

C—N 轴手性化合物的不对称催化合成研究进展

陈宛婷[†] 钟雄威[†] 邢佳乐 吴昌书 高 杨*

(广东工业大学轻工化工学院 广州 510006)

摘要 C—N 轴手性化合物在天然产物、手性药物以及手性配体等诸多领域有着广泛应用, 通过不对称催化高效构建 C—N 轴手性受到越来越广泛的关注. 此文旨在综述近年国内外在 C—N 轴手性化合物不对称催化合成方面取得的研究进展, 主要从前手性分子的去对称化或外消旋体的动力学拆分、C—N 轴的阻旋选择性官能团化以及阻旋选择性 C—N 偶联等三方面进行讨论. 重点关注不对称催化体系的发展以及控制对映选择性的关键因素, 并对该领域存在的问题和未来发展方向进行讨论.

关键词 C—N 轴手性化合物; 不对称催化; 阻旋选择性; 去对称化

Progress in Asymmetric Catalytic Synthesis of C—N Axis Chiral Compounds

Chen, Wanting[†] Zhong, Xiongwei[†] Xing, Jiale Wu, Changshu Gao, Yang*
(School of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006)

Abstract Enantioenriched C—N axial chiral compounds are ubiquitous in many important field, such as natural products, chiral drugs and chiral ligands. Therefore, efficient construction of C—N axis chirality through asymmetric catalytic synthesis has attracted more and more attention and research interest. In this review, the recent progress in asymmetric synthesis of C—N axis chiral compounds has been discussed, mainly from three aspects: desymmetrization of prochiral molecules or kinetic resolution of racemates, atroposelective functionalization of C—N axis, and atroposelective C—N coupling reaction. The topic focuses on the evolution of asymmetric catalytic system and the key factors of chiral control. The existing problems and future development direction of this field are also discussed. This paper is a timely and systematic review and will stimulate more extensive research interest.

Keywords C—N axis chiral compounds; desymmetrization; asymmetric catalysis; atroposelective

轴手性化合物又称阻旋异构体, 是一类重要的手性结构, 其手性源于化学键两端取代基的位阻效应, 阻碍了化学键的自由旋转, 产生不能完全重合、互为镜像的两个异构体^[1]. 按照手性轴的种类来分, 常见的轴手性化合物有 C—C 轴手性化合物、C—N 轴手性化合物、C—B 轴手性化合物以及 N—N 轴手性化合物等, 其中以 C—C 键为手性轴的联芳骨架已经得到较为广泛的研究^[1a-1b]. 随着 C—N 轴手性化合物在天然产物、手性药物、手性配体、手性有机催化剂及手性材料等众多领域的价值被发现^[2], C—N 轴手性的构建受到越来越多的关注(Scheme 1a). C—N 单键的键长相较于 C—C 单键的键长更长, 更容易发生转动, 不利于立体构型的稳定, 因

此构建 C—N 轴手性化合物更具挑战性. 尽管传统的化学拆分手段可以合成 C—N 轴手性化合物, 但显然不对称催化合成具有更高的原子经济性和合成效率. 近年, 化学家们在 C—N 轴手性化合物的不对称催化合成方面取得重要进展(Scheme 1b), 发展了: (1)前手性分子的去对称化或外消旋体的动力学拆分, (2) C—N 轴的阻旋选择性官能团化, (3)阻旋选择性 C—N 偶联反应等有效策略. 利用上述不对称催化策略, 一系列结构新颖、具有潜在应用价值的高旋光活性 C—N 轴手性化合物被高效合成, 极大地拓展了现有轴手性化合物的范围. 2022 年初, 史炳锋等^[3]对 C—N 轴手性化合物的合成进行了综述, 从化学拆分以及不对称催化角度全面阐述了这一领

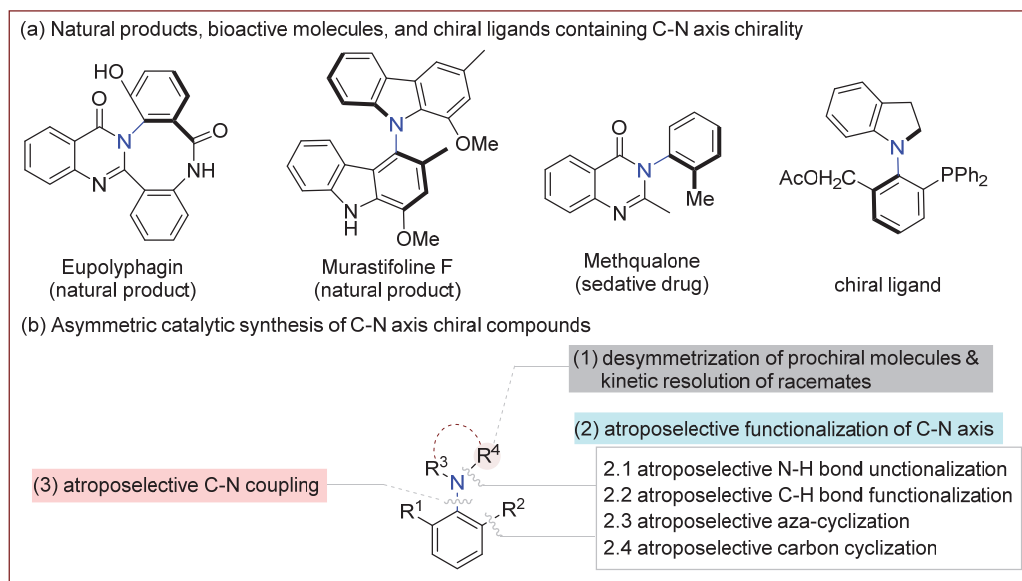
* Corresponding author. E-mail: gaoyang@gdut.edu.cn

Received August 13, 2023; revised September 30, 2023; published online October 30, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 22271065).

国家自然科学基金(No. 22271065)资助项目.

[†] 作者对文章贡献一致(The authors contributed equally to this work).



图式 1 C—N 轴手性化合物的重要性和不对称催化合成策略

Scheme 1 Enantioenriched C—N axial chiral compounds and asymmetric catalytic strategies

域的研究进展。近期, C—N 轴手性化合物的不对称催化合成又涌现出很多新的漂亮工作, 如光诱导有机小分子协同催化体系等。因此, 有必要从不对称催化策略角度再次对 C—N 轴手性化合物的合成研究进展进行阐述。本综述将重点关注不对称催化体系的发展以及手性控制的关键因素, 并对该领域存在的问题和未来发展方向进行讨论。

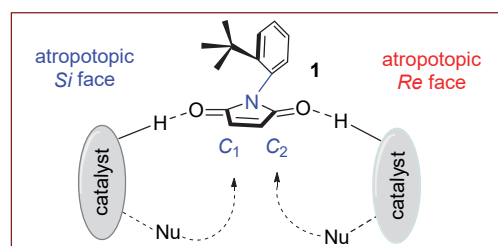
1 前手性分子的去对称化以及外消旋体的动力学拆分

对于轴向具有对称性的前手性分子, 可以通过有机催化或过渡金属催化等方式引入新的基团或改造其中一个基团, 使其去对称化, 并通过手性环境调控立体选择性得到高旋光活性的轴手性产物。对于外消旋体原料可以通过动力学拆分或动态动力学拆分得到单一构型产物。

受阻马来酰亚胺在 C—N 轴向手性化合物的合成领域受到广泛关注。N-(2-叔丁基苯)马来酰亚胺底物中 C—N 轴的自由旋转受到叔丁基的阻碍, 因此可以通过手性催化剂来区分底物的 Si 面和 Re 面, 促进亲核试剂通过叔丁基位阻小的一面进攻。这一过程破坏了马来酰亚胺的对称性, 产生 C—N 轴手性(Scheme 2)。

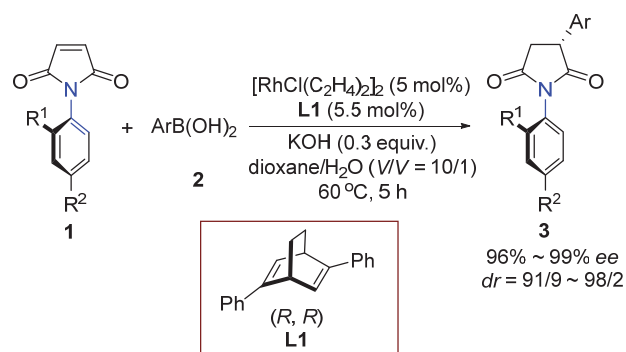
2007 年, Hayashi 课题组^[4]报道了铑和手性双烯配体催化 N-芳基马来酰亚胺的不对称 1,4-加成反应(Scheme 3)。该反应在构建中心手性的同时, 实现受阻 N-芳基马来酰亚胺的去对称化构建 C—N 轴手性。

2021 年, 李兴伟课题组^[5]通过手性 Cp^{*}Rh 催化的苯



图式 2 N-芳基马来酰亚胺的去对称化

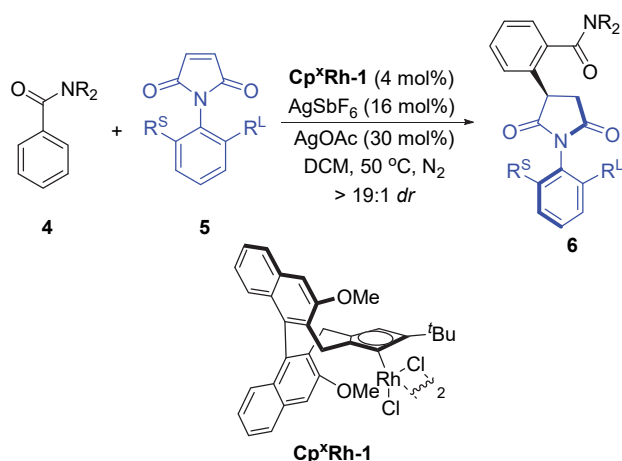
Scheme 2 Desymmetrization of N-aryl maleimide



图式 3 铑催化 N-芳基马来酰亚胺的不对称 1,4-加成反应

Scheme 3 Rh-catalyzed asymmetric 1,4-addition of N-aryl maleimide

甲酰胺碳键活化、不对称氢芳基化反应, 实现了 N-芳基马来酰亚胺的对映选择性去对称化(Scheme 4)。反应过程中, 烯烃的插入同时决定了中心手性和轴手性的立体构型, 而手性环戊二烯铑催化剂起到了关键的手性诱导作用。该反应条件温和, 具有宽泛的底物范围以及优秀的对映和非对映选择性。



图式4 铑催化 *N*-芳基马来酰亚胺的不对称氢芳基化反应
Scheme 4 Rh-catalyzed asymmetric hydroarylation of *N*-aryl maleimide

随后, 该课题组^[6]进一步发展了手性 **Cp^{*}Rh** 催化降冰片烯衍生物的不对称碳胺化反应(Scheme 5), 同时构建中心手性和轴手性. 该反应利用芳基硼酸作为碳源, 二氧噻唑酮作为胺化试剂, 首先发生转金属产生芳基铑物种, 接下来发生立体选择性的烯烃迁移插入, 最后通过和二噻唑酮的氮宾转移反应构建 C—N 键得到目标产物. 该反应条件温和、具有优秀的对映和非对映选择性, 能够在一步反应中构建多个手性中心和轴手性.

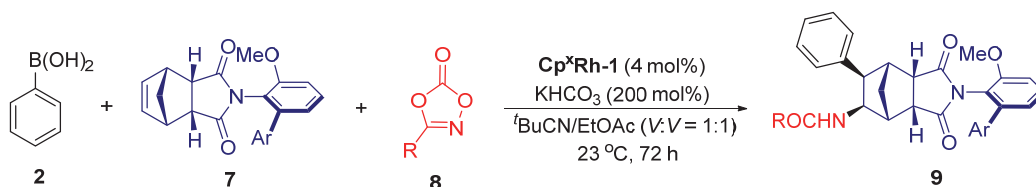
方显杰课题组^[7]报道了镍催化降冰片烯衍生物的不对称氢腈化加成反应, 在构建中心手性的同时, 实现了

降冰片烯原料的阻旋选择性去对称化(Scheme 6). 该反应使用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作为催化剂, 手性双膦配体 **L2**, 以及丙酮氰醇作为氰源, 具有高产率和高对映选择性. 机理研究表明底物中的羰基对控制产物的对映选择性起到了关键作用.

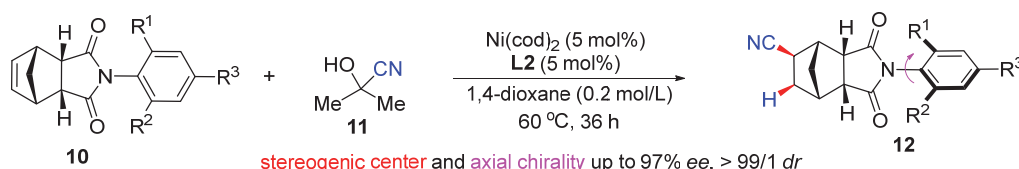
2020年, 徐利文课题组^[8]报道了钯催化 *N*-芳基马来酰亚胺的硅氢化去对称化反应(Scheme 7). 该反应使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为催化剂前体, (4*R*,5*R*)-2,2-二甲基-*a,a,a',a'*-四苯基-1,3-二氧戊环-4,5-二甲醇(TADDOL)衍生的亚膦酰胺作为手性配体, 在温和的反应条件下, 通过钯氢物种的插入以及 C—Si 键还原消除得到加成产物. 密度泛函理论(DFT)计算表明, 亚膦酰胺配体和硅烷芳基的 π - π 相互作用, 以及空间位阻对调控反应的化学和立体选择性起到关键作用.

王春江课题组^[9]报道了银催化亚胺酯和 *N*-芳基马来酰亚胺的 1,3-偶极环加成去对称化反应(Scheme 8). 该反应具有高产率和高对映选择性, 且生成的八氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯产物可以在 2,3-二氯-5,6-二氟基对苯醌(DDQ)氧化下, 顺利地转化为构型保持的二氢吡咯和多取代吡咯. 在反应过程中, 马来酰亚胺从 C=N 双键的 *Si* 面接近亚胺叶立德, 以避免 PPh_2 和叔丁基的立体位阻, 同时配体上氨基和马来酰亚胺羰基的氢键作用可以进一步稳定过渡态.

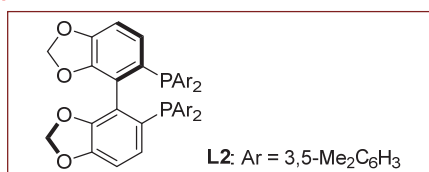
Bencivenni 课题组^[10b]率先报道了奎宁类有机小分子催化 3-取代环己烯酮和 *N*-(2-叔丁基苯)马来酰亚胺的 Michael 加成去对称化反应(Scheme 9a), 合成琥珀酰



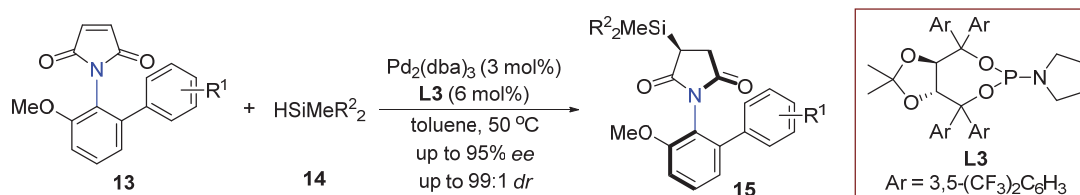
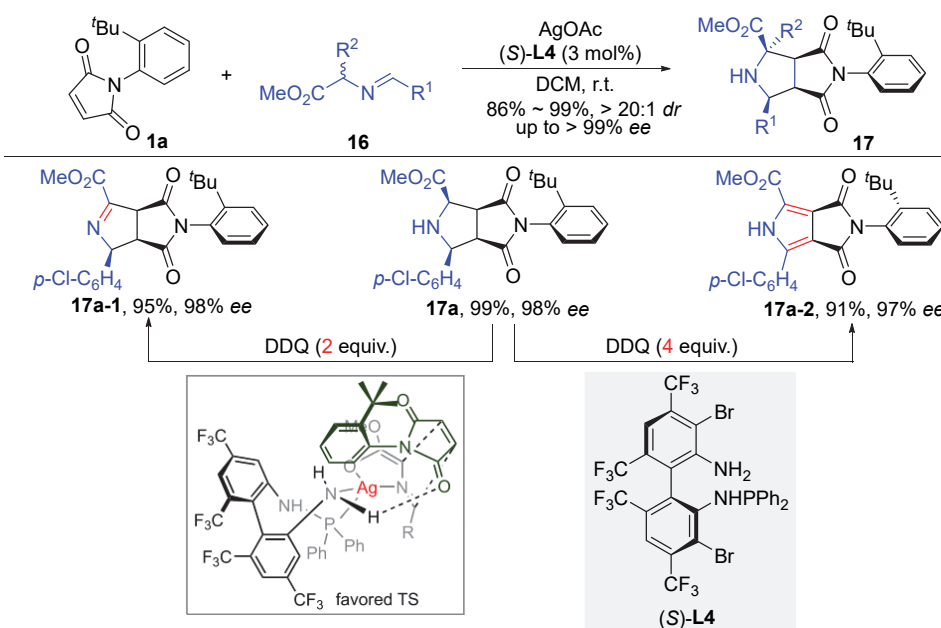
图式5 铑催化降冰片烯衍生物的不对称碳胺化反应
Scheme 5 Rh-catalyzed asymmetric carboamination of norbornene derivative



stereogenic center and axial chirality up to 97% ee, > 99/1 dr



图式6 镍催化降冰片烯衍生物的不对称氢腈化反应
Scheme 6 Ni-catalyzed asymmetric hydronitridation of norbornene derivative

图式 7 钯催化 *N*-芳基马来酰亚胺的不对称硅氢化反应Scheme 7 Pd-catalyzed asymmetric hydrosilylation of *N*-aryl maleimide

图式 8 银催化 1,3-偶极环加成去对称化反应

Scheme 8 Ag-catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition

亚胺阻旋异构体^[10a]. 在相同的催化体系下, 使用 4-苯基-3-丁烯-2-酮作为反应底物, 则发生形式上的 Diels-Alder (D-A) 反应, 得到具有并环结构的 C—N 轴手性化合物 (Scheme 9b). 在优势过渡态下, 奎宁催化剂和马来酰亚胺的羰基存在氢键作用, 叔丁基的空间位阻使得烯胺从位阻更小的底面进攻. 最近, Mukherjee 等^[10c]利用手性脯氨酸衍生物催化烯醛和 *N*-芳基马来酰亚胺的 [4+2] 环加成、串联氧化反应 (Scheme 9c), 高对映选择性地合成轴手性 *N*-芳基邻苯二甲酰亚胺.

