配位导向的分子内 C(sp³)—H 键胺化反应构建含氮杂环的新进展

赵金钵 张前*

(东北师范大学化学学院 长春 130024)

摘要 含氮饱和杂环化合物, 如 β -内酰胺、氮杂环丙烷、四氢吡咯、哌啶及其苯并骨架吲哚啉、四氢喹啉、四氢异喹啉等结构单元是天然产物和药物分子中常见的“优势骨架”, 在新药的发现中起到了极其重要的作用. 配位导向的非活化 C(sp³)—H 键的直接胺化方法可高效构建 C—N 键, 是 C—H 键活化反应方法学的重要研究内容之一. 本文介绍了近期配位导向的非活化 C(sp³)—H 键的分子内直接胺化策略构建含氮杂环的新进展, 其中包括双齿、单齿和分子内本身的二级胺作为定位基参与的活化模式, 探讨了其反应机制、选择性、底物的适用性及其在合成中的应用.

关键词 C—H 键活化; 胺化; 含氮杂环; 分子内反应

Recent Advances in Directed Intramolecular C(sp³)—H Amination Reactions for the Construction of Aza-heterocycles

Zhao, Jinbo Zhang, Qian*

(Department of Chemistry, Northeast Normal University, Changchun, Jilin 130024)

Abstract Saturated *N*-heterocycles, such as β -lactam, aziridine, pyrrolidine, piperidine and their benzo- structures indoline, tetrahydroquinoline and tetrahydroisoquinoline, are important “privileged scaffolds” which are of pivotal importance to medicinal chemistry. Intramolecular C—H bond amination reaction has emerged as a straightforward and atom-economical alternative for the synthesis of *N*-heterocycles. Among the existing C—H amination methodologies, the directed C(sp³)—H amination processes manifested unique reactivity and complementary selectivity profiles in comparison to those of the established methods such as Hoffman-Löffler-Freytag reaction and metal nitrenoid chemistry. These features render directed C(sp³)—H amination an appealing and powerful addition to the amination toolbox available to synthetic chemists. Although this field is still in its infancy, its development has already uncovered fundamental understanding of the reactivity and selectivity patterns of various types of C(sp³)—H bonds, upon which its synthetic applicability was elegantly demonstrated through the synthesis of several natural and artificial chemical entities of high therapeutic relevance. Highlighted herein is the recent important developments in the directing group enabled intramolecular C(sp³)—H amination strategies to construct *N*-heterocycles, with an emphasis on substrate scope and limitation, selectivity and synthetic applications. The reactions are classified based on the types of directing groups employed. The employment of chelating directing groups compensates entropy loss during catalyst-substrate interaction and enables successful activation of unactivated C(sp³)—H bonds and facile access to azetidines, β -lactams and pyrrolidines via the intermediacy of 5/5 and 5/6 bicyclic metallacycles. Besides palladium catalyst, copper and nickel salts have also been reported to realize similar processes with unique selectivities. Notably, amide directed C(sp³)—H amidation reaction under a novel Ag^I/Ag^{III} redox catalysis furnished the pyrrolidine scaffold via 6-membered metallacycle. It was applied in the efficient construction of the core structures of natural products (–)-codonopsinine and (–)-Martinellie acid in one operation. The use of innate functionality in the substrate as directing group obviates extra installation and removal steps required for C—H activation reactions. Toward this end, catalytic carbonylation and aziridination reactions were developed via the intermediacy of a novel strained 4-membered palladacycle to afford strained aziridines and β -lactams through Pd^{II}/Pd^{IV} and Pd⁰/Pd^{II} redox pathways, respectively. Taken together, the above developments have opened new avenues toward more efficient and atom-economic synthesis of important *N*-heterocycles.

Keywords C—H activation; amination; *N*-heterocycles; intramolecular reaction

1 引言

合成化学家们发展了各种构建 C—N 键的方法, 如传统的亲核取代、含氮化合物的还原、亚胺的烷基化及还原胺化反应等. 近年来, 许多金属参与的新方法, 如

C—N 键偶联反应、烯烃的胺化双官能团化及氧化胺化、烯丙基胺化反应等不断涌现. 当前, 符合绿色化学要求的直接从 C—H 键构建 C—N 键反应更是备受关注. 活化的 C(sp³)—H 键如烯丙位、苄位、羰基 α 位 C—H 键的直接胺化反应近期取得了重要进展. 从绿色化学和原

* E-mail: zhangq651@nenu.edu.cn; Tel.: 0086-0431-85099759

Received January 25, 2015; published March 4, 2015.

