

过渡金属催化的异腈插入反应研究进展

高秋珊^{†,a} 李 蒙^{†,a,b} 伍婉卿^{*,a}^(a) 华南理工大学化学与化工学院 广东省功能分子工程重点实验室 广州 510640^(b) 黄河生态环境科学研究所 郑州 450004

摘要 作为一类含(NC)官能团的高活性有机小分子,异腈在有机合成、材料化学、配位化学等领域有着非常广泛的应用。近年来,过渡金属催化的异腈插入反应由于具有操作简便、成键高效、反应选择性等优点,引起了化学家们的关注,并且通过该类型反应成功构建了一系列十分有用的链状或环状化合物,例如官能化的酮、酰胺、氮杂环化合物等。为了更及时地了解该领域的研究进展,根据金属类别的不同,对 2017 至 2021 年过渡金属催化的异腈插入反应进行了概括和总结,并对该领域的发展前景进行了展望。

关键词 过渡金属催化;异腈;插入反应;氮杂环化合物

Recent Advances in Transition Metal-Catalyzed Isocyanide Insertion Reactions

Gao, Qiushan^{†,a} Li, Meng^{†,a,b} Wu, Wanqing^{*,a}^(a) Key Laboratory of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640^(b) Yellow River Institute of Eco-environmental Science, Zhengzhou 450004

Abstract As a class of small organic molecules containing (NC) functional groups with high activity, isocyanide has been widely employed in organic synthesis, materials science, as well as coordination chemistry. In recent years, the transition metal-catalyzed isocyanide insertion reactions have attracted much attention due to the convenient and simple operations, the efficiency in the formation of diverse new bonds and good reaction selectivity. A series of highly useful chain or cyclic compounds have been successfully constructed using this strategy, such as functionalized ketones, amides, nitrogen heterocyclic compounds, etc. To study the most recent progress, the advances in transition metal-catalyzed isocyanide insertion reactions since 2017 to 2021 are briefly summarized according to different metal categories, and the future development has also been prospected in this review.

Keywords transition metal-catalysis; isocyanide; insertion reactions; nitrogen heterocyclic compounds

异腈一般是指分子骨架中含有(NC)结构的一类化合物,通常利用酰胺的脱水反应制备^[1]。异腈的存在形式一直具有争议,直到 2012 年 Fleurat-Lessard 等^[2]根据理论计算结果提出,异腈是以卡宾形式和两性离子的形式混合存在,其中卡宾形式为主要存在形式,两性离子形式为次要存在形式。异腈特殊的价键结构赋予了其特殊的化学性质,在反应中异腈不仅能够作为亲电试剂、亲核试剂,还能够作为自由基受体参与反应。更为重要的是,由于异腈末端碳原子与过渡金属具有较强的配位

能力,异腈能够在不同过渡金属催化下,通过 1,1-迁移插入或 1,2-迁移插入参与到反应中,构建一个或多个新的碳碳键或碳杂键,合成各种各样的有机功能分子。

1966 年, Ito 课题组^[3]报道了第一例过渡金属催化的异腈插入反应,通过铜催化体系成功合成了一系列脒类化合物。该反应具有较好的反应选择性和优良的产率。遗憾的是,在之后的一段时间里,化学家们关注较多的主要是无金属催化异腈参与的多组分反应,而过渡金属催化的异腈插入反应发展较为缓慢。

* Corresponding author. E-mail: cewuq@scut.edu.cn

Received April 13, 2022; revised June 10, 2022; published online June 22, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22071063).

国家自然科学基金(No. 22071063)资助项目。

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

进入 21 世纪以来, 随着对过渡金属催化体系和反应机制的深入研究, 过渡金属催化的异腈插入反应也得到了进一步的发展. 国内外许多课题组^[4-7,16,24,60,65,73]均在该领域开展工作, 不仅拓展了过渡金属催化异腈插入反应的适用范围, 也发展了众多简单高效的合成新方法, 极大地促进了有机化学、生物医药、材料化学等相关领域的发展.

目前关于异腈参与反应的综述主要涉及无金属催化异腈的多组分反应、异腈的自由基反应、过渡金属和碱金属催化的异腈插入反应等^[8a-8u]. 2013 年, 吴劼等^[8a]就详细阐述了 Lewis 酸催化以及过渡金属催化的异腈插入反应; 随后, Orru 课题组^[8b]从异腈参与的 Redox-Neutral 反应和异腈参与的氧化偶联反应两方面对钯催化的异腈插入反应进行了概括; 同年, Lang 等^[8c]也对钯催化异腈的插入反应及其应用作了详细介绍; 2016 年, 毕锡和课题组^[8d]梳理和总结了银催化下异腈参与的有机反应; 同年, 许斌等^[8e]综述了异腈在金属催化 C—H 官能化方面的研究进展; 2018 年, 纪顺俊等^[8f]报道了钯催化异腈参与的偶联反应研究进展; 2020 年, Orru 课题组^[8g]总结了近年来碱金属催化的异腈插入反应研究进展. 然而目前还没有对近五年来不同过渡金属催化的异腈插入反应的详细报道, 考虑到该类反应的重要性, 在本文我们根据金属类别的不同, 对近五年过渡金属催化的异腈插入反应进行了简要概述, 并选取典型例子进行机理讨论, 金属主要包括钯、镍、钴、铑、银和铜.

1 钯催化的异腈插入反应

由于钯催化剂具有活性高、用量少、选择性好和底物适用范围广等特点, 钯催化的异腈插入反应研究最为广泛. 1986 年, Kosugi 课题组^[9]以溴苯、异腈和有机锡试剂为原料, 实现了钯催化下异腈的插入反应, 成功合成了不同取代的芳基脒及其衍生物. 虽然反应收率不高, 且需要使用有毒的溶剂和锡试剂, 但该反应对于后续异腈插入反应的发展具有十分重要的指导作用.

由于钯催化异腈插入反应的类型和数量较多, 本小节将根据异腈插入位点的不同展开介绍, 分别是异腈插入碳钯键、异腈插入杂钯键以及异腈插入卡宾/氮宾-钯键三方面来介绍.

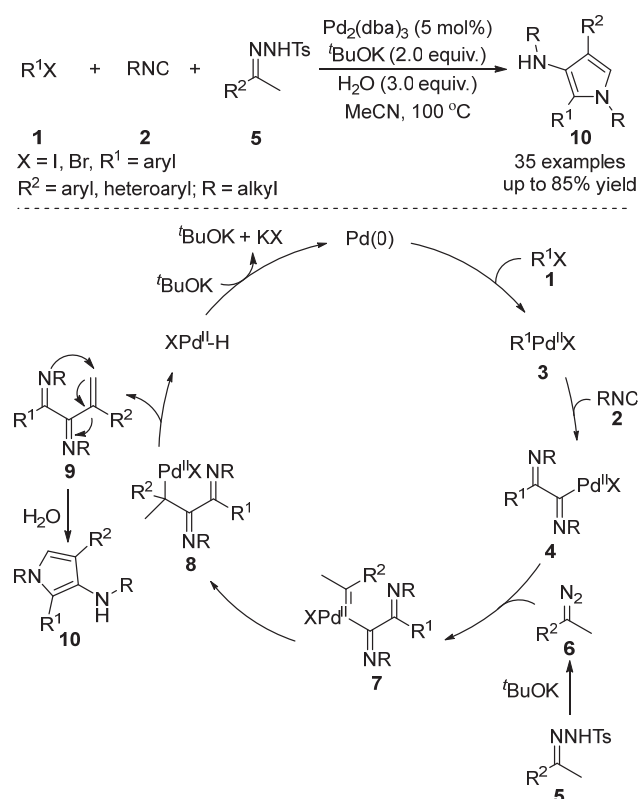
1.1 异腈插入碳钯键

1.1.1 异腈插入 C(sp²)—Pd 键

钯催化的异腈插入反应中, 发展最为成熟的是异腈插入 C(sp²)—Pd 键的化学. 这是由于 C(sp²)—Pd 中间体不仅生成方式多样且在钯催化条件下具有一定的稳定性. 其中, 通过芳基或杂芳基碳卤键、碳氧键、碳硫键和零价钯的氧化加成是生成 C(sp²)—Pd 中间体最为常

见的方式, 也是钯催化异腈的插入反应最常用的启动方式.

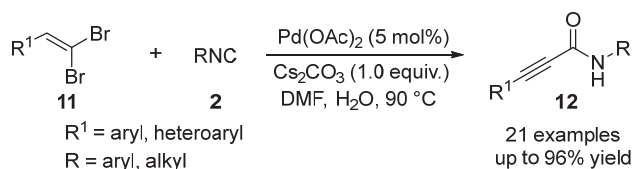
吡咯及其衍生物不仅是许多天然产物的核心骨架, 同时也是药物化学中重要的有机合成子. 2017 年, 江焕峰和伍婉卿等^[10]报道了钯催化下卤苯、两分子异腈和 *N*-甲基苯磺酰脒的多组分偶联反应, 高选择性地合成了一系列多取代的 3-氨基吡咯衍生物. 在标准反应条件下, 不同官能团取代的卤苯和重氮化合物均能顺利发生转化, 但仅有大位阻的烷基异腈才能发生反应. 可能的反应过程如下: 芳基卤化物与零价钯经氧化加成生成芳基钯中间体 **3**, 随后两分子异腈迁移插入得到亚胺钯中间体 **4**, 该中间体很快与原位生成的重氮化合物 **6** 结合生成卡宾钯中间体 **7**, 紧接着通过分子内 1,1-迁移插入得到烷基钯中间体 **8**, 最后中间体 **8** 经 β -H 消除生成中间产物 **9** 并释放钯氢物种, 该中间产物通过分子内环化生成目标产物 **10**, 而钯氢物种则在碱的作用下被还原成零价钯继续催化循环 (Scheme 1). 值得一提的是, 通过分子内简单的 Buchwald-Harting 交叉偶联反应, 目标产物可以进一步转化为在光电材料方面十分有用的 3-苯基-1,4-二氢吡咯并[3,2-*b*]吡啶衍生物.



图式 1 钯催化多取代 3-氨基吡咯的合成
Scheme 1 Synthesis of polysubstituted 3-amino pyrroles under palladium catalytic system

2018 年, Shiri 等^[11]报道了钯催化下偕二溴烯烃、异

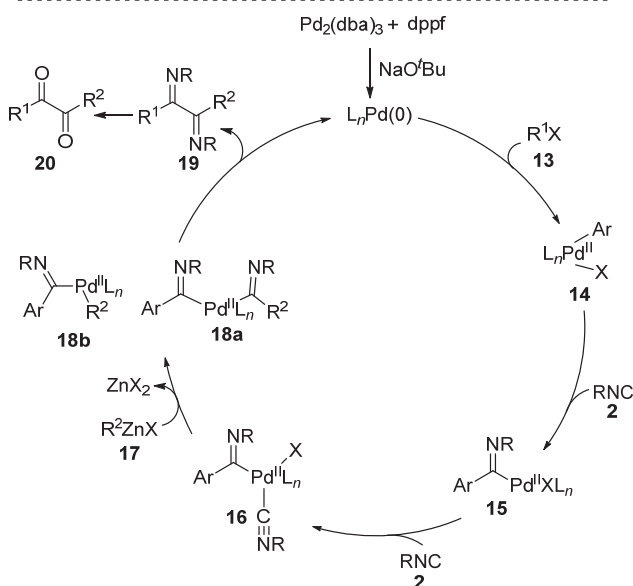
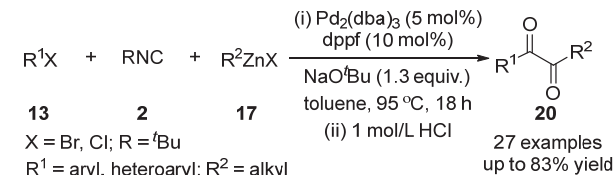
腈和水的偶联反应. 该反应以水作为亲核试剂捕获异腈插入 C(sp²)—Pd 键得到的亚胺钯中间体, 高收率高选择性地合成了一系列炔酰胺化合物(Scheme 2). 相较于传统合成炔酰胺的方法, 该方法具有反应条件简单且底物范围广的特点.



图式 2 钯催化偕二溴烯烃和异腈的反应

Scheme 2 Palladium-catalyzed reaction of gem-dibromoalkenes and isocyanides

2019 年, Blackmond 和 Dechert-Schmitt 等^[12]发展了钯催化下芳基卤化物、两分子异腈和有机锌试剂的偶联反应, 以中等偏上收率合成了一系列不对称的 1,2-二酮化合物(Scheme 3). 研究证明该反应能够实现两分子异腈, 高选择性插入的关键在于使用了大位阻的双膦配体、加大异腈的使用量和选择合适的碱. 同时, 密度泛函理论(DFT)计算也证明与一分子异腈插入后中间体 18b 的能垒相比, 当钯处于两个亚氨基中间时, 所生成的中间体 18a 的能量更低. 次年, 吴小锋课题组^[13]利用

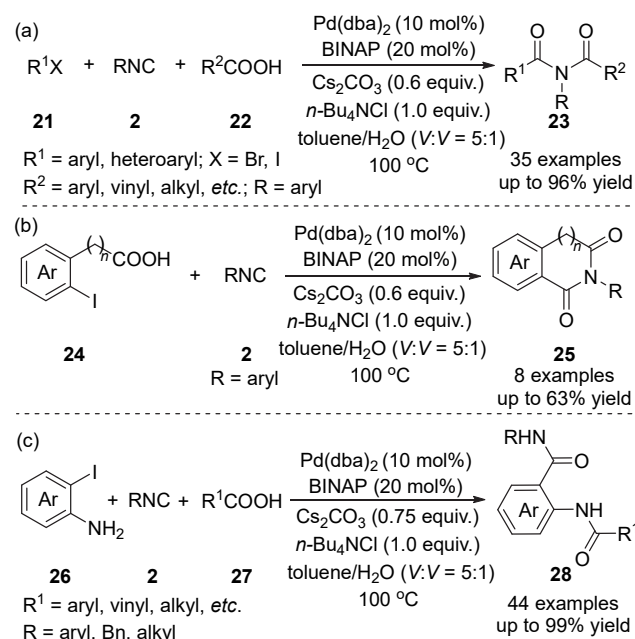


图式 3 钯催化卤苯、异腈和有机锌试剂的反应

Scheme 3 Palladium-catalyzed reaction of aromatic halides, isocyanides and organozinc reagents

廉价低毒的有机铝试剂, 也实现了类似的反应.

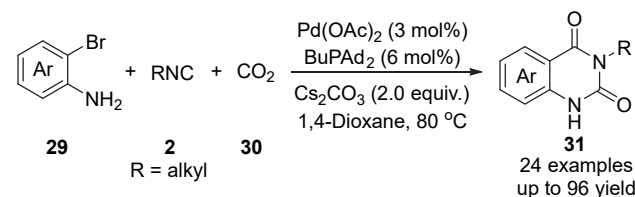
2020 年, 姚团利课题组^[14]报道了钯催化下卤苯、异腈和羧酸的三组分偶联反应, 合成了一系列不同取代的链状二酮亚胺化合物(Scheme 4a). 有趣的是, 当底物由普通羧酸换成邻碘苯甲酸或邻碘苯乙酸时, 可以实现多取代环状二酮亚胺化合物的合成(Scheme 4b). 2021 年, 该课题组^[15]以邻碘苯胺替代卤苯, 通过调控反应条件, 成功构建了一系列 N-酰基邻氨基苯甲酰胺衍生物(Scheme 4c).



图式 4 钯催化二酮亚胺化合物和 N-酰基邻氨基苯甲酰胺衍生物的合成

Scheme 4 Synthesis of diketimine compounds and N-acetyl anthranilamide derivatives under palladium-catalyzed system

2017 年, Beller 和 Maes 等^[16a]报道了钯催化下邻溴苯胺、异腈和 CO₂ 的三组分偶联反应, 成功合成了一系列多取代的喹唑啉-2,4-二酮化合物(Scheme 5). 该反应具有较好的原子经济性和官能团兼容性, 不同取代的邻溴苯胺都可以和异腈顺利地发生反应. 值得一提的是, 该方法首次成功地将化学惰性的 CO₂ 引入到钯催化异腈参与的偶联反应中, 将两个动力学和热力学上完全不

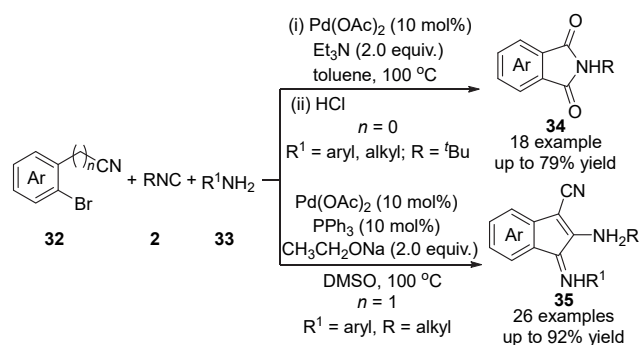


图式 5 钯催化邻溴苯胺、异腈和 CO₂ 的反应

Scheme 5 Palladium-catalyzed reaction of o-bromoanilines, isocyanides and carbon dioxide

同的 C1 合成子同时用于含氮杂环化合物的构建, 该反应对后续的研究具有十分重要的指导意义. 同年, 纪顺俊、汪顺义^[16b]和张文珍^[16c]等也作了类似报道.

同年, 江焕峰和伍婉卿等^[17]发展了钯催化下邻溴苯甲腈或邻溴苯乙腈、异腈和胺的三组分偶联反应, 分别合成了一系列多取代的邻苯二甲酰亚胺衍生物和茚类化合物(Scheme 6), 后者还可以进一步水解或还原转化为其他有机功能分子.

