电化学催化下的多氟烷基化反应研究进展

刘颖杰 韩莹徽 林立青 许颖*

(哈尔滨商业大学药学院 哈尔滨 150076)

摘要 氟化学已经在各行各业受到广泛应用, 氟化学和有机化学的结合也遍地生花。由于将氟原子或氟基团引入到药物中具有重要意义, 因此寻求一种有效的氟烷基化途径至关重要。随着电化学的发展, 人们将电化学和氟烷基化反应进行了巧妙地结合, 进而得到了更加安全、经济、环保并且高效的氟烷基化途径。在电化学指导下的氟烷基化反应途径, 不仅在反应方式方面进行了革新, 同样在底物普适性方面也具有优势。针对不饱和脂肪族化合物及其衍生物和芳香族化合物的电化学催化下的氟烷基化反应已经有诸多报道。根据底物的性质及其反应机理总结了电催化下氟烷基化方法的进展。

关键词 电化学; 氟化学; 氟烷基化反应; 烯烃; 芳烃

Research Progress of Polyfluoroalkylation Reaction under Electrochemical Catalysis

Liu, Yingjie Han, Yinghui Lin, Liqing Xu, Ying*

(School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076)

Abstract Fluorine chemistry has been widely used in all walks of life, and the combination of fluorine chemistry and organic chemistry is blooming everywhere. Since the introduction of fluorine atoms or fluorine groups into drugs is of great significance, it is essential to seek an effective fluoroalkylation pathway. With the development of electrochemistry, people combine electrochemistry and fluoroalkylation reaction skillfully. In turn, a safer, more economical, environmentally friendly and efficient fluoroalkylation pathway is obtained. The fluoroalkylation reaction pathway under the guidance of electrochemistry has not only reformed the reaction method, but also has advantages in terms of substrate universality. Fluoroalkylation of unsaturated aliphatic compounds their derivatives and aromatic compounds under electrochemical catalysis has been reported. According to the nature of the substrate and its reaction mechanism, the progress of electrocatalytic fluoroalkylation methods is summarized.

Keywords electrochemistry; fluorine chemistry; fluoroalkylation reaction; olefin; aromatic

现代氟化学的应用已深入许多领域, 如医药行业^[1]、材料行业^[2]及新型能源行业^[3]等。其中, 氟烷基化分子在有机材料、农药和医药等领域的应用取得了诸多成就^[4-9]。在药物、候选药物和农用化学品加入氟原子或氟基团, 能够增加其亲脂性, 改善其代谢稳定性以及药代动力学特性^[10]。最为人们熟知的三氟甲基(CF₃)作为许多药用化学试剂中的重要基团, 在促进了相关试剂的开发的同时也推动了将其掺入有机分子的方法的研究^[11]。

为了将 CF₃ 或 R_F 基团引入有机化合物中, 普遍通过

含卤素、硼酸或导向基团的芳烃, 经铜或钯催化与亲核、亲电或自由基 CF₃ 或 R_F 试剂的偶联, 虽然此类方法如今已经获得了重大改进^[12-13], 但目前的三氟甲基化和全氟烷基化方法仍有很大的局限性。较为突出的弊端体现在反应试剂的经济性^[14-15]和安全性^[16], 以及反应条件的苛刻性^[17-18]等方面。因此, 寻求安全、经济及环保的氟烷基化途径迫在眉睫。

在过去的几年里, 由于电子本质上是氧化还原过程中使用的试剂, 电化学成为许多涉及氧化还原过程的合成路线的绿色替代品, 可以以此避免使用大量有害的氧

* Corresponding author. E-mail: xuying030709@163.com

Received September 11, 2020; revised September 22, 2020; published online October 13, 2020.

Project supported by the Youth Reserve Talent Project of Harbin Business University (No. 2019CX36).

哈尔滨商业大学青年后备人才(No. 2019CX36)资助项目。

化或还原试剂^[19-20], 其效率通常是氧化还原试剂无法比拟的^[21-23]. 电化学反应具有内在的绿色和环境友好型的特质, 并且可以轻松控制反应, 从而实现高水平的选择性. 此外, 电化学反应途径可以安全地实现反应性, 避免不稳定中间体的产生和具有危险性试剂的使用^[24]. 因此, 电化学反应被认为是安全和“固有的绿色”^[25-27].

根据底物的性质及其反应机理, 总结了近年来电催化下氟烷基化方法的进展, 这些方法已显示出广泛的底物适用性, 适用于各种底物的官能化, 例如不饱和脂肪族化合物及其衍生物和芳香族化合物.

1 电催化不饱和脂肪烃及其衍生物的多氟烷基化

1.1 电催化下不饱和脂肪烃及其衍生物的分子间双官能团化

早在 1991 年, Uneyama 课题组^[28]发现, 在 MeCN/H₂O 混合物中, 两种羧酸在 10 mol% 的 Et₃N 存在下进行电化学脱羧反应, 生成的自由基被缺电子烯烃捕获. 2013 年, Wirth 研究组^[29]又在 Kolbe 反应的基础上展开了进一步的技术改进. 以二氟乙酸和三氟乙酸的 Kolbe 电解为基础, 对缺电子烯烃进行了二氟甲基化和三氟甲基化反应(Scheme 1). 选择丙烯酸甲酯(R¹=CO₂Me, R²=H)为模型底物, 生成关键中间体 **3** 后进而发生二聚反应, 生成产物 **4**. 电解是通过在恒定电流和室温下将含有 **2**、三氟乙酸和三乙胺的水/乙腈溶液连续引入具有流动通道的电化学微反应器中进行的. 通过使用电化学微反应器, 结合流动和电化学的优点, 将二苯乙酸二聚并与 Kolbe 电解结合. 由于在反应物通过流动通道的过程中阳极和阴极分别充当氧化剂和还原剂, 因此它能够快速有效地进行氧化和还原反应, 反应在非常短的反应时间内即可在室温下进行, 可用于快速有效地制备二氟或三氟甲基化的化合物.

图式 1 丙烯酸酯的二氟和三氟甲基化

Scheme 1 Difluoro and trifluoromethylation of acrylate

2018 年, Kappe 和 Cantillo 研究组^[30]研究了一种温和、无催化剂的烯烃三氟甲基化电化学反应. 这一过程是基于在一个无隔膜电解池中三氟甲磺酸钠和水的成

对电解. 三氟甲磺酸根阴离子的阳极氧化产生与烯烃反应的三氟甲基自由基. 水在阴极和亲核试剂中起着双重氧化剂的作用. 该方法已用于制备一系列 1-羟基-2-三氟甲基化合物(Scheme 2).

