

钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X (X=O, N, F, I, ……)键的 密度泛函理论研究进展

石宇冰^a 白文己^a 母伟花^{*,a} 李江平^a 于嘉玮^a 连冰^b

(^a 云南师范大学化学化工学院 昆明 650500)

(^b 北京市第八中学 北京 100033)

摘要 过渡金属催化 C—H 键官能团化是形成 C—X (X=O, N, F, I, ……)键的有效方法, 在传统有机合成、农药、医药以及构筑含 C—X 杂环的生物活性天然产物基本骨架方面都扮演着重要角色. 钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的方法具有反应效率高、原子经济性好、环境友好等优点, 是近年来过渡金属催化构建 C—X 键的研究热点. 采用密度泛函理论(DFT)对钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的反应开展理论研究, 可获取有关反应路径的诸多信息, 帮助人们从微观层面深入认识此类反应的微观机理和反应选择性调控机制, 为改进钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的选择性和反应性控制拓展新思路. 对近十年来钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X (X=O, N, F, I, ……)键的最新理论研究进展进行了综述, 对上述反应的微观机理和反应选择性进行了深入探讨, 并对该领域的现存问题和发展前景进行了总结与展望.

关键词 钯催化; C—H 键官能团化; C—X 键形成; 反应机理; 选择性; 密度泛函理论(DFT)

Research Progress on Density Functional Theory Study of Palladium-Catalyzed C—H Functionalization to Form C—X (X=O, N, F, I, …) Bonds

Shi, Yubing^a Bai, Wenji^a Mu, Weihua^{*,a} Li, Jiangping^a Yu, Jiawei^a Lian, Bing^b

(^a Faculty of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500)

(^b Beijing No. 8 High School, Beijing 100033)

Abstract Transition metal-catalyzed C—H functionalization is an effective method for constructing C—X (X=O, N, F, I, …) bonds, which plays a crucial role not only in traditional organic synthesis, pesticides and medicine areas, but also in generating skeletons of biologically active natural products containing C—X heterocycles. Due to its high reaction efficiency, good atomic economy and environmental friendliness, palladium-catalyzed C—H functionalization has been demonstrated as one of the focus topics in the field of transition metal-catalyzed construction of C—X bonds for decades. Based on previous experimental results, density functional theory (DFT) has been employed to study the palladium-catalyzed C—H functionalization for constructing C—X bonds in detail, for obtaining more information about reaction process, such as microscopic reaction mechanism and selectivity regulation principles, and thus inspire new ideas for improving the selectivity and reactivity of palladium-catalyzed C—H functionalization in constructing C—X bonds. Herein, the latest density functional theory research results on palladium-catalyzed C—H functionalization in constructing C—X (X=O, N, F, I, …) bonds are summarized, with emphasis on the corresponding computational results about microcosmic reaction mechanism and selectivity controlling. The present issues and prospects of future development in this field are also summarized and forecasted in the end.

Keywords Pd catalysis; C—H functionalization; C—X bonds formation; reaction mechanism; selectivity; density functional theory (DFT)

C—H 键官能团化反应作为一种能以原子经济方式 合成复杂有机分子的反应, 在有机合成、材料科学、药

* Corresponding author. E-mail: weihua_mu@ynnu.edu.cn

Received October 19, 2021; revised December 12, 2021; published online January 10, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21763033) and the Top Young Talents of Yunnan Ten Thousand People Plan. 国家自然科学基金(No. 21763033)和云南省万人计划“青年拔尖人才”专项资助项目.

学等领域都具有广阔的应用前景^[1-4], 向来受到人们的广泛关注, 但该领域的发展一直面临两个难题: 一是多数 C—H 键呈现惰性、不易被活化, 二是控制不同基团中的 C—H 键进行位点选择性活化较难^[5]. 值得庆幸的是, 近些年发展起来的过渡金属催化 C—H 键活化和直接官能团化方法与传统方法^[6-7]相比, 在减少原料的预先官能团化、缩短合成路线、提高反应效率、减少副产物等方面都取得了不错的成绩, 有效地克服了第一个难题. 与此同时, 过渡金属催化在位点选择性控制方面也取得了极大进步^[8-12], 目前已成功实现多种 C—X (X=O, N, F, I, ……)键的构建^[13-18], 并在复杂天然产物、药品和农药的后期官能团化中发挥着重要作用^[19-24]. 尤其是钯催化的 C—H 键官能团化反应, 因具有反应高效, 操作方便, 选择性好以及可与导向基团实现环金属化, 使 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 更易活化^[25]等优势, 已在很多领域取得显著的应用效果^[5,25-35].

由于 C—H 键固有的反应惰性和选择性控制问题, 钯催化 C—H 键直接官能团化为 C—X 键的方法依然面临极大挑战. 为更好解决上述问题, 人们尝试通过开展机理研究来获取更多有关反应路径的信息, 为改进钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的选择性和反应性控制打开新思路. 在现有的文献报道中, 绝大多数作者通过采取控制实验、同位素标记、动力学同位素效应 (Kinetic Isotope Effect, KIE) 等手段, 对形成 C—X 键的反应机理进行讨论, 但目前的实验方法不足以处理复杂催化反应的全部动力学细节, 所得出的机理研究结论尚待其他实验手段加以证实^[36-37]. 在此背景下, 基于量子化学原理的理论研究^[38-42]对钯催化 C—H 键直接官能团化为 C—X 键的机理解释做出了特别重要的贡献, 其中密度泛函理论 (Density Functional Theory, DFT) 是使用最为广泛的方法之一, 在探讨有机化学反应机制中发挥着重要作用^[43]. 近十年, 关于钯催化 C—H 键活化的理论研究成果有不少综述提及^[44-48], 关于钯催化 C—H 键官能团化形成 C—C 键的理论研究成果也已有人进行过总结^[49], 并被优秀期刊论文广泛引用^[50-68], 但尚未见专门针对钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的理论研究成果的总结与评述.

鉴于钯催化 C—H 键官能团化构建 C—X 键在复杂天然产物合成、医药和农药等领域的重要应用价值, 为了让更多研究者从微观层面深入认识钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的反应机理和反应选择性调控机制, 本文对近十年来国内外课题组在钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X (X=O, N, F, I, ……)键领域的 DFT 计算成果进行了总结和评述, 主要涵盖钯催化 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 键官能团化构建 C—X 键两个方面.

1 钯催化 C(sp²)—H 键官能团化

钯催化 C(sp²)—H 键官能团化在过去二十年内得到了长足发展, 尤其是在钯催化 C(sp²)—H 键官能团化构建 C—X (X=O, N, F, I, ……)键这一领域, 已有大量出色的实验研究工作被报道^[5,25,27,35], 也有不少理论研究者使用密度泛函理论对该反应的微观机理、产生化学和区域选择性的原因等进行了深入探讨. 本节主要对钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C—O, C—N, C—F 和 C—I 等 C—X 键反应的 DFT 计算研究成果进行总结.

1.1 钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C(sp²)—O 键

C—O 杂环通常具有独特的生物学活性和化学特性, 因此, C—O 键的形成在医药领域具有重要意义. 随着可持续发展和环境保护意识的增强, 通过 C—H 键官能团化形成 C—O 键的研究得到了迅速发展^[35]. 本节中, 我们重点对钯催化烷氧基化、羟基化、酰基化和乙酰氧基化反应等 C(sp²)—H 键官能团化形成 C—O 键的反应进行总结和讨论.

2011 年, Anand 和 Sunoj 在 SMD(MeOH)/B3LYP/6-31+G** 计算水平上, 对 Pd(II) 催化 *N*-甲氧基苯甲酰胺 **R1** 在甲醇中直接发生邻烷氧基化反应的机理, 以及甲醇溶剂在该反应中的作用进行了 DFT 理论研究^[69]. 计算结果显示: 该反应主要经历 Pd—N 配位、N—H 活化、协同金属化-去质子化 (Concerted Metallation-Deprotonation, CMD) 形式的 C—H 活化、N 质子化和还原消除过程, 最终得到烷氧基化产物 **P1** (图 1a). 甲醇溶剂分子参与作用明显稳定了几个关键过渡态 **TS2**、**TS3** 和 **TS4**, 使得相应的 N—H 活化、C—H 活化和 N 质子化过程的反应位垒依次降低了 36.3, 33.9 和 14.6 kJ·mol⁻¹, 该计算结果表明甲醇溶剂对于保证该反应的顺利发生有重要意义. 但是, 经过 **TS5** 的还原消除步骤, 即整个反应的决速步需越过 158.2 kJ·mol⁻¹ 的能垒, 这在 55 °C 的实验条件下难以实现, 说明该计算结果的准确性仍有待商榷. 一年后, Anand 和 Sunoj 在 SMD(MeOH)/M06/6-31+G**//B3LYP/6-31G* 计算水平上对上述邻烷氧基化反应进行了全面的机理研究^[70], 发现内层还原消除过渡态 (Inner-Sphere Reduction Elimination, ISRE) 的相对 Gibbs 自由能比相应外层还原消除过渡态 (Outer-Sphere Reduction Elimination, OSRE) 高出 37.6 kJ·mol⁻¹, 说明反应更倾向于以外层还原消除机理进行 (图 1b).

2013 年, 方德彩等^[71]在 PCM(C₆F₆)/B3LYP/GDZVP 计算水平上研究了以 PhI(OAc)₂ 为氧化剂、Li₂CO₃ 为碱条件下 Pd(II) 催化苯基叔丁醇 **R2** 在 C₆F₆ 溶剂中的 C(sp²)—H 活化/C—O 偶联反应机理. 计算结果显示, 该

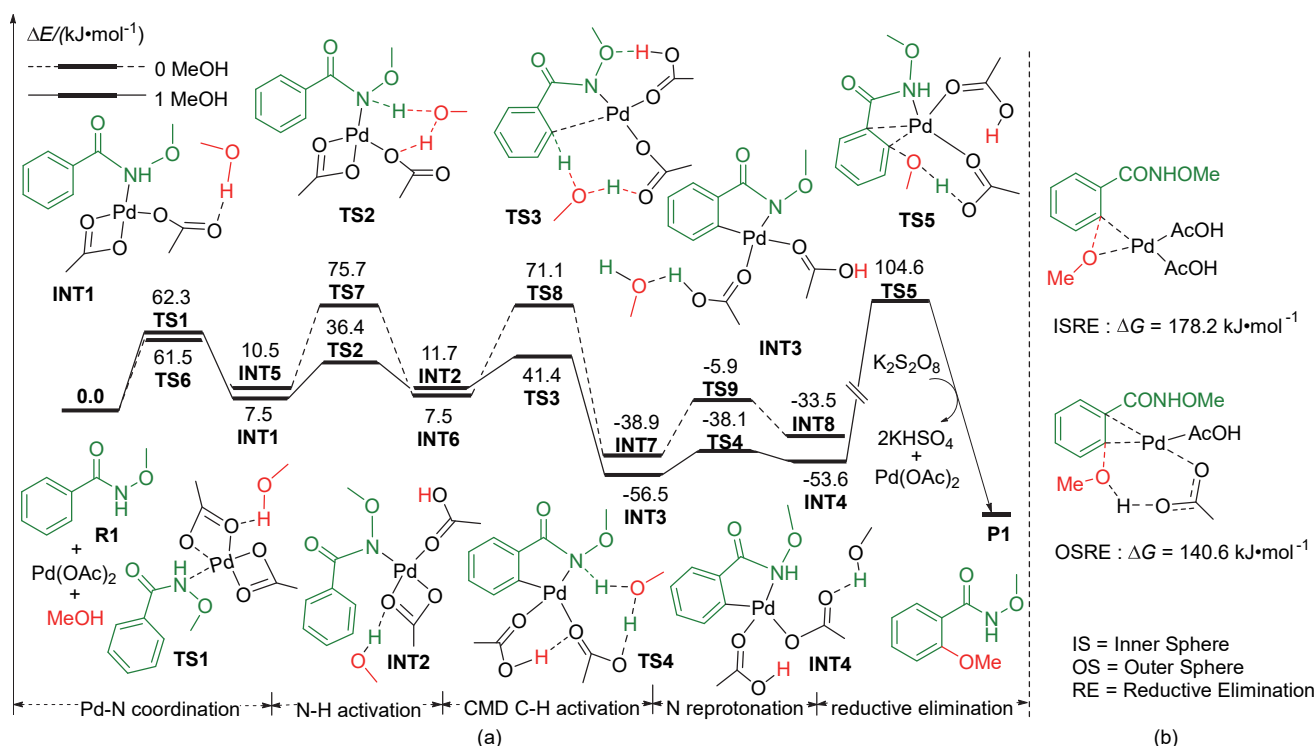


图1 钯催化 *N*-甲氧基苯甲酰胺(**R1**)直接烷氧基化反应的势能剖面图(a)和 ISRE/OSRE 过渡态的结构(b)

Figure 1 (a) Potential energy profiles for Pd-catalyzed direct alkoxylation of *N*-methoxybenzamide (**R1**), and (b) the structures of transition states for ISRE and OSRE processes

反应主要经历 C—H 活化、氧化加成、还原消除和催化剂再生过程, 最终得到苯并呋喃产物 **P2**(图 2)。其中 $\text{Pd}(\text{II}) \rightarrow \text{Pd}(\text{IV})$ 反应路径($\text{INT11} \rightarrow \text{TS16} \rightarrow \text{INT16}$)需要克服的 Gibbs 自由能垒为 $161.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 而 $\text{Pd}(\text{IV}) \rightarrow$

$\text{Pd}(\text{II})$ 路径($\text{INT12} \rightarrow \text{TS13} \rightarrow \text{INT13}$)需要克服的 Gibbs 自由能垒为 $48.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 表明该 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 活化/ C—O 偶联反应更倾向于以 $\text{Pd}(\text{II})\text{—Pd}(\text{IV})\text{—Pd}(\text{II})$ 催化循环进行。该理论计算结果合理地解释了实验结果, 对实验研究者

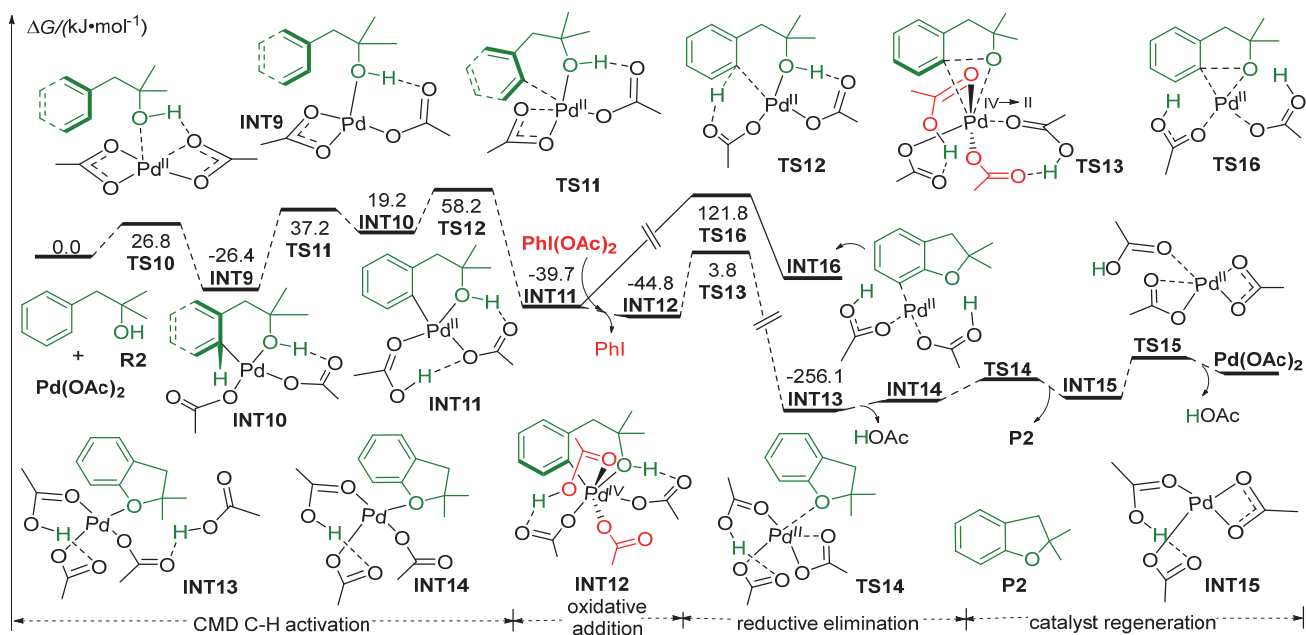


图2 钯催化苯基叔丁醇(**R2**) $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 活化/ C—O 偶联反应的势能剖面图

Figure 2 Potential energy profiles for Pd-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ activation/ C—O coupling of phenyl-*tert*-butanol (**R2**)

后续优化实验条件具有一定的指导意义。

2016年, 饶燊等^[72]报道了 Pd(II)或 Ru(II)催化的 *N*-甲基苯甲酰苯胺 **R3** 区域选择性 C(sp²)-H 羟基化反应, 并在 SMD(HAc)/B3LYP/6-311++G(d,p)-SDD(Pd, Ru)//B3LYP/6-31G(d)-LANL2DZ + f(Pd, Ru) 计算水平上对 C-H 活化步骤进行了 DFT 理论研究, 得到如图 3 所示的四种 C(sp²)-H 活化过渡态。在钯催化的羟基化反应中, 五元钯环过渡态 **TS17** 的相对 Gibbs 自由能比六元钯环过渡态 **TS18** 高 7.1 kJ·mol⁻¹, 说明该反应更倾向于经过六元钯环过渡态 **TS18** 形成产物 **P3**。而钌催化的反应中, 五元钌环过渡态 **TS19** 的相对 Gibbs 自由能比六元钌环过渡态 **TS20** 低 9.2 kJ·mol⁻¹, 说明钌催化的反应更倾向于经过五元钌环过渡态 **TS19** 形成产物 **P4**。上述

结果表明, 使用不同的过渡金属催化剂可能得到不同的区域选择性产物, 而且理论计算得到的区域选择性结果与实验结论一致, 为后续开展相应的区域选择性合成提供了新启示。

在饶燊等^[72]报道羟基化反应后不久, Maiti 等^[73]研究了以 *N*-甲酰甘氨酸(For-Gly-OH)为配体, PhI(TFA)₂ 为羟基化试剂条件下, Pd(II)催化酯 **R4** 在六氟异丙醇(Hexafluoroisopropanol, HFIP)溶剂中的间位羟基化反应, 并在 SMD(HFIP)/M06/6-31G**+LANL2DZ(Pd)水平上对该间位羟基化反应的机理进行了 DFT 计算。结果显示, 该反应主要经历 N-H 活化、C-H 活化、氧化加成和还原消除过程, 最后经水解得到产物 **P5**(图 4)。经过 **TS22** 的 C-H 活化步骤是整个反应的决速步^[74],

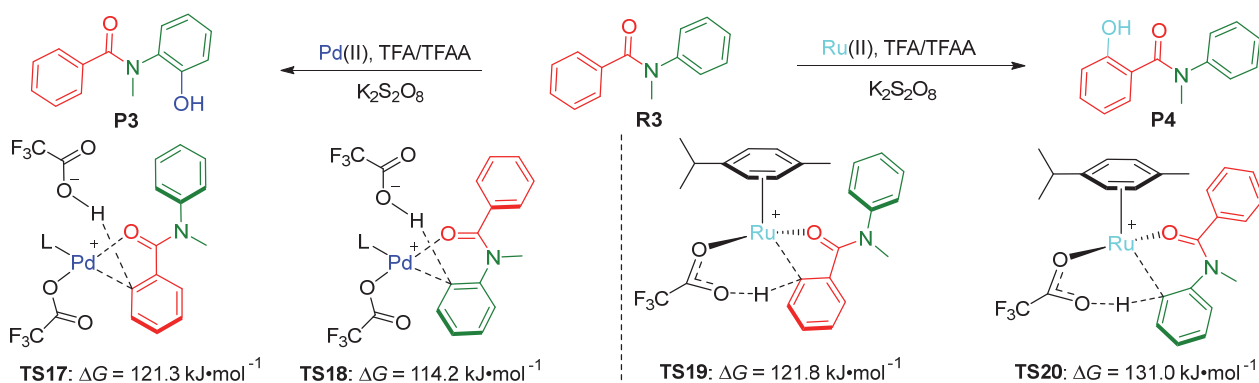


图 3 钯和钌催化苯甲酰苯胺(**R3**) C(sp²)-H 活化反应及其四种过渡态结构

Figure 3 Pd and Ru-catalyzed C(sp²)-H activation of benzanilide (**R3**) and its four transition state structures

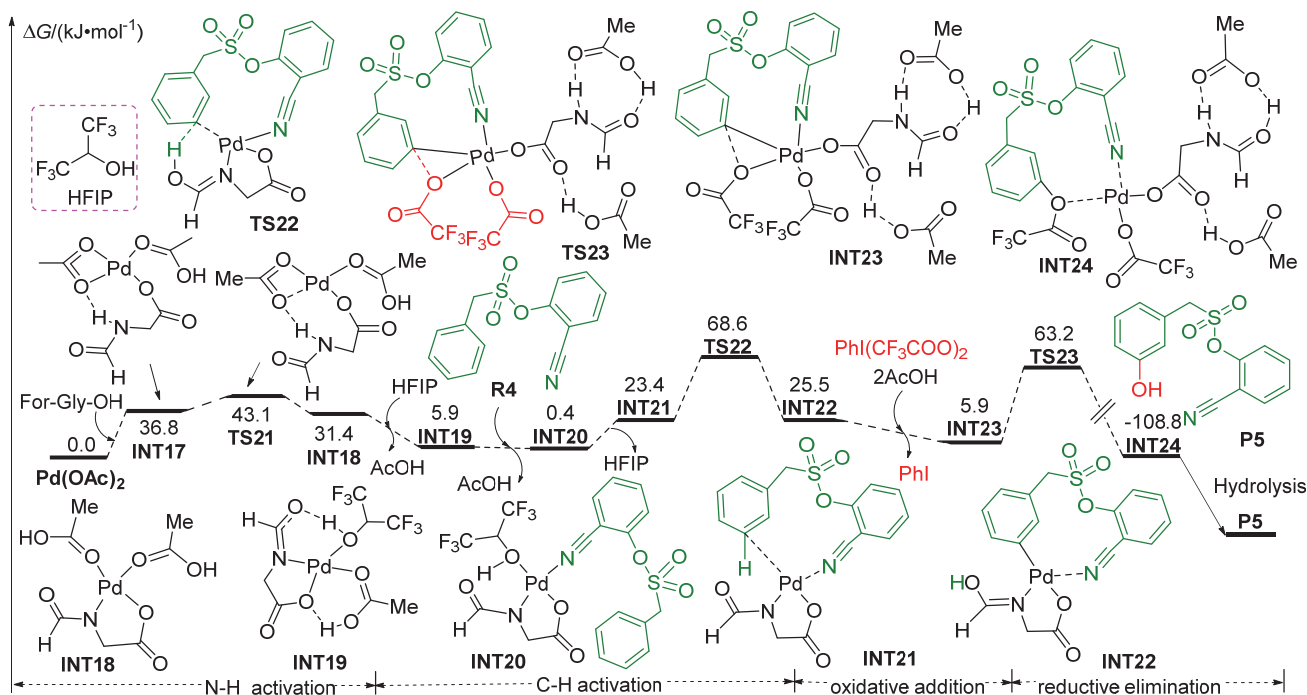


图 4 钯催化酯(**R4**)间位羟基化反应的势能剖面图

Figure 4 Potential energy profiles for Pd-catalyzed *meta*-hydroxylation reaction of ester (**R4**)

