氮杂环卡宾/过渡金属联合催化研究进展

张建明 高 健 冯 捷 陆 涛* 杜 鼎*

(中国药科大学理学院化学系 天然药物活性组分与药效国家重点实验室 南京 210009)

摘要 氮杂环卡宾(NHC)催化在有机催化领域占有重要地位,其催化的有机反应具有反应方式独特、反应位点丰富、底物和产物结构多样性等特点。然而,随着有机合成的深入发展,传统的、单一的催化体系在底物反应活性及反应选择性方面也逐渐面临一些瓶颈和挑战。近年来,联合催化策略通过两种单一催化体系的有效结合,能够实现单一催化体系无法实现的化学转化,从而能够更好地实现反应性及反应选择性的精准调控,逐渐成为有机合成中的重要催化策略。主要综述了近十年来氮杂环卡宾/过渡金属联合催化方面的最新研究进展。

关键词 氮杂环卡宾催化;过渡金属催化;联合催化;不对称合成

Recent Advances in Synergistic Catalysis by Merging
N-Heterocyclic Carbenes and Transition Metals

Zhang, Jianming Gao, Jian Feng, Jie Lu, Tao* Du, Ding*

(State Key Laboratory of Natural Medicines, Department of Chemistry, School of Science,
China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

Abstract Unique reaction modes, diverse reaction sites, and structural diversity of both substrates and products have made N-heterocyclic carbene catalysis be of great of importance in the field of organic catalysis. However, there have been a lot of barriers and challenges in terms of the reactivity of substrates and the selectivity of reactions for traditional and single catalytic systems with the deep development of organic synthesis. Recently, synergistic catalysis makes it possible for previously inaccessible transformations and can adjust the reactivity and selectivity more accurately by merging two single catalytic systems, thus has emerged as a powerful catalytic strategy in organic synthesis. In this review, the latest research progress in the field of synergistic catalysis of N-heterocyclic carbenes and transition metals in the last decade is mainly reviewed.

Keywords N-heterocyclic carbene catalysis; transition metal catalysis; synergistic catalysis; asymmetric synthesis

催化策略在有机合成中的重要作用毋庸置疑。传统的金属催化、有机小分子催化体系,以及新兴的光催化、电催化等催化策略,均极大地拓展了有机合成的反应类型,提高了有机合成的效率,也高效地实现了有机合成反应的化学、区域及立体选择性的控制等。但随着有机合成的深入发展,传统的、单一的催化体系也逐渐面临一些瓶颈和挑战,如(新型)底物的活化效率、反应位点的调控、反应性及反应选择性的精准调控等。因此,设计和开发更加新颖、高效、且通用的催化体系成为当代有机合成化学的重要研究方向之一。

近些年来,有机化学家发现,将传统的有机小分子催化体系与经典的过渡金属催化体系联合起来,通过各自体系分别对不同底物分子(亲电试剂、亲核试剂)进行活化,能够实现单独有机小分子催化或者单独金属催化无法实现的化学转化,成为有机合成中的重要催化策略^[1]。其中,有机胺^[1d,2]、磷酸^[3]、相转移催化剂^[4]等有机小分子催化体系联合过渡金属催化体系已被广泛研究,基于有机/过渡金属联合催化体系催化的新型成键反应也被大量应用于有机合成中。

氮杂环卡宾作为一类仿生有机小分子催化剂在有

* Corresponding authors. E-mail: ddmn9999@cpu.edu.cn; lut163@163.com

Received June 1, 2021; revised July 2, 2021; published online August 17, 2021.

Dedicated to the 100th anniversary of Chemistry at Nankai University.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21572270, 21702232), the "Double First-Class" University Project (Nos. CPU2018GY02, CPU2018GY35) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2632021ZD19).

国家自然科学基金(Nos. 21572270, 21702232)、“双一流”建设高校(Nos. CPU2018GY02, CPU2018GY35)、中央高校基本科研业务费专项资金(No. 2632021ZD19)资助项目。

机催化领域占有重要地位,其催化的有机反应具有反应方式独特、反应位点丰富、底物和产物结构多样等特点,已被广泛应用到各类(不对称)成键反应中^[5]. 氮杂环卡宾自身具有较强的亲核性,容易进攻亲电性的官能团,从而发生化学转化以构建化学键. 其中,具有较强亲电性的羰基化合物,如芳醛、脂肪醛、(溴代)烯醛、炔醛等各种醛类以及各类羧酸、活化的羧酸酯类化合物等成为卡宾催化的常见反应底物,这些含羰基的化合物经由氮杂环卡宾催化活化可以生成 Breslow 中间体、烯醇盐(enolate)、高烯醇盐(homoenolate)、 α,β -不饱和烯基酰基唑(α,β -unsaturated acyl azolium)和烯基烯醇盐(vinyl enolate)等具有不同反应性和反应位点的活泼中间体(Scheme 1),并由此发展出多种高效的成键反应类型.

图式 1 氮杂卡宾键连的活性中间体
Scheme 1 NHC bound active intermediates

然而,由于氮杂环卡宾极易与过渡金属中心发生不可逆的配位生成稳定的卡宾-金属络合物,从而使得氮杂环卡宾的催化活性被抑制(Scheme 2, 左),氮杂环卡宾/过渡金属联合催化体系在有机合成中的应用还相对较少^[6],因此设计和开发高效、通用的氮杂环卡宾/过渡金属联合催化体系仍然具有很大的挑战. 近年来,有研究小组通过调控氮杂环卡宾结构以及金属催化剂/配体体系等策略(Scheme 2, 右),尽可能避免卡宾与金属配

位的不利影响,从而实现氮杂环卡宾键连的活泼中间体与过渡金属催化活化的活泼中间体的兼容,发展出一系列氮杂环卡宾/过渡金属联合催化的反应体系,这些反应体系表现出独特的反应特性,极大地拓展了联合催化策略在有机合成中的应用(Scheme 2). 此外,随着这一领域研究的深入,氮杂卡宾/过渡金属联合催化的不对称反应体系也相继被报道出来,所发展的不对称成键反应被广泛应用于复杂手性分子骨架的高效构建.

