钴催化 C—H 胺化反应的研究进展

孙义明^a 丁奇峰^a 于 杨^c 何益得^{*,c} 黄 菲^{*,a,b}(^a 南京工业大学药学院 南京 211816)(^b 南京师范大学食品与制药工程学院 南京 210023)(^c 南京工业大学环境科学与工程学院 南京 211816)

摘要 胺基化合物在有机化学、药物化学和功能性材料领域中具有广泛的应用, C—N 键的高效构筑具有重要的研究意义. 传统的胺化反应构筑 C—N 键需要对底物进行预官能团化, 并且不可避免地生成定量的卤代物副产物, 而 C—H 胺化反应直接以碳氢化合物为原料, 反应具有“步骤”及“原子”经济性高的优点, 符合绿色化学理念. 过渡金属钴具有低毒、廉价的优势, 作为 C—H 胺化反应的催化剂展示了其独特的催化特性, 吸引了化学家们的关注. 主要总结近年来钴催化 C—H 胺化反应的研究进展, 同时对该研究领域所面临的挑战和发展前景进行总结和展望.

关键词 钴催化; C—H 胺化; 胺基化合物

Progress in Co-Catalyzed C—H Amination

Sun, Yiming^a Ding, Qifeng^a Yu, Yang^c He, Yide^{*,c} Huang, Fei^{*,a,b}(^a College of Pharmacy, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)(^b College of Food and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Normal University, Nanjing 210023)(^c School of Environmental and Engineering, Nanjing Tech University, Nanjing 211816)

Abstract Amino compounds have a wide range of applications in the fields of organic chemistry, medicinal chemistry and functional materials. The efficient construction of C—N bonds has important research significance. Conventional amination reactions to construct C—N bonds require pre-functionalization of the substrate and inevitably produce quantitative halogenate by-products. The C—H amination reaction is directly based on hydrocarbons. The reaction has the advantages of "step" and "atomic" economy, in line with the green chemistry concept. Transition metal cobalt has the advantage of low toxicity and low cost. As a catalyst for C—H amination reaction, it exhibits its unique catalytic properties and attracts the attention of chemists. The research progress of cobalt-catalyzed C—H amination in recent years is summarized. At the same time, the challenges and development prospects of the research field are summarized and forecasted.

Keywords cobalt catalysis; C—H amination; amino compound

胺基团作为重要的结构骨架^[1], 广泛存在于各种生物活性分子、药物分子和材料分子中. 图 1 列举了部分胺基类或含氮类化合物, 例如官能化的噻二嗪-1-氧化物 **A**, 在动物试验中表现出降血压活性, 其功能同 α -肾上腺素受体阻滞剂相似^[2]; 三环稠合亚砷亚胺 G δ 4962 **B** 是一种苯二氮草受体激动剂, 具有良好的抗焦虑和抗惊厥活性^[3]; 哌唑嗪 **C** 能降低心脏的前、后负荷, 也可以治疗心功能不全^[4]; 芳基醛腈 **D** 作为一类新

的无定形分子材料, 可以制作成更稳定的空穴传输分子材料^[5]. 因此, 高效且经济地合成胺基类化合物在药物化学、材料化学及有机化学领域受到广泛关注.

过渡金属催化 C—N 键胺化反应一般包括两种方法 (Scheme 1): (i) 卤代烷烃或卤代杂芳烃与胺化试剂交叉偶联反应^[6], 这类反应具有反应收率高, 选择性好, 底物普适性高且应用广泛等优点, 但是需要对底物进行预官能团化, 并且不可避免地产生定量的卤代物副产物.

* Corresponding authors. E-mail: huangfei0208@yeah.net; heyd@njtech.edu.cn

Received June 20, 2019; revised July 24, 2019; published online August 7, 2019.

Project supported by the Postdoctoral Science Foundation of China (No. 2019M651809), the Jiangsu Synergetic Innovation Center for Advanced Bio-manufacture (Nos. XTE1850, XTC1810), the Postdoctoral Science Foundation of Anhui Province (No. 2018B252) and the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20160989).

中国博士后科学基金(No. 2019M651809)、江苏省先进生物制造创新中心(Nos. XTE1850, XTC1810)、安徽省博士后科研活动经费(No. 2018B252)和江苏省自然科学基金青年基金(No. BK20160989)资助项目.

