

配位导向下烯基同碳位 C—H 官能团化反应进展

王亚洲^a 祝宇航^b 徐丽霞^c 贺瑞^{*,c} 张坚^{*,b,c}^(a) 中国石油化工股份有限公司胜利油田分公司 纯梁采油厂 山东滨州 256600)^(b) 杭州师范大学材料与化学化工学院 有机硅化学及材料技术教育部重点实验室 杭州 311121)^(c) 杭州师范大学 杭州师范大学附属医院 杭州 310015)

摘要 配位导向下烯基 C—H 官能团化是制备多取代烯烃的常用方法, 反应通常经历弱配位基团(羟基、酰胺、羧酸、胺基等)协助下的双键在环内的金属杂环中间体(*endo*-metallocycle), 实现导向基邻碳位 C—H 官能团化, 表现出了优异的 *Z/E* 选择性, 目前发展的 C—H 官能团化类型丰富, 包括烯基化、烷基化、芳基化、炔基化、烯丙基化、杂原子化和多米诺环化等。相比较而言, 导向基同碳位烯基 C—H 官能团化则发展缓慢, 可能是该反应需要经历更加不稳定的双键在环外的金属杂环中间体(*exo*-metallocycle), 严重阻碍了烯烃的配位 C—H 活化的发展。近年来, 若干课题组在这方面报道了导向基同碳位烯基 C—H 官能团化, 包括烯基化、烯丙基化、芳基化、碘代、炔基化反应。按 C—H 官能团化类型介绍了配位导向下同碳位烯基 C—H 官能团化反应的研究进展, 并对该领域的发展前景进行了总结与展望。

关键词 过渡金属催化; 烯烃; 导向基; 同碳位; 邻碳位; C—H 官能团化

Recent Advances in Geminal-Group-Directed Alkenyl C—H Functionalization

Wang, Yazhou^a Zhu, Yuhang^b Xu, Lixia^c He, Rui^{*,c} Zhang, Jian^{*,b,c}^(a) Chunliang Oil Prod Plant, Shengli Oilfield, China Petro-Chemical Corporation, Binzhou, Shandong 256600)^(b) College of Material, Chemistry and Chemical Engineering, Key Laboratory of Organosilicon Chemistry and Material Technology, Ministry of Education, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121)^(c) Department of Stomatology, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310015)

Abstract Vicinal group-directed alkenyl C—H functionalization provides general method toward the synthesis of multi-substituted alkenes, proceeding by the weakly coordination-group (such as hydroxyl, amide, carboxylic acid, amino group *etc.*) assisted *endo*-cyclometallation, leading to vicinal C—H functionalization with excellent *E/Z* selectivities, including alkenylation, alkylation, arylation, alkynylation, allylation, domino cyclization *etc.* In stark contrast, geminal group-directed alkenyl C—H functionalization attracted much less attentions presumably due to the difficult formation of *exo*-metallocycles, which greatly inhibited the development of directed alkenyl C—H functionalization. In recent years, several groups have demonstrated the importance of geminal group-directed alkenyl C—H functionalization, including alkenylation, arylation, alkynylation, allylation and iodination. The research progress is introduced according to the types of geminal C—H functionalization, and the reaction mechanisms and applications of specific reactions are discussed. The development prospects with outlook are also summarized

Keywords transition-metal-catalysis; alkenes; directing group; geminal; vicinal; C—H functionalization

过渡金属催化下 C—H 官能团化作为一种重要的合成手段, 已广泛应用于制药、材料和天然产物的合成中^[1], 但是 C—H 键广泛存在于有机分子中, 如何选择性进行 C—H 官能团化是需要解决的难题。配位导向的

C—H 官能团化利用底物中导向基团(DG)充当 σ 供体配体与过渡金属配位, 将其引导至特定的碳氢键附近, 并增加催化剂在特定位点的有效浓度以提高反应速率, 从而实现选择性 C—H 官能团化反应。自 20 世纪 50 年代以

* Corresponding authors. E-mail: zhangjian@hznu.edu.cn; heruiminli@sina.com

Received February 23, 2022; revised March 23, 2022; published online April 8, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No. LY19B020006), and the Key Subject of Stomatology in Hangzhou City. 浙江省自然科学基金(No. LY19B020006)、杭州市口腔医学重点学科资助项目。

来, 导向基策略被若干课题组用于 C—H 官能团化反应^[2], 尤其是在 Murai 小组^[3]作出里程碑式的贡献之后, 导向基辅助的 C—H 官能团化取得了巨大进步, 许多官能团, 包括酰胺、亚胺、氮杂环、胺基、羧基、酯基、酮、肟、醛基和羟基, 已被用作催化 C—H 官能团化的导向基团^[4]. 此外, 强配位的含有硫^[5]、磷^[6]、硅^[7]的官能团也可作为导向基团.

多取代烯烃是使用最广泛的化工原料之一, 已有很多的合成方法, 包括经典的卤化物消除、Wittig 反应、烯烃复分解、炔烃的加成和 Heck 反应^[8]. 然而, 这些方法大多数使用预活化的底物和/或产生化学计量的副产物, 产生大量废物且降低了反应效率, 更重要的是这些方法难以控制多取代烯烃的 *Z/E* 选择性. 最近, 碳/杂原子为中心的自由基物种与烯烃加成、单电子转移(SET)氧化/消除^[9]可以高效获得双取代(*E*)-烯烃, 但是该方法仅适用于双取代(*E*)-烯烃的合成.

基团导向下烯烃的 C—H 官能团化, 经历金属杂环中间体, 非常适用于多取代烯烃的 *Z/E* 选择性合成. 然而, 与被广泛研究的芳基 C—H 官能团化相比, 烯基 C—H 官能团化的研究相对较少^[10], 可能原因是: (1) 烯烃不稳定, 副反应较多; (2) 与金属强的 π 配位能力可能抑制 C—H 活化^[11]. 尽管如此, 通过底物的合理化设计以及催化体系的调节, 基团导向下烯烃的 C—H 官能团化获得了显著的发展.

近年来, 导向基团邻碳位烯基 C—H 官能团化反应已经得到了较多的研究, 发展的多种官能团化类型包括: 烯基化、芳基化、炔基化、烷基化、烯丙基化、卤化、甲硅烷基化、氰化和多米诺环化, 这些反应关键步是通过双键在环内的五或六元金属杂环化过程(*endo*-cyclo-metallation), 以优异的立体选择性得到顺式烯烃, 反应选用铑、钌、钯、铱、钴等催化体系^[10b,12]. 然而, 导向基团同碳位烯基 C—H 官能团化反应, 鲜有报道, 可能原因是双键在环外的金属杂环中间体(*exo*-metallocycles)自由度更大, 形成难度加大^[13].

自 2018 年以来, 多个课题组报道了导向基团同碳位烯基 C—H 官能团化反应, 反应类型包括: 烯基化、烯丙基化、芳基化、炔基化、碘化反应, 但反应绝大多数限于钯催化体系, 仅有个别例子选用铑催化体系. 导向基团同碳位烯基 C—H 官能团化反应的发展大大扩展了配位导向 C—H 官能团化的范围, 为有机合成提供了新的强大工具(图 1).

本综述系统介绍了导向基团同碳位烯基 C—H 官能团化反应, 包括烯基化、烯丙基化、芳基化、炔基化和碘化反应, 其中基团导向下烯基同碳位烯基化反应的研究最多, 并介绍了部分反应的反应机理及应用. 也涵盖了

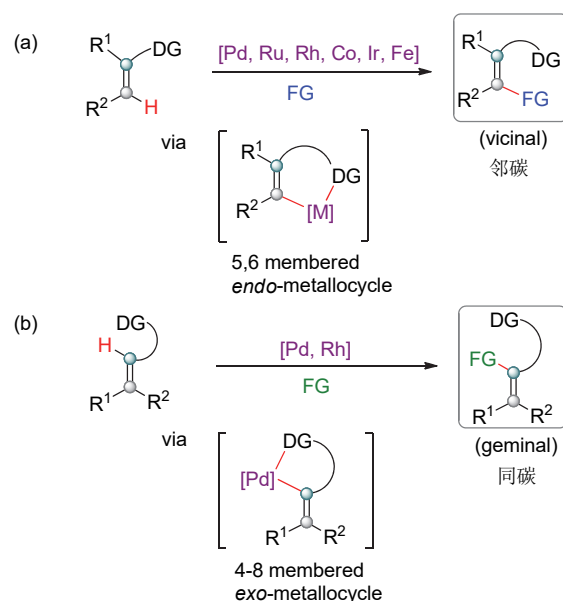


图 1 基团导向烯基 C—H 官能团化.

Figure 1 Directed alkenyl C—H functionalization

基于同碳位烯基 C—H 活化的钯/降冰片烯协同催化下的远程烯基 C—H 芳基化反应. 最后, 我们对该领域的发展进行总结与展望.

1 基团导向下烯基同碳位的 C—H 烯基化反应

基团导向下同碳位烯基 C—H 烯基化反应报道最多, 反应通过环外双键的金属杂环中间体(*exo*-metallocycle)实现. 按照导向基的配位类型分类, 可以分为双齿配位导向基团和单齿配位导向基团.

1.1 双齿螯合导向烯基同碳位 C—H 烯基化反应

2018 年, Engle 课题组^[14]报道了一种钯(II)催化、*N,N*-双齿配位辅助的(*Z*)-烯烃的 C—H 烯基化反应, 高区域选择性地得到了 1,3-二烯产物 **1**(图 2). 该催化反应在 O_2 (101 kPa)下进行, 以 MnO_2 作为氧化剂, 适用于含有双齿配位的酰胺基团(8-氨基喹啉酰胺和吡啶酰胺)的 4-戊烯酸(**1e~1j**)、烯丙醇(**1k~1l**)和高烯丙基胺(**1m**)三种底物. 克级反应也能达到高的产率. 酰胺导向基团在镍催化条件下能够实现醇解, 实现导向基团的移除, 而不影响烯烃的 *Z/E* 构型. 值得注意的是, 用化学计量的 $Pd(OAc)_2$ 处理烯烃底物和羧酸添加剂得到了两种钯中间体: π -烯烃配合物(**1-A**)和烯基钯(II)二聚体(**1-B**), 其中二聚体(**1-B**)含有六元 *exo*-钯金属环结构. 两种中间体均已被证明是催化反应中的活性物种. 作者提出了可能的催化循环: 首先, 8-氨基喹啉酰胺导向基团与钯催化剂配位得到 π -烯基钯配合物 **I**, 通过羧酸辅助的协同金属脱质子机理(CMD)实现烯基同碳位碳氢活化, 得到

