

## 基于碳氢键断裂的金属催化的内烯烃不对称氢芳基化进展

林恩泽 李必杰\*

(\*清华大学化学系基础分子科学中心 北京 100084)

**摘要** 芳基碳氢键对烯烃的不对称加成是构建苄基手性中心的有效方法, 具有原料简单易得、原子经济性高、产物结构多样等优点。芳基碳氢键对端位烯烃的加成研究较早, 取得了较大进展。相较而言, 芳基碳氢键对内烯烃的不对称加成研究较为滞后。本文将简要综述金属催化的芳基碳氢键对内烯烃不对称加成的近期进展。

**关键词** 碳氢键; 内烯烃; 氢芳基化; 不对称催化; 苄基手性中心

## Recent Progress in Metal-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation of Internal Alkenes Through C-H Cleavage

En-Ze Lin Bi-Jie Li\*

(\* Center of Basic Molecular Science, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**Abstract** Catalytic asymmetric addition of aryl C-H bonds to alkenes is an effective method for constructing benzylic chiral centers, offering advantages such as readily available starting materials, high atom economy, and diverse product structures. The study of the addition of aryl C-H bonds to terminal alkenes began earlier and has made significant progress. In contrast, research on the asymmetric addition of aryl C-H bonds to internal alkenes has been relatively lagging behind. This paper briefly reviews recent advances in metal-catalyzed asymmetric addition of aryl C-H bonds to internal alkenes.

**Keywords** C-H bond; internal alkene; hydroarylation; asymmetric catalysis; benzylic chiral center

## 1 前言部分

碳氢键广泛存在于有机分子中, 基于惰性碳氢键的直接催化转化近年来受到广泛关注, 该策略能够直接将简单的碳氢化合物转化为复杂的、功能化的分子, 而且无需预先引入官能团。碳氢键直接官能团化方法显著减少了官能团转化步骤, 简化了合成路径, 极大提高了反应的原子经济性和合成效率。<sup>[1]</sup>在众多碳氢键官能团化方法中, Murai-类型的反应占据了重要的地位。1993年 Murai 等人在前人工作基础上<sup>[2]</sup>发展了羰基导向的钌催化芳基碳氢键对烯烃的直接加成, 极大地促进了导向基团策略在碳氢键直接官能团化中应用, 为区域选择性碳氢键催化转化奠定了基础<sup>[3]</sup>。

早期 Murai-类型的反应一般以端位烯烃作为底物, 得到直链选择性的碳碳键形成产物, 不含有手性中心(图1)。如果通过 Murai-类型的反应能够构建手性中心, 将为发展不对称 Murai-类型的碳氢键官能团化方法提供机会。该类不对称合成方法将结合 Murai 类型反应的底物类型广泛、催化剂体系丰富、产物结构多样的优势, 发展各类新颖的碳氢键官能团化反应。目前, 不对称 Murai-类型的烯烃氢芳基化领域取得了一些重要进展。一方面, 在端位烯烃的氢芳基化反应中, 近来通过催化体系的发展, 可以控制区域选择性得到支链产物, 构建甲基取代的苄基手性中心, 实现不对称合成<sup>[4]</sup>。另一方面, 通过使用内烯烃类底物, 可以构建手性中心。与芳基碳氢键对端位烯烃的加成相比, 芳基碳氢键对内烯烃的不对称加成具有其结构带来的特殊挑战性。首先, 内烯烃两侧的位阻较大, 导致烯烃反应性低, 不利于碳氢键对烯烃加成的发生。其次, 内烯烃两侧都有取代基, 位阻差别较小, 导致内烯烃区域选择性的控制非常困难。此外, 内烯烃的反应中还有可能发生烯烃迁移等副反应, 得到其他区域异构体的产物甚至导致对映选

\* Corresponding author. E-mail: bijieli@mail.tsinghua.edu.cn

Received June 29, 2024; revised September 9, 2024; published online October 10, 2024.

择性的下降。因此，实现内烯烃尤其是非张力内烯烃的不对称氢芳基化面临较大的挑战。目前 Murai-类型的普通内烯烃的不对称氢芳基化反应尚未有效实现，已经实现不对称氢芳基化的内烯烃类底物主要集中于降冰片烯及极性烯烃。本综述将主要介绍过渡金属催化的芳基碳氢键直接断裂，并对内烯烃发生不对称加成反应，构建苯位手性中心。需要指出的是，分子内 Murai 类型的反应也取得了较多重要进展，用于高效构建环状手性化合物，但限于篇幅本文中不做过多介绍<sup>[5]</sup>。经过类傅克反应过程的碳氢键对烯烃加成将不做讨论<sup>[6]</sup>。内容按照底物类型进行划分，分别为张力内烯烃、富电子内烯烃、贫电子内烯烃及电中性内烯烃。通过本综述，希望为未来实现普通内烯烃的不对称氢芳基化反应提供一些有益的启示。

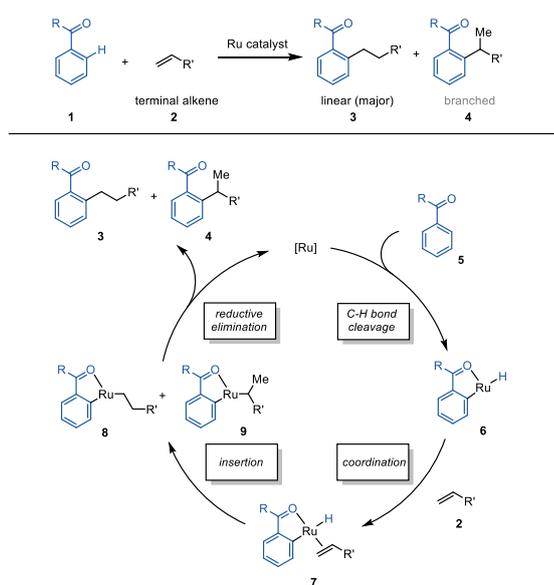


图 1 早期 Murai-类型的反应

Figure 1 Early Murai-type reactions

## 2 内烯烃不对称氢芳基化

### 2.1 张力内烯烃的不对称氢芳基化

降冰片烯等张力内烯烃提升了烯烃的反应性，使得碳碳键的形成更加容易。降冰片烯具有对称结构，简化了区域选择性控制的问题。且其结构较为刚性，烯烃两个反应面的空间位阻差别较为明显，有利于立体化学的控制。因此，早期烯烃的不对称氢芳基化反应大多使用降冰片烯作为模型底物。

2000年，Togni 课题组首次报道了降冰片烯的不对称氢芳基化反应。作者以  $\text{CpIr(I)}$  作为催化剂前体，使用手性双齿膦配体，实现了苯甲酰胺邻位碳氢键对降冰片烯的不对称加成。酰胺起到了很强的导向作用，芳环邻位碳氢键发生了选择性断裂。虽然加成产物的产率较低，但作者获得了很高的对映选择性，为后续这一体系的拓展打下了基础<sup>[7]</sup>（图2）。

在此基础上，Shibata 课题组研究发现，配位性能较弱的基团如酮羰基也可以作为有效的导向基团，控制碳氢键断裂的区域选择性。使用阳离子铱催化剂较为关键，加强了催化剂与羰基的配位作用。在手性双齿膦配体的存在下，苯乙酮类化合物邻位碳氢键选择性发生断裂并对降冰片烯发生加成，产率相较于 Togni 体系有较大提升，但 ee 值只有 70% 左右<sup>[8]</sup>（图2）。

