中国科学: 化学 2025 年 第 55 卷 第 2 期: 370 ~ 383
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

手性酰胺导向基在不对称碳氢活化反应中的应用

陈文坤, 汪君*

中山大学化学学院, 广州 510006
*通讯作者, E-mail: wangjun23@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2024-10-18; 接受日期: 2024-12-13; 网络版发表日期: 2025-01-10
国家重点研发计划(编号: 2022YFA1504303)和广东省高等学校功能分子工程基础研究卓越中心资助项目

摘要 手性导向基策略是实现过渡金属催化不对称碳氢活化反应的有效途径. 其优点是手性原料简单易得, 操作简单易行, 可避免使用手性催化剂, 且手性产物的纯化也较为方便. 本综述总结了手性酰胺导向基辅助的不对称碳氢活化反应的研究进展. 根据手性酰胺导向基在反应过程中是否发生自动移除, 可分为非自移除型和自移除型. 本文将分别介绍他们在不对称碳氢活化反应中的应用, 并对相关反应机理进行探讨. 最后对该领域的发展进行总结和展望.

关键词 不对称碳氢活化, 过渡金属催化, 手性酰胺导向基

1 引言

导向基策略是实现位置选择性惰性碳氢键活化的有效手段[1~4]. 其通过导向基与过渡金属的配位作用, 促使环金属中间体高效生成, 从而实现特定位点碳氢键的活化[5~8]. 自1993年Murai课题组[9]实现了高收率的、基于导向基策略的碳氢活化反应以来, 导向基策略得到了蓬勃发展. 其中, 酰胺导向基占据着十分重要的地位[2]. 特别是酰胺骨架的易修饰性为适配各类过渡金属催化剂提供了丰富的可能性, 如单齿酰胺导向基可协助过渡金属在碳氢活化过程中形成五元环金属中间体, 而双齿酰胺导向基可与过渡金属形成五并五或六并五环金属中间体.

鉴于不对称碳氢键活化可以高效构建手性产物[10~20], 如果将导向基变成手性导向基, 则有可能实现不对称碳氢键活化. 近年来手性酰胺导向基辅助的不对称碳氢活化取得了很多进展, 并在多样化导向和移除模式上出现了多种创新(图1). 因此, 撰写一篇综述展示该领域的研究进展应该对该领域的进一步研究有所裨益. 本文将以酰胺导向基在反应过程中是否发生自动移除, 分类介绍他们的作用模式和反应特点, 并总结所实现的催化反应. 最后, 将对该领域存在的不足和未来的发展趋势进行探讨和展望.

2 非自移除手性酰胺导向基

非自移除手性酰胺导向基指的是导向基在辅助金属催化剂实现不对称碳氢活化反应之后, 保留在产物中. 如拟将其转化或脱除, 则需额外的操作步骤. 它根据配位数不同可分为单齿手性酰胺导向基和双齿手性酰胺导向基, 下面将分别讨论.

引用格式: Chen W, Wang J. The application of chiral amide directing group in asymmetric C–H activation. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 370–383, doi: 10.1360/SSC-2024-0245

© 2025 《中国科学》杂志社

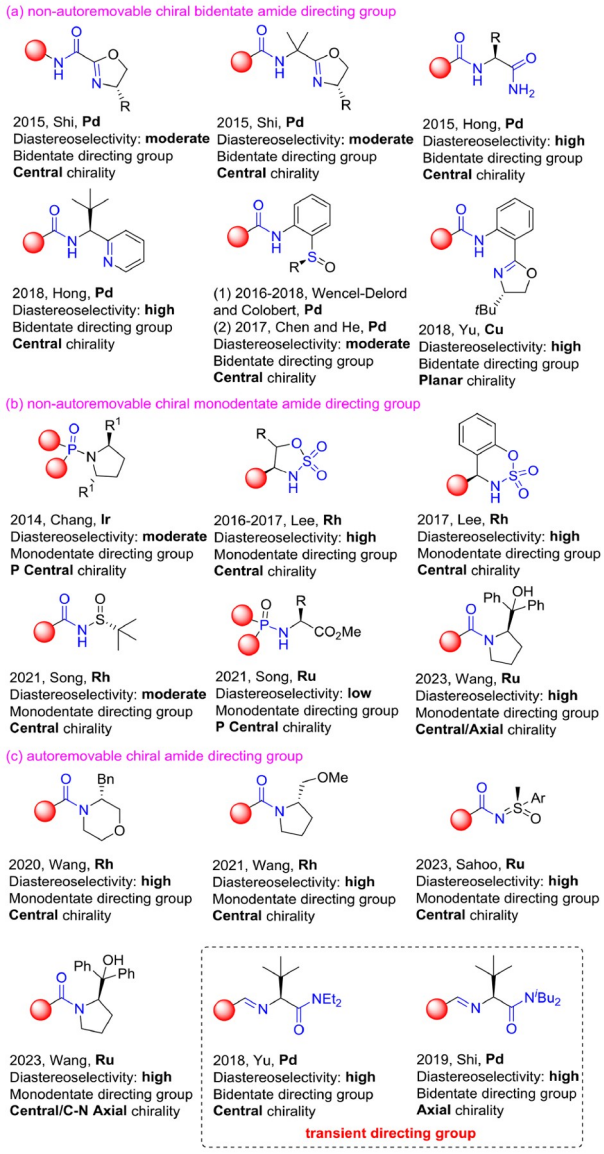


图 1　(网络版彩图)不对称碳氢活化中的手性酰胺导向基

Figure 1　(Color online) Chiral amide directing groups in asymmetric C–H activation.

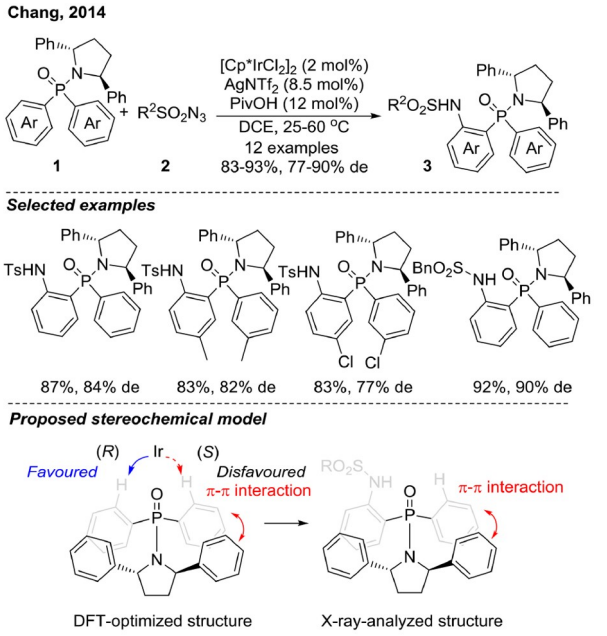


图 2　(网络版彩图)基于膦氧导向的手性膦酰胺导向基在Ir催化C(sp^2)–H酰胺化反应中的应用

Figure 2　(Color online) The application of chiral phosphoramide directing group by P=O in Ir-catalyzed C(sp^2)–H amidation.

2.1　单齿手性酰胺导向基

2.1.1　不对称碳氢活化反应

2014年，Chang课题组[21]报道了一类手性膦酰胺导向基，通过其中的膦氧导向，实现了Cp*Ir^{III}催化二芳基膦酰胺**1**与苯磺酰叠氮**2**的不对称碳氢酰胺化反应, 生成具有磷手性中心的芳基膦酰胺产物**3** (图2). 研究结果表明，具有*C*2对称的手性吡咯烷骨架的膦酰胺底物**1**在诱导不对称C–H酰胺化反应中表现出最好的手性诱导效果, 非对映体过量值最高可达90%. 产物单晶结构表明，与磷相连的芳环与手性胺上的芳环存在明显的π-π相互作用. 基于此，结合对底物的密度泛函理论(DFT)结构优化, 认为手性膦酰胺底物在与铱形成环铱中间体的过程中，两个芳环由于手性导向基的存在而化学环境不同. π-π相互作用使得反应更倾向于生成(*R*)-构型的产物.

膦酰胺不仅可以通过膦氧导向来实现碳氢活化, 还可通过膦氮导向. 2021年，宋毛平课题组[22]报道了一例在微波条件下, 膦氮导向的Cymene Ru^{II}催化的手性二芳基膦酰胺**4**与炔烃**5**的C–H烯基化反应，以中等收率(44%~61%)得到烯基化的膦酰胺产物**6** (图3). 但其非对映选择性不佳(1:1.1~1:1.3 dr).

2023年，汪君课题组[23]基于廉价易得的(*R*)-二苯基(吡咯烷-2-基)甲醇发展了一种手性酰胺导向基，可成功应用于多种钌催化的不对称碳氢活化. 在反应模式上，针对不同的反应类型，导向基可实现不同形式的转化或移除. 而在非自移除的模式中，也能实现对含不同手性元素化合物的手性控制.