图1 含有胺基基团化合物
Figure 1 Amine group compound

图式1 C—N键合成方法
Scheme 1 Synthetic methods for C—N bonds

(ii)碳氢化合物与胺化试剂直接C—H胺化反应,大量的碳氢化合物可以作为反应底物,此反应不需要预先安装功能性官能团,具有步骤及原子经济性高等优点^[7]。

过渡金属催化C—H官能化反应,主要利用昂贵的第五周期(钌、铑、钯、银)或第六周期(铱、金)过渡金属作为催化剂^[8]。然而,在地球上具有丰富储量的第四周期过渡金属中,钴因低成本、低毒性和独特的催化反应性受到了越来越多的关注^[9]。钴元素符号为Co,位于元素周期表第四周期、第VIII族,原子序数为27,外层电子排布 $3d^7 4s^2$,常见化合价为+2和+3。钴是一种银白色铁磁性金属,比较硬而脆,在常温下不和水反应,在潮湿的空气中也很稳定。

廉价、低毒的钴作为催化剂,可以实现 $C(sp^2)$ —H胺化^[10]和 $C(sp^3)$ —H胺化^[11]反应。本文将围绕这两种反应类型综述钴催化C—H胺化反应的研究进展及其反应机理,并对该领域所面临的挑战及发展前景做了总结和展望。

1 Co催化 $C(sp^2)$ —H胺化反应

1.1 Co催化芳烃 $C(sp^2)$ —H胺化反应

2015年,Chang课题组^[12]报道了钴催化芳烃1与氨基甲酸酯C—H胺化反应(Scheme 2)。通过对氨基甲酸酯筛选,作者发现乙酰氧基氨基甲酸叔丁酯是最佳的胺化试剂,用其作为底物时,产物分离收率为88%,并且产生的副产物乙酸很容易去除。该反应以8 mol% $Cp^*Co(CO)_2I_2$ 作为最佳的催化剂,16 mol% $AgSbF_6$ 作为银添加剂,不需要外源氧化剂和碱,在60 °C温度下,以32%~88%的收率得到胺化产物3。该反应具有良好的官能团耐受性,可以耐受乙酰基、酯基、氯基和溴基等取代基。同时,作者利用具有生物活性的嘌呤作为导

图式2 钴催化芳烃和氨基甲酸酯C—H胺化反应
Scheme 2 Cobalt-catalyzed aromatic and carbamate C—H amination

向基时, 该反应仍具有良好的兼容性(甲氧基、二甲胺基和氯基).

2016 年, Glorius 课题组^[13]报道了利用钴催化亚胺导向芳烃 **4** 与二噁唑 **5** 生成喹啉化合物 **6** (Scheme 3). 通过对 $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ 、 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 和 $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2]$ 三种催化剂的筛选, 发现钴催化剂在该反应中催化效果最佳, 这是因为钴催化剂具有强路易斯酸性和对空间位阻的高敏感性. 该反应条件温和, 一步直接合成喹啉化合物, 分离收率高达 99%. 这一合成方法具有良好的底物普适性, 对于各种芳环、杂环以及脂肪烃都可得到较好的结果. 利用该策略生成的产物 **6a** 可以抑制花生四烯酸诱导的血小板聚集(Scheme 4). 喹啉化合物 **6** 通过水解可以合成具有生物和药物活性的喹啉酮衍生物. 产物 **6b**、**6c** 和 **6d** 在 pH 比色和 pH 发光传感器方面具有潜在应用. 证明了该合成方法具有一定的应用价值.

2016 年, Ackermann 课题组^[14]报道了钴催化亚胺酸酯导向苯甲亚胺类化合物 **9** 和二噁唑 C—H 胺化反应

(Scheme 5). 该反应不需要添加剂, 利用 5.0 mol% 的 $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CH}_3\text{CN})_3](\text{SbF}_6)_2$ 作为催化剂, 1,2-二氯乙烷 (DCE) 作为溶剂, 在 100 °C 的条件下高效地合成喹啉化合物 **10**. 该反应具有高官能团耐受性和优异化学选择性, 当化合物 **9** 的苯环上取代基为吸电子官能团(氟基、氯基、酯基、羰基和硝基)或供电子官能团(甲氧基)时, 收率中等至优秀; 对于具有间位取代基的底物, 反应选择性地发生在空间位阻较小的 C—H 键上. 若化合物 **9** 的苯环上取代基为强配位的 *N*-杂环(吡啶、嘧啶、吡嗪和吡啶)时, 钴(III)催化剂完全耐受这些具有导向作用的 *N*-杂环, 只生成喹啉化合物 **10**. 作者进行了分子间竞争实验, 首次确定了钴(III)催化 C—H 官能团化中不同 *N*-杂环导向基团的配位能力, 依次为亚氨酸酯 $\geq$ 吡啶 $\approx$ 吡啶 $>$ 噻唑 $>$ 嘧啶.