在此背景下,本文将系统综述近年来氮杂环卡宾/过渡金属联合催化体系的研究进展. 基于氮杂环卡宾键连活泼中间体的类型,本文将重点介绍氮杂环卡宾键连的 Breslow 中间体、烯醇盐、高烯醇盐以及烯基烯醇盐联合过渡金属催化的偶联反应及环合反应的新方法和新策略.

2 氮杂环卡宾/过渡金属联合催化的成键反应

2.1 氮杂环卡宾/过渡金属联合催化下 Breslow 中间体参与的成键反应

芳醛、芳杂醛和脂肪醛在氮杂卡宾作用下,亲电性的醛羰基会发生 a^1-d^1 极性翻转生成 Breslow 中间体(Scheme 3),其最终可作为亲核性的羰基负离子参与成键反应.

2008 年, Glorius 小组^[7]首次报道了氮杂环卡宾/钯联合催化下芳香醛的苯偶姻缩合-烯丙基化串联反应(Scheme 4). 该反应实际是分两步进行的,即氮杂卡宾首先催化醛自身缩合得到苯偶姻产物,随即在钯催化下苯偶姻产物发生烯丙基化得到最终的碳碳偶联产物. 值得一提的是,该催化体系成功实现了多组分反应体系中氮杂卡宾催化剂与过渡金属催化剂的兼容,避免了由于氮杂卡宾对过渡金属中心配位所造成的催化剂失活. 但是,该体系虽然使用了手性的膦配体,但反应的对映选择性仍然不能控制,且底物仅适用于芳香醛.

图式 2 氮杂环卡宾与过渡金属的配位与联合催化
Scheme 2 Coordination and synergistic catalysis of NHCs and transition metals

图式3 氮杂卡宾活化醛形成的 Breslow 中间体

Scheme 3 NHC bound Breslow intermediate via the activation of aldehydes

在此基础上, 刘学伟课题组^[8]在氮杂卡宾/钯联合催化下, 同样实现了吡啶-2-甲醛的串联的烯丙基化-异构化-Stetter 共轭加成反应, 能以高达 90% 的收率得到 1,4-二酮类化合物 **7** (Scheme 5a). 得到的 1,4-二酮类产物可进一步转化为各种杂环中间体 (Scheme 5b). 作者对反应机理也进行了探讨, 认为 Breslow 中间体首先与 π -烯丙基钯中间体 **3a** 反应得到烯丙基化产物 **5**, 随后 **5** 发生异构化得到 α,β -不饱和酮 **6**. 最后, 另一分子的 Breslow 中间体与 **6** 通过 Stetter 共轭加成反应得到目标产物 **7**. 值得一提的是, 吡啶-2-甲醛中的氮原子对于稳定 π -烯丙基钯中间体 **3a** 和防止卡宾与钯的配位有一定的促进作用.

2018 年, Ohmiya 小组^[9]在醛类底物方面取得了进一步的突破, 成功实现了氮杂卡宾/钯联合催化下基于脂肪醛的 Breslow 中间体的苯基化和烯丙基化反应

图式4 氮杂卡宾/钯联合催化下芳香醛的苯偶姻缩合-烯丙基化反应

Scheme 4 NHC/Pd co-catalyzed benzoin condensation-allylation of aromatic aldehydes

(Scheme 6), 进一步拓宽了氮杂卡宾/过渡金属联合催化的底物适用范围. 该体系使用双膦配体作为钯的配位配体, 其可能的机理如 Scheme 7 所示. 首先氮杂卡宾

图式5 氮杂卡宾/钯协同催化的吡啶-2-甲醛的烯丙基化-异构化-Stetter 串联反应

Scheme 5 Tandem allylation-isomerization-Stetter reaction of pyridine-2-carboxaldehyde by NHC/Pd synergistic catalysis

图式 6 氮杂卡宾/钯协同催化下脂肪醛的苄基化及烯丙基化反应

Scheme 6 NHC/Pd co-catalyzed benzylation and allylation of aliphatic aldehydes

图式 7 氮杂卡宾/钯联合催化下脂肪醛的苄基化及烯丙基化反应的机理

Scheme 7 Mechanism of benzylation and allylation of aliphatic aldehydes via NHC/Pd synergistic catalysis

活化脂肪醛(8)形成亲核的 Breslow 中间体 13; 同时, 钯催化剂活化苄基或烯丙基碳酸酯(9 或 11)得到相应的 π -苄基钯或 π -烯丙基钯中间体 14; 接下来, 卡宾催化循环与金属催化循环产生的两个活泼中间体(13、14)发生偶联形成新的碳碳键; 最后, 中间体 15 消除卡宾得到反应终产物(10 或 12)。

在此基础上, Ohmiya 小组进一步拓展了该类反应中烯丙基化试剂的底物类型。他们发现, 烯丙醇^[10]、烯丙基胺^[11]类化合物均可作为烯丙基化试剂参与氮杂卡宾/钯联合催化下脂肪醛的烯丙基化反应, 得到相应的 β,γ -不饱和酮产物(Scheme 8)。以烯丙醇作为烯丙基化试剂, 极大地提高了反应的原子经济性, 使该策略在有机合成中的实际应用价值进一步提高。

图式 8 氮杂卡宾/钯联合催化下脂肪醛与烯丙醇、烯丙胺的偶联反应

Scheme 8 Allylation of aliphatic aldehydes with allylic alcohols and allylic amines by NHC/Pd co-catalysis