图式 2 4-叔丁基苯乙烯为模型底物的三氟甲基化反应

Scheme 2 Trifluoromethylation of 4-tert-butylstyrene as a model substrate

以 4-叔丁基苯乙烯为模型底物, 对几种电解质、电极和溶剂组合展开了研究. 石墨在所有情况下都用作阳极. 不锈钢作为阴极显示出稍好的性能, 因此被选作一种廉价实用的材料用于随后的实验. 优化实验发现, 产物的产率受有机溶剂、介电常数和底物浓度的影响. 反应在二噁烷、四氢呋喃(THF)和丙酮中获得的产率最高. 转化率随着底物浓度的增加而增加, 但不得超过 0.2 mol/L. 最终, 在丙酮和 THF 作为溶剂中, 通过将电荷量施加到 3.2 F/mol, 将 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 的用量提高到 1.6 equiv., 以此来获得所需产物的良好转化率和选择性. 并在最优条件下, 对不同的烯烃 **5** 进行电化学三氟甲基化.

反应机理表示, 三氟阴离子的阳极氧化产生相应的自由基, 该自由基分解为 CF_3 自由基并释放 SO_2 . 将 CF_3 自由基添加到阳极附近的烯烃中, 生成中间体 **7**, 该中间体进一步氧化为苄基阳离子. 两个水分子同时在阴极上被还原, 释放出氢和两个氢氧化物阴离子. 苄基阳离子与 OH^- (或与溶液中的水) 反应生成所需的三氟氧甲基化产物.

2018 年, Lin 研究组^[31]设计了一种烯烃杂化双官能化的方法, 通过阳极耦合电解可实现烯烃的区域选择性和化学选择性异二官能化, 即电催化烯烃三氟氯甲基化(Scheme 3). 该反应以 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, MgCl_2 为氯源, 结合 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 进行三氟氯甲基化反应. 加入过量的 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 以及三氟乙酸(TFA)为牺牲氧化剂, 三氟乙酸同时还能够提高锰的反应性. 随后, 针对反应的普适性研究进行了相关实验, 该杂化双官能化方案对许多不易氧化的官能团具有耐受性, 包括醇、醛、硼酸盐和叔胺.

图式 3 烯烃的电催化氯三氟甲基化

Scheme 3 Electrocatalytic chlorotrifluoromethylation of alkenes

该反应展示了改善有机合成中电化学范围的催化策略. 该电催化方法被证明可用于烯烃的均二和杂二官能化, 具有广阔的底物范围和广泛的官能团相容性. 尤其是, 针对烯烃的高度选择性卤代三氟甲基化的新策略(即阳极偶合电解)得到了发展. 从机理的角度来看, 氧化还原活性锰催化剂在这些反应系统中扮演三个关键角色: (1)介导电子转移以改善电动力学; (2)降低产生自由基所需的电势; (3)控制电子转移后发生的化学步骤的选择性. 使用氧化还原活性过渡金属通过电催化实现的自由基官能化可能适合许多其他常见官能团的活化, 将在电合成系统中建立各种合成上有用的转变.

2018 年, 雷爱文课题组^[32]采用恒流电解协同路易斯酸催化, 以一种环境友好的方式实现了烯烃的多组分分子间氧化三氟甲基化和氨基三氟甲基化(Scheme 4). 该方法以廉价、稳定的三氟甲基亚硫酸钠为三氟甲基源, 实现了多种苯乙烯衍生物的 C—C 双键双官能化.

图式 4 Lewis 酸催化电化学氧化烯烃的三氟甲基化双官能化
Scheme 4 Electrochemical oxidation with Lewis-acid catalysis leading to trifluoromethylative difunctionalization of alkenes

最初, 选择 4-甲基苯乙烯作为模型底物, 在恒流电解条件下与甲醇中的三氟甲基亚硫酸钠反应. 经过一系列的优化后, 得到反应的最优条件: 在室温下, 以 $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ 为电解液, $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 为添加剂, 在无隔膜电解

池电流为 15 mA 时, 产物的产率达到 85%. 氨基三氟甲基化不仅顺利地将 CF_3 引入烯烃, 还构建了许多官能团. 可以耐受各种吡唑, 为合成 β -三氟甲基化的 N-取代的吡咯提供绿色途径.

基于上述研究和先前案例的机理, 该课题组^[32]提出了该三氟甲基化过程的可能途径. 最初, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 可在阳极上通过单电子转移(SET)过程氧化生成 CF_3 自由基, 烯烃在 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 和亲核剂的存在下转化为中间体 **8**. CF_3 自由基攻击中间体 **8** 生成自由基中间体 **9**, 然后进一步氧化为中间体 **10**. 随后对碳阳离子中间体 **10** 进行亲核攻击, 最后生成三组分偶联产物.

随后该课题组^[33]又通过 1,2-迁移过程成功实现了烯丙醇的电化学氧化双官能化, 合成了 β -三氟甲基酮(Scheme 5). 该反应途径利用 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 作为自由基源, 在室温和无金属催化剂、牺牲试剂的前提下, 轻松获得了一系列 β -三氟甲基酮产物. 通过该途径, 不仅实现了芳基迁移, 而且还成功获得了烷基迁移产物.

图式 5 1,2-迁移的烯丙醇的电化学氧化芳基(烷基)三氟甲基化

Scheme 5 Electrochemical oxidative aryl(alkyl)trifluoromethylation of allyl alcohols via 1,2-migration

2019 年, 胡雨来和方萍的课题组^[34]报道了一种绿色的电化学方法, 该方法使用无隔膜电解池对各种烯烃进行自由基溴化、氯化和三氟甲基化-甲酰氧化(Scheme 6). 实现了烯烃与卤素自由基(NaCl 、 NaBr)、三

氟甲基自由基($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)和甲酰氧基化试剂(DMF)的自由基溴化、氯化和三氟甲基化-甲酰氧基化反应. 该方法操作简单且稳定, 通过 Cl^- 、 Br^- 或 CF_3^- 在阳极处直接被氧化的方式, 避免了对外源化学氧化剂的需求, 使反应本身更加经济环保. 且该方法对各种烯烃的双官能化均适用, 具有反应普适性.

Proposed reaction mechanism:

图式 6 烯烃的 electrochemical 自由基甲酰氧基化-溴化、-氯化和三氟甲基化

Scheme 6 Electrochemical radical formyloxylation-bromination, -chlorination, and -trifluoromethylation of alkenes

最初, 选择 4-乙烯基联苯作为模型底物, 并选择 NaBr 作为溴自由基源, 在配备碳阳极和铂阴极的无隔膜电解池中, 筛选了多种不同的电解条件, 以实现烯烃的预期电化学氧化卤代官能化. 经过优化后发现, 当 HCOOH (1.5 mL) 和 $n\text{-Bu}_4\text{NPF}_6$ (2.0 equiv.) 作为 DMF 电解质的条件下, 以 3.0 mA 恒流电解, 可以 95% 的产率得到所需产物.

