

过渡金属催化的不对称氢酰化反应研究进展

王豪锐 叶萌春*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 过渡金属催化醛和 π -不饱和键的氢酰化反应具有原料来源广泛、价廉易得的优点, 且具有高的原子和步骤经济性, 为 C—C 键的构筑提供了一条经济而高效的途径. 因此, 近几十年来, 该反应受到了持续而广泛的关注. 此篇综述将对过渡金属催化的不对称氢酰化反应的研究进展进行总结, 详细阐述反应类型、不对称控制方法和反应机理等.

关键词 过渡金属催化; 氢酰化反应; 不对称催化; 醛; 烯烃

Research Advance on Enantioselective Transition Metal-Catalyzed Hydroacylation Reactions

Wang, Haorui Ye, Mengchun*

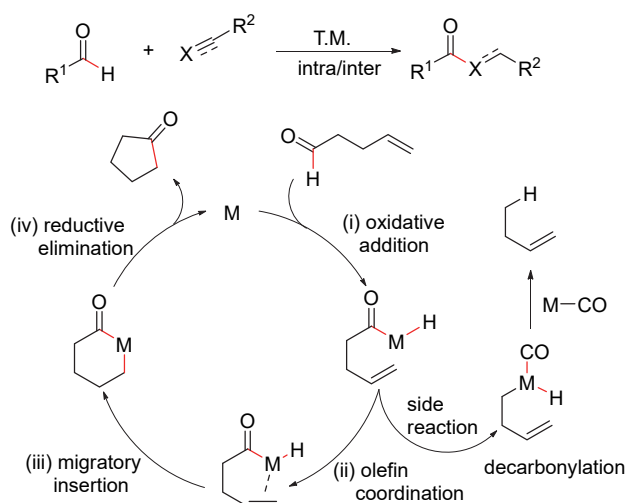
(State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Transition metal-catalyzed hydroacylation reaction of aldehydes with π -unsaturated compounds provides an economical and efficient method for the construction of C—C bonds, not only allowing readily available starting materials to be used as substrates, but also featuring high atom and step economy. Therefore, the reaction has received continuous and extensive attention during the past several decades. The advances on enantioselective transition metal-catalyzed hydroacylation reactions are summarized, focusing on reaction types, asymmetric strategies and reaction mechanisms.

Keywords transition metal catalysis; hydroacylation; asymmetric catalysis; aldehydes; alkenes

过渡金属催化 C—H 键官能化反应为有机化合物的合成和转化提供了一条经济而高效的途径^[1]. 因为该方法无需底物的预官能化, 大大拓展了底物的来源, 而且减少了合成的步骤, 降低了副产物的生成, 有利于化学的绿色和可持续发展. 在各类过渡金属催化 C—H 键官能化反应中, π -不饱和键和醛的氢酰化反应为羰基类化合物的合成提供了一条方便的途径, 受到了持续而广泛的关注^[2]. 一般来说, 氢酰化反应可以分为分子内和分子间两种主要类型^[3](Scheme 1). 这些反应通常按照以下四步进行: 首先, 过渡金属和醛基的 C—H 键进行氧化加成, 得到酰基金属氢物种; 随后, 金属中心与 π -不饱和键配位, 并发生金属氢物种和 π -不饱和键的迁移插入; 最后, 还原消除得到酮类化合物, 并再生金属催化物种.

值得注意的是, 反应中第一步氧化加成得到的酰基金属物种并不稳定, 易发生脱羰副反应^[3b]. 脱羰生成的



图式 1 过渡金属催化的氢酰化反应
Scheme 1 Transition metal-catalyzed hydroacylations

* Corresponding author. E-mail: mcyee@nankai.edu.cn

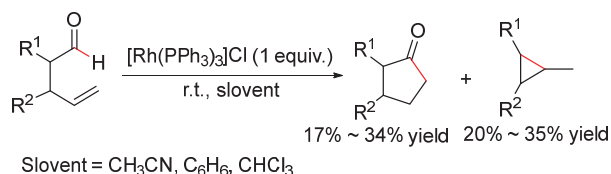
Received July 26, 2022; revised October 5, 2022; published online October 10, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21871145, 22188101), the Haihe Laboratory of Sustainable Chemical Transformations and the "Frontiers Science Center for New Organic Matter", Nankai University (No. 63181206).

国家自然科学基金(Nos. 21871145, 22188101)、可持续化学转化海河实验室和南开大学新物质科学中心(No. 63181206)资助项目.

一氧化碳配位在金属中心上, 随后还原消除生成烯烃和羰基金属物种或发生其他副反应(Scheme 1). 因此, 在相当长时期内, 如何抑制脱羰副反应成为这类反应成功的关键.

1972 年, Sakai 等^[4]报道了 4-戊烯醛的氢酰化反应, 发现在 Wilkinson 催化剂的存在下, 取代的 4-戊烯醛可以生成环戊酮和环丙烷两种产物, 证实了脱羰反应的存在(Scheme 2). 在此之后, 氢酰化反应得到了飞速地发展, 过渡金属的用量从等物质的量降到了催化量, 反应类型从分子内反应发展到分子间反应, 产物结构从形成五元环产物发展到较为挑战的中环化合物.



图式 2 当量金属催化的 4-戊烯醛的氢酰化反应

Scheme 2 Hydroacylation of 4-pentenals catalyzed by stoichiometric metals

然而, 由于脱羰副反应的存在, 以及产生的 CO 分子具有较强的配位作用, 影响了手性配体和金属的配位作用, 氢酰化反应的立体选择性控制一直以来都是非常大的挑战. 近年来, 随着各类手性配体的发展, 以及底物辅助策略的采用, 该反应的立体选择性控制获得了重要突破. 尽管已有一些综述进行了相关进展的总结^[3], 但是这些综述往往偏重于某一类催化剂或者某一种反应类型, 缺乏对所有过渡金属催化的分子内和分子间的不对称氢酰化反应的综合比较和总结. 为此, 本篇综述将对过渡金属催化的不对称氢酰化反应的进展进行系统的整理和归纳, 围绕分子内和分子间两个类型, 对不对称氢酰化反应的不对称控制策略和反应机理等进行详细的介绍.

1 过渡金属催化的不对称分子内氢酰化反应

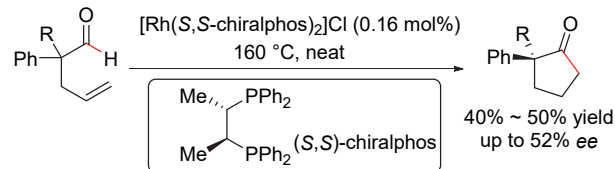
为了抑制脱羰, 提高反应活性, 并实现反应的不对称控制, 最直接和简单的方法是设计分子内不对称催化反应. 按照醛基的类型, 这类分子内反应又大致可以分为烷基醛和芳基醛两种类型.

1.1 烷基醛的不对称分子内氢酰化反应

1.1.1 烷基醛和烯烃的氢酰化反应

1983 年, James 等^[5]报道了分子内不对称氢酰化反应. 作者使用 [Rh(S,S-chiralphos)₂]Cl 作为催化剂, 利用动力学拆分的策略实现了 2,2-二取代的 4-戊烯醛的不对称氢酰化反应, 获得 40%~50% 的收率和高达 52% 的 *ee* 值(Scheme 3). 反应中, 双取代基被引入醛基的邻位,

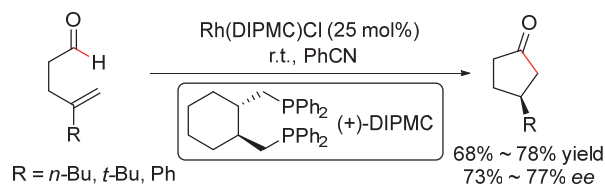
以促使醛基和 C=C 双键更易接近, 来提升反应的活性, 并改善反应的立体选择性. 为了进一步优化反应体系, 作者进行了更为深入的考察, 发现使用苯甲腈作为溶剂, 可以将 *ee* 值提升至 69%, 但是反应收率出现明显的降低(17%)^[6].



图式 3 2-二取代-4-戊烯醛的不对称氢酰化反应

Scheme 3 Asymmetric hydroacylation of 2-disubstituted 4-pentenals

在此基础上, Sakai 等^[7-8]使用 [Rh(DIPMC)₂]Cl 作催化剂, 苯甲腈作为溶剂, 实现了 4-戊烯醛的不对称氢酰化, 获得了 68%~78% 的反应收率和 73%~77% 的 *ee* 值(Scheme 4). 这是非手性底物的不对称氢酰化反应, 虽然该反应催化剂用量比较大, 但是相对之前的工作, 反应条件更加温和. 即使在室温条件下, 反应也可以顺利进行.



图式 4 4-取代-4-戊烯醛的不对称氢酰化反应

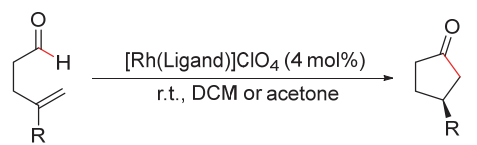
Scheme 4 Asymmetric hydroacylation of 4-substituted 4-pentenals

1992 年, Sakai 等^[9]发现, 阳离子型 Rh 催化剂 [Rh(BINAP)ClO₄] 可以在低负载量的条件下, 抑制了脱羰反应, 并获得高对映选择性. 对于一些特定底物, 反应可以达到 99% 的 *ee* 值, 但是作者并未解释阳离子 Rh 催化剂能够提高反应活性以及对映选择性的原因. 随后, 1994 年, Bosnich 等^[10-11]考察了多种双膦配体形成的阳离子 Rh 催化剂, 催化 4-戊烯醛的不对称氢酰化反应, 发现 chiralphos, BINAP, Duphos 等配体对不同类型的底物均可以获得高的对映选择性(表 1). 作者认为, 阳离子 Rh 催化剂能够结合两个溶剂分子形成六配位的 Rh; 由于 Rh 与溶剂分子结合力比较弱, 烯烃可以很快与溶剂分子发生配体交换, 并进行迁移插入. 与之相对应的是, 中性催化剂与溶剂分子只有一个结合位点, 烯烃与溶剂分子的配体交换速率相对较慢, 从而活性较低, 更容易发生脱羰副反应. 利用此催化剂, 反应的底物范围得到明显的拓宽^[12]. 无论是烷基或芳基烯烃, 还是富电性烯烃(如 SiMe₃)或缺电性烯烃(如 C(O)Me), 均可以获得较

好的立体选择性,但是不同类型的底物需要使用不同类型的最佳配体.如 Duphos 适用于烷基取代的烯烃, *chiralphos* 更适用于芳基取代烯烃,而 BINAP 可用于大位阻的烯烃以及吸电子烯烃.

