

氨基酸作为瞬态导向基在碳氢键活化反应中的研究进展

董思凡 李昊龙 秦 源 范士明* 刘守信*

(河北科技大学 省部共建国家重点实验室培育基地-河北省药用分子化学实验室 石家庄 050018)

摘要 近年来,基于瞬态导向策略的碳氢键活化获得了极大关注,与传统的碳氢键活化反应相比,瞬态导向基团辅助碳氢键活化无需额外进行导向基的预安装和后期去除步骤,大大提高了反应的原子和步骤经济性。在目前发现的瞬态导向基中,氨基酸作为导向基进行碳氢活化获得了重大成果。氨基酸具有廉价易得、来源广泛及结构丰富多样的优点,通过使用 α 或 β -氨基酸进行导向控制碳氢活化反应的位点选择性,并且可利用氨基酸的固有手性诱导反应的立体选择性。综述了近年来以氨基酸为瞬态导向基、过渡金属催化的碳氢键活化研究进展,按照不同氨基酸导向基所进行的各类底物的 C—H 官能团化反应进行分类,并对该领域目前的局限和未来发展进行了总结和展望。

关键词 瞬态导向基团; 氨基酸; 碳氢活化; 过渡金属; 区域选择性

Research Progress of Amino Acids as Transient Directing Groups in C—H Bond Activation Reactions

Dong, Sifan Li, Haolong Qin, Yuan Fan, Shiming* Liu, Shouxin*

(State Key Laboratory Breeding Base-Hebei Province Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018)

Abstract In recent years, the transient directing group (TDG)-based strategy of C—H activation has attracted significant attention. Compared with the typical C—H activation reactions, TDG-assisted C—H activation does not require external pre-installation and post-removal steps of directing groups, which significantly improve the atom and step economy. Amino acid-based TDGs for C—H activation have achieved significant successes among the known TDGs. Amino acids have the advantages including low cost, widely existing and diverse structures. The site selectivity of C—H activation can be controlled by using α - or β -amino acids. By using the inherent chirality of amino acids, the stereo-selectivity of reactions can be realized. The research progress of transition-metal-catalyzed C—H bond activation and functionalization with amino acids as TDGs in recent years is summarized, which is classified according to the type of amino acids for C—H activation reactions of various substrates. Finally, the limitations of previous works and perspectives on this cutting-edge area are also described.

Keywords transient directing group; amino acid; C—H activation; transition metal; regioselectivity

碳氢键的活化与官能团化是近年来有机合成中迅速发展的化学转化方法。由于底物分子内惰性碳氢键高度稳定且活性相似,直接使用过渡金属催化进行反应导致碳氢键活化反应的区域选择性很差,需利用导向策略控制过渡金属选择性切断目标碳氢键^[1-9]。经典的导向基进行碳氢键活化与官能团化需要将底物预先安装一个官能团再进行后续反应,反应后再脱除预安装的官能团获得目标分子(Scheme 1, a),导致反应步骤增长,降低了反应的原子和步骤经济性,且反应期间容易引起一些副反应^[6,10-12]。最近几年,基于瞬态导向策略的碳氢

键活化获得了极大关注。随着化学家的不断探索,瞬态导向基团与底物可逆地结合,反应完成后又能原位解离,这一策略避免了额外引入导向基的步骤,有效减少化合物合成步骤,提高了合成转化的原子经济性,成为研究的热点^[13-23]。

瞬态导向策略的关键是发现合适的导向基。目前已经报道的高效导向基包括吡啶胺类、苯胺类和氨基酸类等^[24-29]。其中,氨基酸作为导向基进行碳氢活化具有诸多的优势,氨基酸不仅具有内源性特征,而且廉价易得、结构丰富多样。目前常用的氨基酸导向基包括甘氨

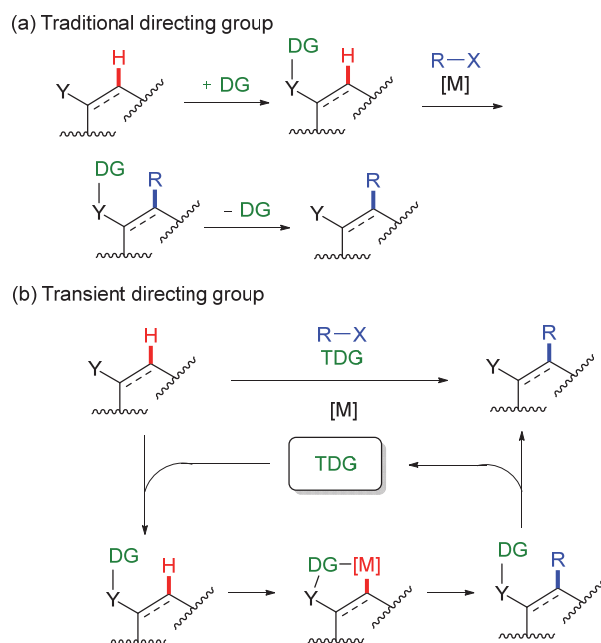
* Corresponding authors. E-mail: fanshiming@hebust.edu.cn; chsxliu@hotmail.com

Received December 9, 2022; revised February 3, 2023; published online March 7, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21978067), the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2020208030) and the Open Funding Project of the Hebei Province Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug.

国家自然科学基金(No. 21978067)、河北省自然科学基金(No. H2020208030)和河北省药用分子化学重点实验室开放课题基金(No. 2022PT03)资助项目。

酸、苯甘氨酸、叔亮氨酸、缬氨酸、2-氨基异丁酸、 β -丙氨酸及 2-苄基- β -丙氨酸(图 1), 已经普遍应用于芳香醛酮、脂肪酮、吡啶和烯基醛等底物的碳氢键活化与官能团化反应. 氨基酸的氨基与底物羰基可逆地形成亚胺, 其亚胺氮原子和氨基酸羧基与过渡金属发生二齿配位形成平面五元环或者六元环中间体, 控制反应的区域选择性. 同时其羧酸配位能力较弱, 有利于后续原位解离(Scheme 1, b)^[30].



图式 1 传统导向基和瞬态导向基的导向策略

Scheme 1 Directing strategies for traditional and transient directing groups

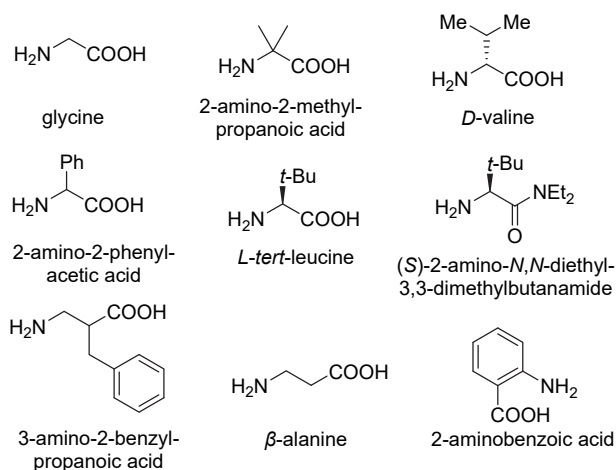


图 1 氨基酸导向基

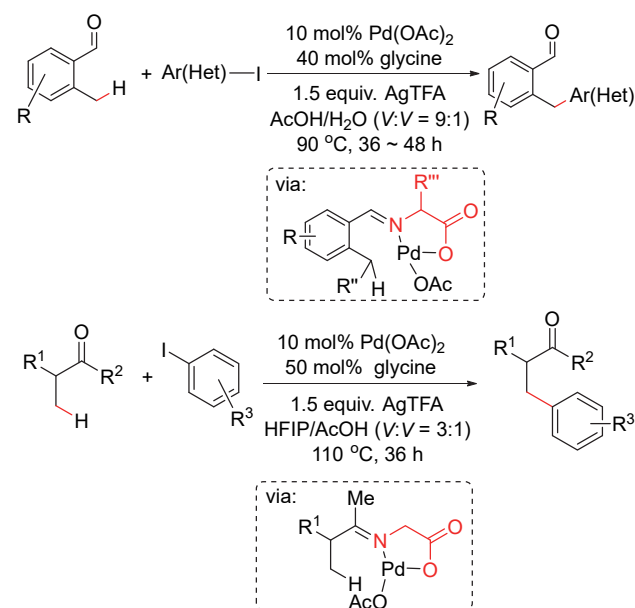
Figure 1 Amino acid directing groups

本文将介绍迄今为止成功作为瞬态导向基的氨基酸及各类氨基酸导向的不同类型底物的碳氢键活化与官能团化反应, 并对该领域未来的发展进行分析和展望.

1 甘氨酸为瞬态导向基的应用

1.1 醛酮 C(sp³)-H 键活化

2016 年, 余金权课题组^[31]以甘氨酸作为瞬态导向基, 实现了钯催化下芳香醛的苄位和脂肪酮 β 位 C(sp³)-H 的芳基化反应(Scheme 2). 氨基酸的氨基与底物羰基形成可逆的亚胺, 亚胺氮原子以及氨基酸羧基与钯络合, 定向活化 C(sp³)-H 键. 对各种邻位、间位和对位取代的苯甲醛与芳基试剂进行了芳基化反应, 在标准条件下均获得了良好的产率, 当使用不同结构的线性、含 α -侧链以及环状脂肪酮进行芳基化反应时, 获得中等至较高的收率. 然而此方法对于脂肪醛类底物并不适用, 原料会发生分解.



图式 2 钯催化芳香醛苄位 C(sp³)-H 键芳基化和脂肪酮的 β -C(sp³)-H 键芳基化反应

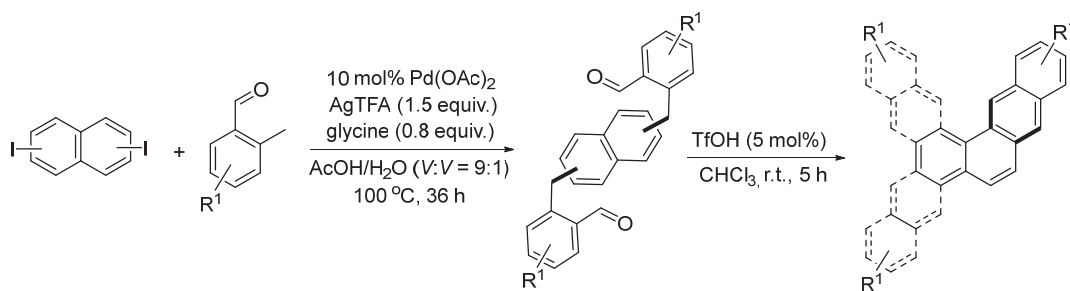
Scheme 2 Palladium-catalyzed benzylic C(sp³)-H arylation of aromatic aldehydes and β -C(sp³)-H arylation of aliphatic ketones

张方林课题组^[32]使用甘氨酸作为瞬态导向基, 实现邻甲基苯甲醛苄位 C(sp³)-H 键芳基化, 并且芳基化产物在三氟甲磺酸(TfOH)的催化下, 经环化芳构化得到了一系列多环芳烃(Scheme 3).

1.2 芳基醛酮 C(sp²)-H 键活化

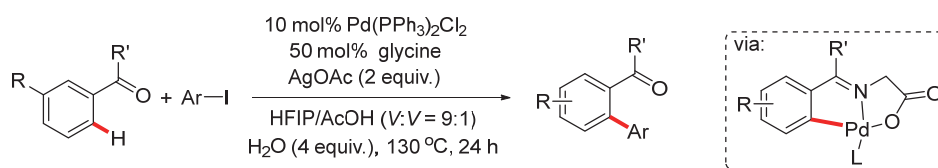
2017 年, 金钟等^[33]以甘氨酸为瞬态导向基, 实现了钯催化芳香酮邻位 C(sp²)-H 键的芳基化反应(Scheme 4). 作者用 Pd(OAc)₂ 和 Pd(PPh₃)₃Cl₂ 两类催化剂进行了对比实验, 发现用 Pd(PPh₃)₃Cl₂ 作为过渡金属催化剂时, 其反应收率明显高于 Pd(OAc)₂, 推测膦配体对邻位 C(sp²)-H 键的芳基化反应有明显的促进作用.

