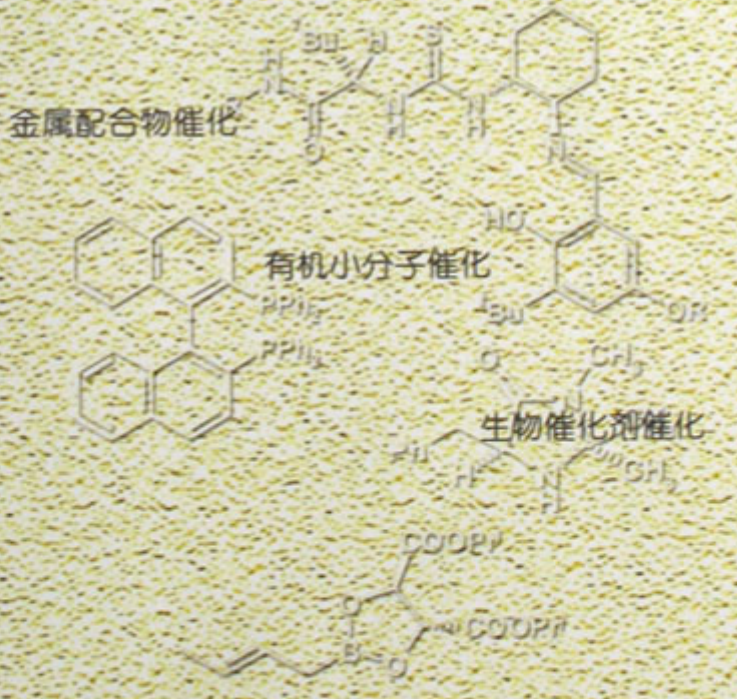
中国科学院研究生教学丛书

最新版

手性合成

——不对称反应及其应用（第三版）

林国强　陈耀全　李月明　陈新滋　著



科学出版社
www.sciencep.com

B

中国科学院研究生教学丛书

手性合成

——不对称反应及其应用

（第三版）

林国强　陈耀全　李月明　陈新滋　著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书系统地讨论了当今合成有机化学的核心课题——手性合成(又称为不对称合成)。本书首先论述本领域的基本概念和方法学,讨论羰基化合物的α-烷基化及相关反应,然后介绍了羰基化合物的立体选择性亲核加成反应,讨论了羟醛缩合及相关反应,论述了不对称氧化反应、不对称 Diels-Alder 反应及其他成环反应,讨论了不对称催化氢化及其他还原反应和不对称反应方法学在天然产物合成中的应用,并介绍了当今生物催化反应、其他类型的不对称反应及新概念,讨论了当今可回收催化剂用于不对称有机反应。通过列举大量已报道的最新成果,特别是金属-配体和有机小分子催化的不对称反应的最新报道,对不同合成途径的优点和局限进行了对比分析。本书基础知识和最新研究成果介绍并重,兼具基础课教科书及研究人员参考书的特点。

本书可作为有机化学、药物化学及精细化工等相关专业的高年级本科生、研究生的教材,也可供教师、科研人员、制药工业和精细有机化工及相关行业技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

手性合成:不对称反应及其应用/林国强等著. —3 版. —北京:科学出版社,2007

(中国科学院研究生教学丛书)

ISBN 978-7-03-019210-3

Ⅰ. 手… Ⅱ. 林… Ⅲ. 不对称有机合成-研究生-教材 Ⅳ. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 096191 号

责任编辑:杨向萍 王志欣 胡华强 / 责任校对:陈玉凤

责任印制:张克忠 / 封面设计:陈 敬

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

http://www.sciencep.com

北京市文林印务有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2000 年 3 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2005 年 2 月第 二 版 印张:37

2007 年 8 月第 三 版 字数:850 000

2007 年 8 月第六次印刷 印数:12 001—15 500

定价:58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈文林〉)

《中国科学院研究生教学丛书》总编委会

主　任：白春礼

副主任：何　岩　　师昌绪　　杨　乐　　汪尔康
　　沈允钢　　黄荣辉　　叶朝辉

委　员：朱清时　　叶大年　　王　水　　施蕴瑜
　　余翔林　　冯克勤　　冯玉琳　　高　文
　　洪友士　　王东进　　龚　立　　吕晓澎
　　林　鹏

《中国科学院研究生教学丛书》化学学科编委会

主　编：汪尔康

副主编：朱清时

编　委：蒋耀忠　　庞文琴　　袁倬斌　　张玉奎
　　于德泉

《中国科学院研究生教学丛书》序

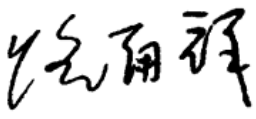
在21世纪曙光初露，中国科技、教育面临重大改革和蓬勃发展之际，《中国科学院研究生教学丛书》——这套凝聚了中国科学院新老科学家、研究生导师们多年心血的研究生教材面世了。相信这套丛书的出版，会在一定程度上缓解研究生教材不足的困难，对提高研究生教育质量起着积极的推动作用。

21世纪将是科学技术日新月异、迅猛发展的新世纪，科学技术将成为经济发展的最重要的资源和不竭的动力，成为经济和社会发展的首要推动力量。世界各国之间综合国力的竞争，实质上是科技实力的竞争。而一个国家科技实力的决定因素是它所拥有的科技人才的数量和质量。我国要想在21世纪顺利地实施“科教兴国”和“可持续发展”战略，实现邓小平同志规划的第三步战略目标——把我国建设成中等发达国家，关键在于培养造就一支数量宏大、素质优良、结构合理、有能力参与国际竞争与合作的科技大军，这是摆在我国高等教育面前的一项十分繁重而光荣的战略任务。

中国科学院作为我国自然科学与高新技术的综合研究与发展中心，在建院之初就明确了出成果出人才并举的办院宗旨，长期坚持走科研与教育相结合的道路，发挥了高级科技专家多、科研条件好、科研水平高的优势，结合科研工作，积极培养研究生；在出成果的同时，为国家培养了数以万计的研究生。当前，中国科学院正在按照江泽民同志关于中国科学院要努力建设好“三个基地”的指示，在建设具有国际先进水平的科学研究基地和促进高新技术产业发展基地的同时，加强研究生教育，努力建设好高级人才培养基地，在肩负起发展我国科学技术及促进高新技术产业发展重任的同时，为国家源源不断地培养输送大批高级科技人才。

质量是研究生教育的生命，全面提高研究生培养质量是当前我国研究生教育的首要任务。研究生教材建设是提高研究生培养质量的一项重要的基础性工作。由于各种原因，目前我国研究生教材的建设滞后于研究生教育的发展。为了改变这种情况，中国科学院组织了一批在科学前沿工作，同时又具有相当教学经验的科学家撰写研究生教材，并以专项资金资助优秀的研究生教材的出版。希望通过数年努力，出版一套面向21世纪科技发展、体现中国科学院特色的高水平的研究生教学丛书。本丛书内容力求具有科学性、系统性和基础性，同时也兼顾前沿性，使阅读者不仅能获得相关学科的比较系统的科学基础知识，也能被引导进入当代科学研究的前沿。这套研究生教学丛书，不仅适合于在校研究生学习使用，也可以作为高校教师和专业研究人员工作和学习的参考书。

“桃李不言，下自成蹊。”我相信，通过中国科学院一批科学家的辛勤耕耘，《中国科学院研究生教学丛书》将成为我国研究生教育园地的一丛鲜花，也将似润物春雨，滋养莘莘学子的心田，把他们引向科学的殿堂，不仅为科学院，也为全国研究生教育的发展作出重要贡献。



序

在漫长的化学演化过程中，地球上出现了无数手性化合物。构成生命体的有机分子，无论在种类上或在数量上，绝大多数是手性分子。生命体系有极强的手性识别能力，不同构型的立体异构体往往表现出极不相同的生理效能。

普通环境中的有机合成，只能产生等量立体异构体的混合物；只有在不对称的环境中的合成，具有某种构型的化合物的量才会超过其相应的异构体。手性合成（或不对称合成）就是使化学反应在人为的不对称环境中进行，以求最大限度地得到具有所需立体化学构型的产物。近二三十年来手性合成方法学研究的成就，使光学活性有机化合物的合成产生了革命性的发展。近年来催化不对称合成的发展，使不对称合成又有了长足的进步。

手性合成化学和工业关系密切，实际上它是有机合成化学工业中的高技术。20 世纪后期崛起的“手性药物”工程就是一个很好的例证；此外，对香料、食品添加剂、农药等同样存在“手性”的要求；手性液晶材料、含手性主链的聚合物具有独特的理化性能，成为特殊的器件材料。

不对称合成方法学及其应用是当代有机化学研究的热点和前沿，每年都有大量的研究论文和专利发表。它已成为有机化学专业研究生的必修课，同时也是从事合成有机化学和药物合成化学研究人员、制药工业和精细化工行业工作的科技人员学习和应用的学科。本书系由多年从事“不对称合成”教学和具有丰富科研经验的作者撰写而成。用中文出版一本这方面的书对国内读者是有极大帮助的。《手性合成——不对称反应及其应用》较系统地论述了本领域的基础知识，又介绍了不对称合成的最新研究成果，搜集了大量重要的参考文献和综述，可谓图文并茂，深入浅出，对于初学者及已有一定基础的学生和科技工作者，无论是从事基础性研究或从事技术性创新工作，都是一本很好的参考书。在此我乐意向大家推荐这本书。

周维善

中国科学院院士

中国科学院上海有机化学研究所研究员

1999 年 10 月

第三版前言

《手性合成——不对称反应及其应用》的第二版和这次第三版的出版时间相隔不到三年，其原因是近年来有机小分子催化不对称反应的研究异军突起，发展迅猛，已逐渐形成与配体金属催化剂相辅相成、并驾齐驱的局面。为了使本书更能全面反映不对称催化反应的发展，我们在第二版问世之后就着手收集、增添报道最新成就的文献，同时删除第二版中已经略显过时的内容。

本版最大的更新之处是增添了有机小分子催化和其他催化的不对称反应的最新成果，适时地反映了这一领域的最新进展。含金属的和不含金属的催化反应虽有不同，但二者在机理和原理上有相通之处，可谓是人类对酶(生物)催化反应的学习、模拟与改进。在章节的安排上，仍按官能团的转化来分类列章，将配体金属催化反应和有机小分子的催化反应放在一起介绍。将两种不同类型的催化作用合并在一起叙述，应该说是有困难的，因此这样的安排也可算是首次尝试，希望读者能感到满意。同时在章节上也重新做了安排和补充，例如，将原来自成一章的固载化催化剂分散到各有关章节；将生物催化的反应自成一章。在第 1 章绪论中，增加了有关不对称反应中出现的新方法与新概念。为了更合理地安排，将碳-碳键生成反应分散在第 2～5 章，然后是第 6 章的氧化反应及第 7 章的还原反应。因此，将不对称氧化反应由原来放在 Diels-Alder 反应前调整到第 7 章不对称还原反应的前面。趁此改版契机，将近三年来的具代表性的优秀论文作了介绍，其中包括不少中国学者的论文。同时，更新了索引。

经过这样的调整、修改和补充，与第二版相比，本版有相当大的变动幅度，希望能够比较完整、系统而又扼要地将不对称反应的知识介绍给读者。如果我们的努力能够达到千虑一得，则当自感欣慰。虽然我们尽力收集最新的又具有代表性的文献，但仍不免挂一漏万。有许多好的和重要的反应如自由基反应、芳基偶联、其他杂环成环以及生物催化等反应，由于篇幅及归类的困难未能列入，实感遗憾。此外，尽管我们反复核阅，十易其稿，但仍会出现错误和欠考虑之处。希望读者不吝指出本书存在的缺点，以利我们今后的订正。

最后，我们愿借此机会对李榕女士不辞辛苦、不厌其烦的图文工作表示感谢，也对洪然博士和中国科学院上海有机化学研究所的 9 位博士研究生参与文稿校对的辛劳工作表示感谢。本书作为《中国科学院研究生教学丛书》，在中国科学院上海有机化学研究所和复旦大学化学系研究生班的教学中使用多年，承蒙广大同学提出许多宝贵意见和建议，在此一并致谢。

林国强　陈耀全　李月明　陈新滋

2007 年 3 月

第二版前言

《手性合成——不对称反应及其应用》一书自2000年首版迄今，一直得到读者和各方面的关心、钟爱与支持，先后重印过两次，现在是到了再版的时候了。首先，我们在本书付印后即发现有许多差错和遗漏，自责之余，想到的是应及时更正；其次，本书所涉及的领域中优秀论文层出不穷，其内容在时空上的滞后已无法追及学术的发展。尤其是近年来，我国科学家在这个领域已发表了一批优秀的论文，更应在本书中有所体现。再者，本书在2002年获得了教育部普通高等学校优秀教材二等奖，这既是对本书的肯定，又是对我们再版的期待和鼓励。因此，作者在保留原著框架结构的基础上，对原稿进行大幅度的删减和补充。

冬去夏来，经过整整三年的艰辛努力，作者终于完成了对原著几乎彻底的重写。在第二版中共有参考文献2000余篇，其中最新的文献400余篇，我国科学家的文献百余篇。希望能将本领域的最新研究概况和动态在新版中做较充分的介绍。第二版将原著中第2章的羰基的α-烷基化反应和加成反应分为两章进行描述，即第2章和第3章，采取此种分流办法以解决内容太多和容量不足的困惑。最后又增加了第10章，对固载化反应做一概述。作者相信，不对称合成的生命力强盛与否相当程度上应体现在工业化上，而固载化催化不对称反应正是人们朝这一目标努力的方向之一，应不吝用整章篇幅来介绍给读者，殷切希望共同来努力之。

令作者感到遗憾的是，鉴于种种原因，本书未能涵盖不对称反应领域的所有内容，仍有些好的内容例如一些碳-碳键的合成、自由基反应等无法一一罗列，心有余而力不足矣，希望以后再有机会补上。

至此，作者想借此一角对在本稿写作中付出诸多艰辛的同事和学生深表谢意，虽不能细列他们的名字，但他们是真正的默默奉献者。

作者衷心感谢国家自然科学基金重大项目“手性与手性药物研究中的若干科学问题研究”及国家重点基础研究发展规划“创造新物质的分子工程学研究”项目对作者的资助与鼓励。感谢香港理工大学“战略发展领域”研究计划以及香港政府大学资助委员会重点支持的“卓越研究领域”对本书完成所给予的大力支持与鼓励。作为作者之一，李月明在此向南开大学的王积涛教授多年的栽培和教诲表示感谢。最后，对支持和理解我们的各位同仁和读者表示衷心的感谢。

林国强　李月明　陈耀全　陈新滋

2004年12月

第一版前言

《手性合成——不对称反应及其应用》一书的原本取自中国科学院上海有机化学研究所研究生有机合成化学课的讲义。作者在用该教材讲授的同时深感在不对称合成方面虽然已有许多出色的专著和综述，但均限于研究性论文或其综述。对于初次涉足的学生或有关领域的工作者来说，需要有一本兼具教科书和手册功能的书籍，既深入浅出地论述本学科的基础知识，又能随时查阅本领域最新成就。其次，由于近 10 年来不对称合成的长足发展，有必要将本领域一些最新的研究成果及其所应用的方法及反应条件介绍给世人，将原教材中一些陈旧的内容摈弃。因此作者希望本书的出版能满足该诸多方面的要求。有鉴于此，在本书撰写过程中，既收集一些基本反应，又包括一些能反映新成就的文献，删繁就简，力图在浩如烟海的文献、综述与本书的有限篇幅之间找到平衡点。

本书采取最简单最通行的方式，即按官能团的变化划分章节。第 1 章是基本概念，包括绝对构型的测定，不对称反应的评价等；第 2，3，5 章涉及碳-碳键的形成，常规的羰基烷基化加成反应、醛醇缩合反应（包括烯丙基化反应）、Diels-Alder 反应等；第 4，6 章分别叙述官能团的不对称氧化与还原反应；第 7 章用实例说明不对称反应在全合成中的战略地位与作用；第 8 章讲述生物转化。一些暂时难以列入第 2 至 6 章的反应以及关于不对称反应的新概念和新发展也收在第 8 章中。每一章后尽可能引证有关的综述文献供读者进一步查阅，在文中不作赘述。不对称催化反应在全书中是备受关注的内容，因为催化反应在工业规模生产中最有实用前景并最受欢迎，这也是本领域的发展趋势。值得高兴的是，不对称反应已在制药等工业中初显功威。因此本书对一些与药物有关的化合物的合成也多处列举。

在结束本前言之前，作者（香港理工大学陈新滋教授，李月明博士，中国科学院上海有机化学研究所陈耀全教授，林国强教授）愿借本书的一角对参与和协助本书的诞生的同行和学生深表谢意，多年来他们所付出的艰辛是难以言表的。他们是程杰飞博士，曾春民博士，张鲁岩博士，刘定国博士，李榕小姐，于爱军小姐，张爱民先生，刘菲小姐，袁敏小姐。对于上海有机化学研究所的图书馆、研究生部在本书成书过程中给予的帮助深表感谢。本书加上前身，曾何止十易其稿。在此过程中曾给予帮助的诸位，无法在此一一列举。对此作者除感激外又深负歉疚。

作者谨对周维善院士，戴立信院士，陆熙炎院士在本书编写过程中的至诚建议和有益商讨表示诚挚的谢意。他们的热情鼓励促进了本书的完成。

虽然本书已经脱稿，但作者们并不感到如释重负。对于书中可能出现的差错，衷心希望读者不吝赐教。

林国强　李月明　陈耀全　陈新滋

1999 年 10 月

目　录

《中国科学院研究生教学丛书》序
序
第三版前言
第二版前言
第一版前言
第 1 章　绪论 …… 1
1.1　手性的意义 …… 3
1.2　不对称性 …… 7
1.2.1　Fischer 命名法则 …… 9
1.2.2　Cahn-Ingold-Prelog 惯例 …… 9
1.3　对映体组成的测定 …… 13
1.3.1　比旋光的测量 …… 14
1.3.2　核磁共振法 …… 16
1.3.3　NMR 技术中的一些新试剂 …… 19
1.3.4　手性二醇或取代环酮的对映体组成测定 …… 20
1.3.5　使用手性柱的色谱法 …… 21
1.3.6　带有对映选择性电解质的毛细管电泳(CE) …… 24
1.3.7　HPLC-CD/UV 用于对映体组成的测定 …… 24
1.4　绝对构型的测定 …… 25
1.4.1　X 射线衍射法 …… 26
1.4.2　手性光学法 …… 27
1.4.3　化学相关法 …… 30
1.4.4　Prelog 法 …… 31
1.4.5　Horeau 法 …… 32
1.4.6　NMR 法用于构型测定 …… 33
1.5　不对称合成的定义和表述 …… 39
1.6　立体化学控制的总策略 …… 40
1.6.1　“手性子”途径 …… 40
1.6.2　开链体系的非对映选择性途径 …… 42
1.6.3　有机分子催化的不对称反应 …… 47
1.6.4　协同催化作用 …… 52
1.6.5　不对称去对称性作用 …… 55
1.7　一些复杂天然化合物实例 …… 61
参考文献 …… 65

第 2 章　羰基化合物的 α-烷基化及相关反应 …… 72
2.1　引言 …… 72
2.2　金属配位型手性传递 …… 74
配位型的环内不对称诱导 …… 74
2.3　手性季碳中心的形成 …… 92
2.4　有机催化的 α-取代反应 …… 99
2.4.1　α-氨基酸衍生物的 α-烷基化反应 …… 99
2.4.2　非环状的 α-烷基化反应 …… 102
2.5　有机催化的羰基 α-卤代反应 …… 103
2.5.1　氟代反应 …… 103
2.5.2　氯代和溴代反应 …… 105
2.6　α，β-不饱和羰基化合物的不对称共轭加成反应 …… 108
2.6.1　有机金属试剂催化的 α，β-不饱和羰基底物的不对称共轭加成 …… 108
2.6.2　有机催化的 Michael 加成 …… 114
2.7　小结 …… 120
参考文献 …… 121
第 3 章　羰基化合物的对映选择性亲核加成反应 …… 127
3.1　化学计量手性诱导试剂存在下羰基化合物的立体选择性加成反应 …… 127
3.2　有机锌试剂对醛的立体选择性加成反应 …… 131
3.3　锌试剂与醛的不对称反应中的非线性立体化学效应 …… 143
3.3.1　非线性立体化学效应 …… 143
3.3.2　手性放大和手性自催化 …… 146
3.3.3　关于自然界手性起源问题的探讨 …… 147
3.4　可回收催化剂用于羰基化合物的立体选择性亲核加成反应 …… 149
3.4.1　高分子固载的手性配体用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应 …… 149
3.4.2　无机载体固载的手性配体用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应 …… 150
3.4.3　可溶性大分子用于二烷基锌对芳基醛的立体选择性加成反应 …… 151
3.4.4　手性大分子用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应 …… 152
3.5　炔基锌试剂对醛的不对称加成 …… 155
3.5.1　氨基醇及胺类配体催化末端炔对醛的立体选择性加成反应 …… 155
3.5.2　Ti-BINOL 和 Ti-H_8BINOL 催化醛的立体选择性加成反应 …… 157
3.5.3　自组装 Ti 催化剂催化醛的立体选择性炔基化反应 …… 159
3.5.4　酚类添加剂活化 BINOL/ $Ti(OPr^i)_4$ 对芳香族醛的立体选择性炔基化反应 …… 159
3.6　有机烷(芳)基锌对酮的立体选择性加成反应 …… 159
3.6.1　有机锌对酮的立体选择性加成反应 …… 159
3.6.2　酮的不对称炔基化反应 …… 162
3.6.3　烷基锌试剂对酮酯的不对称加成 …… 164
3.7　不对称氰醇化反应和 Strecker 反应 …… 165
3.7.1　不对称氰醇化反应 …… 165

3.7.2 Strecker 反应 …… 171
3.8 不对称 α-羟基膦酰化反应 …… 176
3.9 不对称 Reformatsky 反应 …… 178
3.10 不对称 Darzens 反应 …… 180
3.11 小结 …… 182
参考文献 …… 183
第 4 章 羟醛缩合及烯丙基化等相关反应 …… 190
4.1 引言 …… 190
4.2 底物控制的羟醛缩合反应 …… 192
4.2.1 羟醛缩合反应的立体化学 …… 192
4.2.2 噁唑烷酮作为手性辅剂的羟醛缩合反应 …… 193
4.2.3 吡咯烷化合物作为手性辅剂 …… 196
4.2.4 氨基醇作为手性辅剂 …… 198
4.2.5 酰基磺内酰胺体系作为手性辅剂 …… 200
4.2.6 α-硅烷基酮 …… 201
4.3 试剂控制的羟醛缩合反应 …… 202
4.3.1 由手性硼化合物诱导的羟醛缩合反应 …… 202
4.3.2 Corey 试剂控制的反应 …… 203
4.3.3 有机催化的烯醇体的羟醛缩合反应 …… 205
4.3.4 由其他试剂控制的反应 …… 206
4.4 手性催化剂控制的不对称羟醛反应 …… 208
4.4.1 Mukaiyama 体系 …… 208
4.4.2 手性二茂铁基膦-金(Ⅰ)配合物催化的不对称羟醛缩合反应 …… 210
4.4.3 手性 Lewis 酸催化的不对称羟醛缩合反应 …… 211
4.4.4 直接不对称羟醛缩合反应 …… 214
4.5 双不对称羟醛缩合反应 …… 219
4.6 不对称烯丙基化反应 …… 221
4.6.1 Roush 反应 …… 222
4.6.2 Corey 试剂用于不对称烯丙基加成反应 …… 227
4.6.3 催化的不对称烯丙基化反应 …… 229
4.6.4 烯丙基化试剂选例 …… 234
4.7 亚胺的不对称烯丙基化、烷基化反应及 Mannich 反应 …… 235
4.8 水相的不对称羟醛缩合反应 …… 246
4.9 其他类型的加成反应——Henry 反应 …… 249
4.10 不对称 Morita-Baylis-Hillman 反应 …… 252
4.11 小结 …… 256
参考文献 …… 258
第 5 章 不对称 Diels-Alder 反应及其他成环反应 …… 265
5.1 传统的不对称 Diels-Alder 反应 …… 266

5.1.1 丙烯酸酯类亲双烯体(Ⅰ型试剂) …… 266
5.1.2 α,β-不饱和酮类亲双烯体(Ⅱ型试剂) …… 268
5.1.3 手性 α,β-不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮 …… 270
5.1.4 手性烷氧基亚铵盐 …… 271
5.1.5 手性取代亚砜作为亲双烯体 …… 273
5.1.6 手性双烯体参与的不对称 Diels-Alder 反应 …… 274
5.2 手性 Lewis 酸催化剂用于不对称 Diels-Alder 反应 …… 275
5.2.1 Narasaka 催化剂 …… 276
5.2.2 手性镧系金属催化剂 …… 278
5.2.3 双磺酰胺(Corey 催化剂) …… 279
5.2.4 手性酰氧基硼烷催化剂 …… 280
5.2.5 Bronsted 酸辅助下的手性 Lewis 酸催化剂 …… 280
5.2.6 双噁唑啉类催化剂 …… 282
5.2.7 以氨基酸、生物碱等衍生物为有机催化剂的 Diels-Alder 反应 …… 284
5.2.8 含有季碳手性中心的化合物的制备 …… 286
5.3 杂 Diels-Alder 反应 …… 290
5.3.1 氧杂 Diels-Alder 反应 …… 290
5.3.2 氮杂 Diels-Alder 反应 …… 297
5.4 分子内 Diels-Alder 反应 …… 303
5.5 逆-Diels-Alder 反应 …… 305
5.6 不对称偶极环加成 …… 307
5.6.1 底物控制及含金属催化剂催化的 1,3-偶极体加成反应 …… 308
5.6.2 有机催化的硝酮和缺电子烯烃的反应 …… 312
5.7 不对称环丙烷化反应 …… 314
5.7.1 过渡金属配合物催化的不对称环丙烷化反应 …… 315
5.7.2 不对称 Simmons-Smith 反应 …… 319
5.8 小结 …… 324
参考文献 …… 325
第 6 章 不对称氧化反应 …… 331
6.1 烯丙醇的不对称环氧化(Sharpless 环氧化反应) …… 331
6.1.1 Sharpless 环氧化反应的特点 …… 332
6.1.2 反应机理 …… 334
6.1.3 Sharpless 环氧化反应的改良 …… 335
6.2 非官能化烯烃的环氧化 …… 342
6.2.1 卟啉配合物催化下非官能化烯烃的不对称环氧化反应 …… 342
6.2.2 Salen 配合物催化下非官能化烯烃的不对称环氧化反应 …… 344
6.2.3 手性酮催化的非官能化烯烃的不对称环氧化反应 …… 351
6.2.4 α,β-不饱和羰基化合物的不对称环氧化反应 …… 355

6.3 2,3-环氧醇和环氧化合物的选择性开环 …… 356
6.3.1 2，3-环氧醇的亲核试剂开环 …… 357
6.3.2 内消旋环氧化合物的不对称去对称化作用 …… 365
6.4 对称的二乙烯基甲醇的不对称环氧化反应 …… 374
6.5 烯烃的对映选择性双羟基化反应 …… 377
6.5.1 烯烃的不对称双羟基化反应 …… 377
6.5.2 固载化的不对称双羟基化反应 …… 385
6.6 不对称氨基羟基化反应(AA 反应) …… 391
6.7 由醛生成手性环氧化物的反应 …… 396
6.8 烯醇盐的不对称氧化用于制备光学活性的 α-羟基羰基化合物 …… 399
6.8.1 由底物进行立体控制 …… 399
6.8.2 Davis 试剂用于烯醇盐的 α-羟基化反应 …… 400
6.9 不对称氮杂环丙烷化反应 …… 403
6.10 不对称 Kharasch 反应 …… 408
6.11 金属催化下的 Baeyer-Villiger 氧化反应用于制备光学活性内酯 …… 410
6.12 铑催化的不对称硼氢化反应 …… 411
6.13 小结 …… 412
参考文献 …… 413
第 7 章 不对称催化氢化及其他还原反应 …… 420
7.1 用于均相不对称催化氢化的手性膦配体 …… 420
7.2 C═C 双键的不对称催化氢化反应 …… 423
7.2.1 取代丙烯酸的不对称催化氢化反应 …… 423
7.2.2 钴配合物催化的 α,β-不饱和酯的不对称还原反应 …… 429
7.2.3 烯醇酯的不对称氢化反应 …… 430
7.2.4 非官能化烯烃的不对称氢化反应 …… 432
7.2.5 烯酰胺的不对称催化氢化反应 …… 434
7.2.6 一些有用的实例 …… 439
7.2.7 可回收催化剂用于不对称催化氢化反应 …… 444
7.2.8 烯烃的有机催化不对称还原 …… 449
7.3 羰基化合物的不对称还原反应 …… 450
7.3.1 用 BINAL-H 还原 …… 451
7.3.2 噁唑硼烷催化体系 …… 454
7.3.3 过渡金属配合物催化下羰基化合物的不对称氢化反应 …… 459
7.4 亚胺的不对称氢化反应 …… 467
7.5 不对称氢转移反应 …… 471
7.6 羰基的直接不对称还原胺化反应 …… 481
7.7 不对称氢甲酰化反应 …… 485
7.8 小结 …… 489

参考文献 …… 490
第 8 章　不对称反应方法学在天然产物合成中的应用 …… 498
8.1　红诺霉素 A 的合成 …… 498
8.2　6-脱氧红诺霉素 B 的合成 …… 502
8.3　利福霉素 S 的合成 …… 505
8.3.1　Kishi 小组在 1980 年的合成 …… 506
8.3.2　Kishi 小组在 1981 年的合成 …… 509
8.3.3　Masamune 的合成 …… 510
8.4　前列腺素的合成 …… 512
8.4.1　三组分偶合 …… 513
8.4.2　ω-侧链的合成 …… 514
8.4.3　(*R*)-4-羟基-2-环戊烯酮的对映选择性合成 …… 515
8.5　紫杉醇的合成 …… 516
8.5.1　Mukaiyama 的白卡丁合成举例 …… 517
8.5.2　紫杉醇侧链的合成 …… 523
8.6　埃坡霉素 A、B 的立体选择性合成 …… 526
8.7　小结 …… 533
参考文献 …… 533
第 9 章　生物催化反应 …… 536
9.1　酶催化反应的分类 …… 536
酶的分类 …… 537
9.2　脂肪酶-酯酶催化的反应 …… 539
9.2.1　酯水解酶 …… 539
9.2.2　环氧水解酶 …… 542
9.2.3　酶催化的腈水解反应 …… 543
9.3　酶催化的还原反应 …… 544
9.3.1　羰基还原反应 …… 544
9.3.2　烯烃还原反应 …… 546
9.3.3　硝基芳烃的酶催化反应 …… 547
9.4　对映选择性微生物氧化 …… 550
9.5　C-C 键形成反应 …… 552
9.6　生物催化文献报道实例 …… 553
9.7　酶催化的动态动力学拆分 …… 555
9.8　来自培养的植物细胞的生物催化剂 …… 559
9.9　小结 …… 560
参考文献 …… 560
索引 …… 564

第1章 绪 论

宇宙是非对称的。如果把构成太阳系的全部物体置于一面与它们同步运行的镜子前面，可以想像，镜子中的影像和实物是不能重合的。……生命是由非对称作用所主宰。我能预见，所有生物物种在其结构及外部形态上，其本源都是宇宙非对称性的产物。

——Louis Pasteur

现代科学技术的发展证明 Pasteur 在 100 多年前所言非常正确。自然界的基本生命现象和定律都是由手性（或称为不对称性）产生，手性是自然界的基本属性。

对于一个宏观世界的物体来说，如果该物体不能与其镜像相重合，我们就称该物体具有手性（chirality 或 handedness[①]）。该物体的实物与镜像之间互为对应关系，彼此之间互为对映体。手性化合物的分子也像我们的双手一样，两个对映异构体互为镜像关系且不能完全重合。

如果将人们对宏观物体的不对称性的认识作为立体化学发展的最初阶段，则立体化学的发展可以追溯到 19 世纪初。当时科学家们就已经观察到晶体的不对称性。1801 年，法国矿物学家 Hauy 注意到，水晶晶体显示半面现象，也就是说晶体某些小平面的排列可以使水晶晶体成为不可重合的物体，从而使水晶晶体具有类似于实体与镜像的关系（图 1-1）。1809 年，法国物理学家 Malus 观察到了由水晶晶体引起的对偏振光的偏转效应。

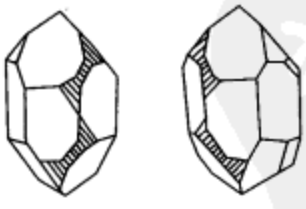


图 1-1 水晶晶体的半面现象

1812 年，另一位法国物理学家 Biot 发现，沿着与晶体轴垂直的方向切下的水晶片能使偏振光平面旋转某一角度，角度的大小和晶体片的厚度成正比。右型和左型的水晶晶体使偏振光向不同的方向旋转，这种现象称为“旋光”。1815 年，Biot 将这些观察延伸到纯的有机化合物的液体或其溶液。他指出，由水晶晶体引起的旋光和由他研究的有机化合物溶液引起的旋光之间是有差异的：由水晶引起的旋光是整个晶体的性质，而在溶液中

① 手性（chirality）一词源于希腊语“*cheir*”，即“手”的意思。

由有机物质引起的旋光则是单个分子的性质所致。

1822 年，英国天文学家 Herschel 爵士观察到，在半面现象和旋光之间存在某种关系，奇数面向相同方向倾斜的所有水晶晶体使偏振光向同一方向旋转，而其对映形态的晶体使偏振光向相反的方向旋转。

1846 年，Pasteur 观察到右旋的酒石酸盐晶体有和水晶类似的半面现象，他认为酒石酸盐的半面结构应该和它的旋光能力有关。1848 年，Pasteur 从外消旋混合物中分离了(+)-/(−)-酒石酸铵钠的晶体。外消旋酒石酸铵钠的水溶液通过缓慢蒸发形成了大颗粒的晶体，这些晶体表现出和水晶相似的显著的半面现象(图 1-2)。借助放大镜，Pasteur 能够用镊子把那些不同的晶体分开。随后他又发现，这些对映形态的晶体的溶液能旋转偏振光的平面：一种溶液使偏振光向右旋转，而另一种溶液则使偏振光向左旋转。

Pasteur 推测是酒石酸铵钠的非对称性导致了偏振光的旋转。(+)-酒石酸和(−)-酒石酸的晶体具有实物与镜像的关系，并且不能完全重合。这些酒石酸盐在分子水平上也是非对称性的，正是这种非对称性赋予了它们旋转偏振光的能力。

