

DOI:10.12405/j.issn.2097-1486.2025.02.001

编者按:

精准高效地合成手性化合物一直是化学家们所追求的目标之一。近年来,过渡金属催化的不对称碳氢键官能团化反应受到广泛关注,该策略无需对底物进行预官能团化,直接通过定点切断分子中的碳氢键从而实现其手性转化,具有高原子经济性和步骤经济性。此文中,游书力研究员等聚焦钯、铑、铱、钴四种金属催化体系,系统梳理了其不同的催化反应机制以及代表性工作,探讨了该领域存在的挑战与局限,并对未来发展的重要方向进行前瞻性展望,为从事相关领域研究的学者提供了宝贵的理论指导和研究思路。

过渡金属催化的不对称碳氢键官能团化反应

苟博博¹, 沈文杰¹, 顾庆¹, 史炳锋², 徐森苗³, 游书力^{1*}

1. 中国科学院 上海有机化学研究所 金属有机化学全国重点实验室, 新基石科学实验室, 上海 200232

2. 浙江大学 化学系, 浙江 杭州 310058

3. 华东师范大学 化学与分子工程学院 石油化工分子转化与反应工程全国重点实验室, 上海 200062

摘要:手性化合物在自然界中无处不在,其重要性也越来越被大家认识,因而不对称合成作为合成手性化合物最有效的方法一直是合成化学中的研究热点。近年来,过渡金属催化的不对称碳氢键官能团化反应发展极为迅速。该类反应可以从分子中惰性的碳氢键出发,无需对反应底物进行预官能团化,为手性分子的构筑提供了一种简洁且高效的方法。本文主要围绕钯、铑、铱和钴催化的不对称碳氢键官能团化反应展开,简要介绍了其不同的催化模式以及反应的发展,并对该领域目前存在的局限性和未来研究方向进行了总结和展望。

关键词: 不对称催化; 碳氢键活化; 手性分子; 过渡金属

中图分类号: O62

文献标志码: A

文章编号: 2097-1486(2025)02-0097-20

Transition-Metal Catalyzed Asymmetric C—H Functionalization Reactions

GOU Bobo¹, SHEN Wenjie¹, GU Qing¹, SHI Bingfeng², XU Senmiao³, YOU Shuli^{1*}

1. New Cornerstone Science Laboratory, State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

2. Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

3. State Key Laboratory of Petroleum Molecular & Process Engineering, Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062, China

Abstract: Chiral compounds are ubiquitous in nature, and their importance is increasingly recognized. Therefore, asymmetric synthesis, as one of the most effective methods for synthesizing chiral compounds, has become a major research focus in synthetic chemistry. In recent years, transition metal-catalyzed asymmetric C—H bond functionalization reactions have been developed rapidly. These reactions can start from the inert C—H bond in the molecule without the need of pre-functionalization of the substrates, which provides a concise and efficient method for the construction of chiral molecules. This review mainly focuses on the asymmetric C—H bond functionalization reactions catalyzed by palladium, rhodium, iridium and cobalt, and describes their catalytic modes briefly as well as the development of the reactions. Finally, the limitations of previous works and perspectives on this cutting-edge area are also described.

*通信作者

基金项目: 国家自然科学基金(92256302)

收稿日期: 2025-04-24; 修回日期: 2025-06-01

Keywords: asymmetric catalysis; C—H functionalization; chiral molecule; transition-metal

0 引言

手性化合物广泛存在于天然产物、活性药物以及生物大分子中^[1]。目前药物分子中近 50% 具有手性,而开发中的药物有 2/3 以上是手性的。20 世纪 60 年代发生在欧洲的“反应停事件”是人类医学史上的一大悲剧。随后研究人员发现右旋体(*R*)-Thalidomide 是很好的镇静剂,而左旋体(*S*)-Thalidomide 则具有强烈的致畸作用。常用的抗菌药物氧氟沙星可以抑制细菌拓扑异构酶的活性,从而使细菌增殖停滞。其中,左旋氧氟沙星(*S*)-Levofloxacin 可以较好地匹配细菌 DNA 与拓扑异构酶

形成的手性空腔,与碱基形成氢键等相互作用,从而展现出显著的抗菌活性;而右旋氧氟沙星(*R*)-Levofloxacin 因构型原因几乎没有抗菌活性(图 1)。随着人们对手性物质需求的与日俱增,如何高效获取光学纯化合物成为化学家们追求的目标之一。目前主要通过以下几种策略得到手性化合物:(1)天然产物的提取与转化;(2)消旋化合物的手性拆分;(3)当量手性辅基或手性试剂参与的不对称转化;(4)不对称催化。其中不对称催化反应仅需使用催化量的手性试剂,便可实现手性化合物的高对映选择性合成,无疑是最简洁高效且最具挑战性的方法。

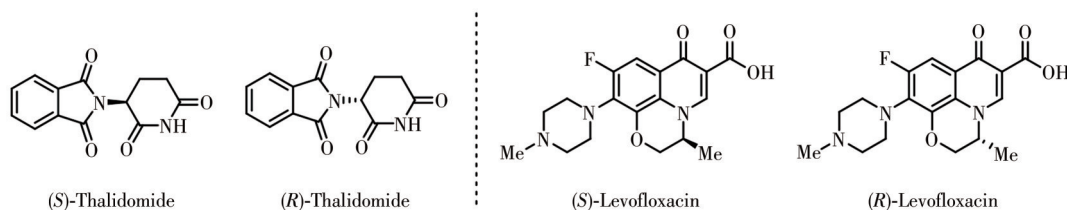


图 1 含手性元素的药物分子

Figure 1 Drug molecules containing chiral element

近年来,过渡金属催化的不对称碳氢键官能团化反应已然成为构建手性分子骨架的重要手段之一^[2-9]。由于碳氢键键能普遍较高,活化碳氢键通常需要克服较高的反应能垒,往往伴随着较高的反应温度。而温和的反应条件有利于不对称催化过程中对映体过渡态能垒的区分。如何解决反应活性与对映选择性之间的矛盾成为合成化学中最前沿的研究方向之一。最近十几年,随着各种新型催化模式的建立,手性配体的设计与合成,化学家们建立了多种高效的催化体系并极大地促进了该领域的发展。

根据催化剂中心金属原子的不同,可以将过渡金属催化的不对称碳氢键官能团化反应分类为钯催化^[5]、铑催化^[6]、铱催化^[7]、钌催化^[8]以及其他的 3d 过渡金属催化^[9]等。本文主要围绕钯、铑、铱、钌四种金属催化剂展开,对其不同的催化模式进行了总结,并列举了代表性的研究工作。由于篇幅有限,难免以偏概全。

1 钯催化的不对称碳氢键官能团化反应

金属钯作为碳氢键活化反应最常用的过渡金属催化剂之一,其常见的催化模式主要有以下三种:(1)经过 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 完成催化循环(图 2a);(2)经过 $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$ 完成催化循环(图 2b);(3)经过 $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ 完

成催化循环(图 2c)。其中 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 循环机制常见于分子内反应,由底物中的 C—X 键先与 Pd^0 发生氧化加成生成 Pd^{II} 物种,随后发生分子内碳氢键活化反应。后两种催化模式通常需要在底物中安装导向基团,将 Pd^{II} 定位到需要活化的位置。此外,还需要使用内氧化基团或外添加氧化剂。随着手性配体的快速发展,其相应的不对称催化体系在近年来也得到了化学家的广泛关注。

1.1 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 的反应催化体系

2009 年, Cramer 小组报道了首例 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 催化的不对称 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 官能团化反应^[10]。使用 $\alpha, \alpha', \alpha''$ -Tetraaryl-1, 3-dioxolane-4, 5-dimethanol (TADDOL) 衍生的亚磷酰胺配体 L1 作为最优配体,以醋酸钯为钯源,成功实现了烯醇三氟甲磺酸酯 1-1 的分子内不对称芳基化反应。除了非环状烯烃以外(1-2d),反应均能以较高的收率以及对映选择性得到具有季碳手性中心的茚满衍生物 1-2。作者认为亚磷酰胺配体 L1 提供了手性环境,氧化加成生成的中间体与碱协同作用,经过协同金属化去质子化(concerted-metalation-deprotonation, CMD)过程实现了环钯中间体的对映选择性控制,最后经还原消除得到产物并再生 Pd^0 催化剂(图 3)。

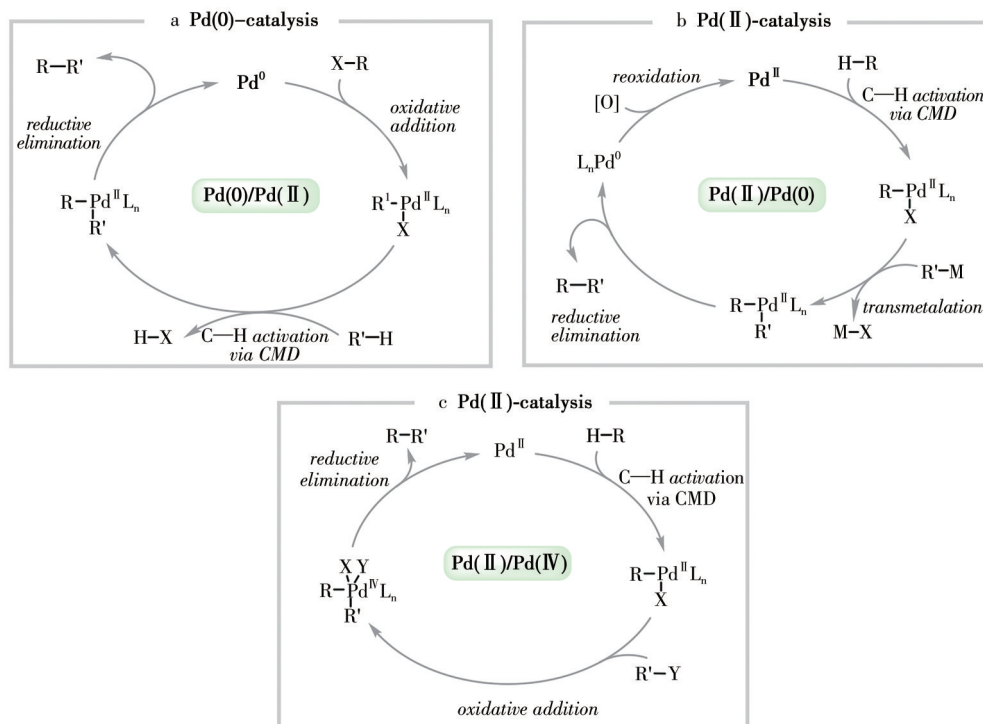
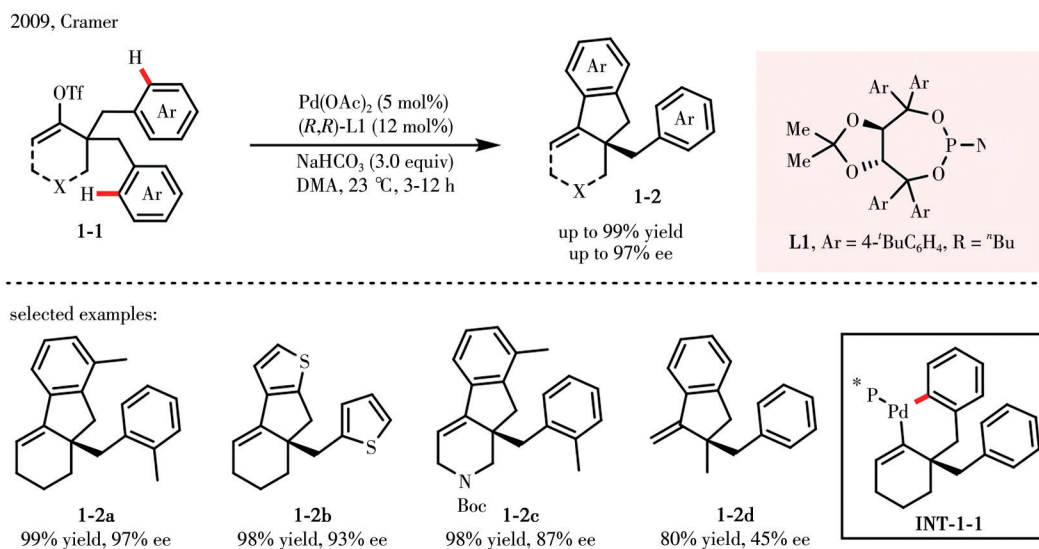


图2 钯催化碳氢键官能团化反应典型的催化循环

Figure 2 Typical catalytic cycles in palladium-catalyzed C—H functionalization reactions

图3 零价钯催化不对称分子内C(sp²)-H芳基化反应Figure 3 Palladium(0)-catalyzed asymmetric intramolecular C(sp²)-H arylation reaction

