手性配体在钯催化不对称碳氢键活化反应中的应用

杜宇, 黄永亮, 高越, 沈慧, 苏伟平*, 洪茂椿*

中国科学院福建物质结构研究所, 结构化学国家重点实验室, 福州 350002

*通讯作者, E-mail: wpsu@fjirsm.ac.cn; hmc@fjirsm.ac.cn

收稿日期: 2020-09-28; 接受日期: 2020-11-11; 网络版发表日期: 2021-01-28

摘要 目前, 手性配体辅助钯催化的区域和对映选择性碳氢键活化是过渡金属催化的前沿领域. 在过去的十年中, 它作为一种越来越重要的合成工具, 用于合成含有各种不对称元素(中心手性、轴手性和平面手性)的手性分子, 也是快速构建各种碳碳键和碳杂原子键的最有效方法之一. 本文介绍了一些典型手性配体在钯催化不对称 sp^2 和 sp^3 碳氢键活化/官能团化反应中的应用, 如单齿配体亚磷酸胺、手性磷酸(CPAs)和双功能氮端单保护的氨基酸(MPAAs)配体; 探讨了这些手性配体辅助催化反应的创新性和特点, 在理清这一研究领域发展脉络的同时, 展望了未来研究工作的方向. 此外, 本文还介绍了这一不对称合成策略在天然产物、药物分子全合成中的应用.

关键词 手性配体, 碳氢键活化, 钯催化, 亚磷酸胺, 手性磷酸, 氮端单保护氨基酸

1 引言

从简单且来源丰富的原料出发合成复杂、高附加值的分子一直是有机合成化学的核心任务, 近二十年来, 围绕这一核心任务发展起来的惰性碳氢键活化/官能团化研究进展迅速, 不断为合成化学贡献新方法、新反应、新思路. 从理论上讲, 碳氢键的直接官能团化代表了一种便捷的、原子和步骤经济的合成策略, 有可能从根本上改变逆合成分析的固有逻辑. 特别是过渡金属催化的位置和立体选择性碳氢键活化/官能团化反应, 是构筑碳碳键、碳杂原子键, 从简单前体快速生成结构复杂化合物的可行方法, 已经在天然产物和药物的合成中得到了应用.

钯是(立体选择性)碳氢键活化反应最常用的过渡金属, 这一领域有三种被广泛认可的催化循环机制

——Pd(0)/Pd(II)、Pd(II)/Pd(0)和Pd(II)/Pd(IV). 其中Pd(0)/Pd(II)循环机制大多在分子内反应得以实现, Pd(0)先与卤代芳烃发生氧化加成形成Pd(II), 再与分子内靠近的位点发生碳氢键活化; 后两种机制往往需要导向基团将Pd(II)定位到需要活化的位置. 半个世纪之前, 科学家就已经注意到羧酸盐对 sp^2 碳钯键形成的促进作用, 这一过程是碳氢键活化的基础, 依据不同的实验结果, 先后报道了三种主要的过渡态假说, 即历经芳基正离子的亲电钯化^[1]、历经Pd(II)/Pd(IV)的氧化加成^[2]和碳酸盐/羧酸盐协同脱质子^[3,4]. 在此基础上, 近年来结合辅助计算逐渐形成了协同金属化/去质子化(CMD)作用机理^[5-8].

配体的使用在碳氢键活化反应中起到举足轻重的作用: 通过与金属配位可以改变其结构和反应性, 降低反应的活化能; 手性配体通过自身的电子和空间位阻

引用格式: Du Y, Huang Y, Gao Y, Shen H, Su W, Hong M. Chiral ligands for palladium-catalyzed asymmetric C-H activation. *Sci Sin Chim*, 2021, 51: 123–143, doi: 10.1360/SSC-2020-0192

效应, 与底物、催化剂等配合实现反应的位置和立体选择性; 有的配体还可以提高金属催化剂在有机溶剂中的溶解度, 稳定催化剂, 保持反应体系中活性物种的浓度。总之, 配体可以辅助调节、控制碳氢键裂解以及碳碳键或碳杂原子键的形成。

本文聚焦几类典型的手性配体——手性亚磷酰胺与磷酸, 以及氮端单保护的氨基酸在不对称钯催化碳氢键活化反应中的应用, 概述十余年来这一领域的发展情况以及面临的挑战。为了较全面地展示这一领域的发展脉络和叙述的完整性, 一些重要但不涉及立体选择性的反应, 文中也会略加介绍, 涉及的配体包含但不仅限于上述几种手性化合物。其他手性配体如氮杂环卡宾^[9]、单膦或双膦配体^[10], 以及预制的手性催化剂, 如手性环戊二烯与过渡金属配合物^[11], 已有较全面的相关综述见诸报道, 因此不在本文中加以讨论。

2 手性亚磷酰胺与磷酸

含磷配体是配位化学中研究最多、应用最广泛的配体之一。它们的电子和空间性质可以很容易地通过取代基进行调整和控制, 这些往往是优化反应活性和立体选择性的关键, 这使得含磷配体在各种化学反应中都非常有效^[12]。

手性亚磷酰胺类化合物是对映选择性钯催化碳氢键活化反应中最常用的含磷配体, 与手性磷酸辅助催化的作用机制不同, 前者直接作为手性配体与金属配位, 亚磷酰胺上的胺基可以调节其电子效应, 而后者在碱性条件下不仅可以成为X型配体, 也可以作为手性碱, 参与碳氢键活化协同脱质子, 可能还存在氢键、离子对等非共价键作用——它们的核心结构主要都是含有C₂对称轴的联二萘酚(BINOL)、四芳基二氧戊环二甲醇(TADDOL)和螺二氢茛(SPINOL)等手性二醇(详见下文), 手性二醇骨架直接影响反应的立体选择性。本节将介绍手性亚磷酰胺、磷酸等在钯催化立体选择性sp²/sp³碳氢键活化/官能团化反应中的应用和研究进展, 以及相关不对称转化在全合成中的应用。

2.1 手性亚磷酰胺与磷酸辅助钯催化立体选择性sp²碳氢键活化/官能团化

现有的立体选择性sp²碳氢键活化反应大概有三种模式: 前手性化合物的去对称化、外消旋混合物的

动力学拆分和空间位阻导致的阻转异构。

第一例对映选择性Pd(0)/Pd(II)催化的sp²碳氢键活化/官能团化反应由Cramer等^[13]于2009年报道, 利用TADDOL衍生亚磷酰胺L1辅助催化, 烯醇三氟甲磺酸酯1发生分子内芳基化反应, 以不错的对映选择性得到了具有季碳中心的茚满2 (图1)。反应对不同取代基的底物表现出很好的适用性, 唯独非环烯烃(2d)的选择性较差。基于早期的机理研究^[8~11], Cramer认为亚磷酰胺(L1)配体提供了手性环境, 氧化加成形成的中间体与碳酸氢钠共同作用, 经CMD机制对映选择性地得到了环钯化中间体。

2013年, Cramer等^[14]将上述方法扩展到酰胺3的对映选择性芳基化反应(图2)。为完成这个转化, 理论上碳氢键活化需要经历罕见的八元环过渡态, 这在当时的不对称催化中是前所未有的。酰胺的保护被证明是必需的, 除了取代吡啶(X=N), 其他底物在配体L2作用下都表现出不错的对映选择性。值得一提的是, 即使使用对甲氧基苄基取代的酰胺3a, 反应也以97%的产率生成七元环化合物4a, 而完全检测不到环张力更小的六元环化合物5, 这很可能是季碳的偕二甲基效应导致八元环过渡态更加稳定。

在此基础上, 2018年, Cramer等^[15]又报道了一个利用对映选择性sp²碳氢键活化/芳基化反应构建双芳基轴, 形成阻转异构体的方法(图3)。反应条件类似于之

图1 首例对映选择性Pd(0)/Pd(II)催化的sp²碳氢键活化/官能团化反应(网络版彩图)

Figure 1 The first Pd(0)/Pd(II) catalyzed enantioselective C(sp²)-H functionalization (color online).

图2 TADDOL-亚磷酰胺辅助分子内对映选择性 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应(网络版彩图)

Figure 2 Intramolecular enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ arylation enabled by TADDOL-phosphoramidite (color online).

图3 阻转对映选择性 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应构建双芳基轴(网络版彩图)

Figure 3 The creation of biaryl axis via atropo-enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ arylation (color online).

前的研究, TADDOL衍生亚磷酰胺L2仍是配体的最佳选择. 只要新构建的双芳基轴邻位有一个取代基(哪怕是最小的甲基), 就可以有效地阻止外消旋化(7a和7c).

