



# 氮自由基介导的1,2-氢原子转移实现C(sp<sup>3</sup>)-H键官能团化研究进展

竺杨彬<sup>1\*</sup>, 江丽芳<sup>1</sup>, 张斌斌<sup>2</sup>, 范昉璇<sup>2</sup>

1. 浙江大学医学院附属第一医院临床药学部, 杭州 310003

2. 浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009

\*通讯作者, E-mail: zhuyangbin1@163.com

收稿日期: 2025-10-29; 接受日期: 2025-12-22; 网络版发表日期: 2026-01-21

**摘要** C(sp<sup>3</sup>)-H键的选择性官能团化是现代有机合成化学的核心挑战之一。近年来, 氮自由基介导的1,2-氢原子转移(1,2-HAT)策略作为一种强大且高效的解决方案, 受到了广泛关注。该策略通过原位生成的氮自由基对邻近的氢原子进行选择性攫取, 实现从惰性C(sp<sup>3</sup>)-H键到关键碳中心自由基的转化, 进而与各类亲核试剂发生偶联, 从而成功实现氮邻位、位点选择性的官能团化。本文系统综述了该领域的最新研究进展, 重点论述了以N-芳氧基酰胺、N-芳氧基酰胺、N-烷氧基酰胺及羟胺酯等为代表的氮自由基前体的设计与发展, 并深入探讨了其在光氧化还原催化、过渡金属催化或无过渡金属条件下引发1,2-HAT过程的内在机制。本文还详细阐述了该策略在构建C-C、C-X键等方面的成功应用, 凸显其反应条件温和、官能团耐受性优异以及适用于复杂分子后期修饰等显著优势。最后, 对该领域当前面临的挑战(如选择性精准调控、不对称催化等)和未来发展方向进行了展望, 指出氮自由基介导的1,2-HAT策略将为创新药物及功能分子的高效合成提供持续动力。

**关键词** 氮自由基, 1, 2-氢原子转移, C(sp<sup>3</sup>)-H官能团化, 位点选择性, 自由基化学

## 1 引言

碳氢键是有机化合物中最基本、最丰富的化学键之一。但众多的C(sp<sup>3</sup>)-H键都由于其较高的键能(~100 kcal mol<sup>-1</sup>)、较低的极性、较弱的酸性(pK<sub>a</sub> ≥ 50)以及缺乏可极化的π轨道等因素通常表现出显著的化学惰性<sup>[1]</sup>, 因此开发将C-H键选择性转化为C-C键或C-X键的方法是有机化学中的一个重大挑战<sup>[2,3]</sup>。在过去数十年间, 通过C(sp<sup>3</sup>)-H键催化活化来构建新化学键已发展成为有机合成中的一个核心策略。这类构建

转化在药物、天然产物、农用化学品以及功能聚合物等诸多关键领域的高效合成中, 扮演着不可或缺的角色<sup>[4-6]</sup>。传统上, 为了在饱和碳骨架(如烷烃、复杂天然产物及药物分子)上引入官能团, 化学家们不得不依赖预先官能团化的前体, 例如卤代烃、醇、硼酸酯等<sup>[7-10]</sup>。这种多步骤合成策略不仅降低了合成效率、增加了成本, 还产生了大量的化学废料, 与绿色化学和原子经济性的现代理念相悖。因此, 发展直接、高选择性地惰性C(sp<sup>3</sup>)-H键转化为C-C、C-O、C-N及其他C-X键的方法具有重要研究意义。另外, 在同一

引用格式: Zhu Y, Jiang L, Zhang B, Fan F. Recent advances in C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization via nitrogen-centered radical-mediated 1,2-hydrogen atom transfer. *Sci Sin Chim*, 2026, 56: 371-388, doi: 10.1360/SSC-2025-0280

分子中往往存在多种不同类型C-H键, 如何选择性催化活化特定C-H键也是如今面临的一个难点<sup>[11]</sup>。

胺类化合物广泛存在于各种天然产物和生物活性物质中。据统计, 大约有1/2的在售小分子药物包含氨基结构。因此, 开发胺类化合物的高效合成方法成为许多研究者的课题。近年来已经开发了许多胺类化合物的合成方法, 包括硝基芳烃的还原<sup>[12-15]</sup>、氰基的还原<sup>[16-18]</sup>、酰胺的还原<sup>[19-21]</sup>、亚胺的水解<sup>[22]</sup>甚至是MN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (M = Li、Na和K)作为氮源构建含氮化合物等<sup>[23]</sup>。而为了在胺类化合物的不同位置( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 等)直接引入官能团, 化学家们在早期开发的杂原子导向策略中取得了显著成效——通过安装导向基团或利用固有胺基来配位金属催化剂, 可在分子内精准活化特定C-H键<sup>[24]</sup>, 通过形成不同大小的环金属中间体, 该策略能够高效地实现位点可控的官能团化, 并展现出卓越的区域选择性, 但是这一过程往往需要在较为剧烈的条件下完成<sup>[25]</sup>。近年来开发的自由基介导的胺类化合物C $\alpha$ -H直接官能团化是对该方向良好的补充, 并受到了广泛关注。例如, 已经开发了多种生成 $\alpha$ -氨基烷基自由基的方法, 包括可见光协同钨催化的烷基胺单电子氧化和 $\alpha$ -去质子化(图1a)<sup>[26-28]</sup>, 可见光或协同过渡金属催化的 $\alpha$ -氨基酸不对称氧化脱羧<sup>[29,30]</sup>、镍/光氧化剂双催化的 $\alpha$ -硅胺去硅酸化<sup>[31]</sup>和光催化的 $\alpha$ -氨基烷基三氟硼酸盐去三氟硼酸化<sup>[32]</sup>(图1b); 氧化还原活性酯(如N-羟基邻苯二甲酰亚胺酯)的单电子还原和脱羧(图1c)<sup>[33-35]</sup>, 亚胺类衍生物的单电子还原(图1d)<sup>[36-38]</sup>; 胺的分子间直接氢原子转移(direct HAT)(图1e)<sup>[39-41]</sup>, 以及烯胺和烷基自由基的加成策略(图1f)<sup>[42-44]</sup>。这些由胺类衍生物直接形成的 $\alpha$ -氨基烷基自由基为实现胺类化合物邻位官能团化提供了一种有吸引力的途径。

最近, 化学家们还发现分子内氢原子转移策略(HAT)可实现不同位置的C(sp<sup>3</sup>)-H键选择性官能团化反应。HAT即氢原子从底物(氢供体)转移到自由基的氢受体(氢攫取体)的过程, 是一种协同的动力学过程。通过这种方法可高效地合成复杂的有机分子, 为合成化学领域带来了新的视角和可能性。通常胺类的分子间HAT主要发生在 $\alpha$ 位, 如上述提及。而通过安装不同类型的辅助基团则可以经分子内1,*n*-HAT过程实现胺类不同位点(包括 $\alpha$ 位)的选择性氢转移官能团化<sup>[45,46]</sup>。19世纪末, Hofmann-Löffler-Freytag (HLF)反应的发现首次揭示了1,5-氢原子转移(1,5-HAT)在惰性C-H键活

化反应中的应用<sup>[47,48]</sup>。这种策略为利用具有优异区域选择性和化学选择性的自由基易位过程来可控地将酰胺/胺/脒和醇的远端惰性C(sp<sup>3</sup>)-H键官能团化提供了一种有吸引力的方法<sup>[49,50]</sup>。与其他位置的HAT相比, 1,5-HAT反应的容易性源于其低能的六元环状转变态(图2 Path A)。然而, 羊晓东等<sup>[51]</sup>最近的研究显示, 在某些条件下, 简单的分子内1,5-HAT过程在能量上可能会被1,2-HAT削弱。这些结果令人惊讶, 因为经典的1,2-HAT通过一个高能的三元环状转变态进行(图2 Path B), 这通常是高能的。因此, 更为合理的net-1,2-HAT反应过程被提出(图2 Path C)。

鉴于氢原子转移在有机合成中的重要性, 已有多篇综述报道了1,5-HAT介导的C-H键官能团化研究进展<sup>[52-55]</sup>, 还包括氮自由基介导的1,5-HAT过程<sup>[56]</sup>或烷氧自由基介导的1,5-HAT过程<sup>[57]</sup>。但基于氮自由基介

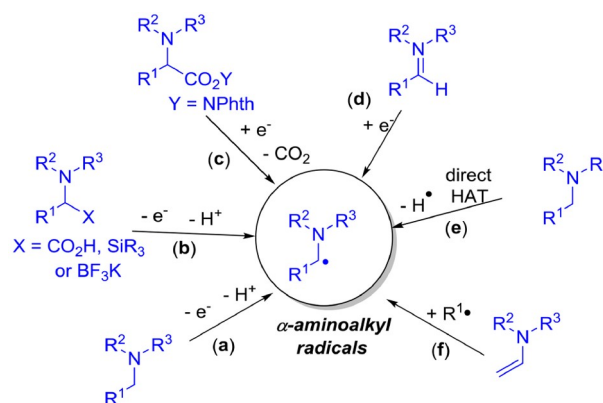


图1 (网络版彩图)  $\alpha$ -氨基烷基自由基的常见产生方法  
Figure 1 (Color online) Common methods for generating  $\alpha$ -aminoalkyl radicals.

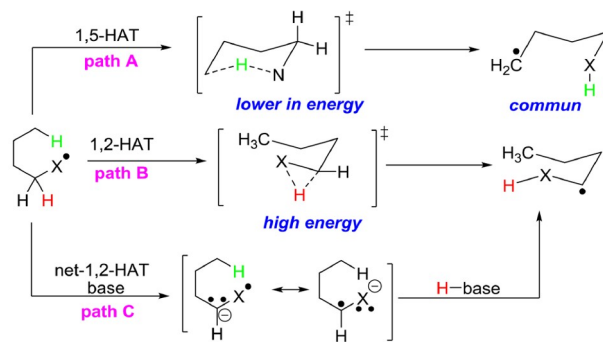


图2 (网络版彩图) 1,5-HAT、1,2-HAT和net-1,2-HAT的过程  
Figure 2 (Color online) The processes of 1,5-HAT, 1,2-HAT, and net-1,2-HAT.

导的1,2-HAT实现C(sp<sup>3</sup>)-H键官能团化还没有被总结, 这些C(sp<sup>3</sup>)-H键的反应存在着相似性, 但往往一个条件的改变, 使得最终的选择性大不相同, 所以有必要进行详细的讨论. 我们着重总结了基于氮自由基介导的1,2-HAT实现C(sp<sup>3</sup>)-H键官能团化反应, 论述以*N*-芳氧基酰胺、*N*-芳氧基酰胺、*N*-烷氧基酰胺及羟胺酯等为代表的氮自由基前体的设计与发展, 并深入探讨了其在光氧化还原催化、铜催化或无过渡金属条件下引发1,2-HAT过程的内在机制, 并对该领域的发展前景进行总结与展望.

## 2 无过渡金属催化的1,2-HAT

1,2-二胺基序存在于许多具有生物活性的天然产物和重要的药物制剂中, 手性1,2-二胺也被广泛用作非对称合成和催化的中间体<sup>[58-60]</sup>. 2023年, 羊晓东和Walsh等<sup>[61]</sup>开发了一种无过渡金属催化的酮亚胺和*N*-芳氧基酰胺的自由基偶联构建1,2-二胺衍生物方案(示意图1). 筛选条件发现, 多种碱催化均有效, 包括MN(SiMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和MO<sup>t</sup>Bu (M = Li、Na和K), 其中NaO<sup>t</sup>Bu表现最优. 所以最优反应条件为以NaO<sup>t</sup>Bu为碱, 将酮亚胺和*N*-芳氧基酰胺(比例为2:1)置于二甲基亚砜(DMSO)溶剂中常温反应12 h. 该方案具有良好底物普适性, 含各种不同取代基(如4-F、4-Cl、4-Ph、4-Me、3-OMe或呋喃、噻吩等杂环)的酮亚胺均可反应; 含缺电子或供电子基的*N*-芳氧基酰胺都可耐受. 总体收率中等至良好, 维持在38%~80%. 基于前期对2-氮杂烯丙基阴离子的研究, 发现2-氮杂烯丙基阴离子可以作为良好的超级电子供体(super-electron-donors, SEDs), SED可轻松地引发单电子转移(single electron transfer, SET)从而产生2-氮杂烯丙基自由基, 随后经过自由基偶联合成目标产物<sup>[22,62-65]</sup>. 所以作者首先往自由基途径考虑反应机制. 首先用2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧基(TEMPO)进行自由基捕获实验, 当在NaO<sup>t</sup>Bu下进行*N*-苯氧基酰胺和酮亚胺之间的标准偶联反应时, TEMPO与2-氮杂烯丙基自由基发生作用, 并截获了α-氨基自由基; 但是当不添加醛亚胺时, TEMPO并不能截获α-氨基自由基, 表明氨基自由基可能来源于2-氮杂烯丙基阴离子的SET过程; 随后自由基钟实验和EPR实验进一步证明了自由基途径的可靠性.

