

氮杂环卡宾催化合成氰基化合物的研究进展

蔡远林^a 吕 亚^a 聂桂花^a 金智超^{*,a} 池永贵^{*,a,b}^(a) 贵州大学精细化工研究开发中心 贵州大学绿色农药全国重点实验室 绿色农药与
农业生物工程教育部重点实验室 贵阳 550025)^(b) 南洋理工大学化学化工与生物技术学院 新加坡 637371)

摘要 氰基化合物不仅广泛存在于医药和农药分子中, 还是一类重要的中间体. 传统合成氰基化合物的方法是使用氰化钠、氰化钾和氢氰酸等最简单的氰化试剂, 但这类氰化试剂的剧毒性和不稳定性限制了其在合成中的应用. 因此发展有机氰化试剂和无氰源试剂构建氰基化合物的策略备受关注. 氮杂环卡宾是一类高效的有机小分子催化剂, 可用于实现多种碳-碳(C—C)和碳-杂(C—X)键的形成. 综述了氮杂环卡宾催化有机氰化试剂和无氰源试剂构建氰基化合物的反应, 目的是引起更多的化学工作者关注该领域的发展, 并提供氮杂环卡宾催化活化模式的新思路.

关键词 氮杂环卡宾; 有机氰化试剂; 无氰源试剂; 氰化反应; 氰基化合物

Recent Advances in the Synthesis of Cyanides Enabled by N-Heterocyclic Carbene Catalysis

Cai, Yuanlin^a Lü, Ya^a Nie, Guihua^a Jin, Zhichao^{*,a} Chi, Yonggui^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Green Pesticide and Agricultural Bioengineering, Ministry of Education, National Key Laboratory of Green Pesticide, Center for R&D of Fine Chemicals, Guizhou University, Guiyang 550025)^(b) School of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Nanyang Technological University, Singapore 637371)

Abstract Cyanide compounds are not only widely found in medicine and pesticide molecules, but also a class of important intermediates. The traditional method for the synthesis of cyano compounds is to use the simplest cyanide reagents such as sodium cyanide, potassium cyanide and hydrocyanic acid, but the toxicity and instability of cyanide reagents have limited its application in synthesis. Therefore, the development of organic cyanide reagents and cyanide-free reagents for the construction of cyano compounds has attracted much attention. N-Heterocyclic carbene (NHC) is a kind of effective small-molecule organocatalysts. A series of catalytic activation modes enabled by NHC have been developed for the formation of various carbon-carbon (C—C) and carbon-heteroatom (C—X) bonds. With the purpose of attracting much attention to this research field and bringing new ideas into the development of the NHC organocatalytic reactions, the catalytic reactions for the construction of cyano compounds enabled by NHC with organic cyanide reagents or cyanide-free reagents are summarized.

Keywords N-heterocyclic carbene (NHC); organic cyanide reagent; cyanide-free reagent; cyanation reaction; cyanide compound

氰基化合物是指含氰基官能团的化合物, 它不仅广泛存在于医药和农药分子中, 还可以作为一类重要的中间体, 进一步转换为羧酸^[1]、酰胺^[2]、酮^[3]和胺^[4]等化合物. 在医药领域, 将氰基引入到药物小分子中能改变药物分

子的理化性质, 从而提高药效, 因此在药物分子设计中引入氰基已经成为先导化合物结构优化的重要策略^[5]. 一些含氰基的药物小分子已被用于临床治疗, 例如沙格列汀(Saxagliptin)是二肽基肽酶(DPP4)竞争性抑制剂,

* Corresponding authors. E-mail: zcjin@gzu.edu.cn; robinchi@ntu.edu.sg

Received March 1, 2023; revised April 10, 2023; published online May 5, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21961006, 32172459, 22071036), the Frontiers Science Center for Asymmetric Synthesis and Medicinal Molecules, Department of Education, Guizhou Province [No. KY (2020)004], the Program of Introducing Talents of Discipline to Universities of China at Guizhou University (No. D20023), the Singapore National Research Foundation under Its NRF Investigatorship (No. NRFNRFI 2016-06) and Competitive Research Program (No. NRFCRP22-2019-0002), and the Singapore Ministry of Education under Its MOE AcRF Tier 1 Award (Nos. RG7/20, RG5/19), MOE AcRF Tier 2 Award (No. MOE2019-T2-2-117), and MOE AcRF Tier 3 Award (No. MOE2018-T3-1-003).

国家自然科学基金(Nos. 21961006, 32172459, 22071036)、贵州省教育厅不对称合成与药物分子前沿科学中心[No. KY (2020)004]、贵州大学中国高校学科人才引进计划(No. D20023)、新加坡国家研究基金(No. NRFNRFI2016-06)、竞争研究计划(NRFCRP22-2019-0002)及新加坡教育部(Nos. RG7/20, RG5/19, MOE2019-T2-2-117, MOE2018-T3-1-003)资助项目.

用于治疗 II 型糖尿病^[6]。米力农(Milrinone)是磷酸二酯酶抑制剂,用于治疗心力衰竭^[7]。非布索坦(Febuxostat)是黄嘌呤氧化酶抑制剂,用于治疗高尿酸血症^[8]。此外,在一些农药分子中引入氰基可以提高杀虫活性。苯醚菊酯(Phenothrin)是拟除虫菊酯类杀虫剂中的重要品种,在苯醚菊酯的 α -苄基碳原子上引入氰基,合成了比苯醚菊酯杀虫活性高两倍的苯醚氰菊酯(Cyphenothrin)^[9]。值得注意的是, α -氰基-3-苯氧基苄醇片段是拟除虫菊酯的重要活性片段,在此基础上开发了溴氰菊酯(Deltamethrin)^[10]和氟氰菊酯(Cyhalothrin)^[11]等高杀虫活性的农药分子。

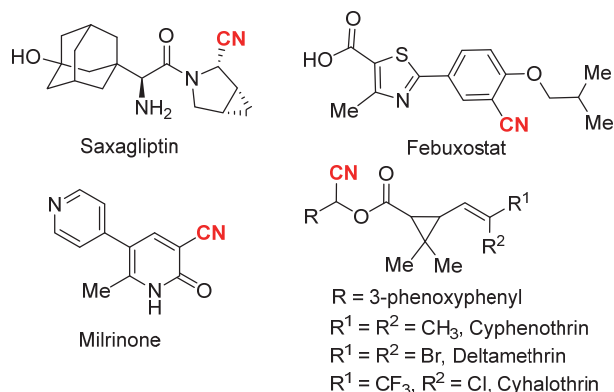


图1 含氰基官能团的药物和农药分子

Figure 1 Drugs and pesticides containing cyano functional groups

由于氰基在这些分子中扮演着重要的角色,氰基的引入与构建一直吸引着化学工作者的关注。传统引入氰基的方法为 Sandmeyer 反应^[12]和 Rosenmund-von Braun 反应^[13],但这些方法会用到剧毒的无机氰化试剂,同时会产生大量的无机盐。因此开发低毒、环境友好的氰化试剂显得格外重要。在过去的几十年已经发展了氰基三甲基硅烷(TMSCN)^[14]、氰基甲酸酯^[15]及氰基磷酸二乙酯^[16]等有机氰化试剂引入氰基的方法,此外通过无氰源试剂构建氰基化合物的方法也得到了迅速的发展^[17]。

氮杂环卡宾是一类高效的有机小分子催化剂^[18]。目前已发展了一系列的催化活化模式,实现了多种功能分子的快速构建。然而在氮杂环卡宾催化下引入氰基和无氰源构建氰基化合物的研究相对较少,本文将主要总结和讨论在氮杂环卡宾催化活化下引入氰基与非氰源构建氰基的策略。需要说明的是,先将氰基官能团引入底物的设计中也是合成氰基衍生物的一种有效策略^[19],但这种策略不在本文的讨论范围内。

