

基于过渡金属及可见光催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺合成进展

唐 林*, 贾锋娟, 吴太俊, 余蕊均

(信阳师范大学 化学化工学院, 河南 信阳 464000)

摘要: 当引入二氟烷基后, 有机小分子会表现出独特的生物活性, 这一特性被广泛应用在药物设计中。此外, γ -内酰胺作为最重要的一类含氮杂环, 其在合成和药物化学中被广泛应用。因此, 探索 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成策略是一项重要的研究课题。综述了近年来过渡金属及可见光催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺合成方法, 对反应机理及其局限性进行探讨, 并对未来的发展方向进行展望。

关键词: 3,3-二氟- γ -内酰胺; 自由基; 过渡金属催化; 可见光催化; 环加成

中图分类号: O626

文献标志码: A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Progress in transition-metal- and photoredox-catalyzed 3,3-difluoro- γ -lactam synthesis

TANG Lin*, JIA Fengjuan, WU Taijun, YU Ruijun

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China)

Abstract: Introduction of a difluoroalkyl into small organic molecules would improve their bioactivity, which was prevalently used in drug design. In addition, γ -lactam, as one of the most important nitrogen-containing heterocyclic rings, was widely applied in synthetic and medicinal chemistry. Therefore, the development of synthetic strategies for 3,3-difluoro- γ -lactam was a valuable research topic. The methods of transition-metal- and photoredox-catalyzed 3,3-difluoro- γ -lactam synthesis were summarized, the mechanism and limitation of the reaction were discussed, and the future development direction was prospected.

Key words: 3,3-difluoro- γ -lactam; radical; transition-metal-catalyzed; photoredox-catalyzed; cycloaddition

0 引言

20 世纪 40 年代末, 药物化学研究者发现有机分子中引入含氟基团可以显著影响其化学、物理以及生物特性, 具体表现为酸度、溶解度、构象、疏水性、代谢稳定性、氢键能力和生物利用度等性质的改变。自此之后, 含氟化合物的构建在有机化学以及药物化学领域, 一直是重要且备受关注的研究方向^[1-4]。据统计, 在临床研究中大约 35% 的活性药物成分含有至少一个氟原子。目前, 含氟分子被广泛应用于合成药物、农用化学品、食品和功能材料等领域。因此, 通过发展新型而有效的

氟化及氟烷基化方法来引入含氟基团, 具有非常重要的研究意义。

γ -内酰胺是有机化学中最有价值的结构骨架之一, 其广泛存在于天然生物碱、药物和生物活性分子中^[5-8]。例如, 左乙拉西坦、氯噻酮和罗匹尼罗是近年来最畅销的药物; Analinoprimidines 是常用的农用化学杀菌剂; 百部酰胺可用于呼吸系统疾病的治疗。 γ -内酰胺依靠其潜在的反应性和独特的转化选择性被广泛用作合成化学中的通用构建模块, 特别是在塑料合成以及制药行业。因此, 在过去的几十年中, 开发 γ -内酰胺的有效合成方法受到了相当大的关注。经典的方法主要包括 β -内

收稿日期: 2024-08-03; 修回日期: 2024-11-05; * 通信联系人, E-mail: lintang@xynu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目(21602190); 河南省高等学校重点科研项目(23A150022)

作者简介: 唐 林(1986—), 男, 湖南衡阳人, 副教授, 博士, 主要从事有机氟化学和自由基化学研究。

引用格式: 唐林, 贾锋娟, 吴太俊, 等. 基于过渡金属及可见光催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺合成进展[J]. 信阳师范大学学报(自然科学版), 2026, 39(1): 79-85.

TANG Lin, JIA Fengjuan, WU Taijun, et al. Progress in transition-metal- and photoredox-catalyzed 3,3-difluoro- γ -lactam synthesis[J]. Journal of Xinyang Normal University (Natural Science Edition), 2026, 39(1): 79-85.

