

基于瞬态导向策略的过渡金属催化胺类化合物 C—H 键官能团化反应

康莹 李卓奇 范士明* 刘守信*

(河北科技大学 化学与制药工程学院 河北省新药创制协同创新中心 石家庄 050018)

摘要 胺类化合物作为药物、功能材料和天然产物的关键结构单元,其高效合成一直是有机化学研究的核心内容。近年来,过渡金属催化的 C—H 键官能团化反应为构建复杂胺类衍生物提供了高效策略。胺 C—H 键官能团化的核心问题是如何导向过渡金属选择性切断目标 C—H 键,直接使用胺自身导向易导致催化剂失活和 β -氢消除等副反应。通过共价连接的导向辅基策略虽然能实现精准活化,却需要额外的安装和脱除步骤,降低了合成效率。最新发展的瞬态导向基(TDG)策略通过导向基与底物的可逆结合实现了 C—H 键的选择性活化,不仅能够精准定位目标 C—H 键,还避开了导向基的预安装与脱除步骤,显著提升了反应的原子经济性和步骤经济性。本文系统综述了近十年来基于瞬态导向策略的胺类化合物 C—H 键官能团化研究进展,重点介绍不同类型瞬态导向基的开发及其结构特征,并详细分析了它们在芳基化、炔基化、氟化、氧化、硫醇化、磺酰化反应中的应用。同时探讨了当前该领域在反应类型、成本控制、反应条件以及立体选择性等方面存在的局限性。对未来发展方向如新型瞬态导向基的设计开发、新催化体系的构建等提出了展望。

关键词 瞬态导向基 碳氢活化 胺 过渡金属 亚胺 官能团化

中图分类号:O623.73;O643.3 文献标识码:A 文章编号:1005-281X(2026)05-0870-18

Transition-Metal-Catalyzed C—H Bond Functionalization of Amines via Transient Directing Group Strategies

Ying Kang, Zhuoqi Li, Shiming Fan*, Shouxin Liu*

(Hebei Collaborative Innovation Center for New Drug Creation, College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang 050018, China)

Abstract Amines serve as crucial structural units in pharmaceuticals, functional materials, and natural products, and their efficient synthesis has always been a core topic in organic chemistry research. In recent years, transition-metal-catalyzed C—H bond activation has emerged as a highly efficient strategy for constructing complex amine derivatives. The core challenge in amine C—H bond functionalization lies in directing the transition metal to selectively cleave the target C—H bond. Direct use of the native amine group as directing groups often leads to catalyst deactivation and side reactions such as β -hydride elimination. While covalently linked directing auxiliaries enable precise activation, they require additional installation and removal steps, reducing synthetic efficiency. The recently developed transient directing group (TDG) strategies achieves selective activation of C—H bonds through reversible binding between the directing group and the substrate.

收稿: 2025年8月18日, 收修改稿: 2025年12月16日, 网络出版: 2026年4月19日

国家自然科学基金项目(No. 21978067), 河北省自然科学基金(No. H2020208030)和河北省优秀专家出国培训项目(No. 201940)资助

The work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21978067), the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2020208030), and the Excellent Going Abroad Expert's Training Program in Hebei Province (No. 201940).

* Corresponding author fanshiming@hebust.edu.cn(Shiming Fan); chlsx@hebust.edu.cn(Shouxin Liu)

This approach not only allows precise targeting of the desired C—H bond but also eliminates the need for pre-installation and removal of directing groups, significantly enhancing the atom economy and step economy of the reactions. This review systematically summarizes the progress in transition-metal-catalyzed C—H bond functionalization of amines via transient directing group strategies over the past decade. It focuses on the development and structural characteristics of different types of transient directing groups, and provides a detailed analysis of their applications in arylation, alkynylation, fluorination, oxidation, thiolation, and sulfonylation reactions. Additionally, the review discusses current limitations in the field, including reaction types, cost control, reaction conditions, and stereoselectivity, and prospects future directions such as the design of novel transient directing groups and the construction of new catalytic systems.

Key words transient directing group; C—H activation; amine; transition metal; imine; functionalization



范士明 副教授, 硕士研究生导师, 河北省药学会委员, 研究方向为过渡金属催化有机化学、多肽药物开发。在 *Organic Letters*, *Chinese Chemical Letters*, *ACS Catalysis* 和 *Green Chemistry* 等期刊发表论文10余篇。



刘守信 教授, 博士研究生导师, 二级教授。研究聚焦于经典药物合成反应的绿色改良与方法创新, 在过渡金属催化反应新方法开发、生物催化氨基酸不对称转化方法与产业化等方面形成了一定的特色。以第一完成人获得河北省科技进步奖一等奖3项, 二等奖1项, 发表论文120余篇, 获授权发明专利35件。

Contents

- 1 Introduction
- 2 Types and design strategies of transient directing groups
- 3 TDG-directed C—H functionalization of amines
 - 3.1 Glyoxylic acid-type TDG-directed C—H functionalization of amines
 - 3.2 Salicylaldehyde-type TDG-directed C—H

化学进展, 2026, 38(5): 870~887

functionalization of amines

3.3 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed C—H functionalization of amines

3.4 Aza-aryl aldehyde-type TDG-directed C—H functionalization of amines

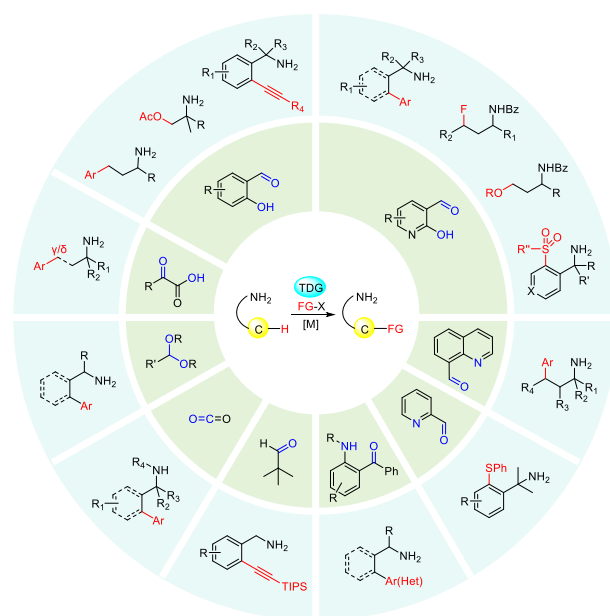
3.5 2-Benzoyl-4-chlorotrifluoromethanesulfonamide directed selective arylation of amines

3.6 Acetal-type TDG-directed C—H functionalization of amines

3.7 Carbon dioxide-directed C—H functionalization of amines

3.8 Pivalaldehyde-directed C—H functionalization of amines

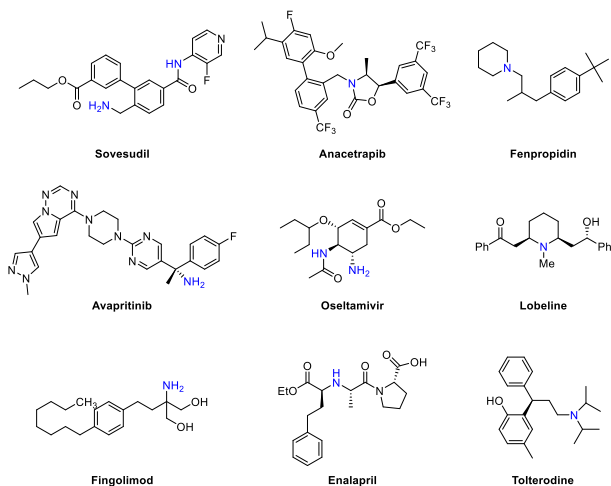
4 Conclusion and outlook



1 引言

胺类分子的合成与官能团化修饰是有机化学

领域的核心研究方向之一,为药物研发、材料科学及天然产物开发等领域提供了丰富的分子结构基元和功能多样性^[1-4]。胺类化合物作为药物的重要结构单元,广泛存在于各类药物中(图式1)。据统计,在已公布的2022年全球销售额排名前200的小分子处方药中,82%至少含有一个氨基或含氮杂环,这一数据充分显示了胺类分子在药物开发中的重要性^[5]。胺类化合物在材料领域,如二氧化碳捕获与资源化利用^[6]、毒性物质检测和吸附^[7]、光电材料开发^[2]等也得到日益广泛地应用。此外,胺类分子也是自然界中一类极为重要的天然产物^[4,8-9]。因此,开发高效、高选择性的胺类化合物合成与修饰新方法,不仅拓展了有机合成化学的研究边界,更为药物、材料分子和天然产物等领域的研究提供了重要的分子工具箱。



图式1 含有胺的药物

Scheme 1 Drugs containing amines

C—H键是有机分子中最基础且分布最广泛的化学键,通过直接活化惰性C—H键并进行官能团化构建目标分子,可从源头简化合成路线、显著提升原子经济性,已成为当代有机合成化学的核心研究方向与前沿热点。近年来,该策略不仅实现了硫醚、羧酸、膦化合物、内酯等多种分子的高效合成,更被广泛应用于复杂结构分子及药物的后期修饰,展现出巨大的发展潜力与广阔的应用前景^[10-15]。

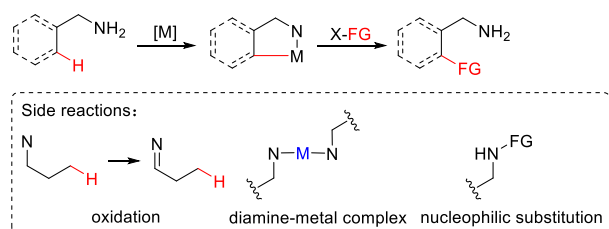
过渡金属催化的惰性C—H键官能团化策略的出现,为高效构建结构与功能复杂的胺类分子提供了全新合成途径^[16-20]。与传统胺类分子合成方法,如高价氮有机物还原、醛酮还原胺化、氨基亲核取代反应等相比,过渡金属催化的碳氢键官能团化反应能够直接在简单胺底物的惰性C—H键上引入目

标官能团,显著简化了合成步骤,提高了反应效率。该策略的核心在于如何引导过渡金属选择性切断目标C—H键。在胺类化合物中,虽然自身所含氮原子可与过渡金属配位,但直接用胺本身作为导向基面临以下挑战:(1)胺的配位能力强,易与过渡金属形成稳定的双分子配位化合物,导致催化剂失活^[21];(2)金属催化剂可能氧化胺中的C—N单键为C=N双键,引发副反应^[22-23];(3)氨基具有较强的亲核性,易与亲电性官能团化试剂发生亲核取代反应(图式2a)。由于以上固有的问题,直接使用胺自身直接导向的C—H官能团化反应发展缓慢^[20]。为解决这些问题,化学家通过在胺底物氮原子上引入吸电子导向基,以弱化氮原子与过渡金属的配位能力,从而避免催化剂失活并实现目标C—H键的活化。反应过程经导向基导向的环金属化步骤将C—H键转化为C—M键,进而发生后续官能团化。基于这一策略,一些经典导向基如2-吡啶甲酰胺、磺酰胺、硫代酰胺、吡唑、2-噻唑基等被成功开发并应用于胺类化合物的C—H键官能团化反应^[17](图式2b)。尽管这些共价导向基策略取得了显著成果,然而需增加额外步骤进行导向基的预安装和脱除,这与提高反应原子和步骤经济性的基本原则不符合。此外,导向基与底物胺之间一般通过惰性的酰胺键连接,脱除条件苛刻,可能导致分子中其他敏感官能团发生变化。这些因素导致其在实际应用中仍面临诸多挑战,因此亟需开发更加高效、经济的催化策略。

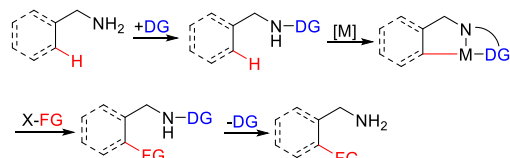
近年来,基于瞬态导向基(Transient directing group, TDG)策略的过渡金属催化碳氢官能团化反应获得显著发展。与传统共价导向基相比,TDG策略通过动态共价键与底物分子可逆结合,引导过渡金属精准定位并选择性切断目标C—H键,反应完成后导向基自动原位解离得到目标产物,这一策略避免了导向基的预安装与后期脱除操作,显著提升了反应的原子经济性与步骤经济性。TDG策略在醛类化合物的碳氢键官能团化反应中已实现广泛应用^[24-29]。然而,将TDG策略应用于胺类化合物的碳氢活化面临更多挑战:反应体系中存在大量自由胺,其强配位能力的性质导致易形成稳定的双分子金属配合物,阻碍催化循环导致催化剂失活;同时,自由胺对氧化剂和亲电试剂的敏感性易引发副反应。这些问题的存在使得利用TDG策略进行胺类化合物C—H官能团化的发展滞后于醛酮体系。尽管如此,由于胺类化合物的重要性,自2016年开始