Project supported by the the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21372041 and 21402025).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21372041, 21402025)资助.

子经济性的角度来讲, 分子内广泛存在的惰性 C—H 键的官能团化反应有望革新分子合成模式、极大简化复杂分子的合成途径, 因此, 从非活化 C—H 键出发直接构建 C—N 键无疑是合成含氮有机化合物的最有效方法之一^[1].

含氮杂环是天然产物和小分子药物中非常重要的结构单元. 饱和的含氮杂环如 β -内酰胺、氮杂环丙烷、四氢吡咯、四氢吡啶和它们的苯并结构如吲哚啉、四氢喹啉和四氢异喹啉等结构单元是天然产物和药物分子中常见的重要的“优势骨架”, 在药物发现中具有非常重要的意义. Hoffman-Löffler-Freytag (HLF) 远程官能团化, 即 *N*-卤代胺在热或光照下产生的氮自由基分子内攫氢生成吡咯烷类化合物的反应, 是较早发现的 C(sp³)—H 键胺化反应(图 1, a)^[2]. 近几十年来, 金属乃春参与的分子内 C(sp³)—H 键胺化反应得到了快速发展. 尤其是其分子内高对映选择性不对称催化过程的实现, 使之成为高效构建饱和含氮杂环化合物的重要方法之一(图 1, b)^[3]. 近年来, 随着配位导向的非活化 C—H 键官能团化反应的迅速发展, 非活化 C(sp³)—H 键的作用模式和反应活性也逐渐被揭示. 这类反应已经在合成碳碳键和碳杂原子键、构建碳环和杂环化合物方面显示了重要的应用价值^[1k-1q]. 其中, C(sp³)—H 键分子内胺化反应为合成饱和氮杂环化合物提供了一条简洁高效的新型模式, 在选择性方面也具有独特的优势(图 1, c). 该领域的研究大致集中在两个方向: 一方面, 双齿螯合导向基促进的非活化 C(sp³)—H 键胺化反应在区域和立体选择性高效构建四元、五元氮杂环中取得了重要进展; 另一方面, 单齿导向基配位活化方式和利用分子本身的二级胺作为导向基团的研究工作也有了一些重大发现, 为合成张力含氮小环和五、六元含氮杂环化合物提供了绿色高效的新途径. 本文将介绍近期在配位导向的非活化 C(sp³)—H 键分子内胺化策略构建含氮杂环的一些重要进展, 探讨了反应机制、选择性、底物的适用性及其在天然产物和药物分子合成中的应用.

2 螯合配位导向的非活化 C(sp³)—H 键的分子内胺化反应

在芳香体系的 C(sp²)—H 键官能团化反应中, 定位基团通过与金属催化剂配位将金属拉近 C(sp²)—H 键, 其 π -体系与金属通过轨道相互作用发生亲电金属化反应形成含 sp² 碳-金属键的热力学稳定的五元或六元金属杂环中间体. 非活化的 C(sp³)—H 键与金属中心缺乏轨道相互作用, 不利于金属杂环中间体的形成. 使用双齿螯合定位基对金属配位可以更有效补偿活化过程所需要的焓变和熵变, 抑制 β -H 消除过程, 促进动力学有利的五元金属杂环的形成, 从而发生 C(sp³)—H 键的有效官能团化^[1d]. 受 Shilov 反应和顺铂配位化学的启发, Sames 等在 2001 年报道了铂催化的氨基酸的水相环合

图 1 非活化 C(sp³)—H 键胺化的反应策略

Figure 1 Strategies for amination of unactivated C(sp³)—H bonds

反应^[4]. 由于氨基酸的反应选择性与普通脂肪胺和羧酸的选择性差别较大, 因此 Sames 推断反应是通过双齿螯合配位的中间体进行的. 二价铂和氨基酸首先发生螯合配位生成二价铂络合物中间体 **Int1**. **Int1** 被二价铜氧化成四价铂 **Int2** 以后发生环金属化活化 γ -C(sp³)—H 键, 然后经过 C—O 键还原消除得到吡喃酮. 作者认为四氢吡咯产物是通过 δ -C(sp³)—H 键的氯化 and 分子内亲核取代反应生成的(图 2). 尽管该反应的立体选择性和化学选择性较差、产率较低, 使用螯合定位基的活化模式为发展高效的 C(sp³)—H 键的官能团化反应提供了新思路.