酰胺的扩环^[9-11]、[3+2]环加成^[12-14]、路易斯酸或过渡金属催化的串联环化^[15]、自由基介导的环化等^[16-18]。由于含氟的 γ -内酰胺具备含氟分子以及 γ -内酰胺的双重性质,此类化合物将展现出非常广阔的应用前景。目前,已经有商业化的含氟 γ -内酰胺药物分子,比如,艾伏尼布(Ivosidenib)可作为异柠檬酸脱氢酶-1突变癌症的强效口服靶向抑制剂;阿托吉泮(Atogepant)是一种用于治疗偏头痛的药物(图1)。这些药物虽然含有氟原子和 γ -内酰胺骨架环,但是氟原子并没有直接出现在 γ -内酰胺骨架环上。

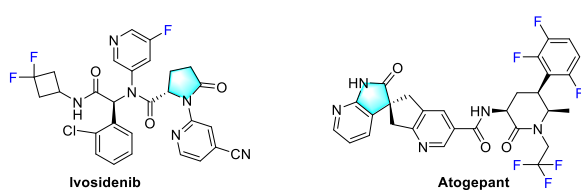


图1 含有二氟烷基和 γ -内酰胺的药物分子

Fig. 1 Representative drug molecules containing γ -lactam and fluorine moieties

因此,发展有效的合成策略来构建直接连有二氟烷基的 γ -内酰胺类化合物,可为药物分子的筛选提供新的途径和化合物分子库。基于这一研究背景,近年来已经出现了一些3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法,这些方法主要在过渡金属或可见光催化作用下通过自由基历程实现。本文将根据不同的催化模式分别介绍3,3-二氟- γ -内酰胺的合成策略。

1 过渡金属催化的3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法

过渡金属催化是有机合成中最常用且最高效的合成手段之一。目前过渡金属催化的3,3-二氟- γ -内酰胺的合成主要依赖于自由基环化,常用的金属有铜、钯、镍和铑。下面将按反应过程中所使用的过渡金属的种类来依次介绍。

1.1 铜催化的3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法

日本NAGASHIMA等^[19]于2001年首次报道了铜催化的N-烯丙基二氟卤乙酰胺的自由基环化反应(图2)。该合成策略在CuX/bipy催化下,N-烯丙基二氟卤乙酰胺通过失去卤原子可转化为相应的二氟烷基碳自由基,进而与碳-碳双键发生分子内的自由基环加成实现3,3-二氟- γ -内酰胺的合成。该方法中各种不同卤素的活性次序为I > Br > Cl。反应中氮原子必须用苯甲酰基或者对

甲基苯磺酰基保护,导致底物范围受限,这也是该方法的局限性之一。

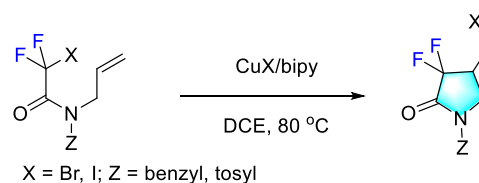


图2 铜催化N-烯丙基二氟卤乙酰胺的自由基环化

Fig. 2 Cu-catalyzed radical cyclization of N-allylhalodifluoroacetamides

2017年,东北师范大学LYU及其合作者报道了一种碘化亚铜催化的二氟卤乙酰胺与烯烃的自由基[3+2]环加成反应(图3)^[20]。通过一价与二价铜的催化循环,二氟卤乙酰胺首先被转化成相应的二氟烷基碳自由基,接下来分别与烯烃发生分子间的自由基加成/亲核环化等转化,最终实现了33个不同取代的3,3-二氟- γ -内酰胺分子合成,分离收率高达94%。该方法的主要缺点就是反应温度较高。

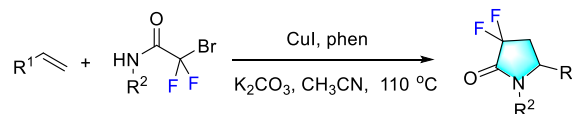


图3 铜催化二氟卤乙酰胺与烯烃的自由基[3+2]环加成

Fig. 3 Cu-catalyzed radical [3+2] cycloaddition of difluoroacetamides with alkenes

同年,LYU等^[21]及其合作者将此催化体系应用到了二氟卤乙酰胺与炔烃的自由基[3+2]环加成反应中(图4)。一价的铜还原二氟卤乙酰胺为二氟烷基碳自由基,同时自身被氧化为二价铜。生成的二氟烷基碳自由基与炔烃发生区域选择性的自由基加成而构建烯基碳自由基。二价铜原位将烯基碳自由基氧化为相应的碳正离子,自身则被还原为一价铜;然后氨基对碳正离子亲核进攻生成3,3-二氟- γ -内酰胺目标产物。

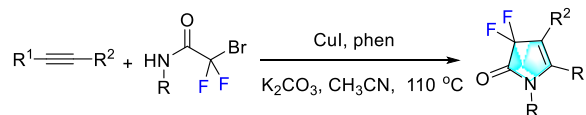


图4 铜催化二氟卤乙酰胺与炔烃的自由基[3+2]环加成

Fig. 4 Cu-catalyzed radical [3+2] cycloaddition of difluoroacetamides with alkynes

