

申报 2018 年度湖南省自然科学奖公示材料

(2018 年度)

1、项目名称：

惰性碳-氢键参与的亲核反应方法学研究及其在有机合成中的应用

2、推荐单位意见：

亲核试剂参与的亲核取代和加成反应是构筑碳-碳和碳-杂键的重要方法。本项目针对传统的亲核试剂如格氏试剂和锂试剂存在价格昂贵、活性过高而容易发生副反应、合成和使用过程中生成大量金属卤代物废料等问题，新颖地提出了直接以惰性 C-H 键作为潜在的亲核试剂，在过渡金属或者非金属催化剂的作用下，实现不同类型的惰性 C_{sp^3} -H 和 C_{sp^2} -H 键的活化并与各种亲电试剂进行取代和加成反应，建立了多种高效的 C-H 键活化及其构筑 C-C 键、C-N 键和 C-S 键的有机合成方法，并将其应用于多类有机化合物的合成。直接以惰性 C-H 键作为亲核试剂，以取代传统的昂贵和高度功能化的（类）金属试剂，能够有效避免中间体的合成和分离纯化，从原理和源头上减少合成中废弃物的生成（减排）和减少合成步骤（降低能耗），契合湖南省建设“资源节约、环境友好”两型社会的要求。截至 2016 年底，研究成果在 *Green Chem.*, *Chem. Commun.*, *Org. Lett.*, *Adv. Synth. Catal.* 等国际优秀期刊上共发表 SCI 论文 33 篇；其中 8 篇代表性论文他引共计 287 次。

3、项目简介：

构筑新的碳-碳和碳-杂键是有机合成化学的基础和关键。碳-碳和碳-杂键合成中最常用和可靠的反应类型依然是借助亲核性碳原子参与各种亲核取代或加成反应；但是经典的亲核性碳原子如格氏试剂和锂试剂亟需解决价格昂贵、活性过高而容易发生副反应、合成和使用过程中生成大量金属卤代物废料等缺点。而有机化合物中最广泛存在的化学键就是 C-H 键，所以本项目以惰性 C-H 键作为潜在的亲核试剂（本文所阐述的惰性 C-H 键，不包含酸性的 C-H 键，如羰基的 α

位 C-H 键，下同)，取代传统的功能化的金属有机试剂，借助金属催化剂原位将其转化为 C-M 复合物，并参与各种亲核取代或加成反应，能够有效避免中间体的合成和分离纯化，从原理和源头上减少合成中废弃物的生成（减排）和减少合成步骤（降低能耗），契合湖南省建设“资源节约、环境友好”两型社会的要求。

研究内容和科学发现：

本项目依次实现了**(1)**定位基导向的铈催化的芳烃 C_{sp2}-H 键的活化与 N-氟代双苯磺酰亚胺的亲核取代反应、与炔烃的亲核加成反应，以及银催化的烯酰胺 C_{sp2}-H 键的活化及其与过硫醚的亲核取代反应；**(2)**实现了氮杂芳烃苄位 C_{sp3}-H 键与芳香醛、亚硝基化合物以及亚胺的亲核加成反应，发展了一种通用的对氮杂芳烃苄位 C_{sp3}-H 键进行功能化修饰的方法；**(3)**在自由基引发剂存在条件下，实现了醛 C_{sp2}-H 键的均裂和脱羧，并与氮杂芳烃的自由基类型亲核加成反应；以及芳烃苄位 C_{sp3}-H 活化和亲核性碘代，及其 N-苄基化-酰胺化串联反应研究。

科学价值：

本项目建立了多种高效的 C_{sp3}-H 键与 C_{sp2}-H 键活化及其构筑 C-C 键、C-N 键和 C-S 键的有机合成方法；在理论和实验上证实了将惰性碳-氢键直接用于亲核取代反应的可行性，并将其用于天然产物和药物合成等多步骤有机合成之中。

