

单金属催化烯烃氢芳基化反应研究进展

董钦浩

浙江师范大学化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2026年4月23日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月26日

摘要

过渡金属催化烯烃的氢芳基化反应作为一种高效构建C(sp²)-C(sp³)键的策略, 能够直接从来源广泛的烯烃和芳基化试剂一步合成烷基芳烃, 在药物和功能分子合成中具有重要应用价值。本文系统综述了单金属催化烯烃氢芳基化反应的研究进展, 重点聚焦于钯(Pd)、镍(Ni)、铑(Rh)和锰(Mn)四种过渡金属催化体系。详细阐述了各体系的发展脉络、反应机理及其在区域选择性和对映选择性控制方面的关键突破。

关键词

氢芳基化, 过渡金属, 烷基芳烃

Research Progress on Single-Metal-Catalyzed Hydroarylation Reactions of Olefins

Qinhao Dong

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: April 23, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

Transition-metal-catalyzed hydroarylation of olefins serves as an efficient strategy for constructing C(sp²)-C(sp³) bonds, enabling the one-step synthesis of alkylarenes directly from readily available olefins and arylating reagents, which holds significant application value in the synthesis of pharmaceuticals and functional molecules. This review systematically summarizes the research progress in monometallic-catalyzed hydroarylation of olefins, with a focus on four transition-metal catalytic systems: palladium (Pd), nickel (Ni), rhodium (Rh), and manganese (Mn). It elaborates on the developmental trajectory, reaction mechanisms, and key advances in controlling regioselectivity and enantioselectivity within each system.

Keywords

Hydroarylation, Transition Metal, Alkyl

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

碳碳键的构建是有机合成的核心与基础。发展具有高原子经济性、环境友好的绿色可持续新方法，以实现碳碳键的高效形成，始终是该领域的根本目标与前沿方向[1] [2]。在有机合成方法学中，发展 $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$ 键的构建策略是一个核心环节，因为该键型广泛分布于具有生物活性的天然产物及人工合成药物分子之中[3]。传统的交叉偶联反应(例如 Negishi、Suzuki 和 Kumada 偶联)是构建 $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$ 键的经典方法。然而，这些方法通常依赖于预先制备的烷基金属试剂(如有机锌、硼酸酯或格氏试剂)或特定的烷基卤代烃作为偶联组分[2]-[5]。且该类试剂通常对空气和水分敏感，其合成过程较为复杂，导致整体反应的原子经济性不高，并且官能团耐受性极其有限。该因素也导致其在具体合成应用中受限。

2. 烯炔氢芳基化反应

过渡金属催化剂因其优异的催化活性和良好的官能团耐受性，在交叉偶联、碳氢键活化及烯炔官能团化等众多领域得到了广泛应用。而芳基卤化物与烯炔的 Mizoroki-Heck 偶联作为一种高效构建 $C(sp^2)$ - $C(sp^2)$ 键的策略，广泛用于制备具有生物活性的官能化烯炔。此类结构作为重要的构建单元或核心骨架，广泛存在于众多农药、医药等精细化学品之中[6]-[10]。其变体反应——还原型 Heck 氢芳基化，借助氢化物试剂通过形成 $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$ 键，能够一步实现烷基芳基的构建。并且相较于传统的 Heck 偶联反应，无需经历烷基金属试剂的转金属步骤，避免了使用对空气和水敏感的金属试剂。烯炔作为来源丰富、价格低廉的大宗化学品，其通过过渡金属催化的官能团化反应能够高效、便捷地构建复杂分子骨架，故而在合成化学中具有重要的应用价值[6]-[12]。例如：在过渡金属催化芳基烯炔官能团化反应中，以钯(Pd)、铜(Cu)、镍(Ni)为代表的单金属体系在合成 1,1-二芳基烷烃的反应中起着至关重要的作用[13] [14]，而 1,1-二芳基烷烃是一类常见于众多天然化合物中的关键有机结构单元，同时也是多种药物分子和生物活性物质的核心骨架及重要构建基础。例如利胆药物普罗扎平(Prozapine)、抗毒蕈碱药 Detrol、抗抑郁药舍曲林等。

3. 过渡金属催化的烯炔氢芳基化反应研究

过渡金属催化烯炔氢芳基化反应，可利用来源广泛的烯炔直接构建烷基-芳基骨架，无需依赖芳基/烷基交叉偶联反应。已成为合成化学领域的研究热点之一。本文将聚焦于过渡金属催化烯炔的氢芳基化反应研究进展，以钯、镍、铑、锰四种金属为例，详细阐述单金属催化烯炔的氢芳基化反应的研究概况。

3.1. 钯催化烯炔氢芳基化反应

钯催化体系的研究历史最为悠久，在导向基策略和不对称催化方面发展较为成熟。1980 年，Catellani

课题组以甲酸作为氢源，成功实现了钯催化下降冰片烯与芳基碘的氢芳基化反应[15](图1)。机理研究揭示，该反应始于钯催化剂与碘苯发生氧化加成形成芳基钯物种；随后该物种与降冰片烯经历迁移插入，产生烷基钯中间体。此中间体与甲酸通过配体交换过程脱去二氧化碳，转化为钯氢物种，最终经还原消除步骤生成氢芳基化产物。

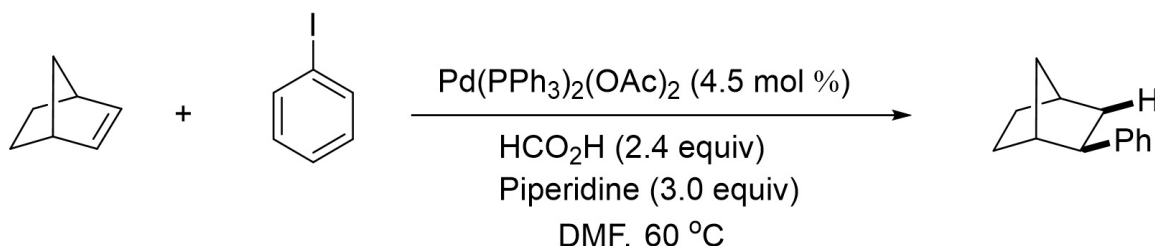
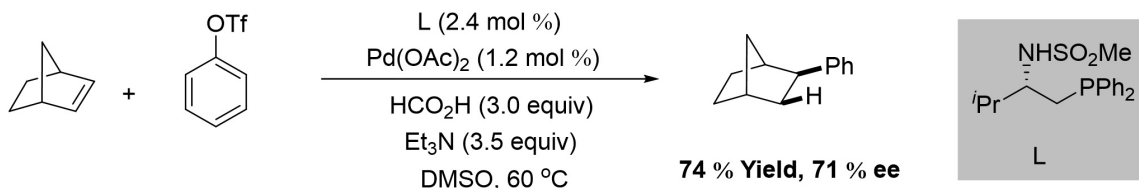


Figure 1. Palladium-catalyzed hydrogenarylation of norbornene

图 1. 钯催化降冰片烯的氢芳基化反应

1994年，Achiwa 课题组率先引入手性配体，成功完成了芳基及烯基甲烷磺酸酯与降冰片烯的不对称氢芳基化反应[16]，获得的产物最高对映选择性(*ee*值)达71。同一年，Hayashi 课题组采用(*R*)-BINAP 作为手性配体，也实现了烯基甲烷磺酸酯和烯基溴与降冰片烯的不对称氢烯基化反应[17]，并以高达93%的*ee*值得到目标产物(图2)。

a) Achiwa (1994)



b) Hayashi (1994)

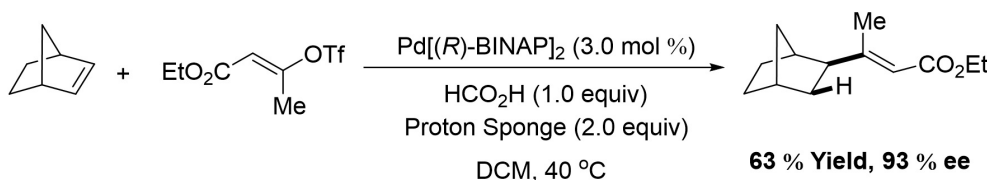


Figure 2. Palladium-catalyzed asymmetric hydroarylation of norbornene

图 2. 钯催化降冰片烯的不对称氢芳基化反应

尽管以碳-钯中间体引发分子间氢芳基化的概念提出已久，但由于一直未能开发出高效、普适的催化体系，针对非活性烯烃的该类反应在很长时期内都未能取得实质性进展。2018年，Engle 课题组以水为氢源，以8-氨基喹啉作为导向基，成功实现了钯催化非活性烯烃与芳基硼酸的氢芳基化反应[18](图3)。机理研究显示，反应中钯催化剂先与底物配位，再同芳基硼酸发生转金属化，生成芳基钯物种；随后在导向基的辅助下，该物种对烯烃进行迁移插入，形成烷基钯中间体，最后经质子解步骤得到氢芳基化产物。2020年，T.-P. Loh 与 Wu 合作，在相近的反应条件下，以芳基硅试剂作为芳基化来源、水作为氢源，也实现了非活性烯烃的氢芳基化反应[19]。

