

推荐国家自然科学基金项目公示

项目名称	基于金属卡宾的交叉偶联
推荐单位	教育部
推荐单位意见： <p>我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。</p> <p>该项目基于在卡宾化学领域的长期积累，将过渡金属催化的交叉偶联反应与金属卡宾化学相结合，发展了一系列构建碳碳键的新方法，拓展了经典的过渡金属催化的卡宾转移反应以及交叉偶联反应的范畴。主要研究成果包括：发展了基于钯卡宾过程的交叉偶联反应，如氧化偶联、还原偶联以及与羰基化相结合的多组分串联反应等；发现了基于铜卡宾转移插入过程的交叉偶联反应并发展了一系列相关的偶联反应，提出了基于金属卡宾过程的碳氢键官能团化的新模式；系统地揭示了包含有金属卡宾过程的交叉偶联是一大类具有普遍性的偶联反应新类型，并进一步提出重氮化合物、对甲苯磺酸脒以及相关的卡宾前体作为交叉偶联组分的概念。</p> <p>项目代表性成果发表在国际著名期刊 <i>Acc. Chem. Res.</i> ; <i>J. Am. Chem. Soc.</i> ; <i>Angew. Chem. Int. Ed.</i> 上，在国内外学术界产生重要影响，得到国内外同行的公认和高度评价。</p> <p>对照国家自然科学基金授奖条件，推荐该项目申报 2017 年度国家自然科学基金二等奖。</p>	

项目简介:

本项目属于化学学科中有机合成化学领域的基础研究。过渡金属催化的卡宾转移是一类重要的有机反应,经典的过程包括环丙烷化、C-H键插入、形成叶立德等。这些催化反应经过几十年的研究,已经发展出一系列在合成化学中具有广泛用途的反应,其中一些已在大规模工业生产中得到应用。另一方面过渡金属催化的交叉偶联反应已经成为合成化学不可或缺的手段,在材料科学、生命科学等各个领域发挥重要作用。金属卡宾反应和过渡金属催化的交叉偶联反应是有机化学研究领域两个十分重要的方向,相关的研究分别于2005年和2010年被授予诺贝尔化学奖。然而这两个重要的领域多年以来一直独立发展,相互关联很少。该项目的重要科学贡献在于将过渡金属催化的交叉偶联反应与金属卡宾化学相结合,发展了一系列新颖的构建碳碳键的新方法,其中主要科学发现总结归纳如下:

- 1) 发展了一系列基于钌卡宾过程的交叉偶联反应,包括氧化偶联、还原偶联以及与羰基化相结合的多组分串联反应等,建立了一系列构建碳碳双键以及碳碳单键的新方法;成功地在同一卡宾碳上生成了两根不同的碳-碳键,揭示了钌卡宾转移插入后的中间体与其它各种金属试剂反应的可能性;系统地展示了重氮化合物作为交叉偶联反应组分的普遍性,显著地拓展了经典的钌催化交叉偶联的范畴。
- 2) 首次发现基于铜卡宾转移插入过程的交叉偶联反应并发展了一系列相关的偶联反应;提出了基于金属卡宾过程的碳氢键官能团化的新模式,和经典的卡宾 C-H 键插入相比,这种新的反应模式经历不同的机理过程,在电性上具有互补性;基于这种反应模式,进一步建立了通过铜催化对甲苯磺酸脎和末端炔烃偶联合成多取代联烯以及构建 C(sp³)-C(sp)键的新方法。
- 3) 系统地揭示了包含有金属卡宾过程的交叉偶联是一大类具有普遍性的,不同于经典过程的偶联反应新类型,并进一步提出重氮化合物、对甲苯磺酸脎以及相关的卡宾前体作为交叉偶联组分的概念。

上述具有鲜明特色的研究拓展了经典的金属催化卡宾转移反应的范畴,展示了金属卡宾反应以及偶联反应新的可能性。过渡金属催化的卡宾偶联作为一种新型的交叉偶联反应将会在金属有机化学以及有机合成方法学中占据重要地位。研究结果在国内外学术界产生重要影响,该项目多次应邀撰写相关的综述,提出的若干反应模式和概念被同行广泛底应用于各自的研究,主要完成人多次在国际国内重要学术会议上作大会报告或邀请报告。