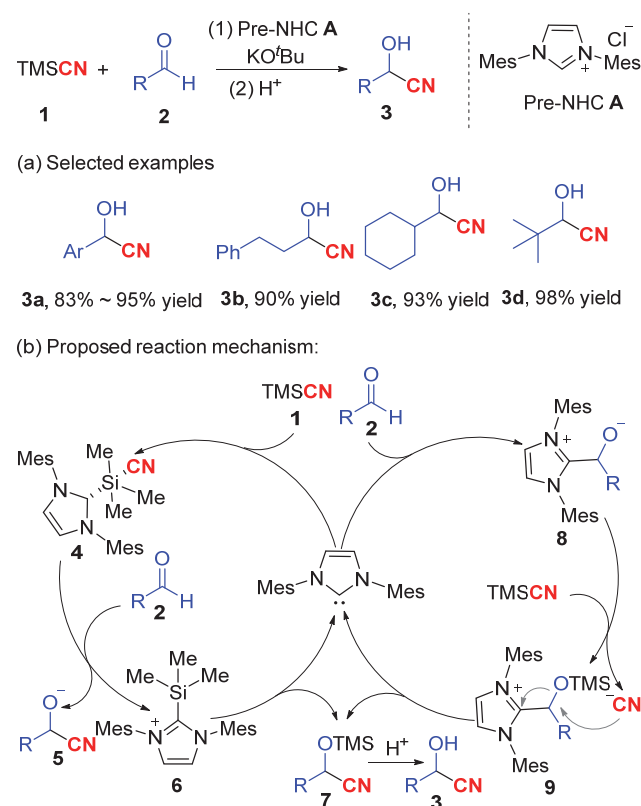
1 氮杂环卡宾催化有机氰化试剂合成氰化物

氰化钠、氰化钾和氢氰酸是一类最简单的氰化试剂,

广泛用于工业生产过程,但由于这类氰化试剂的高毒性和不稳定性,氰基三甲基硅烷、氰基甲酸酯和氰基磷酸酯等有机氰化试剂被用于氰化反应。本章将氮杂环卡宾催化的氰化反应按照不同的有机氰化试剂作为氰源进行归纳总结。

1.1 氰基三甲基硅烷作为氰源

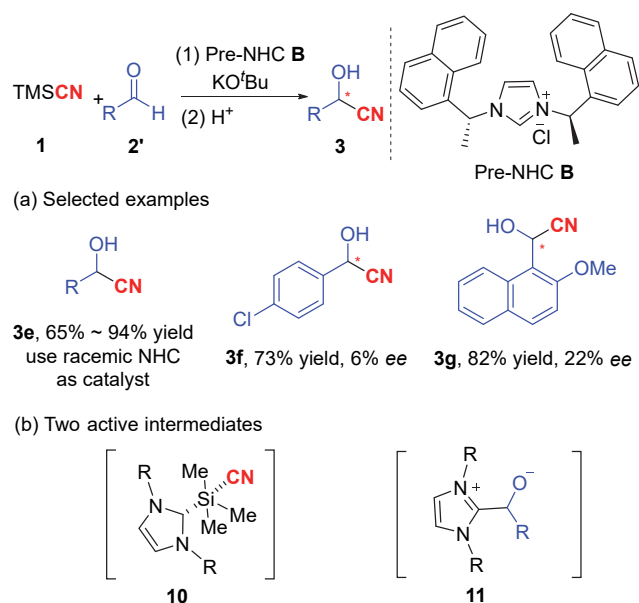
1991 年, Mukaiyama 课题组^[20]报道了三烷基胺和三烷基磷都能作为路易斯碱催化氰基三甲基硅烷与醛发生氰化反应。氮杂环卡宾也是一类有效的路易斯碱催化剂,2005 年,宋金华课题组^[21]报道了氮杂环卡宾催化羰基化合物的三氟甲基化反应。值得注意的是,与之前报道的其他路易斯碱催化三氟甲基化反应相比,氮杂环卡宾表现出更高效的催化活性,这也极大地鼓舞了化学工作者探索氮杂环卡宾催化活化氰基三甲基硅烷的氰化反应。2006 年, Aiyama 课题组^[22]首次报道了氮杂环卡宾催化活化氰基三甲基硅烷与醛 **2** 的氰化反应,最后经过酸化处理得到 α -氰醇 **3** (Scheme 1)。底物普适性研究表明, R 基为芳基时,无论是吸电子基还是给电子基都能以优秀的产率得到相应 α -氰醇化合物。除此之外,当 R 基为烷基甚至大位阻的烷基时,也能以优秀的产率得到相应的 α -氰醇化合物。作者认为可能的反应机理有两种



图式1 氮杂环卡宾催化活化 TMSCN 与醛的氰化反应
Scheme 1 Cyanidation of TMSCN with aldehydes catalyzed by NHC

路径: 第一种为氮杂环卡宾首先与氰基三甲基硅烷反应形成卡宾-硅络合物 **4**, 然后卡宾-硅络合物 **4** 再与醛 **2** 发生加成反应得到 α -氰醇负离子 **5** 和卡宾-硅络合物 **6**, 最后 α -氰醇负离子 **5** 夺取卡宾-硅络合物 **6** 中的三甲基硅得到化合物 **7**, 并游离出氮杂环卡宾催化剂继续参与下一次的催化循环, 化合物 **7** 经过酸性溶液处理后得到 α -氰醇 **3**. 第二种为氮杂环卡宾催化剂先与醛 **2** 发生亲核加成反应得到中间体 **8**, 随后中间体 **8** 与氰基三甲基硅烷反应得到中间体 **9** 和氰基负离子, 最后氰基负离子进攻中间体 **9** 的碳原子, 氮杂环卡宾作为离去基团离去参与下一次的催化循环, 并得到化合物 **7**, 化合物 **7** 经酸性溶液处理后得到 α -氰醇 **3**. 值得注意的是, 在不加碱的情况下, 该反应并不能发生. 这一结果表明 Pre-NHC **A** 需要在碱的作用下形成氮杂环卡宾催化剂参与催化反应, 而不是作为离子液体介导该反应的进行^[23].

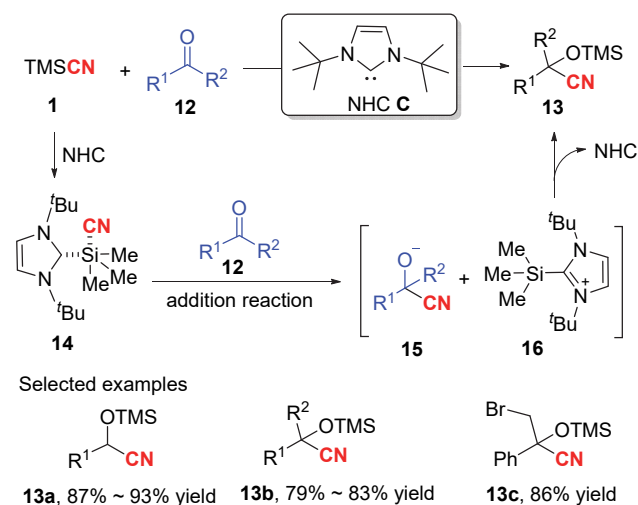
2006 年, Sato 课题组^[24]也报道了氮杂环卡宾催化活化氰基三甲基硅烷与醛 **2'** 发生氰化反应, 高产率地合成了一系列 α -氰醇化合物(Scheme 2). 该反应具有很好的底物普适性, 无论是芳基醛还是烷基醛都能参与反应. 值得注意的是, 作者使用手性氮杂环卡宾作为催化剂时, 都能高产率地合成相应的 α -氰醇化合物, 但这些 α -氰醇化合物的对映选择性较低. 该反应有两种可能反应路径, 相应的两种关键中间体影响反应的对映选择性控制(Scheme 2, b). 手性氮杂环卡宾活化氰基三甲基硅烷形成中间体 **10**, 中间体 **10** 中的氰基离去与醛发生加成反应, 手性氮杂环卡宾没有参与氰基与醛的反应, 只是



图式2 氮杂环卡宾不对称催化活化 TMSCN 与醛的氰化反应
Scheme 2 Asymmetric catalytic cyanidation of TMSCN with aldehydes by NHC

起到活化氰基三甲基硅烷的作用, 因此不能控制反应的对映选择性. 手性氮杂环卡宾活化醛形成中间体 **11**, 这时手性源在醛上, 有可能控制好反应的对映选择性.