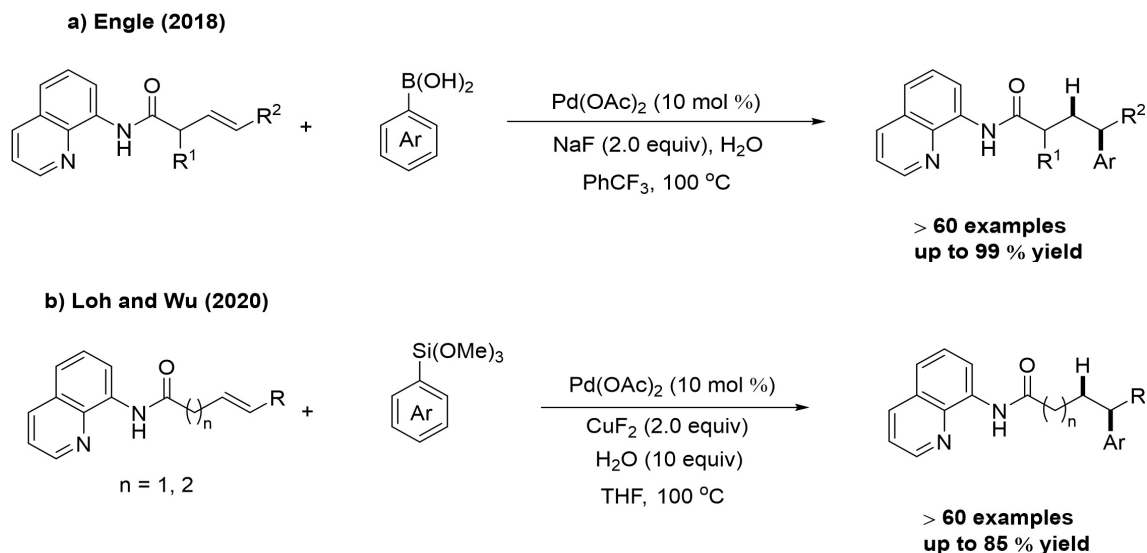


Figure 3. Palladium-catalyzed hydrogenarylation of unactivated alkenes
图 3. 钯催化非活性烯烃的氢芳基化反应

2018年, Loh、Wu 等人报道了以质子海绵与三氟乙酸的组合作为氢源, 8-氨基喹啉作为导向基, 成功实现了钯催化下非活性烯烃与芳基三氟甲烷磺酸酯的氢芳基化反应[20](图4)。在该反应中, 导向基稳定了环钯中间体, 从而精确调控芳基钯物种对烯烃进行迁移插入的位置, 最终以高区域选择性获得 γ -或 δ -位芳基化的产物。

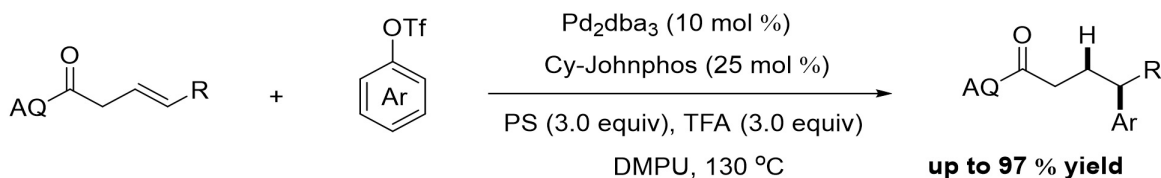


Figure 4. Palladium-catalyzed hydrogenarylation of olefins with directing groups
图 4. 钯催化含导向基团烯烃的氢芳基化反应

同年, Engle 课题组报道了钯催化下非活化烯烃与芳基溴的氢芳基化反应[21](图5)。机理研究表明, 烯丙醇类底物在该反应中能够以较好的区域选择性生成反马氏规则的氢芳基化产物。而烯丙醇之所以能高区域选择性地生成反马氏氢芳基化产物, 核心原因在于其反应遵循中性 Heck 型迁移插入机制。在该机制下, 空间位阻是控制区域选择性的首要因素, 促使反应发生在烯烃位阻较小的末端。同时, 烯丙醇分子中羟基的弱电子效应可能进一步优化了这种本已存在的空间偏好, 使得反马加成的区域选择性更加显著。

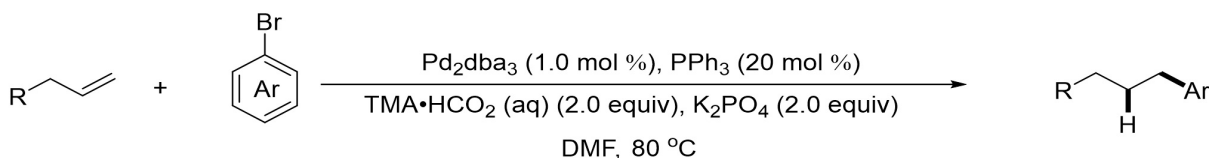


Figure 5. Palladium-catalyzed hydrogenarylation of allylic alcohols
图 5. 钯催化烯丙醇的氢芳基化反应

2018年, Jin与Hu等人利用其发展的[PdClmPy*]钯催化剂, 实现了非活性烯烃与芳基溴的氢芳基化反应[22], 但该反应的区域选择性较差。而苯乙烯却能够以较高的区域选择性生成链状产物。在内烯烃中, 仅有茴香烯和环状烯烃可在此催化体系下顺利进行反应(图6)。机理研究表明, 该反应以异丙醇为氢源, 其过程如下: 在碱(KOH)的作用下, 钯催化剂与芳基溴化物发生氧化加成生成芳基钯物种, 而后芳基钯物种对烯烃进行迁移插入, 生成烷基钯中间体; 随后, 在碱的作用下, 该中间体与异丙醇发生配体交换并经历 β -H消除, 形成烷基钯氢物种; 最终通过还原消除得到目标产物。

在该催化体系中, 茴香烯因其富电子芳环的稳定效应和适中的空间位阻而能够反应; 小环或含杂原子的环状烯烃则因其环结构固有的反应活性或配位能力, 以及相对可接受的空间位阻, 能够顺利完成迁移插入和后续更关键的、由*i*-PrOH参与的醇解/ β -H消除步骤。而大位阻的内烯烃主要因空间位阻严重阻碍了烷基钯中间体后续的还原步骤(即氢负离子转移), 导致催化循环无法顺利进行, 从而表现出低反应性。该机理的核心是*i*-PrOH并非作为质子源, 而是通过配位、醇解、再经独特的配体 β -H消除途径, 作为氢负离子的实际供体。

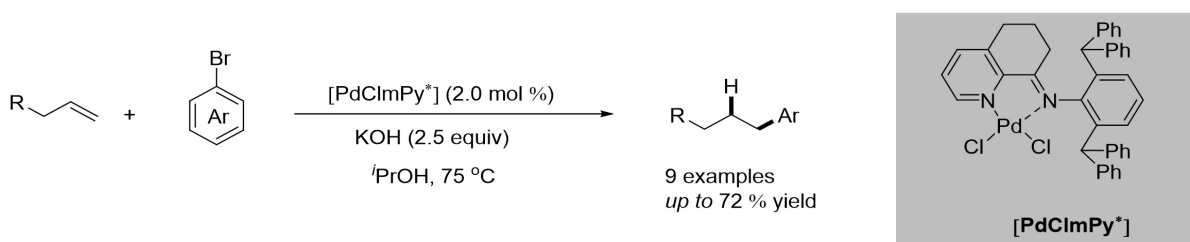


Figure 6. Palladium-catalyzed hydrogenaromatization of inactive olefins with aryl bromides
图 6. 钯催化非活性烯烃与芳基溴的氢芳基化反应

2020年, Engle课题组发展了一种瞬态导向策略, 成功实现了钯催化下1,2-二取代苯乙烯与芳基碘的不对称 β -芳基化反应[23](图7)。该反应以L-叔亮氨酸为瞬态导向基, 无论是E-式还是Z-式烯烃, 均能以优异的对映选择性获得 β -芳基化产物, 并且对杂芳基硼酸也展现出良好的底物适用性。

