N-氟代苯磺酰亚胺参与的过渡金属催化 C—H 氟化和胺化的研究进展

王威霖^a 陈卫东^a 骆钧飞^{*,a} 解攀^{*,b}^(a) 宁波大学材料科学与化学工程学院 浙江宁波 315211)^(b) 陕西科技大学化学与化工学院 陕西省轻工助剂重点实验室 西安 710021)

摘要 众多胺类及含氟化合物具有重要的生理活性, 在医药领域均具有不可替代的作用. 过渡金属催化的 C—H 胺化及氟化反应因其高反应效率及原子经济性, 受到了合成化学家的关注, 为生物碱类天然产物及含氟分子的合成提供了便利. N-氟代双苯磺酰胺(NFSI)兼有氟原子及含氮官能团, 可以在过渡金属催化下参与多种类型的有机反应, 实现 C—H 键的氟化或胺化. 因此, 探索 NFSI 参与的 C—H 键直接氟化或胺化反应具有重要意义. 综述了近十年 NFSI 参与的 C—H 活化构建 C—N 键和 C—F 键方法的研究进展, 围绕各类方法的反应机理和应用范围进行阐述, 同时对该领域的局限性和发展前景进行总结和展望.

关键词 N-氟代苯磺酰亚胺, 氟化, 胺化, C—H 键活化, 过渡金属催化

Recent Advances in C—H Fluorination and Amination with N-Fluorobenzenesulfonimide

Wang, Weilin^a Chen, Weidong^a Luo, Junfei^{*,a} Xie, Pan^{*,b}^(a) School of Materials Science and Chemical Engineering, Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315211)^(b) College of Chemistry and Chemistry Engineering, Shaanxi Key Laboratory of Chemistry Additives for Industry, Shaanxi University of Science & Technology, Xi'an 710021)

Abstract The nitrogen- and fluorine-containing molecules display multiple important bioactivities which are crucial compounds in medicinal chemistry. The strategy relies on the transition-metal-catalyzed C—H amination and fluorination has received much attention due to its atom- and step-economy, providing an alternative to the synthesis of many natural alkaloids and fluorides. N-Fluorobenzenesulfonimide (NFSI) consists of the fluoride atom and the nitrogen-containing functionality, it is frequently used in the reactions based on transition-metal-catalyzed C—H activation to construct both C—N and C—F bonds. In this mini-review, the recent research advances in the formation of C—N and C—F bonds through transition-metal-catalyzed C—H with NFSI are reviewed. The reaction scopes and mechanisms are discussed in details, and the limitations of current procedures and the prospects for the future are summarized.

Keywords N-fluorobenzenesulfonimide, fluorination, amination, C—H activation, transition-metal catalysis

近年来, 过渡金属催化 C—H 键活化构建新的 C—X 键(X 为 C 或杂原子)的策略已成为分子官能团化或分子多样化的强力工具^[1], 同时也为天然产物或药物分子后期修饰提供了便捷的途径^[2]. 目前, 较为成熟的 C—H 键活化方法是通过过渡金属活化某一分子(A)中特定的 C—H 键, 并与另一分子(B)反应, 实现两个分子的偶联. 在这一过程中, 偶联分子 B 往往只能实现某一共价键的构建并离去特定官能团(Scheme 1, a). 比如芳基硼酸化

合物一般通过离去硼盐, 构建 C—C(aryl)键^[3]; N-卤代琥珀酰亚胺可以离去琥珀酰亚胺组分用于 C—X (X 为卤素)键的构建^[4].

N-氟代双苯磺酰胺(NFSI)作为一种温和的氟化试剂, 其氟正离子(F⁺)的存在使其参与不同类型的亲电氟化反应^[5]; 同时具有强氧化能力的氟正离子还可将过渡金属氧化为高价态金属化合物^[6]; NFSI 还可以作为自由基氟化试剂, 与烷基自由基作用发生氟化过程^[7]. 除

* Corresponding authors. E-mail: luojunfei@nbu.edu.cn; pan.xie@sust.edu.cn

Received June 29, 2020; revised August 11, 2020; published online September 8, 2020.

Project supported by the Ningbo Municipal Natural Science Foundation (No. 2019A610027), and the Education Foundation of Shaanxi Province (No. 18JK0105).

宁波市自然科学基金(No. 2019A610027) 和陕西省教育厅专项科研计划(No. 18JK0105)资助项目.

