

4-酰基/氨基羰基/烷氧羰基取代汉斯酯参与的有机反应研究进展

刘垌^{a,b} 郑刚^a 范国强^a 杜洪光^{*,b} 谭嘉靖^{*,b}

(^a 中石化(北京)化工研究院有限公司 北京 100013)

(^b 北京化工大学 化学学院 北京 100029)

摘要 近年来, 4-酰基、氨基羰基和烷氧羰基取代汉斯酯作为一种新型的自由基供体试剂, 已成为当前热门的研究方向之一. 该类化合物可以通过光化学、电化学或化学氧化等体系在温和条件下产生相应的酰基、氨基羰基或烷氧羰基自由基, 从而发生一系列自由基加成/偶联反应. 由于其所含二氢吡啶骨架具有还原性, 该类自由基前体常表现出独特的反应活性, 并且对于过渡金属催化、有机小分子催化的协同体系具有良好的兼容性. 此外, 该类反应条件通常具有环境友好、官能团适用性高以及生物相容性良好等特点, 在药物化学和化学生物学领域具有重要的研究价值. 本综述将分别介绍酰基自由基、氨基羰基自由基和烷氧羰基自由基, 重点探讨自由基产生体系、反应机理以及基于汉斯酯骨架的合成策略所具有的独特性和应用.

关键词 4-取代汉斯酯; 酰基/氨基羰基/烷氧羰基自由基; 光催化反应; 电化学有机合成; 绿色化学

Research Progress in Organic Reactions Involving 4-Acyl/Carbamoyl/Alkoxy carbonyl Substituted Hantzsch Esters

Liu, Li^{a,b} Zheng, Gang^a Fan, Guoqiang^a Du, Hongguang^{*,b} Tan, Jiajing^{*,b}

(^a Sinopec Beijing Research Institute of Chemical Industry, Beijing 100013)

(^b Beijing University of Chemical Technology, College of Chemistry, Beijing 100029)

Abstract In recent years, 4-acyl/carbamoyl/alkoxy carbonyl-substituted Hantzsch esters have been increasingly utilized as a new class of radical precursor reagents, emerging as one of major research topics for synthetic chemists. These compounds can generate the corresponding acyl, carbamoyl, and alkoxy carbonyl radicals under mild conditions through photochemical, electrochemical, or chemical oxidation systems, leading to a wide array of radical addition/coupling reactions. Due to the reducibility of their dihydropyridine skeleton, these radical precursors often exhibit unique reactivities and display good compatibility with transition metal-catalysis and organocatalysis systems. In addition, the reported reaction conditions typically feature for environmental friendliness, highly functional group-tolerance, and biocompatibility, which should have significant research value in the fields of medicinal chemistry and chemical biology. Herein, this review summarizes the research progress of acyl, carbamoyl and alkoxy carbonyl radicals, and focuses on radical generation system, mechanistic underpinnings, as well as the uniqueness and applications of the synthetic strategies with such Hantzsch esters.

Keywords 4-substituted Hantzsch esters; acyl/carbamoyl/alkoxy carbonyl radicals; photocatalysis; electro-organic synthesis; green chemistry

1 引言

作为 1,4-二氢吡啶(1,4-dihydropyridine, 简称 DHP)类化合物, 汉斯酯(Hantzsch Esters)由德国化学家 Hantzsch^[1]利用醛、酮和胺三组分缩合反应制备. 自 1881 年发现以来, 汉斯酯作为氢供体和电子供体的应用在有机化学领域已取得一系列进展. 唐卓课题组^[2]最早提出取代汉斯酯作为自由基碳源试剂, 实现了亚胺底物的烷基化加成反应. 近期研究显示, 4-烷基取代汉斯酯易在光照射下可通过光催化剂的单电子转移(Single

Electron Transfer, SET)氧化过程产生烷基自由基^[3]. 例如, 2016 年 Nishibayashi 课题组^[4]首次在可见光诱导条件下利用苄基取代汉斯酯作为自由基源实现了腈基芳香烃的烷基取代反应. 随着近年来自由基化学的快速发展, 特别是光催化领域的发展, 为自由基反应提供了温和的自由基引发条件. 马晶、程旭^[5]以及 Molander^[6]等课题组相继开发了光氧化条件下的烷基取代汉斯酯衍生物参与的自由基-自由基偶联策略. 此外, Melchiorre^[7]、Liu^[8]、程旭^[9]、Meggers^[10]课题组分别报道了烷基取代汉斯酯同烯烃底物的自由基加成反应. 上述成果充

* E-mail: dhg@mail.buct.edu.cn; tanjj@mail.buct.edu.cn

Received April 6, 2023; published May 11, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21702013, 22271010), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities in BUCT (No. XK1802-6).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21702013, 22271010)和北京化工大学中央高校基本科研业务费专项资金(No. XK1802-6)的资助.

分显示出 4-烷基取代汉斯酯的合成潜力和应用价值。

设计合成全新的 4-取代汉斯酯型自由基前体, 探索其在自由基化学中的应用也逐步引起了合成化学家的广泛关注。2019 年, Melchiorre 课题组^[11]首次报道了 4-酰基取代汉斯酯作为自由基前体的应用, 其可通过 α -羰基醛、酮和胺缩合关环高效制备。紫外-可见吸收光谱实验表明, 在 405 nm 处照射 4-酰基-1,4-二氢吡啶类化合物, 可使其成为激发态, 有效地参与单电子转移过程并产生相应的酰基自由基。此外, 该激发态具备强光致还原性(* $E_{\text{red}} = -1.10$ V vs. SCE), 在反应过程中可作为还原剂使用。

酰基取代汉斯酯产生酰基自由基经过两种途径 (Figure 1)。途径 A 由酰基取代汉斯酯在光照条件下成为激发态, 经过单电子氧化得到吡啶自由基阳离子中间体 **Pyr-H⁺**, 其碳-碳键断裂得到酰基自由基与吡啶阳离子中间体 **Pyr-H⁺**。Pyr-H⁺ 随后脱氢成吡啶化合物。途径 B 则是酰基取代汉斯酯作为还原剂, 激发态光催化剂作为氧化剂, 经过单电子氧化进行还原猝灭, 得到 **Pyr-H⁺**。所产生的酰基自由基参与后续的反应过程。

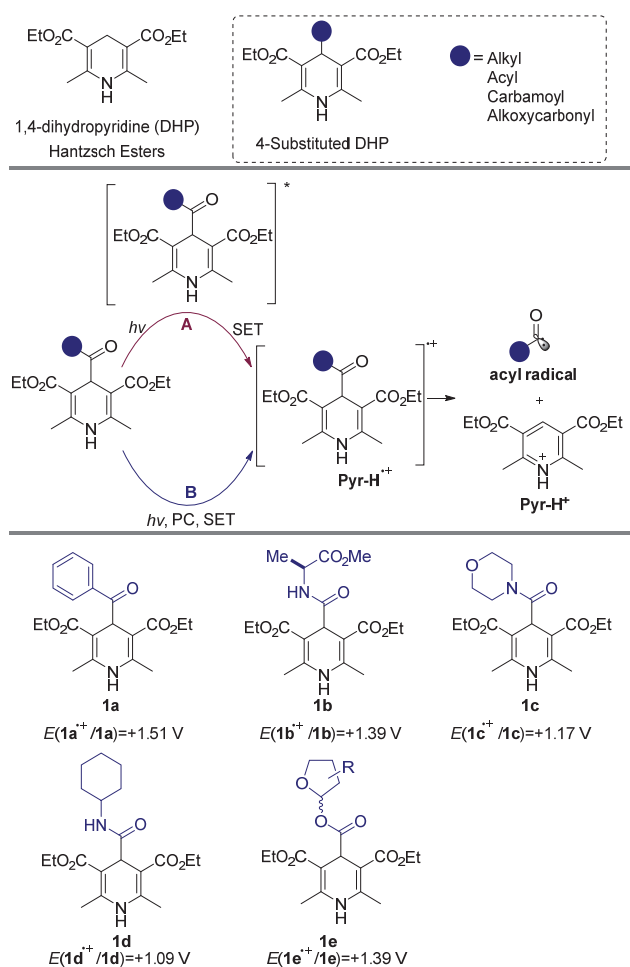


图1 DHP 列表以及 4-酰基取代汉斯酯产生酰基自由基机理
Figure 1 DHP catalogue and mechanism of acyl radical generation from 4-acyl substituted Hantzsch esters

除了酰基取代汉斯酯, 氨基羰基以及烷氧羰基取代的汉斯酯的合成和应用也陆续被报道。此类取代汉斯酯的制备主要是由 α -羰基酸代替醛作为反应原料, 生成 1,4-二氢吡啶-4-甲酸后, 转化为酰氯再分别与氨及醇反应合成相应的 4-氨基羰基/烷氧羰基取代汉斯酯。值得一提的是, 4-氨基羰基/烷氧羰基取代汉斯酯的反应皆经过途径 B, 即需要光催化剂的参与才能顺利进行反应。取代汉斯酯合成简便, 易于保存, 可在温和反应条件下高效提供自由基, 并常发挥还原作用进而体现独特反应活性。因此, 本综述将以取代汉斯酯的结构进行分类, 分别对 4-酰基/氨基羰基/烷氧羰基取代汉斯酯作为自由基前体在有机合成反应中的应用进行系统介绍。重点介绍自由基产生体系、反应机理以及基于汉斯酯骨架的合成策略及其应用。

2 4-酰基取代汉斯酯参与的反应

可见光促进自由基反应是有机化学中最具发展潜力的方向之一^[12]。2019 年, Melchiorre 课题组^[11]报道了可见光催化的酰基自由基对 α,β -不饱和醛的不对称加成反应 (Figure 2)。该策略首次采用酰基取代汉斯酯作为自由基前体, 借助手性胺催化剂, 在酰基自由基进攻活化亚胺离子中间体的反应过程中控制反应的立体选择性。在温和的反应条件下通过一锅法反应, 以良好的收率和对映选择性制备了一系列 2,3-取代-1,4-二羰基化合物 3。该反应对给电子/吸电子的芳香酰基、稠环/杂环酰基以及烷酰基取代的汉斯酯都具有适用性。