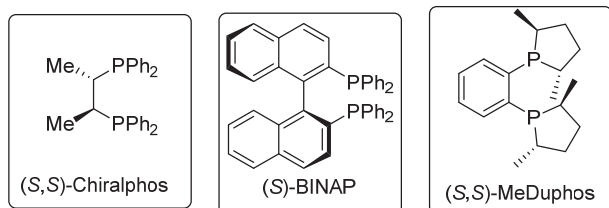
表 1 阳离子 Rh 催化 4-戊烯醛的不对称氢酰化

Table 1 Asymmetric hydroacylation of 4-pentenal via cationic Rh catalyst



Entry	R	Ligand	ee/%
1 ^{a,b}	Me	(S,S)-MeDuphos	94
2 ^{a,b}	Et	(S,S)-MeDuphos	95
3 ^{a,b}	ⁱ Pr	(S,S)-MeDuphos	96
4 ^{a,b}	Cyclopentyl	(S,S)-MeDuphos	96
5 ^c	<i>t</i> -Bu	(S)-BINAP	> 99
6 ^c	SiMe ₃	(S)-BINAP	> 99
7 ^c	Ph	(S,S)-chiralphos	78
8 ^c	4-MeOC ₆ H ₄	(S,S)-chiralphos	75
9 ^c	C(O)Me	(S)-BINAP	87
10 ^c	C(O)Ph	(S)-BINAP	94
11 ^b	CO ₂ Et	(S)-BINAP	> 99

^a [Rh(Ligand)(actone)₂][PF₆]₂ (5 mol%) used. ^b Actone. ^c DCM.

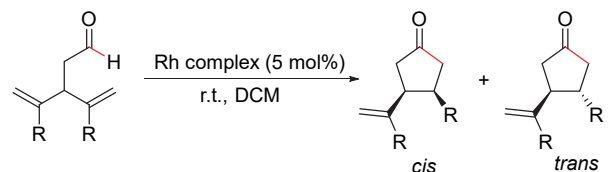


1993 年, Sakai 等^[13]报道了对称的双烯烃底物(4-甲基-3-异丙基-4-戊烯醛)的去对称化氢酰化反应. 2000 年, 他们又和 Suemune 等^[14]合作, 进一步考察了不同烯基取代基对反应收率和选择性的影响(表 2). 作者发现, 催化剂 Rh(BINAP)Cl 活性较低, 需要使用较高的负载量 (50 mol%) 才能获得适量的产物, 且产物以顺式为主. 相比之下, 阳离子性催化剂 Rh(BINAP)ClO₄ 催化效率更高, 仅使用较小的负载量 (5 mol%) 即可获得较好的收率, 且产物以反式为主. 但是两种情况下, 反应产物的对映选择性都较好, 达到 95% 以上的 ee 值.

1995 年, Bosnich 等^[15]也使用了动力学拆分的策略实现了 3-取代的 4-戊烯醛类底物的不对称氢酰化反应. 该反应以 3-苯基-4-戊烯醛为底物, Rh(BINAP)ClO₄ 作为催化剂, 顺利得到氢酰化环化产物, 获得 51% 的收率和 48% 的 ee 值. 除此之外, 还可以得到 4-苯基-4-戊烯醛 (42% 的收率) 以及 3-苯基-3-戊烯醛 (7% 的收率) 的副产物 (Scheme 5). 对于这两类副产物的生成, 作者给出的解释是: Rh 对 C—H 键氧化加成生成酰基 Rh-H 物种后, 与双键发生迁移插入, H 插入烯烃的末端, 再发生另一侧

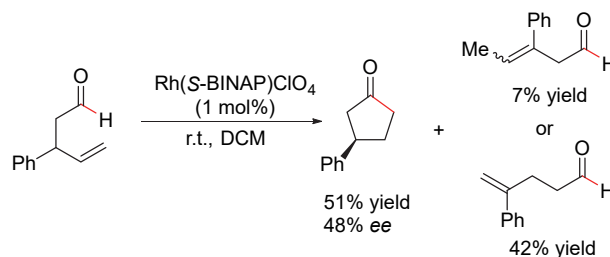
表 2 Rh 催化 4-戊烯醛的去对称化氢酰化反应

Table 2 Rh-catalyzed desymmetric hydroacylation of 4-pentenals



Entry	R	Rh complex	Yield/%	ee/%	cis:trans
1 ^a	Me	Rh(<i>R</i> -BINAP)Cl	25	> 95	97:3
2 ^a	Me	Rh(<i>S</i> -BINAP)Cl	31	> 95	97:3
3	Me	Rh(<i>R</i> -BINAP)ClO ₄	81	> 95	3:97
4	Me	Rh(<i>S</i> -BINAP)ClO ₄	84	> 95	4:96
5	Ph	Rh(<i>R</i> -BINAP)ClO ₄	70	> 95	18:82
6	Ph	Rh(<i>S</i> -BINAP)ClO ₄	76	> 95	17:83
7	ⁱ Bu	Rh(<i>R</i> -BINAP)ClO ₄	74	> 95	2:98
8	ⁱ Bu	Rh(<i>S</i> -BINAP)ClO ₄	77	> 95	2:98

^a 50 mol% of catalyst used.



图式 5 Rh 催化 3-取-4-戊烯醛的动力学拆分氢酰化反应

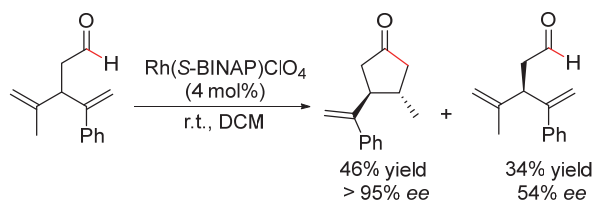
Scheme 5 Rh-catalyzed asymmetric hydroacylation of 3-substituted 4-pentenals via kinetic resolution

的 β -H 消除随后的还原消除, 得到烯烃移位的 3-苯基-3-戊烯醛副产物; 如果生成酰基 Rh-H 物种后, H 插入烯烃的中间段, 再发生脱羧, 以及羰基从 Rh 的另一侧再插入, 接着发生 β -H 消除以及还原消除, 可以得到 4-苯基-4-戊烯醛. 最后, 作者通过氘代实验验证了该机理途径.

1998 年, 为了进一步提高芳基烯烃的对映选择性, Sakai 等^[13]考察了 2,4-取代芳基烯烃的氢酰化反应, 发现含吸电子取代基的芳基烯烃, 可以获得较高的对映选择性, 例如对硝基苯基烯烃给出 83% ee, 而给电子取代的芳基烯烃的对映选择性较低, 例如对甲氧基苯基烯烃只有 18% 的 ee 值.

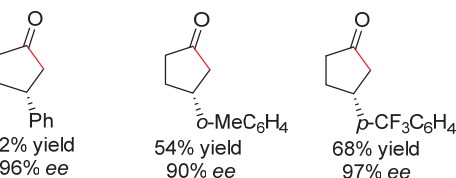
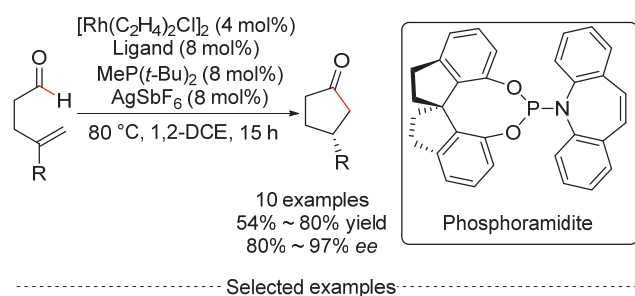
2001 年, Suemune 和 Tanaka 等^[17]还考察了非对称的 4-戊烯醛的动力学拆分的不对称氢酰化反应, 获得了 46% 的收率和 95% 的 ee 值 (Scheme 6).

2011 年, Carreira 等^[14]使用 [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ 作为催化剂, SPINOL 骨架衍生的亚磷酸酯作为配体, 实现了 4-戊烯醛的不对称氢酰化反应 (Scheme 7). 反应对于 4-芳基取代的烯烃具有较好的适用性, 不论是吸电子基还是给电子基取代的芳基烯烃, 均可以获得 90% 以上的 ee 值.



图式 6 Rh 催化 4-戊烯醛的动力学拆分氢酰化反应

Scheme 6 Rh-catalyzed asymmetric hydroacylation of 4-pentenals via kinetic resolution



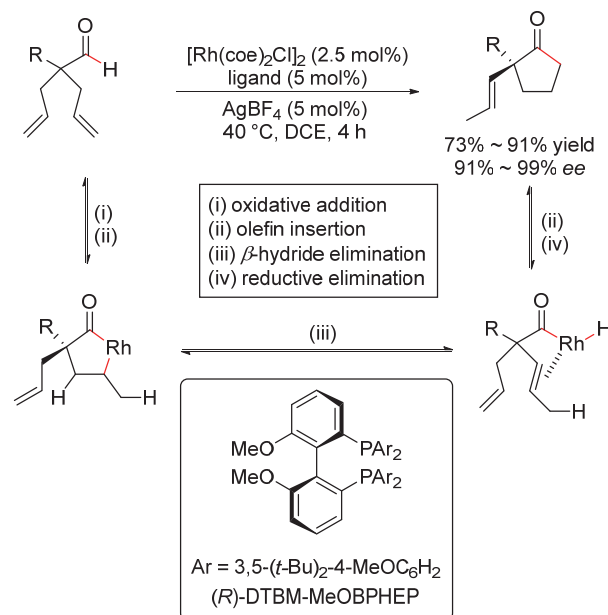
图式 7 4-戊烯醛的不对称氢酰化反应

Scheme 7 Asymmetric hydroacylation of 4-pentenals

2015 年, Dong 等^[19]报道了 2,2-二取代-4-戊烯醛的去对称化反应(Scheme 8). 当使用(*R*)-DTBM-MeOBPHEP 作为配体时, 反应能够得到单一的异氢酰化产物. 反应机理如 Scheme 8 所示: 首先, 醛基 C—H 和 Rh 发生氧化加成, 生成 Rh—H 物种, 随后该物种与烯烃迁移插入, 并发生另一侧的 β -H 消除, 生成的 Rh—H 物种又和另一末端烯烃迁移插入, 最后还原消除, 得到异氢酰化产物.

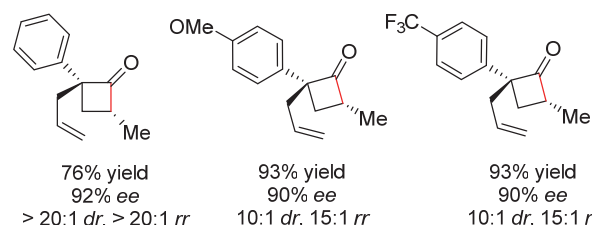
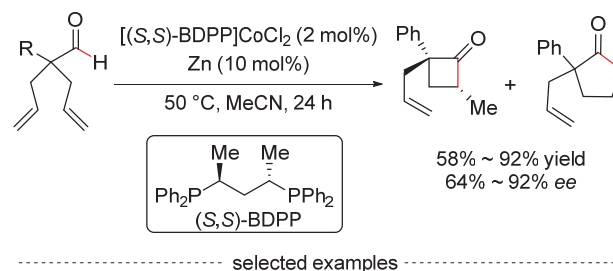
2017 年, Dong 等^[20]在使用[(*S,S*)-BDPP]CoCl₂ 催化同样的反应时, 却获得了环丁酮产物和环戊酮产物(Scheme 9). 作者认为, 不同的化学选择性源于 Co 独特的反应性: Co 与醛基 C—H 键氧化加成后得到的酰基 Co—H 物种, 随后该物种与烯烃迁移插入, 得到五元 Co 环或者六元 Co 环中间体, 进一步发生还原消除后得到环丁酮或者环戊酮产物. 而在之前大量研究的 Rh 催化反应中, 生成的五元 Rh 环中间体更倾向于发生 β -H 消除, 难以直接还原消除得到四元环.

