

有机膦催化的[4+2]环加成反应机理的密度泛函理论研究

李 征^a 谷迎春^{*,a} 徐大振^b 费学宁^a 张 磊^{*,a}^(a) 天津城建大学理学院 天津 300384)^(b) 南开大学化学学院 农药国家工程研究中心 天津 300071)

摘要 有机膦催化的环加成反应是构建重要杂环骨架的高效方法, 从文献报道中选取一个膦催化共轭二烯与 α,β -不饱和酮的[4+2]环加成反应为研究对象, 通过密度泛函理论计算、表征反应的详细机制. 总反应包含的四个基元步骤依次为偶极离子形成、分子间亲核加成、分子内环化和膦配体解离. 活化自由能垒的计算值为 84.4 kJ/mol, 总反应的自由能变的计算值为 -18.8 kJ/mol. 当使用手性膦催化剂时, 计算出的反应机理和动力学参数与实验观测的对映异构选择性相符, 并且揭示了立体选择性的根源是空间位阻导致过渡态的扭转张力增大, 从而不利于次要对映异构体的形成. 最后, 设计了四种二烯底物, 分别考察了它们与膦催化剂形成的偶极离子中间体, 表明底物上的 2-酯基对反应活性和位置选择性起至关重要的影响, 而 1-酯基的作用可能不重要. 研究成果可以为优化实验条件和设计新反应提供理论指导.

关键词 有机膦催化; 反应机理; 密度泛函理论; 立体选择性; 取代基效应

Density Functional Theory Study on the Mechanism of Organophosphine-Catalyzed [4+2] Cycloaddition Reaction

Li, Zheng^a Gu, Yingchun^{*,a} Xu, Dazhen^b Fei, Xuening^a Zhang, Lei^{*,a}^(a) School of Science, Tianjin Chengjian University, Tianjin 300384)^(b) National Engineering Research Center of Pesticide, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Organophosphine-catalyzed cycloaddition reaction provides an efficient method for the construction of valuable heterocycles. In this article, density functional theory calculations were performed on the mechanism of a phosphine-catalyzed [4+2] cycloaddition between conjugated dienes and enones reported recently. The overall reaction consisted of four sequential processes, namely the formation of the zwitterionic intermediate, intermolecular nucleophilic addition, intramolecular cyclization, and removal of the organophosphine. The activation free-energy barrier was estimated to be 84.4 kJ/mol, and the overall free-energy change was computed to be -18.8 kJ/mol. For the asymmetric variant of the reaction, the predicted enantioselectivity results were consistent with experimental findings, and what's more, a distortional strain model was proposed to understand the observed enantioselectivity. Lastly, the substituent effects concerning the diene substrate were explored, which revealed that an ester group on the C(2) position would exert a much stronger influence on the reactivity than that on the C(1) position. The conclusions drawn in this work can help organic chemists to optimize experimental conditions and design new reactions.

Keywords organophosphine catalysis; reaction mechanism; density functional theory; stereoselectivity; substituent effect

有机膦催化的环加成反应在现代有机合成中占据极其重要的地位, 它是构建许多具有医学价值的杂环骨架的高效合成方法, 因此在药物化学中有重要的应用^[1]. 在通常情况下, 膦催化剂先与缺电子的不饱和有机物结合, 形成具有亲核中心的偶极离子中间体, 随后引发多米诺反应, 构建预期的杂环体系^[2]. 目前, 有机膦催化

的环加成反应的常见类型包括[4+2]^[3]、[3+2]^[4]、[4+1]^[5]等.

该领域的一个重要关注点是如何拓宽反应物的适用范围, 特别是与膦催化剂结合的不饱和有机物的种类. 实验研究认为, 含吸电子基团的丙二烯^[6]、炔烃^[7]、烯炔^[8]、二烯炔^[9]、环丙烷^[10]等都能与有机膦结合, 形

* Corresponding authors. E-mail: jvgugu@126.com; zhanglei-chem@tcu.edu.cn

Received September 16, 2021; revised October 27, 2021; published online November 17, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22003045).

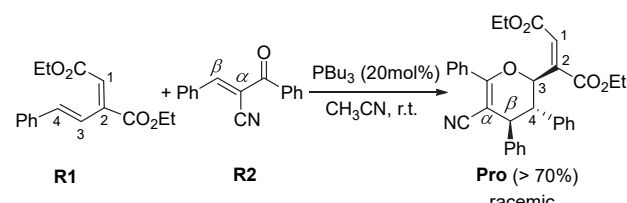
国家自然科学基金(No. 22003045)资助项目.

成活性较高的偶极离子, 进而引发环化反应. 然而, 这一结合过程的难易性和位置选择性, 及其对后续步骤的影响还缺乏深刻的理解和足够的证据. 环加成反应的机理一直都是理论研究的热点, 而且经常作为修正理论模型和计算方法的考察对象^[11]. 文献中已有一些膦催化的反应机理的理论计算工作^[12], 但该领域的机理研究还相对较少.