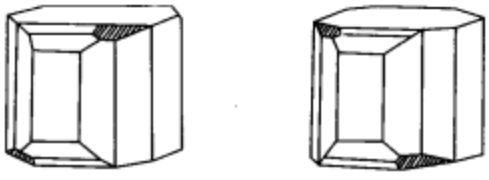


图 1-2　酒石酸铵钠晶体

这些科学家的工作使后人对手性有了更进一步的了解。1874 年，J. H. van't Hoff 和 J. A. Le Bel 在相隔数月内独立发表的论文，标志着立体化学的诞生。他们在论文中都提出了原子的三维取向问题，他们认为具有四个键的碳原子是呈四面体的。他们还提出分子的排列与性质之间的某些关联，碳的四面体结构是有机化合物分子非对称性的起因，而手性物质的光学活性的现象则是分子非对称性的象征。

如果一个化合物使偏振光的平面按顺时针方向发生偏转，则称该物质为右旋的，用正号(+)-或字母“*d*-”表示；如果一个物质使偏振光的平面按逆时针方向发生偏转，则称该物质为左旋的，并标以负号(−)-或字母“*l*-”。手性化合物的两个对映体具有数值相等但方向相反的比旋光，Fischer 经过丙二酸衍生物 **1** 的一系列转化从实验上首次证明了这一点(图 1-3)。以酒石酸 **2** 为例，有下列三种空间结构，分别冠以右旋(+)-和左旋(−)-以及内消旋-酒石酸(图 1-4)。

对于手性化合物来说，将等量的右旋和左旋对映体混合得到的混合物将不具有光学活性，这种等物质的量的混合物就称为外消旋混合物或外消旋体。两个对映体的旋光数值相等但方向相反，其旋光彼此抵消使得混合物不具有光学活性。外消旋混合物一般可在其分子名称的前面加(±)-，*dl*-或 *rac*-示之。由于分子内的对称性造成该分子无光学活性的称其为内消旋体，一般在分子名称加前缀 *meso*-来表示。

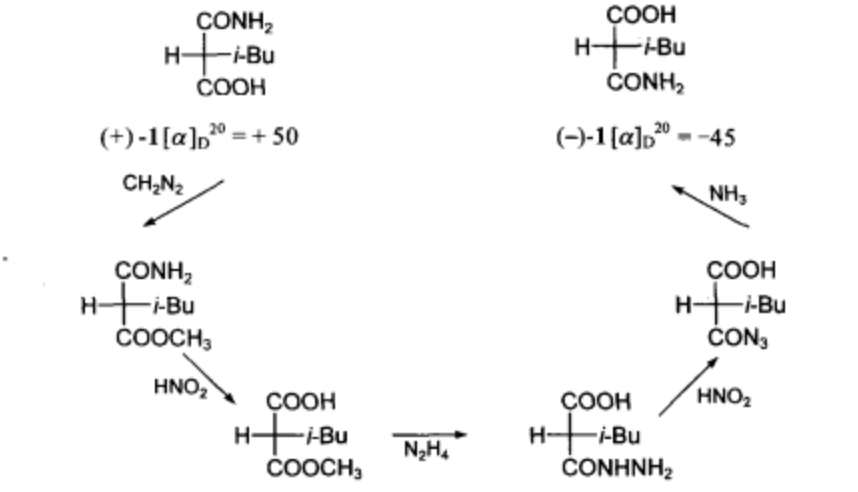


图 1－3　对映体具有相反的旋光方向

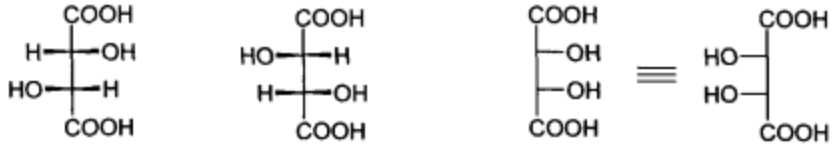


图 1－4　酒石酸 **2** 的三种结构

1.1　手性的意义

手性是自然界的基本属性之一。手性是普遍存在的，不但宏观世界的物质普遍存在手性，从微观角度来看，很多物质的分子也具有像“左手和右手”一样的两种不同形态，这样两种不同的结构形态我们称之为手性分子的不同构型。举一个简单的例子，乳酸可以两种形态 **3** 和 **3′** 存在，很明显二者互为镜像关系（图 1－5）。

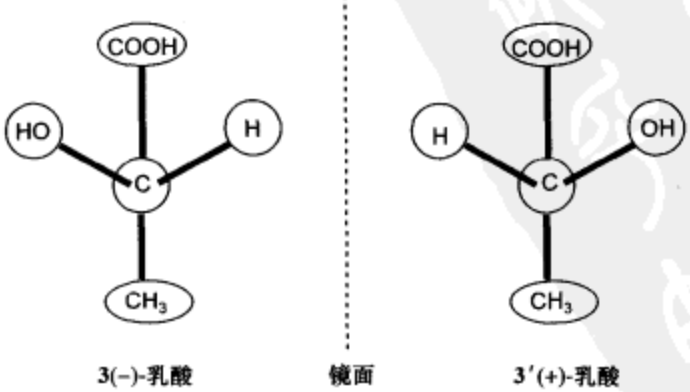


图 1－5　乳酸的镜像关系

在非手性条件下，对映体 **3** 和 **3′** 有相同的熔点、溶解度、色谱保留时间、IR 和 NMR

谱等。但它们有一种性质是彼此不同的，即它们旋转平面偏振光的方向。化合物 **3′** 使平面偏振光的平面向顺时针方向旋转，记为(+)-乳酸；**3** 则使平面偏振光的平面向逆时针偏转，表示为(−)-乳酸。

生命物质如蛋白质、核酸、多糖(如淀粉、纤维素等)等都是手性的，并且其组成部分如氨基酸、核苷酸及单糖等也都是手性的，它们在生命体内几乎都是以单一构型存在的。例如，蛋白质的组成部分氨基酸是 L-构型的[①]，其旋光大多数都是左旋的，构成纤维素/淀粉的糖都是 D-构型的，其旋光大多数都是右旋的。生物活性的手性化合物，例如药物，与它的受体部位以手性的方式相互作用。因此，药物的两个对映体以不同的方式参与作用并导致不同的效果就不足为怪了。

由于生命物质大多都是手性的，对于生物体来说，无论是高等生物还是低等生物，在大多数情况下，它们对手性化合物不同对映异构体的作用也是不同的。手性化合物的对映异构体虽然在结构上很相似，物理性质(如溶解度、熔点、沸点等)也基本相同，但对生物体而言，许多手性化合物的对映异构体具有截然不同的表现。例如，它们可能有不同的味道，不同的气味，更重要的是，各对映体可能表现出极不相同的生理活性。授体与受体之间的作用是手性作用，这种作用关系被形象地形容为锁与钥匙之间的关系(Lock-and-Key)，而生物体对手性化合物的这种选择性的识别作用就是手性识别作用。

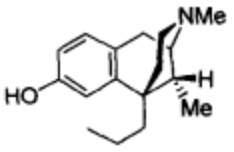
在生物体系中，这种手性识别作用有时是非常明显的。就一般的手性化合物而言，其在生物体内可能有四种不同的行为：①只有一种对映体具有所希望的生物活性，而另一种没有显著的生物活性；②两种对映体都有等同的或近乎等同的定性和定量的生物活性；③两种对映体具有定量上等同的但定性上不同的活性；④各对映体具有定量上不同的活性。图 1-6 给出了一些化合物的实例。(*R*)-天冬酰胺有甜味，而天然的(*S*)-天冬酰胺则是苦的；(*S*)-(+)-香芹酮有芫荽的香味，而其(*R*)-异构体则有留兰香的香味；(*R*)-苎烯有橘子香味，而其(*S*)-异构体则有柠檬香味。

除了人体内广泛存在着手性识别外，动植物及微生物体内也都存在着手性识别作用，如舞毒蛾性引诱素 disparlure 是舞毒蛾的性信息素，其一种对映异构体在极稀的浓度就有活性，而另一种对映异构体即使在极高的浓度也是无活性的。另一个例子是日本丽金龟子的性信息素。当(*R*,*Z*)-信息素中含有很少量(2%)的(*S*,*Z*)-异构体时，混合物的活性就只有光学纯(*R*,*Z*)-信息素的 1/3。事实上，该信息素中只要含有 0.5%的(*S*,*Z*)-异构体，其捕获雄昆虫的数量就有所下降[1]。

生物体的酶和细胞表面受体是手性的，外消旋药物的两个对映体在体内以不同的途径被吸收、活化或降解。这两种对映体可能有相等的药理活性；或者一种可能是活性的，另一种可能是无活性的甚至有毒的；或者二者可能有不同程度或不同种类的活性[2]。例如，(*S*)-普萘洛尔(propranolol)用作 β-受体阻断剂，它比相应的(*R*)-异构体的体外活性高 98 倍[3]，图 1-6 是一些例子。

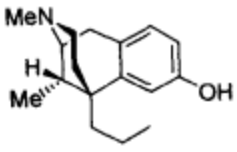
---

① 人们发现自然界中存在的氨基酸基本上都是以单一构型的形式即 L-构型的形式存在，但在低等生物物种中也有例外的情况。例如，1991 年 Romero 等从印度洋的软体珊瑚中分离到具有抗肿瘤活性的八肽化合物，其分子中含有两个甘氨酸，两个 D-半胱氨酸和四个 L-*N*-甲基半胱氨酸。有兴趣的读者可参阅下面的文章：Perez Baz J, Canedo L M, Fernandez Puentes J L, Silva Elipe M V. Thiocoraline, a novel depsipeptide with antitumor activity produced by a marine micromonospora. Ⅱ. Physico-chemical properties and structure determination. Journal of Antibiotics, 1997, 50, 738～741。



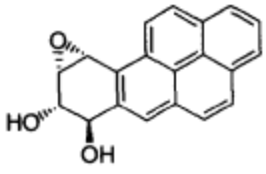
(−)-benzomorphia，(−)-苯并吗啡

止痛，不成瘾

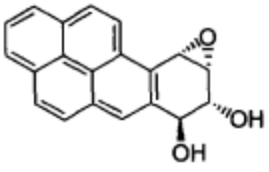


(+)-benzomorphia

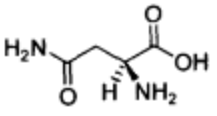
弱止痛，成瘾



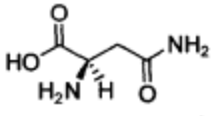
(−)-benzopyryldiol, 强致癌性



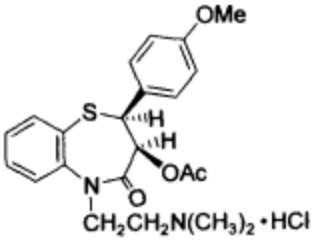
(+)-benzopyryldiol, 无致癌性



(*S*)-天冬酰胺，苦味

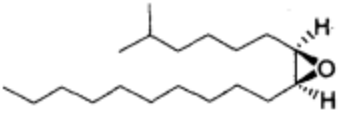


(*R*)-天冬酰胺，甜味

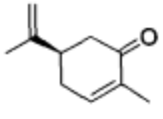


硫氮䓬酮 (diltiazem),

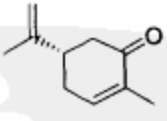
(*S*, *S*)-型对治疗心肌梗死有效[4]



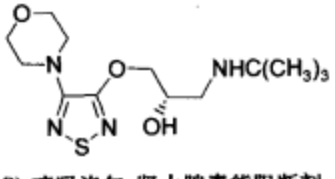
(7*R*,8*S*)-disparlure,舞毒蛾的性信息素



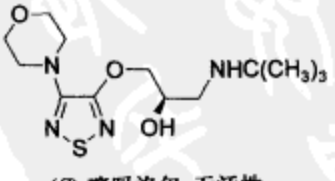
(*R*)-香芹酮，留兰香香味



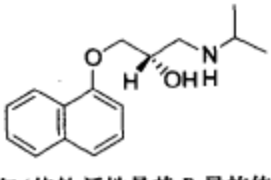
(*S*)-香芹酮，苋蒿香味



(*R*)-噻吗洛尔，肾上腺素能阻断剂



(*S*)-噻吗洛尔，无活性

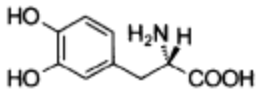


(*S*)-普萘洛尔(体外活性是其 *R*-异构体的近100 倍)



日本丽金龟子性信息素(其异构体无活性)

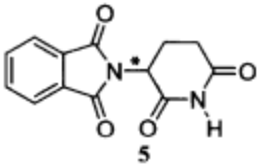
图 1-6　对映体的不同活性作用



4

手性药物的另一个例子是用于治疗帕金森氏病的 L-多巴(DOPA)(**4**)。活性的药物是由 **4** 通过体内脱羧作用形成的无手性化合物多巴胺。由于多巴胺不能跨越"血脑屏障"进入作用部位,因此在治疗时使用"前药"**4**,由体内的酶将 **4** 催化脱羧释放出药物的活性成分多巴胺。然而,多巴脱羧酶的作用是专一性的,它只对 **4** 的(−)-对映体发生脱羧作用,因此,必须服用纯的(−)-**4**。否则(+)-**4** 可能会危险地积聚在身体内,它不能被人体的酶代谢。现在,通过不对称催化氢化的方法可以大规模生产 L-(−)-多巴,而该方法的创始人 W. S. Knowles 博士也因此获得 2001 年的诺贝尔化学奖。

各对映体可能表现不同的药理活性,这可以用 20 世纪 60 年代发生在欧洲的一个悲剧来说明:外消旋的沙利度胺(thalidomide,**5**)曾是有效的镇静剂和止吐药,尤其适合在早期妊娠反应中使用。不幸的是,服用过这种药的孕妇产下了双手像海豚前肢的畸形婴儿。后来很快就发现该化合物是极强烈的致畸剂,进一步的研究表明其致畸性是由该药的(*S*)-异构体所引起,而(*R*)-异构体被认为即使在高剂量时在动物中也不引起畸变[5]。



5

* 表示不对称中心

无数事例都说明,获得光学纯的手性化合物对于化学、生物学或药学都是非常重要的。美国的食品与药物管理局(FDA)规定,制药业在将一个外消旋的新药推向市场之前必须确保它的两个对映异构体的活性和毒性都分别经过测试,而使用高光学纯的单体为疗效药则成了药学界强烈的要求和趋势。在其他发达国家如日本或欧盟也有类似的立法。在药学上,服用对映纯药物可减少剂量和代谢负担,提高剂量的幅度并拓宽用途,对药物动力学及剂量能有更好的控制,在剂量设定时幅度更宽,反应较小;在剂量选择时更有信心,减少与其他药物的相互作用,提高活性并减小剂量,提高专一性并降低由其对映体引起的可能的副作用。应说明的是,也有例子证明消旋结构的药物其疗效更好。

由于人们对光学纯手性药物的认识逐渐加深,同时由于行政立法等各个方面的影响,使得人们投入大量的人力、物力和财力对获得光学纯手性药物进行广泛深入的研究。这些政府行为的直接结果是以对映体纯形式发售的药物其年销售额逐年增长,1993 年时全球对映体纯药物的销售额仅为 350 亿美元,到 2001 年时增长到 1470 亿美元,是 1993 年的 4 倍以上,2005 年对映体纯手性药物的销售额达到 1710 亿美元左右。

获得光学纯化合物的方法很多,常见的有:①拆分;②天然产物的修饰;③生物转化;④化学计量的不对称合成;⑤不对称催化等方法。早期,手性化合物往往是通过合成,在反应的最后阶段对相应的外消旋混合物进行拆分来获得。显然,从制备的角度来看,这是一种浪费的方法。如果仅是一种光学对映体是有用的或有兴趣的,合成产物的另一半常被丢弃,即使它能被转化为光学活性形态,也需要多做大量的工作。拆分通常也是一项费时费功的过程。因此,无论是从经济的角度还是从美学的角度出发,都要求通过手性中心的不对称创建,在尽可能早的阶段排除非预期的光学异构体。从产率考虑,聪明的做法是在合成路线中选择一个早期步骤来进行不对称操作,并仔细考虑简捷合成原则。

从工业生产的角度来看,不对称催化反应作为获得光学纯化合物的一种手段在众多方法中最有经济效益,同时也最具挑战性。工业生产中非常关心如何处理副产物以及降

低化学过程中的低效和损耗，因此寻找有效的不对称合成方法成了二三十年来有机化学家致力的目标，研究者着重致力于发展不对称催化方法。近年来，合成化学家发展了许多催化不对称合成方法，高选择性地将潜手性或非手性底物转化为手性产品，这些发展对学术研究和工业生产都产生了巨大的推动作用。一个简单的手性催化剂分子可以决定上百万的手性产物分子的立体选择性，使得反应具备极高的生产力和经济效益。尽管如此，在工业应用中手性拆分仍占主导的工艺地位，其次才是生物催化和不对称催化反应。这也说明了不对称催化反应的工业化仍需要长时间的努力[6]。

目前，以分子内不对称诱导为基础的立体选择性合成已在有机化学中起着越来越重要的作用。相比之下，人们对于分子间手性传递的理解仍处于初级阶段。

1.2 不对称性

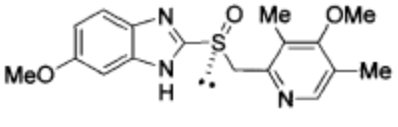
绝大部分手性化合物含有一个或多个四面体的手性碳中心，这类手性化合物被称为是中心手性的。大多数不对称性是在 sp^2 杂化的碳原子转化为 sp^3 杂化的四面体碳时形成的，例如，羰基、烯胺、亚胺和烯烃等发生化学反应，就有可能在分子中引入手性碳原子。除此以外，具有四面体结构的其他原子，如氮、磷及硫等均可形成手性中心(图 1-7)。

由于三个基团和孤对电子的假四面体排列，带有三个不同取代基的胺具有潜在的手性。然而，在常温下氮中心上的快速内翻转使得这些对映体无法分离。将胺通过形成季铵盐、叔胺 *N*-氧化物或通过其他任何固定键合的途径将孤对电子固定，从而使内翻转受阻，手性氮化合物的对映体就有可能被分离。

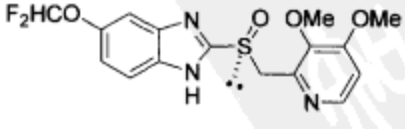


图 1-7 不对称性元素的形成

与胺相比，与膦相连的键在室温的翻转较慢，从而使手性膦化合物的两个对映异构体可以通过拆分加以分离。手性膦化合物或含磷的手性化合物在过渡金属催化的不对称合成中占有非常重要的地位，是非常有价值的手性配体之一。由于存在孤对电子，硫的立体化学是棱锥形的，非对称的亚砜存在对映体。这类化合物中很多都具有生物活性，是重要的手性硫化合物之一。例如，含有手性亚砜官能团的手性药物(*S*)-奥美拉唑[(*S*)-omeparazole]和(*S*)-潘妥拉唑[(*S*)-pantoprazole]等现已上市。



6(*S*)-奥美拉唑



7(*S*)-潘妥拉唑

归纳起来，一个化合物的不对称性可以通过下列三个条件之一而创立：

1) 化合物带有不对称碳原子(然而，不对称碳的存在对于光学活性既非必要条件也

非充分条件)。

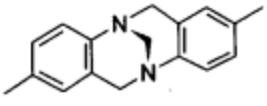
2) 化合物带有其他四价共价键联的不对称原子,四个价键指向四面体的四个角,且四个基团不相同。它们是:Si, Ge, N (在季铵盐或 *N*-氧化物中),Mn, Cu, Bi 和 Zn,形成四面体配位。

3) 化合物带有三价的不对称原子。

原子带有角锥键,与三个不同的基团相连,未共享电子对类似于第四基团——倒伞效应:①三元环;②三元杂环,杂原子含未共享电子对,此时由于环张力的作用使得内翻转的能垒较高,内翻转不容易发生(图 1-8);③桥头键使内翻转受阻(化合物 **8**)。



图 1-8 在溶液中稳定存在的三元杂环体系



8 不可翻转

"手性(chiral, chirality)"一词源于希腊语"*cheir*",其原意为手。手性即指左手和右手互为镜像而不能重合的性质。当一个宏观物体不能与其镜像重合时,该物体即被称为手性物体。在微观世界,一个化合物的分子和它们的镜像可以完全重合或不完全重合。那些可以和它们的镜像完全重合的分子被称为**非手性分子**,而那些和它们的镜像不能完全重合的分子则被称为**手性分子**。不能完全重合的镜像彼此称为对映异构体,简称**对映体**。而非对映体则定义为具有相同化学组成,但彼此不是镜像,在分子中的一个或多个不对称中心具有不同的构型而彼此不同的物质。如果一个分子含有一个以上手性中心,就有出现另一种立体异构现象的可能性。通过任何操作均无法重合的立体异构分子称为**非对映异构体**。因此,对 2-氯-3-羟基丁烷(图 1-9)而言,可以画出四个不同的结构:两对对映体化合物,四个非对映体化合物。

多数有机化合物的手性是由 sp^3 杂化中心而引起的,当该中心与四个不同的原子或基团相连时,该中心的原子被称为不对称中心或手性中心,而分子的三维结构则通常称为构型。构型有相对构型和绝对构型之称。

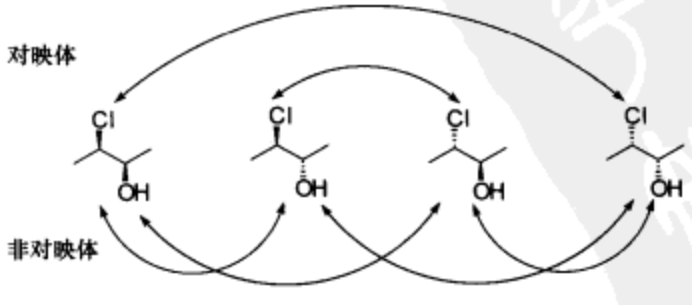


图 1-9 对映体与非对映体

1.2.1 Fischer 命名法则

在立体化学的发展初期，光学异构体的绝对构型对于从事光学活性化合物研究的化学家而言是未知的。E. Fischer，这位碳水化合物化学之父，决定将尽可能多的构型和一个标准结构的构型相关联。当时，该标准结构的绝对构型也属未知，只好人为设定。Fischer 选择甘油醛作为标准结构。

在 Fischer 投影式中，右旋甘油醛的碳链中的不对称碳原子被画在纸平面上。醛羰基和羟甲基被画成好像是在纸平面的后面，羰基在投影式的顶部，羟甲基在底部。连接在不对称碳原子上的羟基和氢原子被画成水平方向并位于平面的前方，羟基在右边，氢原子在左边。这个构型被人为地指定为甘油醛的 D-构型，用大写的 D 表示。它的具有相反构型的镜像对映体用大写字母 L 表示(图 1-10)。



D-(+)-甘油醛　　L-(−)-甘油醛

图 1-10　甘油醛的 Fischer 投影式

对于 R-CHX-R′类型的其他光学活性化合物，其结构式的表示法是：画出其垂直的主碳链  ，最高编号的原子位于顶部。如果 X 基团(通常是—OH，$—NH_2$ 或卤素)在右边，则相对构型是 D；如果在该基团左边，则其构型为 L。

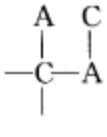
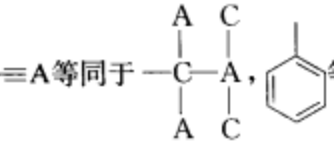
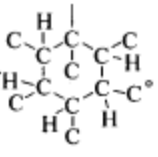
当时在尚不知道化合物绝对构型的情形下把右旋的甘油醛人为地选作 D-构型，巧的是，这个选择是完全正确的。1951 年，通过现代结构分析方法证明，右旋甘油醛的绝对构型确实与原来人为指定的 D-构型相同。

1.2.2 Cahn-Ingold-Prelog 惯例

Fischer 投影的最大优点是它能对大量天然产物作出系统的立体化学表述。这些命名法则至今还应用于碳水化合物和氨基酸的立体化学表述。后来因为许多化合物在结构上与模型参照化合物甘油醛相去甚远，其局限性越来越明显。例如，把萜类化合物与参照化合物甘油醛关联就非常困难。而且，主链的选取和正确取向也不明确，当主链以不同的方式排列时，同一化合物甚至有可能被指定为不同的构型。

正是由于 Fischer 表达方式的局限性以及从 20 世纪 50 年代起已能测定围绕手性中心的四个配基的绝对取向，使得系统地描述立体异构体变得非常必要。描述立体异构体的新系统称为 Cahn-Ingold-Prelog 或 CIP 命名法则[7]。该法则是以顺序规则为基础的。按照这些规则，可以通过一个前缀来明确地说明分子的绝对构型，从而实现对手性化合物的构造进行准确的描述。通过这些前缀，我们能够正确地画出代表分子真实结构的立体图。

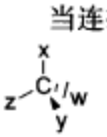
在这个命名系统中，键合在手性中心的原子或基团首先按顺序规则编排次序。这些

规则如下：①有较高原子序数的原子排在有较低原子序数原子的前面。对同位素原子，有较高质量的同位素排在有较低质量的同位素的前面。②如果两个或多个相同的原子直接连接在不对称原子上，按相同的顺序规则对侧链原子进行比较。如果在侧链中没有杂原子，则烷基的顺序是叔基>仲基>伯基。当两个基团有不同的取代基时，先比较在每个基团中具有最高原子序数的取代基，依据这些取代基的顺序来决定这些基团的顺序，含有优先取代基的基团有最高的优先权，对于含有杂原子的基团，可以应用类似的规则。③对多重键，以双键或叁键连接的原子对它所连接的原子作一次或两次重复，这些重复原子的余键被认为是原子序数为 0 的假定原子(或幻原子)。这条规则也适用于芳族体系。例如，  等同于  ，  等同于  。④对取代的烯基，具有 *Z*-构型的烯基比具有 *E*-构型的烯基优先。⑤对于手性基团，(*R*)>(*S*)，*M*>*P*。

如果有基团与手性部分连接，按照这些基团的不同空间取向，手性分子可被分为不同的类型。以下为应用于不同手性分子的不同规则。

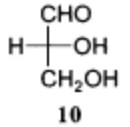
(1) 中心手性分子

当连接到中心原子 C 上的 x，y，z 和 w 是不同的基团时，Cxyzw (**9**)没有对称性，这种手性分子可称为中心手性体系。对于不对称中心为碳原子，假定 w，x，y 和 z 连接到手性中心 C 上，这四个取代基按照上面解释的 CIP 顺序规则以 x>y>z>w 的顺序排列，将最小的基团 w 放在距离观察者最远方向，如果观察到 x→y→z 是顺时针方向，则这个碳的构型定义为 *R*[①]；反之该手性碳的构型定义为 *S*[②]。在本例中，分子 **9** 被定义为 *R* 构型。



9

根据这些规则，在 Fischer 命名法中的 D-甘油醛 **10** 为 *R*-构型。

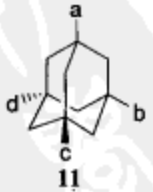


10

D-甘油醛，按照Fischer命名方法

(*R*)-甘油醛，按照Cahn-Ingold-Prelog命名方法

与中心手性分子 **9** 相类似的，还有金刚烷类化合物(**11**)。当金刚烷四个叔碳所连的基团不同时该分子即为手性分子。这类化合物的命名当然可以将四个手性碳分别命名，但将金刚烷的骨架想像为一个质点时这类化合物也可像普通的中心手性分子一样来命名。例如，当 a>b>c>d 时化合物 **11** 的构型为(*R*)。



11

(2) 轴手性

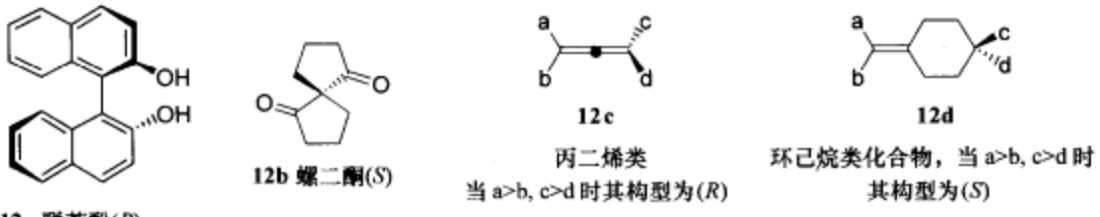
对于四个基团分两对围绕一个轴排列在平面之外所构成的体系，当每对基团不同时，该体系有可能是不对称的，这样的体系称为轴手性(axial chirality)体系，它可认为是中心手性的延伸。目前接触较多的主要有联芳烃类(**12a**)、螺烷类(**12b**)、丙二烯类(**12c**)及亚

① 源于拉丁文“*rectus*”，“右”。

② 源于拉丁文“*sinister*”，“左”。

烷基环己烷类(**12d**)等(图 1-11),例如,联芳烃类化合物 **12a**(联萘酚)是不对称催化反应中非常多见的一类手性配体。

沿着轴向看,比较靠近观察者的一对基团在优先顺序中排在头两位,另一对基团则排在第 3 和第 4 位(从哪一端观察并不重要,其结果是相同的),按照与中心手性体系相类似的规则进行命名。因此,图 1-11 中,化合物 **12a** 具有(*R*)-构型。这种轴手性化合物还可用其他方式加以表述。例如可以用 a*R* 和 a*S* 来表述,其中 a 代表轴手性;还有的用 *M* 或 *P* 来表示,其中 *M* 对应于 *R* 或 a*R*,*P* 对应于 *S* 或 a*S*。



12a 联萘酚(*R*)　　**12b** 螺二酮(*S*)　　**12c**　　**12d**

丙二烯类　　环己烷类化合物,当 a>b, c>d 时

当 a>b, c>d 时其构型为(*R*)　　其构型为(*S*)

图 1-11　轴手性体系

值得说明的是,目前采用的手性螺环类化合物的命名法则与最初有所不同[7]。起初,命名螺环化合物时第 1 位和第 2 位的基团位于同一个环,第 3 位和第 4 位则位于另外的环上。例如,前面介绍的化合物 **12b**,按照旧的命名法则其构型为(*R*)。在新的命名法则中,在每个环中的优先基团中选出一个为最优先基团,另一个为次优先,然后以靠近最优先基团一边的基团为第三优先,所余下的基团为最后的一个。如图 1-12 所示,化合物按照新的命名法则为(*S*)-构型。

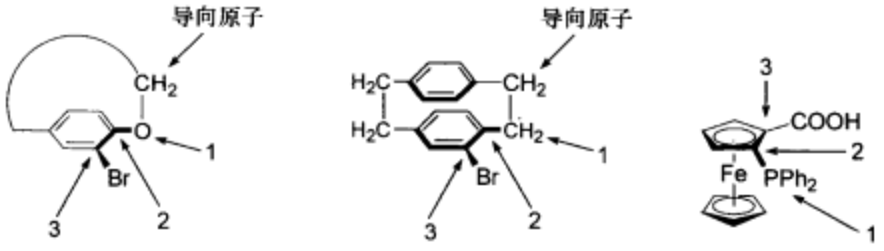


旧的命名法则,(*R*)-构型　　新的命名法则,(*S*)-构型

图 1-12　螺环化合物的新旧命名法则比较

(3) 平面手性

由对称平面的失对称作用而产生的手性称为平面手性(planar chirality)。其手性取决于平面的一边与另一边之间的差别,还取决于三个基团的种类。在定义这种手性体系时,第一步是选择手性平面,第二步是确定平面的优先边。选定一个直接连接在处于平面里的顺序优先的端头原子上的原子作为导向原子(pilot atom),由此向下看手性面,固定第 1 和第 2 原子,与导向原子相连的为第 1 优先原子,在手性面上与第 1 原子相连的则是第 2 优先原子。选择第 3 优先原子确定方向,对于 1→2→3 为顺时针方向的,指定为 R_P 构型;如果这 3 个原子或基团为逆时针方向的,以 S_P 表示,下标"p"表示平面手性。例如,图 1-13 中平面手性分子 **13b** 的构型为 S_P-构型。二茂铁类化合物是面手性化合物中比较重要的一类手性配体,它们已广泛应用于各种不对称催化反应中。手性二茂铁化合物以及其他夹心或半夹心化合物的命名也遵循平面手性化合物的命名法则,例如,化合物 **13c** 的手性为 S_p。

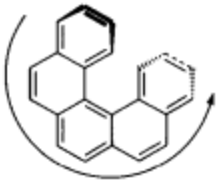


13a **13b** **13c**

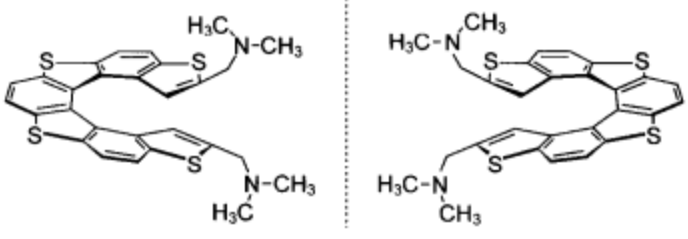
图 1-13 平面手性

(4) 螺旋手性

螺旋化合物是结构比较特殊的一类手性化合物，它们没有手性中心，也没有手性轴，但其结构上的特殊性使得其实物与镜像不能重合。螺旋化合物也称为螺省(xǐng，音“醒”)类化合物，它们是手性化合物的一个特例，其分子的形状就像右的或左的螺杆或盘旋扶梯。按照螺旋的方向分别指定为 *M* 和 *P* 构型。螺旋手性从旋转轴的上面观察，看到的螺旋是顺时针方向的定为 *P* 构型，而逆时针取向的则定义为 *M* 构型。因此，实例中的化合物 **14** 定义为 *M* 构型。



14



(*M*)-14A **(*P*)-14A**

最近 Tanaka 等报道合成的手性螺旋体 **14A** 的一对对映体 *M* 和 *P* 显示出对 Z-DNA 的结合有手性识别[8]。

(5) 八面体结构

按照顺序规则也可以对八面体结构的手性分子进行描述。八面体手性结构主要是一些多齿的金属配合物。对这类化合物来说，含有配位基团较多的配体优先于含有配位基团较少的配体，含有配位基团越多则该配体越优先，例如，$H_2NCH_2CH_2NHCH_2CH_2NH>H_2NCH_2CH_2NH>NH_3$。对于单齿配体则按照 CIP 规则最优先的基团为 1。确定了最优先的基团后，在 1 的反位的基团为 6，2～5 则取居间的基团。如果确定最优基团比较困难则可按照顺序规则先确定最小的基团 6，与 6 处于反位的就是 1。在 1 与 2～5 基团中尽可能选取顺序优先的基团组成一个三角形，在 6 与 2～5 之间尽可能选顺序靠后的基团组成另外一个三角形。由优先的平面上远离靠后的平面的方向上观察，1、2、3 按顺时针方向排列的是八面体为 *R*-构型，1、2、3 按反时针方向排列的八面体则是 *S*-构型。根据这些命名法则，图 1-14 中 **15a** 为(*S*)-构型，**15b** 为(*R*)-构型，配合物 $(H_2NCH_2CH_2NH_2)_2CoF_2$(**15c**)为(*S*)-构型。

