

可见光促进 *N*-氟代酰胺的 1,5-氢迁移和自由基偶联反应
合成联苄基衍生物雷盼盼^a 陈沁琳^a 陈航^a 周洋^a敬林海^{*,a} 汪伟^{*,a,b} 陈芬儿^{*,b,c}^(a) 西华师范大学化学化工学院 四川南充 637002)^(b) 武汉工程大学药物研究院 武汉 430205)^(c) 复旦大学化学学院 上海 200433)

摘要 报道了光催化 *N*-氟代苯甲酰胺的 1,5-氢原子转移和苄基自由基的偶联反应。该反应表现出了良好的底物适用性和官能团兼容性,以较好的产率得到了一系列重要的联苄基类化合物。更重要的是,该方法也适用于 *N*-氟代的脂肪族酰胺。

关键词 联苄基衍生物; 1,5-氢迁移; 自由基偶联; 可见光

Synthesis of Bibenzyl Derivatives via Visible-Light-Promoted
1,5-Hydrogen Atom Transfer/Radical Coupling Reactions of
N-FluorocarboxamidesLei, Panpan^a Chen, Qinlin^a Chen, Hang^a Zhou, Yang^aJin, Linhai^{*,a} Wang, Wei^{*,a,b} Chen, Fener^{*,b,c}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, China West Normal University, Nanchong, Sichuan 637002)^(b) Pharmaceutical Research Institute, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205)^(c) Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433)

Abstract Visible light-mediated 1,5-hydrogen atom transfer and radical coupling reactions have been accomplished using *N*-fluoro-substituted benzamides. This method exhibits a broad substrate scope and high functional group tolerance, giving the corresponding bibenzyl products with generally good yields. Furthermore, this strategy could also be used to *N*-fluoro-substituted aliphatic amides.

Keywords bibenzyl derivative; 1,5-hydrogen atom transfer; radical coupling; visible-light

联苄基类化合物广泛存在于自然界中,许多天然产物、生物活性分子和药物中间体中均含有联苄基的结构单元^[1]。如图 1 所示的 *crepidatin* 玫瑰石斛素^[2]和 *dendrocandin V*^[3]均是从石斛属植物中提取得到的,它们均含有联苄基骨架。更重要的是,目前已有 90 多种联苄基类化合物从石斛属植物中被成功提取并鉴定结构,而这些化合物往往具有多种生物药理活性,如抗肿瘤、抗炎、抗氧化及抗糖尿病并发症^[4]。此外,许多含有联苄

基骨架的天然产物如 *bletinib*, *assamoside A*, *assamoside B* 和 *assamoside C* 等具有细胞毒性、 α -葡萄糖苷酶抑制、抗氧化、抗炎、抗菌及抗细胞分裂等生物活性^[5-8]。正是由于联苄基类化合物来源广泛且生物药理作用广泛,使其具有良好的应用和发展前景。

联苄基类化合物重要的生物和药理活性,使其多年来一直被化学和药物学家们广泛关注。但一直以来,联苄基类化合物往往是通过植物提取的方式获得,如石斛

* Corresponding authors. E-mail: jlhxg@cwnu.edu.cn; wang520520wei@163.com; rfchen@fudan.edu.cn

Received June 30, 2022; revised July 30, 2022; published online August 25, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21602144), the Science and Technology Program of Sichuan Province (No. 2021ZYD0064) and the Scientific Research Project of Education Department of Hubei Province (No. Q20211503).

国家自然科学基金(No. 21602144)、四川省科技计划(No. 2021ZYD0064)及湖北省教育厅科研计划(No. Q20211503)资助项目。

属、普洱茶和白芨等植物中能提取具有重要药理活性的联苄基衍生物, 因此, 如何简单高效合成联苄基化合物成为了科研工作者努力的方向. 早在 1992 年, Sakuragi 课题组^[9]利用过氧化二-(2-甲基苯甲酰)作底物, 在 308 nm 的光激发下产生邻甲基苯甲酰氧自由基中间体, 随

后发生分子内的 1,5-氢原子转移(1,5-HAT)和苄基自由基自偶联得到了邻羧基取代的联苄基化合物(Scheme 1, a). 随后, 该课题组^[10]又利用光诱导 2-溴甲基苯甲酸产生的苄基自由基自偶联反应得到了类似的联苄基化合物(Scheme 1, a). Starr 课题组^[11]利用过氧化二苯甲酰作

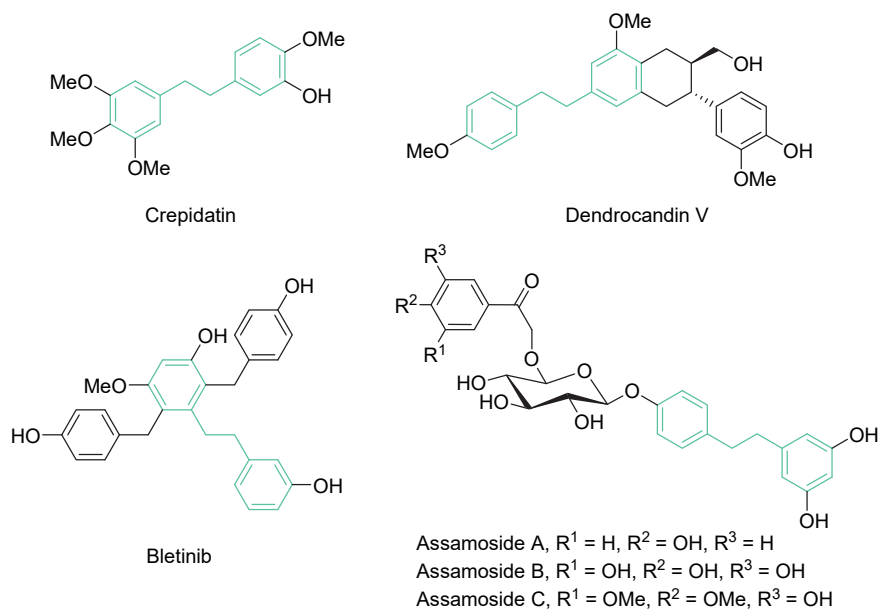
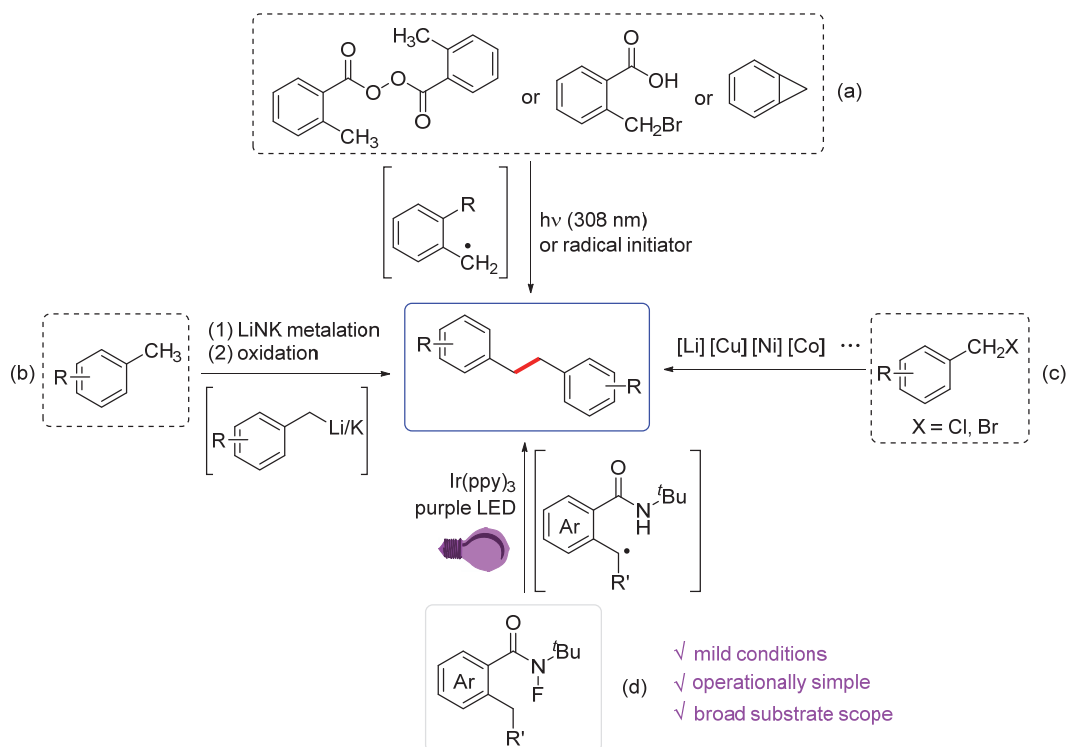


