

综述

# 亚砜配体在金属催化烯丙基官能团化反应中的应用

孟春甫, 曹国锐, 滕大为\*

(青岛科技大学 化工学院, 山东 青岛 266042)

**摘要:** 过渡金属催化的烯丙基官能团化反应在有机合成中具有重要作用, 是构建碳碳键和碳杂原子键的重要方法。亚砜配体以其独特的立体化学性质, 不仅在传统的 (Tsuji-Trost) 烯丙基取代反应中取得优异结果, 而且在烯丙基 C—H 活化反应中展现出巨大潜力。根据烯丙基钯中间体的催化反应机理及亚砜配体配位模式, 总结了近些年亚砜配体在传统的烯丙基取代、烯丙基 C—H 官能团化及不对称烯丙基 C—H 官能团化领域的最新研究进展, 指出了影响各个催化体系的关键因素及所存在的问题, 并对今后发展作出了展望。

**关键词:** 亚砜配体; 烯丙基取代; C—H 活化; 烯丙基钯中间体; 反应机理

**中图分类号:** O641.4      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1003-5214 (2022) 06-1089-18

## Development of sulfoxide ligand for metal-catalyzed allylic functionalization

MENG Chunfu, CAO Guorui, TENG Dawei\*

(College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao 266042, Shandong, China)

**Abstract:** Transition metal catalyzed allylic functionalization reactions play an important role in organic synthesis and are important methods to construct carbon-carbon bonds and carbon-heteroatom bonds. Due to their unique stereochemical properties, sulfoxide ligands achieve excellent results in traditional (Tsuji-Trost) allylic substitution reactions and display great potential in the allylic C—H activation reactions. According to the catalytic reaction mechanism of allylic palladium intermediates and the coordination mode of sulfoxide ligand, the research progress of sulfoxide ligands in the traditional allylic substitution, allylic C—H functionalization and asymmetric allylic C—H functionalization in recent years is summarized. The key factors and existing problems affecting each catalytic system are pointed out and the future development is prospected.

**Key words:** sulfoxide ligands; allylic substitution; C—H activation; allylic palladium intermediates; reaction mechanism

过渡金属催化的烯丙基官能团化反应在有机合成中具有重要作用, 是构建碳碳键和碳杂原子键的重要方法, 广泛应用于医药合成中<sup>[1-4]</sup>。在传统的金属钯催化的烯丙基官能团化反应中 (Tsuji-Trost 反应), Pd<sup>0</sup> 首先与活泼烯丙基前体发生氧化加成, 随后通过快速的  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$  异构形成热力学稳定的  $\pi$ -烯丙基钯中间体, 该中间体被软亲核试剂 ( $pK_a < 25$ ) 进攻, 形成烯丙基化产物, 而硬亲核试剂 ( $pK_a > 25$ ) 则会先和过渡金属配位, 然后通过还原消除得到产物。在该反应中, 活泼烯丙基前体需要预先引入离去基团, 如卤素、醇酯、醚、胺和醇等, 降低了整

体合成效率。相比之下, 通过 Pd<sup>2+</sup>催化的烯炔烯丙位碳氢活化反应可以直接利用烯炔作为底物, 通过碳氢键的解离形成  $\pi$ -烯丙基钯中间体, 随后发生亲核取代反应, 通过加入氧化剂将 Pd<sup>0</sup> 氧化成 Pd<sup>2+</sup>, 完成催化循环 (图 1)<sup>[5-7]</sup>。这一特点避免了对烯炔底物的预官能团化, 提高了反应过程中原子经济性, 更加符合绿色化学的要求。

在应用于过渡金属催化烯丙基官能团化反应的配体中, 亚砜配体具有显著的特点: 一是高度极化的硫氧键能选择性地通过硫原子或氧原子与不同配位金属作用; 二是其特殊的四面锥形立体结构具有

收稿日期: 2021-11-25; 定用日期: 2021-12-27; DOI: 10.13550/j.jxhg.20211204

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2020MB104); 北京市现场物证检验工程技术研究中心开放课题 (2020CSEEKFKT09)

作者简介: 孟春甫 (1997—), 男, 硕士生, E-mail: 1547541000@qq.com. 联系人: 滕大为 (1963—), 男, 教授, E-mail: dteng@qust.edu.cn.

潜在的硫原子手性中心且在氧化条件下具有高活性和稳定性<sup>[8-10]</sup>。利用手性亚砜基团配体、手性亚砜基团-含氮杂环骨架的双齿硫-氮类配体、手性亚砜基团-二茂铁及希夫碱骨架双齿硫-磷类配体在钯催化不对称烯丙基取代反应中均取得了优异的结果<sup>[11-14]</sup>；烯丙基碳氢键活化反应具有较高的原子经济性，FRAUNHOFER 等<sup>[15-16]</sup>、BRAUN 等<sup>[17]</sup>和 LIN 等<sup>[18]</sup>报道的 Pd(II)/双亚砜催化体系已被证明可以有效促进碳氢键的解离，成功应用于末端烯

烃碳氢氧化、氨化、氟化和烷基化反应；亚砜-噁唑啉配体 (SOX) 不仅能够应用于烯丙基碳氢活化反应，还可实现不对称烯丙基碳氧键、碳碳键的构建<sup>[19-20]</sup>。

本文对亚砜配体在烯丙基官能团化反应中的研究进行综述。根据产生烯丙基中间体的催化反应机理及亚砜配体配位模式的不同进行分类，综述其在不对称 Tsuji-Trost 反应、烯丙基碳氢官能团化及不对称烯丙基碳氢官能团化反应的研究进展。

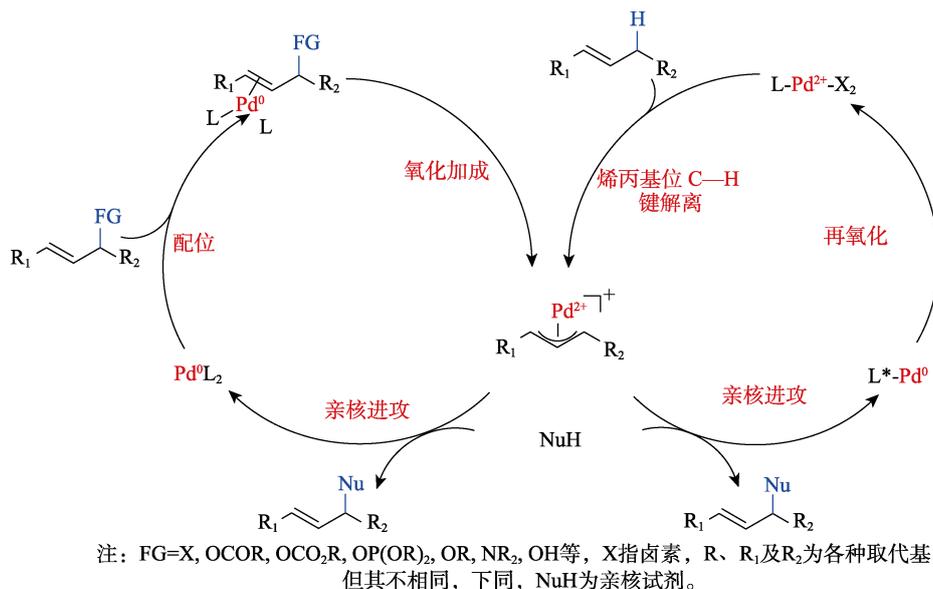


图 1 烯丙基官能团化可能的反应机理

Fig. 1 Possible reaction mechanism of allylic functionalization

## 1 基于氧化加成策略的不对称烯丙基官能团化

### 1.1 S-N 配体

1994 年，ALLEN 等<sup>[21]</sup>首次将手性 SOX 应用于钯催化的不对称烯丙基取代反应。以丙二酸二甲酯为亲核试剂与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯进行烯丙基取代反应，设计了一系列配体研究亚砜手性基团与噁

唑啉环中的手性基团对反应的影响 (图 2)。

结果表明，使用含有相同手性噁唑啉基团及不同手性中心的亚砜配体(S,S)-L1 与(R,S)-L2，得到产物的对映选择性 (ee) 分别为 88%和 55%；使用仅含有亚砜手性基团的配体 L3 和 L4 时，观察到较低的对映选择性；而使用仅含手性噁唑啉基团配体 L5 时，对映选择性达到 93%，表明在立体控制中起决定作用的是噁唑啉环中的手性基团而不是亚砜中的手性亚砜基团。

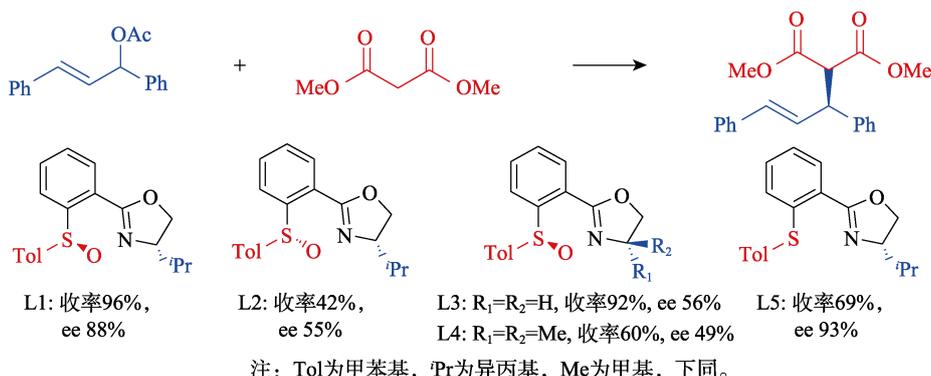


图 2 亚砜-噁唑啉配体<sup>[21]</sup>

Fig. 2 Sulfoxide-oxazoline ligands<sup>[21]</sup>

1997年, CHELUCCI等<sup>[22]</sup>设计了亚砷-吡啶类配体, 将其应用在钯催化不对称烯丙基取代反应(图3)。在以丙二酸二甲酯为亲核试剂与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基取代反应中, L6可实现目标产物45%收率与34%对映选择性, 反应需要在室温反应168 h; 当升高温度至溶剂四氢呋喃(THF)回流条件下, 该反应在24 h时的收率达到了91%, 对映选择性仅有6%。将亚砷换成硫醚配体L7时, 虽然可以显著提高产率, 但对映选择性仅为20%。

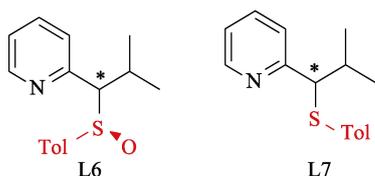
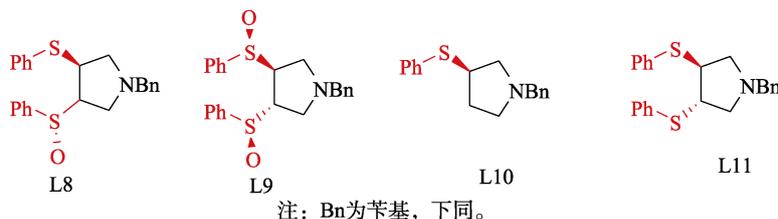


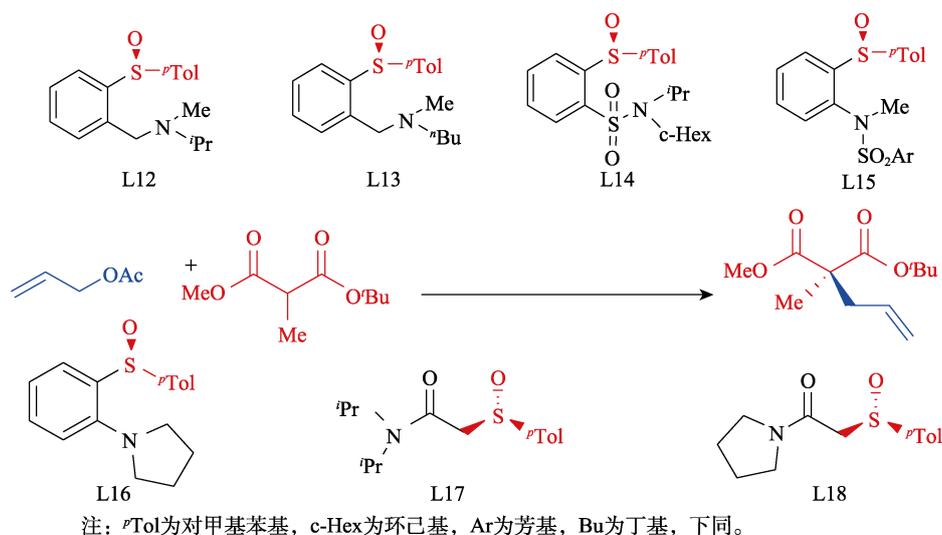
图3 亚砷-吡啶类配体<sup>[22]</sup>  
Fig. 3 Sulfoxide-pyridine ligands<sup>[22]</sup>