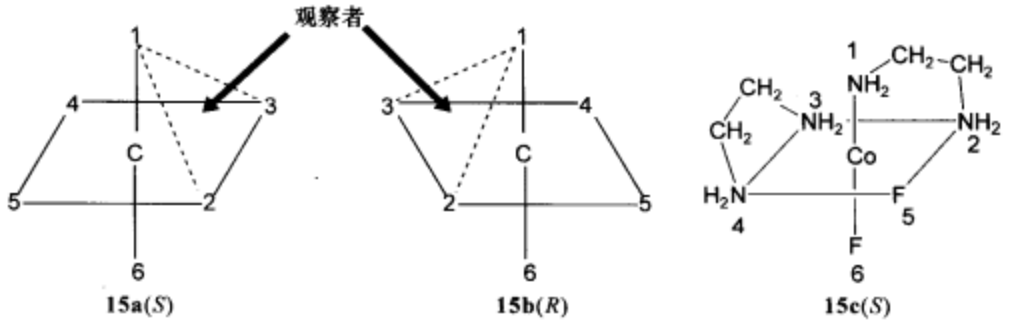


图 1－14　八面体的手性分子

(6) 假性不对称中心

对于 Cabcd 体系，当 a/b 是一对对映基团，c/d 与 a/b 互相不同时，该手性中心称为假性不对称中心。根据 c 和 d 的性质不同，含假性不对称中心的分子可以是非手性的或手性的。如果 c 和 d 都是非手性的，整个分子也是非手性的；如果其中的一个或两个都是手性的，分子就是手性的。对于顺序规则，当命名假性不对称中心时，$R>S$ 也是适用的。例如，图 1－15 中的化合物 **16a** 和 **16b** 分别是 D-(－)-核糖及 D-(＋)木糖的还原产物，这些分子中的 C-2 原子是 *R*-构型而 C-4 原子则是 *S*-构型的。这些分子中的 C-3 原子即是假性不对称中心，其构型分别为 *S* 和 *R*。用小写字母表示其手性为假性。化合物 **16a** 和 **16b** 都是非手性的，因为另外两个基团 H 和 OH 都是非手性的。

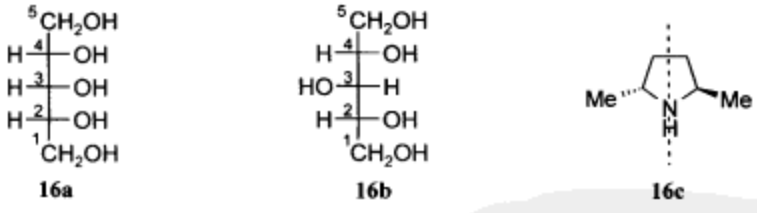


图 1－15

另外，属于 C_n 或 D_n 点群的分子也是手性的。例如，化合物反-2,5-二甲基吡咯烷(图 1－15 中化合物 **16c**)含有二重旋转轴，属于 C_2 点群，该化合物也是手性的[9]，又称 C_2 对称性。C_2 对称性在催化剂的配体设计中占到很大的比例。前述联萘酚 **12a**(*R*)也属 C_2 对称性的分子。

1.3　对映体组成的测定

如前所述，手性分子的每个对映体都把偏振光旋转到一定的角度，其数值相等但方向相反，这种性质称为光学活性。因此，在对映体混合物中，如果一个对映体的量超过了另一个，该混合物就可能是光学活性的。获得对映体组成，对于研究立体化学特别是对于不对称合成是十分重要的。因为在这个领域工作的化学家必须得到对映体组成，以便对他们的不对称诱导反应进行评价。

样品的对映体组成可用术语“对映体过量(对映体超量)”，或“ee”来描述。它表示一

个对映体对另一个对映体的过量值，通常用百分数表示。相应地，样品的非对映体组成可描述为“非对映体过量”，或“de”，它指一个非对映体对另一个非对映体的过量[式(1-1)和式(1-2)]，即

$$\underset{\text{(对映体过量)}}{\text{ee}} = \frac{[S]-[R]}{[S]+[R]} \times 100\% \tag{1-1}$$

$$\underset{\text{(非对映体过量)}}{\text{de}} = \frac{[S^*S]-[S^*R]}{[S^*S]+[S^*R]} \times 100\% \tag{1-2}$$

在式(1-1)中假定(*S*)构型体的量大于(*R*)构型体；式(1-2)中假定某一非对映体(S^*S)的量大于其非对映体(S^*R)，也有用 dr 或 ds 表示非对映体的比例或选择性比。

对映体组成可通过多种方法测定，其中，有些方法无需对样品进行预处理，而有些方法则要求使用预先处理过的样品。例如，可将对映体混合物定量地转化为非对映体混合物，或将原来的对映体混合物转化为不同的对映体混合物，以便于随后的分析。

早期采用核磁共振技术进行对映体组分的测定，但实验中需要采用手性化学位移试剂；而采用 HPLC 或 GC 为基础的分析方法进行对映体组成的测定，经证明结果比较可靠，同时所需要的样品的量也比较小。此外，还可以将待测定的化合物用手性试剂转化为非对映异构体产物，再通过常规分析方法加以测定。采用这种方法进行对映体组成的测定，必须保证所进行的反应是定量的，也就是说衍生化反应能完全进行，以保证在进行分析之前不会发生不希望的动力学拆分过程，或不能有对映体富集，保证测定数据的正确。同时，反应中所使用的衍生化试剂必须是对映体纯的，在整个分析过程中都不能发生外消旋化或差向异构化。

1.3.1 比旋光的测量

最常用的描述对映体组成的术语是光学纯度。它指的是样品所测定的比旋光与最大(或绝对)比旋光之比。对于任何一个已知纯对映体比旋光的手性化合物，其 ee 值可通过从所测定的比旋光值式(1-3)来推算式(1-4)。

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{L \times c} \times 100\% \tag{1-3}$$

式中：α——测定的旋光，(°)；

L——样品池光路长度，dm；

c——浓度，g/100mL；

D——用于测定的光波长为钠黄光 D 线(波长为 589nm)；

20——测量温度，℃。

$$\text{光学纯度}(\%) = [\alpha]_{\text{观察值}} / [\alpha]_{\text{最大值}} \times 100\% \tag{1-4}$$

测定样品光学纯度最经典的方法是使用旋光仪。通过测量一个化合物的比旋光可以初步获得该化合物的对映体纯度，但这种方法受到很多因素的限制。比旋光的测定必须与所比较的比旋光在相同的条件下进行，用匀质的样品小心地读数，用旋光测量法测定的对映体纯度必须由另一种独立的方法加以核实。

旋光测量是测定对映体组成的传统方法，它可以很快地提供一个化合物的对映体纯

度，但通过这种方法得到的结果在大多数情况下都不是很精确。采用这种方法进行对映体纯度的测定有若干缺点：①必须知道在实验条件下的纯对映体的比旋光，以便与样品的测量结果进行比较；②旋光的测量或光学纯度的测定可能受到许多因素影响，如偏振光波长、有无溶剂、用于测量的溶剂、溶液的浓度、温度，最重要的是，测量会受到大比旋光的杂质的显著影响；③需要相对多量的样品，化合物必须有较大的旋光值以方便读数；④必须得到纯产物以便获得可靠的比旋光，而在处理样品的过程中不应发生某一对映体的异常富集。

图 1－16 是通过比旋光来确定样品光学纯度的例子。White 等人报道了 3-丁烯-2-醇（**17**）的对映选择性环氧化反应[10]，产物（2*S*，3*R*）-1，2-环氧-3-丁醇（**18**）的比旋光为 $[\alpha]_D^{20}=-16.3°$（$c=0.97$g/100mL，甲醇），该化合物可用于 2，5-二脱氧核糖[离子载体抗生素硼霉素（boromycin）的一个片段]的合成。虽然 **18** 的（3*R*）-对映体具有正确的构型，但对此立体化学还希望有一个明确的证明。为此，用奎宁拆分（±）-赤式-2，3-二羟基丁酸 **20**（由反式巴豆酸通过羟基化制得），比旋光的比较确立了（－）-**20** 的绝对构型为（2*S*，3*R*）。用环戊酮保护（－）-**20** 得到其缩酮衍生物，接着用 LAH 还原，再将还原产物转化为对甲苯磺酸酯 **21**，脱去亚环戊基产生二醇 **19**。用氢化钠处理 **19** 生成 **18**，$[\alpha]_D^{20}=-17.9°$（$c=1.16$g/100mL，甲醇）。它与从 **17** 得到的化合物 **18** 是同一物质。从这个结果肯定了化合物 **17** 发生不对称环氧化反应生成产物（2*S*，3*R*）-环氧醇 **18**，其对映体过量为 91%（16.3/17.9×100%）。

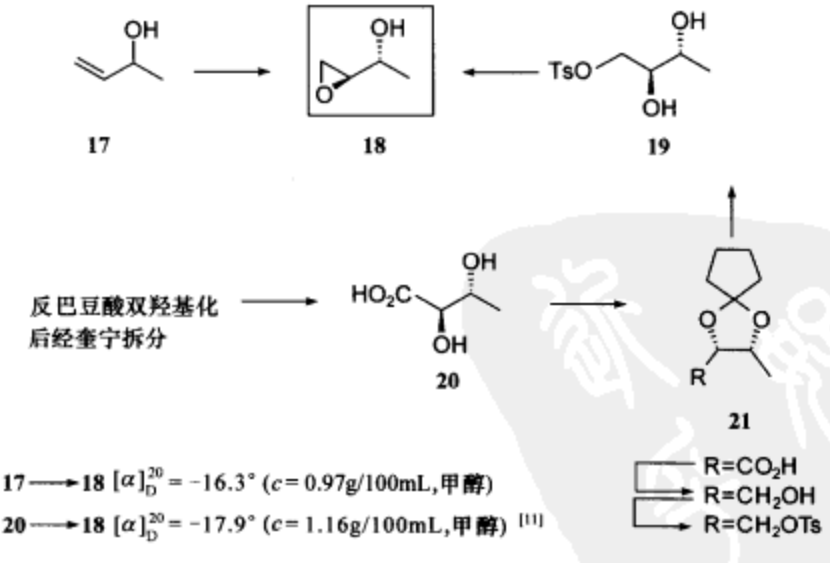


图 1－16

下面这个例子说明在很多情况下仅通过比旋光的方法来确定一个化合物的对映体过量值是不可靠的[12]。用不同的还原剂还原对映体纯的 L-亮氨酸为亮氨醇时，得到的产物旋光不同：采用甲硼烷·二甲硫醚为还原剂进行反应得到的产物比旋光为 $[\alpha]_D^{20}=+4.89°$（纯液体）；而用 $NaBH_4$ 或 $LiAlH_4$ 还原盐酸亮氨酸乙酯时，所得到的亮氨醇的比旋光为 $[\alpha]_D^{20}=+1.22\sim1.23°$。起初，人们认为在使用 $NaBH_4$ 或 $LiAlH_4$ 进行反应时可能发生了外消旋化。但后来发现是产物中混入了痕量的左旋杂质，该杂质具有较大的比旋光从

而导致了错误的比旋值。

后来的实验结果表明许多早年用比旋光方法得到的对映体组成是不准确的。

1.3.2 核磁共振法

正常情况下，无法用核磁共振谱直接区分溶液状态中的对映体，因为对映体在非手性条件下其核磁共振信号是等时的(isochronical)。但通过成键或非成键方式使对映体形成非对映体或类似非对映体的不同环境，可以将核磁共振法用于对映体组成测定。

1. 在手性溶剂或手性溶剂化试剂中测定 NMR

采用核磁共振技术测定化合物的对映体组成的一个方法是在手性环境中，即在手性溶剂或在手性溶剂化试剂中测定该化合物的谱图，这个方法是基于底物和用于分析的手性环境之间的非对映作用。

最早见于文献报道的是用这种方法区分外消旋的 2,2,2-三氟-1-苯基乙醇的两个对映体。通过在(－)-α-苯乙胺中记录该化合物的^{19}F NMR 可以将该化合物的两个对映异构体有效区分[13]。Burlingame 和 Pirkle 发现，通过记录该化合物的^{1}H NMR 也可区分两个对映体[14]。这种方法是对对映体混合物进行非对映性区分最直接的方法之一。后来发现，在某些手性化合物即手性溶剂化试剂的存在下，在非手性溶剂中也可以进行对映体的区分[15]。同样，这种区分是基于底物和手性溶剂化试剂之间的非对映作用。有时观察到的两个对映异构体之间的化学位移差别较小，使测定变得不方便，这个问题可以通过增高谱仪的频率或者降低测量温度来加以克服。

2. 用手性位移试剂测定 NMR

从某种意义上考虑，镧系金属配合物也可视作弱的 Lewis 酸，这类顺磁性的化合物在非极性溶剂(如 $CDCl_3$，CCl_4 或 CS_2)中能够和 Lewis 碱，特别是那些含有孤对电子的碱如酰胺、胺、酯、酮和亚砜等结合，使得质子、碳或其他核与那些未配位底物的位置相比通常受到去屏蔽作用，从而改变了这些核的化学位移。这种改变的程度取决于位移试剂与待测化合物之间配位的强度以及待测核与顺磁金属原子核的距离。因此，不同类型的核在位移试剂作用下其化学位移改变的程度也不同。手性位移试剂-手性底物所形成的非对映配合物的不同几何结构以及不同磁环境所产生的异时性(anisochrony)导致了在手性位移试剂存在下对映体核磁信号的不等价性[16]。

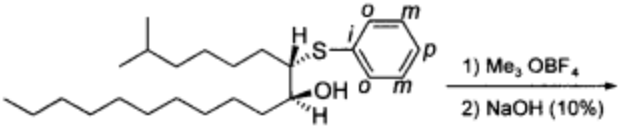
非手性的镧系金属位移试剂可用来增强非对映体混合物核磁信号的不等值性，以便于这种混合物的定量分析，手性的镧系金属位移试剂则常用于对映体组成的定量测定。有时需要将对映体混合物通过化学反应转化为它们的衍生物，以便用手性位移试剂得到合理的峰分离。极性底物对映体组成的测定也可能在极性溶剂，如氘代甲醇中进行。

由于各种原因，有些样品不能通过化学位移试剂直接测定其对映体组成。在这种情况下往往可以测定与待测物质的立体化学相关的前体(或衍生物)的对映体组成，来推测原来待测物的对映体组成。

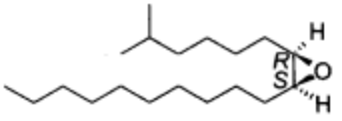
如图 1－17 所示，顺-7,8-环氧-2-甲基十八烷 **23**(disparlure)为舞毒蛾的性信息素。由于 disparlure 的两边烷基取代基极为相似，从实验的角度看，此分子实际上是内消旋

的。disparlure 的旋光度极低(对该光学纯化合物所引证的数值在+0.2～+0.7[17]),因此很难通过旋光比较来测定所合成样品的光学纯度。用手性溶剂化试剂和手性镧系金属位移试剂测定^{1}H 或^{13}C NMR 来测定其对映体过量,也未能得到满意的结果。Pirkle[18]将位移试剂三[3-(七氟丙基羟基亚甲基)-*d*-樟脑酸基]合铕(Ⅲ)(**24**)用于 **22**(disparlure **23** 的直接前体)的^{13}C NMR 测量,成功地测定了其对映体纯度。

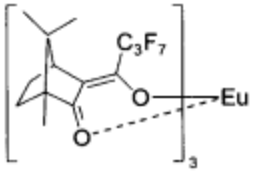
考察外消旋的 disparlure 前体 **22** 在手性镧系试剂 **24** 存在下的^{13}C NMR 谱,可以揭示该对映体的硫芳基邻位或对位碳的不等价共振信号。因为最后一步闭环的步骤完全是立体专一的,产物 **23** 的对映体组成应该相应于前体 **22** 的对映体组成。按照^{13}C NMR 的标准,前体 **22** 的对映体纯度很高,其中的次要对映体无法检测到,因此可以认为合成的 disparlure(**23**)基本上是对映纯的。



22



23 舞毒蛾性信息素,其比旋光非常低

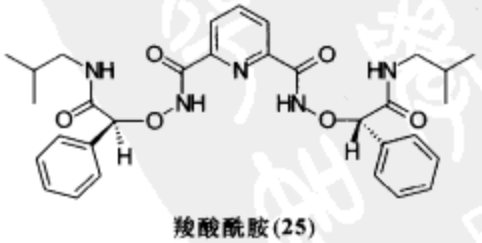


24 化学位移试剂

图 1-17　手性位移试剂用于对映体组成测定

鉴于手性的镧系金属配合物可广泛地应用于手性化合物对映体组成的测定,很多研究小组都曾致力于这类化合物的制备。通常使用的核磁位移试剂的缺点是它们对水或酸不稳定,使得这类化合物无法用于手性羧酸的对映体纯度的测定。研究发现,三(四苯基亚氨基二次膦酸)合镨对羧酸稳定,可以用作分析羧酸的化学位移试剂[19]。读者可从文献找到羧酸的对映体纯度测定的通用方法。三(四苯基亚氨基二次膦酸)合镨与羧酸的铵盐或钾盐反应,产生二核二羧酸配合物,它可用于羧酸类化合物对映体过量的测定[20]。

值得一提的是,Yang 报道了一种由 α-氨氧基羧酸制备到的 C_2 对称性羧酸酰胺(**25**)[21],可通过氢键作用对芳基/烷基-α 羟基乙酸结合,因此可以作为手性位移试剂对 α-羟基乙酸进行对映体识别。在氢谱上,对映体羧酸 α-氢的化学位移呈现出清晰的分离,这是因为 α-氨氧基羧酸中的 NH 的氢供体能力更大的缘故。



羧酸酰胺(**25**)

3. 用于 NMR 分析的手性衍生化试剂

手性衍生化试剂是一种对映体纯的试剂,它与待测样品反应将样品转化为相应的非

对映体，后者可通过核磁共振信号的不同加以识别。最早采用这种方法测定的化合物是手性的醇类和胺类化合物。通过化学反应将待测组分转化为相应的酯或酰胺，再对所得到的非对映体衍生物进行分析就可得到待测组分的对映体组成。对这些非对映体衍生物进行核磁共振分析，得到一系列容易鉴别的信号，再通过这些信号的积分面积计算出相应的对映体组成[22]。第一代手性衍生化试剂之一是 *R*-(－)-甲基扁桃酸的酰氯[23]，后来发现这个衍生化试剂所形成的非对映体在羰基 α-位有差向异构化的倾向，有时在进行反应时会发生动力学拆分从而限制了它的使用[24]。

1973 年，Mosher 报道了 *R*-和 *S*-构型的试剂 α-甲氧基-α-三氟甲基-α-苯基乙酸（**26**），它的酰氯与手性醇（大多数是仲醇）生成的非对映体混合物称为 MTPA-酯或 Mosher 酯[25]。最初设计这种酸是用来克服或减少扁桃酸类衍生物的差向异构作用[26]。该化合物有几个优点：由于不存在 α-氢原子，所形成的非对映体衍生物手性 α-碳的差向异构作用得以避免；三氟甲基的引入使得人们可以用 ^{19}F NMR 对所得到的产物进行分析，因而简化了分析的程序（因为 ^{19}F NMR 信号比 ^{1}H NMR 信号少得多，使谱图变得简单，信号不发生重叠，分得更开）；衍生化后得到的产物容易分离，如果采用 ^{19}F NMR 进行分析，在多数情况下不需要对反应混合物进行纯化。我们还会看到，MTPA-酯还可通过色谱法进行分离从而确定相应的对映体的组成，同时通过对 MTPA-酯进行核磁共振分析还可确定相应的醇的绝对构型（1.4.6 部分）。

由于非对映体的 MTPA 酯中 α-三氟甲基和 α-甲氧基的 NMR 的不等价性，也由于非对映体的 MTPA 酯在 HPLC 和 GC 中的保留时间不同，可以通过观察其相应的 MTPA 酯的甲氧基或三氟甲基的核磁共振信号，或通过色谱方法来确定化合物的对映体组成（图 1－18）。

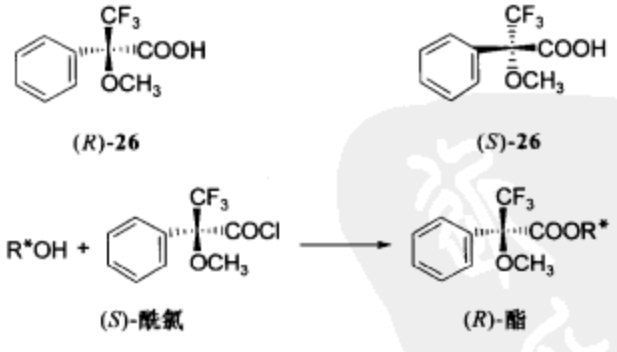


图 1－18　Mosher 酸的应用

此后，人们采用各种不同的方法来制备 Mosher 酸。其中一个例子是用米曲霉（*aspergillus-oryzae*）蛋白酶通过化学-酶法制备阿卓乳酸和 Mosher 酸（图 1－19）[27]：

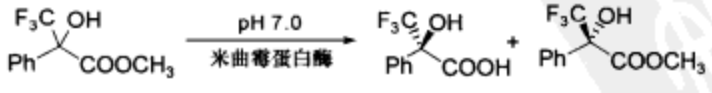


图 1－19

Goldberg 则采用另一种简便方法制备 Mosher 酸（图 1－20）[28]：

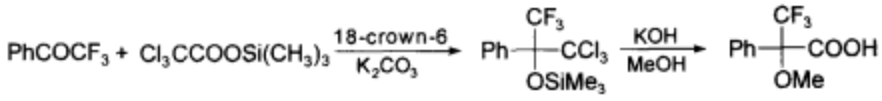
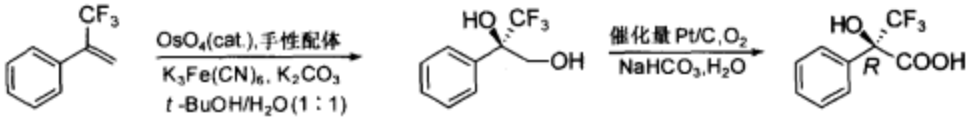


图 1-20

Sharpless 等报道了通过催化不对称双羟基化反应合成 Mosher 酸的一条简短路线(图 1-21)[29]：



配　体	ee/%
$(DHQD)_2PHAL$	83
$(DHQD)_2DPP$	91

图 1-21

此外，人们还制备了 Mosher 型的手性胺用于测定手性羧酸的对映体组成(图 1-22)[30]：

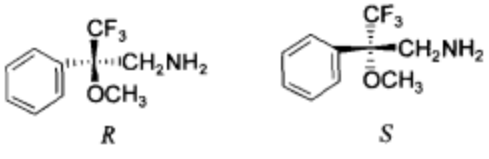


图 1-22　Mosher 型的胺

1.3.3　NMR 技术中的一些新试剂

近来报道了各种用于对映体组成测定的手性衍生化试剂。其中的一个例子是用 ^{31}P NMR测定醇的对映体纯度的手性衍生化试剂 **27** [31]。该试剂容易制得且比较稳定，可较长时间保存在 THF 溶液中。它对伯、仲、叔醇均表现出较高的活性，外消旋的醇与 **27** 反应所产生的非对映体衍生物 **28** 的 ^{31}P NMR 显示出足够的差别，使得人们很容易准确地通过 ^{31}P NMR 测定相应的醇类化合物的对映体组成(图 1-23)。

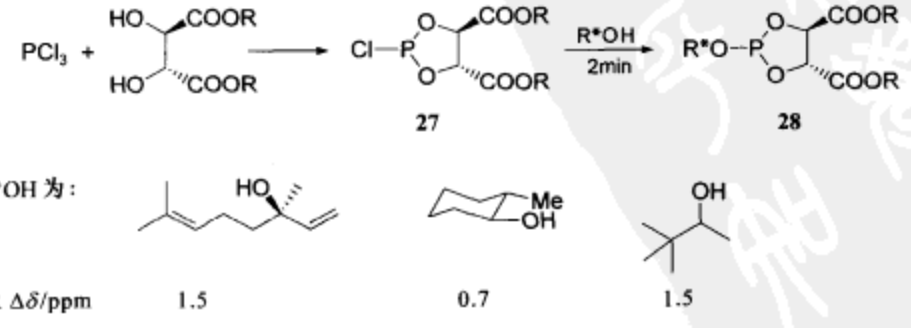


图 1-23　某些醇衍生物的 ^{31}P NMR 化学位移差 $\Delta\delta$

图 1-24 列出了各种不同结构的衍生化试剂，它们均可用于 ^{31}P NMR 法测定手性醇

类化合物的对映体组成[32~35]。

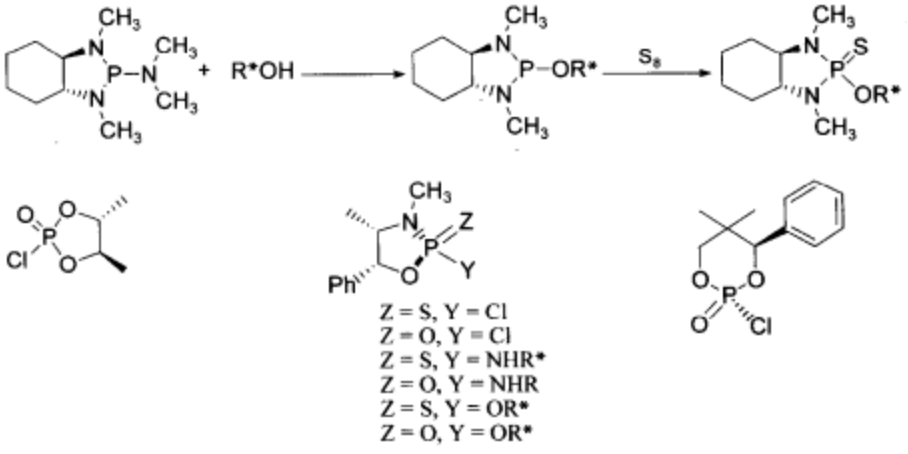


图 1-24

作为一种新的衍生化试剂，α-甲氧基苯基乙酸可用来测定手性亚砜的对映体组成[36]，奎宁则曾经被用来测定含有磷手性中心的磷酸酯的对映体含量[37]，采用^{31}P NMR可以用手性二胺的硫代磷酰胺测定手性羧酸的对映体组成[38]。

1.3.4 手性二醇或取代环酮的对映体组成测定

1977年，Wynberg等报道，3-取代的环己酮与对映体纯的2,3-丁二醇反应，生成相应的非对映体缩酮，通过观察相应的环状缩酮的C-2和C-6的^{13}C NMR信号，可以测定3-取代的环己酮的对映体组成[39]；手性醛与对映体纯的2,3-丁二醇反应形成缩醛，对所得到的非对映体混合物进行核磁共振分析也可用于手性醛对映体组成的测定[40]。同样，使用光学纯手性2-取代的环己酮**29**与手性二醇作用，采用核磁共振或色谱法对所得到的缩醛化合物进行分析，也可测定相应手性二醇的对映体组成(图1-25)[41]。

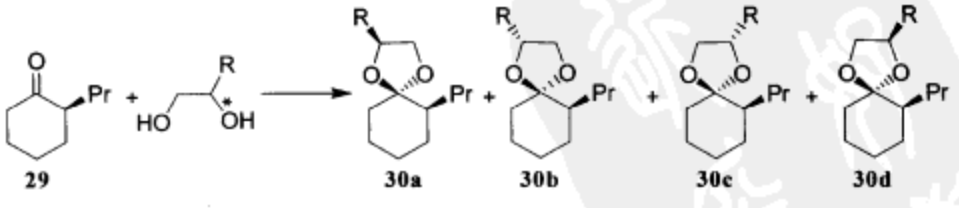
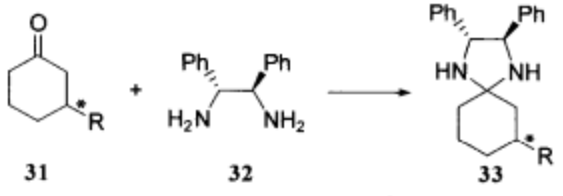


图 1-25 由二醇和2-取代环己酮形成缩酮

化合物**29**可用于测定1,2-二醇的对映体组成。它的合成比较容易，采用常规方法可方便地以数克的量制备，并且极稳定，不易发生外消旋化作用。该化合物与手性二醇作用得到的产物中缩酮的碳是一个新的手性中心，因而在产物中共有四个非对映体。考察其核磁共振信号发现，非对映体缩酮**30a**和**30c**(或**30b**和**30d**)在^{13}C NMR中给出1∶1的峰高，在HPLC中则给出1∶1的峰面积。**30a**对**30b**或**30c**对**30d**的比值均可反映出原来手性1,2-二醇的对映体组成。采用同样的方法，通过对手性酮或醛生成的非对映体缩酮或缩醛进行分析，可以测定相应的酮或醛的对映体组成[42]。

类似地，通过取代环酮或醛与对映体纯的二胺反应，可将手性环酮或醛转化为非对映体的酮缩胺，这也是测定手性酮或醛的对映体组成的有效快捷的方法之一。对映体纯的(*R*,*R*)-1,2-二苯基乙二胺 **32** 能很快与 3-取代的环己酮 **31** 反应，在很短的时间内生成非对映体酮缩胺 **33**(图 1-26)。在 $CDCl_3$ 或 C_6D_6 溶液中，**33** 的 ^{13}C NMR 给出的信号与相应缩酮的信号相比分辨得更好[43]。



31 **32** **33**

图 1-26 酮转化为酮缩胺

本方法的主要优点是样品容易操作：酮 **31** 和二胺 **32**(一般稍过量)在 NMR 管中直接混合后，反应能在数秒钟内完成。如果用非极性溶剂，反应所生成的水可能使核磁管中溶液变得混浊，但加入少量分子筛，溶液又变得澄清。对于 3-取代的环戊酮或环庚酮来说，用手性二胺进行的衍生化反应进行得比较慢，反应需要几分钟甚至几小时才能完成。这个方法不适用于直链酮和烯酮。

酮缩胺的谱图的一般形态和相应缩酮的谱图接近，因而对相同的碳核进行观察比较可用于对映体组成的测定。此外，它可清楚地区分更多的信号，给出更精确的结果[44]。

1.3.5 使用手性柱的色谱法

测定对映体组成的最有效的方法之一是色谱法，它通过样品在固定相上直接或间接的完全分离来确定组分的组成。在早期工作中，需要将对映体混合物转化为非对映体混合物，然后用气相色谱(GC)或高效液相色谱(HPLC)分析这些混合物，MTPA 衍生物正是这种分析方法的一个实例。测定对映体混合物的另一类型的途径是应用手性环境，在这种情况下无需将对映体混合物转化成非对映体衍生物。

这种方法可通过使用手性溶剂作为移动相而达到。其缺点是手性溶剂的需要量较大而其价格又较高，同时在实际操作中不可能回收，这些缺点使得这种方法在实际应用中受到了限制。采用手性固定相对对映体进行直接分离则无需使用大量价格昂贵的手性溶剂，目前这种方法已被广泛应用于对映体组成测定，而用于 GC 和 HPLC 分析的手性固定相也早已商品化。

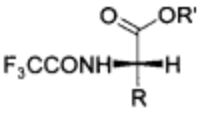
1. 气相色谱

使用手性固定相对待测样品进行气相色谱分析是测定对映体组成最常用的方法之一[45~47]。这种方法灵敏度高，且不像测定比旋光那样受杂质的影响，其操作也简便快捷。这种方法是基于样品与手性固定相之间的分子缔合所导致的手性识别而产生的对映体分离。这个方法所使用的手性固定相具有非常高的对映体纯度。待测样品与固定相发生快速及可逆的非对映性的相互作用，使得样品的对映异构体以不同的速度被洗脱(以保留时间 t_R 表示)。

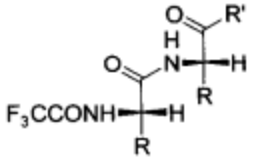
下面是用于气相色谱的手性固定相的例子，其分离度取决于待分析样品与固定相的相互作用程度。

(1) 通过氢键作用实现对映体的分离(图 1-27)

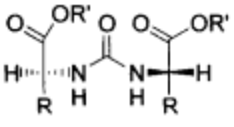
这类手性固定相一般含有酰胺官能团，通过待测样品与手性固定相中的酰胺基团之间的氢键作用来实现对映体之间的分离[48]。鉴于氨基酸类化合物可以和酰胺之间形成氢键从而使样品的对映体间表现出不同的保留时间，这类手性固定相在早期主要用于氨基酸类化合物对映体组成的测定[49]。使用长的毛细管柱可大大提高分离效果。



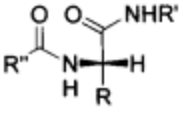
34 R = 仲丁基，R' = 十二烷基



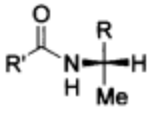
35 R = 异丙基，R' = 环己基



36 R = R' = 异丙基



37 R = 异丙基
R' = 叔丁基 R'' = 十一烷基

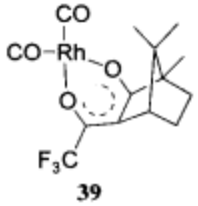


38 R = 萘基
R' = 十一烷基

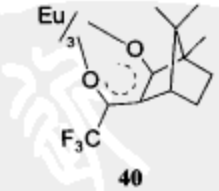
图 1-27　用于 GC 的光学活性固定相的基元结构

(2) 通过手性金属络合的对映体拆分(图 1-28)

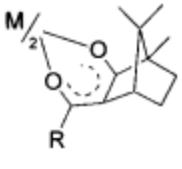
这种方法最早由 Feibush 等人采用[50]。其原理是在气相条件下待测样品分子与手性固定相的金属之间发生动态的配位作用，通过在固定相表面动态地形成非对映异构体的配合物来实现对映体的分离。图 1-28 列出了这类手性固定相的一些实例[51]。



