

不对称C-N交叉偶联反应的研究进展

王灵强, 王亮霞

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2024年2月17日; 录用日期: 2024年3月18日; 发布日期: 2024年3月27日

摘要

在过去几十年中, C-N交叉偶联反应构建手性胺类化合物在药物、材料和催化领域发挥了重要作用。然而, 由于C-N键具有更高的键解离能, 利用不对称C-N交叉偶联方法在构建中心手性、平面手性、轴手性和螺环手性化合物存在一些局限性。本文重点介绍了目前成熟的构建不对称C-N键的方法, 如过渡金属Pd与Cu催化、手性有机小分子催化, 并简要概括其化学实用性。

关键词

C-N偶联, 胺化反应, 过渡金属, 有机小分子

Research Progress of Asymmetric C-N Cross-Coupling Reaction

Lingqiang Wang, Liangxia Wang

College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: Feb. 17th, 2024; accepted: Mar. 18th, 2024; published: Mar. 27th, 2024

Abstract

In the past few decades, the construction of chiral amines by C-N cross-coupling reactions has played an important role in the fields of drugs, materials and catalysis. However, due to the higher bond dissociation energy of the C-N bond, the asymmetric C-N cross-coupling method has some limitations in the construction of central chiral, planar chiral, axial chiral and spirocyclic chiral compounds. This review focuses on the current mature methods for the construction of asymmetric C-N bonds, such as transition metal Pd and Cu catalysis, chiral organic small molecule catalysis, and briefly summarizes their chemical practicability.

Keywords

C-N Coupling, Amination Reaction, Transition Metals, Small Organic Molecules

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在过去的几十年里, 有机化学合成方法库因过渡金属催化反应而急剧扩大, 其中最突出的方法之一是交叉偶联化学, 使两个互补(亲电体-亲核体)或相同(亲核体-亲核体)反应性片段形成 C-C 和 C-杂原子 σ 键。交叉偶联方法中研究最广的领域是含氮化合物的化学, 其被广泛应用于农业、医药、染料等领域。其中, 通过 C-N 交叉偶联反应构建手性胺类化合物引起众多有机化学家的兴趣并成为该领域的研究热点。但是有机化学中缺乏简捷高效的新方法产生 C-N 键, 阻碍了手性含氮化合物的发展。经典的 Ullmann [1] 和 Goldberg 反应是已知最古老的过渡金属催化的交叉偶联反应, 这些方法需要使用昂贵的催化剂或配体、反应条件苛刻、产率相对较低、选择性较差(见图 1(a), 图 1(b))。在现代交叉偶联方法(后乌尔曼化学)的引入和快速发展之后, 最终化学家克服了经典方法中存在的缺点和局限性。一方面, 使用大量新的过渡金属辅助方法用于手性含氮化合物的合成, 其中占比最大的两种金属是钯和铜。另一方面, 利用有机小分子催化剂催化亚胺还原得到手性胺, 如手性 Lewis 碱[2]或磷酸催化剂(见图 1(c))。近二十年里, 过渡金属催化与有机小分子催化在 C-N 偶联中取得了飞速发展, 构建了一系列具有中心手性、轴向手性和平面手性的含氮化合物。本文将从过渡金属催化和有机小分子催化两个方面对手性中心的构建进行综述。

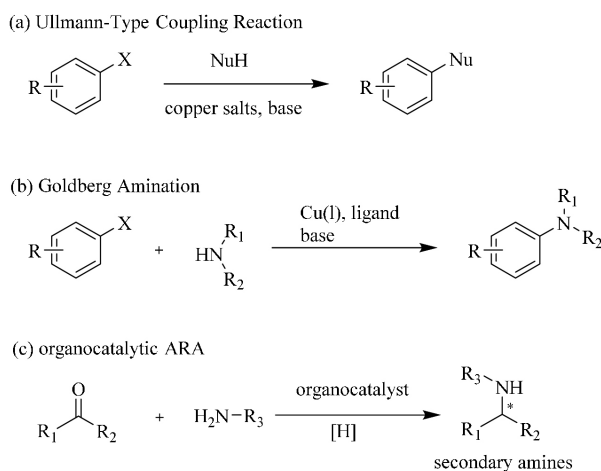


Figure 1. Classical C-N cross-coupling reaction

图 1. 经典的 C-N 交叉偶联反应

2. 过渡金属催化 C-N 交叉偶联

不对称 C-N 交叉偶联反应中, Buchwald-Hartwig 反应和 Ullmann 型反应最为典型, 因为它们表现出相似的反应效率, 并通过相似的催化循环进行[3] [4] [5] (见图 2)。

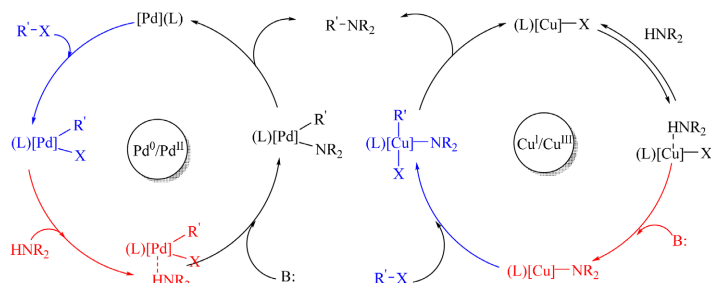


Figure 2. Typical palladium and copper mediated C-N coupling catalytic cycle diagram
图 2. 典型的钯与铜介导的 C-N 偶联催化循环图

图中显示, 在碱的存在下, 钯或铜和辅助配体配位对卤化物进行胺化, 以提供偶联产物。两个循环具有相似性, 包括氧化加成、配体交换和还原消除。在铜催化过程中, N-亲核试剂在氧化加成之前与铜配位, 这是催化循环中的关键步骤。值得注意的是, 整个催化体系需要考虑到 N-亲核试剂、铜源、碱和溶剂等众多因素, 才能保证反应正常进行。因此, 基于 Cu 催化的反应具有一定的局限性。相比之下, 在 Pd 催化过程中, 首先进行氧化加成, 然后再与 N-亲核试剂配位。在钯催化的胺化反应中, 配体尤为重要, 因此, 开发高效的配体以拓宽其应用范围是一个重要的目标。Buchwald-Hartwig 反应中, $P(o\text{-tolyl})_3$ 芳香膦作为第一代配体, 紧接着是受阻烷基单膦、卡宾配体, 受阻烷基双膦作为第四代配体。配体的不断开发极大的扩展了 Buchwald-Hartwig 反应的底物范围, 提高了反应的效率。Buchwald-Hartwig 反应中, 在配体交换期间, 钯和胺形成络合物, 其中胺的空间位阻显著影响反应速率, 而钯与配体络合物的空间敏感性的差异确保 Buchwald-Hartwig 反应中的对映选择性。接下来我们分别阐述过渡金属 Pd 与 Cu 在构建手性中心的一些主要成就。

2.1. Pd 催化不对称 C-N 交叉偶联反应

2.1.1. 构建中心手性

在适当的手性配体存在下, 芳基卤化物与外消旋或前手性胺进行不对称胺化反应, 以通过(动态)动力学拆分或去对称化方式形成立体中心(见图 3)。动态动力学拆分适用于分子间或分子内反应从而构建手性无环或环状胺, 去对称化型反应中仅限于前手性胺进行分子内胺化得到手性胺[6]。

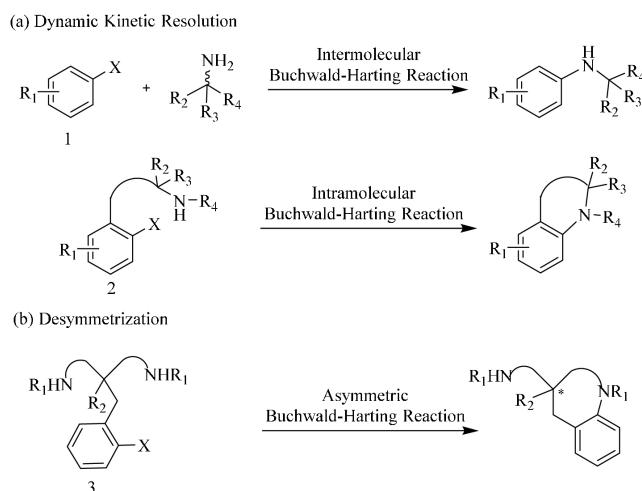


Figure 3. Typical palladium and copper mediated C-N coupling catalytic cycle diagram
图 3. 构建中心手性的不对称 Buchwald-Hartwig 反应

