

光介导氨及其等价体参与的碳氮成键反应研究进展

李顺曦^{a,b} 游力栩^{a,b} 李玉龙^{*,a} 舒伟^{*,a,b}^(a) 四川轻化工大学化学与环境工程学院 绿色催化四川省高校重点实验室 四川自贡 643000^(b) 南方科技大学化学系 光明高等研究院 深圳格拉布斯研究院 广东深圳 518055

摘要 有机含氮化合物广泛存在于天然产物、药物分子和材料等功能分子中。因此,从简单易得的原料出发,发展绿色、高效地构建 C—N 键的方法具有重要意义。光是一种广泛存在且具有丰富易得、绿色经济和可再生等特点的自然资源。另外,氨及其等价体作为固氮的直接产物,是一种极为经济、易得且稳定的含氮无机化合物,也是一类理想的潜在氮来源。将氨及其等价体中的氮原子高效转移到各种有机化合物中,将间接实现固氮转化,进而实现将氮气转移到有机化合物中。因此,利用光催化发展氨及其等价体参与的 C—N 成键反应具有重要的研究价值。系统综述了近年来光介导氨及其等价体参与的碳氮成键反应进展,并展望了氨、无机铵盐等在光催化下参与 C—N 成键的应用前景。

关键词 光催化; 碳氮成键反应; 氨; 铵盐; 自由基反应

Recent Progress on Light-Mediated C—N Bond-Forming Processes from Ammonia and Equivalents

Li, Shunxi^{a,b} You, Lixu^{a,b} Li, Yulong^{*,a} Shu, Wei^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Green Catalysis of Higher Education Institutes of Sichuan, College of Chemistry and Environmental Engineering, Sichuan University of Science and Engineering, Zigong, Sichuan 643000^(b) Shenzhen Grubbs Institute, Guangming Advanced Research Institute, Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055

Abstract N-Containing organic compounds are widespread in natural products, drug molecules and organic materials. Therefore, it is of great importance to develop environmentally benign and efficient methods for constructing C—N bonds from simple and easily-available starting materials. Light is a widespread natural resource that is abundant, economical, and renewable. In addition, ammonia and its equivalents, as direct products of nitrogen fixation, are extremely economical and stable nitrogen-containing inorganic compounds, which serve as ideal sources of nitrogen. The efficient transfer of nitrogen atom from ammonia and its equivalents to diverse organic compounds represents the transfer of nitrogen from inorganic compounds to organic compounds resulting from the fixation of nitrogen gas. Therefore, it is of great value to develop the C—N bonding reaction involving ammonia and its equivalents by photocatalysis. The progress of light-catalyzed carbon-nitrogen bond-forming reactions involving ammonia and its equivalents over recent years is summarized. Moreover, a prospective on the further development of ammonia and inorganic ammonium salts for C—N bond-formation by photocatalysis is discussed.

Keywords photocatalysis; C—N bond-forming reaction; ammonia; ammonium salt; radical reaction

有机含氮化合物广泛存在于药物分子、天然产物、染料、材料和食品添加剂中,是生命活动不可缺少的物质^[1-2]。在催化合成领域中,含氮化合物也发挥着极其重要的作用。例如含氮配体^[3]可以大大增加金属催化反应的效率,被广泛应用于各类催化反应。因此合成含氮有机化合物具有广阔的前景和重要的应用价值,是有机合

成领域的研究重点之一。经过长期的发展,化学家已经发展了多种高效构建 C—N 键的方法,包括 Mannich 反应^[4]、Buchwald-Hartwig 胺化反应^[5-6]、Chan-Evans-Lam 偶联反应^[7]以及 Ullmann 偶联反应等^[8]。上述反应从不同原料出发,通过碳氮键的构建合成含氮化合物,在底物普适性以及官能团兼容性等方面都有着出色的表现,

* Corresponding authors. E-mail: yu_longli@suse.edu.cn; shuw@sustech.edu.cn

Received May 27, 2024; revised July 2, 2024; published online August 16, 2024.

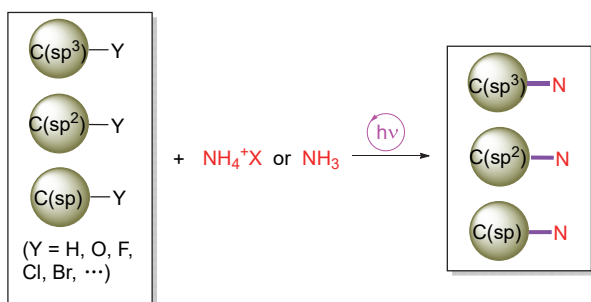
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22371115, 22171127, 22373056) and the Scientific Research and Innovation Team Program of Sichuan University of Science and Engineering (No. SUSE652A014).

国家自然科学基金(Nos. 22371115, 22171127, 22373056)及四川轻化工大学 652 科研创新团队项目(No. SUSE652A014)资助项目。

但此类反应大多需要使用过渡金属和配体, 且存在需要使用预官能团化原料、价格昂贵等缺点. 因此, 发展更加绿色环保、高效且具有优异底物适用范围的方法来构建 C—N 键具有十分重要的意义.

光是一种广泛存在的自然界资源, 且具有廉价易得、绿色经济及可再生等特点. 近年来, 光催化作为一种新型的自由基引发手段逐渐受到化学家的青睐. 光催化可以使反应在温和的条件下高效进行, 极大地避免了传统方法中需要使用苛刻反应条件带来的不足. 值得一提的是, 在很多反应中, 自由基历程往往表现出和过渡金属催化历程不同的选择性等特点. 相比于传统的催化反应, 光催化的自由基反应通常可以减少或者避免原料的预先官能化, 体现出高效、原子经济性和环境友好等现代合成理念, 在药物合成、能源化学及天然产物合成等领域具有广阔的应用前景. 另外, 光催化反应不仅可以在常规的玻璃仪器中进行, 也可以使用微流体技术来进一步提高反应效率, 扩大反应规模. 因此近十几年来, 光催化的自由基反应作为新兴领域受到越来越多的关注^[9-11].

另一方面, 氨及无机铵盐等氨的等价体作为一类极为经济易得、稳定且易于保存的含氮无机化合物, 是一类理想的潜在氮来源. 如果能实现将氨及其等价体中的氮原子高效转移到各种有机化合物中, 将间接实现固氮转化, 进而实现将氮气中的氮原子转移到有机化合物中. 因此发展氨及其等价体参与的 C—N 成键反应具有重要意义(Scheme 1). 本综述对光催化特别是可见光催化的氨及无机铵盐等氨的等价体参与的 C—N 成键反应进行了系统总结和阐述, 并对反应的机理和反应类型进行了详细总结, 同时对该领域的后续发展趋势进行了展望.



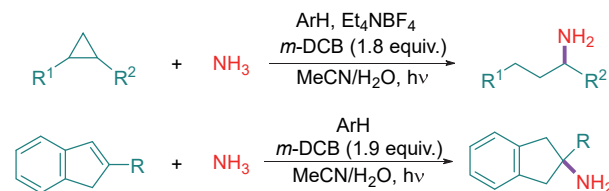
图式 1 光催化氨及其等价体参与的碳氮成键反应

Scheme 1 Light-mediated C—N bond-forming reactions from ammonia or its equivalents

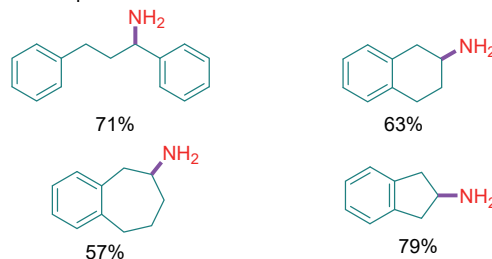
1 光催化 sp^3 杂化碳参与的碳氮成键反应

2003 年, Yamashita 课题组^[12]报道了在紫外光介导下, 芳基环丙烷等芳香族化合物通过自由基机理与氨发

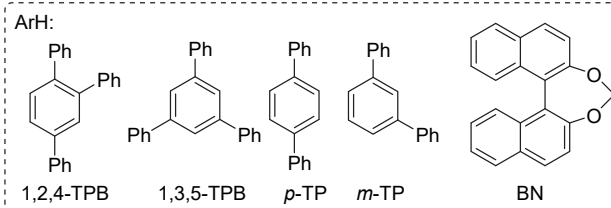
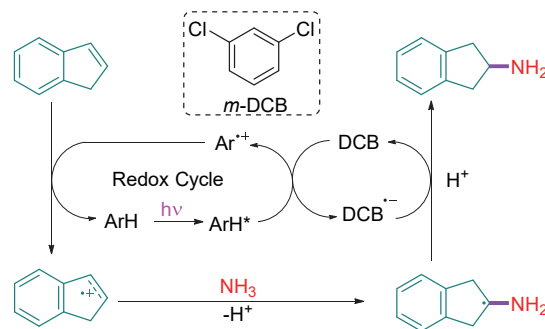
生区域选择性氢胺化反应生成烷基伯胺(Scheme 2). 该反应采用无金属参杂的间苯二腈(*m*-DCB)作为光敏剂, 1,3,5-三苯基苯(1,3,5-TPB)或 BN 作为增敏剂, 在紫外光催化下将芳基取代的环丙烷或芳基烯烃高效转化为相应的伯胺化合物.



Selected examples

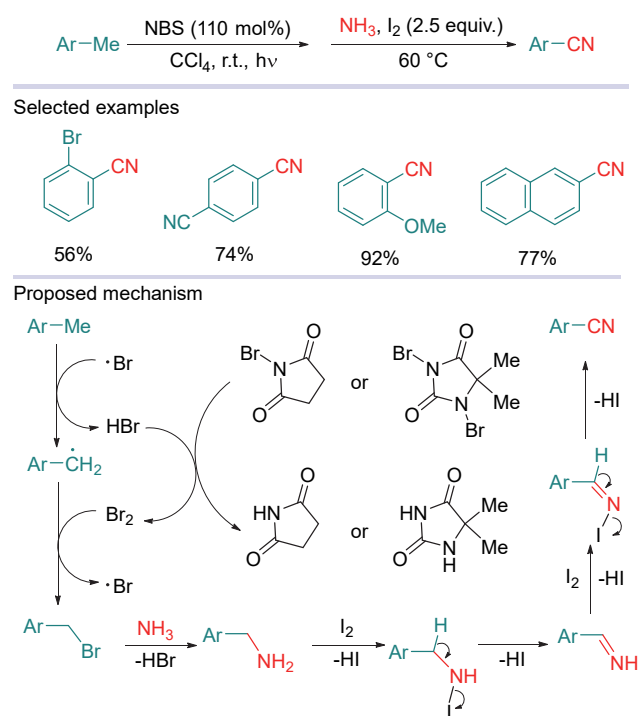


Proposed mechanism



图式 2 紫外光催化芳基环丙烷和芳基烯烃氢胺化制备伯胺
Scheme 2 UV-light-catalyzed hydroamination of arylpropanes and styrenes for primary amines

2013 年, Togo 课题组^[13]报道了一种光催化 C—N 偶联合成腈的反应(Scheme 3). 在可见光催化下, 以 *N*-溴代琥珀酰亚胺(NBS)作为自由基引发剂生成苄溴, 进而通过液氨对苄溴的亲核取代生成苄胺. 苄胺在碘存在下发生多次氧化脱氢反应, 实现了甲基芳烃向芳香腈类化合物的转化. 该反应的特点是采用简单易获取的原料参与反应, 能够在不使用有毒氰化物和过渡金属的条件下实现芳香腈的合成, 且对不同底物具有一定的耐受性.

