

钌催化芳烃间位C-H官能团化研究进展

朱 玲

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8月20日; 录用日期: 2026年9月9日; 发布日期: 2026年9月18日

摘 要

芳烃间位C-H键选择性官能化是有机合成领域极具挑战性的研究方向。传统钌催化C-H活化反应主要得到邻位官能化产物, Ru (II)催化发展出独特的 α -活化策略, 依靠导向基团螯合辅助完成邻位环钌金属化, 再经亲电取代或自由基过程, 在Ru-C键对位(芳烃底物间位)实现位点选择性转化。本文在Phipps课题组综述基础上, 围绕 α -活化机理系统总结钌催化芳烃间位磺酰化、烷基化、卤化、硝化反应, 梳理可脱除导向基团与多步串联转化策略, 剖析该领域现存短板, 为开发新型间位选择性C-H活化方法提供参考。

关键词

钌催化, α -活化, 间位C-H官能化, 导向基团

Research Progress in Ruthenium-Catalyzed Meta-C-H Functionalization of Arenes

Ling Zhu

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

Received: August 20, 2026; accepted: September 9, 2026; published: September 18, 2026

Abstract

Meta-selective functionalization of aromatic C-H bonds represents a highly challenging research direction in organic synthesis. Conventional ruthenium-catalyzed C-H activation reactions predominantly afford ortho-functionalized products. Ru(II) catalysis enables a distinctive α -activation strategy, in which chelation-assisted directing-group coordination triggers ortho-cycloruthenation. Subsequent electrophilic substitution or radical processes occur at the para-position of the Ru-C bond, namely the meta-position of aromatic substrates, to achieve site-selective transformation. On the basis of the review reported by Phipps research group, this paper systematically summarizes ruthenium-catalyzed meta-sulfonylation, alkylation, halogenation and nitration reactions of arenes

based on the α -activation mechanism. Removable directing-group protocols and multi-step tandem transformation strategies are sorted out, and the existing bottlenecks in this field are analyzed, so as to provide references for developing novel meta-selective C-H activation methodologies.

Keywords

Ruthenium Catalysis, α -Activation, Meta-C-H Functionalization, Directing Group

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

简单芳烃的高效高选择性官能化是构筑多取代芳香骨架的核心方法，也是有机合成领域亟待攻克的重要研究课题[1] [2]。在芳烃 C-H 官能化反应中，位点选择性调控是有机合成领域的核心研究难点与热点，也是实现芳烃精准修饰、构建复杂芳香功能分子的关键核心。其中，邻位官能化可借助成熟的定向邻位金属化(DoM) [3]、过渡金属催化环金属化策略高效实现[4]-[6]，依托底物中杂原子、羰基等导向基团的配位牵引作用，金属中心可精准锚定邻位 C-H 键，通过稳定的五元、六元螯合环中间体完成选择性活化，该体系反应条件温和、选择性优异，已广泛应用于各类芳香衍生物的合成。对位官能化则可充分利用富电子芳烃固有的电子效应，通过亲电芳香取代(S_EAr)反应的天然区域选择性完成对位专一性修饰，反应无需额外引入导向基团，步骤简洁、实用性较强。与之相比，芳烃间位 C-H 键的选择性活化与修饰依旧面临巨大挑战，也是远程 C-H 活化研究中的重点难题：常规配位型导向基团的螯合配位模式仅能高效触发邻位 C-H 键活化，无法跨越空间距离作用于远离导向基团的间位 C-H 键，难以实现位点翻转；而针对缺电子芳烃的传统亲电间位取代反应，往往需要高温、强酸性等苛刻反应条件，不仅官能团耐受性极差、底物适用范围狭窄，还极易因反应选择性不足生成邻位、对位、间位多种异构体混合物，产物分离难度大、合成效率低下，极大限制了该方法的实际应用价值[2] [7]。

在各类过渡金属催化芳烃间位 C-H 活化策略中，不同金属催化体系展现出截然不同的反应特性与应用优势。其中钯催化体系发展最为成熟、体系最为完善[8]，代表性成果包括 Yu 课题组开发的刚性模板远程导向策略以及经典的降冰片烯瞬时介导策略[9]，两类方法可高效突破传统邻位活化局限，实现多种芳烃的间位精准官能化，相关研究成果丰富、体系完善，目前已有多篇高水平综述对其反应机理、底物范围与应用场景进行了系统归纳与总结。除此之外，铱催化体系依托非共价弱相互作用调控的间位 C-H 硼化反应也取得了突破性进展，为温和条件下的间位修饰提供了新路径。在众多已开发的间位 C-H 活化方法中[9] [10]，钌(II)催化体系凭借独特的反应机理、优异的位点选择性与良好的官能团兼容性，形成了区别于钯、铱催化的全新反应模式，即基于 α -活化机理的邻位环金属介导间接性间位官能化[11] [12]。与钯催化依靠大分子远程模板牵引金属中心、从空间上拉近催化活性中心与间位 C-H 键的作用模式不同，钌催化拥有独特的反应路径：首先通过底物导向基团与钌中心的螯合配位作用完成邻位环金属化，稳定构建芳基-Ru 共价化学键；随后受体系中(p-)伞花烃配体的空间位阻屏蔽效应与电子调控作用影响，反应体系中的亲电试剂或自由基活性物种无法进攻被屏蔽的邻位位点，只能优先进攻 Ru-C 键的对位碳位点，而该反应位点在芳烃骨架上恰好对应底物的间位 C-H 键，最终经质子转移、解金属化过程高效得到高选择性的间位官能化目标产物。该反应模式跳出传统螯合导向只能活化邻位 C-H 键的固有思维，为芳烃间位精准修饰提供了高效、简洁的合成策略[11] [13]。

2. 钌催化邻环金属介导多类型间位官能化

基于上述独特的 α -活化反应机制，钌催化体系突破了传统催化体系的位点限制，可高效实现多种结构类型芳烃底物的间位 C-H 官能化转化。该催化机制适配性极强，能够兼容含氮杂环、可裂解导向基团及各类取代芳香底物，可灵活实现多种官能化修饰，极大拓宽了芳烃远程选择性官能化的合成应用范围[11]。

2.1. Ru 催化通用间位反应机理

钌催化体系兼具反应模式丰富、底物普适性良好以及反应条件相对温和等多重优势，在芳烃远程 C-H 官能化方向具备突出的应用潜力。与钯、铑等催化体系不同，钌催化的核心特点源于其独特的 α -活化反应机制，该机理跳出了传统配位导向只活化邻位碳氢键的固有规律。反应不需要借助大位阻远程模板、氢键、离子对等外部调控手段，仅依靠钌中心本身的配位属性以及配体的空间效应，就能够完成芳烃 C-H 键的位点选择性控制，反应的基础转化路径明确[11]。

