碳氮键为手性轴的轴手性化合物的不对称合成

李兆杰, 俞寿云*

南京大学化学化工学院, 生命分析化学国家重点实验室 南京 210023

*通讯作者, E-mail: yushouyun@nju.edu.cn

收稿日期: 2019-12-28; 接受日期: 2020-02-13; 网络版发表日期: 2020-04-22

国家自然科学基金重点项目(编号: 21732003)资助

摘要 以碳氮(C-N)键为手性轴的轴手性化合物在不对称催化和药物开发研究领域有着广阔的应用前景. C-N键手性轴的构型对此类化合物的相关性质有重要影响. 因此, C-N键轴手性化合物的不对称合成研究受到了广泛关注. 研究者发展了一系列不对称合成策略以实现不同类型C-N键轴手性分子的不对称构建. 本文对C-N键轴手性化合物的不对称合成策略进行了梳理, 综述了近年来C-N键轴手性化合物不对称合成反应的重要进展.

关键词 C-N手性轴, 轴手性, 不对称合成

1 引言

由化学单键的旋转受阻而引起的立体异构现象, 称为阻旋异构现象^[1]. 阻旋异构化合物由于存在手性轴也称为轴手性化合物. 轴手性化合物不同于常见的中心手性化合物, 它们没有立体结构中心, 而是存在旋转受阻的手性轴, 多个基团围绕手性轴排布, 从而存在互为镜像关系的对映体^[2]. 轴手性存在的必要条件是手性轴两侧官能团不一致($A \neq B$ 且 $A' \neq B'$) (图1(a))^[3].

轴手性化合物种类繁多, 主要分为联芳烃类轴手性化合物和非联芳烃类轴手性化合物两大类. 其中, 联芳烃类轴手性化合物较为常见, 主要包括联苯和联萘类轴手性化合物以及联芳杂环类轴手性化合物(图1(b))^[4]; 非联芳烃类轴手性化合物又可根据旋转受阻的手性轴类型分为C-C键为手性轴的轴手性化合物和碳-杂原子键(C-O、C-N、C-S和C-P等)为手性轴的

轴手性化合物两类(图1(c))^[5]. 其中, C-N键为手性轴的轴手性化合物是一类含有旋转受阻C-N键的新颖手性分子^[6]. C-N键邻位大位阻取代基的存在能够增大C-N键手性轴的旋转能垒, 提高轴手性的稳定性. C-N键轴手性化合物主要有以下几种类型: 酰苯胺(anilides)、酰亚胺(imides)、内酰胺(lactams)、喹啉酮衍生物以及含吡啶、吡咯、苯并咪唑等芳香杂环结构的化合物(图2).

C-N键轴手性化合物用途广泛, 可作为手性配体和手性小分子催化剂应用于不对称催化领域^[7], 也可作为重要的骨架存在于众多天然产物和生物活性药物中^[8]. 和中心手性化合物一样, 轴手性的构型对于药物的相关活性也有很大的影响^[9]. 例如, p38 α 激酶是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族中的一员, 可调节炎症细胞因子, 如IL-1 β 、IL-6和IL-8的生成. 临床上常通过抑制其活性来治疗类风湿关节炎等疾病^[10]. 化合物A和B由于分子中苯环和酰胺相连接的C-N单键具有很大的

引用格式: Li Z, Yu S. Asymmetric synthesis of atropisomeric compounds with C-N chiral axis. *Sci Sin Chim*, 2020, 50: 509–525, doi: 10.1360/SSC-2019-0168

图1 轴手性化合物的种类(网络版彩图)

Figure 1 Examples of axially chiral compounds (color online).

图2 C-N键轴手性化合物的种类(网络版彩图)

Figure 2 Examples of C-N bond axially chiral compounds (color online).

空间位阻, 导致轴手性的产生, 它们是互为镜像的一对轴手性化合物. 研究发现, 轴手性的构型对于化合物A和B抑制p38 α 激酶受体的活性具有显著影响, *P*构型的化合物A抑制p38 α 激酶的IC₅₀为16.4 nmol L⁻¹, 而*M*构型的化合物B的IC₅₀为1760 nmol L⁻¹, 两者活性相差近100倍(图3)^[11].

鉴于C-N键轴手性化合物在不对称催化领域和药物开发领域有着重大的应用潜力, C-N键为手性轴的轴手性化合物的不对称合成研究受到了广泛关注. 研究者陆续开发了多样的合成策略来实现不同类型C-N

图3 C-N键轴手性分子的用途及对药物活性的影响(网络版彩图)

Figure 3 Applications of C-N bond axially chiral compounds and its effect on drug activity (color online).

键轴手性分子的不对称构建^[12]. 本文对C-N键轴手性化合物的不对称合成策略进行了梳理, 综述了近十年来C-N键轴手性化合物不对称合成的重要进展.

2 C-N键轴手性化合物不对称构建策略

第一例C-N键轴手性化合物早在1931年即被发现^[13], 然而该类轴手性化合物的不对称合成研究却发展得非常缓慢. 直到20世纪90年代, 各类C-N键轴手性化合物的不对称合成才陆续被报道^[14]. 已报道的不对称合成方法主要分为以下4种类型(图4): a) 通过在C-N键的邻位引入官能团, 增大C-N键的旋转能垒, 构建C-N键轴手性化合物; b) 通过去对称化策略, 消除分子的对称性来实现C-N键轴手性化合物的构建; c) 通过直接不对称构建C-N键来实现C-N键轴手性化合物的合成; d) 通过实现含氮杂环或者芳环的构建来实现C-N键轴手性化合物的不对称合成.

2.1 引入邻位基团

手性环境下, 在C-N键的邻位引入官能团, 增大C-N键的旋转能垒, 是构建稳定的C-N键轴手性化合

图4 C-N键轴手性化合物的不对称构建策略(网络版彩图)
Figure 4 Asymmetric construction strategies of C-N bond axially chiral compounds (color online).