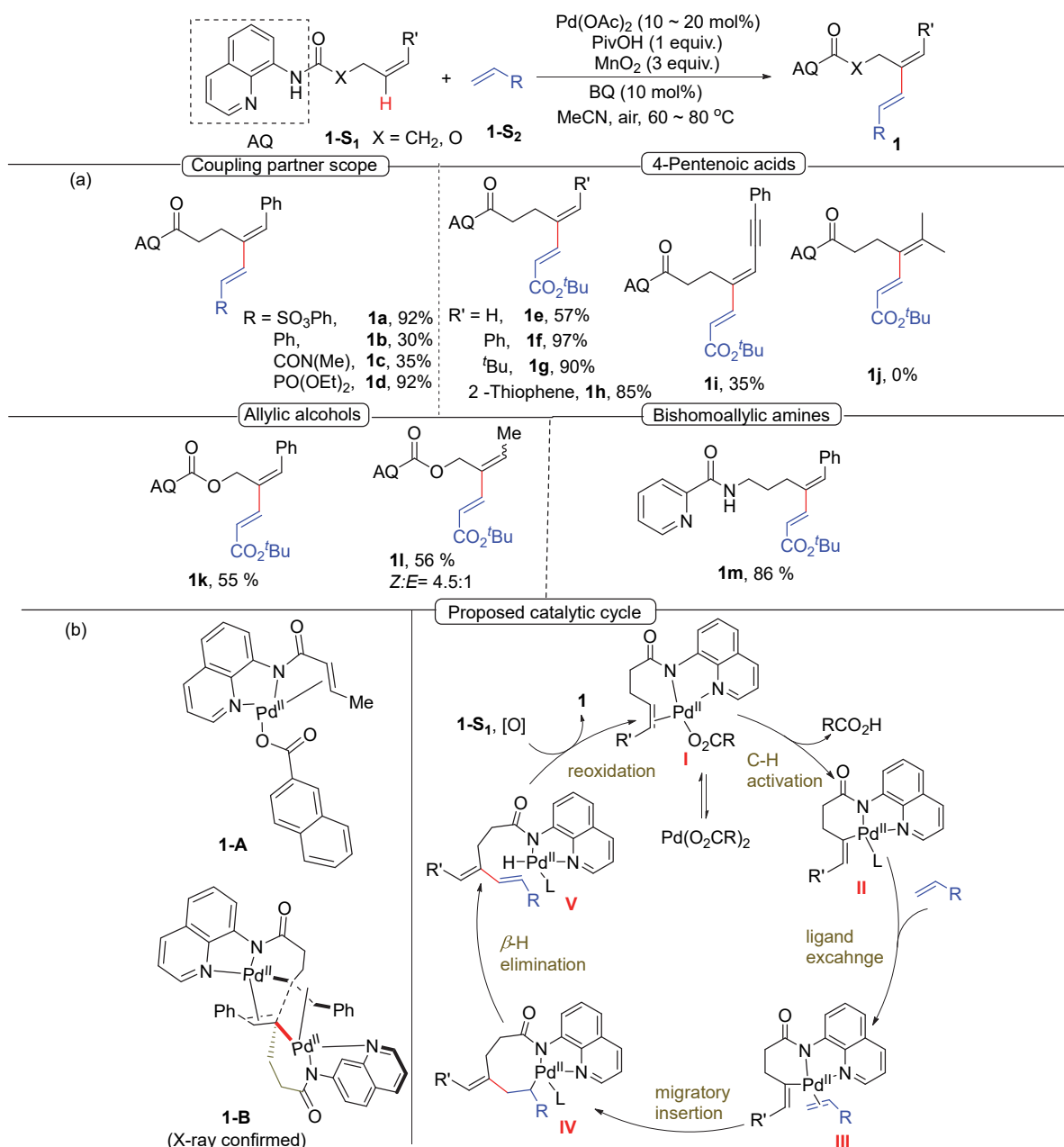


图2 钯催化8-氨基喹啉酰胺导向C(烯基)-H烯基化

Figure 2 8-Aminoquinoline-directed Pd-catalyzed alkenyl geminal C(alkenyl)-H alkenylation

六元环 *exo*-钯金属环中间体 II。之后与缺电子烯烃底物配位和迁移插入产生八元 *exo*-型钯杂环中间体 IV。随后经过 β-H 消除和配体交换得到烯基化产物 1 (图 2b)。

2020 年, Miura 课题组^[15]报道了烯丙醇衍生物的烯基 C—H 烯基化反应 (图 3)。底物中引入了双齿导向基团菲咯啉(phen), 确保反应经历六元 *exo*-型钯杂环中间体实现烯基同碳位 C—H 键的活化, 避免了烯丙基 C—O 键活化的竞争。该反应以 Pd(OAc)₂ 作为催化剂, 2-苯基异丁酸和对苯二醌作为添加剂, 三氟乙酸银作为氧化剂, 在 50 °C 下的乙腈溶剂中进行。底物拓展表明: 反

应适用于环状烯烃, 对于非环烯丙醇底物, 反应往往得到顺反异构体的混合物。有意思的是: 三取代烯丙醇底物也以中等产率转化为四取代的 1,3-二烯(2f~2i)。作者提出了可能的催化机理 (图 3b): 首先底物中菲咯啉导向基团与 PdX₂ (X=OAc, PhCMe₂COO 或 TFA) 配位, 通过 C—H 活化形成六元 *exo*-型钯杂环中间体 III, 随后配体交换以提供烯基配位的 Pd(II) 中间体 IV, 中间体 IV 通过烯烃迁移插入和 β-H 消除形成 C—H 烯基化产物 2。氘代实验和 KIE 研究表明碳氢键的断裂步骤是不可逆的, 并且是反应的决速步。

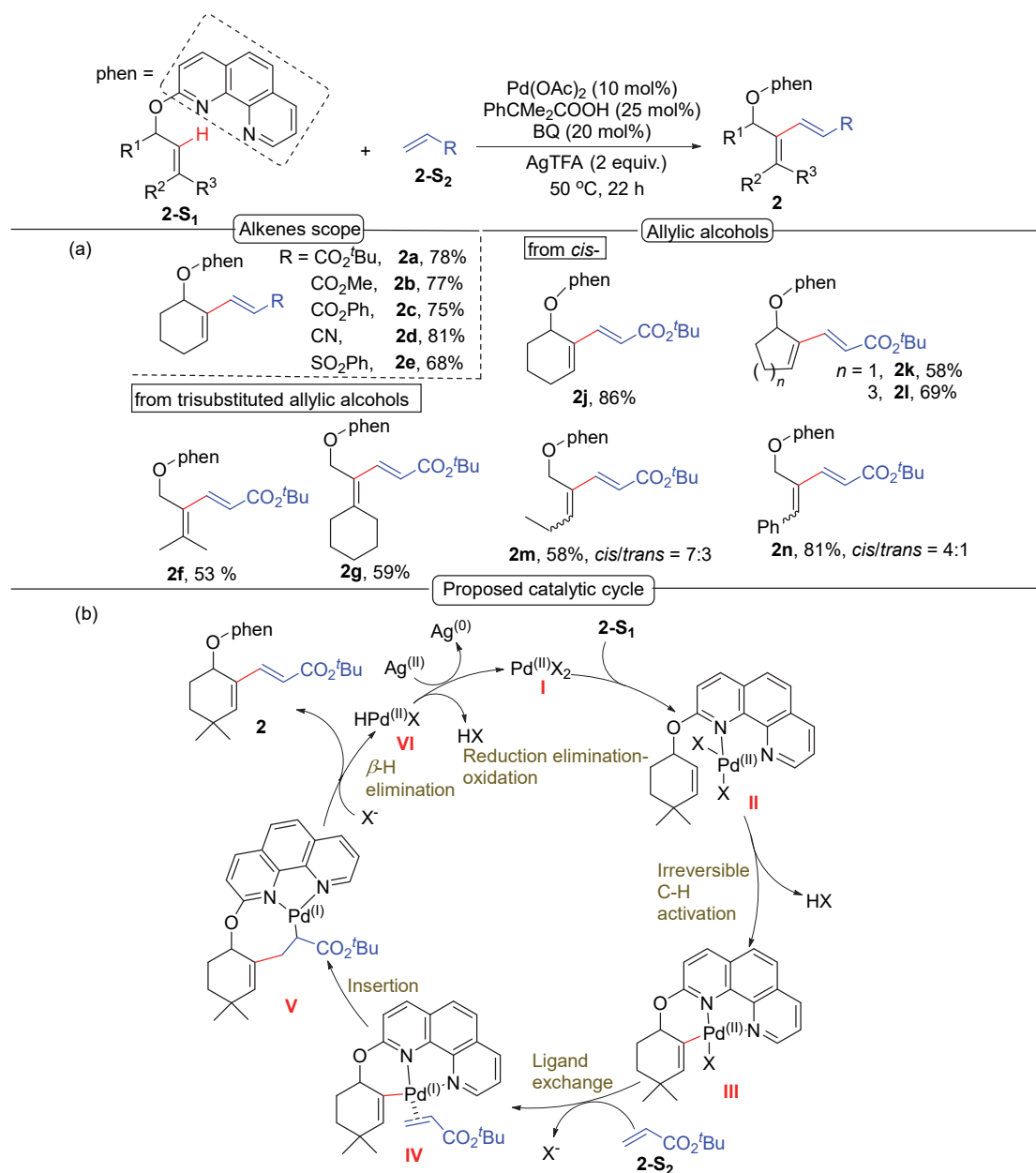


图3 钯催化烯丙醇区域选择性 C(烯基)-H 烯基化

Figure 3 Pd-catalyzed regioselective C(alkenyl)-H alkenylation of allylic alcohols

丙二烯广泛应用于天然产物、药物和有机材料. 丙二烯的烯基 C—H 键和 C=C=C 键都具有较高的活性, 容易发生 π 键官能团化和双键异构化反应, 实现丙二烯 C—H 选择性官能团化具有很大的挑战. 2021 年, Carreira 课题组^[16]报道了一种 Pd(II)催化下吡啶酰胺导向的丙二烯的 C—H 烯基化反应(图 4), 以高达 94% 的产率得到 1,2,4-三烯产物 **3** 和 **4**. 该反应适用于多种烯基化试剂 (**3a~3g**) 和 3,4-二取代的丙二烯底物 (**3h~3o**), 然而, 3,4-二甲基取代的丙二烯底物 (**3l**) 和单取代的丙二烯底物 (**3m**) 没有生成预期产物. 简单调整后的反应条件也适用于吡啶酰胺 *N,O*-缩醛的导向的联烯的 C—H 烯基化反

应(图 4c). 各种含有偕二芳基(**4a~4b**)、芳基/烷基(**4c**)或二烷基取代基(**4d, 4g**)的丙二烯以中等至良好的产率得到预期产物. 由环己烯酮(**4e**)、环己酮(**4f**)衍生的丙二烯底物也能成功反应. 控制实验和理论计算表明, 该反应经历了吡啶酰胺导向的烯基同碳位 C—H 活化, 并通过 CMD 机理脱质子以形成 *exo*-钯杂环金属中间体(**3-B**).