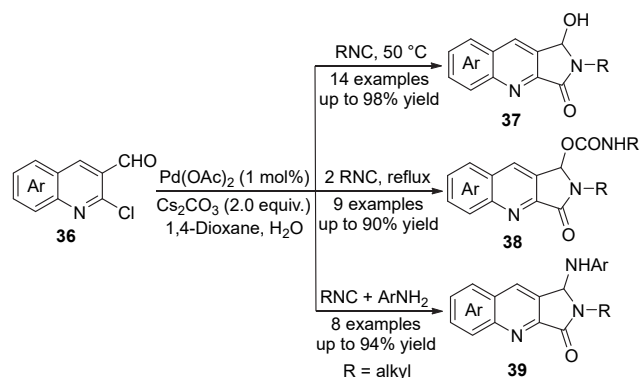


图式 6 钯催化邻苯二甲酰亚胺衍生物和 1H-茚类化合物的合成

Scheme 6 Synthesis of phthalimide derivatives and 1H-indenes under palladium catalytic system

研究发现, 以脂肪胺或者芳香胺为底物发生反应, 均可以以中等到良好的收率分离得到相应的目标产物 34; 茚类化合物 35 的合成则主要集中于芳香胺. 有意思的是, 苯肼也能在标准条件下和邻溴苯乙腈、异腈发生反应, 顺利转化为对应的目标产物.

随后, Shiri 等^[18]发展了钯催化下取代的 2-氯喹啉甲腈和一分子或两分子异腈的偶联反应, 通过酰胺化或内酰胺化过程构建了一系列羟基或氨基甲酸酯基取代的喹啉并环衍生物(Scheme 7). 该反应具有条件温和、产率高等优点. 此外, 作者通过向反应体系中引入芳基胺

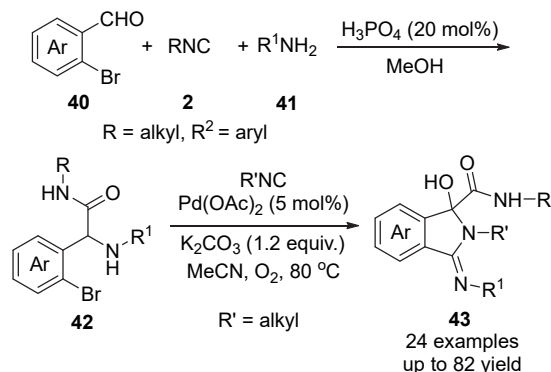


图式 7 钯催化喹啉并环衍生物的合成

Scheme 7 Synthesis of quinoline derivatives under palladium catalytic system

类化合物, 利用原位生成的含亚胺结构的 2-氯喹啉衍生物与一分子异腈的偶联反应, 实现了氨基取代的喹啉并环衍生物 39 的合成.

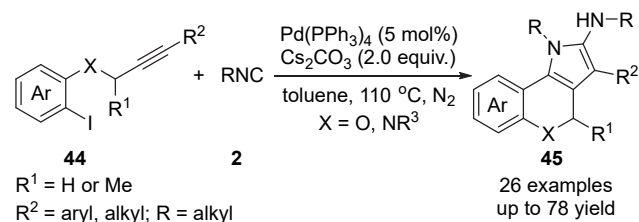
2018 年, 丁明武课题组^[19]将 Ugi 反应与钯催化异腈插入反应相结合, 实现了亚氨基异吡啶酮类化合物的合成(Scheme 8). 该反应的反应条件相对简单, 无需使用任何配体和添加剂. 不同类型的烷基异腈都能很好参与反应, 而芳基异腈由于反应活性低, 无法兼容于该反应体系.



图式 8 钯催化异吡啶酮类化合物的合成

Scheme 8 Synthesis of isoindolones under palladium-catalyzed system

2020 年, 邱观音生等^[20]以邻位卤代的苯基炔丙基醚或胺和异腈为底物, 合成了多取代的吡咯并[3,2-c]喹啉化合物(Scheme 9). 反应经芳基碘的氧化加成启动, 随后发生一分子异腈、炔烃以及第二分子异腈的顺序插入, 最后通过环化得到目标产物. 通过该方法可以同时构建两个杂环.

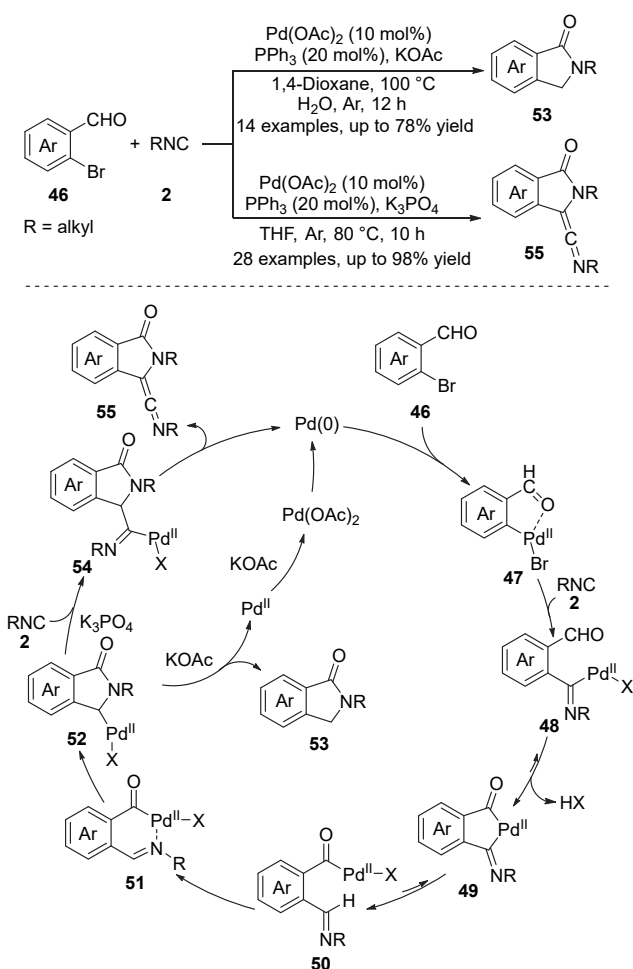


图式 9 钯催化内炔和异腈的反应

Scheme 9 Palladium-catalyzed reaction of internal alkynes and isocyanides

同样是通过芳基卤化物氧化加成启动反应, 2021 年, 纪顺俊和徐小平等^[21]发展了钯催化体系下邻溴苯甲腈和单分子或双分子异腈的偶联反应, 高效地合成了一系列吡啶酮衍生物. 与之前报道不同的是, 经氧化加成生成芳基钯、异腈插入之后, 该反应是通过协同金属化-去质子化过程, 实现了醛基碳氢键的断裂, 生成了环钯中间体 49. 该中间体的两个碳钯键都可以发生

质子化, 生成中间体 **48** 或中间体 **50**, 中间体 **50** 中的亚胺基团与二价钯配位, 经分子内的迁移插入得到中间体 **52**, 当以醋酸钾为碱、1,4-二氧六环为溶剂, 中间体 **52** 经质解得到内酰胺类产物 **53** 并释放二价钯, 二价钯在碱的作用下被还原成零价钯继续催化循环. 当以磷酸钾为碱、四氢呋喃为溶剂, 中间体 **52** 则发生第二分子异腈的迁移插入, 随后经 β -H 消除过程得到含烯酮亚胺结构的吲哚啉酮化合物 **55** 和活性钯物种(Scheme 10). 此外, 由于烯酮亚胺易与各类亲核试剂发生反应, 该化合物通过进一步转化可以构建不同官能团取代的吲哚啉酮衍生物.

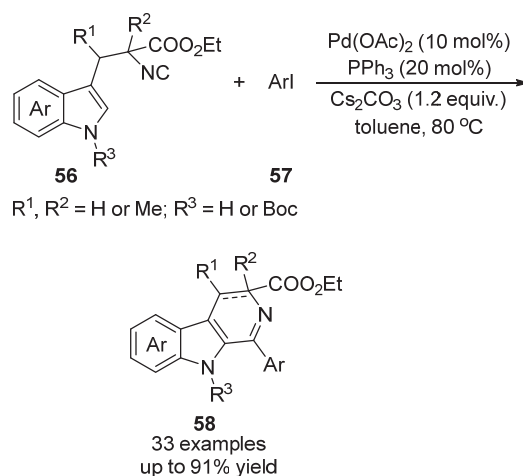


图式 10 钯催化邻溴苯甲醛和异腈的反应

Scheme 10 Palladium-catalyzed reaction of *o*-bromobenzaldehydes and isocyanides

除了简单异腈的反应, 过渡金属催化体系下官能化异腈的合成和使用可以丰富异腈插入反应类型, 且碳氮同时参与成键能够进一步提升反应的原子经济性. 2017 年, 朱强和黄金波等^[22]报道了钯催化条件下色胺衍生的异腈和芳基碘化物的环化反应. 成功构建了一系列 β -咔啉衍生物(Scheme 11). 该反应具有良好的底物适用

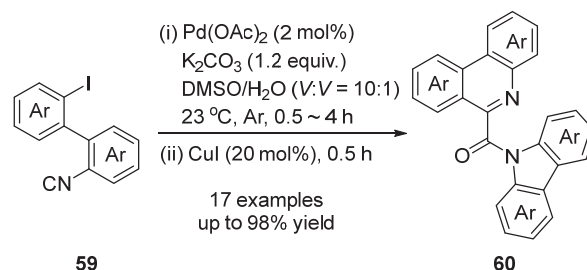
性和官能团容忍性, 各类芳基、杂芳基碘化物都能顺利发生反应, 并以良好至优秀的分离收率得到目标产物.



图式 11 钯催化官能化异腈和芳基碘的反应

Scheme 11 Palladium-catalyzed reaction of functionalized isocyanides and iodobenzenes

2018 年, 该课题组^[23]以两分子卤代的联芳基异腈为原料, 将异腈插入反应与 Ullmann 反应结合, 高效合成了同时含有菲啉和咔唑结构的杂环化合物(Scheme 12). 值得注意的是, 目标产物可以在温和条件下通过水解得到十分有用的咔唑和菲啉衍生物.

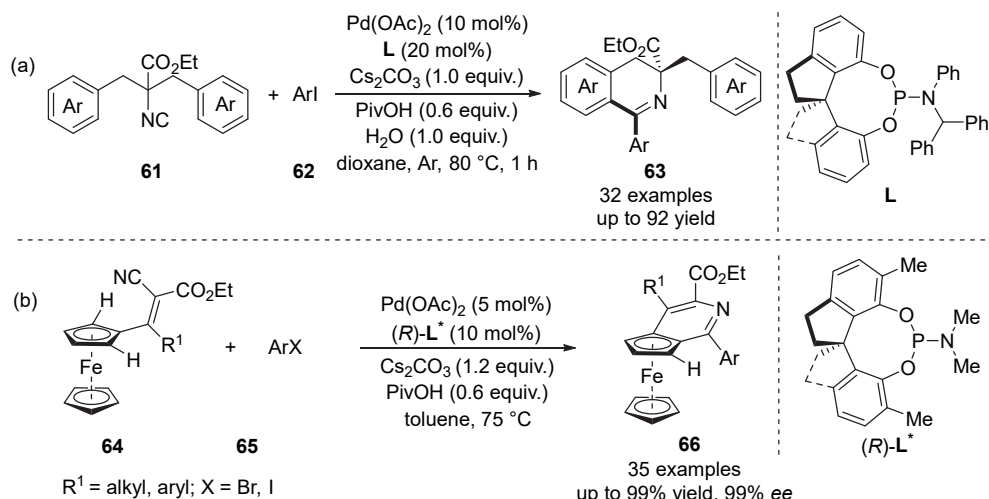


图式 12 钯催化含菲啉和咔唑结构的杂环化合物的合成

Scheme 12 Synthesis of heterocyclic structures containing both phenanthridine and carbazole scaffolds under palladium catalytic system

异腈作为一种优良配体, 通常和手性配体存在竞争配位, 因此要实现钯催化异腈插入反应的不对称转化是比较困难的. 2017 年, 朱强和游书力等^[24]以官能化异腈和芳基碘化物为原料, 报道了钯催化条件下异腈参与的不对称亚胺化反应, 通过去对称化策略实现了带手性中心的 3,4-二氢异喹啉衍生物的构建(Scheme 13a), 并首次将该类型反应的 *ee* 值提高到 90% 以上. 随后, 利用类似的策略, 朱强和罗爽等^[25]合成了带平面手性的吡啶二茂铁衍生物(Scheme 13b), 产物的 *ee* 值达到 99%.

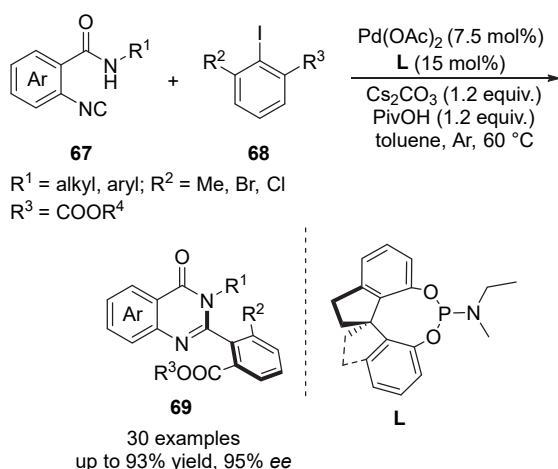
2-芳基喹啉酮类化合物不仅广泛存在于天然产物和药物分子中, 同时也是不对称催化中常用的配体.



图式 13 钯催化官能化异腈和芳基卤化物的反应

Scheme 13 Palladium-catalyzed reaction of functionalized isocyanides and aryl halides

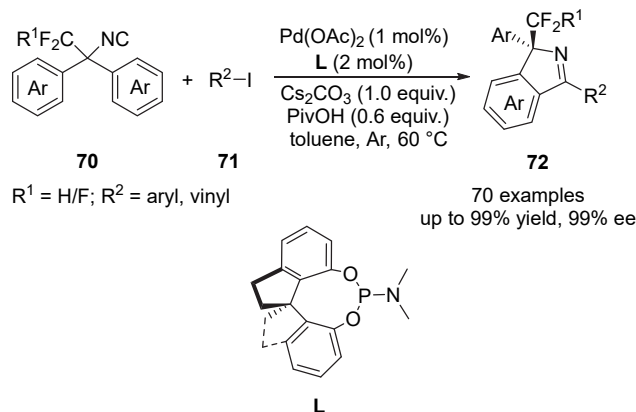
2021 年, 该课题组^[26]以 *N*-烷基-2-异氰基苯甲酰胺和 2,6-二取代的芳基碘为原料, 实现了钯催化下带有轴手性的 2-芳基喹唑啉酮衍生物的合成(Scheme 14). 反应具有良好的收率和较高的对映选择性. 此外, 当底物 67 上 R² 基团由烷基变为芳基时, 标准反应条件下可以实现含两个手性轴的 2,3-二芳基喹唑啉酮化生物的合成.



图式 14 钯催化轴手性 2-芳基喹唑啉酮衍生物的合成

Scheme 14 Synthesis of axially chiral 2-arylquinazolinone derivatives under palladium-catalyzed system

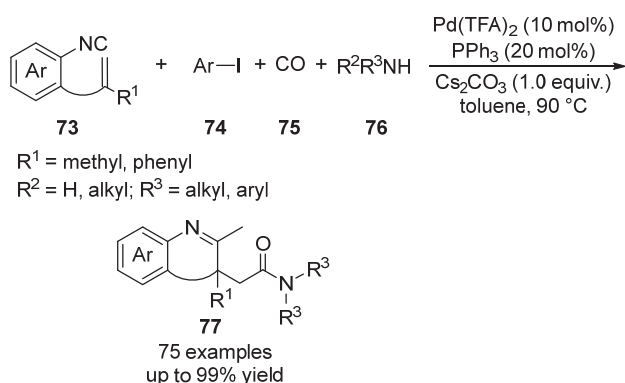
同年, 朱强、商永嘉、王见等^[27]实现了含多氟甲基手性中心的 1*H*-异吲哚衍生物的高对映选择性合成(Scheme 15). 该方法的反应条件简单温和, 底物适用范围广, 且只需要 1 mol% 的催化剂就能很好地实现催化循环. 机理实验表明体系中氟烷基的存在对反应收率和对映选择性的控制起关键作用. 作者认为氟原子与苯环邻位上的氢可能存在氢键, 而氢键的存在可以起到稳定并拉近苯环从而进一步促进分子内碳氢活化的作用.

图式 15 钯催化含三氟(或二氟)甲基手性中心的 1*H*-异吲哚衍生物的合成Scheme 15 Synthesis of 1*H*-isoindoles with trifluoro (or difluoro) methyl chiral center under palladium catalytic system

随后朱强、罗爽等^[28]以烯基异腈、芳基碘、CO 和胺为底物, 将异腈插入反应与未活化烯烃的 1,2-双官能化相结合, 实现了钯催化下五到七元环状酮亚胺取代的乙酰胺衍生物的合成(Scheme 16). 该反应具有很好的底物适用性和官能团兼容性. 此外, 通过酰基氮氢键对分子内亚胺基团的亲核进攻, 还可以得到进一步环化的产物, 这也为吡咯并稠合杂环衍生物的构建提供了一种简单快捷的方法.

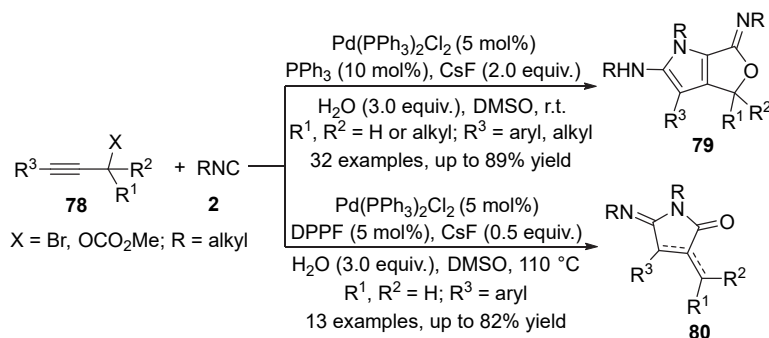
除了通过碳卤键氧化加成启动的钯催化异腈插入反应外, 经碳杂键氧化加成启动的钯催化异腈插入反应也有许多报道. 2016 年, 江焕峰、伍婉卿等^[29]报道了钯催化下烯基碳酸酯和异腈的串联环化反应.