2019 年, Dong 等^[21]使用了动态动力学拆分的策略, 实现了 2,4-二取代-4-戊烯醛的不对称氢酰化反应, 获得较高的收率和高对映选择性. 反应中, 消旋底物在胺的催化下对映体可以互变异构. 其中, *R* 构型的底物在 Rh 催化剂的催化下反应速率较快, 而 *S* 构型的底物反应速率较慢. 根据勒夏特列原理, *R* 构型的底物快速反应,



图式 8 Rh 催化 2,2-二取代-4-戊烯醛的异氢酰化反应

Scheme 8 Rh-catalyzed isohydroacylation of 2,2-disubstituted 4-pentenals

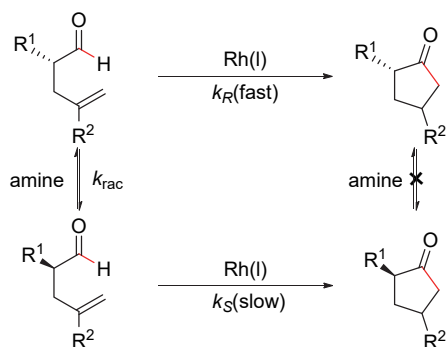


图式 9 Co 催化 2,2-二取代-4-戊烯醛的氢酰化反应

Scheme 9 Co-catalyzed hydroacylation of 2,2-disubstituted 4-pentenals

则 *S* 构型的底物会转化为 *R* 构型的底物, 而产物之间并不会发生互变异构, 这样就可以高收率、高对映选择性地得到目标产物(Scheme 10).

作者还发现该动态动力学拆分反应的结果对配体有很大的依赖性. 对于 2,4-位取代基为烷基或是芳基的底物, 为了得到较好的收率和对映选择性, 需要使用三种不同的配体(表 3). 此外, 由于 2-芳基-4-烷基环戊酮容易在硅胶上发生差向异构化, 且容易被氧气氧化分解, 该类产品分离前需要加入三仲丁基硼氢化锂, 使之还原成为高非对映选择性的顺式环戊醇.



图式 10 动态动力学拆分的氢酰化反应

Scheme 10 Dynamic kinetic-resolution hydroacylation

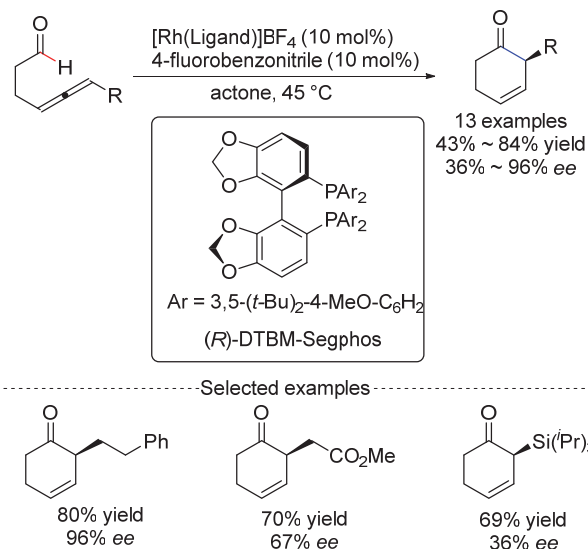
表 3 不对称氢酰化的动态动力学拆分的最优配体

Table 3 Enantioselective DKR hydroacylation

Substrate	Ligand and amine	Product

同年, Sato 等^[22]报道了消旋的 4-联烯醛进行动态动力学拆分的分子内不对称氢酰化反应(Scheme 11). 在一开始的探索中, 作者筛选了大量的溶剂和手性配体, 均未得到理想的结果. 但是, 他们注意到丙酮作为溶剂时, 反应可以得到较高的收率, 而乙腈作为溶剂时, 反应可以得到较高的 *ee* 值. 因此, 作者选用丙酮作为溶剂, 腈作为添加剂作为反应条件, 进行了后续的研究. 通过一系列腈的筛选后, 作者发现, 4-氟苯乙腈作为添加剂可以得到最优结果. 在该反应中, Rh 首先和醛基 C—H 氧

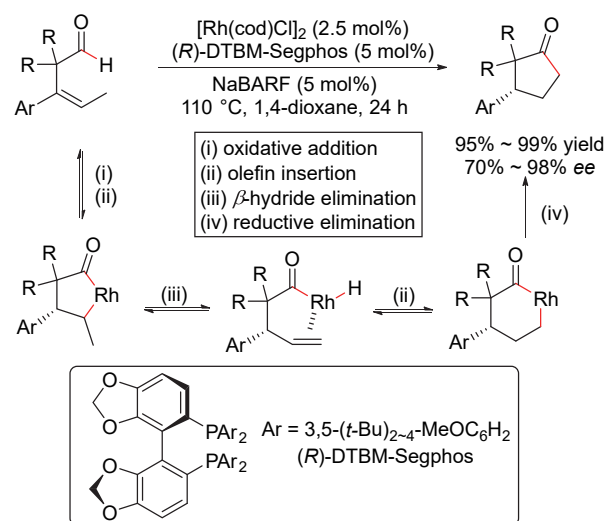
化加成得到 Rh-H 物种, 该物种与 4-联烯双键插入并发生 β -H 消除, 可以实现了两种构型底物的互变异构, 从而发生动态动力学拆分, 以高收率高对映选择性得到目标产物.



图式 11 4-联烯醛的氢酰化反应

Scheme 11 Dynamic kinetic-resolution hydroacylation

2021 年, 张万斌等^[23]实现了 3-戊烯醛的氢酰化反应, 构筑了含 C(3)位手性的环戊酮(Scheme 12). 作者认为五元 Rh 环中间体热力学稳定性较高, 难以发生还原消除, 但是能够可逆地发生插入与消除反应, 从而实现多种转化. 首先, 催化剂 Rh 与 C—H 键氧化加成生成酰基 Rh-H 物种, 接着和内烯烃发生迁移插入, 之后 β -H 消除得到末端烯烃, 接着发生再一次的迁移插入和还原消除得到产物. 值得注意的是, β -H 消除得到末端烯烃



图式 12 3-戊烯醛的不对称氢酰化反应

Scheme 12 Asymmetric hydroacylation of 3-pentenals

在热力学上是不利的, 作者通过计算模型指出 C(3)位的 H 与 Rh 处于反式, 无法接近而发生消除, 因此 Rh 只能接近末端甲基的 H 原子从而发生 β -H 消除得到末端烯烃。

1.1.2 烷基醛和炔烃的氢酰化反应

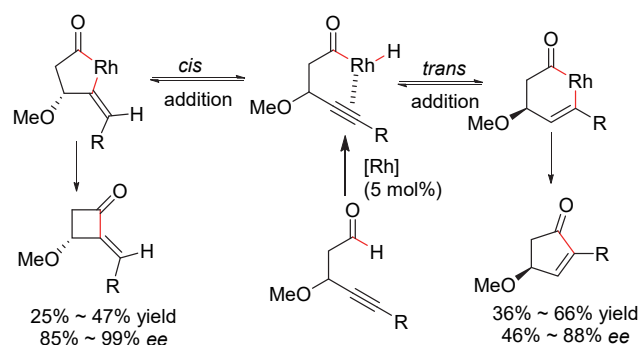
烷基醛除了对烯烃插入之外, 还可以对炔烃插入生成 α,β -不饱和酮类化合物. 2002 年, Fu 等^[24]报道了该类反应的不对称催化研究. 首先, 他们使用 3,3-二取代-4-戊炔醛作为底物, 在 $[\text{Rh}(\text{ligand})]\text{BF}_4$ 催化下, 通过动力学拆分得到手性环戊烯酮产物(表 4). 在该反应中, 3 位的甲氧基取代起到了关键性作用. 作者认为甲氧基可以和铑配位, 扮演了导向基的角色, 从而大大提高了反应的活性. 当底物的 3 位为三级碳时, (S,S) - Pr-Duphos 有最好的反应活性与立体选择性, 选择因子 s 可以达到 20~40; 当底物的 3 位为季碳时, (R) -Tol-BINAP 是最优选择, 其中 R^2 基团位阻的增加会使选择因子 s 降低. 作者还进一步探究了 Rh 催化对称的双炔醛的去对称化氢酰化反应, 反应能够以高收率和高对映选择性得到手性季碳中心的环戊烯酮产物。

表 4 4-戊炔醛的动力学拆分
Table 4 Kinetic resolution of 4-alkynals

Substrate	Ligand	Product
	 (S,S)- Pr-Duphos	 3 examples 53% ~ 56% yield 90% ~ 93% ee
	 (R)-Tol-BINAP	 3 examples 60% ~ 76% yield 95% ~ 99% ee
	 (R)-Tol-BINAP	 91% ~ 95% yield 82% ~ 95% ee

2003 年, Fu 等^[25]发现 3-甲氧基-4-戊炔醛在 $[\text{Rh}((R)\text{-Tol-BINAP})]\text{BF}_4$ 催化下, 能够发生平行动力学拆分. 酰基 Rh-H 物种分别对 S,R 构型的底物顺式及反式加成,

分别得到 S -环丁酮和 R -环戊酮(Scheme 13).

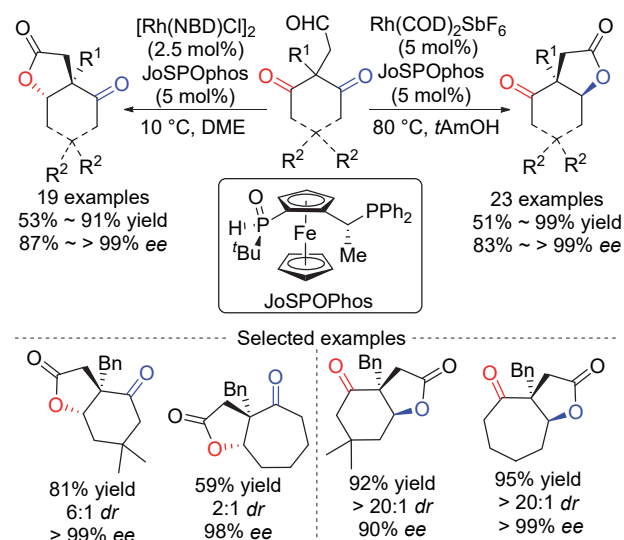


图式 13 4-戊炔醛的平行动力学拆分
Scheme 13 Parallel kinetic resolution of 4-alkynals

一般来说, 五元 Rh 环中间体相对容易发生 β -H 消除, 难以发生还原消除. 而在该中间体中, Rh 既无法靠近烷基氢原子发生 β -H 消除, 也难以克服高能垒与烯基氢原子发生 β -H 消除. 另外, 3 位的甲氧基也起着重要的作用, 不但作为导向基与 Rh 配位促进反应, 而且能够辅助 Rh 发生还原消除, 得到四元环产物。

1.1.3 烷基醛和羰基的氢酰化反应

烷基醛除了与非极性不饱和键加成之外, 还能够对极性不饱和键加成. 2016 年, Dong 等^[26]报道了 Rh 催化的烷基醛对环己二酮的去对称化氢酰化反应(Scheme 14). 在两种不同的反应条件下, 醛基可以对不同位置的羰基加成, 一步构建两个手性中心, 分别得到顺式和反式双环内酯产物. 极性配位溶剂 DME 和 $t\text{AmOH}$ 的使用对于反应活性至关重要, 因为它们能够稳定 Rh 中间体, 从而抑制脱羧. 作者还将该方法应用于血清素再摄取抑制剂(-)-mesembrine 的合成。

