

自由基介导含氟杂环化合物的构建研究

陈 宁^a 雷 佳^a 王智传^a 刘颖杰^{*,a} 孙 凯^{*,b} 唐 石^c^a 哈尔滨商业大学药学院 哈尔滨 150076)^b 烟台大学化学化工学院 山东烟台 264005)^c 吉首大学化学化工学院 湖南吉首 416000)

摘要 含氟杂环化合物由于其优异的物理化学性质,在有机化学、药物化学、材料科学等诸多领域扮演着重要的角色。但自然界中,天然含氟杂环化合物屈指可数,开发高效的含氟杂环化合物的合成方法显得尤为重要。随着过渡金属催化、光催化以及电催化自由基反应的迅速发展,自由基化学在合成领域取得了突破性进展,激发了有机化学家利用自由基化学构建含氟杂环的兴趣。主要以不饱和烃的单氟烷基化、二氟烷基化、三氟甲基化、三氟烷氧/硫/硒基化、全氟烷基化以及杂环的直接 C—H 氟烷基化进行分类,从过渡金属催化、光催化以及电催化等几个方面,对自由基介导的含氟侧链杂环化合物的构建进行讨论。

关键词 自由基; 含氟杂环; 金属催化; 光催化; 电催化

Construction of Fluoro-containing Heterocycles Mediated by Free Radicals

Chen, Ning^a Lei, Jia^a Wang, Zhichuan^a Liu, Yingjie^{*,a} Sun, Kai^{*,b} Tang, Shi^c^a School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076)^b School of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai, Shandong 264005)^c College of Chemistry and Chemical Engineering, Jishou University, Jishou, Hunan 416000)

Abstract Fluoro-containing heterocyclics play an important role in many fields, such as organic chemistry, pharmaceutical chemistry and material science due to their excellent physical and chemical properties. However, there are few natural fluoro-containing heterocyclics in nature, so it is particularly important to develop efficient synthesis methods of fluoro-containing heterocyclics. With the rapid development of transition metal catalyzed, photocatalyzed and electrocatalyzed radical reactions, radical chemistry has made a breakthrough in the field of synthesis and stimulated the interest of organic chemists in constructing fluoro-containing heterocyclics by using radical chemistry. In this paper, monofluoroalkylation, difluoroalkylation, trifluoromethylation, trifluoroalkoxy/sulfur/selenylation, perfluoroalkylation of unsaturated hydrocarbons and direct C—H fluoroalkylation of heterocycles are classified, and the construction of fluorine-containing side chain heterocycles mediated by free radicals is discussed from the aspects of transition metal catalysis, photocatalysis and electrocatalysis.

Keywords radical; fluorinated heterocycle; metal catalysis; photocatalytic; electrocatalysis

含氟杂环化合物由于其独特的物理化学性质已经被广泛应用于一系列领域^[1],包括有机化学、药物化学、农业化学和材料科学等。尤其是在药物化学领域,氟烷基可作为极性较大或稳定性较差的官能团的生物等排体,药物分子中的 C—H 键经常被 C—F 键所替代,从而

改善药物的选择性、稳定性、亲脂性和膜渗透性等。此外,含氟杂环由于其高代谢稳定性、亲脂性和生物利用度等,成为许多生物活性化合物和药物中的关键结构支架。因此,含氟杂环的构建越来越受有机化学家的关注^[2-3]。

* Corresponding authors. E-mail: liuyj691@nenu.edu.cn; sunk468@nenu.edu.cn

Received September 22, 2021; revised November 12, 2021; published online November 22, 2021.

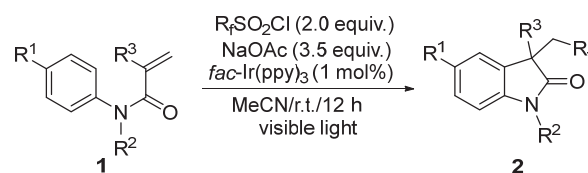
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21801007), the “Young Innovative Talents” of Harbin University of Commerce (No. 2019CX09), the Heilongjiang Postdoctoral Fund (No. LBH-Q20103) and the Harbin University of Commerce Doctoral Research Foundation (No. 2019DS112).

国家自然科学基金(No. 21801007)、哈尔滨商业大学“青年创新人才”(No. 2019CX09)、黑龙江省博士后基金(No. LBH-Q20103)及哈尔滨商业大学博士科研基金(No. 2019DS112)资助项目。

一般来说, 构建含氟杂环化合物的方法主要有两种: 一种方法是直接向杂环化合物中引入含氟基团, 这种直接氟化法一般采用较活泼的氟化试剂, 如亲核氟化试剂(HF)、亲电氟化试剂(F₂)等, 反应过程较为活泼, 氟化位点难以控制. 另一种方法是在构建杂环化合物时向母体引入含氟基团, 这种间接氟化法反应条件相对温和, 具有良好的区域选择性, 可以精准地实现目标位点的氟化. 随着过渡金属催化、光催化以及电催化自由基反应的迅速发展, 自由基化学在有机合成领域展现了无尽的潜力, 其原子经济性、步骤经济性、底物兼容性以及构建杂环的高效性, 促使越来越多有机化学家利用自由基化学构建含氟杂环^[4-6]. 此外, 烯烃和炔烃作为优秀的自由基受体, 在自由基化学中应用广泛. 虽然众多学者总结了该领域的研究进展^[7-9], 但更经济、高效地在杂环骨架上引入含氟侧链依然面临着挑战. 因此, 本文主要以不饱和烃的单氟烷基化、二氟烷基化、三氟甲基化、三氟烷氧/硫/硒基化、全氟烷基化以及杂环的直接C-H氟烷基化进行分类, 从过渡金属催化、光催化以及电催化等几个方面, 对近八年自由基介导的含氟侧链杂环化合物的构建进行讨论.

1 自由基介导的不饱和烃的单氟烷基化来构建含氟杂环

2014年, Dolbier等^[10]以*fac*-Ir(ppy)₃为催化剂, 利用可见光催化氟化磺酰氯得到氟化自由基, 并与*N*-芳基丙烯酰胺反应得到氟化2-羟吲哚(Scheme 1). 通过优化反应条件, 可得到中等产率的单氟化2-羟吲哚. 但在使用明确的自由基引发剂过氧化二月桂酰(LOP)时, 相应的单氟环化产物产率可提高至70%.



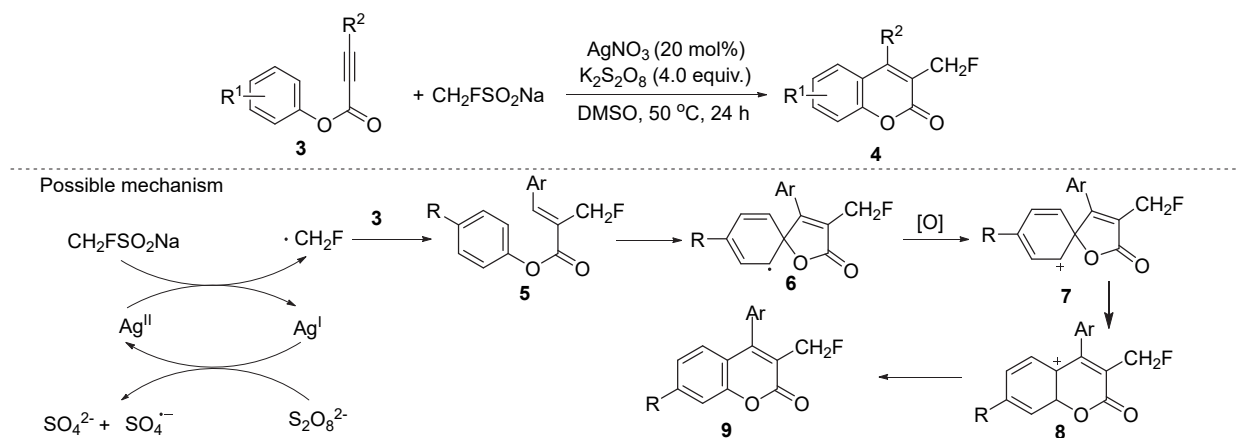
图式1 *N*-芳基丙烯酰胺的单氟甲基化反应
Scheme 1 Monofluoromethylation of *N*-arylacrylamides

2020年, 付维军等^[11]通过AgNO₃催化的炔酸盐与自由基单氟甲基化试剂(CH₂FSO₂Na)的级联自由基环化得到3-(单氟甲基)香豆素(Scheme 2). 该方法反应条件温和, 具有广泛的官能团耐受性, 并且能够以一锅法依次完成单氟甲基化、环化和酯迁移, 最终合成3-(单氟甲基)香豆素. 作者根据实验结果以及文献报道, 提出了该反应的机理: CH₂FSO₂Na与硝酸银反应生成单氟甲基自由基, 随后与炔酸盐3反应生成中间产物5. 然后, 自由基中间体5经过分子内5-外环化得到自由基中间体6, 自由基中间体6被氧化得到中间体7, 中间体7经1,2酯迁移形成阳离子中间体8. 最后, 中间体8通过消除H⁺得到产物9.

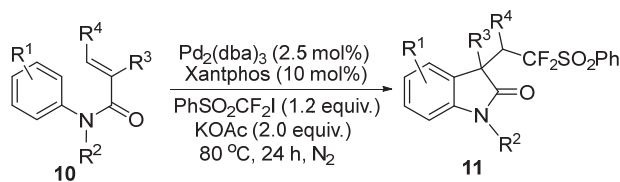
2 自由基介导的不饱和烃的二氟烷基化来构建含氟杂环

2.1 过渡金属催化的自由基介导的不饱和烃的二氟烷基化反应

2014年, 王细胜等^[12]使用三(二亚苄基丙酮)二钯(Pd₂(dba)₃)作催化剂, PhSO₂CF₂I作为二氟甲基自由基源, 通过烯烃与二氟甲基自由基的加成/环化, 构建了一系列二氟甲基化羟吲哚衍生物(Scheme 3). 该方法具有广泛的官能团耐受性, 苯环上无论是供电子基团(如Me和MeO)还是吸电子基团(F, Cl, Br,



图式2 单氟甲基化香豆素的合成及反应机理
Scheme 2 Synthesis and mechanism of CH₂F-containing coumarins



图式 3 Pd 催化烯烃的分子内芳基二氟甲基化反应

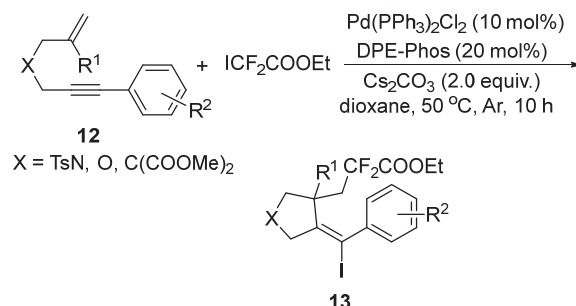
Scheme 3 Pd-catalyzed intramolecular aryldifluoromethylation of alkenes

CF₃), 均能以高产率得到相应产物。

2015 年, 梁永民等^[13]开发了一种钯催化下, 二氟碘乙酸乙酯(ICF₂CO₂Et)与 1,6-烯炔的自由基级联二氟甲基化/环化反应, 得到一系列二氟甲基化吡咯烷和其他五元杂环衍生物(Scheme 4)。苯环上无论是吸电子基团还是给电子基团都有很好的耐受性, 但烯炔内部取代基的位置显著影响立体选择性。

2016 年, 梁永民等^[14]在铜催化下, 利用二氟甲基化试剂(ICF₂CO₂Et)与 2-或 3-炔丙基酰胺取代的吲哚反应, 合成了单和双二氟甲基化的吲哚并氮杂酮衍生物(Scheme 5)。该反应具有广泛的底物范围, 芳环上带有给电子基团的底物一般比带有吸电子基团的底物具有更高的产率。

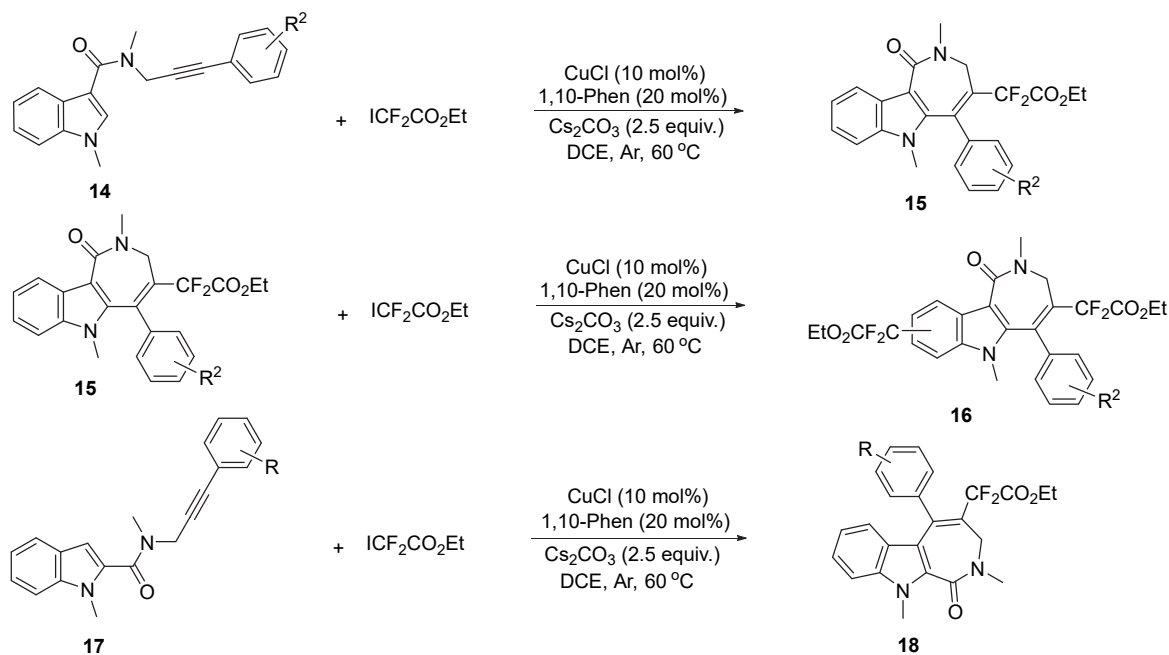
2017 年, 吕允贺和张前等^[15]实现了铜催化炔炔和 α -溴二氟乙酰胺的选择性氨基二氟烷基化反应, 合成了一系列 3,3-二氟-1*H*-吡咯-2(3*H*)-酮(Scheme 6)。该反应无需额外的氧化剂, 具有高区域选择性和广泛的底物范

图式 4 ICF₂CO₂Et 与 1,6-烯炔的二氟甲基化反应

Scheme 4 Difluoromethylation of ICF₂CO₂Et with 1,6-enyne

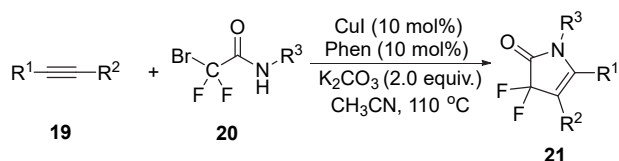
围。通过自由基捕获实验以及相关文献报道^[16], 提出了一种可能的作用机制(Scheme 7)。首先, CuI 和 α -溴二氟乙酰胺 **22** 通过单电子转移得到自由基中间体 **23**。然后, 在 K₂CO₃ 存在下, 自由基中间体 **23** 与炔炔 **24** 反应得到 Cu^{II}-酰氨基中间体 **25**。一方面, Cu^{II}-酰氨基中间体 **25** 上的氮原子从 Cu^{II} 转移到加合物自由基上, 产生氨基二氟烷基化产物 **27**。另一方面, Cu^{II}-酰氨基物质与乙烯基自由基反应形成乙烯基-Cu^{II}-酰氨基中间体 **26**, 然后通过还原消除得到氨基二氟烷基化产物 **27**。

2018 年, 郭敏捷和王光伟等^[17]实现了铜催化下溴二氟乙酸乙酯与含胺烯炔的自由基级联环合, 包括脂肪胺和芳香胺, 合成了一系列二氟化吡咯里西啶和吲哚里西啶衍生物(Scheme 8)。该方法具有良好的产率, 可广泛应用于各种含氟生物碱的合成。

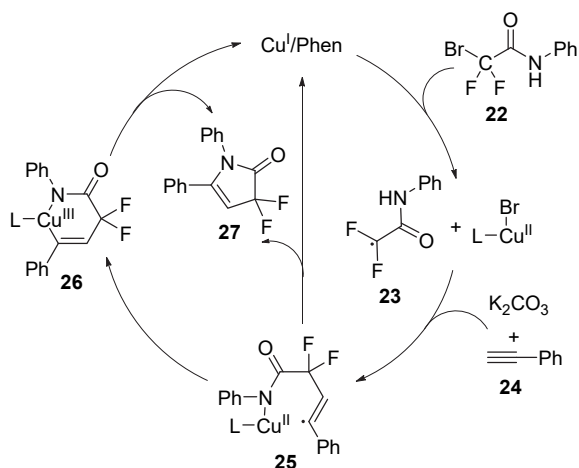


图式 5 3-和 2-炔丙基酰胺取代的吲哚的二氟甲基化反应

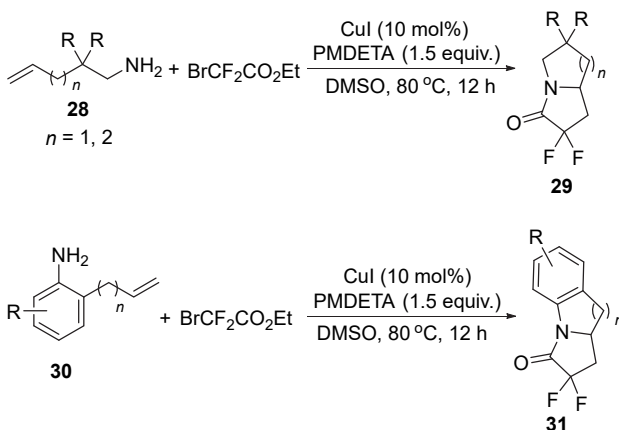
Scheme 5 Difluoromethylation of 3-propargylamide-substituted and 2-propargylamide-substituted indoles and α -bromodifluoroacetamides



