

自由基介导的 α -叔胺合成研究进展方家恒^{a,b} 田润妍^b 陈继君^{*,b} 刘心元^{*,b}(^a 哈尔滨工业大学化工与化学学院 哈尔滨 150001)(^b 南方科技大学化学系 深圳格拉布斯研究院 南科大光明高等研究院 广东深圳 518055)

摘要 α -叔胺是一类在氮原子 α 位具有叔碳中心的胺类化合物。由于叔碳中心的存在, α -叔胺在生物体内的脂溶性与代谢稳定性有所改变, 使其在药物研发领域具有重要的应用价值。传统的 α -叔胺合成方法包括: 酮亚胺的亲核加成、羰基化合物的亲电胺化、三级烯丙基亲电试剂的烯丙基胺化及重排反应等。得益于自由基具有高活性、反应条件温和及良好的官能团兼容性, 自由基反应在合成 α -叔胺方面表现出独特优势。近年来, 发展出了烯烃的自由基胺化/氢胺烷基化、自由基碳氮交叉偶联、亚胺的自由基加成及烷烃的碳氢键活化等方法。综述了近十年来自由基介导的分子间 α -叔胺的合成方法, 并详细讨论了每种方法的特点。

关键词 α -叔胺; 自由基; 亚胺

Research Progress in the Synthesis of α -Tertiary Amines via Radical StrategiesFang, Jiaheng^{a,b} Tian, Runyan^b Chen, Jijun^{*,b} Liu, Xinyuan^{*,b}(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150001)(^b Shenzhen Grubbs Institute, Guangming Advanced Research Institute, Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)

Abstract α -Tertiary amines are a class of amine compounds with a tertiary carbon center at the α -position of the nitrogen atom. The presence of the tertiary carbon center significantly alters the lipid solubility and metabolic stability of α -tertiary amines in biological systems, making them valuable in pharmaceutical development. Traditional methods for the synthesis of α -tertiary amines include nucleophilic addition of ketimines, electrophilic amination of carbonyl compounds, allylic amination of tertiary allyl electrophiles, and rearrangement reactions. Due to the high reactivity, mild reaction conditions, and good functional group tolerance of the radical, radical reactions exhibit unique advantages in the synthesis of α -tertiary amines. Given the importance of α -tertiary amines and the advantages of radical reactions, various methods have been developed, including radical amination/hydroamination of alkenes, radical C—N cross-coupling, radical addition of imines, and C—H bond activation of alkanes. The radical-mediated intermolecular synthesis of α -tertiary amines over the past decade is summarized and the characteristics of each method is discussed in detail.

Keywords α -tertiary amine; radical; imine

α -叔胺是一类在氮原子 α 位具有叔碳中心的胺类化合物, 广泛存在于药物分子^[1-3]、生物活性分子^[4-5]和天然产物^[6-7]中(Figure 1, a)。叔碳中心的存在赋予了 α -叔胺独特的理化特性。通过改变叔碳中心的取代基可以调节胺类化合物的碱性和脂溶性^[7-8], 进而影响药物在体内的脂溶性和代谢稳定性。因此, 开发有效合成各类 α -

叔胺的方法成为了有机合成领域的研究热点。目前, 常见的 α -叔胺分子间合成方法主要包括: 酮亚胺与金属试剂的亲核加成反应^[9-15]、羰基化合物的亲电胺化反应^[16-17]、三级烯丙基亲电试剂的烯丙基胺化反应^[18-20]以及各种重排反应等^[21-23]。此类方法在一定程度上受到金属试剂使用和底物结构特殊性的限制, 从而使得反应底

* Corresponding authors. E-mail: chenjj@sustech.edu.cn; liuxy3@sustech.edu.cn.

Received June 27, 2024; revised July 10, 2024; published online July 25, 2024.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22025103, 92256301, 22331006), the Natural Science Foundation of Guangdong Province (No. 2024A1515010325) and the Shenzhen Science and Technology Program (No. JCYJ202205300115409020).

国家自然科学基金(Nos. 22025103, 92256301, 22331006)、广东省自然科学基金(2024A1515010325)和深圳市自然科学基金(No. JCYJ2022053-00115409020)资助项目。

物范围有限. 自由基因其活性高、反应条件温和以及官能团兼容性好, 已被广泛应用于各类有机分子的合成和修饰^[24-27]. 鉴于 α -叔胺的重要性以及自由基化学的反应优势, 近年来化学家们在自由基介导的分子间 α -叔胺合成方面取得了诸多重要进展, 开发了多种反应类型. 因此, 对相关研究成果进行及时总结和综述显得十分必要, 以便了解各类反应的类型、机理, 并分析其优缺点. 根据反应类型, 自由基介导的分子间 α -叔胺合成反应可分为以下四类(图 1, b): (1) 烯烃的官能团化反应, (2) 自由基碳氮交叉偶联反应, (3) 亚胺的自由基加成反应, (4) 烷烃的碳氢键胺化反应. 这些反应通过过渡金属或光/电催化产生叔碳自由基, 接着与胺或胺的衍生物通过直接

或间接转化, 从而得到 α -叔胺衍生物. 目前, 关于 α -叔胺的合成方法已有综述报道. 综述的反应类型主要以非自由基反应类型为主. 部分综述虽包含有对自由基反应的总结, 但反应类型较为单一. 随着自由基化学的蓬勃发展, 自由基参与 α -叔胺的合成也逐年增长, 但缺乏对该领域的系统总结. 因此, 本综述围绕着自由基介导的分子间反应, 总结了近十年来合成 α -叔胺的自由基反应, 内容涵盖消旋 α -叔胺及手性 α -叔胺的合成. 本综述不仅系统地归纳了不同催化体系下不同反应机制之间的差异, 还讨论了不同机制对于底物范围的影响. 从反应类型、反应机制、反应底物范围角度为相关领域未来发展提供一个有效参考.

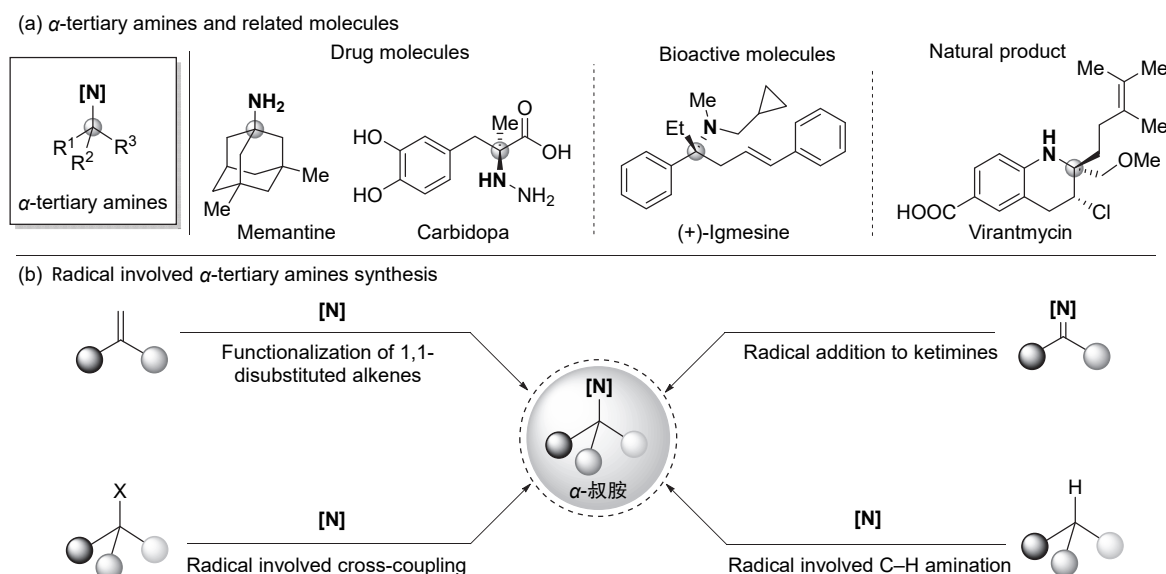


图 1 α -叔胺结构和自由基介导的 α -叔胺合成方法汇总
Figure 1 Structures of α -tertiary amines and radical involved α -tertiary amines synthesis

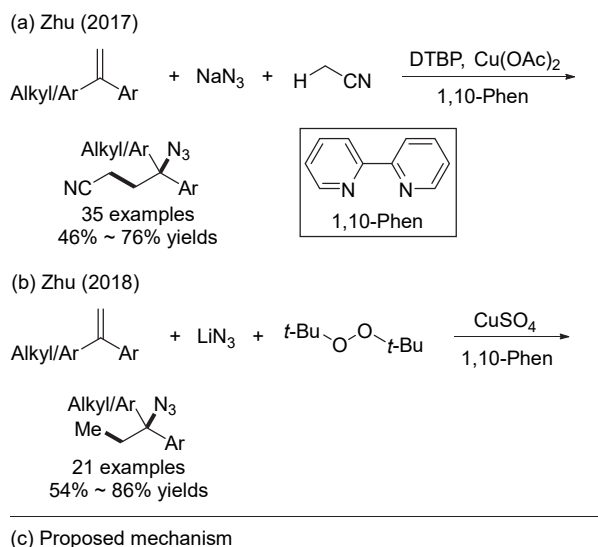
1 烯烃的官能团化反应

1.1 自由基碳叠氮化/碳胺化反应

2017 年, Zhu 课题组^[28]报道了铜催化二取代烯烃的三组分碳叠氮化反应(Scheme 1, a). 该反应以 1,1-二取代苯乙烯作为自由基受体, 叠氮化钠作为氮源, 乙腈作为自由基前体, 在过氧化二叔丁基(DTBP)、铜盐和 1,10-菲啰啉的条件下, 通过碳叠氮化反应构建了一系列 α -叔碳叠氮化物. 该反应表现出较好的底物兼容性, 适用于 1,1-芳基/芳基双取代烯烃、1,1-芳基/烷基双取代烯烃、苯并环状烯烃及苯基取代环状烯烃等. 2018 年, 该课题组^[29]进一步利用类似的反应体系, 实现了烯烃的甲基叠氮化反应(Scheme 1, b). 该反应以叠氮化锂作为氮源, 甲基由过氧化物分解产生. 机理研究表明, 这两种叠氮化反应经历了自由基机制. 在 C—N 键的成键过程中, 反应可能遵循以下两种途径: (1) 叠氮负离子通过亲核进

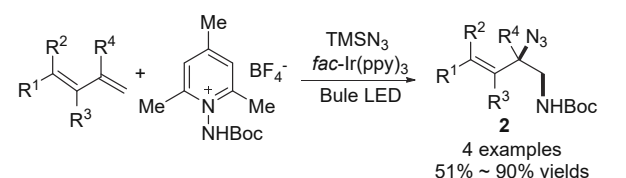
攻碳正离子成键, (2) 二价铜叠氮化络合物与自由基相互作用成键.

2021 年, Zhu 课题组^[30]报道了光催化 1,3-共轭二烯的胺叠氮化反应(Scheme 2). 该反应以 1,3-共轭二烯作为自由基受体, 叠氮三甲基硅烷(TMSN₃)作为氮源, *N*-胺基吡啶盐作为自由基前体, *fac*-Ir^{III}(ppy)₃ 作为光敏剂, 在蓝光照射下可以高效地合成 α -仲碳和 α -叔碳胺叠氮化产物. 当 1,3-共轭二烯末端为芳环取代基时, 可以高区域选择性地获得 1,2-加成产物; 当末端为烷基取代基时, 反应会产生 1,2-加成和 1,4-加成产物. 烷基取代的共轭二烯产生 1,4-加成选择性的原因是: 烷基取代基的产物会发生温斯坦(Winstein)重排^[31], 从而生成 1,4-加成产物. 为解决重排导致的反应区域选择性不佳问题, 作者通过动态动力学拆分策略, 将 1,2-加成和 1,4-加成的叠氮产物还原为 1,2-加成的伯胺产物. 该反应的机理如下: 在蓝光照射下, *fac*-Ir^{III}(ppy)₃ 从基态跃迁至激发

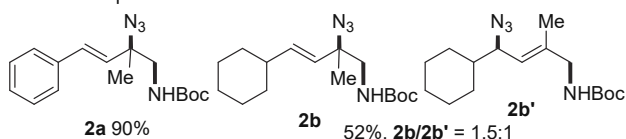


图式 1 1,1-二取代烯烃的碳叠氮化反应

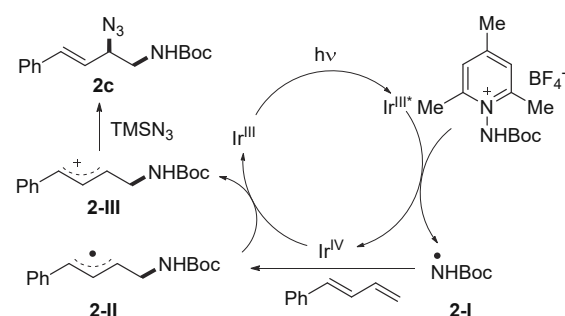
Scheme 1 Carboazidation of 1,1-disubstituted alkenes



Select examples:



Proposed mechanism:

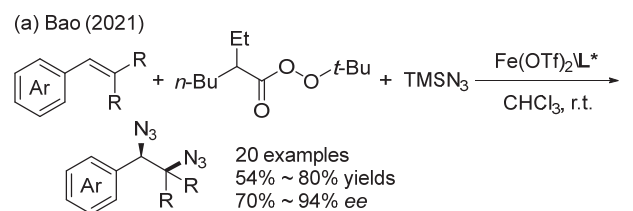


图式 2 光催化 1,3-共轭二烯的胺叠氮化反应

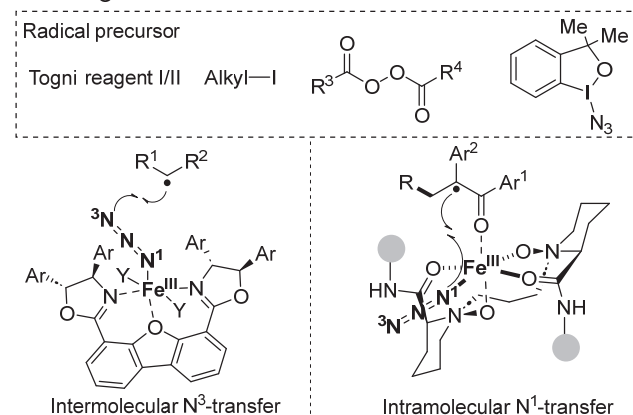
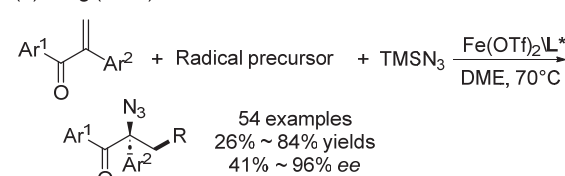
Scheme 2 Photoredox catalyzed amidoazidation of 1,3-dienes

态; 激发态 $fac-Ir^{III}(ppy)_3^*$ 将 *N*-胺基吡啶盐单电子还原生成氮自由基 **2-I**, 同时自身被氧化成 $fac-Ir^{IV}(ppy)_3$; 氮自由基 **2-I** 加成到共轭二烯, 产生烯丙基自由基 **2-II**; 烯丙基自由基进一步被 $fac-Ir^{IV}(ppy)_3$ 氧化为烯丙基碳正离子 **2-III**, 最后烯丙基碳正离子 **2-III** 与 $TMSN_3$ 反应得到目标产物。

2021 年, 鲍红丽课题组^[32]报道了铁催化三取代苯乙烯的不对称胺叠氮化/双叠氮化反应(Scheme 3, a). 该反应以苯乙烯类烯烃作为底物, $TMSN_3$ 作为自由基前体和氮源, 成功地构建了一系的 α -叔碳叠氮化合物. 同年, 冯小明和刘小华课题组^[33]报道了铁催化 1,1-二取代烯烃的不对称碳/双叠氮化反应(Scheme 3, b). 该反应以 1,1-二取代烯烃作为底物, Togni 试剂(Togni I/II)、烷基碘化物、过氧化物和高价碘叠氮化物作为自由基前体, $TMSN_3$ 作为氮源, 成功地构建了一系列的手性 α -叔碳叠氮化合物. 值得注意的是, 鲍红丽课题组报道的反应通过分子间 N^3 -端的叠氮官能团机制进行, 而冯小明课题组报道的反应通过分子内 N^1 -端的叠氮官能团机制实现. 这些差异主要源于反应底物的不同, 进而导致了两种反应机理的区别。



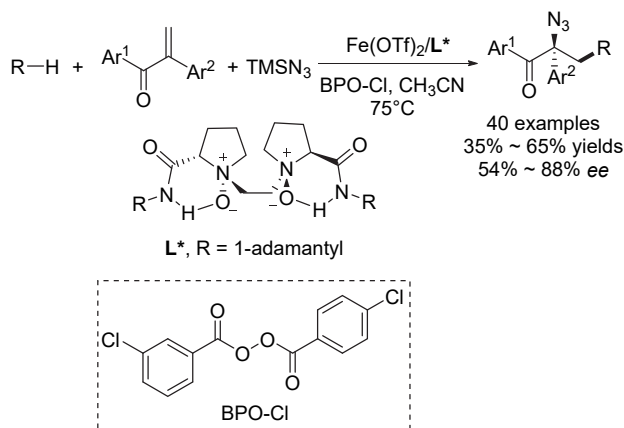
(b) Feng (2021)



图式 3 铁催化 1,1-二取代烯烃的不对称碳叠氮化反应

Scheme 3 Iron-catalyzed asymmetric carboazidation of 1,1-disubstituted alkenes

2024 年, 冯小明和刘杨斌课题组^[34]将上述工作的自由基前体的范围从活性自由基前体扩展到脂肪族烷烃(Scheme 4). 在该反应中, 作者利用过氧化物作为攫氢试剂, 攫取脂肪族烷烃的氢, 产生烷基自由基. 随后在铁/手性配体催化条件下进一步转化, 从而实现烯烃的不对称叠氮化反应.