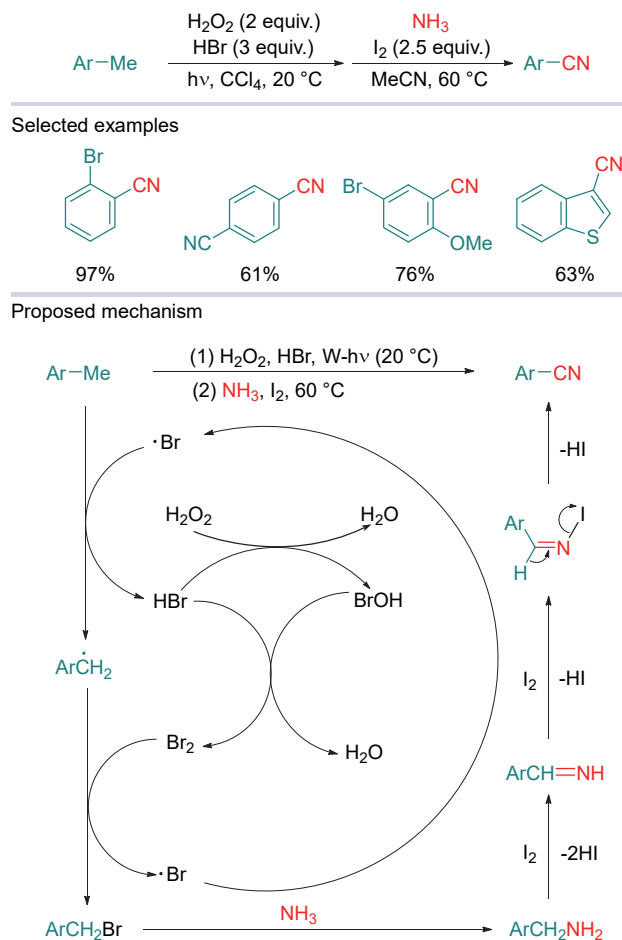


图式 3 无过渡金属参与的光催化制备腈的反应
Scheme 3 Photocatalytic metal-free synthesis of nitriles

2014 年, Togo 课题组^[14]在之前工作的基础上, 以钨丝灯作为光源, 在有机光催化条件下, 以甲基芳烃作为原料, 以氨作为氮源, 成功合成了芳香腈类化合物 (Scheme 4). Togo 等使用双氧水、溴化氢及碘单质等简单易获取的原料参与反应, 在可见光催化下甲基芳烃先经过自由基机理生成苄溴, 进而与液氨进行 C—N 键偶联得到(杂)芳基甲基伯胺. 然后伯胺在碘单质的作用下发生多次氧化脱氢, 最终实现芳香腈类化合物的制备.

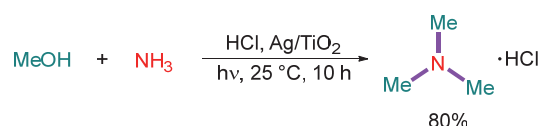
2015 年, Saito 课题组^[15]以氙灯作为光源, 在紫外-可见光(λ 300~470 nm)催化下, 以负载银的二氧化钛 (Ag/TiO_2)作为光催化剂, 在室温条件下实现了甲醇与氨的 *N*-甲基化反应, 高效构建了 C—N 键, 得到了三甲胺 (Scheme 5). 反应虽然能在室温下以较高的产率得到三甲胺, 但反应使用了等物质的量的过渡金属催化剂, 且使用能量较高的紫外光参与反应, 反应在绿色环保和原子经济性方面还存在一定的局限性.

2019 年, 肖吉昌课题组^[16]报道了一种光催化烯烃 1,2-二氟甲基氰基化反应 (Scheme 6). $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 在反应中同时作为二氟甲基和氰基的碳源, 以 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 作为光敏剂. 首先在可见光催化下, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$ 解离出二氟甲基自由基, 二氟甲基自由基与氨基钠或者氨反应构建 C=N 键得到氰根离子, 同时二氟甲基自由基与烯烃发生自由基加成, 加成后的中间体产物再与氰根离子反应, 最终实现烯烃的氰化和二氟甲基化. 该反应使用



图式 4 无金属试剂条件下实现一锅法从甲基芳烃合成芳香腈

Scheme 4 Metal-free and one-pot protocol for the synthesis of aryl nitrile from methylarenes

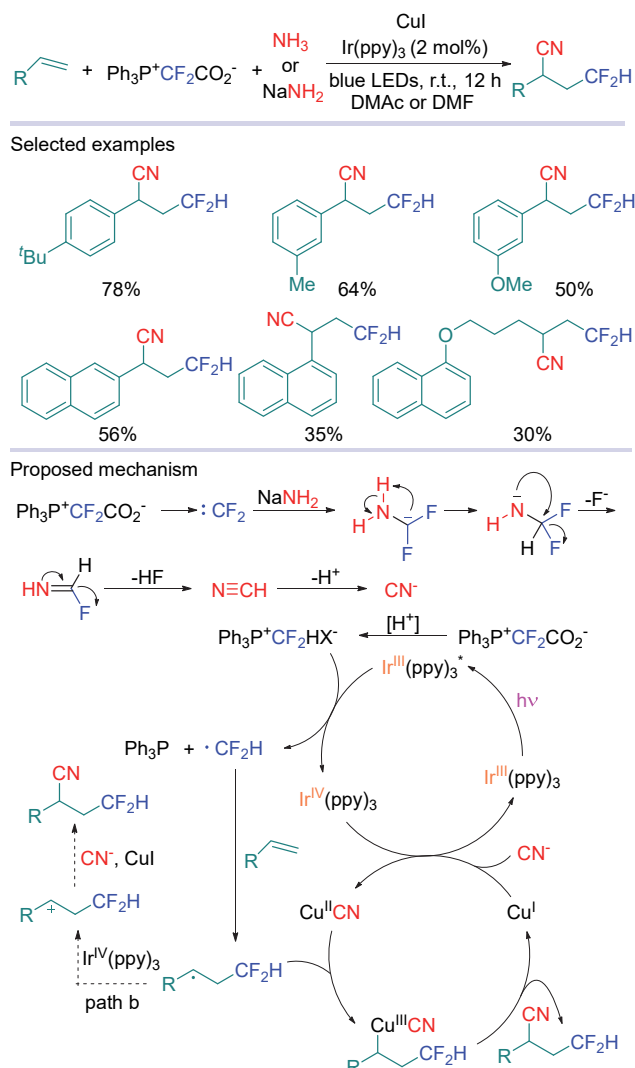


图式 5 紫外-可见光催化氨的 *N*-甲基化反应

Scheme 5 *N*-Methylation of ammonia catalyzed by UV-visible light

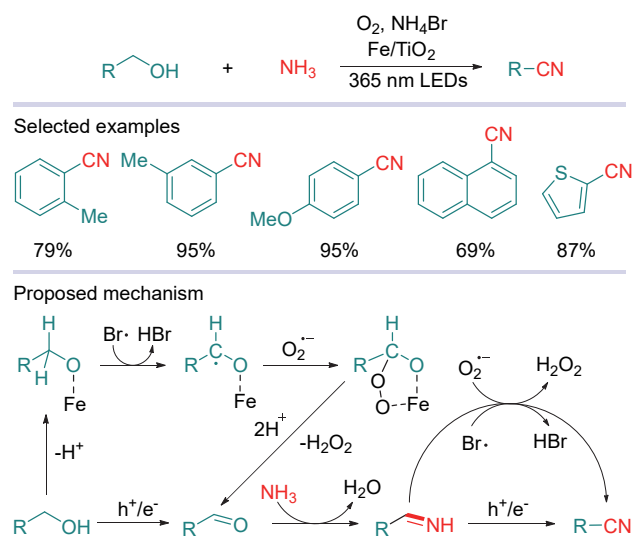
光催化的方法实现在温和条件下以中等甚至优良的收率合成腈类化合物, 为制备有机腈类化合物提供了新的合成思路.

2022 年, 张泽会课题组^[17]用 $\text{Fe}(\text{III})$ 改性的二氧化钛 (Fe/TiO_2)作为光催化剂, 在室温条件下以常压氧气作为氧化剂, NH_4Br 作为添加剂, 实现了醇和氨光催化氧化合成腈的反应 (Scheme 7). 该反应在紫外光催化下, 以氨作为氮源, 可将苄醇化合物高效转化为芳基腈类化合物, 为合成(杂)芳基腈类化合物提供了一条安全可靠的路径.



图式 6 可见光催化烯烃 1,2-二氟甲基氰基化反应

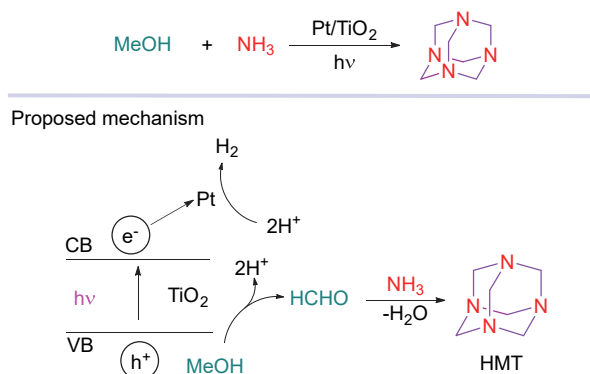
Scheme 6 Visible-light-catalyzed 1,2-cyanodifluoromethylation of olefins



图式 7 光催化苄醇与氨氧化缩合制备腈

Scheme 7 Photocatalyzed oxidative condensation of benzyl alcohols with ammonia to nitrile

2022 年, 袁友珠课题组^[18]发展了一种以负载铂的二氧化钛(Pt/TiO₂)作为纳米光催化剂从甲醇和氨合成六亚甲基胍(HMT)的反应(Scheme 8). 该方法在紫外光照射下实现了甲醇与氨的析氢偶联反应, 通过多次析氢反应成功制备了 HMT, 为在温和条件下从简单易得的原料出发合成 HMT 提供了一种绿色、经济且环保的方法.



