

过渡金属催化 *N*-芳基酞嗪的 C—H 键活化反应研究进展顾海春^{a,b} 靳新新^{a,b} 李嘉琪^{a,b} 李贺^{*,a,b} 刘景林^{*,a,b}^(a) 内蒙古民族大学化学与材料学院 内蒙古通辽 028000^(b) 内蒙古自治区天然产物化学及功能分子合成重点实验室 内蒙古通辽 028000

摘要 *N*-芳基酞嗪是存在于天然产物及药物分子中的一种重要含氮芳香杂环化合物, 同时也是非常重要的有机合成原料. 近年来, 随着过渡金属催化 C—H 键活化研究的发展, 通过切断酞嗪衍生物的 C—H 键来实现制备含氮杂环化合物, 吸引了越来越多化学家们的关注. 通过对不同偶联组分的分类, 综述了近年来酞嗪参与的过渡金属催化 C—H 键活化反应最新研究进展, 并对反应机理进行了论述.

关键词 *N*-芳基酞嗪; 过渡金属; C—H 键活化; 偶联组分

Recent Progress in Transition Metal-Catalyzed C—H Bond Activation of *N*-Aryl PhthalazinonesGu, Haichun^{a,b} Jin, Xinxin^{a,b} Li, Jiaqi^{a,b} Li, He^{*,a,b} Liu, Jinglin^{*,a,b}^(a) College of Chemistry and Materials Science, Inner Mongolia Minzu University, Tongliao, Inner Mongolia 028000^(b) Inner Mongolia Key Laboratory for the Natural Products Chemistry and Functional Molecular Synthesis, Tongliao, Inner Mongolia 028000

Abstract *N*-Aryl phthalazinones are important nitrogen heterocycles widely existing in the natural products and drug molecules. Meanwhile, *N*-aryl phthalazinones are also very significant substrates for organic synthesis. In recent years, with the development of C—H bond activation catalyzed by transition metal, the synthesis of nitrogen heterocycles via the C—H bond cleavage of phthalazines derivatives has attracted attention of chemists. In this paper, the recent progress of the transition metal-catalyzed C—H bond activation reaction of phthalazines is reviewed by classifying different coupling components, and the reaction mechanism is discussed.

Keywords *N*-aryl phthalazinones; transition metal; C—H bond activation; coupling partners

随着有机合成化学的飞速发展, 化学家们对具有生物活性的含氮杂环化合物的合成方法进行了广泛研究^[1], 而通过过渡金属催化 C—H 键活化/环化反应是构建和快速修饰含氮杂环化合物的有力方法之一^[2]. 相较于传统合成方法, 它的优势包括步骤简单、经济、高效、不需要繁琐的预官能团化处理和原料易得等.

酞嗪又叫苯并哒嗪, 是由苯环与一个哒嗪环稠合成的一类杂环化合物. 酞嗪及其衍生物是普遍存在于天然产物^[3]、生物活性分子^[4]和药物分子^[5]中的重要分子骨架. 酞嗪酮在治疗哮喘^[6]、镇痛^[7]、糖尿病^[8]、乙型肝炎^[9]、高血压^[10]和抗菌^[11]等方面有效. 此外, 还可以作

为抑制剂, 例如, 血管内皮生长因子抑制剂(VEGF-2)^[12]、ADP 核糖聚合酶抑制剂(Olaparib)^[13]、PARP 抑制剂(BMN-673)^[14]和磷酸二酯酶-4 抑制剂(PDE-4)^[15](图 1).

由于 *N*-芳基酞嗪的氮原子具有导向性, 可精准实现区域选择性的 C—H 键官能化反应, 因此化学家们期望通过对其结构进行优化, 从而筛选出高效、低毒的药物. 近年来, 国内外已有很多优秀的课题组通过过渡金属催化 C—H 键活化的方式, 对酞嗪参与合成含氮杂环化合物的方法进行了研究. 本综述根据与其反应的偶联组分不同分类综述了最新研究进展.

* Corresponding authors. E-mail: jlliu@vip.163.com; lihe0218@126.com

Received April 22, 2022; revised June 1, 2022; published online June 16, 2022.

Project supported by the Inner Mongolia Natural Science Foundation (No. 2020BS02014) and the Inner Mongolia Minzu University Doctoral Research Startup Fund Project (No. BS560).

内蒙古自然科学基金(No. 2020BS02014)和内蒙古民族大学博士科研启动基金(No. BS560)资助项目.

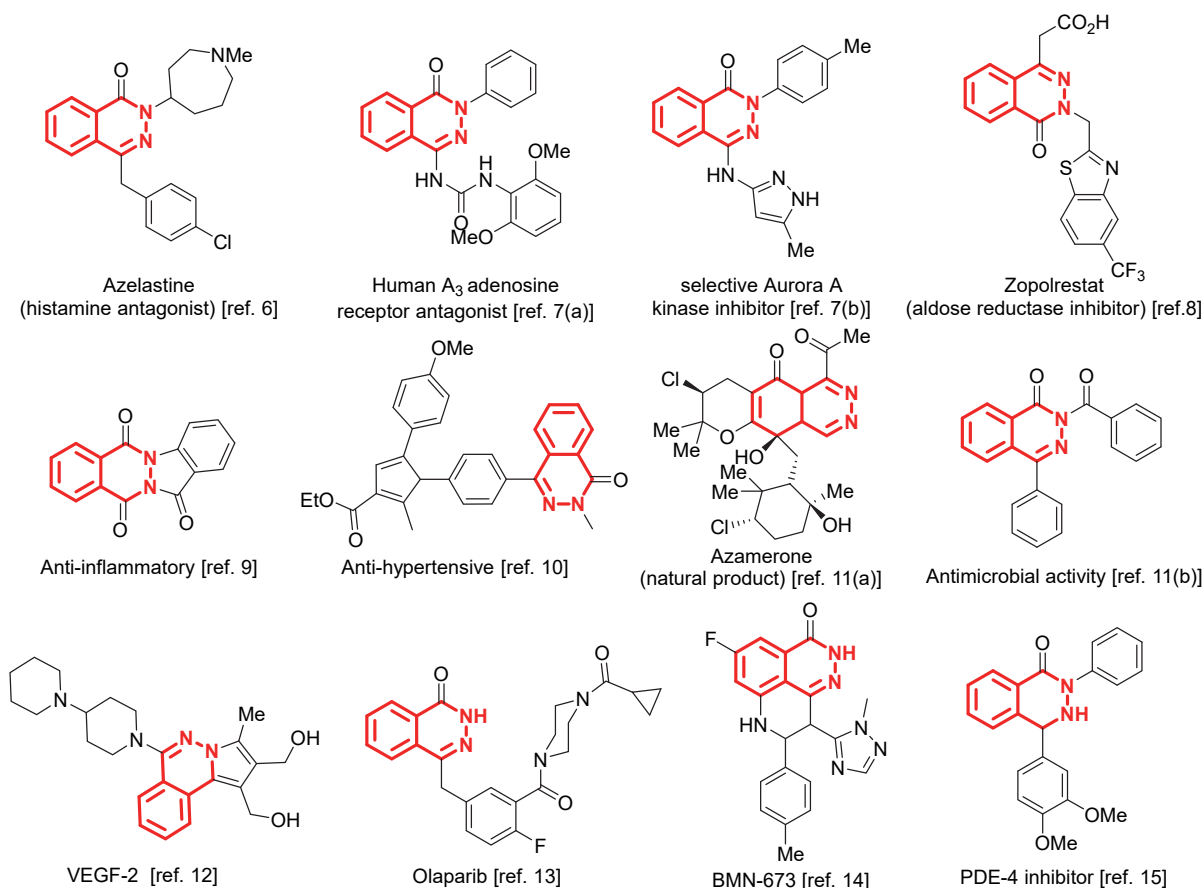


图1 含酞嗪骨架类药物

Figure 1 Selected examples for phthalazinone bioactive molecules

1 炔烃作为偶联组分

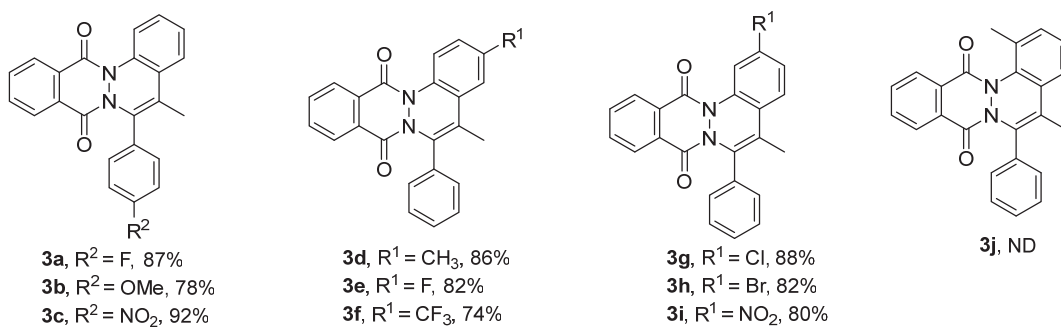
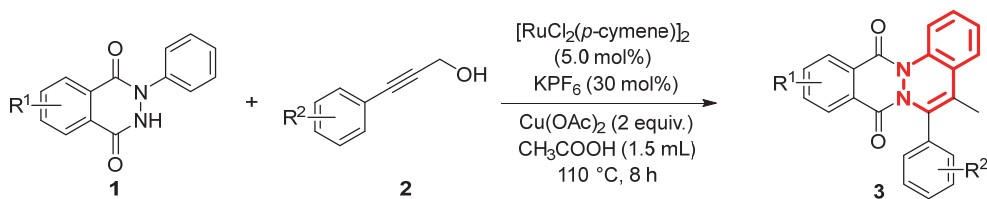
过渡金属催化含定向基的底物与炔烃发生的 C—H 键活化反应, 已被广泛用于制备杂环化合物. 由于炔烃的 C≡C 叁键是富含电子的反应底物, 容易被亲核试剂进攻, 常常被用作 C(1)或 C(2)合成子, 参与 $[n+1]$ 或 $[n+2]$ 环化反应^[16]. 经典合成喹啉的方法有 Richter 合成法^[17]与 Widman-Stoermer 合成法^[18], 但它们的反应选择性较差. 2016 年, Gandhi 课题组^[19]报道了钌催化 *N*-芳基酞嗪 **1** 与炔丙醇 **2** 发生区域选择性环化反应, 合成了喹啉类化合物 **3**. 在此过程中, 炔丙醇中的羟基充当了无痕导向基. 作者在考察底物的适用范围时发现, 该反应对给电子基或吸电子基都有较好的普适性, 可以顺利完成转化; 但受空间位阻影响, 不能得到目标产物 **3j**. 反应还考察了二级醇和三级醇的反应活性, 发现只有当二级醇作为反应底物时, 能够得到目标产物(Scheme 1).

有趣的是, 在最佳条件下, 对目标产物 **3** 的酯对应物 **1G** 进行该催化反应, 没有观察到脱氧过程, 表明在环化反应之前发生了脱氧反应. 基于初步的研究, 作者提出了如下反应机理: 首先, 二聚催化剂前体[RuCl₂-

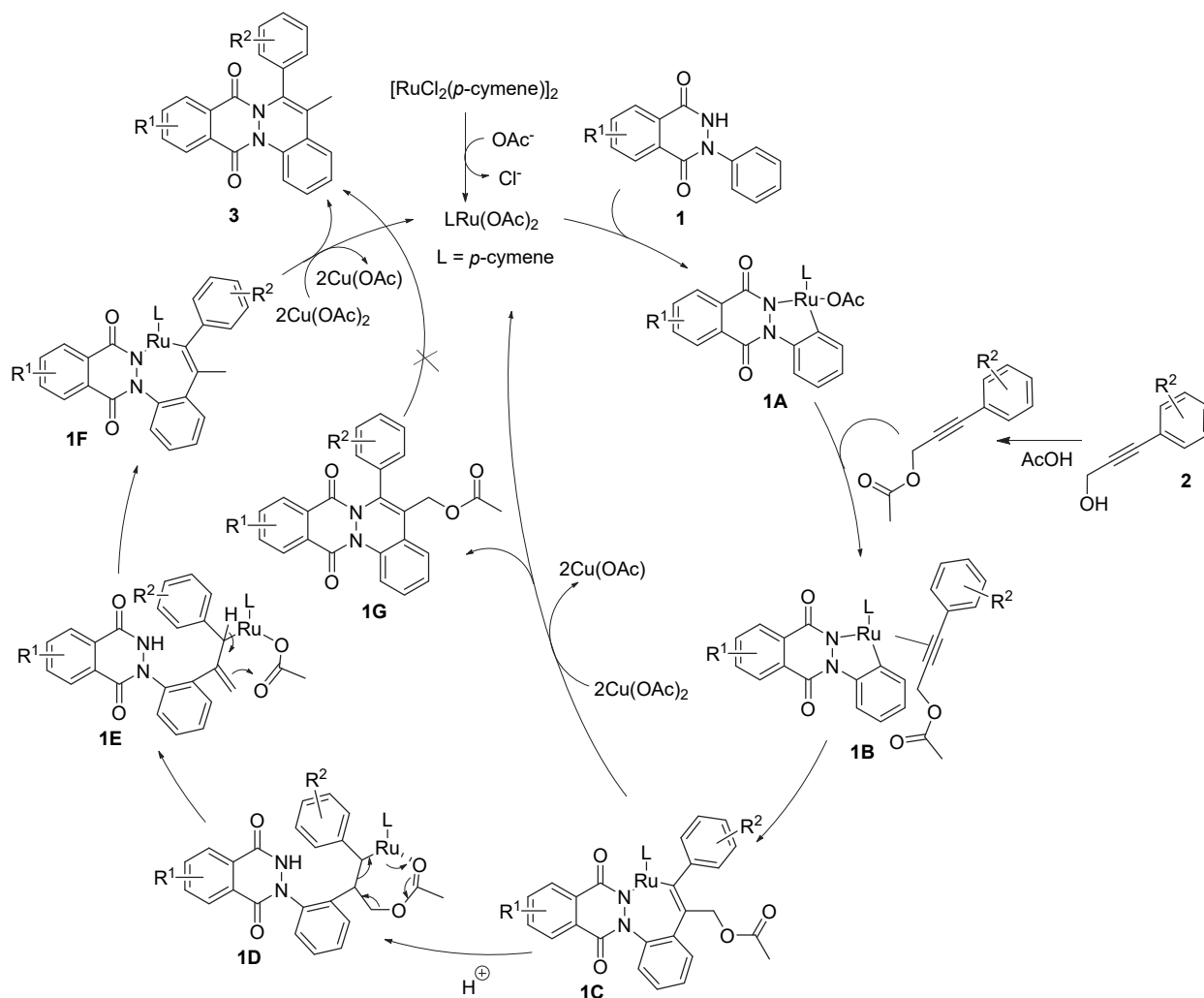
(*p*-cymene)]₂ 与醋酸根离子反应转化为具有活性的钌络合物; *N*-芳基酞嗪 **1** 与钌络合物发生 C—H 键活化反应, 形成五元环中间体 **1A**; **1A** 中钌的醋酸根配体被炔丙醇 **2** 原位形成乙酸丙酯的 C≡C 叁键取代得到中间体 **1B**; **1B** 中炔烃发生迁移插入形成七元环中间体 **1C**; 在酸性条件下, **1C** 分子内异构化形成中间体 **1D**; 随后, **1D** 重新排列形成中间体 **1E**; **1E** 经脱氧环化过程形成中间体 **1F**; **1F** 经还原消除得到目标产物 **3**, 同时得到一价钌物种, 其在 Cu(OAc)₂ 的氧化作用下再次形成具有催化活性的二价钌络合物(Scheme 2).

2018 年, 季海涛课题组^[20]同样以 *N*-芳基酞嗪 **4** 与炔丙醇 **5** 为原料, 与前者不同的是, 在铑催化下发生了 $[4+1]$ 环化反应, 合成了含有季碳中心的吡啶类化合物 **6**. 反应以炔丙醇类化合物作为 $[n+1]$ 型环化反应中 C(1)合成子的来源, 该反应无需添加金属氧化剂, 在空气条件下即可以中等到良好的产率得到目标产物.

