重氮参与的过渡金属催化 C—H 烷基化反应研究进展

王 亮^{*,a} 李 站^a 万 康^a 瞿 星^a 胡思前^{*,a} 王 锋^{*,b}^(a) 江汉大学光电化学材料与器件教育部重点实验室 化学与环境工程学院 武汉 430056^(b) 湖北工程学院化学与材料科学学院 孝感 432000

摘要 重氮化合物是一类环境友好、高效的反应试剂, 已经被广泛应用于金属卡宾 C—H 插入反应。近些年, 重氮化合物在一种新型的催化模式下参与到过渡金属催化的 C—H 活化反应中, 能够实现芳烃和杂芳烃 C—H 键的烷基化反应。综述了各种金属催化下重氮化合物参与的 C—H 烷基化反应, 以及相关的环化反应的最新研究进展, 主要介绍各反应的特点、反应机理和合成应用, 并展望它的发展前景。

关键词 重氮化合物; 过渡金属催化; C—H 活化; 烷基化

Progress in Diazo Compounds Mediated Transition-Metal-Catalyzed C—H Alkylation

Wang, Liang^{*,a} Li, Zhan^a Wan, Kang^a Qu, Xing^a Hu, Siqian^{*,a} Wang, Feng^{*,b}^(a) Key Laboratory of Optoelectronic Chemical Materials and Devices of Ministry of Education, School of Chemical and Environmental Engineering, Jianghan University, Wuhan 430056^(b) College of Chemistry and Materials Science, Hubei Engineering University, Xiaogan 432000

Abstract Diazo compounds had been widely employed as a class of environment friendly and highly efficient coupling reagents in transition-metal-catalyzed C—H bonds insertion reactions. Recently, C—H alkylation of various arenes and heteroarenes has been achieved enormous successes using diazo compounds as the alkylation reagents under a new catalytic model. The recent progress in diazo compounds mediated transition-metal-catalyzed C—H alkylation and tandem C—H alkylation/cyclization is reviewed, including reaction mechanism and synthetic applications. Furthermore, the prospects of this reaction are also discussed.

Keywords diazo compounds; transition-metal-catalysis; C—H activation; alkylation

碳-碳键形成反应是实现从简单分子到复杂有机化合物的关键步骤之一, 是有机合成化学中的重要研究内容^[1]。如何简便高效、绿色且原子经济性地构建 C—C 键一直是有机化学家感兴趣的研究课题^[2]。近二十年来, 过渡金属的 C—H 活化反应以其独特优势成为有机化学领域的研究热点之一^[3]。相对于传统的偶联反应, C—H 活化反应减少了预先官能团化步骤, 降低了无机盐、金属废物的使用和排放, 避免了昂贵配体的使用, 符合绿色化学和原子经济性的要求^[4]。经过化学家们在这一领域的不懈努力, 通过 C—H 活化反应, 成功实现了 C—C 键和 C—杂键(C—N, C—O/S, C—P, C—Si, C—X 等)的

构建^[5]。其中, 利用 C—H 活化策略构筑 C—C 键的研究相对较多, 发展更为完善, 研究更加透彻。从参与反应的偶联试剂的角度, 可以将 C—C 键的形成类型分为三大类: C—C(sp)键、C—C(sp²)键和 C—C(sp³)键的形成。就目前研究状况而言, 利用 C—H 活化策略形成 C—C(sp³)键仍然存在一些局限。一方面, 能被应用于建 C—C(sp³)键的偶联试剂的种类较少, 活性较低。如烷基硼试剂^[6]、烷基锡试剂^[7]、卤代烃^[8]、醇^[9]、亚胺^[10]以及不饱和烯烃^[11]。另一方面, 能够和以上几类烷基偶联试剂发生 C—H 活化反应的底物也很有限^[12]。

在过去的几十年里, 重氮化合物作为一种高活性的

* E-mail: wangliang@jhun.edu.cn; hbeukj@126.com

Received November 6, 2015; revised January 10, 2016; published online February 1, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21302064) and the Scientific Research Project of Hubei Provincial Department of Education (No. B2015231).

国家自然科学基金(No. 21302064)、湖北省教育厅科学研究计划指导性(No. B2015231)资助项目。

反应试剂, 在合成上得到十分广泛的应用. 在过渡金属如钌、铑、钯、铜等催化下分解为金属卡宾, 并参与分子内、分子间的 C—H 插入反应^[13], 为各种结构复杂分子的构建提供了简便的方法. 这一经典的金属卡宾插入 C—H 官能化反应的机理是(Scheme 1a): 首先, 重氮化合物被活性金属催化剂分解并形成金属卡宾. 然后, 通过三元环或亲电性芳化反应插入 C—H 键. 在插入 C—H 键这一过程中, 具有富电子的 C—H 键表现出较高的反应活性. 最后, 通过还原消除形成产物和金属催化剂. 目前, 已有相关论文详细综述了这类经典的金属卡宾 C—H 插入反应^[14].

近些年, 重氮化合物特别是具有羰基结构的重氮化合物, 以一种新型的方式参与到过渡金属催化的 C—H 活化反应中. 其反应机理是(Scheme 1b): 金属催化剂先和底物发生 C—H 活化, 也被称为 C—H 金属化. 然后, 金属络合物与重氮化合物作用, 释放氮气后形成金属卡宾. 随后, 发生分子内的迁移插入反应形成新的 C—C 键. 最后, 经过质子化形成产物, 并释放催化剂. 新型的催化模式与经典的反应机理区别在于 C—H 键断裂和形成金属卡宾的先后顺序. 在这种新型的催化模式下, 利用重氮化合物作为偶联试剂已经成功发展了芳烃和杂芳烃的 C—H 烷基化反应, 并且发展了基于这类烷基化反应的环化反应. 因此, 本文系统总结了近年来重氮参与的各种过渡金属催化下的 C—H 烷基化反应的最新研究进展.

(a) The classic metal-carbene insertion

(b) The new metal-carbene insertion

图式 1 金属卡宾插入的 C—H 官能化

Scheme 1 C—H bond functionalization via metal carbenes insertion

1 芳烃的 C—H 烷基化反应

此部分的介绍不仅包括了直接 C—H 烷基化反应的研究, 也包括了直接 C—H 烯化和 C—H 芳化的研究, 这些研究工作涉及到 C—H 烷基化反应的关键中间体.

2012 年, Yu 小组^[15]首次将重氮化合物应用于 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化的 *N*-甲氧基苯乙酮肟的 C—H 烷基化反应中(Eq. 1). 反应条件温和: 使用 7.5 mol% 的 AgOAc 作为添加剂, 甲醇作为溶剂, 60 °C 的反应温度. 催化剂用量低, 无需加入额外氧化剂. 苯环上无论具有吸电子基团还是供电子基团时, 能够获得较好的收率. 该研究工作的报道不仅扩展了重氮化合物的应用范围, 也为芳烃的直接 C—H 烷基化反应提供了一条新的途径.

作者利用此方法进行了合成应用(Scheme 2). 在浓盐酸和甲醛溶液的条件下, 能够将 C—H 烷基化产物中肟官能团转化为酮. 在金属钠和甲醇条件下, 顺利地发生分子内的环化反应, 能够获得多羟基的水杨酸酯衍生物. 在合成应用的实验中, 发现此催化体系不仅适用于肟类的底物, 并能成功地扩展到羧酸类衍生物. α -萘甲酸在标准的条件下能够以 91% 的收率获得相应的 C—H 烷基化产物, 经过酰化和环化, 能够获得具有生物活性的异香豆素衍生物.