最近, 王从洋课题组^[12a]利用氮杂卡宾/钯联合催化策略, 成功实现了基于吡啶-2-甲醛衍生的 Breslow 中间体的炔丙基化反应(Scheme 9)。作者认为, 底物吡啶-2-甲醛分子中的氮原子能够与金属中心配位, 有利于稳定金属催化循环中生成的炔丙基钯中间体。姚昌盛课题组^[12b]则利用氮杂卡宾/银共催化策略, 以芳醛和(溴乙炔)苯及其衍生物为原料, 实现了 2-氧代-2-芳乙基芳甲酸酯高效合成, 为 α -酰氧基羰基衍生物的简捷合成提供了新思路。

图式 9 氮杂卡宾/钯联合催化的吡啶-2-甲醛的炔丙基化反应

Scheme 9 NHC/Pd co-catalyzed propargylation of pyridine-2-carboxaldehydes

2.2 氮杂环卡宾/过渡金属联合催化下高烯醇盐(homoenolate)参与的成键反应

α,β -不饱和烯醛在氮杂环卡宾催化活化下可以发生 β -碳原子的极性翻转(a^3-d^3)得到高烯醇盐(homoenolates), 该中间体反应位点丰富, 其羰基碳、 α -碳、 β -碳位置都具备反应活性(Scheme 10). 首先, 极性翻转后的 β -碳原子具有较强的亲核性, 可直接与亲电试剂反应. 其次, 高烯醇盐经 β -质子化可得到烯醇盐(enolates), 该烯醇盐 α -位也具有亲核性, 亦能与亲电试剂反应. 此外, 烯醇盐中间体还可作为1,2-偶极子(C2合成子)发生形式上的 $[n+2]$ 环合反应. 最后, 烯醇盐中间体还可以发生互变异构生成酮式异构体(1,3-dipoles), 也可作为1,3-偶极子(C3合成子)发生形式上的 $[m+3]$ 环合反应(Scheme 2). 近来, 研究人员发现这些活泼中间体与过渡金属催化活化得到的 π -烯丙基-金属活泼亲电物种能够很好地兼容, 并发展出一系列基于这些中间体的反应体系, 进一步拓展了氮杂卡宾/过渡金属联合催化体系的应用范围及其在有机合成中的应用. 本小节主要讨论基于高烯醇盐参与的反应体系, 氮杂卡宾/过渡金属联合催化下烯醇盐参与的反应将在下一节中进行讨论.

图式 10 氮杂卡宾催化活化烯醛形成的高烯醇盐中间体及其反应活性

Scheme 10 Generation and activity of homoenolates from enals activated by NHC-catalysis

2016 年, Glorius 小组^[13]首次将烯醛经氮杂卡宾催化活化得到的高烯醇盐中间体应用到了氮杂卡宾/钯联合催化的不对称环合反应中. 结合钯催化活化乙烯基苯并恶嗪酮得到的 π -烯丙基钯活泼亲电物种, 高烯醇盐作为 C3 合成子参与反应, 通过分子间 $[4+3]$ 环合反应, 以高对映选择性有效地实现了苯并氮杂茛菪类骨架的构筑,

产物的对映选择性高达 99%(Scheme 11).

图式 11 氮杂卡宾/钯联合催化的基于高烯醇盐的不对称 $[4+3]$ 环合反应

Scheme 11 NHC/Pd co-catalyzed enantioselective $[4+3]$ annulation reaction of homoenolates

该小组^[14]还对反应的机理进行了详细研究(Scheme 12), 发现氮杂卡宾不仅可以有效催化活化烯醛得到相应的高烯醇盐中间体; 同时还作为配体与金属中心配位, 形成了稳定的手性卡宾-钯-膦配位络合物 23, 该配合物作为实际金属催化物种参与金属催化循环, 且对反应的立体选择性控制有重要作用. 首先, 在金属催化循环中, 乙烯基苯并恶嗪酮 21 在钯配合物 23 的活化下经脱羧生成亲电性的 π -烯丙基钯配合物 25. 同时, 在卡宾催化循环中, 氮杂卡宾 N7 催化活化烯醛 20 得到 β -位极性翻转的高烯醇盐中间体 29. 接下来, 亲核性的中间体 29 亲核进攻中间体 25 形成碳碳键得到中间体 26. 中间体 26 释放钯配合物 23 的同时得到酰基唑中间体 27, 最后中间体 27 经分子内氮酰化环化生成最终产物 22 并再生卡宾催化剂.

在此工作基础上, 该小组^[14]利用相同的策略, 以酰基硫叶立德作为 C1 合成子, 成功实现了与乙烯基苯并恶嗪酮的不对称 $[4+1]$ 环合反应, 能以良好的对映选择性高效构建 3-乙烯基氢化吡啶类骨架(Scheme 13).

在过渡金属催化活化的活泼中间体方面, 除了经典的 π -烯丙基钯活泼亲电物种, 基于其他过渡金属的活泼亲电物种也相继被报道出来. 2019 年, 龚流柱课题组^[15]在氮杂环卡宾/铜联合催化下, 成功实现了靛红衍生的烯醛与乙炔基碳酸乙酯(EEC)的不对称 $[3+3]$ 环合反应, 从而得到具有高对映体选择性的各种螺环吡啶骨架类化合物 34 (Scheme 14a). 此外, 乙炔基苯并恶嗪酮类底物作为 C4 合成子, 同样也能够兼容上述卡宾/铜联合催化体系, 可以通过不对称 $[3+4]$ 环合反应构建手性氮杂七元环吡啶类衍生物 36 (Scheme 14b), 这类化合物广泛存在于具有生物活性的天然产物和药物分子中^[16].