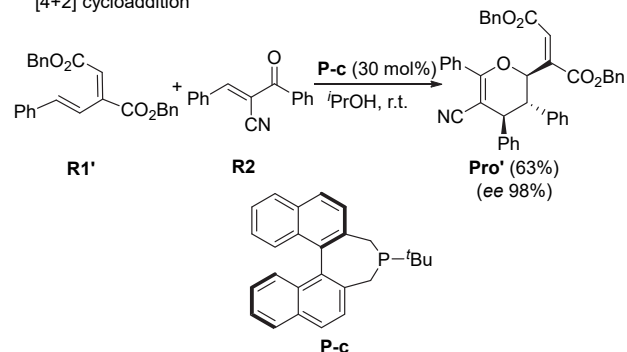
最近, 段征等^[13]报道了有机膦催化的共轭二烯与 α,β -不饱和酮发生[4+2]环加成反应, 如 Scheme 1a 所示. 以三丁基膦(PBu₃)为催化剂、1,2-二酯基二烯 **R1** 和 α,β -不饱和酮 **R2** 为反应物、乙腈为溶剂, 在室温下反应 24~72 h, 制备了一种二氢吡喃衍生物 **Pro**, 收率可达 70%以上. 其中, **R1** 作为 C2 合成子, **R2** 作为 C4 合成子; **Pro** 代表相对构型, C(3)、C(4)和 β -C 上的大基团彼此处于反式, 得到的产物是外消旋体. 此外, 作者把该反应推广成不对称合成版本(Scheme 1b), 使用手性膦催化剂 **P-c** 和二烯 **R1'**, 在异丙醇中获得了 63%的产率和 98%的 *ee* 值.

根据文献报道, 大致机理如 Scheme 2 所示. 首先, 膦配体与 **R1** 在 C(1)位置结合, 形成偶极离子加合物, 其中正电荷处在 P 原子上, 负电荷处在 C(2)或 C(4)上, 因此有 **A1** 和 **A2** 两种主要共振式; 考虑到空间位阻,

(a) PBu₃-catalyzed [4+2] cycloaddition between dienes and enones



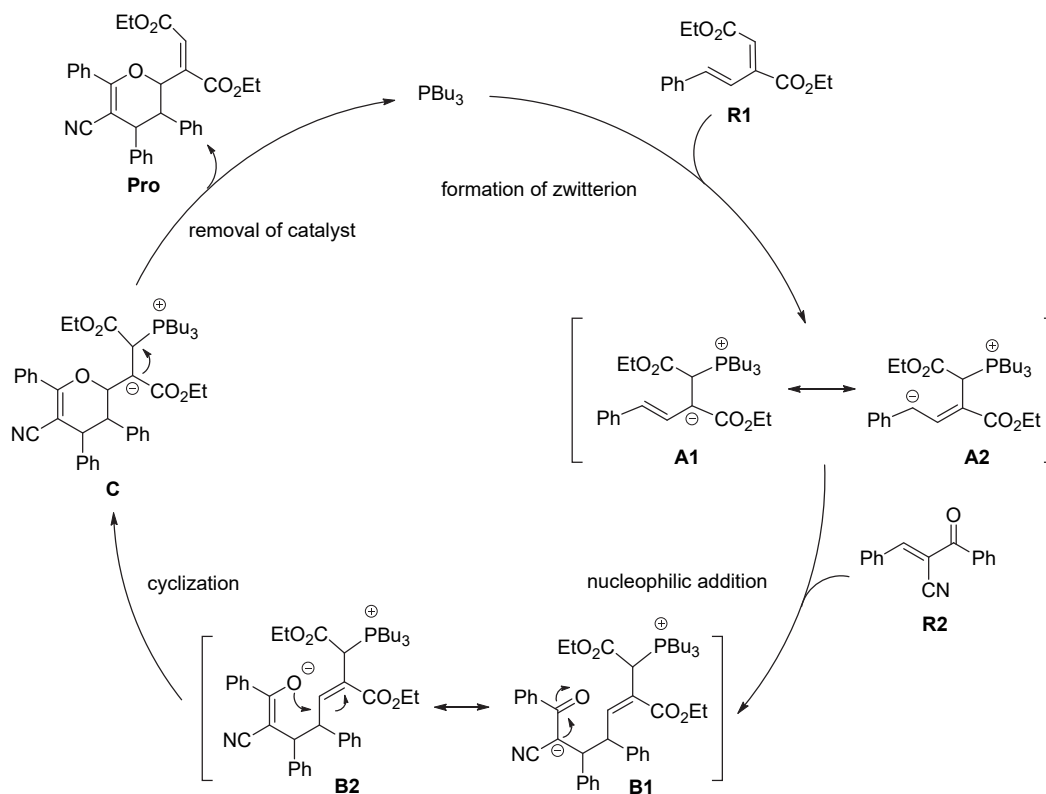
(b) Asymmetric variant: chiral phosphine-catalyzed enantioselective [4+2] cycloaddition



图式 1 膦催化的共轭二烯与 α,β -不饱和酮的[4+2]环加成反应及其不对称反应

Scheme 1 Phosphine-catalyzed [4+2] cycloaddition between conjugated dienes and α,β -enones and the asymmetric reaction

C(4)是更活泼的亲核中心. 随后, **A2** 与 **R2** 经亲核



图式 2 有机膦催化[4+2]环加成反应的机理循环圈

Scheme 2 Catalytic cycles of phosphine-mediated [4+2] cycloaddition reactions

加成形成中间体 **B**, 它包含共振式 **B1** 和 **B2**. 接下来, O 原子引发的分子内亲核加成构建了六元环骨架, 并形成中间体 **C**. 最后, 膦配体从 **C** 离去, 使偶极结构消失, 形成 **Pro**. 本文以该反应为例, 利用密度泛函理论(DFT)计算来表征反应的详细机理, 考察对映异构选择性的根源, 并探索偶极离子中间体的稳定性、取代基效应及其对反应活性的影响.