图式 2 合成应用
Scheme 2 Synthetic applications

通过对关键中间体晶体结构的测试以及动力学同位素效应研究, 作者推测了可能的反应机理(Scheme 3). 首先, 催化剂 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 与 AgOAc 发生配体交换, 形成活性的铑物质 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2$. 随后, *N*-甲氧基苯乙酮肟与 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2$ 发生配位, 经过邻位 C—H 键活化形成五元环状铑络合物 **B**. 接着重氮化合物与铑络合物 **B** 发生配位, 形成中间体 **C**. 然后, 通过两种途径形成六元环中间体 **E**. 途径 a: 中间体 **C** 释放氮气后形成金属卡宾 **D**, 迁移插入后形成六元环中间体 **E**. 途径 b: 中间体 **C** 直接经过 1,2-芳基重排可以形成六元环中间体 **E**. 最后, 六元环中间体 **E** 经过质子化形成产物, 并释放催

化剂完成催化循环.

2013 年, Li 小组^[16]也报道了一例各种含氮导向基(如吡唑、噁唑、嘧啶)辅助的 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化重氮丙二酸酯参与芳香 C—H 烷基化反应(Eq. 2). 在论文中明确提到, 当该小组正在进行此研究工作时, Yu 及其合作者刚刚发表了前述的研究成果. 尽管 Li 小组使用的催化体系 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2/\text{Ag}(\text{I})$ 和 Yu 小组报道的一样, 但是他们做了大量底物实验. 几类代表性的五元杂环, 如噻吩、呋喃、吡咯也能够很好的进行反应, 最高收率可达 98%. 在实验过程中发现银添加剂起着非常重要的作用, 在 *N*-吡啶吡咯的反应中, 使用 AgF 作为添加剂的效果更

图式 3 可能的机理
Scheme 3 Proposed mechanism

好.

值得一提的是, Li 小组首次将一种具有环状结构的重氮化丙二酸亚异丙酯衍生物应用于该催化体系, 却能够获得截然不同的产物(Scheme 4). 反应首先形成了正常的 C—H 烷基化的产物, 然后在乙醇的作用下发生开环反应, 脱去一分子丙酮形成羧酸. 最后, 通过脱羧反应形成芳基乙酸酯. 并且吡唑、吡啶、嘧啶等导向基也能很好地适用于此反应.

图式 4 重氮丙二酸亚异丙酯参与的 C—H 烷基化反应

Scheme 4 α -Diazotized Meldrum's acid mediated C—H alkylation

自 Wu 小组^[17]以及 Fagnou 小组^[18]分别发现了具有 N—O 键结构的导向基能够辅助炔烃、烯烃参与 C—H 活化反应, 并且反应中无需添加额外氧化剂之后. 这具有 N—O 结构的氧化型导向基团深受研究者的青睐. 2014 年, Wang 小组^[19]利用 Rh(III)/Ag(I)作为催化体系, 发展了 *N*-苯氧基乙酰胺和一端为烷基结构的重氮羧酸酯的 C—H 烯化反应(Eq. 3). 一系列邻位烯化的苯酚被高效地合成, 最高收率可达 94%. 反应能够在 30 °C 条件下进行, 底物适用范围非常广; 重氮化合物中 R² 基团可以为氢、甲基、乙基、正丁基、仲丙基、苯乙基、苯基, 甚至具有双键的长链烷基, 都能够很好地参与反应, 获得各种邻位烯化的酚类化合物. 该方法也弥补了苯酚邻位直接的 C—H 烯化反应的缺陷.

(3)

对于反应如何形成烯烃结构, 作者作出了合理解释(Scheme 5). 首先, 反应在 AgOAc 作用下形成活性物种 [Cp*Rh(OAc)₂], 随后与 *N*-苯氧基乙酰胺发生 C—H 活化, 形成五元环状铑金属络合物 A. 重氮化合物与铑络合物 A 作用, 形成了铑卡宾 B. 迁移插入后产生六元环铑金属络合物 C. 经过 β -H 消除和还原消除, 分别形成了中间体 D 和 E. 一价 Cp*Rh(I)物种经过氧化加成, 再插入到 N—O 键之间, 形成三价铑 Rh(III)中间体 F. 最后, 经过质子化形成产物并释放催化剂, 完成催化循环.

图式 5 可能的机理

Scheme 5 Proposed mechanism

吡啶是一类重要的含氮杂环化合物, 存在于许多具有生物活性的天然产物、医药分子和农药化合物中^[20]. 因此, 吡啶选择性 C—H 官能化反应一直是研究者们感兴趣的课题. 2014 年, Yi 小组^[21]利用丙二酸亚异丙酯衍生的重氮化合物作为偶联试剂, 发展了一例 Rh(III)催化卡宾选择性插入吡啶 C(2)—H 键的反应(Scheme 6). 该反应必须使用铑络合物 [Cp*Rh(MeCN)₃](SbF₆) 作为催化剂. 当使用 [Cp*RhCl₂]₂ 作为催化剂时, 收率仅有 52%. 在 Rh(III)/Cu(II)催化体系作用下, 以 C—H 烷基化的产物——吡啶-2-乙酸酯为原料, 能够与不饱和烯烃能够发生吡啶 C(7)位的 C—H 烯化反应, 可以获得 C(2)和 C(7)双官能化的吡啶衍生物.

在实验过程中发现必须使用醇作为溶剂, 其他溶剂效果不好. 有趣的是使用各种的醇作为溶剂, 如甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇等, 不仅能够较好地促进反应进行, 而且都能够转化到产物中去, 形成相应的吡啶-2-乙

图式 6 铑催化吲哚的 C—H 烷基化反应

Scheme 6 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation of indoles

酸酯。通过氘代甲醇的溶剂实验,充分说明使用醇作为溶剂对反应起着非常重要作用。从而推测此反应与 Li 小组^[16]的研究工作有所区别,反应过程中不会形成正常 C—H 烷基化反应产物(Scheme 7)。底物与三价 Rh(III)催化剂进行 C—H 键活化形成中间体 **A**,随后在醇溶剂的参与下,与重氮化丙二酸亚异丙酯发生卡宾插入反应形成中间体 **B**,并释放丙酮和氮气。最后,经过质子化形成产物,释放催化剂。

图式 7 可能的机理

Scheme 7 Proposed mechanism

喹啉及其衍生物不仅是天然的含氮生物碱,也是许多药物分子、农药化合物以及功能材料的重要结构单元^[22]。氮-氧官能团的引入给喹啉的 C—H 活化反应带来了生机,通过氮-氧导向的 C(2)位 C—H 官能化反应可以合成各种 2-取代的喹啉化合物。但是,喹啉 C(8)位的 C—H 键官能化反应的研究较少,也存在着一定挑战^[23]。2014 年,Chang 小组^[24]利用[Cp*RhCl₂]₂/AgSbF₆这一高效催化体系,实现了喹啉氮氧化物的 C(8)位选择性 C—H 烷基化反应(Eq. 4)。在 1,2-二氯乙烷作为溶剂,20 mol%的 PivOH 作为辅助添加剂,室温条件下,喹啉环上各个位置上的官能团,如酰胺、酮羰基、酯基以及卤素等官能团都能够适合于该反应体系。

氮-氧导向基通常会导向吡啶或喹啉化合物邻位的 C—H 键活化。但是,在上述的反应中氮-氧基团能够很好地辅助催化剂选择性活化远程的 C(8)位的 C—H 键,作者对这现象给予了合理的解释(Scheme 8)。首先,反应在 AgSbF₆的作用下形成的活性的铑物种[Cp*Rh(III)],在氮-氧导向基的作用下,铑物种[Cp*Rh(III)]选择性活化 C(8)位 C—H 键,容易形成五元环状铑络合物 **A**,而不易于活化 C(2)位的 C—H 键。铑络合物 **A**与重氮化合物配位,释放氮气并形成铑卡宾 **C**。然后,经过铑卡宾迁移插入形成六元环中间体 **D**。最后,经过质子化后形成产物并释放催化剂。其中,中间体 **B**也可能直接发生 1,2-芳基迁移形成六元环中间体 **D**。