2004年, SIEDLECKA等<sup>[12]</sup>设计了基于吡咯烷结构的手性亚砷配体(图4), 在钯催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基取代反应中,



注: Bn为苄基, 下同。

图4 亚砷-吡咯烷配体<sup>[12]</sup>  
Fig. 4 Sulfoxide-pyrrolidine ligands<sup>[12]</sup>



注: *p*Tol为对甲基苯基, *c*-Hex为环己基, Ar为芳基, Bu为丁基, 下同。

图5 仅含亚砷手性中心的硫-氮类配体<sup>[11]</sup>  
Fig. 5 Sulfur-nitrogen ligands containing only the sulfoxide chiral center<sup>[11]</sup>

将此类配体用于钯催化2-甲基乙酰乙酸叔丁酯与烯丙基醋酸酯的取代反应。使用手性邻氨基苯基

使用手性亚砷-硫醚配体L8, 产物收率和对映选择性分别达到71%和88%, 而使用手性双亚砷配体L9时产物收率 $\leq 5\%$ 。为了确定配体的作用及反应机理, 对不含亚砷基团的手性单硫醚吡咯烷配体L10及手性双硫醚吡咯烷配体L11进行了研究。发现使用L10, 收率和对映选择性分别达到73%和90%; 使用L11时, 收率和对映选择性分别达到77%和86%。其催化效果与使用手性亚砷-硫醚配体L8时结果相近, 表明亚砷吡咯烷配体是通过硫醚-氮原子与金属钯配位形成催化剂。

1998年, HIROI等<sup>[11]</sup>设计了仅含有亚砷手性中心的硫-氮类配体(图5)。在钯催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的取代反应中, 手性2-(氨基)苯基亚砷配体L12可实现烷基化产物14%收率及16%对映选择性; 在氨基氮原子上引入位阻较小的正丁基, 使用配体L13时, 产物收率及对映选择性有所提高, 可达到36%及58%。此外, 对于手性亚砷-磺酰胺配体L14及手性邻氨基苯基亚砷配体L15也进行了研究。使用L14时, 产物收率达到17%, 对映选择性达到28%; 使用L15时, 产物收率达到19%, 对映选择性达到38%。

亚砷配体L16, 产物收率达到25%, 对映选择性达到50%; 使用直链手性乙酰胺-亚砷配体L17, 产物

收率达到 46%，对映选择性达到 31%；使用直链手性  $\beta$ -氨基乙基亚砷配体 L18，溶剂为二甲醚，产物收率和对映选择性分别达到 24%及 29%，产物构型为 *S*，而溶剂为 THF 时产物构型为 *R*，推测是在 THF 作为溶剂时亚砷基团中配位原子从硫原子变为氧原子所导致的。

2006 年，LE 等<sup>[23]</sup>报道了手性亚砷作为导向基团与亚胺基团的不对称加成反应，合成配体 L19，并探索其在钯催化不对称烯丙基取代反应（图 6）中的应用。丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的取代反应中，L19 可以实现烷基化产物 95%收率及 86%对映选择性。

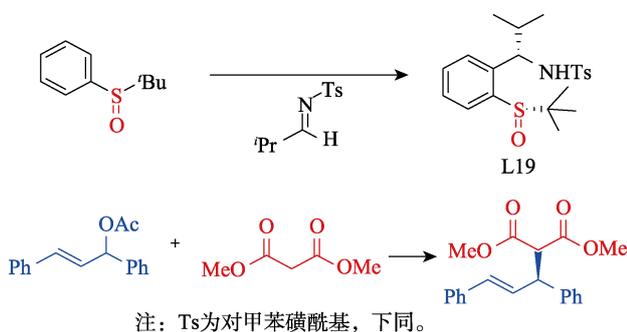


图 6 亚砷-亚胺类配体及其应用<sup>[23]</sup>  
Fig. 6 Sulfoxide-imine ligand and its application<sup>[23]</sup>

### 1.2 S-P 配体

在探索设计新型手性亚砷-磷酸配体方面，HIROI 等<sup>[24]</sup>率先进行尝试。起初，设计合成直链  $\beta$ -磷酸亚砷配体 L20，其手性中心位于亚砷基团，由于内部氧化还原反应，L20 在室温条件下旋光度逐渐降低难以提供稳定的手性环境，未进行进一步探究（图 7）。

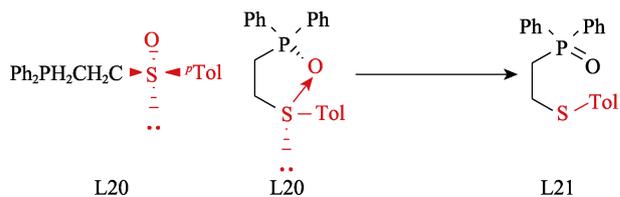


图 7 亚砷-磷酸配体<sup>[24]</sup>  
Fig. 7 Sulfoxide-phosphine ligands<sup>[24]</sup>

随后，设计了手性邻膦基苯基亚砷配体 L22，有效避免配体 L20 所出现的内部氧化问题，并探索其在钯催化不对称烯丙基烷基化及胺化反应中的应用<sup>[24]</sup>。在丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烷基化反应中，配体 L22 使烷基化产物收率达到 71%，对映选择性达到 82%；在苄胺（ $BnNH_2$ ）与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的胺化反应中，L22 可以实现胺化产物 51%收率及 85%对映选择性，反应需要在 0 °C 反应 96 h；提高反应温度，胺化反应速率显著提升，在 40 °C，该反应在 20 h 内产物收率可以达到 91%，但对映选择性仅为 50%。配体 L22 虽然在室温状态下可以保持手性，但随着温度升高，其内部氧化速率逐渐加快。在 THF 回流状态下，L22 在 50 h 内全部氧化为 L23（图 8）。

2000 年，HIROI 等<sup>[25]</sup>在配体 L22 基础上引入氨基磷酸基团替代原有的磷酸基团，将钯催化烯丙基烷基化反应对映选择性提高至 97%（图 9）。在丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基化反应中，L24 可以实现烷基化产物 27%收率及 49%对映选择性；使用亚砷基团连接空间位阻更大的萘基，配体 L25 烷基化产物收率及对映选择性显著提高，分别达到 49%及 97%。推测该反应产生高对映选择性的原因是配体与金属钯形成六元环过渡状态，萘基和苯基之间庞大的空间位阻是控制选择性的关键。

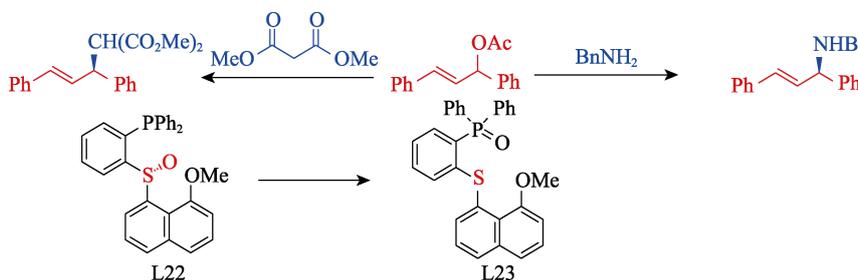


图 8 改良后的亚砷-磷酸配体<sup>[24]</sup>  
Fig. 8 Modified sulfoxide-phosphate ligands<sup>[24]</sup>

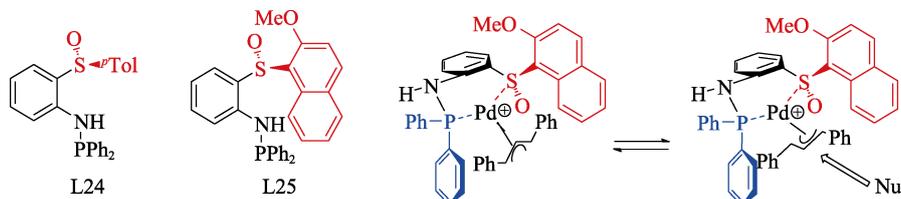


图 9 亚砷-氨基磷酸配体及可能的反应机理<sup>[25]</sup>  
Fig. 9 Sulfoxide-aminophosphine ligands and their possible reaction mechanism<sup>[25]</sup>

2009 年, CHEN 等<sup>[26]</sup>设计了仅含有亚砷手性中心的手性叔丁基亚砷-磷酸配体, 探索其在钌催化不对称烯丙基烷基化及胺化反应 (图 10) 中的应用效果。在丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的取代反应中, 配体 L26 的烷基化产物可达 98% 收率及 62% 对映选择性; 在苯基引入供电子基团, 使用配体 L27 及 L28, 该反应对映选择性有所提高, 分别达到 73% 及 81%, 产物收率均达到 99%; 随后, 对配体 L28 在钌催化烯丙基胺化反应进行了研究, 在以苄胺为亲核试剂与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基化反应中, 胺化产物可以达到 99% 收率及 73% 对映选择性。

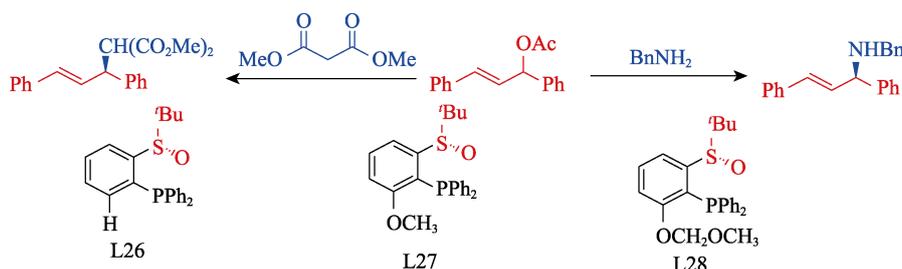
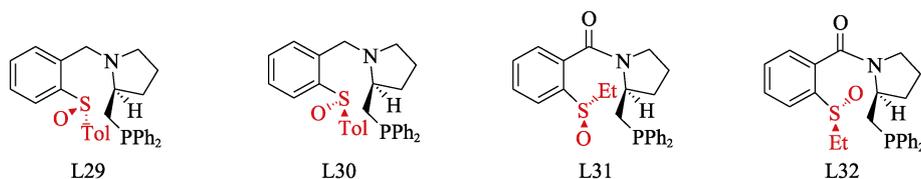


图 10 叔丁基亚砷-磷酸配体<sup>[26]</sup>  
Fig. 10 *Tert*-butyl sulfoxide-phosphate ligand<sup>[26]</sup>



注: Et为乙基。

图 11 基于脯氨酸骨架的亚砷-磷酸配体<sup>[27]</sup>  
Fig. 11 Sulfoxide-phosphine ligands derived from proline<sup>[27]</sup>

2004 年, HIROI 等<sup>[28]</sup>以吡咯和吲哚为骨架, 合成一系列手性亚砷-磷酸配体 (图 12), 在钌催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基化反应中, 当吡咯或吲哚环上存在供电子基团时, 可显著提高产物收率与对映选择性。在吡咯 3 位和 5 位引入甲基配体 L33, 可使烷基化产物收率达 32%, 对映选择性达 83%; 使用在吲哚 3 位引入甲基的配体 L34, 烷基化产物收率可达 68%, 对映选择性达到 93%。此外, 对于在吲哚 7 位引入手性亚砷基团配体 L35 也进行了研究, 烷基化产物收率可达 76%, 但对映选择性仅有 41% (图 12)。

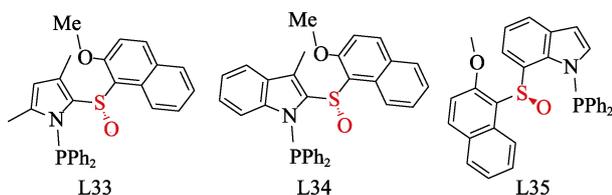


图 12 基于吡咯和吲哚骨架的亚砷-磷酸配体<sup>[28]</sup>  
Fig. 12 Sulfoxide-phosphine ligands derived from pyrrole or indole<sup>[28]</sup>