物的常用策略。21世纪初,日本化学家Taguchi等^[15]运用这一策略成功实现了系列C-N键轴手性化合物的不对称合成。例如,通过钯催化邻叔丁基苯胺类化合物的不对称烯丙基化和不对称芳基化反应,在C-N键的邻位分别引入烯丙基和芳基,成功实现了苯胺类轴手性化合物的不对称合成。已有综述系统概述了此类相对较早的研究工作^[5,6],本文不再赘述。本节主要概括了近年来的最新进展。2012年,Maruoka课题组^[16]报道了手性四级铵盐催化邻取代苯胺类化合物的不对称烷基化反应,实现了苯胺类C-N键轴手性化合物的高对映选择性构建(图5)。邻位取代的苯胺化合物在碱和手性四级铵盐的作用下,形成手性离子对中间体,在该特定手性环境下,进一步实现苯胺的不对称烷基化。该课题组通过X射线单晶衍射确定了反应中手性离子对的存在,并推测了可能的反应过渡态,他们认为催化剂是通过识别苯胺邻位两取代基团的位阻差异来实现立体选择性控制。为了证实这一猜想,他们考察了邻碘苯胺类底物中不同位阻取代基团(F、Cl和Br)对反应对映选择性的影响,手性轴邻位两取代基位阻差别越大(F和I),产物的对映选择性越好。手性轴邻位两取代基位阻差别越小(Br和I),产物的对映选择性越差。这一结果证实了所推测反应过渡态的合理性。此外,他们还对产物进行衍生化,反应产物能够实现从轴手性到中心手性的转变,产物也可以转化为新颖的苯胺类轴手性膦氧

图5 手性四级铵盐催化构建苯胺类轴手性化合物(网络版彩图)
Figure 5 Chiral quaternary ammonium salt-catalyzed asymmetric synthesis of axially chiral anilides (color online).

化合物。

2015年,Miller课题组^[17]报道了手性多肽催化N-芳基喹唑啉酮类化合物的不对称溴化反应,实现了喹唑啉酮类轴手性化合物的不对称构建(图6)。通过核磁共振二维谱分析发现,手性肽与反应底物通过氢键相互作用,在手性环境下,芳环发生不对称溴化反应获得目标产物。他们通过密度泛函理论(DFT)计算出了反应底物和单溴取代、多溴取代产物C-N键手性轴的旋转能垒。计算结果表明,反应底物是没有轴手性的,但在C-N键的邻位引入溴原子后,C-N键的旋转能垒大幅增加,确保了C-N键手性轴的稳定性。另外,溴取代的喹唑啉酮类轴手性化合物还可以顺利进行Suzuki-Miyaura偶联反应和Buchwald-Hartwig胺化反应实现进一步衍生化。这类N-芳基喹唑啉酮类C-N键轴手性化合物大多数具有潜在的生物活性,在新型的药物开发领域有较大的应用前景。

2018年,程津培课题组^[18]报道了以奎宁类生物碱为催化剂,邻取代苯胺与Morita-Baylis-Hillman(MBH)碳酸酯的不对称烯丙基化反应,高对映选择性构建了以C-N键为手性轴的苯胺类轴手性化合物(图7)。该反应底物范围广、官能团容忍性高,能够以

图6 手性肽催化不对称溴化反应构建*N*-芳基喹唑啉酮类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 6 Enantioselective synthesis of 3-arylquinazolin-4(3H)ones via peptide-catalyzed atroposelective bromination (color online).

很高的产率和优异的对映选择性合成一系列苯胺类轴手性化合物. 该反应也可放大到克级, 且所构建的含各种酰基保护的苯胺类轴手性化合物可进一步衍生活性药物的重要中间体. 此外, 他们通过消旋实验发现反应产物的位阻、电性和取代基的位置对C-N键手性轴的稳定性均有影响. 值得指出的是, 底物的电性对C-N键的旋转能垒有较大的影响. Kitagawa课题组^[19]对这一现象进行了深入的研究, 认为电性对C-N键旋转能垒的影响是由过渡态扭转所引起的共振稳定能的消失造成的.

已报道的C-N键轴手性化合物基本上是碳酰胺类化合物, 磺酰胺类C-N键轴手性化合物的催化对映选择性合成却鲜有报道. 2019年, Kitagawa课题组^[20]采用钯催化磺酰胺类化合物的不对称烯丙基化反应, 实现了磺酰胺类轴手性化合物的对映选择性构建. 对于钯催化的不对称烯丙基化反应, 苯胺这类“软”亲核试剂对烯丙基钯物种的进攻是从钯的背面进行的, 使得C-N手性轴与手性膦配体的距离过远, 导致手性诱导效果较差, 这也是这类反应对映选择性较差的原因.

图7 苯胺与MBH碳酸酯的不对称烯丙基化反应构建苯胺类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 7 Catalytic asymmetric synthesis of axially chiral anilides via asymmetric allylation reaction with achiral MBH carbonates (color online).

通过对反应底物的拓展, 发现反应底物的位阻对产物的对映选择性也有非常大的影响, 芳基和磺酰基团的位阻越大, 产物的对映选择性越好(图8).

2019年, 赵宇课题组^[21]报道了手性有机小分子催化下的氮烷基化反应, 同样成功构建了光学活性的磺酰胺类C-N键轴手性化合物. 反应具有很高的效率和对映选择性(图9).

2019年, 谢美华课题组^[22]报道了钯催化*N*-芳基吡啶类化合物的不对称碳氢活化烯基化反应, 通过在C-N键邻位引入烯基, 增大C-N键的旋转能垒, 实现*N*-芳基吡啶类轴手性化合物的高对映选择性构建(图10).

2019年, 史炳锋课题组^[23]报道了基于瞬态导向策略的不对称碳氢键烷基化反应, 成功实现了五元杂芳C-N键轴手性化合物的不对称构建(图11).

图 8 钯催化不对称烯丙基化反应构建磺酰胺类C-N键轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 8 Catalytic enantioselective synthesis of C-N axially chiral sulfonamides through palladium-catalyzed allylation (color online).

图 9 有机小分子催化N-烷基化反应构建磺酰胺类C-N键轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 9 Synthesis of C-N axially chiral sulfonamides via organocatalytic atroposelective N-alkylation (color online).

2019年,汪君课题组^[24]通过不对称铑催化的Sato-Miura型反应,实现了一系列具有C-N键轴手性的吲哚酮类衍生物的不对称合成。这是首例不对称催化Sato-Miura型反应的相关报道。N-芳基氧化吲哚与炔烃在铑催化下,实现了双碳氢键活化,以很高的效率和对映选择性构建吲哚酮类轴手性化合物(图12)。

2.2 去对称化策略

在手性环境下,破坏前手性化合物结构中的对称

图 10 钯催化碳氢活化烯基化反应构建N-芳基吲哚类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 10 Construction of C-N axial chirality through atroposelective C-H olefination of N-arylindoles by palladium catalysis (color online).