作者推测若在反应条件下生成活性自由基, 其会

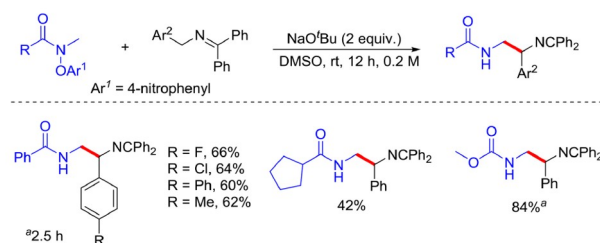


示意图 1 (网络版彩图)无过渡金属催化的net-1,2-HAT构建1,2-二胺衍生物

Scheme 1 (Color online) Construction of 1,2-diamine derivatives using net-1,2-HAT without transition metal catalysis.

本能地倾向于化学选择性攫取氨基邻位碳氢键, 发生net-1,2-HAT. 所以, 通过交叉实验探究了该net-1,2-HAT过程属于分子内机制, 并非分子间. 鉴于氮中心自由基(N·)普遍发生分子内1,5-HAT的现象, 继续尝试探究该自由基在反应体系中选择性发生1,2-与1,5/1,6-HAT的竞争规律. 如示意图2a所示, 首先对可以同时发生net-1,2-、1,5-或1,6-HAT的酰胺进行标准条件处理, 最终以66%的收率获得net-1,2-HAT产物, 且未检测到1,5-或1,6-HAT偶合产物. 其次, 作者设想若在酰胺基自由基位点四个原子之外的位置引入较弱的苄基碳氢键, 是否能够促使1,5-氢原子转移成为优势路径? 为此制备了2-甲基苯甲酰胺衍生物, 使之与酮亚胺在标准反应条件下反应, 再次获得net-1,2-HAT产物(65% yield), 没有发现1,5-HAT产物(示意图2b). Net-1,2-HAT与通常更有利的1,5-HAT或1,6-HAT相比, 更具优势以及选择性更好, 这点与后续的DFT计算结论一致. 通过对直接1,2-、1,5-、1,6-HAT以及碱辅助的net-1,2-HAT的*N*-中心自由基9s的能量势垒进行比较, 这对于理解和区别net-1,2-HAT与传统的1,2-HAT具有重大的意义. DFT计算表明(示意图3), 1,2-HAT和1,6-HAT的能量都非常高, 分别为28.9和51.8 kcal mol<sup>-1</sup>. 而1,5-HAT的能垒较低, 为4.8 kcal mol<sup>-1</sup>, 这点和预期一致. 然而, 中间体9s经历了一个能量更低去质子化过程(能垒1.5 kcal mol<sup>-1</sup>), 其中碳氢键的质子转移到氮原子上, 形成自由基阴离子10s, 此过程能量下降43.6 kcal mol<sup>-1</sup>. 随后, 叔丁醇通过一种特殊的过渡态10s-TS-11s(该过渡态能垒17.2 kcal mol<sup>-1</sup>)将质子转移至氮原子上, 生成α-氨基自由基11s; α-氨基自由基11s与2-氮杂烯丙基自由基发生自由基-自由基偶联, 生成偶联产物.

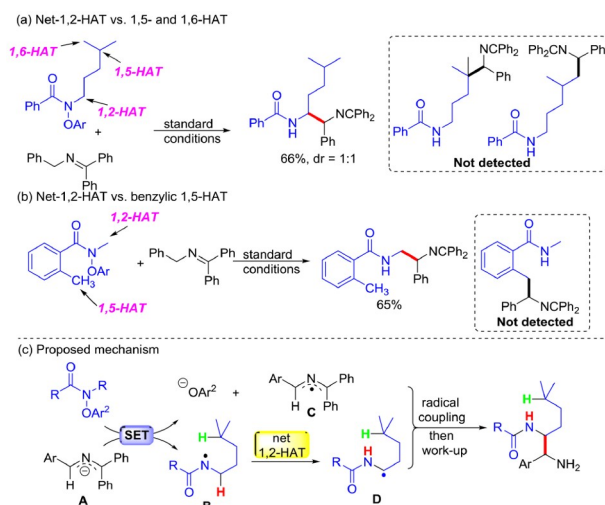


**示意图 2** (网络版彩图) 机制探究概述. (a) net-1,2-HAT与1,5-HAT和1,6-HAT的比较; (b) net-1,2-HAT与苄基1,5-HAT的比较; (c) net-1,2-HAT的可能反应机制

**Scheme 2** (Color online) Overview of mechanistic probes. (a) Comparison of net-1,2-HAT vs. 1,5-HAT and 1,6-HAT; (b) net-1,2-HAT vs. benzylic 1,5-HAT; (c) proposed mechanism of net-1,2-HAT.

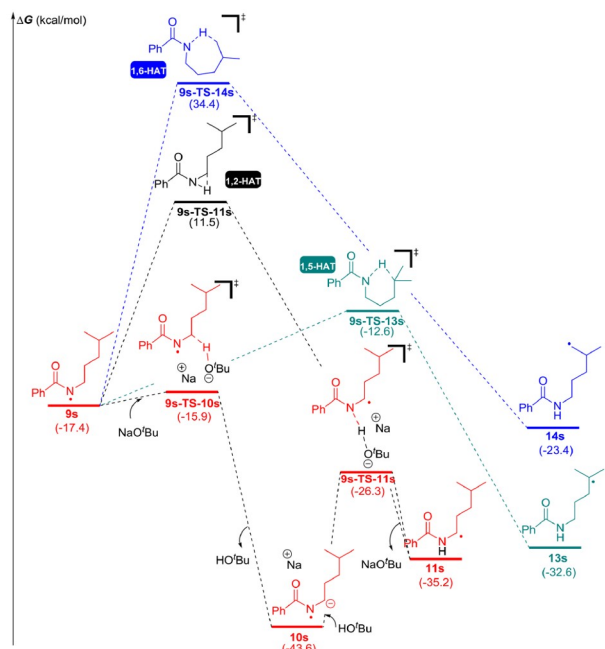


**示意图 3** (网络版彩图) 酰胺自由基生成氨基烷基自由基的计算机制. 所有能量单位均为kcal mol<sup>-1</sup>

**Scheme 3** (Color online) Calculated mechanisms for the generation of aminoalkyl radicals from the amide radical. All energies are in kcal mol<sup>-1</sup>.

所以反应机制可能如下(示意图2c): 酮亚胺在碱性条件下脱质子化产生2-氮杂烯丙基阴离子A; A作为

SED单电子还原N-芳氧基酰胺使得N-O键均裂产生氮中心自由基B以及2-氮杂烯丙基自由基C; 产生的氮中心自由基经历net-1,2-HAT过程产生α-氨基-碳中心自由基D, 随后这种碳中心自由基与2-氮杂烯丙基自由基经历C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)分子间自由基-自由基偶联合成1,2-二胺衍生物. 与过去报道的分子内HAT重排过程中的进展不同, 这个系统表现出优异的化学选择性, 同时也是net-1,2-HAT的开创性工作.

后续该课题组继续在示意图2b上改进, 将N-Me替换为没有α-氢原子的叔丁基, 成功实现了1,5-HAT产物的合成<sup>[66]</sup>.

### 3 可见光或有机光催化的1,2-HAT

#### 3.1 C-C键的构建

##### 3.1.1 芳基化反应

将含氟基团掺入胺中可以显著改变分子的化学、物理和生物性质, 如细胞膜渗透性、亲脂性和代谢稳定性等<sup>[67,68]</sup>. 在含氟胺化合物中, 三氟甲基占据特殊地位, 特别是在α位掺入氮原子时, 这类化合物(如α-三氟甲基胺和N-三氟乙胺等)在制药和农用化学品中得到了广泛应用<sup>[69,70]</sup>. 2023年, 陈芬儿团队<sup>[71]</sup>实现了一种在常温条件下, 通过可见光催化实现N-三氟乙基羟胺试剂与喹啉-2(1H)-酮之间C/N选择性杂芳基化的高效合成策略, 可直接制备高价值的α-三氟甲基胺及N-三氟乙基胺衍生物. 该反应的化学选择性(三氟烷基化或N-三氟乙基胺化)可通过选择N-三氟乙基羟胺底物进行灵活的精准调控. 成功的关键在于羟胺试剂氮原子上的保护基, 该基团能有效调控原位生成的N-三氟乙基自由基的1,2-HAT过程. 实验表明, *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (2 mol%)为最适光敏剂, 磷酸二苯酯为最适添加剂, 当添加Boc作为N-三氟乙基羟胺试剂的保护基团时, 以K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>为碱, 在紫色光源照射下反应36 h可合成三氟烷基化产物(示意图4a). 当没有保护基团时, 以CsF为碱, N-三氟乙基羟胺与喹啉-2(1H)-酮在蓝色光照射下反应36 h可合成N-三氟乙基胺化产物(示意图4b). 三氟烷基化产物普适性较好, 含供电子或缺电子基的喹啉-2(1H)-酮均可耐受, 产率中等至优异, 但N-三氟乙基胺化产物普适性较差, 产率也中等或偏低(8 examples, 17%~64% yields). 为了进一步证明这种光催化C<sub>α</sub>-杂芳基化的合成潜力, 使用其他N-氟烷基羟胺作为

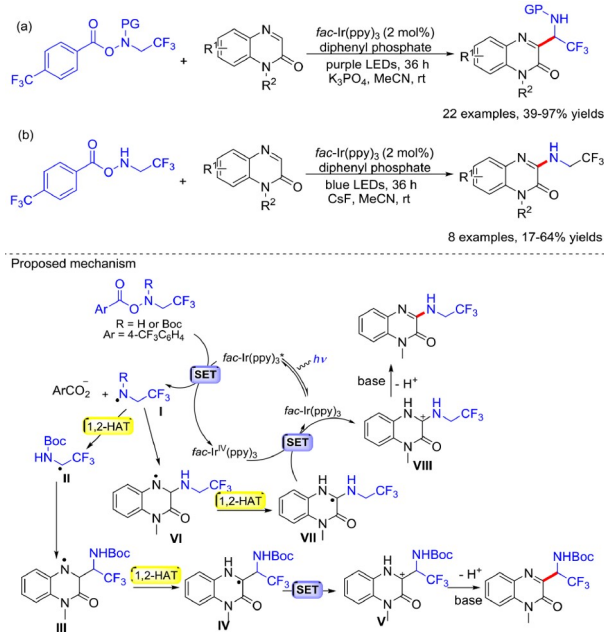


示意图 4 (网络版彩图)可见光催化的 $N$ -氟烷基羟胺与喹喔啉-2(1 $H$ )-酮的C,N-选择性杂芳基化反应. (a)  $\alpha$ -CF<sub>3</sub>胺类化合物的合成; (b)  $N$ -三氟乙胺的合成

**Scheme 4** (Color online) Visible-light-driven C,N-selective heteroarylation of  $N$ -fluoroalkyl hydroxylamine reagents with quinoxalin-2(1 $H$ )-ones. (a) Synthesis of  $\alpha$ -CF<sub>3</sub> amines; (b) synthesis of  $N$ -trifluoroethylamines.

氟烷基化试剂也适用于这种转化, 喹喔啉酮与各种 $N$ -氟烷基羟胺(如 $N$ -五氟乙基、 $N$ -四氟乙基, 甚至长链 $N$ -十一氟乙基)的C-H氟烷基化均有效. 另外, 合成的三氟烷基化喹喔啉酮用三氟乙酸处理, 然后与甲基草酰氯反应, 还可以得到新型咪唑并稠杂环化合物. 自由基抑制实验和自由基钟实验同样证明该反应由自由基途径介导. 同时, Stern-Volmer荧光淬灭实验表明, 激发态的光催化剂 $fac\text{-Ir(ppy)}_3^*$ 被 $N$ -三氟乙基羟胺试剂淬灭, 而喹喔啉-2(1 $H$ )-酮影响的效果要小得多.