为了深入了解反应机理, 进行了一系列的自由基捕获实验和循环伏安法实验. 这些结果表明了, 自由基中间体可能参与了此电化学氧化系统, 并且 Br^- 、 Cl^- 或 CF_3^- 很可能首先在阳极被氧化. 根据先前的报道和上述实验结果, 提出了一种可行的烯烃电化学自由基溴化、氯化和三氟甲基化-甲酰氧基化的机理: 首先, Br^- 、 Cl^- 或 CF_3^- 在阳极被氧化成 $\text{Br}^\cdot$ 、 $\text{Cl}^\cdot$ 或 $\text{CF}_3^\cdot$ 自由基. 随后, $\text{Br}^\cdot$ 、 $\text{Cl}^\cdot$ 或 $\text{CF}_3^\cdot$ 自由基与芳基烯烃快速结合, 生成芳基自由基中间体. 自由基中间体可被氧化成芳基碳正离子, 其受到 DMF 的亲核攻击进而生成亚胺中间体. 亚胺中

间体经水解得到所需的卤代官能化和三氟甲基化产物以及氢离子, 氢离子在阴极被还原以释放出氢气.

2019 年, 王毅课题组^[35]报道了在没有强氧化剂或重金属催化剂的情况下, 未活化烯烃在电化学催化下进行的氟烷基化-迁移反应, 反应最终以良好的产率和区域选择性得到了氟化(杂)芳基酮(Scheme 7). 这种高效、可持续的电化学策略, 提供了一种快速获得双功能含氟杂环歧管(fluorine-containing heterocyclic manifold)的途径. 该反应可以在室温下进行, 而且无需氧化剂或金属催化剂. 此外, 这种强大而绿色的策略显示了广泛的底物范围、广泛的功能耐受性和出色的区域选择性. 为含氟酮类化合物的合成提供了一种非常有价值的方法.

Proposed reaction mechanism:

图式 7 电化学促进的未活化烯烃的氟代烷基化-迁移反应

Scheme 7 Electrochemically promoted fluoroalkylation-distal functionalization of unactivated alkenes

研究以在恒定电压下, 对不同电解质和溶剂中苯并噻唑取代叔醇和 Langlois 试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)的调查为基础^[36]进行展开. 根据先前的报道^[37]和实验证据, 提出了电化学自由基氟代烷基化远距离迁移反应的可能机理(Scheme 7). 最初通过阳极氧化从 NaSO_2CF_3 生成 $\text{CF}_3^\cdot$ 自由基, 加入叔醇 **11** 可以得到碳自由基中间体 **13**, 它迅速攻击杂芳烃以生成环状氮自由基中间体 **14**. **14** 快速开环, 随后进行自由基 β 裂解, 提供了稳定的自由基中间

体 **15**, 该中间体在阳极被氧化成碳正离子 **16**. 最后, **16** 经去质子化得到杂芳基迁移的产物 **12**.

1.2 电催化下不饱和脂肪烃及其衍生物的自由基环合反应

2019 年, Kim 及其同事^[38]研究并报道了烯醇类化合物的电化学氧化自由基三氟甲基化/半频哪醇重排反应. 该方法使用廉价稳定的 Langlois 试剂作为三氟甲基自由基前体, 电子作为氧化剂. 提供了一种利用 Langlois 试剂通过电化学氧化三氟甲基化/1,2-碳迁移序列合成 β -三氟甲基酮衍生物的简便方法(Scheme 8). 与以往报道的可见光光催化相比, 该电化学方法具有产率高、底物范围宽以及无金属条件下使用廉价且稳定的三氟甲基化试剂等优点.

图式 8 烯醇类化合物的电化学三氟甲基化

Scheme 8 Electrochemical trifluoromethylation of enol compounds

选择模型底物三甲基(1-(1-苯基乙烯基)环丁氧基)硅烷和 Langlois 试剂作为三氟甲基自由基源进行电化学氧化三氟甲基化/半频哪醇重排反应. 该反应是在无隔膜电解池中进行的, 电极为帕丁板, 恒流反应. 以 LiClO_4 为电解质, DMSO 为溶剂, 恒电流 3 mA. 在室温下反应 1 h 后, 获得产物 **18**. 其中, 电反应条件是获得目标产物的必要条件. 经优化, 在最佳反应条件下, 考察了烯基环丁醇衍生物 **17** 与 Langlois 试剂的电化学自由基三氟甲基化/半频哪醇重排反应的底物范围. 具有取代芳基和萘基的各种烯基环丁醇得到了相应的中高收率迁移产物.

基于先前的研究工作^[39], 提出可能的反应机理: Langlois 试剂被氧化生成三氟甲基自由基; 三氟甲基自由基与 **17** 反应, 生成中间体 **19**, 该中间体在阳极上被氧化得到阳离子 **20**; 阳离子 **20** 的 1,2-碳迁移导致扩环反应, 生成产物 **18**; 水在阴极上被还原, 释放出氢离子和氢氧化物离子, 这些释放出的离子可以加速阳离子中间体 **20** 的三甲基硅烷基的去除.

2020 年, 寮渭巍课题组^[40]发现 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 试剂能起到双功能作用, 即在直接阳极氧化条件下, 在 *N*-氰胺-烯炔串联环化过程中作为自由基($\cdot\text{CF}_3$)源和硫酸化试剂(SO_2), 该方案同时还能实现以原子经济的方式加入原位生成的三氟甲基和二氧化硫(Scheme 9). 该策略能够在无隔膜电解池中, 电化学制备含 CF_3 基团的六元环 *N*-磺酰亚胺衍生物, 这些衍生物具有合成用途^[41]和药用价值^[42].

选择 **21** 作为模型底物, 以评估使用 Langlois 试剂作为无隔膜电解池中 CF_3 和 SO_2 源的电化学三氟甲基化/ SO_2 插入/环合过程的可行性^[43]. 对反应条件进行优化后发现, 在 $\text{DCM}/\text{H}_2\text{O}$ ($V:V=5:1$) 的共溶剂中, 30 °C 阳极电解 Langlois 试剂和含末端烯基的模型底物氰胺, 以 Bu_4NBF_4 为电解液, $\text{C}(+)/\text{Pt}(-)$ 为电极, 恒电流 3 mA, 时间 6 h, 以较高产率得到环状 *N*-磺酰亚胺.

可能的反应机理为: 以模型反应为例, 三氟亚磺酸根阴离子产生相应的自由基, 该自由基以脱硫方式分解为 CF_3 自由基和 SO_2 ; CF_3 自由基对氰胺的烯炔部分的进攻, 导致碳自由基中间体 **22** 的生成, 该过程通过将碳自由基分子内加成到氰基上而环化得到亚氨基自由基 **23**; 亚胺基自由基 **23** 捕获 SO_2 可以释放磺酰基基团 **24**, 将其进一步环化生成中间体 **25**; 最后, 进一步的阳极氧化, 然后进行芳构化, 得到相应的产物.