在前面的报道中主要研究了氮杂环卡宾催化活化氰基三甲基硅烷与醛的反应, 随后宋金华课题组^[25]采用醛或酮作为底物, 氰基三甲基硅烷作为氰化试剂, 在氮杂环卡宾催化下实现了醛或酮的氰基化反应, 以优秀的产率得到了三甲基硅烷氰醇化合物(Scheme 3). 氮杂环卡宾催化剂很难活化酮羰基化合物, 在此基础上作者提出反应的可能机理为: 氮杂环卡宾首先活化氰基三甲基硅烷得到卡宾-硅络合物 **14**, 然后氰基负离子离去, 与化合物 **12** 发生加成反应得到 α -氰醇负离子 **15**, 最后 α -氰醇负离子 **15** 夺取卡宾-硅络合物 **16** 的三甲基硅得到三甲基硅烷氰醇 **13**, 同时释放氮杂环卡宾催化剂进入下一次催化反应循环. 底物普适性研究表明, 底物为烷基醛和芳基醛时能以优秀的产率得到相应的三甲基硅烷氰醇化合物. 底物为酮羰基化合物时同样能以优秀的产率得到相应的三甲基硅烷氰醇化合物. 更为重要的是, 当酮羰基化合物为 α -溴代苯乙酮时, 能得到相应的三甲基硅烷氰醇化合物, 不会得到氰基取代溴的氰化物.

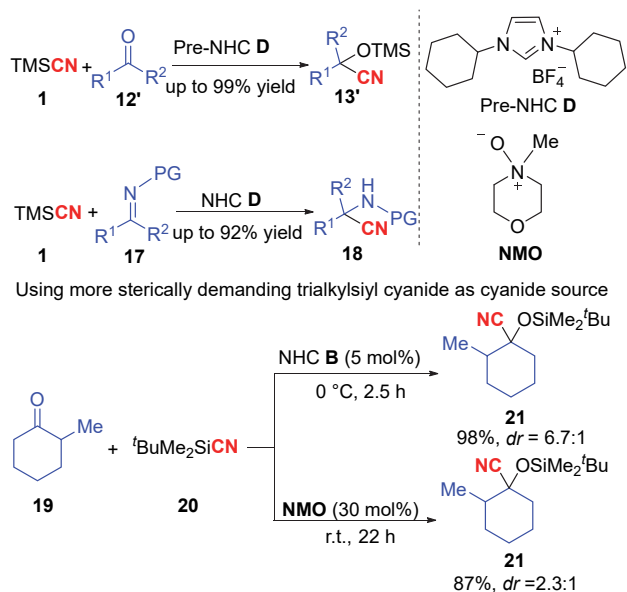


图式3 氮杂环卡宾活化氰基三甲基硅烷与醛或酮化合物的氰基化反应

Scheme 3 Cyanidation of TMSCN with aldehydes or ketones catalyzed by NHC

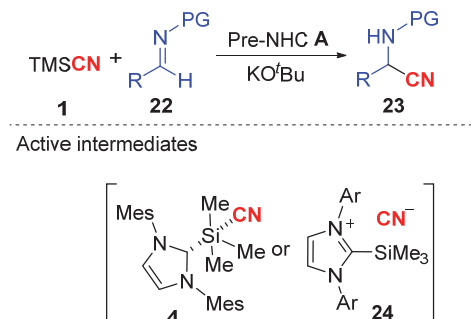
2006 年, Maruoka 课题组^[26]也报道了氰基三甲基硅烷与醛、酮或亚胺的硅氰化反应(Scheme 4), 作者使用 Pre-NHC **D** 作为催化剂, 氰基三甲基硅烷作为氰化试剂与醛、醛或亚胺反应, 以优秀的产率得到相应的氰化物. 除此之外, 作者通过对比实验进一步证明, 在同一反应中氮杂环卡宾催化剂表现出更高效的催化效果. 作者使用 Pre-NHC **D** 为催化剂, 大位阻的氰基叔丁基二甲基硅

烷($\text{tBuMe}_2\text{SiCN}$)作为氰化试剂,在 0°C 与化合物 **19** 反应 2.5 h, 以 98% 的产率和 6.7 : 1 的非对映选择性值得到化合物 **21**。相反, 当使用 *N*-甲基吗啉氧化物(NMO)作为催化剂活化大位阻的氰化试剂, 室温反应 22 h, 只能以 87% 的产率和 2.3 : 1 的非对映选择性值得到化合物 **21**。由此可以看出使用大位阻的烷基硅氰化试剂作为氰源时, 氮杂环卡宾催化剂的用量相对较小, 反应时间较短, 对该反应的催化效率更高。



图式 4 氮杂环卡宾催化醛、酮和亚胺的高效硅氰化反应
Scheme 4 Highly efficient silylcyanation of aldehydes, ketones or imines catalyzed by NHC

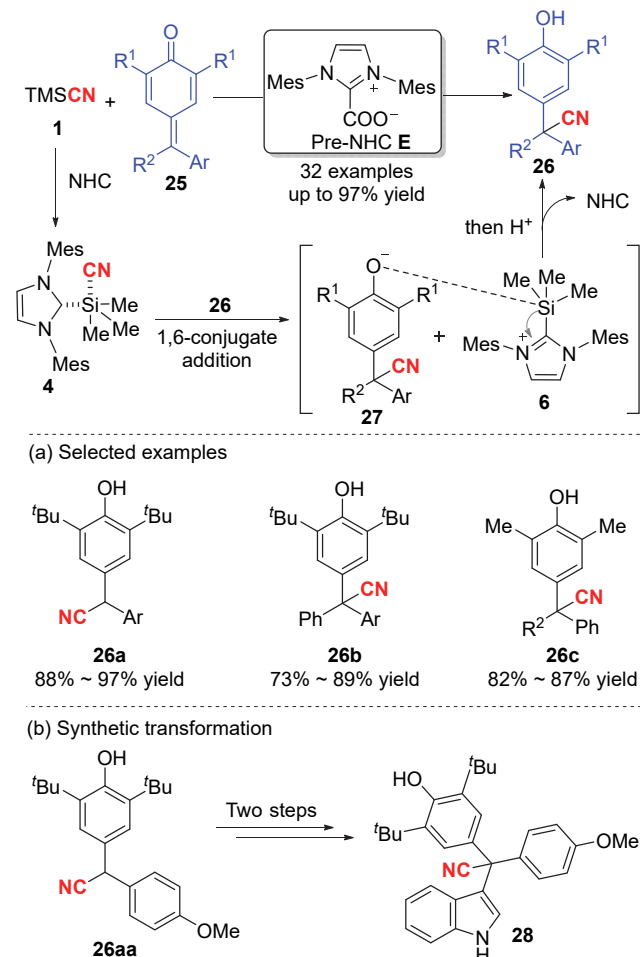
不久后 Aoyama 课题组^[27]报道了氮杂环卡宾催化活化氰基三甲基硅烷与醛亚胺的氰化反应(Scheme 5)。作者不仅对反应的普适性进行了考察, 更为重要的是作者还通过控制实验验证了中间体 **4** 或中间体 **24** 为反应的活性中间体。这也进一步说明了氮杂环卡宾在整个催化体系中主要是活化氰基三甲基硅烷的作用, 并不是活化醛亚胺的作用。