该项目共发表 SCI 收录论文 132 篇,包括 *Acc. Chem. Res.* 1 篇, *J. Am. Chem. Soc.* 8 篇, *Angew. Chem. Int. Ed.* 13 篇, 8 篇代表性论文他引 800 余次;授权中国发明专利 2 项;主编相关的学术专著 1 本 (Springer 出版社)。本项目的部分内容曾获得 2011 年北京市科学技术二等奖以及 2015 年教育部自然科学一等奖。

客观评价:

一、钯催化的卡宾交叉偶联反应（代表性论文 1-4）

1) α -羰基重氮化合物与芳基硼酸的氧化偶联反应(*J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1566) (代表性论文1)。该工作是首例钯催化以重氮化合物为偶联试剂的氧化偶联反应。论文发表后被德国著名有机化学家Knochel教授积极评述, 认为是合成 α -芳基取代的 α,β -不饱和羰基化合物的有效方法 (*Synfacts*, **2008**, *4*, 0404) (其它引文1)。随后美国Scripps研究所的Fokin教授开展了三氮唑为卡宾前体的类似研究, 论文中写道“Initially we attempted to capture the diazotautomer of **1** by reaction with phenylboronic acid, effectively mimicking the Barluenga and Wang reaction (eq 1).” (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14670) (代表性引文1)。

项目组对于该反应的进一步研究发现了无过渡金属存在下 α -羰基重氮化合物与芳基硼酸衍生物的偶联 (*Org. Lett.* **2009**, *11*, 1667)。该论文发表之后西班牙著名化学家Barluenga发表了对甲苯磺酰脲和芳基硼酸的偶联, 论文中写道“*It is noteworthy that the cross-coupling reaction of aryl boronic acids with α -diazocarbonyl compounds, which gives rise to α -aryl- α,β -unsaturated carbonyls in a process that requires the participation of a Pd catalyst, has very recently been reported; and while preparing this manuscript, the metal free arylation of α -diazocarbonyl compounds with boroxines was communicated.*” (*Nat. Chem.* **2009**, *1*, 494) (其它引文2)

2) 钯催化的末端炔与对甲苯磺酰脲的氧化偶联 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3510) (代表性论文2)。本论文是首次报道末端炔与重氮化合物/脲的氧化偶联, 该论文发表以后有机化学专业网站给予了介绍 ([Organic Chemistry Portal](#))。国内外的若干研究组也开展了相关的氧化偶联工作, 并对该项工作在背景中给予了积极评价, 大量引用本项目发表的卡宾偶联论文。例如, 华南理工大学江焕峰教授在2014年发表了对甲苯磺酰脲的氧化偶联, 在前言背景中写道“Barluenga, Wang and others have demonstrated the synthetic utility of metal/carbene species (derived from *N*-tosylhydrazones) in cross-coupling reactions. Such a methodology has emerged as a powerful strategy for the construction of structurally diverse molecules which might be difficult to access by other cross-couplings.” (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14485-14489) (代表性引文2)。

3) 钯催化脲、末端炔与卤苯的三组分偶联反应 (代表性论文 3)。论文发表后Barluenga教授在其综述中对该偶联反应以及本项目发表的其它卡宾偶联的研究进行了大篇幅的介绍 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7486) (代表性引文 3)。该论文被 Knochel 教授积极评述, 认为是一个二苯甲基炔烃衍生物合成的便捷方法 “A highly expedient method for the direct synthesis of benzhydryl acetylene derivatives...” (*Synfacts*, **2011**, *2*, 0197) ((其它引文 3), 并被 *Synfacts* 编辑部选为“*Synfacts of the Month*”; 有机化学专业网站 ([Organic Chemistry Portal](#)) 也给予了积极介绍。类似的概念也被同行成功地应用于相关的体系 (例如: *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5370; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1370; *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4498)。

4) 钯催化一氧化碳存在下和芳香卤化物的多组分偶联 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1139) (代表性论文 4)。该偶联反应经历了较为复杂的过程, 其反应机理引起人们兴趣。论文发表以后西班牙著名金属有机化学 Albéniz 教授和 Espinet 教授对该反应的机理进行了详细的探讨。在前言中写道“Among the new tandem transformations that use carbene precursors and are believed to involve a migratory insertion step, Wang et al. reported an interesting Pd-catalyzed synthesis of keto derivatives from aryl iodides, CO, and

diazoalkanes as carbene precursors...”。该机理研究证实了代表性论文4中提出的机理假设，结论中写道“*These results strongly support Wang’s mechanistic proposal for the multicomponent coupling of diazo derivatives and arylhalides in the presence of CO (Scheme 2).*” (*Organometallics* **2012**, *31*, 5494) (代表性引文4)。该论文被 *Synfacts* 介绍 (*Synfacts*, **2010**, *4*, 0458) (其它引文4)。

