

银介导的 *N*-芳基丙烯酰胺串联环化反应研究进展

任志军 罗维纬 周 俊*

(长沙理工大学化学化工学院 电力与交通材料保护湖南省重点实验室 细胞化学湖南省重点实验室 长沙 410114)

摘要 作为明星分子, *N*-芳基丙烯酰胺可发生自由基加成串联环化反应, 从而高效构建 C(3)-二取代吲哚-2-酮骨架。吲哚-2-酮类化合物是一类重要的杂环化合物, 具有广泛的生物活性, 一直是有机化学和药物化学领域的研究热点。银催化剂具有独特的催化活性, 毒性低, 在有机合成中的应用愈加广泛。从不同的自由基前体及成键类型(C—C、C—N、C—P、C—S)出发, 对银介导的 *N*-芳基丙烯酰胺串联环化反应研究进展进行了综述, 并对代表性底物及反应机理进行了归纳和讨论。

关键词 银介导反应; *N*-芳基丙烯酰胺; 串联环化反应; C(3)-二取代吲哚-2-酮

Recent Progress in Silver-Mediated Tandem Cyclization of *N*-Arylacrylamides

Ren, Zhijun Luo, Weiwei Zhou, Jun*

(Hunan Provincial Key Laboratory of Cytochemistry, Hunan Provincial Key Laboratory of Materials Protection for Electric Power and Transportation, School of Chemistry and Chemical Engineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha 410114)

Abstract As a star molecule, *N*-arylacrylamides can undergo tandem radical addition/cyclization to efficiently construct C(3)-disubstituted indolin-2-ones. Indolin-2-ones are a class of important heterocyclic compounds with a wide range of biological activities, and the synthesis of which has been a research hotspot in the field of organic chemistry and medicinal chemistry. Silver catalysts are low in toxicity, and have unique catalytic activities, which are widely used in organic synthesis. In this paper, starting from different radical precursors and bond types (C—C, C—N, C—P, C—S), the research progress of silver-mediated synthesis of C(3)-disubstituted indolin-2-ones via tandem radical addition/cyclization of *N*-arylacrylamides is reviewed, and the representative substrates and reaction mechanisms are also summarized and discussed.

Keywords silver-mediated reaction; *N*-arylacrylamides; tandem cyclization; C(3)-disubstituted indolin-2-ones

吲哚-2-酮及其衍生物是一类重要的氮杂环化合物, 具有抑制、调节受体激酶和抗肿瘤等生物活性, 是合成天然产物和生物医药的关键中间体^[1-4]。目前, 已上市的药物中许多都含有吲哚-2-酮骨架(Figure 1), 如齐拉西酮(非典型性抗精神药物)、罗匹尼罗(治疗帕金森氏症)、苹果酸苏尼替尼(抗肿瘤药物)、Semaxanib (VEGFR-Flk-1/KDR 抑制剂)、替尼达普钠(非甾体消炎药)等。并且, 吲哚-2-酮类化合物经进一步衍生可以得到毒扁豆碱家族及其吡咯烷酮类似物(Figure 2)^[5-6], 这类药物属于胆碱酯酶抑制剂, 临床上主要有缩瞳、降低眼压的作用。鉴于此类化合物在临床治疗和药物研发领域的突出

价值, 吲哚-2-酮类化合物的合成一直是有机合成领域的研究热点。

早期构筑吲哚-2-酮骨架的方法主要是由靛红类化合物的还原反应以及 α -卤代芳胺的分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应, 但这两种策略^[7]存在反应条件苛刻、官能团容忍性差等缺点。过去的几十年里, 过渡金属催化的多米诺反应策略已经被广泛应用到吲哚-2-酮骨架的合成中, 如卡宾插入反应、1,2-加成-芳基化反应、1,2-加成-酰基化反应以及酰基碳金属化-插入反应等^[8-11]。值得一提的是, Mizoroki-Heck 反应的蓬勃发展, 为吲哚-2-酮骨架的构建提供了一种重要的策略, 尽管如此,

* Corresponding author. E-mail: zhoujun820@zju.edu.cn

Received November 2, 2022; revised November 16, 2022; published online January 5, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21801023), the Hunan Provincial Natural Science Foundation (No. 2021JJ40563) and the Changsha Municipal Science and Technology Project (No. kq2004070).

国家自然科学基金(No. 21801023)、湖南省自然科学基金(No. 2021JJ40563)和长沙市科技局(No. kq2004070)资助项目。

该反应需要将芳环预卤化, 导致反应步骤增加以及合成受限^[12]。另一方面, 自由基串联环化反应凭借温和的反应条件和良好的官能团耐受性特点, 已经成为快速、高效地合成杂环类化合物的有效策略^[13]。N-芳基丙烯酰胺类化合物作为自由基串联环化反应中的明星分子, 因其特殊的化学结构, 当自由基对碳碳双键进行加成反应后, 能够迅速关环, 避免聚合反应等副反应发生^[14a], 因此能够与各类自由基前体经自由基加成串联环化反应快速构建各种官能化的 C(3)-二取代吲哚-2-酮类化合物。

银由于其低毒性、优良的选择性和稳定性, 被广泛应用于许多有机反应中^[14]。银单质核外电子排布 $[\text{Kr}]4d^{10}5s^1$, 极易失去外层电子, 因此银盐具有路易斯酸的特性, 可以很容易地与不饱和键 π 轨道配位形成银- π 络合物, 进一步与体系中的亲核试剂反应得到各类杂环化合物。与其它货币金属相比, 尽管银盐的催化活性相对较低, 反应中通常被用作辅助催化剂或氧化剂, 但随着研究的不断深入, 银催化的独特化学反应在有机合成中的应用愈加广泛。

由于吲哚-2-酮衍生物的重要性, 不断发展构建这一骨架的方法已经成为科学家们研究的热门领域, 并且已经有相关综述报道^[13c-13e, 15]。2014 年, 买文鹏和肖咏梅等^[15a]从不同类型的催化剂体系出发, 综述了自由基加成/关环合成 1,3-二氢吲哚-2-酮的反应进展。随后, 肖文精^[15b]、李金恒^[15c]、刘晨江等^[13c]先后综述了基于环化串联策略构建吲哚酮分子骨架的研究进展, 按照不同自由基前体的产生分类, 涉及钯、铜、铁、银等过渡金属, 光敏催化剂等。2016 年, 杨尚东等^[15d]从不同的反应类型出发(包括类 Heck、自由基、光催化), 综述了基于 N-芳基丙烯酰胺合成吲哚-2-酮的反应进展。2019 年, Lv 和 Xia 等^[13d]报道了基于光诱导的自由基串联环化策略合成不同环状化合物的综述, 其中涉及一部分吲哚-2-酮骨架的工作。2020 年, 李金恒等^[15e]综述银介导的烯炔双官能团化反应进展, 分别从两组分、三组分反应一级归类, 再从不同底物或不同自由基前体进行二级归类, 反应类型较范, 底物类型也较宽。2021 年, Sharma 等^[13e]进一步将环状化合物限定到吲哚-2-酮衍生物, 从不同的底物(N-芳基丙烯酰胺等)分类, 从可见光介导的角度阐述。

尽管如此, 对于银介导的自由基加成串联环化反应制备吲哚-2-酮衍生物, 目前尚无文献对该领域进行精准地总结和讨论。基于银催化的重要性特别是其在自由基加成串联环化中的应用价值, 我们瞄准 N-芳基丙烯酰胺这一底物, 详细介绍银介导的自由基加成串联环化反应进展, 具有较强的针对性。本文根据自由基前体及成键类型(C—C、C—N、C—P、C—S)的不同, 对银介导 N-芳基丙烯酰胺类化合物合成 C(3)-二取代吲哚-2-酮

的最新研究进展进行了综述, 并对代表性底物及反应机理进行了归纳和讨论。

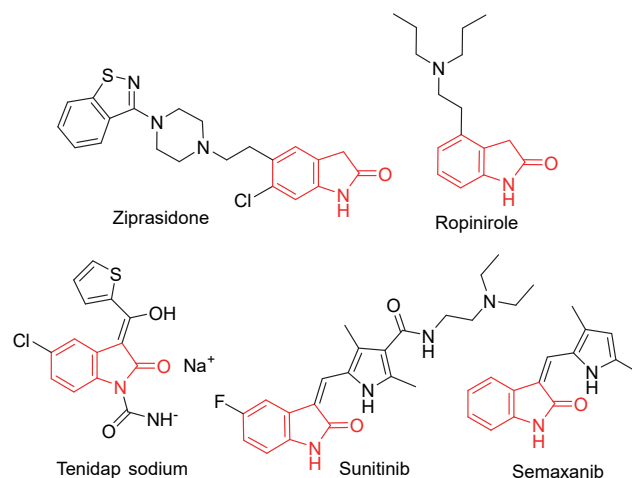


图 1 具有吲哚-2-酮骨架药物的部分示例

Figure 1 Some examples of drugs with an indolin-2-one backbone

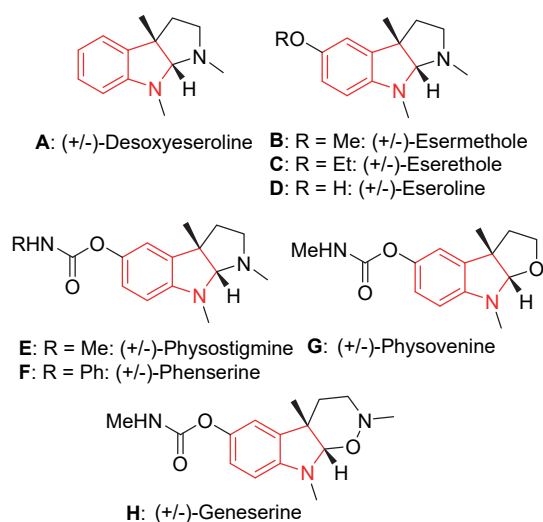


图 2 毒扁豆碱及吡咯烷酮类药物

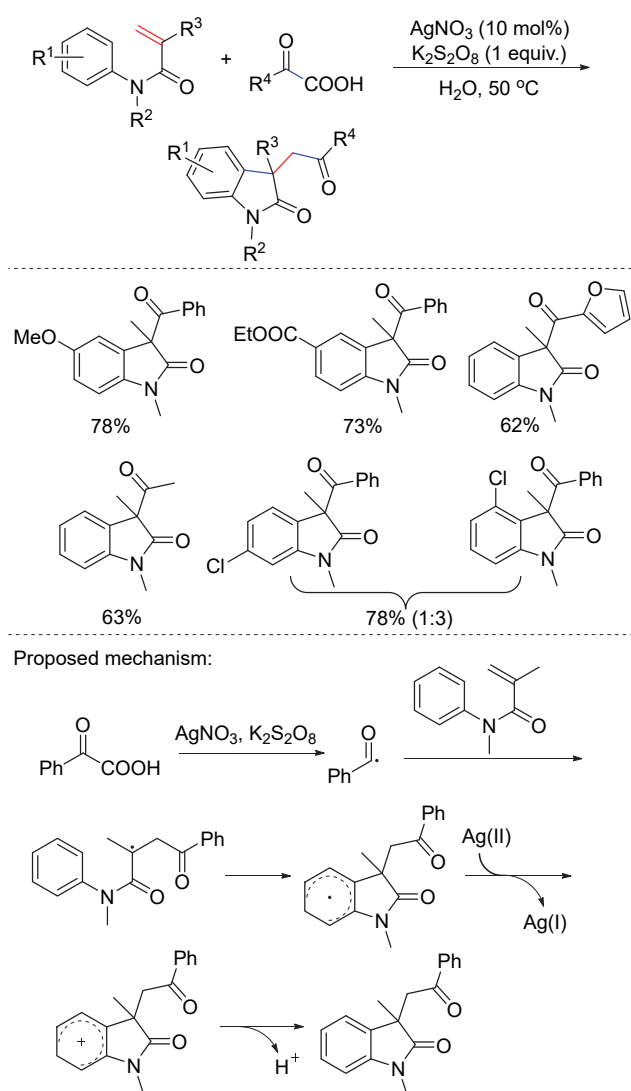
Figure 2 Physostigmine and pyrrolidone drugs