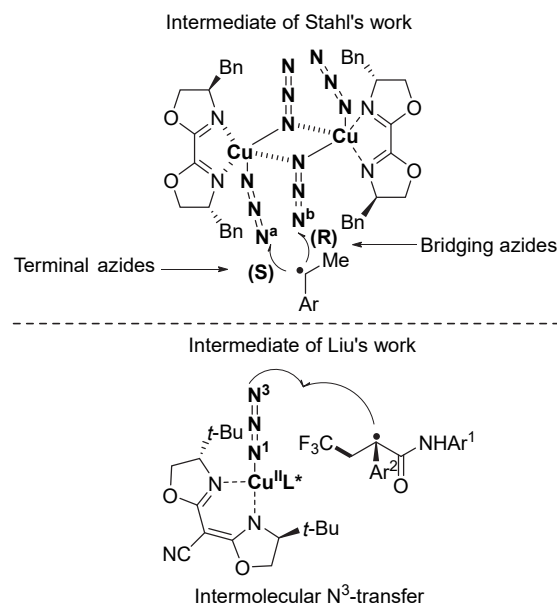
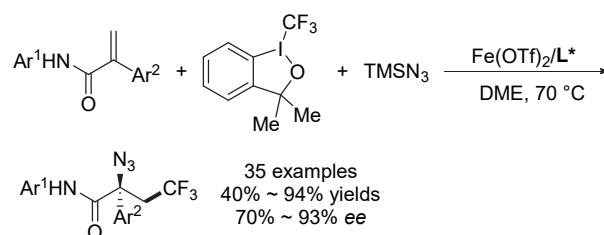
图式 4 铁催化烷烃与 1,1-二取代烯烃的不对称碳叠氮化反应
Scheme 4 Iron-catalyzed asymmetric carboazidation of 1,1-disubstituted alkenes with alkane

除了铁催化体系, 刘国生和林振阳课题组^[35]同期还报道了铜催化的不对称碳叠氮化反应(Scheme 5). 在此之前, Stahl 课题组^[36]利用铜/双噁唑啉催化体系, 实现了苄位的碳氢键叠氮化反应. 在 Stahl 课题组催化体系中, 作者推测该反应的中间体为双配体/铜与叠氮配位的二聚体. 该中间体具有桥端 N_3^b 与末端 N_3^a 两个反应位点, 而这两个反应位点产生的产物手性构型相反. 因此, 在该催化模式条件下手性控制较差. 刘国生课题组则通过使用手性阴离子配体, 使得产生的中间体只有末端叠氮一种反应位点, 从而能够高效控制立体手性. 同时, 该反应经历了一个分子间的 N^3 -端的官能团转化机理.

2018 年, Hull 课题组^[37]报道了铜催化烯烃的三组分碳胺化反应(Scheme 6, a). 当反应使用 1,1-二取代烯烃作为烯烃底物时, 可以合成大位阻的 α -叔胺化合物. 然而, 由于该反应涉及胺亲核取代氧碳正离子的机制, 底物的位阻容易对反应产生影响, 从而导致部分产物的产率相对较低. 2023 年, 该课题组^[38]选择了缺电子的二取代烯烃作为烯烃底物, 并利用类似的体系合成了一系列的 α -叔胺化合物(Scheme 6, b). 作者对反应机理进行了深入研究, 证明该反应可能涉及铜胺络合物与稳定自由基相互作用的成键机制.

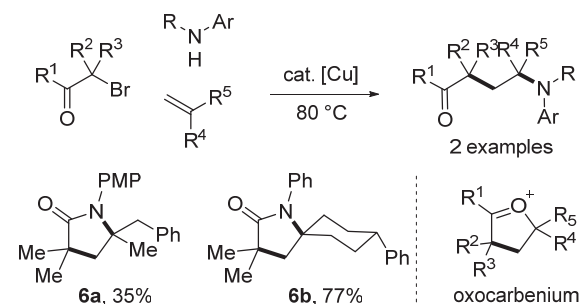
1.2 自由基氢胺化反应

2015 年, Baran 课题组^[39]报道了铁催化硝基芳烃与多取代烯烃的氢胺化反应(Scheme 7). 该反应利用三乙

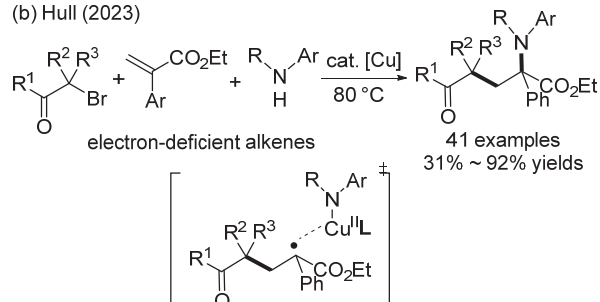


图式 5 铜催化 1,1-二取代烯烃的不对称碳叠氮化反应
Scheme 5 Copper-catalyzed asymmetric carboazidation of 1,1-disubstituted alkenes

(a) Hull (2018)



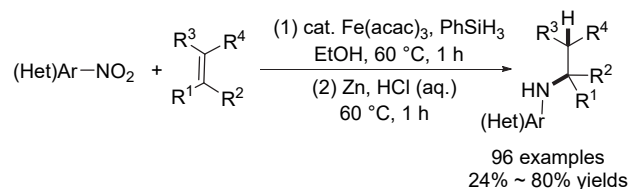
(b) Hull (2023)



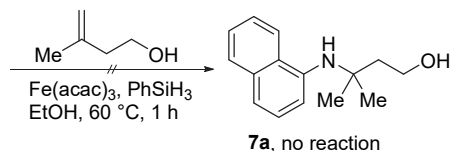
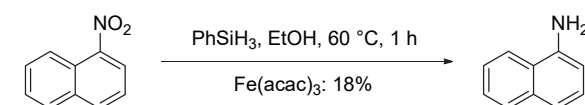
图式 6 铜催化烯烃与芳胺的三组分碳胺化反应
Scheme 6 Copper-catalyzed three-component carboamination of alkenes with arylamines

酰丙酮铁($\text{Fe}(\text{acac})_3$)与苯硅烷(PhSiH_3)原位产生金属铁

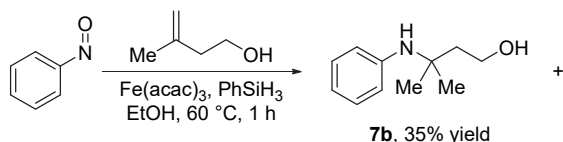
氢化物,以硝基芳烃作为胺源,构建了一系列的 α -叔胺.在该反应中,金属氢化物不仅可以与烯烃加成产生自由基,还可以将硝基芳烃还原为亚硝基芳烃或芳胺.通过控制实验,作者发现尽管 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 与 PhSiH_3 可以将硝基芳烃还原为芳胺,但直接使用芳胺作为反应原料时,却无法得到目标产物.因此,排除芳胺是关键中间体的可能性.而当亚硝基芳烃作为反应原料时,可以顺利地得到目标产物,证实了亚硝基芳烃是该反应的关键中间体.最后,作者推测该反应的机理包括两个关键步骤:(1)硝基芳烃还原为亚硝基芳烃,(2)自由基加成到亚硝基芳烃.2016年,Thomas课题组^[40]利用类似的体系,在实现硝基芳烃还原合成芳胺的基础上,进一步加入1,1-二取代烯烃,通过烯烃的氢胺化反应构建了一系列的 α -叔胺化合物.



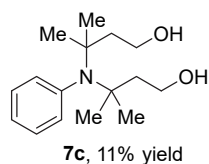
Control experiments



7a, no reaction



7b, 35% yield



7c, 11% yield

图式7 铁催化的烯烃与芳硝基化物的氢胺化反应

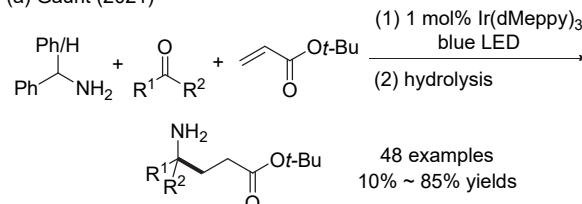
Scheme 7 Iron-catalyzed olefin hydroamination with nitroarenes

1.3 自由基氢胺烷基化反应

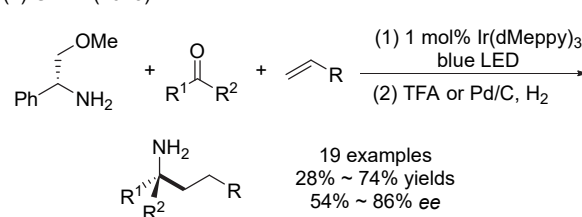
2018年, Gaunt课题组^[41]报道了光催化烯烃、醛和烷基胺的三组分氢胺烷基化反应(Scheme 8, a). 在此基础上, 该课题组^[42]随后报道了光催化烯烃、酮和苄胺的三组分氢胺化反应. 该反应具有良好的底物兼容性, 能兼容环状与非环状的烷基酮、各类缺电子烯烃及苯乙烯

类烯烃. 然而, 由于反应体系需经历1,5-氢迁移过程, 胺的底物范围仅限于苄胺. 2023年, 该课题组^[43]通过使用修饰的手性苄胺实现了该反应的不对称版本(Scheme 8, b). 该反应利用手性苄胺的手性, 通过手性传递合成了一系列的手性 α -叔胺. 反应机理如下: 苄胺与酮缩合生成亚胺**8-I**, 随后亚胺**8-I**被 $[\text{Ir}^{\text{III}}]$ 光敏剂还原产生 α -仲胺碳自由基**8-II**, 自由基加成至烯烃生成新的自由基中间体**8-III**. 由于自由基中间体**8-III**为烷基自由基, 稳定性差, 容易发生1,5-氢迁移, 生成更稳定的苄基自由基**8-IV**. 随后, 苄基自由基**8-IV**被激发态的 $[\text{Ir}^{\text{III}}]^*$ 还原并去质子化, 得到 α -叔亚胺产物**8-V**. α -叔亚胺产物**8-V**可以通过水解、还原等途径进一步转化为伯胺或保护的 α -叔胺(Scheme 8, c).

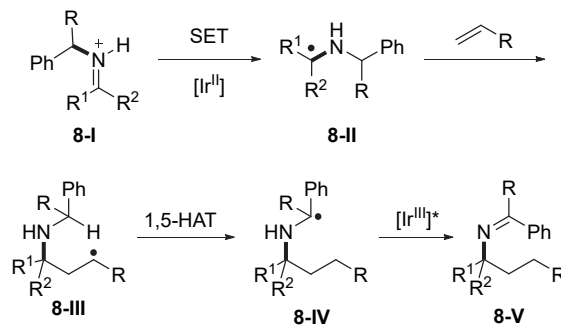
(a) Gaunt (2021)



(b) Gaunt (2023)



(c) Proposed mechanism

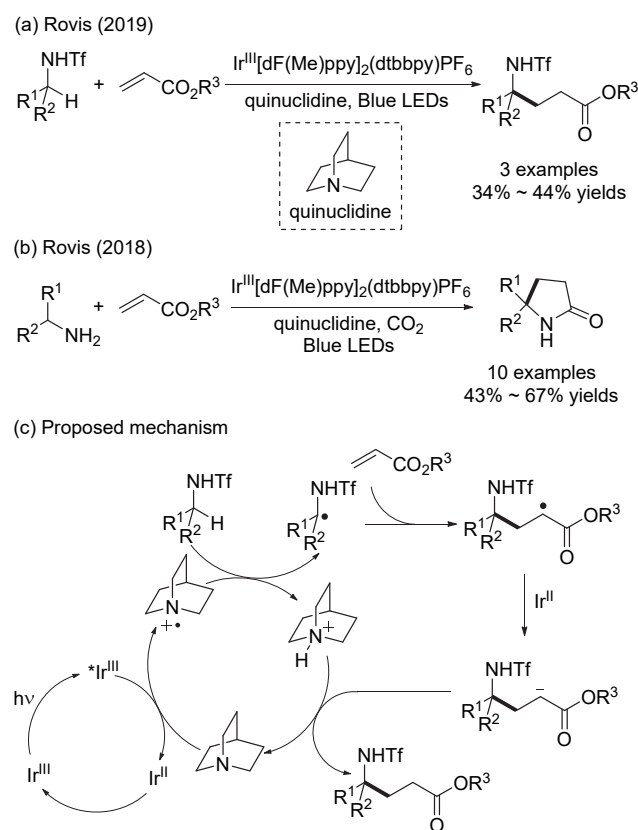


图式8 光催化烯烃的三组分氢胺烷基化反应

Scheme 8 Photoredox catalyzed three-component hydroaminoalkylation of alkenes

2019年, Rovis课题组^[44]报道了磺酰三氟甲基仲胺与烯烃的氢胺烷基化反应(Scheme 9, a). 该反应利用光催化氧化三级胺(奎宁环)攫氢(HAT)生成烷基胺 α -位仲胺碳自由基. 接着与烯烃加成并质子化, 实现了烯烃的氢胺烷基化反应. 在该反应中, 由于烷基胺存在多种碳氢键, 控制碳氢键的选择性攫氢至关重要. 作者采用官能

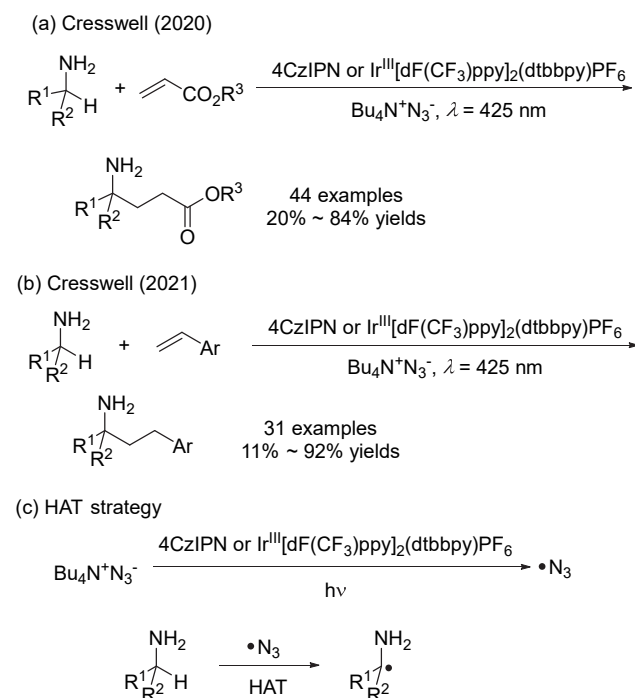
团活化的策略,在氮上引入活化官能团,以提高胺 α -位碳氢键的活性,从而提高反应的选择性.同时,官能团的引入可以有效避免反应产物的进一步环化.在此之前,Rovis 和 Schoenebeck 课题组^[45]利用类似的反应体系实现了未保护的伯胺与烯烃的氢胺化反应(Scheme 9, b).作者采用 CO_2 原位活化烷基胺的策略,提高氮 α -位碳氢键的活性,并利用 CO_2 容易离去的特点,实现了未保护的伯胺与烯烃的氢胺烷基化反应.由于生成的伯胺会进一步与烯烃的酯基发生分子内胺解反应,因此该反应得到的都是关环产物.