2005 年, Daugulis 课题组首先将双齿螯合导向基吡啶-2-酰胺(PA)和 8-氨基喹啉(AQ)用于 γ -C(sp³)—H 键的芳基化反应^[5a]. 这些导向基后来也被用于 γ -C(sp³)—H 键的其他官能团化反应, 如烷基化、硼化反应等^[5b-5c]. 上述 γ -C(sp³)—H 键的官能团化反应大都是利用形成动力学稳定的 5/5 钯杂双环中间体的还原消除来实现. 2012 年, Daugulis^[6a]和陈弓^[6b]课题组分别独立报道了钯催化的吡啶-2-酰胺(PA)螯合导向的氨基酸酯和普通脂肪胺的 δ -C(sp³)—H 键分子内胺化反应(图 3, 4). Daugulis 等发现, 通过 5/6 钯杂双环中间体 **Int3** 的形成可以实现非活化的 δ -C(sp³)—H 键的分子内胺化环合得到吡咯烷及其苯并骨架异吲哚啉(图 3, a). 分子中没有 γ 、 δ -C—H 键而存在 ϵ -C(sp²)—H 键时, 也可以通过生成的 5/7 钯杂双环中间体 **Int4** 的 C—N 键还原消除得到苯并四氢喹啉产物 **6** (图 3, b).

图2 螯合配位导向的氨基酸的分子内 C(sp³)-H 键官能团化反应
Figure 2 Chelation directed platinum catalyzed intramolecular functionalization of C(sp³)-H bond of amino acids

同时, 陈弓等在研究 γ -C(sp³)-H 键的杂原子官能团化反应时意外发现 5/5 钯杂双环中间体 **Int5** 发生分子内 C-N 键还原消除形成氮杂环丁烷 **7** 和少量 C-H 键乙酰氧化产物 **8** (图 4)。底物拓展时发现当取代基 R² 较大时, **7** 的收率较高。据此, 陈弓等推断反应之所以对生成具有环张力的四元氮杂环有利, 可能是由于四价钯中间体进行面外的 C-O 键还原消除时需要克服 β -位的取代基 R² 与 γ -C-H 键较大的旋转位阻, 从而被迫进行面内的 C-N 键还原消除得到有环张力的四元氮杂环 (图 4, TS-1)。当 R²=H 时, R² 与 γ -C-H 键旋转位阻小, 相应的氮杂环丁烷产物 **7** 的收率只有 25%, 而乙酰氧化产物 **8** 则成为主要产物。底物中同时存在 2° γ -C(sp³)-H 键和 1° δ -C(sp³)-H 键时, 优先活化后者, 得到 5/6 钯杂双环中间体 **Int6**。取决于底物上取代基的不同, 反应可以生成吡咯烷、吡啶啉或异吡啶啉 (图 4, b)。经过氘同位素标记实验, 作者确定了不同 sp³ C-H 键的活性次序为 1° γ -C(sp³)-H > 1° δ -C(sp³)-H > 2° γ -C(sp³)-H 键^[6]。

陈弓等设想从氨基酸的碳端引入螯合定位基团 8-氨基喹啉, 通过羧酸的 β -C(sp³)-H 键的胺化来构建 β -内酰胺类化合物, 然而并没有得到预期产物。在钯催化剂的存在下, 利用氘代醋酸进行氘同位素置换实验证实 β -C(sp³)-H 键可以顺利被活化 (图 5, a), 说明钯杂双环中间体 **Int7** 可以形成。推测可能是 **Int7** 难以被氧化导

图3 吡啶-2-酰胺(PA)导向的 δ -C(sp², sp³)-H 键和 ϵ -C(sp²)-H 键的分子内胺化反应

Figure 3 Pyridine-2-amide (PA) directed intramolecular amination of δ -C(sp², sp³)-H bond and ϵ -C(sp²)-H bond.