39

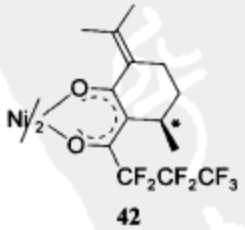


40



41

41a M = Ni, R = CF_3
41b M = Ni, R = C_3F_7
41c M = Mn, R = C_3F_7



42

图 1-28　手性金属螯合物用于配位 GC 的对映体拆分

下述是气相色谱分析对映体的实例：

1）烷基环氧乙烷的对映体在 40 ℃ 在 OV-1011 涂覆的玻璃毛细管柱上的气相色谱分离[52]。

2）在环糊精衍生物上的对映体气相色谱分离[46]。

3）用于手性环氧醇光学纯度测定的气相色谱方法：短链脂族环氧醇不必经过衍生化就能在用 α-全甲基化的环糊精的羟丙基衍生物涂覆的毛细管 GC 柱上拆分[53]。

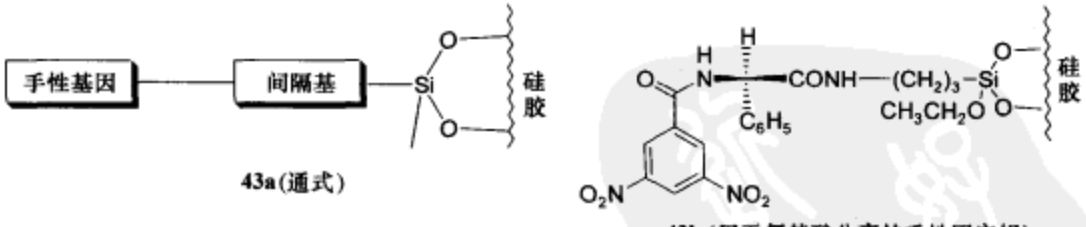
2. 液相色谱方法

采用手性固定的气相色谱法是分析对映体混合物的一种非常有效的方法。然而，它仅限于挥发性的和热稳定的样品。这一局限可通过使用手性固定相或手性移动相的 HPLC 来解决。

近十年来，用于对映体纯度测定的快捷简便的液相色谱方法的开发，可以说是在手性化合物分析中最重要的发展。目前已有多本专著对手性配体色谱体系、对映体分离技术及其实际应用的评价作出了完整的综述[54]。

用手性固定相的 GC 或 HPLC 可以分离许多化合物，一般来说，如果要分离的化合物具有低沸点（如低于 260℃），或它们可被转化为低沸点化合物，且这些化合物在分析过程中不发生外消旋化作用以及具有较高的热稳定性，它们可以用 GC 来分析。在 GC 分析中，洗脱化合物的温度越低，手性分离成功的机会就越大。如果化合物沸点高，或化合物在分析过程中有分解或外消旋化的倾向，一般应该采用液相色谱（主要是 HPLC）来进行分离。

最初，人们研究液相色谱的手性固定相的主要目的是通过拆分的方法来获得光学纯的手性化合物，这类手性固定相的基本原理就是所谓的“三点识别”[55]。Pirkle 等根据这一原理制备了一系列的手性固定相，其基本结构是通过一定长度的碳链连接在硅胶上的含有芳基取代基的手性化合物[56]。图 1－29 列出了这类手性固定相的基本基元。



43a（通式）　　43b（用于氨基酸分离的手性固定相）

图 1－29　用于 HPLC 的手性固定相

此外，修饰的环糊精也经常用作液相色谱的手性固定相。这类化合物是由六、七或八个葡萄糖分子首尾相连而形成的环状化合物。根据分子中所含有的葡萄糖分子的个数不同，这些环糊精分子分别被称为 α-、β-和 γ-环糊精。环糊精的分子呈柱状并具有较大的空腔。由于分子的表面具有亲水的羟基，这类化合物通常具有一定的水溶解性。在空腔内部它是疏水的，通过疏水作用可以包结具有一定体积和一定形状的有机分子[57]。

环糊精对有机分子的包结具有很高的选择性。包结的程度取决于样品的形状及它与环糊精之间疏水作用的强度，而当样品分子的体积与环糊精的空腔相匹配时这种包结作用最强。在溶液中，这种包结作用是可逆的，而且样品分子与环糊精之间的包结与解离的速度非常快，在很短的时间内就可以达到平衡。由于这些原因，硅胶固载的环糊精经常用

于手性有机化合物尤其是含有芳香基团的手性有机化合物的分析[58]。为了保证有较好的分离效果，待测样品中一般应该含有芳香基团，而对于不含有芳香基团的样品，它们与环糊精的作用一般不具有立体选择性，这些样品的测定就不能使用环糊精类手性固定相[59]。关于硅胶固载的修饰β-环糊精用于手性药物的对映体分离见参考文献[60]。

1.3.6 带有对映选择性电解质的毛细管电泳(CE)

电泳定义为在电场作用下带电化合物在凝胶或缓冲溶液中的运动。该仪器中，一根充满缓冲溶液的毛细管放在两个缓冲液贮槽之间，通过高压电源施加电场。和色谱法相似，对映体混合物与手性移动相形成非对映体配合物以实现分离的目的。在色谱中，样品移动的驱动力来自移动相；而在电泳中，样品移动的驱动力是电渗和电泳作用。对映体化合物与支持电解质之间作用的强度的差别使这些暂时的带电荷物体在外加电场的影响下获得不同的淌度。需要说明的是，在电泳中不使用移动相，而是样品在对映选择性的支持电解质中以不同的速度移动。这个方法灵敏度极高而且快捷，测试时间一般为10min，其检出限量极低，能够分析飞(10^{-15})物质的量浓度的样品[61]。

与GC和HPLC比较，CE最大的优点是其高度的峰效率。即使在分离因子极低的情况下，使用CE也能达到各峰之间的基线分离。手性的气体和挥发性样品可以通过GC进行分析，而HPLC和CE则适用于无挥发性样品。HPLC对于带电荷化合物或高分子量样品不合适，但这样的样品在CE中可以很好地得到分离，而CE尤其适用于那些高分子量样品的分析。

CE最初是作为生物大分子的分析和纯化而发展起来的微量分析技术。这些生物大分子可依据其不同的电泳淌度而达到分离。毛细管凝胶电泳基于分析样品在载体电解质中的分布，已广泛用于蛋白质和核酸的分离和分析。在自由溶液(不含手性选择剂的溶液)中，对映体在电泳淌度上彼此没有区别。但当缓冲溶液中含有某些手性化合物时就可实现分离。我们把那些能够帮助区分对映体的手性化合物称为选择剂。

当将样品注射到毛细管中时，样品和选择剂之间形成暂时的非对映体配合物，在电场存在下这些非对映体一般具有不同的淌度从而达到分离。非对映体往往具有不同的空间取向，或它们的特定的分子内相互作用使得这些非对映体配合物具有不同的有效电荷，这些因素都是非对映体间淌度差别的原因[62]。

许多手性化合物可用作选择剂：手性金属配合物、天然的或改性的环糊精、冠醚、大环抗生素以及非环的低聚和多聚糖对于不同类型的化合物都表现出较好的分离。作为电泳的介质，所使用的缓冲溶液一般具有较大的pH应用范围，同时在检测器中不应该产生过高的背景信号，同时为了降低分析过程中的电流，缓冲溶液本身在实验条件下应该具有较低的淌度。实验中的外加电压对实验结果也有较大的影响。较高的电压会提高样品的淌度，同时较高的电压容易造成发热，从而改变分离的条件，使得分析结果的重现性较差。

1.3.7 HPLC-CD/UV用于对映体组成的测定

除前面介绍的几种方法外，手性化合物的对映体组成也可利用其光学活性的性质加以检测。与比旋光有关的HPLC检测器有两类，即所谓的旋光检测器和CD检测器。旋光检测器(optical rotation detector，ORD)的工作原理是基于手性样品对左旋和右旋偏振

光的折射率不同。当光学活性的样品通过旋光检测器时，会使线性偏振光产生一个偏转角度，这一差别可通过旋光检测器转化为电信号，从而实现对样品的检测。这种检测器由于多重反射及检测池中其他原因的影响会造成偏振光去偏振化从而降低检测器的灵敏度。

CD检测器则是测量对映体对左旋和右旋偏振光吸光度的不同。CD信号($\Delta\varepsilon$)与紫外吸收信号(摩尔吸光系数ε)的比例$\Delta\varepsilon/\varepsilon$称为非对映常数或各向异性常数，用$g$表示($g=\Delta\varepsilon/\varepsilon$)。研究结果表明，对于大多数手性化合物，其$g$常数与样品的浓度无关，但与样品的对映体组成成正比。这就是采用HPLC-CD/UV检测器测定手性化合物对映体组成的基本原理。

从光源发射的光线通过衍射光栅起偏器后变成偏振光，再经调制成为左旋和右旋的偏振光。这些经调制的偏振光通过样品池对样品进行检测。左旋和右旋偏振光的强度可以通过光敏二极管检测。调制和检测过程通过仪器控制保持同步，其时间间隔很短，一般只有20ms。信号输出为样品对左旋和右旋偏振光吸光度的差别，即CD信号。CD信号与紫外吸收信号相结合即可得到相应的g常数(图1-30)。

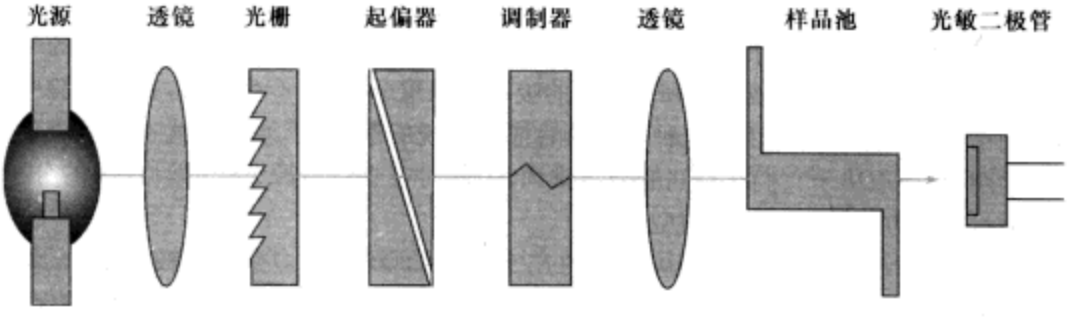


图1-30　CD检测器的工作示意图

在使用这种方法测定化合物的对映体组成之前一般需要制作样品的工作曲线，然后连续检测一个样品的CD和紫外吸收可以得到手性样品的g常数，通过与标准工作曲线比较得出样品的光学纯度。采用这一方法可以快速地测定手性样品的对映体超量。除了快速外，这种方法不需要采用手性固定相对样品进行实质性的分离，因而对色谱条件没有太严格的要求。尽管这种方法所使用的检测器价格相对比较昂贵，但其对手性化合物快速便捷的检测可大大弥补其不足[63]。这种方法的缺点是它需要对待测样品制作工作曲线，而工作曲线的制作又需要同时具有光学纯的(*R*)-和(*S*)-样品。液晶微观显示技术高通量测定ee值的文献见[64]。

1.4　绝对构型的测定

在通常情况下，大多数手性化合物的两个对映体具有完全相同的沸点/熔点，在通常的非手性溶剂中有相同的溶解度。在非手性条件下它们的化学反应也是相同的。然而，在手性条件下，这些对映体的行为可以有很大的不同。例如，在手性条件下其物理性质或化学反应性会有显著的改变。

某一手性中心的绝对构型的测定是确定分子的空间取向，并将该取向与该化合物在

给定条件下对偏振光以正的或负的符号旋转相关联。

为了了解手性分子在生物体系中的功能，确定手性分子的绝对构型往往是非常重要的。首先，在大多数生物过程中涉及某种确定的手性；其次，对蛋白质，核酸、糖以及萜类和其他天然产物而言，其大多数构件只涉及一种对映体形态，很少有例外。许多生物活性只为一种特定的绝对构型所专有。除非对分子的绝对构型有很好的了解，我们就不能很好地理解一个手性化合物的化学和生物学行为。

目前有多种方法可用于手性化合物的绝对构型的测定，本文将介绍常用的一些方法。

1.4.1 X射线衍射法

普通的X射线衍射不能区分对映体。实验测得的反射幅度取决于原子的散射力和由这些原子散射的子波的相位差。当衍射涉及轻核(C，H，N，O，F等)时，干涉图像仅由核的距离决定，而相位则重合，也就是轻核在衍射X射线时这些核所衍射的子波基本上不存在相位差，因此从这些分子的衍射图像可以计算各个核间距离和分子的构成，并推导出在空间的相对位置从而构筑化合物的相对构型，但不可能区分对映体。

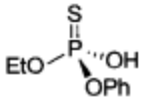
对于轻核，在实验中射线的相位变几乎是相同的。重原子的核在其吸收曲线的一定范围吸收X射线，如果射线波长和重原子的吸收边缘重合，就会产生吸收，并在实验中可观察到衍射和相位滞后。由于这种相位滞后或非常规的散射，干涉图像就不仅取决于原子间的距离，还取决于它们在空间的相对排列，因此对于含有重原子(如溴原子)的分子，可以通过这种方法测定其绝对构型。

例如，锆的K_α线在铷的吸收边缘，铀的L_α线在溴的吸收边缘，因此，含铷的分子的绝对构型可用Zr-K_α作X射线源来测定，含溴的分子的绝对构型可用U-L_α作X射线源测定。

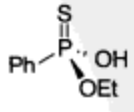
这个方法称为反常X射线散射法。1930年，Coster等人用这种方法测定了闪锌矿晶体中锌和硫原子平面的顺序。在这个实验中，他们选用的X射线波长靠近锌的吸收边缘，结果与硫有关的锌原子的散射X射线产生了一定的相位变。手性分子绝对构型的第一次实验测定在1951年实现[65]。

一个原子所产生的相位变一般随该原子的原子量的增加而增大，因而在测量中可以在分子中选用相对较重的原子。在X射线结晶学研究中，用锆的K_αX射线首次将这个原理应用于天然酒石酸钠铷的绝对构型的测定[65]。这个方法后来被称为Bijvoet法。以酒石酸钠铷的绝对构型测定为起点，通过以物理-化学比较为基础的关联，或通过化学反应的转化，其他化合物的绝对构型可以逐步地测定。作为这个方法的延伸，可以用中子散射来测定不含重原子的手性化合物的绝对构型。

对于不含重原子的分子，通过引入另一个已知绝对构型的手性分子，也可以测定绝对构型，绝对构型的测定可以通过与所引入的手性分子的绝对构型进行比较来决定。例如，在(+)-(*R*)-**44**[66]的奎宁盐和(−)-(*S*)-**45**[67]的番木鳖碱盐中磷原子的绝对构型是通过其相应成盐的X射线单晶衍射分析测定的。



(*R*)-(+)-**44**



(*S*)-(−)-**45**

一个普遍采用的方法是将待测化合物通过化学键、成盐或包结等其他形式与已知绝对构型的分子结合。新结合物的X衍射中，以已知的绝对构型为坐标，定出待测物的绝对构型，该结果应该说是可靠的[68]。

1.4.2 手性光学法

早期曾通过比较相关化合物的旋光方向来推测未知化合物的相对构型。在相关系列的化合物中，相同的化学反应使旋光值按相同的方向改变，而不改变其旋光的符号。如果知道一个产物旋光的可测量范围，则在一系列反应之后，其绝对构型可以从用于制备它的底物推导出来。

采用这种方法进行旋光测定需要注意的是，要在相同的溶剂中以相同的浓度及相同的温度测定旋光，以保证比较的可靠性。这样根据旋光的方向可判断产物的绝对构型。

在普通光中，电矢量在所有的平面中取向；而在偏振光中，所有光束的电矢量都处在与光的传播方向垂直的同一平面中。光学活性物质能够旋转偏振光的振动平面。光学活性由手性分子的左右圆偏振光的不同折射而产生。当两束振动方向不同的平面偏振光通过一个光学活性介质时，两束光在该介质中的传播速度不同，这样就引起偏振平面的旋转，即产生旋光现象。这一现象与非对称介质中圆偏振光折射率的差异有关。比旋光值随着入射偏振光波长的改变而改变，这种现象称为旋光色散，缩写为ORD。

光学活性也表现在左、右圆偏振光的摩尔消光系数 ε_L 和 ε_R 的微小差别上。ε 的微小差别可以用摩尔椭圆度 $[\theta]_\lambda^T = 3300(\varepsilon_L - \varepsilon_R)$ 这个术语表示。由于摩尔消光系数的差异，一束圆偏振光比另一束的吸收得多一些。摩尔椭圆度取决于温度、溶剂、溶质和波长。椭圆度对波长的依赖性称为圆二色性或CD。比旋光或摩尔椭圆度随波长不同而改变，这种现象就称为Cotton效应。

Cotton效应能为我们了解一个手性分子的绝对或相对构型提供很多有用的信息。Cotton效应的符号反映发色团周围环境的立体化学。通过将一个已知绝对构型的化合物的Cotton效应与结构相似的化合物的Cotton效应相比较，可以推导出后者的绝对构型或构象[69]。

将一个手性样品的比旋光或摩尔椭圆度对偏振光的波长作图，长波长端的极值称为第一极值，短波长端的极值称为第二极值。如果第一极值比第二极值更正一些，则称为正Cotton效应。该第一极值称为峰，该第二极值称为谷。相应地，在负Cotton效应曲线中，第一极值是谷，第二极值是峰。

Cotton效应曾用于确定环状酮类化合物的绝对构型。人们考察了若干不同构型的刚性环酮化合物的Cotton效应总结出了一个经验规律，这就是所谓的“八区律”。通过这一经验规律，人们成功地预计了很多羰基化合物的绝对构型。就5-，6-，7-元环酮而言，其绝对构型可按照称为“八区律”的Cotton效应和绝对构型之间的经验关系来确定[70]。在这个方法中，三个平面A，B，C把围绕着羰基的空间划分为八区，将环己酮的羰基及所连接的两个邻位碳原子置于平面B中，平面A通过羰基和C-4将羰基对分，平面C分割羰基且与平面A和B都保持垂直(图1-31)：

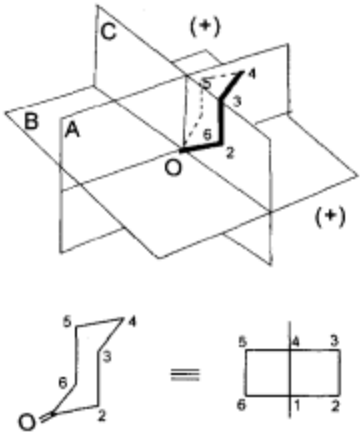
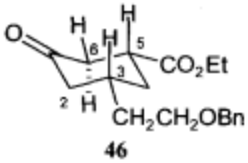


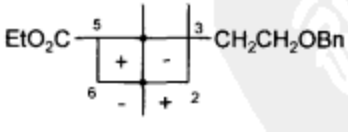
图 1-31　八区律示意图

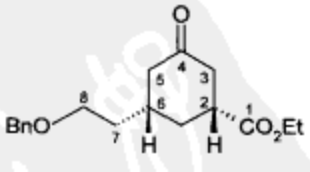
从羰基的氧原子一侧望去，在平面 C 后面的四个区称为后四区，在平面 C 前面的四个区称为前四区。由于羰基的位置既已确定，取代基处于后四区的情况较为常见。经验八区律说明，分子的 Cotton 效应与该分子中的取代基关联，在后四区的取代基对 Cotton 效应的贡献是最为重要的。位于平面 A/B/C 面上的取代基对 Cotton 效应没有贡献。取代基越接近平面，其贡献越小；离羰基越近，贡献也越显著。另外，若取代基取代在竖键，则其作用明显大于取代在该碳的平键位置。在后四区中，在上左区和下右区的取代基则有正贡献。这样，根据 Cotton 效应的结果可以判断出取代基在八区中的位置，从而推断出分子的绝对构型。对于多取代体系，n-π^* Cotton 效应的符号可以由这些取代基在八个八区中所作的贡献的加和来估计。

采用这种方法可以推断环状化合物的绝对构型。例如，化合物 **46** 具有正的 Cotton 效应($\lambda=295$ nm，$\Delta\varepsilon=0.52$)。按照八区律的规则，该化合物的绝对构型应该是(2*R*，6*R*)[71]。



46





光学活性化合物的圆二色法对于研究手性化合物的三维结构，如绝对构型、优势构象和反应机理是一种有用的方法[72]。大多数 CD 谱是以溶液状态测定的，其谱图系由每个分子中的各个发色团与光的电磁场相互作用而产生。相邻分子间的相互作用可以忽略。而且，因为溶液中的分子是在不停地翻滚并且无序取向的，由于偶极-偶极相互作用而靠近的两个分子之间的相互作用是可以忽略的。

带有 π-电子体系的有机分子与电磁场或紫外光或可见光相互作用，吸收共振能量。各种 π-电子体系的紫外可见光吸收光谱已广泛用于结构研究。光学活性化合物的圆二色对于研究有机分子的三维结构也是一种有力的方法，而且这个方法可以广泛地应用于生物大分子的结构研究。

连接在一个手性分子上的两个发色团因其位置不同可定义为正手性或负手性，如下所示(图 1－32)：



图 1－32

对于正手性，可以观察到正的第一 Cotton 效应和负的第二 Cotton 效应；对于负手性，则可观察到负的第一 Cotton 效应和正的第二 Cotton 效应。根据这一规律，在很多情况下都可以准确地判断含有发色基团的手性分子的绝对构型。

对于用于 CD 手性研究的发色团，一般应遵循以下几个原则：①发色团必须有强 π－π^* 过渡带；②发色团应有尽可能高的对称性，使得过渡态的极化按发色团的几何结构建立。对位取代的苯甲酸酯适用于测定二醇体系的绝对构型，当在对位取代了给电子基或吸电子基时，发色团的分子内电荷转移带发生红移，对位的给电子性或吸电子性越强，红移就越大。苯甲酰胺发色团可用于手性的氨基醇或二胺体系。

如果将烯羟基官能团看作是发色基团，用这个方法也可以测定环状烯丙醇的绝对构型，这时需要将羟基转化为相应的苯甲酸酯。这个方法还可推广到具有动态构象的开链醇(图 1－33 和图 1－34)。考虑到通过发色基团测定化合物绝对构型的方法非常专业，在使用时除了要参阅相关的参考文献外[72]，还应与该领域的专家进行探讨。

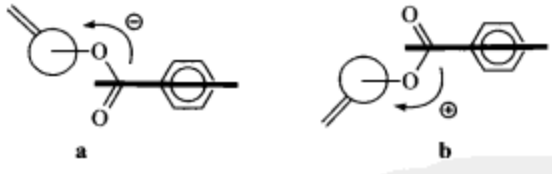


图 1－33　开链苯甲酸烯丙酯的激子手性和预计的苯甲酸酯 Cotton 效应的符号
粗线指苯甲酸酯基的电跃迁矩

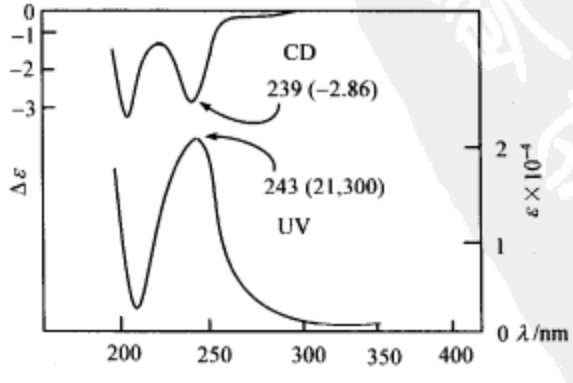
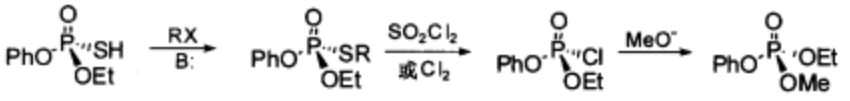


图 1－34　(*R*)-正己基乙烯基甲醇对溴苯甲酸酯在甲醇中的 CD 和 UV 谱图

1.4.3 化学相关法

采用这种方法测定一个化合物的绝对构型，通常通过化学反应将待测样品转化成一个构型已知的目标产物，使两个化合物的绝对构型相关联。然后通过两个化合物的物理性质的比较来推测待测样品的绝对构型。物理性质的比较可以是旋光或物理常数等。

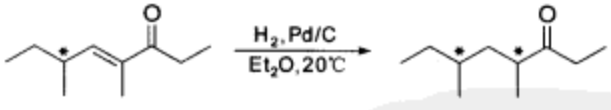
例如，构型未知的化合物(+)-**47** 经过烷基化生成(−)-**48**，然后氯化生成构型保留的产物(*R*)-(−)-**49**，最后转化为构型反转的(*S*)-(−)-**50**[73]。这样，化合物(+)-**47** 与已知构型的(*S*)-(−)-**50** 之间建立了一定的联系。由此可以推断起始化合物(+)-**47** 的绝对构型为 *R*（图 1-35）。



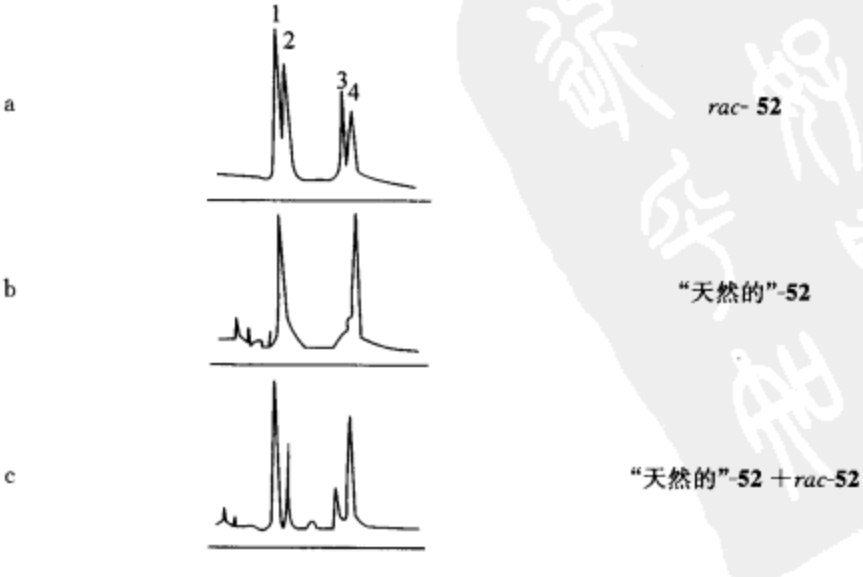
(*R*)-(+)-**47**　(*R*)-(−)-**48**　(*R*)-(−)-**49**　(*S*)-(−)-**50**

图 1-35

化学相关法测定绝对构型的优点是简便易行，不需要价格昂贵的仪器设备。又例如 manicone，即 4*E*-4，6-二甲基-4-辛烯-3-酮(**51**)，是两种北美蚂蚁 *Manica mutica* 和 *M. bradleyi* 的颚腺的手性信息素成分以及欧亚 *Manica* 种 *M. rubida Latr.* 的颚腺分泌物的一成分。因为无法将 *rac*-**51** 在手性固定相的配位气相色谱得到分离，Bestmann 等人将所得到的 *rac*-**51** 的 C=C 双键用 Pd/C 氢化得到了 **52**。所得到的氢化产物 **52** 中含有两个手性中心，有四个非对映异构体。这四个非对映异构体通过二[3-七氟丁酰-(1*R*)-樟脑酸]合镍(Ⅱ)的配位手性气相色谱达到了基线分离(图 1-36a 中的 1～4 四个峰)。用同



rac-**51**　**52**



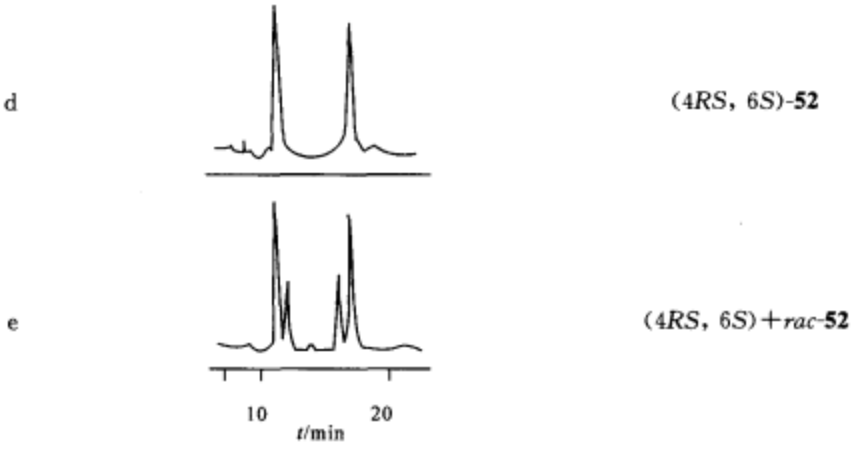


图 1-36　色谱分离图

a. 合成的双氢消旋体 **52**；b. 从 *M. Rubida* 头部分离到的天然品氢化产物 **52**；c. 天然品-**52** 和消旋 **52** 共进样；d. 合成的(4*RS*,6*S*)-**52**；e. 合成的(4*RS*,6*S*)-**52** 与消旋 **52** 共进样光学活性 GC 固定相：二[3-七氟丁酰-(1*R*)-樟脑酸]合镍(Ⅱ)

信号峰 1 和 4 相当于(4*RS*, 6*S*)-**52** 的一对非对映体；峰 2,3 相应于(4*RS*, 6*R*)-**52** 的一对非对映体

样的方法，将天然的 **51** 氢化，形成的产物随后在相同的条件下进行分离。在气相色谱上只出现两个非对映体的氢化产物(图 1-36b)。然后，以购得的(*S*)-(－)-2-甲基丁醇为原料，合成 C-6 构型为 *S* 的化合物 **52**，获得(4*R*,6*S*)-和(4*S*,6*S*)-**52** 的非对映体混合物(图 1-36d)。通过分别将天然-**52**/*rac*-**52** 和(4*RS*,6*S*)-**52**/*rac*-**52** 两个样品共进样[图 1-36c(说明天然的为 1 和 4 两个峰)和图 1-36e[说明(*S*)-2-甲基丁醇制备到的化合物也是 1 和 4 两个峰)]，天然性信息素 **51** 中 C-6 的绝对构型最终确认为 *S*[74]。这些非对映体混合物的色谱图见图 1-36，化学相关法的其他例子见文献[75]。

1.4.4　Prelog 法

Prelog 通过研究 Grignard 试剂对 α-酮酸酯的加成产物总结出一个经验规律，这一规律将参与不对称诱导反应的仲醇的绝对构型与由此产生的光学活性 α-羟基酸的绝对构型关联起来。该 α-羟基酸是图 1-37 所得到的最终产物(R_L 和 R_M 分别表示醇的不对称



53　**54**　**55**　**56**

57　**58**　**59**

57>**58**>**59** (R_S = H)

图 1-37　Prelog 规则

三种反应过渡态的构象分析

碳上的大取代基和中取代基)[76]。

α-酮酸或其酰氯(苯甲酰基甲酰氯)**53** 与光学活性的醇 **54** 经酯化反应产生光学活性 α-酮酸酯 **55**。用非手性试剂(如甲基 Grignard 试剂)对其进行亲核加成反应得到非对映体的 α-羟基酸酯,水解后得到光学活性的 α-羟基酸 **56**。Prelog 发现,甲基 Grignard 试剂对 **55** 的加成反应由于底物中手性仲醇的结构存在而存在着不对称诱导效应,得到的主产物 **56** 的绝对构型与参与生成 **55** 的仲醇 **54** 的绝对构型之间存在着关联。

对反应过渡态的构象分析显示,α-酮酸酯 **55** 采取平面构象,酮羰基 CO 和酯基 OR′ 基团是顺向的,两个羰基则是反向共平面的,按手性仲醇的取代基的取向可有三种构象(**57-59**)。Prelog 通过考察甲基 Grignard 试剂的进攻方式发现,**57** 和 **58** 是占优势的过渡态,按这些过渡态进行反应给出相同绝对构型的 α-羟基酸 **56**。第三种过渡态 **59** 为非主要过渡态,反应经该过渡态给出相反绝对构型的 α-羟基酸 **56**。与过渡态 **59** 相比,**57** 和 **58** 构象占优势,因为在过渡态 **59** 中甲基 Grignard 试剂的进攻要受到醇的分子中体积较大的基团 R_L 的空间阻碍。因此,反应主要经过渡态 **57** 和 **58** 进行,也就是说甲基 Grignard 试剂的进攻从空间位阻最小的一侧发生(图 1-37)。根据这些规则,产物 α-羟基酸的主要产物的绝对构型与仲醇的绝对构型相互关联。通过得到的水解产物阿卓乳酸是(*S*)-(+)-还是(*R*)-(−)-**56**,可以推断原来的仲醇的绝对构型是 *S* 还是 *R*(图 1-38)。

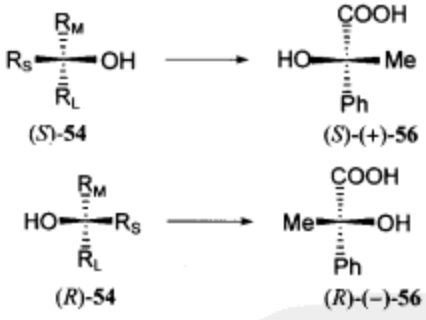


图 1-38

从实验结果看,Prolog 规则对烷基取代的手性仲醇最可靠。当仲醇的取代基中有一个是带有不饱和中心或杂原子时,也可以根据该规则适当地作出判断。

一般说来,通过这种经验规则得出的结论应该用另一种分析方法进行对照,以避免发生错误判断。如果不对称合成的立体过程是用手性 α-酮酸酯进行的,通过 Prelog 规则一般可得到明确的结论,并且大多数结果都证明这些结论是正确的。

1.4.5 Horeau 法

采用 Horeau 法确定仲醇绝对构型的原理是动力学拆分。在实验过程中用手性的仲醇与过量外消旋的 2-苯基丁酸酐反应,未反应的酸酐经水解后得到的 2-苯基丁酸的旋光方向和参与反应的醇的绝对构型之间存在着某种关联。

手性醇 **61** 与过量外消旋 2-苯基丁酸酐 **60** 反应,未反应的酸酐经水解后得到光学活性的 2-苯基丁酸 **63** 。实验结果表明,如果分离到的 2-苯基丁酸 **63** 是左旋的,则仲醇 **61** 的 Fischer 投影式可以表示为羟基朝下,氢朝上,余下的两个取代基中较大的那个在右边;如果所得到的

酸是右旋的，仲醇的较大取代基则在左边。仲醇的绝对构型则可根据 Cahn-Ingold-Prelog 所提出的规律用 R/S 命名(图 1-39)[7]。有兴趣的读者可参阅 Horeau 的综述[77]。