图 11 钯催化不对称碳氢活化炔基化反应构建N-芳基吡咯类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 11 Construction of C-N axial chirality through atroposelective C-H alkynylation of N-arylpyrroles by palladium catalysis (color online).

性,也是构建轴手性化合物的常用策略。2010年,Kamikawa课题组^[25]报道了N-芳基杂环三羰基铬化物的铬迁移反应,实现了N-芳基杂环类C-N键轴手性化合物的非对映选择性构建。在热力学条件下,三羰基铬化物在芳环间存在铬迁移反应,这一过程破坏了N-芳基杂环化合物的对称性,从而能够以较好的非对映选择性和对映选择性获得N-芳基杂环类C-N键轴手性化合物(图13)。

2015年,Kamikawa课题组^[26]报道了钼催化芳基铬化物的烯烃复分解关环反应,通过破坏芳基铬化物的对称性,实现了N-芳基吲哚类轴手性化合物的对映选择性构建。所获得的产物经历脱除二羰基铬化物后,C-N键轴手性仍能够保持(图14)。

图 12 铑催化不对称Sato-Miura型反应构建N-芳基氧化吲哚类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 12 Rhodium-catalyzed enantioselective synthesis of C-N axially chiral *N*-aryloxindoles by asymmetric Sato-Miura-type reaction (color online).

图 13 *N*-芳基杂环三羰基铬化物的铬迁移反应构建C-N键轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 13 Induction of axially chiral C-N bonds in *N*-aryl acridane and related complexes by chromium tricarbonyl migration reactions (color online).

N-芳基马来酰亚胺类化合物是一类具有对称性的分子, 本身是没有轴手性的, 但是在手性环境下通过破坏马来酰亚胺的对称性, 能够使该类化合物具有稳定的轴手性。2014年, Bencivenni课题组^[27]报道了手性一级胺催化3-取代的环己烯酮类化合物与*N*-芳基马来酰亚胺的不对称迈克加成反应, 实现了具有两个中心手性和一个轴手性的*N*-芳基马来酰亚胺化合物的不对称构建。3-取代的环己烯酮在奎宁类手性一级胺的作用下, 形成共轭的烯胺类化合物。同时, 奎宁分子中的三

图 14 钼催化芳基铬化物的烯烃复分解关环反应构建N-芳基吲哚类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 14 Enantioselective synthesis of axially chiral *N*-aryl indoles via molybdenum-catalyzed ring-closing metathesis reaction (color online).

级胺与酸形成手性离子对并通过氢键与马来酰亚胺分子中的羰基相互作用。在该手性环境下, 两分子发生迈克加成反应, 构建了两个中心手性, 同时也破坏了马来酰亚胺分子的对称性, 实现了*N*-芳基马来酰亚胺类轴手性化合物远程手性控制(图15)。

2015年, Bencivenni课题组^[28]利用了类似的催化

图 15 手性胺催化*N*-芳基马来酰亚胺的不对称迈克加成反应(网络版彩图)

Figure 15 Chiral amine catalyzed asymmetric Michael addition reaction of *N*-arylmaleimide (color online).

体系通过*N*-芳基马来酰亚胺的不对称Diels-Alder反应, 同样能够实现*N*-芳基马来酰亚胺的去对称化, 构建了含多个中心手性和一个C-N轴手性的*N*-芳基酰亚胺类化合物(图16).

2015年, 冯小明课题组^[29]报道了手性路易斯酸催化*N*-芳基马来酰亚胺的去对称化反应, 构建了既有中心手性又有轴手性的苯胺类轴手性化合物(图17). C3取代的氧化吲哚衍生物与*N*-芳基马来酰亚胺在手性钪

图16 手性胺催化*N*-芳基马来酰亚胺的不对称Diels-Alder反应(网络版彩图)

Figure 16 Chiral amine catalyzed asymmetric Diels-Alder reaction of *N*-arylmaleimide (color online).

图17 手性路易斯酸催化*N*-芳基马来酰亚胺的迈克尔加成/去对称化反应(网络版彩图)

Figure 17 Catalytic asymmetric Michael addition/desymmetrization reaction of *N*-(2-*tert*-butylphenyl)maleimides by chiral Lewis acid (color online).

的催化下发生不对称Michael加成反应. 在构建中心手性的同时也破坏了*N*-芳基马来酰亚胺的对称性, 实现了*N*-芳基酰亚胺类C-N键轴手性化合物的对映选择性构建.

前文介绍了Miller课题组^[17]通过手性胺催化*N*-芳基喹啉酮类化合物的不对称溴化反应, 来实现喹啉酮类轴手性化合物的不对称构建. 相反的思路, 在手性环境下对具有对称性的*N*-二溴芳基喹啉酮类化合物进行不对称还原脱溴反应, 实现去对称化, 也是构建该类轴手性化合物的一种策略. 2016年, Kitagawa课题组^[30]报道了钯催化前手性的*N*-二溴芳基喹啉酮类化合物的不对称还原脱溴反应, 通过去对称化, 实现这类轴手性化合物的不对称构建(图18). 实验发现, 苯胺类化合物C4位置取代基, 还原剂的用量及温度对该反应的对映选择性有很大的影响.

2016年, 谭斌课题组^[31]报道了通过手性有机小分子催化脲唑类化合物的去对称化反应, 远程控制轴手性化合物的高对映选择性构建. 在反应中, 吲哚和酚类亲核试剂分别在手性螺环磷酸和手性硫脲类小分子的氢键绑定作用下对脲唑上的两个反应位点有很高的辨识能力. 正因为如此, 通过远程控制也能够高对映选择性地构建远离反应位点的轴手性化合物(图19). 他们还将该类轴手性产物作为新颖的手性催化剂和手性配体应用于不对称催化反应中, 展示了脲唑类轴手性化合物在不对称领域的潜在应用前景.

吡咯类轴手性化合物是众多药物和天然产物中重

图18 钯催化去对称化构建喹啉酮类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 18 Pd catalyzed enantioselective synthesis of axially chiral mebroqualone through reductive asymmetric desymmetrization (color online).

图 19 有机小分子催化构建脲唑类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 19 Organocatalytic asymmetric synthesis of axially chiral urazole derivatives (color online).

