



过渡金属催化的不对称卡宾插入反应在手性胺合成中的应用

刘博^{1,2}, 徐明华^{1*}

1. 南方科技大学化学系, 广东省催化化学重点实验室, 深圳 518055;

2. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203

* 联系人, E-mail: xumh@sustech.edu.cn

2021-01-03 收稿, 2021-03-02 修回, 2021-03-11 接受, 2021-03-18 网络版发表

国家自然科学基金(21672229, 21971103)、深圳市科技计划基础研究专项(JCYJ20200109141408054)和广东省催化化学重点实验室(2020B121201002)资助

摘要 手性胺是一类重要的化合物, 在合成化学和生物医药领域都有着广泛的应用. 近20年来, 伴随着过渡金属催化不对称合成研究的发展, 高效高选择性合成手性胺的方法越来越多. 其中, 过渡金属催化的不对称卡宾插入反应已经成为合成各种手性胺, 尤其是非天然手性氨基酸的一种最为有用的方法. 近年来, 以铜、铑、钯为代表的过渡金属卡宾对芳香胺、酰胺、吡啶、亚胺等底物的不对称N-H插入反应研究已经取得了积极的进展, 最近对脂肪胺类底物也取得了重大突破. 这些结果为结构多样的手性胺合成提供了重要方法, 也为过渡金属催化下芳香胺、脂肪胺的不对称转化提供了新的思路. 本文对近年来过渡金属催化的不对称卡宾插入反应的研究进展进行了归纳, 主要介绍金属卡宾对各种胺类底物的不对称N-H插入反应在手性胺合成中的应用.

关键词 手性胺, 过渡金属催化, 卡宾, 不对称N-H插入, 非天然氨基酸

有机胺是一类重要的化合物, 常见的如扑热息痛、青霉素、卡因类药物、磺胺类药物等各种小分子药物中均含有有机胺的结构. 随着人们对手性药物研发的重视, 手性胺在生物医药研究领域的重要性也日益凸显. 如图1所示, 一些重要的小分子药物, 如麻黄碱、青霉素、氯吡格雷、索利那新、西他列汀、依鲁替尼等都含有手性胺的结构.

此外, 作为蛋白质基本组成单元的氨基酸, 同样含有手性胺的结构. 众所周知, 蛋白质作为生命体内最重要的生物大分子之一, 参与生命体几乎所有的生命活动, 因此氨基酸也一直是化学、生物等不同学科重点关注的. 对于氨基酸、多肽乃至蛋白质的高效合成、定点修饰等策略可以为科学家利用化学手段进行蛋白

质的功能化研究提供新的方法和机会^[1-5].

另一方面, 手性胺在合成化学领域也扮演着至关重要的角色. 手性胺是有机合成中不可或缺的合成砌块, 参与各种类型的化学转化; 同时, 手性胺也可以作为手性催化剂、手性配体和手性助剂, 参与控制反应的活性和立体选择性.

基于以上种种需求, 手性胺的高效合成一直是合成化学、生命科学、材料科学等领域最基础、最重要的研究课题之一.

催化不对称合成是高效获得手性化合物的一种方式, 主要包含金属催化、有机小分子催化和生物酶催化3类催化模式. 其中, 过渡金属催化的不对称合成以其极高的催化效率和众多的催化剂类型等优势, 在当

引用格式: 刘博, 徐明华. 过渡金属催化的不对称卡宾插入反应在手性胺合成中的应用. 科学通报, 2021, 66: 3251-3260

Liu B, Xu M H. Transition metal-catalyzed asymmetric carbene insertion for synthesis of chiral amines (in Chinese). Chin Sci Bull, 2021, 66: 3251-3260, doi: 10.1360/TB-2021-0008

