

基于 C—CN 键断裂的芳香腈转化反应研究进展

缪存静^a 姚佳琪^{*,b}^(a) 浙江大学医学院附属邵逸夫医院钱塘院区药学部 杭州 310018)^(b) 中国科学院大学宁波华美医院药学部 浙江宁波 315000)

摘要 芳香腈是有机合成中普遍存在的原料之一,也是一类重要的合成中间体,可广泛应用于药物、农用化学品、染料、香料以及功能材料等领域,但由于 C—CN 键热力学稳定性较高,很少被认为是一个有价值的反应位点。因此,开发简便、高效的方法催化芳香腈 C—CN 键转化成为近年研究热点之一。综述了近十年来基于 C—CN 键断裂的芳香腈转化反应研究进展,并按照不同反应原理分类,主要包括过渡金属介导/催化的 C—CN 的转化、自由基介导的 C—CN 的转化、Lewis 酸、碱或 Brønsted 酸介导的 C—CN 的转化,详细讨论了反应底物普适性、反应机理和应用,并对该领域的发展前景和局限性进行了总结。

关键词 芳香腈; C—CN 键断裂; 转化反应; 反应原理分类

Recent Advances in the Transformation Reactions of Aromatic Nitriles via C—CN Bond Cleavage

Miao, Cunjing^a Yao, Jiaqi^{*,b}^(a) Department of Pharmacy, Qiantang Campus, Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310018)^(b) Department of Pharmacy, Ningbo Huamei Hospital, University of Chinese Academy of Sciences, Ningbo, Zhejiang, 315000)

Abstract Aromatic nitriles are one of the ubiquitous versatile materials in organic synthesis, and also a class of important synthetic intermediates for a wide range of applications in pharmaceuticals, agricultural chemicals, dyes, spices, and functional materials. However, the C—CN bond of aryl nitriles has rarely been considered as a valuable reaction site due to the high thermodynamic stability. Therefore, the development of simple and efficient methods to catalyze the C—CN bond transformation of aryl nitriles has become one of the hot research topics in recent years. In this review, the recent advances in the transformation reactions of aromatic nitriles via C—CN bond cleavage in the past decade are summarized and classified according to different reaction mechanisms, mainly including transition metal-mediated/catalyzed C—CN transformation, free radical-mediated C—CN transformation, Lewis acid, base or Brønsted acid-mediated C—CN transformation. The reaction substrate compatibility, mechanism, applications, advantages and limitations in this field are also discussed in detail.

Keywords aromatic nitriles; C—CN bond cleavage; transformation reaction; classification of reaction mechanisms

氰基是由碳和氮原子通过叁键相连接的基团(即 CN),含有氰基的化合物称为腈。有机氰化物是一类基础且重要的合成原料和中间体,在有机合成领域具有重要的作用。如利用氰化物可容易获得其他更具价值的官能团化合物,包括酰胺、酯基、醛基、羧酸以及伯胺等官能团^[1],也广泛应用于药物、农用化学品、精细化学品、染料、香料以及功能材料等领域^[2]。芳香腈类化合物原料很容易获得,通常采用过渡金属催化芳烃卤代物的氰基化^[3]或者芳烃 C—H 键活化进行氰基化反应以及酰胺脱水等^[4]。

碳碳键的形成和转化是众多化学爱好者的研究课题。然而 C—CN 键具有较高的键能(>400 kJ/mol),其断裂反应一直是研究难点之一。总的来说,在交叉偶联中使用芳香腈(ArCN)的情况较少,以往大多利用过渡金属催化芳基卤化物或芳香亲核取代(S_NAr)实现芳基化偶合反应^[5]。除了 Ar—CN 解离能较高以外,还可能是因为未发现能够有效断裂 C—CN 键的催化剂,以及氰基官能团自身的活泼性(易还原、加成)导致副产物的形成。尽管如此,考虑到在有机分子中引入氰基很容易,可以预见的是,通过 C—CN 键作为一个反应位点转化

* Corresponding author. E-mail: 21719067@zju.edu.cn

Received September 5, 2022; revised October 17, 2022; published online November 21, 2022.

为其他官能团在有机合成中必定具有重要研究意义。事实上,虽然C—CN键的高解离能限制了氰基的离去,但早期已成功开发了多种以氢硅烷或氢气等作为氢化物来源实现过渡金属催化芳基氰化物脱氰加氢方法,说明切断芳香腈进行交叉偶联反应是完全可行的,也为后来C—CN键官能团化提供了一个概念和理论支持。例如2005年,Itazaki等^[6]在铁络合物 $\text{Cp}(\text{CO})_2\text{FeMe}$ 、 Et_3SiH 和光存在下,实现了芳腈C—CN键裂解的氢化脱氰反应;随后Ueda等^[7]通过化学计量研究提出了一种类似的硅烷基辅助铁配合物催化的C—CN键断裂途径;2009年,Chatani等^[8]以铑络合物 $[\text{RhCl}(\text{cod})]_2$ 为催化剂、 $\text{P}(\text{OBu})_3$ 为配体、 $(\text{Pr})_3\text{SiH}$ 为还原剂,实现了芳基腈和脂肪族腈C—CN键裂解的氢化脱氰反应。2013年,Maiti团队^[9]使用 $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$ (四甲基二硅氧烷)作为氢化物供体,实现了 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 催化芳基和脂肪族氰化物脱氰方案,其中Lewis酸活化剂对该反应有较好催化效果,它应该是通过氮与Lewis酸的配位来实现加速氧化加成步骤;同年,该课题组继续以 AlMe_3 作为Lewis酸活化剂,在 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 催化下,以 H_2 替代 $(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{O}$ 作为供氢体,同样实现芳香腈的脱氰氢化反应^[10];随后,以叔丁基氯化镁^[11]或硼氢化锂^[12]作为氢源,通过镍催化实现了芳基氰化物的氢化脱氰反应。总之,在化学研究者的不懈努力下,关于C—CN键的活化已经飞速发展,多种芳香腈C—CN键官能团化反应也得以实现,例如芳基化、烯基化、烷基化、硼烷化、硫化、胺化等(图1),部分甚至已达到工业化。氰基作为离去基团的作用已在酰基氰化物和氰甲酸盐的经典羰基取代反应中得到证实^[13]。

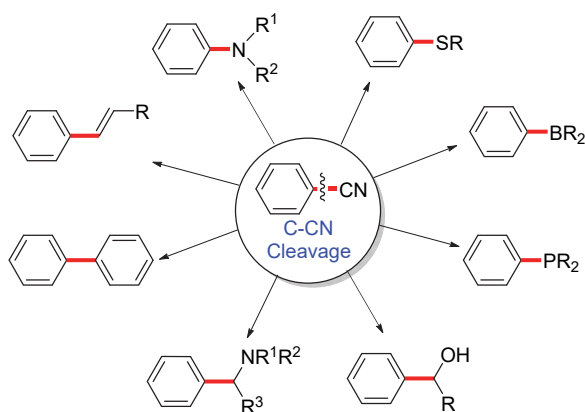


图1 芳香腈C—CN键官能团化反应分类

Figure 1 Classification of aromatic nitriles C—CN bond functionalization reactions

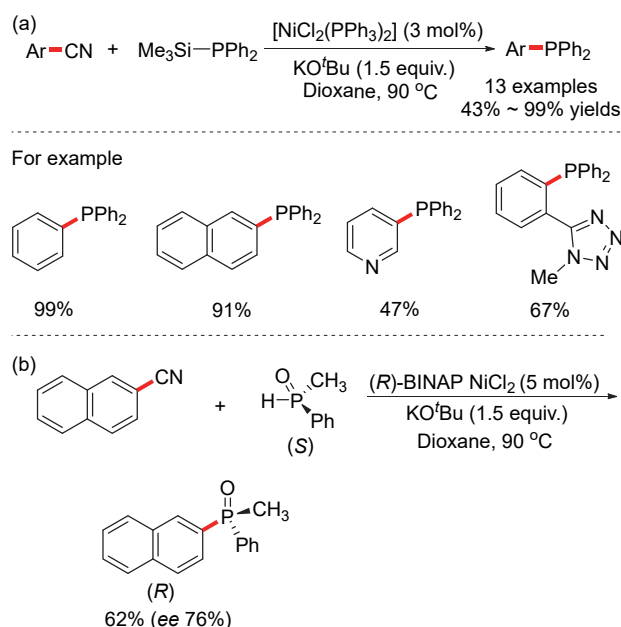
尽管近年来已有一些关于C—CN键断裂的综述报道^[14],但这些综述主要是关于氢化脱氰或过渡金属催化脂肪族 $\text{C}(\text{sp})$ —CN和 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —CN键官能团化的相关反应。而专门针对芳香腈 $\text{C}(\text{sp}^2)$ —CN键断裂的综述却未见报道。本文便基于芳香腈 $\text{C}(\text{sp}^2)$ —CN键断裂,并按

照不同反应原理(包括过渡金属介导的C—CN的转化,自由基介导的C—CN的转化,Lewis酸、碱或Brønsted酸介导的C—CN的转化)对近十年来关于芳香腈转化反应进行综述,探讨其相关反应机理和应用,并对该领域的发展前景进行总结与展望。

1 过渡金属介导/催化的C—CN的转化

1.1 镍介导/催化的C—CN的转化

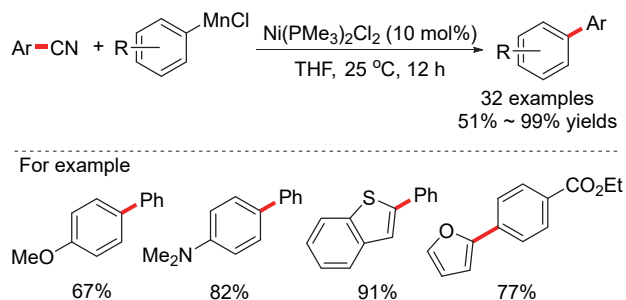
通过镍催化的芳香腈C—CN断裂构建C—P键早在2011年已被报道^[15]。二苯基(三甲基硅基)膦($\text{Me}_3\text{Si}-\text{PPh}_2$)用作磷基亲核试剂, $[\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ 作为催化剂,在90℃条件下可以合成多种芳基(二苯基)膦衍生物(Scheme 1a)。该方法需要在较强的碱性条件下(如 KO^tBu 、 MeONa ,而 K_3PO_4 和 Cs_2CO_3 等则无效)才可以较好收率地合成目标产物。底物普适性一般(仅13个例子),且供电子取代基或较大空间位阻基团(如均三甲苯基等)的芳腈化合物在该方案中不适用。但有趣的是,作者选择2-氰基萘作为底物,在相同条件下与(*S*)-苯基甲基氧化膦进行手性试剂反应,可得到2个外消旋体产物;当使用手性(*R*)-BINAP- NiCl_2 (联萘二苯膦二氯化镍)作为催化剂时,只合成单一手性(*R*)磷酰化产物,产率为62%(*ee* 76%);而如果催化剂改为(*S*)-BINAP- NiCl_2 ,反应则无法进行(Scheme 1b)。这表明手性匹配对于此过程中的手性转移非常关键。



图式1 镍催化C—CN键断裂的C—P键交叉偶联反应
Scheme 1 Ni-catalyzed C—P cross-coupling via C—CN bond cleavage

2012年,王中夏团队^[16]报道了镍催化芳基或杂芳

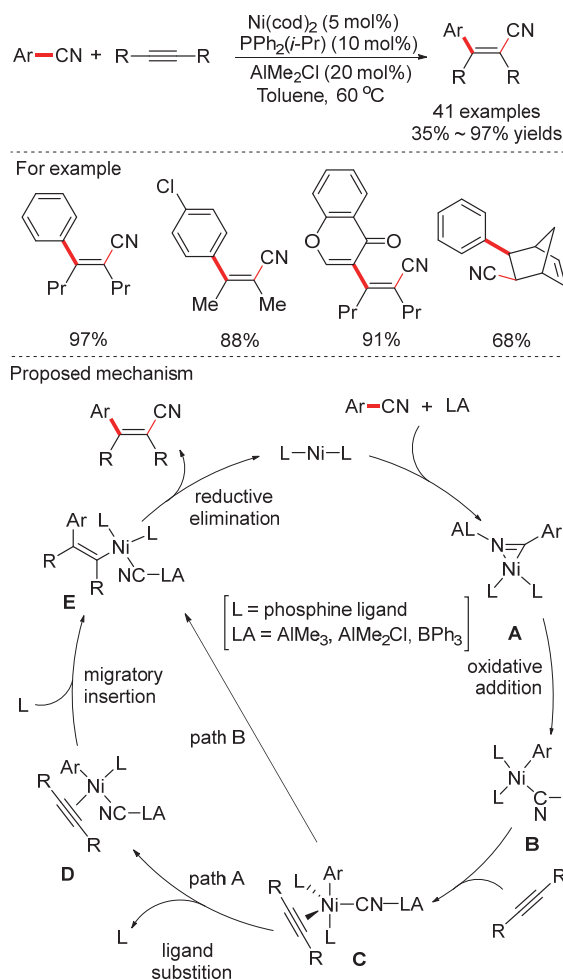
基腈通过 C—CN 键活化断裂的交叉偶联芳基化反应 (Scheme 2). 该方案以 $\text{Ni}(\text{PMe}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mol%) 为催化剂, 以芳基氯化锰为亲核试剂, 反应条件温和(室温), 无需任何配体或添加剂参与, 便可实现二者交叉偶联, 并具有良好的底物兼容性(32 个例子, 收率范围为 51%~99%), 诸如酯、酰胺、三氟甲基、氟化物、甲氧基、二甲氨基以及芳杂环等官能团均可耐受. 类似的策略通过镍催化格氏试剂与芳香腈交叉偶联芳基化反应在早期也有报道过^[17].



图式 2 镍催化 C—CN 键断裂的芳腈类化合物芳基化反应
Scheme 2 Ni-catalyzed arylation of aryl nitriles through the cleavage of C—CN bond

Hiyama 等^[18]报道了硼化合物和有机铝等 Lewis 酸辅助金属镍催化芳基腈化合物 C—CN 键断裂/结合的炔烃化/氰基化反应 (Scheme 3). 研究表明, Lewis 酸活化剂显著提高了镍催化的效率, 富含电子的芳基腈化物在没有 Lewis 酸的情况下表现出较差的反应性, 在镍/Lewis 酸双重催化下可顺利地进行芳基腈化反应. 反应具有较好的底物普适性, 多种芳基或杂芳腈、对称或非对称炔烃均可耐受, 甚至降冰片二烯底物也适用于该方案, 产率中等至良好(范围 57%~70%). 观察发现, 具有氯基或溴基的芳基腈化物具备较好的化学选择性, 为合成角鲨烯合成酶抑制剂的中间体 P-3622 提供了一种简便的方法. 炔烃的烯基氰化反应也可立体选择性地合成氰基取代的 1,3-二烯化合物. 作者提出机制可能如下: 与 LA 键合的 2-腈镍中间体 A 将芳基或烯基腈化物的 C—CN 键氧化加成得到芳基或烯基镍中间体 B; 加入炔烃以促进五配位镍中间体 C 的形成, 随后进行配体交换(path A), 炔烃迁移插入 D 的 Ar—Ni 键生成 E; 最后还原消除合成碳氰化终产物, 并再生镍(0)物种和 LA. 当利用降冰片二烯为底物与之反应时, 由于使用螯合双膦, 其迁移插入步骤将直接从五配位镍中间体 C 合成 E (path B). 类似的研究 Nakao 团队在早期也报道过多次^[19].

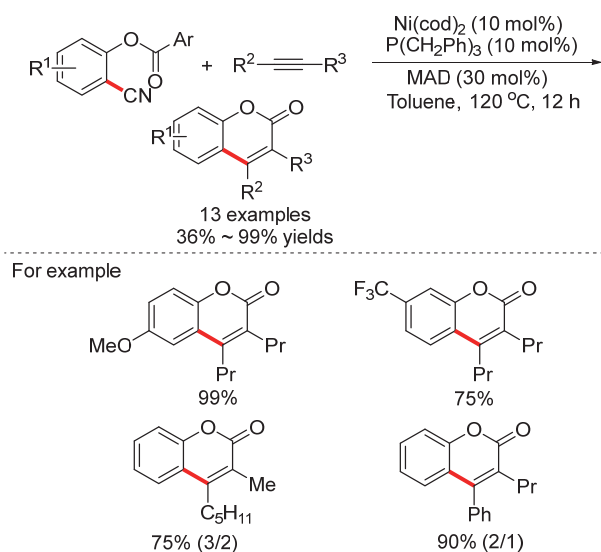
有意思的是, 在芳基腈与炔烃反应中, 氰基邻位通过引入一个酯基便可合成香豆素类化合物. 2011 年, Matsubara 课题组^[20]报道了在 $\text{Ni}/\text{P}(\text{CH}_2\text{Ph})_3/\text{MAD}$ [甲基



图式 3 镍催化 C—CN 键活化的炔烃碳化和氢氰化反应
Scheme 3 Ni-catalyzed carbo- and hydro-cyanation of alkynes via C—CN bond activation

铝双(2,6-二叔丁基-4-甲基苯氧基)]催化剂的作用下, 邻芳基羧基苯甲腈与炔烃反应生成香豆素, 形成分子间环加成反应 (Scheme 4). 反应普适性良好, 富电子或缺电子取代底物均能以中等至优异收率合成香豆素衍生物. 反应过程显示出一个不同寻常的机制特征, 即两个独立的 C—CN 和 C—CO 键的断裂, 但具体反应机制作者并未探究出, 有待后续进一步的研究.