至现在的近十年间化学家成功设计了多种新型瞬态导向基,在胺类底物的选择性碳氢官能团化反应中取得突破性进展(图式2c)。

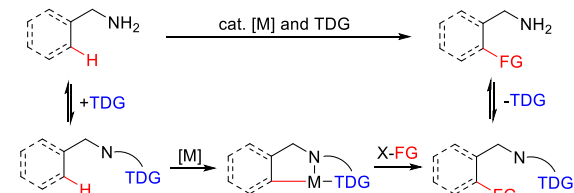
a. Native-amine-directed strategy



b. Amine-derived directing-group strategy



c. Transient-directing-group strategy



图式2 过渡金属催化胺类底物的C—H官能团化

Scheme 2 Transition metal-catalyzed C—H functionalization of amines

由于前期有关TDG导向的胺类化合物C—H官能团化反应报道较少,在一些关于碳氢活化反应的综述中,仅将其作为一小部分内容被纳入文中,并且没有涵盖至今所有的相关研究^[15,17,20,25-27,30-32]。最近因TDG策略的优势与重要性,相关研究性报道日益增多,凸显出巨大的发展潜力,因此亟需一篇专门且全面的综述概括进展并进行前瞻性展望。新型瞬态导向基的开发是该领域核心,一种新型瞬态导向基的出现往往带动一系列相关反应的发展。本文从TDG开发的新视角出发,系统总结适用于胺类C—H官能团化的瞬态导向基的结构特征、适用的反应类型及作用机制,深入分析研究局限性并展望未来趋势,为后续新型瞬态导向基的设计与胺类化合物C—H官能团化研究提供理论参考与创新启示。

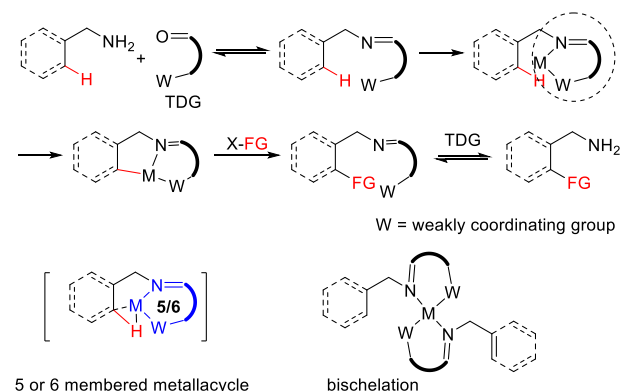
2 瞬态导向基的类型和设计思路

理想的TDG应具备双重功能:一方面能够高效动态地与底物胺结合与解离,另一方面可引导过渡

金属精准活化目标C—H键。

在目前已开发的用于胺底物C—H官能团化的TDG中,醛酮类化合物表现尤为突出,这主要得益于其独特的化学特性:羰基与底物氨基通过可逆的亲核加成-消除反应脱水形成亚胺,该过程既能原位构建导向基团,又能在反应后自发解离。此外,醛酮类化合物还具有以下显著优势:(1)自然界中分布广泛且结构多样性丰富,为筛选合适的TDG提供了丰富的资源;(2)可通过引入不同电子和空间性质取代基进行骨架修饰,精细调控TDG的反应性能。

TDG除需具备与底物可逆结合的能力外,更重要的是能够引导过渡金属选择性切断目标C—H键。TDG首先通过与胺底物形成亚胺键,以亚胺氮原子作为一个配位点与金属催化剂螯合。为实现反应区域选择性,TDG分子通常还需含另一配位基团,与过渡金属形成刚性较强的双齿螯合模式(五元或六元环结构),将过渡金属定向引导至胺分子特定C—H键附近,从而实现区域选择性的惰性C—H键的高效活化与官能团化。在TDG与胺形成的亚胺中间体中,若两个配位点均为强配位,易与过渡金属形成双配合物,导致催化剂失活^[33]。因此,在设计TDG时,除通过TDG羰基与胺形成的亚胺键为过渡金属提供一个配位点外,另一配位点通常为弱配位基团,如羧基、酚羟基、磺酰胺、醚等,从而形成有效配位模式的TDG进行反应(图式3)。



图式3 醛酮类TDG导向的胺类化合物C—H官能团化反应
Scheme 3 Aldehyde/ketone-based TDG-directed C—H functionalization of amines

在2016年,葛海波课题组、余金权课题组、董广彬课题组分别独立开发了乙醛酸、2-羟基烟醛、喹啉-8-甲醛作为TDG,实现了脂肪胺的 γ -C(sp^3)-H芳基化反应,正式拉开了TDG导向的胺类化合物C—H

官能团化反应的序幕。迄今为止,已经发展出用于胺类化合物 C—H 官能团化的 TDG 包括:乙醛酸类 TDG、水杨醛类 TDG、2-羟基烟醛、氮杂芳基甲醛类 TDG、2-苯甲酰-4-氯三氟甲磺酰苯胺、缩醛类 TDG、二氧化碳以及新戊醛。其中,绝大部分 TDG 通过双齿配位与过渡金属络合,但也有极少数通过三齿配位的 TDG 如二乙氧基乙基脯氨酸,以及单齿配位的 TDG 如二氧化碳和新戊醛(图式4)。

3 TDG 导向的胺类化合物 C—H 官能团化反应

3.1 乙醛酸类 TDG 导向的胺类化合物 C—H 官能团化反应

乙醛酸作为一种具有羧基和羰基双官能团的化合物,其羰基可与胺类底物的氨基形成动态亚胺键,而羧基与金属中心形成弱配位键,通过形成五元螯合金属环引导过渡金属催化剂定位于胺分子的特定 C—H 键。

2016 年,葛海波课题组^[34]报道了水合乙醛酸作为瞬态导向基,钯催化游离脂肪胺的 γ -C(sp³)-H 芳基化反应(图式5)。该反应仅需要催化量的 TDG 即可顺利进行。通过形成[5,5]-双环钯中间体实现高选择性的 γ -甲基的 C(sp³)-H 键活化。反应体系可兼容不同结构脂肪伯胺,对于环状 γ -亚甲基 C—H 也能反应,但对于非环状的 γ -亚甲基 C—H 则不反应,同时对于各种含有吸电子基或供电子基的芳基碘化物均能兼容。反应机理表明:首先底物伯胺与乙醛酸 TDG 的醛基经酸催化生成亚胺中间体 I,其 α -亚氨基羧酸通过双齿配位与钯络合形成中间体 II,随后经协同金属化-去质子化(CMD)机理切断 γ -C(sp³)-H 键生成[5,5]-环钯中间体 III,中间体 III 与芳基碘化物氧化加成生成中间体 IV,之后通过还原消除得到芳基化产物,最后乙醛酸原位解离生成自由胺,乙醛酸和再生的钯催化剂进入下一催化循环(图式6)。

在上述研究中,葛海波课题组利用乙醛酸 TDG 实现了游离脂肪胺的 γ -甲基-C(sp³)-H 芳基化,但未对更远程的 δ -C(sp³)-H 芳基化展开研究。鉴于含 δ -芳基胺在药物分子中的重要性,2018 年,余金权课题组^[35]开发了以邻甲氧基苯甲酰甲酸作为 TDG、钯催化游离脂肪胺的 δ -甲基-C(sp³)-H 芳基化反应(图式7)。当脂肪胺同时含有 γ -C—H 和 δ -C—H 键时,作者认为钯与不同结构 TDG 配位形成的螯合环大小与 C(sp³)-H 键活化后生成的环钯中间体环

的大小存在特定匹配关系:当使用与钯螯合形成六元环的 TDG 时,反应倾向于生成动力学有利的 [6,5]-双环钯中间体,从而活化 γ -C(sp³)-H 键;反之,若过渡金属与 TDG 形成五元环,则反应倾向通过 [5,6]-双环钯中间体切断 δ -C(sp³)-H 键。作者意识到由于乙醛酸与胺结合后可与钯配位形成五元环,因此有可能利用此种类型的 TDG 可经 [5,6]-双环钯中间体实现 δ -C(sp³)-H 键的活化。经筛选不同乙醛酸衍生物后,确定邻甲氧基苯甲酰甲酸为最优 TDG,且通过加入 2-硝基吡啶酮配体促进反应,能以 60% 产率获得 δ -C(sp³)-H 芳基化产物。该反应兼容性良好,芳基碘与杂芳基碘均能兼容,含链状或环烷烃的脂肪胺作为底物时,需在 γ 位含 1~2 个烷基。值得注意的是,即便胺底物中存在高反应性的 γ -苄基 C—H 键,该催化体系仍能高选择性活化远端 δ -C(sp³)-H 键。

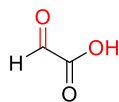
3.2 水杨醛类 TDG 导向的胺类化合物 C—H 官能团化反应

水杨醛及其衍生物具备良好的商业可得性、合成与衍生化简便的优势。从结构上看,水杨醛在苯环上含有相邻的醛基和弱酸性的羟基,其醛基与伯胺缩合生成的水杨醛亚胺,亚氨基氮和酚羟基氧通过双齿配位与金属螯合形成六元环螯合物。由于苯环存在,该螯合物中双齿配体的刚性骨架能将金属精准定位至胺类底物的特定 C—H 键使其活化,实现高区域选择性的官能团化反应^[36-38]。基于上述特性,以水杨醛类化合物作为 TDG 已成功实现脂肪胺的 C—H 芳基化、氧化及芳香胺的炔基化反应。

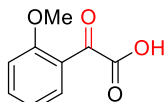
2017 年,Murakami 课题组^[38]报道了以 3,5-二叔丁基水杨醛为瞬态导向基,实现了钯催化游离伯胺的 γ -甲基-C(sp³)-H 芳基化反应(图式8)。在该体系中,3,5-二叔丁基水杨醛的 3-位叔丁基是反应能够顺利进行的关键。在形成的螯合配合物 I 中,叔丁基起到“支撑效应(Buttressing effect)”,限制胺分子仲丁基链自由旋转的空间,并通过协同金属化-去质子化(CMD)机制将其置于适合金属化的构象中。此外,3-位叔丁基的存在能够有效抑制无活性的双亚胺钯配合物 IV 的生成,避免催化剂失活,从而维持催化循环的进行。底物拓展研究显示:对于胺底物,其 α 位需含有一个烷基才能反应,这可能由于 α 位取代基的位阻效应可促进五元钯环的形成,从而使反应顺利进行。

作者提出了该反应的机理(图式9):伯胺与水杨醛经脱水缩合形成亚胺中间体,该中间体通过酚

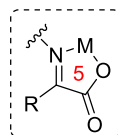
Glyoxylic acid-type TDGs



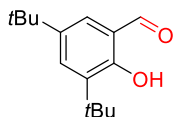
Ge, 2016, Pd(OAc)₂
γ-C(sp³)-H arylation



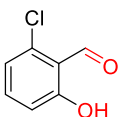
Yu, 2018, Pd(OAc)₂
δ-C(sp³)-H arylation



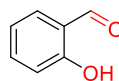
Salicylaldehyde-type TDGs



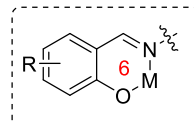
Murakami, 2017, Pd(OAc)₂
γ-C(sp³)-H arylation



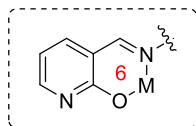
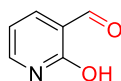
Yu, 2018, Pd(OAc)₂
γ-C(sp³)-H arylation



Hartwig, 2020, Pd(OAc)₂, β-C(sp³)-H oxygenation
Fan and Liu, 2025, NiCl₂, γ-C(sp²)-H alkynylation
2025, NiCl₂, γ-C(sp²)-H alkynylation/hydroamination

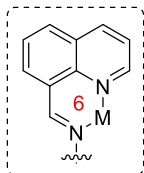
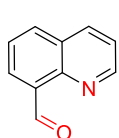