例如，该类手性酰胺导向基能实现CymeneRu^{II}催

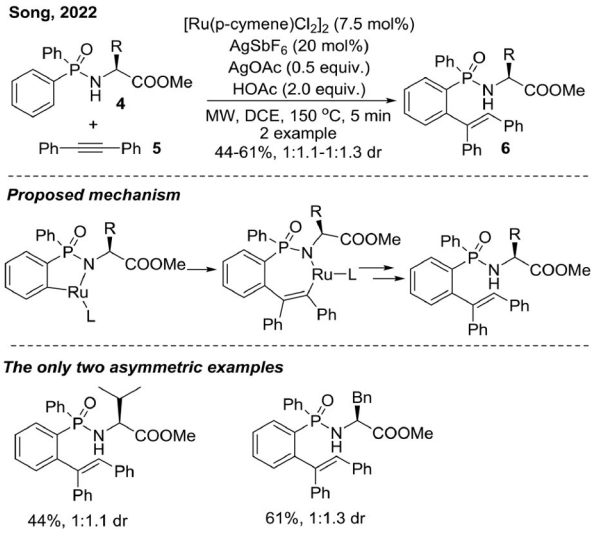


图 3 基于膦氮导向的手性膦酰胺导向基在Ru催化炔烃的芳氢化反应中的应用

Figure 3 The application of chiral phosphoramide directing group by P–N in Ru-catalyzed hydroarylation of alkynes.

化芳基酰胺化合物**7**与降冰片烯类化合物**8**的芳氢化反应，以优异的收率和高的非对映选择性(71%~98%, >20:1 dr)获得产物**9** (图4). 通过该反应, 可简便实现神经活性分子的高效合成(图4).

另外, 手性芳基酰胺**7**和外消旋的炔丙醇**10**可发生不对称碳氢S_N2'取代反应, 实现动力学拆分, 以优异的收率和高非对映选择性(46%~50%, >20:1 dr)得到轴手性联烯产物**11**和高光学纯的炔醇化合物**10** (图5).

2.1.2 碳氢活化反应串联不对称环化反应

碳氢活化串联不对称环化反应指的是手性酰胺导向基首先协助过渡金属催化碳氢活化反应，但该步骤不涉及产物手性的构建. 接着发生串联环化反应，通过手性导向基的手性诱导, 对产物实现手性控制(图6).

2016年，Lee课题组[24]报道了以手性环磺胺酯作为导向基，Cp*Rh催化酰胺**12**与缺电子烯烃类化合物**13**的双碳氢烯基化反应，伴随着串联手性底物诱导的不对称分子内迈克尔加成环化反应的发生，生成高官能团化的手性稠环内磺酰胺产物**14** (24%~96%，90%~99% de) (图7). 该反应的手性控制发生在迈克尔加成环化步骤.

2017年，Lee课题组[25]在其前有研究工作基础上, 尝试优化所发展的手性环磺胺酯导向基. 他们发现引

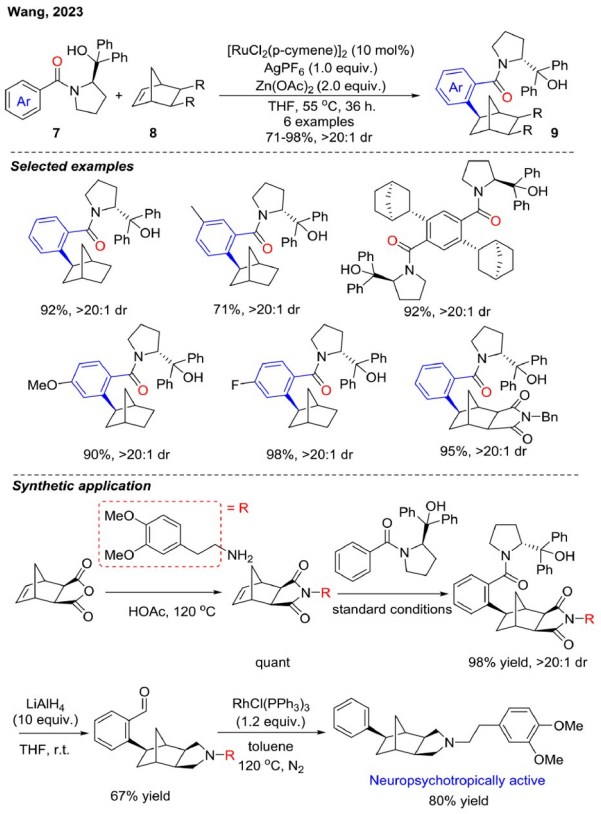


图 4 (网络版彩图)手性酰胺导向基在Ru催化烯烃芳氢化反应中的应用

Figure 4 (Color online) The application of chiral amide directing group in Ru-catalyzed hydroarylation reaction of alkenes.

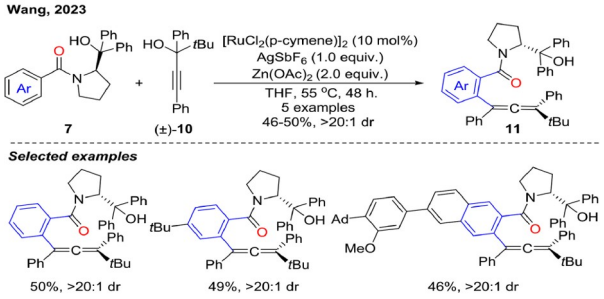


图 5 (网络版彩图)手性酰胺导向基在Ru催化炔丙醇S_N2'取代反应中的应用

Figure 5 (Color online) The application of chiral amide directing group in Ru-catalyzed S_N2' substitution of propargylic alcohols.

入酯基可以有效避免生成双烯基化产物，而只得到单烯基化产物. 伴随底物诱导的不对称分子内迈克尔加成环化反应的发生，可高非对映选择性地生成稠环产物**16** (15%~98%, 90%~99.9% de) (图8).

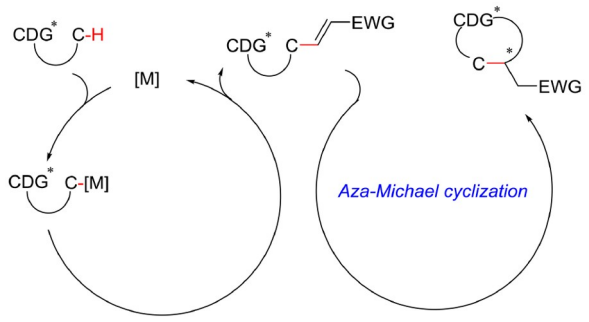


图 6　(网络版彩图)碳氢活化串联不对称环化反应机理图

Figure 6　(Color online) The mechanism for the C–H activation/asymmetric cyclization.

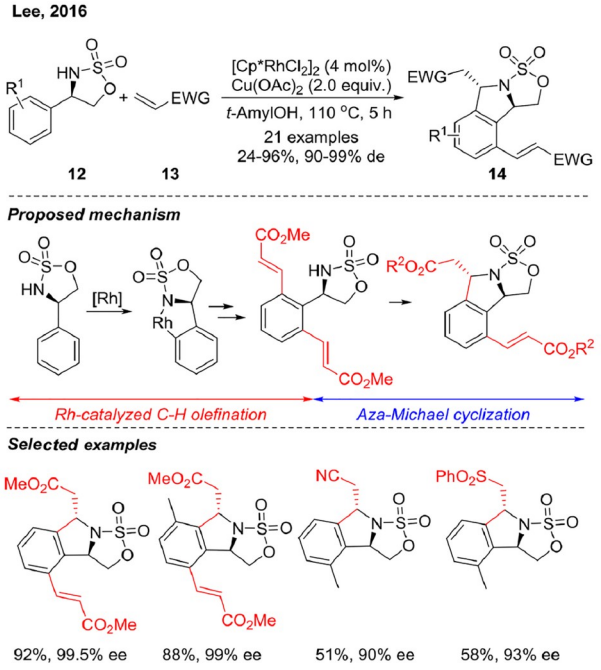


图 7　(网络版彩图)手性环磺胺酯导向基在Rh催化串联C(sp^2)–H烯基化/迈克尔加成反应中的应用

Figure 7　(Color online) The application of chiral cyclic sufamidate directing group in Rh-catalyzed cascade C(sp^2)–H alkenylation/Michael addition.

2018年, Lee课题组[26]进一步将五元手性环磺胺酯导向基拓展到手性苯并六元环磺胺酯, 并系统探究了其在串联C–H烯基化/分子内氮杂迈克尔环化反应中的应用. 研究发现, 当使用该类手性导向基时, 能以中等到良好收率和高非对映选择性(64%~98%, 3.4:1~30:1 dr)得到一系列稠环化合物**18** (图9).

2021年, 宋毛平课题组[27]发展了一类单齿*N*-亚磺基酰胺导向基, 并应用于Cp*Rh催化芳基酰胺**19**与缺

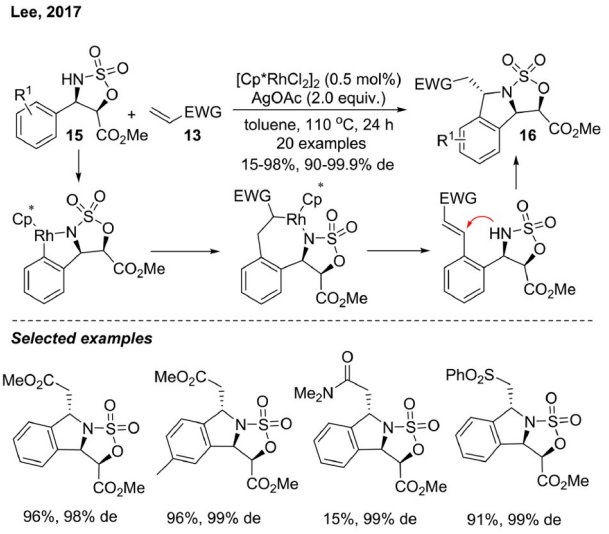


图 8　(网络版彩图)手性环磺胺酯导向基在Rh催化串联C(sp^2)–H烯基化/迈克尔加成反应中的应用

Figure 8　(Color online) The application of chiral cyclic sufamidate directing group in Rh-catalyzed cascade C(sp^2)–H alkenylation/Michael addition.