图式 12 氮杂卡宾/钯联合催化的不对称[4+3]环合反应机理

Scheme 12 Mechanism of enantioselective [4+3] annulation reaction by NHC/Pd synergistic catalysis

图式 13 氮杂卡宾/钯联合催化的不对称[4+1]环合反应

Scheme 13 NHC/Pd co-catalyzed enantioselective [4+1] annulation reaction

另外, 两类产物中炔基官能团的存在为后期进一步衍生化和转化以构建复杂手性杂环分子库奠定了基础。值得一提的是, 该反应体系进一步拓展了能与卡宾键连的活

图式 14 氮杂卡宾/铜联合催化的高烯醇盐参与的环合反应

Scheme 14 NHC/Cu co-catalyzed annulation reactions involving NHC bound homoenolates

性中间体相兼容的过渡金属-活化中间体的应用范围, 并为基于氮杂卡宾/过渡金属联合催化的不对称合成提

供了新的思路。

对于反应机理,作者同样认为氮杂环卡宾不仅可以催化活化靛红衍生的烯醛得到相应的高烯醇盐中间体,同时也作为配体与铜配位协助金属催化循环。底物 **33** 首先通过其炔基与原位生成的 $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{N9}$ 配合物配位活化得到活性物种中间体 **36** (Scheme 15)。然后, **36** 经过脱羧质子化生成中间体 **37**, 该中间体可互变异构为活泼的亲电性铜-炔丙基碳正离子中间体 **38**。同时,在卡宾催化循环中,卡宾 **N9** 催化活化烯醛 **32** 得到 β -位极性翻转的高烯醇盐中间体 **42**。亲核性的 **42** 与亲电性的中间体 **38** 反应得到中间体 **39**, 该中间体随即发生分子内的氧酰化并经质子化后生成最终产物 **34**, 并再生有机催化剂和铜催化剂。

在此工作基础上,龚流柱小组^[17]利用氮杂卡宾/铜联合催化策略,成功实现了消旋 2-苯基-*N*-对甲基苯磺酰基吡啶的动力学拆分及动态动力学拆分(Scheme 16)。研究发现,氮杂卡宾与金属铜催化剂的相对比例对反应进程有决定性影响。当氮杂卡宾相对过量时,反应按照动力学拆分的路径进行,靛红衍生的烯醛能够与消旋的 2-苯基-*N*-对甲基苯磺酰基吡啶经过[3+3]环合反应得到具有高对映选择性的动力学拆分产物 **44** 和具有高光学纯度的吡啶原料(*R*)-**43**。而当金属铜催化剂相对过量

时,反应则通过动态动力学的进程进行,能以高对应选择性得到相应的环合产物 **44**。机理方面,作者通过动力学实验及核磁共振磷谱证实了氮杂卡宾的双重催化作用,即卡宾不仅参与有机催化循环实现对烯醛底物的催化活化,同时也作为配体与金属铜中心配位,从而可调节铜配合物的催化活性。值得一提的是,该反应体系正是利用氮杂卡宾易与金属中心配位的结构特点及特殊催化活性,有效调控了金属催化剂的催化活性,且有助于体系对反应进程的调控,对于开发更加新颖、高效的氮杂卡宾/过渡金属联合催化的不对称反应具有很好的指导意义。

综上所述可以发现,基于卡宾键连的高烯醇盐中间体能够参与多种不对称环合反应,实现不同复杂手性分子的高效构筑。除了环合反应,卡宾键连的高烯醇盐中间体也能参与一些分子间的偶联反应实现碳碳键构建。在这方面,2020年, Walsh 课题组^[18]首次报道了氮杂卡宾/钯联合催化下 α,β -不饱和烯醛的 β -芳基化反应,可以合成一系列 β,β -二芳基取代的羧酸酯类化合物(Scheme 17)。

对于反应机理(Scheme 18),作者认为在有机催化循环中,氮杂卡宾催化活化烯醛形成亲核性高烯醇盐中间体 **48**。在金属催化循环中,芳基碘化物与 Pd 催化剂经氧化加成生成活泼的亲电钯物种 **49**。接下来,高烯醇

图式 15 氮杂卡宾/铜联合催化下基于高烯醇盐中间体的[3+3]环合反应机理

Scheme 15 Mechanism of the [3+3] annulation reaction involved NHC bound homoenolates by NHC/Cu co-catalysis

图式 16 氮杂卡宾/铜联合催化的消旋 2-苯基-*N*-对甲苯磺酰基吡啶的动力学拆分Scheme 16 Kinetic resolution of *N*-tosyl-2-phenylaziridine by synergistic NHC/Cu catalysis

图式 17 氮杂卡宾/钯联合催化的烯醛的 β-芳基化反应

Scheme 17 β-Arylation of enals by NHC/Pd co-catalysis

图式 18 氮杂卡宾/钯联合催化下烯醛 β-芳基化的反应机理

Scheme 18 Reaction mechanism of β-arylation of enals by NHC/Pd co-catalysis

盐中间体亲核进攻中间体 **49** 并经还原消除形成碳碳键, 同时释放钯催化剂。最后, 中间体 **51** 发生醇解得到 β,β-二芳基羧酸酯 **47**, 同时再生出卡宾催化剂。

2.3 氮杂环卡宾/过渡金属联合催化下烯醇盐 (enolates) 参与的成键反应

氮杂卡宾键连的烯醇盐中间体也是一类重要的活性中间体, 这类中间体除了可以通过卡宾对烯醛的活化生成, 还可由 α-卤代醛经卡宾活化得到 (Scheme 19)^[19]。烯醇盐类中间体的 α-位具有典型的亲核特性, 容易进攻亲电试剂而成键。此外, 也可作为 **C2** 合成子参与环合