图式 8 光催化从甲醇和氨制备 HMT 的反应

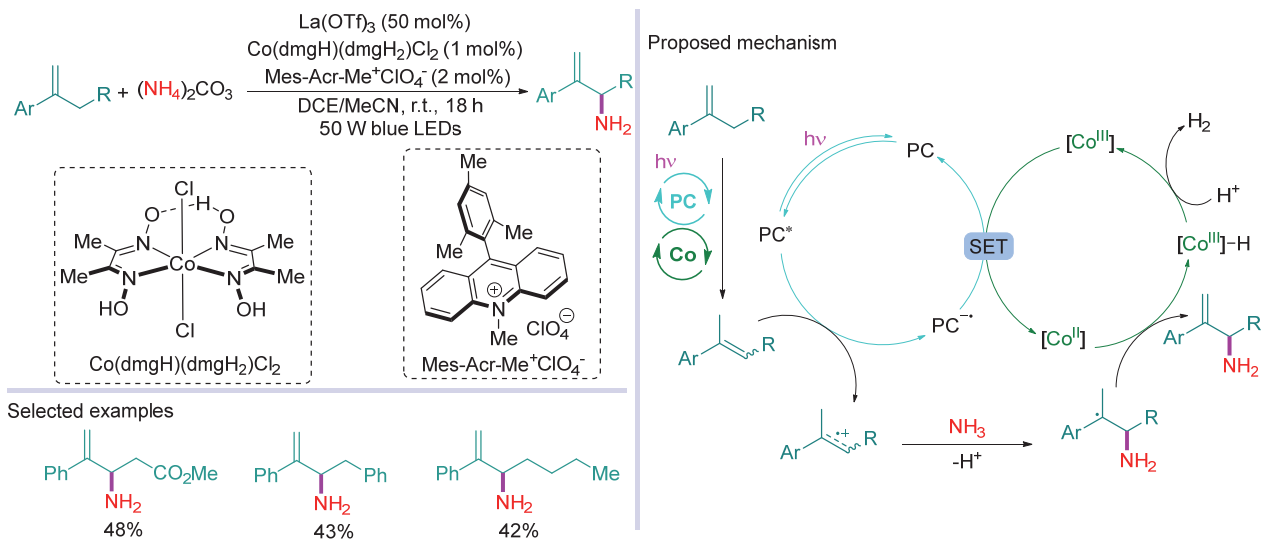
Scheme 8 Photocatalytic synthesis of HMT from methanol and ammonia

2024 年, 舒伟课题组^[19]发展了一种可见光和钴协同催化的 1,1-二取代芳基烯烃的直接烯丙基碳氢键官能团化构筑饱和 C—N 键生成支链伯胺的反应策略(Scheme 9). 在反应中, 以 Mes-Acr-Me⁺ClO₄⁻作为光催化剂、Co(dmgH)(dmgH₂)Cl₂作为脱氢催化剂、La(OTf)₃作为路易斯酸添加剂, 无机铵盐作为氨源, 在室温下实现烯丙基 C—H 键直接向 C—N 键的转化, 得到支链烯丙伯胺化合物. 无机铵盐选择性进行一次烯丙基 C—H 键胺化反应, 无过度胺化产物生成. 机理研究表明, 末端烯烃首先在光催化剂和钴催化剂作用下发生异构生成热力学更加稳定的内烯烃. 内烯烃光催化下与无机铵盐作用生成 β-伯胺基烷基自由基, 该自由基进而与钴催化剂结合发生 β-氢消除得到烯丙基伯胺产物. 该反应在室温条件下实现烯丙位 C—H 键的直接官能团化构筑 C—N 键. 另外, 伯胺、仲胺都能很好地适用于该反应, 与烯烃反应得到相应的烯丙基仲胺和叔胺.

2 光催化 sp² 杂化碳参与的碳氮成键反应

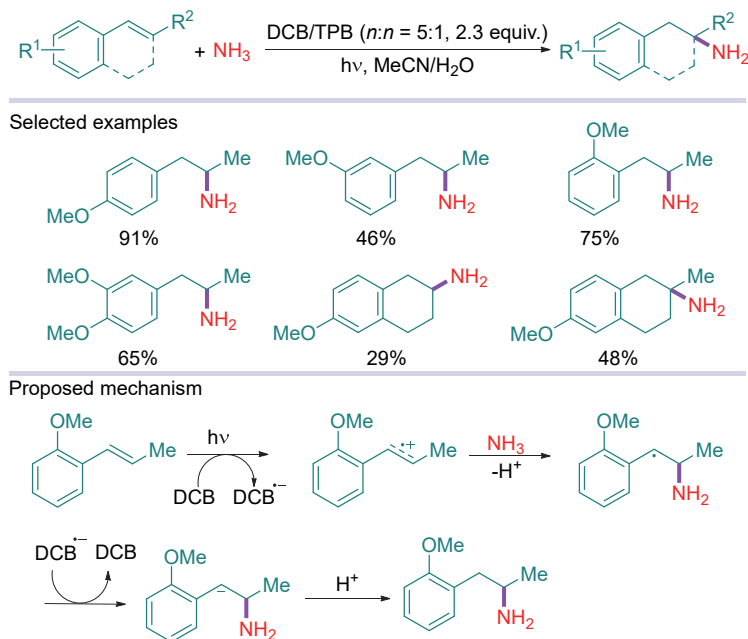
2.1 光催化 sp² 杂化碳参与的 sp³ 碳氮成键反应

1993 年, Yamashita 课题组^[20]以高压汞灯为光源, 在紫外光照射下通过苯二腈(DCB)/1,3,5-TPB 介导的氢胺化反应实现芳基烯烃与氨的 C—N 偶联, 进而得到脂肪伯胺(Scheme 10). 使用 1,3,5-三苯基苯作为添加剂可以有效地提高反应的效率. 该反应需要使用能量较高的



图式 9 可见光催化烯丙基 C—H 直接胺化反应

Scheme 9 Visible-light-catalyzed direct amination of allylic C—H bonds

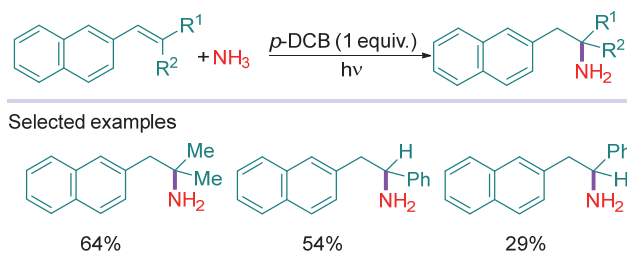


图式 10 紫外光催化富电子苯乙烯与氨的氢胺化制备伯胺

Scheme 10 UV-light-catalyzed hydroamination of electron-rich styrenes and ammonia to access primary amines

紫外光来激发, 且仅适用于富电子苯乙烯等有限的底物范围.

Yasuda 等^[21]在之前工作的基础上报道了以高压汞灯为光源, 在对苯二腈(*p*-DCB)存在下, 2-烯基萘与氨发生区域选择氢胺化反应, 生成烷基伯胺(Scheme 11). 反应中光催化胺化过程是通过光激发的 *p*-DCB 对烯烃进行单电子氧化生成相应的阳离子自由基, 进而与氨发生亲核加成来实现的. 该反应需要使用紫外光且具有非常局限的底物范围.



图式 11 紫外光催化 2-烯基萘与氨的区域选择性氢胺化反应

Scheme 11 UV-light-catalyzed regioselective hydroamination of 2-vinylnaphthalene with ammonia

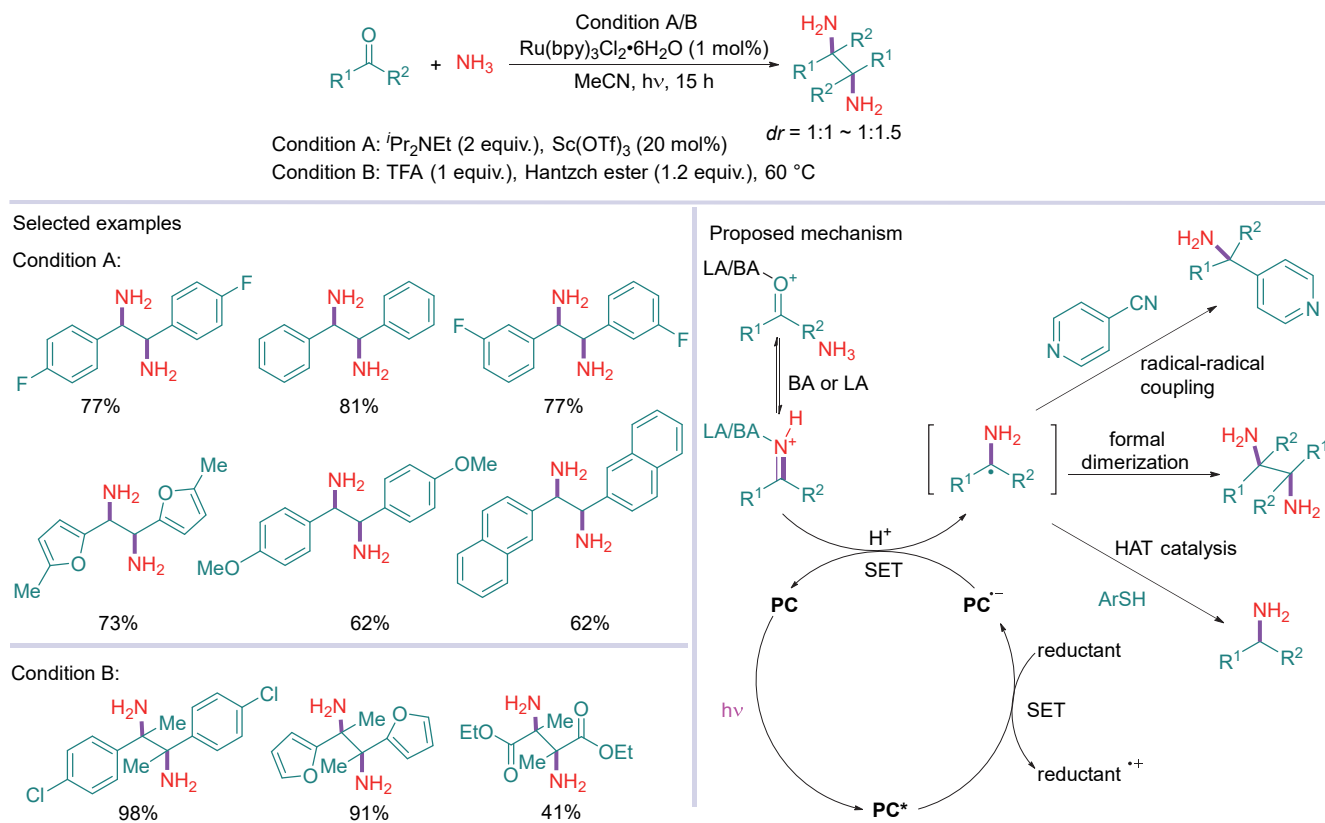
2018 年, Gilmore 课题组^[22]报道了可见光催化下(杂)芳基醛酮化合物与氨反应合成未保护伯胺的方法(Scheme 12). 羰基化合物与氨缩合生成亚胺, 亚胺在可见光催化下分别经过自由基二聚生成未保护的 1,2-二伯胺, 或者还原、自由基偶联等历程生成未保护的伯胺. 使用 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 作为光催化剂, 氨水作为氮源, 在可见光催化下可将醛酮高效地转化为未保护的 1,2-二伯胺. 与此同时, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 的加入可显著提高反应的选择性.

2020 年, Yoshida 课题组^[23]报道了光催化($\lambda > 300$ nm)烯炔与氨通过氢胺化反应生成烷基伯胺的方法(Scheme 13). 该反应使用负载金属的二氧化钛作为光催化剂, 以氨水作为氮源, 将烯炔选择性转化为反马氏加成的烷基伯胺. 遗憾的是, 该反应具有非常局限的反

应底物范围.