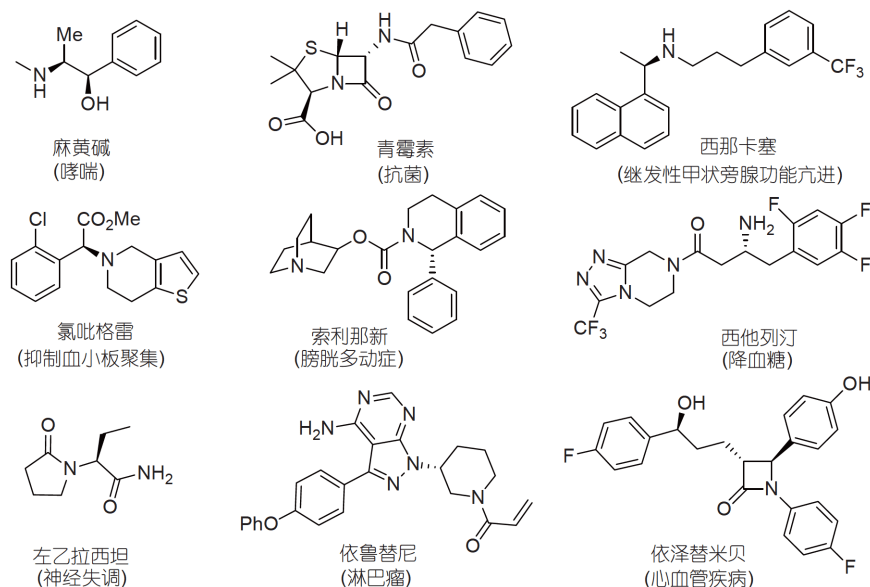


图1 含手性胺结构的药物分子

Figure 1 Representative pharmaceuticals bearing chiral amine moiety

前研究中占主导地位。过渡金属催化的不对称卡宾插入反应作为一类高效构建C-H、C-X(X = B, N, O, Si, P, S, 等)键的策略^[6-15], 在催化效率、反应通用性、底物适应性以及原子经济性等方面都具有较大的优势。经过近几十年的发展, 这方面的研究取得了积极的进展。其中, 金属卡宾参与的不对称N-H插入反应, 通过分子中C-N键的高效高选择性构建来实现手性胺的合成, 特别是可以方便地用于一些结构特殊的非天然手性氨基酸的合成(图2)。本文对近年来过渡金属催化的不对称卡宾插入反应的研究进展进行了归纳, 主要介绍金属卡宾对各种胺类底物的不对称N-H插入反应在手性胺合成中的应用。

1 过渡金属催化的卡宾对芳香胺的不对称N-H插入反应

2004年, Jørgensen课题组^[16]报道了首例利用手性铜-噁唑啉催化剂实现卡宾对芳香胺N-H键不对称插入的例子, 将 α -重氮酯与胺反应能合成得到一系列手性氨基酸衍生物, 反应可以取得中等到良好的收率, 但是对映选择性最高只能取得28% ee。同时, 他们还利用类似的银-噁唑啉催化剂取得了最高48% ee, 然而反应的收率则降至5%, 他们认为Ag(I)介导的反应过程可能与Cu(I)催化的反应过程不一样。此外, 他们还尝试了对苄胺N-H键的不对称插入, 但是反应也只能以27%的

收率和10% ee得到对应的插入产物。尽管这些结果并不理想, 但为不对称N-H插入反应的研究提供了重要思路和参考(图3)。

2007年, 周其林课题组^[17]利用Cu(I)与其课题组发展的刚性螺环骨架手性双噁唑啉配体为催化剂, 成功实现了烷基重氮酯对芳胺的不对称N-H插入反应, 合成了一系列高光学活性的非天然氨基酸。他们发现催化剂的平衡离子对反应活性和立体选择性的影响很大, 通过引入大位阻、弱配位的 $\text{BAr}^{\text{F}}_4^-$ 离子不仅使催化剂的活性大大提高, 更重要的是使得反应的对映选择性从消旋提高到98% ee。以甲基重氮酯为底物时, 对不同取代的芳基伯胺的N-H插入都能取得优秀的收率和对映选择性; 而当重氮底物中的烷基部分碳链延长时, 反应的收率明显降低。遗憾的是, 烷基胺作为底物时反应不能发生或仅能得到消旋的产物(图4)。

2010年, 冯小明课题组^[18]利用Cu(I)与BINOL衍生物的配合物为催化剂, 同样实现了甲基/苯基取代的重氮酯对芳胺的不对称N-H插入反应, 反应普遍可以取得较好的收率和立体选择性, 但芳基仲胺作为底物时, 反应的对映选择性急剧下降(25% ee)(图5)。

同年, Saito课题组^[19]报道了非手性的 $\text{Rh}_2(\text{TPA})_4$ 与金鸡纳生物碱协同催化的不对称N-H插入反应, 在0.1%(mol)的二氢辛可宁存在下, 反应可以取得最高71% ee的对映选择性, 这也是当时二价铑催化的不对



Figure 2 (Color online) Metal-carbene-directed asymmetric N–H insertion



Figure 3 (Color online) Earlier work of Cu(I)/Ag(I)-bisoxazoline-catalyzed asymmetric N–H insertion

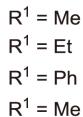


Figure 4 (Color online) Cu(I)-chiral spiro bisoxazoline complex-catalyzed asymmetric N–H insertion



Figure 5 (Color online) Asymmetric N–H insertion catalyzed by copper(I) complexes of binol derivatives

副产物的生成,从而解决了重氮底物中烷基碳链延长导致反应收率降低的问题(图7)。单晶X射线衍射分析、ESI质谱和非线性效应研究表明,手性螺铜催化剂具有新颖的双核结构。该结构中的14电子铜中心、反

式配位模型、C₂-对称手性口袋和铜-铜相互作用可能是反应取得高效手性诱导的关键。

2014年,冯小明课题组^[21]进一步发展了一个钌/手性胍类衍生物催化体系,成功实现了烷基重氮酯对芳香伯胺、仲胺两类底物的不对称N-H插入反应,反应可以取得最好99%收率和94% ee。当重氮底物中甲基换成乙基、正丙基时,尽管对映选择性保持在同等水平,但是反应的收率明显下降(图8)。

同年,胡文浩课题组^[22]报道了一价铑/手性双烯配

合物催化下,硝基丙烯酸酯捕捉铑卡宾与芳香胺反应生成的氮叶立德中间体的三组分反应,以优异的对映选择性和非对映选择性构建了传统方法难以合成的含有季碳手性中心的γ-硝基-α-氨基-丁二酸类化合物(图9)。