取代的芳基烯烃广泛存在于大量药物和天然产物中, 并且经常被用作有价值的合成子和材料合成的前体. 2021 年, 钟国富和张坚课题组^[17]报道了钯催化下 *N,N*-二齿配位辅助下芳基烯烃的区域选择性 C—H 烯基化反应(图 5 和 6), 以优异的区域和 *Z/E* 选择性合成芳

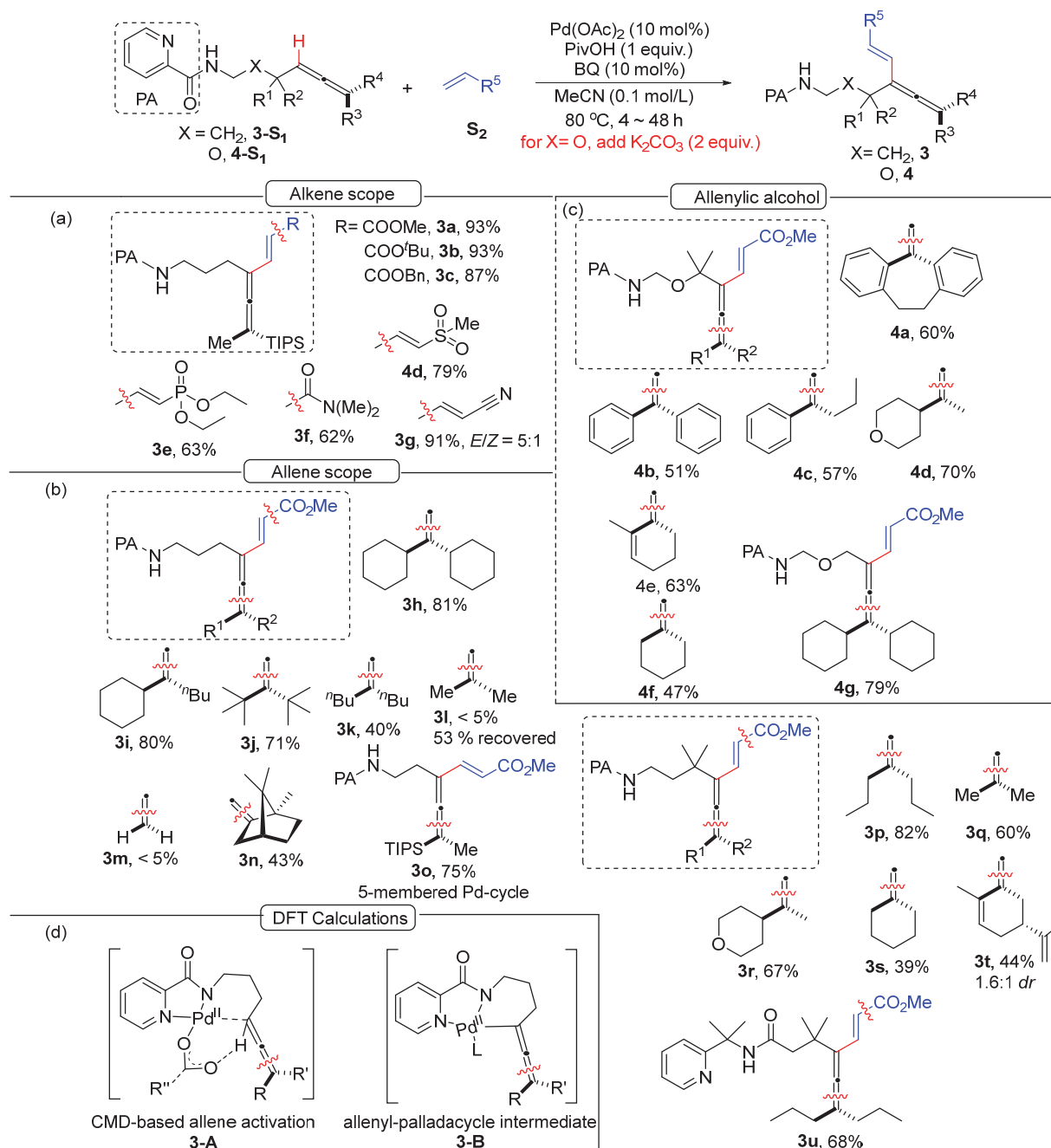


图4 钯催化吡啶酰胺导向丙二烯 C(烯基)—H 烯基化

Figure 4 Pd-catalyzed pyridineamide-directed allene C(alkenyl)—H alkenylation

基二烯(**5**, 图5)和芳基三烯(**6**, 图6)。反应使用8-氨基喹啉酰胺和吡啶酰胺作为双齿导向基团, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, PivOH 作为添加剂, 对苯二醌作为添加剂, 二氧化锰作为氧化剂, 在乙醇溶液中以温和条件进行。其中2-烯基苄胺和苯甲酸衍生物底物的 α -C—H 烯基化反应通过可能的六元 *exo*-型钯杂环金属中间体进行, 2-烯基苄胺的 β -C—H 烯基化反应可能通过七元 *endo*-型钯杂环金属中间体进行。当使用8-氨基喹啉酰胺(8-AQ)时, 可以选择性地得到 α 位烯基化产物(**5a**~**5l**), 苯环上含有

不同吸电子和给电子基团的底物都能以良好的产率和区域选择性进行反应(**5h**~**5k**)。2-吡啶酰胺导向基也可以成功地应用于 α,β -双取代的(*Z*)-苯乙烯的 C—H 官能团化(**5m**)。

当使用2-吡啶酰胺作为导向基团时, 单取代苯乙烯能够以较好的产率生成 α,β -双烯基化产物 **6**。该反应在有氧气存在的温和条件下进行, 具有广泛的官能团耐受性, 适用于多种烯基化试剂(**6a**~**6e**)以及不同取代的苯乙烯(**6f**~**6i**), 且该反应适合克级合成。导向基团也可以

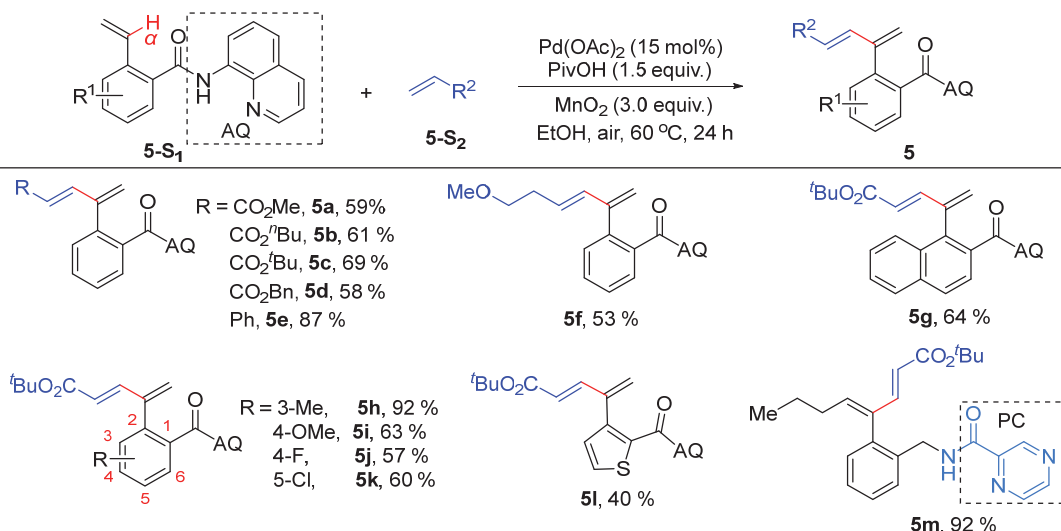


图5 钯催化芳基烯烃区域选择性C(烯基)-H烯基化合成1,3-二烯

Figure 5 Pd-catalyzed regioselective C(alkenyl)-H alkenylation of aryl olefins to synthesize 1,3-dienes

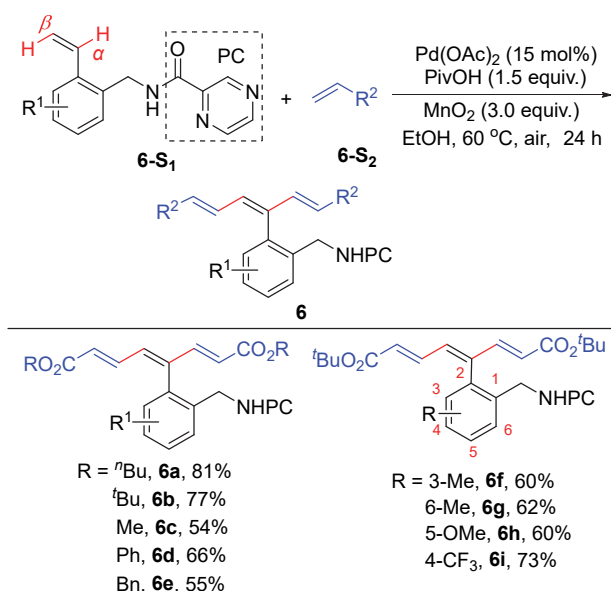


图6 钯催化吡啶酰胺导向苯乙烯C(烯基)-H双烯基化合成三烯

Figure 6 Palladium-catalyzed pyridineamide-directed C(alkenyl)-H alkenylation of styrene to synthesize trienes

通过简单的还原反应来脱除, 得到 N-Boc 保护的苄胺产物。

1.2 单齿螯合导向烯基同碳位 C-H 烯基化反应

双齿配位导向基, 如 8-氨基喹啉酰胺、吡啶酰胺等, 虽然在烯基 C-H 官能团化反应中表现出强大威力, 但是其使用涉及到导向基的安装和脱除步骤较为繁琐。相较而言, 结构简单的单齿导向基团, 如羟基、羧基、酰胺等, 其本身就存在于多种药物和天然产物中, 因而使用更加广泛和便利。

2018 年, Chou 课题组报道了一种以苯甲酸为原料的合成邻烷基取代苯乙烯的方法。反应通过两步转化实现: (1) 苯甲酸通过 Birch 还原经脱芳构化得到 1-烷基-2,5-环己二烯基-1-羧酸(**7-S1**); (2) Pd/Ag 双金属协同催化下串联脱羧-C-H 烯基化-芳构化生成邻位烷基取代的苯乙烯产物 **7**(图 7)^[18]。多种苯甲酸底物和烯基化试剂都表现出高的产率和优异的选择性(**7a~7d**, **7g**)。但是对于不对称苯甲酸底物, 会同时得到 2-或 6-取代产物(**7e~7f**)。烯基化反应可能经历如下的催化循环: 羧酸盐辅助下烯基 C-H 活化产生五元 *exo*-型钯杂环中间体 **II**, 随后烯基迁移插入得到中间体 **III**, **III** 再经过 β -H 消除和脱羧/芳构化生成烯基化产物 **7**(图 7b)。

2020 年, Chou 小组^[19]报道了 Pd(II)催化下羧酸导向的环己二烯 C(烯基)-H 烯基化反应, 并构建共轭烯炔(**8**, **9**, 图 8)。该反应通过在 1,4-环己二烯羧酸(**8-S1**)的 1,4 位安装两个额外的取代基(R¹, R²), 以抑制可能发生的副反应, 促进 C(烯基)-H 官能团化。该反应对不同的烯炔(**8a~8g**)和环己二烯底物(**8h**)都有很好的耐受性, 允许克级制备, 也可实现环己二烯的双烯基化(**9a**)。H/D 交换和 KIE 实验证明 C-H 活化步骤是反应决速步。可能的催化循环如下: 反应通过可逆的钯催化下羧酸导向的 C(烯基)-H 活化, 以产生 *exo*-型钯杂环中间体 **II**, 经烯基插入得到中间体 **IV**, 再经 β -H 消除得到烯基化产物 **8** 和 Pd(0), Pd(0)被氧化再生成 Pd(II), 重新参与催化循环(图 8b)。