同行评价：

本项目发表的 8 篇代表性论文均刊载于 *Green Chem.*, *Adv. Synth. Catal.*, *Org. Lett.* 等有机合成和绿色化学国际权威刊物，这些研究成果得到了国内外同行专家的在 *Chem. Rev.*, *Chem. Soc. Rev.*, *J. Am. Chem. Soc.* 等国际 TOP 学术刊物的正面评价和积极引用，8 篇代表性论文累计他引 287 次。

4、客观评价：

建立了通过过渡金属催化、质子酸促进或者自由基途径实现 C_{sp2}-H 键与 C_{sp3}-H 键活化及其亲核取代反应和加成反应构筑 C-C 键和 C-X 键的新方法，相关成果发表 SCI 论文 33 篇；其中 8 篇代表性论文（篇均影响因子 5.88，他引次数合计 287 次）。代表性的评价如下：

(1)、定位基导向的芳烃 C_{sp2}-H 键的活化及其参与的亲核反应（代表性论文编号[1], [2], [3]）

韩国高等科学技术研究所的 Sukbok Chang 院士在其发表的 *Chem. Rev.* (2017, 117, 9247–9301. IF: 47.9.) 中, 对我们课题组在定位基导向的铈催化的芳烃 C_{sp2}-H 活化及其与 N-氟代双苯磺酰亚胺的亲核取代反应方面的研究 (代表性论文[1]) 进行了一整段正面描述和评价: “杨罗和其合作者报道了 C_{sp2}-H 键与 NFSI 的氨基化反应, 反应通过环状铈中间体与亲电性的 NFSI 发生亲核取代而实现”。Sukbok Chang 院士在其另外一篇专著 (*Top. Organomet. Chem.*, Springer International Publishing Switzerland, 2015) 中, 同样高度评价了该工作。

国内江西科技师范大学的肖强教授在发表相关过渡金属催化 C-H 键活化和 C-N 键形成的综述 (*ChemCatChem* 2016, 8, 2178-2192.) 中, 也整段引用和正面评价了该研究成果 (代表性论文编号[1])。原文如下: “Yang, Li et al.^[23] developed an efficient electrophilic amidation strategy of 2-arylpyridine with NFSI as the commercially available amino source (Scheme 17). It was interesting that instead of the desired N-arylbenzenesulfonimide product, the sulfonamide product was exclusively delivered.....”。

北京大学医学部的焦宁教授 (国家杰青) 在其发表的关于银催化的 C-H 键活化和 C-C 键形成反应的综述 (*Chem. Soc. Rev.* 2016, 45, 4590-4627. IF: 38.6.) 中, 对我们代表性论文[2]的高度评价: “杨罗和其合作者建立了一种银参与的烯炔 C_{sp2}-H 键与二芳基过硫醚的氧化硫醚化反应, 通过简单有效的方式生成具有重要生理活性的芳基烯基硫醚。”原文如下: “Yang, Deng, and co-workers developed a Ag-mediated oxidative vinylic C–H sulfenylation of enamides **109** with diaryl disulfides, affording biologically important arylvinyl sulfides **110** in a simple, efficient way (Scheme 62).⁷⁸ This strategy can also be applied to vinylic C–H selenation of enamides.”。

(2)、氮杂芳烃苄位 C_{sp3}-H 活化及其亲核加成反应 (代表性论文[4], [5], [6])

印度 K. N. Singh 教授在其关于芳烃苄位 C_{sp3}-H 活化及其功能化反应的综述 (*Chem. Soc. Rev.* 2015, 45, 8062-8096. IF: 38.6.) 中, 积极评价了我们课题组氮杂芳烃苄位 C_{sp3}-H 活化及其亲核加成反应的研究成果, 其认为: 杨罗等人展示了一个有趣的质子酸促进的 2-甲基氮杂芳烃与亚硝基化合物的亲核加成反应。其对代表性论文[6]的评价原文如下: “Yang et al. showed an interesting Brønsted acid promoted nucleophilic addition of 2-methylazaarenes to nitroso compounds

affording azaarene-2-aldimines, azaarene-2-carbaldehyde, or azaarene-2-oximes selectively (Scheme 84).¹⁵⁹ p-Nitrobenzoic acid (50 mol%) was found to be optimal for the nucleophilic addition of azaarene to the nitroso compound. Several substituted 2-methylquinolines and nitroso compounds react nicely and show good functional group tolerance.”。

