

研究论文

C—H 键空气氧氧化交叉偶联反应

王乃兴

摘要 空气氧氧化交叉偶联是最重要和经济的偶联反应之一,使用空气作为可持续的外部氧化剂,通过 C—H 键的氧化偶联能够构建 C—C 和 C—X(X=N, O, S 或 P)键,可以在杂环化合物中有效地引入新官能团,对开发药物和农用化学品以及功能材料具有实际价值。综述了空气氧参与的 C—H 键氧化交叉偶联反应研究进展,重点聚焦含氮杂环化合物的合成体系,分别阐述镍、钨、铜、铁等过渡金属催化及无金属、光催化体系下,杂环化合物的 C—C、C—N、C—P 键构建新方法,总结各类催化体系的反应特征、底物适用性与反应机理,同时梳理稀土催化杂环与醚类偶联、醛基交换酰胺化新反应等研究成果。环境特别友好的空气氧化反应有望在工业生产方面得到进一步应用。

关键词 空气氧;氧化交叉偶联;杂环化合物;官能团;环境友好

空气氧氧化交叉偶联是使用空气作为氧化剂构建 C—C 和 C—X(X=N、O、S 或 P)键的最直接和原子经济的方法之一。气候变化的紧迫性催促着化学家必须采用环境友好的绿色方法,有责任感的化学家应该密切关注人类赖以生存的地球环境的变化。

C—H 键的空气氧氧化交叉偶联可以通过 C—H 键活化引入新的官能团,或者通过串联 2 个或多个连续化学键形成新的杂环结构,从而有效地增加其分子结构的复杂性,进一步拓展这些结构在天然产物、药品、农用化学品和功能材料中的应用范围。本文简要论述 2010 年以来使用空气氧作为氧化剂的 C—H 键的绿色氧化偶联反应的新进展^[1]。

近年来,用空气氧作为氧化剂引起人们普遍关注,因为空气氧作为氧化剂具有点石成金之妙,原子经济性强而且完全绿色,就空气氧作为氧化剂本身而言,不造成任何污染,科学意义深远,研究价值很大,特别是在工业应用方面前景广阔。在自然界中,非血

红素铁酶使用氧气生成高自旋四价铁氧物种,用于各种氧化反应。多年来,合成化学家一直尝试在人造系统中模拟这一过程——像酶一样活化氧气生成高自旋四价铁氧物种。Hou 等^[2]报道了一种新型的金属-有机框架(MOF)材料,其中含有的二价铁位点局部结构与双加氧酶的活性中心类似,在低温(低至 100 K)下可以与氧气直接反应,生成高自旋四价铁氧物种,研究成果于 2023 年 11 月 3 日在线发表于《Science》。这一成果模拟了生命体中氧气被活化的过程,该人工合成 MOF 材料能够很好地模拟自然界的酶,活化氧气生成高自旋 Fe(IV)=O 中间体,来催化碳氢化合物的氧化反应,包括将乙烷氧化为乙醇。这项工作作为本文论述的内容开拓了一个新生面。C—H 键空气氧氧化交叉偶联反应,如果能够使用这种模拟酶来活化空气氧,使空气中的氧气首先生成 Fe(IV)=O 活性中间体,将对有机化合物 C—H 键空气氧氧化交叉偶联反应起到非常大的促进作用。

近年来,活化相对惰性的 C—H 键已成为现代有机化学研究的热点^[3-5]。其中,过渡金属催化 C—H 键

中国科学院理化技术研究所,北京 100190

收稿日期: 2024-08-08; 修回日期: 2026-06-15

作者简介: 王乃兴,研究员,罗马尼亚技术科学院院士,研究方向为手性技术、绿色转换等有机合成,电子信箱: nxwang@mail.ipc.ac.cn

引用格式: 王乃兴. C—H 键空气氧氧化交叉偶联反应[J]. 科技导报, 2026, 44(15): 103-120; doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2024.08.00979

直接氧化偶联越来越引起人们兴趣^[6-10]。常用的氧化剂包括无机氧化剂(如 Cu^{2+} 、 Ag^{1+} 、 Fe^{3+} 、 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$)^[11]和有机氧化剂(如 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)^[12]、过氧化苯甲酰(BPO)^[13]、过氧化二叔丁基(DTBP)^[14]和过氧化叔丁基(TBHP)^[15])等。然而,这些氧化剂的加入使整个催化循环过程复杂化,并带来副反应。空气氧与上述氧化剂相比,具有原子经济性和环境友好等特点,适合于工业催化应用,因此使用空气氧作为氧化剂在交叉偶联反应中受到合成有机化学家的青睐^[16]。

杂环化合物由于氮、磷、氧、硫等杂原子的存在,具有独特的生物活性,广泛存在于天然产物中,并应用于药品、农用化学品和功能材料^[17]。空气氧对 C—H 键的氧化偶联在含氮杂环等方面得到很好应用^[18]。笔者研究组在空气氧化交叉偶联反应方面也做了一些工作^[19]。

1 含氮杂环 C—H 键的空气氧化交叉偶联反应

1.1 空气氧化交叉偶联 C—C 键的形成

镍催化剂以及其他过渡金属催化剂对现代合成化学的发展做出了重大贡献,表现为氧化加成/还原消除特征。然而,与钨和钼等其他过渡金属相比,镍催化剂在 C—H 氧化交叉偶联反应中受到的关注较少,尤其是当与环境友好的氧结合作为交叉脱氢偶联(CDC)反应的绿色氧化剂时。如图 1 所示, Hachiya 等^[20]介绍了唑类化合物(1)与芳基硼酸(2)的直接镍—空气催化氧化芳基化反应。值得一提的是,该催化体系使用空气氧作为唯一的氧化剂。在机理研究中,涉及 Ni(II)与有机硼氧化加成得到芳基镍中间体,然后在 K_3PO_4 的作用下对咪唑进行镍化,最后通过还原消除得到产物(3)和 Ni(0)。

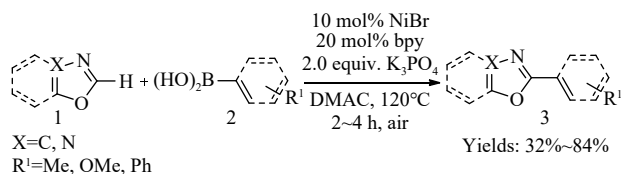


图1 镍催化的唑与芳基硼酸的芳基化反应

钯催化的芳烃与芳基硼酸的 C—H 芳基化反应的 C—H/C—B 偶联得到广泛关注。Yamaguchi 等^[21]

使用含有 Pd(II)—亚砷—恶唑啉配体(7)和铁—酞菁(8)的双催化体系,实现了与芳烃(4)和芳基硼酸(5)的空气氧化交叉偶联(C—H/C—B 偶联)(图 2)。这种催化方法可以在空气中合成杂芳基和苯乙烯衍生物(6)。

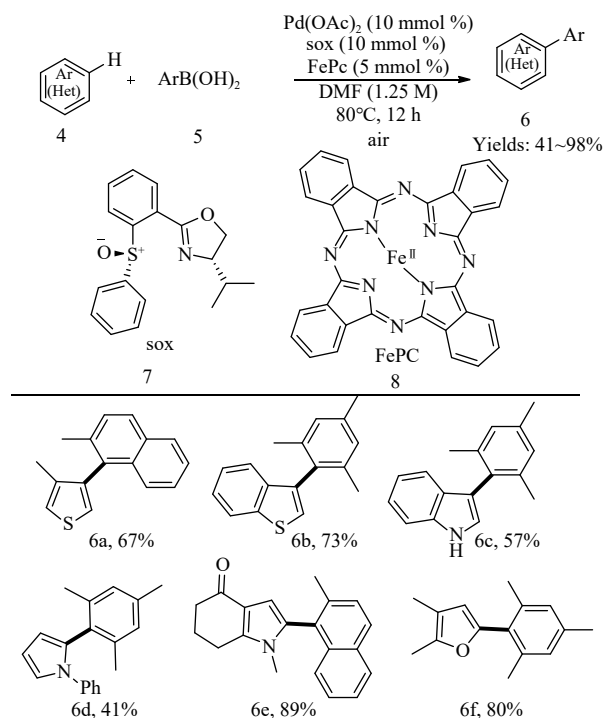


图2 杂芳烃与芳基硼酸的芳基化

如图 3 所示, Wang 等^[3]开发了 $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 催化的氮杂杯芳烃吡啶(9)与芳基、链烯基和烷基硼酸(10)的氧化交叉偶联反应,通过使用空气作为氧化剂来合成各种功能化的大环(图 3)^[1,3,22]。芳香硼酸与有机铜化合物之间的化学计量反应表明,参与催化的是有机金属中间体芳香铜(II)(12)而不是芳香铜(III)(15)。利用大环氮杂杯芳烃吡啶与对甲苯硼酸的模型反应,运用各种实验和理论计算,通过 X 射线光电子能谱(XPS)、电子顺磁共振波谱(EPR)、氢核磁共振波谱(^1H NMR)、高分辨质谱(HRMS)和紫外吸收光谱(UV)表征,并结合瞬态电子结构和能量学的计算和分析,系统地研究了这种氧化交叉偶联的机理^[23]。

含氮杂环化合物的制备和进一步应用引起了人们极大兴趣。Huang 等^[24]使用空气氧作为氧化剂,在 CuBr 的催化下,成功地将杂芳烃如中氮茚、咪唑、吡啶和苯胺(17)与 N,N -二甲基苯胺(16)转化为各种烷基化杂芳烃(18)(图 4)。关键的亚氨基阳离子中间体

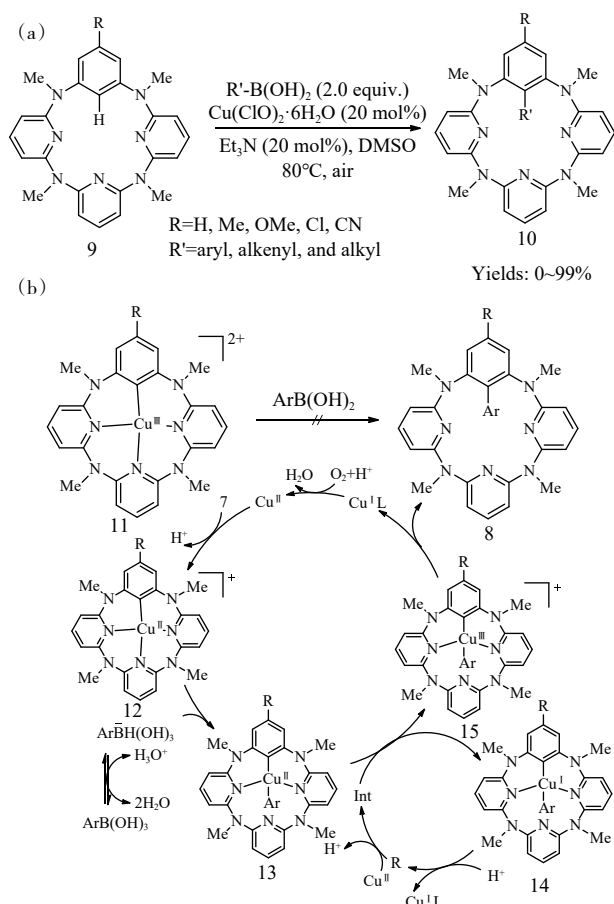


图3 氮杂杯[1]芳烃[3]吡啶的C—H官能化及其机理

是通过分子氧氧化苯胺中与氮相邻的C—H键形成的,分子氧与中氮茛进行Friedel-Crafts反应生成产物。

与氮原子相邻的C(sp³)—H键的氧化产生活性亚氨基中间体,然后进攻碳亲核试剂,这已成为形成C—C键的策略之一。四氢异喹啉(THIQ)是医药和天然产物中普遍存在的结构,三氟甲基在药物中具有重要意义,因为三氟甲基通常会增加药物分子的脂溶性,从而促进其吸收。使用Rose Bengal(RB, 荧光素

