

碳-杂原子键复分解反应的研究进展

于帮魁^a 黄汉民^{*,a}^(a) 中国科学技术大学化学系 合肥 230026)

摘要 复分解反应作为一种重要的化学键重组反应,被认为是构建常规路径无法获得的复杂分子的重要方法,极大地推动了合成化学的发展。然而,目前已知的复分解反应大多局限于多重键的重组反应,碳-杂原子键的复分解反应由于其键能比较高,不容易被切断,面临着诸多机遇和挑战。根据成键类型进行划分,总结了近十年来过渡金属及氢键催化的C—Si、C—P、C—S、C—I、C—O和C—N键复分解反应的研究进展。

关键词 化学键重组; 碳-杂原子键复分解; 杂环化合物

Recent Advances in C—X Bond Metathesis Reactions

Yu, Bangkui^a Huang, Hanmin^{*,a}^(a) Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Metathesis reaction, as a new type of chemical bond reorganization reaction, proved remarkably powerful for constructing inaccessible complex molecules by other methods in both industrial and academic settings, which greatly promotes the development of synthetic chemistry. However, most of the known metathesis reactions are mainly limited to the recombination reaction of multiple bonds, and the metathesis reactions of C—X single bonds are still in their infancy and face many opportunities and challenges. This is mainly due to the high bond energy of the C—X bonds, which is hard to break and reorganize. The progress of C—Si, C—P, C—S, C—I, C—O and C—N bonds metathesis reactions and their applications in organic synthesis are summarized according to the type of bonding.

Keywords chemical bond reorganization; C—X bond metathesis; heterocyclic compounds

复分解反应作为一种重要的化学键重组反应,极大地推动了合成化学的发展。新型的化学键重组反应的发现使得化学家可以更高效地构建传统方法不能得到的有机分子,从而应用于化学工业、医学和材料科学等领域。在过去几十年中,科学家们一直致力于新型化学键成键方式的开发和应用,并取得了显著的研究进展。其中,最为经典的便是围绕碳碳多重键重组的烯烃复分解反应。发展至今,其作为构建碳碳键的最有效方法之一,已经衍生出多种不同的反应类型,并被广泛应用于复杂分子、天然产物以及药物分子的合成^[1]。虽然有关烯烃复分解的研究成绩斐然,然而,目前已知的复分解反应大多局限于多重键的重组反应^[2],碳-杂原子键的复分解反应由于其键能比较高,不容易被切断,面临着诸多机遇和挑战^[3]。因此,发展新方法或策略建立具有新

功能的碳-杂原子键复分解反应具有重要的意义。

杂环骨架广泛存在于天然产物、医药中间体以及生物活性分子中,在药物的开发及其生物活性研究中具有潜在的应用价值^[4]。基于此,拓展碳-杂原子键相关的催化反应成为研究工作者关注的问题^[5]。迄今为止,科学家们已经开发了各种各样的反应来构建这些杂环骨架,尤其是含氮和含氧的杂环化合物,如氢胺化、碳胺化以及环加成反应等^[6]。然而,通过碳-杂原子键的复分解反应构建杂环化合物的研究仍十分有限。

碳-杂原子键的复分解反应是由两种含杂原子的化合物互相交换成分,生成另外两种含杂原子化合物的反应,整个反应通常涉及碳-杂原子键的断裂与形成过程。相对于传统的交叉偶联反应,碳-杂原子键的复分解反应要求断裂的化学键和形成的化学键必须是相同的。根

* Corresponding author. E-mail: hanmin@ustc.edu.cn

Received February 5, 2022; revised April 20, 2022; published online May 6, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21925111, 21790333), the China Postdoctoral Science Foundation (No. 2021M703070), and the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (No. XDPB14).

国家自然科学基金(Nos. 21925111, 21790333)、中国博士后科学基金(No. 2021M703070)、中国科学院战略重点研究计划(No. XDPB14)资助项目。

据重组化学键的异同, 碳-杂原子键的复分解反应可分为相同化学键的复分解反应和不同化学键的复分解反应(Scheme 1). 本文根据成键类型进行划分, 总结近十年来过渡金属及氢键催化的 C—Si、C—P、C—S、C—I、C—O 和 C—N 键复分解反应的研究进展及其在有机合成中的应用.

Type 1: metathesis process between two chemically same bonds



Type 2: metathesis process between two chemically different bonds



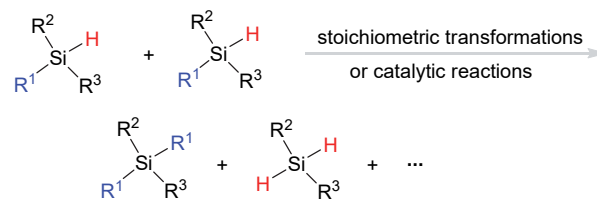
图式 1 C—X 键复分解的反应类型

Scheme 1 Types of C—X bond metathesis reactions

1 碳-硅键复分解反应

有机硅化合物在有机合成化学及材料科学领域具有重要的应用价值^[7]. 其中, 氢硅烷通过 C—Si 和 Si—H 键的断裂和重组形成其他多种不同有机硅化合物的研究引起了化学家们的广泛关注. 尽管氢硅烷的化学键重组在概念上十分新颖, 并且在有机合成中具有潜在的应用价值, 但该类反应通常作为过渡金属催化的去氢偶联反应的副反应出现, 或在化学计量的过渡金属络合物作用下完成相应的转化(Scheme 2)^[8]. 反应的选择性差, 底物适用范围窄. 而两种不同的氢硅烷通过化学键重组过程实现有机硅化合物高效构建的研究仍十分有限.

2017 年, 侯召民课题组^[9]利用富电子芳香烃取代的



图式 2 氢硅烷取代基的重新分布

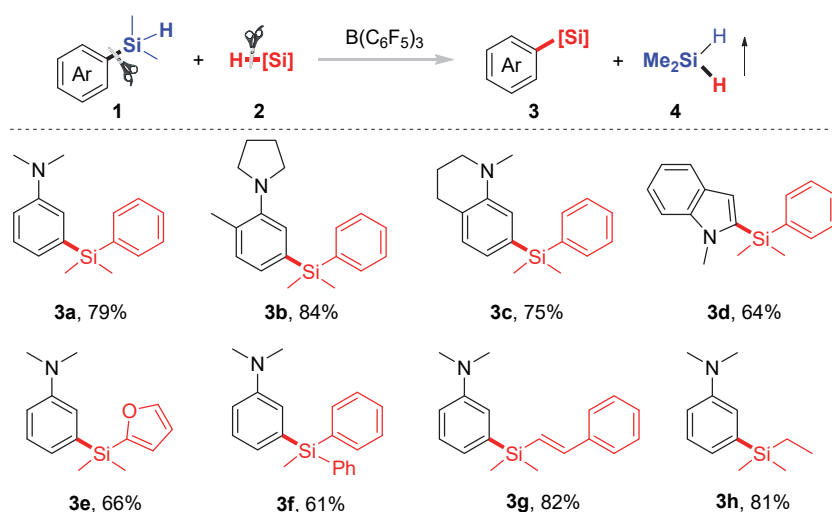
Scheme 2 Substituent redistribution of hydrosilanes

氢硅烷作为底物, 首次在硼催化剂 $B(C_6F_5)_3$ 的作用下实现了一系列氢硅烷的选择性 C—Si/Si—H 键复分解反应. 该反应体系可以高选择性地得到双芳基硅的目标产物, 具有良好的底物适用性(Scheme 3). 除了自身复分解反应外, 富电子芳香烃取代的氢硅烷可以和芳香杂环、烯烃、炔烃、烷基等基团取代的氢硅烷反应, 具有良好的官能团兼容性.

控制实验表明, 在路易斯酸 $B(C_6F_5)_3$ 作用下, 富电子芳香基团更容易发生迁移. 此外, Si—H 键在反应中十分重要, 四取代的硅烷不发生反应. 反应机理如 Scheme 4 所示, $B(C_6F_5)_3$ 先与底物 **2a** 结合形成中间体 **6**, 随后 **1a** 从 Si—H 键的背面进攻, 经过渡态 **7** 形成中间体 **8**, 然后通过四元环交叉复分解得到产物 **3a**, 同时释放催化剂 **5**, 完成催化循环.

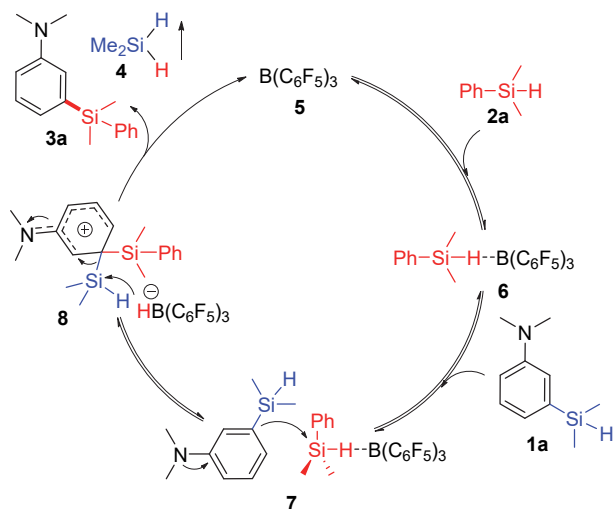
2019 年, Kinjo 课题组^[10]同样利用 $B(C_6F_5)_3$ 为路易斯酸催化剂, 实现了环状烷基胺基锗 **9** 的 C—Si 键和三级硅烷 **10** 的 Si—H 键的交叉复分解反应(Scheme 5). 通过控制烷基硅烷和环锗化物的比例, 可以选择性地得到单硅基交换产物 **11** 和双硅基交换产物 **12**. 机理研究表明, 该复分解反应是通过 $B(C_6F_5)_3$ 活化烷基硅烷的 Si—H 键形成离子中间体 **13** 启动的.