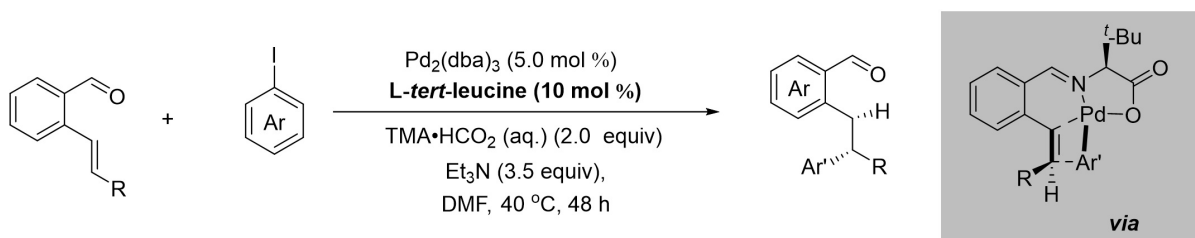


Figure 7. Palladium-catalyzed asymmetric hydroarylation of internal alkenes
图 7. 钯催化内烯烃的不对称氢芳基化反应

2022年, 张淳与黄跟平课题组报道了一种钯-氨基酸协同催化的非活性烯烃不对称氢芳基化反应[24]。该方法以 γ, δ -不饱和醛为底物, 并利用L-缬氨酸作为瞬态导向基, 通过采用瞬态导向策略, 该化学方法能够以良好的区域选择性和对映选择性构建分离的手性C(sp²)-C(sp³)键。并以40-77%的产率及最高96%的对映选择性(ee值)合成了一系列 δ -芳基醇类化合物(图8)。该催化体系使用甲酸盐作为氢源, 避免了强酸、强碱或强还原剂等苛刻条件, 有利于敏感官能团的存活。而反应中醛基与手性氨基酸原位形成亚胺作为瞬态导向基团可在反应结束水解回醛基, 其本身不具有强配位性或反应性, 故不会与底物上的

其他官能团(如杂环氮、酯基、卤素等)发生竞争性副反应或导致催化剂失活。Pd/手性氨基酸协同催化体系保护了钯活性中心,使其免受底物中多种官能团的干扰是该体系对广泛的烯烃和芳基碘化物(包括杂环和药物片段)都具有良好兼容性的可能的原因。

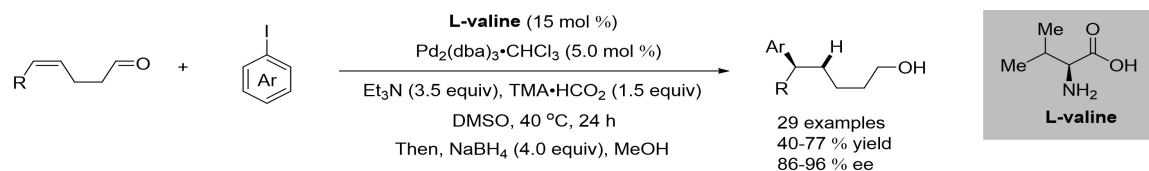


Figure 8. Palladium-catalyzed hydroarylation of unactivated alkenes with iodobenzene
图 8. 钯催化非活性烯烃与碘苯的氢芳基化反应

3.2. 镍催化烯烃氢芳基化反应

2018年,周其林课题组以8-氨基喹啉作为导向基,实现了镍催化下非活性烯烃与芳基硼酸的氢芳基化反应[25](图9)。机理研究表明,反应从零价镍与醇发生氧化加成生成镍氢物种开始,随后该物种与芳基硼酸发生转金属化,形成芳基镍氢中间体;而后在导向基的辅助下,该中间体对烯烃进行迁移插入,产生五元环镍物种,最终经镍氢键的还原消除得到目标产物并再生成Ni(0)中间体。该方法对于内烯烃底物,能够以优异的区域选择性获得 γ -位芳基化产物。DFT计算表明,O-H键到与镍配位的烯烃的配体到配体氢转移步骤和最后的还原消除步骤可能是该反应的决速步;且控制实验表明,未活化烯烃上的AQ导向基团是反应进行的必要条件,导向基团的存在确保了反应的线性选择性。而配体的空间位阻和电子性质则对反应活性和选择性有一定影响。

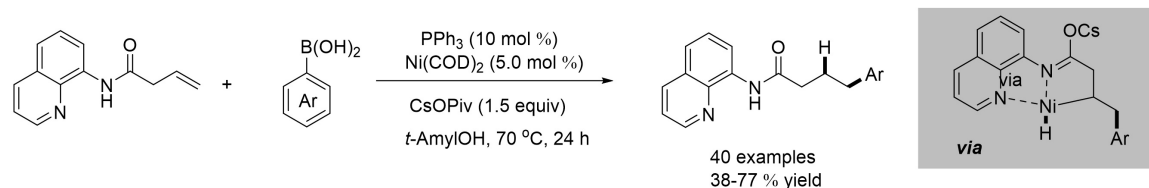


Figure 9. Hydroarylation reaction of non-reactive olefins catalyzed by nickel with aryl boronic acids
图 9. 镍催化非活性烯烃与芳基硼酸的氢芳基化反应

2020年,唐勇课题组发展了一种基于 β -二酮与双亚胺配体的双配体体系,成功实现了镍催化下非活性烯烃与芳基硼酸的氢芳基化反应[26]。该体系展现出优异的官能团兼容性,即使含有杂环结构的烯烃或硼酸也能顺利参与反应,并以良好产率获得反马氏选择性的氢芳基化产物(图10)。机理研究显示,反应经历以下途径:镍催化剂先与芳基硼酸发生转金属化,生成芳基-Ni(II)配合物;随后该物种对烯烃进行迁移插入,形成烷基-Ni(II)中间体;最后烷基-Ni(II)中间体在碱(CsHCO_3)的作用下经质子解得到目标产物。动力学实验表明,与传统的镍催化剂不同的是:烷基镍中间体的质子解是反应的决速步骤,而非常规的氧化加成和还原消除为决速步。氘代实验进一步证实,产物中的氢主要来源于特戊醇,并且质子化优先发生在热力学更稳定的烷基镍位点上。该催化体系的一个关键特征是该反应遵循烷基-Ni(II)中间体通过连续的 β -H消除和再插入过程,使镍中心沿着碳链迁移的“链行走”特性。

2021年,Koh课题组报道了使用氮杂环卡宾(NHC)稳定的双核镍(I)催化剂,成功实现了非活性烯烃与芳基三氟甲烷磺酸酯的氢芳基化反应[27],能够以优异的区域选择性高效生成符合马氏规则的加成产物(图10)。机理研究揭示,首先是二聚Ni(I)配合物与芳基/烯基溴化物或三氟甲磺酸酯发生氧化加成,形

成芳基/烯基-Ni(III)中间体，而后在配体调控下，芳基镍物种优先从烯烃位阻较大的一侧进行迁移插入，生成烷基镍中间体。随后，该中间体以异丙醇钠为氢源，经过配体交换和随后的 β -H 消除，形成镍氢物种，最终经还原消除得到支链选择性氢芳基化产物，同时再生 Ni(I) 催化剂，完成催化循环。此催化体系同样适用于芳基溴和烯基溴等亲电试剂，可顺利获得相应的氢芳基化产物。