2019 年, 张坚和钟国富课题组报道了羟基、氨基甲酸酯和酰胺导向下钯催化的 C(烯基)-H 烯基化反应。该方法适用于多种烯基醇、烯丙醇氨基甲酸酯以及烯基

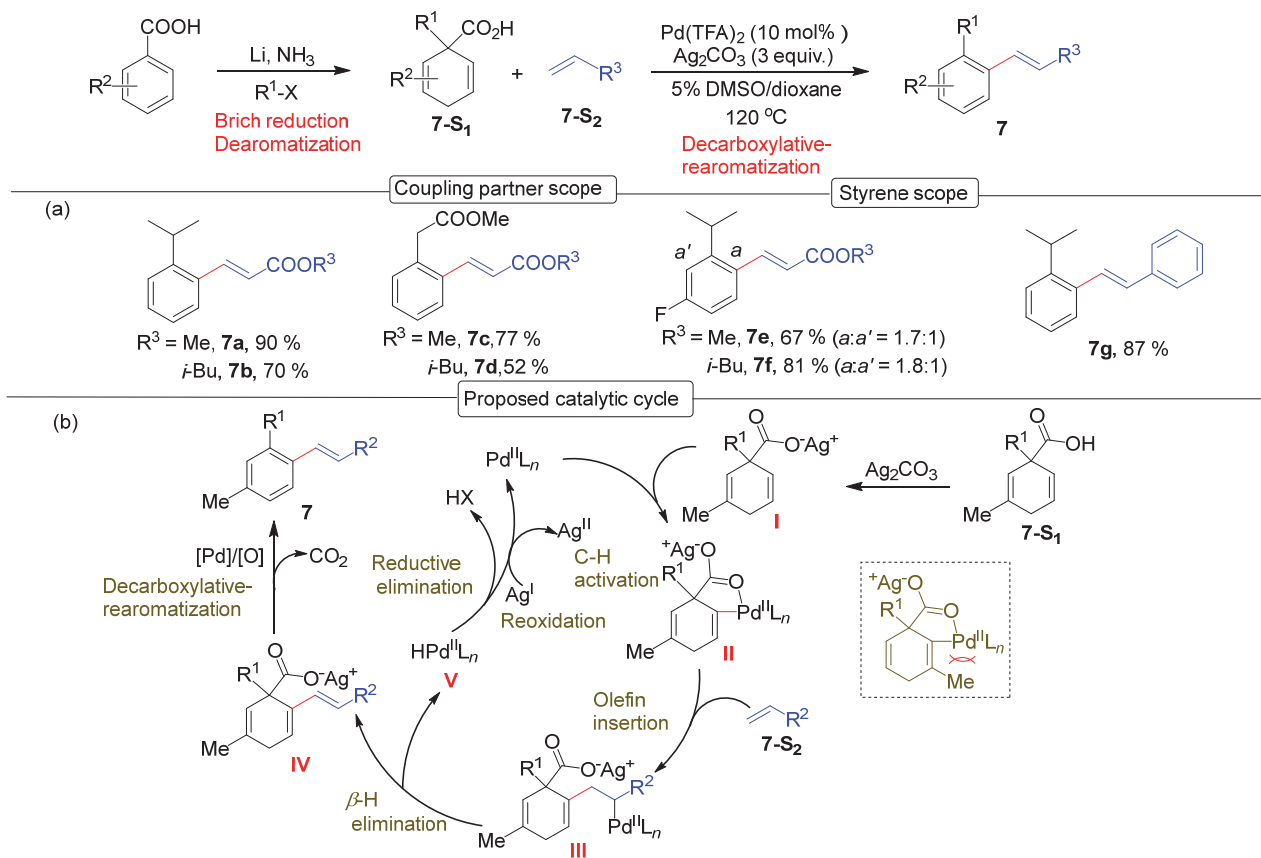


图7 由苯甲酸合成邻烷基取代的苯乙烯衍生物

Figure 7 Synthesis of ortho-alkyl substituted styrene derivatives using benzoic acids

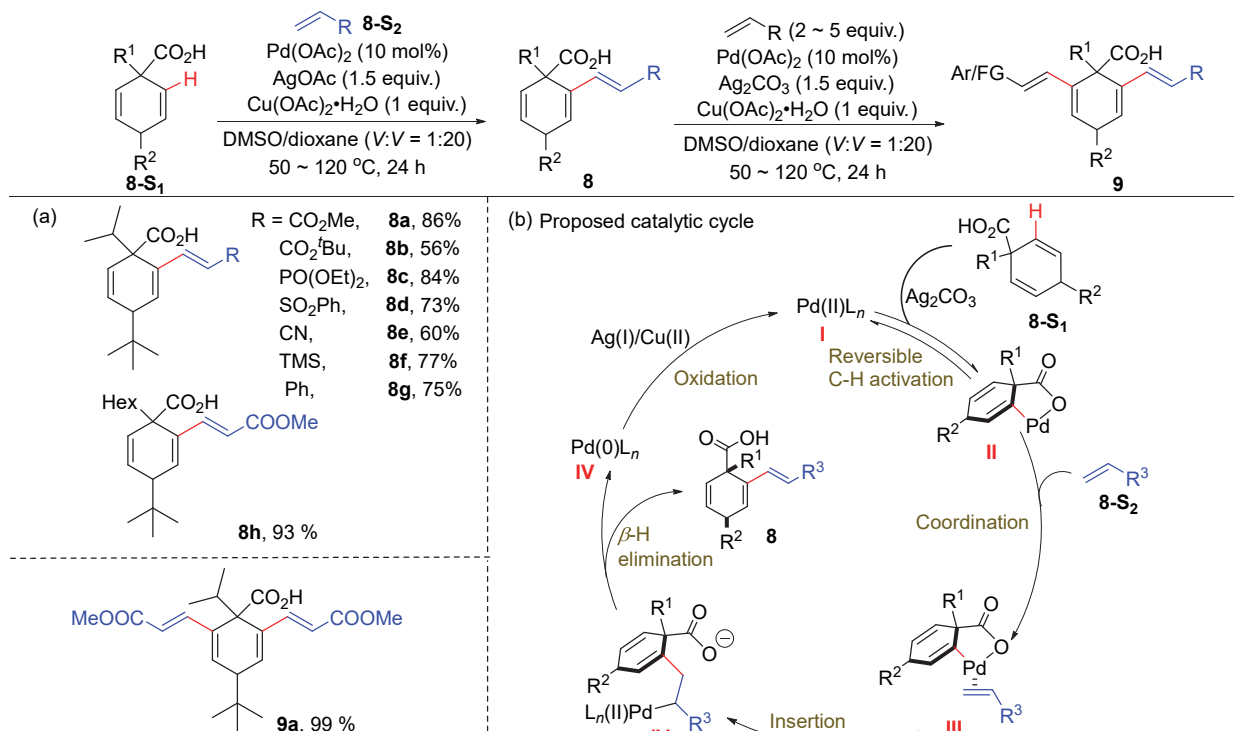


图8 钯催化羧基导向前芳族 C(烯基)-H 烯基化合成 1,3-二烯

Figure 8 Pd-catalyzed prearomatic C(alkenyl)-H olefinization to synthesize 1,3-diene directed by carboxyl

酰胺的 C—H 烯基化反应, 反应通过形成四到八元 *exo*-型钯杂环中间体^[20].

烯基醇的反应以醋酸钯为催化剂, 氨基酸为配体和碳酸银为氧化剂. 多种伯(**10f**~**10g**)/仲高烯丙基醇(**10i**~**10l**)与缺电子烯炔(**10a**~**10e**)都能顺利生成枝型 1,3-二烯产物 **10**(图 9a), 反应经历五元 *exo*-型钯杂环中间体. 值得注意的是, 简单的烯丙醇经过高张力的四元 *exo*-型钯杂环中间体, 也能以中等产率得到烯基化产物(**10m**~**10o**). 此外, 顺式-4-癸烯-1-醇也能通过六元 *exo*-型钯杂环中间体实现烯基化反应, 但是只有较低的产率(**10p**, 22%). 在此基础上, 他们研究了多种烯基醇的分子间和分子内的竞争反应(图 9b 和 9c). 烯丙醇和高烯丙醇的分子间竞争实验得出的反应活性顺序如下: Z-高烯丙醇(**10-S1a**, 5-*exo*) > 烯丙醇(**10-S1r**, 5-*endo*) > Z-烯丙醇(**10-S1m**, 4-*exo*) > 高-高烯丙醇(**10-S1q**, 6-*exo*). 而 5-*exo*-比 5-*endo*-金属杂环中间体更容易形成, 也在二烯醇 **10-S1s** 的分子内竞争实验中得到进一步证实. 这些结果也与底物拓展中各烯基醇的反应性吻合.

虽然烯丙醇在该反应条件下仅展现出中等的产率

(**10m**~**10o**, 图 9), 在 Pd(OAc)₂/Ac-Gly-OH 协同催化下, 烯丙醇衍生的氨基甲酸酯(**11-S1**, 图 10)可以很好地进行 C—H 烯基化, 且大位阻的双异丙基氨基的引入能够明显地提高底物的反应活性(**11a**~**11j**), 反应经历六元 *exo*-型钯杂环中间体.

对烯基酰胺的 C—H 烯基化研究表明: 4-烯基戊酸酰胺反应活性最高, 产率可达到 74%(图 11a, **12a**), 反应经历六元 *exo*-型钯杂环中间体; 而 3-烯基丁酸酰胺则只能以中等产率得到烯基化产物(**12k**~**12m**), 反应经历五元 *exo*-型钯杂环中间体. 值得注意的是 5-烯基己烯酸酰胺的反应, 虽然七元 *exo*-型钯杂环中间体形成难度很大(**12n**), 但甲基的引入可以明显促进同碳位的 C—H 烯基化(**12o**). 有趣的是, 6-烯基庚烯酸酰胺的能以 18% 的产率生成烯基化产物 **12p**, 该结果表明八元 *exo*-型钯杂环中间体形成难度较大. 烯基酰胺的分子间竞争实验表明 *exo*-型金属杂环中间体形成的容易程度为: 6-*exo* > 5-*exo* > 7-*exo* > 8-*exo*. 而 6-*exo* 比 5-*exo*-金属杂环中间体形成更容易, 这与烯基醇的反应结果正好相反(图 9b), 这可能是由于酰胺羰基的存在降低了自由度, 大大增加

