过渡金属催化的芳环磺酰胺化反应研究进展

欧阳班来* 郑燕霞 夏克坚 徐小玲 王 艺
(南昌师范学院 南昌 330032)

摘要 *N*-芳基磺酰胺骨架广泛存在于具有生物活性的分子中,在医药领域有十分重要的应用.因此研究 *N*-芳基磺酰胺类化合物的合成方法受到了人们的广泛关注.近年来过渡金属催化的卤代芳烃、芳基硼酸和 $C_{Ar}-H$ 键的磺酰胺化反应得到了快速发展,为 *N*-芳基磺酰胺类化合物的合成提供了高效、绿色的方法.按照芳基源、过渡金属催化剂、配体和磺酰胺化试剂进行分类,综述了过渡金属催化的芳环磺酰胺化反应的最新研究进展,并对此类反应的研究方向进行了展望.

关键词 *N*-芳基磺酰胺;磺酰胺化;过渡金属催化; $C-N$ 键构建; $C-H$ 键活化

Recent Progress in Transition Metal Catalyzed Sulfonamidation of Aromatic Compounds

Ouyang, Banlai* Zheng, Yanxia Xia, Kejian Xu, Xiaoling Wang, Yi
(Department of Chemistry, Nanchang Normal University, Nanchang 330032)

Abstract The *N*-arylsulfonamide group is an important moiety in medicinal chemistry because of its presence in many useful molecules with potential bioactivities. As a result, the development of synthetic routes to *N*-arylsulfonamides has been actively investigated. In recent years, the transition metal-catalyzed sulfonamidations of aryl halides, arylboronic acids and $C_{Ar}-H$ bonds have extensively investigated, providing more efficient and environmentally friendly procedures for the synthesis of *N*-arylsulfonamides. The recent progress in the transition metal-catalyzed sulfonamidation reactions is reviewed. The aromatic substrates, transition metal-catalysts, ligands, sulfonamidating reagents, mechanisms of the sulfonamidation reactions are mainly discussed. Finally, the future development of them is also prospected.

Keywords *N*-arylsulfonamides; sulfonamidation; transition metal-catalyzed; $C-N$ bond construction; $C-H$ bond activation

N-芳基磺酰胺骨架广泛存在于具有生物活性的分子中,在医药领域具有十分重要的应用.例如,含有对氨基磺酰胺骨架的磺胺类药物是第一类人工合成的抗菌药,在抗菌药发展历史上具有重要的地位,此外,*N*-芳基磺酰胺类化合物还被广泛应用于消炎镇痛、抗肿瘤、抗病毒、抗寄生虫、抗癫痫、利尿等领域^[1].因此,*N*-芳基磺酰胺类化合物的合成方法研究受到了人们的广泛关注.

芳香胺与磺酰氯的亲核取代反应是合成 *N*-芳基磺酰胺的经典方法,但磺酰氯和芳香胺的基因毒性使该方法在磺酰胺类药物的合成中受到一定的限制^[2].此外,当使用的芳胺为伯胺时,该方法往往得到单磺酰芳香胺

和双磺酰芳香胺的混合物^[3],从而使反应的效率大大降低.近年来过渡金属催化的卤代芳烃、芳基硼酸和 $C_{Ar}-H$ 键的磺酰胺化反应得到快速发展,为 *N*-芳基磺酰胺类化合物的合成提供了更高效、更绿色的方法.本文从芳基源、过渡金属催化剂、磺酰胺化试剂、反应机理等方面系统阐述过渡金属催化的芳环磺酰胺化反应的最新研究进展.

1 卤代芳烃的磺酰胺化反应

1.1 钯催化卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应

过渡金属催化卤代芳烃与胺类化合物的交叉偶联反应是构建 $C-N$ 键的重要方法之一,包括钯催化的

* Corresponding author. E-mail: blouyang@qq.com

Received October 5, 2019; revised December 16, 2019; published online January 3, 2020.

Project supported by the Open Project Program of Key Laboratory of Functional Small Organic Molecule, Ministry of Education, Jiangxi Normal University (No. KLFS-KF-201721) and the Science and Technology Project of the Education Department of Jiangxi Province (No. GJJ161235).

江西师范大学功能有机小分子教育部重点实验室开放课题(No. KLFS-KF-201721)和江西省教育厅科学技术研究(No. GJJ161235)资助项目.

Buchwald-Hartwig 偶联反应^[4]和铜催化的 Ullmann 型 C—N 偶联反应^[5]。由于磺酰胺较弱的亲核性, 卤代芳烃(特别是氯代芳烃)与磺酰胺的偶联反应较难进行。

1996 年 Buchwald 课题组^[6]以钯络合物为催化剂, 首次实现了溴代芳烃与磺酰胺的分子内偶联反应(Scheme 1)。该反应以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂, 三(邻甲基苯基)膦为配体, K_2CO_3 为碱, 甲苯为溶剂, 产率最高可达 88%。

图式 1 钯催化分子内溴代芳烃与磺酰胺的偶联反应

Scheme 1 Palladium-catalyzed intramolecular coupling of aryl bromides with sulfonamides

2000 年 Buchwald 课题组^[7]以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, Xantphos 为配体, 在相对温和的条件下高产率地实现了溴代芳烃与磺酰胺的交叉偶联反应(Scheme 2)。作者通过 X-ray 单晶衍射实验证明, 该反应通过中间体 **1** 进行, 且双膦配体与钯的络合方式为 *trans*。

图式 2 Xantphos 为配体的钯催化溴代芳烃与磺酰胺的交叉偶联反应

Scheme 2 Xantphos-promoted palladium-catalyzed cross coupling of aryl bromides with sulfonamides

由于氯代芳烃的低反应活性, 其参与的磺酰胺化和酰胺化反应较难进行。2003 年, Cao 课题组^[8]发现微波能有效地促进钯催化氯代芳烃与磺酰胺的交叉偶联反应, 该反应使用了联苯类 N,P-双齿配体 **2**, 钯催化剂的用量低至 1 mol%, 产率最高可达 82%, 带有吸电子基团的氯代芳烃和氯代杂环化合物均适用于该反应(Scheme 3)。

2007 年, Buchwald 课题组^[9]发现联苯类单齿膦配体也适用于钯催化的氯代芳烃与磺酰胺、酰胺的交叉偶联反应。例如, 以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂, $\text{Me}_4t\text{-BuXPhos}$ 为配体, K_3PO_4 为碱, 叔丁醇为溶剂, 对氯甲苯与苯磺酰胺能顺利进行交叉偶联, 产率达到 87% (Scheme 4)。

图式 3 微波促进的钯催化氯代芳烃与磺酰胺的交叉偶联反应

Scheme 3 Microwave-assisted palladium-catalyzed cross-coupling of aryl chlorides with sulfonamides

图式 4 单齿配体 $\text{Me}_4t\text{-BuXPhos}$ 促进的钯催化氯代芳烃的磺酰胺化反应

Scheme 4 $\text{Me}_4t\text{-BuXPhos}$ -assisted palladium-catalyzed cross-coupling of aryl chlorides with sulfonamides

随后该课题组^[10]对此类膦配体进行了深入的研究, 合成了一系列含联苯结构的单齿膦配体 **4**, 对其催化活性的研究表明, 该系列膦配体能有效促进钯催化氯代芳烃(ArX)、三氟甲磺酸芳酯(ArOTf)等与酰胺、磺酰胺的偶联反应, 其中 **4a** 的催化活性最为突出。例如, $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2/\mathbf{4a}$ 催化体系能顺利催化对氯苯甲酸甲酯与磺酰胺 **3** 的偶联反应, 产率达到 87% (Scheme 5)。

2011 年, Ruble 课题组^[11]对钯催化的卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应进行了系统的研究, 发展了以氯化烯丙基钯(II)二聚物($[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$)为钯源, $t\text{-BuXPhos}$ 为配体, 廉价的 K_2CO_3 为碱, 2-甲基四氢呋喃为溶剂的反应体系。与之前的反应体系相比, 该反应体系具有试剂更廉价、反应条件更温和、底物适用范围更广泛、反应产率更高等优点(Scheme 6)。