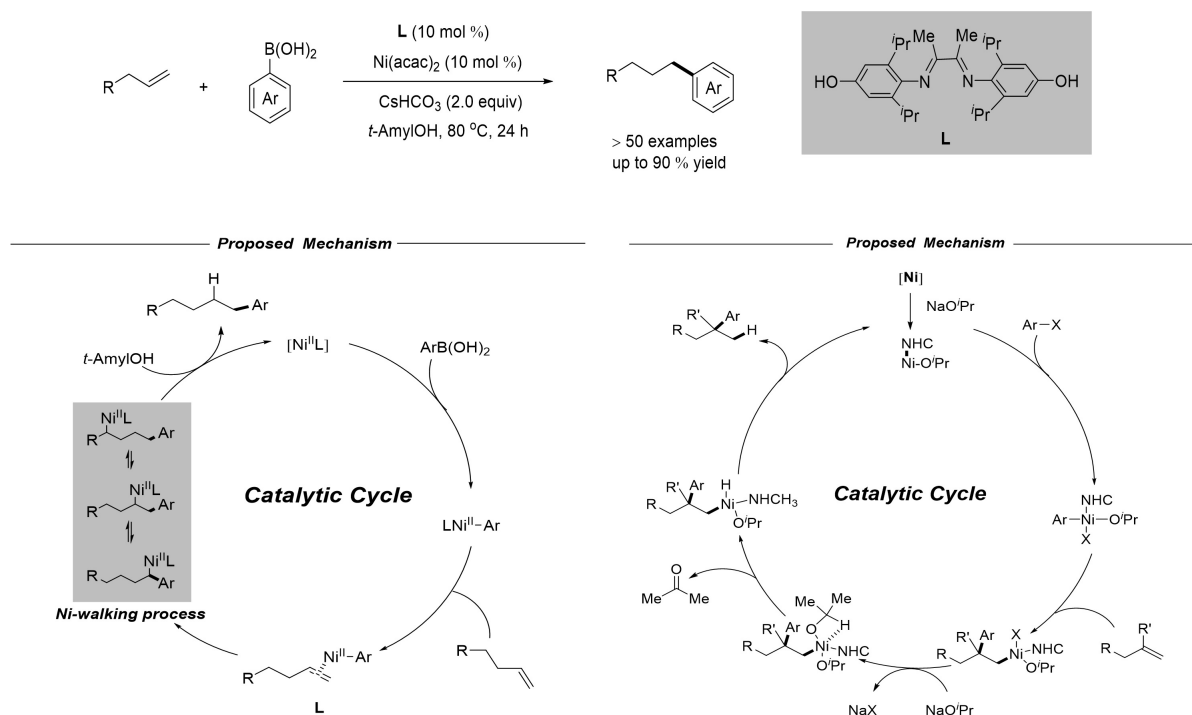
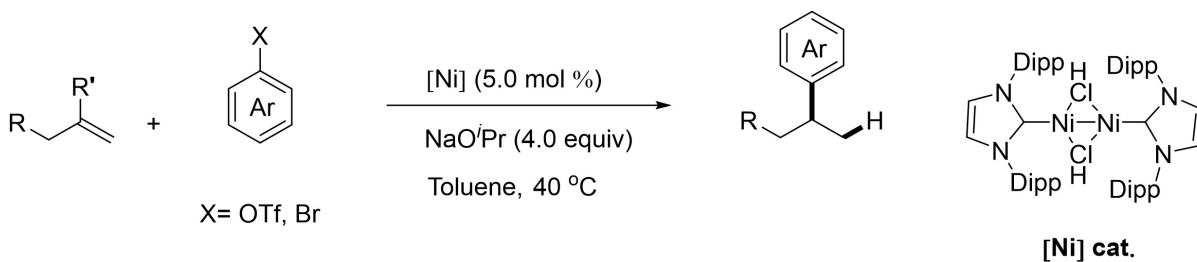


Figure 10. Nickel-catalyzed hydrogenarylation of unactivated alkenes

图 10. 镍催化非活性烯烃的氢芳基化反应

值得注意的是，2024 年的一项 DFT 理论研究对其提出的碳镍化机制提出了质疑[28]。该计算研究表明：N-杂环卡宾锚定的催化剂更倾向于从醇盐配体发生 β -H 消除，而不是与碳亲电试剂发生氧化加成。而 β -H 消除是该反应的决速步，表明了实际反应可能通过氢镍化途径发生。



2023 年，施世良课题组通过使用手性卡宾配体，在镍催化下实现了非活化烯烃与芳基三氟甲烷磺酸酯的不对称氢芳基化反应，能以出色的对映选择性获得马氏规则的加成产物[29] (图 11)。同年，该团队采用相似的催化策略，进一步将低碳烯烃(乙烯、丙烯、丁烯)与苯基及烯基三氟甲烷磺酸酯的氢官能化反应拓展成功[30]，为低碳烯烃的转化提供了一种通用方法(图 11)。在此反应中，1,1-二取代烯烃能够以高

度区域选择性生成含季碳中心的产物，而 1,2-二取代烯烃的芳基化则主要发生在空间位阻较大的一侧。

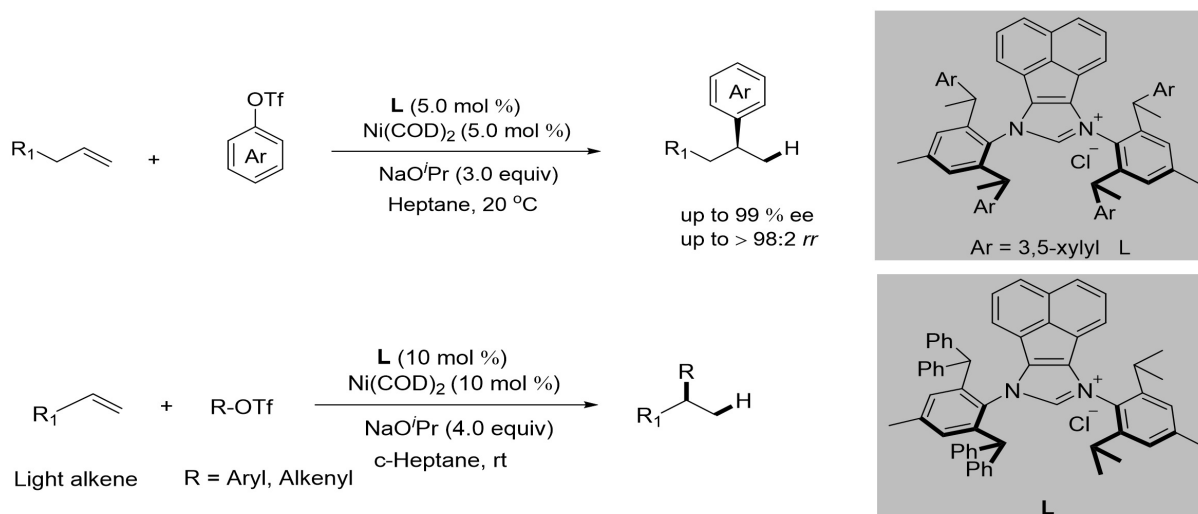


Figure 11. Nickel-catalyzed hydroarylation of unactivated alkenes with lower alkenes

图 11. 镍催化非活性烯烃与低碳烯烃的氢芳基化反应

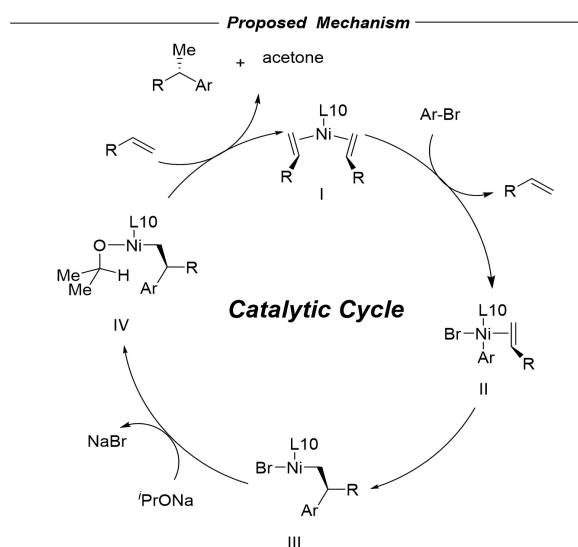
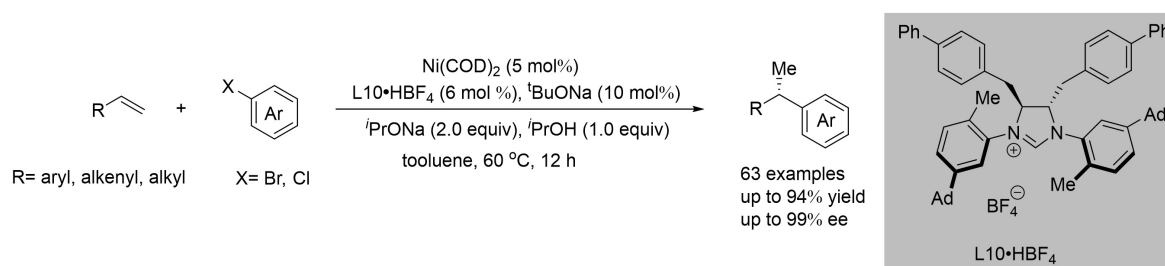


Figure 12. NHC-coordinated nickel-catalyzed hydrogenarylation of unactivated alkenes

图 12. NHC 配位的镍催化非活性烯烃的氢芳基化反应

2026 年，周其林、肖丽军课题组报道了使用自主设计的手性氮杂环卡宾(NHC)配体与镍组成的催化

体系,成功实现了非活性烯烃与廉价芳基溴化物/氯化物的高对映选择性还原 Heck 氢芳基化反应[31]。该反应能够以优异的对映选择性和专一的区域选择性高效构建手性苄基类化合物(图 12)。机理研究揭示,反应在新型手性 NHC 配体的调控下,反应由芳基溴/氯对 Ni(0)的氧化加成启动,该步骤也是整个反应的决速步与手性决定步骤。随后,烯烃迁移插入生成烷基镍中间体,并以异丙醇钠为氢源,经过配体交换与配体-配体氢转移(LLHT)过程,最终经还原消除得到目标产物。此催化体系同样适用于苯乙烯、1,3-二烯、脂肪族烯烃等多种烯烃,以及吡啶、苯并咪唑等杂芳基溴/氯亲电试剂,并可成功应用于多种药物活性分子手性骨架的简洁合成。