图式 9 光催化保护的烷基胺与烯烃的氢胺烷基化反应
Scheme 9 Photoredox catalyzed olefin hydroaminoalkylation with protected alkyl amines

2020 年, Cresswell 课题组^[46]利用光催化氧化攫氢的策略,以未保护的 α -仲胺作为胺源,实现了丙烯酸酯的氢胺烷基化反应(Scheme 10, a).该反应利用叠氮化四丁基铵($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{N}_3^-$)作为叠氮自由基源,在光催化剂的作用下,氧化 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{N}_3^-$ 产生叠氮自由基,进一步攫取仲胺 α -位的氢,接着与烯烃发生加成和质子化反应,最终得到 α -叔胺.2021 年, Cresswell 课题组^[47]利用类似策略实现了苯乙烯类烯烃的氢胺烷基化反应(Scheme 10, b).作者指出,与前过渡金属催化链状烯烃的氢胺烷基化反应相比,该反应具有链状与支链的选择性,因此胺上取代基对反应的选择性至关重要.此外,大多数报道主要涉

及官能团化的仲胺与叔胺,因此伯胺作为胺源直接参与的氢胺化反应具有一定的挑战性.



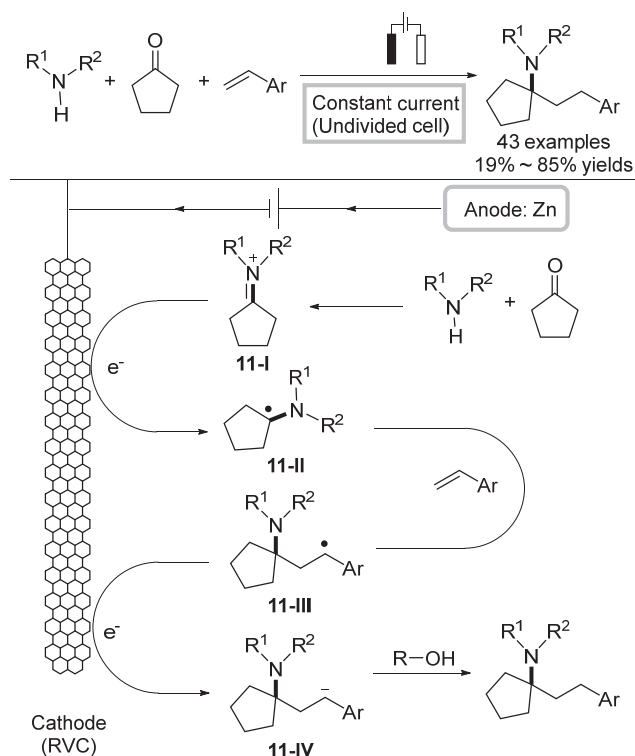
图式 10 光催化未保护的烷基胺与烯烃的氢胺烷基化反应
Scheme 10 Photoredox catalyzed olefin hydroaminoalkylation with unprotected alkyl amines

2024 年, Koh 课题组^[48]利用电化学催化还原亚胺的策略,实现了苯乙烯与亚胺的氢胺烷基化反应(Scheme 11).该反应利用酮或醛与胺原位缩合生成亚胺,胺类兼容一级、二级烷基胺与一级芳胺,羰基底物兼容支链和环状的烷基酮,烯烃除了兼容苯乙烯类烯烃以外还兼容 1,3-共轭二烯、丙烯酸酯烯烃.该反应机理如下:胺与酮或醛缩合原位产生亚胺 **11-I**,亚胺在阴极表面被还原产生 α -仲胺碳自由基 **11-II**, **11-II** 进攻烯烃得到苄基自由基 **11-III**, **11-III** 进一步被还原成碳负离子 **11-IV**, **11-IV** 与醇发生质子化得到目标产物.

2 自由基碳氮交叉偶联反应

2.1 过渡金属催化的交叉偶联反应

2015 年, Read de Alaniz 课题组^[49]报道了铜催化芳基羟胺与三级 α -溴代羰基化合物的交叉偶联反应(Scheme 12).芳基羟胺参与羰基 α -位 N/O -烷基化反应时,存在 O -烷基化与 N -烷基化选择性问题^[50].在该反应中,作者利用二价铜将芳基羟胺氧化为亚硝基芳烃,接着通过自由基加成过程选择性地获得 N -烷基化产物.值得注意的是,羟胺除了作为胺源外,在该反应中还发挥还原剂的作用,将二价铜还原为一价铜,从而实现催化剂的再生循环.该反应在氧化还原电中性条件下进



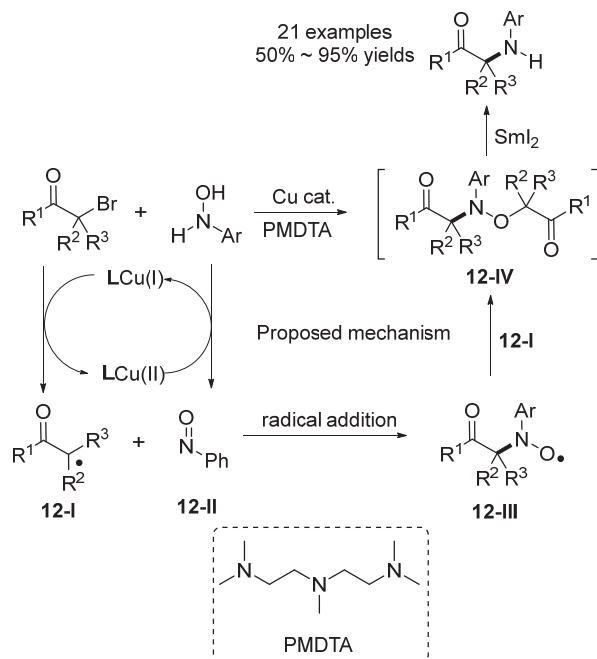
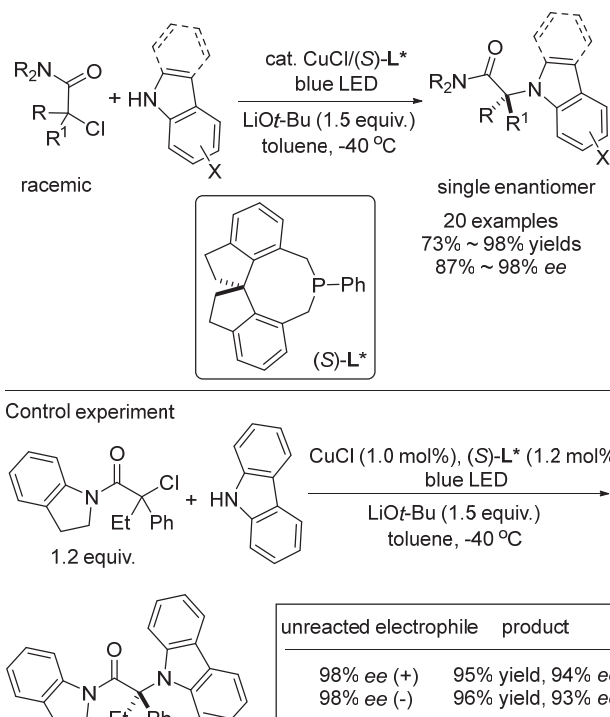
图式 11 电催化烯烃的三组分氢胺烷基化反应

Scheme 11 Electro-catalyzed three-component hydroaminoalkylation of alkenes

行, 具有较高的官能团兼容性, 能兼容三级 α -溴代酯和 α -溴代酰胺类化合物. 反应机理如下: 一价铜/配体络合物将卤代烷烃单电子还原为羰基 α -位仲碳自由基 **12-I**, 同时一价铜被氧化为二价铜, 接着二价铜/配体络合物将芳基羟胺氧化为亚硝基化物 **12-II**, 随后自由基 **12-I** 加成到亚硝基化物 **12-II** 生成自由基 **12-III**, 自由基 **12-III** 与自由基 **12-I** 发生自由基-自由基交叉偶联生成中间产物 **12-IV**, 最后中间产物 **12-IV** 通过 SmI_2 单电子还原得到目标产物.

2016 年, Fu 和 Peters 课题组^[51]首次报道了光-铜双催化下以吡啶/吡啶作为亲核试剂、消旋三级氯代物作为亲电试剂的不对称自由基碳氮键交叉偶联反应(Scheme 13). 在此之前, 碳氮偶联反应的研究主要集中在芳基/烯基卤代物与氮亲核试剂的交叉偶联反应, 而对于位阻较大且活性较低的三级氯代物, 研究较少且多为消旋反应. 这一研究为碳氮交叉偶联反应提供了新的视角, 具有较高的创新性. 作者对机理进行了深入研究, 通过使用 *R/S* 构型的亲电试剂进行反应, 发现两者均能以高产率和高对映选择性生成相同构型的产物, 表明该反应并非经历动力学拆分过程.

2016 年, Hartwig 课题组^[52]报道了钯催化自由基碳氮键交叉偶联反应(Scheme 14). 该反应利用非活化的二级和三级溴代烷烃作为亲电试剂, 二芳基亚胺作为胺

图式 12 铜催化芳基羟胺与 α -溴代羰基化合物的交叉偶联反应Scheme 12 Copper-catalyzed cross coupling of hydroxylamines with α -bromocarbonyls

图式 13 光-铜双催化三级氯代物与吡啶/吡啶的自由基不对称碳氮键交叉偶联反应

Scheme 13 Photoredox-copper dual catalyzed radical asymmetric C—N bond cross coupling of tertiary chloride with indole/carbazole

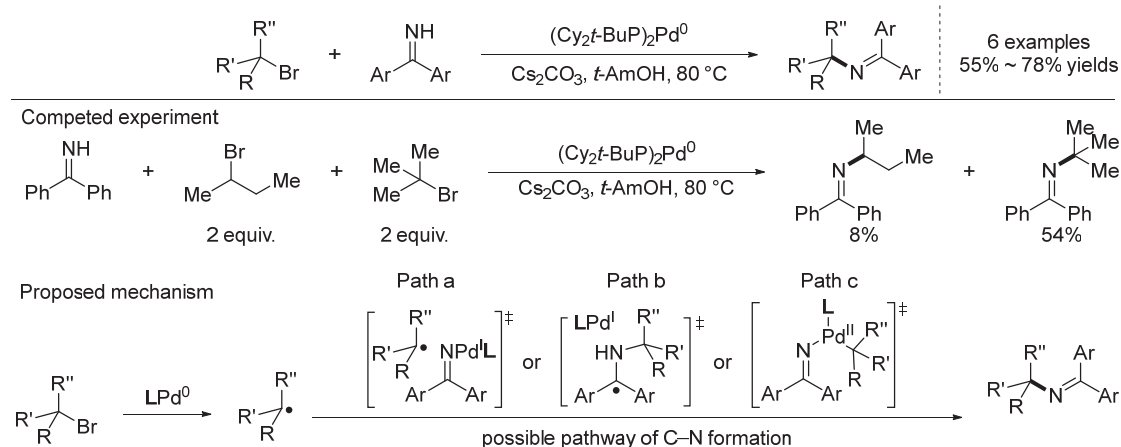
源, 成功构建了一系列的 α -仲胺和叔胺. 通过竞争实验, 作者发现三级非环状溴代烷烃的反应速率高于二级非

环状溴代烷烃, 这可能源于三级自由基的稳定性较高. 在拓展三级溴代烷烃的过程中, 作者通过缩短反应时间提高反应产率, 以防止生成的亚胺产物分解. 通过机理实验, 作者证实了该反应经历了一个自由基过程, 自由基由 Pd^0L 络合物单电子还原产生. 然而, 在碳-氮键成键步骤中, 存在如下几种可能性: (1) 自由基加成到 Pd^{I} 络合物, (2) 自由基加成到亚胺, (3) Pd^{II} 络合物还原消除.

2022 年, Fu 和 Peters 课题组^[53]报道了光-铜双催化三级卤代物和芳胺的不对称交叉偶联反应(Scheme 15). 该反应利用氰基 α -位和酰胺 α -位卤代物作为亲电试剂, 兼容各种吸电子和给电子官能团化的芳胺. 通过机理研究, 作者发现当苯胺作为胺源时, 能够同时生成胺化产物与碳-碳键偶联产物. 因此, 在芳胺底物拓展部分, 多数选择对位取代的芳胺. 此外, 当氟代物及羧酸衍生物作为亲电试剂时, 该反应也表现出良好的兼容性.

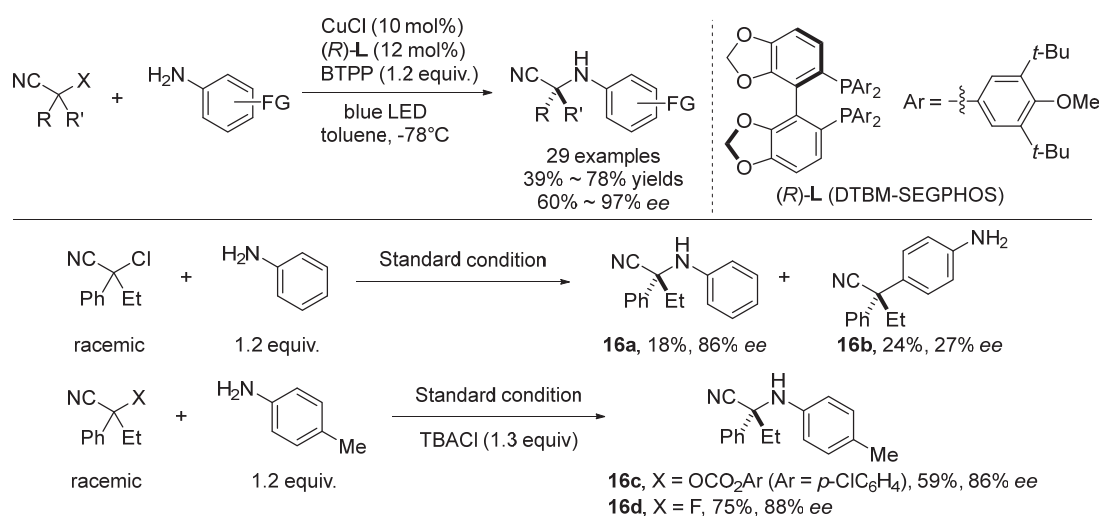
2023 年, 刘心元课题组分别报道了铜催化亚磺酰

亚胺^[54]和芳胺^[55-56]的自由基不对称交叉偶联反应(Scheme 16). 其中, 亚磺酰亚胺使用含氮氢的三级 α -氯代酰胺作为亲电试剂. 酰胺部分兼容 1-萘胺和给电子芳胺, 当酰胺部分取代基为电中性(苯胺)或缺电子芳胺(三氟甲基苯胺)时, 反应的对映选择性降低. 通过机理实验, 作者发现虽然亲电试剂存在部分拆分现象, 但整个反应仍为一个立体汇聚式过程. 芳胺的反应^[55]由两部分构成, 一部分使用不含氮氢的 α -氯代吗啉酰胺作为亲电试剂, 另一部分使用炔丙基溴代烷烃作为亲电试剂, 两者均兼容各种强吸电子取代芳胺和杂芳胺. 当使用给电子芳胺时, 需要更换新的骨架配体. 此外, 通过改造配体, β -内酰胺的溴代物^[56]也适用该反应体系. 上述三个反应都经历了自由基与二价铜胺络合物作用的过程. 手性阴离子配体不仅为反应提供了手性环境, 还提高了铜催化剂的还原性, 使得亲电试剂可以在温和的反应条件下被还原成自由基.