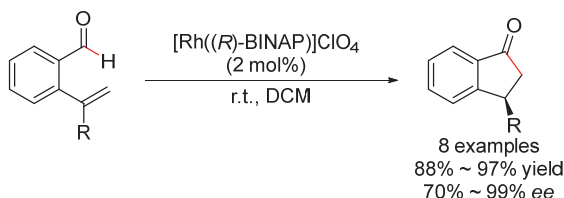


图式 14 环己二酮的去对称化
Scheme 14 Desymmetrization of dioxocyclohexane

1.2 芳基醛的不对称分子内氢酰化反应

1.2.1 通过氢酰化反应合成五元环化合物

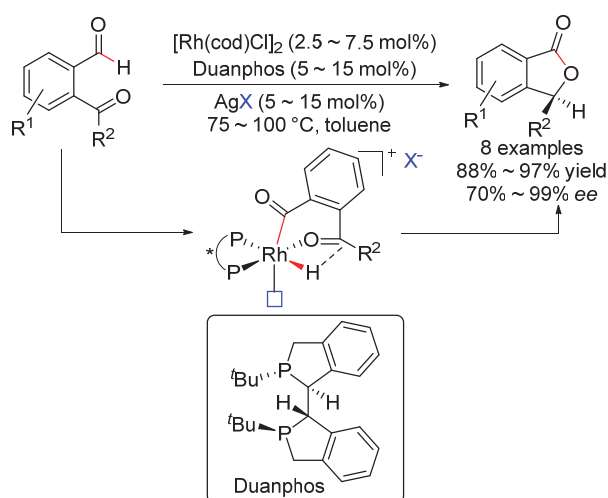
2005 年, Morehead 等^[27]报道了芳基醛的分子内氢酰化反应. 反应使用邻乙烯基苯甲醛作为底物, $[\text{Rh}((R)\text{-BINAP})]\text{ClO}_4$ 作为催化剂, 以高收率和高对映选择性构建了 3-取代茚满酮(Scheme 15). 底物对吸电子取代基和给电子取代基都可以很好地兼容.



图式 15 烯基苯甲醛的氢酰化反应

Scheme 15 Hydroacylation of 2-vinyl benzaldehydes

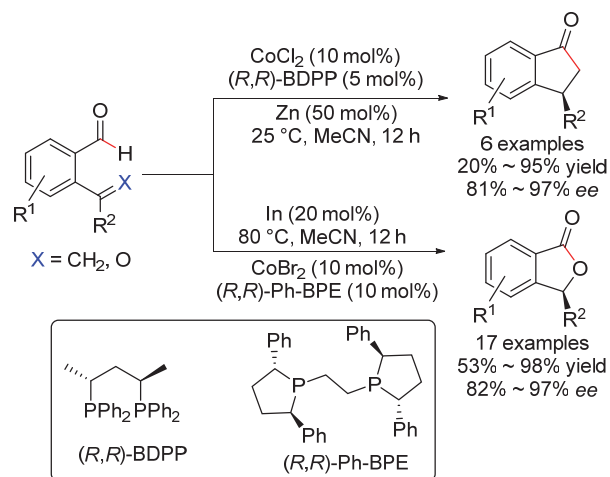
2009 年, Dong 等^[28]将原有底物中碳碳双键改为碳氧双键, 实现了芳香醛对酮的不对称氢酰化反应, 得到手性内脂类化合物(Scheme 16). 首先, Rh 和醛基 C—H 键氧化加成, 得到 Rh-H 物种. 该物种的 Rh 的空配位点可以与溶剂、配体以及抗衡离子结合. 作者发现, 抗衡离子 X^- 的类型对于反应的活性和选择性有着至关重要的影响. 含不同 R^2 取代基的底物要与合适的抗衡离子匹配才能得到高收率和高对映选择性: 对于烷基取代基, 硝酸根离子为合适的抗衡离子; 对于含给电子取代基的芳基, 甲磺酸根离子能较好地与之匹配; 对于含吸电子取代基的芳基, 则需要使用三氟甲磺酸根离子. 作者还将该方法应用于 (*S*)-(-)-3-*n*-butylphthalide 的合成, 进一步阐述了合成方法的实用性. 该化合物是芹菜香味的来源, 同时正处于治疗中风的 III 期临床试验中.



图式 16 Rh 催化芳基醛与酮的不对称氢酰化反应

Scheme 16 Rh-catalyzed asymmetric hydroacylation of aromatic aldehydes with ketones

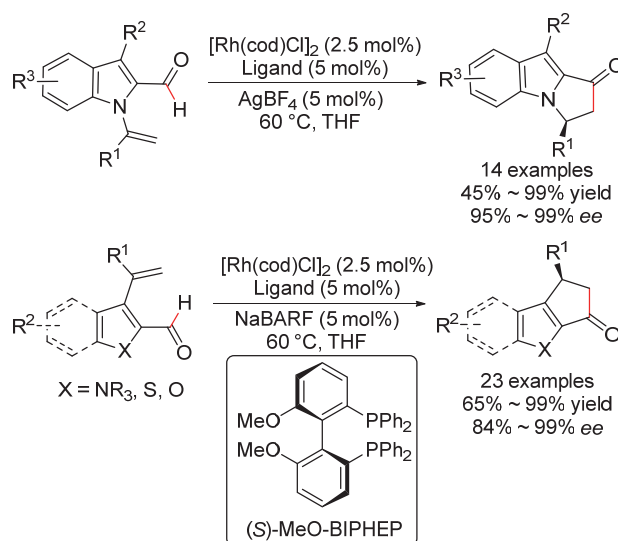
之后, Yoshikai 等^[29]使用 Co 催化剂实现了对相同类型底物的反应(Scheme 17). 通过使用 CoCl_2 , (*R,R*)-BDPP 和 Zn 的组合体系, 邻烯基苯甲醛可以顺利地进行不对称氢酰化反应, 得到手性茚满酮类化合物. 而 CoBr_2 , (*R,R*)-Ph-BPE 和 In 的组合可以顺利地催化邻酮苯甲醛的氢酰化反应, 得到手性内脂类化合物.



图式 17 Co 催化酮和烯烃的不对称氢酰化反应

Scheme 17 Co-catalyzed asymmetric hydroacylation of alkenes or ketones

2014 年, Stanley 等^[30]希望利用分子内氢酰化反应来构筑含杂原子的多环骨架. 他们考察了 *N*-乙烯基-2-吡啶醛的分子内不对称氢酰化反应, 以高收率和高选择性得到二氢吡咯并吡啶酮类产物(Scheme 18). 之后, 他们^[31]又报道了 3-乙烯基-2-吡啶醛的分子内不对称氢酰化反应, 可以很好地兼容呋喃、噻吩、苯并噻吩等各类杂环结构. 然而, 当在 N 上引入烯基时, 氢酰化反应却

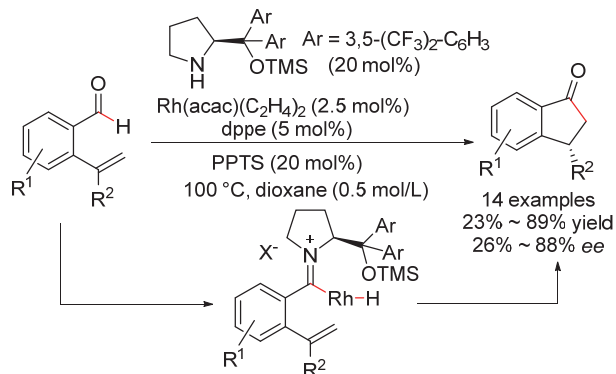


图式 18 Rh 催化氢酰化反应

Scheme 18 Rh-catalyzed hydroacylation

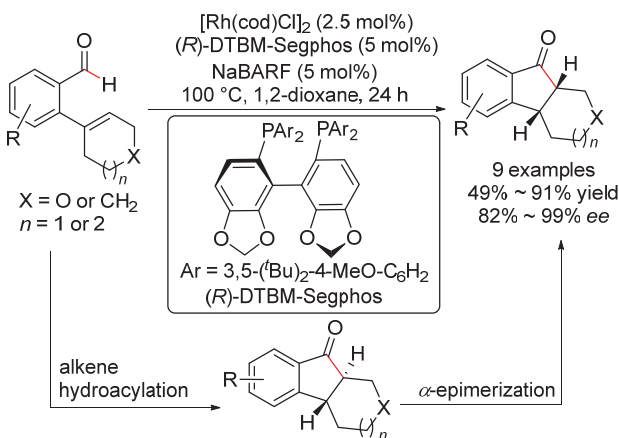
不能发生. 此两类反应结果的对比暗示 NaBARF 对反应的选择性调控有着重要的影响.

2016 年, Coltart 等^[32]报道了手性胺与过渡金属协同催化烯基苯甲醛的氢酰化反应(Scheme 19). 作者使用廉价易得的手性胺来代替手性膦配体, 实现对映选择性的控制: 手性胺与醛基缩合生成亚胺离子, 之后 Rh 与亚胺 C—H 键氧化加成形成 Rh-H 物种, 接着发生迁移插入和还原消除得到产物 3-取代茚满酮.



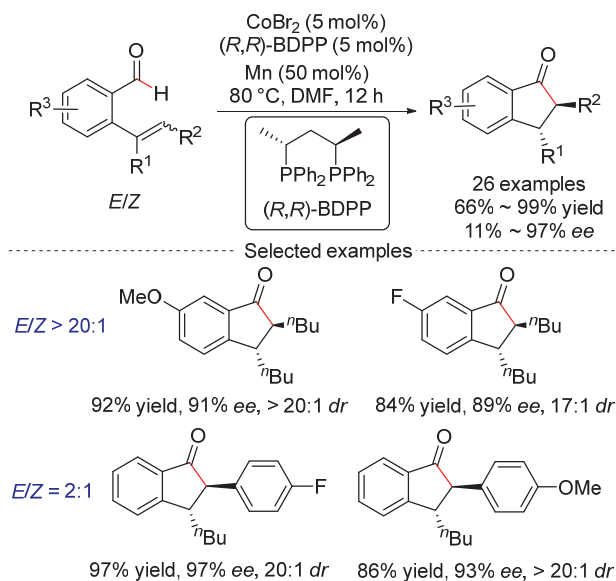
图式 19 亚胺离子-过渡金属协同催化的氢酰化反应
Scheme 19 Hydroacylation via cooperative catalysis of iminium-ion and transition-metal

同年, Stanley 等^[33]报道了芳基醛与 1,1,2-三取代环状烯烃的分子内不对称氢酰化反应(Scheme 20). 反应首先得到反式的产物, 然后经历 Rh 催化剂促进的 α -差向异构化, 最终得到顺式的产物. 作者通过氘代实验和密度泛函理论(DFT)计算对反应机理进行了研究, 发现 Rh 催化剂能够代替 Lewis 酸促进 α -差向异构化的过程: Rh 首先与酰基氧配位, 接着异构为烯醇式 Rh 物种, 质子离去与氯离子结合成氯化氢, 之后在氯化氢的作用下异构为顺式产物. 该过程为放热过程, 热力学有利.