1 C—C 键的构建

1.1 酰基自由基前体构建 C—C 键

羧酸是一种对环境友好且易于制备的试剂, 在银盐的介导下, 能够发生脱羧偶联反应, 这也是构建 C—C 或 C—X 键(X=N, S)最有效的方法之一^[16]。例如, α -氧代羧酸可以作为通用的酰基来源。2013 年, 段新华和郭丽娜团队^[17]报道了一种银催化 N-芳基丙烯酰胺的 1,2-酰基化/芳基化反应(Scheme 1), 该反应以水或丙酮/水($V:V=1:1$)作为反应溶剂, AgNO_3 作为催化剂, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 作为氧化剂, 反应温度为 $50\text{ }^\circ\text{C}$, N-芳基丙烯酰胺与 α -氧代羧酸反应可以得到 C(3)酰基/烷基二取代吲

咪-2-酮衍生物。该方法反应条件温和,操作简单,底物普适性较好,可以兼容甲氧基、酯基、氰基、卤素等多种官能团,具有中等的区域选择性;活性更低的噻吩、呋喃氧代羧酸也能发生反应,得到相应的咪唑-2-酮产物,只是产率较低;此外,该方法不局限于芳香族氧代羧酸,脂肪族氧代羧酸也同样适应,产率中等。四甲基哌啶氧化物(TEMPO)的加入抑制了反应的进行,作者推断反应可能是一个自由基途径。首先 $K_2S_2O_8$ 氧化 $Ag(I)$ 形成 $Ag(II)$ 中间体,将 α -氧代羧酸氧化脱羧形成苯甲酰自由基,然后与 N -芳基丙烯酰胺加成形成烷基自由基中间体,随后经分子内环化形成芳基自由基,最后被氧化、去质子芳构化得到最终产物。

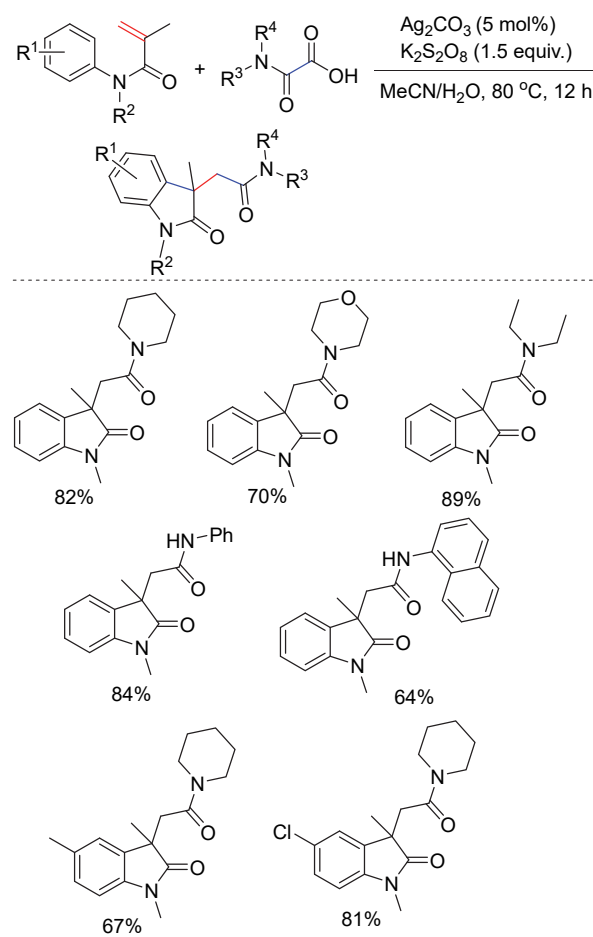


图式 1 α -氧代羧酸的脱羧酰基/芳基化反应

Scheme 1 Decarboxylative acylarylation of α -oxocarboxylic acids

取代草氨酸已经发展成为一类重要的氨甲酰自由基前体,可以通过有机胺与草酸类衍生物反应简单制

备^[18]。2022 年,周明东和孙京团队^[19]报道了一种银催化 N -芳基丙烯酰胺与草氨酸衍生物的脱羧氨甲酰化反应 (Scheme 2),在催化剂 Ag_2CO_3 ,氧化剂 $K_2S_2O_8$,混合溶剂 MeCN/ H_2O ($V:V=1:1$),温度为 80 °C 的反应条件下,能够以良好的产率制备一系列 C(3)酰基/烷基二取代咪唑-2-酮。该方法底物普适性良好,无论是 N -烷基还是 N -芳基取代的草氨酸都能获得良好的产率, N -萘环取代的草氨酸化合物同样也能发生反应并得到相应的目标产物,产率为 64%。对于 N -芳基丙烯酰胺上的卤素、甲基等取代基也具有较好的耐受性。考察 N 原子保护基团时,作者发现未保护的 N -芳基丙烯酰胺在标准反应条件下,未能检测到目标产物的生成,这可能由于原料在氧化剂存在下容易分解^[20],但是当 N 原子上连有乙酰基或叔丁氧羰基时,能够得到少量的脱除 N 取代基团的产物。



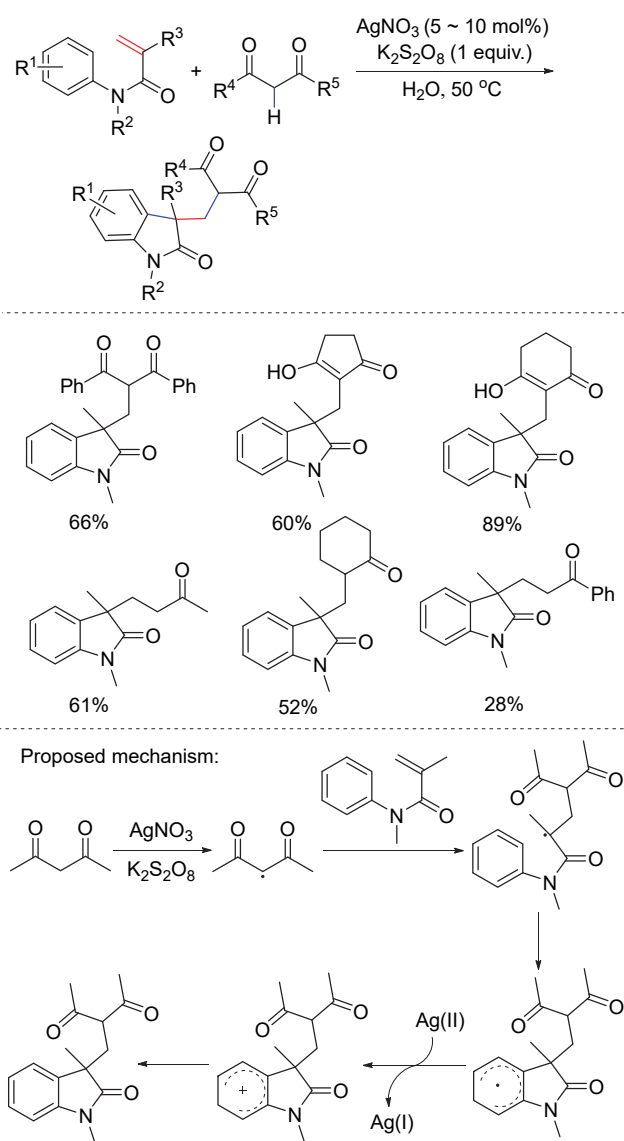
图式 2 草氨酸类化合物的脱羧酰基/芳基化反应

Scheme 2 Decarboxylative acylarylation of oxamic acids

1.2 烷基自由基前体构建 C—C 键

2013 年,段新华和郭丽娜团队^[21]又发现 1,3-二羰基化合物可以作为 α -羰基烷基自由基前体,在 $AgNO_3$ 作催化剂, $K_2S_2O_8$ 作氧化剂,水作为绿色溶剂的反应条件

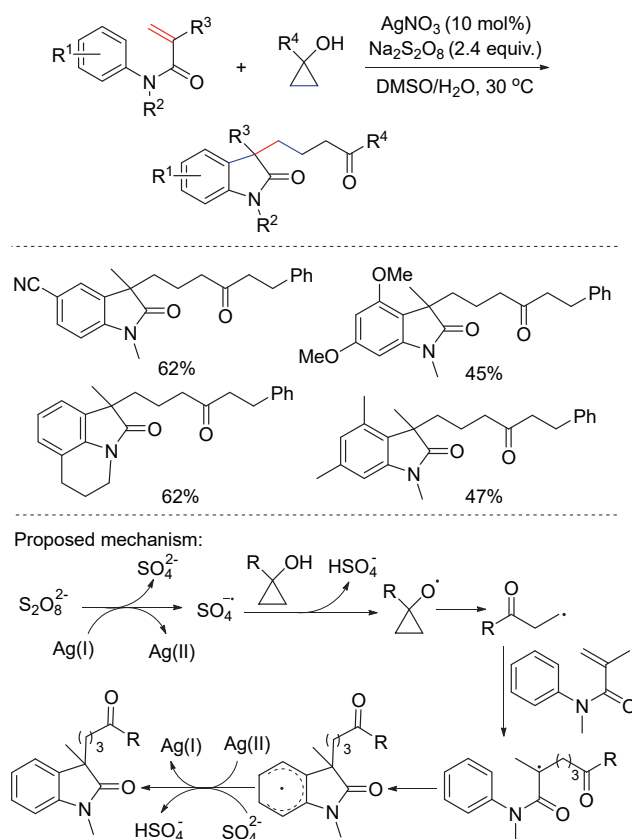
下,可以得到 C(3)酰基/烷基二取代吲哚-2-酮衍生物 (Scheme 3). 该反应具有广阔的底物范围,无论是吸电子基还是供电子基取代的底物,都能得到中等以上的产率,并且反应可以放大规模,产率不受影响. 探究 1,3-二羰基化合物适用范围时,作者发现链状和环状- β -二酮都可以获得中等至良好的产率,但是后者会得到异构化的产物. 在各种类型的 1,3-二羰基化合物底物中,除了丙二酸二乙酯之外, β -酮酯、丙二腈以及简单的酮类如丙酮、环己酮和苯乙酮也是合适的底物. 机理实验表明,Ag(I)首先被 $K_2S_2O_8$ 氧化形成 Ag(II) 中间体,然后与 1,3-二羰基化合物进行单电子转移,产生 α -羰基烷基自由基,进一步与双键加成、环化,形成芳基自由基,最后被氧化、去质子得到产物.