类染料)作为光催化剂, Fu等^[25]报道了THIQ衍生物(19)与三氟甲基硅烷和末端炔烃的空气氧化偶联(图5(a))。在温和的条件下获得一系列1-炔基化的(20)或1-三氟甲基化的(21)THIQ。在机理研究中, RB*的还原猝灭、RB的激发态、RB自由基阴离子和分子氧在可见光照射下实现了催化循环。结果表明, RB自由基阴离子给分子氧一个电子,产生RB双氧自由基阴离子,该阴离子从胺自由基阳离子(22)的 α -位提取一个氢原子,得到亚氨基中间体(23)并释放HO₂⁻。亚胺中间体与TMSCF₃/KF或炔基铜进行加成,得到最终的产物。

Xie等^[26]开发了使用金催化的叔胺与硝基烷烃(24)和酮(27)的双氧化C—C偶联,使用空气作为唯一的氧化剂(图5(c))。这种方法是方便的、环境友好的,具有广泛的普适性,并且具有较好的收率。

Liu等^[27]发现,使用空气作为唯一的氧化剂, *N*-芳基THIQ与5H-恶唑-4-酮(29)的直接CuBr催化氧化CDC(图5(d))。他们成功地合成了一系列烷基化四氢异喹啉衍生物(30),产率高,非对映选择性好。

Huo等^[28]描述了通过C—C、C—P交叉偶联对*N*-芳基THIQ的有效氧化,该偶联由市售的稳定的六氯锑酸三(4-溴苯基)铵(TBPA⁺·SbCl₆⁻)(31)引发(图6(a))。值得注意的是,选择催化量甚至化学计量的H₂O₂或TBHP作为氧化剂,但搅拌24 h后起始反应物保持不变,这意味着过氧化物不能作为最终氧化剂。后来,他们发现,使用空气氧作为氧化剂实现了*N*-芳基THIQ与非活化酮(36)的氧化Mannich反应^[29]。

在图6的合成中,空气作为氧化剂,起着至关重要的作用。该方法避免了使用金属催化剂、酸或碱添

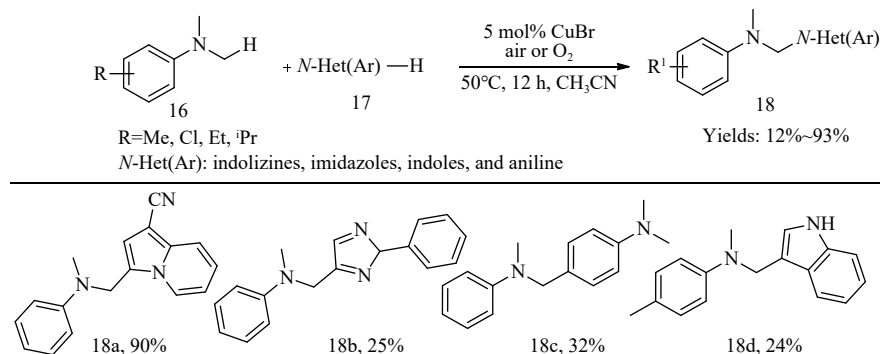


图4 CuBr催化杂芳烃与N,N-二甲基苯胺的CDC反应

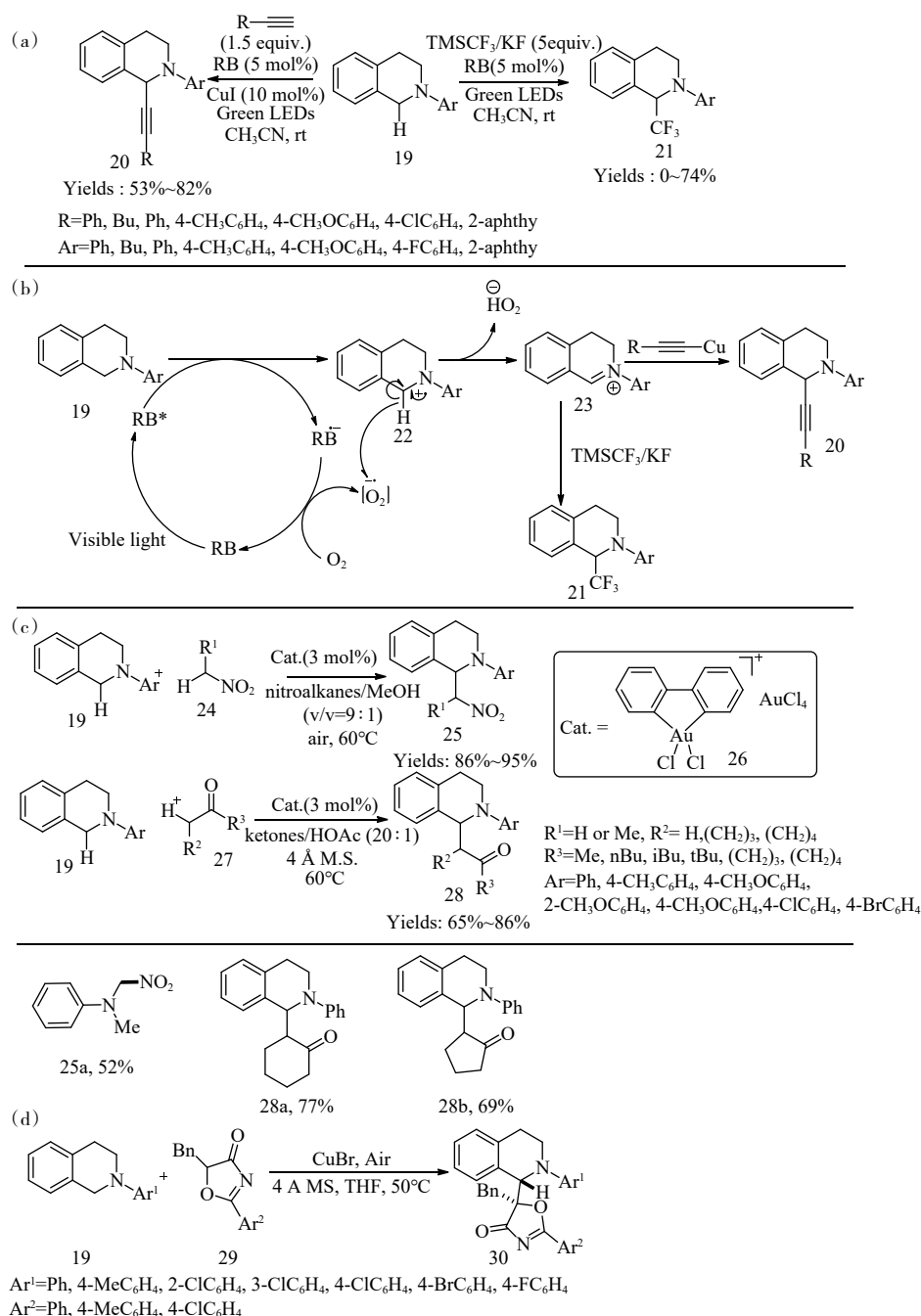


图5 N-芳基THIQ的CDC反应

加剂。值得注意的是,在该转化中还提供了6个分子内环化产物(37)的实例(图6(c))。在这些转化的机理研究中,Ar₃N自由基阳离子在亚氨基离子的产生中起2个作用(42):第一,作为单电子氧化剂产生底物;第二,提取底物的 α -H,然后可以用亲核试剂如酮捕获亚氨基得到产物(图6(d))。

Xiao等^[30]描述了一种通过与叔胺和重氮化合物的交叉脱氢偶联合成 β -氨基- α -重氮化合物(44)的方法(图7(a))。用一系列取代的N,N-二甲基苯胺

(47)与重氮乙酸乙酯反应,得到相应的 α -氨基重氮化合物(46),产率良好(图7(a))。该反应使用空气或O₂作为氧化剂,在温和且无金属的条件下以良好的产率获得目标产物。通过选择合适的过渡金属催化剂,所产生的产物可以进一步用于合成具有高区域选择性的4-或5-酯N-芳基-2,3-二氢苯并[d]氮杂环产物。Zhang等^[31]开发了一种CuBr催化的N-芳基THIQ和3,5-二烷基-4-硝基异恶唑(49),在水中通过以空气为氧化剂的直接乙烯基交叉脱氢偶联反应(图7(c))。

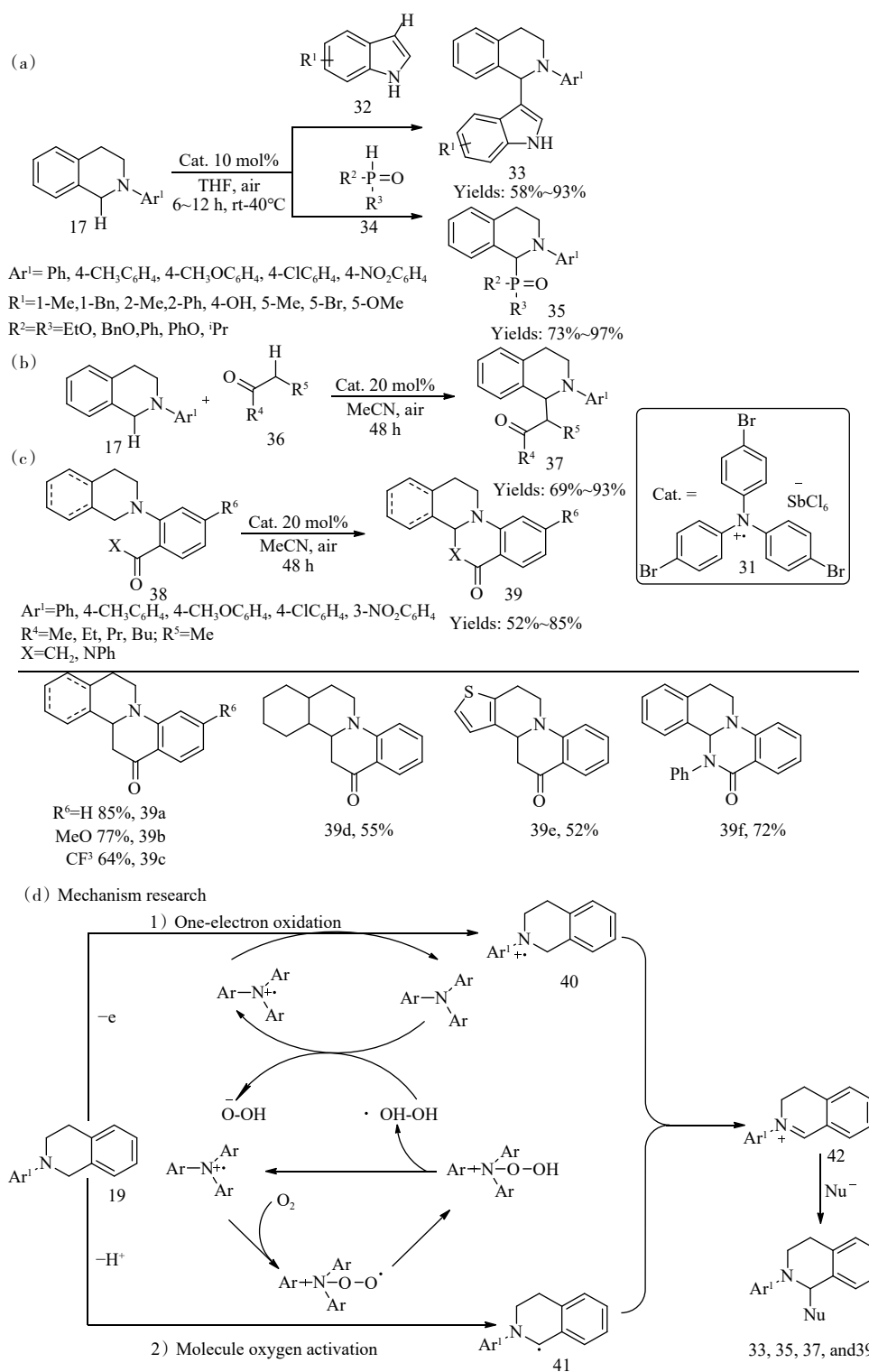


图 6 通过 C—C 或 C—P 交叉耦合氧化 THIQ 及其机理

这种新方法为获得一系列异恶唑取代的四氢异喹啉衍生物提供了一种环境友好的方法(见化合物 50)。

Ramana 等^[32]研究了四氢喹啉(51)和吡啶(52)在铜催化下,在水溶剂中与空气中的氧发生脱氢交叉偶联反应,制备 2-吡啶基-四羟基喹啉(53)的方法(图