吲哚和吲哚啉是许多天然产物和药物分子的核心骨架,并且通过氢化和脱氢很容易实现两者间的互相转化^[25]。由于吲哚环上 C—H 键活性的差别,C(2)和 C(3)位的 C—H 键官能化的较易进行。吲哚 C(7)位直接 C—H 官能化较困难,并缺少有效的途径。最近,通过吲哚啉分子的 C(7)位直接 C—H 官能化/脱氢的串联反应策略,已成为获得 C(7)位取代的吲哚的主要方法^[26]。在 2014 年,Zhou 等^[27]使用 Ir(III)/Ag(I)作为催化体系,实现了 *N*-噻唑取代的吲哚啉与重氮化丙二酸亚异丙酯的选择性 C—H 烷基化反应,能够有效的将 C(7)位的 C—H 键转化为烷基(Eq. 5)。C(7)取代的吲哚啉在 DDQ 的作用下能够脱氢形成吲哚化合物。

当使用重氮化丙二酸酯类型的底物时,反应需在 [Cp*RhCl₂]₂/AgSbF₆ 催化体系下进行(Eq. 6)。反应条件温和,能够在室温下进行。无论取代基是供电子基团还

图式 8 可能的机理

Scheme 8 Proposed mechanism

是吸电子的基团的吡啶都能够很好的进行反应, 最高收率可达 98%。

在 NaOAc/CH₂Cl₂ 条件下, *N*-吡啶吡咯啉与 25 mol% 的催化剂 [Cp*RhCl₂]₂ 反应, 能够以 55% 的收率获得六元环铑金属络合物, 并通过晶体衍生确定了该络合物的结构 (Eq. 7)。这一铑络合物能够有效地催化 *N*-吡啶基吡咯啉和重氮化丙二酸酯的 C—H 烷基化反应。因此, 可以推测反应过程中可能有六元环状铑络合物的存在。

在已有的报道中, 我们不难发现 Rh(III)/Ag(I) 已作

为一种经典催化体系, 被应用于重氮参与的 C—H 活化反应中。2014 年, Zhou 小组发展的 Ir(III)/Ag(I) 催化体系为 C—H 烷基化反应增添了新的活力。继 Zhou 等的工作之后, Wang 及其合作者^[28]系统地研究了 Ir(III)/Ag(I) 催化体系对苯甲酰胺与重氮化丙二酸酯的 C—H 烷基化反应的影响 (Eq. 8)。在 AgNTf₂ 和 AgOAc 两种添加剂的促进下, 能够有效地将酰胺导向基的邻位 C—H 键转化为烷基。该反应体系不仅适合于芳环的 C—H 键, 而且能够很好地适合于各种杂芳香环 C—H 键, 如吡啶、噻吩等。

在反应过程中发现了一些有趣的实验现象, 在相同的反应条件下, 将对称的重氮化丙二酸甲酯一端更换为叔丁酯, 能够获得另一种 C—H 的烷基化的产物苯乙酸酯 (Scheme 9)。此产物和重氮化丙二酸亚异丙酯参与的

C—H 烷基化反应的产物类似。反应可能先形成了正常的 C—H 烷基化产物, 然后在金属离子的作用下发生了脱异丁烯和脱酸的过程, 形成了最终的产物。

图式 9 铱催化苯甲酰胺的 C—H 烷基化反应

Scheme 9 Ir(III)-catalyzed C—H alkylation of benzamide

在相同的催化体系下, 当使用对称的重氮化丙二酸叔丁酯作为反应底物时, 反应能够以较高收率获得各种苯乙酸类化合物(Eq. 9)。具有较好的适用性, 对于苯环上连有各种吸电子基团和供电子基团都能够很好地兼容, 收率为 84%~99%。各种芳香杂环类的底物, 如咪唑、噻吩在该催化体系下也能够取得较好的效果。此方法为各种杂芳香乙酸类化合物的合成提供了一条新的途径。

2015 年, Yi 小组^[29]利用 *N*-苯氧基乙酰胺作为反应底物, 在活性的 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$ 催化作用下, 实现了与重氮丙二酸酯的 C—H 烷基化反应(Scheme 10)。反应不仅能够在室温下进行, 而且很容易获得邻位具有一个季碳结构的苯酚。尽管与 Wang 等^[19]使用了相同的底物和催化体系, 却得到了完全不一样的产物。产物中季碳结构的形成与醇有很大关系, 醇不仅作为溶剂, 而且作为底物参与反应。当使用其他醇, 如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇等, 在催化体系下能够顺利获得相应的季

图式 10 铑催化 *N*-苯氧基乙酰胺的 C—H 烷基化反应

Scheme 10 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation of *N*-phenoxamides

碳结构的苯酚。进一步研究发现 N—O 结构对反应起着重要作用; 当氮原子上具有取代基(如甲基)时, 该反应不能够发生。

许多有机分子因具有三氟甲基结构而具有特殊的活性, 因此, 将三氟甲基官能团引入到医药, 农药及新

型功能有机分子中具有特别重要的意义^[30]. 2015 年, Osipov 等^[31]利用具有三氟甲基的重氮化合物作为偶联试剂, 使用吡啶和嘧啶作为导向基团, 发展了 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化的苯环和吡啶环上的选择性 C—H 烷基化反应(Scheme 11).

图式 11 铑催化 *N*-苯氧咪唑和吡啶的 C—H 烷基化反应
Scheme 11 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation of *N*-arylpyrazoles and indoles.

2015 年 Wang 小组^[32]使用价格低廉的 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ /AgSbF₆ 作为催化剂, 在吡啶基团的导向作用下, 可以将苯环上的 C—H 键转化为烷基(Scheme 12). 在嘧啶基团的导向作用下, 可以实现吡啶 C(2)-位的 C—H 烷基化反应. 值得注意的是, 作者列举了实验过程中不能发生反应的重氮化合物和反应底物, 如重氮化乙酰乙酸乙酯、

图式 12 钴催化 *N*-苯氧咪唑和吡啶的 C—H 烷基化反应
Scheme 12 Co(III)-catalyzed C—H alkylation of *N*-arylpyrazoles and indoles

重氮化苯甲酰乙酸乙酯、2-芳基吡啶、偶氮苯、苯甲酸、苯甲酰胺、苄胺等.

偶氮苯类化合物作为一类重要的结构骨架, 已被应用于有机染料、表面修饰材料、高分子聚合物、分子器件以及蛋白质探针等方面. 近些年, 利用 C—H 活化策略对偶氮苯进行结构修饰以获得各种取代偶氮苯衍生物已经取得了较大进展, 也为偶氮导向的重氮化合物参与 C—H 烷基化反应奠定了一定的研究基础^[33]. 2015 年, Kim 小组^[34]报道了 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化的偶氮苯与重氮化丙二酸酯的 C—H 烷基化反应. 在偶氮基团辅助下能够对苯环上 C—H 键进行烷基化, 最高收率可达 89% (Eq. 10).

三氮烯(triazenes)是一种容易进行官能团转化的导向基团^[35]. 2015 年, Cui 等^[36]使用三氮烯(triazenes)作为导向基团, 能够有效地导向苯环上 C—H 键转化为烷基官能团(Scheme 13). 通过简单的转化能够将三氮烯官能团转化为烯基或卤素. 并利用三氮烯导向基和引入的烷基在简便的条件下能够发生分子内的关环反应, 获得两种结构不相同的吡啶化合物.