图式 5 氮杂环卡宾催化活化 TMS-CN 与醛亚胺氰化反应的机理研究

Scheme 5 Study on the mechanism of NHC-catalyzed cyanidation of TMS-CN with aldimine

α -芳基腈是一种重要的结构单元, 通常存在于许多药物和生物活性天然分子中^[5a]。2017 年, Anand 课题组^[28]报道了氰基三甲基硅烷在氮杂环卡宾催化剂的催化活化下, 与对醌甲基类化合物 **25** 发生 1,6-共轭加成反应, 以优秀的产率获得了 α -芳基氰化物 **26** (Scheme 7)。反应首先通过具有亲核性的氮杂环卡宾来活化氰基三甲基硅烷形成卡宾-硅络合物 **4**, 随后氰基负离子离去, 从而进攻对醌甲基化合物 **26**, 发生 1,6-共轭加成得到化合物 **27**, 最后化合物 **27** 夺取卡宾-硅络合物 **6** 上的三甲基硅, 再经过酸化得到产物 α -芳基氰化物 **26**。底物普适性研究表明, 当底物为对醌甲基类化合物时, 能以 88%~97% 的产率得到产物; 当底物为品红酮时, 能以 73%~89% 的产率得到产物。当 R^1 为甲基时, 能以 82%~87% 的产率得到产物。此外产物 **26aa** 通过两步转化可以高产率地获得染料类似物 **28**, 说明了该方法的实用性 (Scheme 7, b)。

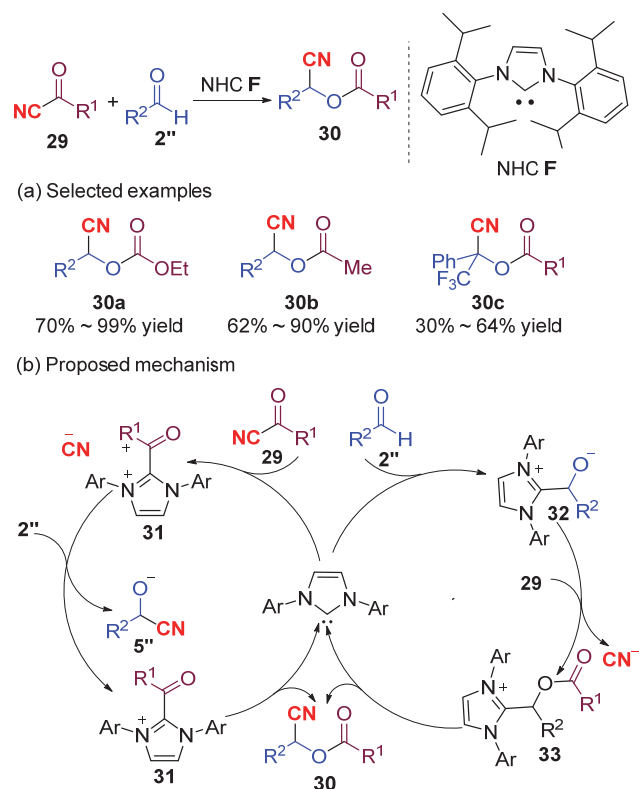


图式 7 氮杂环卡宾催化 TMS-CN 与对醌甲基类化合物的 1,6-共轭加成反应

Scheme 7 NHC-catalyzed 1,6-conjugate addition reaction of TMS-CN with *para*-quinone methyl compounds

1.2 氰基甲酸酯和乙酰氰作为氰源

氰基三甲基硅烷作为氰化试剂解决了无机氰化试剂的溶解性问题,但由于氰基三甲基硅烷易挥发和不稳定等性质,限制了在其合成化学中的应用. 2011 年,代斌课题组^[29]报道了醛 **2''** 与氰基甲酸乙酯或乙酰氰在 NHC **F** 的催化活化下发生氰化反应,获得了相应的氰醇碳酸酯或乙酰氰醇(Scheme 7).



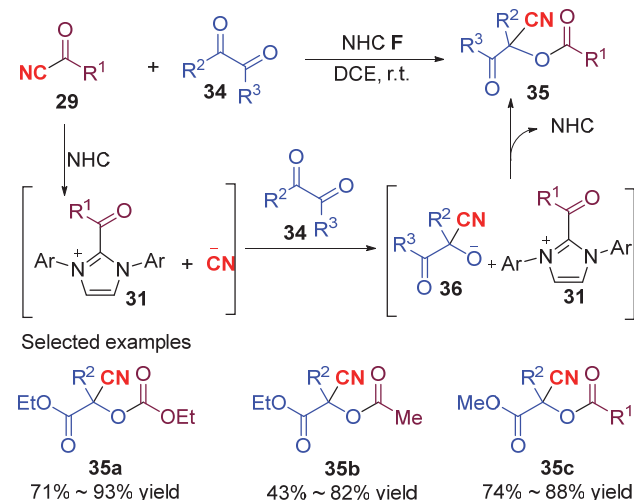
图式 7 氮杂环卡宾催化羰基化合物与氰基甲酸酯和乙酰氰的氰化反应

Scheme 7 NHC catalyzed cyanation reaction of carbonyl compounds with ethyl cyanoformate and acetyl cyanide

底物普适性研究表明,当苯甲醛的苯环上带有各种取代基时,反应都能以优秀的产率获得相应的氰醇衍生物 **30**. 除此之外底物为三氟甲基苯乙酮时,也能以中等产率得到相应的氰醇衍生物 **30c**. 该反应有两种可能反应路径: 第一种路径为氮杂环卡宾与氰化试剂 **29** 发生加成反应得到中间体 **31** 和氰基负离子,其次氰基负离子进攻醛 **2''** 得到氰醇负离子 **5''**,最后氰醇负离子夺取中间体 **31** 的酰基并游离出卡宾得到氰基化合物 **30**. 第二种路径为氮杂环卡宾进攻醛 **2''** 生成中间体 **32**,随后中间体 **32** 与氰化试剂发生反应得到中间体 **33** 和氰基负离子,最后氰基负离子进攻中间体 **33** 的碳原子,使得氮杂环卡宾离去得到氰基化合物 **30**.

2015 年,顾承志课题组^[30]报道了 α -酮酯化合物 **34**

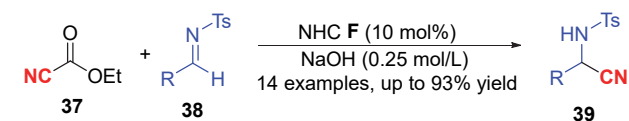
与氰基甲酸酯或乙酰氰在 NHC **F** 的催化活化下发生氰化反应,得到了相应氰化物 **35** (Scheme 8). 底物普适研究表明,除了 R^2 为苯的衍生物外, R^2 为萘环、呋喃环和噻吩等芳环或杂环时,反应都能以良好的产率得到相应氰化物. 该反应的可能机理为,氮杂环卡宾首先与氰化试剂反应生成中间体 **31** 和氰基负离子,然后氰基负离子与 α -酮酯化合物 **34** 发生加成反应得到化合物 **36**,最后化合物 **36** 夺取中间体 **31** 的酰基,游离出氮杂环卡宾,同时得到氰化物 **35**.



图式 8 氮杂环卡宾催化 α -酮酯的氰化反应

Scheme 8 Cyanation of α -keto esters catalyzed by NHC

2017 年,顾承志课题组^[31]报道了氰基甲酸乙酯 **37** 和亚胺 **38** 的氰化反应,最后在氢氧化钠水溶液中水解得到 α -氨基衍生物 **39** (Scheme 9). 作者认为该反应并没有醛作为底物时的产率高,可能是因为水解过程中有部分损失,也有可能是亚胺没有醛稳定.