2019 年 Shashank 课题组^[12]对上述联芳基膦配体作了进一步的优化, 设计并合成了一系列联芳基环膦配体 **5a~5k**, 研究表明此类配体能够非常高效地促进钯催化的卤代芳烃(卤代杂芳烃)与磺酰胺的交叉偶联反应。例如, 以 0.1 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂, **5j** 为配体, 6-溴喹啉与 4-三氟甲基苯磺酰胺的偶联反应的产率高达到 92% (Scheme 7)。

图式 5 JackiePhos 促进的钯催化氯代芳烃的磺酰胺化反应
Scheme 5 JackiePhos-assisted palladium-catalyzed cross-coupling of aryl chlorides with sulfonamides

图式 6 *t*-BuXPhos 促进的钯催化卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应
Scheme 6 *t*-BuXPhos-assisted palladium-catalyzed cross-coupling of aryl chlorides with sulfonamides

1.2 铜催化卤代芳烃的磺酰胺化反应

与钯催化的偶联反应相比,铜催化的偶联反应具有催化剂更加廉价、无需使用昂贵、高毒性的膦配体等优点,因此铜催化的 C—N 偶联反应受到有机合成工作者的广泛关注,但传统的铜催化 C—N 偶联反应的反应条件非常苛刻,使其在工业上的应用受到了很大的限制。

2003 年, Wu 课题组^[13]首次报道了铜催化溴代芳烃和碘代芳烃与磺酰胺的交叉偶联反应。该反应以 CuI 为催化剂, K₂CO₃ 为碱, *N*-甲基吡咯烷酮为溶剂,无需添加配体。与传统的 Ullmann 反应不同,该反应采用微波加热代替传统加热方式使反应产率大大提高,最高可达到 90%。该反应具有较好的底物普适性,各类具有吸电子和给电子基的碘代芳烃和溴代芳烃均能顺利反应,但该催化体系不适合于氯代芳烃(Scheme 8)。

之后, Teo 课题组^[14]也报道了一例无配体参与的铜催化溴代芳烃和碘代芳烃的磺酰胺化反应。该反应以

图式 7 联芳基环磷配体促进的钯催化卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应
Scheme 7 Pd-catalyzed cross-coupling reactions promoted by biaryl phosphorinane ligands

图式 8 微波促进的铜催化卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应
Scheme 8 Microwave-assisted copper-catalyzed cross-coupling of aryl halides with sulfonamides

Cu₂O 为催化剂, Cs₂CO₃ 为碱, H₂O 为反应溶剂, 具有反应试剂廉价易得、反应溶剂绿色的优点, 但反应温度较高, 不适用于氯代芳烃(Scheme 9)。

图式 9 水相中铜催化卤代芳烃的磺酰胺化反应
Scheme 9 Copper-catalyzed cross-coupling of aryl halides with sulfonamides in water

适当配体的加入能大大的促进铜催化的 C—N 偶联反应。2005 年, 郭庆祥课题组^[15]报道了以 α -氨基酸 **6** 为配体的 CuI 催化的溴代芳烃、碘代芳烃与磺酰胺的偶联

反应. 该反应 K_3PO_4 为碱, DMF 为溶剂, 具有反应产率高和底物普适性广的优点, 但反应的温度比较高. 作者根据前人的报道提出了如 Scheme 10 所示的 Cu(I)-Cu(III)-Cu(I) 的催化机制. 之后, 其他课题组分别将 *N,N*-双齿配体 **7**^[16]、**8**^[17] 及四齿配体 **9**^[18] 应用于铜催化卤代芳烃和卤代杂环化合物的磺酰胺化反应, 发展了条件更温和、试剂更廉价的磺酰胺化催化体系 (Scheme 10).

图式 10 配体促进的铜催化卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应
Scheme 10 Ligand-assisted copper-catalyzed cross-coupling of aryl halides with sulfonamides

1.3 镍催化卤代芳烃的磺酰胺化反应

钯和铜催化的芳香卤代烃与磺酰胺的偶联反应得到了深入的研究, 而关于镍催化的 C—N 偶联反应的报道较少, 虽然镍具有储量丰富和廉价易得的优点, 主要原因是催化循环中关键 Ni^{II} 中间体的 C—NR₂ 还原消除反应较难进行, 2017 年 MacMillan 课题组^[19] 利用光诱导的方法成功地解决了该问题, 发展了光诱导镍催化的芳基溴和杂芳基溴与磺酰胺的交叉偶联反应. 该反应具有反应条件温和、反应效率高和底物适用范围广等优点. 其反应机理包括镍催化循环和光诱导循环, Ni^0 络合物 **10** 与溴苯进行氧化加成反应产生 Ni^{II} 中间体 **11**, 在碱的作用下与磺酰胺进行配体交换产生中间体 **12**, 接着从激发态的 Ir^{III} 中获得能量生成激发态的中间体 $*12$, 进而发生还原消除得到目标产物并使催化剂再生. 激发态的 $*Ir^{III}$ 失去能量后生成基态的 Ir^{III} , 重新获取光能后产生激发态 $*Ir^{III}$, 从而实现光诱导循环 (Scheme 11).

图式 11 光诱导镍催化芳基卤和杂芳基卤的磺酰胺化反应
Scheme 11 Sulfonamidation of aryl and heteroaryl halides through photosensitized Nickel catalysis

2 芳基硼酸的磺酰胺化反应

铜催化下以芳基硼酸为芳基供体的 C—N 偶联反应被称之为 Chan-Lam 偶联反应, 是构建 C—N 键的另一种高效的方法. 与 Buchwald-Hartwig 偶联反应和 Ullmann 型 C—N 偶联反应相比, Chan-Lam 偶联反应具有催化剂便宜、反应条件温和、无需配体、操作简便、可在空气下进行等优点^[20,21].

1998 年, Chan 课题组^[22] 发现以等物质的量的 $Cu(OAc)_2$ 为催化剂, Et_3N 为碱, 二氯甲烷为溶剂, 芳基硼酸与磺酰胺的偶联反应能在室温下进行, 产率中等. 与传统过渡金属催化的偶联反应不同, 该反应中的磺酰胺和芳基硼酸为亲核试剂, 需要使用等物质的量 $Cu(OAc)_2$ 才能使反应顺利进行 (Scheme 12).

2001 年, Lam 课题组^[23] 报道了催化量铜促进的芳基硼酸的磺酰胺化反应. 该反应以 $Cu(OAc)_2$ 为催化剂, 清洁的 O_2 为氧化剂, 于室温下进行, 产率中等, 但底物的普适性较差 (Scheme 13). 随后, 多个课题组对该反应体系进行了改进, 发展了分别以甲醇^[24]、异丙醇^[25]、离子液^[26]、水^[27] 等为溶剂的铜催化芳基硼酸的磺酰胺化反应, 但此类反应体系普遍存在着催化剂用量大 (10 mol% 以上)、反应时间长、底物普适性差等缺点.

图式 12 等物质的量铜促进的芳基硼酸与磺酰胺的偶联反应
Scheme 12 Cross-coupling of arylboronic acids with sulfonamides catalyzed by a stoichiometric amount of copper

图式 13 催化量的铜促进的芳基硼酸的磺酰胺化反应
Scheme 13 Cross-coupling of arylboronic acids with sulfonamides catalyzed by a catalytic amount of copper

2018 年 Leitch 课题组^[28]利用电子顺磁共振谱和紫外可见光分析法对 *N*-芳基磺酰胺与芳基硼酸的 Chan-Lam 偶联反应的机理进行了系统的研究, 提出了 Cu(I)-Cu(II)-Cu(III)-Cu(I) 的铜催化循环机制. 在此基础上发现 Cu(MeCN)₄PF₆/*N*-甲基哌啶催化体系能高效地催化芳基硼酸与 *N*-芳基磺酰胺的偶联反应, Cu(MeCN)₄PF₆/K₃PO₄ 组合能有效地催化芳基硼酸频哪醇酯与 *N*-芳基磺酰胺的偶联反应. 这两个催化体系均具有反应条件温和、催化效率高、适合于放大反应等优点, 缺点是催化剂的用量比较大(Scheme 14).