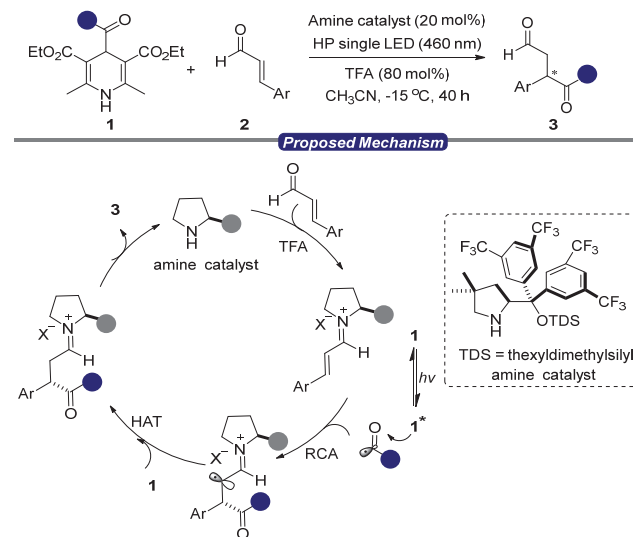


图2 立体选择性合成 1,4-二羰基化合物
Figure 2 Stereoselective synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds

该反应中, 肉桂醛 2 首先同手性胺催化剂在三氟乙酸的作用下缩合形成活化亚胺离子中间体。同时, 酰基取代汉斯酯 1 吸收可见光并形成激发态 1*, 所产生的酰基自由基同活化亚胺离子中间体历经自由基共轭加成 (Radical Conjugate Addition, RCA) 和氢原子转移

(Hydrogen Atom Transfer, HAT)过程, 最终生成目标产物 **3**. 伴随生成的手性胺再进入下一个催化循环. 该研究工作无需利用光催化剂引发反应, 并可通过选择手性胺催化剂构型实现两种对映异构体产物的合成.

同年, 该课题组^[13]又报道了可见光促进的喹啉或异喹啉的碳-氢羟烷基化反应(Figure 3). 该方法同样利用了酰基取代汉斯酯在蓝光照射下产生酰基自由基的特性, 并且在反应过程中避免了额外氧化剂的加入. 此策略摆脱了经典的氧化 Minisci 型反应的模式, 利用酰基取代汉斯酯所发挥的还原作用, 体现出独特的反应性, 可用于高效制备羟烷基化取代的杂芳烃.

该反应中, **1** 通过吸收可见光形成激发态 1^* ($E_{\text{red}}(1^*/1) = -1.1 \text{ V vs. SCE in CH}_3\text{CN}$), 随后经由单电子转移还原形成不稳定自由基阳离子 $\text{Pyr-H}^{+\bullet}$, 均裂后得到酰基自由基与 Pyr-H^+ 中间体. Pyr-H^+ 和 $\text{Pyr-H}^{\bullet}$ 形成电子介体, 其还原电势为 $E_{\text{red}}(\text{Pyr-H}^+/\text{Pyr-H}^{\bullet}) = -1.0 \text{ V vs. SCE in CH}_3\text{CN}$. 酰基自由基对活化的喹啉杂环进行加成, 脱氢后得到 α -氨基自由基中间体 **6**. 在酸性条件下, 中间体 **6** 中羰基基团触发了杂环化合物的重芳构化, 其自旋密度由碳原子迁移到氮位形成中间体 **7**. 密度泛函理论 (Density Functional Theory, DFT) 计算结果显示 **7** 的还原电势为 $E_{\text{red}}(7/8) = +0.06 \text{ V vs. SCE in CH}_3\text{CN}$, 因此可由上述 $\text{Pyr-H}^+/\text{Pyr-H}^{\bullet}$ 电子介体提供的电子触发单电子还原过程, 得到中间体 **8**^[14], 其再经质子化得到目标产物.

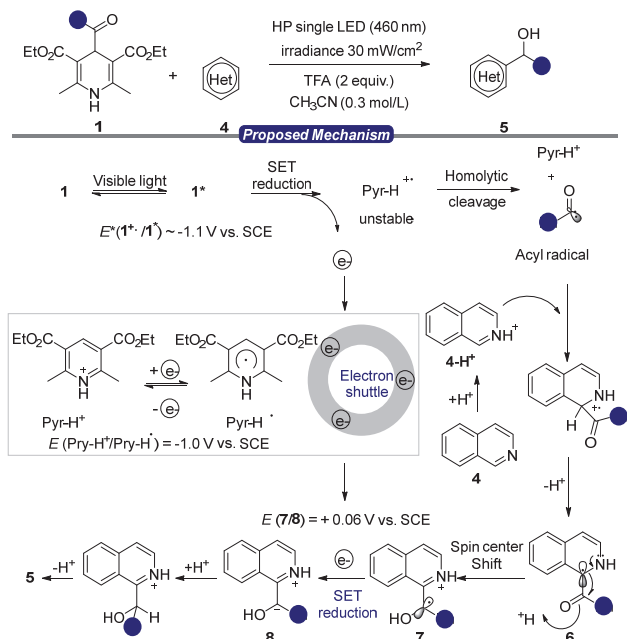


图3 光催化喹啉或异喹啉的碳-氢羟烷基化

Figure 3 Photochemical C-H hydroxyalkylation of quinolines and isoquinolines

近期, 酰基取代汉斯酯在可见光诱导不对称金属催化反应中的应用也取得了突破性进展. 肖文精课题组^[15]报道了一种手性钴配合物催化剂参与的可见光诱

导的酰基自由基对 α,β -不饱和酮的不对称加成反应 (Figure 4). 此方法主要采用钴金属和手性 N_4 -配体形成的手性八面体配合物催化剂合成一系列手性 1,4-二羰基化合物. 其中, 由取代汉斯酯提供的芳酰基、稠环酰基、杂环酰基以及脂肪酰基等自由基均可顺利地参与反应. 此外, 当 α,β -不饱和酮的 β 位为其他脂肪烃、芳烃基团时, 也可得到目标加成产物, 收率为 47%~99%, 对映体比例最高达 97:3. 该反应中, α,β -不饱和酮 **9** 首先在手性钴催化剂活化下形成手性配合物 **11**, 随后由产生的酰基自由基对 **11** 进行立体选择性加成得到 Co(II) 中间体 **12**. 根据作者提出的立体化学模型, 酰基自由基从位阻较小的 *Re* 面对 α,β -不饱和酮的 β 位进行加成. 钴 (II) 中间体 **12** 互变为异构体钴 (III) 中间体 **13**, 再经单电子还原得到中间体 **14**. 质子化与配体交换最终形成手性 1,4-二羰基化合物, 并使得钴催化剂进入下一个不对称催化循环.

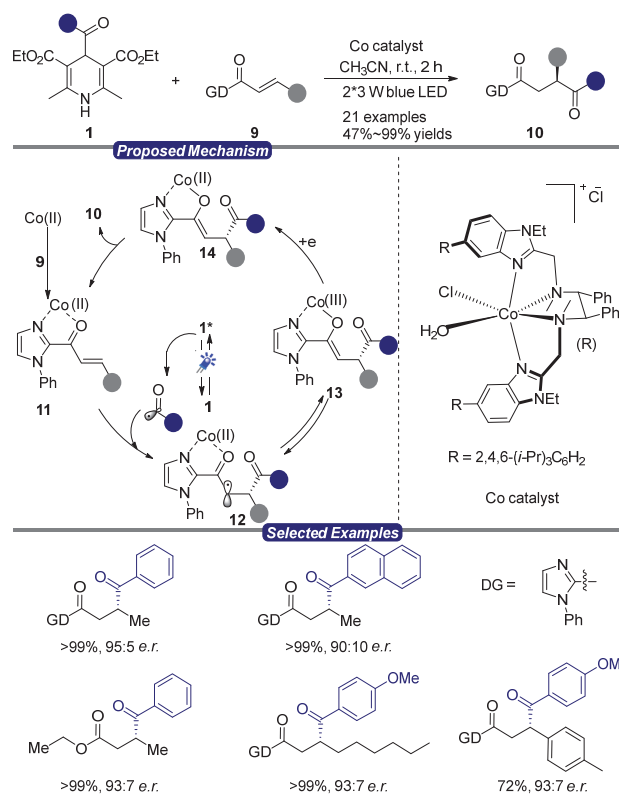


图4 可见光诱导下钴催化自由基立体选择性共轭加成

Figure 4 Co-catalyzed visible-light-induced enantioselective radical conjugate addition

2020 年, 夏吾炯课题组^[16]报道了一类可见光促进酰基自由基对烯烃的加成反应. 该反应无需使用光催化剂, 而且在加入氯化镍二甲氧基乙烷 ($\text{NiCl}_2 \cdot \text{DME}$) 催化剂的条件下, 可实现烯烃的二酰化反应, 得到 1,4-二羰基化合物 (Figure 5). 在温和的反应条件下, 多类烯烃底物以及非末端烯烃的生物活性分子都可通过此方法高效地制备酰基化加成产物.