在该反应中, 通过调控配体和温度可以分别实现三分子或两分子异腈的选择性插入, 选择性合成二氢咪喃



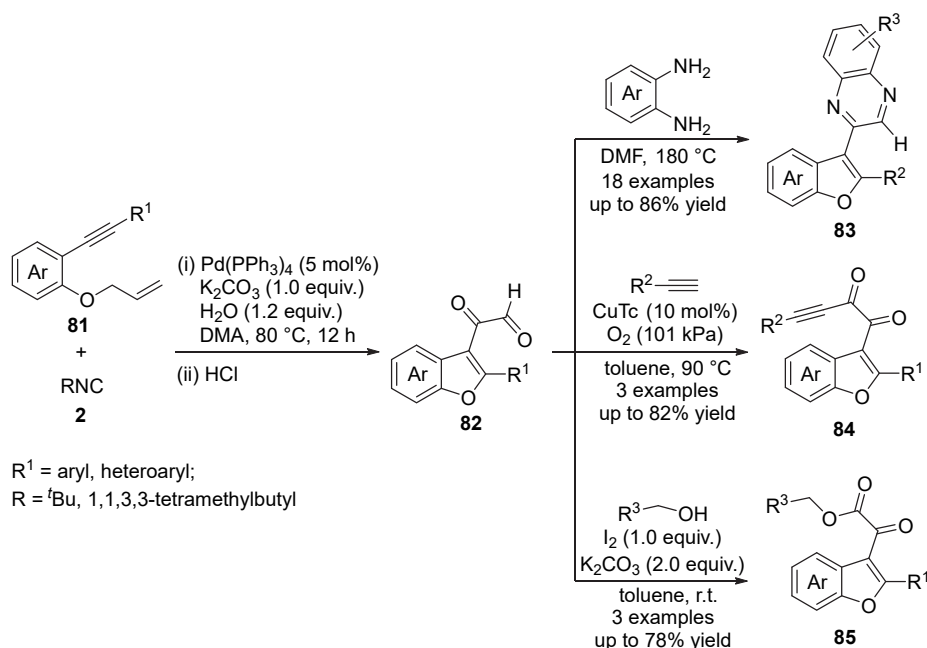
图式 16 钯催化五到七环状酮亚胺取代的乙酰胺衍生物的合成

Scheme 16 Synthesis of acetamides derivatives substituted with five- to seven-membered cyclic ketoimines under palladium catalytic system



图式 17 钯催化炔丙基碳酸酯和异腈的反应

Scheme 17 Palladium-catalyzed reaction of propargyl carbonates and isocyanides



图式 18 钯催化邻炔基烯丙基醚和异腈的反应

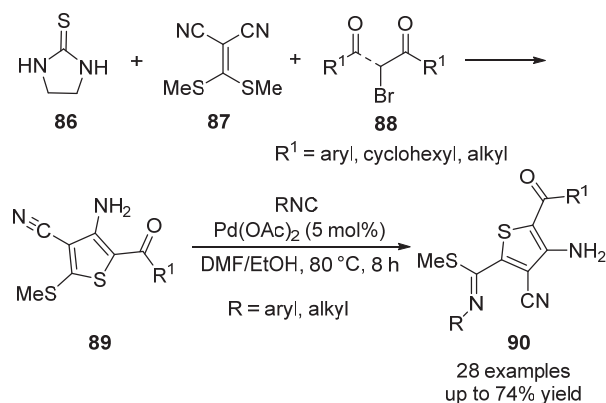
Scheme 18 Palladium-catalyzed reaction of *o*-alkynyl allyl ethers and isocyanides

[3,4-*b*]并吡咯胺衍生物和(*E*)-5-亚胺吡咯酮衍生物(Scheme 17), 后者在酸性条件下很容易发生水解生成马来酰亚胺化合物^[27]. 同年, 祝介平课题组^[30]以炔丙基碳酸酯、三分子异腈和醇或水为原料, 采用类似的反应策略, 也实现了多取代氨基吡咯类化合物的合成.

2018 年, 该课题组^[31]以邻炔基烯丙基醚和两分子异腈为底物, 发展了一种合成 2,3-官能团化苯并呋喃及其衍生物的新方法. 该反应通过碳氧键的氧化加成、分子内氧亲核钯化、两分子异腈的迁移插入和水解等过程实现了 3-苯并呋喃羰基醛类化合物的合成. 该化合物不稳定, 在不同反应条件下可以进一步转化为 C3 位酮酯、喹啉或二酮取代的苯并呋喃衍生物(Scheme 18).

由于硫原子易与过渡金属配位从而使金属失去催化活性, 经碳硫键氧化加成实现过渡金属催化的异腈插入反应报道相对较少. 2017 年, Bazgir 等^[32]通过钯催化

下咪唑啉-2-硫酮、[双(甲硫基)亚甲基]丙二腈、2-溴苯乙酮和异腈的多组分偶联反应成功构建了多取代噻吩衍生物(Scheme 19). 该反应仅需要在 5 mol% 的醋酸钯催化条件下即可进行, 不需要使用任何配体或添加剂. 值得注意的是, 中间产物 **89** 中的氰基在反应中起导向基团的作用, 促进了碳硫键氧化加成. 此外, 目标产物经进一步酸化和分子内环化可以合成噻吩并[2,3-*c*]吡咯化合物.



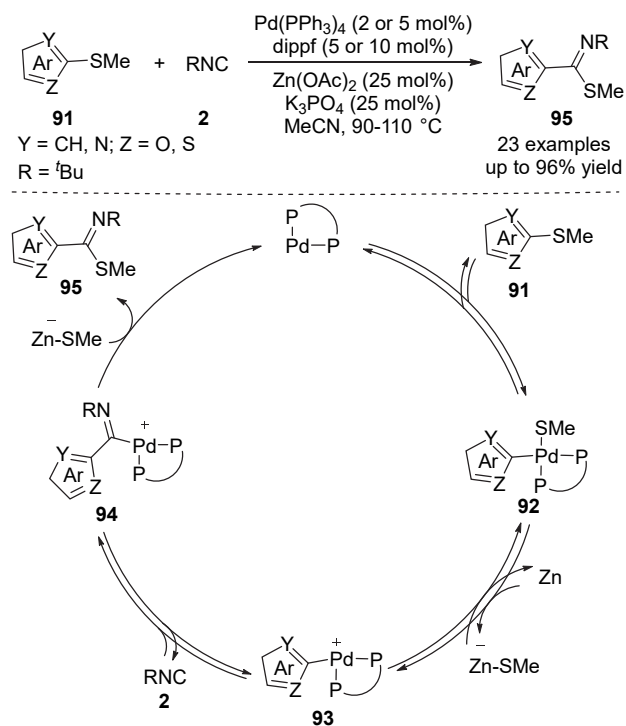
图式 19 钯催化多取代噻吩衍生物的合成

Scheme 19 Synthesis of polysubstituted thiophene derivatives under palladium catalytic system

2018 年, Yorimitsu 等^[33]报道了钯催化下杂芳基硫醚和叔丁基异腈的偶联反应, 以 62%~96% 的收率分离得到了硫亚胺类化合物(Scheme 20), 该化合物在酸性条件下可以很快水解转化为相应的硫酯化合物. 通过机理实验, 作者认为 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 在体系中的作用是作为路易斯酸加速中间体 **92** 硫钯键的裂解, 从而促进异腈迁移插入过程, 但钾盐在体系中的作用尚不明确. 值得一提的是, 该反应不仅原料简单易得, 产物收率高, 且底物适用性好, 各种取代的杂芳基硫醚均能顺利发生反应.

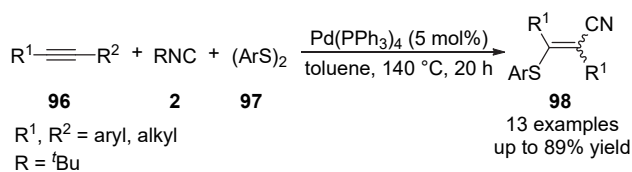
同年, Ogawa 等^[34]发展了一种合成 β 位巯基取代的的丙烯腈化合物的新方法. 该方法以芳基或烷基内炔、叔丁基异腈和二芳基二硫醚为原料, 经硫硫键的氧化加成、内炔的硫钯化、异腈的迁移插入、 β -C 消除等过程得到了目标产物(Scheme 21). 遗憾的是, 当不对称取代的内炔参与反应时, 反应收率和立体选择性较低.

随后, Ogawa 和 Kawaguchi 等^[35]继续报道了钯催化条件下四芳基铅和异腈的偶联反应. 以四芳基铅与零价钯氧化加成启动反应, 通过控制反应条件可以分别合成亚胺或 α -二亚胺化合物. 实验探索发现两种产物的生成主要取决于参与反应的异腈, 脂肪族异腈倾向于生成一分子异腈插入产物, 而富电子的芳香族异腈则易发生双分子异腈插入. 此外, 富电子基团取代的芳基铅能够更好地兼容于该反应体系(Scheme 22).



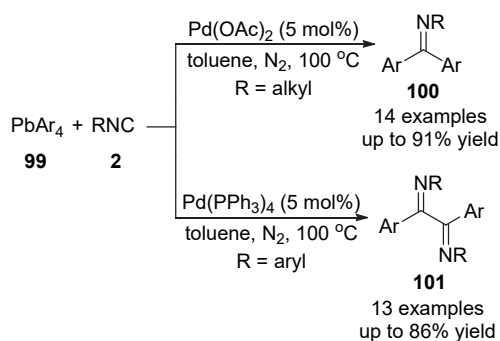
图式 20 钯催化杂芳基硫醚和异腈的反应

Scheme 20 Palladium-catalyzed reaction of heteroaryl sulfides and isocyanides



图式 21 钯催化内炔、异腈和二硫化物的反应

Scheme 21 Palladium-catalyzed reaction of internal alkynes, isocyanides and disulfide

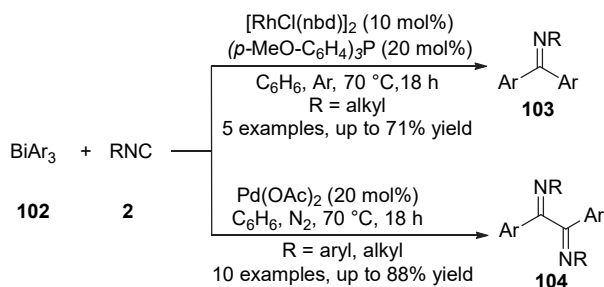


图式 22 钯催化四芳基铅和异腈的反应

Scheme 22 Palladium-catalyzed reaction of tetraaryllleads and isocyanides

2021 年, 该课题组^[36]以三芳基钼和异腈为原料, 继续报道了亚胺类化合物的合成新方法(Scheme 23). 有趣的是, 当采用金属钨做催化剂时, 反应生成的是一分

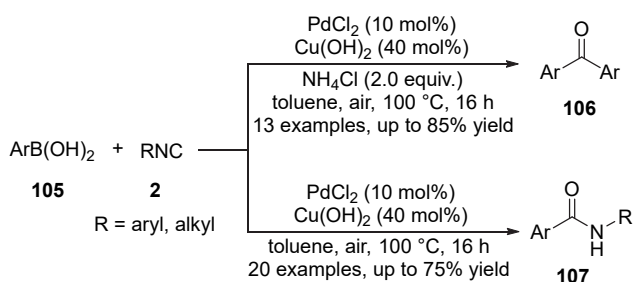
子异腈插入产物 **103**, 当采用金属钯为催化剂使时, 得到的是双异腈插入产物 **104**. 探究实验表明反应底物的比例、催化剂的量以及氧化剂的选择对于反应的选择性控制均十分重要. 此外, 在钯催化体系下, 烷基异腈或富电子基取代的芳基异腈反应效果较好, 而贫电子基取代的芳基异腈反应效果较差.



图式 23 钯或铑催化三芳基铋和异腈的反应

Scheme 23 Palladium or rhodium catalyzed reaction of tri-arylbismuthines and isocyanides

钯催化异腈插入反应的另一类典型代表是通过转金属生成活性 $C(sp^2)-Pd$ 中间体, 随后发生异腈的迁移插入. 2017 年, 雷爱文、高梦等^[37]报道了钯催化条件下芳基硼酸和异腈的氧化偶联反应. 在该反应中, 通过对底物和碱的调控可以分别实现二芳基酮或芳基酰胺化合物的合成(Scheme 24). 条件优化表明过量的芳基硼酸和氯化铵的加入有利于二芳基化合物的生成. 值得一提的是, 该反应能够同时兼容芳香族异腈和脂肪族异腈.

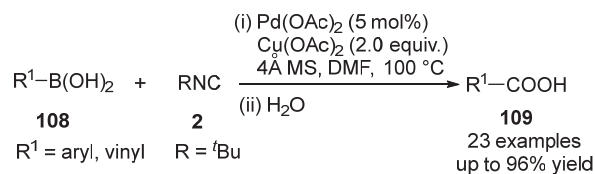


图式 24 钯催化二芳基酮或芳基酰胺的合成

Scheme 24 Synthesis of diaryl ketones or aryl amides under palladium-catalyzed system

同年, 朱永明课题组^[38]通过钯催化下芳基或烯基硼酸的转金属启动反应, 实现了多取代芳基羧酸及其衍生物的合成. 在该反应中, 醋酸根作为亲核试剂捕获亚胺钯中间体, 随后经还原消除和水解得到目标产物(Scheme 25). 该反应不仅适用于芳基或烯基硼酸, 其他芳基硼化物如苯硼酸频哪醇和苯三氟硼酸钾也能在标准条件下顺利反应.

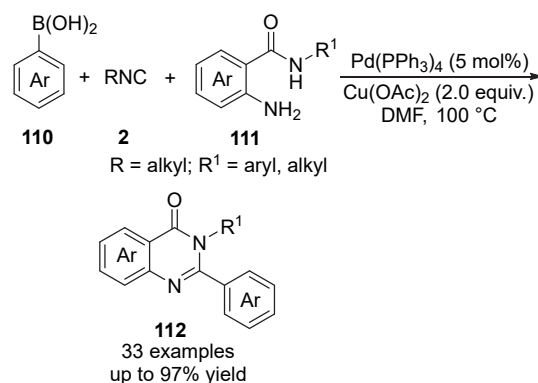
2018 年, 朱永明、杨世林等^[39a]继续发展了钯催化



图式 25 钯催化芳基/烯基羧酸的合成

Scheme 25 Synthesis of aryl/alkenyl carboxylic acids under palladium-catalyzed system

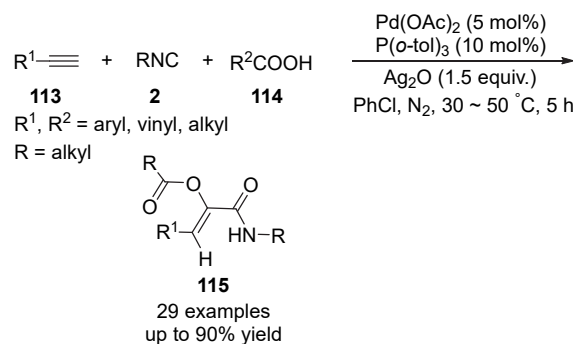
下芳基硼酸、异腈和邻氨基苯甲酰胺的三组分环化反应, 合成了一系列 2,3-二取代的喹啉酮衍生物(Scheme 26). 该类化合物具有抗炎、抗癌、抗真菌、抗糖尿病、抗惊厥和抗病毒等多种药物活性, 是药物化学中十分重要的分子骨架之一^[39b]. 该反应底物适用范围相对较广, 但空间效应对反应的影响也比较明显, 当采用 1-萘基硼酸作底物时, 反应的收率较低.