需要越过 $68.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由能垒, 正确解释了 KIE 实验数据。

同样在 2016 年, 傅尧等^[75]实现了以苯甲酮(Benzo-phenone, BP)为配体、Pd(II)催化萘酮 R5 与 *N*-氟-1,3,5-三甲基吡啶三氟酸盐 R6 在 TfOH 添加剂中经 C—H 活化/C8-三氟化反应形成 C—OTf 键的突破, 并在 SMD(*o*-Dichlorobenzene)/B3LYP/6-311G + (d,p)-SDD(Pd)//B3LYP/6-31G(d)-LANL2DZ + f(Pd) 水平上对该反应的还原消除机理进行了 DFT 计算。结果显示: 三氟化产物 P6 可由 INT25 经过 TS24 得到, 氟化产物 P7 则由 INT25 经过 TS25 得到, TS25 比 TS24 的相对 Gibbs 自由能低 $39.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明反应更倾向于形成氟化产物 P7。但是由于体系中存在过量的 HOTf, INT25 在溶剂中可与 HOTf 反应, 将 F⁻ 从金属钯中心移除后得到 INT26, 再经过 TS26 转化为 P6 (图 5)。该理论计算结果很好地解释了 C—OTf 键的选择性形成, 也从侧面表明在实验和理论研究中充分考虑添加剂种类及其用量的重要性。

2018 年, 黄学良等^[76]在 SMD(Tol)/M06/def2-TZVP//B3LYP/6-31G(d)-LANL2DZ(Pd, Br, Cs) 计算水平上, 研究了 Pd(0) 催化邻溴苯甲醛 R7 与芳基重氮酯 R8 分子间酰基化反应形成 C(sp²)—O 键的机理, 以及化学选择性。该反应主要经历氧化加成、配体交换、去重氮化、迁移插入、CMD 型 C—H 活化和还原消除过程, 最终得到异香豆素产物 P8 (图 6)。经过 TS31 的还原消除步骤只需要越过 $15.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由能垒, 比相应 TS33 的能垒低 $93.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明该反应更倾向于生成异香豆素 P8, 而非生成 [3+1] 环加成产物 P9, 较好地

解释了反应的化学选择性。

最近, 张毅楠等^[77]在 PCM(DCE)/M06-2X/cc-pVTZ-def2-TZVP(Pd, I)//M06-2X/6-31G(d,p)-LANL2DZ(Pd, I) 计算水平上, 研究了 Pd(II) 催化多环芳烃 *peri*-氧化反应得到产物 P10, 以及 *ortho*-氧化反应得到产物 P11 的机理。计算结果显示: *peri*-氧化反应的 C—H 活化步骤需要越过的 Gibbs 自由能垒为 $80.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, *ortho*-氧化反应的 C—H 活化步骤需要越过的 Gibbs 自由能垒为 $99.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (图 7), 这与实验中得到的 KIE 值(*peri*-氧化反应为 1.8, *ortho*-氧化反应为 3.2)趋势一致^[77]。此外, 该氧化反应使用不同的导向基团[如在 *peri*-氧化反应中使用氨基磺酸(Transient directing group, TDG), *ortho*-氧化反应中使用 3,5-二甲基苯胺(Directing Group, DG)]来协助 C—H 活化得到 *peri*-或 *ortho*-氧化产物, 计算结果较好地诠释了反应的区域选择性, 并表明使用不同的导向基团是控制反应选择性的有效方法之一。

1.2 钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C(sp²)—N 键

含氮杂环化合物普遍存在于各种天然产物和人工合成产品中, 而 C—N 键的构建是合成含氮杂环化合物的核心问题之一。钯催化 C—H 键官能团化构建 C—N 键是将碳氢化合物官能团化为含氮药物和生物活性分子的有效策略。本节中, 我们重点对钯催化胺化反应等 C(sp²)—H 键官能团化形成 C—N 键的反应进行总结和讨论。

2010 年, Cundari 等^[78]使用 B3LYP 和 BP86 泛函对 Pd(II) 催化级联 C—H 活化/C—N 键形成的反应机理进行了 DFT 理论研究, 发现该反应的 C—H 活化步骤以外

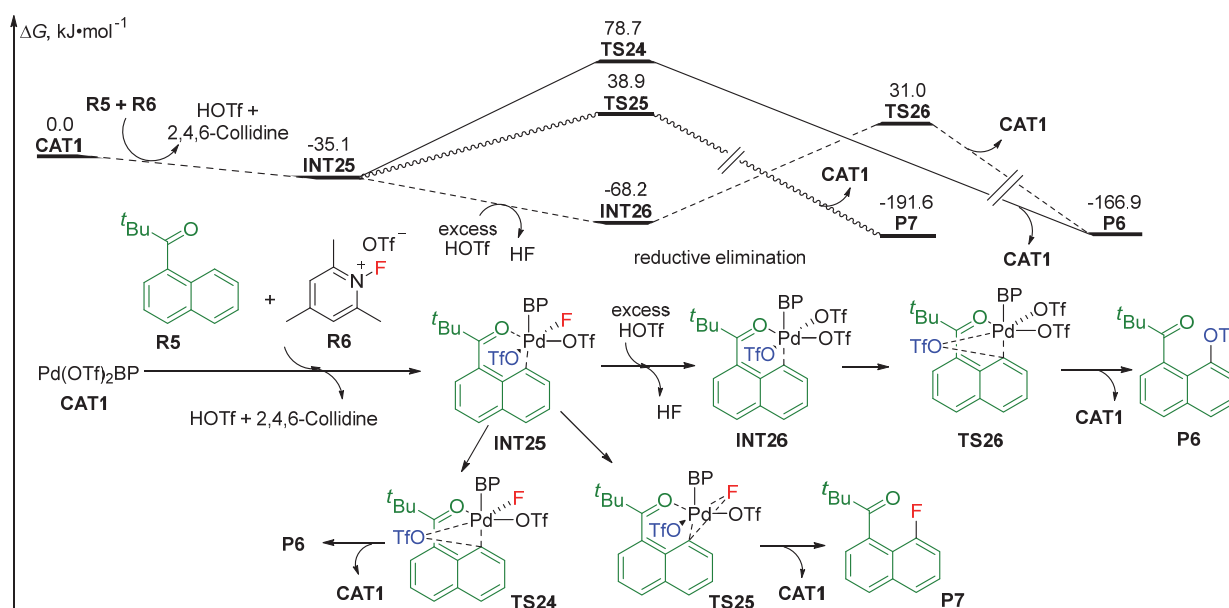


图 5 钯催化萘酮(R5)与 *N*-氟-1,3,5-三甲基吡啶三氟酸盐(R6) C—H 活化/C8-三氟化或氟化反应的势能剖面图

Figure 5 Potential energy profiles for Pd-catalyzed C—H activation/C8-triflation or fluorination reaction of naphthylketone (R5) with *N*-fluoro-1,3,5-trimethylpyridinium triflate (R6)

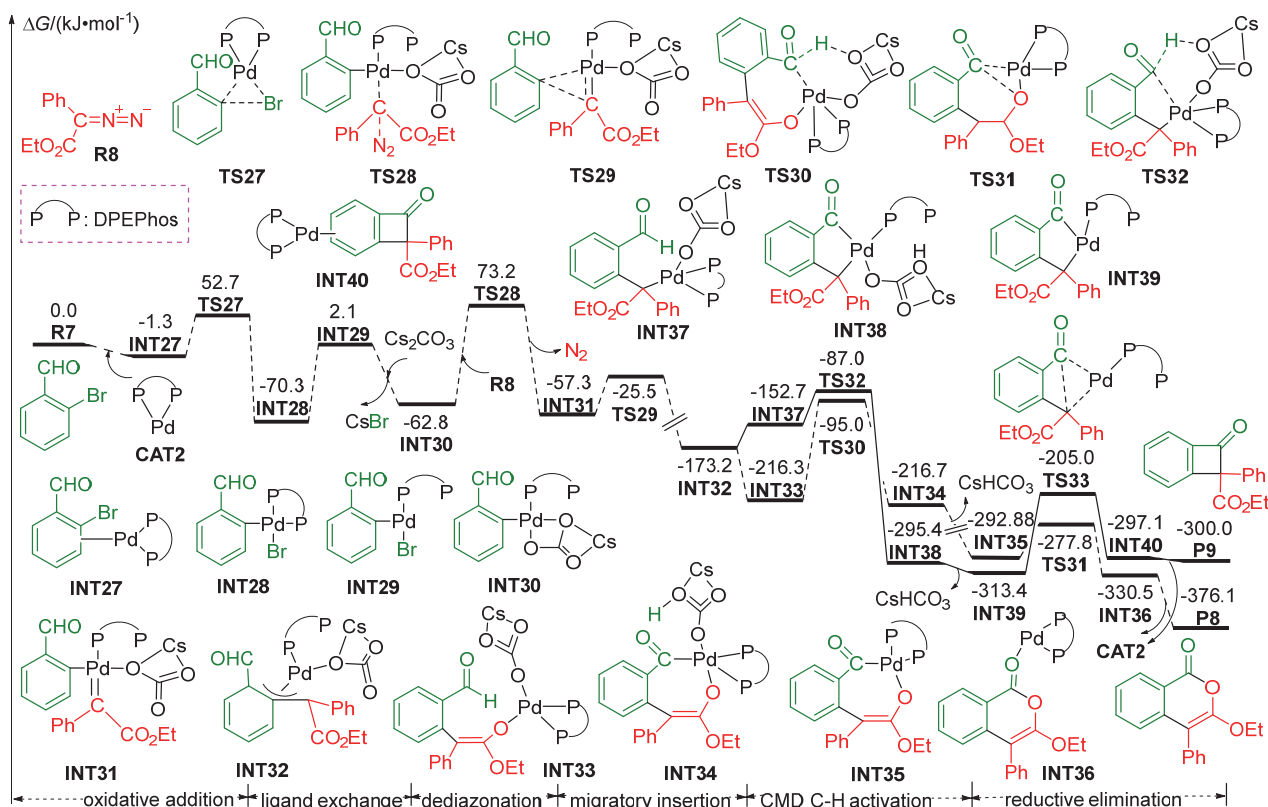


图6 钯催化邻溴苯甲醛(R7)与芳基重氮酯(R8)分子间酰基化反应的势能剖面图

Figure 6 Potential energy profiles for Pd-catalyzed intermolecular acylation of *ortho*-bromobenzaldehyde (R7) with aryldiazoester (R8)

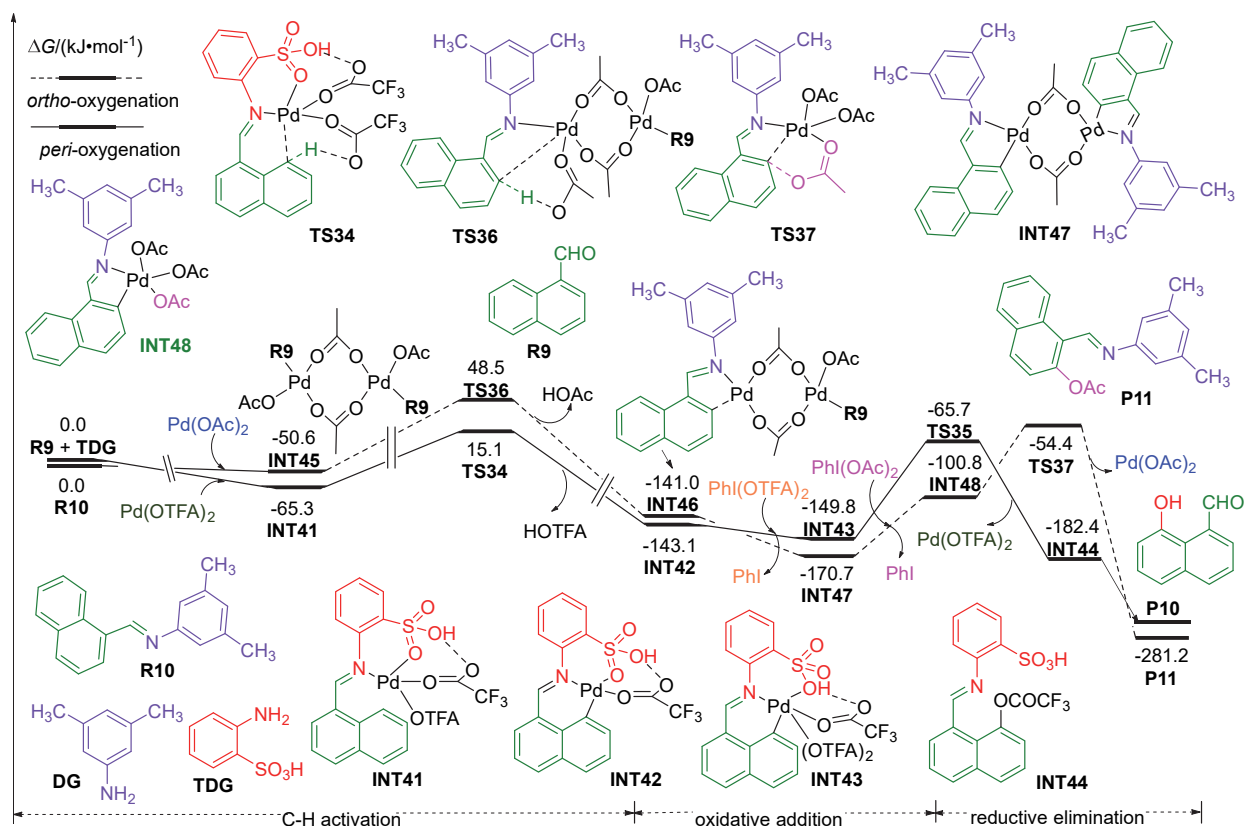


图7 钯催化 *peri*-氧化反应和 *ortho*-氧化反应的势能剖面图

Figure 7 Potential energy profiles for Pd-catalyzed *peri*-oxidation and *ortho*-oxidation

部水协助的方式进行: 经过过渡态 **TS38** 需要越过的 Gibbs 自由能垒仅为 $49.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (图 8)。

2011 年, 余金权等^[79]报道了 Pd(II) 催化 *N*-芳基苯甲酰胺 **R11** 与 *o*-苯甲酰羟胺 **R12** 的分子间邻位 C—H 胺化反应, 由于醋酸银和氟化铯共同参与作用, 产率高达 96%。三年后, Schaefer 等^[80]在 PCM(DCE)/M06/6-31+G**-LANL2DZ(Pd, Cs, Ag)/PCM(DCE)/B3LYP/6-31G**-LANL2DZ(Pd, Cs, Ag) 计算水平上, 研究了余金权报道的反应, 并对 C—H 活化步骤中可能的活化过渡态进行了理论计算。结果显示: 最优过渡态为存在钯-银杂-双金属相互作用的 **TS39**, 其相对 Gibbs 自由能比同时含有钯、铯金属的 **TS40** 和只含有钯的 **TS41** 分别低 54.4 和 $128.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (图 9)。该理论结果较好地解释了余金权的实验产率结果, 对于后续研究多金属协同催化机理具有重要的参考价值。

时隔两年, Schaefer 等^[81]结合之前的研究成果^[80], 在 PCM(DCE)/M06/TZVP-def2-TZVP(Pd, Ag, Cs)/PCM

(DCE)/B3LYP/6-31G**-LANL2DZ(Pd, Cs, Ag) 计算水平上, 对 Pd(II) 催化 *N*-芳基苯甲酰胺邻位胺化反应的完整机理以及添加剂醋酸银的作用进行了 DFT 计算。结果显示: 该反应主要经历 CMD 型 C—H 活化、N—O 活化和还原消除过程, 最终得到胺化产物 **P13** (图 10)。醋酸银的作用是与醋酸钯结合, 得到杂-双金属 Pd-(μ -OAc)₂-Ag 活性催化剂参与催化循环, 此时反应需要克服的最大 Gibbs 自由能垒为 $126.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**INT54** → **TS43**, Path A), 而不含醋酸银的 Path B 路径需要克服的最大 Gibbs 自由能垒为 $130.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (**R14** → **TS45**)。该理论计算结果较好地解释了在相应的实验温度下加入 AgOAc 添加剂可使产率提高的实验事实^[79], 也为人们深入探讨醋酸银添加剂在钯催化反应中的作用机制奠定了基础。

2016 年, 鲍晓光等^[82]结合余金权^[79]所猜测的 Pd(0) 催化反应机理, 在 SMD(DCE)/ ω B97XD/6-311++G(d,p)-LANL2TZ(f)(Pd)-LANL2DZ(Cs)/ ω B97XD/6-

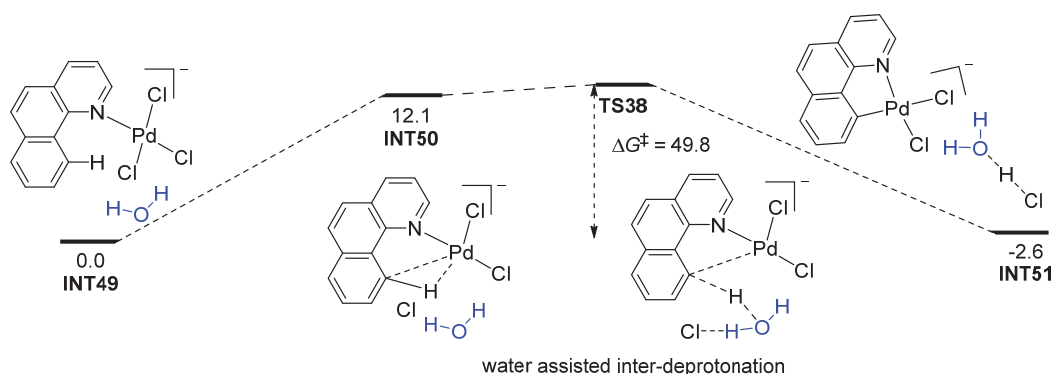


图 8 钯催化级联 C—H 活化步骤的势能剖面图(能量: $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

Figure 8 Potential energy profiles for Pd-catalyzed cascade C—H activation step (energy in $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)

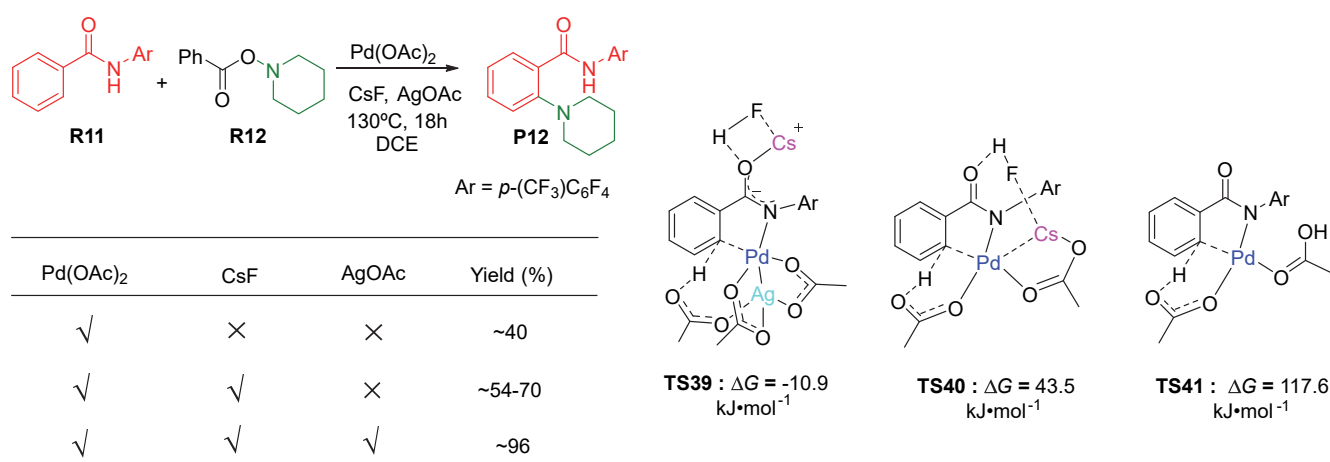
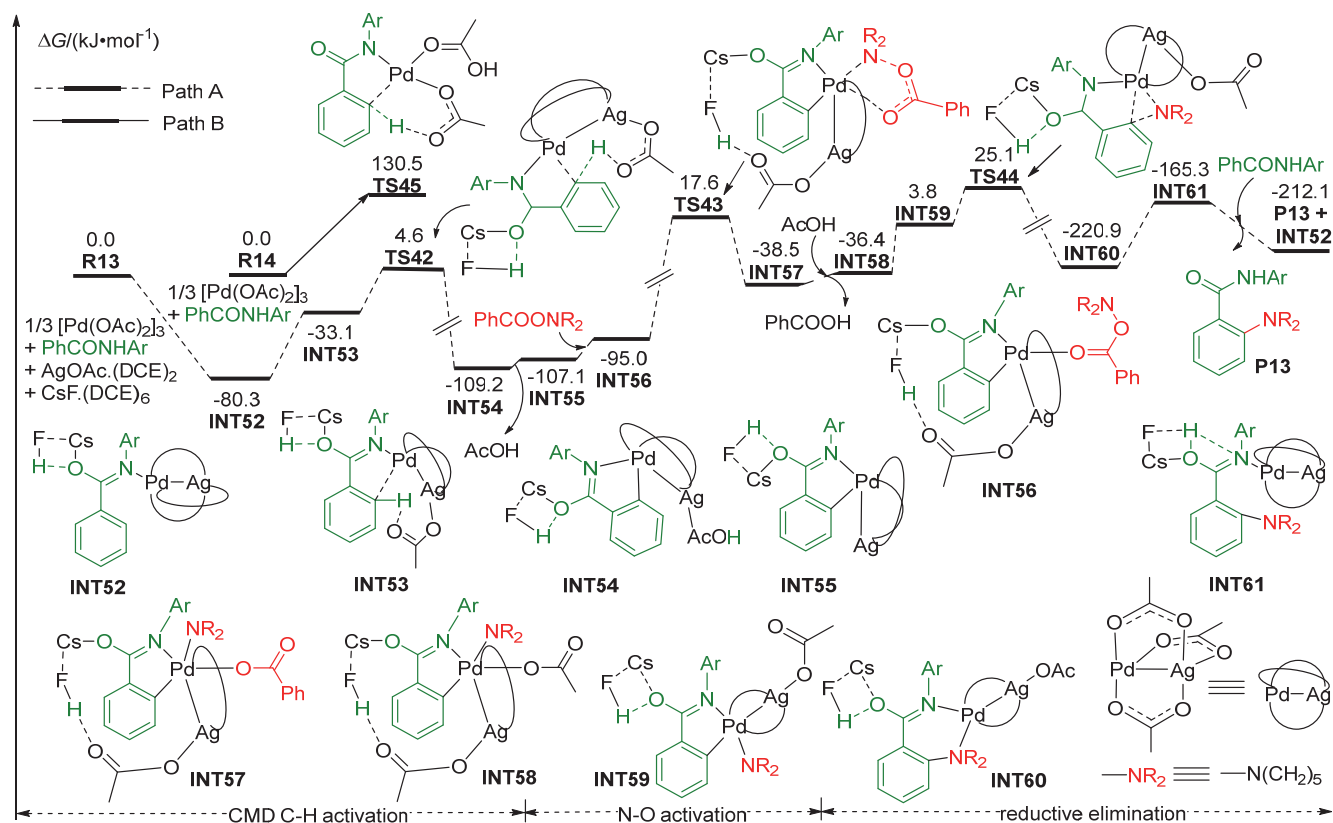


图 9 钯催化 *N*-芳基苯甲酰胺(**R11**)与 *o*-苯甲酰羟胺(**R12**)的分子间邻位 C—H 胺化反应^[79]及其三种 C—H 活化过渡态结构^[80]

Figure 9 Pd-catalyzed intermolecular *o*-C—H amination of *N*-arylbenzamide (**R11**) with *o*-benzoyl hydroxylamine (**R12**)^[79], and its three C—H activation transition state structures^[80]

图 10 钯催化 *N*-芳基苯甲酰胺邻位胺化反应的势能剖面图Figure 10 Potential energy profiles for Pd-catalyzed *ortho*-amination of *N*-arylbzamide

31G(d)-LANL2DZ(Pd, Cs)计算水平上对该反应的详细机理进行了 DFT 计算^[82]. 结果显示: 该反应中 Pd(0)作为催化剂前体可被羟胺氧化形成 Pd(II)催化剂, 后续的反应以 Pd(II)/Pd(IV)机制进行, 整个反应主要经历配体交换、氧化加成、CMD 型 C—H 活化、质子转移、第二次氧化加成和还原消除过程, 最终得到胺化产物 **P14** (图 11). 该理论计算结果较好地验证了基于实验数据推测出的反应机理.