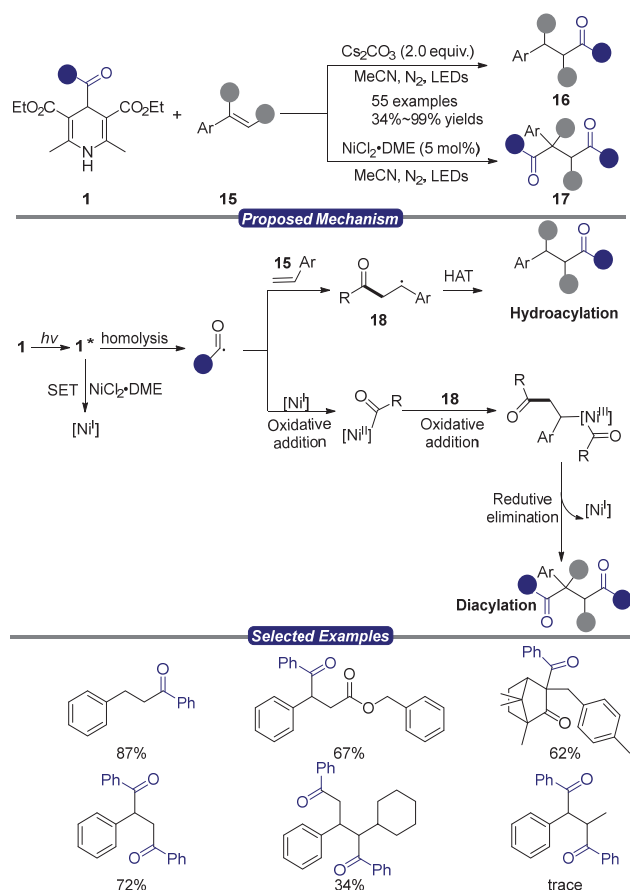


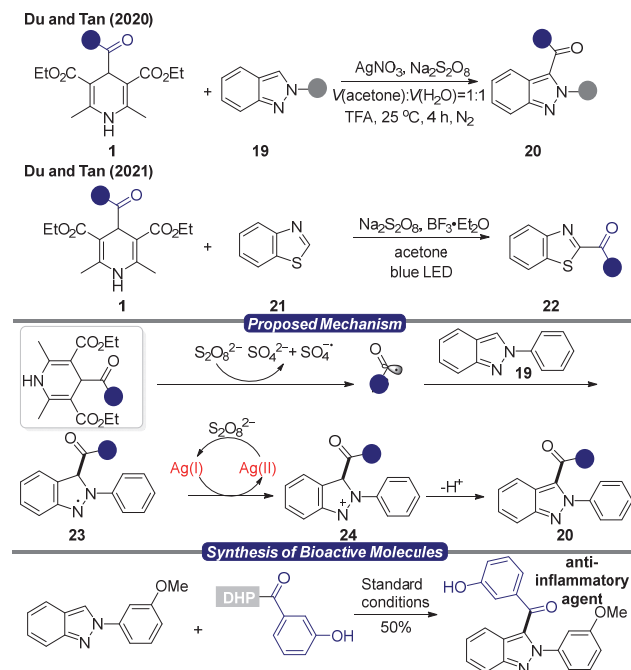
图5 可见光诱导烯烃的氢酰基化以及双酰基化

Figure 5 Visible-light-promoted hydroacylation and diacylation of alkenes

作者提出酰基取代汉斯酯 **1** 受可见光照射所形成的激发态 **1*** 是后续酰化过程中的关键。**1*** 均裂产生的酰基自由基进攻烯烃的 β 位置产生相对稳定的碳自由基中间体 **18**, 再通过 HAT 过程产生氢酰化加成产物 **16**。对于二酰化过程, **1*** 引起的 SET 过程, 优先将 $\text{NiCl}_2\cdot\text{DME}$ 还原为 Ni(I) 。原位生成的酰基自由基被 Ni(I) 捕获得到 Ni(II) 中间体, 随即与 **18** 作用形成 Ni(III) 络合物。最终, 还原消除反应得到二酰化产物 **17**。2020 年, 杜洪光、谭嘉靖课题组^[17]利用银/过硫酸盐氧化体系和酰基取代汉斯酯作为自由基源, 报道了一种 3-取代-2*H*-吡啶衍生物的高效合成方法(Figure 6)。与传统的成环合成策略以及贵金属偶联方法不同, 该反应条件温和、底物适用范围广, 并可用于一锅法合成抗炎试剂药物分子。在反应过程中, 过硫酸钠通过单电子转移对酰基取代汉斯酯进行氧化, 形成相应的酰基自由基, 其进攻质子化的 2*H*-吡啶形成中间体 **23**, 随后银(I)/过硫酸盐体系的氧化作用促进 **23** 转化为阳离子中间体 **24**, 后续的芳构化脱质子生成产物 **20**。

2021 年, 杜洪光、谭嘉靖课题组^[18]又报道了一类可见光介导苯并噻唑酰基化反应, 用于制备一系列 2-酰基苯并噻唑化合物(Figure 6)。该方法利用蓝色 LED 为光

源, 过硫酸钠作为氧化剂, 酰基取代汉斯酯作为自由基供体试剂, 三氟化硼乙醚为酸性催化剂活化苯并噻唑。该反应条件温和且在空气中即可顺利进行。所合成的 C2 位官能团化的苯并噻唑是多种生物活性分子的结构单元, 具有潜在的药物化学研究用途。

图6 可见光促进的 2*H*-吡啶和苯并噻唑的酰基化反应Figure 6 Photochemical acylation of 2*H*-indazoles and benzothiazoles

氨基酸以及氘代氨基酸的合成和修饰是有机合成和化学生物学研究领域中的重点方向之一^[19]。杜洪光、谭嘉靖研究团队^[20]近期利用可见光促进的脱氢氨基酸的酰基化加成反应, 实现了一系列非天然 β -酰基- α -氨基酸的高效制备(Figure 7)。该反应避免使用昂贵的光催化剂, 不需要严格的无氧环境, 在二甲基亚砷和水的混合溶剂中即可顺利进行。反应特点在于酰基取代汉斯酯在反应中不仅作为酰基自由基供体, 同时也作为还原剂将碳自由基转化为阴离子。除此之外, 当用重水代替水为共溶剂时, 可以较好的产率以及较高的氘代率得到一系列的氘代氨基酸的衍生物。利用手性 Beckwith-Karady 烯烃为底物, 则可对映选择性合成酰基化衍生化合物。此策略条件温和, 还可对包含脱氢氨基酸骨架的三肽化合物进行直接修饰。该反应机理为: 酰基取代汉斯酯 **1** 在蓝色 LED 的照射下达到其激发态 **1***, 再经单电子氧化形成自由基阳离子中间体 Pyr-H^+ 。同上, 碳-碳键断裂生成酰基自由基和 Pyr-H^+ , $\text{Pyr-H}^+/\text{Pyr-H}^+$ 之间的电子循环作为体系的电子介体。后续, 酰基自由基共轭加成得到自由基 **26**, 其再被电子介体提供的电子经过单电子还原。得到阴离子 **27** 最终被水或重水捕获得到酰基化产物 **25**。

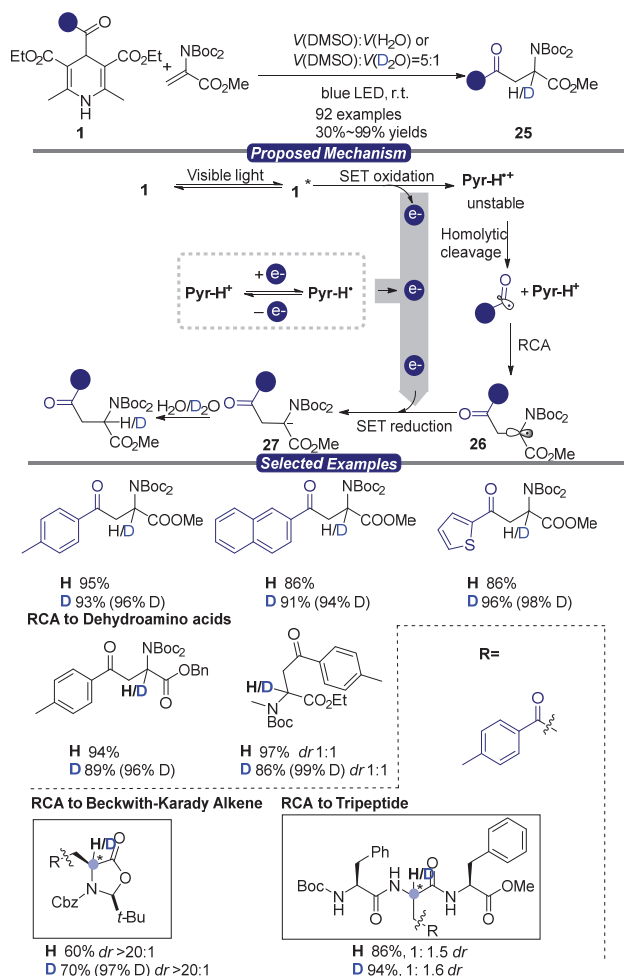


图7 光化学酰基加成制备氘化 α -氨基酸和多肽
Figure 7 Access to deuterated α -amino acids and peptides by photochemical acyl radical addition

2021年, Ghosh 课题组^[21]利用类似体系, 实现了苯并噁嗪酮类化合物在无过渡金属催化剂的条件下的酰基化修饰反应(Figure 8). 此方法操作简便, 适用于苯并噁嗪酮3位引入多种芳香环酰基、杂环酰基以及稠环芳烃酰基. 遗憾的是, 该反应对烷基酰基底物并不适用.