3.3. 铑催化烯烃氢芳基化反应

相较于钯和镍,铑催化体系在特定底物(如烯丙胺、烯丙基砜)的氢芳基化中展现出独特的区域选择性调控模式。

2010 年, Lautens 课题组报道了铑催化下烯丙胺与芳基硼酸的氢芳基化反应[32] (图 13)。该研究发现,烯丙胺上保护基的配位能力对反应区域选择性具有关键影响:强保护基例如邻苯二甲酰基、对甲苯磺酰基(Ts),可与镍中心发生强配位,形成稳定的五元/六元环螯合中间体,从而使芳基在螯合环的 β 位发生还原消除,最终生成高度专一的支链产物;而弱配位保护基叔丁氧羰基(Boc)无法与镍形成稳定的螯合环来进行稳定的导向,故反应的区域选择性下降,Boc 保护的烯丙胺以约 1:1 的比例生成直链和支链的氢芳基化产物。此外,当底物碳链延长时,也引入更大的构象自由度,影响了螯合环的稳定性,产物的区域选择性会显著降低。

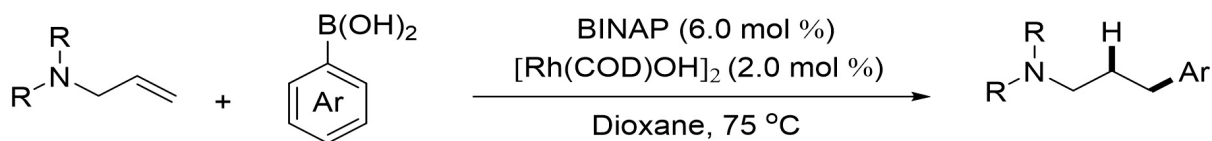


Figure 13. Hydroarylation reaction of rhodium-catalyzed allylamine with aryl boronic acid
图 13. 铑催化烯丙胺与芳基硼酸的氢芳基化反应

同年,该课题组也实现了铑催化下烯丙基砜与芳基硼酸的氢芳基化反应[33] (图 14)。该反应对多种取代的烯丙基砜和芳基硼酸均适用,并以优异的区域选择性生成直链氢芳基化产物。然而,当使用长链烯烃底物时,区域选择性则明显下降。氘代实验表明,产物苄位存在约 60%的氘代率。据此推测,反应起始于二聚体催化剂前体[Rh(cod)OH]₂在溶剂中解离,并与手性双膦配体 BINAP 配位,生成单核的活性铑(I)氢氧化物物种,而后芳基硼酸与该物种发生转金属化,生成的芳基铑(I)中间体 LRh^I-Ar 与烯丙基砜配位,随后芳基迁移插入到 Rh-烯烃键中。芳基铑物种对烯烃进行迁移插入后,所生成的五元环铑中间体可能先经历快速的 β -H 消除/再插入过程,转化为苄基铑物种,随后经质子解得最终产物。

该反应中,强吸电子的砜基是反应成功的关键。它既活化了烯烃的双键,使其易于接受芳基铑的亲核进攻,又通过稳定苄基型负离子中间体来控制区域选择性。最终实现非活化烯丙基砜的高效、高选择性氢芳基化。

2011 年, Lam 研究团队利用手性烯烃配体 L-1,实现了铑催化的 1,2-二取代对硝基苯乙烯与芳基硼酸的不对称氢芳基化反应[34],并以出色的对映选择性获得 β -芳基化产物(图 15)。然而,该体系仅能适用于对位带有硝基和氰基的烯烃底物,其他类型底物则生成混合物。之后,该团队进一步开发了第二代手性烯烃配体 L-2 与 L-3,成功拓展至含有喹啉、咪唑、吡嗪、噁唑等杂环的内烯烃与芳基硼酸的不对称氢芳基化反应,从而合成了一系列在 β -位具有手性芳基的杂环化合物。

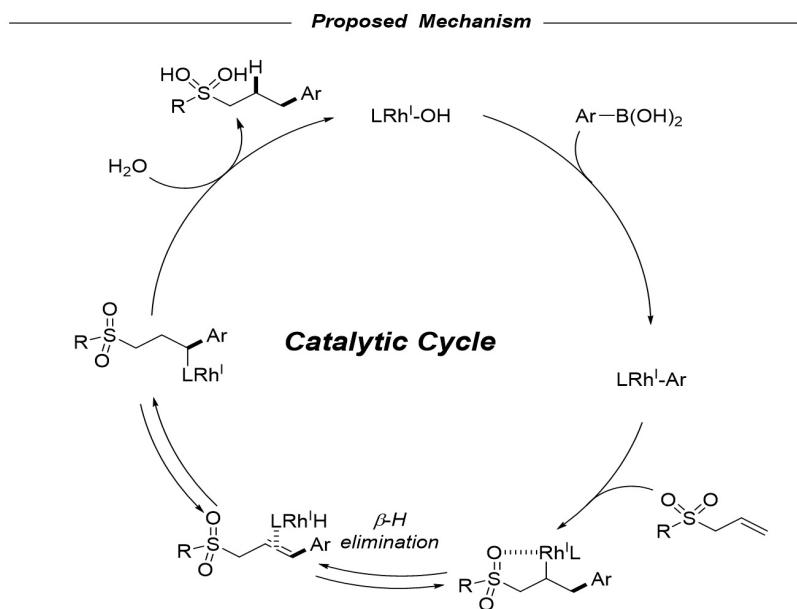
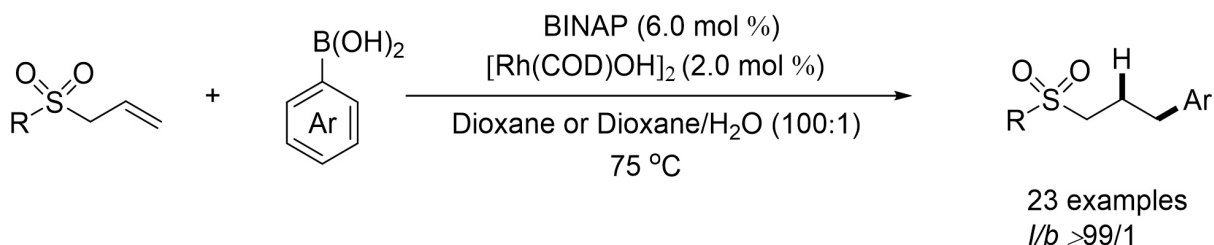


Figure 14. Hydroarylation reaction of rhodium-catalyzed allyl sulfoxide with aryl boronic acid
图 14. 铑催化烯丙基砜与芳基硼酸的氢芳基化反应

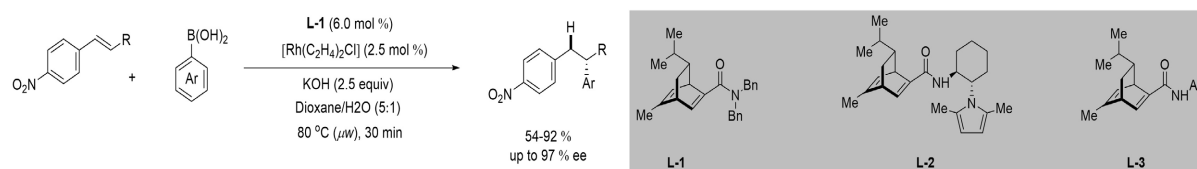


Figure 15. Rhodium-catalyzed asymmetric hydroarylation of internal alkenes
图 15. 铑催化内烯烃的不对称氢芳基化反应

3.4. 锰催化烯烃氢芳基化反应

2020年,王从洋团队报道了锰催化的非活化烯烃与芳基硼酸的氢芳基化反应^[35](图16)。该反应适用于酮、酰胺及吡啶衍生的烯烃,能以高区域选择性实现氢芳基化转化。且芳基硼酸底物范围广泛,兼容富电子、缺电子、邻/间/对位取代以及杂环芳基硼酸。机理研究表明,锰催化剂 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 先与芳基硼酸在碳酸钾的作用下发生转金属化过程生成芳基锰物种 $\text{ArMn}(\text{CO})_5$, 随后与烯烃底物配体交换,解离一分子 CO , 同时烯烃上的配位官能团(如酰胺氧、亚胺氮、吡啶氮等)与锰中心配位,形成关键的锰杂环中间体,通过螯合作用稳定了中间体。锰杂环中的 $\text{Mn}-\text{C}(\text{Ar})$ 键对烯烃的双键进行迁移插入形成五元环锰中间体;该中间体经芳基硼酸质子化后,再与烯烃发生配体交换,最终得到产物并释放出活性锰催化剂,完成催化循环。

该催化循环的核心在于锰中心保持 Mn(I) 氧化态不变, 反应经由转金属化、迁移插入及质子化的串联过程实现。其中, “官能团配位” 策略通过螯合作用稳定锰杂环中间体, 不仅降低了迁移插入能垒, 而且实现了优异的 γ -或 δ -区域选择性控制。该工作为廉价锰催化剂应用于非活化烯烃的官能团化发展了新策略, 与依赖贵金属(如 Rh、Pd)或特殊导向基团(如 8-氨基喹啉)的传统方法形成了有效互补。