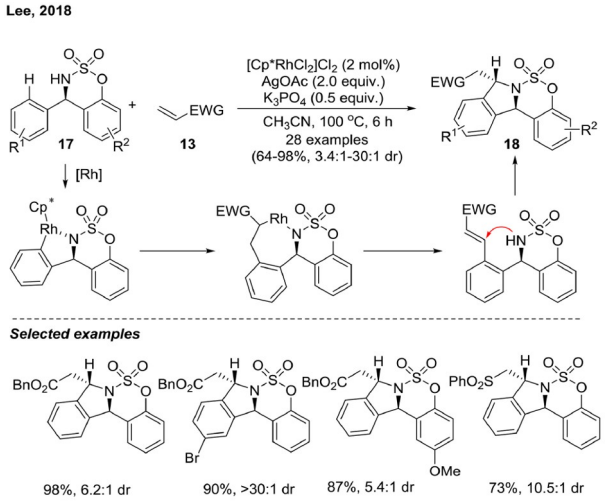


图 9　(网络版彩图)手性苯并环磺胺酯导向基在Rh催化串联C(sp^2)–H烯基化/迈克尔加成反应中的应用

Figure 9　(Color online) The application of chiral cyclic benzosufamidate directing group in Rh-catalyzed cascade C(sp^2)–H alkenylation/Michael addition.

电子烯烃类化合物**13**的碳氢烯基化串联氮杂迈克尔反应, 高效构建异吲哚啉-1-酮产物**20** (图10). 反应虽然能以中等到良好的收率(19%~82%收率)得到一系列异吲哚啉-1-酮化合物**20**, 但非对映选择性较低(1:2.8~1:5.5 dr). 为解释(*R*)-构型底物**19**在反应中更有利于生成

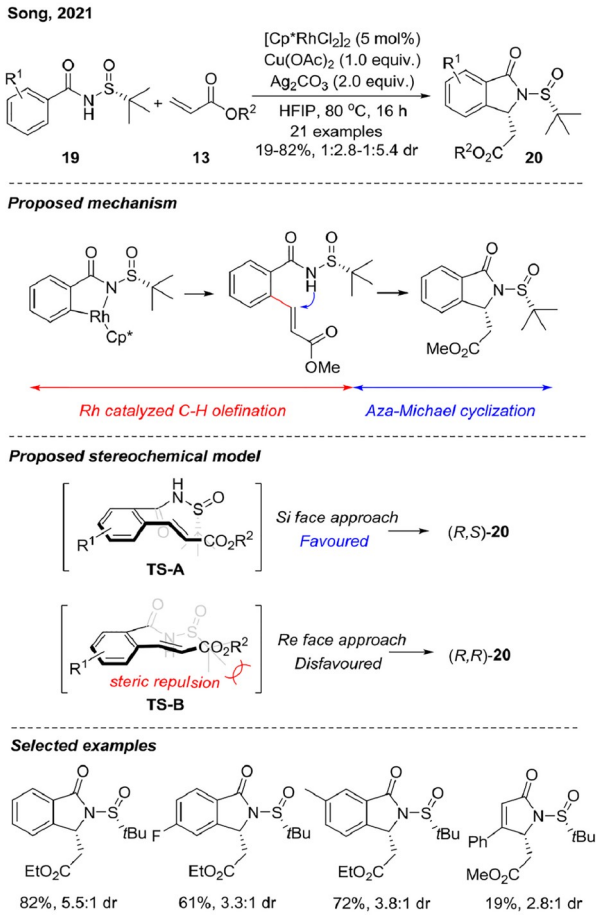


图 10 (网络版彩图)手性*N*-亚磺基酰胺导向基在Rh催化串联的C(sp^2)–H烯基化/迈克尔加成反应中的应用

Figure 10 (Color online) The application of chiral *N*-sulfinyl amide directing group in Rh-catalyzed cascade C(sp^2)–H alkenylation/Michael addition.

(*R*,*S*)-而非(*R*,*R*)-构型的产物**20**, 他们提出, 在迈克尔环化反应中, 酰胺氮原子如果从Re面进攻丙烯酸酯β位, 叔丁基亚磺酰基和烯基上的酯基存在较大的位阻排斥作用, 不利于(*R*,*R*)-**20**的生成; 相反, 当从Si进攻时, 则不存在明显的位阻作用, 故主要生成产物为(*R*,*S*)-**20**.

2.2 双齿手性酰胺导向基

2015年, 施章杰课题组[28]发展了一种手性酰胺噁唑啉双齿导向基. 它可通过廉价易得的氨基酸衍生得到, 并且在反应结束后可通过水解移除. 在Pd催化C(sp^3)–H活化的芳基化反应中(图11), 以该手性酰胺噁唑啉为导向基, 可以高非对映选择性和较好的收率合成一系列芳基化产物**23** (50%~66%收率, 88:12~90:10 dr). 值得注意的是, 添加特戊酸钠对反应的非对映选择性有明显的影响. 这可能是在协同金属去质子过程中, 手性噁唑啉和特戊酸根间存在手性接力作用, 进而提高手性诱导效果.

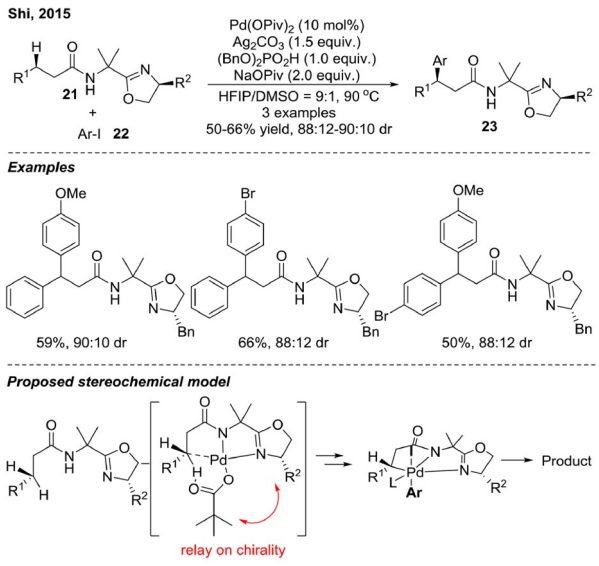


图 11 (网络版彩图)手性酰胺噁唑啉**21**在Pd催化C(sp^3)–H芳基化反应中的应用

Figure 11 (Color online) The application of chiral amide-oxazoline **21** in Pd-catalyzed C(sp^3)–H arylation.

同年, 史炳锋课题组[29]报道了另一类手性酰胺噁唑啉双齿导向基(图12). 手性酰胺**24**与碘代芳烃**22**反应, 以良好的收率和中等的非对映选择性(60%~72%收率, 1.4:1~1.5:1 dr)获得了C(sp^3)–H芳基化产物**25**.

2018年, 余金权课题组[30]报道了以手性双齿酰胺噁唑啉为导向基, 当量Cu介导的二茂铁不对称C(sp^2)–H硫醚化反应(图13). 该反应以中等的收率(36%~50%)和高非对映选择性(>20:1 dr)生成具有面手性的硫醚化产物**28**. 对于优异的手性控制效果, 他们提出了可能的解释: 在碳氢键活化过程中, 当酰胺噁唑啉与H_a同侧时, 噁唑啉中的*t*Bu基团与二茂铁间存在明显的位阻效应, 不利于实现C–H_a活化; 相反, 当手性导向基中的酰胺噁唑啉处于H_b同侧时, *t*Bu基团处于二茂铁的上方, 不存在位阻效应, 则能顺利实现碳氢活化, 进而以高非对映选择性生成目标产物**28**.

结构多样的天然氨基酸分子作为一种廉价易得的手性源, 为设计与合成多样化的手性导向基提供了重要基础. 2015年, Hong课题组[31]基于手性异亮氨酰胺

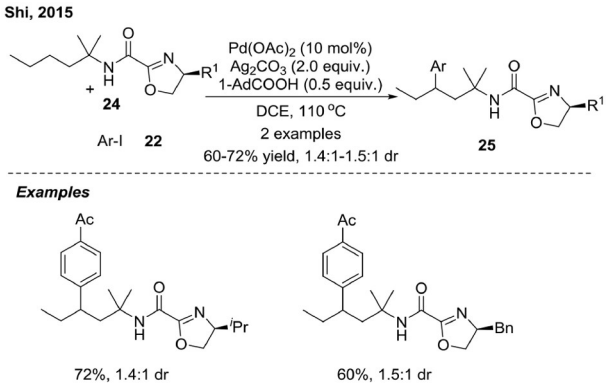


图 12　手性酰胺噁唑啉**24**在Pd催化C(sp^3)–H芳基化反应中的应用

Figure 12　The application of chiral amide-oxazoline **24** in Pd-catalyzed C(sp^3)–H arylation.