除手性亚磷酸胺配体之外,2011年,Kündig课题组使用氮杂环卡宾配体(*S,S*)-L2作为最优配体,实现了零价钯催化的不对称分子内C(sp³)-H芳基化反应,合成了一系列手性吡啶衍生物。作者发现在该反应中氮原子所连接的环状烷烃大小对反应活性至关重要。当使用五元环底物时反应无法进行,而六元以及七元环的底物均能很好地兼容(图4a)^[11]。2014年,游书力课题组^[12]与顾振华、

康彦彪课题组^[13]利用钯与手性双膦配体作为催化体系分别实现了二茂铁衍生物分子内不对称碳氢芳基化反应,均以优秀的收率和对映选择性控制合成了一系列平面手性二茂铁化合物(图4b)。此外,手性磷酸作为配体也同样适用于Pd⁰/Pd^{II}催化体系^[14-15]。

1.2 Pd^{II}/Pd⁰的反应催化体系

Pd^{II}/Pd⁰催化循环始于CMD型碳氢键裂解并生

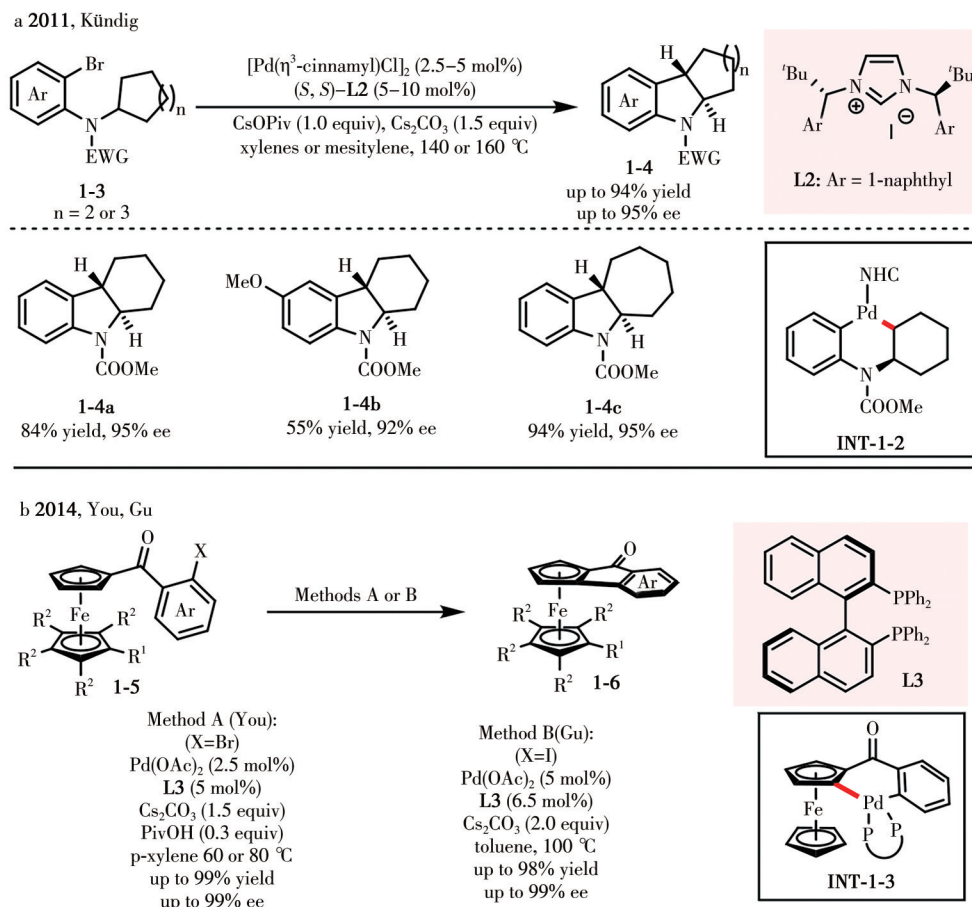


图4 零价钯催化不对称分子内碳氢键芳基化反应

Figure 4 Palladium (0)-catalyzed asymmetric intramolecular C—H arylation reactions

成 Pd^{II} 中间体,其随后发生转金属化以及还原消除反应生成偶联产物和 Pd⁰ 物种。最后通过外部氧化剂氧化 Pd⁰,从而完成催化循环。除此之外,碳氢键活化产生的 Pd^{II} 中间体可以与烯烃发生迁移插入和 β -H 消除过程,得到偶联产物并通过氧化 Pd⁰ 完成催化循环。2008 年,余金权小组首次将单保护手性氨基酸配体 (mono-protected amino acids, MPAA) 应用到钯催化的不对称碳氢键官能团化反应中,经过对氨基酸上的取代基团进行修饰,作者发现氮原子上单保护的氨基酸配体 L4 可以实现吡啶导向的不对称 C(sp²)-H 烷基化反应,以良好到优秀的收率和对映选择性得到了含中心手性的吡啶衍生物 1-8,该反应为钯催化的不对称碳氢键官能团化反应开辟了一条新道路(图 5)^[16]。

此后,余金权^[17-18]、游书力^[19-20]、史炳锋^[21]、吴养洁和崔秀灵^[22]等课题组进一步推动了单保护手性氨基酸配体在不对称碳氢键官能团化中的应用(图 6)。值得一提的是,2016 年游书力课题组使用醋酸钯作钯源,二甲胺甲基作为导向基团,Boc 保护的异亮氨

酸为最优配体,实现了二茂铁化合物与富电子芳环的不对称双碳氢键活化反应。该反应无需对任何底物预先官能团化,从而大大提高了反应效率和原子经济性。另外,空气作为氧化剂以及无需过量的底物大大增加了该反应的实用性^[20]。除了氨基酸之外,手性磷酸^[23-25]和手性噁唑啉配体^[26]也可以实现钯催化碳氢键官能团化的不对称控制。

1.3 Pd^{II}/Pd^{IV} 的反应催化体系

Pd^{II}/Pd^{IV} 催化循环包括在碳氢键活化后通过氧化生成 Pd^{IV} 中间体,随后还原消除生成产物并完成催化循环。值得注意的是,Pd^{II}/Pd^{IV} 催化循环的不对称控制也可以由单保护手性氨基酸配体来实现。2013 年,王细胜和余金权小组使用 Boc-L-Ile-OH (L5) 作为配体,实现了二芳基丙酸衍生物 1-9 分子内碳氢键成环反应^[27]。作者使用当量的醋酸碘苯为氧化剂,实现了 Pd^{II} 到 Pd^{IV} 的反应历程,以良好的收率和优秀的对映选择性控制得到了一系列手性苯并呋喃酮衍生物 1-10。该反应开启了利用 Pd^{II}/Pd^{IV} 催化模式的不对称碳氢键官能团化的先河(图 7)。

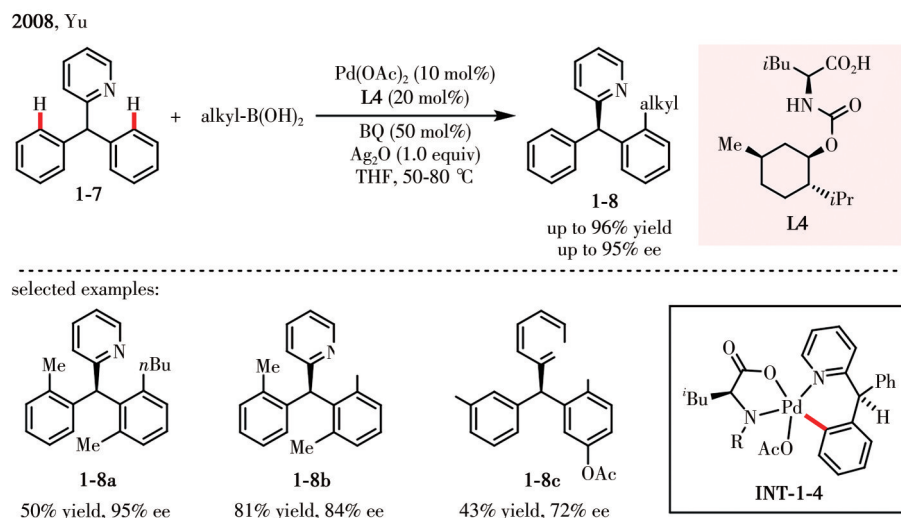


图5 单保护氨基酸配体参与的钯催化不对称碳氢键烷基化反应

Figure 5 Palladium-catalyzed asymmetric C—H alkylation involving a mono-protected amino acid ligand

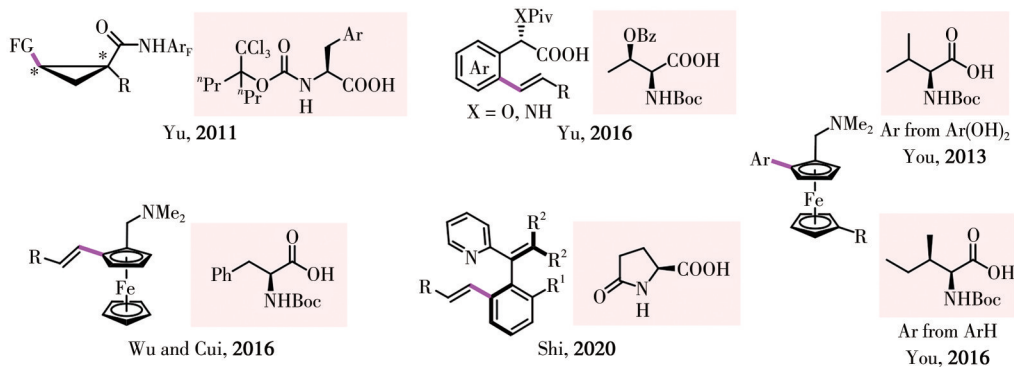


图6 单保护氨基酸配体参与的钯催化不对称碳氢键官能团化反应

Figure 6 Palladium-catalyzed asymmetric C—H functionalization involving a mono-protected amino acid ligand

此后,余金权课题组基于MPAA配体进一步发展了APAQ(acetylprotected aminoethyl quinoline)配体^[28], APAO(*N*-acetyl-protected aminomethyl oxazoline)配体^[29],MPAAM(mono-protected aminoethyl amine)配体^[30]等,进一步推动了羧基等单齿导向基在不对称碳氢键活化中的应用,为发展更为广泛且有用的不对称碳氢键官能团化反应开辟了新道路。

2016年,余金权课题组利用甘氨酸与苯甲醛原位缩合生成亚胺作为瞬态导向基实现了苄位C(sp³)—H芳基化反应。反应底物普适性广泛,且只需要催化量的氨基酸(20 mol%)参与反应。同时,当作者使用手性*L*-*tert*-leucine时,实现了苄位的不对称芳基化反应,可以得到良好到优秀的对映选择性控制(图8)^[31]。此后,余金权,史炳锋等课题组进一步扩展了瞬态导向策略在不对称碳氢键官能团化反应中的应用^[5]。

值得注意的是,手性磷酸^[32-34],手性降冰片烯^[35]以及手性联萘酚配体^[36-37]也适用于Pd^{II}/Pd^{IV}的反应

催化体系。除此之外,余金权、史炳锋等课题组相继发展了Pd^{II}/Pd^{IV}反应催化体系并成功应用于不对称碳氢键官能团化反应^[38-39],该类反应在文中不作详细介绍。

2 铑催化的不对称碳氢键官能团化反应

金属铑催化剂在碳氢键官能团化反应中展示了独特的反应活性和立体选择性。近年来,铑催化的不对称碳氢键官能团化反应取得了重大进展,包括新型手性配体和催化剂的设计合成、不同手性元素的构建以及各种非常规的C—X键断裂。根据反应机理不同,可将其催化模式大致分为以下三类:(1)Rh^{III}经过CMD过程活化碳氢键,后续在氧化剂的作用下实现Rh^{III}/Rh^I催化循环(图9a);(2)通过Rh^I直接对碳氢键氧化加成完成Rh^I/Rh^{III}催化循环(图9b);(3)Rh^I在碱存在下与碳氢键经过CMD过程完成Rh^I/Rh^{III}催化循环(图9c)。

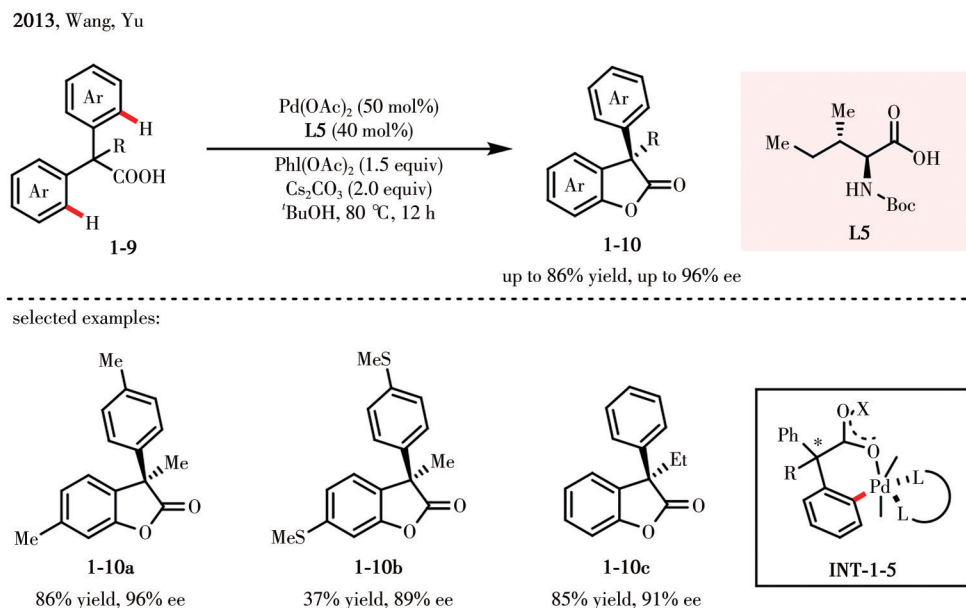


图7 钯催化碳氢键官能团化反应合成手性苯并呋喃酮

Figure 7 Synthesis of chiral benzofuranones by palladium-catalyzed C—H functionalization reaction