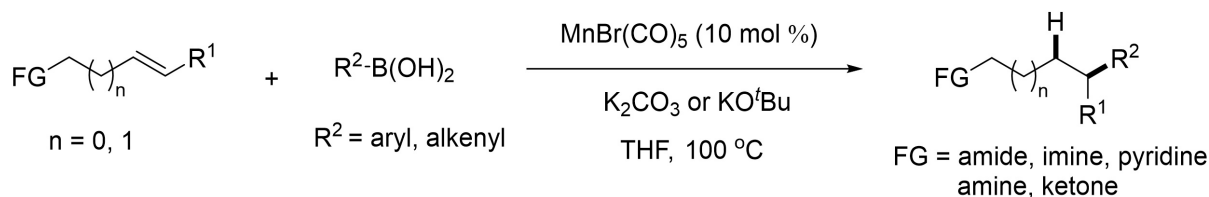
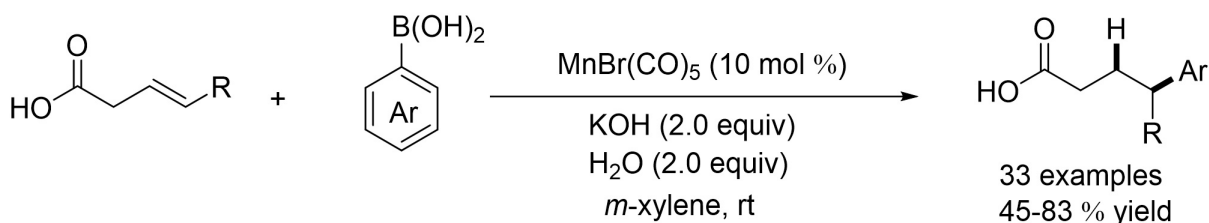


Figure 16. Manganese-catalyzed hydrogenarylation of unactivated alkenes

图 16. 锰催化非活性烯烃的氢芳基化反应



Proposed Mechanism

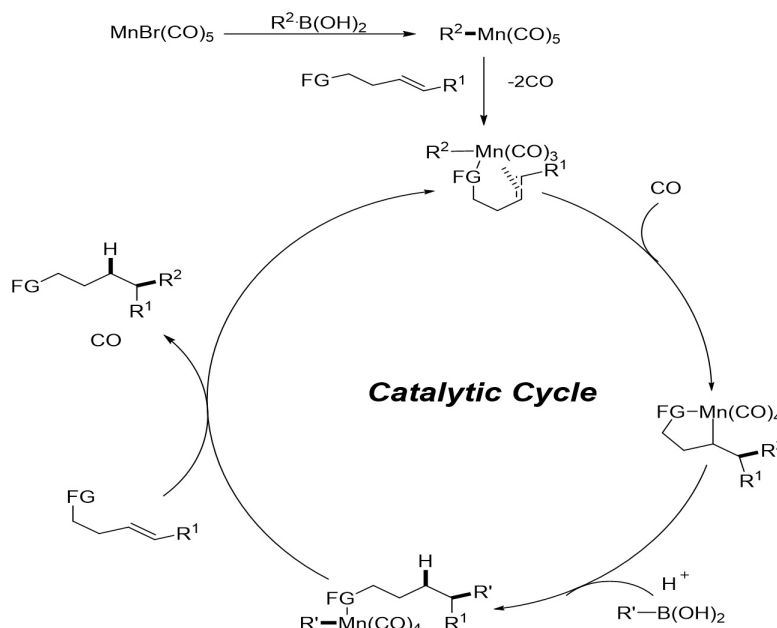


Figure 17. Manganese-catalyzed hydrogenarylation of alkenyl carboxylic acids

图 17. 锰催化烯基羧酸的氢芳基化反应

2022 年, 资伟伟团队以烯基羧酸为底物、芳基硼酸为芳基化试剂, 在锰催化下实现了非活化烯烃的氢芳基化反应[36](图 17)。该体系适用于末端烯烃与内烯烃, 均能以高区域选择性生成 γ -位芳基取代的羧酸产物。机理研究揭示: 在碱(KOH)存在下, 芳基硼酸 ArB(OH)_2 与锰物种 MnBr(CO)_5 发生转金属

化, 生成关键的芳基锰(I)中间体 $\text{ArMn}(\text{CO})_5$, 而后与羧酸烯烃发生配体交换, 以羧酸基团中的羰基氧原子作为配位点, 与锰中心配位的同时烯烃双键也配位到锰上。通过这种螯合作用, 形成热力学有利的五元或六元锰杂环中间体, 之后 $\text{Mn-C}(\text{Ar})$ 键对配位的烯烃双键迁移插入生成烷基锰中间体, 随后再进行质子解。

4. 比较与讨论

通过对众多反应机理进行总结与对比(表 1), 最终可归纳为四种核心催化模式, 其根本区别在于催化循环的启动方式与氢源的引入路径不同。

1) 氧化加成/氢转移模式:

反应由零价金属催化剂对芳基亲电试剂(如 Ar-X , $\text{X} = \text{I}, \text{Br}, \text{OTf}$)的氧化加成启动, 生成芳基 - 金属(II)中间体。而后, 该中间体对烯烃进行迁移插入, 形成关键的烷基金属(II)中间体。最后, 通过外部氢源(如甲酸盐、异丙醇/碱、或质子海绵/酸组合)参与的质子解步骤, 或经由 $\beta\text{-H}$ 消除/还原消除的氢转移路径, 得到产物并再生催化剂, 完成催化循环。该反应关键在于抑制烷基金属中间体的 $\beta\text{-H}$ 消除副反应。

2) 转金属化/质子化模式:

与上述反应模式不同的是: 该反应模式起始于金属催化剂(通常为金属氢氧化物或卤化物)与芳基硼酸发生转金属化, 无传统的氧化加成步骤, 转金属化生成芳基 - 金属(I/II)物种。而后对烯烃迁移插入形成烷基金属中间体, 最后经质子解(通常以水或醇为质子源)生成产物。例如锰催化的氢芳基化反应中, 金属锰的价态保持不变, 以及通过导向基团的螯合作用稳定中间体, 控制区域选择性。

3) 氢金属化/还原消除模式:

该反应模式始于零价金属与氢源作用, 或通过金属氢化物对烯烃的直接插入, 首先生成金属氢化物(M-H)活性物种。该物种对烯烃进行氢金属化(氢 - 金属顺式加成), 生成烷基金属中间体。而后, 此烷基金属中间体与芳基亲电试剂发生氧化加成/还原消除, 或与芳基硼酸发生转金属化/还原消除, 最终成功构建 C-C 键。

4) 配体调控的协同活化模式:

通过手性配体来控制对映选择性, 与上述三种反应模式进行结合。例如新开发的 NHC 配体通过其独特的空间和电子性质, 可在烯烃迁移插入或氧化加成步骤中创造一个高度立体选择性的手性环境, 从而精确控制新手性中心的形成。

Table 1. Comparison of four monometallic catalytic systems

表 1. 四种单金属催化体系对比

金属种类	钯(Pd)	镍(Ni)	铑(Rh)	锰(Mn)
主导催化模式	模式 1、模式 2, 对映选择性反应结合模式 4	反应机理涵盖模式 1、2、3, 存在“链行走”特性和氧化加成路径的机理争议	主要遵循模式 2, 强调底物导向基团配位作用	遵循模式 2, 金属价态在循环中保持不变
机理特性	机理成熟, 导向基策略和瞬态导向策略应用广泛, 可精准调控区域选择性	1. 可活化廉价芳基溴/氯 2. 烷基镍中间体易发生 $\beta\text{-H}$ 消除副反应 3. 具有“链行走”特性, 可实现远程官能化	对底物固有官能团的配位能力极度敏感, 通过形成稳定的金属螯合环精确控制区域选择性	完全依赖底物中的导向官能团与 Mn 中心螯合, 形成稳定的金属杂环中间体, 这是实现高区域选择性的关键