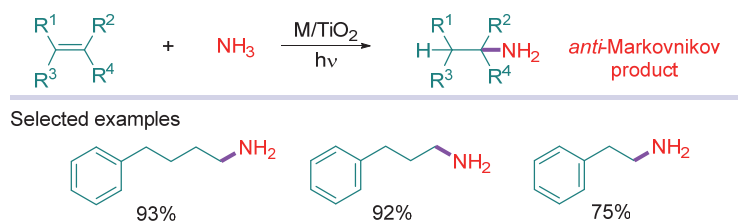
2020 年, Marsden 课题组^[24]报道了一种可见光催化的基于 *N*-酰基烯胺与氨的区域选择性氢胺化反应(Scheme 14). 该反应以 $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{Me})\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ 作为光敏剂、2,4,6-三异丙基苯硫酚(TRIP thiol)作为氢源, 在可见光催化下实现了多种环状 *N*-酰基烯胺的区域选择性氢胺化, 为合成 3-氨基饱和和氮杂环状化合物提供了新的选择. 作者提出了两种可能的反应机理: 一种是通过光敏剂单电子氧化氨启动, 另一种则通过光敏剂单电子氧化烯胺底物实现.

2021 年, 舒伟课题组^[25]报道了可见光催化下烯炔与无机氨盐发生选择性氢胺化反应快速合成未保护烷基伯胺的方法(Scheme 15). 该方法在有机光催化剂存在下, 使用廉价易得的碳酸铵作为氮源、邻氨基苯硫酚



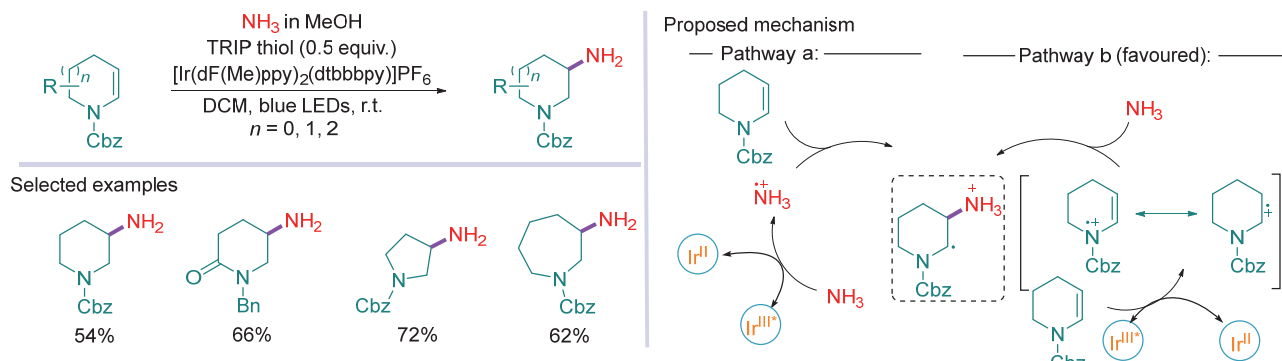
图式 12 可见光催化从醛酮和氨合成无保护伯胺

Scheme 12 Visible-light-catalyzed synthesis of unprotected primary amines from carbonyls and ammonia



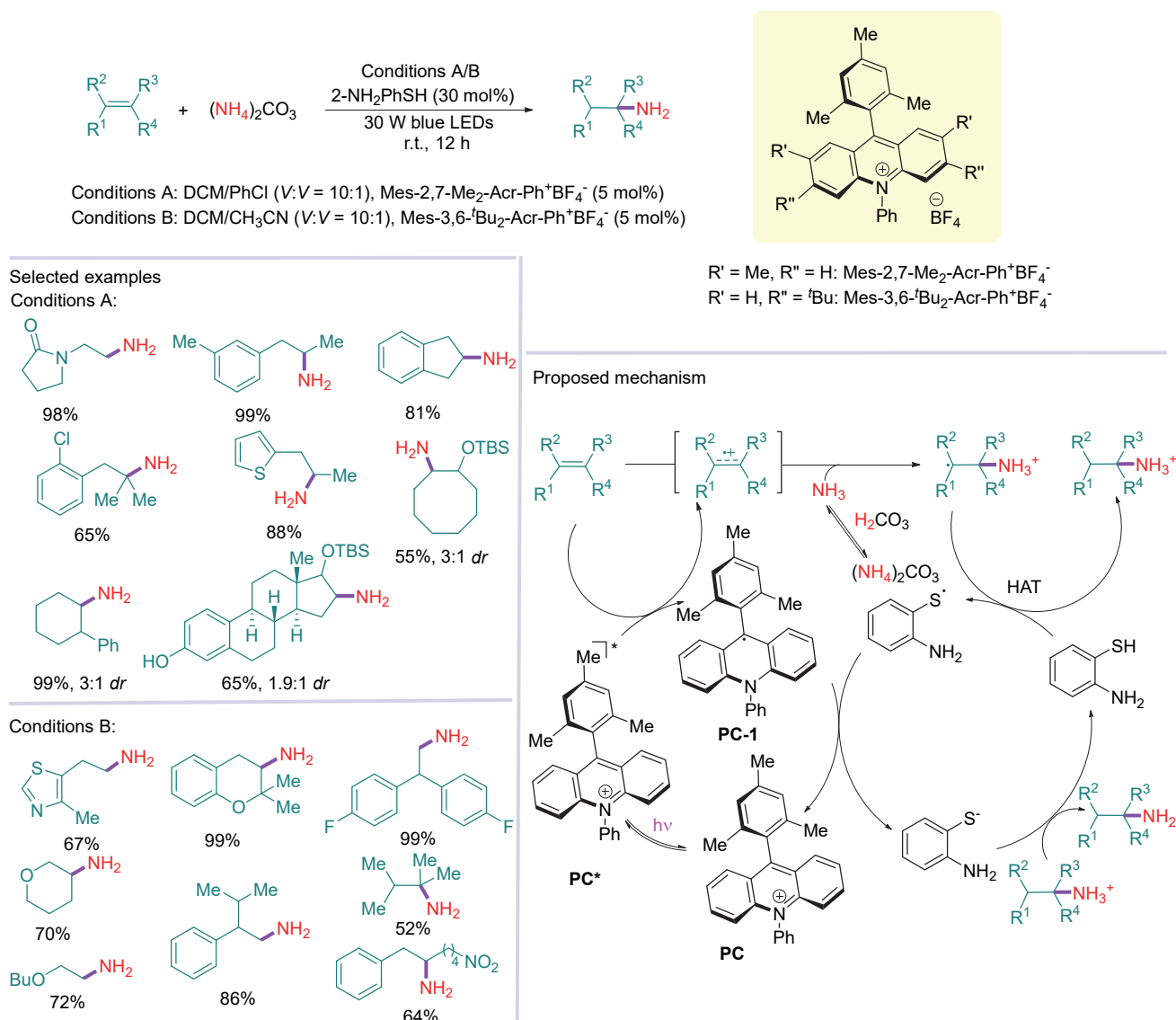
图式 13 光催化烯烃反马氏氢胺化反应

Scheme 13 Photocatalytic *anti*-Markovnikov hydroamination of olefins



图式 14 可见光催化 *N*-酰基烯胺与氨的氢胺化反应

Scheme 14 Visible-light-catalyzed hydroamination of *N*-acylenamines with ammonia



图式 15 可见光催化烯烃与铵盐的氢胺化反应合成烷基伯胺

Scheme 15 Visible-light-catalyzed hydroamination of olefins with ammonium salts to aliphatic primary amines

作为氢源, 通过区域选择性氢胺化反应实现在温和条件下烯烃快速转化为未保护烷基伯胺。该反应兼容芳基烯

炔、烷基烯烃、末端烯烃及非末端烯烃, 可以高效合成直链伯胺、 α -支链伯胺和 α -叔伯胺。反应通过光催化的

方法可实现在室温条件下对各种类型伯胺的高效制备, 对于一些天然产物、生物活性分子也能利用该合成方法进行高效制备, 与此同时反应还具有选择性好、环境友好、绿色高效及原子经济性高等特点。

2023 年, 舒伟课题组^[26]发展了在室温和无金属可见光催化条件下, 从烯烃和无机铵盐出发, 经[1+2+3]环化策略一步制备多种取代模式的 2-哌啶酮的方法 (Scheme 16)。该方法使用乙酸铵作为廉价易得的氮源, 实现无机铵盐对两种烯烃的选择性反应, 一步构建两个碳氮键和一个饱和碳碳键, 生成多种取代模式的 2-哌啶酮化合物。机理研究表明, 该过程是由烯烃的单电子氧化引发, 随后通过分子间亲核进攻形成 C—N 键, 并通过分子间自由基捕获以形成 C—C 键, 进而通过分子内的内酰胺化发生环化生成相应的 2-哌啶酮类化合物。

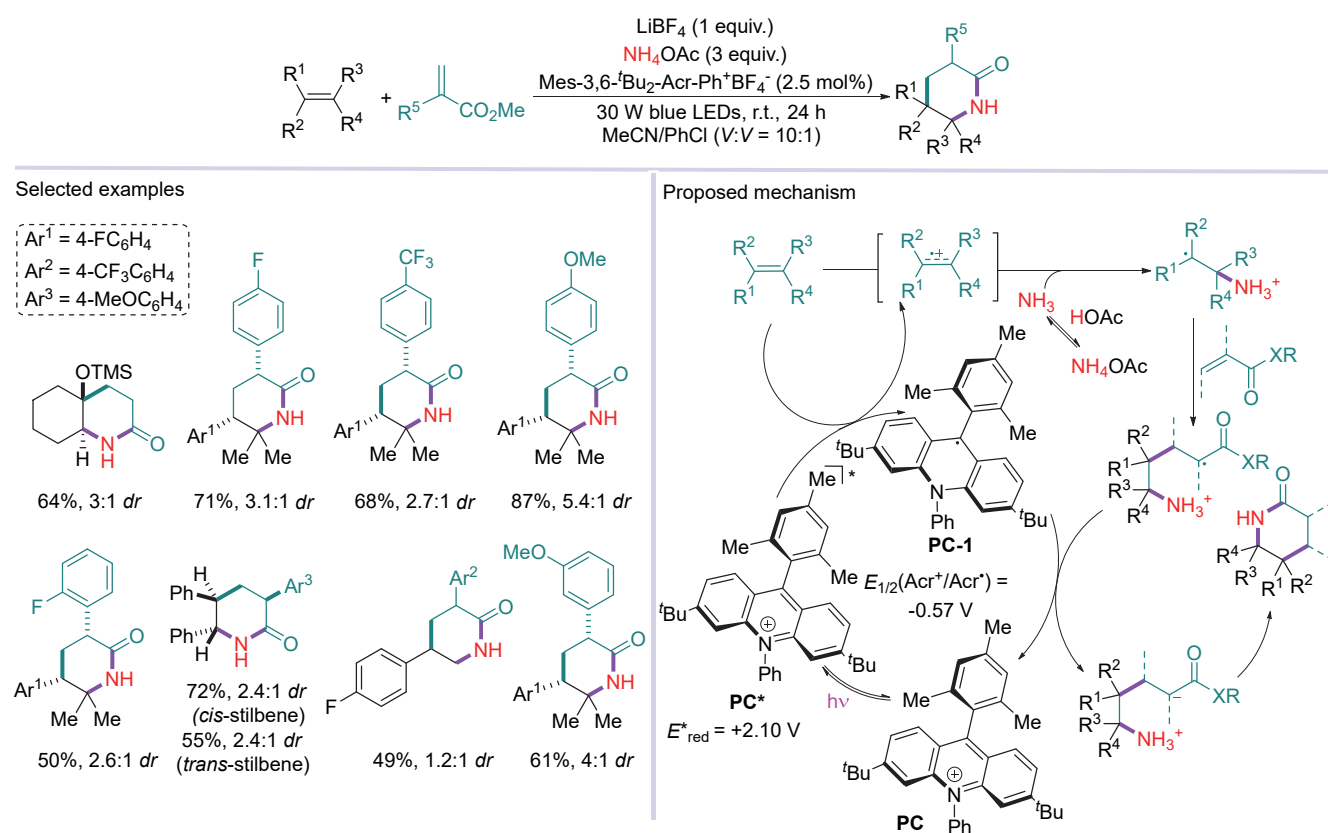
2023 年, Hatano 课题组^[27]报道了在可见光催化下 1,4-二芳基-1,3-丁二烯与氨发生区域选择性氢胺化合成烯丙基伯胺的反应 (Scheme 17)。该反应应用 2,4,5,6-四(9-咔唑基)间苯二腈(4CzIPN)作为光敏剂, 在蓝光照射下将共轭二烯单电子氧化为自由基阳离子中间体, 然后以 NH_3 作为亲核试剂对该中间体进行亲核进攻形成烯丙基胺类化合物。