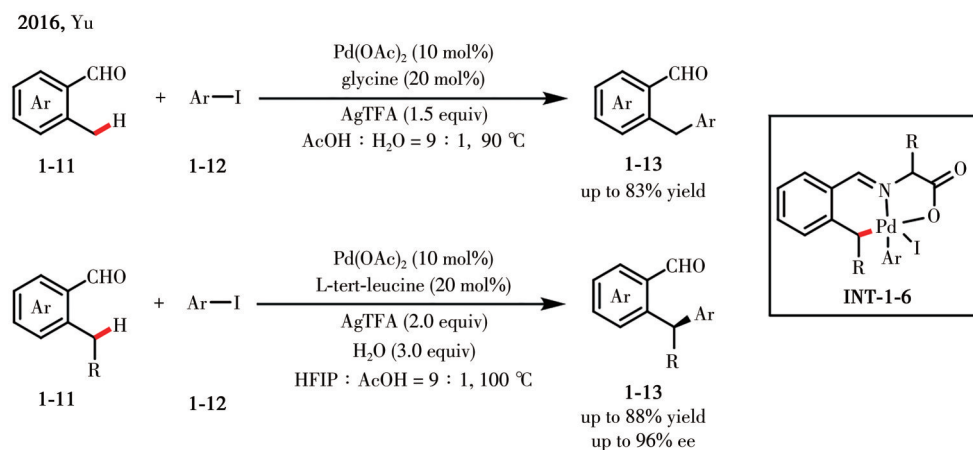


图8 钯催化瞬态导向碳氢芳基化反应

Figure 8 Palladium-catalyzed transient-group directed C—H arylation reaction

2.1 Rh^{III}/Rh^I的反应催化体系

对于Rh^{III}/Rh^I催化循环,碳氢键活化步骤在导向基团的作用下经过CMD过程进行,后续与烯炔、炔炔或卡宾等物种发生反应。目前较为成熟的策略是对铑催化剂的Cp环进行修饰,在保证CpRh催化剂反应活性的同时实现其不对称控制。2012年,Ward和Rovis小组利用生物化学修饰的方法对环戊二烯基配体进行改造,得到了具有手性环境的铑配合物C1。并将其成功应用于铑催化的苯甲羟肟酸衍生物2-1邻位C—H键活化与丙烯酸酯的不对称[4+2]环化反应,高对映选择性地合成了一系列二氢异喹啉酮衍生物2-3(图10a)^[40]。同年,Cramer小组设计合成了基于甘露醇骨架衍生的C₂-对称的手

性环戊二烯基配络合物C2。该类手性催化剂在羟肟酸衍生物2-4的不对称环化反应中同样表现出较高的活性和对映选择性控制(图10b)^[41]。自此,手性环戊二烯基铑配合物催化不对称碳氢键官能团化反应成为合成化学家们探索的重要方向之一。

随后,Cramer小组^[42],游书力小组^[43-44],Waldmann小组^[45],Perekalin小组^[46],汪君小组^[47-49]以及Blakey小组^[50]等相继合成了一系列不同骨架的手性环戊二烯基铑配合物(图11),并将其应用于不对称碳氢键官能团化反应中,极大地推动了该领域的发展。其中游书力课题组围绕1-芳基异喹啉衍生物的直接碳氢键官能团化反应开展了一系列工作,高效合成了结构多样的轴手性联芳基化合物^[51-53]以及手性氮

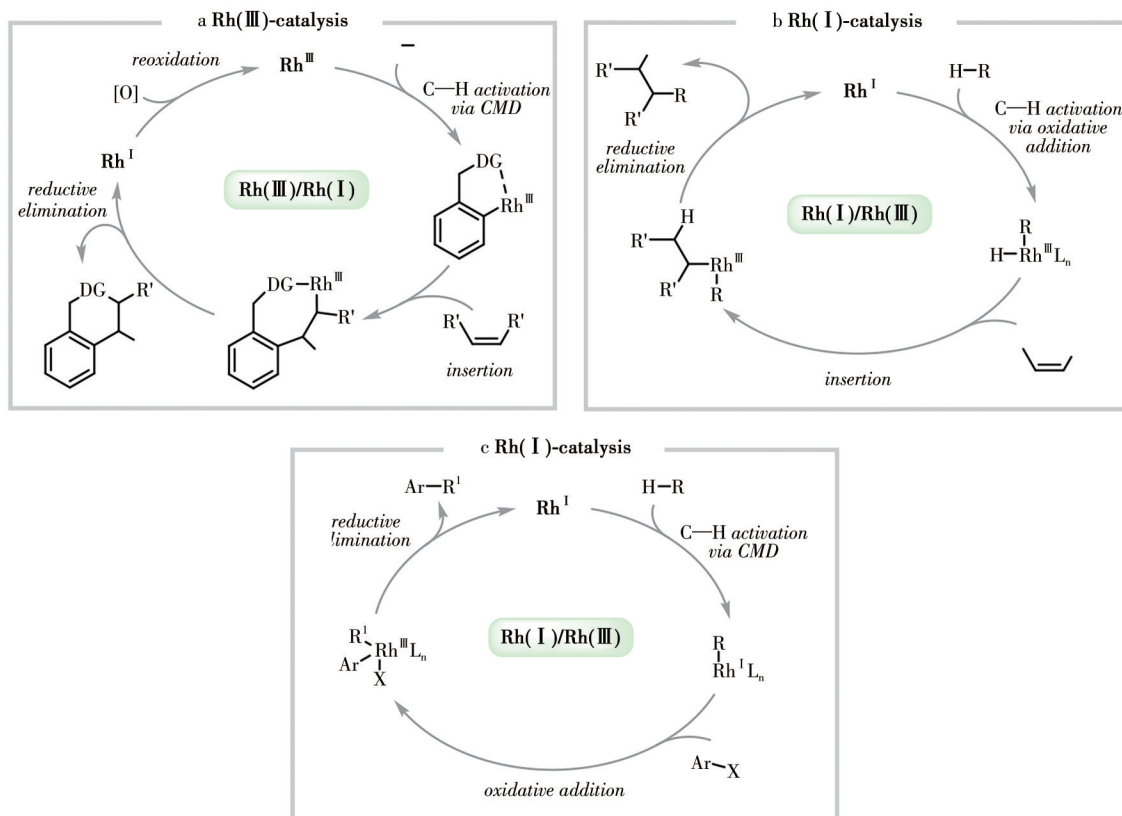
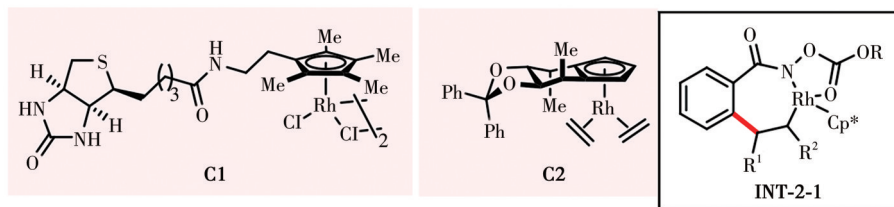
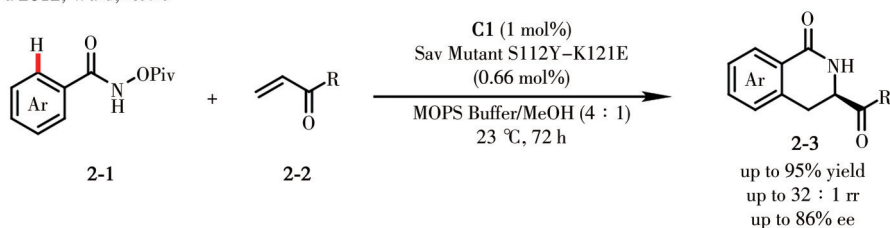


图9 铑催化碳氢键官能团化反应典型的催化循环

Figure 9 Typical catalytic cycles in rhodium-catalyzed C—H functionalization reactions

a 2012, Ward, Rovis



b 2012, Cramer

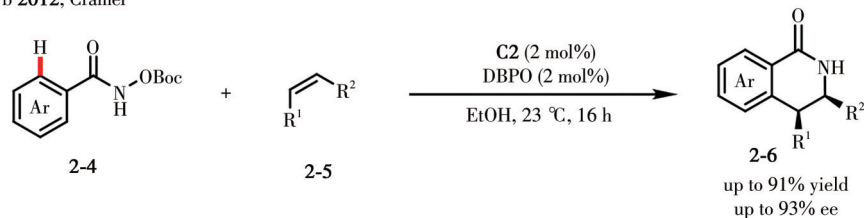


图10 手性CpRh催化的不对称碳氢键官能团化反应

Figure 10 Chiral CpRh-catalyzed asymmetric C—H functionalization reactions

杂螺烯^[54]。此外,李兴伟课题组设计合成了多种极具特色的偶联试剂并成功应用于手性CpRh催化的

不对称碳氢键活化,实现了结构多样化的中心手性及轴手性化合物的有效构建^[55-58]。

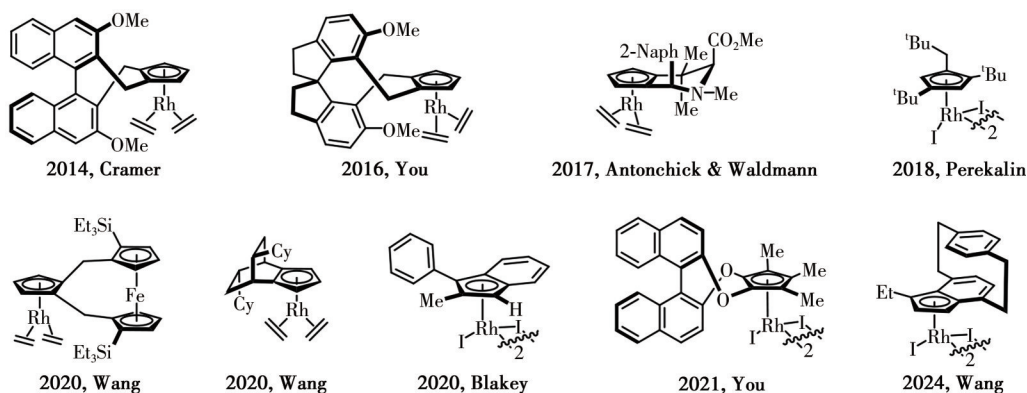


图 11 手性环戊二烯基铑催化剂

Figure 11 Chiral cyclopentadiene-Rh catalysts

除了使用手性 CpRh 配合物催化反应外,将手性添加剂(如手性酸、手性路易斯碱和手性瞬态导向基团)与非手性铑催化剂结合,同样可以实现不对称碳氢键官能团化反应。2018 年, Matsunaga 小组利

用非手性环戊二烯基铑与手性磺酸阴离子(C3)共催化的方式,实现了吡啶导向的碳氢键不对称烷基化反应^[59]。作者认为质子解过程是反应的对映选择性决定步骤(图 12)。

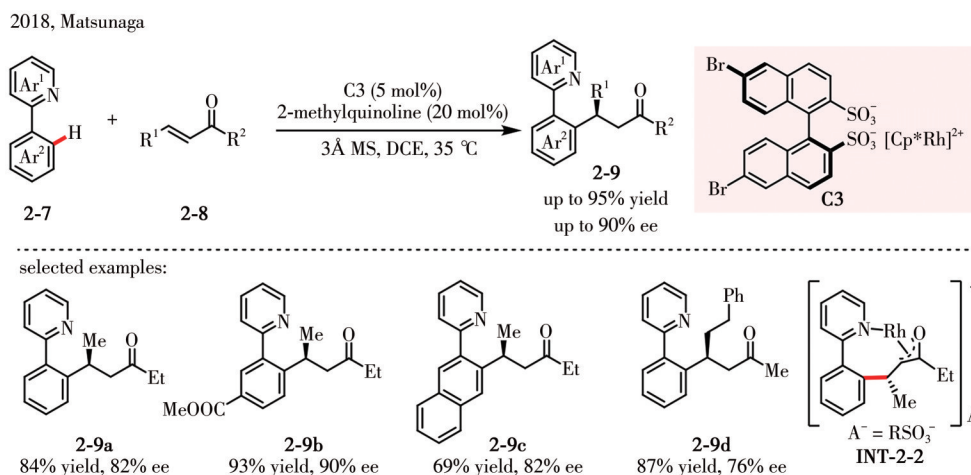


图 12 手性酸参与的铑催化不对称碳氢键加成反应

Figure 12 Rhodium-catalyzed asymmetric C—H addition reaction with chiral acid

2.2 Rh^I/Rh^{III}的反应催化体系(通过碳氢键氧化加成启动)

在上述 Rh^{III}启动的催化体系中,尽管通过在 Cp 上引入手性基团可以给出很好的对映选择性控制,但手性 Cp 配体种类相对有限且合成步骤大多复杂繁琐,此外当量氧化剂的加入也降低了该催化体系的兼容性。而适用于 Rh^I/Rh^{III}催化体系的手性配体容易调节且无需氧化剂的加入,因此被化学家们广泛研究。