二、铜催化的卡宾交叉偶联反应(代表性论文5-7)

1) 铜催化的*N*-对甲苯磺酰基脒与1,3-氮杂茂的偶联 (*J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3296) (代表性论文5)。这个反应首次实现基于铜卡宾转移插入过程的偶联，是一种利用卡宾实现碳氢键活化的新模式，代表了概念上的重要突破。基于类似概念，随后有多个课题组发展了铜或铑催化的偶联反应 (例如: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 775; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2510; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13565; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15257)。最近，著名有机化学家Bolm教授发表了铑催化的环化反应，其在前言中也提到这一概念：“*Metal-catalyzed carbene insertion is an attractive strategy for the construction C-C bonds. Addressing aromatic C-H bonds proved particularly challenging. Along these lines, the groups of Wang, Satoh, and Miura developed direct alkylation of azoles...*” (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12349) (代表性引文5)。

2) 铜催化的经由脒和末端炔偶联的C(sp)-C(sp³)键形成反应 (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5742) (代表性论文6)。论文发表以后有机化学专业网站 (organic-chemistry.org) 给予了专题介绍。该论文促进了国内外同行相关偶联反应的研究。例如，天津大学马军安教授研究了铜催化下末端炔和三氟重氮乙烷的偶联，在其前言背景中写道“...the groups of Fu, Fox, and Wang reported the cross-coupling of alkynes with diazo compounds catalyzed by CuI or Pd^{II} to afford the corresponding products.... Based on these important precedents, we examined...” (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6227) (代表性引文6)。

3) 铜催化对甲苯磺酰脒与末端炔烃偶联合成联烯 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1114) (代表性论文7)。文章发表后，得到*Synfacts*杂志的介绍 (*Synfacts* **2011**, *4*, 431) (其它引文5)；美国Frantz教授在关于联烯催化合成进展的综述中给予高度评价：“*For example, elegant work recently reported by Wang on the coupling of N-tosylhydrazones and terminal alkynes via Cu(I) catalysis provides a very convenient and modular racemic approach to 1,3-disubstituted and trisubstituted allenes*” (*ACS Catal.* **2014**, *4*, 519)。最近英国剑桥大学的著名有机化学家Ley教授基于我们所提出的机理，发展了通过流动反应装置的联烯合成。他在研究背景中提到：“*Following the mechanism described by Wang et al., the reaction is expected to...*” (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7920) (代表性引文7)。

三、系统地提出以重氮化合物、对甲苯磺酰脒作为交叉偶联组分的概念(*Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236) (代表性论文8)

该Account论文对基于卡宾的交叉偶联反应的研究起到了积极的推进作用，引起学术界的广泛关注。英国格拉斯哥大学的France博士在对我们的相关工作的专题亮点评述 (Highlights) 中写道“*In recent years, transition metal-catalyzed coupling reactions involving diazo compounds or N-tosylhydrazones have facilitated the generation of metal carbene intermediates in situ...*” (*ChemCatChem* **2014**, *6*, 711) (代表性引文8)。该论文发表以后被大量引用，是Thomson Reuters公司统计的所在领域的高被引论文(Top 1%)。

鉴于上述研究的国内外影响，本项目主要完成人王剑波应邀在第 11 届四面体国际学术会议上做大会报告（2010 年，北京）；两次在全国金属有机化学学术讨论会上做大会报告（2010 年第 16 届温州、2016 年第 19 届杭州）；在第 16 届导向有机合成的金属有机化学国际研讨会上做邀请报告（2011 年，上海）；在首届金属有机化学与催化国际学术研讨会上做大会报告（2012，北京）；在第八届全国有机化学学术研讨会上做大会报告（2013 年，重庆）；在第 45 届 IUPAC 大会上做主旨（Keynote）报告（2015，韩国釜山）；第十一届全国物理有机化学学术会议上做大会报告（2015，北京）；第十四届全国均相催化学术讨论会上做大会报告（2015，大连）；在第 13 届京都国际有机化学会议（IKCOC-13）上做邀请报告（2015，日本京都）；在第七届均相催化国际研讨会上做 Keynote 报告（2016，合肥）。主要完成人获得若干重要科研奖励，包括礼来科研成就奖（2006）；中国化学会—BASF 公司青年知识创新奖（2008）等，本项目部分研究成果曾获得 2011 年北京市科学技术二等奖以及 2015 年教育部自然科学一等奖。