图式 14 Cu(MeCN)₄PF₆ 催化的 *N*-芳基磺酰胺与芳基硼酸的 Chan-Lam 偶联反应

Scheme 14 Cu(MeCN)₄PF₆ catalyzed Chan-Lam *N*-arylation of *N*-aryl sulfonamides

传统的芳基硼酸的磺酰胺化反应通过外加氧化剂

使 Cu(I)-Cu(II)-Cu(III)-Cu(I) 催化循环得以顺利进行. 2014 年 Kim 课题组^[29]报道了以磺酰叠氮为氮源的芳基硼酸的磺酰胺化反应, 该反应以 CuCl 为催化剂, 甲醇为溶剂, 无需碱和外加氧化剂, 室温下反应, 产率最高达 99%, 且具有非常好的底物普适性, 但叠氮化合物潜在的易爆性将使该反应在工业上的应用受到限制 (Scheme 15).

图式 15 基于磺酰叠氮的芳基硼酸的磺酰胺化反应
Scheme 15 Sulfonamidation of arylboronic acids with sulfonyl Azides

2018 年我们课题组^[30]发展了以氯胺盐为氮源的芳基硼酸的磺酰胺化反应. 该反应以廉价的醋酸铜为催化剂, 叔丁醇钾为碱, 乙醇为溶剂, 于室温下进行, 产率最高可达 73%. 该反应具有催化剂用量低, 反应条件温和, 操作简单, 底物普适性强等优点 (Scheme 16). 氯胺盐具有性质稳定、廉价易得的优点, 因此以氯胺盐为氮源的芳基硼酸的磺酰胺化反应更适合工业生产. 随后, 我们对该反应进行了进一步的优化, 发展了水相中铜催化以氯胺盐为氮源的芳基硼酸的磺酰胺化反应^[31].

图式 16 以氯胺盐为氮源的芳基硼酸的磺酰胺化反应
Scheme 16 Sulfonamidation of arylboronic acids with chloramine salts

3 过渡金属催化的 C_{Ar}-H 氧化偶联反应

C-H 键广泛存在于各类有机化合物中, 其直接官能团化构建新化学键, 能有效简化操作步骤, 减少副产物的产生, 符合绿色化学要求. 近十多年来, 过渡金属催化的 C-H 键直接官能团化构建 C-N 键的研究已成为热点^[32].

3.1 钯催化 C_{Ar}-H 键的氧化偶联反应

2006 年, 支志明课题组^[33]报道了 Pd(OAc)₂ 催化的 *O*-甲基肟的邻位 C-H 键与磺酰胺的氧化偶联反应, 该反应以 K₂S₂O₈ 为氧化剂, 无需添加任何配体, 即可在相对温和的条件下以中等产率得到目标产物. 作者对反应机理进行了初步的研究, 认为反应经过了磺酰氮宾中间体对 C-Pd 键的插入反应 (Scheme 17).

图式 17 钯催化的 *O*-甲基胍的邻位 C—H 键磺酰胺化反应
Scheme 17 Pd-catalyzed *ortho*-sulfonamidation of aromatic oximes

2011 年, Youn 课题组^[34]同样以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 改用 Oxone 为氧化剂, 对甲苯磺酸为添加剂, 成功实现了分子内芳环 C—H 键与磺酰胺的氧化偶联反应, 产率最高可达 98%. 该反应在室温即可进行, 底物普适性强, 为吡唑类化合物的合成提供了一种非常高效的途径 (Scheme 18).

图式 18 钯催化分子内 C—H 键磺酰胺化反应
Scheme 18 Palladium-catalyzed intramolecular C—H bond sulfonamidation reactions

与含氮基团导向的 C—H 键官能团化相比, 羰基等含氧基团导向的 C—H 键官能团化反应往往更具挑战性. 2011 年, 刘磊课题组^[35]报道了钯催化芳香酮的邻位 C—H 键与磺酰胺的氧化偶联反应. 该反应以 $\text{Pd}(\text{OTf})_2$ 为钯源, $[\text{F}^+]$ 或 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 为氧化剂, 各类芳香酮均适合该催化体系, 且具有较强给电子基团的酮反应效果更好. 其反应机理如 Scheme 19 所示, 芳香酮与 $\text{Pd}(\text{II})$ 络合生成钯环中间体 **14**, 接着与磺酰胺进行配体交换生成中间体 **15**, 进而被氧化成四价钯中间体 **16**, 最后进行还原消除得到目标产物并使催化剂得到再生.

3.2 铜催化 C_{Ar} —H 键的氧化偶联反应

2006 年, 余金权课题组^[36]用等物质的量的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 实现了以磺酰胺为氮源的吡啶基导向的苯环邻位 C—H 键直接磺酰胺化反应. 随后, Nicholas 课题组^[37]以氧气为氧化剂, 二甲基亚砜(DMSO)为添加剂把催化剂的用量降低到了 20 mol%, 但反应温度升高到了 160 °C, 且仅获得了中等产率. 作者提出了 $\text{Cu}(\text{II})$ - $\text{Cu}(\text{III})$ - $\text{Cu}(\text{I})$ - $\text{Cu}(\text{II})$ 的催化机制, 首先 2-苯基吡啶与 $\text{Cu}(\text{II})$ 络合生成铜环中间体 **17**, 与磺酰胺进行配体交换产生络合物 **18**, 进一步被氧气氧化成 $\text{Cu}(\text{III})$ 络合物 **19**, 最后通过还原消除生成目标产物和 CuOAc , CuOAc 被氧气氧化后重新生成 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Scheme 20).

图式 19 钯催化羰基导向的邻位 C—H 键磺酰胺化反应
Scheme 19 Pd-catalyzed *ortho*-C—H sulfonamidation of aromatic ketones

图式 20 铜催化以氧气为氧化剂的 2-苯基吡啶的 C_{Ar} —H 键磺酰胺化反应
Scheme 20 Sulfonamidation of 2-phenylpyridine with oxygen as the terminal oxidant

导向基团的设计和合成一直是过渡金属催化 C_{Ar} —H 键活化反应的研究重点. 2014 年, 余金权课题组^[38]报道了具有双络合位点的噻唑啉/酰胺基作为导向基的铜催化 C—H 键氧化偶联反应. 该反应具有反应条件相对

温和、反应试剂绿色环保、反应底物普适性强等优点, 缺点是需要使用物质的量的 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Scheme 21)。

图式 21 铜催化噁唑啉/酰胺基导向的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键的磺酰胺化反应

Scheme 21 Amide-tethered oxazoline-directed C—H sulfonamidations

2016 年, Li 课题组^[39]以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 四甲基胍为碱, DMSO 为溶剂实现了 *N*-(2-氨基苯基)吡唑导向的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键的磺酰胺化反应。该反应具有非常高的反应效率, 产率最高可达 99%, 反应条件相对温和, 但仍然需要使用等物质的量的铜催化剂。此外, 与上述吡啶基和噁唑啉/酰胺基等导向基团相比, 该反应使用的导向基团容易脱除和回收 (Scheme 22)。

图式 22 铜催化 *N*-(2-氨基苯基)吡唑导向的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键的磺酰胺化反应

Scheme 22 2-Aminophenyl-1H-pyrazole directed Copper-mediated $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ sulfonamidation

2017 年崔冬梅课题组^[40]以醋酸铜为催化剂, 氧气为氧化剂, 氯苯为溶剂, 实现了 2-氨基-4-(*N,N*-二甲基氨基)-1,3,5-三嗪导向的芳环 $\text{C}-\text{H}$ 键的磺酰胺化反应。该反应具有较好的底物普适性, 苯环上具有各种吸电子和给电子基团的 6-芳基-2-氨基-4-(*N,N*-二甲基氨基)-1,3,5-三嗪均能参与该反应, 产率最高可达 84% (Scheme 23)。