图式 19 氮杂卡宾键连的烯醇盐中间体
Scheme 19 NHC bound enolates intermediates

反应实现环状羰基化合物骨架的构筑。基于烯醇盐中间体的反应特性,近年来,氮杂卡宾/过渡金属联合催化的反应体系也相继被报道出来。

2014年, Scheidt 小组^[20]以烯醛作为底物,首次实现了氮杂环卡宾/钯协同催化下烯醛经烯醇盐中间体的羰基 α -烯丙基化反应(Scheme 20)。值得一提的是,该反应是以分子内形式发生的,分子内键连的烯丙基碳酸酯作为烯丙基化试剂前体参与烯醛 α -位的烯丙基化反应;同时,与卡宾键连的羰基被分子内的氧亲核位点进一步进攻,从而得到苯并环状酯类产品。遗憾的是,该体系未实现不对称催化转化。对于反应机理(Scheme 21),作者

认为首先金属钯插入到底物 **52** 中,经脱羧形成酚氧负离子-钯-烯丙基中间体 **55** 或氧烯丙基化产物 **56**。接着,卡宾活化烯醛 **55** 或 **56** 分别生成高烯醇盐中间体 **57A** 或 **57B**,二者经 β -质子化均可产生中间体 **58**。**58** 通过分子内烯丙基化生成中间体 **61**,**61** 发生分子内氧酰化得到终产物 **54** 并再生 NHC 催化剂。另外,中间体 **58** 也可能直接发生分子内氧酰化而得到副产物 **60**。

图式 20 氮杂卡宾/钯联合催化的烯醛分子内 α -烯丙基化-氧酰基化串联反应

Scheme 20 NHC/Pd co-catalyzed intramolecular tandem α -allylation and O -acylation reaction of enals

由于跨环相互作用和不利的熵效应,具有高对映选择性的七元环的制备一直以来都具有很大的挑战性。2018年, Glorius 小组^[21]成功实现了手性氮杂环卡宾/钯

图式 21 氮杂卡宾/钯联合催化的烯醛分子内 α -烯丙基化-氧酰基化串联反应的机理
Scheme 21 Mechanism of NHC/Pd co-catalyzed intramolecular tandem α -allylation and O -acylation reaction of enals

协同催化下乙烯基环状碳酸酯与肉桂醛的不对称[5+2]环合反应, 能够以很好的对映选择性得到七元环状碳酸酯类产物 **53** (Scheme 22). 这也是首例报道的氮杂卡宾键连的烯醇盐中间体参与的不对称环合反应研究. 研究发现, 卡宾键连的烯醇盐中间体与活性 π -烯丙基钯中间体能够通过氢键相互作用, 从而实现反应的立体选择性控制, 最终得到具有高对映选择性的七元环产物. 值得提出的是, 反应过程中乙烯基环状碳酸酯经钯催化活化后得到的 π -烯丙基钯中间体, 即可作为 1,3-偶极参与反应, 也可以作为 1,5-偶极参与反应, 该反应体系同时也实现了对反应的化学选择性调控. 另外, 作者通过控制实验研究发现, 卡宾也可作为配体与金属钯中心配位形成稳定的配合物, 但卡宾-钯配合物却无法实现乙烯基环状碳酸酯的脱羧活化, 即卡宾会钝化钯催化剂的催化活性而抑制钯- π -烯丙基中间体的生成. 而加入膦配体后, 膦配体会与卡宾发生配体交换从而生成实际的金属催化物种膦-钯配合物, 同时释放出游离的卡宾. 因此, 对于氮杂卡宾/过渡金属联合催化体系, 卡宾对金属的竞争性配位实际上是不利的, 会分别钝化卡宾催化剂和金属催化剂, 这也是这类协同催化体系需要避免和解决的关键问题.

图式 22 氮杂卡宾/钯协同催化的基于烯醇盐的不对称[5+2]环合反应(NMPi: *N*-methylpiperidine)

Scheme 22 Asymmetric [5+2] annulation reaction involved enolates by NHC/Pd synergistic catalysis (NMPi: *N*-methylpiperidine)

随后, Glorius 小组^[22]在已有工作基础上发现, 同样以乙烯基环状碳酸酯类底物作为烯丙基化试剂前体, 当使用金属铱催化剂配合手性氮磷配体联合氮杂环卡宾催化时, 则能够实现卡宾键连的烯醇盐中间体参与的不

对称[3+2]环合反应, 得到具有高对映选择性的 γ -丁内酯类产物 **65** (Scheme 23a). 对于烯醇盐中间体前体, 烯醛与 α -氯代醛均能兼容反应体系. 此外, 该催化体系还能有效兼容乙烯基苯并恶嗪酮类底物, 经与烯醛的不对称[4+2]环合反应能够以很好的立体选择性得到顺式- δ -内酰胺骨架类化合物 **67** (Scheme 23b).

图式 23 氮杂卡宾/铱协同催化的基于烯醇盐的不对称[3+2]环合反应(NMM, *N*-methylmorpholine)

Scheme 23 Asymmetric [3+2] annulation reaction involved enolates by NHC/Ir synergistic catalysis (NMM, *N*-methylmorpholine)

反应机理方面, 在卡宾催化循环中(Scheme 24), 卡宾首先活化 α,β -不饱和醛生成高烯醇盐 **68**, 然后通过极性翻转及 β -质子化得到中间体 **69**(或由 α -氯代醛通过碱介导的氯化物消除产生). 同时, 由于卡宾结构位阻的影响, 烯醇盐中间体 **69** 的 *Re*-面将会被屏蔽. 在金属催化循环中, 最初形成的铱-膦配合物 **75** 通过配体交换得到卡宾-膦双配位的活性铱配合物 **72**, 该配合物被认为

图式 24 氮杂卡宾/铱协同催化的基于烯醇盐的不对称[3+2]环合反应机理

Scheme 24 Mechanism of asymmetric [3+2] annulation reaction involved enolates by NHC/Ir synergistic catalysis