反应过程中，底物的导向基团首先与钌金属发生螯合配位，发生邻位环金属化，生成芳基-Ru 共价中间体；随后借助伞花烃配体带来的空间屏蔽效应改变亲电进攻的反应位点，进而完成远程间位 C-H 键的选择性官能化。2011 年 Frost 课题组报道的研究具有里程碑意义[13]。在底物骨架与基础反应条件保持不变的前提下，仅将钯(II)替换为钌(II)催化中心，就实现反应区域选择性的彻底反转，由邻位 C-H 官能化转向间位选择性转化(见图 1)。该结果直观证明金属中心本身可以主导 C-H 活化的位点偏好，打破了长期以来“螯合导向环金属化只能实现邻位官能化”的固有认知，也为后续钌催化间位烷基化、卤化、磺酰化等各类新转化的开发奠定了理论基础[11][14]。

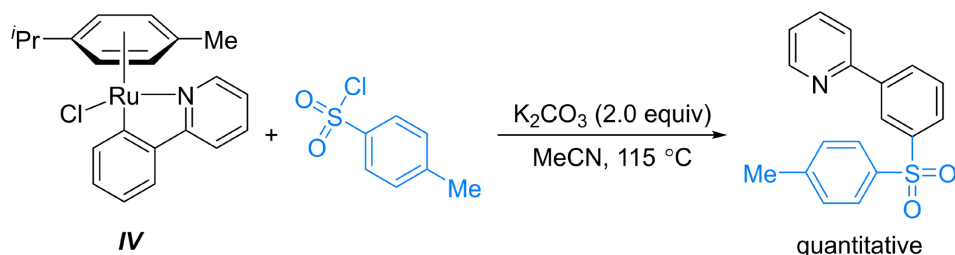


Figure 1. Sulfonation via preformed complex IV
图 1. 配合物 IV 介导的磺化反应

2.2. 开创性间位磺酰化

钌催化芳烃间位官能化的首个实例为 2-芳基吡啶与对甲苯磺酰氯之间的间位磺化反应。2-芳基吡啶是导向基团辅助 C-H 活化领域十分经典的模型底物，在传统钯催化体系下，受导向基团螯合配位的约束，金属中心仅能活化芳环靠近导向基团的邻位 C-H 键，专一得到邻位取代产物，难以实现芳环远端间位位点的选择性修饰。而仅将催化金属中心由钯替换为钌，反应的区域选择性便发生根本性反转，能够高选择性得到间位官能化芳烃产物(见图 2)[11][14]，为远程 C-H 键活化提供了全新的实现路径。

该钌催化间位磺酰化体系官能团兼容性较好，芳环、吡啶环上的给电子、吸电子取代基均可以耐受，拓展了远程 C-H 官能化的底物选择[13]。但该转化存在明显的位阻限制，若芳环间位预先引入甲基，邻位环钌金属化步骤会被位阻效应阻断，目标间位产物完全不能生成。该现象也从侧面印证反应机理：钌催化间位官能化并不是金属直接进攻间位 C-H 键，而是优先发生邻位螯合环金属化，形成五元钌杂环中间体之后，再依靠 α -活化实现远端位点转化。该位阻约束也成为该类催化体系普遍存在的短板，后续开

发各类钌催化间位反应时均需要考虑底物取代基带来的空间影响[11][15]。迄今为止,国内外已有多篇综述梳理该策略的发展历程、机理解读与底物拓展情况,为本方向后续新反应开发提供参考。

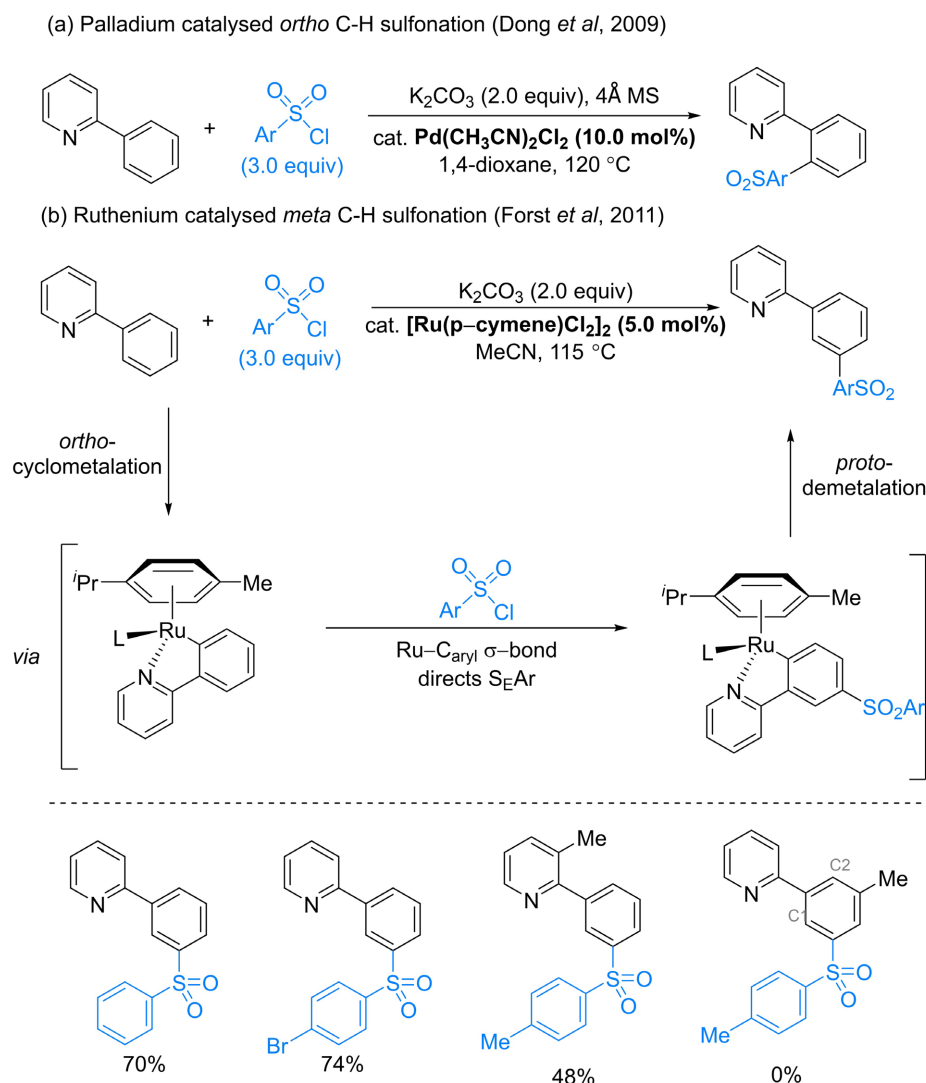


Figure 2. (a) Pd-Catalysed *ortho* C-H sulfonation; (b) Ru-catalysed *meta* C-H sulfonation: proposed reaction mechanism and selected examples

