

吡啶作為反應性可調節式導向基團於過渡金屬媒介碳-氫鍵活化反應中之應用

朱見和*，林虔炆

摘要

碳-氫鍵結於自然界中廣泛存在但卻有著高度化學反應惰性，一般傳統化學反應方法難以令其直接進行轉化，然而近年來利用過渡金屬催化碳-氫鍵活化策略讓化學家得以克服此挑戰性問題，不過此類型反應通常需要於導向基團輔助下方能選擇性活化及轉化分子之特定碳-氫鍵。因此就導向基團角色而言，吡啶可說是所有基團中最具反應可調整性者，本文將就文獻中利用吡啶扮演過渡金屬媒介碳-氫鍵活化反應之導向基團研究進行詳細介紹。

關鍵字：過渡金屬、碳-氫鍵活化反應、吡啶導向基團

朱見和(通訊作者)，國立臺東大學應用科學系助理教授。E-mail：j_hchu@nttu.edu.tw

林虔炆，國立臺東大學應用科學系。E-mail：w96j.fu06jp6xup@gmail.com

投稿日期：2020年11月30日；修改日期：2020年12月12日；通過日期：2020年12月13日。

Pyridine as a Reactivity-Tunable Directing Group Applied in Transition Metal-Catalyzed C-H Bond Activation and Transformations

Jean-Ho Chu*, Chien-Wen Lin

Abstract

The carbon-hydrogen bond widely exists in nature and owns highly chemical inertia. It is hard to make it directly undergo chemical transformations. In recent years, the transition metal-catalyzed carbon-hydrogen bond activation strategy provides chemists an opportunity to overcome the intrinsic problem. The directing group is usually required to assist the transition metal in the activation of the carbon-hydrogen bond. Pyridine is believed to be the best choice for this type of reaction in terms of the reactivity adjustment. In this review, we briefly introduce some representative works of the carbon-hydrogen bond activation by employing the pyridine as a directing group.

Keywords: Transition metal, C-H bond activation, Directing group

Jean-Ho Chu (Corresponding Author), Assistant Professor, Department of Applied Science, National Taitung University, Email: j_hchu@nttu.edu.tw

Chien-Wen Lin, Department of Applied Science, National Taitung University, E-mail : w96j.fu06jp6xup@gmail.com

壹、前言

分子結構中廣泛存在的化學鍵結莫過於碳-氫鍵，由於其高度穩定的化學特性，使得分子能夠穩定存在於自然界中，但卻也因此特性使得碳-氫鍵結於化學反應中難以進行轉化。傳統合成方法雖能完成碳-氫鍵之化學轉化 (Sherwood, J., et al., 2019; Hooshmand, S. E., et al., 2019; Bhaskaran, S., et al., 2020; Jose, D. E., et al., 2020)，但往往需較多反應步驟且試劑使用相對複雜，合成反應效率較不佳；然而以過渡金屬媒介碳-氫鍵活化暨官能基化之合成方式能夠更有效率完成與傳統方法一致之反應 (如圖1所示)，因此近年來碳-氫鍵活化反應已逐漸成為有機合成領域中被高度重視的前沿研究主題 (Rej, S., et al., 2020; Zheng, Q., et al., 2020; Jiao, K.-J., et al., 2020; Ackermann, L., 2020; Nájera, C., et al., 2019; Romero, A. H., 2019; Chu, J.-H., et al., 2008; Chu, J.-H., et al., 2009; Chu, J.-H., et al., 2010; Chu, J.-H., et al., 2011; Chu, J.-H., et al., 2014; Chu, J.-H., et al., 2015; Wu, H.-C., et al., 2016)。

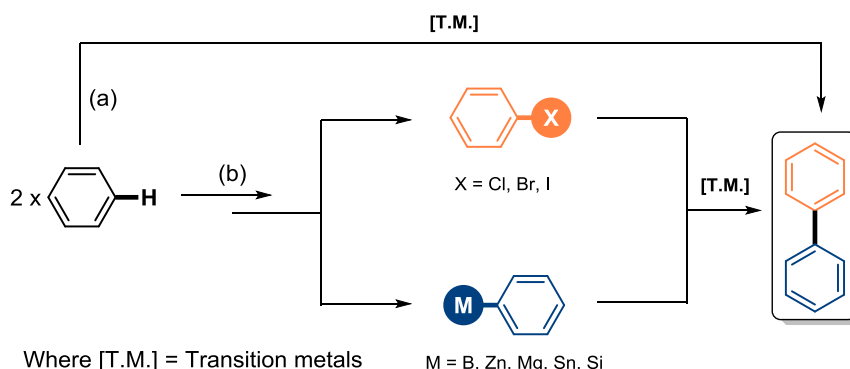


圖 1. (a) 碳-氫鍵活化與 (b) 傳統化學方式進行碳-碳鍵偶合方法之比較。

早期文獻中有許多與碳-氫鍵活化相關的研究報導，然而一般被公認為第一個以過渡金屬媒介碳-氫鍵活化暨官能基化之反應例子，當屬1965年Chatt 和 Davidson 所報導利用鈦(ruthenium)金屬嵌入萘(naphthalene, **1**)之2號碳-氫鍵生成錯合物**2**之研究，如圖2所示(Chatt, J., & Davidson, J. M., 1965)。