8)。这种方法的最大特点是使用了廉价的铜催化剂和水溶剂,而且实验易于操作。

用廉价的金属催化剂代替昂贵的金属催化剂进行C—H键活化反应引起了有机化学家的极大兴趣。Li等^[33]报道了Cu(OAc)₂催化的2-位唑类

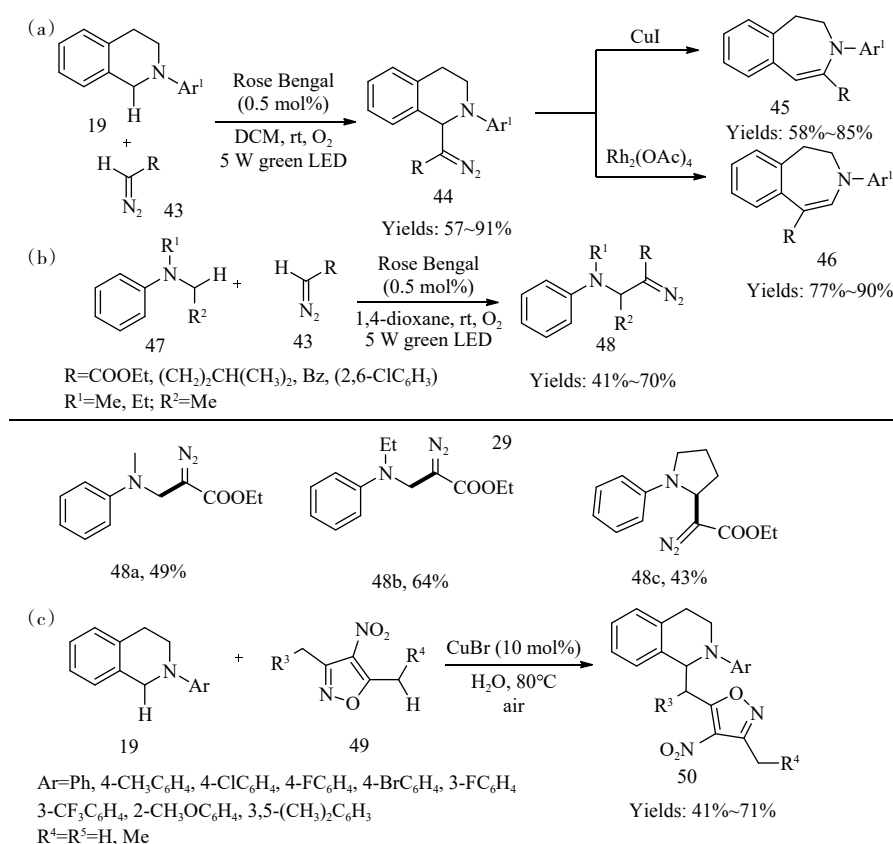


图7 THIQ的交叉脱氢偶联反应(CDC反应)

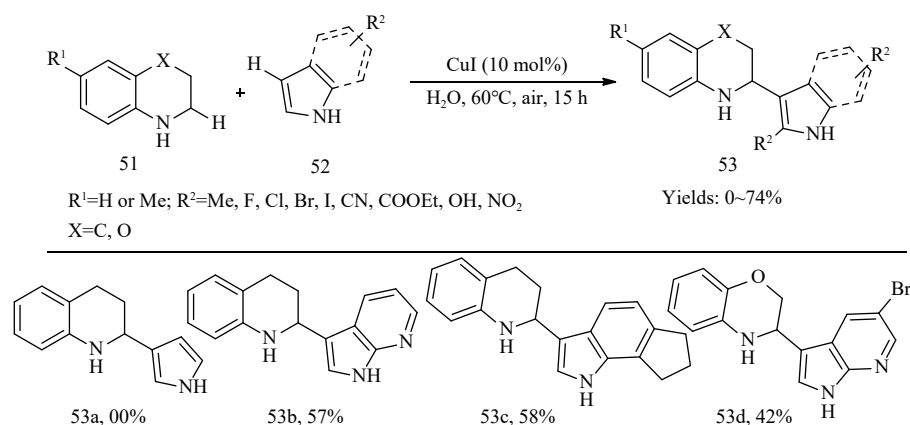


图8 通过空气氧化合成2-吡啶基四氢喹啉的CDC反应

(54和55)的空气氧化交叉偶联反应,通过C—H键活化产生双唑类(56和57)(图9)。一个特色是,在转化中唯一的副产物是H₂O。

Kim等^[34]开发了Pd(PPh₃)₄催化的唑类(58)与末端炔烃(59)的氧化炔化反应(图10)。钯催化剂和碱的应用是该反应的关键因素,当反应在空气进行时,产物获得了更高的产率。动力学同位素效应研究表明,C—H键的断裂不是该氧化炔化的速率决定步骤。

三氟甲基具有较强的吸电子性质和较大的疏水结构域,可以显著改变靶分子的生物利用度和稳定性。因此,三氟甲基化杂芳烃广泛存在于医药和农药的合成中^[35]。以铜介导的末端炔烃的氧化三氟甲基化的第一个例子为线索,Chu等^[36]继续探索了铜催化的杂芳烃的氧化三氟甲烷化(61)以及通过直接C—H键活化具有亲核CF₃SiMe₃(62)的高度缺电子芳烃。在1,10-菲罗啉作为配体和叔BuONa/NaOAc作为共催化剂的存在下,使用空气或过氧化二叔丁基作

为氧化剂,将各种杂芳烃转化为其相应的三氟甲基化衍生物(63)。机理研究表明, $\text{CF}_3\text{Cu}(\text{Phen})$ 络合物在催化循环中起到关键作用(图 11)^[37]。

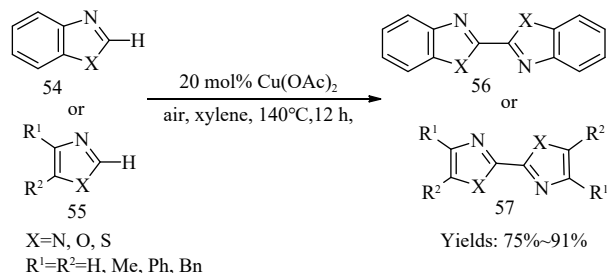


图 9 空气氧化实现喹啉类化合物的同源交叉偶联

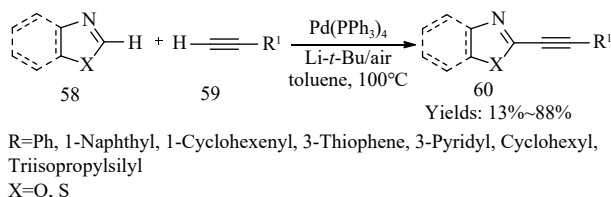


图 10 喹与末端炔烃的空气氧化炔化反应

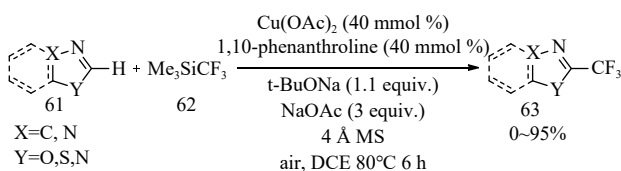


图 11 CF_3SiMe_3 对杂芳烃的空气氧化交叉偶联三氟甲基化反应

通过 C—H 键官能团化直接芳基化杂芳烃已成为有机合成中最流行的方法之一。Guchhait 等^[38]开发了一种钯催化的缺电子 3-吡啶基酮的 $\text{C}(\text{sp}^2)$ —H 键的分子内双氧化偶联,产物(65)是使用空气作为氧化剂合成的(图 12),这是一种罕见的缺电子芳烃的双 C—H 键官能化。茚并[1,2-b]吡啶-10(5H)-酮(65)以中等至良好的收率被得到。 $\text{Pd}(\text{II})$ -催化和新戊酸作为共催化都被证明是该反应的关键。值得一提的是,相应的产物在没有吡啶 N—H 键被保护的情况下仍然可以很好地发生反应。

通常吡啶核的反应是通过苯的 C—H 键位点选择性活化来实现的。目前,通过选择性官能化吡啶中的 C-7 或 C-5 在形成 C—C 键方面取得了重大进展,也发展了一些官能团化吡啶的 C-6 和 C-4 位置的方法。Jiao 等^[39]报道了钯(II)催化的吡啶(66)在 C-7 位的交叉脱氢偶联,使用尿素作为引导基团(图 13)。该方法是在低温下进行的空气氧化交叉偶联反

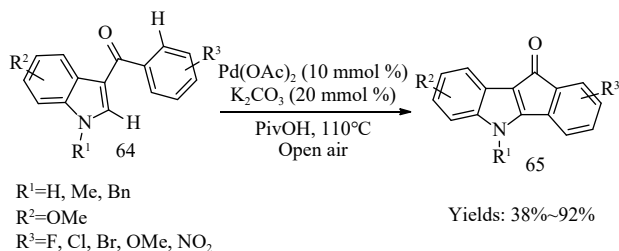


图 12 空气氧化交叉偶联: 3-吡啶基酮的分子内双 C—H 键官能化

应。在 50°C 的开瓶中使用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 可以活化未取代吡啶的 C_2 —H 和 C_3 —H 键,从而扩大了底物的范围。

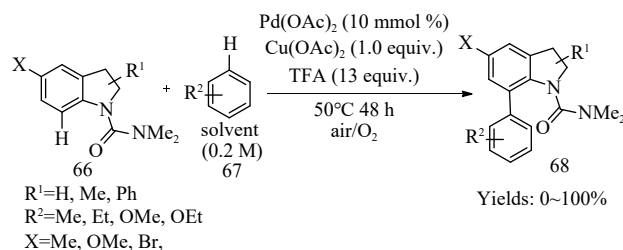


图 13 吡啶 C-7 位的官能团化

含有吡咯环的有机化合物对生物筛选具有很高的吸引力。吡咯和吡啶取代的氮杂芳族化合物含有连接 2 个芳族链段的 C—C 键,在天然物质和医药分子中都很常见。Utepova 等^[40]报道了一种在 TiO_2 催化下,氮杂芳烃与吡咯(71)和吡啶(70)的双 C—H/C—H 的空气氧化交叉偶联的高选择性的新方法,可以得到各种杂环化合物(图 14)。

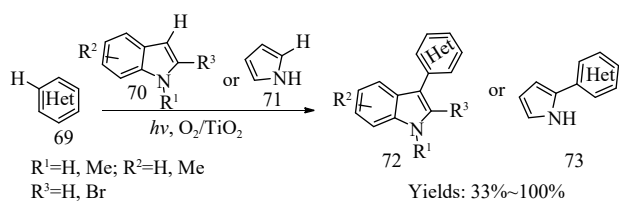


图 14 空气氧化和 TiO_2 作用下氮杂芳烃与吡咯或吡啶的 C—H 官能团化

不对称 C—H 键官能团化由于在有机合成中的重要应用,引起了化学家的广泛关注。Gao 等^[41]报道了二茂铁(74)和杂芳烃(75)之间的 Pd 催化的不对称氧化交叉偶联反应(图 15(a))。在这种转化中,空气氧作为绿色氧化剂,通过双 C—H 键活化催化不对称二芳基偶联反应。为了进一步证明这种方法的实用性,可以选择其中一种偶联产物来制备现有方法难以制备的平面手性配体(图 15(b))。