此外, NFSI 可以作为胺化试剂构建不同类型的 C—N 键。通常情况下, NFSI 可以作为亲核性或自由基胺基源参与烯烃的双官能团化反应如双胺基化^[8]、胺基氟化^[9]、胺基氰基化^[10]、胺基叠氮^[11]和碳胺化^[12]等, 另外也可以实现芳(杂)环、苄基位和烯丙基位的胺化反应^[13]。近年来, 有机化学家在研究过渡金属催化 C—H 键活化反应的过程中发现, NFSI 不仅可以用于 C—H 氟化反应, 同时也可以实现 C—H 胺化反应(Scheme 2, b), 这与绝大多数偶联试剂在 C—H 键活化反应中只能构建单一共价键不同。另一方面, 氟化物的特殊性以及胺类化合物极重要的生理活性, 使其在医药领域中具有不可替代的作用。因此我们对近十年来 NFSI 作为偶联试剂参与的过渡金属催化的 C—H 键活化构建 C—F 键和 C—N 键的方法进行了总结, 相信这将对含氟和胺类化合物的高效合成方法的发展提供一定帮助。同时, 对 NFSI 参与的在 C—H 氟化及胺化反应机理进行了讨论, 这对过渡金属催化的 C—H 键活化方法中新型偶联试剂的开发具有一定的参考价值。

图式 1 常见 C—H 键活化偶联试剂和 NFSI 参与的 C—H 键活化

Scheme 1 C—H activation with common coupling partner and C—H activation with NFSI

1 NFSI 参与的 C—H 氟化反应

1.1 C(sp²)—H 氟化

目前过渡金属催化选择性 C—H 键活化主要是通过导向基团与过渡金属配位, 诱导其活化邻位 C—H 键形成环金属中间体(通常为五元或六元环), 比如 Scheme 2 所示的环钯化合物 **2**, 在 NFSI 存在下环钯化合物 **2** 发生氧化加成得到中间体 **3**。一般情况下, 由于氟原子的强电负性, Pd—F 键不易发生还原消除。但是双苯磺酰胺基[N(SO₂Ph)₂]作为配体时, 其较大的空间位阻可以促进中间体 **3** 还原消除过程的发生, 从而得到氟化产物。

许丹倩团队在此领域做了很大的贡献。2013 年, 许丹倩和徐振元等^[14]利用多元含氮杂环如喹啉、吡啶、苯并噁唑和吡唑等作为导向基团, 以金属钯盐作为催化剂, NFSI 作为氟化试剂, 成功实现了杂环邻位的选择性单氟化反应(Eq. 1)。该反应过程中, 三氟乙酸(TFA)的加入可大幅提升产率。如果使用 Pd(TFA)₂ 代替 Pd(OAc)₂, 即使不额外添加三氟乙酸, 反应收率同样可以得到提

图式 2 NFSI 参与的钯催化 C—H 氟化反应机理示意图
Scheme 2 Catalytic cycle for Pd-catalyzed C—H fluorination with NFSI

升。作者推测可能的原因是碳氢活化步骤释放的催化量三氟乙酸促进了催化循环的完成。机理研究表明反应经历了 Pd(II)/Pd(IV) 的催化循环过程。

随后, 该团队^[15]研究了硝酸盐对钯催化, NFSI 参与的 C(sp²)—H 氟化反应的促进作用(Eq. 2)。作者发现不同的硝酸盐均可以促进反应的进行, 其中硝酸钾表现出最好的效果。Pd(NO₃)₂·2H₂O 作为反应催化剂时可得到与 Pd₂(dba)₃-KNO₃ 催化体系类似的结果, 因此作者推断阳离子钯物种[Pd(NO₃)]⁺可能更容易活化 C—H 键, 另外弱亲核性的硝酸根基团可能对还原消除过程具有一定的促进作用。该催化体系由 O-甲基酮肟基团导向, 在室温或接近室温的条件下就能实现芳环邻位 C—H 氟化和烯基 C(sp²)—H 键的 β 位氟化。

之后, 许丹倩课题将 NFSI 参与 C—H 氟化策略运用到其它具有重要作用的化合物的合成中。比如该课题

组^[16]以吡啶作为导向基团, 实现了钯催化苯酚邻位的 C—H 键氟化的反应(Eq. 3). 该反应具有非常高的官能团兼容性, 强吸电子基团和强给电子基团取代的反应底物均具有较好的反应活性. 利用该策略, 吡氟酰草胺(diflufenican)以 75% 的收率得到邻位选择性氟化产物. 另外以 NFSI 作为氟化试剂, 苯甲酰胺和苯乙酰胺亦可在钯催化条件下实现邻位的 C—H 氟化反应(Eq. 4)^[17]. 通过该方法可快速制备含氟的镇痛药布洛芬衍生物.

S-四嗪(s-tetrazines)具有重要的生物活性, 其特殊的物理化学性质使其在材料能源领域扮演重要角色. 但是 S-四嗪容易被金属还原而分解, 因此过渡金属催化 S-四嗪的 C—H 键官能团化的反应报道相对较少. 2016 年, Rogr 和 Hierso 等^[18]实现了钯催化 S-四嗪的 C—H 卤代反应, 使用 N-氯代琥珀酰亚胺、N-溴代琥珀酰亚胺和 N-碘代琥珀酰亚胺分别实现氯代、溴代和碘代产物的合成. NFSI 作为卤化试剂, 反应则生成氟代产物(Eq. 5). 通过控制卤化试剂的用量, 选择性地生成单卤代或多卤代产物.