作者提出了该芳基化反应的机理(Scheme 5). 原料芳香酮与甘氨酸缩合得到亚胺中间体, 亚胺氮和羧酸与

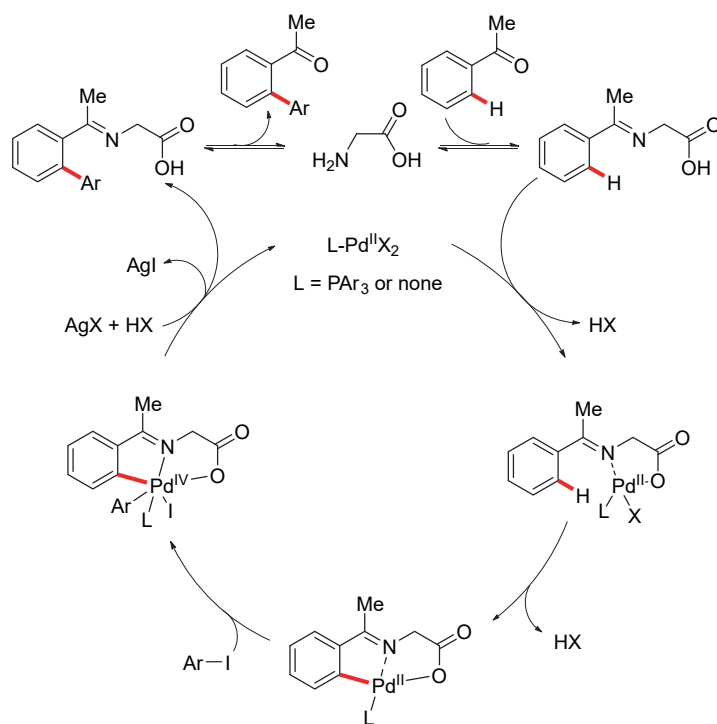


图式 3 钯催化多环芳烃的合成

Scheme 3 Palladium-catalyzed synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons



图式 4 钯催化芳香酮的邻位 C(sp²)—H 键芳基化反应

Scheme 4 Palladium-catalyzed *ortho*-C(sp²)—H arylation of aromatic aldehydes

图式 5 钯催化芳香酮的邻位 C(sp²)—H 键芳基化反应机理

Scheme 5 Proposed catalytic mechanism of palladium-catalyzed *ortho*-C(sp²)—H arylation of aromatic ketones

Pd(II)配合先形成五元环钯中间体, 进一步与芳香酮邻位 C(sp²)—H 作用获得[5,6]-双环钯中间体, 该中间体与芳基碘化物氧化加成生成 Pd(IV)中间产物, 最后经还原消除得到目标产物, 同时游离出瞬态导向基团甘氨酸。

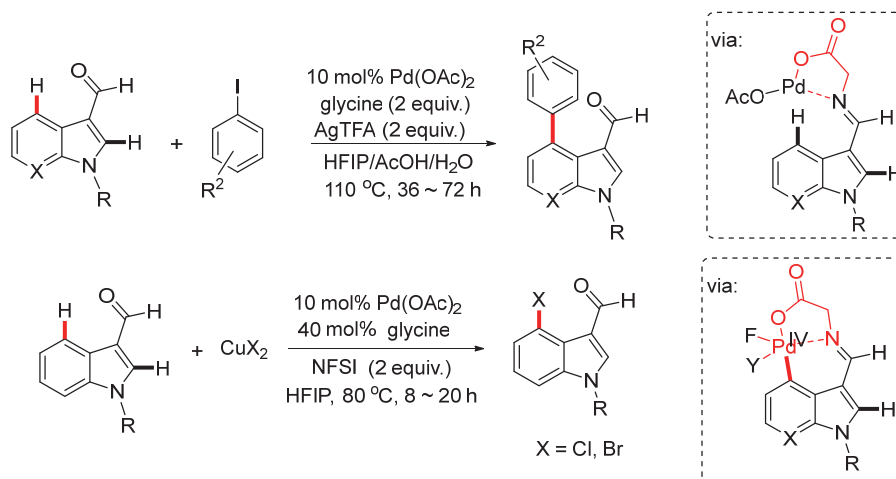
吡啶骨架广泛存在于许多具有生物活性的天然产物和药物中, 吡啶的 C—H 键直接官能团化提供了一种高效合成吡啶衍生物的方法。吡啶 C(2)和 C(3)位电子云

密度较高, 容易进行官能团化, 而苯环部分活性较低, 反应困难。2019 年, Volla 课题组^[34]利用甘氨酸作为瞬态导向基团, 实现了钯催化的吡啶醛的苯环 4 位区域选择性的 C—H 键芳基化和烯基化反应。通过 H/D 同位素置乱实验, 观察到 4 位发生 H/D 交换, 而 2 位没有变化, 证明了仅有 4 位 C—H 被活化。2022 年, Volla 课题组^[35]继续以甘氨酸为瞬态导向基, 利用廉价且稳定的 CuX₂ 作

为卤化物, 实现了 Pd 催化的吲哚 C(4)氯化及溴化反应, 并进一步和乙酸反应实现 4 位乙酰氧基化(Scheme 6).

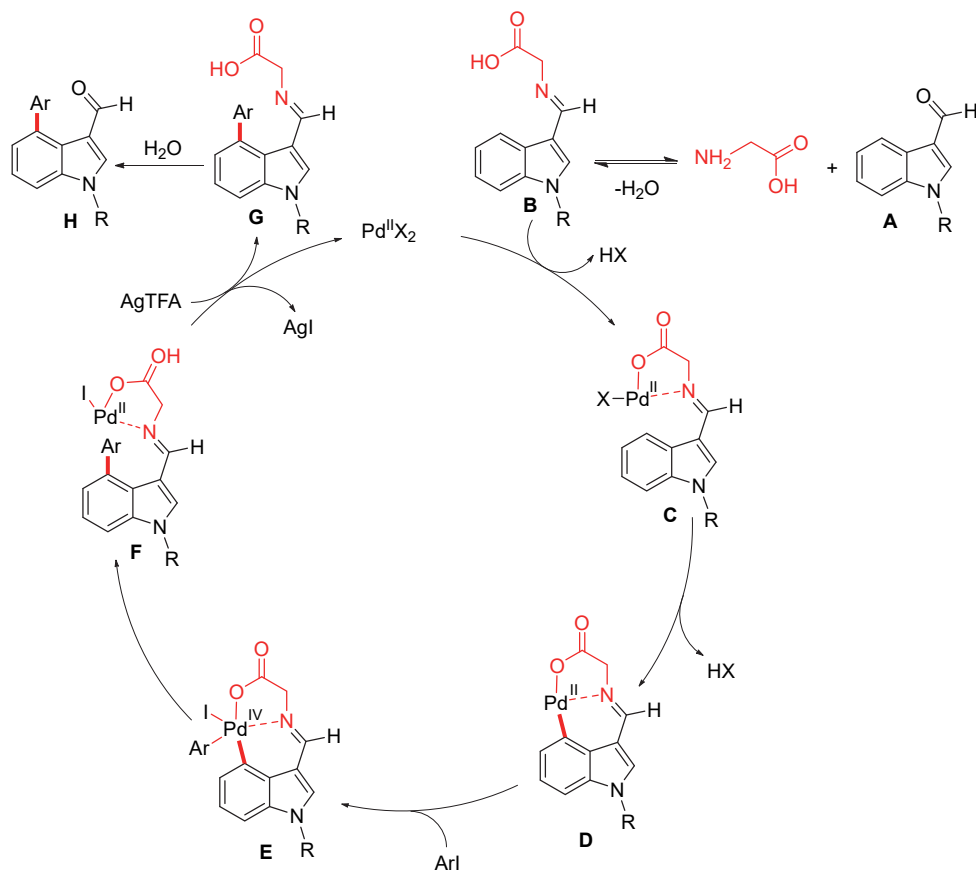
该芳基化反应的机理(Scheme 7)为: 原料吲哚 **A** 与甘氨酸缩合得到中间体 **B**, 亚胺氮和羧酸与 Pd(II)配合形成五元钯环中间体 **C**, 通过吲哚的区域选择性 4 位 C—H 活化, 优先形成稳定的[5,6]-双环钯中间体 **D**, 而

非活化 2 位 C—H 键; 中间体 **D** 与芳基碘化物氧化加成得到 Pd(IV)中间体 **E**, 经还原消除得到 **F**, 再在银盐的作用下脱除碘离子重新生成钯催化剂和中间体 **G**, **G** 水解得最终产物 C(4)位取代的吲哚醛, 并释放瞬态导向基团甘氨酸.



图式 6 钯催化吲哚和氮杂吲哚的区域选择性 C(4)官能团化反应

Scheme 6 Palladium-catalyzed regioselective C(4) functionalization of indole and azaindole

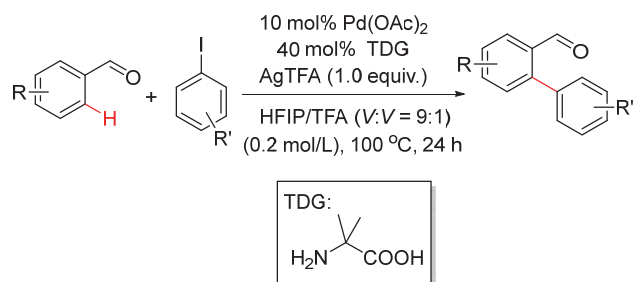


图式 7 钯催化吲哚 C(4)位芳基化反应机理

Scheme 7 Proposed catalytic mechanism of palladium-catalyzed arylation of indole at C(4)

2 2-氨基异丁酸为瞬态导向基的应用

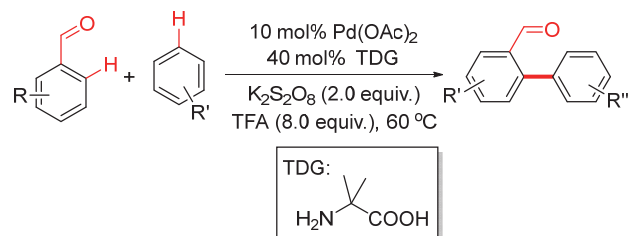
2017 年, 余金权课题组^[36]报道了 2-氨基异丁酸作为瞬态导向基, 钯催化苯甲醛邻位 C(sp²)—H 的芳基化反应(Scheme 8). 在条件优化中, 作者进行了导向基筛选, 季碳氨基酸 2-氨基异丁酸的结果最好, 产率为 56%. 反应具有良好的官能团兼容性, 含卤素、烷基或甲氧基官能团的苯甲醛底物在标准条件下均获得中等至良好产率的芳基化产物. 为防止某些芳基碘化物的分解, 三氟乙酸(TFA)可替换为 AcOH 或 CH₂ClCOOH, 含有吸电子和供电子取代基的芳基碘均可获得中等至良好的产率.



