反应。谢作伟课题组^[47]报道了羧基无痕导向[Cp*IrCl₂]₂催化邻碳硼烷(*o*-carborane)羧基邻位 B—H 键活化与非端炔的烯化反应; 以[Ru(*p*-cymene)Cl₂]₂为催化剂, 刘利与程靛等^[48]发展了水相体系 Ru 催化 *N*-烯基烷基吡啶-3-羧酸分子内 C-2 位 C—H 键活化与烯偶合为吡啶稠合环己烯丙烯酸甲酯的反应(Eq. 3), 利用该方法他们还合成了前列腺素 D2 受体拮抗剂(prostaglandin D2 receptor antagonist)。

2 羧酸与芳基化试剂的反应

以芳基卤化物 ArX (X=Br, Cl)为芳基源, Lee 等^[49]利用事先制备的 Pd(0)-卡宾催化剂前体, 获得了羧基无痕导向 Pd 催化 *N*-取代基吡啶-3-甲酸 C-2 位 C—H 键活化的芳基化反应。然而, 该反应的羧酸底物仅限于 *N*-取代的吡啶-3-甲酸。

烯炔类底物参与上述反应获得的是 1,2-选择性 Heck 偶联产物^[26], 然而, Goossen 课题组^[50]以 ArX 为芳基源, 借助于羧基无痕导向策略实现了 Pd/Cu 双金属催化肉桂酸钾与 ArX 合成 1,1-二芳基乙烯的反应(Scheme 8)。该反应首先进行的是 Pd 催化剂与 ArX 的氧化加成, 随后历经 C-Pd 金属化的插入反应及 β -H 消除过程形成 β,β -二芳基丙烯酸, 并经由 Cu 促进脱羧质子化生成最终的 1,1-二芳基乙烯产物。研究发现, Lewis 软酸 CuBr 对形成目标产物有着关键性作用, 而 Lewis 硬酸 Sc(OTf)₃ 则对形成目标产物的选择性欠佳。

同样以 ArI 为芳基源, Larrosa 等^[51-53]先后实现了 HOAc 溶液中羧基无痕导向 Pd/Ag 促进邻位取代芳基羧酸 C-6 位 C—H 活化与 ArI 合成间取代联芳化合物的反应(Scheme 9, a)。机理实验证明了催化剂 Pd 促进了羧基邻位(C6 位)C—H 键活化与原位脱羧的串联反应; 以 NMe₄Cl 替代 Ag₂CO₃ 的实验验证了 Ag 的作用是捕获偶联底物 ArI 的碘。

值得注意的是, 他们^[53]以苯酚为底物, 进一步发展了苯酚在碱性条件与 CO₂ 的原位 Kolbe-Schmitt 邻羧化

图式 8 Goossen 课题组报道的肉桂酸钾与芳基卤化物反应及机理

Scheme 8 Reaction and mechanism of potassium cinnamates with aryl halides reported by the group of Goossen

形成水杨酸中间体, 随后羧基无痕导向 Pd/Ag 催化水杨酸邻位 C—H 键活化与 ArI 偶联的“一锅”接力反应(Scheme 9, b)。借助于氟代芳烃能够与 CO₂ 发生类 Kolbe-Schmitt 型邻羧化形成羧酸中间体^[42], 通过羧基无痕导向策略, 该课题组^[54]还实现了 Pd/Ag 催化氟代芳烃间位 C—H 键活化与芳基碘化物的芳基化接力反应。尽管这些接力反应的条件相对较为苛刻, 然而羧基在反应中仍然体现出了“来无影、去无踪”的实质无痕。值得注意的是, 利用该无痕导向策略, 他们^[53-54]以酚或氟代芳烃为起始原料合成了间位取代的芳基酚或芳基氟代芳烃中间体, 进一步获得了用于研究治疗阿尔茨海默病的 γ -分泌酶抑制剂(γ -secretase inhibitor)。

图式 9 Larrosa 课题组报道的芳基羧酸或苯酚与芳基碘化物反应

Scheme 9 Reactions of aryl carboxylic acids or phenols with aryl iodides reported by the group of Larrosa

以环二芳基碘鎓盐为芳基源, 张逢质^[55-56]相继发展

了羧基无痕导向 Pd 催化(杂)芳基羧酸邻位 C—H 芳基化/脱羧环化的反应(Scheme 10, a). 利用所获得的三亚苯类(triphenylene)化合物, 进一步较简洁地合成了基于三亚苯的具有高电子亲和性和共平面性结构的电子传输材料^[55].