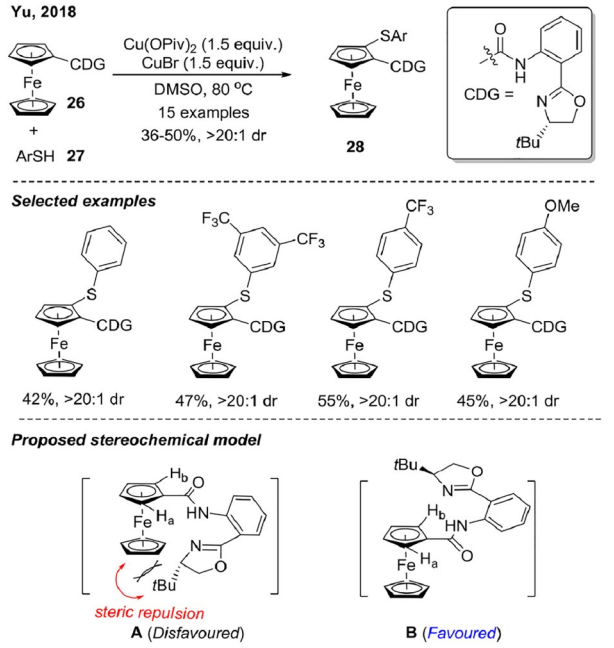


图 13　(网络版彩图)手性酰胺噁唑啉导向基在Cu催化C(sp^2)–H硫醚化反应中的应用

Figure 13　(Color online) The application of chiral amide-oxazoline directing group in Cu-mediated C(sp^2)–H thiolation.

合成了一类双齿二酰胺导向基，并应用于环丙烷**29**的不对称碳氢芳基化反应，以中等至良好的收率和高非对映选择性(28%~78%, 3.4:1~71.5:1 dr)得到芳基化环丙烷产物**30** (图14). 为解释反应的高立体选择性, 他们提出了两种中间体模型. 对于Pd活化C–H_a而生成的中间体**TS-B**，碘代芳烃**22**由于同时受到导向基中R基团

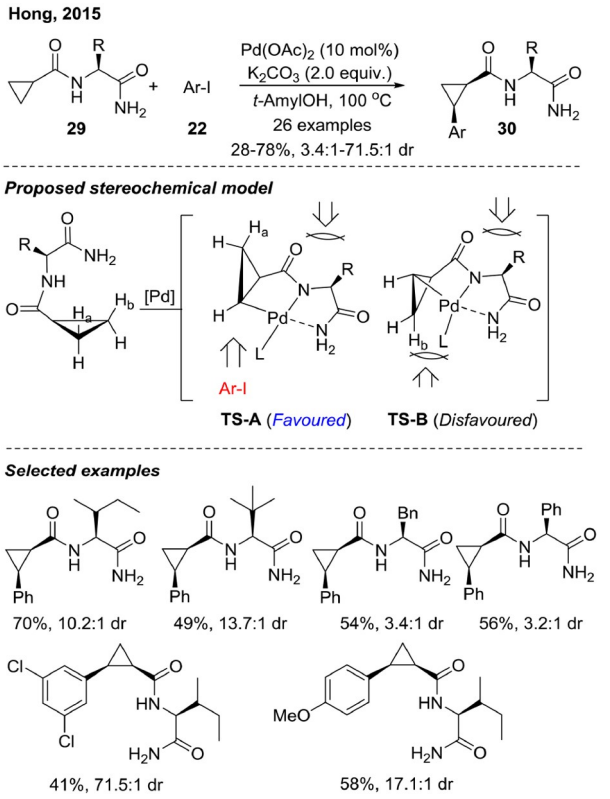


图 14　(网络版彩图)手性二酰胺导向基在Pd催化C(sp^3)–H芳基化反应中的应用

Figure 14　(Color online) The application of chiral diamide directing group in Pd-catalyzed C(sp^3)–H arylation.

和底物环丙烷**29**中亚甲基的空间位阻影响，无法有效靠近Pd并发生氧化加成. 而对于Pd活化C–H_b生成的中间体**TS-A**，碘代芳烃**22**从远离手性导向基的一侧接近Pd中心时不会受到位阻排斥作用，可有效发生氧化加成, 进而得到产物.

2018年，Hong课题组[32]基于前述的异亮氨酰胺衍生的手性双齿二酰胺导向基，发展了一种以手性2,2-二甲基-1-(吡啶-2-基)-1-丙胺合成的新型双齿酰胺吡啶导向基，并用于Pd催化的分子内不对称C(sp^3)–H烷氧化反应中(图15). 最终以中等至良好的收率和高非对映选择性(54%~76%, 11:1~39:1 dr)得到了一系列手性呋喃化合物**32**. 相较于前有的手性双齿二酰胺导向基，该双齿酰胺吡啶导向基表现出更好的稳定性，从而提高了反应活性. 针对反应的高非对映选择性，他们提出, 在形成八面体Pd^{IV}碳氢活化中间体时, 当过渡态中氧原子处于八面体下方时，由于配体L与导向基中的*t*Bu基团存在明显的位阻效应，过渡态能量较高.

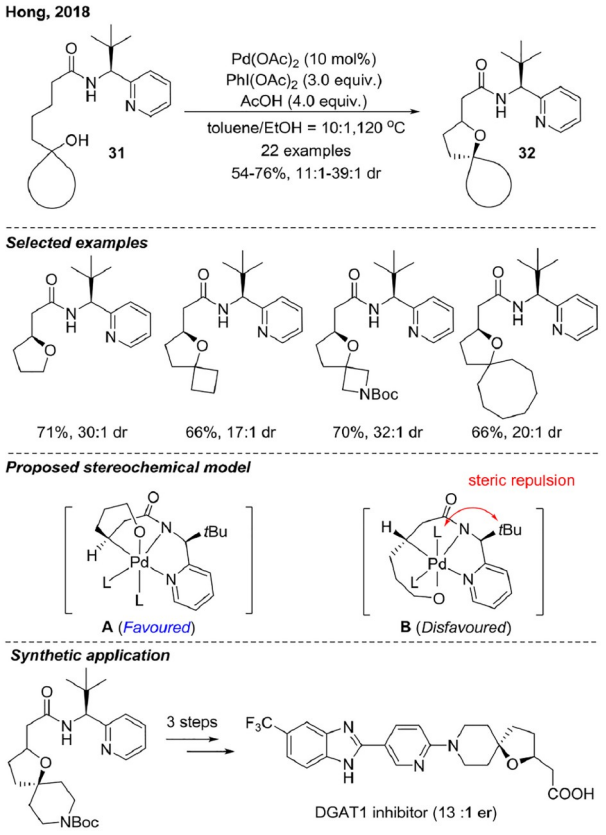


图 15 (网络版彩图)手性酰胺吡啶导向基在Pd催化分子内C(sp^3)–H烷氧化反应中的应用

Figure 15 (Color online) The application of chiral amide-pyridine directing group in Pd-catalyzed intramolecular C(sp^3)–H alkoxylation.

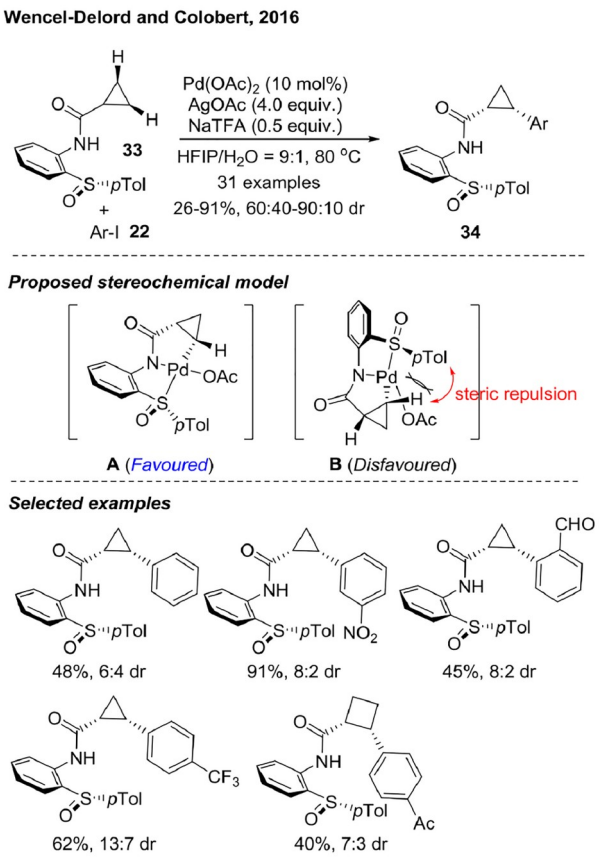


图 16 (网络版彩图)手性酰胺亚砜导向基在Pd催化C(sp^3)–H芳基化反应中的应用

Figure 16 (Color online) The application of chiral amide-sulfoxide directing group in Pd-catalyzed C(sp^3)–H arylation.

而当底物中的氧原子处于八面体过渡态上方时，配体L与导向基中的*t*Bu基团不存在位阻效应，可顺利反应得到目标产物**32**. 从相关产物出发，通过三步合成，即可获得DGAT1抑制剂.