图式 8 钯催化芳香醛的邻位 C(sp²)—H 键芳基化反应
Scheme 8 Palladium-catalyzed *ortho*-C(sp²)—H arylation of aromatic aldehydes

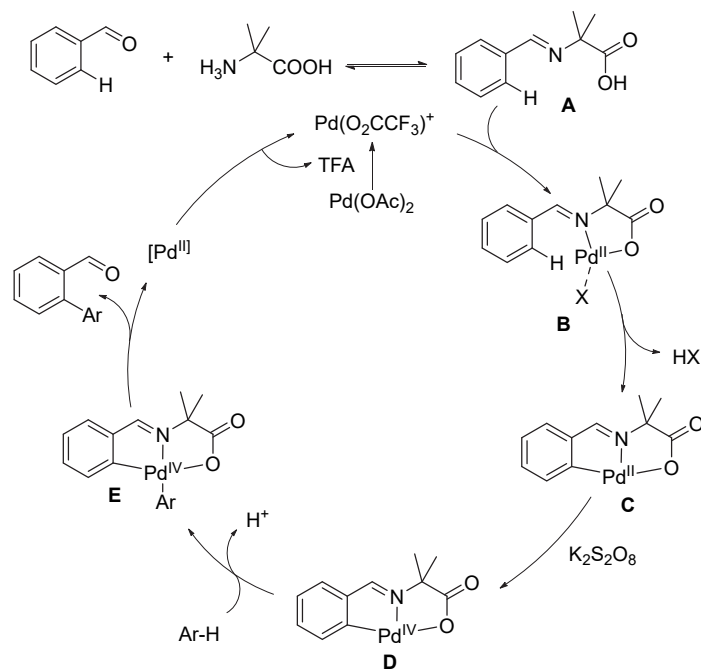
2018 年, 王永强课题组^[37]以 2-氨基异丁酸作为瞬态导向基, 实现了首例钯催化苯甲醛与芳烃的直接交叉脱氢偶联反应 (Scheme 9). 在条件优化中, 发现 2-氨基

异丁酸为最优导向基, 产率为 57%. 反应条件温和, 具有良好的官能团兼容性和区域选择性, 为避免苯甲醛的过度氧化和其他不必要的氧化反应, 将 K₂S₂O₈ 作为合适的氧化剂是关键. 含不同卤素、烷基及甲氧基官能团的苯甲醛底物在标准条件下均以中等至良好的产率获得芳基化产物, 带有吸电子和供电子取代基的芳烃也均获得中等至良好的产率.



图式 9 钯催化芳香醛的邻位 C(sp²)—H 键芳基化反应
Scheme 9 Palladium-catalyzed *ortho*-C(sp²)—H arylation of aromatic aldehydes

作者提出该芳基化反应的机理是苯甲醛和 2-氨基异丁酸生成亚胺中间体 A, 通过 TFA 和 Pd(OAc)₂ 在位生成活性 Pd(O₂CCF₃)⁺, α -亚氨基酸与钯配位生成钯配合物 B, 中间体 B 的分子内 C—H 钯化产生五元环中间体 C, 通过协同金属化-脱质子化(CMD)过程, 中间体 C 被过硫酸盐氧化得到 Pd(IV)中间体 D, 经芳烃芳基化得到中间产物 E, 再经过还原消除, 最后生成产物, 钯催化剂再生(Scheme 10).



图式 10 钯催化芳香醛的邻位 C(sp²)—H 键芳基化反应机理
Scheme 10 Proposed catalytic mechanism of palladium-catalyzed *ortho*-C(sp²)—H arylation of aromatic aldehyde

3 苯甘氨酸作为瞬态导向基的应用

目前关于 $C(sp^3)-H$ 键活化的报道中, 绝大多数都是针对伯碳和仲碳的 $C(sp^3)-H$ 键活化, 只有少数例子报道了利用共价连接的 8-氨基喹啉导向基团进行叔碳的 $C(sp^3)-H$ 活化^[12,38-39]. 2022 年, 余金权课题组^[40]首次以苯甘氨酸为瞬态导向基团, 实现了钯催化环丁基甲基酮叔碳的 $C(sp^3)-H$ 键芳基化反应(Scheme 11), 其中缺电子的 2-吡啶酮配体对提高产率至关重要. 反应具有良好的官能团兼容性, 含有吸电子和供电子取代基的芳基碘均获得中等至良好的产率和较高的区域选择性.

4 叔亮氨酸为瞬态导向基的应用

叔亮氨酸作为瞬态导向基不仅能够实现区域选择性的 $C-H$ 活化, 更重要的是由于侧链叔丁基较大的体积, 利用手性叔亮氨酸能够高效地实现不对称 $C-H$ 活化, 本节仅综述了不涉及新手性生成的 $C-H$ 活化反应.

4.1 醛酮 $C(sp^3)-H$ 键活化

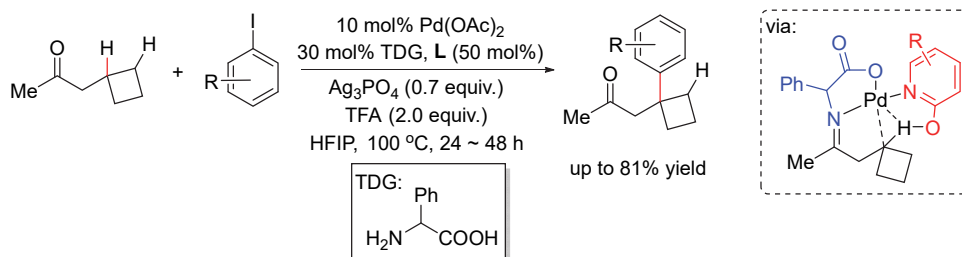
2020 年, 张逢质课题组^[41]报道以环二芳基碘鎓盐

为芳基化试剂, 钯催化 2-甲基芳香醛 $C(sp^3)-H$ 的双芳基化反应(Scheme 12). 尽管在芳醛苄位的 $C(sp^3)-H$ 的芳基化反应已经成功实现^[31], 但使用邻位芳基取代的芳基碘作为芳基化试剂时, 由于空间位阻作用, 产率很低. 使用高活性环二芳基碘鎓盐为芳基化试剂, 反应能够很好地进行. 在条件优化中发现, 叔亮氨酸作为瞬态导向基团对反应产率和区域选择性起着关键作用. 此方法能够合成同时含醛基和碘官能团的联芳基化合物, 为制备相关药物和材料分子提供了原料.

2022 年, 余金权课题组^[42]报道了以 *L*-叔亮氨酸为瞬态导向基团, 钯催化伯醛位点选择性 $\gamma-C(sp^3)-H$ 芳基化反应. 值得注意的是, 当改用 β -氨基酸 3-氨基-3-甲基丁酸时, 反应发生在 β 位(Scheme 13). 机理研究表明, 匹配合适的导向基螯合角与环钯物种的大小能够减小碳氢活化中过渡态的扭曲张力, 从而实现区域选择性控制. 同时发现 2-吡啶酮配体对提高反应的活性有至关重要的作用(Scheme 14).

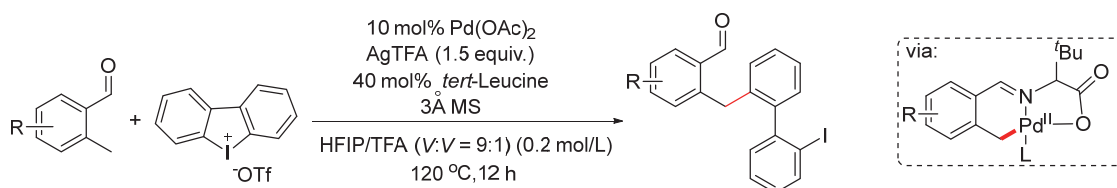
4.2 醛酮 $C(sp^2)-H$ 键活化

有关芳基 $C(sp^2)-H$ 键的活化已经得到了广泛的研



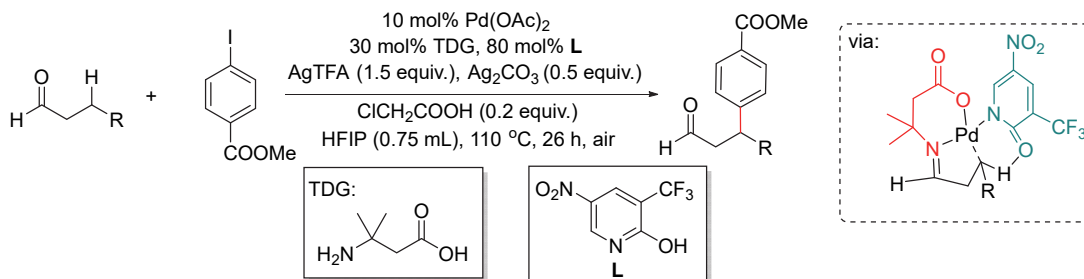
图式 11 钯催化脂肪醛 $\beta-C(sp^3)-H$ 键芳基化反应

Scheme 11 Palladium-catalyzed $\beta-C(sp^3)-H$ arylation of aliphatic aldehydes



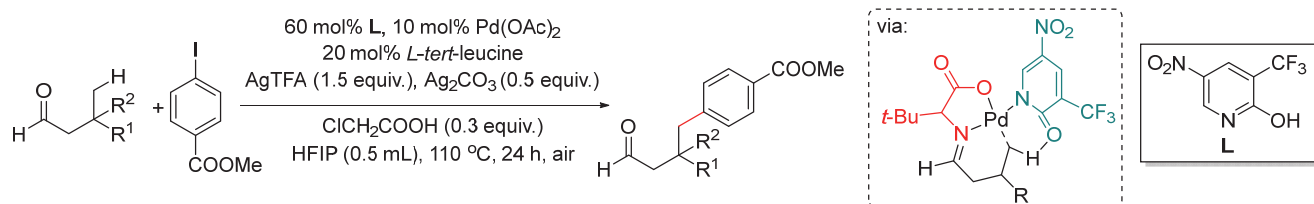
图式 12 钯催化芳香醛苄位 $C(sp^3)-H$ 键芳基化反应

Scheme 12 Palladium-catalyzed benzylic $C(sp^3)-H$ arylation of aromatic aldehydes



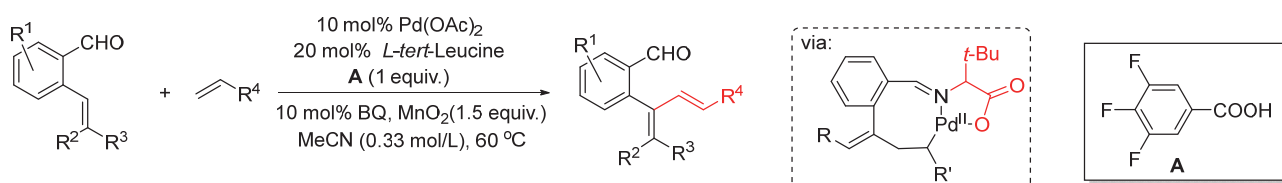
图式 13 钯催化脂肪醛 $\beta-C(sp^3)-H$ 键芳基化反应

Scheme 13 Palladium-catalyzed $\beta-C(sp^3)-H$ arylation of aliphatic aldehydes

图式 14 钯催化脂肪醛 γ -C(sp³)-H 芳基化反应Scheme 14 Palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of aliphatic aldehydes