同年, 陈耀峰课题组^[11]通过合成的二价烷基锗络合



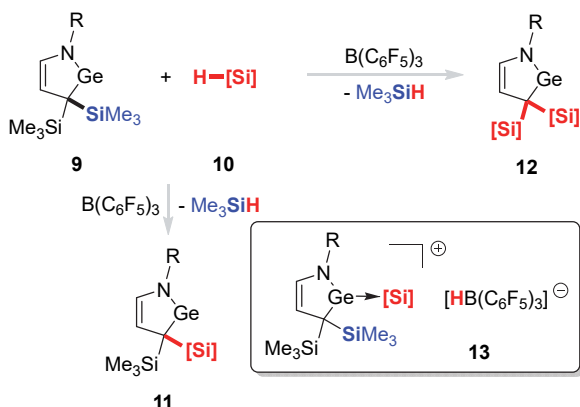
图式 3 氢硅烷的 C—Si/Si—H 键交叉复分解

Scheme 3 C—Si/Si—H bond cross-metathesis of hydrosilanes



图式 4 氢硅烷交叉复分解的反应机理

Scheme 4 Possible mechanism of cross-metathesis of hydrosilanes



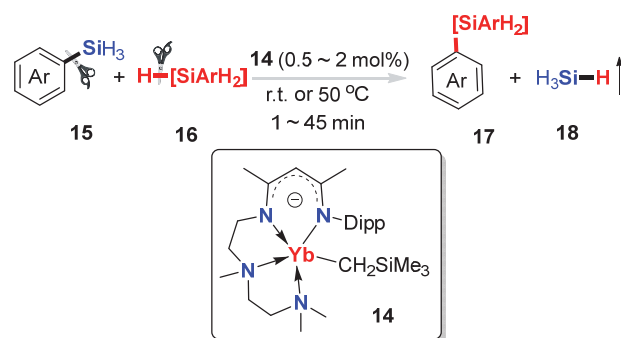
图式 5 环锗和硅烷的 C—Si/Si—H 键交叉复分解

Scheme 5 C—Si/Si—H bond cross-metathesis of cyclo-germylenes and hydrosilanes

物 **14** 实现了一级硅烷的 C—Si/Si—H 键交叉复分解反应(Scheme 6). 该络合物不仅能够高效催化一级硅烷的自偶联反应, 而且对两种不同硅烷的交叉偶联反应同样表现出优异的催化效果和选择性. 此外, 反应产生的二级芳基硅烷可以通过 Si—H 键转化得到官能团化的有机硅化合物, 为多种芳基硅烷的合成提供了简单高效的方法. 在此基础上, 不同过渡金属络合物催化的硅烷的复分解反应^[12]相继被报道出来, 实现了有机硅化合物的多样性合成.

2 碳-磷键复分解反应

芳基磷化合物在有机反应中可作为良好的配体或催化剂, 用于实验室合成及大规模工业生产的催化反应中. 与此同时, 得益于芳基磷分子独特的光电性质, 发展芳基磷有机光电功能材料用于设计传感器及发光二极管具有其他材料无可比拟的优势^[13]. 基于此, 拓展

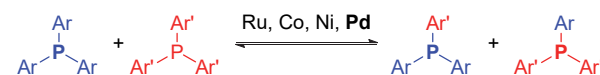


图式 6 铈催化的氢硅烷的 C—Si/Si—H 键交叉复分解

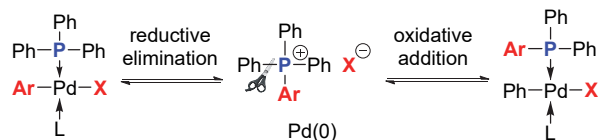
Scheme 6 Ytterbium-catalyzed C—Si/Si—H bond cross-metathesis of silanes

C—P 键相关的复分解反应将具有重要意义. 开展 C—P 键的催化复分解反应首先需要面临的挑战是如何构建该化学键的可逆断裂、形成以及配体交换过程, 即实现芳基的可逆转化. 研究表明^[14], 在很多过渡金属催化的有机反应中会出现磷配体的芳基交换现象, 尤其在钯催化的有机反应中最为常见. 对于钯催化而言, 该现象的产生被认为是金属络合物的磷配体和芳基基团通过还原消除过程形成四芳基磷盐中间体, 随后再次和零价钯物种发生氧化加成完成(Scheme 7). 根据这一性质, 各种芳基磷盐被合成出来, 并作为芳基源被应用于过渡金属催化的交叉偶联反应^[15].

(a) Aryl group exchange of phosphine ligands



(b) Possible mechanism of aryl group exchange of phosphine ligands

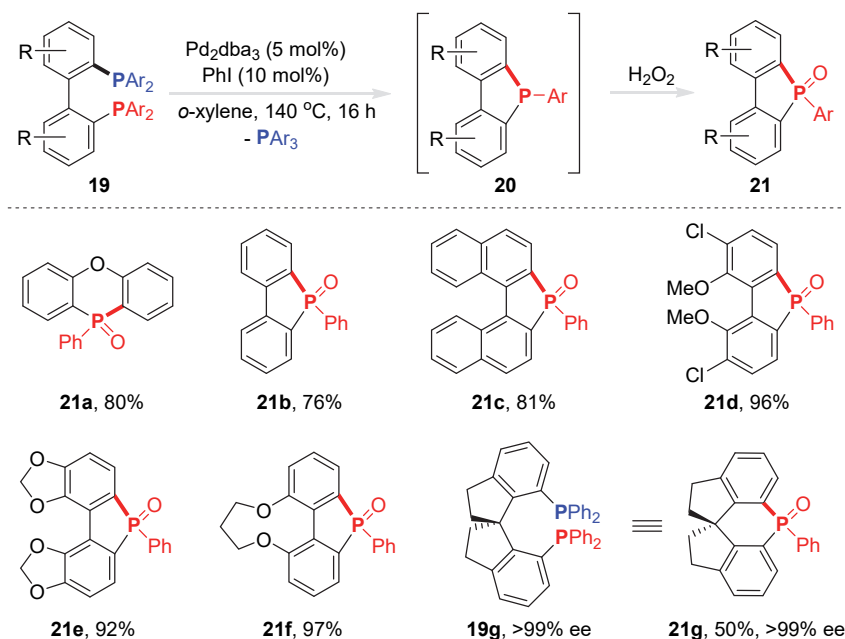


图式 7 芳基磷盐的产生及应用

Scheme 7 Generation and application of arylphosphonium salt

基于此, 2017 年, Morandi 小组^[16]利用芳基磷盐中 C—P 键更容易发生氧化加成的性质, 通过在体系中加入催化量的 PhI 与底物 Ar_3P 原位生成 $\text{Ar}_3\text{P}^+\text{PhI}$, 随后以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为催化剂前体, 成功实现了芳基的可逆转化, 从而建立了 C—P/C—P 键关环复分解的反应体系(Scheme 8). 结果表明, 大部分底物在达到热力学平衡时都可以得到理想的收率. 值得注意的是, 手性双磷配体 **19g** 同样适用于该反应体系, 能够高对映选择性地转化为相应的手性环磷化物 **21g**. 此外, 该反应在制备磷杂环戊二烯类光电功能材料时, 同样具有卓越的表现.

同年, Chatani 和 Tobisu 小组^[17]也报道了钯催化的



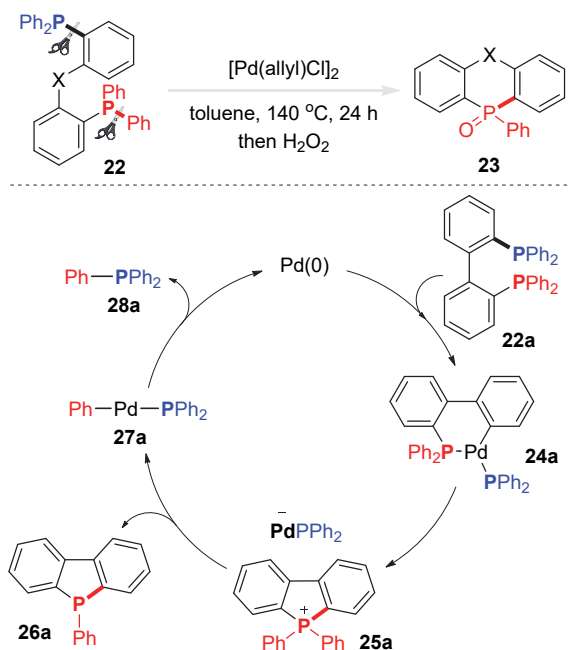
图式 8 钯催化的 C—P/C—P 键复分解反应

Scheme 8 Palladium-catalyzed C—P/C—P bond metathesis reaction

C—P/C—P 键的关环复分解反应. 反应从双膦分子底物出发, 通过两次 C—P 键断裂过程实现环磷化物的高效合成. 可能的反应机理如 Scheme 9 所示, 首先, 零价钯物种和双膦化物 **22a** 发生氧化加成形成芳基钯物种 **24a**; 随后, 芳基钯物种 **24a** 发生非经典的还原消除过程产生环磷物种 **25a** 和零价钯物种; 环磷中间体 **25a** 和零价钯物种再次通过氧化加成过程形成目标产物 **26a** 和芳基钯

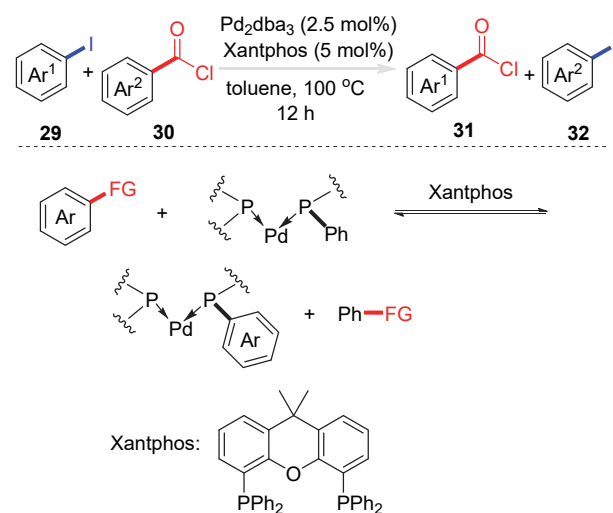
物种 **27a**; 后者经还原消除产生三苯基膦 **28a** 和零价钯物种, 完成催化循环.