致反应无法进行, 或者由于生成的四元杂环的环张力不利于产物的生成。使用 8-氨基喹啉(AQ)或者吡啶-2-甲胺(PM)导向基时, 通过生成动力学较为不利的 5/6 钯杂双环中间体 **Int8** 实现了 γ -C(sp³)-H 键胺化, 得到吡咯烷酮化合物 (图 5, b)。值得注意的是, 定位基 β -位的取代基为氢时, γ -C(sp³)-H 键不能发生官能团化。同位素交换实验表明在这样的底物中, 2° β -C(sp³)-H 更容易发生交换, 说明相应的 5/5 钯杂双环中间体的形成更加有利。另外, γ -C(sp²)-H 键也可以发生胺化环合得到吡啶酮^[7]。同年, 史晓东等利用 1,2,3-三唑酰胺为定向基也实现了普通脂肪胺类化合物的 γ -C(sp³)-H 键胺化反应得到四元氮杂环^[8]。

不久, 史炳锋等利用 PIP(2-吡啶异丙基)作为导向基, 通过 β -C(sp³)-H 键的连续芳基化和胺化, 实现了从简单的丙氨酸衍生物出发高非对映选择性合成 α -胺基- β -芳基- β -内酰胺的转化^[9]。 α -胺基- β -芳基- β -内酰胺是青霉素和头孢菌素等抗生素的结构骨架, 也是重要的有机合成砌块。丙氨酸衍生物 **9** 与芳基碘化物先发生 β -C(sp³)-H 键的芳基化, 该过程中定位基团在单芳基化和双芳基化选择性控制方面起到了重要作用。接下来

图4 吡啶-2-酰胺(PA)导向的 γ - δ -C(sp³)-H键的分子内胺化反应Figure 4 Pyridine-2-amide (PA) directed γ - and δ -C(sp³)-H bond amination reactions 图5 8-氨基喹啉(AQ)导向的分子内 β -和 γ -C(sp³)-H键胺化反应Figure 5 8-Aminoquinoline (AQ) directed intramolecular β - and γ -C(sp³)-H amination reactions

产物 10 的苄位 2 β -C(sp³)-H 键的活化及环合胺化实现了 *trans*- α -胺基- β -芳基- β -内酰胺 11 的高非对映选择性

合成. HPLC 分析表明在此反应条件下 α -氨基的构型得到了很好保持, 生成的产物具有 > 99% 的对映选择性

(图 6).

图 6 2-吡啶异丙基(PIP)定位基团导向的 β -C(sp³)-H 键芳化/分子内苄位 β -C(sp³)-H 键胺化环化合成 α -胺基- β -芳基- β -内酰胺

Figure 6 PIP-directed sequential β -C(sp³)-H arylation/intramolecular benzylic β -C(sp³)-H aminative annulation reaction for the synthesis of chiral α -amino- β -aryl- β -lactam

几乎同时, 吴斌等对羧酸与 8-氨基喹啉形成酰胺的 2° β -C(sp³)-H 键胺化反应进行了研究, 发现五氟碘苯作氧化剂可以促进苄位和非活化的 2° β -C(sp³)-H 键的分子内胺化环合, 高效构建各种 β -烷基和芳基取代的 β -内酰胺 **14** 以及含有 *cis*-中环、桥环的双环内酰胺 **15** (图 7, a). 利用这一策略可以从 *L*-脯氨酸出发, 经过简单转化即得到中间体(-)-**18**, 从而完成了 Merck 公司开发的 β -内酰胺酶抑制剂 MK-8712 的形式合成(图 7, b)^[10].

分子内 C-H 键胺化高效合成 β -内酯的反应引起了广泛兴趣, 最近, Kuninobu, Kanai 等^[11a]和葛海波课题组^[11b]几乎同时报道了铜催化的 β -C(sp³)-H 键分子内胺化反应. 在廉价的金属铜的催化下, 酰胺 **19** 可以在较高的温度下发生分子内胺化环合得到 β -内酰胺 **20** (图 8, a). 值得注意的是该反应仅适合 α -双取代的底物. 非活化的 β -C(sp³)-H 键的活性大于 γ -C(sp²)-H 键, 可能是 5/6 铜杂双环中间体不易形成所致. 各种二级 β -C(sp³)-H 键的活性次序为苄位 C-H 键 > 环上 C-H 键 > 链状 C-H 键. 另外, 同位素标记的底物 **21** 在反应过程中并没有 β -C(sp³)-D 键中的氘损失(图 8, b), 这与钯催化的过程有明显的差异. 最近, 葛海波等利用镍催化剂也实现了这个反应^[11c]. 二价镍盐在单电子氧化剂 TEMPO 存在下能够实现 β -C(sp³)-H 键的活化, 通过 Ni^{II}/Ni^{III} 催化循环完成分子内的 C-H 键胺化得到 β -内酰胺(图 8, c). 与铜催化的反应类似, 该反应也仅适合于 α -双取代的底物. 镍与铜催化体系对底物 C(sp³)-H 键的化学选择性不同. 例如当分子内同时存在 β -C(sp³)-H 键和 γ -C(sp²)-H 键时, 在铜催化条件下二者都可以进行反应, 得到 β -内酰胺与少量吡啶酮类产物的混合物; 而在镍