1 结果与讨论

1.1 反应机理

根据实验事实, 我们计算表征了该反应的详细机理, 主要结果显示在图 1 中. 理论计算确认了二烯烃 **R1** 的优势构象为 *s*-反式构型, 其自由能比 *s*-顺式异构体要低 11.3 kJ/mol. 首先是 **R1** 与 **PBu₃** 结合, 形成文献推测

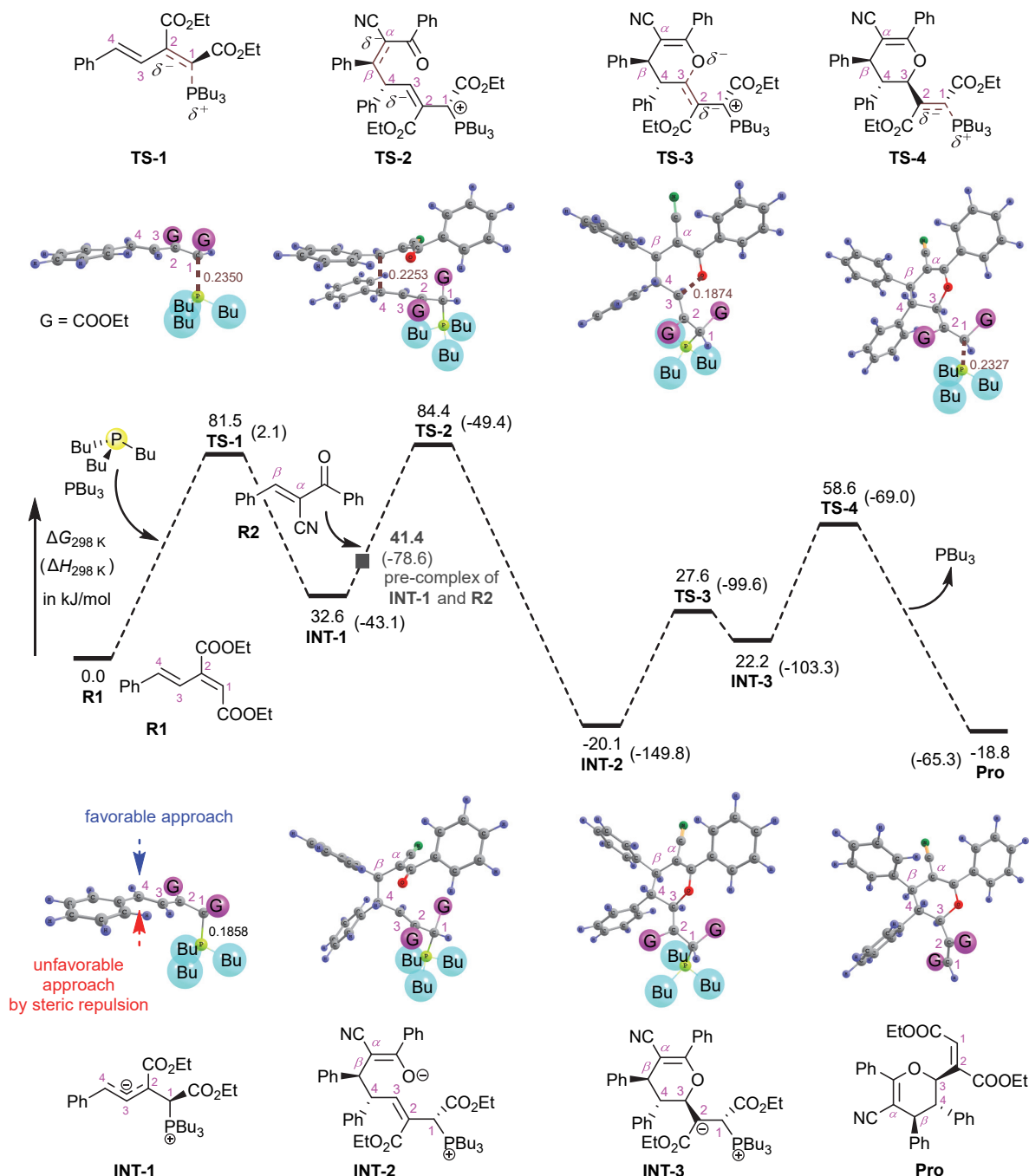


图 1 PBu_3 催化的 **R1** 与 **R2** 发生[4+2]环加成反应的机理和自由能曲线, 计算水平为 $\text{m06/6-311++G}^{**}\text{-SMD}(\text{CH}_3\text{CN})/\text{m06/6-311G}^{**}\text{-PCM}(\text{CH}_3\text{CN})$

Figure 1 Mechanism and free-energy profiles of PBu_3 -catalyzed [4+2] cycloaddition between **R1** and **R2**, determined at the $\text{m06/6-311++G}^{**}\text{-SMD}(\text{CH}_3\text{CN})/\text{m06/6-311G}^{**}\text{-PCM}(\text{CH}_3\text{CN})$ level of theory

的偶极离子中间体, 这可视作 P 原子对缺电子双键 C(1) 位点的亲核加成, 经历过渡态 **TS-1**, 其中 $P\cdots C$ 原子间距为 0.2350 nm. 当 P 和 C(1) 的原子间距缩短至 0.1858 nm 时, 形成中间体 **INT-1**, 此时 C(1) 已由 sp^2 杂化变为 sp^3 杂化, 而 C(2)、C(3) 和 C(4) 仍为 sp^2 杂化. 结构 **INT-1** 的偶极矩计算值高达 13.2 Debye, 支持了它是偶极离子中间体. 随后, **INT-1** 以 C(4) 为亲核中心, 对共轭烯酮 **R2** 的 β -C 发起进攻, 经历亲核加成过渡态 **TS-2**, 其中 $C\cdots C$ 原子间距为 0.2253 nm, 形成中间体 **INT-2**. 在接下来的反应中, **R2** 的羰基氧原子去进攻 **R1** 的 C(3) 位点, 发生分子内的亲核加成, 经历六元环过渡态 **TS-3**, 其中 $C\cdots O$ 原子间距为 0.1874 nm, 形成具有六元环骨架的中间体 **INT-3**. 最后, PBu_3 从 C(1) 中心离去, 经历配体解离过渡态 **TS-4**, 其中 $P\cdots C$ 原子间距长达 0.2327 nm, 使 C(1) 与 C(2) 之间恢复双键, 偶极离子结构随即变为中性物种, 得到预期产物 **Pro**.