2017年, 顾振华课题组报道了一种通过 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应使底物原有的双芳基轴产生阻转对映选择性的方法(图4)^[16,17]. 底物8中碘代芳基和吡啶2号位之间碳碳键的形成导致原有的双芳基轴的外消旋屏障急剧增加, 产物的构型由手性TADDOL衍生亚磷酰胺L3控制. 反应对双芳基轴两侧的各种取代基具有良好的适用性.

2019年, 史炳峰课题组^[18]报道了螺环手性磷酸(SPAs)辅助钯催化的喹啉衍生双芳基化合物的 sp^2 碳氢键活化/烯基化反应(图5). 首次将螺环手性磷酸((R)-STRIP, L4)用于阻转选择性碳氢键活化/官能化反应, 显示出比BINOL衍生的手性磷酸更好的立体控制效

图4 阻转对映选择性 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应(网络版彩图)

Figure 4 Atropo-enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ arylation (color online).

图5 (R)-STRIP辅助催化的阻转对映选择性 sp^2 碳氢键活化/烯基化反应(网络版彩图)

Figure 5 Atropo-enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ olefination using chiral (R)-STRIP (color online).

果. 反应表现出很好的底物适用性, 一般来说, 富电子双芳烃比缺电子双芳烃具有更高的反应活性. 计算结果表明, 经CMD过程的碳氢键裂解对对映选择性起主导作用, 根据不同过渡态之间的能量差值预测的对映体过剩值(ee)与实验结果相吻合.

对映选择性 sp^2 碳氢键活化还是合成平面手性化合物的方法, 很多反应都涉及茂金属的官能团化. 游书力、顾振华、Guiry等课题组^[19-23]利用双齿膦配体联萘二苯磷(BINAP)辅助Pd(0)/Pd(II)催化, 能够高效地获

得具有潜在应用前景的手性配体或催化剂。2014年, 刘澜涛和赵文献等^[24]利用TADDOL衍生亚磷酰胺**L5**辅助催化分子内 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应, 高对映选择性地合成了一系列酰胺取代二茂铁的去对称化产物(图6)。同年, 顾振华课题组^[25]利用手性氮磷双齿配体完成了类似的转化。

手性磷酸(CPAs)也可以用于平面手性二茂铁的对映选择性合成。2016年, 叶金星和段伟良等^[26]报道了BINOL衍生手性磷酸辅助分子内不对称 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应(图7), 以最高93%的分离收率和83%的ee值得到了一系列手性二茂铁芳基化产物。他们推测, 首先底物与Pd(0)在单磷配体**L6**配位辅助下进行氧化加成, 之后手性磷酸**L7**在碳酸铯作用下与金属钯成键, 并通过CMD机制促进对映选择性碳氢键活化。他们还以**16a**和**17a**为底物, 对CPAs辅助Pd(0)/Pd(II)催化的不对称 sp^3 碳氢键活化反应进行了尝试, 以中等对映选择性得到了相应的分子内芳基化产物**16b**和**17b**。

除了碳中心手性, 平面手性和阻转双芳基轴外, sp^2 碳氢键活化也被用来获得杂原子手性分子。2012年, Shintani和Hayashi等^[27]最早报道了手性二茂铁双膦配体辅助催化合成硅中心手性化合物; 2015年, 段伟良等^[28]、刘澜涛和马文瑾等^[29]几乎同时报道了TADDOL衍生亚磷酰胺辅助催化形成磷中心手性。膦酰胺**18**通过对映选择性 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应实现了去对称化(图8), 手性配体**L2**和**L5**在该反应中表现优异, 以较高的对映选择性得到了磷中心手性环化产物**19**。同年, 汤文军课题组^[30]利用自己开发的手性膦

图6 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应用于平面手性二茂铁的合成(网络版彩图)

Figure 6 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ arylation for the synthesis of planar chiral ferrocenes (color online).

Figure 7 Chiral phosphoric acid enabled enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ arylation (color online).

图7 手性磷酸辅助 sp^2/sp^3 碳氢键芳基化反应(网络版彩图)
Figure 7 Chiral phosphoric acid enabled enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}/\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ arylation (color online).

图8 去对称化 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应用于手性膦酰胺的合成(网络版彩图)

Figure 8 Desymmetric $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ arylation for the synthesis of chiral phosphinic amides (color online).

配体, 通过对映选择性 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应完成了手性磷酸酯的合成. 之后, 徐利文课题组^[31]、段伟良课题组^[32]利用双膦配体或手性磷酸/磷酰胺完成了三芳基氧膦的不对称转化.

包含 sp^2 碳氢键活化的串联反应提供了一种从简单前体快速获得复杂分子的高效途径. 2017年, 游书力与朱强合作^[33], 报道了一种钯催化的 sp^2 碳氢键活化/亚胺化反应(图9(a)). 他们认为, 芳基碘化物与钯催化剂氧化加成, 异氰基插入形成碳钯键, 之后在手性配体控制下发生分子内去对称化的碳氢键芳基化反应. SPINOL衍生亚磷酰胺配体L9在该反应中对立体选择性的控制要明显好于BINOL或TADDOL衍生配体, 以较高的收率和对映选择性得到了一系列多取代的二氢异喹啉21. 值得注意的是, 反应体系中加入少量水, 可

以明显地提高收率而不影响对映选择性. 2018年, 朱强、罗爽课题组^[34]又将此串联亚胺化方法扩展到平面手性二茂铁的合成中. 他们使用另一种SPINOL衍生亚磷酰胺L10, 以很高的收率和对映选择性得到了手性吡啶类二茂铁23 (图9(b)), 该方法对各种取代的异腈和芳香卤代物都有很好的适用性. 有趣的是, SPINOL两个侧翼甲基对反应活性和立体选择性都很重要, 没有这两个甲基的话, 模型反应完全得不到目标产物.

2018年, Hiyama与Fukuzawa合作^[35], 利用有机钯配合物插入三键的能力, 以氧炔取代的二茂铁和另一分子的炔烃为底物, 合成了一系列二茂铁并吡喃衍生物. 反应中二茂铁上的烷氧基作为弱导向基团, 诱导钯活化邻位碳氢键. 他们还用BINOL衍生的亚磷酰胺L11辅助催化, 以最高90%的对映体过剩值得到不对称环化产物25 (图10(a)). 最近, 刘澜涛课题组^[36]报道了一种串联的碳钯化/碳氢键活化/烯基化反应, 用于合成具有平面手性的二茂铁并吡咯烷酮27 (图10(b)). 反应使用了BINOL衍生的亚磷酰胺L12辅助催化. 这两个反应用到的手性亚磷酰胺配体和前述L10相似(图9(b)), 侧翼上3,3'位置的取代基对反应的立体选择性至关重要, 3,3'位置没有取代的配体导致较低的对映体选择性.

Catellani反应是一个包含了碳氢键活化的多组分串联反应^[37,38], 已经被广泛应用于快速构建多取代芳烃以及天然产物或药物的全合成. 已有的报道要么得到的是外消旋混合物^[39-41], 要么是合成砌块已经含有目标分子所需手性^[42,43]. 2016年, 顾振华课题组^[44]报道了第一例对映选择性钯催化Catellani反应, 并将之用于rhazinilam族五种天然产物的全合成(图11). 钯催化剂先与碘代吡咯28氧化加成, 之后在降冰片烯帮助下迁移插入, 历经Pd(II)/Pd(IV)实现邻位的 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应, 之后的分子内烯烃碳钯键的形成/Heck环化是对映选择性的决定步骤. 经过对配体的筛选, 含 α -芳基的四氢喹啉亚磷酰胺L13辅助催化的效果最好, 以65%的收率和88%的对映体过剩值得到了目标产物29. 从化合物29出发, 可以高效快捷地合成天然产物rhazinilam和几个同系物. 2018年, 他们又利用氮膦双齿配体完成了三组分的不对称Catellani反应, 以很高的阻转对映选择性合成了轴手性化合物^[45].

以上罗列的钯催化不对称碳氢键活化反应, 基本

图9 串联去对称化 sp^2 碳氢键活化/亚胺化反应: 二氢异喹啉(a)与吡啶二茂铁(b)的不对称合成(网络版彩图)

Figure 9 Domino desymmetrizing $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ imidoylation: asymmetric synthesis of dihydroisoquinolines (a) and pyridoferrocenes (b) (color online).

(a) Hiyama & Fukuzawa, 2018, asymmetric synthesis of ferrocene-fused pyran

(b) Liu, 2020, asymmetric synthesis of ferrocene[1,2-d] pyrrolinones

图 10 钯催化串联炔烃插入与 sp^2 碳氢键活化/成环反应: 二茂铁并吡喃(a)与二茂铁并吡咯烷酮(b)的不对称合成(网络版彩图)**Figure 10** Pd-catalyzed domino triple bond insertion and $C(sp^2)$ -H cyclization: asymmetric synthesis of ferrocene-fused pyran (a) and pyrrolinones (b) (color online).

