

氧化型导向基诱导的 C—H 键官能团化

胡志勇^a 童晓峰^{*,a} 刘桂霞^{*,b}^(a) 华东理工大学 教育部结构可控先进功能材料及其制备重点实验室 上海 200237)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 过渡金属催化的 C—H 键官能团化是直接构建 C—C 或 C—X 键的一个高效的方法, 但这类反应大多需要外加当量或过量的氧化剂来完成催化循环. 使用氧化型导向基, 也就是在导向基中引入某些特殊的基团充当内氧化剂, 可以避免外加氧化剂, 简化反应体系, 提高反应效率. 近年氧化型导向基结构日趋丰富, 参与的反应类型也呈现出多样化. 利用氧化型导向基策略可以在无外加氧化剂条件下合成各种杂环或官能团化产物.

关键词 C—H 键官能团化; 氧化型导向基; 内氧化剂; 过渡金属

C—H Functionalization Induced by the Oxidizing Directing Group

Hu, Zhiyong^a Tong, Xiaofeng^{*,a} Liu, Guixia^{*,b}^(a) Key Laboratory for Advanced Materials and Institute of Fine Chemicals, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237)^(b) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Transition-metal catalyzed C—H functionalization is a straightforward and efficient way to construct C—C and C—X bonds. However, these transformations usually require stoichiometric or excess amount of external oxidants to oxidize low valent metal and regenerate the active catalytic species. The use of the oxidizing directing group, which contains some special group acting as the internal oxidant, can avoid the troubles arising from the external oxidants and make the reaction process more simple and efficient. Recently, increasing number of novel oxidizing directing groups have been designed and diverse kinds of reactions have been developed. This approach can be used to synthesize kinds of heterocycles or highly functionalized products under external oxidant free conditions.

Keywords C—H functionalization; oxidizing directing group; internal oxidant; transition metal

近年来, 快速发展的过渡金属催化的 C—H 键官能团化反应为碳-碳键及碳-杂原子键的形成^[1]提供了一种高效、简单的方法. 在这类反应中, C—H 键活化的启动也就是碳-金属键的形成往往是反应的决速步骤. 在形成碳-金属键后, 经历一系列转化, 最后都需要淬灭碳-金属键以释放金属并得到产物. 最常见的淬灭方式是 β -H 消除和还原消除, 这两种淬灭模式都会生成低价金属. 因此在高价金属启动的 C—H 活化反应中, 就需要额外的氧化剂来将产生的低价金属氧化成高价以完成催化循环^[2~6]. 常用的氧化剂包括无机金属盐如醋酸铜^[7]、碳酸银^[8]等, 有机氧化剂如苯醌^[9]、高价碘试剂^[10]等. 外加氧化剂的使用会使反应过程中产生大量的废

料, 降低原子经济性, 同时, 废料的产生也为反应产物的分离、纯化等后处理过程带来不利影响, 并有可能对环境带来负面影响. 从文献中的报道来看, 解决这一弊端目前主要有以下几种策略: (1)设计催化循环过程, 使催化剂金属在反应的各个阶段保持同一价态, 这样就避免了引入氧化/还原体系^[11]; (2)采用绿色、清洁的氧化剂(如 O₂)作为外加氧化剂实现催化剂金属的再生^[12]; (3)使用内氧化剂^[13].

所谓内氧化剂是指反应底物本身含有氧化性的基团, 在反应过程中能充当氧化剂作用, 通过基团本身的转变使催化循环得以继续. 采用内氧化剂策略可以避免外加氧化剂, 简化反应体系, 使得反应更为清洁、高效.

* E-mail: tongxf@ecust.edu.cn; guixia@sioc.ac.cn

Received December 30, 2014; revised February 13, 2015 published online February 14, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202184).

国家自然科学基金(No. 21202184)资助项目.

如在氮源中引入 N—O 键, 可以实现无需外加氧化剂的 C—H 键胺化反应(图 1a)^[14-17]. 内氧化剂策略中最常见的是在导向基中引入氧化功能, 即采用氧化型导向基(图 1, b).

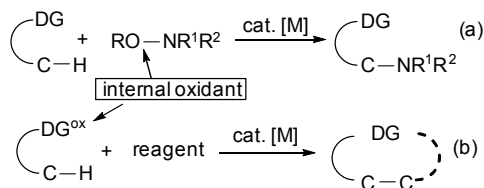


图 1 内氧化策略在 C—H 键活化中的运用

Figure 1 The strategy of internal oxidant used in C—H bond activation

氧化型导向基, 顾名思义是指 C—H 键活化的底物中导向基含氧化性基团, 其在反应中有双功能作用: 既能与金属配位诱导 C—H 键活化, 又能充当内氧化剂的作用. 氧化型导向基在近年来得到了快速的发展, 结构呈现出多样化(图 2), 可用于芳烃或烯烃的 C—H 键活化. 目前文献报道的氧化型导向基中一般含杂原子键, 如 N—O, N—N 或 N—S 键.

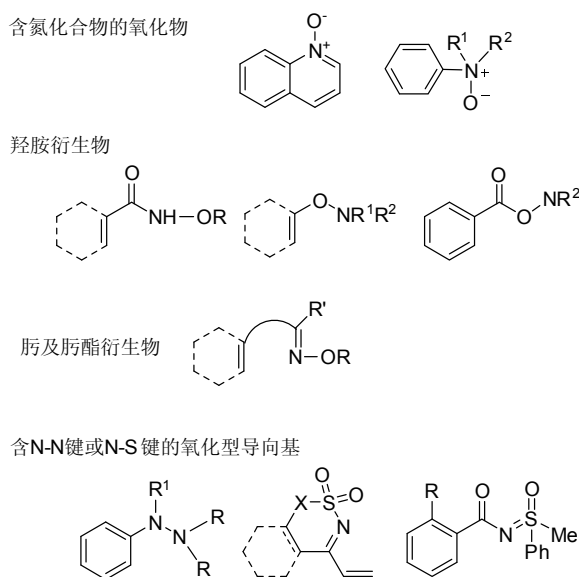


图 2 氧化型导向基

Figure 2 Oxidizing directing group

基于近年来氧化型导向基在 C—H 键活化反应中的应用, 结合本组在该领域的工作, 本文根据其活化模式、结构和反应类型进行分类介绍.

1 高价过渡金属催化的反应

高价过渡金属, 如二价钯、三价铈、二价铈, 与含氧化型导向基的底物作用时, 首先发生的是导向基诱导的 C—H 键活化. 在 C—H 键活化这一步, 氧化型导向基本身结构保持不变. 形成的碳-金属键发生一系列转化

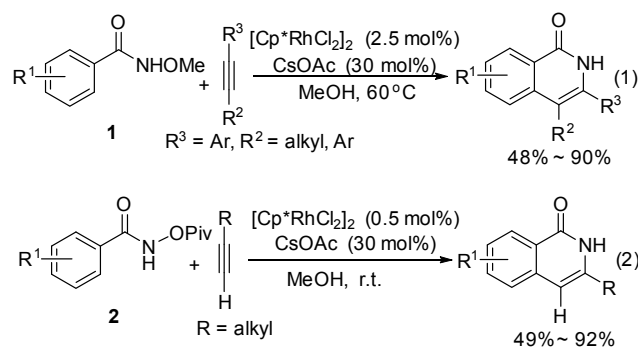
后, 与氧化型导向基中杂原子(N—X)键作用, 得到产物并再生催化活性物种. 随着对反应的理解、深入, 氧化型导向基的结构和反应类型日趋丰富.

1.1 羟胺衍生物

羟胺衍生物无疑是目前运用最广泛的氧化型导向基, 这类化合物合成相对简单, 涉及的反应类型多样. 可以说羟胺衍生物在 C—H 活化中的运用对氧化型导向基策略的发展起到了推波助澜的作用.

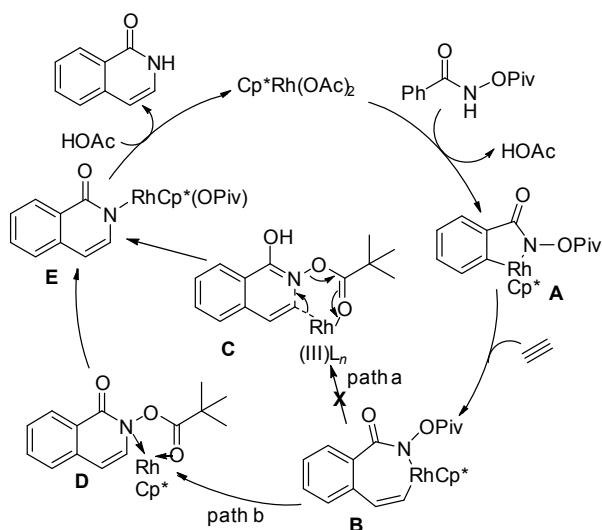
1.2.1 N-苯甲酰羟胺衍生物

2010 年 Fagnou 小组^[18]利用 N-甲氧基苯甲酰胺, 以 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 为催化剂, 成功实现了其与炔的偶联(Eq. 1). 他们意外地发现反应中不需要额外的氧化剂, N—O 键充当了氧化剂与导向基的两个重要角色. 在后续的工作中, 该小组^[19a]对这一反应进行了深入的研究. 通过对导向基中氧上取代基的筛选, 发现当使用 N-特戊酰氧基苯甲酰胺时, 反应效果最好, 与之前的 N-甲氧基苯甲酰胺相比, 主要表现在: 第一, 反应条件更加温和, 催化剂的用量从之前的 2.5 mol% 降到了 0.5 mol%; 第二, 反应的产率和普适性要比使用 N-甲氧基苯甲酰胺要好, 甚至端炔(Eq. 2)和双烷基取代的炔也能以较高产率得到产物.



为了更好的理解反应的过程, 作者通过密度泛函理论计算(DFT), 结合实验数据, 提出了一个较为详尽的催化循环机理. 首先三价铈与底物通过协同金属化去质子化(CMD)过程得到中间体 **A**, 然后炔烃的配位、迁移插入形成中间体 **B**, 之后就有两种可能的路径: 中间体 **B** 通过分子内的协同作用得到中间体 **C**, 这个过程中铈始终保持在三价(途径 a); 中间体 **B** 先通过还原消除得到中间体 **D**, 然后一价铈与 N—O 键发生氧化加成, 这一过程中金属铈价态由三价变成一价然后氧化成三价(途径 b). 两种途径形成的中间体 **E** 质子解得到产物, 同时催化剂再生(Scheme 1). 作者通过计算, 排除了途径 a 的可能性, 认为途径 b 是可行的. 而在另一篇机理计算的工作中, 作者^[19b]认为中间体 **B** 可以先与分子内 N—O 键发生氧化加成得到五价铈中间体, 然后还原消

除得到中间体 E.



图式 1 异喹啉形成的计算机理

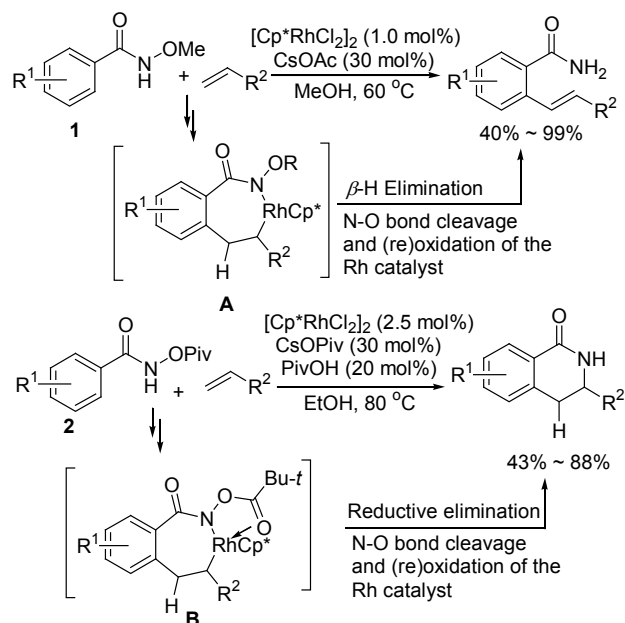
Scheme 1 DFT calculated mechanism for the formation of isoquinolones

同年 Glorius 小组^[20]分别用 *N*-甲氧基苯酰胺(**1**)和 *N*-特戊酰氧基苯酰胺(**2**)为底物, 与烯炔反应, 发现可以选择性地生成不同产物: 前者发生 β -H 消除得到邻位烯基化产物; 后者发生还原消除生成环状产物. 作者认为 C—H 键活化、烯炔插入后形成的七元环中间体(Scheme 2)是决定反应结果的关键因素. *N*-特戊酰氧基苯酰胺中羰基氧原子与金属铑配位(中间体 **B**), 使得金属达到 18 电子而难以发生 β -H 消除, 或者说由于配位饱和的原因使得发生 C—N 键的形成比 β -H 消除更容易.