图式 9 氮杂环卡宾催化醛亚胺的氰化反应

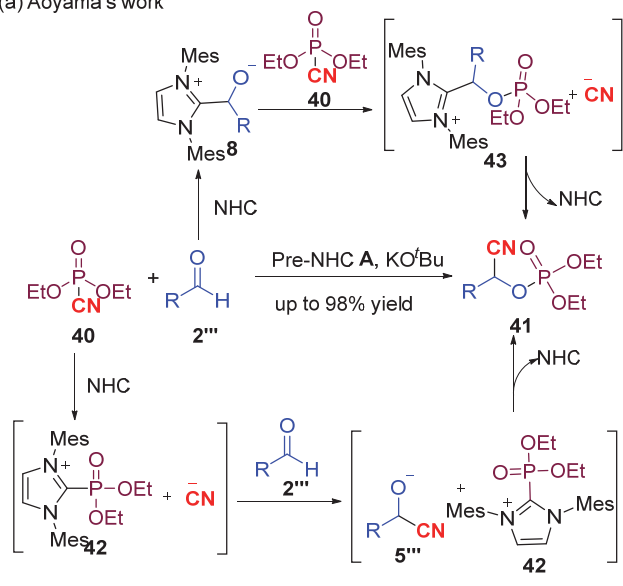
Scheme 9 NHC-catalyzed cyanation of aldimines

1.3 氰基磷酸二乙酯作为氰源

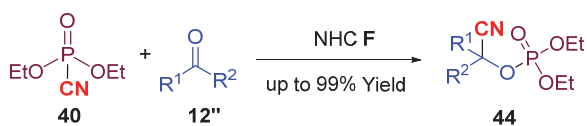
三甲基硅烷氰醇在有机合成中是一类重要的中间体,但是它的不稳定性限制了它在合成化学中的应用. 因此发展构建具有稳定保护基的氰醇反应是有必要的. 2006 年, Aoyama 课题组^[32]报道了在氮杂环卡宾催化下,氰基磷酸二乙酯 **40** 作为氰化试剂与醛反应,以高收率合成了一系列 α -氰基磷酸酯衍生物 **41** (Scheme 10, a). 反应有两种可能的机理: 第一种可能的反应机理为氮杂

环卡宾先催化活化氰基磷酸二乙酯 **40** 生成中间体 **42** 和氰基负离子, 然后氰基负离子与醛 **2'''** 发生加成反应得到氰醇负离子 **5'''**, 最后氰醇负离子 **5'''** 再与中间体 **42** 发生反应得到 α -氰基磷酸酯 **41**, 并游离出氮杂环卡宾参与下一次的催化反应. 第二种可能的反应机理为氮杂环卡宾先活化醛形成中间体 **8**, 随后中间体 **8** 与氰基磷酸二乙酯 **40** 反应得到中间体 **43** 和氰基负离子, 最后氰基负离子进攻中间体 **43**, 氮杂环卡宾离去得到 α -氰基磷酸酯 **41**. 值得注意的是当底物更换为酮时, 反应很难进行. 直到 2013 年, 代斌课题组^[33]报道了氰基磷酸二乙酯 **40** 与酮 **12''** 在氮杂环卡宾催化活化下发生氰化反应, 以优秀的产率合成了季碳中心 α -氰基磷酸酯 **44** (Scheme 10, b).

(a) Aoyama's work



(b) Dai's work



图式 10 氮杂环卡宾催化活化氰基磷酸二乙酯与羰基化合物的氰化反应

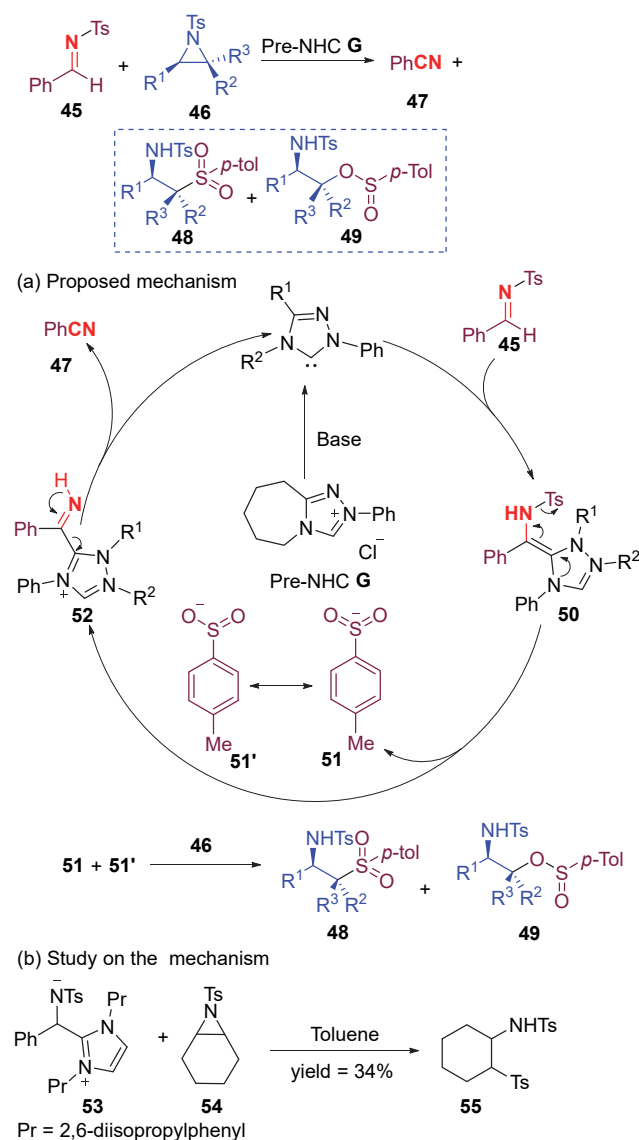
Scheme 10 NHC-catalyzed cyanidation of diethyl cyanophosphate with carbonyl compounds

2 氮杂环卡宾催化非氰源试剂构建氰化物

有机氰化试剂解决了无机氰化试剂的溶解性问题. 化学工作者一直在寻找稳定和不易挥发的有机氰化试剂, 但是这些有机氰化试剂是由剧毒的氰化试剂制备的事实是不可忽视的. 所以合成氰化物还是要在源头上避免剧毒氰化试剂的使用. 因此化学工作者把目标转向了非氰源试剂构建氰化物.

2.1 氮杂环卡宾作为路易斯碱参与催化反应

2008 年, 侯雪龙课题组^[34]报道了对甲苯磺酰亚胺 **45** 与氮丙啶类化合物 **46** 在 Pre-NHC **G** 的催化下对甲苯磺酰基迁移得到苯腈 **47**、磺化合物 **48** 和亚磺酸盐化合物 **49** (Scheme 11). 在该反应中, 氮杂环卡宾与对甲苯磺酰亚胺 **45** 反应形成 aze-Breslow 中间体 **50**, 然后对甲苯磺酰基负离子 **51** 离去形成中间体 **52**, 中间体 **52** 失去一个氢形成苯腈 **47** 和氮杂环卡宾, 氮杂环卡宾又继续参与下一次催化循环. 对甲苯磺酰基负离子 **51** 能互变为化合物 **51'**, 分别与氮丙啶类化合物 **46** 发生开环反应得到磺化合物 **48** 和亚磺酸盐化合物 **49**. 作者还对反应机理进行了验证, 将卡宾-亚胺络合物 **53** 与化合物 **54** 在甲苯溶液中反应, 以 34% 的产率获得对甲苯磺酰基

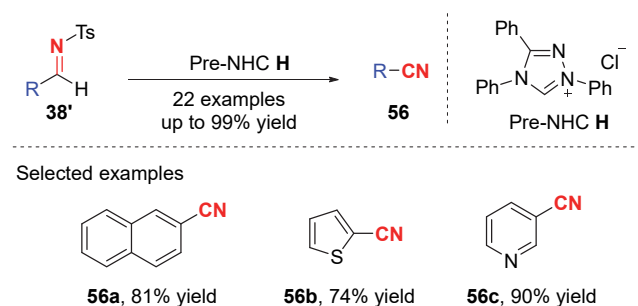


图式 11 氮杂环卡宾催化对甲苯磺亚胺的磺酰基转移反应
Scheme 11 NHC-catalyzed tosyl group transfer reaction of *p*-methylphenylimide