图式 26 钯催化芳基硼酸、异腈和邻氨基苯甲酰胺的反应

Scheme 26 Palladium-catalyzed reaction of arylboronic acids, isocyanides and anthranilamides

2019 年, 徐斌课题组^[40]报道了钯催化下炔烃、异腈和羧酸的偶联反应, 通过现生成的烯基银中间体与二价钯的转金属、异腈的迁移插入、水的亲核进攻以及还原消除等步骤, 以中等至良好的收率实现了多取代烯炔化合物的合成(Scheme 27). 底物拓展实验发现, 各种芳基

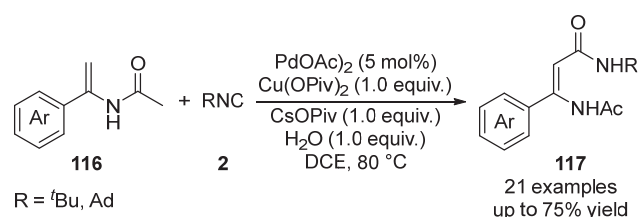


图式 27 钯催化炔烃、异腈和羧酸的反应

Scheme 27 Palladium-catalyzed reaction of alkynes, isocyanides and carboxylic acids

或烷基取代的炔烃和羧酸都能和脂肪族异腈顺利发生反应。

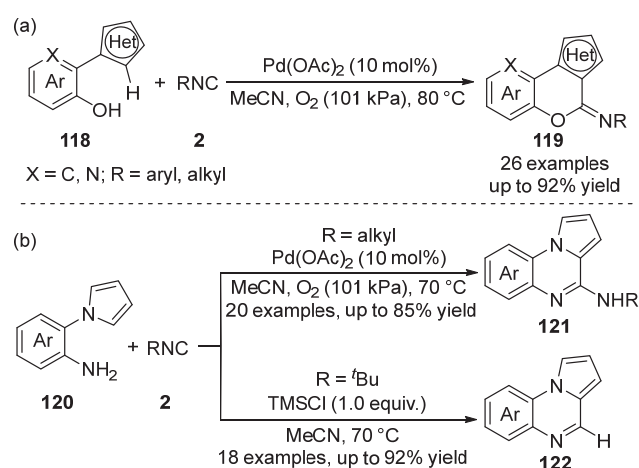
最近几十年,过渡金属催化的碳氢键活化反应发展迅速,逐渐成为有机合成领域中构建复杂功能分子的强有力手段。2017年,梁冬冬和罗爽等^[41]发展了钯催化下异腈和芳基烯酰胺的偶联反应,通过邻位酰胺基导向的烯基碳氢活化和异腈迁移插入等过程,高效合成了一系列 *N*-酰基芳基烯酰胺衍生物(Scheme 28)。在简单条件下,该目标产物能够进一步氢化转化为 *N*-酰基保护的 β -氨基酰胺。



图式 28 钯催化烯酰胺和异腈的反应

Scheme 28 Palladium-catalyzed reaction of enamides and isocyanides

2021年,陈芬儿、肖友财等^[42]报道了邻位杂环取代的苯酚和异腈的氧化环化反应,构建了一系列吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并噁嗪化合物(Scheme 29a)。值得一提的是,该反应使用氧气作为氧化剂,更符合绿色化学的要求。随后,该课题组^[43]将底物换成 2-吡咯芳基胺,成功实现了 Lewis 酸或钯催化条件下不同类型的吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物的合成(Scheme 29b)。

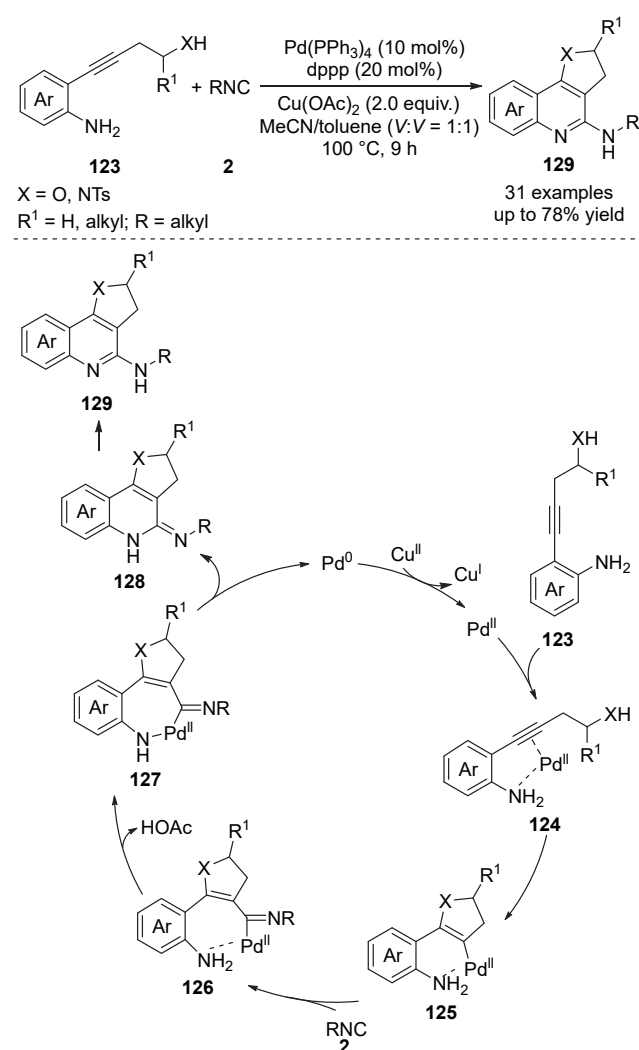


图式 29 钯催化吡咯并[2,1-*c*][1,4]苯并噁嗪和吡咯并[1,2-*a*]喹啉衍生物的合成

Scheme 29 Synthesis of pyrrolo[2,1-*c*][1,4]benzoxazine and pyrrolo[1,2-*a*]quinoxaline derivatives under palladium catalytic system

除了经氧化加成、转金属或碳氢活化等方式启动反应通过其他方式启动的钯催化异腈插入 $C(sp^2)$ -Pd 键

的方法也有报道,例如亲核钯化、环加成反应等。2018年,伍婉卿等^[44]以邻氨基高炔丙基胺或醇和异腈为原料,发展了钯催化下合成多取代 2-氨基喹啉及其衍生物的新方法。该方法具有反应原料简单易得、高化学选择性、底物适用性良好等优点。可能的机理过程如下:在醋酸铜作用下,零价钯被氧化生成活性二价钯物种,该物种与底物 123 中的氨基、炔基配位生成中间体 124,随后发生反式亲核钯化生成烯基钯中间体 125,紧接着分子异腈迁移插入得到亚胺钯中间体 126,该中间体很快转化为环钯中间体 127,最后经还原消除生成中间产物 128 并释放零价钯。中间产物不稳定,很快通过 1,3-氢迁移转化为稳定的目标产物 129(Scheme 30)。

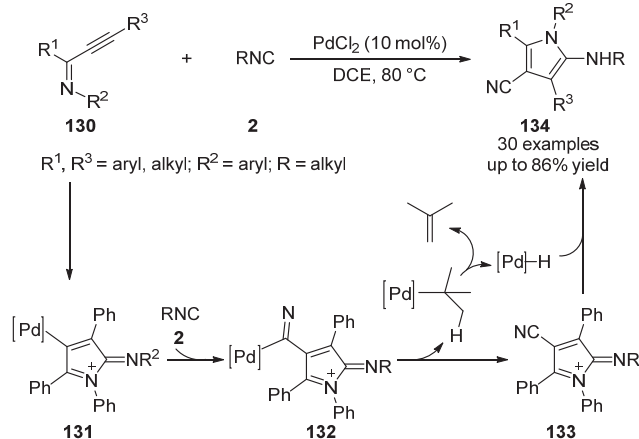


图式 30 钯催化多取代 2-氨基喹啉及其衍生物的合成

Scheme 30 Synthesis of polysubstituted 2-aminoquinolines and their derivatives under palladium catalytic system

2019年,邱观音生、陈佃鹏、尤进茂等^[45a]报道了钯催化下炔亚胺和两分子异腈的偶联环化反应,合成了全取代的吡咯化合物。该反应中异腈同时作为亚胺化和

氰基源, 避免了剧毒的氰化物的使用. 作者提出反应机理如下: 首先, 炔亚胺和一分子异腈的通过[4+1]环加成启动反应, 随后发生另一分子异腈的迁移插入, 最后通过 β -C消除和钯氢还原得到目标产物(Scheme 31).



图式 31 钯催化炔亚胺和异腈的反应

Scheme 31 Palladium-catalyzed reaction of alkynyl imines and isocyanides

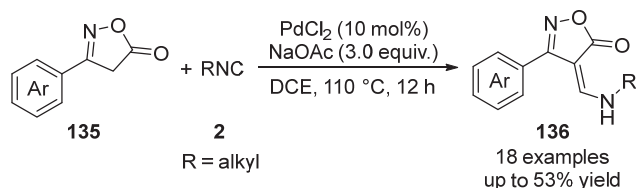
值得注意的是, 该反应不需额外添加还原剂, β -H消除得到的氢钯物种可直接作为还原剂参与反应. 此外, 目标产物可以应用于半胱氨酸探针的制备, 也进一步证明了该合成方法在生物分子检测领域的应用价值. 随后, 该课题组采用类似的策略, 分别实现了 4-脒基-2-氨基吡咯衍生物^[45b]和 2-氨基-4-氰基呋喃衍生物^[45c]的合成.

1.1.2 异腈插入 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Pd 键

与异腈插入 $\text{C}(\text{sp}^2)$ -Pd 中间体的大量研究相比, 异腈插入 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Pd 中间体的报道相对较少. 相较于较为活泼的 $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H, $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H 更为惰性, 且缺乏与过渡金属配位的 π -体系, 因而更难实现活化. 此外, 在钯反应条件下 $\text{C}(\text{sp}^3)$ -Pd 中间体并不稳定, 容易发生分子内的 β -H 消除而不是分子间的异腈插入反应.

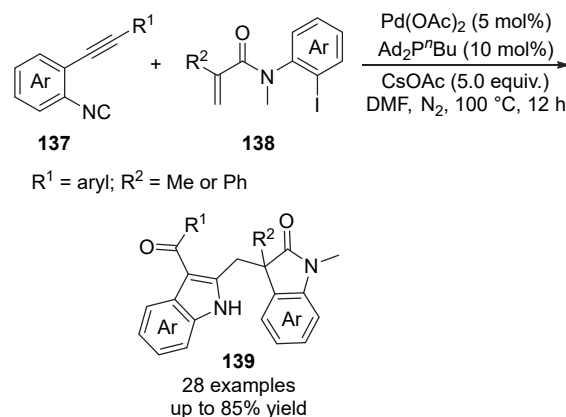
2019 年, 纪顺俊和汪顺义等^[46]发展了一种合成多取代异噻唑酮化合物的新方法, 该方法通过异噻唑酮的羰基与二价钯的配位可以实现亚氨基邻位的碳氢活化生成烷基钯中间体, 随后经异腈的迁移插入和质解得到目标产物(Scheme 32). 机理实验证明羰基的存在是反应能顺利发生的关键.

2021 年, Sharma 等^[47]报道了邻苯炔基苯基异腈和丙烯酰胺的串联环化反应, 经碳碘键的氧化加成、烯烃和异腈的连续插入、氧钯化等关键步骤, 以中等偏上的收率合成了 C2、C3 位双官能团化的吡啶类化合物(Scheme 33). 值得注意的是, 将配体换成手性双膦配



图式 32 钯催化 3-芳基异噻唑-5(4H)-酮和异腈的反应

Scheme 32 Palladium-catalyzed reaction of 3-arylisoxazole-5(4H)-ones and isocyanides

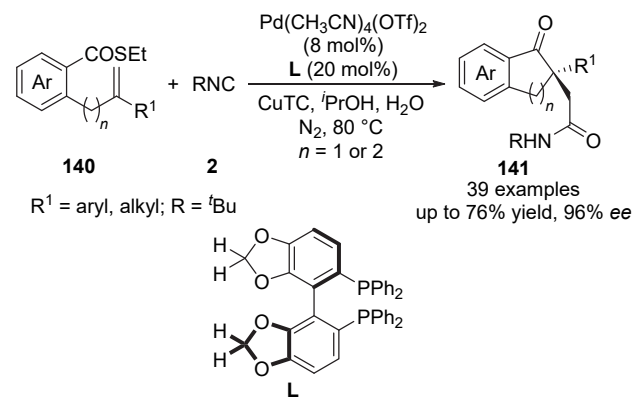


图式 33 钯催化 2,3-双取代吡啶类化合物的合成

Scheme 33 Synthesis of 2,3-disubstituted indoles under palladium-catalyzed system

体, 该反应还可以进一步实现不对称转化.

硫酯可与低价金属通过氧化加成生成酰基金属中间体, 因此在合成化学中常被作酰化试剂. 2021 年, 戴辉雄课题组^[48]采用邻位烯丙基或丁烯基取代的芳基硫酯和叔丁基异腈为原料, 发展了钯催化的烯烃不对称酰基-氨基甲酰化反应, 通过酰基碳硫键的氧化加成、连续的烯烃和异腈的迁移插入、水的亲核进攻以及还原消除等步骤, 最终以中等至良好收率构建了一系列含有手性中心的苯并环酮类化合物(Scheme 34). 该反应不仅底



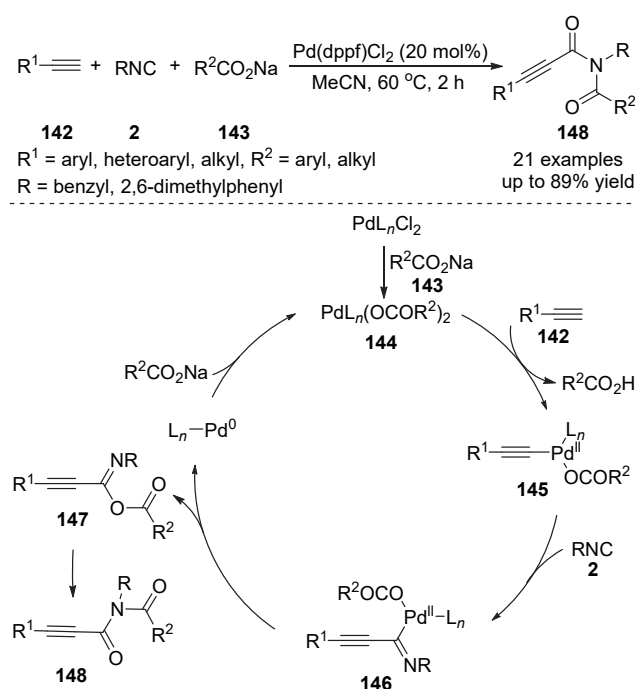
图式 34 钯催化芳基硫酯和异腈的反应

Scheme 34 Palladium-catalyzed reaction of aryl thioesters and isocyanides

物适用范围广,且产物中的酰胺基团可以通过衍生化实验继续合成羧基、醛基、羰基或酰氧基等取代的环酮化合物,同时保持良好的反应选择性,因而具有较好的应用价值。

1.1.3 异腈插入 C(sp)—Pd 键

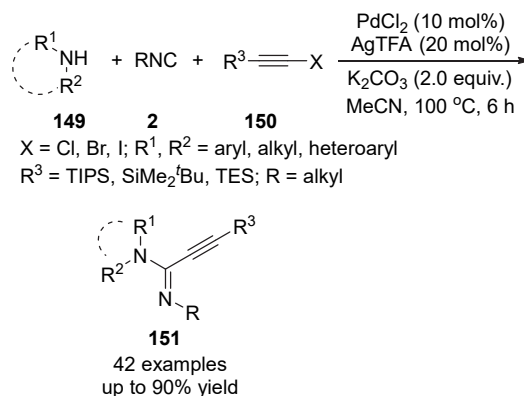
2018 年,潘英明、王恒山等^[49]以端炔、异腈和羧酸钠为原料,发展了一种合成多取代 *N*-酰基炔酰胺衍生物的新方法(Scheme 35)。机理研究表明:反应首先是羧酸钠与二价钯通过配体交换得到活性钯中间体 **144**,该中间体与端炔反应生成炔基钯中间体 **145**,随后一分子异腈迁移插入,经还原消除得到中间产物 **147**并释放零价钯,中间产物 **147**通过环化和异构化过程很快生成目标产物 **148**。该体系中羧酸钠同时作为氧源和酰基源。此外,该方法还具有原料简单易得、操作便捷、产物收率高等优点。



图式 35 钯催化端炔、异腈和羧酸钠的反应

Scheme 35 Palladium-catalyzed reaction of terminal alkynes, isocyanides and sodium carboxylates

2019 年,江焕峰、伍婉卿等^[50]报道了一例通过钯催化胺、异腈和炔卤合成多取代炔脒的反应。该反应经炔基炔卤的氧化加成、异腈的 1,1-迁移插入、胺捕捉亚胺钯中间体、碳氮键还原消除等过程,实现了产物脒中 C—C、C=N 键的同时构建(Scheme 36)。值得一提的是,该目标产物在不同条件下可以转化为多种不同类型的氮杂环化合物,例如 2-氨基喹啉、多取代的异噻唑和官能化的三氮唑等,这也进一步证明了该反应在合成化学上的应用潜力。



图式 36 钯催化胺、异腈和炔卤的反应

Scheme 36 Palladium-catalyzed reaction of amines, isocyanides and alkyne halides

1.2 异腈插入杂钯键

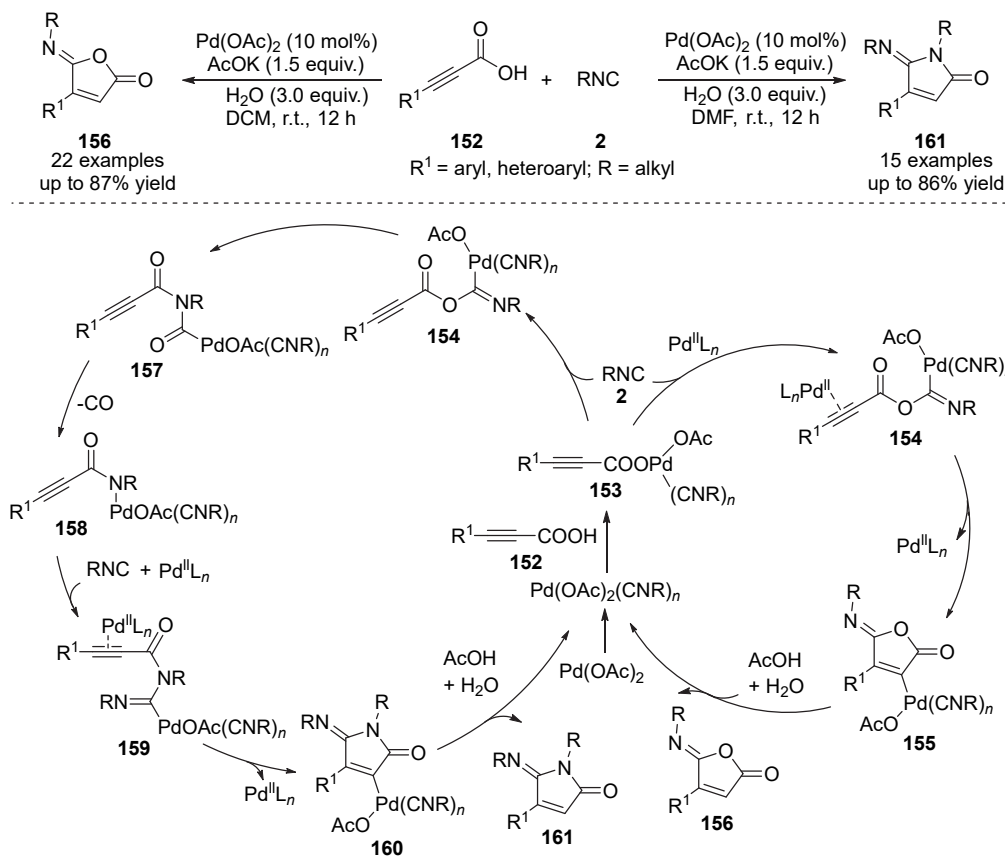
除了上文所讨论的通过异腈插入碳钯键实现的钯催化异腈插入反应,另外一类比较重要的反应是通过异腈插入杂钯键实现的。该类型反应中,反应的启动方式主要有两种:(1)二价钯作用下杂氢键的活化;(2)零价钯和肟或肟酯类化合物的氧化加成。

