

近年来过渡金属催化吡啶酮/异喹啉酮的 C—H 活化反应研究进展

龚 诚 唐 剑 徐 飞 李鹏杰 王泽田
张玉敏 余国贤 王 亮*

(江汉大学光电材料与技术学院 光电化学材料与器件教育部重点实验室 武汉 430056)

摘要 吡啶酮或异喹啉-1-酮是一类重要的含氮杂环化合物,具有良好的生物活性和独特的化学性能,在合成化学、功能材料和生物医药等领域具有重要研究价值和应用前景.近年来,过渡金属催化 C—H 活化反应为官能化吡啶酮或异喹啉-1-酮的构建提供了一种更为原子经济和步骤经济的合成策略,受到有机化学家们的广泛关注.按照金属催化剂的种类进行分类,综述了近些年过渡金属催化吡啶酮或异喹啉-1-酮衍生物的 C—H 活化反应的研究进展,着重探讨了催化体系、反应机理、底物适用性及其相关应用,并对该领域存在的问题以及发展趋势进行了分析和展望.

关键词 过渡金属催化;吡啶酮;异喹啉酮;C—H 活化反应

Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed C—H Activation of Pyridone/Isoquinolones

Gong, Cheng Tang, Jian Xu, Fei Li, Pengjie Wang, Zetian
Zhang, Yumin Yu, Guoxian Wang, Liang*

(Key Laboratory of Optoelectronic Chemical Materials and Devices, Ministry of Education, School of Optoelectronic Materials and Technology, Jianghan University, Wuhan 430056)

Abstract Pyridones/isoquinolones are a kind of important nitrogen-containing heterocyclic compounds, which have good biological activity and unique chemical properties, and play an important role in synthesis chemistry, functional materials, biomedicine and so on. Recently, transition-metal-catalyzed C—H activation has emerged as a more atom- and step-economical strategy for the construction of functionalized pyridones/isoquinolones, and it has attracted the attention of many organic chemists. Herein, the recent advances in transition-metal-catalyzed C—H activation of pyridone/isoquinolone derivatives are summarized according to the types of metal catalysis. An emphasis on the discussion of catalytic system, reaction mechanisms, substrate scopes and synthetic applications is also introduced. Finally, the limitations and development trend of this research field are analyzed and prospected.

Keywords transition-metal-catalysis; pyridone; isoquinolone; C—H activation

2-吡啶酮是一类重要的含氮杂环化合物,也是许多天然产物、药物分子和农药化合物的核心结构单元(图1)^[1].例如,A58365A是从土壤细菌的发酵液中分离的,可用作血管紧张素转换酶抑制剂^[2].Milrinone是一种磷酸二酯酶抑制剂,它能抑制心脏的磷酸二酯酶产生正性收缩和外周血管扩张作用^[3].异喹啉-1-酮类化合物也是自然界中存在的具有多种生物活性的物质.在分子结构上,异喹啉-1-酮是苯并吡啶酮,也是2-吡啶酮衍生物的

一种^[4].Fredericamycin A是从海洋链霉菌 ZH66 发酵培养物中制备得到的,具有良好的抗癌活性^[5].因此,2-吡啶酮或异喹啉-1-酮的结构修饰是有机化学领域的热点研究课题之一.相对于其他合成策略,过渡金属催化的 C—H 键活化反应是一种原子经济且步骤经济的合成方法,符合绿色化学的要求,已成为制备2-吡啶酮或异喹啉-1-酮的首选方法之一^[6].2-吡啶酮的四个 C—H 键都能被活化,C(3)和 C(5)位具有相对高的电子云密度,容

* Corresponding author. E-mail: wangliang@jhun.edu.cn

Received February 15, 2022; revised March 29, 2022; published online April 22, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21302064) and the Natural Science Foundation of Hubei Province (No. 2017CFB690).

国家自然科学基金(No. 21302064)和湖北省自然科学基金(No. 2017CFB690)资助项目.

易与亲电试剂作用. C(4)和 C(6)位是缺电子的位点, 容易与亲核试剂作用. 通过位点的电子效应可以控制 C—H 键的选择性活化. 此外, 在氮原子引入导向基时, 可以选择性地活化邻位的 C—H 键, 实现 C(6)位官能化 2-吡啶酮或 C(3)位官能化异喹啉-1-酮的制备. 尽管已有综述对吡啶酮的 C—H 键活化反应进行了总结^[7], 但是侧重于反应试剂和成键类型的介绍, 且没有涵盖异喹啉-1-酮的 C—H 键活化. 近些年, 研究人员又报道了一些优秀的研究成果, 特别是开发了锰、钴、镍及铑等金属催化剂的新催化体系. 因此, 本文按照金属试剂类别系统地总结了近五年来关于 2-吡啶酮或异喹啉-1-酮衍生物的 C—H 键活化反应的最新研究进展, 主要侧重于介绍催化体系、反应机理、研究手段及相关应用等, 也与以前的综述形成优势互补.

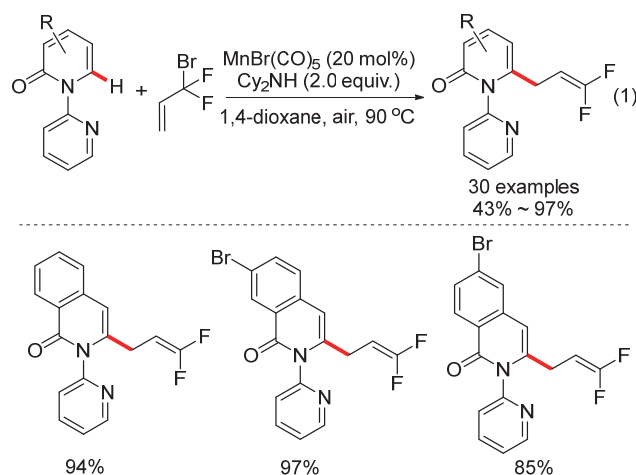
1 第一系列过渡金属

过渡金属催化吡啶酮或异喹啉-1-酮的碳氢键活化反应使用的催化剂主要是钯、铑和铱等贵金属试剂, 但是, 这些贵金属地球储量低、价格昂贵且毒性较高, 一定程度上限制了其应用. 相比于贵金属试剂, 第一系列过渡金属锰、钴、镍和铜等金属在地球上储量更为丰富, 且这些价格低廉的金属试剂往往表现出不同的催化活性, 与同族贵金属试剂形成了优势互补. 尤其是近几年, 锰金属催化剂在吡啶酮或异喹啉-1-酮的 C—H 活化反应中发展非常迅速^[8].

1.1 锰催化剂

2017 年, 张翱小组^[9]使用 3-溴-3,3-二氟丙烯作为烯

丙基源, 在相对廉价的 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 催化下, 实现了 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 烯丙基化反应(Eq. 1). 该反应具有广泛的底物范围, 在吡啶酮的环上引入吸电子基如三氟甲基、氟、氯及溴等, 或者引入给电子基团如甲基、甲氧基和苄氧基等, 反应都能顺利进行. 将其应用于几例 *N*-吡啶异喹啉-1-酮时也取得了很好的效果.



作者进行了机理研究实验, H/D 交换实验发现 2-吡啶酮的 C(6)位有 78% 的氢被氘代了. 动力学同位素效应研究结果为 $K_H/K_D=1.0$, 表明反应中 C—H 键的断裂不涉及决速步骤. 尝试在反应体系中加入自由基捕获剂, 如四甲基哌啶氧化物(TEMPO)或 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT), 反应也能够顺利进行, 排除了自由基的反应机理. 推测的反应机理如 Scheme 1 所示, 反应从催化剂 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮配位开始, 经过 C—H

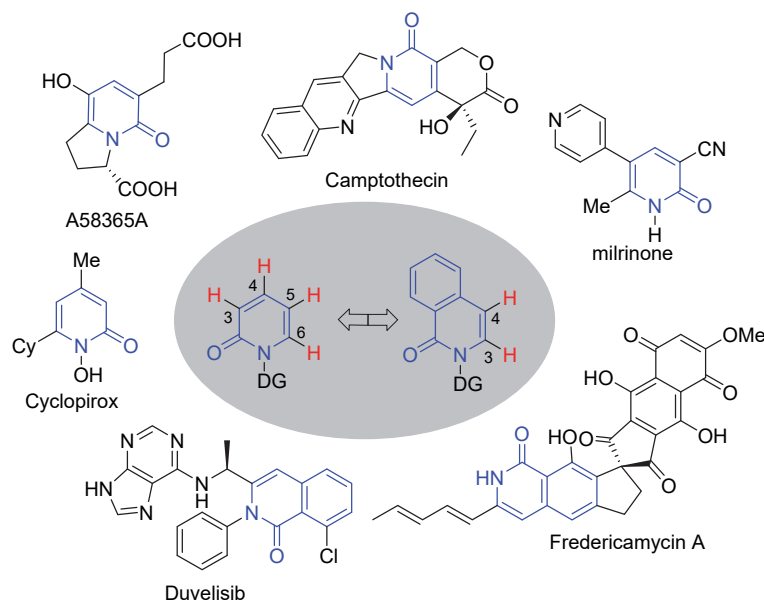
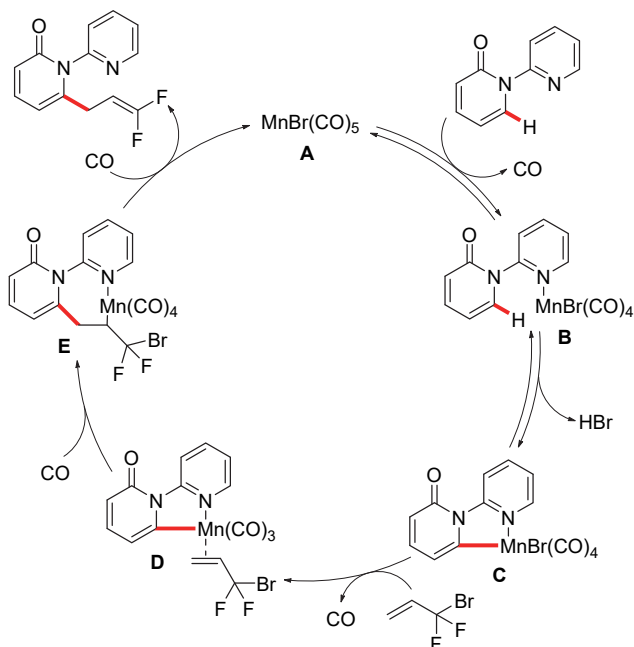


图 1 具有生物活性的 2-吡啶酮/异喹啉-1-酮
Figure 1 Biologically active pyridones/isoquinolones

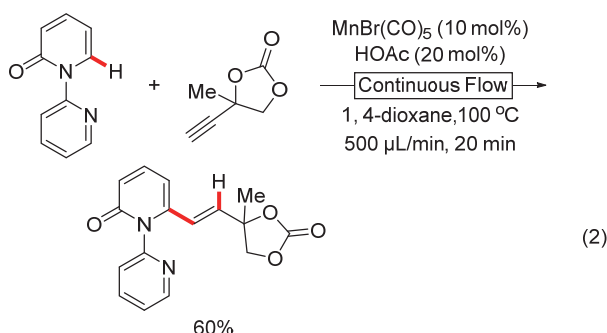
键活化过程形成了五元环状锰络合物 **C**。然后, 3-溴-3,3-二氟丙烯与 CO 发生配体交换, 形成了新的络合物 **D**。经过插入反应, 锰络合物 **D** 转化为 **E**。最后, 络合物 **E** 发生 β -Br 消除反应形成最终产物, 并释放催化剂完成整个催化循环。



图式 1 锰催化 C—H 二氟烯丙基化反应可能的机理

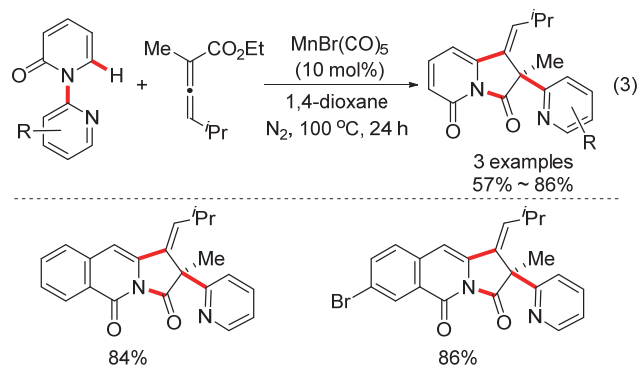
Scheme 1 Proposed mechanism of the Mn-catalyzed C—H difluoroallylation

2017 年, Ackermann 小组^[10]使用连续流动合成法研究了 Brønsted 酸和 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 协同催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与碳酸烯炔酯的 C—H 烯化反应(Eq. 2)。反应能够在 20 min 内完成, 且具有优秀的区域选择性。但遗憾的是文中仅展示了一个实例。

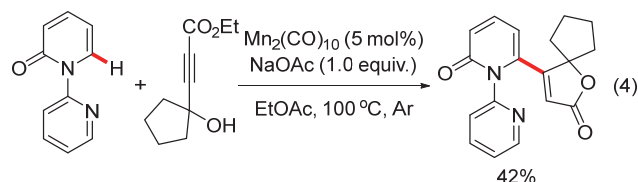


累积二烯烃是一种重要的 C(2)或 C(3)偶联试剂。2017 年, 王洪根小组^[11]利用累积二烯烃作为偶联试剂, 实现了 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮或异喹啉-1-酮的串联 C—H 活化/Smiles 重排反应, 获得了一种新型环结构的吡啶-5-酮衍生物(Eq. 3)。反应条件非常简单,

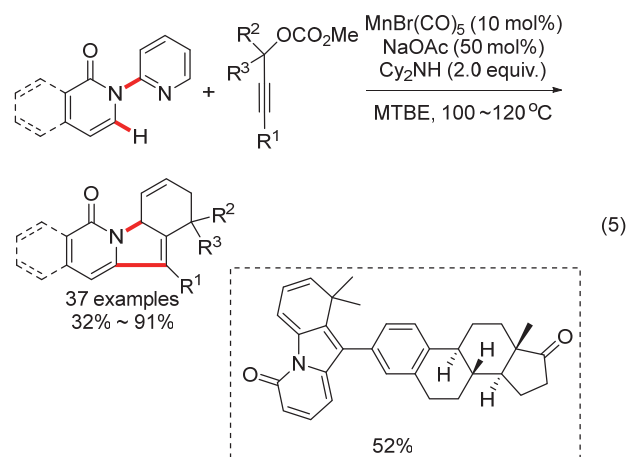
无需任何添加剂和氧化剂, 反应还可以在无溶剂条件下进行。



2019 年, Prabhu 小组^[12]使用 4-羟基-2-丁炔酸乙酯作为烯化试剂, $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}/\text{NaOAc}$ 为催化体系, 实现了 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 烯化/内酯化串联反应, 文中仅展示了一个实例, 收率为 42% (Eq. 4)。



吡啶是常用的导向基团, 但是难以进一步官能化。如何有效利用吡啶导向基是一个挑战性的研究课题。2019 年, 李兴伟小组^[13]和 Ackermann 小组^[14]同时使用 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 为催化剂, 发展了一种 *N*-吡啶-2-吡啶酮或异喹啉-1-酮与炔丙基碳酸酯的 C—H 活化/Diels-Alder (D-A)反应/逆 D-A 反应串联合成策略, 高效地构建了一种新型的多环吡啶酮衍生物(Eq. 5)。使用雌酮衍生的炔丙基碳酸酯为反应底物, 以 52% 的收率获得了相应的产物。表明反应具有较好的兼容性, 能够应用于天然产物的后期修饰。

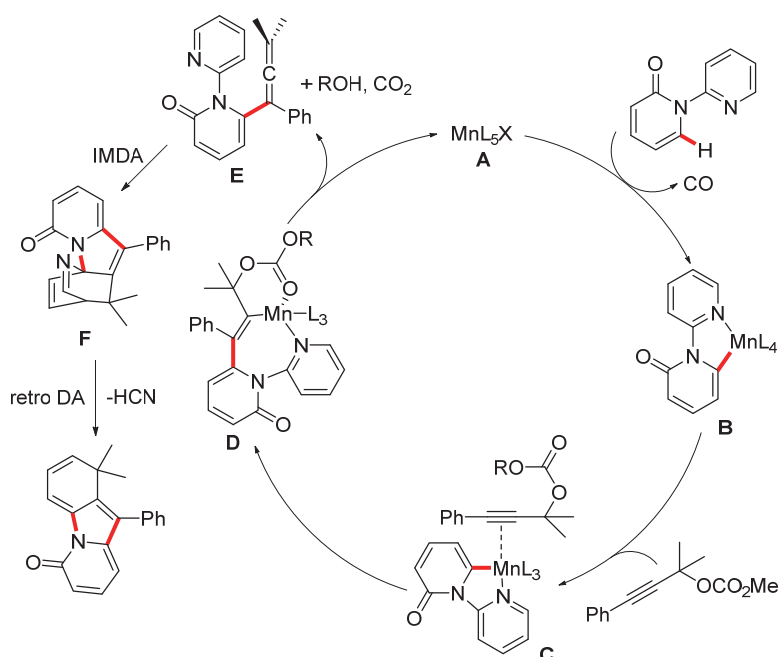


反应机理如 Scheme 2 所示: 首先, $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮发生 C—H 键活化形成五元环锰络合物 **B**; 炔丙基碳酸酯与锰络合物 **B** 发生区域选择性的插入反应形成七元环锰络合物 **D**; 随后, 锰络合物 **D** 经过 β -O 消除产生累积二烯中间体 **E**; 该中间体与吡啶导向基团发生杂 D-A 反应, 形成了桥环结构的中间体 **F**; 最后, 中间体 **F** 经过可逆的 D-A 反应, 消除一分子 HCN 得到最终产物。

2021 年, 徐立进和曹睿等^[15]报道了 $\text{Mn}(\text{CO})_5\text{Br}$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮或异喹啉-1-酮与炔烃的 C—H 烯基

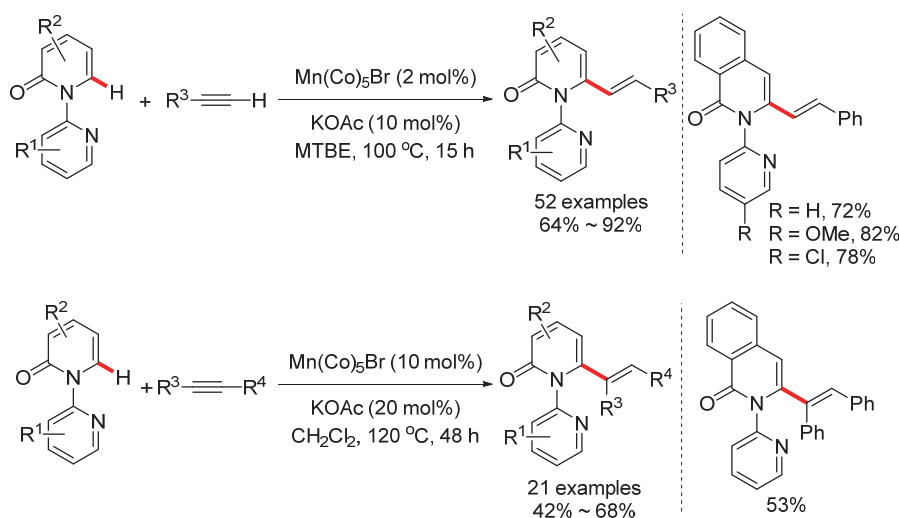
化反应(Scheme 3). 当使用末端炔烃时, 在甲基叔丁基醚为溶剂的条件下, 能够获得 1,2-双取代的烯基化合物, 产物的 *E/Z* 选择性高达 20:1. 当使用非末端炔烃时, 在二氯甲烷为溶剂的条件下, 反应以顺式加成为主, 获得顺式的三取代烯基衍生物。