2016年，Wencel-Delord和Colobert课题组[33]基于前有的对手性亚砜导向基的研究基础，发展了一种新型的双齿酰胺亚砜导向基，并应用于环丙烷的不对称碳氢芳基化反应中(图16). 实验结果表明，虽然能以中等至良好的收率(26%~91%)得到芳基化环丙烷产物**34**，但是体系的非对映选择性普遍较低(6:4~9:1 dr). 他们提出了中间体模型，合理解释了优势构型产物的生成. 过渡金属Pd活化碳氢键可能形成两种构型的中间体，对于中间体**B**而言，由于Pd所连碳上的氢与手性亚砜基团间存在明显的位阻效应，不利于该中间体的形成，而中间体**A**则不存在这一情况，故主要得到芳基化产物**34**.

2017年，陈弓和何刚课题组[34]报道了双齿酰胺亚砜导向基辅助的Pd催化C(sp^3)–H芳基化反应. 该研究主要涉及使用邻位有取代基团的芳基碘化物**22**，并发现该类双齿酰胺亚砜导向基相较于传统的双齿导向基能大幅度提高反应活性(图17). 当使用手性酰胺亚砜作为导向基时，可以良好的收率获得目标产物，但非对映选择中等(3:1 dr).

同年，Wencel-Delord和Colobert课题组[35]报道了以手性双齿酰胺亚砜导向基辅助的Pd催化手性酰胺**35**和芳基碘代物**22**的不对称C(sp^3)–H芳基化反应(图18)，以中等至高的收率和中等的非对映选择性(6:4~9:1 dr)获得产物**36**. 利用该方法，可高效合成具有杀虫活性的分子.

2018年，Wencel-Delord和Colobert课题组[36]尝试

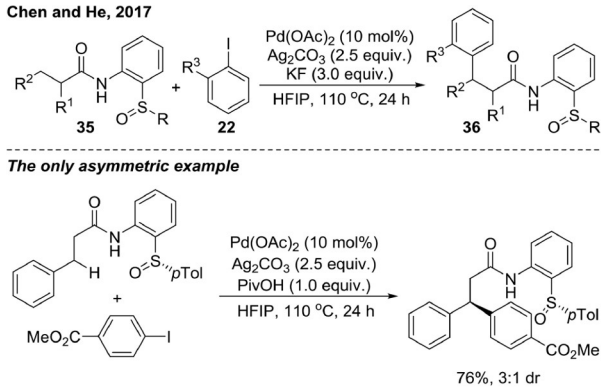


图 17　酰胺亚砜导向基在Pd催化C(sp^3)–H芳基化反应中的应用

Figure 17　The application of amide-sulfoxide directing group in Pd-catalyzed C(sp^3)–H arylation.

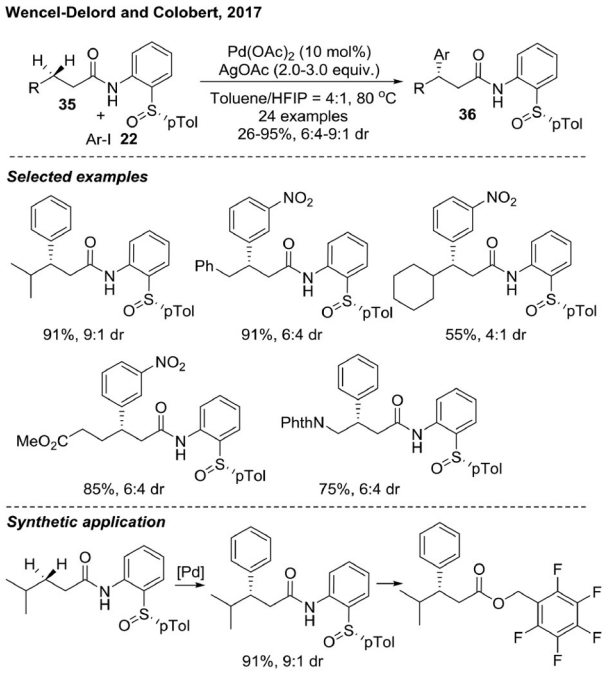


图 18　手性酰胺亚砜导向基在Pd催化C(sp^3)–H芳基化反应中的应用

Figure 18　The application of chiral amide-sulfoxide directing group in Pd-catalyzed C(sp^3)–H arylation.

将手性双齿酰胺亚砜导向基应用于钯催化环丙烷的不对称碳氢烯基化与烷基化反应(图19). 虽然能以优异的收率得到目标产物**37**和**39**, 但是手性导向基并未能在反应过程中起到良好的手性控制作用. 该反应可作为不对称合成天然产物hoshinolactam和grenadamide的关键步骤.

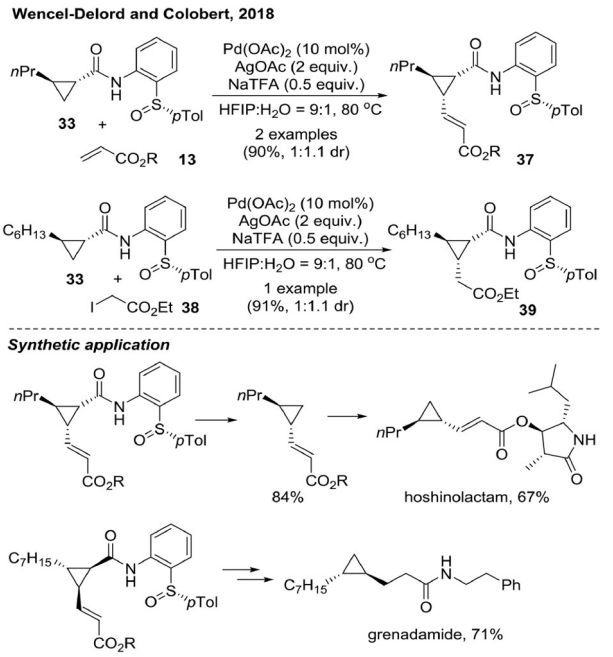


图 19　手性酰胺亚砜导向基在Pd催化C(sp^3)–H烯基化与烷基化反应中的应用

Figure 19　The application of chiral amide-sulfoxide directing group in Pd-catalyzed C(sp^3)–H alkenylation and alkylation.

3　自移除手性酰胺导向基

3.1　单齿手性酰胺导向基

自移除手性酰胺导向基区别于传统的手性酰胺导向基, 它在协助过渡金属实现不对称碳氢活化的同时, 在反应过程中自动离去, 克服了传统导向基有待进一步移除的不足, 可实现特定目标分子的高效构建, 提升合成的步骤经济性(图20).

2020年, 汪君课题组[37]实现了手性酰胺导向基辅助的、手性联萘CpRh^{III}催化的芳基C(sp^2)–H对醛**41**的不对称加成/环化反应(图21). 该反应在手性酰胺导向C(sp^2)–H对醛羰基加成后, 串联内酯化反应, 手性胺离去, 得到3-取代手性苯酞**42**. 该反应存在手性匹配现象, (*R*)-构型的手性酰胺底物与(*R*)-构型的催化剂可以相互匹配, 以良好的收率和高对映选择性得到目标产物**42**. 而(*R*)-构型底物与(*S*)-构型的催化剂则手性不匹配, 反应收率和对映选择性均大幅降低.

2021年, 汪君课题组[38]报道了一例自移除手性酰胺导向基辅助的、非手性Cp*Rh^{III}催化的不对称芳基C(sp^2)–H对亚胺**44**的加成反应, 成功构建了一系列手

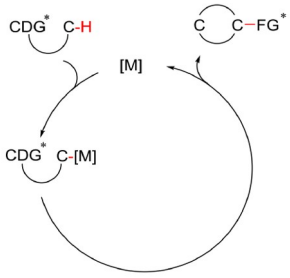


图 20 (网络版彩图)自移除手性酰胺导向基作用机理图

Figure 20 (Color online) The mechanism for chiral autoremovalbe amide directing group.

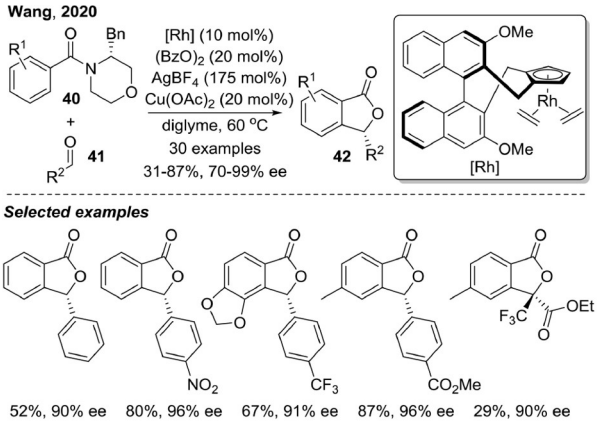


图 21 手性自移除酰胺导向基在Rh催化不对称C(sp^2)–H对醛/酮加成反应中的应用

Figure 21 The application of chiral autoremovable amide directing group in Rh-catalyzed asymmetric addition of C(sp^2)–H bond to aldehydes and ketones.