2015年, Ohta 课题组报道了手性芳胺可以通过使用不对称 Buchwald-Hartwig 反应经动力学拆分得到 [7] (见图 4), 产物的产率和对映选择性高达 87% 和 80%。在标准条件下使用光学纯的(R)-5a 和(S)-5a 进行对照试验, 结果显示, (R)-5a 比(S)-5a 反应更快(5 小时后 90% 转化率对比 68%)。2015 年, Belyk 和 Li 使用不对称 Buchwald-Hartwig 胺化化学对映选择性地合成半胺醛[8] (见图 5), 得到环状产物的收率为 96%, 对映选择性为 94%。并且进一步转化可以得到一种潜在的丙型肝炎病毒(HCV)候选药物 elbasvir。

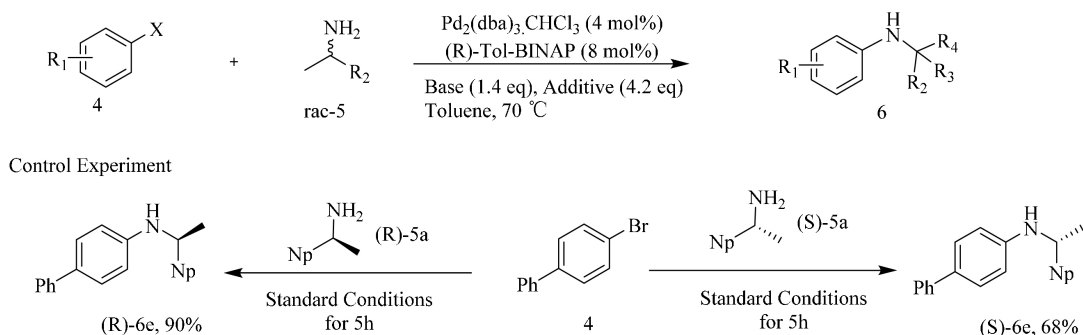


Figure 4. Separation of alkylamines by Buchwald-Hartwig chemical kinetics

图 4. 利用 Buchwald-Hartwig 化学动力学拆分烷基胺

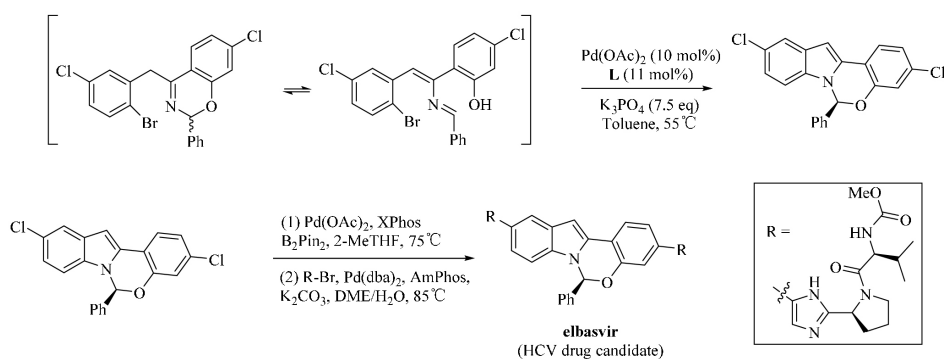


Figure 5. Dynamic kinetic resolution strategy of chiral hemiacetals

图 5. 手性半缩醛的动态动力学拆分策略

2009 年, Sasai 课题组使用去对称化策略, 从对称底物开始合成手性螺环骨架[9] (见图 6)。使用钯和 (S)-BINAP 配体作催化体系, 经两步 Buchwald-Hartwig 胺化过程来构建 C2-对称螺环化合物, 产率和对映选择性高达 99% 和 70%。同时, Viirre 课题组公开了前手性二酰胺可以采用去对称化策略经不对称胺化反应得到手性喹啉酮[10], 对于不同取代的体系, 获得了优异的产率和适度的立体选择性(见图 7)。

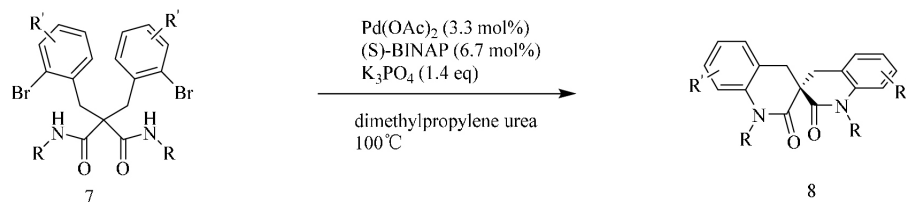


Figure 6. Synthesis of chiral spiro compounds by asymmetric amination reaction

图 6. 利用不对称胺化反应合成手性螺环化合物

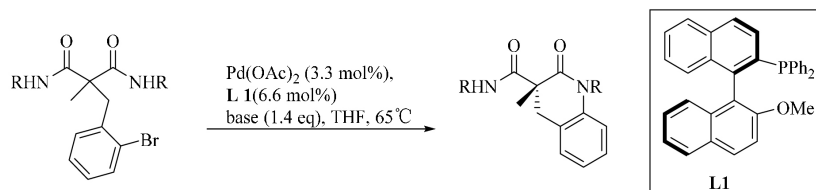


Figure 7. Using the desymmetrization strategy to construct the central chirality

图 7. 采用去对称化策略构建中心手性

通过不对称胺化反应构建 C-N 键时, 动态动力学拆分和去对称化策略相比于传统的动力学拆分, 不论是反应性、原子经济性, 还是对映选择性方面, 都有着极大的优势, 因此在构建手性胺类化合物时二者更具吸引力。

2.1.2. 构建轴手性

过渡金属介导的不对称合成是构建轴向手性的重要途径之一[11]。不对称 Buchwald-Hartwig 反应成功地用于合成具有优异立体控制的阻转异构体(见图 8)。C-C 和 C-N 阻转异构体可以使用钯和适当的手性膦配体制备, 当构建手性 C-C 轴时, 反应位点位于现有轴的邻位。在合成 C-N/N-N 阻转异构体时, 不对称胺化有助于通过环化形成手性轴。

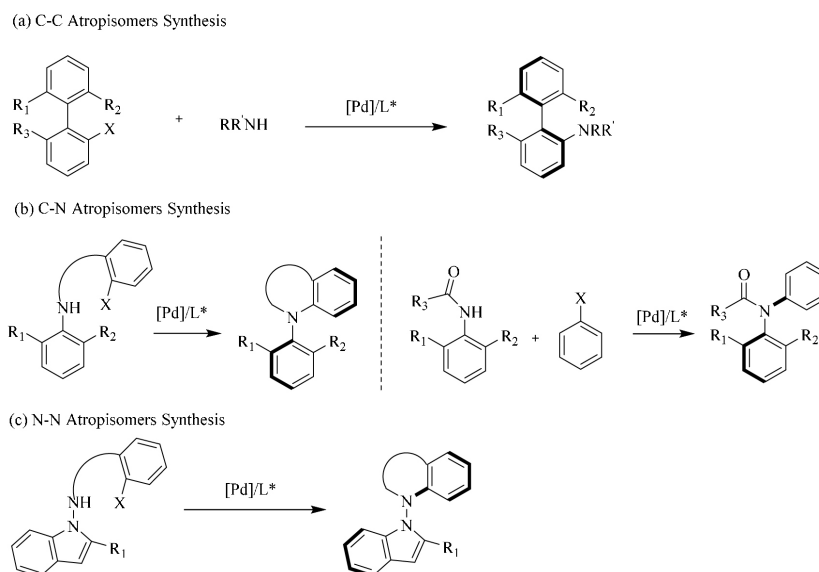


Figure 8. Construction of axially chiral asymmetric Buchwald-Hartwig amination chemistry

图 8. 构建轴手性的不对称 Buchwald-Hartwig 胺化化学

在过去十年中, 关于合成生物活性分子具有结构稳定的阻转异构轴的报道显著增加。2016 年, Lassaletta 和 Fernández 课题组采用动态动力学拆分策略, 使用消旋的异喹啉作为起始材料, 经不对称 Buchwald-Hartwig 胺化合成异喹啉-氨基萘衍生物 11 (见图 9) [12]。使用该策略, 不仅可以得到产率和对映选择性高达 98% 和 96% 轴手性产物, 而且底物范围极其广泛。最近, Cong 课题组报道了采用二溴化物的不对称 Buchwald-Hartwig 去对称化策略, 构建轴向手性双(杂)芳基化合物[13] (见图 10), 产率和对映选择性高达 94% 和 94%。合成 C-C 阻转异构体时, 选择合理的方式, 恰当的配体以及钯催化剂, 是反应成功的关键。