小环含氮骨架因具有独特的化学反应活性, 对小分子药物的研发意义重大. 2016 年, 陈弓等^[83]通过 Pd(II)催化 *N*-苄基吡啶酰胺 **R16** 的分子内 C—H 胺化反应, 合成了具有高“环张力”的四元苯并氮杂环丁烷产物 **P15**, 并在 SMD(Tol)/M06-D3/6-311+G(d,p)-SDD(Pd)//B3LYP-D3/6-31G(d)-LANL2DZ(Pd)计算水平上对该反应进行了 DFT 理论研究. 计算结果显示: 以 PhI(OAc)₂ 为氧化剂时, 反应经过五元环还原消除过渡态 **TS51** ($\Delta G^\ddagger = 123.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)和 **TS52** ($\Delta G^\ddagger = 44.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), AcO⁻的羰基氧参与 C—O 键的形成^[84], 其中经过双金属反应路径(**TS52**)的能垒比单金属路径(**TS51**)低 78.6 kJ·mol⁻¹; 以二甲基丙二酸苯基碘鎓盐[PhI(DMM)]为氧化剂时, 反应经过三元环还原消除过渡态 **TS53** ($\Delta G^\ddagger = 112.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)和 **TS54** ($\Delta G^\ddagger = 101.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$), 最终形

成 C—N 键并得到四元苯并氮杂环丁烷产物 **P15** (图 12), 其中经过双金属反应路径(**TS54**)的能垒比单金属路径(**TS53**)低 10.4 kJ·mol⁻¹, 该理论计算结果与实验结论一致, 也显示出在特定的钯催化反应中考虑双金属催化机理的必要性.

同一年, Emmert 等^[85]在 B3LYP/6-311+G(2d,p)-LANL2DZ(Pd)计算水平上, 对钯催化羟胺基亲电胺化试剂 AcO-NH(COR)与苯发生的 C—H 胺化反应中出现吡啶效应的根源进行了 DFT 理论研究. 计算结果显示: 空间体积较大的吡啶配体 **L1** 和喹啉配体 **L2** 使得二聚体 *anti*-**INT76** 呈椅式构象, *syn*-**INT77** 呈船式构象^[85], 因此 *syn*-**INT77** 在能量上更有利, 对单体 **INT78** 的形成有较强促进作用; 而小体积吡啶配体 **L3** 使得相应的 *anti*-**INT76** 比 *syn*-**INT77** 能量低 15.5 kJ·mol⁻¹, 前者对形成单体 **INT78** 的促进作用更明显 (图 13). 该理论计算结果较好地解释了反应出现的吡啶效应, 并表明配体体积对反应难易程度切实存在影响.

2019 年, 刘靖尧等^[86]在 PCM(Tol)/M06L/6-311+G**-(LANL2DZ(Pd, P, I, Cs))//M06L/6-31G(d,p)-LANL2DZ(Pd, P, I, Cs)计算水平上对 Pd(0)催化碘苯 **R17**、降冰片烯 **R18** 和二叔丁基二氮杂环丙烷酮 **R19** 合成吡啶 **P16** 的反应机理进行了 DFT 理论研究, 发现酮

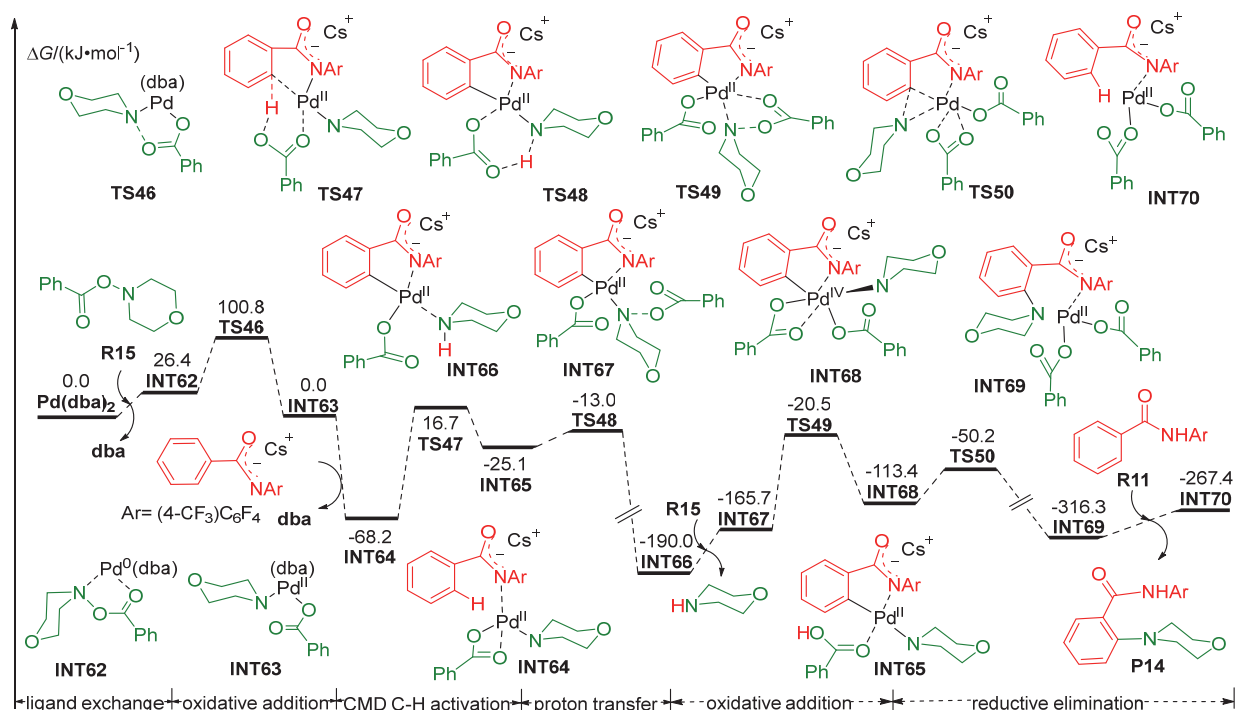


图 11 钯催化 *N*-芳基苯甲酰胺(R11)与 *o*-苯甲酰羟胺(R15)分子间 C—H 胺化反应的势能剖面图

Figure 11 Potential energy profiles for Pd-catalyzed intermolecular C—H amination of *N*-arylbenzamide (R11) with *o*-benzoylhydroxylamine (R15)

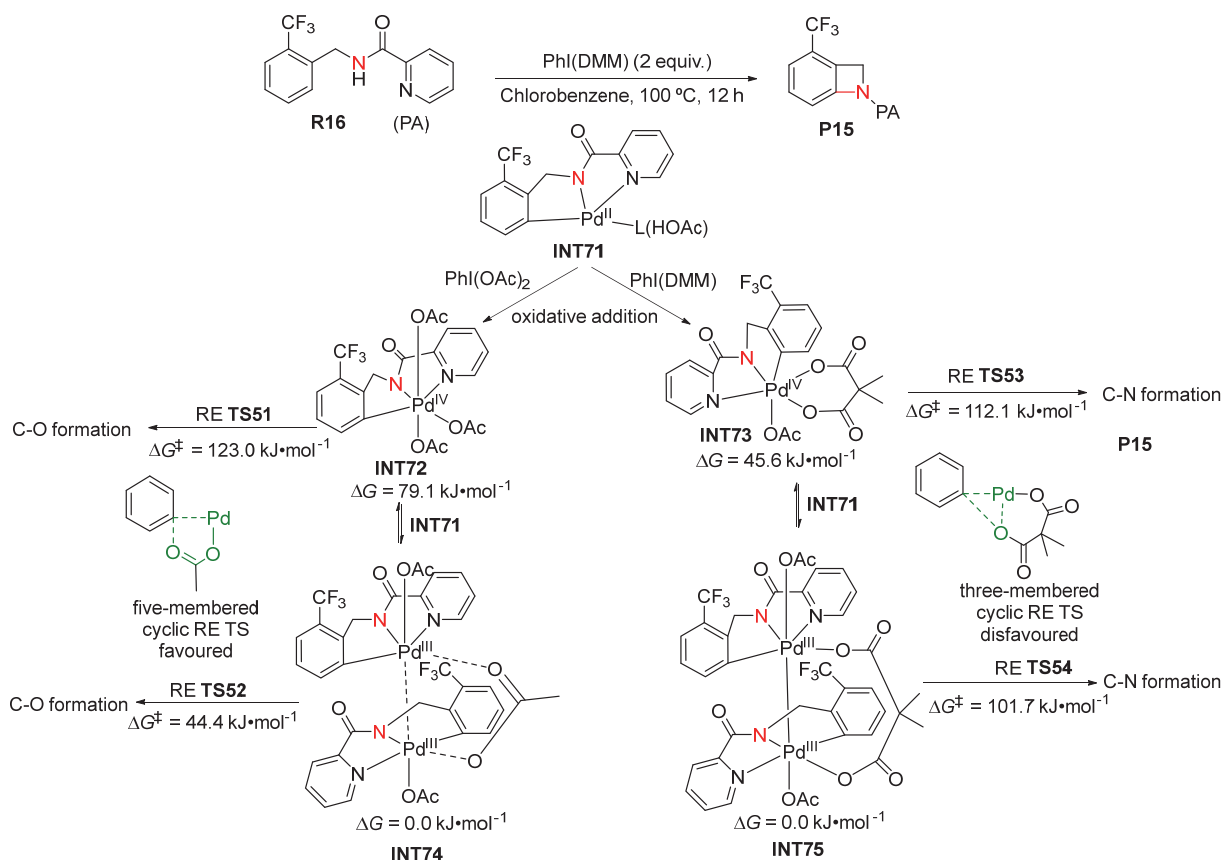


图 12 钯催化 *N*-苄基吡啶酰胺(R16)与 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{PhI}(\text{DMM})$ 的分子内 C—H 胺化反应的计算结果

Figure 12 Computational results about Pd-catalyzed intramolecular C—H amination of *N*-benzylpicolinamides (R16) with $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ or $\text{PhI}(\text{DMM})$

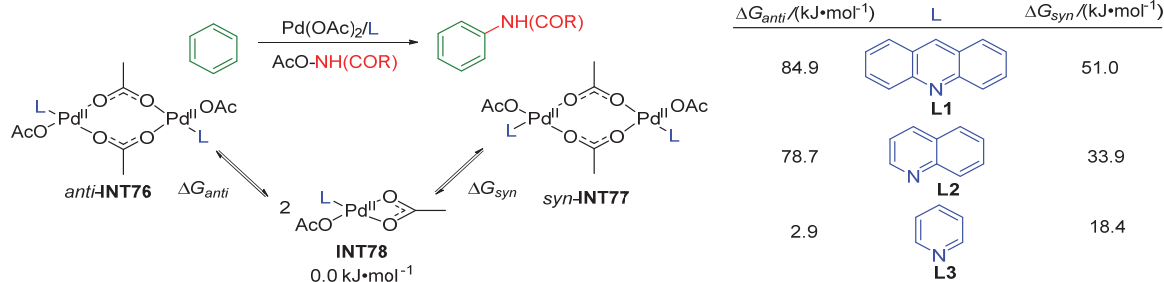


图 13 钯催化 AcO-NH(COR)与苯的 C—H 胺化反应及其“吡啶效应”根源的计算结果

Figure 13 Pd-catalyzed C—H amination of AcO-NH(COR) with benzene and computational results about the origin of the “acridine effect”

R19 的 N—N 键氧化加成过程是整个反应的速率决定步骤, 相应过渡态 TS55 的 Gibbs 自由能垒为 111.3 kJ·mol⁻¹ (INT79→TS55), 这在 80℃ 的实验条件下是可以实现的(图 14)。

1.3 钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C(sp²)—F 键

关于钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C(sp²)—F 键的 DFT 理论研究报道较少。2015 年, Hierso 等^[87]结合先前猜测的机理和计算研究成果^[88-90], 在 PCM(Tol)/ωB97XD/6-311++G(2d,p)-LANL08+f(Pd)/ωB97XD/LANL2DZ 计算水平上对 Pd(II)催化 *o*-氟基苄基吡唑 C—H 活化/邻位氟化反应进行了 DFT 理论研究^[90]。计算结果显示: 经过 TS56 的 out-sphere 氧化加成过程需要越过 122.2 kJ·mol⁻¹ 的能垒, 比经过 TS60 的 Pd(II)/Pd(IV) 过程低 71.5 kJ·mol⁻¹, 说明该邻位氟化反应更倾向于以 out-sphere 氧化加成方式进行(图 15), 理论计算结果与实验观察到的现象一致。

2019 年, 许丹倩等^[91]报道了芳基-Pd(II)-NO_x 催化偶氮苯 R20 的选择性 C—H 氟化反应, 并使用 M06 和

B3PW91 泛函对阴离子型 NO_x 添加剂的配体效应进行了 DFT 理论研究。计算结果显示: 含氯中间体 INT91 经过 TS61 发生 C—F 还原消除需要越过的 Gibbs 自由能垒比经过 TS62 发生 C—Cl 还原消除的 Gibbs 自由能垒高 8.4 kJ·mol⁻¹, 说明反应更倾向于形成氯化产物。对硝酸盐作为阴离子配体的中间体 INT92, 经过 TS63 发生 C—F 还原消除需要越过的 Gibbs 自由能垒比经过 TS64 发生 C—ONO₂ 还原消除的 Gibbs 自由能垒低 40.1 kJ·mol⁻¹; 对亚硝酸盐作为阴离子配体的中间体 INT93, 经过 TS65 发生 C—F 还原消除需要越过的 Gibbs 自由能垒比经过 TS66 发生 C—NO₂ 还原消除的 Gibbs 自由能垒低 12.5 kJ·mol⁻¹。说明阴离子型 NO_x 添加剂作为配体可促进 C—F 还原消除的发生, 反应更倾向于形成氟化产物(图 16)。该理论计算结果较好地解释了配体效应和反应的化学选择性, 也显示出在理论计算中充分考虑添加剂等辅助成分作用的重要性。

1.4 钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C(sp²)—I 键

2015 年, Musaev 和余金权等^[92]在 IEFPCM(DMF)/

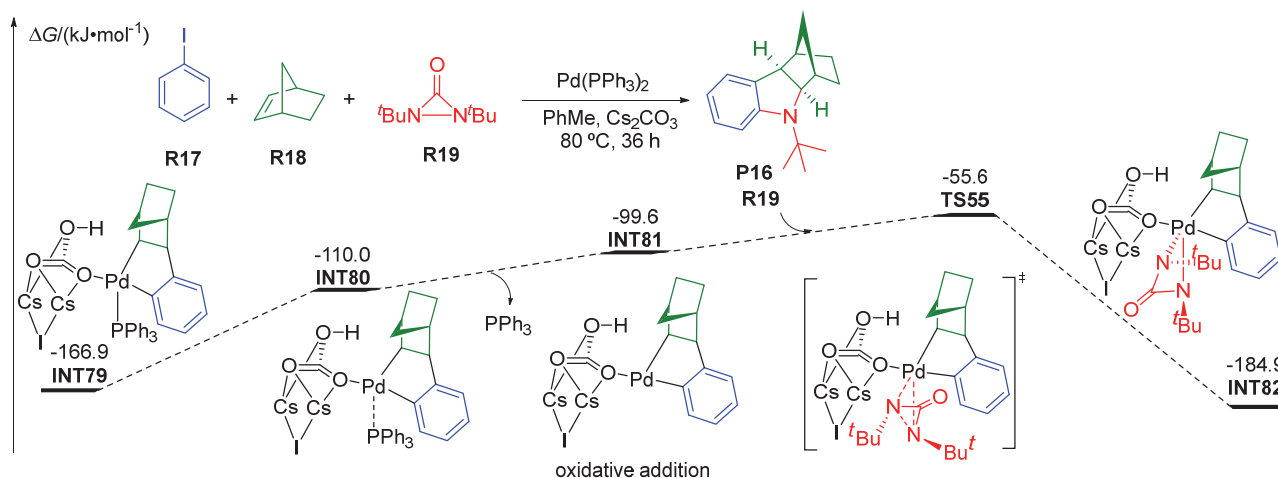
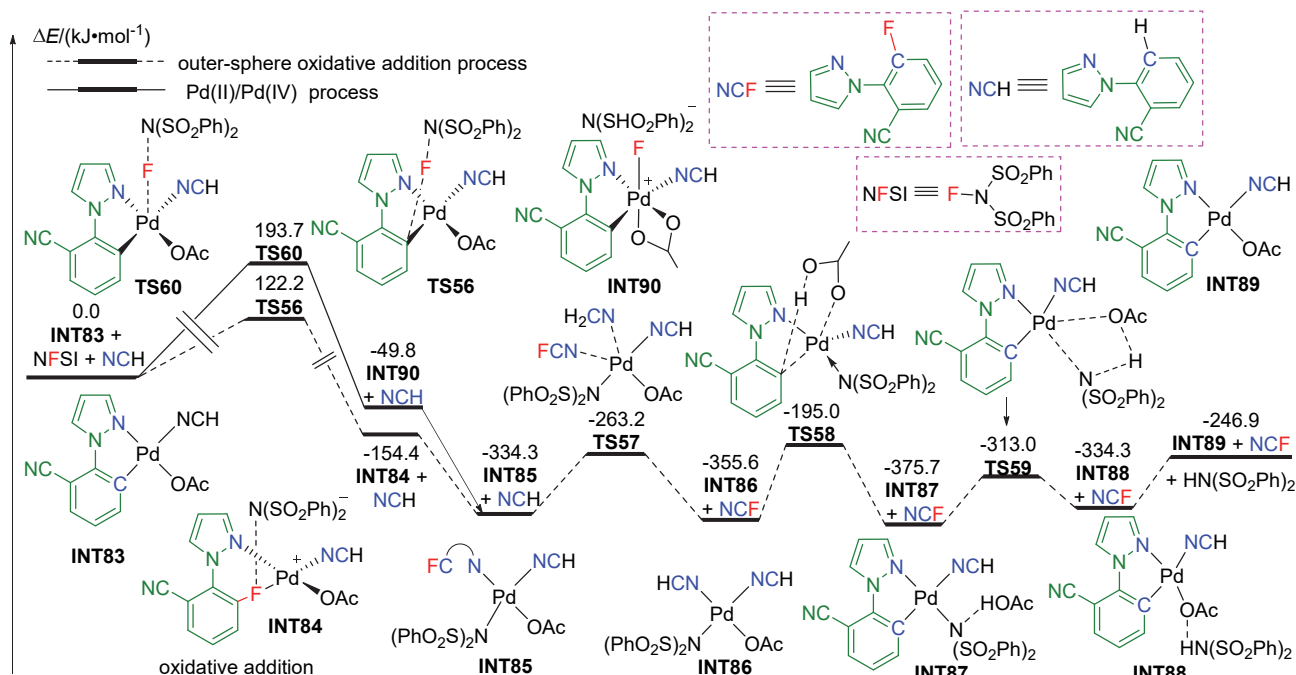
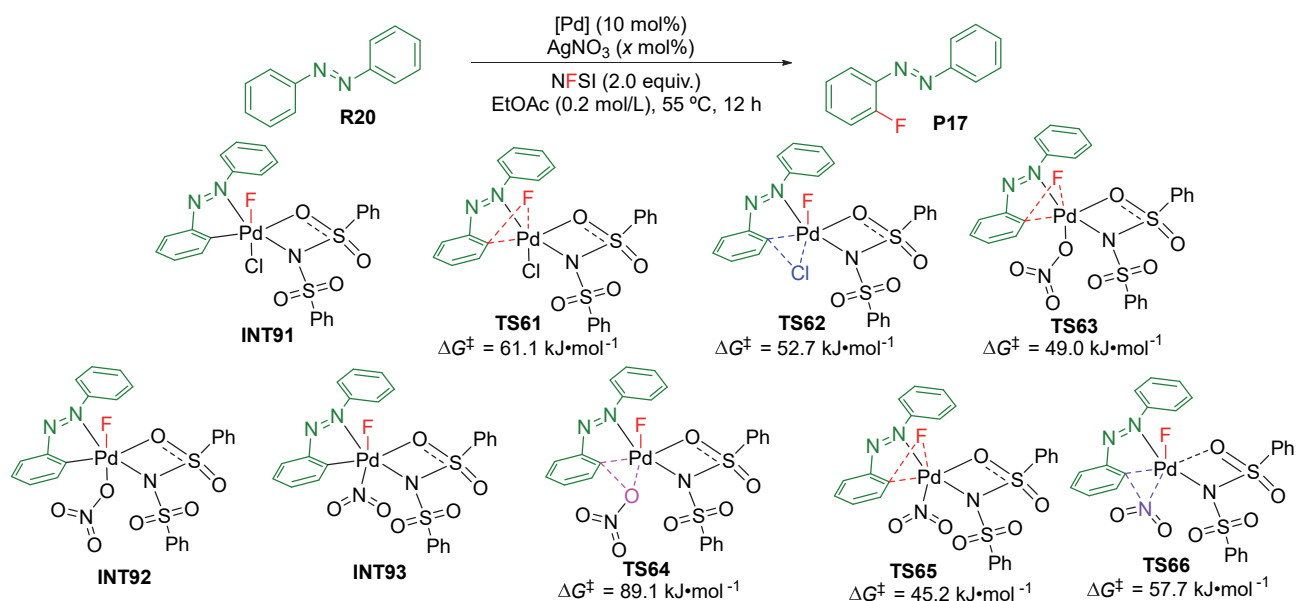