续表

底物普适性	最广泛, 兼容芳基碘/溴/OTf、芳基硼酸/硅试剂等多种亲电试剂。烯烃范围从降冰片烯、苯乙烯到需导向基的非活化脂肪族烯烃	很广, 潜力巨大。可使用最廉价的芳基溴/氯。烯烃适用性广, 从低碳烯烃到复杂内烯烃均可, 是当前高对映选择性研究最多的体系	较窄, 特异性强。主要适用于带强配位/吸电子基团的活化烯烃, 如烯丙胺、烯丙基砜、连有强吸电子基或杂芳环的烯烃	较窄, 依赖导向基。底物必须含有可配位的导向官能团(酮、酰胺、吡啶、羧酸等)。芳基源目前主要为硼酸
选择性控制策略	1. 导向基策略 2. 瞬时导向策略 3. 配体调控	1. 手性配体设计 2. 配体与还原剂协同 3. “链行走”特性	1. 底物自身导向 2. 手性配体控制中心手性或轴手性	螯合控制: 通过导向基与 Mn 形成的螯合环控制区域选择性
催化剂成本与可持续性	成本高、钯价格昂贵	成本较低, 发展前景好	成本极高, 且应用范围受限	成本最低, 绿色潜力大

5. 总结与展望

本文总结了近些年来单金属催化的烯烃氢化芳基化反应, 以钯(Pd)、镍(Ni)、铑(Rh)、锰(Mn)四种金属为例, 详细介绍了过渡金属催化烯烃氢芳基化反应研究进展, 截止目前, 该反应虽然取得了长足发展, 但对于开发具有广泛适用性、优异对映选择性的烯烃还原 Heck 氢芳基化方法而言, 仍存在显著挑战。其主要难点体现在以下方面: i) 烷基金属中间体容易发生 β -H 消除反应, 与氢捕获步骤形成竞争, 从而抑制目标产物生成; ii) 在开链分子间反应体系中, 链迁移现象与还原消除更倾向于发生在热力学稳定位点, 导致区域选择性与对映选择性难以协同提高; iii) 反应通常依赖芳基碘化物、芳基硼酸或三氟甲磺酸酯作为亲电试剂, 这些试剂相对于更易获取、成本较低的芳基溴化物和氯化物而言, 来源受限且价格较高。而芳基溴化物或氯化物作为偶联试剂的研究仍较为有限, 其主要难点在于 C-Br 和 C-Cl 键具有较高的化学惰性, 这导致它们比相应的 C-I 和 C-OTf 键更难发生氧化加成的关键步骤, 从而在反应性、区域选择性及立体控制方面带来更大挑战[37]-[40]。

近年来, 关于过渡金属催化对映选择性还原 Heck 反应的配体的设计与探索也展现出优异成果, 例如源自手性二氢咪唑鎓开发出的 Ackermann 型 NHC 配体[41]-[45]。该配体以其优越的空间取代基和大位阻、富电子等特点拓展了烯烃对映选择性交叉偶联的应用范围, 并凸显了定制化单原子 NHC 配体设计在碳-卤键活化及对映选择性调控方面的多功能性, 使其具备广泛的应用前景, 其价值在于能够直接、高对映选择性地构建 C(sp²)-C(sp³)键, 为实现药物候选分子及复杂天然产物的模块化组装提供了新策略[46]-[49]。

未来该领域的发展方向在于: i) 廉价金属催化剂的深度开发与应用, 铁、钴、铜等廉价金属催化体系的创新; ii) 新型手性配体与催化模式的理性设计, 设计同时具有路易斯酸/碱位点或氧化还原活性的双功能配体。探索双金属或者多金属协同催化机制, 利用多个金属中心协同活化不同底物或催化不同步骤, 有望解决单金属催化难以实现的转化难题。iii) 计算化学辅助催化体系设计, 通过 DFT 计算深入研究反应决速步、区域和立体选择性的决定因素, 指导配体微调、搜索反应路径和过渡态, 为全新反应机制和催化剂设计提供理论蓝图。这些方向的突破将极大推动 C(sp²)-C(sp³)键构建技术在复杂分子合成中的实际应用。

参考文献

- [1] Fagnou, K. and Lautens, M. (2002) Rhodium-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of Organometallic

- Compounds. *Chemical Reviews*, **103**, 169-196. <https://doi.org/10.1021/cr020007u>
- [2] Cherney, A.H., Kadunce, N.T. and Reisman, S.E. (2015) Enantioselective and Enantiospecific Transition-Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organometallic Reagents to Construct C-C Bonds. *Chemical Reviews*, **115**, 9587-9652. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00162>
- [3] Lovering, F., Bikker, J. and Humblet, C. (2009) Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *Journal of Medicinal Chemistry*, **52**, 6752-6756. <https://doi.org/10.1021/jm901241e>
- [4] Rudolph, A. and Lautens, M. (2009) Secondary Alkyl Halides in Transition-Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition*, **48**, 2656-2670. <https://doi.org/10.1002/anie.200803611>
- [5] Jana, R., Pathak, T.P. and Sigman, M.S. (2011) Advances in Transition Metal (Pd, Ni, Fe)-Catalyzed Cross-Coupling Reactions Using Alkyl-Organometallics as Reaction Partners. *Chemical Reviews*, **111**, 1417-1492. <https://doi.org/10.1021/cr100327p>
- [6] McDonald, R.I., Liu, G. and Stahl, S.S. (2011) Palladium(II)-Catalyzed Alkene Functionalization via Nucleopalladation: Stereochemical Pathways and Enantioselective Catalytic Applications. *Chemical Reviews*, **111**, 2981-3019. <https://doi.org/10.1021/cr100371y>
- [7] Merino, E. and Nevado, C. (2014) Addition of CF₃ across Unsaturated Moieties: A Powerful Functionalization Tool. *Chemical Society Reviews*, **43**, 6598-6608. <https://doi.org/10.1039/c4cs00025k>
- [8] Cheng, L. and Mankad, N.P. (2020) C-C and C-X Coupling Reactions of Unactivated Alkyl Electrophiles Using Copper Catalysis. *Chemical Society Reviews*, **49**, 8036-8064. <https://doi.org/10.1039/d0cs00316f>
- [9] Peng, J.B., Wu, F.P. and Wu, X.F. (2019) First-Row Transition-Metal-Catalyzed Carbonylative Transformations of Carbon Electrophiles. *Chemical Reviews*, **119**, 2090-2127. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00068>
- [10] Torborg, C. and Beller, M. (2009) Recent Applications of Palladium-Catalyzed Coupling Reactions in the Pharmaceutical, Agrochemical, and Fine Chemical Industries. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **351**, 3027-3043. <https://doi.org/10.1002/adsc.200900587>
- [11] Zhuang, C., Zhang, W., Sheng, C., Zhang, W., Xing, C. and Miao, Z. (2017) Chalcone: A Privileged Structure in Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, **117**, 7762-7810. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00020>
- [12] Devendar, P., Qu, R., Kang, W., He, B. and Yang, G. (2018) Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions: A Powerful Tool for the Synthesis of Agrochemicals. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **66**, 8914-8934. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b03792>
- [13] Janssen-Müller, D., Sahoo, B., Sun, S. and Martin, R. (2019) Tackling Remote *sp*³ C-H Functionalization via Ni-Catalyzed "Chain-Walking" Reactions. *Israel Journal of Chemistry*, **60**, 195-206. <https://doi.org/10.1002/ijch.201900072>
- [14] Li, Y., Wu, D., Cheng, H. and Yin, G. (2020) Difunctionalization of Alkenes Involving Metal Migration. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 7990-8003. <https://doi.org/10.1002/anie.201913382>
- [15] Catellani, M., Chiusoli, G.P., Giroladini, W. and Salerno, G. (1980) New Transition Metal-Catalyzed C-C Coupling Reactions Initiated by C-X Bond Cleavage and Terminated by H-Transfer. *Journal of Organometallic Chemistry*, **199**, C21-C23. [https://doi.org/10.1016/s0022-328x\(00\)84537-4](https://doi.org/10.1016/s0022-328x(00)84537-4)
- [16] Sakuraba, S., Awano, K. and Achiwa, K. (1994) Asymmetric Heck-Type Hydroarylation of Norbornene with Phenyl Triflate Catalyzed by Palladium Complexes of Chiral (β -*n*-Sulfonylaminoalkyl)phosphines. *Synlett*, **1994**, 291-292. <https://doi.org/10.1055/s-1994-22833>
- [17] Ozawa, F., Kobatake, Y., Kubo, A. and Hayashi, T. (1994) Palladium-Catalysed Asymmetric Hydroalkenylation of Norbornene. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **11**, 1323-1324. <https://doi.org/10.1039/c39940001323>
- [18] Matsuura, R., Jankins, T.C., Hill, D.E., Yang, K.S., Gallego, G.M., Yang, S., *et al.* (2018) Palladium(II)-Catalyzed γ -Selective Hydroarylation of Alkenyl Carbonyl Compounds with Arylboronic Acids. *Chemical Science*, **9**, 8363-8368. <https://doi.org/10.1039/c8sc03081b>
- [19] Zheng, K., Xiao, G., Guo, T., Ding, Y., Wang, C., Loh, T., *et al.* (2020) Intermolecular Reductive Heck Reaction of Unactivated Aliphatic Alkenes with Organohalides. *Organic Letters*, **22**, 694-699. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04474>
- [20] Wang, C., Xiao, G., Guo, T., Ding, Y., Wu, X. and Loh, T. (2018) Palladium-Catalyzed Regiocontrollable Reductive Heck Reaction of Unactivated Aliphatic Alkenes. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 9332-9336. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b03619>
- [21] Gurak, J.A. and Engle, K.M. (2018) Practical Intermolecular Hydroarylation of Diverse Alkenes via Reductive Heck Coupling. *ACS Catalysis*, **8**, 8987-8992. <https://doi.org/10.1021/acscatal.8b02717>
- [22] Jin, L., Qian, J., Sun, N., Hu, B., Shen, Z. and Hu, X. (2018) Pd-Catalyzed Reductive Heck Reaction of Olefins with Aryl Bromides for Csp²-Csp³ Bond Formation. *Chemical Communications*, **54**, 5752-5755.