该反应依赖于在直接阳极氧化条件下, 使用 Langlois 试剂作为 CF_3 和 SO_2 源, 通过串联环化 *N*-磺酰亚胺烯炔, 在单个氧化条件下, 两个 C—C 键、两个 C—X 键(NS 和 SC)和两个环一次合成. 这种转化使得能够从容易获得的材料有效地构建各种三氟甲基化的环状 *N*-磺酰亚胺类.

2019 年, 陈志敏和张书宇的课题组^[44]以廉价稳定的 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 为试剂, 开发了首个烯丙醇的电化学三氟甲基化反应(Scheme 10). 该反应具有无化学氧化剂及无金属的优点, 反应条件安全温和.

选择烯丙醇 **26** 作为模型底物, 首先, 在含有 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 和 LiClO_4 的乙腈和乙酸($V:V=10:1$)混合电解质溶液的无隔膜电解池中, 使用碳阳极和 Pt 板阴极进行恒流电解, 成功获得目标产物 **27**. 为了提高产率, 依次对反应条件进行优化. 研究发现助溶剂的选择

图式 9 *N*-氰胺-烯烃的自由基环合反应Scheme 9 Radical cyclization reaction of *N*-cyanamide-olefin

图式 10 烯丙醇的电化学三氟甲基化

Scheme 10 Electrochemical trifluoromethylation of allyl alcohol

和配比、 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 的用量、电解液的选择和电反应条件是影响产物产率的关键因素。得到最优反应条件为：电解液是 LiClO_4 ，溶剂是乙腈和水 ($V:V=2:1$) 的混合溶剂， $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 用量 2 equiv. 时，产率最高可达 91%。

基于机理方面的研究和先前的报道，陈志敏和张书

宇的课题组^[44]提出了一个可行的三氟甲基化的机制， $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 在阳极氧化下将产生磺酰自由基，然后快速生成 SO_2 生成 $\text{CF}_3\cdot$ 自由基。当 $\text{CF}_3\cdot$ 自由基加入到 $\text{C}=\text{C}$ 键上时，生成的苄基自由基 **28** 将被进一步氧化成阳离子 **29**。扩环和递解后，形成产物 **27**。

2019 年, 莫凡洋课题组^[45]提出了一种在无氧化条件下, 以 Langlois 试剂为碳源的三氟甲基化/ $C(sp^2)$ -H 功能化反应的通用电化学策略. 该方法以锰盐为氧化还原介质, 提供了一种高效、可持续的方法来获得各种含 CF_3 基团的功能化杂环化合物(Scheme 11).

Proposed reaction mechanism:

图式 11 Langlois 作为碳源的三氟甲基化反应

Scheme 11 Trifluoromethylation reaction with Langlois as a carbon source

使用 *N*-甲基-*N*-苯基甲基丙烯酰胺作为模型底物, 展开了以 Langlois 试剂为 CF_3 源的电化学三氟甲基化/ $C(sp^2)$ -H 功能化研究. 经过广泛的优化, 发现使用 $MnBr_2$ 作为介体, H_3PO_4 作为牺牲氧化剂, 以 Pt 网为电极, 恒电流 10 mA, 持续 6 h, 以 67% 的产率获得对应的三氟甲基取代的氧化产物. 进一步的研究表明, 该策略可以很容易地用于合成 CF_3 取代的吡啶衍生物. 除此之外, 各种 *N*-芳基酰胺丙烯酸酯和 *N*-甲基丙烯酰基-*N*-甲基芳酰胺也可以很好地转化为相应的三氟甲基吡啶和氢异喹啉-1,3-二酮衍生物.

基于机理研究, 提出了三氟甲基化/ $C(sp^2)$ -H 功能化的合理机制: 在阳极处, $Mn^{III}-CF_3$ 是在 Langlois 试剂存在下通过 Mn^{II} 阳极氧化生成的; 随后, Mn 协助将 $\cdot CF_3$

输送至烯烃部分提供了一个瞬态的碳中心自由基; 向芳环进一步自由基加成, 然后进行阳极或 Mn^{III} 介导的氧化得到最终的 $C(sp^2)$ -H 官能化产物; 在阴极, 质子还原成二氢, 以平衡整个转化过程.

2018 年, 徐海超课题组^[46]开发了一种新的炔烃自由基二氟甲基芳基化反应. 通过二茂铁介导的电化学氧化二氟甲基化试剂 $CF_2HSO_2NHNHBoc$ 生成 CF_2H 自由基, 能够实现炔烃的自由基二氟甲基芳基化反应, 进而以此构建含氟二苯并氮化合物(Scheme 12). 同具有大量文献报道的三氟甲基化相比, CF_2H 的自由基还原研究较少, 因此关于炔烃自由基二氟甲基芳基化反应的研究具有重要意义^[47].

图式 12 炔烃的电化学二氟甲基芳基化

Scheme 12 Electrochemical difluoromethylation of alkynes

首先, 通过将市售 CF_2HSO_2Cl 和 $NHNHBoc$ 反应一步制备试剂 **30**. 反应体系中的二茂铁作为电化学反应中活化 N—H 键以生成酰胺基的高效介质, 不仅促进了试剂 **30** 在配有网状玻璃碳(RVC)阳极和铂电极(Pt)阴极的无隔膜电池中的氧化, 还在随后的炔烃官能化中发挥作用. 因此, 在 10 mol% 的 Cp_2Fe 作为介体、 Na_2HPO_4 作为基本添加剂的甲醇反应液中, 70 °C 条件下, 产率可

达到 70%。

基于机理研究和文献报道^[48], 提出了使用酰胺 **31** 作为模型底物的电化学合成氟化的二苯并氮的可能机理: 电解过程始于 Cp_2Fe 的阳极氧化, 生成 Cp_2Fe^+ ; 同时, MeOH 在阴极还原以生成 H_2 和 MeO^- . 因此, Cp_2Fe^+ 对 **33** (共轭碱 **1**) 的氧化作用可能会经历氮自由基中间体 **34** 生成重氮 **35**; 在无隔膜电解池中, 阴极上的 Cp_2Fe^+ 也可能被还原而生成 Cp_2Fe , 从而导致电流效率降低. 随后由 **35** 经分解产生 CF_2H 基团, 并与 **31** 中的炔基部分反应, 以提供乙烯基 **36**; 乙烯基 **36** 经历了 7-邻环化, *N*-苄基以区域和立体选择性的方式形成自由基中间体 **37**; *N*-苄基从远离二氟甲基取代基的一侧接近乙烯基, 从而避免空间排斥, 形成 **37** 中三取代烯烃部分的 *Z*-构型; 最后通过电子和质子消除对 **37** 进行重新芳构化, 得到二苯并氮类化合物 **32**.