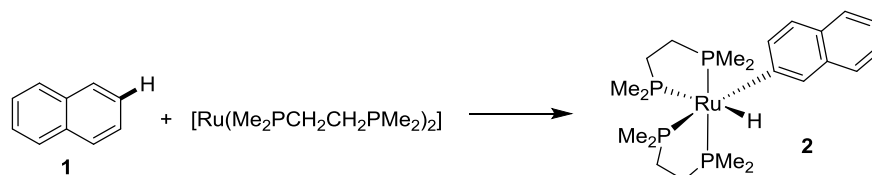


圖 2. Chatt 和 Davidson 利用鈦金屬媒介萘分子之碳-氫鍵活化代表性工作。

然而以官能基作為導向基團(directing group, 簡稱 DG)輔助過渡金屬催化選擇性碳-氫鍵活化暨官能基轉化之首例研究則是由日本化學家Murai等人於1993年所提出, 其研究中利用鈦金屬作為催化試劑於羰基(carbonyl group)扮演導向基團角色下成功實現金屬催化苯乙酮 (acetophenone, **3**)之鄰位碳-氫鍵烷基化反應生成一系列產物 **5**, 關於其反應和機制則分別如圖3 (a)與(b)所示(Murai, S., et al., 1993)。首先鈦(0)金屬催化試劑與苯乙酮**3**之羰基進行錯合形成**6**並脫去一分子的一氧化碳(CO)形成錯合物**7**, 緊接著鈦(0)金屬嵌入芳香環上的鄰位碳-氫鍵形成中間體 **8**, 隨後烯烴**4**透過配位基交換(ligand exchange)方式形成錯合物**9**, 而乙烯基受氫化反應(hydrogenation)形成中間體**10**, 最後產物**5**經由中間體**10**與**11**之還原脫去(reductive elimination) 及解離反應生成, 再生的鈦(0)金屬則接續下一個催化循環。

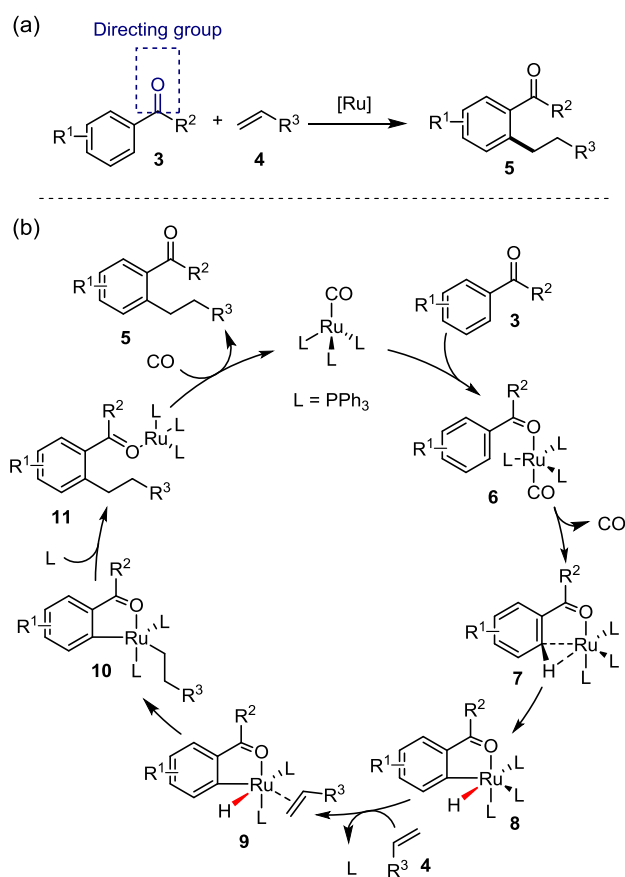


圖 3. (a) 鈦金屬催化苯乙酮之鄰位碳-氫鍵烷基化反應；(b) 可能反應機制。

自此代表性工作之後, 選擇性直接碳-氫鍵官能基化或轉化的研究才逐漸引起有機合成化學家們的興趣, 此種合成策略通常需要導向基團施以輔助來完成, 而常見之導向基團有吡啶(pyridine)、嘓啶(pyrimidine)、醯胺(amide)、肟(oxime)及羧酸

(carboxylate)等，如圖4所示(Wu, M.-J., & Chu, J.-H., 2020)。其中多數導向基團因為存在結構修飾上的限制，無法有效調整其與金屬催化劑間的親和能力；然而吡啶環上除了1號位(氮原子位置)外，其餘3至6號位皆可以透過化學修飾方式置換成各種具立體或推拉電子性基團，藉此調整吡啶與過渡金屬離子間的整合能力強弱而達到最佳催化反應性。

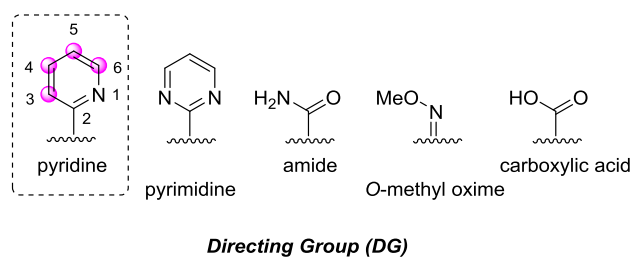


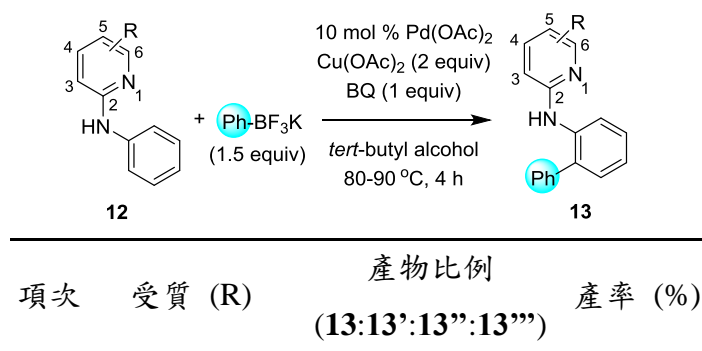
圖 4. 金屬媒介碳-氫鍵活化反應中常見之導向基團種類。

關於以吡啶作為導向基團同時研究其環上之取代基電子與立體效應對於過渡金屬催化碳-氫鍵活化反應性之影響，2014年時 Chu 與 Wu 等人在鈀金屬催化苯胺(aniline, **12**) 之鄰位碳-氫鍵活化/芳香基化反應生成產物**13**之研究中做了詳細探討(Chu, J.-H., et al., 2014)。