以初始原料为能量零点, 图 1 描绘了反应过程的自由能和焓的变化情况, 为了方便起见, 只讨论自由能数据. PBu_3 与 **R1** 的结合需克服 81.5 kJ/mol 的活化自由能垒, 并使体系的自由能升高 32.6 kJ/mol, 表明 **INT-1** 是不稳定的, 但该转化在动力学上是可行的, 通过后续反应步骤可使体系的自由能降低. **TS-2** 相对于初始原料的自由能高度为 84.4 kJ/mol, 随后形成相对稳定的中间体 **INT-2** ($\Delta G = -20.1$ kJ/mol). 最后两个基元步骤在动力学上是容易实现的; 在热力学上, 虽然从 **INT-2** 到 **INT-3** 使体系的自由能增加 42.3 kJ/mol, 但 PBu_3 的离去使体系的自由能降低 41.0 kJ/mol, 从而使总反应的自由能变为 -18.8 kJ/mol. 这些计算数据表明, 该反应在室温条件下既是动力学可行的, 又是热力学自发的.

从图 1 所示的结构变化可以理解产物中 C(3)、C(4) 和 β -C 的相对立体构型. **TS-2** 决定了 C(4) 和 β -C 所连的两个苯基彼此处于反式关系, 这会减小过渡态的空间排斥. C(3) 所连烯基的取向由 **TS-3** 决定, 为了减小空间排斥, 该烯基与 C(4) 上的苯基也倾向于反式排列. 从图 1 所示的 **INT-1** 可见, **R2** 倾向于从与膦配体相反的一侧进攻 **R1** 的 C(4) 原子, 以避免 **R2** 与 PBu_3 之间的空间排斥, 因此膦配体的结合方向决定了 **R2** 的进攻方向, 进而决定了产物的绝对构型. 然而 PBu_3 是非手性的, 它从 **R1** 的两个潜手性面去与 C(1) 原子键合具有完全相同的倾向, 从而生成 **Pro** 及其对映异构体在机理和能量变化上是完全等同的, 反应没有对映异构选择性. 若将 PBu_3 换成手性膦配体, 则 **R1** 的两个潜手性面会呈现出反应活性的差异, 进而带来对映异构选择性.

1.2 对映异构选择性

如图 2 所示, 根据试剂接近二烯平面的方向, 有两

种可能的反应路径. 在路径 a 中, 膦配体从平面下方与 C(1) 结合, **R2** 从平面上方与 C(4) 结合, 最终形成产物 **Pro**; 在路径 b 中, 膦配体从平面上方与 C(1) 结合, **R2** 从平面下方与 C(4) 结合, 最终形成 **Pro** 的对映异构体. 当使用手性膦催化剂 **P-c** 时, 两条路径会呈现立体差异, 根据 *ee* 值为 98% 的实验事实, 可判断路径 a 优于路径 b.

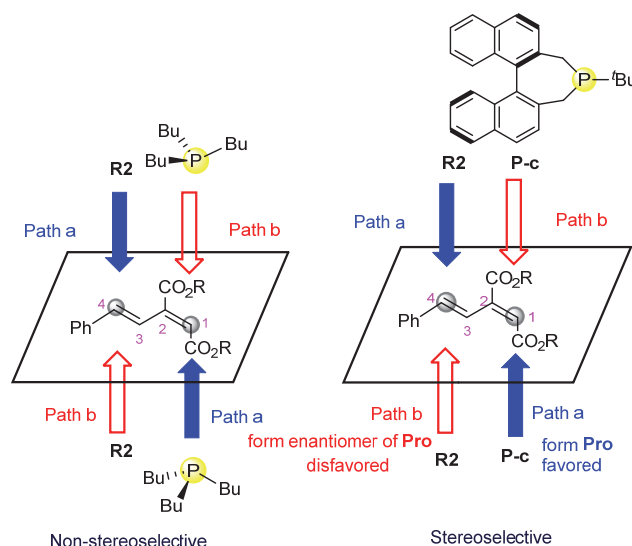


图 2 膦配体和 **R2** 进攻二烯的两种路径

Figure 2 Two channels for the attack of the phosphine ligand and **R2** on the diene

为了从反应机理的角度解释立体选择性, 使用手性膦催化剂 **P-c**、二烯 **R1'** 和共轭烯酮 **R2** 为初始原料, 用相同理论方法在异丙醇中分别计算了按路径 a 和路径 b 形成 **Pro'** 及其对映异构体的几何结构和自由能变化, 主要结果显示在图 3 中. 由于结构变化与图 1 所描述的内容在定性上相同, 所以图 3 仅提供两条路径的相对自由能数据. 两条路径在 **R1'** 与 **P-c** 的结合步骤中呈现出接近的动力学和热力学参数, **INT-1a** 和 **INT-1b** 的相对自由能仅相差 1.2 kJ/mol. 然而, 随后的反应步骤呈现明显的差异, 路径 a 的自由能曲线始终在路径 b 的自由能曲线之下, 直到形成最终产物. 在此之前, 除了 **TS-4** 之外, 路径 a 的中间体和过渡态的自由能均比路径 b 的相应数值低 17.1~22.2 kJ/mol, 因此路径 a 在动力学上占据主导. 由于 **TS-2** 是自由能曲线的最高点, 所以 **TS-2a** 与 **TS-2b** 之间的稳定性差异是决定立体选择性及 *ee* 值的关键. 相对于初始原料, **TS-2a** 和 **TS-2b** 的活化自由能垒分别为 80.8 和 97.9 kJ/mol, 二者相差 17.1 kJ/mol. 根据过渡态理论, 实验观测的 *ee* 值对应于 11.3~11.7 kJ/mol 的活化自由能垒之差, 与计算结果较为吻合.