2019 年, 张胜和徐坤课题组^[49]首次开发了电化学二氟甲基化引发的烯烃内酯化反应 (Scheme 13). 以 $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na}$ 作为二氟甲基化试剂, 制得了含 CF_2H 的内酯. 除此之外, 又以 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 作为三氟甲基化试剂, 成功地在无电解质和催化剂的额外辅助条件下, 以中等收率获得了多种含 CF_2H 的内酯.

图式 13 电化学氟甲基化在半水条件下引发烯烃的内酯化
Scheme 13 Electrochemical fluoromethylation triggered lactonizations of alkenes under semi-aqueous conditions

在配备了铂电极的无隔膜电池中, 进行了电化学羧基二氟甲基化反应. 并确定了以 HOAc 作为添加剂, 使用 CH_3CN 和 H_2O 的混合液作为溶剂时, 分离产率达到 67%。

2019 年, 黄精美课题组^[50]在前人^[51-52]有机电化学研究的基础上, 首次报道了肉桂酸在 Langlois 试剂作用下的高效电化学脱羧三氟甲基化反应. 成功以 α,β -不饱和羧酸和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 为原料合成了乙烯基三氟甲基化合

物 (Scheme 14). 首先, 选择对甲氧基肉桂酸和 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 作为模型底物. 在 5 mA 恒定电流下, 在无隔膜电解池中使用 LiClO_4 作为电解质, 得到目标产物且产率达到 81%。

图式 14 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 对 α,β -不饱和羧酸的电化学脱羧三氟甲基化作用

Scheme 14 Electrochemical decarboxylative trifluoromethylation of α,β -unsaturated carboxylic acids with $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$

基于相关的机理研究和先前的报道^[53-54], 提出了一种可行的基于自由基的途径. 中间体 **40** 是由三氟甲基亚硫酸氢钠在阳极上氧化生成的, 经过快速裂解形成氟烷基自由基 **41**, 随后, 高活性自由基 **41** 与 **38** 反应生成自由基物种 **42**, 此自由基易于脱羧得到所需产物 **39**.

该电化学脱羧三氟甲基化反应具有高度的立体选择性, 在无金属和无外部化学氧化剂的条件下, 具有良好的产率和较宽的底物范围。

2 电催化芳香族化合物的多氟烷基化

2.1 电催化下芳环化合物的多氟烷基化

2012 年, Budnikova 研究组^[55]开发了一种新的电催化芳族氟烷基化反应, 用于碘化苯基与氟化碘的交叉偶联反应, 其优点是在温和条件下一步合成氟烷基化产物 (Scheme 15).

考察了各种钴、铜和镍配合物与选定配体作为催化剂, 研究发现, 催化效果最为显著的是镍钴配合物 $(\text{dtbpy})\text{CoCl}_2$ 、 $(\text{dmphen})\text{CoCl}_2$ 和 $(\text{bpy})\text{NiBr}_2$. 实验结果显示, 催化剂的氧化还原性质是反应成功与否的决定性因素, 即负还原电位越高的催化剂, 产物的产率越高. 此外, 牺牲阳极材料的选择对产品的收率同样具有影响, 铜作为牺牲阳极时产品收率最高。

图式 15 电催化芳族化合物的氟烷基化反应

Scheme 15 Electrocatalytic fluoroalkylation of aromatic compounds

基于研究提出可能的反应机理, 催化循环始于生成活性形式为 M^{I} 的催化剂, 随后是对 $\text{R}_\text{F}\text{X}$ 的氧化加成(由于 $\text{R}_\text{F}\text{X}$ 的还原电位比 ArX 底物的还原电位低, 因此与 $\text{R}_\text{F}\text{X}$ 的相互作用速率应更高). 生成的中间体 sigma-络合物 RFMLX 与 PhI 反应形成 $\text{Ni}(\text{Ar})\text{R}_\text{F}\text{L}$ 络合物, 已知该络合物可稳定分解并形成交叉偶联产物 Ar-R_F ^[56]. 由于催化剂被束缚, 不能再生, 整个反应将停止. 然而, 在铜离子存在下, 交叉偶联产物的产率很高. 假设这是转化步骤, 即 $\text{Ni}(\text{Ar})\text{R}_\text{F}\text{L}$ 络合物转化为反应性更强的相应铜配合物, 这些铜配合物经过还原消除, 形成所需的产物.

2017 年, Hisaeda 课题组^[57]报道了一种简单的方法(通过电化学技术使用维生素 B_{12} 衍生物作为新型催化剂的芳香族化合物的自由基三氟甲基化和全氟烷基化)(Scheme 16). 此方法将光催化同电化学方法进行了结合, 在电化学反应方式的作用下, 该方法比一般的可见光催化的反应更加经济环保.

实验中, 选择简单而经济的氟烷基化试剂($\text{R}_\text{F}\text{I}$)如三氟碘甲烷(CF_3I)和七氟丙基碘($n\text{-C}_3\text{F}_7\text{I}$)等. 以 1,3,5-三甲氧基苯与 $n\text{-C}_3\text{F}_7\text{I}$ 的反应为模型反应, 加入关键催化剂维生素 B_{12} 衍生物 $[\text{Cob}(\text{II})7\text{C}_1\text{ester}]\text{ClO}_4$ 采用电化学方法进行研究. 循环伏安法表明, 甲醇作为溶剂, 电压为 -0.8 V , 催化剂含量为 $1\text{ mol}\%$, 室温条件下光照约 9 h 为 $n\text{-C}_3\text{F}_7\text{I}$ 进行反应的标准条件. 多方实验证明, 利用所得的优化条件, 以示例催化剂介导的直接 C-H 三氟甲基化和全氟烷基化反应适用于广泛的氟烷基化试剂($\text{R}_\text{F}\text{I}$)和芳香族底物. 结果表明全氟烷基化是通过 $n\text{-C}_3\text{F}_7\cdot$ 介导的自由基中间体($n\text{-C}_3\text{F}_7\cdot$)进行的.

基于一系列研究提出了一种可能的反应机理. 首先, $\text{Co}(\text{I})$ 由 $\text{Co}(\text{II})$ 在 -0.8 V 和 Ag/AgCl 的环境下通过控制电位电解生成, $\text{Co}(\text{I})$ 与 $\text{R}_\text{F}\text{I}$ 快速反应形成 $\text{Co}(\text{III})\text{-R}_\text{F}$ 络合物. 络合物在可见光照射下释放出一个 R_F 自由基. 最后, 生成的 R_F 自由基与非活性底物(如芳烃和杂芳烃)反应, 然后进行单电子氧化和质子损失, 得到所需的产物.