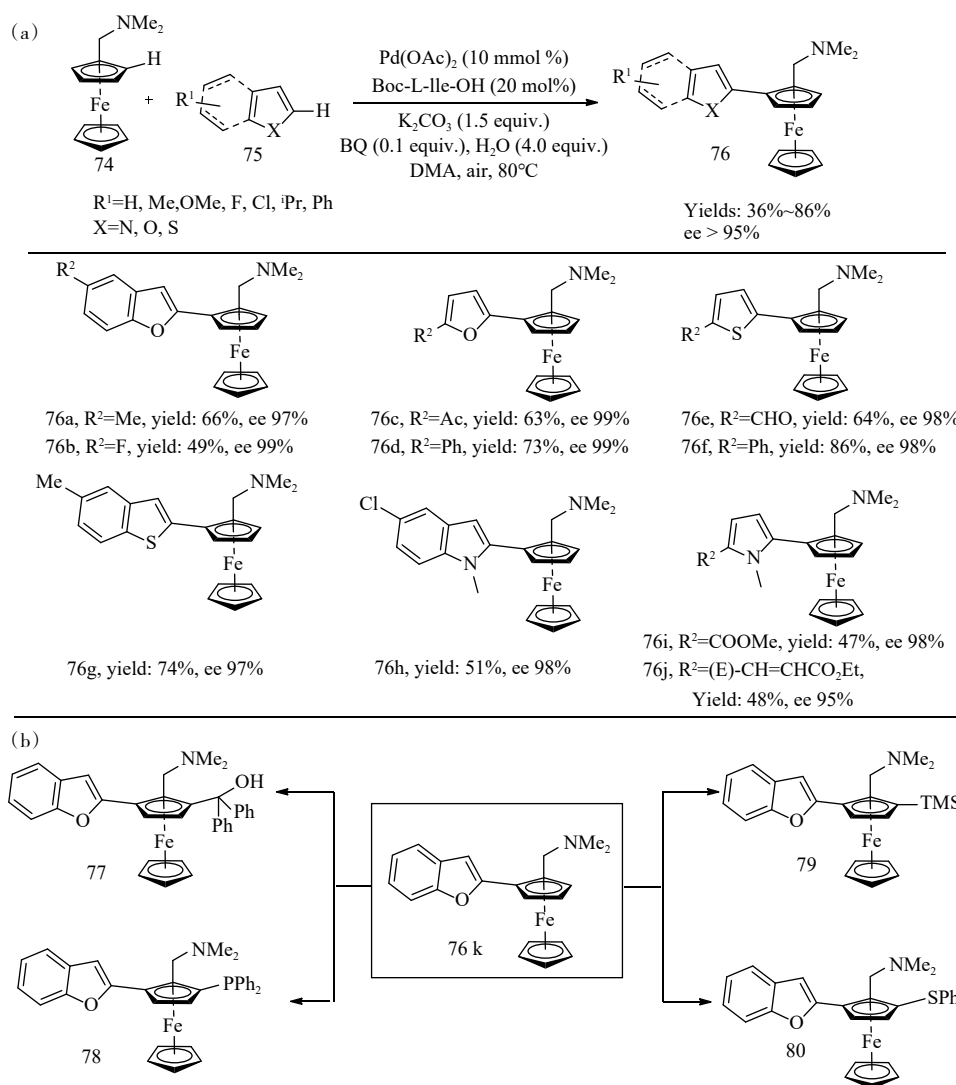


图 15 二茂铁与杂芳烃的不对称氧化交叉偶联反应

2-芳基吲哚和 3-芳基吲哚存在于许多生物碱中, 具有独特的生物活性。因此, 开发有效的合成方法来构建不同的取代吲哚衍生物是一个持续被关注的研究领域。Liu 等^[42]报道了在空气氧化条件下, 钯/铜共催化吲哚(81)与简单芳基肼(82)的氧化偶联反应, 产生芳基吲哚(83)(图 16)。在空气氧存在的条件下, 在 PdCl_2 、 CuI 和对甲苯磺酸的催化下, 一系列芳基肼在二甲基亚砜和硝基甲烷(1:1)的混合物中

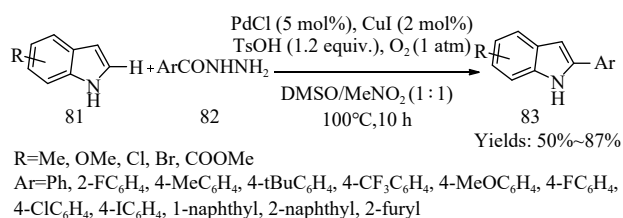


图 16 吲哚与芳基肼的芳基化反应

与吲哚顺利进行氧化芳基化, 以中等至良好的产率得到结构多样的吲哚。当吲哚在 2 位具有取代基时, 芳基就会在 3 位形成。

Yamaguchi 等^[43]实现了吲哚和丙二酸酯的 2 个 C—H 键的光催化分子内空气氧化交叉偶联反应(84)。该反应使用空气中的氧作为氧化剂, 并在室温下的可见光照射下以良好至优异的产率获得环化产物(85)(图 17)。机理研究表明, 在可见光照射下, 碳

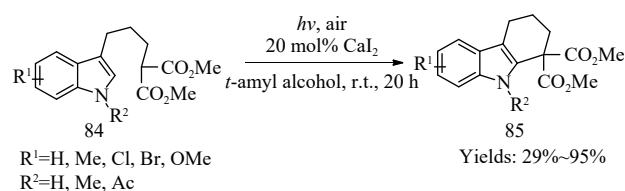


图 17 空气氧化的吲哚分子内交叉脱氢偶联反应

中心自由基通过 C—I 键的均裂产生,是反应中的关键自由基中间体。

双杂芳基结构是许多生物活性分子、天然产物和有机功能材料中的有效成分。因此,通过 C—H 键官能团化直接构建杂芳基-杂芳基键在化学合成中具有重要的科学意义。Guo 等^[44]报道了钯催化的咪唑吡啶(86)与偶氮(87)的 C—H/C—H 氧化交叉偶联反应,使用空气氧作为氧化剂合成 3-唑基-咪唑吡啶化合物(88)(图 18)。值得一提的是,通过生物学评估和阳性对照,与 5-氟尿嘧啶相比,2 种新合成的化合物具有显著的抗肺癌细胞增殖的活性。

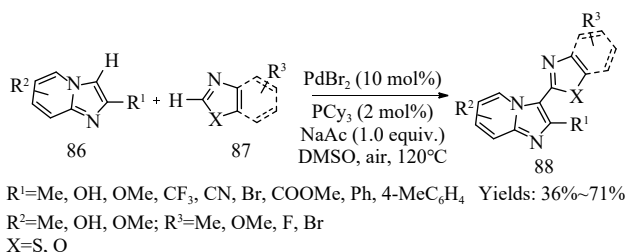


图 18 空气氧化的咪唑并吡啶与唑类化合物的交叉脱氢偶联反应

吡啶和呋喃是 2 种具有多种生物活性的富电子杂环化合物,常见于药物和天然产物中。Fernandes 等^[45]报道了 Cu(I)催化的吡啶(90)和呋喃(89)衍生物的空气氧化交叉偶联,使用空气作为氧化剂,以中等至良好的产率获得了一系列二芳基化合物(91)(图 19)。进一步的研究表明,呋喃衍生物中的酮基基团的结构,对反应物活化至关重要。

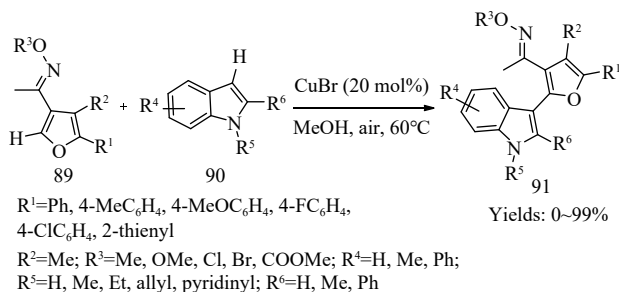


图 19 空气氧化的吡啶与呋喃的交叉脱氢偶联反应

尽管芳基吡咯得到了很好的应用,但由于其强的反应性和易于聚合,在有机化学研究中仍然存在挑战。Kocaoğlu 等^[46]报道了 *N*-甲基吡咯(92)通过苯肼盐的空气氧化的自由基芳基化(93)。在不存在过渡

金属催化剂的情况下,*N*-甲基吡咯和芳基的简单偶联使得 C-2 芳基吡咯能够直接合成(图 20)。

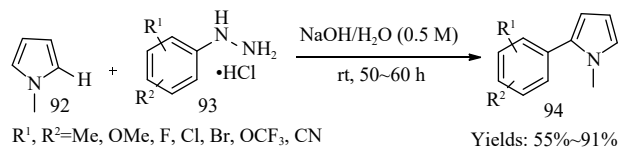


图 20 *N*-甲基吡咯与苯肼盐的空气氧化交叉偶联芳基化反应

在羰基的 α -位引入杂芳烃是有机合成中的研究课题之一。Sudo 等^[47]开发了一种以分子碘为催化剂,噻吩(95)和羧基化合物(96)为原料的光催化、空气氧化分子间 C—H 键的偶联反应(图 21)。在这种转化中,空气中的氧分子也可以用于再生分子碘。

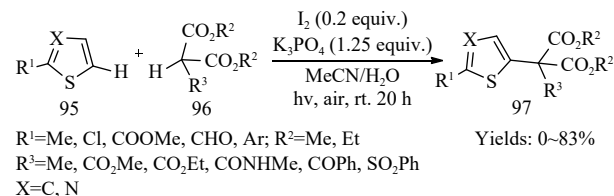


图 21 噻吩与羧基化合物的光催化、空气氧化交叉偶联反应

大量的羧酸已被用作多用途和环境友好的反应物。由于低毒、高稳定性以及易于储存和加工,它们已成为化学转化中许多有机卤化物的替代品,特别是可以用作容易获得的酰化剂的来源,通过脱羧偶联反应将羰基部分转换到有机分子上。Kittikool 等^[48]报道了在 Cu(OAc)₂ 和 K₂S₂O₈ 催化下,使用 *N*-取代的吡唑酮(98),在空气中以 α -氧代羧酸(99)作为酰基源进行氧化 C—H 键酰化,以中等至优异的产率获得了 4-酰基吡唑酮产物(100)(图 22)。

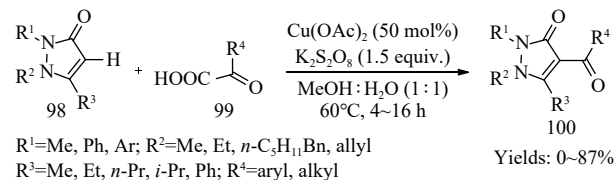


图 22 *N*-取代吡唑酮与 α -氧代羧酸的酰化反应

在过去的几年里,利用过渡金属催化 C(sp³)—H 的官能团化来构建新的 C—C 键引起了人们的极大兴趣。其中,2 种不同化合物的 C(sp³)—H 键的官能化受到了高度关注,因为它避免了 2 种底物的预官能团