图式 10 张逢质及石先莹等报道的芳基羧酸与环二芳基碘鎓盐或芳基羧酸的反应

Scheme 10 Reactions of aryl carboxylic acids with cyclic diaryliodonium salts or arene carboxylic acids reported by Zhang and Shi

芳基羧酸脱羧亦可以提供芳基源. 以芳基羧酸为底物, Ag 为氧化剂, 石先莹等^[57]报道了 Pd 催化羧基导向分子间交叉脱氢偶联/脱羧合成间取代联芳类化合物的反应(Scheme 10, b). 该反应能够发生在两个相同的羧酸分子之间, 也可以在不同的羧酸分子之间.

相较于上述芳源(芳基卤化物或芳基羧酸), 通过芳烃的 C—H 键活化提供芳基源无疑具有原子经济性的特点, 在 Goossen 工作^[50]基础上, Maiti 等^[58]分别以苯、甲苯、乙苯或二甲苯作底物和溶剂, 发展了羧基无痕导向 Pd/Cu 双金属促进肉桂酸与上述芳烃 C—H 键活化合成 1,1-二芳基乙烯的反应. 作者认为反应起始步为 Pd(II) 亲电进攻芳烃 C—H 键形成 Ar-Pd 中间体, 再发生与 Goossen 反应^[50]类似的进程. 然而, 由于甲苯、乙苯或二甲苯不同 C—H 键的化学环境区别, 该反应的预期产物选择性欠佳.

进一步, 苏伟平课题组^[59]在氧化条件下发展了羧基无痕导向 Rh/Ag 催化芳基羧酸邻位 C—H 与噻吩 α -C—H 的双 C—H 键偶联反应(Eq. 4). 作者认为该反应的实现有赖于 Rh 催化芳基羧酸邻位 C—H 键芳基化的速率快于 Ag 促进原位脱羧的速率. 研究发现添加剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)有助于 Rh(I)/Rh(III) 的转化, 以提高反应效率; 碱的关键作用为接收 C—H/C—H 偶联过程的质子, 然而, 不同底物的反应发生有赖于碱的选择. 值得注意的是, 苏伟平课题组利用该方法一步高效地合成了 17 β -羟基甾体脱氢酶 1 (17 β -HSD1)抑制剂. 几乎与此同时, 游劲松实验室^[60]使用

Rh/Ag 催化体系也实现了该反应, 但他报道的杂环芳烃底物范围较广, 不仅包括单杂原子的(苯并)噻吩和(苯并)呋喃, 也包括含多个杂原子的噻唑和咖啡因.

此外, 韩福忠等^[61]实现了 Rh 催化 2-芳基吡啶邻位 C—H 活化与香豆素-3-羧酸发生 C-4 位共轭加成/C-3 脱羧合成 4-芳基色满-2-酮的反应. 实验证明, 香豆素-3-羧酸的 C-3 位羧基对该反应的进行至关重要; 酸添加剂的加入有利于改善催化剂活性, 提高反应效率.

3 羧酸与含杂原子试剂的反应

借助于羧基的无痕导向功能, Gossen 课题组^[62]在 Cu/Ag 双金属催化体系下发展了 Cu 催化芳基羧酸邻位 C—H 键烷氧基化与 Ag 促进原位脱羧质子的协同转化, 实现了 C—O 键的构建(Eq. 5). 针对烷氧基源的选择, 作者先后尝试了烷基硅酯与烷基硼酯, 研究发现烷基硼酯的效果要好得多; 进一步降低 Cu 用量及使用 O₂ 氛围, 能有效减少羧基酯化副产物. 作者认为未获得双烷氧基化产物的原因在于 Ag 能够促进邻取代苯甲酸脱羧, 因此, 当羧酸邻位无取代基时, 原位脱羧受到了压制, 取而代之的是 Cu 催化羧酸邻位 C—H 键烷氧基化; 一旦烷氧基被引入了羧酸邻位, 将很快发生 Ag 促进的脱羧反应, 由此抑制了羧酸邻位另一 C—H 键的烷氧基化.