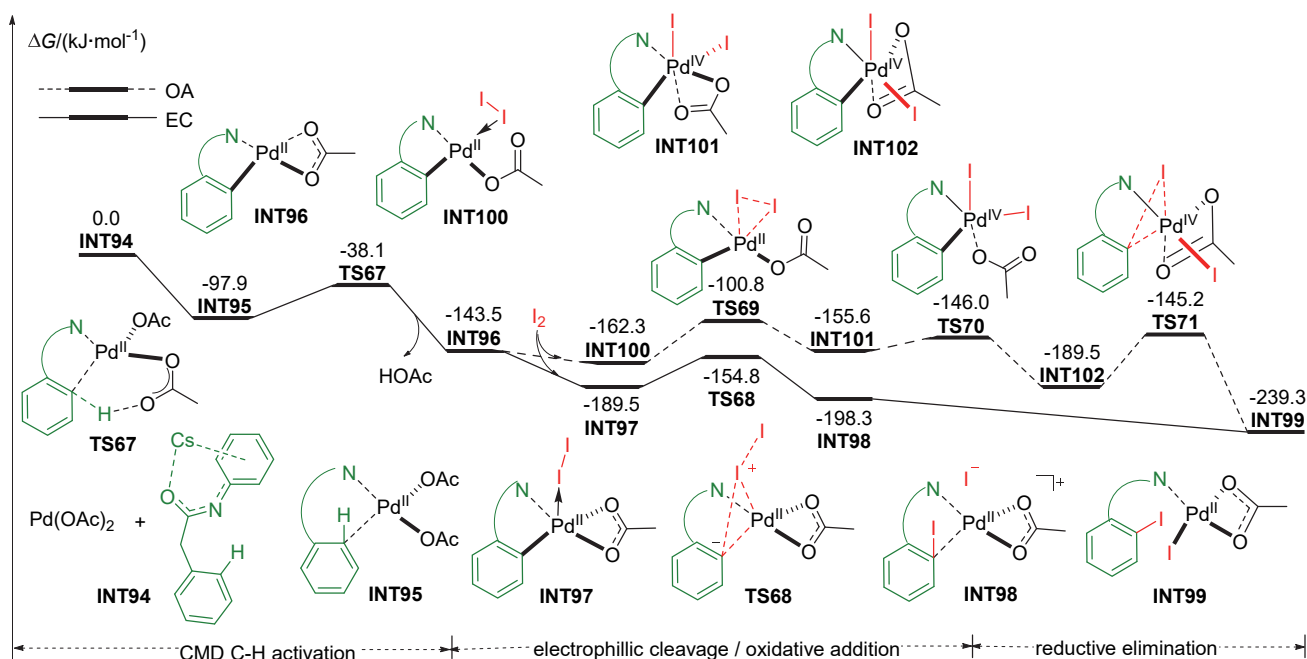
图 14 二叔丁基二氮杂环丙烷酮(R19) N—N 键氧化加成步骤的部分势能剖面图

Figure 14 Partial potential energy profiles for N—N bond oxidation addition step of di-tert-butyl diaziridinone (R19)

图 15 钯催化芳基吡唑 *ortho*-C—H 氟化反应的部分势能剖面图Figure 15 Partial potential energy profiles for the Pd-catalyzed *ortho*-C—H fluorination of arylpyrazole图 16 芳基-Pd(II)-NO_x 催化偶氮苯(R20)选择性 C—H 氟化反应及其中间体 INT91-INT93 还原消除过程的计算结果Figure 16 Aryl-Pd(II)-NO_x-catalyzed selective C—H fluorination of azobenzene (R20) and computational results about reductive elimination processes of the intermediate INT91-INT93

M06/6-311+G(d,p)-SDD(Pd, Cs, I)/M06/6-31G(d,p)-LANL2DZ(Pd, Cs, I, Br)计算水平上研究了以 I₂ 分子为唯一氧化剂、Pd(II)催化 *N*-芳基酰胺 C—H 碘化反应的微观机理. 计算结果显示: 经过 TS67 的 CMD 型 C—H 活化步骤是整个反应的决速步, 需要越过 59.8 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒. 之后, 该反应有两条可能的路径, 一是经过 TS68 的电亲裂解(Electrophilic cleavage, EC)

路径, 只需要越过 34.7 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒; 二是经过 TS69 的氧化加成(Oxidative addition, OA)路径, 需要越过 61.5 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 说明该反应更倾向于沿 EC 路径进行(图 17). 该理论计算结果与实验观察到的现象一致, 对于实验研究者设计原料廉价、条件温和的新反应具有一定的指导意义.

图 17 钯催化 *N*-芳基酰胺 C—H 碘化反应的部分势能剖面图Figure 17 Partial potential energy profiles for Pd-catalyzed C—H iodization of *N*-aryl amide

2016 年, 党丽等^[93]在 IEFPCM(DMSO)/M06/6-311++G(d,p)-LANL2DZ+f(Pd, I)/B3LYP/6-31G(d)-LANL2DZ+f(Pd, I)计算水平上, 对 Pd(II)催化苜胺 *ortho*-C—H 碘化的反应机理和对映选择性进行了 DFT 理论研究. 计算结果显示: 该反应主要经历 *ortho*-C—H 活化、氧化加成、还原消除和催化剂再生过程, 最终得到碘化产物 **P18**(图 18). 在生成 **P18** 的反应路径中, 经过 **TS73** 的 C—H 活化步骤是整个反应的决速步, 共需要越过 85.8 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 比经过 **TS78** 生成 *S*-对映选择性产物 **P19** 的能垒低 30.5 kJ·mol⁻¹, 说明反应更倾向于生成 *R*-对映选择性产物 **P18**. 该理论预测的对映选择性结果与实验结论一致, 对人们深入理解有机不对称合成中 C—H 键的对映选择性活化具有积极意义.

2020 年, Yorimitsu 等^[94]在 SMD(DCE)/ωB97XD/junc-pVDZ-cc-pVTZPP(Pd)//B3LYP/D95V(d)-D95(d)(S)-SDD(Pd)水平上计算了 Pd(II)催化萘基亚砷 **R23** C—H 碘化反应的 *peri*-C—H 活化机理. 计算结果显示: 反应以亚砷基的硫原子和氧原子都不与钯配位的非导向模式(non-directed)进行时, 需要越过 95.0 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒(**TS79**), 比经过氧导向模式(oxygen-directed, **TS80**)和硫导向模式(sulfur-directed, **TS81**)的能垒依次低 23.0 和 47.3 kJ·mol⁻¹, 说明该活化步骤更倾向于以非导向方式进行(图 19). 作者结合先前的机理研究结果^[95], 推测该碘化反应可能经历 C—H 活化、氧化加成、还原消除和催化剂再生过程.

1.5 钯催化 C(sp²)-H 键官能团化形成 C(sp²)-X 键

除形成 C—O, C—N, C—F, C—I 键的反应外, 人们还对钯催化 C(sp²)-H 键官能团化形成 C—S, C—B, C—Si, C—Zn 键的反应开展了 DFT 计算研究. 如 2016 年, 刘靖尧等^[96]在 SMD(TFA)/M06/6-311+G**+SDD(Pd)//B3LYP/6-31G**+SDD(Pd)计算水平上研究了钯催化苯与 1-苯硫基-吡咯啉-2,5-二酮 **R24** 发生芳基硫醇化反应得到二芳基硫醚 **P20** 的详细机理. 计算结果显示: 该反应主要经历 CMD 型 C—H 活化、σ 键置换、异构化和配体交换过程, 最终得到硫醚产物 **P20**(图 20). 经过 **TS83** 的协同 σ 键置换步骤可能是整个反应的决速步, 共需要越过 101.7 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 比经过 **TS86** 的氧化加成步骤能垒低 60.2 kJ·mol⁻¹, 说明该芳基硫醇化反应更倾向于以 σ 键置换机理进行.

2020 年, 吴安心等^[97]报道了钯催化 C—H 硅烷化/硼化反应, 并在 SMD(DMF)/M06L/6-311++G(d,p)-SDD(Pd, I)/M06L/6-31G(d)-SDD(Pd, I)计算水平上对生成关键六元氧代钯环中间体的机理进行了 DFT 理论研究. 计算结果显示: 经过 **TS88** 形成六元氧代钯环中间体的过程只需要越过 27.6 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒(INT134→**TS88**), 而经过 **TS90** 的 β-H 消除反应需要越过 41.0 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒(INT134→**TS90**). 与此同时, 所形成的中间体 **INT136** 的相对 Gibbs 自由能比 **INT134** 和 **INT140** 分别低 59.8 和 73.6 kJ·mol⁻¹(图 21), 说明不论是从热力学角度还是从动力学角度考虑, 该反应的 β-H 消除机制都是不利的.

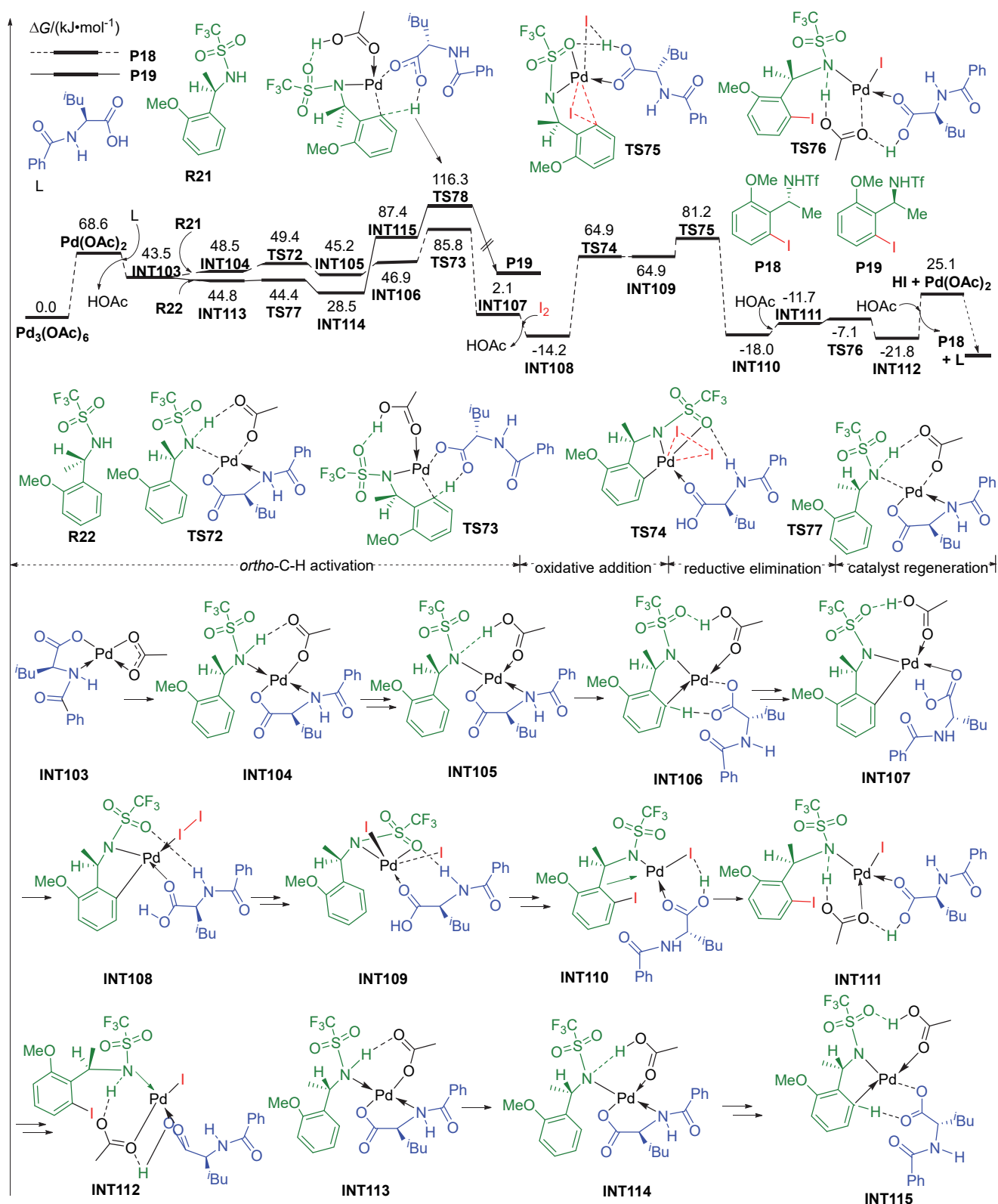


图 18 钯催化苄胺 *ortho*-C—H 碘化反应的势能剖面图

Figure 18 Potential energy profiles for Pd-catalyzed *ortho*-C—H iodization of benzyl amine

最近, Crimmin 等^[98]在之前^[99]利用 DFT 理论研究 C—H 键转化为 C—Mg 键的基础上, 报道了一种新颖的

钯催化 C—H 键官能团化形成 C—Zn 键的反应, 并在 PCM(PhH)/ ω B97X/6-31G*(C,H)-6-311+G*(F,P,N)-SDD

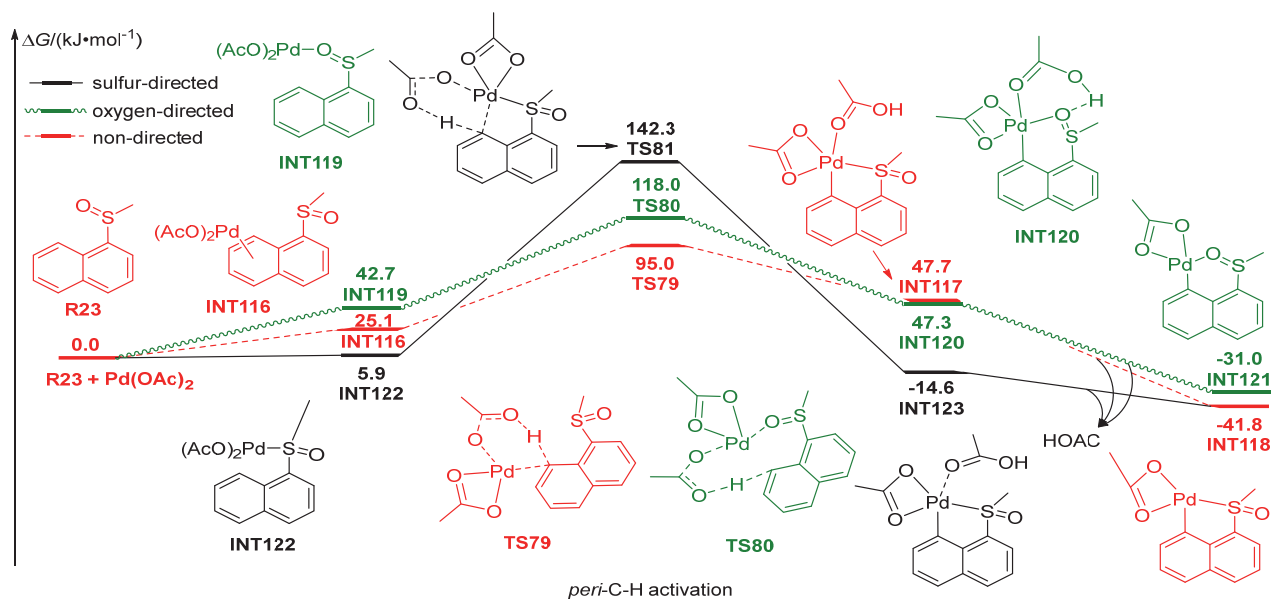


Figure 19 Potential energy profiles for Pd-catalyzed *peri*-C—H activation of naphthyl sulfoxide (**R23**)

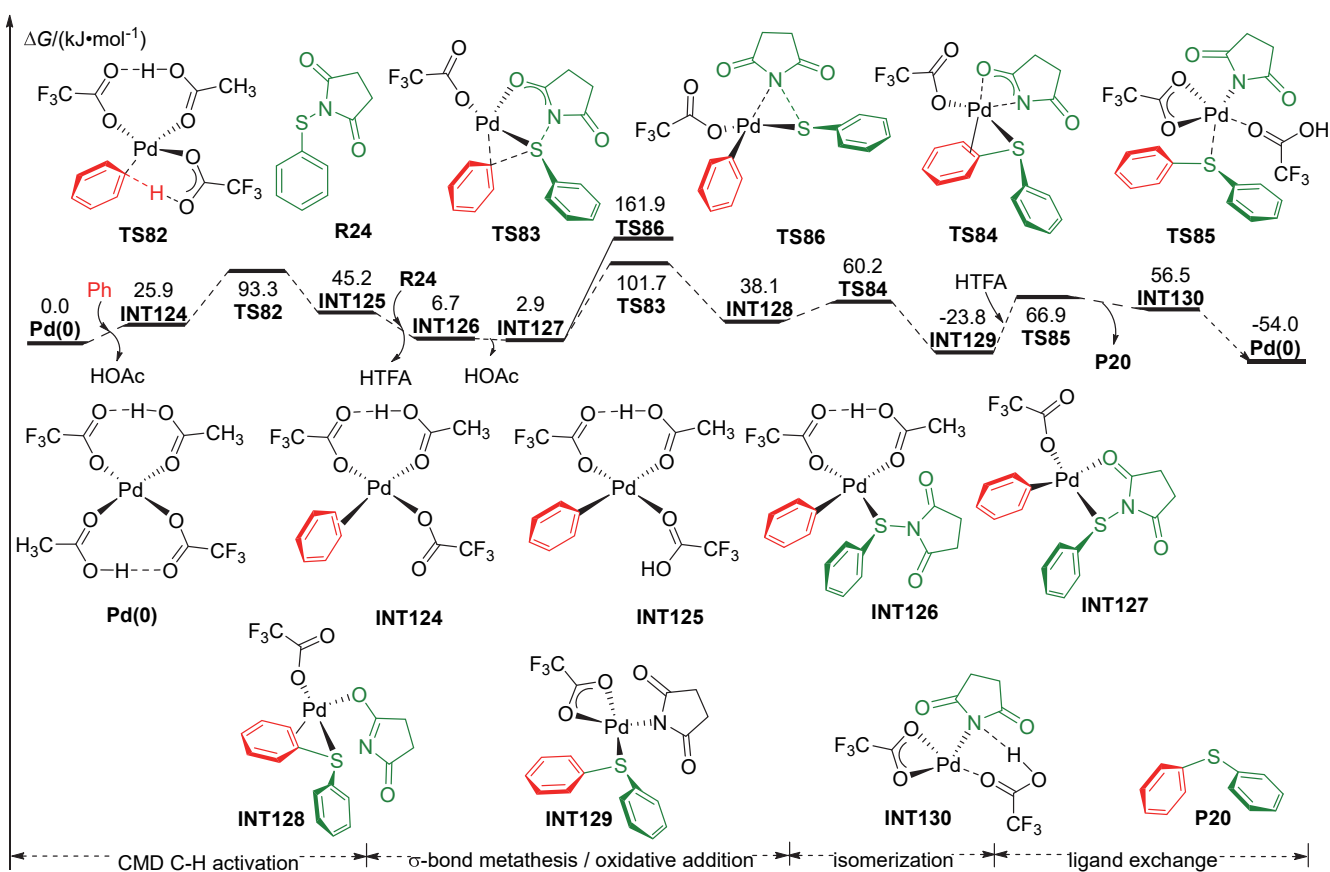


Figure 20 Potential energy profiles for Pd-catalyzed arylthiolation of benzene with 1-(phenylthio) pyrrolidine-2,5-dione (**R24**)

(Pd,Zn)计算水平上对反应机理进行了 DFT 理论研究. 计算结果显示: 该反应主要经历 C—H 活化、配体交换和还原消除过程, 最终得到锌化产物 **P23**(图 22), 整个

反应需要越过的总 Gibbs 自由能垒为 $96.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (INT143 $\rightarrow$ TS93). 该研究结果表明杂多金属配合物及其金属-金属协同作用对钨催化 C—H 键官能团化具有

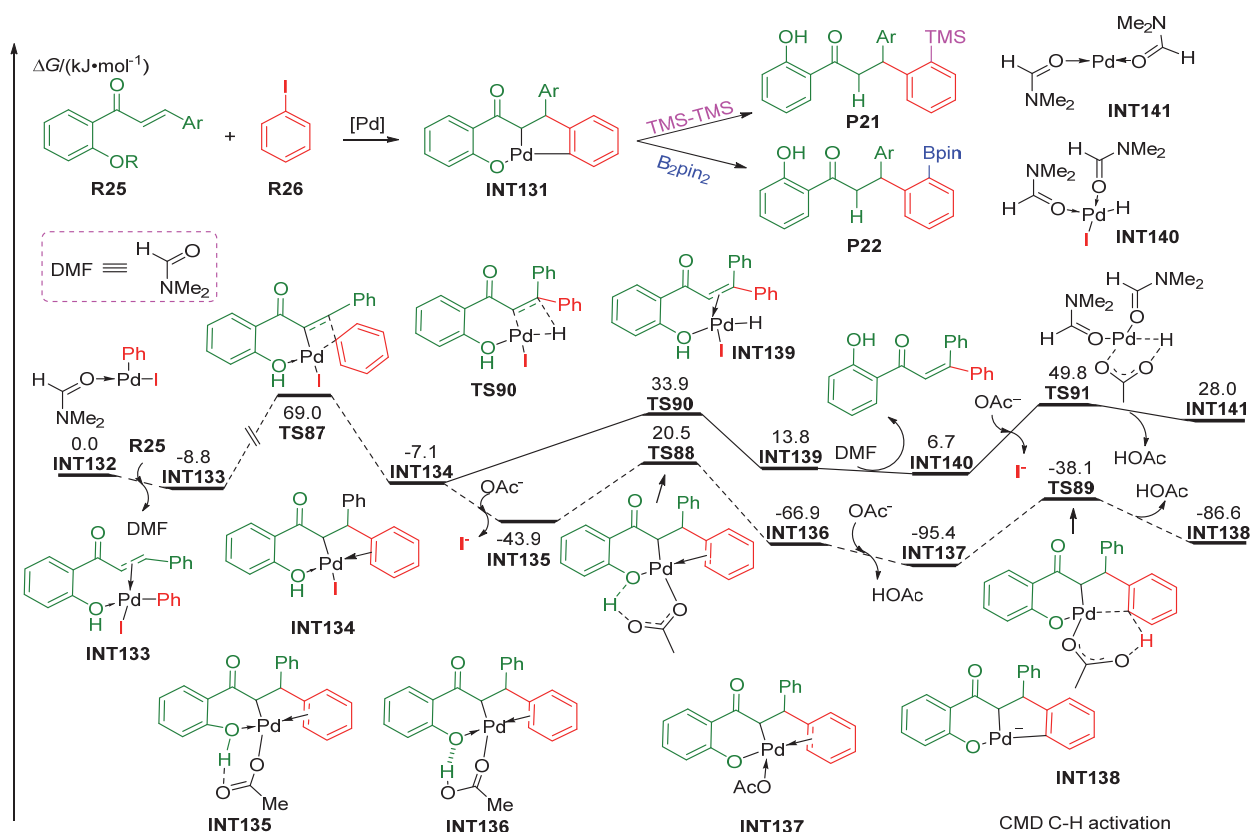


图 21 钯催化 C—H 硅烷化/硼化反应及六元氧代钯环中间体 INT138 形成的势能剖面图

Figure 21 Pd-catalyzed C—H silylation/boration reaction and potential energy profiles for the formation of six-membered oxo-palladacycle intermediate INT138