上述反应策略也被用于分子内, 2012 年 Park 等^[21]利用该策略, 成功实现了分子内炔烃的反应, 并将该反应应用于天然产物安托万、腐鱼尸碱、娃儿藤碱等的合成. 该反应的普适性很好, 可用于芳香炔和烯炔的 C(sp²)—H 键活化(Eq. 3), 而且底物中碳链的长度对反应的收率没有太大的影响.

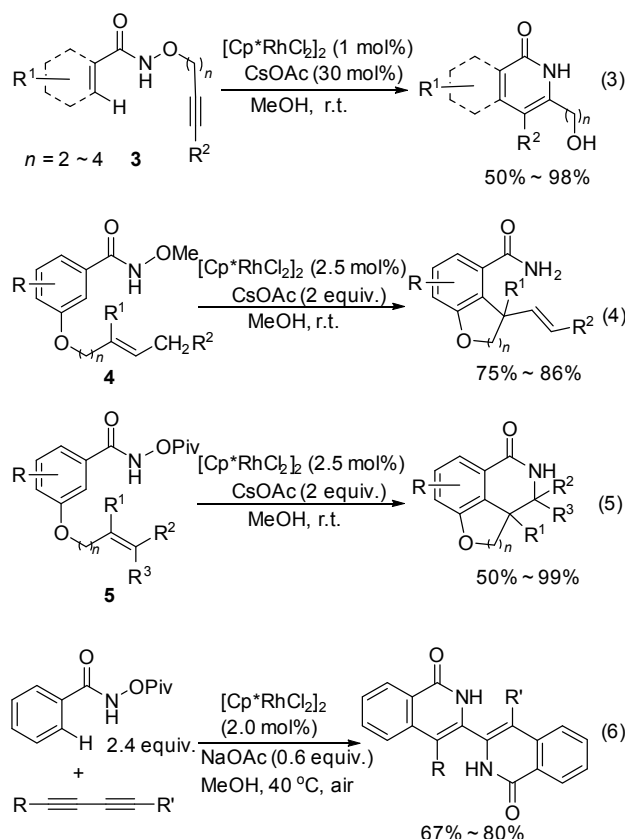
分子内烯炔的反应也被多个课题组报道. 与分子间反应类似, 导向基中氧原子上取代基类型不同能够得到不同的产物^[22]. 当使用甲基时, 以 β -H 消除淬灭得到的是 C—H 键烯基化产物(Eq. 4); 而使用酰基时, 以还原消除淬灭得到的是三并环产物(Eq. 5).

而近来 Glorius 小组^[23]利用 1,3 二炔与 *N*-特戊酰氧基苯酰胺反应, 在 [Cp*RhCl₂]₂ 的催化下, 得到了双杂环化合物(Eq. 6). 对称或者非对称二炔都能得到较好的收率与良好的区域选择性. 当使用当量的二炔时, 能够得到单边炔烃环化产物, 产物中的炔烃也能够很好的发生其他反应. 之后, 利用这一策略作者使用一锅法合成了非对称的双杂环化合物(Eq. 7).

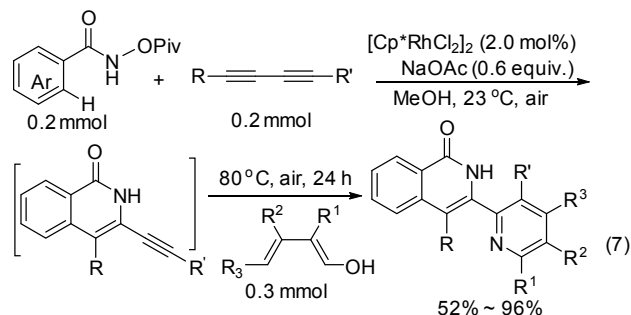


图式 2 铑催化的 *N*-苯甲酰羟胺衍生物与烯炔的 C—H 官能团化反应

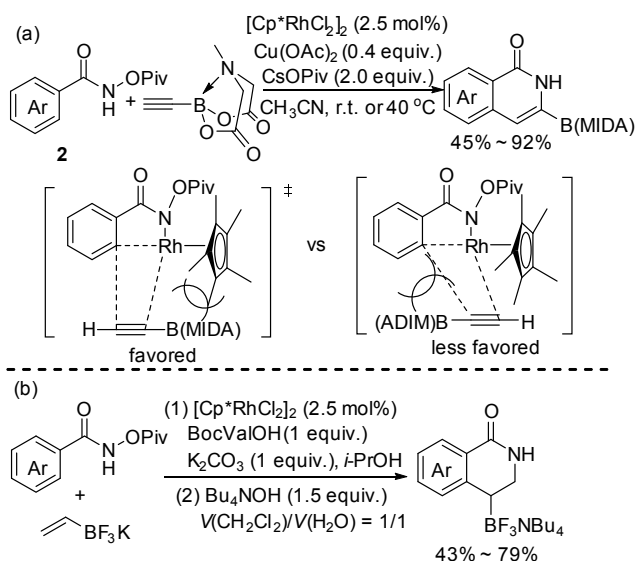
Scheme 2 Rhodium catalyzed C—H functionalization between the derivatives of *N*-hydroxybenzamide and alkenes



除了一般的炔烃、烯炔, 硼基取代的炔烃和烯炔也能发生类似的反应. 2012 年, Glorius 小组^[24]发现 *N*-特戊酰氧基苯酰胺(**2**)在铑催化下, 可以与乙炔基-*N*-甲基亚胺二乙酸(MIDA)硼酯偶联(Scheme 3a), 并且形成的杂

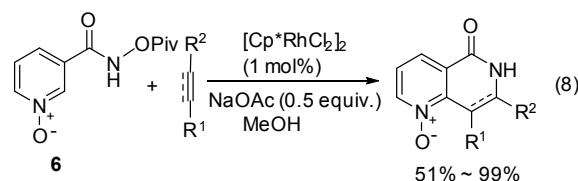


环基硼酯很稳定, 能够进一步做其他转化. 值得注意的是, 加入 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 会使反应产率明显提高. 一般情况下 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为外加氧化剂而加入, 但是在这里的作用并不清楚. 反应的普适性较好, 苯基上不管是吸电子或者供电子基团都能取得不错的收率, 其他芳香环如苯并噻吩、苯并呋喃都能取得不错的收率. 但是, 该反应只适用于端炔, 对于炔烃上有取代基的是不能发生反应的, 可以说炔基上的位阻效应还是对反应的影响比较大的. 对于端炔的区域选择性, 作者认为炔烃上的电子效应的影响要比位阻的影响要大, 因此才导致关键中间体中大位阻的 MIDA 与 Cp^* 在同侧, 使得产物中端炔末端与芳基相连. 与之形成对比的是, 烯基氟硼酸钾与 *N*-特戊酰氧基苯酰胺在铑催化下得到的环化产物中炔烃有取代的一端与芳基相连^[25](Scheme 3b).



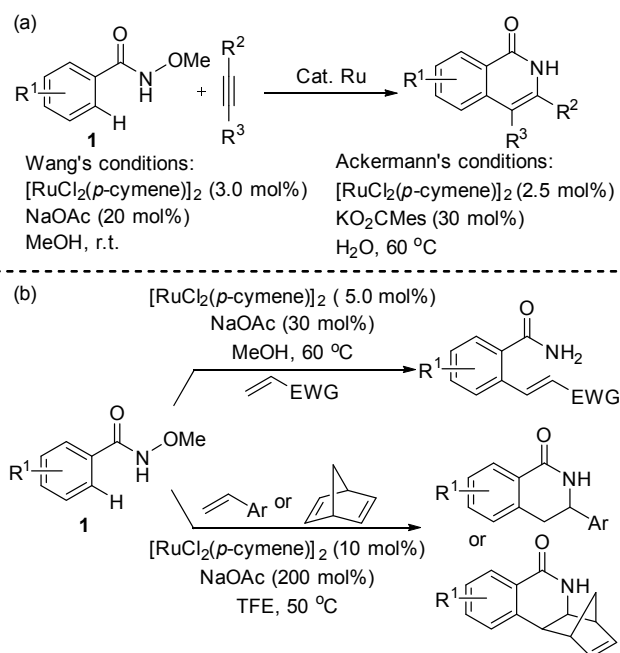
图式 3 铑催化的底物 **2** 与硼酯取代的烯炔或炔烃的环化反应
Scheme 3 Rhodium catalyzed cyclization of substrate **2** with the boronate substituted alkenes or alkynes

在 2014 年, Huckins 等^[26]利用 *N*-特戊酰氧基吡啶氧化物作为底物, 实现了 2-位 C—H 键活化后与炔烃的偶联反应(Eq. 8). 相比于之前使用 *N*-特戊酰氧基吡啶作为底物与炔烃、烯炔的偶联, 该吡啶氧化物能给出更好的选择性和产率. 底物中 N—OPiv 充当了内氧化导向基的



作用, 而吡啶氧化物在一定程度上利于 2-位的 C—H 键活化.

使用比较廉价的 Ru 作催化剂也能实现 *N*-苯甲酰胺衍生物与炔、烯的偶联反应(Scheme 4). 在 2011 年, Wang 小组^[27]报道了 Ru 催化下 *N*-甲氧基苯酰胺与炔烃的偶联, 得到了异喹啉酮类化合物. 作者发现使用醋酸盐能够得到很好的收率, 而使用其他添加剂, 产率会明显降低, 反应的普适性也较好. 而 Ackermann 小组^[28]在 2011 年发现这类偶联反应在以水作为溶剂时也能够很好地反应, 其收率也比较好. 更为有趣的是, Wang 小组^[29]发现 *N*-甲氧基苯酰胺与烯炔的偶联会因为溶剂和底物的改变而产生不一样的反应结果(Scheme 4b). 以甲醇为溶剂, *N*-甲氧基苯酰胺与带吸电子基的烯炔反应得到的是邻位烯基化产物; 而在三氟乙醇(TFE)中, 使用苯基取代的端炔则生成环状产物.

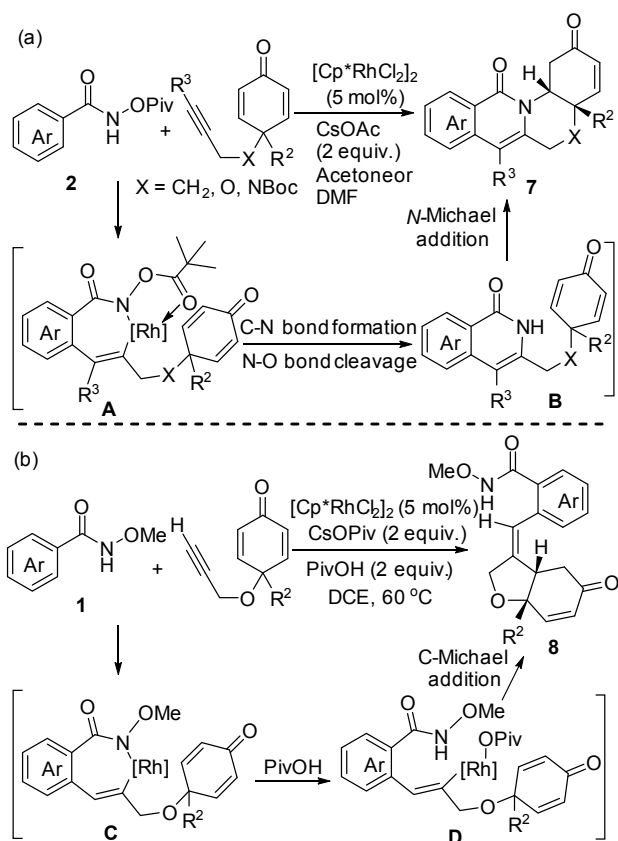


图式 4 底物 **1** 作为氧化型导向基在钌催化的 C—H 官能团化中的应用

Scheme 4 Employment of substrate **1** as the oxidizing directing group in Ru catalyzed C—H functionalization

N-苯甲酰胺衍生物与烯炔、炔烃的反应研究为发展串联反应奠定了基础. 在 2014 年, Tian 和 Lin 小组^[30]实现了 *N*-苯甲酰胺衍生物与 1,6 烯炔的串联反应. 当使用 *N*-特戊酰氧基苯酰胺为底物时, 得到多并环产物 **7**;

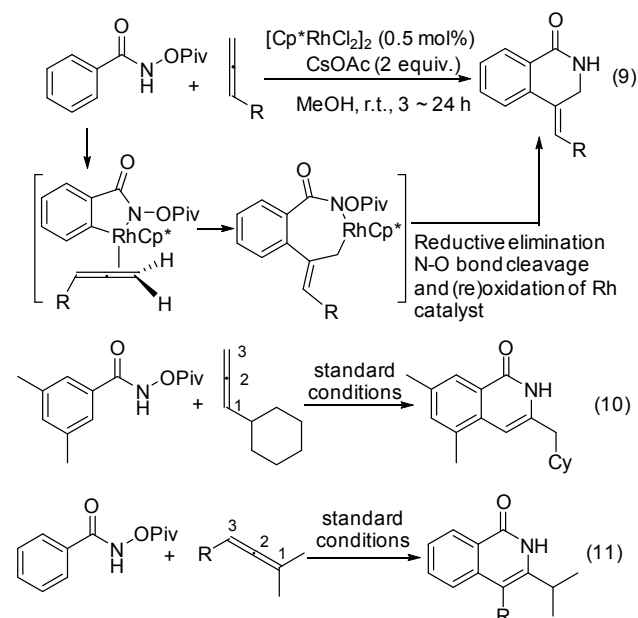
而使用 *N*-甲氧基苯酰胺为底物时, 能够得到 C—H 键活化启动的烯炔环化产物 **8**. 反应历程可以通过羟胺氧上取代基来调控: 当氧上取代基是特戊酰基时, 关键中间体 **A** 发生 C—N 键的还原消除以及 N—O 键的断裂得到中间体 **B**, 然后发生 *N*-Michael 加成得到产物 **7** (Scheme 5a); 而当氧上取代基是甲基时, 首先质子解得到烯基铑中间体 **C**, 然后烯基铑中间体发生 C-Michael 加成后质子解得到产物 **8** (Scheme 5b). 作者认为特戊酰基上羰基与铑配位利于中间体 **A** 发生 C—N 键的还原消除, 而中间体 **C** 则更倾向于 N—Rh 键的质子解. 从底物普适性来看, 与 *N*-特戊酰氧基苯酰胺反应时, 1,6 烯炔有更好的普适性, 可用于端炔、非末端炔, 另外各种连接原子均适用; 而 *N*-甲氧基苯酰胺为底物时, 1,6 烯炔必须是端炔且氧为连接原子.