图 1 含联苄基骨架的天然产物和药物分子

Figure 1 Representative natural products and biologically active compounds that contain a bibenzyl core



This work: visible-light-mediated 1,5-HAT/radical homo-coupling reactions

图式 1 联苄基衍生物的合成方法

Scheme 1 Strategies for the construction of the bibenzyl derivatives

自由基引发剂, 促进环丙基苯与四氯化碳的自由基偶联反应, 得到了三氯甲基取代的联苄基化合物(Scheme 1, a). 虽然通过这些方法得到了联苄基类化合物, 但高能量的光源、等物质的量的自由基引发剂和较低的产率很大程度上限制了其广泛的应用. 2012 年, O'Shea 课题组^[12]开发了一种新型的金属化试剂 BuLi/KO^tBu/TMP (LiNK), 利用该试剂成功实现了甲苯及其衍生物的金属化得到了苄基阴离子, 随后通过 1,2-二溴乙烷的氧化作用高效得到了一系列联苄基类化合物(Scheme 1, b). 此外, 利用苄基卤化物在格式试剂存在下的 C(sp³)—C(sp³)自偶联反应合成联苄基衍生物也是常用方法之一(Scheme 1, c)^[13], 但该方法往往需要加入等物质的量的有机金属试剂如 Li^[13a], Cu^[13c], Mg^[13d]或 Ni^[13b], 直到最近才实现过渡金属的催化反应(Rh 和 Co)^[14-15]. 基于以上文献报道合成方法的局限性, 寻找一种更加简单高效的合成方法显得尤为重要.

近年来, 可见光促进的光氧化还原催化引起了合成化学家的高度关注, 并被广泛地应用于有机合成中. 可见光氧化还原催化可以利用绿色清洁的光能在温和的条件下产生具有高反应活性的自由基中间体, 通过该中间体的进一步反应可以完成很多传统热化学条件下很难完成的反应, 为许多化合物的合成提供了新方法和新途径^[16]. Hoffman-Löffler-Freytag (HLF)反应由于能通过氮自由基导向的 1,5-HAT 过程活化远程 C(sp³)—H 键受到了越来越多的关注^[17], 利用该活化模式科研工作者已实现了 C(sp³)—H 键的卤化、环化、芳基化、三氟甲基化、氰基化及叠氮化等反应^[18]. 因此, 我们设想是否可以利用可见光促进 *N*-氟代酰胺产生的氮自由基发生 1,5-HAT 形成苄基自由基, 继而发生自由基的自偶联反应得到酰胺基取代的联苄基化合物(Scheme 1, d). 该方法能在可见光照射下进行, 避免了使用自由基引发剂、格式试剂和有机金属试剂, 有利于该方法在合成领域的应用.

1 结果与讨论

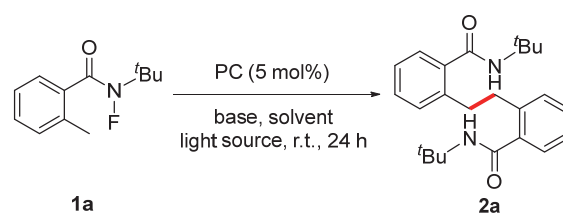
1.1 反应条件的筛选

首先, 以 *N*-氟代邻甲基苯甲酰胺(**1a**)作模板底物研究 1,5-HAT 和苄基自由基自偶联反应(表 1). 以 420 nm 的 LED 灯作紫光光源, *fac*-Ir(ppy)₃ 作光敏剂, 三乙胺(Et₃N)作碱, 乙腈(CH₃CN)为溶剂, 在惰性气体保护下室温搅拌 24 h, 令人高兴的是, 该反应能以 50%的收率得到目标产物联苄基化合物 **2a**(表 1, Entry 1). 为了进一步优化反应条件, 首先考察了不同溶剂对反应的影响, 实验表明 2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)的效果最佳, 反应几乎以定量转化的方式得到了产物 **2a** (95%, 表 1, Entry

6). 随后, 考察了碱对反应的影响, 无论是有机碱 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)还是无机碱 K₂CO₃、K₃PO₄ 和 NaO^tBu, 反应的收率都非常低(22%~50%, 表 1, Entries 7~10). 这可能是由于光氧化还原循环过程中, 光敏剂需要得电子转化为低价态的 Ir(ppy)₃, 三乙胺在催化体系中既能作碱也能提供电子, 因此能很好地促进该反应的进行; 更有趣的是, 该反应在无三乙胺存在下仍可进行, 但反应的收率只有 38%(表 1, Entry 11), 这可能是由于 1,5-HAT 过程所形成的酰胺中间体或酰胺基取代的联苄基产物 **2a** 也能提供电子. 对光敏剂和光源对反应的影响也进行了筛查, 当使用金属络合物作光敏剂时, 反应能以中等收率得到产物 **2a**(表 1, Entries 12~14), 但使用有机光敏剂 2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈(4-CzIPN)和曙红 Y (Eosin Y)时, 反应的收率非常低(表 1, Entries 15, 16). 通过文献调研, 这几种光敏剂的还原电势分别为 *fac*-Ir(ppy)₃ ($E_{1/2}^{IV/III*} = -1.73$ V vs SCE)^[19b], [Ir(dFCF₃ppy)₂(bpy)]PF₆ ($E_{1/2}^{IV/III*} = -1.30$ V vs SCE)^[19c], 4-CzIPN ($E_{1/2} = -1.04$ V)^[19b], Eosin Y ($E_{1/2} = -1.58$

表 1 优化反应条件^a

Table 1 Optimization of reaction conditions



Entry	Photocatalyst	λ /nm	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	Et ₃ N	CH ₃ CN	50
2	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	Et ₃ N	DCM	55
3	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	Et ₃ N	DMF	30
4	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	Et ₃ N	DMSO	32
5	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	Et ₃ N	THF	60
6	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	Et ₃ N	2-MeTHF	95
7	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	DBU	2-MeTHF	30
8	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	K ₂ CO ₃	2-MeTHF	35
9	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	K ₃ PO ₄	2-MeTHF	50
10	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	NaO ^t Bu	2-MeTHF	22
11	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	420	—	2-MeTHF	38
12	<i>fac</i> -Ir(<i>p</i> -Fppy) ₃	420	Et ₃ N	2-MeTHF	45
13	[Ir(dFCF ₃ ppy) ₂ (bpy)]PF ₆	420	Et ₃ N	2-MeTHF	65
14	Ru(phen) ₃ (PF ₆) ₂	420	Et ₃ N	2-MeTHF	57
15	4-CzIPN	420	Et ₃ N	2-MeTHF	0
16	Eosin Y	420	Et ₃ N	2-MeTHF	10
17	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	400	Et ₃ N	2-MeTHF	70
18	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	365	Et ₃ N	2-MeTHF	90
19 ^c	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	—	Et ₃ N	2-MeTHF	0

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), photocatalyst (5 mol%), base (0.2 mmol), solvent (1 mL) under 10 W purple LED and nitrogen atmosphere for 24 h at room temperature. ^b The yield was determined by crude ¹H NMR using CH₂Br₂ as internal standard. ^c No light.