1999 年, HIROI 等<sup>[27]</sup>设计了一系列脯氨酸骨架手性亚砷-磷酸配体 (图 11), 在钌催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基化反应中, 使用含有相同手性吡咯烷基团及不同手性中心的亚砷配体 (*R,S*)-L29 与 (*S,S*)-L30, 产物的对映选择性分别为 57% 及 78%, 得到 *R* 构型产物; 而使用含有相同手性吡咯烷基团及不同手性中心的亚砷配体 (*S,S*)-L31 与 (*R,S*)-L32, 产物的对映选择性分别为 60% 及 33%, 产物构型为 *S*。虽然两类配体得到不同构型的产物, 但都说明亚砷基团的立体构型是影响对映选择性的关键。

二茂铁是一类具有平面手性的优势骨架, 2004 年, NAKAMURA 等<sup>[13]</sup>设计了一系列二茂铁骨架的手性亚砷-磷酸配体 (图 13), 在钌催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基化反应中, 使用配体 L36 可以达到最优的收率和对映选择性, 产物收率和对映选择性分别达到 98% 及 69%; 而使用亚砷基团连有吸电子基团的配体 L37 及大位阻基团的配体 L38 时, 收率和对映选择性均大幅下降。

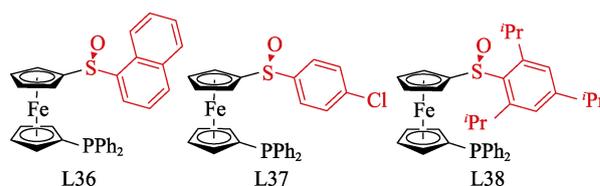


图 13 二茂铁-亚砷配体<sup>[13]</sup>  
Fig. 13 Ferrocene-linked sulfoxide ligands<sup>[13]</sup>

2014 年, CHENG 等<sup>[14]</sup>以希夫碱为骨架设计并合成手性亚砷-磷酸配体 (图 14), 在钌催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基化反应

中, 使用磺酰基-磷酸配体 L39 与硫醚-磷酸配体 L40 时, 产物收率均  $\leq 5\%$ , 对映选择性分别达到 38% 及 54%, 产物构型为 *R*; 而使用手性亚砷-磷酸配体 L41 时, 产物收率可以达到 46% 且对映选择性高达 97%, 产物构型为 *S*。结果表明, 手性亚砷基团在提高产物收率和立体选择性方面发挥着重要

作用。通过调节亚砷基团上的取代基及优化反应条件, 使用配体 L42, 产物收率和对映选择性均达到 99%。

2010 年, XU 等<sup>[29]</sup>报道了手性尿素催化剂中亚砷基团可以通过氢键与质子化后的亚胺底物相互作用促进不对称[4+2]环加成(图 15)。

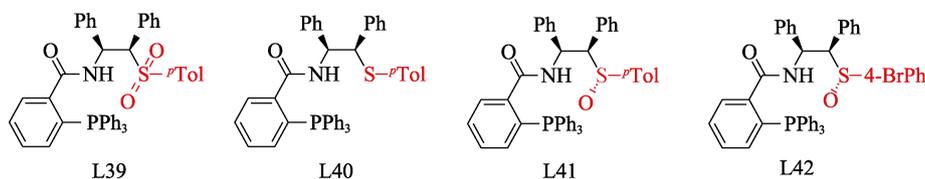


图 14 基于希夫碱骨架的亚砷-磷酸配体<sup>[14]</sup>

Fig. 14 Sulfoxide-phosphate ligand based on Schiff base skeleton<sup>[14]</sup>

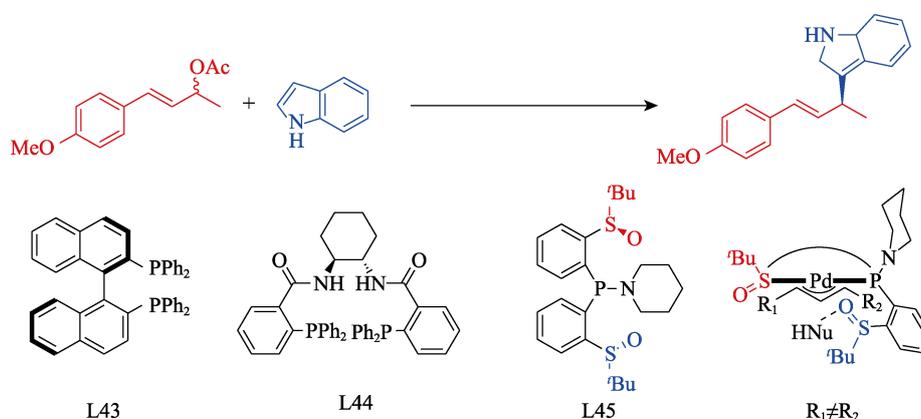


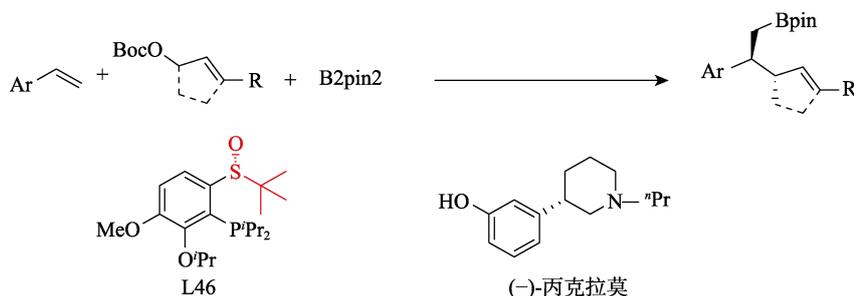
图 15 钯催化烯丙基取代反应及可能反应机理<sup>[30]</sup>

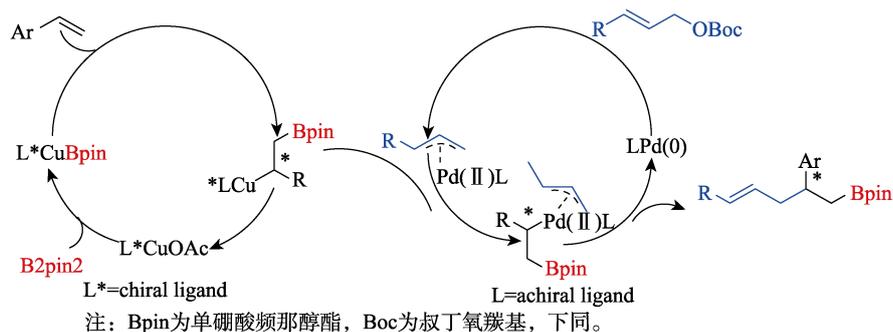
Fig. 15 Palladium-catalyzed allylic substitution reaction and possible reaction mechanism<sup>[30]</sup>

受此启发, 2013 年, DU 等<sup>[30]</sup>设计出一种手性双亚砷-磷酸 (BiSO-P) 配体并探索其在钯催化不对称烯丙基取代反应中的应用。当使用配体 (*R*)-binap L43 时, 反应活性较低, 烷基化产物收率为 15%, 对映选择性为 27%; 使用 Trost-L 配体 L44 时, 只有微量产物生成; 使用 BiSO-P 配体 L45 时, 产物收率和对映选择性显著提高, 分别达到 72% 及 90%。机理研究表明, BiSO-P 中一侧亚砷基团作为金属结合位点, 与金属钯配位; 另一侧作为氢键受体, 激活吲哚亲核试剂, 两者通过将反应从分子间转变为分子内共同促进烯丙基烷基化反应进行。而对于反应过程中底物的外消旋化, 作者推测其原因是 Pd<sup>0</sup>/BiSO-P 配

合物对底物的立体选择性氧化加成所导致的。

2015 年, JIA 等<sup>[31]</sup>利用手性亚砷-磷酸配体, 实现铜/钯双金属催化苯乙烯、联硼酸频那醇酯 (B2pin2) 和烯丙基叔丁基碳酸酯 3 组分不对称反应。此反应为两个催化循环, 一个循环是醋酸铜/L46 配合物催化联硼酸频那醇酯与苯乙烯不对称硼化反应生成手性  $\beta$ -硼烷基铜; 另一个循环是二氯[1,1'-二(二苯基膦)二茂铁]钯催化手性  $\beta$ -硼烷基铜与烯丙基叔丁基碳酸酯烯丙基取代反应。其中配体 L46 在铜催化不对称硼化反应中提供手性环境, 构建手性  $\beta$ -硼烷基铜并促进其与金属钯之间立体专一性转金属化过程。随后, 将该方法应用于合成抗精神病药物(-)丙克拉莫(图 16)。



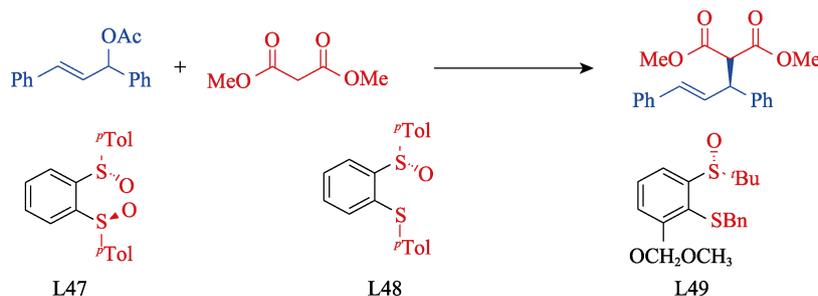
图 16 铜/钯催化的三组分不对称反应<sup>[31]</sup>Fig. 16 Cu/Pd-catalyzed asymmetric three-component reaction<sup>[31]</sup>

### 1.3 其他配体

1995年, TOKUNOH等<sup>[32]</sup>设计了C<sub>2</sub>-对称的双亚砷配体, 在钯催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基化反应中, 使用配体L47产物收率达到40%, 对映选择性达到64%; 当使用将一侧亚砷换为硫醚的配体L48时, 虽然可显著提高收率,

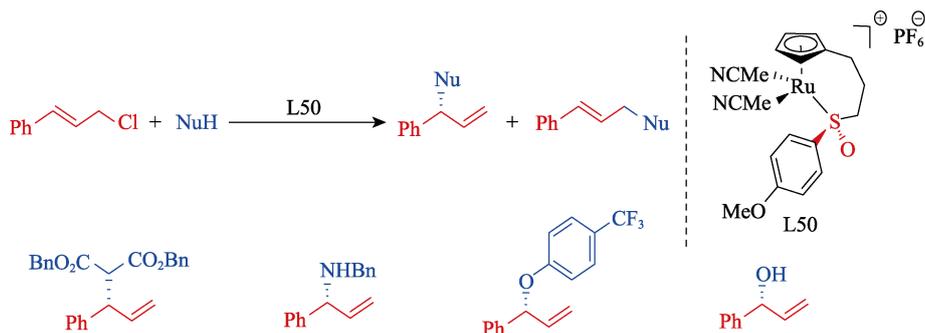
但对映选择性仅为49% (图17)。

2011年, LIU等<sup>[33]</sup>设计了仅含有亚砷手性中心的手性叔丁基亚砷-硫醚配体, 在钯催化丙二酸二甲酯与醋酸-1,3-二苯基烯丙酯的烯丙基取代反应中, 配体L49使产物收率达到98%, 对映选择性达到80% (图17)。

图 17 双硫类配体<sup>[32-33]</sup>Fig. 17 Disulfide ligands<sup>[32-33]</sup>

2013年, TROST等<sup>[34]</sup>在金属铈上引入一个环戊二烯基(Cp)作为配位基团, 合成手性Ru/Cp/亚砷催化剂, 探索其在铈催化不对称烯丙基取代反应中的应用。在马来酸二苄酯、苄胺(BnNH<sub>2</sub>)为亲核试剂(NuH)与肉桂基氯的取代反应中, 使用催化剂L50, 观察到产物支链选择性较低, 但未进行进一步探究; 将亲核试剂换为羟基, 使用催化剂

L50, 产物支链选择性和对映选择性显著提升。使用对三氟甲基苯酚为亲核试剂时, 支链产物收率和对映选择性分别达到81%及82%, 支链产物(b)与直链产物(1)物质的量比达到12:1; 使用水作为亲核试剂时, 支链产物收率和对映选择性分别达到60%及81%, 支链产物与直链产物物质的量比达到20:1 (图18)。