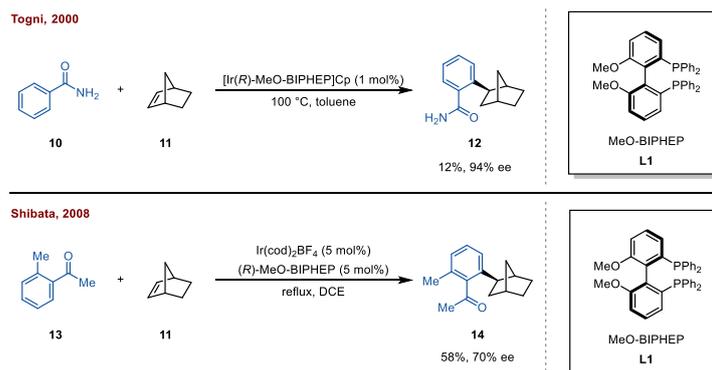


图2 张力烯烃氢芳基化的早期探索

Figure 2 Early exploration of asymmetric hydroarylation of strained olefins

配体的结构对提升该类反应的 ee 值至关重要。在类似的催化体系中，Yamamoto 和 Shirai 研究发现，一类硫醚连接的双亚磷酰胺配体配位的阳离子铱催化剂表现出优异的催化活性及对映选择性的控制（图 3）。该催化体系具有很好的底物适用性。苯甲酰胺、苯乙酮、乙酰苯胺类底物均可以很好地控制邻位选择性。虽然反应的温度很高（135 度），但产物仍然可以得到高达 99% 的 ee 值，体现了配体对竞争路径的良好区分作用<sup>[9]</sup>。底物中的配位基团除了 L-型配位以外，X-型配位的底物也可以用来很好地控制反应的区域选择性。Nishimura 研究发现，以 N-磺酰基苯甲酰胺作为底物，与羟基铱催化剂前体反应得到中性的络合物。随后发生碳氢键断裂并对降冰片烯进行加成（图 4）。在富电子双膦配体的存在下，以较高的产率及 ee 值得到不对称加成的产物。该催化体系进一步拓宽了参与氢芳基化的底物类型<sup>[10]</sup>。

除了构建降冰片烯结构上手性中心以外，该策略还可以用于同时构建轴手性中心。Lassaletta 等人研究发现，使用萘基喹啉作为底物，以阳离子铱作为催化剂，可以实现邻位碳氢键断裂并对降冰片烯发生加成，产物同时含有轴手性及中心手性（图 4）。反应体系适用于多种杂环如喹啉、吡啶、1,3-二噁等作为导向基团。机理研究表明该反应经历了修正的 Chalk-Harrod 机理，其中烯烃对金属碳键的迁移插入步骤控制了反应的立体选择性<sup>[11]</sup>。

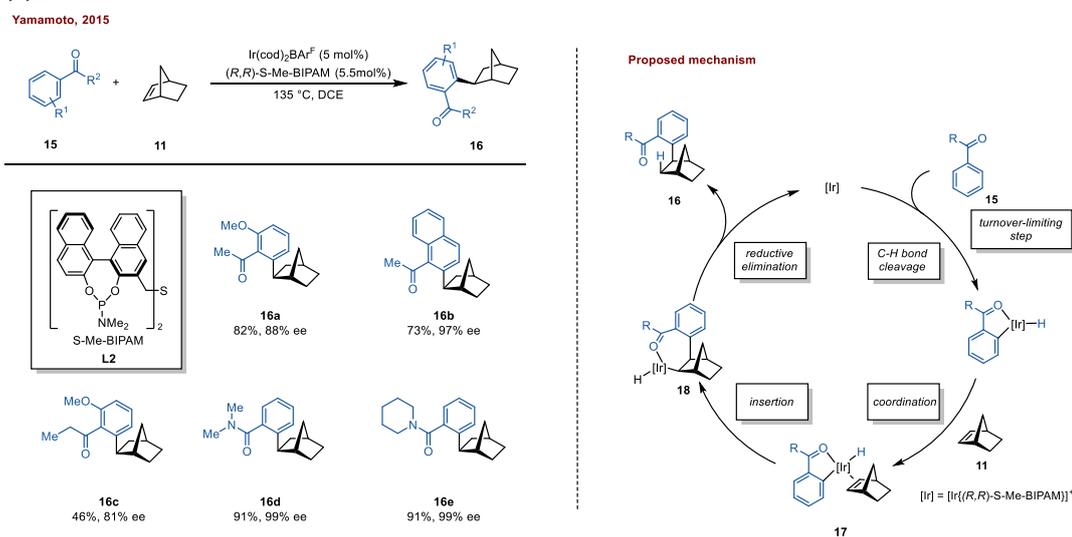


图3 铱催化的张力烯烃的不对称氢芳基化反应

Figure 3 Asymmetric hydroarylation reaction of strained olefins catalyzed by iridium

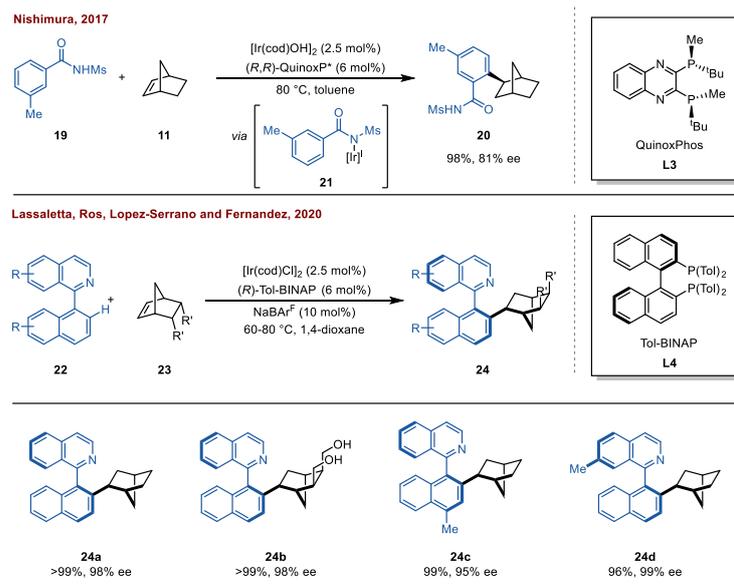


图 4 构建多样手性中心的张力烯烃的不对称氢芳基化反应

**Figure 4** Asymmetric hydroarylation reaction of strained olefins with diverse arenes

除了含导向基团的芳烃以外，不含导向基团的底物如杂环化合物也可以参与降冰片烯的不对称加成。Hartwig 研究发现，使用一个中性的铱催化剂前体，以及富电子的双齿膦配体，五元杂环化合物如吡咯、吡咯、呋喃、噻吩发生区域选择性的碳氢键断裂并对降冰片烯、降冰片双烯发生立体选择性加成，得到较高的产率及高达 99% 的 ee 值（图 5）。机理研究表明，中性铱金属中心对吡咯、吡咯、呋喃、噻吩的 C-2 位碳氢键发生选择性氧化加成得到铱氢物种。烯烃对铱氢物种的迁移插入是反应的决速步<sup>[12]</sup>。