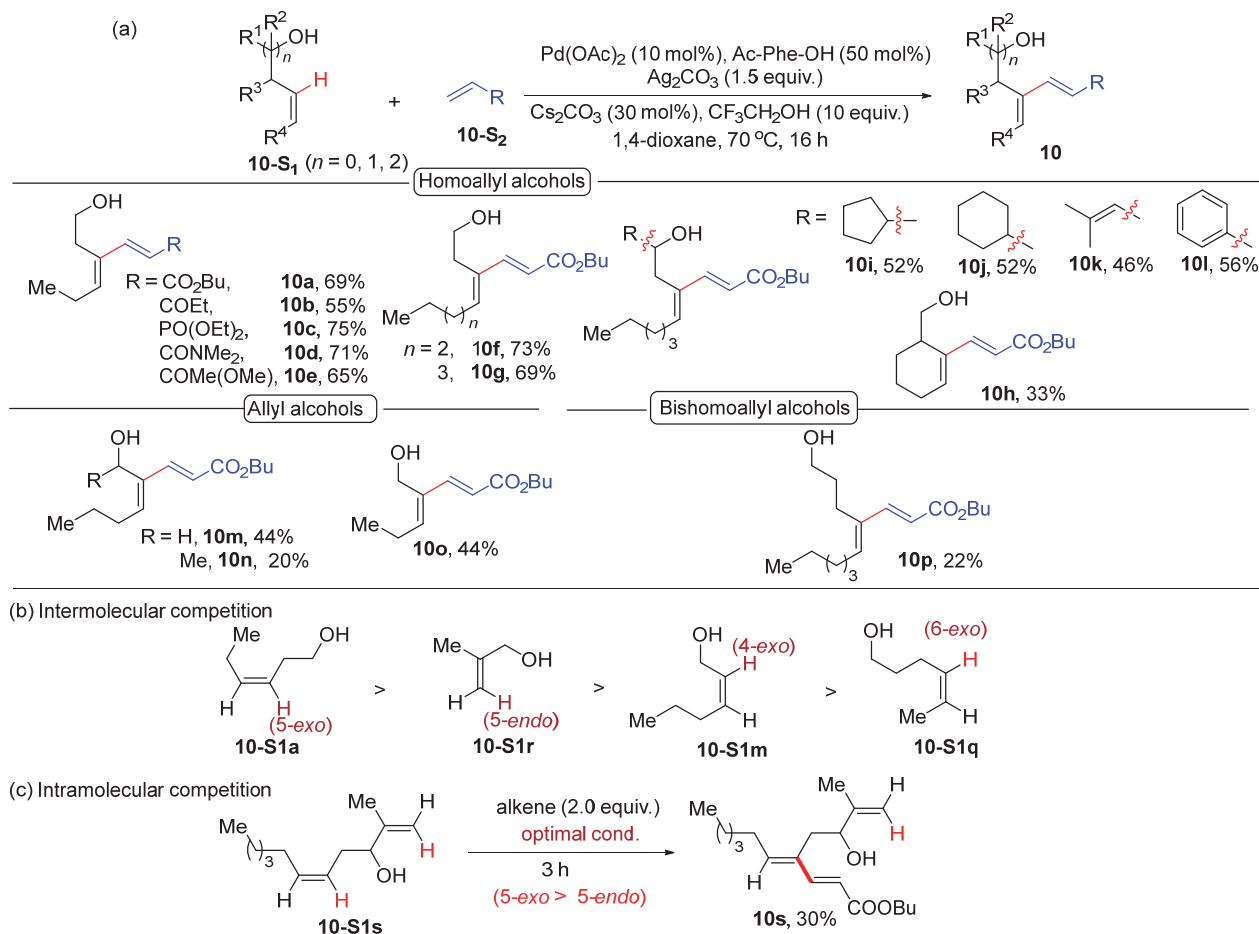


图 9 钯催化烯醇 C(烯基)—H 烯基化
Figure 9 Pd-catalyzed C(alkenyl)—H alkenylation of alkenyl alcohols

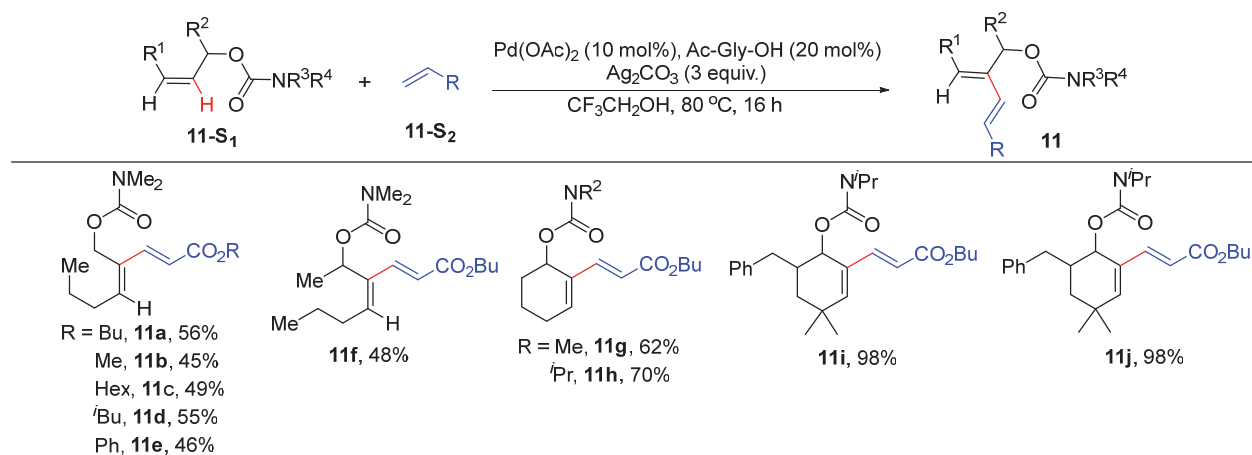


图 10 钯催化氨基甲酸酯的 C—H 烯基化

Figure 10 Pd-catalyzed C(alkenyl)-H alkenylation of alkenyl carbamates

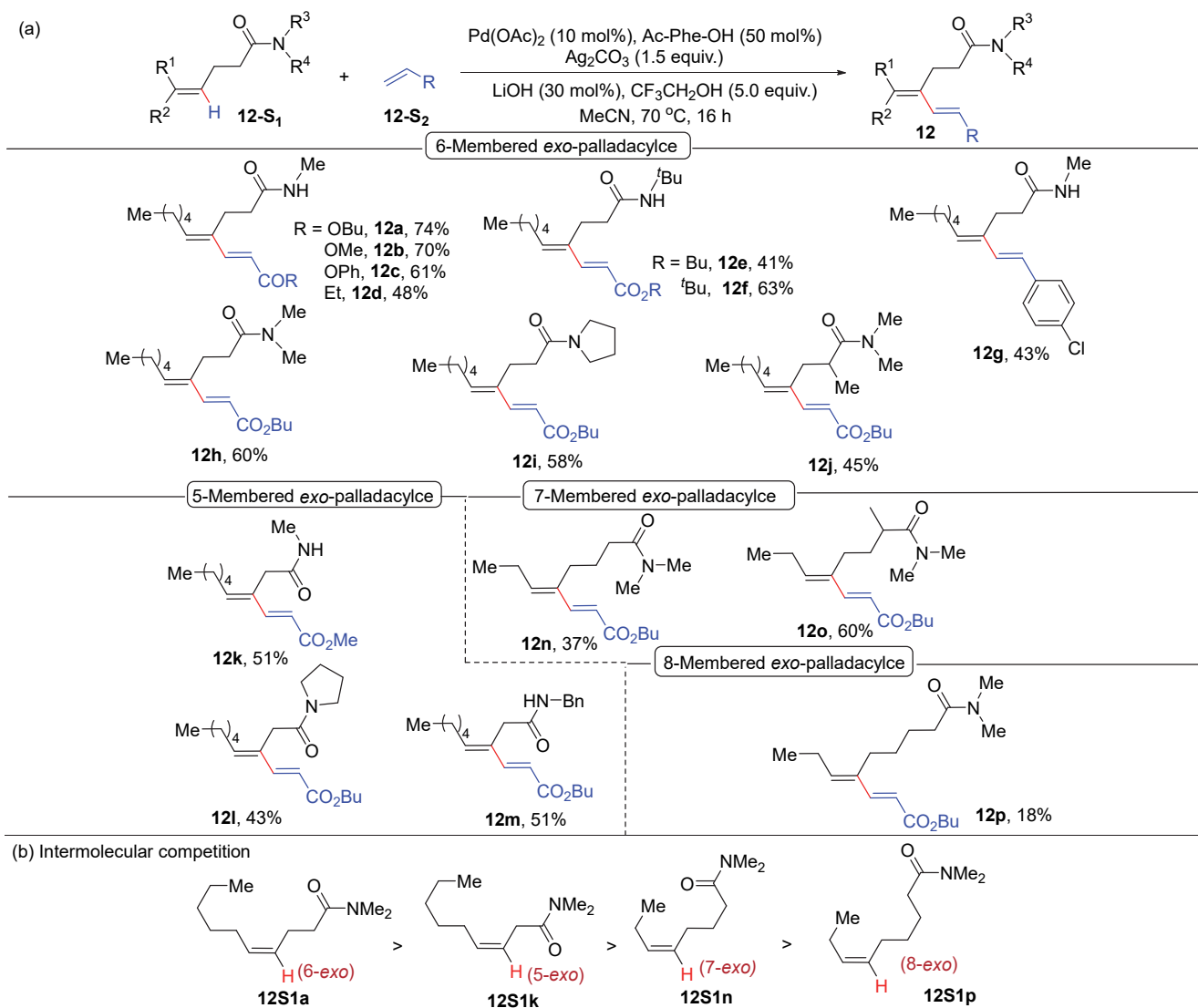


图 11 钯催化酰胺 C(烯基)-H 烯基化反应

Figure 11 Pd-catalyzed C(alkenyl)-H alkenylation of amides

了金属杂环中间体的稳定性(图 11b). 由此可见: 导向基的类型和配位能力、取代基等因素都会显著影响金属杂环中间体的形成, 进而影响烯基 C—H 官能团化的反应活性.

2020 年, 鲁艺和赵劲课题组^[21]报道了 Rh(III)催化下氧乙酰胺导向的 Z-烯基的烯基 C—H 烯基化(**13a**~**13i**, 图 12)和联烯基化反应(**14a**~**14h**, 图 13), 反应经历 *exo*-型五元铑杂环中间体. 然而, 七元环庚烯底物(**14m**)和非环状烯基氧乙酰胺底物(**14n**)并没有得到预期的联二烯基化产物. 机理研究实验制备和分离出 η^3 -铑化合物 **14-A**, 但是当用 **14-A** 作为催化剂时并没有发生反应, 排除了 **14-A** 是该反应的活性中间体的可能性(图 13). H/D 交换实验和 KIE 实验表明该反应经历了可逆的 C—H 键活化过程. 这是唯一一个用铑催化剂实现烯

基同碳位 C—H 键活化的例子.

2 基团导向下烯基同碳位的 C—H 烯丙基化反应

1,4-二烯是药物分子中普遍存在的结构单元, 也广泛用作材料化学. 2019 年, 张坚和钟国富课题组^[22]报道了一种钯催化下 8-氨基喹啉(AQ)酰胺导向的(Z)-烯基酰胺的 C(烯基)—H 烯丙基化反应(图 14). 反应以碳酸烯丙酯作为烯丙基化试剂, 使用 Pd(OAc)₂ 作为催化剂, PivOH 作为添加剂, 在温和的条件下进行. 底物拓展表明该反应对不同的烯基酰胺(**15a**~**15m**)和烯丙酯(**15s**~**15v**)都具有很好的反应性. 此外, 2-吡啶甲酰胺(PA)导向基团也成功用于双高烯丙胺底物的 C(烯基)—H 烯丙基化(**15o**, 52%), 但是三取代(**15n**)没有反应活性, 可能是