2016年,周其林课题组^[23]将螺环骨架的手性双噁唑啉配体成功应用于二价铜催化的卡宾的分子内不对称N-H插入反应中,实现了一系列手性四氢喹啉类衍生物的合成(图10)。这一反应的催化体系与之前的区别

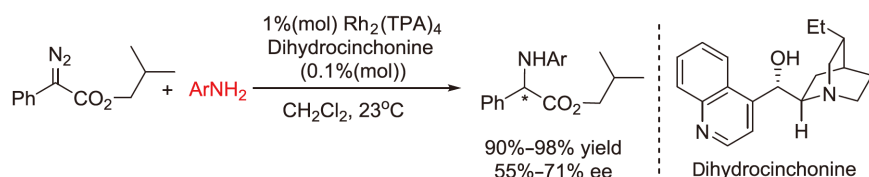


图6 (网络版彩色)铑(II)/二氢辛可宁协同催化的不对称N-H插入反应

Figure 6 (Color online) Asymmetric N-H insertion cooperatively catalyzed by Rh(II) and dihydrocinchonine

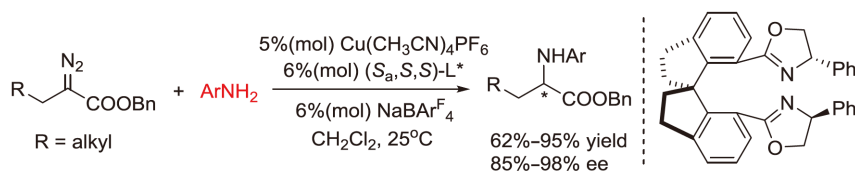


图7 (网络版彩色)双核手性螺环铜催化的不对称N-H插入反应

Figure 7 (Color online) Asymmetric N-H insertion catalyzed by binuclear chiral spiro copper catalysts

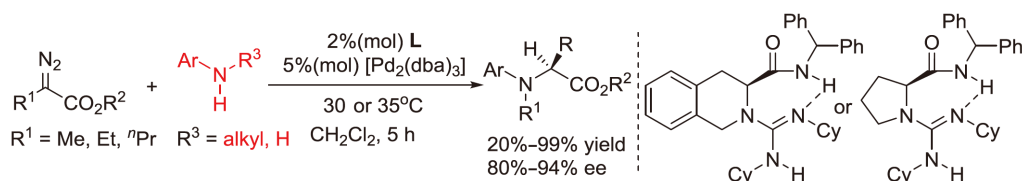


图8 (网络版彩色)钯/手性胍催化的不对称N-H插入反应

Figure 8 (Color online) Asymmetric N-H insertion catalyzed by palladium and chiral guanidine derivatives

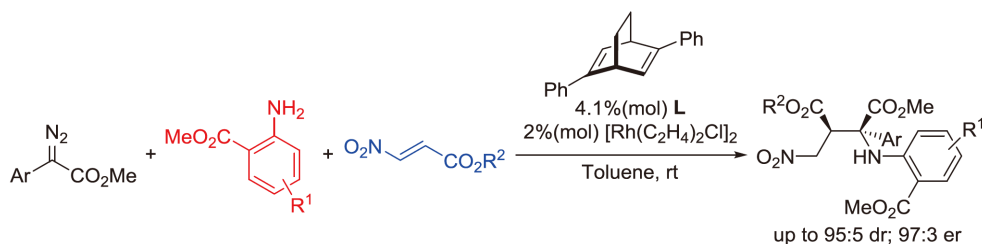


图9 (网络版彩色)铑(I)卡宾诱导的对映选择性三组分反应

Figure 9 (Color online) Rh(I)-carbene-induced enantioselective three-component reaction

在于, 氯化铜在该反应中可以取得比氯化亚铜更好的催化效果。

2 过渡金属催化的卡宾对酰胺的不对称 N-H 插入反应

2007年, Fu课题组^[24]利用Cu(I)/联吡啶催化体系实现了以芳基重氮酯为前体的卡宾对BocNH₂和CbzNH₂两类酰胺的不对称N-H插入反应, 以中等到优秀的收率, 普遍优异的立体选择性合成了一系列手性 α -芳基氨基酸衍生物(图11)。

2011年, 周其林课题组^[25]成功实现了二价铑/手性螺环磷酸(SPA)共催化下的卡宾对BocNH₂的不对称N-H插入, 以优秀的收率和对映选择性构建了一系列氨基酸酯类化合物。该催化体系效率很高, 反应均在1 min之内即可完成转化, 其中手性磷酸作为质子梭负责反应的手性控制。遗憾的是, 当重氮底物中的芳基替换为烷基时, 反应的对映选择性急剧下降至50% ee(图12)。

2014年, 周其林、朱守非课题组^[26]利用类似的催化体系实现了以芳基重氮酮为卡宾前体的不对称N-H插入反应, 构建了一系列高光学纯的手性氨基酸化合物(图13)。芳基重氮酮相对于芳基重氮酯而言, 由于羰基具有强吸电子性质, 在X-H插入反应中, 易于形成过渡金属脱落的自由叶立德或烯丙醇中间体, 使得反应的对映选择性难以控制, 因此是一类更具挑战的底物。研究发现, 选择合适的二价铑催化剂非常关键, 在芳基重氮酯的不对称N-H插入反应中表现最好的[Rh₂(TPA)₄](TPA: 三苯基乙酸)在该反应中仅能取得中等的对映选择性, 而有更强路易斯酸性的[Rh₂(TFA)₄](TFA: 三氟乙酸)为催化剂时则可以极大地提高反应的对映选择性。