化步骤,节省了时间并减少了浪费。Hu等^[49]开发了吲哚-2-酮(101)和烷基取代的 *N*-杂芳烃(102)之间2个不同类型的 $C(sp^3)-H$ 键的铁催化直接烷基化和羟基化反应,合成了一系列 C_3 烷基化的 3-羟基吲哚-2-酮衍生物(103),这些衍生物是许多天然产物和农用化学品中的活性结构(图 23(a))。在这种转化中,

空气中的氧分子作为氧化剂和氧源。他们还使用 $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ 作为催化剂,随后利用吲哚-2-酮与吲哚(104)在温和、无配体和无碱的条件下进行了 $C-H$ 键交叉偶联,以空气氧作为氧化剂,合成了一系列具有优异化学选择性的具有全碳四元中心的 3,3-二取代吲哚(105)(图 23(b))^[50]。

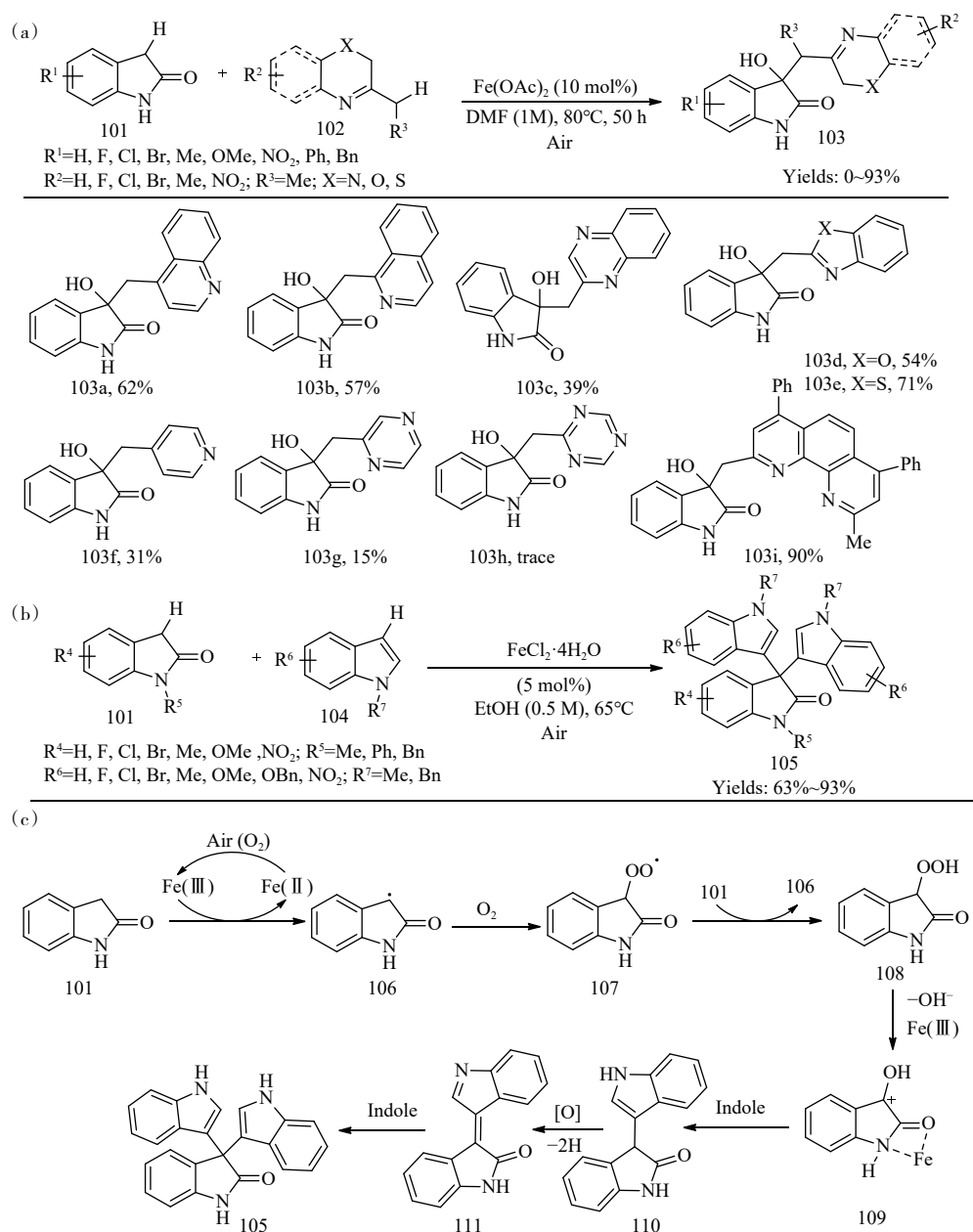


图 23 吲哚-2-酮的空气氧化交叉偶联烷基化反应及反应机理

反应首先通过吲哚-2-酮形成铁络合物来进行,然后其进一步被空气氧氧化产生吲哚-2-酮自由基(106)。在与分子氧偶联后,获得过氧化物自由基(107),其从吲哚-2-酮中提取氢原子以产生吲哚-

2-酮过氧化物氢化物(108)。Wu等^[50]认为(108)失去一个羟基并与 $Fe(III)$ 配位形成阳离子中间体(109),然后被吲哚进攻并失去一个 H_2O 分子,得到偶联中间体(110),进而氧化脱氢得到(111)。可能的机理是,

在阳离子中间体(109)与另外一个吡啶作用后失去 H_2O 分子的过程中, 反应中引入的吡啶脱质子(中间体 109 脱 OH^-)双键重排后产生关键中间体(111), (111)最后被另一个吡啶分子进攻, 得到最终产物(105)(图 23(c))。

二芳基酮是药物分子的有效成分, 广泛存在于吡啶和吡啶等含氮芳基化合物中, 在生物医学领域都有广泛应用。通过 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的氧化偶联一步构建二杂芳基化合物具有重要的学术意义和实用价值。

2023 年, 王乃兴课题组报道了甲基杂芳基化合物(包括 2-甲基喹啉、1-甲基异喹啉、2-甲基苯并噻唑和 2-甲基苯甲恶唑)(113)与吡啶(112)的空气氧化的偶联反应, 利用空气中的氧分子作为清洁和可持续的绿色氧化剂, 一步构建了双杂芳基羰基化合物(114)(图 24(a))^[19]。这种绿色转化极大地丰富了二氢芳基酮的骨架结构, 为便捷获得具有潜在药理性质的复杂分子提供了一种有价值的新策略。在机理研究中, 通过自由基捕获实验证实了 $\text{Cu}(\text{II})$ 催化的自由基过程。此外, 反应物对照实验研究(甲苯和对硝基甲苯作为反应底物)表明, 杂环化合物中的氮原子与 $\text{Cu}(\text{II})$ 之间存在螯合作用, 这在空气氧化的偶联反应绿色转化中起着至关重要的作用(图 24(b))。通过对自由基中间体和 TEMPO 的加合产物进行的检测和分离, 进一步证实了所提出的反应机理的合理性和可靠性(图 24(c))^[19]。

Liu 等^[51]在一锅反应中结合钼催化的 C—H 键芳基化和铜催化的芳基磺酸(124) C—N 键断裂氧化, 合成了一系列连芳基磺酰胺(126)(图 25)。 β 氨基酸部分最初在反应中起到引导作用, 在 CuI 的催化下, 以空气为氧化剂成功地去除了引导基团, 最终以磺酰胺的形式稳定下来。吸电子官能团和给电子官能团都能稳定地存在于产物中。

光催化有机合成由于使用清洁可再生的光进行化学转化而引人注目。Tan 等^[52]开发了一种可见光诱导方法, 用于通过 2-*t*-Bu-AQN 催化的交叉脱氢偶联反应合成 6-氧烷基化 1,2,4-三嗪 3,5-(2H,4H)-二酮(129), 使用 1,2,4-二嗪-3,5-(3H,4H)-二酮类(127)和醚类(128)作为空气氧化的偶联反应物(图 26)。此外, 该反应可以放大到克量级, 一步获得生物活性分子的关键中间体, 通过点击化学(Click)反应转化为