是实际的催化物种。随后, 活性催化剂物种 **72** 活化底物乙烯基碳酸乙烯酯 **64** 可形成 π -烯丙基铱中间体 **73**。作者通过理论计算得出, 中间体 **73** 的 *Re*-面同样也会被屏蔽。因此, 亲核性的烯醇盐中间体 **69** 与亲电性的 π -烯丙基铱中间体 **73** 均以 *Si*-面相互接近而成键, 从而实现了反应立体选择性的有效控制。最后, 中间体 **71** 经分子内酯化得到内酯产物 **65**。因此, 通过调控卡宾和金属配体的立体结构, 可以实现内酯产物四种不同立体异构体的选择性合成。值得一提的是, 金属配合物通过配体交换形成的卡宾-膦双配位的活性铱配合物作为实际催化物种催化反应的进行, 同时对于反应过程中的手性控制也至关重要。因此, 涉及氮杂卡宾/过渡金属联合催化的不对称成键反应中的立体选择性控制, 除了金属配体的重要影响, 还要考虑手性卡宾配体结构对手性控制的影响。而卡宾结构的可修饰性对于进一步调控反应的立体选择性也提供了便利和基础。

基于上述工作类似的策略, 邓卫平小组^[23]最近报道了手性氮杂环卡宾/铱联合催化下 2-吡啶烯基碳酸酯与烯醛的不对称[3+2]及[3+3]环合反应(Scheme 25)。该反应体系最大的亮点在于通过调控反应体系的碱可以实现对反应区域选择性的调控。作者发现, 当使用三乙胺作为碱时, 烯醛主要通过烯醇盐中间体参与[3+2]环合反应, 可实现吡咯并吡啶骨架的立体选择性构筑; 而使用 1,8-二偶氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(DBU)作为碱时, 烯醛则主要通过高烯醇盐中间体参与[3+3]环合反应, 可实现哌啶并吡啶骨架的立体选择性构筑。同时, 通过调控卡宾催化剂及金属配体的手性, 可以选择性地分别得到目标产物四种不同的立体异构体, 进一步体现了该策略在构建复杂手性分子骨架及多样性不对称合成方面的巨大应用潜力。另外, 与上述 Glorious 课题组

图式 25 氮杂卡宾/铱协同催化的不对称[3+2]及[3+3]环合反应

Scheme 25 Asymmetric [3+2] and [3+3] annulation reactions co-catalyzed by NHC/Ir

工作不同的是, 邓卫平小组通过对反应机理的研究发现, 氮杂卡宾并没有通过配体交换与铱金属中心配位形成卡宾-铱配合物。作者认为原因可能与催化剂铱配合物中四氢喹啉骨架的氮磷配体结构有关。因此, 氮杂卡宾催化循环与铱金属催化循环互不干扰, 实现了协同催化。同时, 手性氮杂卡宾及铱金属配体的结构对于反应立体选择性的控制也起到了决定性作用。

基于上述研究工作可以看出,通过调节卡宾或过渡金属催化剂、配体的种类及立体构型,能够有效调控反应的化学选择性、区域选择性以及立体选择性,实现高效的多样性不对称催化合成.除了上述工作中采用的氮杂卡宾联合过渡金属如钌、铜、铱等协同催化策略,2019年,池永贵小组^[24]还报道了手性氮杂卡宾/金联合催化下烯醛与炔酰胺的不对称[4+2]环合反应,能够有效实现并环内酰胺类化合物 **79** 的不对称合成(Scheme 26a).该反应的关键中间体是炔酰胺底物 **77** 在金催化下通过环化异构化得到的 α,β -不饱和-*N*-磺酰基酮亚胺活化中间体 **80** (Scheme 26b).该中间体作为双烯体,与卡宾催化烯醛得到的烯醇盐中间体 **69** 经过 Diels-Alder 反应实现双环内酰胺类骨架的构筑.

2.4 氮杂卡宾/过渡金属联合催化的烯基烯醇盐中间体(vinyl enolates)参与的成键反应

氮杂卡宾键连的烯基烯醇盐中间体也是卡宾催化领域一类重要的中间体^[25].烯基烯醇盐可由 γ -位含活泼氢或者离去基团的 α,β -不饱和羰基类化合物经氮杂卡宾催化活化得到(Scheme 27).该类中间体结构类型丰富,且含有多个反应位点,如亲核性的 α -位、 γ -位以及亲电性的羰基碳原子;既可作为 **C2** 合成子以烯醇盐形式参与反应,又能够作为 **C4** 合成子以烯基烯醇盐形式

参与成键反应.此外,基于该类中间体设计的一些结构新颖、复杂的底物分子类型,如邻(取代)甲基芳香羰基化合物、吡啶骨架类等,使得该类中间体表现出更加丰富的反应活性和更加多样性的成键方式.

在氮杂卡宾/过渡金属联合催化方面,最近,杜鼎课题组^[26]首次报道了氮杂卡宾/钯联合催化下卡宾键连的烯基烯醇盐与 *N*-对甲基苯磺酰基-2-乙烯基吡啶的环合反应.该反应中,烯基烯醇盐中间体并未作为 **C4** 合成子参与[4+3]环合反应形成七元内酰胺类化合物 **76**,而是选择性地作为 **C2** 合成子与 *N*-对甲基苯磺酰基-2-乙烯基吡啶生成的 1,3-偶极子发生[3+2]环合反应,可高效构建五元内酰胺类骨架(Scheme 28),进一步拓展了氮杂卡宾键连的活性中间体与过渡金属催化体系的适用范围.

机理方面,在有机催化循环中(Scheme 29),卡宾催化剂 **NHC-16** 催化活化 β -甲基烯酮活化酯生成乙烯基烯醇盐中间体 **87**.同时,在金属催化循环中,钯催化剂活化底物 **84** 形成亲电性的 π -烯丙基钯中间体 **88**.然后,中间体 **87** 亲核进攻中间体 **88** 并生成中间体 **90**.随后钯离去得到中间体 **91**,该中间体通过分子内 *N*-酰化及异构化生成最终产物 **85**,并再生氮杂卡宾.值得一提的是,产物双键为更稳定的 *E*-式构型.