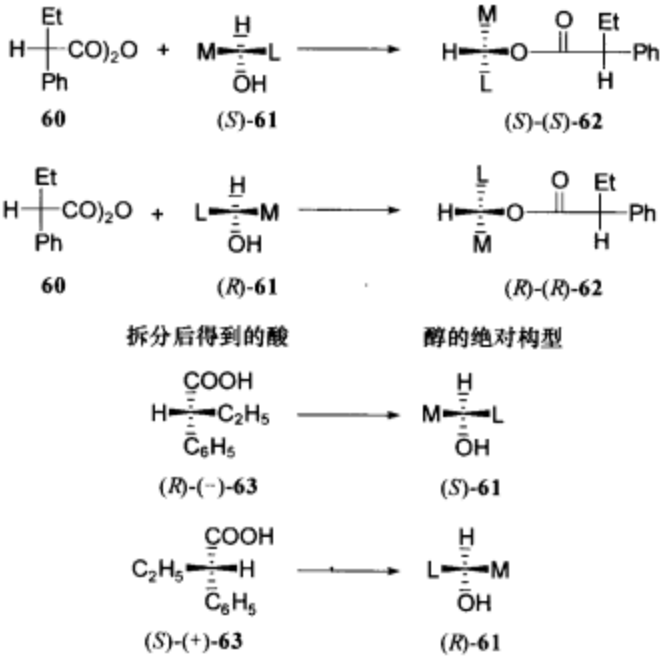


图 1-39

2-苯基丁酸酐可通过图 1-40 所示的反应制备[78]。

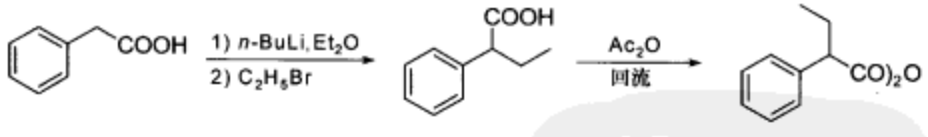


图 1-40

使用 2-苯基丁酸酐可以确定大多数手性仲醇的绝对构型，该化合物的局限性是它对位阻较大的醇反应活性较低[79]。这一不足可通过使用 2-苯基丁酰氯 $PhCH(C_2H_5)COCl$ 来克服。相应的酰氯化合物对含有大取代基的醇仍有较好的活性。例如，同样条件下 2-苯基丁酸酐不与新戊醇作用，而 2-苯基丁酰氯则可很容易地发生反应生成相应的酯。实验结果表明，用 2-苯基丁酰氯进行反应得到的产物的绝对构型与使用 2-苯基丁酸酐时得到的结果一致[80]。

1.4.6 NMR 法用于构型测定

1. Overhauser 核效应(NOE)用于构型测定

由单键隔开的邻位质子的偶合常数与其二面角有关：当角度是 0°或 180°时，通常可观察到大的偶合常数；当角度是 90°时，则观察不到偶合现象。因而如果有可以比较的相邻质子连接在手性中心上，通过这些质子之间的偶合常数可以推断这些质子的相对位置从而推测非对映体的相对构型。

在测量核磁共振谱时，当一个共振信号受饱和或倒向的微扰时，谱图中其他共振信号的净强度可能发生改变。这种现象称为核的 Overhauser 效应，简写为 NOE。共振强度的改变是由于在空间上相互接近直接受微扰影响的自旋而引起的。在理想的 NOE 实验中，靶共振信号受到选择的辐照完全饱和，同时所有其他信号完全不受影响。刚性分子或分子残基的 NOE 研究常常提供有关结构和构象的信息，而对于高度柔性的分子，NOE 一般不能给出足够的结构信息。

NOE 是核间双磁共振的产物，其信号强度取决于自旋弛豫的速度（即核从较高的磁能态回到较低磁能态的速度），一个核的弛豫过程会受到邻近的其他核所发生的磁变化的显著影响。因为两个核之间 NOE 的强度和其距离的 6 次方成反比，在两个质子之间观察到 NOE 意味着这两个质子彼此相当靠近。因此，可以通过 NOE 实验来推测分子的空间结构。对于有一个手性中心的化合物，通常需要将其转化为非对映体。手性中心的绝对构型可以从化学位移差或从不同核间的其他相互作用推导。

下面的例子说明，构型不同的化合物有极不相同的 NOE[81]。图 1－41 中保护的氨基酸（**64a** 和 **64b**）是 aminostatin 的两个非对映体的合成前体，它们可用 NOE 实验区分。鉴于开链化合物本身柔性较大，H-2 和 H-3 间的空间关系不能直接通过 NOE 来确定。将其转化为环状的衍生物 **65a**/**65b** 后它们的 NOE 有明显不同：化合物 **65a** 的 H-2 和 H-3 间观察不到 NOE；而化合物 **65b** 则有显著的 NOE（图 1－41）。

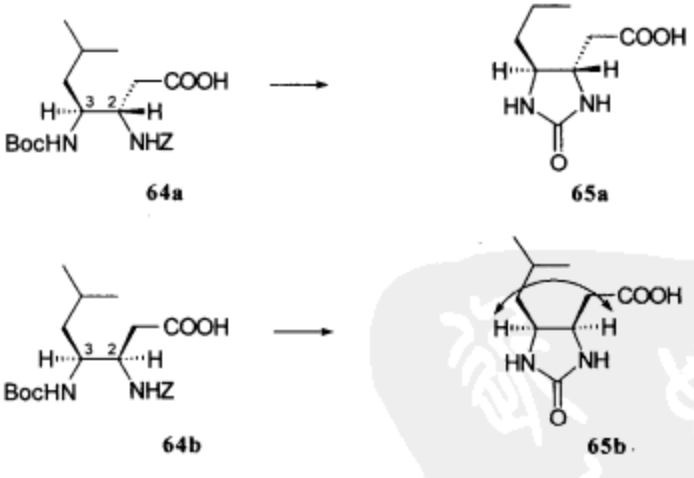
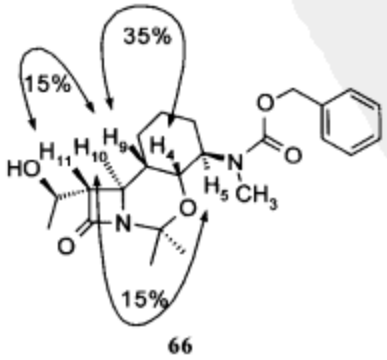


图 1－41　构型不同的化合物可能有不同的 NOE



66

另外一个例子是抗生素类化合物 GV 129606X(**66**)绝对构型的确定[82]。通过 NOE 确定该化合物中 H-4,H-9 和 H-11 处于同侧,但与 H-5 和 H-10 处于另一侧。这样,如果这些手性碳中只要有一个手性中心的绝对构型已知,通过 NOE 就可以很容易地推断出所有手性中心的绝对构型。

2. 改进的 Mosher 法用于绝对构型测定

除了上面介绍的方法外,2-甲氧基-2-三氟甲基-2-苯基乙酸(MTPA)的酯也经常用来推断醇或胺化合物的绝对构型,这一方法被称为 Mosher 法[83]。用该方法进行绝对构型测定时,首先要将手性醇(或胺)转化为相应的 MTPA 酯(或酰胺),然后对它们进行 NMR 分析。通过得到的化学位移的变化规律可推断出相应手性醇(或胺)的绝对构型。

Mosher 提出,在溶液中,甲醇基(carbinyl)碳上的质子和 MTPA 的酯羰基和三氟甲基在同一平面上(图 1-42)。对这类 MTPA 酯所作的计算表明,Mosher 等人所提出的构象是由计算得到的两个稳定构象中的一个[84]。对 4-反-叔丁基环己醇[85]和(1*R*)-羟基-(2*R*)-溴-1,2,3,4-四氢萘[86]的(*R*)-MTPA 酯的 X 射线研究显示,MTPA 部分的构象与上面 Mosher 所提出的稳定构象基本上相同。根据这一结构,由于苯环的磁屏效应,与(*S*)-MTPA 酯的核磁信号相比(*R*)-MTPA 酯的 $H_{A,B,C,\cdots}$ NMR 信号应出现在较高场。对于 $H_{X,Y,Z,\cdots}$ 则有相反的情况。因此,对于 $\Delta\delta=\delta_S-\delta_R$ 值而言,在 MTPA 平面 A 右侧的质子 $\Delta\delta$ 是正值,而在该平面左侧的质子其 $\Delta\delta$ 为负值。

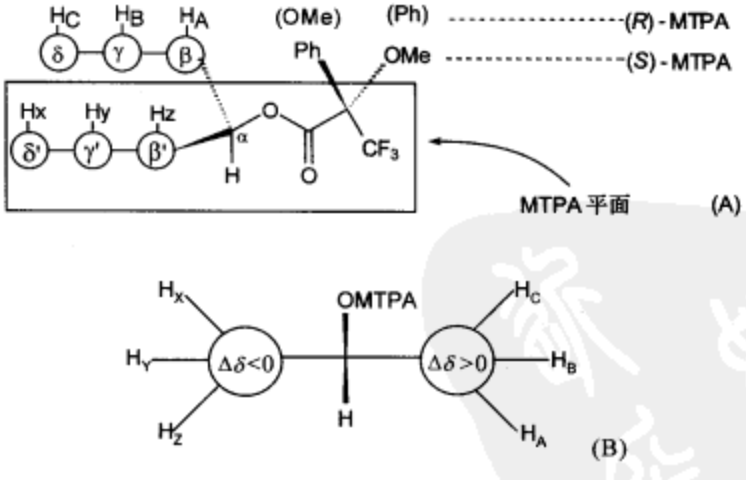


图 1-42 测定仲醇绝对构型的模型

采用这种法测定仲醇绝对构型一般有以下几个步骤:

1) 对待测物分别生成的(*R*)-和(*S*)-MTPA 酯,指认尽可能多的质子信号;

2) 根据(*R*)-和(*S*)-MTPA 酯的上述质子的化学位移值,计算 $\Delta\delta$ 即($\delta_S-\delta_R$)值;

3) 将具有正 $\Delta\delta$ 的质子放在模型的右侧,将具有负 $\Delta\delta$ 的质子放在模型的左侧;

4) 搭建所推测的化合物的分子模型,确认所有已指认的具有正 $\Delta\delta$ 值和负 $\Delta\delta$ 值的质子在 MTPA 平面的左侧和右侧都确实可以找到。$\Delta\delta$ 的绝对值和与该质子距 MTPA 的距离成反比。当所有这些条件都得到满足,这个模型就给出化合物的正确的绝对构型[87]。

下面举例来说明 Mosher 法的具体应用:

化合物 combretastatin D-1(**67**)和 D-2(**68**)是从南非一种树 *Combretum caffrum* 中分离得到的两个 15 元大环内酯化合物，实验表明能抑制 PS 细胞株的生长，ED_{50} 分别是 3.3μg/mL和 5.2μg/mL[88]。用 Jacobsen 试剂(第 6 章 Mn-salen 试剂)对 **68** 的乙酸酯进行不对称环氧化可制备到化合物 **67**。所合成的化合物的绝对构型可依 Mosher 方法加以确定：首先将得到的环氧化合物 **67** 氢化将其转化为 C-3-醇 **69**，再将其转化为二 MTPA 酯 **70**，然后对所得到的酯进行 NMR 分析。通过 $\Delta\delta_H$ 的比较说明主要产物的 C-3 具有(*S*)-构型，因此可以推测所合成的 combretastatin(**67**)具有(3*R*，4*S*)-构型，根据 *CIP* 规则，在 **69** 中为 3*S*，**67** 中则应为 3*R*。这一结果与(*S*，*S*)-Mn-salen 试剂催化的不对称环氧化反应的所得到的产物的立体化学一致(图 1-43)[89]。

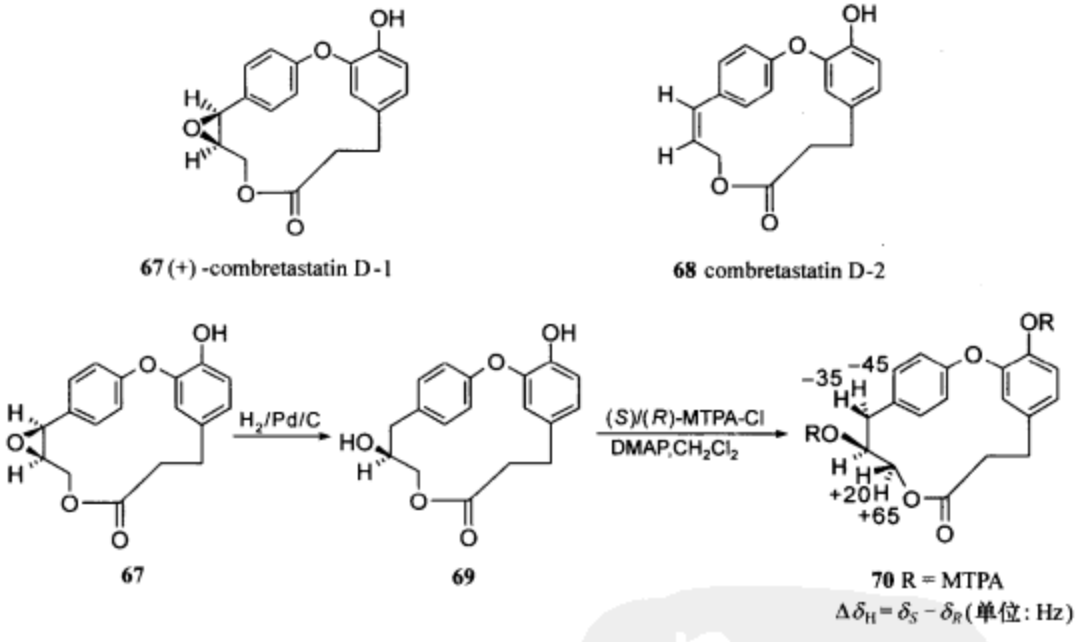
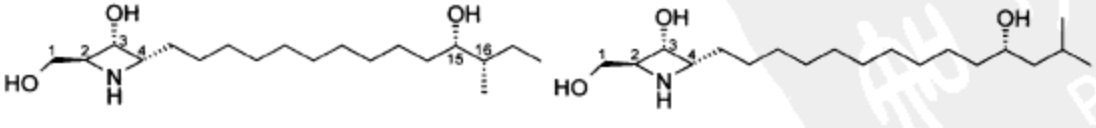


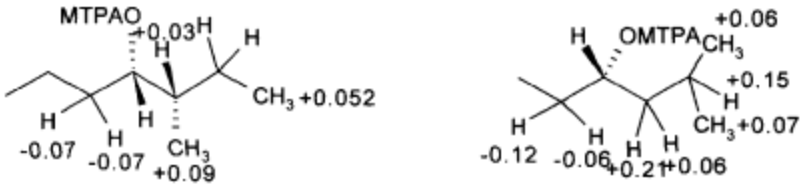
图 1-43

化合物 penaresidin A(**71**)和 B(**72**)是从日本冲绳海绵 *Penares sp.* 中分离得到的一类与鞘氨醇有关的化合物，它们具有很强的肌动球蛋白 ATP 酶激活活性。通过对其 ^{1}H-^{1}H COSY 和 HOHAHA 谱进行分析，它们的 MTPA 酯(乙酰胺)的 ^{1}H NMR 可以准确归属[90]。再通过考察 *N*-acetyl-penaresidin A 和 B 的(*S*)-和(*R*)-MTPA 酯的化学位移差 $\Delta\delta=\delta_S-\delta_R$(图 1-44)推测出这两个化合物的绝对构型是[91]：C-15，*S*；C-2，*S*；C-3，*R*；C-4，*S*；C-16，*S*(C-16，*S* 仅对 penaresidin A 而言)。



2*S*, 3*R*, 4*S*, 15*S*, 16*S* - **71**　　**72**

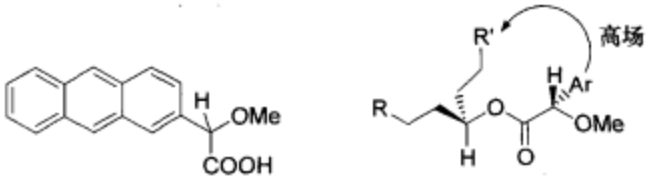
$\Delta\delta_H=(\delta_S-\delta_R)$ (ppm)



71的部分结构　　72的部分结构

图 1-44　用测量 $\Delta\delta_H$ 的方法测定化合物 **71** 和 **72** 手性中心的绝对构型

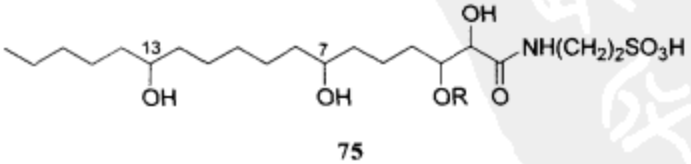
和 MTPA 相似，2-蒽基甲氧基乙酸（2-ATMA，**73**）也可用作手性的各向异性试剂（图 1-45）[92]。使用 2-ATMA 进行构型判断的优点是，绝对构型可通过分析待测手性醇和它的(*R*)-或(S)-2ATMA 酯的^{1}H NMR 谱数据直接推测，不必计算 $\Delta\delta(\delta_R-\delta_S)$值。在 **73** 中与蒽基同侧的氢受到屏蔽作用，因此其化学位移与原来待测醇的相同侧面部分的质子相比，出现在高场，即 δ 值要小些。



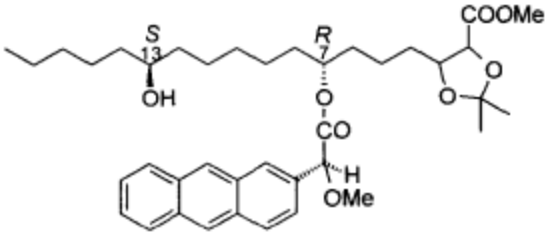
73(2ATMA)　　**74**

图 1-45

天然产物 taurolipid B 的 C-7 和 C-13 绝对构型曾用此方法测定。化合物 taurolipid A～C 系从淡水原生动物 *Tetradymena thermophila* 分离得到，taurolipid B 具有抑制 HL-60生长的活性[93]。化合物 taurolipid B 经温和水解产生羟基化合物 **75**，它有四个手性中心。考察 ATMA 酯 **75A** 和 **75B** 看出，其中甲醇基碳质子、羰基氧和甲氧基在同一平面上。位于蒽基的同侧的质子的化学位移与原来的羟基同侧的质子相比，在高场出现，并且分布范围较广。因此对 C-7 而言，高场部分在 H8-H12，所以 C-7 为 *R* 构型；对 C-13 而言，H6-H12 受屏蔽，因此 C-13 为 *S* 构型（图 1-46）。



75



75A

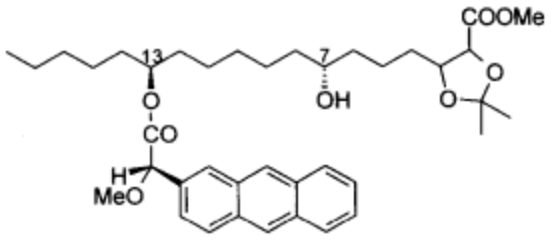
$\Delta\delta=\delta_{OH}-\delta_{2ATMA酯}>0.05$

高场信号归属为 H8-12：

δ 1.36(H-8)，δ 0.82(H-9)，δ 0.90(H-10)，

δ 0.72(H-11)，δ 0.93(H-12)

C-7 *R* 构型



75B

H6-H12 受屏蔽，C-13为*S*构型

图 1－46

这个结果与通过 Mosher 法($\Delta\delta=\delta_S-\delta_R$)得到的结果一致(图 1－47)。注意，按 CIP 规则(*R*)-与(*S*)-ATMA 分别相当于(*S*)-及(*R*)-MTPA。

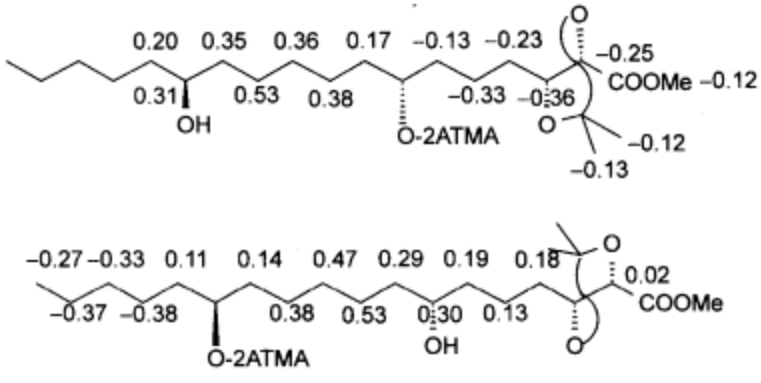
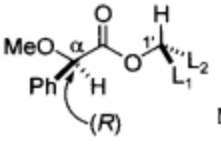


图 1－47

手性仲醇的绝对构型也可通过在不同温度下测定它们的 α-甲氧基苯基乙酸(MPA)酯来推测。与 ATMA 的方法类似，该方法也只需使用某一构型[(*R*)-或(*S*)-构型均可]的 MPA 酯，在不同温度下测定其核磁共振信号进行比较即可推断出相应手性仲醇的绝对构型。这种方法只需制备一个仲醇的衍生物，它在某种程度上简化了绝对构型的测定[94]。

对于一个给定的手性仲醇 L_1L_2CHOH ($L_1\neq L_2$)，其 (*R*)-或(*S*)-α-甲氧基苯基乙酸酯(MPA 酯)的 CR-CO 键可以存在两种构象 *sp* 和 *ap*，二者处于动态平衡，而 CO-O-C_1-HL_1L_2 单元则基本上是刚性的(图 1－48)[95]。实验结果和理论计算都显示，无论是(*R*)-



MPA酯



sp *ap*

图 1－48

还是(*S*)-α-甲氧基苯基乙酸酯中 *sp* 构象都是稳定构象[95]。另外，*sp* 与 *ap* 构象的相对比例基本上不受所测定的手性仲醇结构的影响。

这样，通过观察不同温度 T_1 和 T_2 下仲醇的取代基 L_1 或 L_2 化学位移的变化情况(正或负的 $\Delta\delta^{T_1T_2}$)可以推测出它们在空间上的相对位置从而推测出其绝对构型。该方法要比较专业的知识和操作。

此外，苯基甘氨酸甲酯可以用来测定手性羧酸的对映体组成[96]。关于采用核磁共振技术测定手性醇、胺及羧酸的绝对构型的方法和实例，有兴趣的读者可参阅相关综述和文献[97]。

1.5 不对称合成的定义和表述

不对称有机反应在研究反应机理、测定手性化合物的相对和绝对构型以及制备光学活性有机化合物等各方面都起到了非常重要的作用。目前众多药物、食品添加剂以及香料等都是通过合成来制备的。在传统的有机合成反应中，目标产物一般是在反应的最后通过拆分的方法得到所需要的光学异构体。采用这种方法制备光学纯的手性化合物至少有一半的产物是不需要的，从经济角度来看这是一个非常浪费的过程。即使通过一定的化学反应将拆分剩余的一半异构体转化成有用的异构体，这一过程也耗时耗能。由于这个原因，同时也由于“原子经济学”的原因，一般都在反应的最初阶段在反应中间体中引入所需要的手性中心。

“不对称合成”这一术语于 1894 年由 E. Fischer 首次使用，并在 1904 年被 Marckwald 定义为“以非手性的化合物为起始物制备光学活性物质的反应。反应过程中可以使用光学活性物质作为中间体，但不包括使用任何拆分过程作为手段”[98]，它是制备手性化合物的最佳途径。目前最佳的催化剂仍然是酶。发展高效高选择性的催化剂以期达到和酶一样的催化效果，是从事不对称合成的有机化学家所追求的目标。

按照现今对这个命题的最完整的理解，Morrison 和 Mosher 提出了一个广义的定义，将不对称合成定义为“一个反应，其中底物分子整体中的非手性单元由反应试剂以不等量地生成立体异构产物的途径转化为手性单元。也就是说，不对称合成是这样一个过程，它将潜手性单元转化为手性单元，使得产生不等量的立体异构产物”。所说的反应剂可以是化学试剂、生物试剂、溶剂、催化剂或物理因素(如圆偏振光)。有机化学家很熟悉单个不对称合成的概念，如最初 Marckwald 定义的，它是一个用纯手性试剂通过非手性底物的反应形成光学活性化合物的过程[99]。

双不对称反应是对映体纯底物和对映体纯试剂的不对称反应，也称为试剂控制的反应，以便和立体化学只受底物控制的不对称反应区别。试剂控制的反应的要点是按预期的方式选择性地控制产物中新形成的不对称中心的立体化学。这在开链化合物的合成中是有实际意义的[100]。

在不对称反应中，底物和试剂结合起来形成非对映过渡态。两个反应剂或催化剂中至少有一个应该含有手性中心以便在反应位点上实现不对称诱导。通常不对称性是含有 sp^2 杂化碳的官能团转化为 sp^3 四面体碳时产生的。这些 sp^2 官能团包括羰基、烯胺、烯醇、亚胺和烯等。手性碳的不对称合成是合成有机化学家最感兴趣的研究领域之一。

不对称合成的目的并不只是制备光学活性化合物，同时还要达到高度的立体选择性（包括对映选择性和非对映选择性）。显然，不对称合成反应在天然产物合成中非常重要，因为天然产物的合成绝大多数要涉及手性中心的构建。这个策略要求发展符合一系列新标准的同手性试剂[①]。一个成功的不对称反应的标准是：①高的对映体过量（ee）；②手性辅剂易于制备并能循环使用；③可以制备到 R 和 S 两种构型；④最好是催化型的合成。

迄今，能完成最好的不对称合成的，无疑应首推自然界中的酶。发展像酶催化体系一样有效的化学反应体系是对有机化学家的挑战。值得指出的是，在这一挑战中，除了过渡金属催化剂外，近年来不对称有机催化剂获得了突破性的发展。有机催化反应即有机小分子化合物催化的不对称反应是生物模拟的研究与应用。有机催化剂是指纯粹的有机分子（由 C、H、N、P 和 S 等元素组成），不含过渡金属或其他金属，由于能像酶一样工作，因此对水和氧气是稳定的。其反应条件中力求不需要惰性气体保护、低温及绝对无水。在以后的章节中将逐步介绍这方面的成就。把金属催化与有机催化放在同本书中介绍是非常困难的事，但基于它们在反应机理、产物鉴定等本质方面仍有相近之处，本书将尽可能将这两类反应按官能团转化反应合并在一起介绍。

1.6 立体化学控制的总策略

科学发展到今天，光学纯手性化合物可通过很多不同的方法来制备。但直到 20 世纪 70 年代，经典的外消旋体拆分一直是基本的方法。其他方法则通过易得的天然手性化合物为原料实现化合物的转化。这些手性天然化合物因此被称为手性源，它包括如氨基酸、酒石酸和乳酸、萜类、碳水化合物和生物碱等。当然，也可采用酶、细胞培养物或完整微生物对潜手性前体进行生物转化得到。尽管许多生物过程仅得到单一手性，同时其锁-钥特异性使反应的规模受到限制，这些方法仍不失为制备对映体纯手性化合物的一个高效、实用的途径。

另一方面，有机合成化学则以其通用性和多变性见长。近 20 多年来，有机化学家先是在金属不对称催化反应，继而又在有机催化反应方面取得了巨大的进展。化学家们发现了很多不对称催化反应，这些反应具有多样性，在某种意义上可与生物过程互相补充。本节将对不对称反应中一些合成策略，一些新的概念如有机催化、双功能协同催化、手性放大、去对称性等方法作一简明的介绍，具体的内容将穿插入有关章节中。同时，催化剂的固载化及反复多次使用问题，也将安排在之后相关的章节中表述。

1.6.1 “手性子”途径

天然的手性化合物为有机合成化学家提供了广泛多样的原料。作为不对称合成的起始原料，它们首先应该廉价，同时应该是高对映体纯度的。对于大多数有机合成反应而言，作为起始物的天然产物最好两个对映体都存在且符合成本上及光学纯度的要求。

现举两个实例来说明通过手性合成子的制备：

6,8-二噁双环[3,2,1]辛烷，或（+）-*exo*-brevicomin（**76**）是西方松小蠹的聚集信息素。其逆向合成分析表明它可以通过葡萄糖制备[101]（图 1-49）。

① 同手性试剂（homochiral reagent）是指纯光学活性试剂。

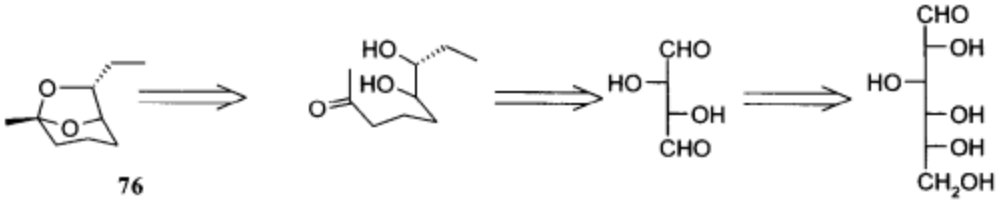


图 1-49 (+)-*exo*-brevicomin (**76**)的逆向合成设计

负霉素(negamycin)(**77**)是由绛红褐链霉菌 (*Streptomyces purpeofuscus*) 产生的一种广谱抗生素,它也可以从葡萄糖合成(图 1-50)[102]:

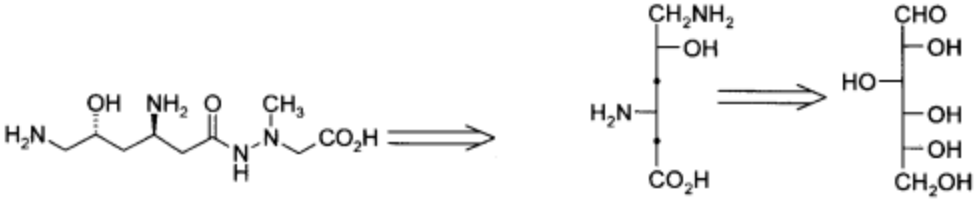


图 1-50 负霉素(**77**)的逆向合成设计

在不对称有机合成中,许多天然化合物都可用作手性原料。表 1-1 列出了一些廉价或常用的天然化合物,读者在设计不对称有机合成时可参阅此表[103]。

表 1-1 廉价手性原料和拆分试剂

氨基酸	羟基酸	碳水化合物	萜	生物碱
L-丙氨酸	L-乳酸	D-阿拉伯糖	*l*-(−)-冰片	辛可尼定
L-精氨酸	D-乳酸	L-阿拉伯糖	内-3-溴-*d*-樟脑	辛可宁
D-门冬酰胺	(*S*)-苹果酸	L-抗坏血酸	(+)-莰烯	D-(+)-麻黄碱
L-门冬酰胺	聚-3(*R*)-羟基丁酸酯	α-氨醛酸	*d*-(+)-樟脑	*l*-烟碱
L-门冬氨酸	L-酒石酸	二丙酮-D-葡萄糖	D-(+)-樟脑酸	奎尼定
L-半胱氨酸	D-酒石酸	D-果糖	*d*-10-樟脑磺酸	奎宁
L-谷氨酸		D-半乳糖酸	(+)-3-蒈烯	D-(+)-假麻黄碱
L-异亮氨酸		D-半乳糖酸-γ-内酯	*l*-(−)-香芹酮	L-(−)-假麻黄碱
L-亮氨酸		D-半乳糖	(+)-香茅醛	
L-赖氨酸		D-葡庚糖酸	*d*-(+)-葑酮	D-金鸡纳酸
L-甲硫氨酸		α-D-葡庚糖酸-γ-内酯	*l*-(−)-葑酮	
L-ornithine		D-葡糖酸	(+)-异薄荷醇	
L-苯丙氨酸		D-葡糖酸-δ-内酯	*d*-(+)-苎烯	
D-苯甘氨酸		γ-L-葡糖酸内酯	*l*-(−)-苎烯	

续表

氨基酸	羟基酸	碳水化合物	萜	生物碱
L-脯氨酸		D-葡糖胺	*l*-(−)-薄荷醇	
L-焦谷氨酸		D-葡萄糖	*d*-(+)-薄荷醇	
L-丝氨酸		D-葡糖醛酸内酯	*l*-薄荷酮	
L-色氨酸		D-异抗坏血酸	诺卜醇	
L-酪氨酸		D-甘露糖醇	(−)-α-水芹烯	
L-缬氨酸		D-甘露糖	(−)-α-蒎烯	
D-苏氨酸		D-核糖内酯	(+)-α-蒎烯	
L-苏氨酸		D-核糖	(−)-β-蒎烯	
L-谷氨酰胺		D-葡糖二酸	(*R*)-(+)-长叶薄荷酮	
		D-山梨糖醇		
		L-山梨糖		
		D 木糖		

1.6.2 开链体系的非对映选择性途径

不对称合成的方法

不对称合成涉及的是，在手性化合物的手性基团的影响下，在底物中形成新的手性单元。按照手性基团的影响方式及不对称合成的发展历史可大致划分为四大类：①第一代，或称为底物控制法；②第二代，或称为辅基控制法；③第三代，或称为试剂控制法；④第四代，或称为催化剂控制法(图 1-51将这些方法再细分成六种不同反应)。

$$S^* \xrightarrow{R} P^* \quad (1)$$

$$S + A^* \xrightarrow{R} P\text{-}A^* \xrightarrow{-A^*} P^* \quad (2)$$

$$S \xrightarrow{R^*} P^* \quad (3)$$

$$S^* \xrightarrow{R^*} P^* \quad (4)$$

$$S \xrightarrow{Cat^*} P^* \quad (5)$$

$$S \xrightarrow{cat/L^*} P^* \quad (6)$$

图 1-51

S. 底物；R. 试剂；P. 产物；A. 辅基；cat. 催化剂；L. 配体；* 手性

底物控制反应，属于第一代不对称合成[图 1-51(1)]，是通过手性底物中已经存在的手性单元进行分子内定向诱导。在底物中，新的手性单元常常通过手性底物与非手性试剂反应而产生，此时邻近的手性单元控制非对映面上的反应。

辅基控制反应[图 1-51(2)]也称为第二代不对称合成反应，这个方法与第一代方法类似，手性控制仍是通过底物中的手性基团在分子内实现的。与前者不同的是，为了完成立体选择性反应而在非手性底物上连接手性定向基团(手性“辅基”，chiral auxiliary)以诱导反应的立体选择性，该手性辅助基团在完成不对称合成反应后可以从产物中脱去，有时还可以回收并重复使用。