2.2 光催化 sp^2 杂化碳参与的 sp^2 碳氮成键反应

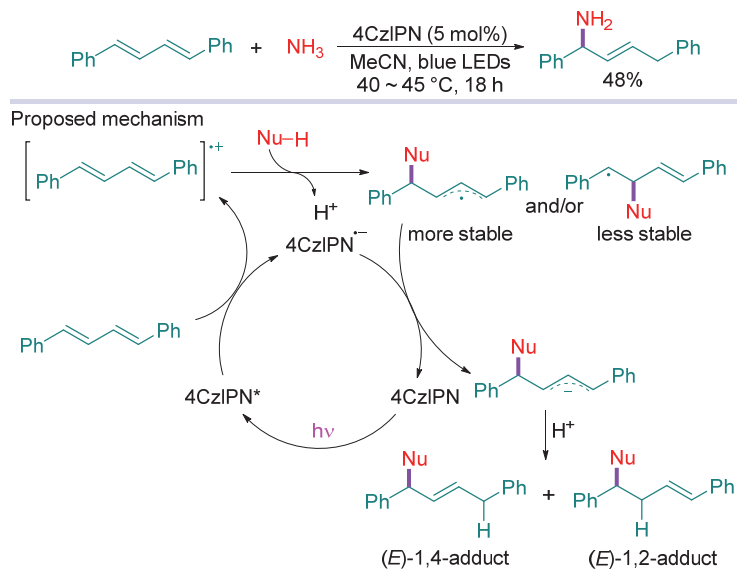
2013 年, Yoshida 课题组^[28]发展了以负载铂的二氧化钛(Pt/TiO_2)作为光催化剂, 从芳烃和氨出发, 将芳基碳氢键转化为碳氮键合成芳基胺的反应 (Scheme 18)。反应具有中等到良好的效率。作者认为反应过程中 Pt/TiO_2 氧化氨生成氮自由基和质子, 氮自由基对芳烃发生自由基加成生成相应的芳基自由基中间体。该中间体在铂位点上发生氢原子攫取生成苯胺。

2015 年, Nicewicz 课题组^[29]发展了可见光催化单电子氧化芳烃的策略, 实现了芳烃与铵盐的碳氢胺化反应 (Scheme 19)。在反应中, 采用吡啶光敏剂($\text{Mes-3,6-}^t\text{Bu-Acr-Ph}^+\text{BF}_4^-$)和 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)为催化剂, 氧气为氧化剂, 从而实现多种(杂)芳烃与铵盐的碳氢氧化伯胺化反应生成一级芳基胺类化合物。该反应适用于富电子(杂)芳环。此外, 吡咯、咪唑、吡唑、1,2,3-三唑及 1,2,3,4-四唑均可以作为氮亲核试剂参与碳氢胺化反应。

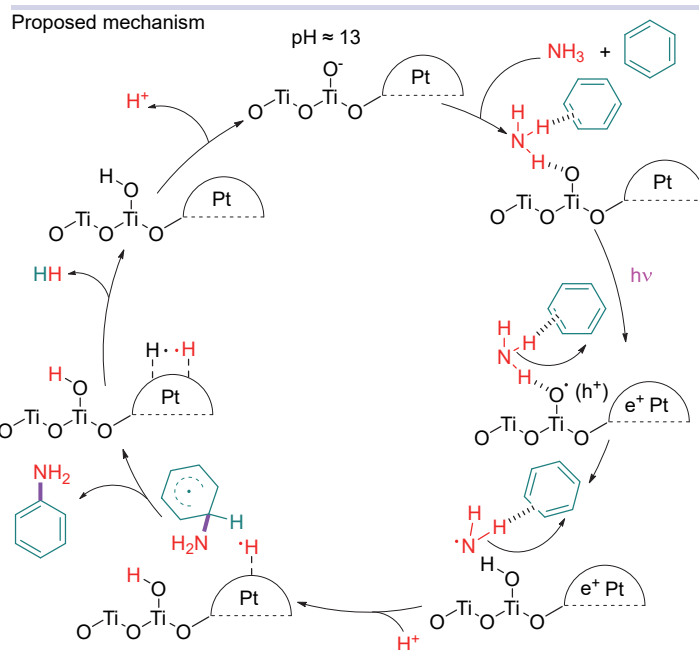
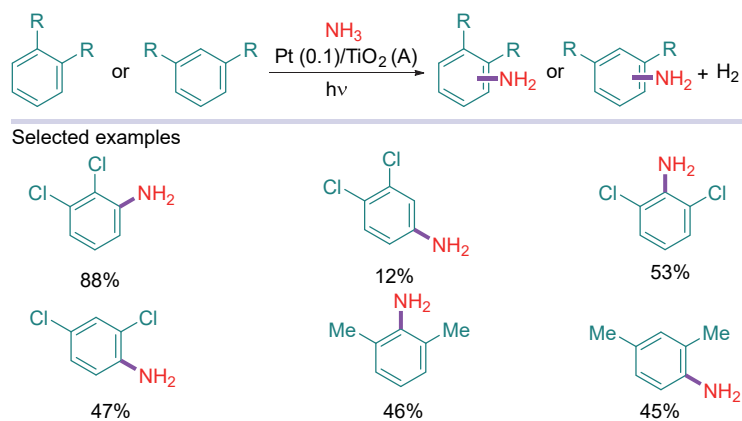
2015 年, Vassilikogiannakis 课题组^[30]报道了一种光通过单线态氧引发呋喃重排生成内酰胺的反应 (Scheme 20)。该反应使用无过渡金属掺杂的亚甲基蓝(MB)作为光催化剂, 添加过量二甲硫醚作为光氧化产物的还原



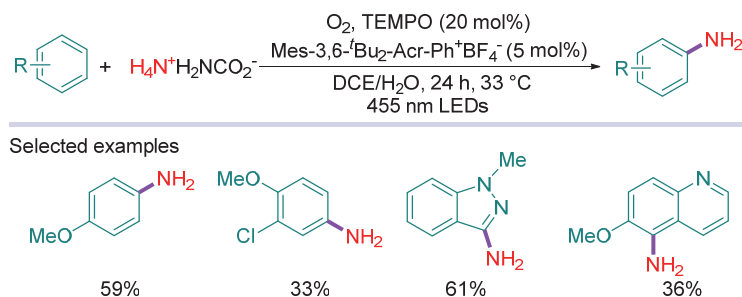
图式 16 有机光催化[1+2+3]策略一步合成 2-哌啶酮衍生物
Scheme 16 Organic photocatalyzed one-step synthesis of 2-piperidones by [1+2+3] strategy



图式 17 可见光催化 1,3-丁二烯与氨的区域选择性氢胺化反应
 Scheme 17 Visible-light-catalyzed regioselective hydroamination of 1,3-dienes with ammonia

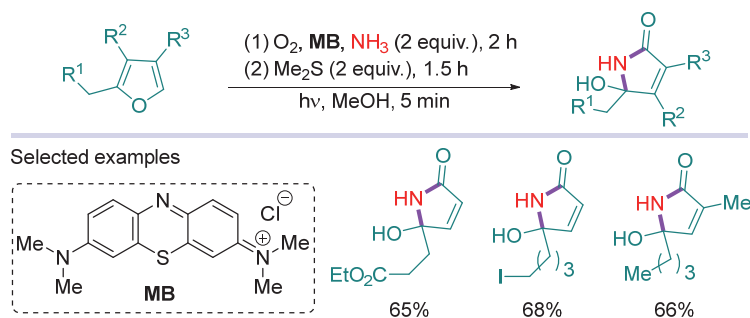


图式 18 Pt/TiO₂ 紫外光催化合成芳基伯胺的反应
 Scheme 18 Pt/TiO₂-catalyzed synthesis of primary aryl amines under UV light



图式 19 可见光催化(杂)芳烃与铵盐的碳氢胺化反应

Scheme 19 Visible-light-catalyzed C—H amination of (hetero)arenes with ammonium salts



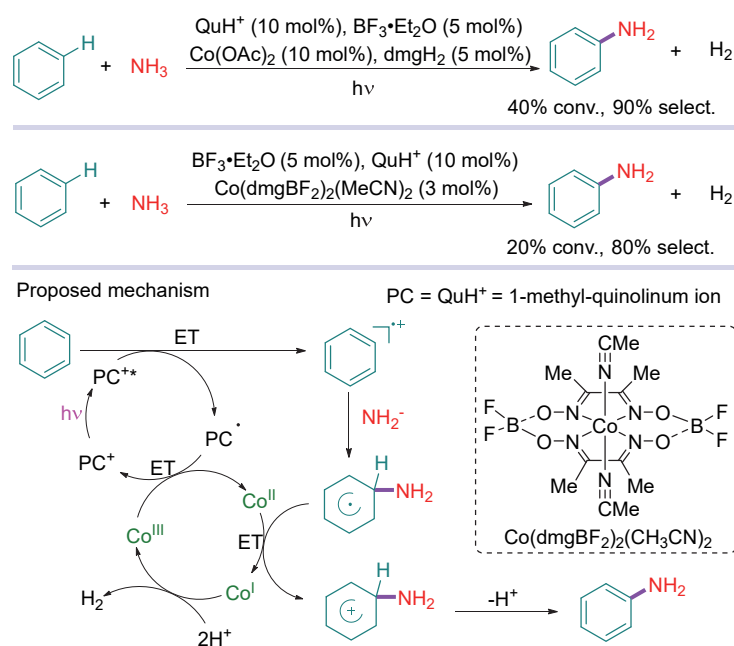
图式 20 可见光催化呋喃转化为内酰胺的反应

Scheme 20 Visible-light-catalyzed conversion of furans to lactams

剂. 在可见光催化下, 通过单线态氧引发氨参与的呋喃重排反应, 从而实现呋喃化合物向内酰胺的转化.

2016 年, 佟振合课题组^[31]报道了钴和可见光协同催化芳香化合物与氨通过析氢反应发生 C—N 偶联合成芳基胺的反应(Scheme 21). 反应使用可见光和乙酸钴

双催化体系, 以苯和氨为原料, 在十分温和的条件下直接制备苯胺, 且有良好的收率及选择性. 该反应虽然能够以较高的选择性得到苯胺和氢气等有价值的产品, 但目前还存在总体产率不高的问题.