图式 26 氮杂卡宾/金联合催化的不对称 Diels-Alder 反应及机理

Scheme 26 NHC/Au co-catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction and the mechanism

图式 27 氮杂卡宾键连的烯基烯醇盐

Scheme 27 NHC bound vinyl enolates

图式 28 氮杂卡宾/钯联合催化的基于烯基烯醇盐的[3+2]环合反应

Scheme 28 Synergistic NHC/Pd catalyzed [3+2] annulation of vinyl enolates

图式 29 氮杂卡宾/钯联合催化的基于烯基烯醇盐的[3+2]环合反应机理

Scheme 29 Reaction mechanism of the [3+2] annulation involved vinyl enolates by synergistic NHC/Pd catalysis

2.5 氮杂环卡宾/过渡金属联合催化的其他中间体参与的成键反应

2014 年, 池永贵课题组^[27]利用中继/协同催化策略, 开发了氮杂卡宾/铜联合催化下炔烃、叠氮化物以及靛红的三组分一锅反应构建 3-烯基靛红衍生物骨架的反应体系(Scheme 30a)。该工作中, 作者首先通过控制实验证实了铜催化体系与卡宾催化体系相互兼容的可行性。

反应的关键在于铜催化活化炔烃及叠氮底物生成的活性烯酮亚胺中间体 **100**, 能够继续被卡宾活化得到关键中间体 **101** (Scheme 30c), 该中间体可以看作是卡宾键连得烯醇盐的类似物, 具有较强的亲核性, 能够与靛红发生亲核加成-环合反应得到螺环内酰胺产物, 随即转化为 3-烯基靛红衍生物 **96** (Scheme 30a)。此外, 采用手性卡宾催化剂, 可以进一步实现手性螺环内酰胺骨架的

图式 30 氮杂卡宾/铜联合催化的三组分反应
Scheme 30 NHC/Cu co-catalyzed three-component reaction

对映选择性构筑(Scheme 30b).

最近, 成莹小组^[28]通过氮杂卡宾催化活化活泼烯烃, 联合钯催化成功实现了 2,3-苯并二氮草类化合物骨架的不对称构筑, 且产物的对映选择性高达 95 : 5 (Scheme 31a). 这类化合物骨架结构广泛存在于许多生

物活性化合物中(Scheme 31b, 104a~104c).

3 总结与展望

本文系统综述了近年来氮杂环卡宾/过渡金属联合催化领域的最新研究进展. 基于氮杂环卡宾催化活化不

图式 31 氮杂卡宾/钯联合催化的 2,3-苯并二氮草化合物骨架的不对称构建
Scheme 31 Asymmetric construction of 2,3-benzodiazepines skeletons by NHC/Pd synergistic catalysis

同底物分子得到的不同类型的卡宾键连的活性中间体,如 Breslow 中间体、高烯醇盐、烯醇盐、烯基烯醇盐等及其独特的亲核反应活性,结合传统过渡金属催化体系中常见的 π -烯丙基金属亲电性活泼中间体,一系列基于氮杂环卡宾/过渡金属联合催化的新型成键反应体系被发展出来,同时也实现了协同的不对称催化合成,极大地拓展了氮杂环卡宾催化在有机合成中的应用,也为复杂手性分子骨架的高效构筑提供了新的思路和指导。已报道的氮杂环卡宾/过渡金属联合催化体系,都很好地解决了氮杂卡宾易与金属中心配位而使卡宾和金属同时失活的关键问题。其中,氮杂环卡宾结构的多样性及可调节性和可设计性对于调控卡宾-金属的兼容性起到至关重要的作用。

然而,该领域也存在一些亟待解决的问题和挑战。首先,氮杂环卡宾键连的活性中间体虽然结构多样且反应位点丰富,但已报道的卡宾/过渡金属联合催化的反应体系其反应模式较为单一,如高烯醇盐、烯醇盐、烯基烯醇盐参与的反应多数为环合反应,而基于这几类中间体亲核性反应位点的直接偶联反应或交叉偶联反应还鲜有报道。以烯基烯醇盐 γ -位反应位点为例,如果能实现该位点的直接偶联,则可实现基于氮杂环卡宾催化活化的远程 $C(sp^3)-H$ 键的活化及功能化。因此,新型反应模式的设计和开发是该领域目前面临的一大挑战,而解决这一问题的关键在于能否有效实现氮杂环卡宾键连的活泼中间体与经典过渡金属催化体系的良好兼容,能否匹配金属催化体系中常见的氧化加成、还原消除等历程等。这些问题的解决,很大程度上都依赖于氮杂环卡宾自身结构及催化活性、以及氮杂环卡宾键连中间体的反应活性等因素。其次,与氮杂环卡宾键连的活性中间体相兼容的金属活化物种还存在较大的限制,目前仍以 π -烯丙基金属亲电性活泼中间体为主,这可能与氮杂环卡宾键连的活泼中间体亲核性的强弱有很大关系。因此,进一步开发和拓展能与卡宾体系相兼容的活泼金属中间体类型,从而拓宽该领域的反应模式,将是该领域今后重点发展的方向。