在进一步的研究中, 周其林、朱守非课题组^[27]成功将二价铑/手性磷酸共催化体系拓展到烯基重氮酯类底物对BocNH₂的不对称N-H插入反应中, 实现了一系列手性 β,γ -不饱和- α -氨基酸类化合物的高效构建, 反应

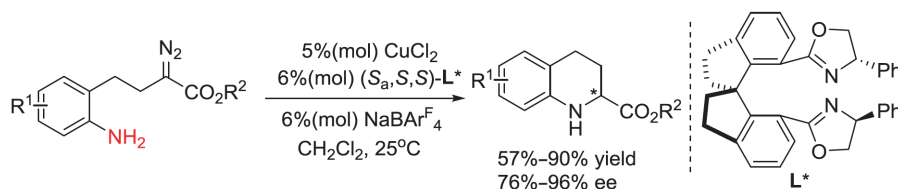


图 10 (网络版彩色)铜(II)催化的分子内不对称N-H插入反应

Figure 10 (Color online) Copper(II)-catalyzed asymmetric intramolecular N-H insertion

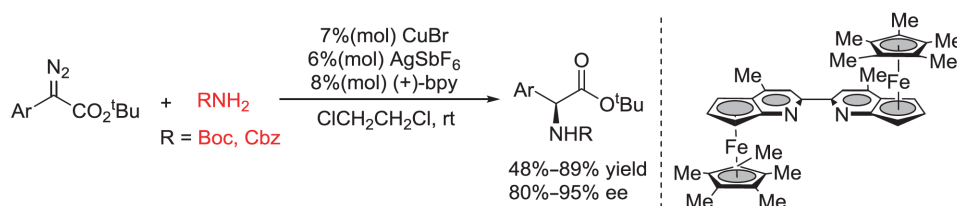


图 11 (网络版彩色)铜(I)/联吡啶催化的不对称N-H插入反应

Figure 11 (Color online) Copper(I)/bipyridine catalyzed asymmetric N-H insertion

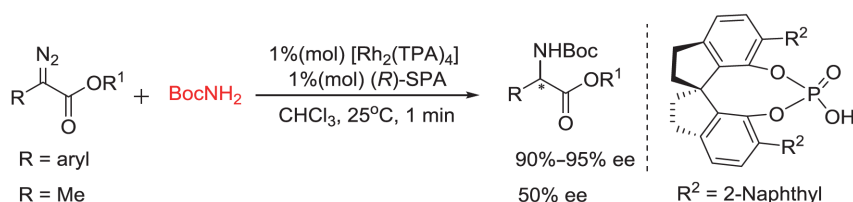


图 12 (网络版彩色)铑(II)/手性螺环磷酸协同催化的不对称N-H插入反应

Figure 12 (Color online) Asymmetric N-H insertion cooperatively catalyzed by Rh(II) and chiral spiro phosphoric acids

普遍可以取得优秀的收率和对映选择性(图14), 由此可见这一催化体系具有非常优秀的底物普适性.

3 过渡金属催化的卡宾对呋唑、吡啶的不对称N-H插入反应

2017年, Van Vranken课题组^[28]成功实现了钨/双噻唑啉催化下的芳基重氮酯对以呋唑为代表的各种杂芳环化合物的不对称N-H插入反应, 构建了一系列含氮杂环结构的非天然手性氨基酸酯(图15). 对于呋唑类底物, 反应普遍可以取得较为优秀的转化和立体选择性控制(达到99% ee). 对于吡啶底物, 反应主要存在C3位的插入竞争, 当吡啶C3位引入取代基时, 反应可以取得中等的对映选择性, 但对于其他杂环化合物如吡唑、哌啶等仅能得到消旋产物.

2019年, 周永贵课题组^[29]设计了一类基于手性联萘骨架的新型二咪唑配体, 并将其应用于过渡金属催化的芳基重氮酯对呋唑的不对称N-H插入反应, 也成功实现了一系列含呋唑结构的手性氨基酸酯类化合物

的合成. 值得一提的是, 手性二咪唑配体与铜和铁都能较好配位, 该插入反应在一价铜和二价铁的催化下均可以实现很好的立体控制(图16).

4 过渡金属催化的卡宾对亚胺的不对称N-H插入反应

2019年, 冯小明和刘小华课题组^[30]以手性胍为质子梭, 成功实现了二价铑催化下的卡宾对二芳基甲酮亚胺的不对称N-H插入反应, 合成了一系列含亚胺结构的非天然氨基酸类化合物. 该反应的底物范围广, 芳基和烷基取代的重氮酯均可以取得较好的对映选择性, 尤其是烷基重氮酯的反应在50°C条件下1 min就可以完成并且选择性更好. 产物在盐酸作用下可以方便地水解得到各种非天然氨基酸衍生物(图17).