蔡琥课题组^[63]在氧气条件下以 Bi(NO₃)₃·5H₂O 为添加剂, 实现了羧基无痕导向 Pd/Cu 催化邻硝基苯甲酸类化合物 C-6 位 C—H 键活化与 NaX (X=I, Br)生成碳-卤键的反应(Eq. 6). 与苏伟平工作^[59]类似的是, 该反应的实现有赖于 Pd 催化羧基导向其邻位 C—H 活化快于 Cu 促进脱羧质子化. 由于 Lewis 酸 Bi(NO₃)₃·5H₂O 能够有效降低 Pd(II)中心电子密度以改善 Pd(II)活性, 因而有利于邻硝基苯甲酸 C-6 位 C—H 键活化.

除了上述碳-氧键和碳-卤键的形成反应外, 胡小强

等^[64]在较温和条件下发展了 Rh 催化丙烯酸和氮杂内酐的碳氢胺化串联脱羧环化以构建多取代喹啉类化合物 (Eq. 7)。该反应历经了 Rh 催化丙烯酸邻位烯基 C—H 键活化与氮杂内酐形成烯胺中间体, 及随后的环化脱羧过程。丙烯酸底物邻位 C—H 键活化生成了 C—N 键, 此外, 导向基团羧基经过脱羧形成了 C—C 键。同样, 他们利用所获得的 1,2,3,4-四氢吡啶产物, 进一步合成了可用于治疗阿尔茨海默病的他可林(tacrine)及其类似物。

4 总结与展望

基于羧酸的廉价易得与稳定无毒, 众多科研工作者在近年较为集中地发展了基于“一石二鸟”策略的羧基无痕导向过渡金属催化其邻位 C—H 键官能团化反应。这些反应克服了此前 C—H 键选择性活化需要事先引入导向基团与事后消去导向基团的繁琐, 凸显了 C—H 键活化的步骤简洁性与脱羧的绿色环保性, 为进一步利用羧酸提供了新的思路和方法。

尽管如此, 基于“一石二鸟”策略羧基无痕导向过渡金属催化其邻位 C—H 键官能团化反应仍有很大的改进空间: (1)羧酸底物主要集中于 sp^2 杂化(杂环)芳基羧酸, 如何实现普适羧酸底物(包括 sp^3 杂化烷基羧酸)参与反应值得进一步探讨; (2)除羧酸底物外, 参与反应的偶联底物类型较为狭窄单一, 实现引入除重键和芳基等之外的更多官能团有待进一步解决; (3)反应温度普遍过高, 有待开发条件温和的反应; (4)大多数报道利用了贵金属催化剂, 发展廉价铁族元素为催化剂, 有助降低反应成本以增强反应实用性。作为一个充满活力与挑战的研究领域, 随着 C—H 键活化与脱羧转化的深入发展, 上述问题将获得突破和改善。