尽管从机理和能量上可以解释立体选择性, 但要从

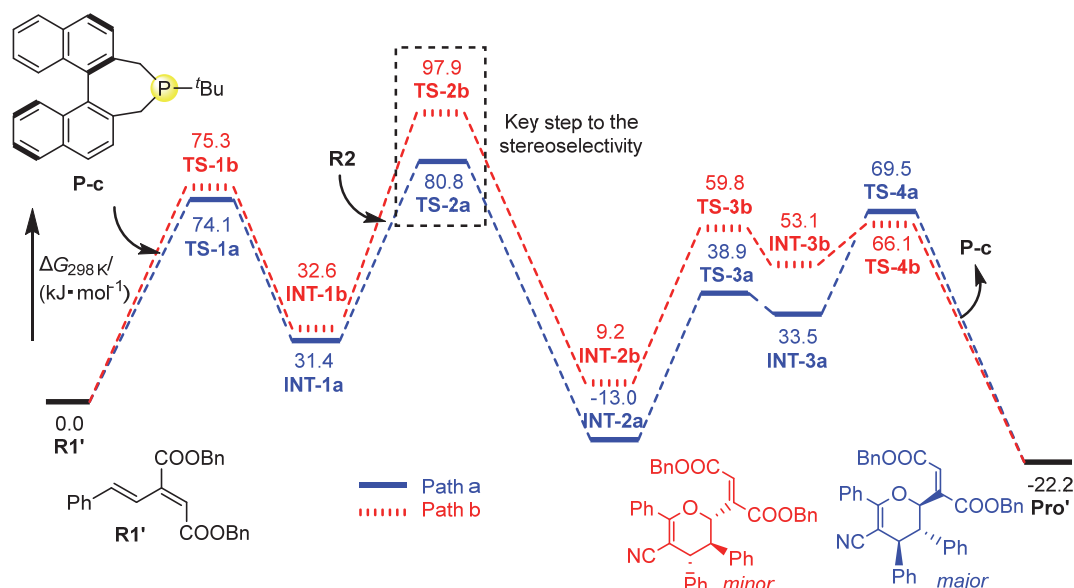


图3 手性膦催化的 $R1'$ 与 $R2$ 发生[4+2]环化反应的机理和自由能曲线, 分别用蓝色和红色表示形成两种对映异构体的路径, 计算水平为 $m06/6-311++G^{**}$ -SMD(2-propanol)// $m06/6-31G^{*}$ -PCM(2-propanol)

Figure 3 Mechanism and free-energy profiles of chiral phosphine-catalyzed [4+2] cycloaddition between $R1'$ and $R2$, determined at the $m06/6-311++G^{**}$ -SMD(2-propanol)// $m06/6-31G^{*}$ -PCM(2-propanol) level of theory

化学结构上进行解释, 则需深入探究过渡态 $TS-2a$ 和 $TS-2b$ 的几何结构和空间效应, 图4给出了两种过渡态的三维几何图形. 从定性上看, 除了 $P-c$ 部分外, 其余部分基本是镜像关系, 两个过渡态的 $C\cdots C$ 原子间距也比较接近, 分别为0.2266和0.2308 nm. 在 $TS-2b$ 中, $P-c$

部分的萘基与 $R1'$ 末端的苯基在空间位置上存在一定的重叠, 为了避免二者之间的空间排斥, $P-c$ 没有处于最优的空间取向, 这可以从图4下方给出的沿 $P-C$ 键的纽曼投影式看出. 为了避免两个芳基距离太近, $P-C$ 键呈现扭曲的构象, 图中标出的二面角($83.1^{\circ}\sim 99.2^{\circ}$)明显偏