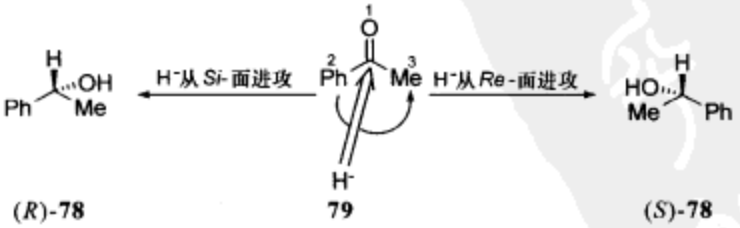
第二代不对称合成反应在合成各种光学纯手性化合物中起到了非常重要的作用，但这类反应需要两个额外的步骤，即先在反应底物上连接手性辅基，反应结束后再脱除手性

辅基，使得合成步骤变得过于繁琐。这个缺点可以通过使用第三代不对称合成反应来避免。该方法使用手性试剂使非手性底物直接转化为手性产物[图 1－51(3)]。与第一代及第二代方法相反，这里的立体化学控制是依赖分子间的手性诱导作用实现的。

在第三代不对称合成反应中值得一提的是双不对称合成反应，这种反应同时使用手性的底物和手性的反应试剂进行反应。通过选择相互匹配的手性底物和手性的反应试剂，这类双不对称合成反应在反应中同时引入两个或多个手性中心时特别有价值[图 1－51(4)]。这类反应在天然产物合成中非常重要。双不对称反应也可视为强有力的试剂控制反应。双不对称合成反应或手性底物与手性试剂的反应结合了第一、第二、第三代方法的要素，在不对称有机合成中曾起到非常重要的作用。这一概念由 Horeau、Kagan 和 Vigneron 等人首创[104]并由 Masamune 综述[100]。由于这类反应可同时形成两个新的手性中心，因而在有机合成反应单元的反应中较有价值。

上面所论述的三类反应都需要使用化学计量的对映体纯化合物来完成反应的不对称诱导。虽然在某些情况下这些手性诱导试剂可以回收或重新使用，但总的来说这些过程都较为耗时耗力。最大的一个改进是使用手性催化剂诱导非手性底物与非手性试剂的反应，直接生成对映体纯的手性产物。这里的控制仍然是分子间的。与手性辅基相比，手性催化剂在工业规模制备上的好处是显而易见的，因而这个领域中的研究工作最吸引人也最激动人心[图 1－51(5)和(6)]。在配体加速的不对称催化过程中[图 1－51(6)]，在某一个催化反应中加入手性配体可大大加速这一过程。手性配体的性质及其与催化剂的作用方式经常会影响到催化剂的立体选择性及催化剂所催化的反应的反应速度。使用配体加速的不对称催化反应的优点是在某一不对称催化反应中，加入极少量的手性配体就可以得到大量的光学活性产物。配体加速反应也被认为是催化反应，许多不对称催化反应是配体加速的催化反应。而不对称催化反应在科学上的发展及其潜在的巨大经济效益使得很多研究小组都对这一类反应进行广泛深入的研究。

在讨论双不对称合成之前，我们先将对映选择性反应的面选择性及发生在开链体系和环状体系中的底物控制反应作一比较。术语 *Re* 和 *Si* 表示反应试剂的进攻方向。以苯乙酮的还原为例，H^- 从羰基的 *Re*-面进攻生成醇(*S*)-**78**，即从羰基、苯基和甲基组成基团大小的顺时针方向的这一平面进攻，而从 *Si*-面进攻即逆时针方向，则生成其对映体(*R*)-**78**(图 1－52)。



(*R*)-**78**　　**79**　　(*S*)-**78**

图 1－52

现在看一下发生在开链体系和环状体系中的底物控制反应。如图 1－53，具有 sp^2 碳(酮)的手性底物与非手性试剂反应，生成不等量的产物 A 和 B，其比例称为反应的非对映面选择性(ds)。



A/B (非对映面选择性≠1)

图 1－53

图 1－54 表明，在四氢铝锂还原反应中，底物 **80** 的手性支配了形成新手性中心生成过程中的立体化学，*endo*-**81** 和 *exo*-**81** 产物的比例为 8∶1。从这个意义上讲反应试剂对整个反应的立体化学进程只起次要的作用。与 **80** 的环状体系的还原反应相反，对于开链体系而言，底物控制的反应要获得高非对映面选择性一般更为困难。开链酮 **82** 具有可变的构象，并且连接在 C-3 上的甲基和乙基的空间的和空间电子的效应没有显著的差别。因此，底物 **82** 用四氢铝锂进行还原时反应没有立体选择性，产生等量的两个非对映异构体 **83** 和 **84**。

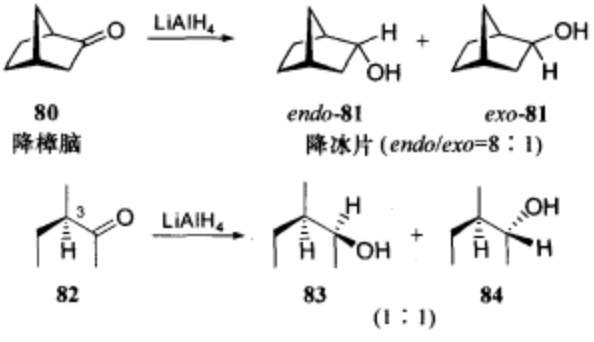


图 1－54

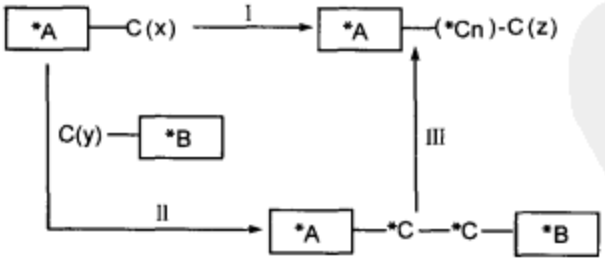


图 1－55　手性底物中生成新手性中心的策略

A 和 B 为纯手性物质；*A-C(x)为手性底物；*B-C(y)为手性试剂；Ⅰ. 设想的化学转化；Ⅱ. 双不对称诱导；Ⅲ. 除去手性辅基

图 1－55 列出了双不对称合成的转化过程：手性底物 *A-C(x)被转化为 A-(*Cn)-C(z)(过程Ⅰ)，在此，C(x)和 C(z)表示该化学过程的适当官能团。为了完成这一转化，手性的 *B-C(y)与 *A-C(x)反应，生成立体异构体的混合物 *A-*C-*C-*B(过程Ⅱ)。选择试剂 *B-C(y)的原则是反应过程中得到的 *C 具有较高的立体选择性。按所发生的情况来看有两种：

1) 在匹配对反应中，手性试剂 *B-C(y)与底物 A*-C(x)之间的手性相匹配，在二者协同作用下，当所需要的 *A-*C-*C-*B 是主要产物时，所达到的立体选择性比 *A-C(x)的非对映面选择性高；

2) 如果 *A-*C-*C-*B 是次要产物，这表示该反应是个错配对反应，也就是说底物和手性试剂之间的手性不匹配。这时应该选用相反手性的试剂进行反应，并且试剂的非对映

面选择性必须超过 A-C(x)的非对映面选择性，以便高选择性地建立所希望的 C-C 立体化学。

上述策略可通过下面两个实例加以说明[99,105]：

第一个例子是 Trost 手性二烯(*R*)-**86** 与非手性丙烯醛 **85** 在 $BF_3 \cdot OEt_2$ 存在下的环加成反应。化合物 **86** 中丁二烯 π 体系的一个面被苯基遮挡，对于 **85** 的进攻而言，(*R*)-**86** 的 *Si*-面比 *Re*-面更受屏蔽，因而 *Si*-面进攻和 *Re*-面进攻的 *endo* 产物的比例为 1∶4.5(图 1-56)。

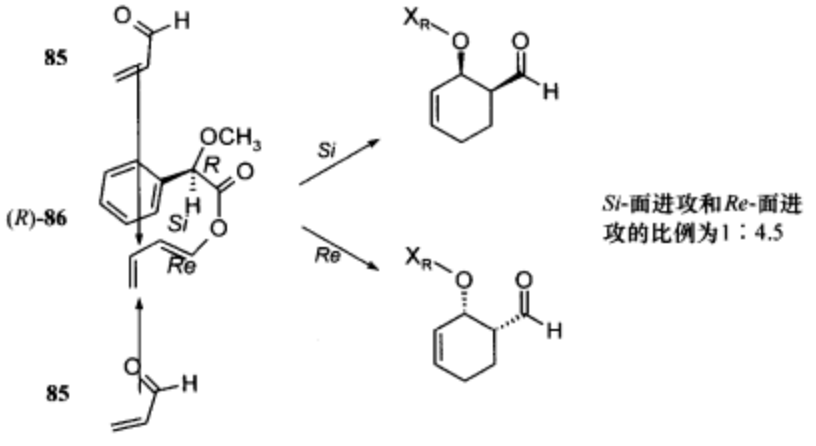


图 1-56

可以预见，非手性双烯体苯乙酸丁二烯酯(**88**)以相似的方式从 *Re*-潜手性面接近手性亲双烯试剂(*R*)-**87** 。由于连接在(*R*)-**87** 的手性中心的两个基团的不同，即由于小的氢和大的苄基的差别，双烯对潜手性面的进攻也不同，使得反应表现出较高的选择性(如图 1-57，*Si*-面进攻与 *Re*-面进攻的比例为 1∶8)[99]。

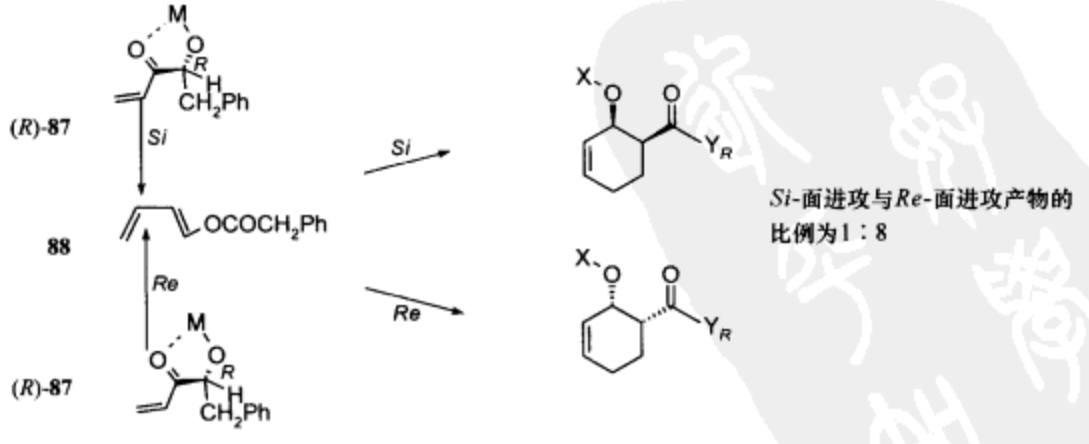


图 1-57

下面我们通过两个手性试剂(*R*)-**86** 和(*R*)-**87** 之间的相互作用来说明双不对称合成。均为纯对映体的(*R*)-**86** 和(*R*)-**87** 作用时，它们的非对映面选择性是以协同的方式起作用的，因此称为匹配对，这时对双烯体(*R*)-**86** 的 *Si*-面进攻和 *Re*-面进攻得到产物的

比例为 1∶40(图 1-58)[99]。

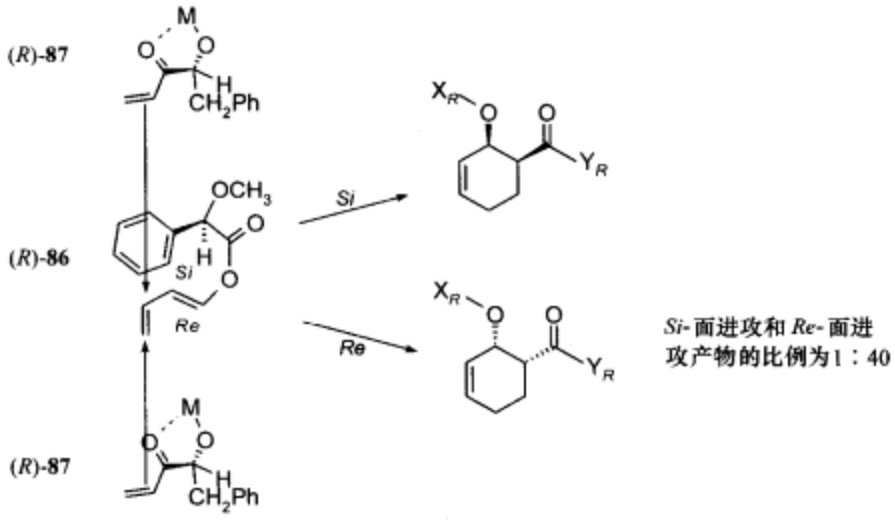


图 1-58 (*R*)-**86** 与(*R*)-**87** 为匹配对

而对(*R*)-**86** 和(*S*)-**87** 来说,两个非对映面选择性作用是互相抵消的,这时称其为不匹配(错配对),这时 *Si*-面进攻和 *Re*-面进攻的产物比例为 2∶1(图 1-59)。

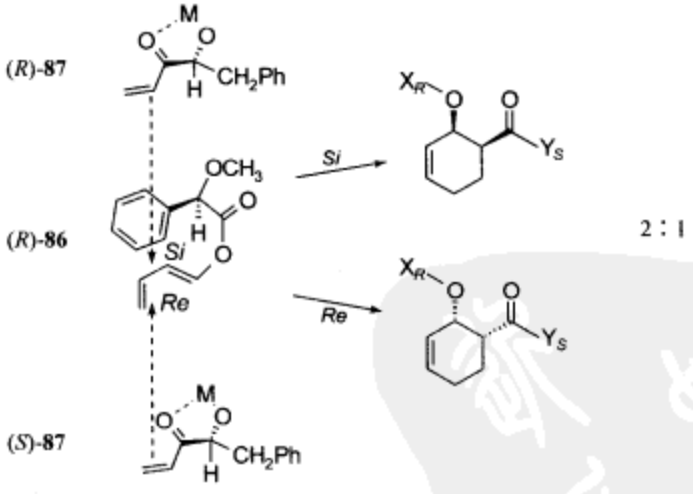


图 1-59 (*R*)-**86** 与(*S*)-**87** 为错配对

苯甲醛和手性烯醇盐(*S*)-**89** 的羟醛缩合反应,产物的非对映体组成为 3.5∶1。另外,手性醛(*S*)-**91** 与非手性烯醇锂 **90** 作用,产物的非对映选择性为 2.7∶1(图 1-60)[100,106]。



(*S*)-**89** **90**

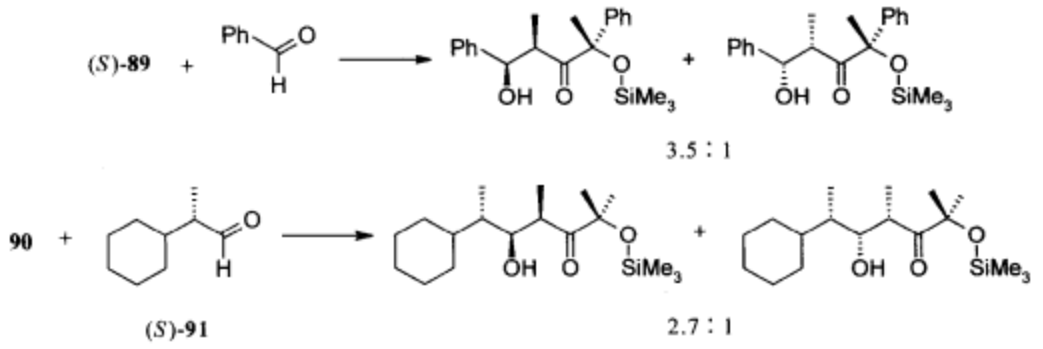


图 1-60

从下面的两个反应可以看到，(*S*)-**91** 和(*S*)-**89** 之间属于匹配对，而(*S*)-**91** 和(*R*)-**89** 则属于错配对(图 1-61)[100]。

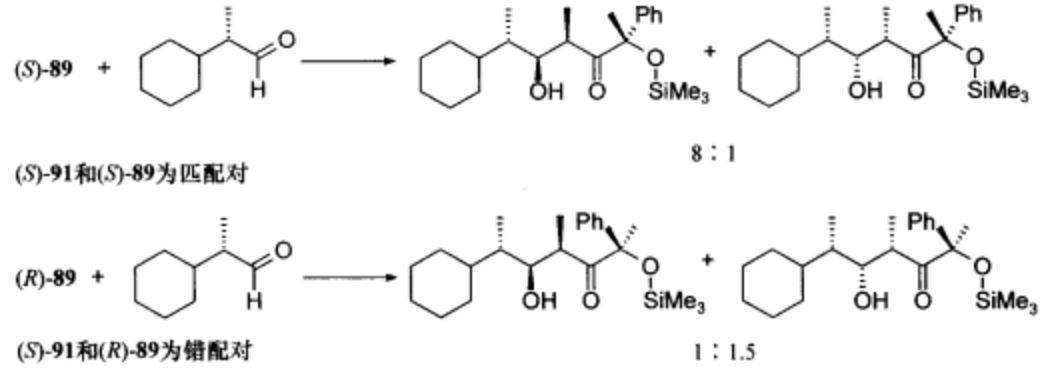


图 1-61

双不对称反应的优点和局限性可归纳出以下几点：

1) 双不对称合成为最大限度的立体选择性转化提供了一种提高选择性的手段(选取匹配系列)，同时提供了一种用另外的方法达不到的获得非对映异构体的选择性途径的手段(错配系列)。

2) 双立体区分方法对于开链的非对映选择不能提供通用的解决方法。

3) 双不对称合成一般仅适用于手性的、非外消旋的化合物的合成。

4) 双不对称合成的成就可望通过双不对称合成的原理对开链的非对映选择作用产生有力的推动。

1.6.3 有机分子催化的不对称反应

用有机分子催化对映选择性反应是基于模拟酶的一种非金属催化反应。虽然早在 20 世纪初就有学者提出该设想，并在少数事例中，如催化醛的羟氰化反应中进行了尝试。但获得高选择性的不对称催化反应的报道还是不久以前的事。尽管当时这类反应仍有很大的局限性，但其重要性已初露端倪。例如，Pracejus 报道的生物碱催化醇及乙烯酮的加成[107]，获得 74%ee 值；又如较有名的 Hajos-Parrish-Eder-Saver-Wiechert 反应[108]，脯氨酸催化的成环反应，可获得角甲基的双环酮，最高 ee 值达 93%。

从2000年开始，List和MacMillan等发展的反应将有机催化反应推向到了高潮，引起了人们的广泛兴趣。List报道了异丁醛作为接受体，用脯氨酸催化的aldol反应（图1-62）[109]。该反应进一步引申到Mannich反应及Michael反应等。

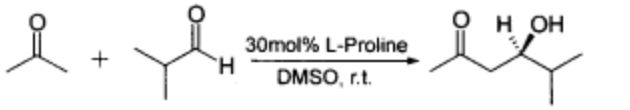


图1-62

MacMillan报道了苯基丙氨酸衍生物**92**催化的α,β-不饱和醛的Diels-Alder反应，ee值可达94%（图1-63）[110]。随后，作为手性有机分子的仲胺**92**在许多反应中得到应用。

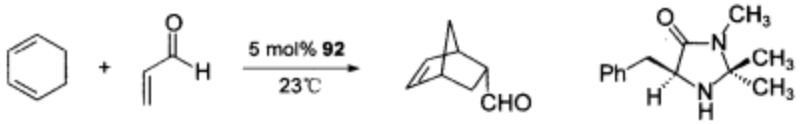
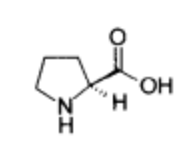
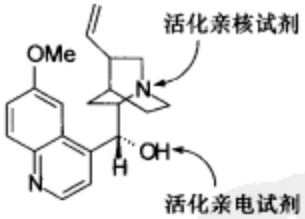


图1-63

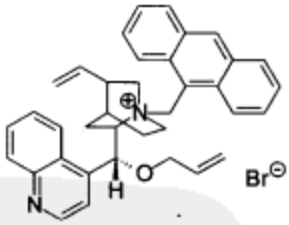
至今，已有许多类型有机小分子被用作催化剂用于各种反应，许多分子具有双活化动能（图1-64），举例如下：



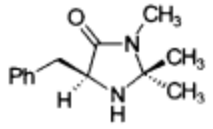
脯氨酸及其衍生物



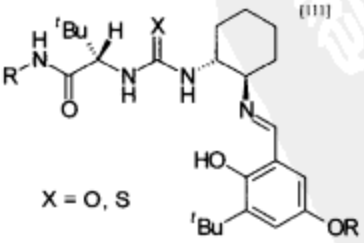
奎宁类化合物



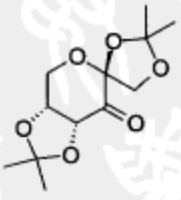
基于奎尼定衍生物的相转移催化剂



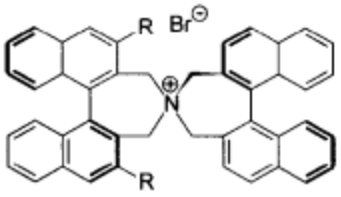
噁唑酮或苯丙氨酸衍生物



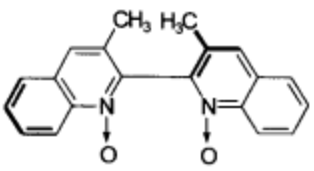
脲及硫脲类[111]



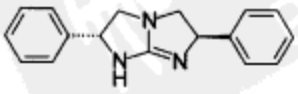
果糖酮（手性酮）衍生物



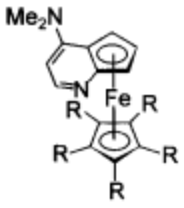
基于联萘结构的相转移催化剂



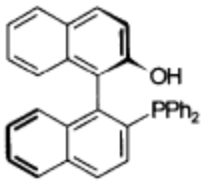
N-氧化物类



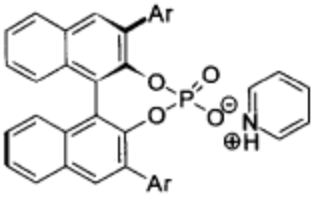
胍类化合物



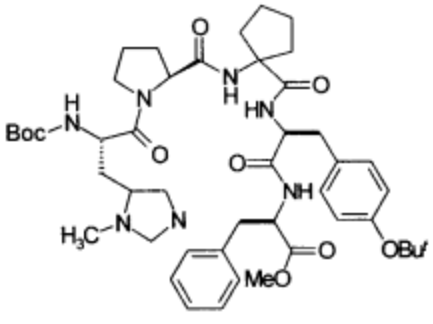
手性DMAP衍生物



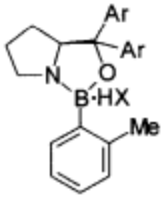
联萘酚膦类



联萘酚氧基磷酸及盐



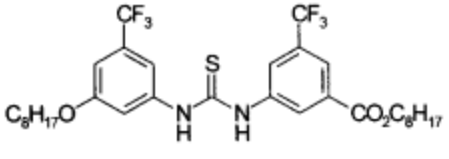
肽类，聚氨基酸



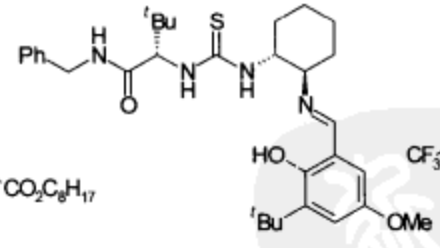
硼杂噁唑烷质子盐类型

图 1-64　一些典型的有机催化剂类型

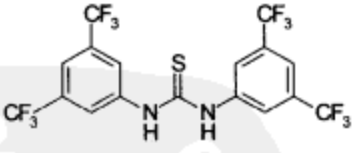
应指出的是图 1-64 中举的是一些有机分子催化剂的基本骨架，人们设计、合成了一系列与此骨架有关的化合物，并得到充分的应用。例如，硫脲类催化剂按年代就可有下述几种代表性化合物：



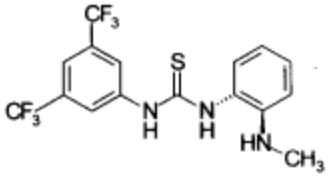
1994年



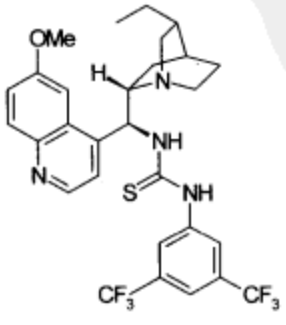
1998年



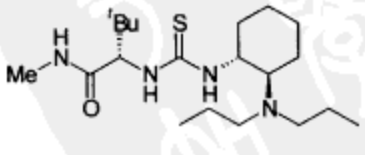
2002年



2003年



2005年



2005年

虽然本书将各种有机催化反应安排在不同的催化反应类型中按官能团反应分类，但其反应机理仍是有共同性的。有机催化剂被视为非金属酶（含金属酶的数量约占酶的一半）的最简化形式，因此酶催化反应的机理及催化加速与催化剂的循环等概念同样被用于有机催化反应中。有人称现在这个阶段为有机催化反应的“黄金时代”[112c]。事实上，将有机金属不对称催化与有机不对称催化严格地区分开来也是有困难的。有机金属催化反应指的是催化量的有机配体参与金属配位的反应，因此不能认为是有机催化反应。涉及有关元素时，有时界线也不完全清晰。例如，硅并不是金属，而将硼作为金属考虑。其次，金属的存在与否也不是绝对的，如相转移反应中的金属离子（Na^+，K^+，Cs^+等）与碱的络合在反应中起了很重要的作用。因此将有机催化反应比作是在催化循环过程中无金属的反应可能更确切些。

第一种能被普遍接受的是通过手性胺生成烯胺或亚胺中间体的机理。醛/酮与手性胺生成烯胺或亚胺的亲核体，可以对 C=O，C=N，C=C 或 N—C=C 进行加成。由于脯氨酸较早被用于二级胺催化的 aldol 反应，因此有人提出与醛形成烯胺（Ⅰ）的过渡态机理[112]，该机理与羟醛缩合酶催化机理类同（图 1-65）。

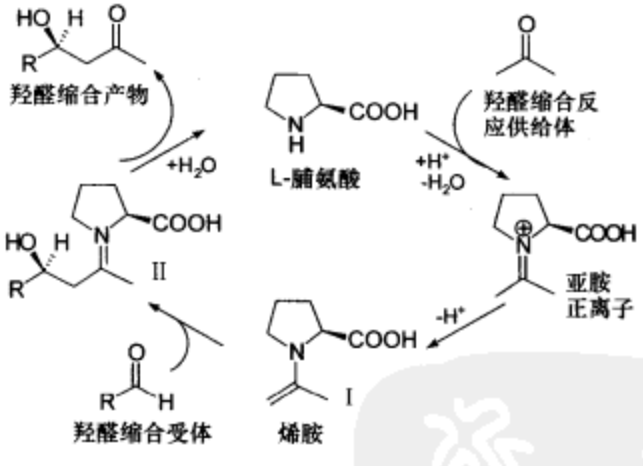
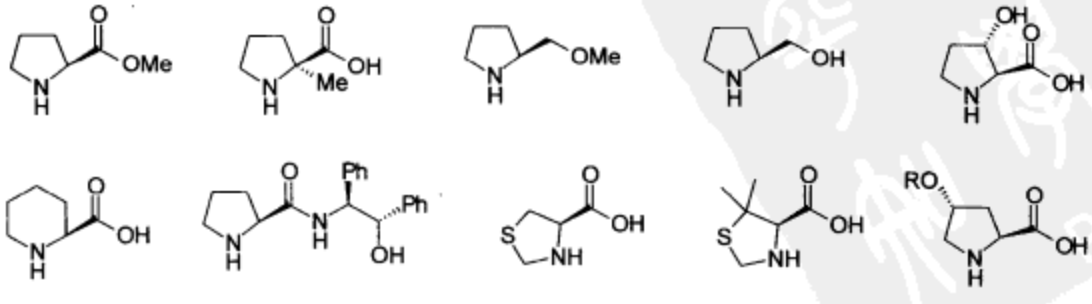
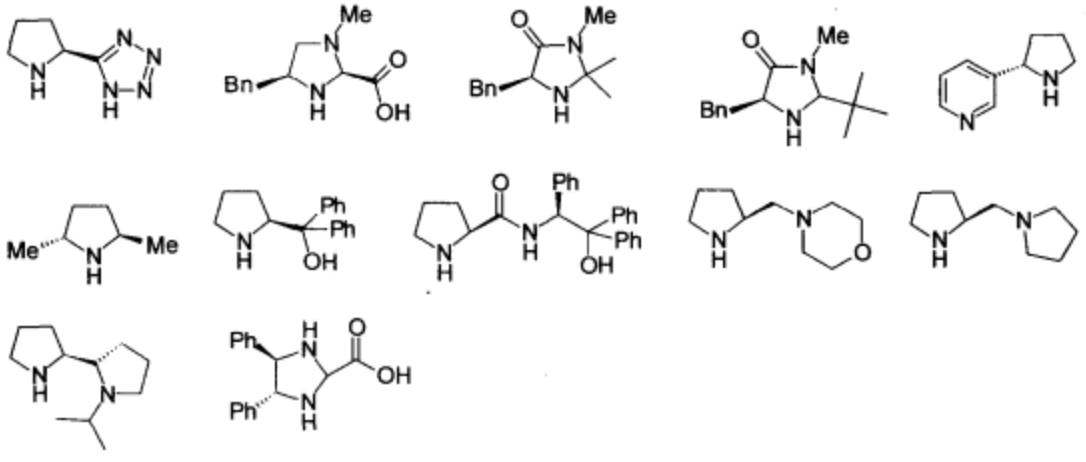


图 1-65　脯氨酸催化的羟醛缩合反应

再列举一些用作有机分子催化剂的脯氨酸的类似物。





第二种是 Jacobsen 在综述中提出的通过氢键作用的氢供给体机理，这对许多有机催化反应的发生有很好的解释[113]，而且更接近于大多数酶催化反应的模式。有机催化反应体系中，亲电试剂由于氢键的作用，降低了其电子密度，实现了亲电试剂的活化，因此更易被亲核试剂进攻。图 1－66 表示含金属催化剂(一般是 Lewis 酸)催化反应的模式与有机分子通过氢键作用反应模式的比较。图的左边部分是含手性金属的 Lewis 酸可以活化亲电试剂，从而有利于亲核试剂与亲电试剂的对映选择性催化反应，这是近 40 年的主要研究内容。由于手性催化剂的设计，Lewis 酸元素的选择，抗衡离子以及手性配体的多样性，在这类催化剂的立体效应和电子效应上呈现出许多可调控的空间。相比之下，图 1－66右边所示的手性 Bronsted 酸的有机分子通过氢键起作用，其调控作用有一定的局限性。但是近年来小分子手性氢键供体的研究已有了很大的进展。例如，人们发现尿素(包括硫脲)、胍类可提供两个氢供体，因此可以催化诸如 1，2-加成、Michael 加成、酰基转移以及环加成等多种反应。除 Bronsted 酸、亲核及酸性基团外，含氢供体的双功能催化剂也有非常成功的反应事例。在后续章节中会有介绍。有关有机催化的综述见文献[112，113]。

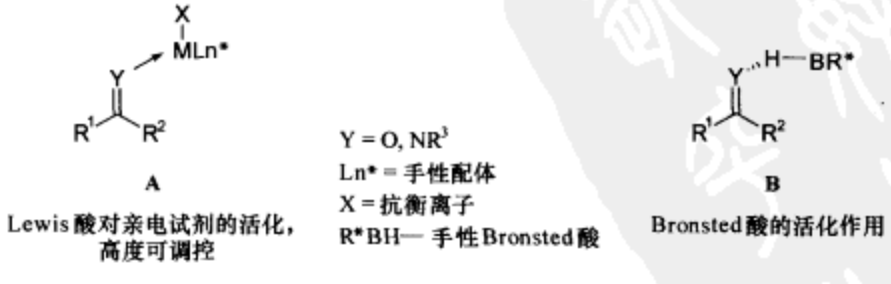


图 1－66

本书参考并采用一种通用的机理[114]，即按催化循环中催化剂和底物之间的结合形式来区分，分为共价键加成物以及非成键如氢键、离子对作用两类。前者称为“共价催化”，后者则称为“非共价催化”(图 1－67)。

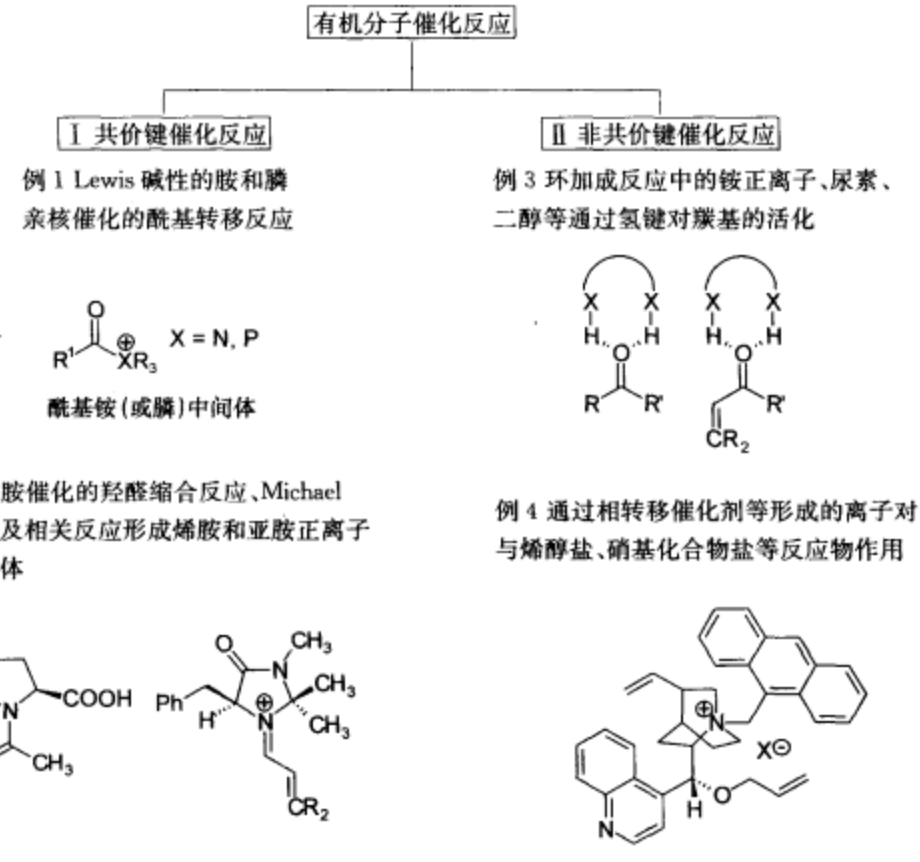


图 1 - 67

共价键加成物的形式比较容易理解。如前所述及图 1 - 67 Ⅰ所示，通过 Lewis 酸碱作用，或通过多步反应，例如羰基供体和仲胺生成烯胺，然后与受体进行缩合反应。脯氨酸是最简单和典型的有机催化分子。图 1 - 67 Ⅱ所示，非共价键催化反应依靠底物和催化剂之间形成的氢键作用，或者质子化(或去质子化)过程。尚有争议的是，有机相转移催化剂参与的反应也置于此范畴内。除了两相之间的物质转移的物理过程外，通过离子对的形成也能催化一些反应的进行。