机理研究表明, 在标准条件下, 炔丙醇与 **4a** 未发生环化反应, 证明炔丙醇未被氧化成炔丙酮; 此外, 氘标记的炔丙醇与 **4a** 反应时, 在产物中未发现明显的氘化.



图式 1 钌催化的区域选择性环化反应
 Scheme 1 Ru-catalyzed regio-selective annulation



图式 2 钌催化 *N*-芳基酞嗪与丙炔醇的区域选择性环化反应机理

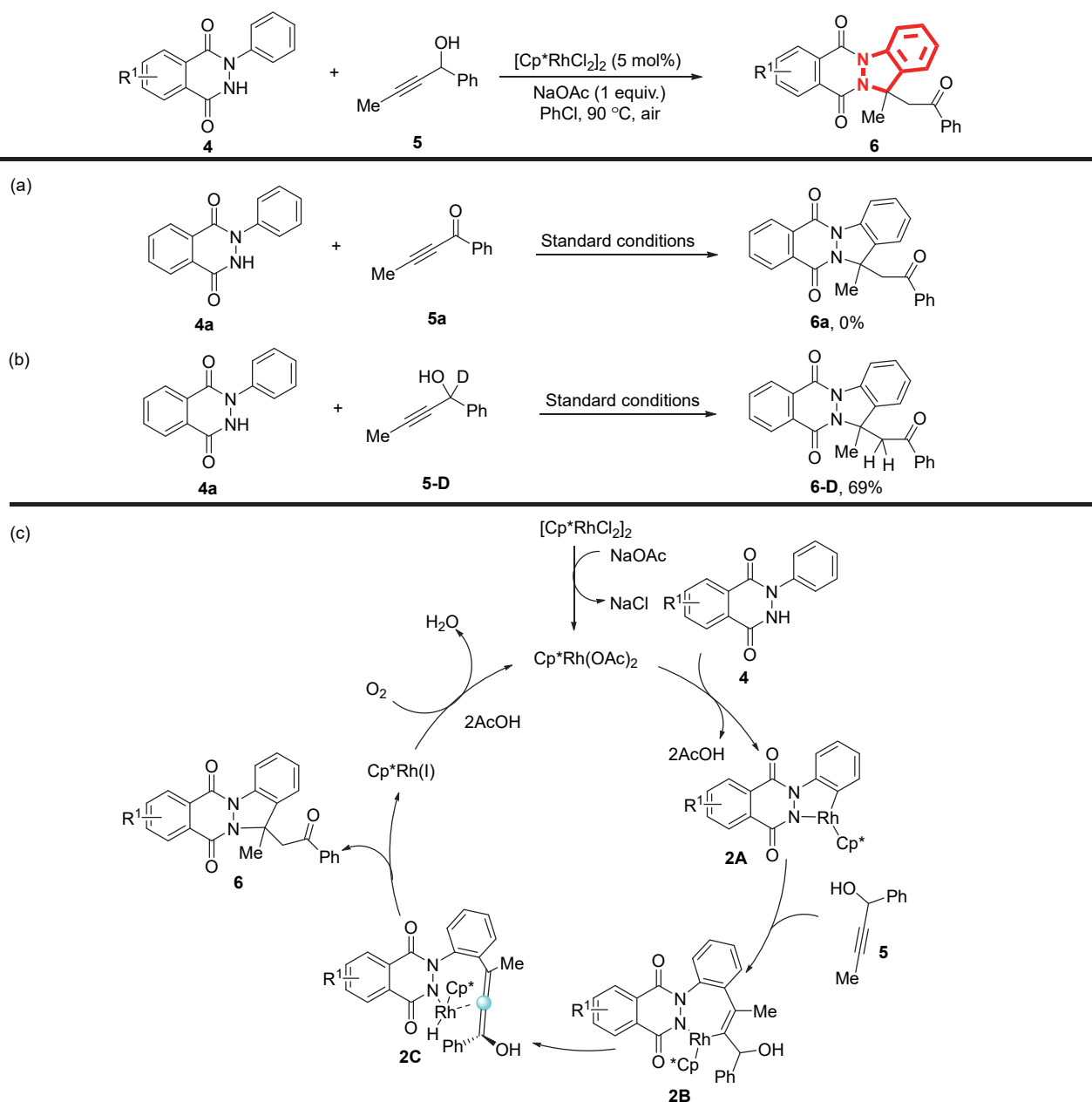
Scheme 2 A plausible mechanism for Ru-catalyzed regio-selective annulation of *N*-aryl phthalazinones with propargyl alcohols

基于以上的研究, 作者提出了 $\text{Rh}^{\text{III}}/\text{Rh}^{\text{I}}/\text{Rh}^{\text{III}}$ 的催化循环 (Scheme 3, c), 该反应涉及一个串联的邻位 C—H 键活化-插入-环化过程. 其中关键一步为 **2B** 中烯丙基的氢发生亲核氢迁移反应, 形成中间体 **2C**.

2016 年, Perumal 课题组^[21]报道了以 *N*-芳基酞嗪 **7** 与炔烃 **8** 为原料, 在铑催化下同时发生 C—H/N—H 官能团化反应, 合成了酞嗪并[2,3-*a*]噻啉类化合物 **9**. 该方法探究了溶剂效应对目标产物产率的影响, 其中芳香族溶剂与非质子溶剂的影响较小, 质子溶剂影响较大, 其中 *t*-AmOH 作为溶剂时产率最高为 92% (Scheme 4).

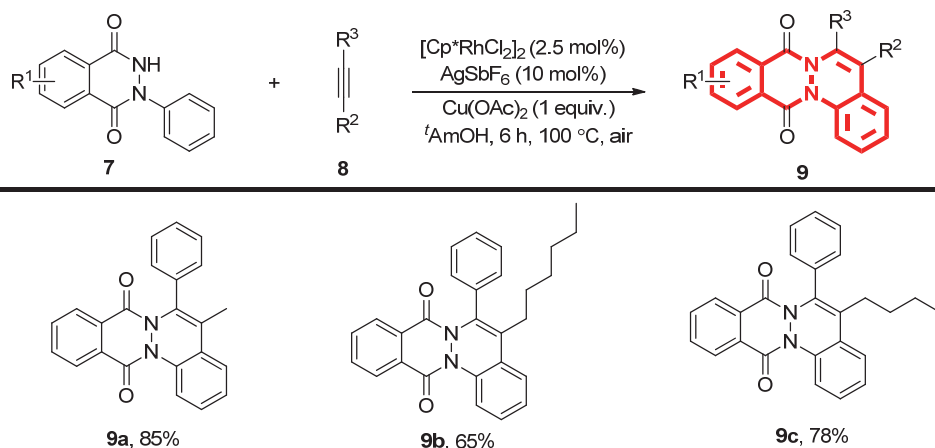
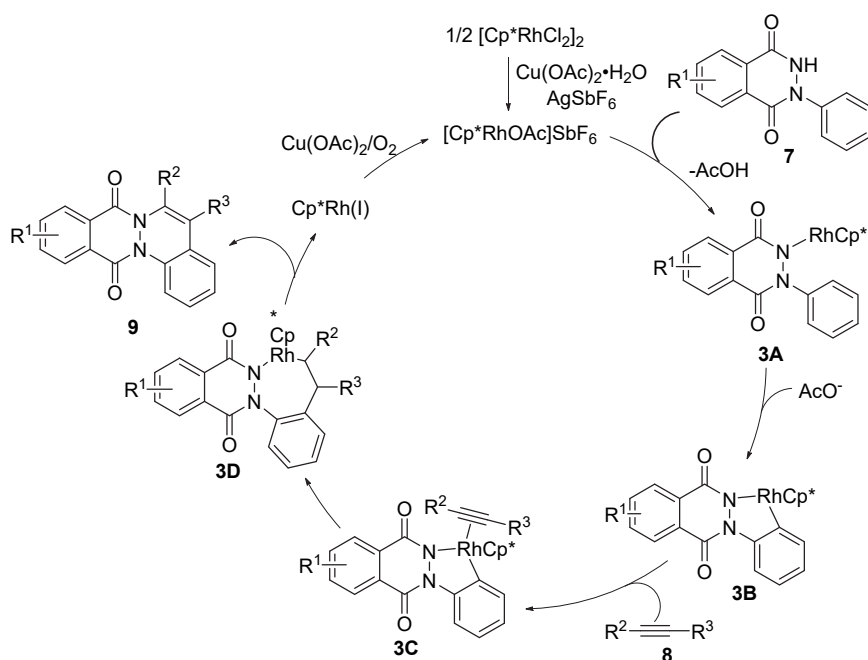
作者在考察底物范围时发现, 该反应具有优异的区域选择性, 当不对称炔烃与 **7** 反应时, 分别以 85%, 65% 和 78% 的产率得到单一的区域异构产物 **9a**, **9b** 和 **9c**. 合成的化合物在固态和聚集态下具有良好的荧光特性, 证明其可作为一类新的 AIE 染料材料的候选化合物. 作者使用各种癌症细胞系研究了目标产物在细胞成像方面的潜在能力, 同时提出了 $\text{Rh}^{\text{III}}/\text{Rh}^{\text{I}}/\text{Rh}^{\text{III}}$ 的催化循环机理 (Scheme 5).

2018 年, Gogoi 课题组^[22]报道了钌催化 *N*-芳基酞嗪 **10** 与炔烃 **11** 的 C—H 键活化/环化反应, 合成了喹啉



图式 3 铑催化 *N*-芳基酞嗪与炔丙醇的[4+1]环化反应

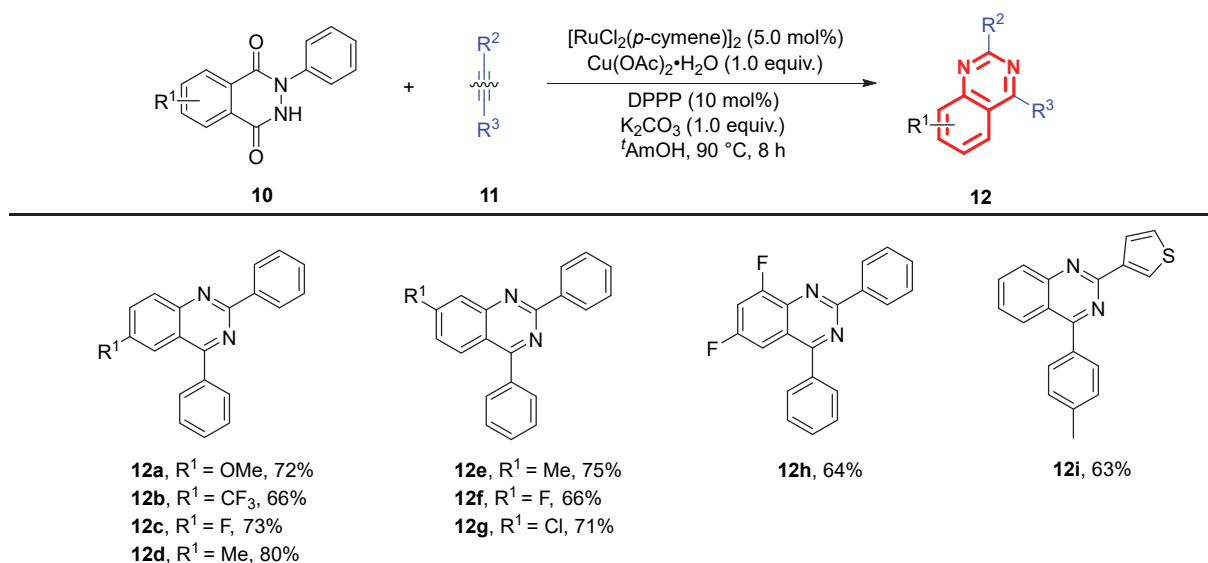
Scheme 3 Rh-catalyzed [4+1] annulation of *N*-aryl phthalazinones with propargyl alcohols

图式 4 铑催化 *N*-芳基酞嗪与炔烃的 C—H/N—H 键环化反应Scheme 4 Rh-catalyzed C—H/N—H annulation of *N*-aryl phthalazinones with alkyne图式 5 铑催化 *N*-芳基酞嗪与炔烃的 C—H/N—H 键环化反应机理Scheme 5 A plausible mechanism for Rh-catalyzed C—H/N—H annulation of *N*-aryl phthalazinones with alkyne

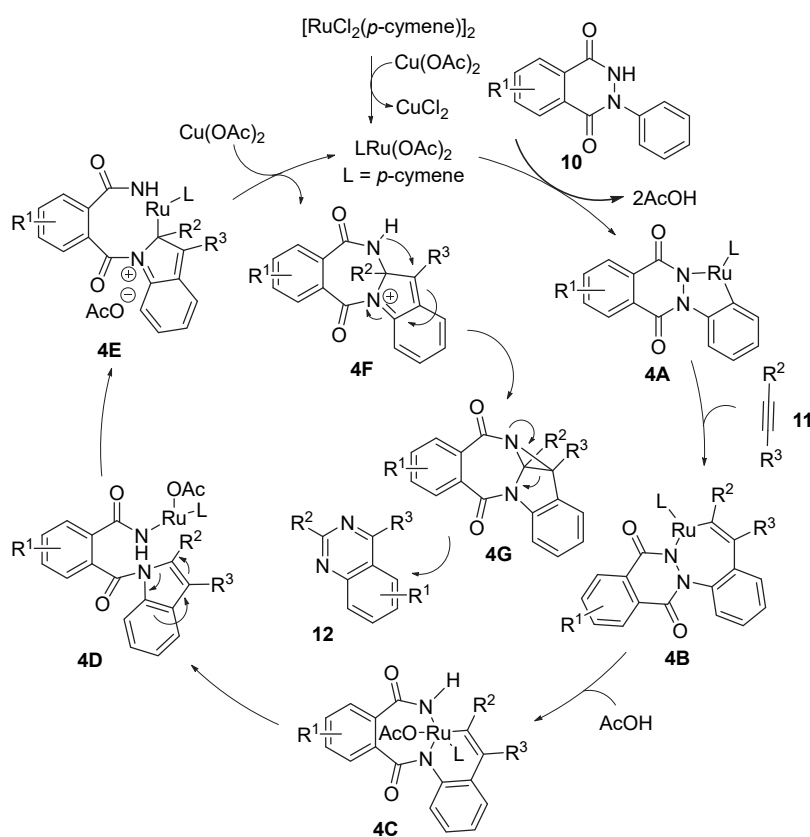
类化合物 **12**. 这个反应的创新点在于突破了前人仅合成了含有 C≡C 叁键断裂后一个片段的产物, 使炔烃断裂后的两个片段存在于同一产物中, 为合成喹唑啉类药物提供了一种简单的方法. 同时该反应具有高度的区域选择性与广泛的底物适用范围. 当 **10** 对位含有给电子基或吸电子基时, 都能以良好的产率得到喹唑啉类化合物; 当 **10** 邻位含有取代基时, 不受空间位阻效应影响, 仍能以较高的产率得到目标产物; 当对称或不对称炔烃与 **10** 反应时, 会区域选择性地得到喹唑啉类化合物 (Scheme 6).

作者提出了 Ru^{II}/Ru^{IV}/Ru^{II} 循环体系, 给出的机理为: 由 [RuCl₂(*p*-cymene)₂] 和 Cu(OAc)₂ 进行配体交换生

成具有活性的 Ru(II) 络合物; *N*-芳基酞嗪 **10** 被 Ru(II) 络合物催化, 发生不可逆的 C—H 键活化反应, 形成五元环钌中间体 **4A**; 炔烃 **11** 的富电子中心与 **4A** 中钌金属空轨道配位, 然后迁移插入 C—Ru 键形成七元环钌中间体 **4B**; **4B** 的 N—N 键被 Ru(II) 氧化加成, 形成 Ru(IV) 中间体 **4C**; **4C** 还原消除得到 Ru(II) 中间体 **4D**; **4D** 的吡啶 C-2 发生电子转移形成中间体 **4E**; 在醋酸铜的作用下, **4E** 还原消除得到七元环中间体 **4F**, 并再生具有催化活性的 Ru(II) 络合物; 接下来, **4F** 经亲电加成反应得到中间体 **4G**; 最后, **4G** 经分子内重排形成喹唑啉衍生物 **12** (Scheme 7).