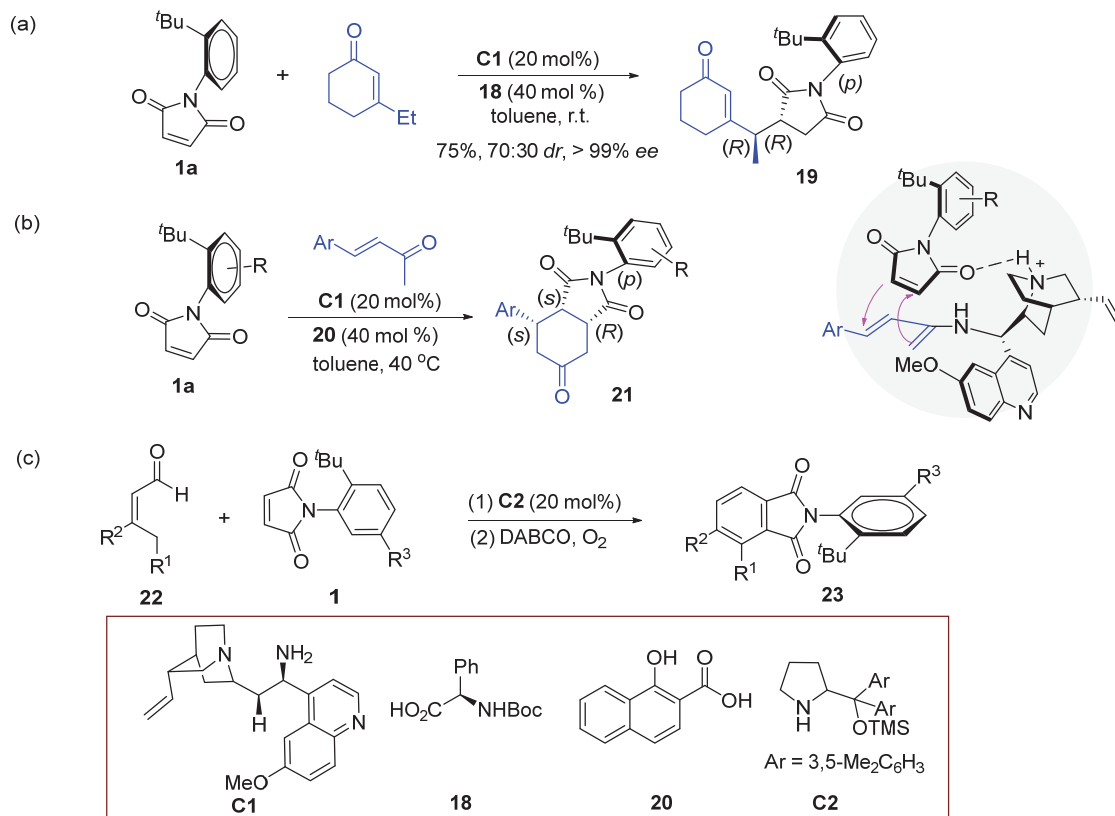
Bencivenni 课题组^[11b]进一步将该策略拓展到 (DHQD)₂PYR 促进的 α -乙酰环戊酮、2-氰基-2-苯基乙酸酯以及 α -乙酰环丁酮等亲核试剂和 *N*-(2-叔丁基苯)马来酰亚胺的 Michael 加成去对称化反应 (Scheme 10)^[11a]. 对于 *N*-(叔丁氧羰基)-3-苯基吡咯底物使用辛可尼定 **C4** 作为催化剂具有更佳的催化效果.

2015 年, 冯小明课题组^[12]利用手性氮氧化物的 Sc(OTf)₃ 络合物催化剂实现了未保护的 3-取代-2-羟基吡咯参与的马来酰亚胺加成去对称化反应 (Scheme 11). 在推测的立体构型决定步中, 手性配体的氧原子和 Sc^{III}

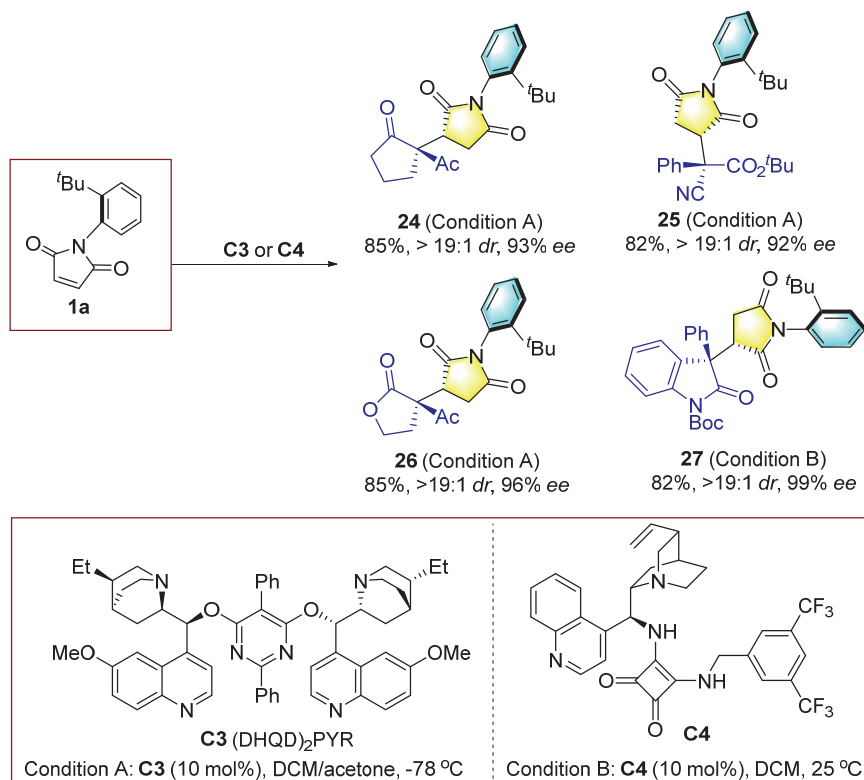
形成四配位, 同时 2-羟基吡咯和马来酰亚胺的羰基占据 Sc 的剩余配位点. 这一配位形式使得马来酰亚胺两个碳的电性产生差别, 亲核加成能够区域选择性地发生在 a 位点, 而叔丁基位阻使得亲核试剂从 Si 面进攻马来酰亚胺.

2019 年, Chi 课题组^[13a]利用手性氮杂卡宾 (NHC) 催化邻二甲苯醛和前手性分子 *N*-芳基马来酰亚胺的分子间串联 Stetter 反应和 aldol 缩合反应, 实现了 *N*-芳基马来酰亚胺的对映选择性去对称化 (Scheme 12a). 该反应具有中等的收率和非对映选择性, 以及良好的对映选择性. 随后, Biju 等^[13b]在该催化体系中加入重铬酸吡啶盐 (PDC) 作氧化剂, 实现了有序的 Stetter 反应、aldol 缩合以及氧化反应 (Scheme 12b). 该反应中手性 NHC 催化的 Stetter 反应是对映选择性的决定步骤.

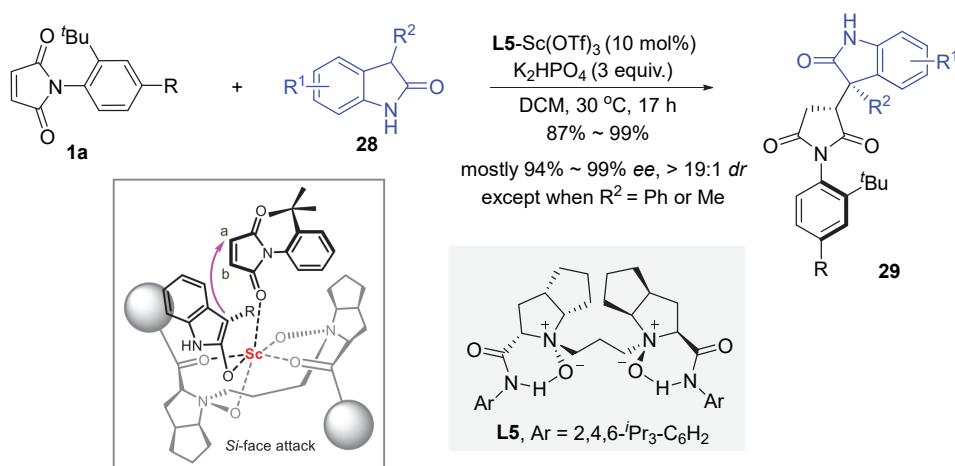
Chi 课题组^[14]进一步报道了一种氮杂环卡宾 NHC 催化氧化最低空分子轨道 (LUMO) 活化策略, 实现了 *N*-芳基脲唑的对映选择性去对称化反应 (Scheme 13). 苯基炔丙醛在 NHC 催化和 **DQ** 氧化下生成酰基唑中间体 **34-A**, 接下来, 前手性分子 *N*-芳基脲唑和 **34-A** 发生立



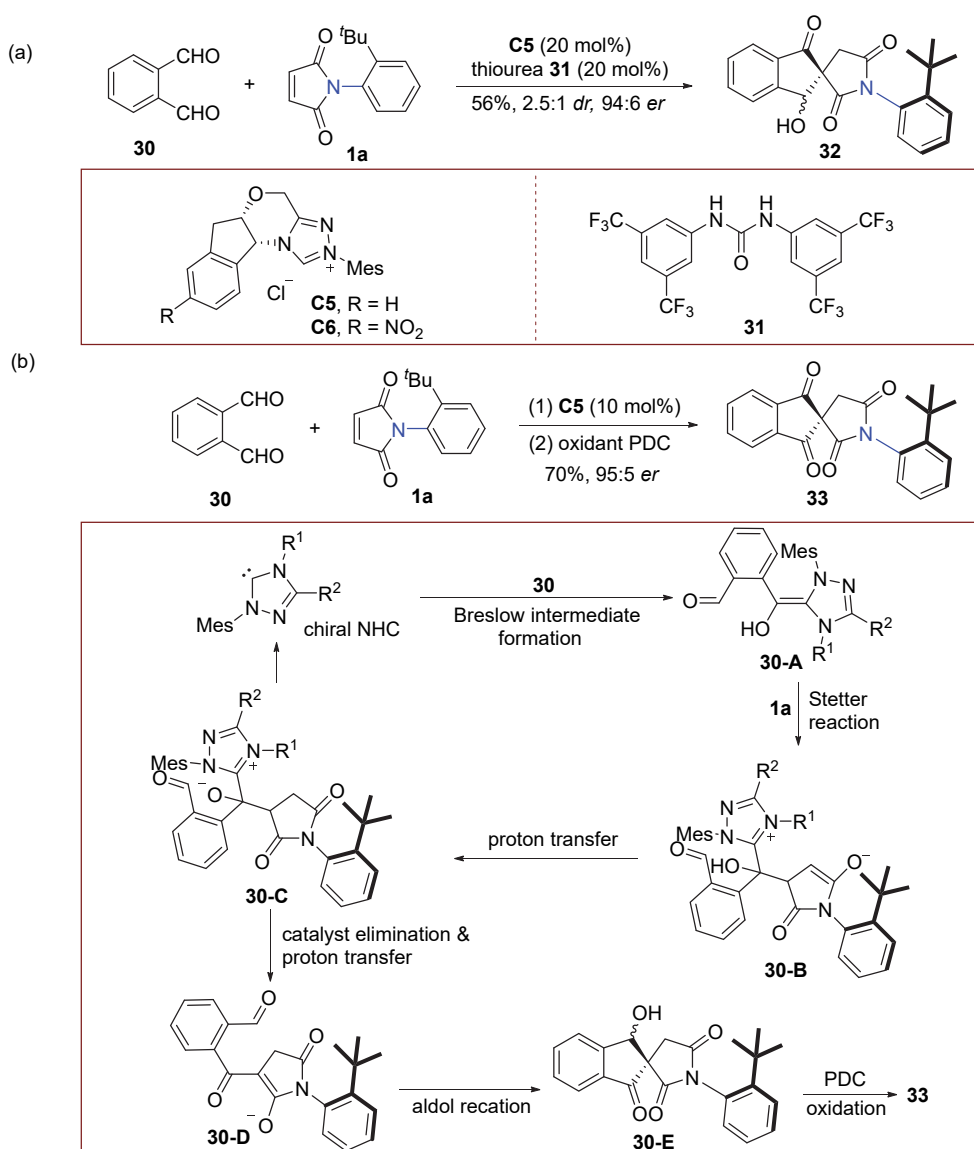
图式 9 *N*-芳基马来酰亚胺的加成/环加成
Scheme 9 Addition/cycloaddition of *N*-aryl maleimide



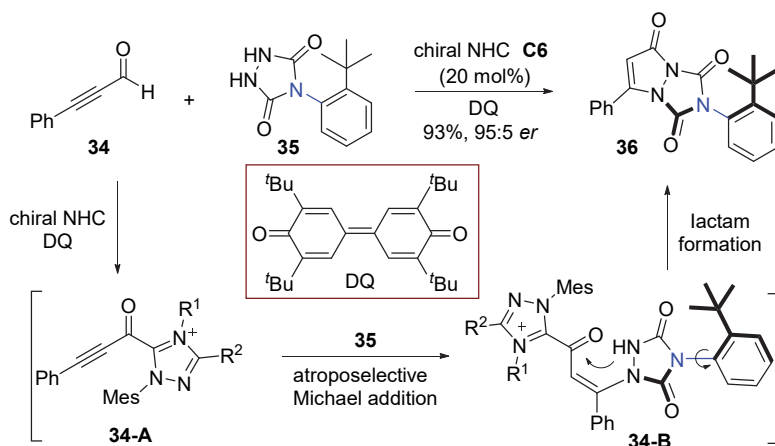
图式 10 *N*-芳基马来酰亚胺 Michal 加成去对称化
Scheme 10 Desymmetrization of *N*-aryl maleimide via Michal addition



图式 11 钪催化 *N*-芳基马来酰亚胺的 Michal 加成去对称化
Scheme 11 Sc-catalyzed desymmetrization of *N*-aryl maleimide via Michal addition



图式 12 NHC 催化 *N*-芳基马来酰亚胺的去对称化
Scheme 12 NHC-catalyzed desymmetrization of *N*-aryl maleimide

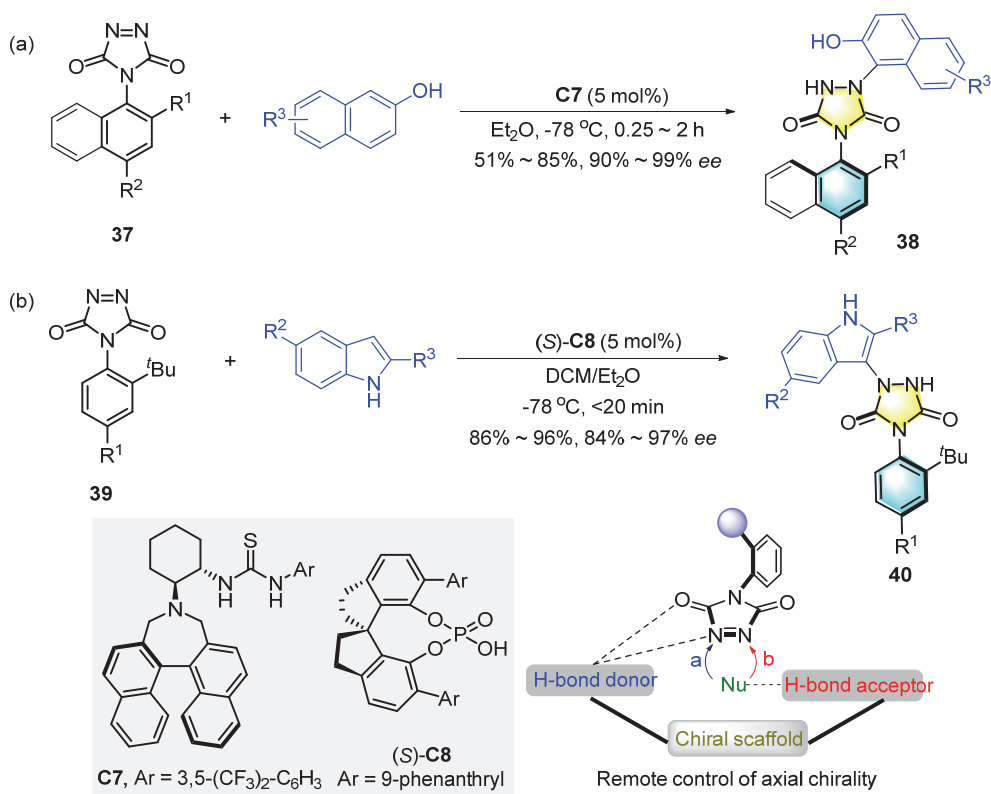
图式 13 NHC 催化 *N*-芳基脲唑的对映选择性去对称Scheme 13 NHC-catalyzed desymmetrization of *N*-aryl urease

体选择性 Michael 加成反应, 生成烯酰胺中间体 **34-B**, 最后, 通过分子内酰胺环化反应得到目标产物。该反应可以兼容多种取代基, 以中等到优秀的产率和对映选择性生成相应的阻旋异构体产物。

4-芳基-1,2,4-三唑-3,5-二酮也可以通过去对称化产生轴手性。2016 年, 谭斌课题组^[15]利用含有胺基和脲的双官能团手性催化剂 **C7**, 实现了萘酚与 4-芳基-1,2,4-三唑-3,5-二酮的亲核加成去对称化反应, 合成轴手性 *N*-芳基脲唑(Scheme 14a)。当使用富电子的苯酚以及 2-取代

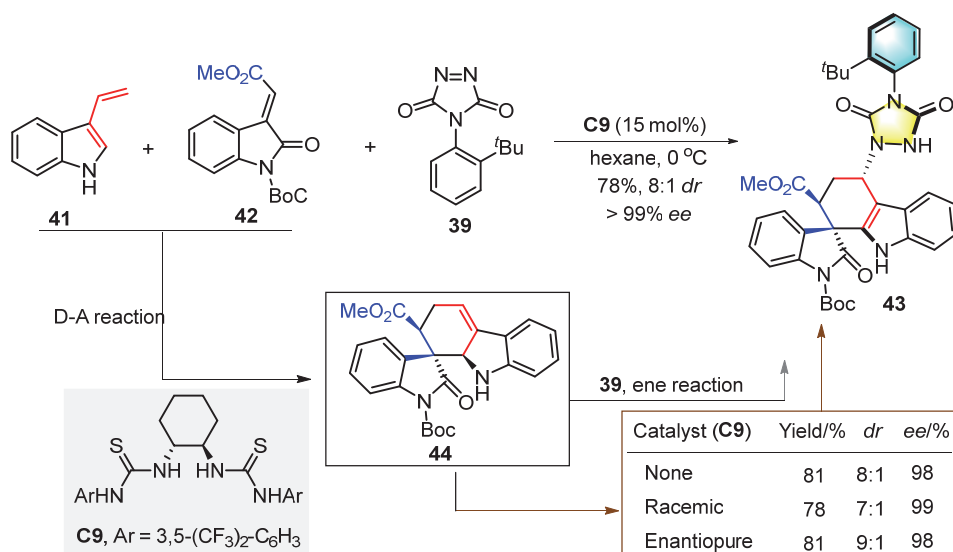
吡啶作为亲核试剂时, 手性磷酸 **C8** 具有更好的催化效果(Scheme 14b)。该反应具有点击化学的特征, 反应速率快, 能够在低温下短时间内完成反应。双功能催化剂通过氢键作用将三唑二酮底物和亲核试剂聚集在合适的手性空腔内, 实现远程手性控制。

1,2,4-三唑-3,5-二酮的 N=N 双键具有亲电性和较低的解离能, 可以参与 ene 反应(Scheme 15)。在手性双硫脲催化下 3-乙烯基吡啶和亚甲基吡啶酮发生 D-A 反应得到立体构型确定的螺环吡啶酮中间体 **44**。 *N*-芳



图式 14 4-芳基-1,2,4-三唑-3,5-二酮的去对称化

Scheme 14 Desymmetrization of 4-aryl-1,2,4-triazole-3,5-dione



图式 15 1,2,4-三唑-3,5-二酮的 ene 反应去对称化

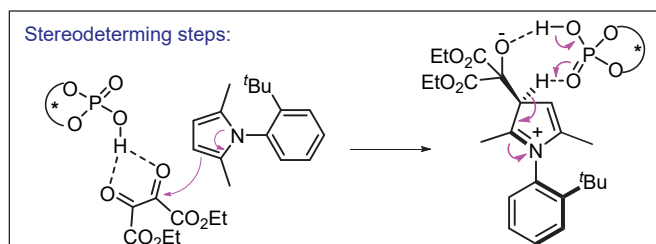
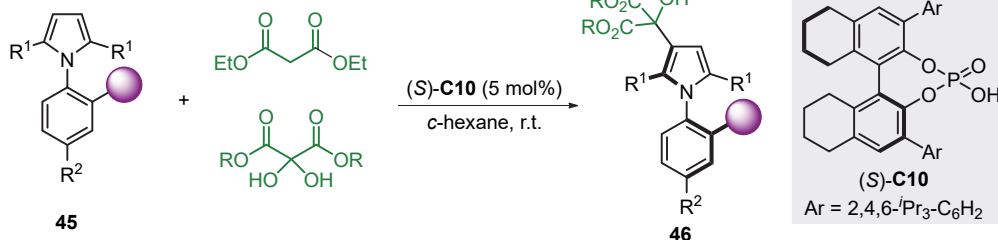
Scheme 15 Desymmetrization of 1,2,4-triazole-3,5-dione via ene reaction