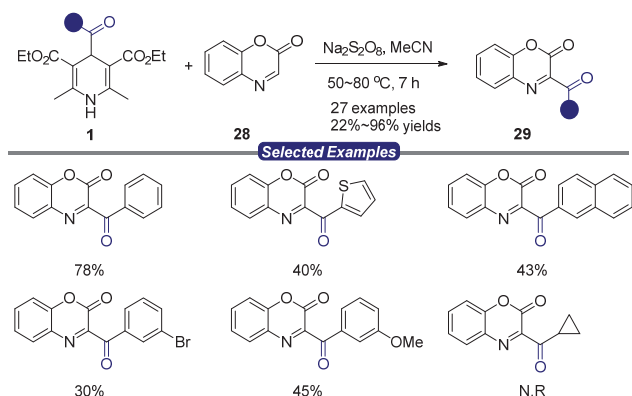


图8 苯并噁嗪酮与酰基取代汉斯酯的酰基化反应
Figure 8 Acylation of benzoxazinones with acyl substituted Hantzsch esters

2022年, 於兵课题组^[22]又将取代汉斯酯参与可见光诱导的酰基取代反应拓展到多类杂环底物(Figure 9). 此策略同样无需使用光催化剂/添加剂, 并以环境友好的碳酸二甲酯为溶剂, 在室温空气中即可顺利进行, 并以良好的产率构建芳酰化硫黄酮 30、苯并咪唑[2,1-*a*]异喹啉-6(5*H*)-酮/吡啶[2,1-*a*]异喹啉-6(5*H*)-酮 31、苯并[*e*][1,2,3]氧硫噻酮 2,2-二氧化物 32、3,3-二烷基 2-羟吡啶 33、喹啉-2(1*H*)-酮 34 衍生物. 含有药物分子和天然产物片段的喹啉-2(1*H*)-酮(如布洛芬、氟比洛芬、雌酮、异噁唑和 *L*-薄荷醇等)底物也可以成功进行后期修饰.

Stern-Volmer 猝灭实验表明氧气氧化了激发态酰基取代汉斯酯 1*. 氮气环境中的控制实验并未观测目标产物的生成, 也说明氧气在反应过程中扮演着重要角色. 作者提出可能的反应机理为: 激发态 1*通过单电子过程被氧气氧化形成自由基正离子中间体 **Pyr-H⁺**, 经过与图3中类似的步骤产生酰基自由基并对不饱和键进行加成.

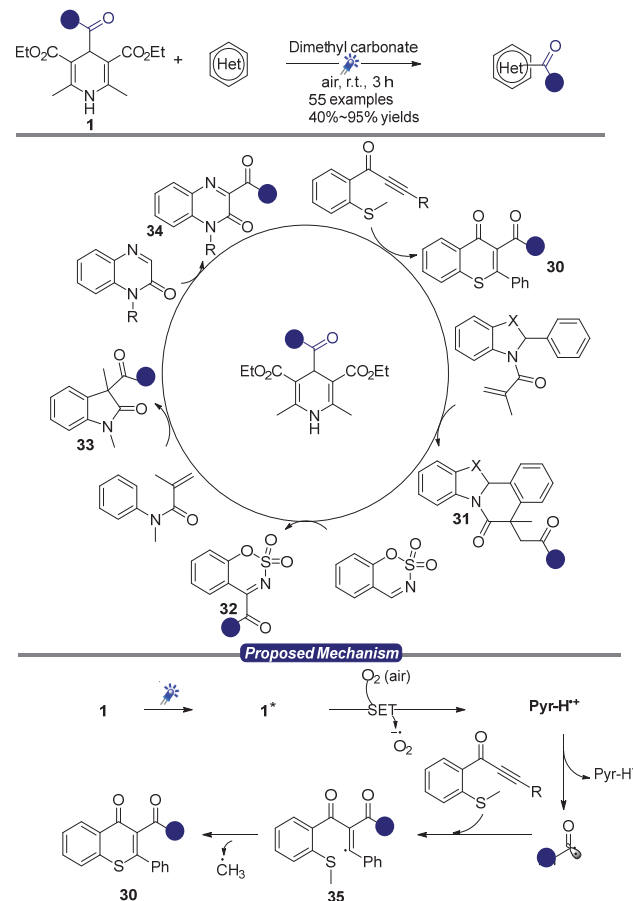


图9 无催化剂/添加剂条件下芳酰基杂环化合物的光化学合成
Figure 9 Visible-light-promoted catalyst/additive-free synthesis of acylated heterocycles

2022年, Bica-Schröder 课题组^[23]报道了缺电子烯烃 36、不饱和酮衍生物 37 以及对醌甲基化物 38 底物的共轭酰基加成反应(Figure 10). 此策略使用酰基取代汉斯

酯作为自由基供体, 无需添加光催化剂, 采用 460 nm 的蓝色 LED 为光源, 在温和条件下可得到一系列酰基化产物. 除适用于缺电子烯烃外, 该方法还可扩展到特定未活化的烯烃. **1** 和 **36** 混合后的紫外-可见谱图未观察到明显红移, 证明无电子给-受体复合物的存在. On-Off 实验时, 无光条件下不发生反应, 表明光照对于反应进行的必要性, 并可排除潜在自由基链反应机理.

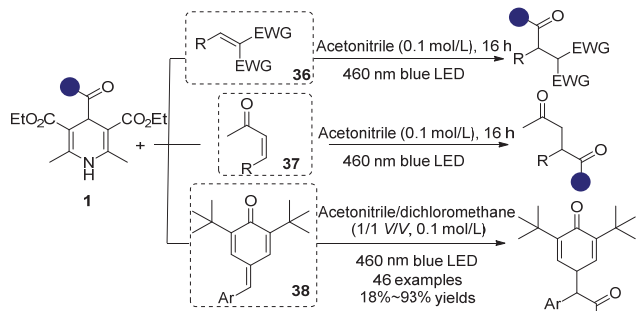


图 10 无光催化剂可见光诱导缺电子烯烃和 α,β -不饱和酮的氢酰化反应

Figure 10 Photocatalyst-free hydroacylations of electron-deficient alkenes and enones under visible-light irradiation

电子给-受体(Electron Donor-Acceptor, EDA)复合物在光化学研究领域具有巨大的应用潜力. 与光氧化还原催化不同的是, EDA 复合物不依赖于外源性光氧化还原催化剂来引发反应. EDA 复合物利用电子受体基底和给体分子之间的相互作用, 在基态下形成新的分子聚集体. 虽然电子受体和电子给体组分本身可能不吸收可见光, 但由此产生的 EDA 复合物会吸收可见光, 并通过光激发触发分子内的单电子转移, 在温和的条件下产生自由基中间体^[24]. 2020 年, Hong 课题组^[25]报道了一种可见光促进 *N*-氨基吡啶鎓盐与取代汉斯酯形成 EDA 复合物的体系, 可用于对吡啶衍生物进行功能化修饰(Figure 11). 该方法具有广泛的官能团容忍性, 可高效修饰包含吡啶单元的结构复杂药物分子, 以及一些包含卤素、酯、砜和烯烃等官能团的底物.

N-氨基吡啶鎓盐与取代汉斯酯的吸收波长红移表明两者之间形成 EDA 复合物. 时变密度泛函理论(Time-Dependent Density Functional Theory, TDDFT)研究阐明电子从取代汉斯酯的 π 轨道到 *N*-氨基吡啶鎓盐 π^* 的迁移. 量子产率的实验结果($\Phi=16.0$)进一步表明此策略是链反应过程. 可能的反应机理如下: 首先, *N*-氨基吡啶鎓盐与取代汉斯酯在可见光下形成 EDA 复合物, 取代汉斯酯被单电子氧化形成正离子中间体 **Pyr-H⁺**, 产生酰基自由基. 酰基自由基主要对 *N*-氨基吡啶鎓盐 C4 位进攻(C4 需要的能量为 74.59 kJ/mol, 而 C2 位进攻需要 86.42 kJ/mol), 所产生的中间体 **41** 经过氮-氮键断裂脱质子得到最终的 C4 酰化的吡啶衍生物 **40**, 并释放氮自由基 **42**. **42** 被取代汉斯酯还原成阴离子中间体 **43**, 其作为碱氧化 **Pyr-H⁺** 产生酰基自由基推动链反

应的进行.

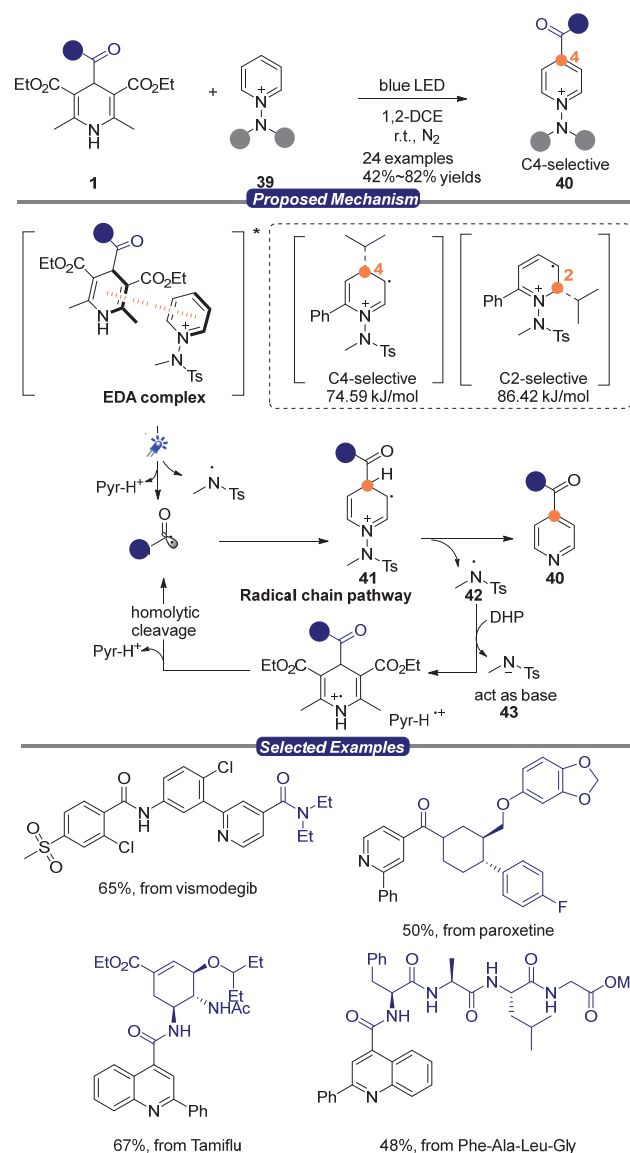


图 11 光诱导电荷转移促进的吡啶衍生物的功能化反应

Figure 11 Functionalization of pyridinium derivatives enabled by photoinduced charge transfer

2021 年, Molander 课题组^[26]实现了通过 EDA 复合物光激活的取代汉斯酯介导的三氟甲基磺化反应(Figure 12). 以 *N*-(三氟甲基)邻苯二甲酰亚胺作为受体, 酰基取代汉斯酯作为给体, 选用的光源为蓝光 LED ($\lambda_{\max}=456$ nm), 丙酮为溶剂, 一系列三氟甲基磺酯化合物可以 40%~99% 的产率获得. 此外, 该体系可成功扩展到其他电子受体, 用于合成硫氨酸盐、硫酯以及 [1.1.1]丙烷的双官能化衍生物. 该策略无需惰性气体保护, 还可用于克级规模制备. 高级量子力学计算方法(High-Level Quantum Mechanical Calculations)论证了 EDA 复合物分子间的单电子转移过程. 鉴于三氟甲基磺基团具有改变分子电负性、亲油性、代谢稳定性以及跨膜通透性的优势, 此方法应具有潜在的分子研发

应用价值^[27].