3.3 光诱导的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键氧化偶联反应

光诱导的自由基反应具有绿色、高效的优点, 受到了人们的广泛关注。2016 年, König 课题组^[41]报道了光诱导的吡咯衍生物的 2-位选择性 $\text{C}-\text{H}$ 键磺酰胺化反

图式 23 铜催化 2,4-二氨基-1,3,5-三嗪导向的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键的磺酰胺化反应

Scheme 23 2,4-Diamino-1,3,5-triazine-directed Cu-catalyzed sulfonamidation of aromatic C—H bonds

应。该反应以商业可得的有机染料 **20** 为催化剂, O_2 为氧化剂, NaOH 为碱, 产率最高可达 99%。反应机理如 Scheme 24 所示, 光氧化还原催化剂 **20** 获取光子能量后生成激发态 **20***, 从 *N*-甲基吡咯上获取一个电子产生自由基 **20•**和自由基正离子 **21**。中间体 **21** 与磺酰胺负离子反应产生自由基 **22**, 进一步被氧化后生成目标产物。自由基 **20•**被氧气氧化使光氧化还原催化剂再生。

图式 24 光诱导的有机小分子催化的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键的磺酰胺化反应

Scheme 24 Metal-free visible-light-induced C—H sulfonamidations of pyrroles

同年, 张艳课题组^[42]用铱催化剂实现了光诱导的吲哚衍生物的 2-位选择性磺酰胺化反应. 该反应以 $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 为光氧化还原催化剂, NaClO 为氧化剂, 1,4-二氧六环为溶剂, 在室温下即可顺利进行, 产率最高达 92%. 其反应机理如 Scheme 25 所示, Ir^{III} 在光的激发下生成激发态的 $\text{Ir}^{\text{III}*}$, 被 NaClO 氧化后生成 Ir^{IV} , 夺取并氧化 *N*-甲基磺酰胺上的氢原子生成自由基 **23**, 同时使催化剂 Ir^{III} 再生, 自由基 **23** 与 *N*-甲基吲哚发生自由基加成反应生成自由基中间体 **24**, 进一步被氧化后产生碳正离子中间体 **25**, 脱去氢离子产生目标产物. 2017 年, 孙培培课题组^[43]利用类似的催化体系实现了咪唑并吡啶衍生物的 3-位选择性 C—H 键磺酰胺化反应, 与上述光诱导的 $\text{C}_{\text{Ar}}\text{—H}$ 键磺酰胺化反应类似, 该反应具有反应条件温和、反应效率高、底物适用范围广等优点, 为 3-磺酰胺咪唑并吡啶类化合物的合成提供了一种高效的合成方法.

图式 25 光诱导的吲哚衍生物选择性的 $\text{C}_{\text{Ar}}\text{—H}$ 键氧化磺酰胺化反应

Scheme 25 Visible-light-induced direct oxidative C—H sulfonamidations of indoles with sulfonamides

4 过渡金属催化的 $\text{C}_{\text{Ar}}\text{—H}$ 键氮宾插入反应

氮宾是具有 6 个价电子的电中性活泼中间体, 为一缺电子物种, 与卡宾具有类似的反应性, 都具有三线态和单线态. 早期文献中所报道的氮宾为自由氮宾, 反应活性很高, 因此其选择性相对较差, 反应产率较低. 1967 年, Kwart 和 Kahn^[44]首次报道了过渡金属催化的氮宾反应, 为 C—N 键的构建提供了一种新的方法. 目前, 各类过渡金属催化的以磺酰亚胺碘苯($\text{RSO}_2\text{N}=\text{IPh}$)、磺

酰叠氮等为氮宾前体的 $\text{C}_{\text{Ar}}\text{—H}$ 键插入反应被相继报道, 为 *N*-芳基磺酰胺类化合物的合成提供了一类新颖、高效、绿色的方法.

4.1 以磺酰亚胺碘苯($\text{RSO}_2\text{N}=\text{IPh}$)为氮宾前体的 $\text{C}_{\text{Ar}}\text{—H}$ 键插入反应

磺酰亚胺碘苯($\text{RSO}_2\text{N}=\text{IPh}$)是一类高活性氮宾前体, 被广泛运用于 C—H 键的磺酰胺化、C=C 键的氮杂环丙烷化等反应. 2003 年, Pérez 课题组^[45]发现在催化量的 $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ 存在下, 对甲苯磺酰亚胺碘苯与苯在常温下即可顺利进行反应, 产物组成为 60% TsNH_2 和 40% PhNHTs (Scheme 26).

图式 26 $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ 催化的芳环 C—H 键氮宾插入反应

Scheme 26 $\text{Tp}^{\text{Br}_3}\text{Cu}(\text{NCMe})$ catalyzed nitrene insertions into C—H bonds

2004 年, Sadighi 课题组^[46]以 $\text{Cu}(\text{I})/2,9$ -二芳基-1,10-菲啰啉络合物为催化剂, 对甲苯磺酰亚胺碘苯为氮宾前体, 实现了 1,3-二甲氧基苯的选择性芳环 C—H 键氮宾插入反应. 该反应能在室温下进行, 产率达到 63%, 但作者未对底物普适性进行研究 (Scheme 27).

图式 27 铜/菲啰啉类络合物催化的芳环 C—H 键氮宾插入反应
Scheme 27 Copper/phenanthroline complex-catalyzed nitrene insertions into C—H bonds

同年, 支志明课题组^[47]以钌/卟啉络合物 $\text{Ru}^{\text{II}}(\text{TTP})\text{-(CO)}$ 为催化剂实现了以磺酰亚胺碘苯为氮宾前体的吡咯、呋喃、噻吩的 C—H 键选择性磺酰胺化反应, 产率

最高可达 84%。该反应有较好的底物普适性, 底物为呋喃、噻吩、苯并呋喃、吡咯及 *N*-对甲苯磺酰吡咯时, 主要得到一磺酰胺化产物, 而 *N*-烷基或芳基吡咯主要得到 3,4-二磺酰胺化产物(Scheme 28)。

图式 28 钌催化的吡咯、呋喃、噻吩的 C—H 键氮宾插入反应

Scheme 28 Ruthenium(II) porphyrin-catalyzed sulfonamidation of aromatic heterocycles

由于苄位 C—H 具有较强的活性, 过渡金属催化的甲苯及其衍生物的 C—H 键氮宾插入反应一般优先在苄位上发生, 而芳环 C—H 键选择性氮宾插入反应一直较难实现^[45,48]。2007 年, He 课题组^[49]以 AuCl_3 为催化剂, $\text{PhI}=\text{NNs}$ 为氮宾前体, 突破性地实现了均三甲苯的高选择性芳环 C—H 键氮宾插入反应, 产率达到 90%。其反应机理如 Scheme 29 所示, 均三甲苯与 AuCl_3 络合生成芳基金(III)络合物 27, 接着与 $\text{PhI}=\text{NNs}$ 络合产生中间体 28, 最后在氢离子辅助下生成目标产物。

图式 29 金催化的芳环 C—H 键高选择性氮宾插入反应

Scheme 29 Gold(III)-catalyzed nitrene insertion into aromatic C—H bonds

2013 年, 苏伟平课题组^[50]利用 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 催化体系, 以 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 与磺酰胺反应原位产生的磺酰

亚胺碘苯为氮宾前体, 以 1,2-二氯乙烷为反应溶剂, 高产率地实现了吡啶基、吡唑基等含氮官能团导向的芳环 C—H 键磺酰胺化反应。该反应条件温和, 底物适用范围广泛, 芳环上具有甲基、甲氧基、卤原子、醛基、硝基等基团的反应底物均能顺利地实现邻位选择性 C—H 键磺酰胺化, 芳香磺酰胺和脂肪磺酰胺均可作为磺酰胺化试剂。2017 年, 李洪基课题组^[51]以相同的反应体系实现了氧化偶氮基为向导基团的芳环 C—H 键的磺酰胺化反应(Scheme 30)。