在 2017 年, 陈知远课题组^[15]使用 NH-亚磺酰亚胺 **11** 作为原料, 二噁唑 **5** 作为胺化试剂, 在 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 催化和微波辅助下一锅一步生成噻二嗪-1-氧化物 **12**

图式 3 钴催化芳香烃和二噁唑的胺化反应

Scheme 3 Amination of aromatic hydrocarbons and dioxazole catalyzed by Cobalt

图式 4 喹啉衍生物的应用

Scheme 4 Application of quinazoline derivatives

图式 5 钴催化亚胺酸酯导向 C—H 胺化

Scheme 5 Cobalt-catalyzed imidate-directed C-H amination

(Scheme 6). 该反应易于处理, 不需要外源氧化剂, 对空气中的水分或氧气不敏感. 反应产生的副产物为二氧化碳和水, 符合绿色化学的发展理念. 当反应规模放大到 1 mmol 时, 以 78% 的分离收率得到噻二嗪-1-氧化物.

图式 6 钴催化微波辅助胺化反应

Scheme 6 Cobalt-catalyzed microwave assisted amination

在底物拓展过程中, 无论底物上的取代基是吸电子基团(氟基、溴基和碘基)还是供电子基团(甲基和甲氧基), 都能以中等至优秀的收率得到目标产物. 这一新方法可以简单、高效地合成具有生物活性的噻二嗪-1-氧化物, 具有较好的实际应用价值.

作者提出如下反应机理(Scheme 7): 首先, 在 Piv-

图式 7 反应机理

Scheme 7 Proposed mechanism

OH 存在下, 中性络合物 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 与 AgNTf_2 反应产生阳离子物种 **13**; 然后, 物种 **13** 与亚磺酰亚胺 **11d** 进行亲电金属化得到五元钴化合物 **14**, 同时释放 PivOH 和 HNTf_2 . 胺化试剂与钴化合物 **14** 配位产生物种 **15**, 然后经历插入、脱水和环化反应生成产物 **12d**.

在 2017 年, 宋毛平课题组^[16]利用廉价的 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 催化 8-氨基喹啉导向未预活化的芳烃 **17** 和简单的苯胺 $\text{C}-\text{H}/\text{N}-\text{H}$ 交叉偶联反应(Scheme 8). 使用氧气作为氧化剂, 二茂铁(Cp_2Fe)作为助氧化剂, 六氟异丙醇作为促进剂, 在 100°C 条件下高化学选择性地生成三芳基胺 **19**, 分离收率高达 86%. 对底物进行拓展, 发现其可以兼容许多官能团, 譬如烷基、卤素、苯基、酯基和

图式 8 钴催化 8-氨基喹啉导向 C—H 胺化

Scheme 8 Cobalt-catalyzed 8-aminoquinoline-directed C—H amination

强配位基团(芳基吡啶和哌啶). 该方法可进行克级规模反应, 当芳烃 **17** 投加量为 4.0 mmol 时, 以 67% 的收率获得三芳基胺化合物. 利用 NaOH 水解芳烃 **19** 便可除去 8-氨基喹啉导向基团, 回收率高达 96%, 显示出该合成方法的应用潜力.

反应可能的机理如 Scheme 9 所示: 首先在 Cp_2Fe 和 O_2 存在下, 钴(II)盐被氧化成钴(III)物种, 其活化苯甲酰胺邻位 C—H 键形成三价钴络合物 **20**; 再与苯胺 **18a** 配位、去质子化得到中间体 **22**; 中间体 **22** 被氧化成钴(III)物种, 然后通过 C—H 键活化与苯甲酰胺配位, 生成中间体 **23**, 或者中间体 **22** 与络合物 **20** 之间配体交换生成中间体 **23**; 最后, 通过去质子化、还原消除获得胺化产物 **19a**.

图式 9 反应机理

Scheme 9 Proposed mechanism

2018 年, Ackermann 课题组^[17]报道了钴催化苯甲酰胺类化合物 **24** 和烷基胺 C—H 胺化反应(Scheme 10). $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 作为最佳催化剂, 利用廉价的电作为氧化剂^[18], 可再生的 γ -戊内酯(GVL)作为反应溶剂, KOAc 作为添加剂, 在 40°C 反应条件下生成芳胺化合物 **26**. 该反应不添加任何金属氧化剂, 避免产生化学计量的金属副产物, 生成的副产物为 H_2 , 符合原子经济性要求. 该策略具有高官能团耐受性, 能够耐受各种吸电子官能团(硫醚基、酯基和碘基)和给电子官能团(甲基和叔丁基), 分离收率最高达 83%.