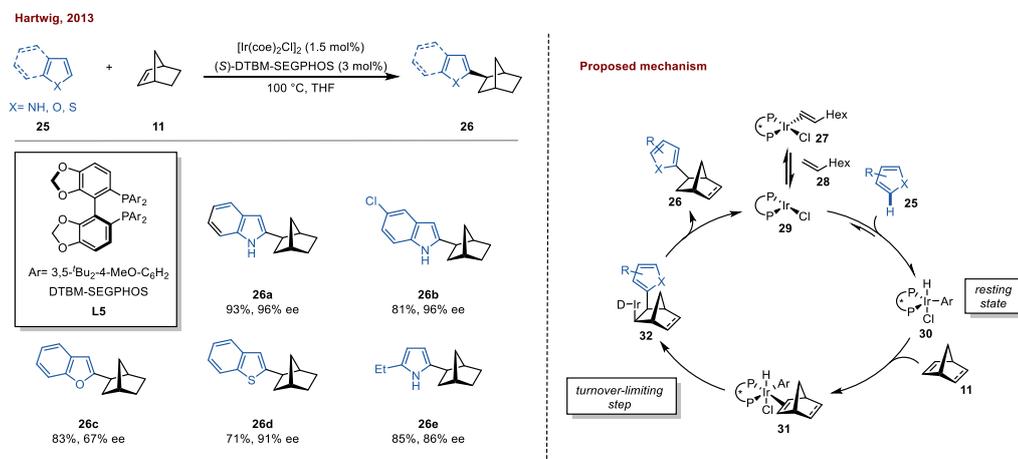


图 5 铱催化的杂环化合物对张力烯烃的不对称加成反应

**Figure 5** Iridium catalyzed asymmetric addition reaction of heterocyclic compounds to strained olefins

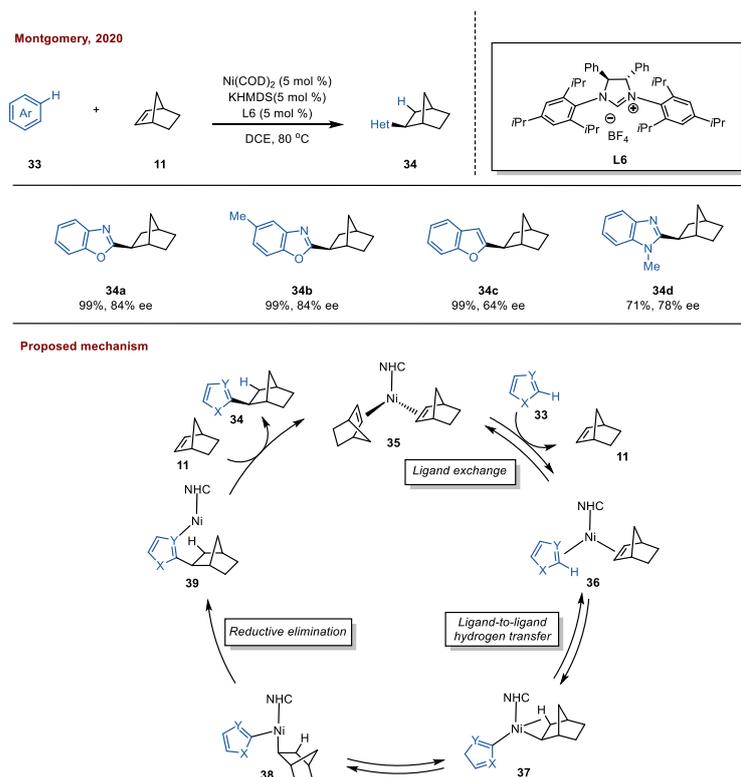


图 6 镍催化的张力烯烃的不对称氢芳基化反应

**Figure 6** Asymmetric hydroarylation reaction of strained olefins catalyzed by nickel

Montgomery 等人发展了镍催化的杂环化合物对降冰片烯的不对称加成 (图 6)。一类大位阻的卡宾配体的使用非常关键, 该体系不需要额外加入路易斯酸。通过使用 1,5-己二烯配位的镍催化剂前体, 可以进一步提升催化剂的适用性, 各种类型的杂环化合物顺利对降冰片烯发生不对称加成, 杂环化合物的区域选择性可以得到很好的控制, 得到较高的对映选择性。机理研究支持了配体-配体氢转移(LLHT)过程断裂碳氢键<sup>[13]</sup>。

## 2.2 富电子内烯烃的不对称氢芳基化

与张力内烯烃相比, 普通内烯烃的反应性更低。此外, 内烯烃的区域选择性的控制非常具有挑战性。因此, 通过使用极化的内烯烃如烯基醚、烯基酰胺等可以获得更好的区域选择性控制。

2015 年, Nishimura 等人报道了吡啶作为导向基团、铱催化的芳基碳氢键对烯基醚的加成反应 (图 7)。与端位烯烃的直链选择性不同, 烯基醚的加成产物以支链为主, 体现了铱催化剂独特的区域选择性控制。该催化体系同样适用于环状烯基醚, 但链状烯基醚的反应产率较低。作者使用手性的二烯配体, 初步实现了端位烯基醚的不对称加成, 得到中等的 ee 值<sup>[14]</sup>。