基-1,2,4-三唑-3,5-二酮进一步和该中间体发生 ene-反应实现去对称化, 产物的构型由螺环吡唑酮中间体的立体构型控制^[16]。

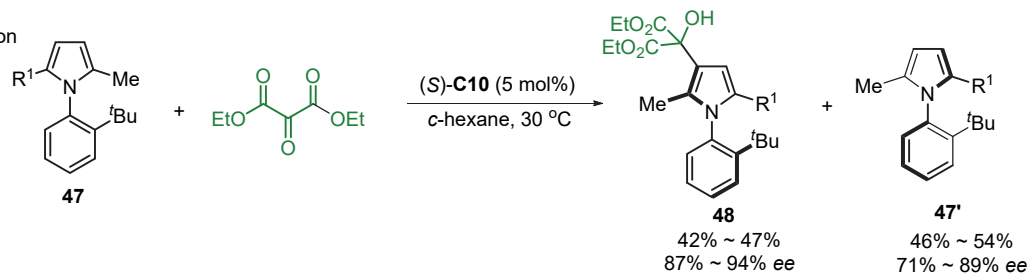
2019年, 谭斌课题组^[17]报道了2,5-二取代-N-芳基吡咯和酮基丙二酸酯的加成去对称化反应(Scheme 16), 通过H₈-BINOL衍生的手性磷酸催化剂C10实现远程立

体控制构建 C—N 轴手性化合物。该催化体系还可以实现轴手性原料的动力学拆分。手性磷酸催化剂和酮基丙二酸酯存在双重氢键作用, 产生刚性的手性口袋, 从而实现远程立体选择性的控制。最近, Lu 课题组^[18]通过可见光诱导和手性磷酸催化, 实现了类似的 N-芳基吡咯不对称加成反应。

(a) Desymmetrization



(b) Kinetic resolution



图式 16 轴手性 N-芳基吡咯的合成

Scheme 16 Synthesis of of axial chiral N-arylpyrroles

Kitagawa 课题组^[19]报道了钯催化 3-(2,6-二溴苯基)-喹唑啉-4-酮衍生物的脱溴氢化去对称化反应(Scheme 17a). 该反应使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂前体和手性双膦配体 **L6**, 并利用 NaBH_4 作为氢源. *N*-芳基上的 4 位取代基电性对反应结果有较大影响. 当 4 位取代基是烷基时, 产率和 *ee* 值均较好; 当取代基是甲氧基或氯时, 反应效果较差. 该催化体系也可以实现单溴代原料的动力学拆分(Scheme 17b).

Miller 等^[20]使用手性多肽催化剂 **C12** 实现了 *N*-芳基苯甲酰胺的亲电溴代动力学拆分. 产物的立体构型在芳基邻位引入第一个溴原子时被确定. 原料 **52a** 中 C—N 轴的转动能垒为 78.6 kJ/mol, 通过缓慢地添加 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS) (>2.5 h)匹配去对称化速率, 可以得到较好的对映选择性(Scheme 18a). 在反应体系中添加 5% 的丙酮可以促进 NBS 的溶解. **52b** 仅能得到较低 *ee* 值, 这可能是因为中间体 **54b** 的转动能垒较低, 易发生消旋化(Scheme 18b). 对于转动能垒较高的底物 **52c**, 可以通过动力学拆分得到较好的对映选择性, 但理论上产率超过 50% 后, *ee* 值会逐渐降低(Scheme 18c).

类似地, Gustafson 等^[21]报道了手性磷酸催化 *N*-芳基萘醌的不对称亲电溴化反应构建轴手性芳胺(Scheme 19). 分子内氢键对于稳定构象以及产生阻转异构起到了关键作用, 即使在质子溶剂中产物的立体构型也能得到保持, 表明这类产物在药物化学领域的潜在应用价值. 在 *N* 的磺酰化反应以及溴参与的 Suzuki 芳基化反应中, 产物的立体构型均能得到保持.

2021 年, Kwon 课题组^[22]报道了手性磷酸催化 *N*-芳

基吡啶的阻旋选择性 Pictet-Spengler 反应(Scheme 20). 通过动态动力学拆分合成高度对映体富集的 *N*-芳基-四氢- β -吡啶产物. *N*-芳环上引入的氢键给体与磷酸氧形成氢键作用, 对于实现高对映选择性起到关键作用. 该反应具有较好的官能团耐受性、较高的产率以及对映选择性.

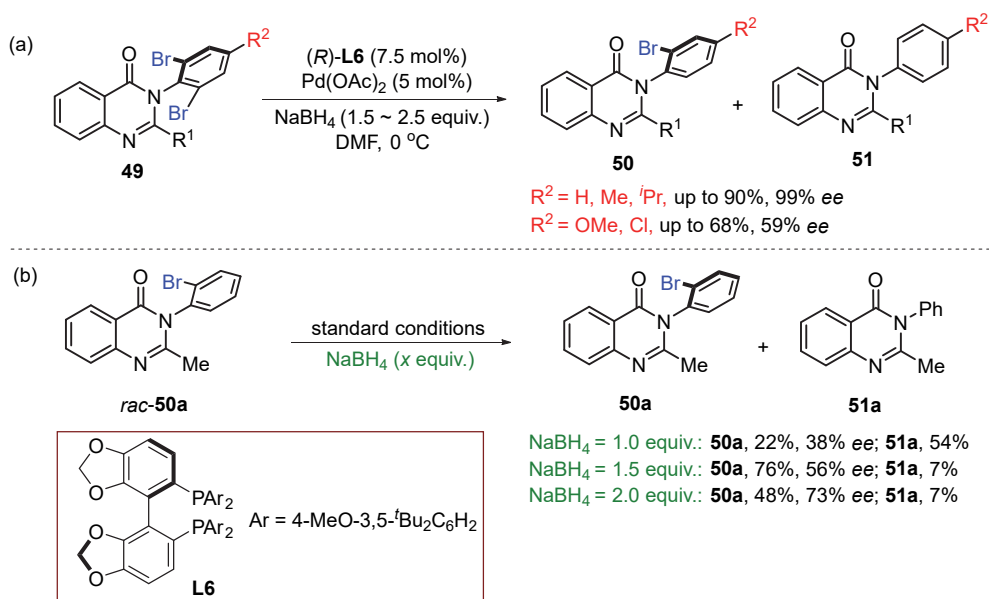
汪舰等^[23]报道了手性氮杂卡宾 NHC 催化具有中心手性和轴手性芳基酰胺消旋体的酰化动力学拆分(Scheme 21), 高对映选择性地合成轴手性 *N*-芳基酰胺. 需要指出的是, 该反应的原料是单一的非对映体(*dr* > 19 : 1).

2 C—N 轴的阻旋选择性官能团化

2.1 阻旋选择性 N—H 官能团化

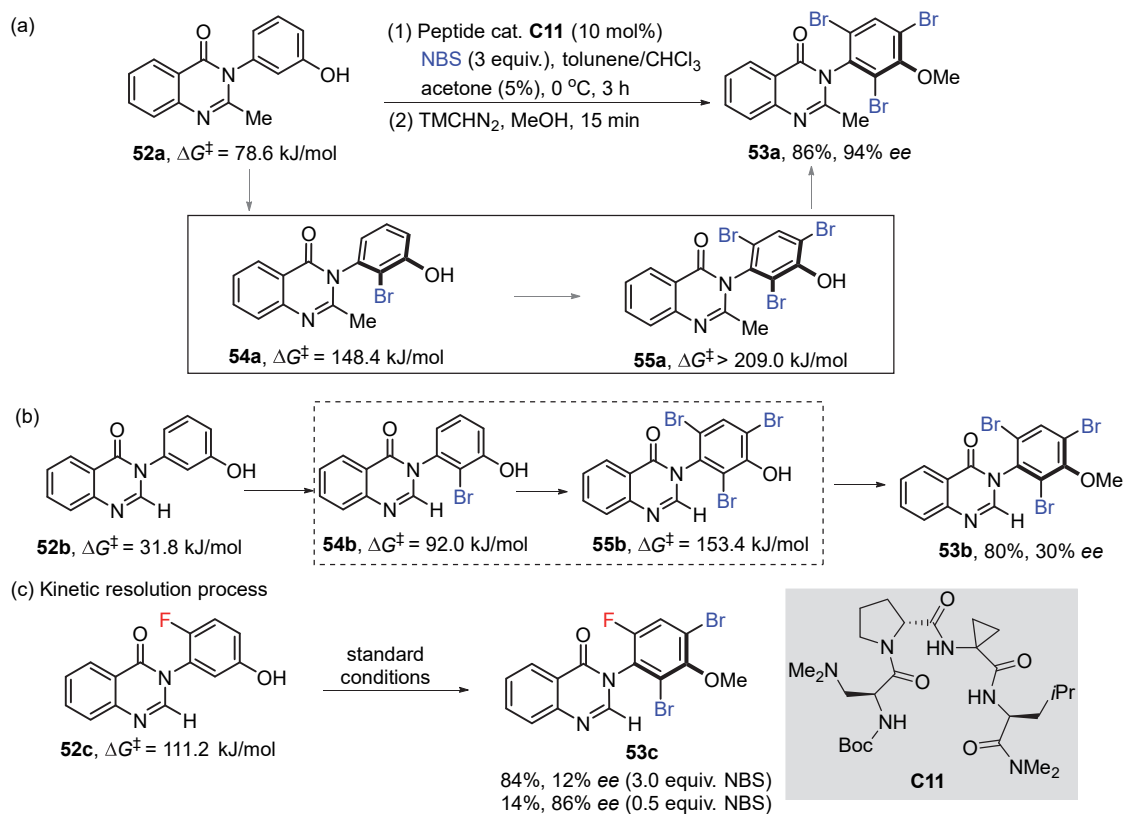
通过在 C—N 轴的两端引入新的官能团或是通过官能团转化产生更大的空间位阻, 从而阻碍 C—N 轴的自由旋转, 是产生 C—N 轴手性的另一重要途径.

2002 年, Taguchi 等^[24a]报道了钯和手性双膦配体催化酰胺的不对称 *N*-烯丙基化反应构建 C—N 轴向手性 *N*-芳基酰胺产物(Scheme 22a), 但该反应的对映选择性较差(最高 44% *ee*). 该课题组^[24b]进一步报道了手性 α -羟基酰胺的不对称 *N*-烯丙基化反应, 能够以良好的非对映选择性分离得到一组同时具有中心手性和 C—N 轴手性的非对映体(Scheme 22b). 使用亚膦酰胺 **L8** 作为配体, 杜海峰课题组^[24c]将这类不对称 *N*-烯丙基化反应的对映选择性提升到最高 84% *ee* 值(Scheme 22c). 进一步地, Kitagawa^[24d]和蒋高喜^[24e]课题组分别使用手性 *N*,*P*-



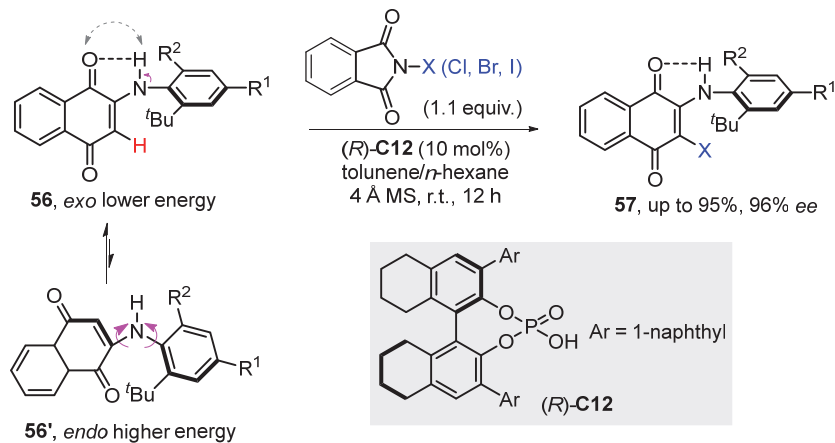
图式 17 钯催化脱溴氢化去对称化

Scheme 17 Pd-catalyzed debromination hydrogenation desymmetrization



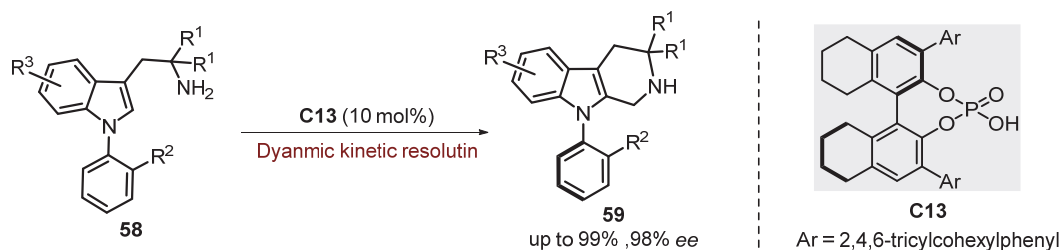
图式 18 手性多肽催化阻旋选择性亲电溴代

Scheme 18 Chiral peptide-catalyzed atroposelective bromination



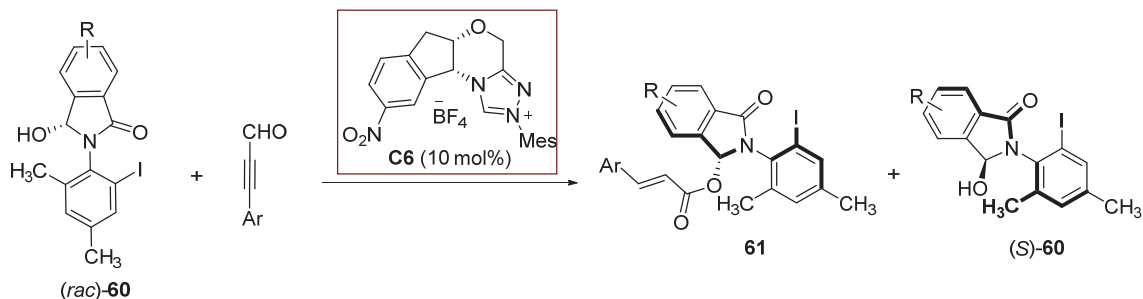
图式 19 手性磷酸催化阻旋选择性亲电溴代

Scheme 19 Chiral phosphoric acid-catalyzed atroposelective electrophilic bromination

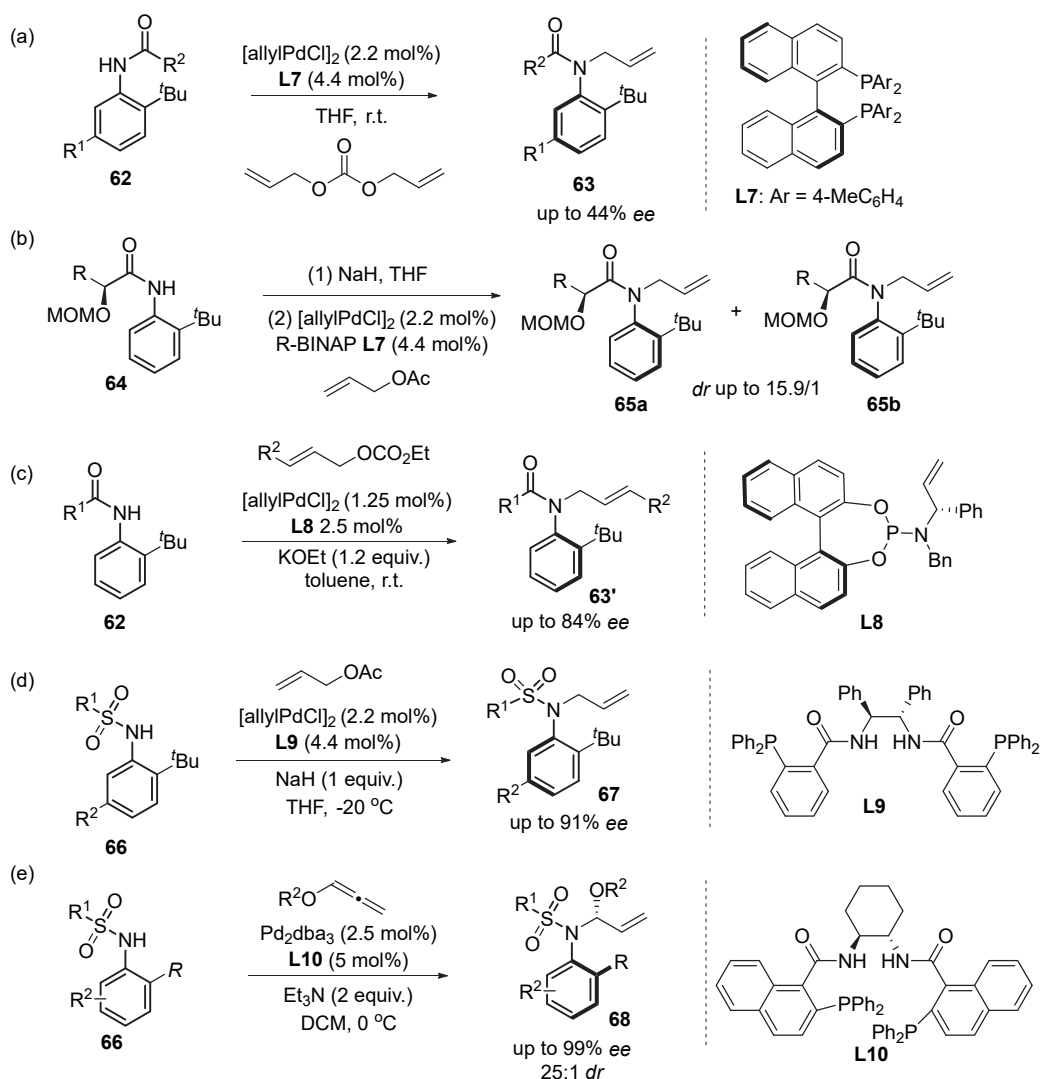


图式 20 阻旋选择性 Pictet-Spengler 反应

Scheme 20 Atroposelective Pictet-Spengler reaction



图式 21 手性 NHC 催化动力学拆分
Scheme 21 NHC-catalyzed kinetic resolution of anilides

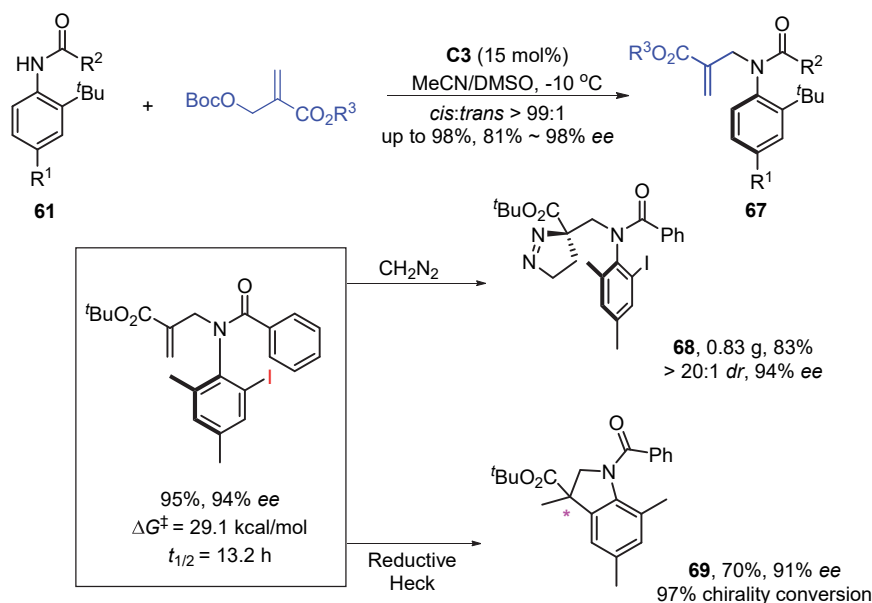


图式 22 不对称 *N*-烯丙基化构建轴手性酰胺/磺酰胺
Scheme 22 Synthesis of atropisomeric anilides through enantioselective *N*-allylation

配体 **L9** 和 **L10**, 以及烯丙基酯和联烯作为烯丙基化试剂, 高对映选择性地实现了酰胺的 *N*-烯丙基化反应 (Schemes 22d 和 22e).