图 2. (a) 钯催化邻位 C-H 磺酰化反应; (b) 钌催化间位 C-H 磺酰化反应: 推测的反应机理及代表性底物实例

2.3. 烷基化系列反应

2.3.1. 仲烷基卤代物亲电型间位烷基化

羧酸添加剂是保障钌催化 α -活化型间位 C-H 官能化高效进行的关键组分。该类添加剂并非传统意义上的酸碱调节剂,而是可直接参与催化循环的功能性配体。其可通过与钌金属中心发生配体交换,有效降低芳环邻位 C-H 键金属化的反应活化能,促进五元钌杂环关键中间体的快速构建,从源头启动催化循环、提升整体反应转化效率。若去除体系中的羧酸组分,邻位环钌金属化过程会被显著抑制,底物反应转化率与间位目标产物收率均大幅降低,充分证实了羧酸添加剂在该催化体系中不可或缺的调控作用[15]。

竞争对照实验直观体现出卤代底物的结构对区域选择性的决定性影响(见图 3)[15]。相同条件下,位阻小的伯烷基卤代物倾向发生邻位官能化,仲烷基卤代物则可以专一得到间位产物。二者空间位阻和亲电活性的差别,驱使反应走向完全不同的反应路径。第一种伯卤代物体积小,能够直接进攻五元钌杂环的邻位位点。第二种仲卤代物受空间排斥无法完成邻位加成,转而依靠 α -键重排得到间位产物。该组实验有力证明邻位环金属中间体是间位转化必不可少的关键前体,但同时也暴露出该体系的局限。反应选择性高度依赖烷基化试剂自身结构,不能随意切换伯/仲烷基底物,给底物设计带来约束,也为后续利用配体改造突破该限制留下研究空间[11]。

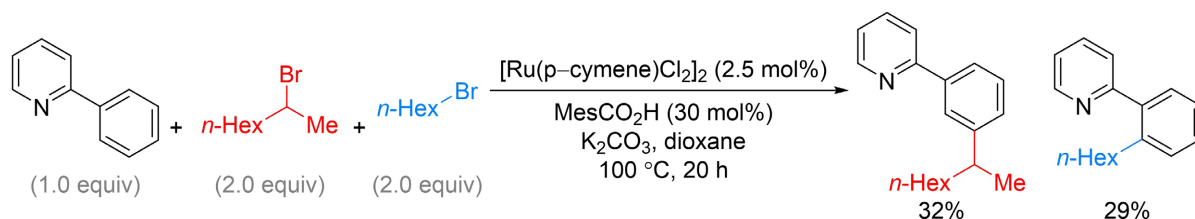


Figure 3. Competition experiments of primary and secondary alkyl bromides in ortho/meta alkylation of 2-phenylpyridine
图 3. 2-苯基吡啶邻/间位烷基化中伯、仲溴代烷的竞争实验

2.3.2. 叔烷基卤代物自由基型间位烷基化(季碳构建)

在钌催化间位 C-H 官能化的机理解析基础之上, Ackermann 课题组拓展了该体系的合成用途, 实现叔烷基溴代物参与的间位烷基化, 可构筑常规 C-H 活化较难得到的芳环季碳骨架[16]。该工作有两处重要突破: 一是引入可水解脱除的嘧啶导向基团, 改善了传统导向基团难以切除的痛点。二是借鉴钯催化体系成熟的 MPAA 配体策略, 将单保护氨基酸配体移植到钌催化体系。更换 Ad-Ile-OH 配体后, 体系还可以耐受芳环邻位大位阻取代基底物, 底物范围覆盖吡啶、吡唑、嘧啶等多种杂环导向底物。(见图 4)导向基团与配体二者协同, 共同兼顾反应选择性与合成实用性, 也证明跨体系借鉴成熟配体策略可以有效优化钌催化间位转化[11]。

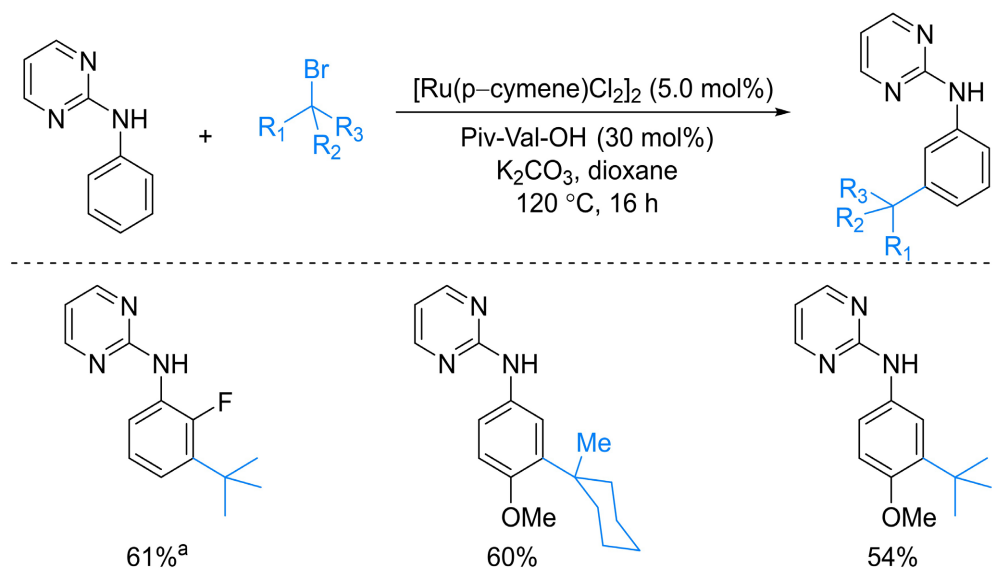


Figure 4. Meta-selective tert-alkylation of N-(pyrimidine-2-yl) anilines a Ad-Ile-OH ligand used
图 4. N-(嘧啶-2-基)苯胺的间位选择性叔烷基化反应 a 所用配体为 Ad-Ile-OH