2-Hydroxynicotinaldehyde TDG

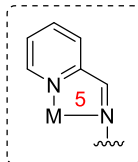
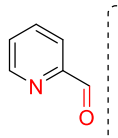


Yu, 2016, Pd(OAc)₂, γ-C(sp³)-H arylation;
2020, Pd(OAc)₂, γ-C(sp³)-H fluorination;
2020, Pd(OAc)₂, γ-C(sp³)-H oxygenation
Kamenecka, 2016, Pd(OAc)₂, γ-C(sp³)-H/C(sp²)-H arylation
Wang, Pd(OAc)₂/Pd(PhCN)₂Cl₂, γ-C(sp³)-H arylation
Messaoudi, 2023, Pd(OAc)₂, γ-C(sp³)-H arylation
Bull, 2023, Cu(OAc)₂, γ-C(sp³)-H sulfonylation

Azaaryl formaldehyde-type TDGs

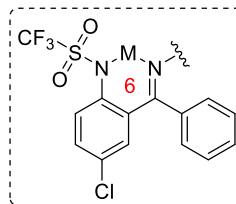
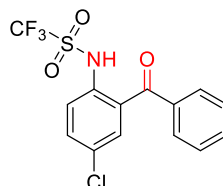


Dong, 2016, Pd(OAc)₂
γ-C(sp³)-H arylation



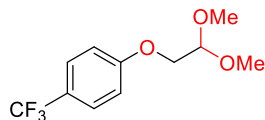
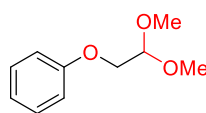
Zhang, 2025, Cu(OAc)₂
γ-C(sp²)-H thiolation

2-benzoyl-4-chlorotrifluoromethanesulfonyl aniline TDG

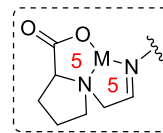
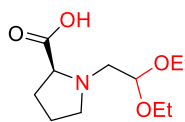
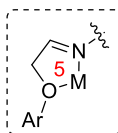


Fan and Liu, 2024, Pd(OAc)₂
mono-γ-C(sp³)-H/C(sp²)-H arylation

Acetal-type TDGs

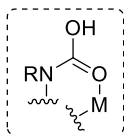


Bull, 2018, Pd(OPiv)₂, γ-C(sp³)-H arylation



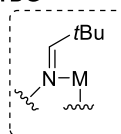
Sharma, 2023, Pd(OAc)₂, γ-C(sp²)-H arylation

Carbon dioxide TDG



Young, 2018, Pd(OAc)₂, γ-C(sp³)-H arylation
2019, Pd(OAc)₂, γ-C(sp²)-H arylation

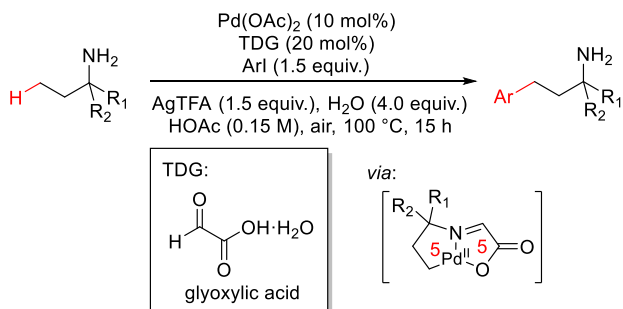
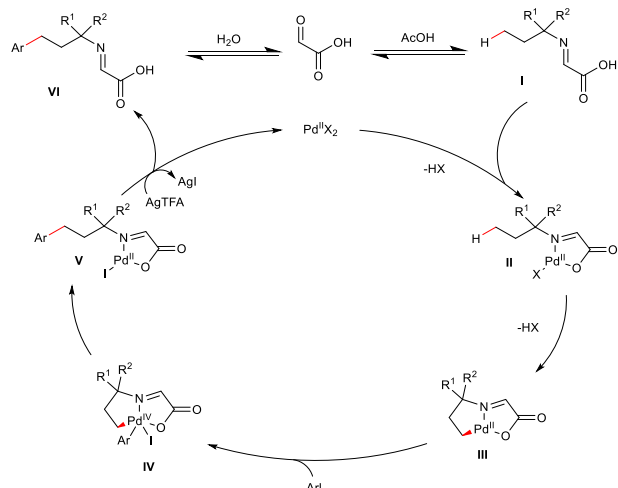
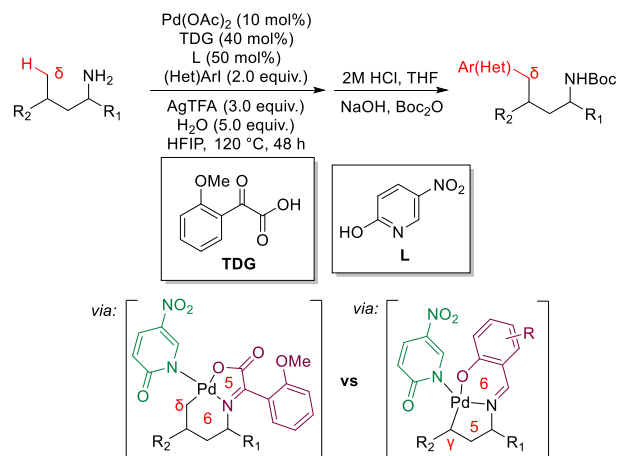
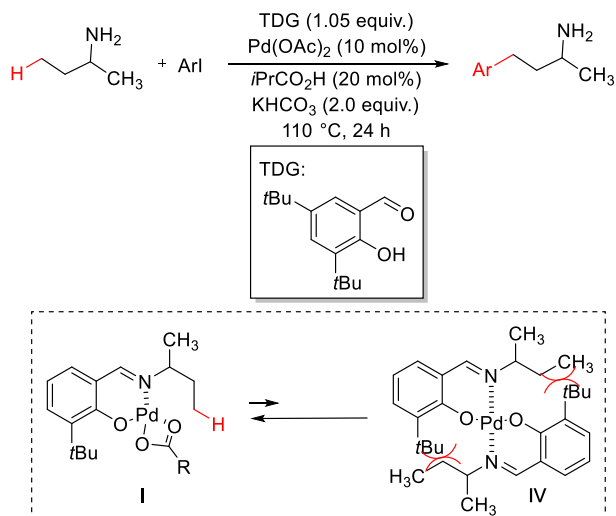
Neovaleraldehyde TDG



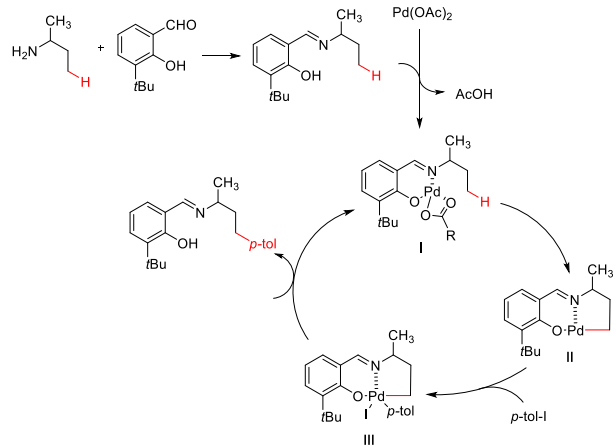
Cong, 2023, [Cp*IrCl₂]₂
γ-C(sp²)-H alkynylation

图式4 应用于胺类化合物C—H官能团化的瞬态导向基团

Scheme 4 Transient directing groups for C—H functionalization of amines

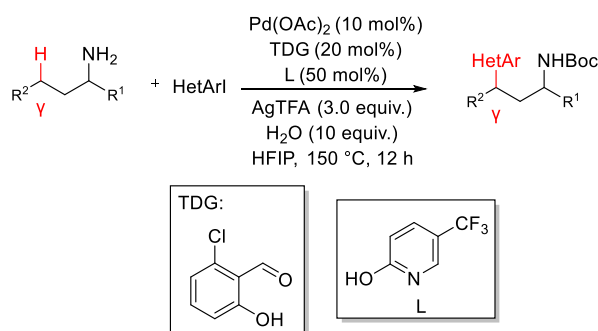
图式5 乙醛酸导向的钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H芳基化^[34]Scheme 5 Glyoxylic acid-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[34]图式6 乙醛酸导向的钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H芳基化反应机理^[34]Scheme 6 Mechanism of glyoxylic acid-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[34]图式7 芳基乙醛酸导向钯催化游离胺 δ -C(sp³)-H芳基化^[35]Scheme 7 Arylglyoxylic acid-directed palladium-catalyzed δ -C(sp³)-H arylation of free amines^[35]图式8 3,5-二叔丁基水杨醛导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H芳基化^[38]Scheme 8 3,5-Di-*tert*-butylsalicylaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[38]

羟基与亚胺氮双齿配位钯中心,形成六元环螯合物I,在3-位叔丁基的位阻引导下,钯中心通过CMD机制活化 γ -C(sp³)-H键,生成环钯中间体II,随后,芳基碘化物经氧化加成形成中间体III,最终通过还原消除构建C-C键并释放 γ -芳基化产物,同时钯催化剂再生进入下一催化循环。

图式9 水杨醛衍生物导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H芳基化反应机理^[38]Scheme 9 Mechanism of salicylaldehyde derivative-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[38]

2018年,余金权课题组^[35]开发了6-氯水杨醛TDG和吡啶酮配体的协同体系,实现了钯催化脂肪伯胺 γ -亚甲基C(sp³)-H的杂芳基化反应(图式10)。吡啶酮配体在该体系中发挥多重关键作用:其一,通过适度配位有效稳定钯催化剂,避免其与底物中

潜在的催化剂中毒官能团如芳杂环作用而失活;其二,与TDG协同调控反应选择性,引导钯中心精准识别目标C—H键;其三,作为内部碱降低C—H键活化能垒,促进C—H键断裂。在吡啶酮配体辅助下,该体系可兼容吡啶、噻吩、嘧啶、喹啉、苯并吡嗪、苯并噻唑、苯并嘧啶等多种杂芳基碘化物。对于胺底物,能高效实现环状胺的 γ -亚甲基芳基化,即使当底物同时含有 δ -C(sp³)-H键时,仍对 γ -亚甲基C(sp³)-H键保持高度的官能团化选择性。

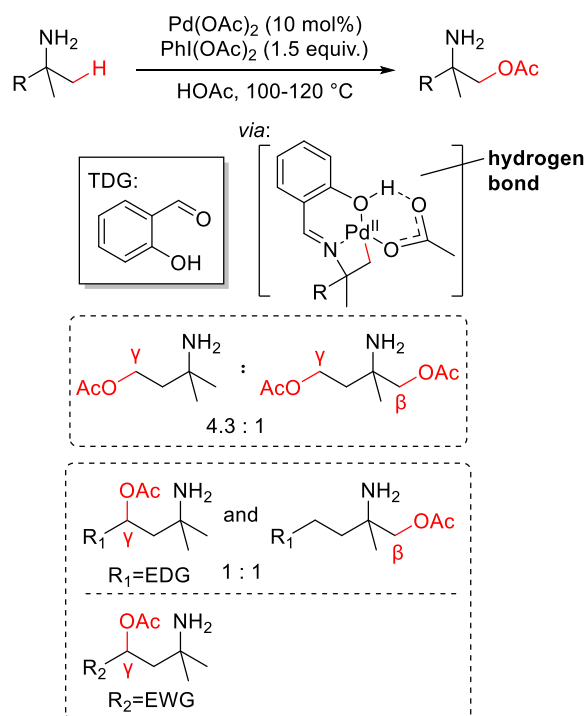


图式 10 6-氯水杨醛导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H芳基化^[35]

Scheme 10 6-Cl-Salicylaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[35]

2020年,Hartwig课题组^[39]以水杨醛为瞬态导向基团,实现了钯催化游离胺的 β -C(sp³)-H乙酰氧基化反应(图式 11)。该反应通过形成一个罕见的四元环钯中间体实现 β -C(sp³)-H键的活化。在C—H键活化步骤中,通常形成稳定的五元或六元金属环中间体,进而实现胺 γ 或 δ 位C—H键官能团化。而四元环中间体由于环张力的作用,在动力学和热力学上处于劣势,导致烷基胺衍生物的 β -C—H键官能团化极为困难。为探究四元环形成的原因,作者经DFT计算表明,在水杨醛的羟基氧和配位乙酸的羟基之间存在的分子内氢键是稳定四元环钯中间体的关键因素。反应具有良好的兼容性,含烷基醚、硅醚、酯基等多种取代基的叔碳氨基化合物均以中等产率获得 β -乙酰氧基化产物。反应的区域选择性和产率与烷基结构密切相关:当底物同时含有 γ -甲基和 β -甲基C—H键时,乙酰氧基化优先通过五元钯环中间体发生在 γ -甲基位点;而当存在 γ 位亚甲基和 β 位甲基时,反应位点取决于 γ -亚甲基上取代基的电子性质,吸电子基团倾向于引导反应发生在酸性更强的 γ -亚甲基位点。