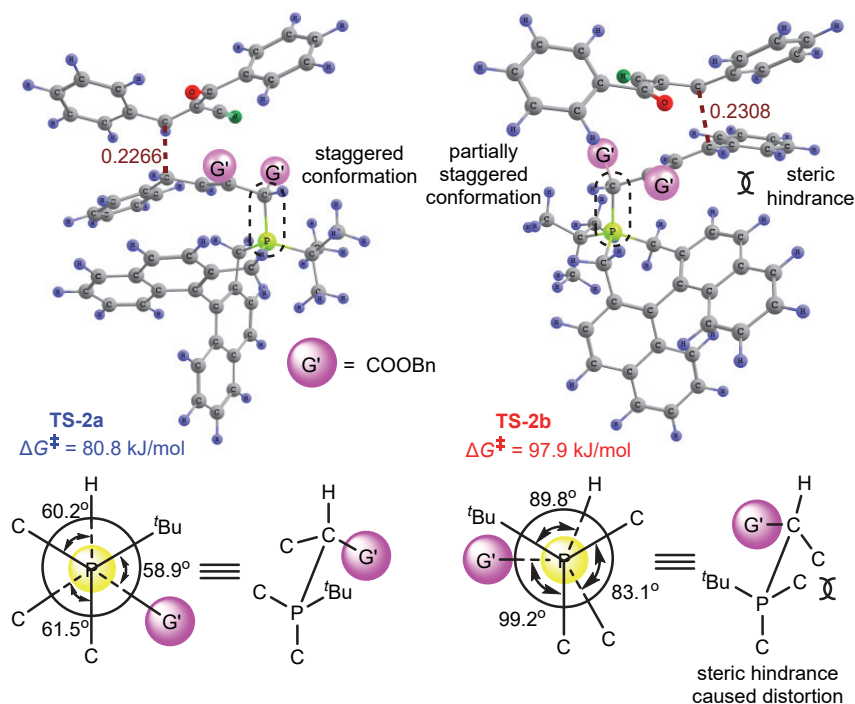


图4 过渡态 $TS-2a$ 和 $TS-2b$ 的三维结构和几何差异

Figure 4 Three-dimensional structures and geometrical differences of transition states $TS-2a$ and $TS-2b$

离 60° , 使扭转张力增大. 虽然在优化的 **TS-2b** 中没有基团距离很近的情况, 但若沿 C—P 键把构象旋转至理想的交叉式, 则磷配体的苯基与 **R1'** 片段之间的最近距离达到 $0.21\sim 0.22$ nm. 相反, **TS-2a** 在 P—C 键上处于接近理想的交叉式构象, 所有二面角约为 60° . 应该指出, 这种扭转效应的差别在 **INT-1a** 和 **INT-1b** 并不明显, 只是在 **R2** 进攻之后才变得明显. 因此, **TS-2b** 的不稳定性可归因于空间阻碍导致的扭转张力增大.

此外, 采用 Multiwfn 软件^[14]对 **TS-2a** 和 **TS-2b** 进行了非共价作用(NCI)分析^[15]. 从中可以看出, 磷配体的苯环与 **R1'** 的某个芳环形成了 $\pi\cdots\pi$ 弱相互作用. 在 **TS-2a** 中, 这种作用存在于苯环与 C(4)上的苯环之间; 在 **TS-2b** 中, 这种作用存在于苯环与酯基部分的苯环之间.

1.3 取代基效应

图 1 揭示了偶极离子中间体 **INT-1** 的重要性, 计算

结果表明 **INT-1** 的形成是自由能增加的不利过程, 虽然 **TS-2** 相对于 **INT-1** 的活化自由能垒仅为 51.8 kJ/mol, 但 **TS-2** 相对于初始原料的活化自由能垒达到 84.4 kJ/mol, 因此这种偶极离子加合物的稳定性将决定环加成反应在动力学上的难易性. 另一方面, 二烯与磷配体的结合位点决定了偶极离子中间体的亲核中心所在位置, 进而决定了成环方式.

为了探讨 C(1)和 C(2)上的酯基取代基对反应活性和位点的影响, 设计了图 5 所示的四种二烯底物, 分别是 **R1**、1-单酯基二烯 **Ra**、2-单酯基二烯 **Rb** 和 1,4-二酯基二烯 **Rc**, 研究它们与 PBu_3 结合形成活性偶极离子的自由能变和位置选择性. 首先, 计算了 **R1** 与 PBu_3 在四个位置结合形成偶极离子的自由能变, 其值依次为 32.6 、 101.7 、 143.5 和 59.4 kJ/mol, 表明 C(1)是最佳的结合位点, 综合电子效应和空间效应, **COM-R1-C1** 的亲核中心应为 C(4), 与实验事实相符. PBu_3 在 C(2)或 C(4)