References

- [1] Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kanatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, 366, 529.
- [2] Zhang, F.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 6906.
- [3] Font, M.; Quibell, J. M.; Perry, G. J. P.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5584.
- [4] Samanta, R.; Antonchick, A. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5217.
- [5] Xu, Y.; Yang, X.; Zhou, X.; Kong, L.; Li, X. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4307.
- [6] Kumar, G. S.; Kumar, P.; Kapur, M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2494.
- [7] (a) Kuai, C.; Wang, L.; Li, B.; Yang, Z.; Cui, X. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2102.
(b) Ling, F.; Ai, C.; Lv, Y.; Zhong, W. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3707.
- [8] Wang, J.; Wang, M.; Chen, K.; Zha, S.; Song, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1178.
- [9] (a) Barsu, N.; Sen, M.; Premkumar, J. R.; Sundararaju, B. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 1338.
(b) Huang, X.; Huang, J.; Du, C.; Zhang, X.; Song, F.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12970.
- [10] Wang, J.; Wang, M.; Chen, K.; Zha, S.; Song, C.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1178.
- [11] Wu, X.-L.; Dong, L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6990.
- [12] Wu, Z.; Ma, D.; Zhou, B.; Ji, X.; Ma, X.; Wang, X.; Zhang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 12288.
- [13] Zheng, L.; Hua, R. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 2352.
- [14] Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis* **2012**, 44, 653.
- [15] (a) Luo, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 3084 (in Chinese). (罗飞华, 有机化学, **2019**, 39, 3084).
(b) Font, M.; Quibell, J. M.; Perry, G. J. P.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5584.
- [16] (a) Zhang, T.; Wang, N.-X.; Xing, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 7559.
(b) Wei, Y.; Hu, P.; Zhang, M.; Su, W. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8864.
(c) Chen, Y.; Tian, S.-K. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 37.
(d) Guan, B.; Xu, X.; Wang, H.; Li, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 1564 (in Chinese).
(关保川, 许孝良, 王红, 李幼年, 有机化学, **2016**, 36, 1564.)
(e) Yin, X.; Li, W.; Zhao, B.; Cheng, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 2879 (in Chinese).
(殷晓婷, 李文昊, 赵保丽, 程凯, 有机化学, **2018**, 38, 2879.)
(f) Fu, Z.; Li, Z.; Xiong, Q.; Cai, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 984 (in Chinese).
(付拯江, 李兆杰, 熊起恒, 蔡璇, 有机化学, **2015**, 35, 984.)
- [17] (a) Trita, A.; Biafora, A.; Drapeau, M.; Weber, P.; Goossen, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 14580.
(b) Dana, S.; Mandal, A.; Sahoo, H.; Mallik, S.; Grandhi, G.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 716.
(c) Han, W.; Pu, F.; Li, C.; Liu, Z.; Fan, J.; Shi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1358.
- [18] (a) Tan, G.; You, Q.; Lan, J.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 6309.
(b) Wu, Z.; Chen, S.; Hu, C.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *ChemCatChem* **2013**, 5, 2839.
(c) Chiong, H.; Pham, Q.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9879.
- [19] Cheng, G.; Li, T.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10950.
- [20] Mandal, A.; Dana, S.; Sahoo, H.; Grandhi, G.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2430.
- [21] (a) Edwards, J. T.; Merchant, R. R.; McClymont, K. S.; Knouse, K. W.; Qin, T.; Malins, L. R.; Vokits, B.; Shaw, S. A.; Bao, D.-H.; Wei, F.-L.; Zhou, T.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Nature* **2017**, 545, 213.
(b) Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11250.
- [22] (a) Huang, L.; Olivares, A. M.; Weix, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 11901.
(b) Han, S.; Kim, H.-S.; Zhang, M.; Xia, Y.; Lee, S. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5426.
- [23] (a) Chatupheeraphat, A.; Liao, H.-H.; Srimontree, W.; Guo, L.; Minenkov, Y.; Poater, A.; Cavallo, L.; Rueping, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3724.
(b) Wang, D.; Yuan, Z.; Liu, Q.; Chen, P.; Liu, G. *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 507.
(c) Ye, W.; Yan, Z.; Wan, C.; Hou, H.; Wang, Z. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 99 (in Chinese).
(叶文波, 晏子聪, 万常峰, 侯豪情, 汪志勇, 化学学报, **2018**, 76, 99.)
(d) Song, Z.; Jiang, L.; Yi, W. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 967 (in Chinese).
(宋治东, 蒋绿齐, 易文斌, 化学学报, **2018**, 76, 967.)
- [24] (a) Goossen, L. J.; Deng, G.; Levy, L. M. *Science* **2006**, 313, 662.
(b) Moon, P. J.; Fahandj-Sadi, A.; Qian, W.; Lundgren, R. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 4612.
- [25] (a) Wang, Z.; Guo, C.-Y.; Yang, C.; Chen, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*