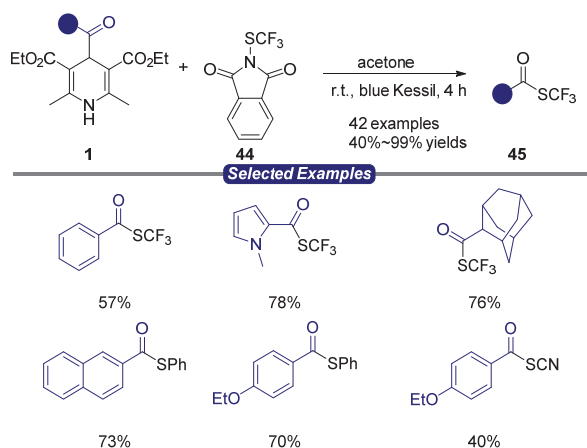


图 12 光活化电子给-受体络合物促进取代汉斯酯的脱羰基三氟甲基化

Figure 12 Decarbonylative trifluoromethylthiolation of substituted Hantzsch ester enabled by EDA complex photoactivation

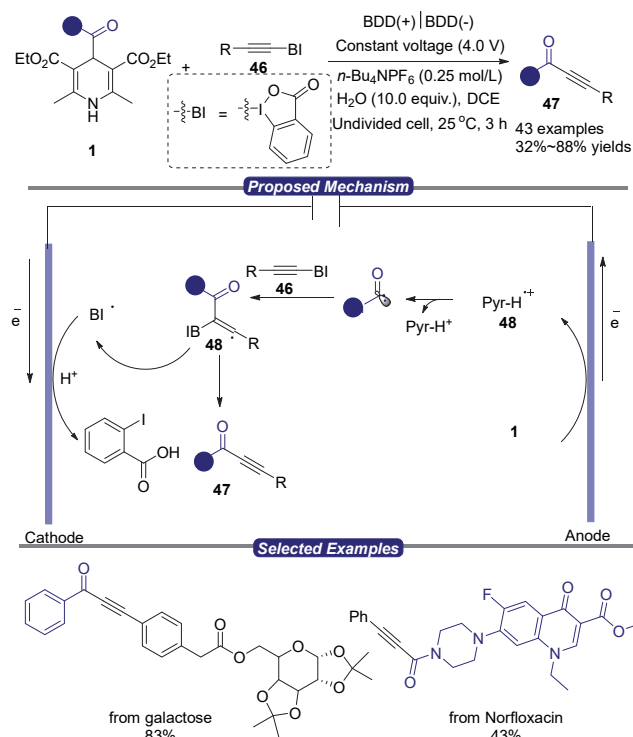


图 13 电化学条件下 4-取代汉斯酯转化为炔酮

Figure 13 The conversion of 4-substituted Hantzsch esters into ynones under electrochemical conditions

有机电化学方法随着绿色化学的倡导迅速发展起来^[28], 取代汉斯酯在电化学反应体系中也陆续被报道. 2021 年, 王平课题组^[29]通过电化学手段将酰基/氨基羰基取代汉斯酯同高价碘炔烃试剂(Hypervalent Iodine (III) Reagents, HIRs)反应, 用于制备炔酮/炔酰胺(Figure 13). 该体系利用含硼金刚石(Borondoped Diamond, BDD)作为阳极阴极材料, 四丁基六氟磷酸铵($n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$) (0.25 mol/L)作为电解质溶于 1,2-二氯乙烷

(1,2-Dichloroethane, DCE). 并向体系中加入 10 equiv. 的水作为添加剂, 提升反应体系的电导率, 从而加速反应进行. 此方法对卤素、羧酸、酯以及被保护的络氨酸等敏感官能团在反应体系下都体现出良好的耐受性, 并可应用于复杂药物分子的后期修饰.

3 4-氨基羰基取代汉斯酯参与反应

酰胺是自然界中广泛存在的结构单元, 酰胺键更是天然蛋白质和多肽的核心连接键^[30]. 2020 年, Melchiorre 课题组^[31]报道了光氧化还原催化与金属镍协同催化的 4-氨基羰基取代汉斯酯同(杂)芳基溴化物的偶联反应(Figure 14). 该方法中首次利用 4-氨基羰基汉斯酯作为氨基羰基自由基供体, 通过有机染料 2,4,5,6-四(9-咔唑基)-间苯二腈甲胺(4CzIPN)与金属催化剂氯化镍二甲氧基乙烷($\text{NiCl}_2\cdot\text{glyme}$), 以及配体 4,4'-二甲氧基-2,2'-联吡啶(4,4'-dMeObpy)的协同作用下, 实现了芳基溴化物的偶联反应, 得到氨基羰基化产物. 该反应条件温和, 对带有敏感官能团的底物具有良好的兼容性. 此外, 实验结果显示此策略更有利于缺电子以及空间位阻较大的氨基羰基的引入.

反应机理如图 14 所示: 4CzIPN 于光照下形成具有强氧化性的激发态 4CzIPN* ($E_{1/2}(4\text{CzIPN}^*/4\text{CzIPN}^{\bullet-}) = +1.43 \text{ V vs. SCE in CH}_3\text{CN}$), 其经单电子转移过程, 被 4-氨基羰基汉斯酯还原猝灭 ($E_{\text{red}}(1\text{a}^{\bullet+}/1\text{a}) = +1.39 \text{ V vs. Ag/Ag}^+ \text{ in CH}_3\text{CN}$), 形成自由基阳离子中间体 $\text{Pyr-H}^{\bullet+}$, 再经由碳-碳键断裂产生氨基羰基自由基. 同时, Ni^0 配合物 51 与芳香溴氧化加成得到的 Ni^{II} 中间体 52, 再与亲核性的氨基羰基自由基发生自由基插入反应得到中间体 53. 53 再经还原消除, 构建新的 $\text{Csp}^2\text{—Csp}^2$ 键, 最终得到氨基甲酰化产物 50. 与此同时, Ni^{I} 中间体 54 ($E_{\text{red}}(\text{Ni}^{\text{I}}/\text{Ni}^0) = -1.13 \text{ V vs. Ag}^+/\text{AgNO}_3 \text{ in DMF}$) 同光催化剂 4CzIPN $^{\bullet-}$ ($E_{1/2}(4\text{CzIPN}/4\text{CzIPN}^{\bullet-}) = -1.24 \text{ V vs. SCE in CH}_3\text{CN}$) 经单电子还原过程, 重新得到 51 并进行下一次循环.

2020 年, Wangelin 课题组^[32]报道了一类无金属催化剂参与的光催化烯烃氢化氨基甲酰化反应(Figure 15). 该反应利用 4-氨基羰基汉斯酯作为氨基羰基自由基的前体, 有机染料 3DPAFIPN 作为光催化剂, 在温和条件下可以 31%~90% 的收率得到加成产物. 该反应只对于缺电子烯烃具有较高反应性, 1,1-二苯基乙烯则不能进行反应. 作者对反应机理进行了系统研究, 首先通过循环伏安法验证了氨基羰基取代汉斯酯 1b ($E_{\text{ox}}(1\text{b}^{\bullet+}/1\text{b}) = +1.17 \text{ V vs. SCE, CH}_3\text{CN}$) 与 3DPAFIPN* ($E_{1/2}(\text{PC}^*/\text{PC}^{\bullet-}) = +1.09 \text{ V vs. SCE, CH}_3\text{CN}$) 在氧化还原中的电势匹配性, 并通过 On-Off 控制实验中验证反应未涉及自由基链反应进程. 此外, 作者通过紫外-可见光谱位移改变证明反应过程中应是烯烃与氨基羰基取代汉斯酯衍生物形成 EDA 复合物. 具体机理过程如下图所示, 蓝

光激发 3DPAFIPN 首先形成强氧化性物质 3DPAFIPN*, 其从富电子的氨基羰基取代汉斯酯衍生物 **1** 中获得电子, 经历单电子转移过程产生自由基阳离子中间体. 裂解产生的氨基羰基自由基加成到缺电子烯烃 **55** 中, 生

成自由基中间体 **57**, 其被光催化剂 $\text{PC}^{\cdot-}$ ($E_{1/2}(\text{PC}/\text{PC}^{\cdot-}) = -1.59 \text{ V vs. SCE, CH}_3\text{CN}$) 还原成阴离子 **58**, 再通过质子化后得到最终产物 **56**.