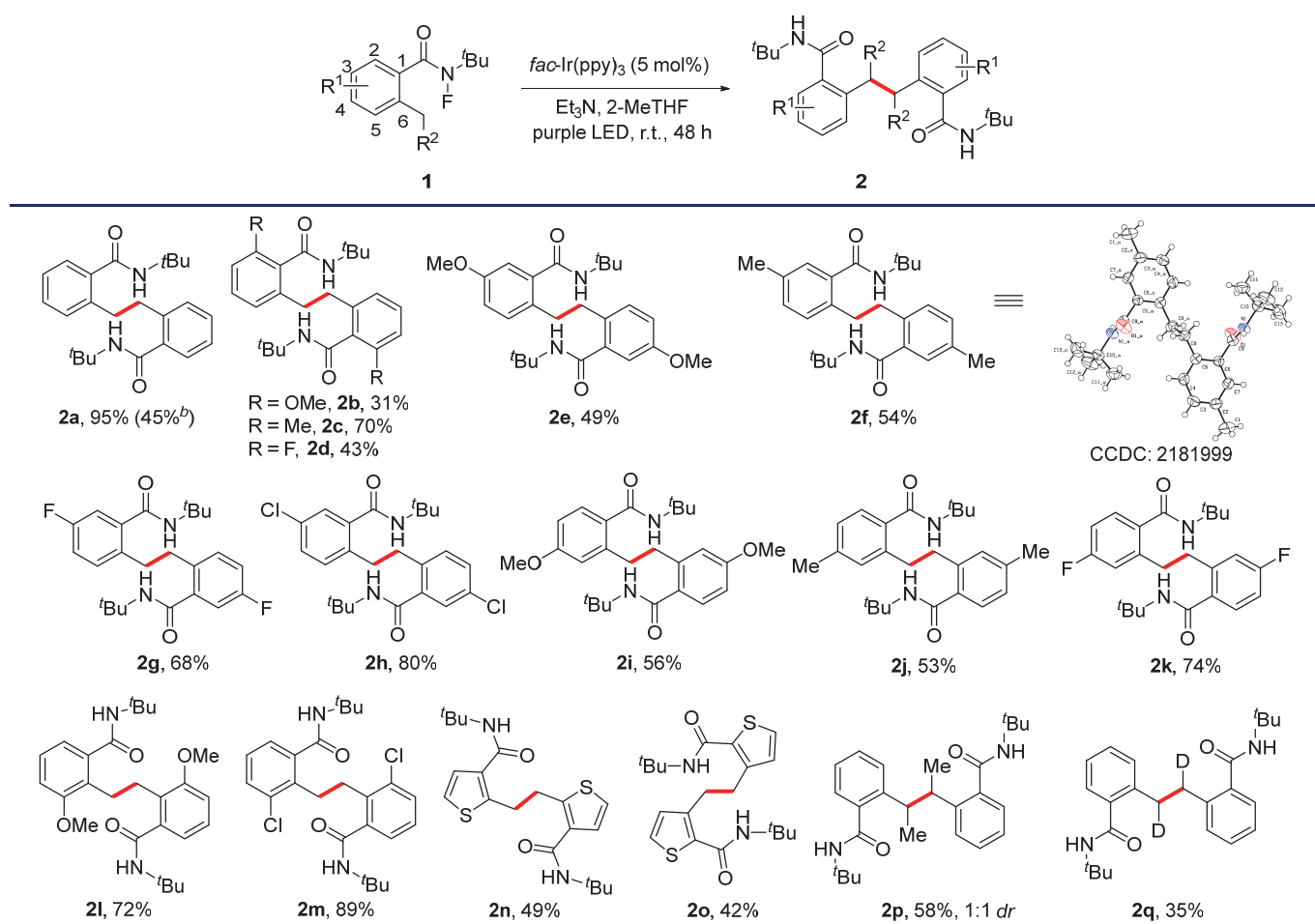
V),^[19b] 而底物 *N*-氟代苯甲酰胺(**1a**)的还原电势为−0.88 V, 还原能力更强的光敏剂 *fac*-Ir(ppy)₃ 表现出了最优的效果, 而还原能力最弱的4-CzIPN并没有得到目标产物。当使用其他波长的紫光时反应的收率略有下降(表 1, Entries 17, 18), 在避光条件下该反应无法进行(表 1, Entry 19)。基于此, 最终确定反应条件为: 420 nm 的紫光, 5 mol%的 *fac*-Ir(ppy)₃, 2 equiv.的三乙胺, 在2-甲基四氢呋喃溶剂中氮气氛围, 室温反应 24 h。

1.2 反应底物拓展

在上述最佳反应条件下, 对可见光促进 *N*-氟代苯甲酰胺的 1,5-HAT 和苄基自由基自偶联反应的底物适用性进行了研究, 结果见表 2。首先考察了苯环上取代基的电子效应和空间效应对该反应活性的影响, 由于反应底物的用量增加至 0.2 mmol, 为了使不同底物都取得较好的效果, 将所有反应时间都延长至 48 h。实验结果表明, 当苯环上不含取代基时该反应能以 95% 的分离收率得到目标产物 **2a**; 更重要的是, 当将反应底物 **1a** 的用

量增加至 1.0 mmol, 该反应在延长反应时间至 96 h, 能以中等收率得到产物 **2a**。当苯环的 C-2 位含供电子基团(OMe)或吸电子基团(F), 该反应的产率明显下降, 仅能以 31% 和 43% 的收率得到联苄基产物 **2b** 和 **2d**, 同时还观察到大量邻甲基苯甲酰胺副产物生成, 表明 C-2 位取代基为 OMe 或 F 时, 该反应通过 1,5-HAT 过程生成的苄基自由基更倾向于攫取三乙胺的氢原子形成邻甲基苯甲酰胺, 而发生苄基自由基自偶联的反应活性相对较低; 而当取代基为甲基时, 该反应能以 70% 的产率得到产物 **2c**。令人高兴的是, 无论苯环的 C-3 和 C-4 位含供电子(OMe, Me)还是吸电子基团(F, Cl), 该催化体系都表现出了非常高的催化活性, 并能以很好的分离收率得到相应的联苄基化合物 **2** (49%~80%, 表 3, **2e**~**2k**), 其中产物 **2f** 结构经 X 单晶衍射所证实。更重要的是, 当苯环的 C-5 位上有取代基时, 邻位的空间位阻也并没有影响该串联反应的进行, 反应仍以非常高的分离收率得到联苄基化合物 **2l** 和 **2m** (72% 和 89%, 表 2)。有趣的是,

表 2 *N*-氟代 2-烷基取代苯甲酰胺的底物范围
Table 2 Scope of *N*-fluoro-substituted 2-alkylbenzamides



^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), Et₃N (0.4 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.01 mmol), in 2-MeTHF (1 mL), r.t., under nitrogen atmosphere, purple LED (10 W, 420 nm) for 48 h; Isolated yields. ^b Gram-scale reaction, **1a** (1.0 mmol) and *fac*-Ir(ppy)₃ (0.05 mmol) were used.