作者特別於吡啶環上之3至6號碳位放置甲氧基(methoxy)、甲基(methyl)以及硝基(nitro)，並測試其協助鈀金屬催化碳-氫鍵活化之反應性。實驗結果發現，當推電子基(甲氧基或甲基)位於4號碳位時所表現出來的反應結果最佳，然而當取代基置換成拉電子基(硝基)時，反應效果則明顯地變差。除此之外，當推電子基位於3或5號碳位時反應結果也不錯，但是與4號碳位相較下還是有些許落差；至於6號碳位則無論是放置推或拉電子基團，皆會因為立體阻礙因素而使得反應性變差，特別是放置拉電子基團時，實驗結果顯示幾乎無任何預期產物生成。

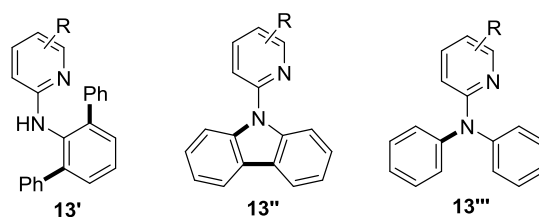
表 1

鈀金屬催化鄰位碳-氫鍵活化反應中吡啶導向基團之環上取代基電子效應研究



1	H (12a)	89:0:11:0	69
2	3-OMe (12b)	35:65:0:0	85
3	3-Me (12c)	40:60:0:0	80
4	3-NO ₂ (12d)	75:0:25:0	55
5	4-OMe (12e)	100:0:0:0	90
6	4-Me (12f)	100:0:0:0	87
7	4-NO ₂ (12g)	95:0:5:0	47
8	5-OMe (12h)	100:0:0:0	85
9	5-Me (12i)	100:0:0:0	75
10	5-NO ₂ (12j)	--	0
11	6-OMe (12k)	100:0:0:0	20
12	6-Me (12l)	20:0:0:80	25
13	6-NO ₂ (12m)	--	0

備註: **13'** = diphenylated products; **13''** = *N*-(pyridin-2-yl)-9*H*-carbazoles; **13'''** = *N,N*-diphenylpyridin-2-amines.



有鑑於吡啶作為反應性可調節式及位向選擇性導向基團於過渡金屬媒介碳-氮鍵活化反應之優勢，本文特別針對文獻中幾個代表性例子進行介紹。

貳、吡啶作為導向基團於碳-氮鍵活化/官能基化之研究應用

一、鈀金屬催化吡啶之鄰位碳-氮鍵活化/芳香基化反應 (Chu, J.-H., et al., 2013)

Chu 與 Wu 等人於 2013 年報導利用吡啶作為位向導向基團，成功地協助鈀金屬催化吡啶(carbazole, **14**)進行鄰位碳-氮鍵活化/芳香基化反應合成一系列吡啶鄰位芳基化衍生物 **15**。此反應以醋酸鈀(palladium(II) acetate)作為催化劑，引入硝酸銀(silver nitrate)與苯醌(p-benzoquinone, 簡稱 BQ)分別作為氧化劑及反應促進劑並於第三丁醇(tert-butanol)溶劑中與芳基三氟硼酸鉀鹽(potassium aryltrifluoroborate)作用

即可達成，如圖 5 所示。

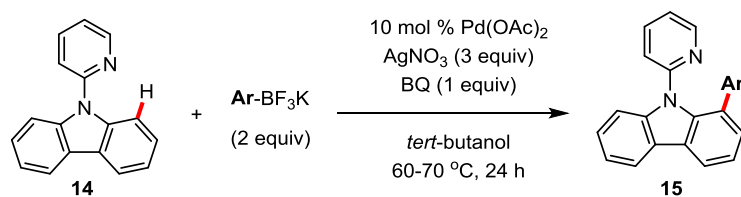


圖 5. 吡啶導向基團協助鈰金屬催化吡啶之鄰位碳-氫鍵芳香基化反應。

作者為了深入瞭解反應之發生過程，首先利用等當量吡啶與醋酸鈰合成重要鈰環中間體(palladacycle)，其分子結構透過 X-ray 繞射分析技術獲得確認；另外，為了瞭解鈰金屬媒介吡啶之鄰位碳-氫鍵斷裂是否為反應之速率決定步驟(rate-determining step)，作者進行了分子內動力學同位素效應實驗(kinetic isotope effect, 簡稱 KIE)，結果顯示 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 值約為 1.0，此結果暗示鈰金屬媒介碳-氫鍵斷裂並非反應速率決定步驟之一；再者透過鈰環中間體與各種推拉電子性之芳基取代三氟硼化鉀鹽試劑進行哈米特實驗(Hammett experiment)獲得 ρ 值約為 -2.16，顯示反應傾向於缺電子的金屬錯合過渡態下發生；最後透過控制實驗證實苯醌為反應重要促進劑角色。

基於鈰環中間體的結構確認以及動力學與控制實驗結果，作者提出一可能反應機制，如圖 6 所示。首先醋酸鈰與吡啶 14 上之吡啶導向基團進行螯合，兩者進一步透過鄰位碳-氫鍵活化反應生成鈰環中間體，隨後苯醌與中間體 16 的鈰金屬中心進行錯合形成中間體 17，此中間體能夠有效促使接下來的金屬轉移（經由中間體 18）以及還原脫去兩反應過程生成預期產物 15，最後鈰 (0) 金屬被釋放且受銀氧化試劑作用轉換為鈰 (II) 金屬，再次催化下個反應循環。