图式 6 炔烃和 α -溴二氟乙酰胺的氨基二氟烷基化反应
Scheme 6 Aminodifluoroalkylation of alkynes and α -bromodifluoroacetamides

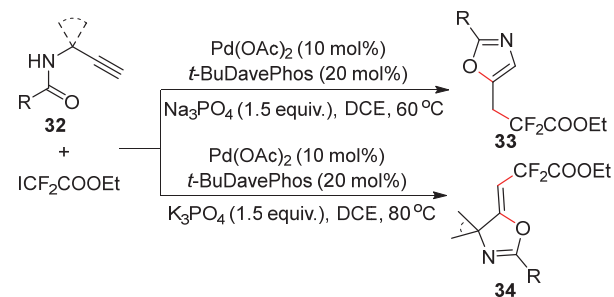


图式 7 炔烃和 α -溴二氟乙酰胺的氨基二氟烷基化反应机理
Scheme 7 Mechanism for aminodifluoroalkylation of alkynes and α -bromodifluoroacetamides



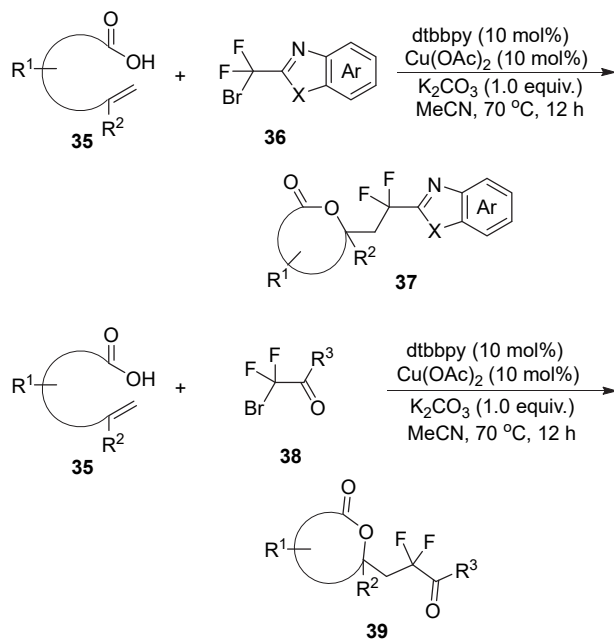
图式 8 二氟吡咯里西啶和吲哚里西啶的合成
Scheme 8 Synthesis of difluorinated pyrrolizidines and indolizidines

2018 年, 梁永民等^[18]在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和叔丁基氧化膦催化体系下, 利用一锅法由易获得的 N -炔丙基酰胺与二氟甲基化试剂反应, 合成了二氟甲基化噁唑和噁唑啉(Scheme 9). 该方法使用羰基氧作为加入乙烯基钯中间体的受体以实现环化, 并且该方法具有广泛的官能团耐受性, 以及高的区域和立体选择性, 得到的噁唑啉衍生物主要以 Z 异构体形式生成。



图式 9 ICF_2COOEt 与 N -炔丙基酰胺的二氟甲基化反应
Scheme 9 Difluoromethylation of ICF_2COOEt with N -propargylamide

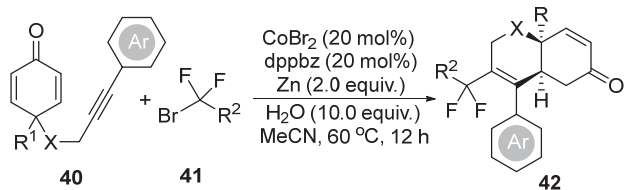
2018 年, 李杰等^[19]开发了一种利用铜催化的不饱和羧酸与各种 α -溴二氟甲基取代的杂环、酯、酰胺和酮之间的氧二氟烷基化反应, 获得了一系列二氟烷基化内酯(Scheme 10). 该催化体系具有简单高效、反应条件温和、底物易得以及官能团耐受性好的特点。



图式 10 不饱和羧酸的氧二氟烷基化反应
Scheme 10 Oxydifluoroalkylation of unsaturated carboxylic acids

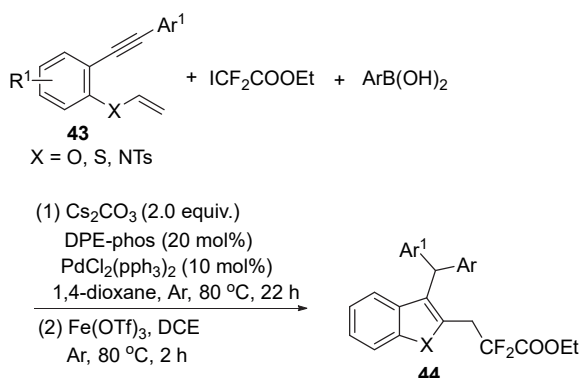
2019 年, Ackermann 和李杰等^[20]开发了一种利用钌催化溴化二氟烷基化试剂与各种炔键连接的环己二烯酮的二氟烷基化/Giese 自由基共轭环化反应(Scheme 11). 该反应具有优异的化学选择性、高非对映选择性、广泛的底物范围以及官能团耐受性。

2019 年, 张鹏波等^[21]开发了钯催化 1,6-烯炔与二氟碘乙酸乙酯和芳基硼酸的芳基二氟烷基化反应, 生成的产物在 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 催化下通过异构化过程转化为二氟烷基化的苯并呋喃、苯并噻吩和吲哚(Scheme 12). 该方法



图式 11 钴催化炔环己二烯酮的二氟烷基化

Scheme 11 Cobalt-catalyzed difluoroalkylation of alkyne-ethered cyclohexadienones

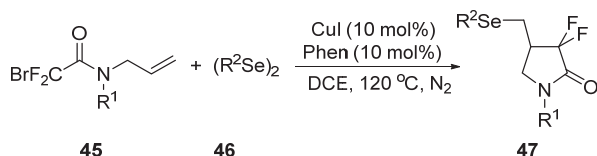


图式 12 二氟烷基化苯并呋喃、苯并噻吩和吲哚衍生物的合成

Scheme 12 Synthesis of difluoroalkylated benzofuran, benzothiophene, and indole derivatives

不仅反应条件温和, 而且底物范围广、官能团耐受性好。

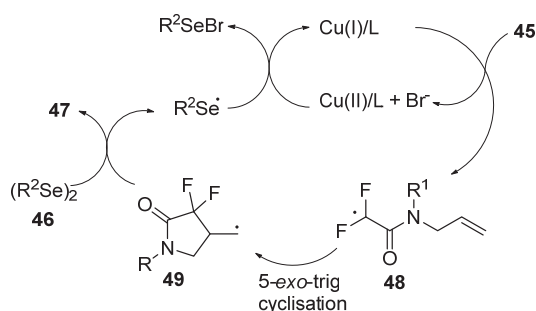
2019 年, 孙凯和张志国等^[22]开发了一种铜催化烯炔的硒二氟甲基化反应, 在无外部氧化剂的条件下, 得到了各种 4-硒代 α,α -二氟- γ -内酰胺(Scheme 13)。通过对照实验, 加入自由基抑制剂 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)和四甲基哌啶氧化物(TEMPO)后, 反应被抑制。这一结果表明了该反应涉及自由基机理。根据相关文献报道^[23], 提出了一种可能的作用机制(Scheme 14)。首先, Cu(I)和烯炔 45 通过单电子转移(SET)得到 Cu(II)和自由基中间体 48, 自由基中间体 48 通过 5-外环化得到自由基中间体 49。自由基中间体 49 被二硒化物 46 捕获得到产物 47 和硒基自由基, 硒基自由基进一步将 Cu(II)还原为 Cu(I)和硒基阴离子。



图式 13 铜催化烯炔的硒二氟甲基化反应

Scheme 13 Cu-catalyzed selenodifluoromethylation of alkenes

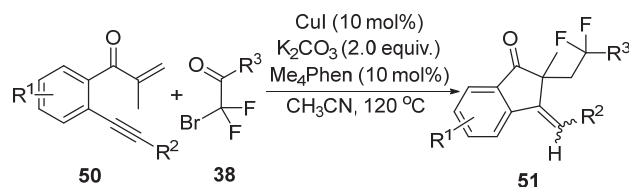
2019 年, 屠树江等^[24]利用铜催化氟代烷基卤化物与 1,6-烯炔经自由基加成/环化, 将氟代烷基和卤素官能团同时结合到 1-茚酮骨架中, 并具有 100% 的原子利用



图式 14 铜催化烯炔的硒二氟甲基化反应机理

Scheme 14 Mechanism for Cu-catalyzed selenodifluoromethylation of alkenes

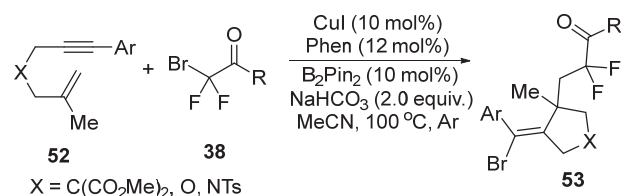
率(Scheme 15)。通过底物范围研究发现, 当使用氟烷基溴化物作为双官能化试剂时, 主要产物为 *E* 构型, 而当使用氟烷基碘化物作为双官能化试剂时, 则得到唯一的 *Z* 构型产物。



图式 15 二氟烷基化 1-茚酮的合成

Scheme 15 Synthesis of difluoroalkylated 1-indenones

2020 年, 朱绍群等^[25]使用 CuI 作金属催化剂, B₂pin₂ 作添加剂, 邻菲罗啉作配体, NaHCO₃ 作碱, MeCN 为溶剂, 溴二氟乙酸酯衍生物作为二氟烷基自由基源, 与 1,6-烯炔发生自由基加成/环化/溴化反应(Scheme 16)。该反应对不同的二氟烷基自由基源具有广泛的耐受性, 包括酯、酰胺和酮。

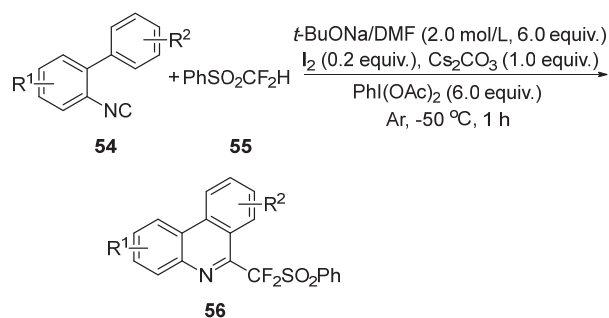


图式 16 铜催化烯炔的溴二氟乙酰化环化反应

Scheme 16 Copper-catalyzed bromodifluoroacetylation of enynes

2.2 无过渡金属催化的自由基导的不饱和键的二氟烷基化反应

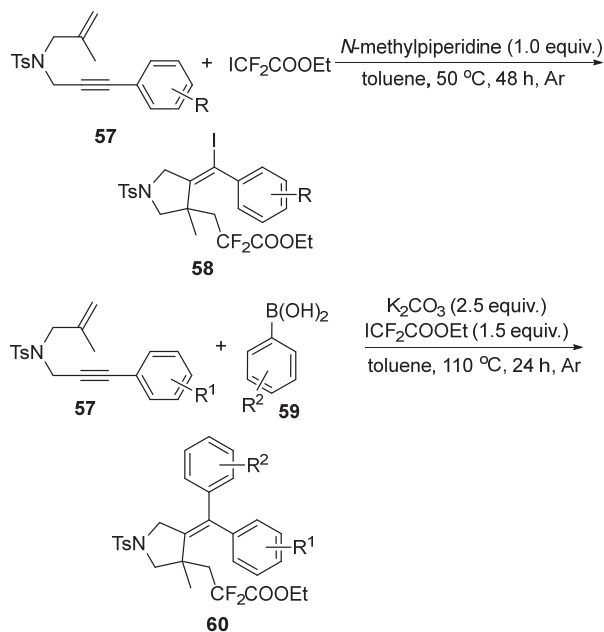
2016 年, 胡金波等^[26]在无过渡金属的条件下, 用 PhSO₂CF₂H 试剂对异腈进行自由基苯磺酰二氟甲基化(Scheme 17)。该反应具有广泛的官能团耐受性。此外, PhSO₂ 基团可以通过醇盐或氢氧化物去除, 并成功地实现了 PhSO₂ 基团向 PhS 和 PhSe 基团的转化。



图式 17 异氰化物的自由基(苯磺酰)二氟甲基化反应

Scheme 17 Radical (phenylsulfonyl)difluoromethylation of isocyanides

2018 年, 梁永民等^[27]开发了一种新型碱介导的 1,6-烯炔直接二氟烷基化反应(Scheme 18). 在没有金属催化剂的情况下, 合成了两种不同的二氟烷基化环化产物, 它们具有良好的官能团适用性和较高的立体选择性.

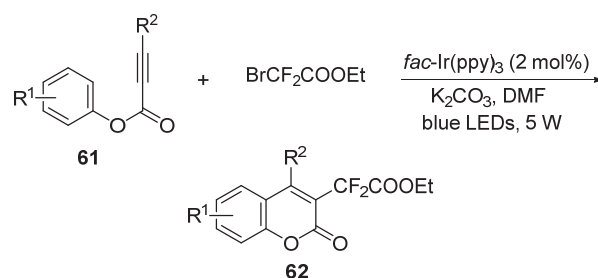


图式 18 碱促进的 1,6-烯炔二氟甲基化反应

Scheme 18 Base promoted difluoromethylation of 1,6-enynes

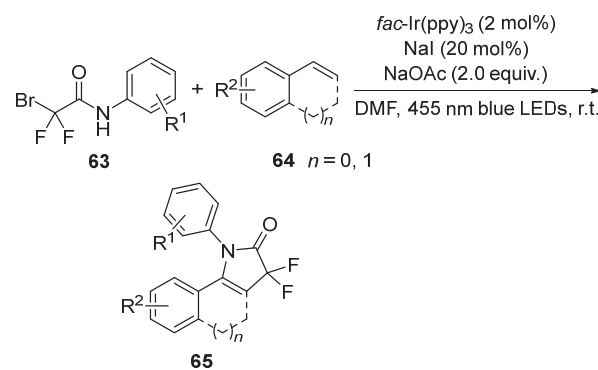
2.3 光催化的自由基介导的不饱和烃的二氟烷基化反应

2015 年, 付维军等^[28]利用可见光促进溴二氟乙酸乙酯(BrCF₂CO₂Et)与苯炔酸酯的芳基二氟乙酰化反应, 得到了 3-二氟乙酰化香豆素(Scheme 19). 该反应温和和高效, •CF₂CO₂Et 可以很容易地引入香豆素支架中. 但同样条件下, 溴代氟乙酸乙酯(BrCHFCOOEt)和溴二氟甲基膦酸二乙酯(BrCF₂PO(OEt)₂)却未能与苯炔酸酯发生反应.

图式 19 BrCF₂CO₂Et 与苯炔酸酯的芳基二氟乙酰化反应

Scheme 19 Aryldifluoroacetylation of phenyl alkynoates with BrCF₂CO₂Et

2016 年, 朱成建等^[29]以 *fac*-[Ir(ppy)₃] 为光催化剂, NaI 为碘化催化剂, 实现了光催化下烯炔的氨基二氟烷基化反应(Scheme 20). NaI 在该反应中起着至关重要的作用, 它可以通过可逆的 C—I 键形成来调节碳正离子的反应活性, 控制反应的选择性. 此外, 苯环上无论是吸电子还是供电子取代基, 该反应均可耐受.



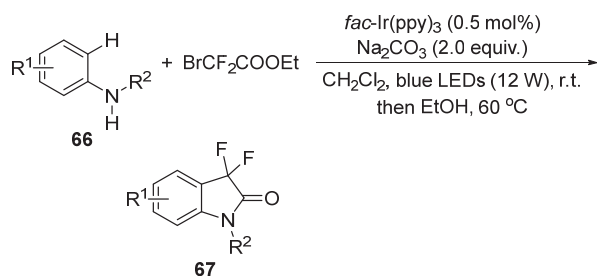
图式 20 烯炔与溴二氟乙酰胺的氨基二氟烷基化反应

Scheme 20 Aminodifluoroalkylation of alkenes with bromodifluoroacetamides

2017 年, 张庶和张新刚等^[30]以广泛可易得的游离苯胺为原料, 溴代氟乙酸酯为氟源, 在可见光诱导下, 通过二氟甲基化/分子内酰胺化反应合成了一系列 3,3-二氟-2-苯基吡啶衍生物(Scheme 21). 该方法不仅反应条件温和, 而且具有广泛的官能团耐受性, 在药物发现和开发中具有很高的应用价值.