随后该作者将酯基替换为酰胺, 在上述相同催化体系下, 顺利合成具有良好抗菌活性的喹诺酮类衍生物 (Scheme 5)^[21]. 推测出该反应机制可能为: 底物 1 与镍(0)初始氧化加成形成络合物 A; 随后, 离去的芳基发生亲电进攻得到七元中间体 B (实验表明, 富电子芳基比缺电子芳基更易离去, 这与中间体 B 的形成推测一致); 腈和炔 2 配位生成五元镍酰胺环 C; 最后, 炔插入后生成七元镍酰胺环 D, 通过镍(0)催化剂的再生, 还原消除生成喹诺酮 3. 反应的区域选择性可以根据炔烃插入的方向合理化, 其中体积较大的 R^1 基团和镍原子上的配



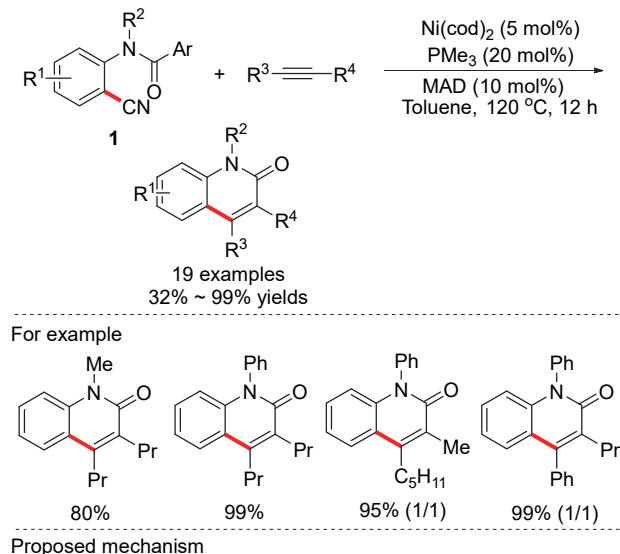
图式 4 通过镍催化环加成消除腈合成香豆素类

Scheme 4 Synthesis of coumarins by Ni-catalyzed cycloaddition via elimination of nitriles

体(腈或消除的腈)之间的空间排斥性作用最小,从而得到镍(II)中间体 **C'**。

2016 年, Morandi 团队^[22]开发了一种新的转移氢功能化策略,实现了芳基氰化物与不饱和烃的分子内和分子间 Mizoroki-Heck 型反应(Scheme 6)。该方案最优反应条件为: 氰基苯乙烯与炔烃在 10 mol% Ni(cod)₂, 20 mol% PPh₃ 以及 40 mol% AlMe₂Cl 条件下反应 16 h, 可合成多种苯并富烯类衍生物(Scheme 6a)。反应具有良好的底物兼容性, 富电子或缺电子类氰基衍生物、对称或非对称烷烃取代的炔烃衍生物, 均能以较好的收率合成目标产物, 但芳基类的炔烃无效。催化循环反应机制与上述类似, 控制实验表明, 使用反式- β -甲基苯乙烯衍生物作为底物的实验支持了烷基镍络合物 **C** 的存在性。有趣的是, 除芳基甲腈以外, 当利用芳基乙腈衍生物在标准条件下与炔烃反应时, 可以 70% 收率合成萘环类化合物(Scheme 6b); 同时作者还考察了钯催化的苯乙烯与芳基甲腈的 C—CN 键断裂偶联, 并以中等至优异的收率(44%~82%的产率)合成多种二苯乙烯衍生物(Scheme 6c), 这一结果证明了这种独特的方法在 Mizoroki-Heck 型反应中的广泛潜力, 并且支持了 Lewis 酸促进的 Pd 催化 C—CN 键氧化加成^[23]。

随后, 叶萌春课题组^[24]将烷烃取代的氰基苯乙烯底物替代氰基苯乙烯, 同样实现在 Ni 催化下与炔烃的偶合反应(Scheme 7)。该方案是一种手性铝络合物控制的、对映选择性的镍催化的、由 C—CN 键激活的芳香腈和炔烃的多米诺反应。通过考察多种手性二醇配体, 发现 **L8** 具有最优的产率与 *ee* 值。该反应在温和的反应

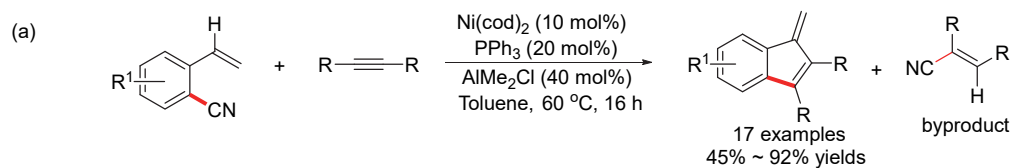


图式 5 通过镍催化环加成消除腈合成喹诺酮类物质

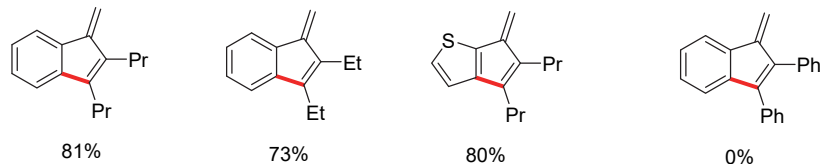
Scheme 5 Synthesis of quinolones by Ni-catalyzed cycloaddition via elimination of nitrile

条件下提供了多种带有手性全碳四元中心的茚衍生物, 产率为 32%~91%, *ee* 值在 73%~98% 范围内。密度泛函理论(DFT)计算研究表明, 在不可逆的炔烃插入过程中, 通过铝/手性配体络合物与镍配位催化反应中心的长程整合可实现控制其对映选择性。

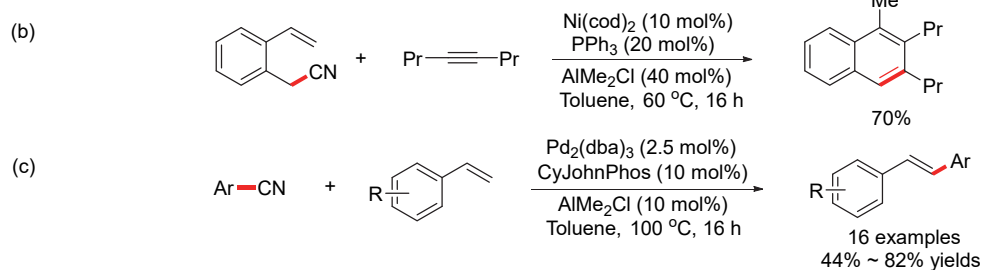
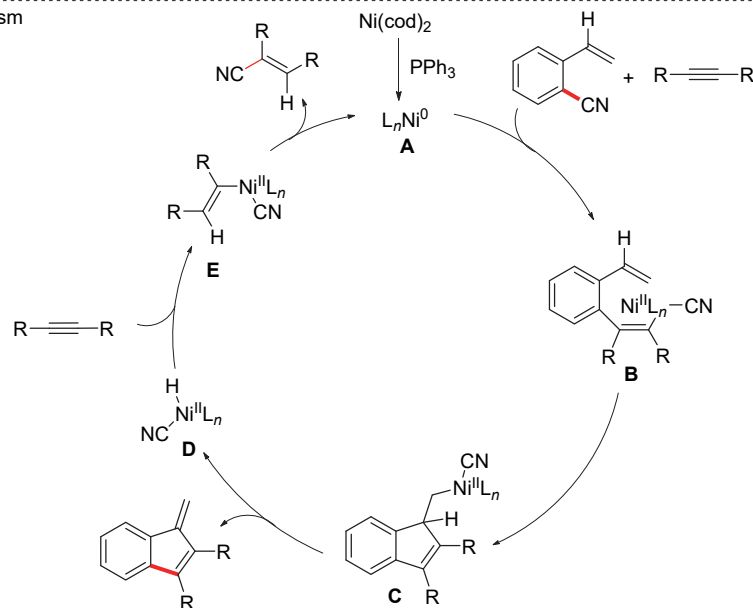
2021 年, 胡信全等^[25]开发了镍催化苯胺与芳腈的 C—CN 键活化胺化反应, 以获得二芳基甲胺衍生物(Scheme 8)。在该方案中, 不同镍化合物均可高效催化芳腈 C—CN 键胺化(例如 NiCl₂(dme): 78%, NiBr₂(dme): 83%, Ni(OAc)₂: 77%等), 但配合物 NiCl₂(dppf)表现最佳, 产率可达 90%。此外, 对照实验表明, 镍和碱在该脱氰胺化方案中缺一不可, 且钾离子要比钠或锂类似物更有效。在这一开发的胺化反应中, 多种不同取代基的芳香族或杂芳香族腈均可作为亲电试剂与取代苯胺偶联, 并以 15%~95% 的产率获得多种二芳基甲胺化合物, 但缺电子取代基的芳基胺或具有较大空间位阻基团的芳



For example

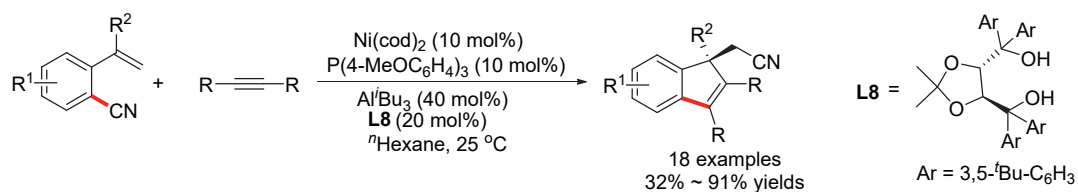


Proposed mechanism

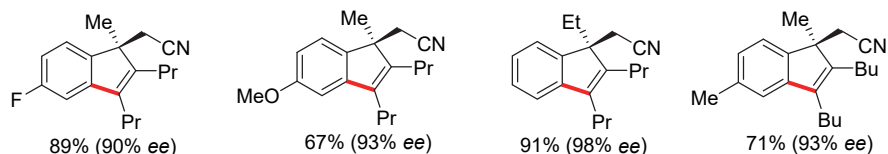


图式 6 过渡金属催化芳基氰化物的 Mizoroki-Heck 反应

Scheme 6 Transition metal-catalyzed Mizoroki-Heck reaction using aryl cyanides

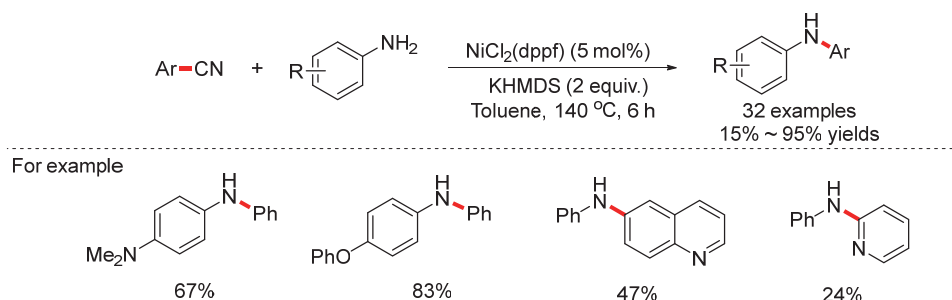


For example



图式 7 通过镍催化环加成反应合成茚类物质

Scheme 7 Synthesis of indenenes by Ni-catalyzed cycloaddition reaction

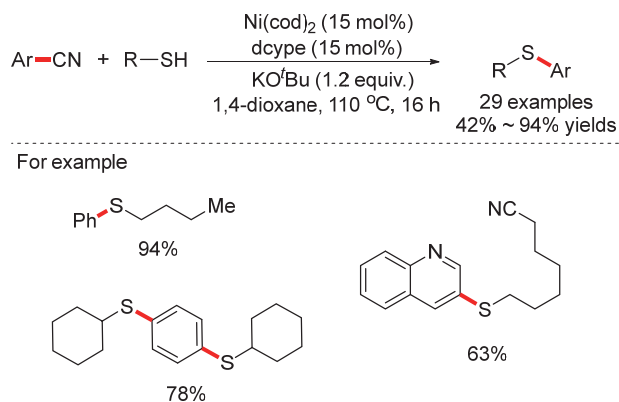


图式 8 镍催化 C—CN 键断裂的芳腈类化合物胺化反应

Scheme 8 Ni-catalyzed amination of aryl nitriles through the cleavage of C—CN bond

香腈(如 2-甲基苯甲腈)在该方案中无效,有待进一步优化. 反应机制涉及金属 Ni 对 C—CN 键的氧化加成和还原消除过程,从而实现芳香腈的胺化.

同年, Morandi 等^[26]开发了镍催化芳香腈的硫化反应以获得多种功能化芳硫醚产物(Scheme 9). dcype (1,2-双(二环己基磷)乙烷)和 KO^tBu 是实现这种转化的关键配体和碱,该方案具有良好的底物耐受性(29 个例子,产率为 42%~94%). 其中,对 1,4-二氰基苯还可进行双偶联反应,并以 78%产率合成二硫化物产物,并且维生素 E 的硫醇衍生物在此条件下也可兼容,以 84%的收率合成天然产物衍生物,证明了这种转化在后期实现多功能化方面的潜力.

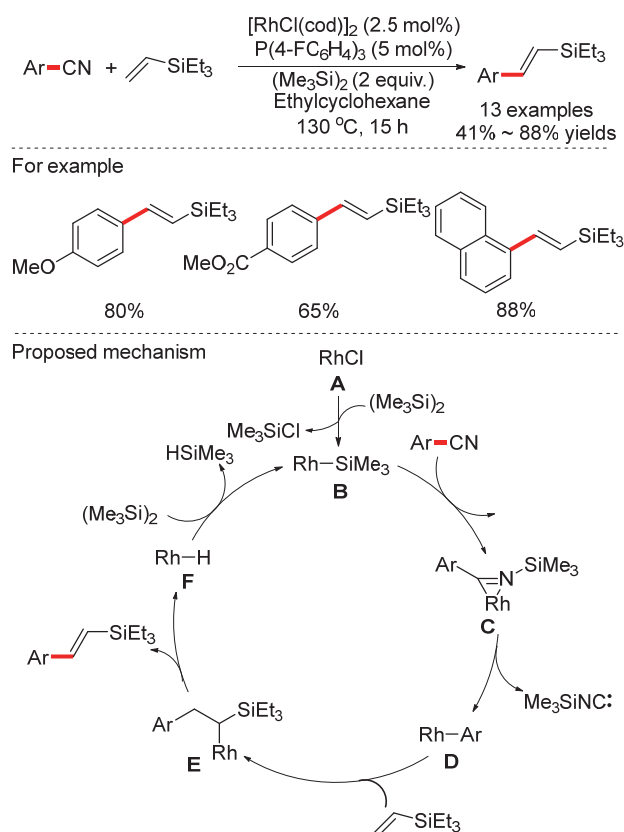


图式 9 镍催化 C—CN 键断裂的芳腈类化合物硫化反应

Scheme 9 Ni-catalyzed thiolation of aryl nitriles through the cleavage of C—CN bond

1.2 铑介导/催化的 C—CN 的转化

Mizoroki-Heck 反应^[27]被认为是构建烯基化产物最有力的工具之一. 2010 年, Chatani 课题组^[28]描述了铑催化的腈类化合物通过 C—CN 键断裂的 Mizoroki-Heck 型反应(Scheme 10). 该方案以[RhCl(cod)]₂和 P(4-F-C₆H₄)₃分别作为最合适的金属和配体,当考察连有不同硅烷的乙烯基时发现, Si(OⁱPr)₃的产率和选择性均高于 SiEt₃,但由于 Si(OⁱPr)₃受副产物的影响难以纯化,便以 SiEt₃作为最优硅基. 反应产率一般至良好,底物普适性



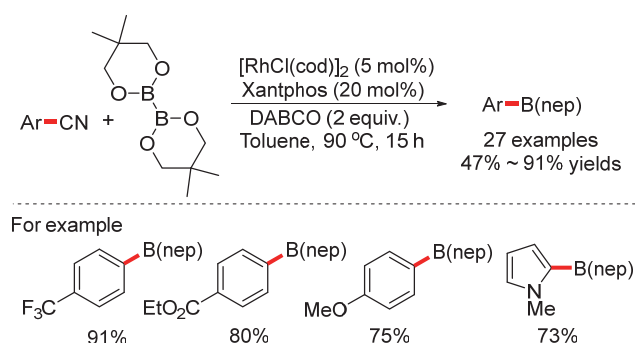
图式 10 硅辅助的铑催化芳腈 C—CN 键断裂烯基化反应

Scheme 10 Rh-catalyzed alkenylation of aryl nitriles via silyl-con-assisted C—CN bond cleavage

一般(仅 13 个例子),并且仅限于连有烷基硅基的烯烃才能与芳香腈交叉偶联,例如苯乙烯等芳基乙烯在该方案中不适用. 作者通过结合现有的和传统的基于卤化物的交叉偶联反应,证明了该反应在迭代功能化中的应用. 烯基化反应的机制可能为: 催化剂前体 A 最初与二硅烷反应生成具有催化活性的硅铑物种 B; 然后,通过 η^2 -亚氨基酰基络合物 C 裂解 C—CN 键,得到芳基铑 D; 在芳基铑中间体 D 中插入乙烯基硅烷,以形成烷基铑络合物 E, E 可提供烯基化产物,以及通过氢消除得到的氢化铑 F; 氢化铑 F 再通过与二硅烷反应生成硅铑物种 B,从而