图式 30 以磺酰胺为氮源的铑(III)催化含氮官能团导向的芳环 C—H 键磺酰胺化反应

Scheme 30 Rhodium(III)-catalyzed *N*-chelator-directed aromatic C—H sulfonamidation with sulfonamides

2019 年, 孙松课题组^[52]采用 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2/\text{AgOTf}/\text{AgOAc}/\text{HOAc}$ 催化体系, 以原位生成的磺酰亚胺碘苯为磺酰胺化试剂, 高产率地实现了 *N*-酰基吡咯啉类化合物的 7-位选择性 C—H 键磺酰胺化反应。该反应具有较广的底物适用范围, 苯环上有各类吸电子或给电子基团的 *N*-酰基吡咯啉类化合物均适用于该反应, 但当苯环上有给电子基时产率较高(Scheme 31)。

图式 31 铑(III)催化吡咯啉衍生物的 7-位选择性 C—H 键磺酰胺化反应

Scheme 31 Rhodium(III)-catalyzed direct C-7 sulfonamidation of indolines with arylsulfonamides

4.2 以磺酰叠氮(RSO_2N_3)为氮宾前体的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键插入反应

磺酰叠氮是一类活性较高的氮宾前体,以磺酰叠氮为 N 源的氮宾转移反应往往显示出反应条件温和、反应体系绿色、后处理简单等优点(副产物为 N_2),因此,磺酰叠氮参与的 C—N 键构建反应成为有机合成方法学研究领域的热点^[53].

4.2.1 铑(III)催化

2012 年,Chang 课题组^[54]报道了以磺酰叠氮为氮宾前体的 2-芳基吡啶的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键插入反应.该反应以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为铑源, AgSbF_6 为添加剂, 1,2-二氯乙烷为溶剂,具有反应条件温和,反应体系绿色环保,反应效率高,底物适应范围广等优点.反应机理如 Scheme 32 所示,二聚铑络合物 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 与 AgSbF_6 反应生成单核铑络合物 $[\text{RhCp}^*](\text{SbF}_6)_2$,接着与 2-芳基吡啶络合产生铑环络合物 **29**,进而与 RSO_2N_3 络合生成中间体 **30**,脱氮气后生成铑氮宾中间体 **31**,接着氮宾插入 C—Rh 键生成中间体 **32**,最后中间体 **32** 在另一分子底物的金属化/脱质子化的促进下发生质子化/脱金属化反应重新

生成中间体 **29** 并得到目标产物^[55].

随后各类含氮官能团导向的以磺酰叠氮为氮源的铑催化芳环和杂芳环 C—H 键磺酰胺化反应被相继报道.2012 年,周兵课题组^[56]报道了以磺酰叠氮为氮宾前体的、嘧啶基导向的吡啶环选择性 2-位 C—H 键的磺酰胺化反应.该反应以 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ 为铑源, 1,2-二氯乙烷为溶剂,具有反应条件温和,底物普适性强的优点,为 2-磺酰氨基吡啶类化合物的合成提供了一种有效的方法(Scheme 33).

2013 年,Glörus 课题组^[57]通过 $\text{Rh}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{I}}$ 共催化的方法,实现了芳基亚氨酸酯的芳环 C—H 键磺酰胺化/N—N 氧化关环串联反应,为 1-磺酰基-3-炔氧基吡啶类化合物的合成提供了一种高效、绿色、通用的合成方法.该反应的反应机理包括铑、铜两个催化循环.如 Scheme 34 所示, $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 与 AgSbF_6 反应生成的单核铑配合物 $[\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}](\text{SbF}_6)_2$ 与芳基亚氨酸酯络合产生铑环中间体 **33**,进一步与 TsN_3 络合产生中间体 **34**,释放出一分子氮气生成六元铑环中间体 **35**,进一步发生质子化/脱金属化反应得到中间产物 **36** 和催化剂 $[\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}](\text{SbF}_6)_2$.

图式 32 铑催化的以磺酰叠氮为氮源的 $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ 键插入反应
Scheme 32 Rhodium-catalyzed sulfonamidation of arenes with sulfonyl azides

图式 33 铑催化咪唑基导向的 $\text{C}_{\text{Ar}}\text{—H}$ 键氮宾插入反应

Scheme 33 Rhodium-catalyzed regioselective sulfonamidation of indoles with sulfonyl azides

图式 34 $\text{Rh}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ 催化 C—H 键磺酰胺化/ N—N 氧化关环串联反应Scheme 34 $\text{Rh}^{\text{III}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ -cocatalyzed synthesis of 1H-Indazoles through C—H sulfonamidation and N—N bond formation

完成铑催化循环. 中间产物 **36** 与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 络合生成 Cu^{II} 中间体 **37**, 被 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 或 O_2 氧化生成 Cu^{III} 中间体 **38**, 还原消除生成产物和 CuOAc , CuOAc 被 O_2 氧化成 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 从而完成铜催化循环. 中间体 **37** 也可能通过单电子转移(SET)机制^[58]产生自由基正离子 **39**, 进一步氧化后关环生成目标产物和 CuOAc (Scheme 34).

2014 年, 许斌课题组^[59]报道了偶氮基导向的、以磺酰叠氮为氮源的芳环 C—H 键氮宾插入反应. 该反应以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为铑源, AgSbF_6 为添加剂, 1,2-二氯乙烷为溶剂, 产率最高可达 95% (Scheme 35). 几乎同时, Jia 课题组^[60]也报道了一例极为类似的反应, 不同之处是所使用的添加剂为 AgNTf_2 .

2015 年, 彭以元课题组^[61]报道了以喹啉基为导向基团、磺酰叠氮为氮源的铑催化芳环 C—H 键氮宾插入反应. 以 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 为铑源, AgSbF_6 为添加剂, 1,2-

图式 35 偶氮基为导向基团的铑催化芳环 C—H 氮宾插入反应

Scheme 35 Rhodium-catalyzed regioselective sulfonamidation of azo compounds

二氯乙烷为溶剂, 磺酰胺化反应选择性地在 2,4-二芳基喹啉的 2-位芳环上进行, 产率最高可达 95% (Scheme 36).

图式 36 喹啉基导向的铑催化芳环 C—H 氮宾插入反应

Scheme 36 Rhodium-catalyzed regioselective direct C—H sulfonamidation of 2,4-diarylquinazolines with sulfonyl azides

4.2.2 铱(III)催化

2013 年, Chang 课题组^[62]以磺酰叠氮为氮宾前体, 对铱催化的官能团导向的芳环 C—H 键磺酰胺化反应进行了系统的研究, 发现 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系能有效地促进芳香酰胺、酰基芳胺、脞、脞、吡唑、吡啶、噁唑啉、苯并噁唑、异喹啉等官能团导向的芳环 C—H 键氮宾插入反应, 产率最高可达 96% (Scheme 37).

图式 37 铱催化以磺酰叠氮为氮源的芳环 C—H 磺胺化反应

Scheme 37 Iridium-catalyzed direct arene C—H bond sulfonamidation with sulfonyl azides

2014 年, 该课题组^[63]对上述铱催化的芳环 C—H 键磺酰胺化反应进行了深入的研究, 提出了 Scheme 38 所示的反应机理. 首先, *N*-叔丁基苯甲酰胺与 $[\text{Ir}^{\text{III}}\text{Cp}^*](\text{NTf}_2)_2$ 络合产生五元铱环中间体 **40**, 接着与磺酰叠氮络合产生中间体 **41**, 脱除一分子氮气产生铱氮宾 **42**, 氮宾插入 C—Irr 键产生六元铱环中间体 **43**, 最后, 在中间体 **43** 的质子化/脱金属化和另一分子 *N*-叔丁基苯甲酰胺的脱质子化/金属化协同作用下, 重新生成五元铱环中间体 **40** 和目标产物.