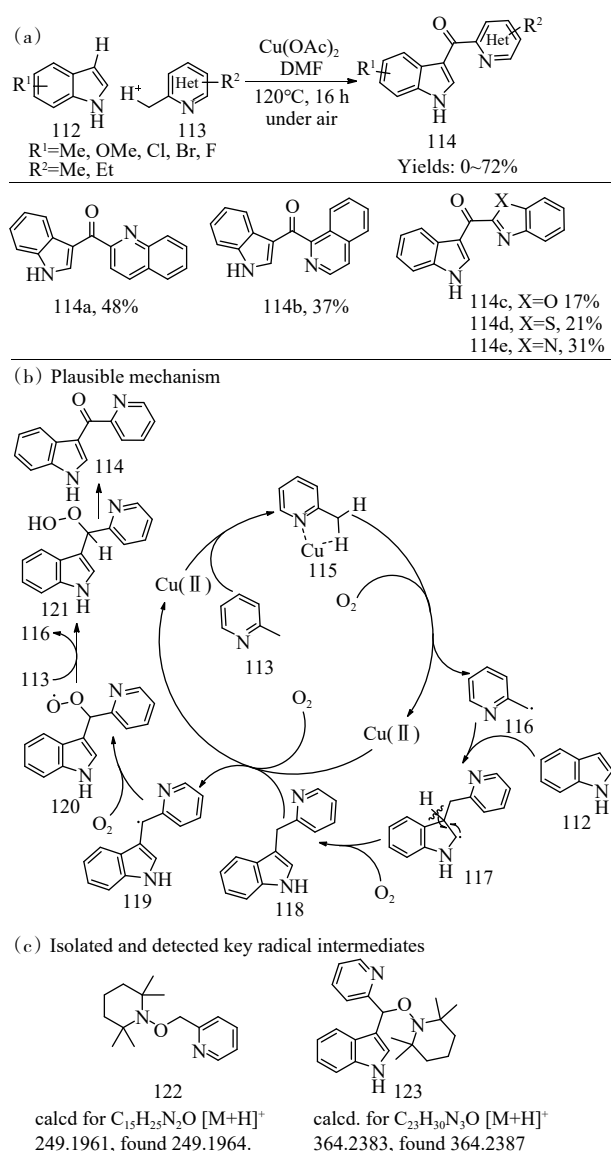


图 24 利用空气氧化的偶联反应合成二氢芳基羰基化合物及反应机理

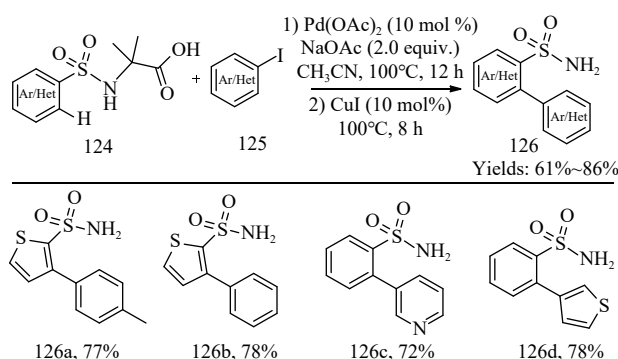


图 25 具有 C—N 键断裂的芳基磺酰胺的空气氧化 C—H 键芳基化

氮杂尿嘧啶 AzT(130)作为 1 型艾滋病病毒逆转录酶(HIV-1 RT)抑制剂, 证明了该合成方法的实用性。

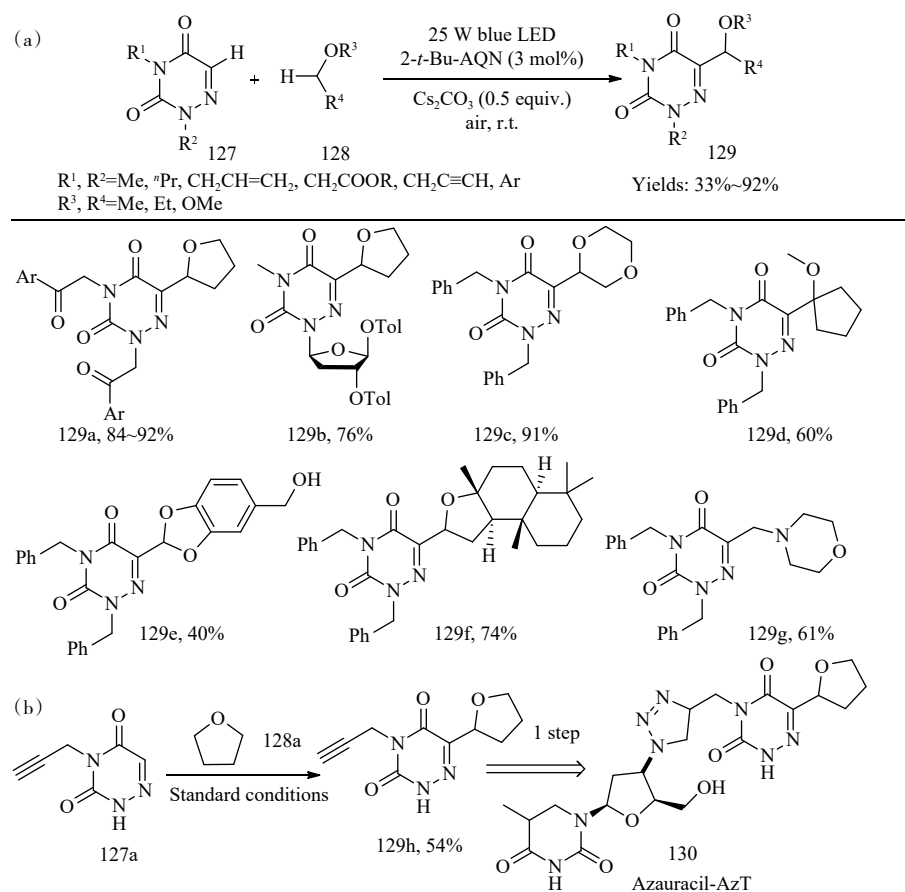


图 26 可见光诱导空气氧化交叉偶联合成 6-烷氧基化的 1,2,4-三嗪-3,5-(2H,4H)-二酮及应用

1.2 空气氧化交叉偶联 C—N 键的形成

杂芳烃的 C—H 键官能团化极大提高了有机合成的整体合成效率,实现了更高的原子经济性。Li 等^[53]报道了一种在温和条件下由 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 催化的杂芳烃(131)与甲酰胺(129)或叔胺的氧化交叉偶联,有

效地合成了含氮杂环化合物(图 27)。在这个绿色转化过程中,唑类的 C—N 键是通过与甲酰胺脱羧偶联和在空气条件下与仲胺胺化来构建的,从而得到各种取代的苯并恶唑-2-胺。

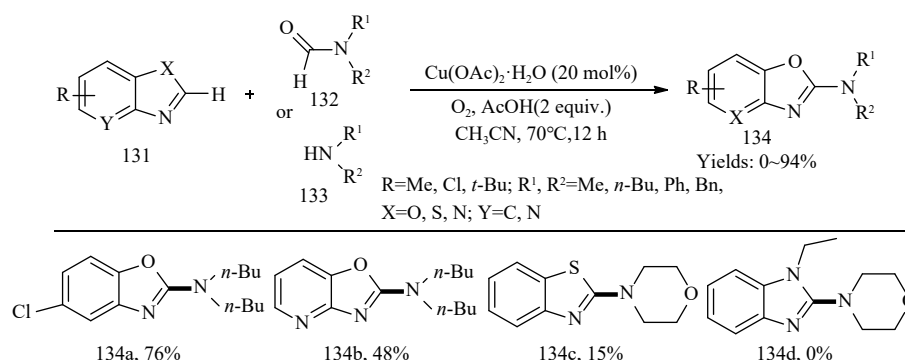


图 27 杂芳烃与甲酰胺或叔胺的空气氧化交叉偶联

C—N 键广泛存在于有机化合物中,研究构建 C—N 键的新方法,在有机合成中具有重要意义。在 C—N 键形成反应中,通过直接氧化相关 C—H 键并且以官

能团化的方法来形成 C—N 键是合成含氮化合物的一种有吸引力的方法,为传统的 C—N 键合成提供了一种经济环保的有价值的途径。Yao 等^[54]报道了在

环境温度下由 $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ 催化的 C—H 键和叠氮基的氧化交叉偶联反应,使用便宜的 NaN_3 作为反应物,空气氧作为绿色廉价氧化剂(图 28)。芳基铜(II)(136)中间体被游离铜(II)氧化,转化为芳基铜(III)(137),与叠氮化物交叉偶联形成芳基叠氮化物产物。

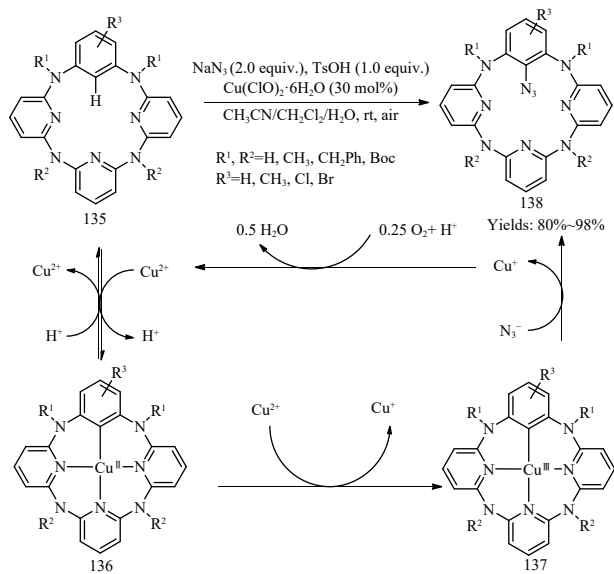


图 28 氮杂杯[1]芳烃[3]吡啶与叠氮基的空气氧化交叉偶联及反应机理

四氢呋喃存在于许多重要的有机化合物中。 N -取代的唑类化合物不仅广泛存在于药物和农用化学品中,而且被广泛用作 N -杂环卡宾(NHC)和离子液体的前体。Zhang 等^[55]开发了一种简单温和的催化方法,在可见光作用下用空气氧作为氧化剂对四氢呋喃(140)的 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 进行氧化胺化(图 29)。此外,多种取代的唑类衍生物(139)可以耐受该反应过程,这为 N -取代的唑类化合物合成提供了新的绿色途径(141)。

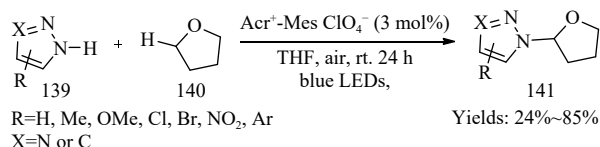


图 29 四氢呋喃在可见光下的空气氧化胺化偶联反应

长期以来,C—N 键的构建一直是有机合成领域的一个重要研究方向,而芳香胺合成的最具经济效益的方法就是使用非活性 C—H 键的直接胺化。Wei 等^[56]开发了一种可见光诱导的 $\text{C}(\text{sp}^2)$ —H/N—H 交叉脱氢偶联胺化反应,该反应是在室温下使用初级和次

级脂肪胺(143)作为胺源在空气中进行的(图 30(a))。该光催化反应在不添加任何外部氧化剂的情况下用空气氧氧化交叉偶联直接胺化生成 3-氨基喹啉-2-酮(142)。机理研究表明,反应是通过自由基历程进行的。Neogi 等^[57]建立了有机光催化 2H-吡啶(145)的 C—H 胺化的策略。该反应在空气氧作用下,使用一系列伯、仲脂族胺、唑类和磺酰亚胺作为胺源(146)(图 30(b))。

Zhao 等^[58]报道了由 CuBr 催化,易得的吡啶(148)与吩噻嗪(149)通过空气氧氧化的直接 C—H/N—H 交叉偶联(图 30(c)),获得了相应的产物(150),该反应为 C—N 键形成的氮基源提供了新途径。

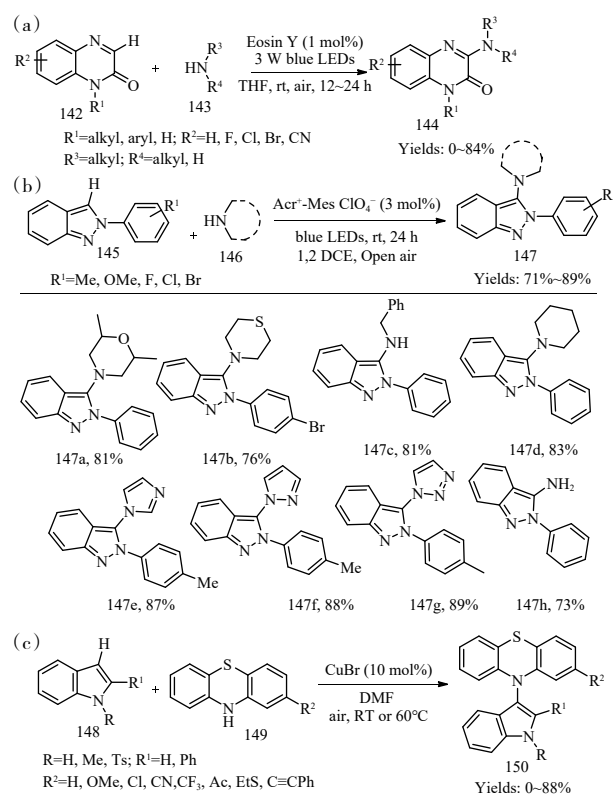


图 30 空气氧化交叉偶联的 $\text{C}(\text{sp}^2)$ —H/N—H 交叉脱氢胺化反应

1.3 空气氧化交叉偶联 C—P 键的形成

含有氨基和膦酰基的 α -氨基膦酸酯是有机磷家族中的一种特殊的结构。Xie 等^[59]报道了在空气中,亚磷酸二烷基酯(152)的 $\text{C}(\text{sp}^3)$ —H 键的金催化氧化膦化反应(图 31(a))。值得一提的是,这是第 1 个使用具有不稳定的仲氧化膦作为 C—P 偶联反应的偶联试剂的例子。Cai 等^[60]使用空气作为环境友好的氧化

剂,并使用廉价的铁盐 $[\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}]$ 作为催化剂,对 *N*-芳基 *N*-芳基衍生物(151)进行了空气氧化磷酸化,合成了具有生物活性的 α -氨基磷酸酯(153)(图 31(b)),这种新方法以高产率提供了一种方便易得的 α -氨基磷酸化合物。Xia 等^[61]还开发了一种多相 CoNiFe 水滑石催化 *N*-芳基衍生物与各种亚磷酸酯二烷基酯和氧化二芳基膦(157)的磷化反应,该反应利用空气氧作为氧化剂(图 31(c))。

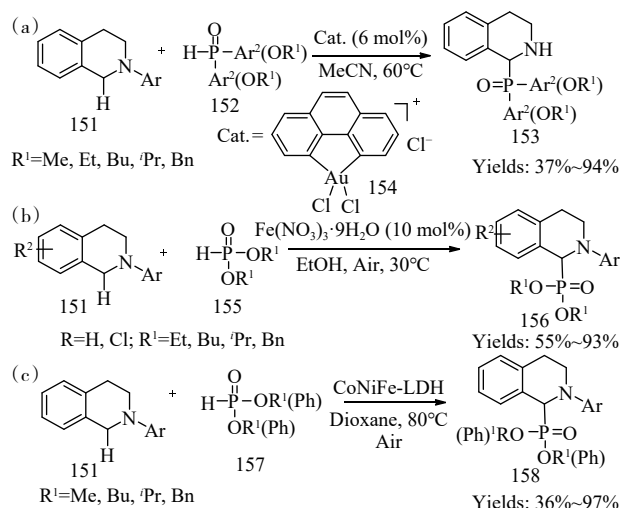


图 31 空气氧化交叉偶联的 *N*-芳基衍生物的磷酸化反应

2 杂环化合物的氧化交叉偶联反应和酰胺化新反应

王乃兴课题组报道了苯乙烯衍生物与溶剂类分子的双官能团化反应^[62-68],该反应可把苯乙烯衍生物一步转化为 γ 酮腈等系列双官能团化(王反应)^[15,69],在上述脱氢偶联反应的基础上,还报道了空气氧化交叉偶联反应^[1,19]。