图式 5 铑催化的底物 **1** 或 **2** 与 1,6-烯炔的串联反应
Scheme 5 Rhodium catalyzed cascade reactions of substrate **1** or **2** with 1,6-enynes

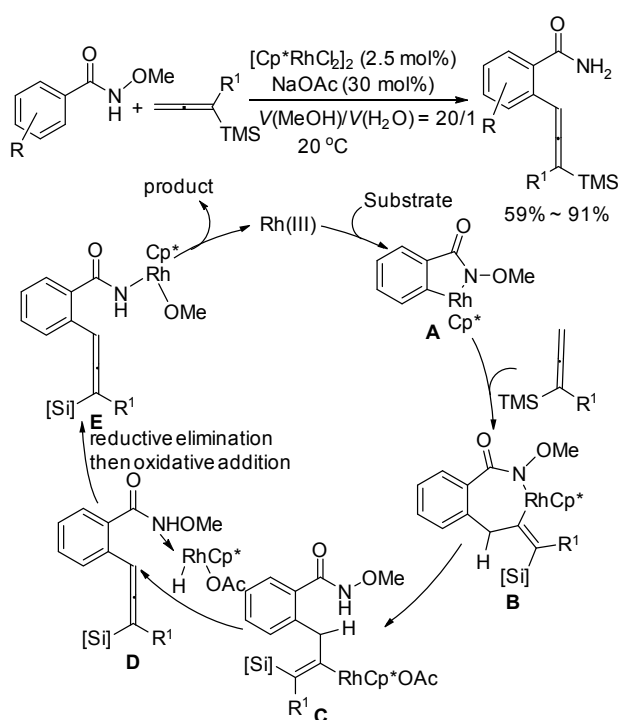
尽管炔烃、烯炔是 C—H 键活化反应中最为常见的底物, *N*-苯甲酰羟胺衍生物逐步向其他类型的反应扩展. 在 2012 年, Glorius 小组^[31]利用 *N*-特戊酰氧基苯酰胺为底物, 在以 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 为催化剂时, 首次实现了其与联烯的偶联 (Eq. 9), 并且催化剂的用量只需要 0.5 mol%. 反应以 C—H 活化启动, 联烯插入后, 还原消除生成 C—N 键, 产生的一价铑被 N—O 键氧化再生催化活性

物种. 反应发生在联烯位阻较小的一端, 底物和联烯的取代情况影响了反应的区域选择性. 对于单取代的联烯, 区域选择性主要受电子因素控制, 联烯中间碳原子参与碳-碳键形成, 得到环外双键产物. 多取代的联烯或者是有位阻的苯酰胺则主要受位阻影响, 联烯位阻小的一端与 C—H 键偶联 (Eqs. 10, 11).



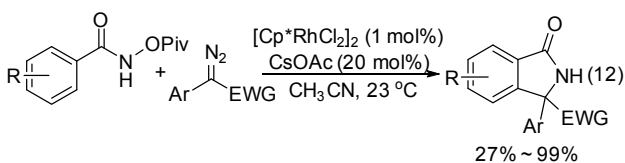
与上例中生成环状产物不同, Ma 小组^[32]发现在 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 的催化下, *N*-甲氧基苯酰胺与硅烷取代的联烯反应生成的是三取代的联烯化合物, 底物中 N—O 键充当内氧化基团. 反应可能经历以下历程: 首先铑与 *N*-甲氧基苯酰胺发生 C—H 键活化得到五元环中间体 **A**, 然后联烯的迁移插入形成中间体 **B**, 质子解得到中间体 **C**, 接着 β -H 消除得到中间体 **D**, **D** 中的一价铑被 N—O 键氧化得到中间体 **E**, 最后质子解得到产物并再生三价铑, 完成催化循环 (Scheme 6). 实验证明联烯底物取代基对反应起了至关重要的作用: (1) 联烯一端为双取代, 使得插入反应发生在联烯位阻较小的一端; (2) 大位阻取代基如硅基或叔丁基使得中间体 **C** 中金属铑从空间上更接近邻位碳上的氢, 从而有利于 β -H 消除途径.

以上成环反应大都是引入 C2 组分, 生成一些异喹啉酮或者氢化喹啉酮衍生物, 相反引入单原子而合成五元环化物的报道却比较少. 在 2013 年, Rovis 小组^[33]报道了 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化下, *N*-特戊酰氧基苯酰胺与重氮化合物的成环反应. 反应体系简单, 可以在温和条件下得到一系列内酰胺类化合物 (Eq. 12). 底物的普适性比较好, 苯环上带吸或者供电子基团都能够给出比较高的产率, 而且使用环状重氮化合物能够以良好的收率得到螺环类化合物. 通过一系列竞争实验以及氘代实验, 作者发现 C—H 活化倾向于酸性更强的 C—H 键, 意味着



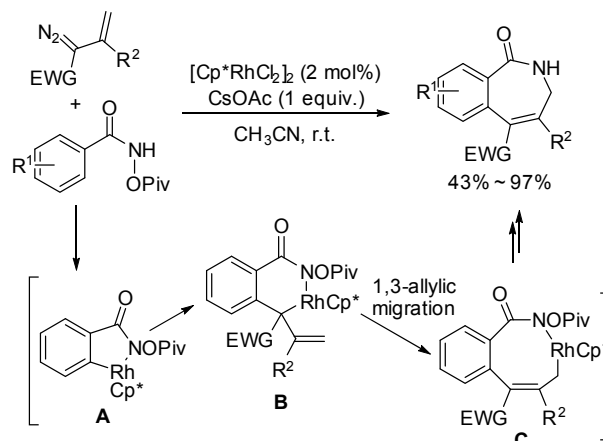
图式 6 利用硅烷取代的联烯合成三取代的联烯

Scheme 6 Formation of trisubstituted allenes using allenylsilanes



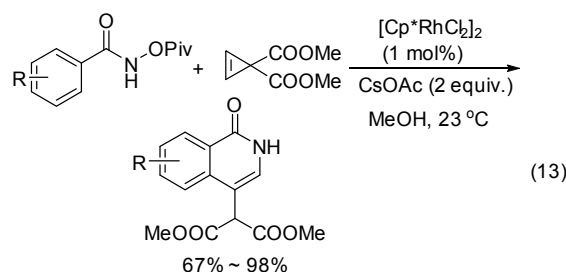
C—H 键活化的过程可能是协同金属化去质子化机理。同年, Cui 小组^[34]利用乙烯重氮作为反应底物, 在三价铑的催化下与 *N*-特戊酰氧基苯酰胺发生[4+3]环加成反应, 为合成苯并己内酰胺提供了一条有效途径。反应可能首先发生 C—H 键活化得到中间体 **A**, 然后与重氮反应得到中间体 **B**, 接着发生 1,3-烯丙位迁移得到八元环中间体 **C**, 最后 C—N 键形成以及 N—O 键断裂得到产物(Scheme 7)。

带张力环的烯炔, 如环丙烯、亚甲基环丙烷也能在铑催化的条件下与 *N*-苯甲酰脲衍生物发生环化反应。2013 年 Rovis 小组^[35a]报道了 *N*-特戊酰氧基苯酰胺与双酯基取代的环丙烯衍生物的反应, 产物为 4-取代的异喹啉酮类化合物(Eq. 13)。作者认为反应过程与之前烯炔的反应类似, 只不过反应后, 金属作为 Lewis 酸对环丙烷进行了开环反应。使用苯基酯基取代的环丙烯时, 得到了含有环丙烷结构的产物, 该产物在 4 mol/L 盐酸中处理, 可以得到开环产物, 证实了作者对反应历程的猜测(Eq. 14)。

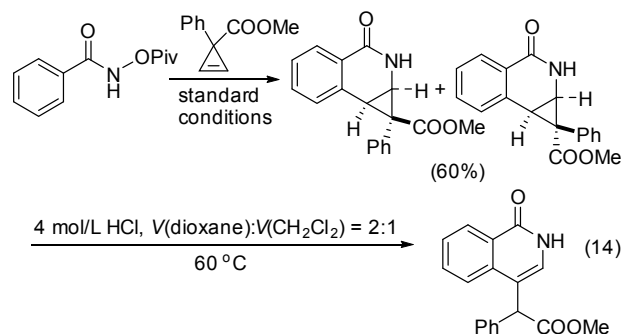


图式 7 利用烯基重氮合成己内酰胺

Scheme 7 Synthesis of azepinones using vinylcarbenoids



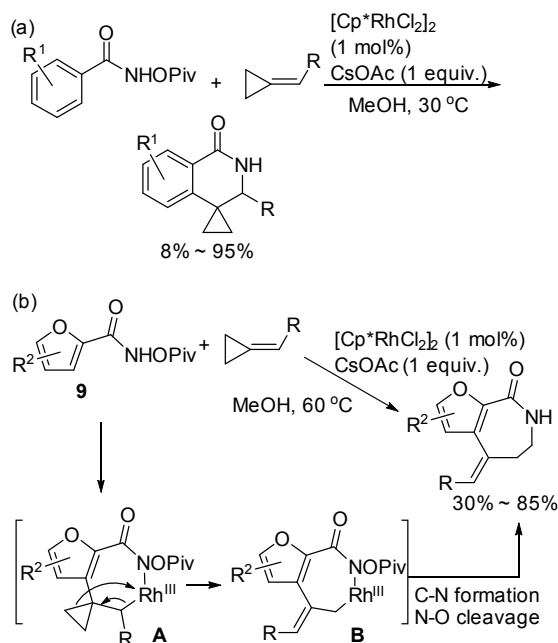
(13)



(14)

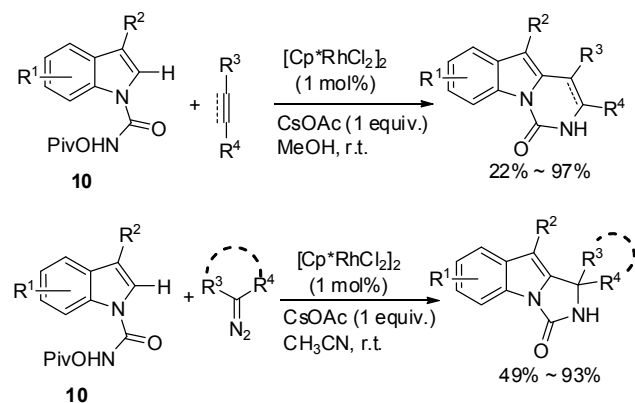
在与亚甲基环丙烷的反应中, Cui 小组^[35b]发现以 HN-OPiv 为导向基, 底物骨架不同会选择性地生成不同产物(Scheme 8)。苯基骨架的底物得到的是烯炔参与反应的环化产物, 三元环作为烯炔取代基在反应过程中保持不变(Scheme 8a)。而与咪唑骨架的底物发生反应时, 亚甲基环丙烷中环丙烷参与了反应, 得到七元环产物。咪唑骨架的底物首先也是发生 C—H 活化、烯炔插入, 生成的环铑中间体 **A** 再发生重排得到中间体 **B**, 随后发生 C—N 键形成及 N—O 键断裂得到七元环产物(Scheme 8b)。