2018 年, 李鑫课题组^[25]报道了双奎宁有机碱(DHQ-D)₂PYR 催化的酰胺不对称 *N*-烯丙基化反应, 高效、高

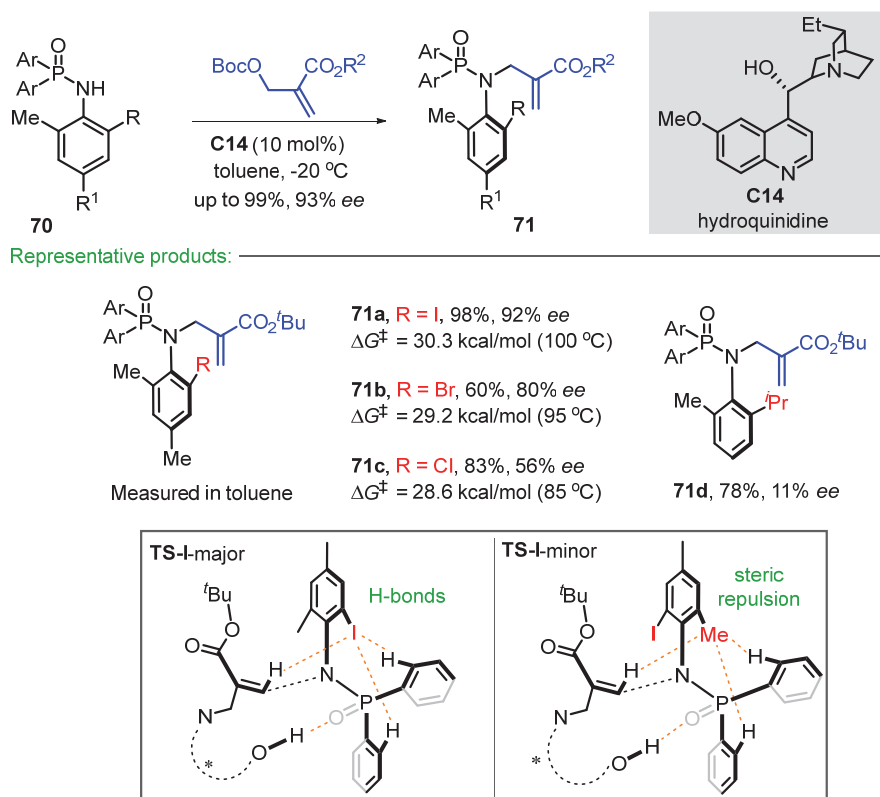
对映选择性地合成酰胺阻旋异构体(Scheme 23). 产物的立体化学稳定性受到多种因素的影响, 如电性、取代基类型、空间位阻以及溶剂等. 该反应能够得到结构多样的阻旋异构体产物, 并且能够进行一定规模的放大. 得到的产物可以进一步转化为高价值衍生物, 如在天

图式 23 双奎宁有机碱催化不对称 *N*-烯丙基化Scheme 23 Asymmetric *N*-allylation catalyzed by double quinine organic bases

然产物和生物活性分子中常见的手性吲哚啉 **69**。衍生物 **68** 可以被转化为手性高价碘试剂, 也可以被还原成 α -氨基酸。

该课题组进一步实现了羟基奎宁催化膦酰胺的 *N*-

烷基化反应, 合成轴手性膦酰胺化合物(Scheme 24)^[26]。二芳膦酰基和芳胺邻位取代基增强了产物的立体化学稳定性。邻位卤原子取代可以通过氢键作用稳定优势构型, 有利于提高产物的对映选择性(**71a**~**71c**)。

图式 24 羟基奎宁催化膦酰胺的 *N*-烯丙基化反应Scheme 24 *N*-Allylation reaction of phosphamides catalyzed by hydroxyquinine

2005 年, Taguchi 课题组^[27a-27b]报道了钯和手性双膦配体催化芳基酰胺的 *N*-芳基化反应, 高对映选择性地合成 C—N 轴向手性酰胺产物(Scheme 25a). 2021 年, 李金恒课题组^[27c]通过钯催化的不对称插羰反应构建类似的轴手性酰胺产物(Scheme 25b). 董顺喜和 Zhao 课题组^[28]分别使用手性硫脲催化实现了磺酰胺和酸酐的酰化反应, 高对映选择性地合成轴手性苯磺酰胺(Scheme 26).

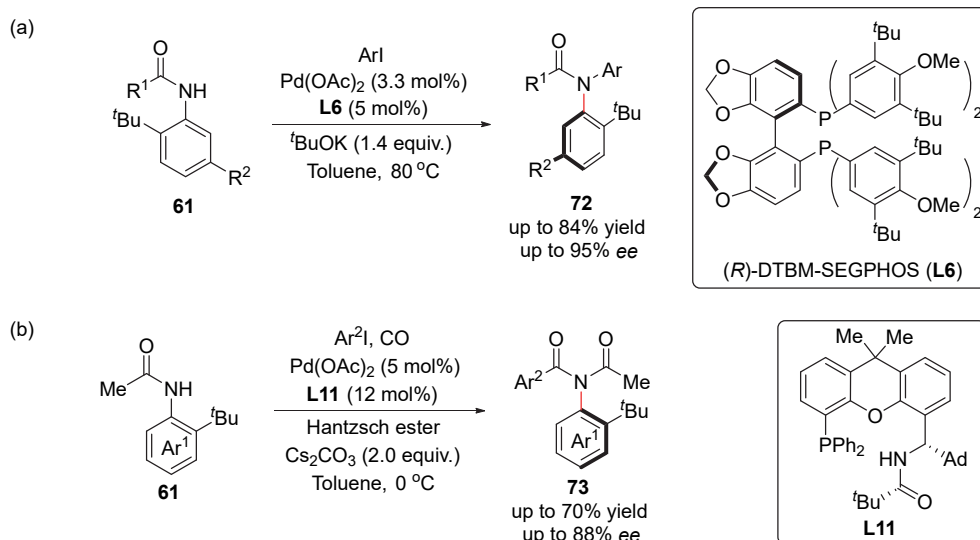
2012 年, Maruoka 课题组^[29]报道手性季铵盐作为相转移催化剂, 催化邻碘乙酰苯胺的不对称 *N*-烷基化反应. 手性季铵盐能够识别邻位取代酰胺的立体位阻, 是得到高对映选择性的关键(Scheme 27).

2.2 阻旋选择性 C—H 官能团化

同样的道理, 通过 C—H 键的官能团化引入新的基

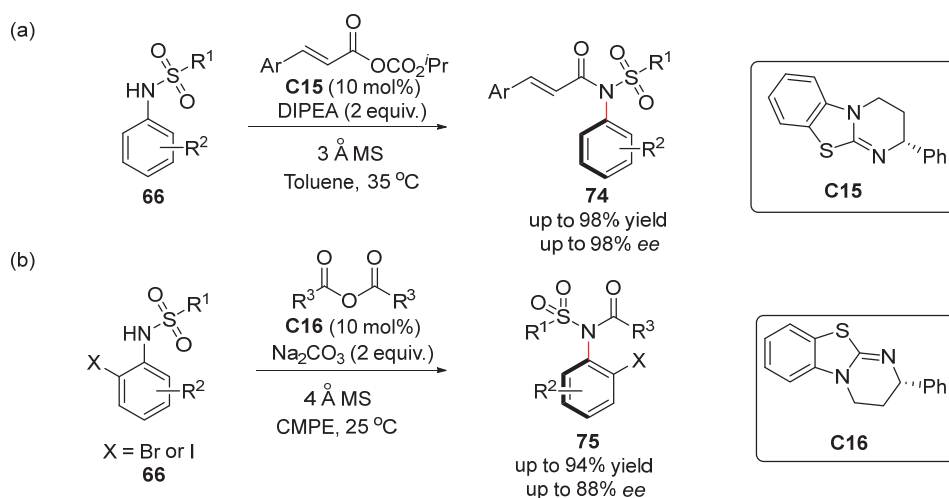
团增大空间位阻也可以产生 C—N 轴手性. 史炳锋课题组^[30a]报道了钯催化吡啶甲酰胺取代苯胺的不对称碳氢键烯基化反应, 合成轴手性酰胺(Scheme 28a). 该反应使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂前体, *L*-焦谷氨酸 **L12** 作手性配体, 在温和的反应条件下高产率和高对映选择性生成目标产物. 除了丙烯酸酯、丙烯酰胺以及苯乙烯等活化烯烃外, 该反应还可以兼容非活化的烷基烯烃以及药物和天然产物的烯烃衍生物. 机理研究表明手性氨基酸配体的扭曲在不对称碳氢键活化步骤起到关键作用. 该策略还可用于阻旋选择性的碳氢键烯丙基化(Scheme 28b)^[30b]以及炔基化反应(Scheme 28c)^[30c].

采用手性辅基策略, 史炳锋课题组^[31]实现了醛基取代 *N*-芳基吡咯的不对称炔基化反应(Scheme 29). 由



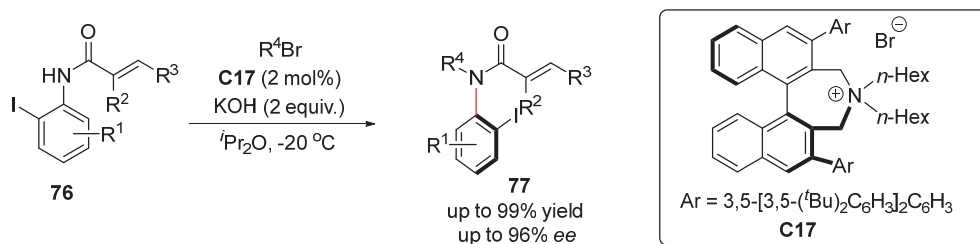
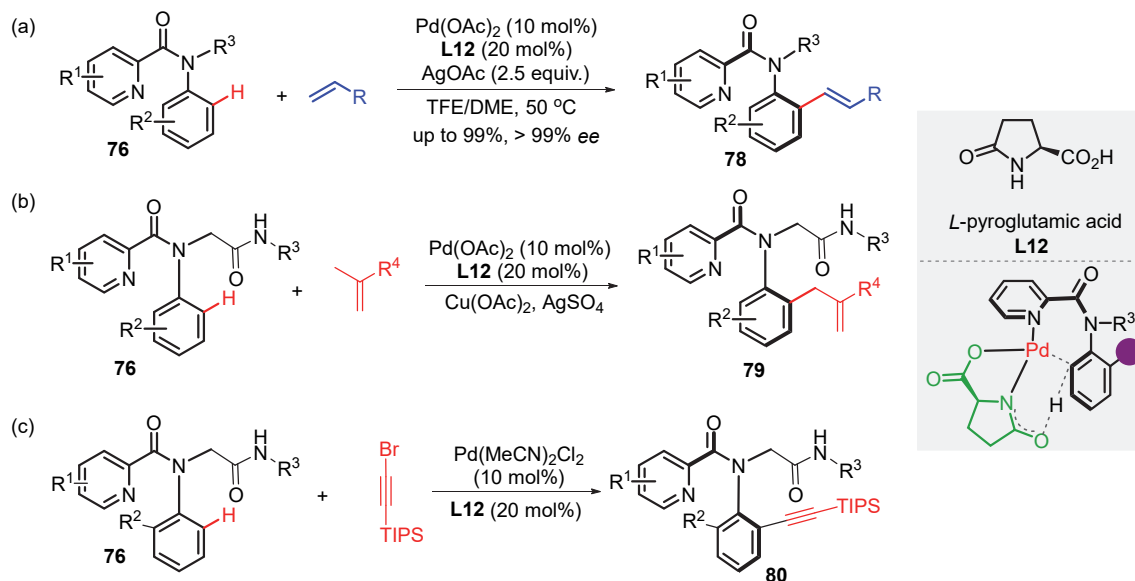
图式 25 钯催化酰胺的不对称 *N*-芳基化/酰基化

Scheme 25 Pd-catalyzed asymmetric *N*-arylation/acylation of amides



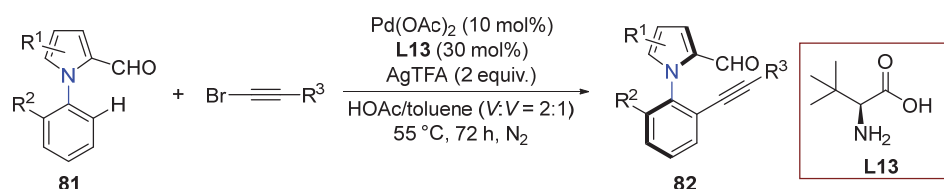
图式 26 手性硫脲催化的阻旋选择性 *N*-酰化反应

Scheme 26 Chiral thiourea catalyzed atroposelective *N*-acylation

图式 27 手性相转移催化剂催化的不对称 *N*-烷基化Scheme 27 Chiral phase transfer catalyzed asymmetric *N*-alkylation

图式 28 钯催化的不对称碳氢键官能团化

Scheme 28 Pd-catalyzed asymmetric C—H functionalization



图式 29 手性辅基导向的不对称炔基化

Scheme 29 Chiral auxiliary group-directed asymmetric C—H alkylation

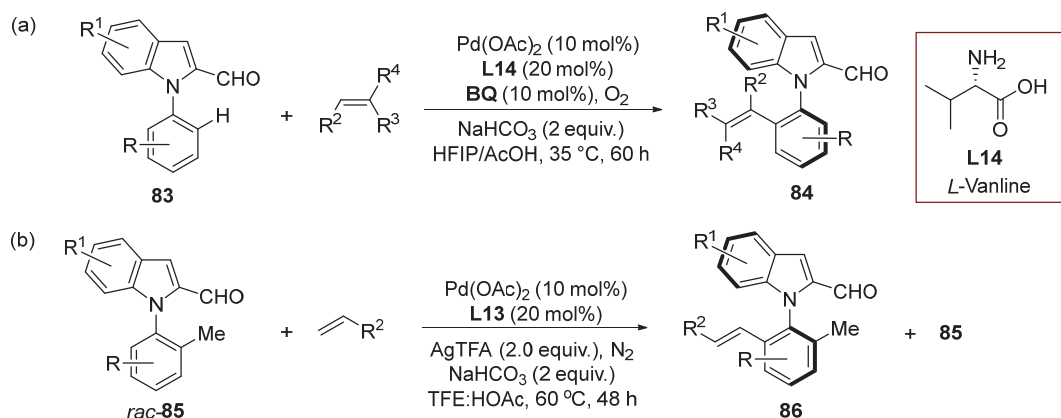
于吡咯的空间位阻相对较小, 需要在轴的邻位引入位阻更大的基团以形成立构型更加稳定的轴手性结构. 该反应使用 *L*-叔亮氨酸作为手性辅基. 首先, 氨基和醛基形成手性亚胺结构, 接下来, 羧基和钯催化剂配位, 并导向其接近轴另一端的邻位碳氢键, 从而发生不对称碳氢键活化反应. 该反应具有良好的官能团兼容性, *ee* 值最高可达 99%.

类似地, 谢美华课题组^[32a]通过钯催化缬氨酸辅助的 C—H 键烯基化, 实现了 *N*-芳基吡咯和吡咯的去对称化(Scheme 30). 反应条件稍做调整, 使用 *AgTFA* 作氧化剂以及 *L*-叔丁基-亮氨酸为配体, 可以实现邻位带有

大位阻基团 *N*-芳基吡咯的动力学拆分. 控制性实验表明, 手性氨基酸配体对反应的区域和对映选择性有着关键影响, 没有手性氨基酸配体时, 发生吡咯 3 位的烯基化. 最近, Ackermann 课题组^[32b]通过钯和电催化实现了类似的不对称烯基化反应以及烯丙基化反应.

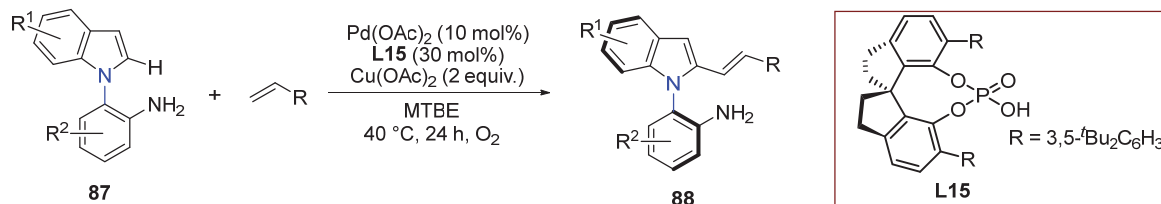
史炳锋课题组^[33]报道了钯催化氨基导向的不对称碳氢键烯基化构建轴手性 *N*-芳基吡咯(Scheme 31). 该反应使用螺环手性磷酸 **L15** 作为配体, 最高以 96% 的对映选择性获得目标产物. 该反应条件温和, 底物范围广, 并且可以进行克级规模合成.