饱和链醚和环醚都非常稳定,反应性不高,经常作为溶剂使用。该研究组发现,在稀土催化剂 $\text{Y}(\text{OTf})_3$

催化下,以过氧化二叔丁基作为自由基引发剂,氮杂芳烃与醚类化合物能够直接发生偶联反应(图 32),该反应属于 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的官能团化的交叉脱氢偶联反应,具有原子经济、选择性很强等特点。

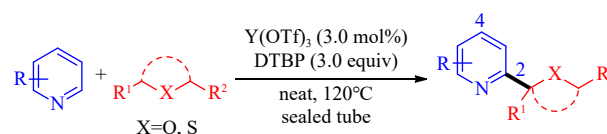


图 32 氮杂芳烃与醚的直接偶联反应

王乃兴课题组发现稀土催化剂 $\text{Y}(\text{OTf})_3$ 的催化效果比 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 等催化剂好。稀土化合物中的化学键以离子键为主同时具有一定的共价性,4f 轨道由于极强的屏蔽作用而不参与成键。而 $\text{RE—C } \sigma$ 键、 $\text{RE—N } \sigma$ 键有较强的离子性,具有很好的反应活性。该反应底物适用范围广,氮杂芳烃与醚还有硫醚均能得到 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的官能团化产物。硫醚反应产物停留在醚阶段,而未被进一步氧化得到亚砷及砷类化合物。除链醚以外,环醚也可以有效地发生 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键的官能团化反应。这项研究成果发表在有机化学核心刊物^[14]。此外,该研究组还发现了醛基交换的酰胺化新反应方法,反应经历 1,3 氢迁移过程^[70]。

王乃兴课题组利用 CuI 作为催化剂,以叔丁基过氧化氢作为自由基引发剂,实现了二级胺和醛基化合物的醛基交换的酰胺化反应(图 33)。产物二级酰胺含有一个稳定的醛基,为进一步合成复杂分子提供了把手^[14,65]。该反应底物适用范围广(>40 底物), (杂)芳香醛和脂肪醛均能以中等以上的收率得到目标产物,收率最高达到 89%。该醛基交换的酰胺化反应具有操作简便、原子经济性好等优势。该研究组使用游离基捕获和中间体验证实验,证明此反应为游离基历程,并成功地用高分辨质谱检测到了反应机理中涉及的关键中间体,提出并证实了一种涉及铜(I/II/III)循

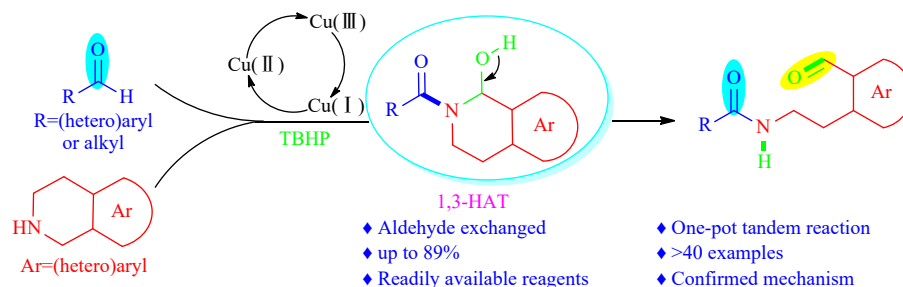


图 33 醛基交换的酰胺化反应

环催化与 1,3-氢迁移相结合的反应机理。这项研究成果发表在有机化学核心刊物^[70]。

2026 年,笔者论述了杂芳环化合物的偶联反应及杂芳环的直接 C—H 键偶联方法可参见文献^[71];关于 C—H 键直接的双官能团化,可以参考笔者专著《有机反应——多氮化物的反应及若干理论问题》(第六版)^[72]。2026 年 6 月, Ding 等详细和较为全面地评述了苯乙烯和苯乙烯衍生物与溶剂类分子的双官能团化反应(王反应),可参见文献^[73]。

3 结论

本文论述了 C—H 键空气氧氧化交叉偶联反应的进展,主要涉及含氮杂环化合物,并简要讨论了反应机理研究。希望化学家为应对气候变化,积极采用环境友好的绿色合成方法。在 C—H 键的氧化偶联中有许多普适性的反应,主要是在各种过渡金属或无金属条件下,通过传统的热化学、光化学和电化学在空气氧中直接催化杂环化合物,以合成更复杂的具有生物活性的杂环化合物。进一步深入研究,能够为空气氧氧化交叉偶联带来新的机遇和应用价值。

目前,空气氧氧化交叉偶联反应还存在一些问题:(1)目前只有为数不多的有机反应可以使用空气氧作为氧化剂,已有的空气氧氧化交叉偶联中,贵金属仍然普遍用作催化剂,无疑会限制其进一步的工业应用;(2)清洁的光化学和电化学在空气氧氧化交叉偶联方面具有很大的优势,但在工业应用方面存在着一些瓶颈;(3)使用空气氧作为氧化剂的不对称氧化偶联很少被报道,利用空气氧氧化交叉偶联来合成手性化合物面临较大挑战。从理论上讲,尚需有机化学家进行更详细的反应机理研究,以便进一步揭示反应途径,从而促进新催化剂和某些催化助剂的设计和发现。

(根据本刊惯例,正文文献引用处只出现第一作者)

参考文献(References)

- [1] Zhang L Y, Wang N X, Lucan D, et al. Recent advances in aerobic oxidative of C—H bond by molecular oxygen focus on heterocycles[J]. *Chemistry – A European Journal*, 2023, 29(51): e202301700.
- [2] Hou K P, Börgel J, Jiang H Z H, et al. Reactive high-spin iron(IV)-oxo sites through dioxygen activation in a metal-organic framework[J]. *Science*, 2023, 382(6670): 547–553.
- [3] Wang C S, Dixneuf P H, Soulé J F. Photoredox catalysis for building C—C bonds from C(sp³)-H bonds[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(16): 7532–7585.
- [4] Wei D, Darcel C. Iron catalysis in reduction and hydrometalation reactions[J]. *Chemical Reviews*, 2019, 119(4): 2550–2610.
- [5] Dong Z, Ren Z, Thompson S J, et al. Transition-metal-catalyzed C—H alkylation using alkenes[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(13): 9333–9403.
- [6] Fritsche R F, Theumer G, Kataeva O, et al. Iron-catalyzed oxidative C—C and N—N coupling of diarylamines and synthesis of spiroacridines[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56(2): 549–553.
- [7] Sauermann N, Mei R H, Ackermann L. Electrochemical C—H amination by cobalt catalysis in a renewable solvent[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(18): 5090–5094.
- [8] Purtsas A, Kataeva O, Knlker H J. Iron-catalyzed oxidative C—C cross-coupling reaction of tertiary anilines with hydroxyarenes by using air as sole oxidant[J]. *Chemistry – A European Journal*, 2020, 26(11): 2499–2508.
- [9] Zhu C, Yue H F, Jia J Q, et al. Nickel-catalyzed C—heteroatom cross-coupling reactions under mild conditions via facilitated reductive elimination[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2021, 60(33): 17810–17831.
- [10] Tang S, Liu K, Liu C, et al. Olefinic C—H functionalization through radical alkenylation[J]. *Chemical Society Reviews*, 2015, 44(5): 1070–1082.
- [11] Singh B K, Polley A, Jana R. Copper(II)-mediated intermolecular C(sp³)-H amination of benzamides with electron-rich anilines[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2016, 81(10): 4295–4303.
- [12] Lan W, De Bueren J B, Luterbacher J S. Highly selective oxidation and depolymerization of α , γ -diol-protected lignin[J]. *Angewandte Chemie*, 2019, 131(9): 2675–2680.
- [13] Zhu N B, Wang T, Ge L, et al. γ -amino butyric acid (GABA) synthesis enabled by copper-catalyzed carboamination of alkenes[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(18): 4718–4721.
- [14] Wu Y H, Wang N X, Zhang T, et al. Rare-earth Y(OTf)₃ catalyzed coupling reaction of ethers with azaarenes[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(18): 7450–7454.
- [15] Wang N X, Xing Y L, Zhang L Y, et al. C(sp³)-H Bond Functionalization of Alcohols, Ketones, Nitriles, Ethers and

- Amides using tert-Butyl Hydroperoxide as a Radical Initiator[J]. *Synlett*, 2021, 32(1): 23–29.
- [16] Zheng L, Wang J H. Direct oxidative coupling of arenes with olefins by Rh-catalyzed C–H activation in air: Observation of a strong cooperation of the acid[J]. *Chemistry – A European Journal*, 2012, 18(31): 9699–9704.
- [17] Yang Q J, Choy P Y, Fu W C, et al. Copper-catalyzed oxidative C–H amination of tetrahydrofuran with indole/carbazole derivatives[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2015, 80(21): 11193–11199.
- [18] Proctor R S J, Phipps R J. Recent advances in minisci-type reactions[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 58(39): 13666–13699.
- [19] Zhang L Y, Wang N X, Yan Z, et al. Efficient aerobic oxidative coupling of methyl heteroarenes with indoles[J]. *Chemistry – A European Journal*, 2023, 29(5): e202202240.
- [20] Hachiya H, Hirano K, Satoh T, et al. Oxidative nickel-air catalysis in C–H arylation: Direct cross-coupling of azoles with arylboronic acids using air as sole oxidant[J]. *ChemCatChem*, 2010, 2(11): 1403–1406.
- [21] Yamaguchi K, Kondo H, Yamaguchi J, et al. Aromatic C–H coupling with hindered arylboronic acids by Pd/Fe dual catalysts[J]. *Chemical Science*, 2013, 4(9): 3753.
- [22] Liu Y, Long C, Zhao L, et al. Functionalization of azacalixaromatics by Cu(II)-catalyzed oxidative cross-coupling reaction between the *Arene* C–H bond and boronic acids[J]. *Organic Letters*, 2016, 18(19): 5078–5081.
- [23] Zhang Q, Liu Y, Wang T, et al. Mechanistic study on Cu(II)-catalyzed oxidative cross-coupling reaction between arenes and boronic acids under aerobic conditions[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(16): 5579–5587.
- [24] Huang L H, Niu T M, Wu J, et al. Copper-catalyzed oxidative cross-coupling of *N,N*-dimethylanilines with heteroarenes under molecular oxygen[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2011, 76(6): 1759–1766.
- [25] Fu W J, Guo W B, Zou G L, et al. Selective trifluoromethylation and alkynylation of tetrahydroisoquinolines using visible light irradiation by Rose Bengal[J]. *Journal of Fluorine Chemistry*, 2012, 140: 88–94.
- [26] Xie J, Li H M, Zhou J C, et al. A highly efficient gold-catalyzed oxidative C–C coupling from C–H bonds using air as oxidant[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(5): 1252–1255.
- [27] Liu X H, Zhang J L, Ma S X, et al. Oxidative cross-dehydrogenative coupling between *N*-aryl tetrahydroisoquinolines and 5H-oxazol-4-ones through two methodologies: Copper catalysis or a metal-free strategy[J]. *Chem Commun*, 2014, 50(99): 15714–15717.
- [28] Huo C D, Wang C, Wu M X, et al. Catalytic amounts of triarylammonium salt initiated aerobic oxidative coupling of *N*-aryl tetrahydroisoquinolines[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2014, 12(19): 3123.
- [29] Huo C D, Wu M X, Jia X D, et al. Aerobic oxidative mannich reaction promoted by catalytic amounts of stable radical cation salt[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(20): 9860–9864.
- [30] Xiao T B, Li L Y, Lin G L, et al. Metal-free visible-light induced cross-dehydrogenative coupling of tertiary amines with diazo compounds[J]. *Organic Letters*, 2014, 16(16): 4232–4235.
- [31] Zhang Y, Wei B W, Wang W X, et al. Direct vinylogous oxidative cross-dehydrogenative coupling of 4-nitroisoxazoles with *N*-aryl tetrahydroisoquinolines in water under air conditions[J]. *RSC Advances*, 2017, 7(3): 1229–1232.
- [32] Ramana D V, Chandrasekharam M. Copper-catalyzed direct oxidative α -functionalization of tetrahydroquinoline in water under mild conditions[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2018, 360(21): 4080–4083.
- [33] Li Y, Jin J, Qian W X, et al. An efficient and convenient Cu(OAc)₂/air mediated oxidative coupling of azoles via C–H activation[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2010, 8(2): 326–330.
- [34] Kim S H, Yoon J, Chang S. Palladium-catalyzed oxidative alkynylation of heterocycles with terminal alkynes under air conditions[J]. *Organic Letters*, 2011, 13(6): 1474–1477.
- [35] Chu L L, Qing F L. Oxidative trifluoromethylation and trifluoromethylthiolation reactions using (trifluoromethyl)trimethylsilane as a nucleophilic CF₃ source[J]. *Accounts of Chemical Research*, 2014, 47(5): 1513–1522.
- [36] Chu L L, Qing F L. Copper-mediated aerobic oxidative trifluoromethylation of terminal alkynes with Me₃SiCF₃[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(21): 7262–7263.
- [37] Chu L L, Qing F L. Copper-catalyzed direct C–H oxidative trifluoromethylation of heteroarenes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(2): 1298–1304.
- [38] Guchhait S K, Kashyap M, Kandekar S. Intramolecular oxidative coupling of 3-indolylarylketones with Pd(II)-catalysis under air: Convenient access to indenoindolones[J]. *Tetrahedron Letters*, 2012, 53(30): 3919–3922.
- [39] Jiao L Y, Smirnov P, Oestreich M. Exceptionally mild palladium(II)-catalyzed dehydrogenative C–H/C–H arylation of indolines at the C-7 position under air[J]. *Organic Letters*,