基于瞬态导向基的胺类C—H键官能团化反应

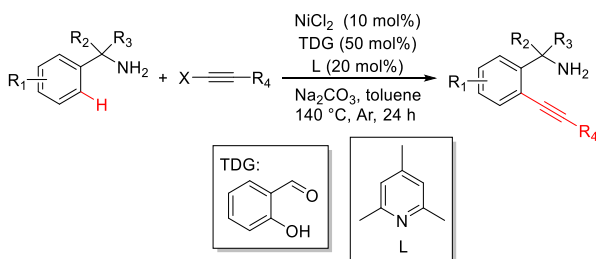


图式 11 水杨醛导向钯催化游离胺 β -C(sp³)-H氧化^[39]

Scheme 11 Salicylaldehyde-directed palladium-catalyzed β -C(sp³)-H oxidation of free amines^[39]

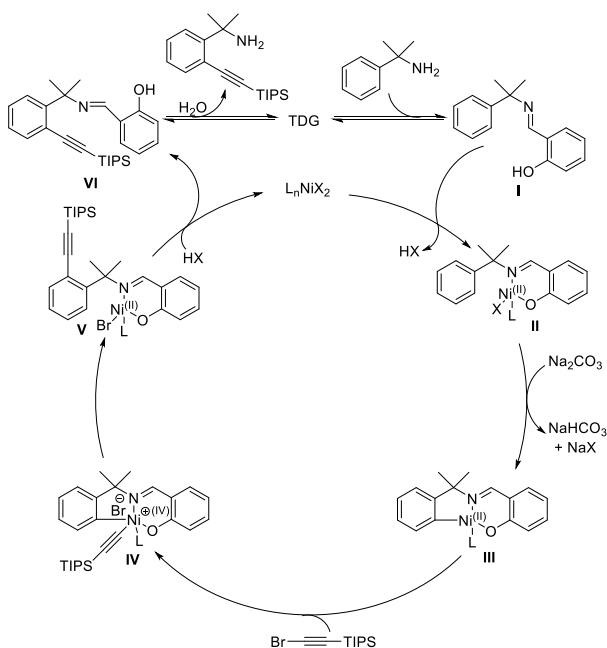
大多依赖4d/5d贵金属催化剂如钯、铑,其中钯催化占据主导地位。尽管其催化性能优异,但高昂成本与稀缺性限制了实际应用。镍作为3d过渡金属,凭借低价、低毒和储量丰富等优势,在C—H键活化领域展现出显著潜力,成为替代贵金属催化体系的理想选择。2025年,范士明、刘守信课题组^[40]以水杨醛为瞬态导向基,实现了镍催化游离苄胺的 γ -C(sp²)-H炔基化反应(图式 12)。在条件优化中发现,水杨醛作为瞬态导向基的效果最佳,且加入配体2,4,6-三甲基吡啶能够显著提高反应产率。该反应具有良好的兼容性,当苄胺苯环上含有不同电子性质的取代基如卤素、烷基、苯基等,反应均能顺利进行。含有杂环(如吡啶、呋喃、噻吩、苯并-1,4-二氧六环)的底物也能被兼容。在氨基 α 位含有不同取代基的底物均可顺利转化。最后对炔基化试剂进行研究,发现炔基上含有不同硅烷保护基、苯基和叔丁基时,反应也能兼容。

自由基捕获实验显示该反应不涉及自由基路径,其可能经历Ni(II)/Ni(IV)催化循环(图式 13): TDG首先与胺形成亚胺中间体I,经Ni(II)配位和去质子化生成中间体II,随后发生 γ -C(sp²)-H活化形成镍环中间体III,TIPS保护的炔基溴经氧化加成生成Ni(IV)中间体IV,最终经还原消除得到目标产



图式 12 水杨醛导向镍催化游离苄胺 γ -C(sp²)-H 炔基化^[40]

Scheme 12 Salicylaldehyde-directed nickel-catalyzed γ -C(sp²)-H alkylation of free benzylamines^[40]



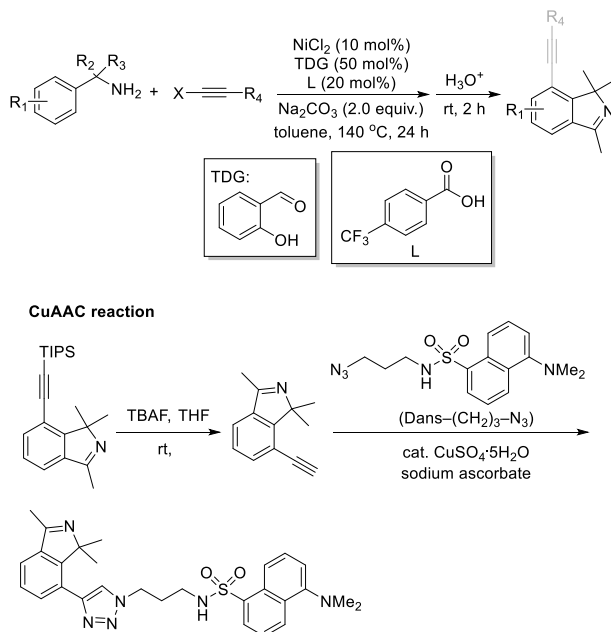
图式 13 水杨醛导向镍催化游离苄胺 γ -C(sp²)-H 炔基化反应机理^[40]

Scheme 13 Mechanism of salicylaldehyde-directed nickel-catalyzed γ -C(sp²)-H alkylation of free benzylamines^[40]

物并再生 Ni(II) 催化剂。

异吲哚类化合物在药物化学、天然产物和材料科学中具有重要的应用^[41-43]。在镍催化游离苄胺的 γ -C(sp²)-H 炔基化反应^[40]成功的基础上,范士明、刘守信课题组^[44]以水杨醛为瞬态导向基,进一步开发了镍催化游离苄胺的 γ -C(sp²)-H 炔基化/氢胺化串联反应,成功实现了取代的 1*H*-异吲哚的构建(图式 14)。研究发现,三氟甲基苯甲酸配体是串联反应顺利发生的关键因素:三氟甲基苯甲酸配体不仅能够高效促进 γ -C(sp²)-H 炔基化的生成,而且是促进后续氢胺化反应发生的关键。此外,TDG 策略的使用导致反应能够产生炔基化的自由胺中间体,为后续氢胺化反应能够顺利发生提供了物质基

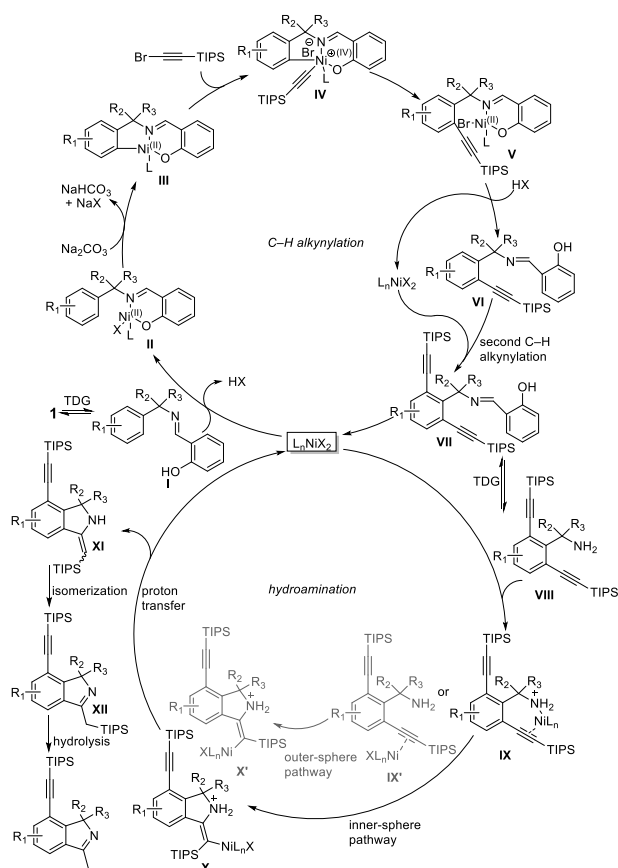
础,这也是共价导向基所不具备的优势。当苄胺底物邻位无取代基时,反应能够发生苄胺邻位 C(sp²)-H 双炔基化,进而得到炔基取代的 1*H*-异吲哚衍生物。1*H*-异吲哚上的炔基可以作为锚定点通过铜催化的叠氮化物-炔环加成反应(CuAAC reaction)引入其他基团,进而制备含有异吲哚的相关功能性分子。



图式 14 水杨醛导向镍催化游离苄胺串联 γ -C(sp²)-H 炔基化/氢胺化及其 CuAAC 反应^[44]

Scheme 14 Salicylaldehyde-directed nickel-catalyzed cascade γ -C(sp²)-H alkylation/hydroamination of free benzylamines and CuAAC reaction^[44]

作者提出了该串联反应的可能机理(图式 15): TDG 首先与底物胺 1 缩合形成亚胺中间体 I。随后,胺 I 通过镍的配位和去质子化得到中间体 II,经 C(sp²)-H 活化,形成镍环中间体 III,III 与 TIPS 保护的溴代炔发生氧化加成得到中间体 IV,再经还原消除生成中间体 V,V 质子化后生成炔基化亚胺 VI 并再生镍催化剂,随后,发生二次炔基化以生成双炔基化亚胺中间体 VII,VII 经水解释放游离胺 VIII。VIII 进入第二催化循环,在镍催化剂作用下发生分子内氢胺化,该步骤存在两种可能的机理途径:一种是将炔插入金属-胺配位键中(内球途径:IX-X),另一种为胺与配位炔的亲核加成(外球途径:IX'-X')。随后发生质子转移,释放烯胺 XI 并再生镍催化剂。烯胺 XI 异构化为环状亚胺 XII。最后,中间体 XII 在酸性条件下水解得到所需产物。



图式 15 水杨醛导向镍催化游离苄胺串联 γ -C(sp²)-H 炔基化/氢胺化反应机理^[44]

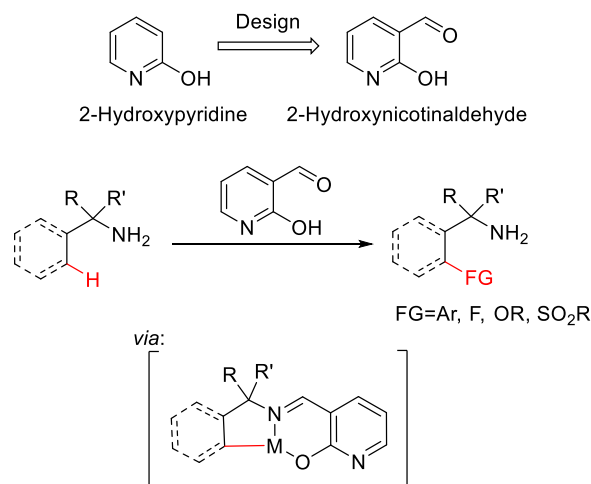
Scheme 15 Mechanism of salicylaldehyde-directed nickel-catalyzed cascade γ -C(sp²)-H alkynylation/hydroamination of free benzylamines^[44]

3.3 2-羟基烟醛作为TDG导向的胺类化合物C—H官能团化反应

2-羟基烟醛是目前应用最为广泛的瞬态导向基。其设计灵感源于2-羟基吡啶(2-吡啶酮)配体,该配体与羧基在与过渡金属配位的模式上具有相似性,因此可作为羧基的替代物,模拟TDG中羧基的弱配位,有效避免过渡金属催化剂失活^[33,45]。同时,2-羟基烟醛兼具类似水杨醛的刚性骨架,能够通过六元环刚性结构将过渡金属精准定位至目标C—H键并实现活化。目前,基于2-羟基烟醛的TDG已成功应用于胺类化合物的C—H芳基化、氟化、氧化及铜催化磺酰化等多种类型反应(图式16)。