Roger, Hierso 和 Lessard 等^[19]研究了以芳基吡啶为导向基团, NFSI 为氟化试剂的 C—H 氟化反应(Eq. 6). 苯环上的取代基对反应影响较小, 但是吡啶环上的取代基对反应有明显的影响. 吡啶环 C5 位有取代基时反应被完全抑制, 这可能是由于位阻的原因, C3 位取代基只有是给电子基团时才能反应, 且收率较低; 而 C4 位的取代基影响较小, 不论吸电子还是给电子基团都能得到较好的收率. 值得注意的是, 作者通过密度泛函理论(DFT)计算发现: 不同与传统的 Pd(II)/Pd(IV) 催化循环, 该反应不经历 Pd(IV) 中间体, NFSI 与二价钯配合物作用, 经过过渡态 **5** 即可生成氟代产物. 反应

需要高浓度的 NFSI, 为该推测提供一定的依据.

其他导向基团辅助的 C—H 氟化反应也相继被报道, 从而丰富了 NFSI 参与的钯催化 C—H 活化的反应体系. 蒲守智课题组^[20]利用噻唑基团的导向实现了邻位 C(sp²)—H 键的氟化反应(Eq. 7). 这是首例通过 C—H 键官能化来实现氟代 1,3-苯并噻唑合成的反应. 作者推测反应经历了 Pd(II)/Pd(IV) 的催化循环过程, 其中 L-脯氨酸配体在二价钯到四价钯中间体的氧化加成过程中起到了关键作用.

赵应声课题组^[21]以乙二酰胺基作为导向基团实现了钯催化苯乙胺衍生物邻位的 C—H 氟化反应(Eq. 8). 该导向基团可能通过双齿配位与 Pd 催化剂作用, 得到环钯中间体 **6**. 当催化剂用量提高到 10 mol% 时, 反应生成双氟取代产物. 反应氟代产物在碱性条件下即可脱去保护基得到邻位氟代的苯乙胺类化合物.

2016 年, Li 课题组^[22]利用二甲基噻唑啉的导向作用, 以 NFSI 为氟化试剂, 在 Pd(II)-Ag(I) 催化体系下实现了邻位的 C(sp²)—H 键氟化反应(Eq. 9). 反应产物的导向基团脱除即可得到邻位氟代的苯甲酸衍生物. 另外, Hong 课题组^[23]在研究 2-苯基噻唑啉-4(3H)-酮的 C—

H 活化反应中发现, NFSI 也可作为氟化试剂实现苯环邻位的氟化作用(Eq. 10). 反应经历 Pd(II)/Pd(IV)催化循环过程.

1.2 C(sp³)—H 氟化

与 C(sp²)—H 键相比, C(sp³)—H 键的键能更大, 因此金属催化剂催化活化 C(sp³)—H 键并实现氟化反应更具挑战性. 2015 年, 徐云根课题组^[24]以 8-氨基喹啉作为双齿导向基团, NFSI 为氟化试剂, 开发了钯催化羧酸衍生物的 C(sp³)—H 氟化反应(Eq. 11). 作者发现 Ag₂O 和特戊酸是成功的关键, 使用其他金属氧化剂或酸添加剂时, 反应效率均很低. 酸性条件下导向基团非常容易脱落, 得到 β 位氟代的羧酸衍生物. 反应经历 Pd(II)/Pd(IV)催化循环过程, 双齿导向基团与钯催化剂配位, 活化 β 位 C(sp³)—H 键, 其与 NFSI 发生氧化加成可得到四价钯中间体 X, 进一步还原消除即可得到 β 位氟代产物.

2018 年, 利用外导向基团的协助, 许丹倩和姜绍杰等^[25]报道了钯催化醇衍生物的 C—H 键(芳香族 C—H 键、甲基 C—H 键、亚甲基 C—H 键以及苄型 C—H 键)选择性氟化反应. C(sp²)—H 键的氟化可由简单的丙酮

肟醚导向实现(Eq. 12), 而更具挑战性的 C(sp³)—H 键氟化则需要丙酮酰胺衍生的双齿导向基团的协助(Eq. 13). 雷尼镍催化还原或六羰钌介导均可断裂 N—O 键, 脱除导向基团得到简单醇化合物, 因此该策略为氟代醇化合物的制备提供了一种简洁通用的方法. 动力学同位素效应(KIE)及氘代实验证明该反应经历了 Pd(II)/Pd(IV)催化循环过程. 与 Scheme 2 描述的反应机理类似, 异丙醇在丙酮酰胺衍生的双齿导向基团辅助下可形成 Pd(II)中间体 8, 其与 NFSI 氧化加成得到 Pd(IV)中间体, 随后发生还原消除生成氟化产物并完成催化循环.