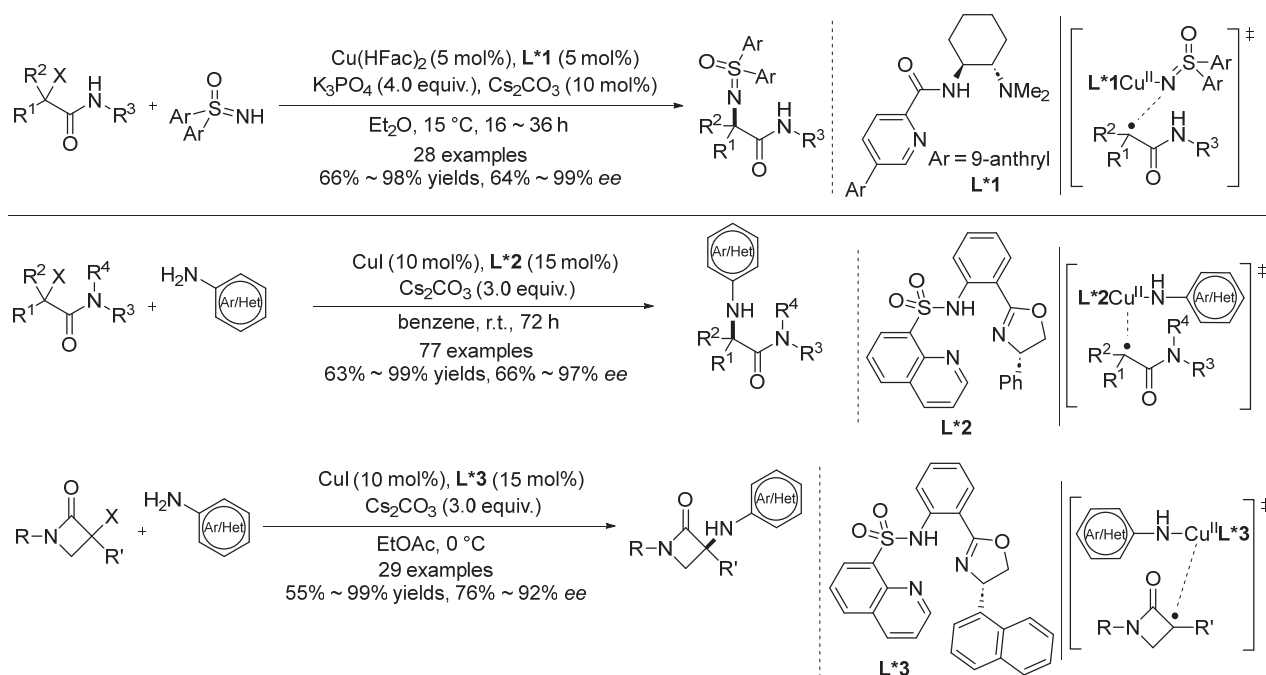
图式 14 钯催化的自由基碳氮交叉偶联反应

Scheme 14 Palladium-catalyzed radical C-N cross coupling



图式 15 光-铜双催化三级卤代物与芳胺的自由基不对称碳氮交叉偶联反应

Scheme 15 Photoredox-copper dual catalyzed radical asymmetric C-N bond cross coupling of tertiary halides with arylamines



图式 16 铜催化亚磺酰亚胺/芳胺的自由基不对称碳氮键交叉偶联反应

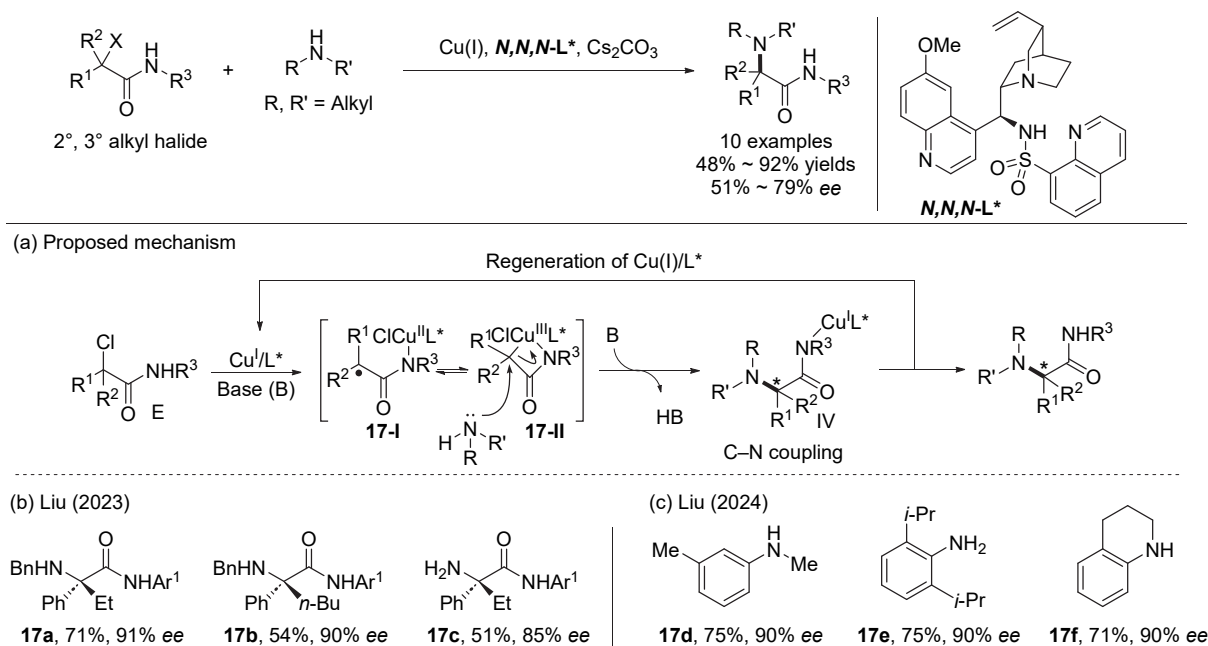
Scheme 16 Copper-catalyzed radical asymmetric C—N cross coupling with sulfoximines/arylamines

2023 年, 刘心元课题组^[57]报道了烷基胺的自由基不对称 *N*-烷基化反应(Scheme 17). 该反应成功地将烷基伯胺、烷基仲胺以及大位阻的烷基叔胺转化为一列的手性氨基酸衍生物. 其中, 当使用三级酰胺卤代物作为亲电试剂时, 能以中等以上的产率和高的对映选择性有效地构建手性 α -叔胺. 作者对该反应进行了详细的机理研究, 推测该反应可能经历一个球外进攻三价铜络合物的反应机理. 具体机理如下: α -氯代酰胺在铜盐、配体和无机碱的共同作用下无需胺源参与即可生成烷基自由基 **17-I**, 接着 **17-I** 与三价铜络合物 **17-II** 达成动态平衡, 在此基础上烷基胺通过球外亲核进攻反应模式, 实现烷基胺的 *N*-烷基化反应. 2024 年, 刘心元、余佩源和李忠良课题组^[58]利用该反应体系实现了各类芳胺与三级酰胺卤代物的不对称交叉偶联反应, 成功地构建了一系列的手性 α -叔芳胺. 该反应的胺源范围广泛, 不仅兼容各种官能团取代的一级、二级芳胺与杂环芳胺, 还对一些活性较差的大位阻芳胺也表现出良好的兼容性.

针对刘心元课题组发展的自由基不对称碳氮键交叉偶联反应, 虽然上述两类反应均经历了自由基历程, 但其反应机制却有所不同. 在反应启动方面, 亚磺酰亚胺与强吸电子芳胺的反应中, 胺上的氮氢需要先去质子化, 形成一价铜/配体/胺络合物活性物种, 然后才能进一步单电子还原卤代物, 生成自由基. 相比之下, 烷基胺由于碱性更强, 氮氢难以去质子化, 无法有效地形成一价铜/配体/胺络合物活性物种, 从而无法通过该反应

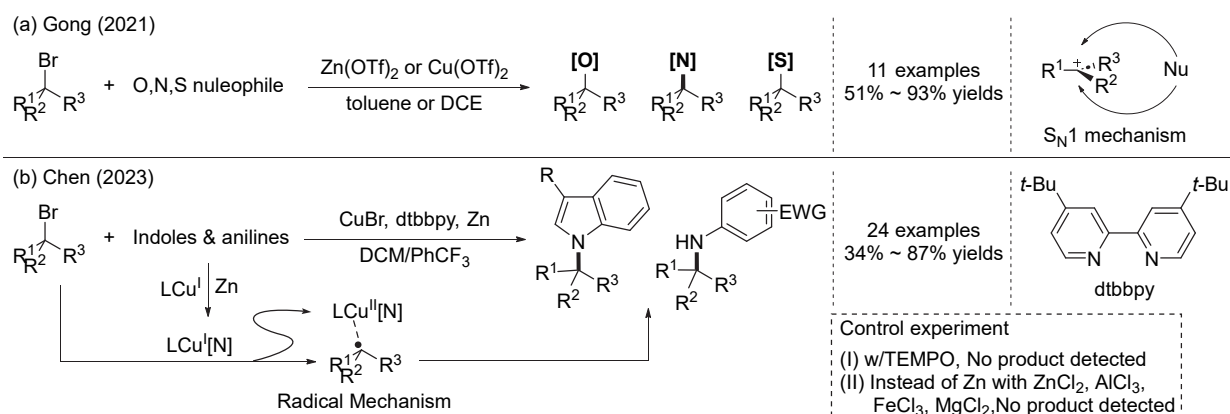
机制启动反应. 在烷基胺的 *N*-烷基化反应中, 作者选用了含氮氢的酰胺卤代物, 此类底物可在无机碱条件下直接与铜/配体络合, 通过单电子还原或氧化加成-高价金属络合物均裂机制产生自由基. 在碳氮键成键步骤方面, 亚磺酰亚胺与强吸电子芳胺的反应经历的是一个二价铜/配体/胺络合物与自由基的作用, 从而实现碳氮键成键; 而在烷基胺的 *N*-烷基化反应中, 产生的自由基中间体会迅速环化, 形成四元环三价铜中间体配位饱和, 最后通过球外亲核进攻机制实现碳氮键成键, 原则上具有比前者更为广泛的亲核试剂底物范围.

2021 年, 龚和贵课题组^[59]报道了路易斯酸催化的三级非活化溴代烷烃与各类醇、苯酚、胺、硫醇(酚)的交叉偶联反应(Scheme 18, a). 该反应经历的是路易斯酸催化的 S_N1 取代机理. 基于此工作, 2023 年, 陈运荣和钱群课题组^[60]报道了铜催化的非活化三级溴代烷烃与吡啶/芳胺的 *N*-烷基化反应(Scheme 18, b). 该反应以非活化的三级溴代烷烃作为亲电试剂, 兼容吡啶及部分强吸电子基团的芳胺. 作者对该反应机理进行了详尽研究: 当加入自由基抑制剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物(TEMPO)时, 反应完全抑制, 未检测到目标产物, 证明该反应可能经历了自由基过程. 为了探究吡啶/芳胺的反应是否也经历了路易斯酸催化的 S_N1 取代机理, 作者将体系中的 Zn 替代为 $ZnCl_2$, $AlCl_3$, $FeCl_3$ 或 $MgCl_2$ 等路易斯酸, 结果均无法得到目标产物, 因此排除路易斯酸催化机理的可能性. 最后, 作者推测的反应机理为: 在



图式 17 铜催化的不对称霍夫曼 N-烷基化反应

Scheme 17 Copper-catalyzed asymmetric Hoffman N-alkylation



图式 18 铜催化的氮杂芳胺/芳胺的自由基交叉偶联反应

Scheme 18 Copper-catalyzed radical cross coupling of hetero/aromatic amines

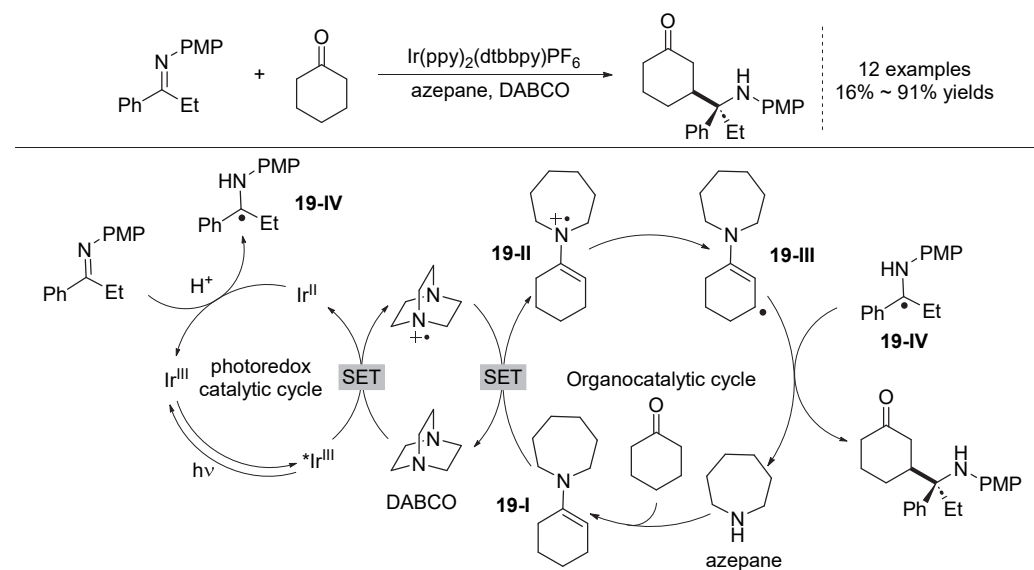
Zn 的辅助下, 吡啶/芳胺与铜和配体转金属化形成铜氮活性物种, 该物种可以将烷基溴代物单电子还原成自由基。接着, 二价铜氮物种与自由基作用生成 N-烷基化产物。

2.2 光催化的自由基-自由基偶联反应

2015 年, MacMillan 课题组^[61]报道了光催化酮亚胺与环己酮的 β-Mannich 反应(Scheme 19)。该反应经历了一个自由基-自由基偶联的反应机制。其中, α-仲胺碳自由基由 Ir^{III} 物种单电子还原亚胺产生, 酮 β-碳自由基由环己酮与仲胺在模板条件下的碳氢键活化产生。其活化机制如下: 首先, 环己酮与环己亚胺缩合原位产生亚胺, 亚胺经过烯醇异构生成烯丙胺中间体 **19-I**。19-I 与被光催化氧化生成的三乙烯二胺(DABCO)自由基正离子发