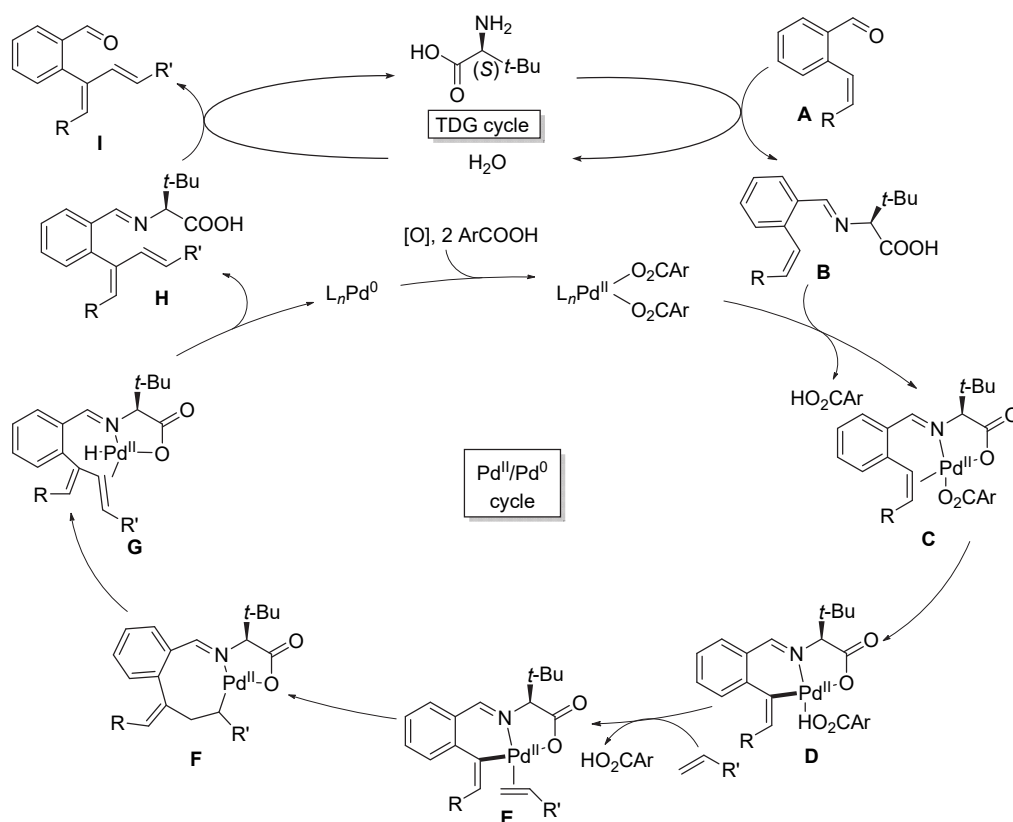
究, 而瞬态导向基导向的烯烃 C(sp²)-H 活化反应却很少有报道. 2022 年, Engle 课题组^[43]报道了以叔亮氨酸为瞬态导向基, 钯催化烯烃 C(sp²)-H 活化与烯基化反应, 高区域选择性和 *E/Z* 选择性地实现了一系列 1,3-二烯的合成(Scheme 15). 通过对照实验和密度泛函理论(DFT)计算解释了 TDG 对控制产物的 *E/Z* 构型的关键作用. 作

者提出了可能的反应机理, 首先底物 **A** 和叔亮氨酸中的氨基反应生成亚胺 **B**, 钯与亚胺 **B** 和烯烃配位形成钯络合物中间体 **C**, 然后在羧基的协助下通过 CMD 机理发生 C-H 键活化生成 **D**, 接着通过配体交换和烯烃的迁移插入反应得到八元环钯中间体 **F**, 最后通过 β -H 消除得到产物 **I** 并生成零价钯催化剂进入下一循环(Scheme 16).



图式 15 钯催化烯烃苯甲醛 C(alkenyl)-H 烯基化反应

Scheme 15 Palladium-catalyzed olefin benzaldehyde C(alkenyl)-H alkenylation



图式 16 钯催化 C(alkenyl)-H 烯基化机理

Scheme 16 Proposed catalytic mechanism of palladium-catalyzed C(alkenyl)-H alkenylation

利用氨基酸导向基也成功应用于化合物位点选择性的氘化。2021年,高章华课题组^[44]以叔亮氨酸为瞬态导向基团,以廉价的氘水作为氘源,实现钯催化芳香醛邻位 C(sp²)-H 选择性氘化反应,氘含量高达 97% (Scheme 17)。在条件优化中发现,相比于其它氨基酸,叔亮氨酸能够促进 D/H 交换,实验表明反应为氧化还原中性的氢同位素交换(HIE)过程,三氟乙酸添加剂能够抑制 Pd(II)被还原成无效的零价钯。DFT 计算研究表明反应通过可逆的 CMD 过程进行反应(Scheme 18)。

5 β -丙氨酸为瞬态导向基团的应用

相比于上述的 α -氨基酸, β -氨基酸的羧基和氨基间多一个碳原子,导致 β -氨基酸作为瞬态导向基团时,与钯催化剂形成金属钯六元环中间体,随后倾向于位点选择性地切断 β -C-H 键,形成稳定的[5,6]-双环钯中间体进行后续反应。相比之下, α -氨基酸通常更倾向于切断 γ -C-H 键,形成[6,5]-双环钯中间体进行后续反应(图 2)。

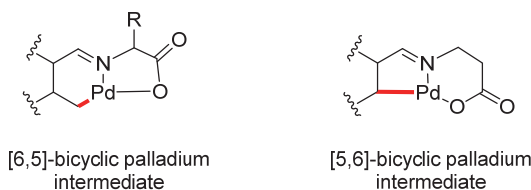


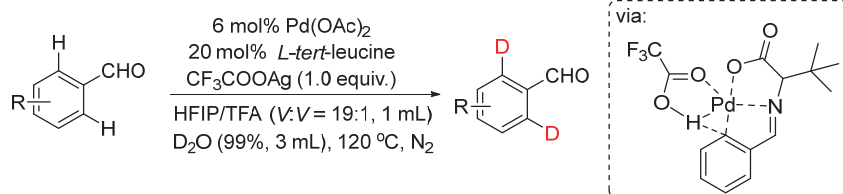
图 2 [6,5]和[5,6]-双环钯中间体

Figure 2 [6,5] and [5,6]-bicyclic palladium intermediates

5.1 脂肪醛 C(sp³)-H 键活化

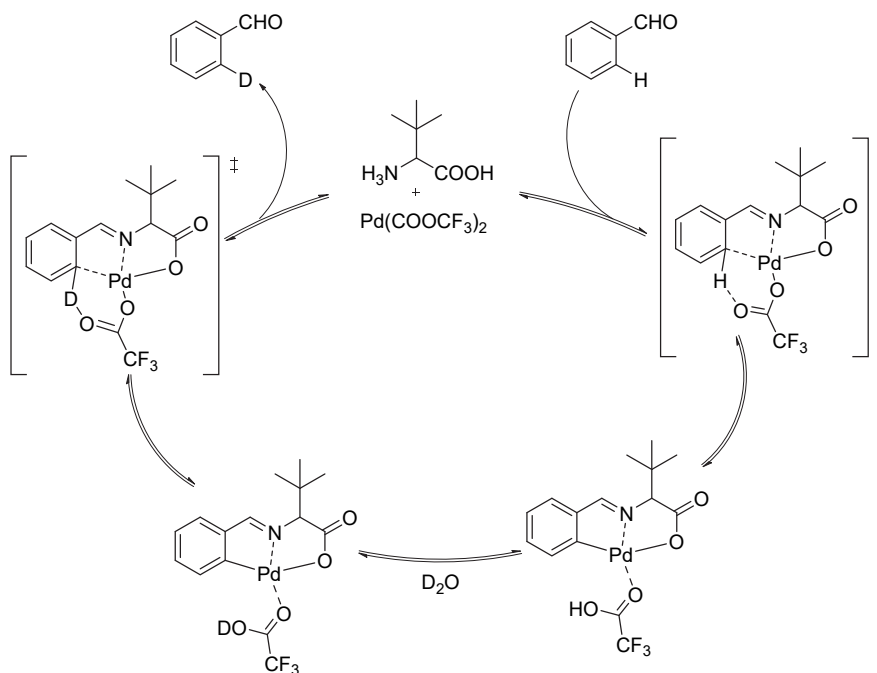
2016年,李桂根和葛海波课题组^[45]报道了以 β -丙氨酸作为瞬态导向基团,钯催化脂肪醛的 β -C(sp³)-H 的芳基化反应(Scheme 19)。筛选 TDG 过程中发现以 α -氨基酸(甘氨酸)为瞬态导向基团时反应得不到任何产物,表明甘氨酸与底物[5,5]-双钯环中间体不易生成,而以 β -丙氨酸作为瞬态导向基团时,经过[5,6]-双钯环中间体,顺利得到了目标产物。

该反应机理为,脂肪醛 **A** 与导向基丙氨酸缩合生成亚胺中间体 **B**,亚胺中间体 **B** 与钯配位生成六元钯环 **C**,



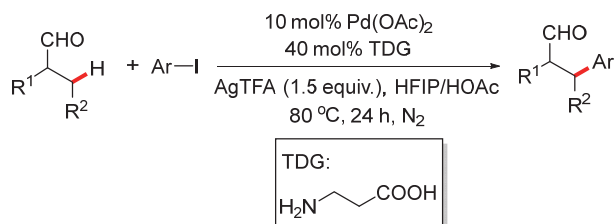
图式 17 钯催化芳香醛 C(sp²)-H 氘化反应

Scheme 17 Palladium-catalyzed C(sp²)-H deuteration of aromatic aldehydes



图式 18 钯催化芳香醛 C(sp²)-H 氘化反应机理

Scheme 18 Proposed catalytic mechanism of palladium-catalyzed C(sp²)-H deuteration of aromatic aldehydes

图式 19 钯催化脂肪醛 β -C(sp³)-H 芳基化反应

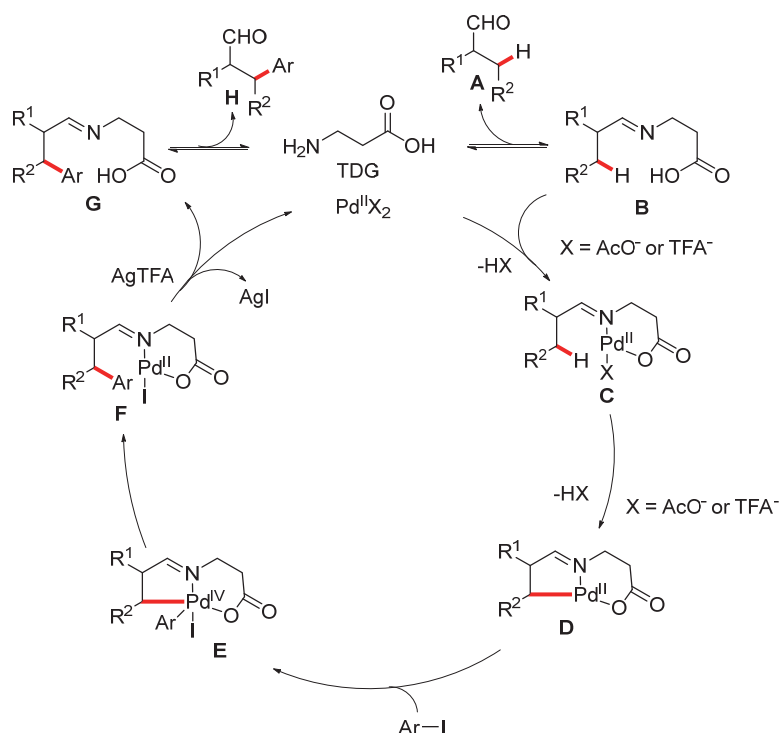
Scheme 19 Palladium-catalyzed β -C(sp³)-H arylation of aliphatic aldehydes

钯环通过 C—H 键位点选择性生成[5,6]-双环钯中间体 **D**, 中间体 **D** 与芳基碘化物氧化加成生成钯(IV)中间体 **E**, 然后经过还原消除后解离得到目标产物 **H** 和瞬态导向基甘氨酸(Scheme 20).

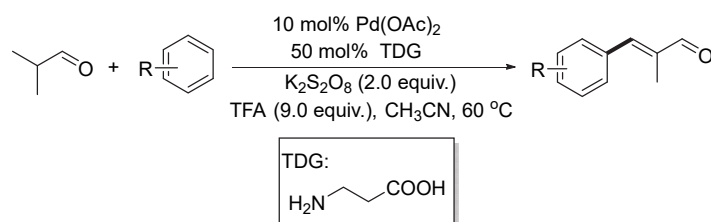
2019 年, 王永强课题组^[46]以 β -丙氨酸为瞬态导向基, 实现了钯催化饱和脂肪醛的脱氢 β -芳基化反应

(Scheme 21). 通过交叉脱氢偶联(CDC)反应, 以简单的饱和醛和芳烃为起始原料, 通过裂解四个惰性的 C—H 键一步高效形成肉桂醛. 在反应中三氟乙酸和 Pd(OAc)₂ 可以促进更具活性的[Pd(II)O₂CCF₃]⁺的原位生成, 含不同烷基、甲氧基官能团的饱和醛底物在标准条件下均以中等至良好的产率获得芳基化产物, 对于含不同卤素、烷基及甲氧基官能团的芳烃, 反应均获得中等至良好的产率.