1.2 Co 催化杂芳烃 $\text{C}(\text{sp}^2)-\text{H}$ 胺化反应

在 2014 年, Kanai 课题组^[19]利用 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 配合物作为阳离子 $\text{Co}(\text{III})$ 活性催化剂的前体, 嘧啶作为导向

图式 10 钴催化电化学氧化苯甲酰胺 C—H 胺化

Scheme 10 Cobalt-catalyzed electrooxidation of benzamide C—H amination

图式 11 钴催化吲哚和磺酰叠氮化物的胺化反应

Scheme 11 Amination of indole and sulfonyl azide catalyzed by cobalt

基, 定向催化吲哚 **27** 和磺酰叠氮化合物 **28** 胺化反应 (Scheme 11). AgSbF_6 作为银盐, KOAc 作为添加剂, 在 DCE 溶剂中反应 12 h 生成胺化产物, 反应副产物为 N_2 气体. $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 配合物在空气环境中非常稳定且容易获得, 在大于 10 g 规模下收率为 86%^[20]. 当催化剂用量降低至 1.25 mol% 时, 仍具有良好的催化效率 ($\text{TON} = 68$). 该方法具有较好的底物普适性, 对于吸电子基团 (酯基、氯基和溴基等) 和供电子基团 (甲氧基和甲基), 反应收率都在 85% 以上.

$\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 配合物作为催化剂, 在反应过程中会释放出有毒的一氧化碳气体. 为了避免这个安全问题, 2015 年, Kanai 课题组^[21]利用 $[\text{Cp}^*\text{CoI}_2]$ 配合物作为阳离子 $\text{Co}(\text{III})$ 活性催化剂的前体, 催化磷酸基叠氮化物 **30** 和吲哚 **27** 的 C-2 选择性胺化反应 (Scheme 12). 嘧啶作为导向基团, AgSbF_6 作为银盐, 1,4-二噁烷作为溶剂, 以 86% 的收率得到氨基磷酸酯 **31**. 该反应具有良好的官能团耐受性, 可以兼容烷基、酯基、醚和卤素等官能团. 该反应条件温和, 收率中等至优秀, 由于氨基磷酸酯衍生物是许多生物活性化合物中的重要结构骨架, 该方法具有潜在的应用价值.

图式 12 钴催化吲哚和磷酸基叠氮化物的胺化反应

Scheme 12 Amination of indole and phosphoryl azide catalyzed by cobalt

2018 年, 雷爱文课题组^[22]报道了钴(II)催化喹啉酰胺双齿导向芳烃 **32** 与烷基胺电氧化 C—H 胺化反应 (Scheme 13). 该反应 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 作为催化剂, 在阳极使用 $\text{NaOPiv} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 作为添加剂, 乙腈作为溶剂, 在阴极用甲醇作为溶剂, 10 mA 恒流电解 3 h 就可得到胺化产物. 在分隔池中, 阳极碳布替代外源氧化剂, 避免使用金属氧化剂, 符合原子经济学的要求. 对底物进行拓展, 发现可以兼容多种官能团, 譬如氟、酯、醚和杂环 (哌啶、硫代吗啉和 1,2,3,4-四氢异喹啉), 产物的收率最高达到 74%. 作者以 5.0 mmol 规模进行钴催化电氧化 C—H 胺化反应, 收率为 59%.

图式 13 钴催化电氧化烷基胺 C—H 胺化

Scheme 13 Cobalt-catalyzed electrooxidation of alkylamine C—H amination

2018 年, 游书力课题组^[23]报道了钴催化吡啶导向二茂铁 **34** 和二噁唑 C—H 胺化反应 (Scheme 14). 5 mol% $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 作为催化剂, AgPF_6 作为银盐, AgOPiv 作为添加剂, 在温和的反应条件下生成 *N*-二茂铁酰胺衍生物 **35**, 分离收率高达 96%. 在该反应中异喹啉和嘧啶可以作为导向基, 分别生成 **35b** 和 **35c**. 当二噁唑 **5** 上取代基为芳基, 杂芳基和烷基时, 具有中等至优秀的分离收率. 该反应可以扩大到克级规模, 当以 3 mmol 的 **34a** 作为底物时, 反应 12 h, 分离收率为 84%. 生成的 *N,N*-二齿二茂铁产物可作为配体或催化剂的中间体, 说明该反应具有一定实用价值.

2019 年, 史炳峰课题组^[24]使用稳定的 1,4,2-二噁唑-

图式 14 钴催化吡啶导向 C—H 胺化

Scheme 14 Cobalt-catalyzed pyridine-directed C—H amination

5-酮作为胺化试剂, 在氮气中使用 $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$ 催化酰胺导向二茂铁化合物 **36** 胺化反应 (Scheme 15). 丙酮作为反应溶剂, AgNTf_2 作为银盐, PivOH 为添加剂, 在 60

图式 15 钴催化二茂铁甲酰胺 C—H 胺化

Scheme 15 Cobalt-catalyzed C—H amination of ferrocenecarboxamide

℃温度条件下反应 24 h 生成胺化产物 **37**. 产物 **37a** 的结构得到 X 射线单晶体衍射确认, 产物 **37b** 是一种广泛应用于有机合成和材料科学的重要结构骨架. 该反应具有良好的官能团耐受性, 1,4,2-二噁唑-5-酮作为底物时, 可以兼容吸电子取代基(氟基、溴基和氯基等)或给电子取代基(甲基、甲氧基和叔丁基), 吸电子取代的二噁唑酮反应效果更好, 生成的胺化产物分离收率高达 90%. 二茂铁的另一个 Cp 环可以兼容异丙基、1-(呋喃-2-基)乙基和苯乙基. 该反应可扩大到 4 mmol 规模, 催化剂用量由原来的 10 mol% 降低至 5 mol%, 以 70% 的收率得到胺化产物, 增强了该方法的应用性.