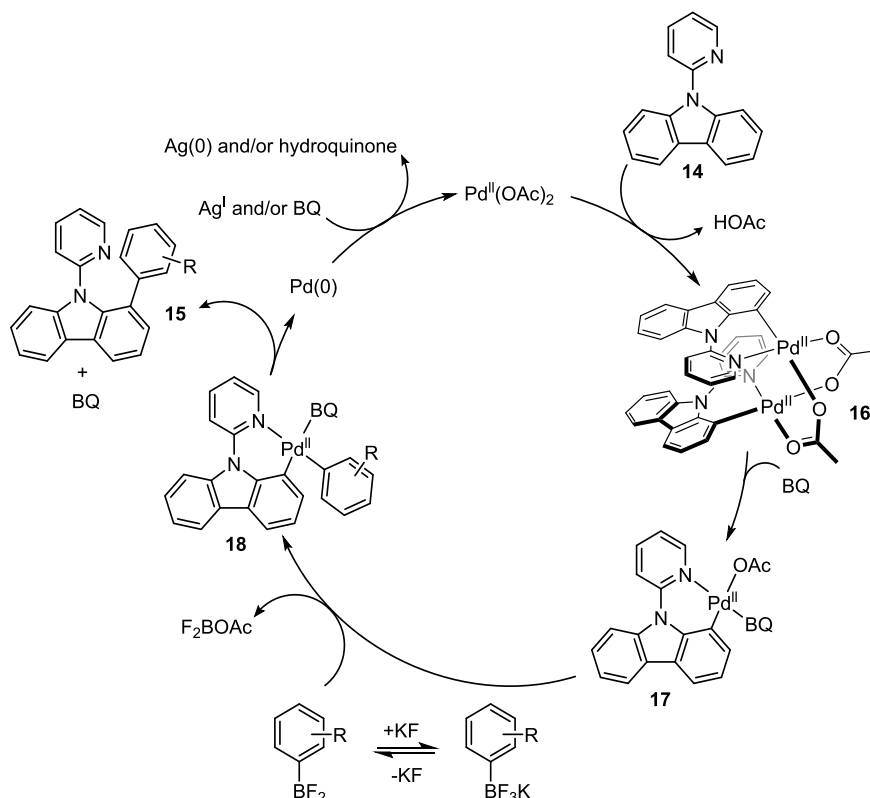


圖 6. 鈀金屬催化吡啶之鄰位碳-氫鍵活化反應機制圖。

另一方面，作者以此反應策略應用於海洋生物鹼 Hyellazole (21) 的合成，如圖 7 所示，首先起始物 19 受鈀金屬催化鄰位碳-氫鍵活化/苯基化反應順利製備前驅物 20，此前驅物之吡啶導向基團進一步與三氟甲磺酸甲酯(methyl trifluoromethanesulfonate, 簡稱 MeOTf)反應形成 N-甲基吡啶鹽後，其可於氫氧化鈉的甲醇溶液中作用被移除，最終可順利獲得天然物 Hyellazole (21)。

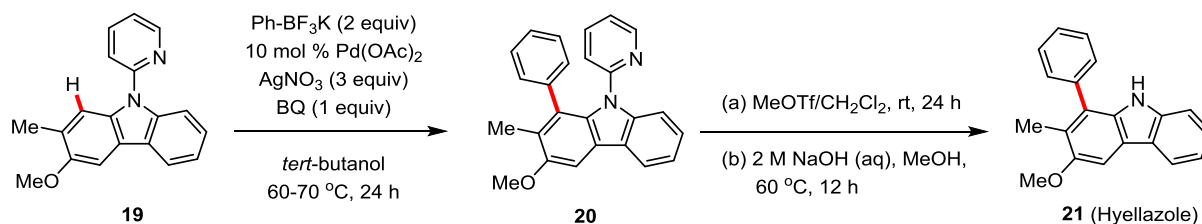


圖 7. 天然物 Hyellazole 之合成。

二、鈀金屬催化 2-苯胺吡啶之鄰位碳-氫鍵活化/芳基化反應 (Chu, J.-H., et al., 2019)

Chu 與 Wu 等人於 2019 年報導利用 4-甲氧基吡啶作為導向基團，成功輔助鈀金屬催化苯胺 **22** 之鄰位碳-氫鍵活化/芳基化反應，最後合成出一系鄰位芳基取代苯胺衍生物 **23** 與 **24**，如圖 8 所示。

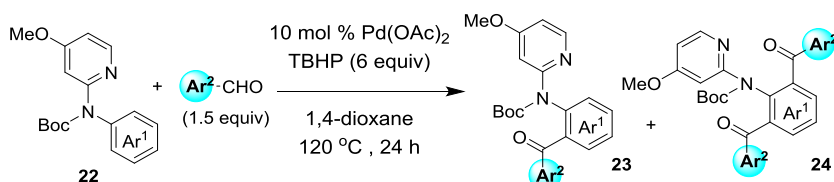


圖 8. 鈀金屬催化苯胺之鄰位碳-氫鍵活化/芳香基化反應。

研究中作者針對吡啶導向基團之 4 號位進行取代基電子效應對於反應性的測試，如圖 9 所示。實驗結果發現當取代基為氫原子時反應幾乎無法發生(僅極少量產物 **24a** 生成)，換以甲基後發現預期產物 **24b** 之產率可以提升至 40%，最後以甲氧基作為取代基時反應之產率為最佳(87%)，不過反應同時伴隨雙取代產物 **25c** 生成 (**24c/25c** = 67/33)。

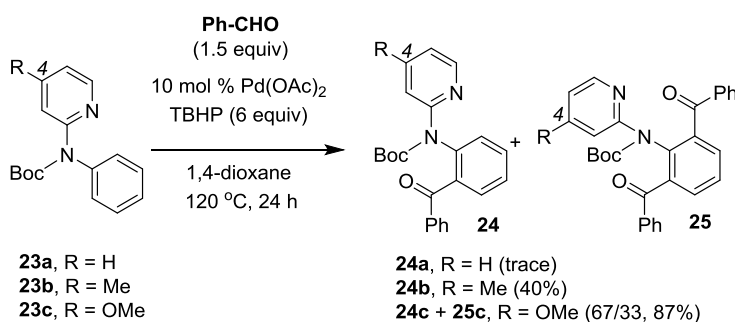


圖 9. 吡啶之 4 號碳位取代基電子效應對於反應性的測試。

如圖 10 所示，作者為了瞭解起始物中 Boc 基團是否亦參與導向基團角色，因此合成鈀環中間體 **26** 並透過 X-ray 單晶繞射分析，發現吡啶才是真正扮演導向基團角色而 Boc 僅是胺基保護基團。最後鈀環中間體與苯甲醛在過氧試劑 (TBHP) 存在下進行反應測試，但是作者並無法透過此控制實驗獲得預期鄰位苯甲醯化產物 **24a**，推測鈀環並非該反應之重要中間體。