最近, 李兴伟课题组^[34]报道了手性 **Cp⁺Rh(III)** 催化



图式 30 手性辅基导向的不对称碳氢键烯基化

Scheme 30 Chiral auxiliary group-directed asymmetric C—H olefination



图式 31 钯催化氨基导向的不对称碳氢键烯基化

Scheme 31 Pd-catalyzed amine-directed asymmetric C—H olefination

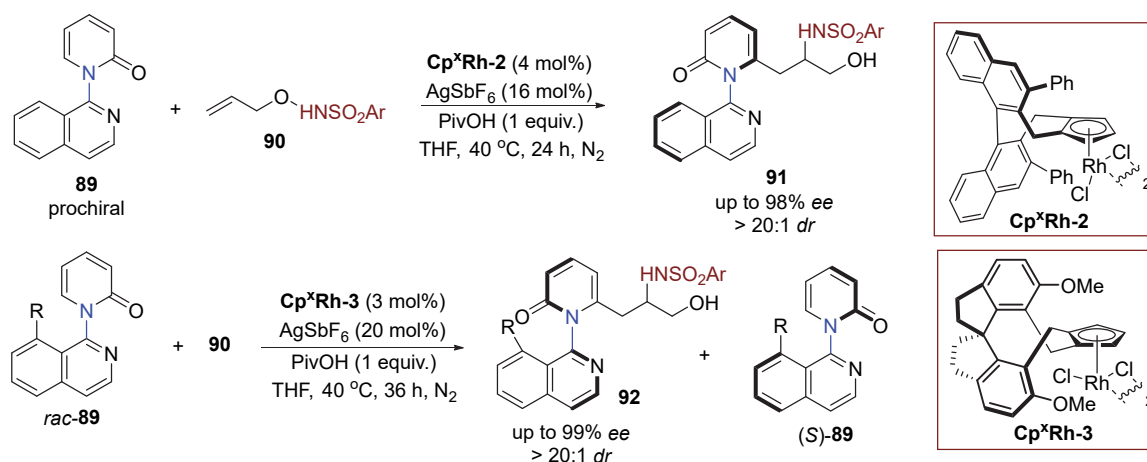
的不对称 1,2-碳酰胺化反应。该反应使用烯丙基羟胺衍生物 **90** 作为多功能试剂, 可以通过烯基的插入以及氮宾转移得到双官能团化产物。值得注意的是, 该反应可以通过动力学拆分以及动态动力学拆分, 以优异对映和非对映选择性合成同时具有中心手性和轴手性的氨基醇类产物(Scheme 32)。

2.3 阻旋选择性氮杂环化反应

芳胺衍生物参与的 *N*-环化反应在构建含氮杂环的

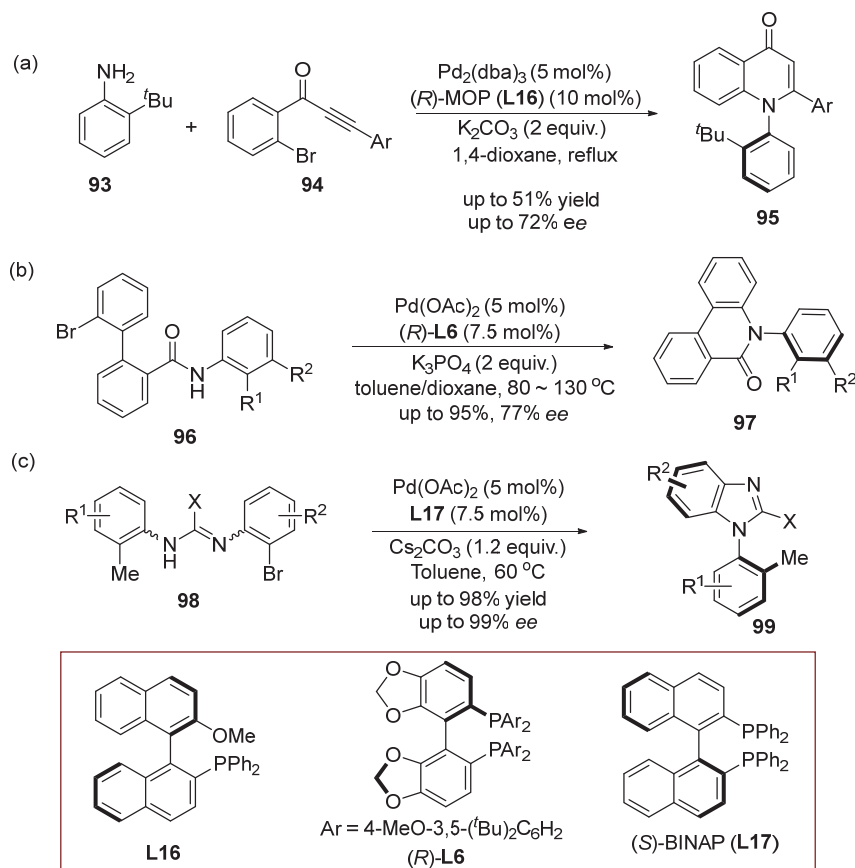
同时增大 *N* 端的空间位阻产生 *C*—*N* 轴向手性。2012 年, Kitagawa 等^[35a]通过苯胺和炔酮的 1,4-加成以及串联的分子内对映选择性 *C*—*N* 偶联反应, 构建轴手性 *N*-芳基喹啉酮产物(Scheme 33a)。钯和手性双膦配体催化的 Buchwald-Hartwig 胺化反应是控制立体选择性的关键步骤。随后, 该课题组^[35b]通过类似的策略实现了菲啶-6-酮类轴手性化合物的高效合成(Scheme 33b)。

刘人荣课题组^[35c]报道了钯和 BINAP (**L17**)催化分



图式 32 铑催化不对称碳酰胺化构建轴手性和中心手性

Scheme 32 Rh-catalyzed construction of axial chirality and central chirality via asymmetric carboamidation



图式 33 钯催化阻旋选择性 C—N 偶联反应
Scheme 33 Pd-catalyzed atroposelective C—N coupling

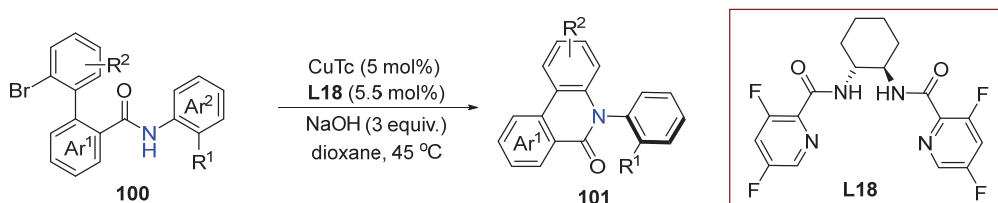
子内不对称 C—N 偶联高对映选择性构建 *N*-芳基苯并咪唑轴手性化合物(Scheme 33c). 随后, 该课题组报道了 *N*-芳基咪唑、*N*-芳基吡咯以及 *N*-芳基喹啉酮的不对称催化合成^[35d].

在此基础上, 顾振华课题组^[36]通过铜催化的 Ullmann 反应实现了类似的不对称合成(Scheme 34). 该反应使用 CuTc 催化剂以及手性环己二胺的吡啶酰胺配体, 反应条件更加温和, 且具有更好的对映选择性. 产物的立体化学由氧化加成产生的芳铜物种决定, 即芳胺的邻位取代基和配体的吡啶酰胺基处于最小的位阻排斥.

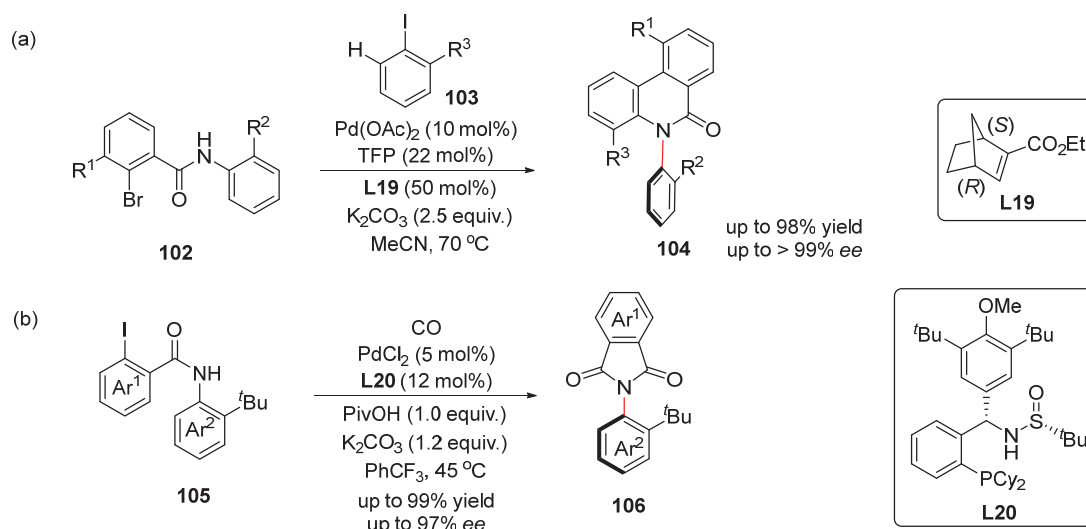
2021 年, 周强辉课题组报道了钯和手性降冰片烯

协同催化的 Catellani 类型反应, 构建轴手性 *N*-芳基菲啉酮(Scheme 35a)^[37]. 该反应经历了中心手性到轴手性的转移过程, 且一步反应实现了两次 *N*-芳基化具有合成高效性. 同年, 李金恒课题组^[27c]报道了钯和手性亚磺酰胺膦配体 L20 催化对映选择性插羰反应合成轴手性 2-苯基异咪唑啉-1,3-二酮(Scheme 35b).

2015 年, Kitagawa 课题组^[38a]报道了钯催化邻氨基苯乙炔的分子内加成环化反应, 构建 *N*-芳基咪唑轴手性化合物(Scheme 36a). 在 PdCl₂/R-segphos 的催化下氨基通过 5-*endo* 环化构建咪唑环, 并且 C—N 轴向的对映选择性得到控制. 该反应对底物有一定的要求, 需要氨基邻位有大位阻基团存在, 同时要求苯乙炔的苯基上有

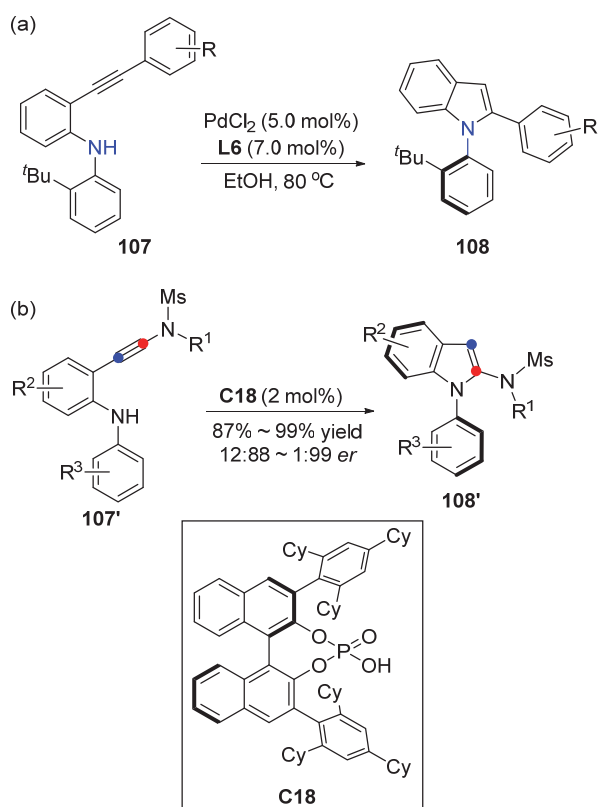


图式 34 铜催化阻旋选择性 C—N 偶联反应
Scheme 34 Cu-catalyzed atroposelective C—N coupling



图式 35 钯催化阻旋选择性 Catellani 反应/插羰反应

Scheme 35 Pd-catalyzed atroposelective Catellani reaction/carbonyl insertion reaction



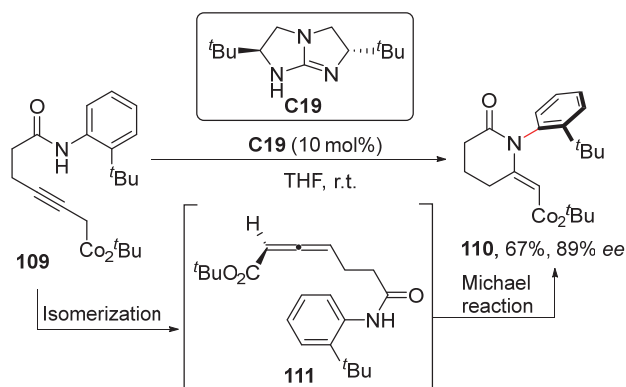
图式 36 炔烃的阻旋选择性氮环化反应

Scheme 36 Atroposelective aza-cycloaddition reaction of alkynes

吸电子基团. 叶龙武课题组^[38b]报道了手性磷酸催化炔酰胺的分子内阻旋选择性 5-*endo-dig* 环化反应构建轴手性 *N*-芳基吡啶产物(Scheme 36b). 计算化学表明, 该反应可能经历手性磷酸加成到炔酰胺生成烯胺中间体作为该反应的手性控制模型.

2010 年, Tan 课题组^[39]通过手性胍催化剂实现了炔

烃的联烯异构化、分子内不对称 Michael 加成反应构建 C—N 轴向手性 *N*-芳基己内酰胺产物(Scheme 37). DFT 计算化学表明该反应可能经历手性胍催化的炔烃异构化得到手性联烯中间体, 再通过分子内 Michael 加成反应以及手性转移, 高对映选择性合成 *N*-芳基己内酰胺.



图式 37 手性胍催化炔烃异构化/Michael 加成环化反应

Scheme 37 Chiral guanidine-catalyzed tandem isomerization/Michael reactions of alkynes

最近, Yan 课题组^[40]利用手性 1-苯基乙胺杂化的钙钛矿纳米晶体(PEA/CsPbBr₃ NC)作为非均相光催化剂, 实现了 *N*-芳基吡啶阻转异构体的高对映选择性合成(Scheme 38). 机理研究表明二芳胺底物和手性纳米晶体表面的结合具有良好的立体选择性, 两种构型之间存在 10 kJ/mol 能量差别. 接下来, 通过光催化氧气氧化的分子内环化反应构建吡啶环, 生成轴手性 *N*-芳基吡啶.

Doerfler 等^[41]报道了可见光和手性磷酸催化的分子内酰胺环化反应合成 *N*-芳基喹啉酮阻转异构体(Scheme 39). 在 405 nm 的光照下, 烯基发生构型翻转, 产生 *Z* 式构型的中间体. 接下来, 在手性磷酸(*S*)-TRIP 的催化下

通过分子内酯基的胺解反应构建C—N轴向手性*N*-芳基喹啉酮。值得注意的是,该催化体系能够以较高的 ee 值合成转动能垒较低轴手性产物。进一步地,通过连续流反应器能够有效地抑制副反应的发生,并克级规模合成目标产物。

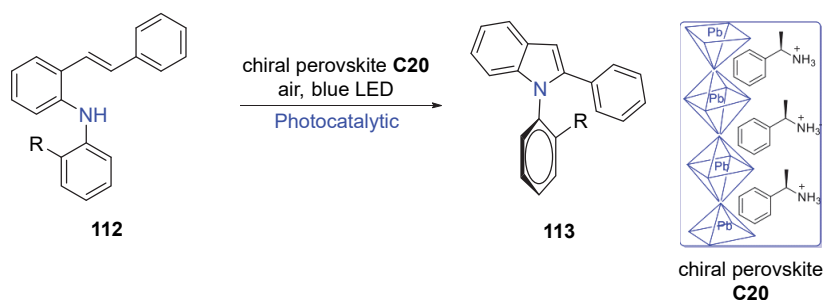
2020年,李兴伟课题组^[42]报道了手性铈催化*N*-芳基异喹啉的不对称碳氢键活化/插炔环化反应,高对映选择性地构建轴手性吲哚-异喹啉产物(Scheme 40)。计算化学表明C—N键的还原消除是立体化学决定步。

最近,该课题组^[43]又报道了手性 Cp^*Rh 催化*N*-烷氧基苯甲酰胺和酰亚胺亚砷叶丽德的碳氢键活化、阻旋选择性环化反应构建轴手性*N*-芳基异喹啉酮(Scheme 41)。酰亚胺亚砷叶丽德作为卡宾前体首先参与C—C键的构建,接下来在手性 Cp^*Rh 的催化下通过对映选择性的 δ -键复分解得到异喹啉酮产物。有趣的是,溶剂对

产物的对映选择性有重要影响,在六氟异丙醇(HFIP)中得到*S*-构型产物,而在二氯甲烷(DCM)中得到*R*-构型产物。这可能是因为 HFIP 中经历了离子型过渡态,而 DCM 中经历了中性过渡态。

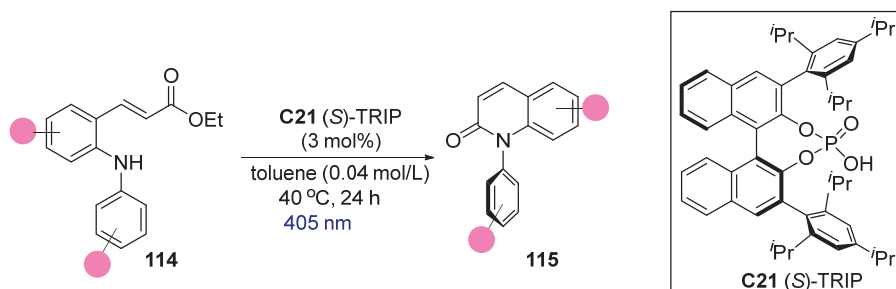
史炳锋课题组^[44]通过 Co/Salox 催化的不对称碳氢键活化/插炔环化反应(Scheme 42),实现了具有相邻C—C和C—N双轴手性化合物的高效、高对映选择性合成。该反应以简单易得 $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂、(*S*)-Salox为手性配体,反应条件温和,具有优异的立体选择性和宽泛的底物范围。克级规模实验表明,该反应能保持较高的产率和立体选择性。这类产物轴手性产物具有圆偏振发光特性,有望成为潜在的圆偏振发光材料。

邻位带有位阻基团的芳胺及其衍生物可以通过参与氮杂环化反应产生C—N轴手性,通过不对称催化控制这一过程的立体构型是构建C—N轴手性化合物的有



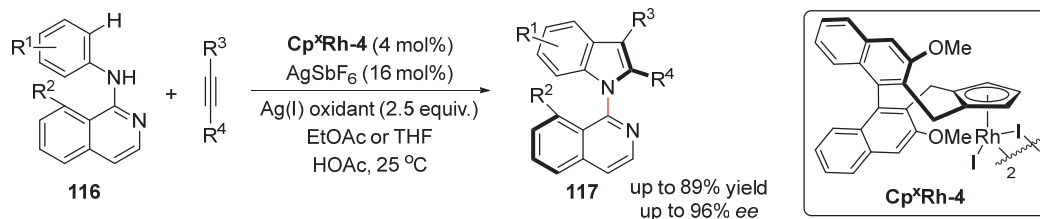
图式 38 光催化合成 N—C 轴手性杂环化合物

Scheme 38 Photocatalytic synthesis of N—C axial chiral heterocycles



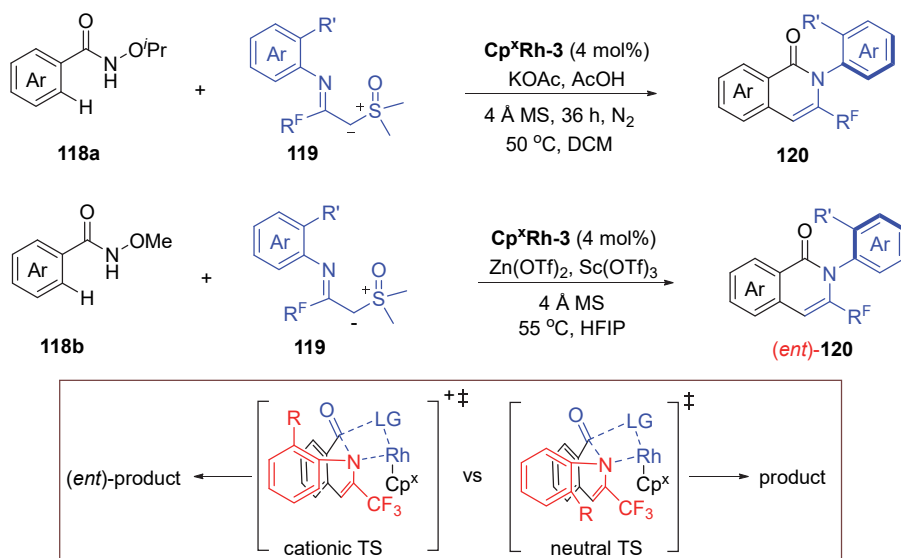
图式 39 手性磷酸催化阻旋选择性分子内酰胺化反应

Scheme 39 Chiral phosphoric acid catalyzed atroposelective intramolecular acylation reaction