完成催化循环。

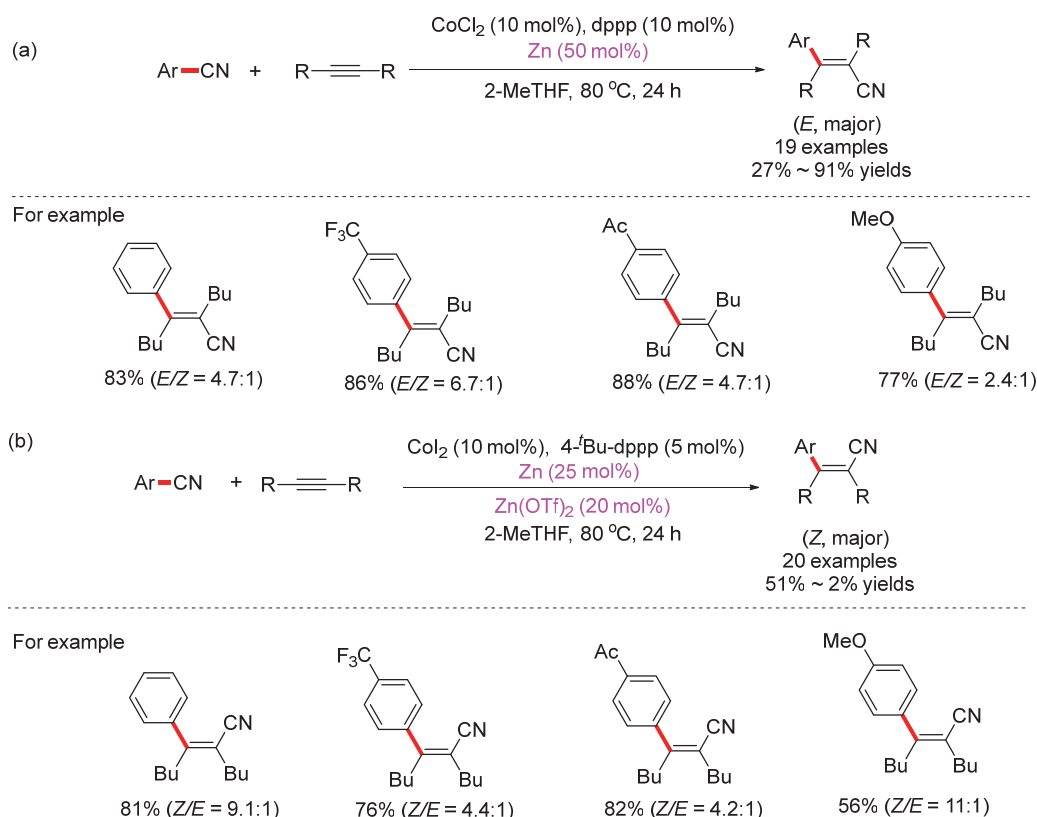
随后该课题组^[29]继续报道了一种铑催化芳基氰化物碳-氰基键断裂制备芳基硼酸盐的新方法(Scheme 11)。反应普适性好,多种供电子和缺电子取代基底物均可耐受,产率优异。理论^[30]和实验^[31]研究均表明,二硼烷试剂经历了一个氧化加成到硼酰异腈 Rh 络合物,产生 Rh(III)中间物,这些中间物还原消除有机硼化物,并再生出硼酸铑(I)中间体,完成催化循环。同时该反应允许氰基作为硼等价物,并提供了独特的策略用于合成复杂的有机硼化合物。



图式 11 铑催化 C—CN 键断裂实现腈类化合物的硼化反应
Scheme 11 Rh-catalyzed borylation of nitriles through the cleavage of C—CN bond

1.3 钴催化的 C—CN 的转化

最近, Yoshikai等^[32]报道了芳香腈与炔烃在钴催化下实现 C—CN 断裂/结合的烯炔化/氰基化方案(Scheme 12)。与上述镍催化的 C—CN 键断裂反应不同,无论 Lewis 酸活化剂是否存在,芳基氰化反应都显示出顺式选择性,而此方案的 Co-dppp[1,3-双(二苯膦基)丙烷]催化体系可以控制各种芳基腈的顺式或反式选择性加成,并具有中等至良好的立体选择性。例如,当最优条件为 CoCl₂ (10 mol%), dppp (10 mol%), Zn (50 mol%), 在 2-甲基四氢呋喃溶剂中 80 °C 反应 24 h, 以反式选择性加成为主要产物,并具有良好的底物普适性和收率(19 个例子,最高产率达 91%)。有趣的是,当将 Zn(OTf)₂ 作为辅助催化剂添加到该体系中,不仅促进了芳香腈参与反应,而且还立体选择性地转换为顺式加成产物,同样具备良好的底物兼容性和收率(20 个例子, 51%~92% 产率)。作者根据相关控制实验和密度泛函理论解释了 C—CN 氧化加成、炔烃插入和 C—CN 还原消除是氰键断裂/形成的关键步骤(与镍催化机制类似)。钴催化的独特特点是,通过金属环丙烯中间体,烯基(氰基)钴中间体的顺/反异构化相对更容易,这为反芳基氰化产物开辟了一条可行的途径。



图式 12 钴催化 C—CN 键活化的炔烃碳化和氢氰化反应
Scheme 12 Co-catalyzed carbo- and hydrocyanation of alkynes via C—CN bond activation

2 自由基介导的 C—CN 的转化

2.1 光介导的自由基途径

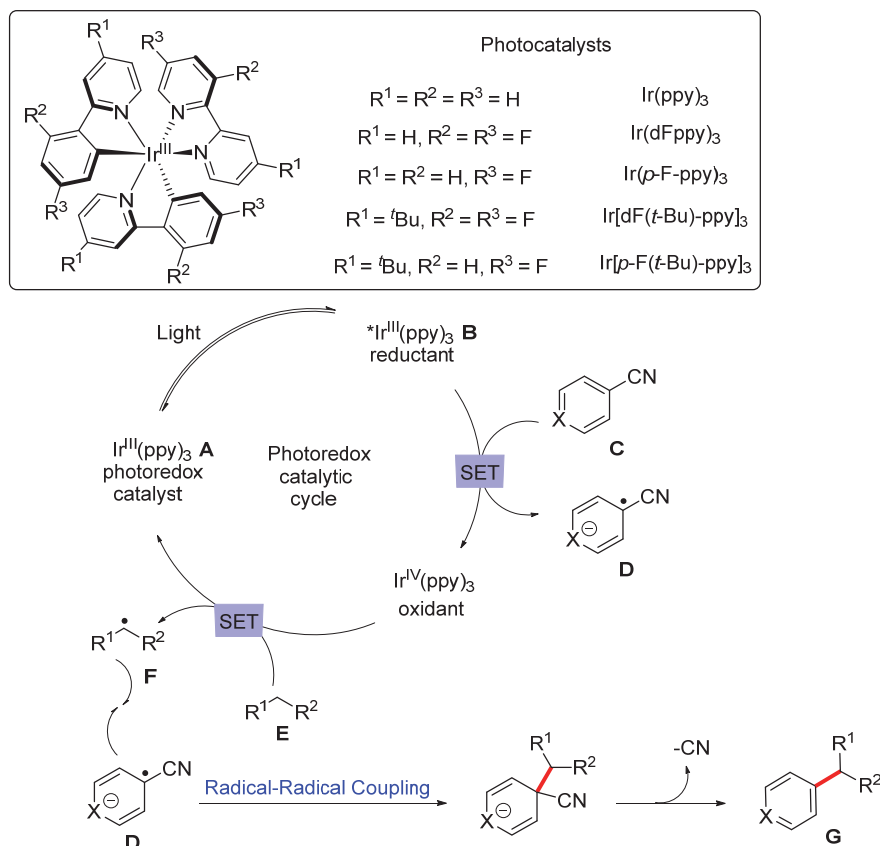
2.1.1 基于金属光敏剂的光介导自由基途径

芳香腈类化合物 C—CN 的转化除需要过渡金属催化外,近年来还开发了多种基于铱(Ir)作为光敏剂的光介导自由基反应途径。Ir 通常可作为一个能够促进单电子转移的合适的光敏剂,常见的包括以下几种: Ir(ppy)₃、Ir(dFppy)₃、Ir(*p*-F-ppy)₃、Ir[dF(*t*-Bu)-ppy]₃ 和 Ir[*p*-F(*t*-Bu)-ppy]₃ 等。反应机制遵循 MacMillan 团队^[33]提出的光催化自由基-自由基偶合机理(Scheme 13)。如图所示:当存在合适光源照射时, Ir(ppy)₃ (A)络合物可逆地提升到激发态形式*Ir(ppy)₃ (B)^[34]。*Ir(ppy)₃ (B)是一种强大的还原剂,可以提供相应的芳基阴离子中间体 D^[35];生成的 Ir^{IV}(ppy)₃ 是一种强氧化剂,能够与相应物质 E 发生单电子转移,从而获得烷基自由基 F,以及重新生成 Ir^{III}(ppy)₃ (A),以完成光催化氧化循环。最后,自由基偶联反应可以将中间体 D 和 F 结合起来,通过消除 CN 以形成相应烷基化产物 G。

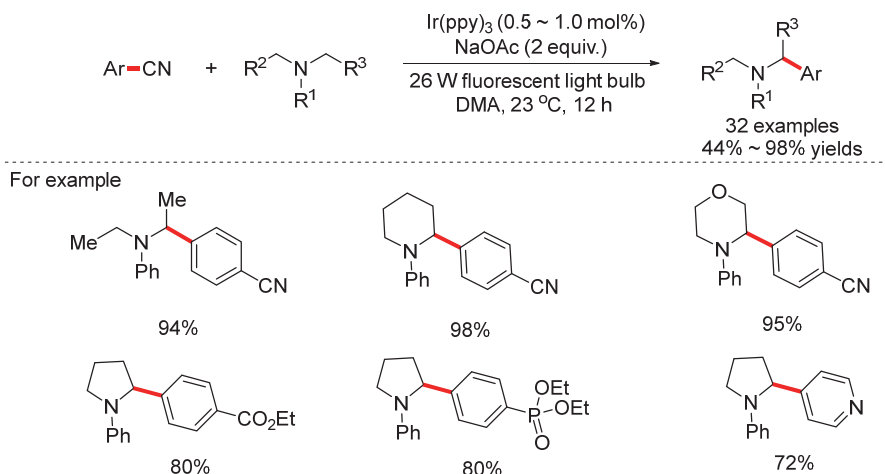
苄胺是多种药用相关化合物的核心成分,包括药物、农用化学品和具有生物活性的天然产品等^[36]。从容

易获得的起始材料开发出用于合成这些重要物质的改进方法,在有机合成中仍然是一个重要挑战^[37]。2011 年 MacMillan 等^[33a]发现 Ir 催化 C—CN 键断裂的光催化循环氨基 α-C—H 芳基化反应(Scheme 14)。作者提到,偶然性一直是化学进步中一个受欢迎但难以捉摸的现象。最开始该课题组偶然间发现 Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ 可与光照共同催化二苯甲胺的 α-C—H 键活化,使之与对苯二甲腈发生芳基化反应。随后经过进一步条件优化,得到最优条件为:在 26 W 荧光灯照射下,以 Ir(ppy)₃ 为催化剂,醋酸钠为碱,室温条件下反应 12 h。可以优异收率合成目标芳基化产物。反应底物普适性广,多种叔胺类化合物(包括吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉等)均可耐受,并以优异收率(产率最高可达 98%)合成相应产物。反应机制同 Scheme 13。Trabanco 团队^[38]在 2017 年也报道了在类似条件下亚胺取代的吡咯烷衍生物和芳香腈的 α-C—H 键芳基化反应。

随后,MacMillan 团队^[33b]继续报道了通过可见光催化实现 α-氨基酸的直接脱羧芳基化反应(Scheme 15)。最优条件同样为:在 26 W 荧光灯照射下,以 Ir[*p*-F(*t*-Bu)-ppy]₃ 为催化剂, CsF 为碱,室温条件下反应 12 h,可以中等至良好收率合成氨基甲基化产物。对于氨基酸

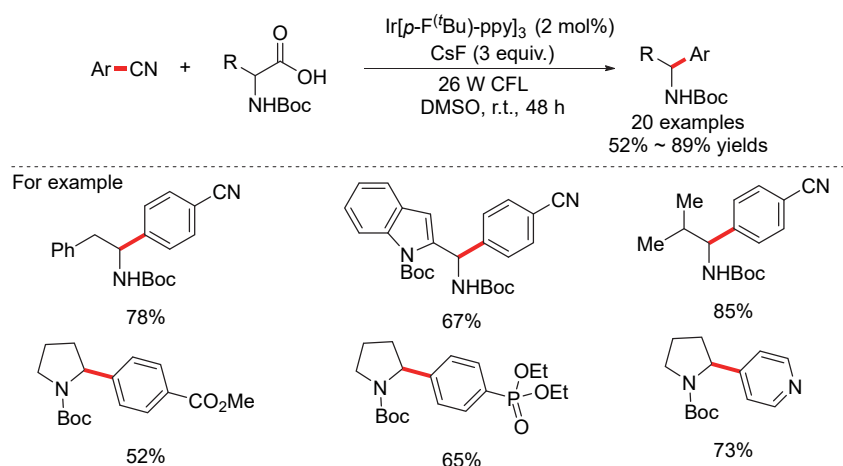


图式 13 光催化循环的可能机理
Scheme 13 Possible mechanism of photocatalytic cycle



图式 14 光氧化芳胺和胺的 C—H 芳基化反应

Scheme 14 Photoredox amines C—H arylation reaction with aryl nitriles



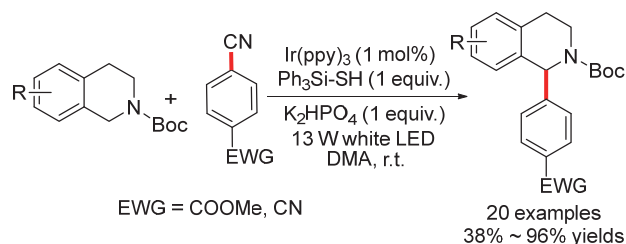
图式 15 通过光催化实现 α-氨基酸的脱羧芳基化

Scheme 15 Decarboxylative arylation of α-amino acids via photoredox catalysis

和芳香腈组分, 普适性良好, 产率中等至优异(52%~89%). 这种方法主要优点是可以从非常丰富的 α-氨基酸前体快速合成普遍存在的苄胺结构. 反应机制同 Scheme 13.

2016 年, 汪清民课题组^[39]报道了基于光敏剂 Ir(ppy)₃ 介导的可见光催化 N-酰基保护的 4-氢异喹啉 α-C—H 的缺电子芳基化反应(Scheme 16). 该反应在温和条件下进行, 不需要额外的氧化剂, 当使用普通阳光作为光源时, 反应也可以顺利进行, Boc(叔丁氧羰基)保护的氨基容易脱去得到氨基类产物. 但该方案只局限于缺电子取代的腈类衍生物, 富电子基腈不可耐受. 反应机理遵循上述 Ir 催化循环的自由基机理. 随后 Hamashima^[40]和 Vorobév 团队^[41]也分别报道了苄胺 α-C—H 键和芳基腈化合物的偶联, 合成众多胺类衍生物.

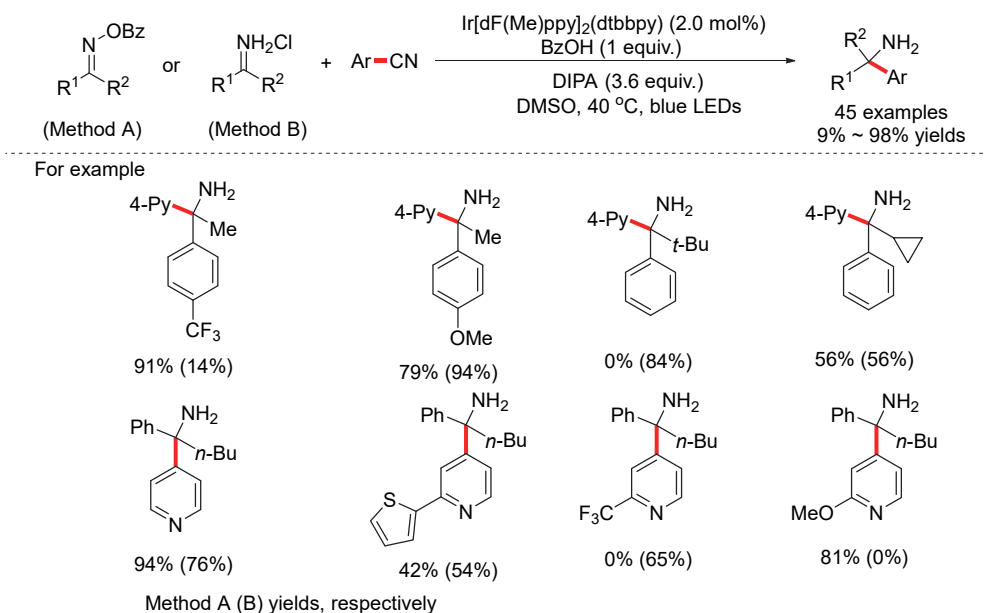
伯胺是一些活性药物成分及其中间体重要的结构



图式 16 N-酰基保护的 4-氢异喹啉缺电子芳基化反应

Scheme 16 Direct electron-deficient arylation of N-acyl protected tetrahydroisoquinolines

基序之一^[42]. 胺的合成有许多化学方法, 但直接合成具有完全取代的 α-碳中心的伯胺仍然是一个具有挑战性的领域. 2020 年, Rovis 团队^[43]报道了一种利用光解催化将现成的邻苯甲酰肼与氰基芳烃偶联, 以合成具有完全取代的 α-碳的伯胺方法(Scheme 17). 该方案同样在光敏剂 Ir 和光照条件下, 用苯甲酸(BzOH)和二异丙胺(DIPA)辅助催化, 实现多种完全取代 α-碳的伯胺的高效



图式 17 光催化串联合成空间位阻伯胺

Scheme 17 Synthesis of sterically hindered primary amines by concurrent tandem photoredox catalysis