2017 年,江焕峰、伍婉卿等^[51]报道了钯催化下芳基丙炔酸和异腈的环化反应,通过对溶剂的调控可以高选择性构建呋喃酮或吡咯酮类化合物(Scheme 37)。

可能的反应机理如下:首先在碱和配体作用下,芳基炔丙酸的氧氢键和二价钯反应生成氧钯中间体 **153**,紧接着发生异腈的 1,1-迁移插入得到亚胺钯中间体 **154**,当使用二氯甲烷为溶剂时,中间体 **154**经分子内炔烃的插入得到烯基钯中间体 **155**,随后在水的作用下发生质解得到目标的 5-氨基呋喃酮衍生物 **156**;而当使用 *N,N*-二甲基甲酰胺作为溶剂时,中间体 **154**通过分子内酰基迁移并脱去一分子 CO 得到氮钯中间体 **158**,随后发生另一分子异腈和分子内炔烃的连续插入得到烯基钯中间体 **160**,最后同样在水的作用下发生质解得到目标的 5-氨基吡咯酮衍生物 **161**。

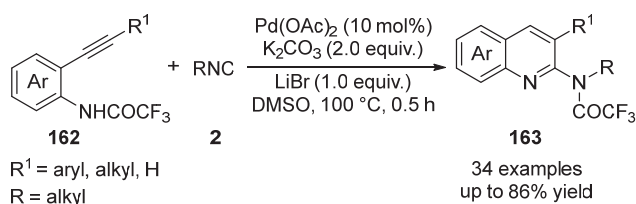
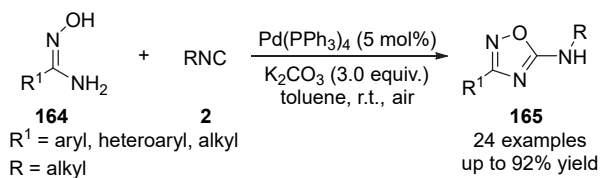
紧接着,该课题组^[52]继续报道了钯催化下三氟乙酰基保护的邻氨基苯炔和异腈的串联环化反应。该反应具有良好的化学和区域选择性,能够以中等至良好的收率分离得到相应的 2-氨基喹啉衍生物(Scheme 38)。值得注意的是,该反应中,全氟酰基能够通过分子内迁移得以保留,不仅提高了反应的原子经济性,也为后续的应用拓展提供了更多可能性。

2020 年,潘英明等^[53]在钯催化条件下,采用偕胺肟和异腈作为底物,以中等至良好收率合成了一系列 5-氨基-1,2,4-噁二唑类化合物(Scheme 39)。该反应可以实现克级规模制备且有较好的反应产率。遗憾的是,只有烷基异腈能够参与反应,作者推测原因可能是芳基异腈



图式 37 钯催化丙炔酸和异腈的反应

Scheme 37 Palladium-catalyzed reaction of alkynyl carboxylic acids and isocyanides

图式 38 钯催化 *N*-酰基-邻炔基苯胺和异腈的反应Scheme 38 Palladium-catalyzed reaction of isocyanides and *N*-acy-*o*-alkynylanilines

图式 39 钯催化偕胺肟和异腈的反应

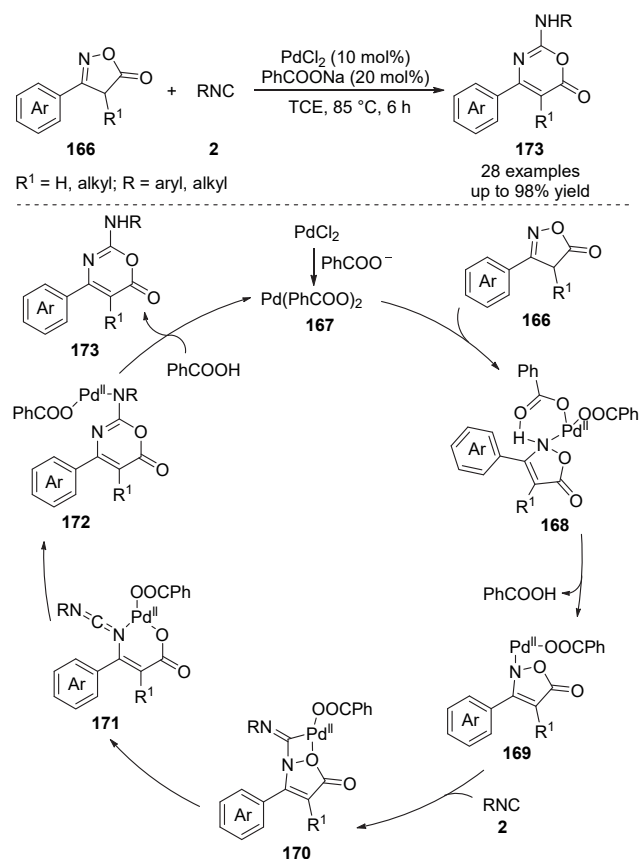
Scheme 39 Palladium-catalyzed reaction of amidoximes and isocyanides

易发生快速聚合从而无法在标准条件下发生反应。

同年, 纪顺俊、徐小平、李红坤等^[54]报道了钯催化下异腈参与的异噻唑酮的扩环反应, 高效合成了一系列十分有用的 1,3-噻嗪-6-酮类化合物。该反应还具有原子

经济性高、底物适用性好等特点, 且目标产物具有聚集诱导发光效应, 有望应用于材料化学领域。基于机理实验, 作者提出可能的反应过程如下: 苯甲酸盐与二价钯通过配体交换生成活性钯物种 **167**, 该物种与异噻唑酮配位脱去一分子苯甲酸生成氮钯中间体 **169**, 随后发生一分子异腈的迁移插入得到亚胺钯中间体 **170**, 经氮氧键断裂开环得到含碳二亚胺结构的环钯中间体 **171**, 紧接着发生分子内亲核进攻生成杂环钯中间体 **172**, 最后在苯甲酸作用下经质解得到目标产物 **173**并释放活性二价钯物种继续催化循环(Scheme 40)。

2017 年, 江焕峰、刘海洋等^[55]报道了钯催化下经 C(sp³)-H 官能化反应实现的芳基肟和两分子异腈的串联环化反应, 构建了一系列多取代吡咯化合物(Scheme 41a)。该反应同时涉及氧氢键的断裂和氮氧键的氧化加成, 不需要额外加入氧化剂。机理实验证明通过单分子异腈插入反应所得到的氨基甲酸酯 **175**是反应的关键中间产物。同年, 王志钲课题组^[56]以四三苯基磷钯为催化剂、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯为碱在甲苯回流的条件下, 通过肟酯氧化加成启动反应, 也成功实现了类似的反应(Scheme 41b)。随后, 该课题组^[57]继续发展了钯催化下肟酯和两分子芳基异腈环化合成吡咯并



图式 40 钯催化异噁唑酮和异腈的反应

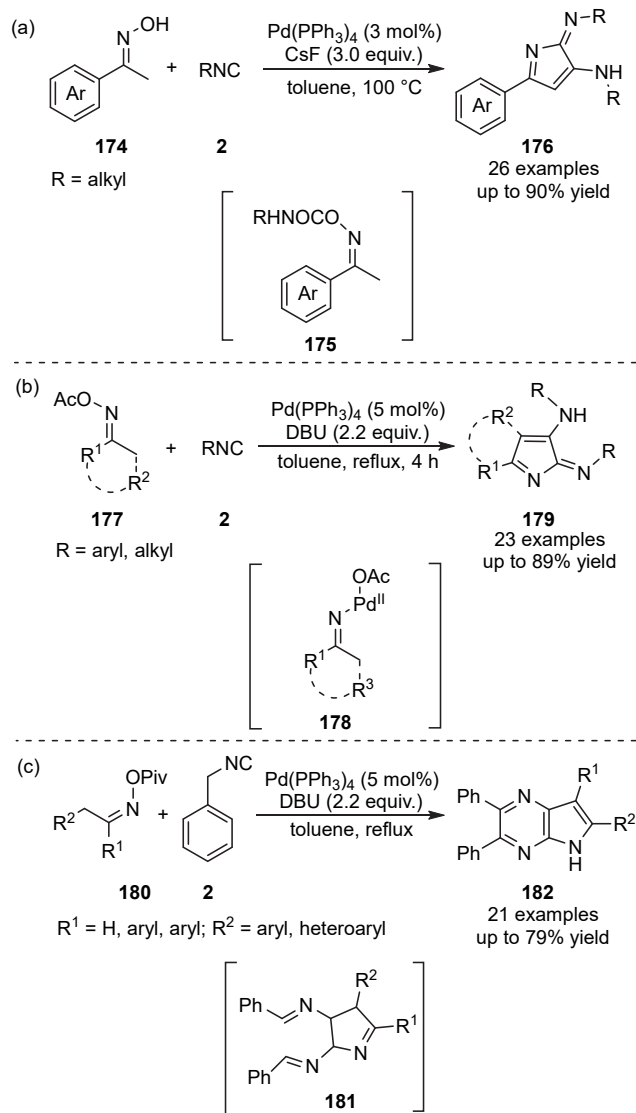
Scheme 40 Palladium-catalyzed reaction of isoxazolones and isocyanides

吡嗪衍生物的反应(Scheme 41c). 与上述反应不同的是, 由于参与反应的是芳基异腈, 经还原消除得到的 2*H*-吡咯-2-亚胺中间产物会继续发生碳氮键的旋转得到外异构化中间产物 **181**, 随后在碱的作用下通过环化和氧化得到目标杂环. 此外, 该方法还可以被应用于邻碘苯胺和芳基异腈的反应, 能够成功构建一系列吡嗪并咪唑类衍生物.

2021 年, 潘英明课题组^[58]以胺肟、两分子异腈和伯胺为原料, 在钯催化条件下以 57%~91% 的收率分离得到了 5-氨基咪唑化合物(Scheme 42). 该反应原料简单易得、操作简单且可以实现克级规模制备.

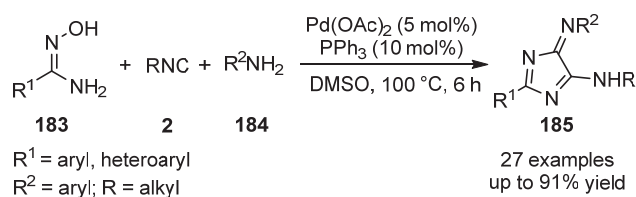
1.3 异腈插入卡宾/氮宾钯键

脞和重氮化合物均为重要的卡宾前体, 在钯催化条件下脞和重氮化合物可以通过脱氮迅速生成高活性卡宾钯中间体. 通过异腈的 1,2-迁移插入可以得到高活性的烯酮亚胺中间体. 2017 年, 成江课题组^[59]报道了钯催化下邻位氨基取代的 *N*-甲基苯磺酰脞和异腈的环化反应, 该反应通过分子内氨基对现生成的烯酮亚胺的亲核进攻生成中间产物 **187**, 随后在氧气条件下中间产物 **187** 被氧化转化为 2-氨基-3-羟基-3*H*-咪唑类化合物



图式 41 钯催化芳基脞或脞酯和异腈的反应

Scheme 41 Palladium-catalyzed reaction of aryl oximes or oxime esters and isocyanides

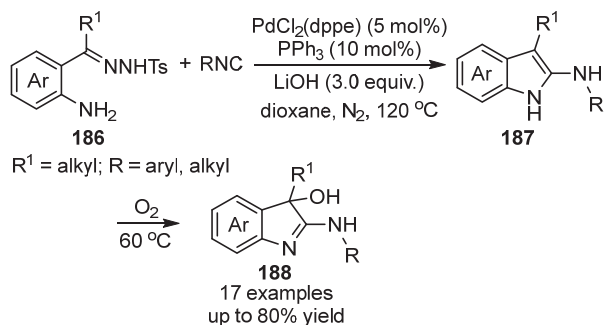


图式 42 钯催化胺脞、异腈和伯胺的反应

Scheme 42 Palladium-catalyzed reaction of amidoximes, isocyanides and primary amines

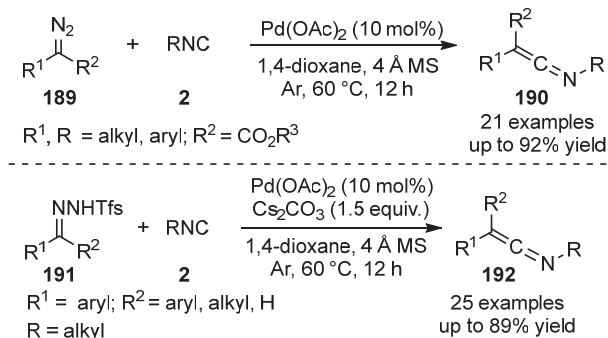
(Scheme 43).

烯酮亚胺反应活性高且不稳定, 在反应体系中很容易被亲核试剂捕获, 因此一般条件下较难合成分离. 2020 年, 毕锡和课题组^[60]以重氮化合物或 *N*-三氟甲基脞为卡宾前体, 实现了钯催化下异腈参与的烯酮亚胺类化合物的合成, 产物收率中等至良好(Scheme 44). 底物



图式 43 钯催化 2-酰基苯胺衍生的 *N*-甲苯磺酰肼和异腈的反应

Scheme 43 Palladium-catalyzed reaction of *N*-tosylhydrazones derived from 2-acylanilines and isocyanides



图式 44 钯催化烯酮亚胺类化合物的合成

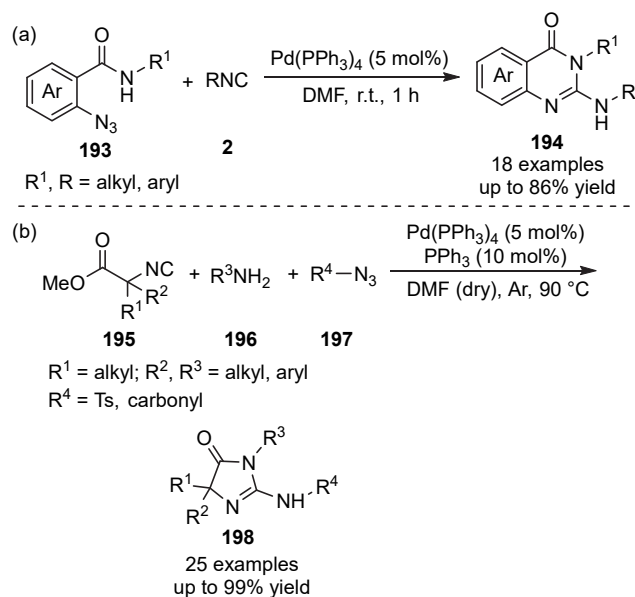
Scheme 44 Synthesis of ononeimines under palladium-catalyzed system

拓展表明各种取代的重氮酸酯、重氮磷酸酯等均能在标准条件下和异腈顺利发生反应。进一步的机理实验和 DFT 计算表明反应中卡宾钯的生成和随后对异腈的迁移插入是该反应的关键步骤。更重要的是，整个反应过程中钯的价态始终为二价，这与之之前文献报道的类似反应中提出的 $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^0$ 催化循环是不同的。

与卡宾钯类似，氮宾钯也是合成化学中十分重要的反应中间体。2018 年，丁明武课题组^[61]发展了钯催化下 2-叠氮苯甲酰胺和异腈的偶联反应，为合成喹唑啉-4(3*H*)-酮类衍生物提供了一种新思路(Scheme 45a)。此外，通过调控底物 193 上 R^2 的取代基，可以构建更复杂的喹唑啉酮类衍生物。次年，纪顺俊和汪顺义等^[62]采用类似的策略，以磺酰叠氮化合物、 α -异氰基乙酸甲酯和伯胺为原料，成功构建了一系列四取代咪唑啉酮类化合物(Scheme 45b)。这两种方法都有较好的底物适用性。但前者反应条件相对简单，后者产物收率更高。

2 镍催化异腈的插入反应

镍是周期表中位于第四周期，第 VIII 副族的元素。镍的催化活性稍弱于钯，但金属镍廉价易得，在成本上具有较大的优势。目前已报道的镍的催化循环主要包括



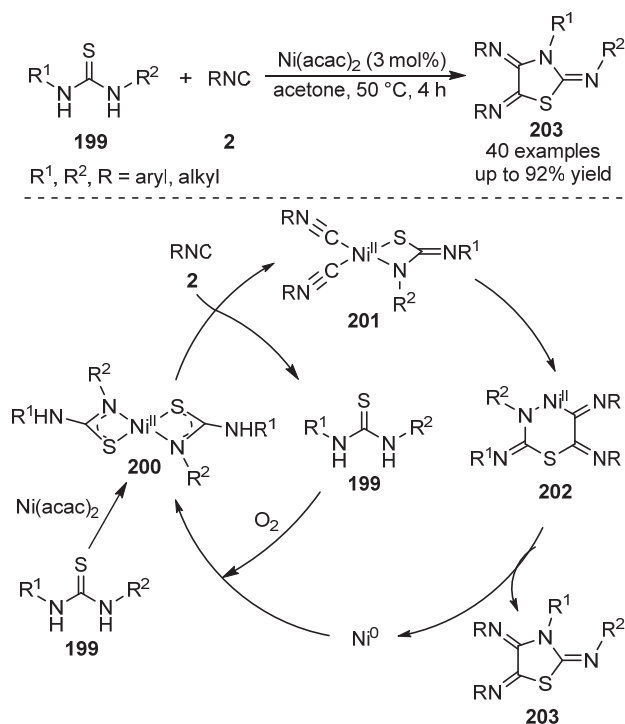
图式 45 钯催化喹唑啉-4(3*H*)-酮类衍生物和四取代咪唑啉酮类衍生物的合成