生电子转移, 形成烯丙基自由基正离子 **19-II**。19-II 去质子化得到烯丙基自由基 **19-III**。最后, **19-III** 与 α-仲胺碳自由基 **19-IV** 发生自由基-自由基偶联, 得到目标产物。当体系无 DABCO 参与时, 存在 α-和 β-Mannich 反应选择性; 而 DABCO 的加入显著提高了反应选择性, 保证了反应的高效性与选择性。

2016 年, Lamar 课题组^[62]报道了光催化三级溴代烷烃与 PhI=NNs/PhI=NTs 的自由基-自由基交叉偶联反应(Scheme 20)。反应的机理如下: PhI=NNs/PhI=NTs 与 I₂ 原位产生氮碘化物 **20-I**, **20-I** 在光照条件下产生氮自由基 **20-II**, **20-II** 攫氢产生氮卤化物 **20-III** 和叔碳自由基 **20-IV**, **20-III** 在光照条件下转化为氮自由基 **20-V**, 最后 **20-IV** 与 **20-V** 发生自由基-自由基偶联得到目标产

图式 19 光催化的酮亚胺与环己酮的 β -Mannich 反应Scheme 19 Photoredox catalyzed β -Mannich reaction of ketimines with cyclohexanone

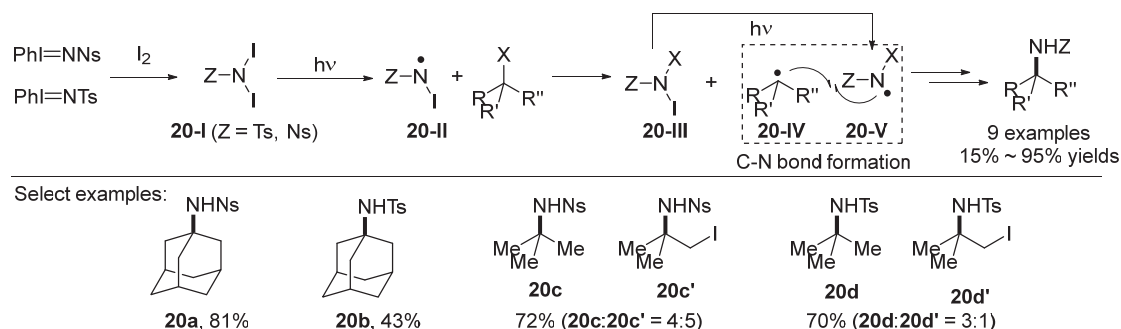
物。当底物为开链的卤代物时,会得到碘胺化产物。该产物主要由碘自由基加成到烯烃后产生的自由基与氮自由基偶联得到。烯烃来源可能为三级自由基去质子化或者攫氢后产生。

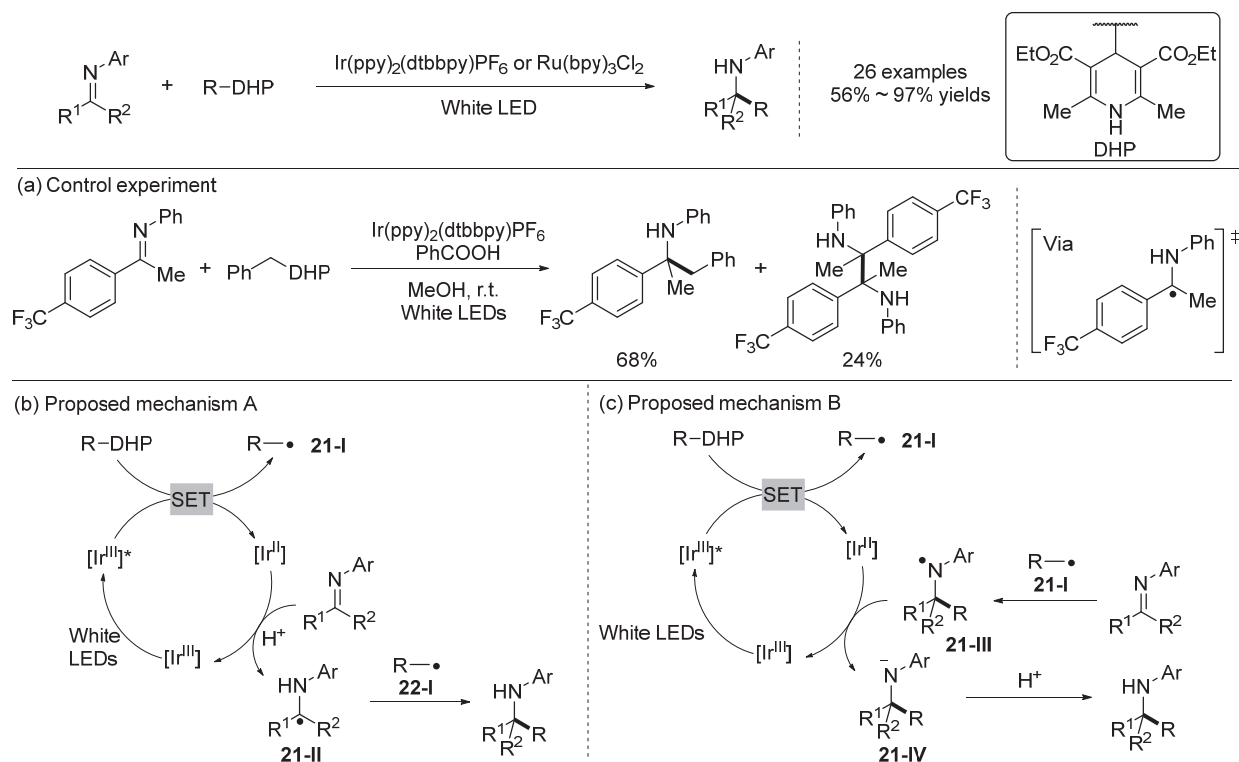
2017 年,俞寿云课题组^[63]报道了光催化汉斯酯(DHP)衍生物与酮亚胺的自由基-自由基偶联反应(Scheme 21)。作者提出了两种可能的反应机理:(1) DHP 衍生物被激发态的 $\text{Ir}^{\text{III}*}$ 物种单电子氧化,产生烷基自由基 **21-I** 和 Ir^{II} 物种;亚胺被 Ir^{II} 物种还原成 α -仲胺碳自由基 **21-II**,最后 **21-I** 与 **21-II** 发生自由基-自由基偶联生成目标产物;(2) DHP 酯单电子氧化后产生的烷基自由基 **21-I** 加成到亚胺碳端,生成叔胺氮自由基 **21-III**,氮自由基被 Ir^{II} 物种还原成氮负离子 **21-IV**,最后 **21-IV** 发生质子化得到目标产物。通过机理验证实验,作者得到叔胺氮自由基的二聚体,证明该反应更倾向于第一种机理。

2018 年, Gilmore 课题组^[64]报道了光催化 α -仲胺碳自由基参与的自偶联反应(Scheme 22)。该反应机理如

下:氨气与芳基醛或酮原位生成亚胺 **22-I**, **22-I** 被路易斯酸活化,随后在激发态的 $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ 光催化剂条件下被还原,生成 α -仲胺自由基 **22-II**,然后两分子的 α -仲胺自由基发生自偶联得到二聚体。在该反应中,作者选择 4-氰基吡啶作为自由基前体时,可以得到交叉偶联的产物。该反应的挑战在于亚胺还原的化学选择性控制。由于酮的还原电势较低,而亚胺还原电势高,通常情况下光催化剂会优先还原酮,再还原亚胺,因而影响反应效率。作者利用 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 作为路易斯酸活化亚胺,使得亚胺的还原电势比酮更低,从而改变氧化顺序,以高的化学选择性实现该反应。

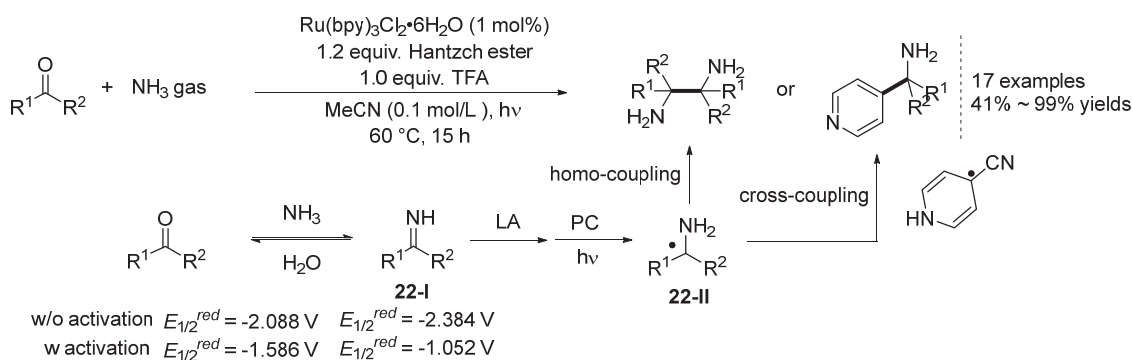
2020 年, Rovis 课题组^[65]利用更为稳定的肟与亚胺盐酸盐,采用与 Gilmore 课题组类似的策略,实现了肟/亚胺与 4-氰基吡啶的自由基-自由基交叉偶联反应(Scheme 23)。其反应机理如下:在蓝光照射下,光敏剂 Ir^{III} 被激发,生成还原能力较强的激发态 $\text{Ir}^{\text{III}*}$ 物种;接着,将肟或亚胺盐酸盐还原生成亚胺氮自由基 **23-I**, **23-I** 接着被 Ir^{II} 物种/二异丙基胺(DIPA)还原,产生 α -仲

图式 20 光催化的三级溴代物与 $\text{PhI}=\text{NNs}/\text{PhI}=\text{NT}$ 的自由基-自由基交叉偶联反应Scheme 20 Photoredox-catalyzed radical-radical cross coupling of tertiary bromines with $\text{PhI}=\text{NNs}/\text{PhI}=\text{NT}$



图式 21 光催化 DHP 衍生物与酮亚胺的自由基-自由基交叉偶联反应

Scheme 21 Photoredox-catalyzed radical-radical cross coupling of DHPs with imines



图式 22 光催化的氨气与酮的自由基偶联反应

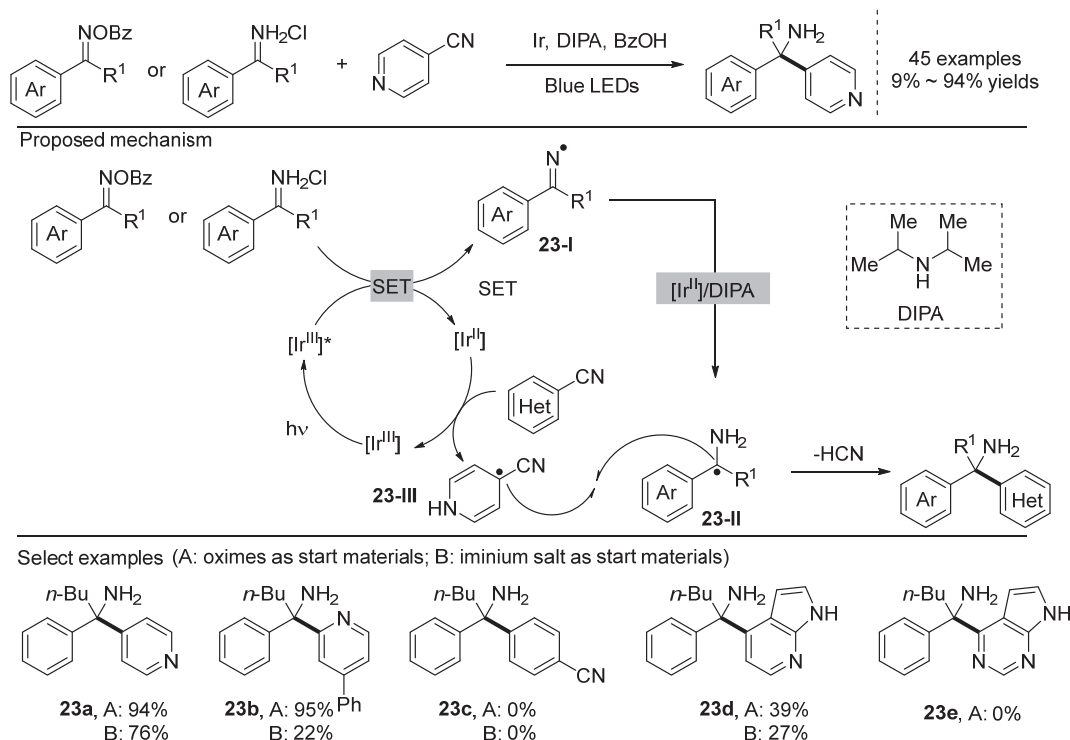
Scheme 22 Photoredox-catalyzed radical cross coupling of ammonia with ketone

胺碳自由基 **23-II**; 同时, 4-氰基吡啶被 Ir^{II} 物种还原产生 α -氰基自由基 **23-III**; 最后, 两类自由基发生自由基-自由基交叉偶联生成目标产物. 除了 4-氰基吡啶衍生物, 该反应还兼容 2-氰基吡啶衍生物, 但对于对氰基苯氰以及非氰基吡啶的底物则不兼容.

2024 年, 舒伟和 Davies 课题组^[66]报道了光催化的三组分反应(Scheme 24). 该反应利用光催化活性羧酸酯与烯基叠氮化物经过自由基加成、叠氮裂解、亚胺还原等多步转化生成 α -胺基碳自由基 **24-III**, 随后 **24-III** 与 4-氰基吡啶还原产生的 α -氰基自由基 **24-IV** 发生自由基-自由基偶联. 该反应底物范围广泛, 兼容各类苄基、

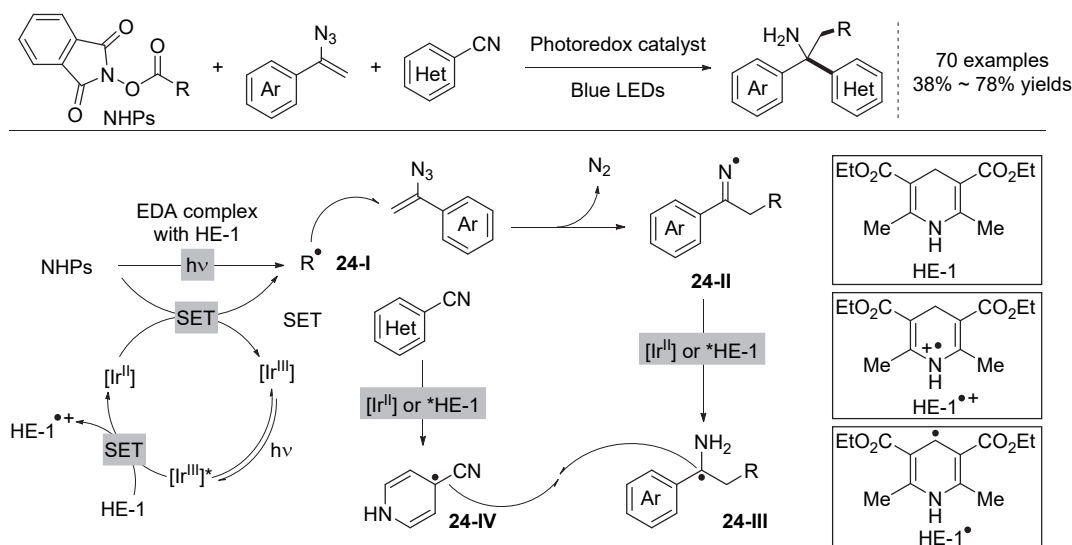
二级烷基、三级烷基活性羧酸酯, 以及不同芳基取代的烯基叠氮和不同取代的氰基吡啶. 通过机理研究, 作者发现 α -氰基自由基的产生途径不是唯一的. 除了 Ir^{II} 光催化剂单电子还原以外, 激发态的汉斯酯也能够与氰基吡啶发生单电子转移, 产生 α -氰基自由基. 反应机理如下: 活性羧酸酯与汉斯酯 HE-1 形成电子供体-受体 (EDA) 络合物, 该络合物在光照条件下发生电子转移, 将活性羧酸酯转化为烷基自由基.