产物可以进行简单的转化(Scheme 4), 在 Pd/C 和 H_2 还原作用下, 产物中烯基双键以及吡啶酮环上的不饱和键能被同时氢化, 获得氢化吡啶酮或异喹啉-1-酮衍生物。



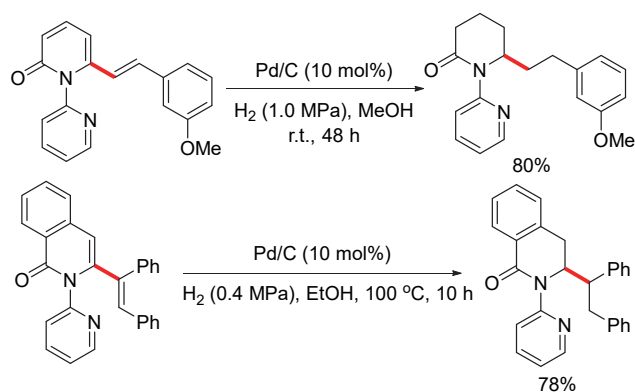
图式 2 锰催化串联的 C—H 活化/Diels-Alder(D-A)反应/逆 D-A 反应可能的机理

Scheme 2 Proposed mechanism of the Mn-catalyzed domino C—H activation/Diels-Alder/retro-Diels-Alder



图式 3 锰催化 2-吡啶酮与炔烃的 C—H 烯基化反应

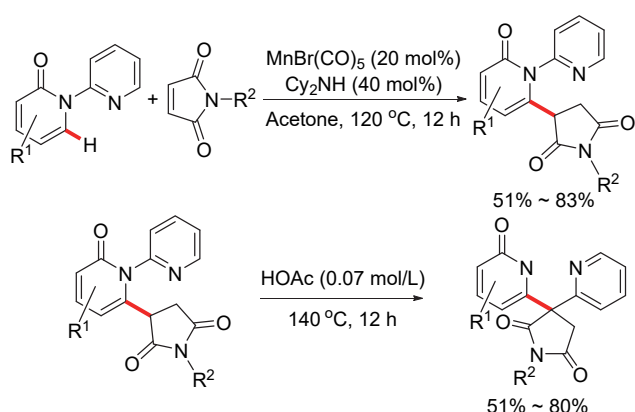
Scheme 3 Manganese-catalyzed C—H alkenylation of 2-pyridones and alkynes



图式4 锰催化C—H烯基化反应的合成应用

Scheme 4 Synthetic applications of the Mn-catalyzed C—H alkenylation

2022年, Ravikumar 小组^[16]发现以 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 和 Cy_2NH 为催化体系时, *N*-吡啶-2-吡啶酮与马来酰亚胺不发生 D-A 反应, 也不发生 C—H 烯基化反应, 而顺利地发生了 C—H 烷基化反应(Scheme 5). 并且, 意外发现烷基化产物在酸性条件下发生了重排反应, 2-吡啶酮、吡啶和丁二酰亚胺三个杂环连接在一个季碳原子上。

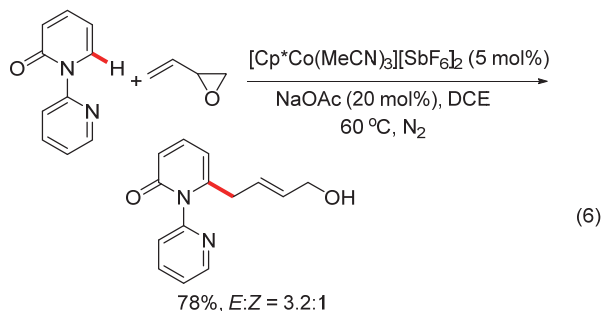


图式5 锰催化2-吡啶酮和马来酰亚胺的C—H烷基化反应

Scheme 5 Manganese-catalyzed C—H alkylation of 2-pyridone with maleimide

1.2 钴催化剂

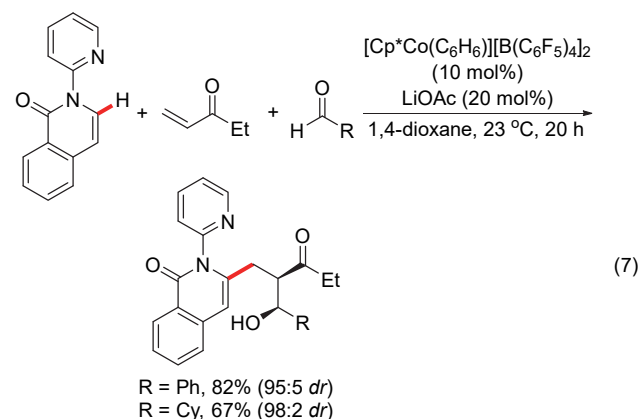
2016年, 李兴伟小组^[17]报道了 $[\text{CoCp}^*(\text{MeCN})_3]_3$ - $[\text{SbF}_6]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与乙烯基环氧乙烷的 C—H 烷基化反应(Eq. 6), 成功地在吡啶酮环上引入了一个



(6)

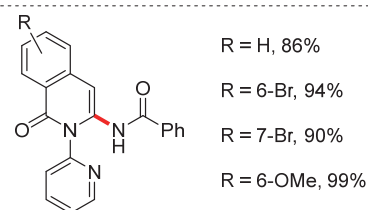
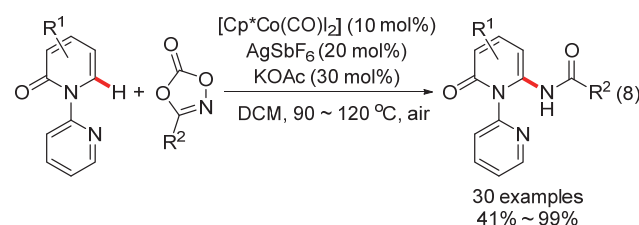
烯丙基醇结构单元, 产物的收率为 78%, *E* 型烯烃和 *Z* 型烯烃的比例为 3.2 : 1.

2016年, Ellman 小组^[18]报道了一种 *N*-吡啶异喹啉-1-酮、丙烯酸酯与醛或亚胺的串联三组分 C—H 烷基化/加成反应(Eq. 7). 反应条件温和, 使用 $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{C}_6\text{H}_5)]$ - $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$ 为催化剂, LiOAc 为添加剂, 二氧六环为溶剂, 反应温度为 23 °C. 催化剂对反应影响很大, 当使用常见的 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 时, 反应仅发生两组分的 C—H 烷基化反应。

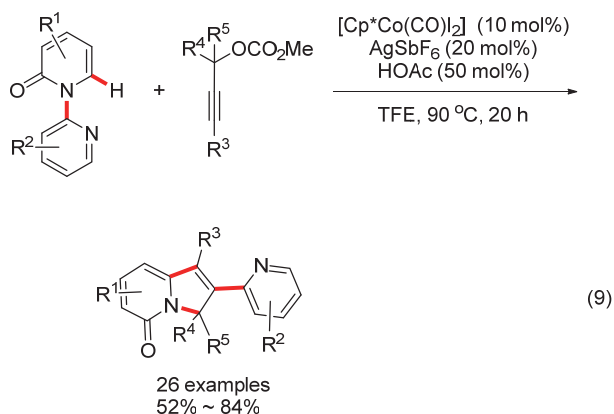


(7)

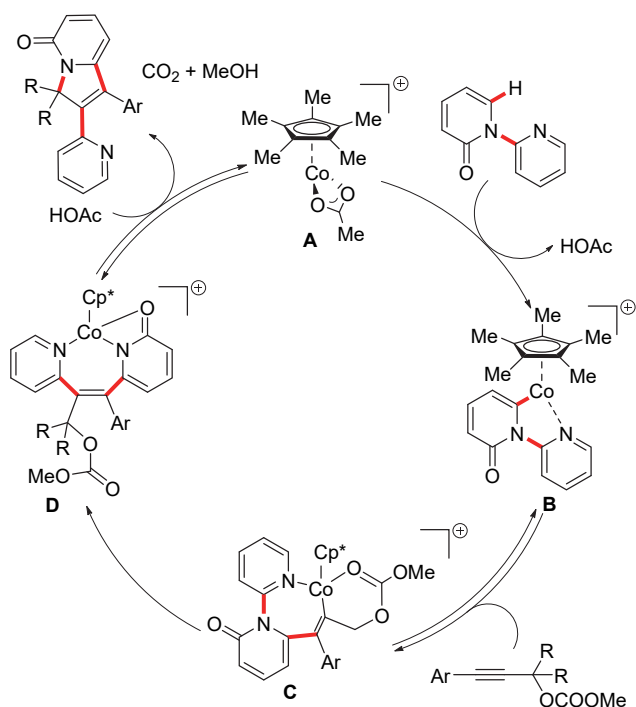
2018年, 柳红小组^[19]利用噻唑酮化合物作为胺化试剂, 使用 $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})_2]$ 和 AgSbF_6 作为催化体系, 实现了 *N*-吡啶-2-吡啶酮或异喹啉-1-酮的 C(6)位 C—H 胺化反应(Eq. 8), 最高收率可达 99%。



Ackermann 小组^[20]于 2020 年探索了 *N*-吡啶-2-吡啶酮与烯丙基碳酸酯的 C—H 活化反应(Eq. 9). 尝试在 $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})_2]/\text{AgSbF}_6/\text{HOAc}$ 催化体系下, 意外地发现反应经历了 C—H 活化/吡啶基迁移/烯基环化串联过程. 该反应的化学键断裂和形成是非常高效的, 同时实现了 C—H 键的活化、C—N 键的断裂以及两个 C—C 键的形成。



作者进行了详细的机理研究, H/D 交换实验发现 2-吡啶酮 C(6) 位有 90% 的氢被氘代了, 推测 C—H 键断裂是一个可逆的过程. 动力学同位素效应实验结果为 $K_H/K_D=1.3$, 表明 C—H 键的断裂不涉及决速步骤. 竞争性实验研究表明供电子取代基的 2-吡啶酮具有较高的反应活性. 结合密度泛函理论(DFT)计算的结果, 推测 C—H 键的断裂是一种碱辅助的亲电性芳香取代反应过程. 因此, 该反应可能按照以下历程进行(Scheme 6), 催化剂 $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮发生 C—H 活化反应, 形成五元环钴络合物 **B**. 随后, 炔基碳酸酯与其发生插入反应, 产生七元环钴络合物 **C**. 由于 Co—C 键的亲核性很强, 优先进攻分子内的 C—N 键, 导致

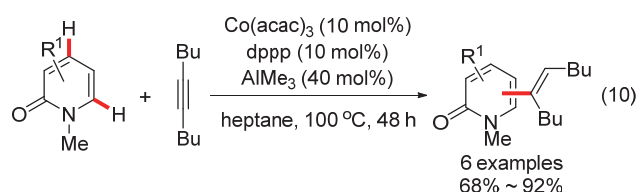


图式 6 钴催化串联的 C—H 活化/导向基迁移/炔环化反应可能的机理

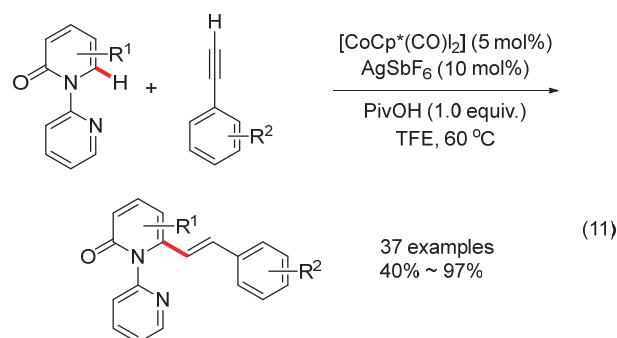
Scheme 6 Proposed mechanism of the Co-catalyzed domino C—H activation/directing group migration/alkyneannulation

了吡啶基团的迁移, 而没有发生 β -O 消除反应. 最后, 钴络合物 **D** 发生分子内的亲核取代反应形成产物, 并且释放催化剂, 完成催化循环.

2020 年, Yoshikai 小组^[21]发展了一种新的过渡金属和路易斯酸(LA)共同催化的 *N*-甲基-2-吡啶酮与炔烃的选择性 C—H 烯基化反应(Eq. 10). 该反应使用空气稳定的 $\text{Co}(\text{acac})_3$ 为金属催化剂, 商业可购买的 AlMe_3 为 Lewis 催化剂, 容易获取的 dppp 为膦配体. 相对于 Ni/LA 共催化体系, $\text{Co}(\text{acac})_3/\text{AlMe}_3$ 共催化体系具有更优秀的位点选择性.



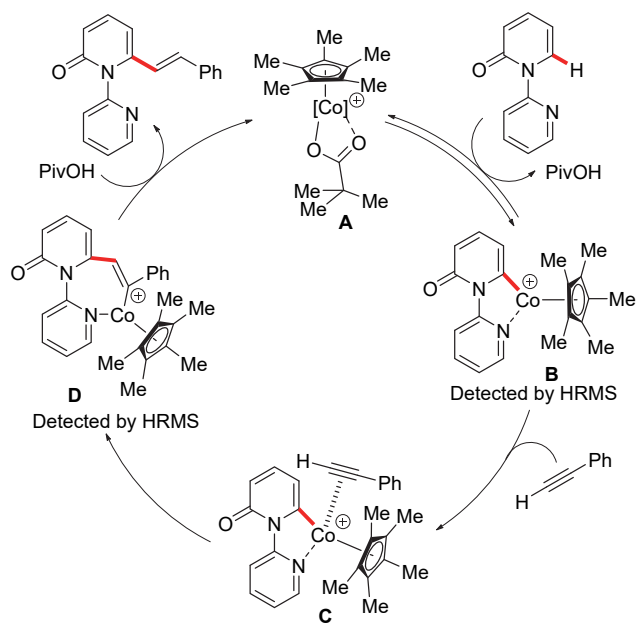
2021 年, Ravikumar 小组^[22]报道了 $[\text{CoCp}^*(\text{CO})\text{I}_2]/\text{AgSbF}_6$ 催化体系催化的 *N*-吡啶-2-吡啶酮与末端炔烃的 C—H 烯基化反应(Eq. 11). 反应具有很好的官能团耐受性, 尤其是炔烃可以带有甲基、卤素、硝基、三氟甲基、酯基、酮羰基和环丙烷基等官能团, 还可以是长链结构的炔烃.



反应的机理如 Scheme 7 所示: 首先, 在 AgSbF_6 和 PivOH 的辅助下, $[\text{CoCp}^*(\text{CO})\text{I}_2]$ 转化为活性钴物种 **A**; 接下来, 通过协同的金属去质子化过程实现 C—H 键的断裂, 形成五元环钴络合物 **B**; 然后, 炔烃与络合物 **B** 配位, 并发生顺式的插入反应形成七元环钴络合物 **D**; 最后, 经过质子化反应, 络合物 **D** 转化为最终产物, 并释放催化物种 **A**, 完成催化循环. 通过高分辨质谱能够检测到钴络合物 **B** 和 **D** 的存在.

1.3 镍催化剂

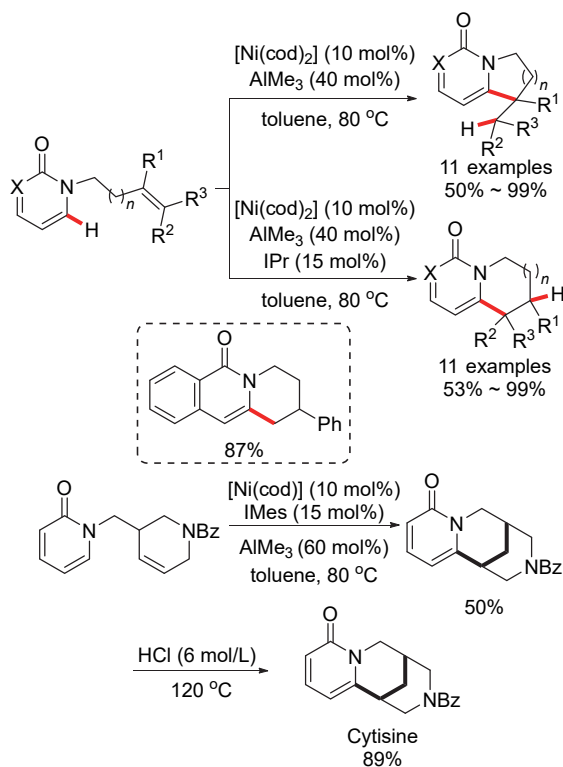
Nakao 和 Hiyama 等^[23]将过渡金属催化和 Lewis 催化协同催化体系用于 2-吡啶酮的 C—H 活化反应. 使用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 为金属催化剂, AlMe_3 为 Lewis 酸催化剂, 实现了吡啶酮的区域选择性 C—H 活化反应. 这些开创性的研究成果为协同催化体系的发展奠定了基础.