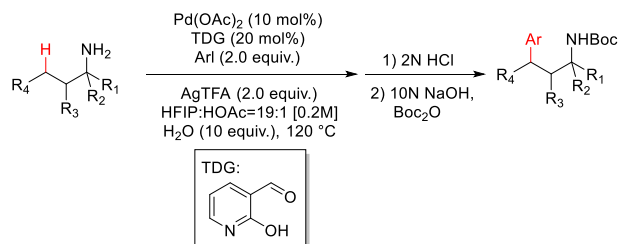
2016年,余金权课题组^[33]以2-羟基烟醛为瞬态导向基,实现了钯催化游离伯胺的 γ -C(sp³)-H芳基化反应(图式17)。反应对各类含吸电子和供电电子取代基的芳基碘及杂环芳基碘化物展现出优异的兼容性,而且对无 α -取代基的伯胺、环状亚甲基

化学进展, 2026, 38(5): 870~887



图式 16 2-羟基烟醛瞬态导向基的设计和應用

Scheme 16 The design and application of 2-hydroxynicotinaldehyde as a TDG



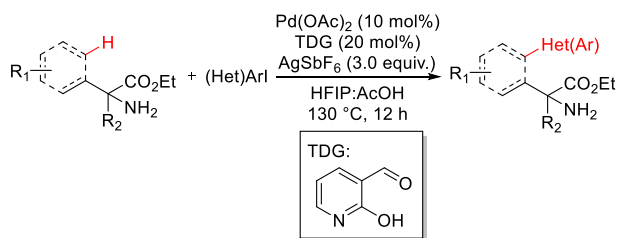
图式 17 2-羟基烟醛导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H 芳基化^[33]

Scheme 17 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[33]

胺及非环状亚甲基胺的 γ -C(sp³)-H芳基化也能兼容,产率最高达91%。值得注意的是,催化剂和瞬态导向基负载可以分别降低到2%和4%,这一结果充分证明了这种新设计的瞬态导向基的高效性。

2018年,Kamenecka课题组^[46]以2-羟基烟醛为瞬态导向基,实现了钯催化游离氨基酯的 γ -C(sp³)-H和 γ -C(sp²)-H位点选择性芳基化反应(图式18)。研究发现:当使用乙醛酸和水杨醛类TDG时反应效果极差,但2-羟基烟醛表现出高效的反应性能。该反应具有广泛的底物适用性,包括 α -和 β -氨基酯、氨基单羧酸酯和氨基双羧酸酯在内的多种游离氨基酯,均可与各类芳基和杂芳基碘试剂反应,从而能够以易得的原料快速合成高价值的非天然氨基酸。

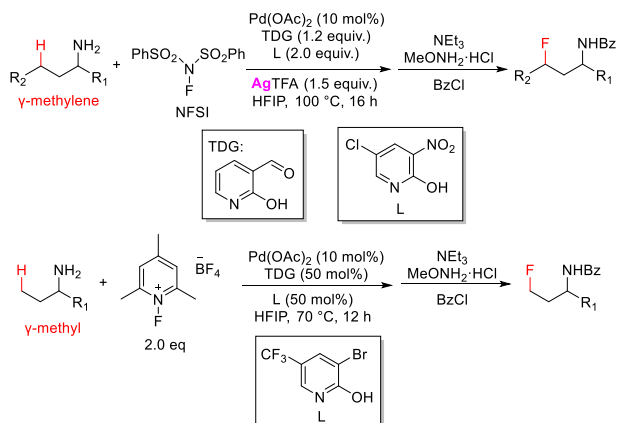
含氟药物在当今药物中占有相当大的比重,在药物分子中引入氟可调节分子构象、亲脂性及代谢稳定性,是药物结构改造的一种重要途径^[47-48]。胺作为药物中重要的结构单元,研究胺的C—H氟化



图式 18 2-羟基烟醛导向钯催化游离氨基酯 γ -C(sp³)-H 和 γ -C(sp²)-H 芳基化^[46]

Scheme 18 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H and γ -C(sp²)-H arylation of free amino esters^[46]

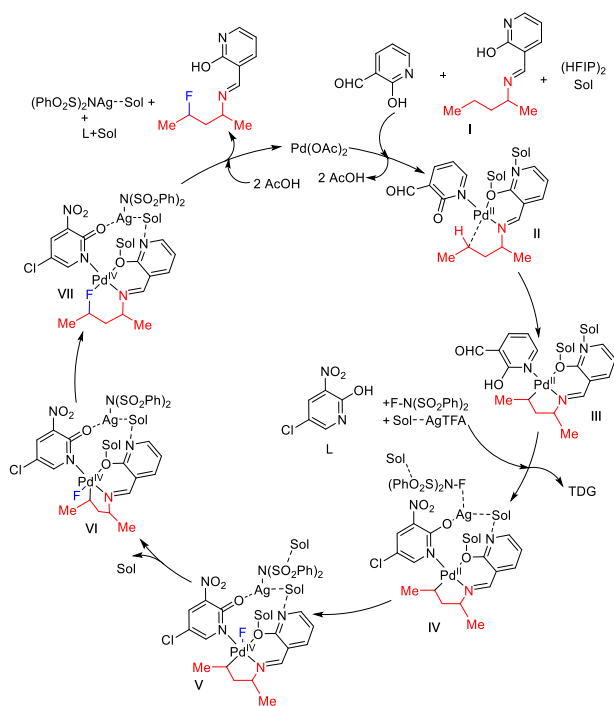
具有重要意义。2020年,余金权课题组^[49]报道了以2-羟基烟醛为瞬态导向基,通过钯催化实现游离胺的 γ -C(sp³)-H 氟化反应(图式 19)。在条件优化中,使用结构上仅与2-羟基烟醛相差一个N原子的水杨醛作为TDG时,反应几乎不进行,这表明二者对反应的影响差异显著。研究发现以5-氯-3-硝基吡啶酮为配体,*N*-氟代双苯磺酰胺(NFSI)为氟化试剂,且加入三氟乙酸银添加剂时,氟化反应可高效地发生于胺的 γ -亚甲基-C(sp³)-H 键;而当以3-溴-5-三氟甲基-2-吡啶酮为配体,*N*-氟-2,4,6-三甲基吡啶四氟硼酸盐为氟化试剂,且无银盐添加剂时,氟化反应能够专一性地作用于胺的 γ -甲基-C(sp³)-H 键。DFT 计算研究表明,亚甲基氟化的决速步骤为氧化加成,而甲基氟化的决速步骤为 C-H 活化;银盐是调控反应位点选择性的关键因素,银的参与可降低亚甲基氟化的能垒跨度,相反却会导致甲基氟化的能垒跨度升高,从而实现两类 γ -C(sp³)-H 键的差异化活化。



图式 19 2-羟基烟醛导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H 氟化^[49]

Scheme 19 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H fluorination of free amines^[49]

作者提出 γ -亚甲基-C(sp³)-H 氟化反应的可能机理(图式 20):胺底物与TDG形成的亚胺 **I** 与 Pd 配位,生成螯合物 **II** 并促进 γ -C(sp³)-H 活化。DFT 计算结果表明,当TDG作为配体时 C-H 断裂能垒最低。形成的环钯中间体 **III** 经配体交换后与 Ag⁺ 和 NFSI 配位,生成低能量中间体 **IV**。随后 Pd (II) 通过吡啶酮配体辅助的双金属过渡态对 N-F 键氧化加成,生成 Pd(IV) 中间体 **V**。配体轴向-赤道互换使中间体 **V** 转化为 **VI**,最终经还原消除生成氟化产物 **VII**。该过程中吡啶酮配体展现出双重作用:既作为乙酸盐替代物促进 C-H 断裂,又在氧化加成中发挥双金属协同作用。

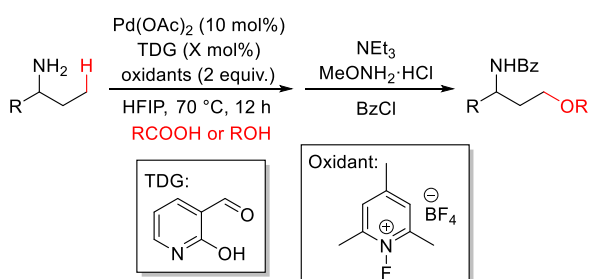


图式 20 2-羟基烟醛导向钯催化游离胺 γ -亚甲基-C(sp³)-H 氟化反应机理^[49]

Scheme 20 Mechanism of 2-hydroxynicotinaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -methylene-C(sp³)-H fluorination of free amines^[49]

2020年,余金权课题组^[50]同样以2-羟基烟醛为瞬态导向基团,实现了钯催化游离胺的 γ -C(sp³)-H 酰氧基化和烷氧基化反应(图式 21)。该反应以 *N*-氟代-2,4,6-三甲基吡啶四氟硼酸盐为氧化剂,以有机酸或醇作为亲核体,可在脂肪胺 γ 位引入酰氧基和烷氧基。研究表明,含 α -烷基的胺和无取代基的脂肪胺均适用于该反应,并且能兼容多种芳基、杂芳基及脂肪酸类试剂和伯醇、仲醇、叔醇类试剂,但杂芳基酸需较高 TDG 负载量以防止催化剂中毒。

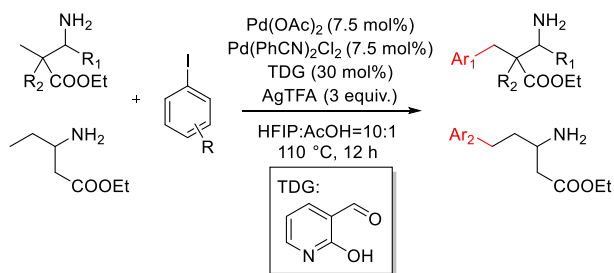
值得注意的是,一些重要的天然产物和药物如布洛芬(Ibuprofen)、伊索克酸(Isozepam)、芬布芬(Fenbufen)、石胆酸(Lithocholic Acid)均可作为偶联试剂进行反应,为药物的后期官能团化(Late-stage functionalization, LSF)修饰提供了一种新途径。



图式 21 2-羟基烟醛导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H 氧化^[50]

Scheme 21 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H oxidation of free amines^[50]

β -氨基酸作为多种肽、类肽、蛋白质、抗生素和其他生物活性化合物的重要功能部分,在制药、农业化学和医疗保健行业中的应用日益广泛^[51-53]。2020年,王江课题组^[54]报道了以2-羟基烟醛为瞬态导向基团,通过钯催化实现 β^2 -氨基酯和 β^3 -氨基酯的 γ -C(sp³)-H芳基化反应(图式22)。在条件优化中发现,双钯协同催化剂(Pd(OAc)₂/Pd(PhCN)₂Cl₂)可以有效提高反应产率。 β^2 -氨基酯和 β^3 -氨基酯底物能与多种芳基碘化物以及杂芳基碘反应,但邻位甲基取代的芳基碘因位阻难以兼容。



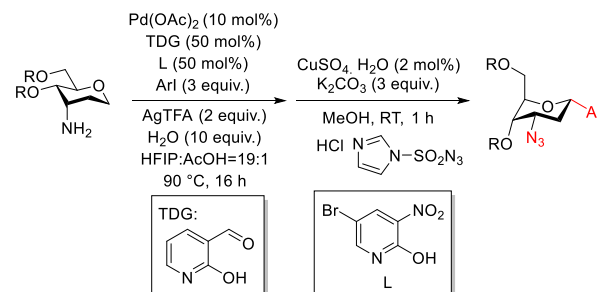
图式 22 2-羟基烟醛导向钯催化 β^2 -氨基酯和 β^3 -氨基酯的 γ -C(sp³)-H芳基化^[54]

Scheme 22 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of β^2 - and β^3 -amino esters^[54]

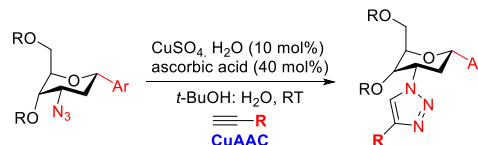
芳基C-糖苷作为天然产物和药物分子的重要骨架,因其抗酶解和抗水解特性在药物研发中备受关注^[55-56]。2023年,Messaoudi课题组^[57]报道了以2-羟基烟醛为瞬态导向基,钯催化3-氨基糖的 γ -C(sp³)-H键芳基化反应(图式23)。该反应的关键