迁移的化合物 **55** (Scheme 11, b). 这也意味着在整个催化反应中氮杂环卡宾是作为路易斯碱参与催化反应, 而不是作为布朗斯特碱。

磺酰基在医药研究中是一类具有生物活性的基团, 因此磺酰基的构建以及在药物分子中引入磺酰基一直是化学工作者感兴趣的方向。侯雪龙课题组报道了在氮杂环卡宾催化下实现对甲苯磺酰基的转移后, 池永贵课题组和 Fier 课题组^[35]也报道了该类反应。从上述的文献中可以看出, 该策略主要应用在磺酰基的引入, 然而由非氰源试剂构建氰化物已在酶催化^[17a-17c]和金属催化^[17a-17i]领域实现突破, 至此该策略中的副产物苯腈才引起注意。

2020 年, 姚昌盛课题组^[36]报道了对甲苯磺酰亚胺 **38'** 在氮杂环卡宾催化脱磺酰基构建芳腈 **56** 的反应 (Scheme 12)。底物普适性研究表明, 当 R 为苯基时, 无论苯基上含有供电子还是吸电子的基团, 反应都能以优秀的产率获得相应的芳腈。除此之外, 当 R 为噻吩或吡啶等杂环基团时, 反应也能以良好的产率得到相应的杂环芳腈。然而, 这种策略不能适用于烷基醛亚胺化合物, 换言之该策略在脂肪族腈的构建上还存在挑战。作者还对亚胺的保护基进行了考察, 遗憾的是当保护基换为碳酸叔丁酯时该反应也不能发生。最后作者还对该反应机理进行了密度泛函理论(DFT)计算。结果表明氮杂环卡宾在催化反应中是作为路易斯碱来参与反应, 而不是布朗斯特碱。



图式 12 氮杂环卡宾催化对甲苯磺酰亚胺脱磺酰化反应
Scheme 12 Desulfonation of *p*-toluenesulfonyl imines catalyzed by NHC

2022 年, 池永贵课题组^[37]报道了以外消旋的联芳基苯甲醛(±)-**57** 和磺酰胺 **58** 为原料, 通过氮杂环卡宾催化下氰基生成的不对称动态动力学拆分过程, 实现了一系列轴手性苯腈衍生物 **59** 的快速构建 (Scheme 13)。作者还对产物轴手性苯腈衍生物进行了抗水稻白叶枯病菌的离体活性测试, 结果表明化合物 **59a** (S), **59b** (R), 和 **59c** (Rac) 具有优于市售的噻菌铜和叶枯唑的效果。除此之外, 作者还对轴手性苯腈中的羟基和氰基进行了转换, 其中化合物 **60**, **61** 和 **62** 被用作轴手性催化剂或配体

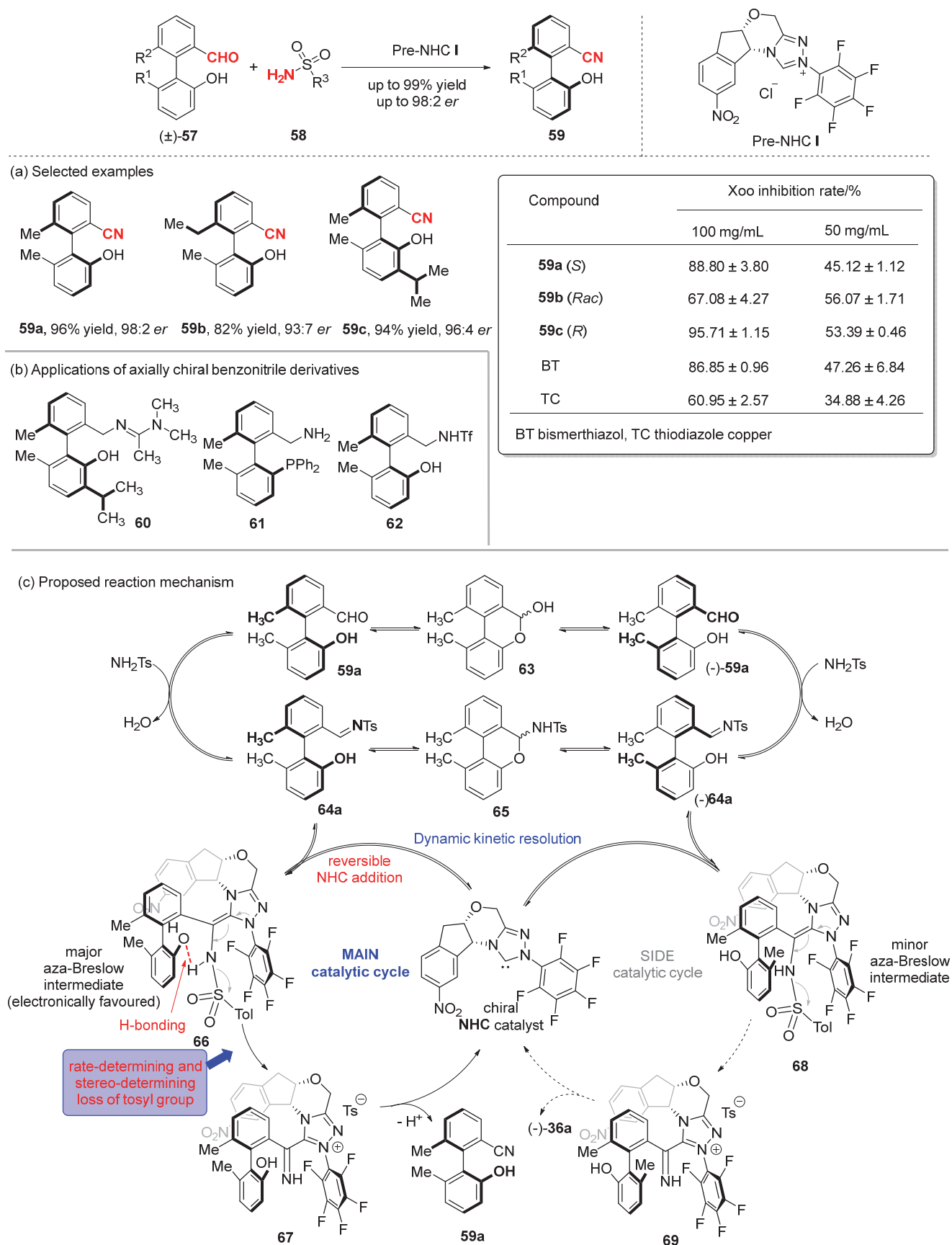
应用于不对称合成中, 进一步表明了该策略的实用性。该反应可能的机理如 Scheme 13 所示, 首先外消旋的 (±)-**57a** 与对甲苯磺胺发生缩合反应得到外消旋的 (±)-**64a**, 其次氮杂环卡宾与碳氮双键发生加成反应得到 aza-Breslow 中间体 **66** 和 **68**, 然后在手性氮杂环卡宾的立体效应影响下, 中间体 **66** 的对甲苯磺酰基负离子更容易离去生成热力学更加稳定的亚胺中间体 **67**, 中间体 **67** 进一步去质子化生成光学纯的轴手性苯腈衍生物 **59a** 和氮杂环卡宾催化剂, 氮杂环卡宾催化剂继续参与下一次催化循环。值得注意的是, 对甲苯磺酰基负离子的离去既是反应速率的决速步骤, 又对产物生成的立体选择性起到了决定性作用。并且反应底物上的羟基通过氢键作用对反应的速率和立体选择性也产生了重要影响。