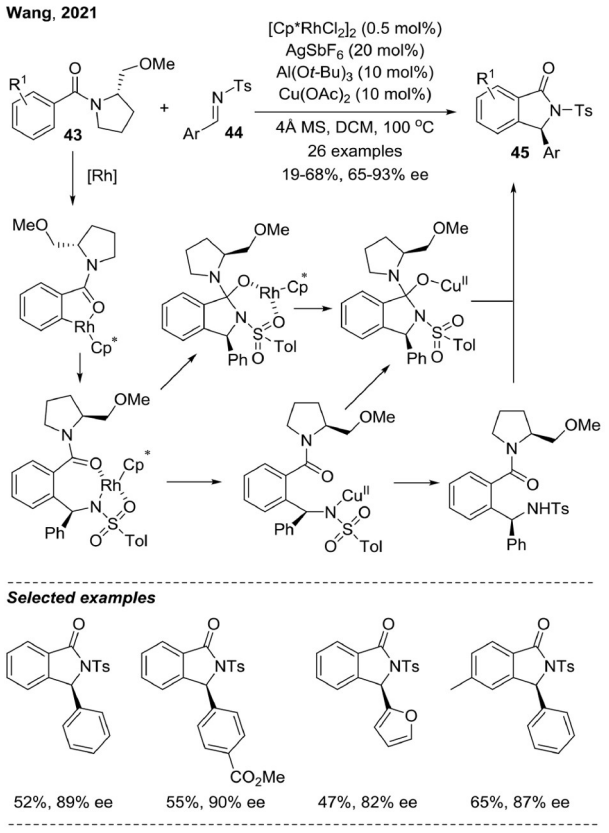


图 22 手性自移除酰胺导向基在Rh催化C(sp^2)–H对亚胺加成反应中的应用

Figure 22 The application of chiral autoremovable amide directing group in Rh-catalyzed asymmetric addition of C(sp^2)–H bond to imines.

性异吲哚啉酮产物**45** (图22). 该反应是在碳氢键对亚胺的不对称加成后, 串联内酰胺化反应, 伴随着手性胺的脱落, 生成异吲哚啉酮**45**. 反应收率中等, 产物的ee值较好.

2023年, Sahoo课题组[39]报道了一种自移除单齿亚砜亚胺导向基协助的、CymeneRu^{II}催化的不对称双碳氢活化反应. 通过手性导向基的辅助, 底物首先发生分子内的不对称芳基C(sp^2)–H烷基化反应, 以高非对映选择得到手性苯并二氢呋喃. 紧接着, 在同一导向基的辅助下, 发生第二次碳氢活化, 并与炔**5**发生环化, 以中等至良好的收率(58%~91%)得到手性稠环化合物**47** (图23). 机理研究表明, 手性导向基在不对称烷基化反应阶段, 仅实现目标产物的手性控制, 不涉及导向基的自移除. 在与炔烃**5**的环化反应中, 不涉及手性控制, 但可通过七元环钌中间体的还原消除, 实现手性导向基的自移除.

2023年, 汪君课题组[23]报道的基于(*R*)-二苯基(吡咯烷-2-基)甲醇的手性酰胺导向基除了可作为非自移除导向基外, 还可作为自移除导向基, 用于高效构建多类手性产物. 手性二氢异香豆素广泛存在于天然产物结构中, 而采用过渡金属催化碳氢活化策略构建二氢异香豆素的研究较少, 且主要集中于外消旋体的制备[40~43]. 汪君课题组[23]使用该类手性酰胺导向基, 实现了CymeneRu^{II}催化芳基酰胺化合物**7**与芳基乙烯**48**的芳氧化反应. 反应过程中, 导向基自动脱落, 以良好的手性控制及中等至良好的收率(22%~74% 收率, 76%~96% ee)获得手性二氢异香豆素**49** (图24). 为了展示该合成方法的合成应用价值, 他们基于该反应, 经两步即可简洁高效地合成天然产物6,8-二羟基-3-苯基-异色-1-酮(montroumarin). 对于自移除的机理, 他们

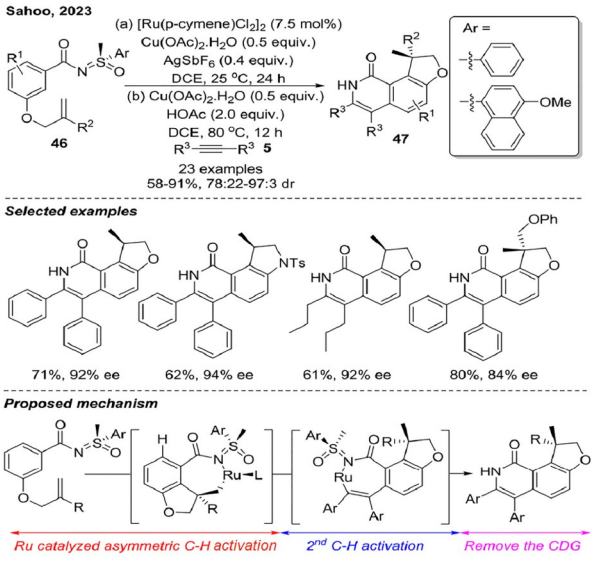


图 23　(网络版彩图)手性自移除亚砜亚胺导向基在Ru催化烯烃的芳氢化反应中的应用

Figure 23　(Color online) The application of chiral autoremovable sulfoximine directing group in Ru-catalyzed hydroarylation of alkenes.

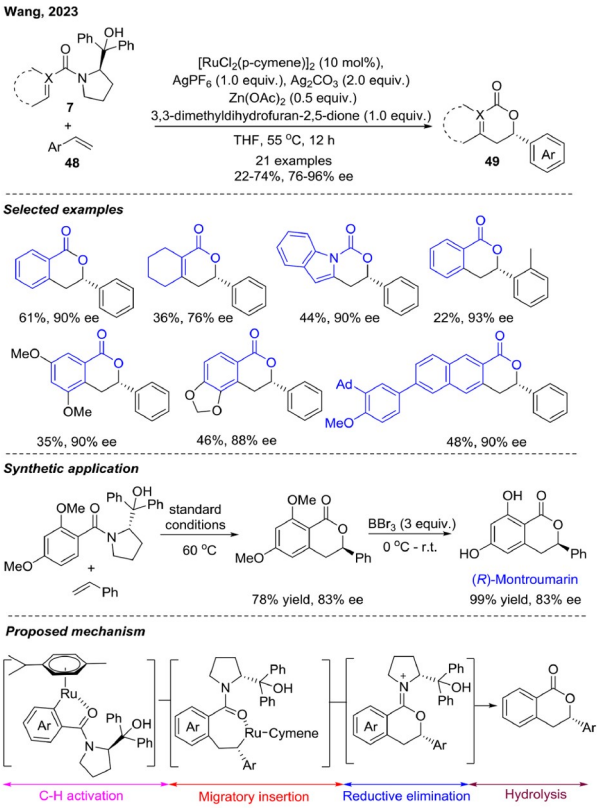


图 24　(网络版彩图)手性自移除酰胺导向基在Ru催化烯烃的芳氧化反应中的应用

Figure 24　(Color online) The application of chiral autoremovable amide directing group in Ru-catalyzed oxyarylation of olefins.

认为酰胺底物**7**与CymeneRu^{II}通过芳基C(sp^2)–H活化形成环钌中间体, 之后发生烯烃**48**迁移插入, 生成七元环钌中间体. 伴随着环钌中间体的还原消除, 得到亚胺正离子中间体. 经水解, 手性胺掉落, 便得到手性二氢异香豆素**49**.

当将该手性酰胺辅助的钌催化反应体系应用于潜轴手性的马来酰亚胺**50**, 可以良好的手性控制和中等的收率(42%~61%收率, 80%~92% ee)得到具有C–N轴手性的异香豆素产物**51** (图25). 在反应机理上, 与上述的酰胺**7**与芳基乙烯**48**的反应相似, 即CymeneRu^{II}催化芳基C(sp^2)–H活化, 马来酰亚胺分子迁移插入, 随着环钌中间体的还原消除, 得到亚胺中间体, 通过水解得到二氢异香豆素产物. 在碳酸银的氧化作用下, 产物进一步发生脱氢反应, 得到具有C–N轴手性的异香豆素产物**51**.

将上述手性酰胺导向基应用于钌催化芳基C(sp^2)–H对醛、酮的加成反应, 可高效地实现手性控制, 以中等至良好的收率得到手性苯酞产物**42** (31%~90%, 70%~99% ee) (图26). 机理研究表明, 钌在手性酰胺导向基辅助下, 发生芳基C(sp^2)–H活化生成五元环钌中间

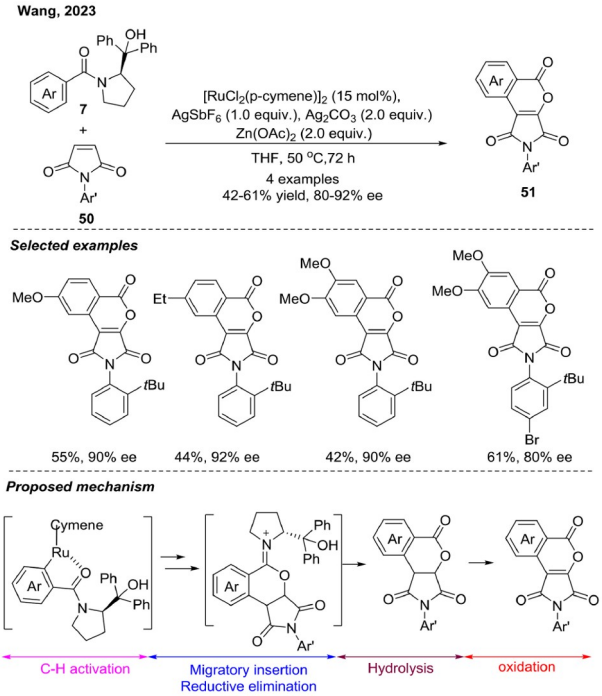


图 25　(网络版彩图)手性自移除酰胺导向基在Ru催化芳氧化/氧化反应中的应用

Figure 25　(Color online) The application of chiral autoremovable amide directing group in Ru-catalyzed oxyarylation/oxidation.