图 18 Ru/Cp/亚砷催化剂<sup>[34]</sup>Fig. 18 Ru/Cp/sulfoxide catalyst<sup>[34]</sup>

## 2 基于 C—H 活化策略的烯丙基官能团化

### 2.1 S-S 配体

早期 Pd(II)催化的烯丙基碳氢氧化反应存在转化率低,官能团耐受性差且底物一般适用于非末端烯烃(末端烯烃在该条件下主要生成 Wacker 氧化产物)的问题<sup>[35-38]</sup>。2004 年,CHEN 等<sup>[39]</sup>发现,在 Pd(OAc)<sub>2</sub>/苯醌(BQ)/醋酸催化末端烯烃氧化反应中加入二甲基亚砜(DMSO)可以改变反应化学选择性。不添加 DMSO 时,该条件下主要发生 Wacker 氧化反应,产物以醋酸乙烯酯和甲基酮为主;加入 DMSO,反应化学选择性发生改变,形成烯丙基氧化产物,以直链烯丙基醋酸酯为主。为了确定 DMSO 的作用及反应机理,作者随后设计配体 L51(双亚砜配体)并进行研究。使用 Pd(II)/L51 配合物也会形成烯丙基碳氢氧化产物,但以支链产物为主(图 19)。

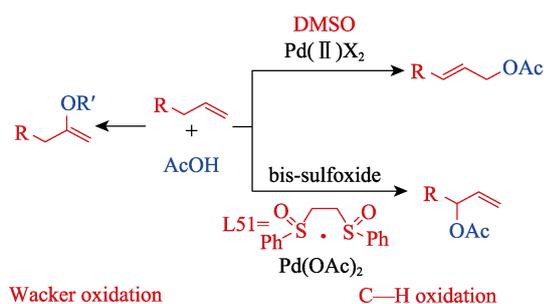


图 19 Pd(II)催化烯烃选择性氧化<sup>[39]</sup>

Fig. 19 Pd(II)-catalyzed selective oxidation of olefins<sup>[39]</sup>

2013 年,ENGELIN 等<sup>[40]</sup>通过实验与理论相结合的方法,探究 Pd(II)/L51 配合物在烯丙基碳氢官能团化反应中的作用机理。在反应初始阶段,Pd(II)/L51 配合物首先与烯烃进行配位活化烯丙基位置碳氢键,醋酸根离子作为布朗斯特碱,以脱质子的形式夺取质子氢形成烯丙基钯中间体,然后亲核试剂进攻形成烯丙基化产物,最后苯醌作为氧化剂将 Pd<sup>0</sup>氧化为 Pd<sup>2+</sup>完成催化循环(图 20)。

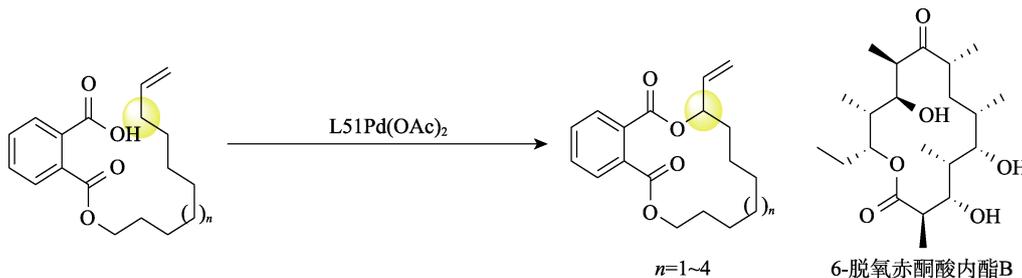


图 21 Pd(II)/双亚砜催化末端烯烃分子内氧化及合成 6-脱氧赤酮酸内酯 B<sup>[44]</sup>

Fig. 21 Intramolecular oxidation of terminal olefins and synthesis of 6-deoxyerythronolide B catalyzed by Pd(II)/bissulfoxide<sup>[44]</sup>

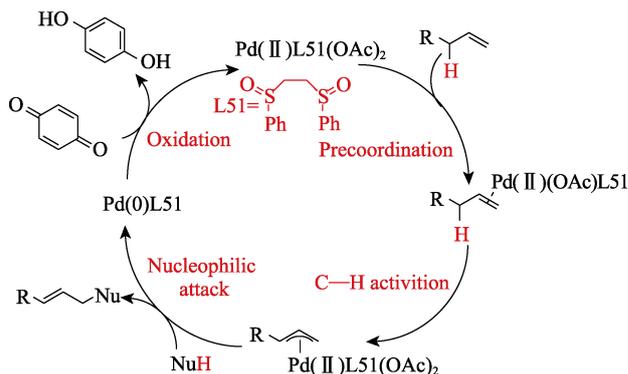
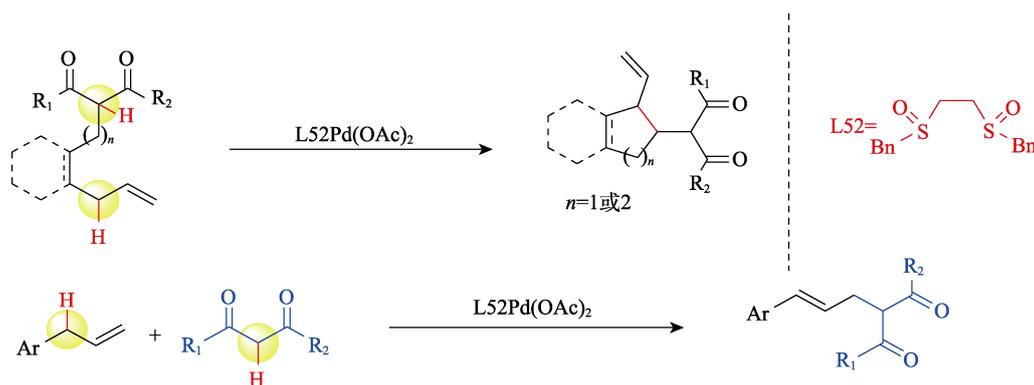


图 20 钯/双亚砜催化末端烯烃碳氢活化反应可能的机理<sup>[40]</sup>  
Fig. 20 Possible mechanism of palladium/bissulfoxide catalyzed C—H activation reaction of terminal olefins<sup>[40]</sup>

研究表明,烯丙位碳氢键的裂解阶段是反应决速步骤,但双亚砜与金属钯相互作用的确切性质尚不清楚。通过核磁共振光谱和红外光谱,并没有发现双亚砜和乙酸钯之间存在着相互作用<sup>[41]</sup>。然而,亚砜配体在催化循环中起至关重要作用,其在金属钯上具有特殊的电子性质,通过 Pd(II)/双亚砜与烯烃的配位降低烯丙位氢原子的 pK<sub>a</sub>,进而促进碳氢键的裂解<sup>[42]</sup>。

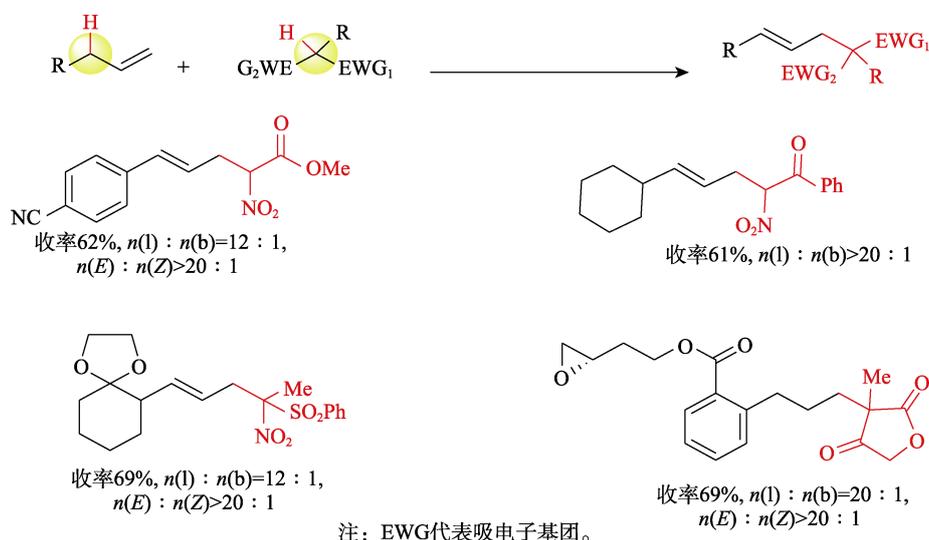
大环内酯结构广泛存在于含有药物活性的天然产物中,其构建通常需要对末端羟基或羧基进行活化,且需要较低的底物浓度,保持较低底物浓度的原因是避免分子内与分子间反应的竞争<sup>[43]</sup>。2006 年,FRAUNHOFER 等<sup>[15]</sup>采用 Pd(II)/L51 配合物通过分子内烯丙位碳氢活化实现了大环内酯的合成。对于十四~十七元环内酯的合成,反应在 10 mol/L 底物浓度下,收率可以达到 52%~62%。2009 年,STANG 等<sup>[44]</sup>将此方法应用于合成天然产物 6-脱氧赤酮酸内酯 B(图 21)。

2008 年,LIN 等<sup>[18]</sup>将 Pd(II)/L52 配合物用于 1,3-二羰基类化合物与末端烯烃的烯丙基碳氢烷基化反应中。该反应既可以发生在分子内,构建五元和六元环状化合物,收率最高可达 88%;也可以发生在分子间,在不同实验条件下只产生反式烯烃,收率最高可达 82%(图 22)。

图 22 钯催化的末端烯烃烷基化反应<sup>[18]</sup>Fig. 22 Palladium-catalyzed alkylation of terminal olefins<sup>[18]</sup>

在 YOUNG 等<sup>[45]</sup>、HOWELL 等<sup>[46]</sup>及 YOUNG 等<sup>[47]</sup>报道的烯丙基碳氢烷基化反应中, Pd(II)/L51 或 Pd(II)/L52 配合物可以适用于各种活化或者未活

化的烯烃底物, 并扩展到以叔碳作为亲核试剂构建季碳中心, 此外, 烯烃底物中的立体中心在反应过程中不会发生消旋化(图 23)。

图 23 钯催化的末端烯烃烷基化反应<sup>[45-47]</sup>Fig. 23 Palladium-catalyzed alkylation of terminal olefins<sup>[45-47]</sup>

在 Pd(II)催化烯烃与氮亲核试剂的反应中, 通常会生成氮杂 Wacker 氧化产物<sup>[48]</sup>。FRAUNHOFER 等<sup>[16]</sup>使用 Pd(II)/L51 配合物, 以亲核性较弱的对甲苯磺酸氨基甲酸酯为氮源, 实现了分子内烯丙基碳氢胺化反应, 产物收率最高可达 86%且以反式构型为主; 2009 年, RICE 等<sup>[49]</sup>以亲核性更低的 2-硝基苯磺酰氨基甲酸酯为氮源, 底物范围扩展至含有羰基、酯基、非末端烯烃、苄基等六元化合物。2010 年, QI 等<sup>[50]</sup>报道了在 Pd(II)/L51 配合物 [L51Pd(OAc)<sub>2</sub>] 催化分子内烯丙基碳氢胺化反应中, 加入双水杨醛缩乙二胺类 (Salen) 铬配合物 [Cr(III)(Salen)Cl] 可以加速分子内烯丙基碳氢胺化反应速率并提高含有大位阻基团底物的转化率(图 24)。

相比于分子内烯丙基碳氢胺化, 分子间烯丙基

碳氢胺化反应还面临额外的化学选择性(氮烯对碳氢键插入反应)<sup>[51]</sup>。2008 年, REED 等<sup>[52]</sup>使用之前开发的 Pd(II)/L51/Cr(III)(Salen)Cl 催化体系, 以亲核性较弱的对甲苯磺酸氨基甲酸酯为氮源, 实现了分子间烯丙基碳氢胺化反应, 直链产物平均收率可达 65%。机理研究表明, Pd(II)/双亚砷配合物可有效促进烯丙基碳氢键裂解, 而 Cr(III)(Salen)Cl 助催化剂与苯醌(BQ)一起促进  $\pi$ -烯丙基钯中间体的胺化过程。2016 年, PATTILLO 等<sup>[53]</sup>改进这一体系, 使用催化量的 1,4-苯二醌(DHBQ)和 Co(Salophen)作为助氧化剂, 氧气或空气作为末端氧化剂, 避免了化学当量苯醌的使用, 直链产物平均收率可达 75%, 动力学实验表明, 苯醌在高浓度下会抑制 Pd(II) 催化剂催化效率(图 25)。