基于可逆的 C—P 键复分解过程, 2018 年, Morandi 小组^[18]又报道了钯催化的芳基碘 **29** 和酰氯试剂 **30** 之间的官能团复分解反应(Scheme 10). 反应设计依赖于配体 C—P 键可逆的断裂与形成过程, 这使得膦配体能够介导两个不同亲电试剂之间快速的芳基转移. 该反应体系的建立不仅为实现酰氯和芳基碘试剂的相互转化提供了更加实用、安全的方法, 而且为芳基亲电试剂参与的各种官能团复分解反应的开发提供了蓝图.



图式 9 C—P 键复分解反应的机理

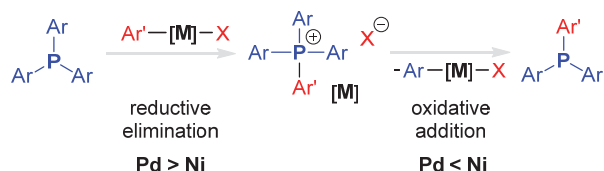
Scheme 9 Possible mechanism of C—P bond metathesis reaction



图式 10 钯催化的官能团复分解反应

Scheme 10 Palladium-catalyzed functional group metathesis reaction

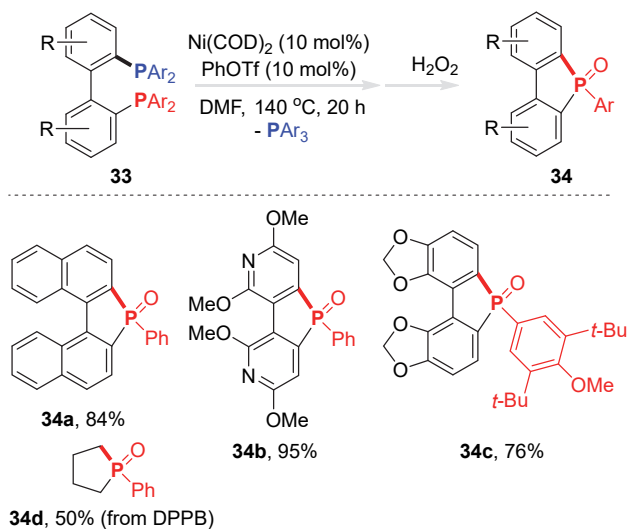
不难看出, C—P 键的复分解反应主要是通过还原消除和氧化加成两个过程实现的(Scheme 11). 研究表明, 相对于钯催化剂而言, 镍催化剂可以更有效地介导氧化加成过程, 而镍催化的还原消除需要克服更高的能垒^[9]. 因此, 在催化反应循环的一些基元反应中, 镍催化剂将表现出与钯互补的反应性, 将促使镍催化剂独有的有机转化的构建.



图式 11 钯和镍催化 C—P 键复分解的区别

Scheme 11 Differentiation of C—P bond metathesis catalyzed by Pd and Ni

在此基础上, 2019 年, Tobisu 小组^[20]报道了镍催化的 C—P/C—P 键的关环复分解反应(Scheme 12). 反应围绕 C—P 键的氧化加成和还原消除为关键的基元反应, 实现了双膦化物 **33** 到磷杂环 **34** 的高效转化. 相对于钯催化的 C—P 键的关环复分解反应, 由于金属镍物种更容易发生氧化加成, 因此, 镍催化剂对富电子的底物比钯催化剂表现出更高的反应活性. 此外, 该催化反应体系不仅能够实现 C(sp²)—P 键的断裂, 同样适用于 C(sp³)—P 键的断裂.

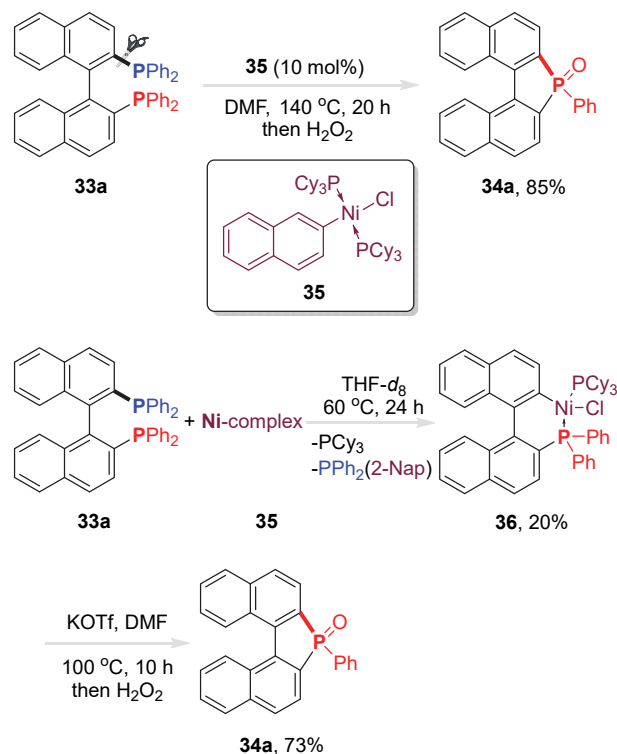


图式 12 镍催化的 C—P 键复分解反应

Scheme 12 Nickel-catalyzed C—P bond metathesis reaction

为了进一步证明该反应是由苯基三氟甲烷磺酸酯和零价镍物种氧化加成引发的, 作者合成了芳基镍络合物 **35** 作为催化剂, 开展了一系列的控制实验(Scheme 13). 催化反应表明, 芳基镍络合物 **35** 能够有效催化

BINAP 发生 C—P 键关环复分解反应, 以 85% 的收率得到相应的环磷化物 **34a**. 随后, 作者通过当量实验, 成功分离到了关键的六元环镍活性中间体 **36**, 进一步证明了 C—P 键断裂的发生. 此外, 六元环镍活性中间体 **36** 也可以转化为环磷化合物 **34a**. 上述结果证实苯基三氟甲烷磺酸酯作为助催化剂, 能够促进 C—P 键形成的还原消除过程, 该催化反应涉及磷配位的环镍中间体.



图式 13 控制实验

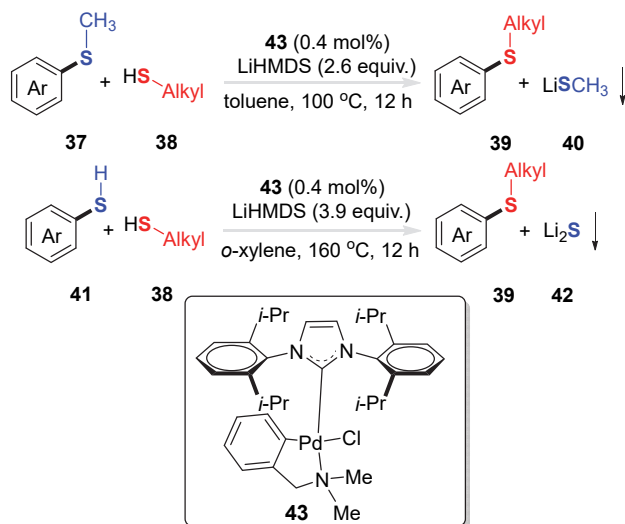
Scheme 13 Control experiments

3 碳-硫键复分解反应

芳基硫醚在医药研发中具有特殊的生理活性, 例如甲硫哒嗪(thioridazine)可阻断 DA 受体、M-受体以及 α-受体, 是一种作用于中枢神经系统的抗精神失常药物. 除此之外, 芳基硫醚还是许多有机聚合材料的重要结构单元, 其中聚苯硫醚(PPS)是一种高性能的热塑性材料, 年产量在 8 万吨以上, 在电子、机械及汽车制造领域均有广泛的应用^[21].

由于芳基硫醚中的硫原子对过渡金属催化剂具有较强的配位能力, 常常会与金属中心发生不可逆配位, 进而阻碍反应的继续进行. 2014 年, Osuka 小组^[22]报道了钯催化的芳基硫醚和苯胺的交叉偶联反应. 作者认为当钯催化剂与氮杂环卡宾配体结合时, 可以有效催化芳基硫醚发生 C—S 键断裂, 随后与苯胺发生交叉偶联反应, 克服了硫原子对金属催化剂的毒化. 受此启发,

Morandi 小组^[16]利用卡宾钯 **43** 作为催化剂, 通过 C—S 键可逆的断裂与形成过程, 成功建立了芳基硫醚 **37** 和硫醇 **38** 的 C—S/S—H 键交叉复分解反应(Scheme 14). 该反应对多种官能团具有良好的兼容性, 不同结构的烷基硫醇以及芳基硫醇均可作为亲核试剂参与复分解反应. 此外, 作者通过该催化体系, 同样实现了芳基硫醇 **41** 和硫醇 **38** 的 C—S/S—H 键交叉复分解反应.



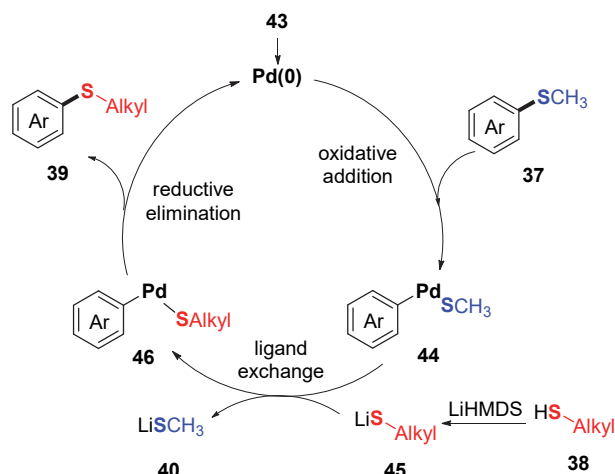
图式 14 钯催化的 C—S/S—H 键复分解反应

Scheme 14 Palladium-catalyzed C—S/S—H bond metathesis reaction

反应机理如 Scheme 15 所示, 首先, 卡宾钯前体 **43** 经还原产生活性的零价钯物种, 随后和芳基硫醚 **37** 发生氧化加成生成芳基钯中间体 **44**, 然后和硫醇 **38** 转化的硫醇锂 **45** 通过配体交换过程形成芳基钯中间体 **46**, 最后还原消除得到目标产物 **39**, 同时释放零价钯物种, 完成催化循环. 值得注意的是, 反应通过强碱试剂双三甲基硅基胺基锂(LiHMDS)将硫醇转化为硫醇锂试剂, 不仅能够有效地抑制硫醇对钯催化剂的毒化, 而且能够推动反应平衡朝向产物方向移动.