图式 3 1,3-二羰基化合物的烷基/芳基化反应
Scheme 3 Alkyl/arylation of 1,3-dicarbonyl compounds

2015 年,杨尚东课题组^[22]报道了一种银催化 *N*-芳

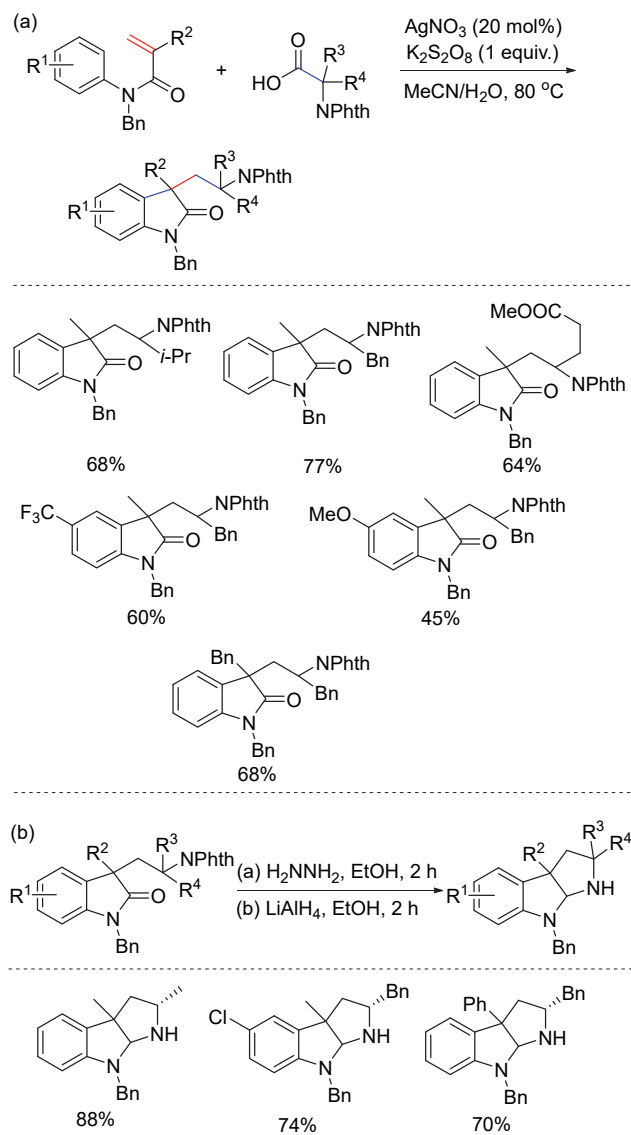
基丙烯酰胺的 1,2-酰基化/芳基化反应 (Scheme 4). 该方法以 $AgNO_3$ 作为催化剂, $Na_2S_2O_8$ 作为氧化剂,以及混合溶剂二甲基亚砜(DMSO)/ H_2O ($V:V=3:1$),反应温度 30 °C 等条件下,利用环丙醇类衍生物氧化开环形成 β -羰基碳自由基,经自由基加成串联环化反应途径得到了 C(3)酰基/烷基二取代吲哚-2-酮. 该方法操作简单、条件温和,对卤素、甲氧基、氰基等官能团具有良好的耐受性,四氢喹啉丙烯酰胺也能获得 62% 的产率,对于多取代的丙烯酰胺也具有较好的兼容性. 此外,还发现该体系中脂肪族环丙醇比芳香族环丙醇反应活性更高. 基于控制实验和机理研究,作者指出 β -羰基碳自由基的形成与一般的环丙醇氧化开环一样,首先, $S_2O_8^{2-}$ 单电子氧化 Ag(I) 得到 Ag(II) 和 $SO_4^{\cdot-}$,与环丙醇作用形成环丙氧自由基,开环形成 β -羰基碳自由基,然后与 *N*-芳基丙烯酰胺加成/环化形成芳基自由基,最后被氧化、去质子得到目标产物.



图式 4 环丙醇类化合物的烷基/芳基化反应
Scheme 4 Alkyl/arylation of cyclopropanols

2018 年, Kanyiva 和 Shibata 团队^[23]报道了一种银催化 *N*-芳基丙烯酰胺与氨基酸类化合物的 α -氨基烷基化反应 (Scheme 5a). 该反应以 $AgNO_3$ 作催化剂, $K_2S_2O_8$ 作氧化剂, $MeCN/H_2O$ ($V:V=1:1$) 作溶剂, 反应温度为 80 °C 的条件下,得到了 C(3)二烷基取代吲哚-2-酮衍生物

物. 产物中的邻苯二甲酰基比较容易脱除, 并且在体系中经过脱保护环化一步制备吲哚并吡咯衍生物(Scheme 5b). 该方法起始原料简单, 可以耐受多种官能团, 反应规模放大也不影响产率. 作者指出, 在标准反应条件下, 向反应体系中加入适量的吡啶也有助于提高反应收率, 吡啶的作用可能作为 pH 缓冲液来稳定银催化剂, 或作为碱促进芳构化得到目标产物.



图式 5 氨基酸类化合物的脱羧氨基烷基化反应
Scheme 5 Decarboxylative aminoalkylation of amino acids

1.3 二氟甲基自由基前体构建 C—C 键

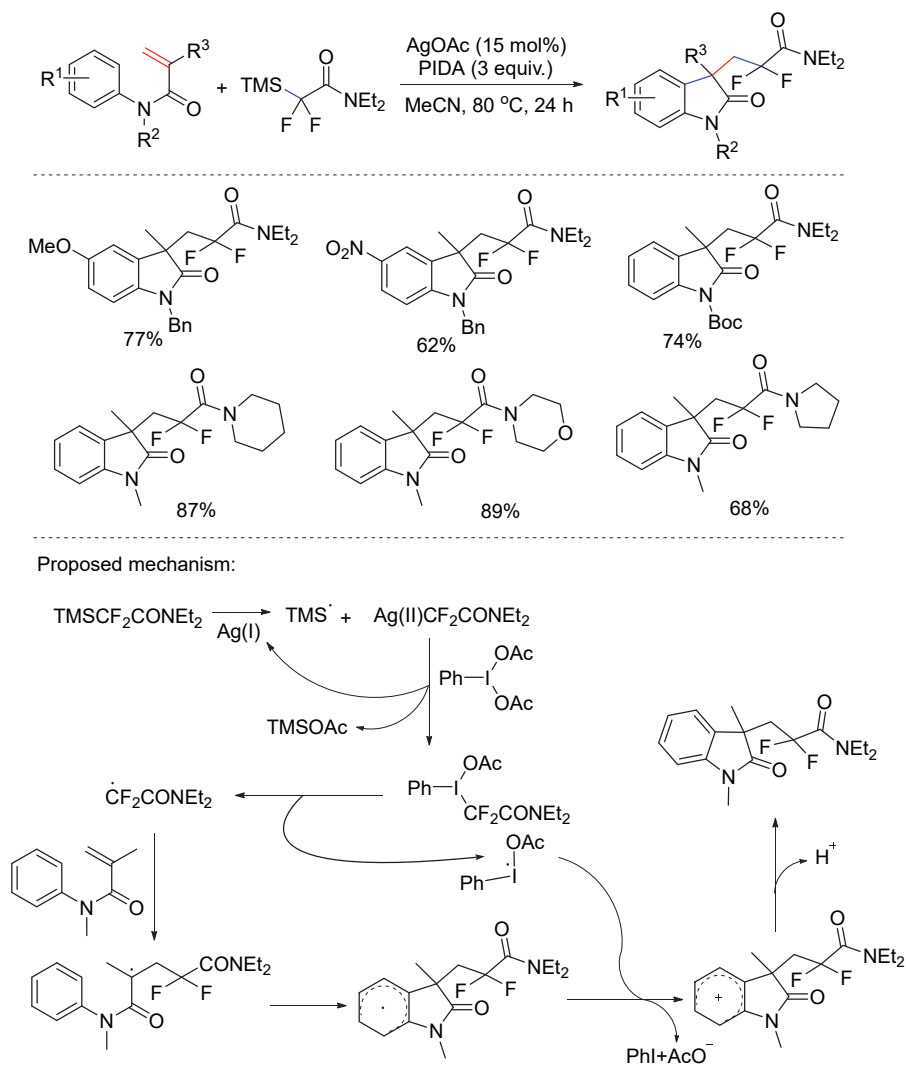
氟被认为是一种独特的元素, 因为它与有机分子的结合能显著改变有机分子原有的物理和生物特性. 氟化学在医药、农药和材料科学方面有着广泛的应用^[24]. 二氟甲基(CF₂)作为羟基和硫醇单元的生物等电子体, 是一个比 OH 和 NH 更具亲脂性的氢键供体^[25], 因此, 如

何往分子中引入 CF₂ 成为一个重要的研究领域, 并且吸引了众多化学工作者的注意. 2016 年, 王锐和许兆青团队^[26]报道了一种银催化 *N*-芳基丙烯酰胺的 1,2-二氟甲基化/芳基化反应(Scheme 6). 以二氟乙酰胺类化合物作为 CF₂ 自由基前体, 在催化剂 AgOAc、氧化剂碘苯二乙酸(PIDA)、溶剂 MeCN 和 80 °C 条件下, 得到 C(3)-二氟甲基/烷基二取代吲哚-2-酮衍生物. 该方法普适性良好, 可以耐受甲氧基、卤素、硝基等官能团, 当底物上 N 原子的保护基团为 Boc 时, 反应也可以发生, 并且以 74% 的产率得到目标产物. 烯烃 α 位也可以容忍多种取代基. 此外, 环状酰胺也是良好的反应底物, 如哌啶酰胺、吗啉酰胺和五元环酰胺. 二氟酰胺上两个氟原子大大增加了产物的亲电性, 促进了产物的进一步转化, 可以得到二氟功能化的醇、酮和酯类吲哚-2-酮, 该方法也可以得到收率良好的喹啉-2-酮衍生物. 机理实验验证了自由基反应机制, 首先二氟乙酰胺在 Ag(I) 作用下形成 Ag(II) 中间体, 与 PIDA 配体交换形成 CF₂ 自由基, 然后与底物双键加成、环化形成自由基中间体, 最后被氧化、去质子得到最终产物.