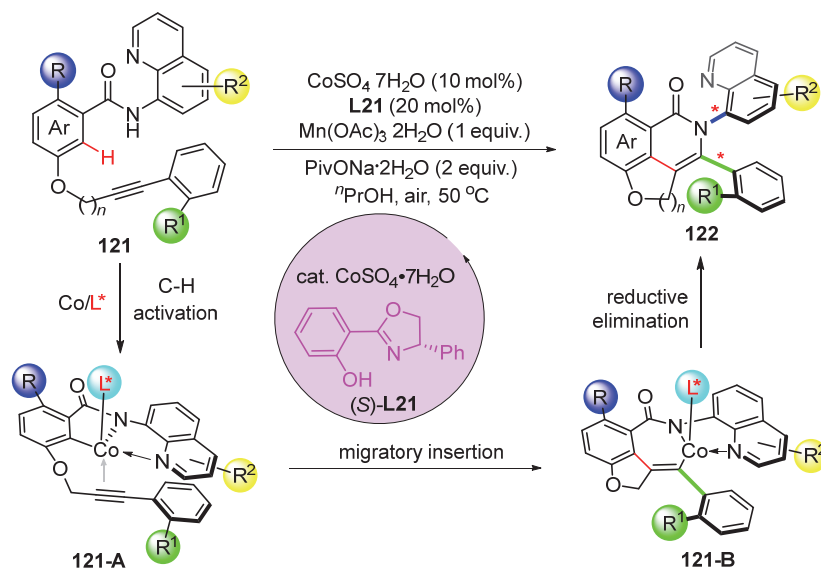
图式 40 铈催化不对称碳氢键活化/插炔环化反应

Scheme 40 Rh-catalyzed asymmetric C—H activation/acetylene insertion annulation



图式 41 铑催化碳氢键活化和阻旋选择性环化反应

Scheme 41 Rh-catalyzed C—H activation and atroposelective annulation



图式 42 Co/Salox 催化的不对称碳氢键活化/环化反应

Scheme 42 Co/Salox-catalyzed asymmetric C—H activation/annulation

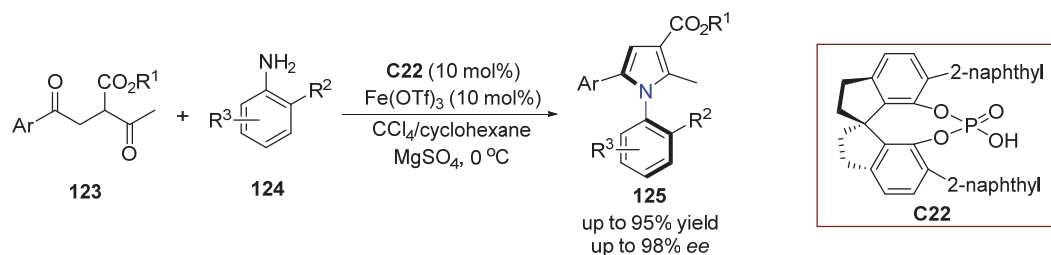
效途径。2017 年, 谭斌课题组^[45]采用经典的 Paal-Knorr 吡咯合成法, 以邻位取代芳胺和 1,4-二酮为原料, 在含有大位阻邻位取代基的螺环手性磷酸催化下, 通过分子间脱水环化反应, 以最高 95% 的收率和 98% 的 *ee* 值合成 *N*-芳基吡咯轴手性化合物(Scheme 43)。三氟甲磺酸铁有助于提高反应的产率和对映选择性, 该催化体系可以兼容溴、碘、苯环等多种取代基。有趣的是, 将混合反应溶剂中的环己烷替换成乙醇, 可以得到相反构型产物。

类似地, 林旭峰课题组^[46]报道了二代螺环手性磷酸 **C23** 催化 2,3-二酮酸酯水合物、芳胺以及 1,3-环己二酮的三组分串联杂原子环化反应构筑轴手性 *N*-芳基吡

啉(Scheme 44)。在该反应中, 手性磷酸通过分子间氢键作用诱导烯胺中间体和 2,3-二酮酸酯水合物的不对称 aldol 反应, 并且在后续的串联环化反应中将手性传递到轴手性产物。

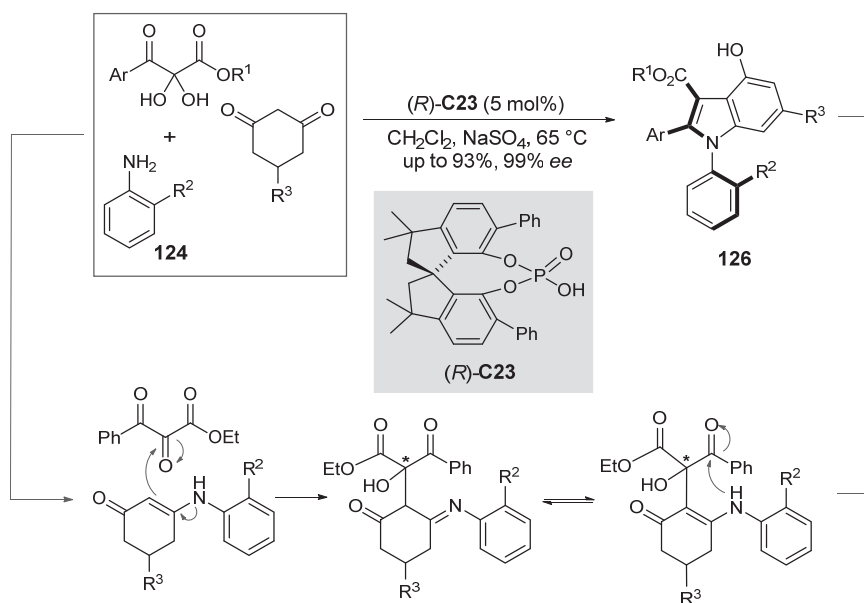
Miller 课题组^[47]报道了三氟乙酰基取代的邻苯二胺的分子内脱水缩合反应构筑轴手性 *N*-芳基苯并咪唑(Scheme 45)。C(2)-对称的联萘手性磷酸或磷酸苏氨酸衍生物均可以调控该反应的立体选择性, 以较高的对映选择性得到 *N*-芳基咪唑产物。

在类似的手性磷酸催化体系下, *N*-芳基邻苯二胺可以和 1,3-二羰基化合物通过分子间缩合环化反应构建轴手性 *N*-芳基苯并咪唑(Scheme 46)^[48]。该反应首先发生



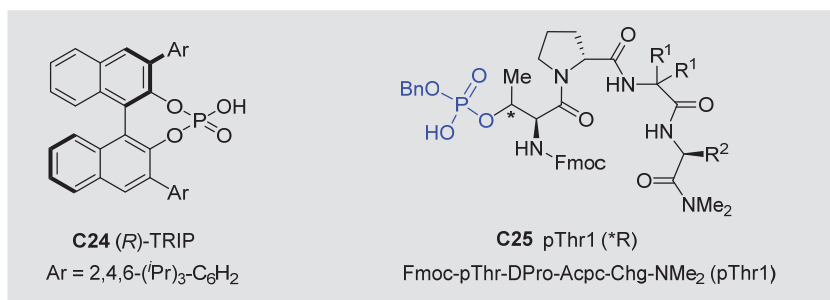
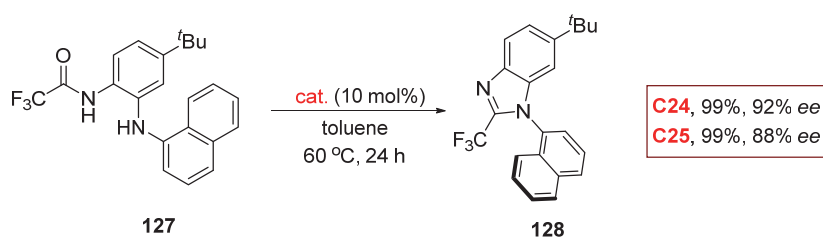
图式 43 手性磷酸催化阻旋选择性 Paal-Knorr 反应

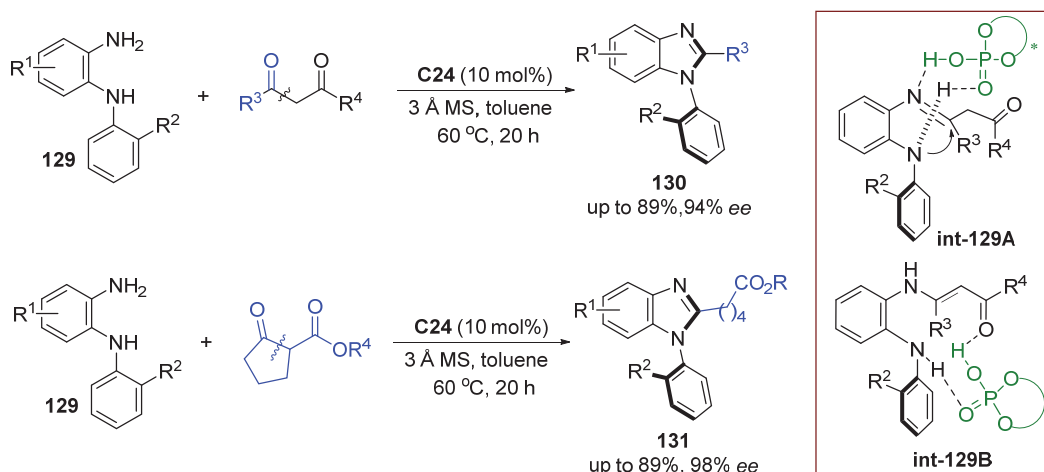
Scheme 43 Chiral phosphoric acid catalyzed atroposelective Paal-Knorr reaction



图式 44 手性磷酸催化阻旋选择性氮环化反应

Scheme 44 Chiral phosphoric acid catalyzed atroposelective nitrogen annulation

图式 45 分子内缩合构建轴手性 *N*-芳基苯并咪唑Scheme 45 Construction of axial chiral *N*-arylbenzimidazole via intramolecular condensation

图式 46 *N*-芳基苯并咪唑的对映选择性合成Scheme 46 Enantioselective synthesis of *N*-aryl benzimidazoles

分子间缩合得到亚胺中间体, 接下来, 在手性磷酸的催化下发生亚胺的加成反应, 最后, 通过碳-碳键的断裂得到芳构化产物. 手性磷酸和亚胺中间体 **int-129-A** 的氢键作用可以调控产物的立体选择性. 此外, 亚胺中间体异构成烯胺 **int-129-B**, 通过手性磷酸催化的亲核加成反应也能够实现该反应过程.

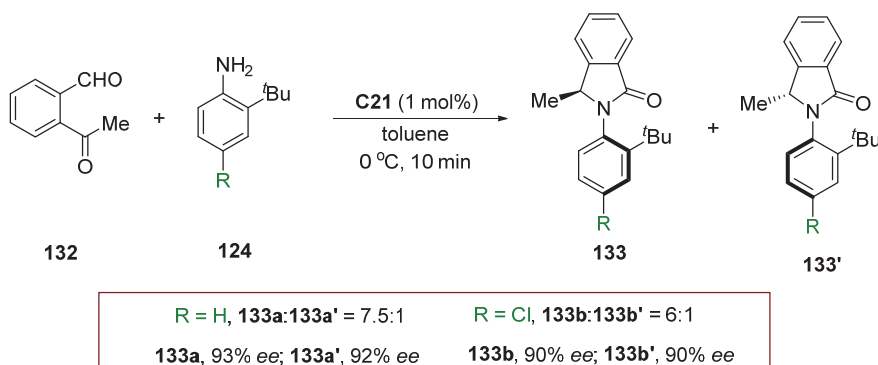
Seidel 课题组^[49]报道了手性磷酸催化 2-酰基苯甲醛和芳胺的仿生缩合反应, 高对映选择性地合成具有中心手性和 C—N 轴手性的 *N*-芳基异吲哚啉酮产物(Scheme 47). 芳胺邻位的叔丁基阻碍了 C—N 轴的自由旋转是产生轴手性的关键. 该反应可用于 **mariline A** 不对称合成.

谭斌课题组^[50]报道了手性磷酸催化 *N*-芳基噻唑啉酮阻旋异构体的对映选择性合成(Scheme 48). 该反应利用邻胺基苯甲酰胺和芳基醛的缩合反应产生亚胺中间体, 在手性磷酸催化下发生立体选择性加成反应得到二氢噻唑啉酮. 当使用芳基醛时, 可以在 DDQ 的氧化下发生中心手性到轴手性的转移得到轴手性 *N*-芳基噻唑啉酮. 该反应可以兼容多种取代类型的底物, 并用于 **eupolyphagin** 的全合成. 利用 4-甲氧戊烯酮作为反应底

物, 以及酸性更强的 *N*-三氟甲磺酰手性膦酰胺作催化剂, 可以通过 C—C 键的断裂得到甲基取代的 *N*-芳基噻唑啉酮产物(Scheme 48b).

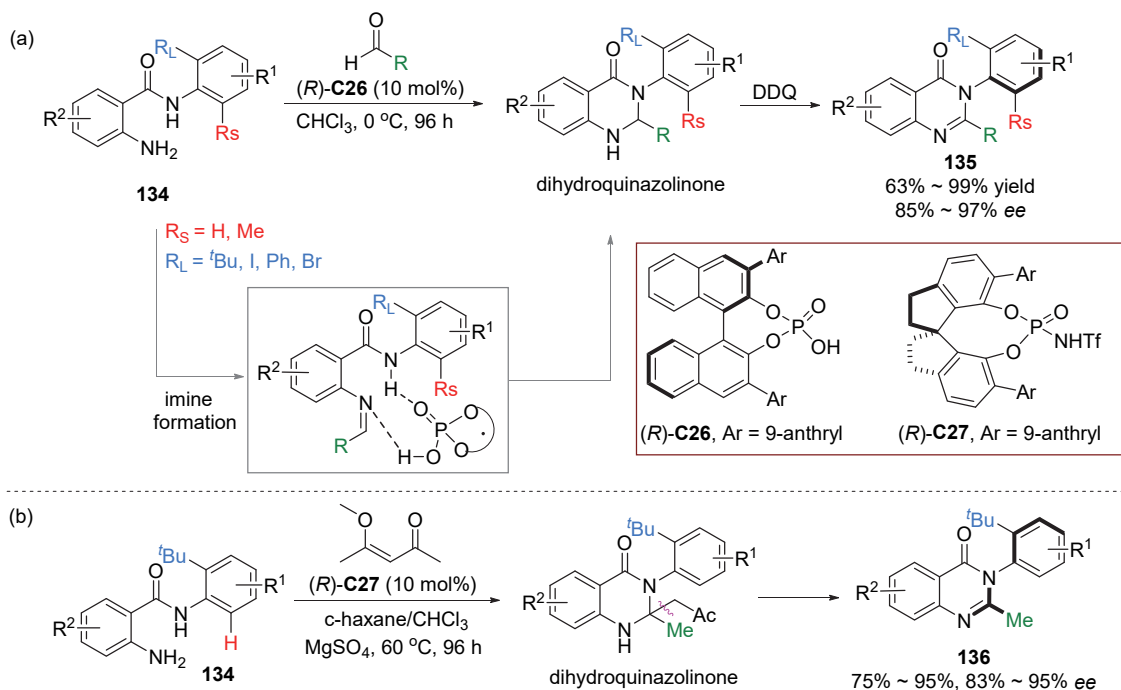
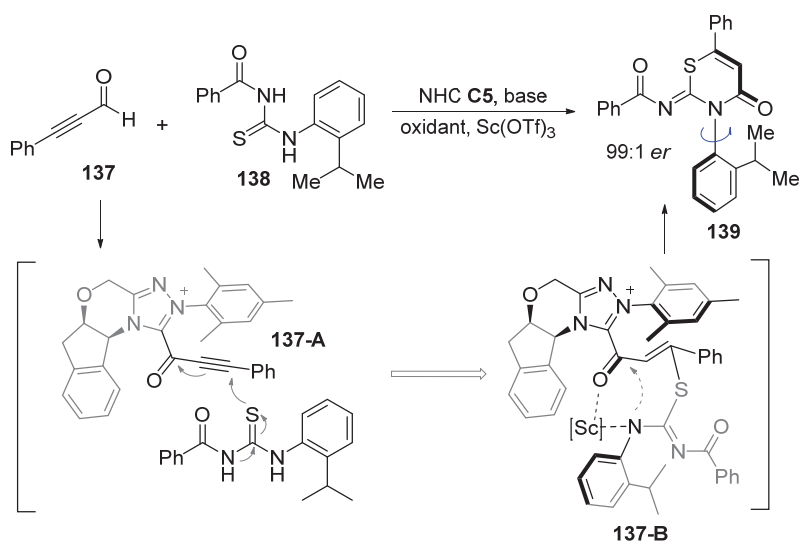
Chi 课题组^[51]通过手性 NHC 催化实现了炔醛和苯胺硫脲衍生物的串联环化反应合成高旋光活性的 *N*-芳基噻唑阻旋异构体(Scheme 49). 该反应中, 作者设计了硫脲分子 **138** 作为双亲核试剂和酰基噻唑中间体, 通过亲核加成以及分子内酰胺化反应构建 *N*-芳基噻唑衍生物. 在该体系中加入 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 作为路易斯酸有利于分子内酰胺环化的发生.

Dieter 课题组^[52]报道了手性 NHC 催化溴红烯醛衍生物和原位产生的 *N*-杂亚甲基醌的[3+4]环加成反应(Scheme 50), 合成具有中心手性和轴手性的含氮螺环产物. 氮杂卡宾催化剂活化烯醛产生具有亲核性的高烯醇中间体, 和原位生成的 *N*-杂亚甲基醌发生立体选择性亲核加成反应, 产生季碳手性中间体 **140-B**, 最后通过分子内酰胺环化反应得到具有中心手性和轴手性的螺环产物. 芳基上氮邻位甲基取代可以稳定内酰胺的构象, 从而得到较好的非对映选择性($dr > 20:1$).



图式 47 异吲哚啉酮的阻旋选择性合成

Scheme 47 Atroposelective synthesis of isoindolinones

图式 48 *N*-芳基喹唑啉酮的对映选择性合成Scheme 48 Enantioselective synthesis of *N*-aryl quinazolinones

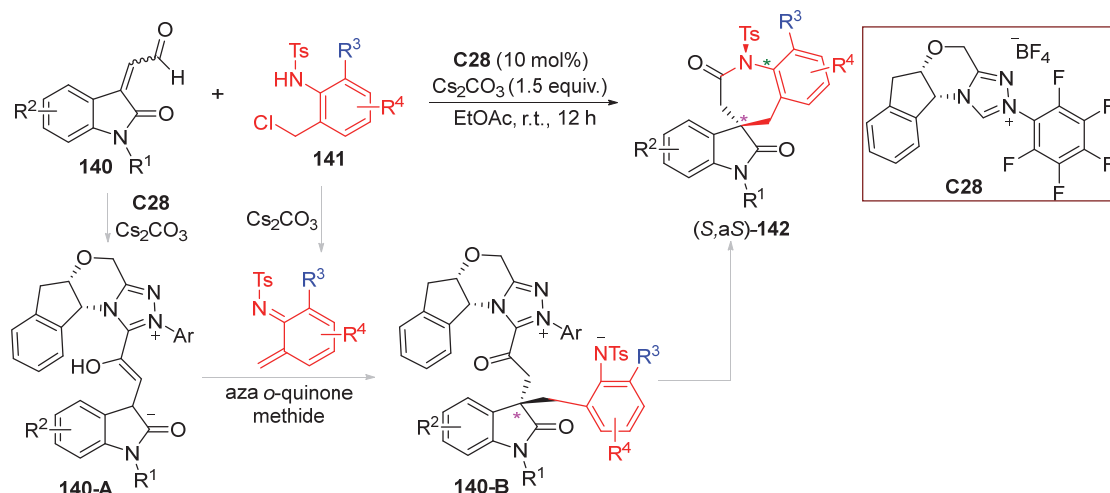
图式 49 NHC 催化阻旋选择性环化合成噻嗪衍生物

Scheme 49 NHC-catalyzed atroposelective annulation to thiazine derivatives

2022 年, 谭斌课题组^[53]报道了手性磷酸催化萘胺和亚硝基苯的不对称环化反应构建 C—N 轴向手性 *N*-芳基咪唑(Scheme 51). 亚硝基在该反应中起到了多重作用. 首先作为亲电试剂和萘胺发生亲电胺化反应, 再作为氧化剂产生亚胺中间体, 接下来还原产生的氨基作为亲核试剂和亚胺发生亲核加成, 最后在亚硝基的氧化下芳构化得到咪唑产物. 手性磷酸通过分子间氢键作用调控产物的对映选择性.