都遵循手性配体/非手性碱, 或者手性碱/非手性配体的辅助催化模式, 这也是通过CMD机理实现对映选择性转化的客观要求。那么可不可以设计一种双功能配体将这两种要素结合在一起? 余金权课题组设计并合成了多种氮端单保护的氨基酸及其衍生物, 并将它们成功运用于各种Pd(II)催化的不对称碳氢键活化反应(详见第3节), 实验结果与机理研究都支持这是一类双齿配位的双功能配体。2018年, Baudoin课题组报道了第一例双功能配体辅助Pd(0)/Pd(II)催化的分子内 sp^2 碳氢键活化/芳基化反应(图12)^[46]。经过对配体的筛选, 具有联萘骨架的芳基膦/羧酸配体L14辅助催化的效果最佳, 以较好的收率和对映选择性得到了一系列二芳基甲胺的去对称化环化产物31。如果使用L14的钾盐, 并且完全不加碳酸铯, 这一对映选择性的转化仍然能够顺利进行, 证明L14不仅是一个手性双齿配体, 在碳氢

图 11 对映选择性Catellani反应及其在天然产物rhazinilam族化合物全合成中的应用(网络版彩图)**Figure 11** Enantioselective Catellani reaction and application to the total synthesis of rhazinilam and congeners (color online).

键活化步骤还起到了协同脱氢的碱的作用。相同的催化体系还可以用于外消旋化合物32的平行动力学拆分。

2.2 手性亚磷酸胺与磷酸辅助钯催化立体选择性 sp^3 碳氢键活化/官能团化

与立体选择性 sp^2 碳氢键活化获得中心手性、平面手性和轴手性不同, 不对称 sp^3 碳氢键活化还只能获取具有中心手性的分子, 而且大都发生在对映异位的碳原子上, 这也从一个侧面说明 sp^3 碳氢键活化的难度。

环丙烷碳氢键与钯配合物的反应活性接近 sp^2 杂化的碳氢键。2012年, Cramer课题组^[47]报道了第一例Pd(0)/Pd(II)催化的环丙烷碳氢键的不对称活化反应, 在TADDOL衍生亚磷酸胺配体L15辅助下, 对映选择性地完成了分子内 sp^3 碳氢键活化/芳基化, 合成了一系列环丙烷桥联四氢喹啉衍生物36 (图13)。他们发现, 对TADDOL进行修饰增大其侧翼的空间位阻对提高反应活性和对映选择性非常重要, 含有叔碳的环丙烷底物(R=H)会选择性地叔碳上发生碳氢键活化, 得到非手性螺环产物36b。2015年, Cramer等^[48]将这一反应

图 12 手性双功能配体辅助Pd(0)催化的对映选择性sp²碳氢键活化/芳基化反应(网络版彩图)

Figure 12 Chiral bifunctional ligands for Pd(0)-catalyzed enantioselective C(sp²)-H arylation (color online).

拓展到酰胺底物**37**和**39** (图13), 使用同样的配体, 以较高收率和对映选择性合成了一系列环丙烷桥联的二氢喹啉酮/二氢异喹啉酮衍生物. 2016年, Charette等^[49]报道了一例概念上非常接近的不对称分子内sp³碳氢键活化/烯基化反应(图13), 使用的是BINOL衍生的亚磷酸酰胺配体**L16**.

在实现了取代环丙烷的分子内sp³碳氢键活化/芳基化反应(图13)之后, Cramer课题组^[48]发现该方法不仅可以用于含氮六元杂环的合成, 也可以用于形成七元环, 据此成功地完成了丙型肝炎病毒NS5B复制酶抑制剂BMS-791325核心骨架的对映选择性合成(图14). 关键的一步——环丙烷分子内sp³碳氢键活化/芳基化, 使用的配体是TADDOL衍生的亚磷酸二酯**L17**.

通常情况下, 普通烷烃碳氢键与芳香基团和环丙烷的碳氢键相比, 较难被钯配合物活化^[50], 而sp³杂化的二级碳氢键比一级碳氢键更不活泼, 这直接导致前者的活化难度很大——非活化亚甲基的位置和立体选择性碳氢键活化一直都是这个领域的难点之一. 2014年, Cramer课题组报道了一种Pd(0)/Pd(II)催化的苄位二级sp³碳氢键活化/分子内烷基化反应, 以氮上芳甲基取代的α-氯代酰胺**45**为原料, 高收率和对映选择性地合成了一系列β-内酰胺**46** (图15(a))^[51]. 在手性配体

图 13 分子内对映选择性的环丙烷sp³碳氢键活化/官能团化(网络版彩图)

Figure 13 Intramolecular enantioselective C(sp³)-H functionalization of cyclopropanes (color online).

亚磷酸酰胺**L18**作用下, 钯催化剂区别二级碳上对映异位的氢原子, 通过不对称碳氢键活化去质子, 建立新的手性中心. 该反应的底物适用范围较宽, 需要注意的是, 底物中如果含有富电子的杂原子芳基, 如呋喃、吡咯等, 则竞争性的sp²碳氢键活化将占据主导, 得到非手性的δ-内酰胺(**46f**和**46f'**). 2015年, 他们总结了之前成功的经验, 以氮上环丙烷取代的α-氯代酰胺**47**为原料, 将这一方法拓展到γ-内酰胺**48**的对映选择性合成(图15(b))^[52].

如前所述, 2016年, 叶金星和段伟良等^[26]使用手性

图 14 BMS-791325核心骨架的对映选择性合成(网络版彩图)

Figure 14 Enantioselective synthesis of the BMS-791325 ring system (color online).

图 15 二级 sp^3 碳氢键活化/分子内烷基化用以合成 β -内酰胺(a)和 γ -内酰胺(b) (网络版彩图)

Figure 15 Intramolecular secondary $C(sp^3)$ -H alkylation to synthesize β -lactams (a) and γ -lactams (b) (color online).

磷酸和非手性单膦配体辅助钯催化, 实现了分子内 sp^3 碳氢键活化/芳基化, 对映选择性地合成了二氢吡啶(图7). 在这之前, Kündig^[53,54]、Kagan^[55]、Cramer^[56,57]、Baudoin^[58,59]等课题组已经用相似的底物和相同的逆合成断键方式, 通过钯催化完成了一系列取代/桥环二氢吡啶以及茚满的不对称合成, 不过用的是手性氮杂环卡宾、手性单膦或双膦配体. Baudoin课题组也于2016年晚些时候报道了几乎相同的反应, 但是更加详细(图16(a))^[60]. 3,3'-取代的BINOL衍生磷酸L20和非手性膦配体一起使用, 辅助Pd(0)与底物49氧化加成, 之后识别对映异构的甲基并发生选择性的碳氢键活化, 以较高的收率和对映选择性完成了这一分子内 sp^3 碳氢键芳基化反应. 他们还利用几乎相同的反应条件实现了外消旋胺基甲酸酯的动力学拆分. 最近, 段伟良课题组^[61]将这一去对称化反应拓展到取代二氢喹

图 16 Pd(0)/Pd(II)催化分子内一级 sp^3 碳氢键活化/芳基化反应: 二氢吡啶(a)与二氢喹啉酮(b)的不对称合成(网络版彩图)

Figure 16 Pd(0)/Pd(II)-catalyzed intramolecular primary $C(sp^3)$ -H arylation: asymmetric synthesis of indolines (a) and dihydroquinolinones (b) (color online).

喹啉的不对称合成(图16(b)). 经过对配体的筛选, 他们使用TADDOL衍生的亚磷酸胺**L21**, 以较高的收率和出色的对映选择性得到分子内环化产物**52**. 值得一提的是, 羰基 α 位的强吸电子取代基(如硝基、三氟甲基)对保证反应的高活性和高立体选择性来说是必须的.

不难看出, 分子内Pd(0)/Pd(II)催化的不对称碳氢键活化反应研究较多, 而分子间的反应却鲜有报道. 段伟良^[62]、陈弓^[63]等课题组用手性磷酸或磷酸胺作为配体, 利用双齿导向基团(8-氨基喹啉和吡啶甲酰胺)诱导钯催化, 分别在酰胺 β 位和胺基 γ 位实现了不对称分子间 sp^3 碳氢键活化/芳基化反应, 需要注意的是被活化的位置同时也是苄位亚甲基, 非苄位则对映选择性较低. 在此基础上, 2018年, 陈弓、彭谦、何刚等^[64]合作, 报道了第一例Pd(0)/Pd(II)催化的不对称分子间 sp^3 碳氢键活化反应(图17). 他们使用含双齿导向基团——8-氨基喹啉(AQ)的底物**53**、BINOL衍生的手性亚磷酸胺配体**L22** ((S)-MeMonophos), 以及三氟甲基取代的联甲基苯乙烯酮**L23** ((3-CF₃)₂dba), 以较高的收率和对映选择性得到一系列苄位芳基化产物**54**. 机理研究佐证了Pd(0)/Pd(II)的催化路径, 而不是之前相似转化的Pd(II)/Pd(IV)机理^[62,63]. 该反应虽然也可以发生在非苄位的亚甲基上, 但收率和选择性都偏低(**54d**).