天津大学CHEN等^[22]于2017年也报道了一种碘化亚铜催化的二氟卤乙酰胺与烯烃的自由基

[3+2]环加成反应(图5)。该方法以碘化亚铜为催化剂以及五甲基二乙烯三胺(PMDETA)为关键配体,在乙腈中加热到80℃即可实现二氟卤乙酰胺与烯烃的自由基环加成。其中,取代基R可为烷基和芳基,具有底物范围广及反应活性高等优点。文献作者也尝试了二氟氯乙酰胺底物,由于氯原子的低活性,反应不能够有效地发生,这也是该方法的局限性之一。

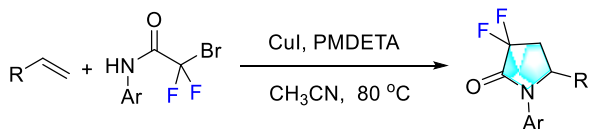


图5 碘化亚铜催化二氟卤乙酰胺与烯烃的自由基[3+2]环加成

Fig. 5 CuI-catalyzed radical [3+2] cycloaddition of difluoroacetamides with alkenes

2019年,安阳师范学院SUN等^[23]开发了一种碘化亚铜催化的*N*-烯丙基二氟卤乙酰胺与二硒化合物的烯炔双官能团化反应(图6)。一价的铜还原*N*-烯丙基二氟卤乙酰胺为二氟烷基碳自由基,同时自身被氧化为二价铜。生成的二氟烷基碳自由基发生分子内环加成构建含3,3-二氟- γ -内酰胺的碳自由基。二价铜原位将二硒化合物氧化为相应的硒自由基,自身被还原为一价铜,然后含3,3-二氟- γ -内酰胺的碳自由基与硒自由基通过自由基加成可构建含硒的3,3-二氟- γ -内酰胺类目标产物。该方法中取代基R¹和R²可为烷基和芳基,底物普适性高。然而,该反应需要在高达120℃的条件下才能有效地发生,这在一定程度上限制了其进一步的合成利用。

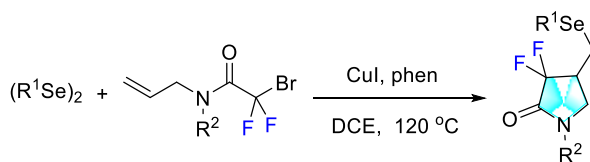


图6 铜催化*N*-烯丙基二氟卤乙酰胺与二硒化合物的自由基环化

Fig. 6 Cu-catalyzed radical cyclization of *N*-allylhalodifluoroacetamides with diselenides

1.2 钯催化的3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法

2018年,西北师范大学TIAN等^[24]设计并合成了一种特定的二硫缩醛类底物,在钯催化剂、配体以及碱性添加剂的作用下,二硫缩醛可与溴二氟乙酸乙酯发生自由基[3+2]环加成构建含二硫

缩醛的3,3-二氟- γ -内酰胺类产物(图7)。该反应中钯催化剂通过零价和一价催化机制进行催化。当取代基R为甲基时,反应可获得收率为77%的目标产物;当R为芳基或取代芳基时,产物收率在59%~88%之间。实验结果表明,此类合成策略可赋予目标产物优良的产率。该方法也具有显而易见的局限性,反应涉及昂贵的钯催化剂以及较高的反应温度(120℃)。

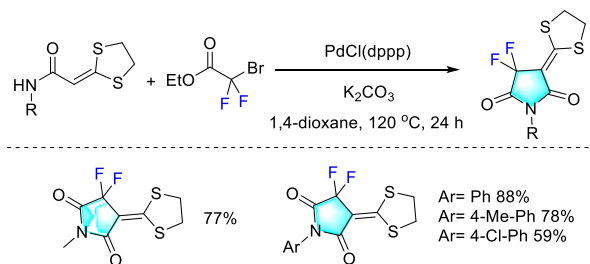


图7 钯催化二硫缩醛与二氟溴乙酸乙酯的自由基[3+2]环加成

Fig. 7 Pd-catalyzed radical [3+2] cycloaddition of dithioacetals with ethyl bromodifluoroacetate