在拓展合成方法学的基础上,一系列对照实验进一步证实,叔烷基参与的钌催化间位烷基化反应遵循自由基催化机制。立体化学测试与 TEMPO 自由基捕获实验结果表明,反应过程中底物先发生溴化氢消除,再经自由基共轭加成完成芳环骨架修饰;自由基捕获剂 TEMPO 可有效淬灭反应、抑制目标产物生成,直接证实了反应体系中自由基中间体的存在。该反应的具体催化机理如下: Ru(II)活性中心可与烷基亲电试剂发生单电子转移,诱导生成叔烷基自由基,该自由基物种选择性进攻钌-碳 σ 键的对位芳环位点。随后体系发生电子反向传递,实现 Ru(III)的还原再生与芳环重新芳构化,最终经脱质子过程得到间位烷基化产物。与伯、仲烷基卤代物的反应路径不同,叔溴代烷与叔氯代烷空间位阻较大,无法通过传统亲电双电子转移路径实现 C-H 官能化,仅能在钌催化作用下触发碳-卤键均裂,经由单电子转移过程生成稳定的叔烷基自由基,并结合 α -活化催化循环高效完成芳环间位叔烷基化。该机制可精准构筑常规 C-H 活化策略难以合成的芳环季碳骨架,有效弥补了传统烷基化反应在大位阻叔碳结构构建中的短板。此外, α -溴酯底物反应中观测到的自由基二聚、氢攫取等典型自由基特征副反应,进一步验证了自由基中间体的生成,为该钌催化间位 C-H 官能化体系的单电子转移机理提供了有力的实验支撑(见图 5) [11] [17]。

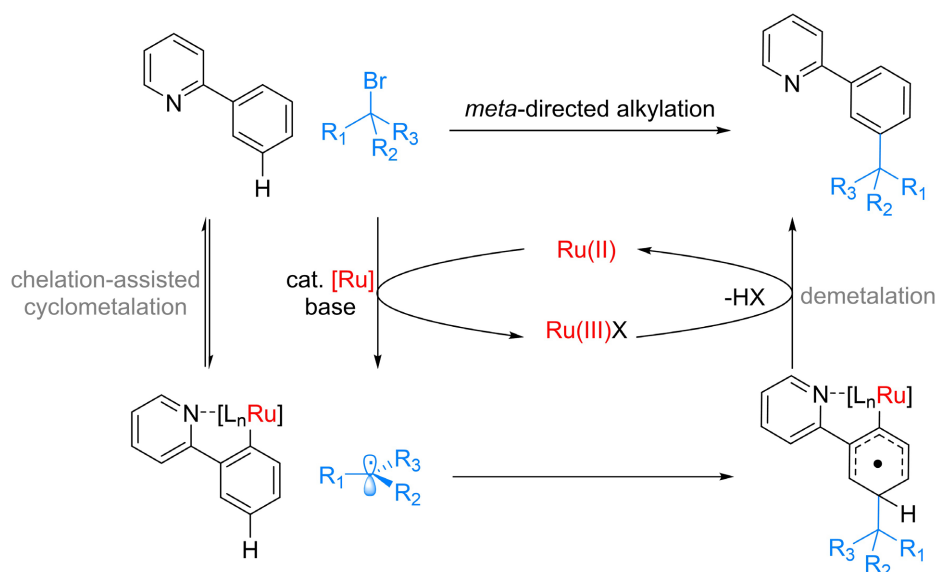
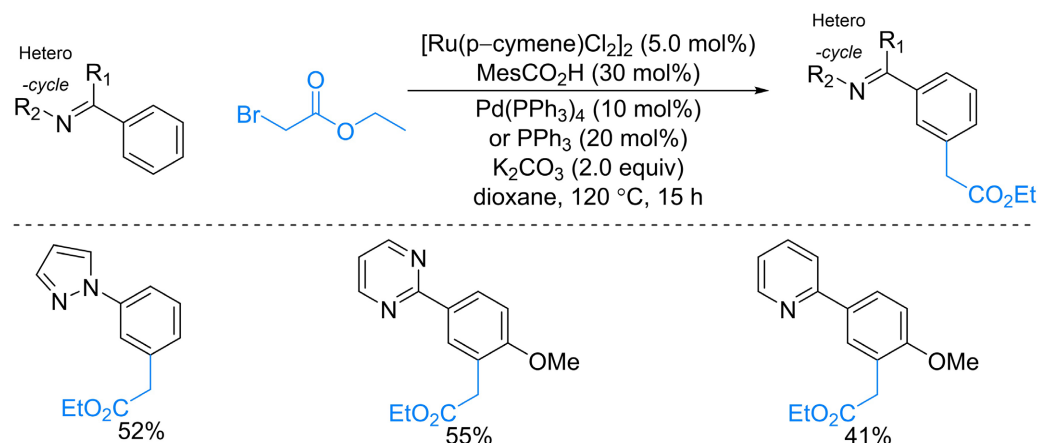


Figure 5. Proposed radical mechanism for the meta-selective tertalkylation of 2-aryl pyridines
图 5. 2-芳基吡啶间位选择性叔烷基化的推测自由基反应机理

2.3.3. α -卤代羰基类底物的间位烷基化与配体调控

伯烷基卤代物本身倾向生成邻位烷基化副产物,很难直接得到间位产物。三芳基膦添加剂的使用为解决该难题提供可行方案 [18]。膦配体能够与钌活性中心配位,改变催化活性物种的电子与空间环境,抑制邻位竞争路径,使反应选择性转向间位 C-H 官能化。对比上一小节仲、叔烷基依靠底物位阻来控制选择性,该案例证明通过配体改造,可以克服底物本身带来的固有选择性偏好,是优化钌催化体系非常重要的手段。研究表明,不同类型烷基卤代物在钌催化体系中存在本质的反应路径差异(见图 6) [17]。仲、叔卤代烷受自身空间位阻效应主导,更易发生碳-卤键单电子均裂,生成烷基自由基并依托 α -活化循环完成间位官能化,整体遵循自由基反应机理,而位阻更小的伯烷基卤代物,在膦配体修饰的钌催化体系中,主要通过双电子亲电取代历程实现间位 C-H 修饰。这种机理层面的差异性可通过配体与添加剂的精准筛选实现有效调控,为定向切换反应路径、差异化合成不同结构的间位烷基化产物提供了重要的理论支撑。