要的母核骨架^[32],也是一类新颖的手性催化剂和手性配体。然而催化对映选择性构建吡咯类轴手性化合物的相关报道并不多。2019年,谭斌课题组^[33]采用了去对称化的策略,通过手性联萘磷酸催化 N -芳基吡咯去对称化反应,实现 N -芳基吡咯类轴手性化合物的高对映选择性构建(图20)。通过对目标产物的后期衍生化,他们合成了多种 N -芳基吡咯类轴手性化合物。其中,具有轴手性的 N -芳基吡咯膦类化合物可作为钯的配体应用于不对称烯丙基烷基化反应中,能够以高对映选择性获得不对称烷基化产物。

2.3 不对称构建C-N键

通过过渡金属或手性有机小分子催化等方法,直接构建C-N键来实现C-N键轴手性化合物的不对称合成是构建这类化合物最直接高效的策略。但是为了保证所构建的轴手性的稳定性,反应底物通常具有很大的位阻,这必然会影响到反应的活性,因此,通过直接构建C-N键来实现C-N键轴手性化合物的不对称合成具有很大的挑战性,相关合成报道也并不多。2006年,Ue-

mura课题组^[34]报道了吡咯化合物与面手性氟代芳烃铬化合物进行亲核取代反应,实现了 N -芳基吡咯类轴手性化合物的非对映选择性构建(图21)。实验发现,C2甲基取代的吡咯和C3甲基取代的吡咯在该反应中的非对映选择性是相反的。另外,在光照条件下,可除去

图 20 有机小分子催化构建 N -芳基吡咯类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 20 Organocatalytic asymmetric synthesis of axially chiral arylpyrrole derivatives (color online).

图 21 非对映选择性构建吡咯 N -芳基类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 21 Stereoselective synthesis of N -aryl indoles with axially chiral C-N bonds (color online).

反应产物中的面手性, 高对映选择性地获得吲哚骨架 C-N 键轴手性化合物。

2018年, Colobert课题组^[35]报道了一种铜催化邻位为手性亚砷辅剂的高价碘芳基化合物与芳胺的偶联反应, 实现了芳胺类轴手性化合物的高非对映选择性构建(图22)。他们认为, 在反应过程中, 手性亚砷基团与催化剂铜存在的配位作用, 有助于提高产物的非对映选择性。另外, 手性亚砷基团是一类无痕导向手性辅剂, 能够与各种亲电试剂反应合成一系列苯胺类轴手性化合物。

2019年, 张书宇课题组^[36]发展了利用 π - π 相互作用和双重氢键协同控制策略, 实现了手性联萘磷酸催化下 *N*-芳基-2-萘胺与偶氮二羧酸酯的分子间不对称 C-H 胺化反应构建含碳氮轴手性化合物。这类轴手性分子通过分子内氢键作用以保证 C-N 键手性轴的稳定性(图23)。

近期, 本课题组^[37]报道了次氯酸钠促进的3-取代吲哚化合物与磺酰基保护的手性氨基酸衍生物的偶联反应, 实现了新颖吲哚骨架 C-N 键轴手性化合物的非对映选择性构建。3-取代吲哚化合物在次氯酸钠的作

图 22 铜催化芳胺类轴手性化合物的不对称合成(网络版彩图)

Figure 22 Cu catalyzed asymmetric synthesis of axially chiral anilides (color online).

图 23 手性联萘磷酸催化不对称 C-H 胺化反应构建 C-N 键轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 23 BINOL-based chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective synthesis of C-N bond axially chiral compounds through direct enantioselective C-H amination (color online).

用下发生亲电氯化反应生成亚胺中间体, 手性氨基酸亲核进攻亚胺中间体, 接着在碱的作用下消去一分子氯化氢, 重新芳构化获得吲哚 C2 胺化产物。通过控制实验, 我们认为磺酰基保护的氨基酸不仅作为胺源, 也作为酸促进次氯酸钠的氯转移。在温和的反应条件下, 各位置取代的吲哚化合物均能够顺利进行反应; 系列天然氨基酸和非天然氨基酸衍生物都具有较好的手性诱导效果(图24)。实验发现, 氨基酸边链位阻越大, 产物的非对映选择性越好。此外, 我们还对这类新颖的吲哚骨架 C-N 键轴手性化合物的热力学消旋化进行了研究, 61b 在 40 °C 下的半衰期为 122 h, 在 60 °C 下半衰期仅为 9 h, 在 80 °C 下会快速消旋化, 半衰期仅为 1 h。

针对构建的吲哚骨架 C-N 键轴手性化合物不便于后期衍生化和非对映选择性不高等不足, 本课题组^[38]又报道了吲哚化合物的卤胺化反应, 实现了吲哚骨架轴手性化合物的高非对映选择性构建。该策略在直接构建 C-N 键手性轴的同时, 在 C-N 手性轴的邻位引入了卤原子, 目标产物可更易于衍生化为各种结构多样的轴手性分子。以次氯酸钠作为氯源时, 能够以高非对映选择性($dr > 20:1$)获得氯胺化吲哚骨架 C-N 键轴手性化合物; 以次溴酸钠作为溴源时, 能够以高非对映选择性($dr > 20:1$)得到溴胺化吲哚骨架 C-N 键轴手性化合物。与前文所报道的体系类似, 氨基酸底物的边链基团位阻越大, 产物的非对映选择性越好。考虑到目标产物中具有易于衍生化的溴原子, 我们进一步将吲哚溴胺

图 24 次氯酸钠促进的3-取代吲哚与氨基酸衍生物的轴向选择性偶联反应(网络版彩图)

Figure 24 NaClO-promoted atroposelective couplings of 3-substituted indoles with amino acid derivatives (color online).

化轴手性产物**64a** (dr>20:1, ee>99%)进行衍生化, 合成了吲哚骨架轴手性膦化合物**66**和吲哚骨架轴手性醛类化合物**65** (dr>20:1, ee>99%). 另外, 目标产物**64a**还能够与芳基硼酸和烯基硼酸进行Suzuki-Miyaura偶联反应, 获得的芳基化产物**67**和烯基化产物**68**的对映选择性和非对映选择性均能够保持(dr>20:1, ee>99%). 随后, 我们将轴手性膦配体**66**作为配体运用于钯催化的不对称烯丙基化反应中, 能够顺利获得具有中等对映选择性的烯丙基化的产物**71** (69:31 er); 考虑到该新颖的吲哚骨架轴手性膦化合物是一类富电子、大位阻的膦配体, 我们又将其作为配体运用到反应活性较差的芳基氯化物的Suzuki-Miyaura偶联反应中, 能够高效地获得偶联产物**74** (87%) (三苯基膦作为配体时, 反应活性很差). 这一系列实验结果表明, 这类轴手性化合物可作为配体在钯催化的不对称烯丙基化反应和偶联反应中具有潜在的应用. 此外, 通过系列控制实验, 我们认为该卤胺化反应是先经历卤化再进行胺化的过程(图25).