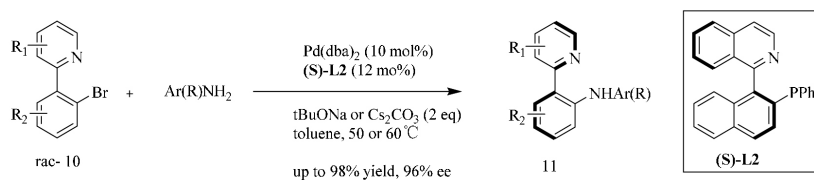


Figure 9. Dynamic dynamics splitting strategy for constructing axial chirality
图 9. 构建轴手性的动态动力学拆分策略

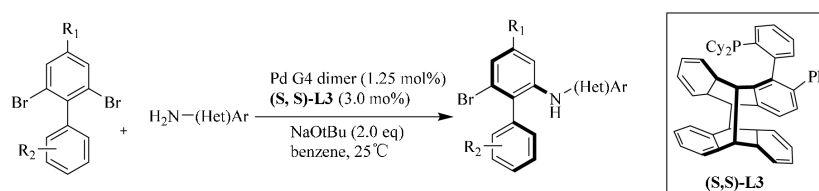


Figure 10. Desymmetric synthesis of biaryl axially chiral compounds by dibromide
图 10. 二溴化物去对称化合成联芳基轴手性化合物

由于 C-N 阻转异构体在天然产物和药物设计中的应用广泛, 因此合成 C-N 阻转异构体成为近年来不对称合成的热点。自 1997 年 Buchwald-Hartwig 反应在不对称合成中的成功应用后^[14], Buchwald-Hartwig 反应已经发展成为合成含有 C-N 轴阻转异构体的实用方案。

在 2005 年, Kitagawa 和 Taguchi 报道了第一个采用 Buchwald-Hartwig 胺化方案, 用于制备含有 C-N 轴的阻转异构体, 其中 Pd(OAc)₂ 和 (R)-DTBM-SEGPHOS 作为催化体系(见图 11)^[15]。在 tBuOK 存在下芳基酰胺与芳基碘反应, 以高度对映选择性的方式得到芳基化酰胺。然而, 当 Cs₂CO₃ 作碱时, 芳基酰胺环化得到对映选择性高达 96% 的环状芳基化酰胺。具有不同取代基的底物成功地进行了不对称胺化, 具有良好的立体选择性。在实际应用中, Kitagawa 课题组合成了关键中间体 17, 可以用于制备去甲肾上腺素转运体 (NET) 抑制剂 18, 该抑制剂是治疗注意力缺陷/多动障碍 (ADHD) 的候选药物^[16]。2015 年, Nakazaki 报道了用于合成轴向手性氧化吲哚的分子内 Buchwald-Hartwig 胺化反应^[17] (见图 12)。对芳基酰胺进行不对称胺化, 得到产率和对映选择性高达 72% 和 81% 胺化产物。该类轴向氧化吲哚衍生物可用于候选药物。2021 年, 刘人荣课题组提出了一种钯催化的交叉偶联策略, 用于合成涉及脒的分子内环化反应, 形成带有一个或两个手性轴的苯并咪唑阻转异构体, 产率和对映选择性高达 98% 和 99%^[18] (见图 13)。

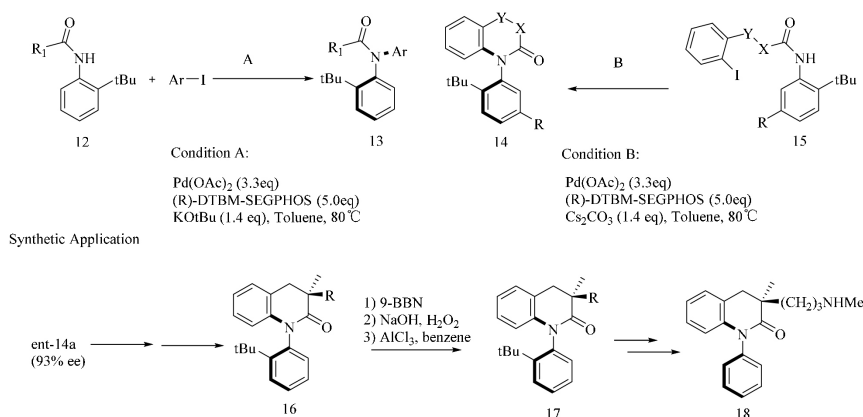


Figure 11. Synthesis of asymmetric Buchwald-Hartwig chemistry of C-N stereoisomerism
图 11. 合成 C-N 立体异构的不对称 Buchwald-Hartwig 化学

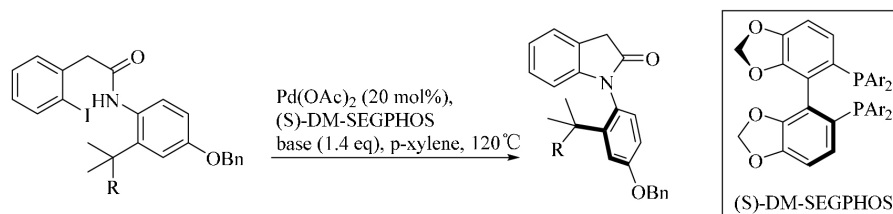


Figure 12. Synthesis of axially chiral oxindoles by asymmetric Buchwald-Hartwig amination

图 12. 不对称 Buchwald-Hartwig 胺化合成轴手性氧化吲哚

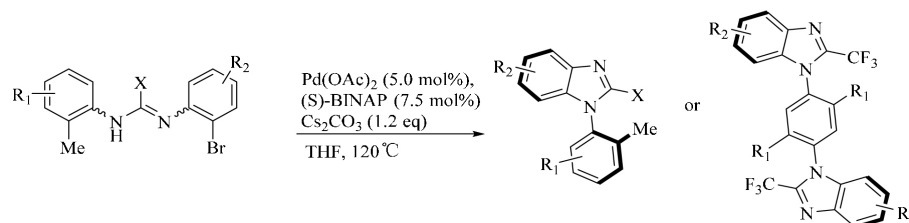


Figure 13. Synthesis of axially chiral benzimidazoles by asymmetric Buchwald-Hartwig amination

图 13. 不对称 Buchwald-Hartwig 胺化合成轴手性苯并咪唑类化合物

N-N 键广泛存在于天然产物、药剂和有机材料中。然而，关于过渡金属催化合成 N-N 轴向手性的研究相对较少。2022 年，刘人荣课题组报道了一种基于从头构建一个吲哚骨架的 N-N 双吲哚立体异构的不对称合成方法，以良好的收率和优异的对映选择性得到了种类繁多的 N-N 轴手性双吲哚[19] (见图 14)。使用该方法获得了结构多样的具有手性 N-N 轴的吲哚-吡咯、吲哚-咪唑和非联芳基吲哚立体异构。研究表明，N-N 阻转异构体的旋转势垒比 C-C 阻转异构体的旋转势垒更稳定。

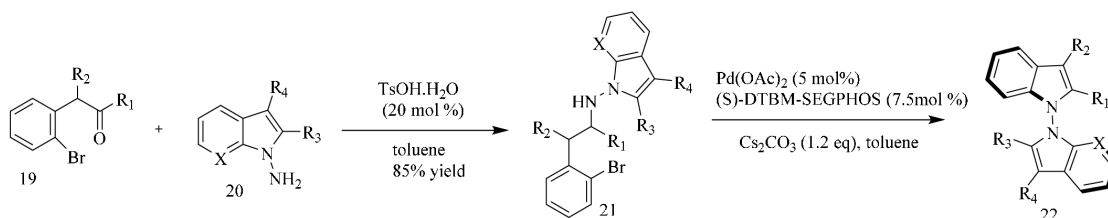


Figure 14. Asymmetric Buchwald-Hartwig amination chemistry of N-N resistant isomers

图 14. 合成 N-N 阻转异构体的不对称 Buchwald-Hartwig 胺化化学

2.1.3. 构建平面手性

2020 年，王梅祥课题组报道了一种构建具有平面手性的 ABCD 型四氮杂杯[4]芳烃的分子内不对称胺化反应(见图 15) [20]。以醋酸钯和(R, S)-JOSIPHOS 配体配位作为催化体系，催化化合物 77 得到高度对映选择性环化产物 78。产物的单晶结构表明，这些 ABCD 型四氮杂杯[4]芳烃由于与-OBn 取代基相关的受限旋转而显示出平面手性。这种方法可以合成一系列 ABCD 型手性分子，具有良好的立体选择性和中等的产率。这种不对称合成方法得到的分子可以作为独特的 PH 触发的手性光开关，用于响应手性光系统，在化学、医药和高技术材料的应用提供了新的思路。