相对而言, Pd(II)/Pd(0)和Pd(II)/Pd(IV)催化要灵活得多, 在分子间或分子内反应均有报道. 2017年, 余金权课题组报道了一种Pd(II)/Pd(0)催化的硫代酰胺 α 位官能团化反应(图18)^[65]——底物**55**上的硫代酰胺基作为导向基团, 诱导钯催化剂在胺基 α 位发生 sp^3 碳氢键活化形成碳钯键, 之后在3,3'-取代BINOL衍生手性磷酸**L24**控制下, 与甲基或芳基硼酸发生交叉偶联, 以较高收率和对映选择性得到一系列胺基 α 位官能团化产物**56**, 反应的区域选择性也很好(**56e**和**56f**). 值得一提的是, 普通酰胺在相同条件下完全得不到目标产物.

2017年, Gaunt课题组^[66]报道了一种Pd(II)/Pd(IV)催化的分子内 sp^3 碳氢键活化/胺化反应(图19). 他们依据实验结果推测在手性磷酸**L25** ((R)-TRIP)与醋酸盐(1:1)共同作用下, 胺基诱导了钯配合物识别邻位前手性的甲基, 经 sp^3 碳氢键活化/氧化, 对映选择性地形成了分子内氮杂环丙烷结构.

到目前为止, 适用于亚甲基不对称碳氢键活化的底物结构仍然受限, 常见的不是环丙烷就是苄位. 2016年, 余金权课题组^[67]用自己开发的配体和缺电子

图17 Pd(0)/Pd(II)催化分子间对映选择性苄位 sp^3 碳氢键活化/芳基化反应(网络版彩图)

Figure 17 Pd(0)/Pd(II)-catalyzed intermolecular enantioselective benzylic C(sp³)-H arylation (color online).

图18 Pd(II)/Pd(0)催化的对映选择性胺基 α 位 sp^3 碳氢键活化/官能团化反应(网络版彩图)

Figure 18 Pd(II)/Pd(0)-catalyzed enantioselective amine α -C(sp³)-H functionalization (color online).

导向基团实现了非活化亚甲基的不对称碳氢键芳基化反应. 2018年, 史炳锋课题组^[68]使用含有吡啶异丙基(PIP)的酰胺底物**59**, 配合手性磷酸**L26**辅助钯催化, 实

现了相似的转化(图20). 这些开创性的工作为惰性碳氢键活化提供了新的思路.

3 氮端单保护的氨基酸

本节, 我们介绍氮端单保护氨基酸配体(MPAAs)促进对映选择性环钯化反应的发现和发展, 及其在钯催化立体选择性 sp^2 和 sp^3 碳氢键活化/官能团化反应中的应用和研究进展, 最后还介绍了MPAAs辅助不对称

图 19 Pd(II)/Pd(IV)催化脂肪胺的对映选择性 sp^3 碳氢键活化/氮杂环丙烷化反应(网络版彩图)

Figure 19 Pd(II)/Pd(IV)-catalyzed enantioselective C(sp^3)-H aziridination of aliphatic amines (color online).

图 20 Pd(II)/Pd(IV)催化非活化亚甲基的对映选择性 sp^3 碳氢键芳基化反应(网络版彩图)

Figure 20 Pd(II)/Pd(IV)-catalyzed enantioselective unactivated secondary C(sp^3)-H arylation (color online).

碳氢键官能团化在全合成中的应用.

3.1 早期发现、发展以及机理研究

十多年来碳氢键活化领域已经普遍接受羧酸盐辅助协同金属化/去质子化(CMD)作用机理(图21(a))^[8~11]. 在此之前, 1979年, Sokolov用氮端乙酰基保护的缬氨酸L27代替醋酸盐, 以较低的对映选择性合成了胺基甲基二茂铁的不对称环钯化产物(图21(b))^[69]; 2009年, Richards等^[70]使用氮端乙酰基保护的苯丙氨酸发展了这一反应. 他们都认为反应的立体选择性来源于手性羧酸盐辅助脱氢时形成的六元环状过渡态的诱导作用(图21(c)).

2008年, 余金权课题组首次报道了MPAAs作为手性配体用于Pd(II)/Pd(0)催化立体选择性碳氢键活化反应^[71]. 首先实现了醋酸钯催化的前手性化合物二苯基吡啶甲烷与丁基硼酸的外消旋交叉偶联反应, 推测反应经历了醋酸盐促进的CMD过程, 进而尝试使用手性羧酸或磷酸, 发现用MPAAs作为配体时反应具有最好的对映选择性, 尤以氮端酰基保护的亮氨酸L28效果最佳, 以较高的产率和对映选择性得到了去对称化产物64 (图22). 研究表明, 当使用无保护或氮端双保护的氨基酸和羧酸酯时, 反应几乎没有对映选择性, 说明酰胺N-H基团和羧基在碳氢键活化中都起到了关键作用. 值得一提的是, 一般双齿配体会利用 C_2 对称轴限制底物反应面, 进而诱导产生手性, 但是在该反应中, 具有类似 C_2 对称轴的MPAA (L29)对手性诱导完全无效.

MPAAs还可以促进原本不活泼的缺电子的苯乙

图 21 不对称化学计量环钯化(b)和可能的机理(a, c) (网络版彩图)

Figure 21 Asymmetric stoichiometric cyclopalladation (b) and mechanistic hypotheses (a, c) (color online).

图 22 MPAA 促进的对映选择性 sp^2 碳氢键活化/交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 22 Enantioselective C(sp^2)-H cross-coupling enabled by MPAA (color online).

酸, 发生选择性的邻位烯基化反应^[72,73]. 实验结果表明 MPAA 作为配体在钯催化碳氢键活化中的作用很可能不是手性羧酸 CMD 作用机制(图 21(c))那么简单. 2011 年, 余金权与 Musaev 合作^[74], 通过计算提出了 MPAA 与金属钯 N,O 双齿配位与羧基协同脱氢的 CMD 机理(图 23(a)), 之后 Houk 与吴云东^[75]进一步研究并提出了 MPAA 双齿配位与氮上酰基协同脱氢的 CMD 模型(图 23(b)). 2017 年 Lewis 等^[76]通过实验分离得到了一系列 MPAA 桥联的金属配位二聚体 66 (图 23(c)), 并以这些羧基桥联二聚体为活性中间体开展碳氢键活化机理研究^[76,77].

虽然 MPAA 双齿配位与氮上酰基协同脱氢的 CMD 机制只是一个理论模型(图 23(b)), 但近年来余金权课题组^[78]通过实验和计算的方法不断加以充实完善, 二齿配位形成的刚性环状结构, 可以方便地解释甚至预测反应可能的立体选择性(图 24), 并指导如何合理地设计手性配体^[79,80]. 他们归纳总结出 MPAA 参与碳氢键活化有如下几个特点: (1) 氮上酰基参与了碳氢键断裂, 脱除质子; (2) 酰胺末端取代基 R^1 提供了微妙的电子和空间位阻效应, 用以影响和调节酰胺的碱性, 促使了酰胺脱除质子, 双负离子二齿配位以及立体化学从配体到底物的传递这一系列过程; (3) 取代基 R^2 是反应中立体选择性的主要来源, 过多的取代基, 过大的位阻, 于手性诱导无益; (4) 双齿配体 MPAA 促

图 23 碳氢键活化中 MPAA 形成的活性中间体: 外源羧酸盐(a)/内源酰胺(b)的协同金属化去质子, 以及羧基桥联二聚体(c) (网络版彩图)

Figure 23 Proposed active intermediates for C-H activation with MPAA ligands: external acetate (a) and internal amidate (b) CMD, carboxylate bridged dimer (c) (color online).

图 24 MPAA 促进对映选择性碳氢键活化的立体模型(网络版彩图)

Figure 24 Stereomodel for enantioselective C-H activation with bidentate internal amidate MPAA (color online).

使醋酸钯三聚体 $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]_3$ 分裂形成溶剂化的单体配合物 $\text{Pd}(\text{MPAA})$ 参与催化^[81].