2021 年, Murakami 和 Ishida 课题组^[67]报道了 $\text{Ir}^{\text{III}}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 催化的自由基-自由基偶联反应(Scheme 25). 该反应利用溴自由基攫氢策略, 活化



图式 23 光催化的肟/亚胺与 4-氰基吡啶的自由基-自由基交叉偶联反应

Scheme 23 Photoredox-catalyzed radical-radical cross coupling of oximes/imines with 4-cyanopyridine



图式 24 光催化的 NHP 酯与 4-氰基吡啶的自由基-自由基交叉偶联反应

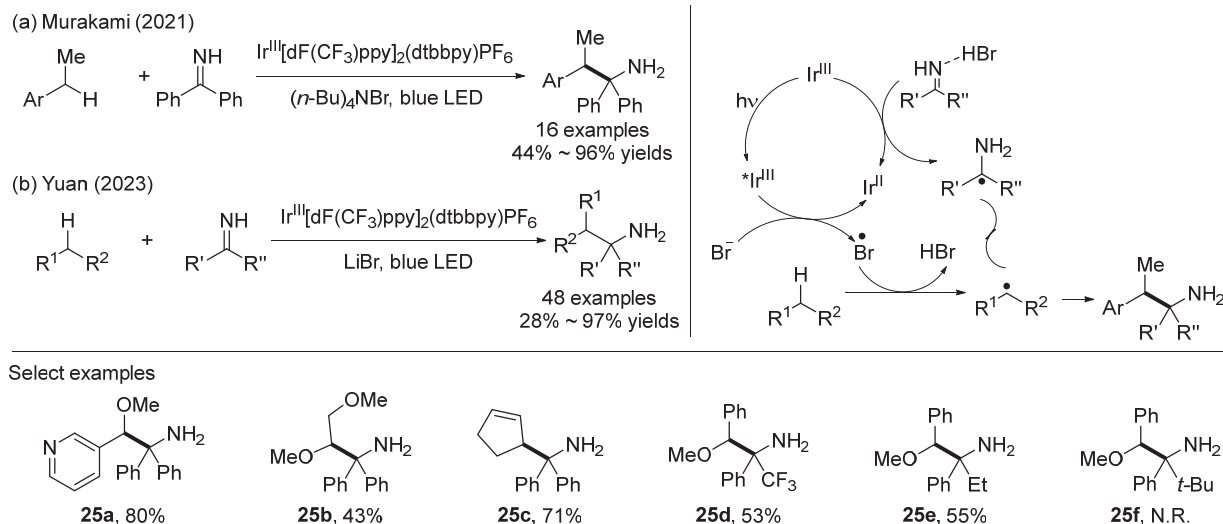
Scheme 24 Photoredox-catalyzed radical-radical cross coupling of NHP ester with 4-cyanopyridine

苄位碳氢键底物, 作为自由基来源, 二苯基亚胺作为胺源. 通过光催化的方式, 实现该反应. 利用 Ir 催化剂活化产生溴自由基, 利用溴自由基攫氢特性攫取碳氢键底物上的氢, 产生苄基自由基, 在该反应中, 底物范围小, 碳氢键底物除了芳基取代的底物以外, 仅有噻吩取代的底物, 亚胺底物也仅仅只有二芳基取代的底物. 2023 年, 袁伟明课题组^[68]利用类似的攫氢体系, 实现了更为宽

泛底物范围的反应. 其中, 碳氢键底物除了常见的不同取代的苄基底物以外, 还有噻吩、呋喃、吡啶的苄位, 氧 α 位烷基, 烯丙基等位点的底物; 亚胺底物包括双芳基、芳基杂原子芳基、芳基烷基亚胺.

3 亚胺的自由基加成反应

亚胺的加成反应是一类常见的合成 α -叔胺的有效



图式 25 光催化的烷烃与亚胺的自由基-自由基交叉偶联反应
Scheme 25 Photoredox-catalyzed radical-radical cross coupling of alkanes with imines

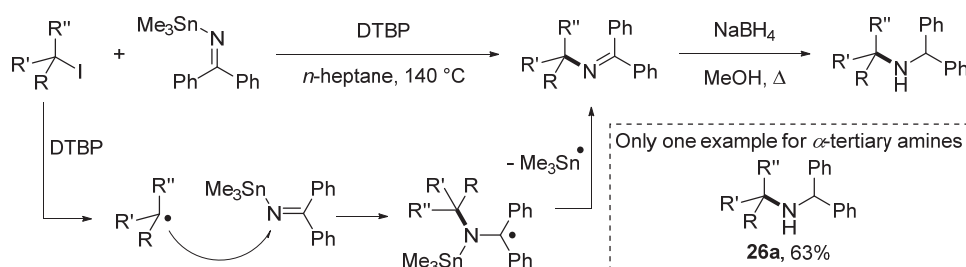
策略. 传统亚胺加成反应主要依赖于有机金属试剂对亚胺的进攻. 尽管这种方法能够直接构建叔胺片段, 但仍存在一些不足: 由于亚胺 α -位的质子酸性较强, 底物在强碱性金属试剂作用下容易发生质子化, 因此底物种类较为局限. 此外, 该反应还面临着加成的区域选择性问题. 部分反应可能会进攻亚胺氮端, 从而影响合成效率^[69]. 近年来, 基于自由基化学的独特优势, 化学家们已成功实现了一系列亚胺的自由基加成反应, 为合成 α -叔胺提供了有力支持.

2010 年, Studer 课题组^[70]报道了碘代烷烃与亚胺衍生物的自由基加成反应(Scheme 26). 该反应以三甲基锡保护的二苯基取代亚胺作为胺源, 兼容一级、二级、三级碘代烷烃. 自由基进攻亚胺分子的位点为氮原子端, 因此当使用三级碘代烷烃时可以获得 α -叔胺. 同时, 作者尝试其他碘代烷烃, 利用芳基和烯丙基碘代烷烃作为自由基前体时, 并没有得到目标产物. 由于亚胺产物稳定性较差, 在后处理过程中容易分解, 因此部分产物需要进一步还原为烷基胺, 以烷基胺形式存在.

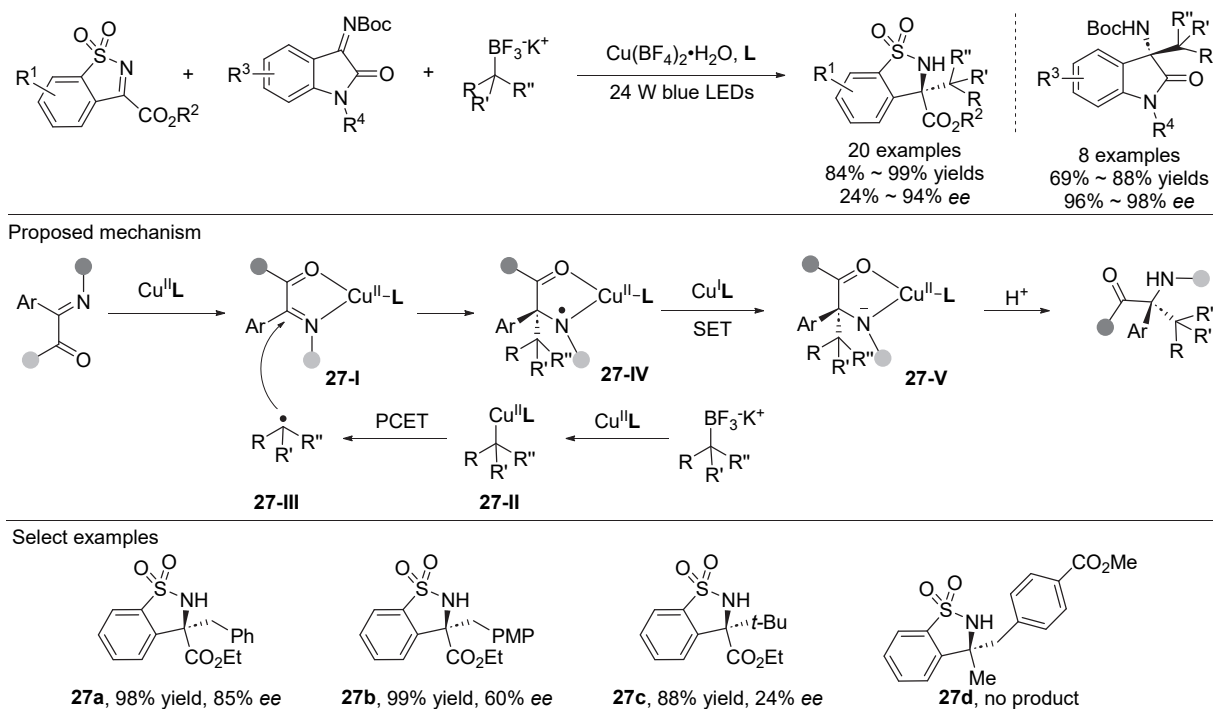
2018 年, 龚磊课题组^[71]报道了光-铜双催化的亚胺自由基加成反应(Scheme 27). 作者利用酯基 α -位磺酰

基或 Boc 保护的亚胺作为亚胺源, 各类烷基三氟硼酸钾盐作为自由基前体, 在蓝光与铜协同催化下成功构建了一系列手性 α -叔胺. 其中, 反应兼容各种苄基取代的三氟硼酸钾盐. 当苄基苯环上的取代基为给电子基团时, 反应的对映选择性下降, 当将苄基更换为更大位阻的叔丁基底物时, 反应对映选择性也会下降. 此外, 底物上的酯基对于反应至关重要, 当将底物上的酯基更换为甲基时, 没有得到目标产物. 作者对机理实验做了详细研究, 发现三氟硼酸钾盐产生自由基经历的是一个配体到金属电子转移(LMCT)过程, 而不是 $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}$ 直接单电子还原(SET)过程. 最后, 作者推测该反应的机理如下: $\text{Cu}^{\text{II}}\text{L}$ 分别与底物和三氟硼酸钾盐络合生成金属中间体 **27-I** 和 **27-II**, **27-II** 在光照条件下发生均裂产生烷基自由基 **27-III**, **27-III** 迅速进攻 **27-I** 得到中间体 **27-IV**, **27-IV** 与 $\text{Cu}^{\text{I}}\text{L}$ 发生单电子还原产生中间体 **27-V**, **27-V** 最后发生质子化得到目标产物.

2019 年, 龚磊课题组^[72]利用类似的反应体系, 从更廉价易得的脂肪族烷烃出发, 实现了磺酰亚胺底物与各类脂肪族烷烃的亚胺自由基加成反应(Scheme 28). 与之前的工作不同, 该反应经历了亚胺还原成自由基, 以



图式 26 烷基碘化物与三甲基锡基保护的亚胺的自由基加成反应
Scheme 26 Radical addition of trimethyltin protected imines with alkyl iodides



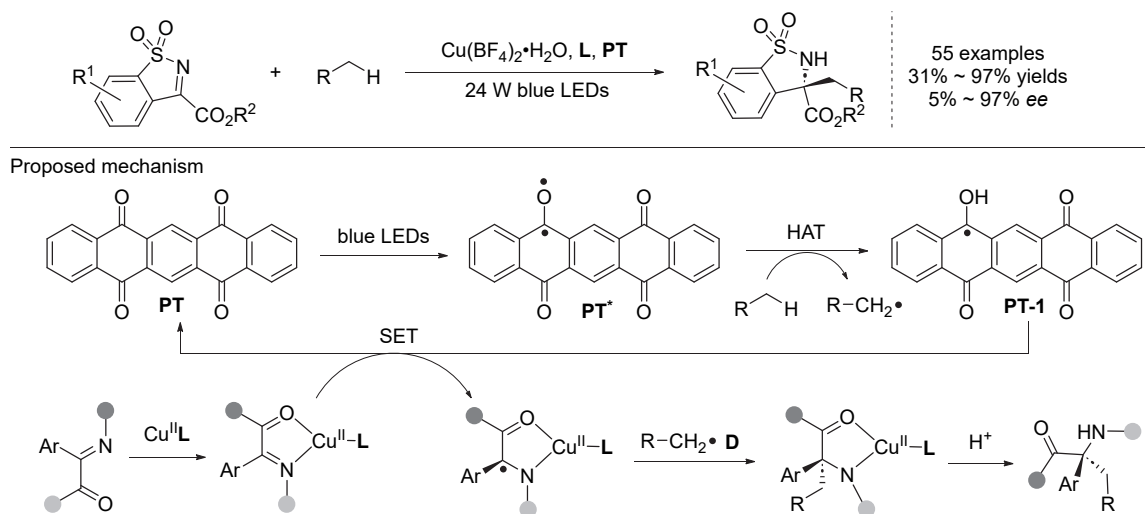
图式 27 光-铜双催化三氟硼酸钾盐与亚胺的自由基加成反应

Scheme 27 Photoredox-copper dual catalyzed radical addition of imines with alkyl trifluoroborate

及自由基-自由基偶联过程. 在该反应中, 有机分子 **PT** 不仅作为光敏剂发挥单电子还原金属亚胺中间体的作用, 还能攫取烷基的质子产生烷基自由基. 该反应不仅兼容常见的苄基、烯丙基等活化位点的碳氢键, 对于非活化的碳氢键也能很好地兼容.