图 7 钯催化的 8-氨基喹啉导向的非活化 β -C(sp³)-H 键的分子内胺化反应及其在合成中的应用

Figure 7 Palladium catalyzed AQ directed intramolecular amination of β -C(sp³)-H bond and its application in the formal total synthesis of MK-8712

催化条件下没有观察到任何 γ -C(sp²)-H 键活化的吡啶酮产物生成, 说明相应的 5/6 镍杂双环中间体较之 5/6 铜杂双环中间体更难形成. 另外, 底物的普适性研究表明铜催化剂对苄位 2° β -C(sp³)-H 键的活化高于非活化的 1° β -C(sp³)-H 键, 镍催化剂则恰好相反.

最近, 赵应声、姚英明等利用弱配位的 N,O-双齿导向基实现了较温和条件下 γ -和 ε -C(sp²)-H 键的分子内胺化, 得到五元、六元含氮杂环四氢喹啉 **24** 和吡啶 **25**^[12]. 其中, 四氢喹啉产物很可能是经历了一个较难形成的七元钯杂环中间体 **Int9** 实现的, 而该 N,O 导向基在稳定这种七元钯杂环中间体中起到了重要作用(图 9, a). 这种导向基还能实现分子内 γ -C(sp³)-H 键的分子内胺化反应, 经 5/6 钯杂双环中间体得到吡咯啉及其苯并化合物吡啶啉和异吡啶啉(图 9, b).

图8 铜和镍催化的8-氨基喹啉导向的分子内 β -C(sp³)-H键胺化环化反应

Figure 8 Copper and nickel catalyzed AQ directed intramolecular aminative annulation of β -C(sp³)-H bond

3 单齿定位基和分子内自身的二级胺导向的非活化C(sp³)-H键的直接胺化反应

单齿定位基导向的非活化C(sp³)-H键的官能团化反应最近也取得了一些重要进展。2009年, Glorius小组报道了钯催化的2-叔丁基乙酰胺苯胺27的 δ -C(sp³)-H

键分子内胺化反应, 得到吡啶啉类产物28^[13]。反应使用醋酸钯作氧化剂, 在140 °C下进行, 反应普适性较好。反应可能经过关键中间体Int10或Int11的C-N键还原消除得到环合产物28。虽然还不能确定是Pd⁰/Pd^{II}还是Pd^{II}/Pd^{IV}的催化循环机理, 但对照实验排除了C-H键乙酰氧化然后酰胺基亲核取代得到最终产物的可能性。底物中同时存在有 δ -C(sp²)-H键时, 优先进行 δ -C(sp²)-H键的胺化得到吡啶30, 说明相同条件下, δ -C(sp²)-H键的活性高于 δ -C(sp³)-H键。