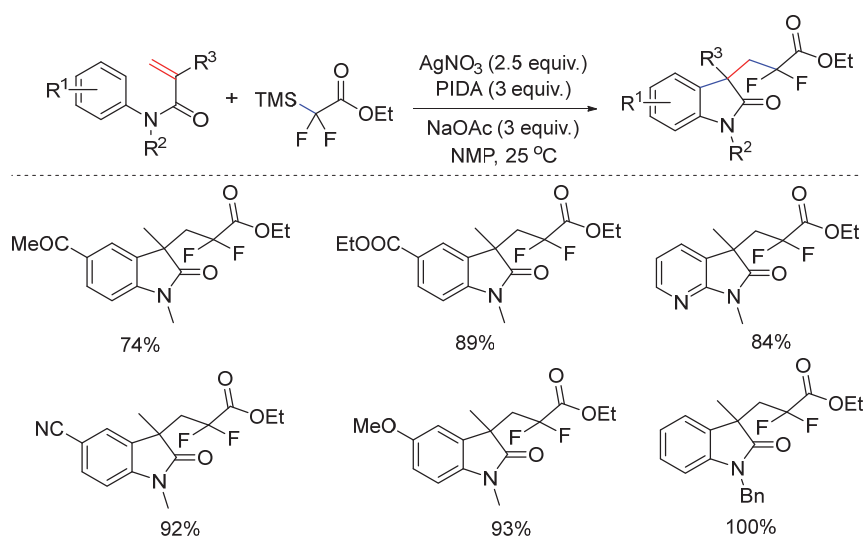
2016 年, 万文和郝健团队^[27]也报道了一种类似的 1,2-二氟甲基化/芳基化反应(Scheme 7). 作者以二氟乙酸酯作为二氟乙酰胺自由基的来源, 采用 AgNO₃ 或 AgOTf 作为催化剂, PIDA 作为氧化剂, NaOAc 作为碱, *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)作为溶剂, 室温条件下就可以得到 C(3)-二氟甲基/烷基二取代吲哚-2-酮. 该方法条件温和、操作简单、底物普适性良好, 可以容忍包括乙酰基、酯基、甲氧基、氰基等众多官能团, *N*-吡啶环底物也可以获得 84% 产率. 值得一提的是, 当 N 原子的保护基团为苄基时, 可以定量得到目标产物. 对照实验表明, 银盐与 PIDA 对反应的顺利进行起着关键作用.

2017 年, 该团队^[28]进一步发现 α,α -二氟芳基乙酸钾通过脱羧可以作为二氟甲基的来源, 与传统的氟化试剂^[29]相比, 羧酸类化合物具有价格低廉, 易于储备和处理等优点. 该方法以 Ag₂CO₃ 为催化剂、(NH₄)₂S₂O₈ 为氧化剂、DMSO 为溶剂, 反应温度为 80 °C 条件下, *N*-芳基丙烯酰胺与 α,α -二氟芳基乙酸钾反应可以得到 C(3)-二氟甲基/烷基二取代吲哚-2-酮(Scheme 8). 底物拓展过程中作者发现, 电子效应影响显著. 该方法只适用含有如氰基、酰基、酯基、卤素等吸电子基取代的 *N*-芳基丙烯酰胺, 二氟芳基乙酸钾芳环上单取代、二取代、三取代都能获得中等以上的产率.

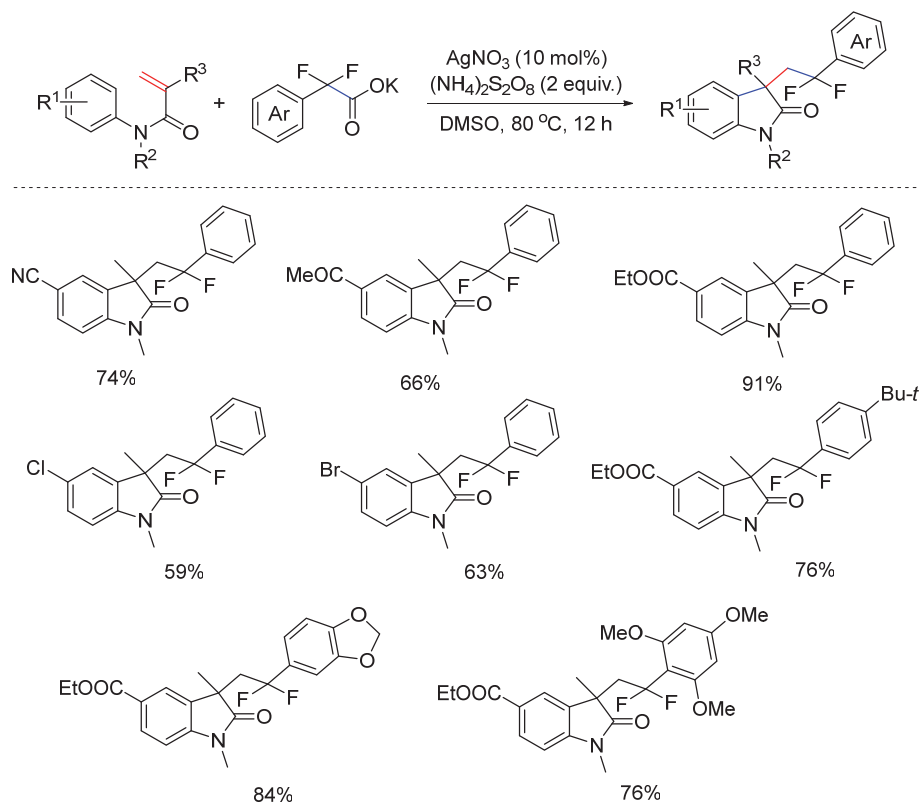
同年, 邓军课题组^[30]将二氟甲基的来源扩展到 α,α -二氟芳基羧酸, 使用 AgNO₃ 作催化剂, K₂S₂O₈ 作氧化剂, 二甲基亚砷与水(V:V=1:2)作溶剂, 在反应温度为 55 °C 的条件下得到 C(3)-二氟甲基/烷基二取代吲哚-2-



图式 6 二氟乙酰胺类化合物的二氟甲基化反应
Scheme 6 Difluoromethylation of difluoroacetamides

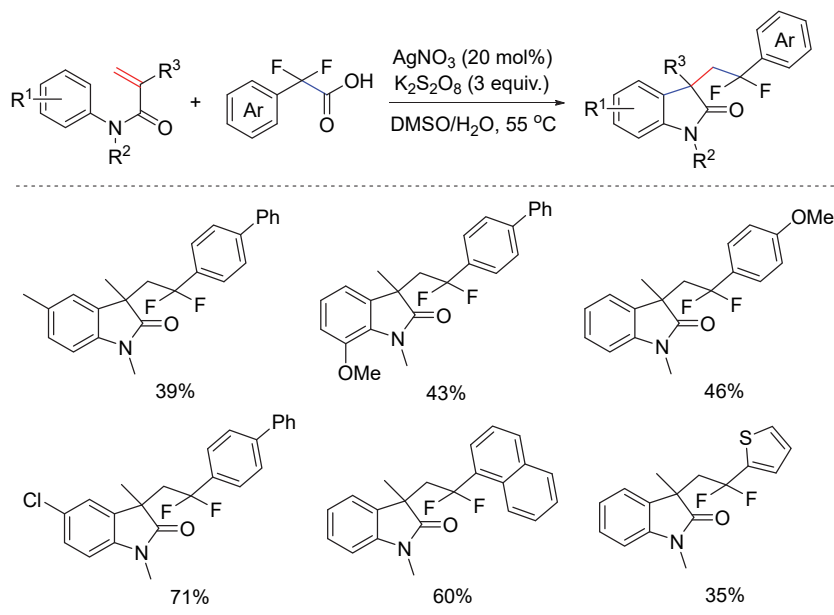


图式 7 二氟乙酸酯类化合物的二氟甲基化反应
Scheme 7 Difluoromethylation of difluoroacetate compounds



图式 8 二氟芳基乙酸钾的二氟甲基化反应

Scheme 8 Difluoromethylation of potassium difluoroarylacacetate



图式 9 二氟芳基乙酸的二氟甲基化反应

Scheme 9 Difluoromethylation of difluoroarylacetic acids

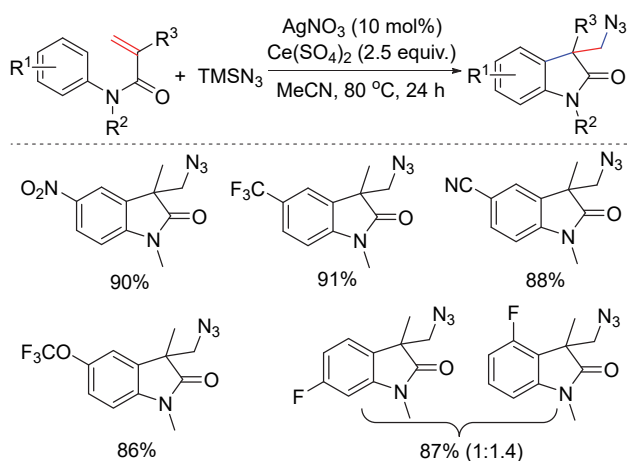
酮(Scheme 9). 与万文和郝健团队的方法相比, 反应条件更加温和, 反应时间更短, 但是部分产物的产率略低. 萘环和噻吩环取代的二氟羧酸也能发生反应, 得到相应的目标产物. 动力学同位素实验的结果($k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=1.0$)表明

$\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 的断裂不是该反应决定速率的步骤. 控制实验发现, 无氟芳基乙酸和单氟芳基乙酸都不能够得到对应产物, 这表明二氟芳基乙酸中的 CF_2 基团在氧化脱酸形成自由基的过程起着关键作用.