图式 7 钴催化 C—H 烯基化反应可能的机理

Scheme 7 Proposed mechanism of the Co-catalyzed C—H alkenylation

2015 年, Cramer 小组^[24]报道了一种通过配体调控的方式, 实现了 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 和 AlMe_3 共同催化 2-吡啶酮分子内的氢芳香化反应(Scheme 8), 高效地获得了不同环结构的多环吡啶酮衍生物。当不使用任何配体时, 以

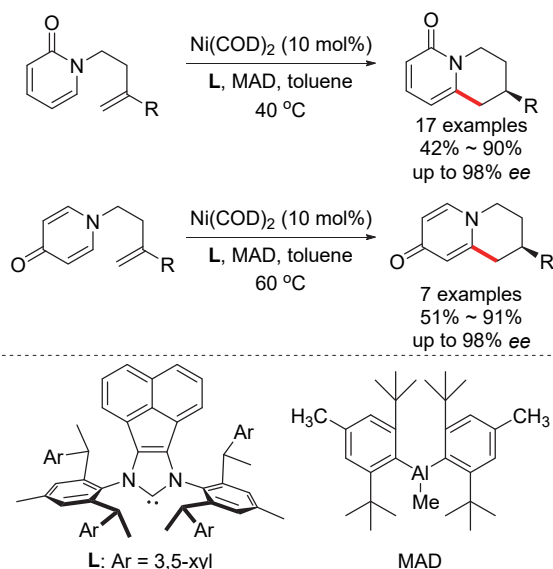


图式 8 镍催化 2-吡啶酮的分子内 C—H 烷基化反应

Scheme 8 Nickel-catalyzed intramolecular C—H alkylation of 2-pyridones

环化反应为主。当添加大位阻卡宾配体时, 以 *endo* 环化反应为主。当使用异喹啉-1-酮时, 只能进行 *endo* 环化反应, 收率为 87%。作者使用不饱和哌啶环取代的 2-吡啶酮为底物, 在标准反应条件基础上增加了 AlMe_3 的用量, 能够以 50% 的收率获得 *endo* 环化的产物。在酸性条件下移除保护基 Bz, 以较高的收率获得消旋的金雀花碱。相对于传统的合成方法, 分子内的氢芳香化反应作为关键步骤, 能够缩短合成步骤。

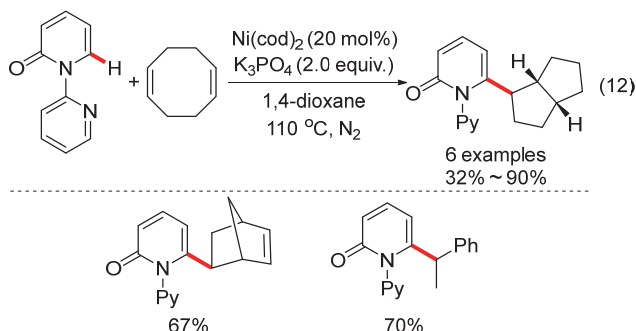
随后, 该小组^[25]对不对称的 *endo* 环化反应进行了详细研究, 并于 2018 年报道了手性配体控制的 2-吡啶酮或 4-吡啶酮分子内的对映选择性 C—H 烷基化反应(Scheme 9)。通过大位阻的卡宾配体, 实现了一系列手性多环吡啶酮化合物的合成, 最高对映选择性可达 99 : 1。



图式 9 镍催化 2-吡啶酮的对映选择性 C—H 烷基化反应

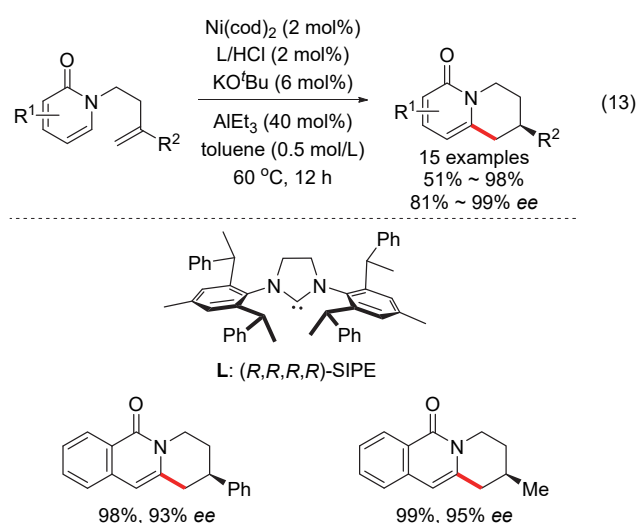
Scheme 9 Nickel-catalyzed Enantioselective C—H alkylation of 2-pyridones

2017 年, Miura 小组^[26]使用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作为催化剂, 实现了 *N*-吡啶-2-吡啶酮与 1,5-环辛二烯的 C—H 烷基化反应(Eq. 12), 成功地在 C(6)位引入了二环烷基结构单元。反应条件非常简单, 无需添加任何配体。该方法也同样适用于其他烯烃分子, 如苯乙烯和降冰片二烯等。



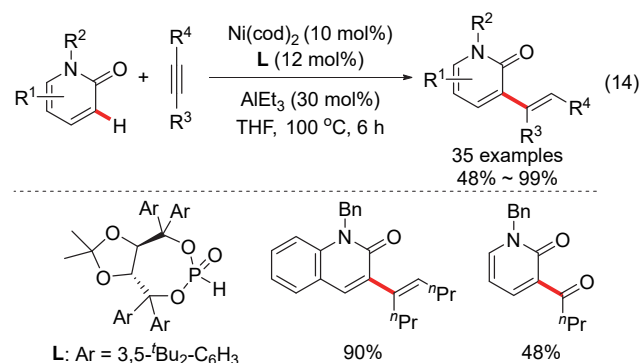
反应的机理如 Scheme 10 所示: 催化剂 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮和苯乙烯进行配体交换, 形成三配位镍络合物 **A**; 随后, 经过 C—H 键活化和苯乙烯插入反应, 络合物 **A** 转化为络合物 **B**; 并且, 络合物 **B** 与热力学稳定的 π -苄基镍 **B'** 处于动态平衡; 然后, 络合物 **B** 经还原消除和配位能够形成络合物 **C**; 最后, 络合物 **C** 与另一分子苯乙烯发生配体交换, 释放产物和络合物 **A**, 完成催化循环。

2020 年, 施世良和许佑君等^[27]使用了大位阻的卡宾配体, 实现了 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的分子内不对称 *endo* 型 C—H 烷基化反应(Eq. 13)。相对于 Cramer 小组的研究工作, 该反应使用了自主研发的卡宾配体以及商业化的 AlEt_3 。底物范围更为广泛, 吡啶



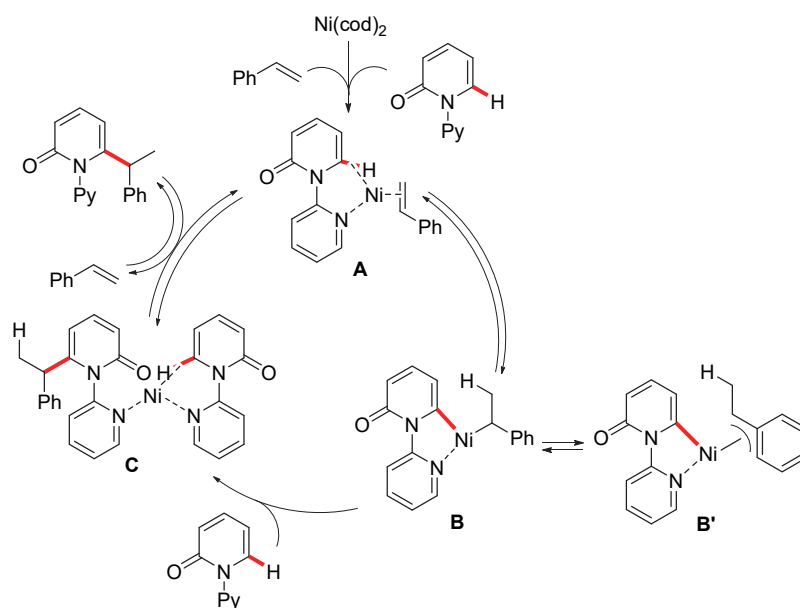
酮、异喹啉-1-酮以及嘧啶酮都能适用。

2-吡啶酮与炔烃的 C—H 烯化反应主要发生在缺电子的 C(6)位或 C(4)位。2021 年, 叶萌春小组^[28]研究发现具有大位阻效应的 P—O 配体, 能够键连过渡金属催化剂 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 和路易斯酸催化剂 AlEt_3 , 原位形成 (PO)-Ni-Al 双金属催化剂, 共同催化 *N*-取代吡啶酮与炔烃的选择性 C(3)—H 烯化反应(Eq. 14)。该反应也能适用于 *N*-苄基异喹啉-1-酮, 收率为 90%。烯化产物在 NaIO_4 和 RuCl_3 的氧化条件下, 其烯基能够被氧化为羰基, 这为含吡啶酮单元的酮类化合物的制备提供了一种简便方法。



1.4 铜催化剂

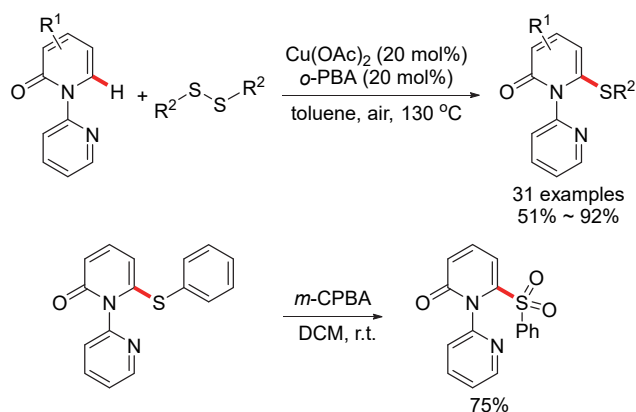
三氟甲硫基具有较高的亲酯性和强吸电子能力。因此, 含三氟甲硫基的化合物在医药和农药等领域有广泛的应用。2016 年, 柳红小组^[29]报道了 *N*-吡啶-2-吡啶酮和二硫醚的 C—H 键活化/C—S 键形成反应(Scheme 11)。



图式 10 镍催化 C—H 烷基化反应可能的机理

Scheme 10 Proposed mechanism of the Ni-catalyzed C—H alkylation

使用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, 邻苯基苯甲酸作为添加剂, 空气作为氧化剂, 以中等到优秀的收率获得硫醚衍生物. 该反应的底物适用性非常广泛, 芳基、杂芳基(如呋喃)或者烷基以及苄基取代的二硫醚都是很好的底物. 硫醚产物在间氯过氧苯甲酸的氧化作用下能够转化为二芳基砜. 由此可见, C—H 键硫化反应也为 2-吡啶酮的硫醚或砜类化合物的合成提供了一种更简便的方法.



图式 11 铜催化 2-吡啶酮与二硫醚的 C—H 硫化反应

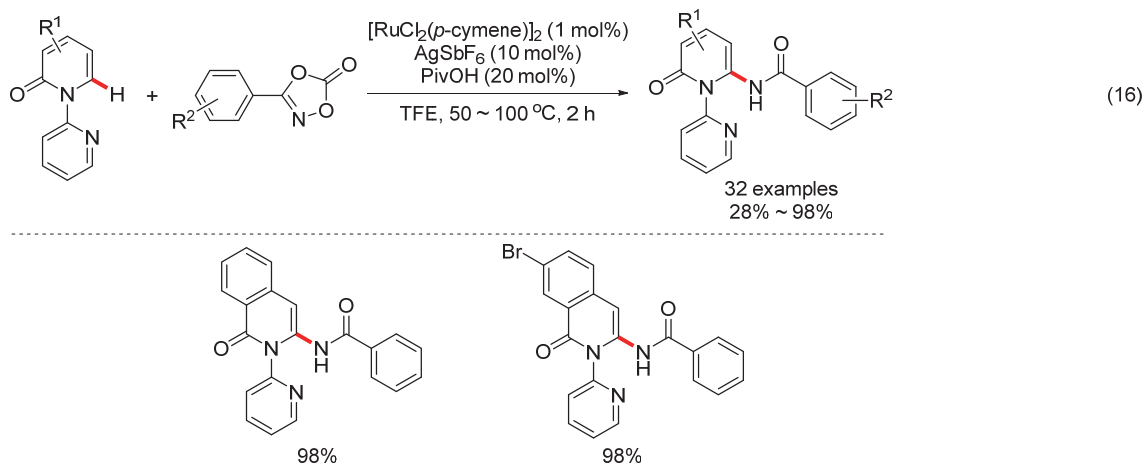
Scheme 11 Cu(II)-catalyzed C—H thiolation of 2-pyridones and disulfides

2 第二系列过渡金属

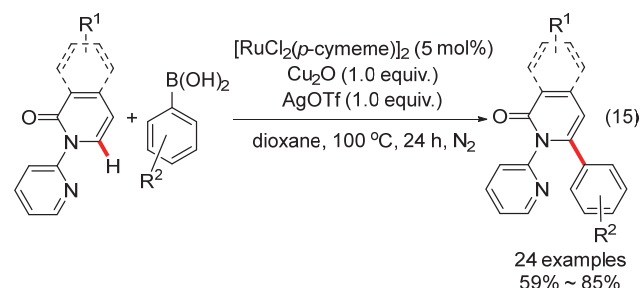
钌、铑和钯催化剂是吡啶酮或异喹啉-1-酮 C—H 活化反应中最常见的三种贵金属试剂. 其中, 铑金属催化剂应用最为广泛. 现有的研究成果中, 钌或钯催化的反应, 铑催化剂基本上也能够实现. 除此之外, 还可以催化一些串联的 C—H 键活化/成环反应以及构建 C—B 键和 C—P 键等重要化学键.

2.1 钌催化剂

2017 年, Das 小组^[30]研究了 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与芳基硼酸的 C—H 芳基化反应(Eq. 15).

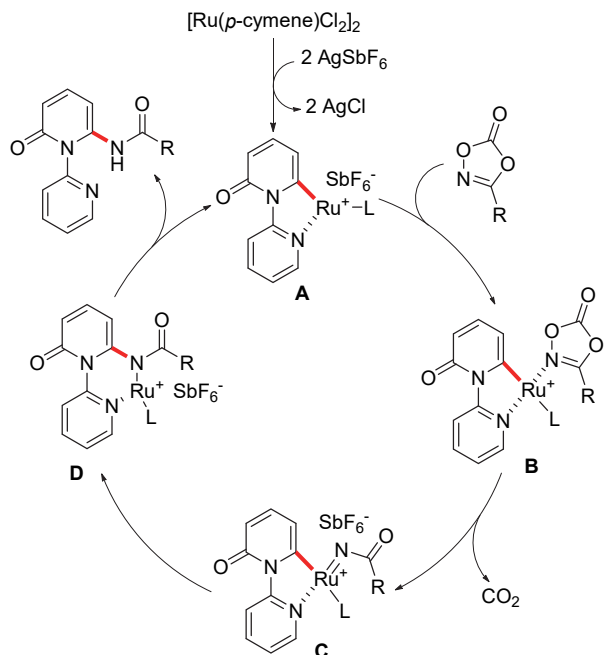


反应的底物适用范围非常广, 具有良好的官能团耐受性, 甲基、甲氧基、卤素、硝基、环戊基取代的硼酸或者芳香杂环硼酸都能参与反应. 此外, 该反应不仅适用于 *N*-吡啶-2-吡啶酮, 而且还适用于卤素、苯基、烷氧基等取代的异喹啉-1-酮衍生物.



2018 年, 俞传明小组^[31]使用苯基取代的噁唑酮化合物作为胺化试剂, 开发了 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的选择性 C(6)—H 胺化反应(Eq. 16), 最高收率可达 98%. 在底物适用性研究中发现, 当 2-吡啶酮的 C(5)位有取代基时, 反应不能够进行; 当使用 *N*-吡啶异喹啉-1-酮时, 以优秀的收率获得目标化合物.

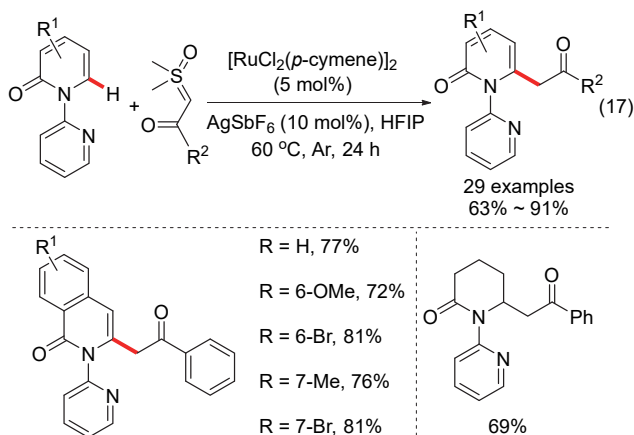
使用四氟乙烯(TFE)/ CD_3OD 作为溶剂, 研究了 H/D 交换实验, 在回收的原料中没有检测到 H/D 交换, 表明 C—H 键的断裂是不可逆的. 动力学同位素效应实验结果是 $K_H/K_D = 1.08$, 表明 C—H 键的断裂不涉及反应的决速步骤. 在竞争性实验中发现, 相对于给电子取代基的反应底物, 吸电子取代基的 2-吡啶酮或噁唑酮化合物都具有相对更高的反应活性. 结合以上研究结果推测了可能的反应机理(Scheme 12): 在添加剂 AgSbF_6 的活化下, 催化剂 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 活化 C(6)—H 键, 形成五元环状钌络合物 **A**; 然后, 络合物 **A** 与噁唑酮配位并且释放出 CO_2 , 产生四价钌酰亚胺中间体 **C**; 接着, 经过迁移插入转化为六元环状络合物 **D**; 最后, 络合物 **D** 被质子化形成产物, 再生催化剂完成催化循环.



图式 12 钌催化 C—H 酰胺化反应可能的机理

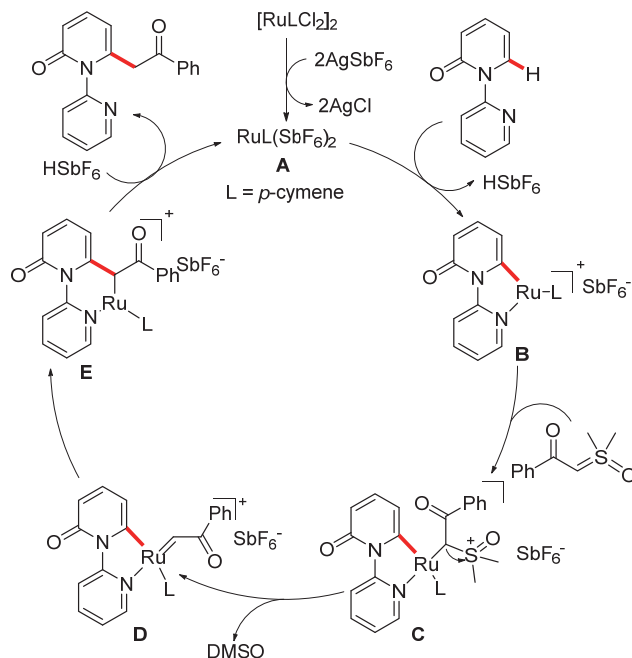
Scheme 12 Proposed mechanism of the Ru-catalyzed C—H amidation

二甲亚砜叶立德作为卡宾前体, 具有安全、稳定等特点. 尤其是在大规模的化工生产中, 可以避免释放氮气所导致的容器压力等安全问题. 2020 年, 毕小玲小组^[32]报道了一种 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与二甲亚砜叶立德的选择性 C(6)—H 烷基化反应 (Eq. 17). 在最佳反应条件下, 几种取代的 *N*-吡啶异喹啉-1-酮也能够顺利发生反应, 最高收率为 81%. 在 Pd/C 和 H_2 的作用下, 产物的吡啶酮环很容易被氢化, 收率为 69%.



作者推测了反应机理 (Scheme 13): 首先, 催化剂 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 被 AgSbF_6 活化后产生活性物种 $\text{RuL}(\text{SbF}_6)_2$; 经 C—H 键活化产生五元环状钌络合物 **B**; 随后, 苯基二甲亚砜叶立德与钌络合物 **B** 发生配体交

换, 形成了新的钌络合物 **C**; 然后, 释放一分子的二甲亚砜 (DMSO), 络合物 **C** 转化为钌卡宾中间体 **D**; 最后, 中间体 **D** 经过迁移插入反应以及质子化过程形成产物, 并释放催化物种 $\text{RuL}(\text{SbF}_6)_2$.