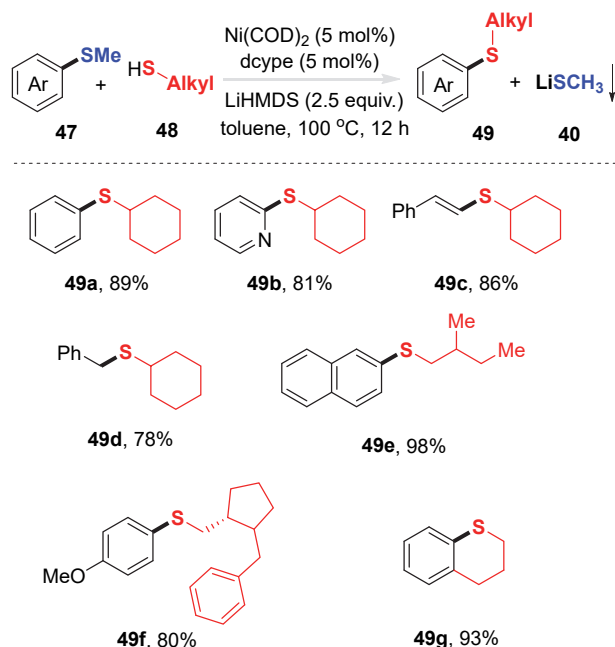
在此基础上, 2020 年, Morandi 小组^[23]又报道了首例镍催化的 C—S/S—H 键的复分解反应(Scheme 16). 反应体系底物适应范围广, 官能团兼容性好. 值得注意的是, 利用该反应体系, 作者还通过 C—S 键关环复分解反应策略, 实现了大环骨架的构建.

同年, 黄申林和罗金岳小组^[24]通过离子液体 **54**, 实现了亚砷 **50** 和烷基溴 **51** 的还原/C—S 键复分解反应(Scheme 17). 该反应体系既不需要催化剂, 也不需要强碱, 反应条件温和, 官能团兼容性好. 可能的机理如下: 首先, 亚砷 **50a** 和溴乙酸甲酯 **51a** 通过 S_N2 类型的亲核取代过程形成烷氧基砷盐中间体 **55a**, 随后去质子化形成硫叶立德中间体 **56a**; 中间体 **56a** 经过[2,3]-δ 重排产



图式 15 C—S 键复分解的反应机理

Scheme 15 Possible mechanism of C—S bond metathesis reaction

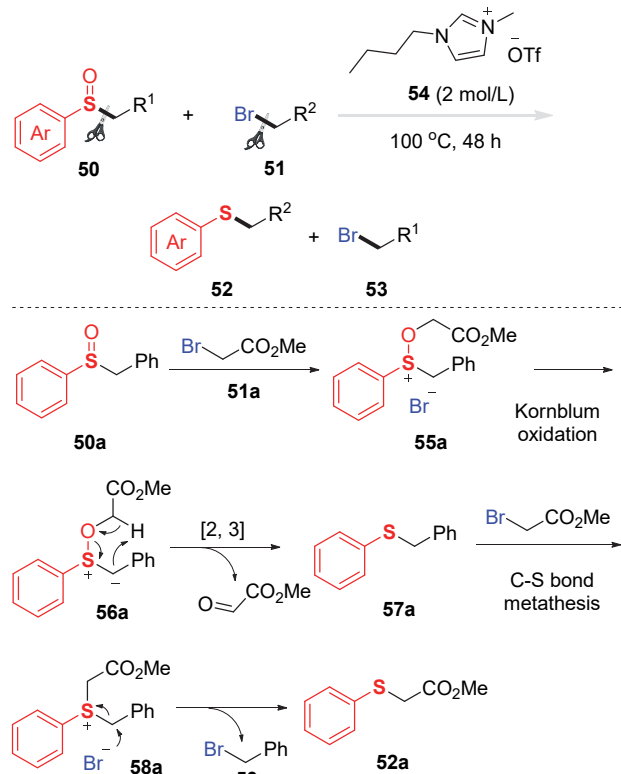


图式 16 镍催化的 C—S/S—H 键复分解反应

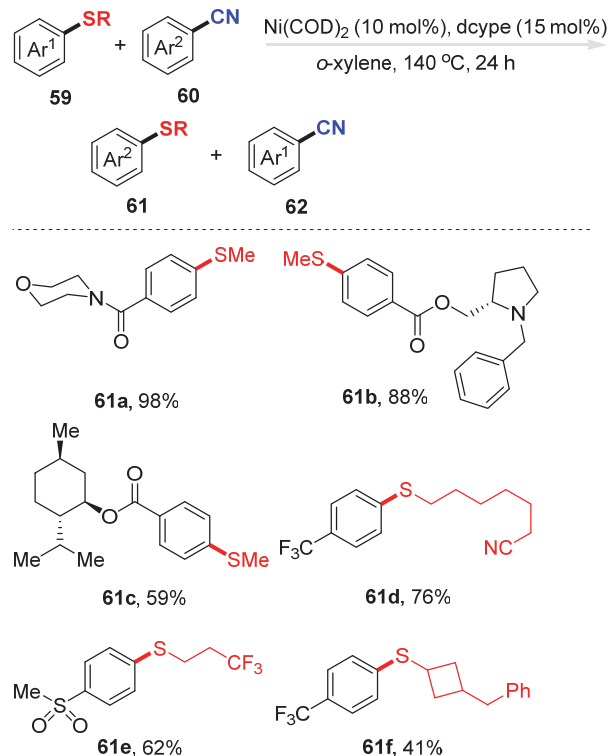
Scheme 16 Nickel-catalyzed C—S/S—H bond metathesis reaction

生芳基硫化物 **57a**, **57a** 再次和溴乙酸甲酯 **51a** 反应, 通过砷盐中间体 **58a** 完成 C—S 键复分解过程得到目标产物 **52a** 和苄溴 **53a**, 完成催化循环.

基于可逆的 C—S 键复分解过程, 2021 年, Morandi 小组^[25]报道了镍催化的芳基硫醚 **59** 和芳基腈 **60** 之间的官能团复分解反应(Scheme 18). 反应避免了有毒氰化物或硫醇试剂的使用, 具有优秀的底物普适性和可观的实用价值. 该反应不仅为芳基腈和芳基硫醚的合成提供了新策略, 而且可根据腈基和硫醚基团的反应性差异进行相互的官能团切换, 以便对芳环进行后续修饰.

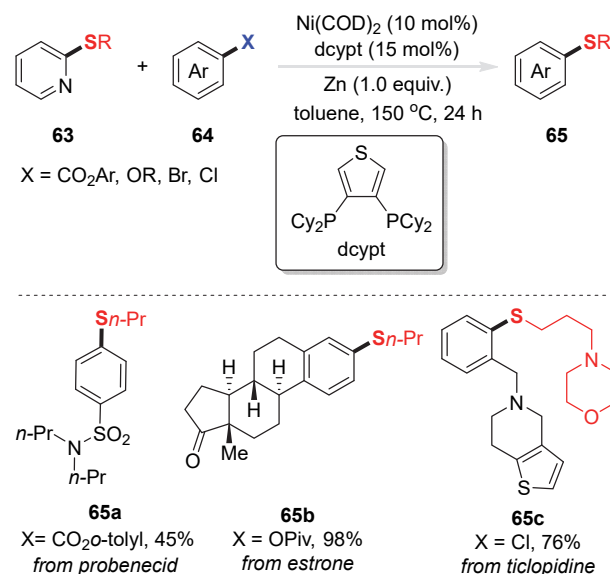


图式 17 离子液体催化的 C—S/C—Br 键复分解反应
Scheme 17 IL-catalyzed C—S/C—Br bond metathesis reaction



图式 18 镍催化芳基腈和芳基硫醚的官能团复分解反应
Scheme 18 Nickel-catalyzed functional group metathesis between aryl nitriles and aryl thioethers

同年, Yamaguchi 小组^[26]同样基于可逆的 C—S 键复分解过程, 报道了镍催化的芳基硫醚和芳基亲电试剂的芳基交换反应(Scheme 19), 实现了芳基硫化物的多样性合成. 值得注意的是, 芳基硫醚 **63** 能够和芳香酯、苯酚衍生物以及芳基卤代物等一系列芳基亲电试剂发生芳基交换反应, 具有优异的底物适用性和官能团兼容性. 机理研究表明, Ni/dcyp^t 作为催化体系同时对吡啶硫醚和芳基亲电试剂发生氧化加成是实现芳基交换的关键.