(a) primary alkylation



(b) secondary and tertiary alkylation

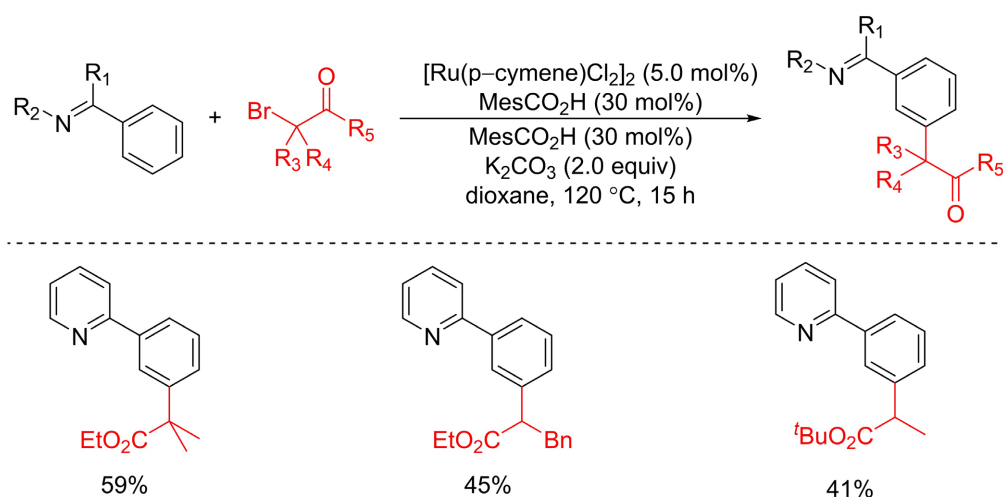


Figure 6. Meta-alkylation with α -halocarbonyls
图 6. α -卤代羰基化合物参与的间位烷基化反应

2.4. 钌催化芳烃间位碳-杂键官能化(溴化、硝化)

在间位溴化的研究中, Greaney 课题组采用 TBATB 作为溴源(见图 7(a)) [19], Huang 课题组则选择 NBS 作为溴试剂[19] [20]。两套条件均可以实现钌催化芳烃间位溴化, 但溴源种类不同, 二者在底物耐受、后处理操作上存在一定差异。两个团队均进一步开发一锅串联策略, 将间位溴化和 Suzuki、Heck 偶联结合(见图 7(a)和图 7(b))。相比于传统分步合成间位溴代芳烃的路线, 该策略省去中间体分离纯化, 简化合成流程, 更加适合快速组装多取代芳香骨架。

硝化反应则选用 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 为催化剂, 硝酸铜作为氮源, 在银盐氧化下产生 NO_2 自由基, 依托 α -活化机制完成间位硝化(见图 7(c)) [21]。该反应避开传统硝化工艺强酸性的苛刻条件, 拓展了钌 α -活化体系可引入的官能团种类, 不过该体系需要多种助剂协同参与, 组分复杂, 也在一定程度上限制实际大规模应用。

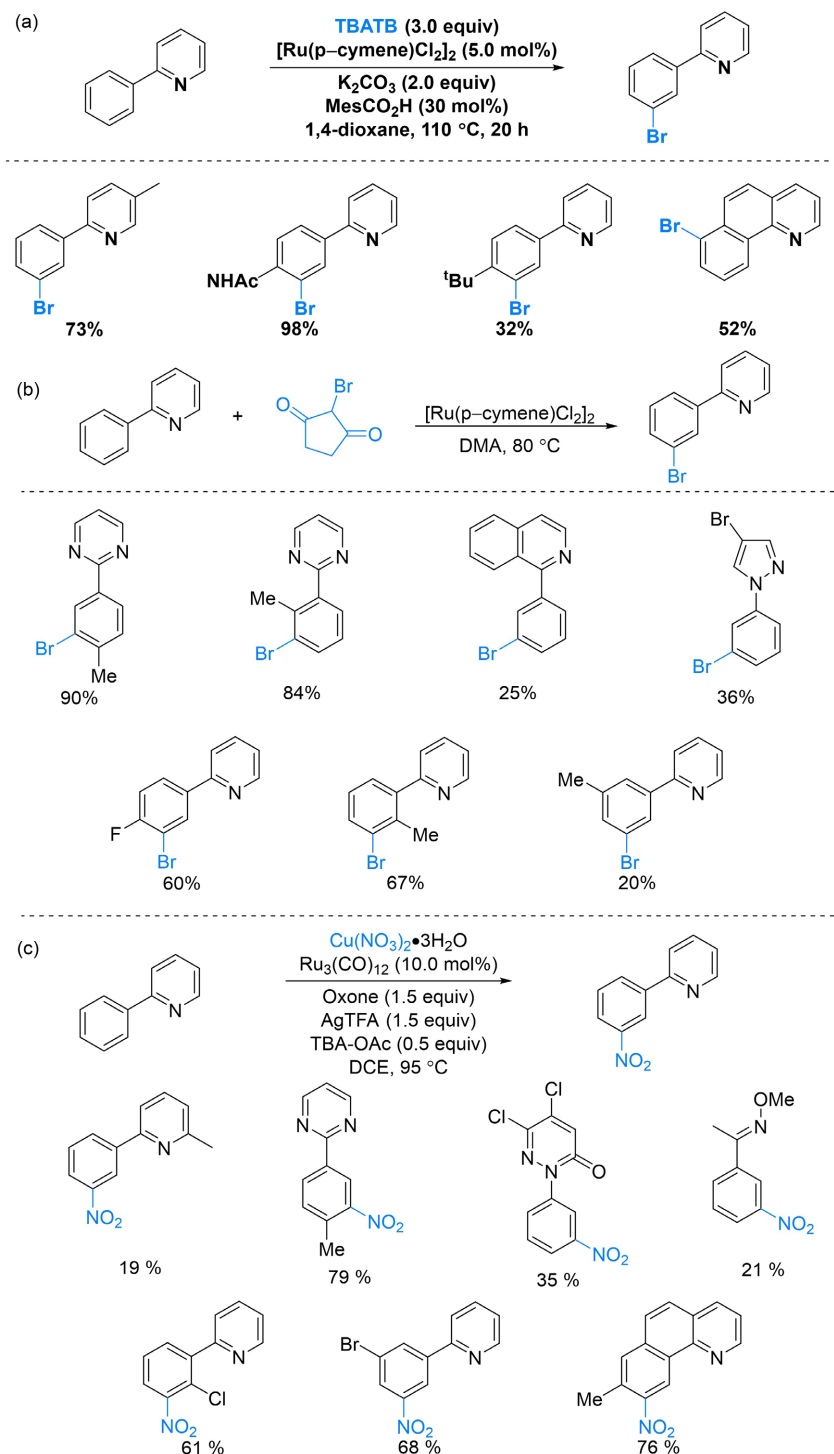


Figure 7. (a) Meta-bromination of 2-arylpyridines and analogous substrates; (b) Meta-selective bromination of heterocycle-directed arenes; (c) Meta-nitration of heterocycle-directed arenes