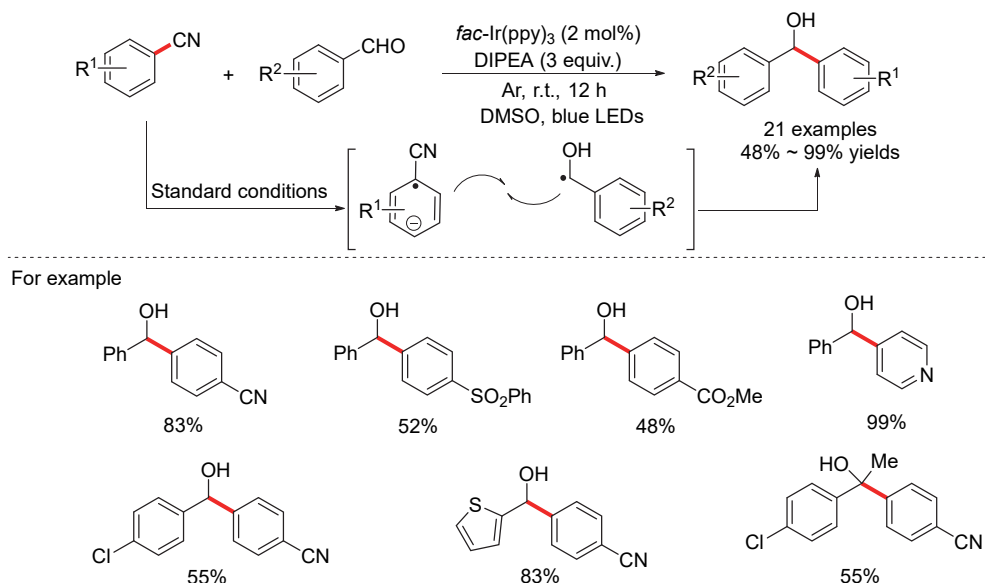
合成。底物普适性优越, 多种化合物利用方案 A 或 B 均可合成, 具有 α -三氟甲基取代基的胺也可耐受(47 个例子, 最高产率达 98%)。但对于芳香腈底物仍局限于吡啶类衍生物。基于实验和计算结果表明, 通过肟的自由基来实现受阻伯胺的合成机制, 与之前描述的光催化自由基循环类似。

除了芳香腈的氨甲基化反应外, 羟甲基化反应近年也不胜枚举。2018 年, 吴骊珠团队^[44]报道了醛、酮与缺电子芳基腈在可见光照射下的光诱导还原交叉偶联反应, 高效地合成了芳基取代的醇类衍生物(Scheme 18)。该方案以 *fac*-Ir(ppy)₃ 作为光催化剂, 二异丙基乙胺(DIPEA)作为终端还原剂, DMSO 为溶剂, 蓝光照射 12 h, 能够以 82% 的收率实现模板反应。其它光敏剂如 [Ru(bpy)₃]Cl₂ 则不能催化该反应。底物兼容性良好, 不同取代基的芳基腈类化合物, 包括烷基取代、砜基和酯基甚至杂芳环取代的底物, 都能很好地适用于该体系, 芳基醛、酮作为反应的另一组分, 亦能高效参与该还原偶联反应。光谱研究和控制实验表明, 在 C—C 键形成的关键步骤中, 芳香腈是唯一有效淬灭激发态 *fac*-Ir(ppy)₃ 发光的物种, 并证实芳香腈能被激发态的光敏剂 *fac*-Ir(ppy)₃ 还原, 反应需经历光敏剂的氧化淬灭路径, 单独的 DIPEA 和芳香醛不能与激发态光敏剂发生作用。

随后李金恒课题组^[45]也报道了一种由可见光引发的 *N*-(苄氧基)邻苯二甲酰亚胺与芳香腈的 α -C(sp³)—H 键芳基化反应, 用于构建高价值的吡啶基二芳基甲醇, 包括基于生物活性基序的类似物(Scheme 19)。使用蓝

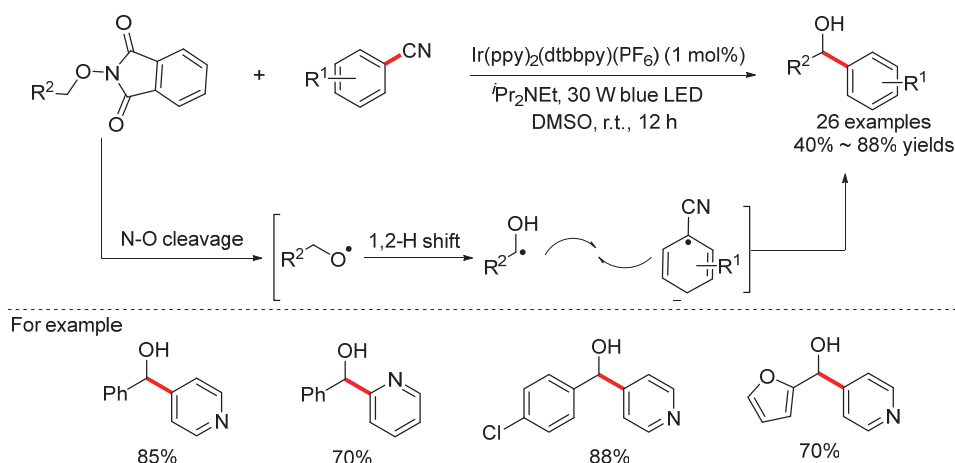
光敏化的 Ir(ppy)₂(dtbbpy)(PF₆) 光敏剂和有机碱, 对于高效、高选择性地完成 α -C(sp³)—H 键芳基化反应至关重要。该方法通过 O—N 键断裂、1,2-氢原子转移(HAT)、芳基化和 C—CN 键断裂级联形成烷氧自由基, 实现与氧原子相邻的 C(sp³)—H 键的芳基化, 并提供了一种利用 1,2-HAT 模式结合官能团来构建功能化醇衍生物的方法。

远程未活化的 C(sp³)—H 键(包括 β -、 γ -、 δ -等)的直接功能化仍然是有机化学家面临的最具挑战性的问题之一。这种转化的吸引力来自于在不引入额外的官能团情况下, 通过简单和其他惰性模块的偶合来促进复杂有机分子的构建。其中烯丙基甲基、亚甲基和甲基碳的官能团化较为困难, 特别是非功能化烯丙基的直接芳基化更加难以捉摸。近年来, 虽然远程 C(sp³)—H 键的官能团化已取得较好进展, 但仍需要导向基团的辅助催化^[46]。早在 2013 年, MacMillan 团队^[47]便在不需导向基团的帮助下, 实现了芳基腈与醛或酮的 β -C(sp³)—H 键交叉偶联反应(Scheme 20)。该方案在光敏剂 Ir(ppy)₃ (1 mol%)、胺催化剂 **13** (20 mol%)、DABCO (5 equiv.) 以及 HOAc (3 equiv.) 和光照条件下, 以 78% 收率合成 β -C(sp³)—H 键芳基化产物。多种不同电子类型底物均可耐受, 并以中等至良好收率合成目标产物(29 个例子, 收率范围为 44%~88%)。作者研究发现, 光催化与有机催化结合可导致酮和醛瞬时生成 5 π 电子 β -烯胺基, 并在羰基 β -位置与氰基取代的芳基环快速偶联是该方案的关键步骤。作者认为烯胺基阳离子 **B** 的形成将充分削弱烯丙基 C—H 键(在原始羰基 β 位置), 从而允许脱质子



图式 18 可见光催化醛与芳香腈偶联构建芳基取代醇

Scheme 18 Photoredox catalysis coupling of aldehydes with nitriles to construct aryl substituted alcohols

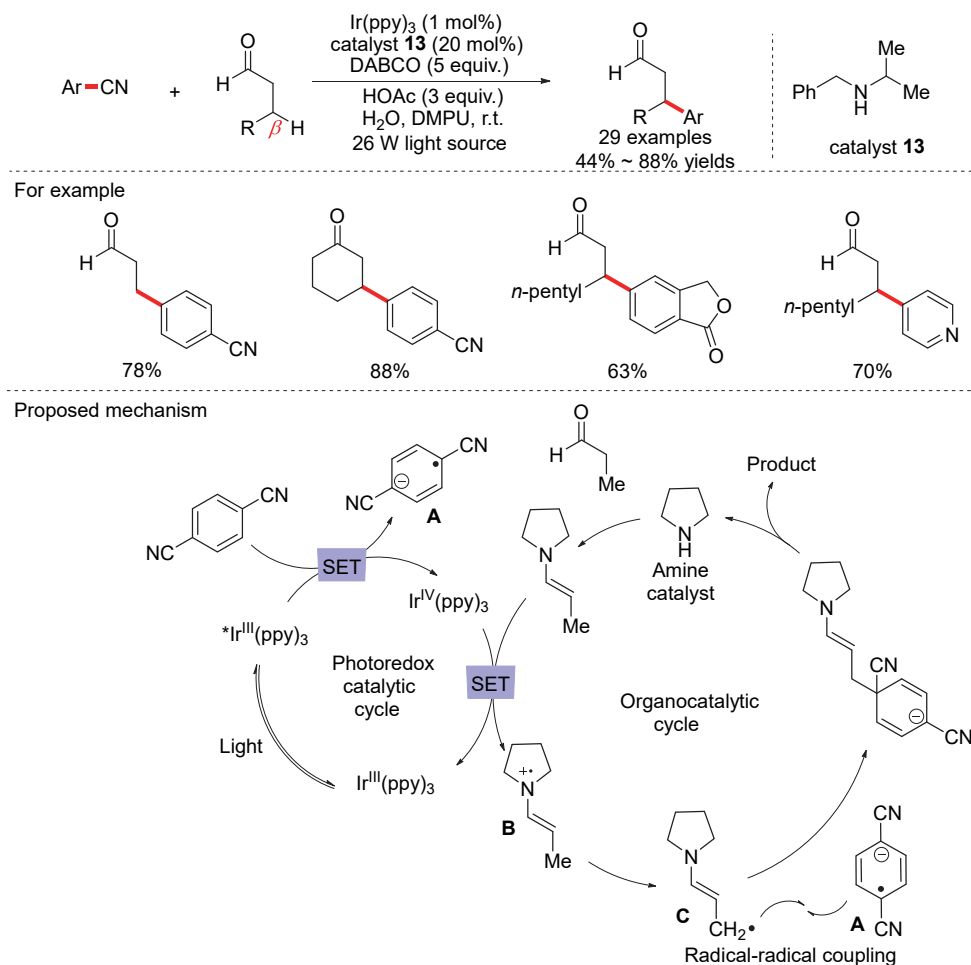
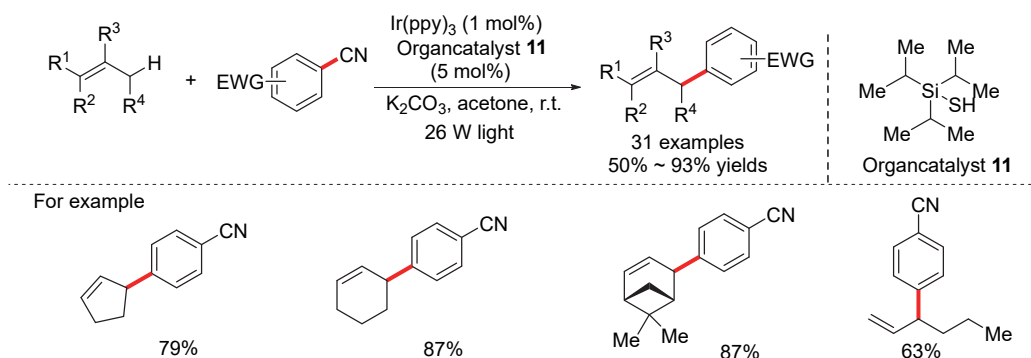
图式 19 可见光催化 *N*-(苄氧基)邻苯二甲酰亚胺与芳香腈偶联构建芳基取代醇Scheme 19 Photoredox catalysis coupling of *N*-(benzyloxy)phthalimides with nitriles to construct aryl substituted alcohols

化和形成 β -烯胺基C, 这代表了临界 5π -活化模式. 最后自由基阴离子A和 β -自由基C分子间偶联, 将形成新的碳-碳键, 以提供所需的 β -芳醛产物.

基于上述光催化与有机催化结合可活化烯丙基位C—H键的策略, 2015年, MacMillan团队^[48]再次报道了利用光氧化和有机催化, 实现温和、广泛有效的直接烯丙基C—H键芳基化(Scheme 21). 该方案以Ir(ppy)₃和三异丙基硅烷硫醇(Organcatalyst 11)为催化体系, 室温条件下实现和芳香腈的自由基偶合. 底物普适性良好, 产率优异, 多种烯烃(包括环戊烯、环己烯、环庚烯、环辛烯、1-正己烯等)均可耐受, 但仍然局限于缺电子基取代的芳香腈衍生物. 其次, 这种温和的、可见光介导的芳基化反应的一个主要优点是, 它可以使一些具有重要

生物活性的化合物的合成中间体在后期实现多功能化, 为药物的结构改造提供一种新的合成策略. 为了说明这一策略, 作者将5-pregnen-3 β -ol-20-one(一种复杂的生物活性分子)置于标准反应条件下, 该化合物以高度区域选择性和非对映选择性的方式与1,4-二氰基苯进行片段偶联, 并以良好产率合成芳基官能团化甾体骨架化合物.

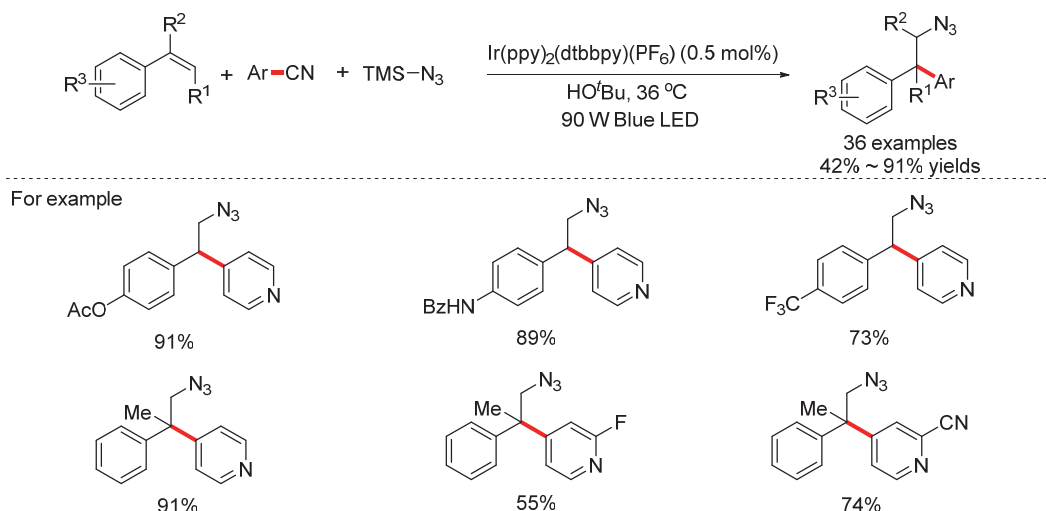
除烯丙基的C(sp³)—H键可与芳香腈偶联外, 烯烃本身也可与其自由基偶合. 2019年, 储玲玲团队^[49]报道了通过可见光诱导光氧化还原催化烯烃与腈和TMSN₃的分子间氧化还原叠氮芳基化反应(Scheme 22). 该方案利用自由基加成/偶联反应, 在温和的条件下氧化还原合成多种多功能 β -叠氮芳烃衍生物. 多种烯烃衍生物

图式 20 光催化活化酮和醛的直接 β -芳基化Scheme 20 Photoredox activation for the direct β -arylation of ketones and aldehydes图式 21 光氧化催化烯丙基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键的直接芳基化Scheme 21 Direct arylation of allylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ bonds via photoredox catalysis

均能以中等至优异收率合成目标化合物, 但有机氰化物仅限于氰基吡啶有效, 有待进一步扩展至更多类型的芳香腈。反应机制遵循传统光催化循环自由基机理, 只不过在 Ir^{III} 参与催化烯烃形成自由基的同时会优先和叠氮自由基偶合, 最后与氰基吡啶自由基结合, 完成三组分偶联反应。

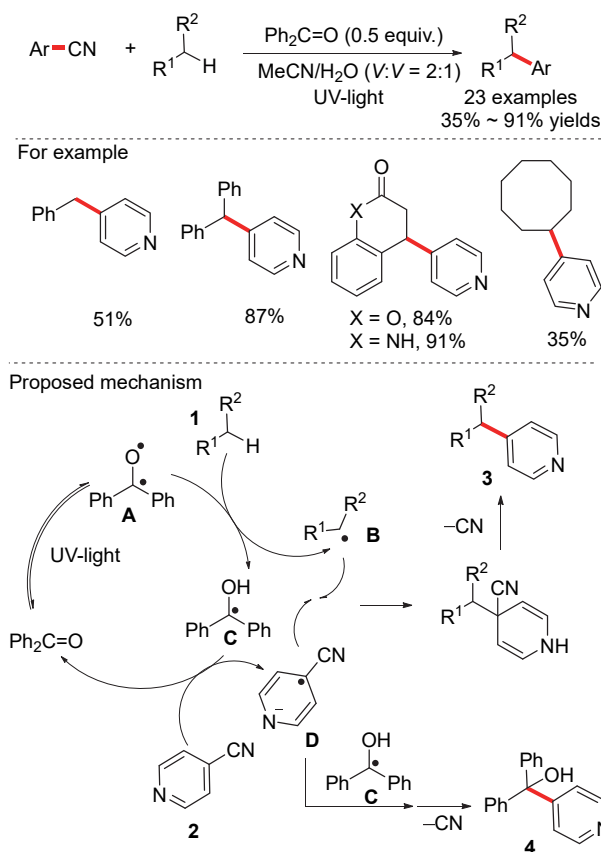
2.1.2 基于非金属光敏剂的光诱导自由基途径

金属催化氧化固然高效, 但必然会带来昂贵的科研成本。因此, 开发一种更简单、高效的非金属光敏剂诱导策略也具有重要意义。2013 年, Inoue 团队^[50]报道了以二苯甲酮为光敏剂的光诱导烷烃 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 键直接吡啶化反应(Scheme 23)。该方案中的 $\text{Ph}_2\text{C=O}$ 在光照条件