代表性论文专著目录:

(1) Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of α -Diazocarbonyl Compounds with Arylboronic Acids

Cheng Peng, Yan Wang, and Jianbo Wang*

J. Am. Chem. Soc. **2008**, *130*, 1566-1567.

(2) Pd-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of *N*-Tosylhydrazones or Diazoesters with Terminal Alkynes: A New Route to Conjugated Enynes

Lei Zhou, Fei Ye, Jiachen Ma, Yan Zhang and Jianbo Wang*

Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 3510-3514.

(3) Pd-Catalyzed Three-Component Coupling of *N*-Tosylhydrazone, Terminal Alkyne, and Aryl Halide

Lei Zhou, Fei Ye, Yan Zhang, and Jianbo Wang*

J. Am. Chem. Soc. **2010**, *132*, 13590-13591.

(4) Palladium-Catalyzed Carbonylation/Acyl Migratory Insertion Sequence

Zhenhua Zhang, Yiyang Liu, Mingxing Gong, Xiaokun Zhao, Yan Zhang and Jianbo Wang*

Angew. Chem. Int. Ed. **2010**, *49*, 1139-1142.

(5) Copper-Catalyzed Direct Benzylolation or Allylation of 1,3-Azoles with *N*-Tosylhydrazones

Xia Zhao, Guojiao Wu, Yan Zhang and Jianbo Wang*

J. Am. Chem. Soc. **2011**, *133*, 3296-3299.

(6) C(sp)-C(sp³) Bond Formation through Cu-Catalyzed Cross-Coupling of *N*-Tosylhydrazones and Trialkylsilylalkynes

Fei Ye, Xiaoshen Ma, Qing Xiao, Huan Li, Yan Zhang and Jianbo Wang*

J. Am. Chem. Soc. **2012**, *134*, 5742-5745.

(7) Coupling of *N*-Tosylhydrazones with Terminal Alkynes: Synthesis of Trisubstituted Allenes

Qing Xiao, Ying Xia, Huan Li, Yan Zhang and Jianbo Wang*

Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 1114-1117.

(8) Diazo Compounds and *N*-Tosylhydrazones: Novel Cross-Coupling Partners in Transition-Metal-Catalyzed Reactions

Qing Xiao, Yan Zhang, Jianbo Wang*

Acc. Chem. Res. **2013**, *46*, 236-247.

主要完成人情况:

1、姓名: 王剑波; 排名: 第一; 行政职务: 教育部重点实验室主任; 技术职称: 教授
工作单位: 北京大学; 完成单位: 北京大学

对本项目技术创造性贡献: 本项目的工作是基于王剑波教授领导的学术组在金属卡宾化学方面长年积累的基础上开展的。王剑波教授是项目总负责人, 包括研究工作的总体方向、项目方案、技术路线的确定及具体实施, 对于本项目所有发现点的工作均起主要贡献作用, 是代表性论文 1-8 的通讯作者。

曾获国家科技奖励情况: 无

2、姓名: 张艳; 排名: 第二; 行政职务: 无; 技术职称: 教授
工作单位: 北京大学; 完成单位: 北京大学

对本项目技术创造性贡献: 张艳教授自 2008 年以来全职参与申请项目研究, 协助进行课题设计、指导和论文撰写工作。此外, 承担了实验室日常管理、新生实验培训、研究过程中的实验指导等方面的工作。主要发现点是钯催化的卡宾交叉偶联反应及铜催化的相应反应研究, 是代表性论文 2-8 的作者之一。

曾获国家科技奖励情况: 无

3、姓名: 周磊; 排名: 第三; 行政职务: 无; 技术职称: 副教授
工作单位: 中山大学; 完成单位: 北京大学

对本项目技术创造性贡献: 周磊副教授在北京大学进行博士后研究期间(2009 年 11 月-2011 年 9 月) 主要参与基于金属卡宾过程的有机合成新方法研究。主要发现点是钯催化脞、末端炔与卤苯的三组分偶联反应以及对甲苯磺酰基脞与芳基硼酸以及端炔的氧化偶联反应, 是代表性论文 2, 3 的第一作者。