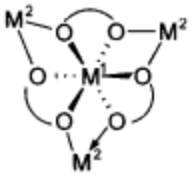
本节中的有机分子催化反应，通过亚胺、氢键作用或 Bronsted 酸、碱双功能催化剂的机理将在相关反应章节中叙述。有机催化不对称多米诺(串激)反应见文献[112e]。

1.6.4 协同催化作用

这里先介绍一下不对称反应有关的协同催化机理，与金属催化或有机催化的反应均是有关的。

一般认为，多金属中心的协同催化过程在酶催化体系中广泛存在[115]，将这一原理应用于不对称催化反应中已经取得了很好的结果。早前，人们所熟悉的催化剂中都只含有一个催化中心，在该催化中心作用下底物与进攻试剂相互作用，立体选择性地生成产物。最近出现了一类新的催化剂体系的表述，即其分子中含有两个不同的催化中心。这两个催化中心协同作用，其中一个催化中心活化底物或进攻试剂，而另一个催化中心则控制着

反应的立体选择性；或者，两个催化中心同时分别作用和活化两个反应物，或称为亲电、亲核试剂，使参与反应物相互以一定的对映面选择性靠近并反应。该双催化中心可以是金属的也可以是非金属的，或者一个金属，另一个是非金属元素，统称为双功能催化剂。使用这些双功能催化剂体系进行反应往往会得到较好的化学和立体选择性。这一大类双功能催化剂具有多个活化亲电、亲核体的作用位点，有效地通过协同催化作用在分子间或分子内不对称地生成新的 C-C，C-H，C-O 及 C-N 等键。必须考虑到，在酸、碱双功能催化剂中有时会碰到酸-碱中和的问题，从而影响到催化剂的活性与性能。但是，通过小心地、精细地调节催化分子的结构，以及部分改变官能团的组合是可以克服上述困难的。含金属的双功能催化剂的研究也较多。但从历史上看，双功能的有机催化剂应更早些，并且最近有越来越被关注的趋势，有不少出色的反应被报道，1.6.3 节中有简单介绍。



93

M^1-M^2-BINOL配合物

LLB M^1 = La, M^2 = Li

LSB M^1 = La, M^2 = Na

LPB M^1 = La, M^2 = K

ALB M^1 = Al, M^2 = Li

BaBM M = Ba

其中一个羟基被OMe取代

如果这类双中心催化剂的中心是含金属原子的，那么这些金属既可以是相同的，也可以是不同的。关于这方面的工作 Helmchen 在 1996 年曾作过介绍[115c]，前文的讨论中也曾涉及这方面的工作。在这些研究中，Shibasaki 的工作具有特色[116]。Shibasaki 的一种催化剂如 **93** 所示，它包含一个中心金属 M^1[La(Ⅲ)、Ba(Ⅱ)或 Al(Ⅲ)]、三个外围金属离子 M^2(M^2 可以是 Li、Na 或 K)和三个双齿配体如(*R*)-或(*S*)-BINOL。这类催化剂的中心金属一般具有 Lewis 酸的性质，而外层的金属则具有 Lewis 碱的性质。

目前，这类双金属催化剂已成为不对称催化反应中的一类新型催化剂，并且被用于各种不对称催化反应中。例如，它们可以用于硝基羟醛缩合反应(Henry 反应)、羟醛缩合反应、亚胺的膦氢化反应、不对称环氧化反应、内消旋环氧化合物的去对称化反应、共轭加成反应[116f,g]、Michael-羟醛反应[116j]及 Grignard 试剂对烯酮的 1,4-共轭加成[117]等各种不对称催化反应中。这些反应将在以后的相关章节中作叙述。

图 1-68 是这类双官能团催化剂用于醛 R^1CHO 和酮 R^2COCH_3 直接羟醛缩合反应的例子[118]。催化剂Ⅰ中，LA 代表催化剂分子中的 Lewis 酸部分，M 代表催化剂中的 Bronsted 碱部分。在图 1-68 中，双金属催化剂Ⅰ中的 Bronsted 碱官能团可对酮发生烯醇化作用，给出相应的烯醇盐中间体Ⅱ；催化剂中的 Lewis 酸部分活化底物醛，得到中间体Ⅲ。分子内的羟醛缩合反应按照络合控制的方式进行，给出 β-酮基化合物Ⅳ。中间体Ⅳ与酚羟基或酮的 α-质子交换给出光学活性的羟醛缩合产物，同时使催化剂Ⅰ再生，从而完成催化循环。这将在 4.4.4 节直链不对称羟醛缩合反应中表述。

图 1-69 是双官能团催化剂 **94** 用于醛的不对称硅氰基反应的例子[119]。化合物 **94** 中的中心金属铝是催化剂的 Lewis 酸中心，联萘 3,3′-位的取代基 X 则构成催化剂的 Lewis 碱中心。在催化剂 **94** 作用下，醛的不对称硅氰基化反应给出高产率和高立体选择性。在反应过程中，膦氧化物中的氧与硅氰基化试剂 TMSCN 作用使其得到活化，中心金属铝与醛配位使醛羰基活化，从而催化反应的进行。向反应体系加入亚膦酸酯的目的是通过亚膦酸酯与中心金属铝的配位使其 Lewis 酸性减弱，从而提高反应的立体选择性。

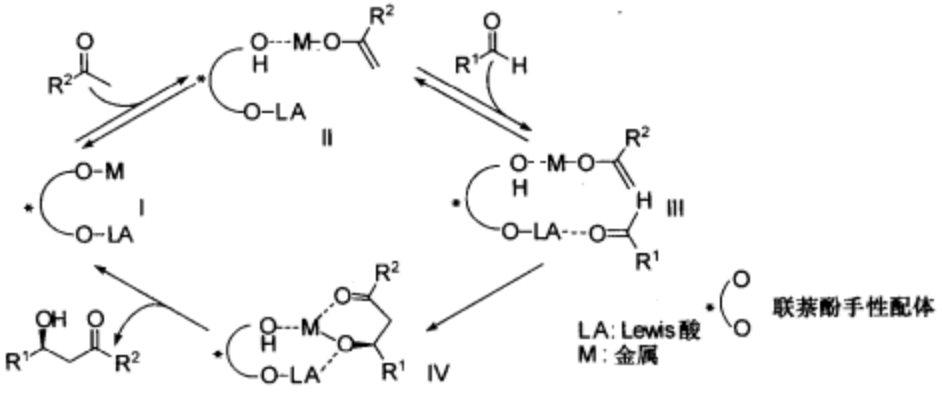


图 1-68

在图 1-69 所示的反应中，大多数醛的不对称硅氰化反应均给出高产率，产物的 ee 也在 90%以上。这将在 3.6.1 节不对称氰醇反应中叙述。

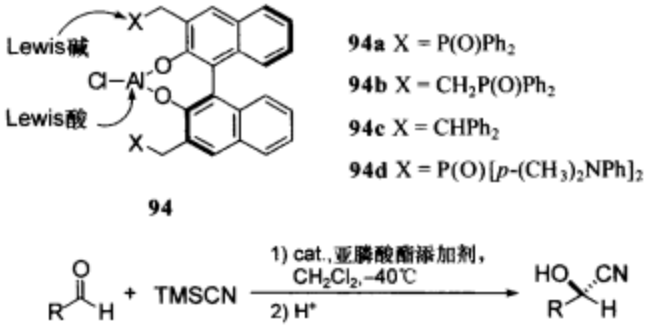


图 1-69

Noyori 报道了一个由金属钌原子和 NH 组成的邻双胺-钌型双功能催化剂，有效地对羰基酮或亚胺进行氢转移反应[120]（图 1-70）。这是一个金属中心，一个非金属原子中心催化剂的例子。在反应中，手性酰氨金属及手性胺负氢金属络合物与金属/NH 双功能协同效应，参与在一起作为催化剂和中间体。酮与醇之间的氢交换是可逆地进行。这样，引起的失活的酸碱中和最大限度地得以抑制。

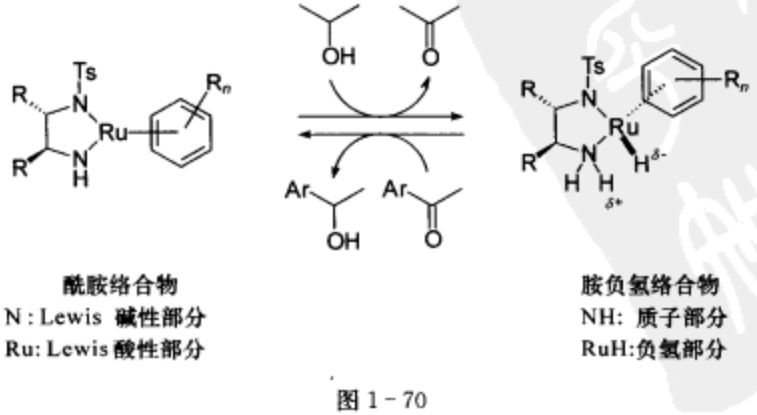


图 1-70

带双功能的有机分子催化剂通常易得，又易改变部分结构，起到调控反应性和选择性的作用，因此在最近的不对称反应领域中非常活跃。本章 1.6.3 节中介绍的脯氨酸是非常普通又简单的两性小分子，通过脯氨酸或其衍生物催化反应的例子有许多，其中 aldol 反应(图 1-65)就是典型的例子。其实，有机分子催化反应中的许多例子就是自然界的模拟。在原理上，L-脯氨酸可以认为是非金属的类型Ⅰ羟醛缩合酶的酶仿生化合物。比较 1.6.3 节中的图 1-65 和羟醛缩合酶的催化机理(图 1-71)可看出烯胺供给体的形成是共同的特征。

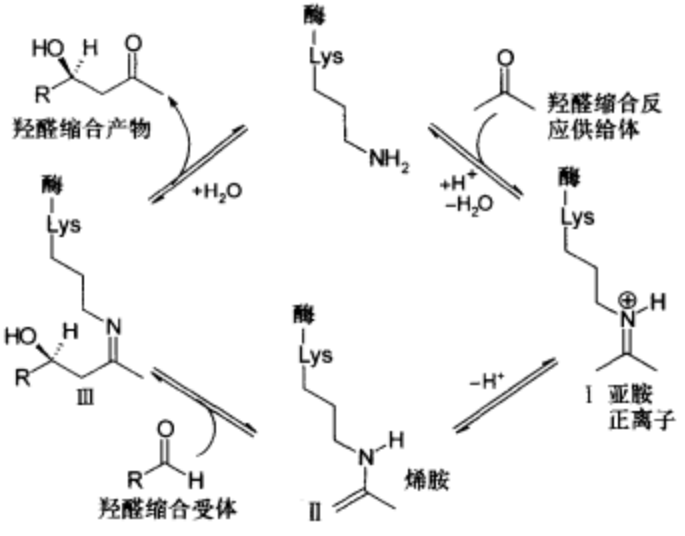
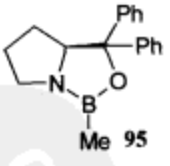


图 1-71　羟醛缩合酶的催化机理



95

在该反应中，醛醇缩合酶中的赖氨酸中的游离胺与醛醇供体缩合生成Ⅰ，通过亚胺正离子产生烯胺Ⅱ，作为亲核体的烯胺与醛醇受体作用产生缩合物Ⅲ，然后酶部分剥离，完成催化剂的循环。当然，在酶催化反应中，分子间的氢键作用起了很大的作用。双功能有机催化剂的反应例子很多，有羟醛缩合反应，Diels-Alder 反应，修饰的硼烷对羰基的还原反应等。在修饰硼烷的还原反应中，有意思的是噁唑硼杂烷 **95** 分子中的硼原子起 Lewis 酸作用活化羰基化合物，而氮起 Lewis 碱作用将 BH_3 拉近，对映选择性地将羰基还原。这部分内容将在 7.3.2 节的噁唑硼烷催化体系中叙述。

1.6.5　不对称去对称性作用

合成对映纯化合物的另一方法，即催化不对称反应的另一形式是不对称去对称性作用。不对称去对称性作用一般是指使内消旋或非手性分子有效地去除对称性生成手性分子的过程，这是产生手性非外消旋分子的常用方法之一[121]。这一过程一般从内消旋化合物(*meso*)或外消旋潜手性化合物出发，立体选择性地生成新的 C-C 键或 C-X 键。反应通过催化剂/进攻试剂与构成对称元素(多数为 C_2 轴或平面)的官能团作用，来区分分子中其他位置上的两个(或多个)对称性等价的官能团，也就是说，在催化剂作用下，进攻试剂优先进攻两个或多个对称性等价的官能团中的一个，或潜手性外消旋中的某一官能团，

最后给出失掉对称性的产物即手性产物。这两个对称途径见图 1－72。本节还将举例金属催化的氧化反应(Katsuki)，还原反应(Ohtsuka)、Pd 催化的烯丙基化反应(Trost)和有机催化的硅基醚化反应(Hoveda/Snapper)及酸酐开环反应(Deng)。

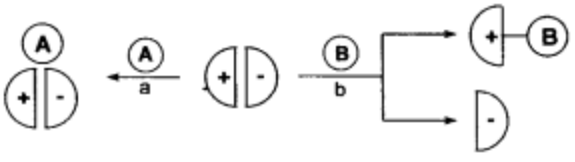
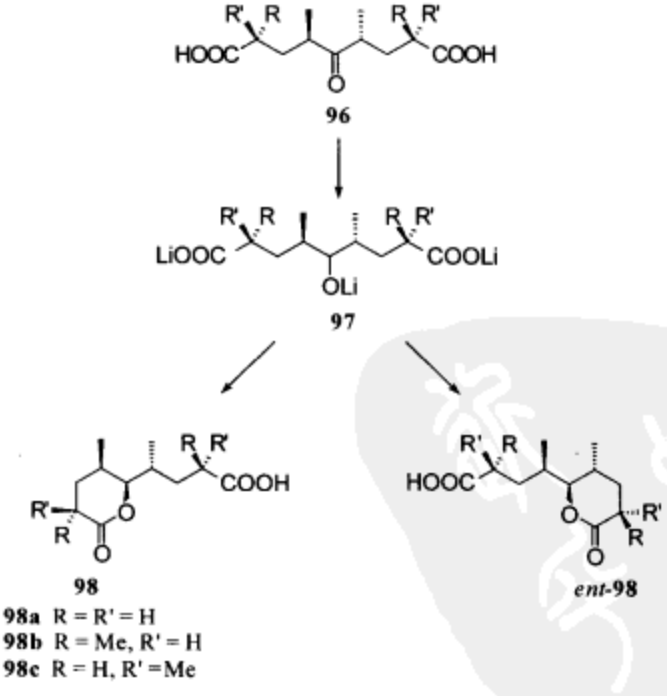


图 1－72

a 途径：内消旋体通过与Ⓐ反应转变为不对称体；b 途径：
外消旋体通过动力学拆分得到两个不对称体

这方面的早期工作由 Hoye[122]和 Mislow[123]于 1984 年报道。Hoye 的工作使用内消旋底物 **96** 进行研究。酮二酸 **96** 中的羰基位于 C_2 对称轴上，将其还原得到醇 **97**，该化合物由于仲醇中羟基碳的两侧联有相同的基团而不具有手性。但在一定情况下使羟基与 C-1 或 C-9 羧基发生酸催化内酯化，生成单内酯 **98** 或 *ent*-**98** 即可在产物分子中引入手性，从而使底物去对称化(图 1－73)。



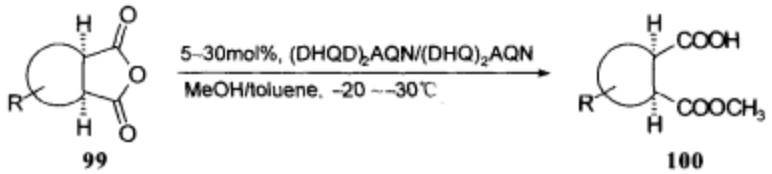
98a R = R' = H
98b R = Me, R' = H
98c R = H, R' = Me

图 1－73

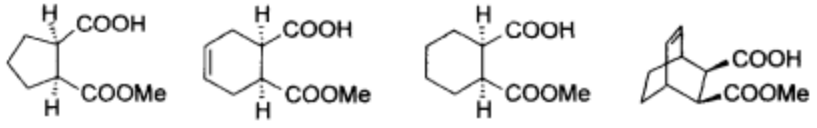
包括动力学拆分的去对称性研究主要集中在对称与不对称分子结构酸酐的转化，潜手性烯酮的加成，内消旋二醇的对映异位识别酰基化反应和磷酰化反应，内消旋环氧化合物的异构化和对映选择性开环等。有机催化的去对称性反应尤其受到人们的青睐[124]。

Deng[125a]报道了一个内消旋环二羧酸酸酐 **99** 的去对称化反应，在 5～30mol%金鸡纳衍生物$(DHQD)_2AQN$ 或其对映体$(DHQ)_2AQN$ 存在下，水解为单酸酯 **100**，产物 **100**

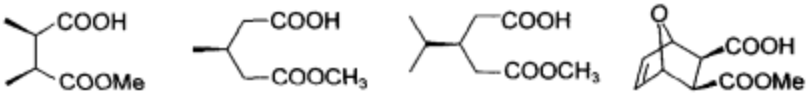
的对映选择性高达 98%(图 1-74)。$(DHQD)_2AQN \cdot (DHQ)_2AQN$ 结构见 6.5.1 节中的表6-23。之后,还将描述金鸡纳这类生物碱,也是具有活化亲电试剂及亲核试剂的双功能[125b]。



99 **100**



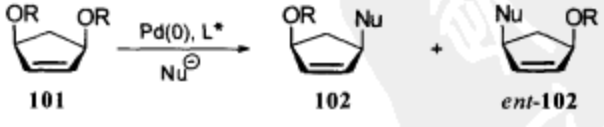
产率/%	99	95	97	82
ee/%	95	98	97	95



产率/%	93	70	72	88
ee/%	98	91	90	96

图 1-74

在催化不对称去对称性作用的研究中,Trost 报道了内消旋-1,4-二醇二酯(**101a**～**c**)在钯配合物催化下去对称性烯丙基取代反应(图 1-75)。这一过程给出相应的单取代酯**102**,并表现出高立体选择性[126]。亲核试剂的进攻及离去基团的离去使底物去对称性,在这一过程中由于配体和钯配位底物之间的电子效应及空间效应,使亲核试剂对内消旋底物中的其中一个酯基发生作用,从而达到了对映区分。值得一提的是,内消旋环烯丙基二醇的通过酰化或烯丙基取代的对映选择去对映性反应有 S_N2 或 S_N1 机理,同时构型会有保留或翻转的两种情况。钯催化的去对称性通常是经历 S_N2 机理,以构型翻转为主[127]。

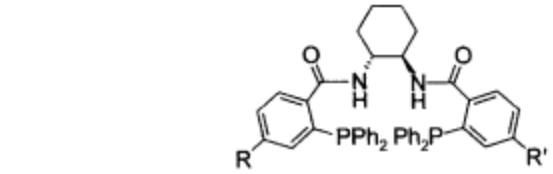


101 **102** ***ent*-102**

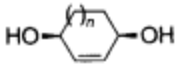
101a R = H
101b R = $COCH_3$
101c R = COPh
101d R = CONHTs

图 1-75

结构如 **104**、**105** 的取代烯烃类化合物的去对称化反应可以在含有手性配体 **103** 的钯配合物催化下进行(图 1-76)[128]。反应先生成双氨基碳酸酯,然后再在钯配合物催化下立体选择性地生成去对称化产物噁唑烷-2-酮 **106a**,**b** 或 **107**。当反应体系中不含其他碱时产物的 ee 值一般要低些。但在 1eq. 三乙胺存在下,产物的产率和 ee 值均有较大程度地提高。

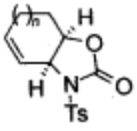


103a R = R' = OCH_3
103b R = OCH_3, R' = H
103c R = R' = H

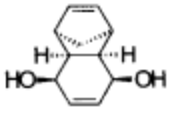


104a n = 1
104b n = 2

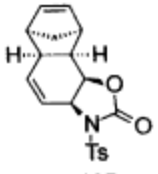
1) TsN=C=O/THF
2) $(dba)_3Pd_2.CHCl_3$, 催化量**103**
THF,0℃~r.t., Et_3N



106a n = 1
106b n = 2



105

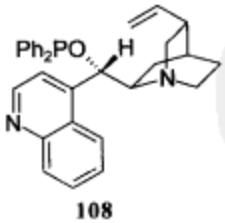


107

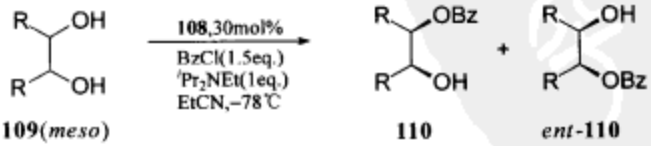
二醇	噁唑烷-2-酮	无 Et_3N 时的 ee/%	有 Et_3N 时的 ee/%
104a	**106a**	85	99
104b	**106b**	90	99
105	**107**	91	94

图 1-76

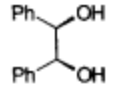
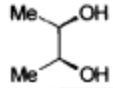
Fujimoto 采用了辛可宁膦酰化产物 **108**，对内消旋二醇的单苯甲酰化反应得到高的对映选择性和产率[129]（图 1-77）。



108



109(*meso*)　　**110**　　*ent*-**110**

内消旋二醇	化合物	产率/%	ee/%
	*ent*-**110**	98	91
	**110**	99	86

续表

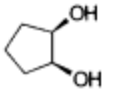
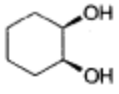
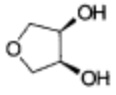
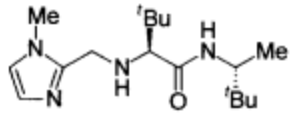
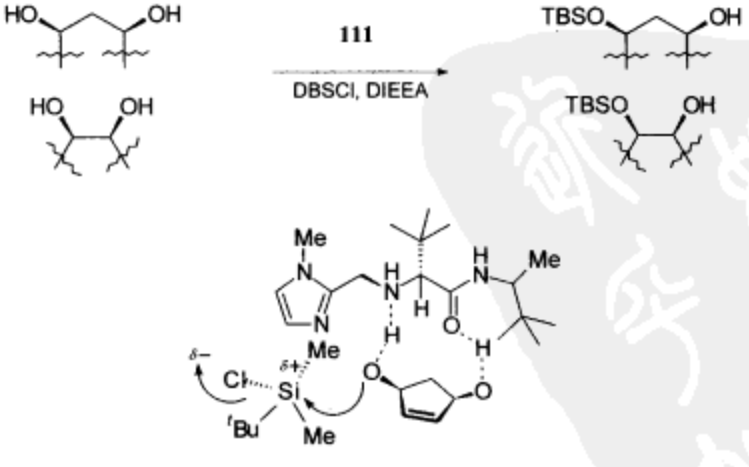
内消旋二醇	化合物	产率/%	ee/%
	**110**	80	93
	**110**	85	94
	未测	80	76

图 1-77

还有一个是用氨基酸区分对称仲二醇，对映选择性地仅保护一个羟基为硅醚的例子[130]。催化剂 **111** 是一个简单的小分子，仅三步可从商品试剂制得。产物单硅醚醇的产率为 96%，对映选择性高达 92%ee。在低温(−28～−78℃)下反应时间为 2～4d。反应过渡态推测是通过底物和催化剂的氢键作用(>C=O···H—O—、HN—H···O—、=N···Si—)造成了硅醚化的面选择性。另外，咪唑部分有助于提高硅的亲核性。



111



Katsuki 报道了内消旋四氢呋喃衍生物的立体选择性去对称性反应[131]。在 Mn-salen 配合物 **112** 催化下，四氢呋喃衍生物发生对映选择性 C-H 键氧化，给出光学活性的邻位羟基产物，产物的 ee 值最高达到 90%。这类化合物是有机合成中重要的手性砌块(图 1-78)。



(*R*,*R*)-**112** R¹=Ph

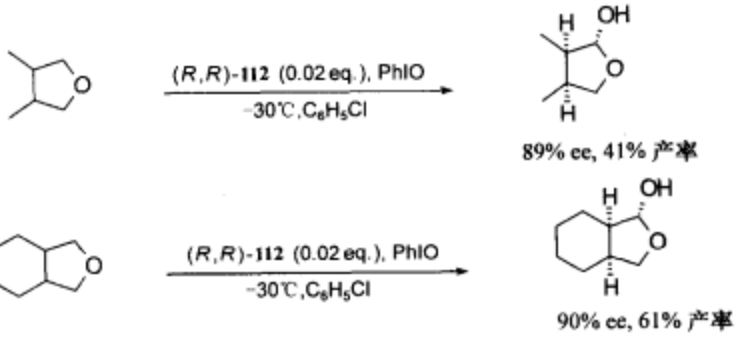


图 1-78

另一个去对称性反应例子是羰基的选择性还原反应[132](图 1-79)。开链的具对称性的 1,3-双酮化合物 **114** 通过 Co 配合物 **113** 催化的 $NaBH_4$ 还原,高对映选择性地得到一系列 2-取代-1,3-双芳基取代-3-羟基-丙酮 **115**。1,3-双酮化合物 **114** 是很容易通过 Claisen 缩合反应制得的。**115** 一类化合物是羟醛缩合产物,是一系列天然产物的组成部分,该合成方法有广泛的适用性。

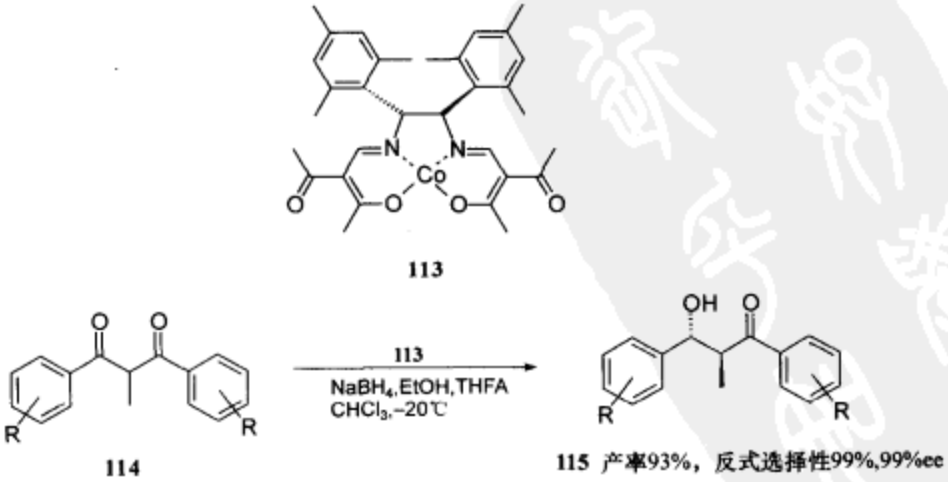


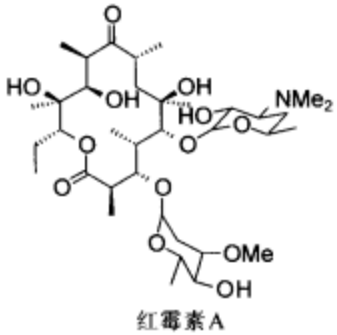
图 1-79

1.7 一些复杂天然化合物实例

本节列举一些具有代表性的复杂天然产物，它们都代表了某一特定时期全合成化学的最高成就。在这些化合物的合成过程中，不仅显示出合成化学家精湛的合成设计和构思，也显示出合成方法，尤是不对称合成方法的巨大威力。往往在这些复杂化合物合成的同时推动了合成方法的发展。

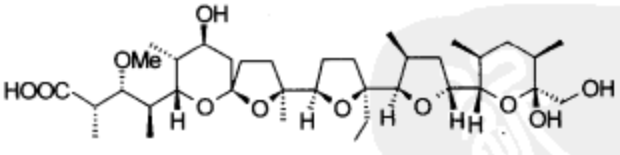
红霉素 A 和利福霉素 S 是两类抗生素的代表。由于它们含有多个手性中心，红霉素 A 和利福霉素 S 的苷基部分的构建在 20 世纪 70 年代后期和 80 年代早期一度成为对合成化学研究的挑战。有几个研究小组起来应战，他们的合成途径基于不同的合成策略。从方法学的观点对这些合成所作的评价见第 8 章。以下列举的是一些重要化合物的结构、有关情况及部分文献。

(1) 红霉素 A



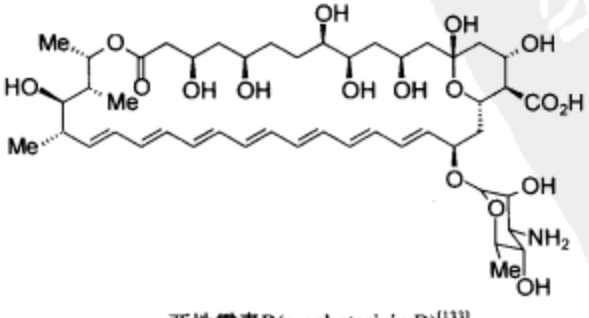
红霉素A

(2) 莫能霉素



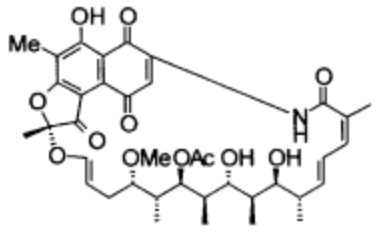
莫能霉素(monensin)，含17个手性中心，可能有2^{17}=131 072个立体异构体

(3) 两性霉素 B



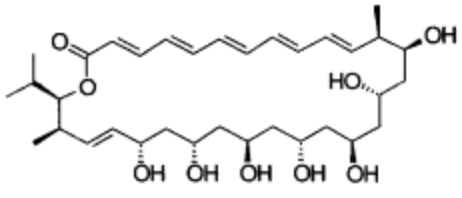
两性霉素B(amphotericin B)[133]

(4) 利福霉素 S



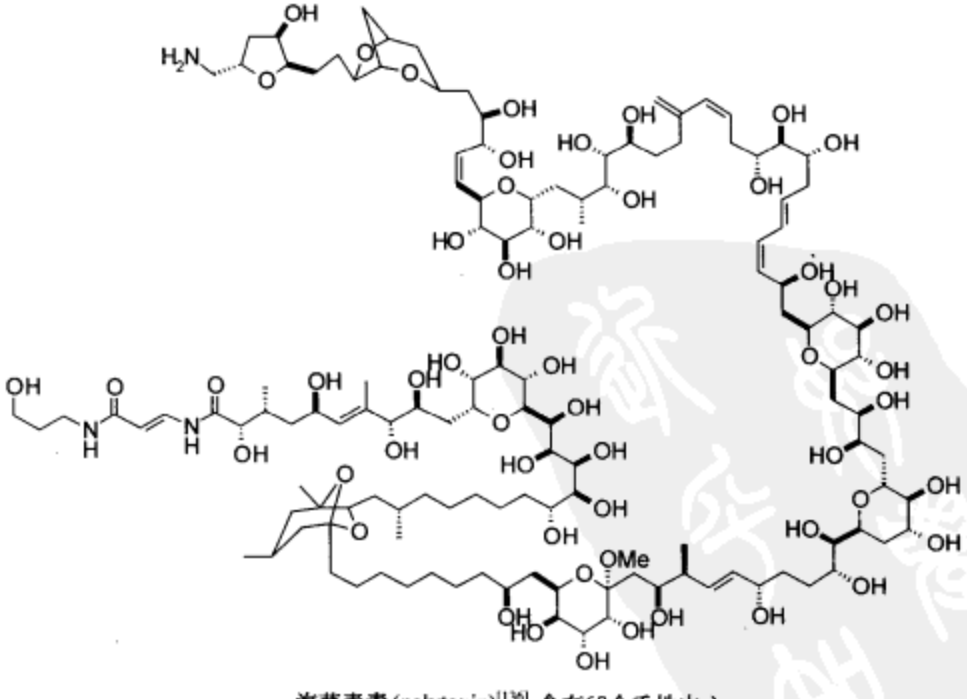
利福霉素S[134]

(5) (—)-roxaticin



(−)-roxaticin[135]

(6) 海葵毒素



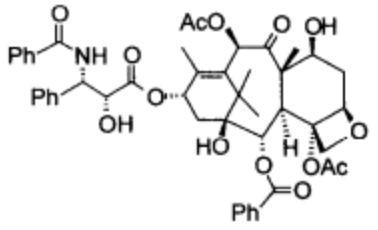
海葵毒素 (palytoxin)[136],含有68个手性中心

(7) 紫杉醇

紫杉醇(taxol™)是一个具有复杂结构的天然化合物,最早在 20 多年前从太平洋紫杉树皮的提取物中分离得到。由于其优异的抗癌活性,人们对它的兴趣与日俱增。

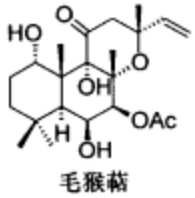
Bristol-Myers-Squibb公司将它的商标名定为“Taxol”并将它用作抗癌药后不久，就公布了1991年对乳腺癌病人的临床试验的极有希望的结果。当时，该药的唯一来源是濒危的紫杉树的树皮。幸运的是，后来发现从该树的针叶而不是树皮的提取物中可以获得紫杉醇的母核前体，为实现紫杉醇及其衍生物的半合成提供了物质基础。

与此同时，很多研究小组都开始紫杉醇和紫杉醇类似物的合成。Scripps研究所的K. C. Nicolaou和佛罗里达州立大学的Robert Holton领导的两个小组在1994年2月同时宣布完成紫杉醇的全合成。随后，Danishefskey，Wenders，Mukaiyama和Kuwajima等研究小组也各自报道了紫杉醇的全合成。关于这些工作后文还将继续讨论。现在，紫杉醇分子的母核可以从紫杉树的针叶得到，其C-13侧链则可用不对称合成大规模制备[137]。