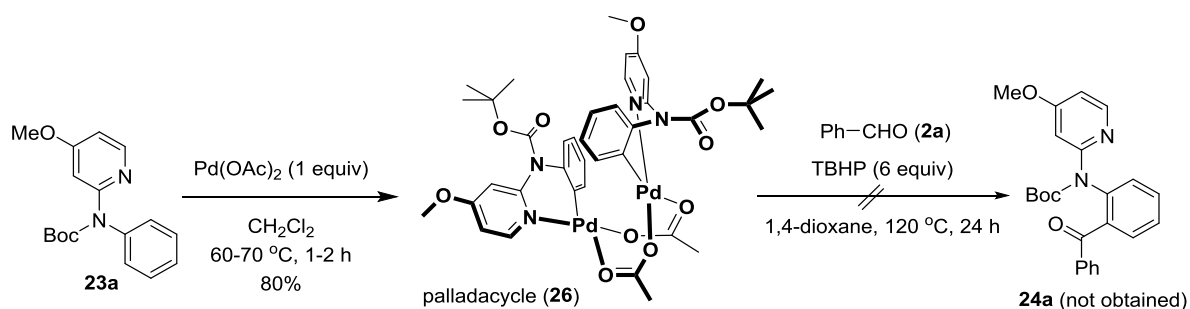


圖 10. 鈀環中間體的製備與控制反應測試。

另外，作者也針對反應進行了自由基捕捉劑實驗以及分子內/間動力學同位素效應實驗，結果發現當反應於 3 當量自由基捕捉劑（例如：BHT、DPE 與 TEMPO）存在下，產物生成情況變得極差，顯示反應過程中可能有自由基物種生成；再者分子內/間動力學同位素效應結果分別為 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 5.4$ & 1.0 ，顯示重要的反應速率決定步驟應為金屬錯合物的形成，作者因此提出可能機制過程，如圖 11 所示。首先掛載吡啶導向基團之苯胺受質與鈀金屬催化劑形成錯合物 **27**，同時芳香基醛與 TBHP 作用生成芳醌自由基並與錯合物 **27** 作用生成活性中間體 **28**，接著經由此中間體之鈀 (III 或 IV) 金屬中心進行鄰位碳-氫鍵活化形成中間體 **29**，最後透過還原脫去反應獲得產物 **24**，再次生成的鈀 (II) 金屬則繼續催化下一個反應循環。

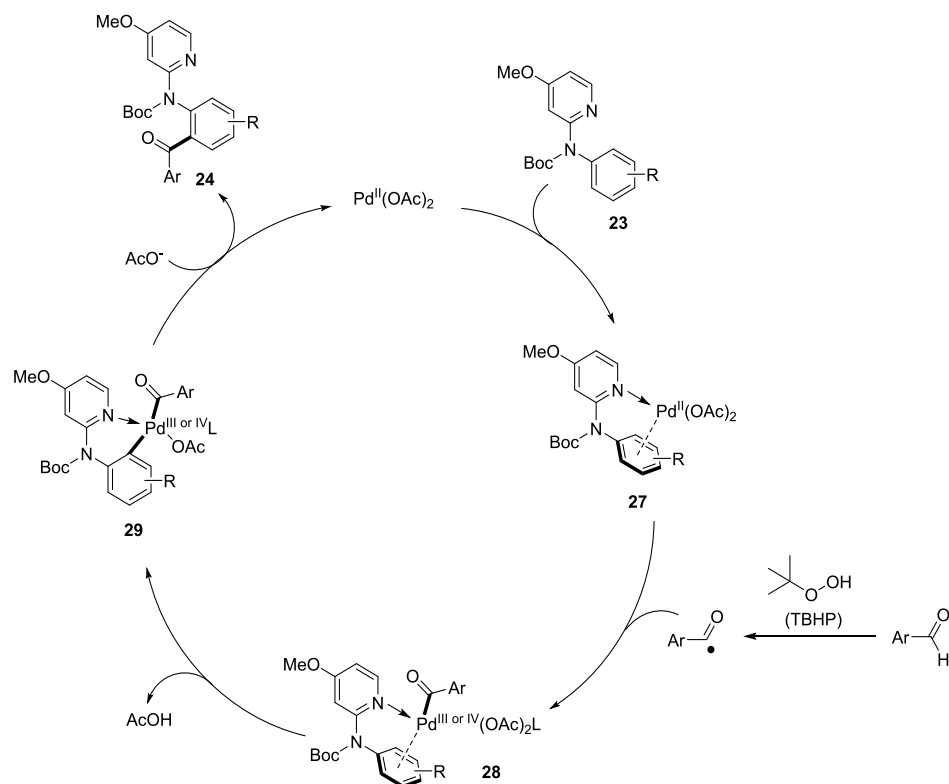


圖 11. 鈀金屬催化苯胺之鄰位碳-氫鍵官能基化反應機制。

朱見和*, 林虔玆 吡啶作為反應性可調節式導向基團於過渡金屬媒介碳-氮鍵活化反應中之應用

反應所獲得的鄰位芳醯基取代苯胺化合物 **24a** 可以再透過分子內碳-氮鍵活化/碳-氮鍵偶合方式轉化為吡啶酮 **30**，最後移除吡啶導向基團即可獲得 9(10H)-吡啶酮 **31**，如圖 12 所示。