图 25 吲哚化合物与氨基酸和次卤酸钠的轴向选择性卤胺化反应(网络版彩图)

Figure 25 Atroposelective haloamidation of indoles with amino acid derivatives and hypohalides (color online).

2.4 构建含氮杂环或芳环

通过不对称构建含氮杂环或芳环也是合成C-N键轴手性化合物的高效策略, 由于构建含氮杂环和芳环的方法丰富多样, 因此采用此策略以实现C-N键轴手性化合物不对称构建的相关报道也相对较多. 2010年, Bringmann课题组^[39]报道了一系列含有C-N键手性轴的N-萘基异喹啉类生物碱Ancistrocladinium A和Ancistrocladinium B及其类似物的全合成工作. 其

中, 手性胺与芳基溴化物的Buchwald-Hartwig胺化反应和Bischler-Napieralski环化反应是该全合成反应的两个关键步骤(图26). 所合成的生物碱类化合物对抑制多种传染性疾病的病原体具有很好的生物活性, 也为后续深入研究药物分子结构与生物活性之间的相互关系打下良好基础. 类似的, Cheon课题组^[40]也对该生物碱的全合成进行了相关报道.

2010年, Kitagawa课题组^[41]报道了钯催化邻位炔基苯胺类化合物的不对称环化反应, 对映选择性构建*N*-芳基吲哚骨架轴手性化合物(图27). 在该反应中, 炔基上的芳环基团对反应的对映选择性有很大的影响, 邻位有取代基的芳环底物比无取代基芳环底物的对映选择性好. 值得一提的是, 该报道是首例不对称催化构建非酰胺类C-N键轴手性化合物的反应.

陈俊丰课题组^[42]以手性胍类化合物为催化剂, 实现六元内酰胺环的构建, 较高对映选择性合成了内酰胺类轴手性化合物(图28). 反应中, 炔类化合物在催化剂的作用下异构化为联烯类化合物中间体, 接着酰胺与联烯进行分子内的Michael加成反应, 构建2-羰基哌啶环. 他们认为反应经历了联烯手性到轴手性的转化过程.

2012年, Kitagawa课题组^[43]报道了钯催化2-溴芳

图26 *N*-萜基异喹啉类生物碱Ancistrocladine A的全合成(网络版彩图)

Figure 26 Total synthesis of the *N,C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloids Ancistrocladine A (color online).

图27 钯催化构建*N*-芳基吲哚骨架轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 27 Pd catalyzed enantioselective synthesis of atropisomeric indoles (color online).

图28 手性胍催化内酰胺类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 28 Chiral guanidine catalyzed enantioselective synthesis of axially chiral lactams (color online).

基乙炔酮类化合物与邻位叔丁基苯胺的不对称成环反应, 实现了4-喹啉酮轴手性化合物的对映选择性构建(图29). 苯胺衍生物首先对2-溴芳基乙炔酮进行1,4加成反应, 异构化生成烯胺类中间体, 接着在钯催化下进行分子内的Buchwald-Hartwig胺化反应. 该反应能够以中等收率和中等对映选择性获得4-喹啉酮类轴手性化合物.

前文中所构建的杂环基本都是含氮杂环, 通过构

图 29 钯催化构建喹啉酮类轴手性化合物(网络版彩图)
Figure 29 Pd catalyzed enantioselective synthesis of atropisomeric 2-aryl-4-quinolinone derivatives (color online).

建含其他杂原子的杂环来实现杂环骨架C-N键轴手性化合物的不对称合成的报道并不多. 2014年, 龚流柱课题组^[44]报道了金催化环化-胺化串联反应, 实现了新颖的含硼杂环C-N键轴手性化合物的对映选择性构建(图30). 邻炔基芳基硼酸化合物在手性金催化下进行分子内环化, 生成烯基金中间体, 烯基金中间体再与含大位阻保护基团的偶氮化合物作用, 手性环境下, 实现含硼杂环的胺化. 由于含硼杂环本身的特殊性质, 这类新颖的含硼杂环C-N键轴手性化合物在药物化学领域具有潜在的应用价值.

相比于已报道的六元含氮杂环类轴手性化合物,

图 30 金催化构建含硼杂环C-N键轴手性化合物(网络版彩图)
Figure 30 Au catalyzed enantioselective synthesis of atropisomeric boron-containing heterocycle derivatives (color online).

含有五元杂环的阻旋异构体C-N键旋转能垒相对较小, 构象不够稳定^[45]. 因此, 实现含有五元杂环骨架的C-N键轴手性化合物的不对称合成具有很大的挑战性. 2017年, 谭斌课题组^[46]报道了首例手性螺环磷酸催化的不对称Paal-Knorr反应, 以高收率和高对映选择性构建了*N*-芳基吡咯类轴手性化合物(图31). 在该反应中, 1,4-二羰基化合物在手性螺环磷酸与三氟甲磺酸铁共催化下, 与苯胺形成烯胺中间体, 在手性螺环磷酸的作用下烯胺中间体进一步环化, 最后消去一分子水生成具有轴手性的*N*-芳基吡咯化合物. 他们认为, 在该反应体系中, 路易斯酸与手性螺环磷酸组合的催化体系是该反应高对映选择性的关键. 此外, 1,4-二羰基化合物中的酯基对该反应的不对称诱导过程有非常大的影响作用, 他们推测, 酯基可能与手性螺环磷酸存在相互作用从而促进烯胺中间体在手性环境下顺利进行环化过程.

谭斌课题组^[47]采用类似的策略, 通过手性联萘磷酸催化邻氨基苯甲酰胺类衍生物与醛酮类化合物的成

图 31 手性螺环磷酸催化构建*N*-芳基吡咯类轴手性化合物(网络版彩图)
Figure 31 SPINOL-derived phosphoric acid catalyzed enantioselective synthesis of axially chiral arylpyrroles (color online).