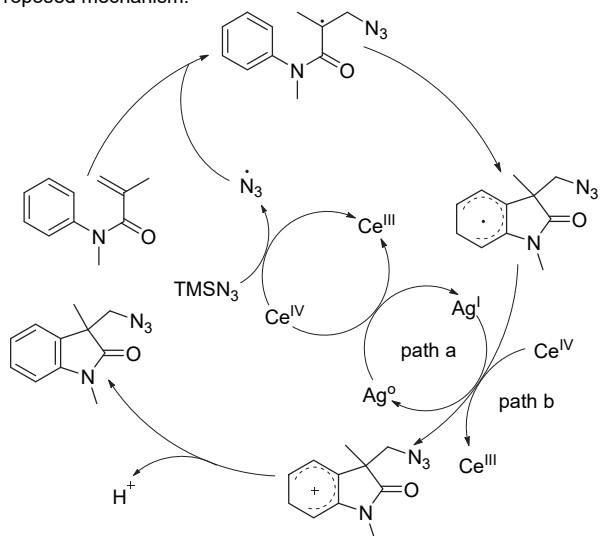
2 C—N 键的构建

2.1 叠氮自由基前体构建 C—N 键

有机叠氮化合物在有机合成和生物学领域具有较大的应用价值^[31], 由于其特殊的结构被广泛用作多功能砌块^[32]. 2013 年, 焦宁课题组^[33]报道了一种银催化 *N*-芳基丙烯酰胺的 1,2-叠氮化/芳基化反应(Scheme 10). 该方法采用叠氮三甲硅烷(TMSN₃)作为叠氮自由基前体, AgNO₃ 作为催化剂, Ce(SO₄)₂ 作为氧化剂, MeCN 作为溶剂, 80 °C 条件下得到了 C(3)叠氮/烷基二取代吲哚-2-酮衍生物. 该方法对硝基、三氟甲氧基、氰基、三氟甲基、卤素等官能团具有良好的耐受性, 产率优秀. 底物拓展过程中, 作者发现, 芳环上取代基的位置改变时, 位阻效应较为明显. 当取代基位于芳环的间位时, 存在两个反应位点, 得到混合产物且区域选择性不明显. 反应产物中的叠氮基团可以进一步官能化, 得到氨基、三



Proposed mechanism:



图式 10 银催化活性烯烃通过 C—H 键裂解的叠氮-碳环化反应

Scheme 10 Ag-promoted azido-carbocyclization of activated alkenes via C—H bond cleavage

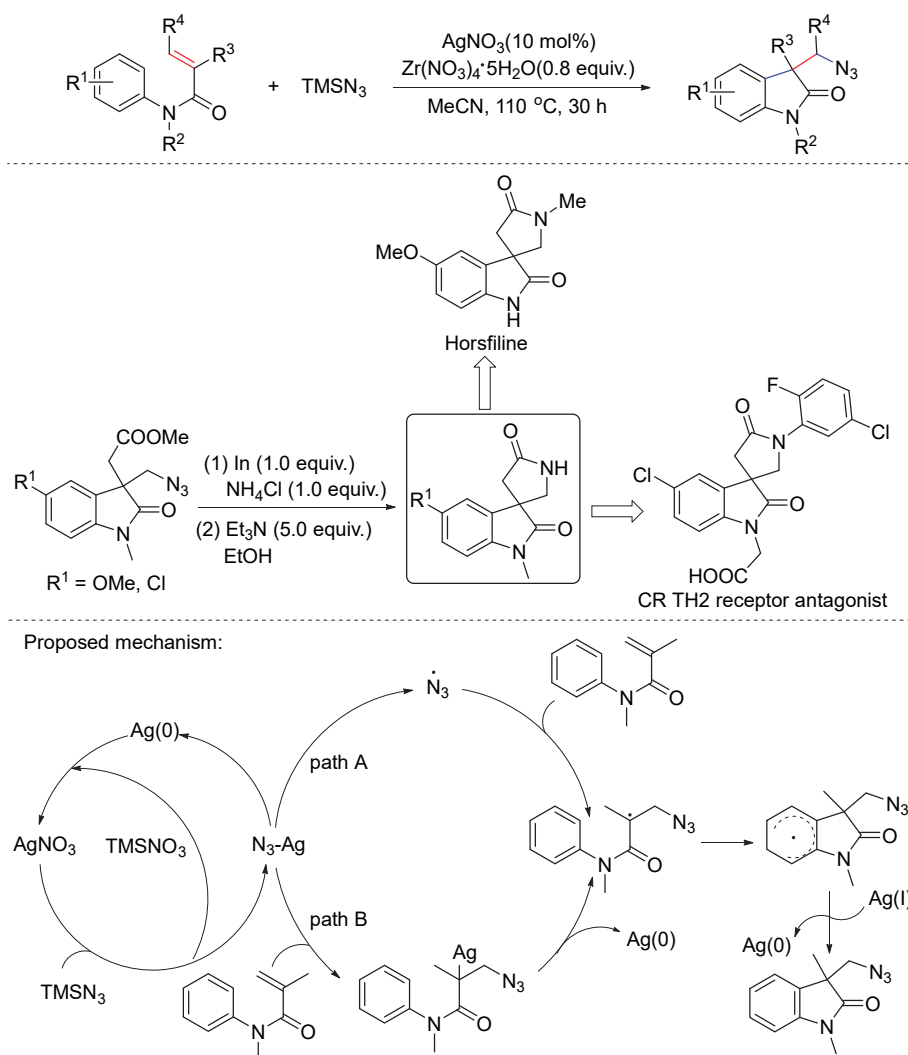
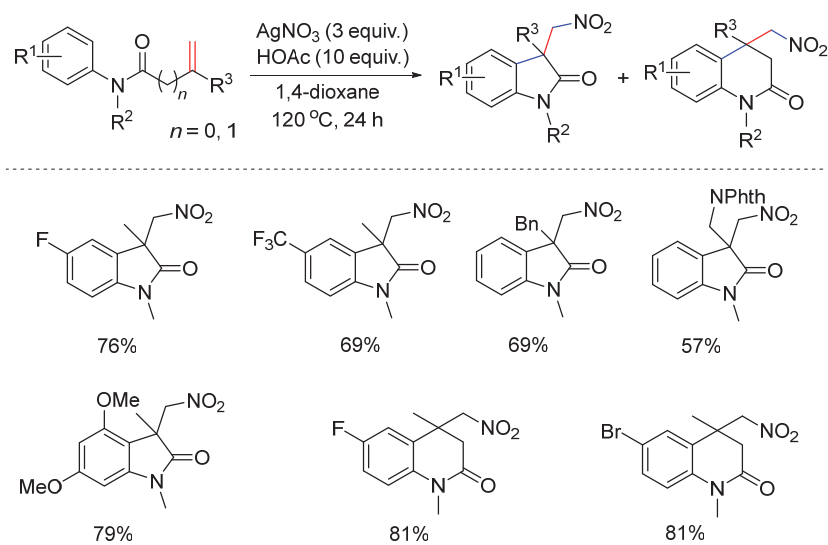
氮唑、四氮唑取代的吲哚-2-酮化合物, 这为合成更为复杂的氮杂环化合物提供了一种便捷的方法. 机理实验表明, 首先 TMSN₃ 被 Ce(IV) 氧化形成叠氮自由基, 然后与 *N*-芳基丙烯酰胺加成/环化形成自由基中间体, 被 Ce(IV) 或 Ag(I) 氧化形成芳基碳正离子, 最后去质子、芳构化得到最终产物.

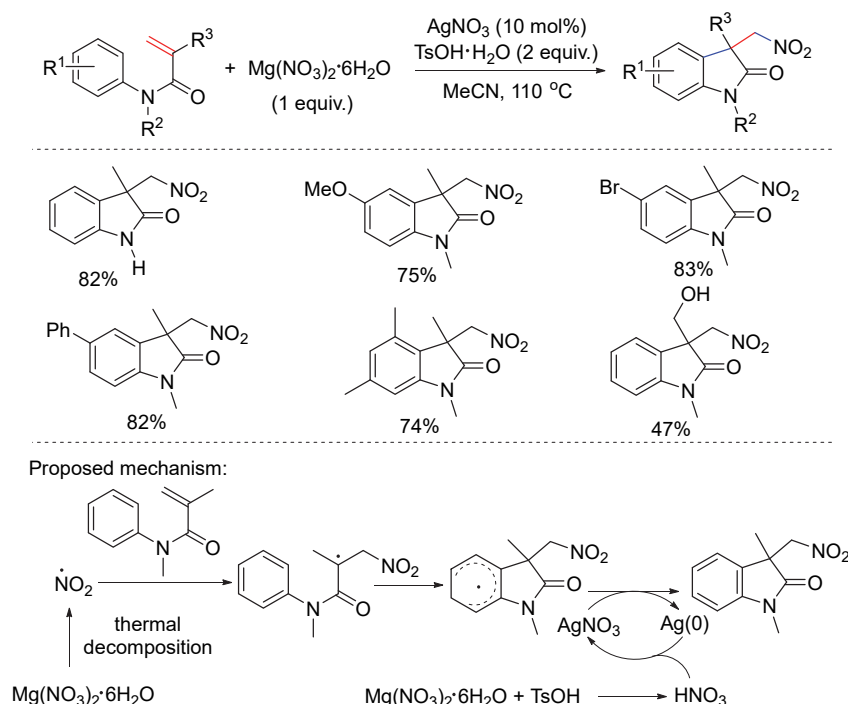
同年, 杨尚东课题组^[34]发现, 将上述体系中的氧化剂 Ce(SO₄)₂ 换成添加剂 Zr(NO₃)₄•5H₂O, 适当升高反应温度和延长反应时间, 在其它条件不变的情况下, 也可以得到 C(3)叠氮/烷基二取代吲哚-2-酮(Scheme 11). 与焦宁团队报道的反应相比, 该反应大大降低了添加剂的用量, 具有更为广阔的底物范围. 含有特定基团的产物经过进一步修饰可以得到 C(3)-五元螺环吲哚-2-酮衍生物, 如具有镇痛作用的 horsfiline 和受体拮抗剂 CR TH2. 向反应体系中加入自由基捕获剂, 目标产物被抑制, 且通过气相色谱-质谱联用仪(GC-MS)检测到了自由基捕获剂 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)与叠氮自由基加成产物. 因此, 作者提出了自由基机理: 首先 TMSN₃ 与 AgNO₃ 作用形成 AgN₃, 随后发生裂解形成叠氮自由基, 与 *N*-芳基丙烯酰胺加成/环化形成芳基自由基, 进一步被氧化、去质子得到目标产物. 另一种可能是 AgN₃ 直接与底物双键加成形成 Ag(I) 中间体, 被氧化形成自由基中间体, 经自由基反应途径得到最终产物.

2.2 硝基自由基前体构建 C—N 键

硝基化合物被广泛应用于医药、工业和燃料等领域, 在有机合成中也是重要的中间体^[35]. 2014 年, 李亚民课题组^[36]报道了一种银促进 *N*-芳基丙烯酰胺的 1,2-硝化/芳基化反应(Scheme 12). 反应所用的 AgNO₃ 不仅能作为催化剂促进反应的顺利进行, 同时还作为硝基自由基的来源, 在乙酸为添加剂, 1,4-二氧六环为溶剂, 反应温度 120 °C 等反应条件下, 得到了 C(3)硝基/烷基二取代吲哚-2-酮或喹啉-2-酮衍生物. 改变 *N*-芳基丙烯酰胺上的取代基, 没有发现明显的电子效应. 该反应对于苯基、卤素、三氟甲基、邻苯二甲酰亚胺基等官能团具有良好的耐受性. 芳环上二取代的底物同样获得良好的收率. 该反应为合成 C(3)硝基/烷基二取代吲哚-2-酮或喹啉衍生物提供了一种有效的方法, 但是对于有机酸和溶剂用量还有待改善.