图式 21 可见光催化苯与氨的析氢碳氮偶联反应

Scheme 21 Visible-light-catalyzed C—H amination of arenes with ammonia by releasing H₂

Reaction scheme showing the synthesis of anilines from substituted iodobenzenes:

Starting material: Ic1ccc(R)cc1 (Iodobenzene derivative)

Reagents: NH3 (Ammonia)

Reaction conditions: HPB@Cu2O-Fe2O3, NPS, K2CO3, H2O/EtOH, $h\nu$, 3 ~ 7 h

Product: Nc1ccc(R)cc1 (Aniline derivative)

Selected examples:

Reaction 1: Nc1ccccc1 (Aniline) in 86% yield

Reaction 2: Nc1ccc([N+](=O)[O-])cc1 (4-Nitroaniline) in 92% yield

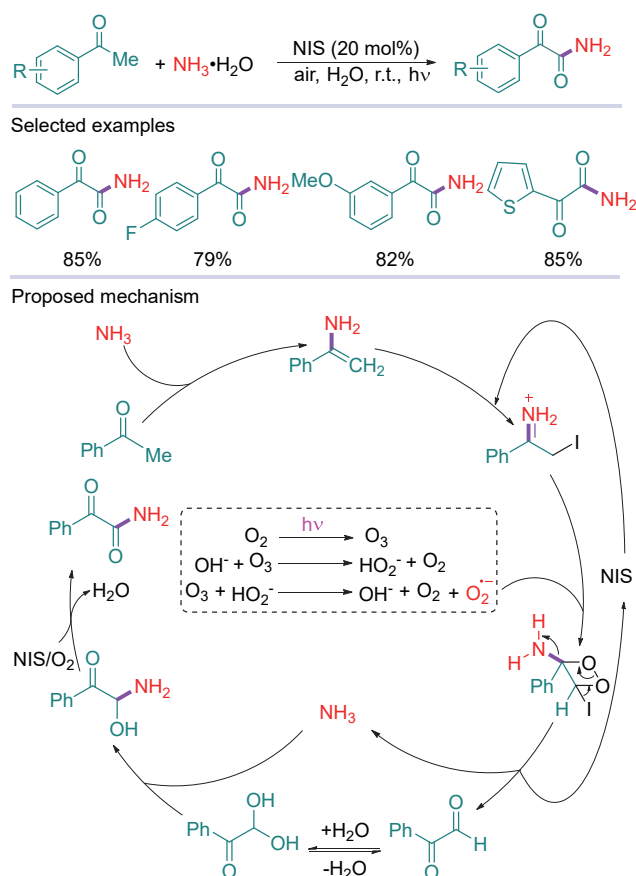
Reaction 3: Nc1ccc(C)cc1 (4-Methylaniline) in 84% yield

Reaction 4: Nc1ccc(OC)cc1 (4-Methoxyaniline) in 83% yield

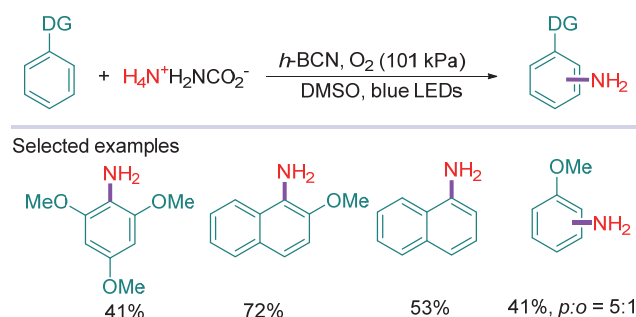
Structure of HPB (Hexaphenylbenzene) is shown in the dashed box.

2018 年, 王博课题组^[33]报道了紫外光催化下苯乙酮与氨水反应高效转化为 α -酮酰胺的反应(Scheme 23). 在该反应中, 使用催化量的 *N*-碘代丁二酰亚胺(NIS)和空气作为氧化剂, 在氨水溶液中实现了苯乙酮衍生物向 α -酮酰胺的转变. 水、空气及非金属催化剂的巧妙组合极大地降低了反应成本, 也使得反应更加绿色环保. 与此同时, 反应对多种芳香族化合物均有良好的耐受性, 能以较高的产率得到多种 α -酮酰胺.

2020 年, Leonori 课题组^[35]报道了一种钴和可见光协同催化环己酮与氨进行脱氢芳香化反应合成未保护苯胺衍生物的方法(Scheme 25). 该方法选择 $[\text{Ir}(\text{dtbbpy})-(\text{ppy})_2]\text{PF}_6$ 作为光敏剂, 可在温和条件下将环己酮类化

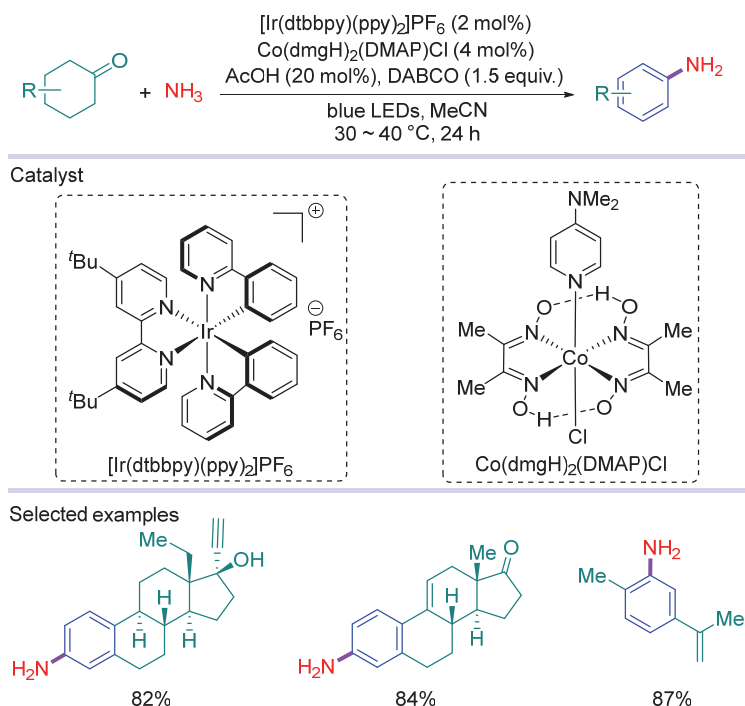


Scheme 23 UV light-catalyzed synthesis of α -ketoamide



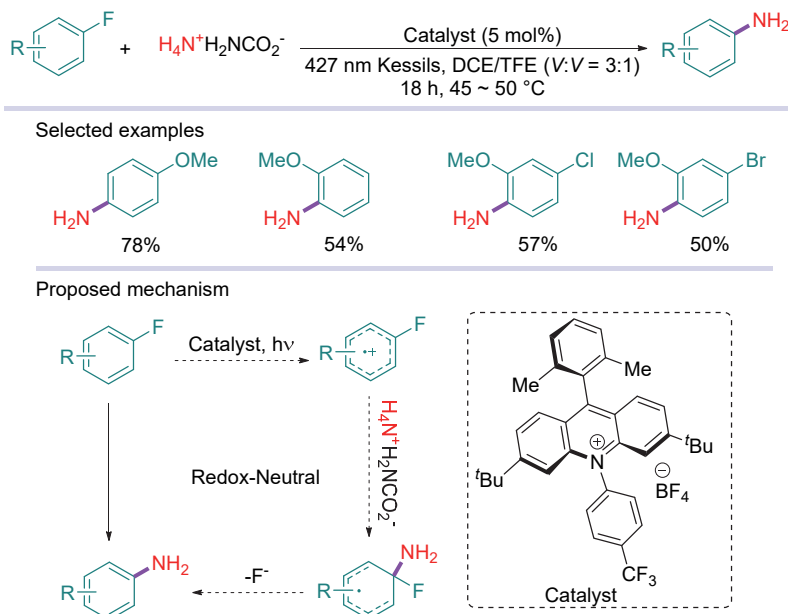
Scheme 24 Visible-light-catalyzed C—H amination of electron-rich arenes with ammonium salts

2020 年, Nicewicz 课题组^[36]发展了可见光催化下芳基氟的自由基芳香取代脱氟胺化反应(Scheme 26). 在有机光催化剂作用下, 对富电子芳基氟进行单电子氧化得到芳基阳离子自由基中间体. 该芳基阳离子自由基中间体可与无机铵盐发生氟代芳烃的取代脱氟胺化反应, 成功实现了在温和条件下将氟代芳烃转化为芳基伯胺.



图式 25 可见光和钴协同催化环己酮与氨脱氢芳氧化制备苯胺

Scheme 25 Visible-light and cobalt-catalyzed dehydrogenative aromatization of cyclohexanones with ammonia to anilines



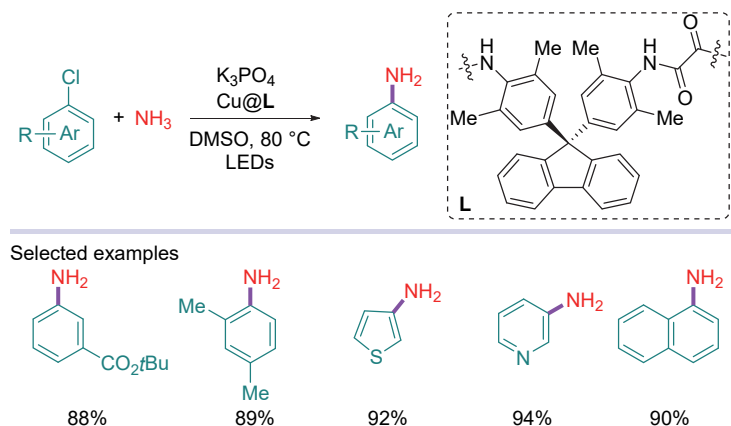
图式 26 可见光催化无机铵盐与芳烃碳氟键的取代伯胺化反应

Scheme 26 Visible light catalyzed substitution of aromatic carbon-fluorine bonds with inorganic ammonium salts for the synthesis of primary anilines

2021 年, 陈茂课题组^[37]报道了一种使用铜络合物 (Cu@PPL) 作为固相光催化剂, 实现可见光催化(杂)芳基氯代物与氨水的 C—N 成键反应构建芳基伯胺的策略 (Scheme 27). 反应中 Cu@PPL 作为非均相催化剂, 能在反应后多次回收利用, 另外, 该反应还适用于烷基胺与

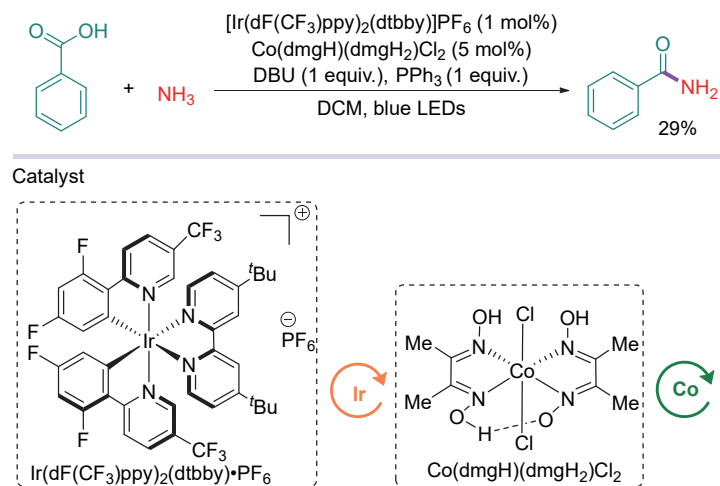
芳基氯代物的 C—N 偶联及二卤代物的迭代 C—N 偶联反应.