Condition a: Pd(OAc)₂ (10 mol%), NFSI (2.0 equiv.), PhCl
Condition b: Pd(OAc)₂ (10 mol%), NFSI (2.0 equiv.), Ag₂CO₃ (2.0 equiv.), L-leucine (10 mol%), PhCl

2020 年, 余金权团队^[26]报道了脂肪胺 γ 位的 C(sp³)—H 氟化反应(Eq. 14). 该方法可实现不同官能团取代的环己基和线性脂肪胺 γ-甲基和亚甲基上的 C—H 键氟化. 值得注意的是该反应无需额外引入导向基团, 在瞬态导向基团 2-羟基烟醛辅助下即可实现, 这大大提高了反应的步骤经济性. NFSI 在反应中作为氟化试剂时需添加银盐, 原因是银盐可降低能量跨度, 促进还原消除步骤. 另外, 理论计算表明羟基吡啶作为配体辅助形成了双金属过渡态, 发生氧化加成反应. N-氟-2,4,6-三甲基吡啶盐也能在该反应中作为优良的氟化试剂.

详细的催化循环如 Scheme 3 所示: 反应经历了 Pd(II)/Pd(IV)催化循环过程. 脂肪胺首先与瞬态导向基团 TDG 反应生成亚胺中间体 9, 在溶剂六氟异丙醇(HFIP)中, Pd(OAc)₂ 与 9 以及另一分子 TDG 作用, 经过渡态 10 生成二价环钯中间体 11. 在配体 L 和银盐促进

下, 二价环钯中间体 **11** 经过渡态 **12** 发生氧化加成, 生成四价钯中间体 **13**. 中间体 **13** 转化为 **14**, 并发生还原消除反应, 经过渡态 **15** 生成氟化产物 **16**, 伴随 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 催化剂的生成, 完成催化循环. **16** 原位水解得

到 γ -氟代胺化合物.

此外, 其他氟化试剂也被用于过渡金属催化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 氟化反应中: 如余金权^[27]、史炳锋^[28]和 Ge 课题组^[29]以 Selectfluor 作为氟化试剂, 实现了烷基酰胺的选择性 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 氟化; 此外, 余金权团队^[30]还以 *N*-氟-2,4,6-三甲基吡啶盐作为有效的氟化试剂, 利用瞬态导向策略实现苯甲醛衍生物苄基位对映选择性的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 氟化; Sanford 团队^[31]则以 AgF 作为氟化试剂实现了 Pd 催化苄基位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 氟化.

2 NFSI 参与的 C—H 胺化反应

在 C—H 氟化反应中, 通常情况下反应底物通过形成环金属中间体对 C—H 键进行活化, 随后 NFSI 对环金属中间体加成进而发生还原消除得到氟化产物. 但是在 C—H 胺化反应中, 过渡金属催化 C—H 键活化形成环金属中间体后, NFSI 将其氧化成高价态金属中间体. 此时, 大位阻基团二苯磺酰亚胺基不易与金属中心结合, 更容易以亲核胺基化试剂的方式进攻环金属化合物. 另一方面由于芳香环不容易被亲核试剂进攻, 因此 NFSI 作为胺基化试剂, 通过过渡金属催化 C—H 键活化的策略来构建 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{—N}$ 键的方法很少. 通常情况下 NFSI

图式 3 瞬态导向辅助钯催化 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 氟化催化循环

Scheme 3 Catalytic cycle for transient directing group-assisted Pd-catalyzed C—H fluorination

对芳香烃 $C(sp^2)-H$ 胺基化的方法往往是通过自由基过程实现^[32]. 在本文中我们只聚焦 NFSI 参与的过渡金属催化 $C-H$ 键活化构建 $C-N$ 键的方法, 对自由基机理实现的芳香烃 $C(sp^2)-H$ 胺基化的方法将不展开讨论.

2013 年, 李朝军和杨罗等^[33]通过铑催化活化含氮杂环邻位 $C-H$ 键, 在 NFSI 存在下实现了邻位 $C-H$ 胺化反应(Eq. 15). 反应除铑催化剂外, 无需额外的氧化剂或添加剂, 仅需催化量的碳酸铯作为碱即可实现. 反应具有高选择性、高官能团兼容性等优点. 对于间位有官能团取代的底物, 反应发生在空间位阻较小的一侧.