Scheme 45 Synthesis of quinazolin-4(3*H*)-one derivatives and tetra-substituted imidazolone derivatives under palladium-catalyzed system

$\text{Ni}(0)/\text{Ni}(\text{II})$ 的催化循环和 $\text{Ni}(\text{I})/\text{Ni}(\text{III})$ 的催化循环。此外，由于镍的电子特性，镍催化的自由基反应也不断被发展。

2018 年，李明等^[63]报道了镍催化下硫脲和两分子异腈的氧化偶联反应，高效合成了一系列噻唑烷-2,4,5-三胺化合物。这也是第一例镍催化条件下两分子异腈同时插入的报道。机理研究表明：硫脲首先和二价镍配位生成活性镍配合物 200，随后经配体交换，两分子异腈分别与镍配位并释放一分子硫脲生成中间体 201，紧接着发生连续两分子的异腈迁移插入反应得到环镍中间体 202，最后通过还原消除生成目标产物 203 并释放零价镍。零价镍在氧气条件下迅速被氧化成活性二价镍物种继续催化循环(Scheme 46)。特别的是，体系中的硫脲不仅作为反应的原料，而且还可以作为配体促进二价活性镍络合物 200 的生成，从而阻止异腈的聚合，促进主反应的发生。

2020 年，Maes、Orru 等^[64]以 *N*-尿嘧啶脒化合物和异腈为原料，发展了镍催化下高效合成嘧啶并[4,5-*d*]噻唑-2,4-二酮衍生物的新方法。通过简单的脱保护实验可以进一步得到 N1、N3 位未取代的产物或 C5 位氨基取代的产物，方便进一步的衍生化。作者提出可能的反应过程如下：首先 *N*-尿嘧啶脒与二价镍配位，紧接着发生异腈的迁移插入生成中间体 206，随后有两种可能的反应途径：路径 A：中间体 206 通过分子内烯基碳氢活化关环，随后经单电子氧化得到七元环镍中间体 208，最



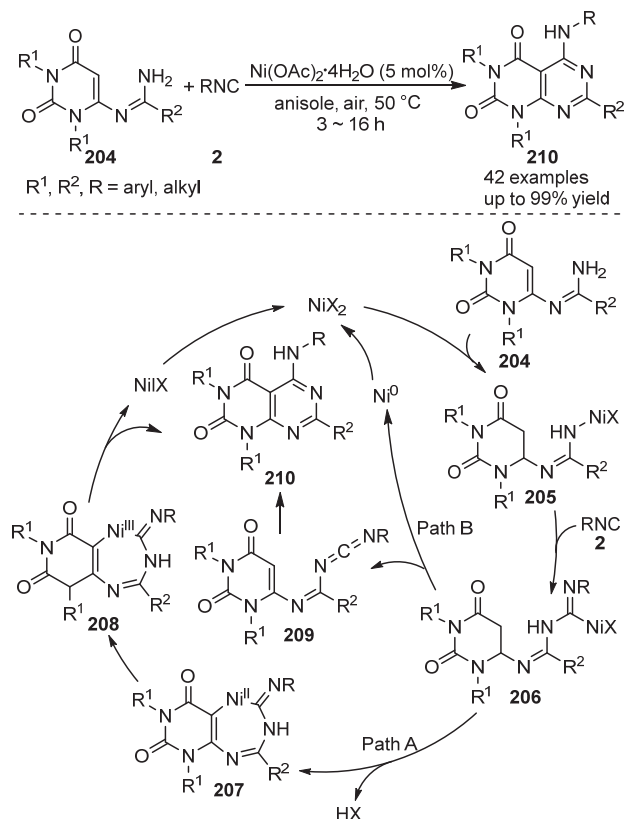
图式 46 镍催化硫脲和异腈的反应机理

Scheme 46 Nickel-catalyzed reaction mechanism for thioureas and isocyanides

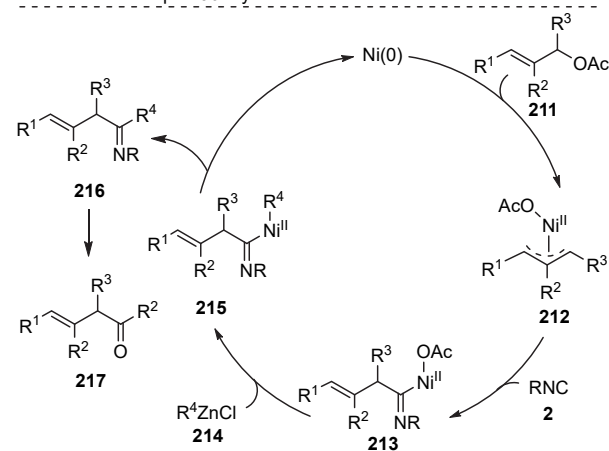
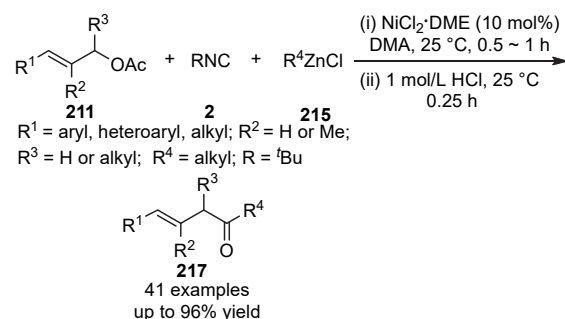
后通过还原消除生成目标产物并释放一价镍，一价镍再次被单电子氧化生成二价镍继续催化循环。路径 B: 中间体 206 经 β -H 消除得到零价镍和含碳二亚胺结构的中间产物 209，该中间体通过分子内环化生成目标产物 (Scheme 47)。值得一提的是，除了不太稳定的 2-萘基异腈，其他烷基或芳基异腈都能兼容于该反应体系。

同年，陈宜峰、曲景平等^[65]报道了镍催化下烯丙基醋酸酯、叔丁基异腈和有机锌试剂的三组分羰基化反应，高区域选择性地合成了一系列不饱和烯丙基酮类化合物 (Scheme 48)。该反应利用烯丙基亚胺镍中间体 213 与有机锌试剂高效的转金属过程，能够经还原消除快速形成新的碳碳键，从而克服了镍催化条件下异腈容易发生聚合的缺点，减少了副反应的发生。

随后，该课题组^[66]报道了非活化烷基碘和叔丁基异腈的偶联反应，构建了一系列不同取代的烷基酰胺化合物。实验发现，目标产物只需要在酸性条件下发生水解反应，就可以直接生成相应的烷基羧酸。机理实验表明该反应是通过自由基历程进行的，可能的反应过程如下：在镍催化条件下烷基碘化合物首先通过两次连续的单电子转移生成活性烷基镍中间体 220。一分子异腈迁移插入得到亚胺镍中间体 222，紧接着发生 β -H 消除生成碳二亚胺中间产物 223 和镍氢物种，该中间产物不稳定，很快在水的作用下转化为相应的酰胺产物 224 (Scheme 49)。值得注意的是，由于反应中生成的烷基镍

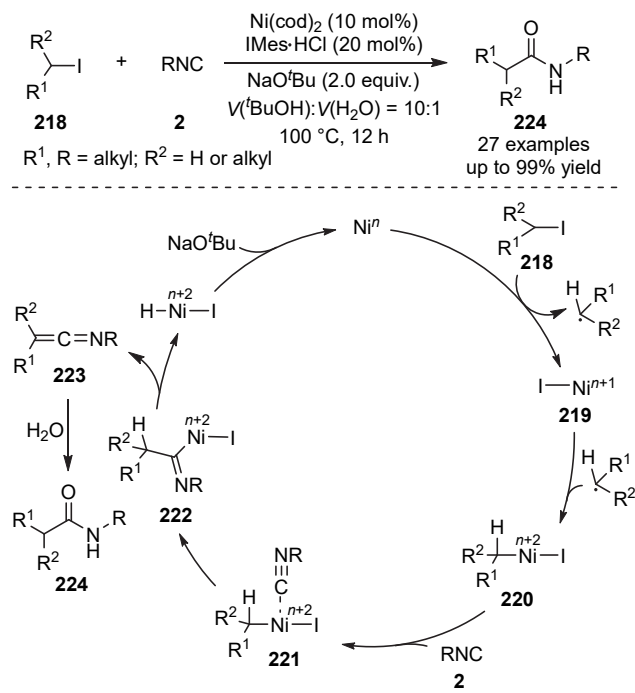


图式 47 镍催化 N-尿嘧啶胺和异腈的反应

Scheme 47 Nickel-catalyzed reaction of *N*-uracil amidines and isocyanides

图式 48 镍催化烯丙基醋酸酯、异腈和烷基锌试剂的反应

Scheme 48 Nickel-catalyzed reaction of allyl acetates, isocyanides and alkyl zinc reagents

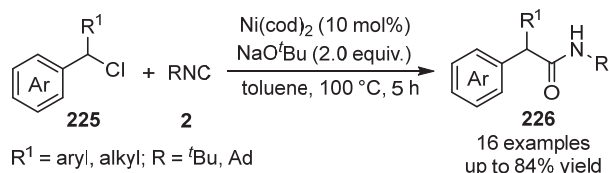


图式 49 镍催化烷基碘化合物和异腈的反应

Scheme 49 Nickel-catalyzed reaction of alkyl iodides and isocyanides

中间体发生 β -H 消除速度较为缓慢, 在一定程度上减少了副反应的发生。

在此基础上, 该课题组^[67]以仲苄基氯和异腈为原料, 发展了一种合成 α 位取代的苯乙酰胺类化合物的新方法(Scheme 50). 底物拓展实验发现各种取代的苄基氯都能兼容于该反应体系, 且将苯环换成萘环或杂环时, 反应也能发生. 遗憾的是, 标准条件下, 只有体积较大的叔丁基异腈和金刚烷基异腈能顺利发生反应. 与烷基碘和异腈的反应不同的是, 作者认为该反应是通过零价镍和仲苄基氯的氧化加成启动的, 经历了一个 Ni(0)/Ni(II) 循环过程。



图式 50 镍催化苄基氯和异腈的反应

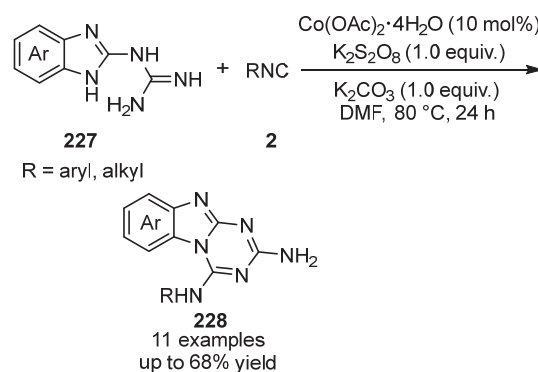
Scheme 50 Nickel-catalyzed reaction of secondary benzyl chlorides and isocyanides

3 钴催化异腈的插入反应

相较于其他贵金属催化剂, 钴催化剂具有廉价、低毒的特点. 近年来, 科学家尝试利用钴催化剂替代钯, 实现了一系列异腈插入反应^[80]. 但目前反应类型仍比

较局限. 最早的钴催化异腈插入反应报道是 1991 年, Yamamoto 等^[68]以溴代苯乙酮和两分子异腈为原料, 通过一价钴与碳溴键的氧化加成、连续的两分子异腈迁移插入、分子内羰基氧的亲核环化和还原消除过程成功构建了咪唑衍生物. 但该反应的收率仅有 27%, 且反应的适用性也很差。

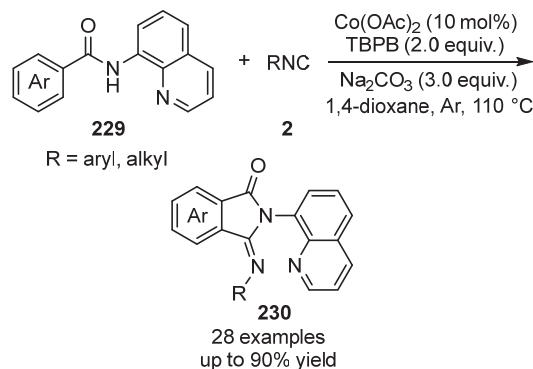
2017 年, Bazgir 等^[69]报道了四水醋酸钴催化下苯并[d]咪唑胍和异腈的环化反应, 成功构建了一系列多取代的二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a][1,3,5]三嗪类化合物(Scheme 51). 该反应对异腈的兼容性较好, 烷基异腈和芳基异腈均能顺利参与反应。



图式 51 钴催化苯并[d]咪唑胍和异腈的反应

Scheme 51 Cobalt catalyzed reaction of benzo[d]imidazoles and isocyanides

同年, 纪顺俊和汪顺义等^[70]报道了喹啉导向的醋酸钴催化的芳基酰胺和异腈的环化反应. 该反应通过 8-氨基喹啉的导向作用实现了芳基 $\text{C(sp}^2\text{)-H}$ 活化, 以中等至良好的收率合成了 3-亚氨基异喹啉酮衍生物(Scheme 52). 值得一提的是, 当芳基酰胺 C4 位上为具有强配位作用的氮杂环, 如吡啶、噻吩、吡唑等, 反应也能顺利进行. 随后, 郝文燕课题组^[71]和 Sundararaju 课题组^[72]也报道了类似的反应。



图式 52 钴催化芳基酰胺和异腈的反应

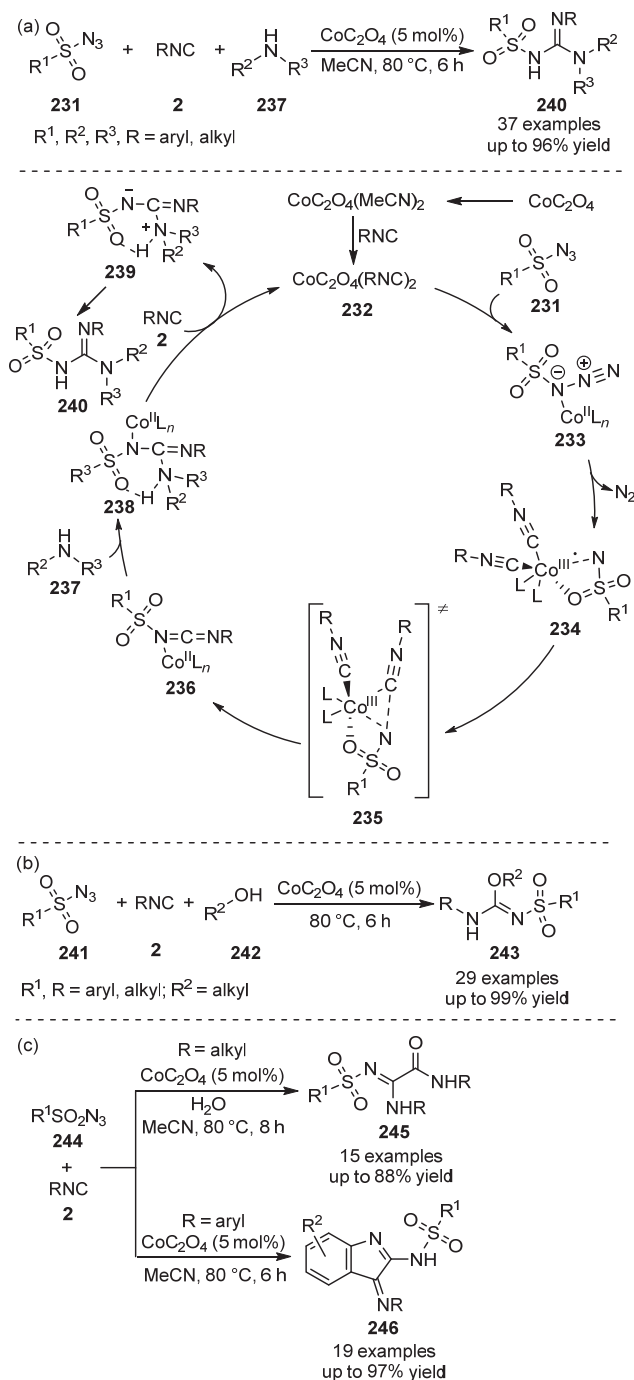
Scheme 52 Cobalt-catalyzed reaction of aryl amides and isocyanides

金属氮宾自由基是一类特殊的金属卡宾,可由叠氮化物在二价钴作用下原位脱氮生成。2017年,纪顺俊、汪顺义、鲍晓光等^[73]报道了磺酰叠氮化合物、异腈和胺的三组分偶联反应,高效合成了不同取代的胍类衍生物。与钌催化下异腈与叠氮化合物反应历程不同,通过DFT计算作者发现二价钴能够促进磺酰叠氮化合物脱氮生成钴-氮宾自由基中间体,并且该中间体通过电子顺磁共振(EPR)光谱得到了进一步的证实。基于目前的实验和计算结果,作者提出可能的反应机理如下:首先异腈与二价钴配位得到活性钴物种 **232**,该物种与磺酰叠氮化合物反应生成钴-氮宾自由基中间体 **233**,随后发生异腈的1,2-迁移插入和单电子转移得到含碳二亚胺结构的钴中间体 **236**,最后通过胺的亲核进攻生成中间产物 **239**,该中间产物经质子转移得到目标产物 **240** (Scheme 53a)。底物拓展实验发现不仅各种烷基或芳基异腈能够顺利发生反应,异氰酸酯也能够兼容于该反应体系。