Rh^I/Rh^{III}催化循环通常由 Rh^I物种与碳氢键氧化加成启动,随后经过对烯烃的迁移插入以及还原消除生成偶联产物,并释放出具有催化活性的 Rh^I催化剂。2004 年, Ellman 与 Bergman 小组利用亚胺为导向基, [Rh(coe)₂Cl]₂ 作为铑源, 在手性 Feringa 配体 L6 的作用下实现了烯烃分子内不对称氢芳基

化反应,合成了一系列含有苯并五元环骨架的手性化合物 2-11(图 13)^[60]。但 Rh^I通过碳氢键氧化加成启动的催化模式其反应类型较为有限,更多集中在不对称氢甲酰化以及不对称碳氢键硅烷化反应^[6]。

2.3 Rh^I/Rh^{III}的反应催化体系(通过碳氢键协同去质子化启动)

除此之外, Rh^I/Rh^{III}催化循环也可以通过 CMD 过程启动。生成 Rh-R 中间体后与芳基卤化物发生氧化加成反应,随后进行还原消除生成芳基化产物,并再生活性 Rh^I催化剂。2016 年, Glorius 小组报道了一例铑催化的苄位 C(sp³)-H 不对称芳基化反应,作者利用 Wilkinson 催化剂作为铑源,手性氮杂环卡宾 L7 为最优配体,以较高的收率和对映选择性合成了一系列手性三芳基甲烷类化合物 2-14(图 14)^[61]。

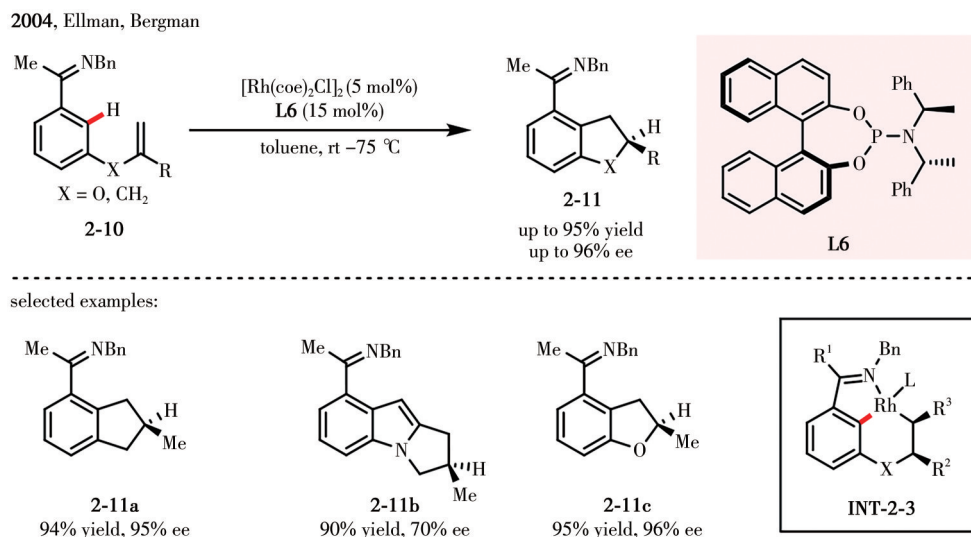


图13 铑催化不对称分子内氢芳基化反应

Figure 13 Rhodium-catalyzed asymmetric intramolecular hydroarylation reaction

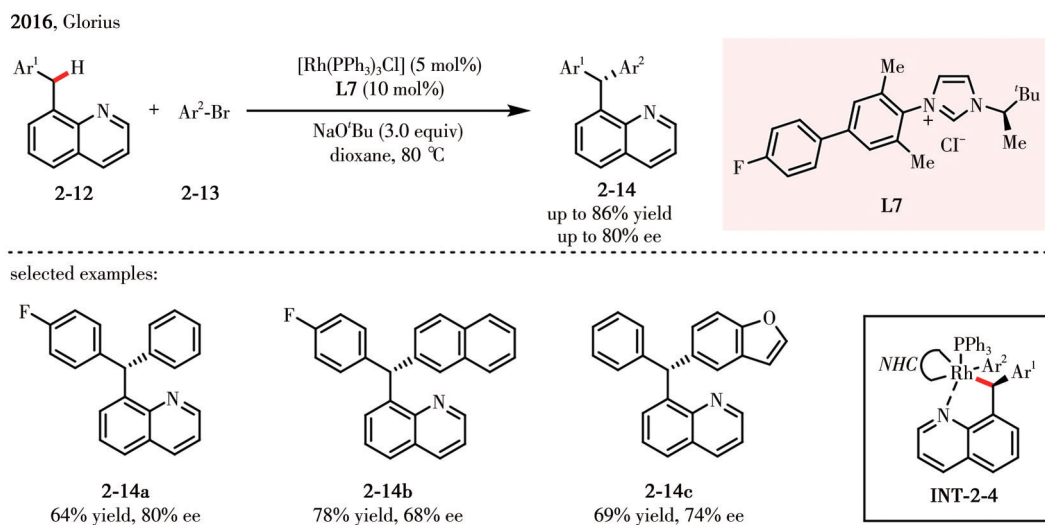


图14 铑催化喹啉导向芳基化反应

Figure 14 Rhodium-catalyzed quinoline-directed arylation reaction

2018年,该小组使用TADDOL衍生的单膦配体L8,芳基碘化合物作为偶联试剂,成功实现了 Rh^{I} 催化的硫代酰胺 α -位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 芳基化反应,该反应底物适用性广泛且能给出优秀的对映选择性控制(图15a)^[62]。随后,游书力小组将该体系应用到 Rh^{I} 催化的不对称 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 官能团化反应,利用异喹啉,硫酮或吡啶作为导向基团,以优秀的对映选择性合成了一系列轴手性芳基异喹啉以及平面手性二茂铁衍生物(图15b—d)^[63-66]。

3 铱催化的不对称碳氢键官能团化反应

铱催化不对称碳氢键官能团化主要有以下两类反应模式:(1) Ir^{I} 与碳氢键氧化加成得到 Ir^{III} 中

间体,其与不饱和键发生迁移插入,随后经过还原消除得到偶联产物并释放出 Ir^{I} 催化剂(图16a);(2) Ir^{III} 通过CMD机制断裂碳氢键,并与卡宾等物种反应。反应过程中 Ir^{III} 催化剂的价态未发生变化(图16b)。此外, $\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{V}}$ 的催化循环在近年来快速发展,其中最具代表性的反应类型为不对称碳氢键硼化。

3.1 $\text{Ir}^{\text{I}}/\text{Ir}^{\text{III}}$ 的反应催化体系

2013年Hartwig小组实现了铱催化的吲哚2位不对称碳氢键烷基化反应^[67]。该反应由 Ir^{I} 催化剂与碳氢键氧化加成启动,作者使用高活性的降冰片烯为烷基化试剂,在大位阻双齿膦配体L10的作用下,以优秀的收率和对映选择性控制合成了一系列

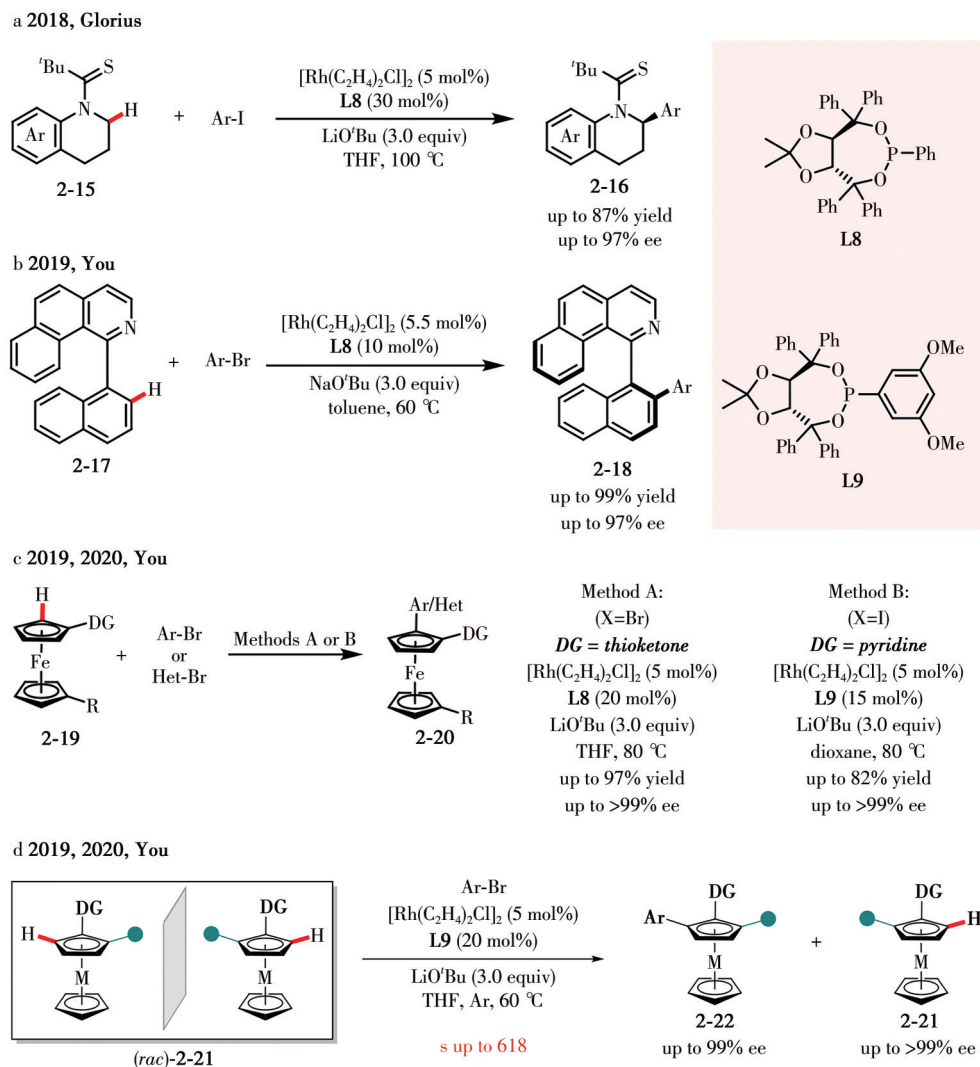


图 15 铑催化不对称碳氢键芳基化反应

Figure 15 Rhodium-catalyzed asymmetric C—H arylation reactions

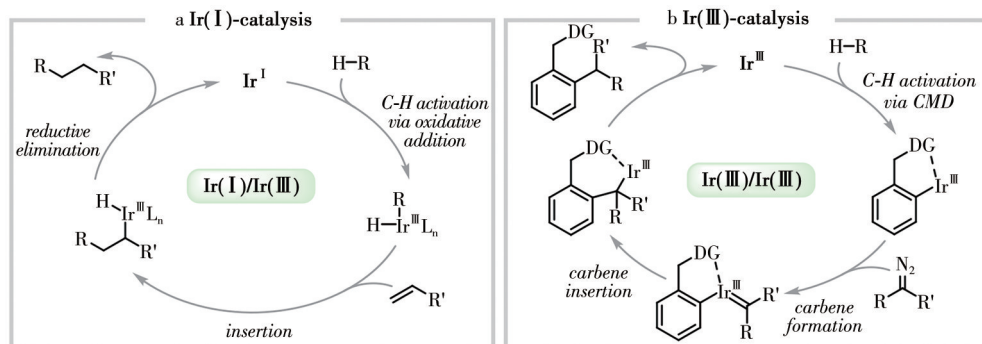


图 16 铱催化碳氢键官能团化反应典型的催化循环

Figure 16 Typical catalytic cycles in iridium-catalyzed C—H functionalization reactions

手性杂芳环 3-3。值得注意的是,噻吩、呋喃、吡咯等杂环底物均能够兼容。在该工作的启发下,一系列 Ir^{I} /双膦配体催化的不对称碳氢键官能团化反应被相继报道,目前已成为铱催化领域中较为成熟的反应体系(图 17)^[7]。