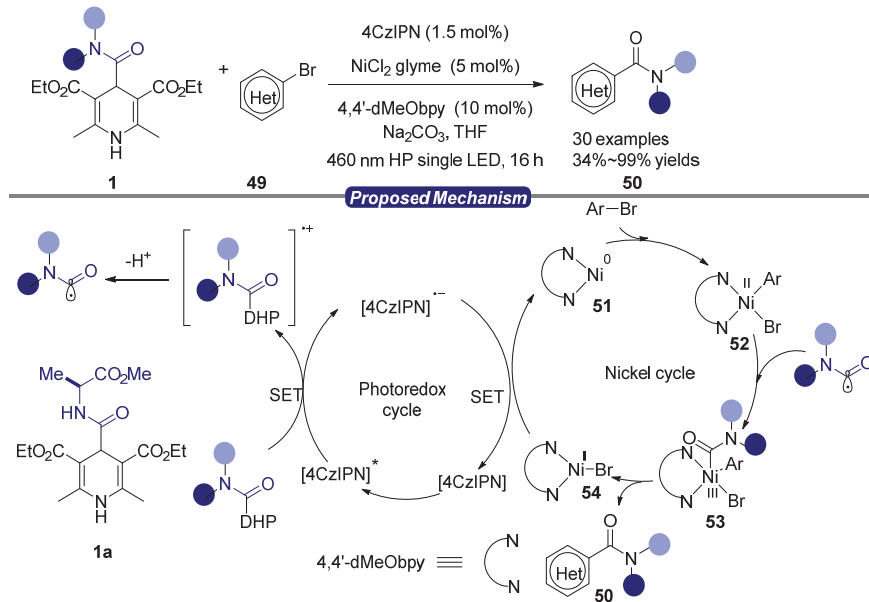


图 14 镍/光氧化还原催化(杂)芳基溴直接羰基化合成酰胺

Figure 14 Amide synthesis by nickel/photoredox-catalyzed direct carbamoylation of (hetero)aryl bromides

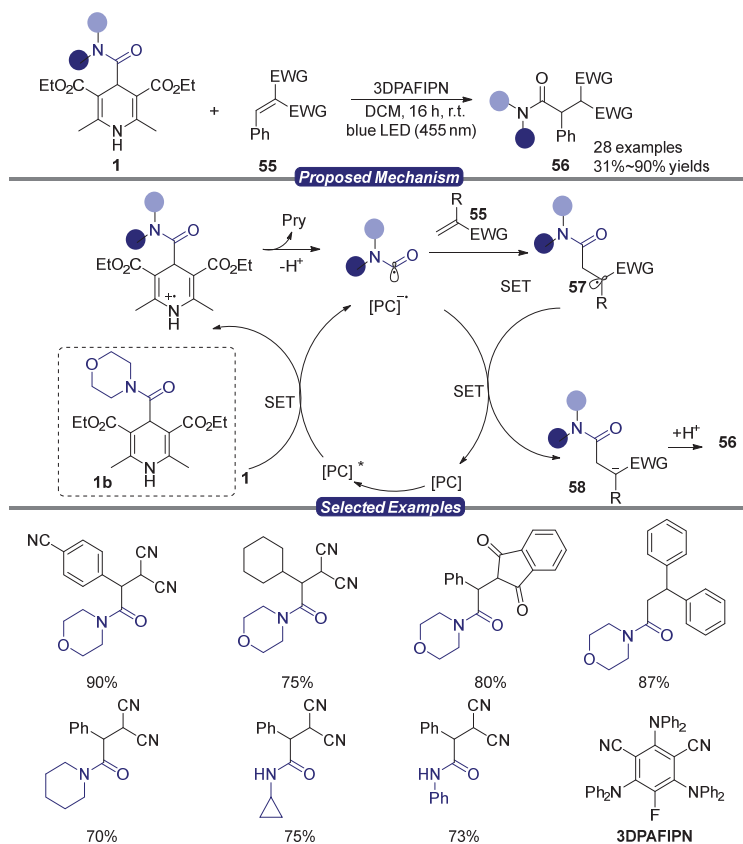


图 15 光氧化还原催化氨基甲酰基自由基与烯烃的加成

Figure 15 Photoredox-catalyzed addition of carbamoyl radicals to olefins

2022 年, 该课题组^[33]又采用相似策略, 使用氨基羰基取代汉斯酯作为氨基羰基自由基前体对 *N*-芳基亚胺进行自由基加成, 制备了 α -氨基酸酰胺衍生物(Figure 16). (杂)芳基和(环)烷基取代基的叔甲酰胺和仲甲酰胺基都适用, 亚胺底物氮原子上的取代基则仅限于芳烃, 而烷基、吡啶基以及苄基取代的底物并不适用. 作者观察到缺电子亚胺底物产率更高, 推测可能是由于该类底物还原电势高或其亲电性更强, 更利于与亲核性氨基羰基自由基作用. 此外, 亚胺与亚胺离子的氧化还原电势对比证明了加入布朗斯特酸/路易斯酸可以具有更高的还原电势的观点.

该方法中, 机理有两种途径: 在途径 I 中, 激发态光催化剂首先被氨基羰基取代汉斯酯还原猝灭产生氨基羰基自由基. 其对酸活化的亚胺进行自由基亲核加成, 再经由单电子还原得到目标产物 **60**. 而途径 II 主要是通过亚胺底物对激发态光催化剂氧化猝灭产生 α -氨基烷基自由基, 其再与氨基羰基自由基通过自由基-自由基偶联过程得到最终产物 **60**.

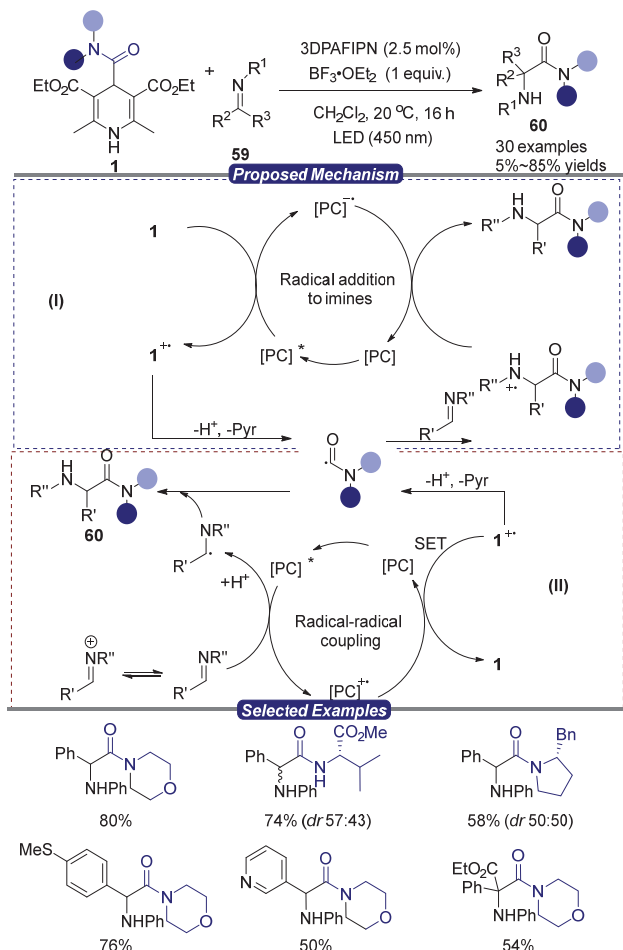


图 16 光催化亚胺的氨基甲酰化加成用于合成 α -氨基酸酰胺
Figure 16 Photoredox-catalyzed synthesis of α -amino acid amides by imine carbamoylation

2021 年, Paixão 课题组^[34]报道了一种可见光催化偶氮次甲基亚胺的氨基甲酰化方法(Figure 17). 此方法使

用 **4CzIPN** 作为光催化剂, 无论是包含给电子还是吸电子取代基的偶氮次甲基亚胺底物都能够以良好的产率获得目标产物. 吡啶、咪唑等杂环基团也具有适用性. 硝基亚胺离子类底物则可通过此方法转化为苯甘氨酸酰胺衍生物.

该方法中, 激发态光催化剂 **4CzIPN** $^*(E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^-) = +1.35 \text{ V vs. SCE})$ 氧化 **63** $(E_{\text{ox}}(\text{63}) = +1.21 \text{ V vs. SCE})$, 生成相应的氨基羰基自由基 **64**. **64** 对偶氮次甲基亚胺 **61** 发生加成反应, 经自旋中心转移得到自由基中间体 **65**. 其被光催化剂 **4CzIPN** $(E_{1/2}(\text{PC}^+/\text{PC}^-) = -1.04 \text{ V vs. SCE})$ 或者 **Pyr-H** $^+(E_{\text{red}}(\text{Pyr-H}^+) = -1.6 \text{ V vs. SCE})$ 还原, 最终质子化得到产物 **62**. 更为重要的是, 此类氨基羰基自由基加成对含有多类高活性基团的氨基酸、肽表现出良好的耐受性和适应性.