平面手性二茂铁在催化、材料和生物医学等领域得到了广泛的应用，是迄今最重要的一类平面手性骨架。2023 年，周强辉和程鸿刚课题组报道了一种基于钯/降冰片烯接力协同催化的策略，实现远程对映选择性 C-H 活化和官能团化，从而构建常规方法难以合成的 1,3-二取代和 1,2,4-三取代平面手性茂金属化

合物[21] (见图 16)。

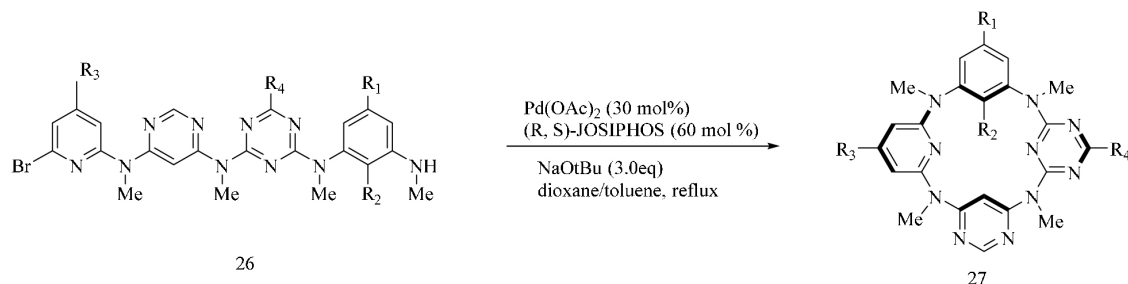


Figure 15. Construction of planar chiral asymmetric Buchwald-Hartwig amination chemistry
图 15. 构建平面手性的不对称 Buchwald-Hartwig 胺化化学

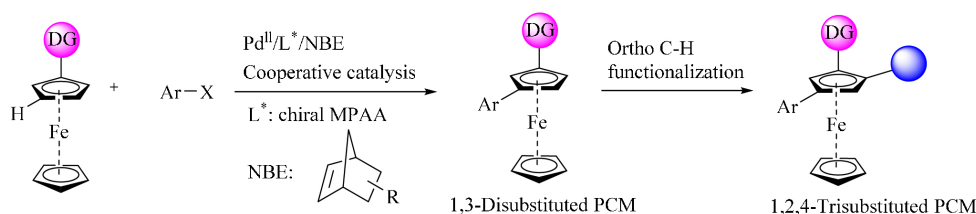


Figure 16. Palladium and norbornene catalyzed C-H activation to construct planar chirality
图 16. 钯与降冰片烯催化 C-H 活化构建平面手性

钯是一种优良的过渡金属催化剂，在不对称胺化化学反应中应用广泛，与适当的配体配位来降低不对称化学反应的活化能，促进反应速率，提高反应选择性和对映选择性，从而构建具有 C-N 键的中心手性、轴手性、螺环手性和平面手性化合物，用于化学合成、有机合成、医药制备等领域。

2.2. Cu 催化不对称 C-N 交叉偶联反应

经典的 Ullmann 和 Goldberg 反应是已知最古老的利用过渡金属 Cu 催化的 C-N 交叉偶联反应。但是整个催化体系考虑到 N-亲核试剂、铜源、碱和溶剂等的因素，才能保证反应正常进行，因此过渡金属 Cu 催化存在一定的局限性。但随着各类手性配体的涌现，传统的 Ullmann 型偶联反应进入了一个新的阶段。在这些 Cu/配体催化体系催化下，各种亲核试剂与亲电试剂如(杂)芳基卤化物在温和的条件下即可完成 C-N 偶联，得到对映体富集的胺化产物，这是最简洁高效的合成手性胺路线。

2.2.1. 光诱导铜催化 C-N 偶联

2016 年，Gregory.Fu 课题组与 Jonas C. Peters 等人首次通过结合碱金属催化、不对称合成和可见光条件下光氧化还原催化解决含氮的手性季碳中心的构建[22] (见图 17)。反应中用地球含量丰富的铜作为光催化剂，用蓝色可见光诱导铜催化外消旋叔烷基氯与胺形成 C-N 键，产生具有高产率、高度对映选择性的立体中心产物。在这个反应中，唑啉和咪唑等低活性仲胺都可以用作适当的亲核试剂，并且在偶联过程中，手性催化剂能够区分三种基于碳的取代基。

2019 年，Gregory Fu 课题组对这一模式深入研究分析，发现在没有光的情况下，使用外消旋的 α -碘代内酰胺作为亲电试剂，亲核试剂选用各种取代的咪唑衍生物，铜与手性配体作为催化体系，即可实现外消旋的仲烷基碘亲电试剂的高度对映选择性 N-烷基化反应，产率高达 94%，对映选择性高达 99% [23] (见图 18)。反应机理说明该类反应是通过动态动力学拆分从而得到高对映选择性胺化产物。

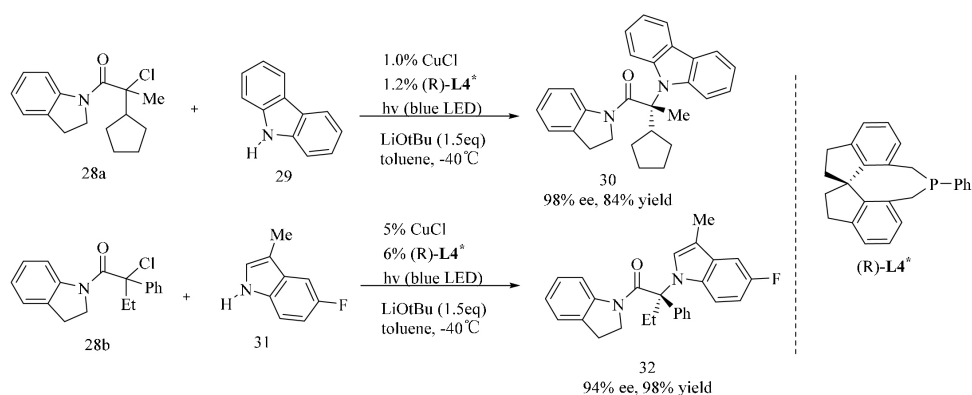


Figure 17. Visible-light-induced copper-catalyzed asymmetric C-N cross-coupling
图 17. 可见光诱导铜催化的不对称 C-N 交叉偶联

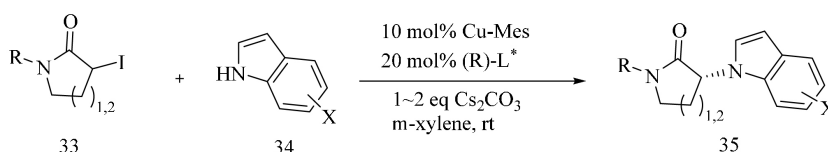


Figure 18. Asymmetric C-N coupling of secondary alkyl iodides in the absence of light
图 18. 无光条件下二级烷基碘化物的不对称 C-N 偶联

手性 N-烷基(杂)芳族胺是非常有用的手性胺结构单元,但是由于杂芳族胺具有强的配位效应,会使得催化剂中毒,因而很难同时解决反应性和对映选择性双重挑战。2022年, Gregory.Fu 课题组报告了光诱导铜催化外消旋的叔烷基卤代物与苯胺进行对映会聚式烷基化反应。反应中使用叔 α -卤代腈作为亲电试剂,与苯胺反应生成高对映选择性的 α -二取代的 α -氨基腈,产率和对映选择性最高可以达到 99% 和 97% [24] (见图 19)。该反应成功的关键在于选择适当的多齿阴离子配体 L^* ,通过容易微调电子和空间的性质,形成一个稳定的和刚性的螯合铜络合物,这类配体不仅可以增强铜催化剂的还原能力,而且可以避免与其他杂原子配位,从而克服催化剂中毒。