为阐明氮自由基发生1,2-HAT的合理反应机理, 作者也通过DFT对该反应进行了研究. 首先, 1,2-HAT发生在反应物叔丁基(2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸酯自由基Int-I中, 从而生成碳自由基物种Int-II; 该迁移过程在热力学上有利, 总放热达14.3 kcal mol<sup>-1</sup>, 表明1,2-HAT可顺利进行. 然而, 反应需经历一个能垒高达31.0 kcal mol<sup>-1</sup>的TS过渡态, 导致该过程在动力学上难以实现. 对该TS过渡态进行Mulliken原子自旋密度分析表明, 自旋密度主要位于氮和相邻的碳原子中, 这表明1,2-

HAT可以形成碳自由基. 作者推测K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>可能可以加速1,2-HAT过程, 其催化转化的计算结果如示意图5所示. 氮自由基Int-I与K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>作用, 可放热26.2 kcal mol<sup>-1</sup>形成Int-I\_K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>复合物; 随后, 质子从Int-I向K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>转移的自由能垒仅为9.0 kcal mol<sup>-1</sup>, 并显著放热生成离子对Int, 其中碳负离子与氮负离子存在平衡. 接着, 质子从氧原子向氮负离子转移的能垒为15.2 kcal mol<sup>-1</sup>, 通过强氢键相互作用形成Int-II\_K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>复合物产物. 最后, 产物Int-II以吸热12.4 kcal mol<sup>-1</sup>的方式释放, 同时再生K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>催化剂.

最后, 推测机制可能如下: 在可见光照射下, 光催化剂 $fac\text{-Ir(ppy)}_3$ 被激发为活性物种 $fac\text{-Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3^*$ , 随后与羟胺试剂发生SET过程, 生成氮中心自由基中间体I和氧化态催化剂 $fac\text{-Ir}^{\text{IV}}(\text{ppy})_3$ ; 接着,  $N$ -Boc保护的自由基I通过1,2-HAT形成更稳定的C <sub>$\alpha$</sub> 自由基II; 随后所得的C <sub>$\alpha$</sub> 自由基II被喹喔啉-2(1 $H$ )-酮捕获, 形成自由基中间体III, 后者再次经1,2-HAT生成碳自由基IV; 最后该自由基被 $fac\text{-Ir}^{\text{IV}}(\text{ppy})_3$ 单电子氧化为阳离子中间体V, 同时再生基态催化剂 $fac\text{-Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3$ ; 最终V在碱辅助下脱质子得到三氟烷基化产物. 另一方面, 当使用 $N$ -未保护的羟胺试剂时, 反应则通过 $N$ -三氟乙基自由基I与喹喔啉-2(1 $H$ )-酮的直接加成生成 $N$ -三氟乙基胺化产物; 该途径中, 新生成的氮自由基中间体VI也会经历1,2-HAT转化为碳自由基VII, 随后被 $fac\text{-Ir}^{\text{IV}}(\text{ppy})_3$ 氧化为阳离子中间体VIII并再生催化剂, 最终VIII经脱质子得到目标产物. 总的来说, 该方法具有条件温和、操作简便、选择性高及官能团兼容性优异等突出特点. 更重要的是, 所得三氟烷基化产物可轻松衍生为其他具有潜力的咪唑并稠杂环化合物, 为药物相关分子的开发提供了广阔前景.

2025年, 吴勇等<sup>[72]</sup>报道了一种可见光催化的1,2,4-三嗪-3,5(2 $H$ ,4 $H$ )-二酮和 $N$ -芳酰氧基酰胺的自由基偶联方案(示意图6). 1,2,4-三嗪-3,5(2 $H$ ,4 $H$ )-二酮作为尿嘧啶的类似物, 是一类特殊的含氮杂环, 广泛存在于许多生物活性化合物、天然产物和药物分子中, 其相关研究具有重要意义<sup>[73,74]</sup>. 作者以 $N_2,N_4$ -2,4-二苄基-1,2,4-三嗪-3,5(2 $H$ ,4 $H$ )-二酮和 $N$ -芳酰氧基酰胺为底物探究最佳反应条件, 发现以Eosin Y (5 mol%)为光催化剂, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv.)为碱, DMSO为溶剂, 在室温下用蓝色LED (450~455 nm)照射24 h, 可以获得最优的产率. 底物普适性良好, 烷基酰胺或含有缺电子、供电

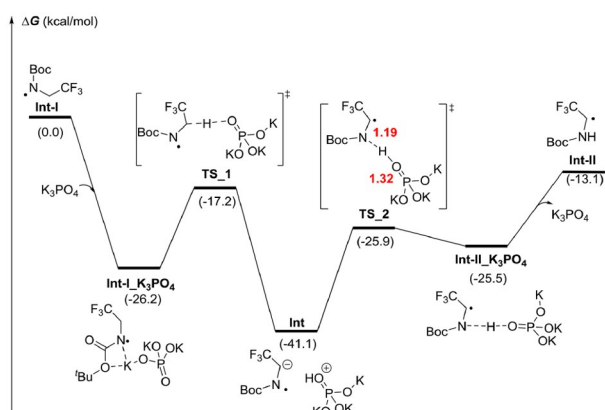


**示意图 5** (网络版彩图)氨基自由基生成 $\alpha$ -氨基烷基的计算机制. 所有能量单位均为 $\text{kcal mol}^{-1}$

**Scheme 5** (Color online) Calculated mechanisms for the generation of  $\alpha$ -aminoalkyl radicals from the amino radical. All energies are in  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

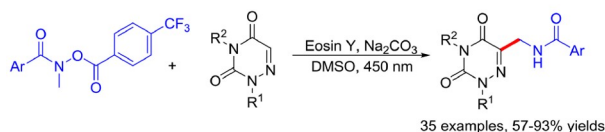


**示意图 6** (网络版彩图)可见光催化的1,2,4-三嗪-3,5-(2H,4H)-二酮与N-芳酰氧基酰胺的自由基偶联反应

**Scheme 6** (Color online) Visible-light-induced radical coupling reaction of 1,2,4-triazine-3,5-(2H,4H)-diones with N-aryloxyamides.

子取代基的芳香酰胺均可以较好的收率获得目标产物; 除了各种烷基或苄基取代的1,2,4-三嗪-3,5-(2H,4H)-二酮都适用外, 作者还尝试其他具有芳香性的杂环, 如异喹啉、香豆素等也有效, 但是喹啉、苯并噻唑或者吡啶等无效. 相关控制实验表明, 该方案由自由基途径介导, 经历net-1,2-HAT过程, 以1,2,4-三嗪-3,5-(2H,4H)-二酮作为自由基受体, N-芳酰氧基酰胺衍生物作为自由基供体, 通过net-1,2-HAT过程实现C $\alpha$ -H键的芳基化. 该方案不仅丰富了相关化合物库, 更为提升氮杂尿嘧啶结构功能多样性提供了一种无金属、可持续的新型合成策略.

同年, 该课题组<sup>[75]</sup>还报道了一种可见光诱导的2-异氰二芳基通过net-1,2-HAT的自由基级联环化反应, 在温和条件下快速合成菲衍生物(示意图7). 通过筛选条件发现, 合适的光敏剂对于产率较为重要, **Ir-1** (5 mol%)为最合适的光敏剂, 当替换为**Ir-2**、**Ir-3**或Eosin Y时产率显著降低或没有反应. 2-异氰二芳基

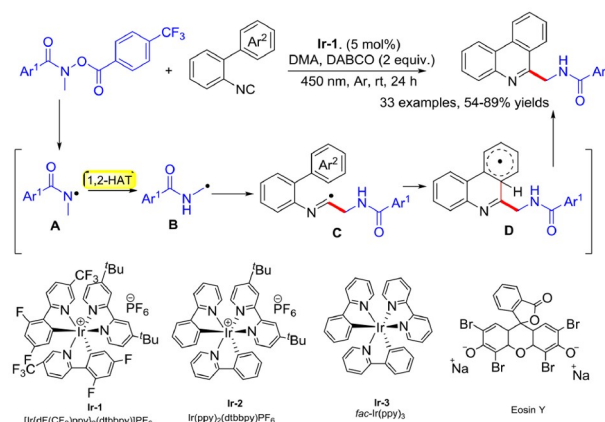


**示意图 7** (网络版彩图)可见光诱导的2-异氰二芳基自由基级联环化反应

**Scheme 7** (Color online) Visible-light-induced the radical cascade cyclization of 2-isocyanobiaryls.

底物的普适性优异, 芳环上的各种供电子基团, 包括-OMe、-OPh、-SMe、-*n*-Bu和-*t*-Bu等, 可以70%左右的收率提供所需的产物; 相反, 在对位具有吸电子基团的底物产率更高, 可达85%. 同样, 各种N-芳酰氧基酰胺也都可耐受, 但是芳基对位含有供电子基的底物产率要高于吸电子基的底物. 基于以前的研究和相关控制实验, 机理可能为: 在可见光照射下, 光催化剂与底物N-芳酰氧基酰胺发生SET生成氮中心自由基中间体A; 该中间体经分子内net-1,2-HAT过程生成自由基中间体B, 继而与底物2-异氰二芳基反应得到自由基中间体C; 中间体C通过分子内环化形成自由基中间体D, 最后去质子化得到目标产物. 该反应代表了2-异氰二芳基通过罕见的1,2-HAT进行自由基级联环化以合成菲啶核心结构的一种方法, 总体具有底物范围广、反应条件温和、官能团相容性良好等特点. 但是在这两种net-1,2-HAT方案中, 作者都未和1,5-HAT进行竞争性速率比较实验, 则不确定是否在其他C-H键存在时, 会影响net-1,2-HAT过程.

### 3.1.2 烷基化反应

氮甲基化反应一直是C-H键活化绕不开的研究方向. 2024年, 吴勇课题组<sup>[76]</sup>开发了一种有机光催化的N-苯基甘氨酸衍生物与N-芳酰氧基酰胺之间的C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>)自由基-自由基偶联反应(示意图8). 光照依旧是不可缺少的催化条件, 他们筛选了几种光催化剂如Ph-PTZ、4CzIPN、4CzTPN和Eosin Y, 发现Ph-PTZ

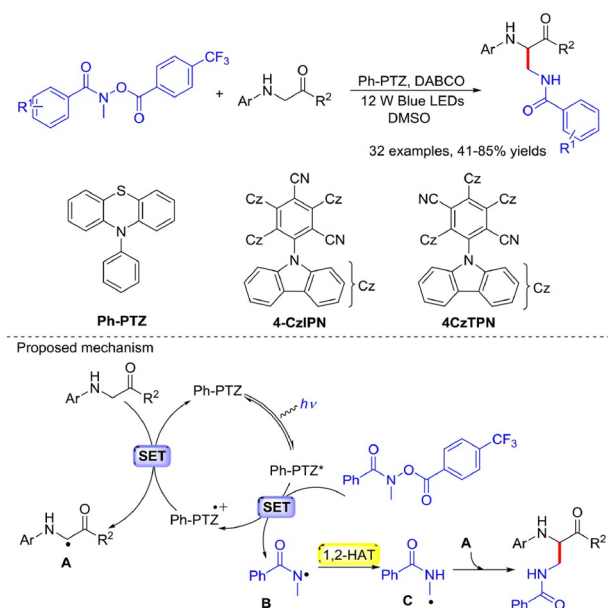


**示意图 8** (网络版彩图) 有机光催化甘氨酸衍生物与 *N*-芳酰氧基酰胺的自由基偶联反应

**Scheme 8** (Color online) Organic photocatalytic radical coupling reaction of glycine derivatives with *N*-aryloxyamides.