图式 16 芳香族化合物的自由基三氟甲基化和全氟烷基化

Scheme 16 Free radical trifluoromethylation and perfluoroalkylation of aromatic compounds

2020 年, 该课题组^[58]成功通过一种温和的反应方式, 实现了亚胺/脒型钴配合物 $\text{Co}(\text{III})\{(\text{C}_2\text{C}_3)(\text{DO})(\text{DO-H})\text{pn}\}\text{Br}_2$ ($\text{R}^1=\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2=\text{C}_2\text{H}_5$) (C1)作为催化剂的非官能化芳香族化合物的氟烷基化反应. 该反应发生在无隔膜电解槽中, 电位控制在 -0.8 V , 与 Ag/AgCl 在有机溶剂中进行反应(Scheme 17).

2019 年, Kappe 和 Cantillo 及其同事^[59]研究了芳烃和杂芳烃的阴极三氟甲基化反应(Scheme 18). 该方法以廉价的三氟氟化物和三乙胺原位生成的不稳定三氟三乙胺络合物的电化学还原反应为基础, 在随后的反应中, 络合物产生的 CF_3 自由基被阴极表面的芳烃捕获. 可以预见, 这种还原性自由基的产生, 与易氧化的胺结合(用作阳极氧化和碱的还原剂), 可以使氧化不稳定的杂芳烃(例如噻吩)进行电化学三氟甲基化. 此外, 阴极三氟甲基化概念的发展可能会为难于使用氧化方法完成的化合物的其他还原性全氟烷基化策略创造机会.

选择三氟甲磺酰氯(TfCl)作为该研究的三氟甲基来源, 以均三甲苯为模型底物方面. 在以石墨同时作为阳极和阴极材料的无隔膜电解池中进行了一系列实验. 当

图式 17 非官能化芳香族化合物的氟烷基化反应

Scheme 17 Fluoroalkylation reaction of non-functionalized aromatic compounds

Proposed reaction mechanism:

图式 18 三氟甲基三乙铵络合物实现的芳烃和杂芳烃的阴极 C—H 三氟甲基化

Scheme 18 Cathodic C—H trifluoromethylation of arenes and heteroarenes enabled by an in triflyltriethylammonium complex

以石墨同时作为阳极和阴极材料、三氟甲磺酰氯作为三氟甲基来源、反应体系中存在易氧化的胺碱 Et_3N 时, 得到较高产率. 在最佳条件下, 使用这种阴极三氟甲基化策略将一系列的芳烃和杂芳烃官能化. 该方法耐受多个官能团, 包括烷基、卤素、醚、酯、腈或酮, 该方法也可用于含氮、氧和硫原子的杂芳烃的三氟甲基化.

可能的反应机理主要涉及发生在阴极表面的转变.

三胺络合物 **43** 的单电子还原生成中性自由基 **44**. 虽然化合物 **43** 的循环伏安法测量结果不令人满意, 但密度泛函理论(DFT)计算表明, 与 TfCl 相比, 络合物的还原应明显有利, **43** 最有可能被还原并成为自由基来源. 通过分解 **44**, 能够释放 SO_2 和 CF_3 自由基. 后者被芳香环捕获后生成新的自由基 **45**, 然后通过吸氢或脱质子化后的固定过程重新芳构化. 在 **43** 还原过程中释放的 Et_3N 在阳极上被氧化.

2020 年, Luo 和 Nguyen 及其同事^[60]报道了通过交流电电解法(ACE), 以(杂)芳烃的三氟甲基化反应为模型反应, 成功实现了产率的大幅提升(Scheme 19). 在最优反应条件的基础上进行了反应的普适性研究.

图式 19 ACE 对(杂)芳烃进行三氟甲基化

Scheme 19 Trifluoromethylation of (hetero)arenes by ACE

在反应优化过程中, 改变了方波的频率和振幅. 发现频率和振幅对产率和选择性均有显著影响. 通过反应优化结果, 证实了所提出的假设. 即与成对电解相比, ACE 显著提高了产率. 在最优反应条件下, 进行了底物的普适性研究. 吡咯的三氟甲基化反应能够顺利进行并获得良好的产率. 不仅如此, ACE 方法也同样适用于富含电子的芳烃, 产率适中. 由于呋喃和噻吩比吡咯更易于氧化, 因此对于呋喃和噻吩来说, 产物的产率中等.

2.2 电催化下芳杂环化合物的多氟烷基化

2014 年, Baran 和 Blackmond 研究组^[61]报道, 电化学催化可显著提高许多具有医药价值的复杂底物的 C—H 功能化(Scheme 20). 初步研究表明, 控制自由基的生成是提高产量的主要因素. 该研究组对小型杂环药效基

图式 20 咪唑类化合物的 C—H 功能化反应

Scheme 20 C—H functionalization reaction of imidazole compounds

团的功能化研究表明,相较于叔丁基过氧化氢(TBHP)引发的传统反应,将反应方式改为电化学反应,产物的产率得到明显提高。

该方法选择咪唑类化合物 **46** 作为底物,在二甲基亚砜(DMSO)-NEt₄ClO₄ (0.1 mol/L)中,碳布阳极上以不同的恒定电流对底物和 ZnTFMS 的溶液进行电解,反应进程通过反应混合物通过透射傅里叶变换红外光谱仪 (FTIR)池的快速循环进行监测。虽然 TBHP 引发的反应更快地生成初始产物 **47**,但是亚硫酸盐的快速消耗也是使得反应停滞的原因。反观电化学引发的反应,虽然亚硫酸酯的消耗慢得多,但是通过恒电流下的电解可以直接控制亚硫酸根氧化的速度,伴随着稳定的反应进行,产物**47**的转化率显著提高。随后进行了反应普适性研究,在三氟甲基化的电化学引发下,许多底物表现出增强的反应性。在某些情况下,吡咯类化合物在电化学引发下意外地出现了二取代。吡唑类是反应性最低的底物之一。

可控的自由基形成介导了自由基向系统中的引入,并增加了生产反应的时间窗口,从而提高了具有药用价值的底物的产率。这些结果证明与过氧化物自由基引发方法相比,成功地将多种杂环的自由基 C-H 功能化反应应用至克级。

2018 年, Raj 研究组^[62]用循环伏安法研究了异烟酸酰肼在含吡啶、三乙胺和三氟乙酸钠的乙腈溶液中的三氟甲基化反应(Scheme 21)。鉴于杂环化合物的重要性,选择异烟酸酰肼(INAH) **48** 作为电化学三氟甲基化的底物。

图式 21 异烟酸酰肼的三氟甲基化反应

Scheme 21 Trifluoromethylation reaction of isonicotinic acid hydrazide

采用容量为 15 cm³ 的无隔膜玻璃电解池进行循环伏安实验。电池有气体入口和出口,用氮气除氧。使用带有 teflon glad 桨的磁力搅拌器搅拌电解液。高纯铂(面积 0.06 cm²)和玻碳电极(GCE, 面积 0.07 cm²)作为工作电极。采用银电极作为准参比电极。铂箔被用作对电极。在无隔膜电解池中,在含有 TFA 和吡啶(Py)、TFA 和三乙胺(TEA)、TFA 和 NaTFA 三种不同介质的铂电极上进