体, 醛、酮底物**41**迁移插入后, 发生内酯化生成手性苯酞化合物**42**. 值得注意的是, 该反应体系不但适用于芳香醛, 还适用于前述铑催化体系所不能适用的脂肪醛, 大大增强了该反应体系的应用性. 例如, 以此反应为关键步骤, 可简洁实现炭球菌素(concentricolide)、红葱酚(eleutherol)和胞孢子酮E (cytosporone E)等多种天然产物和生物活性分子的全合成.

手性芳基酰胺**7**与外消旋的仲炔醇**10**可发生不对称芳氢化/环化反应, 以中等至良好的收率(32%~72%)得到手性异色满化合物**52** (50%~97% ee) (图27). 值得注意的是, 与图5所示的手性芳基酰胺**7**与叔炔醇反应不同, 酰胺C(sp^2)–H的碳优先与靠近羟基的炔碳反应. 因此, 炔反应物的位阻控制着反应的区域选择性.

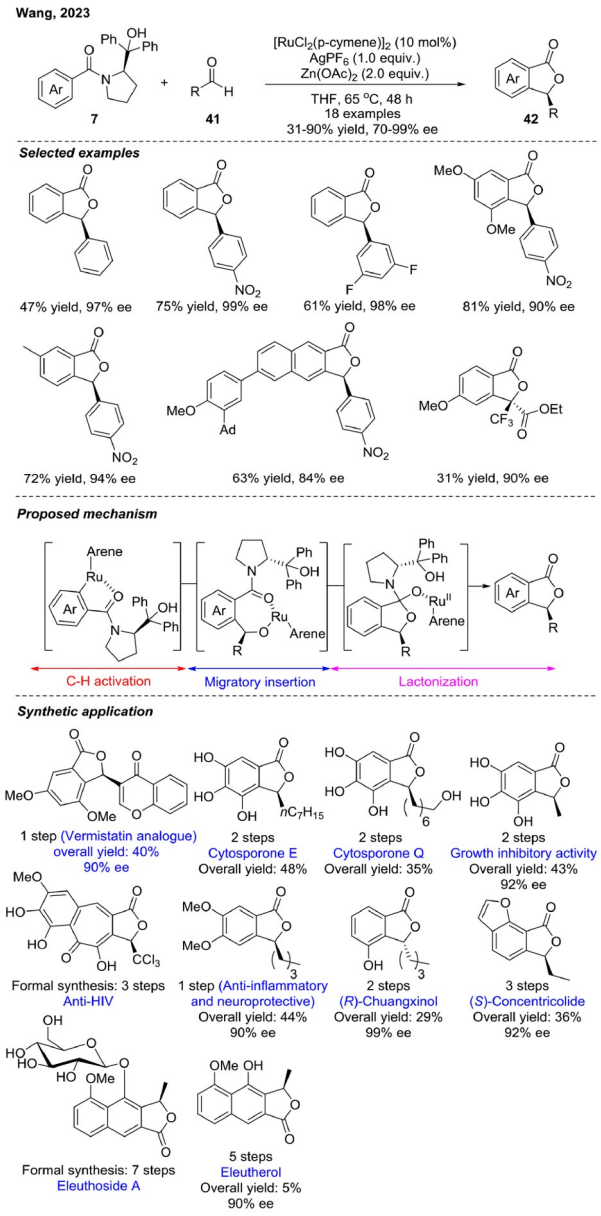


图 26 (网络版彩图)手性自移除酰胺导向基在Ru催化芳基C(sp^2)–H对醛/酮加成反应中的应用

Figure 26 (Color online) The application of chiral autoremovable amide directing group in Ru-catalyzed aryl C(sp^2)–H addition to aldehydes and ketones.

3.2 双齿手性酰胺导向基

与传统的通过共价键连接生成手性酰胺导向基相比, 基于瞬态导向策略, 通过原位生成可协助过渡金属催化碳氢键活化的双齿手性亚胺酰胺导向基具有很大的优势(图28). 它可避免额外的步骤对导向基进行安装和脱除. 但目前报道的例子仅局限于醛类底物.

2018年, 余金权课题组[44]以手性氨基酰胺**TCA1**与醛类底物**53**原位生成双齿亚胺酰胺手性导向基, 实现了钯催化的邻烷基芳香醛苄位C(sp^3)–H的不对称氟

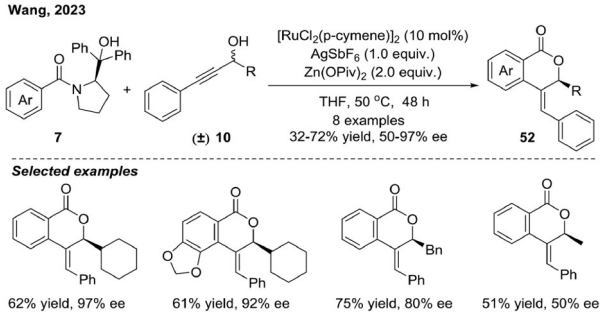


图 27 手性自移除酰胺导向基在Ru催化炔丙醇芳氢化/内酯化反应中的应用

Figure 27 The application of autoremovable chiral amide directing group in Ru-catalyzed hydroarylation/lactonization of propargylic alcohols.

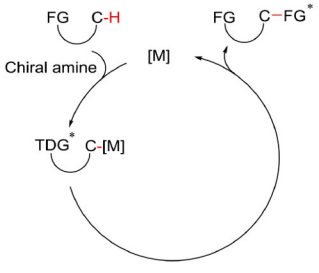


图 28 (网络版彩图)手性瞬态酰胺导向基作用机理图

Figure 28 (Color online) The mechanism for chiral transient amide directing group.

代反应(图29). 当使用氨基酸作为瞬态导向基生成试剂时, 无法获得产物**55**. 他们认为, 与手性氨基酸形成的瞬态导向基相比, 由氨基酰胺生成的瞬态导向基团更有利于阳离子Pd^{IV}中间体的形成, 从而促进C–F键的还原消除. 同时, 大位阻的手性氨基酰胺更有利于对反应的手性控制.

2019年, 史炳锋课题组[45]利用大位阻氨基酰胺**TCA2**与醛类底物**56**原位生成双齿亚胺酰胺手性导向基, 实现了芳基C(sp^2)–H烯基化反应, 并以优异的收率和对映选择性高效制备了一系列轴手性化合物**57** (图30). 机理研究表明, 亚胺酰胺导向基与金属钯生成六并五元环钯金属中间体, 同时控制了产物的轴手性. 伴随着烯烃分子的迁移插入、还原消除和手性胺的解离, 便得到高光学纯的烯基化产物**57**.

4　总结与展望

近年来, 手性酰胺导向基辅助的过渡金属催化不对称碳氢活化研究取得了可喜进展. 已报道的手性酰胺导向基结构多样, 性能高效, 可实现多种不对称碳氢活化反应, 如芳基化、烯基化、胺基化、芳氢化、芳氧化、氟代等. 同时, 可实现多种手性元素的构建, 包括中心手性(季碳、叔碳中心与杂原子P中心手性)、轴手性(C–C、C–N和联烯轴手性)和二茂铁面手性. 该策略被应用于多种手性天然产物、生物活性分子的合成以及药物分子的后期修饰, 大幅提高了相关合成的步骤经济性, 体现出极大的应用价值.

目前, 手性酰胺导向基的研究主要局限于铑、钌和钯等贵金属催化剂, 发展适用于廉价过渡金属如钴、锰和镍等催化的手性酰胺导向基及相关反应将是今后的重要研究方向. 另外, 在现有研究工作中, 不对称碳氢活化的反应位点较为单一. 对于芳香酰胺, 反应发生在导向基邻位C(sp^2)–H上, 而对于脂肪酰胺底物, 则发生在易于形成五元环金属中间体的β-碳. 如何利用手性酰胺导向基策略实现芳香化合物的间位和对位的C(sp^2)–H键活化, 以及脂肪酰胺中烷基链更远端的C(sp^3)–H键活化, 仍有待进一步探索. 最后, 对于可自移除的酰胺导向基, 虽然它较传统的酰胺导向基具有很大的优点, 即它可在反应后自动脱除, 但目前成功的案例还不多, 应是该领域的另一重要研究方向.