(3)、基于自由基机理实现芳烃苄位 C_{sp3}-H 活化及其亲核反应（代表性论文[7], [8]）

常州大学成江教授在其发表的关于缺电子烯烃的芳基化反应的文章（*Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5476–5479.）中，引用和描述我们的成果为：“醛是一种便宜易得的化学试剂，最近的研究揭示在合适的氧化剂存在时，脂肪醛能够当做理想的直链和支链碳自由基的前体……”。此外，南昌大学林森教授（*J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11162–11167.）对我们的成果的评价：“Recently, Yang⁶ disclosed a novel method to produce *N*-benzylisoquinolin-1(2*H*)-ones in moderate to high yields utilizing isoquinolines and toluene (**2a**) as reactants in the presence of a catalytic amount of iodine as the initiator. This method is simple and highly effective.”。

5、代表性论文专著目录：

序号	论文专著名称/ 刊名/作者	影响 因子	年卷页码	发表 时间	通讯 作者	第一 作者	国内作者	SCI 他引 次数	他引 总次 数	知识 产权 是否 归 国内 所有
1	Rhodium(III)-Catalyzed C(sp ²)-H Activation and Electrophilic Amidation with N-Fluorobenzenesulfonimide./Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 865-873./唐仁锦, 罗翠萍, 杨罗*, 李朝军*	5.65	2013, 355, 865-873.	2013年 02月 22日	杨罗	唐仁锦	唐仁锦, 罗翠萍, 杨罗	70	70	是
2	Silver – Mediated Oxidative Vinylic C-H Bond Sulfenylation of Enamides with Disulfides./Org. Biomol. Chem./杨罗*, 文庆, 肖福红, 邓国军*	3.56	2014, 12, 9519-9523.	2014年 10月 15日	杨罗	杨罗	杨罗, 文庆, 肖福红, 邓国军	26	26	是
3	Rhodium-Catalyzed Intermolecular Hydroarylation of Internal Alkynes with N-1-Phenylbenzotriazoles./Org. Biomol. Chem./周旺, 杨友清, 王治伟, 邓国军	3.56	2014, 12, 251 – 254.	2013年 11月 05日	周旺	周旺	周旺, 杨友清, 王治伟, 邓国军	19	19	是
4	Brønsted Acid Promoted Benzylic C-H Bond Functionalization of Azaarenes: Nucleophilic Addition to Aldehydes./Org. Biomol. Chem./王芳芳, 罗翠萍, 王奕, 邓国军, 杨罗*	3.56	2012, 10, 8605-8608.	2012年 09月 11日	杨罗	王芳芳	王芳芳, 罗翠萍, 王奕, 邓国军, 杨罗	46	46	是
5	C(sp ³)-C(sp ³) bond formation via Copper/Brønsted acid Co-catalyzed C(sp ³) – H bond Oxidative Cross-Dehydrogenative-Coupling (CDC) of Azaarenes./Green Chem./王芳芳, 罗翠萍, 邓国军, 杨罗*	9.12	2014, 16, 2428-2431.	2014年 01月 29日	杨罗	王芳芳	王芳芳, 罗翠萍, 邓国军, 杨罗	43	43	是