2015 年, 杨尚东课题组^[37]报道了一种银催化 *N*-芳基丙烯酰胺的 1,2-硝化/芳基化反应(Scheme 13). 与文献已经报道的工作相比, 该方法很大程度地降低了自由基前体的用量, 且使用 Mg(NO₃)₂•6H₂O 作为硝基自由基前体, 仅使用 10 mol% AgNO₃ 作为催化剂, MeCN 作为溶剂, 在 110 °C 条件下加入对甲苯磺酸, 同样可以得到 C(3)硝基/烷基二取代吲哚-2-酮. 该反应具有良好的耐

图式 11 银催化 *N*-芳基丙烯酰胺的叠氮化反应Scheme 11 Silver-catalyzed azido reaction of *N*-arylacrylamides图式 12 银促进 *N*-芳基丙烯酰胺的硝化反应Scheme 12 Silver-promoted nitration of *N*-arylacrylamides



图式 13 银催化 *N*-芳基丙烯酰胺的硝化反应
Scheme 13 Silver-catalyzed nitration of *N*-arylacrylamides

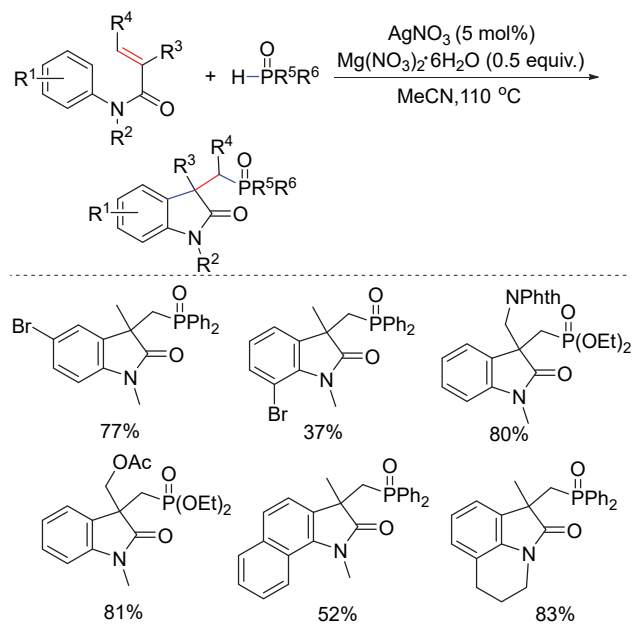
受性,极大地降低了有机酸和溶剂的用量,且 N 原子上无保护基团的底物也能高产率地得到目标产物. 硝基经进一步转化可以得到 C(3)-氨基或螺环取代的吡啶-2-酮衍生物. 机理实验研究表明,首先 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 热裂解形成硝基自由基,然后与 *N*-芳基丙烯酰胺发生自由基加成串联环化反应,进一步形成芳基自由基中间体,最后被氧化、去质子得到最终产物.

3 C—P 键的构建

3.1 磷酰基自由基前体构建 C—P 键

芳香族有机磷化物广泛存在于核苷酸、药物分子和配体中^[38]. 因此,开发一种简便构建 C—P 键的方法具有重要意义^[39]. 2013 年,杨尚东课题组^[40]报道了一种银催化 *N*-芳基丙烯酰胺的 1,2-膦酰化/芳基化反应(Scheme 14). 该反应使用二苯基氧磷作为膦酰基自由基前体, AgNO_3 作为催化剂, MeCN 作为溶剂,在 100 °C 条件下,得到 C(3)膦酰基/烷基二取代吡啶-2-酮或喹啉-2-酮衍生物. 值得一提的是,作者发现向反应体系加入适量的添加剂 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 有助于提高反应的产率,且催化剂用量由 50 mol% 降低到 5 mol%. 该方法具有良好的官能团耐受性和广阔的底物范围,取代基位于芳环对位和烯炔 α 位时,均可以以中等至良好的产率得到目标产物. 当邻位有取代基时产率降低明显,说明该反应的空间位阻效应影响较大. 此外,还发现萘环和四氢喹啉的衍生

物经环化也可以得到对应产物,但对于活性更低的杂芳环底物,如吡啶、嘧啶、喹诺酮,反应不能发生. 作者通过一系列控制实验和反应体系 pH 值的变化,证明体系中有 $\text{Ph}_2(\text{O})\text{PAg}$ 的生成,且是反应的关键步骤,机理实验进一步验证了该反应是自由基机理.



图式 14 银催化 *N*-芳基丙烯酰胺的膦酰化反应
Scheme 14 Silver-catalyzed phosphonylation of *N*-arylacrylamides

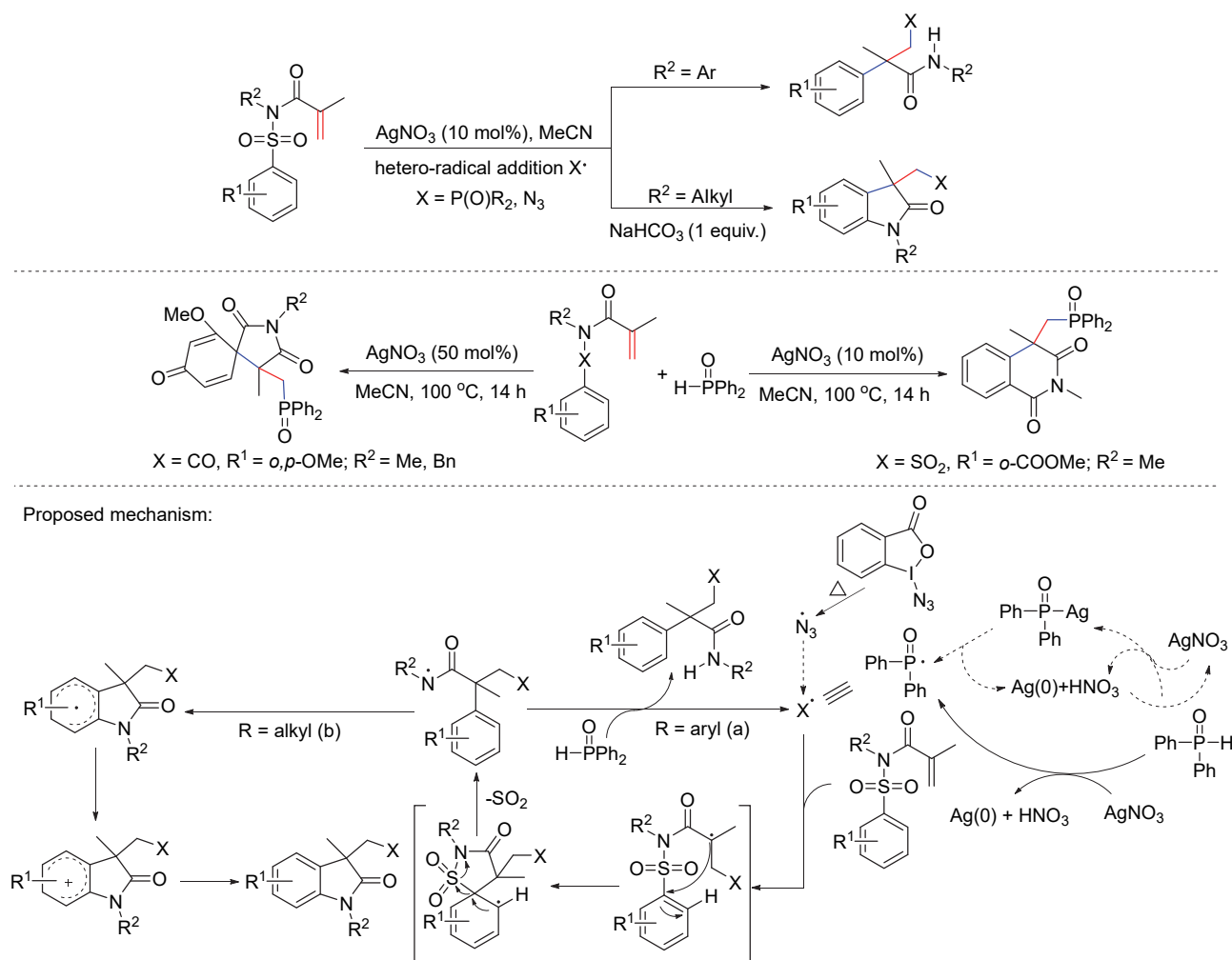
2014 年, Nevado 课题组^[41]也报道了一种活化烯烃的膦酰化/芳基化反应(Scheme 15). 使用丙烯磺酰胺作为反应底物, 与不同的自由基前体(叠氮化试剂和二苯基氧磷)反应, 当 N 原子的保护基团是芳基时, 得到具有立体中心的 α -芳基- β -膦酰基或叠氮磺酰胺, 取代基为烷基时, 得到螺环化合物或 C(3)-二取代吡啶-2-酮衍生物. 与 *N*-芳基丙烯磺酰胺为原料的反应体系比较, 该体系可以精准地得到间位取代的吡啶-2-酮, 具有优异的区域选择性, 进一步突出了该方法的合成潜力. 控制实验表明, 该方法对碱的耐受性良好, 但是路易斯酸会促使原料的分解, 不利于反应的进行. 当芳基磺酰基被富电子的苯甲酰基取代时, 可以得到良好收率的螺环化合物, 向反应体系加入适量 NaHCO_3 可以得到间位取代的吡啶-2-酮衍生物, 产率适中. 此外, 还发现当芳基磺酰胺基团的邻位引入酯基时, 可以得到 66% 产率的异喹啉二酮衍生物. 作者通过一系列控制实验和机理实验, 推测反应机理如下, 首先膦酰基或叠氮自由基与底物双键加

成构建新的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—P}$ 或 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—N}$ 键, 得到烷基自由基, 然后 1,4-芳基迁移/脱磺酰化形成酰胺自由基, 最后当 N 原子的保护基为芳基时则得到酰胺类化合物, 保护基为烷基时则环化、被氧化、去质子得到 C(3)膦酰或叠氮/烷基二取代吡啶-2-酮衍生物.