当使用杂环酰胺 **1n** 和 **1o** 作底物时, 该反应也能以中等收率得到产物 **2n** 和 **2o** (49%和 42%, 表 2). 令人兴奋的是, 当用乙基和单氘代甲基取代苯环 C-6 位上的甲基时, 该催化体系仍表现出非常好的官能团容忍性, 分别以 58%和 35%的收率得到相应的目标产物 **2p** 和 **2q**. 上述实验结果表明, 该催化体系在 *N*-氟代苯甲酰胺的 1,5-HAT 和自由基偶联串联反应中有非常好的官能团兼容性.

该催化体系对不同的 *N*-氟代苯甲酰胺都表现出了很好的催化活性, 基于此, 又考察了不同 *N*-氟代脂肪族酰胺的 1,5-HAT 和自由基偶联反应. 令人鼓舞的是, 当用叔辛胺衍生的 *N*-氟代酰胺 **3a** 作底物时, 该反应能顺利进行, 并能以 57%的分离收率得到目标产物 **4a**. 当使用不同链长的 *N*-氟代酰胺 **3b**~**3d** 时, 反应能以中等收率得到产物 **4b**~**4d** (33%~42%, 表 3); 最后, 考察了胺的酰基化试剂对串联反应的影响, 无论苯甲酰基的苯环上含供电子(OMe)还是吸电子基团(CF₃), 对反应的影响都较小(96%和 50%, 表 3, **4e** 和 **4f**).

为了进一步考察该反应的应用前景, 将该反应置于太阳光下照射 24 h 后, 反应也能以 42%的分离收率得到产物 **2a** (Scheme 2, a), 太阳光能作为该反应的光源将进一步扩展其应用范围. 值得一提的是, 当两种不同的 *N*-氟代苯甲酰胺 **1a** 和 **1r** 被同时用于该反应时, 生成了交叉偶联的产物 **2ar** (Scheme 2, b), 由于三种产物的极性

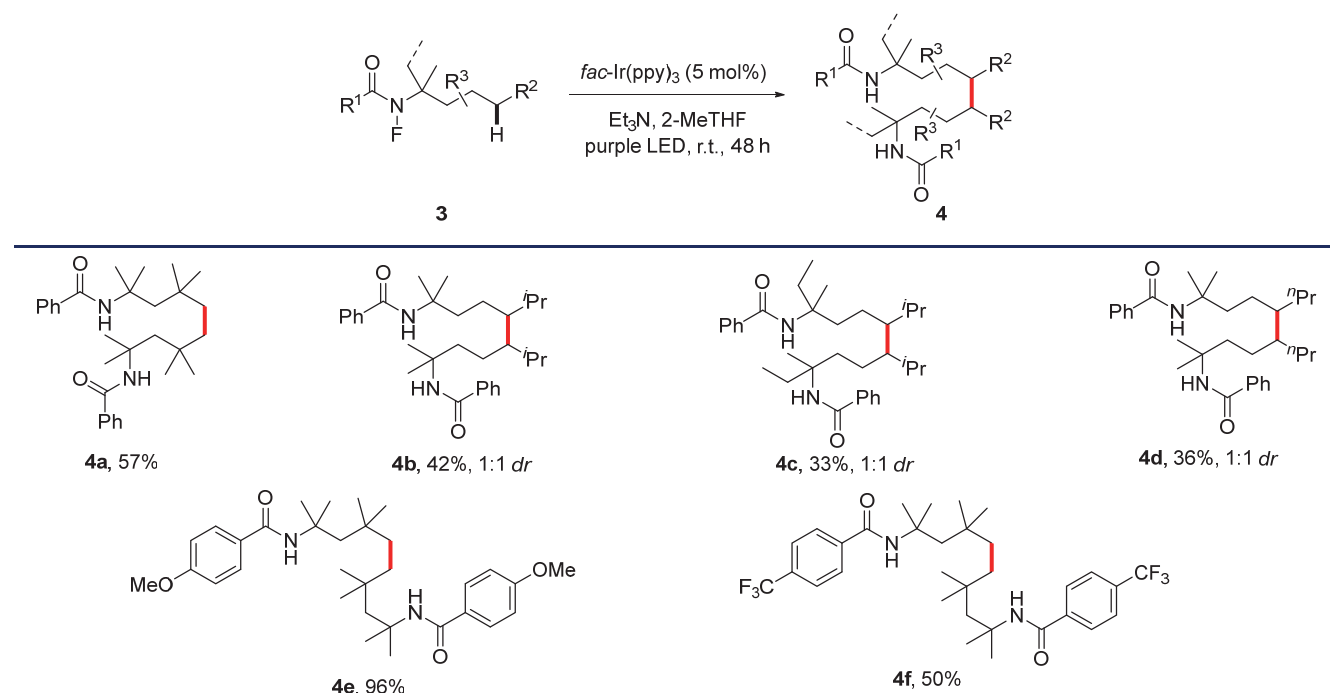
非常接近, 很难通过柱层析的方式得到纯度很高的交叉偶联产物 **2ar**, 但该实验结果也表明以上策略可用于非对称联苯基化合物的合成, 这在很大程度上丰富该策略的用途. 接下来, 将合成的联苯基产物 **2a** 进一步衍生化, 利用亚硝四氟硼酸盐促进酰胺水解的策略, 得到了联苯基苯甲酸化合物 **5**^[20]. 有趣的是, 该水解反应可以选择性地水解其中一个酰胺官能团(Scheme 2, c), 更重要的是, 反应所得的联苯基苯甲酸可以和许多醇或胺的天然产物(如胆固醇和脱氢肌胺等)通过简单的缩合就能得到一些具有高附加值的化合物.

1.3 反应机理

为了研究反应机理, 进行了相关的控制实验, 实验结果见 Scheme 3. 当用 4 equiv. 的 1,1-二苯乙烯作自由基捕获剂时, 在最优反应条件下并没有得到相应的产物 **2a**, 但通过高分辨质谱检测到了苄基自由基与 1,1-二苯乙烯的加成产物 **6** (Scheme 3, a), 该实验结果表明该反应倾向于经历自由基的历程. 随后, 开展了 1,5-HAT 的化学和区域选择性实验, 当底物 **1s** 的苯环和烷基链都含有可迁移的 C(sp³)—H 时, 获得了两种自由基偶联的产物 **7** 和 **8** (Scheme 3, b). 有趣的是, 该反应更倾向于生成联苯基化合物 **7**, 这可能是由于 1,5-HAT 的过程更倾向于生成稳定的苄基自由基(72%, Scheme 3, b). 此外, *N*-氟代酰胺 **1a** 中 N—F 键的离解能(bond-dissociation

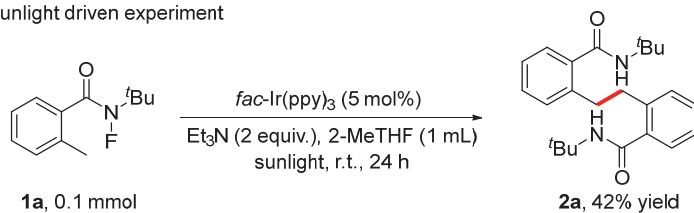
表 3 *N*-氟代脂肪族酰胺的底物范围

Table 3 Scope of *N*-fluoro-substituted aliphatic amides

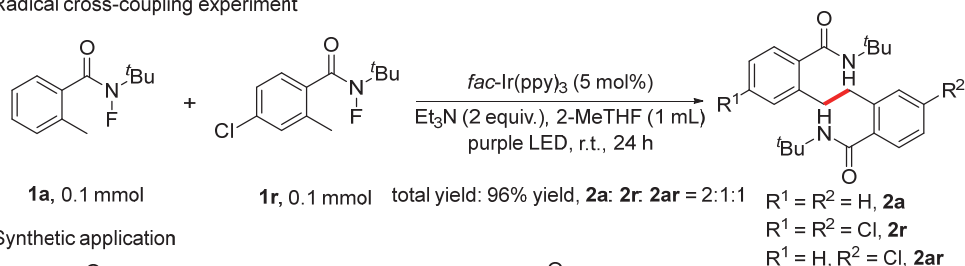


^a Reaction conditions: **3** (0.2 mmol), Et₃N (0.4 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.01 mmol), in 2-MeTHF (1 mL), r.t., under nitrogen atmosphere, purple LED (10 W, 420 nm) for 48 h; Isolated yields.