曾获国家科技奖励情况: 无

4、姓名: 肖卿; 排名: 第四; 行政职务: 无; 技术职称: 副教授
工作单位: 第三军医大学; 完成单位: 北京大学

对本项目技术创造性贡献: 肖卿副教授在北京大学读博士期间(2007 年 9 月-2012 年 7 月) 主要参与基于金属卡宾过程的有机合成新方法研究。主要发现点是铜催化对甲苯磺酰脞与端炔偶联合成联烯的反应, 以及重氮化合物作为交叉偶联组分概念的提出。是代表性论文 7、8 的第一作者。

曾获国家科技奖励情况: 无

5、姓名: 张振华; 排名: 第五; 行政职务: 无; 技术职称: 副教授
工作单位: 中国农业大学; 完成单位: 北京大学

对本项目技术创造性贡献: 张振华副教授在北京大学读博士期间(2005 年 9 月-2011 年 7 月) 主要参与基于金属卡宾过程的有机合成新方法的研究。主要发现点是实现了在一氧化碳存在下重氮化合物和芳香卤化物的多组分偶联以及零价钯催化的重氮羰基化合物的直接羰基化反应。是代表性论文 4 的第一作者。

曾获国家科技奖励情况: 无

完成人合作关系说明：

本项目是在第一完成人王剑波教授领导下完成的。第一完成人是本项目的负责人，负责本项目研究内容的整体设计、学术思想的提出，以及研究工作的学术指导，是包括代表性论文1—8篇论文在内的全部论文的通讯作者，对主要发现点均做出了实质贡献。第二完成人参与申请项目研究，协助进行课题设计、指导和论文撰写工作。此外，承担了实验室日常管理、新生实验培训、研究过程中的实验指导等方面的工作，是代表性论文2—8的作者。第三、第四以及第五完成人分别为本项目做出了实质性的贡献。具体合作关系说明如下：

1) 第三完成人在北京大学进行博士后研究期间（2009年11月—2011年9月），在第一完成人指导下开展了钯催化的卡宾交叉偶联反应的研究，作为主要贡献人完成了钯催化胺、末端炔与芳卤的三组分偶联反应以及对甲苯磺酰基胺与芳基硼酸以及端炔的氧化偶联反应。是代表性论文2, 3的第一作者。

2) 第四完成人在北京大学攻读博士学位期间（2007年9月—2012年7月），在第一、二完成人指导下开展了铜以及钯催化的卡宾交叉偶联反应的研究，作为主要贡献人完成了铜催化对甲苯磺酰基胺与端炔偶联合成联烯的反应。是代表性论文7, 8的第一作者。

3) 第五完成人在北京大学攻读博士学位期间（2005年9月—2011年7月），在第一、二完成人指导下开展了钯催化的卡宾交叉偶联反应的研究，作为主要贡献人完成了在一氧化碳存在下重氮化合物和芳香卤化物的多组分偶联以及零价钯催化的重氮羰基化合物的直接羰基化反应。是代表性论文4的第一作者。

知情同意证明:

知情同意证明-彭程

本人彭程(身份证号:320981198208012974)同意以下的论文作为代表性论文参评
2017 年度国家自然科学基金(第一完成人王剑波)。

(1) Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of α -Diazocarbonyl Compounds
with Arylboronic Acids

Cheng Peng, Yan Wang, and Jianbo Wang*

J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 1566-1567.

彭程

2016 年 12 月 28 日

知情同意证明

本人赵霞(身份证号:120101198310303046)同意以下的论文作为代表性论文参
评 2017 年度国家自然科学基金(第一完成人王剑波)。

Copper-Catalyzed Direct Benzylolation or Allylation of 1,3-Azoles with
N-Tosylhydrazones

Xia Zhao, Guojiao Wu, Yan Zhang and Jianbo Wang*

J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 3296-3299.

赵霞

2016 年 12 月 28 日

知情同意证明

本人叶飞(身份证号：41030319880122373X)同意以下的论文作为代表性论文

参评 2017 年度国家自然科学奖 (第一完成人王剑波)

C(sp)-C(sp³) Bond Formation through Cu-Catalyzed Cross-Coupling of
N-Tosylhydrazones and Trialkylsilylalkynes
Fei Ye, Xiaoshen Ma, Qing Xiao, Huan Li, Yan Zhang and Jianbo Wang*
J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 5742-5745.

叶飞

2016 年 12 月 28 日

叶飞

2016.12.28