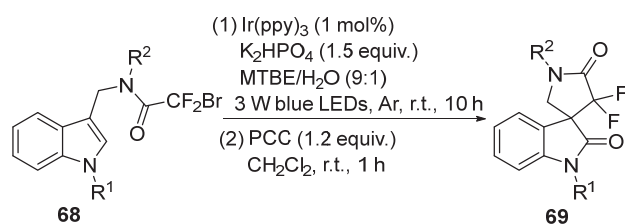
2018 年, 汪清民等^[31]开发了一种光诱导的二氟甲基化脱芳构化/羟基化/氧化反应, 合成了偕-二氟螺环-γ-内酰胺-辛二醇(Scheme 22). 该方法具有良好的官能团耐受性、化学选择性和区域选择性. 2019 年, 汪清民等^[32]在此基础上, 利用亲核试剂(如二苯基氧化膦、TMSCN 等)代替 H₂O 来捕获 C-2 阳离子, 从而制备出各种功能化螺环吡啶, 包括被氧化膦、吡啶、吡咯和氰基取代的产物(Scheme 23).

2019 年, 周能能等^[33]以二氟甲基化溴化物作为二



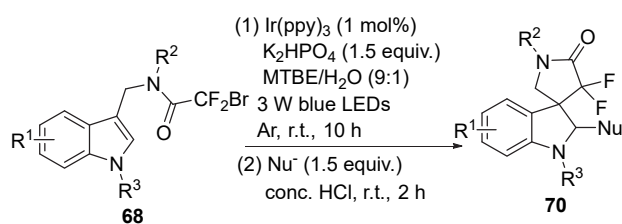
图式 21 可见光介导的游离苯胺的二氟烷基化-酰胺化

Scheme 21 Visible-light-mediated difluoroalkylation-amidation of free anilines



图式 22 偕-二氟螺环-γ-内酰胺-辛二醇的合成

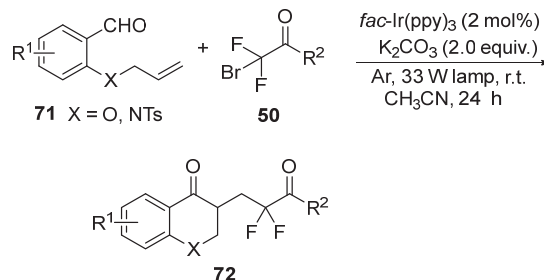
Scheme 22 Synthesis of gem-difluorinated spiro-γ-lactam oxindoles



图式 23 吲哚衍生物的连续二氟甲基化脱芳构化、羟基化和取代反应

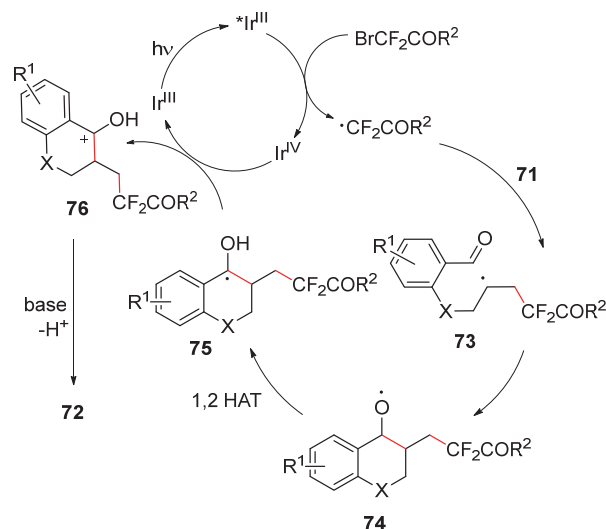
Scheme 23 Sequential difluoromethylative dearomatization, hydroxylation, and substitution of indole derivatives

氟试剂, 利用可见光催化在温和的条件下实现了 *O*-(烯丙氧基)芳醛与二氟试剂的自由基环化反应, 得到了各种二氟乙酰化苯并二氢吡喃-4-酮衍生物(Scheme 24). 周能能等^[34]对底物 *O*-(烯丙氧基)苯甲醛自由基环化范围进行了研究, 发现该反应不受苯环上取代基的位置和电子效应的影响, 反应产率中等至良好. 根据实验结果和相关报道, 提出了一种合理的反应机理(Scheme 25). 首先, 光催化剂 *fac*-Ir(ppy)₃ 通过金属-配体电荷转移 (MLCT) 在可见光照射下产生激发态 *Ir^{III}, 激发态 *Ir^{III} 与 BrCF₂COR² 通过单电子转移 (SET) 生成 Ir^{IV} 和自由基前体 ·CF₂COR², 自由基前体 ·CF₂COR² 与 **71** 经自由基加成得到中间体 **73**. 然后, 中间体 **73** 通过分子内环化得到中间体 **74**, 然后通过 1,2-H 迁移得到自由基中间体 **75**. 自由基中间体 **75** 通过与 Ir^{IV} 的单电子转移得到相应的碳正离子 **76**. 最后, 碳正离子 **76** 通过去质子化得到最终的产物 **72**.



图式 24 二氟乙酰化苯并二氢吡喃-4-酮的合成

Scheme 24 Synthesis of difluoroacetylated chroman-4-ones

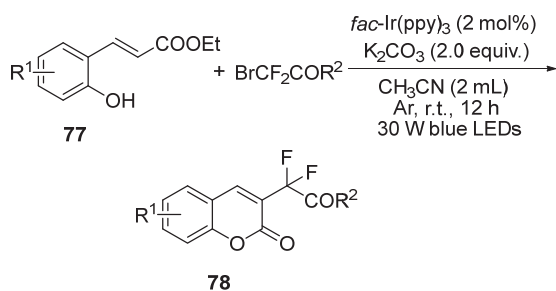


图式 25 二氟乙酰化苯并二氢吡喃-4-酮的合成机理

Scheme 25 Mechanism for synthesis of difluoroacetylated chroman-4-ones

2019 年, 向皞月和阳华等^[35]以邻羟基肉桂酸己酯和二氟甲基化溴化物为原料, 通过可见光诱导的自由基串联环化得到 3-二氟烷基化香豆素(Scheme 26). 该方法以 *fac*-Ir(ppy)₃ 为催化剂, 以中等产率得到目标化合物. 但用其他常用的光催化剂进行催化时, 反应产率较低. 作者在标准条件下以克为单位完成了该反应, 并以水杨醛和 2-(三苯基磷酰基环戊二烯)乙酸乙酯为原料, 一锅法合成了 3-二氟烷基化香豆素, 进一步提高了该反应的实用性.

2019 年, 刘吉开等^[36]使用二氟甲基 2-吡啶基砜作为二氟甲基自由基前体, 在可见光催化下诱导 *N*-芳基丙烯酸酰胺经自由基加成/环化, 得到二氟甲基化的 2-羟吲哚和喹啉-2,4-二酮(Scheme 27). 该反应具有良好的官能团耐受性和广泛的底物范围, 但反应有竞争性碘化副产物生成. 在该反应中水起重要的作用, 不仅可以抑制碘化过程, 使二氟甲基化占据主导地位, 而且水是最终水解所必需的. 作者根据发光猝灭实验以及之前的研究, 提出了一种合理的反应机理(Scheme 28). 光氧化催化剂 Ir(III) 在可见光照射下由基态变为激发态 Ir(III)*.



图式 26 3-二氟烷基化香豆素的合成

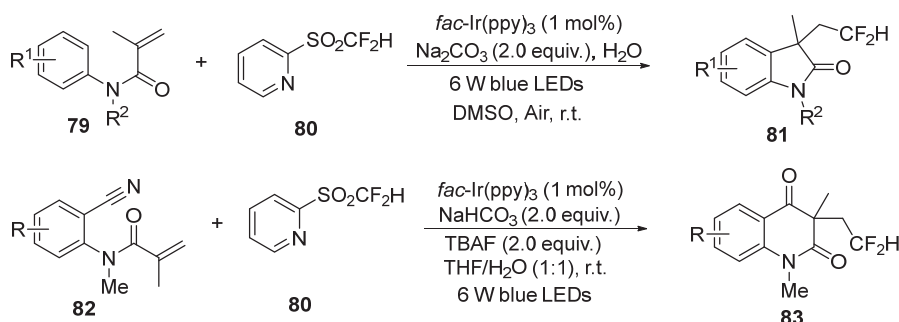
Scheme 26 Synthesis of 3-CF₂-containing coumarins

然后 Ir(III)* 与二氟甲基 2-吡啶基磺 80 通过单电子转移生成亚硫酸根离子 84、二氟甲基自由基和 Ir(IV)。亚硫酸根离子 84 可被氧化成相应的磺酰自由基 85，这一过程将通过添加质子供体而停止。磺酰基或二氟甲基自由基与 *N*-芳基丙烯酰胺 86 的 C=C 键经加成反应得到自由基中间体 87。自由基中间体 87 通过分子内环化生成带有芳基环的自由基中间体 88。自由基中间体 88 被 Ir(IV) 氧化释放出 Ir(III) 和阳离子中间体 89。最后，阳离子

子中间体 89 在碱催化下脱质子生成二氟甲基化和磺化产物 90。

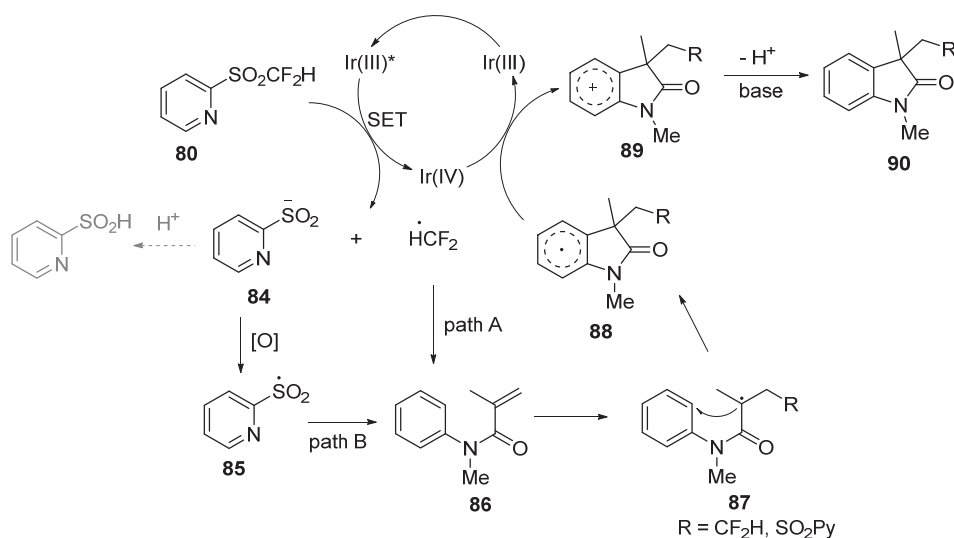
2.3 电催化的自由基介导的不饱和烃的二氟烷基化反应

2018 年，徐海超等^[37]利用 CF₂HSO₂Cl 和 NH₂NH-Boc 制得了新的、稳定的二氟甲基化试剂 CF₂HSO₂NHNHBoc，并在电化学条件下利用 CF₂HSO₂NHNHBoc 与炔烃发生自由基二氟甲基芳基化反应，得到了氟化的二苯并氮杂萘化合物(Scheme 29)。该反应具有广泛的底物范围和官能团耐受性，A 环可以是苯环或吡啶，B 环可以是苯环或芳香杂环(如噻吩、苯并噻吩、吡啶和喹啉)。当 B 环为苯环时，能容忍各种具有不同电子性质的取代基。通过自由基实验以及相关文献报道^[38-39]，提出了一种合理的反应机理(Scheme 30)。Cp₂Fe 经阳极氧化，生成 Cp₂Fe⁺。同时，MeOH 在阴极被还原生成 H₂ 和 MeO⁻。CF₂HSO₂NHNHBoc 93 经 MeO⁻ 还原生成 94。Cp₂Fe⁺ 氧化 94 后经自由基中间体 95 最终得到二氮烯 96。二氮烯 96 分解生成二氟甲基自由基，并与底物 97



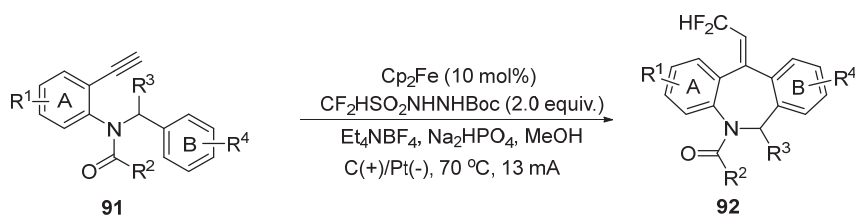
图式 27 二氟甲基化 2-羟吲哚和喹啉-2,4-二酮的合成

Scheme 27 Synthesis of difluoromethylated 2-oxindoles and quinoline-2,4-diones

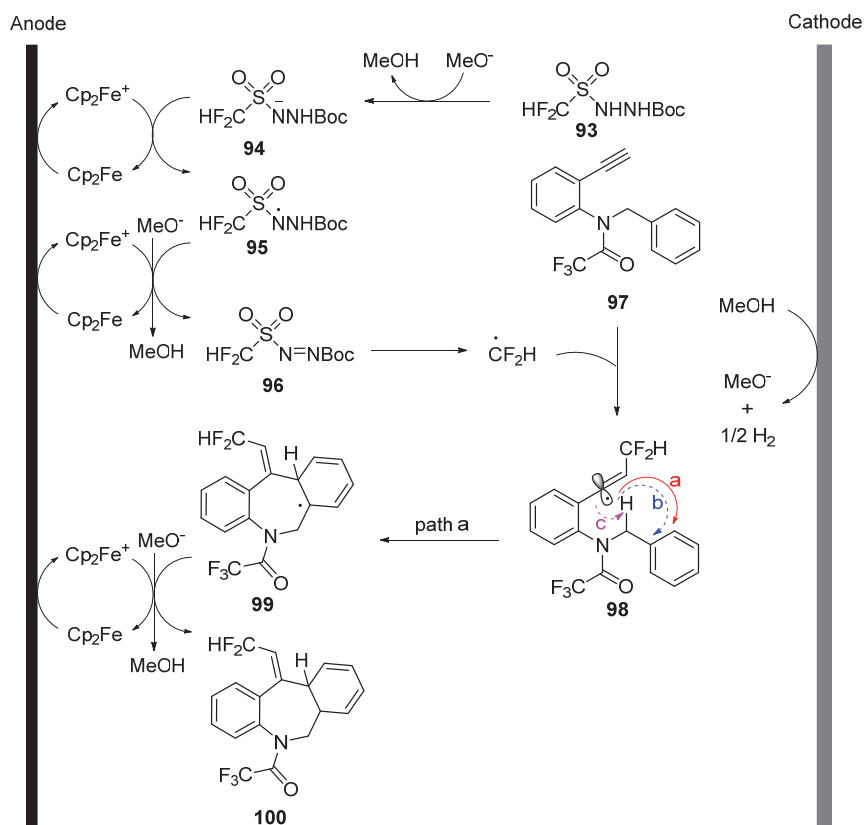


图式 28 二氟甲基化 2-羟吲哚的合成机理

Scheme 28 Mechanism for synthesis of difluoromethylated 2-oxindoles



图式 29 $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{NHNHBoc}$ 与炔烃的二氟甲基芳基化反应
 Scheme 29 Difluoromethylarylation reaction of $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{NHNHBoc}$ with alkynes



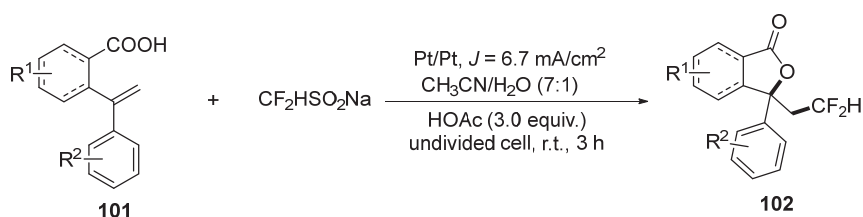
图式 30 $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{NHNHBoc}$ 与炔烃的二氟甲基芳基化反应机理
 Scheme 30 Mechanism for difluoromethylarylation reaction of $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{NHNHBoc}$ with alkynes

上的炔反应以提供乙烯基自由基中间体 **98**, 并通过 7-邻位环化(path a)得到最终产物 **100**. 计算表明 7-邻位环化(path a)在动力学上优于 6-异环化(path b)或 1,5-H 原子提取(path c).

2019 年, 张胜和徐坤等^[40]以 $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na}$ 为二氟甲

基化试剂, 利用电化学实现了烯烃的内酯化, 并得到了含二氟甲基的内酯(Scheme 31). 该方法无需催化剂、化学氧化剂以及额外的电解质, 产率中等.