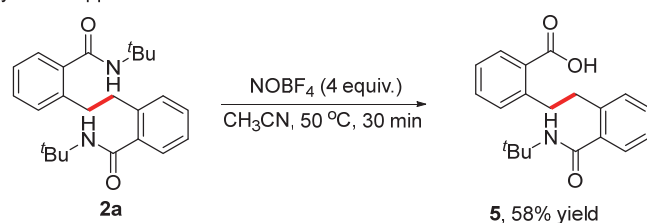
(a) Sunlight driven experiment



(b) Radical cross-coupling experiment



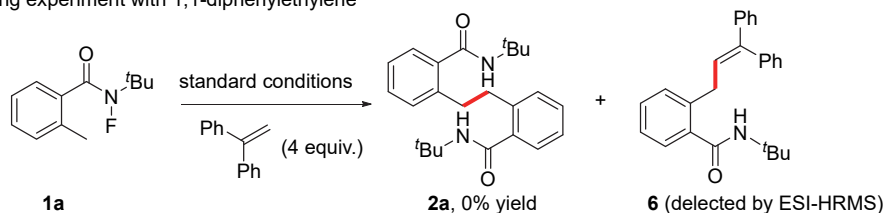
(c) Synthetic application



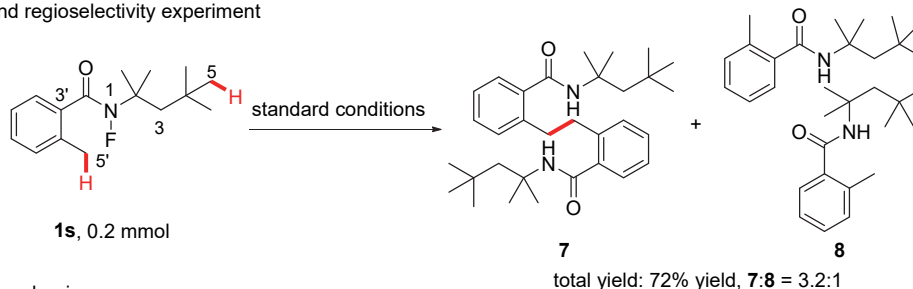
图式 2 太阳光实验和合成应用研究

Scheme 2 Sunlight experiment and synthetic application

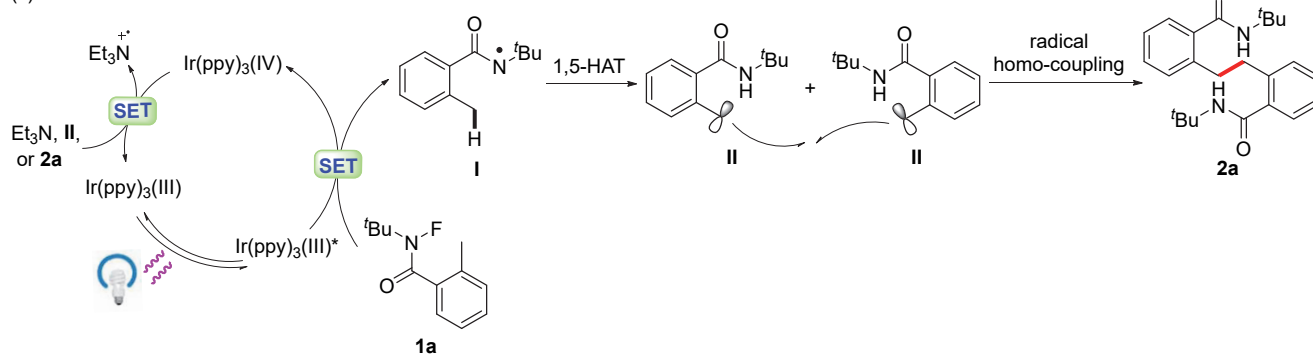
(a) Radical trapping experiment with 1,1-diphenylethylene



(b) Chemo- and regioselectivity experiment



(c) Plausible mechanism



图式 3 反应机理研究

Scheme 3 Investigation on the reaction mechanism

free energy, BDE) 大约为 264 J/mol^[19a], 而经历 1,5-HAT 过程生成的酰胺 N—H 键的 BDE 高达 460 kJ/mol^[18a], 远高于起始原料 **1a** N—F 键的 BDE, 表明 *N*-氟代酰胺通过单电子转移(SET)和 1,5-HAT 过程形成苄基自由基的驱动力很大. 根据以上实验结果和相关文献报道^[21], 该反应可能的反应历程(Scheme 3, c). 首先, 基态的光敏剂 Ir(ppy)₃ 在紫光照射下被激发形成激发态的 Ir(ppy)₃^{*}, *N*-氟代苯甲酰胺(**1a**)与处于激发态的光敏剂 Ir(ppy)₃^{*}发生 SET 生成酰胺自由基中间体 **I**、氟负离子和高价态的光敏剂, 随后中间体 **I** 发生 1,5-HAT 生成苄基自由基 **II**, 最后两分子的苄基自由基 **II** 发生自偶联得到产物 **2a**, 而高价态的光敏剂可能有几种途径生成基态的 Ir(ppy)₃, 继续参与该循环, 一种途径是通过供电子体三乙胺的还原作用并同时生成三乙胺的正离子自由基, 该自由基中间体最终与氟负离子结合成盐^[22]; 另一种途径是通过苄基自由基中间体 **II** 或产物 **2a** 的酰胺官能团还原作用, 由于该反应在无三乙胺的反应条件下也能顺利进行, 这也证实了该过程的可能性.

2 结论

报道了可见光促进 *N*-氟代酰胺的分子内 1,5-HAT 和自由基自偶联反应, 合成了一系列重要的酰胺基取代的联苄基类化合物和双烷基酰胺类化合物. 该合成方法使用绿色清洁的可见光作光源, 避免使用自由基引发剂和有机金属试剂, 反应条件温和, 具有良好的底物普适性, 为联苄基衍生物的高效合成提供了一条切实可行的策略.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 在 Bruker Ascend™ 400 核磁共振仪上测定, 以氘代氯仿作为溶剂, TMS 为内标; ESI 高分辨质谱由超高效(压)液相色谱/四极杆飞行时间质谱仪测定(Waters Acquity UPLC/Xevo TQD MSMS); 熔点由显微熔点测定仪 MP450 上测得; 所有光反应在亚太科思 WP-TEC-1020SLC 光平行反应仪上进行. 光反应所用溶剂乙腈(CH₃CN)、二氯甲烷(DCM)、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、四氢呋喃(THF)和 2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)均为超干溶剂, 购于安耐吉化学有限公司. 其它试剂均为分析纯或化学纯, 未经纯化直接使用. 所有 *N*-氟代酰胺底物均参照文献方法制备^[19].