3.2 Ir^{III} 的反应催化体系

相较于快速发展的手性 CpRh^{III} 催化剂,手性 CpIr^{III} 催化剂的合成更为困难且种类较少。这可能是导致 CpIr^{III} 催化的不对称碳氢键官能团化反应发展较为缓慢的主要原因。2017年,Cramer小组报道

了 Ir^{III} 催化膦氧化合物3-4的不对称酰胺化反应,作者利用手性 CpIr^{III} 催化剂C4与手性羧酸A1共催化的策略,实现了一系列手性膦氧化合物3-6的高效

不对称合成。值得注意的是,相反构型的手性酸添加剂会导致反应的对映选择性显著下降,该结果证明反应存在匹配/非匹配效应(图18)^[68]。

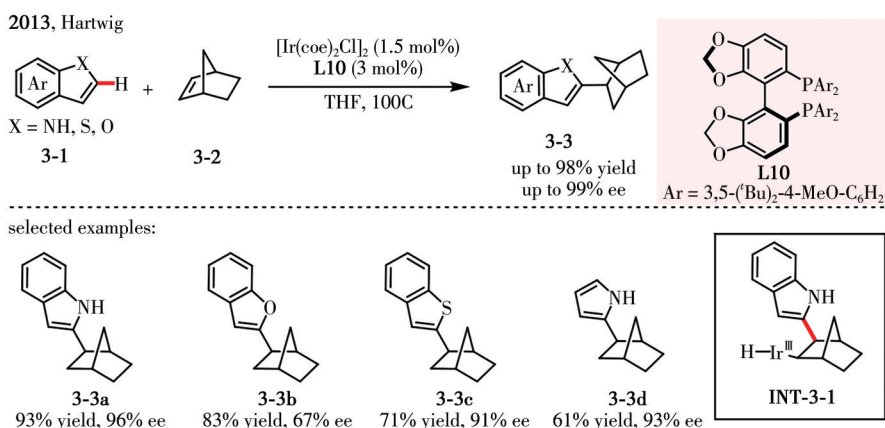


图17 铱催化烯烃不对称氢芳基化反应

Figure 17 Iridium-catalyzed asymmetric hydroarylation of olefins

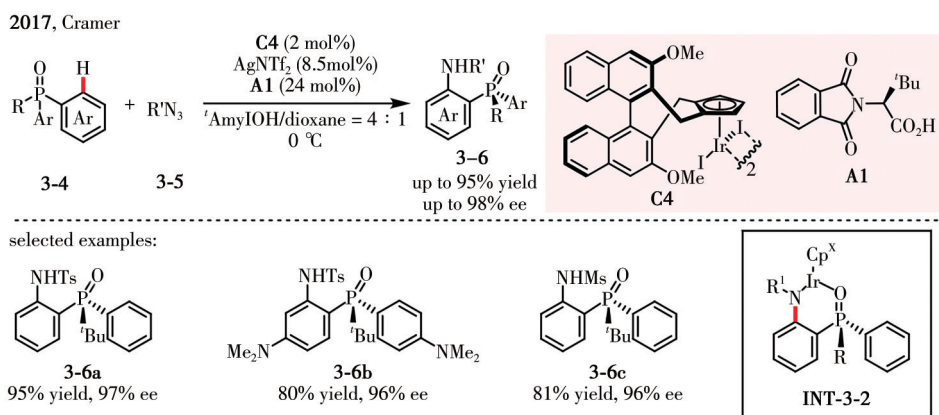


图18 铱催化膦氧导向不对称酰胺化反应

Figure 18 Iridium-catalyzed phosphine oxygen-directed asymmetric amidation reaction

3.3 $\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{V}}$ 的反应催化体系

2017年, Hartwig和施章杰课题组首次报道了一例铱催化对映选择性硼化反应。作者使用喹啉基噁唑啉配体L11作为最优配体。以中等到较高的收率(55%—83% yields)和对映选择性控制(22%—96% ee)得到手性有机硼产物3-8。值得注意的是,反应首先在 B_2Pin_2 的作用下得到 Ir^{III} 中间体,随后通过碳氢键氧化加成得到关键的 Ir^{V} 中间体INT-3-3,其进一步发生还原消除得到最终产物。该反应开创了铱催化对映选择性碳氢键硼化的先河(图19)^[69]。

2019年,徐森苗课题组以1,2-二苯基乙二胺为手性骨架,设计合成了一类具有强 σ 给电子能力的新型手性双齿硼基配体(chiral bidentate boryl ligand, CBL),成功实现了铱催化二芳基甲胺衍生物的硼化去对称化反应。当作者使用两侧芳基带有不同取

代基团的二芳基甲胺底物时,动力学拆分反应也能适用于该反应体系(图20)^[70]。此后,该课题组围绕这一类新型催化体系为中心手性、平面手性和轴手性快速构建提供了原子和步骤经济的新方法^[71-73]。

4 钴催化的不对称碳氢键官能团化反应

钯、铑、铱等贵金属由于其多出来的d、f电子轨道,致使其在形成金属有机络合物时具有更多的电子杂化形态,因此它们在碳氢键官能团化反应中显示出优异的催化活性。但此类金属价格昂贵,因此发展廉价易得、存量充足的Cu、Ni、Co等廉价金属催化剂更加具有可持续性,同时也非常有吸引力。此外,由于这些廉价金属与贵金属性质存在明显差异,在作为催化剂时往往表现出与贵金属不同或者更优异的反应活性。钴催化不对称碳氢键官能团化

2017, Hartwig, Shi

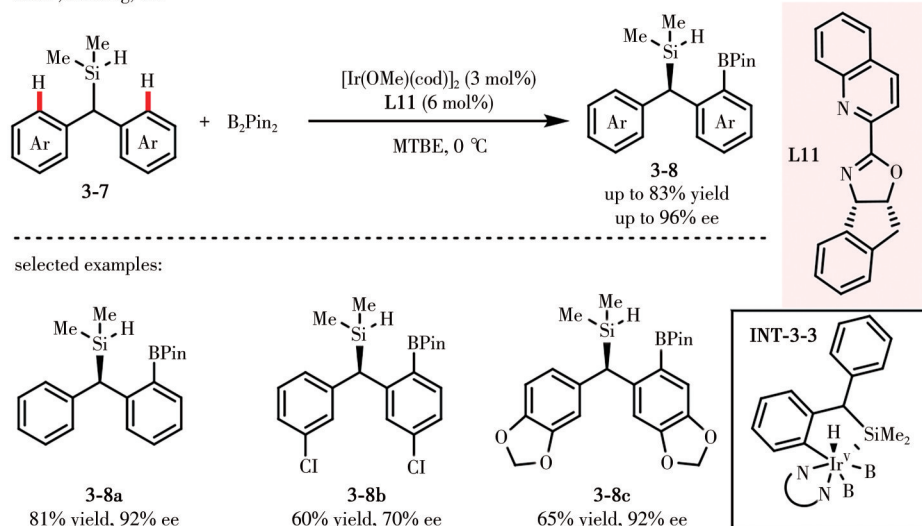


图 19 手性双齿氮配体参与的铱催化不对称碳氢键硼化

Figure 19 Iridium-catalyzed asymmetric C—H borylation using chiral bidentate nitrogen ligand

2019, Xu

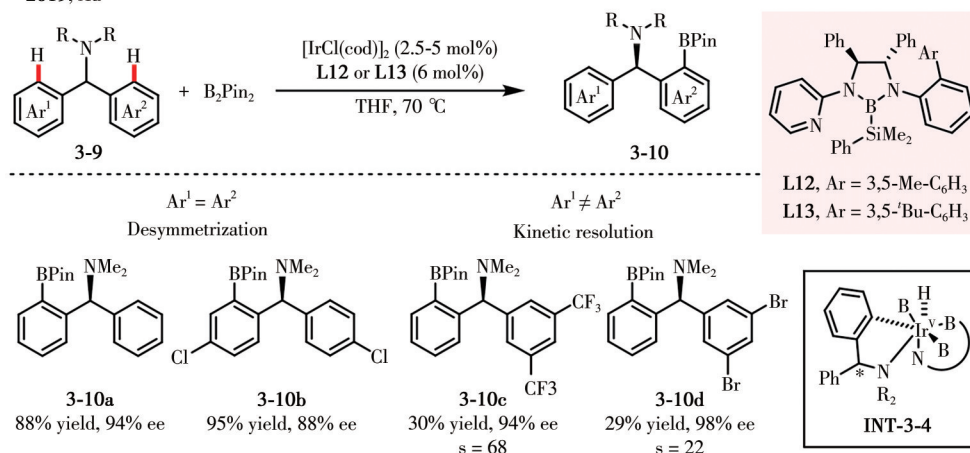


图 20 手性双齿硼基配体参与的铱催化不对称碳氢键硼化反应

Figure 20 Iridium-catalyzed asymmetric C—H borylation using chiral bidentate boryl ligand

反应的研究在过去十年中取得了显著进展^[74-75]。钴催化剂作为一种廉价金属催化剂不仅能够有效模拟价格昂贵的4d/5d过渡金属催化剂的催化性能,而且还表现出独特的反应活性。钴催化不对称碳氢键官能团化主要有以下两类反应模式:(1)低价钴催化体系,其使用还原剂将Co^{II}预催化剂还原成低价的Co^I活性物种,进而启动催化的体系(图21a);(2)Cp^xCo^{III}催化体系,其中主要包括手性羧酸与非手性Cp^xCo^{III}催化剂结合的体系,手性Cp^xCo^{III}催化剂提供手性控制环境的体系(图21b),以及Co^{II}/手性水杨基噁唑啉(Salox)催化的氧化不对称碳氢键活化体系。

4.1 低价钴(Co^I)的反应催化体系

2014年,Yoshikai课题组首次将低价钴催化剂应用于不对称碳氢键官能团化反应,其使用金属单

质作为还原剂,在手性双膦配体的作用下实现了2-酰基苯甲醛和2-烯基苯甲醛衍生物的分子内不对称氢酰化反应(图22)^[76]。随后,Yoshikai课题组和Dong课题组又分别将该体系拓展到了三取代烯烃^[77]和前手性双烯醛^[78]的分子内不对称氢酰化反应上。值得注意的是,在Dong的工作中,其认为反应由Co⁰催化剂启动,经历了Co⁰/Co^{II}的催化循环。

2022年,Wencel-Delord课题组报道了一例Co^I催化的碳氢键芳基化反应。其使用手性N-杂环卡宾(NHC)作为手性配体、当量的格氏试剂作为还原剂,成功实现了吡啶类衍生物的阻转选择性芳基化反应。与上述反应不同的是,在Co^I/NHC催化体系下碳氢键活化并未经氧化加成步骤,而是直接发生碳氢键金属化得到环钴中间体INT-4-2(图23)^[79]。

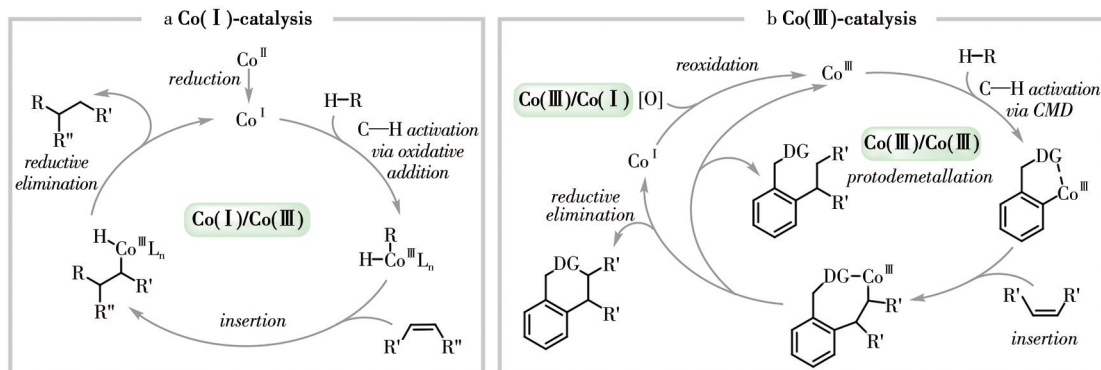


图 21 钴催化碳氢键官能团化反应典型的催化循环

Figure 21 Typical catalytic cycles in cobalt-catalyzed C—H functionalization reactions

2014, Yoshikai

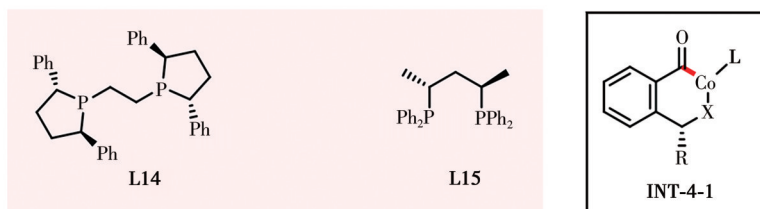
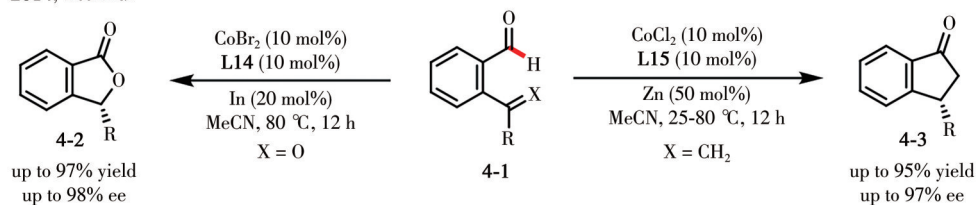