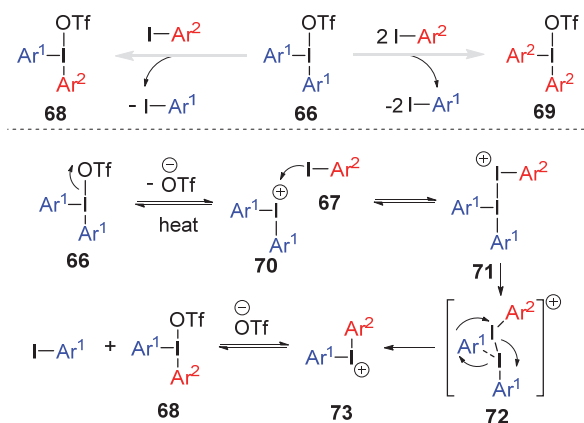


图式 19 镍催化芳基硫醚和芳基亲电试剂的官能团复分解反应
Scheme 19 Nickel-catalyzed functional group metathesis between aryl thioethers and aryl electrophiles

4 碳-卤键复分解反应

2014 年, Ciufolini 课题组^[27]报道了加热促进的碘鎓的复分解反应. 二芳基碘的三氟甲磺酸盐 **66** 和另一分子芳基碘试剂 **67** 在加热条件下能够通过 C—I 键复分解过程得到新的二芳基碘盐 **68**~**69**. 反应机理如 Scheme 20 所示, 首先, 二芳基碘盐 **66** 在加热条件下发生解离得到二芳基碘离子中间体 **70**, 然后接受芳基碘试剂 **67** 的亲核进攻形成中间体 **71**, 随后通过过渡态 **72** 发生 C—I 键复分解过程得到新的二芳基碘离子中间体 **73**, 最后结合三氟甲磺酸根阴离子形成交换的二芳基碘盐 **68**. 此外, **66** 在两分子的芳基碘试剂的作用下能够发生两次 C—I 键复分解过程得到完全交换的二芳基碘盐 **69**.

2017 年, Hein 课题组^[28]报道了铜催化的炔烃的 C—I/C—H 键复分解反应. 作者通过一系列的动力学实验对反应过程进行了研究, 结果表明, 炔烃的电子性质不会影响交换过程的平衡常数, 只会影响平衡速率. 反应机理如 Scheme 21 所示, 首先, 末端炔烃 **75** 在碱的作

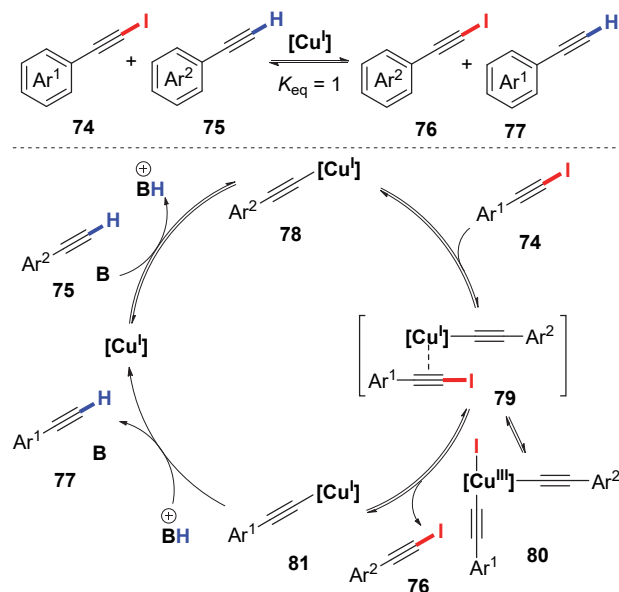


图式 20 碘鎓的复分解反应

Scheme 20 Iodonium metathesis reaction

用下去质子化形成炔基铜中间体 **78**, 随后和炔基碘试剂 **74** 配位形成中间体 **79**. 中间体 **79** 可以直接通过氧化加成过程形成三价铜物种 **80**, 最后还原消除得到炔烃二聚的副产物. 此外, 中间体 **79** 也可以通过炔基交换得到新的炔基碘 **76** 和炔基铜 **81**, 后者质子解便可以得到交换的炔烃 **77** 和铜催化剂, 完成催化循环.

2018 年, Arndtsen 课题组^[29]报道了钯催化的酰氯和芳基碘试剂的 C—I/C—Cl 键复分解反应. 该反应转化不仅证明了钯介导的氧化加成/还原消除过程的动态特性, 而且提供了新型绿色的合成方法构建酰氯化合物. 反应机理如 Scheme 22 所示, 首先, 酰氯 **82** 以及芳基碘试剂 **83** 分别和零价钯物种发生可逆的氧化加成过程形成酰基钯中间体 **86** 和芳基钯中间体 **89**; 值得注意的是, 虽然酰氯的氧化加成更快, 但芳基碘的富集可以有利于中间体 **89** 的竞争性积累, 从而进行卤离子和一氧化碳的交换, 最终完成动态的还原消除过程, 得到新的酰



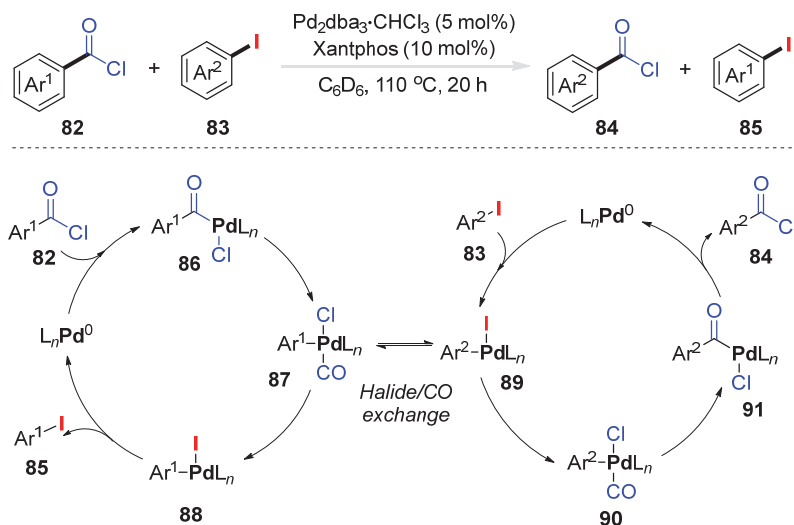
图式 21 铜催化的 C—I/C—H 键复分解反应

Scheme 21 Copper-catalyzed C—I/C—H bond metathesis reaction

氯 **84** 和芳基碘 **85**.

5 碳-氧键复分解反应

不管是在自然界还是在化学工业中, 都存在着很多至关重要的 C—O 键复分解反应. 其中, 酯交换反应就是典型的例子, 并且已经得到了广泛的应用, 包括聚酯和生物燃料的生产^[30]. 鉴于酯交换反应的发展比较成熟, 本综述将不再展开讨论. 值得注意的是, 酯交换反应是通过 C(sp²)—O 键的断裂和重组实现的. 相对而言, 由于 C(sp³)—O 键具有更高的氧化加成能垒以及烷基金属容易发生 β -H 消除等特点, 使得 C(sp³)—O 键复分解

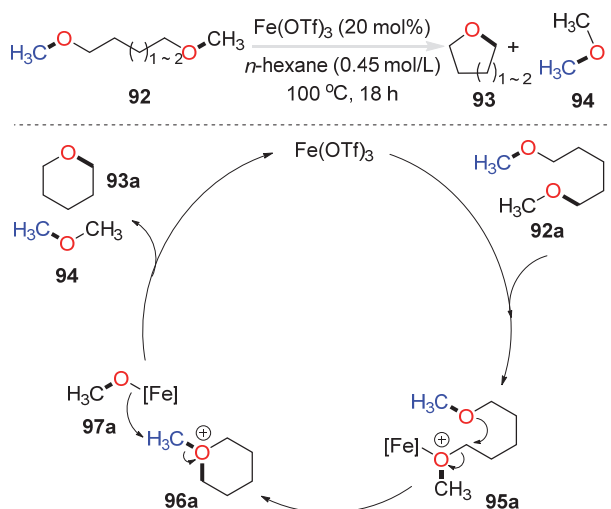


图式 22 钯催化的 C—I/C—Cl 键复分解反应

Scheme 22 Palladium-catalyzed C—I/C—Cl bond metathesis reaction

反应的建立更加困难。

2018 年, Morandi 小组^[31]报道了铁催化的脂肪醚 **92** 的 C(sp³)-O/C(sp³)-O 键关环复分解反应. 反应在 20 mol% 的三氟甲烷磺酸铁催化下, 能够以中等偏上的收率得到相应的环醚类化合物 **93**. 反应机理如图所示 (Scheme 23), 首先, 三氟甲烷磺酸铁与脂肪醚 **92a** 的氧原子配位形成路易斯酸碱络合物 **95a**, 随后非配位氧原子作为亲核试剂发生分子内的亲核取代形成环状氧鎓离子中间体 **96a** 和甲醇铁络合物 **97a**. 最后, 甲醇铁络合物 **97a** 夺取中间体 **96a** 的甲基生成目标产物 **93a** 并释放三氟甲烷磺酸铁, 完成催化循环。



图式 23 铁催化的 C—O/C—O 键关环复分解反应

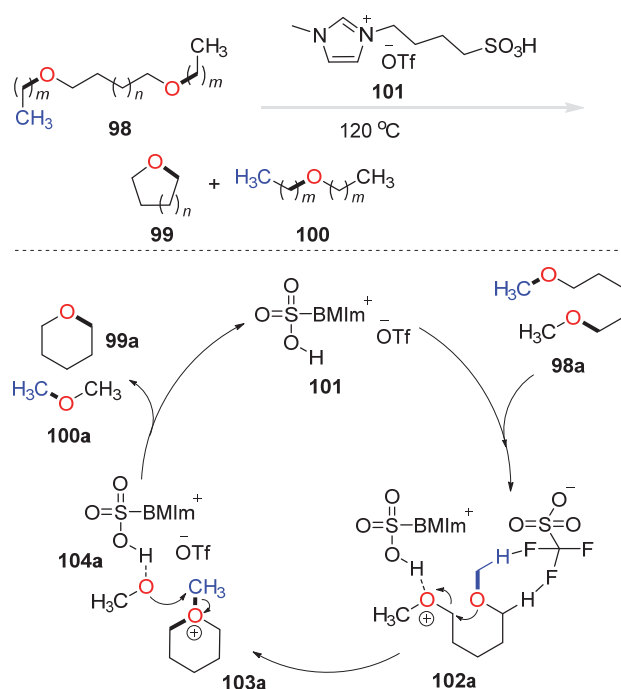
Scheme 23 Iron-catalyzed C—O/C—O bond ring-closing metathesis reaction