随后,该课题组^[74]将胺替换成烷基醇,只需向体系中加入 5 mol% 的钴催化剂就可以实现磺酰脲衍生物的合成(Scheme 53b)。同年,该课题组^[75]继续报道了磺酰叠氮化合物和两分子异腈的偶联反应(Scheme 53c)。与之前报道不同的是,反应在生成钴-碳二亚胺中间体后,第二分子异腈作为亲核试剂继续进攻该中间体,且不同类型的异腈反应生成不同产物。当采用烷基异腈作为底物时,反应在水的作用下最终生成脒基酰胺衍生物;当采用邻位无取代的芳基异腈为底物时,反应会发生进一步的亲电环化生成 3-亚胺基吡啶衍生物。此外,通过进一步实验,作者发现可以通过邻位双取代的芳基异腈和磺酰叠氮化合物的反应来构建磺酰胍类化合物。

同样利用钴氮宾反应中间体,2021年,纪顺俊、徐小平等^[76]通过条件优化实现了钴催化下邻异氰基苯甲腈、胺和磺酰叠氮化合物的环化反应,合成了一系列喹啉-4(*H*)-亚胺化合物(Scheme 54a),该类化合物通过简单的转化可以实现更为复杂的喹啉衍生物的合成。此外,当在邻异氰基苯甲腈的 C6 位引入炔烃时,通过该方法能够成功构建喹啉稠环及其衍生物(Scheme 54b)。值得注意的是,在反应完成后,钴催化剂可以从反应混合物中分离出来并重复使用,且催化性能也不会明显下降。

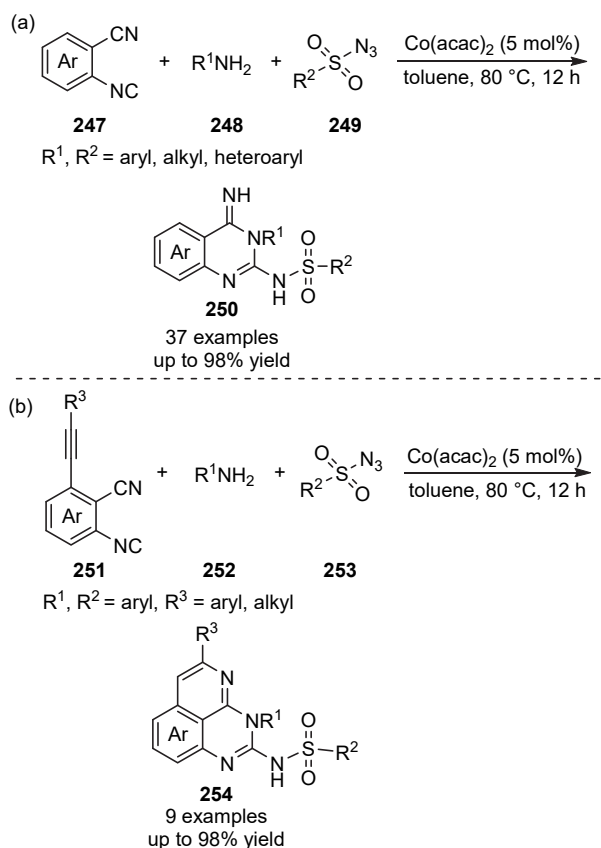
紧接着,该课题组^[77]采用色氨酸衍生的异腈和磺酰叠氮化合物为原料,发展了钴催化下螺二氢吡啶衍生物的合成新方法(Scheme 55)。值得一提的是,该方法以水为溶剂,在室温条件下即可发生反应。进一步的实验证明该反应的水相催化体系在不降低催化活性的情况下可以循环至少十次,因此有望应用于工业生产中。



图式 53 钴催化磺酰叠氮化合物、异腈和不同亲核试剂的反应

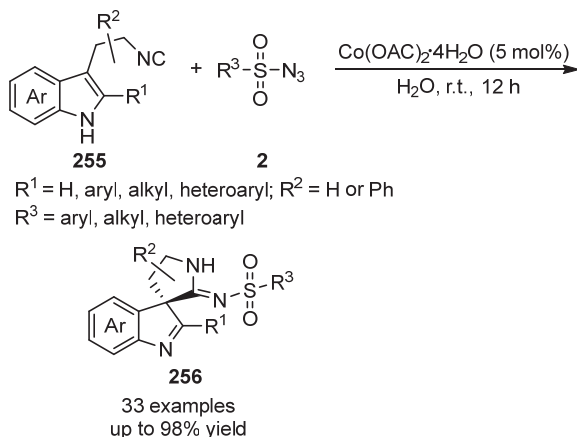
Scheme 53 Cobalt-catalyzed reaction of sulfonyl azide, isocyanides and different nucleophiles

同年,纪顺俊、夏纪宝等^[78]报道了溴化钴催化的重氮酸酯、异腈和胺的三组分偶联反应。在该反应中,以芳基或烷基胺作亲核试剂捕获钴-烯酮亚胺中间体,成功合成了一系列酯基取代的脒类化合物(Scheme 56)。底物拓展实验发现各种伯胺、仲胺均可与异腈顺利反应,并能够以中等至良好收率得到目标产物。



图式 54 钴催化邻异氰基苯甲腈、胺和磺酰叠氮化物的反应

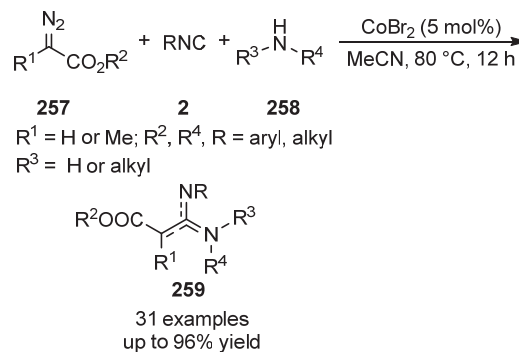
Scheme 54 Cobalt-catalyzed reaction of *o*-isocyanobenzonitriles, amides and sulfonyl azides



图式 55 钴催化色氨酸衍生的异腈和磺酰叠氮化物的反应

4 银催化异腈的插入反应

银早期主要作为货币或者珠宝首饰存在, 直至上世纪三十年代才慢慢作为催化剂进入大家的视野. 银催化异腈插入反应的报道相对较少, 主要集中在利用活泼的

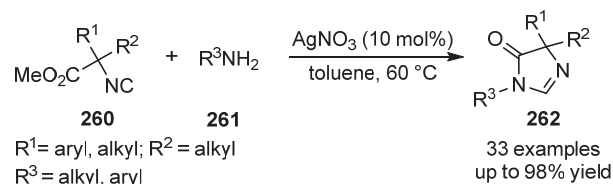


图式 56 钴催化重氮酸酯、异腈和胺的反应

Scheme 56 Cobalt-catalyzed reaction of diazoates, isocyanides and amines

亚甲基异腈作为 1,3-偶极子, 通过与各种不饱和键发生环化反应来构建各种杂环化合物^[81].

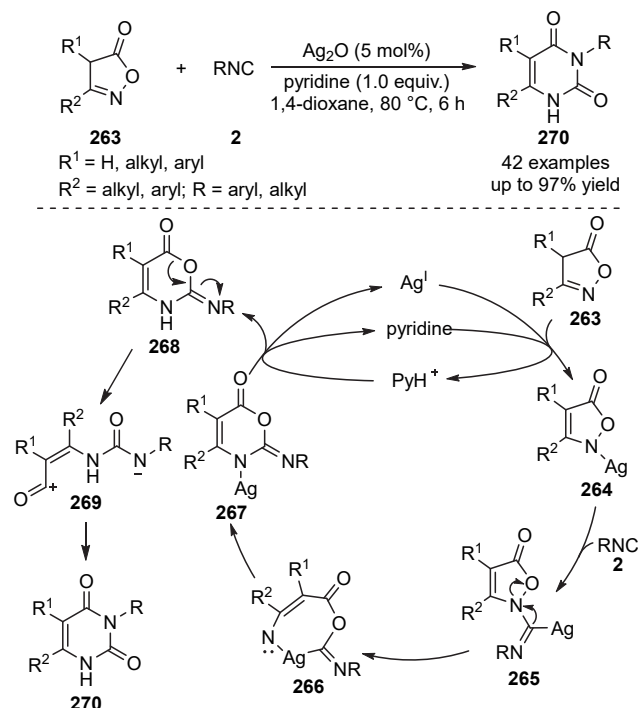
2017 年, 祝介平课题^[79]组发展了银催化下 α -异氰基乙酸甲酯和伯胺的环化反应, 通过异腈、胺与一价银配位、异腈 1,1-迁移插入氮银键、质解和亲核环化等关键步骤, 高产率地合成了 3,5,5-三取代的咪唑酮化合物 (Scheme 57). 底物拓展时发现, 邻位异氰基取代的苯甲酸酯也能在相同条件下和苄胺发生反应, 最终生成噻唑啉酮类衍生物. 此外, 通过该方法还可以实现吴茱萸次碱和(土)-吴茱萸胺的简单合成, 这也说明了该合成方法在天然产物全合成方向应用的潜力.



图式 57 银催化下 α -异氰基乙酸甲酯和伯胺的反应

Scheme 57 Silver-catalyzed reaction of methyl α -isocyanoacetate and primary amines

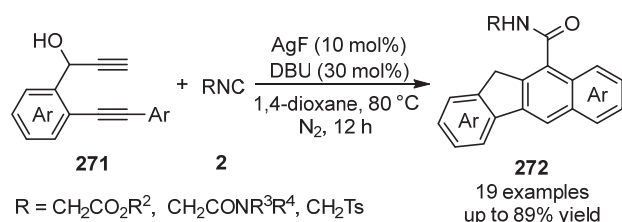
嘧啶二酮结构是多种药物分子的核心骨架, 但传统合成方法步骤繁琐、合成效率低, 且底物适用范围受限^[80]. 2018 年, 魏晔等^[81]发展了银催化下以异噁唑-5-酮和异腈为原料合成嘧啶二酮的新方法. 实验证明 C3 位及 C4 位上不同官能团取代的异噁唑-5-酮都能和活泼的亚甲基异腈顺利反应, 此外, 活性较差的非亚甲基异腈如 1-异氰基萘也能兼容于该反应体系. 作者认为可能的反应过程如下: 首先一价银与异噁唑酮配位生成中间体 264, 随后发生异腈的迁移插入生成中间体 265, 紧接着通过氮银键断裂开环得到氮宾银中间体 266, 氮宾基团迁移插入碳银键生成中间体 267 和释放一价银物种, 经质子化得到中间产物 268, 该中间产物通过进一步的 Mumm 重排得到目标产物 270 (Scheme 58).



图式 58 银催化异噁唑-5-酮和异腈的反应

Scheme 58 Silver-catalyzed reaction of isoxazol-5-ones and isocyanides

2019 年, 毕锡和、王香善等^[82]报道了银催化下含炔丙醇官能团的内炔和异腈的环化反应, 以中等至良好的收率分离得到了一系列苯并[b]茚衍生物的合成(Scheme 59). 反应涉及炔基银中间体生成、异腈迁移插入、分子内重排等过程. 实验结果表明, 该反应条件相对简单, 但底物适用性较差, 仅适用于活性较高的亚甲基异腈, 如异氰基乙酸酯、异氰基乙酰胺、对甲基苯磺酰基取代的异腈乙酰胺等, 普通的烷基异腈和芳基异腈在标准条件下并不能发生反应.

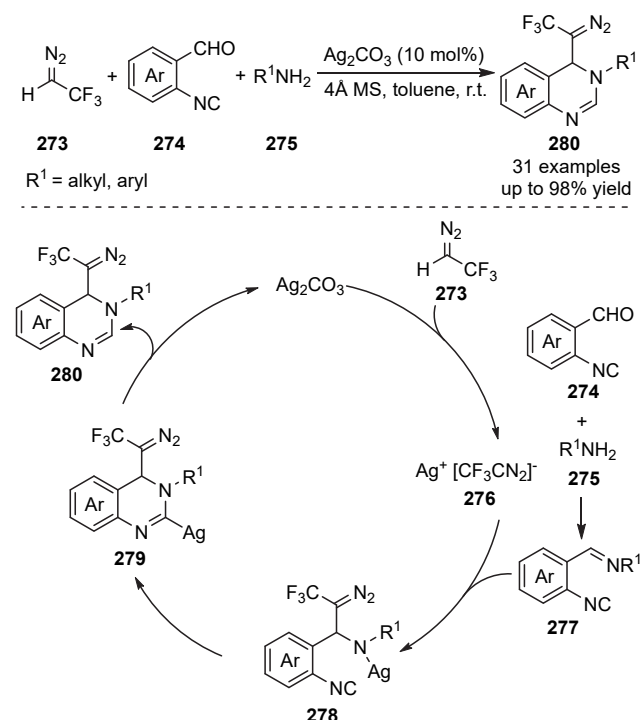


图式 59 银催化下苯并[b]茚衍生物的合成

Scheme 59 Synthesis of benzo[b]fluorene derivatives under silver-catalyzed system

2020 年, 赵玉龙课题组^[83]以三氟重氮乙烷、2-异氰基苯甲醛和胺为原料, 发展了一种银催化下合成二氢喹啉啉衍生物的新方法. 该目标产物通过分子内的环化和芳构化可以进一步合成三氟甲基取代的吡啶并[1,2-c]喹啉啉化合物, 产率中等至良好. 反应仅需要催化量的碳

酸银为催化剂, 各种脂肪族伯胺、芳香族伯胺均能顺利发生转化. 通过机理实验, 作者提出可能的反应过程如下: 首先三氟重氮乙烷在碳酸银作用下生成三氟重氮乙基银 276, 同时 2-异氰基苯甲醛和胺反应生成邻异氰基芳基胺 277, 随后经亲核加成过程得到氮银中间体 278, 紧接着发生 1,1-异腈迁移插入生成芳基银中间体 279, 最后通过质解得到目标产物 280 并释放活性银物种(Scheme 60).



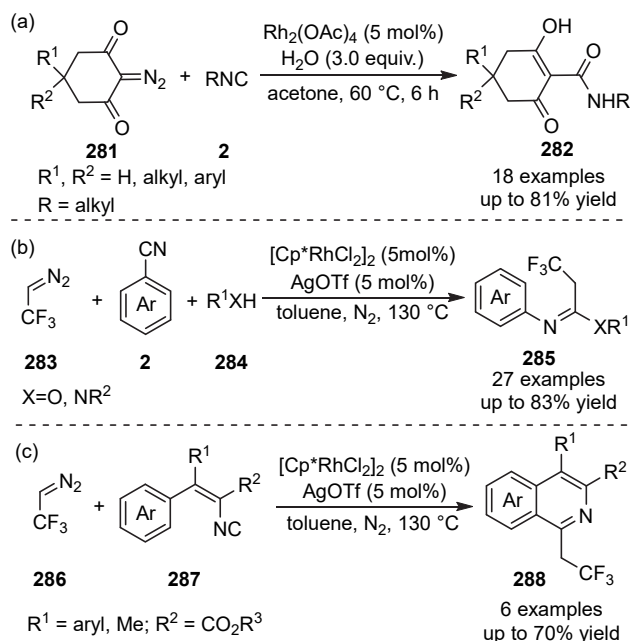
图式 60 银催化重氮乙烷、2-异氰基苯甲醛和胺的反应

Scheme 60 Silver-catalyzed reaction of diazoethanes, 2-isocyanobenzaldehydes and amines

5 铑催化异腈的插入反应

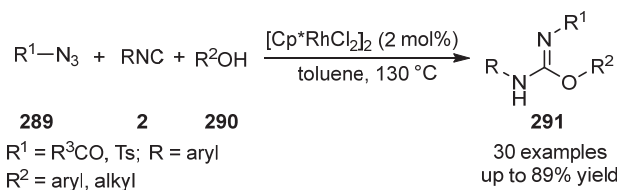
2017 年, 商永嘉等^[84]报道了铑催化下 2-重氮-1,3-环己二酮和异腈的偶联反应. 通过异腈插入卡宾铑键实现异腈的插入反应, 以良好收率合成了一系列多取代酰胺化合物(Scheme 61a). 次年, 赵玉龙课题组^[85]采用类似的策略, 发展了三氟重氮乙烷、异腈和醇或胺的偶联反应. 有趣的是, 当采用芳基异腈为底物时, 以醇或胺为亲核试剂捕获烯酮亚胺中间体, 反应主要生成三氟乙基取代的酰亚胺或脒类衍生物(Scheme 61b); 当采用烯基异腈为底物时, 反应则是通过分子内的亲电环化反应合成了三氟乙基取代的异喹啉化合物(Scheme 61c).