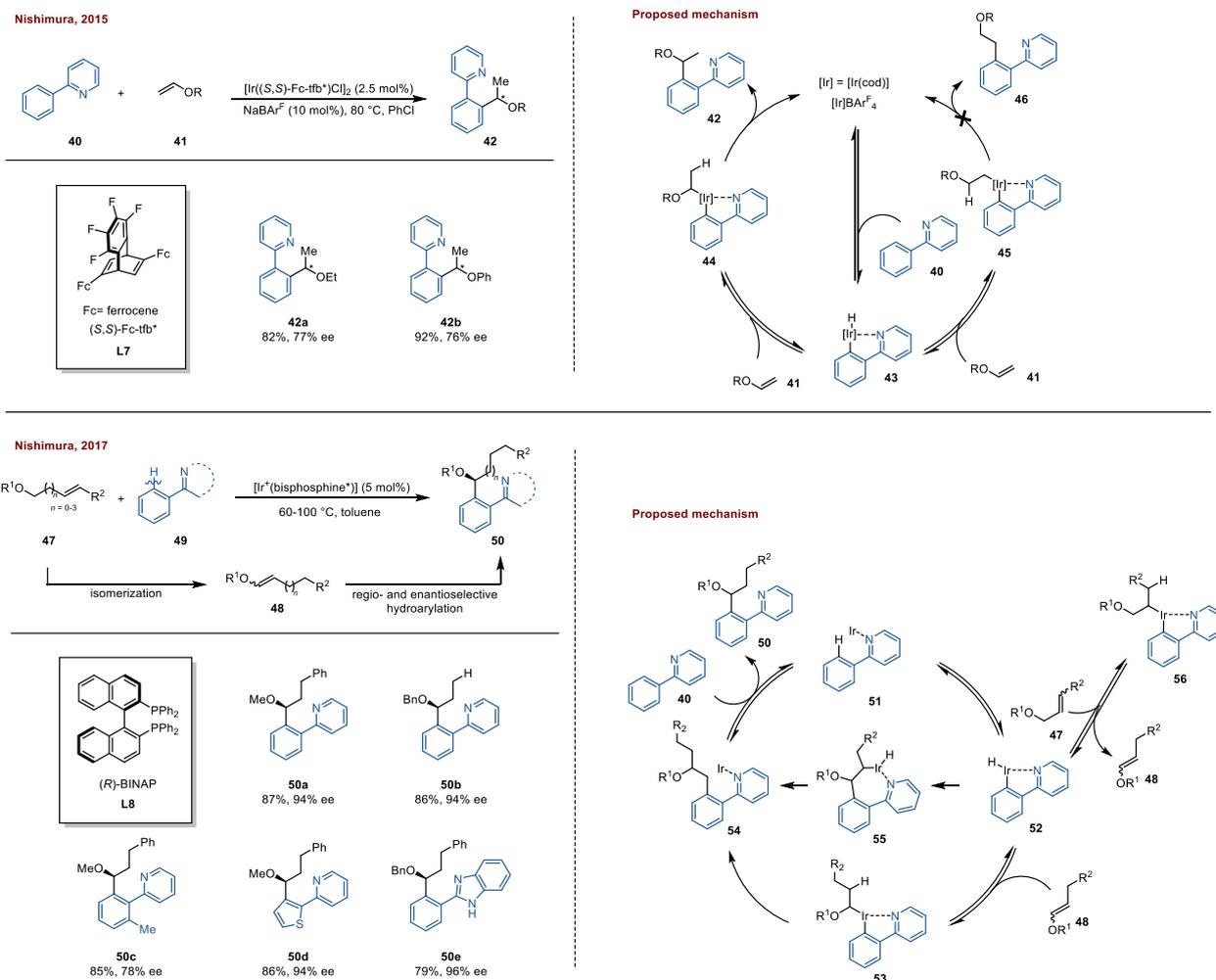


图 7 铱催化的烯基醚的不对称氢芳基化反应

Figure 7 Asymmetric hydroarylation of alkenyl ethers catalyzed by iridium

在此基础上, Nishimura 等人进一步发展新的催化体系, 实现了吡啶导向的芳基碳氢键对现场异构化产生的烯基醚的不对称加成(图 7)。在这个催化体系中, 使用手性双膦配体, 铱催化剂一方面催化了烯丙基醚、高烯丙基醚的异构化, 生成烯基醚中间体。另一方面催化了导向的碳氢键断裂后对烯基醚的不对称加成, 并控制了反应的区域及立体选择性。直接使用烯基醚作为底物, 得到了同样的区域及立体选择性, 支持了现场异构化的机理。同位素标记实验也证实了烯基异构化的过程<sup>[15]</sup>。黄根平等通过计算研究了该反应的机理。结果表明, 该芳基化经历了修正的 Chalk-Harrod 机理, 即烯烃对铱碳键发生迁移插入, 再发生后续的碳氢键还原消除得到氢芳基化产物。烯烃插入步骤决定了反应的区域选择性, 烯基醚中的甲氧基通过稳定迁移插入时氧原子  $\alpha$  位的正电荷控制了反应的区域选择性<sup>[16]</sup>。

除了吡啶、咪唑等杂环作为导向基团以外, Nishimura 等发现 X-型配位的底物如 N-磺酰基苯甲酰胺也可以作为底物发生对烯基醚的不对称加成(图 8)。手性二烯在该反应在是一类有效的配体。该类底物中的酰胺基团可以容易的转化为酯、醛、醇等官能团, 极大的提升了反应的合成价值。该类反应主要是用于端位烯基醚类化合物, 但内烯烃如二氢呋喃也可以得到很高的产率及 ee 值<sup>[17]</sup>。

在 Lassaletta 等人发展的吡啶导向的碳氢键对降冰片烯加成同时构建轴手性及中心手性体系中, 该反应同样适用于碳氢键对环状烯基醚类底物如二氢呋喃的加成(图 8)。但是该反应的非对映选择性控制较为一般, 只有 2:1~3.5:1 的 dr 值<sup>[11]</sup>。

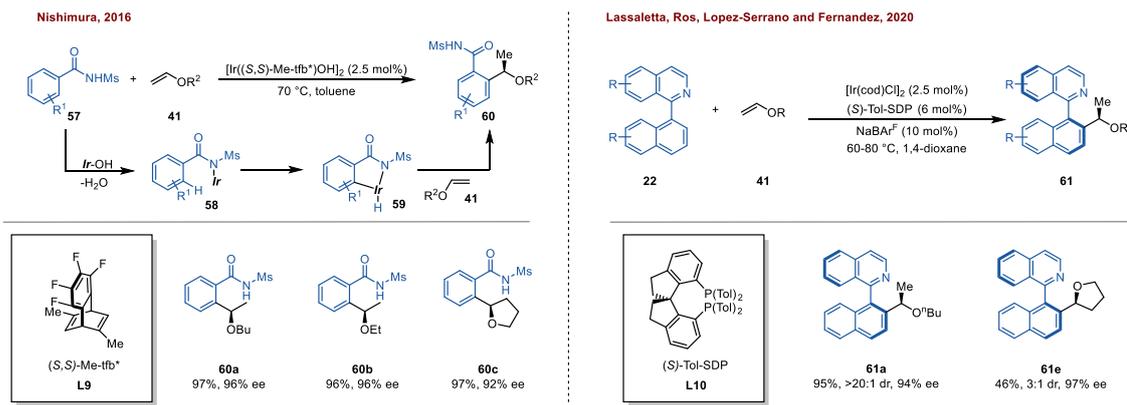


图 8 构建多样手性中心的烯基醚的不对称氢芳基化反应

Figure 8 Asymmetric hydroarylation reaction of alkenyl ethers with diverse arenes

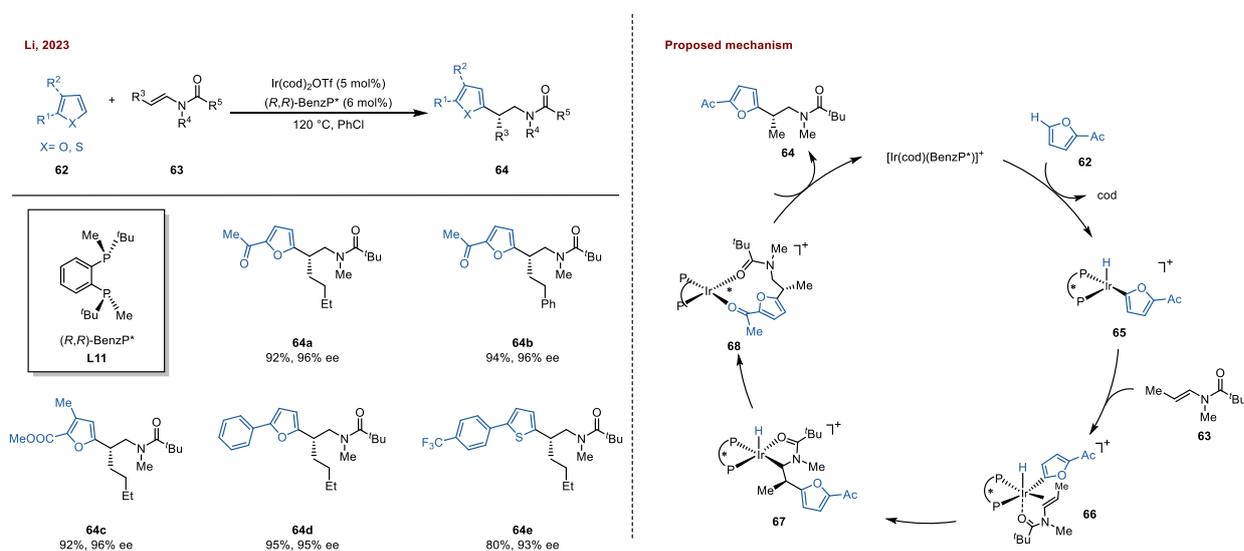


图 9 铱催化的杂环化合物对烯基酰胺的不对称加成反应

Figure 9 Iridium catalyzed asymmetric addition reaction of heterocyclic compounds to enamides