相继使用 *N*-特戊酰氧基苯酰胺作为导向底物, 这类 HN-OPiv 的导向基也可用于其它分子骨架。在 2014 年, Cui 小组^[36]使用咪唑 N 上取代的这类导向基, 在三价铑的催化下, 实现了其与炔、烯、重氮化合物的偶联反应(Scheme 9)。反应通过 NH-OPiv 充当氧化型导向基, 选择性地活化咪唑二位 C—H 键, 在十分温和的条件下



图式 8 亚甲基环丙烷参与的无外加氧化剂的 C—H 官能团化反应

Scheme 8 External oxidant free C—H functionalization using methylenecyclopropanes



图式 9 底物 10 的无需外加氧化剂的 C—H 活化/环化反应

Scheme 9 External oxidant free C—H activation/cyclization of substrate 10

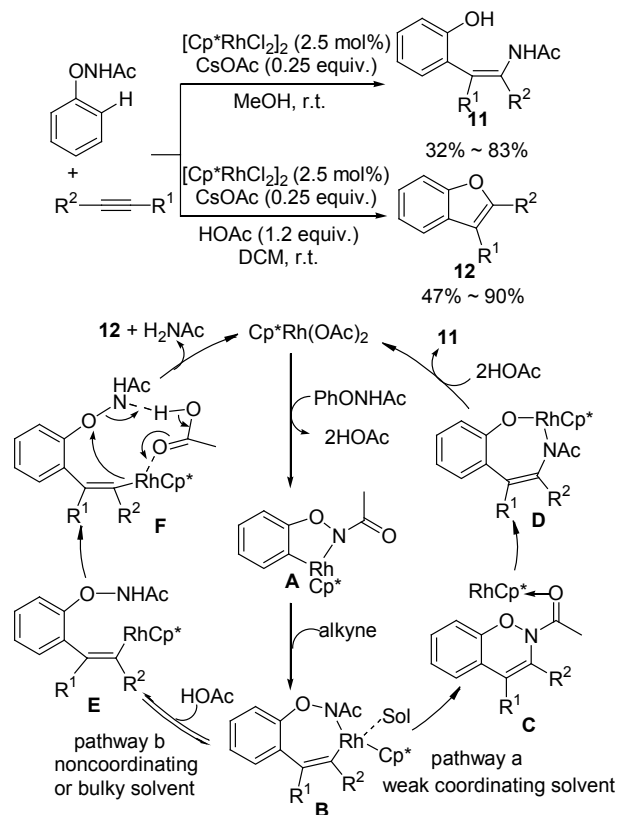
生成多并环产物。

1.2.2 *N*-苯氧基胺、*N*-烯氧基胺、*O*-苯甲酰基羟胺衍生物

早期的氧化型导向基含有 N—O 键, 随着内氧化作用的发生, 含氮部分被保留在产物中, 而含氧部分离去。能否将 N—O 键中含氧部分利用起来为发展新型氧化型导向基提供了一条思路。

2013 年, Liu 和 Lu 等^[37]设计合成了含新型氧化型导向基的底物, 即 *N*-苯氧基乙酰胺, 成功的利用其中的 O—N 键在反应中充当内氧化导向基。在与炔烃的反应中, 发现三价铑是高效的催化剂, 反应能在很温和的条

件下顺利进行。在甲醇条件下, 反应生成预期的烯胺产物, 具有很好的原子经济性。改变反应条件, 以二氯甲烷为溶剂, 添加醋酸时, 反应能以中等到较高的产率生成苯并呋喃产物。而后作者探索溶剂以及添加剂对反应结果的影响, 并对反应的选择性作了解释。作者认为反应的关键中间体 **B** 有两种可能的反应途径。在非配位性溶剂或大位阻溶剂中, 酸性条件下, 中间体 **B** 可能更易于质子解, 随后发生分子内协同反应得到苯并呋喃产物。这一过程中金属铑的价态保持不变, 并且加酸对该途径有促进作用。在配位性溶剂中, 溶剂的配位作用使得铑物种达到 18 电子结构从而稳定了中间体 **B**, 防止其质解。中间体 **B** 还原消除形成 C—N 键, 随后一价铑与 O—N 键发生氧化加成再生三价铑(Scheme 10)。

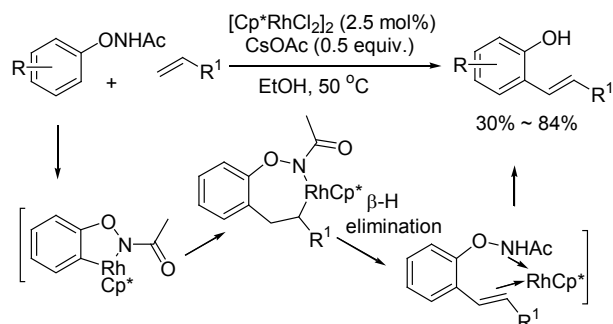


图式 10 铑催化的 *N*-苯氧基酰胺与炔烃的偶联反应

Scheme 10 Rhodium catalyzed coupling of *N*-phenoxyamides with alkynes

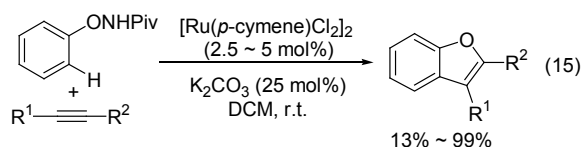
同年, 该小组^[38]也报道了苯氧基乙酰胺与烯炔的反应, 得到邻烯基苯酚(Scheme 11), 当 N 上连接其他取代基时如 Piv 不反应, Ts, CONHBu 反应都不如苯氧基乙酰胺好。反应适用于芳环或吸电子取代的共轭端烯。而使用 α,β -二取代的烯炔时, 反应也能发生但产率较低。苯氧基乙酰胺的苯基上连接吸电子或者供电子基团都能很好的反应。

利用廉价的金属钌^[39]为催化剂也能实现苯氧基三

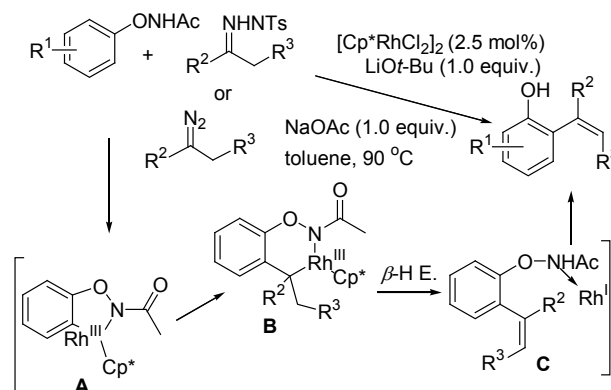
图式 11 铑催化的 *N*-苯氧基酰胺与烯烃的反应

Scheme 11 Rhodium catalyzed reactions between *N*-phenoxyamides and alkenes

甲基乙酰胺与炔烃的反应(Eq. 15), 以中等到较高收率得到苯并呋喃产物. 反应对带吸电子基的炔烃表现出很高的活性, 反应速度快, 产率高.



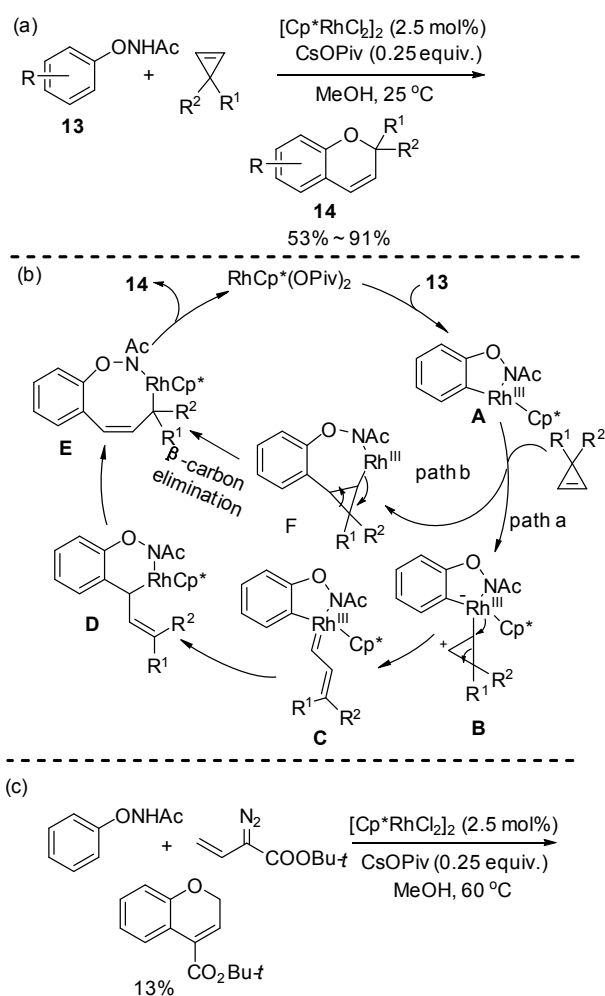
自从 *N*-苯氧基乙酰胺底物被成功应用于 C—H 键活化反应, 其反应类型也越来越多样化. Wang 小组^[40]实现了 *N*-苯氧基乙酰胺与脞或重氮的偶联, 生成邻位烯基苯酚. 反应条件温和, 对官能团兼容性好, 可以较高产率和选择性得到二取代的端烯或三取代的反式烯烃. 这一反应可能首先活性催化剂与底物发生 C—H 键活化生成五元环中间体 **A**, 与原位生成的重氮化合物形成铑卡宾中间体, 然后铑卡宾中间体迁移插入形成六元环元环中间体 **B**, β -H 消除得到中间体 **C** 以及得到一价铑, 最后一价铑与 N—O 键发生氧化加成, 随后质子解得到产物并再生三价铑催化剂(Scheme 12).

图式 12 铑催化的 *N*-苯氧基酰胺与脞或重氮酯的反应

Scheme 12 Rhodium catalyzed reactions of *N*-phenoxyamides with hydrazones or diazoesters

之后, Wang 小组^[41]还实现了 *N*-苯氧基乙酰胺与环

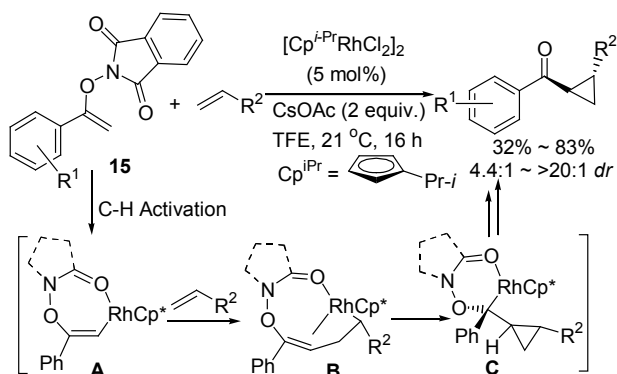
丙烯的偶联, 最终得到了 2*H*-苯并吡喃类化合物 (Scheme 13a). 反应对底物的普适性较好, 但双酯基取代的环丙烯不能发生该反应. 反应可能先发生底物的 C—H 键活化形成环铑中间体 **A**, 与环丙烯作用可得到铑卡宾中间体 **C** (path a), 然后迁移插入得到中间体 **D**, 接着烯丙位的 1,3 迁移得到八元环中间体 **E**, 最后分子内协同作用形成 C—O 键同时 O—N 键断裂得到产物并且催化剂再生完成催化循环; 中间体 **A** 还有另外一个可能途径 (path b): 环丙烯中的双键直接插入中间体 **A** 中的碳—铑键得到中间体 **F**, β -C 消除得到八元环中间体 **E** (Scheme 13). 当使用烯基重氮酯类化合物时, 也能得到 2*H*-苯并吡喃产物, 意味着环丙烯的反应可能经历了铑卡宾中间体 (Scheme 13c).

图式 13 铑催化的 *N*-苯氧基酰胺与环丙烯的偶联反应

Scheme 13 Rhodium catalyzed coupling between *N*-phenoxyamides and cyclopropenes

N-烯氧基胺衍生物也可充当氧化型导向基运用于 C—H 活化反应中. 2014 年 Rovis 小组^[42]利用 *N*-烯氧基邻苯二甲酰亚胺为底物, 在三价 Rh 的催化下, 实现了其与烯烃的偶联, 并得到了以反式为主的三元环产物.