图式 6 钪催化 *N*-芳基酞嗪与炔烃的环化反应

Scheme 6 Ru-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinones with alkynes



图式 7 钌催化 *N*-芳基酞嗪与炔烃的环化反应机理

Scheme 7 A possible mechanism for Ru-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinones with alkynes

2 烯烃作为偶联组分

与炔烃类似的是, 烯烃作为一类常见的有机化合物, 在过渡金属催化的 C—H 键活化反应中也有广泛应用^[23]. 在过去十年里, Ma^[24]和 Lian 等^[25]已经报道了用

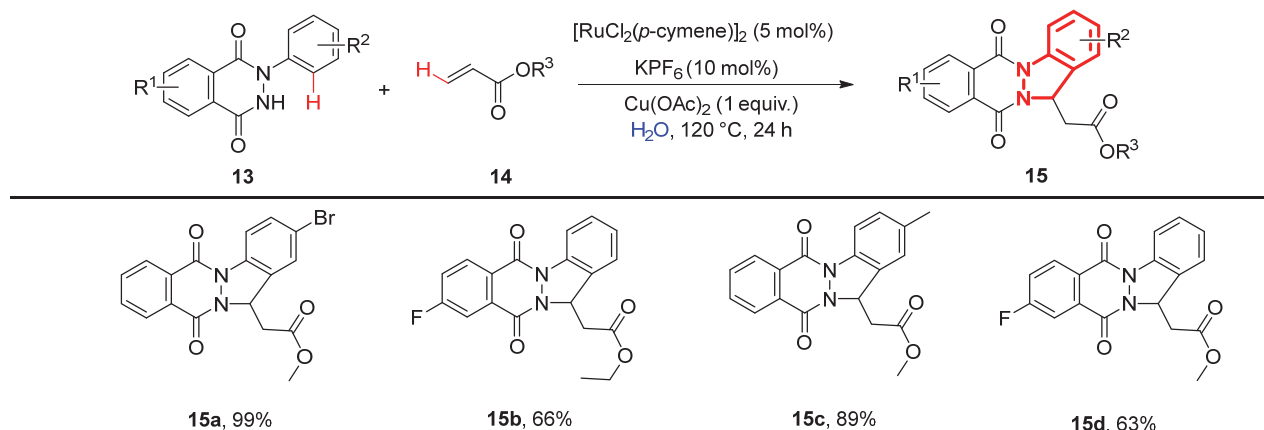
CuI 或 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 作为催化剂合成含呔唑骨架的化合物, 但很少有钌催化的例子. 2018 年, Kianmehr 课题组^[26]报道了在绿色溶剂水中, 钌催化 *N*-芳基酞嗪 **13** 与丙烯酸甲酯 **14** 发生交叉脱氢偶联反应和迈克尔加成反应, 合成了呔唑衍生物 **15**. 交叉脱氢偶联反应代替了传

统的 Heck 型反应, 避免了对原料预先官能团化, 可直接形成目标分子, 实现了原子经济性. 当底物的对位被氟、溴和甲基取代时, 可高效的合成 **15a~15d** (Scheme 8).

作者提出了可能的机理: 首先, $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 与醋酸根反应, 生成具有催化活性的钌络合物; 钌络合物对 *N*-芳基酞嗪 **13** 的 N—H 键与 C—H 键同时活化得到五元环中间体 **5A**; 随后 **5A** 与丙烯酸酯 **14** 的 π 键配位并发生迁移插入, 生成七元环中间体 **5C**; 中间体 **5C**

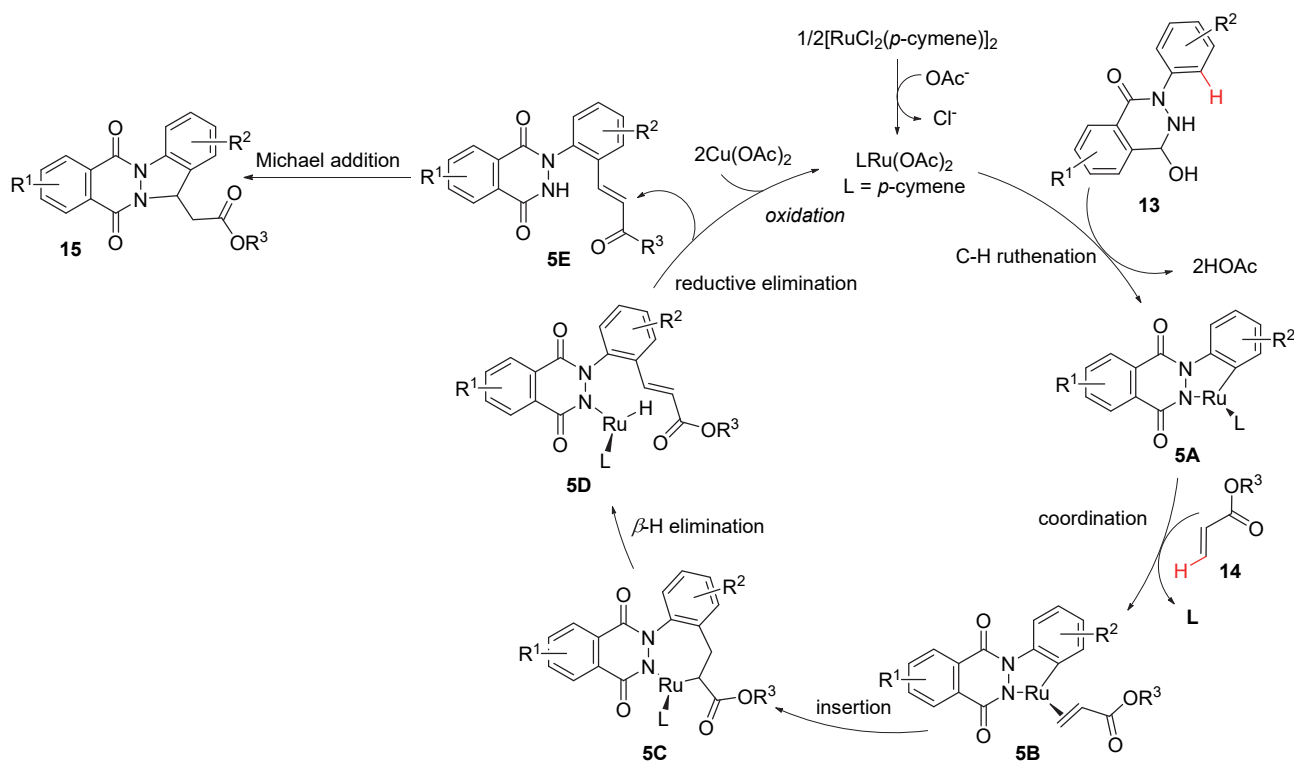
经 β -H 消除得到中间体 **5D**; 中间体 **5D** 经还原消除得到具有催化活性的钌络合物与烯烃化产物 **5E**; 最后, **5E** 通过分子内迈克尔加成得到目标产物 **15** (Scheme 9).

碳酸乙烯酯常常作为 C(2)合成子被应用于 C—H 键活化反应中^[27]. 2021 年, Kim 课题组^[28]报道了铑(III)催化 *N*-芳基酞嗪 **16** 与碳酸乙烯酯 **17** 发生 [4+2] 环化反应, 合成了喹啉类化合物 **18**. 筛选反应条件时发现温度对反应至关重要, 当温度由 100 °C 降低至 60 °C 时, 反应物的产率由 98% 降低至 58%. 考察底物范围时发现, 当



图式 8 钌催化 *N*-芳基酞嗪与丙烯酸甲酯的环化反应

Scheme 8 Ru-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinedione with acrylates



图式 9 钌催化 *N*-芳基酞嗪与丙烯酸甲酯的环化反应机理

Scheme 9 A plausible mechanism for Ru-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinediones with acrylates

N-苯基酞嗪的间位被硝基取代时, 只能以 20% 的产率得到 **18c**; 该反应不受空间位阻影响, 可以 65% 的产率得到 **18d** (Scheme 10).

基于对 H/D 交换实验, 动力学同位素效应实验以及中间体 **6E** 捕获实验的研究, 作者提出了合理的反应机理: $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 依次与 AgSbF_6 、 LiOAc 进行配体交换, 得到具有催化活性的络合物 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$; $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$ 催化 **16** 中苯环邻位发生 C—H 键活化反应, 生成五元环中间体 **6A**; 碳酸乙烯酯 **17** 的 C=C 双键与 **6A** 中的铑(III)发生配位和迁移插入, 形成七元环铑中间体 **6B**; 随后, **6B** 发生脱羧反应失去一分子二氧化碳, 得到中间体 **6C**; **6C** 被质子化得到具有催化活性的络合物 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$ 和芳基乙醛中间体 **6D**; **6D** 进行关环反应得到 **6E**, 最后 **6E** 脱水生成目标产物 **18** (Scheme 11).

化学家们对直接整合具有生物活性的两种基团, 合成新的具有生物活性的分子非常感兴趣^[29]. 例如, 酞嗪酮骨架普遍存在于抗肿瘤、抗炎等药物中; 琥珀酰亚胺基团是抗惊厥药和抗精神病药的中心药效团^[30]. 2021 年, Kim 课题组^[31]报道了铑催化 *N*-芳基酞嗪 **19** 和马来酰亚胺 **20** 发生 C—H 键烷基化的反应, 高效地合成了目标产物 **21**. 在考察该反应的底物范围时, 观察到完全的位点选择性和广泛的官能团耐受性 (Scheme 12).

基于对 H/D 交换实验, 动力学同位素效应实验的研究, 作者推测了反应机理: 首先, 催化剂 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 与 AgSbF_6 、 AcOH 发生反应, 生成具有催化活性的络合物 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})(\text{OAc})]^+$; $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})(\text{OAc})]^+$ 与 **19** 中的 1-氮配位, 再对苯环邻位进行 C—H 键活化, 形成五元环中间体 **7A**; 接着 **7A** 与马来酰亚胺 **20** 的 C=C 双键配位并发生迁移插入反应, 得到七元环中间体 **7C**; 最后, 在 HOAc 的条件下, **7C** 质子化形成目标产物 **21** 和活性物

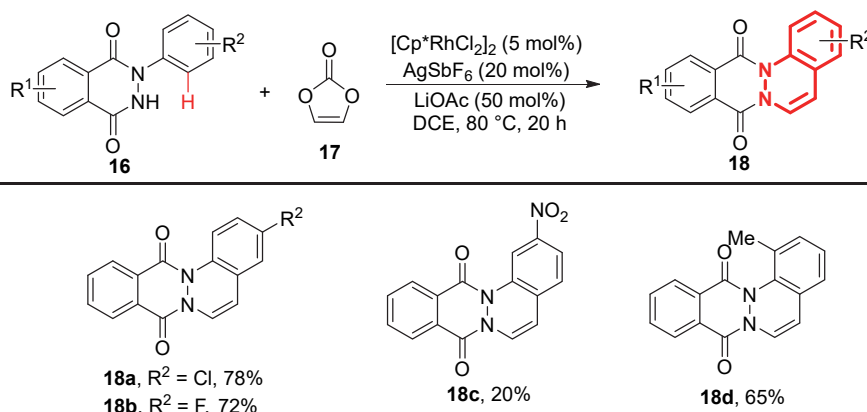
种 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})(\text{OAc})]^+$ (Scheme 13).

2021 年, Sakhuja 课题组^[32]同样以 *N*-芳基酞嗪 **22** 与马来酰亚胺 **23** 为原料, 在铑的催化下发生邻位 C—H 键活化反应. 与 Kim 课题组工作不同的是, 得到的烷基化产物会进一步发生分子内 aza-Michael 型加成反应, 得到芳香螺环化合物 **24**. 该反应具有优秀的官能团容忍性. 作者进行了克级规模放大实验, 以 88% 的产率得到目标产物 **24**, 证明其具有应用工业化生产的潜在性 (Scheme 14).

控制实验表明, C—H 键的断裂是可逆的, 且 **22** 的邻位烷基化产物是反应的中间体. 结合以往的文献, 作者给出的反应机理如 Scheme 15 所示.

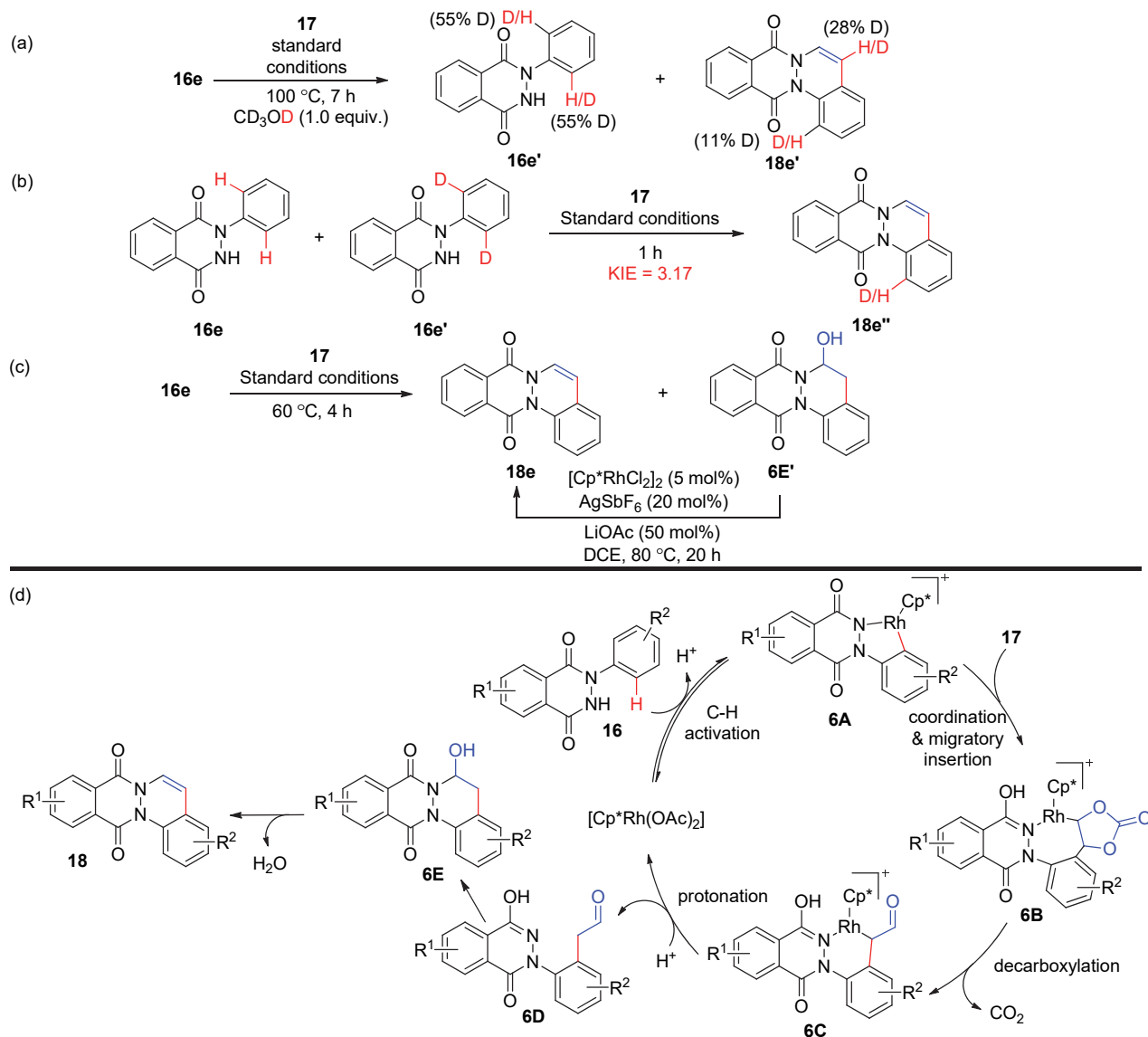
同年, 该课题组^[33]报道了铑催化 *N*-芳基酞嗪 **25** 与 β -硝基苯乙烯 **26** 发生 [4+2] 环化反应, 合成了含脒修饰的酞嗪并 [2,3-*a*] 喹啉类化合物 **27**. 探索底物范围时发现, 当 **25** 的间位和对位被给电子基团 (4- CH_3 , 4- tPr 和 3- NH_2) 单取代或二取代时, 比被吸电子基团 (3- Cl , 4- F) 取代的产物产率高; 此外, 该反应对含有杂环基团的硝基烯烃具有良好的耐受性, 如噻吩、呋喃和吡啶 (**27i**~**27k**) (Scheme 16).