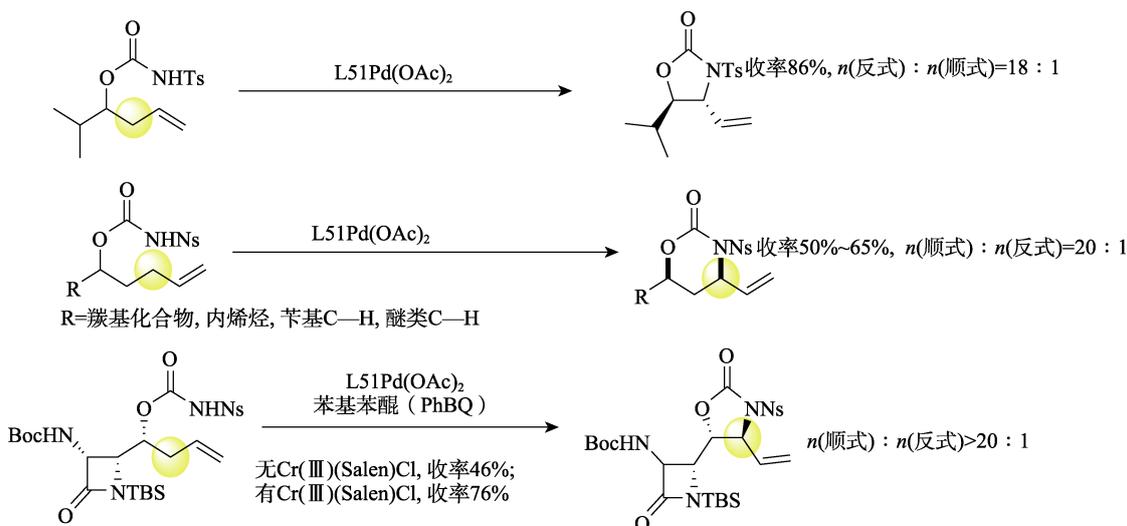


图 24 Pd(II)/双亚砜催化末端烯烃分子内胺化反应<sup>[50]</sup>

Fig. 24 Palladium/bissulfoxide catalyzed intramolecular amination of terminal olefins<sup>[50]</sup>

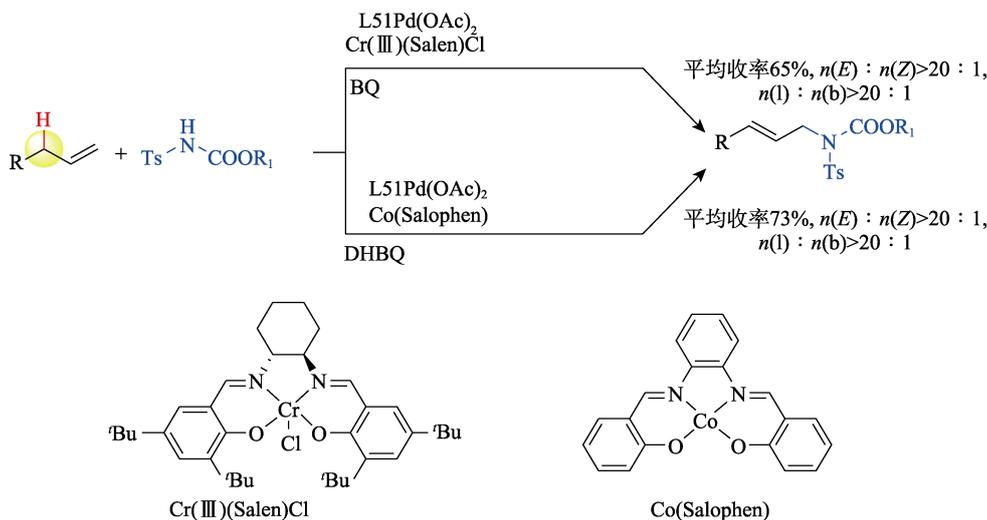


图 25 Pd(II)/双亚砜催化末端烯烃分子间胺化反应<sup>[52-53]</sup>

Fig. 25 Palladium(II)/bissulfoxide catalyzed intermolecular amination of terminal olefins<sup>[52-53]</sup>

含有碳氧键的五元、六元环状化合物广泛存在于天然产物及药物中间体。2011 年, GORMISKY 等<sup>[54]</sup>使用 Pd(II)/L51 配合物构建反式 1,4-二噁烷-2-酮类化合物, 收率最高可达 83%。2014 年, OSBERGER 等<sup>[55]</sup>使用 Pd(II)/L51/磷酸衍生物 [(BuO)<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>H] (图 26a) 催化体系, 以 Boc 保护的胺作为氧源, 合成噁唑烷酮类化合物, 平均收率达到 63%, 反式产物与顺式产物平均物质的量比 >14 : 1 (图 26b), 机理研究表明, 磷酸可以促进烯丙基位碳氢键解离和催化剂再生并活化非质子氧亲核试剂。同年, AMMAN 等<sup>[56]</sup>使用 Pd(II)/L51/Cr(Salen)Cl 催化体系, 合成苯并吡喃、3-异色酮和吡喃等衍生物。机理研究表明, 该反应在  $\pi$ -烯丙基

钯中间体官能团化过程中, 羟基氧原子会与金属钯配位, 随后还原消除得到氧化产物 (图 26c)。

2013 年, STRAMBEANU 等<sup>[57]</sup>报道了同一底物尿素类化合物使用不同催化剂可以改变烯丙基碳氢官能团化化学选择性。以 Pd(II)/L51 配合物和三氟磺酸银 (AgOTf) 为催化剂, 与反应生成反式-氨基噁唑啉 (C—O 官能团化); 而以乙酸钯与三(五氟苯基)硼烷 [B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>] 为催化剂, 与 BQ 反应生成反式-咪唑啉酮 (C—N 官能团化)。机理研究表明, 碳氧键是烯丙基碳氢官能团化的产物, 反应中路易斯酸与尿素中氮原子配位导致碳氧键的生成; 而碳氮键是烯烃异构化和氮杂 Wacker 氧化反应的产物 (图 27)。

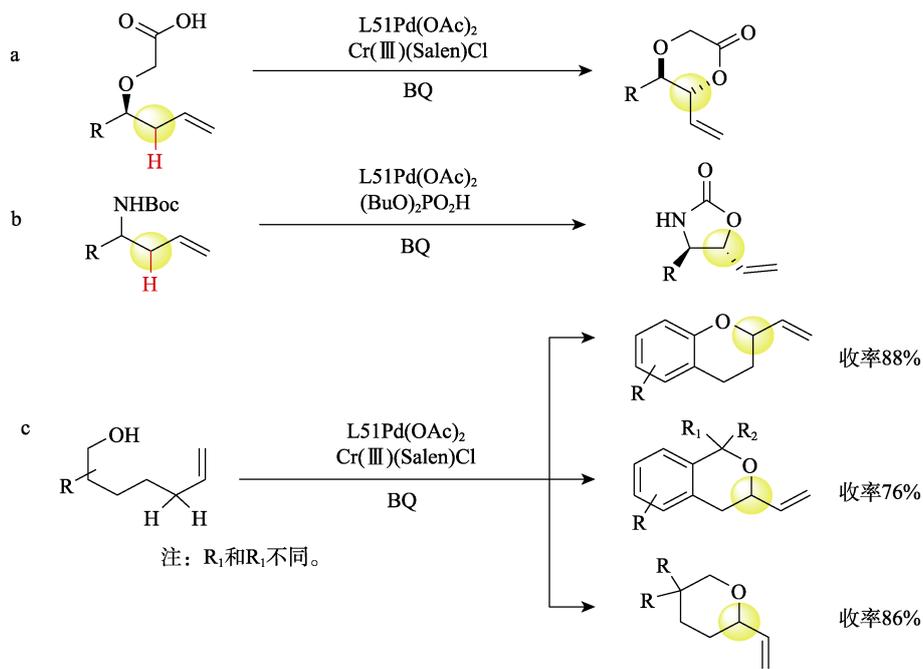
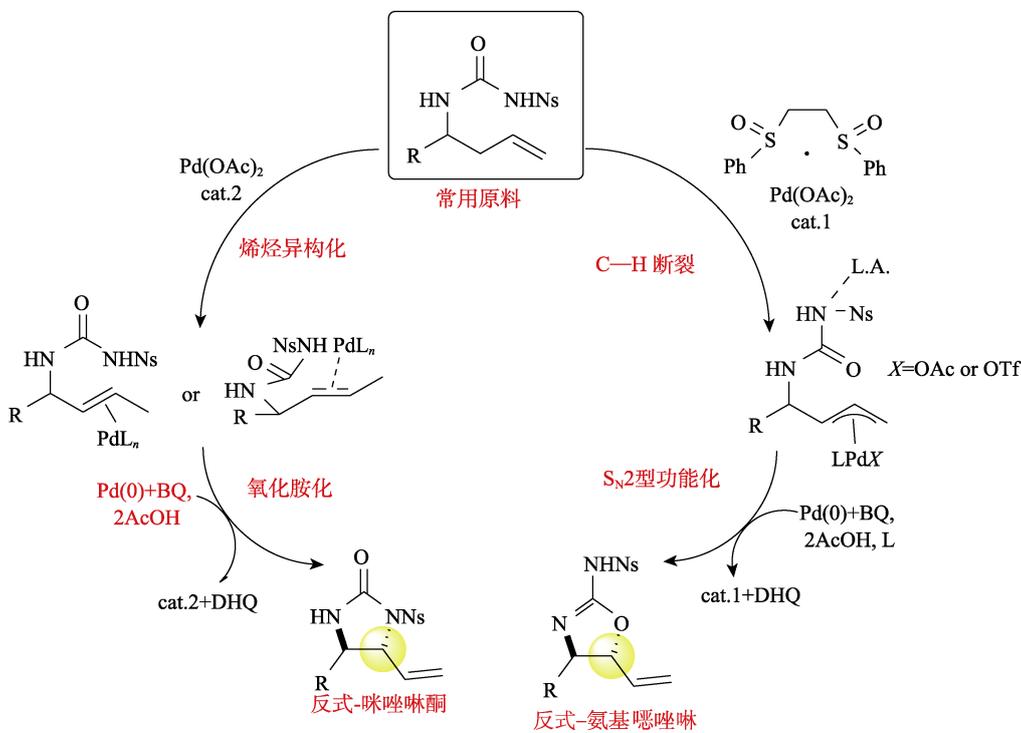
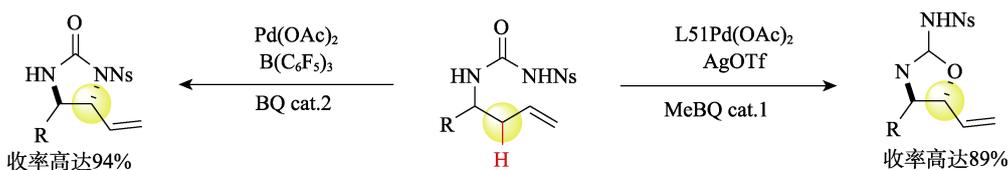


图 26 Pd(II)/双亚砷催化末端烯烃构建杂环产物<sup>[54-56]</sup>

Fig. 26 Pd(II)/bissulfoxide catalyzed terminal olefins to construct heterocyclic products<sup>[54-56]</sup>



注: MeBQ为甲基对苯醌, L、A为路易斯酸。

图 27 Pd(II)催化末端烯烃选择性氧化及可能的反应机理<sup>[57]</sup>

Fig. 27 Pd(II)-catalyzed selective oxidation of terminal olefins and possible reaction mechanism<sup>[57]</sup>

在构建碳杂原子键方面, 2013 年, BRAUN 等<sup>[17]</sup>使用 Pd(II)/L51 催化体系, Cr(III)(Salen)Cl 为助催

化剂, 在三乙胺三氢氟酸盐 (Et<sub>3</sub>N•3HF) 为亲核试剂与末端烯烃烯丙基碳氢氟化反应中, 氟化产物收

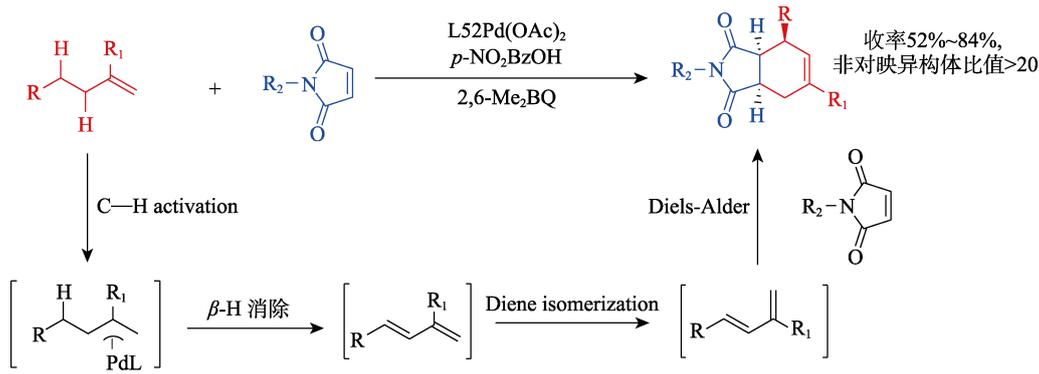
率最高可达 70%，支链产物与直链产物物质的量比最高达到 7.5 : 1 (图 28)。