- <https://doi.org/10.1039/c8cc02571a>
- [23] Oxtoby, L.J., Li, Z.-Q., Tran, V.T., Erbay, T.G., Deng, R., Liu, P., *et al.* (2020) A Transient-Directing-Group Strategy Enables Enantioselective Reductive Heck Hydroarylation of Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 8885-8890. <https://doi.org/10.1002/anie.202001069>
- [24] Niu, J., Wu, H., Niu, C., Huang, G. and Zhang, C. (2022) Stabilization of Ni0/NiII Heterojunctions inside Robust Porous Metal Silicate Materials for High-Performance Catalysis. *ACS Catalysis*, **12**, 8667-8675.
- [25] Lv, H., Xiao, L., Zhao, D. and Zhou, Q. (2018) Nickel(0)-Catalyzed Linear-Selective Hydroarylation of Unactivated Alkenes and Styrenes with Aryl Boronic Acids. *Chemical Science*, **9**, 6839-6843. <https://doi.org/10.1039/c8sc02101e>
- [26] Wang, D.-M., Feng, W., Wu, Y., Liu, T. and Wang, P. (2020) Redox-Neutral Nickel(II) Catalysis: Hydroarylation of Unactivated Alkenes with Arylboronic Acids. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 20399-20404. <https://doi.org/10.1002/anie.202009195>
- [27] Liu, C.-F., Luo, X., Wang, H. and Koh, M.J. (2021) Catalytic Regioselective Olefin Hydroarylation (Alkenylation) by Sequential Carbonickelation-Hydride Transfer. *Journal of the American Chemical Society*, **143**, 9498-9506. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c03228>
- [28] Tong, W.-Y., Chen, Z., Qu, S. and Wang, X. (2024) Mechanistic Insight into Ni(I)-Catalyzed Regioselective Alkene Hydroarylation: Is It Carbonickelation or Hydronicelation? *Organic Chemistry Frontiers*, **11**, 7176-7185. <https://doi.org/10.1039/d4qo01579g>
- [29] Wang, Z., Luo, X., Zhang, J., Liu, C., Koh, M.J. and Shi, S. (2023) Enantioselective C-C Cross-Coupling of Unactivated Alkenes. *Nature Catalysis*, **6**, 1087-1097. <https://doi.org/10.1038/s41929-023-01037-9>
- [30] Wang, Z.-C., Zhang, J.-W., Koh, M.J. and Shi, S.-L. (2023) Nickel-Catalyzed Enantioselective Hydroarylation of 1,1-Disubstituted Unactivated Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202310203.
- [31] Liu, M.-Y., Zhang, K.-X., Pan, J.-B., Zhou, Q.-L. and Xiao, L.-J. (2026) Nickel-Catalyzed Enantioselective Reductive Heck Reaction of Olefins with Aryl Bromides and Chlorides Enabled by Chiral NHC Ligands. *Angewandte Chemie International Edition*, **65**, e25600. <https://doi.org/10.1002/anie.202525600>
- [32] Tsui, G.C., Menard, F. and Lautens, M. (2010) Regioselective Rhodium(I)-Catalyzed Hydroarylation of Protected Allylic Amines with Arylboronic Acids. *Organic Letters*, **12**, 2456-2459. <https://doi.org/10.1021/ol100974f>
- [33] Tsui, G.C. and Lautens, M. (2010) Linear-Selective Rhodium(I)-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to Allyl Sulfones. *Angewandte Chemie International Edition*, **49**, 8938-8941. <https://doi.org/10.1002/anie.201004345>
- [34] Saxena, A. and Lam, H.W. (2011) Enantioselective Rhodium-Catalyzed Arylation of Electron-Deficient Alkenylarenes. *Chemical Science*, **2**, 2326-2331. <https://doi.org/10.1039/c1sc00521a>
- [35] Liu, T., Yang, Y. and Wang, C. (2020) Manganese-Catalyzed Hydroarylation of Unactivated Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition*, **59**, 14256-14260. <https://doi.org/10.1002/anie.202003830>
- [36] Han, J., Yu, H. and Zi, W. (2022) Carboxylic Acid-Directed Manganese(I)-Catalyzed Regioselective Hydroarylation of Unactivated Alkenes. *Organic Letters*, **24**, 6154-6158. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02309>
- [37] Wang, Y., He, Y. and Zhu, S. (2022) NiH-Catalyzed Functionalization of Remote and Proximal Olefins: New Reactions and Innovative Strategies. *Accounts of Chemical Research*, **55**, 3519-3536. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00628>
- [38] Ye, R., Liu, X. and Dong, G. (2025) Enabling Aryl Chloride-Mediated Palladium/norbornene Cooperative Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202500897. <https://doi.org/10.1002/anie.202500897>
- [39] Li, Y. and Yin, G. (2023) Nickel Chain-Walking Catalysis: A Journey to Migratory Carboboration of Alkenes. *Accounts of Chemical Research*, **56**, 3246-3259. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.3c00505>
- [40] Romano, C. and Martin, R. (2024) Ni-Catalysed Remote C(sp³)-H Functionalization Using Chain-Walking Strategies. *Nature Reviews Chemistry*, **8**, 833-850. <https://doi.org/10.1038/s41570-024-00649-4>
- [41] Loup, J., Zell, D., Oliveira, J.C.A., Keil, H., Stalke, D. and Ackermann, L. (2017) Asymmetric Iron-Catalyzed C-H Alkylation Enabled by Remote Ligand *meta*-Substitution. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 14197-14201. <https://doi.org/10.1002/anie.201709075>
- [42] Jacob, N., Zaid, Y., Oliveira, J.C.A., Ackermann, L. and Wencel-Delord, J. (2022) Cobalt-Catalyzed Enantioselective C-H Arylation of Indoles. *Journal of the American Chemical Society*, **144**, 798-806. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c09889>
- [43] Luc, A., Oliveira, J.C.A., Boos, P., Jacob, N., Ackermann, L. and Wencel-Delord, J. (2023) Double Cobalt-Catalyzed Atroposelective C-H Activation: One-Step Synthesis of Atropisomeric Indoles Bearing Vicinal C-C and C-N Diaxes. *Chem Catalysis*, **3**, Article ID: 100765. <https://doi.org/10.1016/j.checat.2023.100765>
- [44] Zhang, Z., Jacob, N., Bhatia, S., Boos, P., Chen, X., DeMuth, J.C., *et al.* (2024) Iron-Catalyzed Stereoselective C-H Alkylation for Simultaneous Construction of C-N Axial and C-Central Chirality. *Nature Communications*, **15**, Article No. 3503. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47589-7>

-
- [45] Wu, H.-Y., Koh, M.J., Wang, Z.-C. and Shi, S.-L. (2025) Modular Access to Arylethylamines Enabled by Ni-Catalyzed Markovni-Kov-Selective Hydroarylation of Allylic Amines. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202503126.
- [46] Wang, Z.-C. and Shi, S.-L. (2025) Induced-Fit Chiral *n*-Heterocyclic Carbene Ligands for Asymmetric Catalysis. *Accounts of Chemical Research*, **58**, 2157-2177. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5c00304>
- [47] Mukherjee, P., Alassad, Z. and Hyster, T.K. (2025) Synergistic Photoenzymatic Anti-Markovnikov Hydroarylation of Olefins via Heteroaryl Radical Intermediates. *Journal of the American Chemical Society*, **147**, 14048-14053. <https://doi.org/10.1021/jacs.5c01066>
- [48] Liu, S., Ma, D., Gao, Y. and Su, W. (2025) Photoinduced Nickel-Catalyzed Enantioselective Hydroarylation of Alkenes with (Hetero)aryl Chlorides. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv-2025-3lxq3>
- [49] Wang, Z.-C., Gao, L., Liu, S.-Y., Wang, P. and Shi, S.-L. (2025) Facile Access to Quaternary Carbon Centers via Ni-Catalyzed Arylation of Alkenes with Organoborons. *Journal of the American Chemical Society*, **147**, 3023-3031. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c17313>