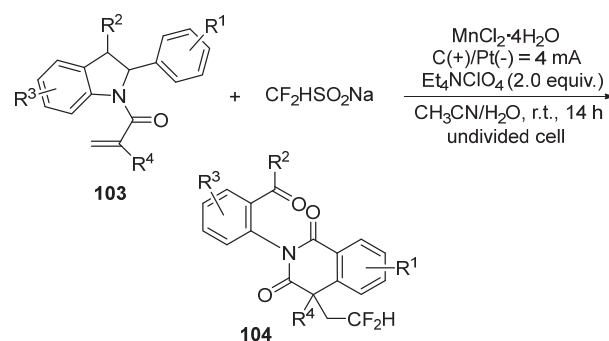
2021 年, 邱江凯和郭凯等^[41]在温和的反应条件下, 以 $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na}$ 为二氟甲基化试剂, 利用电化学将 *N*-取



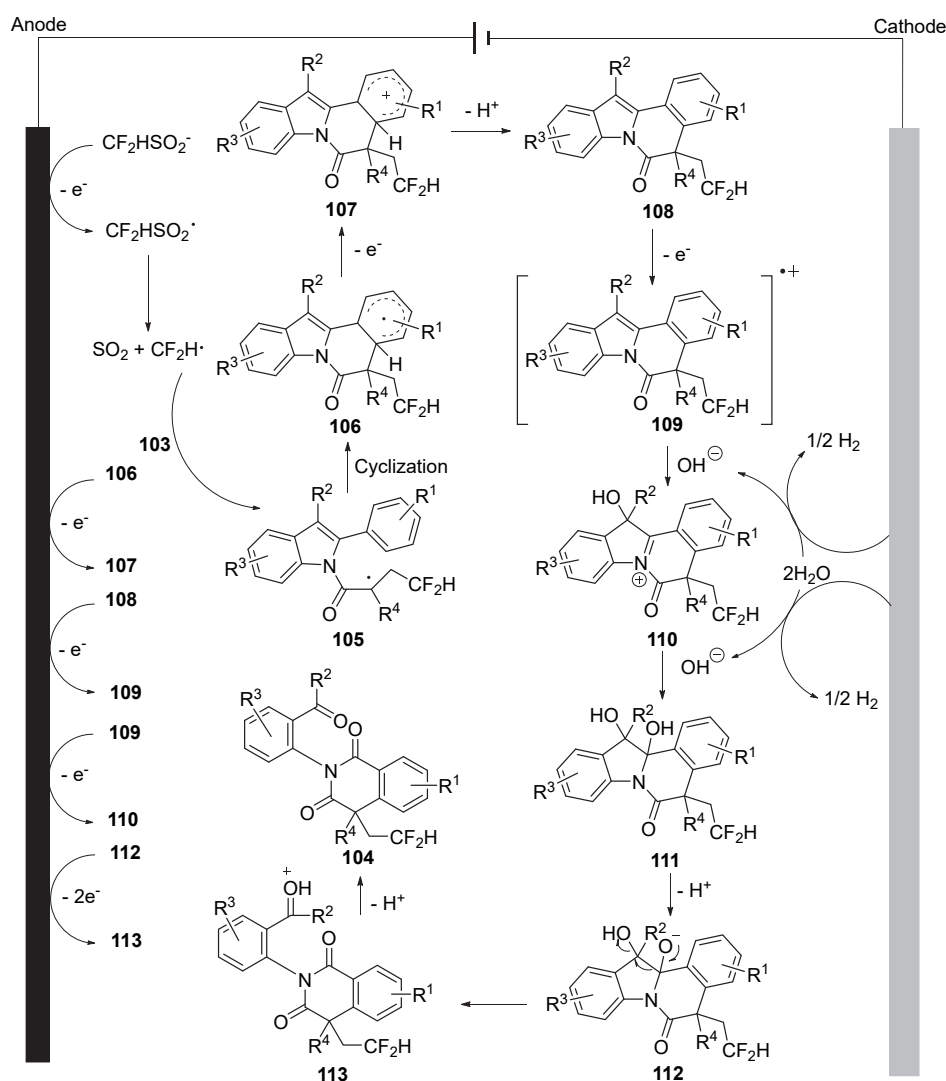
图式 31 含二氟甲基的内酯的合成
 Scheme 31 Synthesis of CF_2H -containing lactones

代丙烯酰胺烯烃的氟烷基化/环化与吲哚 C(2)=C(3) 键的氧化裂解过程结合在一起, 得到了二氟甲基化 2-(2-乙酰基苯基)异喹啉-1,3-二酮(Scheme 32). 该方法产率良好, 而且具有优异的立体选择性. 通过中间体捕获实验以及相关文献报道^[42], 提出了一种合理的反应机理(Scheme 33). 首先, $\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na}$ 通过阳极氧化产生二氟甲基自由基, 并与 *N*-取代 2-芳基吲哚 **103** 反应得到自由基中间体 **105**. 自由基中间体 **105** 通过自由基环化得到中间体 **106**, 中间体 **106** 先后通过阳极氧化以及去质子化得到环化产物 **108**, 环化产物 **108** 在阳极被氧化成自由基阳离子中间体 **109**, 中间体 **109** 的 C(3) 位置被阴极还原水分子形成的氢氧根离子攻击, 再经阳极氧化后得到亚胺离子中间体 **110**. 然后, 亚胺离子中间体 **110** 的 C(2) 位置被第二个氢氧化根离子攻击, 得到中间体 **111**. 中间体 **111** 通过去质子化得到中间体 **112**, 随后中间体

112 的 C—C 键断裂, 再经阳极氧化后失去两个电子形成中间体 **113**. 最后, 中间体 **113** 通过去质子化得到最终产物 **104**.



图式 32 电催化氟烷基化/环化/吲哚氧化裂解反应
Scheme 32 Electrocatalytic fluoroalkylation/cyclization/indole oxidative cleavage reaction

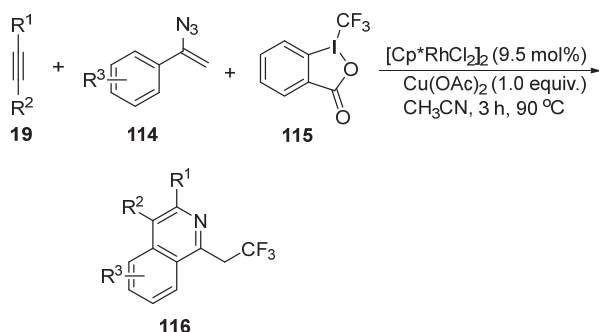


图式 33 电催化氟烷基化/环化/吲哚氧化裂解反应机理
Scheme 33 Mechanism of electrocatalytic fluoroalkylation/cyclization/indole oxidative cleavage reaction

3 自由基介导的不饱和烃的三氟甲基化来构建含氟杂环

3.1 过渡金属催化的自由基介导的不饱和烃的三氟甲基化反应

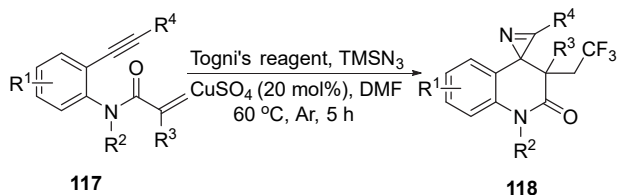
2016 年, 刘培念等^[43]在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 以及 $[\text{Cp}^* \text{RhCl}_2]_2$ 共催化下, 通过乙烯基叠氮化合物与内部炔烃和 Togni 试剂的多组分串联反应, 得到了三氟乙基异喹啉(Scheme 34). 该反应可耐受各种乙烯基叠氮化物和内部炔烃, 由于电子效应的影响, 给电子取代基取代的底物比吸电子取代基取代的底物有更高的产率.



图式 34 三氟乙基异喹啉的合成

Scheme 34 Synthesis of trifluoroethyl isoquinolines

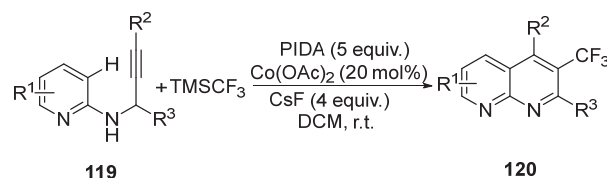
2017 年, 于炜和韩丙等^[44]使用 Togni 试剂作为三氟甲基化试剂, TMSN_3 作为胺化试剂, 在 CuCl 的催化下, 通过自由基级联过程, 由 1,7-烯炔合成了具有生物活性的三氟甲基化 1'*H*-螺[吡嗪-2,4'-喹啉]-2'(3'*H*)-酮(Scheme 35). 末端烯炔与苯环相连时, 该反应对苯环上多种取代基如 MeO 、 Me 、 tBu 和 Cl 等, 均有良好的耐受性, 但当末端烯炔与烷基相连时, 则无法反应. 于炜和韩丙等将反应扩展至克级规模, 进一步提高了该反应的实用性.



图式 35 三氟甲基化 1'*H*-螺[吡嗪-2,4'-喹啉]-2'(3'*H*)-酮的合成
Scheme 35 Synthesis of trifluoromethyl-containing 1'*H*-spiro[azirine-2,4'-quinolin]-2'(3'*H*)-ones

2017 年, 李浩和王伟等^[45]以 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 二乙酸苯基碘鎓(PIDA)为氧化剂, TMSCF_3 为三氟甲基化试剂, 由 2-(炔丙基氨基)吡啶合成了三氟甲基化的 1,8-萘啉(Scheme 36). 氧化剂 PIDA 的存在, 导致反应过程发生了改变, 由通常的咪唑并吡啶产物变为新的主要

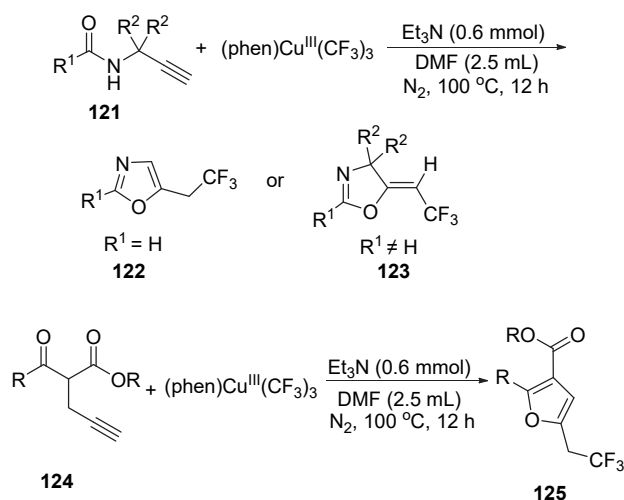
的 1,8-萘啉产物. 该方法不仅反应条件温和, 而且实现了含有吡啶“C”原子的 6-内环化反应, 而不是通常的“N”的 5-外环化反应, 为将三氟甲基引入到缺电子氮杂芳烃中提供了有效的手段.



图式 36 三氟甲基化 1,8-萘啉的合成

Scheme 36 Synthesis of trifluoromethyl-containing 1,8-naphthyridines

2019 年, 张松林等^[46]实现了末端炔烃与 $\text{Cu}(\text{III})\text{-CF}_3$ 化合物的氧三氟甲基化反应, 炔烃中的侧酰胺或烯醇作为氧三氟甲基化的氧中心亲核试剂, 成功地构建了具有 5-三氟乙基或乙烯基的噁唑、噁唑啉和呋喃(Scheme 37). 该方法与先前报道的反应产物内环化相比, 反应产物为外环化. 此外, 芳环上的取代基没有明显的电子效应, 而且取代基在对位、邻位或间位时, 没有明显的反应性差异.



图式 37 2,2,2-三氟乙基噁唑、噁唑啉和呋喃的合成

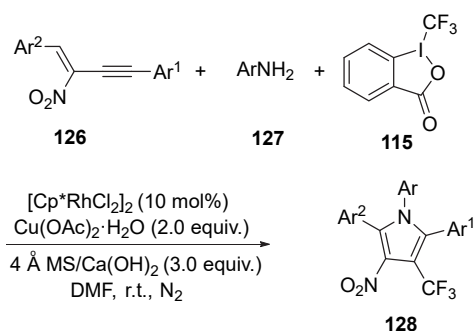
Scheme 37 Synthesis of 2,2,2-trifluoroethyl oxazoles, oxazolines and furans

2020 年, 丁秋平等^[47]在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 以及 $[\text{Cp}^* \text{RhCl}_2]_2$ 共催化下, 实现了下 1,3-烯炔、苯胺和 Togni-II 试剂的三组分串联氮杂-迈克尔加成/三氟甲基环化/氧化反应, 得到了具有高区域选择性的全取代三氟甲基吡咯(Scheme 38). 底物范围实验结果表明, 该方法对多种芳香胺均可耐受, 但当 Ar^1 被脂肪族基团取代, 或硝基被甲氧基和乙酰基取代时, 无相应产物生成. 通过对照实验以及相关文献报道^[48], 提出了一种合理的反应机理

(Scheme 39). 首先, 在分子筛的辅助下, 以 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 为碱, 1,3-烯炔 **126** 和胺 **127** 通过氮杂迈克尔加成得到中间体 **129**. 然后, 在 Togni-II 试剂 **115** 与 $\text{Cu}(\text{II})$ 的相互作用下, 产生的三氟甲基自由基与中间体 **129** 反应生成中间体 **131**. 中间体 **129** 在 $\text{Cu}(\text{II})$ 的促进下, 可以进行分子内环化/氧化, 得到副产物 **130**. 随后, 中间体 **131** 被 $\text{Cu}(\text{II})$ 捕获, 得到中间体 **132**. 中间体 **132** 通过与 $\text{Rh}(\text{III})$ 反应, 环化生成中间体 **134**. 最后, 中间体 **134** 通过还原消除, 然后氧化得到最终产物 **128** 以及 $\text{Rh}(\text{I})$. $\text{Rh}(\text{I})$ 与 $\text{Cu}(\text{III})$ 通过氧化还原反应, 再生 $\text{Rh}(\text{III})$.

3.2 无过渡金属催化的自由基介导的不饱和键的三氟甲基化反应

2017 年, Studer 等^[49]使用 Togni 试剂作为三氟甲基自由基源, 以容易制备的 α -苄基化的 TosMIC 衍生物为底物, 在无过渡金属催化剂的情况下, 通过电子催化在温和的条件下进行自由基反应, 合成了一系列 1-三氟甲基化异喹啉衍生物(Scheme 40).

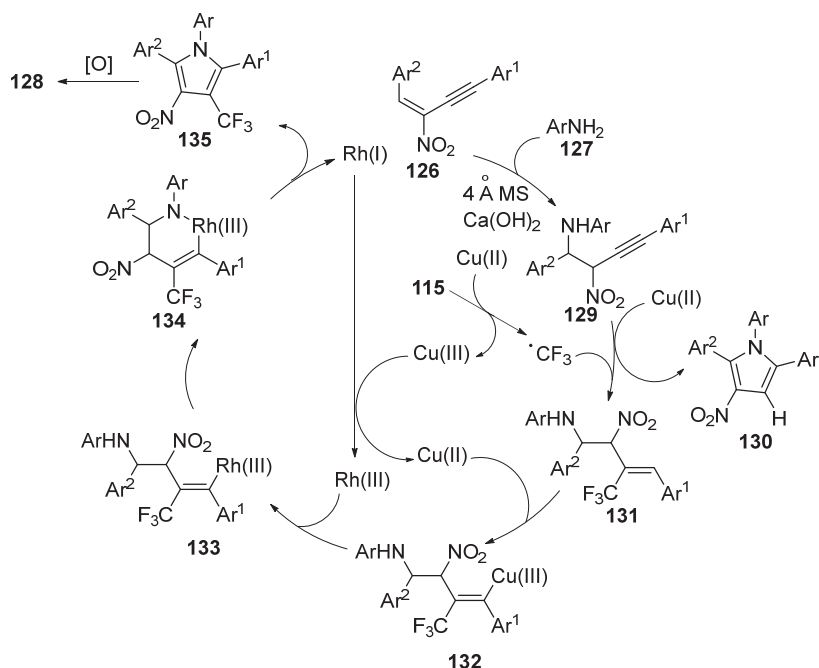


图式 38 全取代三氟甲基吡咯的一锅合成

Scheme 38 One-pot synthesis of fully-substituted trifluoroethyl pyrroles

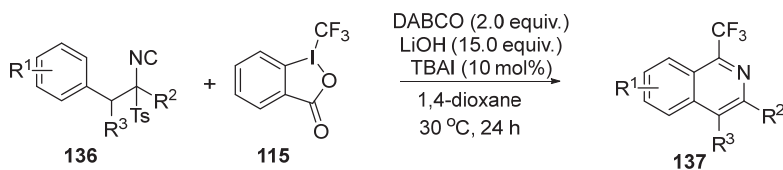
3.3 光催化的自由基介导的不饱和烃的三氟甲基化反应

2016 年, 匡云艳和吴劼等^[50]在紫外光照射下, 实现了苯系物 1,7-烯炔与 Togni 试剂的自由基环化反应, 以中等至良好的产率得到了 (Z)-4-碘亚甲基-3-(2,2,2)-三氟



图式 39 全取代三氟甲基吡咯的一锅合成反应机理

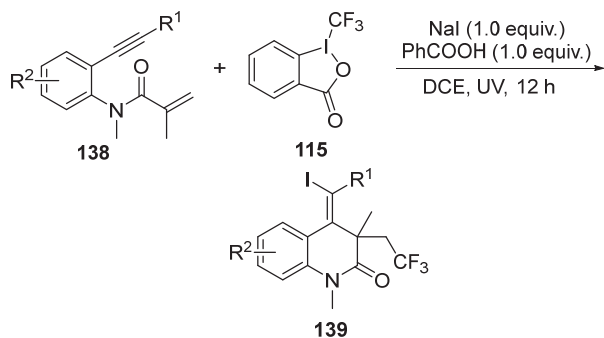
Scheme 39 Mechanism for one-pot synthesis of fully-substituted trifluoromethyl pyrroles



图式 40 α -苄基化甲苯磺酰甲基异氰化物衍生物和 Togni 试剂的反应

Scheme 40 Reaction of α -benzylated tosylmethyl isocyanide derivatives with Togni reagent

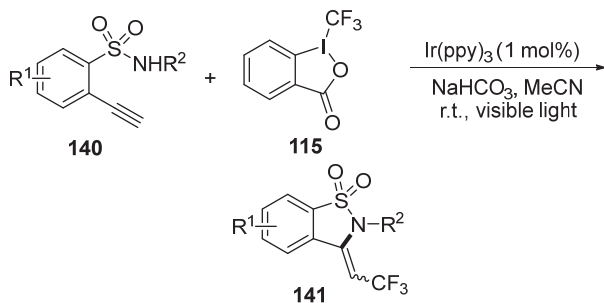
乙基-3,4-二氢喹啉-2(1*H*)-酮(Scheme 41). 反应中碘化钠的加入, 增加了反应中的碘离子浓度, 提高了反应产率. 此外, 该方法具有广泛的官能团耐受性.