图式 22 光催化烯烃分子间、氧化还原中性的叠氮芳基化

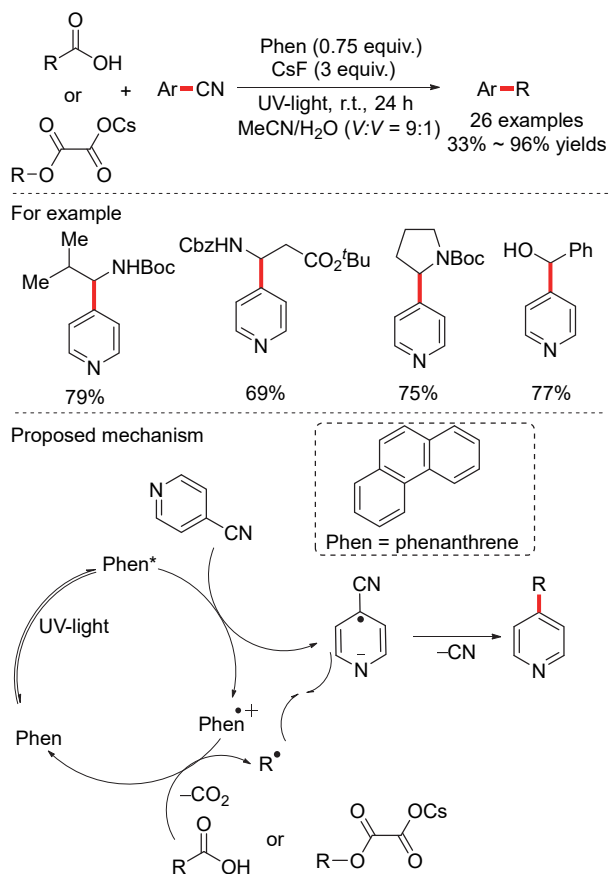
Scheme 22 Intermolecular, redox-neutral azidoarylation of alkenes via photoredox catalysis

图式 23 光诱导的 C(sp³)—H 键直接 4-吡啶化反应Scheme 23 Photoinduced direct 4-pyridination of C(sp³)—H bonds

下, 可转变为激发态烷氧自由基 **A**, **A** 是该反应中的关键中间体, 可诱导烷烃 C(sp³)—H 键单电子转移合成烷基自由基 **B**, 同时自身转变为羟甲基自由基 **C**; 随后 **B** 与 **D** 自由基偶合, 脱去氰基, 合成终产物。有趣的是,

羟甲基自由基 **C** 也会争夺与 **D** 结合, 并偶合得到二苯甲酮参与的副产物 **4**, 这也是该方案中产率降低的原因之一。但底物普适性良好, 除甲基苯、乙基苯等烷基苯有效外, 环辛烷等惰性烷烃亦可耐受。

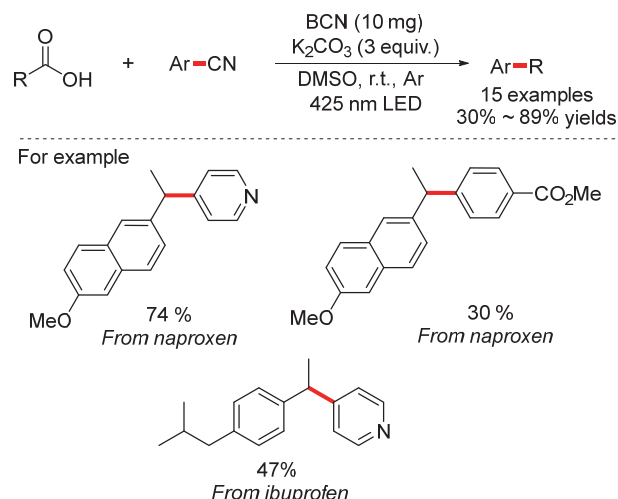
脱羧偶联在有机化学中并不陌生。2016 年, Opatz 课题组^[51]报道了一种用于室温下光诱导 α -氨基酸和 α -氧基酸脱羧与芳香腈偶联的反应(Scheme 24)。该方案无需过渡金属和配体的参与, 仅需在紫外光照射下, 以少量菲(phenanthrene)为光催化剂, 便可实现吡啶的氮甲基或羟甲基化偶联。除氨基取代的羧酸有效外, 由醇制备的草酸盐半酯衍生物在该方案中同样可行, 并可以类似的方式与吡啶偶联。其中, 菲替代了以往的过渡金属 Ni 或光敏剂 Ir, 在紫外光照射下产生激发态菲, 激发态的菲可诱导氰基吡啶单电子转移, 进一步生成氰基吡啶自由基; 而羧酸或草酸盐半酯衍生物在菲催化下亦可脱羧生成一分子烷基自由基, 最后二者偶联, 氰基离去, 得到终产物。随后该作者还报道了阳光驱动快速/绿色的光化学流在光氧化还原和氢原子转移化学中的应用, 并选择模版反应中的 Boc-Lvaline 和 4-氰基吡啶作为动力学研究的模型系统研究, 证明了由于阳光仅包含一小部分紫外线, 因此该反应通常比可见光驱动的氧化反应慢得多^[52]。随后在 2019 年, 王彦广团队^[53]也报道了在无过渡金属条件下, 以 3-氨基苄-2,4-二甲腈(AFDCs)作为光催化剂用于 α -氨基酸和 α -氧基酸与芳香腈的脱羧芳基化偶联反应。2021 年, 王心晨团队^[54]开发了一种适用于无金属陶瓷硼碳氮化物(BCN)光催化羧酸脱羧与芳香腈偶联的方法(Scheme 25)。BCN 作为一种新型高效催化剂, 在可见光照射下, 可催化羧酸脱羧生成以碳为中心的自由基, 这些自由基被氢原子供体捕获或用于碳-碳键的构建。该方案中, 芳香酸和脂肪酸都能顺利地进



图式 24 菲催化羧酸与芳香腈的偶联反应

Scheme 24 Phenanthrene-catalyzed coupling of carboxylic acids with aromatic nitriles

行脱羧, 具有良好的底物普适性, 并以中高收率合成目标产物(35 个例子, 最高产率达 89%). 此外, 该 BCN 体系还适用于抗炎药物的后期功能化, 如萘普生和布洛



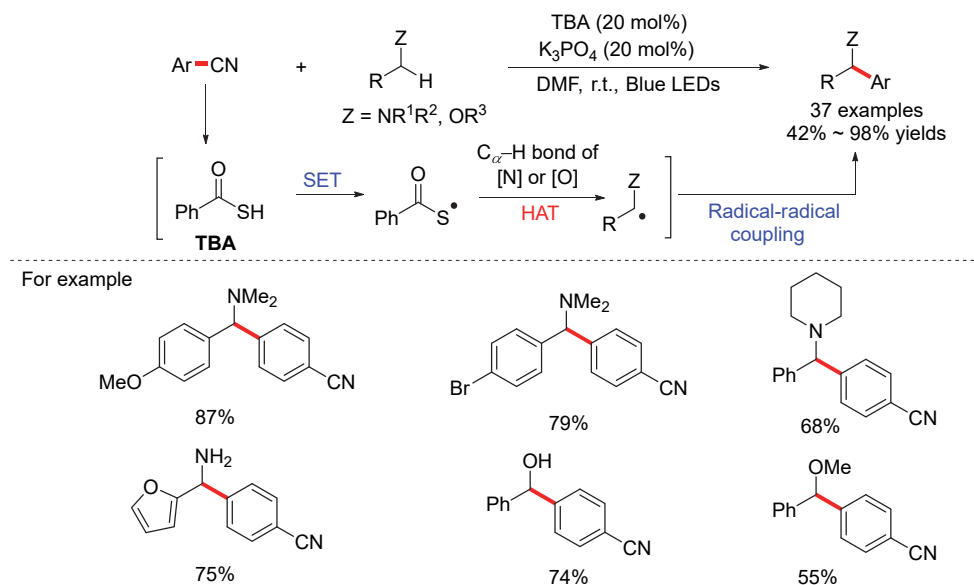
图式 25 硼碳氮化物催化羧酸与芳香腈的偶联反应

Scheme 25 BCN-catalyzed coupling of carboxylic acids with aromatic nitriles

芬, 大大丰富了化学合成工具箱。

含硫化合物也是良好的光化学催化剂, 无需基于 Ir 等协助便可被光电激发, 从而进行苯基 C—H 键芳基化反应^[55]. Hamashima 团队^[56]便报道了以硫代苯甲酸 (TBA) 为光敏剂的芳香腈脱羧基氨基甲基化偶合反应 (Scheme 26). 硫代苯甲酸类似于上述的菲光敏剂, 可作为单电子还原剂, 在蓝色发光二极管的光照射下, 产生的以硫为中心的自由基物种. TBA 的这种双重作用催化使苄胺、苄醇和芳基甲醚的区域选择性 α -C—H 芳基化. 反应条件温和, 各种官能团都具有良好的耐受性.

2017 年, Opatz 团队^[57]再次报道了基于非金属光敏



图式 26 TBA 催化苄胺、苄醇与芳香腈的偶联反应

Scheme 26 TBA-catalyzed coupling of benzylamines and benzyl alcohols with aromatic nitriles

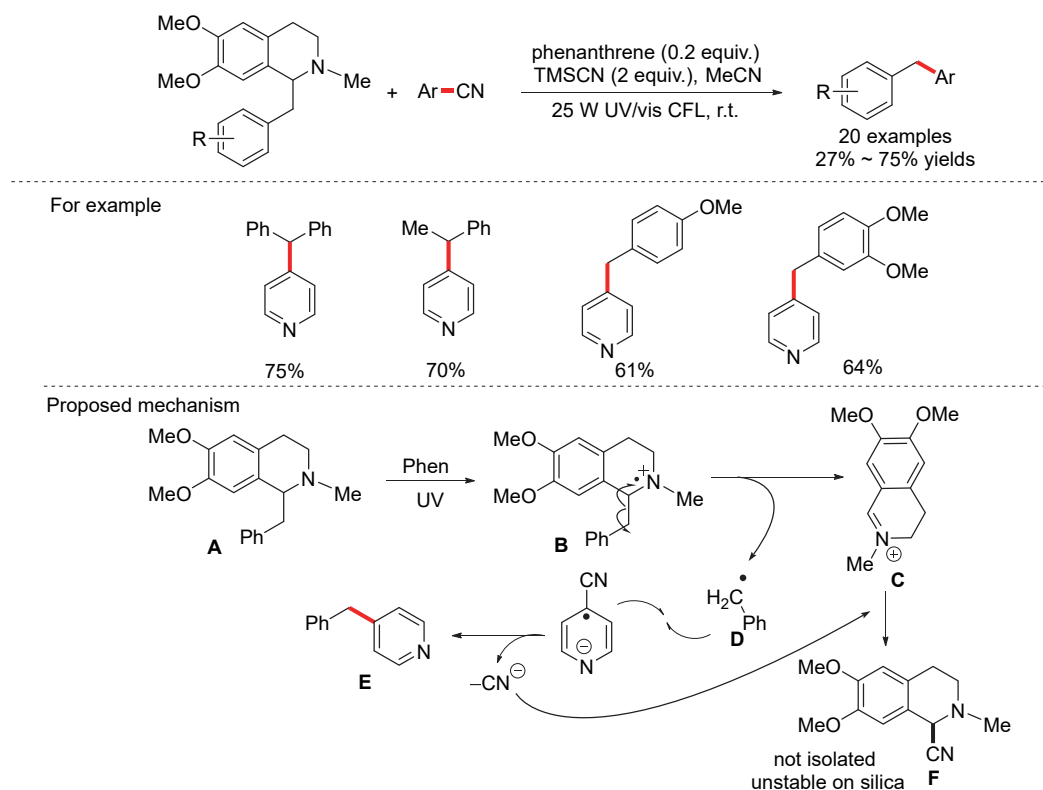
剂菲的光诱导芳香腈 C—C 键复分解烷基化反应 (Scheme 27). 1-苄基-1,2,3,4-四氢异喹啉 C(sp³)—C(sp³)- σ -键通过在菲作用下激活, 光介导单电子氧化产生自由基阳离子 **B**, 这些阳离子经历 C(sp³)—C(sp³)- σ -键的均相裂解而不是众所周知的 α -C—H 键断裂, 生成的苄基自由基 **D** 与氰基吡啶自由基结合, 随后脱去一分子氰基得到苄基化终产物 **E**. 脱去的 CN 可与亚胺阳离子 **C** 偶合得到复分解产物 **F**, 但由于这样的结构并不稳定, 在硅基或者其他外部条件下容易分解. 为了改善这一情况提高产物收率, 可通过添加 TMS-CN 以增加外部氰离子源捕捉中间 **C**, 从而促使 **B** 均相裂解, 反应速率增加.

2019 年, Scheidt 团队^[58]报道了在无过渡金属条件下, 光催化亚芳基丙二酸盐和氰基芳烃偶联的反应 (Scheme 28). 该方案利用三乙胺 (2.5 equiv.) 和 DPAIPN (3 mol%) 为催化体系, 高效地合成了多种羧酸盐取代的烷基化产物. 作者以高通量实验 (HTE) 来平行进行大量实验从而条件优化, 这样的高通量实验方案与传统的实验方法相比, 在每次实验时需要更少的人力和成本, 并发现传统的光催化剂 Ir-(ppy)₂dtbpy 在该方案中同样有效, 并以较好的收率合成烷基化产物, 但三乙胺相对于 Ir 具有更高的收率 (85%). 控制实验表明, 自由基偶合仍是其关键途径. 从苯甲醛和丙二酸二甲酯开始的串联一锅法 Knoevenagel/芳基化反应同样可以顺利合成目标产

物. 这种光氧化还原催化途径证明了稳定自由基在独特的成键反应中的多功能性.

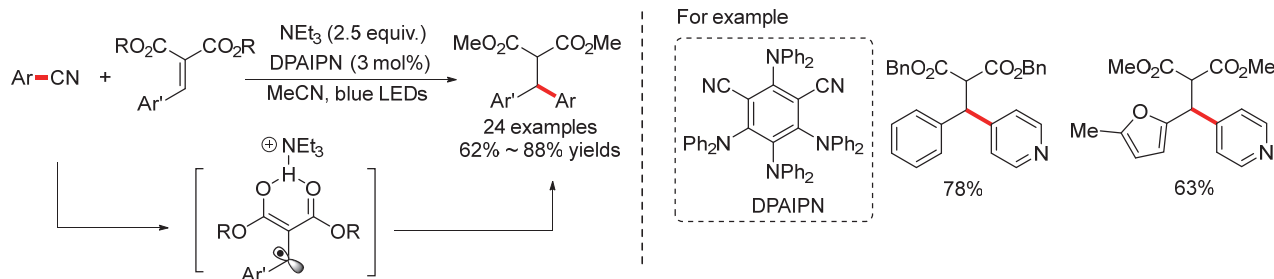
近两年来, 不饱和芳烃和氰基芳烃参与的三组分偶合反应越来越多, 反应机制类似, 均为芳基乙烯首先和第三组分通过自由基偶合, 随后偶合产物再通过自由基与氰基芳烃偶合, 得到苯乙烯吡啶化衍生物. 前面提到储玲玲团队^[49]报道了在光敏剂铈辅助下光催化的芳基乙烯和叠氮偶合的三组分反应, 而在 2018 年该团队报道了无光敏剂辅助的光催化苯乙烯和三氟甲基衍生物的三组分芳基化策略^[59] (Scheme 29a). 以氰基吡啶作为偶联剂, Hantzsch ester (HE) 作为化学计量的光还原剂, 在 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO) 为添加剂情况下与 3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并氧唑以及芳基乙烯偶联, 可以 83% 收率合成三氟甲基吡啶化产物. 总体普适性好, 产率中等至优异 (47 个例子, 40%~86% 产率). 通过区域选择性、连续形成两个 C—C 键而没有使用外源催化剂, 这种优秀的合成价值可用于天然产物和药物的复杂分子的后期功能化.