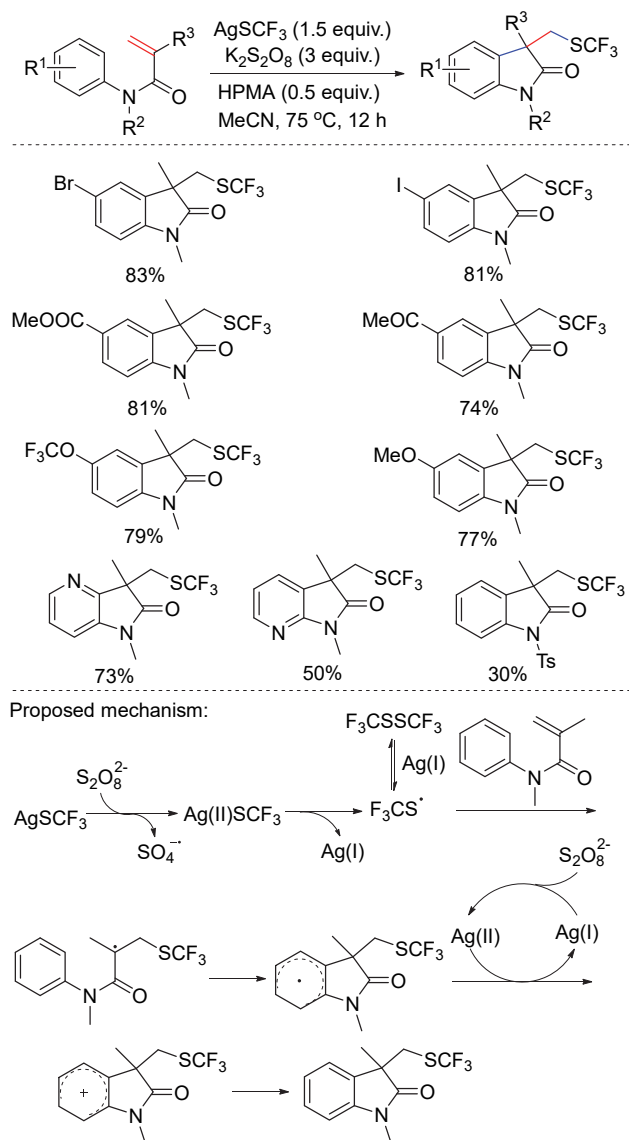
4 C—S 键的构建

4.1 三氟甲硫基自由基前体构建 C—S 键

三氟甲硫基(CF_3S)具有特殊的亲脂性和高电负性生物学特性, 不仅可以提高膜的渗透性和吸收率, 还可以增强母核分子的稳定性, 因此受到了化学工作者的青睐^[42]. 引入三氟甲硫基可以直接利用亲核或亲电的 CF_3S 试剂, 但其反应历程涉及的自由基型反应途径研究较少. 2014 年, 王细胜课题组^[43]报道了一种银促进 *N*-芳基丙烯磺酰胺的 1,2-三氟甲硫基化/芳基化反应(Scheme 16). AgSCF_3 既作为催化剂又作为三氟甲硫基自由基前体, 在过氧化物 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 、有机碱六甲基磷酰胺(HMPA),



图式 15 银促进丙烯磺酰胺类化合物的膦酰化/叠氮化反应
Scheme 15 Silver-promoted phosphonylation/azidation of acrylsulfonamides



图式 16 银促进 *N*-芳基丙烯酰胺的三氟甲基硫化反应
Scheme 16 Silver-promoted trifluoromethylthiolation of *N*-arylacrylamides

溶剂 MeCN, 120 °C 条件下可以得到 C(3)三氟甲基硫基/烷基二取代吲哚-2-酮。改变芳环上的取代基团, 没有发现明显的电子效应。对于卤素、乙酰基、酯基、三氟甲氧基、甲氧基等官能团均具有良好的耐受性, 活性更低的吡啶环也可以获得中等以上的产率, 但需要加大催化剂和氧化剂的用量。此外, 作者还发现当 N 原子取代基团为对甲苯磺酰基(Ts)时, 也可以得到少量的产物, 目前在已知文献合成吲哚-2-酮衍生物的方法中, 对 Ts 基团容忍性的报道很少。控制实验证明了 AgSCF₃ 在反应中的关键作用。实验机理表明, 首先 Ag(I)SCF₃ 被 K₂S₂O₈ 氧化得到 Ag(II)SCF₃, 自身单电子氧化得到三氟甲基自由基, 然后与 *N*-芳基丙烯酰胺加成/环化得到芳基自由基中间体, 进一步被氧化得到芳基正离子中间体, 最

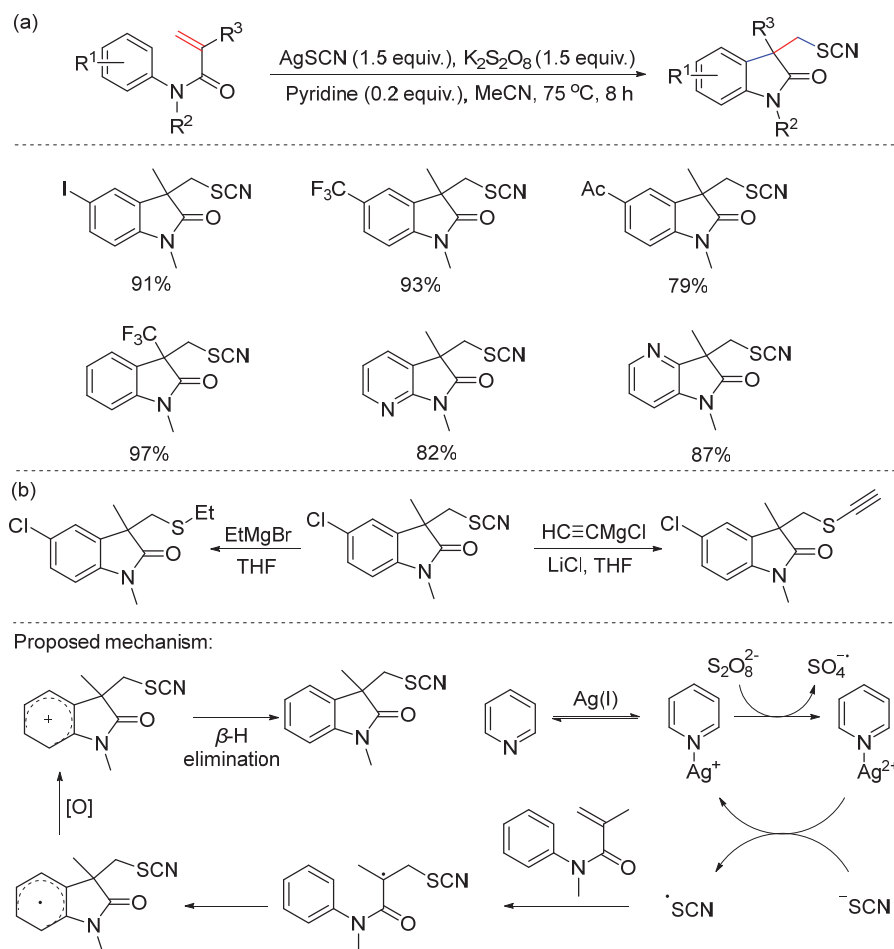
后去质子芳构化得到最终产物。

4.2 硫氰基自由基前体构建 C—S 键

烷基硫氰酸酯广泛存在于天然产物和药物分子中, 具有特殊的生物活性。预官能化的底物与硫氰化试剂反应, 过渡金属或非金属催化的硫氰化反应, 都可以在分子中引入硫氰基团。烯烃的双官能化反应具有高步骤经济性和原子利用率的优点, 但利用烯烃双官能的芳基硫氰化反应报道极少。2018 年, 冯文化课题组^[44]报道了一种银和吡啶共同促进 *N*-芳基丙烯酰胺的 1,2-硫氰化/芳基化反应(Scheme 17, a)。已有报道 AgSCN 可以作为稳定的硫氰基自由基前体^[45], 但在该反应中 AgSCN 还能同时扮演催化剂的角色, 在 K₂S₂O₈ 为氧化剂、吡啶为催化剂、MeCN 为溶剂, 在 75 °C 的反应条件下得到了 C(3)硫氰基/烷基二取代吲哚-2-酮。底物拓展结果表明, 底物含有吸电子取代基时更有利于反应的进行, 活性较低的吡啶环也能发生反应并获得良好的产率, 克级规模的产率依旧保持良好。硫氰基是具有多功能的化学基团, 产物经进一步修饰可以得到硫醚、硫代炔、三氟甲基硫醇等取代的吲哚-2-酮衍生物(Scheme 17, b)。有关机理实验验证了自由基反应机理, 控制实验和已知文献报道^[46-47]表明吡啶在反应体系中不仅起到碱的作用, 还作为配体促进 Ag(I)向 Ag(II)-吡啶配合物的转化, 进一步说明了 Ag(II)在 NCS⁻转化为 NCS•的关键作用。

5 结论与展望

本文列举了在过渡金属银的作用下, 通过与不同的自由基前体反应, 经过不同的成键形式(C—C、C—N、C—P、C—S), 可以得到叠氮基、硝基、磷酰基、二氟甲基、三氟甲基、硫基、硫氰基、烷基、烷酰基 C(3)-二取代吲哚-2-酮的反应实例。该类反应具有条件简单、易于操作、催化剂毒性低、起始原料廉价、易于制备和储存的特点, 展现出独特的合成优势, 为合成复杂药物分子提供了一种可能的方法。显而易见的是, 该领域尽管已有所发展, 并初步显示出其潜在的应用性, 但该领域仍然存在一些关键问题亟待解决。(1)可使用的银盐有限, 且大部分都需要过氧化物的参与, 反应途径过于单一, 局限于单电子氧化的反应途径, 而单电子还原的途径鲜有报道。(2)反应产物中构筑了新的手性中心, 但在手性控制方面发展较为缓慢。(3)当底物中有两个不同的反应位点时, 区域选择性较差, 部分合成方法电子效应明显, 导致底物适用范围有限且总体产率不高。因此, 未来在该领域, 可以进一步拓展多样化的反应形式, 开发更高效的银催化剂, 发展温和的反应条件, 在立体选择性、区域选择性、自由基前体种类的兼容性等多个方面仍有极大的提升空间。



图式 17 银促进 *N*-芳基丙烯酰胺的硫氰化反应
Scheme 17 Silver-promoted thiocyanation of *N*-arylacrylamides