图 22 钴催化不对称氢酰化反应

Figure 22 Cobalt-catalyzed asymmetric hydroacylation reaction

2022, Wencel-Delord

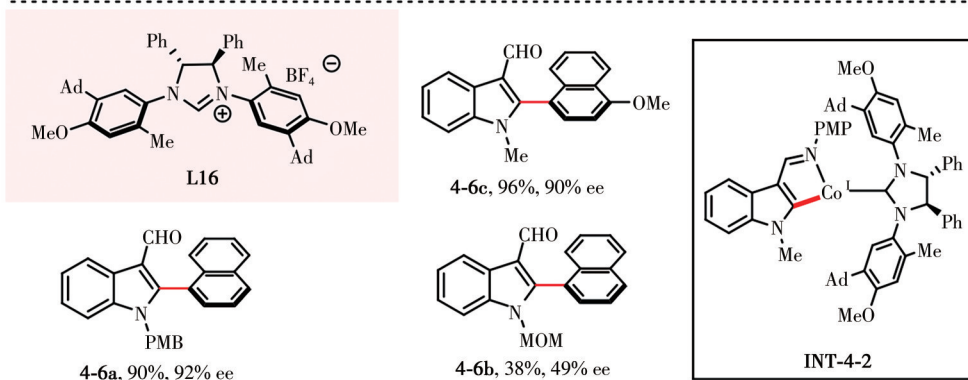
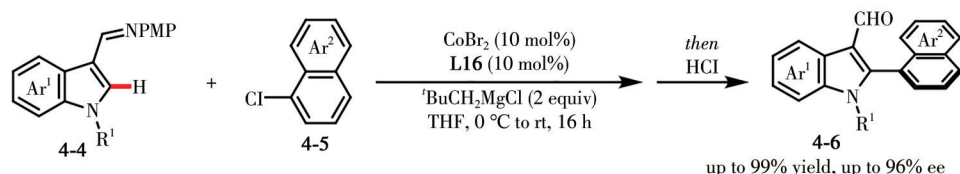


图 23 钴催化不对称碳氢键芳基化反应

Figure 23 Cobalt-catalyzed asymmetric C—H arylation reaction

4.2 高价钴(Co^{III})的反应催化体系相较于 Co^{I} 催化的反应, Co^{III} 催化不对称碳氢键官能团化反应的催化体系更加丰富。2018年, Ackermann 课题组使用 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ 催化剂结合新型手

性羧酸 L17 实现了吲哚衍生物高区域、高对映选择性的不对称烷基化反应(图 24)^[80]。随后, Matsunaga 课题组^[81]和史炳锋课题组^[82]基于同样的催化模式

相继实现了吲哚与马来酰亚胺或末端烯烃的不对称烷基化反应, 以及硫代酰胺衍生物的不对称酰胺化反应^[83]。

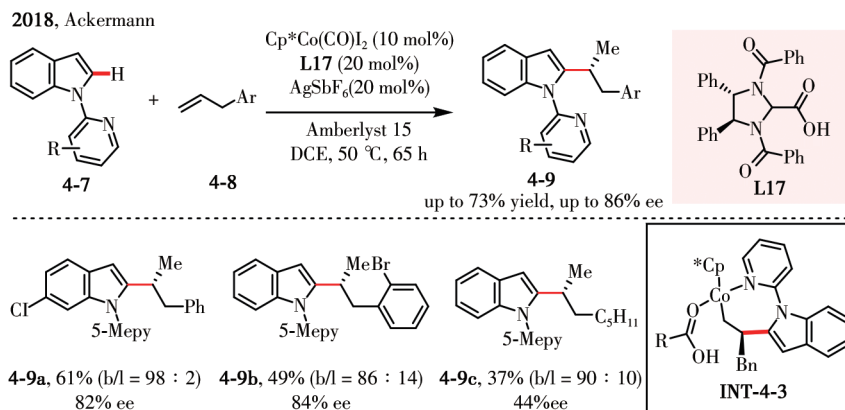


图 24 手性羧酸辅助的钴催化不对称碳氢键烷基化

Figure 24 Chiral carboxylic acid-assisted cobalt-catalyzed asymmetric C—H alkylation reaction

手性 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ 催化剂为钴催化的不对称碳氢键官能团化反应提供了新的思路。2019 年, Cramer 课题组设计合成了基于手性联萘骨架的三取代环戊二烯基配位的 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ 催化剂 C5, 实现了钴催化 *N*-氯代苯甲酰胺和烯烃的对映选择性环化反应, 以优秀的收率 (up to 96% yield) 和对映选择性 (up to 99% ee) 合

成了一系列二氢异喹诺酮类化合物, 为该类手性钴催化剂在不对称碳氢键官能团化中的应用提供了借鉴 (图 25)^[84]。随后, Cramer 课题组和游书力课题组利用这类催化剂相继实现了烯烃不对称碳胺化反应^[85]、不对称双环烯烃开环反应^[86]以及二茂铁衍生物不对称烷基化反应^[87]。

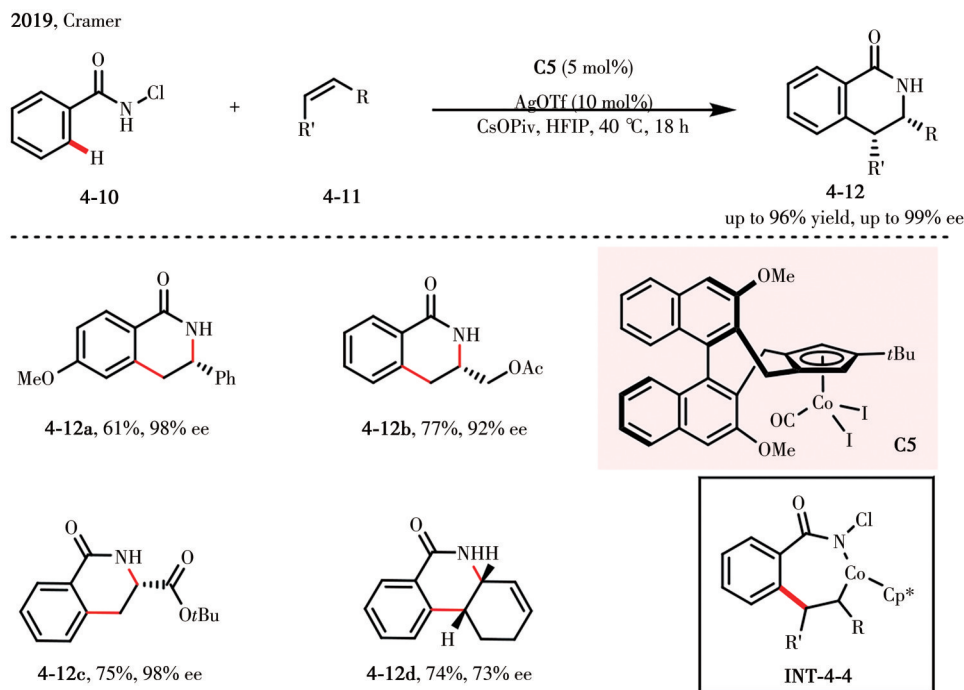


图 25 手性 $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ 配合物催化的不对称碳氢键环化反应

Figure 25 Chiral $\text{Cp}^*\text{Co}^{\text{III}}$ -catalyzed asymmetric C—H annulation reaction

2022 年, 史炳锋课题组发展了一种 Co^{II} /手性水杨基噻唑啉 (Salox) 协同催化的氧化不对称碳氢键

活化体系, 为钴催化的不对称碳氢键官能团化提供了新的策略。作者以廉价易得的乙酸钴 (Co^{II}) 作为预

催化剂,易于合成的水杨基噁唑啉(Salox)作为手性配体,通过氧化原位生成高价的 Co^{III} 活性物种并启动反应,以优异的产率和对映选择性制备了一系列的手性膦化合物。除去对称化反应之外,作者也实

现了对消旋底物 rac-4-16 的动力学拆分(图26)^[88]。随后,史炳锋课题组利用该策略合成了一系列具有中心手性、轴手性、平面手性以及固有手性的化合物,极大地推动了该领域的发展。

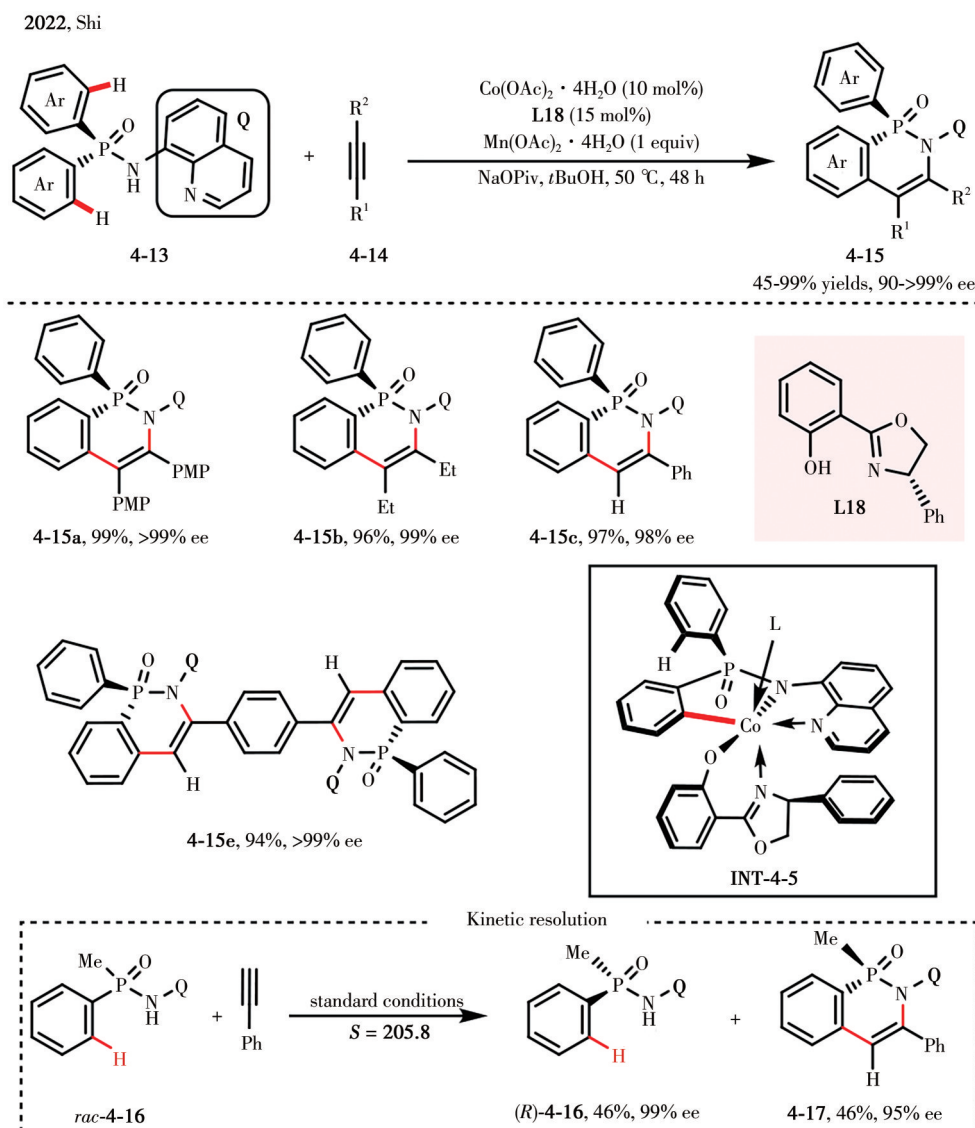


图26 Co^{III} /Salox催化的不对称碳氢键环化反应

Figure 26 Co^{III} /Salox-catalyzed asymmetric C—H annulation reaction

5 总结与展望

过去几十年里,过渡金属催化的不对称碳氢键官能团化反应取得了快速的发展。许多新型手性配体被合成并成功应用于该类反应,如三价膦配体、MPAA配体(单保护氨基酸配体)、手性Cp配体、卡宾配体以及手性磷酸配体等,并形成了一些较为成熟的不对称催化体系,为合成结构多样性的手性化合物提供了简洁高效的方法。尽管如此,该领域目前仍然存在一些困难与挑战,例如:1)反应底物中通