图式 41 苯系 1,7-烯炔的光诱导自由基三氟甲基碘化

Scheme 41 Photoinduced radical trifluoromethylidation of benzene-tethered 1,7-enyne

2016 年, 匡云艳和吴劼等^[51]以 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 为光催化剂, 实现了 2-乙炔基苯磺酰胺与 Togni 试剂的光诱导反应, 生成了 3-(2,2,2-三氟亚乙基)-2,3-二氢苯并[*d*]异噻唑 1,1-二氧化物(Scheme 42). 底物范围实验结果表明, 2-乙炔基苯磺酰胺芳香环上的给电子基团或吸电子基团的对反应的产率没有太大影响. 该方法得到的产物具有(*E*)-和(*Z*)-异构体, 在柱色谱下可以很容易分离.

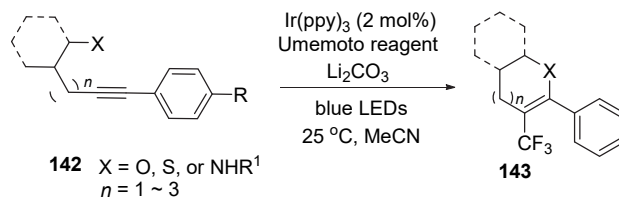


图式 42 2-乙炔基苯磺酰胺与 Togni 试剂的光诱导三氟甲基化

Scheme 42 Photoinduced trifluoromethylation of 2-ethynylbenzenesulfonamide with Togni's reagent

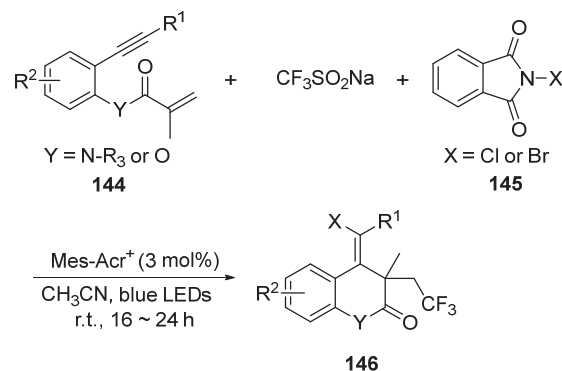
2018 年, Han 等^[52]使用 $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ 作为催化剂, 实现了炔醇或炔胺与 Umemoto 试剂光催化下三氟甲基化/分子内环化反应, 得到了相应的六元环烯醇醚或环烯胺(Scheme 43). Han 等成功将其扩展到含有杂原子(即氧、氮或硫)的六元、七元和八元环的构建, 为含不同杂原子(氮、氧或硫)以及含三氟甲基的不同大小的杂环的制备, 提供了一种有效的手段.

2019 年, 李桂根和郭凯等^[53]建立了两种新型的 1,7-烯炔的光催化卤代三氟甲基化反应(Scheme 44). 一种方法是使用 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 和 *N*-氯代邻苯二甲酰亚胺(NCP)



图式 43 含三氟甲基杂环化合物的合成

Scheme 43 Synthesis of CF_3 -containing heterocyclic compounds



图式 44 1,7-烯炔的溴三氟甲基化

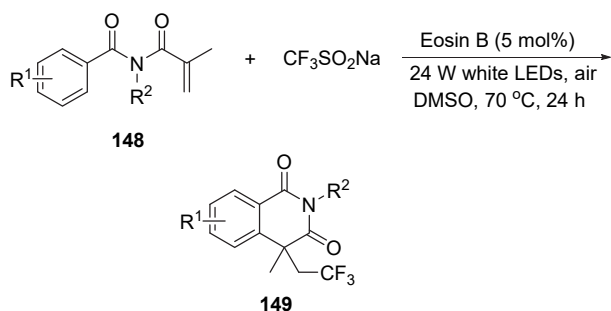
Scheme 44 Bromo-trifluoromethylation of 1,7-enynes

分别作为三氟甲基自由基源和氯源, Mes-Acr^+ 为光催化剂, 产率高达 95%. 该方法对芳环(R^2)上的吸电子和给电子取代基有很好的耐受性, 对 R^3 位置上的烷基取代基以及其他磺酰基取代基也有很好的官能团耐受性. 另一种方法是使用三氟甲磺酰氯($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$)作为三氟甲基自由基源和氯源, $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ 作为光催化剂, 产率高达 90%.

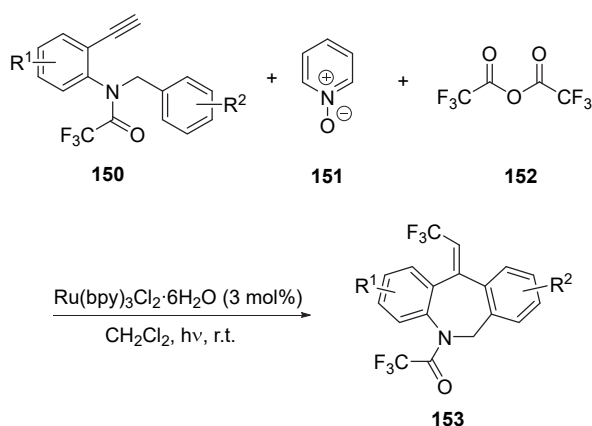
2019 年, 邓超和章维华等^[54]实现了可见光催化下无过渡金属的 *N*-苯甲酰胺与 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 的自由基三氟甲基化/环化反应, 得到了含三氟甲基的异噻啉-1,3-二酮(Scheme 45). 当苯环上有给电子基团取代时反应产率良好. 当苯环上有吸电子基团取代时, 由于三氟甲基是强缺电子基团, 导致反应产率降低.

2019 年, 佟庆笑和钟建基等^[55]以 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 为催化剂, 三氟乙酸酐和吡啶氮氧化物在光催化下生成三氟甲基自由基, 并与带有末端炔烃部分的叔苄基胺经自由

基加成/环化, 得到各种氟化的二苯并[b,e]氮杂茚类化合物(Scheme 46). 该反应不仅反应条件温和, 而且底物范围广, 叔苄基胺和无保护基团的仲苄基胺都是有效的底物.



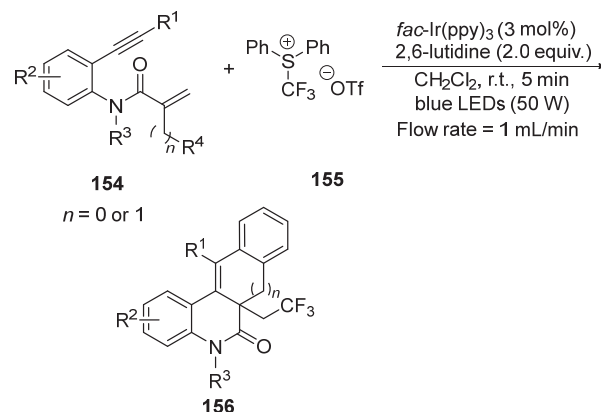
图式 45 *N*-苯甲酰胺的三氟甲基化
Scheme 45 Trifluoromethylation of *N*-benzamides



图式 46 三氟甲基化二苯并[b,e]氮杂茚的合成
Scheme 46 Synthesis of trifluoromethylated dibenz[b,e]azepine

2020 年, 邱江凯和郭凯等^[56]实现了连续流动条件下, 光氧化催化的 1,7-烯炔与 $\text{Ph}_2\text{SCF}_3\text{OTf}$ 的三氟甲基化/环化反应, 得到各种苯并[j]菲啶和茚并[1,2-*c*]喹啉衍生物(Scheme 47). 该反应具有广泛的官能团耐受性, R^1 无论是吸电子还是给电子基团, 对反应影响都不大. 此外, 在显微反应器中的连续流动处理可将反应时间缩短至 5 min, 并且提高了产率. 通过实验结果以及相关文献报道, 提出了两种合理的反应机理(Scheme 48). 一种途径是(Path A): 光催化剂 $\text{fac-}^{\text{III}}\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 在光激发下, 由基态变为激发态, 激发态光催化剂 $\text{fac-}^{\text{III}}\text{Ir}(\text{ppy})_3^*$ 还原 $\text{Ph}_2\text{SCF}_3\text{OTf}$ 产生三氟甲基自由基, 同时通过单电子转移得到 $[\text{fac-}^{\text{IV}}\text{Ir}(\text{ppy})_3]^+$. 三氟甲基自由基与 1,7-烯炔 **157** 反应得到自由基中间体 **158**. 自由基中间体 **158** 通过环化得到中间体 **159**, 并被 $[\text{fac-}^{\text{IV}}\text{Ir}(\text{ppy})_3]^+$ 氧化得到关键阳离子中间体 **160**. 最后, 中间体 **160** 通过去质子化得到最终产物 **161**. 第二种可能的途径是(Path B): fac-

$\text{Ir}(\text{ppy})_3^*$ 还可以通过单电子转移还原 1,7-烯炔 **157** 生成自由基阴离子中间体 **163**, 同时生成 $[\text{fac-}^{\text{IV}}\text{Ir}(\text{ppy})_3]^+$. 然后, 自由基阴离子中间体 **162** 与 $\text{Ph}_2\text{SCF}_3\text{OTf}$ 反应得到自由基中间体 **163**, 然后, 自由基中间体 **163** 发生环化, 得到自由基中间体 **158**. 自由基中间体 **158** 遵循第一种途径的路线, 形成关键阳离子中间体 **160**. 最后, 阳离子中间体 **160** 去质子化得到最终产物 **161**.

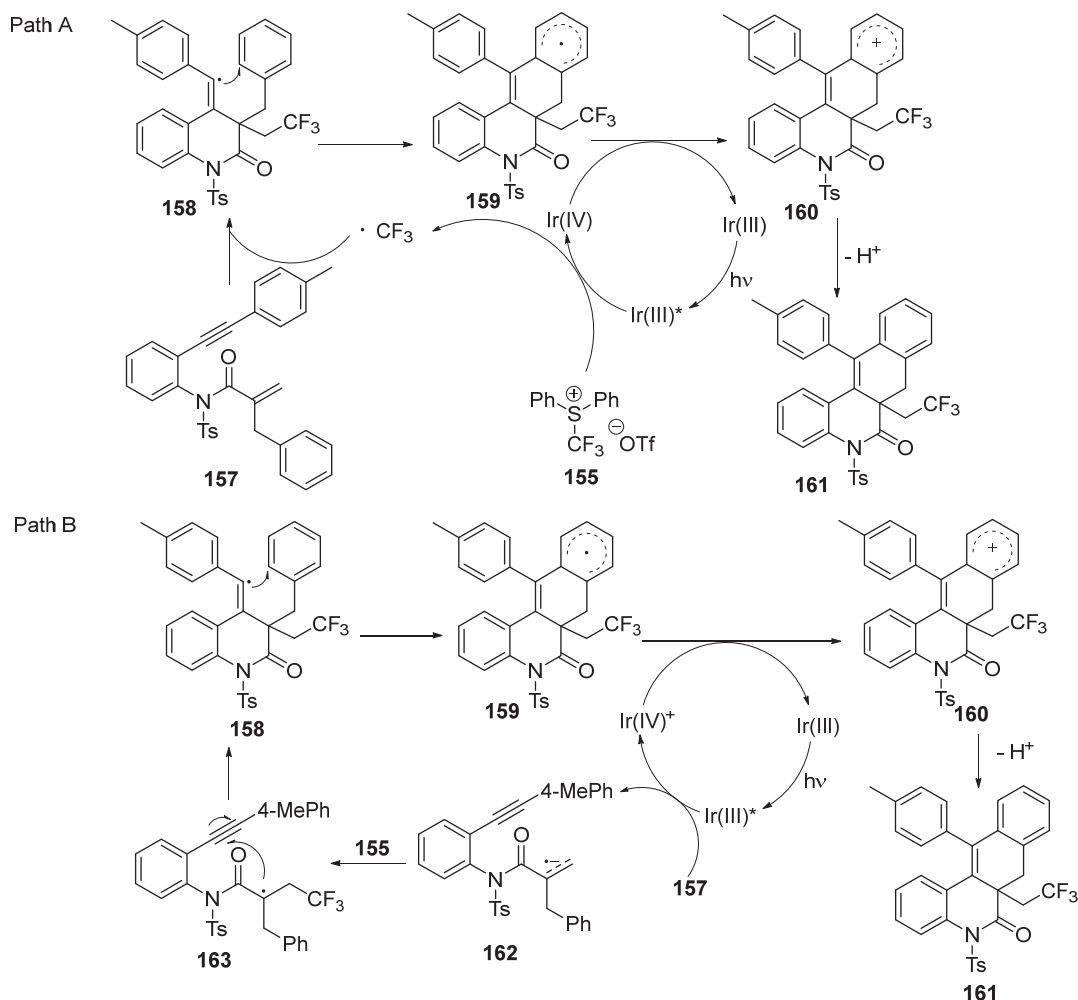


图式 47 1,7-烯炔的三氟甲基化/环化
Scheme 47 Trifluoromethylation/cyclization of 1,7-enynes

2021 年, Koenigs 等^[57]以 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ 为催化剂, 实现了三氟甲基化烯炔与亚氨基碘化物的光催化直接氮丙烷化(Scheme 49). 对照实验、循环伏安法以及荧光猝灭实验表明, 亚氨基碘化物通过光催化剂激发态的氧化猝灭, 释放出氮烯自由基阴离子, 作为重要的活性中间体参与反应. 该方法具有广泛的底物范围和官能团耐受性, 并且同样适用于全氟烷基和二氟甲基氮丙烷的合成.

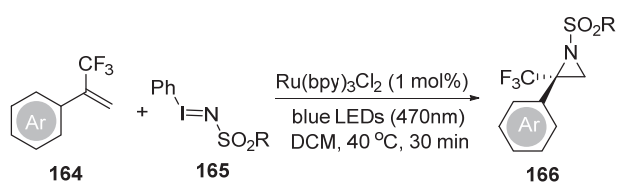
3.4 电催化的自由基介导的不饱和烃的三氟甲基化反应

2018 年, Harenberg 和林松等^[58]使用 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 和 MgCl_2 作为官能团源, 通过电化学氧化分别产生三氟甲基自由基和氯自由基, 在锰催化剂催化下, 自由基与 1,6-烯炔底物反应合成了氯三氟甲基吡咯烷(Scheme 50). 研究表明, 产物的立体选择性受空间位阻的影响, 在引入 2,2'-联吡啶作为配体后, 使得烯-炔环化产物以高立体选择性形成, 主要为 *Z* 构型. 底物范围研究表明, 炔烃上具有富电子、缺电子 and 电子中性芳基的 1,6-烯炔都能以高产率和优异的立体选择性得到氯三氟甲基吡咯烷. Harenberg 和林松等成功地将底物扩展到结构类似的 1,7-烯炔底物, 但以 1,8-烯炔为底物反应时, 由于闭环过程的缓慢动力学所引起的副反应, 反应未能成功.



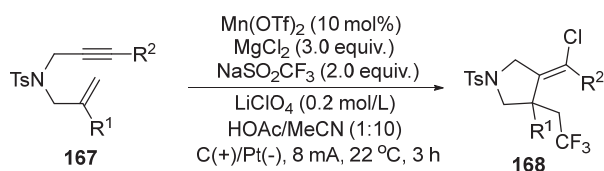
图式 48 1,7-烯炔的三氟甲基化/环化反应机理

Scheme 48 Mechanism for trifluoromethylation/cyclization of 1,7-enynes



图式 49 光催化氮烯转移反应

Scheme 49 Photocatalytic nitrene transfer reactions

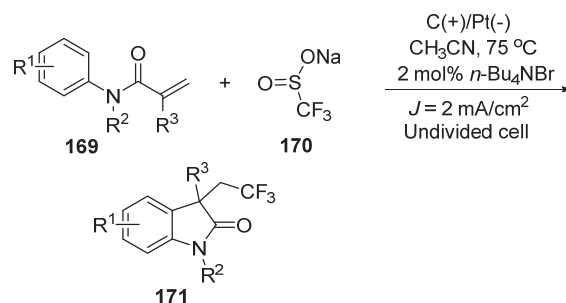


图式 50 氯三氟甲基化吡咯烷的合成

Scheme 50 Synthesis of chlorotrifluoromethylated pyrrolidines

2018 年, 曾程初等^[59]以溴离子为催化剂, 通过间接电解 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 形成三氟甲基自由基, 并与 *N*-芳基丙烯

酰胺进行串联三氟甲基化/环化反应, 以中等的产率提供了官能化的羟吡啉衍生物(Scheme 51). 在标准条件下, 多种 *N*-取代丙烯酰胺双官能化反应都能顺利进行, 如 *N*-乙基、*N*-异丙基、*N*-苯基和 *N*-苄基, 但 *N*-未取代和 *N*-乙酰基保护的丙烯酰胺均不能发生反应.