2020年,兰州大学LIU等^[25]报道了一种钯催化*N*-烯丙基二氟卤乙酰胺与联硼酸频哪醇酯的自由基环化反应(图8)。四三苯基膦钯通过单电子转移历程可有效地将*N*-烯丙基二氟卤乙酰胺转化为二氟烷基碳自由基,同时零价钯被氧化为一价钯。生成的二氟烷基碳自由基与碳-碳双键发生分子内环加成,构建含3,3-二氟- γ -内酰胺的碳自由基,其与一价钯相结合生成二价钯物种。所得到的二价钯物种在碳酸铯促进下与联硼酸频哪醇酯发生配体交换,然后再通过还原消除即可构建一系列含硼的3,3-二氟- γ -内酰胺化合物以及零价钯,产物收率在37%~75%之间。与铜和镍催化的自由基环加成方法相比,此类合成策略可以在室温条件下进行,且反应仅需一个小时即可完成,具有条件温和以及反应时间短等优势。美中不足的是,该方法需要使用昂贵的钯催化剂,生产成本较高,这不利于其工业应用。

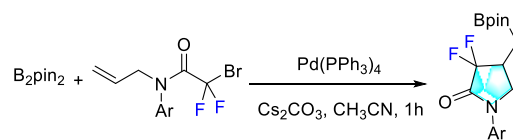


图8 钯催化*N*-烯丙基二氟卤乙酰胺与联硼酸频哪醇酯的自由基环化

Fig. 8 Pd-catalyzed radical cyclization of *N*-allylhalodifluoroacetamides with B2pin2

1.3 镍催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法

2018 年,河南工程学院 MAI 等^[26]发展了一种镍催化的 *N*-烯丙基二氟卤乙酰胺分子内烯烃双官能团化反应(图 9)。该策略在三氟甲磺酸镍催化作用下,*N*-烯丙基二氟卤乙酰胺通过失去卤原子可转化为相应的二氟烷基碳自由基,进而与碳-碳双键发生分子内烯烃碳-碳双官能团化,从而实现各种取代的 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成,分离收率在 57%~92% 之间。但是底物 *N*-烯丙基二氟卤乙酰胺中的氮原子必须用芳基保护,且烷基硼酸很难给出相应的产物。

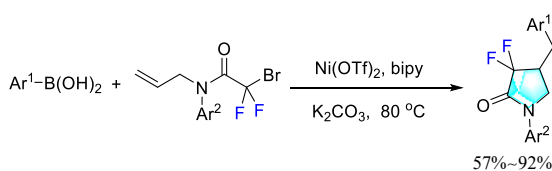


图 9 镍催化 *N*-烯丙基二氟卤乙酰胺与芳基硼酸的自由基环化

Fig. 9 Ni-catalyzed radical cyclization of *N*-allylhalodifluoroacetamide with arylboronic acids

2023 年,中国科学院大连化物所 ZHU 等^[27]在期刊 *Organic Letters* 上报道了一种氯化镍催化的二氟乙酸乙酯、烯烃与芳香胺之间的三组分自由基 [2+2+1] 环加成反应(图 10)。该方法在碘化亚铜催化作用下,叔丁基过氧化物(DTBP)可迅速地攫取二氟乙酸乙酯中羰基 α 位的氢原子,得到相应的二氟乙酸乙酯碳自由基。接下来再分别与芳香烯烃发生自由基加成、氧化、苯胺的亲核取代等转化,最终可实现 3,3-二氟- γ -内酰胺的构筑。虽然此方法具有多样性的优点,但由于使用了易爆炸的过氧化物且反应温度高达 130 °C,因此该方法具有潜在的爆炸风险。此外,较高的能耗也不利于该方法的工业化应用。

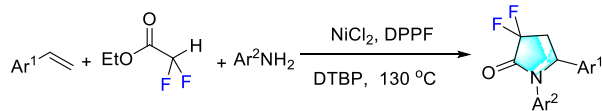


图 10 镍催化二氟乙酸乙酯、烯烃与芳香胺的自由基 [3+2] 环加成

Fig. 10 Ni-catalyzed radical [3+2] cycloaddition of ethyl difluoroacetate, styrene and anilines

1.4 铑催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法

2013 年,华中科技大学 LI 等^[28]设计并合成了一种特定的 *N*-苄基二氟卤亚胺底物,三三苯基膦

氯化铑可通过氧化加成直接插入到碳-溴键之间形成三价铑物种。在酚羟基促进下,苯环通过去芳构化与三价铑物种进行分子内的配体交换,构建含铑的六元环中间体。此中间体通过还原消除可迅速地实现 3,3-二氟- γ -内酰胺的构建。该反应通过酚羟基促进的去芳构化首先实现了 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成,且具有较好的立体选择性。然而,该方法需要使用价格高昂的三三苯基膦氯化铑作催化剂以及当量的碳酸银作促进剂和氧化剂(图 11)。