为最适光催化剂, 且蓝光照射要比紫光或其他颜色光效果好。所以该反应最优反应条件为在 12 W 蓝色光照下, 以 Ph-PTZ (5 mol%) 为光催化剂, DABCO (三乙烯二胺, 1.5 equiv.) 为碱, DMSO 为溶剂, 在室温下反应 36 h。从底物普适性考察看, 含供电子或缺电子取代基的 *N*-芳基甘氨酸衍生物和 *N*-芳酰氧基酰胺均有效, 产率中等。有趣的是, 为了进一步证明该方案的合成价值, 作者发现该反应还适用于其他多肽类衍生物, 如二肽 (Gly-Ala、Gly-Pro、Gly-Trp 和 Gly-Tyr) 和三肽 (Gly-Gly-Phe) 等。反应机制与上述类似, 在蓝光照射下, 光催化剂 Ph-PTZ 被激发为 Ph-PTZ\* 激发态, 随后与底物 *N*-芳酰氧基酰胺发生 SET 生成氮中心自由基中间体 **B** 与 Ph-PTZ 自由基阳离子; 中间体 **B** 经分子内 1,2-HAT 过程生成碳中心自由基中间体 **C**; 与此同时, Ph-PTZ 自由基阳离子对底物 *N*-芳基甘氨酸衍生物单电子氧化, 随后经去质子化以及分子间氢原子转移, 生成碳中心自由基中间体 **A**, 此过程中光催化剂可以再生并进入下一循环。最终, 自由基 **C** 与自由基 **A** 通过  $C(sp^3)-C(sp^3)$  自由基-自由基偶联反应生成目标产物。总的来说, 该方法具有无金属参与、反应条件温和、化学选择性高以及优异官能团耐受性等特点。此外, 该策略

为合成具有重要价值的  $\alpha,\beta$ -二氨基酸衍生物提供了高效途径。通过放大实验与二肽的后期修饰研究, 证明了该方案具有良好的潜在合成价值。

随后, 该课题组继续以 *N*-芳酰氧基酰胺为底物, 在有机光催化条件下, 通过 net-1,2-HAT 开发其他类型的氨甲基化反应 (示意图 9)。例如, 作者实现了有机光诱导的 1,3,4-噁二唑  $C_\alpha(sp^3)-H$  烷基化的新例子 (示意图 9a)<sup>[77]</sup>。广泛的 1,3,4-噁二唑和 *N*-芳酰氧基酰胺可以中等至优异的收率成功转化为相应的产物, 以及 *N*-芳酰氧基酰胺和吡啶衍生物之间的自由基-自由基交叉偶联方案, 通过 net-1,2-HAT 合成吡啶-2-基甲胺衍生物 (示意图 9b)<sup>[78]</sup>。这两种方案也具有无过渡金属催化、温和的反应条件、广泛的底物、显著的官能团耐受性和潜在的应用前景等特点。并且在吡啶-2-基甲胺衍生物合成方案中, 作者使用氢原子位于酰胺氮的 1,2-、1,5-和 1,6-位的 *N*-芳酰氧基酰胺来探索反应条件下 HAT 位点的选择性, 结果发现, 1,2-HAT 产物以 56% 的收率获得, 但并未检测到 1,5-或 1,6-HAT 偶联产物。这结果进一步表明 net-1,2-HAT 可以削弱 1,5-HAT 的优势并占据主导。

不饱和化合物一直是自由基良好的反应载体, 特别是烯烃类化合物。所以很多化学家们也将 1,2-HAT 反应过程的目光转移到了烯烃类化合物上。上述提到含氟类化合物可以显著改变细胞膜通透性、亲脂性和代谢稳定性等物理和化学特性。例如, 最近有研究发现在光氧化催化条件下用 *N*-三氟乙基羟胺试剂直接三氟乙基氨基化各种杂芳烃来制备 *N*-三氟乙酯化化合物的方法<sup>[79,80]</sup>。在这类反应中, 易于获得的 *N*-三氟乙基羟胺试剂可以产生含  $CF_3$  的氮自由基前体。2023 年, 陈芬儿团队<sup>[81]</sup>通过光氧化还原催化实现  $\alpha$ -三氟甲基烯烃与 *N*-三氟乙基羟胺试剂的烯丙位脱氟  $\alpha-C(sp^3)-H$  烷基化反应 (示意图 10)。光照依旧是不可缺少的催化条件, 研究发现, 该反应使用铈配合物作为光敏剂并不能得到合适的产率, Eosin Y 和 4-CzIPN 的效果也不尽如人意, 最终发现钌配合物  $Ru(phen)_3(PF_6)_2$  可以作为最适光敏剂。最优反应条件为在 24 W 紫色 LED 照射下, 使用 Hantzsch 酯 (HE) 作为还原剂,  $Cs_2CO_3$  作为碱,  $CH_3CN$  作为溶剂, 在室温下反应 24 h。反应普适性优异, 各种供电子或缺电子取代基的  $\alpha$ -三氟甲基烯烃底物均有效。有趣的是, 衍生自茛的三氟甲基烯烃以及来源于天然产物和生物活性化合物的底物, 如吉非贝齐、萘普

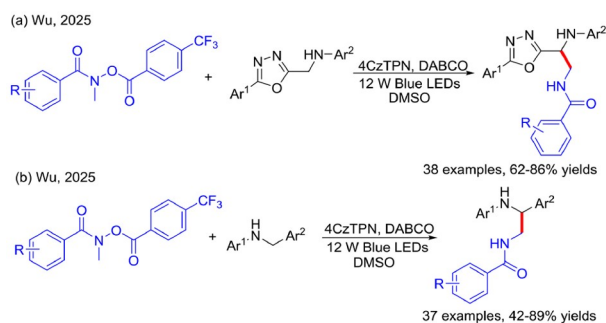


**示意图 9** (网络版彩图) *N*-芳酰氧基酰胺和(a) 1,3,4-恶二唑及(b)吡啶衍生物的自由基偶联反应

**Scheme 9** (Color online) Radical coupling reaction of *N*-aryloxyamide with (a) 1,3,4-oxadiazoles, and (b) pyridine derivatives.

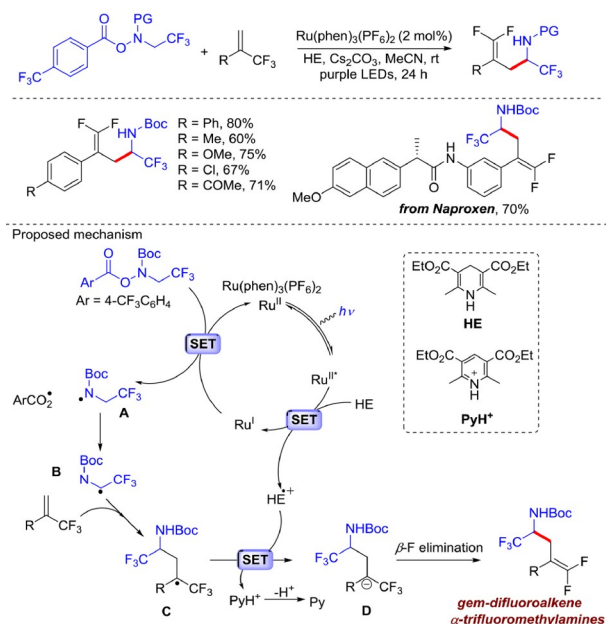


**示意图 10** (网络版彩图)  $\alpha$ -三氟甲基烯烃与*N*-三氟乙基羟胺试剂的烯丙位脱氟 $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H烷基化反应

**Scheme 10** (Color online) Alkenyl defluorination of  $\alpha$ -trifluoromethyl alkenes with *N*-trifluoroethylhydroxylamine reagent  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H alkylation reaction.

生和胆酸都能顺利地以中等至良好的产率合成最终产物。此外,除了苯乙烯体系外,各种2-三氟甲基-1,3-烯炔,如*N*-Boc-4-乙炔基哌啶和炔雌醇也能成功地进行烯丙基脱氟烷基化,而不影响炔基部分。但是*N*-三氟乙基羟胺试剂,当在氮上没有取代基的情况下(如没有Boc),无法分离出所需的产物,说明酰胺氮自由基对于1,2-HAT有一定的影响作用。而合成的终产物偕二氟烯丙基化 $\alpha$ -三氟甲胺还可以进一步进行氟羟基化/分

子内酯化和分子内脱氟亲核乙烯基取代单氟二氢吡咯,再次突显了该方案的潜在合成价值。

相关实验表明,该反应由自由基途径介导,可能反应机制如下:在可见光照射下,光催化剂Ru<sup>II</sup>(phen)<sub>3</sub>-(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>被激发为Ru<sup>II</sup>(phen)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>\*激发态,随后与HE发生SET过程,生成还原态Ru<sup>I</sup>物种与HE自由基阳离子;还原态光催化剂Ru<sup>I</sup>进一步与*N*-三氟乙基羟胺试剂SET,生成氮中心自由基中间体A,同时再生Ru<sup>II</sup>催化剂;随后,*N*-Boc保护的自由基A经历1,2-HAT形成更稳定的C<sub>α</sub>自由基B,该自由基被 $\alpha$ -三氟甲基烯烃捕获,生成苄基自由基C;HE<sup>+</sup>将自由基C单电子还原为碳负离子D并生成吡啶鎓盐;最终,碳负离子D通过 $\beta$ -氟消除反应,得到目标产物偕二氟烯丙基化 $\alpha$ -三氟甲胺。该方案与传统基于亚胺转化的 $\alpha$ -三氟甲基胺合成方法不同,这里提供了一种全新的1,2-HAT反应路径。该合成方法也具有条件温和、操作简便、官能团耐受性优异等特点,能够实现复杂分子的后期官能团化修饰。

随后,袁浙梁等<sup>[82]</sup>也开发了偕二氟烯丙基化产物的合成方法。该方案同样以 $\alpha$ -三氟甲基烯烃为底物,以*N*-烷氧酰胺为自由基偶联剂,在光催化下实现二者的偶联(示意图11)。与上述方案不同的是,该方案不需要铈配合物作为光敏剂,而是使用更廉价的4CzIPN作为最优光催化剂。同时可以将 $\alpha$ -三氟甲基烯烃拓展到三取代的烯烃化合物。如当R<sup>2</sup>取代基为甲基时也可有效,但是产率较低(23%),同时需要两倍的反应时间(96 h)。另外,该方案也适用于一些药物衍生物底物,如吡啶美辛或萘普生的 $\alpha$ -三氟甲基烯烃被证明是合适的底物。总之,该方案也是一种光催化的通过酰胺基自由基在碱促进下发生1,2-HAT实现的C-H偕二氟烯丙基化反应。该方法为在光催化剂还原淬灭循环下生成 $\alpha$ -氨基烷基自由基提供了新途径。该转化体系可兼容多种 $\alpha$ -三氟甲基烯烃及酰胺基自由基前体,并能进一步拓展至与缺电子烯烃及苯乙烯的Giese型反应,用于合成含胺类化合物。相关机理实验与DFT计算表明,酰胺自由基的1,2-HAT过程是在碱促进下的优势反应路径。

具体DFT计算为(示意图12):酰胺基自由基Int1通过三中心过渡态TS1发生直接1,2-HAT的能垒高达33.4 kcal mol<sup>-1</sup>,表明该过程难以实现。作者推测水或DMSO辅助可能可以降低TS1的能垒,计算结果表明,水辅助(TS2)和DMSO辅助(TS3)的1,2-HAT确实能将能垒分别降低至23.5和15.5 kcal mol<sup>-1</sup>。此外,Int1与另

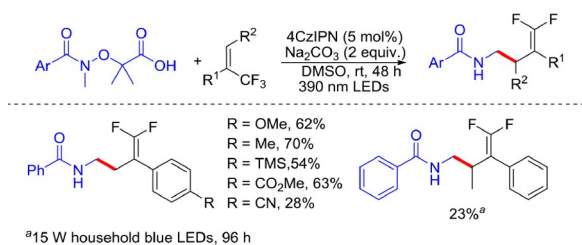


**示意图 11** (网络版彩图)  $\alpha$ -三氟甲基烯烃与 $N$ -烷氧酰胺的烯丙位脱氟化反应

**Scheme 11** (Color online) Alkenyl defluorination reaction of  $\alpha$ -trifluoromethylalkenes with  $N$ -alkoxyamides.

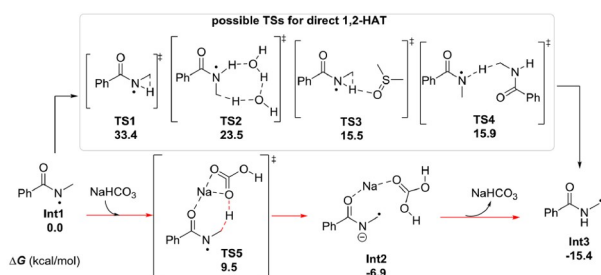


**示意图 12** (网络版彩图) 酰胺基生成 $\alpha$ -氨基烷基的计算机制. 所有能量单位均为 $\text{kcal mol}^{-1}$

**Scheme 12** (Color online) Calculated mechanisms for the generation of  $\alpha$ -aminoalkyl radicals from the amidyl radical. All energies are in  $\text{kcal mol}^{-1}$ .