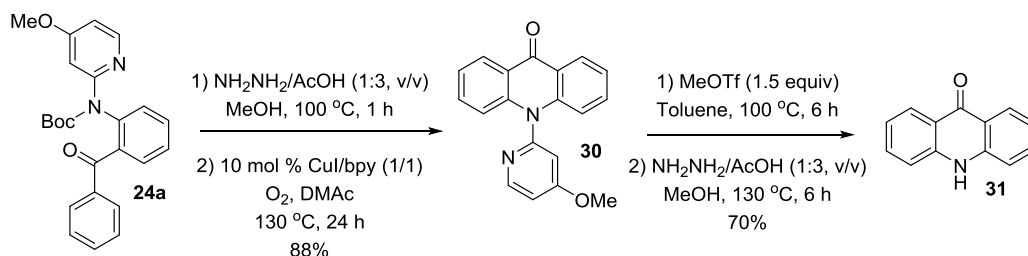


圖 12. 鄰位芳醯基取代苯胺應用於吡啶酮之合成。

三、鈦金屬催化苯甲胺分子之間位碳-氮鍵活化/芳基化反應 (Wang, P., Farmer, M. E., & Yu, J.-Q., 2017)

Yu 等人於 2017 年利用鈦金屬活化苯甲胺(benzylamine, **32**)之間位碳-氮鍵，並利用 3-甲基吡啶作為位向導向基團，同時結合吡啶酮 **34** 或 **35** 作為配位牙基，最後透過降冰片烯 **36** 進行 Catellani 反應實現了苯甲胺 **32** 的間位碳-氮鍵芳香基化反應，此方法提供各式間位芳香取代苯甲胺衍生物 **33** 之合成，反應具有高度官能基耐受性，如圖 13 所示。

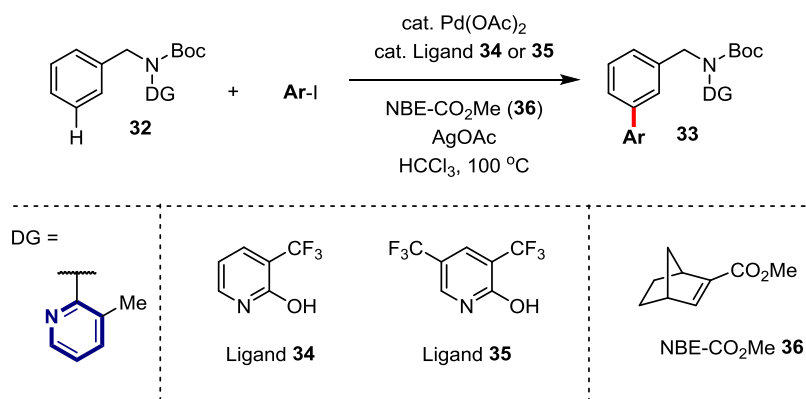


圖 13. 鈦金屬催化苯甲胺之間位碳-氮鍵活化/芳香基化反應。

後來作者以偶合試劑 **A** 與 **B** 分別和起始物 **32** 進行反應，實驗發現間位胺化與氯化產物 **37** 與 **38** 皆能夠順利被合成，此結果顯示 3-甲基吡啶導向基團對於鈦金屬催化苯甲胺之間位碳-氮鍵官能基化反應的確有良好輔助效果。

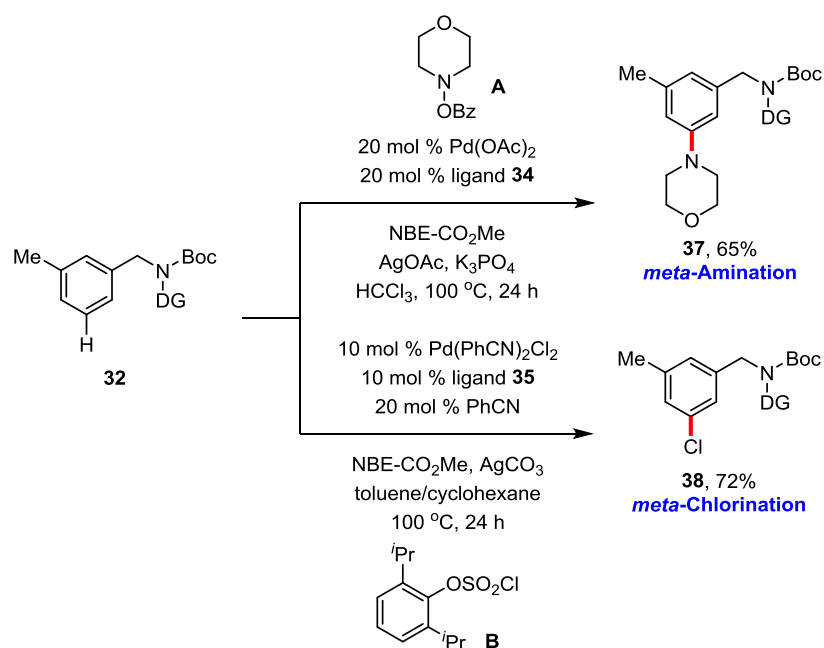


圖 14. 反應多樣性展示: 間位碳-氫鍵胺化與氯化反應。

最後作者以此方法應用於藥物活性分子 RPR128515 (Maignan, S., et al., 2000) 類似物 **40** 之合成, 如圖 15 所示。首先透過鈰金屬催化起始物 **32a** 之間位碳-氫鍵芳香基化反應可製備化合物 **33a**, 接著透過碘化甲烷與氫氧化鈉於乙腈溶液中進行 Boc 與 CO₂Me 的去保護及水解反應生成化合物 **39**, 最後再根據文獻發表方式 (Maignan, S., et al., 2000) 即可順利製備該藥物活性分子 **40**。