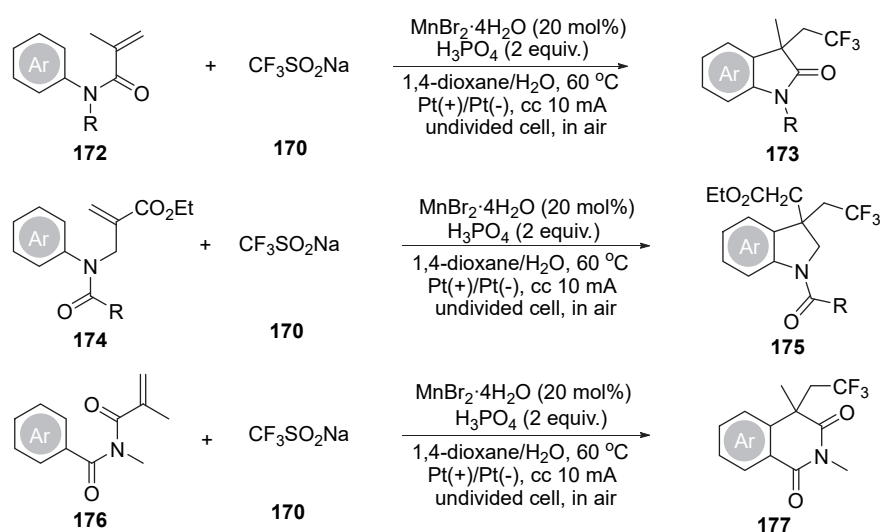
图式 51 *N*-芳基丙烯酰胺电化学三氟甲基/环化Scheme 51 Electrochemical trifluoromethylation/cyclization of *N*-arylacrylamides

2019年,莫凡洋等^[60]开发了一种锰介导下 Langlois 试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)与 *N*-芳基甲基丙烯酰胺的三氟甲基化/ $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—H}$ 功能化电化学方法(Scheme 52),为各种三氟甲基羟吲哚和相关杂环的合成提供了一种有效的手段.该方法采用阳极氧化,避免了化学氧化还原剂的加入,增加了官能团耐受性,如酯、卤化物、腈和游离醇.

2020年,Claraz 和 Masson 等^[61]使用 Langlois 试剂($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)作为三氟甲基源,在电化学条件下和与氮相连接的烯-6-醇发生分子内自由基三氟甲基化/环化,构建了一系列 2-(2,2,2-三氟乙基)吗啉衍生物(Scheme 53).Claraz 和 Masson 等将该方法扩展到与氮连接的烯-7-醇,并合成了含三氟甲基的苯并噁嗪.通过循环伏安法(CV)分析以及相关文献报道,提出了一种合理的反应机理

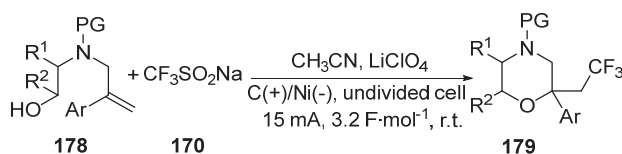
(Scheme 54). 阳极氧化 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ 以产生 SO_2 和三氟甲基自由基.然后,三氟甲基自由基和烯-6-醇 **178** 的区域选择性加成得到自由基中间体 **180**.自由基中间体 **180** 通过单电子转移,阳极氧化下进一步生成阳离子中间体 **181**.阳离子中间体 **181** 经历分子内亲核加成生成相应的三氟甲基吗啉 **179** 和 H^+ .

2020年,寮渭巍等^[62]使用 Langlois 试剂作为 CF_3 和 SO_2 的来源,开发了一种电化学三氟甲基化/ SO_2 插入/环化过程,构建出各种三氟甲基化的环状 *N*-磺酰亚胺(Scheme 55).该方法具有经济的原子效益,充分利用了 Langlois 试剂中的 CF_3 和 SO_2 .Liao 等研究了多种带有未活化末端烯烃部分的 *N*-芳基氨基磺,发现该方法对氨基磺芳环体系上的各种取代基都有很好的耐受性.



图式 52 锰介导的氮杂环电化学三氟甲基化

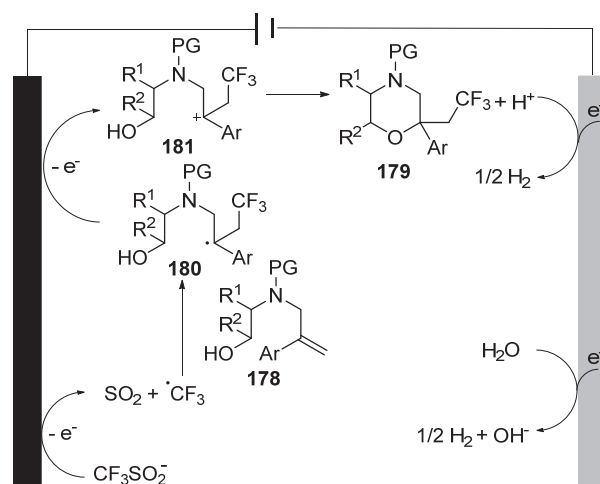
Scheme 52 Mn-Mediated electrochemical trifluoromethylation of azaheterocycles



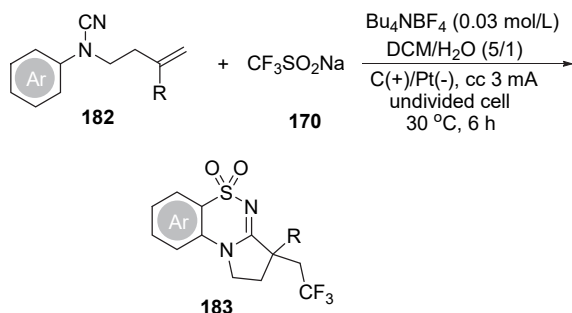
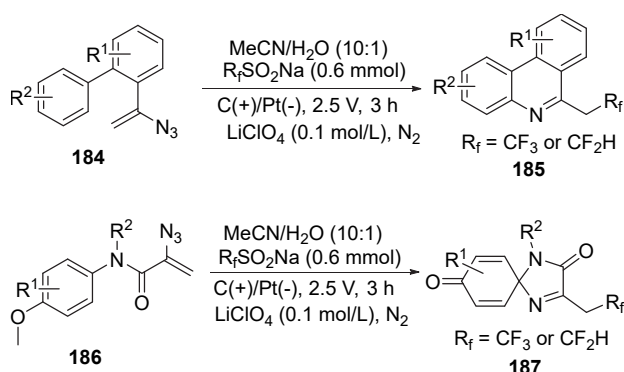
图式 53 与氮相连接的烯-6-醇分子内三氟甲基化

Scheme 53 Intramolecular trifluoromethylation of *N*-tethered alken-6-ols

2020年,孔宪强和胥波等^[63]在无催化剂和无氧化剂的条件下,使用廉价且稳定的 $\text{R}_f\text{SO}_2\text{Na}$ ($\text{R}_f = \text{CF}_3$, CF_2H)作为氟化试剂,利用电化学对各种联芳基乙烯基叠氮化合物进行三氟和二氟烷基化(Scheme 56),其中三氟甲基对应产物的产率比二氟甲基化产物的产率普遍较高.此外,该方法对带有吸电子基团或给电子基团的底物具有广泛的耐受性,可以中等至良好的产率获得最终产物.



图式 54 与氮相连接的烯-6-醇分子内三氟甲基化反应机理
Scheme 54 Mechanism for intramolecular trifluoromethylation of *N*-tethered alken-6-ols

图式 55 环状 *N*-磺酰亚胺的三氟甲基化Scheme 55 Trifluoromethylation of cyclic *N*-sulfonylimines

图式 56 乙烯基叠氮化物的电化学串联氟烷基化/环化

Scheme 56 Electrochemical tandem fluoroalkylation/cyclization of vinyl azides

4 自由基介导的不饱和烃的三氟烷氧/硫/硒基化来构建含氟杂环

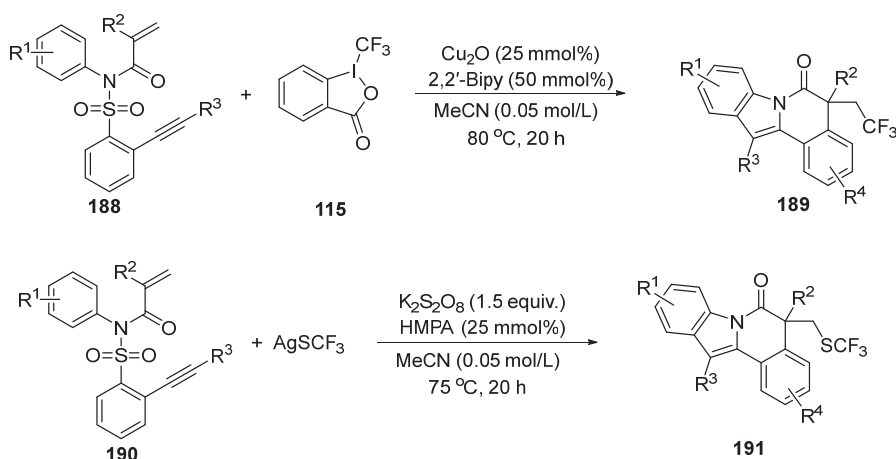
2015 年, Nevado 等^[64]以 AgSCF_3 和 Togni 试剂分别作为三氟甲硫基自由基和三氟甲基自由基源, 通过向

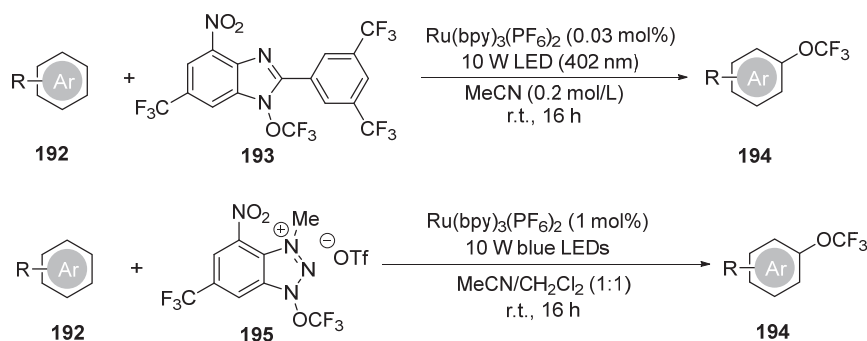
N-(芳基磺酰)丙烯酰胺的双键上引入三氟甲硫基自由基和三氟甲基自由基生成相应的酰胺基中间体, 进而引发环化/芳基迁移/脱磺酰化串联反应, 得到含三氟甲硫基自由基和三氟甲基自由基的吲哚[2,1-*a*]异喹啉-6(5*H*)-酮 (Scheme 57). 直接与 *N* 相连的苯环上有吸电子取代基时, 反应产率相对较高。

2018 年, 刘鹏和 Ngai 等^[65]开发了一种新型的三氟甲氧基化试剂, 在室温下以 $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_3$ 为催化剂, 实现了芳烃以及杂芳烃的光催化直接三氟甲氧基化 (Scheme 58). 该方法操作简单, 具有广泛的官能团耐受性, 而且三氟甲氧基自由基可添加到芳烃的多个位点. 但使用该三氟甲氧基化试剂会生成相应的芳基化副产物, 从而使反应复杂化. 同年, 刘鹏和 Ngai 等^[66]开发了一种具有氧化还原活性的三氟甲氧基化试剂, 利用其阳离子性质, 通过 SET 还原形成单一的三氟甲氧基自由基, 从而有效解决上述问题。

2019 年, 付维军等^[67]使用 *N*-三氟甲基硫糖精作为三氟甲硫基化试剂, 在光催化下实现了烯酰胺的三氟甲硫基化/环化反应, 以良好的产率获得了一系列含 SCF_3 的苯并噻吩和噁唑啉衍生物 (Scheme 59). 同年, 付维军等^[68]利用 *N*-三氟甲基硫代糖精作为三氟甲硫基自由基源, $\text{fac}[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ 作为光催化剂, 实现了 *N*-(邻氰基二芳基)丙烯酰胺的光催化自由基三氟甲硫基化/氨基插入/环化串联反应 (Scheme 60). 该反应对苯环上带有各种给电子和吸电子基团的底物具有良好的耐受性。

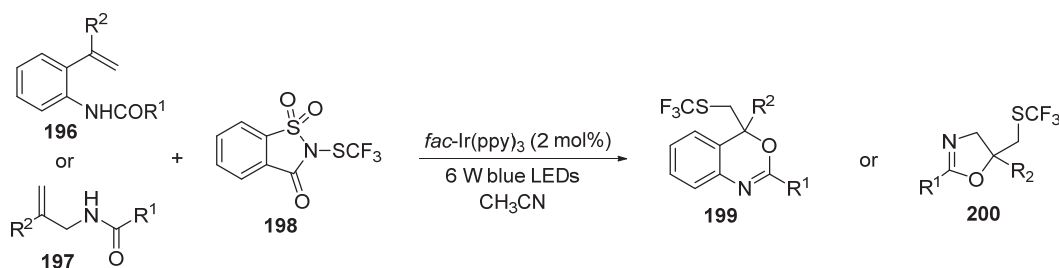
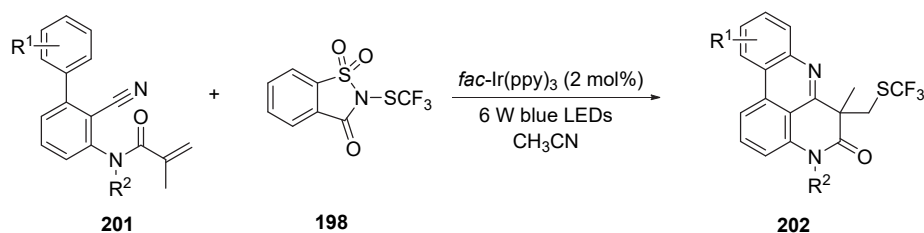
2020 年, 王兹稳、汪清民和刘玉秀等^[69]以 *N*-酰基磺酰胺作为原料, AgSCF_3 作为三氟甲硫基自由基源, 通过自由基三氟甲硫基化/环化串联反应, 合成了一系列含三氟甲硫基的色氨酸衍生物 (Scheme 61).

图式 57 含 CF_3 和 SCF_3 的吲哚[2,1-*a*]异喹啉-6(5*H*)-酮的合成Scheme 57 Synthesis of CF_3 - and SCF_3 -containing indolo[2,1-*a*]isoquinolin-6(5*H*)-ones



图式 58 (杂)芳烃的三氟甲氧基化反应

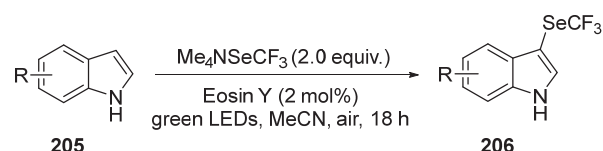
Scheme 58 Trifluoromethoxylation of (hetero)arenes

图式 59 含 SCF₃ 的苯并噁嗪和噁唑啉的合成Scheme 59 Synthesis of SCF₃-containing benzoxazines and oxazolines图式 60 *N*-(邻氰基二芳基)丙烯酰胺的三氟甲基磺基化反应Scheme 60 Trifluoromethylthiolation of *N*-(*o*-cyanobiaryl)acrylamides

图式 61 三氟甲基磺基取代的色氨酸的合成

Scheme 61 Synthesis of trifluoromethylthio-substituted tryptanthrins

2020 年, Dagousset, Pégot 和 Magnier 等^[70]使用空气稳定且易于获取的亲核试剂 Me₄NSeCF₃, 在温和以及无金属的条件下, 开发了一种新的可见光介导的吲哚 3 位直接 C—H 三氟甲基硒化反应(Scheme 62). 苯环上无论是吸电子取代基还是给电子取代基, 该反应均可耐受. 此外, 该方法同样适用于 7-氮杂吲哚、4-氮杂吲哚和吡咯的三氟甲基硒化, 但三氟甲基硒化吡咯衍生物产率相对较低.

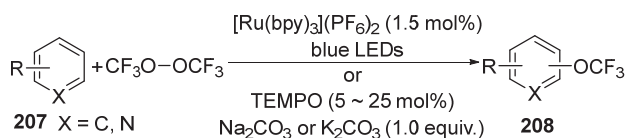


图式 62 可见光介导的吲哚三氟甲基硒化

Scheme 62 Visible-light-mediated trifluoromethylselenolation of indoles

2021 年, Riedel 和 Hopkinson 等^[71]制备了一种实用

且高效的三氟甲氧基化试剂即双(三氟甲基)过氧化氢(BTMP, CF_3OOCF_3), 在可见光光氧化还原或 TEMPO 催化下, 可以实现芳烃以及吡啶的直接 C—H 三氟甲氧基化(Scheme 63). 但利用此方法获得的三氟甲氧基化吡啶产率普遍较低.