- 2014, 16(22): 6020–6023.
- [40] Utepova I A, Trestsova M A, Chupakhin O N, et al. Aerobic oxidative C–H/C–H coupling of azaaromatics with indoles and pyrroles in the presence of TiO₂ as a photocatalyst[J]. *Green Chemistry*, 2015, 17(8): 4401–4410.
- [41] Gao D W, Gu Q, You S L. An enantioselective oxidative C–H/C–H cross-coupling reaction: highly efficient method to prepare planar chiral ferrocenes[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, 138(8): 2544–2547.
- [42] Liu C R, Yang F L. Palladium/copper cocatalyzed coupling reaction of aroyl hydrazides with indoles[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2016, 34(12): 1213–1217.
- [43] Yamaguchi E, Sudo Y, Tada N, et al. Rare metal-free photo-aerobic intramolecular dehydrogenative cyclization reaction towards polycyclic heteroarenes[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2016, 358(20): 3191–3195.
- [44] Guo T, Liang J J, Yang S, et al. Palladium-catalyzed oxidative C–H/C–H cross-coupling of imidazopyridines with azoles[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2018, 16(33): 6039–6046.
- [45] Fernandes R, Mhaske K, Balhara R, et al. Copper-catalyzed aerobic cross-dehydrogenative coupling of β -oxime ether furan with indole[J]. *Chemistry – An Asian Journal*, 2022, 17(6): e202101369.
- [46] Kocaoğlu E, Karaman M A, Tokgöz H, et al. Transition-metal catalyst free oxidative radical arylation of *N*-methylpyrrole[J]. *ACS Omega*, 2017, 2(8): 5000–5004.
- [47] Sudo Y, Yamaguchi E, Itoh A. Photo-oxidative cross-dehydrogenative coupling-type reaction of thiophenes with α -position of carbonyls using a catalytic amount of molecular iodine[J]. *Organic Letters*, 2017, 19(7): 1610–1613.
- [48] Kittikool T, Thupyai A, Phomphrai K, et al. Copper/persulfate-promoted oxidative decarboxylative C–H acylation of pyrazolones with α -oxocarboxylic acids: Direct access to 4-acylpyrazolones under mild conditions[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2018, 360(17): 3345–3355.
- [49] Hu R M, Han D Y, Li N, et al. Iron-catalyzed direct oxidative alkylation and hydroxylation of indolin-2-ones with alkyl-substituted *N*-heteroarenes[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(10): 3876–3880.
- [50] Wu K X, Xu Y Z, Cheng L, et al. Iron-catalyzed oxidative bis-arylation of indolin-2-ones for direct construction of quaternary carbons[J]. *Green Chemistry*, 2021, 23(21): 8448–8452.
- [51] Liu W, Zhao Y L, Yi F, et al. Palladium(II)/copper(I)-catalyzed sequential C–H arylation and oxidative C–N bond cleavage of aryl sulfonamino acids: Efficient one-pot synthesis of primary biaryl sulfonamides[J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(51): 8382–8386.
- [52] Tan Y S, Wu X K, Han Y P, et al. Visible-light-induced oxyalkylation of 1, 2, 4-triazine-3, 5(2*H*, 4*H*)-diones with ethers *via* oxidative cross-dehydrogenative coupling[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2022, 87(13): 8551–8561.
- [53] Li Y M, Xie Y S, Zhang R, et al. Copper-catalyzed direct oxidative C–H amination of benzoxazoles with formamides or secondary amines under mild conditions[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2011, 76(13): 5444–5449.
- [54] Yao B, Liu Y, Zhao L, et al. Designing a Cu(II)–ArCu(II)–ArCu(III)–Cu(I) catalytic cycle: Cu(II)-catalyzed oxidative *Arene* C–H bond azidation with air as an oxidant under ambient conditions[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(22): 11139–11145.
- [55] Zhang L L, Yi H, Wang J, et al. Visible-light mediated oxidative C–H/N–H cross-coupling between tetrahydrofuran and azoles using air[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82(19): 10704–10709.
- [56] Wei W, Wang L L, Bao P L, et al. Metal-free C(sp²)-H/N–H cross-dehydrogenative coupling of quinoxalinones with aliphatic amines under visible-light photoredox catalysis[J]. *Organic Letters*, 2018, 20(22): 7125–7130.
- [57] Neogi S, Ghosh A K, Majhi K, et al. Organophotoredox-catalyzed direct C–H amination of 2*H*-indazoles with amines[J]. *Organic Letters*, 2020, 22(14): 5605–5609.
- [58] Zhao P Z, Wang K, Yue Y Y, et al. Copper-catalyzed aerobic oxidative amination of indole derivatives *via* single-electron transfer[J]. *ChemCatChem*, 2020, 12(12): 3207–3211.
- [59] Xie J, Li H M, Xue Q C, et al. A scalable, efficient gold-catalyzed oxidative phosphonation of sp³ C–H bonds using air as sustainable oxidant[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2012, 354(9): 1646–1650.
- [60] Cai J J, Liu Y L, Jiang Y, et al. Iron-catalyzed aerobic oxidative phosphonation of *N*-aryl tetrahydroisoquinolines[J]. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2017, 192(9): 1068–1073.
- [61] Xia Z Z, Qin L Z, Zhou W Y, et al. An efficient aerobic oxidative phosphonation of α -amino CH bonds over CoNiFe hydrotalcite[J]. *Tetrahedron Letters*, 2019, 60(42): 151121.
- [62] Zhang J X, Wang Y J, Zhang W, et al. Selective nickel- and manganese-catalyzed decarboxylative cross coupling of some α , β -unsaturated carboxylic acids with cyclic ethers[J]. *Scientific Reports*, 2014, 4: 7446.
- [63] Zhang W, Wang N X, Bai C B, et al. Manganese-mediated coupling reaction of vinylarenes and aliphatic alcohols[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 15250.

- [64] Lan X W, Wang N X, Zhang W, et al. Copper/manganese cocatalyzed oxidative coupling of vinylarenes with ketones [J]. *Organic Letters*, 2015, 17(18): 4460–4463.
- [65] Lan X W, Wang N X, Bai C B, et al. Unactivated C(sp³)-H bond functionalization of alkyl nitriles with vinylarenes and mechanistic studies[J]. *Organic Letters*, 2016, 18(23): 5986–5989.
- [66] Zhang T, Lan X W, Zhou Y Q, et al. C(sp³)-H bond functionalization of non-cyclic ethers by decarboxylative oxidative coupling with α , β -unsaturated carboxylic acids[J]. *Science China Chemistry*, 2018, 61(2): 180–183.
- [67] Yan Z, Wang N X, Gao X W, et al. A copper (II) acetate mediated oxidative-coupling of styrenes and ethers through an unactivated C(sp³)-H bond functionalization[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361(5): 1007–1011.
- [68] Yan Z, Wang N X, Zhang L Y, et al. The C(sp³)-H bond functionalization of thioethers with styrenes with insight into the mechanism[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2022, 20(29): 5845–5851.
- [69] Zhang T, Wu Y H, Wang N X, et al. Advances in C(sp³)-H bond functionalization *via* radical processes[J]. *Synthesis*, 2019, 51(24): 4531–4548.
- [70] Zhang L Y, Wang N X, Wu Y H, et al. Copper-catalyzed aldehyde exchanged amidation[J]. *Organic Letters*, 2022, 24(2): 658–662.
- [71] Wang N X, Tang S, Zhou Y Q, et al. Direct C-H functionalization on heteroaromatic rings[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2026, 24(1): 61–79.
- [72] 王乃兴. 有机反应——多氮化物的反应及若干理论问题 [M]. 6版. 北京: 化学工业出版社, 2026: 282–300.
- [73] Ding Y, Xue X, Lucan D, et al. Functionalization reactions of styrene and styrene derivatives[J]. *RSC Advances*, 2026, 16: 31348–31373.

New reactions of cross oxidative coupling of C—H bonds using air oxygen

WANG Naixing

Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

Abstract Air oxygen oxidation cross coupling is one of the most important and economical coupling reactions, using air as a oxidant replacing external oxidants can construct C—C and C—X (X=N, O, S or P) bonds through oxidative coupling of C—H bonds, which can effectively introduce new functional groups into heterocyclic compounds and have practical value for the development of drugs, agricultural chemicals, and functional materials. This paper reviews the research progress of air oxygen-mediated cross-oxidative coupling reactions of C—H bonds, with a particular focus on the synthetic systems of nitrogen-containing heterocyclic compounds. It elaborates novel strategies for the construction of C—C, C—N, and C—P bonds in heterocyclic compounds under transition-metal catalysis (e.g., nickel, palladium, copper, and iron), as well as metal-free and photocatalytic systems. The reaction characteristics, substrate applicability, and reaction mechanisms of various catalytic systems are summarized, and the research achievements including rare-earth-catalyzed coupling reactions between heterocycles and ethers as well as the novel amination reaction via aldehyde group exchange are also outlined. The environmentally friendly air oxidation reaction is expected to be further applied in industrial production.

Keywords air oxygen; oxidative cross coupling; heterocyclic compounds; functional groups; environmentally friendly ●



(责任编辑 王丽娜)