References

- [1] For selected reviews, see: (a) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633. (b) Du, Z.-T.; Shao, Z.-H. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337. (c) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365. (d) Afewerki, S.; Cordova, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13512. (e) Kim, D. S.; Park, W. J.; Jun, C. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8977.
- [2] (a) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77. (b) Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2013**, *340*, 1065. (c) Krautwald, S.; Schafroth, M. A.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3020. (d) Zhou, H.; Zhang, L.; Xu, C.-M.; Luo, S.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12645. (e) Næsborg, L.; Halskov, K. S.; Tur, F.; Mønsted, S. M. N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 10193. (f) Liu, R.-R.; Li, B.-L.; Lu, J.; Shen, C.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5198. (g) Afewerki, S.; Córdova, A. *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*, 38.
- [3] (a) Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336. (b) Hu, W.; Xu, X.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.; Hu, J.; Yang, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782. (c) Hu, W.; Xu, X.; Zhou, J.; Liu, W.-J.; Huang, H.; Hu, J.; Yang, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7782. (d) Cai, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7428. (e) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182. (f) Han, Z.-Y.; Chen, D.-F.; Wang, Y.-Y.; Guo, R.; Wang, P.-S.; Wang, C.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6532. (g) Chai, Z.; Rainey, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3615.
- [4] Ohmatsu, K.; Ooi, T. *Top. Curr. Chem. (Z)* **2019**, *377*, 31.
- [5] For selected reviews and examples, see: (a) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (b) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511. (c) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 314. (d) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485. (e) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307. (f) Zhang, C.; Hooper, J. F.; Lupton, D. W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583. (g) Chen, S.-H.; Shi, Y.-H.; Wang, M. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2184. (h) Murauski, K. J. R.; Jaworski, A. A.; Scheidt, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1773. (i) Mondal, S.; Yetra, S. R.; Mukherjee, S.; Bijou, A. T. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 425. (j) Ohmiya, H. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6862. (k) Chen, X.-K.; Wang, H.-L.; Jin, Z.-C.; Chi, Y. R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1167. (l) Li, S.; Xu, J. Y.; Luo, X.; Yang, W.-H.; Yao, C.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 470 (in Chinese). (李莎, 徐嘉煜, 罗鲜, 杨雯涵, 姚昌盛, 有机化学, **2020**, *40*, 470.) (m) Zhang, Y.; Xing, F.; Feng, Z.-N.; Du, G.-F.; Gu, C.-Z.; He, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1608 (in Chinese). (张阳, 邢芬, 冯泽男, 杜广芬, 顾承志, 何林, 有机化学, **2020**, *40*, 1608.)
- [6] (a) Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 53. (b) Wang, M.-H.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14912. (c) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151. (d) Janssen-Muller, D.; Schlepphorst, C.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4845. (e) Yong, X.-F.; Huang, J.-Q.; Ho, C. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3327 (in Chinese). (雍学锋, 黄建强, 何振宇, 有机化学, **2020**, *40*, 3327.) (f) Lu, H.; Liu, J.-Y.; Li, H.-Y.; Xu, P.-F. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 831 (in Chinese). (鲁鸿, 刘金宇, 李红玉, 许鹏飞, 化学学报, **2018**, *76*, 831.)
- [7] Lebeuf, R.; Hirano, K.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4243.
- [8] Bai, Y.; Xiang, S.; Leow, M. L.; Liu, X.-W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6168.
- [9] (a) Yasuda, S.; Ishii, T.; Takemoto, S.; Haruki, H.; Ohmiya, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2938. (b) Takemoto, S.; Ishii, T.; Yasuda, S.; Ohmiya, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 937.
- [10] Haruki, H.; Yasuda, S.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 724.

- [11] Ohnishi, N.; Yasuda, S.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 1133.
- [12] (a) Bi, W.-Y.; Yang, Y.-H.; Ye, S.; Wang, C.-Y. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 4452.
(b) Cheng, L.; Wang, W.-R.; Sun, Y.-Q.; Li, T.-J.; Yu, C.-X.; Yao, C.-S. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1607 (in Chinese).
(成立, 王文蓉, 孙玉倩, 李团结, 于晨侠, 姚昌盛, 有机化学, **2021**, *41*, 1607.)
- [13] Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-Müller, D.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7840.
- [14] Guo, C.; Janssen-Müller, D.; Fleige, M.; Lerchen, A.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4443.
- [15] Zhang, Z.-J.; Zhang, L.; Geng, R.-L.; Song, J.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12190.
- [16] Meyer, A. G.; Bissemberx, A. C.; Hyland, C. J. T.; Williams, C. C.; Szabo, M.; Abelx, S.-A. G.; Bird, M. J.; Hylandx, I. K.; Pham, H. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2018**, *30*, 493.
- [17] Zhang, Z.-J.; Wen, Y.-H. Song, J.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 3268.
- [18] Yang, W.; Ling, B.; Hu, B.; Yin, H.; Mao, J.; Walsh, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 161.
- [19] Reynolds, N. T.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16406.
- [20] Liu, K.; Hovey, M. T.; Scheidt, K. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4026.
- [21] Singha, S.; Patra, T.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3551.
- [22] Singha, S.; Serrano, E.; Mondal, S.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 48.
- [23] Zhang, J.; Gao, Y.-S.; Gu, B.-M.; Yang, W.-L.; Tian, B.-X.; Deng, W.-P. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3810.
- [24] Zhou, L.-J.; Wu, X.-X.; Yang, X.; Mou, C.-L.; Song, R.-J.; Yu, S.-Y.; Chai, H.-F.; Pan, L.-T.; Jin, Z.-C.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1557.
- [25] Chen, X.-Y.; Liu, Q.; Chauhan, P.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3862.
- [26] Gao, J.; Zhang, J.-M.; Fang, S.-S.; Feng, J.; Lu, T.; Du, D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7725.
- [27] Namitharan, K.; Zhu, T.-S.; Cheng, J.-J.; Zheng, P.-C.; Li, X.-Y.; Yang, S.; Song, B.-A.; Chi, Y. R. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3982.
- [28] Ding, Y.-L.; Zhao, Y.-L.; Niu, S.-S.; Wu, P.; Cheng, Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 612.

(Cheng, F.)