常需要安装导向基团,且一些导向基团很难在反应后从产物中移除。虽然瞬态导向策略一定程度上解决了该问题,但底物和反应条件存在很大的局限性。2)具有高立体选择性的催化体系相对较少。3)催化体系普适性较差,不同的催化循环往往需要不同类型的手性配体。4)相较于传统的偶联反应,不对称碳氢键官能团化反应催化剂负载量通常较高(通常5%—10 mol%)。5)部分手性配体的合成存在步骤复杂繁琐、条件苛刻且原料价格昂贵等问题,限制了其进一步的应用。6)目前主要集中于贵金属催化体

系,而廉价金属催化体系研究相对较少,适用于该类催化体系的手性配体种类不足。值得一提的是最近该领域也越来越受到大家的关注^[9,89]。未来解决上述问题的关键仍然是设计和开发催化活性高、容易合成与调节且适用性广泛的新型手性配体。此外,不对称合成策略仍需不断创新,为不对称碳氢键官能团化反应在天然产物合成以及工业应用提供新的思路。

参考文献:

- [1] 林国强,陈耀全,陈新滋,等. 手性合成: 不对称反应及其应用[M]. 北京: 科学出版社, 2000.
- [2] GIRI R, SHI B F, ENGLE K M, *et al.* Transition metal-catalyzed C—H activation reactions: diastereoselectivity and enantioselectivity[J]. *Chem Soc Rev*, 2009, 38(11): 3242-3272. DOI:10.1039/B816707A.
- [3] NEWTON C G, WANG S G, OLIVEIRA C C, *et al.* Catalytic Enantioselective Transformations Involving C—H Bond Cleavage by Transition-Metal Complexes[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(13): 8908-8976. DOI:10.1021/acs.chemrev.6b00692.
- [4] LAM N Y S, WU K, YU J Q. Advancing the Logic of Chemical Synthesis: C—H Activation as Strategic and Tactical Disconnections for C—C Bond Construction[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(29): 15767-15790. DOI:10.1002/anie.202011901.
- [5] ZHAN B B, JIN L, SHI B F. Palladium-catalyzed enantioselective C—H functionalization via C—H palladation[J]. *Trends Chem*, 2022, 4(3): 220-235. DOI:10.1016/j.trechm.2021.12.005.
- [6] LIU C X, YIN S Y, ZHAO F, *et al.* Rhodium-Catalyzed Asymmetric C—H Functionalization Reactions[J]. *Chem Rev*, 2023, 123(16): 10079-10134. DOI:10.1021/acs.chemrev.3c00149.
- [7] WOŹNIAK Ł, TAN J F, NGUYEN Q H, *et al.* Catalytic Enantioselective Functionalizations of C—H Bonds by Chiral Iridium Complexes[J]. *Chem Rev*, 2020, 120(18): 10516-10543. DOI:10.1021/acs.chemrev.0c00559.
- [8] LIANG H, WANG J. Enantioselective C—H Bond Functionalization Involving Arene Ruthenium(II) Catalysis[J]. *Chem Eur J*, 2023, 29(7): e202202461. DOI:10.1002/chem.202202461.
- [9] LOUP J, DHAWA U, PESCIAIOLI F, *et al.* Enantioselective C—H Activation with Earth-Abundant 3d Transition Metals[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(37): 12803-12818. DOI:10.1002/anie.201904214.
- [10] ALBICKER M R, CRAMER N. Enantioselective Palladium-Catalyzed Direct Arylations at Ambient Temperature: Access to Indanes with Quaternary Stereocenters[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(48): 9139-9142. DOI:10.1002/anie.200905060.
- [11] NAKANISHI M, KATAYEV D, BESNARD C, *et al.* Fused Indolines by Palladium-Catalyzed Asymmetric C—C Coupling Involving an Unactivated Methylene Group[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50(32): 7438-7441. DOI:10.1002/anie.201102639.
- [12] GAO D W, YIN Q, GU Q, *et al.* Enantioselective Synthesis of Planar Chiral Ferrocenes via Pd(0)-Catalyzed Intramolecular Direct C—H Bond Arylation[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(13): 4841-4844. DOI:10.1021/ja500444v.
- [13] DENG R, HUANG Y, MA X, *et al.* Palladium-Catalyzed Intramolecular Asymmetric C—H Functionalization/Cyclization Reaction of Metallocenes: An Efficient Approach toward the Synthesis of Planar Chiral Metallocene Compounds[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(12): 4472-4475. DOI:10.1021/ja500699x.
- [14] YANG L, MELOT R, NEUBURGER M, *et al.* Palladium(0)-catalyzed asymmetric C(sp³)—H arylation using a chiral binol-derived phosphate and an achiral ligand[J]. *Chem Sci*, 2017, 8(2): 1344-1349. DOI:10.1039/c6sc04006c.
- [15] JIANG H J, ZHONG X M, LIU Z Y, *et al.* Hybrid Palladium Catalyst Assembled from Chiral Phosphoric Acid and Thioamide for Enantioselective β -C(sp³)—H Arylation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(31): 12774-12778. DOI:10.1002/anie.202004485.
- [16] SHI B F, MAUGEL N, ZHANG Y H, *et al.* PdII-Catalyzed Enantioselective Activation of C(sp²)—H and C(sp³)—H Bonds Using Monoprotected Amino Acids as Chiral Ligands[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47(26): 4882-4886. DOI:10.1002/anie.200801030.
- [17] WASA M, ENGLE K M, LIND W, *et al.* Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C—H Activation of Cyclopropanes[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(49): 19598-19601. DOI:10.1021/ja207607s.
- [18] XIAO K J, CHU L, YU J Q. Enantioselective C—H Olefination of α -Hydroxy and α -Amino Phenylacetic Acids by Kinetic Resolution[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(8): 2856-2860. DOI:10.1002/anie.201510808.
- [19] GAO D W, SHI Y C, GU Q, *et al.* Enantioselective Synthesis of Planar Chiral Ferrocenes via Palladium-Catalyzed Direct Coupling with Arylboronic Acids[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(1): 86-89. DOI:10.1021/ja311082u.
- [20] GAO D W, GU Q, YOU S L. An Enantioselective Oxidative C—H/C—H Cross-Coupling Reaction:

- Highly Efficient Method To Prepare Planar Chiral Ferrocenes[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(8): 2544-2547. DOI:10.1021/jacs.6b00127.
- [21] JIN L, YAO Q J, XIE P P, *et al.* Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Styrenes via an Asymmetric C—H Functionalization Strategy[J]. *Chem*, 2020, 6(2): 497-511. DOI:10.1016/j.chempr.2019.12.011.
- [22] PI C, LI Y, CUI X, *et al.* Redox of ferrocene controlled asymmetric dehydrogenative Heck reaction via palladium-catalyzed dual C—H bond activation[J]. *Chem Sci*, 2013, 4(6): 2675-2679. DOI:10.1039/C3SC50577D.
- [23] JAIN P, VERMA P, XIA G, *et al.* Enantioselective amine α -functionalization via palladium-catalysed C—H arylation of thioamides[J]. *Nat Chem*, 2017, 9(2): 140-144. DOI:10.1038/nchem.2619.
- [24] LUO J, ZHANG T, WANG L, *et al.* Enantioselective Synthesis of Biaryl Atropisomers by Pd-Catalyzed C—H Olefination using Chiral Spiro Phosphoric Acid Ligands[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(20): 6708-6712. DOI:10.1002/anie.201902126.
- [25] ZHAN B B, WANG L, LUO J, *et al.* Synthesis of Axially Chiral Biaryl-2-amines by Pd^{II}-Catalyzed Free-Amine-Directed Atroposelective C—H Olefination[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(9): 3568-3572. DOI:10.1002/anie.201915674.
- [26] YAMAGUCHI K, YAMAGUCHI J, STUDER A, *et al.* Hindered biaryls by C—H coupling: bisoxazoline-Pd catalysis leading to enantioselective C—H coupling[J]. *Chem Sci*, 2012, 3(6): 2165-2169. DOI:10.1039/C2SC20277H.
- [27] CHENG X F, LI Y, SU Y M, *et al.* Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C—H Activation/C—O Bond Formation: Synthesis of Chiral Benzofuranones[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(4): 1236-1239. DOI:10.1021/ja311259x.
- [28] CHEN G, GONG W, ZHUANG Z, *et al.* Ligand-accelerated enantioselective methylene C(sp³)—H bond activation[J]. *Science*, 2016, 353(6303): 1023-1027. DOI:10.1126/science.aaf4434.
- [29] WU Q F, SHEN P X, HE J, *et al.* Formation of γ -chiral centers by asymmetric β -C(sp³)—H arylation, alkenylation, and alkynylation[J]. *Science*, 2017, 355(6324): 499-503. DOI:10.1126/science.aal5175.
- [30] SHEN P X, HU L, SHAO Q, *et al.* Pd(II)-Catalyzed Enantioselective C(sp³)—H Arylation of Free Carboxylic Acids[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, 140(21): 6545-6549. DOI:10.1021/jacs.8b03509.
- [31] ZHANG F L, HONG K, LI T J, *et al.* Functionalization of C(sp³)—H bonds using a transient directing group[J]. *Science*, 2016, 351(6270): 252-256. DOI:10.1126/science.aad7893.
- [32] YAN S B, ZHANG S, DUAN, W L. Palladium-Catalyzed Asymmetric Arylation of C(sp³)—H Bonds of Aliphatic Amides: Controlling Enantioselectivity Using Chiral Phosphoric Amides/Acids[J]. *Org Lett*, 2015, 17(10): 2458-2461. DOI:10.1021/acs.orglett.5b00968.
- [33] WANG, H, TONG H R, HE G, *et al.* An Enantioselective Bidentate Auxiliary Directed Palladium-Catalyzed Benzylic C—H Arylation of Amines Using a BINOL Phosphate Ligand[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(49): 15387-15391. DOI:10.1002/anie.201609337.
- [34] YAN S Y, HAN Y Q, YAO Q J, *et al.* Palladium(II)-Catalyzed Enantioselective Arylation of Unbiased Methylene C(sp³)—H Bonds Enabled by a 2-Pyridinylisopropyl Auxiliary and Chiral Phosphoric Acids[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(29): 9093-9097. DOI:10.1002/anie.201804197.
- [35] SHI H, HERRON A N, SHAO Y, *et al.* Enantioselective remote meta-C—H arylation and alkylation via a chiral transient mediator[J]. *Nature*, 2018, 558(7711): 581-585. DOI:10.1038/s41586-018-0220-1.
- [36] HAN Y Q, DING Y, ZHOU T, *et al.* Pd(II)-Catalyzed Enantioselective Alkynylation of Unbiased Methylene C(sp³)—H Bonds Using 3,3'-Fluorinated-BINOL as a Chiral Ligand[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(11): 4558-4563. DOI:10.1021/jacs.9b01124.
- [37] DING Y, HAN Y Q, WU L S, *et al.* Pd(II)-Catalyzed Tandem Enantioselective Methylene C(sp³)—H Alkenylation—Aza-Wacker Cyclization to Access β -Stereoogenic γ -Lactams[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(33): 14060-14064. DOI:10.1002/anie.202004504.
- [38] LIAO G, LI B, CHEN H M, *et al.* Pd-Catalyzed Atroposelective C—H Allylation through β -O Elimination: Diverse Synthesis of Axially Chiral Biaryls[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(52): 17151-17155. DOI:10.1002/anie.201811256.
- [39] LIAO G, CHEN H M, XIA Y N, *et al.* Synthesis of Chiral Aldehyde Catalysts by Pd-Catalyzed Atroposelective C—H Naphthylation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58(33): 11464-11468. DOI:10.1002/anie.201906700.
- [40] HYSTER T K, KNÖRR L, WARD T R, *et al.* Biotinylated Rh(III) Complexes in Engineered Streptavi-