图式 13 钌催化 C—H 酰甲基化反应可能的机理

Scheme 13 Proposed mechanism of the Ru-catalyzed C—H acylmethylation

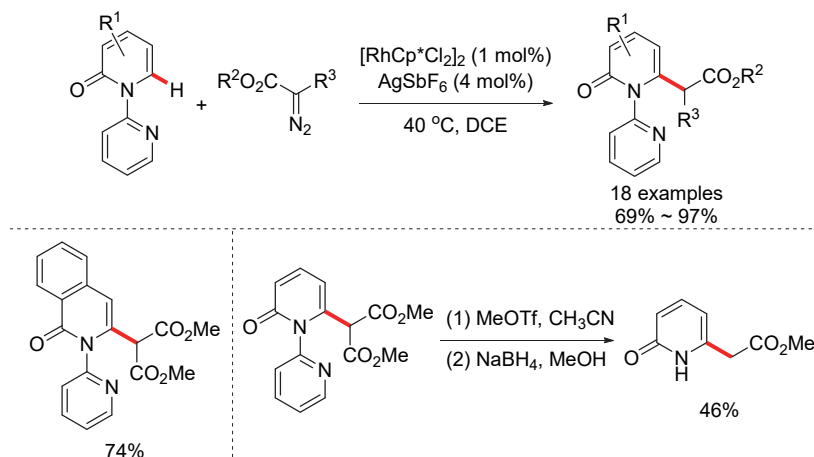
2.2 铑催化剂

2.2.1 烷基化反应

2016 年, Samanta 小组^[33]使用 α -重氮羧基化合物作为烷基化试剂, 成功地实现了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化的 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C(6)—H 烷基化反应 (Scheme 14), 以中等到优秀的产率获得了 C(6)位烷基化的吡啶酮衍生物. 在最佳反应条件下, *N*-吡啶异喹啉-1-酮与丙二酸甲酯重氮反应的收率为 74%. 通过两个简单操作, 很容易移除吡啶导向基, 以 46% 的收率获得了未取代的 2-吡啶酮-6-乙酸甲酯衍生物.

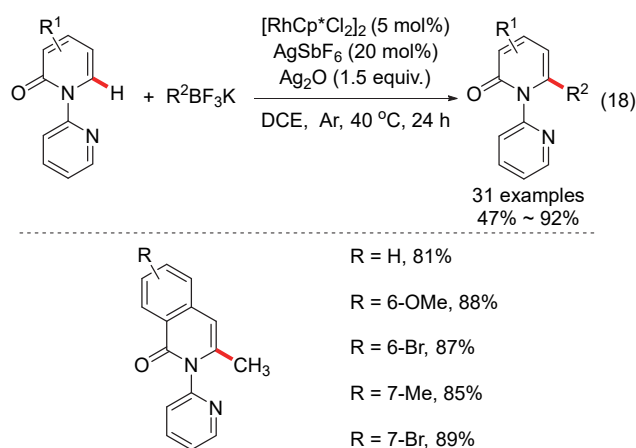
2016 年, 柳红小组^[34]使用三氟硼酸盐作为烷基化试剂, 实现了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与三氟硼酸盐的 C—H 烷基化反应 (Eq. 18). 硼试剂具有较好的普适性, 不仅兼容各种伯烷基、仲烷基、环丙基和环戊基等, 而且酯基、酰胺和双键等官能团也表现出较好的相容性. 在标准条件下反应, *N*-吡啶异喹啉-1-酮与甲基三氟硼酸钾的反应收率为 81%~89%.

2017 年, Aïssa 小组^[35]研究了 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与二甲亚砜叶立德的 C—H 活化反应 (Eq. 19). 在吡啶导向基的作用下, 能够以 71% 的收

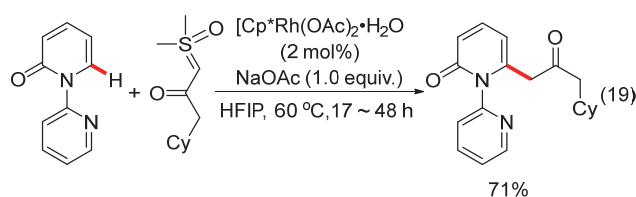


图式 14 铑催化吡啶酮与重氮化合物的 C—H 烷基化反应

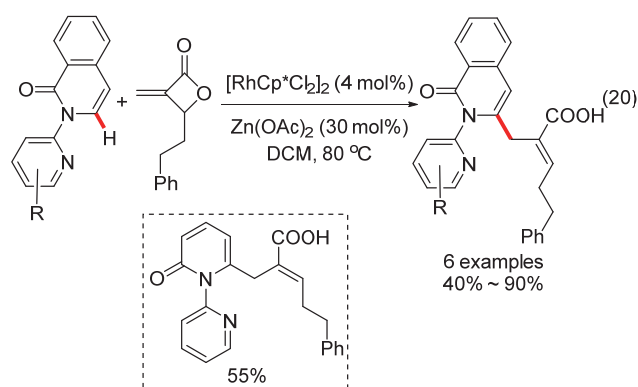
Scheme 14 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation of pyridones with diazo compounds



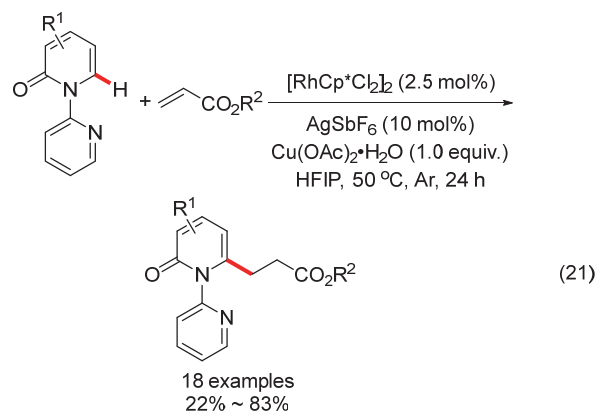
率获得 C(6)位烷基化的产物. 文中仅提供了一个代表性实例作为参考, 并没有详细研究 2-吡啶酮的底物适用性.



2017 年, 李兴伟小组^[36]使用亚甲基氧杂环丁酮作为烷基试剂, 发展了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶异喹啉-1-酮的 C—H 烷基化反应 (Eq. 20). 反应条件非常简单, 在氧化还原中性环境下, 无需加入额外氧化剂. 在相同条件下, $[\text{CoCp}^*(\text{CO})\text{I}_2]$ 不能够催化该反应. $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂时, 收率仅有 38%. 反应中添加 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ 非常重要, 可以协助亚甲基氧杂环丁酮开环, 而且还能够促进 $\beta\text{-O}$ 消除. 当使用 *N*-吡啶-2-吡啶酮时, 反应收率为 55%.



2019 年, Hirano 和 Miura 等^[37]在研究 *N*-吡啶-2-吡啶酮与丙烯酸酯的 C—H 活化反应过程中, 发现溶剂能够控制产物的选择性 (Eq. 21). 基本反应条件为: $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为催化剂, AgSbF_6 为添加剂, $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 为氧化剂. 当使用六氟异丙醇作为溶剂时, 反应能够获得 C—H 烷基化的产物.



反应机理如 Scheme 15 所示: 首先, $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 与 AgSbF_6 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作用转化为活性的 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})$ -

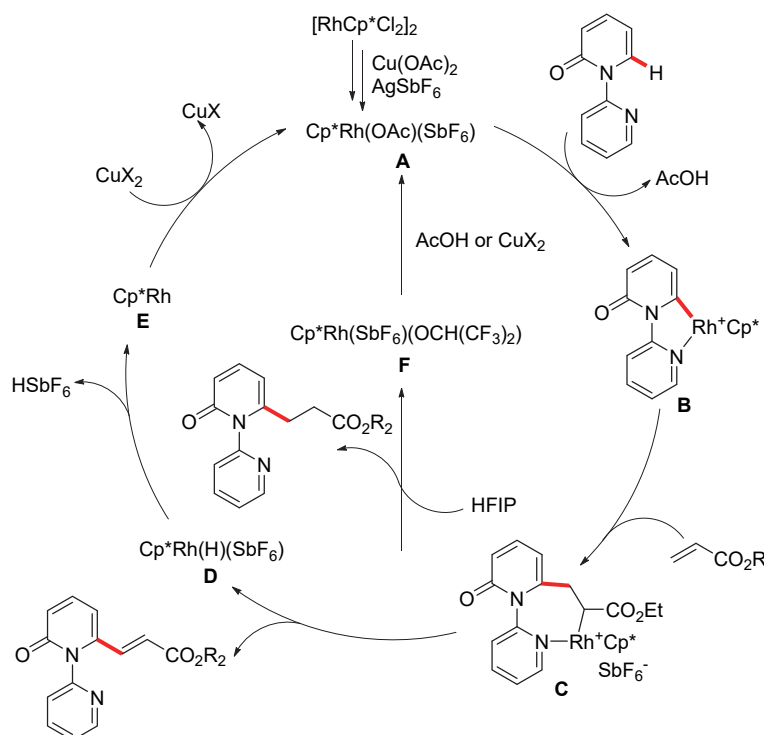
(SbF₆) (A); 随后, 吡啶基团导向 C(6)—H 断裂, 形成五元环状铑络合物 B; 丙烯酸酯插入到络合物 B 的 Rh—C 键之间, 得到七元环状铑络合物 C; 如果铑络合物 C 经历 β -H 消除反应, 即可得到烯基化产物; 然而, 在六氟异丙醇(HFIP)溶剂中, 铑络合物 C 优先发生质子化反应, 形成烷基化产物并释放 Cp⁺Rh(SbF₆)(OCH(CF₃)₂) (F); 最后, 在 AcOH 或 CuX₂ 的作用下转化为 Cp⁺Rh(OAc)-(SbF₆) (A), 完成催化循环。

2020 年, 徐立进、范青华和 Walsh 等^[38]利用烷基酸酐作为偶联试剂, 实现了[Rh(CO)₂Cl]₂催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的串联脱羰基/C—H 烷基化反应(Eq. 22), 为烷基

取代的 2-吡啶酮衍生物的制备提供了一种新方法. 考虑到商业化可购买的酸酐较少, 作者尝试了使用烷基羧酸作为反应底物, 当添加 Boc₂O 和 PivOH 时, 反应也能够得到 C(6)位烷基取代的产物. 底物的适用范围非常广泛, 无论烷基羧酸链的长短, 还是羧酸为直链或者环状结构, 反应都能够进行. 并且, 卤素、羰基、酯基、氰基和烯基等较为敏感的基团都没有受到影响。

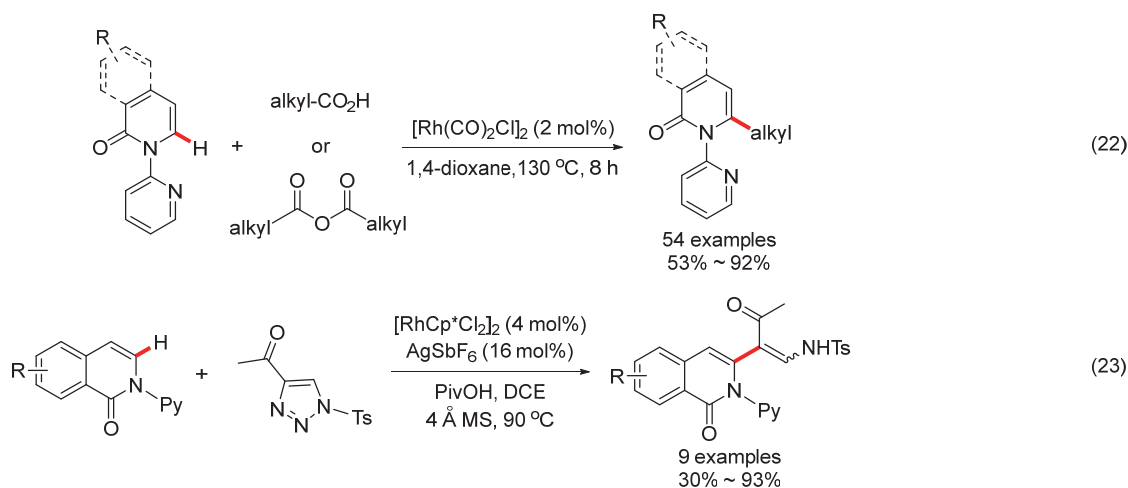
2.2.2 烯化反应

2018 年, 李兴伟小组^[39]研究发现磺酰基三氮唑能够作为一种卡宾的替代物, 参与[RhCp⁺Cl₂]₂催化 *N*-吡啶异喹啉-1-酮的 C—H 烯化反应(Eq. 23), 成功在异喹



图式 15 铑催化 2-吡啶酮与磺酰基三氮唑的 C—H 烯基化反应可能的机理

Scheme 15 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H alkenylation of 2-pyridones with sulfonyletriazoles

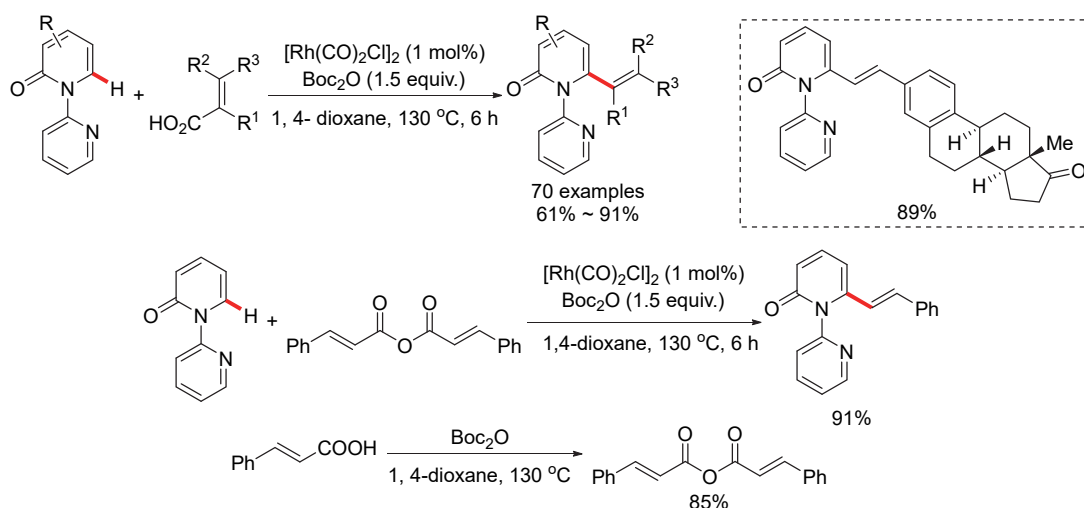


啉-1-酮环上引入了不饱和酮结构. *N*-吡啶-2-吡啶酮作为底物时, 该反应不能够发生, 其具体原因尚不清楚.

2019 年, 徐立进、范青华和 Walsh 等^[40]利用丙烯酸衍生物作为烯化试剂, 成功实现了 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 烯化反应(Scheme 16). 该反应无需额外添加氧化剂, 并且底物的适用范围非常广泛. 无论是苯、萘、吡啶、呋喃及噻吩等芳香环取代的丙烯酸, 还是烷基取代的丙烯酸, 甚至具有共轭长链的丙烯酸衍

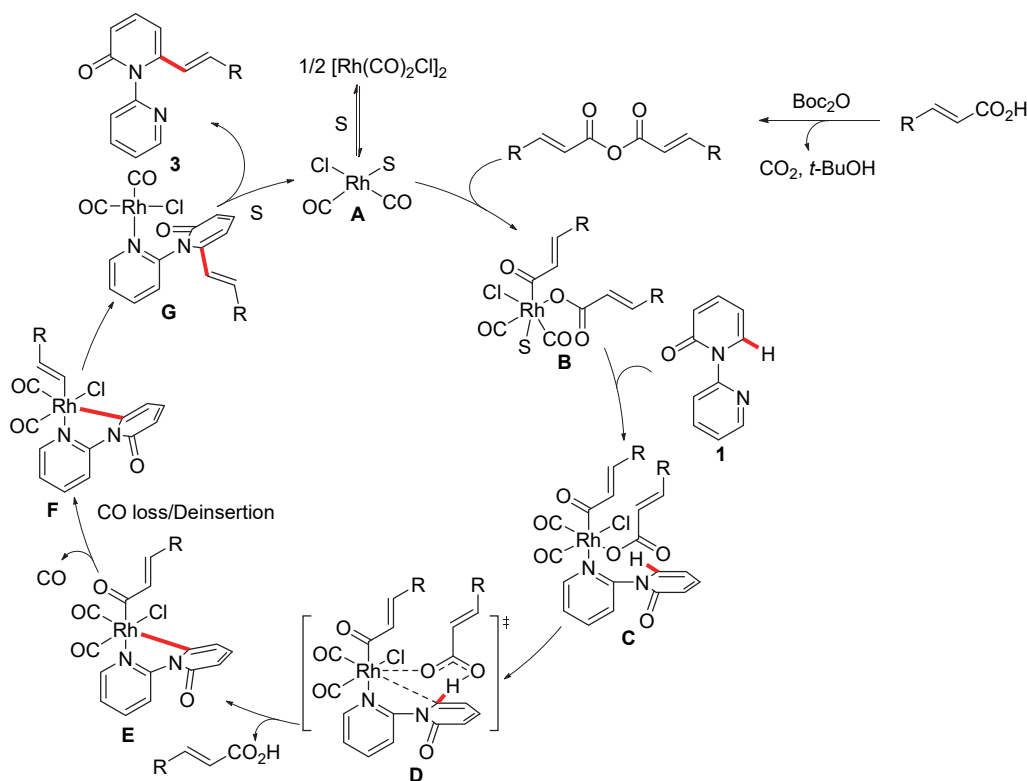
生物都能够很好地参与反应, 最高收率可达 91%. 当使用肉桂酸酐作为反应底物时, 能够以 91% 的收率获得相应的产物. 在二氧六环和 130 °C 的条件下, 肉桂酸和 Boc_2O 反应 6 h 后获得了肉桂酸酐, 收率为 85%. 表明 Boc_2O 在反应中的作用是活化羧酸, 原位产生酸酐.