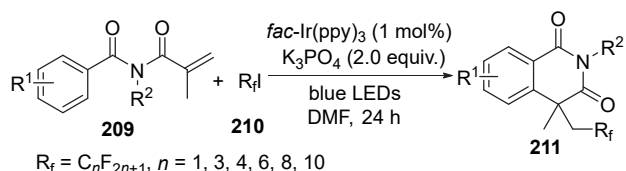


图式 63 (杂)芳烃与双(三氟甲基)过氧化物的三氟甲氧基化反应

Scheme 63 Trifluoromethoxylation of (hetero)arenes with bis(trifluoromethyl)peroxide

5 自由基介导的不饱和烃的全氟烷基化来构建含氟杂环

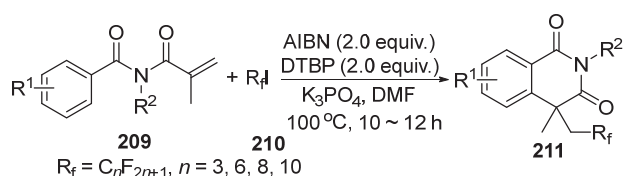
2015 年, 唐石等^[72]利用光催化, 在温和的条件下, 以全氟烷基碘化物和溴化物为氟烷基源, 由 *N*-烷基-*N*-甲基丙烯酰苯甲酰胺获得了全氟异喹啉-1,3(2*H*,4*H*)-二酮(Scheme 64). 该方法与各种全氟烷基卤化物表现出显著的相容性, 均能以中等至良好的产率得到所需的全氟异喹啉-1,3-二酮.



图式 64 全氟异喹啉二酮的合成

Scheme 64 Synthesis of perfluorinated isoquinolinediones

2016 年, 唐石等^[73]以 AIBN(偶氮二异丁腈)作为全氟自由基的引发剂, 7,8-甲基丙烯酰苯甲酰胺与全氟烷基碘一起作为起始原料, 在无金属条件下进行全氟化环化, 得到氟化异喹啉二酮(Scheme 65). 该方法避免使用昂贵的光催化剂, 具有反应可控、底物广泛的优点.

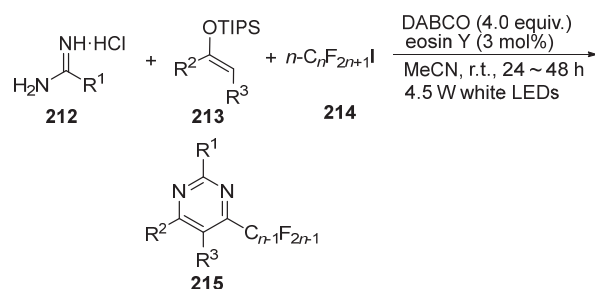


图式 65 甲基丙烯酰苯甲酰胺与全氟烷基碘化物的反应

Scheme 65 Reaction of methacryloyl benzamides with perfluoroalkyl iodides

2018 年, Shen 和 Loh 等^[74]开发了一种无金属、可见光光氧化催化的三组分[3+2+1]杂环化合物,

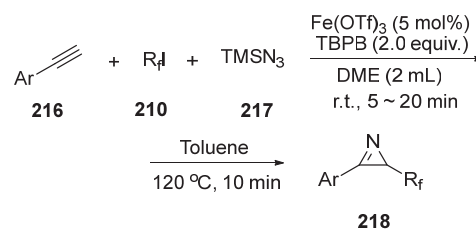
用于从容易获得的甲硅烷基烯醇醚、脒和氟烷基卤化物中获得模块化氟烷基化嘧啶(Scheme 66).



图式 66 全氟烷基化嘧啶的三组分[3+2+1]杂环化合成

Scheme 66 Three-component [3+2+1] heteroannulation for synthesis of perfluoroalkylated pyrimidine

2019 年, 鲍红丽等^[75]用炔烃与全氟烷基碘化物和叠氮基三甲基硅烷(TMSN₃)进行反应, 以 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 为催化剂, 以过苯甲酸叔丁酯(TBPB)为自由基引发剂, 成功合成了氟烷基化 2*H*-氮杂丙烯腈(Scheme 67).

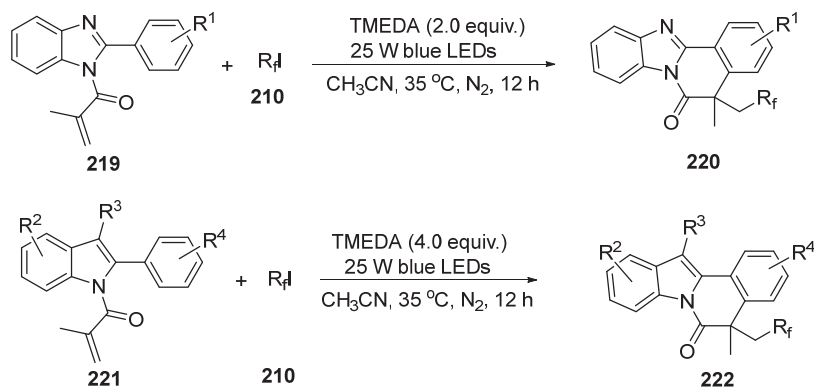


图式 67 全氟烷基化 2*H*-氮杂丙烯腈的合成

Scheme 67 Synthesis of perfluoroalkylated 2*H*-azirines

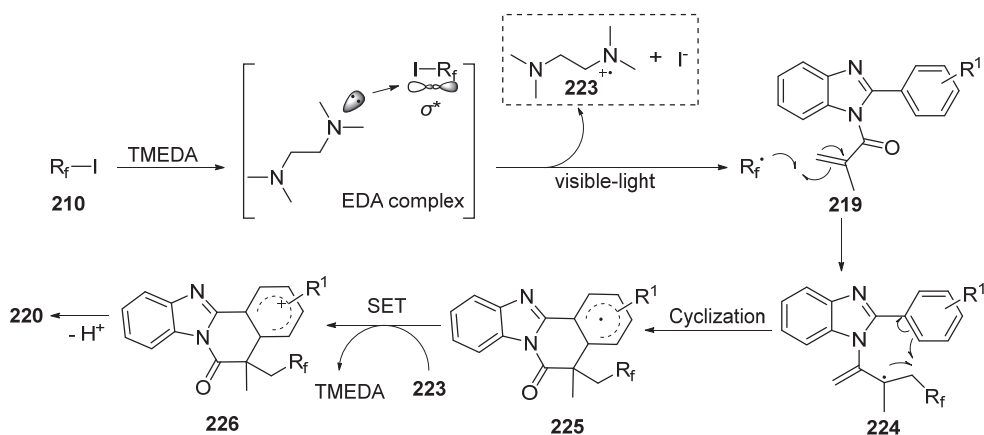
2019 年, 陈晓岚, 吕琪妍和於兵等^[76]建立了一种无金属可见光诱导的环化方法, 用于温和的反应条件下快速合成全氟烷基取代的苯并咪唑并[2,1-*a*]异喹啉-6(5*H*)-酮和全氟烷基取代的咪唑并[2,1-*a*]异喹啉-6(5*H*)-酮(Scheme 68). 这种光化学策略的显著优点包括一锅法、无外加光催化剂、反应底物广泛、反应条件温和、易于放大以及实验简单. 通过实验结果以及相关文献报道, 提出了一种合理的反应机理(Scheme 69). 首先, 全氟烷基碘化物 210 和 TMEDA 生成 EDA 复合物. EDA 复合物在可见光照射下生成全氟烷基自由基和自由阳离子 TMEDA⁺ 223. 全氟烷基自由基与 219 反应生成自由基中间体 224, 自由基中间体 224 通过分子内环化得到自由基中间体 225, 自由基中间体 225 通过分子间单电子转移被自由阳离子 223 进一步氧化, 形成碳正离子 226, 碳正离子 226 通过脱质子化转化为最终产物 220.

2019 年, 李志平等^[77]使用 $\text{Co}(\text{acac})_2$ (乙酰丙酮钴)为催化剂, 通过全氟烷基碘化物, 芳基烯烃, 叠氮化钠(NaN_3)和过氧叔丁醇(tBuOOH)四组分[2+1+1+1]环化, 实现了全氟烷基异噻唑的一锅法合成(Scheme 70).



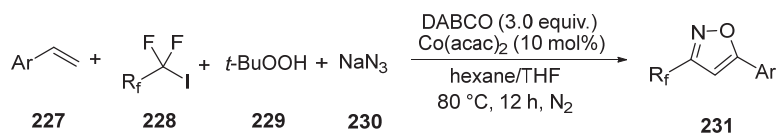
图式 68 全氟烷基化苯并咪唑并[2,1- α]异喹啉-6(5H)-酮和吲哚并[2,1- α]异喹啉-6(5H)-酮的合成

Scheme 68 Synthesis of perfluoroalkylated benzimidazo[2,1- α]isoquinoline-6(5H)-ones and indolo[2,1- α]isoquinolin-6(5H)-ones



图式 69 全氟烷基化苯并咪唑并[2,1- α]异喹啉-6(5H)-酮的合成反应机理

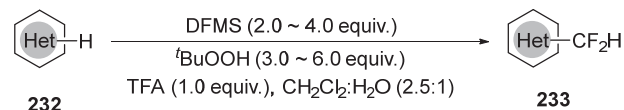
Scheme 69 Mechanism for synthesis of perfluoroalkylated benzimidazo[2,1- α]isoquinoline-6(5H)-ones



图式 70 全氟烷基异噁唑的四组分[2+1+1+1]环化合成反应

Scheme 70 The four-component [2+1+1+1] cyclization synthesis of perfluoroalkyl isoxazoles

该方法具有广泛的官能团耐受性, 苯环上具有供电子或吸电子基团的苯乙炔衍生物, 均能以良好的产率得到相应产物. 但该方法不适用于内部烯烃以及脂肪族烯烃.



图式 71 杂芳烃底物的 C—H 二氟甲基化反应

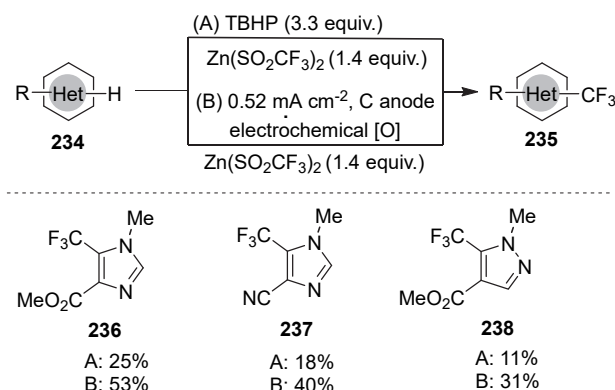
Scheme 71 C—H Difluoromethylation of heteroarene substrates

6 杂环化合物的直接 C—H 氟烷基化

2012 年, Baran 等^[78]发明了一种新的二氟甲基化试剂 $\text{Zn}(\text{SO}_2\text{CF}_2\text{H})_2$ (DFMS), 可通过自由基过程实现杂芳烃的直接二氟甲基化(Scheme 71). 该方法条件温和, 操作简单, 具有良好的区域选择性. 研究表明, DFMS 生成的二氟甲基自由基具有亲核特性, 二氟甲基化发生在杂芳烃环中杂原子附近的缺电子位点.

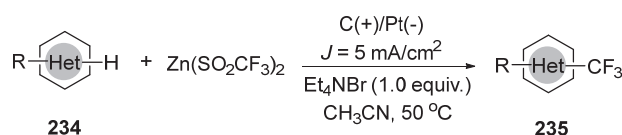
2014 年, Baran 和 Blackmond 等^[79]使用三氟甲烷亚磺酸锌(ZnTFMS)作为三氟甲基化试剂, 在过氧化物 TBHB 以及电化学条件下均实现了杂环芳烃 C—H 键的三氟甲基化(Scheme 72). 与传统过氧化物自由基引发的三氟甲基化相比, 电化学条件下产率大多数较高, 所需要的 ZnTFMS 更少. 但电化学条件下利用亚磺酸盐产

生的二氟甲基自由基和三氟乙基自由基与杂环芳烃的反应大多数产率较低。



图式 72 电化学和 TBHP 自由基引发下三氟甲基化的比较
Scheme 72 Comparison of trifluoromethylation under electrochemical and TBHP radical initiation

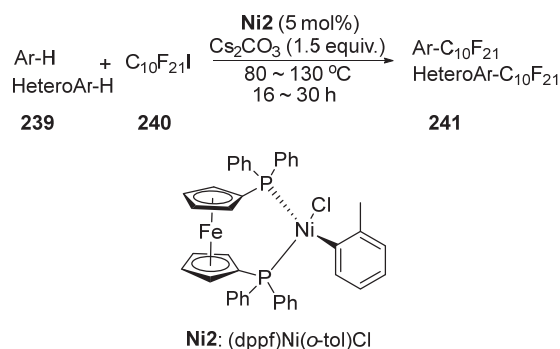
2019 年, 曾程初等^[80]使用溴作为氧化还原介质, 使用 $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ 作为三氟甲基自由基前体, 实现了缺电子杂环的电催化 Minisci 型三氟甲基化反应(Scheme 73). 该反应中溴离子阳极氧化形成分子溴, 然后分子溴与 $\text{Zn}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2$ 反应生成磺酰次溴酸盐或磺酰溴酸盐, 磺酰溴酸盐通过阴极还原或均裂裂解生成三氟甲基自由基. 通过这种方式, 可以很好地控制和调节三氟甲基自由基的形成和浓度. 相对于直接电解, 该方法具有更高的产率。



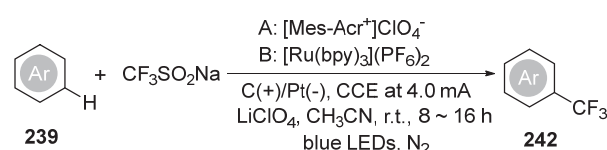
图式 73 溴离子介导的缺电子杂环的三氟甲基化
Scheme 73 Trifluoromethylation of electron-deficient heterocycles mediated by bromide ions

2019 年, Beller 等^[81]利用镍配合物(dppf)Ni(o-tol)Cl 作催化剂, 实现了芳烃以及杂芳烃的直接全氟烷基化(Scheme 74). 该催化剂对空气和水分稳定, 其活化速率决定着反应速率. 通过自由基捕获试验, $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{I}$ 的分解以及没有产物生成, 进一步证明了氟烷基自由基中间体的生成。

2019 年, Ackermann 等^[82]确立了两种催化剂即无金属光催化剂([Mes-Acr⁺][ClO₄⁻])和钌光催化剂([Ru(bpy)₃](PF₆)₂), 第一次利用光电联合催化的方法实现了芳烃和杂芳烃的 C—H 三氟甲基化(Scheme 75). 利用光电联合催化的方法, 三氟甲基自由基能有效地生成, 并很容易地参与分子间的 C—H 氧化转化. 相比于光氧化还原催化和电合成, 该方法不仅底物范围广, 而且官能团耐受能力强. Ackermann 等通过改良实验装置使得电



图式 74 (杂)芳烃的镍催化全氟烷基化
Scheme 74 Ni-catalyzed perfluoroalkylation of (hetero)arenes



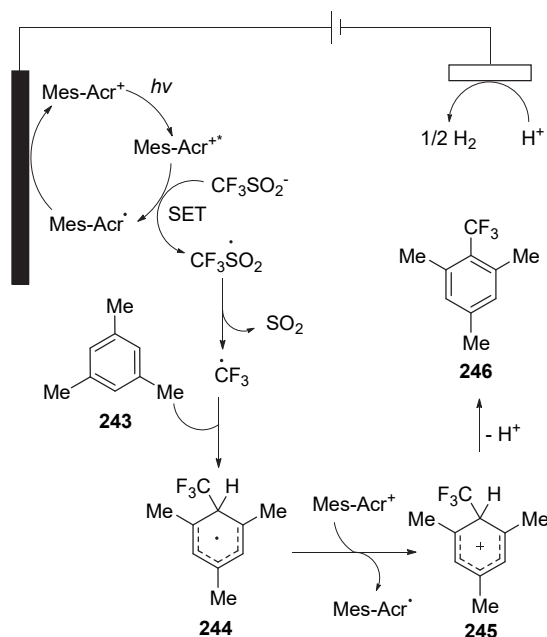
图式 75 (杂)芳烃的光电化学 C—H 三氟甲基化
Scheme 75 Electrophotocatalytic C—H trifluoromethylation of (hetero)arenes

氧化和光催化步骤在时间和空间上分离, 在流动装置中进一步实现了 C—H 三氟甲基化. 作者通过循环伏安法(CV)分析以及利用 ¹H NMR 和 ¹⁹F NMR 对反应的监测, 提出了一种合理的反应机制(Scheme 76). 有机染料 Mes-Acr⁺在光照射下得到激发态 Mes-Acr⁺⁺, Mes-Acr⁺⁺与硫酸盐阴离子之间通过单电子转移过程得到 Mes-Acr[•]和 CF₃SO₂[•], Mes-Acr[•]经阳极氧化后再生得到 Mes-Acr⁺, 三氟甲基自由基进攻底物 **243**, 得到自由基中间体 **244**. 自由基中间体 **244** 通过单电子转移得到阳离子配合物 **245**. 同时, 自由基中间体 **244** 也可以直接在阳极氧化. 最后, 阳离子配合物 **245** 通过去质子化得到最终产物 **246**。

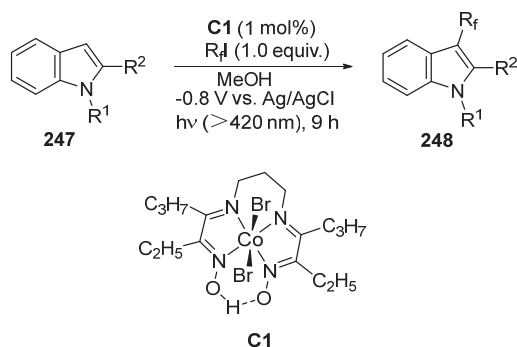
2020 年, Ono 和 Hisaeda 等^[83]利用亚胺/脒型钴配合物作催化剂, 实现了吡啶和苯胺衍生物的直接全氟烷基化(Scheme 77). 通过循环伏安法(CV)研究发现, 该催化剂对氟烷基化反应具有很好的稳定性。