2020 年, 刘志敏小组^[32]报道了离子液体 **101** 催化的脂肪醚 **98** 的 C(sp³)-O/C(sp³)-O 键关环复分解反应. 该反应体系既不需要过渡金属参与也不需要溶剂的加入. 此外, 催化剂和目标产物之间的不相溶使得产物分离和纯化更容易实现. 反应机理如图所示 (Scheme 24), 首先, 离子液体 **101** 与脂肪醚 **98a** 通过三个强的氢键作用形成氧鎓离子中间体 **102a**, 随后发生分子内的亲核取代形成环状氧鎓离子中间体 **103a** 和甲氧基络合物 **104a**. 最后, 甲氧基络合物 **104a** 夺取中间体 **103a** 的甲基生成目标产物 **99a** 并释放催化剂 **101**, 完成催化循环. 在此基础上, 2021 年, Kerton 小组^[33]利用氢键相互作用实现了功能化生物炭催化的脂肪醚的 C—O 键复分解反应和萜醇的酯化反应。

6 碳-氮键复分解反应

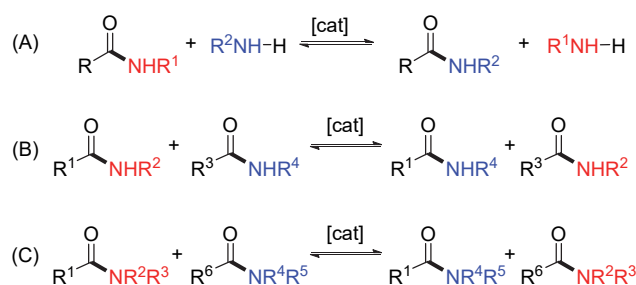
6.1 酰胺的复分解反应

相对于发展比较成熟的酯交换反应, 转酰胺化反应



图式 24 离子液体催化的 C—O/C—O 键关环复分解反应
Scheme 24 IL-catalyzed C—O/C—O bond ring-closing metathesis reaction

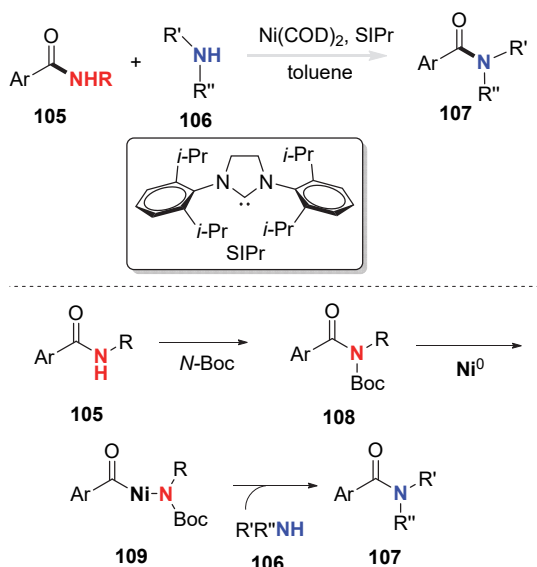
的研究仍然面临着诸多机遇和挑战. 第一, 由于酰胺的反应活性比较低, C—N 键的活化需要更加苛刻的反应条件; 第二, 二级酰胺中氢原子的酸性也是一个值得注意的问题, 早期的研究工作多使用等物质的量的路易斯酸促进反应^[34]. 2003 年, Stahl 课题组^[35]报道了金属催化的二级酰胺和一级胺的转酰胺化反应 (Scheme 25A). 结果表明, 路易斯酸和胺基金属试剂都可以催化转酰胺化过程. 对于路易斯酸催化剂, 如 Sc(OTf)₃, 只能催化热力学有利的转酰胺化过程, 不能催化热力学中性的转酰胺化过程. 随后, 作者又相继报道了^[35b,35c]简单酰化试剂和布朗斯特碱促进的二级酰胺的复分解反应 (Scheme 25B) 以及 Zr(NMe₂)₄ 催化的三级酰胺的复分解反应 (Scheme 25C). 值得注意的是, 以上酰胺复分解过程都是一个可逆的平衡过程。



图式 25 酰胺键的复分解反应

Scheme 25 Amide bond metathesis

研究表明^[34a,34d,36a],当酰胺的氮原子上连有吸电子基团时,相应酰胺的 C—N 键被弱化,更容易和低价金属发生氧化加成过程.在此基础上,2016 年, Garg 课题组^[36b]通过 *N*-官能团化策略实现了镍催化的酰胺和二级胺的 C—N/N—H 键复分解反应(Scheme 26).作者首先通过 *N*-官能团化策略将二级酰胺 **105** 转化为三级酰胺 **108**,随后和零价镍物种发生氧化加成形成中间体 **109**,最后被二级胺 **106** 捕获得到目标产物 **107**,完成转酰胺化过程.该反应体系条件温和,底物适应范围广,官能团兼容性好,是酰胺复分解反应的重大突破.



图式 26 镍催化酰胺的 C—N/N—H 键复分解反应

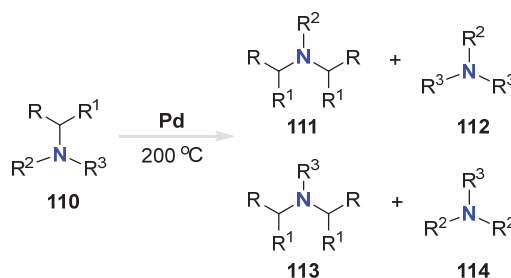
Scheme 26 Nickel-catalyzed C—N/N—H bond metathesis reaction of amide

6.2 胺的复分解反应

氮杂环是一类十分重要的有机化合物,在生命科学、材料化学和药物化学等诸多领域扮演着重要角色.据统计,80%的市售药物分子含有氮原子,59%的小分子药物含有氮杂环骨架^[37],仅在 2009~2015 年引入的 115

个新型小分子实体中,有约 30 个分子含有手性氮杂环骨架.此外,研究表明^[38],药物分子饱和度的增加会使药物分子的水溶性以及代谢物的毒性得到改善,同时手性中心的存在还能增加药物分子的多样性,这些特征使得将手性饱和氮杂环骨架引入药物分子的优势变得越来越明显,对药物化学的发展将起到至关重要的作用.因此,发展手性饱和氮杂环的高效合成方法具有重要的理论意义和应用价值.

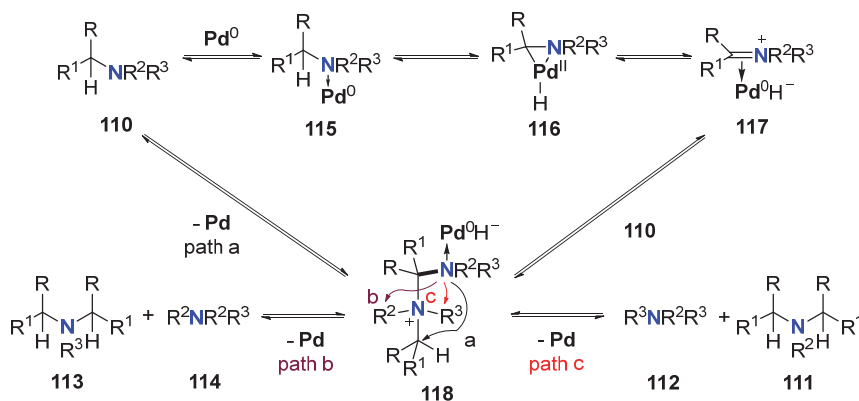
近年来,基于 C—X 键的复分解反应相继被建立起来,并在复杂分子的合成中发挥出重要的作用.受此启发,通过构建 C—N 键复分解的关环反应实现饱和氮杂环的合成显得尤为重要.然而,由于 C—N 键键能比较高,不容易被切断,有关 C—N 键复分解反应的发展一直是个挑战.1978 年, Murahashi 课题组^[39]报道了钯催化的三级胺的胺交换反应.作者发现,在钯的催化下,将三级胺 **110** 加热到 200 °C 会发生取代基的交换反应,得到具有不同取代基的三级胺的混合物 **111**~**114**(Scheme 27).



图式 27 钯催化的三级胺的胺交换反应

Scheme 27 Palladium-catalyzed amine exchange of tertiary amines

反应可能的机理如 Scheme 28 所示,首先,三级胺 **110** 的氮原子和零价钯物种配位形成络合物 **115**,随后对氮原子邻位的 C—H 键插入产生三元环钯络合物 **116**,中间体 **116** 和关键的亚胺离子中间体 **117** 快速达到平衡;后者的强亲电性使得其接受另一分子三级胺的亲

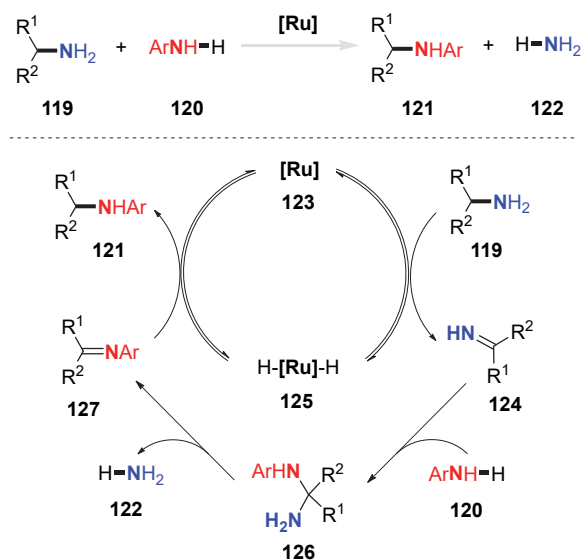


图式 28 胺交换的反应机理

Scheme 28 Possible mechanism of amine exchange

核进攻形成中间体 **118**, 随后通过不同的烷基迁移分别得到胺基交换的产物 **110~114**. 然而由于该反应体系条件苛刻, 选择性差, 因此应用价值不大, 并未引起科学家的广泛关注.