行了异烟酸肼的恒定电流电解,并成功获得三氟甲基化的目标产物 **49**。

2019 年,曾程初课题组^[63]研究并报道了一种廉价易得的溴离子介导的缺电子杂环的微型三氟甲基化反应的电化学方法(Scheme 22)。该方法利用原位生成的磺酰次溴酸盐中间体,可以在较低浓度下调节和控制 CF₃ 自由基,从而提高直接电解的反应效率。此外,这种间接电化学过程是在烧杯式无隔膜电解池中恒定电流条件下进行的,无需使用外部昂贵的支持电解质。该方案为生物重要分子的后期功能化提供了一种绿色的电化学三氟甲基化方法。

以 **50** 和易获得的三氟甲基亚硫酸钠作为模型底物来优化反应条件。首先反应以铂网为阳极,石墨板为阴极, NaBr 为介质, CH₃CN 为溶剂, 温度 50 °C 下,以 5 mA/cm² 的恒定电流下得以反应。在所筛选的氧化还原介质中, Et₄NBr 是最好的氧化还原催化剂。且溴离子也在电化学三氟甲基化反应中起着重要作用。

在做实验和文献报道的基础上^[61-64],提出了杂环电化学三氟甲基化的机理。首先溴的阳极氧化产生分子 Br₂, 然后该分子与 Zn(CF₃SO₂)₂ 反应生成磺酰次溴酸盐 **52** 或磺酰溴化物 **53**。然后,磺酰溴化物 **53** 的阴极还原或均相裂解,快速生成 SO₂ 分子,得到关键的 CF₃ 自由基。将该 Minisci 型自由基加到喹喔啉酮 **50** 中可得到加合物 **54**, 加合物 **54** 进一步经历阳极氧化,从而在失去质子后得到所需的产物 **51**。

3 结论与展望

显然,在重要的氟烷基化领域,出现了“氟繁荣”并取得了重大进展。通过电流密度和电势这些参数,电化学方法开辟了新的机遇,从机械论的观点来看,电化学在这些反应体系中起着三个关键作用:其一,能够通过电子转移与化学能相互转化,不需要使用价格较贵的氧化剂和还原剂;其二,能够有效降低生成自由基所需的化学能,条件温和;其三,可以控制电子转移后发生的化学步骤,具有选择性和特异性。因此,在交叉偶联和配体导向的 C—H 活化反应中,使用电催化从不饱和脂肪族化合物及其衍生物和芳香族化合物获得全氟有机衍生物是一种高潜力和强大的方法。但是尽管目前氟烷基化领域取得了显著的进展,但目前的电催化三氟甲基化和全氟烷基化方法仍存在一定的局限性。其中,较为突出的弊端体现在反应试剂的经济性和反应条件的苛刻性等方面,因此,此类方法仍需进一步改进。随着人们对于绿色化学的不懈追求,基于电化学的全氟烷基化反应将会继续受到广泛关注并得到深入发展。

图式 22 溴离子介导的缺电子杂环的三氟甲基化反应

Scheme 22 Bromide ion-mediated trifluoromethylation of electron-deficient heterocycles

References

- [1] He, S. C.; Tian, D. Z.; Guo, B. H.; Chen, H. C. *Zhejiang Chem. Ind.* **2014**, 45, 1 (in Chinese). (何双材, 田端正, 郭本辉, 陈慧闯, 浙江化工, **2014**, 45, 1.)
- [2] Kochervinskii, V. V.; Shoranova, L. O.; Shakirzyanov, R. I. *Pharm. Sci. Technol. Today* **2016**, 27266.
- [3] Tomilenko, A. A.; Bul'bak, T. A.; Pokhilenko, L. N. *Dokl. Akad. Nauk* **2016**, 469, 82.
- [4] Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.
- [5] Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4359.
- [6] Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305.
- [7] Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320.
- [8] Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 4475.
- [9] Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z. N.; Wang, S. N.; Zhu, W. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.
- [10] Wang, J.; Sanchez-Roselló, M.; Acenã, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
- [11] (a) Li, G. B.; Zhang, C.; Song, C.; Ma, Y. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 155. (b) Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiale, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 1847. (c) Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 8950.
- [12] (a) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. *Nature* **2011**, 480, 224. (b) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, 108, 14411. (c) Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11868.
- [13] (a) Sladojevich, F.; McNeill, E.; Borgel, J.; Zheng, S. L.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 3712. (b) Cui, L.; Matusaki, Y.; Tada, N.; Miura, T.; Uno, B.; Itoh, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2203.
- [14] Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science* **2010**, 328, 1679.
- [15] (a) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1909. (b) Shimizu, R.; Egami, H.; Nagi, T.; Chae, J.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5947. (c) Liu, T.; Shen, Q. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2342. (d) Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9034.
- [16] (a) Sawada, H.; Nakayama, M.; Yoshida, T. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 46, 423. (b) Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525. (c) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 98.
- [17] Wang, X.; Truesdale, L.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3648.
- [18] He, L.; Natte, K.; Rabeah, J.; Taeschler, C.; Neumann, H.; Bruckner, A.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 4320.
- [19] Mohle, S.; Zirbes, M.; Rodrigo, E.; Gieshoff, T.; Wiebe, A.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 6018.
- [20] Frontana-Urbe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chem.* **2010**, 12, 2099.
- [21] Moeller, K. D. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9527.
- [22] Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 605.
- [23] (a) Yoshida, J.-I.; Kataoka, K.; Horcajada, R.; Nagaki, A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2265. (b) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 13230.
- [24] Herzog, G. *Chromatographia* **2016**, 79, 521.
- [25] Zhang, Y.; Petersen, J. L.; Milsmann, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13115.
- [26] Yeung, K. T.; To, W. P.; Sun, C.; Cheng, G.; Ma, C.; Tong, G. S. M.; Yang, C.; Che, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 133.
- [27] Gazi, S.; Ng, W. K. H.; Ganguly, R.; Moeljadi, A. M. P.; Hirao, H.; Soo, H. S. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 7130.
- [28] Uneyama, K. *Tetrahedron* **1991**, 47, 555.
- [29] Arai, K.; Watts, K.; Wirth, T. *ChemistryOpen* **2013**, 3, 23.
- [30] Jud, W.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *Chem.-Eur. J.* **2018**, 24, 17234.
- [31] Gregory, S. S.; Lin, S. *ACS Catal.* **2018**, 8, 5175.
- [32] Zhang, L. L.; Zhang, G. T.; Wang, P.; Li, Y. L.; Lei, A. W. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7396.
- [33] Guan, Z. P.; Wang, H. M.; Huang, Y. G.; Wang, Y. K.; Wang, S. C.; Lei, A. W. *Org. Lett.* **2019**, 21, 4619.
- [34] Sun, X.; Ma, H. X.; Mei, T. S.; Fang, P.; Hu, Y. L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3167.
- [35] Zou, Z. L.; Zhang, W. G.; Wang, Y.; Kong, L. Y.; Karotsis, G.; Wang,