随后, 该作者继续报道了一种通过有机光氧催化, 实现了苯乙烯三组分磺化吡啶化的高效、无金属反应^[60] (Scheme 29b). 这里以 9,10-二苯基蒽和氯化铵作为催化体系替代上述 HE 与 DABCO 体系, 并具有更好的官能



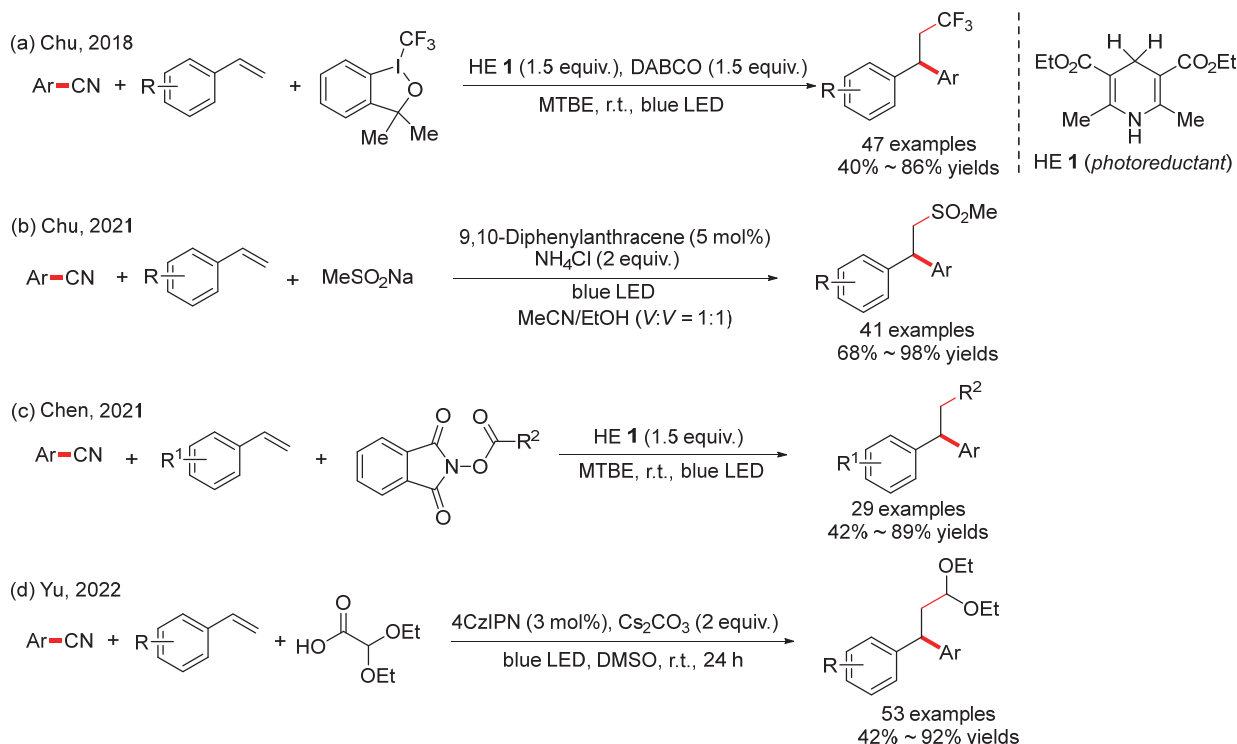
图式 27 光诱导芳香腈 C—C 键复分解烷基化反应

Scheme 27 Light-induced alkylation of aromatic nitriles in C—C bond metathesis



图式 28 光催化的亚芳基丙二酸盐和氰基芳烃偶联的反应

Scheme 28 Photoredox catalysis coupling of arylidene malonates with aromatic nitriles



图式 29 芳基乙烯参与的三组分吡啶化反应

Scheme 29 Three-component pyridylation reactions involving aryl ethylene

团普适性和更高的收率合成磺化吡啶化产物。这也是对以前的方法的补充, 并对制药研究有重要意义。

2021 年, 陈婷婷团队^[61]也报道了一种可见光诱导的、不含金属的分子间三组分的烷基吡啶化策略 (Scheme 29c)。N-(酰氧基)邻苯二甲酰亚胺酯(NHP 酯)容易 N—O 键均裂并脱去一分子 CO₂ 得到烷基自由基, 从而实现苯乙烯参与的三组分烷基吡啶化策略。该方案中, Hantzsch ester 作为还原剂是启动整个还原性自由基偶联反应的关键。该自由基过程实现了苯乙烯的双功能化, 选择性地产生了烷基化的吡啶, 产率很好甚至很高, 对功能团的容忍度很高, 反应条件温和, 操作简单。这个新的反应补充了现有的可见光诱导的苯乙烯与 NHP 酯的变体, 扩大了吡啶的自由基交叉偶联反应的能力。

最近, 於兵课题组^[62]开发了一种无过渡金属光诱导的二乙氧基乙酸和氰基吡啶在温和的条件下的乙缩

醛-吡啶化反应 (Scheme 29d)。通过采用 1,2,3,5-四(咔唑-9-基)-4,6-二氰基苯(4CzIPN)作为光催化剂和 Cs₂CO₃ 作为碱, 一系列不同的苯乙烯衍生物和氰基吡啶都能很好地得到所需的产物(53 个例子, 产率范围 42%~92%)。该方法的多功能性突出表现在它适用于各种功能团的构建和药物的后期功能化, 包括应用到雌酮、奥沙普秦、布洛芬等药物的后期修饰中。缩醛基很容易转化为醛基, 醛类化合物可以通过简单的操作进一步转换为许多其他功能化产物。重要的是, 一些转化的化合物显示出良好的体外抗肿瘤活性, 表明该方法具有重要研究意义和发展潜力。

芳香胺, 尤其是杂芳胺是一种特殊的并广泛存在于化学品、药物、天然产物和合成材料中^[63]。因此, 形成 C—N 键以制备芳香胺已成为全球学术界和工业界开展的前五项反应之一^[64]。早在 2003 年, 就有人实现了镍

催化的氨基锂与芳香腈的偶合制备芳香胺化合物^[65], 但有限的底物普适性以及一般的产率使其实用性大大被限制. 最近, 吴骊珠等^[66]报道了一种通过可见光催化在均相溶液中串联单电子转移合成杂芳胺的方法 (Scheme 30). 这种转化绕过了化学计量的外部氧化剂和还原剂的正常要求, 为位置选择性胺化提供了一种成熟的过渡金属催化的替代方法. 该方案底物普适性优越 (超过 90 个例子), 在可见光照射下, 催化量的非金属光敏剂 3DPAFIPN 能够使一系列芳基和脂肪族胺与杂芳腈 (包括异喹啉、吡啶、嘧啶、吡嗪和哒嗪) 偶联, 以良好到优异的产率制备多用途杂芳胺和有价值的药用芳胺. 此外, 羟胺和肼在形成相应的杂芳胺时表现出更大的反应性, 具有活泼氢的胺 (如羟基, 伯胺) 同样具有很高的选择性. 在自由基交叉偶联反应中监控关键中间体, 为自由基的形成提供了直接证据.

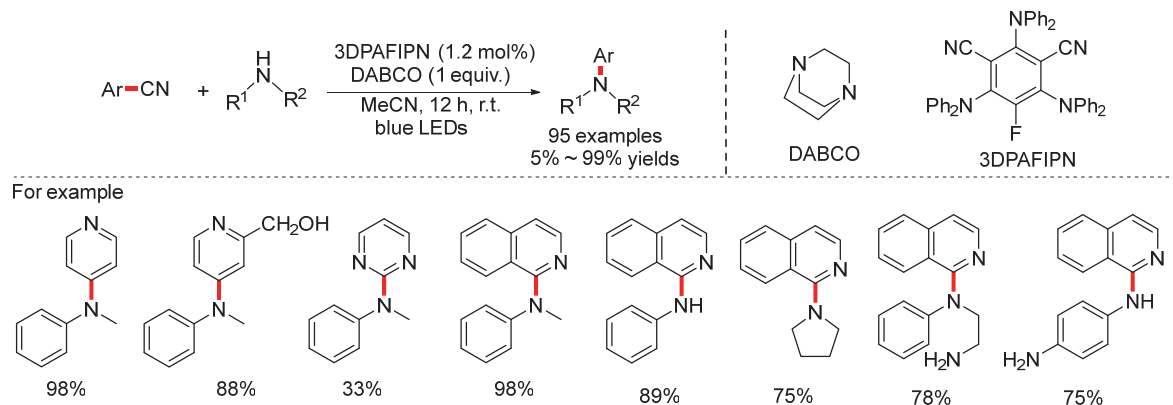
2.2 电介导的自由基途径

缺电子烯烃 (α,β -不饱和醛酮) 的芳基化反应一直未得到很好的开发^[67]. 最近, 缺电子烯烃的氢化吡啶化在电化学方面取得了进一步的进展^[68]. 2020 年, Findlater 团队^[68c]实现了在 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 辅助下缺电子烯烃的电还原 4-吡啶基化反应 (Scheme 31). 反应最优条件为: 在直接电解下 (石墨杆和镍板分别为阳极和阴极), 使用 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (10 mol%) (acac = 乙酰丙酮) 作为金属添加剂, Na_2CO_3 (3 equiv.) 为碱, $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ 为电解质, 二氯乙烷 (DCE)/ CH_3CN (7 mL/3 mL) 为溶剂反应 3 h. 反应产率中等, 但底物普适性较为广阔, 多种烷烃、芳烃、杂环芳烃等取代的 α,β -不饱和酮均能以中等产率合成目标产物, 甚至苯基乙烯基砜、丙烯腈等也可耐受. 为了进一步验证该反应机理, 作者进行了一系列循环伏安实验. 基于此, 作者推测可能机理如下: 肉桂酮在电解作用下通过单电子转移 (SET) 生成自由基阴离子中间体 **A**; 在 Na_2CO_3 存在下, 中间体 **A** 互变异构为烯醇盐物种 **B**, 这

是一种具有较大共轭体系的稳定自由基; 随后, 稳定的自由基 **B** 可通过路径 **a** 或路径 **b** 进行. 在路径 **a** 中, 自由基 **B** 在 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 的配位效应帮助下与 4-氰基吡啶进行自由基加成得到加合物 **C**; 所得加合物 **C** 容易在电解条件下还原为碳负离子, 最后通过连续的氰基离去和质子化生成所需产物 **3a**. 在路径 **b** 中, 4-氰基吡啶原位生成自由基阴离子 **D**, 但其还原性较差; 然后, **B** 和 **D** 之间自由基偶联产生加合物 **E**, 加合物 **E** 通过氰基离去类似步骤生成产物 **3a**. 总之, 以电解池的方式替代传统蓝光照射也是其新颖之处.

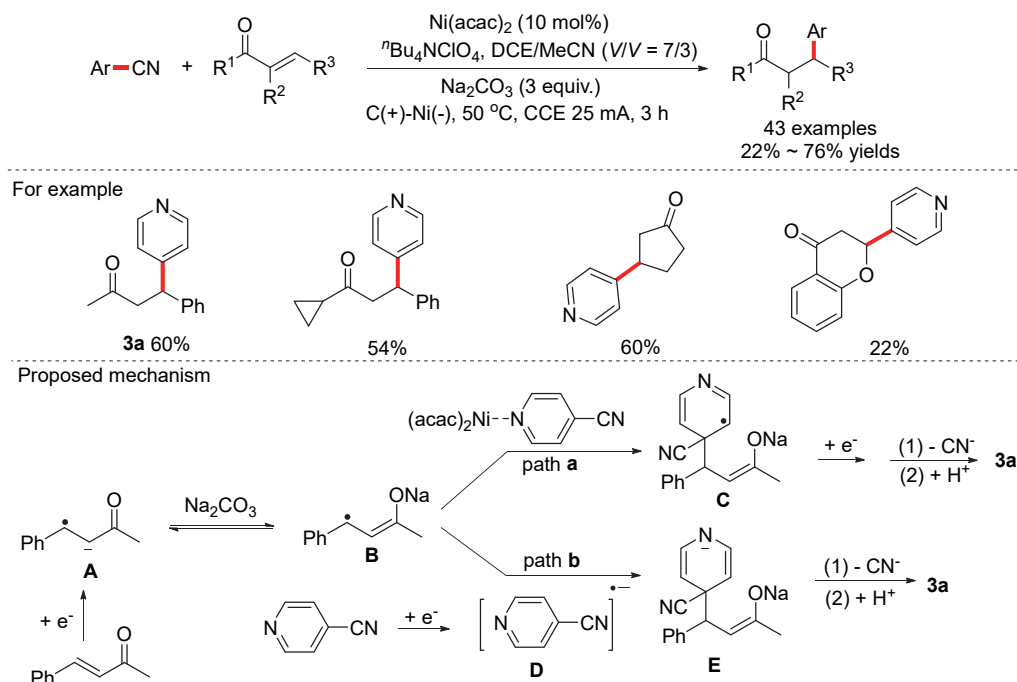
最近, 夏吾炯课题组^[69]报道了脂肪族和芳香族醛或酮与有机氰化物的电还原羟甲基化反应 (Scheme 32). 反应以石墨杆和铂为阳极和阴极, 在恒流为 10 mA 作用下, $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ 为电解质, 三乙烯二胺 (DABCO) 为添加剂, 以中等至良好的产率合成仲醇和叔醇类产物. 对该反应的机理研究, 作者进行了部分对照实验, 包括循环伏安法 (CV): 醛底物和芳香腈都可能发生阴极还原, 从而生成相应的自由基中间体; 电子顺磁共振 (EPR): 将 *N*-亚苄基-叔丁胺 *N*-氧化物 (PBN) 引入实验中, 在戊醛和 PBN 的混合物中观察到信号的快速增长; 随后在无隔膜电解实验 (divided-cell experiment) 中, 将 DABCO 置于阳极, 从而获得 62% 收率的目标产物. 这些结果都证明了该反应为自由基途径, 即脂肪族羟甲基自由基通过阴极还原和自由基-自由基交叉偶联产生持久的杂芳基自由基阴离子, 随后 C—CN 断裂, 提供醇类产物. 在电解催化条件下, 实现亚胺盐与氰基吡啶的脱氰基吡啶化反应, 从而合成具有完全取代的 α -碳的伯胺, 在此前也有报道过^[70]. 反应同样具有非常良好的普适性与产率, 详细的机制研究也证明了该方案经过自由基-自由基偶合途径.

2021 年, 杨建静课题组^[71]报道了一种简单实用的电还原诱导喹啉酮与氰基吡啶的吡啶化反应 (Scheme



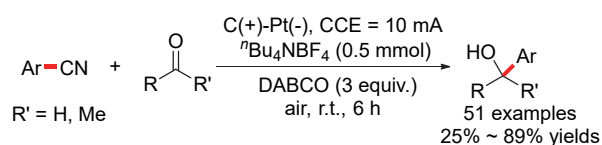
图式 30 芳香腈与胺的无过渡金属交叉偶联

Scheme 30 Transition-metal-free cross-coupling of aromatic nitriles with amines

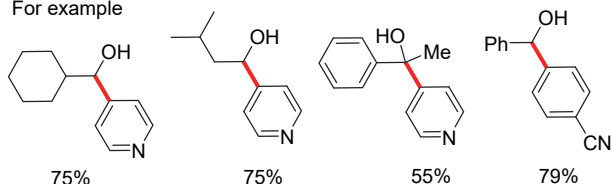


图式 31 缺电子烯烃的电还原 4-吡啶基化

Scheme 31 Electroreductive 4-pyridylation of electron-deficient alkenes



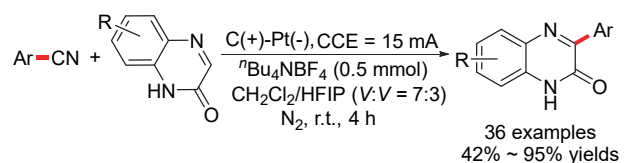
For example



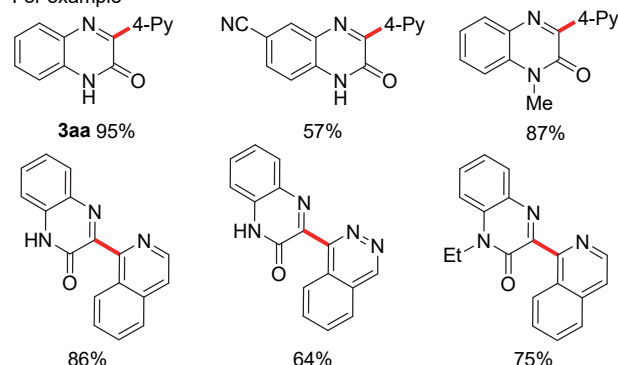
图式 32 可见光催化醛与芳香腈的偶联反应

Scheme 32 Photoredox catalysis coupling of aldehydes with aromatic nitriles

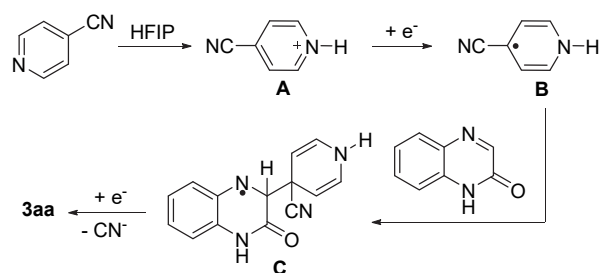
33). 该方案以石墨杆和铂为阳极和阴极, 在恒流(CCE)为 15 mA 作用下, 以 $^n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 为电解质, 二氯乙烷/HFIP(六氟异丙醇)(体积比为 7/3)为溶剂, 可实现喹啉-2-酮吡啶化的最优产率. 反应普适性良好(36 个例子, 产率范围 42%~95%), 多种缺电子基(F、Cl、Br、CN 等)喹啉酮均能以良好产率合成吡啶化产物, 但供电子基喹啉酮在该方案中无效, 并且芳香腈依旧仅限于含氮杂环类化合物. 自由基捕获实验表明[在标准条件下加入 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)或 2,6-二叔丁基-4-羟基甲苯(BHT)时, 未观察到目标产物], 反应经过自由基途径, 溶剂 HFIP 也起到关键作用, 具体如下: 首先, 中间体 A 由 4-氰基吡啶与 HFIP 的质子化衍生而来, 并在阴极表面还原生成自由基中间体 B; 随后, 自由基中



For example



Proposed mechanism



图式 33 喹啉-2(1H)酮的电还原吡啶基化

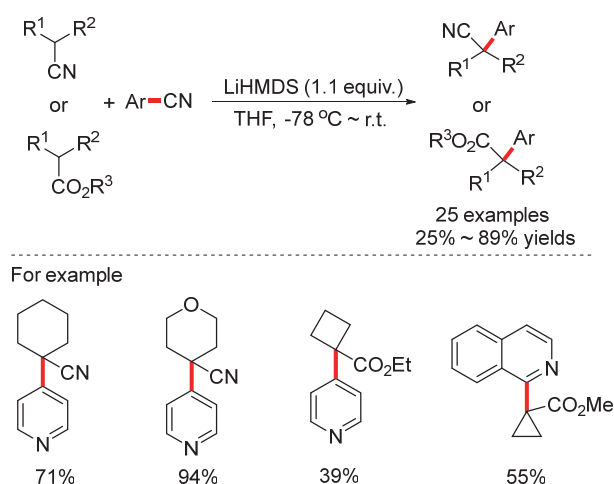
Scheme 33 Electroreductive pyridylation of quinoxalin-2(1H)-ones

间体 **B** 和喹啉酮进行自由基加成, 得到 N 自由基中间体 **C**, 最后经过阳极氧化、脱氧、脱质子化和异构化得到所需产物 **3aa**。

3 Lewis 酸、碱、或 Brønsted 酸介导的 C—CN 的转化

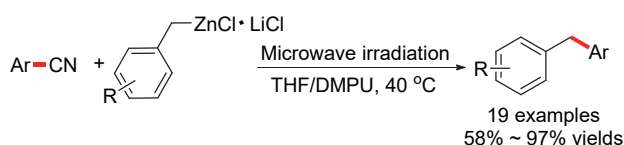
3.1 碱介导的 C—CN 的转化

2013 年, Huestis 团队^[72]报道了氨基碱介导的有机氰化物或羧酸酯 α -C—H 键活化和芳香腈的脱氧偶联反应(Scheme 34)。该反应中, 有机氰化物或羧酸酯在 LiHMDS[双(三甲基硅基)氨基锂]作用下脱质子化, 随后与芳香腈发生芳香亲核取代(S_NAr)过程, CN 作为离去基团。整体反应产率一般至良好(28%~97%), 普适性良好(25 个例子)。实验证明, 在许多情况下, 氰化物相对于卤素离去基团优先被置换, 所得的杂芳基碘化物、溴化物和氯化物随后可以进一步用于合成化学多样化的物质。