2 Co 催化 C(sp³)—H 胺化反应

2012 年, 张小祥课题组^[25]报道了钴(II)金属自由基催化磺酰叠氮化物 **38** 分子内 C—H 胺化反应(Scheme 16). 在该反应中, 2 mol% 的 [Co(P1)] 作为缺电子 C—H 键的分子内胺化的最佳催化剂, 苯作为反应溶剂, 在 40 °C 下反应 20 h 直接生成 α -氨基酸衍生物 **39**, 收率高达 99%. 当底物为酰胺、酮和腈时, 具有优秀的分离收率. 当底物为 β -取代叠氮化物和 γ -取代的叠氮酯时, 不受取代基的影响, 分子内 α -C—H 胺化反应, 具有高的区域选择性和非对映选择性. 环状氨基酸衍生物 **39** 在 4-二甲氨基吡啶(DMAP)存在下用 $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OH}$ 处理时, 可以高效地转化为 α,γ -二氨基酸酯, 收率为 88%. 由于 α -和 γ -胺基团被其他基团保护, 进一步转化可生成各种

图式 16 钴(II)金属自由基催化 C—H 胺化反应
Scheme 16 Cobalt (II) radical catalyzed C—H amination

α,γ -二氨基酸衍生物. 为了阐明钴(II)对 C—H 胺化的催化能力, 作者进行了分子间竞争实验(Scheme 17). 该实验结果表明缺电子 C—H_A 的胺化速度明显快于供电子的 C—H_B. 因为 C—H_A 键(385 kJ·mol⁻¹)键能低于 C—H_B 键(410 kJ·mol⁻¹)^[26], 所以钴(III)-硝基自由基中间体更容易脱除 H_A 原子.

图式 17 分子间竞争实验
Scheme 17 Intermolecular competition experiment

2016 年, Sundararaju 课题组^[27]报道了钴催化喹啉 **40** 和噁唑酮 C(sp³)—H 胺化反应(Scheme 18). 该反应以 5 mol% 的 $[\text{Cp}^*\text{CoI}_2]_2$ 为催化剂, 催化量的 AgSbF_6 和 NaOPiv 作为添加剂, 不需要外源氧化剂, 在 1,2-二氯乙烷中成功实现了 C—H 胺化反应. 产物 **42a** 的结构得到 X 射线单晶体衍射的确认. 该反应底物普适性广, 当取代基在喹啉 **40** 的 C-5 (甲基、4-茴香基、1-萘基)、C-6 (甲基、苯基) 和 C-7 (甲基) 位置时, 具有良好至优秀的收率. 噁唑酮 **41** 能兼容吸电子官能团(溴基、氟基)或给电子官能团(甲氧基、叔丁基和甲基), 产物收率最高为 95%.

图式 18 钴催化 8-甲基喹啉 C—H 胺化反应
Scheme 18 Cobalt-catalyzed 8-methylquinoline C—H amination

作者对去质子化途径进行探究(Scheme 19), 在优化条件下没有观察到 8-甲基喹啉与 CD_3OD 的氘交换, 表明该反应是不可逆的. 作者提出了一种合理的反应机理(Scheme 20). 阳离子络合物 **43** 在过量的 NaOPiv 辅助

下活化喹啉化合物 **40a** 的 C—H 键生成物种 **44**. 之后与噁唑酮 **41a** 反应得到物种 **45**, 在羧酸盐辅助下开环生成钴-氮烯中间体 **46** 和 CO_2 . 中间体 **46** 经历迁移插入和金属化生成 **42a**.

图式 19 对照实验

Scheme 19 Control experiments

图式 20 可能的反应机理

Scheme 20 Possible reaction mechanism

2016 年, 张小祥课题组^[28]报道了钴(II)金属自由基在中性和非氧化条件下催化氨磺酰叠氮化物 **48** 分子内 1,5- $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 胺化生成 5-元环状磺酰胺化合物 **49** (Scheme 21). 2 mol%的[Co(P1)]作为催化剂, 不需要任何外源添加剂, 以高产率直接一步得到胺化产物 **49**, 氮气是唯一的副产物. 该策略具有优异的化学选择性和高官能团耐受性, 可以高效地胺化杂芳环(呋喃和噻吩)、非苯型底物、酯、烯烃和炔烃, 分离收率中等至优秀. 豆

甯醇叠氮化物 **48d** 作为底物时, 以 70%的收率生成稠合的多环磺酰胺 **49d**, 都是顺式立体异构体(Scheme 22). 当该底物的量放大到 0.5 mmol 时, 反应收率为 72%. [Co(P1)]可以催化脱氧尿苷底物 **48e** C—H 胺化生成脱氧尿苷衍生的 5-元环磺酰胺 **49e**. 利用该策略对具有生物活性的复杂有机化合物进行官能化, 可以对生成的 5-元环状磺酰胺化合物进行一些生物活性研究.