作者提出可能的机理为: 首先, $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 与 NaOAc 交换配体得到具有催化活性的络合物 $[\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}(\text{OAc})_2]$; $[\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}(\text{OAc})_2]$ 与 **25** 的 N—H 键进行配体交换, 得到中间体 **9A**, 再对 **25** 的苯环邻位进行 C—H 键活化反应, 形成五元环中间体 **9B**; 醋酸中的羰基氧对铑亲核进攻得到中间体 **9C**; 接下来, β -硝基苯乙烯 **26** 与铑发生配位形成 **9D**; β -硝基苯乙烯的 C=C 双键插入 C—Rh 键, 得到七元环 **9E**; 紧接着, **9E** 发生脱金属反应且硝基的两个氧原子被质子化产生 $[\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}(\text{OAc})_2]$ 和中间体 **9F**; 最后, **9F** 脱水生成目标产物 **27** (Scheme 17).

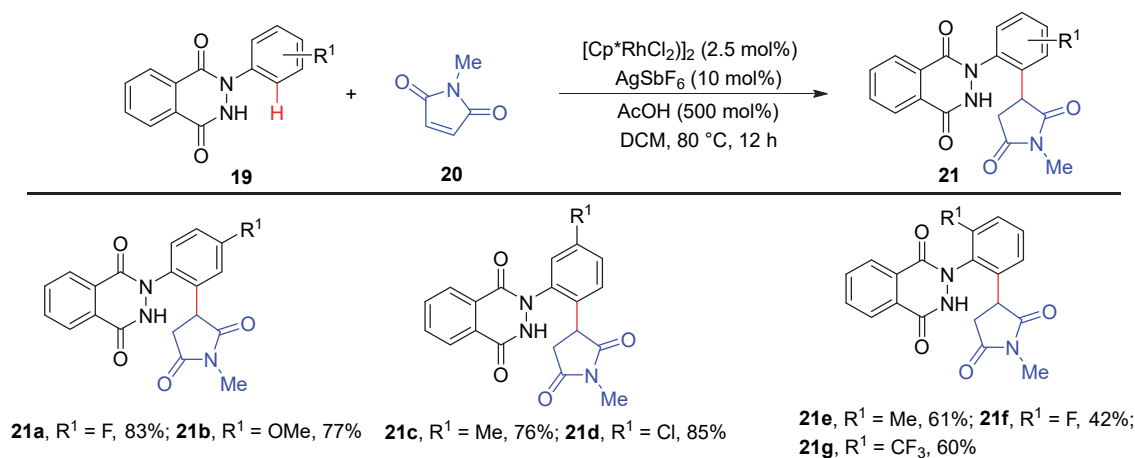


图式 10 铑催化 *N*-芳基酞嗪与碳酸乙烯酯合成喹啉的反应

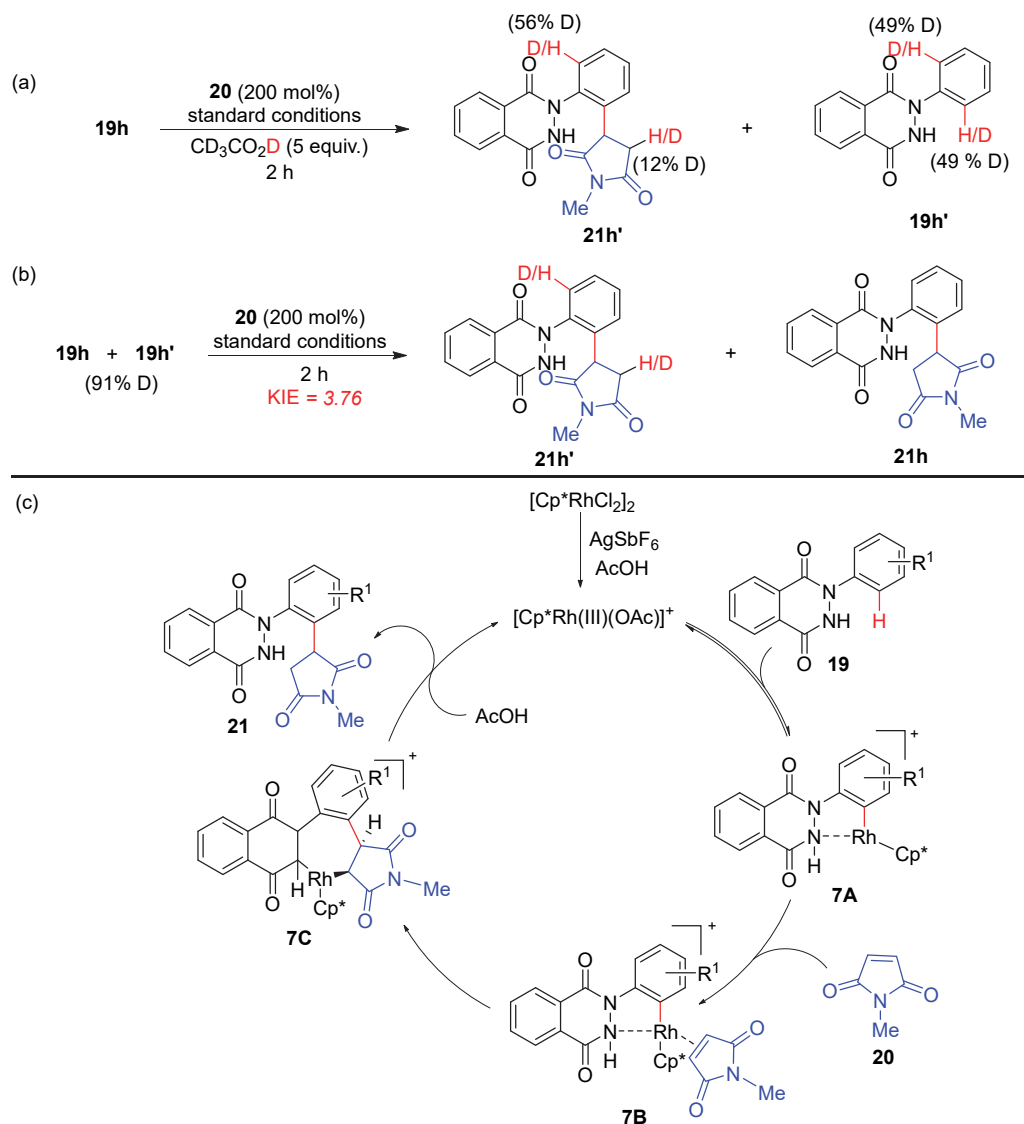
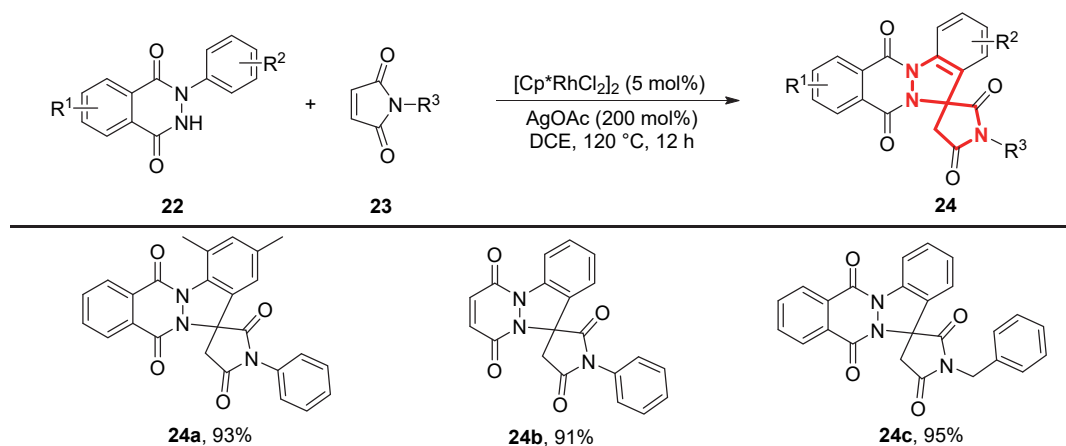
Scheme 10 Synthesis of cinnolines via Rh-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinediones with vinylene carbonate

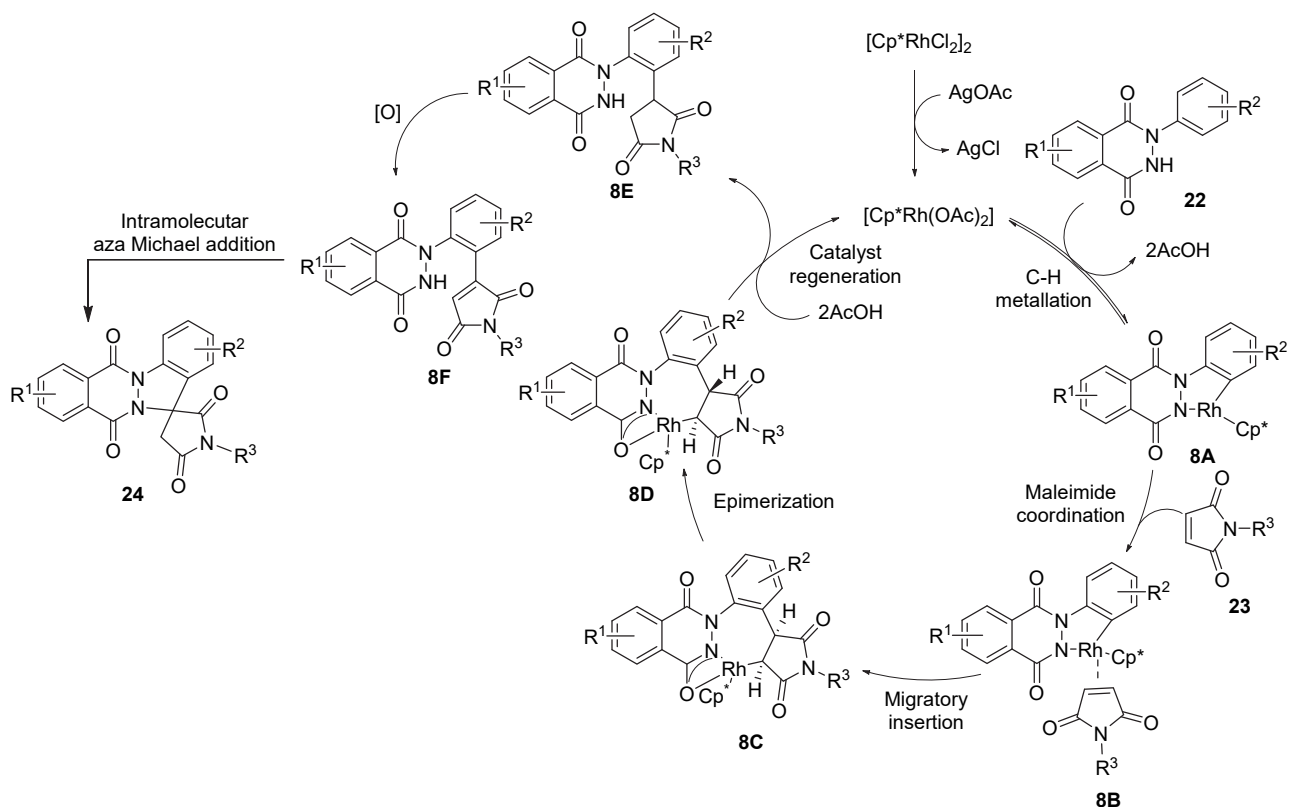
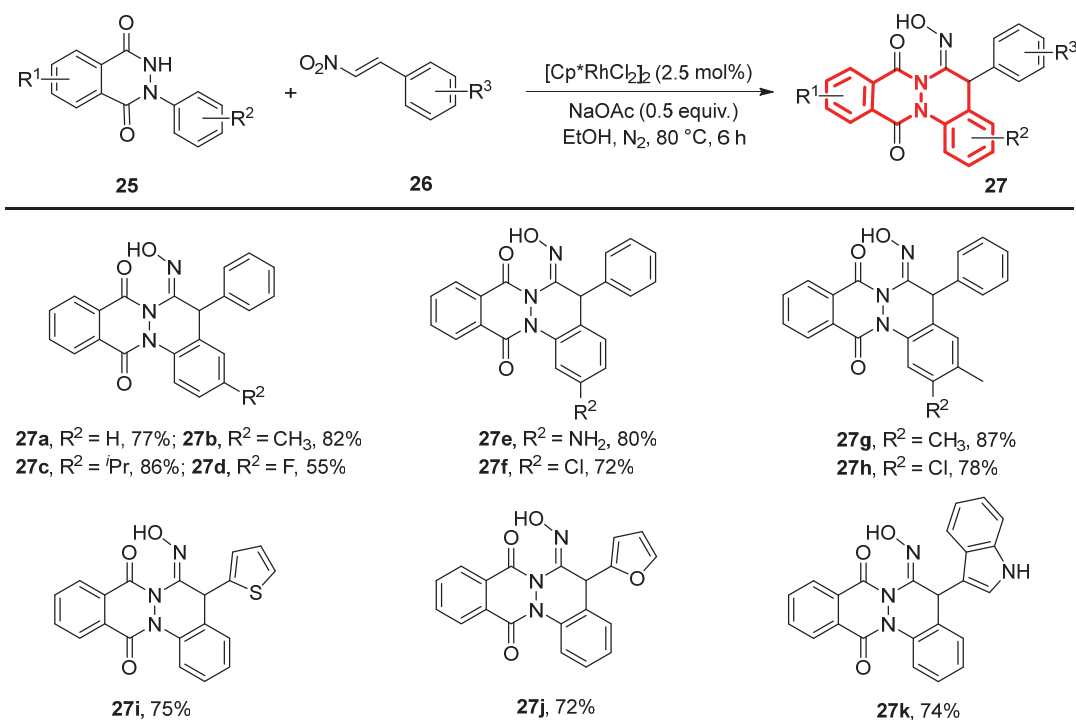
图式 11 铑催化 *N*-芳基酞嗪与碳酸乙烯酯合成喹啉的反应机理