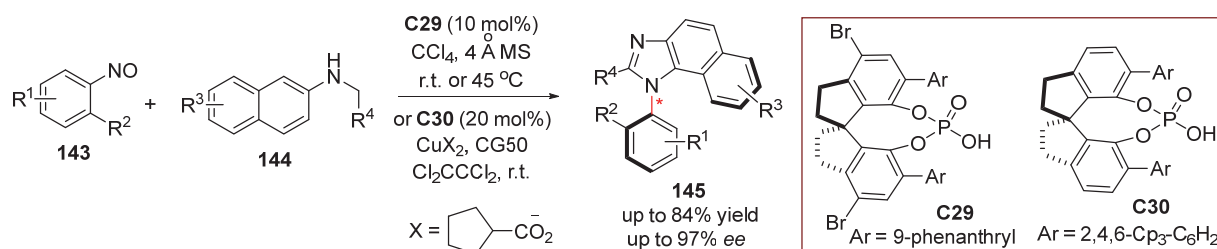
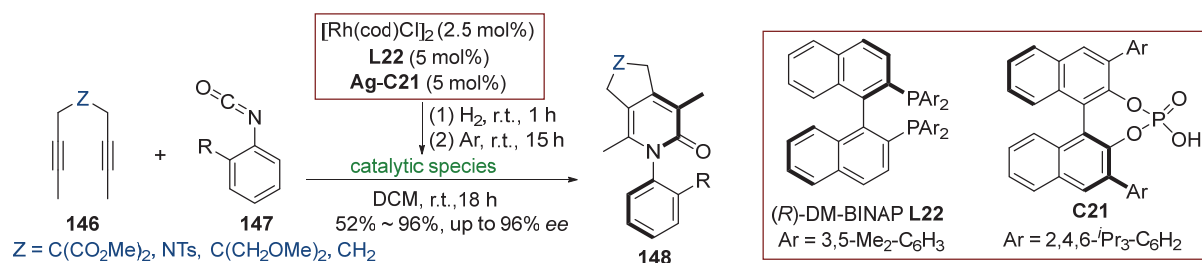
2015 年, Ollivier 等^[54]报道了二炔化合物和芳基异

氰酸酯的[2+2+2]环加成反应构建轴手性 *N*-芳基吡啶酮产物(Scheme 52). 原位产生的阳离子 Rh(I)/(*R*)-DM-BINAP 催化剂以及 Ag-C21 抗衡阴离子的协同作用, 对控制产物的立体选择性起到关键作用. 单独使用一种手性配体导致对映选择性变差. 需要注意的是, 当二炔的联接基团是简单的亚甲基时, 同样可以得到较好的立体选择性, 表明产物立体选择性的控制不依赖于该基团的位阻效应.



图式 50 NHC 催化阻旋选择性[3+4]环加成反应

Scheme 50 NHC-catalyzed atroposelective [3+4] annulation

图式 51 *N*-芳基萘并咪唑阻旋选择性合成Scheme 51 Atroposelective synthesis of *N*-aryl naphthoimidazole

图式 52 铑催化阻旋选择性[2+2+2]环加成反应

Scheme 52 Rh-catalyzed atroposelective [2+2+2] cycloaddition

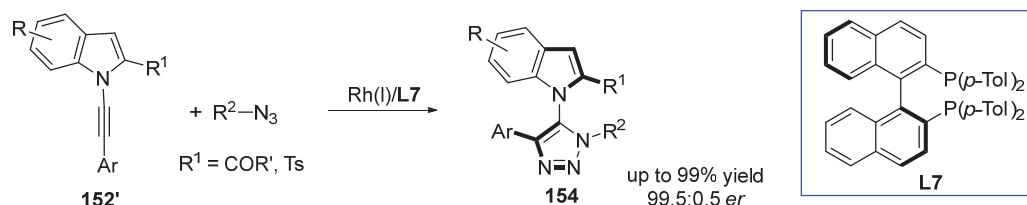
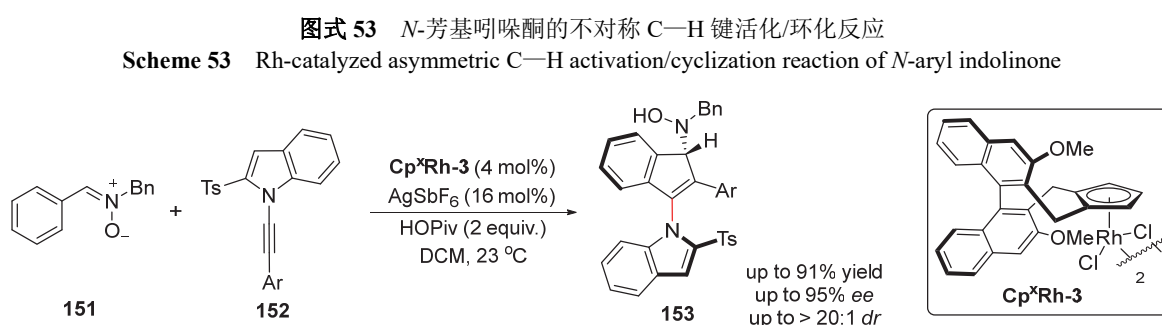
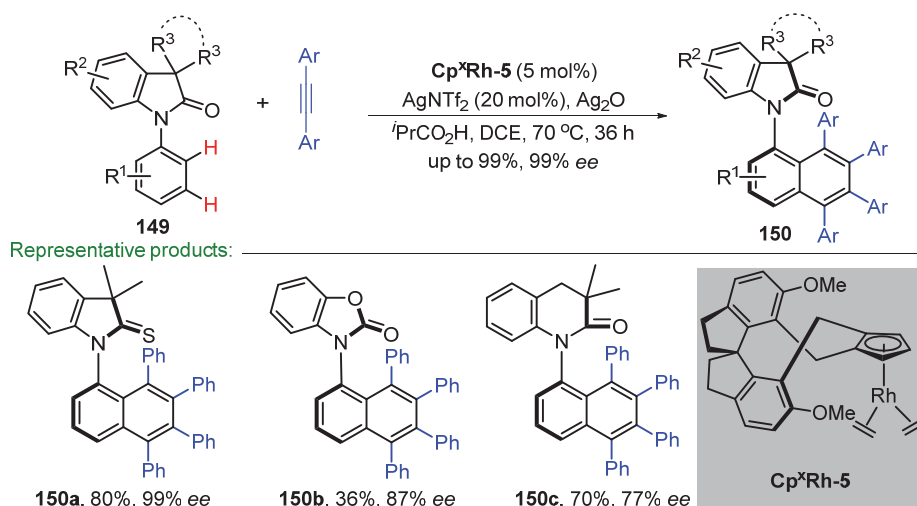
2.4 阻旋选择性碳(端)环化反应

类似的,在 C—N 轴的碳端发生环化反应也能够增大空间位阻,产生轴手性.汪君课题组^[55]报道了手性螺环 **Cp**Rh*** 催化 *N*-芳基吡啶酮的不对称 C—H 键活化/插炔环化反应(Scheme 53).该反应得到的产物转动能垒较高,可以在较高反应温度下保持立体构型.此外,吡啶啉-2-硫酮、苯并噻唑酮以及喹啉酮均能参与该反应.内炔同样可以兼容多种取代基,但对于电性偏移的非对称内炔得到一对轴手性异构体.

2021 年,李兴伟课题组^[56a]报道了手性 **Cp**Rh*** 催化

的不对称碳氢键活化/插炔环化反应,构建同时具有 C—N 轴向手性和 C 中心手性的吡啶产物(Scheme 54).需要指出的是,该反应通过同一手性催化剂实现了两步迁移插入过程中的立体选择性调控.通过类似的碳氢键活化、不对称插炔反应,该课题组还实现了 C—N 轴手性萘胺^[56b]和烯胺^[56c]的高对映选择性合成.

徐政虎课题组^[57]报道了铑和手性双膦配体催化 *N*-炔基吡啶与叠氮化物的 Click 环加成反应,合成新型杂二芳基 C—N 轴向手性三唑基吡啶衍生物(Scheme 55).该反应使用手性易得的 Tol-BINAP 作为配体,反应条件温和、底物范围广,具有良好的产率和对映选择性.



2006 年, Tanaka 课题组^[58a]报道了铑催化 1,6-二炔和硅基炔酰胺的分子间[2+2+2]环加成反应构建轴手性芳基酰胺(Scheme 56a). 手性双膦配体对控制 C—N 轴的立体选择性起到关键作用. 在类似的催化体系下, Hsung 等^[58b-58c]进一步利用芳基炔酰胺作为反应底物实现了双手性轴的产物的高对映选择性合成(Scheme 56b). 该产物可以方便地转化为手性 *N,O*-联芳基化合物.

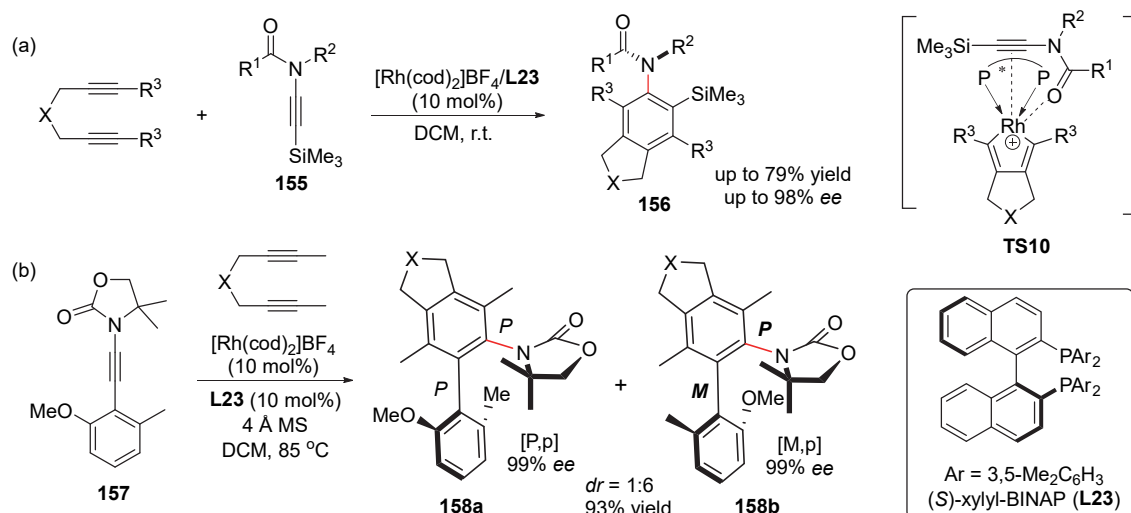
3 阻旋选择性 C—N 偶联和 C—H 胺化

具有空间位阻的胺和芳基化试剂可以通过不对称 C—N 偶联或 C—H 键胺化, 高对映选择性地构建 C—N 轴手性阻转异构体. 2018 年, Colobert 课题组^[59]利用含

有手性亚砷辅基的二芳基链状碘鎓盐为芳基化试剂, 在铜催化下与二氢吡啶通过 C—N 偶联合成 *N*-芳基吡啶轴手性化合物(Scheme 57). 为了增强碘鎓盐的反应活性, 碘鎓盐芳环上需要强给电子基团, 因此限制了该方法的适用范围.

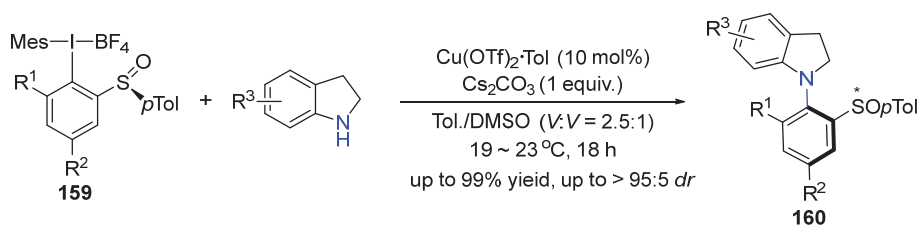
Wencel-Delord 等^[60]通过铜催化和手性双噁唑啉配体实现了高价芳基碘试剂和二氢吡啶的不对称 C—N 偶联反应(Scheme 58). 温和的反应条件以及二氢吡啶 C(7) 位的大位阻取代基有利于轴手性的保持. 该反应表现出很强的非线性放大效应, 使用 20% ee 的配体可以得到 92% ee 的产物, 表明(Cu-L24)_n 是可能的活性催化剂, 并且产生的 homo-手性络合物具有更高的催化活性.

2020 年, 何英等^[61a]报道了铱催化的不对称烯丙基



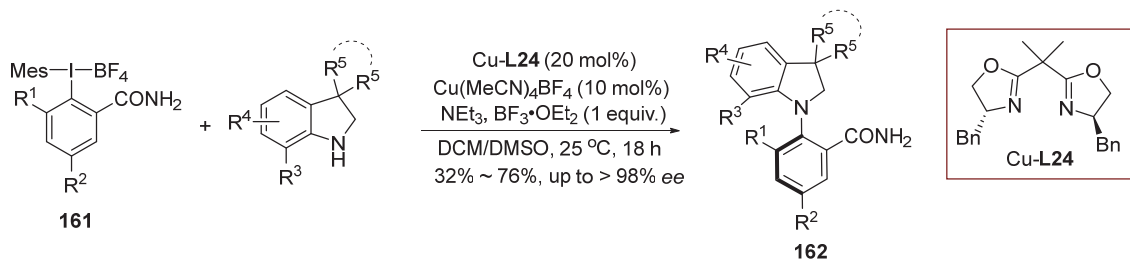
图式 56 铑催化炔酰胺的阻旋选择性[2+2+2]环加成反应

Scheme 56 Rh-catalyzed atroposelective [2+2+2] cycloaddition with ynamide



图式 57 铜催化手性亚磺基诱导的不对称芳胺化反应

Scheme 57 Enantiopure sulfinyl iodanes induced Cu-catalyzed atroposelective aryl amination



图式 58 铜催化不对称 C—N 偶联反应

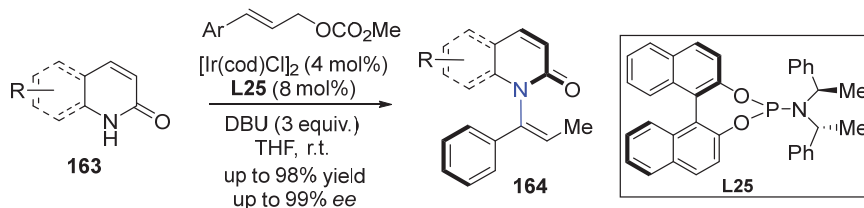
Scheme 58 Cu-catalyzed asymmetric C—N coupling reaction

化、异构化反应构建轴手性喹啉酮/吡啶酮烯酰胺产物。该反应经历了中心手性到轴手性转移过程(Scheme 59)。机理研究表明, 1,3-H 转移经历了分步的去质子化/再质子化过程, 中间体为手性离子对。铵盐和烯酰胺羰基之间的氢键作用对于 1,3-H 转移的反应活性和立体选择性都是至关重要的。通过类似的策略, 该课题组还实现了一系列 C—N 轴手性烯胺衍生物的不对称催化合成^[61]。

不对称 C—H 键胺化反应是构建 C—N 轴手性化合物最直接的方法。2006 年, Jørgensen 等^[62a]报道了金鸡纳碱衍生物催化 2-萘酚和偶氮二酯的阻旋选择性傅克胺化反应(Scheme 60)。2019 年, 张书宇课题组^[62b]通过手

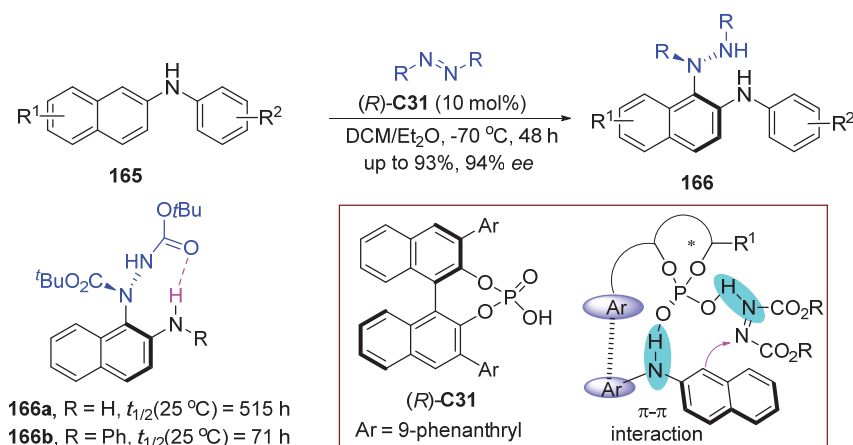
性磷酸催化实现了类似的反应, 构建具有 C—N 轴手性的萘二胺产物。二叔丁基偶氮二酯(DBAD)的空间位阻使得产物能够很好地保持反式构型和阻转稳定性, 并且产物的分子内氢键也可以起到稳定构型的作用。底物和催化剂的 π - π 堆积, 以及双重氢键协同作用调控反应的立体选择性, 并且该反应过程经历了中心手性到轴手性的转化。

类似地, 谭斌课题组^[63]通过手性磷酸催化萘基偶氮酯和 C(3)位带有大位阻基团咪唑和吡啶的不对称 C—H 键胺化反应, 简洁、高效地合成轴手性 *N*-芳基咪唑和 *N*-芳基吡啶(Scheme 61)。机理研究表明手性磷酸催化



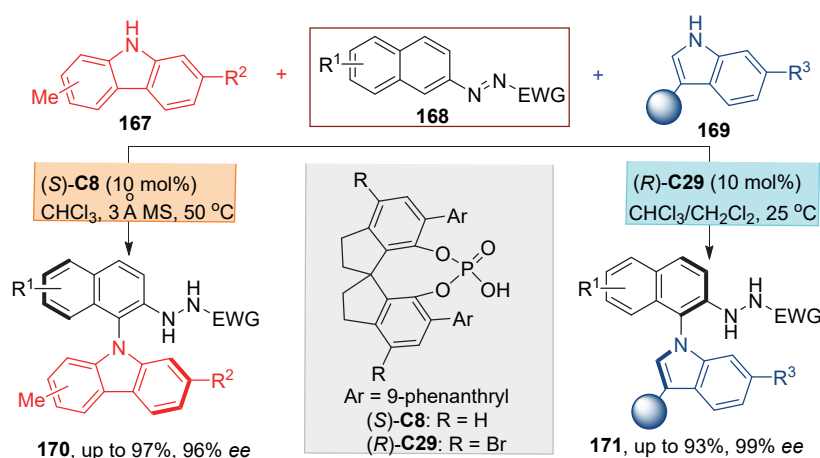
图式 59 铱催化阻旋选择性合成烯酰胺

Scheme 59 Ir-catalyzed atroposelective synthesis of enamides



图式 60 手性磷酸催化不对称亲电胺化反应

Scheme 60 Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric electrophilic amination



图式 61 芳烃的阻旋选择性胺化反应

Scheme 61 Atroposelective amination of arenes

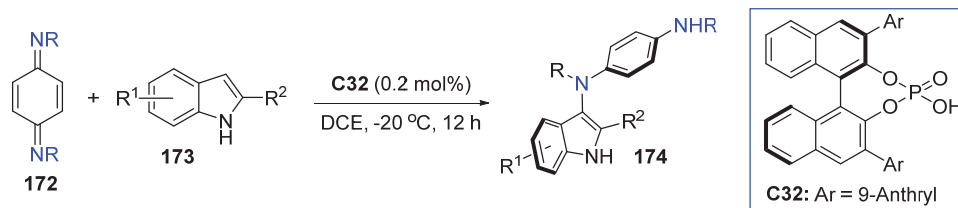
剂和两类底物的 N—H、N=N 键存在氢键作用, 诱导亲核加成过程中的对映选择性。