随后各类官能团导向的、以磺酰叠氮为氮源的铱催化芳环和杂芳环 C—H 键插入反应被相继报道. 2014 年, Chang 课题组^[64]报道了铱催化芳基次膦酸酯、次膦酰胺以及芳基氧膦的芳环 C—H 键氮宾插入反应. 该反应底物适应范围广, 反应条件温和, 产率最高可达 95% (Scheme 39).

喹啉骨架广泛存在于具有生物活性的分子中, 喹啉

图式 38 铱催化以磺酰叠氮为氮源的芳环 C—H 磺胺化反应机理

Scheme 38 Mechanism of Iridium(III)-catalyzed C—H sulfonamidations of benzamides with organic azides

图式 39 铱催化芳基次膦酸酯等含磷化合物的芳环 C—H 键氮宾插入反应

Scheme 39 Iridium(III)-catalyzed C—H sulfonamidation of arylphosphoryls

环上的选择性结构修饰对喹啉类药物的开发具有十分重要的意义. 2014 年, Chang 课题组^[65]报道了铱催化的喹啉氮氧的 8-位选择性 C—H 键氮宾插入反应. 该反应同样采用 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系, 但发现加入适量的醋酸能大大的提高反应效率. 其反应机理如 Scheme 40 所示, 原位产生的催化剂 $[\text{Cp}^*\text{Ir}^{\text{III}}]$ 与喹啉氮氧络合产生五元铱环中间体 **44**, 与磺酰叠氮络合生成中间体 **45**, 脱氮气生成中间体 **46**, 在醋酸分子的协同下, 通过过渡态 **47** 进行质子化/脱金属反应生成中间体 **48**, 最后在氢离子的协助下重新生成催化剂 $[\text{Cp}^*\text{Ir}^{\text{III}}]$, 同时得到目标产物.

图式 40 铱催化喹啉氮氧的 8-位选择性 C—H 键氮宾插入反应

Scheme 40 Iridium(III)-catalyzed C—H sulfonamidation at the C-8 position of quinoline *N*-oxides

酯基的络合能力较弱, 以酯基为导向基团的 C_{Ar} —H 键氮宾插入反应较难实现, 2014 年, Chang 课题组^[66]通过向 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系中加入添加剂 $\text{AcOH}/\text{Li}_2\text{CO}_3$, 成功地突破了该反应, 产率最高可达 99%。此外, 该催化体系对酮羰基导向的 C_{Ar} —H 磺酰胺化反应同样有效。作者认为该反应的活性催化物种为 $[\text{Ir}^{\text{III}}\text{Cp}^*\text{OAc}]$, 其与芳香羧酸酯的金属环化反应经历了如 Scheme 41 所示的过渡态 49。

同年, Chang 课题组^[67]发现 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系同样适用于乙酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基等导向的吲哚啉 7-位 C—H 键磺酰胺化反应。该课题组的研究表明, 醋酸钠能有效的促进该反应, 使 AgNTf_2 的用量大大降低, 且在室温下就能顺利进行 (Scheme 42)。几乎同时, Li 课题组^[68]也报道了一例类似的反应。

2015 年, Chang 课题组^[69]采用 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系实现了羧基导向的邻位 C—H 键磺酰胺化反应, 作者发现, 向反应体系中添加 LiOAc 能大大提高反应效率, 各类芳基甲酸以及 α,β -不饱和羧酸均适合该反应体系, 产率最高可达 89%。作者进一步研究发现, 在 15 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化下, 磺酰胺化产物 50 能进一步发生脱羧反应生成 *N*-芳基磺酰胺类化合物 51, 并且脱羧催

图式 41 铱催化羧酸酯基和酮羰基导向的 C_{sp^2} —H 键磺酰胺化

Scheme 41 Iridium-catalyzed sulfonamidation of ester and ketone derivatives

图式 42 铱催化吲哚啉 7-位 C—H 键磺酰胺化反应

Scheme 42 Iridium(III)-catalyzed direct C-7 sulfonamidation of indolines

化体系和磺酰胺化体系是兼容的, 可实现一锅法操作, 从而为芳环上定点引入磺酰氨基提供了简便的新方法。一锅法反应的产率最高可达 89% (Scheme 43)。

图式 43 铱催化苯甲酸衍生物的 C—H 键磺酰胺化反应

Scheme 43 Iridium(III)-catalyzed direct C—H sulfonamidation of benzoic acids

同年, 崔秀灵课题组^[70]报道了铱催化 *N*-叔丁基- α -芳基硝酮的 C—H 键磺酰胺化反应。在 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 体系催化下, 亚胺氮氧基导向的芳环邻位 C—H

键氮宾插入反应能在常温下顺利进行, 对大多数底物产率能达到 90% 以上, 各类吸电子和给电子基团取代的 *N*-叔丁基- α -芳基硝酮及芳基、烷基磺酰叠氮均适用于该反应体系(Scheme 44).

图式 44 铱催化 *N*-叔丁基- α -芳基硝酮的 C—H 键磺酰胺化反应

Scheme 44 Iridium-catalyzed direct C—H sulfonamidation of aryl nitrones with sulfonyl azides

2016 年, Chang 课题组^[71]报道了铱催化的 *N*-酰基吡啶的 7-位选择性 C—H 键磺酰胺化反应. 在不加任何添加剂的情况下, $\text{IrCp}^*(\text{OAc})_2/\text{AgNTf}_2$ 体系能高效地催化 *N*-酰基吡啶类化合物的 7-位 C—H 键选择性磺酰胺化, 反应在室温下进行, 产率最高达 99%. 各类官能团取代的吡啶底物均适合该反应, R^3 为大位阻烷基时, 反应的产率较高, R^3 为小位阻烷基或芳基时, 产率较低. 在不添加任何添加剂的情况下, 经典的 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 体系不能催化该反应, 但在 AgOAc ^[72]或 LiOAc ^[73]为添加剂及加热的条件下, $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 体系也能高效地催化该反应(Scheme 45).

Chang's work:

Ma's work:

Antonchick's work:

图式 45 铱催化 *N*-酰基吡啶的 7-位选择性 C—H 键磺酰胺化反应

Scheme 45 Iridium-catalyzed direct C-7 sulfonamidation of *N*-acylindoles with sulfonyl azides

2016 年, 崔秀灵课题组^[74]和施章杰课题组^[75]几乎

同时报道了铱催化的亚胺类基团导向的芳环 C—H 键磺酰胺化反应. 前者以磺酰亚胺为导向基团, 采用 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系, 产物水解后生成邻磺酰氨基芳香醛, 产率最高达 95%. 后者以 *N*-芳基亚胺为导向基团, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2/\text{AgPF}_6$ 为催化剂, 产率最高可达 96%, 各类吸电子和给电子基团取代的芳香醛的亚胺均能参与该反应. 芳香醛与 3-三氟甲基苯胺原位产生的亚胺也适用该反应体系, 且只用催化量的 3-三氟甲基苯胺就能以最高 84% 的产率得到 2-磺酰氨基芳香醛(Scheme 46). 2017 年, 陈弓课题组^[76]采用 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系, 以 3,5-双(三氟甲基)苯胺为亚胺化试剂(用量降低至 10 mol%), 使芳香醛的 2-位磺酰胺化产率大大提高, 最高可达 98%.

Cui's work:

Shi's work:

图式 46 铱催化亚胺基导向的芳环邻位 C—H 键选择性磺酰胺化反应

Scheme 46 Iridium-catalyzed direct ortho-C—H sulfonamidation of arylimines and *N*-sulfonyl arylimines

2018 年, Samanta 课题组^[77]报道了铱催化异喹啉酮的选择性磺酰胺化反应. 当底物 *N* 上连吡啶基时, 吡啶基起主要导向作用, 从而实现 3-位选择性磺酰胺化; 底物 *N* 上连氢或甲基时, 羰基起主要导向作用, 从而实现 8-位选择性磺酰胺化(Scheme 47).