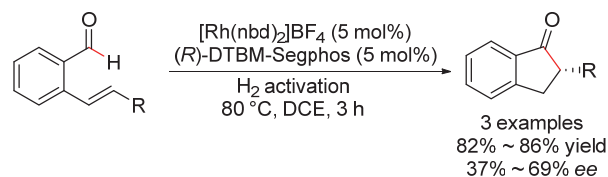
图式 20 Rh 催化 1,1,2-三取代烯烃不对称氢酰化反应
Scheme 20 Rh-catalyzed asymmetric hydroacylation of 1,1,2-trisubstituted alkenes

2017 年, Yoshikai 等^[34]报道了 Co 催化的芳基醛与 1,1,2-三取代链状烯烃的分子内不对称氢酰化反应(Scheme 21). 在 CoBr₂, (R,R)-BDPP 以及 Mn 的组合体系催化下, 反应以高收率、高对映选择性和高非对映选择性得到反式二取代的茚满酮类化合物. 与 Stanley 等所使用的环状烯烃底物不同, 该反应使用三取代链状烯烃作为反应底物. 考虑到三取代链状烯烃存在 E/Z 比例, 作者猜测不同的 E/Z 比例可能会对反应结果造成影响. 为此, 他们考察了烯烃比例对反应的影响, 发现对于 E/Z > 20 : 1 到 E/Z = 2 : 1 的烯烃底物, 反应均能以较高的对映选择性以及非对映选择性得到目标产物.



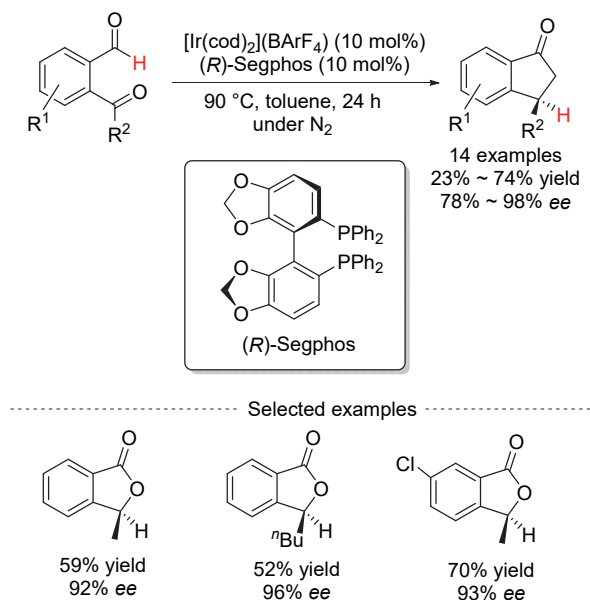
图式 21 Co 催化 1,1,2-三取代烯烃不对称氢酰化反应
Scheme 21 Co-catalyzed asymmetric hydroacylation of 1,1,2-trisubstituted alkenes

2019 年, 张万斌等^[35]也报道了芳基醛和内烯烃的分子内不对称氢酰化反应(Scheme 22). 该反应使用了 Z/E 混合的烯烃作为底物, 以较高收率得到了消旋的产物. 将配体换成手性配体后, 反应可以得到较高的收率和中等的 ee 值. 在该反应中, 需要使用 H₂ 来活化催化剂得到 LRh⁺. 该活性物种进一步氧化加成得到的 Rh-H 物种, 再与双键插入, 并发生 β -H 消除, 从而实现底物 Z/E 构型的互变异构, 获得动态动力学拆分的反应.



图式 22 邻(2-烷基乙烯基)苯甲醛的不对称氢酰化
Scheme 22 Asymmetric hydroacylation of o-(2-alkylvinyl)benzaldehydes

2020 年, Shirai 和 Yamamoto 等^[36]使用 Ir 催化完成了芳香醛和酮的分子内不对称氢酰化反应(Scheme 23). 该反应历程与 Rh 催化的反应类似: 首先, 一价 Ir 和 C—H 氧化加成生成三价 Ir-H 物种; 之后, Ir 与酮羰基配位, 发生 Ir-H 和碳氧双键的插入; 最后, 发生还原消除得到产物.



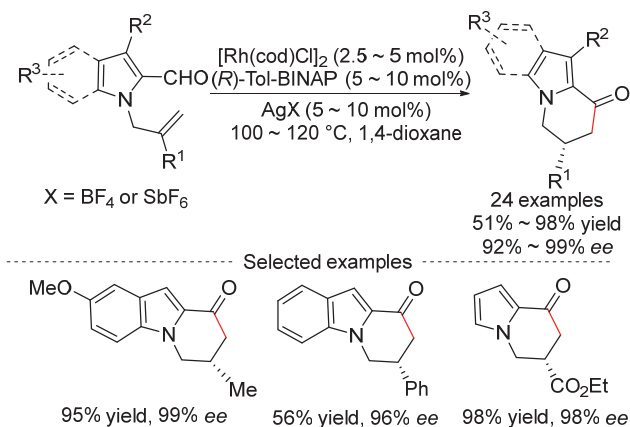
图式 23 Ir 催化芳香醛与酮的不对称氢酰化反应

Scheme 23 Ir-catalyzed asymmetric hydroacylation of aromatic aldehydes with ketones

1.2.2 通过氢酰化反应合成六元环化合物

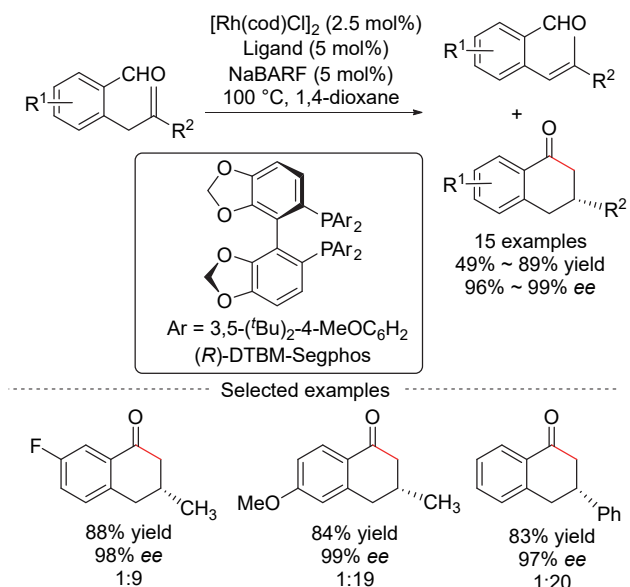
除了形成五元环外, 人们还希望通过不对称氢酰化反应形成六元环. 2014 年, Stanley 等^[37]报道了 Rh 催化的 *N*-烯丙基-2-吡啶醛以及 *N*-烯丙基-2-吡咯醛类化合物的不对称氢酰化反应, 能够以高收率和高对映选择性得到二氢吡啶并吡啶酮或二氢吡啶并吡咯酮(Scheme 24). 由于五元以上的环形成时需要形成 7 元及以下的金属环, 常常面临较为不利的熵效应, 该类环的合成往往需要借助张力释放或杂原子配位等辅助策略. 然而, 此反应无需借助这些辅助策略就可以顺利进行, 显示出了较高的反应活性. 作者推测, 大位阻的抗衡离子有助于增强金属的电正性, 从而提高烯烃的配位能力, 从而有效地提高了反应的活性.

之后, Stanley 等^[38]又报道了 Rh 催化的邻烯丙基苯甲醛的不对称氢酰化反应(Scheme 25), 得到 *endo* 选择性的产物. 而如果使用手性氮杂卡宾催化相同底物的氢酰化反应, 则得到 *exo* 选择性加成产物. 反应中, Rh-H 和烯烃迁移插入后, 可能会进行 β -H 消除, 得到烯烃异构化产物; 也可能会进行 *ene* 反应, 之后经过脱水得到的萘环. 通过条件优化, 作者最终选择性得到苯并环己酮产物.



图式 24 Rh 催化的氢酰化反应合成含氮六元环

Scheme 24 Rh-catalyzed hydroacylation for synthesis of nitro-containing six-membered ring



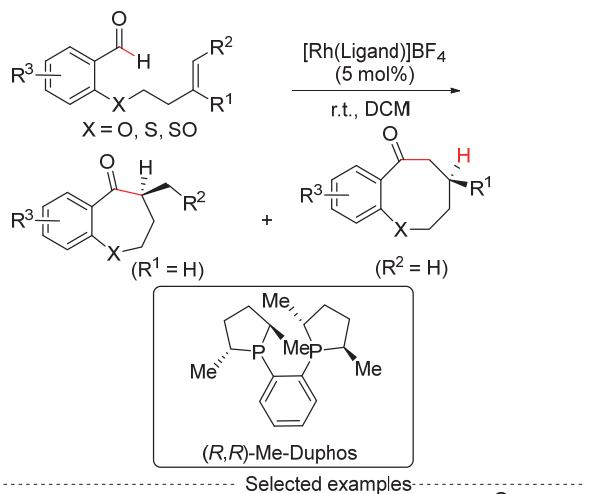
图式 25 Rh 催化邻烯丙基苯甲醛的不对称氢酰化

Scheme 25 Rh-catalyzed enantioselective hydroacylation of *ortho*-allylbenzaldehydes

1.2.3 通过氢酰化反应合成中环化合物

除了构筑五元环和六元环外, 通过不对称氢酰化反应构筑中环化合物是一个更大的挑战, 因为面临更大的不利熵效应. 2009 年, Dong 等^[39]报道了杂原子辅助的芳香醛和分子内烯烃不对称加氢酰化的反应(Scheme 26). 作者发现, 对于 1,2-二取代的烯烃, 反应倾向于生成七元环产物; 对于 1,1-二取代的烯烃, 由于位阻原因, 反应倾向于生成八元环产物. 另外, 不同配体对于产物环的大小也有影响. 作者对反应的机理也进行了研究, 认为 Rh 首先和 C—H 键氧化加成, 得到酰基 Rh-H 物种; 随后, Rh 能与苯环上的杂原子配位形成五元 Rh 环, 从而稳定该中间体; 接着与烯烃配位并进行迁移插入, 形

成五元并五元 Rh 环或者五元并六元 Rh 环, 还原消除后分别得到七元环产物或八元环产物。

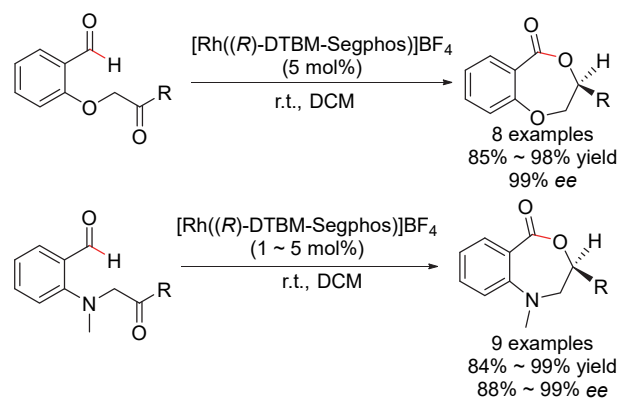


图式 26 Rh 催化烯炔氢酰化构筑中环

Scheme 26 Rh-catalyzed hydroacylation for synthesis of medium-sized ring

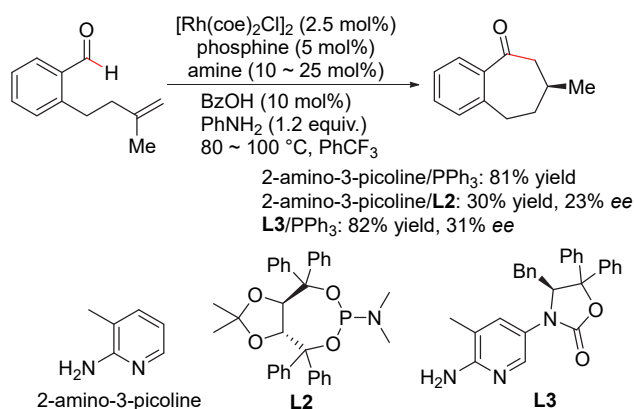
除此之外, Dong 等还使用芳基醛和羰基的氢酰化反应来构筑中环化合物, 他们^[40-41]报道了 O 原子辅助的芳基醛和分子内酮的氢酰化反应, 以高收率和高对映选择性得到七元内酯类化合物。之后, 他们^[42]又利用 N 原子辅助, 同样实现了芳基醛对分子内酮的氢酰化反应 (Scheme 27)。反应的机理与之前的工作类似, 都是通过杂原子辅助形成并环 Rh 中间体, 进而发生氢酰化反应。