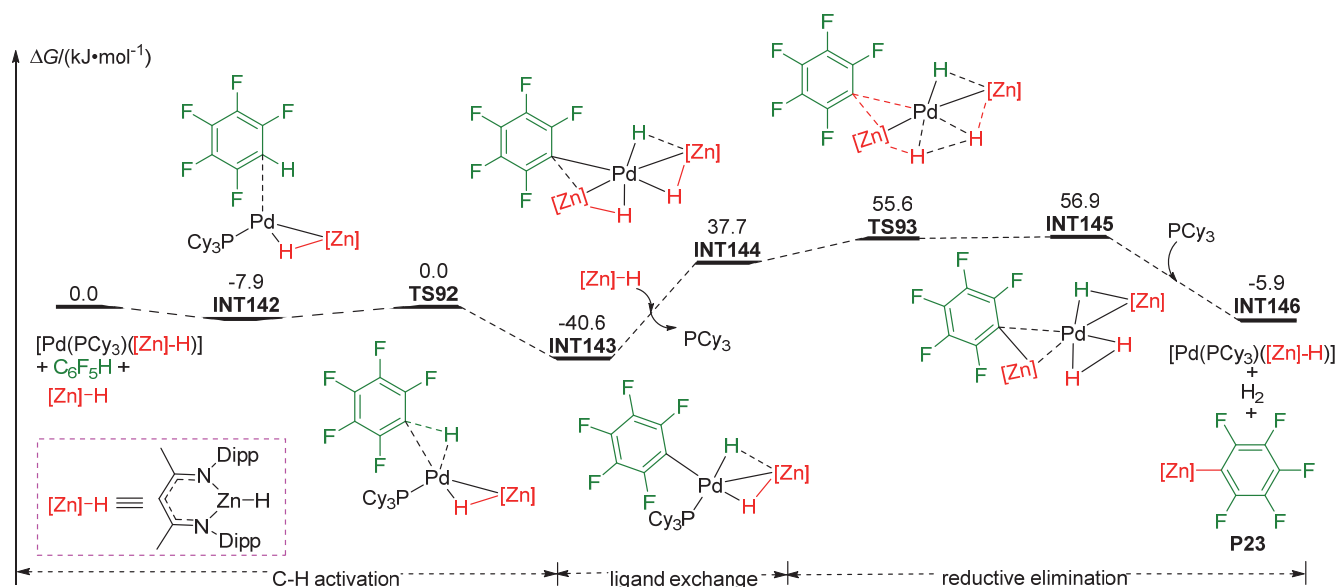


图 22 钯催化 C—H 键官能团化形成 C—Zn 键的势能剖面图

Figure 22 Potential energy profiles for Pd-catalyzed C—H functionalization to form C—Zn bond

重要作用, 为后续深入研究其他杂多金属催化反应的微观机理提供了借鉴范例。

综上所述, 人们对钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C—O 和 C—N 键的理论研究较为广泛和深入, 而对

钯催化 C(sp²)—H 键官能团化形成 C—F, C—I, C—S, C—B, C—Si 等键的理论研究较少, 还有很大的拓展空间。当有醋酸盐等添加剂存在时, 大多数反应的 C(sp²)—H 活化以内部碱协助的 CMD 机理进行, 少数反

应则以醋酸盐、碳酸盐、甲醇或水协助的外部碱协助机理进行。这些理论研究成果在帮助人们深入了解钯催化 $C(sp^3)-H$ 键官能团化形成 $C-X$ 键的微观机理、溶剂效应、添加剂效应、化学选择性、区域和对映选择性调控机制等方面都起到了很好的作用。

2 钯催化 $C(sp^3)-H$ 键官能团化

除钯催化 $C(sp^2)-H$ 键官能团化外, 钯催化 $C(sp^3)-H$ 键官能团化反应也受到实验和理论化学研究者的极大关注^[100-101]。本节主要对钯催化 $C(sp^3)-H$ 键官能团化形成 $C-O$, $C-N$, $C-F$, $C-I$ 等 $C-X$ 键反应的 DFT 计算研究成果进行总结。

2.1 钯催化 $C(sp^3)-H$ 键官能团化形成 $C(sp^3)-O$ 键

$C-O$ 键的形成在医药和工业领域具有重要意义。本节中, 我们重点对钯催化烷氧基化、乙酰氧基化反应等 $C(sp^3)-H$ 键官能团化形成 $C-O$ 键的反应进行总结和讨论。

2013 年, 史炳锋等^[102]报道了双齿导向基团辅助的 Pd(II)催化非活化亚甲基 $C(sp^3)-H$ 活化/甲氧基化反应, 并在 CPCM(MeOH)/M06-2X/6-311++G(d,p)-SDD(Pd)//B3LYP/6-31G(d)-LANL2DZ(Pd)计算水平上对所设计的两类导向基团 **D1**(对应过渡态 **TS94**)和 **D2**(对应过渡态 **TS95**)的活化能力进行了初步 DFT 计算。结果显示: 越过 CMD 型过渡态 **TS95** 的 Gibbs 自由能垒为 $98.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 比 **TS94** 低 $7.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明导向基团 **D2** 的活化能力更强, 与实验数据一致(图 23)。作者认为该反应的可能机理为: 底物 **R27** 与 Pd(II)催化剂配位, 经过 **TS95** 得到 **INT147**, 之后 **INT147** 被氧化为高价态 **INT148**, **INT148** 发生配体交换得到 **INT149**, 最后经过

分子内 $C-O$ 还原消除得到甲氧基化产物 **P24**, **P24** 也可以由中间体 **INT148** 经过 S_N2 反应得到。该结果对于实验研究者选择合适导向基以调控反应难易程度具有很好的参考价值。

同年, Strassner 等^[103]基于前人对过渡金属催化甲烷 $C-H$ 活化/ $C-O$ 成键反应的 DFT 理论研究成果^[104-105], 在 CPCM(TFA)/B3LYP-D3/6-311++G(d,p)//B3LYP/6-31G(d)计算水平上研究了螯合双氮杂环卡宾(NHC)配体辅助的 Pd(II)催化甲烷 $C-H$ 键官能团化形成三氟乙酸甲酯 **P25** 的反应机理。计算结果显示: 该反应是按 Pd(II)-Pd(II)-Pd(IV)的催化循环进行的, 主要经历亲电 $C-H$ 活化、氧化加成和还原消除过程, 最终得到产物 **P25**。经过 **TS96** 的 $C-H$ 活化步骤是整个反应的决速步, 需要越过 $165.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由能垒(图 24), 在 90°C 的实验条件下略显偏高。

2015 年, 张翱等^[106]在 CPCM(DCE)/B3LYP/6-31(d)-LANL2DZ(Pd)计算水平上, 对 Pd(II)催化酰胺 **R28** $\alpha-C(sp^3)-H$ 活化/乙酰氧基化反应的机理和选择性进行了 DFT 计算。结果显示: 该反应主要经历 CMD 型 $C-H$ 活化、氧化加成和还原消除过程, 最终得到乙酰氧基化产物 **P26**(图 25)。 $\alpha-C(sp^3)-H$ 活化过渡态 **TS98** 的相对 Gibbs 自由能比 $\beta-C(sp^3)-H$ 活化过渡态 **TS99** 的低 $12.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 说明该反应更倾向于形成 $\alpha-C(sp^3)-H$ 活化产物 **P26**, 与实验结果一致。

2017 年, Sanford 等^[107]在 IEFPCM(MeCN)/B3LYP-D3/6-311+G(2d,p)-def2-QZVP(Pd)//IEFPCM(MeCN)-B3LYP/6-31G(d)-SDD(Pd)计算水平上, 对在 Pd(IV)中心形成 $C(sp^3)-OR$ 键的机理以及不同氧负离子对 $C(sp^3)-OR$ 键和 $C(sp^3)-C(sp^2)$ 键形成的影响进行了

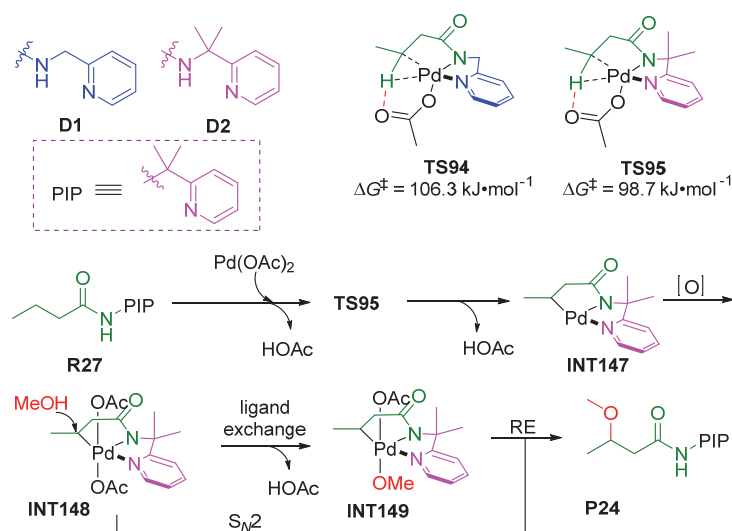


图 23 钯催化亚甲基 $C(sp^3)-H$ 活化/甲氧基化反应机理及两种可能的过渡态结构

Figure 23 Mechanism of Pd-catalyzed methylene $C(sp^3)-H$ activation/methoxylation and two possible transition state structures

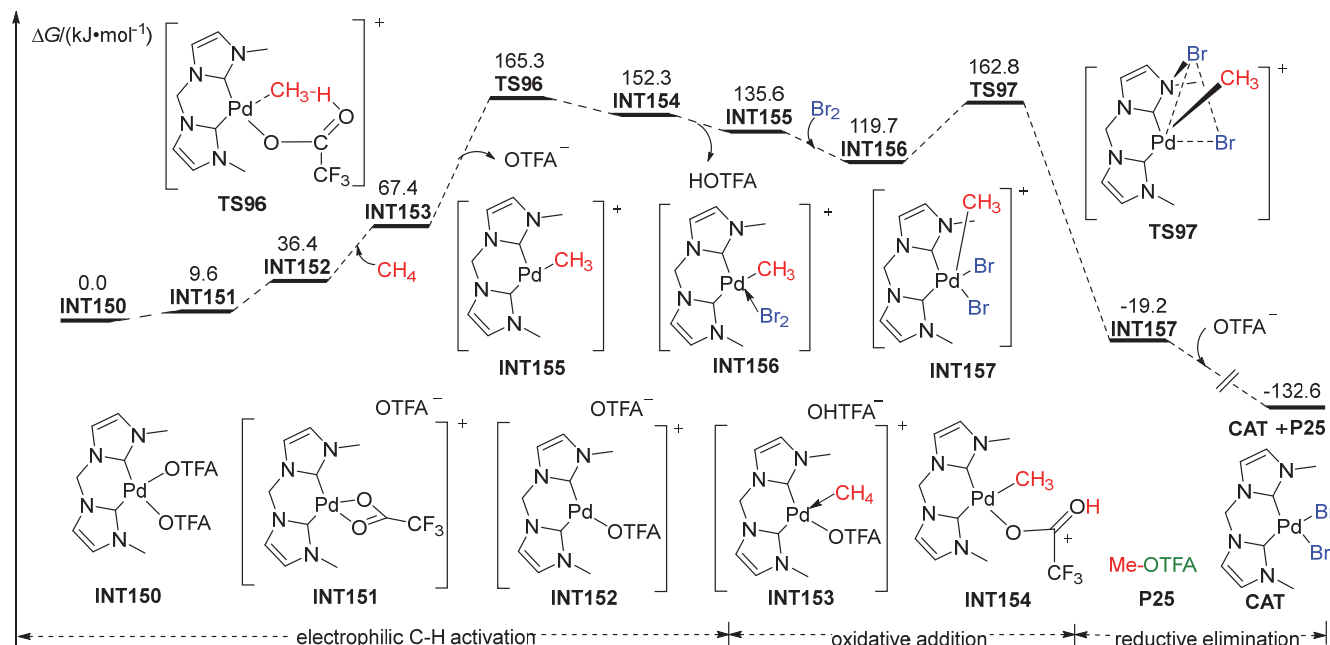


图 24 钯催化甲烷 C—H 键官能团化形成三氟乙酸甲酯(P25)的势能剖面图

Figure 24 Potential energy profiles for Pd-catalyzed C—H functionalization of methane to form methyl trifluoroacetate (P25)

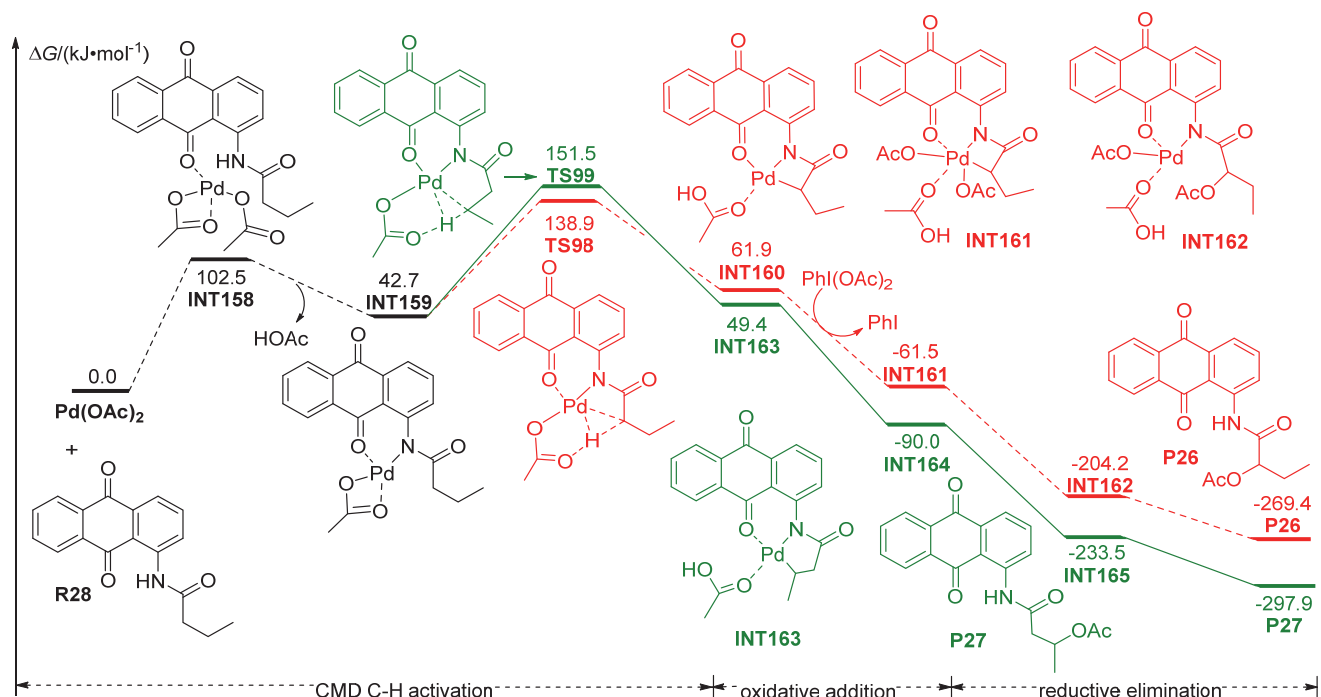
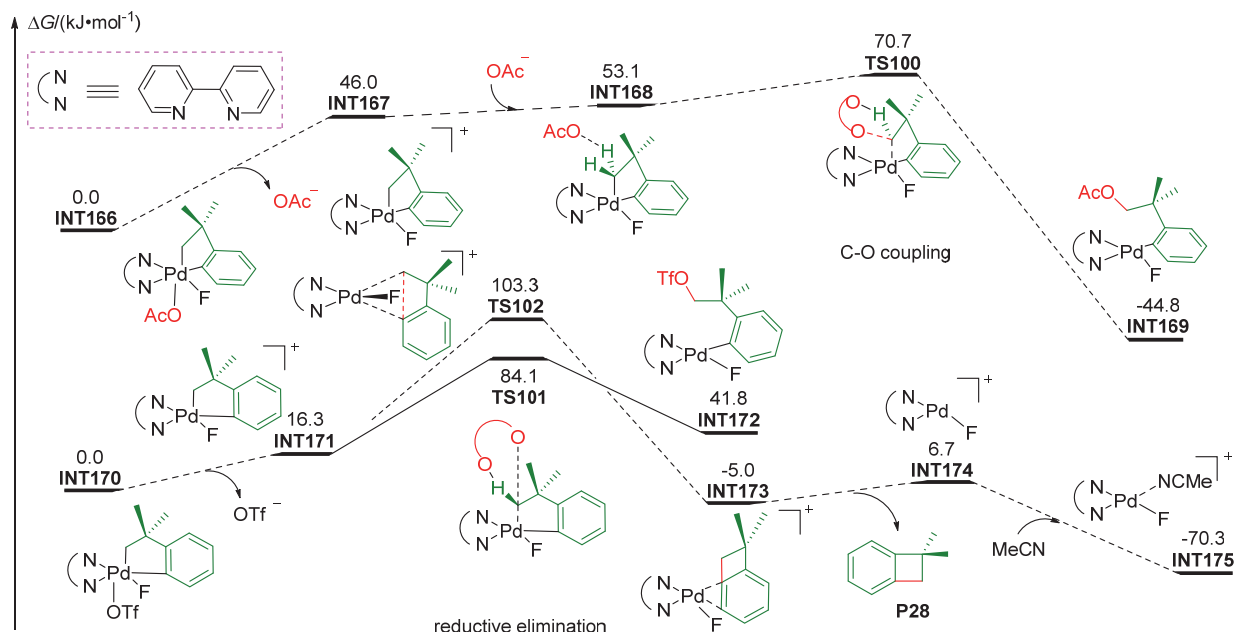


图 25 钯催化 1-氨基蒽醌酰胺(R28) α-C(sp³)—H 活化/乙酰氧基化反应的势能剖面图

Figure 25 Potential energy profiles for Pd-catalyzed α-C(sp³)—H activation/acetoxylation of 1-aminoanthraquinone amide (R28)

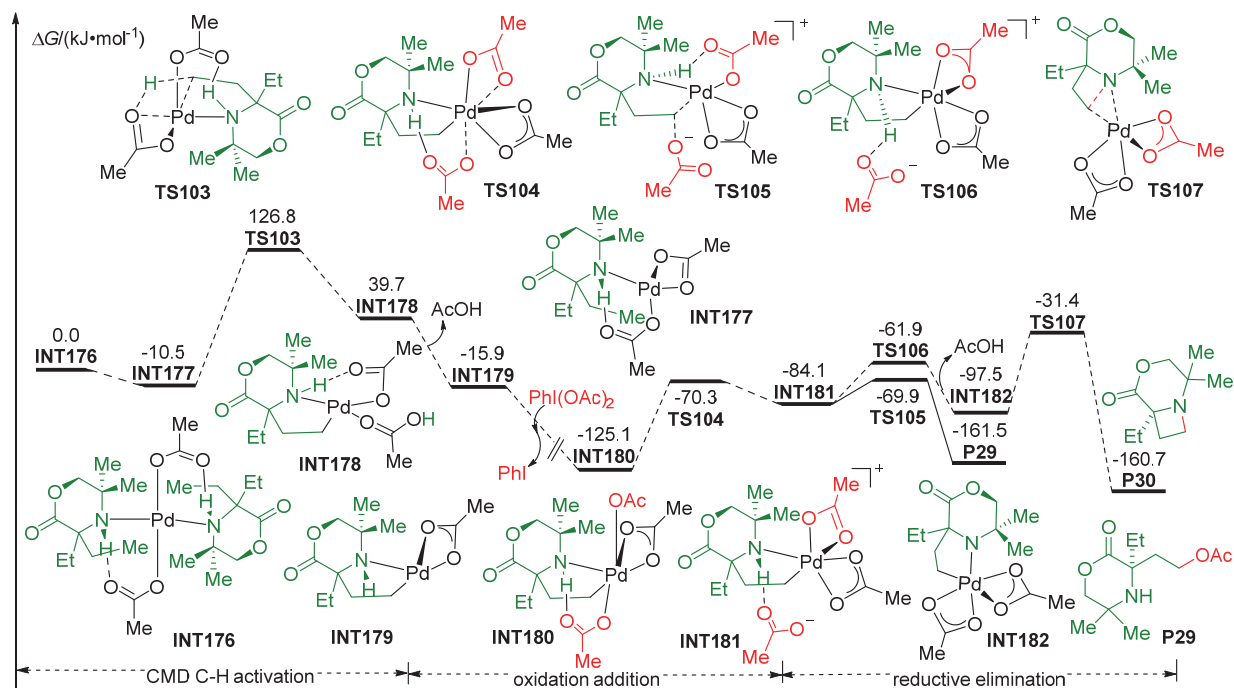
DFT 计算. 结果显示: 当 $\text{RO}^- = \text{AcO}^-$ 时, 只形成 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—OAc}$ 键, 越过 TS100 的 Gibbs 自由能垒为 $70.7 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. 当 $\text{RO}^- = \text{TfO}^-$ 时, 有两种可能的成键方式: 一种是经过 TS101 形成 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—OTf}$ 键, 需要越过 $84.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由能垒. 另一种是经过 TS102 形成 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^2)$ 键, 需要越过 $103.3 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由

能垒. 虽然 TS101 比 TS102 低 $19.2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 但经过 TS101 所形成的 INT172 的相对 Gibbs 自由能比 INT170 高出 $41.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (图 26), 说明 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—C}(\text{sp}^2)$ 成键形成 P28 是热力学而非动力学控制的结果. 该理论计算结果与实验数据趋势一致.

图 26 $C(sp^3)$ –OAc 和 $C(sp^3)$ – $C(sp^2)$ 键形成的部分势能剖面图Figure 26 Partial potential energy profiles for $C(sp^3)$ –OAc and $C(sp^3)$ – $C(sp^2)$ bond formation

两年后, Gaunt 等^[108]在 COSMO(DCE)/ZORA-BLYP-D3/DZP-TZP(Pd, I) 计算水平上, 对 Pd(II) 催化 3,3-二乙基-5,5-二甲基吗啉-2-酮 γ - $C(sp^3)$ -H 活化/乙酰氧化形成 C–O 键的机理和化学选择性进行了 DFT 理论研究. 计算结果显示: 该反应主要经历 CMD 型 C–H 活化、氧化加成和还原消除过程, 最终得到乙酰

氧化产物 P29 (图 27). 经过 TS105 形成 C–O 键的还原消除步骤只需要越过 14.2 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由能垒 (INT181 $\rightarrow$ TS105), 而经过 TS107 形成 C–N 键的还原消除步骤需要越过 66.1 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由能垒 (INT182 $\rightarrow$ TS107), 说明该反应倾向于沿 TS105 路径形成产物 P29, 合理地解释了反应的化学选择性.