2015 年, Wang 小组^[37]使用醌衍生的重氮化合物作为偶联试剂, 能够在 $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{III})$ 或 $\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{III})$ 的催化作用下, 顺利实现与 2-芳基吡啶的 C—H 活化反应(Scheme 14). 令人感兴趣的是, 反应的中间体 C—H 烷基化产物能够发生异构化, 转化为酚类化合物. 从产物角度, 反应经历了重氮参与的 C—H 烷基化而获得直接 C—H 芳化的产物. 更有趣的现象是, 当使用 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化反

图式 13 钌催化三氮烯和吡啶的 C—H 烷基化反应
Scheme 13 Co(III)-catalyzed C—H alkylation of triazenes

图式 14 铑和铱催化的 C—H 芳化反应
Scheme 14 Rh(III) and Ir(III)-catalyzed C—H arylation with quinone diazides

应时, 反应主要获得单芳化的产物为主. 当改用 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ 时, 同时增大重氮化合物的用量, 反应能够获得双芳化的产物. 反应中重氮底物存在一定的局限, 仅仅适用于具有氯取代的重氮化合物.

作者对重氮化合物能够转作为芳化试剂给予了解释(Scheme 15): 活性的铑催化剂与 2-芳基吡啶发生 C—H 活化, 形成了五元铑金属络合物 **A**. 然后, 与重氮化合物配位, 并形成铑卡宾 **B**. 经过迁移插入反应产生了中间体 **C**. 接下来质子化能够获得 C—H 烷基化的产物 **D**, 在特戊酸的作用下能够发生异构化, 形成最终的

C—H 芳化产物.

2015 年, Kim 小组^[38]对 2-芳基苯并噻唑化合物的 C—H 烷基化反应进行了研究(Scheme 16). 在 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 的催化体系下, 苯并噻唑可以作为一个良好的导向基团, 促进芳基环上的 C—H 烷基化反应. 当使用重氮化丙二酸亚异丙酯作为反应底物, 在甲醇中能够获得相应的芳基乙酸酯衍生物. 当使用重氮化丙二酸酯作为反应底物, 在 1,2-二氯乙烷中能够获得相应的 C—H 烷基化产物.

图式 15 可能的机理

Scheme 15 Proposed mechanism

图式 16 铑催化 2-芳基苯并噻吩的 C—H 烷基化反应

Scheme 16 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation of 2-arylbenzothiazole

在过渡金属催化 C—H 活化反应中, 同一个催化体系中仅能活化一个 C—H 键或两个化学环境相同的 C—H 键。但是, 在同一个催化体系中能否实现化学环境不同的两个或多个 C—H 键的活化? 针对这一挑战, 2015 年, 我们^[39]发展了 *N*-噻唑吡啶与重氮化合物在 $[\text{Cp}^*\text{-RhCl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 催化体系下, 成功实现了在同一个催化体系中对吡啶的 C(2)位和 C(7)位的 C—H 键的直接烷基化反应(Eq. 11)。底物官能团的适用性非常好, 取代基位置的可以从吡啶环的 C(3)变换到 C(6)位。在优化吡啶氮原子上取代基的实验中, 我们发现具有两个氮原子的噻唑基团比一个氮原子的吡啶要好, 推测可能的是噻唑导向基具有两个氮原子, 能够有利于六元环铑中间体的形成, 促进第二步 C—H 活化的进行。

对于两根化学环境完全不同的 C—H 键, 在同一个催化体系中是被同时活化还是优先活化其中一根 C—H 键, 我们通过实验现象进行了解释(Eq. 12)。当反应进行 3 h 后, 我们发现反应体系中仅有吡啶 C(2)位烷基化产物和 C(2)和 C(7)双烷基化的产物, 并没有 C(7)位烷基化

产物形成。并且在标准的反应条件下, 吡啶 C(2)位单烷基化的产物能够与重氮化合物反应, 以 97% 的收率获得了双烷基化的产物(Eq. 13)。以上的实验能够充分证明两根化学环境完全不同的 C—H 键在同一个催化体系中被活化的次序。

2 C—H 烷基化/环化反应

2.1 五元环

2013 年, Rovis 等^[40]首次报道了 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化 *N*-特戊酰氧基苯甲酰胺与重氮化苯乙酸酯的 C—H 烷基化/环化反应(Eq. 14). 反应无需任何氧化剂, 也不需要加入 Ag(I) 添加剂. 在乙腈溶剂中, 室温条件下, 能够获得一系列的异吲哚啉-1-酮化合物. 值得一提的是, 底物适用范围非常广, 当使用重氮化氧化吲哚作为反应底物时, 能够获得螺环结构化合物. 具有三氟甲基基团的重氮化合物, 也能够在此反应中得到很好地适用.

通过竞争性的实验发现具有吸电子基团的底物反应速度快(Eq. 15), 并且发现在标准的反应条件下, 反应进行 15 min 后, 动力学同位素指数为 2.6 (Eq. 16). 因此,

该反应的 C—H 键活化是反应的关键步骤, 并且倾向于活化酸性更强的 C—H 键, 推测 C—H 活化步骤可能是协同金属化去质子的过程.

几乎在同一时期, Yu 小组^[41]在前期工作基础之上, 继续研究了重氮化丙二酸酯参与的 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化 *N*-乙酰氧基苯甲酰胺的 C—H 烷基化反应(Eq. 17). 反应无需额外的添加剂和氧化剂, 能够获得一系列的五元环状的异吲哚啉-1-酮衍生物. 此反应条件与 Rovis 等报道的有所不同, 使用 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$ 作为催化剂, THF 作为反应溶剂. 当使用氧化吲哚衍生的重氮化合物时, 也能够获得具有螺环结构的产物.

反应过程可能是(Scheme 17): 首先, 具有亲电性的催化剂 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$ 与底物发生 C—H 活化, 形成了五

图式 17 可能的机理

Scheme 17 Proposed mechanism

元环状铑络合物 **A**。然后，重氮化丙二酸酯与铑络合物 **A** 配位，释放氮气后形成了铑卡宾中间体 **C**。接着发生迁移插入反应形成六元环状铑络合物 **D**。最后，质子化形成异吲哚-1-酮化合物。

Fischer 吲哚合成是获得吲哚化合物的经典方法之一，其中苯肼是合成步骤中重要原料。2013 年，Glorius 小组^[42]利用乙酰苯肼与炔烃发生 C—H 活化/环化反应，构建了一系列吲哚化合物。至此之后，苯肼再次引起了合成工作者的关注。2014 年，Wang 等^[43]发展了 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化乙酰苯肼与重氮化乙酰乙酸酯的 C—H 烷基化/环化反应，能够获得一系列 2,3-二取代的吲哚化

合物(Eq. 18)。该反应的最大特色就是使用 H_2O 作为反应溶剂。该方法为多取代吲哚的合成提供了一种新的方法。反应中添加 50 mol% 的 HOAc 能够显著的提高反应收率，推测可能是 HOAc 有助于发生分子内的关环反应。

反应也经历 C—H 活化(金属化)、铑卡宾形成，以及迁移插入、质子化四个关键步骤形成 C—H 烷基化产物 **D**。然后，在 HOAc 的作用下产物发生烯醇异构，随后经过分子内脱水形成 2,3-二取代吲哚(Scheme 18)。