6	Brønsted Acid Catalyzed Benzylic C-H Bond Functionalization of Azaarenes: Nucleophilic Addition to Nitroso Compounds./Org. Lett./高旭, 张凤, 邓国军, 杨罗*	6.58	2014, 16, 3664-3667.	2014年07月01日	杨罗	高旭	高旭, 张凤, 邓国军, 杨罗	31	31	是
7	Metal-Free Oxidative Decarbonylative Coupling of Aliphatic Aldehydes with Azaarenes: Successful Minisci-type Alkylation of Various Heterocycles./Adv. Synth. Catal./唐仁锦, 康磊, 杨罗*	5.65	2015, 357, 2055-2060.	2015年06月10日	杨罗	唐仁锦	唐仁锦, 康磊, 杨罗	34	34	是
8	Iodine-Catalyzed Oxidative Functionalization of Azaarenes with Benzylic C(sp ³)-H Bonds via N-Alkylation/Amidation Cascade: Two-Step Synthesis of Isoindolo[2,1-b]isoquinolin-7(5H)-one./Org. Lett./罗文坤, 石鑫, 周旺, 杨罗*	6.58	2016, 18, 2036-2039.	2016年04月28日	杨罗	罗文坤	罗文坤, 石鑫, 周旺, 杨罗	18	18	是
合计								287	287	

6、主要完成人情况:

姓 名	排 名	职 务	职 称	工 作 单 位	完 成 单 位	对本项目贡献
杨 罗	1	无	副教授	湘潭大学	湘潭大学	项目总负责人, 全面负责项目总体方向的确定、研究思路以及研究方案的设计。指导本项目组其他成员和研究生实现了过渡金属催化、质子酸促进或者自由基途径的 sp^2 C-H 键、 sp^3 C-H 键的活化及其亲核取代反应和加成反应。对本项“重要科学发现”中第一至三点做出了关键

						性的贡献，是第 1，2，4，5，6，7，8 篇代表性论文的第一或者通讯作者。投入该项目研究工作量占本人工作量的 80%。
罗翠萍	2	无	实验员	湘潭大学	湘潭大学	作为分析测试人员，为本项“重要科学发现”中第一至三点做出了辅助和支撑性贡献；完成了部分化合物的分离、检测和结构鉴定，并对反应的机理推测和证实起了关键作用。担任第 1，4，5 篇代表性论文的共同作者。投入该项目研究工作量占本人工作量的 60%。
唐仁锦	3	无	无	湘潭大学	湘潭大学	作为主要参加者参与了重要科学发现第一点和第三点的实验设计、数据收集、论文撰写等工作。在攻读研究生期间，作为项目的主要参与者，是“重要科学发现”第一点和第三点的主要贡献者之一，提出并证实了 sp^2 C-H 键的活化及其参与亲核取代反应的可能性；并且发现了醛羰基的 sp^2 C-H 键在自由基条件下脱羰和与氮杂芳烃的亲核加成反应。担任第 1 和 7 篇代表性论文的第一作者。投入该项目研究工作量占本人工作量的 50%。
周 旺	4	无	副教授	湘潭大学	湘潭大学	作为主要参加者为“重要科学发现”第一点做出了关键贡献，实现了 sp^2 C-H 键的活化及其与炔烃的亲核加成反应。担任第 3 篇代表性论文的第一作者，且是第 8 篇代表性论文的共同作者。投入该项目研究工作量占本人工作量的 40%。

7、完成人合作关系说明：

本项目第一完成人杨罗、第二完成人罗翠萍均为湘潭大学化学学院教师，第四完成人周旺为湘潭大学化工学院教师；此三人都是“环境友好化学与应用教育部重点实验室（20070718）”和“绿色有机合成与应用湖南省重点实验室（2017TP1023）”研究团队的成员；从2010年起共同开展C-H键活化方面的研究工作，共同发表论文多项（代表性论文1，3，4，5，7和8）。第三完成人唐仁锦为第一完成人杨罗指导的硕士研究生。项目完成人的主要合作方式为：课题设计、数据分析和讨论、合作申请科研项目、合作发表学术论文等方式。各完成人之间的合作成果体现在共同署名的代表性论文上。