图 27 钯催化吗啉酮 γ - $C(sp^3)$ -H 活化/乙酰氧化反应的势能剖面图Figure 27 Potential energy profiles for Pd-catalyzed γ - $C(sp^3)$ -H activation/acetoxylation of morpholinone

2.2 钯催化 C(sp³)—H 键官能团化形成 C(sp³)—N 键

C—N 键的构建在各种天然产物和药物合成中都发挥着重要作用. 2011 年, Buchwald 等^[109]报道了以芳胺为氮源的 Pd(0) 催化 1-溴-2,4,6-三叔丁基苯非活化 C(sp³)—H 分子间胺化反应, 并在实验推测的基础上, 在 B3LYP/6-31G(d)-LANL2DZ(Pd) 计算水平上对不同空间环境底物 **R29** 的氧化加成中间体 **INT183**、**INT184** 和 **INT185** 进行了 DFT 计算, 发现可通过调整 **R29** 的空间环境来选择性得到 C—N 交叉偶联产物或 C—H 胺化产物(表 1). 该理论计算结果与实验数据趋势一致, 为实验研究者通过调整底物取代基的空间位阻来调控反应选择性找到了理论依据.

2012 年, Muñiz 等^[110]报道了 Pd(II) 催化 8-甲基喹啉 **R30** 与 *N*-氟双(苯磺酰基)-亚胺的分子间 C(sp³)—H 酰胺化反应, 以 95% 的产率得到酰胺化产物 **P33**, 并在 PCM(Dioxane)/ωB97XD/6-31G*-LANL2DZ(Pd) 计算水平上对该反应的机理进行了计算. 推测该反应可能的催化循环为: **R30** 与 Pd(hfacac)₂ 螯合, 辅助 C(sp³)—H 活化生成五元钯环中间体 **INT186**, 之后经过氧化加成过渡态 **TS108** 得到阳离子 Pd(IV) 中间体 **INT187**, **INT187** 发生亲核取代, 经 **TS109** 形成新的 C—N 键并转化为 **INT188**, 最后 **INT188** 裂解得到产物 **P33**, 实现催化剂再生循环(Scheme 1). 该理论计算结果合理地解释了 *N*-

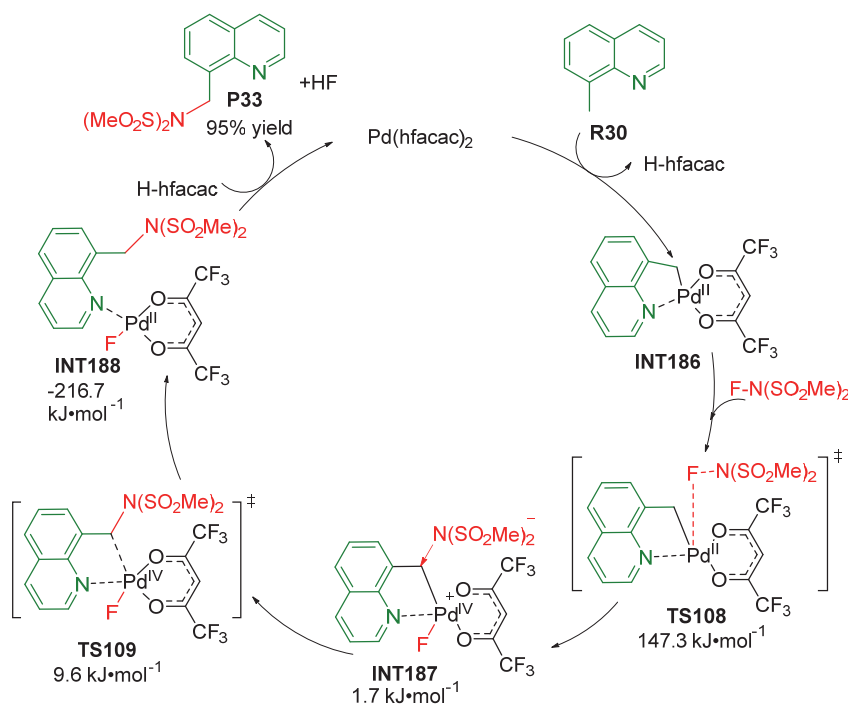
氟双(苯磺酰基)-亚胺的作用.

2014 年, Gaunt 等^[111]报道了 Pd(II) 催化无保护脂肪胺 **R31** 的 C(sp³)—H 活化反应. 一年后, 傅尧等^[112]在 SMD(Tol)/M06/6-311+G**·LANL2DZ(Pd)//B3LYP/6-31g*-LANL2DZ(Pd) 计算水平上对该反应的选择性进行了 DFT 理论研究. 结果显示: 经过 **TS110** 的 C_{methyl}—H 活化过程需要越过 106.2 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 比经过 **TS111** 的 C_{ethyl}—H 活化过程能垒低 2.2 kJ·mol⁻¹, 且 **TS111** 的相对 Gibbs 自由能比 **TS110** 高 2.6 kJ·mol⁻¹, 说明甲基上的氢更易被活化(图 28). 同年, 王勇等^[113]在 SMD(Tol)/B3LYP/6-31G(d,p)-LANL2DZ(Pd)//B3LYP/6-31G(d,p)-LANL2DZ(Pd) 计算水平上对 Gaunt 等^[111]报道的 Pd(II) 催化无保护脂肪胺的 C(sp³)—H 活化反应进行了 DFT 理论研究, 发现该反应主要经历 C—H 活化、氧化加成和还原消除过程, 并最终得到产物 **P34**(图 29). 经过 **TS112** 的 C_{methyl}—H 活化步骤可能是整个反应的决速步, 需要越过 113.8 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 比经过 **TS115** 的 C_{ethyl}—H 活化过程能垒低 34.3 kJ·mol⁻¹, 说明该反应中甲基上的氢比乙基上的氢更易被活化, 较好地解释了反应出现的区域选择性. 上述研究成果丰富了人们对钯催化环脂肪胺 C—H 键区域选择性活化的理解, 对后续控制其不同位置的 C(sp³)—H 键官能团化也有一定的指导意义.

表 1 苯胺非活化 C(sp³)—H 键的胺化反应及其三种可能的氧化加成中间体结构

Table 1 Amination of unactivated C(sp³)—H bonds of aniline and corresponding three possible oxidative addition intermediates

a, R¹ ≡ b, R¹ ≡ c, R¹ ≡						
Entry	Substrate	Product	Yield/%	DFT calculations of the oxidative addition intermediates		
a	R29a	P32a	82			
		P32b	40			
b	R29b	P31b	41			
		P31c	70			
c	R29c	P31c	70			



图式 1 钯催化 8-甲基喹啉(R30)分子间 C(sp³)—H 酰胺化反应的催化循环

Scheme 1 Catalytic cycle of Pd-catalyzed intermolecular C(sp³)—H amidation of 8-methylquinoline (R30)

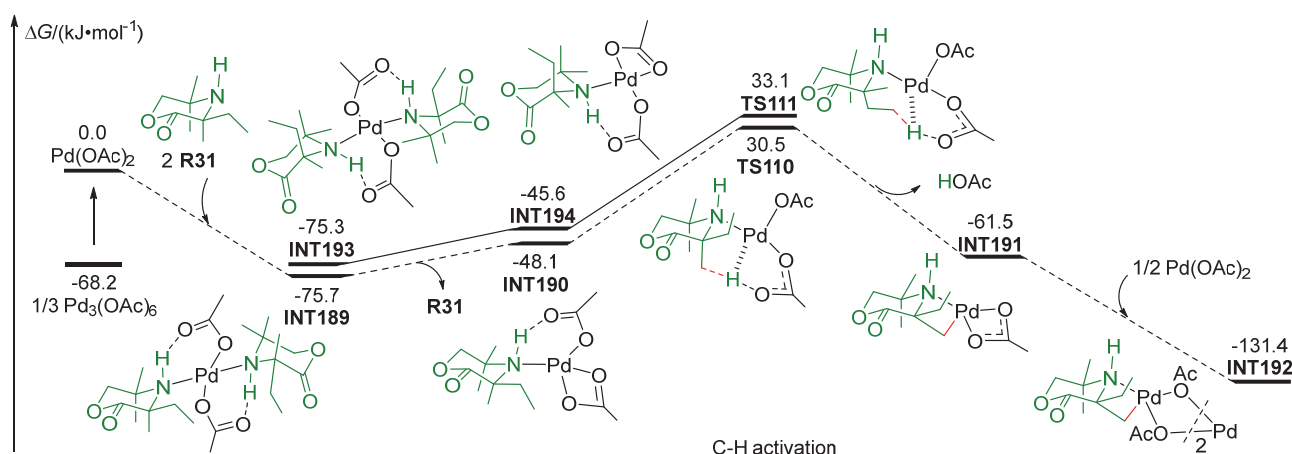


图 28 钯催化脂肪胺(R31)的 C(sp³)—H 活化反应的部分势能剖面图^[112]

Figure 28 Partial potential energy profiles for Pd-catalyzed C(sp³)—H activation of aliphatic amines (R31)^[112]

2015 年, Smalley 和 Gaunt 在 COSMO(Tol)/ZORA-BLYP-D3/TZ2P 计算水平上, 对 Pd(II)催化四甲基吗啉酮 R32 氮杂环丙烷化反应的区域和化学选择性进行了 DFT 理论研究^[114]. 结果显示: 反应主要经历 CMD 型 C—H 活化、氧化加成、去质子化和还原消除过程, 并最终得到氮丙啶产物 P35 (Scheme 2). 在 C—H 活化过程中, 离 R32 羰基最远的甲基 C—H 活化过渡态 TS118 的相对 Gibbs 自由能比离其羰基最近的甲基 C—H 活化过渡态 TS119 高 20.5 kJ·mol⁻¹ (图 30), 说明该反应更易沿 TS119 的路径进行. 在还原消除过程中, 过渡态 TS121 的相对 Gibbs 自由能比 TS122 低 42.7 kJ·mol⁻¹,

说明该反应更倾向于沿 TS121 路径形成 C—N 键, 较好地解释了反应形成氮丙啶产物的实验事实. 一年后, Lapkin 等^[115]结合 DFT 计算, 研究了钯催化 C(sp³)—H 活化得到氮丙啶产物的机理, 以及醋酸对反应的影响. 结果显示: 单(胺)—钯中间体 INT202 经过 CMD 型活化过渡态 TS116 转化为四元钯环中间体 INT203 的过程需越过 95.8 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒 (Scheme 2). 考虑到体系中的乙酸浓度较高, 作者还对外部乙酸配体协助的 C—H 活化过程进行了计算, 但该过程在能量上明显不利 ($\Delta G^\ddagger = 159.0$ kJ·mol⁻¹, TS117).

2016 年, Calhorda 等^[116]在 PCM(HAc)/PBE1PBE/

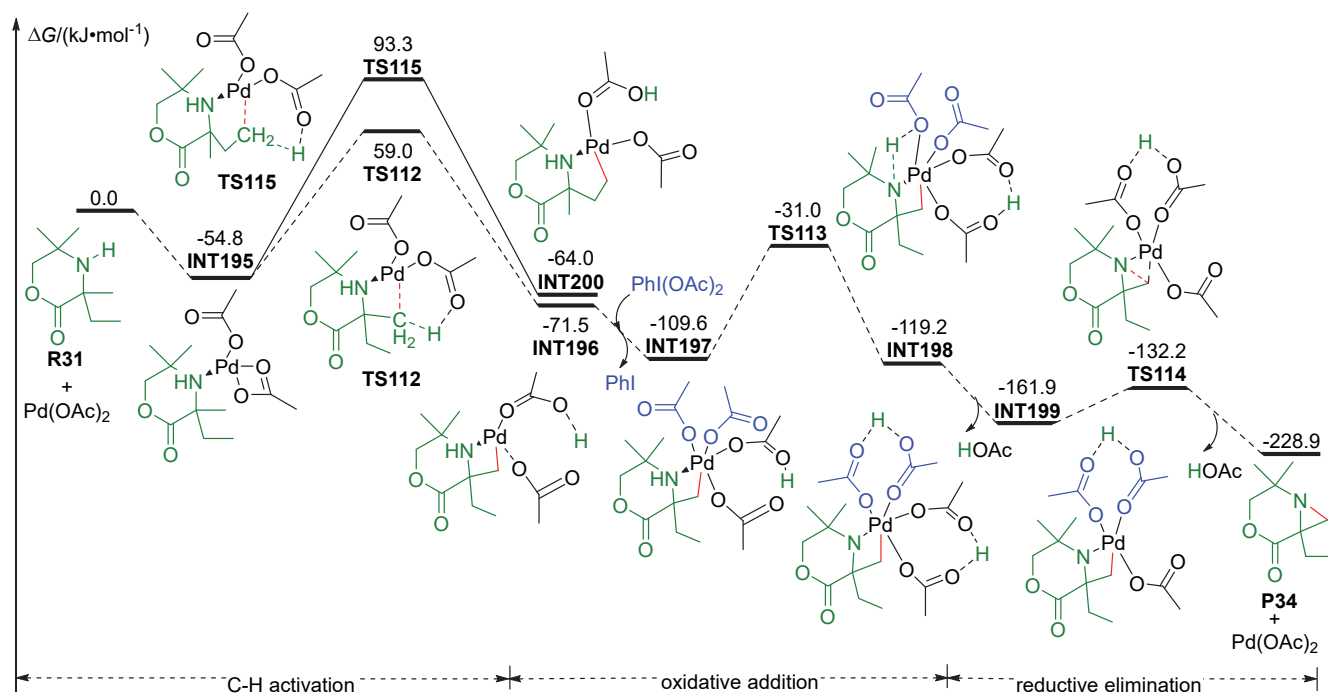
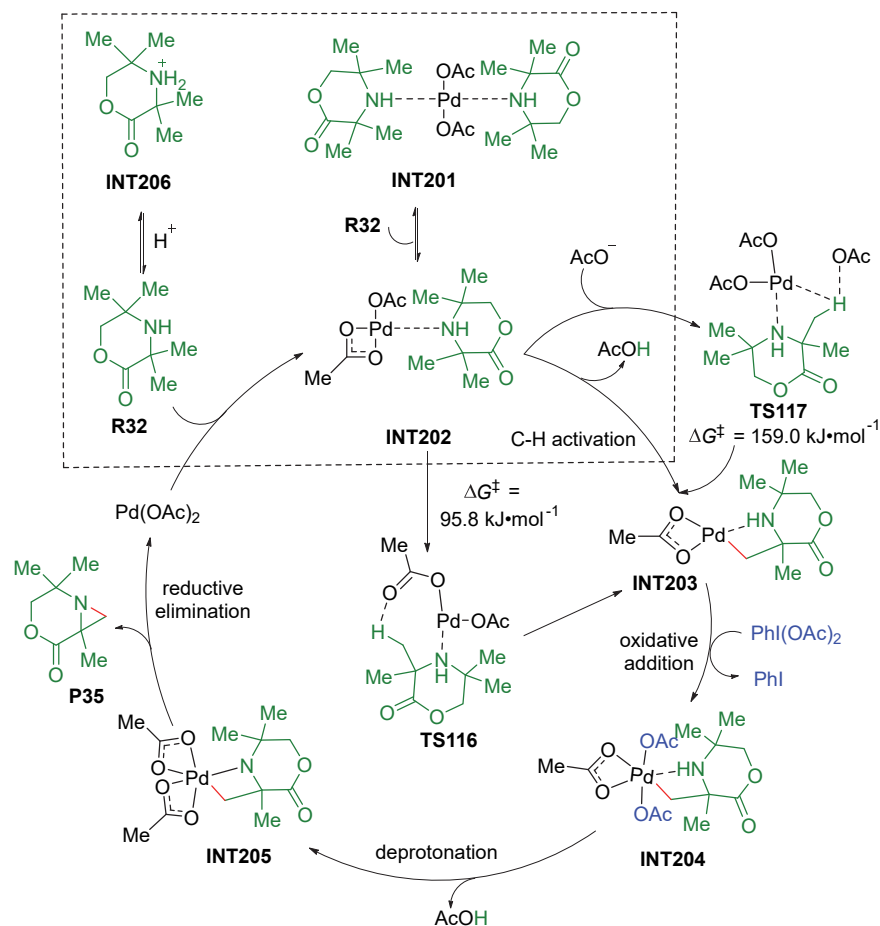


图 29 钯催化脂肪胺(R31)的 C(sp³)-H 活化反应的势能剖面图^[113]

Figure 29 Potential energy profiles for Pd-catalyzed C(sp³)-H activation of aliphatic amines (R31)^[113]



图式 2 钯催化四甲基吗啉酮(R32)的氮杂环丙烷化反应的催化循环

Scheme 2 Catalytic cycle of Pd-catalyzed aziridination of tetramethylmorpholinone (R32)

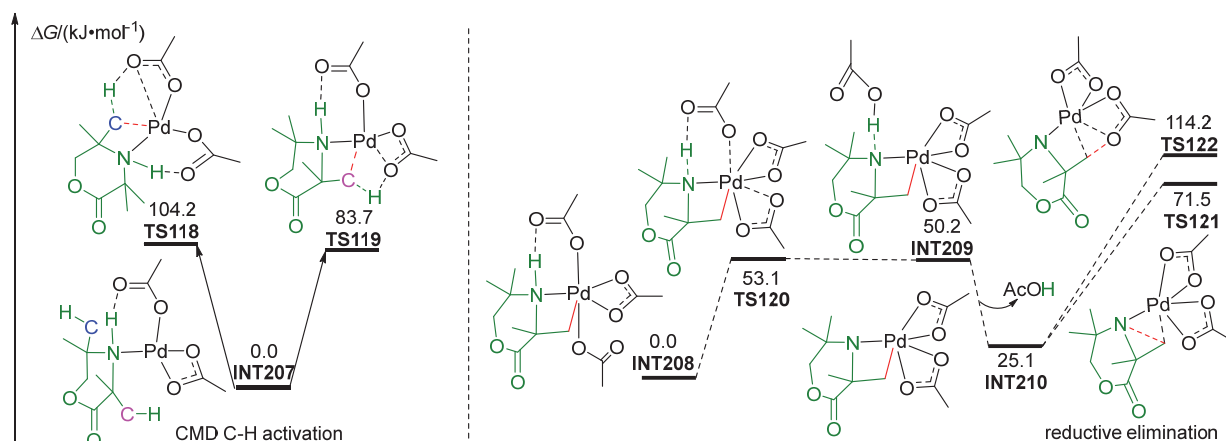


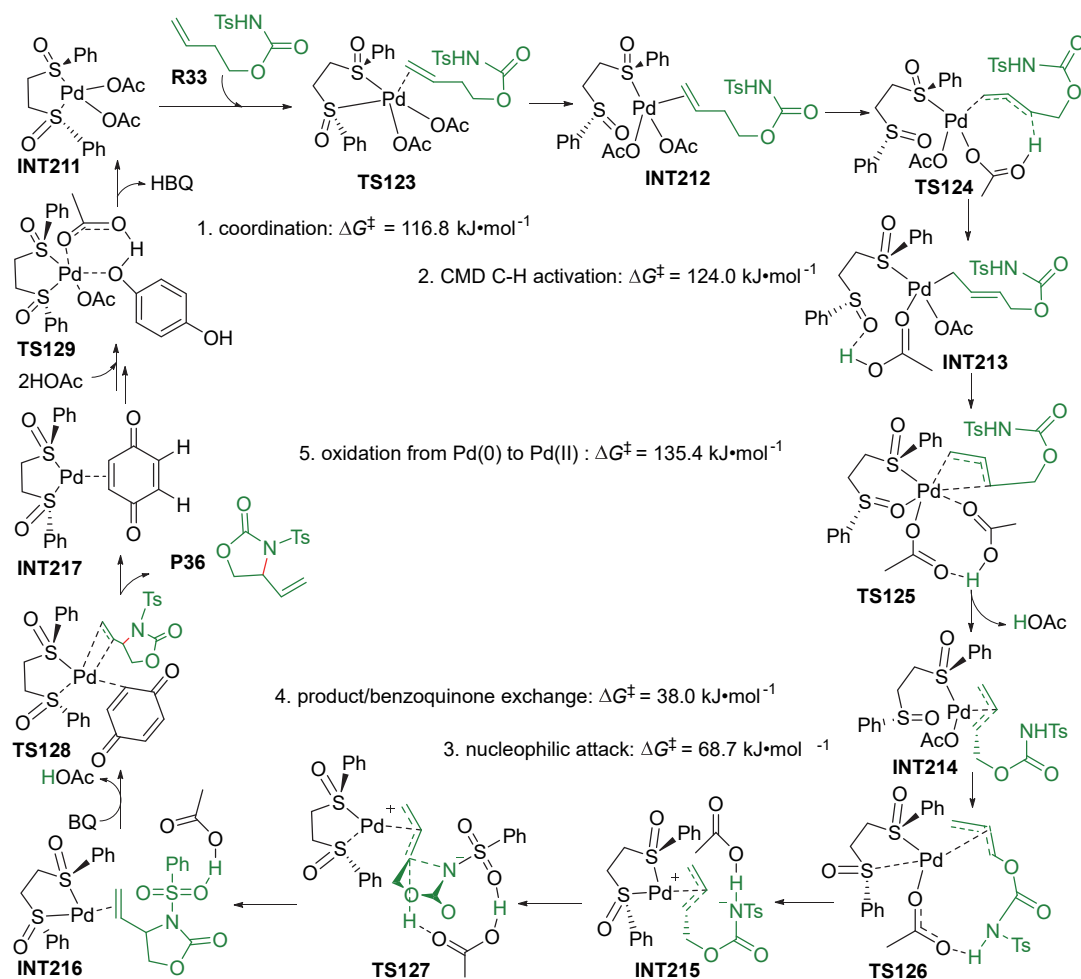
图 30 钯催化四甲基吗啉酮(R32)的氮杂环丙烷化反应的部分势能剖面图

Figure 30 Partial potential energy profiles for Pd-catalyzed aziridination of tetramethylmorpholinone (R32)

6-311+G(2d,2p)//PBE1PBE/6-31G(d,p)计算水平上详细研究了[Pd(LL)(OAc)₂](L=PhS(O)(CH₂)₂S(O)Ph)催化丁基-3-烯基-*N*-甲苯磺酰基氨基甲酸酯 R33 直接分子内烯丙基胺化得到 *N*-甲苯磺酰基-4-乙烯基噁唑烷-2-酮 P36 的反应机理。结果显示：该反应主要经历烯基配位、

CMD 型 C—H 活化、亲核进攻、产物/苯醌交换、以及 Pd(0)氧化为 Pd(II)过程，最终得到产物 P36 (Scheme 3)。

2020 年，陈弓等^[117]在 SMD(*m*-xylene)/M06/6-311+G(d,p)-SDD(Pd, I)/B3LYP-D3/6-31G(d)-SDD(Pd, I)计算水平上对以 3,3'-*di*-F-BINOL 为手性配体、2-甲氧基-5-

图式 3 钯催化丁基-3-烯基-*N*-甲苯磺酰基氨基甲酸酯(R33)直接分子内烯丙基胺化反应的计算结果Scheme 3 Computational results about Pd-catalyzed direct intramolecular allylic amination of but-3-enyl-*N*-tosyl carbamate (R33)

氯碘苯为氧化剂、喹啉导向的 Pd(II)催化 3-芳基丙胺 **R34** 对映选择性分子内 C(sp³)—H 酰胺化反应的可能反应机理以及化学选择性进行了 DFT 理论研究. 结果显示: 该反应主要经历 β -C—H 活化、氧化加成、配体交换和还原消除过程(Scheme 4). 经过 C—C 还原消除过程形成 C—C 键需要越过 42.7 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒(TS130), 而经过 TS131 形成 C—N 键所需能垒仅为 38.5 kJ·mol⁻¹, 解释了反应倾向于形成 C—N 键产物的实验事实.