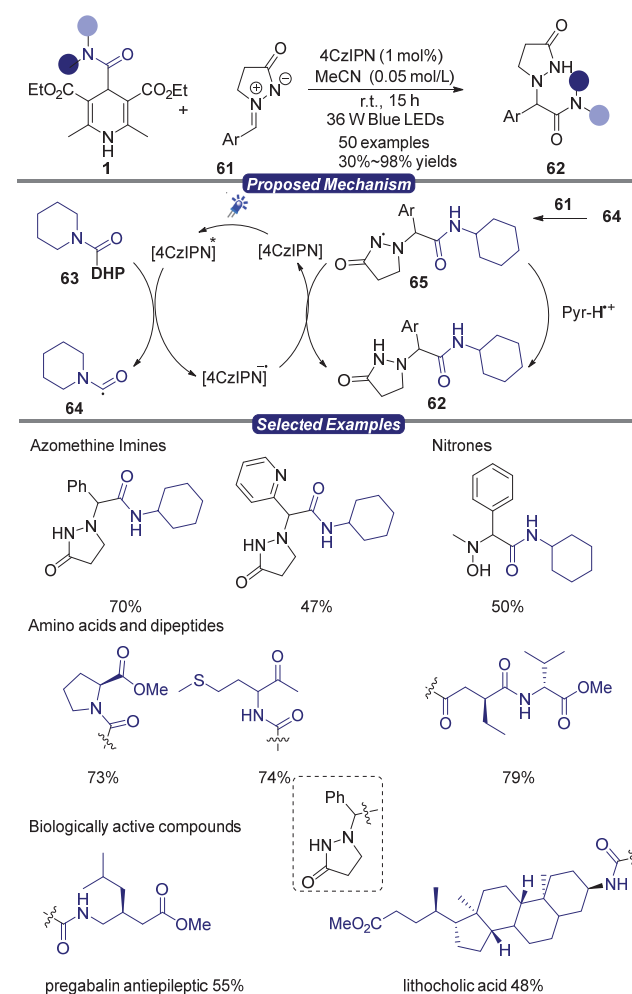


图 17 可见光氧化还原催化偶氮亚胺的甲酰胺化反应
Figure 17 Carbamoylation of azomethine imines via visible-light photoredox catalysis

光氧化还原方法的温和性和非侵入性为复合肽位点选择性修饰传统方法提供了重要补充. 肽基取代汉斯酯的光修饰方法也因其独特的反应性引起了科学家们的广泛关注^[35]. 2022 年, 王平课题组^[36]利用光催化体系实现了对复杂多肽的 *N*-端的选择性衣康酸化修饰

(Figure 18). 此方法首先对多肽 *N*-端进行转氨化, 再在一锅法条件下制备 *N*-端取代汉斯酯作为自由基前体, 其被激活产生自由基后与烯丙基溴受体反应, 即可高效制备得到衣康酸修饰的多肽药物库. 对于不同的自由基受体来说, 不仅多种芳烃取代烯烃可以较高的产率得到修饰产物, 端烯甚至氨基羰基取代烯烃也可顺利进行反应. 然而, 当存在叠氮基团时, 蓝光下产率低, 可能是由于高密度的紫外线影响了受体的稳定性. 而采用日光灯 (Compact Fluorescent Lamp, CFL) 时产率则提高到 75%. 值得一提的是, 衣康酸化多肽产物可以和蛋白质进一步反应, 得到多肽蛋白质-衣康酸-药物交联产物.

该方法中, 肽基取代汉斯酯 ($E_{\text{ox}} = +1.39 \text{ V}$) 被激发态光催化剂氧化 [Ir^*] ($E_{1/2} = +1.21 \text{ V}$), 产生阳离子自由基. 裂解产生的氨基羰基自由基 **67** 迅速被烯丙基溴受体捕捉, 通过自由基加成, 形成碳-碳键得到自由基中间体 **68**, 经还原消除得到最终产物 **66**.

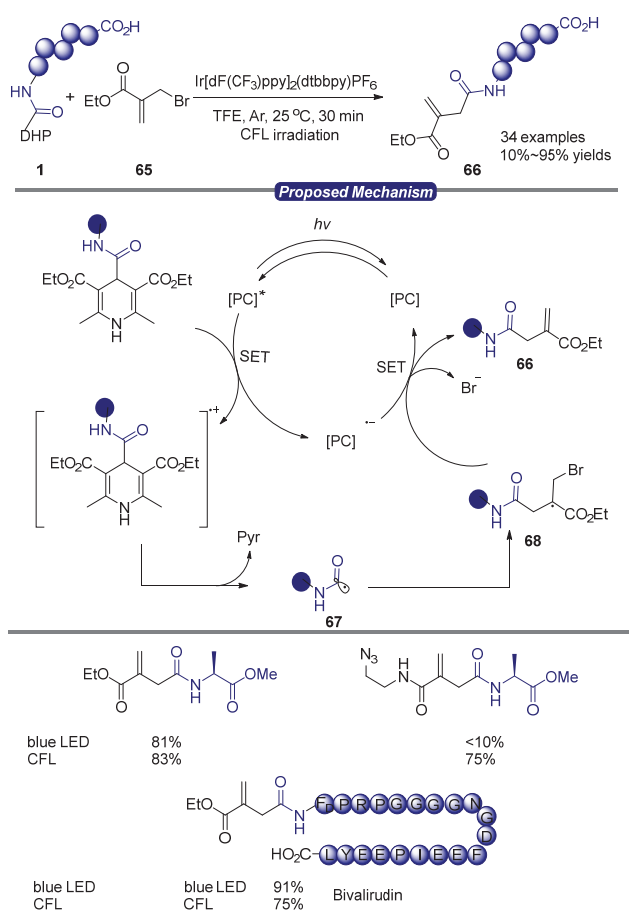


图 18 光氧化还原催化复合肽的位点选择性衣康酸酯化

Figure 18 Site-selective itaconation of complex peptides by photoredox catalysis

4 4-烷氧羰基取代汉斯酯参与反应

继 4-酰基/氨基羰基取代汉斯酯之后, 4-烷氧羰基取代汉斯酯作为自由基前体的应用也被成功报道. 2021 年, 刁天宁课题组^[37]报道了一类镍催化通过烷氧羰基

取代汉斯酯和溴代芳烃制备 C-芳基/杂芳基糖苷类衍生物的策略 (Figure 19). 该研究发现无论是缺电子还是给电子的溴代芳烃皆会提供较好的产率. 但部分给电子芳烃以及杂环芳烃由于其本身在光催化条件下的不稳定性, 导致反应结果并不理想. 该反应中, 烷氧羰基取代汉斯酯被激发态光催化剂氧化, 失去电子得到中间体自由基 **72**, 随后生成烷氧羰基自由基 **73**, 其碳-氧键断裂释放二氧化碳, 得到糖基自由基 **74**, 随后进入镍催化与芳基溴的偶联得到最终的 C-芳基糖苷衍生物 **70**. 利用含有糖类分子骨架的取代汉斯酯来提供自由基避免了通过内酯、糖醛、糖基锡烷以及卤化物制备的 C-芳基糖苷, 在底物适用范围、官能团相容性和实用性方面显示出互补性优势.

同年, 该课题组^[38]通过开发烷氧羰基取代汉斯酯和羧酸之间的交叉偶联反应制备一系列 C-酰基呋喃糖苷衍生物 **71** (Figure 19). 除呋喃糖苷衍生物之外, 吡喃糖苷衍生物也可以良好的产率和选择性由此方法制得. 与其他呋喃糖苷前体相比, 烷氧羰基取代汉斯酯制备简便、稳定性高及其良好的生物相容性, 具有一定的优势, 表现出该体系在药物化学中的发展潜力.

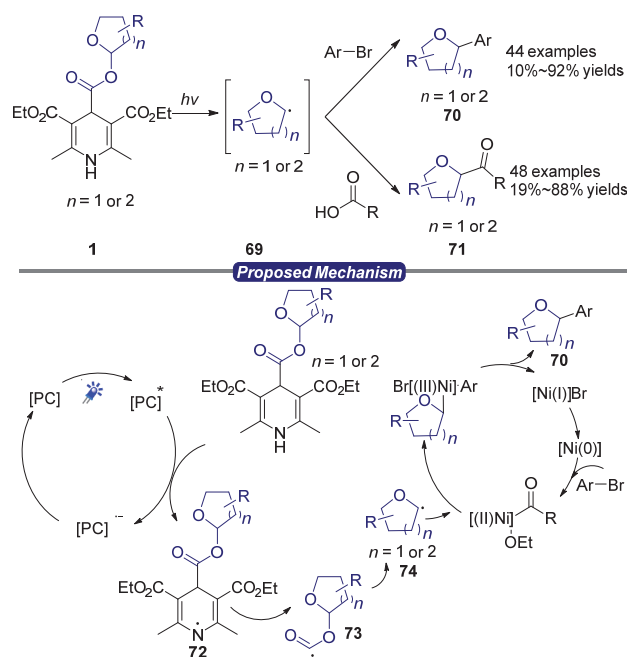


图 19 烷氧羰基取代汉斯酯参与的反应

Figure 19 Reactions of alkoxycarbonyl substituted Hantzsch esters

5 总结与展望

本综述系统总结了光/电化学生物体系中 4-酰基/氨基羰基/烷氧羰基取代汉斯酯作为自由基供体参与一系列自由基加成/偶联反应, 着重介绍了自由基产生机制、反应机理以及基于汉斯酯骨架的合成策略及其应用进展. 酰基/氨基羰基/烷氧羰基取代汉斯酯在自由基反应研究中扮演着重要的角色: (1) 相比于传统的自由基试剂, 取代

汉斯酯毒性小, 化学性质稳定, 常利用基于清洁能源的光化学和电化学体系引发, 在绿色化学领域具备显著优势, 符合“绿水青山就是金山银山”的可持续发展理念; (2) 4-酰基取代汉斯酯本身常具有吸光性, 可在无需使用光催化剂的条件下即产生酰基自由基, 反应条件温和, 常能与金属催化剂以及手性催化剂兼容, 拓展新反应活性模式; (3) 生物兼容性好, 可对氨基酸、多肽等复杂底物进行后期修饰, 可为生物大分子体系的相关研究提供高效的合成工具。

取代汉斯酯的发展和应用仍面临若干挑战: (1) 汉斯酯结构单元 C-4 位是否可以尝试其它取代基来增加汉斯酯试剂应用的广泛性, 如硫自由基、硅自由基、氮自由基等; (2) 汉斯酯本身骨架特性的发挥, 是否通过改造二氢吡啶结构单元调控其本身的还原电势, 从而利用电动势匹配产生相应自由基; (3) 目前电化学控制取代汉斯酯的反应报道较少, 尤其是利用光化学与电化学联合的手段发展基于取代汉斯酯的新合成策略值得进一步深入探究; (4) 取代汉斯酯对于多肽修饰以及药物糖苷的合成方面虽取得一些进展, 但仍需科学家们加强在交叉领域的合作, 促进应用导向的产学研合作, 为此领域的发展搭建一个长期稳定的通道。