环反应, 以高对映选择性构建了*N*-芳基喹唑啉酮类轴手性化合物(图32). 首先, 邻氨基苯甲酰胺类衍生物与醛生成亚胺; 接着, 手性联萘磷酸通过氢键作用, 同时活化酰胺基团与亚胺基团, 经过分子内的酰胺化, 构建了*N,N*-缩醛胺类环状化合物; 再通过氧化脱氢实现芳基喹唑啉酮类轴手性化合物的构建. 在标准条件下, 一系列具有潜在生物活性的喹唑啉酮类轴手性化合物能够以高收率、高对映选择性获得. 另外, 该课题组还以4-甲氧基戊烯酮类化合物替代醛与邻氨基苯甲酰胺类衍生物作用, 通过C-C键断裂的策略, 同样可实现喹唑啉酮类轴手性化合物的高效构建. 最后, 他们运用自己所开发的策略实现了活性药物Eupolyphagin的不对称全合成(6步, 产率32%, 95% ee).

2017年, Seidel课题组^[48]报道了类似的反应, 通过使用低催化量的手性联萘磷酸催化2-乙酰基苯甲醛类化合物与苯胺的缩合反应, 实现了既有中心手性又有轴手性的异吲哚啉酮类C-N键轴手性化合物的构建(图33). 异吲哚啉酮类骨架是众多活性药物的重要母

图32 手性联萘磷酸催化构建喹唑啉酮类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 32 BINOL-based chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective synthesis of axially chiral arylquinazolinones (color online).

图33 手性联萘磷酸催化构建异吲哚啉酮类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 33 BINOL-based chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective synthesis of axially chiral isindolinones (color online).

核, 因此所构建的该类轴手性化合物在药物研究领域有潜在的应用前景.

2018年, Miller课题组^[49]报道了手性联萘磷酸催化邻酰胺苯胺类化合物的不对称脱水环化反应, 成功构建了含苯并咪唑类的C-N键轴手性化合物. 反应活性高, 产物的非对映选择性和对映选择性均很好(图34).

2019年, 林旭峰课题组^[50]报道了手性螺环磷酸催化芳胺、1,3环己二酮和2,3-二酮酯的三组分环化反应, 高对映选择性地构建多取代*N*-芳基咪唑骨架轴手性化合物. 三组分底物在手性螺环磷酸的催化下经历环化和芳构化过程实现*N*-芳基咪唑环的构建; 反应底物范围广, 对映选择性高(图35).

图34 手性联萘磷酸催化构建苯并咪唑类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 34 BINOL-based chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective synthesis of axially chiral benzimidazoles (color online).

图 35 手性螺环磷酸催化三组分环化反应构建*N*-芳基吲哚骨架轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 35 SPINOL-derived phosphoric acid catalyzed enantioselective synthesis of axially chiral *N*-arylindoles via three-component cascade reaction (color online).

前文中构建含氮杂环的研究工作大多数是使用手性小分子作为催化剂。2019年,顾振华课题组^[51]报道了使用铜配合物作为催化剂,通过分子内C-N键的构建来实现苯胺类轴手性化合物的不对称合成。反应使用的配体为手性二胺配体,能够以高对映选择性获得目标产物(图36)。

3 总结与展望

近几十年来, C-N键轴手性化合物的不对称合成研究取得了一定的进展。本文综述了近十年来所发展

图 36 铜催化分子内C-N键偶联反应构建苯胺类轴手性化合物(网络版彩图)

Figure 36 Enantioselective atropisomeric anilides synthesis via Cu-catalyzed intramolecular adjacent C-N coupling (color online).

的C-N键轴手性化合物不对称合成反应新进展。按不同的合成策略对相关研究报道进行整理,归纳了四类实现C-N键轴手性化合物的不对称构建策略。总体来说,不对称构建C-N键轴手性化合物的方法并不多,反应类型较为单一,所合成的C-N键轴手性化合物类型也不够丰富。此外,对于具有C-N键轴手性的这类新颖的手性分子的衍生应用研究依然不够深入。因此,进一步发展C-N键轴手性化合物不对称合成新方法以及继续开发新颖类型的C-N键轴手性化合物是十分必要的。基于C-N键轴手性化合物在不对称催化领域和药物活性研究等方面有广泛的应用前景,深入研究这类新颖手性分子的衍生应用潜力也是该领域研究的重要方向。通过研究者不断努力, C-N键轴手性化合物能够以更为简单的合成策略实现高效构建并在众多领域获得广泛应用。

参考文献

- (a) Christie GH, Kenner J. *J Chem Soc Trans*, 1922, 121: 614–620; (b) Kuhn R. *Molekulare Asymmetrie*. Franz Deuticke: Leipzig, 1933; (c) Oki M. *Top Stereochem*, 1983, 14: 1–81
- (a) Adams R, Yuan HC. *Chem Rev*, 1933, 33: 261–338; (b) Grein F. *J Phys Chem A*, 2002, 106: 3823–3827
- Bringmann G, Price Mortimer AJ, Keller PA, Gresser MJ, Garner J, Breuning M. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 5384–5427