- Y. Org. Lett.* **2019**, *21*, 1857.
- [36] (a) Zhang, Y. C.; Han, X. L.; Zhao, J. Q.; Qian, Z. J.; Li, T. M.; Tang, Y. Q.; Zhang, H. Y. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2659.
(b) Wu, Z.; Wang, D. P.; Liu, Y.; Huan, L. T.; Zhu, C. J. *Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1388.
(c) Ye, K. Y.; Pombar, G.; Fu, N. K.; Sauer, G. S.; Keresztes, I.; Lin, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2438.
(d) Sauer, G. S.; Lin, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5175.
(e) Yang, Y. D.; Lwamoto, K.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5510.
(f) Sakamoto, R.; Kashiwagi, H.; Selvakumar, S.; Moteki, S.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6417.
- [37] Wang, H.; Xu, Q.; Yu, S. Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2224.
- [38] Jung, H. I.; Kim, Y.; Kim, Y. D. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 25.
- [39] (a) Wu, Q. Y.; Ao, G. Z. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2061.
(b) Ye, K. Y.; Pombar, N. F.; Sauer, G. S.; Keresztes, I.; Lin, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2438.
(c) Jiang, Y. Y.; Dou, G. Y.; Xu, K.; Zeng, C. C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2573.
(d) Ye, K. Y.; Song, Z.; Sauer, S.; Harenberg, H.; Fu, N.; Lin, S. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 12274.
(e) Jud, W.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 17234.
(f) Zhang, L.; Zhang, G.; Wang, Y.; Lei, A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7396.
(g) Yingchao, J. W.; Guillot, D. R.; Kouklovsky, C.; Vencent, G. J. *Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2831.
(h) Zhang, Z.; Zhang, Y.; Cao, F. L.; Bai, G.; Yang, Y.; Mo, F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 761.
(i) Ruan, Z.; Huang, Z.; Xu, Z.; Tian, M. X.; Yu, X. Y.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1237.
- [40] Li, Z.; Jiao, L. C.; Sun, Y. H.; He, Z. Y.; Wei, Z. L.; Liao, W. W. *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 7333.
- [41] (a) Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7749.
(b) Iwanjko, J.; Wojaczynska, E. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7296.
- [42] Dhanak, D.; Duffy, K. J.; Johnston, V. K.; Goerke, J. L.; Darcy, M.; Shaw, A. N.; Gu, B.; Silverman, C.; Gates, A. T.; Nonnemacher, M. R.; Earnshaw, D. L.; Casper, D. J.; Kaura, A.; Baker, A.; Greenwood, C.; Gutshall, L. L.; Maley, D.; Delvecchio, A.; Ricardo, M.; Hofmann, G. A.; Alnoah, Z.; Cheng, H. Y.; Chan, G.; Khandekar, S.; Keenan, R. M.; Sarisky, R. T. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 38322.
- [43] (a) Zheng, J.; Zhang, D. Y.; Cui, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 746.
(b) Chen, D.; Ji, M.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7796.
- [44] Kang, J. C.; Tu, Y. Q.; Dong, J. W.; Chen, C.; Zhou, J.; Ding, T. M.; Zai, J. T.; Chen, Z. M.; Zhang, S. Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2536.
- [45] Zhang, Z. X.; Zhang, L.; Cao, Y.; Li, F.; Bai, G. C.; Liu, G. Q.; Yang, Y.; Mo, F. Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 762.
- [46] Xiong, P.; Xu, H. H.; Song, J. S.; Xu, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2460.
- [47] (a) Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950.
(b) Ni, C. F.; Hu, M. Y.; Hu, J. B. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765.
(c) Alonso, C.; Marigorta, E. M.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847.
(d) Bellhomme, M. C.; Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 12836.
(e) Rong, J.; Ni, C. F.; Hu, J. B. *J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 139.
- [48] Taniguchi, T.; Idota, A.; Ishibashi, H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3151.
- [49] Zhang, S.; Li, L. J.; Zhang, J. J.; Xue, M. Y.; Xu, K. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3181.
- [50] Li, F. Y.; Lin, D. Z.; He, T. J.; Zhong, W. Q.; Huang, J. M. *Chem.-CatChem* **2019**, *119*, 2350.
- [51] Zhao, Y.; Lai, Y. L.; Du, K. S.; Lin, D. Z.; Huang, J. M. *J. The J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9655.
- [52] (a) Huang, J. M.; Lin, Z. Q.; Chen, D. S. *Org. Lett.* **2011**, *141*, 22.
(b) Gong, M.; Huang, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 14293.
(c) Huang, H. B.; Huang, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1975.
(d) Lai, Y. L.; Huang, J. M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2022.
(e) Du, K. S.; Huang, J. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2911.
(f) Lin, D. Z.; Huang, J. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2112.
(g) Lai, Y. L.; Ye, J. S.; Huang, J. M. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 5425.
(h) He, T. J.; Ye, Z.; Ke, Z.; Huang, J. M. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 833.
- [53] Brien, A. G. O.; Inokuma, M. Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem.* **2014**, *53*, 11868.
- [54] Qian, P.; Bi, M.; Su, J.; Zha, Z.; Wang, Z. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4876.
- [55] Dudkina, Y. B.; Khrizanforov, M. N.; Gryazonova, T. V.; Budnikova, Y. H. *J. Organomet. Chem.* **2014**, *751*, 301.
- [56] Dubinina, G. G.; Brennessel, W. W.; Miller, J. L.; Vicic, D. A. *Organometallics* **2008**, *27*, 3933.
- [57] Hossain, M. J.; Ono, T.; Wakiya, K.; Hisaeda, Y. *J. Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10878.
- [58] Cui, L. X.; Ono, T.; Morita, Y.; Hisaeda, Y. *Dalton Trans.* **2020**, *22*, 7546.
- [59] Jud, W.; Maljuric, S.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7970.
- [60] Rodrigo, S.; Um, C.; Mixdorf, J. C.; Gunasekera, D.; Nguyen, H. M.; Luo, L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6719.
- [61] Brien, A. G. O.; Inokuma, M. Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem.* **2014**, *53*, 11868.
- [62] Beryl, J. R.; Raj, X. J. *Orient. J. Chem.* **2018**, *34*, 2098.
- [63] Dou, G. Y.; Jiang, Y. Y.; Xu, K.; Zeng, C. C. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2392.
- [64] Jiang, Y. Y.; Dou, G. Y.; Xu, K.; Zeng, C. C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2573.

(Cheng, F.)