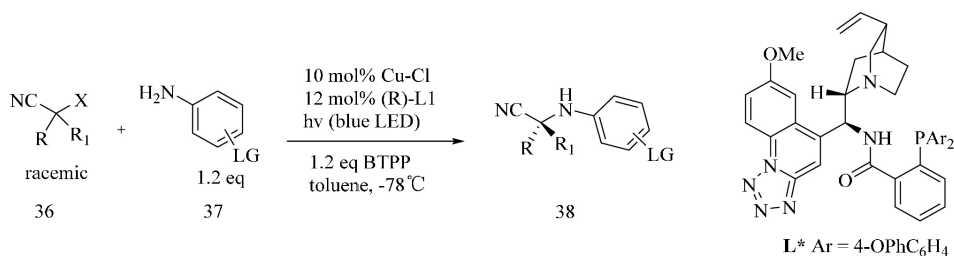


Figure 19. Photoinduced copper-catalyzed C-N cross-coupling of racemic tert-alkyl electrophiles with anilines
图 19. 光诱导铜催化外消旋叔烷基亲电试剂与苯胺的 C-N 交叉偶联

2.2.2. 卡宾的 N-H 插入反应

2019年,南开大学周其林课题组和朱守非课题组报告了通过铜与手性硫脲催化剂的协同作用,实现了脂肪胺 N-H 键的高对映选择性卡宾插入,可用于合成手性氨基酸及其衍生物(见图 20) [25]。这项研究不仅解决了 N-H 插入反应中长期存在的两大挑战,第一:脂肪族胺是相对较强的路易斯碱,会通过强配

位使金属催化剂中毒, 干扰金属类卡宾的生成。第二: 过量的脂肪胺可以取代金属叶立德中间体中的叶立德, 导致游离叶立德形成外消旋产物。而且还为强配位底物的过渡金属催化的不对称转化提供了潜在的通用策略。

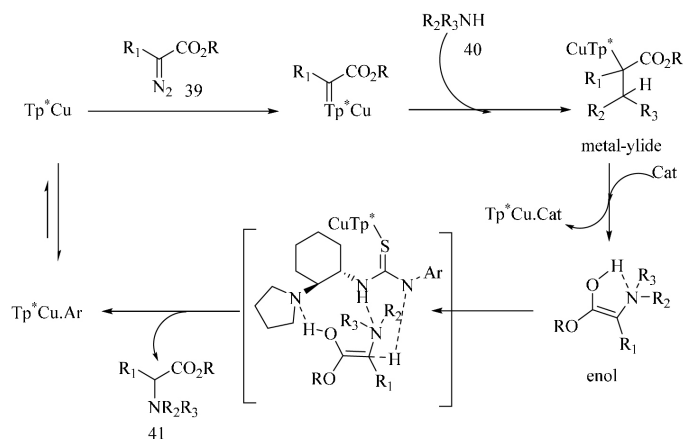


Figure 20. Catalytic cycle of asymmetric carbene insertion into aliphatic amines to construct C-N bond

图 20. 不对称卡宾插入脂肪胺构建 C-N 键的催化循环

2.2.3. 自由基反应

2023 年, 刘心元团队报道了铜/手性三齿阴离子配体催化烷基胺的立体汇聚式 N-烷基化反应, 该方法可以在温和的条件下将各种工业原料胺、含胺类药物分子以及氨可一步转化为非天然手性 α -氨基酸衍生物, 产率和对映选择性高达 99% 和 98%, 且具有优异的官能团耐受性(见图 21) [26]。

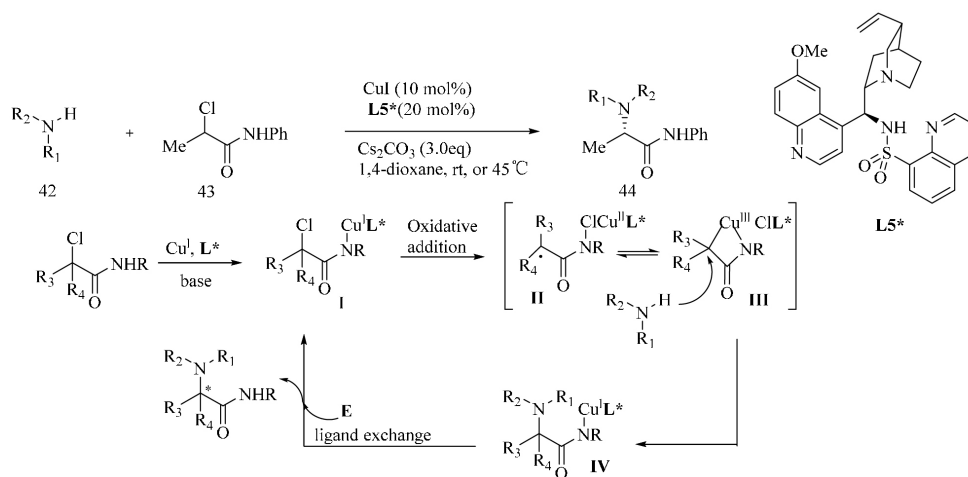


Figure 21. Reaction mechanism of N-alkylation of aliphatic amines with ammonia to synthesize α -chiral aliphatic amines

图 21. 脂肪胺与氨的 N-烷基化合成 α -手性脂肪胺的反应机理

钯和铜催化的已经成为构建不对称 C(sp²)-N 键和 C(sp³)-N 键的成熟且通用的方法, 但是钯和铜催化有根本的区别, 即配体的作用[27] [28] (见表 1)。在一些具有挑战性的反应中, 芳基氯化物和磺酸盐、活性极低的受阻烯烃、室温反应、对映选择性或区域选择性反应等依赖于带有特定配体的特定钯络合物。

而芳基碘化物和活性溴化物与反应性烯烃的反应等不需要特殊配体即可进行, 主要依赖于催化体系如预催化剂、添加剂、碱、溶剂等的组合来维持良好水平的催化剂活性并抑制或延迟催化剂失活。有趣的是钯和铜催化的 C-N 交叉偶联恰好符合上述的这种现象, 即钯适合于具有挑战性的反应, 而铜适合于挑战性小的反应。

Table 1. Roles of ancillary ligands in Pd- and Cu-catalyzed C-N cross-coupling reactions

表 1. 辅助配体在 Pd 和 Cu 催化的 C-N 交叉偶联反应中的作用

催化循环步骤	钯	铜
预活化	产生稳定的 Pd (0)物质, 保护 Pd(0)免于失活	Cu (I)在没有特殊配体的情况下是稳定的, 但需要简单的预催化剂(CuI、Cu ₂ O 等)
氧化加成	对低活性的取代基如失活的芳基溴、芳基氯、磺酸盐等是必需的。	不需要
配体交换	限制结合多于一个的 NH 亲核试剂分子, 会使催化剂中毒, 以及限制能够螯合的 NH 亲核试剂(酰胺、氨基杂环等)的多齿结合。	
还原消除	需要从 Pd 的配位壳层“推出”产物, 属于循环的限制阶段	不需要

3. 有机小分子催化 C-N 交叉偶联

不对称 C-N 交叉偶联反应中, 还有一种可以很好替代金属催化的方法, 即有机催化。在有机催化中, 通过 C-N 偶联合成手性胺的方法有还原胺化、羰基化合物 α -胺化、加氢胺化和氨基转移。其中最为广泛使用的就是不对称还原胺化和羰基化合物的不对称直接 α -胺化两大类。不对称亚胺还原需要分离的亚胺作为底物, 氢源通常来自于汉斯酯、苯并噻唑啉、硼烷和氢硅烷, 反应需要 Lewis 碱或磷酸催化剂来活化它们以得到手性仲胺。这种方法缺点是底物不稳定、难以纯化和长期储存。此外, 羰基与亲核胺的直接偶联是合成 α -氨基羰基的一种极具吸引力且更直接的策略, 因此, 在有氧条件下由手性伯胺催化的 β -酮酯的不对称 α -胺化反应便受到了广大化学家们的关注。

3.1. 构建中心手性

3.1.1. 手性磷酸催化不对称还原胺化

手性磷酸是一种 Brønsted 酸, 具有双功能催化剂的特点, 磷原子上连接的羟基可以提供质子或形成氢键的 Brønsted 酸位点, 也有可以提供孤电子对的 P=O 的碱性位点。通过调节 3,3'-位取代基的大小来调节反应的对映选择性。

1881 年, Rudolf Hantzsch 合成了一类二氢吡啶类似物汉斯酯[29] (见图 22)。直到 1989 年, Singh 和 Batra 才报道了用 HE2 不对称还原 N-芳基亚胺的第一个例子。目前, 汉斯酯作为还原剂已成为一种很受欢迎的还原剂, 它在亚胺还原反应中是一种双重活化机制。首先, 亚胺活化通过催化剂的质子化发生, 同时汉斯酯的活化发生在酸性 N-H 部分和催化剂的 Lewis 碱性位点之间的相互作用[30] [31] (见图 23)。