- 4 (a) Bringmann G, Gunther C, Ochse M, Schupp O, Tasler S. *Prog Chem Org Nat Prod*, 2001, 82: 1–249; (b) Bringmann G, Menche D. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 615–624; (c) Kozłowski MC, Morgan BJ, Linton EC. *Chem Soc Rev*, 2009, 38: 3193–3207; (d) Bringmann G, Gulder T, Gulder TAM, Breuning M. *Chem Rev*, 2011, 111: 563–639; (e) Wencel-Delord J, Panossian A, Leroux FR, Colobert F. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 3418–3430; (f) Zhang D, Wang Q. *Coord Chem Rev*, 2015, 286: 1–16; (g) Zilata B, Castrogiovanni A, Sparr C. *ACS Catal*, 2018, 8: 2981–2988; (h) Wang YB, Tan B. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 534–547
- 5 Kumarasamy E, Raghunathan R, Sibi MP, Sivaguru J. *Chem Rev*, 2015, 115: 11239–11300
- 6 (a) Clayden J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36: 949–951; (b) Clayden J. *Synlett*, 1998, 1998: 810–816; (c) Takahashi I, Suzuki Y, Kitagawa O. *Org Preparations Procedures Int*, 2014, 46: 1–23
- 7 For selected examples, see: (a) Trost BM, Van Vranken DL. *Chem Rev*, 1996, 96: 395–422; (b) Dai X, Virgil S. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 1245–1248; (c) Clayden J, Johnson P, Pink JH, Helliwell M. *J Org Chem*, 2000, 65: 7033–7040; (d) Dai WM, Yeung KKY, Chow CW, Williams ID. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2001, 12: 1603–1613; (e) Dai WM, Yeung KKY, Wang Y. *Tetrahedron*, 2004, 60: 4425–4430; (f) Pesch J, Harms K, Bach T. *Eur J Org Chem*, 2004, 2004: 2025–2035; (g) Mino T, Tanaka Y, Hattori Y, Yabusaki T, Saotome H, Sakamoto M, Fujita T. *J Org Chem*, 2006, 71: 7346–7353; (h) Dai WM, Li Y, Zhang Y, Yue C, Wu J. *Chem Eur J*, 2008, 14: 5538–5554; (i) Mino T, Komatsu S, Wakui K, Yamada H, Saotome H, Sakamoto M, Fujita T. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2010, 21: 711–718; (j) Wang F, Li S, Qu M, Zhao MX, Liu LJ, Shi M. *Chem Commun*, 2011, 47: 12813–12815; (k) Mino T, Ishikawa M, Nishikawa K, Wakui K, Sakamoto M. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2013, 24: 499–504; (l) Faigl F, Erdélyi Z, Deák S, Nyerges M, Mátravölgyi B. *Tetrahedron Lett*, 2014, 55: 6891–6894; (m) Bai XF, Song T, Xu Z, Xia CG, Huang WS, Xu LW. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 5255–5259
- 8 For selected examples, see: (a) Bringmann G, Tasler S, Endress H, Kraus J, Messer K, Wohlfarth M, Lobin W. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 2703–2711; (b) Azanli E, Rothchild R, Sapse AM. *Spectr Lett*, 2002, 35: 257–274; (c) Blaser HU. *Adv Synthesis Catal*, 2002, 344: 17–31; (d) Natsugari H, Tokitoh T, Kobayashi T, Nakada E, Inoue T, Yokoshima S, Takahashi H. *Heterocycles*, 2006, 70: 93–99; (e) Bringmann G, Gulder T, Reichert M, Meyer F. *Org Lett*, 2006, 8: 1037–1040; (f) Hughes CC, Prieto-Davo A, Jensen PR, Fenical W. *Org Lett*, 2008, 10: 629–631; (g) Cheng C, Pan L, Chen Y, Song H, Qin Y, Li R. *J Comb Chem*, 2010, 12: 541–547; (h) Bringmann G, Gulder T, Hertlein B, Hemberger Y, Meyer F. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 1151–1158
- 9 (a) LaPlante SR, Edwards PJ, Fader LD, Jakalian A, Hucke O. *ChemMedChem*, 2011, 6: 381; (b) LaPlante SR, D Fader L, Fandrick KR, Fandrick DR, Hucke O, Kemper R, Miller SPF, Edwards PJ. *J Med Chem*, 2011, 54: 7005–7022; (c) Clayden J, Moran WJ, Edwards PJ, LaPlante SR. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 6398–6401
- 10 (a) McInnes IB, Schett G. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7: 429–442; (b) Saklatvala J. *Curr Opin Pharmacol*, 2004, 4: 372–377; (c) Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D, McNulty D, Blumenthal MJ, Keys JR, Land vatter SW, Strickler JE, McLaughlin MM, Siemens IR, Fisher SM, Livi GP, White JR, Adams JL, Young PR. *Nature*, 1994, 372: 739–746
- 11 Xing L, Devadas B, Devraj RV, Selness SR, Shieh H, Walker JK, Mao M, Messing D, Samas B, Yang JZ, Anderson GD, Webb EG, Monahan JB. *ChemMedChem*, 2012, 7: 273–280
- 12 For selected examples, see: (a) Curran DP, Qi H, Geib SJ, DeMello NC. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 3131–3132; (b) Curran DP, Hale GR, Geib SJ, Balog A, Cass QB, Degani ALG, Hernandez MZ, Freitas LCG. *Tetrahedron-Asymmetry*, 1997, 8: 3955–3975; (c) Curran DP, Liu W, Chen CHT. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 11012–11013; (d) Ates A, Curran DP. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5130–5131; (e) Kitagawa O, Kohriyama M, Taguchi T. *J Org Chem*, 2002, 67: 8682–8684; (f) Terauchi J, Curran DP. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2003, 14: 587–592; (g) Kitagawa O, Takahashi M, Yoshikawa M, Taguchi T. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 3676–3677
- 13 Bock LH, Adams R. *J Am Chem Soc*, 1931, 53: 374–376
- 14 For selected examples, see: (a) Bringmann G, Tasler S, Endress H, Peters K, Peters EM. *Synthesis*, 1998, 1998: 1501–1505; (b) Sakamoto M, Utsumi N, Ando M, Saeki M, Mino T, Fujita T, Katoh A, Nishio T, Kashima C. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 4360–4363; (c) Tanaka K, Takeishi K, Noguchi K. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 4586–4587; (d) Duan WL, Imazaki Y, Shintani R, Hayashi T. *Tetrahedron*, 2007, 63: 8529–8536; (e) Tanaka K, Takeishi K. *Synthesis*, 2007, 2007: 2920–2923; (f) Takahashi M, Kitagawa O. *J Synth Org Chem Jpn*, 2011, 69: 985–993
- 15 (a) Kitagawa O, Izawa H, Taguchi T, Shiro M. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 4447–4450; (b) Kitagawa O, Izawa H, Sato K, Dobashi A, Taguchi T, Shiro M. *J Org Chem*, 1998, 63: 2634–2640; (c) Kitagawa O, Taguchi T. *J Syn Org Chem Jpn*, 2001, 59: 680–688; (d) Kitagawa O, Takahashi M, Kohriyama M, Taguchi T. *J Org Chem*, 2003, 68: 9851–9853; (e) Kitagawa O, Yoshikawa M, Tanabe H, Morita T, Takahashi M, Dobashi Y, Taguchi T. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 12923–12931
- 16 (a) Shirakawa S, Liu K, Maruoka K. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 916–919; (b) Liu K, Wu X, Kan SBJ, Shirakawa S, Maruoka K. *Chem Asian J*,