因此, 推测了可能的反应机理(Scheme 17): 首先, 催化剂 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 与溶剂或者底物配位, 形成一价活性催化物种 **A**; 丙烯酸与 Boc_2O 形成丙烯酸酐, 并与 **A**



图式 16 铑催化 2-吡啶酮与不饱和羧酸的 C—H 烯化反应

Scheme 16 Rhodium-catalyzed C—H alkenylation of 2-pyridones with conjugated carboxylic acids

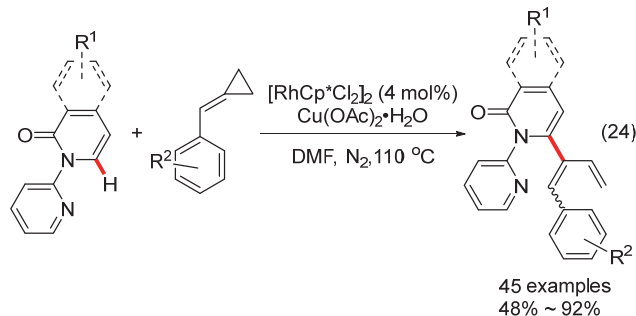


图式 17 铑催化 2-吡啶酮与不饱和羧酸的 C—H 烯基化反应可能的机理

Scheme 17 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H alkenylation of 2-pyridones with alkenyl carboxylic acids

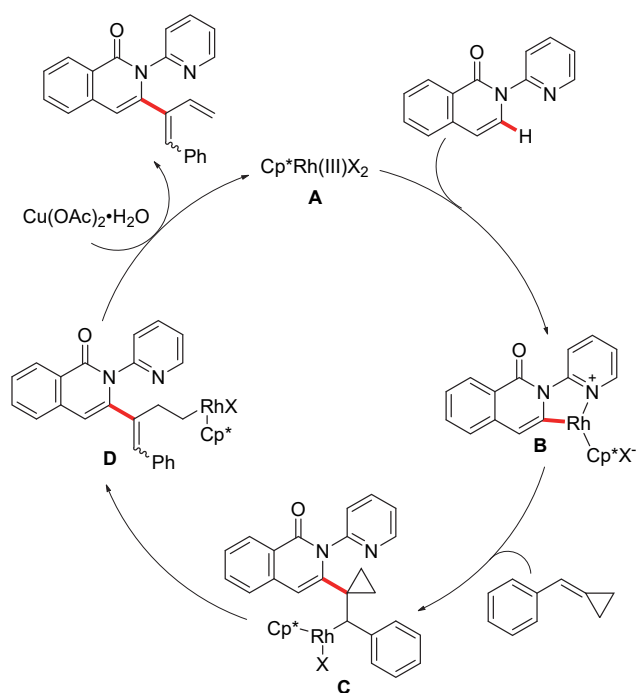
发生氧化加成产生三价铑络合物 **B**；随后，铑络合物 **B** 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮经过配体交换形成新的铑络合物 **C**；在羧基辅助下发生中心金属去质子化过程断裂 C—H 键，从而形成环金属铑络合物 **D**；然后，铑络合物 **D** 解离出丙烯酸转化为络合物 **E**，脱去 CO 进一步转化为新的络合物 **F**；最后，经过还原消除形成产物，同时再生出催化物种 **A**。

1,3-共轭二烯是很多天然产物的重要组成部分，是一种重要的有机合成砌块。2019 年，朱有全小组^[41]使用环丙基苯乙烯作为烯化试剂，发展了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮或异喹啉-1-酮的 C—H 烯化反应(Eq. 24)，实现了含吡啶酮结构的 1,3-共轭二烯衍生物的高效合成。



作者进行了一些机理研究实验。动力学同位素效应的研究结果为 $K_H/K_D=5.4$ ，表明 C—H 键断裂可能涉及到反应的决速步骤。使用自由基捕获剂 TEMPO 时，反应没有受到任何影响，排除了自由基的反应机理。可能机理如 Scheme 18 所示：首先， $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 与 *N*-吡啶异喹啉-1-酮配位，经 C—H 键活化过程形成五元环状铑络合物 **B**；随后，络合物 **B** 与环丙基苯乙烯发生插入反应，形成新的中间体 **C**；经过三元环开环反应以及 $\beta\text{-C}$ 消除反应，中间体 **C** 转化为中间体 **D**；最后，中间体 **D** 经过 $\beta\text{-H}$ 消除反应形成最终产物。

2019 年，Hirano 和 Miura 等^[37]开发了一种溶剂控制的 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与丙烯酸酯的 C—H 烯化反应(Eq. 25)。研究发现反应对于溶剂非常敏感，许多常用溶剂如甲苯、DMSO、 CH_3CN 和二氧六环等均无法获得烯化产物。*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)作为溶剂，



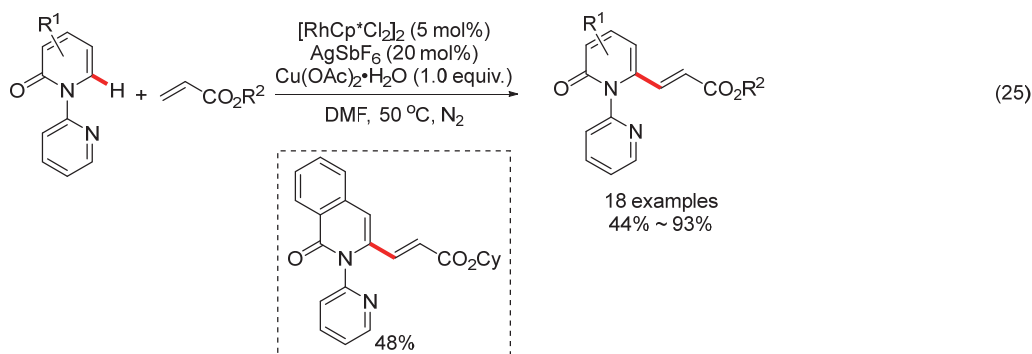
图式 18 铑催化异喹啉-1-酮与亚甲基环丙烷的 C—H 烯基化反应可能的机理

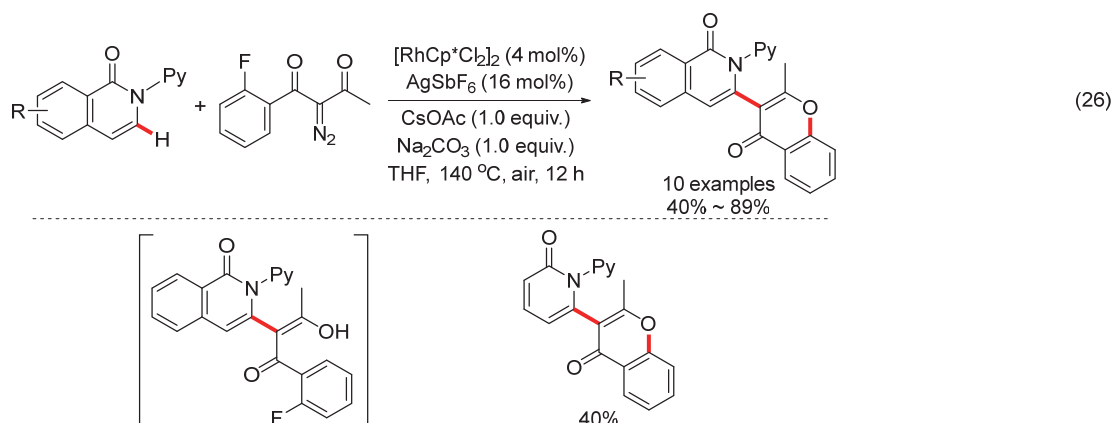
Scheme 18 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H alkenylation of isoquinolin-1(2H)-ones with methylenecyclopropanes

且取代基 R^2 为环己基时反应效果最好。*N*-吡啶异喹啉-1-酮与丙烯酸环己基酯反应的收率为 48%。

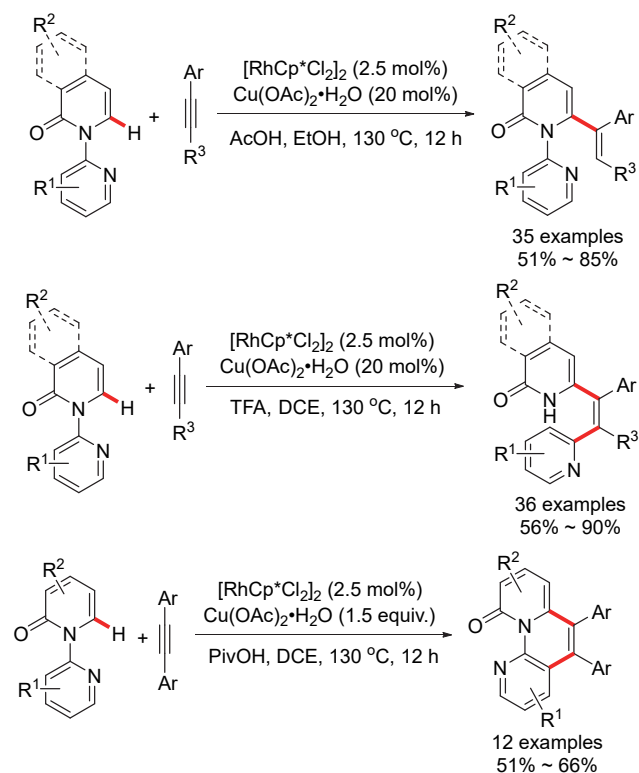
色酮类化合物是一类广泛存在的生物活性物质，具有抗炎、抗菌及抗病毒等活性。2020 年，李兴伟小组^[42]设计了一种含氟苯基的重氮化合物，并将其应用于 *N*-吡啶异喹啉-1-酮的 C—H 活化反应中，成功地在异喹啉-1-酮环上引入了色酮结构单元(Eq. 26)。反应主要经历了 C—H 键烯化反应，形成了关键中间体烯醇化合物。在碱性条件下，烯醇化合物很容易发生分子内的亲核取代反应，转化为最终产物。

2021 年，徐立进和 Walsh 等^[43]研究了 *N*-吡啶-2-吡啶酮或 *N*-吡啶异喹啉-1-酮与炔烃的 C—H 烯化反应，以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ 为催化体系时，发现了通过





调节溶剂和添加剂, 可以获得不同结构的烯化产物 (Scheme 19). 当溶剂为 EtOH, 添加剂为 AcOH 时, 获得直接顺式加成的三取代烯烃. 当溶剂为二氯乙烷(DCE), 添加剂为三氟乙酸(TFA)时, 获得导向基迁移的四取代烯烃. 当溶剂为 DCE, 添加剂为 PivOH 时, 反应连续经历了吡啶酮的 C—H 键活化和吡啶导向基的 C—H 键活化, 获得了 C—H 键活化/环化反应的产物, 然而, *N*-吡啶异喹啉-1-酮不发生反应.



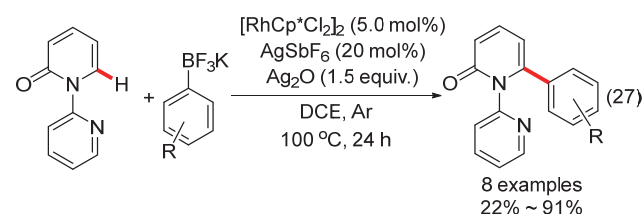
图式 19 铑催化 2-吡啶酮与炔烃的 C—H 官能化反应
Scheme 19 Rhodium(III)-catalyzed C—H bond functionalization of 2-pyridones with alkynes

作者通过铑络合物的制备、H/D 交换实验、动力学同位素效应实验以及控制实验, 详细研究了反应机理. 该反应可能按照以下方式进行 (Scheme 20): 首先, 活性

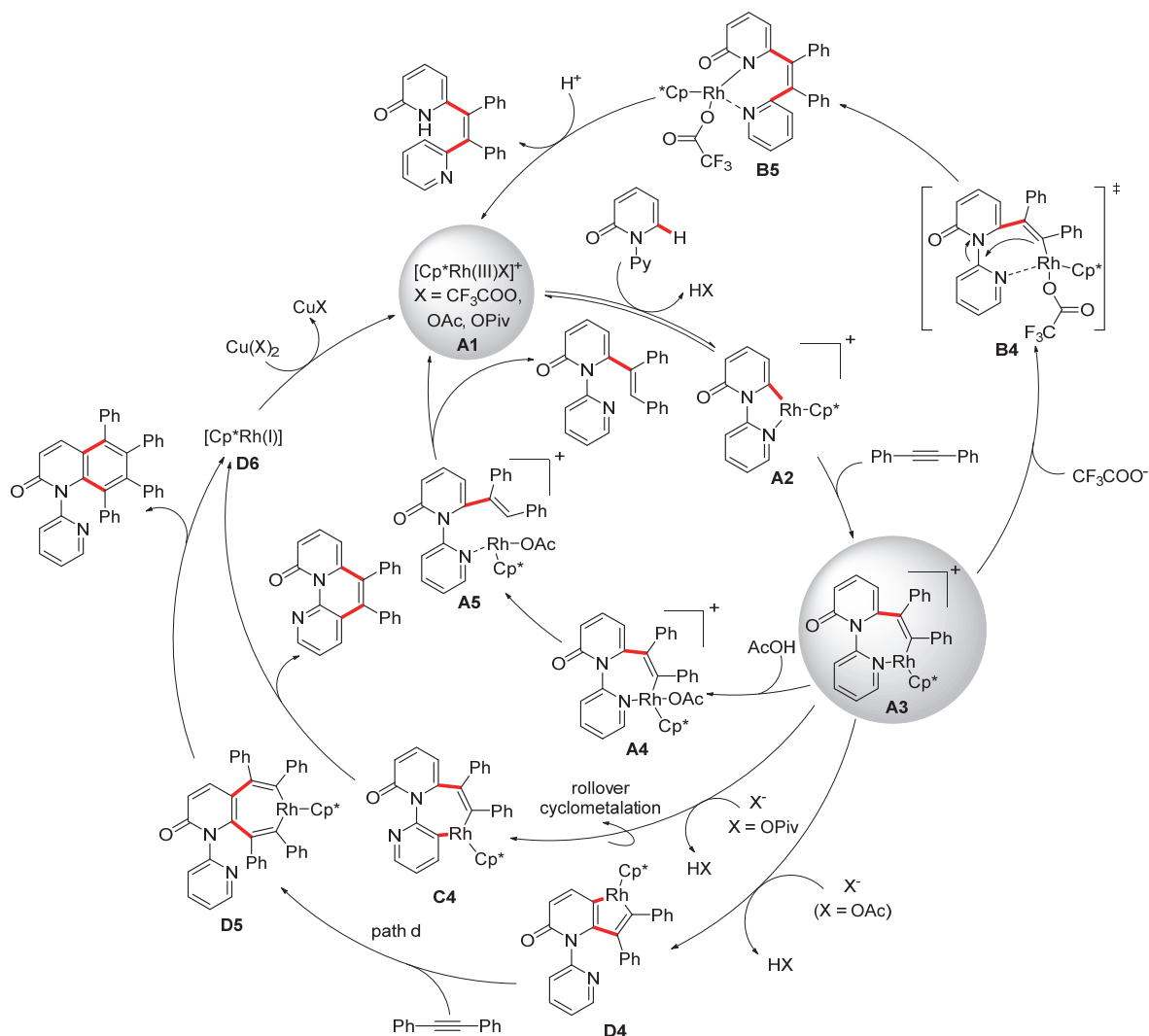
催化物种 $[\text{RhCp}^*\text{X}]^+$ 与底物作用, 经过协同金属质子化过程形成五元环铑络合物 **A2**; 络合物 **A2** 与炔烃发生插入反应形成七元环铑络合物 **A3**; 接下来, 在不同酸性和溶剂条件下, 络合物 **A3** 经历不同的反应过程; HOAc 有利于络合物 **A3** 直接被质子化形成中间体 **A5**, 最终转化为三取代烯烃; TFA 有利于络合物 **A3** 的 Rh—C 键与吡啶环上的 C—N 单键发生分子内的亲核性芳香取代反应, 形成络合物 **B5**; 络合物 **B5** 被质子化后形成四取代烯烃; PivOH 有利于络合物 **A3** 的 C—N 单键旋转, 在吡啶导向基上再次发生 C—H 键活化反应, 形成络合物 **C4**; 最后, 络合物 **C4** 经过还原消除形成 C—H 键活化/环化反应的产物.

2.2.3 芳化反应

2016 年, 柳红小组^[34]使用芳基三氟硼酸钾作为芳基化试剂, 实现了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 芳化反应 (Eq. 27). 在吡啶导向基的辅助下, 反应选择性发生在 C(6)位, 收率最高可达 91%.

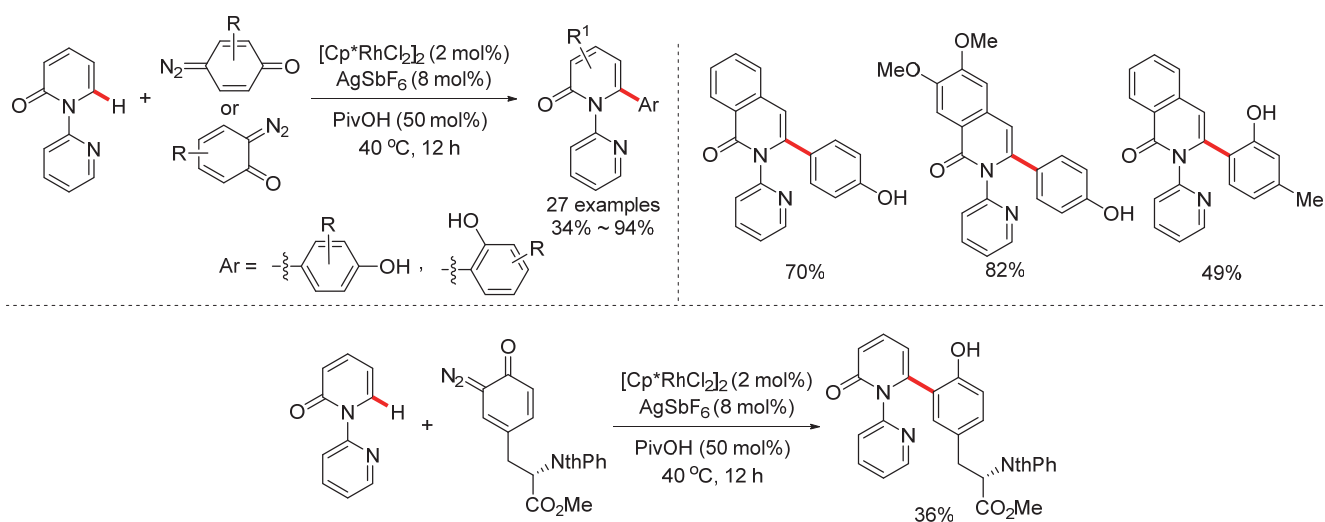


重氮化合物参与 C—H 活化反应时, 具有无需额外氧化剂以及释放氮气副产物的优势. 2017 年, Samanta 小组^[44]使用醌类重氮化合物为偶联试剂, 在 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 催化条件下, 实现了 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C(6)—H 芳化反应 (Scheme 21). 使用络氨酸衍生的重氮化合物为底物, 反应以 36% 的收率获得相应的产物, 氨基酸结构没有受到任何影响, 手性没有发生消旋化现象. 该方法条件温和, 操作简便, 可用于天然产物或药物分子的后期修饰.