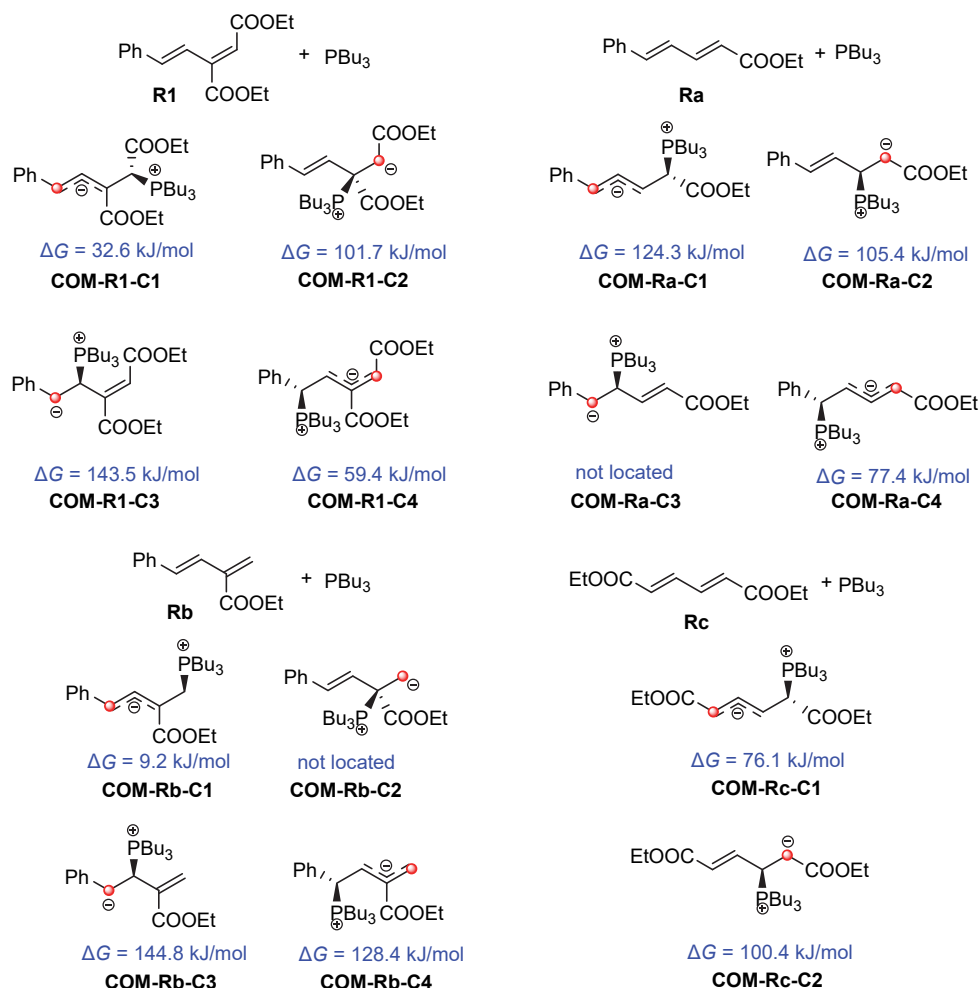


图 5 四种二烯与 PBu_3 形成的偶极离子中间体的相对自由能(kJ/mol), 计算水平为 m06/6-311++G**-SMD(CH_3CN)/m06/6-31G*-PCM(CH_3CN)

Figure 5 Relative free energies (kJ/mol) of the zwitterionic intermediates formed between PBu_3 and four different dienes, determined at the m06/6-311++G**-SMD(CH_3CN)/m06/6-31G*-PCM(CH_3CN) level of theory

位置结合会导致 C(1) 为亲核中心, 并且使反应速率下降; PBu₃ 在 C(3) 结合使 C(4) 为亲核中心, 但 $\Delta G = 143.5$ kJ/mol 表明 **COM-R1-C3** 极难形成。

Ra 与 PBu₃ 在 C(1)、C(2) 和 C(4) 位置结合形成偶极离子的自由能变依次为 124.3、105.4 和 77.4 kJ/mol, 在 C(3) 位置结合形成的偶极离子未优化成功, 表明 **COM-Ra-C3** 很不稳定。相对而言, 形成 **COM-Ra-C4** 的热力学趋势最大, 其亲核中心为 C(1) 而非 C(4)。COM-Ra-C1 与 COM-R1-C1 在稳定性上的巨大差异表明 2-酯基对偶极离子的强烈稳定化效应。**Rb** 与 PBu₃ 在 C(1)、C(3) 和 C(4) 位置结合的自由能变依次为 9.2、144.8、128.4 kJ/mol, 在 C(2) 位置结合形成的偶极离子未优化成功。这些数值表明, **Rb** 与 PBu₃ 在 C(1) 位置结合的热力学倾向最高, 甚至超过了 **R1** 与 PBu₃ 在 C(1) 位置的结合, 说明 2-酯基对偶极离子的稳定性有显著影响, 1-酯基对最优的偶极离子的稳定性没有重要影响, 但也应看到 1-酯基对非优势的偶极离子会起稳定化作用。为了验证 **Rb** 是 [4+2] 环加成反应的合格底物, 我们采用相同计算方法研究了 PBu₃ 催化 **Rb** 与 **R2** 之间的详细反应机理, 决速活化自由能垒的计算值为 72.0 kJ/mol, 暗示该反应在动力学上比图 1 所示的反应要更有利一些, 且是热力学自发的。最后, **Rc** 与 PBu₃ 在 C(1) 和 C(2) 位置结合的自由能变分别为 76.1 和 100.4 kJ/mol, 虽然亲核中心都处在预期的位置, 但反应活性较之 **R1** 体系有了明显的降低。

上述计算结果表明, 二烯烃上的 2-酯基对反应活性起至关重要的影响, 因为它对偶极离子中间体起强烈的稳定化作用, 而 1-酯基的作用可能不重要。

2 结论

本文通过 DFT 计算研究了有机膦催化的二烯烃与 α,β -不饱和酮发生 [4+2] 环加成反应的机理、立体选择性和取代基效应, 得出以下主要结论: (1) 总反应包含四个基元步骤, 依次为偶极离子形成、分子间亲核加成、分子内环化和膦配体解离。偶极离子是不稳定的中间体, 其形成的难易程度和位置选择性决定了后续反应的活性和方向。(2) 当使用手性膦催化剂 **P-c** 时, 第二步过渡态 (**TS-2a** 和 **TS-2b**) 决定了立体选择性, **TS-2a** 的自由能比 **TS-2b** 要低 17.1 kJ/mol, 与实验观测的对映异构选择性和 *ee* 值基本相符。通过分析这两个过渡态的三维几何构型, 得出 **TS-2b** 的不稳定性是由于膦配体的萘基与二烯烃的苯基之间的空间排斥导致过渡态的扭转张力增大。(3) 二烯烃底物上的 2-酯基对控制反应活性和方向起至关重要的作用, 而 1-酯基的作用可能不重要。