区域选择性和立体选择性是 C—H 反应一直需要解决的问题。通过取代基位阻作用，导向基团的调控，催

图式 18 可能的机理

Scheme 18 Proposed mechanism

化体系的优化能够较好地解决区域选择性问题。但是，在立体选择性方面仍然缺少有效的解决方法。Yu 小组^[44]使用手性配体的策略，使金属催化剂在 C—H 活化过程中产生手性环境，从而解决了 C—H 活化反应中对映选择性的问题。与使用手性配体策略实现对映选择性有所不同，Cramer 小组^[45]的策略是在催化剂的配体 Cp 上进行修饰。通过轴手性骨架的引入，设计合成了一系列具有手性 Cp 配体的一价铑络合物(Eq. 19)。这些铑络合物能够有效催化 *N*-特戊酰氧基苯甲酰胺与重氮化乙酰乙酸乙酯的对映选择性 C—H 烷基化反应，对映选择性最

高可达 94%。但是重氮化合物具有一定的局限性，酯基部分需使用具有较大位阻效应的 2,4-二甲基-3-戊酯。

多环吡啶骨架被认为是发现新型药物先导分子的“优势结构”，其化学合成一直吸引着化学家们的广泛研究兴趣^[46]。2014 年，Cui 小组^[47]将具有 N—O 结构的氧化型导向基引入到吡啶中，并利用 Rovis 等发展的催化体系，实现了重氮化苯乙酸乙酯参与的 C—H 烷基化/环化反应，一系列结构新型的多环吡啶骨架在温和的反应条件下被构建(Eq. 20)。特别是能够合成具有螺环结构的

多环吲哚, 此方法也同样适用于具有相同五元环结构的吡咯衍生物。

在此工作基础之上, Cui 等^[48]于 2015 年发展了一锅的 Rh(III)催化 *N*-特戊酰氧基苯甲酰胺、芳基酮和水合肼的 C—H 烷基化/环化反应, 构建了异吲哚-1-酮衍生物(Eq. 21)。使用芳基酮作为原位形成重氮化合物的原料, 使得该反应的底物范围得到进一步扩展。各种烷基酮、杂芳基酮、环状酮、淀红等化合物都能够得到较好的应用。

芳基酮与水合肼在 HOAc 的促进下形成腙, 随后在 MnO₂ 的氧化作用下原位形成重氮化合物, 然后再参与 C—H 活化/环化反应中。为了取得较好的效果, 需使用大大过量的 MnO₂; 降低 MnO₂ 用量时, 收率有了明显的降低(Scheme 19)。

从以上介绍的例子可以看到, 新型催化模式下重氮化合物参与的 C—H 活化反应涉及的都是芳烃或杂芳烃的 C(sp²)—H 键。2015 年, Zhou 及其合作者^[49]首次报道了 [Cp*RhCl₂]₂ 催化 *N,N*-二甲基萘胺氮氧化合物的 C—H 键烷基化/环化反应, 能够与重氮丙二酸酯作用形成吲哚啉化合物(Eq. 22)。

作者对萘胺的氮基团能够促进 C—H 键烷基化/环化反应给予了如下的解释(Scheme 20): 氮基官能团导向催化剂 [Cp*Rh(III)] 发生 C—H 键活化形成五元铑络合物 **A**。随后, 络合物 **A** 与重氮化合物配位, 经过迁移插入形成六元环铑络合物 **B** 并释放氮气。乙酸负离子夺取甲基氢后形成了中间体 **C**, 经还原消除形成中间体 **D** 以及一价铑物种 [Cp*Rh(I)]。中间体 **D** 发生 N—O 键断裂形成产物, 并且 [Cp*Rh(I)] 被氧化为三价铑 [Cp*Rh(III)]。中间体 **C** 也可能通过分子内重排反应形成中间体 **E**, 经历质子化后能够提供亚胺离子中间体 **F**。对亚胺离子的分子内亲核加成可以形成产物。而中间体

E 也可以通过中间体 **C** 经过 polonovski 反应产生。

最近, Zhou 等^[50]报道了第一例的 Rh(III)催化的苯基硝酮与重氮羧酸酯的 C—H 活化/环化反应(Scheme 21)。在氮基导向基的作用下, 具有各种取代基的苯基硝酮都能够转化为 3*H*-吲哚氮氧化物, 该方法最大的特点是反应能够在室温下进行。进一步研究发现: 其他反应条件不变, 仅将添加剂乙酸银更换为特戊酸时, 苯基硝酮也能够与重氮羧酸酯顺利发生反应, 获得多取代的 *N*-羟基吲哚啉衍生物。此外, 在室温条件下, *N*-羟基吲哚啉能够被乙酸银氧化为 3*H*-吲哚氮氧化物。因此, 推测反应过程中有 *N*-羟基吲哚啉中间产物的形成。

N-羟基吲哚具有较好的生物活性, 但是缺少有效的合成方法。作者利用该合成策略, 实现了一锅法制备 *N*-羟基吲哚衍生物(Eq. 23)。在标准的反应条件下, 苯基硝酮与重氮羧酸甲酯进行反应, 并形成相应的 3*H*-吲哚氮氧化物。随后在 6 mol/L 的 HCl 以及 80 °C 的条件下, 进一步的转化为 *N*-羟基吲哚。

通过氢氘交换实验和动力学同位素效应研究, 作者推测了反应的机理(Scheme 22)。氮基导向基的辅助下, 催化剂与底物经历 C—H 活化过程形成五元环状铑金属络合物 **A**。随后, 络合物 **A** 与重氮化合物作用形成铑卡宾中间体 **B**。经迁移插入形成六元环状铑络合物 **C**。铑络合物 **C** 的 C(sp³)—Rh 键加成到亚胺基团上, 再经过质子化能够产生中间产物 **D**。最后, 中间产物 **D** 能够被乙酸银氧化为 3*H*-吲哚氮氧化物 **E**。

2.2 六元环

早在 2012 年, Yu 小组发表的 Rh(III)催化苯乙酮脎与重氮化丙二酸酯的 C—H 烷基化反应的研究论文中, 就已报道了重氮化丙二酸酯参与的 C—H 活化/环化反应。在最优的反应条件下, 当使用 *N*-甲基苄胺作为反应

图式 19 可能的机理

Scheme 19 Proposed mechanism

图式 20 可能的机理

Scheme 20 Proposed mechanism

图式 21 铑催化苯基硝酮的 C—H 烷基化/环化反应

Scheme 21 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation/cyclization of nitrones

图式 22 可能的机理

Scheme 22 Proposed mechanism

底物时, 就能获得 C—H 烷基化/环化的产物—异喹啉酮 (Eq. 24). 虽然作者仅仅报道了几个例子, 但是这一反应的发现为 C—H 烷基化/环化反应的发展奠定了基础.

喹啉和吡啶的氮氧化物是一类具有生物活性的化合物, 也是一种性能优良的配体, 并作为一种非常有价值的合成中间体被应用与喹啉和吡啶的官能化反应中^[51]. 获得这类化合物的主要方法是喹啉或吡啶的氧

化反应, 而从头构建这类化合物的方法却很少. 2013 年, Glorius 小组^[52]报道了铑(III)催化肟与重氮化乙酰乙酸乙酯衍生的 C—H 活化/环化反应, 成功地制备了各种多取代的喹啉或吡啶的氮氧化物 (Eq. 25). 当底物为芳香醛或酮肟时, 反应产生喹啉的氮氧化物; 当底物为不饱和醛或酮肟时, 反应可以获得吡啶的氮氧化物. 感到意外的是, 调节肟上氮原子上的取代基为氢原子时, 反应

能够获得多取代的喹啉化合物(Eq. 26).

具有烯基官能团的重氮化合物在铑催化剂的作用下, 很容易发生经典的卡宾环化反应形成五元环结构的化合物. 作者通过设计实验对反应机理进行了研究, 将具有烯基结构的重氮化合物和苯乙酮肟在标准条件下进行反应, 能以 74% 的收率获得了预期的喹啉氮氧化物, 仅有痕量的五元环结构的化合物(Eq. 27). 此实验也充分说明在该催化体系下, C—H 活化反应这一步形成速度要比铑卡宾形成速度要快. 通过动力学同位素效应实验, 也证明了 C—H 活化反应是整个反应过程的决速步骤.