十几年来 MPAA 配体被应用于实现具有挑战性的钯催化 sp^2 和 sp^3 碳氢键活化, 用以控制各种不同底物的对映选择性和反应位点.

3.2 MPAA 辅助钯催化立体选择性 sp^2 碳氢键活化/官能团化

2010 年, 余金权课题组^[82]报道了异亮氨酸衍生配

体**L30**辅助醋酸钯催化的 sp^2 碳氢键活化反应, 以较高对映选择性合成了前手性化合物二苯基乙酸去对称化的邻位烯基化产物**68** (图25), 二苯基乙酸钠与碳酸氢钾的独特组合是保障反应收率和对映选择性的关键。之后利用动力学拆分的策略, 在**L-MPAA**辅助下实现了外消旋 α -氨基或羟基苯乙酸**69**的对映选择性邻位烯基化反应(图25)^[83], 回收未反应的对映体富集的原料也可以用**D-MPAA**辅助催化实现高效转化, 这也是MPAAs辅助钯催化下首例动力学拆分运用于不对称碳氢键活化, 构筑新的碳碳键。除了羧基、羟基^[84]、磺胺^[85]、醚^[86]以及一些远端弱配位官能团^[87,88]都可以用作此类MPAAs辅助邻位烯基化反应的导向基团。

2013年, 崔秀灵和吴养洁等^[89]报道了氮端Boc保护苯丙氨酸(**L31**)辅助钯催化 sp^2 碳氢键活化反应, 高对映选择性地得到了胺基甲基二茂铁烯基化产物(图26(a))。同年, 游书力课题组^[90]利用氮端叔丁氧羰基(Boc)保护缬氨酸(**L32**), 以较高收率和很好的对映选择性得到了胺基甲基二茂铁与芳基硼酸试剂的交叉偶联产物(图26(b)), 之后用相同的条件完成了胺基甲基二茂铁与双芳基炔的不对称脱氢环化(图26(c))^[91,92]。2016年, 游书力^[93]又报道了胺基甲基二茂铁与杂芳烃的对映选择性氧化偶联, 这也是首例同时活化两个芳

图25 MPAAs辅助Pd(II)/Pd(0)催化的对映选择性邻位 sp^2 碳氢键活化/烯基化反应(网络版彩图)

Figure 25 MPAAs-enabled Pd(II)/Pd(0)-catalyzed *ortho* enantioselective C(sp^2)-H olefination (color online).

基的碳氢键进而实现的不对称偶联(图26(d)).

2015年, 在实现了MPAAs辅助醋酸钯催化苯甲酸或苯乙酸与有机硼试剂交叉偶联之后, 余金权课题组^[94]报道了前手性化合物二芳基甲胺与芳基硼酸酯的交叉偶联反应, 通过亮氨酸衍生配体**L33**辅助醋酸钯催化邻位 sp^2 碳氢键活化, 高对映选择性地合成了去对称化产物**78** (图27)。次年, 他们使用苯丙氨酸衍生配体**L34**, 用动力学拆分的方法高对映选择性地获得了外消旋苄胺**79**单一异构体的邻位交叉偶联产物, 催化剂的选择性系数高, 对两种异构体的选择性好(图27)^[95]。MPAAs配体中氧甲基异羟肟酸代替了羧基, 很可能是受到 sp^3 碳氢键活化研究进展的启发(详见3.3小节)。

除了上述烯基化、芳基化和交叉偶联反应, 近年来陆续报道了MPAAs辅助Pd(II)/Pd(IV)催化的对映选择性邻位 sp^2 碳氢键活化: 碳氧键形成^[96]、羰基化^[97]和碘代反应^[98-100] (图28)。2014年, 游书力课题组^[100]利用动力学拆分的策略, 以较好的对映选择性得到了碘代轴手性化合物(S)-**90** (图28(e))。一些新颖的非立体选

图26 MPAAs辅助钯催化的邻位 sp^2 碳氢键活化——对映选择性合成平面手性二茂铁: 烯基化(a)、芳基化(b)、脱氢环化(c)以及杂芳基化反应(d) (网络版彩图)

Figure 26 Enantioselective synthesis of planar-chiral ferrocenes via MPAAs-accelerated Pd-catalyzed *ortho* C(sp^2)-H activation: olefination (a), arylation (b), dehydrocyclization (c) and heteroarylation (d) (color online).

图 27 MPAAs配体辅助钯催化的对映选择性邻位 sp^2 碳氢键活化/交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 27 MPAAs-accelerated Pd-catalyzed *ortho* enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ cross-coupling (color online).

择性反应^[101,102],也在类似的底物上得以实现.根据报道,反应中添加的碱和醋酸盐对提高收率和对映选择性非常重要.

如上所述,MPAAs辅助钯催化可以用于阻转异构体的合成.2017年,杨尚东课题组^[103]开发了一种磷酰基导向的阻转对映选择性碳氢键活化/烯基化反应,用于合成轴手性双芳基化合物(图29).该反应以Boc保护的缬氨酸(**L32**)为手性配体,对底物上的吸电子和供电子取代基都具有良好的适用性.外消旋双芳基磷氧化物**91**经动态动力学拆分,以很高的收率和对映选择性得到相应的手性双芳基磷,即烯基化合物(*S*)-**92**.

与前述 $\text{Pd}(\text{O})/\text{Pd}(\text{II})$ 催化分子内不对称 sp^2 碳氢键活化/芳基化构建磷中心手性^[28,29]相似, $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{O})$ 催化也可以用于磷中心手性化合物的合成.韩福社课题组^[104,105]发现MPAAs (**L39**)在磷酰胺**93**与芳基硼酸酯的 sp^2 碳氢键活化/交叉偶联中,表现出很高的对映选择性控制水平(图30).2,3,5,6-四氟-4-氰基苯胺是筛选出的效果最好的导向基团,产物**94**可进一步衍生合成新配体.

近年来,在MPAAs辅助钯催化的不对称邻位 sp^2 碳氢键活化取得进展的同时,科学家也在着眼反应的位置选择性,不断有远程 sp^2 碳氢键活化(主要是间位)反应见诸报道,主要有烯基化、交叉偶联、乙酰氧基化、氰基化和碘代等反应^[106-112].为了实现远程活化,

图 28 MPAAs辅助 $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$ 催化的对映选择性邻位 sp^2 碳氢键官能团化反应: 氧化(a)、酰基化(b)和碘代反应(c~e)(网络版彩图)

Figure 28 MPAAs-enabled $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$ -catalyzed *ortho* enantioselective $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ functionalizations: oxidation (a), acylation (b) and iodination (c~e) (color online).

需要重新设计底物的导向基团,甚至引入双功能辅助配体^[110],使得碳氢键活化之前,钯催化剂可以被定位到底物的远端,形成结构相对稳定的大环中间体.研究发现,MPAAs配体往往能提高这些远程导向基团的位置选择性和活性.因为这些反应没有涉及立体选择性的问题,这里不再加以详述.

3.3 MPAAs辅助钯催化立体选择性 sp^3 碳氢键活化/官能团化

对映选择性 sp^3 碳氢键活化存在许多挑战:相对于 sp^2 碳氢键活化, sp^3 碳氢键断裂的活化能更高;在强导

图 29 MPAAAs辅助钯催化的阻转选择性 sp^2 碳氢键活化/烯基化反应(网络版彩图)

Figure 29 Pd-catalyzed atroposelective $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H olefination using MPAAAs (color online).

图 30 MPAAAs辅助对映选择性合成手性磷酰胺(网络版彩图)

Figure 30 Enantioselective synthesis of *P*-chiral phosphinamides by using MPAAAs (color online).

向基团作用下, sp^3 碳氢键活化往往存在外消旋背景反应. 为了解决这些问题, 多年来科学家一直在努力探寻适合对映选择性 sp^3 碳氢键活化的MPAAAs配体, 不仅为了辅助提高催化反应的立体选择性, 还要提高催化剂的催化活性, 加速反应的同时还能降低反应温度. 为

了改善存在背景反应的问题, 除了开发新配体, 弱配位导向基团的使用也很重要. 接下来我们要详细介绍这些进展.

2011年, 余金权课题组^[113]报道了环丙烷羧酸衍生物95的对映选择性 sp^3 碳氢键官能团化反应(图31). 在MPAAAs辅助钯催化下, 一系列芳基、乙烯基和烷基硼试剂都可以和环丙烷偶联, 高对映选择性地得到了顺式取代产物96. 这一活化模式的成功得益于弱导向基团即缺电子酰胺的使用, 以及新开发的MPAA配体L40, 它能有效地提高催化效率, 反应温度可以降低到40 °C; 侧链上的2,6-二氟苯基提供了一个更加刚性的空间环境, 同时保护芳烃不被金属化; 基于TcBoc修饰的大基团在增加空间位阻的同时通过三氯甲基的吸电子诱导效应来调节酰胺的电性. 值得注意的是, 为了保证反应结果稳定可重复, 除底物以外的其他试剂要分两批次加入反应体系, 而含 α -氢或 α -杂原子的底物只能给出较低的收率和选择性.