在于吡啶酮配体的协同作用,含强吸电子取代基的5-溴-3-硝基吡啶酮配体显著提升了反应效率,这与余金权课题组所提出的2-羟基烟醛和吡啶酮配体的组合能够进一步提高反应效率的理论一致^[35],尤其是对于含杂原子的底物,配体能够稳定金属催化剂,防止其中毒。值得注意的是,反应采用“芳基化-叠氮化”一锅法,将原位生成的氨基糖苷中间体转化为叠氮化物,进一步通过CuAAC反应高效构建C3-三唑并C-糖苷,显著提升了分子复杂性,为药物分子骨架的多样性修饰提供了实用工具。

γ -C(sp³)-H arylation of 3-aminosugars



CuAAC reaction



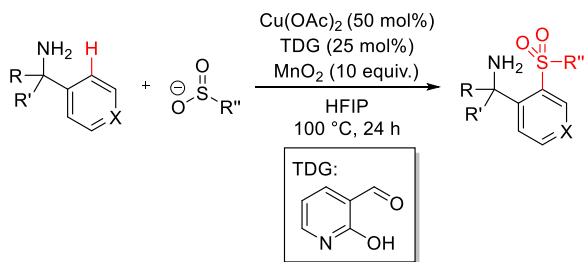
图式 23 2-羟基烟醛导向钯催化3-氨基糖的 γ -C(sp³)-H键芳基化及其CuAAC反应^[57]

Scheme 23 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of 3-aminosugars and CuAAC reaction^[57]. Copyright 2023, Royal Society of Chemistry

2023年,Bull课题组^[58]以2-羟基烟醛为瞬态导向基团,实现了铜催化的苄胺 γ -C(sp²)-H磺酰化反应(图式24)。此方法利用廉价乙酸铜与二氧化锰的协同催化体系构建C—S键,其中二氧化锰起到氧化剂和碱的双重作用。该方法对多种芳基及烷基的磺酸盐,以及多取代苄胺均能兼容。DFT计算表明,瞬态导向基能够通过降低基于CMD的C—H活化步骤能垒促进铜环中间体形成,随后经磺酰基自由基历程完成转化。该策略为含硫胺类化合物合成提供原子经济路径,推动3d金属在瞬态导向策略中的可持续应用。

3.4 氮杂芳基甲醛类TDG导向的胺类化合物C—H官能团化反应

氮杂芳基甲醛类TDG包括喹啉-8-甲醛和吡啶甲醛。这类TDG通过醛基与底物氨基形成可逆亚



图式 24 2-羟基烟醛导向铜催化苄胺 γ -C(sp²)-H 磺酰化^[58]

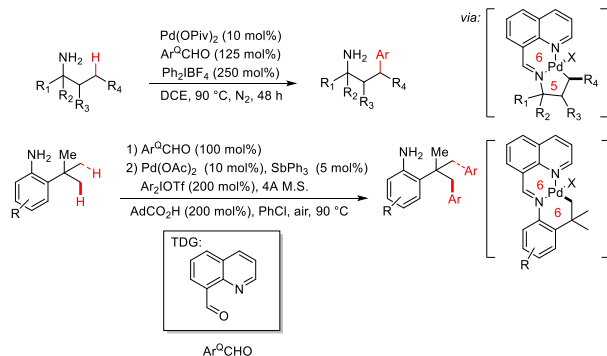
Scheme 24 2-Hydroxynicotinaldehyde-directed copper-catalyzed γ -C(sp²)-H sulfonylation of free benzylamines^[58].

Copyright 2023, American Chemical Society

胺键,亚胺氮和吡啶环上 sp² 杂化的氮原子与过渡金属形成双齿配位,诱导过渡金属靠近并活化目标 C-H 键,完成官能团化反应。

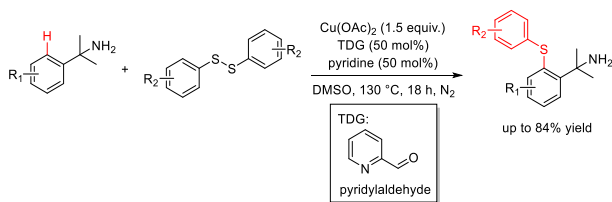
喹啉衍生物因其独特的刚性结构和配位能力,曾作为经典共价导向基广泛应用于 C-H 活化反应。如 8-氨基喹啉(AQ)与羧酸化合物经酰胺键连接,导向过渡金属选择性地切断羧酸化合物的 β -C-H 键^[59]。2016 年,董广彬课题组^[60]开发了利用喹啉-8-甲醛(Ar⁰CHO)为瞬态导向基,实现了钯催化游离脂肪胺的 γ -C(sp³)-H 芳基化(图式 25)。该策略通过喹啉-8-甲醛中的羰基与底物胺中的氨基原位生成亚胺中间体,亚胺 N 和喹啉 N 与钯配位成六元环,随后通过形成[6,5]-双环钯中间体选择性切断脂肪胺 γ -C(sp³)-H 并进行后续芳基化,反应完后喹啉-8-甲醛原位解离得到目标产物。反应能够兼容多种结构的伯、仲、叔烷基胺,还能够对不同结构的环状和非环状亚甲基的 C-H 键以较高的产率进行芳基化,但该反应需使用高活性的二芳基碘鎓盐为芳基化试剂。该体系还成功应用于苯胺衍生物的 δ 位 C(sp³)-H 键芳基化反应,通过形成[6,6]-双环钯中间体选择性切断苯胺衍生物 δ -C(sp³)-H,完成 δ 位芳基化反应。

2025 年,张扬会课题组^[61]报道了一种铜介导的苄胺邻位 C(sp²)-H 硫醇化反应(图式 26)。该方法以吡啶甲醛作为瞬态导向基,实现了高效的 C-S 键构建。通过条件优化确定最佳反应体系为:Cu(OAc)₂ (1.5 equiv) 为催化剂,吡啶甲醛(50 mol%) 为 TDG,吡啶(50 mol%) 为添加剂,在 DMSO 中于 130 °C 下反应。该方法对含甲基、甲氧基、三氟甲基、卤素等取代基的芳香二硫化物及各类苄胺底物均表现出良好兼容性,产率最高达 84%,且 α -位取代的苄胺因空间位阻可实现单硫醇化选择性。



图式 25 喹啉-8-甲醛导向的钯催化游离胺 γ , δ -C(sp³)-H 芳基化^[60]

Scheme 25 Quinoline-8-carbaldehyde-directed palladium-catalyzed γ , δ -C(sp³)-H arylation of free amines^[60]



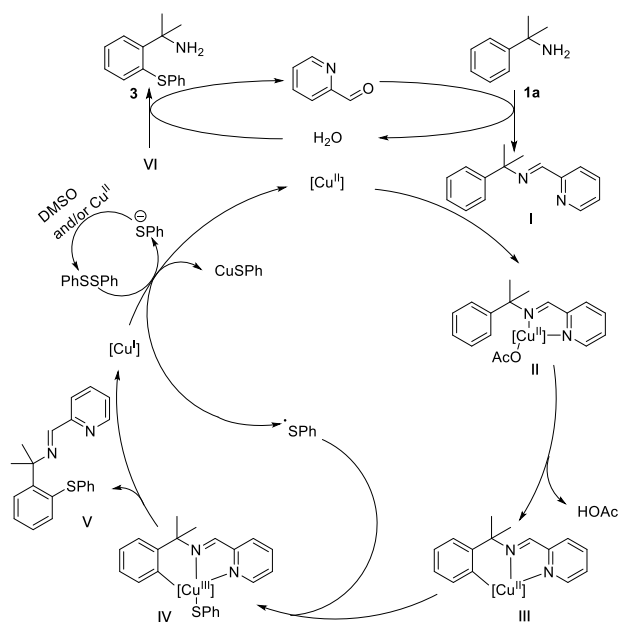
图式 26 吡啶甲醛导向的铜催化苄胺邻位 C(sp²)-H 硫醇化^[61]

Scheme 26 Pyridine formaldehyde-directed copper-catalyzed *ortho*-C(sp²)-H thiolation of benzylamines^[61]

机理研究表明(图式 27),吡啶甲醛(TDG)与苄胺原位缩合生成亚胺中间体 **I**, Cu(II) 与中间体 **I** 配位形成螯合物 **II**, 随后通过 CMD 过程,活化邻位 C(sp²)-H 键,生成环金属化中间体 **III**,二硫化物经单电子氧化生成苯基硫自由基,并将中间体 **III** 中的 Cu(II) 氧化至 Cu(III),形成中间体 **IV**,中间体 **IV** 经还原消除生成硫醇化中间体 **V**,释放 Cu(I),Cu(I) 被二硫化物氧化再生 Cu(II),完成催化循环。

3.5 2-苯甲酰-4-氯三氟甲磺酰苯胺导向的胺类化合物选择性芳基化反应

自然界中大量胺类化合物含多个化学反应活性等价的 γ -C-H 键,如苄胺苯环无取代或仅对位取代时,两个 γ -C(sp²)-H 键化学环境一致;含两个或三个 γ -甲基脂肪胺,其 γ -C(sp³)-H 键化学反应活性也一致。当这些胺进行 γ -C-H 键官能团化时往往生成单、双及多官能团化混合产物,显著降低选择性与效率,这一问题长期制约胺类化合物 C-H 单官能团化反应的高效专一性。2024 年,范士明、刘守信课题组^[62]开发出一种具有有效空间位阻的瞬态导向基 2-苯甲酰-4-氯三氟甲磺酰苯胺,能够实现钯催化游离胺的 γ -C(sp³)-H 和 γ -C(sp²)-H 单



图式 27 吡啶甲醛导向的铜催化苄胺邻位 $C(sp^2)$ -H 硫醇化反应机理^[61]

Scheme 27 Mechanism of pyridine formaldehyde-directed copper-catalyzed *ortho*- $C(sp^2)$ -H thiolation of benzylamines^[61]

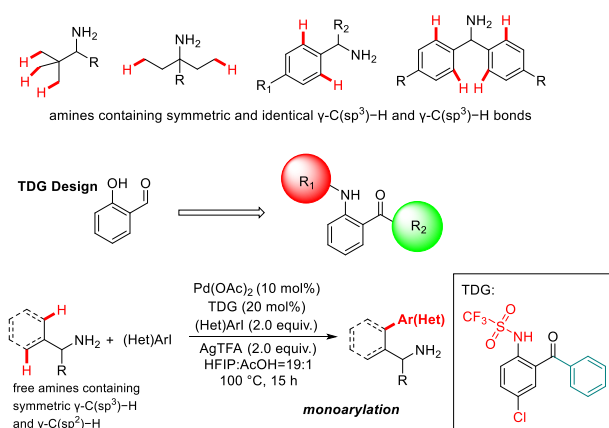
芳基化反应(图式 28)。作者认为 TDG 有效的空间位阻是限制二次 C—H 键芳基化的关键。从水杨醛出发设计 TDG, 首先将羟基改为氨基, 并引入吸电子的磺酰基产生酸性的 N—H 键, 模拟羧基形成弱配位, 同时产生空间位阻。然后在羧基上引入苯环进一步提高立体位阻效应。该 TDG 导向的反应具有极为优秀的单芳基化选择性和良好的底物兼容性, 对大量含有对称 γ - $C(sp^3)$ -H 和 γ - $C(sp^2)$ -H 键的游离胺, 均能专一性地生成单芳基化产物, 且反应能够兼容各种芳基和杂芳基碘化物。

作者提出了该反应的可能催化循环机理(图式 29a): 底物先与 TDG 形成亚胺, 通过与钯配位后活化 γ -C—H 键, 再经过氧化加成和还原消除途径, 产生芳基化产物。通过纽曼式阐释了 TDG 的空间位阻对反应单芳基化地控制作用, TDG 中的两个大位阻的取代基限制了单芳基化产物的自由旋转, 阻碍了另一 γ -C—H 芳基化(图式 29b)。