在此基础之上, Glorius 等提出如下的反应机理 (Scheme 23): 首先活性铑催化剂与底物发生 C—H 活化反应形成五元环状铑络合物 **A**. 随后与重氮化合物的反应形成了铑卡宾中间体, 经迁移插入形成六元环状铑络合物 **B**. 质子化能够产生 C—H 烷基化的产物 **C**. 烯醇异构能将化合物 **C** 能转化为中间体 **D**. 通过分子内的电环化反应或亲核性进攻能够形成中间体 **E**, 随后脱水获得最终的产物.

自 Yu 和 Glorius 两个小组的研究之后, 重氮参与的 C—H 活化/环化反应构建六元环状化合物掀起了一阵研究热潮. 2015 年, Yi 等^[53]使用重氮化丙二酸亚异丙酯作

图式 23 可能的机理
Scheme 23 Proposed mechanism

为重氮底物, 发展了 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$ 催化的 *N*-甲氧基苯甲酰胺的 C—H 活化/环化反应, 能够较好地获得 *N*-甲氧基的喹啉酮(Scheme 24). 作者扩展了该反应的应用: 在最优的催化条件下, 使用市售的药物依达拉奉的类似物作为反应底物, 与重氮化丙二酸亚异丙酯能够顺利的反应, 获得新型的六元环结构.

三价铑催化下重氮化合物参与的 C—H 活化/环化反应已经成为了一种有效的工具, 用于构建具有各种生物活性的杂环化合物. 基于这些杂环化合物的表现出的优良活性, Liu 等^[54]发展了一例 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化下 *N*-吡

咯烷苯甲酰胺与重氮羧酸酯的 C—H 活化/环化反应, 成功构建了异色满类化合物(Eq. 28). 作者对苯甲酰胺氮原子上取代基进行了大量筛选, 最终发现为吡咯烷时, 效果最好. 在条件优化过程中, 也发现使用 Ac_2O 和 HOAc 混合添加剂对提高反应的收率起着非常重要的作用. 在这一串联的催化体系中, 能够高效地断裂苯环上 C—H 键的同时还形成了 C—C 和 C—O 键. 值得提出的是, 该反应也能够成功应用于烯烃的末端的 C—H 键活化, 合成各种取代的 α -吡喃酮.

该反应机理如下(Scheme 25): 催化剂 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$

图式 24 铑催化 *N*-甲氧基苯甲酰胺和依达拉奉的 C—H 烷基化反应

Scheme 24 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation of *N*-methoxybenzamide and edaravone

图式 25 可能的机理

Scheme 25 Proposed mechanism

与底物经过 C—H 活化、铈卡宾形成、迁移插入三个关键步骤后能够产生六元环铈络合物 **C**，接下来可以通过两种途径形成产物。途径一：铈络合物 **C** 烯醇异构化产生中间体 **D**，然后在酸的作用下发生分子内的环化并消除一分子的吡咯烷形成异色满衍生物。途径二：铈络合物 **C** 可能被质子化后形成了 C—H 烷基化产物 **E**，经过烯醇异构化，分子内环化消除吡咯，形成了异色满衍生物。在反应过程中，可以通过气相色谱(GC)检测到吡咯烷分子的形成，从而对推测的反应历程给予了一定的证明。

Rh(III)/Ag(I)和 Ir(III)/Ag(I)已经作为一种成熟的催化体系，能够实现芳烃或杂芳烃的 C—H 烷基化反应。但是，发展新型、高效催化体系促进重氮化合物在 C—H 活化领域的发展仍然十分必要。2015 年，Glorius 等^[55]发展了第一例钴(III)催化芳基吡啶与重氮羧酸酯发生的 C—H 烷基化/环化反应，获得一类新型的具有扩展带 π 体系的共轭分子(Eq. 29)。在条件优化过程中，发现三氟乙醇能够较好地促进反应的进行。反应使用钴催化剂

的效果要比铈催化剂的好， $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化剂仅仅能够获得直接 C—H 烷基化产物，不能够发生后续环化反应。底物的适用范围非常广泛，无论苯环上具有供电子基团，还是吸电子基团，反应都能够给出较好的收率。并且该催化体系也能够使噻吩底物发生 C—H 烷基化反应。反应的底物 C—H 键不仅局限于芳香或杂芳香的 C—H 键，对于烯烃的 C—H 键也能够取得较好的效果。

该反应的机理可能是 (Scheme 26)：活性的 $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 催化剂与 2-芳基吡啶发生 C—H 活化，形成五元环铈络合物 **A**。然后，与重氮化合物发生反应形成铈卡宾中间体 **B**。随后，发生迁移插入反应形成中间体 **C**，被质子化后形成了 C—H 烷基化产物 **D**。活性的 $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 能够起到 Lewis 酸的作用，促进化合物 **D** 进行分子内的环化，异构化形成最终的产物。因此， $\text{Cp}^*\text{Co(III)}$ 在整个反应中起到两个作用，一方面作为金属催化剂实现 C—H 活化反应，另一方面作为 Lewis 催化剂辅助分子内的环化反应。

图式 26 可能的机理

Scheme 26 Proposed mechanism

2015 年, Bolm 小组^[56]报道了磺酰亚胺与重氮化羧酸酯的 C—H 烷基化/环化反应, 能够获得一系列的 1,2-苯并噻嗪(Scheme 27). 在反应条件优化过程中, 使用 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 作为催化剂, 反应仅有痕量的产物形成. 当使用 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][(\text{SbF}_6)_2]$ 作为催化剂时, 反应不仅能够 1 h 内完成, 并且收率高达 99%. 作者认为磺酰亚胺中的亚胺官能团能够有效地导向邻位 C—H 键活化, 经过铑卡宾中间体、迁移插入反应、质子化等关键步骤形成 C—H 烷基化产物, 最后通过分子内环化脱水形成产物.

2015 年, Lee 小组^[57]和 Kim 小组^[34]同时报道了 $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$ 催化体系下的偶氮苯与重氮化丙二酸亚异丙酯的 C—H 烷基化/环化反应, 能够合成一系列的噻啉-3-酮化合物(Eq. 30). 底物适用范围较广, 苯环上无论具有供电子基团还是吸电子基团都能够很好参与反应. 不对称的偶氮苯进行反应时, C—H 活化易发生在富电子的苯环上, 并且苯环上具有卤素的有利于 C—H 活化进行.

$[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 在 AgSbF_6 作用下形成活性的铑催化物种, 与偶氮苯发生 C—H 活化反应形成了五元环铑属络合物 **A**, 重氮化丙二酸亚异丙酯与铑属络合物 **A** 发生配位, 通过释放氮气形成铑金属卡宾 **C**. 铑金属卡宾 **C** 经过迁移插入形成六元环铑络合物 **D**. 质子化后形成直接 C—H 烷基化的产物 **E** 并释放出催化物种. 在溶剂乙醇的条件下, 发生分子内的关环和异构化反应形成产物(Scheme 28).

2015 年, Wang 等^[58]通过精心的设计, 使用重氮化

不饱和醛作为偶联试剂, 在 $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3][(\text{SbF}_6)_2]/\text{Brønsted}$ 酸的共同催化作用下, 能够与 *N*-噻啉咪唑发生选择性 C2-H 烷基化/环化反应(Eq. 31). 具有各种官能团的噻啉化合物被高效地合成. 作者对各种 Brønsted 酸催化剂进行了筛选, 最终发现使用 10 mol% 的 $(\text{PhO})_2\text{POOH}$ 能够使反应收率达到 90% 以上.