一分子 $N$ -甲基苯甲酰胺通过TS4发生分子间氢原子转移, 是生成 $\alpha$ -氨基烷基自由基Int3的另一可行路径. 计算显示, 该过程能垒为 $15.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ . 随后作者继续研究了 $\text{NaHCO}_3$ 介导的1,2-HAT过程, 计算表明Int1中 $\alpha$ -氨基碳氢键被 $\text{NaHCO}_3$ 通过TS5去质子化是可行路径, 能垒仅为 $9.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ . 自由基阴离子Int2的生成会放热 $6.9 \text{ kcal mol}^{-1}$ , 表明该去质子化过程不可逆. 随后, 原位生成的 $\text{H}_2\text{CO}_3$ 对Int2进行无能垒的再质子化, 即可生成 $\alpha$ -氨基烷基自由基Int3. 根据计算能垒,  $\text{NaHCO}_3$ 介导的去质子化/再质子化路径明显优于直接1,2-HAT路径. 但考虑到 $\text{NaHCO}_3$ 在DMSO中溶解度较低, 在反应条件下受浓度效应影响, DMSO介导的1,2-HAT或分子间氢原子转移路径可能同样具有竞争性.

在有机合成的有机催化串联反应中, Morita-Baylis-Hillman (MBH)反应占据着举足轻重的地位. 这一反应涉及活泼烯烃(如 $\alpha,\beta$ -不饱和化合物)与亲电试剂(如醛、酮)在催化剂催化下的偶合, 最终生成烯胺 $\alpha$ -位加成产物(简称MBH加成物). 这一过程不仅为碳-碳键

的合成提供了有效途径, 更在合成复杂有机分子时展现了高效性和环保性<sup>[83]</sup>. 2025年, 严生虎等<sup>[84]</sup>也以 $N$ -三氟乙基羟胺试剂和MBH加成物为原料, 开发了一种有机光氧化还原催化的氮中心自由基引发的烯丙基化反应, 该反应通过氢原子转移策略使得 $N$ -三氟乙基羟胺试剂或羟酰胺类化合物与MBH加成物合成三取代烯烃. 当采用 $N$ -三氟乙基羟胺试剂作为自由基前体时, 通过原位生成的 $N$ -三氟乙基自由基发生1,2-HAT, 可制备多种高烯丙基型 $\alpha$ -三氟甲胺类化合物(示意图13a). 反应机制与之前类似. 整体普适性优异, 产率中等至良好. 该催化体系对一系列羟酰胺类也表现出良好适用性, 并通过1,5-HAT以优异收率获得相应的烷基羟胺类产物(示意图13b). 但是该研究的一个局限是, 仍旧没有探讨1,2-HAT和1,5-HAT的竞争性位点和速率比较, 也未尝试含有 $\text{C}_\alpha\text{-H}$ 的 $N$ -甲基羟酰胺类或将 $N$ -三氟乙基羟胺试剂与羟酰胺类化合物同时与MBH加成物在标准条件下反应, 以探讨哪种氢原子转移策略更具优势. 但是从底物普适性研究观察到,  $N$ -环己基和 $N$ -异丙基羟酰胺类化合物均有效, 且以1,5-HAT产物为主. 这里的底物存在 $\text{C}_\alpha\text{-H}$ , 但是并未观察到1,2-HAT底物, 猜测可能在这样催化体系下, 仍旧是1,5-HAT占主导. 但还需进一步研究才能将这样的反应机制更加明了.

2025年, 羊晓东和Walsh等<sup>[51]</sup>开发了可见光催化的 $N$ -芳氧基酰胺与甲硅烷基烯醇醚偶联构建一系列 $\beta$ -酰胺酮衍生物方案(示意图14). 和上述一样, 光照是不可缺少的条件, 通过筛选多种光催化剂, 最终发现 $\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$ 最优. 多种官能化酰胺都适用于这种转化, 一系列芳香族或脂肪族甲硅烷基烯醇醚都可用作自由基受体. 克级合成也显示了这种方法的潜在合成效用. 控制实验和EPR实验证明了分子内net-1,2-HAT途径. 该反应中作者使用氢原子位于酰胺氮的1,2-、1,5-和1,6-位的酰胺来探索反应条件下HAT位点的选择性. 结果得到9%产率的net-1,2-HAT产物, 但未检测到1,5-或1,6-HAT偶联产物. 虽然产率低, 但表明net-1,2-HAT仍旧是更具反应优势. 反应机制具体可能为: 催化循环始于光氧化还原催化剂 $\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3$ 吸收光能跃迁至激发态 $\text{Ir}^{\text{III}}(\text{ppy})_3^*$ , 随后通过单电子还原 $N$ -苄基芳基酰胺, 生成氮中心自由基A, 在此过程中, 光催化剂自身经历了氧化淬灭; 该自由基在碱促进下发生1,2-HAT, 形成 $\alpha$ -氨基碳中心自由基D; 该自由基与硅基烯醇醚发生加

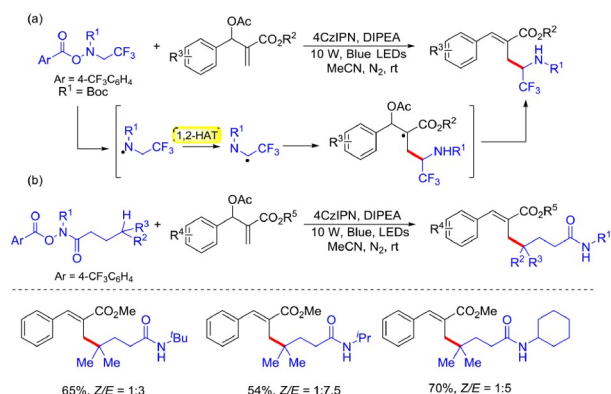


示意图 13 (网络版彩图)有机光催化的(a) *N*-三氟乙基羟胺或(b)酰胺基羟胺与MBH加成物的自由基偶联反应

**Scheme 13** (Color online) Organic photocatalytic radical coupling reaction of (a) *N*-trifluoroethylhydroxylamines or (b) amide hydroxylamines with MBH adducts.

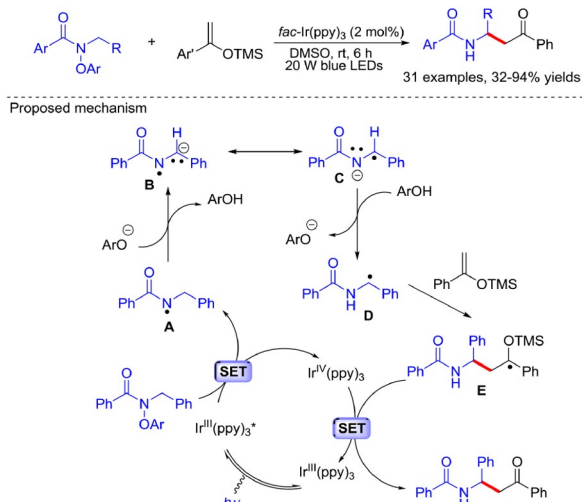


示意图 14 (网络版彩图)可见光催化的*N*-芳氧基酰胺与甲硅烷基烯醇醚偶联构建β-酰胺酮衍生物

**Scheme 14** (Color online) Visible-light-catalyzed coupling of *N*-aryloxamides with silyl enol ethers to construct β-acylketone derivatives.

成反应, 生成α-氧自由基E, 经单电子转移和脱硅基化过程得到终产物, 同时完成光催化剂Ir<sup>III</sup>(ppy)<sub>3</sub>的再生。

同年, 于金涛等<sup>[85]</sup>实现一种新颖高效、高选择性的有机光氧化还原催化2-芳基烯酰胺反马氏氢烷基化反应(示意图15)。在碱存在条件下, 2-甲基-2-(*N*-甲基苯甲酰胺氧基)丙酸在可见光照射下生成氮中心酰胺基自由基, 该自由基通过1,2-HAT过程转化为碳中心α-氨基烷基自由基。该α-氨基烷基自由基与2-芳基烯酰胺

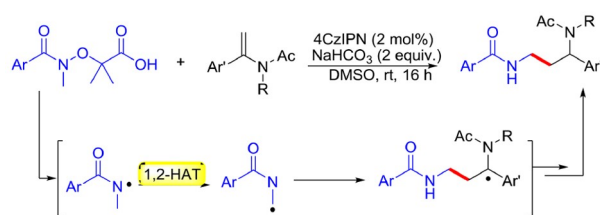


示意图 15 (网络版彩图)光氧化还原催化2-芳基烯酰胺反马氏氢烷基化反应

**Scheme 15** (Color online) Photooxidation-reduction catalyzed anti-Markovnikov hydroalkylation of 2-arylenamides.

发生加成反应, 经后续还原-质子化过程, 最终得到1,3-丙二胺衍生物。

环丙烷是一种非常有益的合成结构单元, 由于其广泛的反应性, 经常出现在现代药物化学和天然产物中, 包括具有减少脱靶效应, 增加代谢稳定性、靶分子和化合物的脑渗透性等<sup>[86,87]</sup>, 还可以作为自由基实验的结构基序。2025年, 吴勇等<sup>[88]</sup>开发了一种有机光氧化还原催化的自由基极性交叉环化级联方案, 通过1,2-HAT实现环丙烷化合物的高效合成(示意图16)。在该方案中, *N*-烷氧基酰胺依旧是光催化下产生氮自由基的反应底物, 尽管也是把烯烃作为自由基反应的载体, 但是巧妙的是在3-位添加了一个良好的离去基团使得可以成环合成环丙烷衍生物。底物相容性良好, 多种脂肪族或芳香族*N*-烷氧基酰胺均有效, 含供电子基或吸电子基也均耐受; 但是芳基乙烯类衍生物仅限于带有强吸电子基团(如-F、-CF<sub>3</sub>、-CN), 供电子基均不耐受, 甚至烷基取代的底物也不合适, 这可能是因为形成的苄基碳负离子在缺电子基的离域能力下更加稳定, 同时作为亲核试剂进攻C-OTs的亲核性更强的缘故。但是镇痛药物布洛芬和萘薄荷醇的衍生物可适用于该方案, 增加了反应的实用性。控制实验表明, 反应由1,2-HAT途径介导, 具体可能如下: 在可见光照射下, 光催化剂4CzIPN由其基态转变为激发态4CzIPN\*, 这部分光催化循环和上述机理均类似。随后, 4CzIPN\*与底物*N*-烷氧基酰胺在碱作用下形成的羧酸盐之间发生SET过程, 生成氮中心自由基中间体A, 该中间体在碱协助下经历1,2-HAT过程, 转化为α-氨基烷基自由基物种B; 随后, 自由基中间体B与烯烃发生加成反应, 生成稳定的烷基自由基中间体C; 中间体C与还原态的4CzIPN之间发生第二次SET, 完成光氧化还原催化循环, 实现自由基过程的还原终止(即自

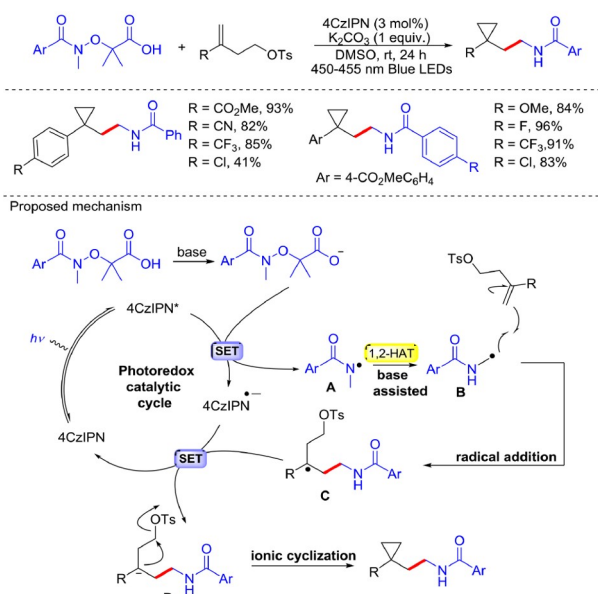


示意图 16 (网络版彩图)有机光催化的自由基极性交叉环化合成环丙烷衍生物

Scheme 16 (Color online) Organic photocatalytic radical-polar cross-over cyclization for the synthesis of cyclopropane derivatives.