2019 年, 赵玉龙课题组^[86]发展了铑催化下叠氮化合物、异腈和醇的多组分偶联反应, 仅需要加入 2 mol% 的环戊烯氯化铑二聚体就可以顺利合成不同取代的异脲化合物(Scheme 62). 底物拓展实验表明, 除了磺酰叠



图式 61 铑催化异腈参与的偶联反应

Scheme 61 Rhodium-catalyzed coupling reaction involving isocyanides



图式 62 铑催化叠氮化合物、异腈和醇的反应

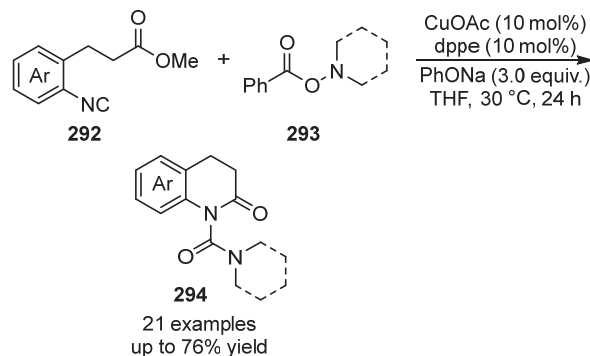
Scheme 62 Rhodium-catalyzed reaction of azides, isocyanides and alcohols

氮化合物、酰基叠氮化合物也能兼容于该反应体系。

6 铜催化异腈的插入反应

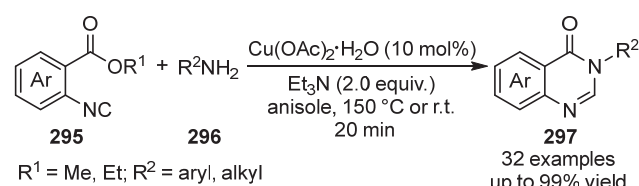
2019 年, 魏晔、陈应春等^[87]报道了铜催化下邻异氰基苯甲酸酯和邻苯甲酰羟胺的环化反应, 构建了一系列多取代的二氢喹唑啉衍生物(Scheme 63). 反应中涉及到一铜和氮氧键的氧化加成、异腈的 1,1-迁移插入、Mumm 重排及分子内亲核取代等多个反应步骤. 值得注意的是, 除了哌啶、哌嗪、硫代吗啉等衍生的邻苯甲酰羟胺, 帕罗西汀衍生的羟胺类底物也能兼容于该反应。

2020 年, Orru 课题组^[88]报道了铜催化下邻异氰基苯甲酸酯和胺的环化反应. 以 10 mol% 的醋酸铜为催化剂、2 equiv. 的三乙胺为碱, 能够以很高的收率合成 C3 位取代的喹唑啉-4-酮类化合物(Scheme 64). 研究发现, 高温条件下各种脂肪胺都能兼容于该反应体系, 而芳基胺和芳基胍则需要在微波条件下才显示较好的反应活



图式 63 铜催化异腈和邻苯甲酰羟胺的反应

Scheme 63 Copper-catalyzed reaction of *o*-isocyanides and *o*-benzoylhydroxylamides



图式 64 铜催化邻异氰基苯甲酸酯和胺的反应

Scheme 64 Copper-catalyzed reaction of *o*-isocyanobenzoates and amines

性. 此外, 芳基异腈的取代基对反应活性也有一定影响, 当苯环上带有弱吸电子基时, 反应更容易发生。

7 总结

近年来, 随着过渡金属催化体系的不断发展, 不同金属催化的异腈插入反应都有了不同程度的发展. 其中钯催化的异腈插入反应类型不断丰富, 除了常规的异腈插入碳钯键, 异腈插入杂钯键、卡宾/氮宾钯等也被广泛研究. 另一方面, 通过镍、钴、银、铑、铜等金属催化的异腈插入反应也成功实现了不同类型功能化合物的合成, 尤其是含氮小分子化合物, 如官能化的酰胺、脍、氮杂环等. 但是目前该领域也存在以下挑战: (1)过渡金属催化异腈插入反应的不对称研究有待进一步加强; (2)官能化异腈底物的设计和新反应发展; (3)廉价过渡金属催化的异腈插入反应类型的丰富和拓展, 如镍、钴、铜等; (4)现有过渡金属催化异腈插入反应的后续衍生化研究, 如天然产物合成、药物分子修饰、功能材料开发等。

References

- Patil, P.; Ahmadian-Moghaddam, M.; Dömling, A. *Green Chem.* **2020**, *22*, 6902.
- Ramozzi, R.; Chéron, N.; Braïda, B.; Hiberty, P. C.; Fleurat-Lessard, P. *New J. Chem.* **2012**, *36*, 1137.
- Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 6121.
- (a) Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4156.
(b) Saluste, C. G.; Whitby, R. J.; Furber, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**,

- 42, 6191.
(c) Whitby, R. J.; Saluste, C. J.; Furber, M. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1974.
(d) Tetala, K. K. R.; Whitby, R. J.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6991.
- [5] (a) Vlaar, T.; Cioc, R. C.; Mampuy, P.; Maes, B. U.; Orru, R. V.; Ruijter, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 13058.
(b) Vlaar, T.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2013**, 49, 902.
- [6] (a) Jiang, H.; Liu, B.; Li, Y.; Wang, A.; Huang, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1028.
(b) Li, Y.; Zhao, J.; Chen, H.; Liu, B.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3545.
(c) Liu, B.; Li, Y.; Yin, M.; Wu, W.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11446.
(d) Liu, B.; Gao, H.; Yu, Y.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 10319.
(e) Jiang, H.; Yin, M.; Wu, W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2037.
(f) Jiang, H.; Gao, H.; Liu, B.; Wu, W. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15348.
- [7] (a) Wang, Y.; Wang, H.; Peng, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4604.
(b) Hu, Z.; Liang, D.; Zhao, J.; Huang, J.; Zhu, Q. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7371.
(c) Peng, J.; Liu, L.; Hu, Z.; Huang, J.; Zhu, Q. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3772.
(d) Peng, J.; Zhao, J.; Hu, Z.; Liang, D.; Huang, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4966.
(e) Wang, J.; Tang, S.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3074.
- [8] (a) Qiu, G.; Ding, Q.; Wu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 5257.
(b) Villar, T.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7084.
(c) Lang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 4867.
(d) Wang, Y.; Kumar, R. K.; Bi, X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5730.
(e) Chakrabarty, S.; Choudhary, S.; Doshi, A.; Liu, F. Q.; Mohan, R.; Ravindra, M. P.; Shah, D.; Yang, X.; Fleming, F. F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 2135.
(f) Boyarskiy, V. P.; Bokach, N. A.; Luzyanin, K. V.; Kukushkin, V. Y. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 2698.
(g) Varadi, A.; Palmer, T. C.; Notis Dardashti, R.; Majumdar, S. *Molecules* **2015**, 21, 19.
(h) Wang, H.; Xu, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 588 (in Chinese).
(王浩, 许斌, 有机化学, **2015**, 35, 588.)
(i) Zhang, B.; Studer, A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3505.
(j) Wang, Y.; Kumar, R. K.; Bi, X. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5730.
(k) Kaur, T.; Wadhwa, P.; Bagchi, S.; Sharma, A. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 6958.
(l) Sadjadi, S.; Heravi, M. M.; Nazari, N. *RSC Adv.* **2016**, 6, 53203.
(m) Giustiniano, M.; Basso, A.; Mercalli, V.; Massarotti, A.; Novellino, E.; Tron, G. C.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 1295.
(n) Song, B.; Xu, B. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 1103.
(o) Gomes, G. D. P.; Loginova, Y.; Vatsadze, S. Z.; Alabugin, I. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 14272.
(p) Gu, Z.-Y.; Ji, S.-J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 347 (in Chinese).
(顾正洋, 纪顺俊, 化学学报, **2018**, 76, 347.)
(q) Mathiyazhagan, A. D.; Anilkumar, G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 6735.
(r) Collet, J. W.; Roose, T. B.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 58, 2.
(s) Wang, J.; Li, D.; Li, J.; Zhu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 6730.
(t) Wang, W.; Liu, T.; Ding, C.-H.; Xu, B. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 3525.
(u) Zhang, Z.; Tan, P.; Chang, W.; Zhang, Z. *Adv. Syn. Catal.* **2021**, 363, 5344.
- [9] Kosugi, M.; Ogata, T.; Tamura, H.; Hiroshi, S.; Toshihiko, M. *Chem. Lett.* **1986**, 15, 1197.
- [10] Peng, J.; Gao, Yang.; Zhu, C.; Liu, B.; Gao, Y.; Hu, M.; Wu, W.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3581.
- [11] Salehi, P.; Shiri, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 361, 118.
- [12] Dechert-Schmitt, A.-M.; Garnsey, M. R.; Wisniewska, H. M.; Murray, J. I.; Lee, T.; Kung, D. W.; Sach, N.; Blackmond, D. G. *ACS Catal.* **2019**, 9, 4508.
- [13] Chen, B.; Wu, X.-F. *Org. Lett.* **2020**, 22, 636.
- [14] Wang, B.; He, D.; Ren, B.; Yao, T. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 900.
- [15] Yao, T.; Wang, B.; Ren, B.; Qin, X.; Li, T. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 4247.
- [16] (a) Mampuy, P.; Neumann, H.; Sergeyev, S.; Orru, R. V. A.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Maes, B. U. W.; Beller, M. *ACS Catal.* **2017**, 7, 5549.
(b) Xu, P.; Wang, F.; Wei, T. Q.; Yin, L.; Wang, S. -Y.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4484.
(c) Zhang, W.-Z.; Li, H.; Zeng, Y.; Tao, X.; Lu, X. *Chin. J. Chem.* **2018**, 36, 112.
- [17] Wang, X.; Xiong, W.; Huang, Y.; Zhu, J.; Hu, Q.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5818.
- [18] Shiri, M.; Ranjbar, M.; Yasaei, Z.; Zamanian, F.; Notash, B. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 10073.
- [19] Ren, Z.-L.; He, P.; Lu, W.-T.; Sun, M.; Ding, M.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 6322.
- [20] Huang, K.; Liu, J.-B.; Chen, Z.-F.; Wang, Y.-C.; Yadav, S.; Qiu, G. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5931.
- [21] Zhu, Y.-M.; Fang, Y.; Li, H.; Xu, X. P.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2021**, 23, 7342.
- [22] Tang, S.; Wang, J.; Xiong, Z.; Xie, Z.; Li, D.; Huang, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5577.
- [23] Sun, H.; Tang, S.; Li, D.; Zhou, Y.; Huang, J.; Zhu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 3893.
- [24] Wang, J.; Gao, D.-W.; Huang, J.; Tang, S.; Xiong, Z.; Hu, H.; You, S.-L.; Zhu, Q. *ACS Catal.* **2017**, 7, 3832.
- [25] Luo, S.; Xiong, Z.; Lu, Y.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2018**, 20, 1837.
- [26] Teng, F.; Yu, T.; Peng, Y.; Hu, W.; Hu, H.; He, Y.; Luo, S.; Zhu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 2722.
- [27] Wang, J.; Li, L.; Chai, M.; Ding, S.; Li, J.; Shang, Y.; Zhao, H.; Li, D.; Zhu, Q. *ACS Catal.* **2021**, 11, 12367.
- [28] Cheng, S.; Luo, Y.; Yu, T.; Li, J.; Gan, C.; Luo, S.; Zhu, Q. *ACS Catal.* **2021**, 12, 837.
- [29] Peng, J.; Gao, Y.; Hu, W.; Gao, Y.; Hu, M.; Wu, W.; Ren, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5924.
- [30] Qiu, G.; Wang, Q.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 270.
- [31] Hu, W.; Li, M.; Jiang, G.; Wu, W.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3500.
- [32] Vahabi, A. H.; Alizadeh, A.; Khavasi, H. R.; Bazgir, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 5347.
- [33] Otsuka, S.; Nogi, K.; Yorimitsu, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 6653.
- [34] Higashimae, S.; Kurata, D.; Kawaguchi, S. I.; Kodama, S.; Sonoda, M.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5267.
- [35] Tran, C. C.; Kawaguchi, S. I.; Kobiki, Y.; Matsubara, H.; Tran, D. P.; Kodama, S.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11741.
- [36] Kodama, S.; Yamamoto, Y.; Kobiki, Y.; Matsubara, H.; Tran, C. C.; Kawaguchi, S. I.; Nomoto, A.; Ogawa, A. *Materials* **2021**, 14.
- [37] Lu, F.; Chen, Z.; Li, Z.; Wang, X.; Peng, X.; Li, C.; Fang, L.; Liu, D.; Gao, M.; Lei, A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3954.
- [38] Chen, Z.-B.; Liu, K.; Zhang, F.-L.; Yuan, Q.; Zhu, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 8078.
- [39] (a) Qian, C.; Liu, K.; Tao, S.-W.; Zhang, F.-L.; Zhu Y.-Ming.; Yang, S.-L. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 9201.
(b) Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Hour, M.-J.; Kuo, S.-C.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Nampoothiri, P.; Hackl, T.; Hamel, E.; Lee, K. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1193.
- [40] Gao, M.; Zou, M.; Wang, J.; Tan, Q.; Liu, B.; Xu, B. *Org. Lett.*

- 2019, 21, 1593.
- [41] Xiong, Z.; Liang, D.; Luo, S. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1103.
- [42] Luo, L.; Chen, X.-P.; Li, Z.-F.; Zhou, Y.; Xiao, Y.-C.; Chen, F.-E. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 4364.
- [43] Luo, L.; Xiong, T.; Zhou, L.; Zeng, Q.; Xiao, Y.-C.; Chen, F.-E. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 2927.
- [44] Wu, W.; Li, M.; Zheng, J.; Hu, W.; Li, C.; Jiang, H. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 6855.
- [45] (a) Chen, D.; Shan, Y.; Li, J.; You, J.; Sun, X.; Qiu, G. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4044.
(b) Chen, D.; Yang, M.; Li, J.; Cui, P.; Su, L.; Shan, Y.; You, J.; Rojsithsak, P.; Liu, J. B.; Qiu, G. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6441.
(c) Shan, Y.; Su, L.; Chen, D.; Yang, M.; Xie, W.; Qiu, G. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 437.
- [46] Zhu, Y.-M.; Xu, P.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11007.
- [47] Chen, S.; Oliva, M.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V.; Sharma, U. K. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 3220.
- [48] Liu, M.; Wang, X.; Guo, Z.; Li, H.; Huang, W.; Xu, H.; Dai, H.-X. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6299.
- [49] He, Y.; Wang, Y.; Liang, X.; Huang, B.; Wang, H.; Pan, Y.-M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7117.
- [50] Li, M.; Fang, S.; Zheng, J.; Jiang, H.; Wu, W. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8439.
- [51] Hu, W.; Li, Z.; Li, J.; Wu, W.; Liu, H.; Jiang, H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3509.
- [52] Li, M.; Zheng, J.; Hu, W.; Li, C.; Li, J.; Fang, S.; Jiang, H.; Wu, W. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7245.
- [53] Wang, X.; Fu, J. P.; Xie, J. X.; Teng, Q. H.; Tang, H. T.; Pan, Y.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 4936.
- [54] Zhu, Y.-M.; Zhang, W.; Li, H.; Xu, X. P.; Ji, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 363, 808.
- [55] Hu, W.; Li, J.; Xu, Y.; Li, J.; Wu, W.; Liu, H.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2017**, 19, 678.
- [56] Senadi, G. C.; Lu, T. Y.; Dhandabani, G. K.; Wang, J.-J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1172.
- [57] Senadi, G. C.; Guo, B.-C.; Chang, Y.-C.; Hu, W.-P.; Wang, J.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 491.
- [58] Wang, X.; Fu, J.-P.; Mo, J.-H.; Tian, Y.-H.; Liu, C.-Y.; Tang, H.-T.; Sun, Z.-J.; Pan, Y.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 2762.
- [59] Chu, H.; Dai, Q.; Jiang, Y.; Cheng, J. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8267.
- [60] Liu, Z.; Cao, S.; Wu, J.; Zanon, G.; Sivaguru, P.; Bi, X. *ACS Catal.* **2020**, 10, 12881.
- [61] Ren, Z.-L.; Kong, H.-H.; Lu, W.-T.; Sun, M.; Ding, M.-W. *Tetrahedron* **2018**, 74, 184.
- [62] Wang, F.; Xu, P.; Liu, B.-B.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 3754.
- [63] Yuan, W. K.; Liu, Y. F.; Lan, Z.; Wen, L. R.; Li, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7158.
- [64] Collet, J. W.; Morel, B.; Lin, H. C.; Roose, T. R.; Mampuy, P.; Orru, R. V. A.; Ruijter, E.; Maes, B. U. W. *Org. Lett.* **2020**, 22, 914.
- [65] Weng, Y.; Zhang, C.; Tang, Z.; Shrestha, M.; Huang, W.; Qu, J.; Chen, Y. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 392.
- [66] Wang, Y.; Huang, W.; Wang, C.; Qu, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4245.
- [67] Huang, W.; Wang, Y.; Weng, Y.; Shrestha, M.; Qu, J.; Chen, Y. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3245.
- [68] Sugano, K.; Tanase, T.; Kobayashi, K.; Yamamoto, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 921.
- [69] Ahmadi, F.; Mirzaei, P.; Bazgir, A. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 4281.
- [70] Gu, Z.-Y.; Liu, C.-G.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2223.
- [71] Zou, F.; Chen, X.; Hao, W. *Tetrahedron* **2017**, 73, 758.
- [72] Kalsi, D.; Barsu, N.; Dahiya, P.; Sundararaju, B. *Synthesis* **2017**, 49, 3937.
- [73] Gu, Z.-Y.; Liu, Y.; Wang, F.; Bao, X.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *ACS Catal.* **2017**, 7, 3893.
- [74] Jiang, T.; Gu, Z.-Y.; Yin, L.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7913.
- [75] Gu, Z.-Y.; Li, J.-H.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Chem. Commun.* **2017**, 6740.
- [76] Jiang, S.; Cao, W.-B.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *Org. Lett.* **2021**, 23, 6740.
- [77] Jiang, S.; Cao, W.-B.; Li, H.-Y.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *Green Chem.* **2021**, 23, 2619.
- [78] Gu, Z.-Y.; Han, H.; Li, Z.-Y.; Ji, S.-J.; Xia, J.-B. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1544.
- [79] Clemenceau, A.; Wang, Q.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4872.
- [80] Burgula, L. N.; Radhakrishnan, K.; Kundu, L. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 2639.
- [81] Liang, H.-W.; Yang, Z.; Jiang, K.; Ye, Y.; Wei, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 5720.
- [82] Liu, J.-Q.; Chen, X.; Shen, X.; Wang, Y.; Wang, X.-S.; Bi, X. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1543.
- [83] Meng, X.-H.; Yang, M.; Peng, J.-Y.; Zhao, Y.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 363, 244.
- [84] He, X.; Yu, Z.; Zuo, Y.; Yang, C.; Shang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 7127.
- [85] Bu, X.-B.; Wang, Z.; Wang, X.-D.; Meng, X.-H.; Zhao, Y.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2945.
- [86] Bu, X.-B.; Zhang, Z.-X.; Peng, Q.-Q.; Xu, X.; Zhao, Y.-L. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 53.
- [87] Yang, Z.; Jiang, K.; Chen, Y.-C.; Wei, Y. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3725.
- [88] Collet, J. W.; Van Der Nol, E. A.; Roose, T. R.; Maes, B. U. W.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 7378.

(Cheng, F.)