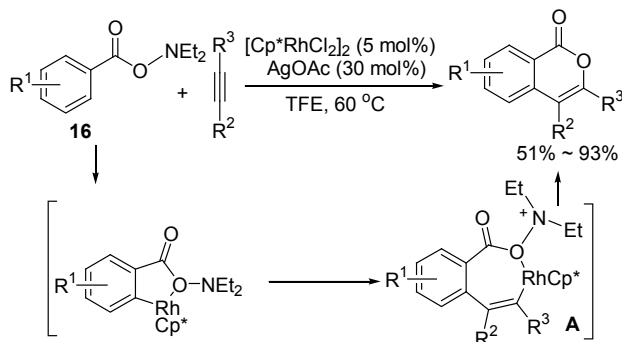
配体的选择对底物的产率以及非对映选择性有着明显的影响, 当选用比较常见的 Cp^* 为配体时, 产率为 63%, 产物顺反比为 2:1, 而作者选用异丙基取代的 Cp 配体 (Cp^{iPr}) 时, 发现产率可提升至 79%, 而且非对映选择性有着明显的提升(顺反比为 12:1). 反应的产率总体来说并不是特别好, 但非对映选择性还是不错的. 作者通过氘代实验、对照实验等的分析, 提出了一个可能的反应过程(Scheme 14). 首先活性催化剂与底物发生 C—H 键活化形成七元环中间体 **A**, 然后是烯烃的迁移插入形成中间体 **B**. 中间体 **B** 中分子内双键插入 C—Rh 键形成含环丙基的中间体 **C**, 经过一系列转变后 N—O 键断裂生成目标产物并再生三价铑物种.



图式 14 C—H 活化启动的环丙烷化反应

Scheme 14 The cyclopropanation initiated by C—H activation

其他类型的含 O—N 键的氧化型导向基报道不多. 2014 年 Liu 小组^[43]实现了 *O*-苯甲酰羟胺衍生物 **16** 与炔烃的偶联关环(Scheme 15). 反应底物普适性很好, 而且使用噻吩类化合物也能得到比较好的收率. 不管是对称炔烃还是不对称炔烃都能得到不错的收率, 而且区域选择性较好. 反应可能经历 C—H 键活化、炔烃插入得到关键中间体 **A**, 随后还原消除或分子内亲核进攻得到环化产物.



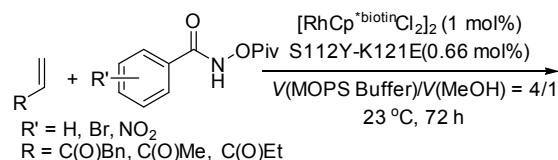
图式 15 铑催化的底物 **16** 与炔烃的环化反应

Scheme 15 Rhodium catalyzed cyclization of substrate **16** with alkynes

1.2.3 不对称催化

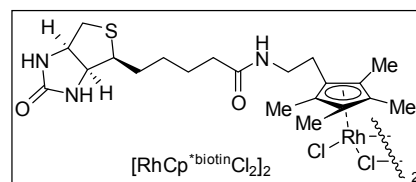
从上面的一些例子可以看出, 反应只涉及到区域选择性的问题, 很少涉及到立体选择性问题. 而随着研究者对手性研究的深入, 他们越来越注重手性分子的合成. 基于这些需求, 研究者也开始着手于利用 C—H 键活化做不对称合成方面的研究.

我们都知道, 生物酶不仅在催化方面有着良好的运用, 还有比较重要的一点是, 生物酶的特一性使得它在立体选择性方面有着独特的优势. 基于此, Ward 和 Rovis 等^[44]在 2012 年设计合成金属酶催化剂, 并且成功应用于 3,4-二氢喹啉酮的不对称合成(Eq. 16). 他们首先合成了生物素标记的含环戊二烯(Cp)骨架的三价金属络合物, 该络合物可以很好地与变异过的链霉菌抗生素蛋白(S112Y-K121E 是 Sav 的变体, 含羧酸)结合形成金属酶催化剂. 这种金属酶催化剂具有双功能作用, 金属中心以及蛋白中的羧酸能使催化反应顺利进行, 而蛋白能给反应提供独特的空间环境, 从而诱导高的立体选择性. 作者在反应的普适性上并没有做深入研究.

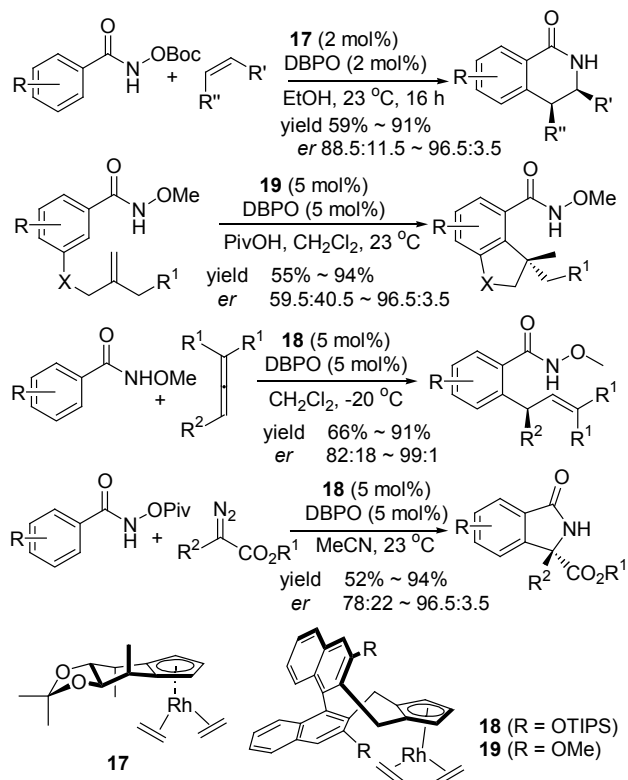


(16)

up to 95% yield, up to 93:7 (e.r)



与上面利用蛋白提供手性环境不同, Cramer 小组的策略是在 Cp 环上引入手性. Cp 环和金属配位后会旋转, 因此通过在 Cp 环上引入手性实现不对称催化一直是难以解决的问题. Cramer 小组设计合成了一系列含有手性 Cp 配体的一价铑络合物 **17**~**19**, 其中的 Cp 环为 C_2 对称且双取代. 这些络合物在 *N*-苯甲酰羟胺衍生物参与的 C—H 活化反应中取得了巨大的成功(Scheme 16), 分别实现了与分子间炔烃^[45]、分子内炔烃^[46]、联烯^[47]以及重氮化合物^[48]的不对称反应. 在这种反应体系中, 催化剂前体为一价铑, 只需要加入催化量的过氧二苯甲酰(DBPO)作为氧化剂, 将催化剂现场氧化成三价铑从而参与到催化循环之中.



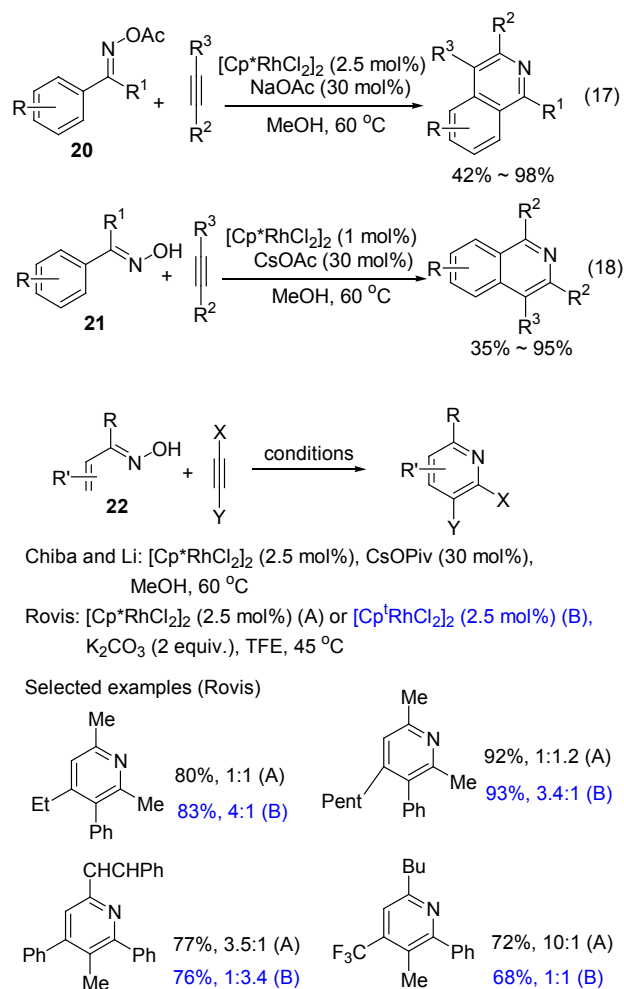
图式 16 利用手性 Cp 配体实现不对称 C—H 官能团化反应
Scheme 16 Asymmetric C—H functionalization using chiral Cp ligands

1.3 脞、脞醚、脞酯衍生物

脞、脞醚、脞酯衍生物是另一类应用较多的氧化型导向基。但这类底物反应类型不如前者丰富，一般只涉及与烯炔或炔炔的反应。

2010 年 Chiba 小组^[49]利用脞乙酸酯作为导向基团，实现了苯基的邻位 C—H 活化。在 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化下，底物与炔进行偶联成功合成了异喹啉衍生物(Eq. 17)。值得注意的是，反应中并没有额外的添加氧化剂。反应对苯基上连接吸电子或者供电子基团都兼容，并且使用芳香性的噻吩也能够发生类似的反应。反应对非末端炔有很好的兼容性，苯基或烷基取代的炔炔都能顺利生成环化产物。随后不久 Li 小组^[50]利用合成更为简便的脞作为导向基，在 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 的催化下，也能实现类似反应(Eq. 18)。Fagnou 等通过对照实验证明脞酯在反应条件下会醇解成脞，而脞才是真正的反应起始原料。

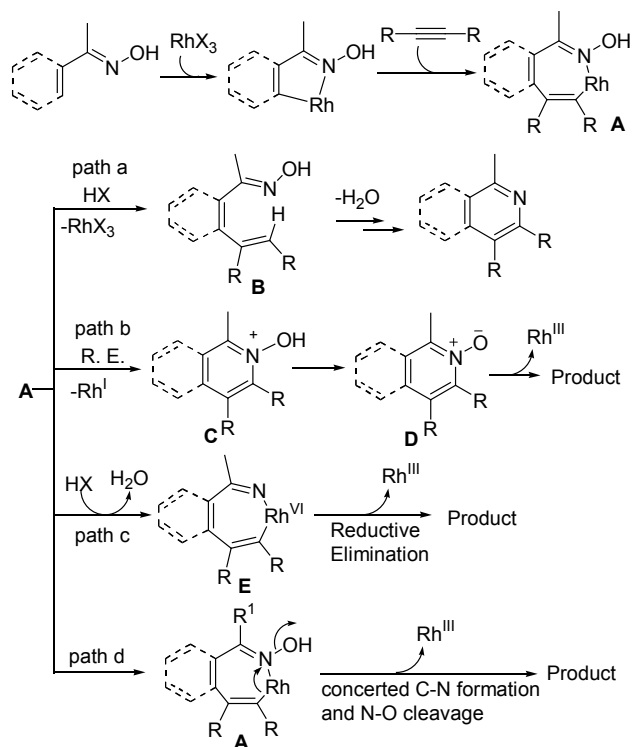
利用脞作为氧化型导向基也能实现烯基 C—H 键活化于炔炔的偶联。2011 年 Chiba 和 Li 合作^[51]实现了在铑催化下 α,β -不饱和脞类化合物与炔炔的偶联，该反应可用于多取代吡啶的合成，但非对称炔炔的反应区域选择性不高。同年 Rovis 小组^[52]在研究该类反应中发现，使用不同的 Cp 环-Cp* 以及 Cp¹(间二叔丁基环戊二烯基)可以得到不同的区域选择性(Scheme 17)。



图式 17 利用 α,β -不饱和脞类化合物合成吡啶衍生物
Scheme 17 Formation of pyridines by the use of α,β -unsaturated oximes

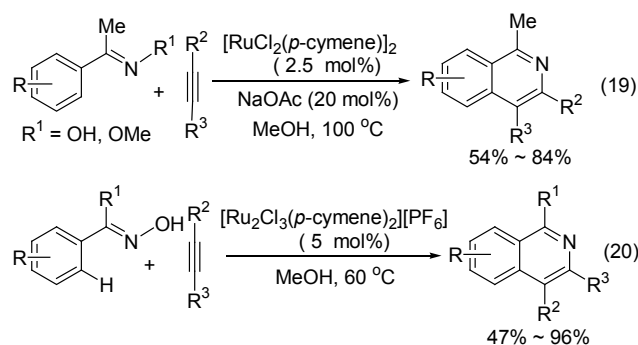
对于上述反应机理的讨论主要是围绕如何形成 C—N 键及断裂 N—O 键。反应首先经历金属铑与底物 C—H 键活化，然后炔炔的迁移插入生成中间体 A。A 有以下几种可能的反应模式：(1) 中间体 A 质子解生成中间体 B，再脱水得到产物(途径 a)；(2) 中间体 A 还原消除得到一价铑，生成的氮氧化物 C 将低价金属氧化得到产物并再生三价铑(途径 b)；(3) 中间体 A 在质子酸的作用下失去水得到五价的环铑中间体 E，然后还原消除得到产物，并完成催化循环(途径 c)；(4) 中间体 A 发生分子内协同反应，在还原 N—O 键的同时形成 C—N 键(途径 d)。在验证机理过程中，Li 小组^[50]合成了可能中间体 B，但在反应条件下并不能转化为产物，因此排除途径 a 的可能性。而其他反应途径还没有明确的实验数据来验证或排除(Scheme 18)。

相继使用铑催化这类反应后，研究者开始使用更加便宜的钌催化剂。2012 年，Jeganmohan 等^[53]使用脞或者脞醚作为导向基， $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 作为催化剂，实现



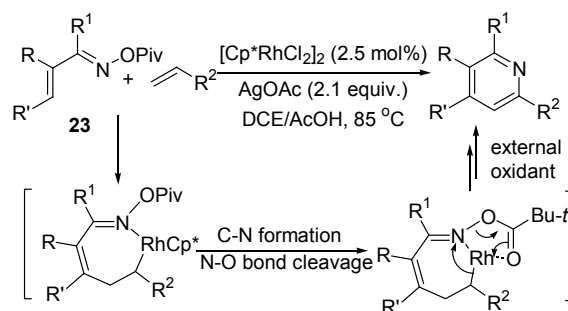
图式 18 肟类化合物与炔烃的 C—H 活化反应的机理讨论
Scheme 18 Mechanism discuss on C—H activation of oximes with alkynes

了其与炔烃的反应(Eq. 19). 同年, Ackemann 小组^[54]使用阳离子钌同样在无需外加氧化剂条件下实现了的肟与炔烃的环化反应(Eq. 20).