3 计算方法

本文的全部计算使用 Gaussian 09 软件完成^[16]。在几何优化中, 采用 m06 方法^[17]和 6-31G* 基组, 并且用默认的极化连续介质模型考虑乙腈或异丙醇的溶剂效应^[18]。根据实验事实, 在计算主反应时(图 1 和图 5), 用乙腈作为溶剂; 在计算对映异构选择性反应时(图 3), 用异丙醇作为溶剂。在 298.15 K 和标准压力下, 使用相同的计算方法对所有优化好的驻点进行频率分析, 用来计算焓、熵和自由能数据, 并确认所得结构为势能面上的极小点或一级鞍点。对某些过渡态进行了内禀反应坐标计算^[19], 以检验其连接性。为了提高能量计算的精度, 采用 m06 方法和 6-311++G** 基组对所有驻点进行了单点能校正, 并采用 SMD 模型来考虑溶剂效应^[20]。Gaussian 程序用理想气体模型来计算溶质的平动熵, 这会严重高估双分子反应的熵减效应, 使活化自由能垒明显偏高^[21], 正如文献提到溶液中物质的熵大约为气相熵的 50%~70%^[21b]。已有不少机理计算工作把 Gaussian 程序输出的熵值乘以一个因子, 再用于自由能计算^[22]。考虑到本文所模拟的反应物浓度较低(0.1~0.15 mol/L), 在试剂 **R2** 参与反应之后, 我们把所有结构的熵值乘以 0.7, 再用于自由能计算。

辅助材料(Supporting Information) 所有驻点的三维几何坐标、过渡态的虚频、各种能量数据和补充机理数据。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Wang, N.-Z.; Wu, Z.-G.; Wang, J.-J.; Ullah, N.; Lu, Y.-X. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9766.
(b) Cai, W.; Huang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3903 (in Chinese).
(蔡卫, 黄有, 有机化学, **2021**, *41*, 3903.)
- [2] (a) Huang, Y.-F.; Liao, J.-N.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 15235.
(b) Ni, H.-Z.; Chan, W.-L.; Lu, Y.-X. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344.
- [3] (a) Wang, H.-M.; Zhou, W.; Tao, M.-N.; Hu, A.-J.; Zhang, J.-L. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1710.
(b) Tang, X.-D.; Tan, C.-X. A.; Chan, W.-L.; Zhang, F.-H.; Zheng, W.-R.; Lu, Y.-X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 1361.
- [4] Ni, H.-Z.; Wong, Y.-L.; Wu, M.-Y.; Han, Z.-B.; Ding, K.-L.; Lu, Y.-X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2460.
- [5] (a) Ziegler, D.-T.; Riesgo, L.; Ikeda, T.; Fujiwara, Y.; Fu, G.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13183.
(b) Yang, M.; Cao, S.-X.; He, Z.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2235 (in Chinese).
(杨梅, 曹仕轩, 贺峥杰, 有机化学, **2019**, *39*, 2235.)
- [6] (a) Tran, Y.-S.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12632.
(b) Gu, Y.-C.; Huang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2251 (in Chinese).
(谷迎春, 黄有, 有机化学, **2019**, *39*, 2251.)
- [7] Huang, G.-F.; Ren, X.-Y.; Jiang, C.-H.; Wu, H.-J.; Gao, G.-W.; Wang, T.-L. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2872.

- [8] (a) Jin, Z.-X.; Ni, H.-Z.; Zhou, B.; Zheng, W.-R.; Lu, Y.-X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5515.
(b) Zhang, X.-N.; Deng, H.-P.; Huang, L.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8664.
- [9] (a) Schuler, M.; Duvvuru, D.; Retaillieu, P.; Betzer, J.-F.; Marinett, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4406.
(b) Li, N.; Jia, P.-H.; Huang, Y. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10976.
- [10] (a) He, X.; Tang, Y.-H.; Wang, Y.-Z.; Chen, J.-B.; Xu, S.-L.; Dou, J.-W.; Li, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10698.
(b) Wu, J.; Tang, Y.-H.; Wei, W.; Wu, Y.; Li, Y.; Zhang, J.-J.; Zheng, Y.-S.; Xu, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6284.
- [11] (a) Zhang, K.; Wang, Y.; Zhu, H.; Peng, Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3995 (in Chinese).
(张凯瑞, 王亚亚, 朱宏丹, 彭谦, 有机化学, **2021**, *41*, 3995.)
(b) Li, S.-J.; Fang, D.-C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 30815.
- [12] (a) Huang, G.-T.; Lankau, T.; Yu, C.-H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1700.
(b) Yu, Z.-Y.; Jin, Z.-J.; Duan, M.; Bai, R.-P.; Lu, Y.-X.; Lan, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9729.
(c) Wu, Y.; Li, M.-Z.; Jin, L.; Zhao, X. *ACS Omega* **2020**, *5*, 2957.
(d) Li, Y.; Zhang, Z.-Q. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 13600.
- [13] Li, K.; Gan, Z.-J.; Li, E.-Q.; Duan, Z. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3094.
- [14] Lu, T.; Chen, F. *J. Comput. Chem.* **2012**, *33*, 580.
- [15] Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498.
- [16] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, **2013**.
- [17] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.
- [18] Scalmani, G.; Frisch, M. J. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 114110.
- [19] Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363.
- [20] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
- [21] (a) Mammen, M.; Shakhnovich, E. I.; Deutch, J. M.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3821.
(b) Besora, M.; Vidossich, P.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 1392.
(c) Liang, Y.; Liu, S.; Xia, Y.; Li, Y.; Yu, Z.-X. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 4361.
(d) Plata, R. E.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3811.
(e) Han, L.-L.; Li, S.-J.; Fang, D.-C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 6182.
- [22] (a) Huang, F.; Lu, G.; Zhao, L.; Li, H.; Wang, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12388.
(b) Li, H.; Lu, G.; Jiang, J.; Huang, F.; Wang, Z.-X. *Organometallics* **2011**, *30*, 2349.
(c) Zhang, L.; Jiang, B.; Chen, Y.; Lü, J.-F.; Feng, W.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6217.

(Cheng, F.)