图式 21 钴催化氨磺酰叠氮化物分子内 C—H 胺化反应

Scheme 21 Cobalt-catalyzed C—H amination in the molecule of ammoniasulfonyl azide

2018 年, 张小祥课题组^[29]利用钴(II)金属自由基催化氨磺酰叠氮化物 **50** 的分子内 1,6- $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 胺化反应 (Scheme 23). 2 mmol%的[Co(P4)]作为催化剂, 甲基叔丁基醚(MTBE)作为最佳反应溶剂, 利用氮气保护在室温条件下以高达 98%收率生成六元手性杂环磺酰胺 **51**, 同时表现出优异的对映选择性. 钴(II)金属自由基催化胺化反应表现出高官能团耐受性和对映选择性, 可以耐受烯烃、炔烃、醇、酮、酯和酰胺等, 具有良好至优秀的分离收率. 光学活性的磺酰胺 **51b** 在不损失对映体纯度情况下可以容易地转化为 1,3-二胺衍生物, 再通过进一步转化生成光学活性的 α,γ -二氨基酸衍生物.

2019 年, Matsunaga 课题组^[30]报道了使用非手性钴(III)/手性羧酸杂化体系催化硫代酰胺 **52** 和二噁唑酮 **53** $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 胺化反应(Scheme 24). 在该反应中 **55** 作为最佳催化剂, (*S*)- H_2 -BHTL **56** 为手性羧酸, MS13X 作为添加剂, 邻二氯苯(*o*DCB)是最佳溶剂, 在温和条件下 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 胺化直接合成 β -氨基硫代羰基化合物 **54**. 该

图式 22 钴(II)金属自由基催化 1,5- $C(sp^3)$ -H 胺化反应

Figure 22 Cobalt (II) metal free radical catalyzes the 1,5- $C(sp^3)$ -H amination reaction

图式 23 钴催化氨基磺酰叠氮化物分子内 1,6- $C(sp^3)$ -H 胺化反应

Figure 23 Cobalt-catalyzed intramolecular 1,6- $C(sp^3)$ -H amination of aminosulfonyl azide

图式 24 非手性钴(III)/手性羧酸杂化体系催化胺化反应

Scheme 24 Catalytic amination reaction catalyzed by achiral cobalt(III)/chiral carboxylic acid hybrid system

反应具有良好的官能团耐受性, 可以很好地耐受吸电子基团(氯基和溴基)和给电子基团(甲氧基和甲基), 具有中等至优秀的分离收率和良好的对映选择性. 以 4 mmol 规模进行放大反应, 产物收率为 92% 和 93 : 7 *er*. β -氨基硫代羰基化合物 **54a** 通过甲基化、还原生成手性 β -氨基醛 **59** (Scheme 25), 说明对映选择性酰胺化产物具有一定的应用性.

图式 25 β -氨基硫代羰基化合物的应用

Scheme 25 Application of β -aminothiocarbonyl compound

3 结论与展望

综述了近年来 Co 催化 C—H 胺化反应, 反应具有原子经济性、步骤经济性的优点, 为胺基类化合物的合成提供了简便绿色的合成方法. 然而钴催化 C—H 胺化反应领域仍然存在一些挑战. 首先, 目前使用的钴催化剂的种类有限, 催化剂的转化效率和稳定性有待提高, 发展高选择性和高效的催化剂是重要的研究方向. 其次, 目前芳香 C—H 胺化反应主要局限在导向基团邻位, 如何实现导向基团间位、对位 C—H 键胺化将是一个巨大

的挑战。最后,在钴催化胺化反应中,导向基的引入提高了反应的选择性,但是导向基团的难去除也限制了产物的进一步衍生化,如何更好地利用导向基团是一个重要的研究方向。虽然钴催化 C—H 胺化反应具有这些挑战,但在该研究领域里充满活力,相信在接下来的时间里,该反应将会更加经济、高效和实用。