图式 34 氰基作为离去基团发生的芳基亲核取代反应
Scheme 34 Cyanide anion as a leaving group in nucleophilic

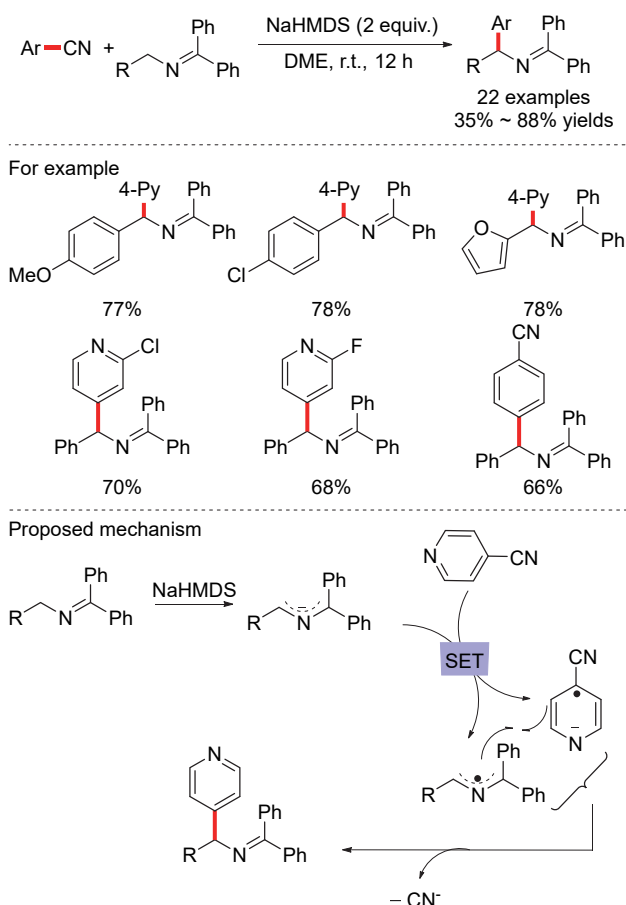
随后, 苄基锌氯化物^[73]或格氏试剂^[74]与芳香腈的无过渡金属交叉偶合也被报道(Scheme 35)。由于此类物质本身具有强碱性性质, 亦不需要其他催化剂的辅助, 且温度较低便可进行。



图式 35 氰化物与苄基锌试剂的无过渡金属交叉偶合
Scheme 35 Transition-metal-free cross-coupling of cyanides with benzylic zinc reagents

通过上述论述可以发现, 基于 C—CN 键断裂的芳

香腈偶联反应或者需要过渡金属(Ni、Rh)的催化, 或者需要电解或可见光配合一定光敏剂[Ir(dFppy)₃、TBA、Phen、DABCO 等]引发自由基的生成, 而 *N*-苄基酮亚胺是一个较为特殊的物质, 它可以在不需要过渡金属、配体、电解、可见光等条件帮助下, 自发引发单电子转移功能。我们课题组对这类物质研究较多, 其可与卤代烃^[75]、硝基芳烃^[76]、螺桨烷^[77]等化合物在无过渡金属催化下实现自由基偶联反应。2018 年, 王锐团队^[78]报道了在无光无过渡金属催化条件下, 碱介导的 *N*-苄基酮亚胺与芳香腈发生偶联反应(Scheme 36)。该反应以 DME(乙二醇二甲醚)为溶剂, NaHMDS 为碱, 室温反应 12 h 可高效合成偶联产物。反应普适性良好, 甲氧基、卤素、烷烃、杂环等多种不同取代基底物均可耐受, 产率中等至优异。反应机制为: *N*-苄基酮亚胺在碱性条件下脱质子化, 得到氮杂烯丙基阴离子; 该阴离子可作为超级电子供体(SED), 与氰化物发生单电子转移(SET)作用, 生成的氮杂烯丙基自由基与氰基吡啶自由基偶联, 得到目标产物。

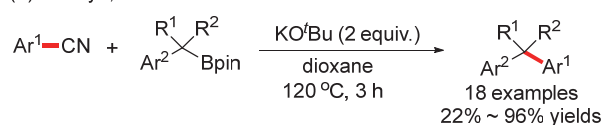


图式 36 苄胺与芳香腈的芳基化反应
Scheme 36 Arylation of benzyl amines with aromatic nitriles

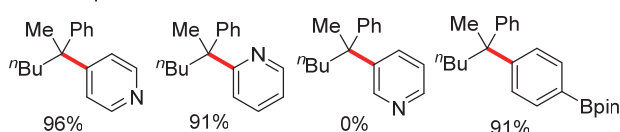
基于 C—CN 键断裂的芳香腈偶联反应研究已经数不胜数, 但与之所偶联的对象大多在包含 C—H 键或

C—C(CO₂)键断裂的化合物中. 最近含 C—X 键断裂的芳香腈偶联反应也被开发. 2020 年, Ohmiya 课题组^[79]报道了叔丁醇钾介导的三级苄基有机硼酸盐(C—B 键断裂)与芳基腈进行无过渡金属交叉偶联(Scheme 37a). 反应条件为: 以叔丁醇钾(2 equiv.)为最优碱, 在 120 °C 条件下反应 3 h, 可实现二者的高效偶联. 底物普适性一般, 2-氰基吡啶和 4-氰基吡啶是有效的, 然而 3-氰基吡啶没有产生任何产物. 具有 ^tBu、CF₃ 或 OMe 的芳基腈类化合物也可耐受, 但产率较低. 该方案可简单而有效地构建四级碳中心类化合物. 考虑到三级苄基有机硼酸盐与芳基醚或芳基氟化物的偶联也是有效的, 作者猜测与芳基亲电试剂的反应将通过离子 S_NAr 机制. 但是, 与芳基腈的反应会有少量源自叔苄基硼酸盐的偶联产物被检测到, 导致低产率. 因此, 芳基腈的反应可能还是涉及叔苄基硼酸盐的单电子转移机制^[80], 具体过程作者并未给出.

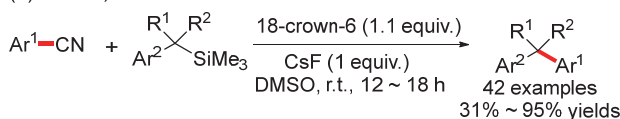
(a) Ohmiya, 2020



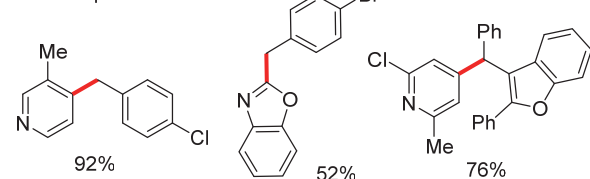
For example



(b) Bandar, 2021



For example



图式 37 芳香腈与 C—X 键断裂的无过渡金属交叉偶联

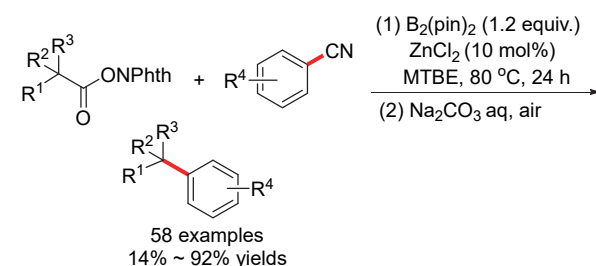
Scheme 37 Transition-metal-free cross-coupling of aromatic nitriles with C—X bond cleavage

2021 年, Bandar 团队^[81]开发了 Lewis 碱促进的苄基三甲基硅烷(C—Si 键断裂)与芳基腈类化合物的偶联(Scheme 37b). 该反应普适性较上述有较大的提升, 除含吡啶类腈化物有效外, 含 CF₃、CN、Ph、PhSO₂、苯并恶唑、苯并噻唑等多种杂环均可耐受, 并以较好的收率合成二芳基甲烷或三芳基甲烷类衍生物. 这种方法结合了交叉偶联的底物模块化和选择性的特点, 以及碱促进的实用性. 此外, Lewis 碱策略使得现有方法有了补

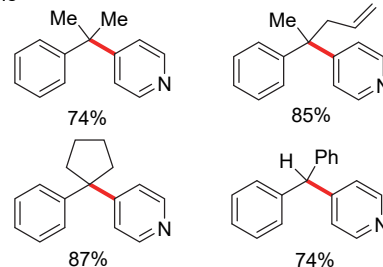
充的范围, 采用稳定且易于制备的有机硅烷, 并在酸性官能团存在的情况下, 实现了选择性的芳基化, 最后通过药物类似物的合成及其在多组分反应中的应用得到了证明. 单电子转移的自由基偶合依旧是其可能的途径.

3.2 Lewis 酸介导的 C—CN 的转化

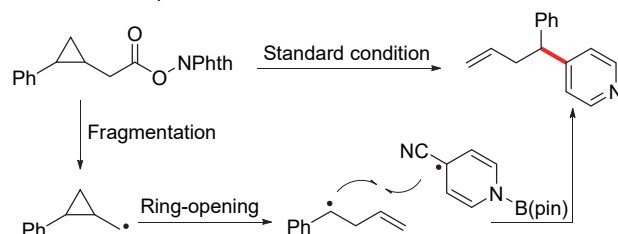
2019 年, 黎书华课题组^[82]实现了以 Lewis 酸 ZnCl₂ 作为催化剂, 催化 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯的选择性还原脱羧芳基化, 高效合成多种季碳取代吡啶化合物(Scheme 38). 该方案以 ZnCl₂ (10 mol%)和联硼酸频哪醇酯(B₂(pin)₂) (1.2 equiv.)为催化剂, 在不需要蓝光照射下, 可以中等至良好的产率选择性地获得广泛的四元 4-取代吡啶衍生物, 包括高度拥挤的二芳基甲基和三芳基甲基取代基, 并具有广泛的官能团耐受性, 但有机氰化物依旧局限于吡啶类衍生物. 实验研究表明(包括自由基钟实验), 反应同样以自由基机理进行; 密度泛函理论(DFT)计算表明, Lewis 酸可与吡啶-硼自由基的氰基配位, 提高自由基的区域选择性-自由基偶联步骤, 并降低 1,4-二氢吡啶中间体再芳构化的活化势垒. 作者



For example



Radical clock experiment



图式 38 Lewis 酸催化 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺酯的选择性还原脱羧芳基化

Scheme 38 Lewis acid-catalyzed selective reductive decarboxylative arylation of *N*-hydroxyphthalimide esters

前期也报道了联硼酸频哪醇酯介导的芳香腈和 α,β -不饱和酮的 1,4-加成^[83]. 密度泛函理论研究揭示了使用氰基吡啶和双(频哪醇)二硼酸盐原位产生的 4-吡啶-硼基自由基可用作双功能“试剂”, 这样的自由基不仅用作吡啶前体, 也是硼自由基, 具有独特的反应性. 同时这种转化也可被应用于复杂药物分子的后期修饰.

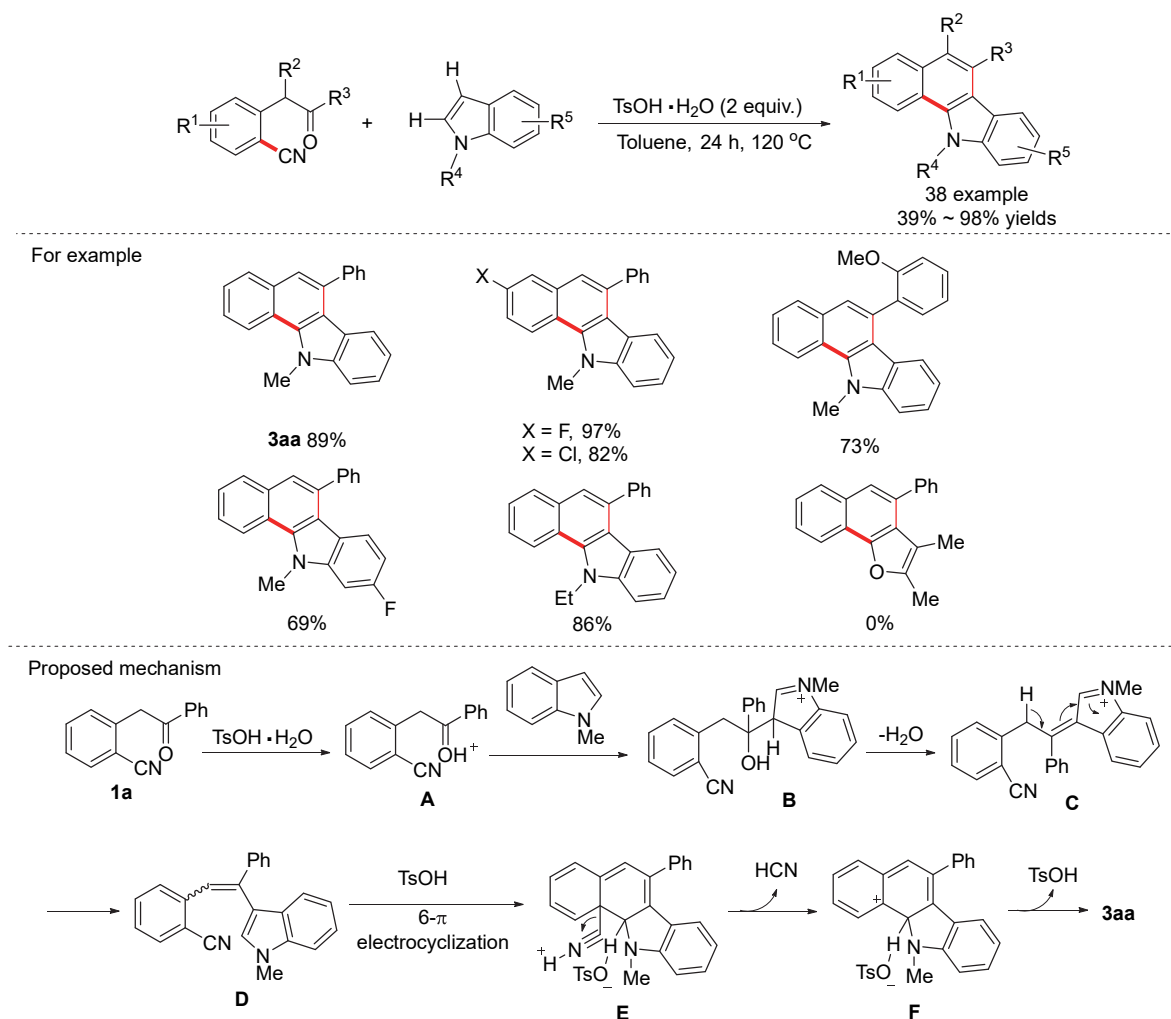
3.3 Brønsted 酸介导的 C—CN 的转化

最近, 马元鸿团队^[84]报道了 Brønsted 酸($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$)介导的吡啶 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 和羰基以及 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—CN}$ 的级联反应(Scheme 39). 该反应无需过渡金属和配体参与, 可为各种苯并[α]咔唑衍生物的合成提供一条新的途径. 具有底物范围广(38 个例子), 反应条件简单等优点. 供电子、缺电子取代基均可耐受, 但偶合反应限于吡啶类衍生物, 如呋喃噻吩类则无效, 产率较高(最高可达 98%). 与前述众多 C—CN 键断裂反应不同, 该方案并未经过自由基途径. 在 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 存在下, 原料 **1a** 质子化得到亲电中间体 **A**, 然后被亲核试剂吡啶的 $\text{C}(3)\text{—位}$

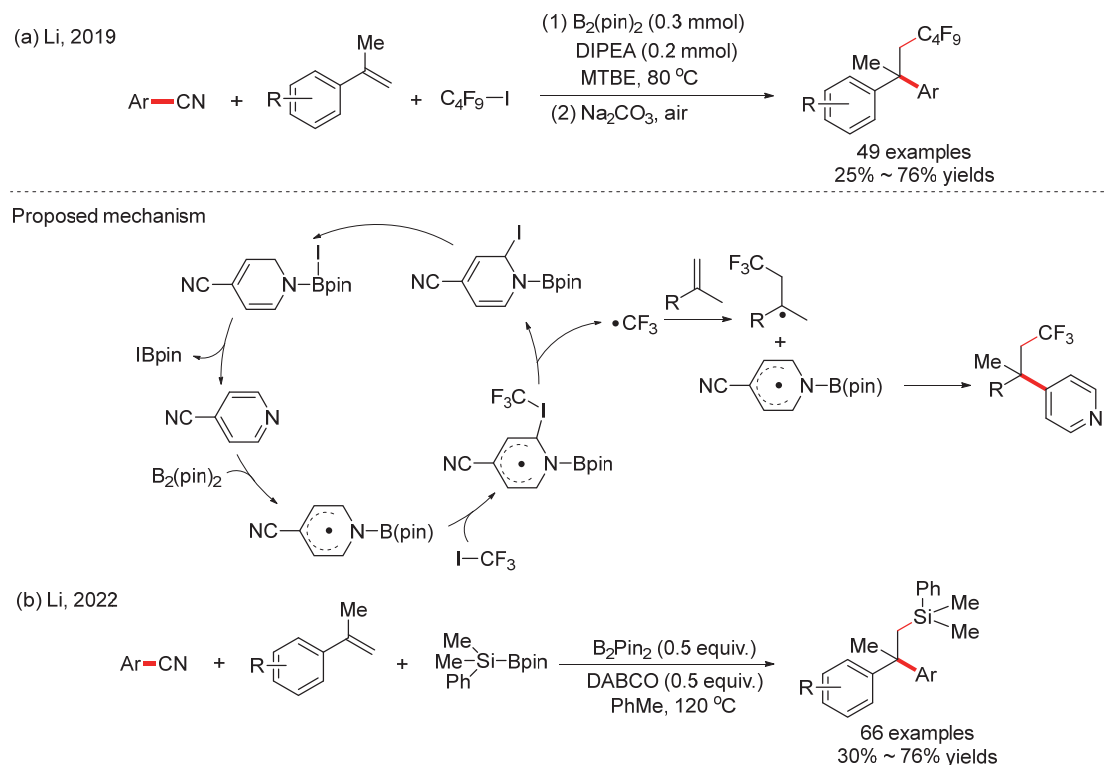
进攻, 消除水以及脱质子化后获得关键中间产物 **D**(已通过控制实验分离纯化获得); 然后通过 TsOH 介导的 6π 电环化将其环化, 最后释放一分子 HCN 和 TsOH , 生成具有重构芳香性的所需产物 **3aa**.