图式 20 铑催化 2-吡啶酮与炔烃的 C—H 活化反应可能的机理

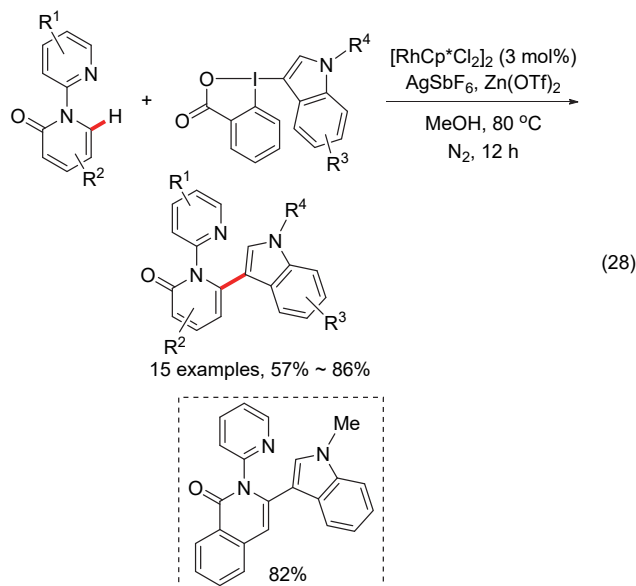
Scheme 20 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H activation of 2-pyridones with alkynes



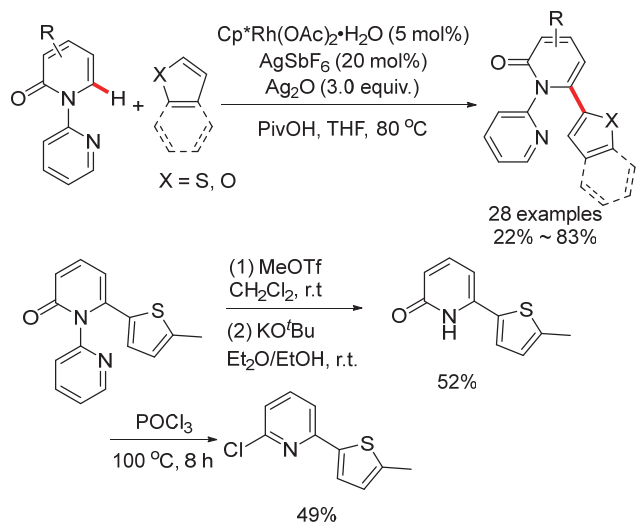
图式 21 铑催化 2-吡啶酮与醌类重氮化物的 C(6)—H 芳化反应

Scheme 21 Rhodium-catalyzed C(6)—H arylation of 2-pyridones and quinone diazides

2018 年, Waser 小组^[45]开发了一种吡啶高价碘试剂, 发展了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 芳化反应(Eq. 28), 成功地将吡啶骨架和吡啶酮骨架连接到一个分子中. 研究发现 Lewis 酸添加剂 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 非常重要, 能够有效地断裂 O—I 键, 从而活化吡啶高价碘试剂. 当 *N*-吡啶异喹啉-1-酮为底物时, 以 82% 的收率获得相应的产物.



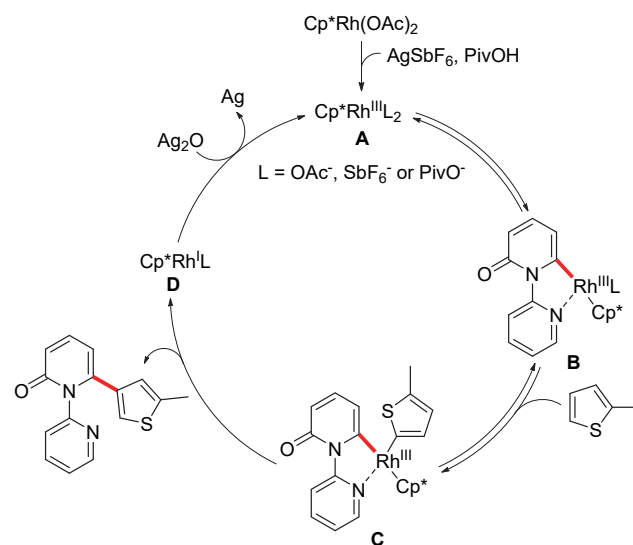
2021 年, 潘长多小组^[46]使用富电子的噻吩作为偶联试剂, 发展了 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 芳化反应(Scheme 22). 在 MeOTf 和 KO^tBu 的作用下, 吡啶基团被顺利地移除. 随后, 未取代的 5-甲基噻吩-2-吡啶酮衍生物在 POCl_3 的作用下转化为 2-氯-6-(5-甲基噻吩)吡啶, 该化合物是合成拓扑异构酶抑



图式 22 铑催化 2-吡啶酮与噻吩的 C(6) 位选择性氧化偶联反应
Scheme 22 Rhodium-catalyzed C(6)-selective oxidative C—H/C—H crosscoupling of 2-pyridones with thiophenes

制剂的关键中间体.

通过 H/D 交换实验研究了催化剂 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 优先活化哪个底物的 C—H 键. 在标准条件下 *N*-吡啶-2-吡啶酮有 30% 的 D 交换, 而噻吩仅有 11% 的 D 交换. 因此, 推测反应是从 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 键活化开始, 形成五元环铑络合物 **B** (Scheme 23). 然后, 富电子的噻吩进攻络合物 **B**, 形成新的络合物 **C**. 最后, 络合物 **C** 经过还原消除形成产物和 RhCp^*L . Ag_2O 能够氧化 RhCp^*L 至 RhCp^*L_2 , 完成催化循环.

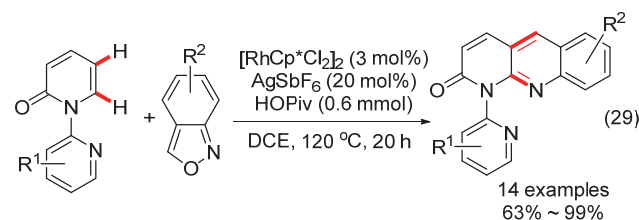


图式 23 铑催化 2-吡啶酮与噻吩的脱氢-活化交叉偶联反应可能的机理

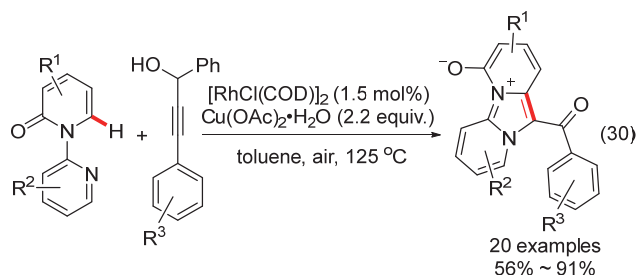
Scheme 23 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed dihydrogenative cross-coupling of 2-pyridones with thiophenes

2.2.4 成环反应

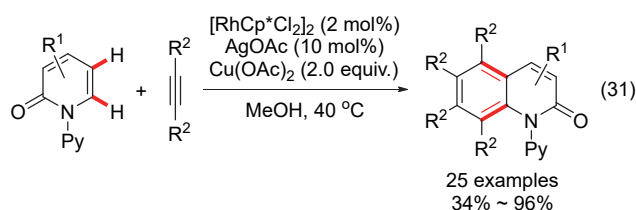
2016 年, 李兴伟小组^[47]使用苯并异噻唑作为偶联试剂, 研究了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 催化体系下的 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 活化/环化反应(Eq. 29), 以 63%~99% 的收率获得了一系列的萘啶酮衍生物.



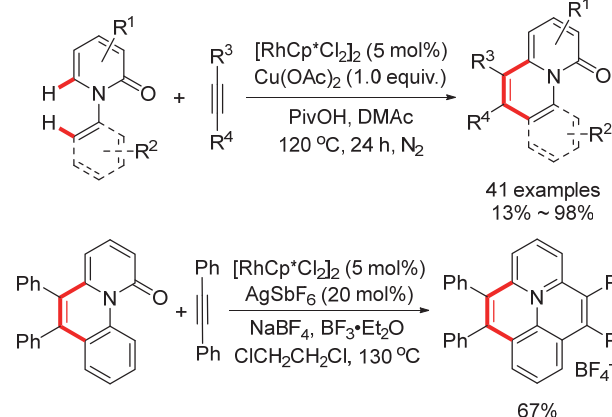
2016 年, 李亭小组^[48]在研究 *N*-吡啶-2-吡啶酮与苯基炔丙醇的 C—H 炔化反应时(Eq. 30), 意外地发现使用 $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化体系时, 能够发生串联的 C—H 炔化/环化/重排反应, 获得一系列结构新颖的咪唑并吡啶衍生物.



2017 年, Samanta 小组^[49]通过双 C—H 键活化策略, 开发了一种温和反应条件下 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮与炔烃的 C—H 键活化/环化反应(Eq. 31), 高效地合成了一系列多取代的喹啉酮类化合物. 该产物具有大共轭 π 体系结构, 不仅可以用于硝基芳香族化合物的分子识别, 还可以用于蓝绿色有机电致发光材料及器件. 该反应为有机共轭光电功能分子的制备提供了一种简便高效的方法.



2017 年, 游劲松小组^[50]使用 2-吡啶酮和炔烃作为原料, 以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{PivOH}$ 为催化体系, 通过连续活化苯环上 C—H 键和吡啶酮环上的 C—H 键, 发展了一种合成多环吡啶酮衍生物的新方法(Scheme 24). 反应的底物适用性很好, 2-吡啶酮的氮原子既可以是苯基, 也可以是烯基. 以喹啉为核心结构的共轭有机分子具有较好的荧光性能, 已被广泛应用于荧光探针和生物成像等领域. 使用 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 为催化体系,



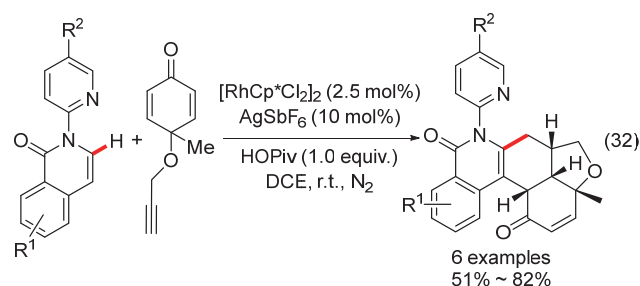
图式 24 铑催化 2-吡啶酮与炔烃的环化反应

Scheme 24 Rhodium-catalyzed annulation of 2-pyridones with alkynes

多环吡啶酮衍生物与二苯乙炔发生 C—H 活化/环化反应, 能够制备喹啉核结构的共轭有机分子. 由此可见, 吡啶酮的 C—H 活化反应不仅能够有效制备这类荧光分子, 而且能够缩短合成步骤, 提高反应总收率.

使用酯基取代的 *N*-苯基吡啶酮和甲氧基取代的 *N*-苯基吡啶酮进行竞争性实验, 发现含吸电子取代基的吡啶酮具有更高收率, 推测第一步 C—H 键活化过程中更可能是一种亲电性芳香取代过程. 动力学同位素效应实验结果为 $K_H/K_D=6.1$, 表明 C—H 键断裂可能涉及到反应的决速步骤. 使用甲氧基取代的二苯乙炔和酯基取代的二苯乙炔进行竞争性实验, 发现含吸电子取代基的二苯乙炔具有较高的活性, 表明缺电子的炔烃更有利于配位和碳金属化过程. 综合以上研究结果, 推测了可能的反应机理(Scheme 25): 首先, 2-吡啶酮与催化剂 $[\text{RhCp}^*\text{X}_2]$ 发生 C—H 键活化反应形成中间体 **B**; 经过 C—N 键的旋转, 发生分子内的 C—H 键活化反应, 并转化为五元环中间体 **C**; 然后, 中间体 **C** 与炔烃发生配位和插入反应, 产生七元环中间体 **E** 或 **F**; 最后, 经过还原消除得到最终产物和 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{I})]$; $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{I})]$ 能够被 $\text{Cu}(\text{II})$ 氧化为 $[\text{Cp}^*\text{RhX}_2]$, 完成催化循环. 在此过程中, 中间体 **B** 也有可能先与炔烃发生插入反应, 再活化吡啶酮环上 C—H 键, 形成七元环中间体 **E** 或 **F**.

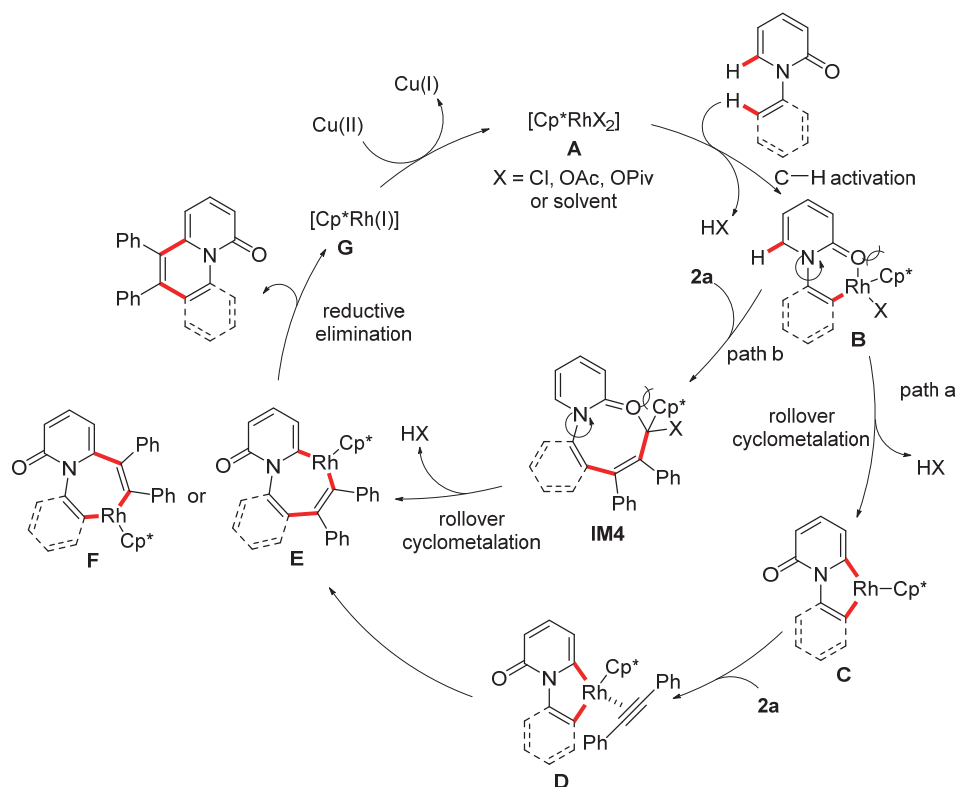
2017 年, 李兴伟小组^[51]报道铑催化 *N*-噻啉啉啉与 1,6-烯炔酮化合物的串联 C—H 活化/环化反应(Eq. 32). 在 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 催化体系下, 该反应经历了连续的炔烃氢芳香化和分子内(亚胺)D-A 反应. 该方法也可适用于 *N*-吡啶异噻啉-1-酮或 *N*-吡啶-2-吡啶酮, 能够一步构建六元、六元和五元三个环, 高效合成了结构新颖的异噻啉-1-酮或 2-吡啶酮稠杂环化合物.



2019 年, 王洪根小组^[52]利用 1,3-丁二烯作为偶联试剂, 实现了一种 $[\text{RhCp}^*(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$ 催化的 *N*-吡啶-2-吡啶酮与 1,3-丁二烯的 C—H 活化/环化反应, 成功实现了喹啉酮衍生物的头构建(Eq. 33).

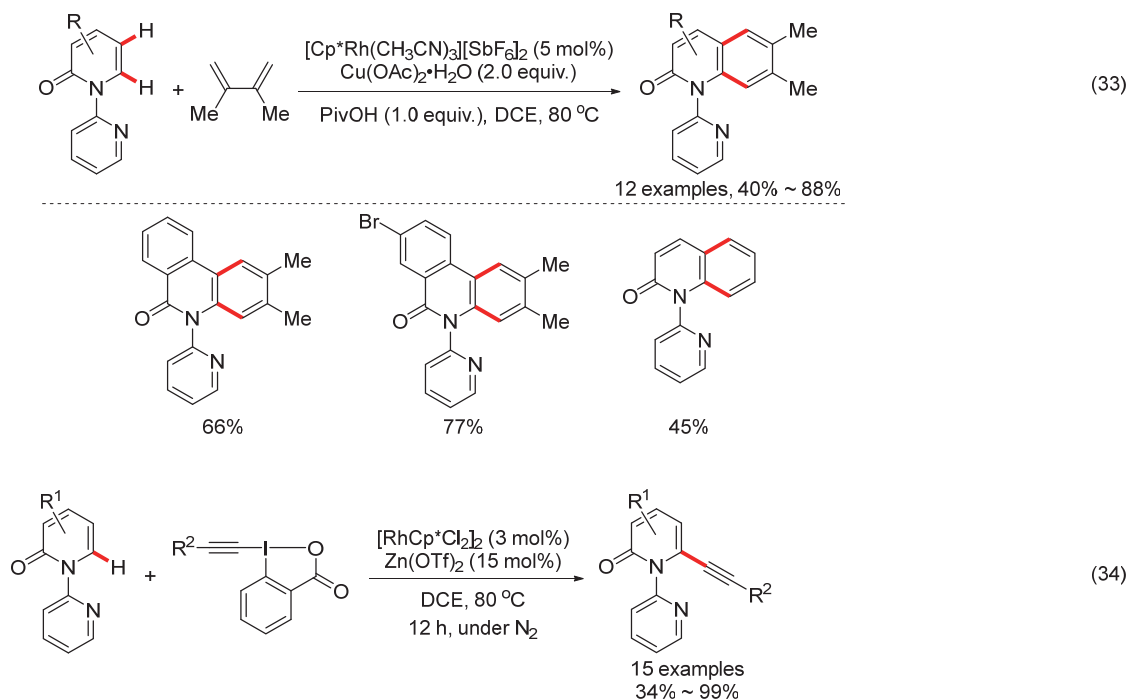
2.2.5 其他反应

2016 年, 李兴伟小组^[53]使用炔基高价碘试剂, 实现了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C—H 炔化反应(Eq. 34). 该反应的炔基高价碘试剂的底物适用性较为



图式 25 铑催化 2-吡啶酮与炔烃的 C—H 环化反应可能的机理

Scheme 25 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H annulation of 2-pyridinones with alkynes

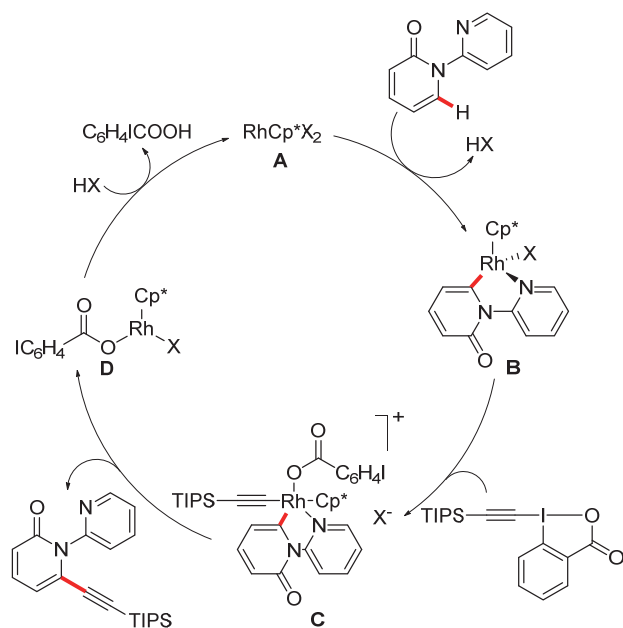


狭窄, R² 为大位阻的四异丙基硅(TIPS)或叔丁基时, 反应才能发生, 如 R² 为苯基或三甲基硅基(TMS)时, 反应不能够进行。

反应机理如 Scheme 26 所示: 首先, 催化剂

RhCp^*X_2 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮发生环金属化反应形成中间体 B; 随后, 中间体 B 被炔基高价碘试剂氧化生成五价铑络合物 C; 经过还原消除反应, 络合物 C 转化为苯甲酸铑盐 D, 并形成炔化产物; 最后, 苯甲酸铑盐 D 被

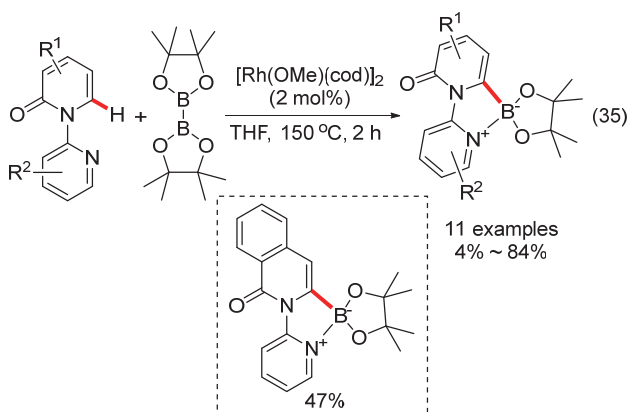
质子化后再生催化剂 RhCp^*X_2 , 并释放副产物 2-碘苯甲酸. 作者尝试制备关键中间体铑络合物 **B**. 化学计量的 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮反应, 通过柱层析分离获得了五元铑络合物 **B**, 并且通过核磁和高分辨质谱对其结构进行了表征. 研究发现铑络合物 **B** 也能作为催化剂, 反应收率可达 82%. 该结果表明五元铑络合物 **B** 是反应过程中的关键中间体.