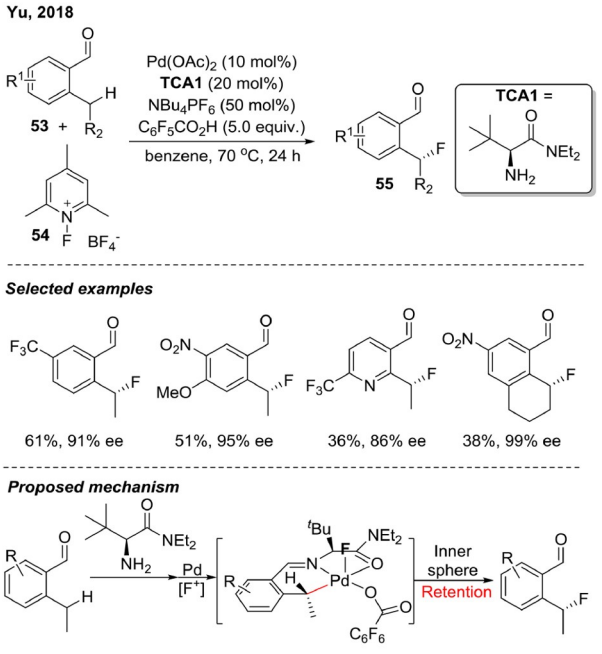


图 29　(网络版彩图)手性瞬态酰胺导向基在Pd催化C(sp^3)–H氟代反应中的应用

Figure 29　(Color online) The application of chiral transient amide directing group in Pd-catalyzed C(sp^3)–H fluorination.

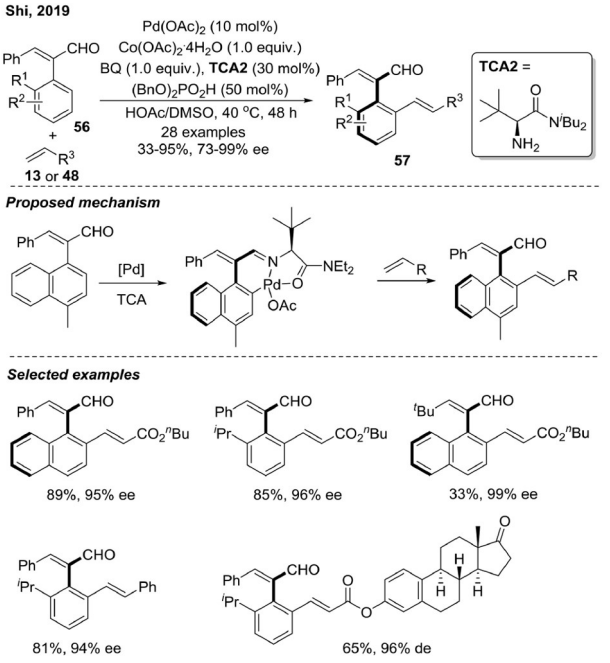


图 30　手性瞬态酰胺导向基在Pd催化C(sp^2)–H烯基化反应中的应用

Figure 30　The application of chiral transient amide directing group in Pd-catalyzed C(sp^2)–H alkenylation.

参考文献

1 Chen Z, Wang B, Zhang J, Yu W, Liu Z, Zhang Y. *Org Chem Front*, 2015, 2: 1107–1295
2 Sambiagio C, Schönbauer D, Blieck R, Dao-Huy T, Pototschnig G, Schaaf P, Wiesinger T, Zia MF, Wencel-Delord J, Besset T, Maes BUW, Schnürch M. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 6603–6743
3 Rej S, Ano Y, Chatani N. *Chem Rev*, 2020, 120: 1788–1887
4 Jeon J, Lee C, Park I, Hong S. *Chem Record*, 2021, 21: 3613–3627
5 Ros A, Fernández R, Lassaletta JM. *Chem Soc Rev*, 2014, 43: 3229–3243
6 Pulis AP, Procter DJ. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 9842–9860
7 Yang Y, Li K, Cheng Y, Wan D, Li M, You J. *Chem Commun*, 2016, 52: 2872–2884
8 Zhu RY, Farmer ME, Chen YQ, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 10578–10599
9 Murai S, Kakiuchi F, Sekine S, Tanaka Y, Kamatani A, Sonoda M, Chatani N. *Nature*, 1993, 366: 529–531
10 Newton CG, Wang SG, Oliveira CC, Cramer N. *Chem Rev*, 2017, 117: 8908–8976
11 Saint-Denis TG, Zhu RY, Chen G, Wu QF, Yu JQ. *Science*, 2018, 359: eaao4798
12 Liao G, Zhou T, Yao QJ, Shi BF. *Chem Commun*, 2019, 55: 8514–8523
13 Loup J, Dhawa U, Pesciaioli F, Wencel-Delord J, Ackermann L. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 12803–12818
14 Wang Q, Gu Q, You SL. *Acta Chim Sin*, 2019, 77: 690–704
15 Woźniak Ł, Cramer N. *Trends Chem*, 2019, 1: 471–484
16 Liu B, Romine AM, Rubel CZ, Engle KM, Shi BF. *Chem Rev*, 2021, 121: 14957–15074
17 Zhang Q, Wu LS, Shi BF. *Chem*, 2022, 8: 384–413
18 Liang H, Wang J. *Chem Eur J*, 2023, 29: e202202461
19 Liu CX, Yin SY, Zhao F, Yang H, Feng Z, Gu Q, You SL. *Chem Rev*, 2023, 123: 10079–10134
20 Han Y, Shi B. *Acta Chim Sin*, 2023, 81: 1522–1540
21 Gwon D, Lee D, Kim J, Park S, Chang S. *Chem Eur J*, 2014, 20: 12421–12425
22 Li XH, Gong JF, Song MP. *Chem An Asian J*, 2022, 17: e202101158
23 Chen W, Jiang J, Wang J. *Angew Chem Int Ed*, 2024, 63: e202316741
24 Son SM, Seo YJ, Lee HK. *Chem Commun*, 2016, 52: 4286–4289
25 Achary R, Jung IA, Son SM, Lee HK. *J Org Chem*, 2017, 82: 7223–7233
26 Achary R, Jung IA, Lee HK. *J Org Chem*, 2018, 83: 3864–3878
27 Li XH, Gong JF, Song MP. *Org Biomol Chem*, 2021, 19: 5876–5887
28 Chen K, Li ZW, Shen PX, Zhao HW, Shi ZJ. *Chem Eur J*, 2015, 21: 7389–7393
29 Ling PX, Fang SL, Yin XS, Chen K, Sun BZ, Shi BF. *Chem Eur J*, 2015, 21: 17503–17507
30 Kong WJ, Shao Q, Li MH, Zhou ZL, Xu H, Dai HX, Yu JQ. *Organometallics*, 2018, 37: 2832–2836
31 Kim J, Sim M, Kim N, Hong S. *Chem Sci*, 2015, 6: 3611–3616
32 Kim Y, Kim ST, Kang D, Sohn T, Jang E, Baik MH, Hong S. *Chem Sci*, 2018, 9: 1473–1480
33 Jerhaoui S, Chahdoura F, Rose C, Djukic JP, Wencel-Delord J, Colobert F. *Chem Eur J*, 2016, 22: 17397–17406
34 Mu D, Gao F, Chen G, He G. *ACS Catal*, 2017, 7: 1880–1885
35 Jerhaoui S, Djukic JP, Wencel-Delord J, Colobert F. *Chem Eur J*, 2017, 23: 15594–15600
36 Jerhaoui S, Poutrel P, Djukic JP, Wencel-Delord J, Colobert F. *Org Chem Front*, 2018, 5: 409–414
37 Chen W, Li J, Xie H, Wang J. *Org Lett*, 2020, 22: 3586–3590
38 Cai X, Chen W, Nie R, Wang J. *Chem Eur J*, 2021, 27: 16611–16615
39 Sau S, Mukherjee K, Kondalarao K, Gandon V, Sahoo AK. *Org Lett*, 2023, 25: 7667–7672
40 Cheng G, Li TJ, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 10950–10953
41 Nguyen TT, Grigorjeva L, Daugulis O. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 1688–1691
42 Sun Y, Zhang G. *Chin J Chem*, 2018, 36: 708–711

43　Xu S, Takamatsu K, Hirano K, Miura M. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 11797–11801
44　Park H, Verma P, Hong K, Yu JQ. *Nat Chem*, 2018, 10: 755–762
45　Song H, Li Y, Yao QJ, Jin L, Liu L, Liu YH, Shi BF. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 6576–6580

The application of chiral amide directing group in asymmetric C–H activation

Wenkun Chen, Jun Wang*

School of Chemistry, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China
**Corresponding author (email: wangjun23@mail.sysu.edu.cn)*

Abstract: The chiral directing group strategy is an effective way to achieve transition metal-catalyzed asymmetric C–H activation reactions. The advantages include the good availability of chiral reagents, easy operation, avoidance of chiral catalysts, and easy purification of chiral products. This review summarizes the research progress of asymmetric C–H activation reactions assisted by chiral amide directing groups that can be classified into non-self-removing and self-removing types according to whether they undergo automatic removal during the reaction. In this review, their applications in asymmetric C–H activation will be introduced respectively, and the related reaction mechanisms will be discussed. Finally, the development of the field will be summarized and prospected.

Keywords: asymmetric C–H activation, transition metal-catalyzed, chiral amide directing group

doi: 10.1360/SSC-2024-0245