References

- [1] Dalpozzo, R. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2063.
- [2] Kaur, M.; Singh, M.; Chadha, N.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 858.
- [3] Millemaggi, A.; Taylor, R.-J.-K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4527.
- [4] Ding, Z.; Zhou, M.; Zeng, C. *Arch. Pharm.* **2020**, 353, 1900367.
- [5] Luo, W.-M.; Yu, Q.-S.; Kulkarni, S.-S.; Parrish, D.-A.; Holloway, H.-W.; Tweedie, D.; Shafferman, A.; Lahiri, D.-K.; Brossi, A.; Greig, N.-H. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 2174.
- [6] Yu, Q.-S.; Zhu, X.-X.; Holloway, H.-W.; Whittaker, N.-F.; Brossi, A.; Greig, N.-H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3684.
- [7] Sumpter, W.-C. *Chem. Rev.* **1945**, 37, 443.
- [8] Yamamoto, K.; Qureshi, Z.; Tsoung, J.; Pisella, G.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4954.
- [9] Jang, Y.-J.; Larin, E.-M.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 11927.
- [10] (a) Rodríguez, J.-F.; Zhang, A.; Bajohr, J.; Whyte, A.; Mirabi, B.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 18478.
(b) Marchese, A.-D.; Wollenburg, M.; Mirabi, B.; Abel-Snape, X.; Whyte, A.; Glorius, F.; Lautens, M. *ACS Catal.* **2020**, 10, 4780.
- [11] Sperger, T.; Le, C.-M.; Lautens, M.; Schoenebeck, F. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 2914.
- [12] Marchese, A.-D.; Larin, E.-M.; Mirabi, B.; Lautens, M. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1605.
- [13] (a) Liu, Y.-J.; Lin, L.-Q.; Han, Y.-H.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 2705 (in Chinese).
(刘颖杰, 林立青, 韩莹微, 张鑫, 有机化学, **2019**, 39, 2705.)
- (b) Wang, L.-L.; Zhang, Z.-Y.; Han, H.-B.; Liu, X.-L.; Bu, Z.-W.; Wang, Q.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 12 (in Chinese).
(王乐乐, 张子莹, 韩华彬, 刘雄利, 卜战伟, 王琪琳, 有机化学, **2021**, 41, 12.)
- (c) Abdulkader, A.; Zhang, Y.-H.; Zhang, Z.-P.; Liu, C.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, 36, 875 (in Chinese).
(阿不力米提·阿布都卡德尔, 张永红, 张增鹏, 刘晨江, 有机化学, **2016**, 36, 875.)
- (d) Zhao, Y.; Lv, Y.; Xia, W. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 424.
- (e) Singh, J.; Sharma, A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 4284.
- [14] (a) Weibel, J.-M.; Blanc, A.; Pale, P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3149.
(b) Álvarez-Corral, M.; Muñoz-Dorado, M.; Rodríguez-García, R. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3174.
(c) Naodovic, M.; Yamamoto, H. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3132.
(d) Fang, G.-C.; Cong, X.-F.; Zanoni, G.; Liu, Q.; Bi, X.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1422.
- [15] (a) Mai, W.-P.; Wang, J.-T.; Yang, L.-R.; Yuan, J.-W.; Mao, P.; Xiao, Y.-M.; Qu, L.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 1958 (in Chinese).
(买文鹏, 王继涛, 杨亮茹, 袁金伟, 毛璞, 肖咏梅, 屈凌波, 有机化学, **2014**, 34, 1958.)
(b) Chen, J.-R.; Yu, X.-Y.; Xiao, W.-J. *Synthesis* **2015**, 47, 604.
(c) Song, R.-J.; Liu, Y.; Xie, Y.-X.; Li, J.-H. *Synthesis* **2015**, 47, 1195.
(d) Li, C.-C.; Yang, S.-D. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4365.
(e) Wu, Y.-C.; Xiao, Y.-T.; Yang, Y.-Z.; Song, R.-J.; Li, J.-H.; *ChemCatChem* **2020**, 12, 5312.
- [16] For recent reviews, see:
(a) Baudoin, O. *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1395; *Angew. Chem., Int.*

- Ed.* **2007**, 46, 1373.
- (b) Gooßen, L.-J.; Rodríguez, N.; Gooßen, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 3100.
- (c) Satoh, T.; Miura, M. *Synthesis* **2010**, 3395.
- (d) Rodríguez, N.; Gooßen, L.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5030.
- (e) Shang, R.; Liu, L. *Sci. China: Chem.* **2011**, 54, 1670.
- (f) Dzik, W.-I.; Lange, P.-P.; Gooßen, L.-J. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2671.
- (g) Cornella, J.; Larrosa, I. *Synthesis* **2012**, 653.
- [17] Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2222.
- [18] Bai, Q.-F.; Jin, C.-G.; He, J.-Y.; Feng, G.-F. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2172.
- [19] Gao, Q.-S.; Jin, Q.; Chen, Y.; Sun, J.; Zhou, M.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, 42, 257 (in Chinese).
(高启升, 荆祺, 陈阳, 孙京, 周明东, 有机化学, **2022**, 42, 257.)
- [20] Beck, E.; Grimster, N.; Hatley, R.; Gaunt, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2528.
- [21] Wang, H.; Guo, L.-N.; Duan, X.-H. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10370.
- [22] Li, Y.-H.; Wang, J.-J.; Wei, X.-H.; Yang, S.-D. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 638 (in Chinese).
(李永红, 王君姣, 魏小红, 杨尚东, 有机化学, **2015**, 35, 638.)
- [23] Kanyiva, K.-S.; Makino, S.; Shibata, T. *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 496.
- [24] For selected book chapters and reviews, see:
(a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J.-L.; Del Pozo, C.; Sorochinsky, A.-E.; Fustero, S.; Soloshonok, V.-A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
(b) Gillis, E.-P.; Eastman, K.-J.; Hill, M.-D.; Donnelly, D.-J.; Meanwell, N.-A. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315.
(c) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J.-L.; Soloshonok, V.-A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.
- [25] (a) Blackburn, G.-M.; England, D.-A.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 930.
(b) Xu, Y.; Aoki, J.; Shimizu, K.; Umez-Goto, M.; Hama, K.; Takanezawa, Y.; Yu, S.; Mills, G.-B.; Arai, H.; Qian, L.; Prestwich, G.-D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3319.
(c) Meanwell, N.-A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529.
- [26] Wang, C.; Chen, Q.; Guo, Q.-P.; Liu, H.; Xu, Z.-Q.; Liu, Y.-B.; Wang, M.-R.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5782.
- [27] Wang, X.-L.; Wan, W.; Chen, Y.-R.; Li, J.-L.; Jiang, H.-Z.; Wang, Y.; Deng, H.-M.; Hao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3773.
- [28] Wan, W.; Li, J.-L.; Ma, G.-B.; Chen, Y.-R.; Jiang, H.-Z.; Deng, H.-M.; Hao, J. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5308.
- [29] (a) Middleton, W.-J.; Bingham, E.-M. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2883.
(b) Hagele, G.; Haas, A. *J. Fluorine Chem.* **1996**, 76, 15.
(c) Lal, G.-S.; Pez, G.-P.; Pesaresi, R.-J.; Prozon, F.-M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048.
(d) Singh, R.-P.; Majumder, U.; Shreeve, J.-M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6263.
(e) Umemoto, T.; Singh, R.-P.; Xu, Y.; Saito, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 18199.
- [30] Li, Y.-L.; Wang, J.-B.; Wang, X.-L.; Cao, Y.; Deng, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6052.
- [31] For some examples, see:
(a) Saha, G.; Khanapure, S.-P.; Powell, W.-S.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6313.
(b) Kim, S.; Adiyaman, Y.; Saha, G.; Powell, W.-S.; Rokach, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4445.
(c) Pinney, K.-G.; Mejia, M.-P.; Villalobos, V.-M.; Rosenquist, B.-E.; Petit, G.-R.; Verdier-Pinard, P.; Hamel, E. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, 8, 2417.
- (d) Dutta, A.-K.; Fei, X.-S.; Vaughan, R.-A.; Gaffaney, J.-D.; Wang, N.-N.; Lever, J.-R.; Reith, M.-E. *Life Sci.* **2001**, 68, 1839.
- (e) Hennessy, E.-T.; Betley, T.-A. *Science* **2013**, 340, 591.
- For some reviews, see:
(f) Gramlich, E.-M.-P.; Wirges, C.-T.; Manetto, A.; Carell, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 8350.
(g) Amblard, F.; Cho, J.-H.; Schinazi, R.-F. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4207.
(h) Sletten, E.-M.; Bertozzi, C.-R. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 666.
(i) Schilling, C.-I.; Jung, N.; Biskup, M.; Schepers, U.; Bräse, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4840.
(j) Huryn, D.-M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745.
- [32] For some general reviews, see:
(a) Chiba, S. *Synlett* **2012**, 21.
(b) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5320; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 5188.
(c) Driver, T.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3831.
(d) Minozzi, M.; Nanni, D.; Spagnolo, P. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7830.
- [33] Yuan, Y.-Z.; Shen, T.; Wang, K.; Jiao, N. *Chem. Asian J.* **2013**, 8, 2932.
- [34] Wei, X.-H.; Li, Y.-M.; Zhou, A.-X.; Yang, T.-T.; Yang, S.-D. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4158.
- [35] Barrett, A.-G.-M.; Graboski, G.-G. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 751.
- [36] Li, Y.-M.; Shen, Y.-H.; Chang, K.-J.; Yang, S.-D. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2119.
- [37] Wei, X.-H.; Wu, Q.-X.; Yang, S.-D. *Synlett* **2015**, 26, 1417.
- [38] (a) Jeught, S.-V.; Stevens, C.-V. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2672.
(b) George, A.; Veis, A. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 4670.
(c) Bialy, L.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3814.
(d) Alexandre, F.; Amador, A.; Bot, S.; Caillet, C.; Convard, T.; Jakubik, J.; Musiu, C.; Poddesu, B.; Vargiu, L.; Liuzzi, M.; Roland, A.; Seifer, M.; Standring, D.; Storer, R.; Dousson, C.-B. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 392.
- [39] (a) Glueck, D.-S. *Top. Organomet. Chem.* **2010**, 31, 65.
(b) Baillie, C.; Xiao, J.-L. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 477.
(c) Coudray, L.; Mxontchamp, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3601.
(d) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 827.
(e) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F.-R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 140.
- [40] Li, Y.-M.; Sun, M.; Wang, H.-L.; Tian, Q.-P.; Yang, S.-D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3972.
- [41] Kong, W.-Q.; Merino, E.; Nevado, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5078.
- [42] (a) Leo, A.; Hansch, C.; Elkins, D. *Chem. Rev.* **1971**, 71, 525.
(b) Yagupol'skii, L.-M.; Il'chenko, A.-Y.; Kondratenko, N.-V. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, 43, 32.
(c) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R.-W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165.
(d) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 827.
(e) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F.-R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 140.
- [43] Yin, F.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1128.
- [44] Kong, D.-L.; Du, J.-X.; Chu, W.-M.; Ma, C.-Y.; Tao, J.-Y.; Feng, W.-H. *Molecules* **2018**, 23, 2727.
- [45] Zeng, Y.-F.; Tan, D.-H.; Chen, Y.; Lv, W.-X.; Liu, X.-G.; Li, Q.; Wang, H. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1511.
- [46] Bruhlman, R.-J.; Verhoeven, F.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1401.
- [47] Vosburgh, W.-C.; Cogswell, S.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 2412.

(Cheng, F.)