最近, 施章杰课题组发现银盐能够催化非活化的1° δ -C(sp³)-H键的分子内胺化环合, 得到吡咯烷类化合物31(图11, a)^[14]。另外, 对分子中的 ϵ -C(sp²)-H键的胺化环合也能顺利实现四氢喹啉类化合物的合成。值得注意的是, 与前面提到的一些反应一样, 底物中 β -碳的取代基对环合反应有利, α -碳上的取代基位阻增大时产物收率降低。这说明底物的位阻对反应活性有重要影响。另外, 1°C(sp³)-H键反应较好, 而非活化的2°C(sp³)-H键反应较差, 非活化的3°C(sp³)-H键则不能发生反应。这与Hoffman-Löffler-Freytag反应和金属钒参与的反应选择性恰好相反。动力学同位素效应实验表明C-H键的断裂可能是反应的慢步骤, 据此作者提出了新颖的Ag(I)/Ag(III)氧化还原催化的机理。如图11b所示, 与底物分子内的酰胺基团配位的一价银被氧化剂PhI(OTFA)₂氧化成三价银中间体Int12, 三价银在配位的三氟醋酸根离子协助下通过环状过渡态经历协同的去氢金属化过程活化 δ -C(sp³)-H键得到环状中间体Int13。Int13发生还原消除得到产物同时再生一价银催化剂。利用这一反应的独特选择性可以实现从简单易得的胺类衍生物出发, 一步高效地构建天然产物(-)-codonopsinine和(-)-Martinellie acid的核心骨架32和33(图11), 尤其是32中的丙酮叉保护基不受影响, 显示了反应条件的温和性, 充分表现了银催化的C(sp³)-H键分子内胺化反应在构建含氮杂环化合物中的巨大优势。

图9 N,O双齿弱配位定位基OA导向的分子内 δ , ϵ -C(sp²)-H键和 δ -C(sp³)-H键胺化反应

Figure 9 Intramolecular δ , ϵ -C(sp²)-H and δ -C(sp³)-H bond amination reactions directed by weak coordinating N,O bidentate auxiliary OA

图 10 酰胺导向的 δ -C(sp³)-H 键分子内胺化反应Figure 10 Acetamide directed intramolecular amination of unactivated δ -C(sp³)-H bond 图 11 Ag(I)-催化的 δ -C(sp³)-H 键分子内胺化反应及其可能的反应机理Figure 11 Ag(I)-Catalyzed intramolecular aminative annulation of δ -C(sp³)-H bond and its plausible mechanism

通过形成动力学有利的五元、六元环钯中间体实现的催化 C—H 键官能团化反应较为常见, 而钯杂三元和四元环中间体通常不稳定, 涉及张力小环的环金属中间体在催化反应上的应用更为少见. 另外, 以分子内自身含有的一级、二级胺基等官能团作为导向基团的环金属化生成钯杂环的例子也较少, 这可能是由于底物容易发生两分子配位形成稳定的配位饱和的钯络合物, 难以对底物中的 C—H 键发生活化. 最近, Gaunt 课题组发现在

不含有可形成五元及更高元钯杂环的 C—H 键的分子中, 分子自身的二级胺可作为配位导向基而促进形成有张力的钯杂四元环中间体 **Int14a**, 其结构通过其相应的磷配合物中间体 **Int15a** 的 X-射线衍射得到了确认(图 13, a)^[15]. 研究表明底物上羰基的微妙立体电子效应对四元环钯中间体的形成至关重要, 因为引入可以形成五元钯杂环中间体的 γ -C(sp³)-H 键时(R=Me, 图 13, a), 仍然专一地形成了四元环钯中间体 **Int14b**. 这种中间体

用氧化剂 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 处理时,可能通过生成的四价钯中间体 **Int16** 的分子内 C—N 键的还原消除得到具有环张力的并环氮杂环丙烷产物 **35**,后者可以在碳、氮、氧、硫、氟、氯等各种亲核试剂的作用下发生开环得到多种取代产物 **36** (图 13, b). 值得注意的是,分子中氮原子的两个 α -碳须为季碳时反应才能够进行,如当 R^2 或者 R^3 其中一个为氢时,反应不能发生. 部分原因可能是大位阻的氮原子 α -碳的存在不利于双分子配位络合物的形成,从而在钯的空配位点发生底物中 $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的活化. 不含内酯基团的类似底物不能得到氮杂环丙烷,而是得到了 $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键乙酰氧基取代的产物.

四甲基哌啶与等物质的量的 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 反应得到的四元钯杂环中间体 **Int17** 较为稳定,可以直接分离得到. 其结构也通过 X-射线衍射得到了确定(图 14, a). **Int17** 可以在一氧化碳氛围下顺利发生插羰内酰胺化反应合成 β -内酰胺. 在此基础上, Gaunt 课题组发展了温和条件下 α,α' -四取代的二级胺一步高效转化成双环内酰胺产物 **38** 的反应,如图 14b 所示. 这种高效的 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 催化循环过程是用空气作为最终氧化剂,催化量的铜盐作为助氧化剂实现的. 综合以上两个反应可以看出,这种二级胺导向形成的钯杂环丁烷环络合物可以兼容 $\text{Pd}^0/\text{Pd}^{\text{II}}$ 和 $\text{Pd}^{\text{II}}/\text{Pd}^{\text{IV}}$ 的氧化还原催化过程,使得从简单胺出发高效绿色地顺利构建一些具有环张力的小环含氮杂环成为可能,因此为设计新型的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键官能团化反应类型提供了崭新的反应模式.