5 过渡金属催化的卡宾对脂肪胺的不对称N-H插入反应

尽管金属卡宾不对称N-H插入反应在手性胺的合

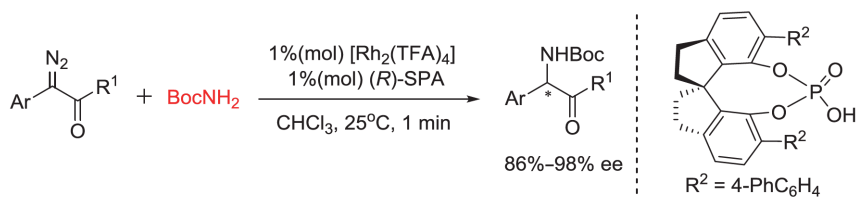


图13 (网络版彩色) α-芳基-α-重氮酮的催化不对称N-H插入反应

Figure 13 (Color online) Enantioselective N-H insertion reaction of α-aryl α-diazo ketones

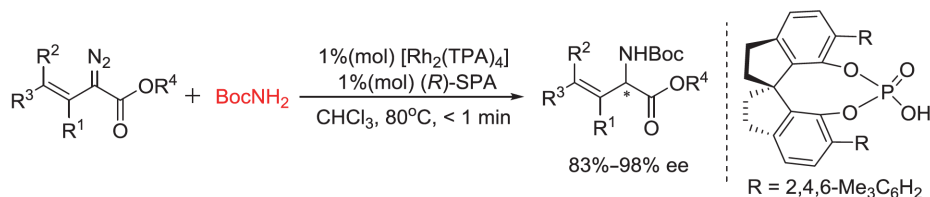


图14 (网络版彩色) 烯基重氮酯的催化不对称N-H插入反应

Figure 14 (Color online) Enantioselective N-H insertion reaction of vinyldiazoacetates

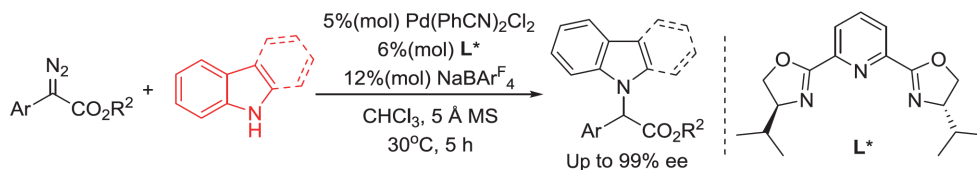


图15 (网络版彩色) 钯催化的卡宾对杂芳环化合物的N-H插入反应

Figure 15 (Color online) Pd-catalyzed carbene insertion into N-H of the aromatic N-heterocycles

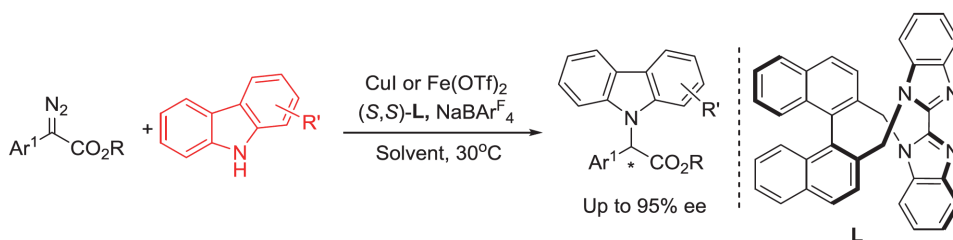


图 16 (网络版彩色)铜(I)/铁(II)催化的卡宾对咪唑的不对称N-H插入反应

Figure 16 (Color online) Cu(I)/Fe(II)-catalyzed asymmetric carbene insertion into N-H of carbazoles

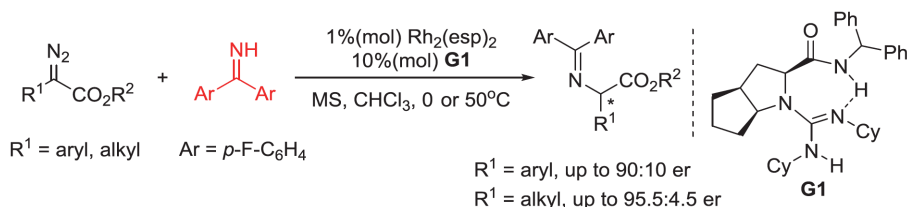


图 17 (网络版彩色)铑(II)催化的卡宾对二苯甲酮亚胺的不对称N-H插入反应

Figure 17 (Color online) Rh(II)-catalyzed asymmetric carbene insertion into N-H of benzophenone imine

成中已有了诸多成功的应用, 然而纵观目前该领域取得的一系列成果, 我们不难发现: 当以芳香胺或酰胺等为原料来合成手性胺时, 反应在多数情况下都能较好地进行; 而当以脂肪胺为底物时, 反应收率尤其是立体选择性结果通常很差. 主要难点是脂肪胺的氮具有较强的Lewis碱性, 容易与Lewis酸性的过渡金属配位, 从而导致金属催化剂失活; 另一方面, 脂肪胺容易导致生成的金属叶立德中间体中的金属离去而成为自由叶立德中间体, 使得手性金属催化剂无法对反应进行立体选择性诱导. 由于手性脂肪胺结构广泛存在于很多天然产物、手性药物和农药分子中, 包括人类生命活动所必需的20种天然氨基酸也都是 α -羧基取代的脂肪胺. 因此, 金属卡宾对脂肪胺的不对称N-H插入成为有机化学家面临的一个极具挑战的课题. 令人高兴的是, 经过科学家多年的深入研究与积累, 金属卡宾对脂肪胺的不对称N-H插入反应近期迎来了重大突破.