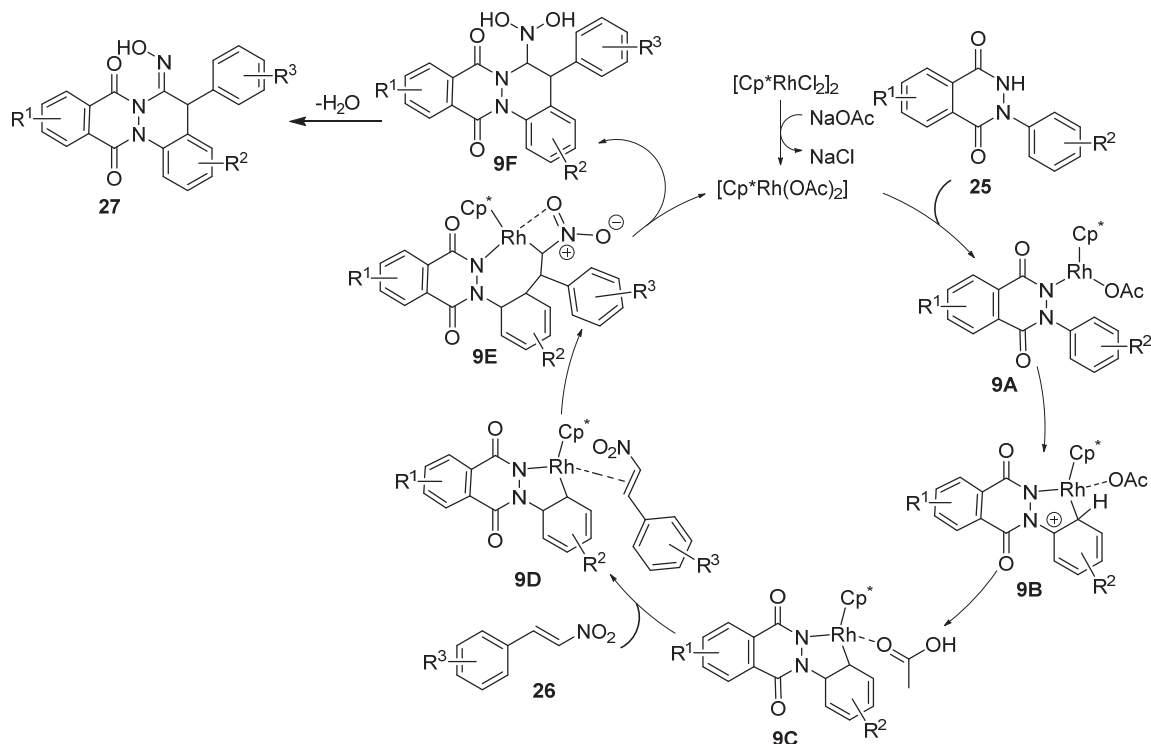
Scheme 11 A possible mechanism for synthesis of cinnolines via Rh-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinediones with vinylene carbonate

图式 12 铑催化 *N*-芳基酞嗪与马来酰亚胺的 C—H 键官能团化反应

Scheme 12 Rh-catalyzed C—H functionalization of *N*-aryl phthalazinone with succinimide

图式 13 铑催化 *N*-芳基酞嗪与马来酰亚胺的 C–H 键官能团化反应机理Scheme 13 Plausible mechanism for Rh-catalyzed C–H functionalization of *N*-aryl phthalazinones with maleimides图式 14 铑催化 *N*-芳基酞嗪与马来酰亚胺的螺化反应Scheme 14 Rhodium-catalyzed spirocyclization of *N*-aryl phthalazinones with maleimide

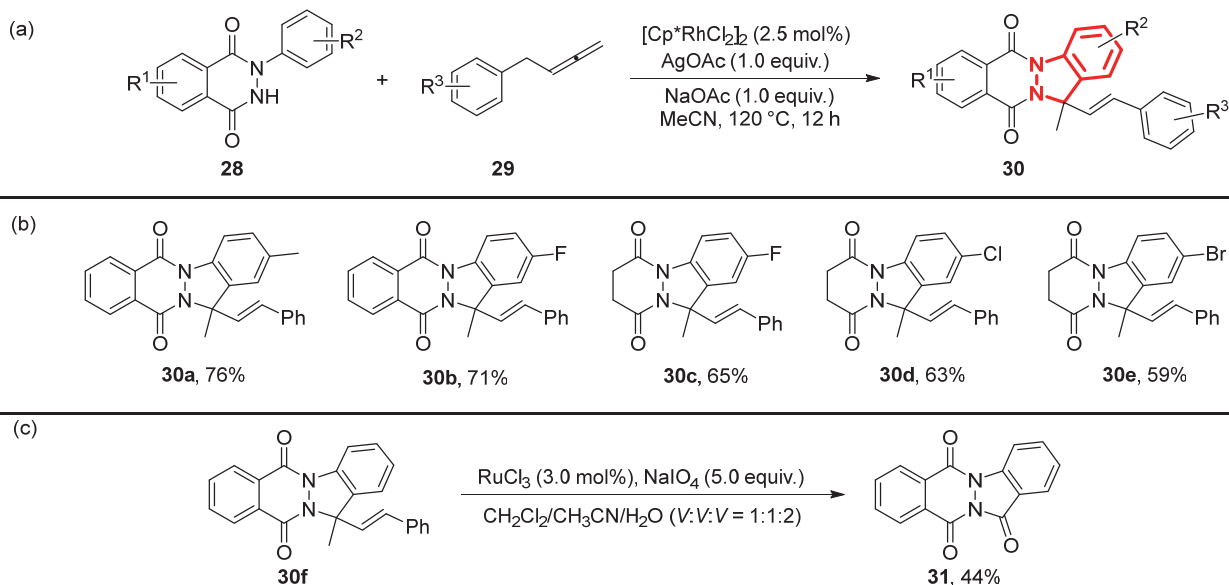
图式 15 铑催化 *N*-芳基酞嗪与马来酰亚胺的螺化反应Scheme 15 A possible mechanism for rhodium-catalyzed spirocyclization of *N*-aryl phthalazinones with maleimide图式 16 铑催化 *N*-芳基酞嗪与 β -硝基苯乙烯的环化反应Scheme 16 Rh-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinones with β -nitroolefins

图式 17 铑催化 *N*-芳基酞嗪与 β -硝基苯乙烯的环化反应机理Scheme 17 A possible mechanism for Rh-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinones with β -nitroolefins

联烯也可作为 C(1)合成子, 参与过渡金属催化的 C—H 键活化反应^[34]. 俞传明课题组^[35]报道了铑催化 *N*-芳基酞嗪 **28** 与联烯 **29** 发生[4+1]环化反应, 合成了含有季碳的吡唑衍生物 **30** (Scheme 18, a). 作者考察底物范围时发现, 该反应体系具有非常广的底物普适性, 联烯不仅可以与 *N*-芳基酞嗪反应, 也可以与 *N*-芳基吡嗪

反应, 合成一系列吡唑衍生物(Scheme 18, b). 作者对产物进行了衍生化实验, 发现 **30f** 可在 RuCl_3 与 NaIO_4 存在下发生反应, 合成具有抗炎活性的产物 **31**, 证明该反应具有一定的应用价值(Scheme 18, c).

基于对 H/D 交换实验, 动力学同位素等实验的研究, 作者推测可能的机理为: 首先, $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 与 AgOAc

图式 18 铑催化 *N*-芳基酞嗪与联烯的环化反应Scheme 18 Rh-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinones with allenes

Ac 和 NaOAc 连续发生离子交换, 原位产生具有催化活性的 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$. *N*-芳基酞嗪 **28** 与 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ 发生 C—H 键活化反应, 形成五元环中间体 **10A**. 随后, **10A** 与联烯 **29** 进行配位插入反应, 得到七元环中间体 **10B**. 然后, **10B** 进行 β -H 消除反应得到中间体 **10C**. 中间体 **10C** 中的 Rh—H 插入端烯位置构成 **10D**. 最后, **10D** 进行还原消除反应得到吡唑衍生物 **30** 和 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{I})$; $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{I})$ 被 AgOAc 氧化, 使具有催化活性的 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]_2$ 再生 (Scheme 19).

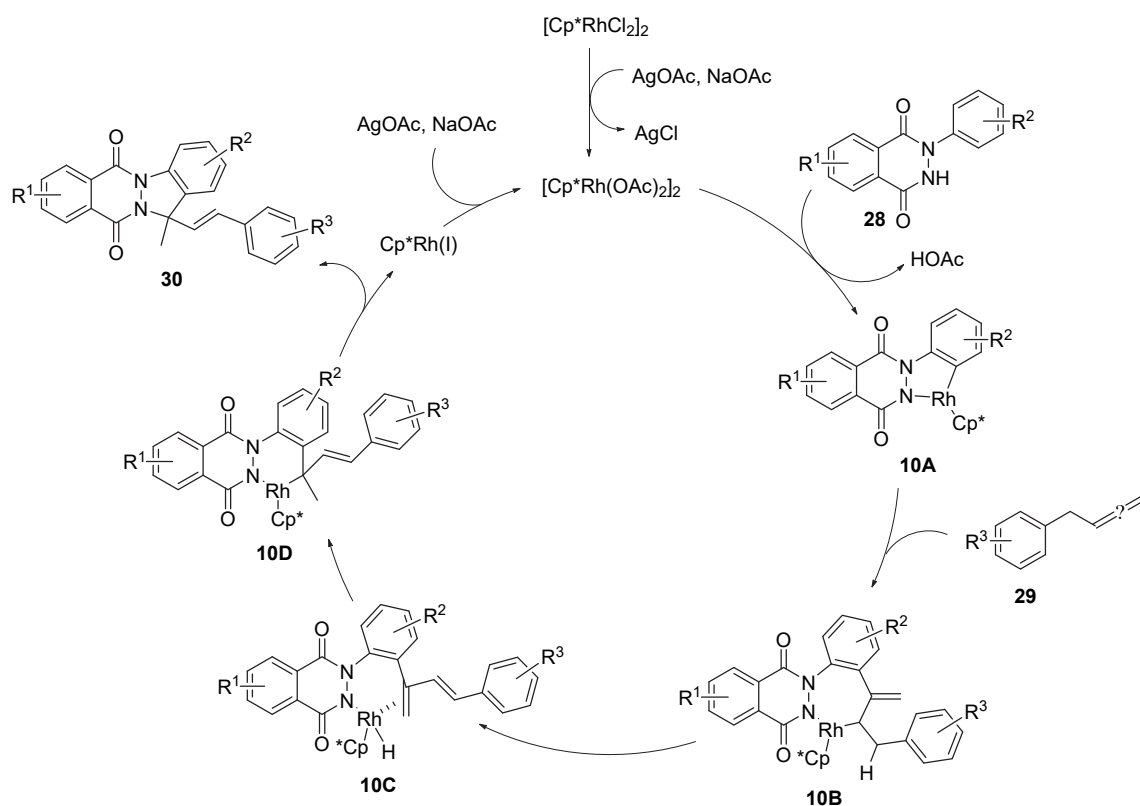
3 重氮化合物作为偶联组分

重氮化合物作为卡宾前体, 也广泛应用于过渡金属催化的 C—H 键活化反应中^[36]. 2018 年, Sakhuja 课题组^[37]报道了铑(III)催化的 *N*-芳基酞嗪 **32** 与 α -重氮羧基化合物 **33** 的 C—H 键活化/环化反应. 当反应在室温和空气条件下进行时, 会发生 [4+1] 环化得到羟基-吡唑衍生物 **34**; 当反应改变添加剂的种类, 并在高温氮气氛围下进行时, 会发生 [4+2] 环化得到噻唑衍生物 **35**. 这两种反应均具有良好的官能团耐受性和较高的原子经济性, 以中等至良好的产率得到目标产物 **34a~34d**, **35a~35e** (Scheme 20).

作者推测反应机理为: 首先, 由二聚体 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$

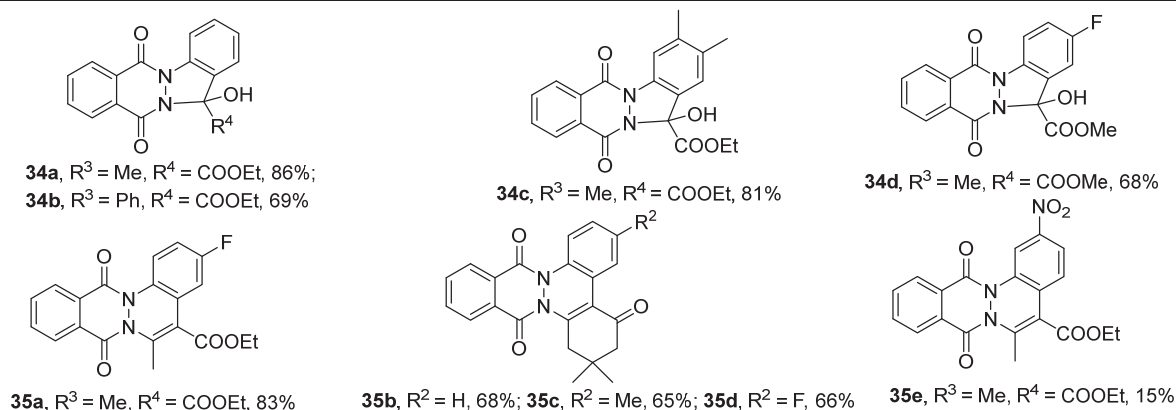
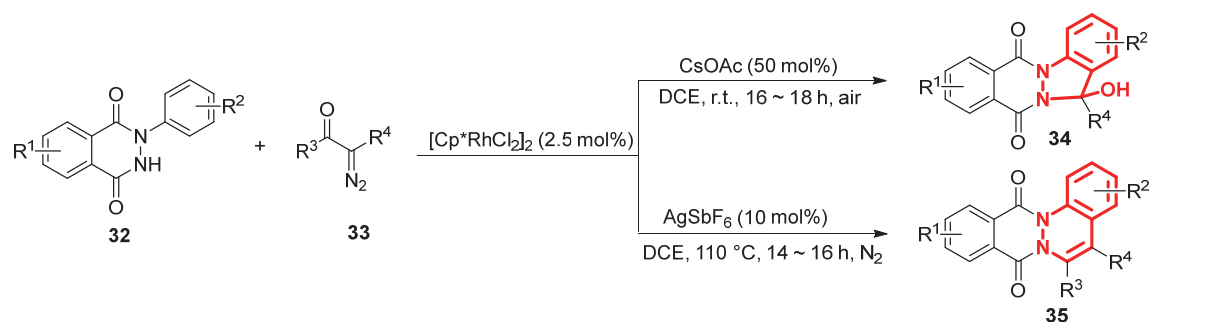
与 CsOAc (或 AgSbF_6) 交换配体, 产生具有催化活性的 Rh(III) 络合物. Rh(III) 络合物催化 *N*-芳基酞嗪 **32** 的 N—H 键、C—H 键断裂生成五元环中间体 **11A**. **33** 脱去氮气与 **11A** 作用得到卡宾中间体 **11B**, **11B** 中的碳卡宾迁移插入到 C—Rh 键中得到中间体 **11C**, 在酸性条件下 **11C** 质子化得到中间体 **11D**, **11D** 再经质子化生成铑络合物和 **11E**. 此后, 经两种不同的途径来实现 [4+1] 和 [4+2] 环化过程. 在路径 a 中, **11E** 经酮式-烯醇式互变异构形成 **11F**, **11F** 发生分子内亲核加成反应生成 [4+2] 环化的目标产物 **35**; 在路径 b 中, **11E** 被 CsOAc 拔氢形成中间体 **11G**, **11G** 与氧气作用得到 **11H**, **11H** 经脱羧得到中间体 **11I**. 最后, **11I** 发生分子内亲核加成反应得到 [4+1] 环化产物 **34** (Scheme 21).

1,3-二酮-2-重氮化合物不仅可以作为 C(1) 合成子, 还可以当作炔烃的等价物, 与其它化合物发生类似于 [4+2] 环化反应^[38]. 2018 年, 商永嘉课题组^[39]报道了 Ir(III) 催化的 *N*-芳基酞嗪 **36** 与 1,3-二酮-2-重氮化合物 **37** 发生 C—H 键活化/环化反应, 生成了邻苯二甲酰肼并 [2,3-*a*] 噻唑-8,13-二酮 **38**. 该反应的副产物仅为水与氮气, 对环境友好. 在探究底物范围时发现, 当邻位含有取代基的酞嗪与 **37** 反应时, 仍以良好的产率得到 **38c** 与 **38e**, 表明产物产率不受空间位阻影响 (Scheme 22).