References

- [1] (a) Ning, Z.; Tian, H. *Chem. Commun.* **2009**, 5483.
(b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 166.
(c) Liu, D.; Zhang, Z.; Zhang, H.; Wang, Y. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 10001.
(d) Mphahlele, M. J.; Paumo, H. K.; El-Nahas, A. M.; ElHendawy, M. M. *Molecules* **2014**, 19, 795.
(e) Lücking, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9399.
(f) Liu, L.-T.; Chen, Y.-Y.; Zhang, A.-A.; Liu, X.; Zhang, L.; Bai, J.-R.; Li, H.; Mao, G.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 475 (in Chinese).
(刘澜涛, 陈莹莹, 张安安, 刘雪, 张丽, 白静茹, 李恒, 毛国梁, 有机化学, **2019**, 39, 475.)
- [2] (a) Dillard, R.; Yen, T.; Stark, P.; Pavey, D. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 717.
(b) Zhou, H.; Chen, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 719 (in Chinese).
(周豪, 陈知远, 有机化学, **2018**, 38, 719.)
- [3] Bartoszyk, G.; Dooley, D.; Barth, H.; Hartenstein, J.; Satzinger, G. *J. Pharm. Pharmacol.* **1987**, 39, 407.
- [4] (a) Achelle, S.; Rodríguez-Lopez, J.; Guen, F. R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7564.
(b) Witt, A.; Bergman, J. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 659.
- [5] (a) Strohriegel, P.; Grazulevicius, J. V. *Adv. Mater.* **2002**, 14, 1439.
(b) Nishimura, K.; Kobota, T.; Inada, H.; Shiota, Y. *J. Mater. Chem.* **1991**, 1, 897.
- [6] (a) Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 805.
(b) Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125.
(c) Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2046.
(d) Hartwig, J. F. *Nature* **2008**, 455, 314.
- [7] (a) Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9247.
(b) Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, 6, 498.
(c) Zhao, F.-Q.; Yang, Q.; Zhang, J.-J.; Shi, W.-M.; Hu, H.-H.; Liang, F.; Wei, W.; Zhou, S.-L. *Org. Lett.* **2018**, 20, 7753.
(d) Gao, F.; Han, X.; Li, C.-P.; Liu, L.-J.; Cong, Z.-Q.; Liu, H. *RSC Adv.* **2018**, 8, 32659.
(e) Yetra, S. R.; Shen, Z.-G.; Wang, H.; Ackermann, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 1546.
(f) Wang, F.; Jin, L.; Kong, L.-H.; Li, X.-W. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1812.
(g) Mei, R.-H.; Loup, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, 6, 793.
(h) Zhang, L.-B.; Zhang, S.-K.; Wei, D.-H.; Zhu, X.-J.; Hao, X.-Q.; Su, J.-H.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1318.
(i) Sun, J.-S.; Liu, M.; Zhang, J.; Dong, L. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10555.
- [8] (a) Kuhl, N.; Schröder, N.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 1443.
(b) Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1007.
(c) Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8908.
(d) Hummel, J. R.; Boerth, J. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9163.
- [9] (a) Gandeepan, P.; Cheng, C. H. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1194.
(b) Grigorjeva, L.; Daugulis, O. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4684.
(c) Prakash, S.; Muralirajan, K.; Cheng, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 1844.
(d) Zhang, Z.-Z.; Liu, B.; Xu, J.-W.; Yan, S.-Y.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1776.
(e) Wei, D.-H.; Zhu, X.-J.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *ChemCatChem* **2016**, 8, 1242.
(f) Shin, K.; Kim, H.; Chang, S. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1040.
(g) Kim, H.; Chang, S. *ACS Catal.* **2016**, 6, 2341.
(h) Gu, Z.-Y.; Ji, S.-J. *Acta Chim. Sinica* **2018**, 76, 347 (in Chinese).
(顾正洋, 纪顺俊, 化学学报, **2018**, 76, 347.)
(i) Zhang, J.-H.; Hao, X.-Q.; Wang, Z.-L.; Ren, C.-J.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, 37, 1237 (in Chinese).
(张家恒, 郝新奇, 王正龙, 任常久, 牛俊龙, 宋毛平, 有机化学, **2017**, 37, 1237.)
(j) Cheng, B.; Lu, P.; Zhao, J.-J.; Lu, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, 39, 1704 (in Chinese).
(程彪, 陆鹏, 赵家金, 陆展, 有机化学, **2019**, 39, 1704.)
- [10] (a) Park, J.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 14103.
(b) Liang, Y.-J.; Liang, Y.-F.; Tang, C.-H.; Yuan, Y.-Z.; Jiao, N. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 16395.
(d) Wu, F.-F.; Zhao, Y.; Chen, W.-Z. *Tetrahedron* **2016**, 72, 8004.
(e) Wang, F.; Wang, H.; Wang, Q.; Yu, S.-J.; Li, X.-W. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1306.
(g) Figg, T. M.; Park, S.; Park, J.; Chang, S.; Musaev, D. G. *Organometallics* **2014**, 33, 4076.
(h) Liu, Y.; Xie, F.; Jia, A.-Q.; Li, X.-W. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 4345.
(i) Bera, S. S.; Sk, M. R.; Maji, M. S. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 1806.
(j) Yan, Q.-Q.; Xiao, T.-X.; Liu, Z.-X.; Zhang, Y.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2707.
(k) Cheng, H.-C.; Hernández, J. G.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1.
(l) Borah, G.; Borah, P.; Patel, P. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 3854.
(m) Yu, X.-L.; Ma, Q.; Lv, S.-Y.; Li, J.; Zhang, C.; Hai, L.; Wang, Q.-T.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2184.
(n) Shi, P.-F.; Wang, L.-L.; Chen, K.-H.; Wang, J.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2418.
- [11] (a) Villanueva, O.; Weldy, N. M.; Blakey, S. B.; MacBeth, C. E. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 6672.
(b) Harden, J. D.; Ruppel, J. V.; Gao, G.-Y.; Zhang, X. P. *Chem. Commun.* **2007**, 4644.
(c) Pang, S.-F.; Yuan, H.-K.; Wu, Y.-J.; Shi, F. J. *Mol. Catal.* **2017**, 31, 105 (in Chinese).
(庞少峰, 袁航空, 吴亚娟, 石峰, 分子催化, **2017**, 31, 105.)
(d) Wu, X.-S.; Yang, K.; Zhao, Y.; Sun, H.; Li, G.-G.; Ge, H.-B. *Nat. Commun.* **2015**, 6, 6462.
(e) Lu, H.-J.; Li, C.-Q.; Jiang, H.-L.; Lizardi, C. L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 7028.
(f) Lu, H.-J.; Zhang, X. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1899.
(g) Ragaini, F.; Penoni, A.; Gallo, E.; Tollari, S.; Gotti, C. L.; Lapadula, M.; Mangioni, E.; Cenini, S. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 249.
(h) Cenini, S.; Tollari, S.; Penoni, A.; Cereda, C. *J. Mol. Catal.* **1999**, 137, 135.
(i) Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4889.
(j) Lu, H.-J.; Tao, J.; Jones, J. E.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1248.
(k) Lu, H.-J.; Subbarayan, V.; Tao, J.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2010**, 29, 389.
(l) Cenini, S.; Gallo, E.; Penoni, A.; Ragaini, F.; Tollari, S. *Chem. Commun.* **2000**, 2265.
(m) Tan, P.-W.; Mak, A. M.; Sullivan, M. B.; Dixon, D. J.; Seayad, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 16550.
(n) Lu, H.-J.; Jiang, H.-L.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 10192.
- [12] Patel, P.; Chang, S. *ACS Catal.* **2015**, 5, 853.
- [13] Wang, X.-M.; Lerchen, A.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2090.