非传统氮杂环卡宾(abnormal NHC, *a*NHC)结构上不同于氮杂环卡宾, 它的卡宾碳原子并不处于两个氮原子之间, 所以具有更强的质子亲和性^[38], 可以通过氢键与酰胺质子相互作用^[39]。

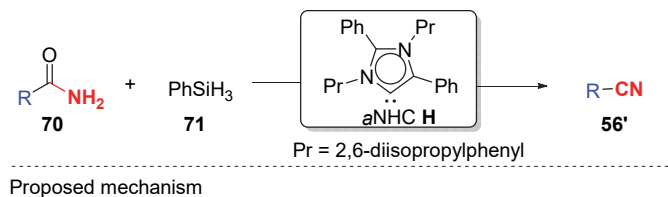
2020 年, Manda 课题组^[40]报道了在硅烷 **71** 存在下非传统氮杂环卡宾催化伯酰胺 **70** 脱水构建腈类化合物 **56'** (Scheme 14)。底物普适性表明, 该策略除了能构建芳腈外, 也能定量地获得烷基腈。反应机理如 Scheme 14 所示, 首先非传统氮杂环卡宾与硅烷 **71** 络合得到卡宾-硅络合物 **72**, 然后伯酰胺 **70** 与卡宾-硅络合物 **72** 发生脱氢反应得到 *N*-硅烷基酰胺中间体 **73**, 接着 *N*-硅烷基酰胺酯 **73** 互变为 *O*-硅烷基亚胺酯 **74**, 非传统氮杂环卡宾夺取质子得到腈类化合物 **56'**、非传统氮杂环卡宾前体和硅氧化物 **75**, 最后另一分子硅烷 **71** 在硅氧化物 **75** 的活化下质子转移到非传统氮杂环卡宾上释放出氢分子, 同时也形成硅醚 **76** 并游离出非传统氮杂环卡宾。值得注意的是, 非传统氮杂环卡宾与前面文献中氮杂环卡宾的作用不同, 非传统氮杂环卡宾比氮杂环卡宾有更强的质子亲和性^[38]。在整个催化反应中非传统氮杂环卡宾先是以非共价键的形式连接在中间体上, 最后夺取质子发生消除反应形成腈类化合物。

3 总结与展望

综上所述, 近年来氮杂环卡宾参与的催化氰化反应得到迅速的发展。氮杂环卡宾不仅可以催化活化有机氰化试剂作为氰化试剂的氰化反应, 还可以催化醛、苯磺酰胺和伯酰胺作为无氰源试剂的氰化反应。这一类催化活化模式的发展实现了含氰基官能团分子的快速构建。值得注意的是, 轴手性苯腈衍生物可以很容易地转化为多种功能分子, 这些分子在合成化学和植物保护方面表现出良好的催化活性和抗菌活性, 为开发新的催化剂和寻找新的农药先导分子提供了高效的合成策略。



图式 13 氮杂环卡宾催化轴手性苯腈的合成
Scheme 13 Synthesis of axial chiral benzonitrile catalyzed by NHC



图式 14 非传统氮杂环卡宾催化伯酰胺与甲硅烷脱水合成腈类化合物

Scheme 14 Synthesis of nitriles by dehydration of primary amide and methylsilane catalyzed by aNHC

虽然氮杂环卡宾催化的氰化反应取得了一系列进展, 但仍然存在一些挑战和困难需要解决. (1)在氮杂环卡宾催化有机氰化试剂与醛或醛亚胺的氰化反应中都能以较高的产率获得产物, 但产物的对映选择性较低, 详细机理有待进一步明确; (2)在氮杂环卡宾催化醛与磺酰胺构建氰基化合物反应中, 反应生成的副产物磺酸是不可忽视的, 是否可以“一锅两步”既能得到轴手性苯腈衍生物, 也能得到附加值更高的砜衍生物; (3)不对称催化无氰源试剂构建手性氰基化合物的反应仅有一例, 通过设计前轴手性和前面手性的芳基醛或芳基亚胺, 或许能拓展此类不对称合成氰基化合物反应的应用范围; (4)目前无氰源试剂构建氰基化合物的策略中底物主要集中在芳基磺酰亚胺和伯酰胺, 从这些反应机理中可以看出亚胺中间体的形成是构建氰基化合物的关键, 设计合适的亚胺前体作为底物是解决这一问题的一种方法. 因此, 深入研究反应机理, 拓展氮杂环卡宾参与的不对称催化氰化反应, 进一步发展新催化活化模式, 将是该领域的重点研究方向.

References

- (a) Raj, J.; Singh, N.; Prasad, S.; Seth, A.; Bhalla, T. C. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* **2007**, *54*, 79.
(b) Brady, D.; Dube, N.; Petersen, R. S. *Afr. J. Sci.* **2006**, *102*, 339.
- (a) Borau-Garcia, J.; Gutsulyak, D. V.; Burford, R. J.; Piers, W. E. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12082.
(b) Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1060.
(c) Katritzky, A. R.; Pilarski, B.; Urogi, L. *Synthesis* **1989**, 949.
- (a) Jang, W. B.; Shin, W. S.; Hong, J. E.; Lee, S. Y.; Oh, D. Y. *Synth. Commun.* **2006**, *27*, 3333.
(b) Ortiz-Marciales, M.; Tirado, L. M.; Colón, R.; Ufret, M. L.; Figueroa, R.; Lebrón, M.; DeJesús, M.; Martínez, J.; Malavé, T. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 4067.
- (a) Gould, F. E.; Johnson, G. S.; Ferris, A. F. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1658.
(b) Adkins, H.; Bilica, H. R. *J. Org. Chem.* **1960**, *70*, 695.
- (a) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. C. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902.
(b) Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1643 (in Chinese).
(王江, 柳红, 有机化学, **2012**, *32*, 1643.)
- Augeri, D. J.; Robl, J. A.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S.-P.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025.
- Ei-Kemary, M.; Organero, J. A.; Douhal, A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3086.
- Pascual, E.; Sivera, F.; Yasothan, U.; Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 191.
- Matsuo, T.; Itaya, N.; Mizutani, T.; Ohno, N.; Fujimoto, K.; Okuno, Y.; Yoshioka, H. *Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 247.
- Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A. *Nature* **1974**, *248*, 710.
- Huff, R. K. *US 4970330*, **1983**.
- Mowry, D. T. *Chem. Rev.* **1948**, *42*, 189.
- Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 779.
- For some examples: (a) Hayashi, M.; Miyamoto, Y.; Inoue, T.; Oguni, N. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1515.