2014年, 他们又报道了环丁烷羧酸衍生物97与芳基硼试剂的对映选择性 sp^3 碳氢键活化/交叉偶联反应(图32(a))^[114]. 实现高对映选择性的关键是对MPAA进行修饰, 用氧甲基异羟肟酸取代羧基(L41). 他们推测, 催化性能的改善源于配体甲氧基酰胺与钯催化剂的结合更紧密. 这一反应同样对含 α -氢的底物适用性不好. 这类衍生的新配体对非环前手性化合物99的不对称

图 31 MPAAAs辅助催化环丙烷羧酸衍生物的对映选择性 sp^3 碳氢键活化/交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 31 MPAAAs-enabled enantioselective $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H cross-coupling of cyclopropane carboxylic acid derivatives (color online).

sp^3 碳氢键官能团化反应也有效(图32(b)), 尽管初步尝试之后的收率和对映选择性并不理想。

以上合成策略利用的酰胺导向基团需要额外步骤进行连接和脱除。2011年, Martin等^[115]报道了MPAAs辅助钯催化的苯甲酸邻位烷基 sp^3 碳氢键活化/碳氧键形成反应, 非常方便地合成了许多苯并内酯化合物。2019年, 余金权课题组^[116]报道了一种利用MPAAs及其类似物手性乙二胺MPAAMs实现环丙烷羧酸/环丁烷羧酸与芳基或烯基硼试剂的对映选择性 sp^3 碳氢键活化/交叉偶联反应(图33)。该转化可快速获得对映体富集的环丙烷羧酸/环丁烷羧酸衍生物, 而且对含 α -氢的底物适用性很好。

除了羧酸, 胺也是一类在有机合成中非常重要的化合物。2014年, 余金权课题组^[117]利用MPAAs辅助钯催化, 实现了三氟甲磺酰胺与芳基硼试剂的末端 γ -(sp^3)碳氢键活化/交叉偶联反应, 完成了一系列1,2-或1,3-氨基醇和氨基酸的 γ 位官能团化。反应的关键在于三氟甲磺酰胺容易脱质子形成一个弱配位的 σ 电子给体, 以及二齿配体MPAAs的使用, 没有后者则完全不反应。这种方法的局限性在于其仅适用于芳基硼试剂的反应。2017年, 他们利用MPAAs及其衍生噻唑啉配体APAOs辅助催化, 实现了对硝基苯磺酰胺与烷基硼试剂的末端 γ -(sp^3)碳氢键活化/交叉偶联反应^[118]。

2015年, 余金权课题组^[119]通过MPAAs辅助Pd(II)/Pd(IV)催化机制, 完成了环丙基甲胺 $\mathbf{107}$ 与芳基碘的高对映选择性 sp^3 碳氢键活化/芳基化反应(图34)。在此基础上, 运用去对称化和动力学拆分的策略, 利用手性噻唑啉氮上酰基保护的氨基噻唑啉(APAOs)配体辅助Pd(II)/Pd(0)催化, 实现了链状烷基三氟甲磺酰胺与芳基/烯基硼试剂的对映选择性 γ -(sp^3)碳氢键活化/交叉偶联反应(图34)^[120]。Gaunt课题组^[121,122]报道了MPAAs辅助催化的仲胺或叔胺导向的 sp^3 碳氢键活化/官能团化反应。

3.4 MPAAs辅助不对称碳氢键活化/官能团化在全合成中的应用

在过去的十年里, MPAAs配体辅助钯催化碳氢键活化反应的快速发展产生了许多位点和立体选择性的碳氢键官能团化方法, 余金权、王细胜、Hashimoto、雷晓光、李昂和张卫东等课题组^[123~130]先后将这些方法应用于天然产物和药物的合成之中。

2016年, Sorensen、Davies与余金权^[127]合作, 报道了一种乙酰甘氨酸辅助钯催化, 弱配位酯基导向的 sp^2 碳氢键活化/烯基化反应, 以极高的非对映选择性构建起一类天然产物indoxamycins的三环核心结构 $\mathbf{115}$

图 32 MPAAs辅助催化环丁烷(a)/非环(b)羧酸衍生物的对映选择性 sp^3 碳氢键活化/交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 32 MPAAs-enabled enantioselective C(sp^3)-H cross-coupling of cyclobutane (a)/acyclic (b) carboxylic acid derivatives (color online).

图 33 环丙烷羧酸/环丁烷羧酸的对映选择性 sp^3 碳氢键活化/交叉偶联反应(网络版彩图)

Figure 33 Enantioselective C(sp^3)-H cross-coupling of free cyclopropane/cyclobutane carboxylic acids (color online).

图 34 烷基胺的对映选择性sp³碳氢键活化/官能团化反应(网络版彩图)

Figure 34 Enantioselective C(sp³)-H functionalization of alkyl amines (color online).

图 35 非对映选择性碳氢键活化/烯基化合成苯并indoxamycin核心结构(网络版彩图)

Figure 35 Diastereoselective construction of benzo-fused indoxamycin cores via C-H olefination (color online).

(图35).

2016年Sarpong等^[128]完成了生物碱cis-trikentrin A

和herbindole B的形式上全合成, 关键步骤是利用乙酰异亮氨酸**L50**辅助钯催化, 三氟甲磺酰胺导向的sp³碳氢键活化/碳氮键形成(图36)。反应虽然不存在立体选择性的问题, 但却非常难得地一步完成了胺化, 即氧化形成吲哚。

2017年, 张卫东、李昂和沈云亨开发并利用了一种MPAAs配体辅助钯催化, 三氟甲磺酰胺导向的sp²碳氢键活化/烯基化反应, 高对映选择性地实现了外消旋 β -烷基苯乙胺的动力学拆分, 并将之应用于异喹啉生物碱delavatine A的全合成(图37)^[129]。该方法对很多底

图 36 sp³碳氢键活化/胺化/氧化用于herbindole B和cis-trikentrin A的形式上全合成(网络版彩图)

Figure 36 C(sp³)-H amination-oxidation in the formal syntheses of herbindole B and cis-trikentrin A (color online).

图 37 动力学拆分——三氟甲磺酰胺的碳氢键活化/烯基化反应及其在delavatine A全合成中的应用(网络版彩图)

Figure 37 Kinetic resolution of triflamides via C-H olefination for the synthesis of delavatine A (color online).

物的选择因子都超过了100, 三氟甲磺酰胺不仅作为碳氢键活化的导向基团, 还在后续反应中完成转化, 用于构建异喹啉。

以上所述的MPAAs都是 α -氨基酸衍生物, 近几年, 氮端单保护的 β -氨基酸也被用来辅助催化碳氢键活化/官能团化反应^[131~133]。该型配体不仅能加速碳氢键活化, 而且其与金属双齿配位形成的六元环状过渡态, 相较于 α -氨基酸形成的五元环状过渡态, 咬合角度增大, 能更好地促进还原消除的进行。此外, 依据MPAAs双齿配位促进碳氢键活化, 同时能控制反应的位置和立体选择性的特点, 科学家设计合成了许多具有类似结构特点的新配体, 不仅能进一步提高催化活性和选择性, 还实现了催化活化反应模式上的突破, 较好地完成了一些原本困难的反应和转化, 如前所述的MPAAs (图33)和APAOs (图34)都属于这样的新配体。

4 总结

近年来, 科学家在惰性碳氢键的位置和立体选择性活化上攻坚克难, 新颖的不对称碳氢键活化反应以及适用的新配体层出不穷^[81], 其中一些方法在天然产物与药物、生物活性分子等高价值化合物全合成中的应用让人们看到这一研究领域的科学价值与广阔前景: 除了文中介绍的手性配体^[134~136]、手性二茂铁等高价值分子的不对称合成^[137~139], 科学家还在合成策略上不断创新, 出现了如基于非共价键作用的配体模板^[140]、手性瞬态导向基团^[141]等一些新的研究方向, 为优化反应的位置和立体选择性, 降低预制导向基团的解离或转化难度, 拓展底物适用范围, 减少配体和催化剂的消耗, 降低成键或成环难度, 发展更具合成价值的新反应, 提供了新的思路。