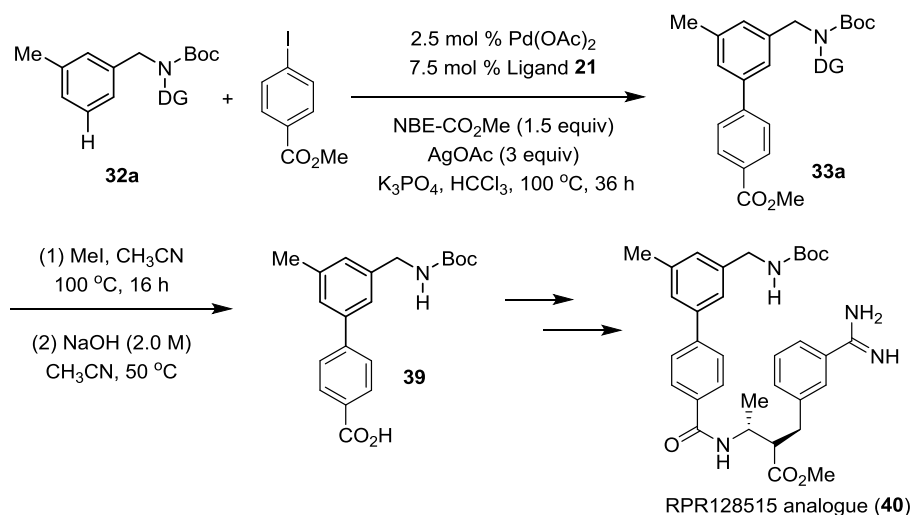


圖 15. 藥物活性分子 RPR128515 類似物的合成。

四、銨金屬催化分子間/內烯烴加氫醯化反應 (Vautravers, N. R., Regent, D. D., & Breit, B., 2011)

Breit 等人於 2011 年利用 6-二苯基磷甲基-3-甲基吡啶-2-胺 (6-((diphenylphosphanyl)methyl)-3-methylpyridin-2-amine) **46** 作為瞬態導向基團 (transient directing group, 簡稱 TDG) 協助銨金屬媒介芳基醛 **41** 與 **44** 進行分子間/內碳-氫鍵活化反應, 並與烯烴 **42** 進行加氫醯化 (hydroacylation) 反應生成產物 **43** 與 **45**, 如圖 16 所示。

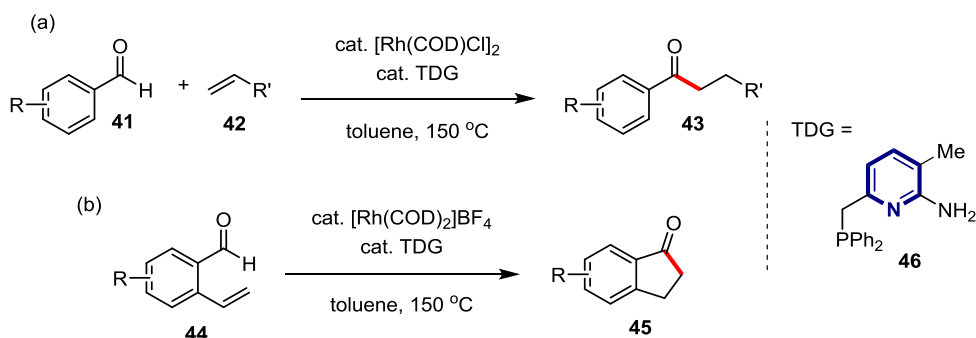


圖 16. 6-二苯基磷甲基-3-甲基吡啶-2-胺協助銨金屬催化芳基醛進行碳-氫鍵活化/加氫醯化反應。

此反應主要是藉由瞬時導向基團之胺基與芳基醛進行縮合反應生成亞胺 (imine) 基團連結彼此, 緊接著吡啶基團上之氮原子及磷甲基團與銨金屬錯合, 而烯烴最後透過 π -金屬作用模式形成了中間體 **47**, 如圖 17 所示, 作者利用此種策略方式來實現分子間/內之烯烴加氫醯化反應獲得一系列酮類分子 **43** 與 **45**。

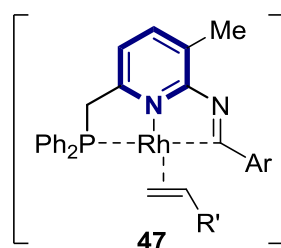


圖 17. 瞬態導向基團、芳基醛起始物、烯烴與銨金屬之錯合模型。

參、結論

吡啶作為導向基團具有簡易掛載與移除的優點，同時其環上多處碳位可進行取代基修飾變換進而調整吡啶之氮原子電子密度，最後與過渡金屬達成最佳交互作用狀態並促使後續碳-氫鍵活化反應順利發生。文獻中之研究結果顯示吡啶作為遠/短程及瞬態導向基團時皆具有良好的金屬錯合能力，且能夠有效引導過渡金屬和特定碳-氫鍵間發生活化作用，由此可見，相較於其它導向基團而言，吡啶於協助過渡金屬媒介碳-氫鍵活化暨轉化上具有較佳優勢。

引用文獻

Selected reviews: (a) Sherwood, J., Clark, J. H., Fairlamb, I. J. S., & Slattery, J. M. (2019). Solvent Effects in Palladium Catalysed Cross-Coupling Reactions. *Green Chemistry*, 21, 2164-2213. (b) Hooshmand, S. E., Heidari, B., Sedghi, R., & Varma, R. S. (2019). Recent Advances in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction Using Efficient Catalysts in Eco-Friendly Media. *Green Chemistry*, 21, 381-405. (c) Bhaskaran, S., Padusha, M. S. A., & Sajith, A. M. (2020). Application of Palladium Based Precatalytic Systems in the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions of Chloro-Heterocycles. *ChemistrySelect*, 5, 9005–9016. (d) Jose, D. E., Kanchana, U. S., Mathew, T. V., & Anilkumar, G. (2020). Recent Studies in Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reactions with the Aid of Phase Transfer Catalysts. *Journal of Organometallic Chemistry*, 927, 121538.