在炔烃反应成功的基础上, 烯炔也被用于肟类衍生物的 C—H 键活化反应中. 2013 年, Rovis 小组^[55]以 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 为催化剂, 实现了 α,β -不饱和肟酯与末端烯炔的偶联得到了吡啶类化合物(Scheme 19). 吸电子或芳基烯炔能达到很高的区域选择性, 烷基取代的烯炔也能参与反应, 但区域选择性不好. α,β -不饱和肟酯与烯炔发生 C—C/N—C 键形成后, 还需脱两个氢才能得到吡啶, 因此反应既利用了底物中 N—O 键为内氧化剂, 同时需要加入 AgOAc 作为外氧化剂.

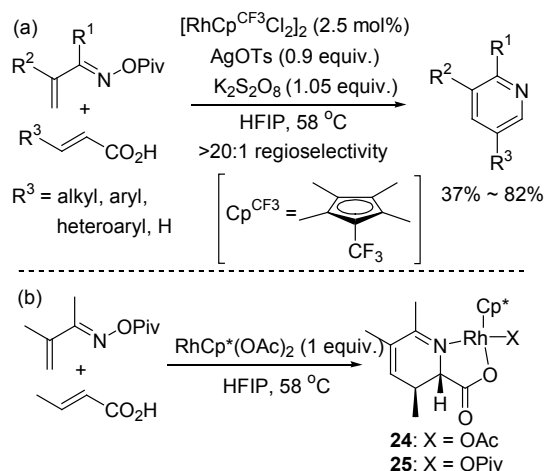
此外 Rovis 小组^[56]使用六氟异丙醇(HFIP)作溶剂实



图式 19 利用 α,β -不饱和肟类化合物和烯炔的环化反应合成吡啶衍生物

Scheme 19 Formation of pyridines by the cyclization of α,β -unsaturated oximes with alkenes

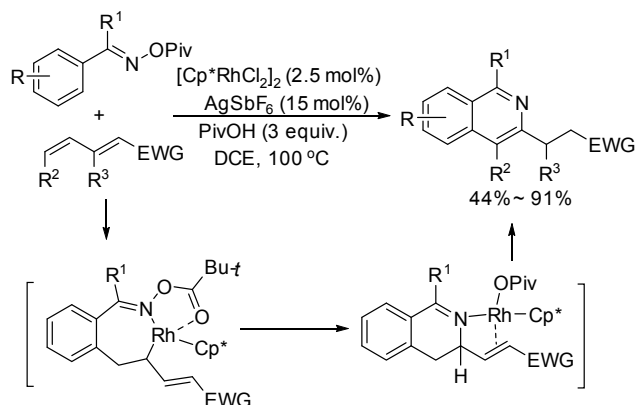
现了 α,β -不饱和肟酯与取代烯炔的脱羧偶联, 得到了 5-位取代的吡啶衍生物(Scheme 20a). 在条件筛选中, 作者发现添加必要的银盐有利于产率的提高, 并且还需要额外地加入当量的氧化剂. 随后的机理研究中发现银盐的加入有利于脱羧, 但产物并不是由吡啶酸直接脱羧得到. 而更令人高兴的是, 当作者使用当量的催化剂时, 得到了环钌中间体 **24** 和 **25** (Scheme 20b). 而后化合物 **25** 在银盐作用下高选择性地脱羧得到 5-位取代的吡啶衍生物. 这一实验证明反应首先发生 C—H 键活化并与烯炔环化, 肟酯起到了氧化型导向基的作用.



图式 20 利用丙烯酸合成吡啶衍生物

Scheme 20 Formation of pyridines using acrylic acids

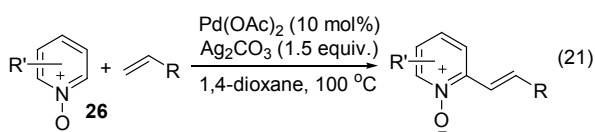
在 2014 年, Glorius 小组^[57]也报道肟酯与共轭双烯的偶联反应, 得到异喹啉的产物. 可以看出最后得到的产物中, 共轭烯酯中 α,β 位双键发生了迁移而生成异喹啉的产物. 反应对苯基上的取代基有很好的兼容性. 氘代实验发现, 产物中原来处于共轭烯酯 α,β 位的碳上会有不同程度的氘代, 这为双键转移提供了证据 (Scheme 21).



图式 21 铑催化的脲酯与共轭二烯的偶联反应合成异喹啉
Scheme 21 Rhodium catalyzed coupling of oximine esters with 1,3-dienes for the synthesis of isoquinolones

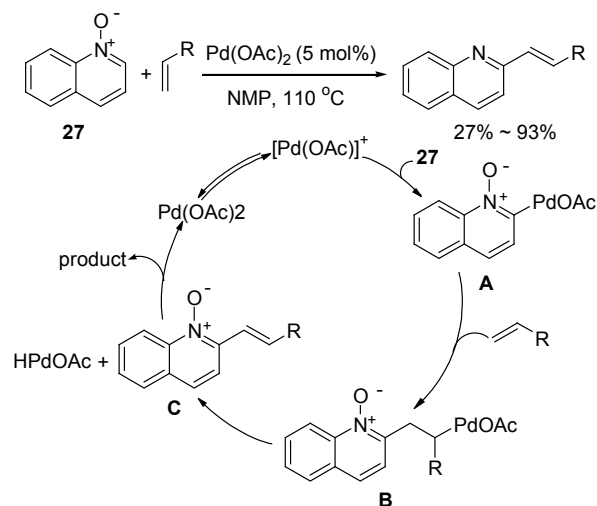
1.4 含氮化合物的氧化物

氮杂环的氧化物常被用于杂环化合物的 C—H 键活化反应。比如在 2008 年 Chang 小组^[58]利用吡啶氧化物实现了与烯炔的偶联(Eq. 21), 之后 2013 年 Kuang 等^[59]实现了 1,2,3 吡啶氧化物的 2 位 C—H 键烯基化。但是这类氧化物导向基在反应过程中保持不变, 这就需要外加大于当量的氧化剂以保证催化循环, 并且反应结束后需要额外的步骤将 N—O 键断裂。



突破性工作出现于 2009 年, Wu 等^[60]第一次报道了喹啉氧化物在不外加氧化剂的情况下成功实现了其与烯炔的偶联反应。作者用 Pd(OAc)₂ 作为催化剂, *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)为溶剂, 得到了喹啉 2-位烯基化产物。但是值得注意的是, 该反应对喹啉环上的取代基以及杂环类型比较敏感, 当喹啉环上为甲基或者羟基等供电子基团时, 反应能够较好的进行, 而吸电子取代基不会发生这类反应; 吡啶、吡嗪、嘧啶的氧化物不能发生这一类型的反应。对照实验发现反应中充当氧化剂的不是底物喹啉氧化物本身, 而是烯基化后的喹啉氧化物。据此作者提出了可能的反应机理: 首先喹啉氧化物与醋酸钯形成芳基钯物种 A, 然后烯炔迁移插入形成 B, B 发生 β-H 消除形成中间体 C。Pd—H 中间体被中间体 C 氧化得到所需产物, 并且再生二价钯(Scheme 22)。

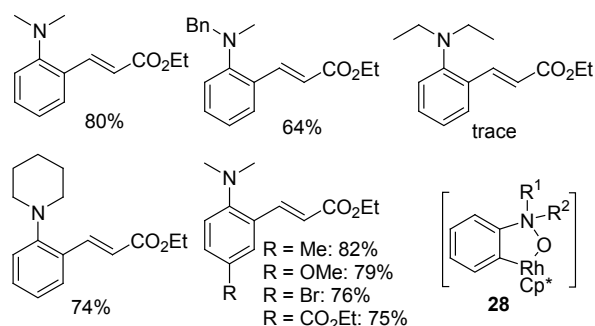
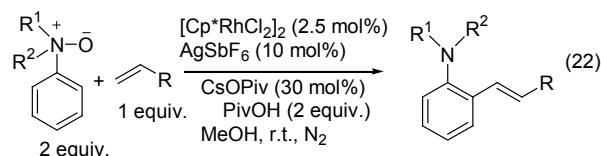
最近 You 小组^[61]利用三级胺氧化物为底物, 三价铑为催化剂, 在无外加氧化剂条件下成功实现了芳基 C—H 键的烯基化反应。该反应对苯环上的取代基有较好的兼容性。但当氮上为双乙基取代时反应不能顺利进行, 可能反应对氮上取代基位阻较敏感。此外作者成功合成



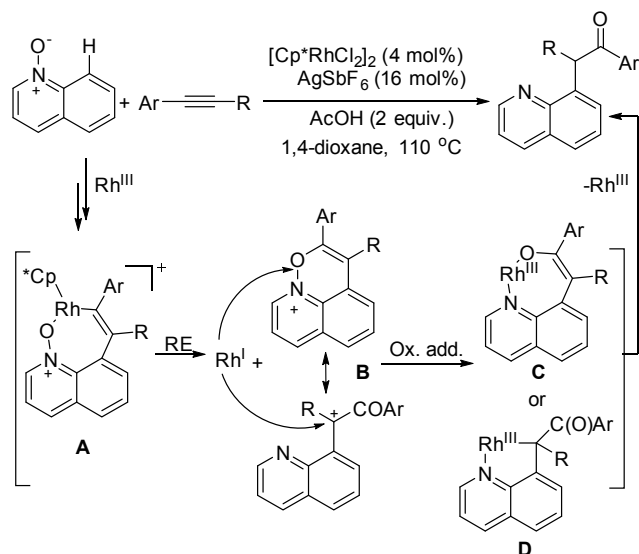
图式 22 喹啉氧化物在无外加氧化剂条件下的 C—H 键烯基化反应

Scheme 22 Alkenylation of quinoline-*N*-oxides via C—H activation under external-oxidant-free conditions

并分离得到了环金属铑中间体 28, 也通过当量实验证明该中间体 28 可能是催化循环中的重要中间体(Eq. 22)。在上面两例 C—H 键活化中, 底物中氧原子随着 N—O 键的断裂而离去, 没有保留在产物中, 从某种意义上来说并不能很好地体现原子经济性。最近 Li 小组^[62]利用喹啉氧化物与炔烃反应时, 得到了 8 位 C—H 键活化产物, 而且导向基中氧原子发生迁移形成了酮类化合物。这样不仅利用了 N—O 键作为氧化型导向基, 也充分利用了 N—O 键来参与后续反应, 实现了氧原子的转移。结合产物的区域选择性, 初步排除了喹啉氧化物中氧对炔烃的亲核进攻。反应可能经历以下历程: 首先活性催化剂与喹啉氧化物发生 8 位的 C—H 键活化, 炔烃的迁移插入形成中间体七元环中间体 A, 然后还原消除得到一价铑以及中间体 B。中间体 B 存在两个共振式, 可分



别与一价铑发生氧化加成得到中间体 **C** 或者得到中间体 **D**, 最后金属解离得到产物完成催化循环(Scheme 23).