总之, 4-酰基/氨基羰基/烷氧羰基取代汉斯酯有着极大的应用潜力和发展空间, 随着科学家对绿色化学以及对自由基化学的不断研究, 取代汉斯酯领域的研究会更加广泛和深入, 为有机合成提供新策略和新方法。

作者简介



刘妍, 工程师, 北京化工大学化学学院化学专业 2018 级博士研究生, 研究方向为绿色化学以及光化学有机合成, 累计发表 SCI 论文 5 篇。现就职于中石化(北京)化工研究院有限公司, 研究方向为茂金属催化剂合成。



郑刚, 中石化(北京)化工研究院有限公司高级工程师, 硕士, 2013 年获中石化科技进步一等奖(排名第三), 2020 年获中

石化前瞻性基础性研究二等奖(排名第三)。从事单中心催化剂开发应用研究, 在茂金属催化剂的工业应用、产品开发等领域取得系列进展, 获得中国专利授权 70 余项。



范国强, 中石化(北京)化工研究院有限公司高级工程师, 博士, 主要从事茂金属催化剂及聚烯烃的研究开发工作, 研究开发了聚丙烯、聚乙烯及聚烯烃弹性体等系列茂金属催化剂, 开发的聚丙烯茂金属催化剂已成功工业应用。2011 年获中国石化科技进步奖一等奖, 2020 年获中国石化前瞻性基础性研究科学奖二等奖。



杜洪光, 博士, 北京化工大学化学学院教授, 博士生导师。主要研究领域为药物化学和有机合成方法学, 累计发表 SCI 论文 70 余篇。



谭嘉靖, 博士, 副教授。本科毕业于中国科学技术大学, 2013 年于美国芝加哥大学化学系获得博士学位, 师从 Hisashi Yamamoto 教授。2013 年至 2016 年在美国默沙东公司工艺化学部担任副研究员, 从事手性药物合成工艺研究。2016 年受聘到北京化工大学理学院(现化学学院), 担任副教授。课题组长期在有机合成方法学和药物化学领域从事研究, 累计发表 SCI 论文 50 余篇。作为项目负责人先后承担国家自然科学基金(面上、青年)、北京市自然科学基金。作为项目骨干参与国家重点研发计划子课题。

References

- [1] Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1637.
- [2] (a) Li, G. X.; Chen, R.; Wu, L.; Fu, Q. Q.; Zhang, X. M.; Tang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8432. (b) Li, G. X.; Wu, L.; Lv, G.; Li, H. X.; Fu, Q. Q.; Zhang, X. M.; Tang, Z. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6246.

- [3] (a) Wang, P.-Z.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6936. (b) Ye, S. Q.; Wu, J. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 814 (in Chinese). (叶盛青, 吴劼, 化学学报, **2019**, *77*, 814.) (c) Chen, Y. F.; Zhao, H.; Cheng, D. P.; Li, X. N.; Xu, X. L. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1297 (in Chinese). (陈跃峰, 赵赫, 程冬萍, 李小年, 许孝良, 有机化学, **2020**, *40*, 1297.) (d) Li, T. T.; Cheng, X. K.; Lu, J. M.; Wang, H. F.; Fang, Q.; Lu, Z. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 1033. (e) Huang, W. H.; Cheng, X. *Synlett* **2017**, 28, 148.
- [4] Nakajima, K.; Nojima, S.; Sakata, K.; Nishibayashi, Y. *Chem-CatChem* **2016**, *8*, 1028.
- [5] Chen, W. X.; Liu, Z.; Tian, J. Q.; Li, J.; Ma, J.; Cheng, X.; Li, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12312.
- [6] (a) Phelan, J. P.; Lang, S. B.; Sim, J.; Berritt, S.; Peat, A. J.; Billings, K.; Fan, L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3723. (b) Buzzetti, L.; Prieto, A.; Roy, S. R.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15039. (c) Nakajima, K.; Nojima, S.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14106. (d) Gutiérrez-Bonet, A.; Tellis, J. C.; Matsui, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004.
- [7] (a) van Leeuwen, T.; Buzzetti, L.; Perego, L. A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4953. (b) Verrier, C.; Alandini, N.; Pezzetta, C.; Moliterno, M.; Buzzetti, L.; Hepburn, H. B.; Vega-Peñaloza, A.; Silvi, M.; Melchiorre, P. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1062.
- [8] Wu, Q.-Y.; Min, Q.-Q.; Ao, G.-Z.; Liu, F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6391.
- [9] Gu, F. J.; Huang, W. H.; Liu, X.; Chen, W. X.; Cheng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 925.
- [10] de Assis, F. F.; Huang, X. Q.; Akiyama, M.; Pilli, R. A.; Meggers, E. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10922.
- [11] Goti, G.; Bieszczad, B.; Vega-Peñaloza, A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1213.
- [12] (a) Loh, Y. Y.; Nagao, K.; Hoover, A. J.; Hesk, D.; Rivera, N. R.; Colletti, S. L.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2017**, *358*, 1182. (b) Gan, Z.-Y.; Li, G.-Q.; Yang, X.-B.; Yan, Q.-L.; Xu, G.-Y.; Li, G.-Y.; Jiang, Y.-Y.; Yang, D.-S. *Sci. China: Chem.* **2020**, *63*, 1652. (c) Xie, J.; Jin, H. M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193. (d) Wu, X. T.; Zhao, F.; Ji, X. Z.; Huang, H. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 4323 (in Chinese). (巫晓婷, 赵峰, 姬小趁, 黄华文, 有机化学, **2022**, *42*, 4323.) (e) Zhang, J.; Chen, Y. Y. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 41. (张晶, 陈以昀, 化学学报, **2017**, *75*, 41.) (f) Gao, P. P.; Xiao, W. J.; Chen, J. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3923 (in Chinese). (高盼盼, 肖文精, 陈加荣, 有机化学, **2022**, *42*, 3923.)
- [13] Bieszczad, B.; Perego, L. A.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16878.
- [14] Buzzetti, L.; Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3730.
- [15] Zhang, K.; Lu, L.-Q.; Jia, Y.; Wang, Y.; Lu, F.-D.; Pan, F. F.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13375.
- [16] Zhao, X. X.; Li, B.; Xia, W. J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1056.
- [17] Liu, L.; Jiang, P. X.; Liu, Y. G.; Du, H. G.; Tan, J. J. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 2278.
- [18] Jiang, P. X.; Liu, L.; Tan, J. J.; Du, H. G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4487.
- [19] (a) Lau, J. L.; Dunn, M. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2700. (b) Guo, Y. F.; Zhuang, Z.; Liu, Y. G.; Yang, X.; Tan, C.; Zhao, X. W.; Tan, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *463*, 214525.
- [20] Liu, L.; Deng, Z. K.; Xu, K.; Jiang, P. X.; Du, H. G.; Tan, J. J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5299.
- [21] Byun, Y.; Moon, J.; An, W.; Mishra, N. K.; Kim, H. S.; Ghosh, P.; Kim, I. S. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 12247.
- [22] Zeng, F.-L.; Xie, K.-C.; Liu, Y.-T.; Wang, H.; Yin, P.-C.; Qu, L.-B.; Chen, X.-L.; Yu, B. *Green Chem.* **2022**, *24*, 1732.
- [23] Pálvölgyi, A. M.; Ehrschwendtner, F.; Schnürch, M.; Bica-Schröder, K. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 7245.
- [24] (a) Crisenza, G. E. M.; Mazzarella, D.; Melchiorre, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5461. (b) Hota, S. K.; Panda, S. P.; Das, S.; Mahapatra, S. K.; Roy, L.; Sarkar, S. D.; Murarka, S. J. *Org. Chem.* **2023**, *88*, 2543. (c) Choi, W.; Kim, M.; Lee, K.; Park, S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9452.
- [25] Kim, I.; Park, S.; Hong, S. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8730.
- [26] Lipp, A.; Badir, S. O.; Dykstra, R.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3507.
- [27] (a) Fan, R.; Tan, C.; Liu, Y. G.; Wei, Y.; Zhao, X. W.; Liu, X. Y.; Tan, J. J.; Yoshida, H. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32*, 299. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [28] (a) Wang, H. Q.; Xu, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1260 (in Chinese). (王会巧, 徐坤, 有机化学, **2022**, *42*, 1260.) (b) Wang, H. Q.; Xu, K. *Chin. J. Org. Chem.* **2023**, *43*, 789 (in Chinese). (王会巧, 徐坤, 有机化学, **2023**, *43*, 789.)
- [29] Luo, X. S.; Wang, P. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4960.
- [30] (a) Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry and Materials Science*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**. (b) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451. (c) Brown, D. G.; Boström, J. J. *Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443.
- [31] Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5248.
- [32] Cardinale, L.; Konev, M. O.; von Wangelin, A. J. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 8239.
- [33] Cardinale, L.; Schmotz, M. W. S.; Konev, M. O.; von Wangelin, A. J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 506.
- [34] Matsuo, B. T.; Oliveira, P. H. R.; Correia, J. T. M.; Paixão, M. W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6775.
- [35] (a) Henninot, A.; Collins, J. C.; Nuss, J. M. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 1382. (b) Albericio, F.; Kruger, H. G. *Future Med. Chem.* **2012**, *4*, 1527. (c) Peng, X.; Xu, K.; Zhang, Q.; Liu, L.; Tan, J. J. *Trends in Chemistry* **2022**, *4*, 643.
- [36] Wang, S. Y.; Zhou, Q. Q.; Zhang, X. H.; Wang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202111388.
- [37] Wei, Y. L.; Ben-zvi, B.; Diao, T. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 9433.
- [38] Wei, Y. L.; Lam, J.; Diao, T. N. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 11414.

(Cheng, B.)