作者推测反应机理可能如 Scheme 4 所示: 首先在碳酸铯协助下, 含氮杂环导向 $Rh(III)$ 催化剂活化邻位 $C-H$ 键生成环铑中间体 **19**. 中间体 **19** 与 NFSI 中的氟原子配位生成中间体 **20**, 随后, 中间体 **20** 发生金属转移得到不稳定的中间体 **21**. 在空间位阻的影响以及底物 **17** 和 $CsHCO_3$ 的共同作用下, 中间体 **21** 的氟原子转移到磺酰基上, 进而脱去苯磺酰氟副产物 **23** 生成胺基化产物 **22**, 同时得到活性铑物种 **18**, 完成反应循环.

2019 年, Sharma 等^[34]报道了铑催化的喹啉氮氧化物 **8** 位的 $C-H$ 活化构建 $C-Br$ 键和 $C-N$ 键的方法. 反应在 N -溴代琥珀酰亚胺(NBS)存在下发生溴化反应, 而 NFSI 或对甲苯磺酰叠氮则可作为胺基源用于 $C-N$ 键的构建(Eq. 16). 氧原子配位铑催化剂诱导活化 $C(8)-H$ 键形成的环铑化合物 **24** 是该反应的关键中间体. 作者在无 NBS 或胺基源试剂存在下合成得到了该中间体, 其作为催化剂同样可实现喹啉氮氧化物 **8** 位的 $C-H$ 官能团化反应(Eq. 17), 这也为反应机理的研究提供了一定的佐证.

2012 年, Alvarez 和 Muniz 等^[35]发展了钯催化活化 $C(sp^3)-H$ 键构建 $C-N$ 键的策略(Eq. 18). 反应以 8-甲基喹啉衍生物作为原料, 双(六氟乙酰丙酮)钯[Pd(hf-

图式 4 铑催化 $C-H$ 胺基化机理图

Scheme 4 Mechanism for Rh-catalyzed $C-H$ amination

$acac)_2]$ 作为催化剂, NFSI 作为胺化试剂, 得到 8-甲基二苯磺酰亚胺基化产物, 其在酸性条件下可脱除苯磺酰基得到 8-(胺甲基)喹啉衍生物. 2-叔丁基吡啶也可以在该催化体系下实现甲基位上的 $C(sp^3)-H$ 选择性单胺基化反应(Eq. 19). 另外, 甲氧基也可以作为定位基团, 实现邻甲基茴香醚衍生物苄基位的 $C(sp^3)-H$ 胺基化(Eq. 20).

作者通过对照实验及理论计算推测该反应经历了 Pd(II)/Pd(IV) 的催化循环过程。首先吡啶环与钯催化剂配位, 活化 C(sp³)-H 键形成二价环钯中间体 **26**, 随后 **26** 被 NFSI 氧化形成四价钯中间体 **27** 并得到胺负离子。胺负离子对四价钯中间体 **27** 亲核进攻得到 **28**, 最后质子解离生成胺化产物 **29**, 同时重新生成活性钯催化剂, 完成催化循环(Scheme 5)。值得注意的是, 催化循环过程中生成的六氟乙酰丙酮(H-hfacac)对催化剂的重新生成具有重要的作用, 作者使用钯化合物 **26** 作为反应催化剂时, 在标准条件下只能以很低的收率得到胺化产物, 但是六氟乙酰丙酮的添加可以将胺化产物的收率提高到 92% (Scheme 5)。

图式 5 Pd 催化 C(sp³)-H 胺化反应机理图

Scheme 5 Mechanism for Pd-catalyzed C(sp³)-H amination

2017 年, 刘鹏课题组^[36]研究了喹啉醛肟作为双齿导向基团辅助钯催化的分子间 C(sp³)-H 胺化反应(Eq. 21)。该反应可选择性地实现醇衍生物 β 位 C(sp³)-H 胺化, NFSI 既作为胺基源, 同时在反应中也扮演氧化剂的作用。反应具有很好的官能团兼容性, 一级醇、二级醇和三级醇均可顺利进行反应, 但三级醇的活性较低 (**31d**)。当 β 位同时存在甲基和亚甲基时反应选择性发生在甲基上的 C(sp³)-H 键(**31a**), 另外 β 位同时存在两个甲基时, 以胺化(**32b**)产物为主, 并生成少量双胺化产物 (**32b'**)。导向基团在钯碳加氢条件下可脱除得到 1,2-胺基醇衍生物, 大大提高了该策略的实用价值。同一时间,

刘刚课题组^[37]也报道了类似工作, 通过对不同含氮杂环导向基团的筛选, 发现当使用喹啉醛肟作为导向基团时胺化反应效果最佳(Eq. 22)。

上述反应可能的催化循环起始于喹啉醛肟双齿导向基团与过渡金属钯的配位。中间体 **32** 脱去一分子酸实现 β 位 C(sp³)-H 键的活化, 并形成二价环钯中间体 **33**。随后中间体 **33** 与 NFSI 发生氧化加成形成四价钯中间体 **34**, 其经过还原消除得到二价钯中间体 **35**, 最后配体解离得到 β 位 C(sp³)-H 胺化产物 **31** (Scheme 6)。