3.6 缩醛类 TDG 导向胺类化合物官能团化反应

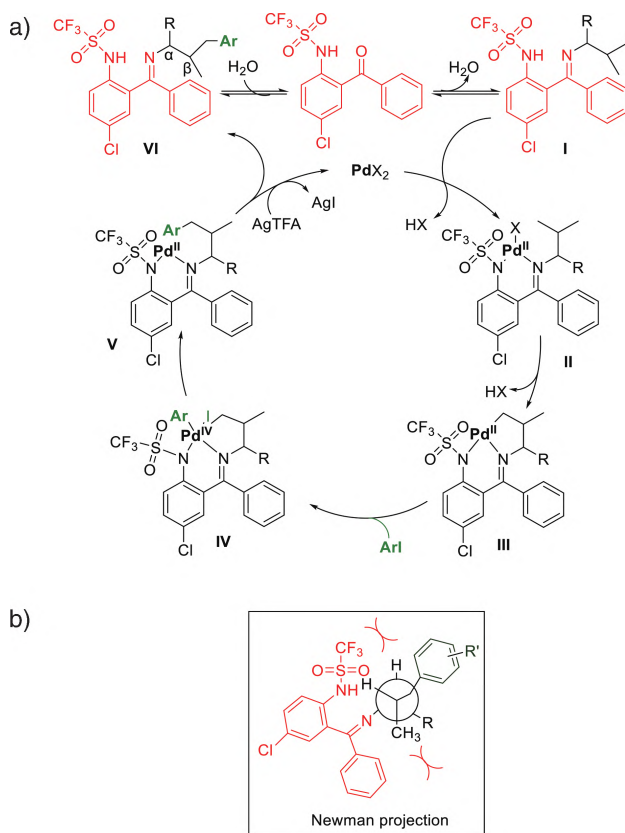
烷基醛是一类广泛存在的醛类化合物, 2018 年 Bull 课题组^[63]设想将烷基醛的 α 位替换成一个杂原子, 使其与过渡金属配位形成弱配位, 通过五元整合环导向金属靠近目标 C—H 键, 从而实现胺底物区域选择性的 C—H 活化。然而, 此类含杂原子的醛通常不稳定, 储存稳定性差, 限制了实际应用。

化学进展, 2026, 38(5): 870~887



图式 28 2-苯甲酰-4-氯三氟甲磺酰苯胺导向的钯催化含 γ -对称 $C(sp^3)$ -H 和 γ - $C(sp^2)$ -H 键游离胺的 γ -单芳基化^[62]

Scheme 28 *N*-(2-benzoyl-4-chlorophenyl)-trifluoromethanesulfonamide-directed palladium-catalyzed γ -monoarylation of free amines containing symmetric γ - $C(sp^3)$ -H and γ - $C(sp^2)$ -H bonds^[62]

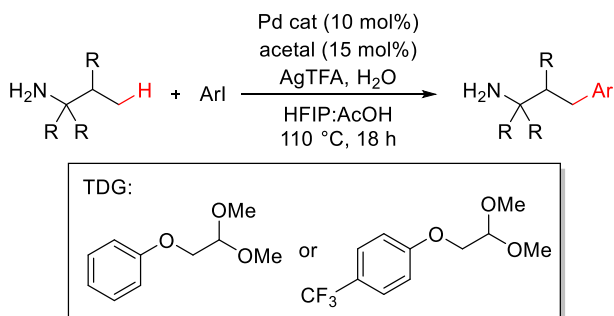


图式 29 钯催化含对称 γ - $C(sp^3)$ -H 键游离胺的 γ -单芳基化反应机理^[62]

Scheme 29 Mechanism of palladium-catalyzed γ -monoarylation of free amines containing symmetric γ - $C(sp^3)$ -H bonds^[62]

因此作者通过生成缩醛来稳定该结构, 开发出(2,2-二甲氧基乙氧基)苯和 1-(2,2-二甲氧基乙氧基)-4-(三氟甲基)苯作为 TDG, 实现了钯催化游离胺的

γ -C(sp³)-H 芳基化反应(图式 30)。该类 TDG 在反应中会迅速水解为醛,再与伯胺原位形成亚胺发挥导向作用。以催化量的商业可得的苯氧基乙醛二甲基缩醛为 TDG 时,该体系可实现伯胺与含吸电子、供电子基及邻位取代基的芳基碘化物的 γ -C(sp³)-H 芳基化,对含有长烷基链、环烷基取代胺及 α 、 β -支链胺等底物均适用,且具有良好的选择性,反应总体产率中等,最高产率为 61%。但该反应无法实现 γ -亚甲基 C(sp³)-H 芳基化。

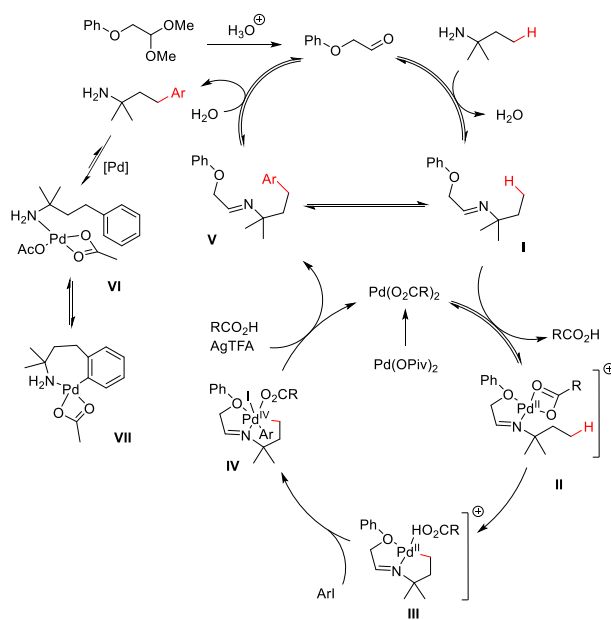


图式 30 烷基缩醛导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H 芳基化^[63]

Scheme 30 Alkyl acetal-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[63]. Copyright 2018, John Wiley and Sons

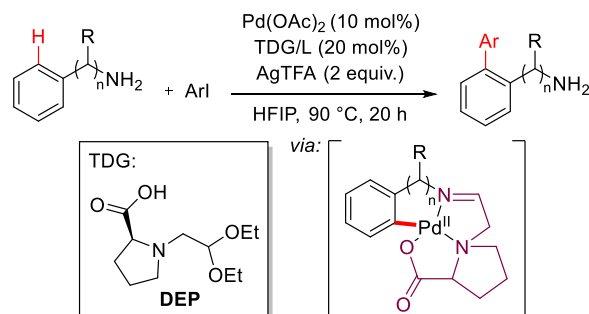
作者提出了可能的反应机理(图式 31):首先烷基缩醛在酸性条件下水解为醛,与游离胺缩合生成亚胺中间体 **I**,随后通过氧原子与钯配位,形成双齿螯合结构 **II**,促进 γ -C(sp³)-H 的环钯化,经氧化加成、还原消除生成 **V**,最终水解生成芳基化产物。此外,研究还发现生成的产物胺可通过 ε -C(sp²)-H 的环钯化形成热力学稳定的七元钯环,导致催化剂失活从而抑制反应。

2023 年,受 Bull 课题组的启发,Sharma 课题组^[64]设计了一种基于 L-脯氨酸的瞬态导向基:二乙氧基乙基-L-脯氨酸(DEP)。在该 TDG 导向下,通过钯催化实现了苄胺、苯乙胺和 α -芳基氨基酸的邻位单芳基化反应(图式 32)。该反应中 DEP 首先转化成醛,与底物反应原位生成亚胺中间体,该中间体中亚胺氮、脯氨酸氮原子和羧基氧原子共同与钯配位形成一个三齿螯合结构,进而导向钯活化邻位 C(sp²)-H 键。条件优化中发现,DEP 中羧基的存在导致与钯形成的螯合物具有较大的空间位阻,这可能是抑制二次芳基化的关键。该方法成功应用于非天然氨基酸合成,如邻位芳基化的苯甘氨酸酯和苯丙氨酸酯。



图式 31 烷基缩醛导向钯催化游离胺 γ -C(sp³)-H 芳基化反应机理^[63]

Scheme 31 Mechanism of alkyl acetal-directed palladium-catalyzed γ -C(sp³)-H arylation of free amines^[63]. Copyright 2018, John Wiley and Sons



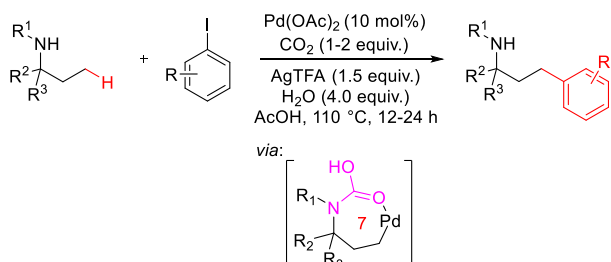
图式 32 DEP 导向钯催化游离胺 γ -C(sp²)-H 芳基化^[64]

Scheme 32 DEP-directed palladium-catalyzed γ -C(sp²)-H arylation of free amines^[64]

3.7 二氧化碳导向的胺类底物 C-H 官能团化反应

醛酮类 TDG 在胺的碳氢活化中表现优异,但对于仲胺底物 C-H 反应则非常困难,且部分氧化敏感性的胺底物容易产生副反应。为解决这两个问题,2018 年,Young 课题组^[65]报道了二氧化碳导向的钯催化胺类 γ -C(sp³)-H 芳基化反应(图式 33)。二氧化碳中含有 C=O 结构,能够与胺可逆结合形成氨基甲酸盐中间体,该中间体可通过形成七元环钯螯合物定向引导 C-H 键断裂。该反应具有两大优势:一是有效抑制氧化敏感伯胺和仲胺底物的氧化,如苄基胺等;二是成功实现了仲胺的 γ -C(sp³)-

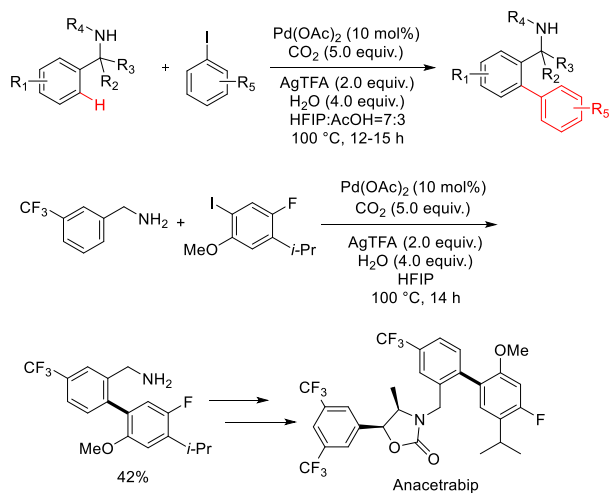
H芳基化。反应操作简便, 仅需在标准反应瓶中加入1~2当量干冰并密封, 即可形成足够压力促进C—H活化。 CO_2 作为廉价、可再生的“绿色”导向基, 反应后以气态释放, 极大提升了反应的原子经济性和步骤经济性。



图式 33 CO_2 导向的钯催化伯胺及仲胺 $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 芳基化^[65]

Scheme 33 CO_2 -directed palladium-catalyzed $\gamma\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ arylation of primary and secondary amines^[65]

2019年, Young课题组^[66]进一步将该策略拓展至苄胺的邻位 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 芳基化反应(图式 34)。在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 与 AgTFA 协同作用下, 多种含吸电子/供电子基团的芳基碘化物及伯/仲苄胺均表现出良好的反应性。该方法为邻位芳基苄胺合成提供绿色高效路径。利用该方法可高效实现药物分子安塞曲匹(Anacetrapib)的合成。



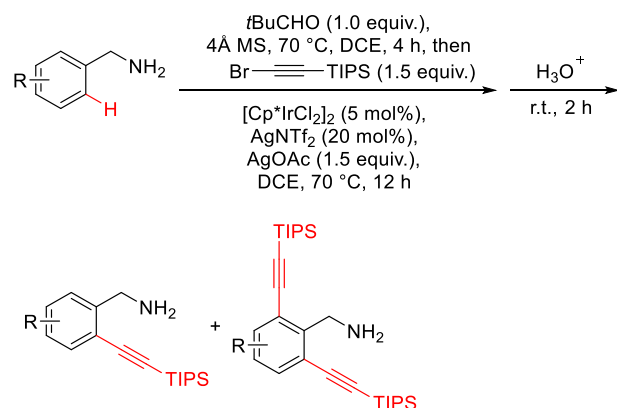
图式 34 CO_2 导向的钯催化伯苄胺及仲苄胺 $\gamma\text{-C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 芳基化^[66]

Scheme 34 CO_2 -directed palladium-catalyzed $\gamma\text{-C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ arylation of primary and secondary benzylamines^[66]