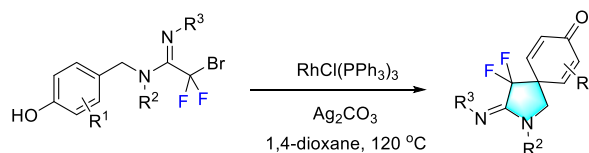


图 11 铑催化 *N*-苄基二氟卤亚胺的环化
Fig. 11 Rh-catalyzed cyclization of *N*-benzylhalodifluoroamines

2 可见光催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法

由于具有能耗低、反应条件温和、可见光资源丰富等突出的优点,可见光催化的有机反应近十多年来已经成为有机合成中持续的研究热点。目前可见光催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成主要依赖于烯烃或者炔烃的自由基环化。下面将根据反应底物的类型来介绍可见光催化的 3,3-二氟- γ -内酰胺合成方法的研究进展。

2.1 可见光催化基于烯烃自由基环化的 3,3-二氟- γ -内酰胺合成方法

2018 年,南开大学 WANG 等^[29]发展了一种可见光催化的 *N*-吡啶甲基二氟溴乙酰胺分子内烯烃双官能团化反应(图 12)。通过可见光的辐射,光催化剂从基态变为激发态,可有效地通过配体金属电荷转移(LMCT)模式将 *N*-吡啶甲基二氟溴乙酰胺转化为相应的 *N*-吡啶甲基二氟溴乙酰胺碳自由基,然后通过分子内的自由基环加成以及与氰基源三甲基硅氰加成,最终以高的立体选择性实现 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成。此合成策略具有底物范围广、反应条件温和及产物收率高等优势,并可实现后续的多样化衍生。唯一的缺点就是所使用的光催化剂相对比较昂贵。2020 年,中南大学 YE 等^[30]报道了一种基于能量转移策略无需光催化的磷酸二氢钾促进的 *N*-烯丙基二氟卤乙酰胺与二硒(硫)化合物间的自由基环化反应(图 13)。

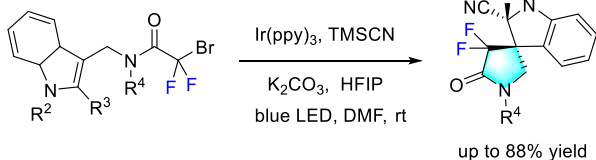


图12 可见光催化 N -吲哚甲基二氟溴乙酰胺的自由基环化
Fig. 12 Photoredox-catalyzed radical cyclization of N -indolymethylbromodifluoroamines

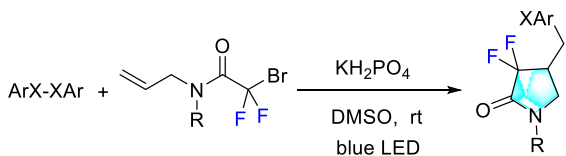


图13 可见光催化 N -烯丙基二氟卤乙酰胺与二硒(硫)化物的环化
Fig. 13 Photoredox-catalyzed cyclization of N -allylhalodifluoroacetamides with diselenides (disulfides)

在可见光照射下,二硒(硫)化合物间吸收能量后发生硫-硫或硒-硒键的均裂,生成相应的二分子硫或硒自由基,然后攫取 N -烯丙基二氟卤乙酰胺中的溴原子而得到 N -烯丙基二氟卤乙酰胺碳自由基。该自由基与碳-碳双键发生自由基加成,构建3,3-二氟- γ -内酰胺碳自由基,继而与另一分子的硫或硒自由基耦合,最终实现含硫或硒的3,3-二氟- γ -内酰胺的构建。该策略不需要额外的添加剂,反应体系简单而高效。

同年,中南大学YE等^[31]又报道了可见光催化的喹啉酮与 N -烯丙基二氟卤乙酰胺的自由基环化反应(图14)。在可见光照射下,光催化剂Ir(ppy)₃被激发态通过LMCT模式将 N -烯丙基二氟卤乙酰胺转化为相应的 N -烯丙基二氟卤乙酰胺碳自由基,再与喹啉酮发生分子间的自由基加成,最后被光催化剂氧化,从而构建含喹啉酮骨架的3,3-二氟- γ -内酰胺衍生物。该反应底物普适性高,易于进一步衍生化,但催化剂价格较高,一定程度上限制了其进一步的合成应用。