大部分情况下, 导向基团协助过渡金属催化 C-H 键活化的策略往往只能实现导向基团邻位 C-H 键的官能团化。2011 年, 张前团队^[38]报道了一种钯催化的远程 C-H 胺基化的方法。NFSI 作为胺化试剂, 实现了乙酰苯胺衍生物对位的 C(sp²)-H 胺基化反应(Eq. 23)。值得注意的是, 只有当乙酰苯胺底物的邻位有烷氧基官能团取代时, 反应才能顺利进行。另外, 当乙酰苯胺的对位有取代基时, 胺化反应则发生在乙酰氨基的邻位。

作者推测反应经历了 Pd(0)/Pd(II) 的催化循环过程。Pd(0) 与 NFSI 直接发生氧化加成生成二价钯物种 **39**, **39** 与底物乙酰苯胺发生亲电钯化反应, 经过渡态 **40** 生成螺环型的二价环钯中间体 **41**。在酰胺和氧正基团的共同作用下, 胺负离子选择性进攻中间体 **41** 乙酰氨基的对位形成二价钯中间体 **42**。最后重芳构化生成对位胺

图式 6 双齿导向基辅助钯催化醇 β -C(sp³)-H 胺化的催化循环图

Scheme 6 Catalytic cycle for bidentate directing group-assisted Pd-catalyzed β -C(sp³)-H amination

基化的产物 **38**, 同时重新生成零价钯催化剂, 完成催化循环(Scheme 7).

上述策略不仅可以实现远程的 C(sp²)-H 胺化反应, 还可以对酰基苯胺衍生物远程 C(sp³)-H 键进行定位得到对位苯基胺化的产物(Eq. 24)^[39]. 张前和张景萍等认为反应可能经历了 Pd(II)/Pd(IV) 的催化循环过程. 理论计算结合实验证明^[40], 反应底物首先在 NFSI 存在的条件下与 Pd(OAc)₂ 作用生成螺环型的四价钯中间体 **45**. **45** 通过金属协同去氢(CMD)过程和还原消除得到中间体 **46** 和二苯磺酰亚胺, 同时生成二价钯物种 **47**. 另一方面, 中间体 **46** 与二苯磺酰亚胺发生亲核加成生成苄基胺化的产物 **44** (Scheme 8). 作者指出水作为质

图式 7 Pd 催化远程 C(sp²)-H 胺化的催化循环图

Scheme 7 Catalytic cycle for Pd-catalyzed remote C(sp²)-H amination.

子转移的桥梁, 在 CMD 和还原消除过程中都起到了重要的作用, 而 NFSI 在反应中不仅作为胺基源, 同时也扮演氧化剂的作用(将二价态钯氧化成四价态钯). 尽管从上述两种钯催化远程 C(sp²)-H 和 C(sp³)-H 胺基化反应的机理中可以看出, 过渡金属并未实现 C-H 键真正的断裂活化, 但是该策略具备独特的创新性和反应选择性. 因此我们认为在此讨论将有助于加深读者对过渡金属催化 C-H 胺化反应构建的理解.

图式 8 Pd 催化远程 C(sp³)-H 胺化的催化循环图

Scheme 8 Catalytic cycle for Pd-catalyzed remote C(sp³)-H amination

3 总结与展望

NFSI 兼具氟原子及含氮官能团, 在过渡金属催化的 C-H 活化反应中, 既可以构建 C-F 键, 也可以用来形成 C-N 键, 从而为含氟和含氮化合物的制备提供新的合成策略. 在 C-H 氟化的方法中, NFSI 往往是通过 C-H 活化形成的环金属化合物进行氧化加成实现氟化作用, 这与绝大多数的过渡金属催化 C-H 键活化反应机理一致, 因此 C(sp²)-H 键的氟化反应更容易发生. 但是, 在 C-H 胺化的方法中, 二苯磺酰亚胺的位阻较大, 不易与金属中心结合, 因此通常以亲核进攻的方式与环金属化合物作用. 由于 C(sp³)-Pd 键比 C(sp²)-Pd 键更易被亲核试剂进攻, 因此 NFSI 参与的 C-H 活化反应中, C(sp³)-H 键的胺化反应更容易进行.