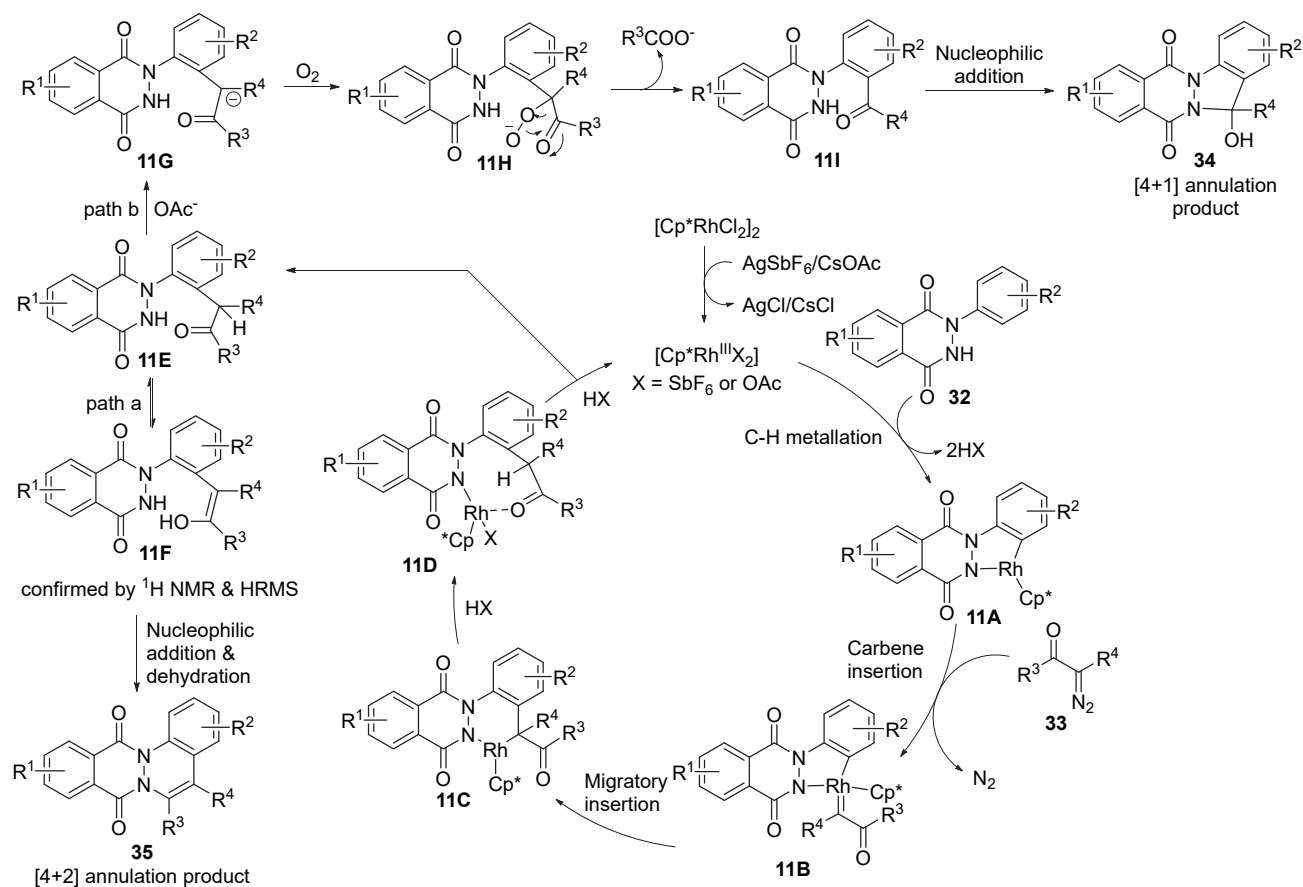


图式 19 铑催化 *N*-芳基酞嗪与联烯的环化反应机理

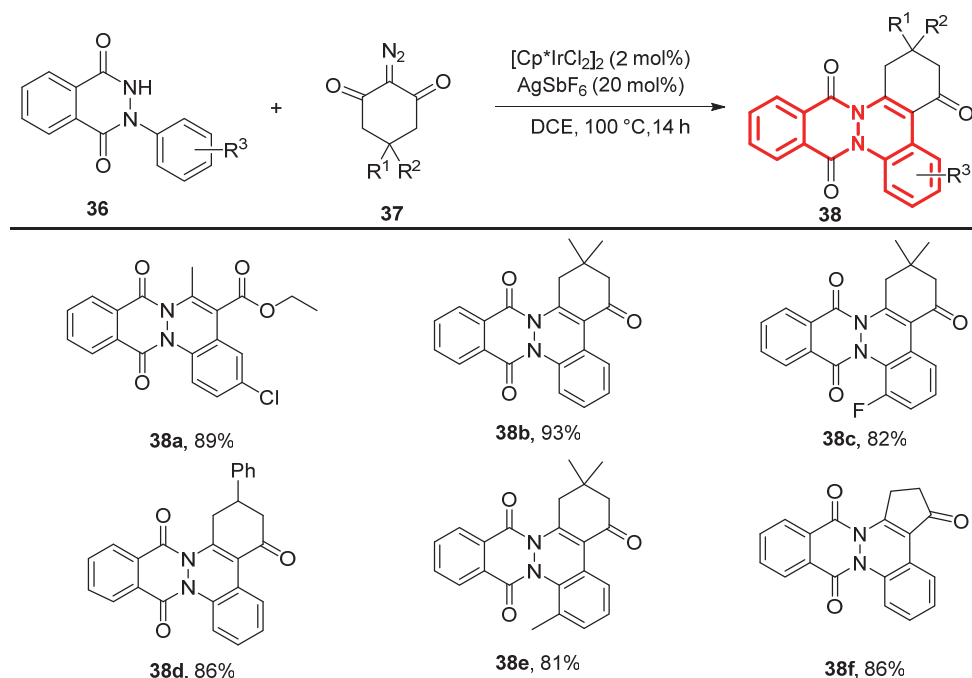
Scheme 19 A possible mechanism for Rh-catalyzed annulation of *N*-aryl phthalazinones with allenes



图式 20 添加剂调控的铑催化 *N*-芳基酞嗪参与的[4+1]/[4+2]环化反应
Scheme 20 Additive-driven Rh-catalyzed [4+1]/[4+2] annulations of *N*-aryl phthalazinones



图式 21 添加剂调控的铑催化 *N*-芳基酞嗪参与的[4+1]/[4+2]环化反应机理
Scheme 21 A plausible mechanism for additive-driven Rh-catalyzed [4+1]/[4+2] annulations of *N*-aryl phthalazinones



图式 22 铱催化 *N*-芳基酞嗪与 1,3-二酮-2-重氮化合物发生 C—H 键活化/环化反应

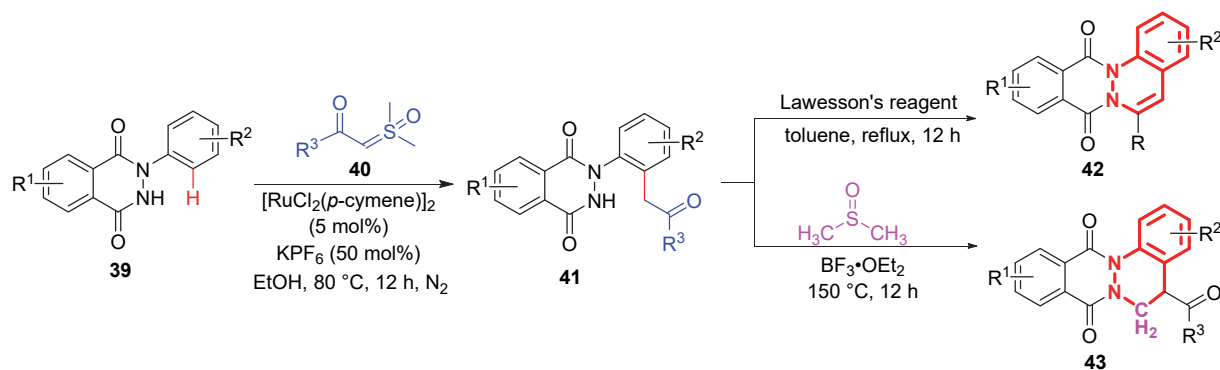
Scheme 22 Ir(III)-catalyzed C—H bond activation/annulation of *N*-aryl phthalazinones with 1,3-diketone-2-diazo

4 其它偶联组分

与重氮化合物不同的是, α -羰基氧硫叶立德是方便、安全的卡宾前体。化学家们对过渡金属催化 α -羰基氧硫叶立德参与的 C—H 键活化反应进行了探索^[40]。2019 年, Sakhuja 课题组^[41]报道了钌(II)催化 *N*-芳基酞嗪 39 与 α -羰基氧硫叶立德 40 的 C—H 键烷基化反应, 得到目标产物 41。作者对反应条件筛选时发现, 41 中的羰基在各种弱酸和强酸的存在下无法进行亲核加成(或环化), 但在劳森试剂存在下, 则合成了噻啉衍生物 42; 当以三氟化硼乙醚为添加剂, 以二甲亚砜(DMSO)为亚甲基源, 可合成被取代的噻啉衍生物 43 (Scheme 23)。

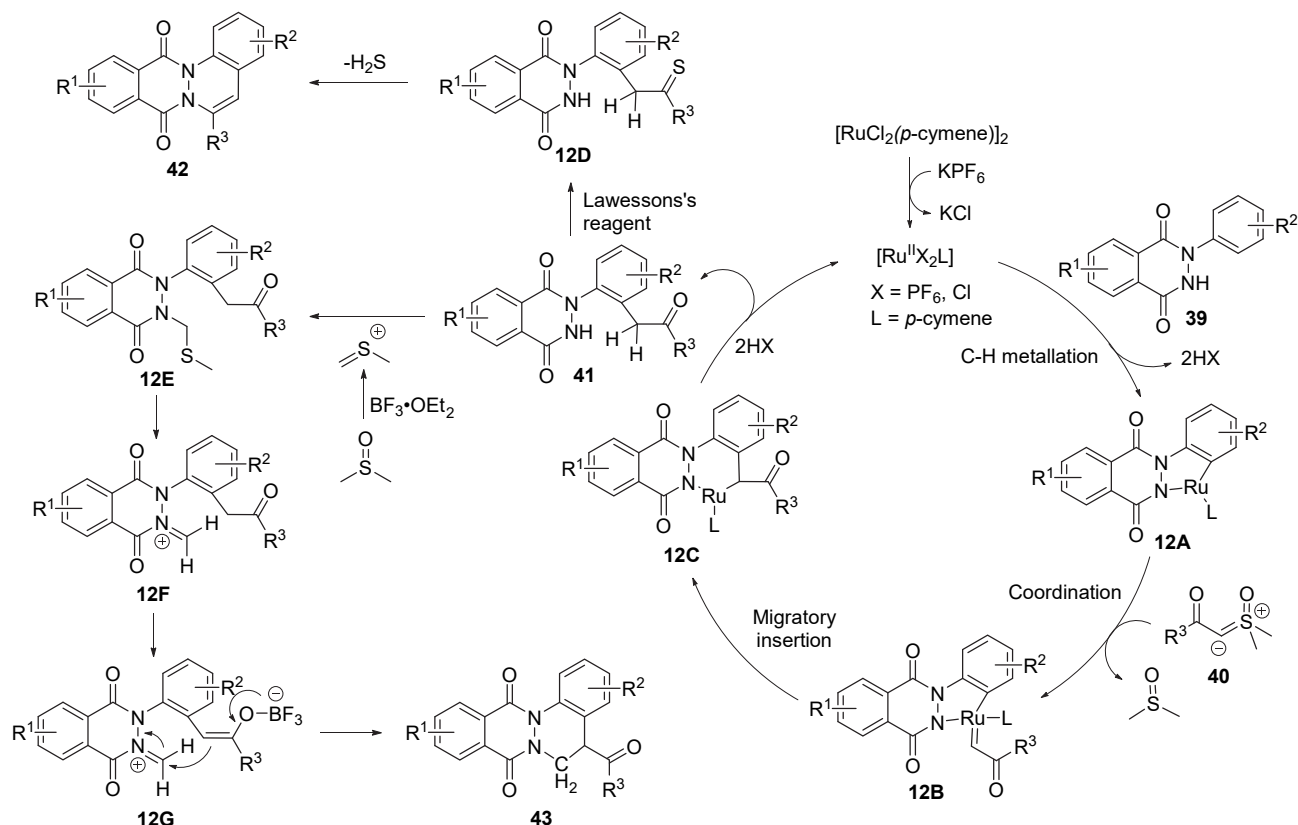
作者提出可能的反应机理为: 首先, 二聚体[Ru-

Cl₂(*p*-cymene)]₂ 与 KPF₆ 反应, 形成具有催化活性的络合物 [Ru(PF₆)₂(*p*-cymene)]₂。[Ru(PF₆)₂(*p*-cymene)]₂ 催化 39 中苯基邻位发生 C—H 键活化反应, 得到五元环中间体 12A。 α -羰基氧硫叶立德 40 失去 DMSO 形成的碳卡宾与 12A 配位, 得到了中间体 12B。此后, 12B 中碳卡宾迁移插入 C—Ru 键, 得到六元环中间体 12C。最后, 12C 中 N—Ru 键和 C—Ru 键被质子化, 生成具催化活性的络合物与目标产物 41。接下来, 用劳森试剂将 41 中的羰基硫化得到邻硫代酰基甲基化的 12D, 12D 发生分子内亲核加成, 消除 H₂S 得到 42。在 BF₃·OEt₂ 的作用下, 41 与硫鎓离子发生亲电取代反应最终得到目标产物 43 (Scheme 24)。



图式 23 钌催化 *N*-芳基酞嗪与硫叶立德参与的 C—H 键活化反应

Scheme 23 Ru-catalyzed C—H bond activation of *N*-aryl phthalazinones with sulfur ylides

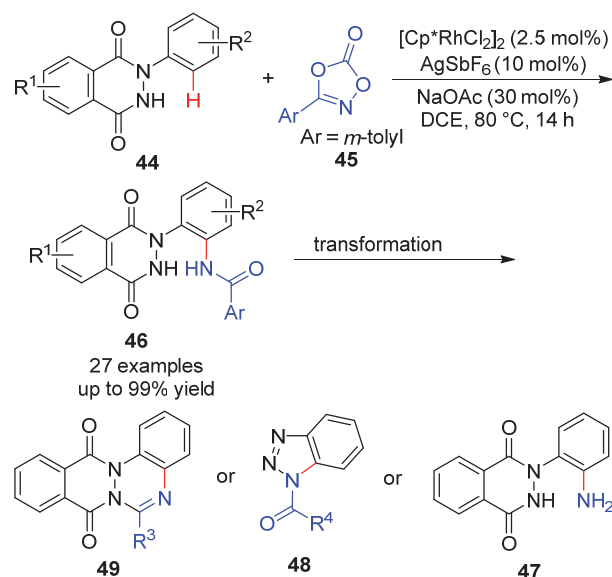
图式 24 钌催化 *N*-芳基酞嗪与硫叶立德参与的 C—H 键活化反应机理Scheme 24 Plausible mechanism for Ru-catalyzed C—H bond activation of *N*-aryl phthalazinones with sulfur ylides

2020 年, Kim 课题组^[42]报道了铑(III)催化 *N*-芳基酞嗪 44 的酰胺化反应. 其创新点在于首次报道了 44 的苯基邻位 C—H 键被活化形成 C—N 键. 该反应在实际应用方面有巨大的潜力, 目标产物 46 可转化为 2-氨基芳基酞嗪 47、1-(间甲苯甲酰基)苯并三唑 48 和酞嗪并[3,4-*b*]喹啉类化合物 49 (Scheme 25).