烯基醚类底物的氢芳基化都发生在氧原子  $\alpha$  位，得到苄基醚类产物。最近，李必杰等人发展了铱催化的杂环化合物对烯基酰胺的不对称加成（图 9）。与烯基醚的  $\alpha$  位选择性不同，该反应得到了胺的  $\beta$  位选择性。作者通过实验及计算研究了反应机理，认为该区域选择性得益于烯基底物中酰胺的配位辅助作用。从而烯基及酰胺的双位点配位，有效的固定了构象，使得迁移插入中碳碳成键选择性发生在胺原子远端，得到有用的  $\beta$ -杂环酰胺化合物<sup>[18]</sup>。

### 2.3 贫电子内烯炔的不对称氢芳基化

贫电子内烯炔如  $\alpha,\beta$ -不饱和化合物也是一类极化烯炔，发生氢芳基化反应时芳基一般加成到  $\beta$  位，得到类似共轭加成的选择性。但该反应中，芳环的选择性由催化剂控制。催化剂一方面断裂芳环邻位碳氢键，控制芳环的区域选择性，另一方面通过后续的碳碳键形成控制产物的立体选择性。

Shibata 等人报道了乙酰苯胺类化合物对  $\alpha,\beta$ -不饱和酯的不对称形式共轭加成反应，反应选择性的发生在芳环的邻位及  $\alpha,\beta$ -不饱和酯的  $\beta$  位，构建苄基三级碳手性中心。使用 Chiraphos 得到较高的产率，使用 Difluorphos 则得到更好的 ee 值（图 10）。该反应适用于多种结构的乙酰苯胺及  $\beta$  位取代的  $\alpha,\beta$ -不饱和酯。通过氘代实验等机理研究，作者认为烯炔对铱氢键的迁移插入是可以过程，最后不可逆的碳碳键还原消除决定了烯炔的区域选择性<sup>[19]</sup>。

在后续的研究中 Shibata 等人发现，苯甲酰胺比乙酰苯胺具有更强的导向能力（图 10）。当使用苯甲酰胺作为底物时，在铱催化剂及双齿膦配体存在下，芳环对贫电子烯炔如  $\alpha,\beta$ -不饱和酯顺利发生加成，得

到手性加成产物并获得很高的 ee 值。氘代实验表明, 虽然芳环碳氢键断裂可逆的发生在芳环各个位置, 但不可逆的还原消除步骤决定了最终加成只发生在芳环邻位<sup>[20]</sup>。除了含酰胺基团的芳环以外, 该催化体系同样适用于含酰胺基团的杂环化合物 (图 10)。例如, N-酰胺吡咯、N-酰胺吲哚在铱催化剂及双齿膦配体存在下, 杂环  $\alpha$  位选择性对  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物发生不对称加成<sup>[21]</sup>。

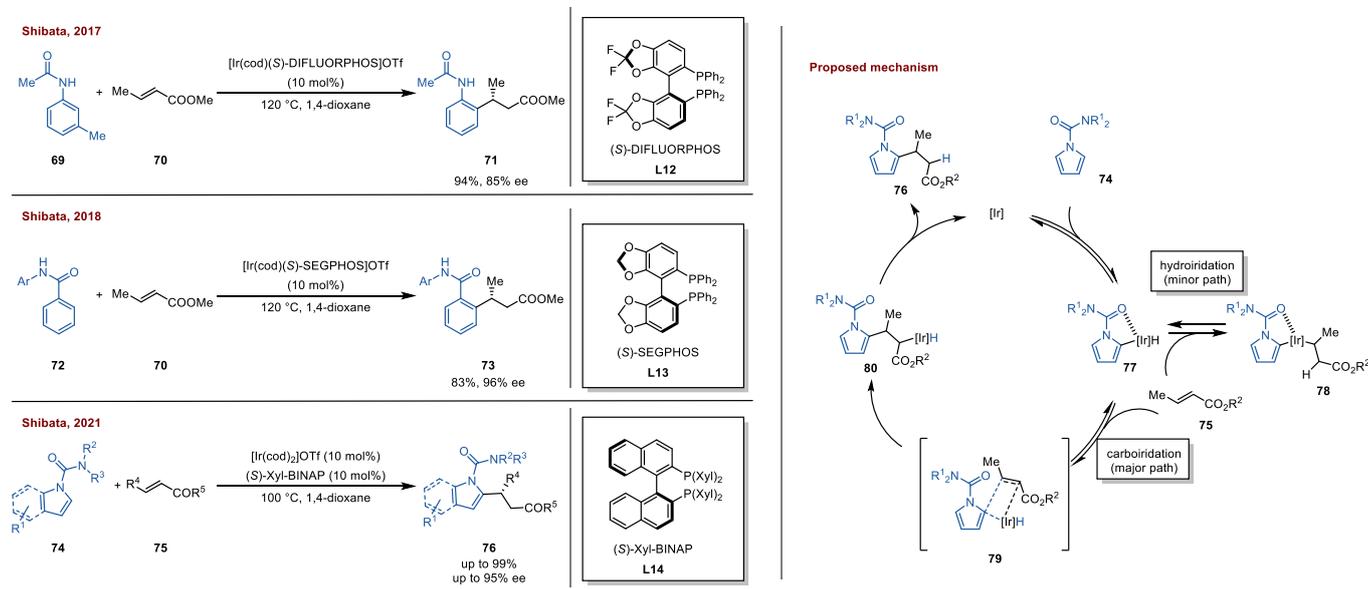


图 10 铱催化的  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的不对称氢芳基化反应

**Figure 10** Asymmetric hydroarylation of  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by iridium

Yoshino, Matsunaga 等人使用另一种策略实现了芳基邻位碳氢键对贫电子烯烃的不对称加成 (图 11)。区别于使用内界的配体, 作者使用抗衡阴离子策略实现了手性的控制。使用  $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$  作为催化剂, 联萘基二磺酸根作为抗衡阴离子, 2-苯基吡啶类底物邻位碳氢键发生断裂, 并对  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物发生形式共轭加成, 得到手性的加成产物。该反应体系适用于 2-芳基吡啶类及 6-芳基嘌呤类底物, 均可以得到很好的区域选择性控制及较高的 ee 值。初步的机理研究表明, 在三价铑中心发生协同的金属化-去质子化过程形成碳铑键, 并对不饱和酮类化合物发生可逆的共轭加成, 最后的质子化过程是不可逆步骤, 决定了反应的立体选择性<sup>[22]</sup>。