3.8 新戊醛导向的胺类底物C—H官能团化反应

2023年, 丛雪丰、郝娜课题组^[67]报道了以新戊醛为瞬态导向基, 铱催化苄胺邻位 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 炔基

化反应(图式 35)。新戊醛与胺在形成亚胺中间体后, 通过叔丁基空间位阻效应促进邻位 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 的定向活化。该反应对邻、间、对位有取代基的苄胺, α -甲基/乙基取代的苄胺, 以及萘甲基胺均能兼容。但对于邻位无取代的苄胺, 反应会生成单双炔基化的混合产物。



图式 35 新戊醛导向的铱催化苄胺邻位 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 炔基化^[67]

Scheme 35 Neovaleraldehyde-directed iridium-catalyzed *ortho*- $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ alkylation of benzylamines^[67]. Copyright 2023, Royal Society of Chemistry

4 结论与展望

本文系统综述了瞬态导向基团策略在过渡金属催化胺类化合物C—H键官能团化中的研究进展, TDG通过羰基与底物氨基原位形成可逆亚胺键实现瞬态导向, 避免了传统共价导向基的引入与脱除步骤, 显著提升了反应的原子与步骤经济性。目前已开发的TDG包括乙醛酸类、水杨醛类、2-羟基烟醛、氮杂芳基甲醛类、2-苯甲酰-4-氯三氟甲磺酰苯胺、缩醛类、二氧化碳及新戊醛, 尤以水杨醛类和2-羟基烟醛TDG的应用最为广泛。利用TDG策略已实现胺的C—H芳基化、炔基化、氟化、氧化、磺酰化和硫醇化反应, 且部分反应成功应用于药物分子的合成及后期官能团化修饰, 展现出广阔的应用前景。

尽管TDG策略优势显著, 但相较于醛类化合物, 适用于胺类底物的TDG仍存在种类匮乏、发展滞后的问题, 该领域尚有诸多未突破的研究空白: (1) 目前实现的反应类型较少, 且2/3的报道为芳基化反应, 其他诸如烷基化、烯基化、卤化(氯化、溴化)、胺化等转化尚未报道; (2) 催化剂多为钯、铱贵金属, 且使用量相对较大, 约10%, 造成成本高昂。

目前报道中仅有2例镍催化和2例铜催化的报道,因此开发廉价3d过渡金属作为催化剂是未来研究的一个重要方向;(3)迄今为止尚无TDG导向的胺类化合物不对称C—H键官能团化的报道,而含手性的胺类化合物在药物中具有极其重要地位^[68],因此开发手性TDG实现立体选择性的胺类化合物C—H键官能团化是极为迫切的任务;(4)反应条件较为苛刻,反应温度一般在90~140 °C,部分反应甚至需在超过溶剂沸点的条件下进行,因此开发温和催化体系(如光催化、电催化等)亟待探索;(5)在天然产物和药物合成中的应用仍然较为缺乏。

开发新型TDG与催化体系是突破上述瓶颈的关键,该领域充满全新的挑战与机遇。随着对反应机理和催化模型的深入理解,TDG策略必将迎来蓬勃发展,有望成为胺类化合物精准修饰的有力工具,推动有机合成向绿色高效方向深度发展。

参考文献

- [1] Delyanee M, Akbari S, Solouk A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2021**, 221: 113572.
- [2] Fu C P, Gu Z K, Tang Y, Xiao Q, Zhang S S, Zhang Y Q, Song Y L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, 61 (19): e202117067.
- [3] Sharifzadeh Z, Morsali A. *Coord. Chem. Rev.*, **2022**, 459: 214445.
- [4] Jeon H, Kim J H, Kim S. *Nat. Prod. Rep.*, **2024**, 41 (2): 228.
- [5] Chen J H, Tan C, Rodrigalvarez J, Zhang S, Martin R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63(33): e202406485.
- [6] Hamdy L B, Goel C, Rudd J A, Barron A R, Andreoli E. *Mater. Adv.*, **2021**, 2(18): 5843.
- [7] Wang Q, Zhu S N, Xi C, Zhang F. *Front. Chem.*, **2022**, 10: 814643.
- [8] Wójcik W, Łukasiewicz M, Puppel K. *J. Sci. Food Agric.*, **2021**, 101(7): 2634.
- [9] Eiden L E, Hernández V S, Jiang S Z, Zhang L M. *Cell. Mol. Life Sci.*, **2022**, 79(9): 492.
- [10] Guillemard L, Kaplaneris N, Ackermann L, Johansson M J. *Nat. Rev. Chem.*, **2021**, 5(8): 522.
- [11] Tang L, Hu Q Y, Yang K, Elsaid M, Liu C, Ge H B. *Green Synth. Catal.*, **2022**, 3(3): 203.
- [12] Docherty J H, Lister T M, McArthur G, Findlay M T, Domingo-Legarda P, Kenyon J, Choudhary S, Larrosa I. *Chem. Rev.*, **2023**, 123(12): 7692.
- [13] Zhang J, Yao L Y, Su J Y, Liu Y Z, Wang Q N, Deng W P. *Green Synth. Catal.*, **2023**, 4(3): 206.
- [14] Goethe O F, Zhou D, Zhu X Y, Sevela P, Szyperk A, Tomanik M. *ACS Catal.*, **2025**, 15(11): 9013.
- [15] Grover J, Sebastian A T, Maiti S, Bissember A C, Maiti D. *Chem. Soc. Rev.*, **2025**, 54(4): 2006.
- [16] Willcox D, Chappell B G N, Hogg K F, Calleja J, Smalley A P, Gaunt M J. *Science*, **2016**, 354(6314): 851.
- [17] He C, Whitehurst W G, Gaunt M J. *Chem*, **2019**, 5 (5): 1031.
- [18] Chen Y J, Huang Z B, Dai C Y, Yang S, Shi D Q, Zhao Y S. *Org. Lett.*, **2021**, 23(11): 4209.
- [19] Sinha S K, Ghosh P, Jain S, Maiti S, Al-Thabati S A, Ali Alshehri A, Mokhtar M, Maiti D. *Chem. Soc. Rev.*, **2023**, 52 (21): 7461.
- [20] Tao Y, Guo K G, Chen H, Yan G B, Guo M. *Org. Chem. Front.*, **2024**, 11(11): 3270.
- [21] Vicente J, Saura-Llamas I, Palin M G, Jones P G, Ramírez de Arellano M C. *Organometallics*, **1997**, 16(5): 826.
- [22] Langeron M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013(24): 5225.
- [23] Ryland B L, Stahl S S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53 (34): 8824.
- [24] St John-Campbell S, Bull J A. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16 (25): 4582.
- [25] Higham J I, Bull J A. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18(37): 7291.
- [26] Wu Y J, Shi B F. *Chin. J. Org. Chem.*, **2020**, 40(11): 3517.
- [27] Goswami N, Bhattacharya T, Maiti D. *Nat. Rev. Chem.*, **2021**, 5(9): 646.
- [28] Amistadi-Revoll H, Liu S S, Prévost S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2023**, 26(31): e202300582.
- [29] Dong S F, Li H L, Qin Y, Fan S M, Liu S X. *Chin. J. Org. Chem.*, **2023**, 43(7): 2351.
- [30] Bhattacharya T, Pimparkar S, Maiti D. *RSC Adv.*, **2018**, 8 (35): 19456.
- [31] Kapoor M, Singh A, Sharma K, Hua Hsu M. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362(21): 4513.
- [32] Jacob C, Maes B U W, Evano G. *Chem. Eur. J.*, **2021**, 27 (56): 13899.
- [33] Wu Y W, Chen Y Q, Liu T, Eastgate M D, Yu J Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138(44): 14554.
- [34] Liu Y B, Ge H B. *Nat. Chem.*, **2017**, 9(1): 26.
- [35] Chen Y Q, Wang Z, Wu Y W, Wisniewski S R, Qiao J X, Ewing W R, Eastgate M D, Yu J Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140(51): 17884.
- [36] Hiraki K, Ibaraki S, Onishi M, Ono Y, Kawashima J K, Ando M. *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 547(2): 199.
- [37] Ren Z, Dong G B. *Organometallics*, **2016**, 35(8): 1057.
- [38] Yada A, Liao W Q, Sato Y, Murakami M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, 56(4): 1073.
- [39] Su B, Bunesco A, Qiu Y H, Zuend S J, Ernst M, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(17): 7912.
- [40] Cai X H, Ma C, Kang Y, Ren Y Q, Meng X, Lu W, Fan S M, Liu S X. *Chin. Chemical Lett.*, **2025**, 36(10): 110901.
- [41] Fazio E, Jaramillo-García J, de la Torre G, Torres T. *Org. Lett.*, **2014**, 16(18): 4706.

- [42] Wang X, Weintraub R A. *Synthesis*, **2023**, 55(4): 519.
- [43] Díaz-Jiménez À, Monreal-Corona R, Solà M, Poater A, Roglans A, Pla-Quintana A. *ACS Catal.*, **2024**, 14(10): 7381.
- [44] Cai X H, Lu W, Ma C, Kang Y, Ren Y Q, Meng X, Craik D J, Fan S M, Chan L Y, Liu S X. *Chin. J. Chem.*, **2025**, 43(23): 3171.
- [45] Wang P, Farmer M E, Huo X, Jain P, Shen P X, Ishoe M, Bradner J E, Wisniewski S R, Eastgate M D, Yu J Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138(29): 9269.
- [46] Lin H, Wang C, Bannister T D, Kamenecka T M. *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24(38): 9535.
- [47] Ali S, Zhou J. *Eur. J. Med. Chem.*, **2023**, 256: 115476.
- [48] Du Y L, Bian Y P, Baecker D, Dhawan G, Semghouli A, Kiss L, Zhang W, Sorochinsky A E, Soloshonok V A, Han J L. *Chem. Eur. J.*, **2025**, 31(25): e202500662.
- [49] Chen Y Q, Singh S, Wu Y W, Wang Z, Hao W, Verma P, Qiao J X, Sunoj R B, Yu J Q. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, 142(22): 9966.
- [50] Chen Y Q, Wu Y W, Wang Z, Qiao J X, Yu J Q. *ACS Catal.*, **2020**, 10(10): 5657.
- [51] Yokoo H, Hirano M, Misawa T, Demizu Y. *ChemMedChem*, **2021**, 16(8): 1226.
- [52] Bächor U, Mączyński M. *Molecules*, **2021**, 26(2): 438.
- [53] Kudo F. *J. Antibiot.*, **2024**, 77(8): 486.
- [54] Wang Z H, Fu Y J, Zhang Q Y, Liu H, Wang J. *J. Org. Chem.*, **2020**, 85(12): 7683.
- [55] Kitamura K, Ando Y, Matsumoto T, Suzuki K. *Chem. Rev.*, **2018**, 118(4): 1495.
- [56] Liu C F. *Molecules*, **2022**, 27(21): 7439.
- [57] Ghouilem J, Bazzi S, Grimblat N, Retailleau P, Gandon V, Messaoudi S. *Chem. Commun.*, **2023**, 59(17): 2497.
- [58] Higham J I, Ma T K, Bull J A. *Org. Lett.*, **2023**, 25(28): 5285.
- [59] Corbet M, De Campo F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52(38): 9896.
- [60] Xu Y, Young M C, Wang C P, Magness D M, Dong G B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55(31): 9084.
- [61] Mei M S, Yi D S, Meng F Y, Tang J H, Zhang Y H. *Org. Lett.*, **2025**, 27(24): 6284.
- [62] Dong S F, Cai X H, Ma C, Li H L, Kang Y, Feng J, Fan S M, Liu S X. *Org. Lett.*, **2024**, 26(29): 6153.
- [63] St John-Campbell S, Ou A K, Bull J A. *Chem. Eur. J.*, **2018**, 24(67): 17838.
- [64] Panda S S, Sharma N K. *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21(7): 1468.
- [65] Kapoor M, Liu D, Young M C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140(22): 6818.
- [66] Kapoor M, Chand-Thakuri P, Young M C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141(19): 7980.
- [67] Zhou J, Jiao T G, Fu Q, Wang J, Lu J, Yang L, Wei J, Wei S P, Cong X F, Hao N. *Chem. Commun.*, **2023**, 59(42): 6355.
- [68] McVicker R U, O'Boyle N M. *J. Med. Chem.*, **2024**, 67(4): 2305.