2.3 钯催化 C(sp³)—H 键官能团化形成 C(sp³)—F 键

2016 年, 吴云东等^[118]在 SMD(Tol)/M06/6-311++G(d,p)-SDD//B3LYP/6-31+G(d)-LANL2DZ+d,f(Pd, I) 计算水平上, 研究了以 8-氨基喹啉或 8-氨基喹啉作为导向基团、喹啉作为配体、1-氟-2,4,6-三甲基吡啶四氟硼酸盐为氟源的 Pd(II)催化酰胺 C(sp³)—H 氟化生成 C—F 键反应的机理, 并解释了喹啉配体在该反应中的作用. 该反应主要经历 CMD 型 C—H 活化、氧化加成和还原消除过程, 最终得到氟化产物 **P37**(图 31). 有喹啉参与作用的氧化加成步骤需要越过的 Gibbs 自由能垒为 59.0 kJ·mol⁻¹ (TS134), 比无配体参与的氧化加

成步骤低 9.2 kJ·mol⁻¹ (TS136), 说明喹啉是一种能够辅助 C—H 氟化的外源配体, 理论计算结果与实验结果一致.

2020 年, 余金权等^[119]报道了使用 2-羟基烟醛作为瞬时导向基团的 Pd(II)催化游离胺 γ -C(sp³)—H 氟化形成 C—F 键的反应, 并在 SMD(HFIP)/B3LYP-D3/6-31G**+SDD(Pd, Ag)计算水平上对亚甲基和甲基的氟化反应机理, 以及 Ag 添加剂在反应中的作用等进行了 DFT 理论研究. 结果显示: 该反应主要经历 C—H 活化、氧化加成和还原消除过程, 最终得到氟化产物 **P38** 和 **P39**(图 32, 33). 经过 TS138 的氧化加成步骤可能是亚甲基氟化反应的决速步, 需要越过 36.8 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 而经过 TS143 的 γ -C(sp³)—H 活化步骤可能是甲基氟化反应的决速步, 需要越过 62.3 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 说明该氟化反应的决速步会因为使用不同的游离胺底物而不同. 此外, Ag 参与作用降低了亚甲基氟化反应还原消除步骤的 Gibbs 自由能垒, 却导致甲基氟化反应的 Gibbs 自由能垒升高. 该理论计算结果很好地解释了 Ag 添加剂的作用, 计算结果与实验观察到的现象一致.

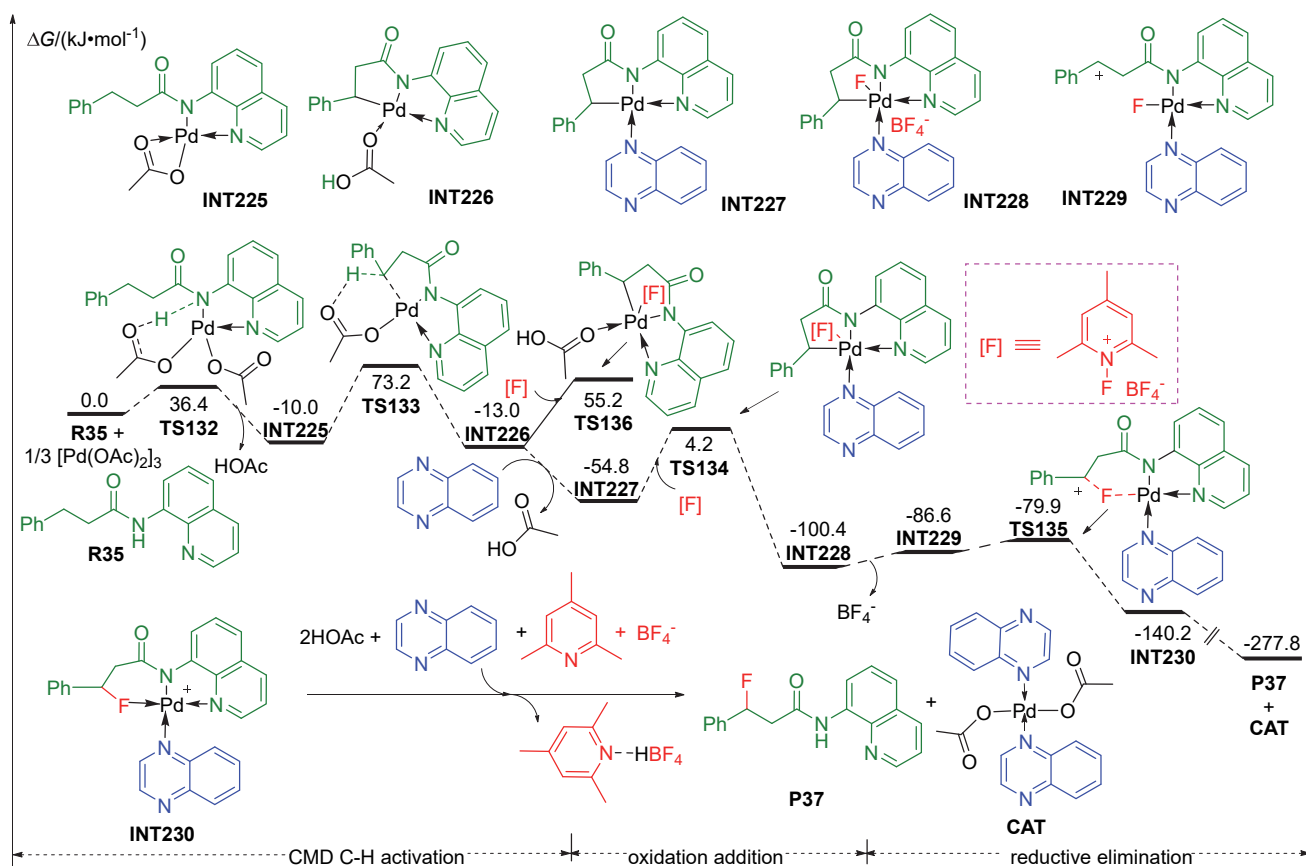
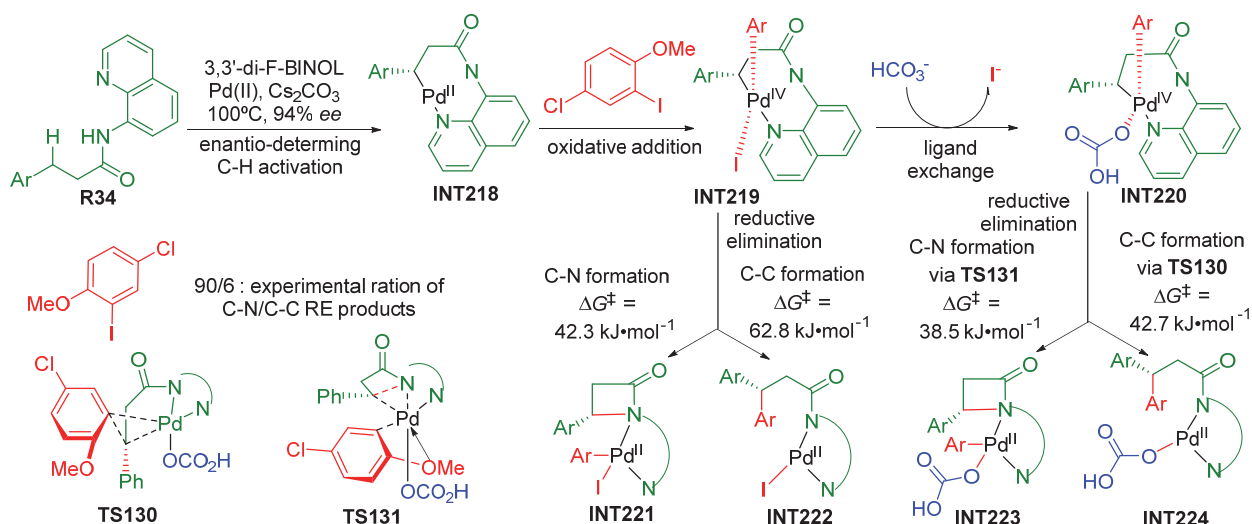


图 31 钯催化酰胺 C(sp³)—H 氟化反应的势能剖面图

Figure 31 Potential energy profiles for Pd-catalyzed C(sp³)—H fluorination of amide



图式 4 钯催化 3-芳基丙胺(R34)对映选择性分子内 C(sp³)-H 酰胺化反应及其两种可能的过渡态结构

Scheme 4 Pd-catalyzed enantioselective intramolecular C(sp³)-H amidation of 3-arylpropylamine (R34) and its two possible transition state structures

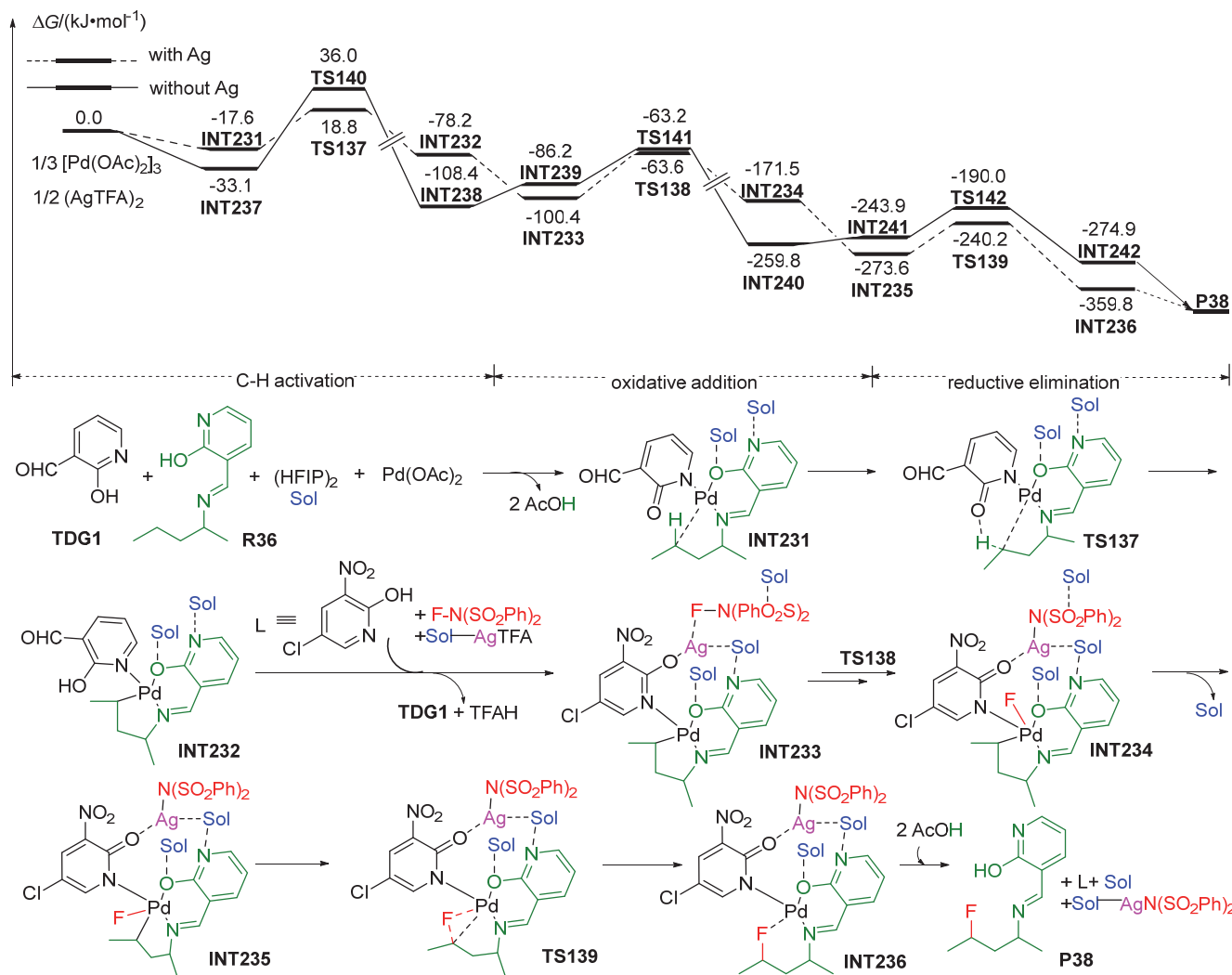


图 32 钯催化游离胺亚甲基 γ-C(sp³)-H 氟化反应的势能剖面图

Figure 32 Potential energy profiles for Pd-catalyzed methylene γ-C(sp³)-H fluorination of free amine

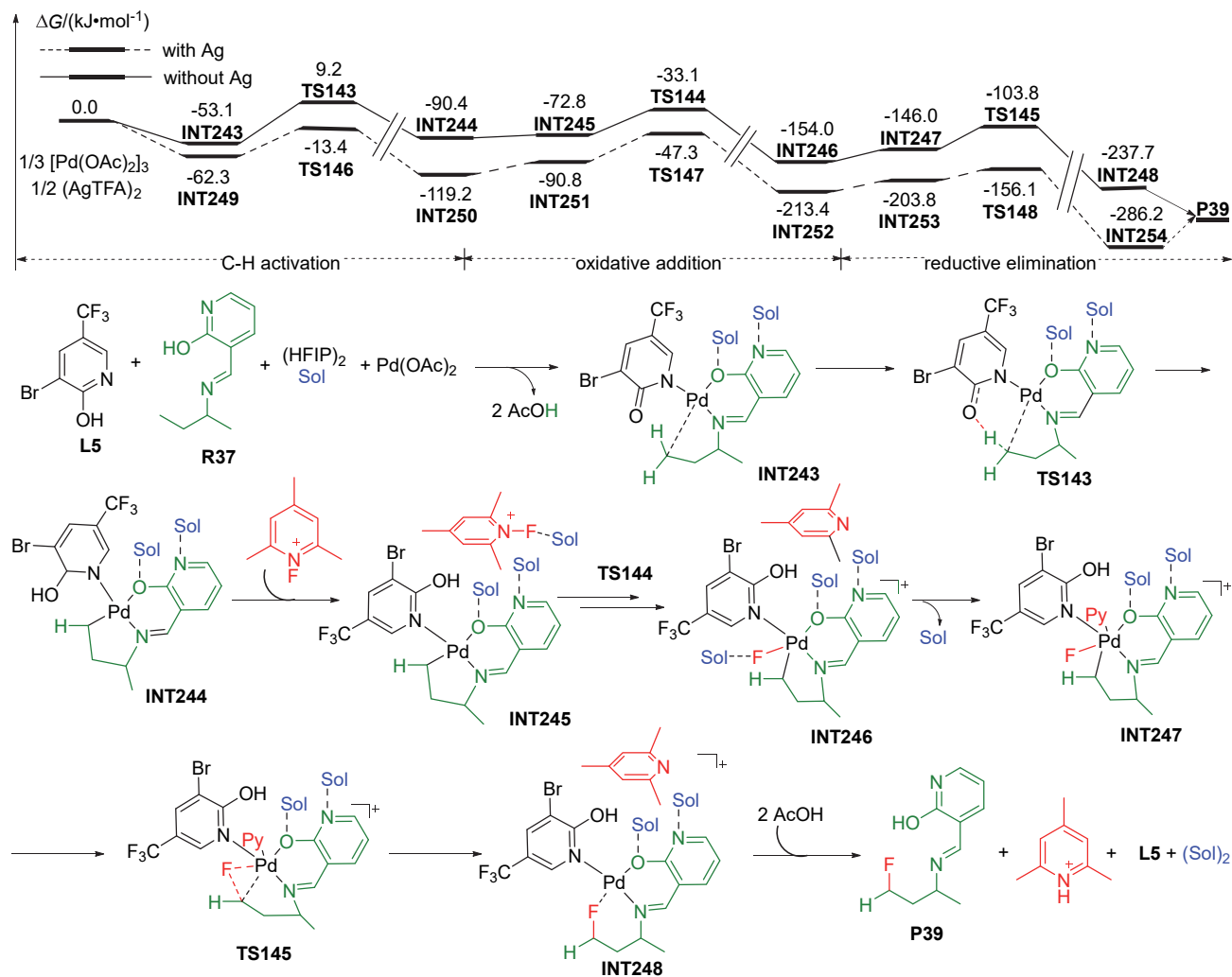


图 33 钯催化游离胺甲基 γ -C(sp³)-H 氟化反应的势能剖面图

Figure 33 Potential energy profiles for Pd-catalyzed methyl γ -C(sp³)-H fluorination of free amine

2.4 钯催化 C(sp³)-H 键官能团化形成 C(sp³)-I 键

关于钯催化 C(sp³)-H 键官能团化形成 C(sp³)-I 键的理论研究报道较少。2012 年, 余金权等^[120]在 SMD(DCM)/M06/6-311++G(d,p)-SDD/B3LYP/6-31G(d)-SDD(Pd) 计算水平上研究了噁唑啉导向 Pd(II) 催化 C(sp³)-H 碘化及乙酰氧基化反应。对 C-H 活化步骤的计算结果显示: 该活化步骤以 CMD 形式进行, 越过 TS149(该构型中噁唑啉为 R38)需要克服的 Gibbs 自由能垒为 109.6 kJ·mol⁻¹, 比越过 TS150(该构型中噁唑啉为 R39)需要克服的 Gibbs 自由能垒低 51.1 kJ·mol⁻¹, 说明该反应更易沿 TS149 路径得到非对映体产物 P40(图 34)。该理论计算结果很好地解释了反应的非对映选择性, 对于人们深入理解不对称合成中非对映选择性产生的根源有很好的参考价值。

2.5 钯催化 C(sp³)-H 键官能团化形成 C(sp³)-X 键

除形成 C-O, C-N, C-F 和 C-I 键的反应外, 人们还对钯催化 C(sp³)-H 键官能团化形成 C-Si, C-Ge,

C-B 键的反应开展了 DFT 计算研究。如 2017 年, Maiti 等^[121]在 SMD(*t*-butanol)/M06/6-31G**+SDD(Pd, Ag) 计算水平上对钯催化六甲基二硅烷或六甲基二锗烷与脂肪族羧酸 R40 发生远端 γ -C(sp³)-H 硅烷化和锗化反应的机理进行了 DFT 理论研究。结果显示: 该反应主要经历 CMD 型 C-H 活化、氧化加成和还原消除过程, 最终得到产物 P42(图 35)。经过 TS151 的 C-H 活化步骤只需要越过 80.3 kJ·mol⁻¹ 的 Gibbs 自由能垒, 不是整个反应的决速步, 合理地解释了 KIE 值低的实验事实。

2017 年, 余金权等^[122]报道了 Pd(II) 催化羧基酰胺 R41 与联硼酸频那醇酯 R42 的对映选择性 β -C(sp³)-H 硼化反应。两年后, 陈德展等^[123]在 SMD(MeCN)/B3LYP-D3(BJ)/6-311++G(2d,2p)-ECP28MDF_AVTZ//SMD(MeCN) B3LYP/6-31G(d,p)-ECP28MDF_AVDZ(Pd) 计算水平上, 对上述硼化反应进行了 DFT 理论研究, 计算结果显示: 该反应主要经历 CMD 型 C(sp³)-H 活化、配体交换、转金属化、还原消除和质子化过程, 最终得

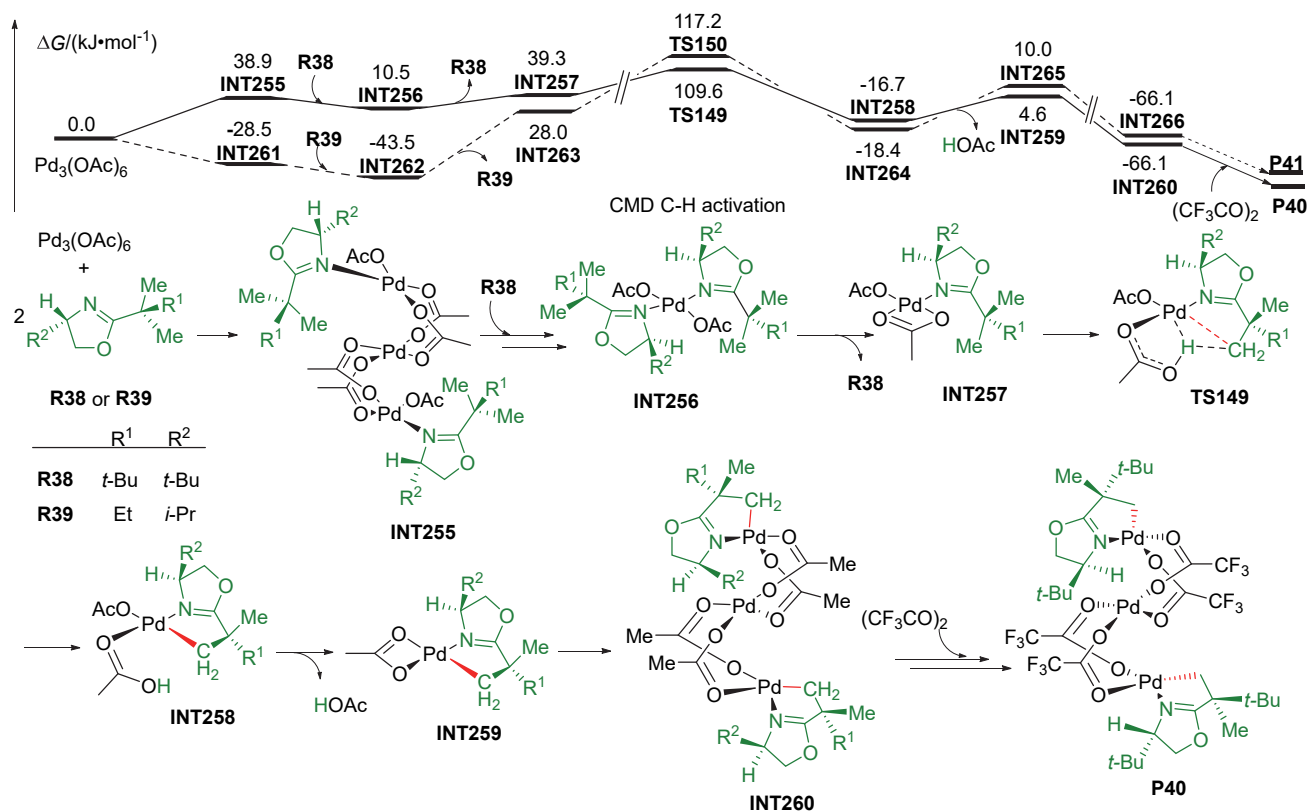
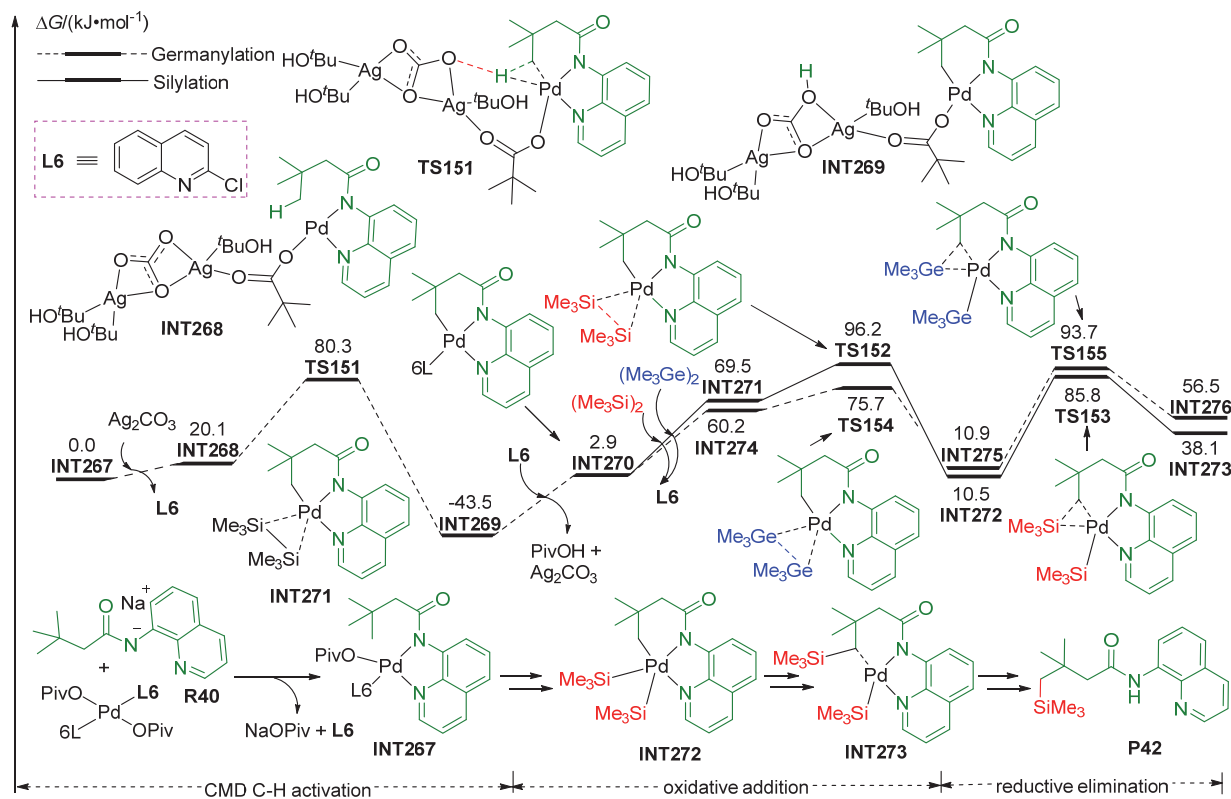