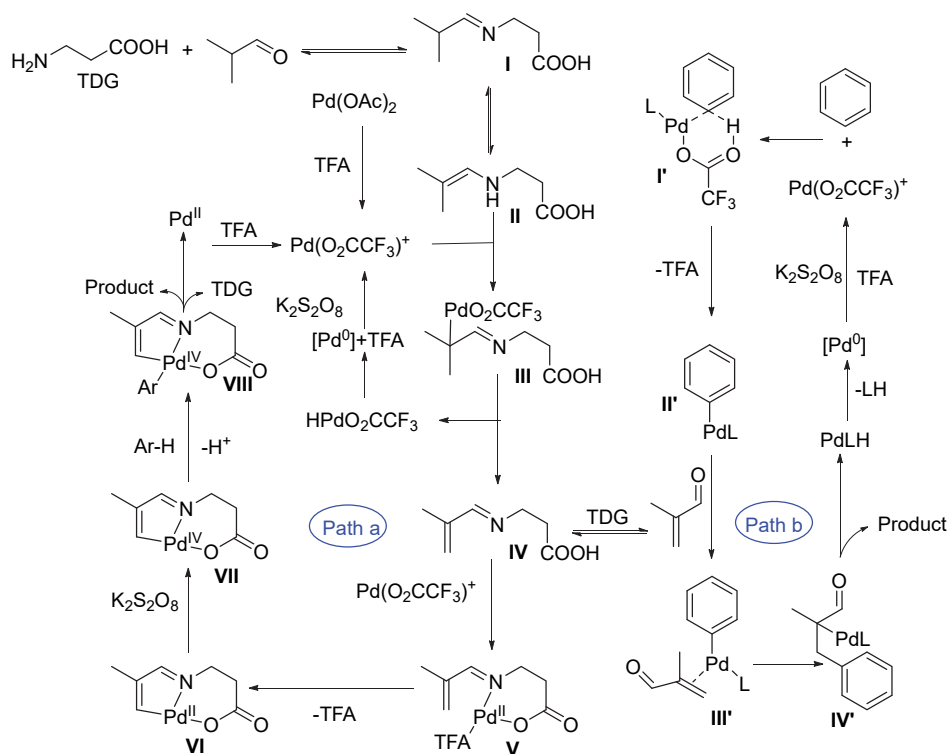
作者提出了该反应的机理(Scheme 22), 首先, 2-甲基丙醛与 β -丙氨酸(TDG)可逆地形成亚胺中间体 **I** 和烯胺异构体 **II**. 同时, Pd(OAc)₂ 通过 TFA 处理原位生成活泼的 Pd(O₂CCF₃)⁺. 中间体 **II** 经 Saegusa 氧化生成中间体 **IV**, **IV** 可水解生成丙烯醛. 接下来存在两条可能反应路径: 路径 a 和路径 b.

图式 20 钯催化脂肪醛 β -C(sp³)-H 芳基化反应的循环

Scheme 20 Proposed catalytic cycle of palladium-catalyzed β -C(sp³)-H arylation of aliphatic aldehydes

图式 21 钯催化饱和醛的 β -C—H 键芳基化反应

Scheme 21 Palladium-catalyzed β -C—H arylation of saturated aldehydes



图式 22 钯催化饱和醛的 β -C—H 键芳基化反应的循环机理

Scheme 22 Proposed catalytic cycle of palladium-catalyzed β -C—H arylation of saturated aldehydes

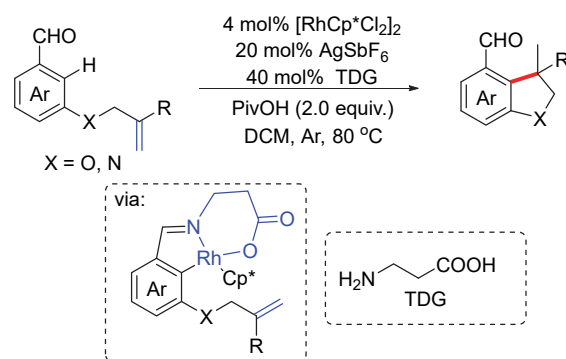
在路径 a 中, 中间体 IV 与钯配位生成钯络合物 V, 经分子内 C—H 活化生成五元环中间体 VI, 其过程可能是协同金属化-脱质子化(CMD). 中间体 VI 被 $K_2S_2O_8$ 氧化生成 Pd(IV)物种 VII, 然后与芳烃进行芳基化生成中间体 VIII, 最后经还原消除得到产物并重新生成催化剂和 β -丙氨酸进入下一循环.

在路径 b 中, $Pd(O_2CCF_3)^+$ 催化非导向芳烃 C—H 活化生成 Ar-Pd(II)中间体 II', Ar-Pd(II)中间体与丙烯醛通过 Heck 反应生成最终产物和 Pd(0), Pd(0)在 TFA 作用下经 $K_2S_2O_8$ 氧化重新生成 $Pd(O_2CCF_3)^+$.

5.2 芳香醛 C(sp²)—H 键活化

2019 年, 姚和权课题组^[47]以 β -丙氨酸作为瞬态导向基, 实现了铑(III)催化芳香醛分子内烯烃氢芳基化反应(Scheme 23). 由芳族醛和 β -丙氨酸原位生成的二齿导向基可以实现后续的 C—H 活化和氢芳基化反应, 反应具有良好的位点选择性和高的官能团相容性. 获得各种二氢苯并呋喃和呋喃类化合物, 收率中等至优秀, 产率最高达 99%.

作者提出该反应的机理(Scheme 24): 芳香醛和 β -丙氨酸生成亚胺中间体 A, $[RhCp^*Cl_2]_2$ 、 $AgSbF_6$ 和 PivOH 进行配位生成 Rh(III)络合物, 与亚胺中间体 A 经过可逆的 C—H 键活化生成环铑中间体 B; 然后, 环铑中间体 B 的 C—Rh 键经分子内烯烃插入生成七元铑环

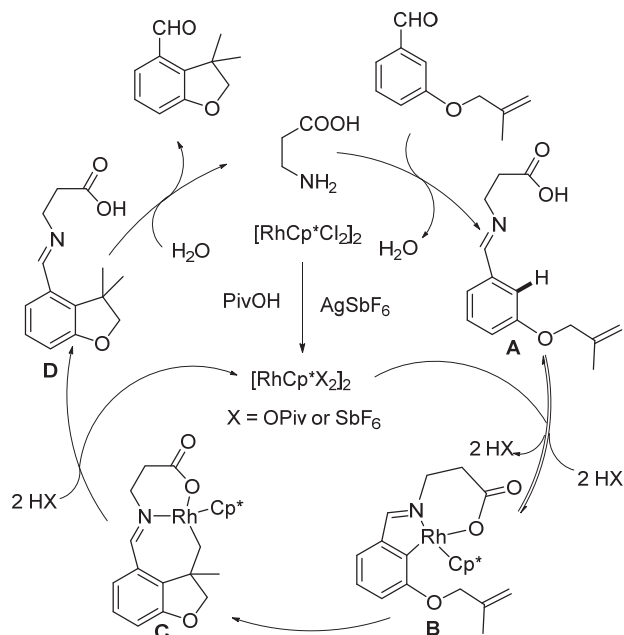


图式 23 铑催化芳香醛分子内烯烃化反应

Scheme 23 Rhodium(III)-catalyzed intramolecular olefin hydroarylation of aromatic aldehydes

中间体 C; 随后, 环铑中间体 C 经质子化生成中间体 D 并重新生成活性催化剂; 最后, 中间体 D 经水解得到目标产物, 并释放瞬态导向基 β -丙氨酸进行新的催化循环.

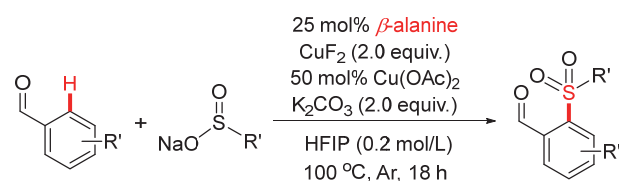
相比于 C—H 芳基化、卤化和烷基化等反应生成碳键和碳卤键化合物, 含硫化合物容易引起贵金属的中毒而失活, 因此 C—S 键的生成更加困难. 2022 年, Bull 课题组^[48]报道了首例以 β -丙氨酸为瞬态导向基, 利用廉价金属铜介导的苯甲醛邻位 C(sp²)—H 磺酰化反应(Scheme 25). 在条件优化中发现 α -氨基酸无效, 而使用 β -氨基酸则通过形成[5,6]-环铜中间体顺利给出邻位产



图式 24 铑催化芳香醛分子内烯烃化反应的循环机理

Scheme 24 Proposed catalytic cycle of rhodium(III)-catalyzed intramolecular olefin hydroarylation of aromatic aldehydes

物。间位或对位取代的苯甲醛底物均能以良好收率获得 β -位磺酰化苯甲醛化合物。而对于萘基和菲基甲醛,反应则更倾向于通过[6,6]-环铜中间体顺利给出 γ -位产物。

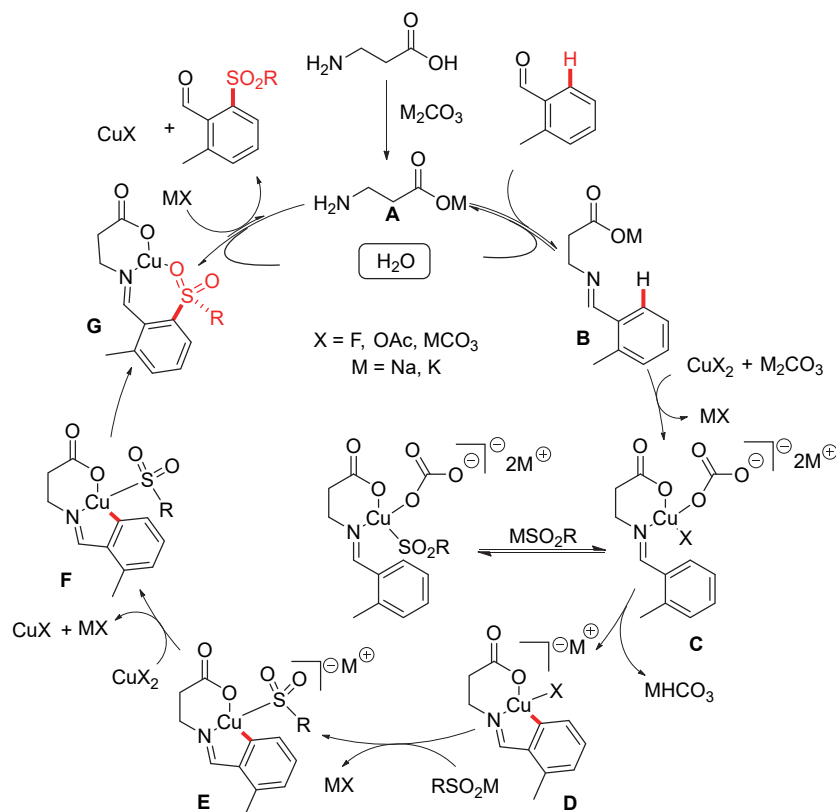
图式 25 酮催化芳香醛邻位 $C(sp^2)$ -H 磺酰化反应

Scheme 25 Ketone-catalyzed *ortho*- $C(sp^2)$ -H sulfonation of aromatic aldehydes