参考文献

- Ryabov AD, Sakodinskaya IK, Yatsimirsky AK. *J Chem Soc Dalton Trans*, 1985, 2629
- Canty AJ, van Koten G. *Acc Chem Res*, 1995, 28: 406–413
- Gómez M, Granell J, Martinez M. *Organometallics*, 1997, 16: 2539–2546
- Gómez M, Granell J, Martinez M. *J Chem Soc Dalton Trans*, 1998, 37–44
- Davies DL, Donald SMA, Macgregor SA. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 13754–13755
- García-Cuadrado D, Braga AAC, Maseras F, Echavarren AM. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 1066–1067
- Lapointe D, Fagnou K. *Chem Lett*, 2010, 39: 1118–1126
- Ackermann L. *Chem Rev*, 2011, 111: 1315–1345
- Thongpaen J, Manguin R, Baslé O. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 10242–10251
- Newton CG, Wang SG, Oliveira CC, Cramer N. *Chem Rev*, 2017, 117: 8908–8976
- Yoshino T, Satake S, Matsunaga S. *Chem Eur J*, 2020, 26: 7346–7357
- Niemeyer ZL, Milo A, Hickey DP, Sigman MS. *Nat Chem*, 2016, 8: 610–617
- Albicker MR, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 9139–9142
- Saget T, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 7865–7868
- Newton CG, Braconi E, Kuziolski J, Wodrich MD, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 11040–11044
- He C, Hou M, Zhu Z, Gu Z. *ACS Catal*, 2017, 7: 5316–5320
- Liao G, Zhou T, Yao QJ, Shi BF. *Chem Commun*, 2019, 55: 8514–8523
- Luo J, Zhang T, Wang L, Liao G, Yao QJ, Wu YJ, Zhan BB, Lan Y, Lin XF, Shi BF. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 6708–6712
- Deng R, Huang Y, Ma X, Li G, Zhu R, Wang B, Kang YB, Gu Z. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 4472–4475
- Gao DW, Yin Q, Gu Q, You SL. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 4841–4844
- Gao DW, Zheng C, Gu Q, You SL. *Organometallics*, 2015, 34: 4618–4625
- Gao DW, Gu Y, Wang SB, Gu Q, You SL. *Organometallics*, 2016, 35: 3227–3233
- Nottingham C, Müller-Bunz H, Guiry PJ. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 11115–11119
- Liu L, Zhang AA, Zhao RJ, Li F, Meng TJ, Ishida N, Murakami M, Zhao WX. *Org Lett*, 2014, 16: 5336–5338
- Ma X, Gu Z. *RSC Adv*, 2014, 4: 36241–36244
- Zhang S, Lu J, Ye J, Duan W. *Chin J Org Chem*, 2016, 36: 752–759 [张松, 陆俊筑, 叶金星, 段伟良. 有机化学, 2016, 36: 752–759]

- 27 Shintani R, Otomo H, Ota K, Hayashi T. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 7305–7308
- 28 Lin ZQ, Wang WZ, Yan SB, Duan WL. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 6265–6269
- 29 Liu L, Zhang AA, Wang Y, Zhang F, Zuo Z, Zhao WX, Feng CL, Ma W. *Org Lett*, 2015, 17: 2046–2049
- 30 Xu G, Li M, Wang S, Tang W. *Org Chem Front*, 2015, 2: 1342–1345
- 31 Lin Y, Ma WY, Sun QY, Cui YM, Xu LW. *Synlett*, 2017, 28: 1432–1436
- 32 Li Z, Lin ZQ, Yan CG, Duan WL. *Organometallics*, 2019, 38: 3916–3920
- 33 Wang J, Gao DW, Huang J, Tang S, Xiong Z, Hu H, You SL, Zhu Q. *ACS Catal*, 2017, 7: 3832–3836
- 34 Luo S, Xiong Z, Lu Y, Zhu Q. *Org Lett*, 2018, 20: 1837–1840
- 35 Mitsui T, Tokoro Y, Haraguchi R, Sugita K, Harada M, Fukuzawa S, Minami Y, Hiyama T. *BCSJ*, 2018, 91: 839–845
- 36 Jia L, Liu X, Zhang AA, Wang T, Hua Y, Li H, Liu L. *Chem Commun*, 2020, 56: 1737–1740
- 37 Catellani M, Frignani F, Rangoni A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36: 119–122
- 38 Maestri G, Motti E, Della Ca N, Malacria M, Derat E, Catellani M. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 8574–8585
- 39 Jiao L, Herdtweck E, Bach T. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 14563–14572
- 40 Sui X, Zhu R, Li G, Ma X, Gu Z. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 9318–9321
- 41 Liu ZS, Qian G, Gao Q, Wang P, Cheng HG, Wei Q, Liu Q, Zhou Q. *ACS Catal*, 2018, 8: 4783–4788
- 42 Weinstabl H, Suhartono M, Qureshi Z, Lautens M. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 5305–5308
- 43 Qureshi Z, Weinstabl H, Suhartono M, Liu H, Thesmar P, Lautens M. *Eur J Org Chem*, 2014, 2014(19): 4053–4069
- 44 Zhao K, Xu S, Pan C, Sui X, Gu Z. *Org Lett*, 2016, 18: 3782–3785
- 45 Ding L, Sui X, Gu Z. *ACS Catal*, 2018, 8: 5630–5635
- 46 Yang L, Neuburger M, Baudoin O. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 1394–1398
- 47 Saget T, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 12842–12845
- 48 Pedroni J, Saget T, Donets PA, Cramer N. *Chem Sci*, 2015, 6: 5164–5171
- 49 Ladd CL, Charette AB. *Org Lett*, 2016, 18: 6046–6049
- 50 Baudoin O. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 1114–1123
- 51 Pedroni J, Boghi M, Saget T, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 9064–9067
- 52 Pedroni J, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 11826–11829
- 53 Nakanishi M, Katayev D, Besnard C, Kündig EP. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 7438–7441
- 54 Larionov E, Nakanishi M, Katayev D, Besnard C, Kündig EP. *Chem Sci*, 2013, 4: 1995–2005
- 55 Anas S, Cordi A, Kagan HB. *Chem Commun*, 2011, 47: 11483–11485
- 56 Saget T, Lemouzy SJ, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 2238–2242
- 57 Donets PA, Saget T, Cramer N. *Organometallics*, 2012, 31: 8040–8046
- 58 Martin N, Pierre C, Davi M, Jazzar R, Baudoin O. *Chem Eur J*, 2012, 18: 4480–4484
- 59 Holstein PM, Vogler M, Larini P, Pilet G, Clot E, Baudoin O. *ACS Catal*, 2015, 5: 4300–4308
- 60 Yang L, Melot R, Neuburger M, Baudoin O. *Chem Sci*, 2017, 8: 1344–1349
- 61 Kong WX, Xie SJ, Cao CYZ, Zhang CW, Wang C, Duan WL. *Chem Commun*, 2020, 56: 2292–2295
- 62 Yan SB, Zhang S, Duan WL. *Org Lett*, 2015, 17: 2458–2461
- 63 Wang H, Tong HR, He G, Chen G. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15387–15391
- 64 Tong HR, Zheng S, Li X, Deng Z, Wang H, He G, Peng Q, Chen G. *ACS Catal*, 2018, 8: 11502–11512
- 65 Jain P, Verma P, Xia G, Yu JQ. *Nat Chem*, 2017, 9: 140–144
- 66 Smalley AP, Cuthbertson JD, Gaunt MJ. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 1412–1415
- 67 Chen G, Gong W, Zhuang Z, Andrä MS, Chen YQ, Hong X, Yang YF, Liu T, Houk KN, Yu JQ. *Science*, 2016, 353: 1023–1027
- 68 Yan SY, Han YQ, Yao QJ, Nie XL, Liu L, Shi BF. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 9093–9097
- 69 Sokolov VI, Troitskaya LL, Reutov OA. *J Organomet Chem*, 1979, 182: 537–546
- 70 Gunay ME, Richards CJ. *Organometallics*, 2009, 28: 5833–5836
- 71 Shi BF, Mangel N, Zhang YH, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 4882–4886
- 72 Engle KM, Wang DH, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 14137–14151