2005 年, Rueping 等首次报道了以 CPA 1 为催化剂, HE2 为氢化物源的亚胺不对称转移氢化反应, 以高收率和良好的对映选择性得到了给予手性胺[32]。几乎同时, List 的小组公开了仅使用 1 摩尔% CPA 2 的更有效的亚胺的有机催化不对称还原[33]。List 等人还发现, 在分子筛催化下, 以 5 mol% 的 CPA 2 为催化剂, 苯乙酮和对甲氧基苯胺可以进行 ARA 反应。保留对映选择性的氧化除去 N-对甲氧基苯基(PMP)保护基得到(S)-1-苯基乙胺, 对映选择性高达 88%。虽然只有一个 ARA 的例子, 但这打开了一扇新的大门(见图 24)。

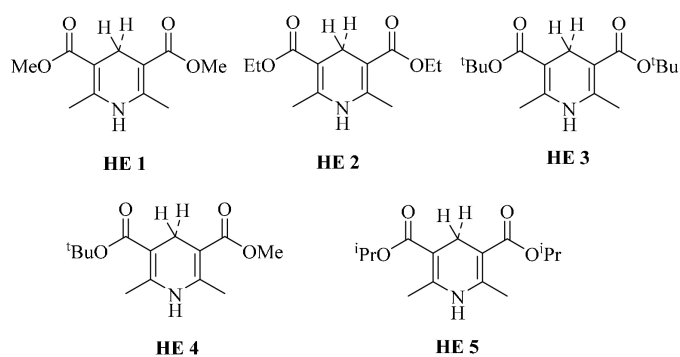


Figure 22. Common Hantzsch esters

图 22. 常见的汉斯酯类

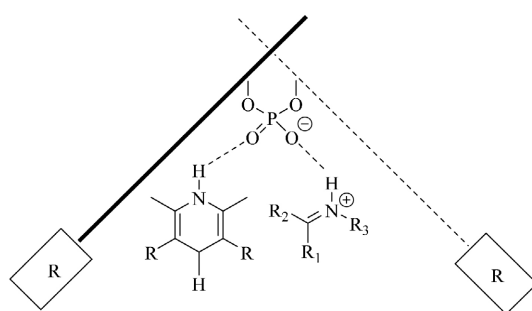
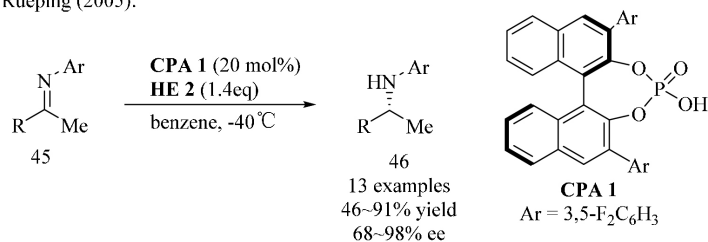


Figure 23. Transitional Hantzsch ester-mediated imine reduction

图 23. 过渡态汉斯酯介导的亚胺还原

Rueping (2005):



List (2005):

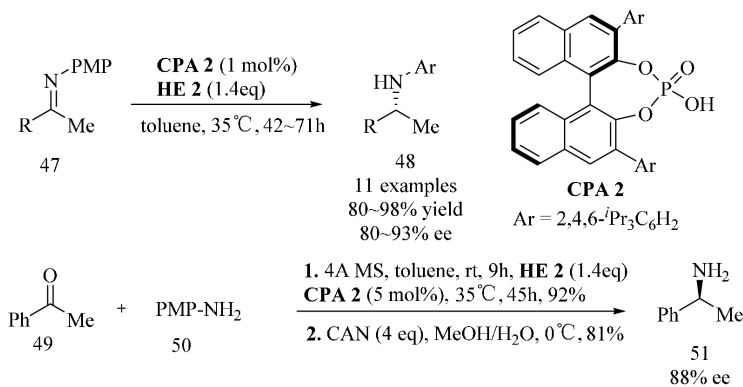


Figure 24. Asymmetric reductive hydrogenation of imines

图 24. 亚胺的不对称还原氢化

2005 年 MacMillan 等人提出了一个仿生反应, 这是第一个以 HE2 为氢供体, 手性氢键催化剂 CPA3 催化的对映选择性有机催化还原胺化反应, 产率和对映选择性高达 81% 和 94%。这种温和和操作简单的方法已经用广泛的酮与芳基和杂环胺的组合完成。值得注意的是, 烷基酮也可以用作该 ARA 中的底物, 但所得的对映选择性略低, 这表明芳族取代基和催化剂之间存在相互作用[34] (见图 25)。

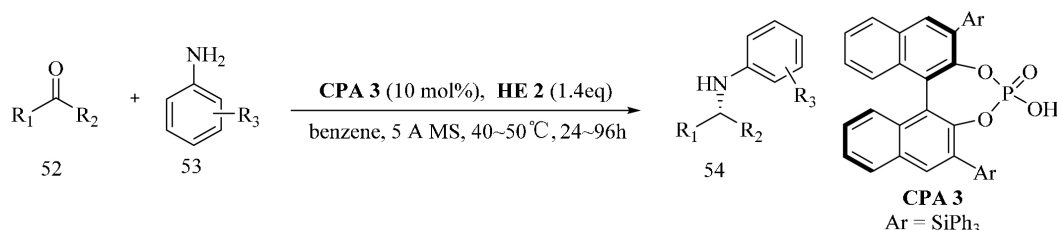


Figure 25. Asymmetric reductive amination of ketones with aromatic amines
图 25. 酮与芳香胺的不对称还原胺化

3.1.2. 手性伯胺催化

2014 年, 罗三中课题组使用 N-羟基氨基甲酸酯的 β -酮羰基的不对称催化 α -胺化[35]。该反应通过手性伯胺和铜催化剂在需氧条件下的组合来实现(见图 26)。间硝基苯甲酸添加剂对于烯胺中间体 Int 53 的形成是关键, 其通过过渡态 TS7 攻击由 N-羟基氨基甲酸酯原位产生的硝基羰基中间体。环状和非环状 β -酮羰基化合物以及各种 N-羟基氨基甲酸酯在反应中均有效, 生成产率和对映选择性高达 99% 和 99% 的胺化产物。

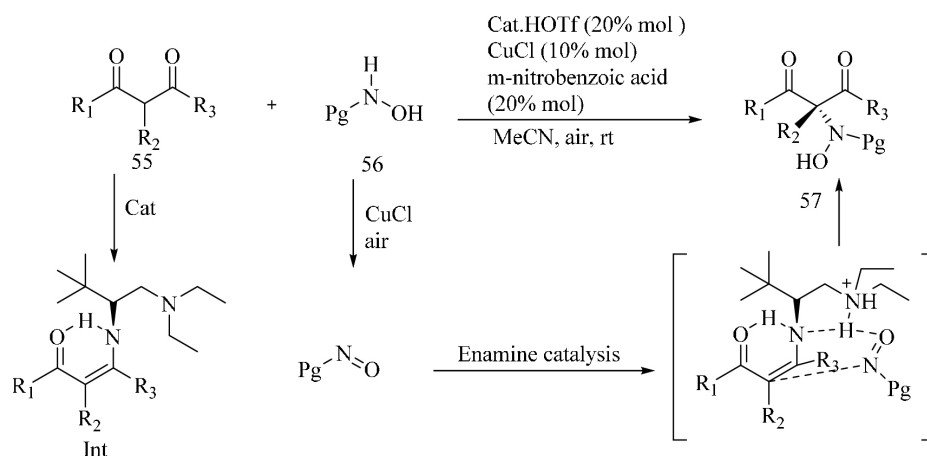


Figure 26. Enantioselective CDC-type hydroxyamination of β -ketocarboxyls
图 26. β -酮羰基的对映选择性 CDC-型羟胺化反应

3.1.3. 手性双磷酰亚胺酯催化 SN1 反应

2023 年 10 月, Benjamin List 教授课题组利用具有受限空间结构的手性双磷酰亚胺酯催化剂, 使得二级苄基碳正离子配对的手性抗衡阴离子来稳定苄基碳正离子(见图 27), 成功地实现了二级苄基碳正离子的不对称单分子亲核取代 SN1 反应, 并以优异的对映选择性实现不对称 C-N 键的成键反应[36]。该反应的关键在于仅使用弱碱性、受阻的抗衡阴离子即可延长碳正离子的寿命, 进而避免去质子化生成副产物苯乙烯。