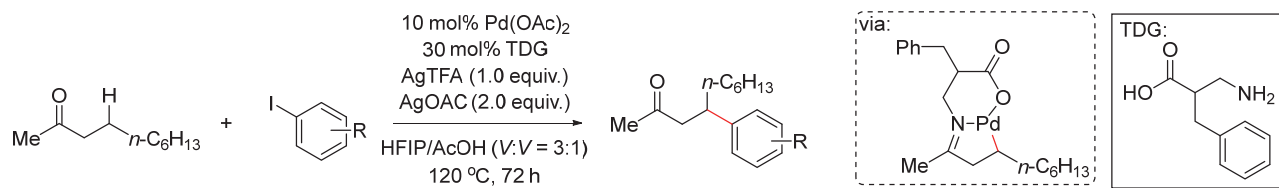
作者提出可能反应机理(Scheme 26): 氨基酸 **A** 与醛缩合形成亚胺 **B**, 金属铜和碳酸盐配位形成中间 **C**, 亚磺酸盐 **C'** 的引入可能导致反应的抑制, **C** 经历一个协同不可逆且转化限制步骤的 $C-H$ 活化过程形成中间体 **D**, 失去碳酸根; 随后亚磺酸根与 **X** 发生配体交换生成 **E**, 另一等物质的量的 CuX_2 与 **E** 发生歧化反应得到高价环铜中间体 **F**, 中间体 **F** 经还原消除得到亚胺 **G**, 水解得到目标产物。

6 2-苄基- β -丙氨酸为瞬态导向基团的应用

2017 年, 余金权课题组^[49]报道了以 2-苄基- β -丙氨酸作为瞬态导向基的钯催化脂肪酮 α 甲基 $C(sp^3)$ -H 的芳基化反应(Scheme 27)。相比于端甲基, 亚甲基的空间位阻较大不利于钯的插入, 反应产率较低, 作者发现 β -

图式 26 酮催化芳香醛邻位 $C(sp^2)$ -H 磺酰化反应的循环

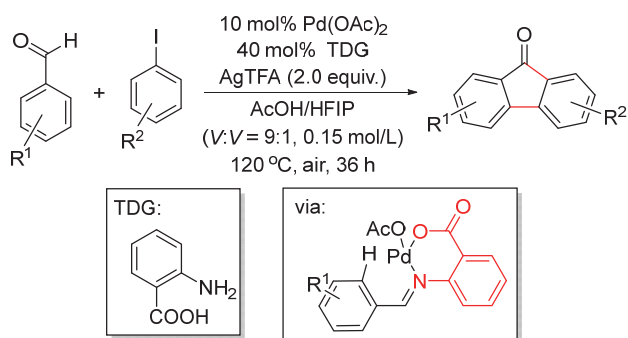
Scheme 26 Proposed catalytic cycle of ketone-catalyzed *ortho*- $C(sp^2)$ -H sulfonation of aromatic aldehydes

图式 27 钯催化脂肪酮的 β -C(sp³)-H 芳基化反应Scheme 27 Palladium-catalyzed β -C(sp³)-H arylation of aliphatic ketones

丙氨酸导向基团与钯形成六元钯环对促进亚甲基 C(sp³)-H 键活化至关重要, 而 α -氨基酸与钯形成的五元环则不利于反应的顺利进行, 并且发现氨基酸导向基的 β 位取代基对反应影响较大, 取代基体积中等时, 能够有效地提高反应活性, 过小没有促进效果, 过大则阻碍了亚胺的形成, 显著降低反应收率. 此外, 当使用 AgTFA 作为添加剂时, 催化剂快速失活产生大量的自偶联产物(Ar-Ar), 使用 AgTFA 和 AgOAc(物质的量之比为 1:2)混合作为添加剂抑制了自偶联产物的形成, 单独使用 AgOAc 或其他银盐时, 转化率和产率显著降低.

7 2-氨基苯甲酸为瞬态导向基团的应用

2-氨基苯甲酸相当于在 β -丙氨酸的 α,β -位上引入一个苯环, 是一个特殊氨基酸. 2017 年, Sorensen 课题组^[50]以 2-氨基苯甲酸作为瞬态导向基团, 实现了钯催化苯甲醛和芳基碘化物合成茚酮的反应(Scheme 28). 在条件优化中, 作者进行导向基筛选时发现 2-氨基苯甲酸的结果最好, 产率为 45%. 相比之下, 使用 β -丙氨酸产率仅为 9%. 反应能够兼容不同类型的芳基醛和芳基碘化物. 并且利用此方法经三步反应高效合成了广谱抗病毒药物噻洛酮, 收率 40%.



图式 28 钯催化苯甲醛和芳基碘合成茚酮

Scheme 28 Palladium-catalyzed synthesis of fluorenones from benzaldehydes and aryl iodides

作者认为反应经两次 C-H 活化完成(Scheme 29). 苯甲醛和邻氨基苯甲酸生成 **I-A**, 与金属络合之后, 通过协同的金属脱质子化过程, 钯酰基环 **I-C** 与碘苯甲醚

氧化加成后, 生成 Pd(IV)中间体 **I-D**, 经过还原消除生成芳基化种 **I-E**. AgTFA 促进配体交换得到 TFA(或醋酸盐)结合的 Pd 物种, 生成的中间体 **I-F** 进入第二个催化循环. 在第二次 C-H 钯化得到七元钯环 **I-G** 后, 环收缩、分子内迁移插入配位亚胺键, 产生第二个 C-C 键和中间的 **I-H**. 最后, β -氢化物消除产生亚胺 **I-I**, 亚胺简单水解后导向基继续循环于反应中, 经过还原消除和再氧化, 氢化物结合的 Pd 也会转化为活性 Pd(II)催化剂.

8 手性氨基酸作为瞬态导向在不对称反应 C-H 活化反应中的应用

不对称 C-H 活化与官能团化反应不仅需要考虑反应的区域选择性, 而且需同时控制立体选择性, 因此极具挑战性. 利用手性氨基酸作为瞬态导向基进行立体选择性 C-H 活化, 高效构建新的手性化合物获得了极大关注, 目前利用手性叔亮氨酸和缬氨酸已经成功实现了不对称 C-H 活化与官能团化反应.

8.1 手性叔亮氨酸在不对称 C-H 活化反应中的应用

手性叔亮氨酸与过渡金属和底物的 β 或 γ 位形成 [5,5]或[5,6]-双环钯中间体, 叔亮氨酸的侧链叔丁基体积较大, 能在环的一侧产生足够的空间位阻, 从而高效诱导手性产物的生成(图 3).

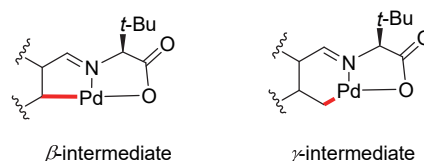
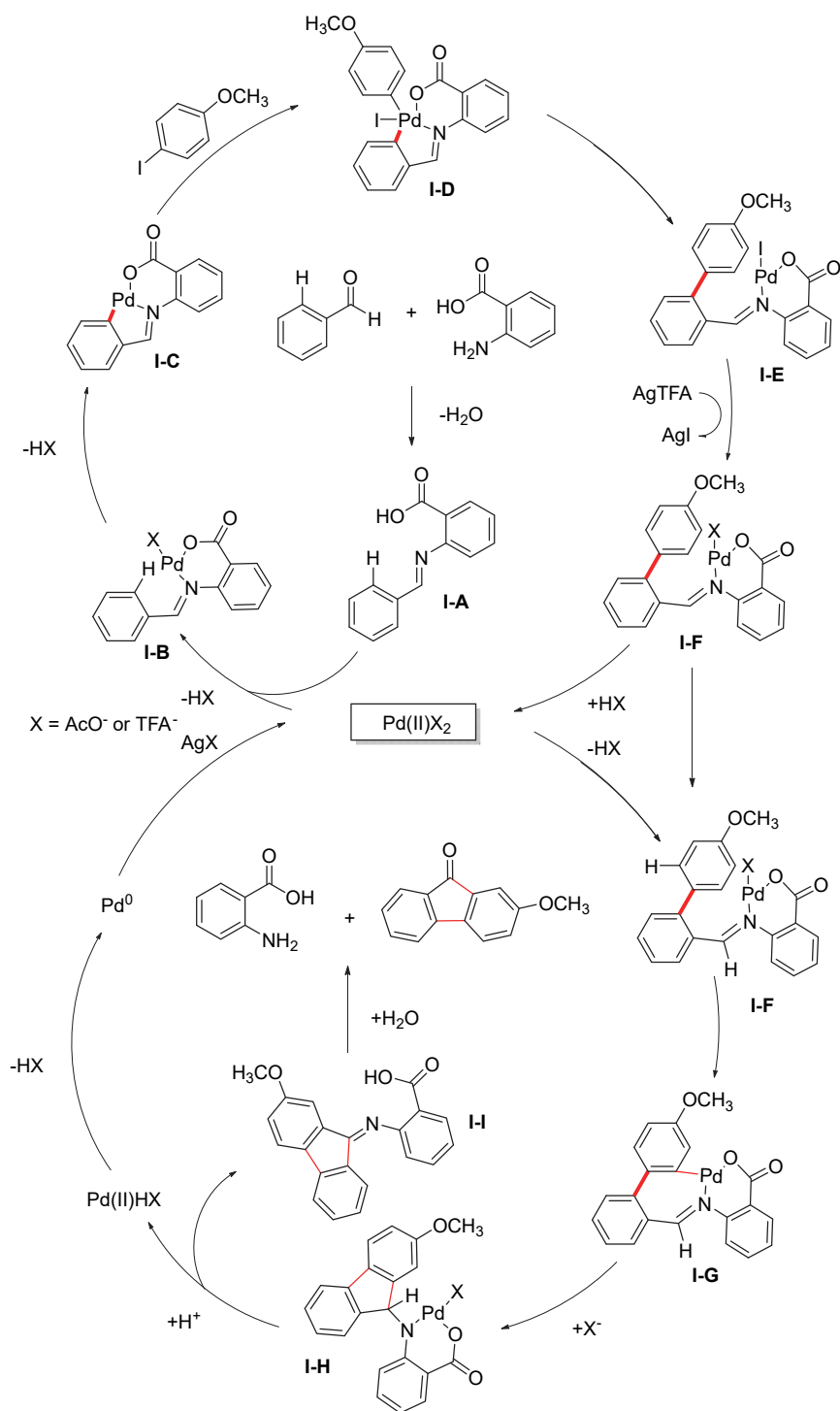


图 3 [5,5]或[5,6]-双环钯中间体

Figure 3 [5,5] or [5,6]-bicyclic palladium intermediate

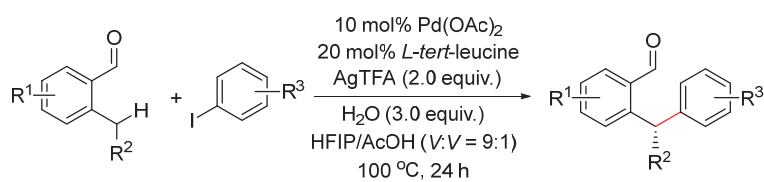
8.1.1 醛酮 C(sp³)-H 键活化

2016 年余金权等^[31]报道了以 *L*-叔亮氨酸为瞬态导向基团, 钯催化芳基醛苄位 C(sp³)-H 对映选择性芳基化反应(Scheme 30). 作者筛选了不同体积侧链的氨基酸, 发现叔亮氨酸中大位阻叔丁基对于反应的立体选择性至关重要. 尽管叔丁基的位阻同时也影响了亚胺的快速生成, 从而引起氨基酸直接与钯配位导致催化剂失活, 但可以通过减少氨基酸与钯的比例来提高产率.