2019年11月, *Science*刊登了周其林和朱守非团队^[31]关于金属卡宾对脂肪胺的N-H键高对映选择性插入的研究. 他们利用金属催化与有机小分子催化的组合催化策略, 一举解决了该领域长期以来令科学家困扰的脂肪胺不能用于金属卡宾不对称插入反应的难题, 高效实现了金属卡宾对一级和二级脂肪胺N-H键的高对映选择性插入, 合成了一系列高光学纯度的手性 α -氨基酸衍生物. 反应的底物普适性很好, 且大多

能取得优秀的收率(高达99%)和对映选择性(高达97% ee)(图18). 利用该方法, 可以方便地实现多种药物及生物活性分子中(如阿莫沙平、曲美他嗪、沃替西汀等)相应手性 α -氨基酸结构单元的高效立体选择性合成.

周其林和朱守非团队^[31]首先发现带负电荷的三齿螯型配体和一价铜的络合物(Tp^*Cu)可以与脂肪胺共存, 在过量脂肪胺存在的条件下, 仍然能保持催化活性, 由此保证插入反应可以顺利进行; 而对于反应立体选择性控制困难的问题, 结合他们多年来在卡宾插入反应方面积累的经验, 利用手性质子梭诱导策略, 发现兼具布朗斯特酸和路易斯碱功能的手性氨基硫脲(CAT)是理想的质子梭催化剂. 手性氨基硫脲催化剂中的硫原子与铜有较强的配位作用, 可以进一步抑制脂肪胺与铜配位, 氨基作为路易斯碱可以接收叶立德中间体的质子, 而作为布朗斯特酸的硫脲部分又可以给出质子, 这样“一推一拉”实现了质子的不对称转移, 达到手性控制, 由此完成了金属卡宾对脂肪胺N-H键的高对映选择性插入(图19).

6 总结与展望

在过去的近20年里, 金属卡宾介导的催化不对称N-H插入反应的研究已取得很大的进展, 以铜、铑、钯为代表的过渡金属卡宾对芳香胺、酰胺、咪唑、亚

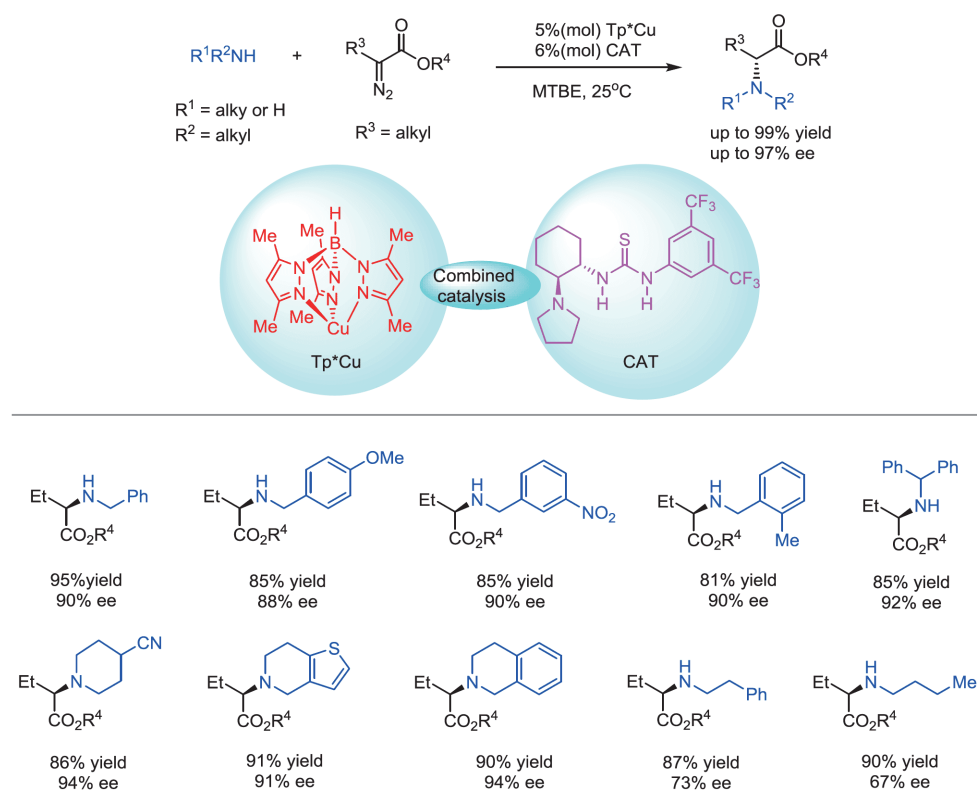


图 18 (网络版彩色)双催化剂策略用于卡宾对脂肪胺的不对称N-H插入

Figure 18 (Color online) Asymmetric carbene insertion into N-H of aliphatic amines by using two catalysts strategy