Selected reviews for the transition metal-catalyzed C-H bond functionalization: (a) Rej, S., Ano, Y., & Chatani, N. (2020). Bidentate Directing Groups: An Efficient Tool in C–H Bond Functionalization Chemistry for the Expedient Construction of C–C Bonds. *Chemical Review*, 120, 1788-1887. (b) Zheng, Q., Liu, C., Chen, J., & Rao, G. (2020). C-H Functionalization of Aromatic Amides. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362, 1406-1446. (c) Jiao, K.-J., Xing, Y.-K., Yang, Q.-L., Qiu, H., & Mei, T.-S. (2020). Site-Selective C–H Functionalization via Synergistic Use of Electrochemistry and Transition Metal Catalysis. *Accounts of Chemical Research*, 53, 300-310. (d) Ackermann, L. (2020). Metalla-Electrocatalyzed C–H Activation by Earth-Abundant 3d Metals and Beyond. *Accounts of Chemical Research*, 53, 84-104. (e) Nájera, C., Beletskaya, I. P., & Yus, M. (2019). Metal-Catalyzed Regiodivergent Organic Reactions. *Chemical Society Reviews*, 48, 4515-4618. (f) Romero, A. H. (2019). Fused Heteroaromatic Rings via Metal-Mediated/Catalyzed Intramolecular C–H Activation: A Comprehensive Review. *Topics in Current Chemistry*, 377, 21. Our works on C-H bond functionalization: (g) Chu, J.-H., Chen, C.-C., & Wu, M.-J. (2008). Palladium-Catalyzed Arylation and Alkylation of 3,5-Diphenylisoxazole with Boronic Acids via C–H Activation. *Organometallics*, 27, 5173-5176. (h) Chu, J.-H., Tsai, S.-L., & Wu, M.-J. (2009). Palladium(II)-Catalyzed *Ortho* Arylation of 2-Phenylpyridines with Potassium Aryltrifluoroborates by C-H Functionalization. *Synthesis*, 3757-3764. (i) Chu, J.-H., Lin, P.-S., & Wu, M.-J. (2010). Palladium(II)-Catalyzed *Ortho* Arylation of 2-Phenoxypyridines with Potassium Aryltrifluoroborates via C–H Functionalization. *Organometallics*, 29, 4058-4065. (j) Chu, J.-H., Lin, P.-S., Lee, Y.-M., Shen, W.-T.,

- & Wu, M.-J. (2011). Palladium(II)-Catalyzed One-Pot Syntheses of 9-(Pyridin-2-yl)-9*H*-carbazoles through a Tandem C-H Activation/C-X (X = C or N) Formation Process. *Chemistry-A European Journal*, *17*, 13613-13620. (k) Chu, J.-H., Hsu, W.-T., Wu, Y.-H., Chiang, M.-F., Hsu, N.-H., Huang, H.-P., & Wu, M.-J. (2014). Substituent Electronic Effects Govern Direct Intramolecular C-N Cyclization of *N*-(Biphenyl)pyridin-2-amines Induced by Hypervalent Iodine(III) Reagents. *The Journal of Organic Chemistry*, *79*, 11395-11408. (l) Chu, J.-H., Chen, S.-T., Chiang, M.-F., & Wu, M.-J. (2015). Palladium-Catalyzed Direct *Ortho* Arylation of 2-Phenoxypyridines with Aldehydes and Catalytic Mechanism Investigation. *Organometallics*, *34*, 953-966. (m) Wu, H.-C., Chu, J.-H., Hwang, L.-C., & Wu, M.-J. (2016). Palladium-Catalyzed Regioselective Arylation of Pyrazolo[1,5-*a*]pyridines via C-H Activation and Synthetic Applications on P38 Kinase Inhibitors. *Organometallics*, *35*, 288-300.
- Chatt, J., & Davidson, J. M. (1965). The Tautomerism of Arene and Ditertiary Phosphine Complexes of Ruthenium(0), and the Preparation of New Types of Hydrido-Complexes of Ruthenium(II). *Journal of the Chemical Society*, 843-855.
- Murai, S., Kakiuchi, F., Sekine, S., Tanaka, Y., Kamatani, A., Sonoda, M., & Chatani, N. (1993). Efficient Catalytic Addition of Aromatic Carbon-Hydrogen Bonds to Olefins. *Nature*, *366*, 529-531.
- Wu, M.-J., & Chu, J.-H. (2020). Directing Group Assists in Transition Metal-Catalyzed Site-Selective C-H Bond Activation/Transformations. *Journal of the Chinese Chemical Society*, *67*, 399-421.
- Chu, J.-H., Huang, H.-P., Shu, W.-T., Chen, S.-T., & Wu, M.-J. (2014). Palladium(II)-Catalyzed Direct *Ortho* Arylation of 4-Methyl-*N*-phenylpyridin-2-amines via C-H Activation/C-C Coupling and Synthetic Applications. *Organometallics*, *33*, 1190-1204.
- Chu, J.-H., Wu, C.-C., Chang, D.-H., Lee, Y.-M., & Wu, M.-J. (2013). Direct *ortho* Arylation of 9-(Pyridin-2-yl)-9*H*-carbazoles Bearing a Removable Directing Group via Palladium(II)-Catalyzed C-H Bond Activation. *Organometallics*, *32*, 272-282.
- Chu, J.-H., Chiang, M.-F., Li, C.-W., Su, Z.-H., Lo, S.-C., & Wu, M.-J. (2019). Palladium-Catalyzed Late-Stage *ortho*-C-H Bond Arylation of Anilines Using 4-Methoxy-2-pyridinyl as a Removable Directing Group. *Organometallics*, *38*, 2105-2119.

朱見和*，林虔炆 吡啶作為反應性可調節式導向基團於過渡金屬媒介碳-氫鍵活化反應中之應用

Wang, P., Farmer, M. E., & Yu, J.-Q. (2017). Ligand - Promoted *meta* - C-H Functionalization of Benzylamines. *Angewandte Chemie International Edition*, 56, 5125–5129.

Maignan, S., Guilloteau, J.-P., Pouzieux, S., Choi-Sledeski, Y. M., Becker, M. R., Klein, S. I., Ewing, W. R., Pauls, H. W., Spada, A. P., & Mikol, V. (2000). Crystal Structures of Human Factor Xa Complexed with Potent Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 3226-3232.

Vautravers, N. R., Regent, D. D., & Breit, B. (2011). Inter- and Intramolecular Hydroacylation of Alkenes Employing a Bifunctional Catalyst System. *Chemical Communications*, 47, 6635–6637.