图式 29 钯催化苯甲醛和芳基碘合成茚酮循环

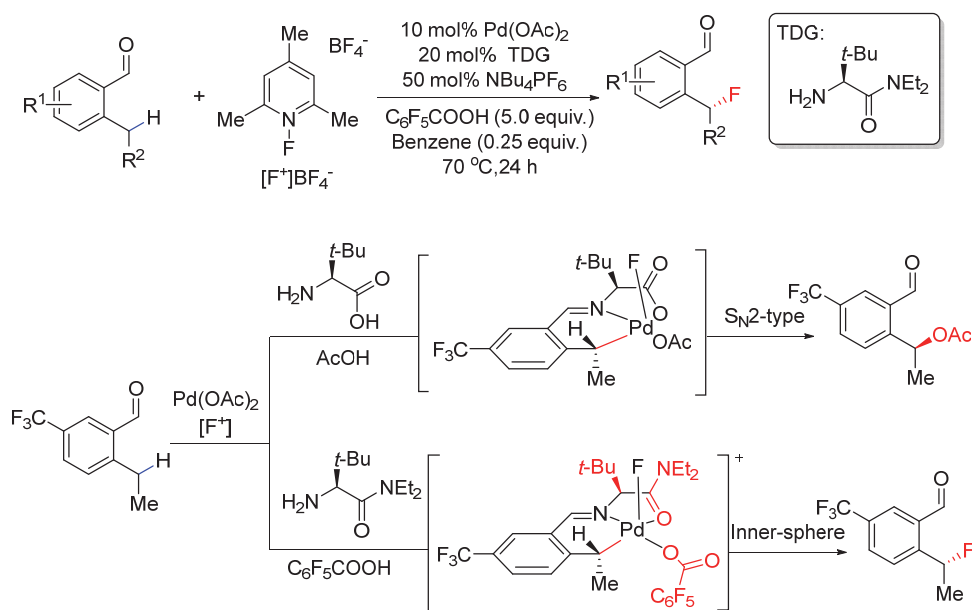
Scheme 29 Proposed catalytic cycle of palladium-catalyzed synthesis of fluorenones from benzaldehydes and aryl iodides



图式 30 钯催化芳基醛苄位 C(sp³)-H 键芳基化反应

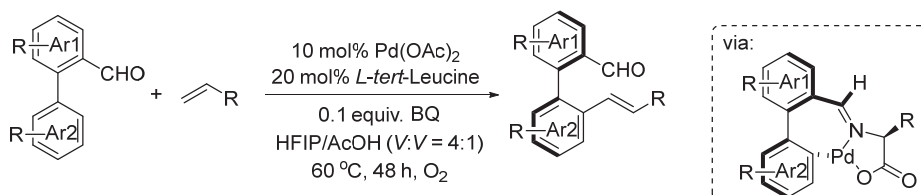
Scheme 30 Palladium-catalyzed benzylic C(sp³)-H arylation of aromatic aldehydes

氟原子的引入能够极大影响药物分子的极性、脂溶性和构型等性质,因此不对称合成构建 C—F 键受到了化学家的极大关注. 2018 年,余金权课题组^[51]报道了 *L*-二乙基叔亮氨酸酰胺作为瞬态导向基团,醋酸钯催化 2-烷基苯甲醛对映选择性 C(sp³)—H 氟化反应的新方法. 经 Pd(II/IV)催化途径进行 C(sp³)—H 氟化反应最大的困难在于 C(sp³)—[Pd(IV)(L_n)]—F 中间体的还原消除反应比较困难,速度缓慢,如果反应体系内含有 N、O 的亲核试剂,往往容易以 S_N2 型亲核取代反应为主. 该研究发现,以简单的叔亮氨酸为瞬态导向基团,反应主要得到乙酰化产物,而使用氨基酰胺导向时,能大幅度增加氟化反应的选择性,主要得到氟化产物,通过 DFT 计算发现氨基酰胺类型瞬态导向基团形成的阳离子 Pd(IV)中间体更有利于 C—F 键的还原消除反应. 此外,还发现使用缺电子五氟苯甲酸为添加剂,能够抑制亲核反应的进行,也有利于 C—F 键的生成. 同时手性叔亮氨酸酰胺在控制反应位点选择性和立体选择性中起着关键作用,在条件优化中发现随着氨基酸瞬态导向基团上侧链的空间位阻增加, *ee* 值也随之增加(Scheme 31).



图式 31 钯催化芳香醛苄位 C(sp³)—H 键氟化反应

Scheme 31 Palladium-catalyzed benzylic C(sp³)—H fluorination of aromatic aldehydes



图式 32 钯催化阻转选择性 C(sp²)—H 键烯基化反应

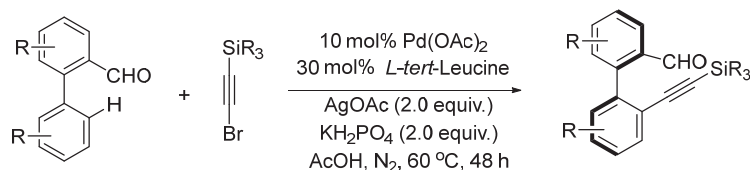
Scheme 32 Palladium-catalyzed atroposelective C(sp²)—H olefination of biaryl aldehydes

8.1.2 醛酮 C(sp²)—H 键活化

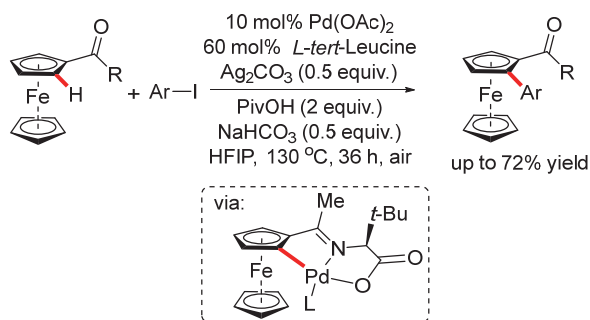
轴手性联芳化合物是天然产物、药物、催化剂和配体的常见核心骨架,其不对称合成方法受到广泛关注^[52-55]. 2017 年,史炳峰课题组^[56]以 *L*-叔亮氨酸作为瞬态导向基团,实现了钯催化阻转选择性联芳醛的 C(sp²)—H 键烯基化反应(Scheme 32). 在条件优化中,作者筛选了一系列手性氨基酸,结果仅有叔亮氨酸展现出了最佳的立体选择性, *ee* 值为 99%,说明手性氨基酸侧链体积对手性控制的重要性. 并进一步用此方法完成了天然产物 TAN-1085 的不对称全合成^[57].

在上述瞬态导向基辅助联芳醛的烯基化成功的基础上,2018 年,史炳峰课题组^[58]又实现了以 *L*-叔亮氨酸作为瞬态导向基团,钯催化阻转选择性联芳醛 C(sp²)—H 炔基化反应(Scheme 33),叔亮氨酸作为关键的手性瞬态导向基,获得了良好的产率(高达 99%)和优良的对映体选择性(*ee* 值高达 >99%).

2018 年,金钟课题组^[59]报道了以 *L*-叔亮氨酸为瞬态导向基,钯催化二茂铁酮的对映选择性 C(sp²)—H 芳基化反应,获得面手性的二茂铁化合物(Scheme 34). 在

图式 33 钯催化联芳醛类阻转选择性 C(sp²)-H 键炔基化反应Scheme 33 Palladium-catalyzed atroposelective C(sp²)-H alkylation of biaryl aldehydes

反应条件优化中, 作者发现相比于缬氨酸、苯丙氨酸和亮氨酸等手性氨基酸, 叔亮氨酸给出了最好的立体选择性。值得注意的是, 当加入大位阻的新戊酸(PivOH)后, 能够极大地提高反应产率和立体选择性。机理研究表明叔亮氨酸和新戊酸可能共同参与了对映选择性的协同金属化-去质子化(CMD)过程。在底物拓展研究中发现除了芳基碘化物, 含吡啶和咪唑类型的异芳基碘化物也取得不错的效果。

图式 34 钯催化酰基二茂铁的不对称 C(sp²)-H 键芳基化反应Scheme 34 Palladium-catalyzed enantioselective C(sp²)-H arylation of ferrocenyl ketones

2022 年, 谢美华课题组^[60]以 *L*-叔亮氨酸作为瞬态导向基团, 实现了钯催化联芳基醛与芳基碘的阻转选择性芳基化反应, 合成了轴向手性联芳基化合物(Scheme 35)。 *L*-叔亮氨酸对促进反应顺利进行和产生较高的立体选择性起了至关重要的作用。反应具有良好的底物官能团兼容性, 并通过克级规模的反应验证了此方法的实用

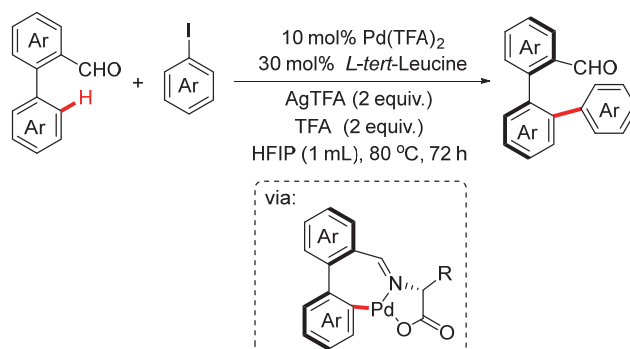
价值。

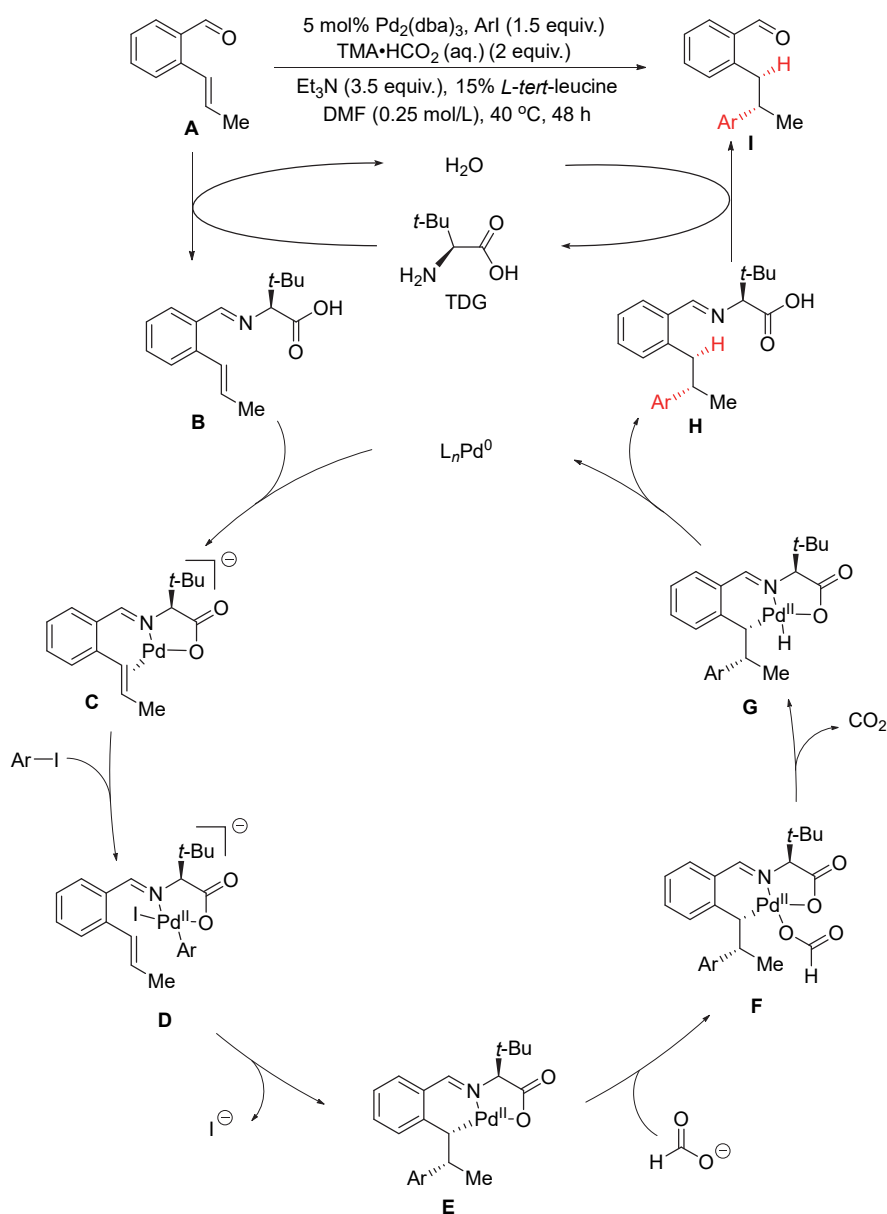
2020 年, Engle 课题组^[61]以 *L*-叔亮氨酸为瞬态导向基, 在温和条件下实现烯基苯甲醛底物的不对称还原 Heck 氢芳基化反应(Scheme 36)。作者推测反应可能经过双催化循环, 底物分子 **A** 的醛基和 *L*-叔亮氨酸中的氨基反应生成亚胺 **B**, Pd(0)与 **B** 配位并与芳基碘的氧化加成生成 **D**, 中间体 **D** 经历不可逆迁移插入步骤生成 **E**, 且其对映诱导由耦合苯环的构象引发。接下来, 中间体 **E** 与甲酸根配位产生稳定的烷基 Pd(II) 中间体 **F**, 脱羧生成 Pd-H 物种 **G**。最后经 C-H 还原消除, 再生 Pd(0) 催化剂完成催化循环, 同时解离生成目标产物 **I**。