图 7. (a) 2-芳基吡啶及其类似底物的间位溴化; (b) 杂环导向芳烃的选择性间位溴化; (c) 杂环导向芳烃的间位硝化

2.5. 可脱除导向基团、双官能化与多步串联转化

苯基化、二氟甲基化反应均高度依赖三苯基膦添加剂[4] [22] [23]。膦配体可以配位稳定环钌金属中

间体, 压制邻位副反应。移除膦配体之后, 反应活性和间位选择性会明显衰减, 体现配体对该类转化的关键调控效果。偶氮苯、2-苯氧吡啶属于两类代表性可脱除导向基底(见图 8(a)) [12] [23], 反应结束后经过简单处理即可切除导向片段, 得到游离的间位烷基化苯胺或者酚, 解决导向基团残留在产物中的痛点, 对药物中间体合成具备实际意义。二者相比, 偶氮苯基团裂解操作简便, 但底物制备成本偏高。2-苯氧吡啶裂解条件相对剧烈, 会对部分敏感官能团造成影响[12] [24]。

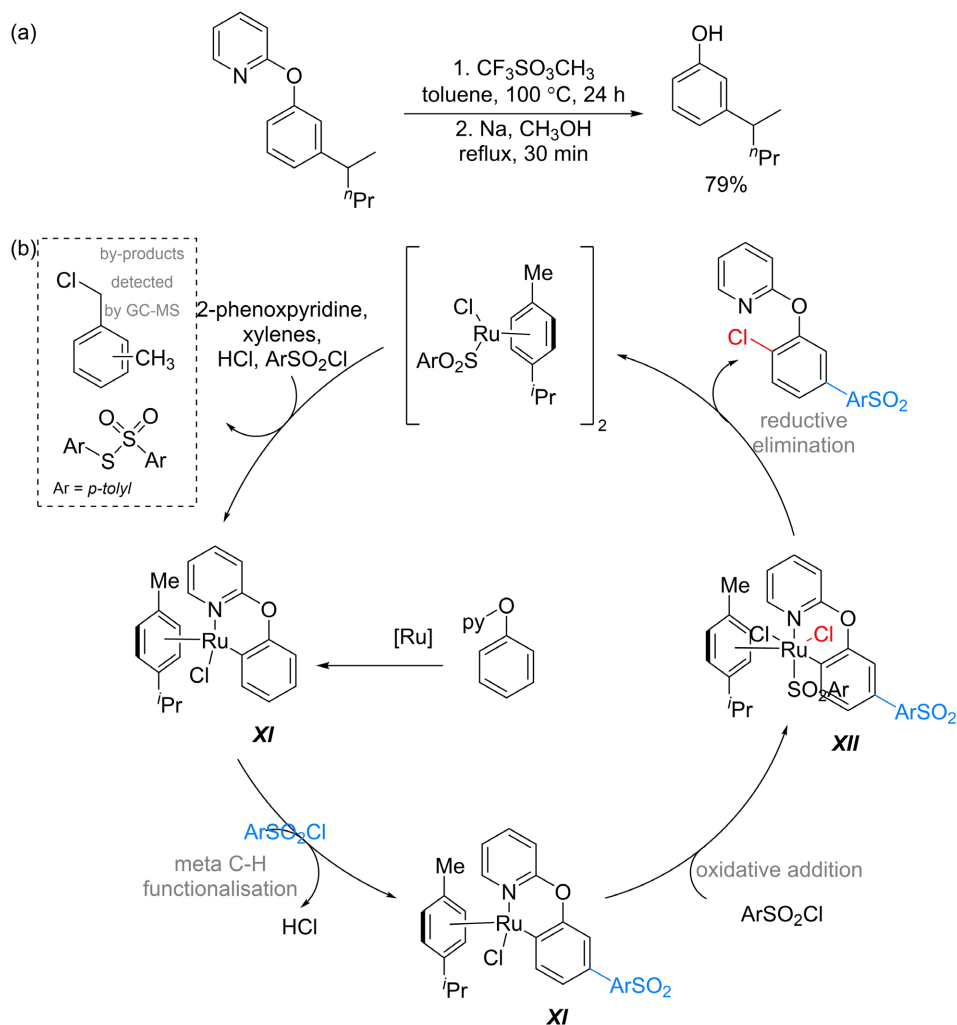


Figure 8. (a) Deprotection of phenols after alkylation; (b) Proposed mechanism for dual meta-sulfonation/ortho-chlorination of 2-phenoxypyridines

图 8. (a) 烷基化后酚类的脱保护反应; (b) 2-苯氧基吡啶间位磺化/邻位氯化双官能化的反应机理

除单一官能团修饰外, 该体系还能够实现同一分子的双 C-H 键官能化。使用磺酰氯试剂, 可以一步同时完成间位磺酰化与邻位氯化(见图 8(b)) [25]。单一试剂实现双位点修饰, 省去分步多步合成, 为快速构筑多取代芳香分子提供新思路, 但该双官能化模式对底物取代模式要求严格, 通用性不如单官能化反应。除直接可裂解基团之外, Ackermann 课题组开发酮亚胺类可转化导向基团[26]。亚胺导向基不需要苛刻裂解, 完成间位官能化后, 通过水解、还原就可以转化为羰基、氨基等官能团。这类“可转化导向基团”不用直接切掉整个片段, 而是把导向部分变成产物分子的一部分, 是导向基团设计一个值得关注的发展方向。

2.6. 非均相钌催化体系

钌属于贵金属，均相反应结束后催化剂难以回收，还容易带来产物金属残留问题，限制其在药物分子合成中的实际应用。针对该痛点，Ackermann 课题组发展二氧化硅负载非均相钌催化剂(Ru@SiO_2)。(见图 9) [17] [26]该多相催化剂可以简单分离回收，并且能够多次循环依旧保留催化活性，成功用于嘌呤衍生物侧链芳环的间位溴化。嘌呤母核广泛存在于生物活性分子，该方法为此类复杂底物修饰提供方案。但该非均相催化体系目前适用反应类型比较局限，仅在溴化反应中表现良好，难以拓展到烷基化、磺酰化等其他间位官能化，仍是后续需要攻克的方向。