综上所述, 由于 NFSI 参与的过渡金属催化 C-H 键活化反应中, 氟化和胺化反应具有不同的反应机制, 使 NFSI 可选择性地构建 C(sp²)-F 键和 C(sp³)-N 键. 另外 NFSI 还可以通过自由基过程构建 C(sp³)-F 键和 C(sp²)-N 键, 二者恰好形成互补. 但是, 与 NFSI 参与

的其他众多反应类型相比, NFSI 用于 C-H 键活化的方法报道仍然较少. 因此, 设计使 NFSI 选择性实现 C-H 氟化或胺化的催化体系仍具有很强的吸引力. 其次, 利用廉价金属替代贵金属催化剂, 发展条件温和的 C-H 氟化和胺化反应仍是该领域研究的长期目标. 最后, 通过对 NFSI 在 C-H 键活化反应中的机理进行深入研究, 开发专一多能, 可实现多种官能团化的新型偶联试剂, 对 C-H 键活化领域的发展将具有重要意义.

References

- [1] (a) Liao, G.; Wu, Y.-J.; Shi, B.-F. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 289 (in Chinese). (廖港, 吴勇杰, 史炳峰, 化学学报, **2020**, *78*, 289.) (b) Zhao, Q.; Meng, G.; Nolan, S. P.; Szostak, M. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1981. (c) Mao, P.; Zhu, J.; Yuan, J.; Yang, L.; Xiao, Y.; Zhang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1529 (in Chinese). (毛璞, 朱军亮, 袁金伟, 杨亮茹, 肖咏梅, 张长森, 有机化学, **2019**, *39*, 1529.) (d) Rej, S.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8304. (e) Duarah, G.; Kaishap, P. P.; Begum, T.; Gogoi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 654. (f) Luo, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3084 (in Chinese). (罗飞华, 有机化学, **2019**, *39*, 3084.) (g) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 62. (h) Wang, S.; Yan, F.; Wang, L.; Zhu, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 291 (in Chinese). (汪珊, 严沅, 汪连生, 朱磊, 有机化学, **2018**, *38*, 291.)
- [2] (a) Friis, S. D.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 511. (b) Gruss, H.; Sewald, N. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 5328. (c) Zhang, Y.; Shen, S.; Fang, H.; Xu, T. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1244. (d) Ren, Q.; Nie, B.; Zhang, Y.; Zhang, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 2465 (in Chinese). (任青云, 聂飏, 张英俊, 张霁, 有机化学, **2018**, *38*, 2465.)
- [3] (a) Felpin, F.-X.; Sengupta, S. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 1150. (b) Xu, P.; Duan, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3315 (in Chinese). (徐鹏, 段新红, 有机化学, **2019**, *39*, 3315.) (c) Nareddy, P.; Jordan, F.; Szostak, M. *ACS Cat.* **2017**, *7*, 5721.
- [4] (a) Das, R.; Kapur, M. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1524. (b) Luo, J.; Xu, X.; Zhao, Y.; Liang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2017**, *37*, 2873 (in Chinese). (骆钧飞, 徐星, 赵延超, 梁洪泽, 有机化学, **2017**, *37*, 2873.) (c) Liao, G.; Shi, B.-F. *Acta Chim. Sinica* **2015**, *73*, 1283 (in Chinese). (廖港, 史炳峰, 化学学报, **2015**, *73*, 1283.)
- [5] (a) Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J. Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14824. (b) He, J.; Lou, S.; Xu, D. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1218 (in Chinese). (何将旗, 娄绍杰, 许丹倩, 有机化学, **2016**, *36*, 1218.) (c) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214.
- [6] (a) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wang, X.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1478. (b) Wang, X.; Leow, D.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13864. (c) Ball, N. D.; Gary, J. B.; Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7577.
- [7] (a) Rueda-Becerril, M.; Sazepin, C. C.; Leung, J. C. T.; Okbinoglu, T.; Kennepohl, P.; Paquin, J.-F.; Sammis, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4026.