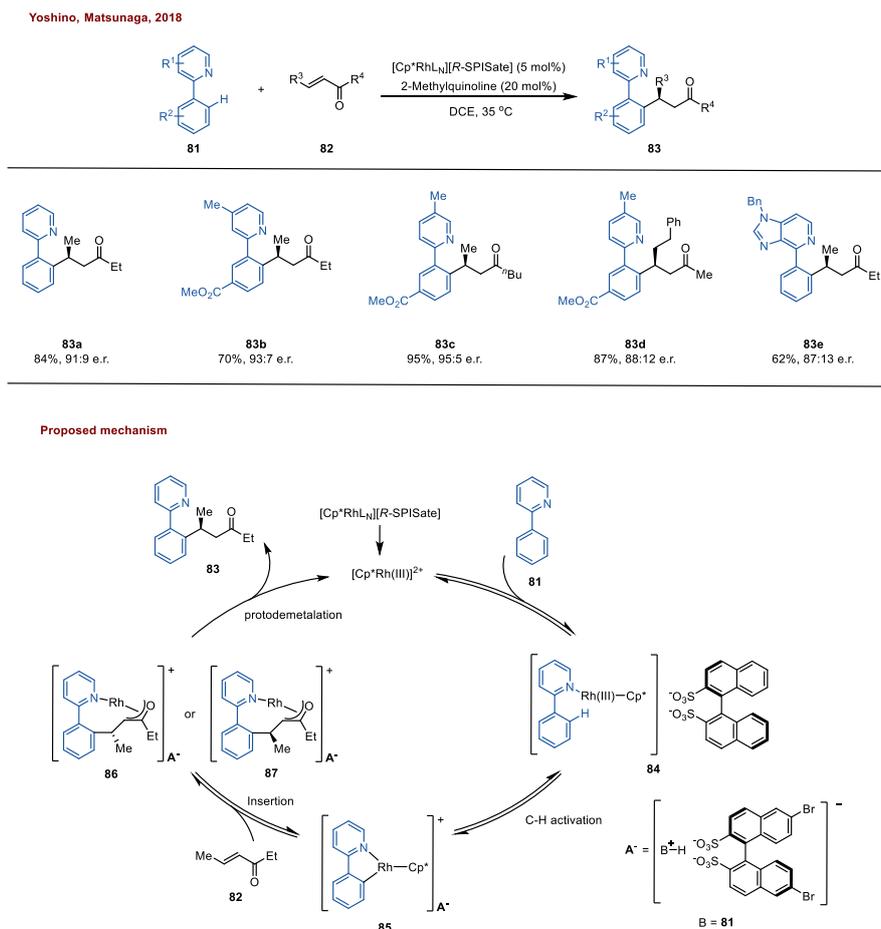


图 11 通过抗衡阴离子策略实现  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物的不对称氢芳基化反应

**Figure 11** Asymmetric hydroarylation of  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds through counter-anion strategy

该抗衡阴离子策略还可以用于其他的  $\text{Cp}^*\text{M}$  型金属催化剂。例如, Yoshino, Matsunaga 等人使用  $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$  作为催化剂, 联萘羧酸根作为抗衡阴离子, 以氮杂芳环为导向基团, 吡啶的 C-2 碳氢键选择性断裂, 并对贫电子烯炔如马来酰亚胺发生不对称加成 (图 12)。导向基团控制了吡啶杂环的 C-2 区域选择性, 与傅克反应的 C-3 位选择性截然不同, 体现了碳氢键断裂过程与傅克反应的互补性。作者认为该反应经历了同样的可逆碳氢键断裂、可逆碳碳键形成、及不可逆的碳金属键质子化过程<sup>[23]</sup>。

芳基碳氢键对马来酰亚胺的加成还可以用来同时构建中心手性及轴手性。使用 *N*-(2,6-二取代芳基) 马来酰亚胺为贫电子烯炔, 苯甲酰胺对烯炔发生加成即可同时构建苯位中心手性及 C-N 轴手性 (图 12)。在联萘基骨架的手性茂环配体存在下, 可以获得 >20:1 的非对映选择性及 90% 以上的对映选择性, 体现了催化剂的良好控制作用。机理研究表明, 烯炔对碳金属键的迁移插入步骤同时决定了中心手性及 C-N 轴手性<sup>[24]</sup>。

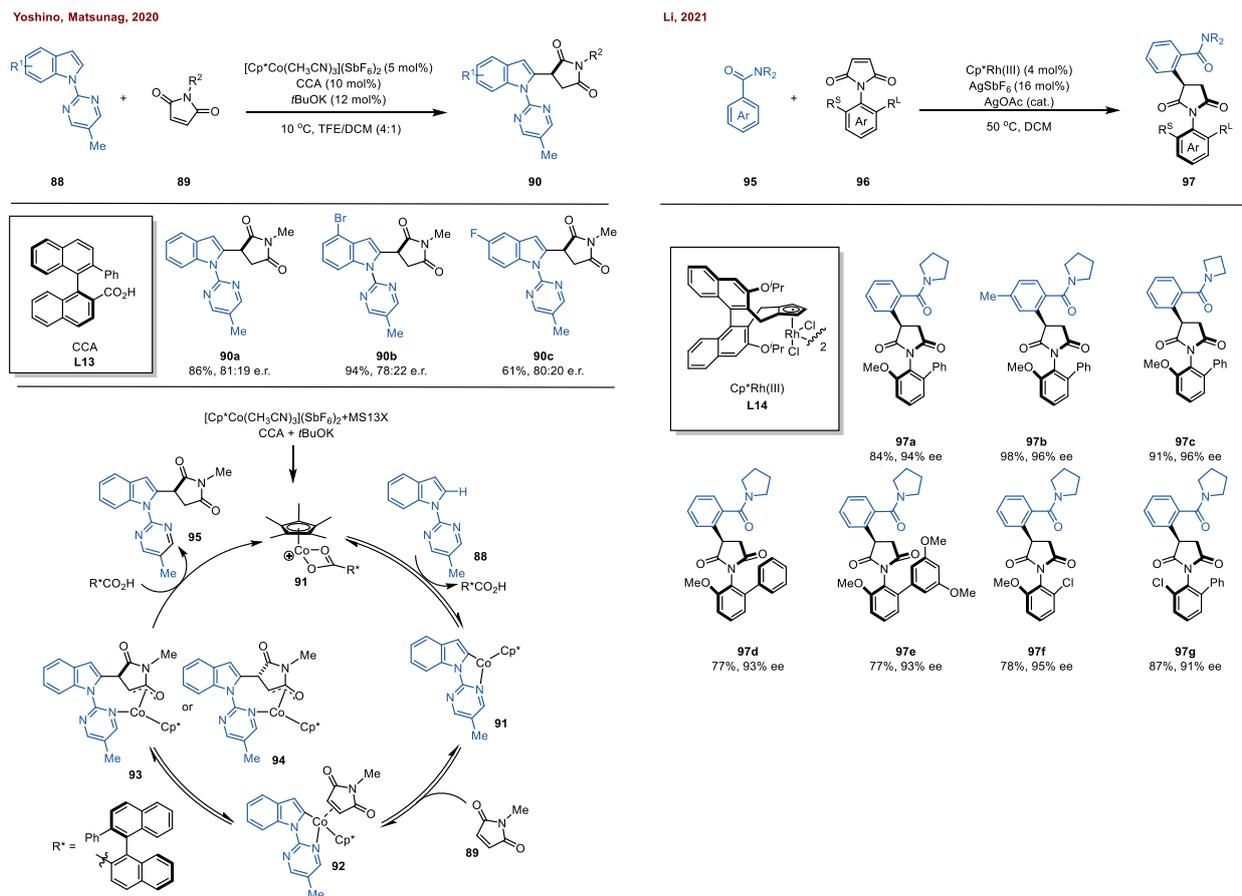


图 12 铱催化的马来酰亚胺的不对称氢芳基化反应

Figure 12 Asymmetric hydroarylation of maleimide catalyzed by iridium

除  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物以外, 硝基烯烃也可以发生不对称氢芳基化反应。Ellman 报道了铑催化的苯甲酰胺对硝基烯烃的不对称加成反应 (图 13)。苯甲酰胺邻位碳氢键发生断裂并加成到硝基烯烃的  $\beta$ -位, 构建苄基手性中心。使用基于联萘基骨架的手性茂环配体, 反应可以得到 80% 左右的 ee 值。反应机理与导向的芳环对  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物加成的机理类似<sup>[25]</sup>。游书力等人发展了一类具有螺环骨架的手性茂环配体, 极大的提高了该类反应的对映选择性, 得到高达 98% 的 ee 值<sup>[26]</sup>。