2022 年, 赵剑楠课题组^[38]报道了一种可见光和钴系统催化构建酰胺 C—N 键的方法 (Scheme 28). 该方法以 $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 作为光催化剂, 单电子氧

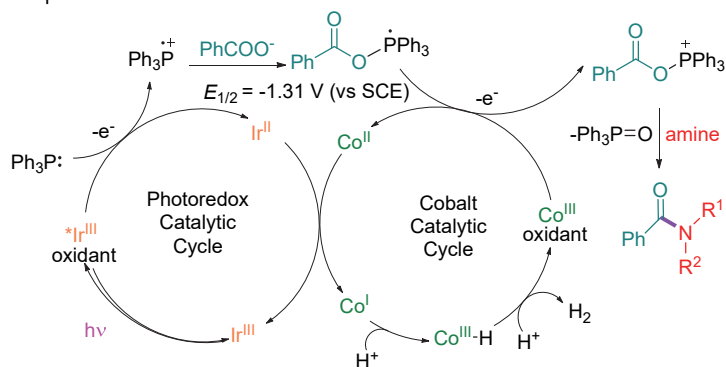


图式 27 可见光催化芳酰氯与氨的 C—N 偶联反应

Scheme 27 Visible-light-catalyzed C—N coupling of aryl chloride with ammonia



Proposed mechanism



图式 28 可见光和钴协同催化芳基羧酸与氨发生酰胺化反应

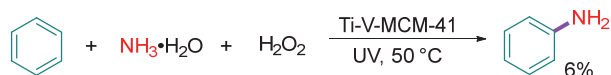
Scheme 28 Visible-light and Co-catalyzed amidation of aryl carboxylic acids and ammonia

化三苯基膦生成三苯基膦阳离子自由基。该中间体介导羧酸与氨水溶液发生脱氧亲核取代反应，从而实现在温和条件下将(杂)芳基羧酸化合物高效转化为对应的伯酰胺类化合物。

2022 年, 杨春华课题组^[39]用水热法制备了一系列不同硅钛比的 Ti-V-MCM-41 催化剂。以双氧水为氧化

剂, 该催化剂在紫外光照射下可实现苯和氨的 C—H 胺化反应(Scheme 29)。通过优化反应条件, 以 6% 的产率和 90% 的选择性得到苯胺。目前该反应虽然具有很好的选择性, 但仍存在产率低的问题, 利用此办法合成芳香胺还存在着一定的挑战。

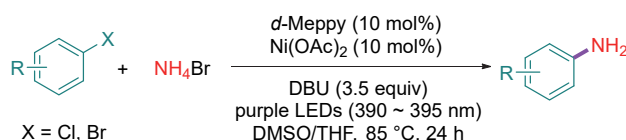
2022 年, 薛东课题组^[40]报道了镍和可见光协同催



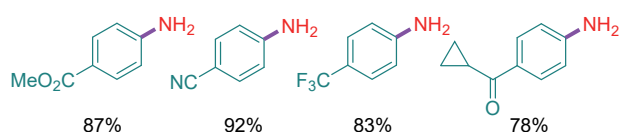
图式 29 Ti-V-MCM-41 紫外光催化苯和氨直接制备苯胺

Scheme 29 Ti-V-MCM-41-catalyzed C—H amination of benzene with ammonia under UV light

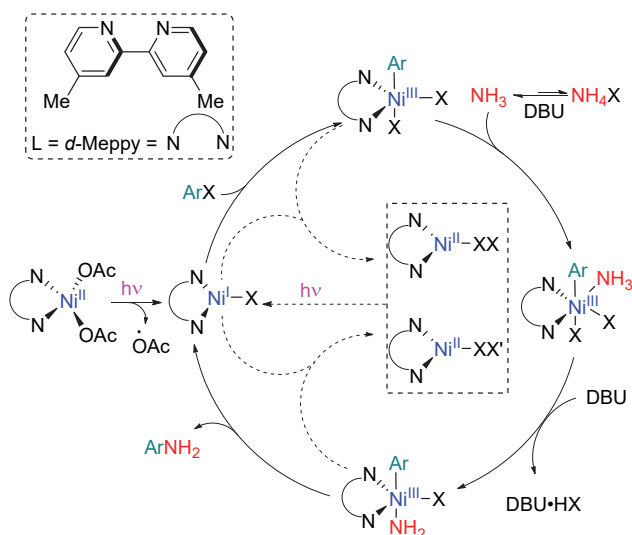
化(杂)芳基卤化物与溴化铵发生 C—N 交叉偶联合成芳基伯胺的反应(Scheme 30). 该反应使用易得的 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ -*d*-Meppy 络合物作为催化剂. 该催化剂在光照下产生一价镍中间体, 进而与芳基卤化物发生氧化加成生成三价镍中间体. 在氨存在下, 该三价镍中间体进一步发生配体交换和还原消除等历程, 从而实现将(杂)芳基卤化物高效地转化为相应的(杂)芳基伯胺. 薛东课题组设计的实验方案能够以优良的产率得到(杂)芳基伯胺, 且对吸电子和供电子基团都有良好的耐受性, 为合成各类(杂)芳基伯胺以及部分生物活性分子提供了新的路线选择, 但反应需要在较高的温度下进行.



Selected examples



Proposed mechanism

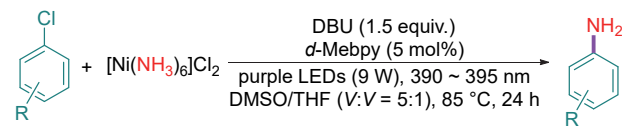


图式 30 镍和可见光协同催化芳基卤化物与铵盐的 C—N 偶联反应

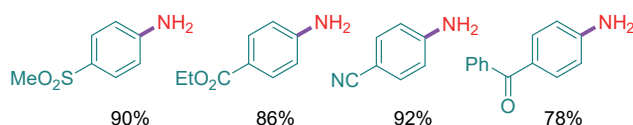
Scheme 30 Visible-light and Ni-catalyzed C—N cross-coupling of aryl halides with ammonium salt

在此基础上, 薛东课题组^[41]发展了可见光催化(杂)

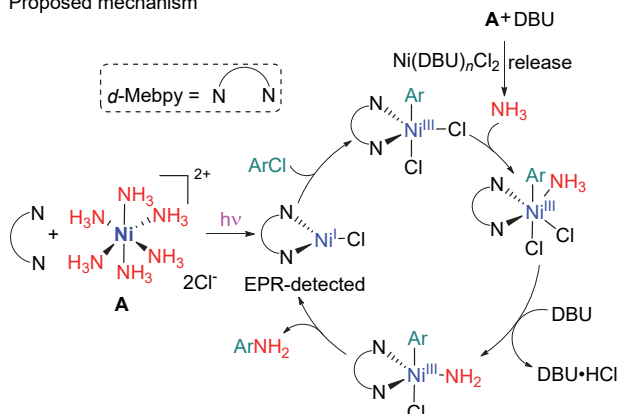
芳基氯代物与 Werner 盐($[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_2$)发生碳氮偶联合成(杂)芳基伯胺的方法(Scheme 31). 该方法中, $[\text{Ni}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_2$ 同时作为氮源和镍催化剂来源, 在紫外光照射下可将(杂)芳基氯化物高效转化为(杂)芳基伯胺. 该反应适用于多种取代模式的苯环和多种含氮六元芳香杂环. 但目前该反应还存在的局限性主要表现为镍的用量偏高.



Selected examples



Proposed mechanism



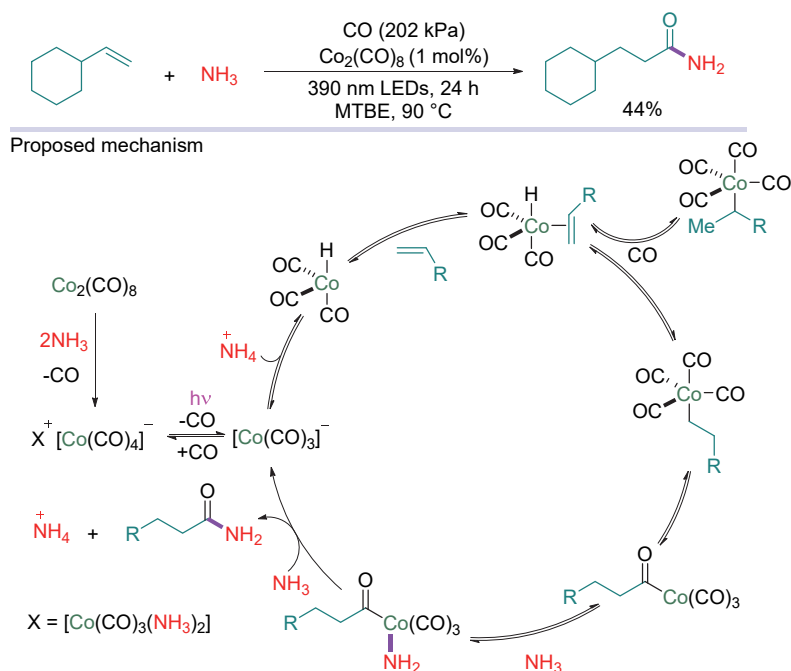
图式 31 Werner 盐作为镍和氮源光催化合成芳基伯胺

Scheme 31 Photo- and Ni-catalyzed synthesis of primary aryl amines using Werner salts as both nickel and nitrogen

2022 年, 舒伟课题组^[42]发展了一种可见光催化烯基三氟甲基发生三次脱氟合成酰胺的反应(Scheme 32). 反应使用烷基三氟硼酸盐、水及无机铵为原料. 通过可见光催化氧化烷基三氟硼酸盐产生烷基自由基. 该自由基与烯基三氟甲基进行自由基加成生成三氟甲基邻位的烷基自由基. 该自由基被单电子还原成碳负离子并进一步发生 β -氟消除生成二氟烯烃. 二氟烯烃在光催化下进一步发生单电子氧化生成自由基阳离子, 随后接受水的区域选择性亲核进攻生成苄基自由基. 该自由基被单电子还原生成苄基碳负离子, 再次发生 β -氟消除生成 β -芳基酰氟, 进一步与氨发生取代反应生成一级酰胺. 当使用伯胺、仲胺、水或者醇代替铵盐时, 反应可以将烯基三氟甲基转化为相应的二级酰胺、三级酰胺、羧酸和酯. 该反应通过在室温条件下连续断裂三个 C—F 键, 为将三氟甲基转化为其它有价值的官能团开辟了新思路.