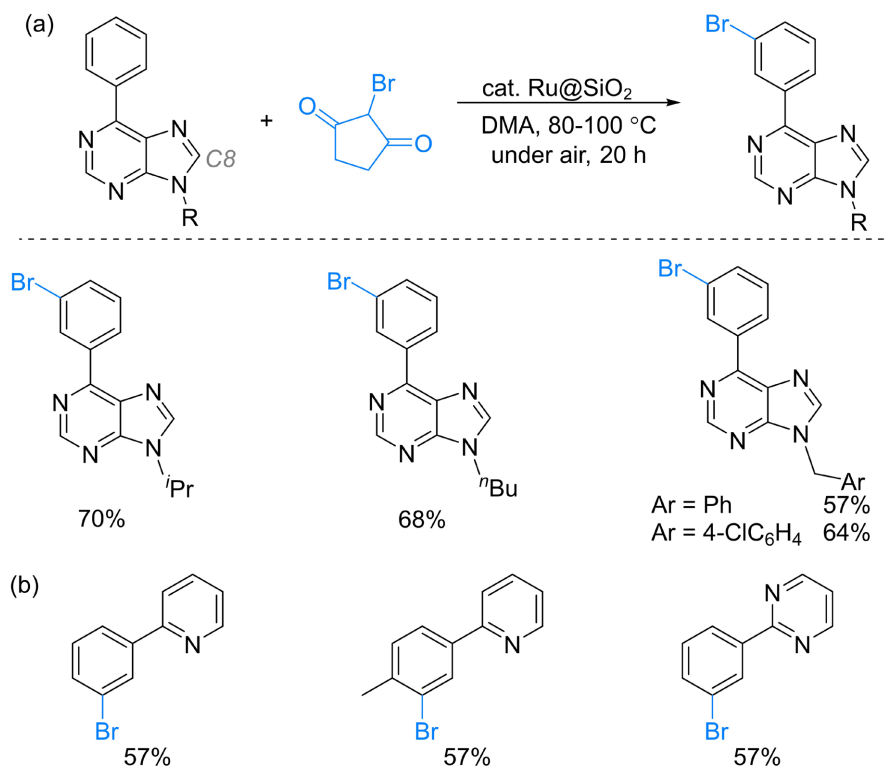


Figure 9. (a) Meta-bromination of purine derivatives over heterogeneous catalyst; (b) Meta-bromination of 2-arylpyridines and pyrimidines under identical conditions

图 9. (a) 多相催化剂介导的嘌呤衍生物间位溴化; (b) 相同条件下 2-芳基吡啶与嘧啶的间位溴化

3. 总结

自钌催化芳烃间位 C-H 官能化反应被报道以来，科研工作者围绕 α -活化核心理解析、反应影响因素探究以及远程 C-H 转化体系优化开展大量系统性研究，取得了丰硕的研究成果[5] [11] [27]-[30]。学界系统厘清了邻位环金属化、位点选择性翻转、配体位阻调控的完整反应路径，阐明金属中心、配体结构、底物取代模式以及反应条件对催化活性与区域选择性的调控规律，由此发展出多种高效的钌催化策略，克服了传统 C-H 活化方法选择性差、底物范围有限、反应条件苛刻等不足，能够在较为温和的条件下完成芳烃远程定点修饰，显著提升该策略在精细有机合成领域的实用价值。钌催化 α -活化策略作为芳烃远程位点选择性官能化的高效手段，通过合理设计导向基团即可专一实现芳环间位 C-H 键官能化，为复杂多取代芳香功能分子的构建提供简洁新颖的合成路径。对底物与反应条件进行适配优化后，该策略还可以突破位点限制，实现芳烃对位烷基化等非常规转化，进一步拓展钌催化体系的反应多样性。

尽管现有研究取得诸多进展,但钌(II)- α -活化策略依旧存在明显短板。绝大多数反应高度依赖杂环导向基团,需要预先在底物分子中引入导向基团,反应结束后还需要额外步骤完成脱除,反应的步骤经济性有待提高;同时催化过程依赖贵金属钌,底物普适性与反应条件仍存在较大优化空间。未来随着催化机理研究持续深入、新型配体与催化体系不断开发,简单无导向基芳烃有望实现直接选择性官能化。开发廉价金属替代催化体系、发展无需预安装导向基团的反应模式以及构建简易可转化导向基团,将会成为本领域重点研究方向。国内外多个研究团队正持续推进相关工作,致力于开发条件更温和、官能团耐受性更好、底物适用范围更广的钌催化间位 C-H 官能化新方法,推动该类合成体系朝着低成本、绿色化、通用化的方向不断发展。

参考文献

- [1] Horwitz, M.A., Fulton, J.L. and Johnson, J.S. (2017) Enantio- and Diastereoselective Organocatalytic Conjugate Additions of Nitroalkanes to Enone Diesters. *Organic Letters*, **19**, 5783-5785. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02735>
- [2] Warratz, S., Burns, D.J., Zhu, C., Korvorapun, K., Rogge, T., Scholz, J., et al. (2017) *meta*-C-H Bromination on Purine Bases by Heterogeneous Ruthenium Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 1557-1560. <https://doi.org/10.1002/anie.201609014>
- [3] Li, G., Li, D., Zhang, J., Shi, D. and Zhao, Y. (2017) Ligand-Enabled Regioselectivity in the Oxidative Cross-Coupling of Arenes with Toluenes and Cycloalkanes Using Ruthenium Catalysts: Tuning the Site-Selectivity from the *ortho* to *meta* Positions. *ACS Catalysis*, **7**, 4138-4143. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01072>
- [4] Li, B., Fang, S., Huang, D. and Shi, B. (2017) Ru-Catalyzed *meta*-C-H Benzylolation of Arenes with Toluene Derivatives. *Organic Letters*, **19**, 3950-3953. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01529>
- [5] Li, Z., Li, L., Li, Q., Jing, K., Xu, H. and Wang, G. (2017) Ruthenium-Catalyzed *meta*-Selective C-H Mono- and Difluoromethylation of Arenes through *ortho*-Metalation Strategy. *Chemistry—A European Journal*, **23**, 3285-3290. <https://doi.org/10.1002/chem.201700354>
- [6] Bhardwaj, A., Kaur, J., Wuest, M. and Wuest, F. (2017) *In Situ* Click Chemistry Generation of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *Nature Communications*, **8**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-016-0009-6>
- [7] Paterson, A.J., St John-Campbell, S., Mahon, M.F., Press, N.J. and Frost, C.G. (2015) Catalytic Meta-Selective C-H Functionalization to Construct Quaternary Carbon Centres. *Chemical Communications*, **51**, 12807-12810. <https://doi.org/10.1039/c5cc03951g>
- [8] Leow, D., Li, G., Mei, T. and Yu, J. (2012) Activation of Remote *meta*-C-H Bonds Assisted by an End-On Template. *Nature*, **486**, 518-522. <https://doi.org/10.1038/nature11158>
- [9] Wang, X.-C., Gong, W., Fang, L., Zhu, R., Li, S., Engle, K.M., et al. (2015) Ligand-Enabled *meta*-C-H Activation Using a Transient Mediator. *Nature*, **519**, 334-338. <https://doi.org/10.1038/nature14214>
- [10] Davis, H.J., Mihai, M.T. and Phipps, R.J. (2016) Ion Pair-Directed Regiocontrol in Transition-Metal Catalysis: A Meta-Selective C-H Borylation of Aromatic Quaternary Ammonium Salts. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 12759-12762. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b08164>
- [11] Ping, L., Chung, D.S., Bouffard, J. and Lee, S. (2017) Transition Metal-Catalyzed Site- and Regio-Divergent C-H Bond Functionalization. *Chemical Society Reviews*, **46**, 4299-4328. <https://doi.org/10.1039/c7cs00064b>
- [12] Li, G., Gao, P., Lv, X., Qu, C., Yan, Q., Wang, Y., et al. (2017) Synthesis of *m*-Alkylphenols via a Ruthenium-Catalyzed C-H Bond Functionalization of Phenol Derivatives. *Organic Letters*, **19**, 2682-2685. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00885>
- [13] Saidi, O., Marafie, J., Ledger, A.E.W., Liu, P.M., Mahon, M.F., Kociok-Köhn, G., et al. (2011) Ruthenium-Catalyzed Meta Sulfonation of 2-Phenylpyridines. *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 19298-19301. <https://doi.org/10.1021/ja208286b>
- [14] Zhao, X., Dimitrijević, E. and Dong, V.M. (2009) Palladium-Catalyzed C-H Bond Functionalization with Arylsulfonyl Chlorides. *Journal of the American Chemical Society*, **131**, 3466-3467. <https://doi.org/10.1021/ja900200g>
- [15] Martínez-Martínez, A.J., Kennedy, A.R., Mulvey, R.E. and O'Hara, C.T. (2014) Directed Ortho-Meta'- and Meta'-Meta'-Dimetalations: A Template Base Approach to Deprotonation. *Science*, **346**, 834-837. <https://doi.org/10.1126/science.1259662>
- [16] Li, J., Warratz, S., Zell, D., De Sarkar, S., Ishikawa, E.E. and Ackermann, L. (2015) *n*-acyl Amino Acid Ligands for Ruthenium(II)-Catalyzed *meta*-C-H *tert*-Alkylation with Removable Auxiliaries. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 13894-13901. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b08435>