近年来, 借氢策略的发展促使很多新型的催化合成方法相继被建立起来^[40]. 其中, 烷基胺通过借氢策略作为烷基化试剂实现的氮-烷基化反应, 被认为是一类经典的 C—N/N—H 键复分解反应. 该领域的早期工作是 Concilio 小组^[41]报道的钌催化一级胺的烷基化反应. 反应可能的机理如 Scheme 29 所示, 首先, 烷基胺 **119** 作为氢给体在钌催化剂 **123** 的作用下脱氢产生亚胺中间体 **124** 和钌氢物种 **125**, 苯胺 **120** 对亚胺中间体 **124** 进行亲核加成形成胺缩醛中间体 **126**, 随后脱除一分子氨气形成新的亚胺中间体 **127**, 然后通过氢化过程得到烷基化的芳香胺 **121**, 完成催化循环. 过量的苯胺和副产物氨气的形成提供了反应的驱动力. 在此基础上, 不同过渡金属络合物催化的胺的 C—N/N—H 键复分解反应^[42]相继被报道出来, 实现了二级胺的多样性合成.

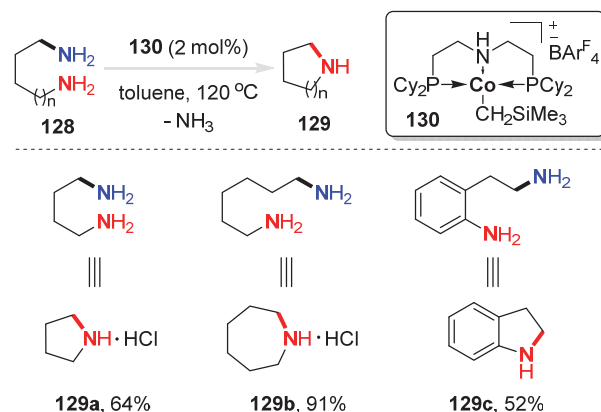


图式 29 钌催化的胺的 C—N/N—H 键复分解反应

Scheme 29 Ruthenium-catalyzed C—N/N—H bond metathesis of amines

2016 年, 张国齐和郑胜平课题组^[43]报道了钴催化的胺的 C—N/N—H 键复分解反应(Scheme 30). 该反应体系不仅能够实现芳香胺的烷基化反应, 烷基胺的烷基化反应也能够顺利发生. 此外, 利用烷基二胺作为底物还能够实现饱和氮杂环的合成.

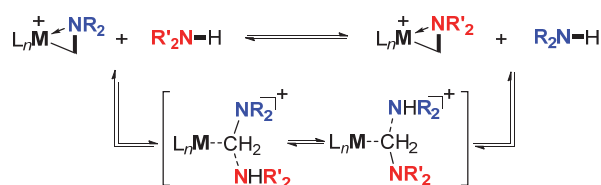
过渡金属催化的有机合成反应在有机化学领域扮演着重要的角色, 而这些催化反应通常是由众多基元反应构成. 因此, 基元反应的发现和构建是实现这些催化反应的核心. 要实现 C—N 键复分解的关环反应, 首先



图式 30 钴催化烷基胺的 C—N/N—H 键复分解反应

Scheme 30 Cobalt-catalyzed C—N/N—H bond metathesis of alkylamines

要建立 C—N 键复分解相关的基元反应. 黄汉民课题组一直从事于 C—N 键活化反应研究, 并在胺缩醛的 C—N 键活化领域取得了一系列的研究成果^[44]. 基于对三元环钌络合物独特结构特点以及反应性能的认识, 2020 年, 作者通过在三元环钌络合物中引入外部胺源的策略, 成功建立了 C—N 键复分解的基元反应(Scheme 31).

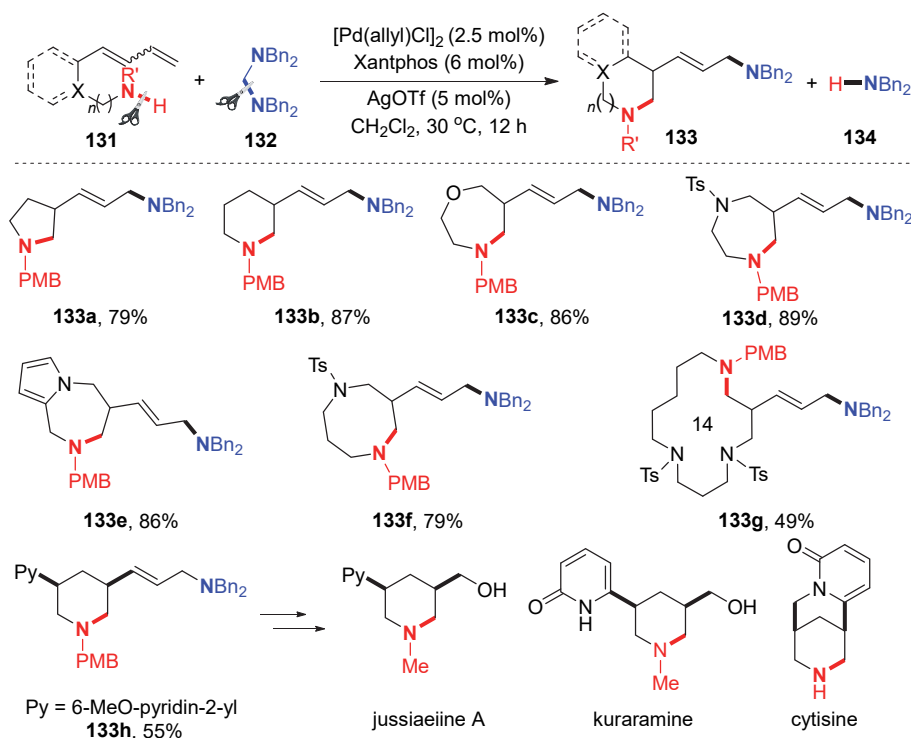


图式 31 C—N 键复分解的基元反应

Scheme 31 Elementary reaction of C—N bond metathesis

在此基础上, 将此基元反应与钌催化的偶联反应相融合, 通过引入双亲核试剂的策略, 发展了钌催化的胺基二烯和胺缩醛的 C—N 键复分解的关环胺甲基化反应^[45]. 该反应体系条件温和、底物适用范围广、官能团兼容性好. 通过设计不同链长的胺基二烯底物, 能够实现官能团化的含氮小环、中环以及大环的多样性合成(Scheme 32). 此外, 为了进一步论证该策略的应用价值, 作者将该方法成功应用于苦参胺类生物碱的形式合成.

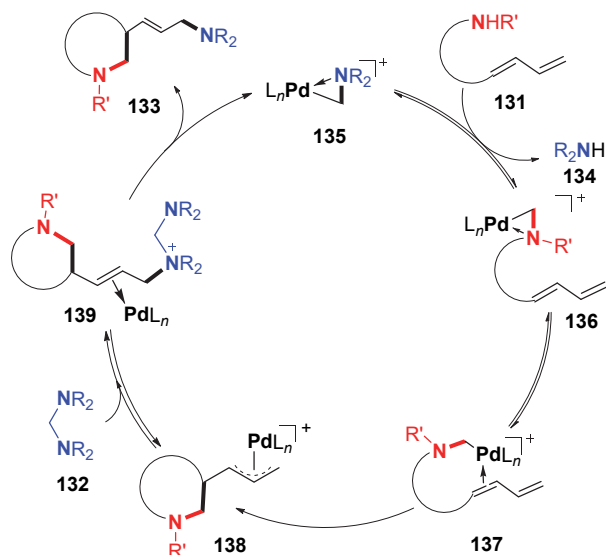
为了深入理解该催化反应的转化过程, 作者通过中间体的分离表征实验、动力学实验以及动力学同位素标记实验对反应机理进行了研究, 并提出了合理的催化反应机理(Scheme 33). 首先, 原位产生的三元环钌络合物 **135** 在胺基二烯底物 **131** 的作用下, 通过可逆的 S_N2 类型的还原消除、质子转移以及氧化加成过程, 完成 C—N 键复分解基元反应形成新的三元环钌络合物 **136**, 随后经过互变异构形成烯烃配位的碳钌络合物 **137**. 中间体 **137** 发生分子内的迁移插入形成烯丙基钌中间体 **138**,



图式 32 钯催化 C—N 键复分解的关环反应

Scheme 32 Palladium-catalyzed ring-closing reaction via C—N bond metathesis

然后通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 类型的还原消除捕获胺缩醛形成烯丙基胺阳离子 **139**。最后，中间体 **139** 通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 类型的氧化加成过程得到目标产物 **133** 并再生三元环钯络合物 **135**，完成催化循环。



图式 33 钯催化 C—N 键复分解反应的机理

Scheme 33 Possible mechanism of palladium-catalyzed C—N bond metathesis reaction

7 结论与展望

综上所述，本文主要介绍了近十年来过渡金属及氢

键催化的碳-杂原子键复分解反应的最新研究进展。相对于金属催化的交叉偶联反应而言，该类反应是一种新型的化学键重组反应，它挣脱出传统交叉偶联反应的桎梏，被认为是构建常规路径无法获得的复杂分子的重要方法，极大地推动了合成化学的发展。这些研究成果不仅为杂原子化合物的合成提供了强有力的方法，而且将为天然产物及生物活性分子的合成提供指导和平台。

不可否认的是，这一领域虽然取得了不少重要的进展，但是仍然处于萌芽阶段，催化体系和反应类型都有很大的局限性，发展更加高效高选择性的催化反应依然是研究重点，主要包括以下几个方面：(1) 构建新型的碳-杂原子键复分解的基元反应，为催化新反应的设计提供理论依据；(2) 发展高对映选择性的催化新反应；(3) 拓展碳-杂原子键复分解反应在合成化学中的应用。

立足现在，着眼未来。我们预计会有更多关于此类反应的报道，这些报道将进一步证明碳-杂原子键复分解的重要性，并推动该领域的蓬勃发展。我们期望该展望与综述，能够为这一热点和难点课题的研究，提供一定的参考。

References

- [1] (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
 (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.
 (c) Higman, C. S.; Lummiss, J. A. M.; Fogg, D. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3552.
 (d) Grubbs, R. H.; Wenzel, A. G.; O'Leary, D. J.; Koshravi, E.