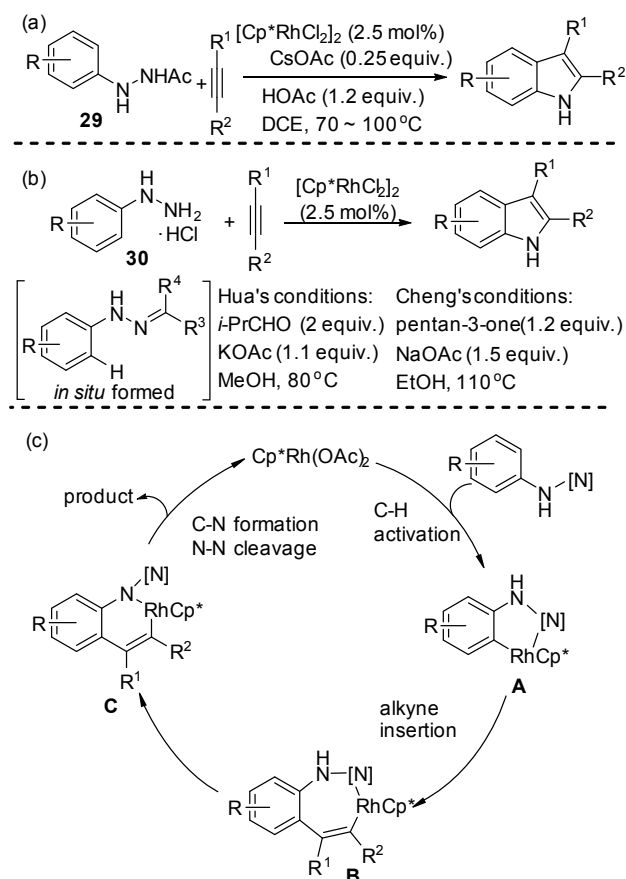
图式 23 喹啉氧化物与炔烃的反应

Scheme 23 The reactions of quinoline-*N*-oxides and alkynes

1.5 含 N—N, N—S 键的氧化型导向基

尽管内氧化剂策略在 C—H 键活化领域不断发酵, 大多数的模式都是以 N—O 键为基础, 而持续发展必然需要引入更多类型的内氧化导向基. 近年来出现的基于 N—N, N—S 键的氧化型导向基无疑极大地丰富了这一领域.

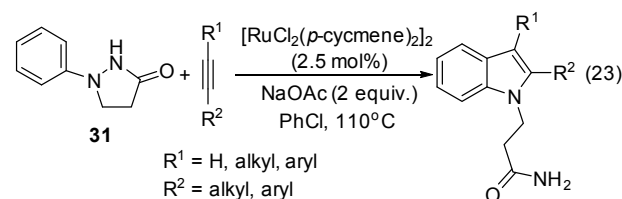
Fischer 吲哚合成法利用苯肼与醛或酮在酸性条件下缩合, 经历烯基肼的重排, 是合成吲哚的经典方法之一. 近年来, C—H 键活化的兴起以及氧化型导向基概念的引入, 使苯肼衍生物被重新考虑用作合成吲哚的原料, 与之偶联的组分为炔烃. 2013 年 Glorius 小组^[63]利用乙酰苯肼, 通过铑催化的 C—H 键活化与炔烃的偶联, 高效地合成了一系列吲哚类化合物(Scheme 24a). 该反应条件温和、体系简单, 无需外加氧化剂, 对苯基上连接吸电子或供电子基团都能够很好地兼容, 炔烃上取代基可以是苯基或烷基. 作者通过 ¹⁵N 标记实验证明产物吲哚中氮原子来自乙酰苯胺中与苯环相连的氮原子. 在 2014 年, Hua^[64]和 Cheng^[65]小组分别报道了原位生成的脒作为氧化型导向基, 与炔偶联得到吲哚(Scheme 24b). 两篇工作对底物的普适性都较好. 这些反应机理类似(Scheme 24c), 首先配位导向的 C—H 键活化得到中间体 **A**, 然后炔烃迁移插入得到七元环中间体 **B**, 接着转化为更为稳定的六元环中间体 **C**, 最后 C—N 键的形成以及 N—N 键的断裂得到产物, 完成催化循环(Scheme 24).



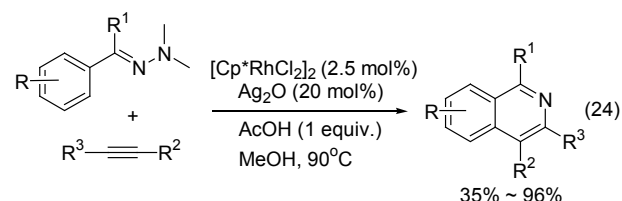
图式 24 利用 N—N 键作为内氧化剂合成吲哚

Scheme 24 Synthesis of indoles using N—N bond as the internal oxidant

利用苯肼衍生物作为内氧化导向基在其他金属中也有报道. 在 2014 年, Huang 小组^[66]使用钌作为催化剂, 实现了 *N*-苯基-吡啶-3-酮与炔烃的偶联(Eq. 23), 反应中不需要额外加入氧化剂. 底物普适性较广, 而且使用端炔反应也能够很好的发生.

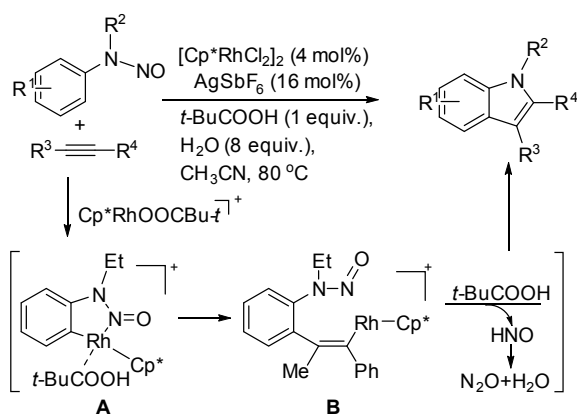


含 N—N 键的氧化型导向基也可运用于其他分子骨架中. Cheng 小组^[67]使用铑作催化剂实现了 *N,N*-二甲苯脒与炔烃的偶联(Eq. 24), 为合成异喹啉提供了高效



的方法. 反应同样涉及 C—C/C—N 键形成以及 N—N 键断裂.

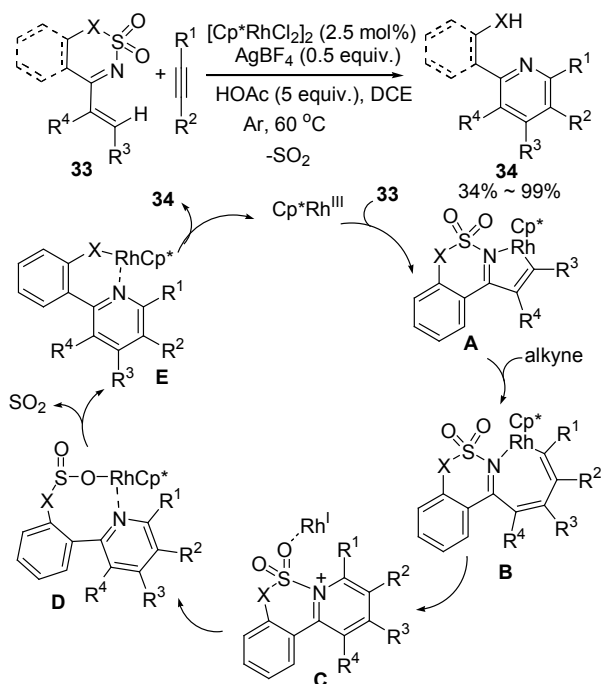
而在 2013 年, Zhu 小组^[68]利用 *N*-亚硝基苯胺为底物, 在铑的催化下实现了其与炔烃而得到吲哚类化合物的偶联. 反应在酸性或碱性条件下均能顺利发生. 作者使用 ¹⁵N 标记的亚硝基底物时能检测到 ¹⁵N₂O 的生成, 推测关键中间体 **B** 在酸的作用下发生 C—N 键形成以及 N—N 键断裂得到产物, 同时催化剂再生完成催化循环 (Scheme 25). 几乎同时, Huang 小组^[69]也有类似工作的报道.



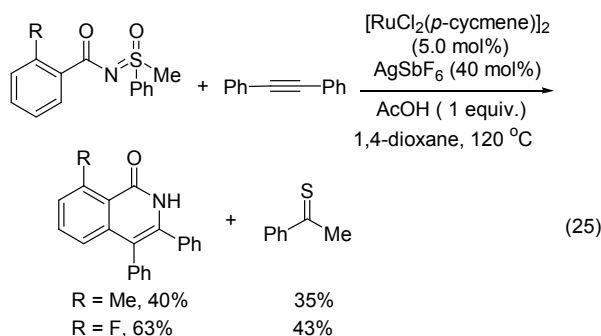
图式 25 利用 *N*-亚硝基苯胺与炔烃的反应合成吲哚
Scheme 25 Synthesis of indoles by the reaction of *N*-nitrosoanilines and alkynes

随着 N—X 键在内氧化导向基中的发展, 其应用也越来越得到重视, 种类也越来越丰富. 在 2014 年, Dong 小组^[70]报道了使用 N—S 键作为内氧化导向基的反应. 作者使用磺酰基亚胺作为底物, 三价铑为催化剂, 通过烯基 C—H 键活化实现了与炔烃的偶联反应, 得到高度官能团化的吡啶类化合物. 反应首先发生导向基诱导的烯基 C—H 键活化, 然后炔烃迁移插入得到七元环金属中间体 **B**, 还原消除得到中间体 **C** 以及一价铑. 接着中间体 **C** 中 N—S 键断裂转变成中间体 **D**, 在这一过程中, 一价铑变为三价铑, 硫原子由六价变四价, 意味着 N—S 键充当了内氧化作用. 随后中间体 **D** 释放 SO₂, 得到中间体 **E**, **E** 质子解后得到产物并释放三价铑完成催化循环 (Scheme 26).

而在 2014 年, Sahoo 小组^[71]报道了使用砷亚胺为底物, 在钌的催化下实现了与烯炔、炔烃的偶联. 作者使用烯炔作为反应底物时, 得到邻位烯基化的产物, 分子中的 N—S 键并没有起到内氧化的作用, 反应中需要额外的添加氧化剂; 而当作者使用炔烃作为反应底物时, 作者欣喜地发现反应中并不需要额外的氧化剂, 其 N=S 键起到了内氧化的作用, 但是生成的产物产率并不高, 作者也没有对底物的类型进行拓展性研究 (Eq. 25).



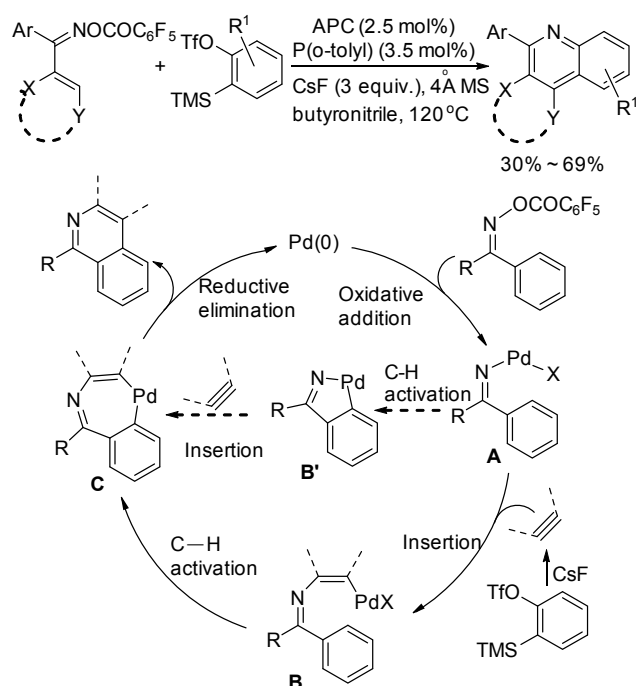
图式 26 利用 N—S 键为内氧化剂的 C—H 键官能团化反应
Scheme 26 C—H functionalization using N—S bond as the internal oxidant



2 低价过渡金属催化的反应

以上介绍的反应中, 催化活性物种为高价金属, 反应循环以 C—H 键活化启动. 而在以 N—O 键断裂启动的 C—H 键活化中, 大多以低价金属为催化活性物种. 反应首先是低价金属与氧化型导向基中 N—O 键发生氧化加成或自由基过程断裂 N—O 键, 随后对合适位置的 C—H 键活化, 反应循环一般以还原消除再生低价的催化活性物种.