由基-极性交叉过程, radical-polar crossover cyclization, RPCC); 最终, 生成的稳定碳负离子D经历极性3-exo-ter环化过程, 得到目标环丙烷产物。

### 3.2 C-S键的构建

C-S键的构建在有机化学中具有重要研究意义, 特别是 $\alpha$ -酰胺硫醚类化合物<sup>[89]</sup>, 是各种药物中的关键结构基序, 代表性例子包括青霉素G、 $\beta$ -内酰胺抗生素等<sup>[90]</sup>。2023年, Besset等<sup>[91]</sup>报道了一种在温和条件下实现酰胺C(sp<sup>3</sup>)-H三氟甲基化的光催化方法(示意图17)。反应的催化体系和之前类似, 在蓝光照射下, 以4CzIPN为最合适的光催化剂, Munavali试剂作为SCF<sub>3</sub>源, 与N-甲基苯甲酰胺在室温下反应16 h。该策略具有优异的官能团耐受性, 通过低负载量的有机光催化剂, 能够以良好的产率实现芳香族和脂肪族酰胺的官能化, 但是供电子基芳香族底物不可耐受。为了验证该方案的机制, 作者观察到三氟甲基二硫化物(F<sub>3</sub>CS-SCF<sub>3</sub>)的形成与Munavali试剂的消耗一致, 说明二硫化物可能参与了转化; 作者认为反应更可能遵循氧化淬灭路径, 随后测试了N-甲基苯甲酰胺的氧化还原性质, 测得其氧化电位为 $E_p = +2.41$  V (相对于SCE)。考虑到光

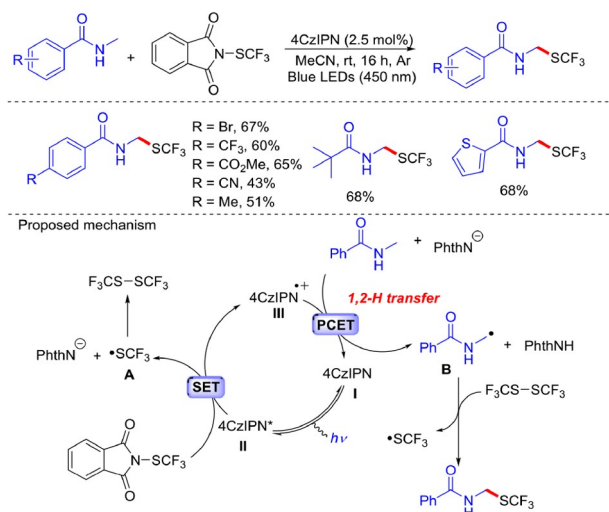


示意图 17 (网络版彩图)光催化酰胺的 $\alpha$ -三氟甲基硫醇化  
Scheme 17 (Color online) Photocatalytic  $\alpha$ -trifluoromethylthiolation of N-acyl amines.

催化剂氧化态电位( $E_{1/2}(4CzIPN^+/4CzIPN) = +1.52$  V vs. SCE), 该物种直接氧化N-甲基苯甲酰胺在热力学上难以实现。由此推测, 反应可能通过质子耦合电子转移(PCET)过程实现酰胺的氧化——因为在反应初始阶段已生成邻苯二甲酰亚胺阴离子(即Munavali试剂被还原的阶段)。循环伏安法(CV)测试也证明了这一结果。详细的机理研究表明, 反应通过PCET过程触发氧化淬灭催化循环, 从而在氮原子 $\alpha$ 位形成碳自由基。具体可能如下: 首先, 处于激发态的光催化剂通过SET还原SCF<sub>3</sub>源, 生成 $\cdot SCF_3$ 自由基A, 该自由基迅速复合形成相应二聚体, 同时产生邻苯二甲酰亚胺阴离子; 随后, 氧化态光催化剂( $4CzIPN^+$ )在邻苯二甲酰亚胺阴离子存在下, 通过PCET过程与酰胺反应, 随后经过1,2-HAT形成 $\alpha$ -酰胺基自由基B; 最终, 自由基B被预先形成的二聚体A捕获, 生成目标三氟甲基化产物, 同时释放出的 $\cdot SCF_3$ 自由基可参与后续反应或重新复合为二聚体。

最近, 吴勇等<sup>[92]</sup>还报道了一种可见光催化的通过1,2-HAT实现C(sp<sup>3</sup>)-S键的新方法, 在避免使用高温、过渡金属的条件下, 为合成具有重要价值的 $\alpha$ -酰胺基硫醚提供了独特途径(示意图18)。有趣的是, 该方案不需要光催化剂的参与, 仅需在450~455 nm光照下, 以NaHCO<sub>3</sub>为碱, 即可实现芳基硫酚与N-芳酰氧基酰胺的偶联。脂肪族和芳香族N-芳酰氧基酰胺均能耐受,

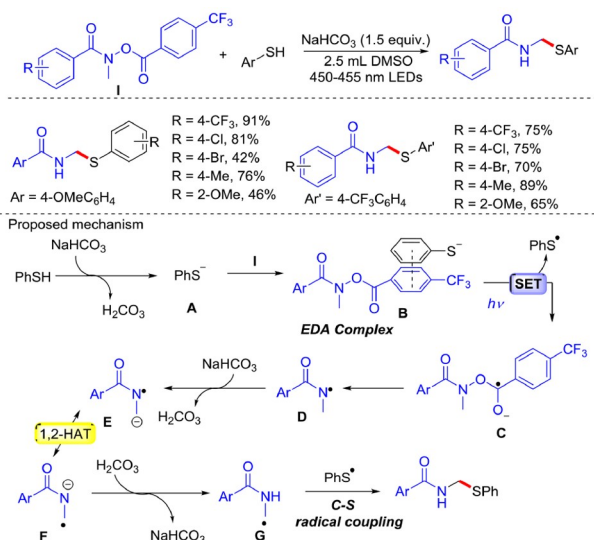


**示意图 18** (网络版彩图)可见光催化的通过电子供体-受体配合物和1,2-HAT实现C(sp<sup>3</sup>)-S交叉耦合

**Scheme 18** (Color online) Visible-light-induced C(sp<sup>3</sup>)-S cross-coupling via electron donor-acceptor complexes and 1,2-HAT.

但含缺电子基的芳基硫酯要比供电子基底物效果更好。由布洛芬制备的一种新型苯硫醇衍生物也能与 $N$ -芳酰氧基酰胺偶联,证明了该转化在药物分子的后期修饰中的潜在应用价值。为了探讨反应机制,作者进行了一些控制实验。自由基捕获实验证明该方案由自由基途径介导;氘代实验证明了产物中 $N$ -H质子的质子来源,支持所提出的1,2-HAT过程。最后,芳基硫酯与 $N$ -芳酰氧基酰胺间形成的电子供体-受体(EDA)复合物可能是关键的中间体。具体可能为在碳酸氢钠存在条件下,苯硫酯首先发生去质子化反应,生成苯硫酯负离子与碳酸;富电子的 $\text{PhS}^-$ 可与缺电子的 $N$ -芳酰氧基酰胺相互作用形成EDA复合物**B**,该复合物能够吸收可见光;在可见光照射下,EDA复合物发生从 $\text{PhS}^-$ 到 $N$ -芳酰氧基酰胺的SET过程,生成苯硫酯自由基 $\text{PhS}^\bullet$ 与中间体**C**;随后中间体**C**裂解产生氮中心自由基中间体**D**;该氮中心自由基中间体**D**经历碱促进的1,2-HAT过程,形成碳中心自由基中间体**E**,最终被苯硫酯自由基捕获,生成自由基偶联产物。

### 3.3 C-P键的构建

最近,羊晓东课题组<sup>[93]</sup>开发了一种氮中心自由基发生net-1,2-HAT的光催化构建C(sp<sup>3</sup>)-P键方法(示意图

19)。该方案以二苯基膦氧化物和苯甲酰取代的羟胺类化合物为底物,以4CzIPN为最适光催化剂,在450 nm蓝光照射下反应24 h可顺利合成 $\alpha$ -氨基氧化膦化合物。该反应普适性优越,多种不同芳基或杂芳基取代的膦氧化物均可耐受,其中含缺电子基芳基较供电子芳基产率更高。对于含有两种不同芳基的二芳基膦氧化物也是该方案合适的底物。此外,不同类型(五元环、六元环以及七元环等)的苯甲酰取代的羟胺类化合物也能以中等收率合成目标产物。机理研究(包括自由基捕获实验、Stern-Volmer荧光淬灭实验、循环伏安测试、交叉实验、动力学同位素效应研究)共同支持了net-1,2-HAT的反应路径。该net-1,2-HAT过程通过氮中心自由基的去质子化实现,无需外加强碱,而是由反应过程中原位生成的苯甲酸根阴离子促进。克级规模合成实验证明了该net-1,2-HAT重排/自由基-自由基偶联反应具有良好的可放大性,抗肿瘤活性分子的合成突出了该反应有良好的应用前景。

## 4 过渡金属或协同可见光催化的1,2-HAT

上述提到 $N$ -芳酰氧基酰胺作为一种良好的自由基产生试剂,可以和甘氨酸衍生物或者烯烃进行自由基偶联。近日,吴勇等<sup>[94]</sup>实现了 $N$ -芳酰氧基酰胺和甘氨酸衍生物以及烯烃的三组分偶联,合成了一系列的2,5-二氨基酸衍生物(示意图20)。但是该转化仅在无过渡金属或可见光催化下并不能有效进行,还需过渡金属Cu的催化。最佳反应条件为以 $N$ -苯基甘氨酸酯、 $N$ -苯甲酰氧基酰胺、1,1-二苯基乙烯作为底物,以450~

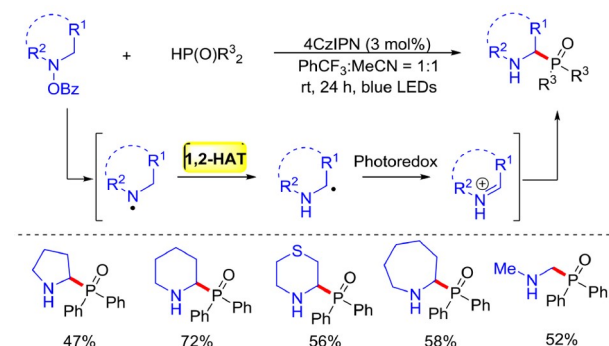


**示意图 19** (网络版彩图)光催化通过net-1,2-HAT过程合成 $\alpha$ -氨基氧化膦化合物

**Scheme 19** (Color online) Photocatalytic synthesis of  $\alpha$ -amino phosphine oxide compounds via net-1,2-HAT process.

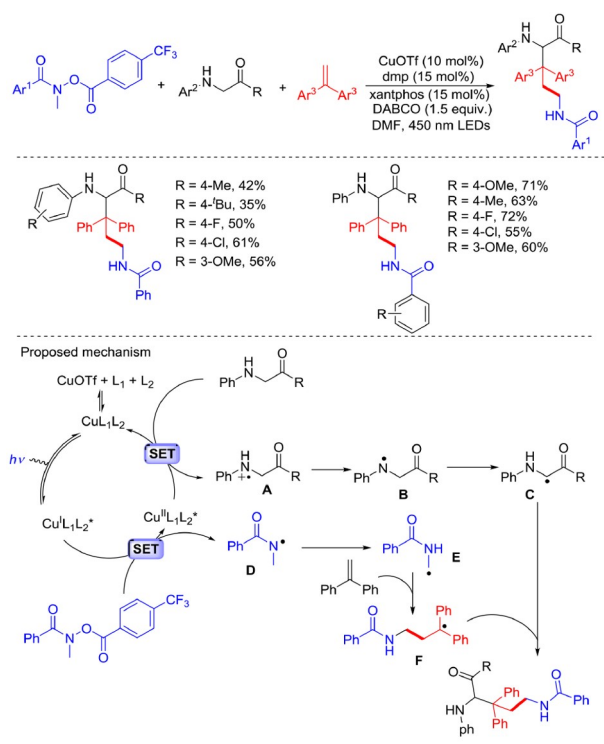


示意图 20 (网络版彩图)可见光和Cu协同催化的三组分偶联反应

Scheme 20 (Color online) Visible light and Cu-catalyzed three-component coupling reaction.

455 nm LED照射为最佳光照, 在室温下, 10 mol% 三氟甲磺酸亚铜( $\text{CuOTf}$ )、15 mol% 邻苯二甲酸二甲酯( $\text{dmp}$ )、15 mol% 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽( $\text{xantphos}$ )、1.5 equiv. 三乙烯二胺( $\text{DABCO}$ )和1 mL  $N,N$ -二甲基甲酰胺( $\text{DMF}$ ), 持续反应24 h. 反应普适性良好, 多种不同取代基底物均可耐受, 但总体收率中等或偏低. 对称或不对称苯乙烯也能耐受, 如2-苯基-1-丙烯也有效, 但是产率较低, 仅15%. 此外, 当存在其他C-H键时, 1,5-HAT产物为主要产物. 说明反应只是经过普通的1,2-HAT, 并非net-1,2-HAT, 所以一旦同时存在1,2-HAT和1,5-HAT时, 依旧是更具优势的1,5-HAT占主导. 但是作者并未给出详细的解释, 有待进一步研究. 具体机制可能如下: 在光照和Cu协同催化下,  $N$ -苯甲酰氧基酰胺经SET生成氮中心自由基中间体D, 随后经历分子内1,2-HAT形成碳中心自由基中间体E, 继而与烯烃加成生成苄基自由基F. 另一方面, 在光照和Cu协同催化下使甘氨酸酯生成中间体A, 该中间体经去质子化和氢原子转移过程, 形成稳定的 $\alpha$ -碳自由

基C; 最终, 自由基C被苄基自由基F捕获, 生成三组分自由基偶联产物.