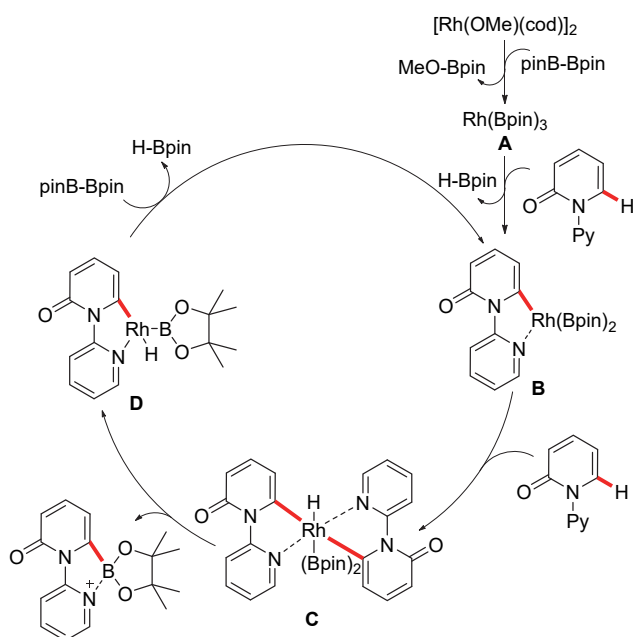
图式 26 铑催化 C—H 炔化反应可能的机理

Scheme 26 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H alkynylation

有机硼试剂是非常重要的分子砌块, 也是常用的偶联试剂之一. 将 C—H 键直接转化为 C—B 键具有非常大的挑战性. 2016 年, Miura 小组^[54]探索了 *N*-吡啶-2-吡啶酮与双(频哪醇合)二硼的 C(6)位选择性 C—H 硼化反应(Eq. 35), 研究发现 $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ 作为催化剂, 不添加任何配体, 反应就可以有效进行. 该反应为杂环硼酸酯类化合物的制备提供了一种有效方法.



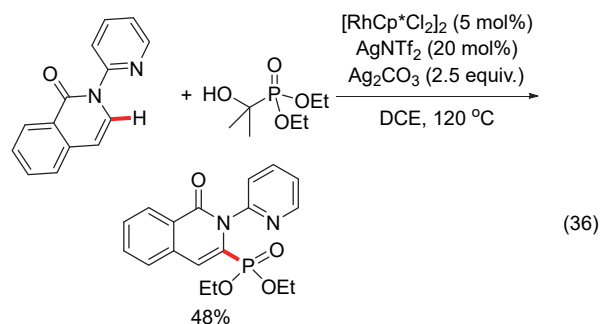
反应的机理如 Scheme 27 所示: 首先, $[\text{Rh}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ 与 pinB-Bpin 作用生成活性的 $\text{Rh}^{\text{III}}(\text{Bpin})_3$; 随后, $\text{Rh}^{\text{III}}(\text{Bpin})_3$ 与 *N*-吡啶-2-吡啶酮发生 C—H 活化, 形成五元环状络合物 **B**; 然后, 络合物 **B** 进一步与 *N*-吡啶-2-吡啶酮发生氧化加成形成五价的铑络合物 **C**; 最后, 络合物 **C** 还原消除形成产物, 并产生铑氢物种 **D**; 铑氢物种 **D** 与 pinB-Bpin 发生复分解反应再生出络合物 **B**, 完成催化循环.



图式 27 铑催化 C—H 硼化反应可能的机理

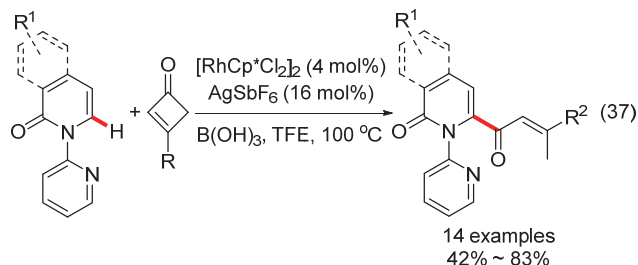
Scheme 27 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H borylation

2016 年, Hong 小组^[55]使用 α -羟基烷基膦酸酯为膦试剂, 发展了一种 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化的 C—H 膦化反应, 为芳基膦化合物的制备提供一种新方法(Eq. 36). 反应可以适用于一些芳香杂环化合物, 如吡啶、噻吩、苯并咪唑以及异喹啉-1-酮. 其中 *N*-吡啶异喹啉-1-酮的收率为 48%.

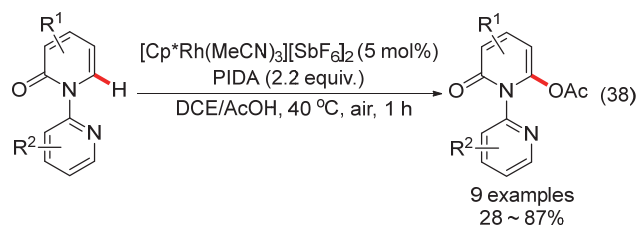


张力小环分子是一类具有高反应活性的偶联试剂, 能够参与 C—H 活化反应并引入一些重要的官能团. 2020 年, 李兴伟小组^[56]使用芳基取代环丁烯酮作为偶

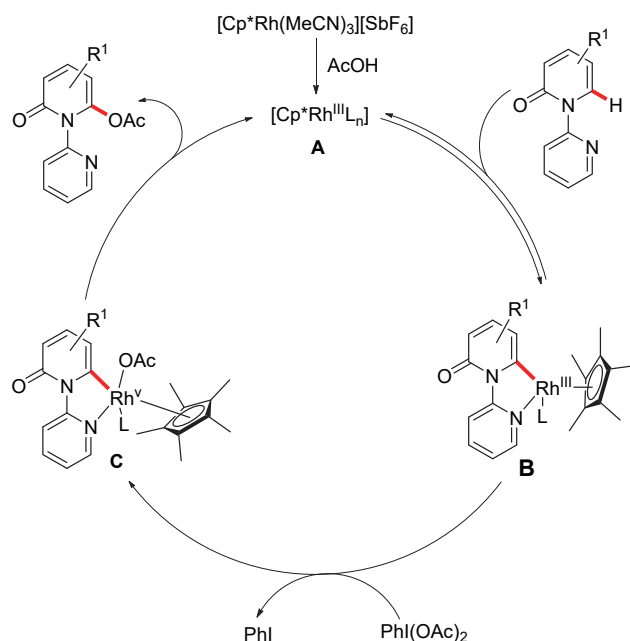
联试剂, 实现了 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮或异喹啉-1-酮的 C—H 羰基化反应(Eq. 37). 反应中环丁烯酮顺利地开环, 转化为一种不饱和羰基源, 直接羰基化 *N*-吡啶-2-吡啶酮或异喹啉-1-酮.



2020 年, Miura 小组^[57]使用 $[\text{RhCp}^*(\text{CH}_3\text{CN})_3][\text{SbF}_6]_2$ 为催化剂, 实现了二乙酸苯碘(PIDA)对 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C(6)—H 乙酰氧化反应, 以中等至良好的收率获得了相应的产物(Eq. 38). 使用常见的催化剂 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 时, 反应不能进行.



作者推测了可能的反应机理(Scheme 28): 首先, 催化剂 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][\text{SbF}_6]_2$ 与 AcOH 作用后转化为活性物种 $[\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}\text{Ln}]$, 其中配体可能是 AcO^- ; 随后, *N*-吡啶-2-吡啶酮与 $[\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}\text{Ln}]$ 发生配位, 经过 C—H 键断裂生成五元环铑中间体 **B**, 其 C—H 键断裂是可逆的; 然后, 二乙酸苯碘氧化中间体 **B** 生成五价铑络合物 **C**; 最后, 络合物 **C** 经过还原消除反应形成最终产物, 并释放出活性催化剂, 完成整个催化循环.



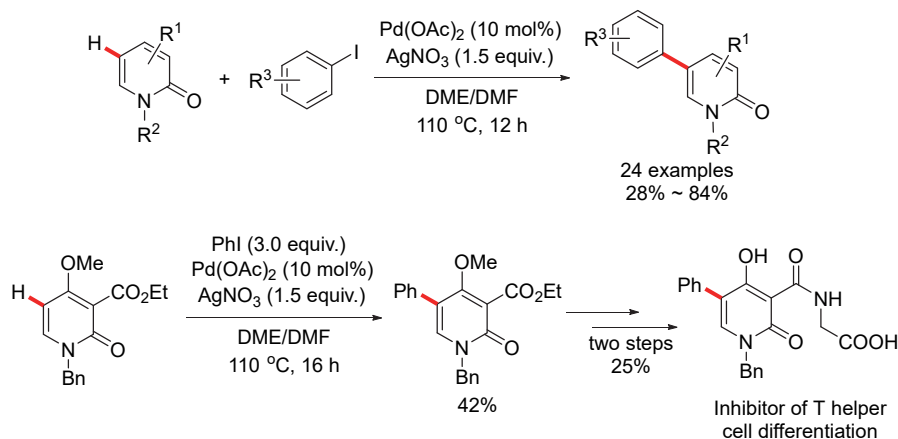
图式 28 铑催化 C—H 乙酰氧化反应可能的机理

Scheme 28 Proposed mechanism of the Rh-catalyzed C—H acetoxylation

2.3 钯催化剂

早在 1984 年, Itahara 和 Ouseto^[58]发现过量的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 能够促进 *N*-甲基-2-吡啶酮与丙烯酸甲酯的 C(3)—H 烯化反应, 但是, 当时没有引起研究者的重视. 直到 21 世纪初, 钯催化 2-吡啶酮的 C—H 活化反应才备受关注^[59], 反应主要通过吡啶酮环上的电子效应来控制其选择性.

2018 年, Samanta 小组^[60]使用碘代芳烃作为芳基源, 实现了 2-吡啶酮衍生物在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下的 C—H 芳化反应(Scheme 29). 实验中发现 Ag_2CO_3 和 AgOAc 等常见银试剂为添加剂时反应不能发生, AgNO_3 能够取得最好的效果. 推测可能是 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 AgNO_3 能够形成亲



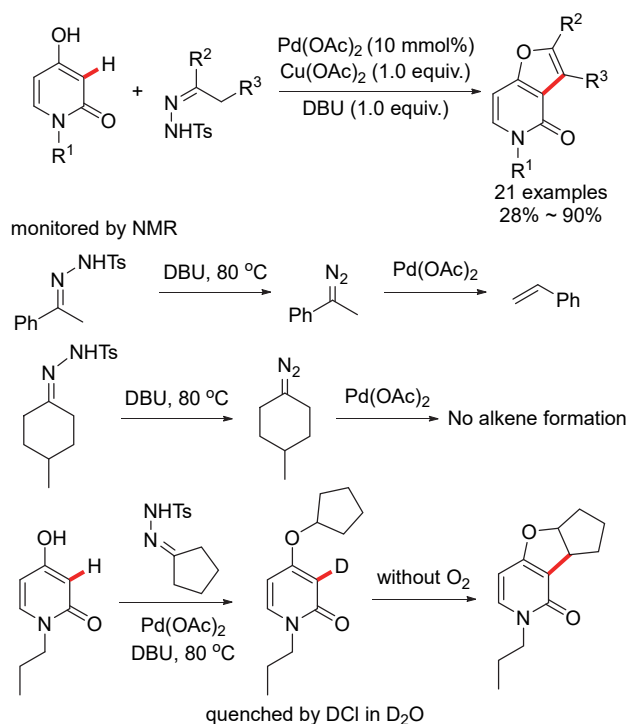
图式 29 钯催化 2-吡啶酮与碘代芳烃的 C—H 芳化反应

Scheme 29 Palladium-catalyzed C—H arylation of 2-pyridone with aryl iodides

电性更强的活性催化物种 PdLNO_3 , 有利于亲电性芳香取代方式断裂 C—H 键. 利用 C—H 芳化反应作为关键步骤, 能够在 *N*-苄基-4-甲氧基-2-吡啶酮-3-甲酸乙酯的 C(5)位直接引入芳基. 然后, 经过水解/胺化和去甲基化两步反应合成辅助性 T 细胞分化抑制剂, 缩短了合成步骤, 降低了生产成本.

2019 年, Zografos 小组^[61]使用苯磺酰肼作为偶联试剂, 研究了 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化 4-羟基吡啶酮与苯磺酰肼的 C—H 活化反应(Scheme 30), 发现反应经历了串联的 C—H 活化/环化过程, 获得一种新型环状的呋喃吡啶酮衍生物. 在条件优化时发现, 反应需要添加具有较大位阻效应的碱性物质二环[4.3.0]-1,5-二氮-5-十一烯 (DBU), 其主要作用是有效地将苯磺酰肼转化为苯基重氮化合物. 在核磁管中, 苯基重氮化合物和 DBU 在 80 °C 下进行反应, 通过核磁监测发现 1 h 后有苯基重氮化合物形成. 如加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 苯基重氮化合物进一步转化为苯乙烯. 然而, 具有环结构的环己酮胺仅有重氮化物产生, 没有形成烯烃. 以上结果说明苯磺酰肼在 DBU 作用下转化为重氮化物, 然后再参与反应.

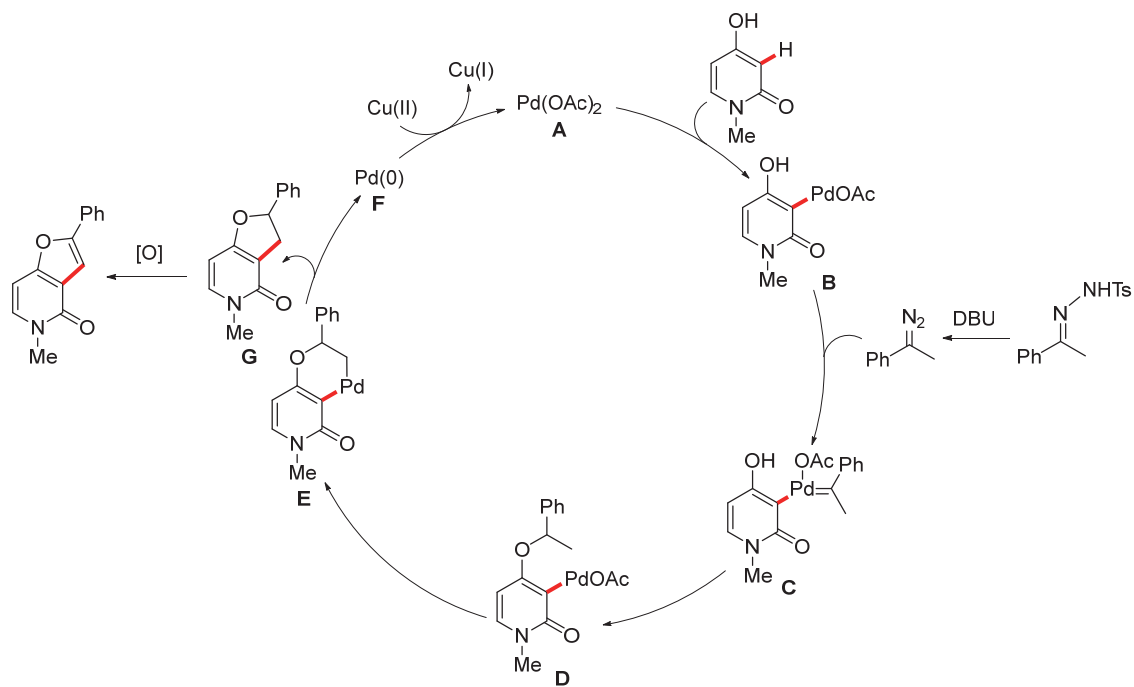
N-丙基-4-羟基-2-吡啶酮与环戊酮胺反应后用 DCl 和 D_2O 处理, 可以获得氘代的环戊基-2-吡啶酮醚衍生物, 表明反应过程中有醚类中间体产生. 在没有 O_2 的参与, 醚类中间体进一步转化为目标化合物. 如果直接用 2-吡啶酮醚作为底物反应时, 标准条件下没有任何反应.