- [17] Wang, D., Engle, K.M., Shi, B. and Yu, J. (2010) Ligand-Enabled Reactivity and Selectivity in a Synthetically Versatile Aryl C-H Olefination. *Science*, **327**, 315-319. <https://doi.org/10.1126/science.1182512>
- [18] Paterson, A.J., Heron, C.J., McMullin, C.L., Mahon, M.F., Press, N.J. and Frost, C.G. (2017) α -Halo Carbonyls Enable Meta Selective Primary, Secondary and Tertiary C-H Alkylations by Ruthenium Catalysis. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **15**, 5993-6000. <https://doi.org/10.1039/c7ob01192j>
- [19] Teskey, C.J., Lui, A.Y.W. and Greaney, M.F. (2015) Ruthenium-Catalyzed *meta*-Selective C-H Bromination. *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 11677-11680. <https://doi.org/10.1002/anie.201504390>
- [20] Yu, Q., Hu, L., Wang, Y., Zheng, S. and Huang, J. (2015) Directed *meta*-Selective Bromination of Arenes with Ruthenium Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition*, **54**, 15284-15288. <https://doi.org/10.1002/anie.201507100>
- [21] Fan, Z., Ni, J. and Zhang, A. (2016) Meta-Selective C_{Ar}-H Nitration of Arenes through a Ru₃(CO)₁₂-Catalyzed Ortho-Metalation Strategy. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 8470-8475. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b03402>
- [22] Li, G., Ma, X., Jia, C., Han, Q., Wang, Y., Wang, J., *et al.* (2017) Ruthenium-Catalyzed *meta/ortho*-Selective C-H Alkylation of Azoarenes Using Alkyl Bromides. *Chemical Communications*, **53**, 1261-1264. <https://doi.org/10.1039/c6cc09323j>
- [23] Fan, Z., Li, J., Lu, H., Wang, D., Wang, C., Uchiyama, M., *et al.* (2017) Monomeric Octahedral Ruthenium(II) Complex Enabled *meta*-C-H Nitration of Arenes with Removable Auxiliaries. *Organic Letters*, **19**, 3199-3202. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01297>
- [24] Li, G., Lv, X., Guo, K., Wang, Y., Yang, S., Yu, L., *et al.* (2017) Ruthenium-Catalyzed Meta-Selective C-H Sulfonation of Azoarenes with Arylsulfonyl Chlorides. *Organic Chemistry Frontiers*, **4**, 1145-1148. <https://doi.org/10.1039/c7qo00004a>
- [25] Li, G., Zhu, B., Ma, X., Jia, C., Lv, X., Wang, J., *et al.* (2017) Ruthenium-Catalyzed *ortho/meta*-Selective Dual C-H Bonds Functionalizations of Arenes. *Organic Letters*, **19**, 5166-5169. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02439>
- [26] Li, J., Korvorapun, K., De Sarkar, S., Rogge, T., Burns, D.J., Warratz, S., *et al.* (2017) Ruthenium(II)-Catalysed Remote C-H Alkylations as a Versatile Platform to Meta-Decorated Arenes. *Nature Communications*, **8**, Article No. 15430. <https://doi.org/10.1038/ncomms15430>
- [27] Ruan, Z., Zhang, S., Zhu, C., Ruth, P.N., Stalke, D. and Ackermann, L. (2017) Ruthenium(II)-Catalyzed *meta*-C-H Mono- and Difluoromethylations by Phosphine/Carboxylate Cooperation. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 2045-2049. <https://doi.org/10.1002/anie.201611595>
- [28] Yuan, C.C., Chen, X.L., Zhang, J.Y. and Zhao, Y.S. (2017) Meta-Selective C-H Difluoromethylation of Various Arenes with a Versatile Ruthenium Catalyst. *Organic Chemistry Frontiers*, **4**, 1867-1871. <https://doi.org/10.1039/c7qo00449d>
- [29] Leitch, J.A., McMullin, C.L., Mahon, M.F., Bhonoah, Y. and Frost, C.G. (2017) Remote C6-Selective Ruthenium-Catalyzed C-H Alkylation of Indole Derivatives via Σ -Activation. *ACS Catalysis*, **7**, 2616-2623. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00038>
- [30] Leitch, J.A., McMullin, C.L., Paterson, A.J., Mahon, M.F., Bhonoah, Y. and Frost, C.G. (2017) Ruthenium-Catalyzed *para*-Selective C-H Alkylation of Aniline Derivatives. *Angewandte Chemie International Edition*, **56**, 15131-15135. <https://doi.org/10.1002/anie.201708961>