4 总结与展望

近年来,配位导向的惰性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的分子内直接胺化反应成为重要的构建含氮杂环的绿色高效新方法,表现出了独特的化学选择性. C—H 键活性次序一般为一级 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键 > 二级 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键,很多情况下苄位 2° C—H 键活性要高于 1° 非活化的 C—H 键,即与立体位阻和键能有关,这与 C—H 键进入金属配位场发生环金属化的机制是一致的,而与 HLF 反应和金属钯参与的反应选择性恰好相反. 配位导向的惰性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键胺化反应的这种独特的化学选择性使其可以用来高效合成其它方法难以合成的含氮杂环.

通过对螯合配位导向实现的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键分子内胺化反应的研究,配位导向基不同位置 and 不同类型的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的活性次序得到了阐明,在此基础上实现了如 β -, γ -内酰胺、四氢吡咯、四氢吡啶等重要含氮杂环的高效合成. 单齿定位基团参与的分子内 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—N}$ 键形成反应也有了重要进展. 除钯之外,廉价的铜、银、镍等金属催化的非活化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的胺化过程的研究也为发展成本更加低廉、选择性更多样化的含氮杂环的合成反应提供了可能. 随着研究的深入,利用分子自身的胺基也作为导向基得到新型的四元环钯中间体实现了催化的氮杂环丙烷、 β -内酰胺等张力含氮小环化合物的高效合成. 这为设计新型的 C—H 键官能团化反应提供了崭新的活化模式和广阔的发展前景.

图 12 Ag(I)-催化的 $\delta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键分子内胺化反应在天然产物合成中的应用

Figure 12 Ag(I)-catalyzed intramolecular amination of $\delta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ bond and its synthetic applications

图 13 二级胺导向的 C(sp³)—H 键活化得到的四元含钯杂环及其催化合成氮杂环丙烷

Figure 13 Innate secondary amine directed formation of four-membered palladacycle and its application in Pd^{II}/Pd^{IV} catalysis

图 14 四甲基哌啶得到的四元含钯杂环中间体及其参与的催化羰基化反应合成 β -内酰胺

Figure 14 Four-membered palladacycle generated from tetramethylpiperidine and its applications in Pd^{II}-catalyzed carbonylation reaction

作者简介

赵金钵博士于 1982 年出生于山东省德州市。2004 年毕业于天津大学化学系，获理学学士学位。2010 年毕业于中国科学院上海有机化学研究所，获得有机化学博士学位(导师：麻生明研究员)。于 2010~2012 年、2012~2014 年分别在美国雪城大学化学系和堪萨斯大学药学院药化系从事有机化学和药物

化学博士后研究。2014 年至今在东北师范大学化学学院工作。赵金钵博士的研究兴趣主要集中在发展绿色高效构建具有重要药理活性的小分子骨架的反应方法学及其合成应用。

张前博士于 1971 年出生于吉林省，分别于 1993 年、1996 年在东北师范大学获得学士、硕士学位(硕士导师：刘群教授)。2003 年在中国科学院长春应用化学研究所获得博士学位(导

师: 王利祥研究员)。2004 年在澳大利亚悉尼大学做访问学者。1996 年至今在东北师范大学化学学院工作。张前博士的研究兴趣主要集中在发展 C—N 键构建的新方法及其在重要含氮杂环合成中的应用。