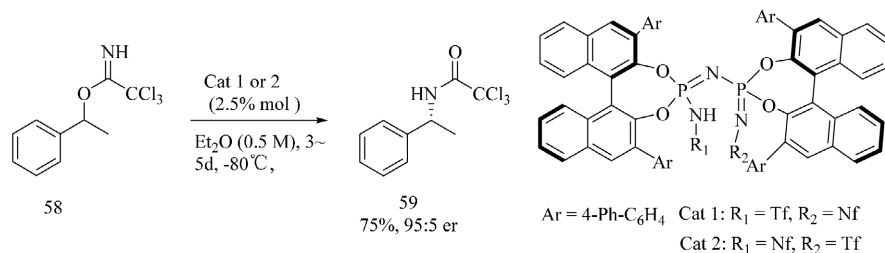


Figure 27. Bronsted acid catalyzed intramolecular C-N bond formation reaction
图 27. 布朗斯特酸催化分子内的 C-N 键形成反应

3.2. 构建轴手性

3.2.1. 手性磷酸催化

2023 年 12 月, 洪亮课题组提出了一种高效的对映选择性合成单杂芳基 N-N 阻转异构体的方法。通过手性磷酸催化不对称 Paal-Knorr 反应, 提供了一系列的 N-N 酰胺-吡咯轴向手性化合物, 具有良好的对映选择性, 并且可以实现克级合成与产物后续转化^[37] (见图 28)。

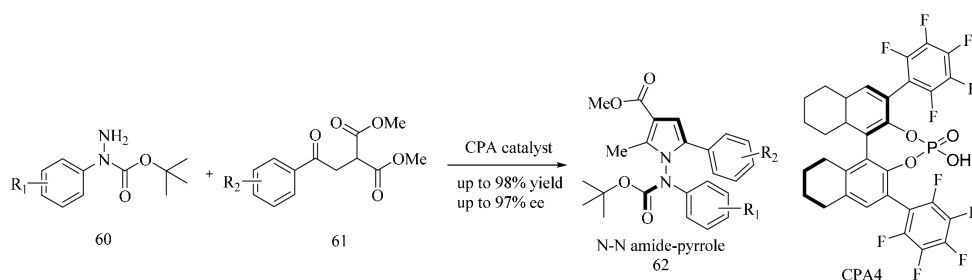


Figure 28. Synthesis of axially chiral N-N amide-pyrrole compounds
图 28. 轴手性 N-N 酰胺-吡咯化合物的合成

3.2.2. N-杂环卡宾(NHC)催化 C-N 偶联

2023 年 12 月, 鲁神赐课题组报道了一种直接催化合成 N-硝基对映异构体的方法, 通过氧化 NHC (N-杂环卡宾)催化的(3 + 3)环加成反应, 同时产生轴向手性和中心手性, 得到具有邻位中心手性或带有 2,3-二氢咪啉-4-酮部分的结构多样的 N-N 轴手性吡咯和咪唑^[38] (见图 29)。

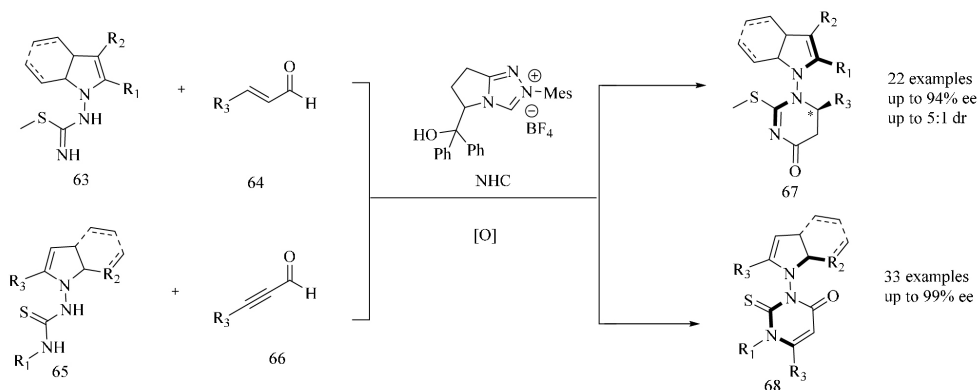


Figure 29. Construction of a novel axially chiral N-N double heterocyclic skeleton
图 29. 新型轴手性 N-N 双杂环骨架的构建

从这些代表性的例子中我们可以看到, 有机催化方法已经成为传统金属催化 ARA 的有力替代品。与过渡金属催化的 ARA 相比, 有机催化具有以下优点: 1) 反应条件温和, 环境友好; 2) 操作简单, 既不需要特殊的高压设备, 如氢气过程中经常出现的情况, 也不需要真空条件, 这是涉及金属氧化物的过程中最必要的。

4. 总结

在过去的几十年里, Buchwald-Hartwig 反应、Ullmann 型反应和有机小分子催化已经成为不对称 C-N 偶联的强大工具, 并且对制药、材料和催化领域至关重要。然而, 受制于 C-N 键本身更高的键解离能, 不对称 C-N 交叉偶联方法依然有限, 还需要开发更多的绿色方法来提高反应性和对映选择性, 如: a) 开发新的配体提高反应效率和对映选择性; b) 开发有效的分子间不对称胺化化学; c) 开发更多的有机小分子手性催化剂, 使反应条件更温和, 更环保。

参考文献

- [1] Ullmann, F. and Bielecki, J. (1901) Ueber Synthesen in der Biphenylreihe. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **34**, 2174-2185. <https://doi.org/10.1002/cber.190103402141>
- [2] Li, T., Zhou, Q., Meng, F., Cui, W., Li, Q., Zhu, J. and Cao, Y. (2023) Asymmetric Reductive Amination in Organocatalysis and Biocatalysis. *European Journal of Organic Chemistry*, **26**, e202300507. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202300507>
- [3] Altman, R.A., Hyde, A.M., Huang, X. and Buchwald, S.L. (2008) Orthogonal Pd- and Cu-Based Catalyst Systems for C- and N-Arylation of Oxindoles. *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 9613-9620. <https://doi.org/10.1021/ja803179s>
- [4] Tye, J.W., Weng, Z., Johns, A.M., Incarvito, C.D. and Hartwig, J.F. (2008) Copper Complexes of Anionic Nitrogen Ligands in the Amidation and Imidation of Aryl Halides. *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 9971-9983. <https://doi.org/10.1021/ja076668w>
- [5] Dennis, J.M., White, N.A., Liu, R.Y. and Buchwald, S.L. (2018) Breaking the Base Barrier: An Electron-Deficient Palladium Catalyst Enables the Use of a Common Soluble Base in C-N Coupling. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 4721-4725. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b01696>
- [6] Lu, C.-J., Xu, Q., Feng, J. and Liu, R.-R. (2023) The Asymmetric Buchwald-Hartwig Amination Reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202216863. <https://doi.org/10.1002/anie.202216863>
- [7] Tagashira, J., Imao, D., Yamamoto, T., Ohta, T., Furukawa, I. and Ito, Y. (2005) Optically Active Palladium-Catalyzed Asymmetric Amination of Aryl Halide. *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 2307-2314. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.06.002>
- [8] Li, H., Belyk, K.M., Yin, J., Chen, Q., Hyde, A., Ji, Y., Oliver, S., Tudge, M.T., Campeau, L.-C. and Campos, K.R. (2015) Enantioselective Synthesis of Hemiaminals via Pd-Catalyzed C-N Coupling with Chiral Bisphosphine Mono-Oxides. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 13728-13731. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b05934>
- [9] Takenaka, K., Itoh, N. and Sasai, H. (2009) Enantioselective Synthesis of C2-Symmetric Spirobilactams via Pd-Catalyzed Intramolecular Double N-Arylation. *Organic Letters*, **11**, 1483-1486. <https://doi.org/10.1021/ol900016g>
- [10] Porosa, L. and Viirre, R.D. (2009) Desymmetrization of Malonamides via an Enantioselective Intramolecular Buchwald-Hartwig Reaction. *Tetrahedron Letters*, **50**, 4170-4173. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.04.133>
- [11] LaPlante, S.R., Fader, L.D., Fandrick, K.R., Fandrick, D.R., Hucke, O., Kemper, R., Miller, S.P.F. and Edwards, P.J. (2011) Assessing Atropisomer Axial Chirality in Drug Discovery and Development. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 7005-7022. <https://doi.org/10.1021/jm200584g>
- [12] Ramírez-López, P., Ros, A., Romero-Arenas, A., Iglesias-Sigüenza, J., Fernández, R. and Lassaletta, J.M. (2016) Synthesis of IAN-Type N,N-Ligands via Dynamic Kinetic Asymmetric Buchwald-Hartwig Amination. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 12053-12056. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b07972>
- [13] Wang, X., Liu, W.-G., Liu, L.-T., Yang, X.-D., Niu, S., Tung, C.-H., Wu, L.-Z. and Cong, H. (2021) Palladium-Catalyzed Desymmetric Intermolecular C-N Coupling Enabled by a Chiral Monophosphine Ligand Derived from Anthracene Photodimer. *Organic Letters*, **23**, 5485-5490. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01839>
- [14] Rossen, K., Pye, P.J., Maliakal, A. and Volante, R.P. (1997) Kinetic Resolution of rac-4, 12-Dibromo[2.2]paracyclophane in a Palladium [2.2]PHANEPHOS Catalyzed Amination. *The Journal of Organic Chemistry*, **62**, 6462-6463.