为了突破杂原子配位策略导致的底物局限性, 2012 年, Douglas 等^[43]使用新的策略实现了芳基醛和烯炔的不对称氢酰化反应, 构筑全碳骨架的苯并环庚酮化合物 (Scheme 28)。基于 Jun 等发展的双功能有机催化剂, 氨基吡啶, 介导的分子间氢酰化反应的策略, 作者在氨基



图式 27 Rh 催化酮的氢酰化构筑中环

Scheme 27 Rh-catalyzed hydroacylation of ketones for synthesis of medium-sized ring



图式 28 金属和有机分子协同催化构筑中环

Scheme 28 Metal-organic cooperative catalysis for medium-ring synthesis

吡啶上引入手性 Evans 辅基, 用于发展手性的氨基吡啶催化剂, 然后用于氢酰化反应, 能够以 81% 的收率和 31% 的 ee 值得到目标产物。低对映选择性控制可能归因于手性基团远离反应位点, 不能提供有效的立体诱导造成的。

总之, 通过分子内不对称氢酰化反应构筑环状化合物的反应中, 五元环的构筑最为常见, 而中环化合物的构筑较为有限, 且多数例子需要辅助策略介导才能得以实现, 导致反应底物的局限性。Douglas 引入的协同催化策略为手性中环化合物提供了一种全新的途径, 有望在未来引起广泛的兴趣和研究。

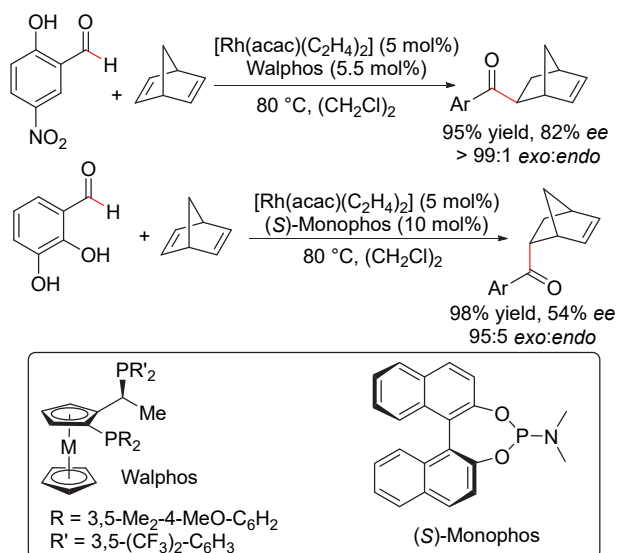
2 过渡金属催化的不对称分子间氢酰化反应

相比于分子内反应, 分子间氢酰化反应的难点在于酰基金属中间体易于在烯炔插入之前脱羧。因此, 如何抑制金属中间体的脱羧是反应成功的关键。虽然早在 1980 年, Miller 等^[44]就已进行了分子间氢酰化反应的研究, 但是一直难以获得大的突破。直到引入了底物杂原

子辅助的策略, 这类反应的研究才获得较大的进展。

2.1 杂原子辅助的醛的分子间不对称氢酰化反应

2006 年, Bolm 等^[45]实现了水杨醛和降冰片烯分子间不对称氢酰化反应(Scheme 29). 水杨醛的酚羟基在 acac 作用下脱质子形成酚盐, 进而与 Rh 配位, 导向 Rh 和醛基 C—H 键的氧化加成, 并且稳定生成的酰基 Rh 中间体, 抑制其脱羧。



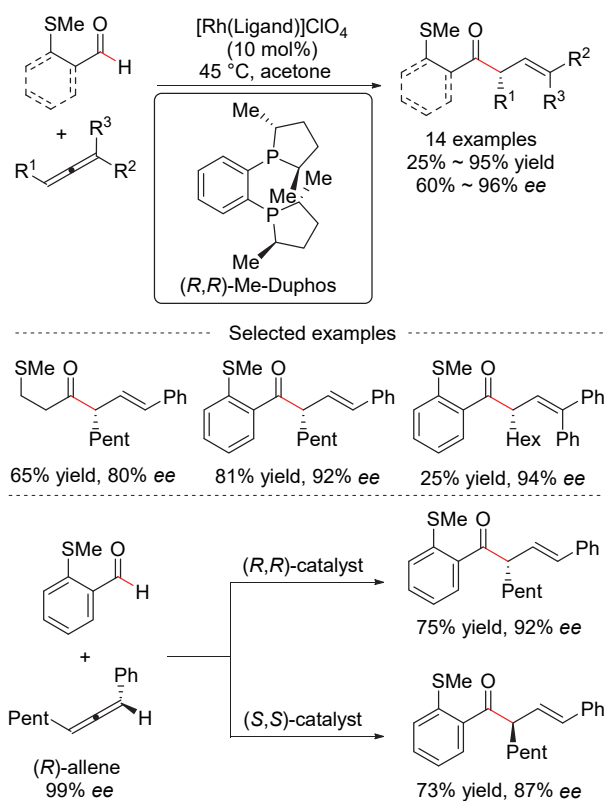
图式 29 水杨醛和降冰片烯的不对称氢酰化反应

Scheme 29 Asymmetric hydroacylation of salicylaldehydes with norbornadienes

Bolm 等筛选了大量单齿和双齿配体, 发现双齿膦配体 Walphos 能够以高 *exo* 选择性和 82% 的对映选择性得到产物, 而单齿膦配体 (S)-Monophos 则以高 *endo* 选择性以及 54% 的 *ee* 值得到产物. *exo* 和 *endo* 选择性的改变被认为是来源于配体和底物的配位竞争: 单齿配体参与反应时, 降冰片烯可以双齿配位, Rh 位于烯烃的 *endo* 位; 而双齿配体参与反应时, 降冰片烯只能以一侧烯烃配位, 从而 Rh 更倾向于位于位阻较小的 *exo* 位。

2008 年, Willis 等^[46]报道了 1,3-二取代的联烯和 β -硫代醛的分子间不对称氢酰化反应(Scheme 30). 该反应中, 普通烯烃的活性较低, 只有更高活性的联烯才可以很好地兼容. 同时, 相比于烷基醛, 芳基醛具有更高的反应活性和对映选择性. 考虑到 1,3-二取代的联烯是手性结构, 为了探究该反应的是否是通过动力学拆分实现的, 作者进行了相关的机理实验考察. 当使用 99% *ee* 的 *R* 构型的联烯与邻甲硫基苯甲醛作为底物时, (*R,R*)和 (*S,S*)构型的催化剂会给出构型相反的产物和联烯. 这一结果说明该反应并非通过简单地动力学拆分来实现的, 而是存在联烯消旋的动态动力学拆分过程。

2010 年, 基于之前分子内的反应的工作, Dong 等^[47]



图式 30 1,3-二取代联烯和 β -硫代醛的不对称氢酰化

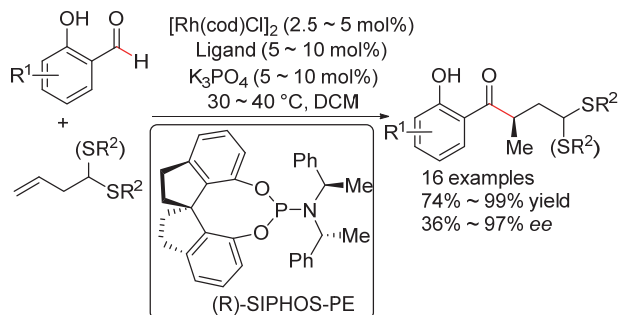
Scheme 30 Asymmetric hydroacylation of 1,3-disubstituted allenes with β -S-substituted aldehydes

使用硫原子作为导向基实现了高烯丙基硫化物和水杨醛的不对称氢酰化反应, 能够以高收率和高对映选择性得到支链产物(Scheme 31). 但是, 当使用烯丙基硫化物与水杨醛反应时, 则得到直链产物. 因此, 作者推测, 无论那种烯烃迁移插入后都优先生成五元 Rh 环中间体, 因为具有更小的环张力和更有利的熵效应. 相反, 形成能量上不利的七元 Rh 环和四元 Rh 环不易发生。

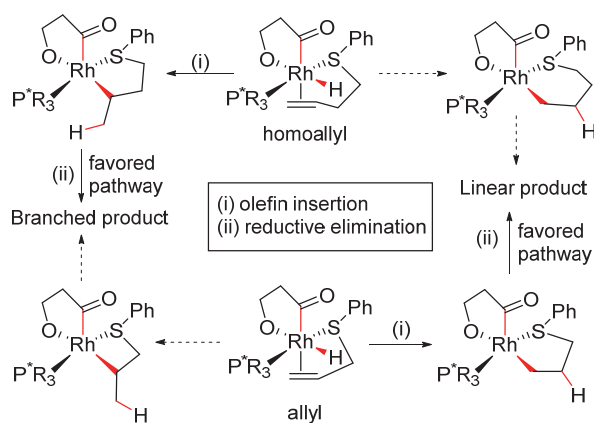
接着, Dong 等^[48]又报道了水杨醛与取代环丙烯的分子间氢酰化反应, 采用去对称化的策略一步构建两个手性中心, 以高对映选择性和高非对映选择性构筑了季碳环丙烷类化合物(Scheme 32). 反应中, 高活性的环丙烯底物不仅有效增强了反应的活性, 而且环丙烯的去对称化可以构建一个叔碳手性中心和一个季碳手性中心。

2022 年, Fletcher 等^[49]报道了芳香醛与环丁烯的分子间氢酰化反应(Scheme 33). 该反应使用水杨醛与内消旋的取代环丁烯为底物, 通过去对称化构建手性中心, 获得较高的非对映选择性. 但是当使用苯甲醛作为底物时, 反应不能发生, 表明了水杨醛羟基在螯合金属 Rh 中间体起到了重要作用。

2009 年, Suemune 等^[50]报道了水杨醛和活性更低的 1,5-己二烯的不对称氢酰化反应, 得到支链的产物

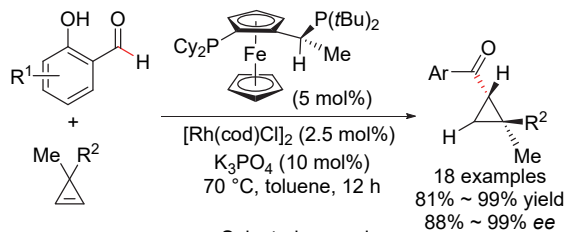


Mechanism

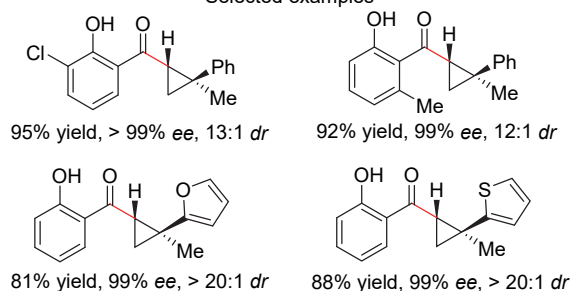


图式 31 水杨醛和高烯丙基硫化物的不对称氢酰化反应

Scheme 31 Asymmetric hydroacylation of homoallylic salicylaldehydes with sulfides