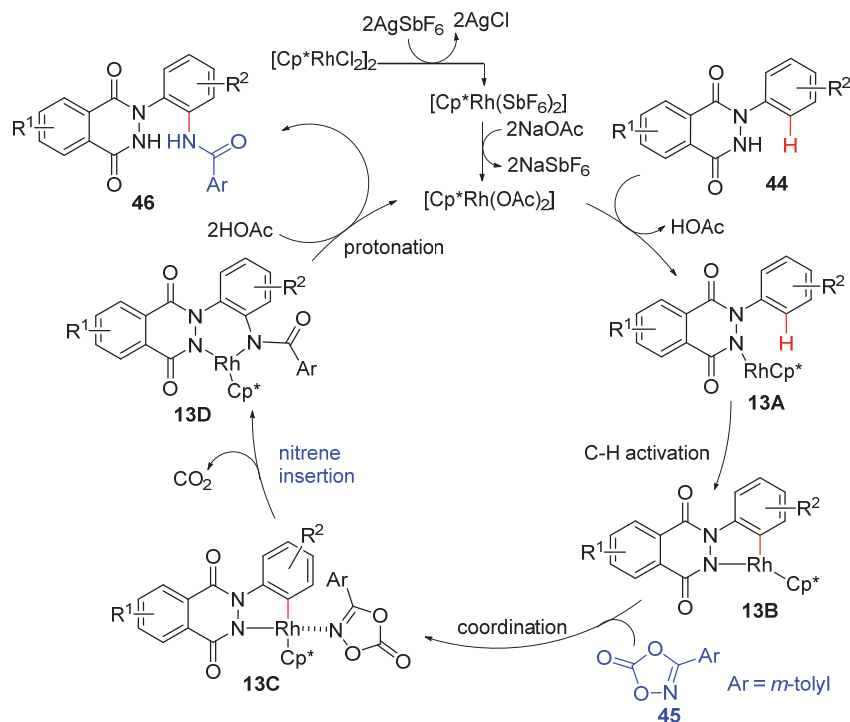
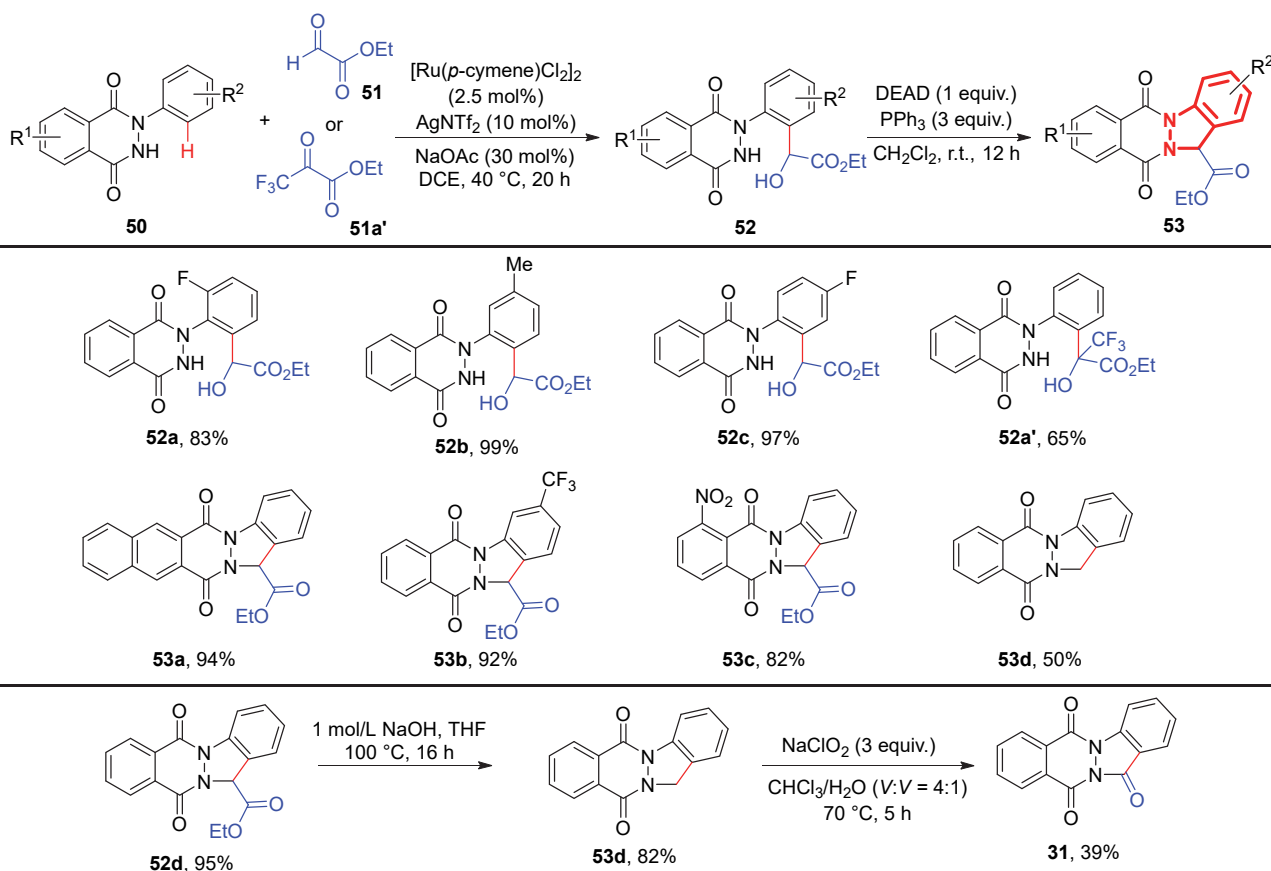
H/D 交换实验和动力学同位素效应实验表明: C—H 键的断裂是可逆的, 且为反应的决速步. 反应过程中还发生了乃春的迁移插入(Scheme 26).

同年, 该课题组^[43]报道了 Ru(II)催化 *N*-芳基酞嗪 50 与草酸单乙酯 51 的偶联反应得到目标产物 52; 然后在光延条件[偶氮二甲酸二乙酯(DEAD), PPh₃]下发生分子内环化得到吡唑类化合物 53. 该反应具有良好的官能团容忍性, 50 的邻、间、对位被吸电子基或给电子基取代时, 都能得到较好的结果; 即使酞嗪中存在硝基, 也可以 82% 的产率得到 53c. 值得注意的是被吸电子基(CF₃)活化的 51 也可以与 50 发生反应, 得到产率为 65% 的 52a'. 该反应有潜在的应用价值, 52d 经脱羧反应与苄基氧化反应, 以 39% 的产率生成具有抗炎活性的 31 (Scheme 27).

异氰酸酯是廉价的商品化试剂, 易于发生亲核加成, 在环化反应中可作为新型的羰基替代物^[44]. 2021 年,

图式 25 铑催化 *N*-芳基酞嗪参与的 C—H 键酰胺化反应
Scheme 25 Rh-catalyzed C—H amidation of *N*-aryl phthalazinones

Sakhuja 课题组^[45]报道了钌催化 *N*-芳基酞嗪 54 与异氰酸酯 55 发生 C—H 键酰胺化反应, 生成了邻位酰胺化产物 56, 以异氰酸酯作为羰基的来源, 经分子内亲核取代反应得到吡唑并[1,2-*b*]酞嗪化合物 57. 与 Kim 课题组相比, 以更高的产率(87%)合成了具有抗炎活性的 31. 考

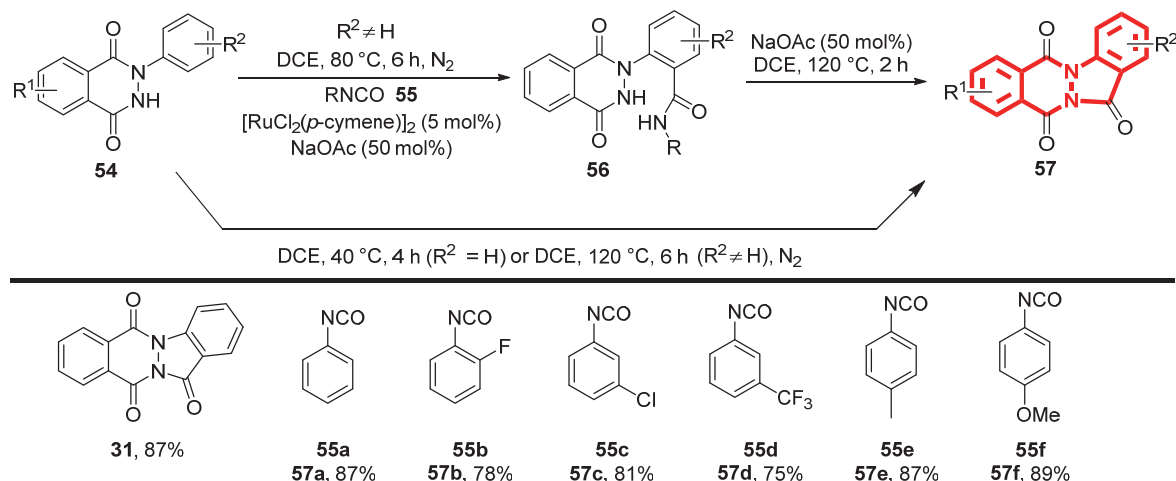
图式 26 铑催化 *N*-芳基酞嗪参与的 C—H 键酰胺化反应机理Scheme 26 Proposed reaction mechanism for Rh-catalyzed C—H amidation of *N*-aryl phthalazinones图式 27 钌催化 *N*-芳基酞嗪的 C—H 键烷基化反应Scheme 27 Ru-catalyzed C—H bond alkylation reaction of *N*-aryl phthalazinones

察底物范围时发现, 各种给电子基和吸电子基取代的芳基异氰酸酯都具有很好的反应活性, 以 75%~89% 的产率得到一系列吡唑并[1,2-*b*]酞嗪化合物(Scheme 28).

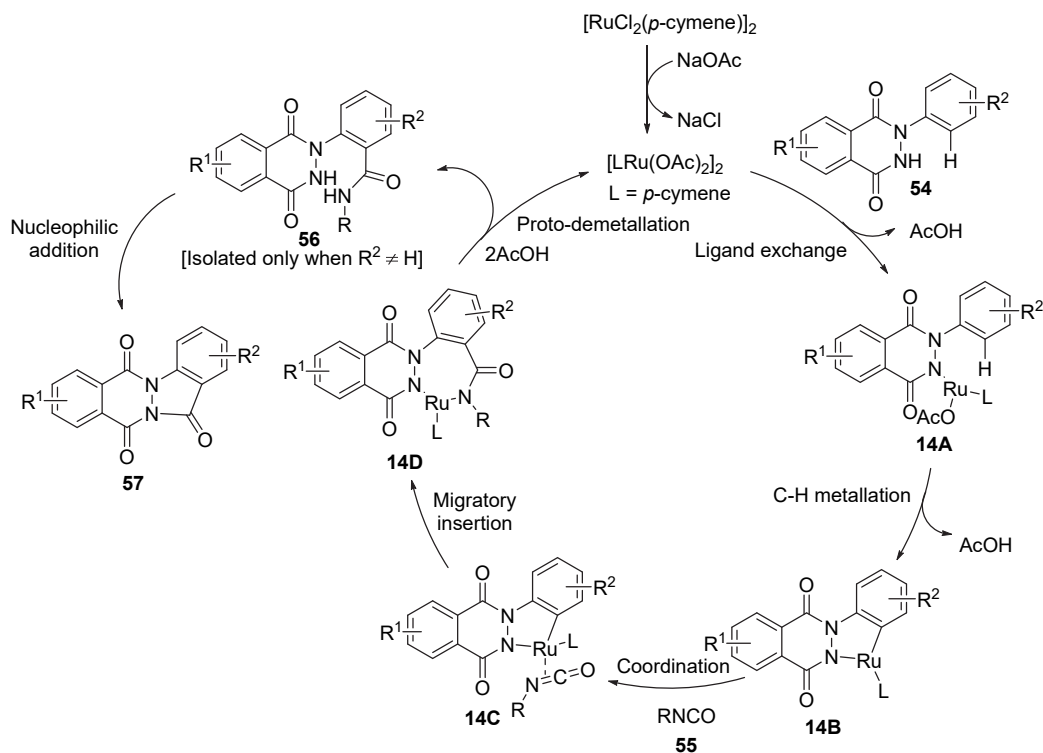
作者提出的机理为: 首先, 由催化剂 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 与 NaOAc 进行配体交换, 产生具有活性的络合物 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(p\text{-cymene})]$; $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(p\text{-cymene})]$ 与 **54** 中的 1-氮配位, 生成中间体 **14A**; 再对 **14A** 中苯基邻位进行 C—H 键活化反应, 生成五元环中间体 **14B**; 异氰

酸酯 **55** 中的 N=C 双键与 **14B** 中 Ru 配位得到 **14C**; 随后 N=C 双键迁移插入到 C—Ru 键中得到 **14D**; 随后, **14D** 被质子化得到邻位酰胺化的化合物 **56** 与络合物 $[\text{Ru}(\text{OAc})_2(p\text{-cymene})]$; 最后, **56** 经分子内亲核加成, 得到吡唑并[1,2-*b*]酞嗪化合物 **57** (Scheme 29).

以上报道的 *N*-芳基酞嗪导向的 C—H 官能化主要限于使用 Ir、Rh 和 Ru 催化剂形成 C—C 键. 2019 年, Movahed 课题组^[46]报道了钌催化 *N*-芳基酞嗪 **58** 与 *N*-

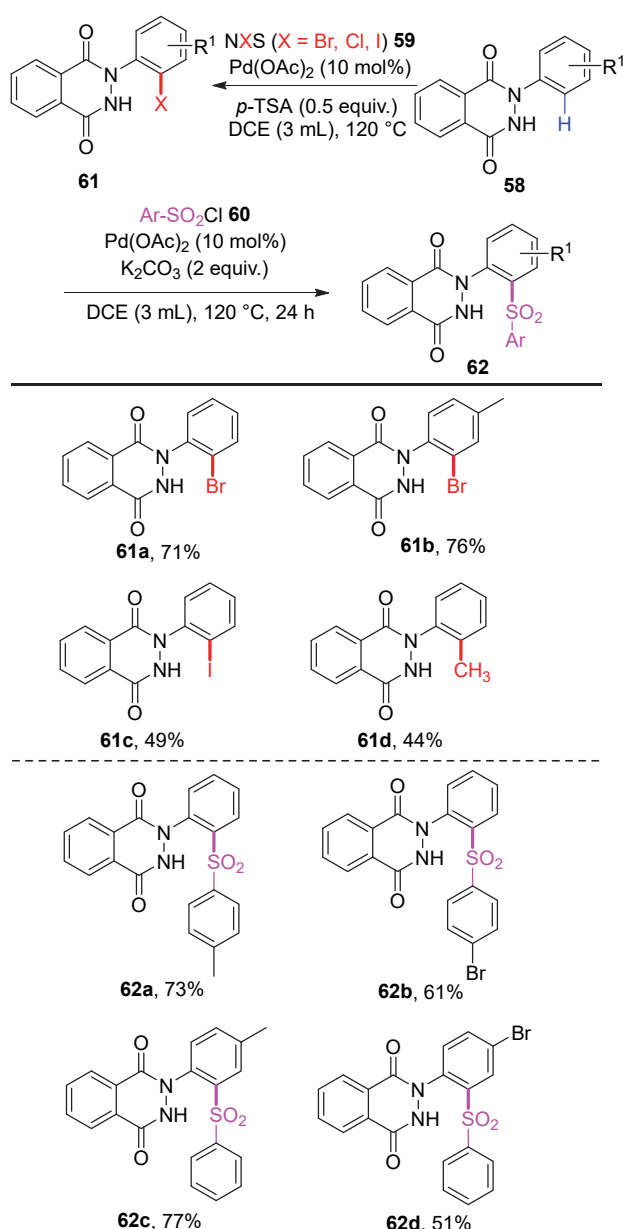


图式 28 钌催化 *N*-芳基酞嗪参与的 C—H 键酰胺化/环化反应
Scheme 28 Ru-catalyzed C—H bond amidation/annulation reaction of *N*-aryl phthalazinones



图式 29 钌催化 *N*-芳基酞嗪参与的 C—H 键酰胺化/环化反应机理
Scheme 29 A plausible mechanism for Ru-catalyzed C—H bond amidation/annulation reaction of *N*-aryl phthalazinones

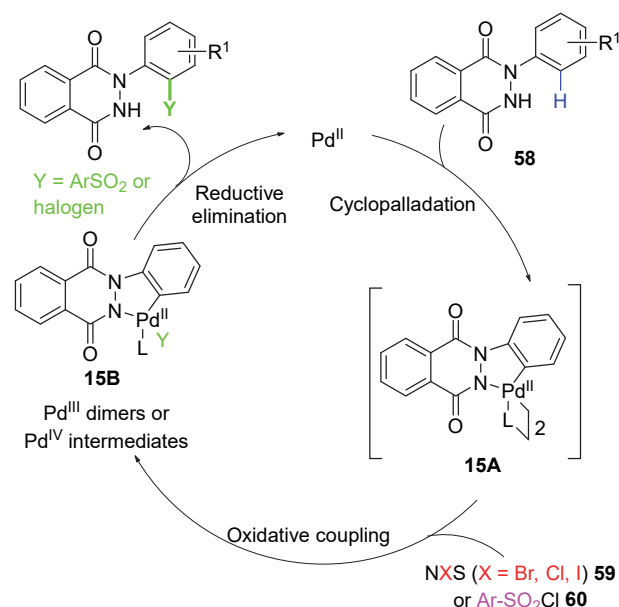
卤代琥珀酰亚胺 **59** 在温和无氧化剂条件下的反应, 实现了 *N*-芳基酞嗪的邻位 C—H 键卤化. 通过调控添加剂的种类, *N*-芳基酞嗪 **58** 还可以与芳基磺酰氯 **60** 反应, 实现了 *N*-芳基酞嗪邻位 C—H 键磺酰化. 值得注意的是, 与含有吸电子基团的 **58** 相比, 含供电子基团(*p*-Me)的 **58b** 与 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)反应, 目标产物的产率更高, 原因可能是供电子基团促进亲电的 C—H 键活化反应. 然而, 在最佳反应条件下, **58** 的氯化 and 碘化产物的产率较低, 而 **58b** 比含有吸电子取代基的底物产率高 (**62c**, 77%, Scheme 30).