4 其他

2019 年, 黎书华团队^[85]开发出一种在无过渡金属和无光条件下, 联硼酸频哪醇酯($\text{B}_2(\text{pin})_2$)催化芳香 C—CN 断裂的烯炔全氟烷基吡啶化方法(Scheme 40a). 在 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ (7.5 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺(DIPEA) (5.0 mmol) 催化下, 以全氟烷基碘为氟烷基化物, 以 74% 收率合成模版反应产物. 该方案具有广阔的普适性, 多种富电子、缺电子、杂环等取代烯炔均可耐受, 不同类型的全氟烷基碘化物(C_3F_7 、 C_4F_9 、 C_5F_{11} 、 C_6F_{13} 、 C_7F_{15} 、 C_8F_{17} 、 C_9F_{19} 和 $\text{C}_{10}\text{F}_{21}$ 等)都可以中等至优异收率合成目标产物, 但氰基芳基仍然限于 4-氰基吡啶, 有待进一步研究. 通过密度泛函理论计算和对照实验表明, 4-氰基吡啶和



图式 39 苯并[α]咔唑化合物的构建
Scheme 39 Construction of benzo[α]carbazole frameworks



图式 40 联硼酸频哪醇酯催化的芳基乙烯全氟烷基吡啶化反应
Scheme 40 $\text{B}_2(\text{pin})_2$ -catalyzed perfluoroalkylative pyridylation of alkenes

B_2pin_2 通过键的均裂原位生成 4-氰基吡啶-硼基自由基是反应的关键步骤。最近,该课题组继续报道了使用硼硅烷基酯和 B_2pin_2 进行烯烃的无金属甲硅烷基吡啶化,这为多种 C(4)甲硅烷基化吡啶提供了实用策略^[86] (Scheme 40b)。DFT 计算和控制实验表明,反应通过甲硅烷基加成/自由基进行-自由基偶合序列。该方案具有广泛的底物范围和优异的官能团相容性(66 个例子,产率范围 30%~76%),在众多生物活性分子的后期修饰中也显示出巨大的潜力,如吡啶美辛、多奈哌齐等在该反应中亦可修饰,并以 45%~67%收率提供目标产物。

5 总结与展望

本文详细总结了近十年来基于 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—CN}$ 键断裂的芳香腈转化反应研究进展,已根据不同催化条件和不同反应原理进行分类:包括过渡金属介导的 C—CN 的转化(Ni、Rh、Co 等),自由基介导的 C—CN 的转化(光介导自由基途径和电介导自由基途径),Lewis 酸、碱或 Brønsted 酸介导的 C—CN 的转化,并详细论述了反应条件、官能团普适性、反应机理以及应用等。考虑到腈在有机合成中的普遍性,本综述中显示的许多转化可以为合成有机化学家提供使用腈设计合成策略的新思路,前人的这些研究成果也极大地丰富了有机合成方法学,促进了药物化学以及医药等领域的发展。

基于上述研究工作,我们注意到当存在金属参与催化时,过渡金属在激活 C—CN 键方面起着关键作用,大多数机制涉及低价金属对 C—CN 键的氧化加成,随后通过添加 Lewis 酸得到极大的促进。有些情况是过渡金属起着 Lewis 酸的作用,削弱了 C—CN 键连续亲核取代,从而实现氰基的断裂离去,而在自由基介导的 C—CN 键转化中,更多是基于光介导(金属或非金属光敏剂)或电介导产生相应自由基,实现 C—CN 键断裂。另外发现有些化合物只需要在碱性条件下活化 C—H 键,脱质子化的亲核试剂与 C—CN 键交叉偶联实现芳香腈的转化反应。尽管上述基于 C—CN 键断裂的芳香腈转化反应很好地展示了腈在有机合成中的用途,但该领域仍存在一些需要解决的问题:(1)部分转化需要相对苛刻的反应条件和/或高反应性试剂,限制了官能团耐受性及其在后期功能化中的作用;(2)反应不仅需要在反应条件和试剂方面提升,而且还需要在底物范围方面进一步发展,许多芳香腈偶联反应仅局限于氰基吡啶或吸电子基芳香腈;(3)反应类型较为单一,无论有无过渡金属参与催化,机制大都遵循自由基偶联,开发不同类型的氰基离去反应机制对于实现更广阔底物普适性或许具有重要研究意义。总之,在温和的反应条件下,以一种更经济、更环保的方式开发可持续技术实现芳香腈的高效偶联,拓展更多底物兼容性,并揭示其潜在机制仍有

着广阔的未来。

References

- [1] Anbarasan, P.; Schareina, T.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5049.
- [2] (a) Trivedi, B. K.; Holmes, A.; Stoeber, T. L.; Blankley, C. J.; Roark, W. H.; Picard, J. A.; Shaw, M. K.; Essenburg, A. D.; Stanfield, R. L.; Krause, B. R. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3300.
(b) Weiberth, F. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3901.
(c) Miller, J. S.; Manson, J. L. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 563.
- [3] (a) Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Oka, S. *Chem. Lett.* **1973**, 471.
(b) Zanon, J.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2890.
(c) Sundermeier, M.; Zapf, A.; Beller, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3513.
(d) Zhou, W.; Xu, J.; Zhang, L.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2888.
- [4] (a) So, Y.-H.; Miller, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7119.
(b) Dohi, T.; Morimoto, K.; Kiyono, Y.; Tohma, H.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 537.
(c) Zhou, W.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7094.
(d) Qin, C.; Jiao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15893.
(e) Pimparkar, S.; Koodan, A.; Maiti, S.; Ahmed, N. S.; Mostafa, M. M. M.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 2210.
- [5] (a) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
(b) Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, *49*, 273.
- [6] Nakazawa, H.; Kamata, K.; Itazaki, M. *Chem. Commun.* **2005**, 4004.
- [7] Nakazawa, H.; Itazaki, M.; Kamata, K.; Ueda, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 882.
- [8] (a) Tobisu, M.; Nakamura, R.; Kita, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3174.
(b) Tobisu, M.; Nakamura, R.; Kita, Y.; Chatani, N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 582.
- [9] Patra, T.; Agasti, S.; Akanksha; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 69.
- [10] Patra, T.; Agasti, S.; Modak, A.; Maiti, D. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8362.
- [11] Weidauer, M.; Someya, C. I.; Irran, E.; Enthaler, S. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 150.
- [12] Enthaler, S.; Weidauer, M.; Irran, E.; Epping, J. D.; Kretschmer, R.; Someya, C. I. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *745-746*, 262.
- [13] Hünig, S.; Schaller, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, *21*, 36.
- [14] (a) Nakao, Y. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 327.
(b) Wen, Q.; Lu, P.; Wang, Y. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 47806.
(c) Kou, X.; Fan, J.; Tong, X.; Shen, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1407 (in Chinese).
(寇学振, 范佳骏, 童晓峰, 沈增明, 有机化学, **2013**, *33*, 1407.)
(d) Paul, N.; Patra, T.; Maiti, D. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100591.
- [15] Sun, M.; Zhang, H. Y.; Han, Q.; Yang, K.; Yang, S. D. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9566.
- [16] Liu, N.; Wang, Z.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1641.
- [17] Miller, J. A.; Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907.
- [18] Yada, A.; Ebata, S.; Idei, H.; Zhang, D.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2010**, *83*, 1170.
- [19] (a) Nakao, Y.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13904.
(b) Nakao, Y.; Yukawa, T.; Hirata, Y.; Oda, S.; Satoh, J.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7116.
(c) Nakao, Y.; Yada, A.; Ebata, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2428.
(d) Ohnishi, Y.-Y.; Nakao, Y.; Sato, H.; Nakao, Y.; Hiyama, T.; Sakaki, S. *Organometallics* **2009**, *28*, 2583.
- [20] Nakai, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11066.
- [21] Nakai, K.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 856.
- [22] Fang, X.; Yu, P.; Prina Cerai, G.; Morandi, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 15629.
- [23] Munjanja, L.; Torres-López, C.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. *Organometallics* **2016**, *35*, 2010.
- [24] Zhang, T.; Luan, Y. X.; Zheng, S. J.; Peng, Q.; Ye, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7439.
- [25] Wu, K.; Rong, Q.; Sun, N.; Hu, B.; Shen, Z.; Jin, L.; Hu, X. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4708.
- [26] Delcaillau, T.; Morandi, B. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11823.
- [27] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- [28] Kita, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1864.
- [29] (a) Chatani, N.; Tobisu, M.; Kinuta, H.; Kita, Y.; Rémond, E. *Synthesis* **2012**, *44*, 2999.
(b) Tobisu, M.; Kinuta, H.; Kita, Y.; Remond, E.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 115.
- [30] Jiang, Y.-Y.; Yu, H.-Z.; Fu, Y. *Organometallics* **2013**, *32*, 926.
- [31] Esteruelas, M. A.; Oliván, M.; Vélez, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12321.
- [32] Wang, C.-S.; Yu, Y.; Sunada, Y.; Wang, C.; Yoshikai, N. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 4054.
- [33] (a) McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2011**, *334*, 1114.
(b) Zuo, Z.; MacMillan, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5257.
- [34] (a) Dixon, I. M.; Collin, J.-P.; Sauvage, J.-P.; Flamigni, L.; Encinas, S.; Barigelletti, F. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 385.
(b) Mori, Y.; Sakaguchi, Y.; Hayashi, H. *J. Phys. Chem.* **2000**, *104*, 4896.
- [35] Panteleeva, E. V.; Vaganova, T. A.; Shteingarts, V. D.; Bilkis, I. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8465.
- [36] (a) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 95.
(b) Lin, N.-H.; Carrera, G. M.; Anderson, D. J. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3542.
- [37] (a) Seel, S.; Thaler, T.; Takatsu, K.; Zhang, C.; Zipse, H.; Straub, B. F.; Mayer, P.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4774.
(b) Beng, T. K.; Gawley, R. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 394.
(c) Campos, K. R.; Klapars, A.; Waldman, J. H.; Dormer, P. G.; Chen, C.-y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538.
- [38] Vega, J. A.; Alonso, J. M.; Mendez, G.; Ciordia, M.; Delgado, F.; Trabanco, A. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 938.
- [39] Yan, C.; Li, L.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4686.
- [40] Ide, T.; Barham, J. P.; Fujita, M.; Kawato, Y.; Egami, H.; Hamashima, Y. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8453.
- [41] Voroběv, A. Y. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 90.
- [42] Campos, K.; Coleman, P.; Alvarez, J.; Dreher, S.; Garbaccio, R.; Terrett, N.; Tillyer, R.; Truppo, M.; Parmee, E. *Science* **2019**, *363*, eaat0805.
- [43] Nicastrì, M. C.; Lehnher, D.; Lam, Y. H.; DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 987.
- [44] Liu, Z.; Nan, X.; Lei, T.; Zhou, C.; Wang, Y.; Liu, W.; Chen, B.; Tung, C.; Wu, L. *Chin. J. Catal.* **2018**, *39*, 487.
- [45] Zhong, L. J.; Wang, H. Y.; Ouyang, X. H.; Li, J. H.; An, D. L. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8671.
- [46] (a) Shahid, M.; Banakar, V. B.; Prabhakar Ganesh, P. S. K.; Gopinath, P. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202200184.
(b) Ni, S.-F.; Huang, G.; Chen, Y.; Wright, J. S.; Li, M.; Dang, L. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *455*, 214255.
(c) Liu, B.; Romine, A. M.; Rubel, C. Z.; Engle, K. M.; Shi, B. F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14957.
- [47] Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B. C.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2013**, *339*, 1593.
- [48] Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. *Nature* **2015**, *519*, 74.
- [49] Chen, J.; Zhu, S.; Qin, J.; Chu, L. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 2336.
- [50] Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3118.
- [51] Lipp, B.; Nauth, A. M.; Opatz, T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6875.
- [52] Nauth, A. M.; Lipp, A.; Lipp, B.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2099.
- [53] Chen, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2130.

- [54] Shi, J.; Yuan, T.; Zheng, M.; Wang, X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 3040.
- [55] (a) Liu, B.; Lim, C.-H.; Miyake, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13616.
(b) Li, G.; Yan, Q.; Gan, Z.; Li, Q.; Dou, X.; Yang, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7938.
- [56] Kobayashi, F.; Fujita, M.; Ide, T.; Ito, Y.; Yamashita, K.; Egami, H.; Hamashima, Y. *ACS Catal.* **2020**, *11*, 82.
- [57] Lipp, B.; Lipp, A.; Detert, H.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054.
- [58] Betori, R. C.; Scheidt, K. A. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10350.
- [59] Chen, D.; Xu, L.; Long, T.; Zhu, S.; Yang, J.; Chu, L. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 9012.
- [60] Wang, F.; Qin, J.; Zhu, S.; Chu, L. *RSC Adv.* **2020**, *11*, 142.
- [61] Yu, J. M.; Zhu, L. W.; Hong, X. Y.; Gao, H.; Chen, T. T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5642.
- [62] Ma, C.-H.; Ji, Y.; Zhao, J.; He, X.; Zhang, S.-T.; Jiang, Y.-Q.; Yu, B. *Chin. J. Catal.* **2022**, *43*, 571.
- [63] (a) Blakemore, D. C.; Castro, L.; Churcher, I.; Rees, D. C.; Thomas, A. W.; Wilson, D. M.; Wood, A. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 383.
(b) Liu, J.; Qiu, X.; Huang, X.; Luo, X.; Zhang, C.; Wei, J.; Pan, J.; Liang, Y.; Zhu, Y.; Qin, Q.; Song, S.; Jiao, N. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 71.
- [64] (a) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.
(b) Chen, B.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2512.
- [65] Miller, J. A.; Dankwardt, J. W.; Penney, J. M. *Synthesis* **2003**, 1643.
- [66] Zhou, C.; Lei, T.; Wei, X. Z.; Ye, C.; Liu, Z.; Chen, B.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16805.
- [67] Condon, S.; Dupré, D.; Lachaise, I.; Nédélec, J.-Y. *Synthesis* **2002**, 1752.
- [68] (a) Xu, H.; Liu, J.; Nie, F.; Zhao, X.; Jiang, Z. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 16204.
(b) Yang, J.; Ma, J.; Yan, K.; Tian, L.; Li, B.; Wen, J. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *364*, 845.
(c) Zhang, S.; Li, L.; Li, X.; Zhang, J.; Xu, K.; Li, G.; Findlater, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3570.
(d) Zhou, H. J.; Huang, J. M. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5328.
- [69] Zhang, X.; Yang, C.; Gao, H.; Wang, L.; Guo, L.; Xia, W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3472.
- [70] Lehnher, D.; Lam, Y. H.; Nicastri, M. C.; Liu, J.; Newman, J. A.; Regalado, E. L.; DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 468.
- [71] Wen, J.; Yang, X.; Yan, K.; Qin, H.; Ma, J.; Sun, X.; Yang, J.; Wang, H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1081.
- [72] Thompson, A. D.; Huestis, M. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 762.
- [73] Quinio, P.; Roman, D. S.; Leon, T.; William, S.; Karaghiosoff, K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4396.
- [74] Chen, Q.; Leon, T.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8746.
- [75] (a) Li, M.; Gutierrez, O.; Berritt, S.; Pascual-Escudero, A.; Yersilcimen, A.; Yang, X.; Adrio, J.; Huang, G.; Nakamaru-Ogiso, E.; Kozlowski, M. C.; Walsh, P. J. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 997.
(b) Li, M.; Berritt, S.; Matuszewski, L.; Deng, G.; Pascual-Escudero, A.; Panetti, G. B.; Poznik, M.; Yang, X.; Chroma, J. J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16327.
(c) Wang, Q.; Poznik, M.; Li, M.; Walsh, P. J.; Chroma, J. J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2854.
- [76] Zou, D.; Gan, L.; Yang, F.; Wang, H.; Pu, Y.; Li, J.; Walsh, P. J. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 7060.
- [77] Shelp, R. A.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15857.
- [78] Lei, Y.; Yang, J.; Qi, R.; Wang, S.; Wang, R.; Xu, Z. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11881.
- [79] Takeda, M.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 22460.
- [80] (a) Sato, Y.; Nakamura, K.; Sumida, Y.; Hashizume, D.; Hosoya, T.; Ohmiya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9938;
(b) Buzzetti, L.; Prieto, A.; Roy, S. R.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15039.
- [81] Reidl, T. W.; Bandar, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11939.
- [82] Gao, L.; Wang, G.; Cao, J.; Chen, H.; Gu, Y.; Liu, X.; Cheng, X.; Ma, J.; Li, S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10142.
- [83] Wang, G.; Cao, J.; Gao, L.; Chen, W.; Huang, W.; Cheng, X.; Li, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3904.
- [84] Tang, L.; Jiang, S.; Huang, X.; Song, Z.; Wang, J. B.; Ma, M.; Chen, B.; Ma, Y. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3232.
- [85] Cao, J.; Wang, G.; Gao, L.; Chen, H.; Liu, X.; Cheng, X.; Li, S. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 2767.
- [86] Gao, L.; Liu, X.; Li, G.; Chen, S.; Cao, J.; Wang, G.; Li, S. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5698.

(Lu, Y.)