氨基硼酸作为氨基酸的生物电子等排体, 被广泛用作设计生物活性化合物、功能材料以及合成化学中的有用中间体<sup>[95,96]</sup>. 与 $\alpha$ -胺基硼相比,  $\beta$ -胺基硼受到的关注相对较少. 2025年, 宋秋玲等<sup>[97]</sup>实现了镍催化的通过自旋中心转移和质子转移选择性合成 $\beta$ -氨基硼酸酯反应(示意图21). 通过以 $O$ -苯甲酰羟胺和 $\alpha$ -氯代硼酸酯为底物进行条件优化, 发现1,2-二甲氧基乙烷( $\text{NiBr}_2(\text{DME})$ )为最合适金属催化剂, 双噁唑啉手性配体(L1)为最合适配体, Mn为还原剂, 但是产率仍旧不理想, 最后发现添加TMSCl可提高反应速率, 这可能归因于硅试剂对锰粉的活化作用. 而筛选不同的碳酸酯作为离去基团, 发现碳酸异丁酯基团对产率有明显的促进作用. 最后在简单的氧化下可顺利将 $\beta$ -氨基硼酸酯E合成 $\beta$ -氨基醇. 该催化体系允许交叉偶联在温和的条件下进行, 具有优异的对映选择性和良好的官能团耐受性, 各种缺电子基( $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{Me}$ )或供电子基( $-\text{OMe}$ 、 $-\text{OPh}$ 、 $-\text{OBn}$ )以及双取代或杂环取代的 $N$ -碳酸异丁酯基酰胺均有效, 并具有良好的对映选择性. 但是整体产率中等或偏低(38%~76% yields). 此外该反应只适合 $N$ -Me酰胺, 而 $N$ -Et酰胺等不可耐受. 另外, 多种 $\alpha$ -氯代硼酸酯与 $O$ -苯甲酰羟胺反应也能得到相应的产物, 但是 $\alpha$ -氯硼酸酯的空间位阻会对反应产生不利影响, 使目标产物的产率降低, 对映选择性也会降低. 为了验证手性 $\beta$ -氨基硼酸酯产物在不对称化学合成中的应用, 作者对该产物进行了各种转化. 例如通过 $\beta$ -氨基硼酸酯的串联氧化和甲硅烷基化, 可以很容易地获得甲硅烷基化产物; 在乙烯基溴化镁、 $\text{I}_2$ 和 $\text{NaOMe}$ 的存在下, 可容易地获得乙烯基化产物; 此外, 还可以合成带有 $\beta$ -氨基硼酸酯的苯并硫代酰胺衍生物等. 基于相关控制实验和DFT计算, 作者推测机理可能如下: Mn首先还原 $\text{Ni}^{\text{II}}\text{LCl}^-$  (I)生成 $\text{Ni}^0\text{LCl}^-$  (II); 随后与 $O$ -苯甲酰羟胺底物发生单电子氧化还原(OSET), 产生相应的自由基阴离子A; 随后通过自旋中心迁移(SCS)与质子转移(P.T.)的连续过程, 中间体A转化为中间体B, 通过1,2-HAT进而形成 $\alpha$ -氨基自由基C;  $\text{Ni}^{\text{I}}\text{LCl}$ 配合物(III)捕获自由基C, 生成烷基 $\text{Ni}^{\text{II}}\text{LCl}$ 物种(IV); IV被Mn还原再生出 $\text{Ni}^{\text{I}}\text{LCl}$  (V), 该物种与 $\alpha$ -氯代硼酸酯发生OSET过程, 在释放烷基自由基D的同时重新形成IV; 最终, IV与D通过自由基加成与

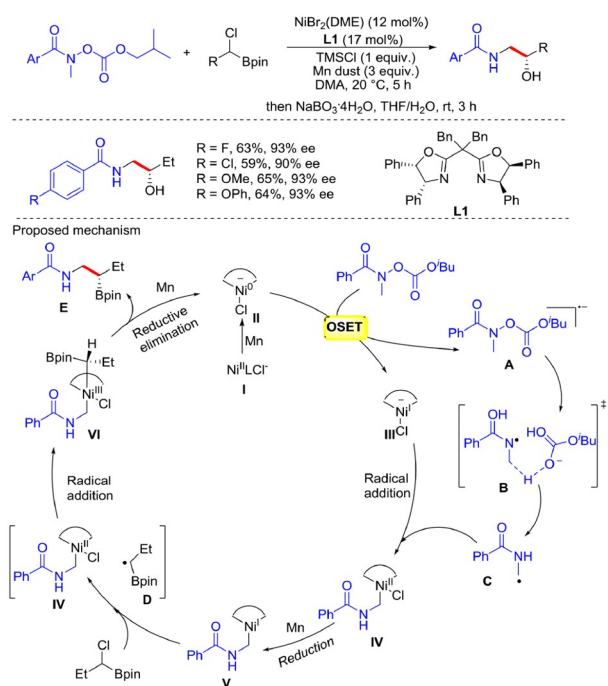


示意图 21 (网络版彩图)镍催化的通过自旋中心转移和质子转移选择性合成 $\beta$ -氨基硼酸酯

Scheme 21 (Color online) Ni-catalyzed enantioselective synthesis of  $\beta$ -aminoborates via spin-center shift and proton transfer.

还原消除步骤得到目标产物E, 同时Ni<sup>0</sup>催化剂II通过还原过程再生, 完成催化循环。

## 5 总结与展望

近年来, 基于酰胺氮自由基的1,2-HAT实现C(sp<sup>3</sup>)-H键官能团化已取得较大进展。该策略通过氮自由基的形成, 而后经氢原子转移实现 $\alpha$ 位C(sp<sup>3</sup>)-H键活化, 反应一般在温和条件下进行(如室温), 可以有效避免传统方法中常见的副反应, 且具备较好的区域选择性。本文系统综述了近五年来氮自由基介导的1,2-氢原子转移策略在C(sp<sup>3</sup>)-H键官能团化领域的研究进展。通过深入探讨N-烷基氧基酰胺、N-芳氧基酰胺、N-芳氧基酰胺、羟胺酯等多种氮自由基前体的设计与活化, 我们清晰地看到, 该策略成功解决了传统方法在惰性C(sp<sup>3</sup>)-H键, 特别是位于 $\alpha$ -位官能团化中的选择性难题。其核心优势在于: (1) 通过精准的氮自由基引发, 实现了远程、位点选择性的氢原子攫取, 将普遍存在的C-H键转化为有价值的碳中心自由基; (2) 反应条件

通常温和, 兼容无过渡金属催化、可见光催化、铜催化或有机光催化等多种模式, 符合绿色合成的发展趋势; (3) 具有优异的官能团耐受性和广泛的底物普适性, 为复杂分子(如天然产物、药物分子)的后期修饰提供了强大工具。

尽管该领域已取得了令人瞩目的成就, 但仍存在一些局限性, 例如, (1) 反应类型单一, 多数反应依旧需要可见光催化激发自由基的产生, 利用化合物本身的性质(如azaallyl anion作为SED)开发多种无过渡金属催化实现酰胺基的1,2-HAT更具操作简便等实用性; (2) 传统1,2-HAT反应主要局限于以N-甲基酰胺为载体, 相比之下, 烷基胺或芳胺等底物难以发生此类氢原子转移。要开发适用于这些底物的新型net-1,2-HAT反应, 关键在于深入理解其与传统反应在能量势垒上的本质区别; (3) 有些反应采用模糊且笼统的1,2-HAT术语描述反应类型, 和net-1,2-HAT没有明确界定和研究。因此仍旧存在一些挑战 and 值得深入探索的方向, 未来的研究重点可能集中于以下几个方面: (1) 目前对于1,2-HAT过程的驱动力(如极性效应、立体电子效应、配位作用等)的理解仍需深化。通过更先进的理论计算与实验验证相结合, 实现对1,2-HAT选择性的精准预测与调控, 将是下一个突破点。例如, 如何区分仅一碳之隔的竞争性C-H键, 实现前所未有的位点选择性。(2) 探索结构新颖、活性可调的氮自由基前体是拓展反应类型的关键, 而不局限于酰胺氮自由基。开发能够引发更富挑战性的1,2-HAT过程(如非活化亚甲基、环状体系)的前体, 或将HAT与其他活化模式(如金属插入、电化学氧化还原)相结合, 将极大地丰富合成工具箱。(3) 当前, 通过该策略实现高对映选择性的C(sp<sup>3</sup>)-H键官能团化报道非常有限。设计手性配体或手性催化剂, 在自由基产生或后续的偶联步骤中控制手性, 从而直接由潜手性的C-H键构筑手性中心, 是该领域极具吸引力但也充满挑战的前沿方向。(4) 未来应更注重该策略在复杂生物活性分子全合成中的应用, 以及与其他新兴技术(如电合成、流动化学、人工智能辅助反应优化)结合, 将其发展为一种模块化、自动化的C-H键编辑通用平台, 将在药物发现、材料科学等领域产生深远影响。

总之, 氮自由基介导的1,2-HAT策略已经以其独特的反应性和选择性为C(sp<sup>3</sup>)-H键的直接转化开辟了一条充满活力的新途径。随着对反应机理的更深层次

理解、新试剂新催化体系的不断涌现, 我们有理由相信, 这一策略必将在未来合成化学的舞台上扮演更加核心的角色, 为功能分子的高效、精准合成提供不竭动力。

## 参考文献

- Short MA, Blackburn JM, Roizen JL. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 296–299
- Vanjari R, Singh KN. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 8062–8096
- Lyons TW, Sanford MS. *Chem Rev*, 2010, 110: 1147–1169
- Gandeepan P, Müller T, Zell D, Cera G, Warratz S, Ackermann L. *Chem Rev*, 2019, 119: 2192–2452
- Su L, Yu Z, Ren P, Luo Z, Hou W, Xu H. *Org Biomol Chem*, 2018, 16: 7236–7244
- Zhang X, Bai R, Xiong H, Xu H, Hou W. *Bioorg Med Chem Lett*, 2020, 30: 126916
- Yang L, Tan D, Fan W, Liu X, Wu J, Huang Z, Li Q, Wang H. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 3454–3458
- Wang Y, Chang X, Yuan B, Gülen HC, Cheng YY, Chen S, Ackermann L. *ACS Catal*, 2025, 15: 13821–13830
- Strassfeld DA, Chen CY, Park HS, Phan DQ, Yu JQ. *Nature*, 2023, 622: 80–86
- Lu Z, Putziger J, Lin S. *Nat Chem*, 2025, 17: 365–372
- Sambiagio C, Schönbauer D, Blicke R, Dao-Huy T, Pototschnig G, Schaaf P, Wiesinger T, Zia MF, Wencel-Delord J, Besset T, Maes BUW, Schnürch M. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 6603–6743
- Orlandi M, Brenna D, Harms R, Jost S, Benaglia M. *Org Process Res Dev*, 2018, 22: 430–445
- Tomkins P, Gebauer-Henke E, Leitner W, Müller TE. *ACS Catal*, 2015, 5: 203–209
- Cantillo D, Moghaddam MM, Kappe CO. *J Org Chem*, 2013, 78: 4530–4542
- Zou D, Wang W, Hu Y, Jia T. *Org Biomol Chem*, 2023, 21: 2254–2271
- Wang X, Li Y, Wang M, Gao Y, Ma Z, Lei A, Li W. *Chin J Catal*, 2025, 72: 392–401
- Popov YV, Mokhov VM, Latyshova SE, Nebykov DN, Panov AO, Pletneva MY. *Russ J Gen Chem*, 2017, 87: 2276–2281
- Ding Y, Luo S, Weng C, An J. *J Org Chem*, 2019, 84: 15098–15105
- Wu J, Darcel C. *ChemCatChem*, 2022, 14: e202101874
- Doan SH, Nguyen TV. *Green Chem*, 2022, 24: 7382–7387
- Bhunia M, Sahoo SR, Das A, Ahmed J, P. S, Mandal SK. *Chem Sci*, 2020, 11: 1848–1854
- Zou D, Wang W, Ying J. *Adv Synth Catal*, 2024, 366: 1450–1466
- Zou D, Ying J. *Org Biomol Chem*, 2025, 23: 10014–10026
- Han Y, Shi B. *Acta Chim Sin*, 2023, 81: 1522
- He C, Whitehurst WG, Gaunt MJ. *Chem*, 2019, 5: 1031–1058
- McNally A, Prier CK, MacMillan DWC. *Science*, 2011, 334: 1114–1117
- Zhou W, Cao G, Shen G, Zhu X, Gui Y, Ye J, Sun L, Liao L, Li J, Yu D. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 15683–15687
- Qin Y, Cauwenbergh R, Pradhan S, Maiti R, Franck P, Das S. *Nat Commun*, 2023, 14: 7604
- Li J, Kong M, Qiao B, Lee R, Zhao X, Jiang Z. *Nat Commun*, 2018, 9: 2445
- Zuo Z, Cong H, Li W, Choi J, Fu GC, MacMillan DWC. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 1832–1835
- Cho DW, Yoon UC, Mariano PS. *Acc Chem Res*, 2011, 44: 204–215
- Miyazawa K, Koike T, Akita M. *Adv Synth Catal*, 2014, 356: 2749–2755
- Cheng WM, Shang R, Fu Y. *ACS Catal*, 2017, 7: 907–911
- Qin T, Cornella J, Li C, Malins LR, Edwards JT, Kawamura S, Maxwell BD, Eastgate MD, Baran PS. *Science*, 2016, 352: 801–805
- Proctor RSJ, Davis HJ, Phipps RJ. *Science*, 2018, 360: 419–422
- Leitch JA, Rossolini T, Rogova T, Maitland JAP, Dixon DJ. *ACS Catal*, 2020, 10: 2009–2025
- Jeffrey JL, Petronijević FR, MacMillan DWC. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 8404–8407
- Qi L, Chen Y. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 13312–13315
- Ashley MA, Yamauchi C, Chu JCK, Otsuka S, Yorimitsu H, Rovis T. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 4002–4006