4.2.3 钌(II)催化

2013 年 Chang 课题组^[78]对钌催化的芳环 C—H 键磺酰胺化反应进行了系统的研究. 发现二价钌络合物

图式 47 铱催化异喹啉酮的 C—H 键选择性磺酰胺化反应

Scheme 47 Iridium(III)-catalyzed regiocontrolled direct sulfonamidation of Isoquinolones

$[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 能催化各类官能团导向的芳环邻位 C—H 键磺酰胺化反应. 当导向基团为酰胺基时, $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2/\text{AgNTf}_2$ 催化体系能高效地促进该反应进行, 产率最高可达 95%; 当导向基团为酮羰基时, 只要在上述催化体系中添加 20 mol% 的醋酸钠, 磺酰胺化反应同样能高效地进行, 产率最高可达 97%; 当导向基团为吡啶基、吡唑基等杂环时, $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2/\text{AgSbF}_6$ 体系的催化效果更佳(Scheme 48). 几乎同时, 其他多个课题组分别报道了钌催化的以酮羰基^[79]、氮杂芳基^[80]、磺酰胺基^[81]等官能团为导向基团的芳环 C—H 键磺酰胺化反应.

图式 48 钌催化芳环 C—H 键磺酰胺化反应

Scheme 48 Ruthenium-catalyzed direct C—H sulfonamidation of arenes

钌催化的芳环 C—H 键磺酰胺化反应具有催化剂相对廉价, 反应条件温和, 底物普适性强等优点, 其反应

机理如 Scheme 49 所示^[78]. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 与 AgNTf_2 反应产生催化剂 $[\text{Ru}(\text{OAc})(p\text{-cymene})][\text{NTf}_2]$, 接着与底物络合产生中间体 **52**, 进而与 TsN_3 络合生成中间体 **53**、脱氮气产生中间体 **54**, 最后进行质子化脱金属反应生成产物并使催化剂再生.

图式 49 钌催化以磺酰叠氮为氮源的芳环 C—H 键磺酰胺化反应机理

Scheme 49 Proposed reaction pathway of ruthenium-catalyzed direct C—H sulfonamidation of arenes

5 过渡金属催化的芳环磺酰胺化反应在药物及其中间体合成中的应用

近年来, 越来越多的过渡金属催化的芳环磺酰胺化反应被应用于药物及其中间体的合成中. NS5B 抑制剂能够有效抑制丙型肝炎病毒(HCV) RNA 聚合酶活性, 是治疗丙肝的一类重要药物. 2018 年, Leitch 课题组^[28]利用铜催化芳基硼酸的磺酰胺化反应实现了 NS5B 抑制剂 GSK8175 的合成关键中间体 **55** 的合成. 该反应条件温和, 操作简单, 适合于工业生产(Scheme 50).

2019 年 Shekhar 课题组^[82]以钯催化的全氟丁磺酸酯与甲磺酰胺的偶联反应为关键步骤实现了抗丙型肝炎病毒药物 dasabuvir 的公斤级别的合成新方法. 该方法以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 为催化剂, 环膦化合物 **5c** 为配体, K_3PO_4 为碱, 具有催化剂用量低、反应条件温和、反应试剂廉价易得、反应中避免了使用致突变的磺酰氯和芳香胺等优点, 成为了 dasabuvir 的第二代工业合成新方法(Scheme 51).

6 结论和展望

综上所述, 有机化学家们对过渡金属催化的芳环磺酰胺化反应进行了深入研究, 发展了包括: (1) Pd, Cu 催

图式 50 Chan-Lam 偶联反应在 NS5B 抑制剂 GSK8175 的合成中的应用

Scheme 50 Application of the Chan-Lam coupling reaction in the synthesis of NS5B inhibitor GSK8175

图式 51 Dasabuvir 公斤级合成新方法

Scheme 51 Second-generation route for synthesis of dasabuvir on multikilogram scale

化的卤代芳烃的磺酰胺化反应, (2) Cu 催化的芳基硼酸

的磺酰胺化反应, (3) Pd、Cu 等催化的 $C_{Ar}-H$ 键活化/ $C-N$ 偶联反应, (4) Rh、Ir、Ru 等催化的 $C_{Ar}-H$ 键氮宾插入反应等多种类型的反应。但是过渡金属催化的磺酰胺化反应仍然面临一些问题, 例如铜催化卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应需要较高的反应温度和较大的催化剂用量, 钯催化的卤代芳烃与磺酰胺的偶联反应需要使用昂贵、有毒的膦配体, 铑、铱、钌、钼等过渡金属价格昂贵, 大多数反应需要在有机溶剂中进行, 磺酰叠氮化合物具有潜在的爆炸性等。因此, 发展更加绿色、廉价、高效、温和的磺酰胺化反应, 拓宽、拓广此类反应在磺酰胺类药物中的应用将是未来研究的方向。

References

- [1] (a) Hao, G.-F.; Yang, G.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1545 (in Chinese). (郝格非, 杨光富, 有机化学, **2008**, 28, 1545.) (b) He, S.-C.; Ponmani, J.; Avula, S.; Wang, X.-L.; Zhang, H.-Z.; Zhou, C.-H. *Sci. Sin. Chim.* **2016**, 46, 823 (in Chinese). (何世超, Jeyakkumar, P., Rao, A. S., 王宪龙, 张慧珍, 周成合, 中国科学: 化学, **2016**, 46, 823.) (c) He, S.-C. *MS Thesis*, Southwest University, Chongqing, **2017** (in Chinese). (何世超, 硕士论文, 西南大学, 重庆, **2017**.) (d) Liu, Y. *MS Thesis*, Zhengzhou University, Zhengzhou, **2017** (in Chinese). (刘英超, 硕士论文, 郑州大学, 郑州, **2017**.) (e) Che, C.; Hu, Y.; Ding, S.; Xiao, Y.; Li, J.; Qin, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 419 (in Chinese). (车传亮, 胡益敏, 丁珊珊, 肖玉梅, 李佳奇, 覃兆海, 有机化学, **2019**, 39, 419.)
- [2] (a) Skipper, P. L.; Kim, M. Y.; Sun, H. L.; Wogan, G. N.; Tannenbaum, S. R. *Carcinogenesis* **2010**, 31, 50. (b) Snodin, D. J. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 960.
- [3] Yasuhara, A.; Kameda, M.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 47, 809.
- [4] Fang, S.; Lü, M.; Long, Y.; Yang, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1573 (in Chinese). (方晒, 吕梅香, 龙玉华, 杨定乔, 有机化学, **2011**, 31, 1573.)
- [5] (a) Sambhagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 3525. (b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6954. (c) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1450. (d) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3054. (e) Deng, W.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 24, 150 (in Chinese). (邓维, 刘磊, 郭庆祥, 有机化学, **2004**, 24, 150.) (f) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5400.
- [6] Wolfe, J. P.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525.
- [7] (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1101. (b) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6043.
- [8] Burton, G.; Cao, P.; Li, G.; Rivero, R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4373.
- [9] Ikawa, T.; Barder, T. E.; Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13001.
- [10] Hicks, J. D.; Hyde, A. M.; Cuezva, A. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16720.
- [11] Rosen, B. R.; Ruble, J. C.; Beauchamp, T. J.; Navarro, A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2564.
- [12] Laffoon, S. D.; Chan, V. S.; Fickes, M. G.; Kotecki, B. J.; Ickes,