- din for Accelerated Asymmetric C—H Activation[J]. *Science*, 2012, 338(6106): 500-503. DOI: 10.1126/science.1226132.
- [41] YE B, CRAMER N. Chiral Cyclopentadienyl Ligands as Stereocontrolling Element in Asymmetric C—H Functionalization[J]. *Science*, 2012, 338(6106): 504-506. DOI:10.1126/science.1226938.
- [42] YE B, CRAMER N. A Tunable Class of Chiral Cp Ligands for Enantioselective Rhodium(III)-Catalyzed C—H Allylations of Benzamides[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(2): 636-639. DOI:10.1021/ja311956k.
- [43] ZHENG J, CUI W J, ZHENG C, *et al.* Synthesis and Application of Chiral Spiro Cp Ligands in Rhodium-Catalyzed Asymmetric Oxidative Coupling of Biaryl Compounds with Alkenes[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(16): 5242-5245. DOI:10.1021/jacs.6b02302.
- [44] PAN C, YIN S Y, WANG S B, *et al.* Oxygen-Linked Cyclopentadienyl Rhodium(III) Complexes-Catalyzed Asymmetric C—H Arylation of Benzo[h]quinolines with 1-Diazonaphthoquinones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(28): 15510-15516. DOI:10.1002/anie.202103638.
- [45] JIA Z J, MERTEN C, GONTLA R, *et al.* General Enantioselective C—H Activation with Efficiently Tunable Cyclopentadienyl Ligands[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(9): 2429-2434. DOI:10.1002/anie.201611981.
- [46] TRIFONOVA E A, ANKUDINOV N M, MIKHAYLOV A A, *et al.* A Planar-Chiral Rhodium(III) Catalyst with a Sterically Demanding Cyclopentadienyl Ligand and Its Application in the Enantioselective Synthesis of Dihydroisoquinolones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(26): 7714-7718. DOI: 10.1002/anie.201801703.
- [47] LIANG H, VASAMSETTY L, LI T, *et al.* A New Class of C2-Symmetric Chiral Cyclopentadienyl Ligand Derived from Ferrocene Scaffold: Design, Synthesis and Application[J]. *Chem Eur J*, 2020, 26(64): 14546-14550. DOI:10.1002/chem.202001814.
- [48] LI G, YAN X, JIANG J, *et al.* Chiral Bicyclo[2.2.2]octane-Fused CpRh Complexes: Synthesis and Potential Use in Asymmetric C—H Activation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(50): 22436-22440. DOI:10.1002/anie.202010489.
- [49] GUO W, JIANG J, WANG J. [2.2]Benzoidenophane-Based Chiral Indenyl Ligands: Design, Synthesis, and Applications in Asymmetric C—H Activation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63(32): e202400279. DOI: 10.1002/anie.202400279.
- [50] FARR C M B, KAZEROUNI A M, PARK B, *et al.* Designing a Planar Chiral Rhodium Indenyl Catalyst for Regio- and Enantioselective Allylic C—H Amidation [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(32): 13996-14004. DOI:10.1021/jacs.0c07305.
- [51] WANG Q, ZHANG W W, SONG H, *et al.* Rhodium-Catalyzed Atroposelective Oxidative C—H/C—H Cross-Coupling Reaction of 1-Aryl Isoquinoline Derivatives with Electron-Rich Heteroarenes [J]. *J Am Chem Soc* 2020, 142(37): 15678-15685. DOI: 10.1021/jacs.0c08205.
- [52] ZHANG W W, WANG Q, ZHANG S Z, *et al.* (SCp)Rhodium-Catalyzed Asymmetric Satoh—Miura Reaction for Building-up Axial Chirality: Counteranion-Directed Switching of Reaction Pathways [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(3): e202214460. DOI: 10.1002/anie.202214460.
- [53] GOU B B, SHEN W J, GAO Y J, *et al.* Rhodium-Catalyzed Atroposelective Synthesis of Axially Chiral 1-Aryl Isoquinolines via De Novo Isoquinoline Formation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(24): e202502131. DOI:10.1002/anie.202502131.
- [54] WANG Q, ZHANG W W, ZHENG C, *et al.* Enantioselective Synthesis of Azoniahelicenes by Rh-Catalyzed C—H Annulation with Alkynes [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(1): 114-120. DOI:10.1021/jacs.0c11735.
- [55] TIAN M, BAI D, ZHENG G, *et al.* Rh(III)-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Axially Chiral Biindolyls by Merging C—H Activation and Nucleophilic Cyclization [J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(24): 9527-9532. DOI:10.1021/jacs.9b04711.
- [56] WANG F, QI Z, ZHAO Y, *et al.* Rhodium(III)-Catalyzed Atroposelective Synthesis of Biaryls by C—H Activation and Intermolecular Coupling with Sterically Hindered Alkynes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59(32): 13288-13294. DOI:10.1002/anie.202002208.
- [57] WANG F, JING J, ZHAO Y, *et al.* Rhodium-Catalyzed C—H Activation-Based Construction of Axially and Centrally Chiral Indenes through Two Discrete Insertions [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(30): 16628-16633. DOI:10.1002/anie.202105093.
- [58] MI R, DING Z, YU S, *et al.* O-Allylhydroxyamine: A Bifunctional Olefin for Construction of Axially and Centrally Chiral Amino Alcohols via Asymmetric Carboamidation [J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(14): 8150-8162. DOI:10.1021/jacs.3c01162.
- [59] SATAKE S, KURIHARA T, NISHIKAWA K, *et al.*

- Pentamethylcyclopentadienyl rhodium(III)—chiral disulfonate hybrid catalysis for enantioselective C—H bond functionalization[J]. *Nat Catal*, 2018, 1(8): 585-591. DOI:10.1038/s41929-018-0106-5.
- [60] THALJI R K, ELLMAN J A, BERGMAN R G. Highly Efficient and Enantioselective Cyclization of Aromatic Imines via Directed C—H Bond Activation[J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(23): 7192-7193. DOI: 10.1021/ja0394986.
- [61] KIM J H, GREBIES S, BOULTADAKIS-ARAPINIS, *et al.* Rh(I)/NHC*-Catalyzed Site- and Enantioselective Functionalization of C(sp³)—H Bonds Toward Chiral Triarylmethanes[J]. *ACS Catal*, 2016, 6(11): 7652-7656. DOI:10.1021/acscatal.6b02392.
- [62] GREBIES S, KLAUCK F J R, KIM J H, *et al.* Ligand-Enabled Enantioselective C—H Activation of Tetrahydroquinolines and Saturated Aza-Heterocycles by RhI[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(31): 9950-9954. DOI:10.1002/anie.201805680.
- [63] LIU C X, ZHAO F, FENG Z, *et al.* Kinetic resolution of planar chiral metallocenes using Rh-catalysed enantioselective C—H arylation[J]. *Nat Synth*, 2023, 2(1): 49-57. DOI:10.1038/s44160-022-00177-3.
- [64] LIU C X, XIE P P, ZHAO F, *et al.* Explicit Mechanism of Rh(I)-Catalyzed Asymmetric C—H Arylation and Facile Synthesis of Planar Chiral Ferrocenophanes[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(8): 4765-4773. DOI:10.1021/jacs.2c13542.
- [65] CAI Z J, LIU C X, WANG Q, *et al.* Thioketone-directed rhodium(I) catalyzed enantioselective C—H bond arylation of ferrocenes[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4168. DOI:10.1038/s41467-019-12181-x.
- [66] WANG Q, CAI Z J, LIU C X, *et al.* Rhodium-Catalyzed Atroposelective C—H Arylation: Efficient Synthesis of Axially Chiral Heterobiaryls[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(24): 9504-9510. DOI: 10.1021/jacs.9b03862.
- [67] SEVOV C S, HARTWIG J F., Iridium-Catalyzed Intermolecular Asymmetric Hydroheteroarylation of Bicycloalkenes[J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(6): 2116-2119. DOI:10.1021/ja312360c.
- [68] JANG Y S, DIECKMANN M, CRAMER N. Cooperative Effects between Chiral Cp^x—Iridium(III) Catalysts and Chiral Carboxylic Acids in Enantioselective C—H Amidations of Phosphine Oxides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(47): 15088-15092. DOI:10.1002/anie.201708440.
- [69] SU B, ZHOU T G, XU P L, *et al.* Enantioselective Borylation of Aromatic C—H Bonds with Chiral Dinitrogen Ligands[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(25): 7205-7208. DOI:10.1002/anie.201702628.
- [70] ZOU X, ZHAO H, LI Y, *et al.* Chiral Bidentate Boryl Ligand Enabled Iridium-Catalyzed Asymmetric C(sp²)—H Borylation of Diarylmethylamines[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(13): 5334-5342. DOI:10.1021/jacs.8b13756.
- [71] SHI Y, GAO Q, XU S. Chiral Bidentate Boryl Ligand Enabled Iridium-Catalyzed Enantioselective C(sp³)—H Borylation of Cyclopropanes[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(27): 10599-10604. DOI: 10.1021/jacs.9b04549.
- [72] ZOU X, LI Y, KE Z, *et al.* Chiral Bidentate Boryl Ligand Enabled Iridium-Catalyzed Enantioselective Dual C—H Borylation of Ferrocenes: Reaction Development and Mechanistic Insights[J]. *ACS Catal*, 2022, 12(3): 1830-1840. DOI: 10.1021/acscatal.1c05299.
- [73] ZHAO H, CHEN L, XIA C, *et al.* Enantioselective C—H Borylation for the Synthesis of Axially Chiral N-Aryl phthalimides[J]. *Asian J Org Chem*, 2023, 12(2): e202200695. DOI:10.1002/ajoc.202200695.
- [74] ZHENG Y, ZHENG C, GU Q, *et al.* Enantioselective C—H functionalization reactions enabled by cobalt catalysis[J]. *Chem Catal*, 2022, 2(11): 2965-2985. DOI:10.1016/j.checat.2022.08.020.
- [75] YAO Q J, SHI B F. Cobalt(III)-Catalyzed Enantioselective C—H Functionalization: Ligand Innovation and Reaction Development[J]. *Acc Chem Res*, 2025, 58(6): 971-990. DOI:10.1021/acs.accounts.5c00013.
- [76] YANG J, YOSHIKAI N. Cobalt-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Hydroacylation of Ketones and Olefins[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(48): 16748-16751. DOI:10.1021/ja509919x.
- [77] YANG J, RÉRAT A, LIM Y J, *et al.* Cobalt-Catalyzed Enantio- and Diastereoselective Intramolecular Hydroacylation of Trisubstituted Alkenes[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(9): 2449-2453. DOI:10.1002/anie.201611518.
- [78] KIM D K, RIEDEL J, KIM R S, *et al.* Cobalt Catalysis for Enantioselective Cyclobutanone Construction[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(30): 10208-10211. DOI:10.1021/jacs.7b05327.
- [79] JACOB N, ZAID Y, OLIVEIRA J C A, *et al.* Cobalt-Catalyzed Enantioselective C—H Arylation of Indoles[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(2): 798-806. DOI:10.1021/jacs.1c09889.
- [80] PESCIAIOLI F, DHAWA U, OLIVEIRA J C A, *et al.*

- Enantioselective Cobalt(III)-Catalyzed C—H Activation Enabled by Chiral Carboxylic Acid Cooperation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(47): 15425-15429. DOI:10.1002/anie.201808595.
- [81] KURIHARA T, KOJIMA M, YOSHINO T, *et al.* Cp*Co(III)/Chiral Carboxylic Acid-Catalyzed Enantioselective 1, 4-Addition Reactions of Indoles to Maleimides[J]. *Asian J Org Chem*, 2020, 9(3): 368-371. DOI:10.1002/ajoc.201900565.
- [82] LIU Y H, XIE P P, LIU L, *et al.* Cp*Co(III)-Catalyzed Enantioselective Hydroarylation of Unactivated Terminal Alkenes via C—H Activation[J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(45): 19112-19120. DOI: 10.1021/jacs.1c08562.
- [83] LIU Y H, LI P X, YAO Q J, *et al.* Cp*Co(III)/MPAA-Catalyzed Enantioselective Amidation of Ferrocenes Directed by Thioamides under Mild Conditions[J]. *Org Lett*, 2019, 21(6): 1895-1899. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00511.
- [84] OZOLS K, JANG Y S, CRAMER N. Chiral Cyclopentadienyl Cobalt(III) Complexes Enable Highly Enantioselective 3d-Metal-Catalyzed C—H Functionalizations[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(14): 5675-5680. DOI:10.1021/jacs.9b02569.
- [85] OZOLS K, ONODERA S, WOŹNIAK Ł, *et al.* Cobalt(III)-Catalyzed Enantioselective Intermolecular Carboamination by C—H Functionalization[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(2): 655-659. DOI: 10.1002/anie.202011140.
- [86] ZHENG Y, ZHANG W Y, GU Q, *et al.* Cobalt(III)-catalyzed asymmetric ring-opening of 7-oxabenzonorbornadienes via indole C—H functionalization[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1094. DOI:10.1038/s41467-023-36723-6.
- [87] ZHENG Y, XIE P P, ZHENG C, *et al.* Cobalt-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Planar Chiral Ferrocene Derivatives via C(sp²)—C(sp³) Bond Formation[J]. *CCS Chem*, 2025, 7(4): 1202-1215. DOI: 10.31635/ccschem.024.202404231.
- [88] YAO Q J, CHEN J H, SONG H, *et al.* Cobalt/Salox-Catalyzed Enantioselective C—H Functionalization of Arylphosphinamides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61(25): e202202892. DOI: 10.1002/anie.202202892.
- [89] WOŹNIAK Ł, CRAMER N. Enantioselective CH Bond Functionalizations by 3d Transition-Metal Catalysts[J]. *Trends Chem*, 2019, 1(5): 471-484. DOI: 10.1016/j.trechm.2019.03.013.



游书力,中国科学院上海有机所研究员、中国科学院院士。目前担任JACS等期刊副主编、Chem等二十余种期刊编委或国际咨询委员会、国际均相催化会议组委会成员,中国化学会副秘书长、有机化学学科委员会和手性化学专业委员会副主任。主要从事金属有机化学、均相催化和手性合成化学研究。发表SCI论文400余篇。论文累计他引2.9万余次,H-index为101。E-mail: slyou@sioc.ac.cn

(责任编辑:陈立)