传统上，烯丙基碳氢官能团化只能修饰预先形成的分子骨架，导致局部官能团的变化。2011 年，STANG 等<sup>[58]</sup>报道末端烯烃通过烯丙基碳氢活化与 Diels-Alder (D-A) 反应串联的方式，在单次反应中将末端烯烃转化为复杂环化产物。机理研究表明，该反应首先是 Pd(II)/L51 配合物催化烯丙基碳氢键解离形成  $\pi$ -烯丙基钯中间体，随后  $\beta$ -H 消除、烯炔

异构化，异构化后的产物再与亲双烯体发生 D-A 反应，得到环化产物 (图 29)。



图 28 Pd(II)/双亚砷催化末端烯烃氟化反应<sup>[17]</sup>  
Fig. 28 Pd(II)/bissulfonamide catalyzed fluorination of terminal olefins<sup>[17]</sup>



注: *p*-NO<sub>2</sub>BzOH 为对硝基苯甲酸, 2,6-Me<sub>2</sub>BQ 为 2,6-二甲基苯醌, R、R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>不能同时为同一取代基。

图 29 Pd(II)催化末端烯烃碳氢氧化与 D-A 反应串联<sup>[58]</sup>

Fig. 29 Pd(II)-catalyzed terminal olefin C—H oxidation and D-A reaction in series<sup>[58]</sup>

## 2.2 S-N 配体

2014 年, KONDO 等<sup>[59]</sup>设计了一系列亚砷-噁唑啉配体 (SOX), 探索其在 Pd(II)催化烯丙基碳氢活化反应中的应用。使用 <sup>t</sup>Bu-SOX 配体 L53, Me-SOX 配体 L54, H-SOX 配体 L55, 产物支链选择性逐渐降低, 表明噁唑啉基团上的取代基在控制反应区域选择性方面发挥着重要作用; 使用双噁唑啉配体

L56 无法催化该反应, 表明在配体结构中亚砷基团的重要性; 使用亚砷基团位于噁唑啉基团间位的配体 L57 时, 无法有效催化该反应, 产物收率仅有 3%, 但支链产物与直链产物物质的量比为 99 : 1; 在苯基 5 位引入氟原子, 配体 L58 反应效果最好, 支链产物收率达到 86%, 支链产物与直链产物物质的量比为 98 : 2 (图 30)。

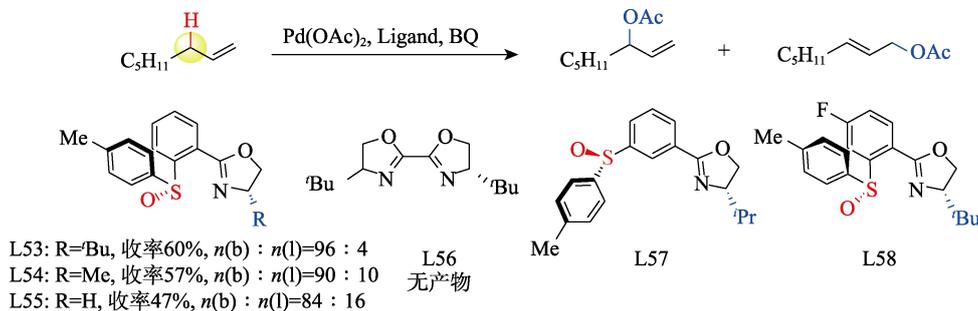
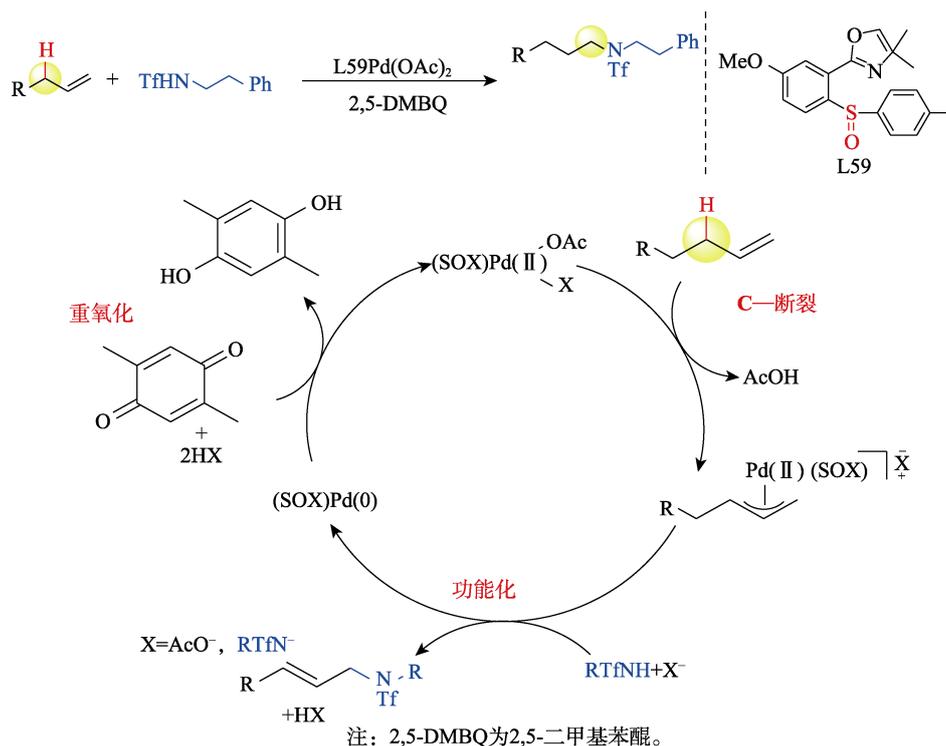


图 30 Pd(II)催化烯丙基碳氢氧化反应<sup>[59]</sup>  
Fig. 30 Pd(II)-catalyzed allylic C—H oxidation<sup>[59]</sup>

分子间烯丙基碳氢胺化反应通常需要亲核性较低的氨基化合物以避免氮杂 Wacker 氧化反应。2018 年, MA 等<sup>[60]</sup>使用 Pd(II)/MeO-SOX 配合物 (L59), 实现 *N*-三氟甲磺酸胺与末端烯烃分子间烯丙基碳氢胺化反应。产物平均收率达到 75%, 区域选择性 (顺

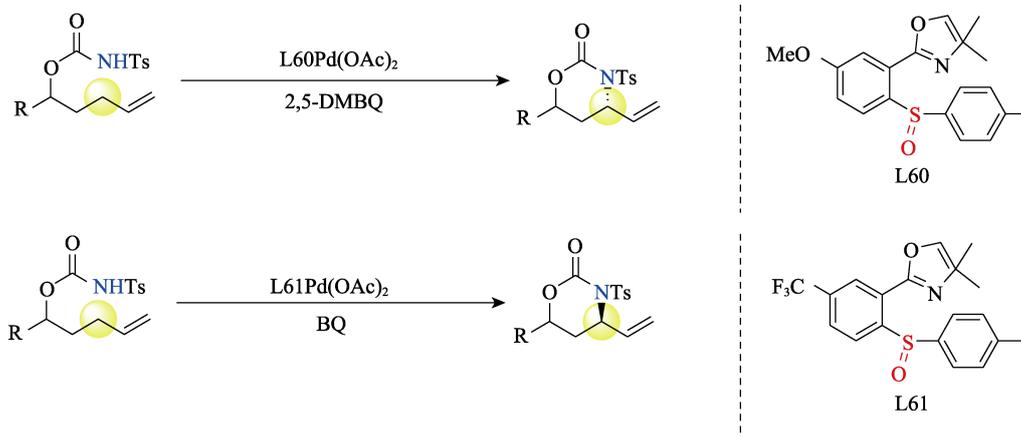
式产物与反式产物、直链产物与支链产物物质的量比均 >20 : 1。机理研究表明, SOX 和双亚砷配体 L51 均可以促进烯丙基位碳氢键解离形成  $\pi$ -烯丙基钯中间体, 而 SOX 配体通过稳定阳离子中间体有效促进  $\pi$ -烯丙基钯亲电体的官能团化, L51 则无法催化该过程 (图 31)。

图 31 Pd(II)/MeO SOX 催化分子间烯丙基碳氢胺化反应及可能的反应机理<sup>[60]</sup>Fig. 31 Pd(II)/MeO SOX catalyzed intermolecular allylic C—H amination reaction and possible reaction mechanism<sup>[60]</sup>

2019年, MA等<sup>[61]</sup>报道同一底物对甲苯磺酰胺氨基甲酸酯类化合物使用不同催化剂及氧化剂可以改变烯丙基碳氢活化反应区域选择性。例如: Pd(II)/MeO-SOX和2,5-二甲基苯醌体系,产物以反式1,3-噁嗪烷-2-酮为主,平均收率最高可达81%,非对映体物质的量比>20:1,反式产物与顺式产物物质的量比为10:1;而在Pd(II)/CF<sub>3</sub>-SOX和苯醌(BQ)体系下,产物以顺式1,3-噁嗪烷-2-酮为主,产物收率达到77%,非对映体物质的量比>20:1,顺式产物与反式产物物质的量比为6.6:1。机理研究表明, Pd(II)/MeO-SOX和Pd(II)/CF<sub>3</sub>-SOX均可以促进烯丙基位碳氢键的解离形成π-烯丙基钯中间

体,随后胺化得到动力学稳定的顺式1,3-噁嗪烷-2-酮,而前一个体系中,由于2,5-二甲基苯醌位阻较大,会促进氨基甲酸酯杂环异构化,从而得到热力学稳定的反式产物(图32)。

最近, VELASCO-RUBIO等<sup>[62]</sup>使用Pd(II)/SOX配合物通过分子内烯丙基碳氢活化实现了七元氮氧杂环合成。该反应中,亲核试剂可以是羟基或羧基上的氧原子,也可以是酰胺中的氮原子,产物收率最高可达90%。同时,还考察了Thorpe-Ingold效应对环化过程的影响,发现反应收率不会因碳链连有不同取代基及碳链中碳原子杂化形式(Csp<sup>3</sup> vs. Csp<sup>2</sup>)的改变而发生变化(图33)。



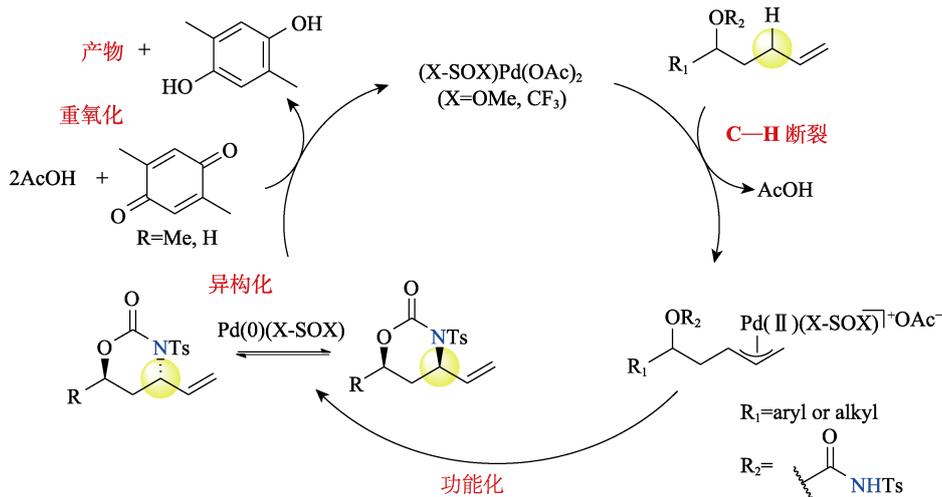


图 32 Pd(II)/SOX 催化末端烯烃立体选择性构建碳氮键及可能的反应机理<sup>[61]</sup>

Fig. 32 Pd(II)/SOX catalyzed the stereoselective construction of C—N bonds by terminal olefins and the possible reaction mechanism<sup>[61]</sup>