- (b) Halperin, S. D.; Fan, H.; Chang, S.; Martin, R. E.; Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4690.
- (c) Sibi, M. P.; Landais, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3570.
- [8] (a) Sibbald, P. A.; Rosewall, C. F.; Swartz, R. D.; Michael, F. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15945.
- (b) Weng, S.-S.; Hsieh, K.-Y.; Zeng, Z.-J.; Zhang, J.-W. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 670.
- [9] (a) Qiu, S.; Xu, T.; Zhou, J.; Guo, Y.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2856.
- (b) Zhang, H.; Song, Y.; Zhao, J.; Zhang, J.; Zhang, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11079.
- [10] (a) Zhang, H.; Pu, W.; Xiong, T.; Li, Y.; Zhou, X.; Sun, K.; Liu, Q.; Zhang, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2529.
- (b) Wang, D.; Wang, F.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2054.
- [11] (a) Zhang, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1790.
- (b) Lei, B.; Wang, X.; Ma, L.; Li, Y.; Li, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3109.
- [12] (a) Wang, D.; Wu, L.; Wang, F.; Wan, X.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6811.
- (b) Zheng, G.; Sun, J.; Liu, Y.; Yang, S.; Li, Y.; Sun, H.; Zhang, Q. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12813.
- [13] (a) Ni, Z.; Zhang, Q.; Xiong, T.; Zheng, Y.; Li, Y.; Zhang, H.; Zhang, J.; Liu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1244.
- (b) Zhang, X.; Wu, R.; Liu, W.; Qian, D.-W.; Yang, J.; Jiang, P.; Zheng, Q.-Z. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4789.
- (c) Bao, F.; Cao, Y.; Liu, W.; Zhu, J. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 27892.
- [14] Lou, S. J.; Xu, D. Q.; Xia, A. B.; Wang, Y. F.; Liu, Y. K.; Du, X. H.; Xu, Z. Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6218.
- [15] Lou, S. J.; Xu, D. Q.; Xu, Z. Y. *Angew. Chem.; Int. Ed.* **2014**, *53*, 10330.
- [16] Lou, S.-J.; Chen, Q.; Wang, Y.-F.; Xu, D.-Q.; Du, X.-H.; He, J.-Q.; Mao, Y.-J. Xu, Z.-Y. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2846.
- [17] Ning, X.-Q.; Lou, S.-J.; Mao, Y.-J.; Xu, Z.-Y.; Xu, D.-Q. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2445.
- [18] Testa, C.; Gigot, E.; Genc, S.; Decreau, R.; Roger, J.; Hierso, J.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5555.
- [19] Testa, C.; Roger, J.; Scheib, S.; Fleurat-Lessard, P.; Hierso, J. C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2913.
- [20] Ding, Q. P.; Ye, C. Q.; Pu, S. Z.; Cao, B. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 409.
- [21] Chen, C.; Wang, C.; Zhang, J.; and Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 942.
- [22] Gutierrez, D. A.; Lee, W.-C. C.; Shen, Y.; Li, J. J. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 5372.
- [23] Lee, J. B.; Kang, M. E.; Kim, J.; Lee, C. Y.; Kee, J.-M.; Park, K. Myung, J.-U.; Hong, S. Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10394.
- [24] Zhu, Q.; Ji, D.; Liang, T.; Wang, X.; Xu, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3798.
- [25] Mao, Y.-J.; Lou, S.-J.; Hao, H.-Y.; Xu, D.-Q. *Angew. Chem.; Int. Ed.* **2018**, *57*, 14085.
- [26] Chen, Y.-Q.; Singh, S.; Wu, Y.; Wang, Z.; Hao, W.; Verma, P.; Qiao, J. X.; Sunoj, R. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9966.
- [27] Zhu, R. Y.; Tanaka, K.; Li, G. C.; He, J.; Fu, H. Y.; Li, S. H.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7067.
- [28] Zhang, Q.; Yin, X. S.; Chen, K.; Zhang, S. Q.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8219.
- [29] Miao, J.; Yang, K.; Kurek, M.; Ge, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3738.
- [30] Park, H.; Verma, P.; Hong, K.; Yu, J.-Q. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 755.
- [31] McMurtrey, K. B.; Racowski, J. M.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4094.
- [32] (a) Lu, S.; Tian, L.-L.; Cui, T.-W.; Zhu, Y.-S.; Zhu, X.; Hao, X.-Q.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13991.
- (b) Haines, B. E.; Kawakami, T.; Kuwata, K.; Murakami, K.; Itami, K.; Musaev, D. G. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 988.
- (c) Yin, Y.; Xie, J.; Huang, F.-Q.; Qi, L.-W.; Zhang, B. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1037.
- (d) Barve, B. D.; Wu, Y.-C.; El-Shazly, M.; Korinek, M.; Cheng, Y.-B.; Wang, J.-J.; Chang, F.-R. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2290.
- (e) Kawakami, T.; Murakami, K.; Itami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2460.
- (f) Wang, S.; Ni, Z.; Huang, X.; Wang, J.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5648.
- (g) Wang, X.; Lei, B.; Ma, L.; Jiao, H.; Xing, W.; Chen, J.; Li, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *359*, 4284.
- [33] Tang, R.-J.; Luo, C.-P.; Yang, L.; Li, C.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 869.
- [34] Dhiman, A. K.; Gupta, S. S.; Sharma, R.; Kumar, R.; Sharma, U. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12871.
- [35] Iglesias, A.; Alvarez, R.; de Lera, A. R.; Muniz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2225.
- [36] Jin, L.; Zeng, X.; Li, S.; Hong, X.; Qiu, G. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3986.
- [37] Dong, Y.; Liu, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3864.
- [38] Sun, K.; Li, Y.; Xiong, T.; Zhang, J.; Zhang, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1694.
- [39] Zhou, Y.-F.; Zhu, J.-M.; Li, B.; Zhang, Y.; Feng, J.; Hall, A.; Shi, J.-Y.; Zhu, W.-L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3803.
- [40] Zheng, Y.; Xiong, T.; Lv, Y.; Zhang, J.; Zhang, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7923.

(Fan, Y.)