- [14] Wang, H.; Lorion, M.-M.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 10386.
- [15] Huang, J.-p.; Huang, Y.-F.; Wang, T.; Huang, Q.; Wang, Z.-H.; Chen, Z.-Y. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1128.
- [16] Du, C.; Li, P.-X.; Zhu, X.-J.; Han, J.-N.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2810.
- [17] Sauermann, N.; Mei, R.-H.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5090.
- [18] (a) Parry, J. B.; Fu, N.; Lin, S. *Synlett* **2018**, *29*, 257.
(b) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
(c) Feng, R.; Smith, J. A.; Moeller, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2346.
(d) Jiao, K.-J.; Zhao, C.-Q.; Fang, P.; Mei, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 797.
(e) Hou, Z.-W.; Mao, Z.-Y.; Xu, H.-C. *Synlett* **2017**, *28*, 1867.
- [19] Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491.
- [20] Li, W.; Weng, L.; Jin, G. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 1174.
- [21] Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4659.
- [22] Gao, X.-L.; Wang, P.; Zeng, L.; Tang, S.; Lei, A.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4195.
- [23] Wang, S.-B.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Catal.* **2018**, *361*, 393.
- [24] Huang, D.-Y.; Yao, Q.-J.; Zhang, S.; Xu, X.-T.; Zhang, K.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 951.
- [25] Lu, H.-J.; Hu, Y.; Jiang, H.-L.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5158.
- [26] Luo, Y.-R. In *Comprehensive Handbook of Chemical Bond Energies*, Vol. 3, Ed.: Luo, Y.-R., Taylor & Francis Group, Boca Raton, **2007**, p. 19.
- [27] Barsu, N.; Rahman, M. A.; Sen, M.; Sundararaju B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 9135.
- [28] Lu, H.-J.; Lang, K.; Jiang, H.-L.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6934.
- [29] Li, C.-Q.; Lang, K.; Lu, H.-J.; Hu, Y.; Cui, X.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 16837.
- [30] Fukagawa, S.; Kato, Y.; Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1153.

(Cheng, F.)