- 2019, 141, 5617.
(b) Huang, X.; Liu, W.; Hooker, J. M.; Groves, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5241.
(c) Yin, X.; Jiang, Y.; Chu, S.; Weng, G.; Fang, X.; Pan, Y. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 436 (in Chinese).
(尹欣驰, 江游, 楚士颖, 翁国锋, 方向, 潘远江, 化学学报, **2018**, 76, 436.)
- [26] Maehara, A.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1159.
[27] Yamashita, M.; Horiguchi, H.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7481.
[28] Wang, C.; Rakshit, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 14006.
[29] Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5776.
[30] Mochida, S.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3024.
[31] Yugandar, S.; Morita, T.; Nakamura, H. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 8625.
[32] Kim, K.; Vasu, D.; Im, H.; Hong, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 8652.
[33] Bhunia, A.; Studer, A. *ACS Catal.* **2018**, 8, 1213.
[34] Mandal, A.; Sahoo, H.; Dana, S.; Baidya, M. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4138.
[35] Kumar, N. Y. P.; Rogge, T.; Yetra, S. R.; Bechtoldt, A.; Clot, E.; Ackermann, L. *Chem.-Eur. J.* **2017**, 23, 17449.
[36] Pu, F.; Liu, Z.-W.; Zhang, L.-Y.; Fan, J.; Shi, X.-Y. *ChemCatChem* **2019**, 11, 4116.
[37] Bettadapur, K. R.; Lanke, V.; Prabhu, K. R. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6251.
[38] Kumar, N. Y. P.; Bechtoldt, A.; Raghuvanshi, K.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6929.
[39] Huang, L.; Biafora, A.; Zhang, G.; Bragoni, V.; Goossen, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 6933.
[40] Biafora, A.; Khan, B. A.; Bahri, J.; Hewer, J. M.; Goossen, L. J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1232.
[41] Zhang, J.; Shrestha, R.; Hartwig, J. F.; Zhao, P. *Nat. Chem.* **2016**, 8, 1144.
[42] Spencer, A. R. A.; Korde, R.; Font, M.; Larrosa, I. *Chem. Sci.* **2020**, 11, 4204.
[43] Shi, X.-Y.; Renzetti, A.; Kundu, S.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 723.
[44] Shi, X.-Y.; Liu, K.-Y.; Fan, J.; Dong, X.-F.; Wei, J.-F.; Li, C.-J. *Chem.-Eur. J.* **2015**, 21, 1900.
[45] Shi, X.-Y.; Dong, X.-F.; Fan, J.; Liu, K.-Y.; Wei, J.-F.; Li, C.-J. *Sci. China: Chem.* **2015**, 58, 1286.
[46] Tulichala, R. N. P.; Shankar, M.; Swamy, K. C. K. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 4375.
[47] Xie, Z.; Quan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 15513.
[48] Jin, X.-Y.; Xie, L.-J.; Cheng, H.-P.; Liu, A.-D.; Li, X.-D.; Wang, D.; Cheng, L.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 7514.
[49] Nandi, D.; Zhou, Y.-M.; Lee, J.-Y.; Kuo, B.-C.; Liu, C.-Y.; Huang, P.-W.; Lee, H. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9384.
[50] Tang, J.; Hackenberger, D.; Goossen, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 11296.
[51] Cornella, J.; Righi, M.; Larrosa, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 9429.
[52] Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3127.
[53] Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4109.
[54] Font, M.; Spencer, A. R. A.; Larrosa, I. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 7133.
[55] Hu, T.; Xu, K.; Ye, Z.; Zhu, K.; Wu, Y.; Zhang, F. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7233.
[56] Ye, Z.; Li, Y.; Xu, K.; Chen, N.; Zhang, F. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9869.
[57] Pu, F.; Zhang, L.-Y.; Liu, Z.-W.; Shi, X.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2644.
[58] Agasti, S.; Dey, A.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 12191.
[59] Zhang, Y.; Zhao, H.; Zhang, M.; Su, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 3817.
[60] Qin, X.; Sun, D.; You, Q.; Cheng, Y.; Lan, J.; You, J. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1762.
[61] Han, F.; Xun, S.; Jia, L.; Zhang, Y.; Zou, L.; Hu, X. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5907.
[62] Bhadra, S.; Dzik, W. I.; Goossen, L. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 2959.
[63] Fu, Z.; Jiang, Y.; Wang, S.; Song, Y.; Guo, S.; Cai, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3003.
[64] Gao, Y.; Nie, J.; Li, Y.; Li, X.; Chen, Q.; Huo, Y.; Hu, X. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2600.

(Zhao, C.)