2020 年, 袁耀锋等^[84]使用铜作催化剂, 溴二氟乙酸乙酯(BrCF₂CO₂Et)为自由基氟化试剂, 实现了香豆素 3 位 C—H 键的二氟烷基化(Scheme 78). 该反应具有广泛的官能团耐受性, 对于其他杂芳烃, 如咪唑、苯并咪唑、吡咯等在标准条件下也能实现 C—H 键的直接二氟烷基化, 产率良好。

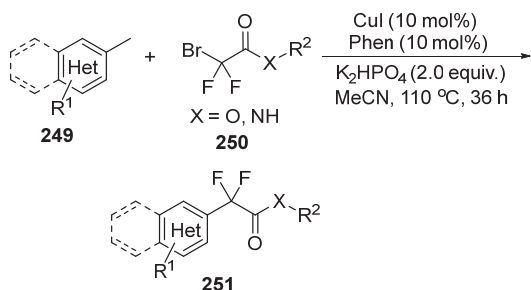
2020 年, Nguyen 和罗龙等^[85]利用交流电解实现了芳烃以及杂芳烃的三氟甲基化(Scheme 79), 克服了在含有短期中间体的反应中, 成对电解由于传质过程中中间体的损失而面临的低产率问题. 该方法可以以良好的



图式 76 (杂)芳烃的光电化学 C—H 三氟甲基化反应机理
Scheme 76 Mechanism for electrophotocatalytic C—H trifluoromethylation of (hetero)arenes

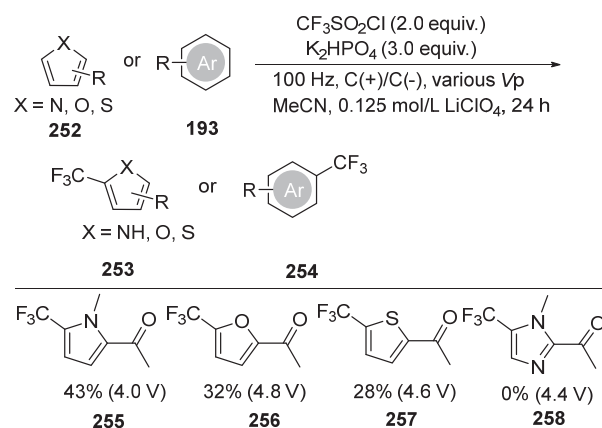


图式 77 吲哚衍生物的电化学氟烷基化
Scheme 77 Electrochemical fluoroalkylation of indole derivatives



图式 78 铜催化香豆素与氟代烷基溴化物的 C—H 二氟烷基化
Scheme 78 Copper-catalyzed C—H difluoroalkylation of coumarins with fluoroalkyl bromides
产率获得三氟甲基化吡咯。呋喃和噻吩由于比吡咯更容

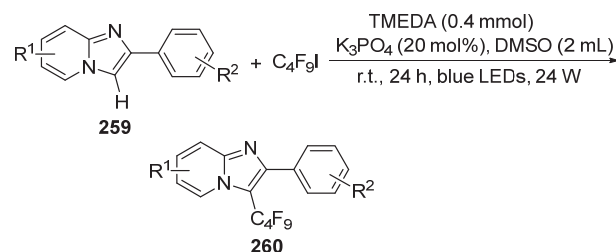
易氧化, 三氟甲基化产率略有降低, 而高度缺电子杂环



图式 79 (杂)芳烃的交流电解三氟甲基化
Scheme 79 Alternating current electrolytic trifluoromethylation of (hetero)arenes

(咪唑)不发生反应。

2021 年, 黄金波和朱卫国等^[86]在无催化剂、可见光诱导的条件下, 实现了咪唑并[1,2-*a*]吡啶与全氟烷基碘化物自由基交叉偶联反应(Scheme 80). 该反应产率受电子效应以及空间位阻的影响, 吡啶环上带有吸电子基团一般比带有给电子基团的反应产率更高, 吡啶环上对位或者间位取代基的反应产率均优于邻位取代基。



图式 80 咪唑并[1,2-*a*]吡啶和全氟烷基碘化物的全氟烷基化反应

Scheme 80 Perfluoroalkylation of the imidazo[1,2-*a*]pyridines with perfluoroalkyl iodides

7 结论与展望

对近几年氟烷基自由基诱导的含氟杂环化合物的构建进行了分类总结, 包括不饱和烃的单氟烷基化、二氟烷基化、三氟甲基化、三氟烷氧/硫/硒基化、全氟烷基化以及杂环的直接 C—H 氟烷基化。这些合成策略表明, 自由基历程构建复杂的含氟杂环更为高效, 具有良好的化学选择性、区域选择性和原子经济性等。

在上述合成策略中, 光催化和电催化为杂环骨架的构建以及氟烷基自由基的引入提供了更加温和、绿色的反应条件, 同时也为氟烷基自由基诱导的含氟杂环化合

物的构建指明了发展方向. 令人高兴的是, 光催化与金属催化的结合, 电催化与金属催化的结合, 以及光催化与电催化的结合为氟烷基自由基诱导的含氟杂环化合物的构建注入了新的潜力, 可以有效解决杂环化合物直接氟化所面临的反应过程不受控、区域选择性差、官能团耐受性差和产率低等问题. 然而, 这些合成方法在大规模生产中缺乏实际应用, 新的自由基形成方式以及新的含氟杂环合成手段有待有机化学家的进一步研究.

References

- Schlosser, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432.
- Liu, Y.-J.; Han, Y.-H.; Lin, L.-Q.; Xu, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 934 (in Chinese). (刘颖杰, 韩莹徽, 林立青, 许颖, 有机化学, **2021**, *41*, 934.)
- Chen, B.-Q.; Ge, D.-H.; Wang, X.; Chu, X.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1925 (in Chinese). (程步清, 葛丹华, 汪欣, 褚雪强, 有机化学, **2021**, *41*, 1925.)
- Wang, S.-W.; Yu, J.; Zhou, Q.-Y.; Chen, S.-Y.; Xu, Z.-Y.; Tang, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7*, 10154.
- Tang, S.; Yuan, L.; Deng, Y.-L.; Li, Z.-Z.; Wang, L.-N.; Huang, G.-X.; Sheng, R.-L. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2127.
- Du, K.-Y.; Zhang, Z.-M.; Sheng, W.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3242 (in Chinese). (杜科莹, 张展铭, 盛卫坚, 有机化学, **2021**, *41*, 3242.)
- Wang, X.; Lei, J.; Liu, Y.-J.; Ye, Y.; Li, J.-Z.; Sun, K. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2079.
- Pan, J.; Wu, J.-J.; Wu, F.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 983 (in Chinese). (潘军, 吴晶晶, 吴范宏, 有机化学, **2021**, *41*, 983.)
- Zou, Z.-L.; Zhang, W.-G.; Wang, Y.; Pan, Y. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2786.
- Tang, X.; Thomason, C. S.; Dolbier Jr., W. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4594.
- Fu, W.-J.; Sun, Y.-N.; Li, X.-Y. *Synth. Commun.* **2020**, *50*, 388.
- Wang, J.-Y.; Su, Y.-M.; Yin, F.; Bao, Y.; Zhang, X.; Xu, Y.-M.; Wang, X.-S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4108.
- Wang, Y.-Q.; He, Y.-T.; Zhang, L.-L.; Wu, X.-X.; Liu, X.-Y.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4280.
- Hua, H.-L.; Zhang, B.-S.; He, Y.-T.; Qiu, Y.-F.; Hu, J.-Y.; Yang, Y.-C.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 10396.
- Lv, Y.-H.; Pu, W.-Y.; Chen, Q.; Wang, Q.-Q.; Niu, J.-J.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8282.
- Zhou, L.; Hossain, M.-L.; Xiao, T. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 319-334.
- Wang, X.-Y.; Li, M.; Yang, Y.-Y.; Guo, M.-J.; Tang, X.-Y.; Wang, G.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2151.
- Ma, J.-W.; Wang, Q.; Wang, X.-G.; Liang, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13296.
- Da, Y.; Han, S.-N.; Du, X.-Y.; Liu, S.-D.; Liu, L.; Li, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5149.
- Han, S.-N.; Liu, S.-D.; Ackermann, L.; Li, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5387.
- Zhang, P.-B.; Wang, C.; Cui, M.-C.; Du, M.-S.; Li, W.-W.; Jia, Z.-X.; Zhao, Q. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1149.
- Sun, K.; Wang, S.-N.; Feng, R.-R.; Zhang, Y.-X.; Wang, X.; Zhang, Z.-G.; Zhang, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2052.
- Lv, Y.-H.; Pu, W.-Y.; Wang, Q.-Q.; Chen, Q.; Niu, J.-J.; Zhang, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3114.
- Shen, Z.-J.; Wang, S.-C.; Hao, W.-J.; Yang, S.-Z.; Tu, S.-J.; Jiang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1.
- Zhu, S.-Q.; Yang, H.-B.; Jiang, A.-L.; Zhou, B.; Han, Y.; Yan, C.-G.; Shi, Y.-C.; Hou, H. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15667.
- Xiao, P.; Rong, J.; Ni, C.-F.; Guo, J.-K.; Li, X.-J.; Chen, D.-B.; Hu, J.-B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5912.
- Li, M.; Wang, C.-T.; Qiu, Y.-F.; Zhu, X.-Y.; Han, Y.-P.; Xia, Y.; Li, X.-S.; Liang, Y.-M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5334.
- Fu, W.-J.; Zhu, M.; Zou, G.-L.; Xu, C.; Wang, Z.-Q.; Ji, B.-M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4766.
- Zhang, M.-L.; Li, W.-P.; Duan, Y.-Q.; Xu, P.; Zhang, S.-L.; Zhu, C.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3266.
- Yu, L.-C.; Gu, J.-W.; Zhang, S.; Zhang, X.-G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3943.
- Wang, Q.; Qu, Y.; Xia, Q.; Song, H.-J.; Song, H.-B.; Liu, Y.-X.; Wang, Q.-M. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 11283.
- Wang, Q.; Qu, Y.; Liu, Y.-X.; Song, H.-B.; Wang, Q.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4739.
- Zhou, N.-N.; Wu, M.-X.; Zhang, M.; Zhou, X.-Q. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 828.
- Chen, Y.-T.; Shu, C.-Y.; Luo, F.; Xiao, X.-H.; Zhu, H.-H. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5373.
- Song, D.; Wang, C.-M.; Ye, Z.-P.; Xia, P.-J.; Deng, Z.-X.; Xiao, J.-A.; Xiang, H.-Y.; Yang, H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7480.
- Sun, H.; Jiang, Y.; Yang, Y.-S.; Li, Y.-Y.; Li, L.; Wang, W.-X.; Feng, T.; Li, Z.-H.; Liu, J.-K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6629.
- Xiong, P.; Xu, H.-H.; Song, J.-S.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2460.
- Guo, J.-Y.; Wu, R.-X.; Jin, J.-K.; Tian, S.-K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3850.
- Taniguchi, T.; Idota, A.; Ishibashi, H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3151.
- Zhang, S.; Li, L.-J.; Zhang, J.-J.; Zhang, J.-Q.; Xue, M.-Y.; Xu, K. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3181.
- Yuan, X.; Cui, Y.-S.; Zhang, X.-P.; Qin, L.-Z.; Sun, Q.; Duan, X.; Chen, L.; Li, G.-G.; Qiu, J.-K.; Guo, K. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 6522.
- Bhaskaran, R. P.; Babu, B. P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 5219.
- Liu, K.; Chen, S.; Li, X.-G.; Liu, P.-N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 265.
- Meng, Q.; Chen, F.; Yu, W.; Han, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5186.
- Li, J.-J.; Lei, Y.-F.; Yu, Y.; Qin, C.; Fu, Y.-W.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6052.
- Dong, J.-J.; Zhang, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 795.
- Ge, J.-Y.; Ding, Q.-P.; Wang, X.-H.; Peng, Y.-Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7658.
- Zhou, X.; Huang, C.; Zeng, Y.; Xiong, J.; Xiao, Y.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1084.
- Wang, L.; Studer, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5701.
- An, Y.-Y.; Kuang, Y.-Y.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 994.
- Xiang, Y.-C.; Kuang, Y.-Y.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 901.
- Han, H. S.; Oh, E. H.; Jung, Y. S.; Han, S. B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1698.
- Yuan, X.; Zheng, M.-W.; Di, Z.-C.; Cui, Y.-S.; Zhuang, K.-Q.; Qin, L.-Z.; Fang, Z. Qiu, J.-K.; Li, G.-G.; Guo, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1835.
- Wang, S.-W.; Dai, P.; Yan, Z.-C.; Wang, Y.-J.; Shao, J.-X.; Wu, Y.-H.; Deng, C.; Zhang, W.-H. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10329.
- Qi, X.-K.; Zhang, H.; Pan, Z.-T.; Liang, R.-B.; Zhu, C.-M.; Li, J.-H.; Tong, Q.-X.; Gao, X.-W.; Wu, L.-Z.; Zhong, J.-J. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10848.
- Zhuang, K.-Q.; Cui, Y.-S.; Yuan, X.; Qin, L.-Z.; Sun, Q.; Duan, X.; Chen, L.; Zhang, X.-P.; Qiu, J.-K.; Guo, K. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 11729.
- Guo, Y.-J.; Pei, C.; Jana, S.; Koenigs, R. M. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 337.
- Ye, K.-Y.; Song, Z.-D.; Sauer, G. S.; Harenberg, J. H.; Fu, N.-K.; Lin, S. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 12274.
- Jiang, Y.-Y.; Dou, G.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 2573.
- 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.
- Claraz, A.; Courant, T.; Masson, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1580.
- Li, Z.; Jiao, L.-C.; Sun, Y.-H.; He, Z.-Y.; Wei, Z.-L.; Liao, W.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7266.

- [63] Lin, L.; Liang, Q.; Kong, X.-Q.; Chen, Q.-J.; Xu, B. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15708.
- [64] Fuentes, N.; Kong, W.-Q.; Fernández-Sánchez, L.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 964.
- [65] Zheng, W.-J.; Morales-Rivera, C. A.; Lee, J. W.; Liu, P.; Ngai, M. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *130*, 9793.
- [66] Zheng, W.-J.; Lee, J. W.; Morales-Rivera, C. A.; Liu, P.; Ngai, M. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13795.
- [67] Zhu, M.; Li, R.-X.; You, Q.-Q.; Fu, W.-J.; Guo, W.-S. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 2002.
- [68] Zhu, M.; Fu, W.-J.; Guo, W.-S.; Tian, Y.-F.; wang, Z.-Q.; Ji, B.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3374.
- [69] Guo, J.-C.; Hao, Y.-N.; Li, Gang.; Wang, Z.-W.; Liu, Y.-X.; Li, Y.-Q.; Wang, Q.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1994.
- [70] Zordo-Banliat, A. D.; Barthélémy, L.; Bourdreux, F.; Tuccio, B.; Dagousset, G.; Pégot, B.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 506.
- [71] Dix, S.; Golz, P.; Schmid, J. R.; Riedel, S.; Hopkinson, M. N. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 11554.
- [72] Tang, S.; Deng, Y.-L.; Li, J.; Wang, W.-X.; Ding, G.-L.; Wang, M.-W.; Xiao, Z.-P.; Wang, Y.-C.; Sheng, R.-L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12599.
- [73] Deng, Y.-L.; Tang, S.; Ding, G.-L.; Wang, M.-W.; Li, J.; Li, Z.-Z.; Yuan, L.; Sheng, R.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9348.
- [74] Chu, X.-Q.; Xie, T.; Li, L.; Ge, D.-H.; Shen, Z.-L.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2749.
- [75] Xiong, H.-G.; Ramkumar, N.; Chiou, M.-F.; Jian, W.-J.; Li, Y.-J.; Su, J.-H.; Zhang, X.-H.; Bao, H.-L. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1.
- [76] Zeng, F.-L.; Sun, K.; Chen, X.-L.; Yuan, X.-Y.; He, S.-Q.; Liu, Y.; Peng, Y.-Y.; Qu, L.-B.; Lv, Q.-Y.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1.
- [77] Chen, Y.-J.; Li, L.-K.; He, X.; Li, Z.-P. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9098.
- [78] Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1494.
- [79] O'Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1.
- [80] Dou, G.-Y.; Jiang, Y.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2392.
- [81] Zhang, S.-K.; Nicolas, R. L.; Weniger, F.; Rabeah, J.; Neumann, H.; Taeschler, C.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6723.
- [82] Qiu, Y.; Scheremetjew, A.; Finger, L. H.; Ackermann, L. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 3241.
- [83] Hossain, M. J.; Ono, T.; Wakiya, K.; Hisaeda, Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10878.
- [84] Rao, M.; Fan, Z.-W.; Yuan, Y.-F.; Cheng, J.-J. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 5256.
- [85] Rodrigo, S.; Um, C.; Mixdorf, J. C.; Gunasekera, D.; Nguyen, H. M.; Luo, L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6719.
- [86] Huang, J.-B.; Wu, D.-D.; Bai, X.-K.; Cai, P.-Y.; Zhu, W.-G. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 4925.

(Lu, Y.)