2024年,河南中医药大学LI等^[32]课题组发展

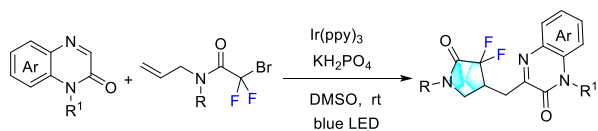


图14 可见光催化 N -烯丙基二氟卤乙酰胺与喹啉酮的环化
Fig. 14 Photoredox-catalyzed cyclization of N -allylhalodifluoroacetamides with quinoxalin-(1H)-ones

了一种可见光/铜双催化的胺、邻羟基苯乙烯与二氟溴乙酸乙酯的三组分自由基[2+2+1]环加成反应(图15)。机理研究表明,苯乙烯中的酚羟基起到了关键的催化作用。从基础研究角度出发,该方法结合了光催化剂和铜催化剂的协同作用,设计思路比较创新。研究首次实现了1,3,4,5-全取代的3,3-二氟- γ -内酰胺的合成,产物具有多样性的特点。从工业应用角度出发,反应需要加入昂贵的铱催化剂以及额外的铜催化剂,这些都是不利因素。

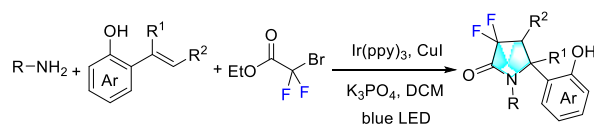


图15 可见光和铜协同催化下的3,3-二氟- γ -内酰胺合成
Fig. 15 Photoredox/Cu-cocatalyzed synthesis of 3,3-difluoro- γ -lactams

2.2 可见光催化基于炔烃自由基环化的3,3-二氟- γ -内酰胺合成方法

2021年,浙江工业大学ZHUANG等^[33]报道了一种基于氢原子转移策略的 N -烯(炔)丙基二氟卤乙酰胺的分子内自由基环化反应(图16)。该方法以荧光素为光催化剂、PMDETA为氢原子供体,在可见光照射下可有效地发生分子内环化/氢原子转移等反应历程,最终可化学选择性地实现目标产物的构建。通过对不同氢原子供体的胺筛选,发现PMDETA是一种非常有效的试剂。该方法不需要使用过渡金属,避免了工业生产中重金属残留等问题。然而,炔烃底物相较于烯烃而言,合成步骤比较繁琐(至少需要4步),且收率比较低。

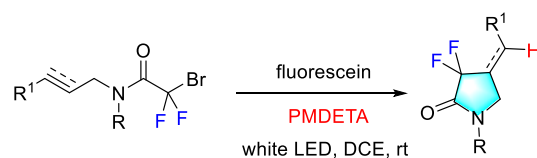


图16 可见光催化 N -烯(炔)丙基二氟卤乙酰胺的自由基环化
Fig. 16 Photoredox-catalyzed radical cyclization of N -allyl (propargyl) halodifluoroacetamides

2023年,华东师范大学WANG等^[34]报道了一种基于氢原子转移策略的 N -炔丙基二氟卤乙酰胺的分子内自由基环化反应(图17)。该方法以硫醇光催化剂、Hantzsch酯作为氢原子供体,在可见光照射下可有效地发生分子内环化/氢原子转移等

反应历程,最终可立体选择性地实现烯基取代的 3,3-二氟- γ -内酰胺衍生物的合成。此策略避免了使用昂贵的过渡金属,反应性价比高,具有较高的工业实用价值。

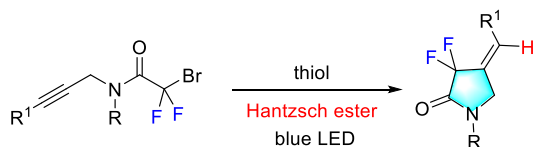


图 17 可见光催化 *N*-炔丙基二氟卤乙酰胺的自由基环化

Fig. 17 Photoredox-catalyzed radical cyclization of *N*-propargylhalodifluoroacetamides

3 结束语

由于 3,3-二氟- γ -内酰胺兼具 γ -内酰胺与含氟分子的双重特性,其将在材料以及医药领域展现

出非常光明的应用前景。首先介绍了过渡金属铜、钯、镍和铑催化 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法,这些方法几乎都是基于烯炔的双官能团化来实现的,仅有 1 例报道涉及炔炔的双官能团化。其次,由于可见光催化的天然优势,将可见光催化应用于 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成也有一些报道,其中有 2 例报道涉及炔炔双官能团化。