图式 30 钯催化 4-羟基-2-吡啶酮与对甲基苯磺酰肼的交叉偶联反应

Scheme 30 Palladium-catalyzed cross-coupling of 4-hydroxy-2-pyridones with tosylhydrazones

反应的机理如 Scheme 31 所示: 首先, 催化剂 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 4-羟基吡啶酮作用形成中间体 B; 对甲基苯



图式 31 钯催化 4-羟基-2-吡啶酮与苯磺酰肼的 C—H 活化反应可能的机理

Scheme 31 Proposed mechanism of the Pd-catalyzed C—H activation of 4-hydroxy-2-pyridones with tosylhydrazones

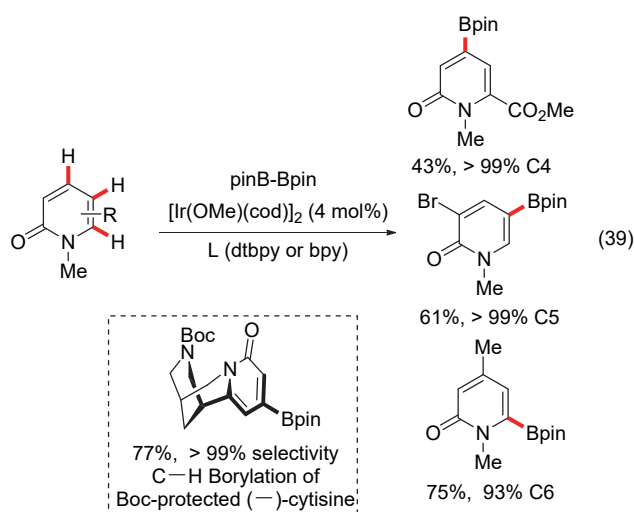
磺酰脲在 DBU 作用下转化为苯基重氮化合物; 随后, 苯基重氮化合物与中间体 **B** 反应形成钯卡宾中间中 **C**; 接下来, 吡啶酮环上的羟基插入到钯卡宾之间并产生中间体 **D**; 然后, 中间体 **D** 经过分子内的 C—H 键活化反应形成中间体 **E**; 最后, 经过还原消除反应产生 Pd(0) 和中间产物 **G**; 中间产物 **G** 被氧化后形成最终产物, Pd(0) 被 Cu(OAc)₂ 氧化为 Pd(OAc)₂, 完成催化循环。

3 第三系列过渡金属

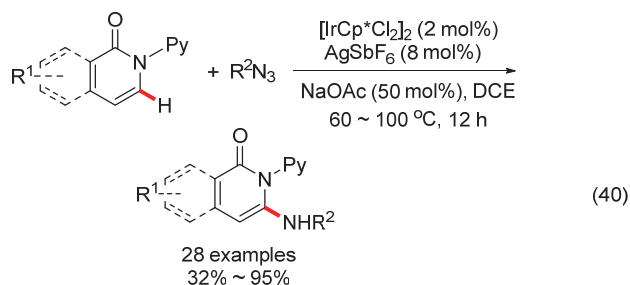
相对于第一和第二系列过渡金属催化剂, 第三系列过渡金属试剂仅有铱和金能够催化吡啶酮或异喹啉-1-酮的 C—H 键活化反应, 且反应的类型也较为有限。

3.1 铱催化剂

2017 年, Hirano 和 Miura 等^[62]研究了 [Ir(OMe)(cod)]₂ 催化 *N*-甲基-2-吡啶酮与双(频哪醇合)二硼的 C(6)位选择性 C—H 硼化反应(Eq. 39), 能够顺利地在吡啶酮的 C(4)、C(5)和 C(6)位引入硼酸酯官能团。反应的选择性主要受环上取代基以及溶剂效应的共同控制。应用该方法对 Boc 保护的金雀花碱进行结构修饰, 硼化反应的收率为 77%, 位点选择性几乎达 100%。

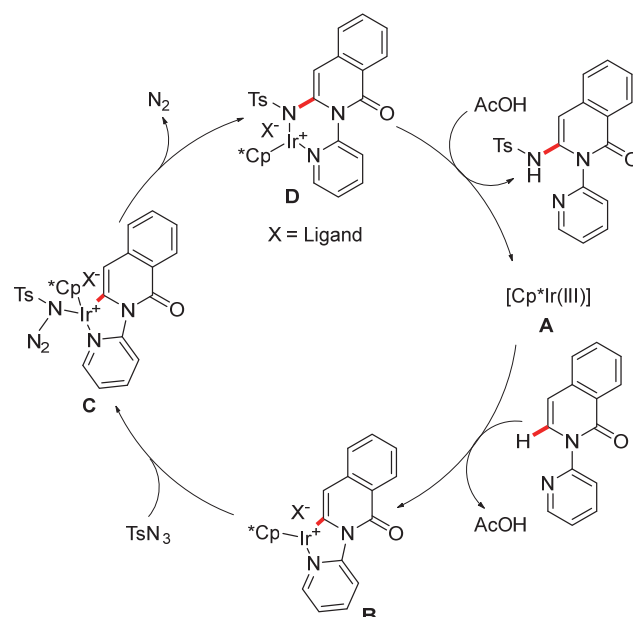


2018 年, Samanta 小组^[63]使用叠氮化合物为胺化试剂, 发展了 [IrCp*Cl₂]₂ 催化 *N*-吡啶-2-吡啶酮的 C(6)—H 胺化反应(Eq. 40), 有效地在吡啶酮环上构建了 C—N



键。该反应条件较为温和, 不需要添加额外的氧化剂。底物适用范围非常广泛, 除了苯磺酰基叠氮外, 萘磺酰基、苯甲酰基以及樟脑磺酰基等取代的叠氮都能很好地发生反应。

作者推测了可能的反应机理(Scheme 32): 首先, 活性的 [Cp*Ir(III)] 与底物的氮原子配位, 乙酸根负离子协助 [Cp*Ir(III)] 断裂 C(6)—H 键, 产生五元环状铱络合物 **B**; 随后, TsN₃ 与络合物 **B** 反应, 形成新的五元环状铱络合物 **C**; 接着, 络合物 **C** 发生了释放氮气和迁移插入反应, 转化为六元环状铱络合物 **D**; 最后, 络合物 **D** 经过质子化形成产物, 并再生催化剂, 完成整个催化循环。

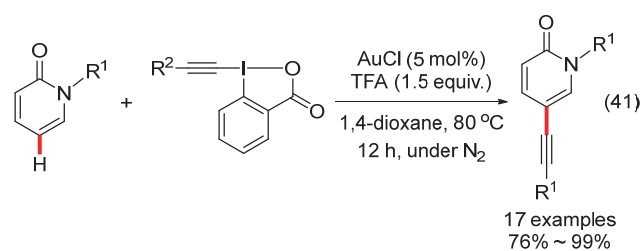


图式 32 铱催化 C—H 胺化反应可能的机理

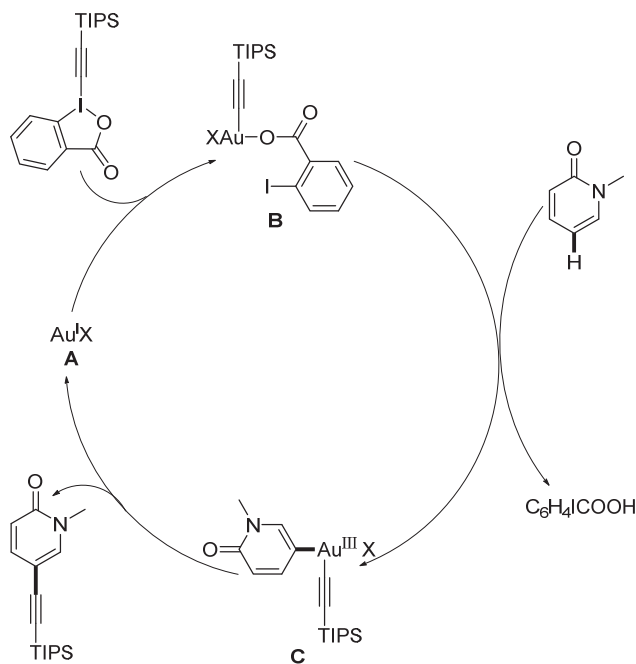
Scheme 32 Proposed mechanism of the Ir-catalyzed C—H amination

3.2 金催化剂

2016 年, 李兴伟课题组^[53]使用炔基高价碘试剂实现了 2-吡啶酮的 C—H 炔化反应(Eq. 41)。当 2-吡啶酮氮原子上的取代基为烷基或芳基时, 在 AuCl 的催化作用下, C—H 炔化反应发生在富电子的 C(5)位。炔化反应选择性发生在 C(5)位, 其原因可能是 AuCl 被炔基高价碘试剂氧化为亲电性的 Au(III)络合物, 该络合物与底物中富电子 C(5)位作用, 通过亲电性炔化过程断裂 C—H 键。



使用氘代乙酸进行了H/D交换实验, 研究发现没有发生H/D交换, 表明C—H键断裂是不可逆的. 在竞争性实验中, 甲基取代的2-吡啶酮比三氟甲基取代的2-吡啶酮具有相对较高的反应活性. 作者推测了可能的反应机理(Scheme 33): 首先, 一价金催化剂AuX与炔基高价碘试剂发生氧化加成反应, 形成三价金络合物B; 随后, *N*-甲基-2-吡啶酮与金络合物B发生亲核性取代反应, 形成了新的金络合物C; 最后, 经过还原消除, 络合物C转化为产物并释放一价金催化剂, 完成催化循环.



图式 33 金催化 C—H 炔化反应可能的机理

Scheme 33 Proposed mechanism of the Au-catalyzed C—H alkynylation

4 结论与展望

主要论述了各种过渡金属催化吡啶酮或异喹啉-1-酮的 C—H 活化反应, 主要包括第一系列过渡金属的锰、钴、镍和铜, 第二系列过渡金属的钌、铑、钯以及第三系列过渡金属的铱和金等金属试剂. 并且简述了各类反应的机理、底物适用性及其应用等. 不难看出, C—H 键活化反应在构建官能化的吡啶酮或异喹啉-1-酮衍生物方面已经取得了一些进展. 但是, 仍然存在一些问题需要进一步探索和发展. 催化体系方面, 仍需要发展价格相对低廉的铁、铜、金等金属催化剂以及更为高效的催化体系. 在成键类型方面, C—X、C—P 和 C—Si 键等重要化学键的形成有待进一步补充. 手性分子在医药和农药领域的应用非常广泛, 设计新的分子结构、发展新的催化体系和探索不对称 C—H 活化策略以制备手性 2-吡啶酮或异喹啉-1-酮是这一研究领域的挑战和机

遇.

References

- [1] (a) Zhang, M. F.; Lv, L. Z.; Li, K. *J. Pharm. Pract.* **2012**, *30*, 248 (in Chinese).
(b) 张明峰, 吕志良, 李科, 药学实践杂志, **2012**, *30*, 248.)
(c) Jessen, H. J.; Gademann, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1168.
(d) Mu, B.-S.; Zhang, Z.-H.; Wu, W.-B.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* **2021**, *79*, 685 (in Chinese).
(e) 穆博帅, 张志豪, 武文彪, 余金生, 周剑, 化学学报, **2021**, *79*, 685.)
- [2] Zhang, Y.; Pike, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *38*, 127849.
- [3] Hibi, S.; Ueno, K.; Nagato, S.; Kawano, K.; Ito, K.; Norimine, Y.; Takenaka, O.; Hanada, T.; Yonaga, M. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10584.
- [4] (a) Pettit, G. R.; Ducki, S.; Eastham, S. A.; Melody, N. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1279.
(b) Goodfellow, E.; Senhaji Mouhri, Z.; Williams, C.; Jean-Claude, B. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 688.
- [5] Kaila, N.; Follows, B.; Leung, L.; Thomason, J.; Huang, A.; Moretto, A.; Janz, K.; Lowe, M.; Mansour, T. S.; Hubeau, C.; Page, K.; Morgan, P.; Fish, S.; Xu, X.; Williams, C.; Saiah, E. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1299.
- [6] (a) Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245.
(b) Shabani, S.; Wu, Y.; Ryan, H. G.; Hutton, C. A. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9278.
(c) Liu, B.; Romine, A. M.; Rubel, C. Z.; Engle, K. M.; Shi, B.-F. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14957.
(d) Zhou, C.-N.; Zheng, Z.-A.; Chang, G.; Xiao, Y.-C.; Shen, Y.-H.; Li, G.; Zhang, Y.-M.; Peng, W.-M.; Wang, L.; Xiao, B. *Curr. Org. Chem.* **2019**, *23*, 103.
(e) Liao, G.; Wu, Y.-J.; Shi, B.-F. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 289 (in Chinese).
(f) 廖港, 吴勇杰, 史炳峰, 化学学报, **2020**, *78*, 289.)
(g) Li, C.-J. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 838.
- [7] (a) Wang, Z.-T.; Zheng, Z.-A.; Li, P.-J.; Zhou, C.-N.; Cai, S.-J.; Xiao, B.; Wang, L. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 2823.
(b) Biswas, A.; Maity, S.; Pan, S.; Samanta, R. *Chem.-Asian J.* **2020**, *15*, 2092.
(c) Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 22.
- [8] (a) Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192.
(b) Liu, W.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3743.
(c) Hu, Y.; Zhou, B.; Wang, C. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 816.
(d) Aneja, T.; Neetha, M.; Afsina, C. M. A.; Anilkumar, G. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 444.
(e) Son, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1733.
- [9] Ni, J.; Zhao, H.; Zhang, A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3159.
- [10] Wang, H.; Pesciaoli, F.; Oliveira, J. C. A.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15063.
- [11] Chen, S. Y.; Han, X. L.; Wu, J. Q.; Li, Q.; Chen, Y.; Wang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9939.
- [12] Kumar, A.; Muniraj, N.; Prabhu, K. R. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4933.
- [13] Zheng, G.; Sun, J.; Xu, Y.; Zhai, S.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5090.
- [14] Zhu, C.; Kuniyil, R.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5338.
- [15] Wan, S.; Luo, Z.; Xu, X.; Yu, H.; Li, J.; Pan, Y.; Zhang, X.; Xu, L.; Cao, R. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2586.
- [16] Mohanty, S. R.; Prusty, N.; Banjare, S. K.; Nanda, T.; Ravikumar, P. *C. Org. Lett.* **2022**, *24*, 848.
- [17] Kong, L.; Yu, S.; Tang, G.; Wang, H.; Zhou, X.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3802.
- [18] Boerth, J. A.; Hummel, J. R.; Ellman, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12650.
- [19] Gao, F.; Han, X.; Li, C.; Liu, L.; Congae, Z.; Liu, H. *RSC Adv.*

- 2018, 8, 32659.
- [20] Zhu, C.; Kuniyil, R.; Jei, B. B.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2020**, 10, 4444.
- [21] Wang, C. S.; Monaco, S. D.; Thai, A. N.; Rahman, M. S.; Pang, B. P.; Wang, C.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 12878.
- [22] Mohanty, S. R.; Prusty, N.; Gupta, L.; Biswal, P.; Ravikumar, P. C. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 9444.
- [23] (a) Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15996.
(b) Tamura, R.; Yamada, Y.; Nakao, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 5679.
- [24] Donets, P. A.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 633.
- [25] Diesel, J.; Finogenova, A. M.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4489.
- [26] Miura, W.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 5337.
- [27] Shen, D.; Zhang, W. B.; Li, Z.; Shi, S. L.; Xu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1125.
- [28] Yin, G.; Li, Y.; Wang, R. H.; Li, J. F.; Xu, X. T.; Luan, Y. X.; Ye, M. *ACS Catal.* **2021**, 11, 4606.
- [29] Peng, P.; Wang, J.; Li, C.; Zhu, W.; Jiang, H.; Liu, H. *RSC Adv.* **2016**, 6, 57441.
- [30] Kumar, K. A.; Kannaboina, P.; Das, P. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5457.
- [31] Zhang, L.; Zheng, X.; Chen, J.; Cheng, K.; Jin, L.; Jiang, X.; Yu, C. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 2969.
- [32] Fu, Y.; Wang, Z.; Zhang, Q.; Li, Z.; Liu, H.; Bi, X.; Wang, J. *RSC Adv.* **2020**, 10, 6351.
- [33] Das, D.; Biswas, A.; Karmakar, U.; Chand, S.; Samanta, R. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 842.
- [34] Peng, P.; Wang, J.; Jiang, H.; Liu, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5376.
- [35] Barday, M.; Janot, C.; Halcovitch, N. R.; Muir, J.; Aïssa, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 13117.
- [36] Xia, J.; Kong, L.; Zhou, X.; Zheng, G.; Li, X. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5972.
- [37] Hazra, S.; Hirano, K.; Miura, M. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 1097.
- [38] Zhao, H.; Xu, X.; Yu, H.; Li, B.; Xu, X.; Li, H.; Xu, L.; Fan, Q.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4228.
- [39] Tian, M.; Liu, B.; Sun, J.; Li, X. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4946.
- [40] Zhao, H.; Xu, X.; Luo, Z.; Cao, L.; Li, B.; Li, H.; Xu, L.; Fan, Q.; Walsh, P. J. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 10089.
- [41] Zhu, Y. Q.; Niu, Y. X.; Hui, L. W.; He, J. L.; Zhu, K. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2897.
- [42] Yao, J.; Kong, L.; Li, X. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 13169.
- [43] Xu, X.; Luo, C.; Zhao, H.; Pan, Y.; Zhang, X.; Li, J.; Xu, L.; Lei, M.; Walsh, P. J. *Chem.-Eur. J.* **2021**, 27, 8811.
- [44] Das, D.; Poddar, P.; Maity, S.; Samanta, R. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 3612.
- [45] Grenet, E.; Das, A.; Caramenti, P.; Waser, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1208.
- [46] Huang, G.; Shan, Y.; Yu, J. T.; Pan, C. *Chem.-Eur. J.* **2021**, 27, 12294.
- [47] Yu, S.; Li, Y.; Zhou, X.; Wang, H.; Kong, L.; Li, X. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2812.
- [48] Li, T.; Wang, Z.; Xu, K.; Liu, W.; Zhang, X.; Mao, W.; Guo, Y.; Ge, X.; Pan, F. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1064.
- [49] Biswas, A.; Giri, D.; Das, D.; De, A.; Patra, S. K.; Samanta, R. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 10989.
- [50] Li, J.; Yang, Y.; Wang, Z.; Feng, B.; You, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3083.
- [51] Zhou, X.; Pan, Y.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 8163.
- [52] Zhou, C. J.; Gao, H.; Huang, S. L.; Zhang, S. S.; Wu, J. Q.; Li, B.; Jiang, X.; Wang, H. *ACS Catal.* **2019**, 9, 556.
- [53] Li, Y.; Xie, F.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 715.
- [54] Miura, W.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3742.
- [55] Min, M.; Kang, D.; Jung, S.; Hong, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1296.
- [56] Cui, Y.; Bai, D.; Liu, B.; Chang, J.; Li, X. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15631.
- [57] Hazra, S.; Hirano, K.; Miura, M. *Heterocycles* **2020**, 101, 223.
- [58] Itahara, T.; Ouseto, F. *Synthesis* **1984**, 16, 488.
- [59] (a) Cheng, D.; Gallagher, T. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2639.
(b) Chen, Y.; Wang, F.; Jia, A.; Li, X. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3231.
(c) Anagnostaki, E. E.; Fotiadou, A. D.; Demertzidou, V.; Zografos, A. L. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6879.
(d) Lah, H. U.; Rasool, F.; Yousuf, S. K. *RSC Adv.* **2015**, 5, 78958.
- [60] Maity, S.; Das, D.; Sarkar, S.; Samanta, R. *Org. Lett.* **2018**, 20, 5167.
- [61] Katsina, T.; Papoulidou, K. E.; Zografos, A. L. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8110.
- [62] Miura, W.; Hirano, K.; Miura, M. *Synthesis* **2017**, 49, 4745.
- [63] Dasa, D.; Samanta, R. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 379.

(Zhao, C.)