#### 2.4 电中性内烯烃的不对称氢芳基化

电中性内烯烃的反应性低, 且其区域选择性难以有效进行控制。因此, 一般使用苯乙烯类化合物作为底物, 利用苯乙烯自身的结构特性控制其反应性及区域选择性<sup>[1d]</sup>。

施世良等使用镍催化剂及一类大位阻的卡宾配体, 实现了吡啶对  $\beta$ -取代苯乙烯的不对称加成 (图 14)。与通常的吡啶 C2 位碳氢键断裂不同, 该体系中 C4 位碳氢键发生选择性断裂, 得到手性的吡啶 C4 位烷基化产物。 $\beta$ -取代苯乙烯的加成发生在苄位, 有效控制了烯烃的区域选择性。该催化体系适用于一系列不同结构的吡啶及喹啉类杂环化合物。机理研究表明, 碳氢键对烯烃的加成经历了配体-配体氢转移(LLHT)过程, 该步骤是反应的速率及立体选择性决定步骤。后续的碳碳键还原消除有效的形成了加成产物<sup>[27]</sup>。此外, 该组于镍催化的内烯烃的双芳基化反应中, 发现这一体系还可兼容双烷基非活化烯烃, 获得了形式上的氢烷基化产物, 并且具有较好的区域选择性和立体化学控制, 但反应产率较低<sup>[28]</sup>。

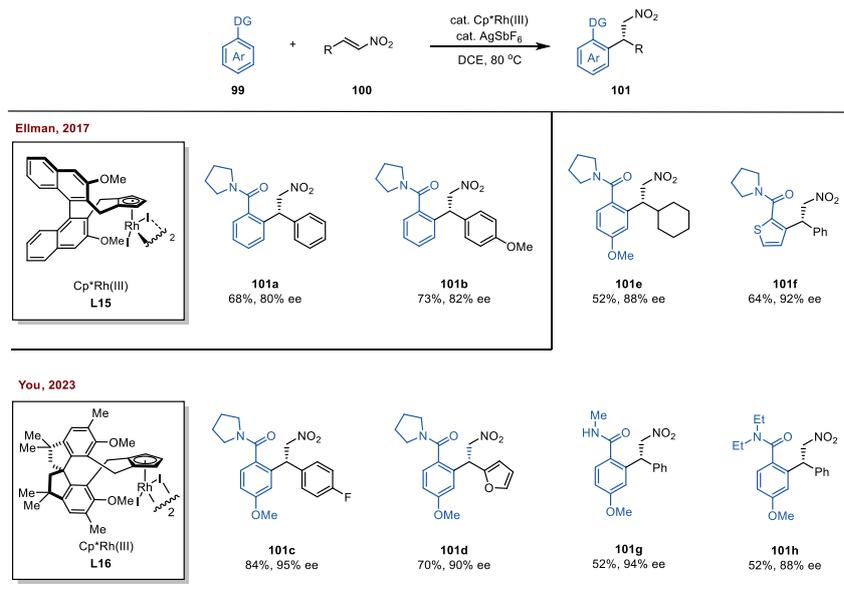


图 13 铱催化的硝基烯烃的不对称氢芳基化反应

Figure 13 Asymmetric hydroarylation of nitroalkenes catalyzed by iridium

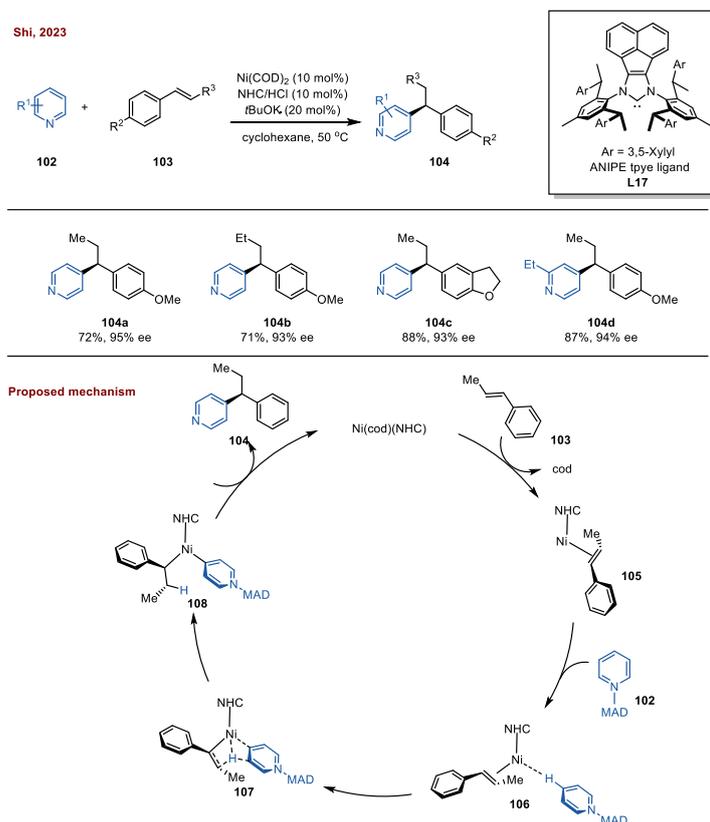


图 14 镍催化的苯乙烯类的不对称氢芳基化反应

Figure 14 Asymmetric hydroarylation of styrene catalyzed by iridium

### 3 结论

本文简要综述了 Murai 类型的内烯烃不对称氢芳基化反应。普通内烯烃的反应性低，且其区域选择性难以有效控制，目前 Murai 类型的普通内烯烃的不对称氢芳基化反应尚未有效实现。现有的报道中，主要依赖于较为活泼的底物如降冰片烯、极化的烯烃如烯基醚类与不饱和羰基化合物、以及较为不活泼的苯乙烯类底物等。含张力环系的

降冰片烯其反应性高,且其对称结构规避了区域选择性控制的问题。极性烯烃烯基醚类、不饱和羰基化合物由于底物自身的电子性质,使得反应优先发生在烯基醚的 $\alpha$ 位、不饱和羰基化合物的 $\beta$ 位。苯乙烯类底物的加成反应选择性发生在 $\beta$ 位。