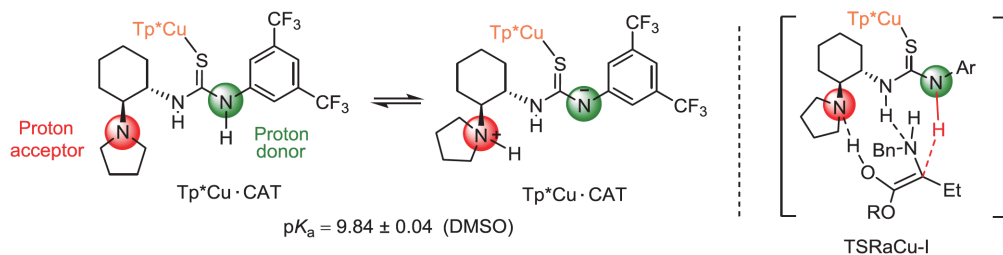


图 19 (网络版彩色)质子转移的手性控制模型

Figure 19 (Color online) The transition state for enantio-determining proton-transfer

胺等底物的不对称N-H插入反应中都取得了较好的结果。尤其是近期,周其林和朱守非团队^[31]利用过渡金属与有机小分子组合催化的策略在极具挑战的金属卡宾对脂肪胺的不对称N-H插入反应研究中取得突破,极大地拓展了不对称卡宾插入反应在手性脂肪胺合成中的应用,也为过渡金属催化下脂肪胺的不对称转化提供了新的思路。

如上所述,尽管金属卡宾对不同种类有机胺的不对称N-H插入反应都取得了不错的进展,但目前该类

反应的卡宾前体主要集中在重氮类化合物,且大都为重氮酯,未来在卡宾前体的类型和反应的底物普适性方面仍值得进一步拓展,以满足人们对于结构多样的手性胺化合物的高效合成需求。此外,如何利用过渡金属催化的不对称N-H插入反应实现相关药物分子或其中间体的工业化制备同样值得更多的关注。相信随着科学家对反应机理的理解逐步加深,通过进一步合理设计、发展新型手性催化剂和催化体系,拓展底物类型,未来在这一领域取得突破值得期待。

参考文献

- McAulay K, Hoyt E A, Thomas M, et al. Alkynyl benzoxazines and dihydroquinazolines as cysteine targeting covalent warheads and their application in identification of selective irreversible kinase inhibitors. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 10358–10372
- Isenegger P G, Davis B G. Concepts of catalysis in site-selective protein modifications. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 8005–8013
- Tamura T, Hamachi I. Chemistry for covalent modification of endogenous/native proteins: From test tubes to complex biological systems. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 2782–2799
- Hoyt E A, Cal P M S D, Oliveira B L, et al. Contemporary approaches to site-selective protein modification. *Nat Rev Chem*, 2019, 3: 147–171
- Almhjell P J, Boville C E, Arnold F H. Engineering enzymes for noncanonical amino acid synthesis. *Chem Soc Rev*, 2018, 47: 8980–8997
- Ford A, Miel H, Ring A, et al. Modern organic synthesis with α -diazocarbonyl compounds. *Chem Rev*, 2015, 115: 9981–10080
- Gillingham D, Fei N. Catalytic X–H insertion reactions based on carbenoids. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 4918–4931
- Zhu S F, Zhou Q L. Transition-metal-catalyzed enantioselective heteroatom-hydrogen bond insertion reactions. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1365–1377
- Doyle M P, Duffy R, Ratnikov M, et al. Catalytic carbene insertion into C–H bonds. *Chem Rev*, 2010, 110: 704–724
- Liao K, Yang Y F, Li Y, et al. Design of catalysts for site-selective and enantioselective functionalization of non-activated primary C–H bonds. *Nat Chem*, 2018, 10: 1048–1055
- Fu J, Ren Z, Bacsá J, et al. Desymmetrization of cyclohexanes by site- and stereoselective C–H functionalization. *Nature*, 2018, 564: 395–399
- Liao K, Pickel T C, Boyarskikh V, et al. Site-selective and stereoselective functionalization of non-activated tertiary C–H bonds. *Nature*, 2017, 551: 609–613
- Liao K, Negretti S, Musaev D G, et al. Site-selective and stereoselective functionalization of unactivated C–H bonds. *Nature*, 2016, 533: 230–234
- Qiu H, Li M, Jiang L Q, et al. Highly enantioselective trapping of zwitterionic intermediates by imines. *Nat Chem*, 2012, 4: 733–738
- Zhu S F, Cai Y, Mao H X, et al. Enantioselective iron-catalysed O–H bond insertions. *Nat Chem*, 2010, 2: 546–551
- Bachmann S, Fielenbach D, Jorgensen K A. Cu(I)-carbenoid- and Ag(I)-Lewis acid-catalyzed asymmetric intermolecular insertion of α -diazo compounds into N–H bonds. *Org Biomol Chem*, 2004, 2: 3044–3049
- Liu B, Zhu S F, Zhang W, et al. Highly enantioselective insertion of carbenoids into N–H bonds catalyzed by copper complexes of chiral spiro bisoxazolines. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 5834–5835
- Hou Z, Wang J, He P, et al. Highly enantioselective insertion of carbenoids into N–H bonds catalyzed by copper(I) complexes of binol derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 4763–4766
- Saito H, Uchiyama T, Miyake M, et al. Asymmetric intermolecular N–H insertion reaction of phenyldiazoacetates with anilines catalyzed by achiral dirhodium(II) carboxylates and cinchona alkaloids. *Heterocycles*, 2010, 81: 1149–1155
- Zhu S F, Xu B, Wang G P, et al. Well-defined binuclear chiral spiro copper catalysts for enantioselective N–H insertion. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 436–442
- Zhu Y, Liu X, Dong S, et al. Asymmetric N–H insertion of secondary and primary anilines under the catalysis of palladium and chiral guanidine derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 1636–1640
- Ma X, Jiang J, Lv S, et al. An ylide transformation of rhodium(I) carbene: Enantioselective three-component reaction through trapping of rhodium (I)-associated ammonium ylides by β -nitroacrylates. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 13136–13139
- Song X G, Ren Y Y, Zhu S F, et al. Enantioselective copper-catalyzed intramolecular N–H bond insertion: Synthesis of chiral 2-carboxytetrahydroquinolines. *Adv Synth Catal*, 2016, 358: 2366–2370
- Lee E C, Fu G C. Copper-catalyzed asymmetric N–H insertion reactions: Couplings of diazo compounds with carbamates to generate α -amino acids. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 12066–12067
- Xu B, Zhu S F, Xie X L, et al. Asymmetric N–H insertion reaction cooperatively catalyzed by rhodium and chiral spiro phosphoric acids. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 11483–11486
- Xu B, Zhu S F, Zuo X D, et al. Enantioselective N–H insertion reaction of α -aryl α -diazoketones: An efficient route to chiral α -aminoketones. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 3913–3916
- Guo J X, Zhou T, Xu B, et al. Enantioselective synthesis of α -alkenyl α -amino acids via N–H insertion reactions. *Chem Sci*, 2016, 7: 1104–1108
- Arredondo V, Hiew S C, Gutman E S, et al. Enantioselective palladium-catalyzed carbene insertion into the N–H bonds of aromatic heterocycles. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 4156–4159
- Shen H Q, Wu B, Xie H P, et al. Preparation of axially chiral 2,2'-biimidazole ligands through remote chirality delivery and their application in asymmetric carbene insertion into N–H of carbazoles. *Org Lett*, 2019, 21: 2712–2717
- Yang J, Ruan P, Yang W, et al. Enantioselective carbene insertion into the N–H bond of benzophenone imine. *Chem Sci*, 2019, 10: 10305–10309
- Li M L, Yu J H, Li Y H, et al. Highly enantioselective carbene insertion into N–H bonds of aliphatic amines. *Science*, 2019, 366: 990–994