- 73 Wang DH, Engle KM, Shi BF, Yu JQ. *Science*, 2010, 327: 315–319
- 74 Musaev DG, Kaledin A, Shi BF, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 1690–1698
- 75 Cheng GJ, Yang YF, Liu P, Chen P, Sun TY, Li G, Zhang X, Houk KN, Yu JQ, Wu YD. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 894–897
- 76 Gair JJ, Haines BE, Filatov AS, Musaev DG, Lewis JC. *Chem Sci*, 2017, 8: 5746–5756
- 77 Gair JJ, Haines BE, Filatov AS, Musaev DG, Lewis JC. *ACS Catal*, 2019, 9: 11386–11397
- 78 Park Y, Niemeyer ZL, Yu JQ, Sigman MS. *Organometallics*, 2018, 37: 203–210
- 79 Cheng GJ, Chen P, Sun TY, Zhang X, Yu JQ, Wu YD. *Chem Eur J*, 2015, 21: 11180–11188
- 80 Saint-Denis TG, Zhu RY, Chen G, Wu QF, Yu JQ. *Science*, 2018, 359: eaao4798
- 81 Shao Q, Wu K, Zhuang Z, Qian S, Yu JQ. *Acc Chem Res*, 2020, 53: 833–851
- 82 Shi BF, Zhang YH, Lam JK, Wang DH, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 460–461
- 83 Xiao KJ, Chu L, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 2856–2860
- 84 Lu Y, Wang DH, Engle KM, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 5916–5921
- 85 Dai HX, Stepan AF, Plummer MS, Zhang YH, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 7222–7228
- 86 Li G, Leow D, Wan L, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 1245–1247
- 87 Dai HX, Li G, Zhang XG, Stepan AF, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 7567–7571
- 88 Li G, Wan L, Zhang G, Leow D, Spangler J, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 4391–4397
- 89 Pi C, Li Y, Cui X, Zhang H, Han Y, Wu Y. *Chem Sci*, 2013, 4: 2675–2679
- 90 Gao DW, Shi YC, Gu Q, Zhao ZL, You SL. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 86–89
- 91 Shi YC, Yang RF, Gao DW, You SL. *Beilstein J Org Chem*, 2013, 9: 1891–1896
- 92 Zhang H, Cui X, Yao X, Wang H, Zhang J, Wu Y. *Org Lett*, 2012, 14: 3012–3015
- 93 Gao DW, Gu Q, You SL. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 2544–2547
- 94 Laforteza BN, Chan KSL, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 11143–11146
- 95 Xiao KJ, Chu L, Chen G, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 7796–7800
- 96 Cheng XF, Li Y, Su YM, Yin F, Wang JY, Sheng J, Vora HU, Wang XS, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 1236–1239
- 97 Pi C, Cui X, Liu X, Guo M, Zhang H, Wu Y. *Org Lett*, 2014, 16: 5164–5167
- 98 Chu L, Wang XC, Moore CE, Rheingold AL, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 16344–16347
- 99 Chu L, Xiao KJ, Yu JQ. *Science*, 2014, 346: 451–455
- 100 Gao DW, Gu Q, You SL. *ACS Catal*, 2014, 4: 2741–2745
- 101 Lu Y, Leow D, Wang X, Engle KM, Yu JQ. *Chem Sci*, 2011, 2: 967–971
- 102 Cheng G, Li TJ, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 10950–10953
- 103 Li SX, Ma YN, Yang SD. *Org Lett*, 2017, 19: 1842–1845
- 104 Du ZJ, Guan J, Wu GJ, Xu P, Gao LX, Han FS. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 632–635
- 105 Guan J, Wu GJ, Han FS. *Chem Eur J*, 2014, 20: 3301–3305
- 106 Leow D, Li G, Mei TS, Yu JQ. *Nature*, 2012, 486: 518–522
- 107 Tang RY, Li G, Yu JQ. *Nature*, 2014, 507: 215–220
- 108 Yang G, Lindovska P, Zhu D, Kim J, Wang P, Tang RY, Movassaghi M, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 10807–10813
- 109 Fang L, Saint-Denis TG, Taylor BLH, Ahlquist S, Hong K, Liu SS, Han LL, Houk KN, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 10702–10714
- 110 Zhang Z, Tanaka K, Yu JQ. *Nature*, 2017, 543: 538–542
- 111 Bag S, Jayarajan R, Dutta U, Chowdhury R, Mondal R, Maiti D. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 12538–12542
- 112 Li S, Wang H, Weng Y, Li G. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 18502–18507
- 113 Wasa M, Engle KM, Lin DW, Yoo EJ, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 19598–19601
- 114 Xiao KJ, Lin DW, Miura M, Zhu RY, Gong W, Wasa M, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 8138–8142
- 115 Novák P, Correa A, Gallardo-Donaire J, Martin R. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 12236–12239
- 116 Hu L, Shen PX, Shao Q, Hong K, Qiao JX, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 2134–2138
- 117 Chan KSL, Wasa M, Chu L, Laforteza BN, Miura M, Yu JQ. *Nat Chem*, 2014, 6: 146–150
- 118 Shao Q, He J, Wu QF, Yu JQ. *ACS Catal*, 2017, 7: 7777–7782

- 119 Chan KSL, Fu HY, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 2042–2046
- 120 Shao Q, Wu QF, He J, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 5322–5325
- 121 He C, Gaunt MJ. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 15840–15844
- 122 Rodrialvarez J, Nappi M, Azuma H, Flodén NJ, Burns ME, Gaunt MJ. *Nat Chem*, 2020, 12: 76–81
- 123 Wang DH, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 5767–5769
- 124 Li Y, Ding YJ, Wang JY, Su YM, Wang XS. *Org Lett*, 2013, 15: 2574–2577
- 125 Ito M, Namie R, Krishnamurthi J, Miyamae H, Takeda K, Nambu H, Hashimoto S. *Synlett*, 2014, 25: 288–292
- 126 Hong B, Li C, Wang Z, Chen J, Li H, Lei X. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 11946–11949
- 127 Bedell TA, Hone GAB, Valette D, Yu JQ, Davies HML, Sorensen EJ. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 8270–8274
- 128 Leal RA, Bischof C, Lee YV, Sawano S, McAtee CC, Latimer LN, Russ ZN, Dueber JE, Yu JQ, Sarpong R. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 11824–11828
- 129 Zhang Z, Wang J, Li J, Yang F, Liu G, Tang W, He W, Fu JJ, Shen YH, Li A, Zhang WD. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 5558–5567
- 130 Qi C, Wang W, Reichl KD, McNeely J, Porco Jr. JA. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 2101–2104
- 131 Ghosh KK, van Gemmeren M. *Chem Eur J*, 2017, 23: 17697–17700
- 132 Zhuang Z, Yu JQ. *Nature*, 2020, 577: 656–659
- 133 Zhuang Z, Herron AN, Fan Z, Yu JQ. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 6769–6776
- 134 Tran VT, Nimmagadda SK, Liu M, Engle KM. *Org Biomol Chem*, 2020, 18: 618–637
- 135 Vyhivskiy O, Kudashev A, Miyakoshi T, Baudoin O. *Chem Eur J*, 2020, doi: 10.1002/chem.202003225
- 136 Zhao Q, Meng G, Nolan SP, Szostak M. *Chem Rev*, 2020, 120: 1981–2048
- 137 Gao DW, Gu Q, Zheng C, You SL. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 351–365
- 138 Cai ZJ, Liu CX, Gu Q, Zheng C, You SL. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 2149–2153
- 139 Liu CX, Gu Q, You SL. *Trends Chem*, 2020, 2: 737–749
- 140 Liao G, Wu YJ, Shi BF. *Acta Chim Sin*, 2020, 78: 289–298 [廖港, 吴勇杰, 史炳锋. 化学学报, 2020, 78: 289–298]
- 141 Liao G, Zhang T, Lin ZK, Shi BF. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 19773–19786

Chiral ligands for palladium-catalyzed asymmetric C–H activation

Yu Du, Yongliang Huang, Yue Gao, Hui Shen, Weiping Su^{*}, Maochun Hong^{*}

State Key Laboratory of Structural Chemistry, Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, Fuzhou 350002, China

^{*}Corresponding authors (email: wpsu@fjirsm.ac.cn; hmc@fjirsm.ac.cn)

Abstract: Chiral ligands enabled palladium-catalyzed regio- and enantioselective C–H activation represents one of the current frontiers in transition metal catalysis. It has been extensively developed over the past decade as an important method for the synthesis of chiral molecules. Functional molecules bearing central, axial or planar chirality can be efficiently generated in good to excellent optical purities through this method. It has also been used as one of the most efficient methods for the rapid construction of various C–C and C–X bonds. In this review, we highlight the development of some representative chiral ligands in Pd-catalyzed enantioselective C(sp²)–H and C(sp³)–H functionalization reactions. Specifically, critical features of these novel Pd-catalyzed transformations assisted by chiral ligands such as monodentate phosphoramidites, chiral phosphoric acids (CPAs) and bifunctional mono-N-protected amino acids (MPAAs) will be discussed. The recent advances and limitations in this rapidly growing research area and its application in the total synthesis of natural products and pharmaceutical molecules will also be presented and discussed.

Keywords: chiral ligand, carbon-hydrogen activation, palladium catalysis, phosphoramidite, chiral phosphoric acid, mono-N-protected amino acid

doi: [10.1360/SSC-2020-0192](https://doi.org/10.1360/SSC-2020-0192)