作者认为反应过程是三价铑催化剂在噻啉基团的导向作用下, 经历 C—H 活化、铑卡宾形成、迁移插入、质子化等关键步骤实现了对咪唑的 C2-H 选择性的 C—H 烷基化反应(Scheme 29). 产生的 C—H 烷基化产物 **D** 是不稳定的混合物, 无法提纯表征并存在双键异构化现象. 通过 TLC 检测发现这些中间体在 Brønsted 酸的催化下可以发生咪唑分子内的付-克烷基化反应, 然后分子内脱水形成最终的噻啉化合物.

2.3 七元环

从上述的例子中可以看到, 重氮参与的 C—H 烷基化/环化形成的产物以五元和六元环结构为主, 而构建具有七元、八元等中环结构是比较困难的. 2013 年, Cui 小组^[59]首次利用具有烯基结构的重氮化羧酸酯作为偶联底物, 发展了 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 催化苯甲酰胺的 C—H 活化环化反应, 成功的构建的一系列七元环状的己内酰胺化合物(Scheme 30). 反应条件温和, 能在室温条件下进行. 反应收率高, 最高收率可达 97%. 底物的官能团兼容性好, 七元环己内酰胺分子内的碳碳双键很容易进一步的官能化. 例如, 可以被间氯过氧苯甲酸氧化转化为环氧乙烷.

图式 27 铑催化 NH-亚磺亚胺的 C—H 烷基化/环化反应

Scheme 27 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation/cyclization of NH-sulfoximine

图式 28 可能的机理

Scheme 28 Proposed mechanism

图式 29 可能的机理

Scheme 29 Proposed mechanism

图式 30 铑催化苯甲酰胺的 C—H 烷基化/环化反应

Scheme 30 Rh(III)-catalyzed C—H alkylation/cyclization of benzamides and vinylcarbenoids

作者从反应机理上对七元环的形成过程进行了解释(Scheme 31). 铑(III)催化剂与苯甲酰胺发生 C—H 活化反应产生了五元环铑络合物 **A**. 随后与乙烯基重氮羧酸酯形成铑卡宾 **C**. 铑卡宾 **C** 可以发生芳基迁移插入反应产生六元环状铑络合物 **D**. 中间体 **D** 经历烯丙基插入产生中间体 **E**, 质子化后形成七元环状化合物.

3 结论与展望

本文主要论述了在各种类型的含氮、氧的导向基团作用下, 重氮化合物参与的过渡金属催化 C—H 烷基化反应以及 C—H 烷基化/环化反应. 近些年, 在铑(III)、依(III)和钴(III)催化下的偶氮参与的 C—H 活化反应已经取得了一些令人瞩目的成果. 但是, 作为年轻的且有活力的研究领域, 该类型的反应还存在很多方面值得深入研究和发展的. 从已有的研究成果中不难分析出以下几

点结论: (1) 催化剂方面, 主要利用 Rh(III)络合物, 少数使用 Ir(III)络合物和 Co(III)络合物; 仍需要发展价格低廉的金属催化剂以及高活性的催化体系. (2) C—H 键的类型, 主要活化的是芳烃的 C(sp²)—H 键, 而 C(sp³)—H 的烷基化反应仍需要进一步研究. (3) 手性合成方面, 绝大多数报道为非手性的, 而对映选择性的研究较少. (4) 底物方面, 除苯系芳烃外, 杂环芳烃主要是五元杂环结构的化合物, 如吡啶、呋喃、吡咯、噻吩等, 而重要的六元含氮杂环, 如吡啶、喹啉、吡嗪等未见有报道. (5) 产物方面, 多数合成五元、六元环结构的化合物, 七元或更大环结构仍然难以构建. (6) 反应条件方面, 尽管该类型的反应温度需求不高, 也可以在室温进行; 反应介质也可以使用醇类作为溶剂, 但是使用水作为溶剂的报道很少. 在未来, 重氮化合物参与的 C—H 活化反应将在以上六个方面继续得到发展.