- 2013, 8: 3214–3221
- 17 Diener ME, Metrano AJ, Kusano S, Miller SJ. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 12369–12377
- 18 Li SL, Yang C, Wu Q, Zheng HL, Li X, Cheng JP. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 12836–12843
- 19 Iwasaki Y, Morisawa R, Yokojima S, Hasegawa H, Roussel C, Vanthuyne N, Caytan E, Kitagawa O. *Chem Eur J*, 2018, 24: 4453–4458
- 20 Kikuchi Y, Nakamura C, Matsuoka M, Asami R, Kitagawa O. *J Org Chem*, 2019, 84: 8112–8120
- 21 Lu S, Ng SVH, Lovato K, Ong JY, Poh SB, Ng XQ, Kürti L, Zhao Y. *Nat Commun*, 2019, 10: 3061
- 22 Zhang J, Xu Q, Wu J, Fan J, Xie M. *Org Lett*, 2019, 21: 6361–6365
- 23 Zhang S, Yao QJ, Liao G, Li X, Li H, Chen HM, Hong X, Shi BF. *ACS Catal*, 2019, 9: 1956–1961
- 24 Li H, Yan X, Zhang J, Guo W, Jiang J, Wang J. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 6732–6736
- 25 Mori A, Kinoshita S, Furusyo M, Kamikawa K. *Chem Commun*, 2010, 46: 6846–6848
- 26 Kamikawa K, Arai S, Wu WY, Nakamura C, Takahashi T, Ogasawara M. *Chem Eur J*, 2015, 21: 4954–4957
- 27 Di Iorio N, Righi P, Mazzanti A, Mancinelli M, Ciogli A, Bencivenni G. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 10250–10253
- 28 Eudier F, Righi P, Mazzanti A, Ciogli A, Bencivenni G. *Org Lett*, 2015, 17: 1728–1731
- 29 Zhang J, Zhang Y, Lin L, Yao Q, Liu X, Feng X. *Chem Commun*, 2015, 51: 10554–10557
- 30 Hirai M, Terada S, Yoshida H, Ebine K, Hirata T, Kitagawa O. *Org Lett*, 2016, 18: 5700–5703
- 31 Zhang JW, Xu JH, Cheng DJ, Shi C, Liu XY, Tan B. *Nat Commun*, 2016, 7: 10677
- 32 (a) Hughes CC, Prieto-Davo A, Jensen PR, Fenical W. *Org Lett*, 2008, 10: 629–631; (b) Ito C, Thoyama Y, Omura M, Kajiura I, Furukawa H. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41: 2096–2100; (c) Esumi H, Lu J, Kurashima Y, Hanaoka T. *Cancer Sci*, 2004, 95: 685–690
- 33 Zhang L, Xiang SH, Wang JJ, Xiao J, Wang JQ, Tan B. *Nat Commun*, 2019, 10: 566
- 34 (a) Kamikawa K, Kinoshita S, Matsuzaka H, Uemura M. *Org Lett*, 2006, 8: 1097–1100; (b) Kamikawa K, Kinoshita S, Furusyo M, Takemoto S, Matsuzaka H, Uemura M. *J Org Chem*, 2007, 72: 3394–3402
- 35 Rae J, Frey J, Jerhaoui S, Choppin S, Wencel-Delord J, Colobert F. *ACS Catal*, 2018, 8: 2805–2809
- 36 Bai HY, Tan FX, Liu TQ, Zhu GD, Tian JM, Ding TM, Chen ZM, Zhang SY. *Nat Commun*, 2019, 10: 3063
- 37 Li Z, Zhang H, Yu S. *Org Lett*, 2019, 21: 4754–4758
- 38 Li Z, Tang M, Hu C, Yu S. *Org Lett*, 2019, 21: 8819–8823
- 39 (a) Bringmann G, Gulder T, Hertlein B, Hemberger Y, Meyer F. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 1151–1158; (b) Seupel R, Hertlein-Amslinger B, Gulder T, Stawski P, Kaiser M, Brun R, Bringmann G. *Org Lett*, 2016, 18: 6508–6511
- 40 Kim KH, Cheon CH. *Org Chem Front*, 2017, 4: 1341–1349
- 41 Ototake N, Morimoto Y, Mokuya A, Fukaya H, Shida Y, Kitagawa O. *Chem Eur J*, 2010, 16: 6752–6755
- 42 Liu H, Feng W, Kee CW, Leow D, Loh WT, Tan CH. *Adv Synth Catal*, 2010, 352: 3373–3379
- 43 Takahashi I, Morita F, Kusagaya S, Fukaya H, Kitagawa O. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2012, 23: 1657–1662
- 44 Guo R, Li KN, Liu B, Zhu HJ, Fan YM, Gong LZ. *Chem Commun*, 2014, 50: 5451–5454
- 45 (a) Bonne D, Rodriguez J. *Chem Commun*, 2017, 53: 12385–12393; (b) Bonne D, Rodriguez J. *Eur J Org Chem*, 2018, 2018: 2417–2431
- 46 Zhang L, Zhang J, Ma J, Cheng DJ, Tan B. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 1714–1717
- 47 Wang YB, Zheng SC, Hu YM, Tan B. *Nat Commun*, 2017, 8: 15489
- 48 Min C, Lin Y, Seidel D. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 15353–15357
- 49 Kwon Y, Chinn AJ, Kim B, Miller SJ. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 6251–6255
- 50 Wang L, Zhong J, Lin X. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 15824–15828
- 51 Fan X, Zhang X, Li C, Gu Z. *ACS Catal*, 2019, 9: 2286–2291

Asymmetric synthesis of atropisomeric compounds with C–N chiral axis

Zhaojie Li, Shouyun Yu*

State Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science, School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China

**Corresponding author (email: yushouyun@nju.edu.cn)*

Abstract: Compounds with C–N axial chirality have broad applications in the fields of asymmetric catalysis and drug development. The configuration of C–N chiral axis has significant impact on the function of these axially chiral compounds. Therefore, asymmetric synthesis of atropisomeric compounds with C–N chiral axis has received widespread attention. A series of asymmetric synthesis strategies have been developed to achieve asymmetric construction of different types of axis chiral molecules with C–N chiral axis. This review summarizes the recent progress in asymmetric synthesis of atropisomeric compounds with C–N chiral axis over the past decade.

Keywords: C–N chiral axis, axial chirality, asymmetric synthesis

doi: [10.1360/SSC-2019-0168](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0168)