8.2 手性缬氨酸作为瞬态导向基团的应用

手性缬氨酸相比于叔亮氨酸, 其侧链的异丙基体积略小, 但对于特定的底物也能够很好地控制反应的立体选择性。

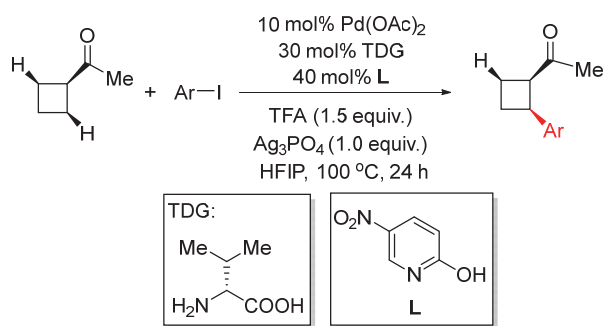
2020 年, 余金权课题组^[62]报道了以手性缬氨酸作为瞬态导向基团, 钯催化环丁基酮的 β -C(sp³)-H 的芳基化反应(Scheme 37)。在瞬态导向基的筛选中, *D*-缬氨酸作为导向基, 反应获得了 82% 的收率和 3 : 97 *er* 值; 反之使用 *L*-缬氨酸则结果完全相反。吡啶酮配体和 Ag₃PO₄ 的加入提高了反应活性和对映选择性。相比于缬氨酸, 尽管使用叔亮氨酸作为瞬态导向基时能够产生更高的对映选择性(99 : 1 *er*), 然而收率却大幅度下降(55%), 作者分析可能是由于叔丁基的空间位阻抑制了亚胺的生成。

图式 35 钯催化阻转选择性 C(sp²)-H 键芳基化反应Scheme 35 Palladium-catalyzed atroposelective C(sp²)-H arylation of biaryl aldehydes



图式 36 钯催化烯炔苯甲醛不对称还原 Heck 氢芳基化及机理

Scheme 36 Palladium-catalyzed asymmetric reductive Heck arylation of alkenyl benzaldehydes and proposed mechanism

图式 37 钯催化脂肪酮的 β -C(sp³)-H 芳基化反应Scheme 37 Palladium-catalyzed β -C(sp³)-H arylation of aliphatic ketones

9 总结与展望

综上所述,在瞬态导向策略的碳氢活化与官能团化反应中,氨基酸来源广泛,结构丰富多样,成本低廉,已经成为一种非常重要且具有巨大应用前景的瞬态导向基,成功实现了不同种类醛酮位点选择性 C(sp²)-H 和 C(sp³)-H 键活化,使不同碳-氢键的取代芳基化、烯基化、炔基化、氯代、氟化、磺酰化及氧化等多种类型的转化得以顺利进行.利用氨基酸的自身手性,能够成功实现不对称的碳氢活化,构建各类含不对称因素的手性分子.

然而,有关碳氢键活化的命题,目前仍然有很多挑

战: (1)氨基酸作为瞬态导向基在反应体系中用量较大,一般在 20~60 mol%范围内,造成物质的浪费,如何减少氨基酸的用量或能够实现导向基的简单回收并循环使用,是提高反应经济性的重要途径; (2)氨基酸作为二齿配位的导向基,通常使用贵金属钯作为催化剂,开发廉价金属如铜、钴和锰等参与的催化反应,是今后的发展方向; (3)氨基酸作为瞬态导向基实现的碳氢活化反应底物仍局限在小分子的醛酮类,开发复杂大分子的后期官能化(LSF)修饰方法,对于实现活性分子的结构多样化、研究药物的构效关系极为迫切; (4)所使用的官能团化试剂仍有很大局限性,尽管近年来已有使用烯炔和未取代苯环作为反应底物的例子报道,但绝大部分仍然是使用芳基碘代物作为底物,拓宽官能团化试剂范围对提高反应原子和步骤经济性以及在分子中引入多种官能团极为重要。

References

- [1] Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016.
- [2] He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754.
- [3] Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247.
- [4] Liu, J.; Chen, G.; Tan, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1174.
- [5] Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976.
- [6] Wencel-Delord, J.; Droege, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.
- [7] Aspin, S.; Goutier, A.-S.; Larini, P.; Jazzar, R.; Baudoin, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10808.
- [8] Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925.
- [9] Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
- [10] Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
- [11] Yamaguchi, J.; Yamaguchi, A. D.; Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960.
- [12] Hoshiya, N.; Takenaka, K.; Shuto, S.; Uenishi, J.-I. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 48.
- [13] Jacob, C.; Maes, B. U. W.; Evano, G. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 13899.
- [14] Sun, H.; Guimond, N.; Huang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8389.
- [15] Zhao, Q.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Besset, T. *Synthesis* **2017**, *49*, 4808.
- [16] Ghosh, M.; De Sarkar, S. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1236.
- [17] Rasheed, O. K.; Sun, B. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 5689.
- [18] Bhattacharya, T.; Pimparkar, S.; Maiti, D. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 19456.
- [19] Niu, B.; Yang, K.; Lawrence, B.; Ge, H. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2955.
- [20] Liao, G.; Zhang, T.; Lin, Z.-K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19773.
- [21] Lapuh, M. I.; Mazeh, S.; Besset, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 12898.
- [22] Zu, B.; Guo, Y.; Ke, J.; He, C. *Synthesis* **2021**, *53*, 2029.
- [23] Dutta, U.; Maiti, S.; Bhattacharya, T.; Maiti, D. *Science* **2021**, *372*, 5992.
- [24] Wu, Y.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3517 (in Chinese). (吴勇杰, 史炳峰, 有机化学, **2020**, *40*, 3517.)
- [25] Vautravers, N. R.; Regent, D. D.; Breit, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6635.
- [26] Beletskiy, E. V.; Sudheer, C.; Douglas, C. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5884.
- [27] Wang, X.; Song, S.; Jiao, N. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 213.
- [28] Li, F.; Zhou, Y.; Yang, H.; Wang, Z.; Yu, Q.; Zhang, F.-L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3692.
- [29] Huang, J.; Ding, J.; Ding, T.-M.; Zhang, S.; Wang, Y.; Sha, F.; Zhang, S.-Y.; Wu, X.-Y.; Li, Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7342.
- [30] Higham, J. I.; Bull, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7291.
- [31] Zhang, F.-L.; Hong, K.; Li, T.-J.; Park, H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *351*, 252.
- [32] Tang, M.; Yu, Q.; Wang, Z.; Zhang, C.; Sun, B.; Yi, Y.; Zhang, F.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7620.
- [33] Xu, J.; Liu, Y.; Wang, Y.; Li, Y.; Xu, X.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1562.
- [34] Thrimurtulu, N.; Dey, A.; Singh, A.; Pal, K.; Maiti, D.; Volla, C. M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1441.
- [35] Singh, A.; Dey, A.; Pal, K.; Dash, O. P.; Volla, C. M. R. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1941.
- [36] Liu, X.-H.; Park, H.; Hu, J.-H.; Hu, Y.; Zhang, Q.-L.; Wang, B.-L.; Sun, B.; Yeung, K.-S.; Zhang, F.-L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 888.
- [37] Wang, D.-Y.; Guo, S.-H.; Pan, G.-F.; Zhu, X.-Q.; Gao, Y.-R.; Wang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1794.
- [38] Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6202.
- [39] Yang, X.; Shan, G.; Yang, Z.; Huang, G.; Dong, G.; Sheng, C.; Rao, Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1534.
- [40] Cheng, J.-T.; Xiao, L.-J.; Qian, S.-Q.; Zhuang, Z.; Liu, A.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202117233.
- [41] Ding, M.-R.; Hua, W.-K.; Liu, M.; Zhang, F.-Z. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7419.
- [42] Li, Y.-H.; Ouyang, Y.; Chekshin, N.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4727.
- [43] Liu, M.; Sun, J.; Erbay, T. G.; Ni, H.-Q.; Martin-Montero, R.; Liu, P.; Engle, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203624.
- [44] Kong, J.-H.; Jiang, Z.-J.; Xu, J.-Y.; Li, Y.; Cao, H.; Ding, Y.-N.; Tang, B.-C.; Chen, J.; Gao, Z.-H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13350.
- [45] Yang, K.; Li, Q.; Liu, Y.-B.; Li, G.-G.; Ge, H.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12775.
- [46] Zhang, X.-L.; Pan, G.-F.; Zhu, X.-Q.; Guo, R.-L.; Gao, Y.-R.; Wang, Y.-Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2731.
- [47] Guan, Z.; Chen, S.-W.; Huang, Y.; Yao, H.-Q. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3959.
- [48] Higham, J. I.; Bull, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202933.
- [49] Hong, K.; Park, H.; Yu, J.-Q. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6938.
- [50] Chen, X.-Y.; Ozturk, S.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1140.
- [51] Park, H.; Verma, P.; Hong, K.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 755.
- [52] Kozlowski, M. C.; Morgan, B. J.; Linton, E. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193.
- [53] Canac, Y.; Chauvin, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *16*, 2325.
- [54] Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418.
- [55] Xu, G.-Q.; Fu, W.-Z.; Liu, G.-D.; Senanayake, C. H.; Tang, W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 570.
- [56] Yao, Q.-J.; Zhang, S.; Zhan, B.-B.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 6617.
- [57] Fan, J.; Yao, Q.-J.; Liu, Y.-H.; Liao, G.; Zhang, S.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3352.
- [58] Liao, G.; Yao, Q.-J.; Zhang, Z.-Z.; Wu, Y.-J.; Huang, D.-Y.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3661.
- [59] Xu, J.-C.; Liu, Y.; Zhang, J.-L.; Xu, X.-H.; Jin, Z. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 689.
- [60] Zhang, J.-T.; Fan, J.; Guo, Z.-Y.; Wu, Y.-H.; Wu, J.-P.; Xie, M.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3589.
- [61] Oxtoby, L. J.; Li, Z.-Q.; Tran, V. T.; Erbay, T. G.; Deng, R.; Liu, P.; Engle, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8885.
- [62] Xiao, L.-J.; Hong, K.; Luo, F.; Hu, L.; Ewing, W. R.; Yeung, K.-S.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 9594.

(Zhao, C.)