Selected examples



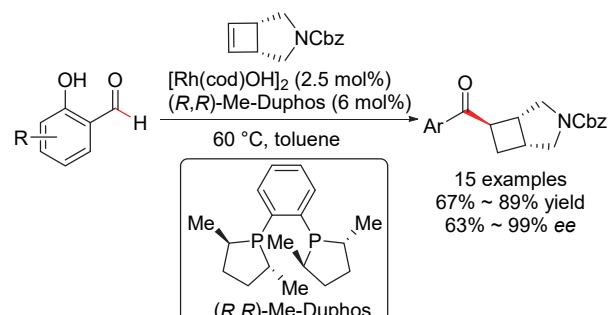
图式 32 水杨醛和环丙烯的不对称氢酰化

Scheme 32 Asymmetric hydroacylation of salicylaldehydes with cyclopropenes

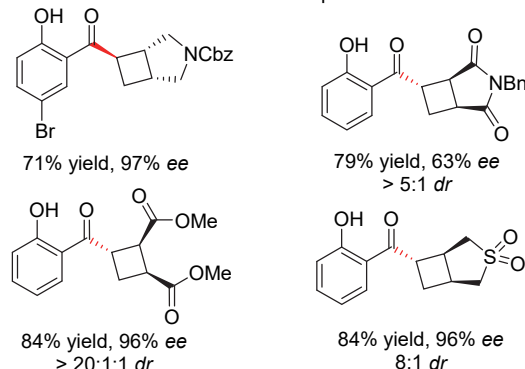
(Scheme 34). 水杨醛的酚羟基与 Rh 配位稳定中间体抑制脱羧, 另一端的烯烃可以与 Rh 配位, 从而有利于得到支链选择性产物. 虽然该反应能够达到不错的收率和对映选择性, 但遗憾的是, 区域选择性较低, 只有 1:1.

2.2 无杂原子辅助的醛的分子间不对称氢酰化反应

带有杂原子辅助的醛能够很好地稳定金属催化剂

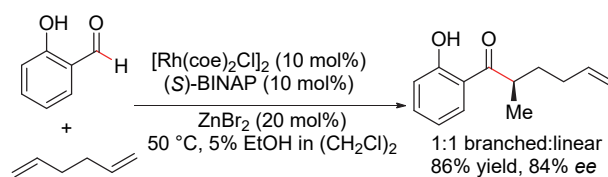


Selected examples



图式 33 水杨醛和环丁烯的不对称氢酰化反应

Scheme 33 Asymmetric hydroacylation of salicylaldehydes with cyclobutenes



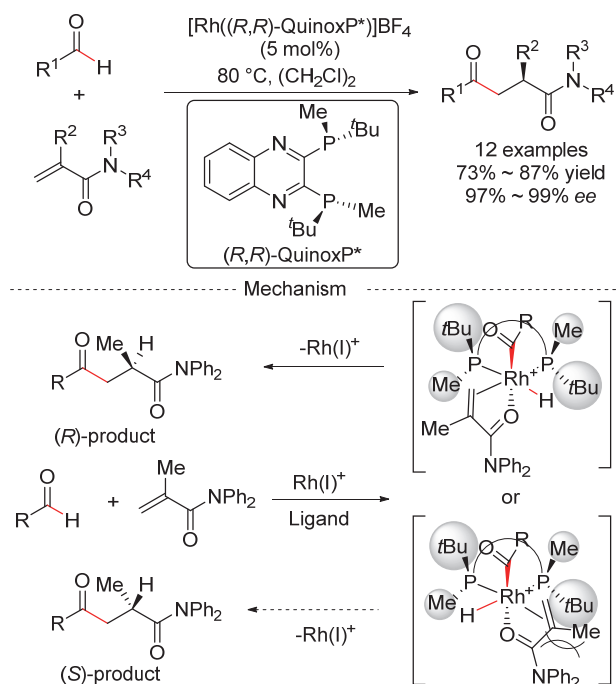
图式 34 己二烯的不对称氢酰化

Scheme 34 Asymmetric hydroacylation of hexadienes

中间体, 抑制脱羧的副反应, 但是这样的需求也明显限制了醛结构的多样性, 从而降低了该方法的实用性. 因此, 发展无需杂原子辅助的醛的分子间不对称氢酰化反应具有重要的意义. 2009 年, Tanaka 等^[51]报道了简单烷基醛和丙烯酰胺间的不对称氢酰化反应, 能够以较高的收率和高对映选择性得到目标产物(Scheme 35).

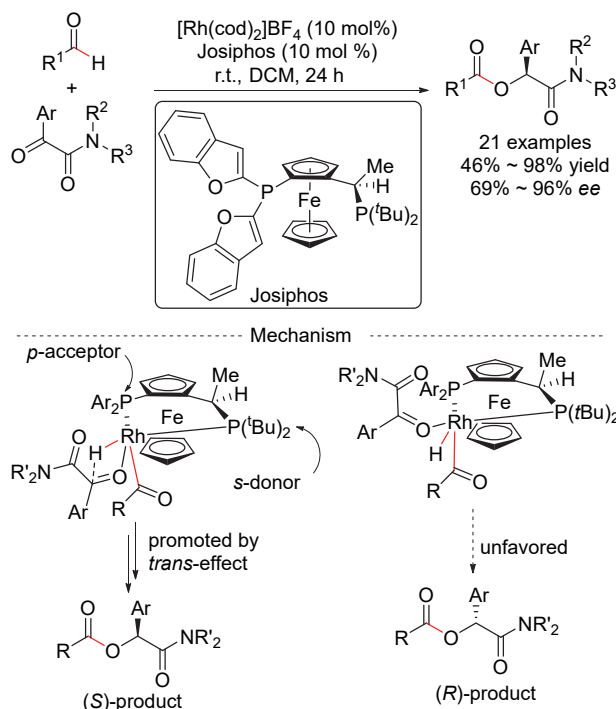
在该反应中, 含有酰胺官能团的烯烃至关重要, 因为酰胺基团有助于与金属的配位, 既提高烯烃迁移插入的活性, 又能够稳定金属中间体, 抑制脱羧. 作者还进一步用立体模型解释了取得高对映选择性的原因, 当烯烃从配体的甲基一侧与金属配位时, 接着插入再还原消除, 可以顺利得到 R 构型的产物. 而当烯烃从配体的叔丁基一侧与金属配位时, 由于叔丁基的空间位阻过大, 因此难以与金属中心配位以发生后续反应.

2014 年, Dong 等^[52]报道了简单醛和酮酰胺之间的不对称氢酰化反应, 以高收率和高对映选择性得到 α 酯基取代的酰胺(Scheme 36). 作者认为新改造的 Josiphos



图式 35 醛和丙烯酰胺的不对称氢酰化反应

Scheme 35 Asymmetric hydroacylation of acrylamides and aldehydes



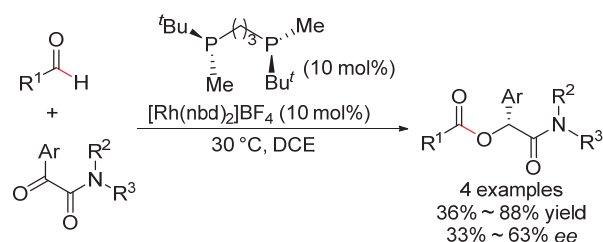
图式 36 醛和酮酰胺的不对称氢酰化反应

Scheme 36 Asymmetric hydroacylation of ketoamides and aldehydes

配体对反应的活性和选择性至关重要。该配体的茂环上存在一个 π -acceptor 的二芳基膦取代基和一个 σ -donor 的二烷基膦取代基。其中, π -acceptor 的二芳基膦与羰基

应处于反式配位,使其更容易发生迁移插入。而作为 σ -donor 的二烷基膦也与金属氢物种处于反式配位,以提高其亲氢性。在两种作用的共同影响下,该配体能高效地得到高对映选择性的产物。

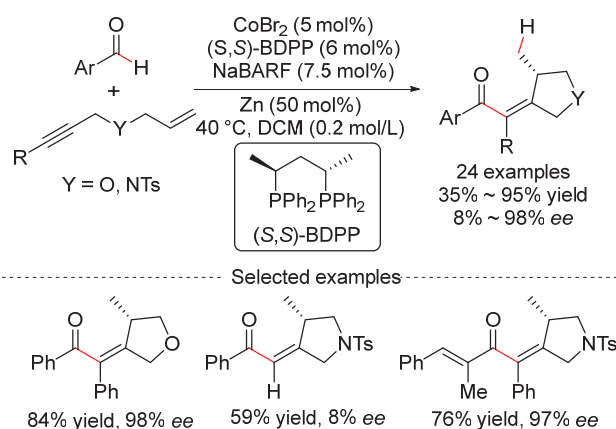
在此基础上, Dong 等^[53]又发现 BDPP 型手性双膦配体也可以顺利促进该反应的进行,并可以将底物范围扩展至脒红类化合物,但是 *ee* 值有待进一步提升(Scheme 37)。



图式 37 醛和酮酰胺的不对称氢酰化

Scheme 37 Asymmetric hydroacylation of ketoamides and aldehyde

2020 年, Lautens 等^[54]报道了 Co 催化的分子间不对称氢酰化反应。他们使用简单芳基醛和 1,6-烯炔作为反应底物,通过串联反应得到环化的含酮杂环类产物(Scheme 38)。



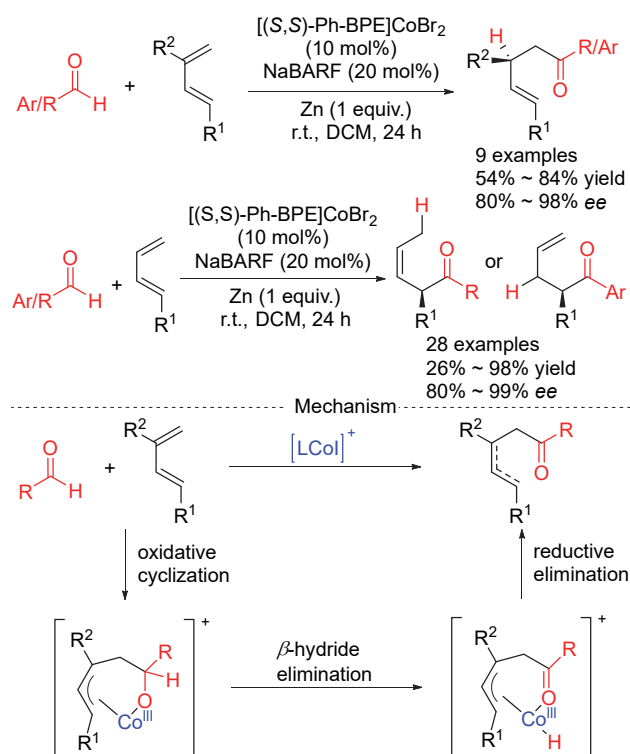
图式 38 醛和 1,6-烯炔的不对称氢酰化反应

Scheme 38 Asymmetric hydroacylation of 1,6-enynes and aldehydes

在该反应中,有两条可能的反应路径:一是一价 Co 先与芳基醛的 C—H 氧化加成,得到三价 Co 中间体,之后与烯炔反应,对双键和叁键依次发生插入反应,再还原消除得到环化产物;二是一价 Co 与烯炔发生氧化环化,得到五元环 Co 中间体,之后再与芳基醛发生插入反应,得到七元环 Co 中间体,再发生 β -H 消除和还原消除得到环化产物。反应可以兼容多种类型的底物,除了芳基醛外,烯基醛也可以与烯炔发生反应。但是,当使用末端炔烃时,几乎没有对映选择性,表明炔烃末端