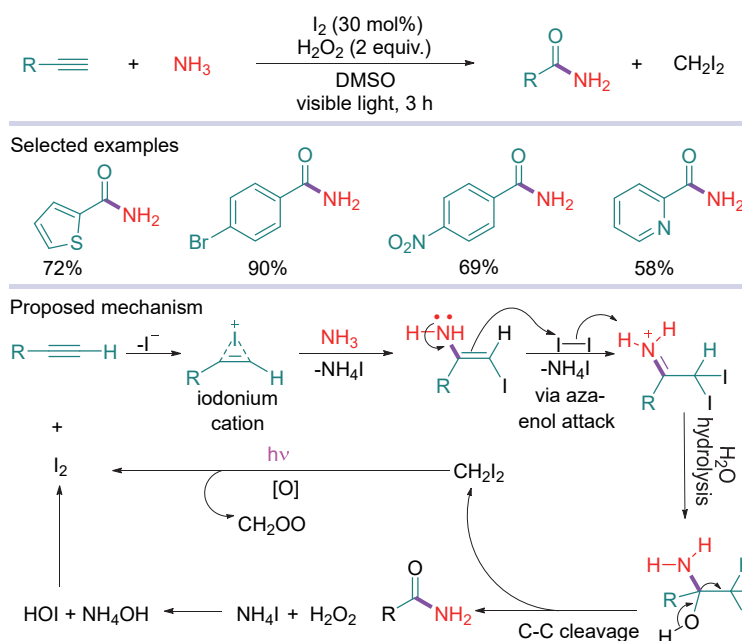
水与(杂)芳基末端炔烃发生氧化断裂碳碳叁键构筑 C—N 键生成酰胺的方法(Scheme 35). 该方法使用碘单质作为催化剂, 首先末端炔烃与碘生成碘鎓离子. 在氨存在下碘鎓离子发生区域选择性开环生成富电子烯胺中间体. 该中间体在碘单质存在下碘化生成 NH_4I 和 α,α -二碘代亚胺正离子中间体. 随后, 该亚胺正离子中间体通过水化生成 β,β -二碘代- α -氨基醇并失去二碘甲烷, 从而

实现碳碳叁键断裂并生成酰胺产物. 生成的副产物 NH_4I 和二碘甲烷在双氧水存在下, 经光照可以重生单质碘, 从而实现碘单质的催化循环. 值得注意的是, 该方法采用简单易获取的原料参与反应, 且无过渡金属参与, 在体现经济性的同时也兼具绿色环保的特点, 同时也对各种芳香族化合物有较好的耐受性.



图式 34 光和钴协同催化烯烃、一氧化碳和氨合成酰胺

Scheme 34 Photo- and Co-catalyzed synthesis of amides from alkenes, carbon monoxide and ammonia



图式 35 可见光与碘催化末端炔与氨氧化合成酰胺

Scheme 35 Visible-light and iodine-catalyzed oxidative synthesis of amides from terminal alkynes with ammonia

4 结论

综上所述, 可见光催化氨及其等价体参与的碳氮成键反应已经发展成为一种构建有机含氮化合物的有效策略。氨以及无机铵盐等作为固氮的直接产物, 是一种极为经济易得、稳定且易于保存的含氮无机化合物, 因此是一类理想的潜在氮来源。在可见光催化下, 氨和无机铵盐可以参与多样化的碳氮成键反应。通过对碳氢键、碳碳键或者碳杂原子键进行官能团化, 形成芳基碳氮键、酰胺碳氮键和饱和碳氮键等, 从而高效地将氮原子转移到各种有机化合物中, 间接实现了固氮转化, 进而实现将氮气转移到有机化合物中, 是一类经济、直接的氮化反应。C—N 成键反应在生物医药的制备以及活性分子的合成中扮演着十分重要的角色, 例如用此类反应进行舍曲林及衍生物^[46]和盐酸丁卡因^[47]等其他含氮药物的合成, 可进一步降低含氮药物的合成难度与成本。到目前为止, 该类反应仍然处于发展的初步阶段, 且成键方式较为有限。因此, 发展可见光催化的氨及无机铵盐作为氮源的多样化 C—N 成键策略仍然具有重要的意义和研究前景。具体研究工作将包括以下几个方面: (1) 开发多样化 C—N 成键反应的前体; (2) 探索 C—N 成键新策略; (3) 发展将更加惰性的化学键转化为 C—N 键等。同时, 探索可见光催化的氨及无机铵盐作为氮源的不对称 C—N 成键反应将是该领域另一个值得重视的发展方向。另外, 借助电化学作为产生自由基的一种新技术来加强氨及无机铵盐的应用和发展也是值得重视的发展方向。

References

- [1] Zhao, L.-P.; Liu, L.-S.; Hu, G.; Luo, M.-L.; Huang, M.-C.; Yan, X.-Q. *Chin. J. Clin. Pharmacol.* **2019**, *35*, 2255 (in Chinese). (赵丽平, 刘连升, 胡岗, 骆美良, 黄美春, 严小倩, 中国临床药理学杂志, **2019**, *35*, 2255.)
- [2] (a) Özden, S.; Atabey, D.; Yildiz, S.; Göker, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1587.
(b) Froidevaux, V.; Negrell, C.; Caillol, S.; Pascault, J. P.; Boutevin, B. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14181.
(c) Irrgang, T.; Kempe, R. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2524.
(d) Krska, S. W.; DiRocco, D. A.; Dreher, S. D.; Shevlin, M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2976.
- [3] (a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.
(b) Forrest, S. J. K.; Schlusshass, B.; Yuzik-Klimova, E. Y.; Schneider, S. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 6522.
(c) Doll, J. S.; Becker, F. J.; Rosca, D. A. *ACS Org. Inorg. Au* **2024**, *4*, 41.
(d) Yang, D.; Wang, J.-W.; Wang, Q.-J.; Yuan, Z.-T.; Dai, Y.-H.; Zhou, C.-M.; Wan, X.-Y.; Zhang, Q.-C.; Yang, Y.-H. *ACS Nano* **2022**, *16*, 15681.
(e) Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J.-B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13810.
- [4] (a) Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1940.
(b) Noble, A.; Anderson, J. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.
- [5] (a) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1348.
(b) Anand, M.; Nørskov, J. K. *ACS Catal.* **2019**, *10*, 336.
(c) Wambua, V.; Hirschi, J. S.; Vetticatt, M. J. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 60.
(d) Schmidt, O. P.; Blackmond, D. G. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8926.
- [6] Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.
- [7] (a) Hall, D. G. *Boronic Acids*, WILEY-VCH, Weinheim, **2005**, pp. 279~304.
(b) Partyka, D. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1529.
- [8] (a) Ma, D.-W.; Zhang, Y.-D.; Yao, J.-C.; Wu, S.-H.; Tao, F.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12459.
(b) Yang, Q.; Zhao, Y.-S.; Ma, D.-W. *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1690.
(c) Kamal, A.; Srinivasulu, V.; Seshadri, B. N.; Markandeya, N.; Alarifi, A.; Shankaraiah, N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2513.
- [9] Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- [10] Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
- [11] Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 506.
- [12] Yasuda, M.; Kojima, R.; Tsutsui, H.; Utsunomiya, D.; Ishii, K.; Jinnouchi, K.; Shiragami, T.; Yamashita, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7618.
- [13] Tsuchiya, D.; Kawagoe, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4194.
- [14] Kawagoe, Y.; Moriyama, K.; Togo, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4115.
- [15] Tsarev, V. N.; Morioka, Y.; Caner, J.; Wang, Q.; Ushimaru, R.; Kudo, A.; Naka, H.; Saito, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2530.
- [16] Zhang, M.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6079.
- [17] Xian, C.-S.; He, J.; He, Y.-R.; Nie, J.-B.; Yuan, Z.-L.; Sun, J.; Martens, W. N.; Qin, J.-Z.; Zhu, H.-Y.; Zhang, Z.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 23321.
- [18] Chen, W.-K.; Liu, X.-Y.; Zheng, H.; Fu, X.; Yuan, Y.-Z. *ACS Omega* **2022**, *7*, 19614.
- [19] Ren, Y.-F.; Chen, B.-H.; Chen, X.-Y.; Du, H.-W.; Li, Y.-L.; Shu, W. *Sci. Adv.* **2024**, *10*, eadn1272.
- [20] Yamashita, T.; Yasuda, M.; Isami, T.; Nakano, S.; Tanabe, K.; Shima, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5131.
- [21] Yasuda, M.; Kojima, R.; Ohira, R.; Shiragami, T.; Shima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1655.
- [22] Rong, J.-W.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4081.
- [23] Park, S.; Jeong, J.; Fujita, K.-I.; Yamamoto, A.; Yoshida, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12708.
- [24] Francis, D.; Nelson, A.; Marsden, S. P. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 14861.
- [25] Du, Y.-D.; Chen, B.-H.; Shu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 9875.
- [26] Du, Y.-D.; Wang, S.; Du, H.-W.; Chang, X.-Y.; Chen, X.-Y.; Li, Y.-L.; Shu, W. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 5339.
- [27] Hirata, T.; Ikegami, A.; Hatano, M. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300486.
- [28] Yuzawa, H.; Kumagai, J.; Yoshida, H. *J. Phys. Chem. C* **2013**, *117*, 11047.
- [29] Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. *Science* **2015**, *349*, 1326.
- [30] Kalaitzakis, D.; Kouridaki, A.; Noutsias, D.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6283.
- [31] Zheng, Y.-W.; Chen, B.; Ye, P.; Feng, K.; Wang, W.-G.; Meng, Q.-Y.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10080.
- [32] Singh, G.; Kumar, M.; Bhalla, V. *Green Chem.* **2018**, *20*, 5346.
- [33] Li, J.-H.; He, S.-P.; Zhang, K.; Quan, Z.-Y.; Shan, Q.-H.; Sun, Z.-L.; Wang, B. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 4854.
- [34] Zheng, M.-F.; Ghosh, I.; König, B.; Wang, X.-C. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 703.
- [35] Dighe, S. U.; Juliá, F.; Luridiana, A.; Douglas, J. J.; Leonori, D. *Nature* **2020**, *584*, 75.
- [36] Pistrutto, V. A.; Schutzbach-Horton, M. E.; Nicewicz, D. A. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2020**, *142*, 17187.
- [37] Wang, E.-F.; Chen, K.-X.; Chen, Y.-N.; Zhang, J.-W.; Lin, X.-R.; Chen, M. *Sci. China: Chem.* **2021**, *64*, 17.
- [38] Su, J.-Q.; Mo, J.-N.; Chen, X.-Y.; Umanzor, A.; Zhang, Z.; Houk, K. N.; Zhao, J.-N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202112668.
- [39] Yang, C.-H.; Wang, X.-M.; Lin, C.-H.; Zhu, W.-T. *RSC Adv.* **2022**, *12*, 18773.
- [40] Song, G.-Y.; Nong, D.-Z.; Li, Q.; Yan, Y.-G.; Li, G.; Fan, J.; Zhang, W.; Cao, R.; Wang, C.; Xiao, J.-L.; Xue, D. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 15590.
- [41] Song, G.-Y.; Song, J.-M.; Li, Q.; Nong, D.-Z.; Dong, J.-Y.; Li, G.; Fan, J.; Wang, C.; Xiao, J.-L.; Xue, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202314355.
- [42] Li, S.-F.; Davies, P. W.; Shu, W. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 6636.
- [43] Duan, T.-S.; Zhang, Y.-Y.; Zhang, J.-Y.; Lu, X.-L.; Ma, L.; Sun, B.; Zhang, F.-L. *Tetrahedron Lett.* **2023**, *121*, 154476.
- [44] Faculak, M. S.; Veatch, A. M.; Alexanian, E. *J. Science* **2024**, 383, 77.
- [45] Dighe, S. U.; Batra, S. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 500.
- [46] Li, H.-Y.; Chiba, S. *Chem. Catal.* **2022**, *2*, 1128.
- [47] Ghosh, I.; Shlapakov, N.; Karl, T. A.; Düker, J.; Nikitin, M.; Burykina, J. V.; Ananikov, V. P.; König, B. *Nature* **2023**, *619*, 87.

(Zhao, C.)