- <https://doi.org/10.1021/jo971300a>
- [15] Kitagawa, O., Takahashi, M., Yoshikawa, M. and Taguchi, T. (2005) Efficient Synthesis of Optically Active Atropisomeric Anilides through Catalytic Asymmetric N-Arylation Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **127**, 3676-3677. <https://doi.org/10.1021/ja042216x>
- [16] Takahashi, M., Tanabe, H., Nakamura, T., Kuribara, D., Yamazaki, T. and Kitagawa, O. (2010) Atropisomeric Lactam Chemistry: Catalytic Enantioselective Synthesis, Application to Asymmetric Enolate Chemistry and Synthesis of Key Intermediates for NET Inhibitors. *Tetrahedron*, **66**, 288-296. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.10.095>
- [17] Nakazaki, A., Miyagawa, K., Miyata, N. and Nishikawa, T. (2015) Synthesis of a C-N Axially Chiral N-Arylisatin through Asymmetric Intramolecular N-Arylation. *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 4603-4606. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500593>
- [18] Zhang, P., Wang, X.-M., Xu, Q., Guo, C.-Q., Wang, P., Lu, C.-J. and Liu, R.-R. (2021) Enantioselective Synthesis of Atropisomeric Biaryls by Pd-Catalyzed Asymmetric Buchwald-Hartwig Amination. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 21718-21722. <https://doi.org/10.1002/anie.202108747>
- [19] Zhang, P., Xu, Q., Wang, X.-M., Feng, J., Lu, C.-J., Li, Y. and Liu, R.-R. (2022) Enantioselective Synthesis of N-N Bisindole Atropisomers. *Angewandte Chemie International Edition*, **61**, e202212101. <https://doi.org/10.1002/anie.202212101>
- [20] Tong, S., Li, J.-T., Liang, D.-D., Zhang, Y.-E., Feng, Q.-Y., Zhang, X., Zhu, J. and Wang, M.-X. (2020) Catalytic Enantioselective Synthesis and Switchable Chiroptical Property of Inherently Chiral Macrocycles. *Journal of the American Chemical Society*, **142**, 14432-14436. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c05369>
- [21] Zhou, L., Cheng, H.-G., Li, L., Wu, K., Hou, J., Jiao, C., Deng, S., Liu, Z., Yu, J.-Q. and Zhou, Q. (2023) Synthesis of Planar Chiral Ferrocenes via Enantioselective Remote C-H Activation. *Nature Chemistry*, **15**, 815-823. <https://doi.org/10.1038/s41557-023-01176-3>
- [22] Kainz, Q.M., Matier, C.D., Bartoszewicz, A., Zultanski, S.L., Peters, J.C. and Fu, G.C. (2016) Asymmetric Copper-Catalyzed C-N Cross-Couplings Induced by Visible Light. *Science*, **351**, 681-684. <https://doi.org/10.1126/science.aad8313>
- [23] Bartoszewicz, A., Matier, C.D. and Fu, G.C. (2019) Enantioconvergent Alkylations of Amines by Alkyl Electrophiles: Copper-Catalyzed Nucleophilic Substitutions of Racemic α -Halolactams by Indoles. *Journal of the American Chemical Society*, **141**, 14864-14869. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b07875>
- [24] Cho, H., Suematsu, H., Oyala, P.H., Peters, J.C. and Fu, G.C. (2022) Photoinduced, Copper-Catalyzed Enantioconvergent Alkylations of Anilines by Racemic Tertiary Electrophiles: Synthesis and Mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, **144**, 4550-4558. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c12749>
- [25] Li, M.-L., Yu, J.-H., Li, Y.-H., Zhu, S.-F. and Zhou, Q.-L. (2019) Highly Enantioselective Carbene Insertion into N-H Bonds of Aliphatic Amines. *Science*, **366**, 990-994. <https://doi.org/10.1126/science.aaw9939>
- [26] Chen, J.-J., Fang, J.-H., Du, X.-Y., Zhang, J.-Y., Bian, J.-Q., Wang, F.-L., Luan, C., Liu, W.-L., Liu, J.-R., Dong, X.-Y., Li, Z.-L., Gu, Q.-S., Dong, Z. and Liu, X.-Y. (2023) Enantioconvergent Cu-Catalyzed N-Alkylation of Aliphatic Amines. *Nature*, **618**, 294-300. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05950-8>
- [27] Beletskaya, I.P. and Averin, A.D. (2021) Metal-Catalyzed Reactions for the C(sp²)-N Bond Formation: Achievements of Recent Years. *Russian Chemical Reviews*, **90**, Article No. 1359. <https://doi.org/10.1070/RCR4999>
- [28] Beletskaya, I.P. and Cheprakov, A.V. (2012) The Complementary Competitors: Palladium and Copper in C-N Cross-Coupling Reactions. *Organometallics*, **31**, 7753-7808. <https://doi.org/10.1021/om300683c>
- [29] Hantzsch, A. (1881) Condensationsprodukte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **14**, 1637-1638. <https://doi.org/10.1002/cber.18810140214>
- [30] Simón, L. and Goodman, J.M. (2008) Theoretical Study of the Mechanism of Hantzsch Ester Hydrogenation of Imines Catalyzed by Chiral BINOL-Phosphoric Acids. *Journal of the American Chemical Society*, **130**, 8741-8747. <https://doi.org/10.1021/ja800793t>
- [31] Marcelli, T., Hammar, P. and Himo, F. (2008) Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Transfer Hydrogenation of Imines: A Density Functional Theory Study of Reaction Mechanism and the Origins of Enantioselectivity. *Chemistry—A European Journal*, **14**, 8562-8571. <https://doi.org/10.1002/chem.200800890>
- [32] Rueping, M., Sugiono, E., Azap, C., Theissmann, T. and Bolte, M. (2005) Enantioselective Brønsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation: Organocatalytic Reduction of Imines. *Organic Letters*, **7**, 3781-3783. <https://doi.org/10.1021/ol0515964>
- [33] List, S.B. (2005) A Powerful Brønsted Acid Catalyst for the Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines. *Angewandte Chemie*, **44**, 7424-7427. <https://doi.org/10.1002/anie.200503062>
- [34] Storer, R.I., Carrera, D.E., Ni, Y. and MacMillan, D.W.C. (2006) Enantioselective Organocatalytic Reductive Amina-

- tion. *Journal of the American Chemical Society*, **128**, 84-86. <https://doi.org/10.1021/ja057222n>
- [35] Xu, C., Zhang, L. and Luo, S. (2014) Merging Aerobic Oxidation and Enamine Catalysis in the Asymmetric α -Amination of β -Ketocarboxyls Using N-Hydroxycarbamates as Nitrogen Sources. *Angewandte Chemie International Edition*, **53**, 4149-4153. <https://doi.org/10.1002/anie.201400776>
- [36] Singh, V.K., Zhu, C., De, C.K., Leutzsch, M., Baldinelli, L., Mitra, R., Bistoni, G. and List, B. (2023) Taming Secondary Benzylic Cations in Catalytic Asymmetric SN1 Reactions. *Science*, **382**, 325-329. <https://doi.org/10.1126/science.adj7007>
- [37] Wei, Y., Sun, F., Li, G., Xu, S., Zhang, M. and Hong, L. (2023) Enantioselective Synthesis of N-N Amide-Pyrrole Atropisomers via Paal-Knorr Reaction. *Organic Letters*. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03280>
- [38] Wang, S.-J., Wang, X., Xin, X., Zhang, S., Yang, H., Wong, M.W. and Lu, S. (2024) Organocatalytic Diastereo- and Atroposelective Construction of N-N Axially Chiral Pyrroles and Indoles. *Nature Communications*, **15**, Article No. 518. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-44743-z>