Summary for “过渡金属催化的不对称卡宾插入反应在手性胺合成中的应用”

Transition metal-catalyzed asymmetric carbene insertion for synthesis of chiral amines

Bo Liu^{1,2} & Ming-Hua Xu^{1*}

¹ Guangdong Provincial Key Laboratory of Catalysis, Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen 518055, China;

² Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

* Corresponding author, E-mail: xumh@sustech.edu.cn

Chiral amines are an important class of organic compounds. They are ubiquitous in organic chemistry and often serve as fundamental building blocks, versatile synthons, efficient chiral catalysts, ligands or auxiliaries in asymmetric synthesis and medicinal chemistry. During the past few decades, there has been remarkable progress in the development of efficient asymmetric methods. Accordingly, asymmetric synthesis, particularly catalytic enantioselective synthesis of chiral amines has received considerable attention from both academia and industry. Among them, transition metal-catalyzed asymmetric carbene insertion has emerged as one of the most useful and powerful methods for synthesis of various chiral amines through the efficient construction of the C–N bonds. In this review, we present the progress and advances that have been made using copper, rhodium, palladium, and iron catalysts to perform enantioselective N–H insertion reactions with diazo compounds. An overview of early examples of Cu(I) and Ag(I)-bisoxazoline-catalyzed asymmetric N–H insertion and the subsequent developments by using copper(I) complexes with chiral spiro bisoxazolines, bipyridines and binol derivatives, as well as with rhodium(II)-, palladium(II)-, iron(II)-carbene chemistry is provided. In these work, catalytic asymmetric metal-carbene insertion into the N–H bond of aromatic amines, amides (BocNH₂, CbzNH₂), substituted carbazoles and indoles, and benzophenone imines were achieved under mild reaction conditions, allowing access to a wide variety of structurally important chiral amines in enantiomerically enriched form. In particular, with the use of α -aryl or α -alkyl α -diazoesters as carbene precursors, both aryl and alkyl substituted α -amino esters could be prepared in good yields with high enantioselectivities. A recent major breakthrough in enantioselective transition-metal-catalyzed N–H insertion reactions with aliphatic amines is also discussed. By using a combination of an achiral copper complex and chiral amino-thiourea catalyst, highly enantioselective carbene insertion into N–H bonds of aliphatic amines was achieved to produce various chiral α -alkyl α -amino acid derivatives bearing secondary and tertiary amino substituents in good yields. Overall, this review summarizes the most prominent work on transition-metal-catalyzed asymmetric carbene N–H insertion and their applications in chiral amines and natural or unnatural chiral α -amino acid derivatives synthesis.

chiral amine, transition metal catalysis, carbene, asymmetric N–H insertion, non-natural amino acids

doi: [10.1360/TB-2021-0008](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0008)