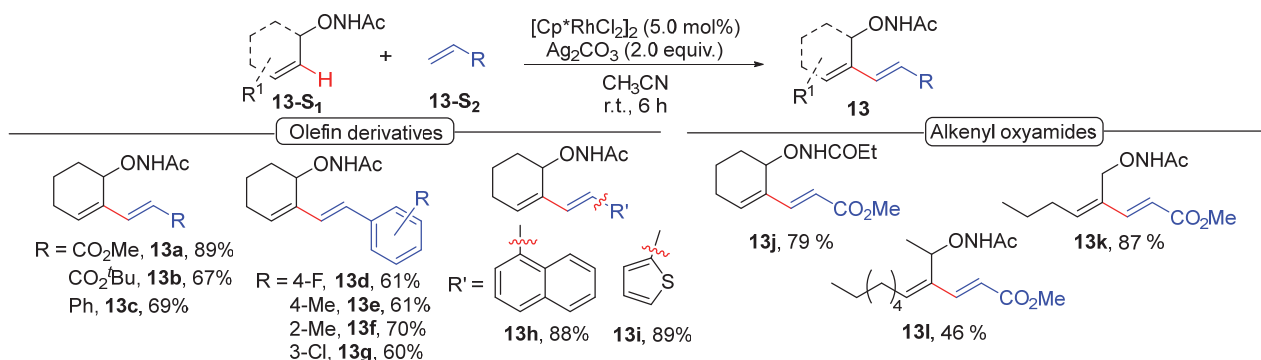


图 12 铑(III)催化烯丙醇 C(烯基)—H 烯基化

Figure 12 Rhodium(III)-catalyzed C(alkenyl)—H alkenylation of allyl alcohol

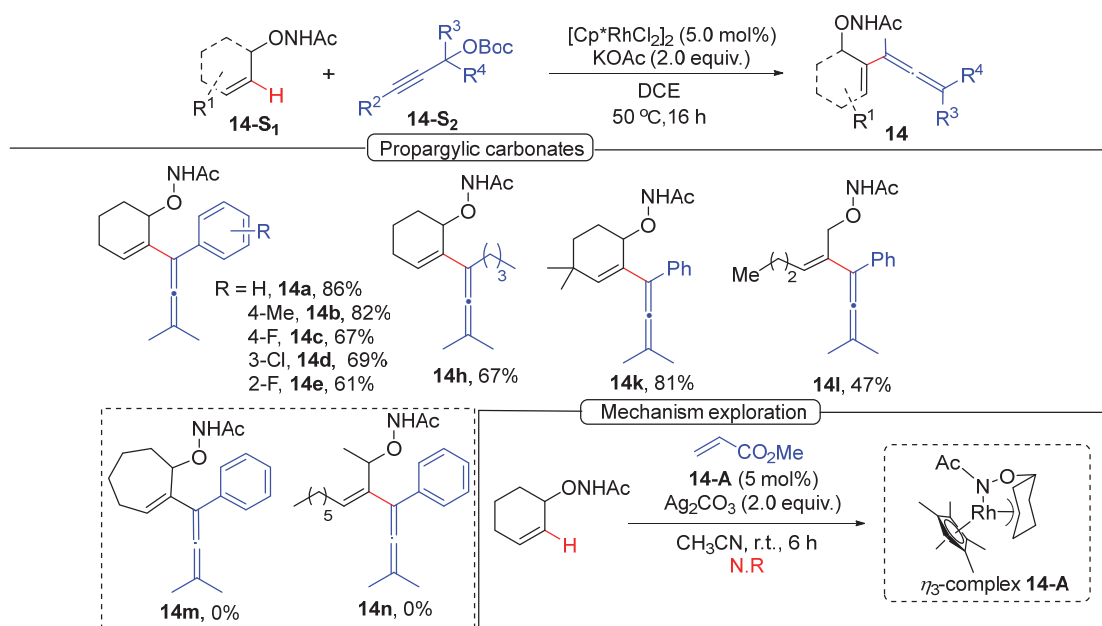


图 13 铑(III)催化烯丙醇 C(烯基)—H 丙二烯基化

Figure 13 Rhodium(III)-catalyzed C(alkenyl)—H allenylation of allyl alcohol

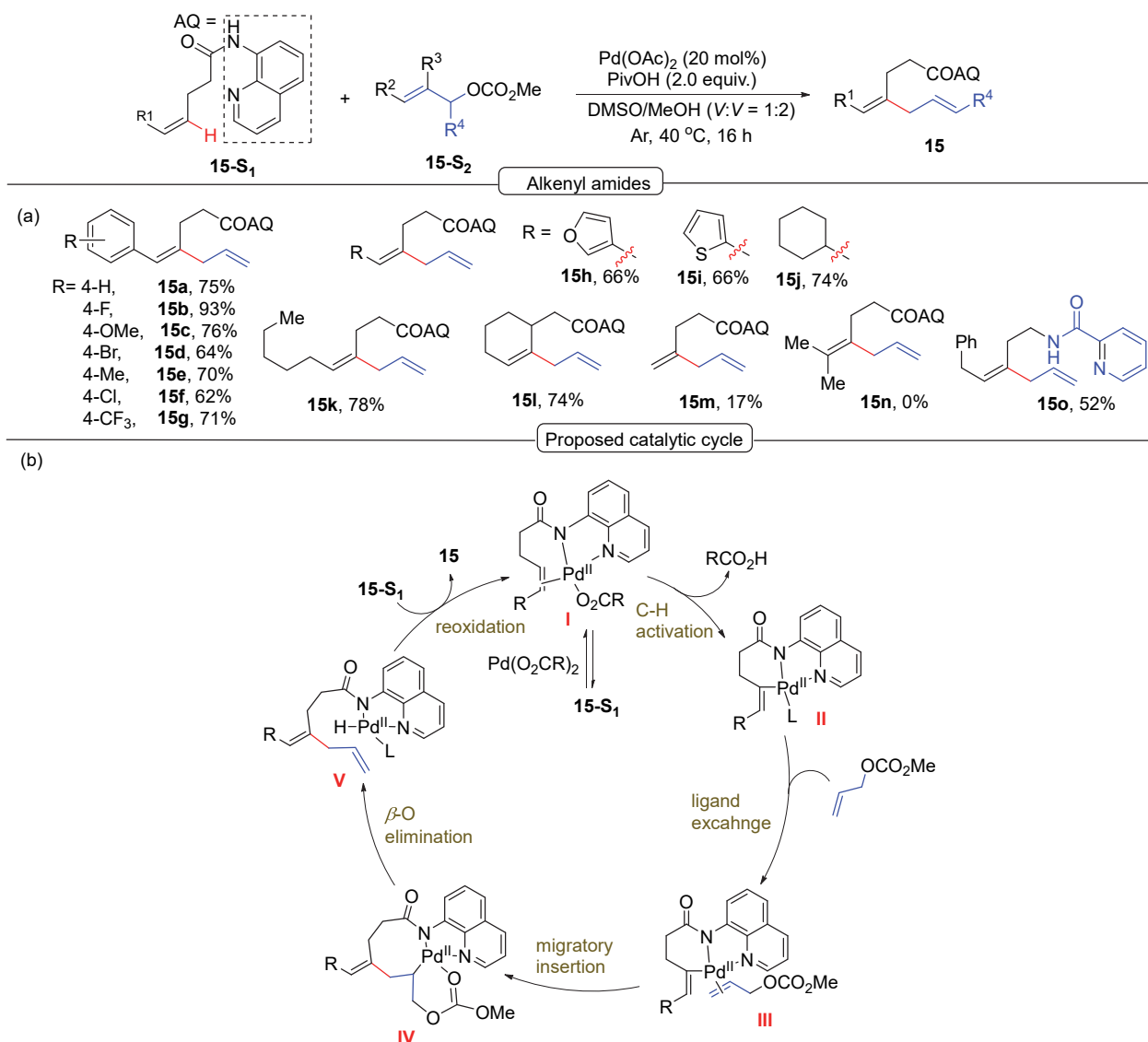


图 14 钯催化双齿辅助酰胺 C(烯基)-H 烯丙基化

Figure 14 Pd-catalyzed bidentate auxiliary-directed C(alkenyl)-H allylation of amide

由于位阻效应导致的; 而单取代的烯烃仅表现出很有限的反应性(**15m**, 17%). 随后的机理研究表明, C(烯基)-H 键的断裂是可逆的, 并且是反应速率决速步. 有趣的是, 如果在最佳条件下使用不可分离的 *Z/E*-异构烯烃, 则只有 *Z*-异构体顺利转化, 几乎完全回收了 *E*-异构体. 该反应可能的催化循环如下: 底物 **15-S₁** 和金属配位得到烯烃-钯配合物 **I** 后, 发生可逆的 C(烯基)-H 活化以生成六元 *exo*-型钯杂环中间体 **II**, 之后中间体 **II** 与碳酸烯丙酯配位, 再经对烯烃的迁移插入和 *syn*-β-氧消除, 得到 1,4-二烯产物 **15**(图 14b).

3 基团导向下烯基同碳位的 C—H 芳基化反应

大环多肽化合物广泛存在于天然产物和药物分子

中. 2020 年, 陈弓课题组^[23]报道了一种分子内烯基 C—H 芳基化反应构筑大环多肽化合物. 该反应以吡啶酰胺作为导向基团, 使用 Pd(OAc)₂ 作为催化剂, AgOAc 作为添加剂, 在 HFIP 溶剂中进行, 由线型 *N*-端烯基甘氨酸构建含烯基-芳基的大环多肽化合物 **16**(图 15). 该反应对不同取代的芳基底物都有较好的耐受性, 以中等至良好的产率实现 C—H 芳基化. 20 元和 29 元环多肽都能以中等收率顺利得到(**16a~16d**), 更小环的多肽则 1:1 比例的 γ 和 σ 位 C—H 芳基化的混合物(**16e~16f**), 这表明该反应涉及五元和六元 *exo*-型钯杂环中间体 **16-A** 和 **16-B** 的竞争.

2020 年, 董广斌课题组^[24]报道了 Pd/降冰片烯协同催化的烯烃的 Catellani 反应, 实现远程烯基 C—H 芳基化反应(图 16). 该反应使用𬝐醚作为“*exo*”型导向基

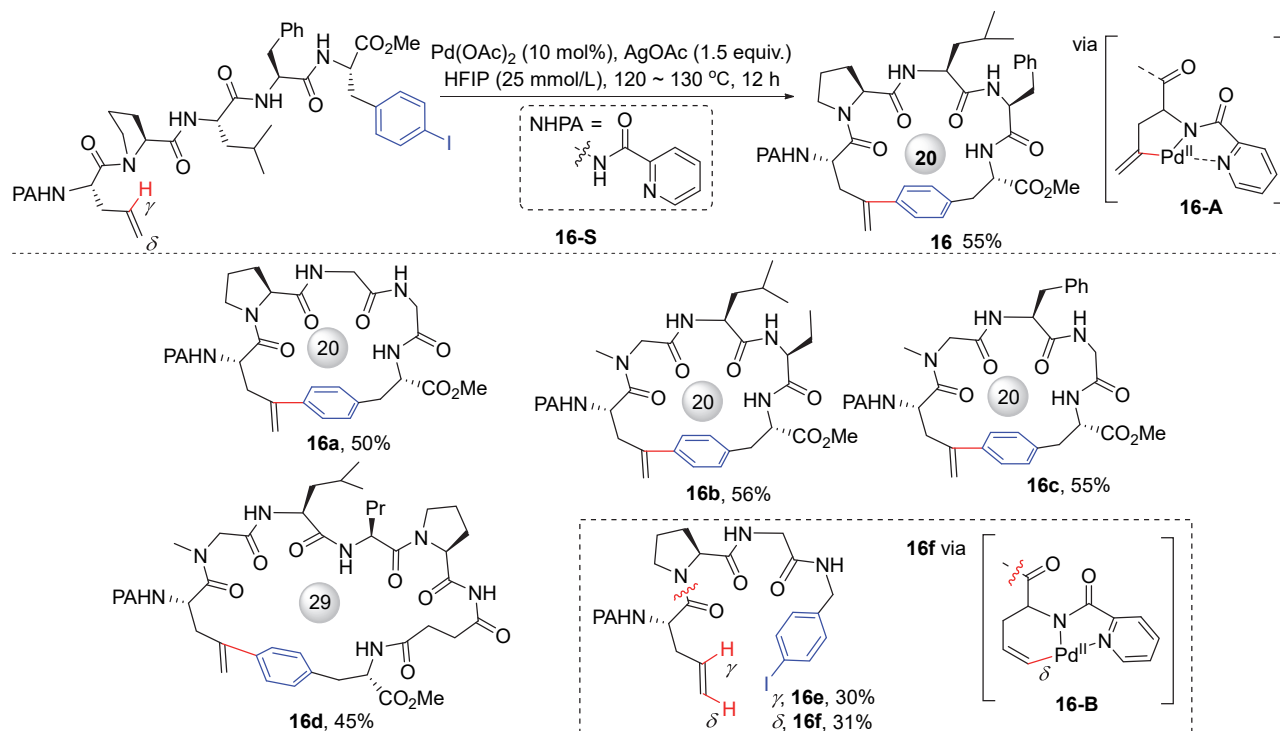


图 15 烯烃分子内 C(烯基)-H 芳基化合成肽大环化合物
Figure 15 Synthesis of peptide macrocycles by olefinic C(alkenyl)-H arylation