图式 30 钯催化 *N*-芳基酞嗪的 C—H 键卤化和磺酰化反应
Scheme 30 Pd-catalyzed C—H bond halogenation and sulfonation of *N*-aryl phthalazines

作者提出的机理为: 首先, *N*-芳基酞嗪 **58** 与 Pd(II)

催化剂发生环钯化反应, 生成五元环中间体 **15A**. 随后, *N*-卤琥珀酰亚胺 **59** 或芳基磺酰氯 **60** 与 **15A** 氧化偶联, 生成二聚体 Pd(III)或单体 Pd(IV)(中间体 **15B**). 最后, **15B** 通过还原消除得到目标产物 **61** 或 **62**, 且再生 Pd(II) 催化剂(Scheme 31).



图式 31 钯催化 *N*-芳基酞嗪的 C—H 键卤化和磺酰化反应机理

Scheme 31 A possible mechanism for Pd-catalyzed C—H bond halogenation and sulfonation of *N*-aryl phthalazines

5 总结与展望

在过去的几年里, 过渡金属催化 C—H 键活化/官能团化/环化反应为获得酞嗪衍生物提供了便利. 目前, 在已报道的方法中, 主要以过渡金属钯、铑、铱和钼作为催化剂, 酞嗪与炔烃、烯烃或重氮化合物等偶联组分发生反应, 这无疑限制了酞嗪在有机合成中的应用范围. 其次, 与酞嗪发生偶联反应的组分种类屈指可数, 其它的偶联组分有待于进一步发掘. 期望将来以更加廉价的金属作为催化剂如钴、锰或镍等, 通过更加绿色可持续的方法, 合成具有生物活性的酞嗪类衍生物, 这将使该研究领域更具吸引力和实用性.

References

- [1] For selected reviews:
(a) Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013.
(b) Kuhl, N.; Schröder, N.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1443.
(c) Sarkar, S. D.; Liu, W.; Kozhushkov, S. I.; Ackermann, L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1461.
(d) Park, J.; Chang, S. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 1089.
- [2] For selected reviews:
(a) Song, G. Y.; Li, X. W. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007.

- (b) Wei, D. H.; Zhu, X. J.; Niu, J.-L.; Song M.-P. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1242.
- (c) Subhedar, D. D.; Mishra, A. A.; Bhanage, B. M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4149.
- (d) Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245.
- (e) Wang, C.; Chen, F.; Qian, P. C.; Cheng, J. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1705.
- [3] Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993.
- [4] Al-Mulla, A. *Pharma. Chem.* **2017**, *9*, 141.
- [5] Chen, J. M.; Black, T. A. *Plant Cell Environ.* **1992**, *15*, 421.
- [6] (a) Ukita, T.; Sugahara, M.; Terakawa, Y.; Kuroda, T.; Wada, K.; Nakata, A.; Ohmachi, Y.; Kikkawa, H.; Ikezawa, K. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1088.
- (b) Nakajima, M.; Ohyama, K.; Nakamura, S.; Shimada, N.; Yamazaki, H. *Drug Metab. Dispos.* **1999**, *27*, 792.
- [7] (a) Poli, D.; Catarzi, D.; Colotta, V.; Varano, F.; Filacchioni, G.; Daniele, S.; Trincavelli, L.; Martini, C.; Paoletta, S.; Moro, S. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2102.
- (b) Prime, M. E.; Courtney, S. M.; Brookfield, F. A.; Marston, R. W.; Walker, V.; Warne, J.; Boyd, A. E.; Kairies, N. A.; von der Saal, W.; Limberg, A.; Georges, G.; Engh, R. A.; Goller, B.; Rueger, P.; Rueth, M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 312.
- [8] (a) Mylari, B. L.; Larson, E. R.; Beyer, T. A.; Zembrowski, W. J.; Aldinger, C. E. M.; Dee, F. T.; Siegel, W.; Singleton, D. H. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 108.
- (b) Madhavan, G. R.; Chakrabarti, R.; Kumar, S. K. B.; Misra, P.; Mamidi, R. N.; Balraju, V.; Kasiram, K.; Babu, R. K.; Suresh, J. B.; Lohray, B.; Lohray, V. B.; Iqbal, J.; Rajagopalan, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 627.
- [9] El Ashry, E. S. H.; Abdel-Rahman, A. A. H.; Rashed, N.; Rasheed, H. A. *Pharmazie* **1999**, *54*, 893.
- [10] Demirayak, S.; Karaburun, C.; Beis, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1089.
- [11] (a) Eldehna, W. M.; Ibrahim, H. S.; Abdel-Aziz, H. A.; Farrag, N. N.; Youssef, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 549.
- (b) Abouzid, Kh. A. M.; El-Abhar, H. S. *Arch. Pharmacol. Res.* **2003**, *26*, 1.
- [12] Bold, G.; Altmann, K. H.; Frei, J.; Lang, M.; Manley, P. W.; Traxler, P.; Wietfeld, B.; Brueggem, B. J.; Buchdunger, E.; Cozens, R.; Ferrari, S.; Furet, P.; Hofmann, F.; Martiny-Baron, G.; Mestan, J.; Roesel, J.; Sills, M.; Stover, D.; Acemoglu, F.; Boss, E.; Emmenegger, R.; Laesser, L.; Masso, E.; Roth, R.; Schlachter, C.; Vetterli, W.; Wyss, D.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2310.
- [13] Mencear, K. A.; Adcock, C.; Boulter, R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6581.
- [14] Cockcroft, X.; Dillon, K. J.; Dixon, L.; Drzewiecki, J.; Kerrigan, F.; Loh, V. M.; Martin, N. M. B.; Menear, K. A.; Smith, G. C. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1040.
- [15] Van der Mey, M.; Bommele, K. M.; Boss, H.; Hatzelmann, A.; Van Slingerland, M.; Sterk, G. J.; Timmerman, H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2008.
- [16] For selected reviews:
- (a) Tetsuya, S.; Masahiro, M. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 11212.
- (b) Wencel-Delord, J.; Droge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.
- (c) Song, G. Y.; Wang, F.; Li, X. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.
- (d) Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726.
- (e) Ackermann, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281.
- (f) Chen, Z. K.; Wang, B. J.; Zhang, J. T.; Yu, W. L.; Liu, Z. X.; Zhang, Y. H. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107.
- (g) Gandeepan, P.; Muller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192.
- (h) Rivera, D. G.; Ojeda-Carralero, G. M.; Reguera, L.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2039.
- [17] (a) Leonard, N. J. *Chem. Rev.* **1945**, *37*, 269.
- (b) Rogers, G. T.; Ulbricht, T. L. V. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 1029.
- [18] Singerman, G. M. In *Heterocyclic Compounds*, Vol. 27, Wiley, New York, **1973**, p. 19.
- [19] Rajkumar, S.; Savarimuthu, S. A.; Kumaran, R. S.; Nagaraja, C. M.; Gandhi, T. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2509.
- [20] Prakash, R.; Bora, B. R.; Boruah, R. C.; Gogoi, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2297.
- [21] Wu, X. W.; Ji, H. T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4650.
- [22] Mayakrishnan, S.; Arun, Y.; Balachandran, C.; Emi, N.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1958.
- For selected reviews:
- (a) Ritleng, V.; Sirlin, C.; Pfeffer, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1731.
- (b) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094.
- (c) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624.
- (d) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814.
- (e) Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879.
- (f) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498.
- (g) Mishra, N. K.; Sharma, S.; Park, J.; Han, S.; Kim, I. S. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2821.
- (h) Li, J.; Zhang, Z.; Ma, W. B.; Tang, M. Y.; Wang, D. W.; Zou L.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1717.
- (i) Loup, J.; Dhawa, U.; Pesciaoli, F.; Wencel-Delord, J.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 12803.
- (j) Zhu, W. H.; Gunnoe, T. B. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 920.
- (k) Teng, S. H.; Zhou, J.-R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1592.
- [23] Xiong, X.; Jiang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2552.
- [24] Lian, Y.; Bergman, R. G.; Lavis, L. D.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7122.
- [25] Gholamhosseini, M.; Kianmehr, E. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5973.
- [26] For selected references:
- (a) Ghosh, K.; Nishii, Y.; Miura, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11455.
- (b) Shen, B. M.; Liu, S.; Zhu, L.; Zhong, K. B.; Liu, F. R.; Chen, H. H.; Bai, R. P.; Lan, Y. *Organometallics* **2020**, *39*, 2813.
- (c) Mihara, G.; Ghosh, K.; Nishii, Y.; Miura, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5706.
- (d) Li, Y. D.; Wang, H.; Li, Y.; Li, Y.; Sun, Y. X.; Xia, C. G.; Li, Y. H. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 18204.
- (e) Nan, J.; Yin, J. C.; Gong, X.; Hu, Y.; Ma, Y. M. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8910.
- (f) Chen, Y.; Huang, X.; Xu, Y.; Li, J.; Lai, R.; Guan, M.; Wu, Y. *Synlett* **2021**, *32*, 1963.
- (g) Li, B.; Guo, H.; Sun, W.; Sun, M. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *99*, 153854.
- (h) Liu, M.; Yan, K. L.; Wen, J. W.; Liu, W. H.; Wang, M. Y.; Wang, L. N.; Wang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 512.
- (i) Yu, Y.; Wang, Y.; Li, B.; Tan, Y. Q.; Zhao, H.; Li, Z. Y.; Zhang, C. R.; Ma, W. B. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 838.
- [27] Kim, S.; Choi, S. B.; Kang, J. Y.; An, W.; Lee, S. H.; Oh, H.; Ghosh, P.; Mishra, N. K.; Kim, I. S. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 3005.
- [28] (a) Ju, G.; Yuan, C.; Wang, D.; Zhang, J.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9852.
- (b) Parveen, N.; Muthukumar, A.; Sekar, G. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4255.
- [29] (a) Miller, C. A.; Long, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4895.
- (b) Crider, A. M.; Kolczynski, T. M.; Yates, K. M. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 324.
- (c) Coulter, D. A.; Huguenard, J. R.; Prince, D. A. *Neurosci. Lett.* **1989**, *98*, 74.
- (d) Luzzio, F. A.; Duveau, D. Y.; Lepper, E. R.; Figg, W. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10117.
- (e) Shoji, A.; Kuwahara, M.; Ozaki, H.; Sawai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1456.
- [30] Cho, Y. S.; Kim, H. D.; Kim, E.; Han, S. H.; Han, S. B.; Mishra, N.

- K.; Jung, Y. H.; Jeong, T.; Kim, I. S. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 202.
- [31] Karishma, P.; Mandal, S. K.; Sakhuja, R. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 2580.
- [32] Karishma, P.; Mahesha, C. K.; Mandal, S. K.; Sakhuja, R. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2734.
- [33] For selected references:
- (a) Wang, H. G.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318.
- (b) Wang, H. G.; Beiring, B.; Yu, D.-G.; Collins, K. D.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12430.
- (c) Wu, S. Z.; Zeng, R.; Fu, C. L.; Yu, Y. H.; Zhang, X.; Ma, S. M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2275.
- (d) Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C.-H. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 9198.
- (e) Kuppusamy, R.; Gandeepan, P.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3846.
- (f) Kuppusamy, R.; Muralirajan, K.; Cheng, C.-H. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3909.
- (g) Yu, S. J.; Li, Y. Z.; Kong, L. H.; Zhou, X. K.; Tang, G. D.; Lan, Y. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7744.
- (h) Boerth, J. A.; Ellman, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9976.
- (i) Nakanowatari, S.; Mei, R.; Feldt, M.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2511.
- (j) Zhang, S.-S.; Liu, Y.-Z.; Zheng, Y.-C.; Xie, H.; Chen, S.-Y.; Song, J.-L.; Shu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 64.
- [34] Yin, C. L.; Zhong, T. S.; Zheng, X. Y.; Li, L. H.; Zhou, J.; Yu, C. M. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7701.
- [35] For selected reviews:
- (a) Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J. B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810.
- (b) Prakash, S.; Kuppusamy, R.; Cheng, C.-H. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 683.
- (c) Nunewar, S.; Kumar, S.; Talakola, S.; Nanduri, S.; Kanchupalli, V. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 443.
- (d) Bergstrom, B. D.; Nickerson, L. A.; Shaw, J. T.; Souza, L. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 6864.
- (e) Zhao, X. M.; Wang, G. H.; Hashmi, A. S. K. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 4299.
- (f) Jha, N.; Khot, N. P.; Kapur, M. *Chem. Rec.* **2021**, *21*, 4088.
- (g) He, Y.; Huang, Z. L.; Wu, K. K.; Ma, J.; Zhou, Y.-G.; Yu, Z. K. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 2759.
- [36] Karishma, P.; Mahesha, C. K.; Agarwal, D. S.; Mandal, S. K.; Sakhuja, R. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11661.
- [37] (a) Li, S. S.; Xia, Y. Q.; Hu, F. Z.; Liu, C. F.; Su, F.; Dong, L. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3165.
- (b) Li, B.; Zhang, B.; Zhang, X.; Fan, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1297.
- (c) Zhang, B.; Li, B.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2294.
- (d) Hu, X.; Chen, X.; Shao, Y.; Xie, H.; Deng, Y.; Ke, Z.; Jiang, H.; Zeng, W. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1308.
- [38] Cai, P. Y.; Zhang, E. S.; Wu, Y. S.; Fang, T. B.; Li, Q. Q.; Yang, C.; Wang, J.; Shang, Y. *ACS Omega* **2018**, *3*, 14575.
- [39] For selected references:
- (a) Vaitla, J.; Bayer, A. *Synthesis* **2019**, *51*, 612.
- (b) Rani, G.; Luxami, V.; Paul, K. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 12479.
- (c) Kumar, S.; Nunewar, S.; Oluguttula, S.; Nanduri, S.; Kanchupalli, V. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1438.
- [40] Karishma, P.; Agarwal, D. S.; Laha, B.; Mandal, S. K.; Sakhuja, R. *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 4274.
- [41] Jeoung, D.; Kim, K.; Han, S. H.; Ghosh, P.; Lee, S. H.; Kim, S.; An, W.; Kim, H. S.; Mishra, N. K.; Kim, I. S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7014.
- [42] Kim, K.; Han, S. H.; Jeoung, D.; Ghosh, P.; Kim, S.; Kim, S. J.; Ku, J. M.; Mishra, N. K.; Kim, I. S. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2520.
- [43] Yan, G. B.; Wu, X. M.; Yang, M. H. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5558.
- [44] Karishma, P.; Gogia, A.; Mandal, S. K.; Sakhuja, R. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 762.
- [45] Dabiri, M.; Lehi, N. F.; Osmani, C.; Movahed, S. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *43*, 7247.

(Lu, Y.)