钟芳锐课题组^[64]利用手性磷酸催化酞二亚胺与吡啶的不对称 1,6-共轭加成, 实现了吡啶的阻转选择性胺化反应(Scheme 62), 以优异的产率和对映选择性制备了一系列含 C—N 手性轴的氨基吡啶类化合物。DFT 计算研究表明, 该反应 1,6-加成选择性来源于: 酮基的强吸电子作用增强了 N 的亲电性, 1,6-加成过渡态和中间体的高度芳香性, 以及 C—N 成键比 C—C 成键的更多

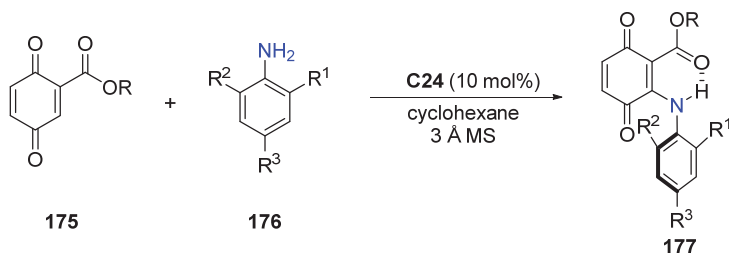
的能量释放。

刘人荣课题组^[65]通过手性磷酸催化苯醌酯和芳胺的 C—N 偶联实现了 *N*-芳基苯醌的阻旋选择性合成(Scheme 63)。该反应经历手性磷酸催化的对映选择性亲核加成以及氧化过程。分子内氢键对稳定产物的构象起到关键作用。

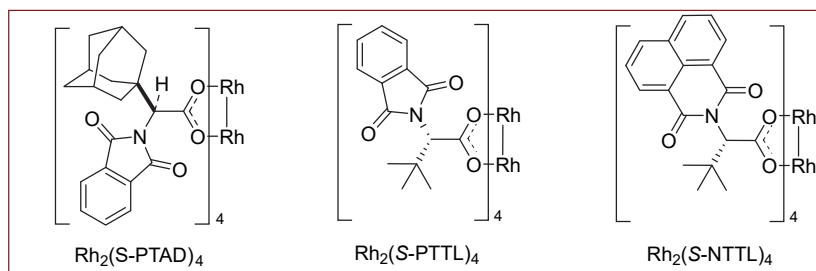
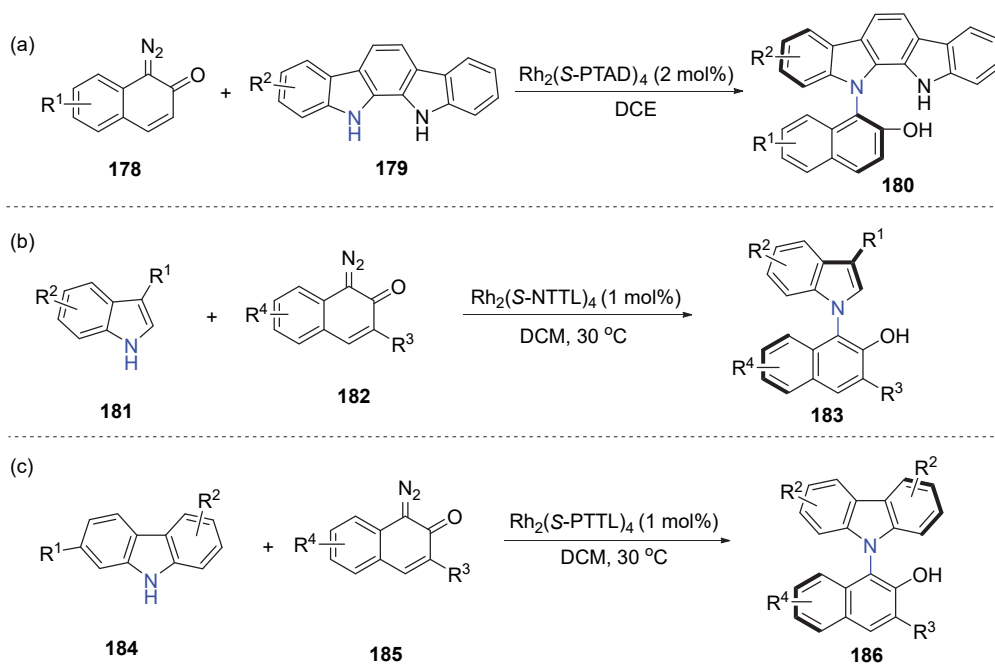
2021 年, 王磊课题组^[66a]报道了手性羧酸铱催化高对映选择性的卡宾 N—H 键插入反应, 构建 C—N 轴向手性 *N*-芳基吡啶并咪唑化合物(Scheme 64)。该反应使



图式 62 3-氨基吲哚的阻旋选择性合成
Scheme 62 Atroposelective synthesis of 3-amino indole



图式 63 *N*-芳基苯醌的阻旋选择性合成
Scheme 63 Atroposelective synthesis of *N*-arylated quinoids



图式 64 铑催化卡宾的阻旋选择性 N—H 键插入反应
Scheme 64 Rh-catalyzed atroposelective N—H insertion of carbene

用重氮化合物作为卡宾前体, 反应条件简单、温和, 具有较高的对映选择性和产率. 类似地, 孙江涛课题组^[66b]报道了重氮化合物和吡啶以及咪唑的不对称 N—H 键插入反应构建 C—N 轴手性化合物.

4 总结与展望

本文系统性综述了近年国内外在 C—N 轴手性化合物不对称催化合成方面取得的研究进展. 主要从前手性分子的去对称化或外消旋体的动力学拆分、C—N 轴的阻旋选择性官能团化以及阻旋选择性 C—N 偶联和 C—H 胺化三类不对称催化合成策略进行讨论. 上述研究进展极大程度上丰富了获得光学纯 C—N 轴手性化合物的途径, 拓展了现有轴手性化合物的范围, 为进一步探索 C—N 轴手性化合物在生物医药、农药、新材料等领域的应用打下良好基础. 但上述方法也存在原料复杂、反应类型特殊以及适用范围有限等问题. 因此, 发展新的不对称催化模式以及更加简洁、高效的合成方法仍是迫切需要的. 尽管在不对称 C—N 偶联以及不对称 C—H 键胺化构建 C(Ar)-N 轴手性化合物方面已经取得一些初步进展, 如何避免高价芳基碘试剂以及特殊的亲电芳基化试剂, 使用更为普遍的卤苯或芳烃构建 C(Ar)-N 轴手性, 更具挑战性和研究意义. 相信对该领域的及时综述将吸引更多广泛的关注和研究兴趣.

References

- [1] (a) Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
(b) Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 2920.
(c) Da, B.; Xiang, S.; Li, S.; Tan, B. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1787.
(d) Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- [2] (a) Kitagawa, O. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 719.
(b) Shi, B.-F.; Colobert, F. *Chem. Catal.* **2021**, *1*, 485.
- [3] Wu, Y.-J.; Liao, G.; Shi, B.-F. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 117.
- [4] (a) Curran, D. P.; Qi, H.; Geib, S. J.; DeMello, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3131.
(b) Duan, W.-L.; Imazaki, Y.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8529.
- [5] Wang, J.; Chen, H.; Kong, L.; Wang, F.; Lan, Y.; Li, X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 9151.
- [6] Wang, J.; Li, X. *Sci. China Chem.* **2023**, *66*, 2046.
- [7] Sun, F.; Wang, T.; Cheng, G.-J.; Fang, X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7578.
- [8] Gu, X.-W.; Sun, Y.-L.; Xie, J.-L.; Wang, X.-B.; Xu, Z.; Yin, G.-W.; Li, L.; Yang, K.-F.; Xu, L.-W. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2904.
- [9] Liu, H.-C.; Tao, H.-Y.; Cong, H.; Wang, C.-J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3752.
- [10] (a) Di Iorio, N.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Mancinelli, M.; Ciogli, A.; Bencivenni, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10250.
(b) Eudier, F.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Ciogli, A.; Bencivenni, G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1728.
(c) Mondal, S.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8300.
- [11] (a) Di Iorio, N.; Champavert, F.; Erice, A.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Bencivenni, G. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5191.
(b) Di Iorio, N.; Soprani, L.; Crotti, S.; Marotta, E.; Mazzanti, A.; Righi, P.; Bencivenni, G. *Synthesis* **2017**, *49*, 1519.
- [12] Zhang, J.; Zhang, Y.; Lin, L.; Yao, Q.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10554.
- [13] (a) Zhuo, S.; Zhu, T.; Zhou, L.; Mou, C.; Chai, H.; Lu, Y.; Pan, L.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1784.
(b) Barik, S.; Shee, S.; Das, S.; Gonnade, R. G.; Jindal, G.; Mukherjee, S.; Biju, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 12264.
- [14] Jin, J.; Huang, X.; Xu, J.; Li, T.; Peng, X.; Zhu, X.; Zhang, J.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3991.
- [15] Zhang, J.-W.; Xu, J.-H.; Cheng, D.-J.; Shi, C.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 10677.
- [16] Zhang, L.-L.; Zhang, J.-W.; Xiang, S.-H.; Guo, Z.; Tan, B. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6022.
- [17] Zhang, L.; Xiang, S.-H.; Wang, J.; Xiao, J.; Wang, J.-Q.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 566.
- [18] Dai, L.; Zhou, X.; Guo, J.; Dai, X.; Huang, Q.; Lu, Y. *Nat. Commun.* **2023**, *14*, 4813.
- [19] Hirai, M.; Terada, S.; Yoshida, H.; Ebine, K.; Hirata, T.; Kitagawa, O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5700.
- [20] (a) Diener, M. E.; Metrano, A. J.; Kusano, S.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12369.
(b) Crawford, J. M.; Stone, E. A.; Metrano, A. J.; Miller, S. J.; Sigman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 868.
- [21] Vaidya, S. D.; Toenjes, S. T.; Yamamoto, N.; Maddox, S. M.; Gustafson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2198.
- [22] Kim, A.; Kim, A.; Park, S.; Kim, S.; Jo, H.; Ok, K. M.; Lee, S. K.; Song, J.; Kwon, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 12279.
- [23] Bie, J.; Lang, M.; Wang, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5866.
- [24] (a) Kitagawa, O.; Kohriyama, M.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8682.
(b) Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Kohriyama, M.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9851.
(c) Liu, Y.; Feng, X.; Du, H. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 125.
(d) Kikuchi, Y.; Nakamura, C.; Matsuoka, M.; Asami, R.; Kitagawa, O. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8112.
(e) Gao, Z.; Yan, C.-X.; Qian, J.; Yang, H.; Zhou, P.; Zhang, J.; Jiang, G. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6931.
- [25] Li, S.-L.; Yang, C.; Wu, Q.; Zheng, H.-L.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12836.
- [26] Yang, G.-H.; Zheng, H.; Li, X.; Cheng, J.-P. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2324.
- [27] (a) Kitagawa, O.; Takahashi, M.; Yoshikawa, M.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3676.
(b) Kitagawa, O.; Yoshikawa, M.; Tanabe, H.; Morita, T.; Takahashi, M.; Dobashi, Y.; Taguchi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12923.
(c) Chen, L.-P.; Chen, J.-F.; Zhang, Y.-J.; He, X.-Y.; Han, Y.-F.; Xiao, Y.-T.; Lv, G.-F.; Lu, X.; Teng, F.; Sun, Q.; Li, J.-H. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6067.
- [28] (a) Li, D.; Wang, S.; Ge, S.; Dong, S.; Feng, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5331.
(b) Ong, J.-Y.; Ng, X. Q.; Lu, S.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6447.
- [29] Shirakawa, S.; Liu, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 916.
- [30] (a) Yao, Q.-J.; Xie, P.-P.; Wu, Y.-J.; Feng, Y.-L.; Teng, M.-Y.; Hong, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 18266.
(b) Jia, Z.-S.; Wu, Y.-J.; Yao, Q.-J.; Xu, X.-T.; Zhang, K.; Shi, B.-F. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 304.
(c) Wu, Y.-J.; Xie, P.-P.; Zhou, G.; Yao, Q.-J.; Hong, X.; Shi, B.-F. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9391.
- [31] Zhang, S.; Yao, Q.-J.; Liao, G.; Li, X.; Li, H.; Chen, H.-M.; Hong, X.; Shi, B.-F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1956.
- [32] (a) Zhang, J.; Xu, Q.; Wu, J.; Fan, J.; Xie, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6361.
(b) Dhawa, U.; Wdowik, T.; Hou, X.; Yuan, B.; Oliveira, J. C. A.; Ackermann, L. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 14182.
- [33] Wang, L.; Yuan, W.; Wang, Z.; Luo, J.; Zhou, T.; Shi, B. *Chin. J. Chem.* **2023**, *41*, 2788.

- [34] Mi, R.; Ding, Z.; Yu, S.; Crabtree, R. H.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8150.
- [35] (a) Takahashi, I.; Morita, F.; Kusagaya, S.; Fukaya, H.; Kitagawa, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1657.
(b) Hirata, T.; Takahashi, I.; Suzuki, Y.; Yoshida, H.; Hasegawa, H.; Kitagawa, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 318.
(c) Zhang, P.; Wang, X.; Xu, Q.; Guo, C.; Wang, P.; Lu, C.; Liu, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 21718.
(d) Zhang, P.; Guo, C.-Q.; Yao, W.; Lu, C.-J.; Li, Y.; Paton, R. S.; Liu, R.-R. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 7680.
- [36] Fan, X.; Zhang, X.; Li, C.; Gu, Z. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2286.
- [37] Liu, Z.-S.; Xie, P.-P.; Hua, Y.; Wu, C.; Ma, Y.; Chen, J.; Cheng, H.-G.; Hong, X.; Zhou, Q. *Chem* **2021**, *7*, 1917.
- [38] (a) Ototake, N.; Morimoto, Y.; Mokuya, A.; Fukaya, H.; Shida, Y.; Kitagawa, O. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 6752.
(b) Wang, Z.; Zhu, L.; Li, C.; Liu, B.; Hong, X.; Ye, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202201436.
- [39] Liu, H.; Feng, W.; Kee, C. W.; Leow, D.; Loh, W.-T.; Tan, C.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3373.
- [40] Mishra, K.; Guyon, D.; San Martin, J.; Yan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 17242.
- [41] Arunachalampillai, A.; Chandrappa, P.; Cherney, A.; Crockett, R.; Doerfler, J.; Johnson, G.; Kommuri, V. C.; Kyad, A.; McManus, J.; Murray, J.; Myren, T.; Fine Nathel, N.; Ndukwe, I.; Ortiz, A.; Reed, M.; Rui, H.; Silva Elipe, M. V.; Tedrow, J.; Wells, S.; Yacoob, S.; Yamamoto, K. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 5856.
- [42] Sun, L.; Chen, H.; Liu, B.; Chang, J.; Kong, L.; Wang, F.; Lan, Y.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 8391.
- [43] Wang, P.; Wu, H.; Zhang, X.-P.; Huang, G.; Crabtree, R. H.; Li, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8417.
- [44] Wang, B.; Xu, G.; Huang, Z.; Wu, X.; Hong, X.; Yao, Q.; Shi, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208912.
- [45] Zhang, L.; Zhang, J.; Ma, J.; Cheng, D.-J.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1714.
- [46] Wang, L.; Zhong, J.; Lin, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15824.
- [47] (a) Kwon, Y.; Chinn, A. J.; Kim, B.; Miller, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6251.
(b) Kwon, Y.; Li, J.; Reid, J. P.; Crawford, J. M.; Jacob, R.; Sigman, M. S.; Toste, F. D.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6698.
- [48] Man, N.; Lou, Z.; Li, Y.; Yang, H.; Zhao, Y.; Fu, H. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6382.
- [49] Min, C.; Lin, Y.; Seidel, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15353.
- [50] Wang, Y.-B.; Zheng, S.-C.; Hu, Y.-M.; Tan, B. *Nat. Commun* **2017**, *8*, 15489.
- [51] Li, T.; Mou, C.; Qi, P.; Peng, X.; Jiang, S.; Hao, G.; Xue, W.; Yang, S.; Hao, L.; Chi, Y. R.; Jin, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 9362.
- [52] Wang, L.; Li, S.; Blümel, M.; Philipps, A. R.; Wang, A.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11110.
- [53] An, Q.; Xia, W.; Ding, W.; Liu, H.; Xiang, S.; Wang, Y.; Zhong, G.; Tan, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 24888.
- [54] Augé, M.; Feraldi-Xypolia, A.; Barbazanges, M.; Aubert, C.; Fensterbank, L.; Gandon, V.; Kolodziej, E.; Ollivier, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3754.
- [55] Li, H.; Yan, X.; Zhang, J.; Guo, W.; Jiang, J.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6732.
- [56] (a) Wang, F.; Jing, J.; Zhao, Y.; Zhu, X.; Zhang, X.; Zhao, L.; Hu, P.; Deng, W.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 16628.
(b) Wang, P.; Huang, Y.; Jing, J.; Wang, F.; Li, X. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2531.
(c) Zhu, X.; Mi, R.; Yin, J.; Wang, F.; Li, X. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 7999.
- [57] Zhou, L.; Li, Y.; Li, S.; Shi, Z.; Zhang, X.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 5182.
- [58] (a) Tanaka, K.; Takeishi, K.; Noguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4586.
(b) Oppenheimer, J.; Hsung, R. P.; Figueroa, R.; Johnson, W. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3969.
(c) Oppenheimer, J.; Johnson, W. L.; Figueroa, R.; Hayashi, R.; Hsung, R. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5001.
- [59] Rae, J.; Frey, J.; Jerhaoui, S.; Choppin, S.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2805.
- [60] Frey, J.; Malekafzali, A.; Delso, I.; Choppin, S.; Colobert, F.; Wencel-Delord, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8844.
- [61] (a) Sun, C.; Qi, X.; Min, X.-L.; Bai, X.-D.; Liu, P.; He, Y. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10119.
(b) Zhang, X.; Gu, J.; Cui, W.; Ye, Z.; Yi, W.; Zhang, Q.; He, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210456.
(c) Zou, J.; Yang, Y.; Gu, J.; Liu, F.; Ye, Z.; Yi, W.; He, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202310320.
(d) Wu, Y.-X.; Liu, Q.; Zhang, Q.; Ye, Z.; He, Y. *Cell Rep. Phys. Sci.* **2022**, *3*, 101005.
(e) Zhang, X.-L.; Qi, X.; Wu, Y.-X.; Liu, P.; He, Y. *Cell Rep. Phys. Sci.* **2021**, *2*, 100594.
- [62] (a) Brandes, S.; Bella, M.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *118*, 1165.
(b) Bai, H.-Y.; Tan, F.-X.; Liu, T.-Q.; Zhu, G.-D.; Tian, J.-M.; Ding, T.-M.; Chen, Z.-M.; Zhang, S.-Y. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3063.
- [63] Xia, W.; An, Q.; Xiang, S.; Li, S.; Wang, Y.; Tan, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6775.
- [64] Qin, J.; Zhou, T.; Zhou, T.; Tang, L.; Zuo, H.; Yu, H.; Wu, G.; Wu, Y.; Liao, R.; Zhong, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205159.
- [65] Guo, C.; Lu, C.; Zhan, L.; Zhang, P.; Xu, Q.; Feng, J.; Liu, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202212846.
- [66] (a) Ren, Q.; Cao, T.; He, C.; Yang, M.; Liu, H.; Wang, L. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6135.
(b) Niu, C.; Zhou, Y.; Chen, Q.; Zhu, Y.; Tang, S.; Yu, Z.-X.; Sun, J. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7428.

(Lu, Y.)