- Handbook of Metathesis*, 2nd ed., Wiley, Weinheim, **2015**, Vol. 1~3.
- (e) Ogba, M. O.; Warner, N. C.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 4510.
- [2] (a) Fürstner, A. In *Handbook of Metathesis*, Vol. 4, Ed.: Grubbs, R., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**, p. 432.
(b) Zhang, W.; Moore, J. S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 93.
(c) Yang, X.-X.; Zhang, Y.; Shao, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 968 (in Chinese).
(杨晓霞, 张勇, 邵志宇, 有机化学, **2010**, 30, 968.)
(d) Ciaccia, M.; Di Stefano, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 646.
(e) Ma, L.; Li, W.; Xi, H.; Bai, X.; Ma, E.; Yan, X.; Li, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10410.
(f) Becker, M. R.; Watson, R. B.; Schindler, C. S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 7867.
- [3] (a) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 3018.
(b) Luh, T.-Y.; Leung, M.-K.; Wong, K.-T. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3187.
(c) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 384.
- [4] (a) Cecchetti, V.; Calderone, V.; Tabarrini, O.; Sabatini, S.; Filipponi, E.; Testai, L.; Spogli, R.; Martinotti, E.; Fravolini, A. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3670.
(b) Katritzky, A. R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2125.
(c) Saracoglu, N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2007**, 11, 145.
(d) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Chem. Educ.* **2013**, 90, 1403.
(e) Nosova, E. V.; Lipunova, G. N.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *J. Fluorine Chem.* **2018**, 212, 51.
(f) Meanwell, N. A.; Lolli, M. L. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 134, **2021**, pp. 2~320.
- [5] (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1596.
(b) Wauters, I.; Debrouwer, W.; Stevens, C. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1064.
(c) Cornella, J.; Zarate, C.; Martin, R. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 8081.
(d) Ouyang, K.; Hao, W.; Zhang, W.-X.; Xi, Z. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 12045.
(e) Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Andy Hor, T. S.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 291.
(f) Wang, Q.; Su, Y.; Li, L.; Huang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1257.
(g) Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *ACS Catal.* **2017**, 7, 631.
(h) Cai, B.-G.; Xuan, J.; Xiao, W.-J. *Sci. Bull.* **2019**, 64, 337.
(i) Xiao, P.; Gao, L.; Song, Z. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 2407.
(j) Chen, L.; Liu, X.-Y.; Zou, Y.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1724.
(k) Lou, J.; Wang, Q.; Wu, P.; Wang, H.; Zhou, Y.-G.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 4307.
- [6] (a) Hassner, A. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 12, Eds.: Hassner, A. Springer, Berlin, Heidelberg, **2008**.
(b) Wolfe, J. P. In *Topics in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 32, Eds.: Wolfe, J. P. Springer, Berlin, Heidelberg, **2013**.
(c) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5301.
(d) Saito, A.; Tateishi, K. *Heterocycles* **2016**, 92, 607.
(e) Xuan, J.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 4329.
- [7] (a) Brook, M. A. *Silicon in Organic, Organometallic, and Polymer Chemistry*, Wiley, New York, **2000**.
(b) Sore, H. F.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 1845.
(c) Komiyama, T.; Minami, Y.; Hiyama, T. *ACS Catal.* **2017**, 7, 631.
- [8] (a) Curtis, M. D.; Epstein, P. S. *Adv. Organomet. Chem.* **1981**, 19, 213.
(b) Radu, N. S.; Hollander, F. J.; Tilley, T. D.; Rheingold, A. L. *Chem. Commun.* **1996**, 21, 2459.
(c) Castillo, I.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2001**, 20, 5598.
(d) Park, S.; Kim, B. G.; Göttker-Schnetmann, I.; Brookhart, M. *ACS Catal.* **2012**, 2, 307.
(e) Feigl, A.; Chiorescu, I.; Deller, K.; Heidsieck, S. U. H.; Buchner, M. R.; Karttunen, V.; Bockholt, A.; Genest, A.; Rösch, N.; Rieger, B. *Chem.-Eur. J.* **2013**, 19, 12526.
- [9] Ma, Y.; Zhang, L.; Luo, Y.; Nishiura, M.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 12434.
- [10] Rao, B.; Wang, L.; Kinjo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 231.
- [11] Liu, X.; Xiang, L.; Louyriac, E.; Maron, L.; Leng, X.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 138.
- [12] (a) Guo, C.; Li, M.; Chen, J.; Luo, Y. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 117.
(b) Liu, Z.; Shi, X.; Cheng, J. *Dalton Trans.* **2020**, 49, 8340.
(c) Li, T.; McCabe, K. N.; Maron, L.; Leng, X.; Chen, Y. *ACS Catal.* **2021**, 11, 6348.
- [13] (a) Hartwig, J. F. *Organotransition Metal Catalysis*, Palgrave Macmillan, **2009**, pp. 668~676.
(b) Bertrand, G. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1161.
(c) Baumgartner, T.; Réau, R. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4681.
(d) Stolar, M.; Baumgartner, T. *Chem. Asian J.* **2014**, 9, 1212.
- [14] (a) Abatjoglou, A. G.; Bryant, D. R. *Organometallics* **1984**, 3, 932.
(b) Goodson, F. E.; Wallaw, T. I.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12441.
- [15] (a) Ziegler Jr., C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2941.
(b) de la Torre, G.; Gouloumis, A.; Vázquez, P.; Torres, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2895.
(c) Hwang, L. K.; Na, Y.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6166.
- [16] Lian, Z.; Bhawal, B. N.; Yu, P.; Morandi, B. *Science* **2017**, 356, 1059.
- [17] Baba, K.; Masuya, Y.; Chatani, N.; Tobisu, M. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 1296.
- [18] Ho Lee, Y.; Morandi, B. *Nat. Chem.* **2018**, 10, 1016.
- [19] Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, 509, 299.
- [20] Fujimoto, H.; Kusano, M.; Kodama, T.; Tobisu, M. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4177.
- [21] (a) Ilardi, E. A.; Vitaku, E.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2832.
(b) Boyd, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 15486.
(c) Rahate, A. S.; Nemade, K. R.; Waghuley, S. A. *Rev. Chem. Eng.* **2013**, 29, 471.
- [22] Sugahara, T.; Murakami, K.; Yorimitsu, H.; Osuka, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9329.
- [23] Delcaillau, T.; Bismuto, A.; Lian, Z.; Morandi, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2110.
- [24] Liu, C.; Chen, D.; Fu, Y.; Wang, F.; Luo, J.; Huang, S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5701.
- [25] Delcaillau, T.; Boehm, P.; Morandi, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 3723.
- [26] Isshiki, R.; Kurosawa, M. B.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 10333.
- [27] Kasahara, T.; Jang, Y. J.; Racicot, L.; Panagopoulos, D.; Liang, S. H.; Ciufolini, M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9637.
- [28] Chung, R.; Vo, A.; Hein, J. E. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2505.
- [29] De La Higuera Macias, M.; Arndtsen, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10140.
- [30] (a) Otera, J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1449.
(b) "Esters, Organic": Riemenschneider, W.; Bolt, H. M. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Electronic Release, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
(c) Yu, C.; Huang, H.; Li, X.; Zhang, Y.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 6956.
(d) Lam, Y.-P.; Wang, X.; Tan, F.; Ng, W.-H.; Steve Tse, Y.-L.; Yeung, Y.-Y. *ACS Catal.* **2019**, 9, 8083.
- [31] Biberger, T.; Makai, S.; Lian, Z.; Morandi, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6940.
- [32] Wang, H.; Zhao, Y.; Zhang, F.; Wu, Y.; Li, R.; Xiang, J.; Wang, Z.; Han, B.; Liu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 11850.

- [33] Vidal, J. L.; Wyper, O. M.; MacQuarrie, S. L.; Kerton, F. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 6052.
- [34] (a) Davidsen, S. K.; May, P. D.; Summers, J. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5482.
(b) Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4035.
(c) Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
(d) Mucsi, Z.; Chass, G. A.; Csizmadia, I. G. *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 7885.
- [35] (a) Eldred, S. E.; Stone, D. A.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3422.
(b) Bell, C. M.; Kissounko, D. A.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 761.
(c) Stephenson, N. A.; Zhu, J.; Gellman, S. H.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10003.
- [36] (a) Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *Nature* **2015**, 524, 79.
(b) Baker, E. L.; Yamano, M. M.; Zhou, Y.; Anthony, S. M.; Garg, N. K. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 11554.
- [37] Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.
- [38] Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.
- [39] Murahashi, S.-I.; Hirano, T.; Yano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 348.
- [40] (a) Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 681.
(b) Guillena, G.; Ramln, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1611.
(c) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. *J. Chem. Rev.* **2018**, 118, 1410.
- [41] (a) Khai, B.-T.; Concilio, C.; Porzi, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 208, 249.
(b) Khai, B.-T.; Concilio, C.; Porzi, G. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1759.
- [42] (a) Hollmann, D.; B-hn, S.; Tillack, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8291.
(b) Saidi, O.; Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Marsden, S. P.; Williams, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7375.
(c) Wang, D.; Zhao, K.; Xu, C.; Miao, H.; Ding, Y. *ACS Catal.* **2014**, 4, 3910.
- [43] Yin, Z.; Zeng, H.; Wu, J.; Zheng, S.; Zhang, G. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6546.
- [44] (a) Xie, Y.; Hu, J.; Wang, Y.; Xia, C.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 20613.
(b) Xie, Y.; Hu, J.; Xie, P.; Qian, B.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18327.
(c) Hu, J.; Xie, Y.; Huang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7272.
(d) Qin, G.; Li, L.; Li, J.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12490.
(e) Liu, Y.; Xie, Y.; Wang, H.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4314.
(f) Qi, X.; Liu, S.; Lan, Y. *Organometallic* **2016**, 35, 1582.
- [45] Yu, B.; Zou, S.; Liu, H.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 18341.

(Li, L.)