Murai 类型的内烯烃的不对称氢芳基化反应仍然存在一些重要挑战。首先,内烯烃类底物主要局限于降冰片烯及极性烯烃。虽然普通端位烯烃如苯乙烯, $\alpha$ -烯烃的不对称氢芳基化最近取得了一些进展,但目前尚未有有效策略能够实现普通内烯烃的不对称氢芳基化。其次,目前 Murai 类型的内烯烃的不对称氢芳基化主要局限于二取代烯烃用于构建叔碳手性中心。由于三取代烯烃、四取代烯烃较大的位阻及较低的反应性,用该策略实现三取代烯烃、四取代烯烃的氢芳基化构建全碳季碳手性中心的方法尚未实现。最后,对于芳环而言,目前芳环的选择性主要受限于导向基团控制的邻位选择性。通过其他策略实现芳环远端碳氢键断裂构建芳环远端手性中心有待进一步探索。希望未来通过新策略的发展及新反应的开发,有望进一步突破 Murai 类型内烯烃的不对称氢芳基化反应的局限,从而发展更加高效、使用的内烯烃不对称催化转化新方法,为天然产物、药物分子、功能材料等提供直接、高效的合成途径。

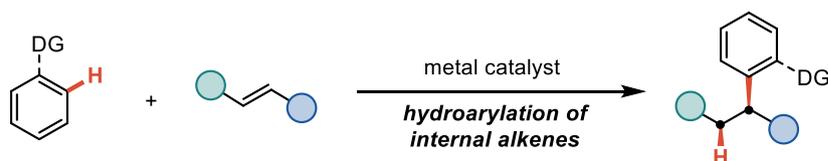
## References

- [1] (a)Achar, T. K.; Maiti, S.; Jana, S.; Maiti, D. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 13748-13793; (b)Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245-261; (c)Dutta, U.; Maiti, S.; Bhattacharya, T.; Maiti, D. *Science* **2021**, *372*, eabd5992; (d)Lam, N. Y. S.; Wu, K.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 15767-15790; (e)Li, Y.; Yuan, B.; Sun, Z.; Zhang, W. *Green Synthesis and Catalysis* **2021**, *2*, 267-274; (f)Liu, B.; Romine, A. M.; Rubel, C. Z.; Engle, K. M.; Shi, B.-F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14957-15074; (g)Zhang, J.; Lu, X.; Shen, C.; Xu, L.; Ding, L.; Zhong, G. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 3263-3314; (h)He, Y.; Huang, Z.; Wu, K.; Ma, J.; Zhou, Y.-G.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2759-2852; (i)Sinha, S. K.; Guin, S.; Maiti, S.; Biswas, J. P.; Porey, S.; Maiti, D. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 5682-5841; (j)Docherty, J. H.; Lister, T. M.; McArthur, G.; Findlay, M. T.; Domingo-Legarda, P.; Kenyon, J.; Choudhary, S.; Larrosa, I. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 7692-7760.
- [2] Lewis, L. N.; Smith, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2728-2735.
- [3] (a)Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529-531; (b)Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826-834.
- [4] (a)Gr̄aud, S.; Cooper, P.; Feron, L. J.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9351-9356; (b)Lee, P.-S.; Yoshikai, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 22-25; (c)Liu, Y.-H.; Xie, P.-P.; Liu, L.; Fan, J.; Zhang, Z.-Z.; Hong, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19112-19120; (d)Loup, J.; Zell, D.; Oliveira, J. C. A.; Keil, H.; Stalke, D.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14197-14201; (e)Pesciaoli, F.; Dhawa, U.; Oliveira, J. C. A.; Yin, R.; John, M.; Ackermann, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15425-15429; (f)Song, G.; O, W. W. N.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12209-12212.
- [5] (a)Shen, D.; Zhang, W.-B.; Li, Z.; Shi, S.-L.; Xu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1125-1130; (b)Shibata, T.; Ryu, N.; Takano, H. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1131-1135; (c)Diesel, J.; Finogenova, A. M.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4489-4493; (d)Wang, Y.-X.; Qi, S.-L.; Luan, Y.-X.; Han, X.-W.; Wang, S.; Chen, H.; Ye, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5360-5364; (e)Zhang, W.-B.; Yang, X.-T.; Ma, J.-B.; Su, Z.-M.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5628-5634; (f)Harada, H.; Thalji, R. K.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6772-6779.
- [6] (a)Marcum, J. S.; Roberts, C. C.; Manan, R. S.; Cervarich, T. N.; Meek, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15580-15583; (b)Wang, H.; Bai, Z.; Jiao, T.; Deng, Z.; Tong, H.; He, G.; Peng, Q.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3542-3546.
- [7] Aufdenblatten, R.; Diezi, S.; Togni, A. *Monatshefte für Chemie / Chemical Monthly* **2000**, *131*, 1345-1350.
- [8] Tsuchikama, K.; Kasagawa, M.; Hashimoto, Y.-K.; Endo, K.; Shibata, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *693*, 3939-3942.
- [9] Shirai, T.; Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9894-9897.
- [10] Nagamoto, M.; Fukuda, J.-i.; Hatano, M.; Yorimitsu, H.; Nishimura, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5952-5955.
- [11] Romero-Arenas, A.; Hornillos, V.; Iglesias-Sigüenza, J.; Fernández, R.; López-Serrano, J.; Ros, A.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2628-2639.
- [12] Sevov, C. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2116-2119.
- [13] Chen, M.; Montgomery, J. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 11015-11023.
- [14] Ebe, Y.; Nishimura, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5899-5902.
- [15] Ebe, Y.; Onoda, M.; Nishimura, T.; Yorimitsu, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5607-5611.
- [16] Zhang, M.; Hu, L.; Lang, Y.; Cao, Y.; Huang, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2937-2947.
- [17] Hatano, M.; Ebe, Y.; Nishimura, T.; Yorimitsu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4010-4013.

- [18] Zhao, W.; Li, B.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 6861-6870.  
[19] Shibata, T.; Michino, M.; Kurita, H.; Tahara, Y.-k.; Kanyiva, K. S. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 88-91.  
[20] Shibata, T.; Kurita, H.; Onoda, S.; Kanyiva, K. S. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1411-1418.  
[21] Shibata, T.; Sasaki, M.; Kojima, M.; Ito, M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9078-9082.  
[22] Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585-591.  
[23] Kurihara, T.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Asian J. Org. Chem.* **2020**, *9*, 368-371.  
[24] Wang, J.; Chen, H.; Kong, L.; Wang, F.; Lan, Y.; Li, X. *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 9151-9158.  
[25] Potter, T. J.; Kamber, D. N.; Mercado, B. Q.; Ellman, J. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 150-153.  
[26] Yang, H.; Zhang, R.; Zhang, S.-Z.; Gu, Q.; You, S.-L. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 8838-8844.  
[27] Ma, J.-B.; Zhao, X.; Zhang, D.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13643-13651.  
[28] Wang, Z.-C.; Luo, X.; Zhang, J.-W.; Liu, C.-F.; Koh, M. J.; Shi, S.-L. *Nat. Catal.* **2023**, *6*, 1087-1097.

## 图文摘要

Recent Progress in Metal-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation of Internal Alkenes



Catalytic asymmetric addition of aryl C-H bonds to alkenes is an effective method for constructing benzylic chiral centers, offering advantages such as readily available starting materials, high atom economy, and diverse product structures. This paper briefly reviews recent advances in metal-catalyzed asymmetric addition of aryl C-H bonds to internal alkenes.

En-Ze Lin, Bi-Jie Li\*

*Chin. J. Org. Chem.* **2024**, *44*(x), xxx~xxx