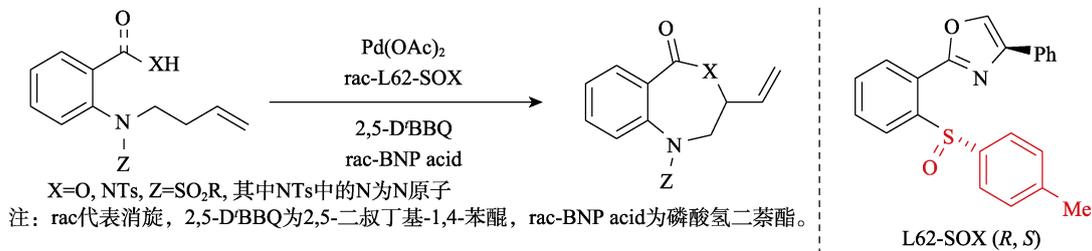


图 33 Pd(II)/SOX 催化末端烯烃构建七元氮-氧杂环<sup>[62]</sup>

Fig. 33 Pd(II)/SOX catalyzed construction of seven-membered N—O heterocycles from terminal olefins<sup>[62]</sup>

### 3 基于 C—H 活化策略的不对称烯丙基官能团化

2008 年, COVELL 等<sup>[41]</sup>使用 Pd(II)/L51 配合物, 通过添加手性路易斯酸, 实现分子内不对称烯

丙基碳氢氧化反应。该反应中, 苯醌作为配体, 与金属钯及手性路易斯酸[(Salen)Cr<sup>III</sup>F]LA\*配位, 从而在  $\pi$ -烯丙基钯中间体上产生手性环境, 随后还原消除得到不对称烯丙基氧化产物, 产物对映选择性最高达到 63% (图 34)。

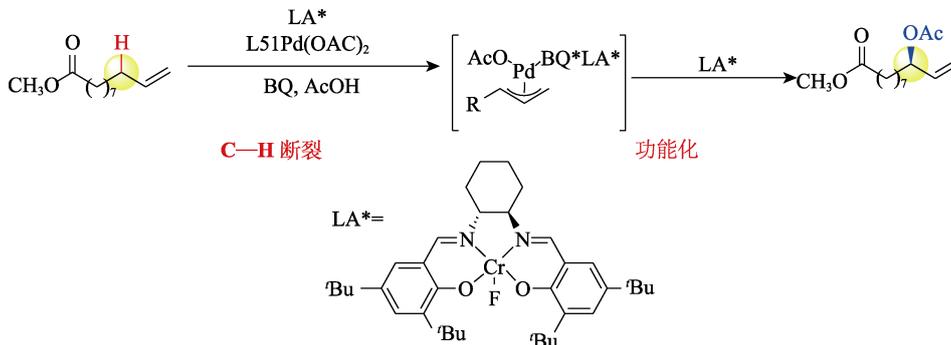
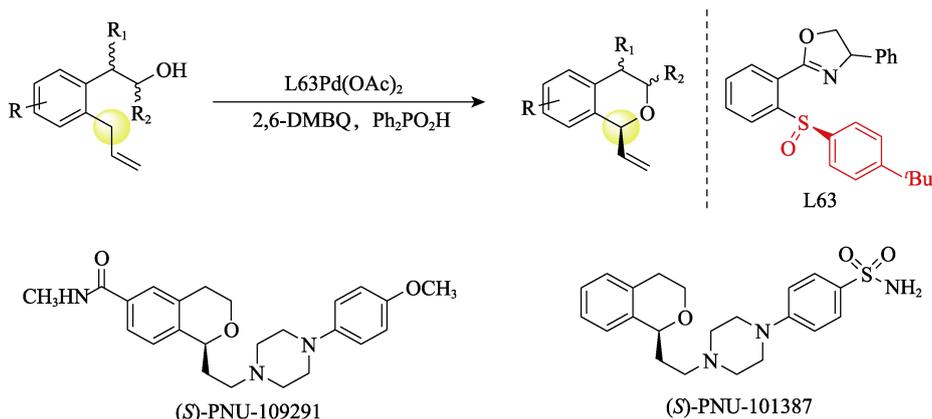


图 34 Pd(II)/路易斯酸催化末端烯烃不对称氧化反应<sup>[41]</sup>

Fig. 34 Asymmetric oxidation of terminal olefins catalyzed by Pd(II)/Lewis acid<sup>[41]</sup>

虽然 Pd(II)/双亚砷催化剂在末端烯烃烯丙基碳氢氧化、氨化、氟化和烷基化等领域取得了成功, 但难以应用于不对称催化领域, COVELL 等<sup>[41]</sup>的手性路易斯酸策略是唯一一例。2016 年, AMMANN 等<sup>[19]</sup>使用 ArSOX 配体, 实现 Pd(II)催化分子内不对

称烯丙基碳氢氧化反应。使用配体 L63, 添加催化量二苯基膦酸可以显著提高反应收率, 但对于反应对映选择性影响较小, 产物收率最高达到 76%, 对映选择性最高达 93%。随后, 将此方法用于药物(S)-PNU-109291 及(S)-PNU-101387 的合成 (图 35)。



注:  $\text{Ph}_2\text{PO}_2\text{H}$  为二苯基磷酸,  $\text{R}_1$  和  $\text{R}_2$  为任何取代基, 但是不能相同, 下同。

图 35 Pd(II)/SOX 催化分子内碳氢不对称氧化反应及合成药物(S)-PNU-109291 及(S)-PNU-101387<sup>[19]</sup>

Fig. 35 Pd(II)/SOX-catalyzed intramolecular C—H asymmetric oxidation reaction and synthesis of drugs (S)-PNU-109291 and (S)-PNU-101387<sup>[19]</sup>

2017 年, CHEN 等<sup>[63]</sup>使用手性亚砷-噁唑啉配体实现分子内不对称烯丙基碳氢胺化反应。无手性中心噁唑啉基团配体 L64 催化效果最好, 产物收率最高达到 99%, 对映选择性最高达到 90%。机理研究表明, 该反应首先是羰基作为导向基团辅助金属钯插入  $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{—H}$  键, 随后烯烃插入形成  $\pi$ -烯丙基钯中间体, 该中间体被酰胺基团中氮原子亲核进攻形成碳氮键 (图 36)。

2018 年, LIU 等<sup>[20]</sup>使用  $\text{ArSOX}$  配体, 实现了 Pd(II) 催化分子内不对称烯丙基碳氢烷基化反应,

避免此前使用亚磷酰胺配体时无水无氧环境及手性助催化剂 (BINOL 衍生的手性磷酸) 的使用。在末端烯烃与硝基四氢萘酮烯丙基碳氢烷基化反应中, 使用配体 L65, 产物收率和对映选择性最高分别达到 68% 及 93%; 将亲核试剂换成  $\beta$ -酮酯类化合物, 使用配体 L66 或 L67, 产物收率和对映选择性最高分别达到 93% 及 95%。通过 Pd(II)/L66 配合物的晶体学分析表明, 手性噁唑啉基团相连苯基上向外延伸的甲氧基可能与金属钯存在  $\pi$ - $\pi$  相互作用, 并推断这是配体 L66 产生高对映选择性的原因 (图 37)。

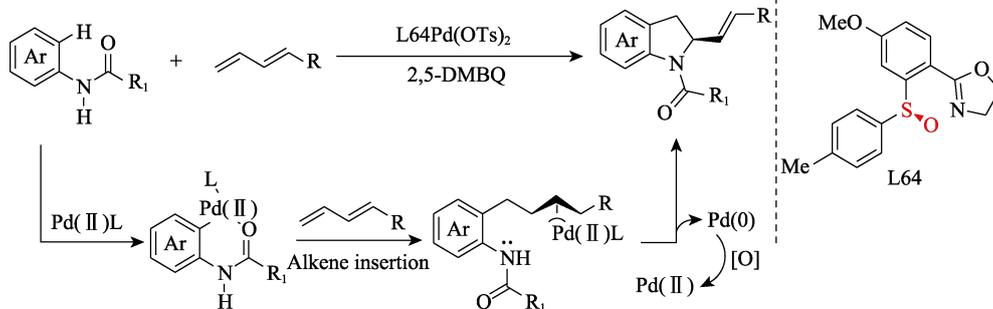
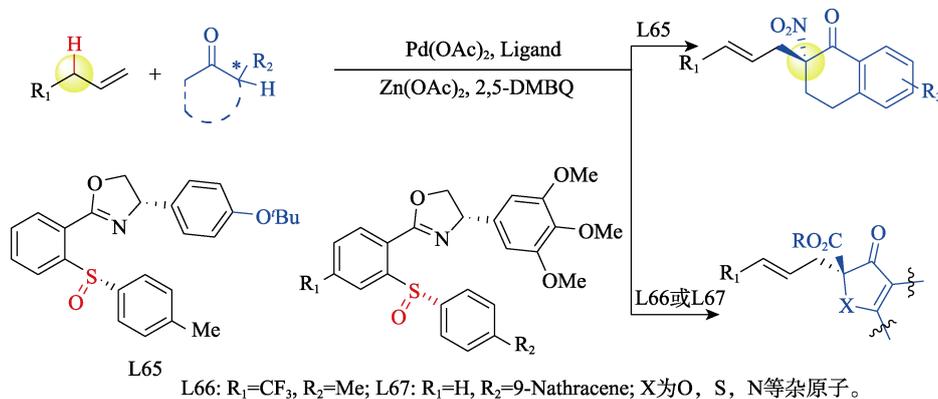


图 36 Pd(II)/SOX 催化 1,3-二烯不对称氧化反应<sup>[63]</sup>

Fig. 36 Pd/SOX-catalyzed asymmetric oxidation of 1,3-diene<sup>[63]</sup>



L66:  $\text{R}_1=\text{CF}_3$ ,  $\text{R}_2=\text{Me}$ ; L67:  $\text{R}_1=\text{H}$ ,  $\text{R}_2=9\text{-Naphtracene}$ ; X 为 O, S, N 等杂原子。

图 37 Pd(II)/SOX 催化分子间不对称烯丙基烷基化反应<sup>[20]</sup>

Fig. 37 Pd(II)/SOX catalyzed intermolecular asymmetric allylic alkylation<sup>[20]</sup>

除 SOX 配体外, 2021 年, BUNNO 等<sup>[64]</sup>设计一种含金属席夫碱亚砷配体, 实现 Pd(II)/希夫碱亚砷配合物催化分子内不对称烯丙基碳氢胺化反应。此类配体可以通过改变所包含的手性胺结构及金属种类方便地调节催化剂的手性环境及催化活性, 包含 (*R*)-联萘手性胺及金属铜的配体 L68 可以取得最优

的催化效果。产物收率最高达到 91%, 对映选择性最高达到 81%。此外, 联甲基苯乙炔酮的加入可以显著提高反应活性, 推测其作用是稳定 Pd(0) 中间体以防止催化剂失活并通过密度泛函理论计算表明, 金属钯是通过亚砷基团中硫原子和苯酚中氧原子进行配位 (图 38)。

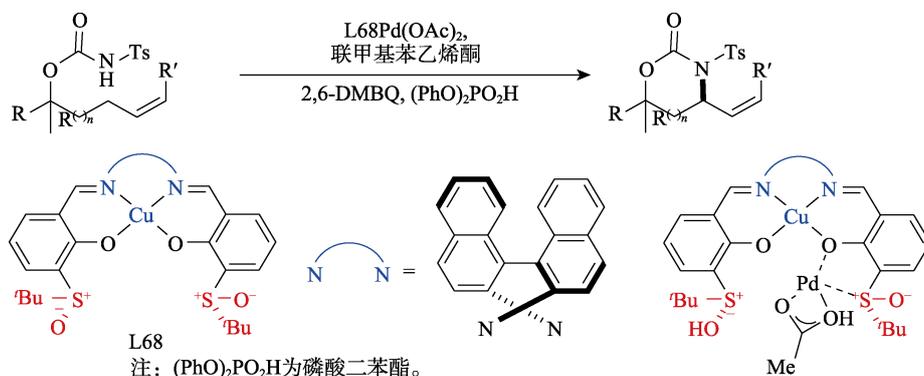


图 38 Pd(II)/希夫碱亚砷催化分子内不对称胺化反应及可能的配位模式<sup>[64]</sup>

Fig. 38 Pd(II)/Schiff base sulfoxide catalyzed intramolecular asymmetric amination and possible coordination modes<sup>[64]</sup>