2021 年, Gaunt 课题组^[73]报道了光催化的烷基自由基参与的亚胺自由基加成反应(Scheme 29). 该反应利用烷基胺与 α -酮酯原位生成亚胺, 通过自由基加成到亚胺的机制构建了一系列的 α -叔胺. 反应具有广泛的底物

兼容性: 胺源兼容各种链状、环状及不同取代的烷基伯胺和芳胺; 自由基前体兼容各类一级、二级、三级烷基碘代物. 该反应机理如下: 首先, 烷基胺与 α -酮酯原位产生亚胺, 并进一步酸化成亚胺正离子 **29-I**, 少量的烷基碘代物在模板反应条件下被引发, 生成烷基自由基 **29-II**, **29-II** 加成到亚胺正离子上得到氮自由基正离子 **29-III**, **29-III** 攫取 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si-H}$ 产生胺正离子 **29-IV** 和硅基自由基, 最后 **29-IV** 去质子化得到目标产物. 硅基自由基进一步攫取碘, 实现了烷基自由基增殖. 最后, 作



图式 28 光-铜双催化烷烃与亚胺的自由基加成反应

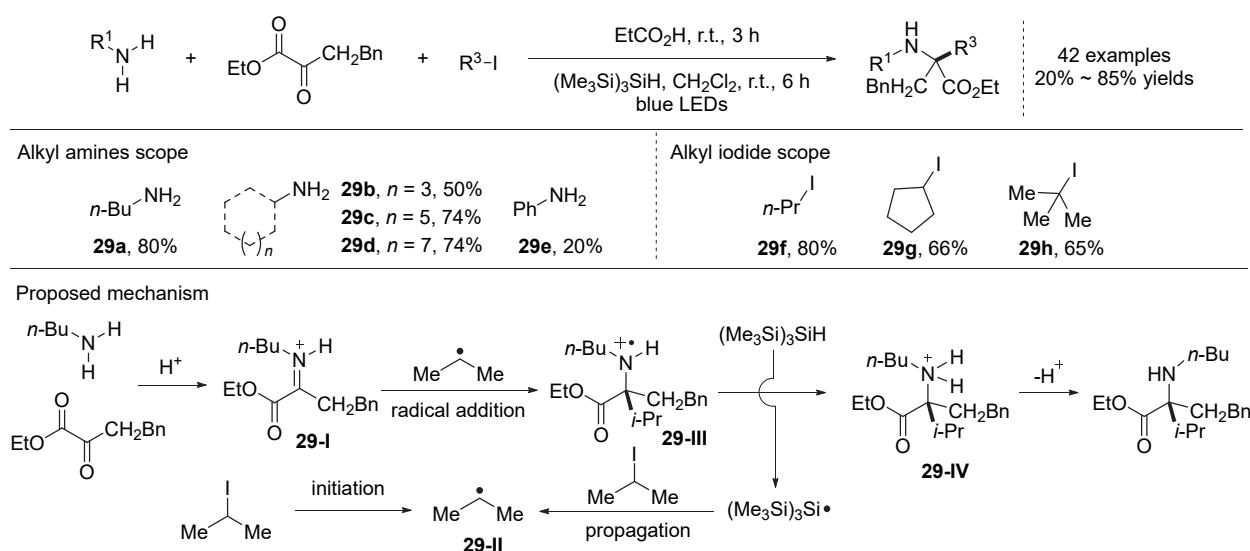
Scheme 28 Photoredox-copper dual catalyzed radical addition of imines with alkanes

者通过控制实验排除了光照条件下烷基碘代物自身发生均裂产生烷基自由基的机理,至于反应起始阶段如何引发烷基碘代物产生烷基自由基,作者并未给出一个准确的解释。

2024 年, Gaunt 课题组^[74]利用锌粉/路易斯酸催化体系,在无需光催化条件下实现了烷基自由基对亚胺的加成反应(Scheme 30)。当羰基底物为烷基酮时,可以合成一系列 α -叔胺。值得注意的是,该反应兼容丙酮、开链或者环状烷基酮,同时胺源兼容各种取代的芳胺和烷基胺。作者通过自由基捕获与开环实验,分别证明了烷基自由基中间体和加成以后产生的胺自由基中间体的存在,该反应可能经历了自由基历程。为了对反应有更进一步了解,作者合成了一级、二级、三级烷基锌试剂,将其与亚胺反应均能得到目标产物,且三级锌试剂产率几乎定量。因此,作者推测该反应可能同时存在两种反应机理,根据底物的不同,某种机制会占主导地位。两种反应机理如下:烷基碘代物被锌粉还原,产生烷基自由

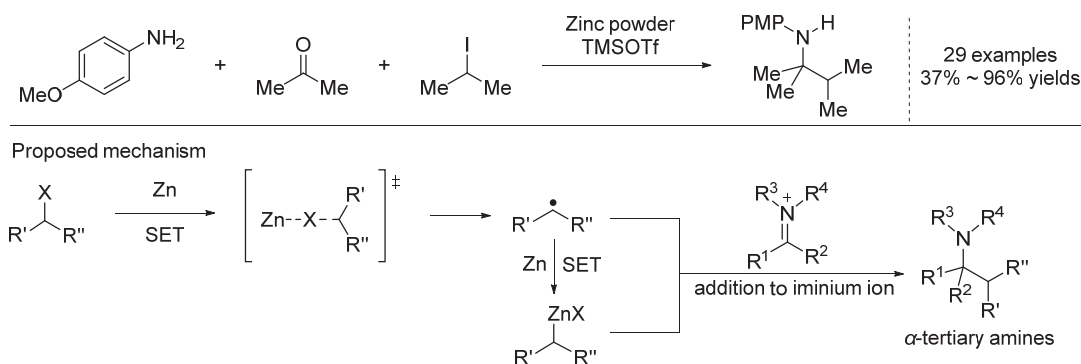
基,烷基自由基直接加成到亚胺,或与锌粉发生二次单电子还原产生烷基锌试剂,再与亚胺发生亲核进攻,经过后续转化得到目标产物。

2023 年,江智勇课题组^[75]结合光催化与手性磷酸(CPA)催化反应体系,以汉斯酯衍生物(DHPs)作为自由基前体,氮杂取代的酮亚胺作为胺源,实现了亚胺的不对称自由基加成反应,构建了一系列的手性 α -叔芳胺(Scheme 31)。该反应面临着诸多挑战。首先,由于底物的 *E/Z* 异构体不易分离,影响手性配体对反应的手性控制;其次,亚胺 α -碳自由基由于推拉电子效应,容易自身偶联或者歧化,影响反应的化学选择性。作者巧妙地利用自由基的特性,可使得 *E/Z* 混合物原料产生相同的自由基中间体,然后在手性催化体系的控制下进一步转化,获得单一构型的目标产物,解决了原料 *E/Z* 构型对反应手性控制的影响。此外,通过分离反应中的副产物获得 13% *ee* 值,进一步证明了该反应中手性磷酸与亚胺自由基之间可能存在氢键作用,手性在自由基偶联成



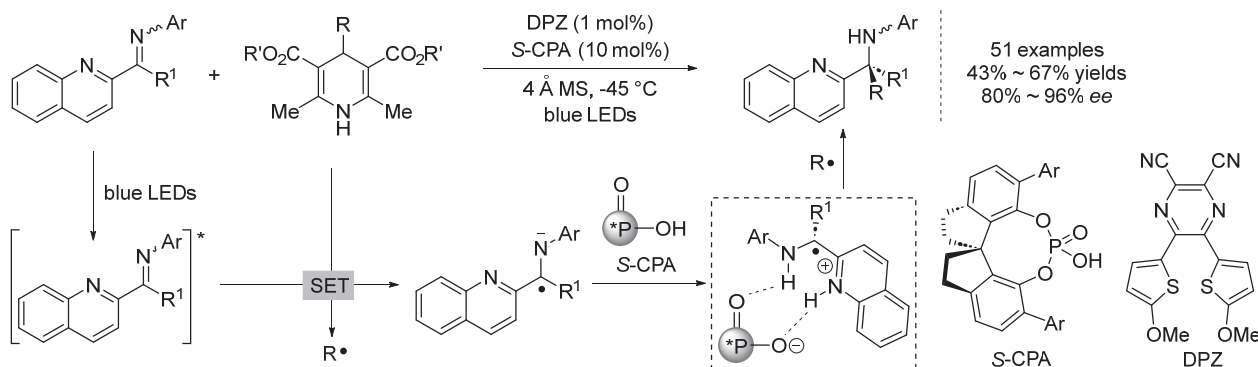
图式 29 光催化烷基胺/酮/烷基碘代物的三组分反应

Scheme 29 Photoredox-catalyzed three component reaction of alkyl amines, ketone and iodides



图式 30 锌-路易斯酸调控的胺/酮/烷基碘代物的三组分反应

Scheme 30 Zinc-Lewis acid catalyzed three component reaction of alkyl amines, ketone and iodides



图式 31 光-手性磷酸双催化 DHPs 与亚胺的自由基加成反应

Scheme 31 Photoredox-chiral phosphoric acid dual catalyzed radical addition of imines with DHPs

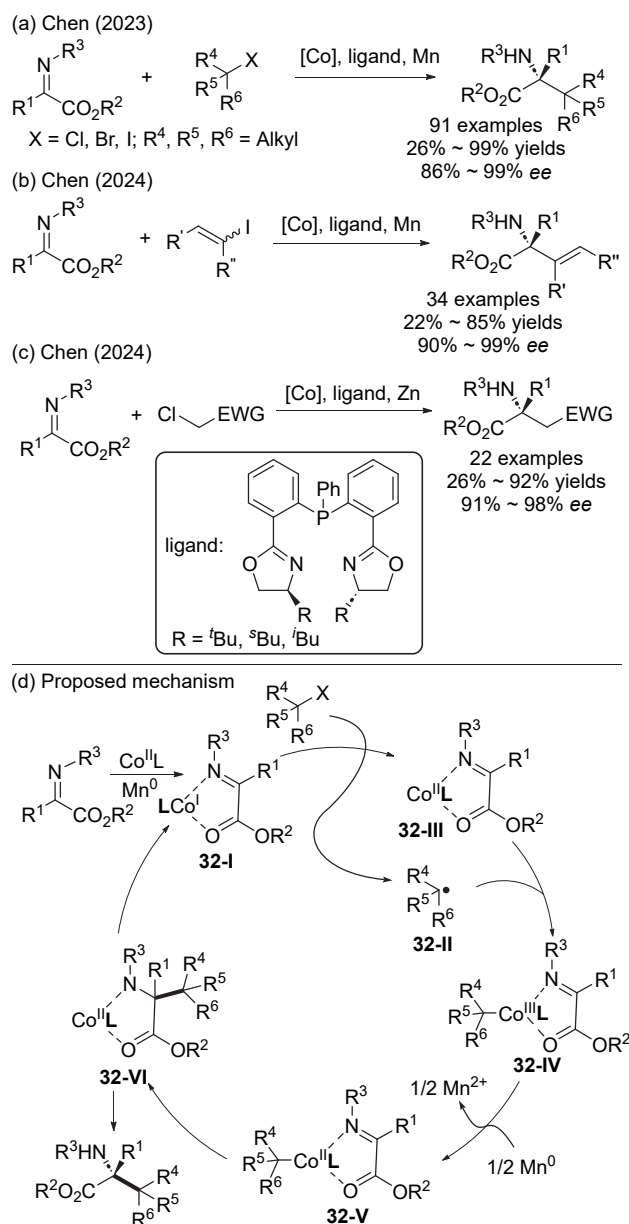
键之前就产生了。

2023 年, 陈宜峰课题组^[76]报道了钴催化的不对称 aza-Barbier 反应。该反应利用卤代烷烃作为自由基前体, 与 α -酯基亚胺发生加成反应, 生成一系列的 α -手性叔胺 (Scheme 32, a)。该反应具有广泛的底物兼容性, 亚胺兼容各种开链、环状、苯并环状的亚胺, 卤代烷烃兼容一级、二级、三级的氯代、溴代及碘代物。作者通过机理验证提出了以下反应机理: 首先, 手性 Co^{II} /配体络合物与 α -酯基亚胺进行配体交换, 然后被 Mn 还原生成手性 Co^{I} /配体/亚胺中间体 **32-I**。**32-I** 具有强还原性, 可以将不同种类的卤代物单电子还原成烷基自由基 **32-II**, 同时得到手性 Co^{II} /配体/亚胺中间体 **32-III**。接着, **32-III** 与 **32-II** 反应生成手性烷基 Co^{III} 络合物 **32-IV**, **32-IV** 被 Mn 还原产生手性烷基 Co^{II} 络合物 **32-V**, 随后烷基迁移到亚胺生成中间体 **32-VI**, 最后 **32-VI** 与醇发生质子化得到目标产物。在机理实验中, 作者成功合成了低价态的一价钴络合物, 通过单晶 X 射线衍射确定该络合物是三齿配位。将该络合物用于反应, 得到与模板反应相同的结果, 证明该反应是由一价钴络合物启动。2024 年, 他们课题组利用相同的反应体系, 将自由基前体范围从烷基卤代物拓展到烯基碘代物, 成功合成了一系列烯丙基 α -叔胺^[77]。同年, 他们课题组利用类似的反应体系, 实现了 α -羰基氯代物与亚胺的不对称 aza-Barbier 反应^[78](Scheme 32, c)。与之前反应体系不同的是作者使用 Zn 作为还原剂。这一反应仅仅兼容 α -位的羰基氯代物, 对于活性更高的 α -羰基溴代物不兼容。原因在于, 当自由基前体为 α -羰基溴代物时, 溴代物在反应条件下容易生成 Reformatsky 试剂, 进而与亚胺发生副反应, 影响反应首先控制与反应产率。

4 碳氢键胺化反应

4.1 碳氢键叠氮化反应

2015 年, Hartwig 课题组^[79]报道了铁催化脂肪族烷



图式 32 钴催化的不对称 aza-Barbier 反应

Scheme 32 Cobalt-catalyzed asymmetric aza-Barbier reaction

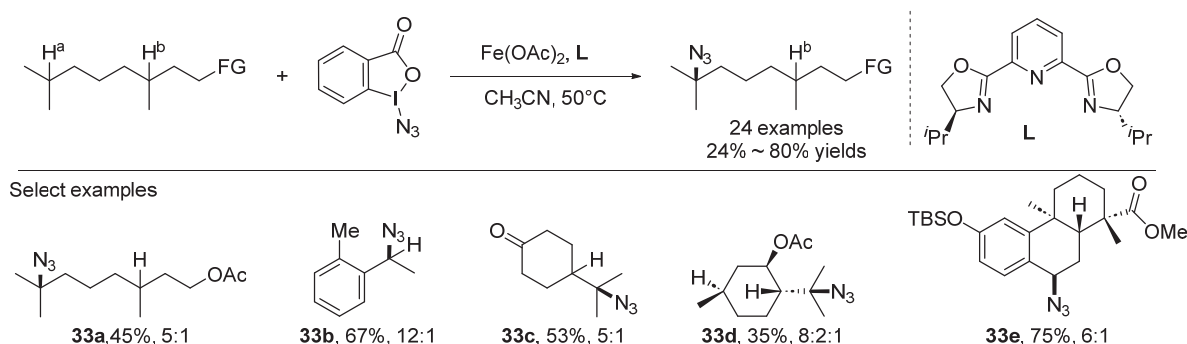
烃的碳氢键叠氮化反应(Scheme 33). 该反应采用叠氮自由基作为攫氢试剂, 能够选择性地攫取脂肪族烷烃中叔碳上的氢. 该反应不仅能够以高的位点选择性得到远端叠氮化的二氢香茅醇衍生物, 而且在复杂分子体系中也表现出良好的兼容性. 作者对反应底物攫氢规律进行了总结: 距离导向官能团较远, 富电子的三级碳氢键更容易被攫氢.

2020 年, 雷爱文课题组^[80]报道了光/电/锰三体系协同催化脂肪族烷烃的碳氢键叠氮化反应(Scheme 34). 该反应是一类新型的碳氢键活化策略, 无需使用强氧化性的高价碘试剂与 *N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI), 因此底物具有较好的底物兼容性. 反应兼容苄位、环状、链状的二级及三级烷烃. 通过机理验证, 作者发现即使在无光照条件下依然能得到目标产物, 但是收率低于光照激发条件. 因此, 作者推测在该反应过程中, 可能存在不止一种攫氢机理. 最后, 作者给出的攫氢机理如下: (1)体系中的叠氮化钠被阳极氧化产生叠氮自由基, 叠氮自由

基攫氢; (2)光催化剂在光催化循环中被激发, 直接参与攫氢.