因此,今后的研究方向可聚焦于炔炔的双官能团化来实现 3,3-二氟- γ -内酰胺的构建。除了过渡金属催化和光催化外,目前电催化已经成为有机化学重要的合成策略之一。然而,关于电化学条件下 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成却未见诸报端。可以预见的是,电催化以及光电共催化 3,3-二氟- γ -内酰胺的合成方法将会得到蓬勃发展。

参考文献:

- [1] MYKHAILIUK P K. Fluorinated pyrazoles: From synthesis to applications[J]. Chemical Reviews, 2021, 121(3): 1670-1715.
- [2] KIRSCH P. Modern fluoroorganic chemistry [electronic resource]: Synthesis, reactivity, applications[M]. Weinheim: Wiley-VCH, 2004.
- [3] PURSER S, MOORE P R, SWALLOW S, et al. Fluorine in medicinal chemistry[J]. Chemical Society Reviews, 2008, 37(2): 320-330.
- [4] GRYGORENKO O O, MELNYKOV K P, HOLOVACH S, et al. Fluorinated cycloalkyl building blocks for drug discovery[J]. ChemMedChem, 2022, 17(21): e202200365.
- [5] KOIKE T, AKITA M. Fine design of photoredox systems for catalytic fluoromethylation of carbon-carbon multiple bonds[J]. Accounts of Chemical Research, 2016, 49(9) 1937-1945.
- [6] CARUANO J, MUCCIOLI G G, ROBIETTE R. Biologically active γ -lactams: Synthesis and natural sources[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2016, 14(43): 10134-10156.
- [7] DEL CORTE X, LÓPEZ-FRANCÉS A, MAESTRO A, et al. A multicomponent protocol for the synthesis of highly functionalized γ -lactam derivatives and their applications as antiproliferative agents[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(8): 782.
- [8] SONG Di, CAO Xiufang, WANG Jingjing, et al. Discovery of γ -lactam derivatives containing 1,3-benzodioxole unit as potential anti-phytopathogenic fungus agents[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2020, 30(2): 126826.
- [9] VAN BRABANDT W, DE KIMPE N. Diastereoselective ring expansion of beta-lactams toward gamma-lactams via N-acyliminium intermediates[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2005, 70(9): 3369-3374.
- [10] ALCAIDE B, ALMENDROS P, CABRERO G, et al. Organocatalytic ring expansion of β -lactams to γ -Lactams through a novel N₁-C₄ bond cleavage: Direct synthesis of enantiopure succinimide derivatives[J]. Organic Letters, 2005, 7(18): 3981-3984.
- [11] DEKEUKELEIRE S, D'HOOGE M, DE KIMPE N. Diastereoselective synthesis of bicyclic gamma-lactams via ring expansion of monocyclic beta-lactams[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(4): 1644-1649.
- [12] ROBERSON C W, WOERPEL K A. The [3 + 2] annulation of allylsilanes and chlorosulfonyl isocyanate: Stereoselective synthesis of 2-pyrrolidinones[J]. The Journal of Organic Chemistry, 1999, 64(5): 1434-1435.
- [13] SUN P P, CHANG M Y, CHIANG A Y, et al. A facile route to polysubstituted N-benzyl pyroglutamates [J]. Organic Letters, 2003, 5(10): 1761-1763.
- [14] COMESSE S, SANSELME M, DAÏCH A. New and expeditious tandem sequence aza-michael/intramolecular nucleophilic substitution route to substituted γ -lactams: Synthesis of the tricyclic core of (\pm)-martinellines[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2008, 73(14): 5566-5569.