的芳基取代在立体控制上起到了重要作用。

2021 年, RajanBabu 等^[55]也使用 Co 作为催化剂, 实现了简单烷基醛以及简单芳基醛与共轭二烯之间区域选择性和对映选择性的氢酰化反应(Scheme 39)。其中, 2,4-二取代的二烯与醛反应得到 1,2-加成的产物, 而 4-取代的二烯与烷基醛反应得到 4,1-加成的产物, 与芳基醛反应则得到 4,3-加成的产物。作者提出了该反应可能的机理: 首先, 一价阳离子 Co 与醛和二烯发生氧化环化, 得到三价烯丙基 Co 物种; 之后, β -H 消除和还原消除得到产物。



图式 39 醛和 1,3-二烯的不对称氢酰化反应

Scheme 39 Asymmetric hydroacylation of 1,3-dienes and aldehydes

3 总结与展望

综上所述, 过渡金属催化的不对称氢酰化反应已成为构建手性羰基类化合物的高效合成方法, 不仅原料价廉易得, 而且具有高的原子和步骤经济性。为了避免酰基金属中间体的脱羰, 以及为了获得好的立体选择性, 各种反应设计和不对称控制策略已经被广泛采用, 包括: (1)分子内反应设计。由于分子内反应具有较高的反应活性, 该类反应可以很好地兼容各类烷基醛和芳基醛, 以及各类 π -不饱和键化合物, 如单取代、二取代甚至三取代烯烃、炔烃、醛和酮等, 合成各类五元和六元环化合物; (2)分子内反应设计结合底物辅助或者配体协同策略。这类方法主要用于更为挑战的七元及以上的中

环化合物的合成。由于不利的熵效应, 大的金属环不易形成。为了获得更稳定酰基金属中间体, 需要在底物上引入杂原子和金属配位, 从而获得好的活性和立体选择性。一个更有吸引力的方法是使用氨基吡啶进行协同催化, 不仅可以避免脱羰, 而且避免底物修饰, 大大拓展底物的适用范围; (3)醛底物辅助策略。这类策略被广泛应用于分子间的氢酰化反应中, 以抑制酰基金属中间体的脱羰。各种底物杂原子, 如氧原子、硫原子等都可以很好地稳定金属中间体。另外, 为了获得好的支链选择性, π -不饱和键化合物的使用和分子内反应有着明显的区别。一般倾向于使用桥环烯烃、联烯、环丙烯、已经带有配位基团的烯烃如 1,6-二烯和硫代烯烃等; (4) π -不饱和键底物辅助策略。当醛底物上不含有配位杂原子来稳定金属中间体时, 为了顺利地进行氢酰化反应, π -不饱和键底物上需要含有配位基团, 且自身需要较为活泼, 如丙烯酰胺底物、酮酰胺和 1,6-烯炔底物等。总之, 结合这些策略, 并借助直接构建手性中心、去对称化法、不对称拆分法或者动态动力学拆分法, 不对称氢酰化反应已经取得了非常大的进展, 可以方便地构建各类手性中心, 并获得较好的收率和对映选择性。

但是该领域依然面临着一些重要挑战, 有待于进一步的探索 and 解决。例如, 无杂原子辅助的中环或更大环的合成依然是个难题。尽管氨基吡啶协同催化法是一个有吸引力的方法, 但是该方法目前还不够成熟, 立体选择性不高, 有待进一步的优化探索。这将是未来发展的一个重要方向。又如, 分子间的反应更多地依赖于底物杂原子辅助, 或者 π -不饱和键化合物的配位辅助。如何不依赖于底物的结构, 发展催化剂控制的策略来促进分子间不对称氢酰化反应, 并获得好的支链选择性, 是一个大的难题。虽然氨基吡啶协同催化的方法有可能被用于此类问题的解决, 但是目前面临的最大的挑战是, 这类协同催化在外消旋反应中通常都是获得直链选择性的产物。因此, 如何改进这类协同催化方法, 并设计简单易于修饰的手性催化剂, 将是未来的重点和难点。再如, 目前该类反应所使用的手性配体主要局限于双膦配体, 不仅难以合成, 而且结构较为局限, 难以修饰。因此如何发展简单且易于修饰的手性配体也是该领域面临的重要挑战。相信在不久的将来, 这些问题一定会得到顺利解决。届时, 不对称氢酰化反应将得到更为广泛的应用。

References

- (a) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4, 2192.
(b) Qiu, Y.; Zhu, C.; Stangier, M.; Struwe, J.; Ackermann, L. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 1529.
(c) Tong, H.-R.; Li, B.; Li, G.; He, G.; Chen, G. *CCS Chem.* **2021**, *3*,

1797.
(d) Li, J.-F.; Luan, Y.-X.; Ye, M. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 1923.
(e) Tao, P.; Jia, Y. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1109.
- [2] For selected examples on other types of couplings of π -unsaturated compounds with aldehydes, see:
(a) Zheng, Y.-L.; Ye, M. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 489.
(b) Han, X.-W.; Zhang, T.; Yao, W.-W.; Chen, H.; Ye, M. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 955.
(c) Han, X.-W.; Zhang, T.; Zheng, Y.-L.; Yao, W.-W.; Li, J.-F.; Pu, Y.-G.; Ye, M.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5068.
(d) Zheng, Y.-L.; Luan, Y.-X.; Ye, M. *Synlett* **2016**, *27*, 2401.
- [3] For selected reviews about hydroacylation:
(a) Christmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2632.
(b) Jun, C.-H.; Jo, E.-A.; Park, J.-W. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *12*, 1869.
(c) Willis, M. C. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 725.
(d) DiRocco, D. A.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7982.
(e) Carlos, G.-R.; Willis, M. C. *Pure Appl. Chem.*, **2011**, *83*, 577.
(f) Leung, J. C.; Krische, M. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2202.
(g) Watson, I. D. G.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2899.
(h) Murphy, S. K.; Bruch, A.; Dong, V. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2455.
(i) Murphy, S. K.; Dong, V. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13645.
(j) Ghosh, A.; Johnson, K. F.; Vickerman, K. L.; Walker, J. A., Jr.; Stanley, L. M. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 639.
(k) Kim, D.-S.; Park, W.-J.; Jun, C.-H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8977.
(l) Davison, R. T.; Kuker, E. L.; Dong, V. M. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1236.
- [4] Sakai, K.; Ide, J.; Oda, O.; Nakamura, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1287.
- [5] James, B. R.; Young, C. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, *7*, 59.
- [6] James, B. R.; Young, C. G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *285*, 321.
- [7] Taura, Y.; Tanaka, M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6349.
- [8] Taura, Y.; Tanaka, M.; Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *47*, 4879.
- [9] Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6331.
- [10] Barnhart, R. W.; Wang, X.; Noheda, P.; Bergens, S. H.; Whelan, J.; Bosnich, B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4335.
- [11] Barnhart, R. W.; Wang, X.; Noheda, P.; Bergens, S. H.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 946.
- [12] Richard, W. B.; McMorran, D. A.; Bosnich, B. *Chem. Commun.* **1997**, 589.
- [13] Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5927.
- [14] Tanaka, M.; Imai, M.; Fujio, M.; Sakamoto, E.; Takahashi, M.; Eto-Kato, Y.; Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5806.
- [15] Richard W. B.; Bosnich, B. *Organometallics*. **1995**, *14*, 4343.
- [16] Fujio, M.; Tanaka, M.; Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K.; Suemune, H. *Chem. Lett.* **1998**, 881.
- [17] Imai, M.; Tanaka, M.; Suemune, H. *Tetrahedron*. **2001**, *57*, 1205.
- [18] Hoffman, T. J.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10670.
- [19] Park, J. W.; Kou, K. G. M.; Kim, D. K.; Dong, V. M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4479.
- [20] Kim, D. K.; Riedel, J.; Kim, R. S.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10208.
- [21] Chen, Z.; Aota, Y.; Nguyen, H. M. H.; Dong, V. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *131*, 4753.
- [22] Oonishi, Y.; Hosotani, A.; Yokoe, T.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4120.
- [23] Liu, C.; Yuan, J.; Zhang, Z.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 8997.
- [24] Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10296.
- [25] Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8078.
- [26] Wu, X.; Chen, Z.; Bai, Y.-B.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12013.
- [27] Kundu, K.; McCullagh, J. V.; Morehead, A. T., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16042.
- [28] Phan, D. H. T.; Kim, B.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15608.
- [29] Yang, J.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16748.
- [30] Ghosh, A.; Stanley, L. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2765.
- [31] Vickerman, K. L.; Stanley, L. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5054.
- [32] Rastelli, E. J.; Truong, N. T.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5588.
- [33] Johnson, K. F.; Schneider, E. A.; Schumacher, B. P.; Ellern, A.; Scanlon, J. D.; Stanley, L. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15619.
- [34] Yang, J.; R  rat, A.; Lim, Y. J.; Gosmini, C.; Yoshikai, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *129*, 2489.
- [35] Yuan, J.; Liu, C.; Chen, Y.; Zhang, Z.; Yan, D.; Zhang, W. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 269.
- [36] Shirai, T.; Iwasaki, T.; Kanemoto, K.; Yamamoto, Y. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 1858.
- [37] Du, X. W.; Ghosh, A.; Stanley, L. M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4036.
- [38] Johnson, K. F.; Schmidt, A. C.; Stanley, L. M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4654.
- [39] Coulter, M. M.; Doman, P. K.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6932.
- [40] Shen, Z.; Khan, H. A.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2916.
- [41] Shen, Z.; Dornan, P. K.; Khan, H. A.; Woo, T. K.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1077.
- [42] Khan, H. A.; Kou, K. G. M.; Dong, V. M. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 407.
- [43] Beletskiy, E. V.; Sudheer, C.; Douglas, C. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5884.
- [44] Vora, K. P.; Lochow, C. F.; Miller, R. G. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 257.
- [45] Stemmler, R. T.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1185.
- [46] Osborne, J. D.; Randell-Sly, H. E.; Currie, G. S.; Cowley, A. R.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17232.
- [47] Coulter, M. M.; Kou, K. G. M.; Galligan, B.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16330.
- [48] Phan, D. H. T.; Kou, K. G. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16354.
- [49] Goetzke, F. W.; Siderab, M.; Fletcher, S. P. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 236.
- [50] Inui, Y.; Tanaka, M.; Imai, M.; Tanaka, K.; Suemune, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1158.
- [51] Shibata, Y.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12552.
- [52] Kou, K. G. M.; Le, D. N.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9471.
- [53] Kou, K. G. M.; Longobardi, L. E.; Dong, V. M. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2233.
- [54] Whyte, A.; Bajohr, J.; Torelli, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 16409.
- [55] Parsutkar, M. M.; RajanBabu T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12825.

(Lu, Y.)