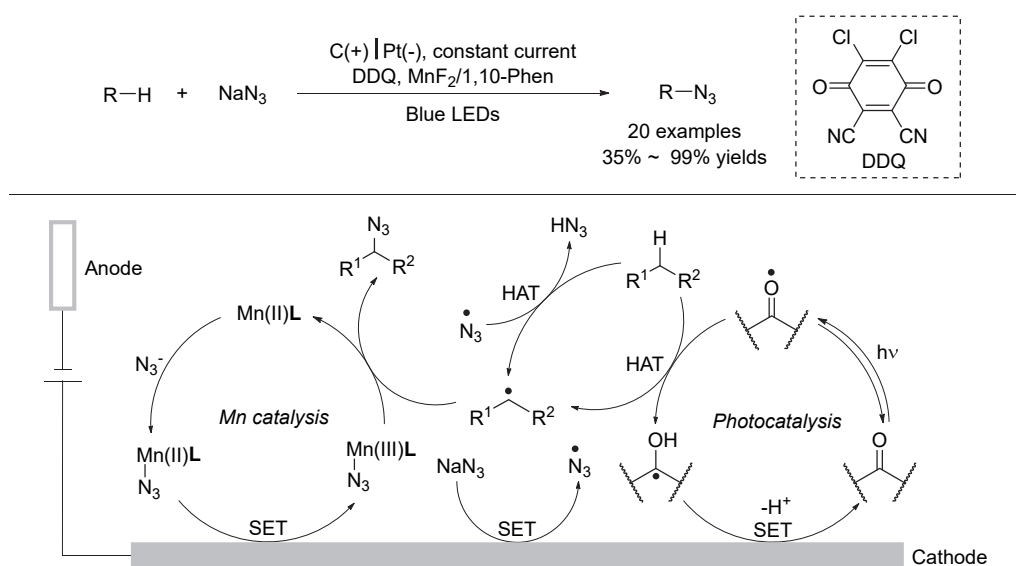
4.2 碳氢键胺化反应

2018 年, 左智伟课题组^[81]报道了光-铈双催化醇导向的链状烷烃的碳氢键胺化反应(Scheme 35, a). 该反应利用四价铈与醇作用, 在光照条件下高价金属络合物发生均裂产生烷基氧自由基, 烷基氧自由基通过分子内 1,5-氢迁移生成 δ -碳自由基, 最后与偶氮试剂发生加成, 质子化后得到胺化产物. 当碳氢键反应位点为仲碳时, 可以得到 α -叔胺. 2020 年, 他们和刘伟民合作^[82]在前期工作基础上, 利用甲醇与高价铈能在光照条件下产生甲醇氧自由基的特性, 将甲醇氧自由基作为攫氢试剂, 实现了一系列非导向烷烃底物的碳氢键胺化反应(Scheme 35, b). 反应兼容二级、三级碳氢键底物. 作者还利用该体系实现了烷烃与烯烃的烯炔双官能团化反应, 极大地拓展了其反应体系在碳氢键活化领域的应用.



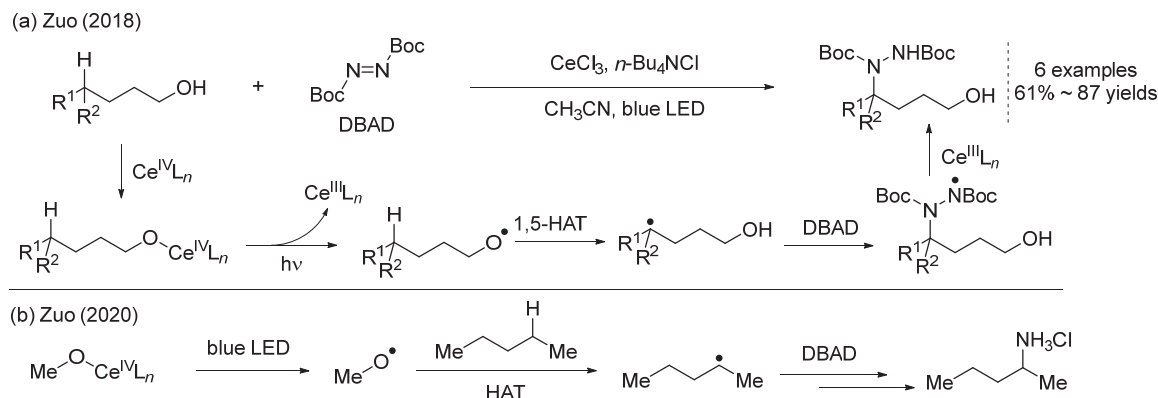
图式 33 铁催化脂肪族烷烃的碳氢键叠氮化反应

Scheme 33 Iron-catalyzed C—H bond azidation of tertiary unactivated alkanes



图式 34 光电/锰催化非活化烷烃的碳氢键叠氮化反应

Scheme 34 Electrophotocatalytic/manganese-catalyzed C(sp³)—H bonds azidation of unactivated alkanes



图式 35 光-铈双催化链状烷烃的碳氢键胺化反应

Scheme 35 Photoredox-cerium dual catalyzed C—H bond amination of chain alkanes

5 总结与展望

本文系统综述了近十年来国内外关于自由基参与的分子间 α -叔胺合成反应的研究进展,涉及的反应类型丰富,覆盖领域广。从反应类型的角度出发,本文主要讨论了烯烃的自由基胺化/氢胺烷基化、自由基碳氮交叉偶联、亚胺的自由基加成及烷烃的碳氢键胺化等四类主要的合成策略。在烯烃的自由基胺化反应中,主要以合成 α -叔胺叠氮化合物为主,从芳胺直接构建 α -叔胺的报道较少,尚未见到烷基胺的相关报道。在氢胺烷基化反应中, α -叔碳的引入主要通过 α -仲碳自由基与烯烃加成的反应机制实现。自由基碳氮交叉偶联反应主要分为两类:一类是过渡金属催化的自由基交叉偶联,另一类是光催化体系实现 α -仲碳自由基与碳自由基的偶联反应。过渡金属交叉偶联策略可以有效地构建手性 α -叔胺,而自由基-自由基交叉偶联受反应机制限制,目前尚无手性报道。亚胺的自由基加成反应避免了金属试剂的使用,使反应条件更温和,底物兼容性广泛。同时,自由基来源丰富且易得,拓展了该类反应在 α -叔胺合成方面的应用。烷烃的碳氢键胺化反应不仅需要解决碳氮键成键问题,还要解决烷基底物攫氢效率问题,因此报道较少。尽管关于 α -叔胺的合成已有众多报道,但多数反应主要以构建消旋的 α -叔胺化合物为主。鉴于手性 α -叔胺在医药研发领域的重要性,合成手性 α -叔胺将成为该领域未来发展的方向。在上述所有反应中,过渡金属/手性配体实现的手性 α -叔胺合成占据手性合成的主导地位,因此利用过渡金属实现手性 α -叔胺的合成具有巨大潜力。同时,底物手性转移和小分子催化等策略也是构建手性 α -叔胺的有效选择。相信对该领域的及时综述将为相关研究方向提供一个有效的参考。

References

[1] Hager, A.; Vrieling, N.; Hager, D.; Lefranc, J.; Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 491.

[2] Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P. R. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3516.
 [3] Ramos-Gonzalez, N.; Paul, B.; Majumdar, S. *Pharmacol. Res.* **2023**, *197*, 106961.
 [4] Xu, Y.; Wang, J.; Deng, G.-J.; Shao, W. *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 4099.
 [5] Kiyokawa, K.; Watanabe, T.; Fra, L.; Kojima, T.; Minakata, S. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11711.
 [6] Nakagawa, A.; Iwai, Y.; Hashimoto, H.; Miyazaki, N.; Oiwa, R.; Takahashi, Y.; Hirano, A.; Shibukawa, N.; Kojima, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1408.
 [7] Kimura, T.; Suga, T.; Kameoka, M.; Ueno, M.; Inahashi, Y.; Matsuo, H.; Iwatsuki, M.; Shigemura, K.; Shiomi, K.; Takahashi, Y.; Omura, S.; Nakashima, T. *J. Antibiot.* **2019**, *72*, 169.
 [8] Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100.
 [9] Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853.
 [10] Enders, D.; Gottfried, K.; Raabe, G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3147.
 [11] Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407.
 [12] Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874.
 [13] Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626.
 [14] Curto, J. M.; Dickstein, J. S.; Berritt, S.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1948.
 [15] Wieland, L. C.; Vieira, E. M.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *131*, 570.
 [16] Trost, B. M.; Tracy, J. S.; Lin, E. Y. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 11082.
 [17] Ohmatsu, K.; Ando, Y.; Nakashima, T.; Ooi, T. *Chem* **2016**, *1*, 802.
 [18] Guo, W.; Cai, A.; Xie, J.; Kleij, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11797.
 [19] Cai, A.; Guo, W.; Martínez-Rodríguez, L.; Kleij, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14194.
 [20] Arnold, J. S.; Nguyen, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8380.
 [21] Clayden, J.; Donnard, M.; Lefranc, J.; Tetlow, D. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4624.
 [22] Iosub, V.; Haberl, A. R.; Leung, J.; Tang, M.; Vembaiyan, K.; Parvez, M.; Back, T. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1612.
 [23] Arnold, J. S.; Cizio, G. T.; Nguyen, H. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5576.
 [24] Romero, K. J.; Galliher, M. S.; Pratt, D. A.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7851.
 [25] Yan, M.; Lo, J. C.; Edwards, J. T.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12692.
 [26] Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 170.
 [27] Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263.
 [28] Bunescu, A.; Ha, T. M.; Wang, Q.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.*

- 2017, 56, 10555.
- [29] Bao, X.; Yokoe, T.; Ha, T. M.; Wang, Q.; Zhu, J. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 3725.
- [30] Forster, D.; Guo, W.; Wang, Q.; Zhu, J. *ACS Catal.* **2021**, 11, 10871.
- [31] Carlson, A. S.; Topczewski, J. J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4406.
- [32] Lv, D.; Sun, Q.; Zhou, H.; Ge, L.; Qu, Y.; Li, T.; Ma, X.; Li, Y.; Bao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 12455.
- [33] Liu, W.; Pu, M.; He, J.; Zhang, T.; Dong, S.; Liu, X.; Wu, Y.-D.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 11856.
- [34] Ge, L.; Wang, H.; Liu, Y.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 13347.
- [35] Wu, L.; Zhang, Z.; Wu, D.; Wang, F.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 6997.
- [36] Suh, S.-E.; Chen, S.-J.; Mandal, M.; Guzei, I. A.; Cramer, C. J.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 11388.
- [37] Gockel, S. N.; Buchanan, T. L.; Hull, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 58.
- [38] Nicely, A. M.; Popov, A. G.; Wendlandt, H. C.; Trammel, G. L.; Kohler, D. G.; Hull, K. L. *Org. Lett.* **2023**, 25, 5302.
- [39] Gui, J.; Pan, C.-M.; Jin, Y.; Qin, T.; Lo, J. C.; Lee, B. J.; Spergel, S. H.; Mertzman, M. E.; Pitts, W. J.; La Cruz, T. E.; Schmidt, M. A.; Darvathkar, N.; Natarajan, S. R.; Baran, P. S. *Science* **2015**, 348, 886.
- [40] Zhu, K.; Shaver, M. P.; Thomas, S. P. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 3031.
- [41] Trowbridge, A.; Reich, D.; Gaunt, M. J. *Nature* **2018**, 561, 522.
- [42] Henry Blackwell, J.; Harris, G. R.; Smith, M. A.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 15946.
- [43] Harris, G. R.; Trowbridge, A. D.; Gaunt, M. J. *Org. Lett.* **2023**, 25, 861.
- [44] Ashley, M. A.; Yamauchi, C.; Chu, J. C. K.; Otsuka, S.; Yorimitsu, H.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 4002.
- [45] Ye, J.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F.; Rovis, T. *Nat. Chem.* **2018**, 10, 1037.
- [46] Ryder, A. S. H.; Cunningham, W. B.; Ballantyne, G.; Mules, T.; Kinsella, A. G.; Turner-Dore, J.; Alder, C. M.; Edwards, L. J.; McKay, B. S. J.; Grayson, M. N.; Cresswell, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 14986.
- [47] Askey, H. E.; Grayson, J. D.; Tibbetts, J. D.; Turner-Dore, J. C.; Holmes, J. M.; Kociok-Kohn, G.; Wrigley, G. L.; Cresswell, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 15936.
- [48] Liu, W.-Q.; Lee, B. C.; Song, N.; He, Z.; Shen, Z.-A.; Lu, Y.; Koh, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, 63, e202402140.
- [49] Fisher, D. J.; Burnett, G. L.; Velasco, R.; Read de Alaniz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11614.
- [50] Janey, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 4292.
- [51] Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2016**, 351, 681.
- [52] Peacock, D. M.; Roos, C. B.; Hartwig, J. F. *ACS Cent. Sci.* **2016**, 2, 647.
- [53] Cho, H.; Suematsu, H.; Oyala, P. H.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 4550.
- [54] Zhang, Y.-F.; Wang, J.-H.; Yang, N.-Y.; Chen, Z.; Wang, L.-L.; Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202302983.
- [55] Chen, J.-J.; Zhang, J.-Y.; Fang, J.-H.; Du, X.-Y.; Xia, H.-D.; Cheng, B.; Li, N.; Yu, Z.-L.; Bian, J.-Q.; Wang, F.-L.; Zheng, J.-J.; Liu, W.-L.; Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 14686.
- [56] Zheng, J.-J.; Liu, W.-L.; Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Chen, J.-J.; Liu, X.-Y. *Precis. Chem.* **2023**, 1, 576.
- [57] Chen, J.-J.; Fang, J.-H.; Du, X.-Y.; Zhang, J.-Y.; Bian, J.-Q.; Wang, F.-L.; Luan, C.; Liu, W.-L.; Liu, J.-R.; Dong, X.-Y.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Dong, Z.; Liu, X.-Y. *Nature* **2023**, 618, 294.
- [58] Du, X.-Y.; Fang, J.-H.; Chen, J.-J.; Shen, B.; Liu, W.-L.; Zhang, J.-Y.; Ye, X.-M.; Yang, N.-Y.; Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Yu, P.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 9444.
- [59] Gong, Y.; Zhu, Z.; Qian, Q.; Tong, W.; Gong, H. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1005.
- [60] Duan, G.; Qian, Q.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2023**, 129, 154730.
- [61] Jeffrey, J. L.; Petronijević, F. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 8404.
- [62] Brueckner, A. C.; Hancock, E. N.; Anders, E. J.; Tierney, M. M.; Morgan, H. R.; Scott, K. A.; Lamar, A. A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 4387.
- [63] Zhang, H.-H.; Yu, S. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 9995.
- [64] Rong, J. W.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4081.
- [65] Nicastri, M. C.; Lehnher, D.; Lam, Y.-H.; DiRocco, D. A.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 987.
- [66] Li, S.; Du, H.-W.; Davies, P. W.; Shu, W. *CCS Chem.* **2024**, 6, 1060.
- [67] Tomono, R.; Kawasaki, T.; Ishida, N.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **2021**, 50, 1972.
- [68] Zhao, H.; Hu, Y.; Zheng, S.; Yuan, W. *Org. Lett.* **2023**, 25, 6699.
- [69] Dickstein, J. S.; Kozlowski, M. C. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1166.
- [70] Lamas, M.-C.; Vaillard, S. E.; Wibbeling, B.; Studer, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2072.
- [71] Li, Y.; Zhou, K.; Wen, Z.; Cao, S.; Shen, X.; Lei, M.; Gong, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15850.
- [72] Li, Y.; Lei, M.; Gong, L. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 1016.
- [73] Blackwell, J. H.; Kumar, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 1598.
- [74] Phelps, J. M.; Kumar, R.; Robinson, J. D.; Chu, J. C. K.; Flodén, N. J.; Beaton, S.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 9045.
- [75] Song, X.; Zhang, Y.; Li, Y.; Zhao, X.; Yin, Y.; Ban, X.; Jiang, Z. *ACS Catal.* **2023**, 13, 6396.
- [76] Wu, X.; Xia, H.; Gao, C.; Luan, B.; Wu, L.; Zhang, C.; Yang, D.; Hou, L.; Liu, N.; Xia, T.; Li, H.; Qu, J.; Chen, Y. *Nat. Chem.* **2023**, 16, 398.
- [77] Xia, T.; Wu, Y.; Hu, J.; Wu, X.; Qu, J.; Chen, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, 63, e202316012.
- [78] Xia, T.; Wu, W.; Wu, X.; Qu, J.; Chen, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, 63, e202318991.
- [79] Sharma, A.; Hartwig, J. F. *Nature* **2015**, 517, 600.
- [80] Niu, L.; Jiang, C.; Liang, Y.; Liu, D.; Bu, F.; Shi, R.; Chen, H.; Chowdhury, A. D.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 17693.
- [81] Hu, A.; Guo, J.-J.; Pan, H.; Tang, H.; Gao, Z.; Zuo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 1612.
- [82] An, Q.; Wang, Z.; Chen, Y.; Wang, X.; Zhang, K.; Pan, H.; Liu, W.; Zuo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 6216.

(Li, L.)