3.2 实验方法

在充满氮气的手套箱中, 依次将化合物 **1** 或 **3** (0.2 mmol)、*fac*-Ir(ppy)₃ (5 mol%) 和 Et₃N (0.4 mmol) 加入到一个带有搅拌子的石英反应管中, 然后加入溶剂

2-MeTHF (1 mL) 并将反应管密封. 将装有反应混合液的石英反应管从手套箱中取出放置到光平行反应仪上, 设置功率为 10 W 波长为 420 nm 的紫光模式, 在室温搅拌下反应 48 h. 反应结束后, 加入水(3 mL)和二氯甲烷萃取(3 mL × 3), 有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压除去溶剂. 所得粗产物经柱层析分离后得到目标化合物 **2a~2q** 和 **4a~4f**.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)苯基)乙烷(**2a**):^[21b] 淡黄色固体, 产率 95%. m.p. 210~211 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.30~7.24 (m, 4H), 7.17 (td, *J*=7.9, 7.0, 2.0 Hz, 4H), 5.66 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 1.47 (s, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ: 169.8, 139.5, 137.9, 130.5, 129.4, 126.6, 125.9, 51.7, 35.1, 28.8; HRMS (DART-TOF) calcd for C₂₄H₃₃N₂O₂ [*M*+*H*]⁺ 381.2537, found 381.2543.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-3-甲氧基苯基)乙烷(**2b**): 淡黄色固体, 产率 31%. m.p. 147~148 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.18 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 6.78 (d, *J*=7.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.34 (s, 4H), 1.46 (s, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ: 167.3, 156.0, 136.7, 129.3, 128.0, 122.6, 108.5, 55.9, 51.7, 28.9, 18.9; HRMS (DART-TOF) calcd for C₂₆H₃₇N₂O₄ [*M*+*H*]⁺ 441.2748, found 441.2754.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-3-甲基苯基)乙烷(**2c**): 淡黄色液体, 产率 70%. m.p. 268~269 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.16 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.03 (dd, *J*=11.1, 7.6 Hz, 4H), 5.50 (s, 2H), 2.93 (s, 4H), 2.34 (d, *J*=5.2 Hz, 6H), 1.46 (d, *J*=5.2 Hz, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ: 169.5, 138.4, 138.3, 134.0, 128.5, 127.8, 126.9, 51.8, 35.8, 28.8, 19.1; HRMS (DART-TOF) calcd for C₂₆H₃₇N₂O₂ [*M*+*H*]⁺ 409.2850, found 409.2855.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-3-氟苯基)乙烷(**2d**): 淡黄色固体, 产率 43%. m.p. 256~257 °C; ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ: 7.22 (td, *J*=8.0, 5.7 Hz, 2H), 7.01~6.94 (m, 2H), 6.92~6.86 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.46 (d, *J*=3.7 Hz, 18H); ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ: 164.4, 158.9 (d, *J*=245.7 Hz), 141.8 (d, *J*=2.9 Hz), 130.2 (d, *J*=8.7 Hz), 125.9 (d, *J*=18.0 Hz), 125.7 (d, *J*=3.0 Hz), 113.3 (d, *J*=22.4 Hz), 52.2, 34.9 (d, *J*=2.0 Hz), 28.8; ¹⁹F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ: -116.9; HRMS (DART-TOF) calcd for C₂₄H₃₁F₂N₂O₂ [*M*+*H*]⁺ 417.2348, found 417.2351.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙烷(**2e**):

淡黄色固体, 产率 49%. m.p. 207~208 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.02 (dt, $J=8.7, 1.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J=7.4$ Hz, 4H), 5.63 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.98 (s, 4H), 1.44 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 169.6, 157.6, 138.8, 131.7, 131.3, 114.8, 112.4, 55.4, 51.8, 34.4, 28.8; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.2748, found 441.2760.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-4-甲基苯基)乙烷(**2f**): 淡黄色固体, 产率 54%. m.p. 252~253 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.19~6.98 (m, 6H), 5.62 (s, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.46 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.0, 137.8, 136.3, 135.4, 130.4, 130.1, 127.2, 51.7, 34.8, 28.8, 20.9; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.2850, found 409.2857.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-4-氟苯基)乙烷(**2g**): 淡黄色固体, 产率 68%. m.p. 257~258 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.08 (dd, $J=8.4, 5.5$ Hz, 2H), 7.02~6.92 (m, 4H), 5.65 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 1.45 (d, $J=1.0$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.4 (d, $J=2.1$ Hz), 160.7 (d, $J=246.2$ Hz), 139.1 (d, $J=5.9$ Hz), 135.0 (d, $J=3.5$ Hz), 132.2 (d, $J=7.6$ Hz), 116.3 (d, $J=20.7$ Hz), 113.6 (d, $J=22.3$ Hz), 52.0, 34.4, 28.8; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -116.4; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.2348, found 417.2356.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-4-氯苯基)乙烷(**2h**): 淡黄色固体, 产率 80%. m.p. 262~263 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 6.34 (dd, $J=11.2, 3.2$ Hz, 4H), 6.15 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 2.13 (s, 4H), 0.55 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.2, 139.1, 137.7, 132.0, 131.7, 129.5, 126.7, 52.0, 34.4, 28.8; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.1757, found 449.1758.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-5-甲氧基苯基)乙烷(**2i**): 淡黄色固体, 产率 56%. m.p. 213~214 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.25~7.22 (m, 2H), 6.69 (dq, $J=4.6, 2.7$ Hz, 4H), 5.62 (s, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.09 (s, 4H), 1.44 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 169.7, 160.2, 141.8, 130.5, 128.2, 115.4, 111.7, 55.2, 51.6, 35.4, 28.9; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.2748, found 441.2757.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-5-甲基苯基)乙烷(**2j**): 淡黄色固体, 产率 53%. m.p. 238~239 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.19 (d, $J=7.7$ Hz, 2H),

7.02~6.96 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.29 (s, 6H), 1.45 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.0, 139.6, 139.3, 135.1, 131.2, 126.6, 126.5, 51.6, 35.3, 28.8, 21.2; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.2850, found 409.2861.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-5-氟苯基)乙烷(**2k**): 淡黄色固体, 产率 74%. m.p. 240~241 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.33~7.24 (m, 2H), 6.88 (d, $J=9.0$ Hz, 4H), 5.67 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 1.45 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.9, 163.0 (d, $J=249.0$ Hz), 142.4 (d, $J=7.7$ Hz), 133.9 (d, $J=3.2$ Hz), 128.6 (d, $J=8.7$ Hz), 117.1 (d, $J=21.1$ Hz), 112.9 (d, $J=21.4$ Hz), 51.9, 34.8, 28.8; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -111.3; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.2348, found 417.2360.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-6-甲氧基苯基)乙烷(**2l**): 淡黄色固体, 产率 72%. m.p. 151~152 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.10 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J=7.6, 1.1$ Hz, 2H), 6.69 (dd, $J=8.3, 1.1$ Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 3.48 (s, 6H), 3.08 (s, 4H), 1.38 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 169.9, 157.8, 140.1, 127.2, 126.8, 119.0, 110.5, 55.1, 51.7, 28.7, 26.9; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441.2748, found 441.2763.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-6-氯苯基)乙烷(**2m**): 淡黄色固体, 产率 89%. m.p. 198~199 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.33 (dd, $J=5.4, 3.9$ Hz, 2H), 7.15~7.12 (m, 4H), 6.05 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 1.27 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 169.1, 140.4, 136.9, 135.8, 130.4, 127.2, 125.5, 51.9, 29.8, 28.5; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.1757, found 449.1764.

1,2-二(5-(*N*-叔丁基酰胺基)-2-噻吩)乙烷(**2n**): 淡黄色固体, 产率 49%. m.p. 172~173 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.06~6.97 (m, 4H), 5.77 (s, 2H), 3.48 (s, 4H), 1.42 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 164.3, 145.9, 134.5, 126.4, 122.7, 51.6, 30.4, 28.9; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 393.1665, found 393.1673.