- 40 Shu X, Huan L, Huang Q, Huo H. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 19058–19064
- 41 Rand AW, Chen M, Montgomery J. *Chem Sci*, 2022, 13: 10566–10573
- 42 Qian D, Bera S, Hu X. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 1959–1967
- 43 He Y, Song H, Chen J, Zhu S. *Nat Commun*, 2021, 12: 638
- 44 Cuesta-Galisteo S, Schörgenhumer J, Wei X, Merino E, Nevado C. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 1605–1609
- 45 Nechab M, Mondal S, Bertrand MP. *Chem Eur J*, 2014, 20: 16034–16059
- 46 Xi JM, Liao WW. *Org Chem Front*, 2022, 9: 4490–4506
- 47 Hofmann AW. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1883, 16: 558–560
- 48 Löffler K, Freytag C. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1909, 42: 3427–3431
- 49 Wu X, Zhu C. *CCS Chem*, 2020, 2: 813–828
- 50 Guo W, Wang Q, Zhu J. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 7359–7377
- 51 Jiang Y, Li H, Tang H, Zhang Q, Yang H, Pan Y, Zou C, Zhang H, Walsh PJ, Yang X. *Chem Sci*, 2025, 16: 962–969
- 52 Li H, Pan Q, Lou S, Mao Y, Xu D. *Chin J Org Chem*, 2025, 45: 3213–3243
- 53 Huang J, Huang Y, Hu P. *Chin J Org Chem*, 2025, 45: 1509–1522
- 54 Wang M, Huang Y, Hu P. *Chin J Org Chem*, 2025, 45: 477
- 55 Wang M, Huang Y, Hu P. *Sci Sin Chim*, 2024, 54: 1445–1454 (in Chinese) [王淼, 黄雅豪, 胡鹏. 中国科学: 化学, 2024, 54: 1445–1454]
- 56 Liao M, Li Y, Ye M, Liu C. *Org Biomol Chem*, 2025, 23: 8656–8666
- 57 Zhu Y, Wang H, Shu P, Zhang K, Wang Q. *Chin J Org Chem*, 2024, 44: 1–7
- 58 Cardona F, Goti A. *Nat Chem*, 2009, 1: 269–275
- 59 Kano T, Sakamoto R, Akakura M, Maruoka K. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 7516–7520
- 60 Yu L, Somfai P. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 8551–8555
- 61 Jiang Y, Liu D, Rotella ME, Deng G, Liu Z, Chen W, Zhang H, Kozłowski MC, Walsh PJ, Yang X. *J Am Chem Soc*, 2023, 145: 16045–16057
- 62 Li M, Berritt S, Matuszewski L, Deng G, Pascual-Escudero A, Panetti GB, Poznik M, Yang X, Chruma JJ, Walsh PJ. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 16327–16333
- 63 Li M, Gutierrez O, Berritt S, Pascual-Escudero A, Yeşilçimen A, Yang X, Adrio J, Huang G, Nakamaru-Ogiso E, Kozłowski MC, Walsh PJ. *Nat Chem*, 2017, 9: 997–1004
- 64 Liu Z, Li M, Deng G, Wei W, Feng P, Zi Q, Li T, Zhang H, Yang X, Walsh PJ. *Chem Sci*, 2020, 11: 7619–7625
- 65 Zou D, Gan L, Yang F, Wang H, Pu Y, Li J, Walsh PJ. *Nat Commun*, 2021, 12: 7060
- 66 Liu D, Wang B, Qin C, Tang H, Li H, Li L, Jiang Y, Yang X. *Org Lett*, 2025, 27: 3054–3059
- 67 Gillis EP, Eastman KJ, Hill MD, Donnelly DJ, Meanwell NA. *J Med Chem*, 2015, 58: 8315–8359
- 68 Meanwell NA. *J Med Chem*, 2018, 61: 5822–5880
- 69 Smits R, Cadicamo CD, Burger K, Kopsch B. *Chem Soc Rev*, 2008, 37: 1727–1739
- 70 Gauthier JY, Chauret N, Cromlish W, Desmarais S, Duong LT, Falgout JP, Kimmel DB, Lamontagne S, Léger S, LeRiche T, Li CS, Massé F, McKay DJ, Nicoll-Griffith DA, Oballa RM, Palmer JT, Percival MD, Riendeau D, Robichaud J, Rodan GA, Rodan SB, Seto C, Thérien M, Truong VL, Venuti MC, Wesolowski G, Young RN, Zamboni R, Black WC. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18: 923–928
- 71 Liu Y, Zhou T, Xuan L, Lin Y, Li F, Wang H, Lyu J, Yan Q, Zhou H, Wang W, Chen FE. *Org Lett*, 2023, 25: 8693–8699
- 72 Wang M, Wang Y, Wang J, Zhu Y, Zhang P, Zhang C, Chen J, Guo L, Lv G, Wu Y. *J Org Chem*, 2025, 90: 7049–7061
- 73 Pontillo J, Guo Z, Wu D, Struthers RS, Chen C. *Bioorg Med Chem Lett*, 2005, 15: 4363–4366
- 74 Hin N, Duvall B, Ferraris D, Alt J, Thomas AG, Rais R, Rojas C, Wu Y, Wozniak KM, Slusher BS, Tsukamoto T. *J Med Chem*, 2015, 58: 7258–7272
- 75 Wang M, Tian X, Hu Y, Zhu Y, Zhang P, Zhang C, Chen J, Guo L, Lv G, Wu Y. *Eur J Org Chem*, 2025, 28: e202500735
- 76 Hou J, Fan H, Zhang X, Liu X, Chen J, Lv G, He S, Hai L, Yang Z, Wu Y. *Org Lett*, 2024, 26: 7638–7643
- 77 Zhu Y, He D, Sun H, Wang M, Zhang C, Chen J, Lv G, Wu Y. *Eur J Org Chem*, 2025, 28: e202500605
- 78 Ye M, Tian Z, Li Y, Wang H, Huang T, Yang Z, Wu Y. *Catal Sci Technol*, 2025, 15: 3940–3945
- 79 Wang J, Liu S, Huang Y, Xu XH, Qing FL. *Chem Commun*, 2022, 58: 1346–1349
- 80 Chen F, Xu XH, Chu L, Qing FL. *Org Lett*, 2022, 24: 9332–9336

- 81 Chen B, Chen Q, Liu Y, Chen J, Zhou X, Wang H, Yan Q, Wang W, Cai Z, Chen FE. *Org Lett*, 2023, 25: 9124–9129
- 82 Tang M, Feng B, Bao Y, Xu Z, Huang C, Zheng H, Zhu G, Wang Y, Yuan Z. *Chin J Chem*, 2024, 42: 2203–2210
- 83 Cai W, Hu Y, Wang N, Huang Y. *Org Chem Front*, 2024, 11: 7130–7135
- 84 Wang JY, Dai JL, Wang T, Zhang MX, Sha HK, Yan S. *Org Biomol Chem*, 2025, 23: 10051–10056
- 85 Xiang C, Liu L, Pan C, Yu JT. *Org Chem Front*, 2025, 12: 5239–5244
- 86 Chen DYK, Pouwer RH, Richard JA. *Chem Soc Rev*, 2012, 41: 4631–4642
- 87 Talele TT. *J Med Chem*, 2016, 59: 8712–8756
- 88 Tian Z, He D, Liang J, Liu Q, Ye M, Hai L, Lv G, Wu Y. *Adv Synth Catal*, 2025, 367: e70045
- 89 Popovski E, Klisarova L, Vikic-Topic D. *Molecules*, 2000, 5: 927–936
- 90 Srirangan K, Orr V, Akawi L, Westbrook A, Moo-Young M, Chou CP. *Biotechnol Adv*, 2013, 31: 1319–1332
- 91 Doche F, Poisson T, Besset T. *ACS Catal*, 2023, 13: 14112–14120
- 92 Zhang X, Jiao L, Chen J, Fan H, Hou J, Lv G, Yang Z, Wu Y. *Org Chem Front*, 2025, 12: 5954–5959
- 93 Pan A, Rotella ME, Meng Y, Tian X, Duan S, Jiang Y, Deng G, Limburg B, Zhang H, Kozlowski MC, Walsh PJ, Yang X. *Chem Sci*, 2026, 17: 412–420
- 94 Zhang X, Jiao L, Yuan T, Chen J, Fan H, Hou J, Lv G, Yang Z, Wu Y. *Org Lett*, 2025, 27: 5823–5828
- 95 Ji L, Griesbeck S, Marder TB. *Chem Sci*, 2017, 8: 846–863
- 96 Ming W, Soor HS, Liu X, Trofimova A, Yudin AK, Marder TB. *Chem Soc Rev*, 2021, 50: 12151–12188
- 97 Wang Y, Wu G, Zhu W, Qi X, Song Q. *Sci Adv*, 2025, 11: eaea0777

## Recent advances in C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization via nitrogen-centered radical-mediated 1,2-hydrogen atom transfer

Yangbin Zhu<sup>1\*</sup>, Lifang Jiang<sup>1</sup>, Binbin Zhang<sup>2</sup>, Fangxuan Fan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

<sup>2</sup> The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

\*Corresponding author (email: [zhuyangbin1@163.com](mailto:zhuyangbin1@163.com))

**Abstract:** The selective functionalization of C(sp<sup>3</sup>)-H bonds represents one of the core challenges in modern organic synthesis. In recent years, the strategy of nitrogen-centered radical-mediated 1,2-hydrogen atom transfer (1,2-HAT) has garnered significant attention as a powerful and efficient solution. This approach involves the selective ion of a proximal hydrogen atom by an *in situ* generated nitrogen-centered radical, enabling the transformation of inert C(sp<sup>3</sup>)-H bonds into key carbon-centered radicals. These intermediates subsequently undergo coupling with various reaction partners, achieving nitrogen adjacent position and site-selective functionalization. This review systematically summarizes recent advances in this field, with a focus on the design and development of nitrogen-radical precursors such as *N*-aryloxyamides, *N*-aryloxyamides, *N*-alkoxyamides, and hydroxamic esters. The underlying mechanisms of the 1,2-HAT process under photoredox catalysis, transition metal catalysis, or metal-free conditions are thoroughly discussed. The successful application of this strategy in constructing C-C and C-X bonds is elaborated, highlighting its notable advantages, including mild reaction conditions, excellent functional group tolerance, and applicability in late-stage functionalization of complex molecules. Finally, current challenges—such as precise control of selectivity and the development of asymmetric catalysis—are addressed, and future research directions are outlined. It is envisioned that the nitrogen-radical-mediated 1,2-HAT strategy will continue to provide sustained impetus for the efficient synthesis of innovative pharmaceuticals and functional molecules.

**Keywords:** nitrogen-centered radicals, 1, 2-HAT, C(sp<sup>3</sup>)-H functionalization, site-selectivity, radical chemistry

**doi:** [10.1360/SSC-2025-0280](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0280)