图 34 钯催化噁唑啉 C-H 活化的部分势能剖面图

Figure 34 Partial potential energy profiles for Pd-catalyzed C-H activation of oxazoline

图 35 钯催化远端 $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 硅烷化和锗化的势能剖面图Figure 35 Potential energy profiles for Pd-catalyzed remote $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ silylation and germanylation

到硼化产物 **P43**(图 36). 经过 **TS156** 的 $C(sp^3)$ -H 活化步骤需要越过 $117.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 的 Gibbs 自由能垒, 可能是整个反应的决速步. 理论计算结果与实验结论一致. 与钯催化 $C(sp^2)$ -H 键官能团化类似, 人们对钯催化 $C(sp^3)$ -H 键官能团化形成 C—O、C—N 键的理论研究较为透彻, 但对钯催化 $C(sp^3)$ -H 键官能团化形成 C—F、C—I、C—Ge、C—B 和 C—Si 等键的理论研究还比较少, 有待进一步深入和拓展. 当有醋酸盐、酰胺等存在时, 大多数反应的 $C(sp^3)$ -H 活化仍以内部碱协助的 CMD 机理进行. 这些理论研究成果对人们深入了解钯催化 $C(sp^3)$ -H 键官能团化形成 C—X 键的微观机理、溶剂和添加剂作用机制、化学和对映选择性调控机制等起到了重要作用.

3 结论与展望

近十年, 国内外化学研究者在钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X (X=O, N, F, I, ……) 键的理论研究领域

开展了很多奠基性工作, 为钯催化 C—H 键官能团化合成碳杂环领域的纵深发展做出了重要贡献. 计算中常用的 DFT 泛函有 B3LYP, B3LYP-D3, M06, M06-D3, M06L, M06-2X 和 ω B97XD 等, 其中 B3LYP 和 M06 是使用最多的两种泛函; 针对体系中的过渡金属原子, LANL2DZ 和 SDD 是使用最为广泛的基组. 使用上述方法和基组进行计算时, 大多数理论研究都得到了与实验结论一致的结果, 仅有个别反应得到的能垒偏高, 这对理论化学工作者后续针对其他过渡金属催化体系开展研究时选择方法与基组具有重要的参考价值. 很多研究工作都通过理论计算得出了反应的局部或全局势能剖面图, 并借此阐明反应的微观机理, 找出反应的决速步并揭示了反应的选择性根源, 从不同侧面探讨了溶剂、配体、添加剂、催化剂等对反应速率及其选择性的影响机制. 文中涉及的大多数钯催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的反应都经历以下三个过程: C—H 活化、氧化加成和还原消除, 其中很多反应的 C—H 活化均以 CMD 机理进行.

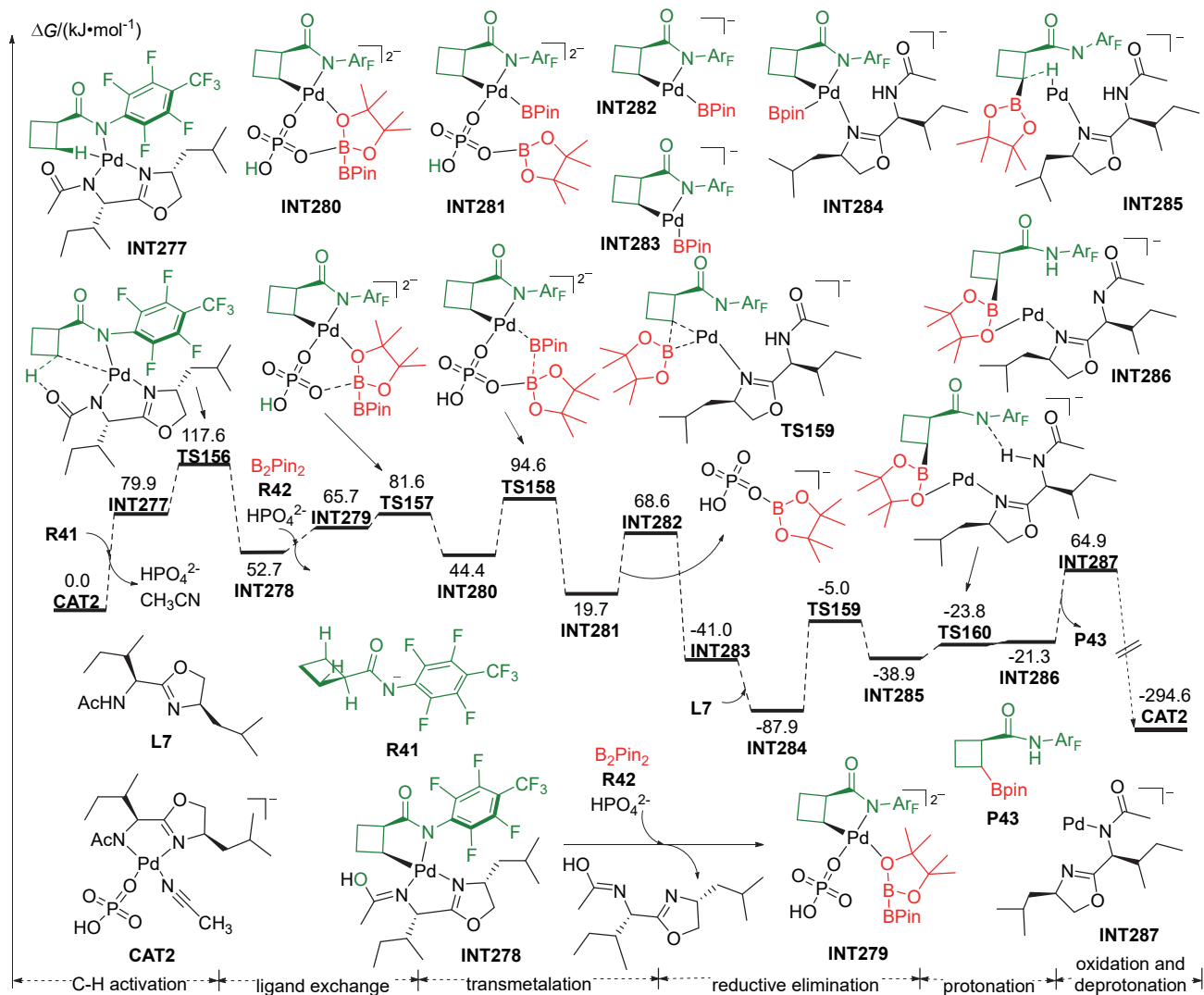


图 36 钯催化 β - $C(sp^3)$ -H 硼化反应的势能剖面图

Figure 36 Potential energy profiles for Pd-catalyzed methyl β - $C(sp^3)$ -H borylation

这些研究成果为实验研究者将来进行反应条件筛选和优化、设计更加经济高效和高选择性的反应体系提供了有价值的理论参考。

目前钌催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键的理论研究已取得显著进步,对丰富有机合成方法学、促进医药和天然产物全合成等发挥了重要作用,但仍存在一些问题: (1) 在实验研究方面,通过钌催化 C(sp)—H 键官能团化形成 C—X 键的反应类型还有待拓展; (2) 在理论研究方面,关于钌催化 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 键官能团化形成 C—O 和 C—N 键的 DFT 理论研究较多,但关于其他 C—X 键形成的反应尚未得到充分的探讨; (3) 部分钌催化 C—H 键官能团化形成 C—X 键反应的详细机理及反应的区域、化学选择性等问题还没有得到明确阐述,有待进一步完善。

为此,继续拓展钌催化 C(sp)—H 键官能团化形成 C—X 键的反应并开展 DFT 理论研究、对钌催化 C(sp²)—H 和 C(sp³)—H 键官能团化形成除 C—O 和 C—N 键外的其他 C—杂原子键的反应开展 DFT 理论研究,以及在深入开展微观机理和反应选择性理论探究的基础上设计开发更加经济高效的钌催化 C—H 活化体系并应用于 C—X 键的构建,将会是该领域未来的重要发展方向。

References

- [1] Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- [2] Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074.
- [3] Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
- [4] Zhang, S.; Shi, L.; Ding, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20218.
- [5] Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
- [6] Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2285.
- [7] Patil, N. T.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395.
- [8] Wu, M.-J.; Chu, J.-H. *J. Chin. Chem. Soc.* **2020**, *67*, 399.
- [9] Liao, G.; Zhang, T.; Lin, Z.-K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19773.
- [10] Gramage-Doria, R. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 9688.
- [11] Liao, K.; Negretti, S.; Musaev, D. G.; Bacsa, J.; Davies, H. M. L. *Nature* **2016**, *533*, 230.
- [12] Kumar, P.; Nagtilak, P. J.; Kapur, M. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 13692.
- [13] Das, R.; Kapur, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1114.
- [14] Youn, S. W.; Cho, C.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5028.
- [15] Luo, H.-H.; Pei, N.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2990 (in Chinese).
(罗欢欢, 裴娜, 张敬, 有机化学, **2021**, *41*, 2990.)
- [16] Zou, X.-L.; Xu, X.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2610 (in Chinese).
(邹晓亮, 徐森苗, 有机化学, **2021**, *41*, 2610.)
- [17] Marchese, A. D.; Adrianov, T.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 16750.
- [18] Vijaykumar, M.; Punji, B. *Synthesis* **2021**, *53*, 2935.
- [19] Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
- [20] Newhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362.
- [21] Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.
- [22] Chen, D. Y. K.; Youn, S. W. *Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 9452.
- [23] Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
- [24] Chao, J.; Li, H.; Cheng, K. W.; Yu, M. S.; Chang, R. C.; Wang, M. *J. Nutr. Biochem.* **2010**, *21*, 482.
- [25] Chen, T.-B.; Zhang, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 813 (in Chinese).
(陈天保, 章明, 有机化学, **2015**, *35*, 813.)
- [26] Zhao, K.; Yang, L.; Liu, J.-H.; Xia, C.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2833 (in Chinese).
(赵康, 杨磊, 刘建华, 夏春谷, 有机化学, **2018**, *38*, 2833.)
- [27] Timsina, Y. N.; Gupton, B. F.; Ellis, K. C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5732.
- [28] Zhang, M.; Wang, Q.; Peng, Y.; Chen, Z.; Wan, C.; Chen, J.; Zhao, Y.; Zhang, R.; Zhang, A. Q. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13048.
- [29] Petrone, D. A.; Ye, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8003.
- [30] Das, R.; Kapur, M. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1524.
- [31] Ma, X.; Mo, Q.; Chang, J.; Xie, K. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 1403.
- [32] Mboyi, C. D.; Testa, C.; Reeb, S.; Genc, S.; Cattey, H.; Fleurat-Lessard, P.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8493.
- [33] Xu, J.; Wei, Z.; Li, J.-R. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1208 (in Chinese).
(徐娟, 魏真, 李加荣, 有机化学, **2012**, *32*, 1208.)
- [34] Zhou, B.; Lu, A.; Zhang, Y. *Synlett* **2019**, *30*, 685.
- [35] Borpatra, P. J.; Deka, B.; Deb, M. L.; Baruah, P. K. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3445.
- [36] Bollner, T. M.; Murphy, J. M.; Hapke, M.; Ishiyama, T.; Miyaura, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14263.
- [37] Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811.
- [38] Bonney, K. J.; Schoenebeck, F. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6609.
- [39] Houk, K. N. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4905.
- [40] Cheng, G.-J.; Zhang, X.; Chung, L. W.; Xu, L.; Wu, Y.-D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 1706.
- [41] Zhang, X.; Chung, L. W.; Wu, Y.-D. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1302.
- [42] Jiang, Y.-Y.; Man, X.; Bi, S. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1448.
- [43] Zhang, K.-R.; Wang, Y.-Y.; Zhu, H.-D.; Peng, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3995 (in Chinese).
(张凯瑞, 王亚亚, 朱宏丹, 彭谦, 有机化学, **2021**, *41*, 3995.)
- [44] Balcells, D.; Clot, E.; Eisenstein, O. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749.
- [45] Musaev, D. G.; Figg, T. M.; Kaledin, A. L. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5009.
- [46] Sperger, T.; Sanhueza, I. A.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532.
- [47] Davies, D. L.; Macgregor, S. A.; McMullin, C. L. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8649.
- [48] Yang, Y.-F.; She, Y. *Int. J. Quantum Chem.* **2018**, *118*, e25723.
- [49] Xie, H.; Fan, T.; Lei, Q.; Fang, W. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1432.
- [50] Yang, B.; Schouten, A.; Ess, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8367.
- [51] Gygi, D.; Gonzalez, M. I.; Hwang, S. J.; Xia, K. T.; Qin, Y.; Johnson, E. J.; Gygi, F.; Chen, Y.-S.; Nocera, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6060.
- [52] Esteruelas, M. A.; Martínez, A.; Oliván, M.; Oñate, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19119.
- [53] Bera, M.; Maji, A.; Sahoo, S. K.; Maiti, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8515.
- [54] He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
- [55] Salazar, C. A.; Gair, J. J.; Flesch, K. N.; Guzei, I. A.; Lewis, J. C.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 10873.
- [56] Bai, Z.; Cai, C.; Sheng, W.; Ren, Y.; Wang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14686.
- [57] Ezawa, T.; Sohtome, Y.; Hashizume, D.; Adachi, M.; Akakabe, M.; Koshino, H.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9094.
- [58] Oliveira, J. C. A.; Dhawa, U.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2021**, *11*,

- 1505.
- [59] Sahharova, L. T.; Gordeev, E. G.; Eremin, D. B.; Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 9872.
- [60] Kang, K.; Huang, L.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10634.
- [61] Yoshino, T.; Matsunaga, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6455.
- [62] Zhu, M.-H.; Zhang, X.-W.; Usman, M.; Cong, H.; Liu, W.-B. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 5703.
- [63] Kato, Y.; Lin, L.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 4271.
- [64] Liu, J.-R.; Duan, Y.-Q.; Zhang, S.-Q.; Zhu, L.-J.; Jiang, Y.-Y.; Bi, S.; Hong, X. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2360.
- [65] Veerakumar, P.; Thanasekaran, P.; Lu, K.-L.; Lin, K.-C.; Rajagopal, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2017**, *5*, 8475.
- [66] Rao, D. Y.; Anoop, A. *J. Phys. Chem. C* **2020**, *124*, 582.
- [67] Wang, Z.; Fu, Y.; Zhang, Q.; Liu, H.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7683.
- [68] Favier, L.; Pla, D.; Gómez, M. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1146.
- [69] Anand, M.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4802.
- [70] Anand, M.; Sunoj, R. B. *Organometallics* **2012**, *31*, 6466.
- [71] Lian, B.; Zhang, L.; Chass, G. A.; Fang, D.-C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8376.
- [72] Sun, Y.-H.; Sun, T.-Y.; Wu, Y.-D.; Zhang, X.; Rao, Y. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 2229.
- [73] Maji, A.; Bhaskararao, B.; Singha, S.; Sunoj, R. B.; Maiti, D. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 3147.
- [74] Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3066.
- [75] Yang, Z.-W.; Zhang, Q.; Jiang, Y.-Y.; Li, L.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6709.
- [76] Yu, Y.; Lu, Q.; Chen, G.; Li, C.; Huang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 319.
- [77] Jiang, J.; Yuan, D.; Ma, C.; Song, W.; Lin, Y.; Hu, L.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 279.
- [78] Ke, Z.; Cundari, T. R. *Organometallics* **2010**, *29*, 821.
- [79] Yoo, E. J.; Ma, S.; Mei, T.-S.; Chan, K. S. L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7652.
- [80] Anand, M.; Sunoj, R. B.; Schaefer, H. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5535.
- [81] Anand, M.; Sunoj, R. B.; Schaefer, H. F. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 696.
- [82] Zhou, Y.; Bao, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4506.
- [83] He, G.; Lu, G.; Guo, Z.; Liu, P.; Chen, G. *Nature Chem.* **2016**, *8*, 1131.
- [84] Gary, J. B.; Sanford, M. S. *Organometallics* **2011**, *30*, 6143.
- [85] Bandara, H. M. D.; Jin, D.; Mantell, M. A.; Field, K. D.; Wang, A.; Narayanan, R. P.; Deskins, N. A.; Emmert, M. H. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 5304.
- [86] Li, B.-W.; Wang, M.-Y.; Fang, S.; Liu, J.-Y. *Organometallics* **2019**, *38*, 2189.
- [87] Testa, C.; Roger, J.; Scheib, S.; Fleurat-Lessard, P.; Hierso, J.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2913.
- [88] Furuya, T.; Benitez, D.; Tkatchouk, E.; Strom, A. E.; Tang, P.; Goddard, W. A.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3793.
- [89] Cui, L.; Saeys, M. *Chem. Cat. Chem.* **2011**, *3*, 1060.
- [90] Katcher, M. H.; Norrby, P.-O.; Doyle, A. G. *Organometallics* **2014**, *33*, 2121.
- [91] Mao, Y.-J.; Luo, G.; Hao, H.-Y.; Xu, Z.-Y.; Lou, S.-J.; Xu, D.-Q. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 14458.
- [92] Haines, B. E.; Xu, H.; Verma, P.; Wang, X.-C.; Yu, J.-Q.; Musaev, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9022.
- [93] Zhou, M.-J.; Yang, T.-L.; Dang, L. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1006.
- [94] Saito, H.; Yamamoto, K.; Sumiya, Y.; Liu, L.-J.; Nogi, K.; Maeda, S.; Yorimitsu, H. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 2442.
- [95] Jaiswal, Y.; Kumar, Y.; Kumar, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6809.
- [96] Zhou, Y.-P.; Wang, M.-Y.; Fang, S.; Chen, Y.; Liu, J.-Y. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 18300.
- [97] Tang, B.-C.; Lin, W.-X.; Chen, X.-L.; He, C.; Ma, J.-T.; Wu, Y.-D.; Lan, Y.; Wu, A.-X. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5662.
- [98] Garçon, M.; Mun, N. W.; White, A. J. P.; Crimmin, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 6145.
- [99] Garçon, M.; White, A. J. P.; Crimmin, M. R. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12326.
- [100] Jazsar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 2654.
- [101] Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902.
- [102] Chen, F.-J.; Zhao, S.; Hu, F.; Chen, K.; Zhang, Q.; Zhang, S.-Q.; Shi, B.-F. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4187.
- [103] Munz, D.; Meyer, D.; Strassner, T. *Organometallics* **2013**, *32*, 3469.
- [104] Cundari, T. R.; Prince, B. M. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3982.
- [105] Prince, B. M. *Comput. Theor. Chem.* **2019**, *1162*, 112503.
- [106] Wang, M.; Yang, Y.; Fan, Z.; Cheng, Z.; Zhu, W.; Zhang, A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3219.
- [107] Canty, A. J.; Ariafard, A.; Camasso, N. M.; Higgs, A. T.; Yates, B. F.; Sanford, M. S. *Dalton. Trans.* **2017**, *46*, 3742.
- [108] Buettner, C. S.; Willcox, D.; Chappell, B. G. N.; Gaunt, M. J. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 83.
- [109] Pan, J.; Su, M.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8647.
- [110] Iglesias, Á.; Álvarez, R.; de Lera, Á. R.; Muñoz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2225.
- [111] McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *Nature* **2014**, *510*, 129.
- [112] Zhang, Q.; Yu, H.; Fu, Y. *Sci. China Chem.* **2015**, *58*, 1316.
- [113] Zhang, Y.; Qi, Z.-H.; Ruan, G.-Y.; Zhang, Y.; Liu, W.; Wang, Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 71586.
- [114] Smalley, A. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10632.
- [115] Zakrzewski, J.; Smalley, A. P.; Kabeshov, M. A.; Gaunt, M. J. *Lapkin, A. A. Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8878.
- [116] Duarte, F. J. S.; Poli, G.; Calhorda, M. J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1772.
- [117] Tong, H.-R.; Zheng, W.; Lv, X.; He, G.; Liu, P.; Chen, G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 114.
- [118] Sun, H.; Zhang, Y.; Chen, P.; Wu, Y.-D.; Zhang, X.; Huang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1946.
- [119] Chen, Y.-Q.; Singh, S.; Wu, Y.; Wang, Z.; Hao, W.; Verma, P.; Qiao, J. X.; Sunoj, R. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9966.
- [120] Giri, R.; Lan, Y.; Liu, P.; Houk, K. N.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14118.
- [121] Deb, A.; Singh, S.; Seth, K.; Pimparkar, S.; Bhaskararao, B.; Guin, S.; Sunoj, R. B.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8171.
- [122] He, J.; Shao, Q.; Wu, Q.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3344.
- [123] Xing, Y.-Y.; Liu, J.-B.; Sun, Q.-M.; Sun, C.-Z.; Huang, F.; Chen, D.-Z. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 10690.

(Lu, Y.)