1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-3-噻吩)乙烷(**2o**): 淡黄色固体, 产率 42%. m.p. 170~171 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.19 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.26 (s, 4H), 1.44 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 162.5, 143.8, 132.9, 130.7, 125.5, 51.9, 30.0, 28.9; HRMS (DART-TOF)

calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 393.1665, found 393.1674.

2,3-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)苯基)丁烷(**2p**): 淡黄色固体, 产率 58%. m.p. 218~219 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.39~7.25 (m, 4H), 7.22~7.15 (m, 2H), 7.04 (dd, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J=107.1$ Hz, 2H), 3.50 (ddd, $J=63.1, 4.2, 2.4$ Hz, 2H), 1.50 (d, $J=4.3$ Hz, 18H), 1.39 (d, $J=6.2$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 170.1, 170.0, 145.2, 143.9, 138.6, 137.4, 129.7, 129.3, 127.3, 126.7, 126.2, 126.1, 125.8, 125.2, 51.8, 51.7, 41.6, 41.0, 28.9, 28.8, 22.0, 21.3; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 409.2850, found 409.2855.

1,2-二氘代-1,2-二(2-(*N*-叔丁基酰胺基)苯基)乙烷(**2q**): 淡黄色固体, 产率 35%. m.p. 208~209 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.33~7.22 (m, 4H), 7.22~7.12 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 3.37~2.89 (m, 2H), 1.45 (s, 18H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 169.8, 139.4, 137.9, 130.5, 129.4, 126.6, 125.9, 51.7, 34.8 (q, $J=20.2$ Hz) 28.8; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{D}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 383.2662, found 383.2673.

N,N'-二苯甲酰基-2,4,4,7,7,9-六甲基-2,9-癸二胺(**4a**): 淡黄色固体, 产率 57%. m.p. 162~163 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.72~7.68 (m, 4H), 7.45~7.41 (m, 2H), 7.38 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 6.06 (s, 2H), 1.82 (s, 4H), 1.51 (s, 12H), 1.30 (s, 4H), 0.97 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 166.6, 136.2, 131.0, 128.5, 126.7, 55.5, 49.6, 38.2, 34.0, 29.5, 28.6; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 465.3476, found 465.3483.

N,N'-二苯甲酰基-2,9-二甲基-5,6-二异丙基-2,9-癸二胺(**4b**): 淡黄色液体, 产率 42%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.72~7.64 (m, 4H), 7.57~7.28 (m, 6H), 5.96~5.58 (m, 2H), 2.05~1.64 (m, 9H), 1.40 (d, $J=2.1$ Hz, 4H), 1.36~1.28 (m, 3H), 1.28~1.11 (m, 3H), 0.93~0.69 (m, 17H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 166.9, 166.8, 136.3, 136.1, 130.9, 130.9, 128.5, 128.4, 126.7, 126.6, 57.2, 54.3, 43.7, 40.8, 30.0, 27.1, 26.9, 23.9, 22.9, 22.5, 20.8, 19.8, 19.2, 18.9; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.3789, found 493.3785.

N,N'-二苯甲酰基-3,10-二甲基-6,7-二异丙基-3,10-十二胺(**4c**): 淡黄色液体, 产率 33%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.67 (dt, $J=7.6, 2.1$ Hz, 4H), 7.55~7.31 (m, 6H), 5.98~5.59 (m, 2H), 1.98~1.65 (m, 9H), 1.40 (d,

$J=2.1$ Hz, 6H), 1.36~1.29 (m, 3H), 1.29~1.12 (m, 6H), 0.97~0.73 (m, 16H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 166.9, 166.8, 136.3, 136.2, 131.0, 128.5, 128.5, 126.7, 126.7, 126.6, 57.3, 54.3, 43.8, 43.4, 40.8, 38.2, 30.0, 29.7, 29.2, 27.1, 26.9, 24.0, 23.9, 22.9, 22.6, 22.5, 20.84, 19.2; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 521.4102, found 521.4114.

N,N'-二苯甲酰基-2,9-二甲基-5,6-二正丙基-2,9-癸二胺(**4d**): 淡黄色固体, 产率 36%. m.p. 144~145 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.74~7.61 (m, 4H), 7.50~7.29 (m, 6H), 5.83 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 1.75 (ddd, $J=13.3, 10.5, 5.9$ Hz, 4H), 1.41 (d, $J=6.2$ Hz, 6H), 1.37 (d, $J=5.9$ Hz, 6H), 1.35~1.06 (m, 12H), 0.85 (dt, $J=10.8, 7.0$ Hz, 8H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 166.8, 166.7, 136.1, 136.1, 131.0, 128.5, 128.4, 126.7, 126.6, 54.3, 54.3, 39.9, 38.9, 38.8, 33.1, 33.1, 27.01, 27.0, 26.9, 24.8, 21.1, 14.5; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 493.3789, found 493.3795.

N,N'-二(4-甲氧基苯甲酰基)-2,4,4,7,7,9-六甲基-2,9-癸二胺(**4e**): 淡黄色液体, 产率 96%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.78~7.43 (m, 4H), 6.88 (dd, $J=14.6, 8.6$ Hz, 4H), 5.92 (d, $J=46.8$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J=6.1$ Hz, 6H), 1.85 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.51 (d, $J=7.9$ Hz, 12H), 1.29 (s, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.96 (s, 5H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 166.2, 166.1, 161.8, 161.8, 128.6, 128.4, 128.3, 113.7, 113.6, 55.4, 55.4, 51.9, 38.2, 34.0, 31.8, 31.7, 31.6, 29.6, 29.4, 28.6; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 525.3687, found 525.3693.

N,N'-二(4-三氟甲基苯甲酰基)-2,4,4,7,7,9-六甲基-2,9-癸二胺(**4f**): 淡黄色固体, 产率 50%. m.p. 198~199 °C; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.80 (d, $J=8.1$ Hz, 4H), 7.62 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 6.14 (s, 2H), 1.83 (s, 4H), 1.51 (s, 14H), 1.03 (s, 2H), 0.97 (s, 12H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 165.4, 139.4, 132.8 (q, $J=30.3$ Hz), 127.2, 125.50 (q, $J=3.9$ Hz), 123.6 (q, $J=272.7$ Hz), 55.9, 49.2, 37.9, 34.0, 29.5, 28.6; ^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ : -62.9; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 601.3223, found 601.3232.

1-(2-(*N*-叔丁基酰胺基)苯基)-2-(2-(*N*-叔丁基酰胺基)-5-氯苯基)乙烷(**2ar**): 淡黄色液体, 产率 24%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.33~7.28 (m, 3H), 7.25~7.16 (m, 3H), 7.05 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.18~2.94 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (s,

9H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 168.7, 167.3, 138.4, 138.3, 136.7, 136.6, 131.0, 129.6, 128.6, 128.2, 125.6, 125.0, 51.0, 50.8, 33.9, 33.6, 27.8, 27.8; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415.2147, found 415.2149.

2-(2-(*N*-叔丁基酰胺基)苯乙基)-苯甲酸(**5**): 淡黄色液体, 产率 58%. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ : 7.92 (dd, $J=8.2, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.29~7.15 (m, 4H), 7.11 (dt, $J=7.4, 1.6$ Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 3.42~3.14 (m, 2H), 3.01 (dd, $J=9.4, 6.4$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ : 176.8, 170.0, 144.4, 139.2, 137.9, 132.7, 131.5, 131.3, 130.4, 129.4, 126.5, 126.1, 125.9, 51.8, 36.2, 35.1, 28.8; HRMS (DART-TOF) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}^-]$ 385.1816, found 385.1835.