2009 年, Zhu 小组^[72]利用零价钯对脞酸酯的氧化加成, 成功实现了脞酯与苯炔前体或丁炔二酸酯的环化反应, 生成一系列菲啶或异喹啉 (Scheme 27). 作者选用了不同的催化剂, 最终以 [(allyl)PdCl]₂ (APC) 为催化剂的效果最好. 对溶剂筛选中作者发现, 当使用乙腈、丙腈时产率都不好, 但是使用丁腈, 提高温度后发现产率有明显提升. 在这里作者认为由于 CsF 在丁腈中的溶解性



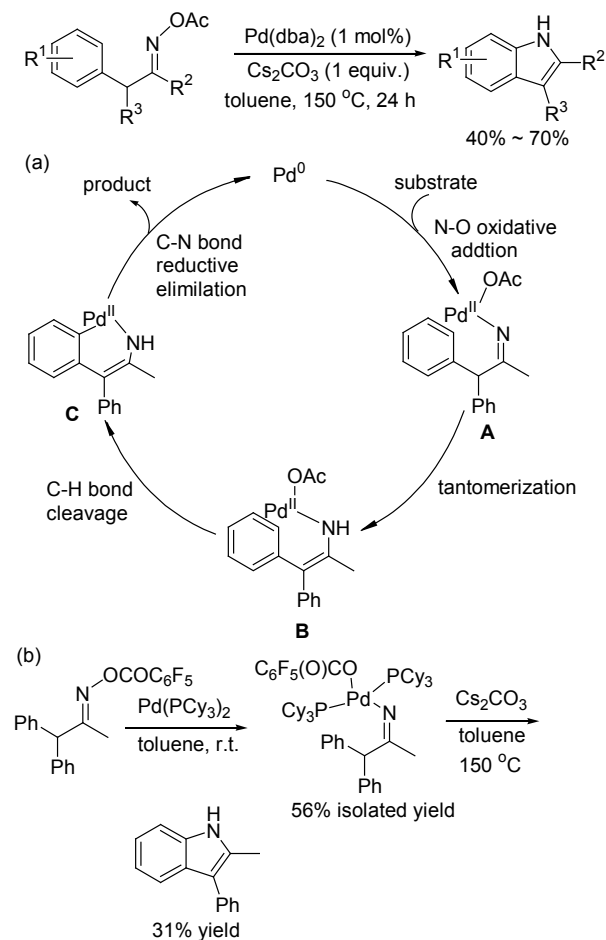
图式 27 利用钯催化的脲酯与苯炔前体或丁炔二酸酯的环化反应生成菲啶和异喹啉

Scheme 27 Synthesis of phenanthridines and isoquinolines by palladium-catalyzed annulation of acyloximes with arynes or alkynes

差, 使得苯炔的生成较慢而抑制了副反应的发生. 反应有两条可能的途径, 首先零价钯生成, 然后钯与脲酯发生氧化加成生成中间体 **A**, 生成的苯炔迁移插入生成中间体 **B**, 然后发生 C—H 活化生成中间体 **C**, 最后还原消除得到产物; 另外, 中间体 **A** 也可以先发生 C—H 键活化生成中间体 **B'**, 然后是苯炔的迁移插入生成中间体 **C**, 最后还原消除得到产物(Scheme 27).

2010 年, Hartwig 小组^[73]报道了以 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 为催化剂, 对脲乙酸酯氧化加成启动的分子内的 C—H 键活化最后生成吲哚类化合物(Scheme 28). 反应可能首先发生零价钯与 N—O 键的氧化加成形成中间体 **A**, 亚胺与烯胺互变异构生成中间体 **B**. 接着 C—H 键断裂形成环钯中间体 **C**, 最后 C—N 键还原消除得到产物, 再生零价钯(Scheme 28a). 作者对第一步氧化加成中间体进行了合成, 当作者使用脲六氟甲酸酯为底物, 以 $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ 为催化剂时, 成功地得到了金属与 N—O 键发生氧化加成的中间体, 而当量实验证明该中间体也最终能够得到吲哚类的化合物(Scheme 28b), 这也间接说明该中间体可能参与催化循环.

脲酯导向的 C—H 键活化中, 脲酯一般以单一的反式构型(*anti*)存在. 而顺式构型(*syn*)的脲酯中 N—O 键与芳环处于顺式, 不利于形成促进 C—H 键活化的环金属中间体. 为了解决这一局限性, 2012 年 Chiba 小组^[74]利



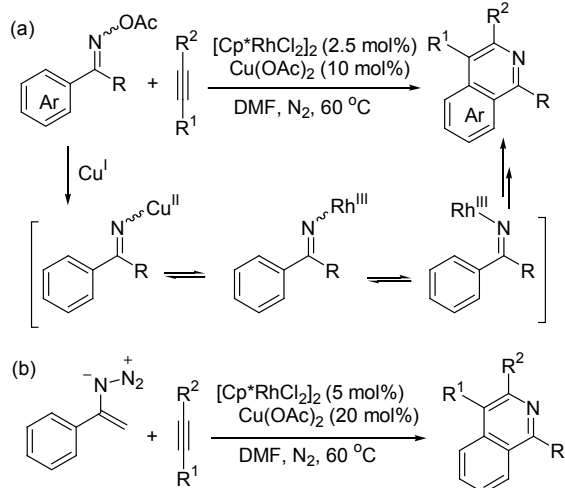
图式 28 钯催化的脲酯为底物的 C—H 键胺化反应

Scheme 28 Palladium-catalyzed amination of aromatic C—H bonds with oxime esters

用铑和铜组成的双金属催化剂实现了脲酯与炔烃的偶联反应. 作者的思路在于, 不管顺式还是反式或者是两者的混合物, 首先低价金属将脲酯中的 N—O 键还原得到金属亚胺中间体, 然后与另一金属进行转金属化(Scheme 29). 金属亚胺中间体的顺反构型可以自由互变, 这样就可以克服底物构型的限制. 基于这样的思考, 作者成功地在铑与铜双金属催化下实现了脲酯(不受构型限制)与炔烃的偶联反应. 利用这种双金属策略也能实现烯基叠氮与炔烃偶联, 反应以低价铜断裂、叠氮中 N—N 键释放一份氮气启动.

3 结论与展望

本文主要论述了氧化型导向基参与的 C—H 键活化反应. 利用氧化型导向基策略可以在无外加氧化剂条件下合成各种杂环或 C—H 官能团化产物, 使反应更加绿色、环保、高效. 氧化型导向基策略发展历史并不长, 作为年轻的领域, 还是有很多方面值得深入研究与发展. 不可否认氧化型导向基种类日趋丰富, 但参与 C—



图式 29 铜和铑共催化的 C—H 官能团化反应

Scheme 29 Cu–Rh bimetallic catalytic system for C–H functionalization

H 键活化反应的的另一组分类型还比较单一，主要是烯烃、炔烃，其它如联烯、重氮、环丙烯衍生物等也有少量成功的例子。另一方面，氧化型导向基中 N—X 键断裂后生成的产物往往只保留了其中一个杂原子，而另一个杂原子作为废料被释放。因此，如何进一步提高原子利用率，设计出新的转化是氧化型导向基策略今后的发展方向。

References

- [1] (a) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068.
(b) Li, B.-J.; Shi, Z.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588.
(c) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.
(d) Song, G. Y.; Wang, F.; Li, X. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.
- [2] Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.
- [3] Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
- [4] Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.
- [5] Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 886.
- [6] Frasco, D. A.; Lilly, C. P.; Boyle, P. D.; Ison, E. A. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2421.
- [7] Stuart, D. R.; Mègan, B.-L.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474.
- [8] Li, G.; Leow, D.; Wan, L.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1245.
- [9] Boele, M. D. K.; Strijdonck, G. P. F.; Vries, A. H. M.; Kamer, P. C. J.; Vries, J. G.; Leeuwen, P. W. N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1586.
- [10] Cheng, X.-F.; Li, Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Wang, J.-Y.; Sheng, J.; Vora, H. U.; Wang, X.-S.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1236.
- [11] (a) Tsai, A.; Tauchert, M.; Bergman, E.; Ellman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1248.
(b) Li, Y.; Zhang, X.; Chen, K.; He, K.; Shi, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 636.
(c) Feng, C.; Feng, D.; Loh, T.-P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3670.
- [12] (a) Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062.
(b) Wang, D.-H.; Engle, K. M.; Shi, B.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2010**, *327*, 315.
- [13] (a) Patureau, F. W.; Glorius, F. *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 2021.
(b) Huang, H.; Ji, X.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 1155.
(c) Mo, J.; Wang, L.; Liu, Y.; Cui, X. *Synthesis* **2015**, *47*, 439.
- [14] Ng, K. H.; Chan, A. S. C.; Yu, W. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12862.
- [15] Yoo, E. J.; Ma, S.; Mei, T.-S.; Chan, K. S. L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7652.
- [16] Dong, Z.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18350.
- [17] Patel, P.; Chang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3328.
- [18] Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908.
- [19] (a) Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
(b) Xu, L.; Zhu, Q.; Huang, G.; Cheng, B.; Xia, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3017.
- [20] Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350.
- [21] Xu, X.; Liu, Y.; Park, C.-M. *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9506.
- [22] Davis, T. A.; Hyster, T. K.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 14181.
- [23] Yu, D.-G.; de Azambuja, F.; Gensch, T.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9650.
- [24] Wang, H.; Grohmann, C.; Nimphius, C.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19592.
- [25] Presset, M.; Oehlrich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1528.
- [26] Huckins, J. R.; Bercot, E. A.; Thiel, O. R.; Hwang, T.-L.; Bio, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14492.
- [27] Li, B.; Feng, H. L.; Xu, S.; Wang, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12573.
- [28] Ackermann, L.; Fenner, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548.
- [29] Li, B.; Ma, J.; Wang, N.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 736.
- [30] Fukui, Y.; Liu, P.; Liu, Q.; He, Z.-T.; Wu, N.-Y.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15607.
- [31] Wang, H.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318
- [32] Zeng, R.; Wu, S.; Fu, C. L.; Ma, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18284.
- [33] Hyster, T. K.; Ruhl, K. E.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5364.
- [34] Cui, S.; Zhang, Y.; Wang, D.; Wu, Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3912.
- [35] (a) Hyster, T. K.; Rovis, T. *Synlett* **2013**, 1842.
(b) Cui, S.; Zhang, Y.; Wu, Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3421.
- [36] Zhang, Y.; Zheng, J.; Cui, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6490.
- [37] Liu, G.; Shen, Y.; Zhou, Z.; Lu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6033.
- [38] Shen, Y.; Liu, G.; Zhou, Z.; Lu, X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3366.
- [39] Zhou, Z.; Liu, G.; Shen, Y.; Lu, X. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1161.
- [40] Hu, F.; Xia, Y.; Ye, F.; Liu, Z.; Ma, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1364.
- [41] Zhang, H.; Wang, K.; Wang, B.; Yi, H.; Hu, F.; Li, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13234.

- [42] Piou, T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11292.
- [43] Li, X. G.; Liu, K.; Zou, G.; Liu, P. N. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1496.
- [44] Hyster, T. K.; Knörr, L.; Ward, T. R.; Rovis, T. *Science* **2012**, *338*, 500.
- [45] Ye, B.; Cramer, N. *Science* **2012**, *338*, 504.
- [46] Ye, B.; Donets, P. A.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 507.
- [47] Ye, B.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 636.
- [48] Ye, B.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7896.
- [49] Too, P. C.; Wang Y.-F.; Chiba S. S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5688.
- [50] Zhang, X.; Chen, D.; Zhao, M.; Zhao J.; Jia, A.; Li, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 719.
- [51] Too, P. C.; Noji, T.; Lim, Y. J.; Li, X.; Chiba, S. *Synlett* **2011**, 2789.
- [52] Hyster, T. K.; Rovis, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11846.
- [53] Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3032.
- [54] Kornhaab, C.; Li J.; Ackermann, L. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9190.
- [55] Neely, J. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 66.
- [56] Neely, J. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2735.
- [57] Zhao, D.; Lied, F.; Glorius, F. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2869.
- [58] Cho, S. H.; Hwang, S. J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9254.
- [59] Liu, W.; Li, Y. H.; Kuang, C. X. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2342.
- [60] Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888.
- [61] Huang, X.; Huang, J.; Du, C.; Zhang, X.; Song, F.; You, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12970.
- [62] Zhang, X.; Qi, Z.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10794.
- [63] Zhao, D.; Shi, Z.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12426.
- [64] Zheng, L.; Hua, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2352.
- [65] Muralirajana, K.; Cheng, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1571.
- [66] Zhang, Z.; Jiang, H.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5976.
- [67] Chuang, S.-C.; Gandeepan, P.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5750.
- [68] Liu, B.; Song, C.; Sun, C.; Zhou, S.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16625.
- [69] Wang, C.; Huang, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5294.
- [70] Zhang, Q.-R.; Huang, J.-R.; Zhang, W.; Dong, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1684.
- [71] Yadav, M. R.; Rit, R. K.; Shankar, M.; Sahoo, A. K. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6123.
- [72] Gerfaud, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 572.
- [73] Tan, Y.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676.
- [74] Chiba, S. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 1554.

(Lu, Y.)