- (b) Utimoto, K.; Wakabayashi, Y.; Horiie, T.; Inoue, M.; Shishiyama, Y.; Obayashi, M.; Nozaki, H. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 967.
- (c) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5384.
- (d) Ryu, D. H.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8106.
- (e) Liu, X.; Qin, B.; Zhou, X.; He, B.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224.
- (f) Dang, D.; Wu, P.; He, C.; Xie, Z.; Duan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14321.
- (g) Keith, J. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153.
- (h) Uemura, M.; Kurono, N.; Ohkuma, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 882.
- (i) Li, L.; Hou, Z.-W.; Li, P.; Wang, L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5983.
- (j) Zhang, Z.; Wang, Z.; Zhang, R.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6746.
- (k) North, M.; Williamson, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3249.
- (l) Song, Y.; Fu, C.; Ma, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10007.
- (m) Yoshinaga, K.; Nagata, T. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1495.
- (n) Feng, X.; Wen, Y.; Huang, X.; Huang, J.; Xiong, Y.; Qin, B. *Synlett* **2005**, 2445.
- (o) Zhuang, W.; Chen, P.; Liu, G. *Chin. J. Chem.* **2020**, *39*, 50.
- [15] For some examples: (a) Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413.
- (b) Lundgren, S.; Wingstrand, E.; Penhoat, M.; Moberg, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11592.
- (c) Tian, S.-K.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6195.
- (d) Belokon, Y. N.; Blacker, A. J.; Clutterbuck, L. A.; North, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4505.
- (e) Wang, J.; Li, W.; Liu, Y.; Chu, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1280.
- (f) Gou, S.; Wang, J.; Liu, X.; Wang, W.; Chen, F.-X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 343.
- (g) Khan, N.-u. H.; Agrawal, S.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Prathap, K. J.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4511.
- (h) Ogura, Y.; Akakura, M.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8299.
- (i) Shao, Y.-D.; Tian, S.-K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4899.
- (j) Tian, J.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3636.
- [16] For some examples: (a) Harusawa, S.; Yoneda, R.; Kurihara, T.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2932.
- (b) Baeza, A.; Casas, J.; Najera, C.; Sansano, J. M.; Saa, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143.
- (c) Baeza, A.; Najera, C.; Sansano, J. M.; Saa, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2005**, *11*, 3849.
- (d) Yamagiwa, N.; Abiko, Y.; Sugita, M.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 566.
- (e) Shibasaki, M.; Abiko, Y.; Yamagiwa, N.; Sugita, M.; Tian, J.; Matsunaga, S. *Synlett* **2004**, 2434.
- [17] For some examples: (a) Ding, D.; Wang, C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11324.
- (b) Guin, J.; Varseev, G.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2100.
- (c) Schuppe, A. W.; Borrajo-Calleja, G. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18668.
- (d) Zhang, H.; Luo, Y.; Zhu, C.; Dong, S.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5217.
- (e) Tamura, T.; Moriyama, K.; Togo, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 2023.
- (f) Dong, Y.; Yang, P.; Zhao, S.; Li, Y. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 4096.
- (g) Liu, J.; Zheng, H.-X.; Yao, C.-Z.; Sun, B.-F.; Kang, Y.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3294.
- (h) Khemnar, A. B.; Bhanage, B. M. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 13405.
- (i) Li, X.; You, C.; Yang, J.; Li, S.; Zhang, D.; Lv, H.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10928.
- (j) Hinzmann, A.; Betke, T.; Asano, Y.; Groger, H. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 5313.
- (k) Plass, C.; Hinzmann, A.; Terhorst, M.; Brauer, W.; Oike, K.; Yavuzer, H.; Asano, Y.; Vorholt, A. J.; Betke, T.; Gröger, H. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5198.
- (l) Vilim, J.; Knaus, T.; Mutti, F. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 14240.
- (m) Zheng, D.; Asano, Y. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 4237.
- (n) Zheng, D.; Asano, Y. *Green Chem.* **2020**, *22*, 4930.
- (o) Yavuzer, H.; Asano, Y.; Gröger, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19162.
- [18] For some reviews: (a) Chen, X.; Wang, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1167.
- (b) Mahatthanachai, J.; Bode, J. W. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 696.
- (c) Bijl, A. T.; Kuhl, N.; Glorius, F. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1182.
- (d) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.
- (e) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.
- (f) Cohen, D. T.; Scheidt, K. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 53.
- (g) Connon, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1203.
- (h) Flanagan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
- (i) Grossmann, A.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 314.
- (j) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
- (k) Menon, R. S.; Bijl, A. T.; Nair, V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5040.
- (l) Murauski, K. J. R.; Jaworski, A. A.; Scheidt, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1773.
- (m) Ryan, S. J.; Candish, L.; Lupton, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4906.
- (n) Wang, M. H.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14912.
- (o) Zhang, C.; Hooper, J. F.; Lupton, D. W. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2583.
- For some examples: (p) Shen, L.; Jia, W.; Ye, S. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 814.
- (q) Wu, J.; Mou, C.; Chi, Y. R. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 333.
- (r) Jiang, D.; Wu, Z.; Wang, J. *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 135.
- (s) Cui, Z.; Wang, B.; Li, J.; Pang, R.; Kang, Y.; Xiao, X. Q. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2410.
- (t) Wang, Q.; Meng, W.; Feng, X.; Du, H. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 918.
- [19] For some examples: (a) Dai, L.; Xia, Z.-H.; Gao, Y.-Y.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 18124.
- (b) Wu, Q.; Li, C.; Wang, W.; Wang, H.; Pan, D.; Zheng, P. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2323.
- (c) Romanov-Michailidis, F.; Besnard, C.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4906.
- (d) Chen, X.-Y.; Sun, L.-H.; Ye, S. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 4441.
- (e) Liu, P.; Lei, M.; Ma, L.; Hu, L. *Synlett* **2011**, 1133.
- (f) Jia, Q.; Wang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2212.
- (g) Liu, W.; Zhang, L.; Liao, X.; 2006Chen, J.; Huang, Y. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 9742.
- (h) Rai, V. K.; Sahu, G. P.; Rai, A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2664.
- (i) Raveendran, A. E.; Paul, R. R.; Suresh, E.; Nair, V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 901.
- (j) Schedler, M.; Wang, D.-S.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2585.
- (k) Sun, F.; Lu, F.; Song, X.; Wu, W.; Zhang, K.; Yu, C.; Li, T.; Wei, D.; Yao, C. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 51.
- (l) Zhang, C.-L.; Gao, Z.-H.; Liang, Z.-Q.; Ye, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2862.
- (m) Tao, S.; Xiao, J.; Li, Y.; Sun, F.; Du, Y. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2536.
- [20] Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 537.
- [21] Song, J. J.; Tan, Z.; Reeves, J. T.; Gallou, F.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2193.

- [22] Aoyama, T.; Kondo, K.; Fukuda, Y.; Maeda, Y.; Ishii, S. *Synthesis* **2006**, 589.
- [23] Shen, Z.-L.; Ji, S.-J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3137.
- [24] Suzuki, Y.; Bakar, M. D. A.; Muramatsu, K.; Sato, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4227.
- [25] Song, J. J.; Gallou, F.; Reeves, J. T.; Tan, Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1273.
- [26] Kano, T.; Sasaki, K.; Konishi, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4615.
- [27] Fukuda, Y.; Maeda, Y.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Synthesis* **2006**, 1937.
- [28] Goswami, P.; Singh, G.; Anand, R. V. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1982.
- [29] Zhang, J.; Du, G.; Xu, Y.; He, L.; Dai, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 7153.
- [30] Zhang, J.; Wang, Y.; Du, G.; Gu, C.-Z.; Dai, B. *Chin. J. Chem.* **2015**, 33, 1211.
- [31] Zhang, J.; Du, G.; Gu, C.-Z.; Dai, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 914 (in Chinese).
- (张洁, 杜广芬, 顾承志, 代斌, 有机化学, **2017**, 37, 914.)
- [32] Fukuda, Y.; Maeda, Y.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, 54, 397.
- [33] He, L.; Zhang, J.; Fan, Y.-C.; Du, G.-F.; Zhang, J.; Dai, B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 5861.
- [34] Chen, D.-D.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5578.
- [35] (a) Jin, Z.; Xu, J.; Yang, S.; Song, B.-A.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 12354.
(b) Fier, P. S.; Maloney, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 1441.
- [36] Sun, F.; Yin, T.; Wang, Y.; Feng, A.; Yang, L.; Wu, W.; Yu, C.; Li, T.; Wei, D.; Yao, C. *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 578.
- [37] Lv, Y.; Luo, G.; Liu, Q.; Jin, Z.; Zhang, X.; Chi, Y. R. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 36.
- [38] Aldeco-Perez, E.; Rosenthal, A. J.; Donnadiou, B.; Parameswaran, P.; Frenking, G.; Bertrand, G. *Science* **2009**, 326, 556.
- [39] Hota, P. K.; Sau, S. C.; Mandal, S. K. *ACS Catal.* **2018**, 8, 11999.
- [40] Hota, P. K.; Maji, S.; Ahmed, J.; Rajendran, N. M.; Mandal, S. K. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 575.

(Zhao, C.)