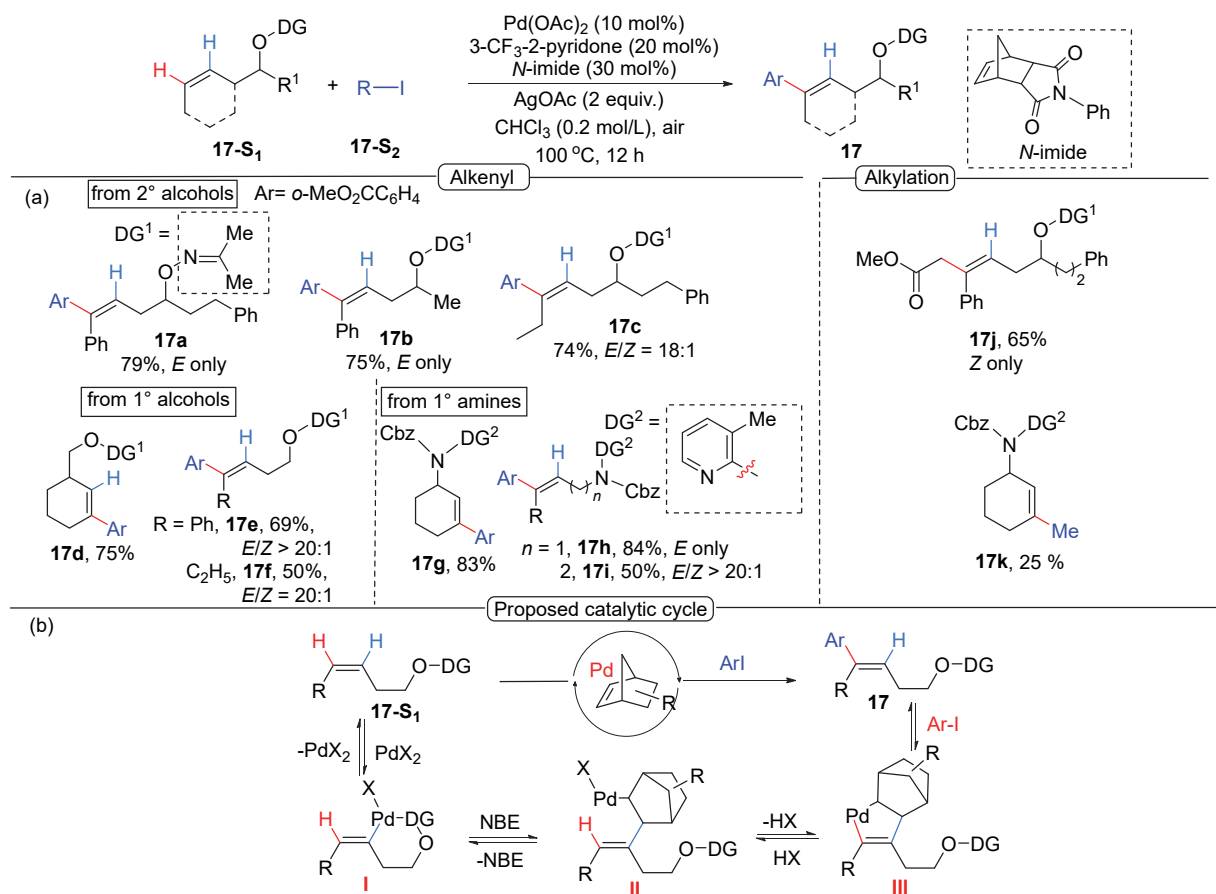


图 16 Pd/NBE 协同催化下的远程 C(烯基)-H 官能化
Figure 16 Alkenyl C(alkenyl)-H functionalization under Pd/NBE cooperative catalysis

团, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /酰亚胺基降冰片烯/3-三氟甲基-2-吡啶酮协同催化下进行(图 16a). 一系列含有给电子和拉电子基的苯基高烯丙醇衍生物, 都能以良好的收率和优异的区域选择性得到预期的产物(**17a**~**17f**). 芳基碘化物的底物拓展研究表明: 具有邻位吸电子基团的芳基碘化物是最有效的, 与经典的 Catellani 芳基化反应情况一致. 若对条件进行细微修改, 碘甲烷和溴乙酸甲酯也能以中等收率实现远程 C—H 烷基化反应(**17j**~**17k**). 除了高烯丙醇底物之外, 以甲基吡啶(DG2)作为导向基团, 受保护的烯丙基胺和高烯丙基胺均能以很好的收率和优异的选择性得到预期的产物(**17g**~**17i**). 可能的机理如下: 脲醚导向同碳位 C(烯基)—H 活化形成六元 *exo*-型钯杂环中间体 **I**, 随后 NBE 的迁移插入和远程 C(烯基)—H 活化以产生中间体 **III**, 中间体 **III** 与芳基碘化物氧化加成, 之后 NBE 离去和质子化得到远程 C(烯基)—H 芳基化产物 **17**(图 16b). H/D 交换实验表明, *exo*-型钯杂环中间体 **I** 和 **III** 的形成是可逆的. 另外, 以 10% 的收率分离出四元环副产物, 这也暗示了烯基-降冰片基-钯杂环中间体 **III** 的形成. (*E*)-烯炔底物没有得到芳基化产物, 并且在最佳条件下未观察到 *Z/E* 异构化, 这排除了烯炔异构化-Heck 反应或 Heck-烯炔异构化机制.

4 基团导向下烯基同碳位的 C—H 炔基化反应

2020 年, Carreira 课题组^[25]报道了钯催化下烯基 C—H 选择性炔基化反应(图 17). 该反应以吡啶酰胺作为导向基团, 炔基溴化物为炔基化试剂, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, AdCOOH 作为添加剂, K_2CO_3 作为碱, 反应经历六元 *exo*-型钯杂环中间体 **18-A**. 该反应适用于苯基取代烯基酰胺(**18a**~**18d**)、二烯基(**18e**)/烷基(**18f**~**18i**)取代烯基酰胺. 除了(2-溴乙基)三异丙基硅外, 其它带有大位阻取代基的炔基溴化物也能得到良好的产率(**18j**~**18l**).

同年, Miura 课题组^[15]报道了钯催化下的烯丙醇衍生物与炔基溴化物的区域选择性 C(烯基)—H 炔基化反应(图 18). 反应引入了菲咯啉双齿导向基团(phen), 以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, 四氟硼酸银和醋酸钠作为添加剂, 以 1,2-二氯乙烷作为溶剂在 90 °C 加热下进行, 反应经历六元 *exo*-型钯杂环中间体. 该反应对于环状烯丙醇衍生物有中等到良好的产率以及高的区域选择性(**19a**, **19e**~**19h**). 但是对于非环状烯丙醇衍生物, 通常得到烯基 *Z/E* 异构产物(**19b**~**19d**). 为了探究反应机理, 作者合成了 *exo*-型钯杂环中间体 **19-A**, 并用于催化反应, 以高产率得到炔基化产物 **19e**.