- [15] DEKEUKELEIRE S, D'HOOGE M, DE KIMPE N. Diastereoselective synthesis of bicyclic γ -lactams via ring expansion of monocyclic β -lactams[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2009, 74(4): 1644-1649.
- [16] READY J M, REISMAN S E, HIRATA M, et al. A mild and efficient synthesis of oxindoles: Progress towards the synthesis of welwitindolinone a isonitrile[J]. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2004, 43(10): 1270-1272.
- [17] OHNO H, IWASAKI H, EGUCHI T, et al. The first Samarium(II)-mediated aryl radical cyclisation onto an aromatic ring[J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2004(19): 2228-2229.
- [18] REISMAN S E, READY J M, WEISS M M, et al. Evolution of a synthetic strategy: Total synthesis of (+/-)-welwitindolinone a isonitrile[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(6): 2087-2100.
- [19] NAGASHIMA H, ISONO Y, IWAMATSU S. Copper-catalyzed cyclization of N-allylhalodifluoroacetamides: An efficient synthesis of α,α -difluorinated γ -lactams[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, 66(1): 315-319.
- [20] LYU Yunhe, PU Weiya, WANG Qingqing, et al. Copper-catalyzed aminodifluoroalkylation of alkenes with α -bromodifluoroacetamides: Synthesis of 3,3-difluoropyrrolidin-2-ones[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2017, 359(18): 3114-3119.
- [21] LYU Yunhe, PU Weiya, CHEN Qian, et al. Cu-catalyzed aminodifluoroalkylation of alkynes and α -bromodifluoroacetamides[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82(15): 8282-8289.
- [22] CHEN Hongtai, WANG Xiaoyang, GUO Minjie, et al. Highly efficient and versatile synthesis of α,α -difluoro- γ -lactams via aminodifluoroalkylation of alkenes[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2017, 4(12): 2403-2407.
- [23] SUN Kai, WANG Songnan, FENG Ranran, et al. Copper-catalyzed radical selenodifluoromethylation of alkenes: Access to CF_2 -containing γ -lactams[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(7): 2052-2055.
- [24] TIAN Shuangquan, SONG Xiaoning, ZHU Dongsheng, et al. Alternative palladium-catalyzed vinylic C-H difluoroalkylation of ketene dithioacetals using bromodifluoroacetate derivatives[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2018, 360(7): 1414-1419.
- [25] LIN Wujie, WANG Yuzhao, ZOU Jianyu, et al. Construction of boronated γ -lactams via palladium-catalyzed intramolecular boryldifluoroalkylation of alkenes[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2020, 362(22): 5009-5013.
- [26] MAI Wenpeng, WANG Fei, ZHANG Xiaofeng, et al. Nickel-catalyzed radical tandem cyclisation/arylation: Practical synthesis of 4-benzyl-3,3-difluoro- γ -lactams[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2018, 16(35): 6491-6498.
- [27] ZHU Fengxiang, LI Ziyang, WU Xiaofeng. Nickel-catalyzed aminodifluoroalkylative cyclization of styrenes with ethyl fluoroacetate and anilines toward fluoro- γ -lactams[J]. *Organic Letters*, 2023, 25(47): 8535-8539.
- [28] LI Yajun, ZHANG Lisi, ZHANG Li, et al. Rhodium-catalyzed intramolecular difluoromethylene dearomatization of phenols[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013, 2013(35): 8039-8047.
- [29] WANG Qiang, QU Yi, XIA Qing, et al. Visible-light-mediated dearomatization/cyanation cascade reaction of indoles: Access to highly functionalized spiro- γ -lactam indolines with two contiguous sterically congested quaternary carbon stereocenters[J]. *Advanced Synthesis and Catalysis*, 2018, 360(15): 2879-2884.
- [30] YE Zhipeng, XIA Pengju, LIU Fang, et al. Visible-light-induced, catalyst-free radical cross-coupling cyclization of N-allylbromodifluoroacetamides with disulfides or diselenides[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2020, 85(8): 5670-5682.
- [31] YE Zhipeng, LIU Fang, DUAN Xinyu, et al. Visible light-promoted radical relay cyclization/C-C bond formation of N-allylbromodifluoroacetamides with quinoxalin-2(1H)-ones[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2021, 86(23): 17173-17183.
- [32] LI Lixin, LI Chenrui, GUO Xu, et al. Photoredox/copper-catalyzed one-pot aminoalkylation/cyclization of alkenes with primary amines to synthesize polysubstituted γ -lactams[J]. *Organic Letters*, 2024, 26(4): 845-849.
- [33] ZHUANG Xiaohui, SHI Xiayue, ZHU Rui, et al. Photocatalytic intramolecular radical cyclization involved synergistic SET and HAT: Synthesis of 3,3-difluoro- γ -lactams[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2021, 8(4): 736-742.
- [34] WANG Guangzhu, SHEN Chaoren, DONG Kaiwu. Thiol-catalyzed photodriven stereoselective hydrodifluoroalkylative cyclization of alkyne[J]. *Organic Letters*, 2023, 25(16): 2878-2882.

责任编辑:张钰王萍