- A.; Henle, J.; Napolitano, J. G.; Franczyk, T. S.; Dunn, T. B.; Barnes, D. M.; Haight, A. R.; Henry, R. F.; Shekhar, S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11691.
- [13] He, H.; Wu, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3385.
- [14] Tan, B. Y.-H.; Teo, Y.-C.; Seow, A.-H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 1541.
- [15] Deng, W.; Liu, L.; Zhang, C.; Liu, M.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7295.
- [16] Baffoe, J.; Hoe, M. Y.; Toure, B. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1532.
- [17] Wang, X.; Guram, A.; Ronk, M.; Milne, J. E.; Tedrow, J. S.; Faul, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7.
- [18] Han, X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 360.
- [19] Kim, T.; McCarver, S. J.; Lee, C.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3488.
- [20] For selected reviews, see:
(a) Duan, X.; Liu, N.; Wang, J.; Ma, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 661 (in Chinese).
(段希焱, 刘宁, 王佳, 马军营, 有机化学, **2019**, *39*, 661.)
(b) Ma, X.; Liu, F.; Mo, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 1069 (in Chinese).
(马小盼, 刘凤萍, 莫冬亮, 有机化学, **2017**, *37*, 1069.)
(c) Sanjeeva Rao, K.; Wu, T.-S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7735.
(d) Qiao, J.; Lam, P. *Synthesis* **2010**, 829.
- [21] For recent examples, see:
(a) Jiao, J.-W.; Bi, H.-Y.; Zou, P.-S.; Wang, Z.-X.; Liang, C.; Mo, D.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3254.
(b) Mo, X.-L.; Chen, C.-H.; Liang, C.; Mo, D.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 150.
(c) Vantourout, J. C.; Miras, H. N.; Isidro-Llobet, A.; Sproules, S.; Watson, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4769.
(d) Shi, W.-M.; Liu, F.-P.; Wang, Z.-X.; Bi, H.-Y.; Liang, C.; Xu, L.-P.; Su, G.-F.; Mo, D.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2741.
(e) Chen, C. H.; Liu, Q. Q.; Ma, X. P.; Feng, Y.; Liang, C.; Pan, C. X.; Su, G. F.; Mo, D. L. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6417.
- [22] Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.
- [23] Lam, P. Y. S.; Vincent, G.; Clark, C. G.; Deudon, S.; Jadhav, P. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3415.
- [24] Lan, J.-B.; Zhang, G.-L.; Yu, X.-Q.; You, J.-S.; Chen, L.; Yan, M.; Xie, R.-G. *Synlett* **2004**, 1095.
- [25] Pan, C.; Cheng, J.; Wu, H.; Ding, J.; Liu, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2082.
- [26] Kantam, M. L.; Neelima, B.; Reddy, C. V.; Neeraja, V. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *249*, 201.
- [27] (a) Azarifar, D.; Soleimaneif, F. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 12119.
(b) Nasrollahzadeh, M.; Ehsani, A.; Maham, M. *Synlett* **2014**, 25, 505.
- [28] Vantourout, J. C.; Li, L.; Bendito-Moll, E.; Chabbra, S.; Arrington, K.; Bode, B. E.; Isidro-Llobet, A.; Kowalski, J. A.; Nilson, M. G.; Wheelhouse, K. M. P.; Woodard, J. L.; Xie, S.; Leitch, D. C.; Watson, A. J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 9560.
- [29] Moon, S. Y.; Nam, J.; Rathwell, K.; Kim, W. S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 338.
- [30] Ouyang, B.; Liu, D.; Xia, K.; Zheng, Y.; Mei, H.; Qiu, G. *Synlett* **2018**, *29*, 111.
- [31] Ouyang, B.; Zheng, Y.; Liu, Y.; Liu, F.; Yao, J.; Peng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3694.
- [32] (a) Louillat, M. L.; Patureau, F. W. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901.
(b) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9247.
- [33] Thu, H. Y.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048.
- [34] Youn, S. W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738.
- [35] Xiao, B.; Gong, T. J.; Xu, J.; Liu, Z. J.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466.
- [36] Chen, X.; Hao, X. S.; Goodhue, C. E.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6790.
- [37] John, A.; Nicholas, K. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4158.
- [38] Shang, M.; Sun, S. Z.; Dai, H. X.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3354.
- [39] Lee, W. C.; Shen, Y.; Gutierrez, D. A.; Li, J. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2660.
- [40] Song, C.; Wang, T.; Yu, T.; Cui, D. M.; Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 7212.
- [41] Meyer, A. U.; Berger, A. L.; König, B. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10918.
- [42] Tong, K.; Liu, X.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 15669.
- [43] Gao, Y.; Chen, S.; Lu, W.; Gu, W.; Liu, P.; Sun, P. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8102.
- [44] Kwart, H.; Khan, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1951.
- [45] Diaz-Requejo, M. M.; Belderrain, T. S. R.; Nicasio, M. C.; Trofimenko, S.; Pérez J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12078.
- [46] Hamilton, C. W.; Laitar, D. S.; Sadighi, J. P. *Chem. Commun.* **2004**, 1628.
- [47] He, L.; Chan, P. W.; Tsui, W. M.; Yu, W. Y.; Che, C. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2405.
- [48] Frutos, M. R.; Trofimenko, S.; Diaz-Requejo, M. M.; Perez, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11784.
- [49] Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R. O.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12058.
- [50] Zhao, H.; Shang, Y.; Su, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5106.
- [51] Li, H.; Deng, H. *Synthesis* **2017**, 49, 2711.
- [52] Dong, Y.; Sun, S.; Yu, J.-t.; Cheng, J. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1349.
- [53] (a) Kim, S. H.; Park, S. H.; Choi, J. H.; Chang, S. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2618.
(b) Lu, P.; Wang, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5687.
(c) Santiago, J. *Synlett* **2015**, 26, 2323.
(d) Zhang, W.; Xu, W.; Kuang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2059 (in Chinese).
(张文生, 许文静, 匡春香, 有机化学, **2015**, *35*, 2059.)
- [54] Kim, J. Y.; Park, S. H.; Ryu, J.; Cho, S. H.; Kim, S. H.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9110.
- [55] Park, S. H.; Kwak, J.; Shin, K.; Ryu, J.; Park, Y.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2492.
- [56] Shi, J.; Zhou, B.; Yang, Y.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8953.
- [57] Yu, D. G.; Suri, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8802.
- [58] Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3464.
- [59] Wang, H.; Yu, Y.; Hong, X.; Tan, Q.; Xu, B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3279.
- [60] Jia, X.; Han, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4180.
- [61] Zhang, C.; Zhou, Y.; Deng, Z.; Chen, X.; Peng, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 1735.
- [62] Lee, D.; Kim, Y.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11102.
- [63] Figg, T. M.; Park, S.; Park, J.; Chang, S.; Musaev, D. G. *Organometallics* **2014**, *33*, 4076.
- [64] Gwon, D.; Lee, D.; Kim, J.; Park, S.; Chang, S. *Chem.-Eur. J.* **2014**, *20*, 12421.
- [65] Hwang, H.; Kim, J.; Jeong, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10770.
- [66] Kim, J.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2203.
- [67] Shin, K.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12197.
- [68] Hou, W.; Yang, Y.; Ai, W.; Wu, Y.; Wang, X.; Zhou, B.; Li, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 395.
- [69] Lee, D.; Chang, S. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 5364.
- [70] Pi, C.; Cui, X.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7333.
- [71] Kim, Y.; Park, J.; Chang, S. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1892.
- [72] Xu, L.; Tan, L.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10476.
- [73] Song, Z.; Antonchick, A. P. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4804.
- [74] Li, Y.; Feng, Y.; Xu, L.; Wang, L.; Cui, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4924.
- [75] Zhang, Y. F.; Wu, B.; Shi, Z. J. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 17808.
- [76] Mu, D.; Wang, X.; Chen, G.; He, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4497.
- [77] Das, D.; Samanta, R. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 379.
- [78] Kim, J.; Kim, J.; Chang, S. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 7328.

- [79] (a) Bhanuchandra, M.; Yadav, M. R.; Rit, R. K.; Rao Kuram, M.; Sahoo, A. K. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5225.
(b) Zheng, Q. Z.; Liang, Y. F.; Qin, C.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5654.
- [80] Thirunavukkarasu, V. S.; Raghuvanshi, K.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3286.
- [81] Yadav, M. R.; Rit, R. K.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1638.
- [82] Barnes, D. M.; Shekhar, S.; Dunn, T. B.; Barkalow, J. H.; Chan, V. S.; Franczyk, T. S.; Haight, A. R.; Hengeveld, J. E.; Kolaczowski, L.; Kotecki, B. J.; Liang, G.; Marek, J. C.; McLaughlin, M. A.; Montavon, D. K.; Napier, J. J. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 4873.

(Lu, Y.)