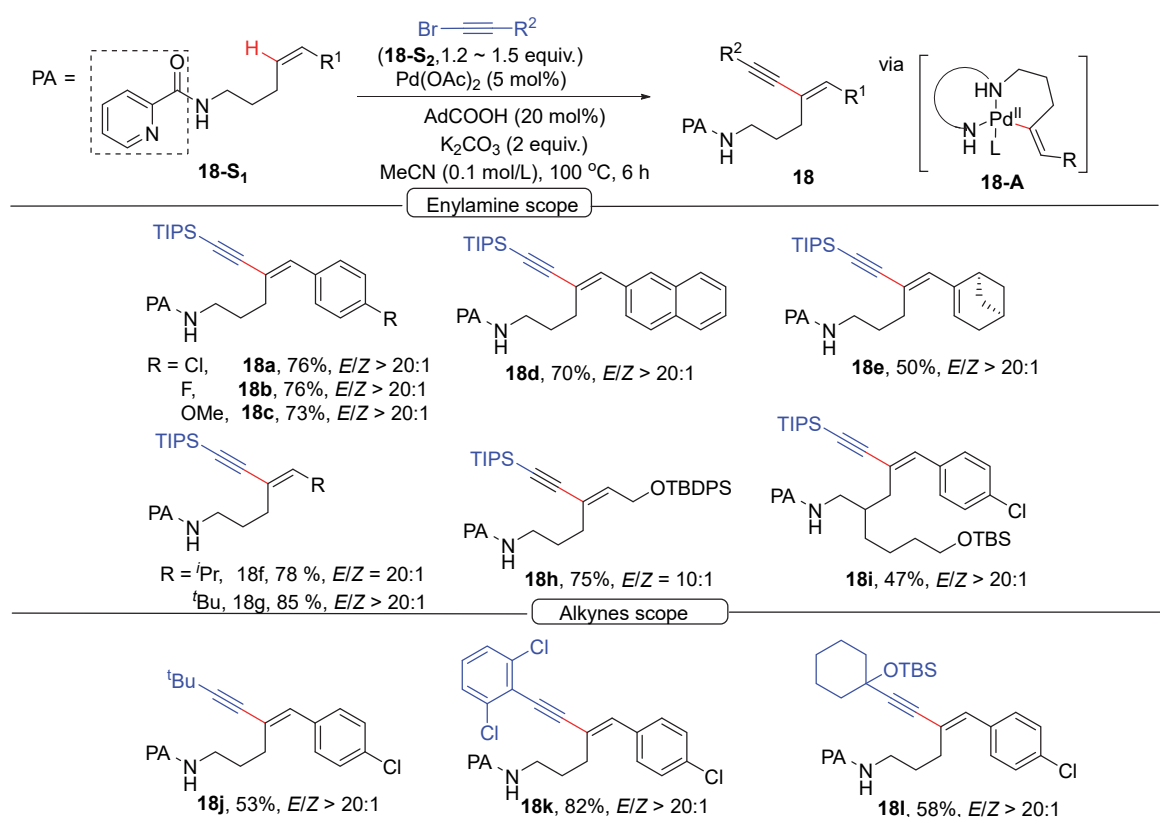


图 17 钯催化的未活化烯炔的 C(烯基)—H 炔基化

Figure 17 Palladium-catalyzed C(alkenyl)—H alkynylation of unactivated alkenes

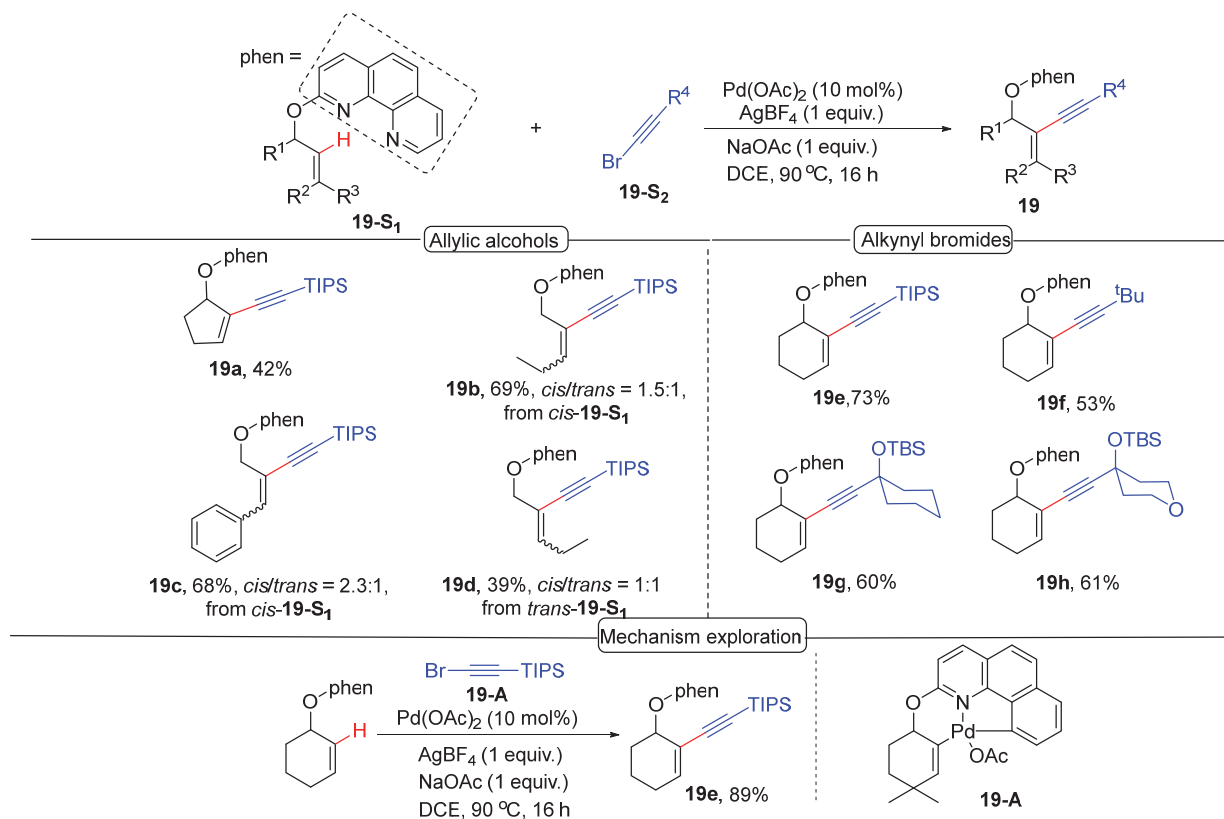


图 18 钯催化烯丙醇区域选择性 C(烯基)-H 炔基化

Figure 18 Pd-catalyzed regioselective C(alkenyl)-H alkylation of allylic alcohols

5 基团导向下烯基同碳位的碳氢碘化反应

烯基碘化物是有机合成中常用的有价值的中间体。2019 年, Carreira 课题组^[26]报道了钯催化下、吡啶酰胺导向的(Z)-烯炔 C(烯基)-H 碘化反应(图 19)。反应通过使用定量的双(叔丁基羧基)碘苯和 TBAI 作为碘化试剂, Pd(OAc)₂ 作为催化剂, PivOH 作为添加剂, 在乙腈水溶液中实现烯基同碳位的 C-H 碘化反应。底物拓展表

明: 电中性或吸电子取代基的苯乙烯底物都具有良好的反应性, 以 57%~72% 的产率得到所需的烯基碘化物(**20a**~**20g**); 氧化敏感的苯甲醛(**20c**)和芳基溴化物(**20d**)也能顺利反应。有趣的是, 芳炔邻位空间位阻的增加被证明有利于该反应的进行(**20f**~**20g**)。氘代实验和 KIE 实验证明了可逆的 C-H 活化步骤通过 CMD 机理进行, 且是反应决速步。

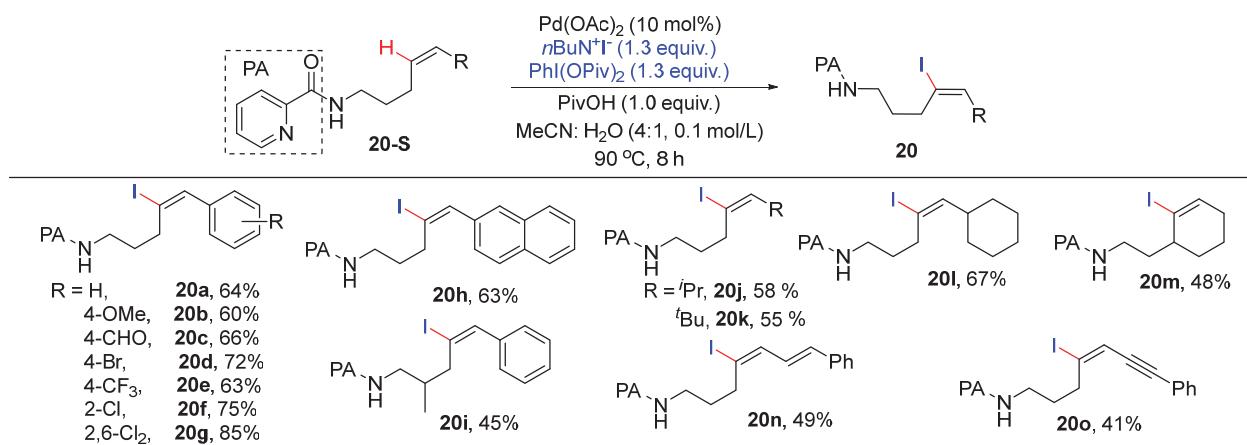


图 19 钯催化(Z)-烯炔 C(烯基)-H 碘化反应

Figure 19 Palladium-catalyzed C(alkenyl)-H iodination of (Z)-alkenes

6 结论与展望

介绍了近年来过渡金属催化下配位导向的烯炔同碳位烯基 C—H 官能团化反应. 与之前烯基邻碳位 C—H 官能团化反应不同, 这些反应通过双键在环外的环金属化(*exo*-cyclometallation)过程进行. 尽管 *exo*-metallocycles 较 *endo*-metallocycles 而言更难形成, 但是通过调整底物结构、导向基团和反应条件, 目前多个课题组在该方面已经得到了很大的突破, 实现了高选择性的 C—H 官能团化反应, 并且官能团类型也越来越丰富, 包括烯基化、烯丙基化、芳基化、炔基化和碘化反应等, 合成具有高实用价值的二烯、芳基烯炔、三烯、烯炔和烯基碘化物等. 尽管如此, 目前的催化体系大多局限于钌催化体系, 仅有一例是铑催化的反应, 这限制了反应类型多样化的发展, 目前尚未实现更多类型的官能团化反应, 比如硫化、胺化、硅化、氰基化和多米诺环化等; 同时, *exo*-metallocycles 和 *endo*-metallocycles 形成的影响因素以及内在机制的深入探究, 将为基团导向下烯基 C—H 官能团化的进一步发展提供理论依据.

References

- [1] For selected reviews on the application of C—H activation, see: (a) Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925. (b) Noisier, A. F.; Brimble, M. A. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8775. (c) Baccalini, A.; Fata, G.; Zanoni, G.; Maiti, D. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 9749. (d) Ren, Q.; Nie, B.; Zhang, Y.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2465 (in Chinese). (任青云, 聂巍, 张英俊, 张霁, 有机化学, **2018**, *38*, 2465.) (e) Sinha, S. K.; Zanoni, G.; Maiti, D. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1178.
- [2] (a) Murahashi, S. J. *Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6403. (b) Fahey, D. R. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 283. (c) Lewis, L. N.; Smith, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728.
- [3] Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [4] (a) Sambiagio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; DaoHuy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603. (b) Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788.
- [5] (a) Yu, M.; Xie, Y.; Xie, C.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2164. (b) Yao, J.; Yu, M.; Zhang, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3205. (c) Zhang, X.-S.; Zhu, Q.-L.; Zhang, Y.-F.; Li, Y.-B.; Shi, Z.-J. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 11898.
- [6] (a) Unoh, Y.; Satoh, T.; Hirano, K.; Miura, M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6634. (b) Liu, Z.; Wu, J.-Q.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5434. (c) Yang, Y.; Qiu, X.; Zhao, Y.; Mu, Y.; Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 495.
- [7] (a) Murai, M.; Matsumoto, K.; Takeuchi, Y.; Takai, K. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3102. (b) Zhang, Q.-W.; An, K.; Liu, L.-C.; Yue, Y.; He, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6918. (c) Simmons, E. M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17092.
- [8] Wang, J. *Stereoselective Alkene Synthesis*, Springer Verlag, Heidelberg, New York, **2012**.
- [9] Tang, S.; Liu, K.; Liu, C.; Lei, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1070.
- [10] (a) Shang, X.; Liu, Z.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3253. (b) Zhang, J.; Lu, X.; Shen, C.; Xu, L.; Ding, L.; Zhong, G. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3263.
- [11] Liu, B.; Yang, L.; Li, P.; Wang, F.; Li, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1085.
- [12] Examples for Rh-catalysis: (a) Besset, T.; Kuhl, N.; Patureau, F. W.; Glorius, F. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 7167. (b) Zhang, J.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11232. For Ru-catalysis: (c) Li, F.; Yu, C.; Zhang, J.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4582. (d) Li, T.; Zhang, J.; Yu, C.; Lu, X.; Xu, L.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 12926. For Pd-catalysis: (e) Liang, Q.-J.; Yang, C.; Meng, F.-F.; Jiang, B.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5091. (f) Parella, R.; Babu, S. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12379. For Ir-catalysis: (g) Meng, K.; Sun, Y.; Zhang, J.; Zhang, K.; Ji, X.; Ding, L.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8219. (h) Xu, L.; Meng, K.; Zhang, J.; Sun, Y.; Lu, X.; Li, T.; Jiang, Y.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9757. (i) Huang, Y.; Xu, L.; Yu, F.; Shen, W.; Lu, X.; Ding, L.; Zhong, L.; Zhong, G.; Zhang, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7225. For Co-catalysis: (j) Li, T.; Shen, C.; Sun, Y.; Zhang, J.; Xiang, P.; Lu, X.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7772.
- [13] Mawo, R. Y.; Mustakim, S.; Young, V. G.; Hoffmann, M. R.; Smoliakova, I. P. *Organometallics* **2007**, *26*, 1801.
- [14] Liu, M.; Yang, P.; Karunananda, M. K.; Wang, Y.; Liu, P.; Engle, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5805.
- [15] Xu, S.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9059.
- [16] Schreiber, B. S.; Son, M.; Aouane, F. A.; Baik, M.-H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 21705.
- [17] Shen, C.; Zhu, Y.; Jin, S.; Xu, K.; Luo, S.; Xu, L.; Zhong, G.; Zhong, L.; Zhang, J. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 989.
- [18] Tsai, H.-C.; Huang, Y.-H.; Chou, C.-M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1328.
- [19] Wang, Y.-C.; Huang, Y.-H.; Tsai, H.-C.; Basha, R.-S.; Chou, C.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6765.
- [20] Meng, K.; Li, T.; Yu, C.; Shen, C.; Zhang, J.; Zhong, G. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5109.
- [21] Zhu, Y.; Chen, F.; Cheng, D.; Chen, Y.; Zhao, X.; Wei, W.; Lu, Y.; Zhao, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8786.
- [22] Shen, C.; Lu, X.; Zhang, J.; Ding, L.; Sun, Y.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 13582.
- [23] Han, B.; Li, B.; Qi, L.; Yang, P.; He, G.; Chen, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6879.
- [24] Wu, Z.; Fatuzzo, N.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2715.
- [25] Schreiber, B. S.; Fadel, M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7818.
- [26] Schreiber, B. S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8758.

(Lu, Y.)