图式 31 可能的机理

Scheme 31 Proposed mechanism

References

- [1] (a) Cho, S. H.; Kim, J. Y.; Kwak, J.; Chang, S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068.
(b) Rodríguez, N.; Goossen, L. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030.
(c) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215.
(d) Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417.
(e) Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.
- [2] (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
(b) Lu, X. *Prog. Chem.* **1998**, *10*, 123 (in Chinese).
(陆熙炎, 化学进展, **1998**, *10*, 123.)
(c) You, S.-L.; Xia, J.-B. *Top. Curr. Chem.* **2009**, *292*, 165.
(d) Luo, H.; Zhang, Z.; Liu, H.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 802 (in Chinese).
(罗海清, 张志鹏, 刘海东, 柳辉金, 有机化学, **2015**, *35*, 802.)
(e) Zhang, J.; Lu, Q.; Liu, C.; Lei, A. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 743 (in Chinese).
(张剑, 陆庆全, 刘超, 雷爱文, 有机化学, **2015**, *35*, 743.)
- [3] (a) Godula, K.; Sames, D. *Science* **2006**, *312*, 67.
(b) Stuart, D. R.; Fagnou, K. *Science* **2007**, *316*, 1172.
(c) Phipps, R. J.; Gaunt, M. J. *Science* **2009**, *323*, 1593.
(d) Leow, D.; Li, G.; Mei, T.-S.; Yu, J.-Q. *Nature* **2012**, *486*, 518.
(e) Tang, R.-Y.; Li, G.; Yu, J.-Q. *Nature* **2014**, *507*, 215.
- [4] (a) Kakiuchi, F.; Murai, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 826.
(b) Daugulis, O.; Do, H. Q.; Shabashov, D. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074.
(c) Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.
(d) Song, G.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651.
(e) Ackermann, L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281.
(f) Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W.; Liu, Z.; Zhang, Y. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107.
- [5] (a) Xu, J.; Wei, Z.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1208 (in Chinese).
(徐娟, 魏真, 李加荣, 有机化学, **2012**, *32*, 1208.)
(b) Yu, H.; Su, S.; Zhang, C.; Dang, Z.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1628 (in Chinese).
(于海珠, 苏圣钦, 张弛, 党智敏, 有机化学, **2013**, *33*, 1628.)
(c) Li, D.; He, C.; Cai, H.; Wang, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 203 (in Chinese).
(李丹丹, 何程林, 蔡海婷, 王官武, 有机化学, **2013**, *33*, 203.)
(d) Hu, Z.; Tong, X.; Liu, G. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 539 (in Chinese).
(胡志勇, 童晓峰, 刘桂霞, 有机化学, **2015**, *35*, 539.)
(e) Zhang, B.; Guan, H.; Liu, B.; Shi, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1487 (in Chinese).
(张博, 管晗曦, 刘斌, 史炳锋, 有机化学, **2014**, *34*, 1487.)
- [6] (a) Chen, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634.
(b) Wang, D.-H.; Wasa, M.; Giri, R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190.
- [7] Chen, X.; Li, J.-J.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78.
- [8] Ackermann, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866.
- [9] Lee, D.-H.; Kwon, K.-H.; Yi, C.-S. *Science* **2011**, *333*, 1613.
- [10] (a) Colby, D. A.; Tsai, A. S.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814.
(b) Li, Y.; Li, B.-J.; Wang, W.-H.; Huang, W.-P.; Zhang, X.-S.; Chen, K.; Shi, Z.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 2115.
- [11] (a) Yu, S.-C.; Ma, S.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2002**, *22*, 307 (in Chinese).
(余世超, 麻生明, 有机化学, **2002**, *22*, 307.)
(b) Colby, D. A.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624.
(c) Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507.
(d) Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577.
(e) Hu, F.; Xia, Y.; Ma, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7986.
(f) Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236.
- [12] Pan, S.; Shibata, T. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 704.
- [13] (a) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417.
(b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
(c) Davies, H. M. L.; Hedley, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1109.
(d) Chen, B.; Liang, F.-T.; Hou, Y.-H.; Wang, J.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 433 (in Chinese).
(陈葆, 梁锋廷, 侯益华, 王剑波, 有机化学, **2000**, *20*, 433.)
- [14] Chan, W.-W.; Lo, S.-F.; Zhou, Z.; Yu, W.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13565.
- [15] Yu, X.; Yu, S.; Xiao, J.; Wan, B.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5444.
- [16] Wu, J.; Cui, X.; Chen, L.; Jiang, G.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13888.
- [17] Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908.
- [18] Hu, F.; Xia, Y.; Ye, F.; Liu, Z.; Ma, C.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1364.
- [19] Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873.
- [20] Shi, J.; Yan, Y.; Li, Q.; Xu, H. E.; Yi, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6483.
- [21] (a) Kimyonok, A.; Wang, X. Y.; Weck, M. *Polym. Rev.* **2006**, *46*, 47.
(b) Yan, G.; Borah, A. J.; Yang, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2375.
- [22] Liu, Y.; Zhang, Y.; Fei, H.; Jin, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 267 (in Chinese).
(刘雅莉, 张韻慧, 费红艳, 晋兴华, 有机化学, **2013**, *33*, 267.)
- [23] Jeong, J.; Patel, P.; Hwang, H.; Chang, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4598.
- [24] (a) Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Synthesis* **2009**, 3003.
(b) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Li, W.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8909.
- [25] Song, Z.; Samanta, R.; Antonchick, A. P. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5662.
- [26] Ai, W.; Yang, X.; Wu, Y.; Wang, X.; Li, Y.; Yang, Y.; Zhou, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17653.
- [27] Xia, Y.; Liu, Z.; Feng, S.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 223.
- [28] Zhou, J.; Shi, J.; Liu, X.; Jia, J.; Song, H.; Xu, H. E.; Yi, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5868.
- [29] (a) Nie, J.; Guo, H.; Cahard, D.; Ma, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.
(b) Qing, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 815 (in Chinese).
(卿凤翎, 有机化学, **2012**, *32*, 815.)
(c) Pan, F.; Shi, Z. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1679 (in Chinese).
(潘菲, 施章杰, 化学学报, **2012**, *70*, 1679.)
(d) Lü, C.; Shen, Q.; Liu, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 1380 (in Chinese).
(吕翠萍, 沈其龙, 刘丹, 有机化学, **2012**, *32*, 1380.)
- [30] Iagafarova, I. E.; Vorobyeva, D. V.; Peregodov, A. S.; Osipov, S. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4950.
- [31] Liu, X.-G.; Zhang, S.-S.; Wu, J.-Q.; Li, Q.; Wang, H. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4093.
- [32] (a) Li, H.; Li, P.; Zhao, Q.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9170.
(b) Li, H.; Xi, X.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4218.
(c) Lian, Y.; Bergman, R. G.; Lavis, L. D.; Ellman, J. A. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7122.
- [34] Sharma, S.; Han, S. H.; Han, S.; Ji, W.; Oh, J.; Lee, S.-Y.; Oh, J. S.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2852.
- [35] (a) Zhou, J.; He, J.; Wang, B.; Yang, W.; Ren, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6868.
(b) Wang, C.; Chen, H.; Wang, Z.; Chen, J.; Huang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7242.
(c) Wang, C.; Sun, H.; Fang, Y.; Huang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 5795.
- [36] Wang, D.; Cui, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2725.
- [37] Zhang, S.-S.; Jiang, C.-Y.; Wu, J.-Q.; Liu, X.-G.; Li, Q.; Huang, Z.-S.; Li, D.; Wang, H. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10240.
- [38] Choi, M.; Park, J.; Mishra, N. K.; Lee, S.-Y.; Kim, J. H.; Jeong, K. M.; Lee, J.; Jung, Y. H.; Kim, I. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4678.
- [39] Wang, L.; Li, Z.; Qu, X.; Peng, W.-M.; Hu, S.-Q.; Wang, H.-B. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6214.
- [40] Hyster, T. K.; Ruhl, K. E.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5364.
- [41] Lam, H.-W.; Man, K.-Y.; Chan, W.-W.; Zhou, Z.; Yu, W.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4112.
- [42] Zhao, D.; Shi, Z.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12426.
- [43] Liang, Y.; Yu, K.; Li, B.; Xu, S.; Song, H.; Wang, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6130.
- [44] (a) Giri, R.; Shi, B.-F.; Engle, K. M.; Maugel, N.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242.
(b) Chu, L.; Xiao, K.-J.; Yu, J.-Q. *Science* **2014**, *346*, 451.
(c) Shibata, T.; Shizuno, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5410.
- [45] Ye, B.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7896.
- [46] (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
(b) Wang, L.; Guo, W.; Zhang, X.-X.; Xia, X.-D.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 740.
(c) Xie, W.; Zuo, Z.; Zi, W.; Ma, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 869 (in Chinese).
- (谢卫青, 左智伟, 资伟伟, 马大为, 有机化学, **2013**, *33*, 869.)
- (d) Zhang, D.; Qin, Y. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 147 (in Chinese).
- (张丹, 秦勇, 化学学报, **2013**, *71*, 147.)
- (e) Wang, L.; Qu, X.; Li, Z.; Peng, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 688 (in Chinese).
- (王亮, 瞿星, 李站, 彭望明, 有机化学, **2015**, *35*, 688.)
- [47] Zhang, Y.; Zheng, J.; Cui, S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6490.
- [48] Zhang, Y.; Wang, D.; Cui, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2494.
- [49] Zhou, B.; Chen, Z.; Yang, Y.; Ai, W.; Tang, H.; Wu, Y.; Zhu, W.; Li, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12121.
- [50] Yang, Y.; Wang, X.; Li, Y.; Zhou, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15400.
- [51] (a) Du, D.; Fang, J.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1318 (in Chinese).
(杜鼎, 方建新, 有机化学, **2007**, *27*, 1318.)
(b) Zhou, Y.-D.; Zeng, H.-P.; Jing, H.-L.; Yuan, G.-Z.; Ouyang, X.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 783 (in Chinese).
(周亚东, 曾和平, 靖慧莲, 袁国赞, 欧阳新华, 有机化学, **2006**, *26*, 783.)
(c) Bagley, M. C.; Glover, C.; Merritt, E. A. *Synlett* **2007**, 2459.
(d) Henry, G. D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6043.
(e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627.
- [52] Shi, Z.; Koester, D. C. Bouladakis-Arapinis, M.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12204.
- [53] Shi, J.; Zhou, J.; Yan, Y.; Jia, J.; Liu, X.; Song, H.; Xu, H. E.; Yi, W. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 668.
- [54] Li, X. G.; Sun, M.; Liu, K.; Jin, Q.; Liu, P. N. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 2380.
- [55] Zhao, D.; Kim, J. H.; Stegemann, L.; Strassert, C. A.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4508.
- [56] Cheng, Y.; Bolm, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 12349.
- [57] Son, J.-Y.; Kim, S.; Jeon, W. H.; Lee, P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2518.
- [58] Wu, J.-Q.; Yang, Z.; Zhang, S.-S.; Jiang, C.-Y.; Li, Q.; Huang, Z.-S.; Wang, H. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6453.
- [59] Cui, S.; Zhang, Y.; Wang, D.; Wu, Q. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3912.
- (Lu, Y.)