辅助材料(Supporting Information) 所有化合物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站 (<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- (a) Chen, Y.; Yu, H.; Lian, X. *Trop. J. Pharm. Res.* **2015**, *14*, 2055.
(b) Zhang, Z.; Zhang, D.; Dou, M.; Li, Z.; Zhang, J.; Zhao, X. *Bio-med. Pharmacother.* **2016**, *84*, 1350.
(c) Teixeira da Silva, J. A.; Ng, T. B. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2017**, *101*, 2227.
(d) Li, X.-W.; Chen, H.-P.; He, Y.-Y.; Chen, W.-L.; Chen, J.-W.; Gao, L.; Hu, H.-Y.; Wang, J. *Molecules* **2018**, *23*, 3245.
- (a) Majumder, P. L.; Guha, S.; Sen, S. *Phytochemistry* **1999**, *52*, 1365.
(b) Choonong, R.; Sermpradit, W.; Kitisripanya, T.; Sritularak, B.; Putalun, W. *ScienceAsia* **2019**, *45*, 245.
- Zhang, C.; Liu, S.-J.; Yang, L.; Yuan, M.-Y.; Li, J.-Y.; Hou, B.; Li, H.-M.; Yang, X.-Z.; Ding, C.-C.; Hu, J.-M. *Fitoterapia* **2017**, *122*, 76.
- (a) Busaranon, K.; Plamee, P.; Sritularak, B.; Chanvorachote, P. *J. Nat. Med.* **2016**, *70*, 18.
(b) Zhang, L.; Fang, Y.; Xu, X. F.; Jin, D. Y. *Mol. Med. Rep.* **2017**, *15*, 1195.
(c) Guan, L.; Zhou, J.; Lin, Q.; Zhu, H.; Liu, W.; Liu, B.; Zhang, Y.; Zhang, J.; Gao, J.; Feng, F.; Qu, W. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2657.
(d) Zhang, Y.; Zhang, Q.; Wei, F.; Liu, N. *OncoTargets Ther.* **2019**, *12*, 5457.
(e) He, L.; Su, Q.; Bai, L.; Li, M.; Liu, J.; Liu, X.; Zhang, C.; Jiang, Z.; He, J.; Shi, J.; Huang, S.; Guo, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *204*, 112530.
- Kao, T.-I.; Chen, P.-J.; Wang, Y.-H.; Tseng, H.-H.; Chang, S.-H.; Wu, T.-S.; Yang, S.-H.; Lee, Y.-T.; Hwang, T.-L. *Br. J. Pharmacol.* **2021**, *178*, 4069.
- Cuc, N. T.; Yen, D. T. H.; Yen, P. H.; Hang, D. T. T.; Tai, B. H.; Seo, Y.; Namkung, W.; Kim, S. H.; Cuong, P. V.; Kiem, P. V.; Nhiem, N. X.; Ngoc, T. M. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *1*.
- Hitt, D. M.; Zwicker, J. D.; Chao, C.-K.; Patel, S. A.; Gerdes, J. M.; Bridges, R. J.; Thompson, C. M. *Neurochem. Res.* **2021**, *46*, 494.
- Sun, M.; Ma, X.; Shao, S.; Jiang, J.; Li, J.; Tian, J.; Zhang, J.; Li, L.; Ye, F.; Li, S. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 4736.
- Wang, J.; Tsuchiya, M.; Tateno, T.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 563.
- Wang, J.; Tsuchiya, M.; Tokumaru, K.; Sakuragi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1213.
- Chai, C. L. L.; Christen, D.; Halton, B.; Neidlein, R.; Starr, M. A. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 577.
- [12] Blangetti, M.; Fleming, P.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2870.
- (a) Gilman, H.; Gorsich, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3134.
(b) Inaba, S.-I.; Matsumoto, H.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4215.
(c) Ginah, F. O.; Donovan, T. A.; Suchan, S. D.; Pfennig, D. R.; Ebert, G. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 584.
(d) Aitken, R. A.; Hodgson, P. K. G.; Morrison, J. J.; Oyewale, A. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 402.
- Sato, K.; Inoue, Y.; Mori, T.; Sakaue, A.; Tarui, A.; Omote, M.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3756.
- Ping, K.; Alam, M.; Kahnert, S. R.; Bhadoria, R.; Mere, A.; Mikli, V.; Käärik, M.; Aruväli, J.; Paiste, P.; Kikas, A.; Kisand, V.; Järving, I.; Leis, J.; Kongi, N.; Starkov, P. *Mater. Adv.* **2021**, *2*, 4009.
- (a) Narayanan, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102.
(b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 53223.
(c) Hopkinson, M. N.; Sahoo, B.; Li, J.-L.; Glorius, F. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 3874.
(d) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
(e) Xiao, J.-D.; Li, D.-D.; Jiang, H.-L. *Sci. Sin.: Chim.* **2018**, *48*, 1058.
(f) Chen, Y.-Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Xiao, W.-J. *Sci. China: Chem.* **2019**, *62*, 24.
(g) Cai, B. G.; Xuan, J.; Xiao, W.-J. *Sci. Bull.* **2019**, *64*, 337.
(h) Yu, X.-Y.; Zhao, Q.-Q.; Chen, J.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1066.
(i) Xuan, J.; He, X.-K.; Xiao, W.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2546.
(j) Sun, G. P.; Zuo, M. Z.; Qian, W. R.; Jiao, J. M.; Hu, X. Y.; Wang, L. Y. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 32.
- (a) Majetich, G.; Wheless, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095.
(b) Xiong, N.; Li, Y.; Zeng, R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8968.
(c) Zhong, L.-J.; Xiong, Z.-Q.; Ouyang, X.-H.; Li, Y.; Song, R.-J.; Sun, Q.; Li, J.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 339.
(d) Yu, M.-M.; Gao, Y.-H.; Zhang, L.; Zhang, Y.-J.; Yi, H.; Huang, Z.-L.; Lei, A.-W. *Green Chem.* **2022**, *24*, 1445-1450.
- (a) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, *539*, 268.
(b) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Nature* **2016**, *539*, 272.
(c) Li, Z.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13288.
(d) Na, C. G.; Alexanian, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13106.
(e) Ayer, S. K.; Roizen, J. L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3508.
(f) Thullen, S. M.; Treacy, S. M.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14062.
(g) Song, L.; Fu, D.-M.; Chen, L.; Jiang, Y.-X.; Ye, J.-H.; Zhu, L.; Lan, Y.; Fu, Q.; Yu, D.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 21121.
(h) Wang, L.; Xia, Y.; Dardau, V.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 18645.
(i) Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 7359.
- (a) Man, Y.-Q.; Liu, S.-W.; Xu, B.; Zeng, X.-J. *Org. Lett.* **2022**, *24*,

944.
(b) Holmberg-Douglas, N.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1925.
(c) Murray, P. R. D.; Cox, J. H.; Chiappini, N. D.; Roos, C. B.; McLoughlin, E. A.; Hejna, B. G.; Nguyen, S. T.; Ripberger, H. H.; Ganley, J. M.; Tsui, E.; Shin, N. Y.; Koronkiewicz, B.; Qiu, G.; Knowles, R. R. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2017.
- [20] Cera, G.; Haven, T.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1484.
- [21] (a) Groendyke, B. J.; AbuSalim, D. I.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12771.
(b) Guo, Q.-P.; Peng, Q.; Chai, H.-L.; Huo, Y.-M.; Wang, S.; Xu, Z.-Q. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1463.
- [22] Zhao, Y.-N.; Luo, Y.-C.; Wang, Z.-Y.; Xu, P.-F. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3993.

(Zhao, C.)