References

- [1] (a) Collet, F.; Dodd, R. H.; Dauban, P. *Chem. Commun.* **2009**, 5061. (b) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 5068. (c) Gephart, R. T. III; Warren, T. H. *Organometallics* **2012**, 31, 7728. (d) Louillat, M.-L.; Patureau, F. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 901. (e) Thansandote, P.; Lautens, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 5874. (f) Mei, T.-S.; Kou, L.; Ma, S.; Engle, K. M.; Yu, J.-Q. *Synthesis* **2012**, 1778. (g) Zatulochnaya, O. V.; Gevorgyan, V. *Nature Chem.* **2014**, 6, 661. (h) Wang, Y.; Cheng, G.; Cui, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 2018. (王勇, 程国林, 崔秀玲, 有机化学, **2012**, 32, 2018.) (i) Xu, Z.; Jiao, N. *Scientia Sinica Chim.* **2013**, 43, 1123. (许泽君, 焦宁, 中国科学, **2013**, 43, 1123.) (j) Zhang, Q.; Lü, Y.; Li, Y.; Xiong, T.; Zhang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2014**, 72, 1139. (张茜, 吕允贺, 李燕, 熊涛, 张前, 化学学报, **2014**, 72, 1139.) (k) Crabtree, R. H. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4083. (l) Jazzar, R.; Hitce, J.; Renaudat, A.; Sofack-Kreutzer, J.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2654. (m) Hartwig, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1992. (n) C—H Activation, Eds.: Yu, J.-Q.; Shi, Z.-J., in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 292, Springer, **2010**. (o) Zhang, M.; Zhang, A.-Q.; Peng, Y. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 723, 224. (p) Dastbaravardeh, N.; Christakakou, M.; Haider, M.; Schnürch, M. *Synthesis* **2014**, 46, 1421. (q) Gong, H.; Yang, Y.; Kuang, C. *Prog. Chem.* **2014**, 26, 592. (龚浩, 杨义文, 匡春香, 化学进展, **2014**, 26, 592.) (r) Rouquest, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11726.
- [2] (a) Hofmann, A. W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 558. (b) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55; (c) Francisco, C. G.; Herrera, A. J.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1012, and references cited therein.
- [3] (a) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, 451, 417; (b) Zalatan, D. N.; Du Bois, J. *Topics in Current Chemistry*, Vol. 292, Eds.: Yu, J.-Q.; Shi, Z.-J., Springer, **2010**, p. 347. (c) Du Bois, J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, 15, 758. (d) Roizen, J. L.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 911.
- [4] Dangel, B. D.; Johnson, J. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8149.
- [5] (a) Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13154. (b) Li, Q.; Zhang, S.-Y.; He, G.; Nack, W. A.; Chen, G. *Adv. Syn. Catal.* **2014**, 356, 1544. (c) Cheng, T.; Yin, W.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Huang, Y. *Org. Biol. Chem.* **2014**, 12, 1405. (d) Zhang, S.-Y.; He, G.; Nack, W. A.; Zhao, Y.; Li, Q.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2124. (e) Zhang, L.-S.; Chen, G.; Wang, X.; Guo, Q.-Y.; Zhang, X.-S.; Pan, F.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3899.
- [6] (a) Nadres, E. T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7. (b) He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3.
- [7] He, G.; Zhang, S.-Y.; Nack, W. A.; Li, Q.; Chen, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 11124.
- [8] Ye, X.; He, Z.; Ahmed, T.; Weise, K.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3712.
- [9] Zhang, Q.; Chen, K.; Rao, W.; Zhang, Y.; Chen, F.-J.; Shi, B.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13588.
- [10] Sun, W.-W.; Cao, P.; Mei, R.-Q.; Li, Y.; Ma, Y.-L.; Wu, B. *Org. Lett.* **2014**, 16, 480.
- [11] (a) Wang, Z.; Ni, J.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3496. (b) Wu, X.; Zhao, Y.; Zhang, G.; Ge, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 3706. (c) Wu, X.; Zhao, Y.; Ge, H. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 9530.
- [12] Wang, C.; Chen, C.; Zhang, J.; Han, J.; Wang, Q.; Guo, K.; Liu, P.; Guan, M.; Yao, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 9884.
- [13] Neumann, J. J.; Rakshit, S.; Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6892.
- [14] Yang, M.; Su, B.; Wang, Y.; Chen, K.; Jiang, X.; Zhang, Y.-F.; Zhang, X.-S.; Chen, G.; Cheng, Y.; Cao, Z.; Guo, Q.-Y.; Wang, L.; Shi, Z.-J. *Nature Commun.* **2014**, 5, 4707.
- [15] McNally, A.; Haffemayer, B.; Collins, B. S. L.; Gaunt, M. J. *Nature* **2014**, 510, 129.

(Cheng, B.; Fan, Y.)