#### 4 结束语与展望

过渡金属催化的烯丙基官能团化反应在有机合成中具有重要作用, 传统的基于氧化加成策略的 Tsuji-Trost 反应, 烯丙基底物往往需要预先引入离去基团, 如卤素、醇酯、醚、胺和醇等额外的官能团化步骤, 降低了整体合成效率; 而基于碳氢活化策略的烯丙基化反应, 可以直接利用烯烃为底物, 避免了对烯丙基底物的预先官能团化, 原子经济性更高。含亚砷基团配体在金属催化烯丙基官能团化反应中得到广泛应用。在金属催化不对称 Tsuji-Trost 反应中, 手性亚砷配体、手性亚砷基团-含氮杂环骨架的双齿硫-氮类配体、手性亚砷基团-二茂铁及希夫碱骨架双齿硫-磷类配体, 均取得优异的结果; 双亚砷配体已经被成功应用于末端烯烃碳氢氧化反应、胺基化反应、氟化反应和烷基化反应; SOX 及希夫碱亚砷配体不仅可应用于金属催化烯丙基碳氢活化反应, 还可实现不对称烯丙基碳氢官能团化反应。

使用金属/亚砷配合物催化烯丙基官能团化反应仍存在问题。在金属/手性亚砷配合物催化不对称 Tsuji-Trost 反应中, 主要使用铑、钯等贵金属且亲核试剂仅限于软亲核试剂; 在金属催化烯丙基碳氢活化反应中, SOX 配体及希夫碱亚砷配体虽能以良好的对映选择性实现不对称烯丙基碳氢官能团化, 但 SOX 所使用的底物通常为活化的烯丙基化合物, 且仅用于构建分子内碳氧键及分子间碳碳键; 希夫碱亚砷类配体仅用于金属催化分子内烯丙基碳氢胺化反应。因此, 探索廉价金属-亚砷类催化剂在金属催化不对称 Tsuji-Trost 反应中的应用及拓展

亲核试剂适用范围; 进一步探索金属-亚砷配体催化烯丙基碳氢活化反应反应机理, 设计新型亚砷配体以提高催化剂催化效率及扩大底物适用范围具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1] TROST B M. Designing a receptor for molecular recognition in a catalytic synthetic reaction: Allylic alkylation[J]. Accounts of Chemical Research, 1996, 29(8): 355-364.
- [2] HELMCHEN G. Enantioselective palladium-catalyzed allylic substitutions with asymmetric chiral ligands[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 1999, 576(1): 203-214.
- [3] TROST B M. Pd asymmetric allylic alkylation (AAA). A powerful synthetic tool[J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2002, 50(1): 1-14.
- [4] JENSEN T, FRISTRUP P. Toward efficient palladium-catalyzed allylic C—H alkylation[J]. Chemistry—A European Journal, 2009, 15(38): 9632-9636.
- [5] ENGELIN C J, FRISTRUP P. Palladium catalyzed allylic C—H alkylation: A mechanistic perspective[J]. Molecules, 2011, 16(1): 951-969.
- [6] LI B J, SHI Z J. From C(sp<sup>2</sup>)—H to C(sp<sup>3</sup>)—H: Systematic studies on transition metal-catalyzed oxidative C—C formation[J]. Chemical Society Reviews, 2012, 41(17): 5588-5598.
- [7] TANG H M (汤洪洪), HUO X H (霍小红), MENG Q H (孟庆华). Palladium-catalyzed allylic C—H functionalization: The development of new catalytic systems[J]. Acta Chim Sinica (化学学报), 2016, 74(3): 219-233.
- [8] THOMAS R, SHOEMAKER C B, ERIKS K. The molecular and crystal structure of dimethyl sulfoxide, (H<sub>3</sub>C)<sub>2</sub>SO[J]. Acta Crystallographica, 1966, 21: 12-20.
- [9] RAYNER D R, GORDON A J, MISLOW K. Thermal racemization of diaryl, alkyl aryl, and dialkyl sulfoxides by pyramidal inversion[J]. Journal of the American Chemical Society, 1968, 90(18): 4854-4860.
- [10] CALLIGARIS M. Structure and bonding in metal sulfoxide complexes: An update[J]. Coordination Chemistry Reviews, 2004, 248(3): 351-375.
- [11] HIROI K, SUZUKI Y, ABE I, *et al.* Chiral sulfoxide ligands bearing

- nitrogen atoms as stereo controllable coordinating elements in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, 9(21): 3797-3817.
- [12] SIEDLECKA R, WOJACZYŃSKA E, SKARŻEWSKI J. Chiral pyrrolidine thioethers: Effective nitrogen-sulfur donating ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylations[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2004, 15(9): 1437-1444.
- [13] NAKAMURA S, FUKUZUMI T, TORU T. Novel chiral sulfur-containing ferrocenyl ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution[J]. *Chirality*, 2004, 16(1): 10-12.
- [14] CHENG H G, FENG B, CHEN L Y, *et al.* Rational design of sulfoxide-phosphine ligands for Pd-catalyzed enantioselective allylic alkylation reactions[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(22): 2873-2875.
- [15] FRAUNHOFFER K J, PRABAGARAN N, SIROIS L E, *et al.* Macrolactonization *via* hydrocarbon oxidation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2006, 128(28): 9032-9033.
- [16] FRAUNHOFFER K J, WHITE M C. Syn-1,2-amino alcohols *via* diastereoselective allylic C—H amination[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129(23): 7274-7276.
- [17] BRAUN M G, DOYLE A G. Palladium-catalyzed allylic C—H fluorination[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(35): 12990-12993.
- [18] LIN S, SONG C X, CAI G X, *et al.* Intra/intermolecular direct allylic alkylation *via* Pd(II)-catalyzed allylic C—H activation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(39): 12901-12903.
- [19] AMMANN S E, LIU W, WHITE M C. Enantioselective allylic C—H oxidation of terminal olefins to isochromans by palladium(II)/chiral sulfoxide catalysis[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2016, 55(33): 9571-9575.
- [20] LIU W, ALI S Z, AMMANN S E, *et al.* Asymmetric allylic C—H alkylation *via* palladium(II)/*cis*-ArSOX catalysis[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(34): 10658-10662.
- [21] ALLEN J V, BOWER J F, WILLIAMS J M J. Enantioselective palladium catalyzed allylic substitution. Electronic and steric effects of the ligand[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5(10): 1895-1898.
- [22] CHELUCCI G, BERTA D, SABA A. Chiral sulfoxides and sulfides tethered to pyridines as ligands for enantioselective catalysis: Palladium catalyzed allylic substitution and addition of diethylzinc to benzaldehyde[J]. *Tetrahedron*, 1997, 53(10): 3843-3848.
- [23] LE FUR N, MOJOVIC L, PLÉ N, *et al.* Ortho-metalation of enantiopure aromatic sulfoxides and stereocontrolled addition to imines[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71(7): 2609-2616.
- [24] HIROI K, SUZUKI Y, KAWAGISHI R. Chiral  $\beta$ -phosphino sulfoxides as chiral ligands in palladium-catalyzed asymmetric allylic nucleophilic substitution reactions[J]. *Tetrahedron Letters*, 1999, 40(4): 715-718.
- [25] HIROI K, SUZUKI Y, ABE I, *et al.* New chiral sulfoxide ligands possessing a phosphano or phosphanoamino functionality in palladium-catalyzed asymmetric allylic nucleophilic substitution reactions[J]. *Tetrahedron*, 2000, 56(27): 4701-4710.
- [26] CHEN J, LANG F, LI D, *et al.* Palladium-catalyzed asymmetric allylic nucleophilic substitution reactions using chiral *tert*-butanesulfinylphosphine ligands[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20(17): 1953-1956.
- [27] HIROI K, SUZUKI Y, ABE I. (*S*)-proline-derived new chiral ligands with phosphino, organosulfur or organoselenenyl functionality as an enantioccontrollable coordinating element[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10(6): 1173-1188.
- [28] HIROI K, IZAWA I, TAKIZAWA T, *et al.* *N*-phosphano nitrogen-containing five-membered aromatic chiral  $\alpha$ -sulfoxides as new chiral ligands in asymmetric palladium-catalyzed allylic alkylation: Stereoelectronic effects of the substituents on the aromatic rings[J]. *Tetrahedron*, 2004, 60(9): 2155-2162.
- [29] XU H, ZUEND S J, WOLL M G, *et al.* Asymmetric cooperative catalysis of strong Brønsted acid-promoted reactions using chiral ureas[J]. *Science*, 2010, 327(5968): 986-990.
- [30] DU L, CAO P, XING J, *et al.* Hydrogen-bond-promoted palladium catalysis: Allylic alkylation of indoles with unsymmetrical 1,3-disubstituted allyl acetates using chiral bis(sulfoxide) phosphine ligands[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(15): 4207-4211.
- [31] JIA T, CAO P, WANG B, *et al.* A Cu/Pd cooperative catalysis for enantioselective allylboration of alkenes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137(43): 13760-13763.
- [32] TOKUNOH R, SODEOKA M, AOE K I, *et al.* Synthesis and crystal structure of a new  $c_2$ -symmetric chiral bis-sulfoxide ligand and its palladium(II) complex[J]. *Tetrahedron Letters*, 1995, 36(44): 8035-8038.
- [33] LIU J B, CHEN G H, XING J W, *et al.* *Tert*-butanesulfinylthioether ligands: Synthesis and application in palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation[J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, 22(5): 575-579.
- [34] TROST B M, RAO M, DIESKAU A P. A chiral sulfoxide-ligated ruthenium complex for asymmetric catalysis: Enantio- and regioselective allylic substitution[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(49): 18697-18704.
- [35] AKERMARK B, LARSSON E M, OSLOB J D. Allylic carboxylations and lactonization using benzoquinone and hydrogen peroxide or *tert*-butyl hydroperoxide as oxidants[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1994, 59(19): 5729-5733.
- [36] UMBREIT M A, SHARPLESS K B. Allylic oxidation of olefins by catalytic and stoichiometric selenium dioxide with *tert*-butyl hydroperoxide[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1977, 99(16): 5526-5528.
- [37] KITCHING W, RAPPOPORT Z, WINSTEIN S, *et al.* Allylic oxidation of olefins by palladium acetate[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1966, 88(9): 2054-2055.
- [38] TROST B M, METZNER P J. Reaction of olefins with palladium trifluoroacetate[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1980, 102(10): 3572-3577.
- [39] CHEN M S, WHITE M C. A sulfoxide-promoted, catalytic method for the regioselective synthesis of allylic acetates from monosubstituted olefins *via* C—H oxidation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(5): 1346-1347.
- [40] ENGELIN C, JENSEN T, RODRIGUEZ-RODRIGUEZ S, *et al.* Mechanistic investigation of palladium-catalyzed allylic C—H activation[J]. *ACS Catalysis*, 2013, 3(3): 294-302.
- [41] COVELL D J, WHITE M C. A chiral Lewis acid strategy for enantioselective allylic C—H oxidation[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, 47(34): 6448-6451.
- [42] CHEN M S, PRABAGARAN N, LABENZ N A, *et al.* Serial ligand catalysis: A highly selective allylic C—H oxidation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(19): 6970-6971.
- [43] PARENTY A, MOREAU X, CAMPAGNE J M. Macrolactonizations in the total synthesis of natural products[J]. *Chemical Reviews*, 2006, 106(3): 911-939.
- [44] STANG E M, CHRISTINA WHITE M. Total synthesis and study of 6-deoxyerythronolide B by late-stage C—H oxidation[J]. *Nature Chemistry*, 2009, 1(7): 547-551.
- [45] YOUNG A J, WHITE M C. Catalytic intermolecular allylic C—H alkylation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(43): 14090-14091.
- [46] HOWELL J M, LIU W, YOUNG A J, *et al.* General allylic C—H alkylation with tertiary nucleophiles[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2014, 136(15): 5750-5754.
- [47] YOUNG A J, WHITE M C. Allylic C—H alkylation of unactivated  $\alpha$ -olefins: Serial ligand catalysis resumed[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50(30): 6824-6827.
- [48] ROGERS M M, KOTOV V, CHATWICHEN J, *et al.* Palladium-catalyzed oxidative amination of alkenes: Improved catalyst reoxidation enables the use of alkene as the limiting reagent[J]. *Organic Letters*, 2007, 9(21): 4331-4334.