紫杉醇，具有有效的抗白血病和抑制肿瘤活性

(8) 毛猴萜



毛猴萜

孟买的Hoechst药物研究所为了发现药物合成的先导化合物，对大量的天然产物进行了筛选。1977年，该研究所从印度药用植物*Coleus forskohli* Briq中分离到了一个命名为毛猴萜(forskolin)的新化合物。他们通过深入的光谱学、化学和X射线晶体学研究，测定了毛猴萜的结构和绝对构型。从药理学角度看，毛猴萜具有降低血压和作用于心脏疾病的特性。毛猴萜的这种独特的结构特征和生物特性引起了有机合成化学家的兴趣，并以合成这个具有挑战性的目标化合物为目的做出了极大的努力。现在这个化合物已经有若干条合成路线[138]。

(9) 顺-烯二炔类化合物

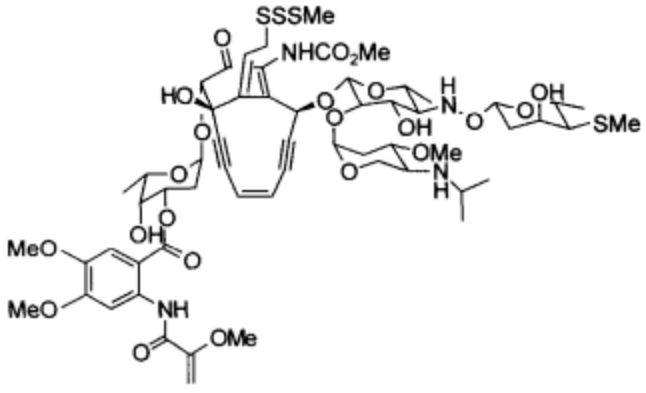
近来，具有独特的含顺-烯二炔部分体系的几个新颖的天然产物也已成为有机合成的热点之一。目前已经分离到了几个具有这种特征骨架的衍生物：neocarzinostatin[139]，esperamicin[140]，calicheamicin γ_1^I[141]和dynemicin A_1[142]。这些化合物的高抗肿瘤活性是基于精巧地引发下面的闭环反应而产生芳族双自由基，后者与DNA的核苷酸单元反应引起DNA断链(图1-80)[143]。



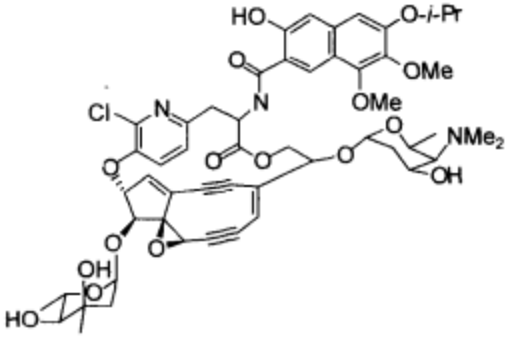
图1-80 烯-二炔抗癌抗生素的反应

下面介绍几个具顺-烯二炔的代表结构：

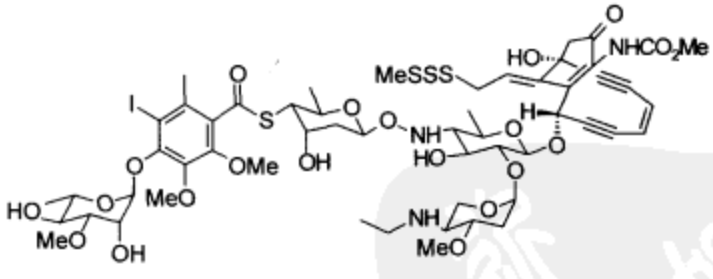
Esperamicin A_1 糖片段的全合成[144]



Kedarcidin 是一种色蛋白抗肿瘤抗生素。下面是 kedarcidin 发色团的结构[145]：

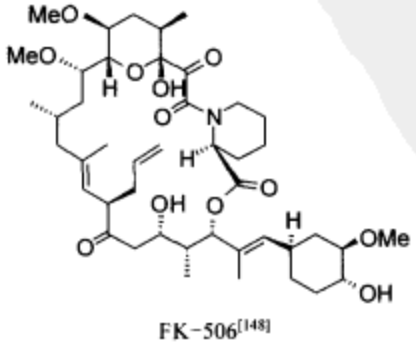


Calicheamicin γ_1^I 的全合成[146]



(10) FK-506

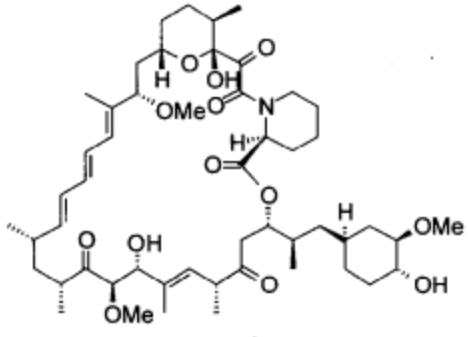
FK-506 是从 *Streptomyces trukubaensis* 分离得到的[147]。它具有独特的 21 元大环内酯结构，特别是罕见的 α，β-二酮酰胺半缩酮体系。在各种异体器官移植和自体免疫模型中，它在对迟发型超敏性反应的抑制方面表现出优于环孢菌素的免疫抑制活性。



FK-506[148]

(11) 雷帕霉素

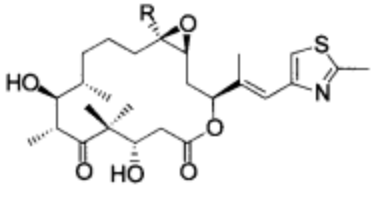
雷帕霉素(rapamycin)[149]是一种抗增殖剂。



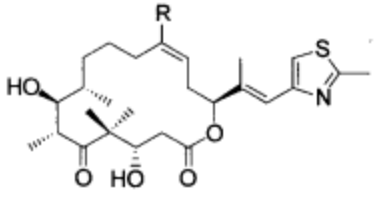
rapamycin

(12) 埃坡霉素

埃坡霉素(epothilone A～D)是一类高效抗癌药物,也是目前有机合成的研究热点之一[150]。



epothilone A R = H
epothilone B R = Me



epothilone C R = H
epothilone D R = Me

此外,其他大环、海洋生物体中分离到的多环醚类(如 ciguatoxin, gymnocin, brevetoxin A、B, hemibrevetoxin, gambierol 和 brevenal 等)和抗生素万古霉素(vancomycin)的合成也是近年来有机合成中所取得的较为突出的成绩[151]。

参 考 文 献

1 Baker R, Rao V B. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982, 69

2 a) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1997, 75(42), 38; b) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1995, 73(41), 44; c) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1994, 72(38), 38; d) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1993, 71(39), 28; e) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1992, 70(39), 46; f) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1998, 76(36), 1; g) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1996, 74(39), 75; h) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 1999, 77(41), 101; i) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 2001, 79(40), 79; j) Stinson S C. Chem. & Eng. News, 2000, 78(43), 55; k) Rouhi A M. Chem. & Eng. News, 2002, 80(23), 43; l) Rouhi A M. Chem. & Eng. News, 2003, 81(18), 45

3 Veloo R A, Koomen G J. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 2401

4 Schwartz A, Madan P B, Mohacsi E, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 851

5 Blaschke G, Kraft H P, Markgraf H. Chem. Ber., 1980, 113, 2318

6 a) Rouhi A M. Chem & Eng. News, 2004, 82(24), 47; b) Baum R, Chem. & Eng. News, 2005, 83(36), 5

7 Cahn R S, Ingold C, Prelog V. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1966, 5, 385

8 Xu Y, Zhang Y X, Sugiyama H, et al. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 6566

9 关于手性分子的点群等概念见：Eliel E L, Wilen S H, Mander L N. Stereochemistry of Organic Compounds. 1994. New York: John Wiley & Sons, Inc
10 White J D, Kang M C, Sheldon B G. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4539
11 Bachelor F W, Miana G A. Can. J. Chem., 1969, 47, 4089
12 Poindexter G S, Meyers A I. Tetrahedron Lett., 1977, 3527
13 Pirkle W H. J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 1837
14 Burlingame T G, Pirkle W H. J. Am. Chem. Soc., 1966, 88, 4294
15 a) Pirkle W H, Hoover D J. NMR Chiral Solvating Agents. In: Top. Stereochem., 1982, 13, 263; b) Weisman G R. Nuclear Magnetic Resonance Analysis Using Chiral Solvating Agents. In: Morrison J D, ed. Asymmetric Synthesis. 1983. Vol. 1, Chapt. 8. New York: Academic Press; c) Parker D. Chem. Rev. 1991, 91, 1441
16 a) Goering H L, Eikenberry J N, Koermer G S. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 5913; b) McCreary M D, Lewis D W, Wernick D L, et al. J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 1038; c) Peterson P E, Stepanian M. J. Org. Chem., 1988, 53, 1907
17 a) Iwaki S, Marumo S, Saito T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 7842; b) Mori K, Takigawa T, Matsui M. Tetrahedron Lett., 1976, 3953; c) Beames D J, Mander L N. Chem. Commun., 1969, 498; d) Stork G, Malhotra S, Thompson H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1148; e) Lin G Q, Wu B Q, Liu L Y, et al. Acta Chim. Sinica (English), 1984, 74
18 Pirkle W H, Rinaldi P L. J. Org. Chem., 1979, 44, 1025
19 a) Rodriguez I, Alvarez C, Gomez-Lara J, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, 1502; b) Alvarez C, Goasdoue N, Platzer N, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 1002
20 Alvarez C, Barkaoui L, Goasdoue N, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 1507
21 Yang D, Li X, Fan Y F, et al. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 7996
22 a) Raban M, Mislow K. Tetrahedron Lett., 1965, 4249; b) Jacobus J, Raban M, Mislow K. J. Org. Chem., 1968, 33, 1142
23 a) Jacobus J, Raban M. J. Chem. Edu., 1969, 46, 351; b) Jacobus J, Jones T B. J. Am. Chem. Soc., 1970, 92, 4583
24 Dale J A, Mosher H S. J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 3732
25 Dale J A, Mosher H S. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 512
26 Dale J A, Dull D L, Mosher H S. J. Org. Chem., 1969, 34, 2543
27 Feichter C, Faber K, Griengl H. J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1, 1991, 653
28 Goldberg Y, Alper H. J. Org. Chem., 1992, 57, 3731
29 Bennani Y L, Vanhessche K P M, Sharpless K B. Tetrahedron: Asymmetry, 1994, 5, 1473
30 You T B, Mosher H S, Okamoto K, et al. Youji Huaxue, 1990, 10, 498
31 Brunel J M, Pardigon O, Maffei M, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1243
32 Alexakis A, Mutti S, Normant J F, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 437
33 Anderson R C, Shapiro M J. J. Org. Chem., 1984, 49, 1304
34 Johnson C R, Elliott R C, Penning T D. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 5019
35 Hulst R, Zijlstra R W J, Feringa B L, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 1339
36 Buist P H, Marecak D, Holland H L, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 7
37 Żymańczyk-Duda E, Skwarczyński M, Lejczak B, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 1277
38 Alexakis A, Chauvin A S. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 1411
39 Hiemstra H, Wynberg H. Tetrahedron Lett., 1977, 18, 2183
40 Alexakis A, Mangeney P. Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 477
41 Meyers A I, White S K, Fuentes L M. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 3551
42 Rossiter B E, Swingle N M. Chem. Rev., 1992, 92, 771
43 a) Mangeney P, Alexakis A, Normant J F. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 2677; b) Cuvinot D, Mangeney P, Al-

exakis A. et al. J. Org. Chem., 1989, 54, 2420
44 Alexakis A, Frutos J C, Mangeney P. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 2431
45 Schurig V, Wistuba D. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 5633
46 Schurig V, Nowotny H. Angew. Chem., Int. Ed., 1990, 29, 939
47 Dougherty W, Liotta F, Mondimore D, et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 4389
48 König W A, Benecke I, Sievers S. J. Chromatogr., 1982, 238, 427
49 a) Gil-Av E, Feibush B, Charles-Sigler R. Tetrahedron Lett., 1966, 7, 1009; b) Gil-Av E, Feibush B, Charles-Sigler R. in Littlewood A B. ed. Gas Chromatography 1967. London: Inst. Petroleum. 1967; c) Beitler U, Feibush B. J. Chromatogr., 1976, 123, 149; d) Feibush B. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 544; e) Feibush B, Gil-Av E. J. Gas Chromatogr., 1967, 5, 257; f) Feibush B, Gil-Av E. Tetrahedron, 1970, 26, 1361; g) Gil-Av E, Feibush B. Tetrahedron Lett., 1967, 3345; h) Nakaparksin S, Birell P, Gil-Av E, et al. J. Chromatogr. Sci., 1970, 8, 177; i) Parr W, Yang C, Bayer E, et al. J. Chromatogr Sci., 1970, 8, 591; j) Weinstein S, Feibush B, Gil-Av E. J. Chromatogr., 1976, 126, 97; k) Chang S C, Charles R, Gil-Av E. J. Chromatogr., 1982, 238, 29
50 Feibush B, Richardson M F, Sievers R E, et al. J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 6717
51 a) Schurig V, Gil-Av E. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 650; b) Schurig V. Inorg. Chem., 1972, 11, 736; c) Schurig V. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1977, 16, 110; d) Golding B T, Sellars P J, Wong A K. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1977, 570; e) Schurig V, Bürkle W. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 7573; f) Weber R, Hintzer K, Schurig V. Naturwissenschaften, 1980, 67, 453; g) Weber R, Schurig V. Naturwissenschaften, 1981, 68, 330
52 Schurig V, Wistuba D. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 5633
53 Dougherty W, Liotta F, Mondimore D, et al. Tetrahedron Lett. 1990, 31, 4389
54 a) "Chiral Liquid Chromatography", Lough W J. ed. "Chiral Liquid Chromatography". Blackie/Chapman and Hall, New York, N. Y. 1989, pp 288; b) "Chiral separations: Application and Technology", Ahuja S. ed. American Chemical Society, Washington D. C., 1996, pp 365; c) "Chromatographic Chiral Separations", Vol 40, Zief N and Cranes L J. Ed. Marcel Dekker, New York, N. Y. 1988, pp 410
55 关于液相色谱手性固定相用于手性化合物对映体的分离的综述见:Pirkle W H, Pochapsky T C. Chem. Rev. 1989, 89, 347
56 Pirkle W H, House D W, Finn J M. J. Chromatogr., 1980, 192, 143
57 关于环糊精化学见:Bender M L, Komiyama M. Cyclodextrin Chemistry. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1978
58 关于早期基于环糊精的对映体分离见:Hinze W L, Armstrong D W. ed. Ordered Media in Chemical Separations ACS Symposium Series. 342, 1986
59 关于环糊精用于对映体的分离见:Braithwaite A, Smith F J. Chromatographic Methods. 5th Edition. Blackie Academic & Professional, 1996
60 Ng S C, Chen L, Zhang L F, et al. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 677
61 a) Gassmann E, Kuo J E, Zare R N. Science, 1985, 230, 813; b) Gozel P, Gassmann E, Michelsen H, et al. Anal. Chem., 1987, 59, 44
62 关于毛细管电泳用于手性化合物的分析见:a) Chankvetadze B. Capillary Electrophoresis in Chiral Analysis. John Wiley, 1997; b) 陈义. 毛细管电泳技术及其应用. 北京: 化学工业出版社, 2000, 103～118
63 关于 HPLC-CD 检测系统用于对映体含量测定见:a) Reetz M T, Kühling K M, Hinrichs H, et al. Chirality, 2000, 12, 479; b) Salvadori P, Bertucci C, Rosini C. In: Circular Dichroism. Principles and Application (Eds.: Nakanishi K, Berova N, Woody R W.), VCH, Weinheim, 541～560, 1994; c) Bertucci C, Salvadori P, Guimaraes L F L. J. Chromatogr., 1994, 666, 535; d) Salvadori P, Bertucci C, Rosini C. Chirality, 1991, 3, 376; e) Mannschreck A. Chirality, 1992, 4, 163
64 Walba D M, Eshdat L, Korblova E, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2007, 46, 1473

65 Bijvoet J M, Peerdeman A F, Van Bommel J A. Nature, 1951, 168, 271
66 Dou S, Zheng Q, Dai J, et al. Wuli Xuebao, 1982, 31, 554 (in Chinese)
67 Dou S, Yao J, Tang C. Kexue Tongbao, 1987, 32, 141 (in Chinese)
68 Zhang F. J., Lin G. Q and Huang Q. C. J. Org. Chem, 1995, 60, 6427
69 a) Harada N, Nakanishi K. Circular Dichroic Spectroscopy-Exciton Coupling in Organic Stereochemistry. University Science Books. Oxford University Press, 1983; b) Nakanishi K, Beroza N, Woody R W. Circular Dichroism: Principle and Application. New York: VCH, 1994
70 a) Moffitt W, Woodward R B, Moscowitz A, et al. J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 4013; b) Eliel E L. Stereochemistry of Carbon Compounds. New York: McGraw-Hill, 1962, 412～427
71 Li L S, Wu Y K, Hu Y J, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2271
72 Gonnella N C, Nakanishi K, Martin V S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 3775
73 Tang C C, Wu G P. Chem. J. Chin. Univ., 1983, 4, 87
74 Bestmann H J, Attygalle A B, Glasbrenner J, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1987, 26, 784
75 Lin G Q and Zhang A M. Tetrahedron Letters, 1999, 40, 341
76 Prelog V. Helv. Chim. Acta, 1953, 36, 308
77 Horeau A. Determintaion of the Configuration of Secondary Alcohols by Partial Resolution In: Kagan H B, ed. Stereochemistry: Fundamentals and Methods. Vol. 3. Stuttgart: George Thieme, 1977, p51
78 Wang Z M. Youji Huaxue, 1986, 2, 167
79 a) Cardellina II J H, Barnekow D E. J. Org. Chem., 1988, 53, 882; b) Barnekow D E, Cardellina II J H, Zektzer A S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 3511
80 Barnekow D E, Cardellina II J H. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 3629
81 Arrowsmith R J, Carter K, Dann J G, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1986, 755
82 Pecunioso A, Maffeis M, Marchioro C. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2787
83 Sullivan G R, Dale J A, Mosher H S. J. Org. Chem., 1973, 38, 2143
84 Merckx E M, Vanhoeck L, Lepoivre J A, et al. Spectros: Int. J., 1983, 2, 30
85 Doesburg H M, Petit G H, Merckx E M. Acta Crystallogr., 1982, B38, 1181
86 Oh S S, Butler W M, Koreeda M. J. Org. Chem., 1989, 54, 4499
87 Ohtani I, Kusumi T, Kashman Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 4092
88 a) Pettit G R, Singh S B, Niven M L. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 8539; b) Singh S B, Pettit G R. J. Org. Chem., 1990, 55, 2797
89 Rychnovsky S D, Hwang K. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 8927
90 Kobayashi J, Cheng J F, Ishibashi M, et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1991, 1135
91 Kobayashi J, Tsuda M, Cheng J F, et al. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 6775
92 a) Kouda K, Ooi T, Kaya K, et al. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 6347; b) Yamase H, Ooi T, Kusumi T. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 8113
93 Kaya K, Uchida K, Kusumi T. Biochim. Biophys. Acta, 1986, 875, 97
94 Latypov S K, Seco J M, Quiñoá E, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 877
95 a) Seco J M, Latypov Sh K, Quiñoá E, et al. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 2921; b) Latypov Sh K, Seco J M, Quiñoá E, et al. J. Org. Chem., 1995, 60, 504
96 Yabuuchi T, Kusumi T. J. Org. Chem., 2000, 65, 397
97 a) Seco J M, Quiñoá E, Riguera R. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2915; b) Matsugi M, Itoh K, Nojima M, et al. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 8019; c) Aoki S, Matsui K, Wei H, et al. Tetrahedron, 2002, 58, 5417; d) Macias F A, Varela R M, Simonet A M, et al. Tetrahedron Lett., 2003, 44, 941
98 Marckwald W, Ber. Dtsch. Chem. Ges., 1904, 37, 1368
99 Morrison J D, Mosher H S. Asymmetric Organic Reactions. revised ed. Washington D. C.: American Chem. Soc. Books, 1976

100 Masamune S, Choy W, Petersen J S, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1985, 24, 1
101 Sherk A E, Fraser-Reid B. J. Org. Chem., 1982, 47, 932
102 Bernardo S D, Tengi J P, Sasso G, et al. Tetrahedron Lett, 1988, 29, 4077
103 a) Crosby J. Tetrahedron, 1991, 47, 4789; b) Scott J S. in Morrison J D, ed. Asymmetric Synthesis. Orlando: Academic Press, Vol 4, 1984, 1
104 Horeau A, Kagan H B, Vigneron J P. Bull. Soc. Chim. Fr., 1968, 3795
105 Trost B M, O'Krongly D, Belletire J L. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7595
106 a) Masamune S, Ali A S, Snitman D L, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1980, 19, 557; b) Buse C T, Heathcock C H. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 8109
107 Pracejus H M. J. Prakt. Chem, 1964, 24, 195
108 a) Eder U, Sauer G., Wiechert. Angew. Chem. Int. Ed, 1971, 10, 496; b) Hajos Z G, Parrish D R. J. Org. Chem., 1974, 39, 1615
109 a) List B, Lerner R A, Barbas Ⅲ C F. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 2395; b) List B. Tetrahedron, 2002, 58, 5573
110 Ahrendt K A, Borths C J, MacMillan D W C. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 4243
111 硫脲催化的反应综述见: Connon S J. Chem. Eur. J, 2006, 12, 5418
112 有机催化不对称反应综述见: a) List B. Acc. Chem. Res., 2004, 37, 548～557; b) Seayad J, List B. Org. Biomol. Chem, 2005, 3, 719～724; c) Dalko P I, Moisan L. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 5138～5175; d) Notz W, Tanaka F, Barbas Ⅲ C F, Acc. Chem. Rev, 2004, 37, 580～591; 最近关于有机催化不对称多米诺反应见: e) Enders D, Grondal C, Hüttl M RM. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 1570
113 氢键作用催化不对称反应综述见: a) Taylor M S, Jacosben E N, Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 1520; b) Connon S J, Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 3909; c) Bolm C, Rantanen T, Schiffers I, Zani L, Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 1758
114 Berkessel and Gröger H. Asymmetric Organocatalysis From Biomimetic Concept to Application in Asymmetric Synthesis. Wiley-VCH. 赵刚译. 上海: 华东理工大学出版社, 2006
115 a) Sträter N, Lipscomb W N, Klabunde T, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, 2024; b) Wilcox D E. Chem. Rev., 1996, 96, 2435; c) Steinhagen H, Helmchen G. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, 2339
116 a) Sasai H, Tokunaga T, Watanabe S, et al. J. Org. Chem., 1995, 60, 7388; b) Sasai H, Yamada Y M A, Suzuki T, et al. Tetrahedron, 1994, 50, 12313; c) Sasai H, Kim W, Suzaki T, et al. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 6123; d) Sasai H, Suzuki T, Arai S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 4418; e) Sasai H, Suzuki T, Itoh N, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 10372; f) Sasai H, Arai T, Shibasaki M. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1571; g) Sasa H, Arai T, Satow Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 6194; h) Sasai H, Arai S, Tahara Y, et al. J. Org. Chem., 1995, 60, 6656; i) Arai T, Bougauchi M, Sasai H, et al. J. Org. Chem., 1996, 61, 2926; j) Arai T, Sasai H, Aoe K, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, 104; k) Yamada, Y. M. A.; Shibasaki, M. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5561
117 Van Koten G. Pure Appl. Chem., 1994, 66, 1455
118 Yoshikawa N, Yamada Y M A, Das J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 4168
119 Hamashima Y, Sawada D, Kanai M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 2641
120 Ikariya T, Murata K, Noyori R, Org. Biomol. Chem, 2006, 4, 393
121 关于去对称化的名词解释见: Mikami K, Narisawa S, Shimizu M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 6566
122 Hoye T R, Peck D R, Swanson T A. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 2738
123 Mislow K, Siegel J. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 3319
124 含金属和非金属催化的去对称反应综述见: a) Spivey A C, Andrews B I. Angew. Chem. Int. Ed, 2001, 40, 3131; b) Chen Y, McDaid P, Deng L. Chem. Rev., 2003, 103, 2965; c) Eames J. Eur. J. Org. Chem, 2002, 393

125 a) Chen Y G, Tian S K, Deng L. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 9542; b) 奎尼定生物碱作为有机催化剂综述见:Tian S K, Chen Y G, Hang J F, et al. Acc. Chem. Rev., 2004, 37, 621

126 a) Trost B M, Van Vranken D L, Bingel C. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 9327; b) Trost B M, Li L, Guile S D. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 8745; c) Trost B M, Pulley S R. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 10143; d) Trost B M, Shi Z. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 3037; e) Trost B M, Madsen R, Guile S D. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 1707

127 最近综述见: a) Trost B M, Crawley M L. Chem. Rev., 2003, 103, 2921; b) Graening T, Schmalz H G. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 2580

128 Trost B M, Patterson D E. J. Org. Chem., 1998, 63, 1339

129 Mizuta S, Sadamori M, Fujimoto T, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 3383

130 a) Zhao Y, Rodrigo Hoveyda A H, Snapper M L. Nature, 2006, 443, 67; 另一个最新通过多肽催化失对称例子见:b) Lewis C A, Chiu A, Kubry K M, et al. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 16454

131 a) Miyafuji A, Katsuki T. Tetrahedron, 1998, 54, 10339; 另一个最新通过多肽催化失对称例子见:b) Lewis C A, Chiu A, Kubry K M, et al. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 16454

132 Ohtsuka Y, Koyasu K, Ikeno T, et al. Org. Lett., 2001, 3, 2543

133 包括类似结构的 Mycostatin 和 Natamycin. Review on amphoterin B 见:Synthesis, 2006, 1057～1076; Helv. Chim. Acta, 2001, 613～622; Recent Synthesis see, Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 5181～5185

134 a) Rinehart K L, Shield L S. In: Herz W, Grisebach H, Kirby G W. eds. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. New York: Springer-Verlag, 1976, Vol. 33, 231; b) Wehrli W. Top. Curr. Chem., 1977, 72, 22; c) Brufani M. In: Sammes P G. ed. Top. In: Antibiotic Chem. New York: Wiley, 1977, Vol. 1, 91; d) Harada T, Kagamihara Y, Tanaka S, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 1637

135 Rychnovsky S D, Rodriguez C. J. Org. Chem., 1992, 57, 4793

136 a) Armstrong R W, Beau J M, Cheon S H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 7530; b) Cha J K, Christ W J, Finan J M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 7369

137 a) Bormans B. Chem. Eng. News, 1991, 69, Sep 2, 11; b) Guénard D, Guéritte-Voegelein F, Potier P. Acc. Chem. Res., 1993, 26, 160; c) Denis J N, Greene A E, Guénard D, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5917; d) Flam F. Science, 1994, 263, 911; e) Nicolaou K C, Dai W M, Guy R K. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1994, 33, 15; f) Wang Z M, Kolb H C, Sharpless K B. J. Org. Chem. 1994, 59, 5104; 关于紫杉醇的最近综述见: g) Kingston D G I. Chem. Commun., 2001, 867; 最近关于紫杉醇结构改造的例子见: h) Vrudhula V M, Kerr D E, Siemers N O, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2003, 13, 539; i) Ojima I, Fumero-Oderda C L, Kuduk S D, et al. Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 2867; j) Reddy S H K, Lee S, Datta A, et al. J. Org. Chem., 2001, 66, 8211

138 a) Nicolaou K C, Kubota S, Li W S. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 512; b) Colombo M I, Zinczuk J, Ruvéda E A. Tetrahedron, 1992, 48, 963

139 Napier M A, Holmquist B, Strydom D J, et al. Biochem. Biophys. Res. Comm., 1979, 89, 635

140 Konishi M, Ohkuma H, Saitoh K, et al. J. Antibiot., 1985, 38, 1605

141 Lee M D, Dunne T S, Siegel M M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 3464

142 Konishi M, Ohkuma H, Matsumoto K, et al. J. Antibiol., 1989, 42, 1449

143 关于烯-二炔的代表性综述见:Nicolau K C, Dai W M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1991, 30, 1387

144 a) Nicolaou K C, Clark D. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1992, 31, 855; b) Lam K S, Hesler G A, Gustaoson D R, et al. J. Antibiot., 1991, 44, 472

145 Leet J E, Schroeder D R, Hofstead S J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 7946

146 a) Nicolaou K C, Hummel C W, Pitsinos E N, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 10082; b) Hitchcock S A, Boyer S H, Chu-Moyer M Y, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1994, 33, 858

147 Tanaka H, Kuroda A, Marusawa H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5031

148 a) Villalobos A, Danishefsky S J. J. Org. Chem., 1990, 55, 2776; b) Jones T K, Mills S G, Reamer R A, et

al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1157; c) Jones T K, Reamer R A, Desmond R, et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 2998; d) Nakatsuka M, Ragan J A, Sammakia T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 5583; e) Smith A B Ⅲ, Chen K M, Robinson D J, et al. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 4271; f) Ireland R E, Gleason J L, Gegnas L D, et al. J. Org. Chem., 1996, 61, 6856; g) Jones A B, Villalobos A, Linde R G, et al. J. Org. Chem., 1990, 55, 2786

149 a) Romo D, Johnson D D, Plamondon L, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 5060; b) Romo D, Meyer S D, Johnson D D, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7906

150 a) Höfle G, Bedorf N, Steinmetz H, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 1567; b) Nicolaou K C, Roschangar F, Vourloumis D. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2014; c) Harrisa C R, Danishefsky S J. J. Org. Chem., 1999, 64, 8434; d) Storer R I, Takemoto T, Jackson P S, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 2521; e) Liu Z Y, Chen Z C, Yu C Z, et al. Chem Eur. J., 2002, 8, 3747; f) White J D, Carter R G, Sundermann K F, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 3190

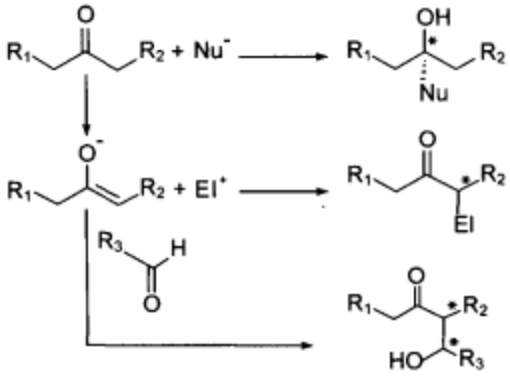
151 关于 vancomycin 的合成实例见：a) Boger D L, Miyazaki S, Kim S H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 3226, 10004; b) Evans D A, Wood M R, Trotter B W, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2700；关于 vacomycin 的生物学文献见：c) Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 730; J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 9314；其类似物有 teicoplanin，合成见：Evans, J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 12411; Boger, J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 1862; ristcetina 合成见：Boger. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 2885；关于 ciguatonxin CTX3C 的合成见：d) Hirama M, Oishi T, Uehara H, et al. Science, 2001, 294, 1904；关于 gymnocin A 的合成见：e) Tsukano C, Sasaki M. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 14294; Tsukano C., Ebine M., Sasaki M., J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 4326；关于 brevinal 文献见：f) Fuwa H, Sasaki M, Satake M and Tachibana K. Org. Lett, 2002, 4, 2981；关于 gambierol 合成见：g) Fuwa H, Kainuma N, Tachibana K, Sasaki M. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 14983；关于 brevetoxin A 文献见：h) Shimizu Y, Chou H. N., Bando H, et al. J. Am. Chem. Soc, 1986, 108, 514; brevitoxin B 见：i)Lin Y. Y, Risk M, Ray S. M, et al. J. Am. Chem. Soc, 1981, 103, 6773; hemibrevetoxin B 见：j) Prasad A. V. K, Shimizu Y. J. Am. Chem. Soc, 1986, 111, 6476

第 2 章　羰基化合物的 α-烷基化及相关反应

前面一章介绍了手性化合物的命名法则、对映体组成的测定以及绝对构型的测定等基本知识，同时还介绍了不对称合成反应的策略、方法及其发展过程。从第 2 章开始将具体介绍各种不同类型的不对称合成及不对称催化反应，使读者对这些不对称合成反应的原理及方法有一定的了解。本章将介绍基于羰基化合物 α 位的不对称 C-C 键生成反应以及相关的反应，如 α-卤代反应。这些反应在有机合成化学中占有非常重要的地位。

2.1　引　　言

酮或醛中的羰基在官能团的转化中有多种用途。羰基可以说是构建 C-C 键的首要官能团。它既可以表现出亲电试剂的功能[式(2－1)]，与亲核试剂发生加成反应。这时反应在羰基碳上发生；也可以通过它所衍生的烯醇体呈现亲核试剂的功能[式(2－2)和式(2－3)]。由于羰基化合物相邻碳上的质子具有弱酸性，在碱作用下可通过 α-氢被夺取而发生烯醇化作用。该烯醇体可视为碳负离子等同体，因此可与亲电试剂进行加成反应；除此以外，羰基也可被看作是亲烯试剂，参与“羰基-烯”反应(Alder-ene 反应)以及“杂-Diels-Alder”反应。后面这两类反应将在第 5 章讨论。本章的目的是综观涉及从羰基化合物衍生的烯醇体和卤化烃等亲电试剂之间的不对称诱导反应。对于论述亲核试剂对羰基的亲核加成反应，特别是手性催化剂存在下亲核试剂对羰基化合物(尤其是芳香醛)的立体选择性加成反应将在第 3 章讨论。不对称的羟醛缩合反应和有关的烯丙基化反应[式(2－3)]是第 4 章的论题，羰基的还原反应[式(2－1)中，Nu＝H]将在第 7 章讨论。



Nu = H，还原反应
Nu = C，加成反应　　(2－1)

α-烷基化反应
El＝亲电试剂　　(2－2)

(2－3)

羟醛缩合反应

包括酮、醛和羧酸衍生物在内的各种羰基化合物构成了一大类具有 α-酸性质子的羰基化合物。这些化合物在 DMSO 中的 pK_a 值为 25～35，也就是说这类碳上的质子酸属于弱酸。代表性的羰基化合物的 pK_a 值列于表 2－1[1]。按照羰基化合物的 pK_a 值不同，可以采用不同的方法进行烯醇化。

为了从羰基化合物产生烯醇体，所选用的碱一般应满足以下两个条件：①足够的碱

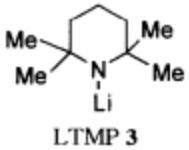
性，以确保生成烯醇体所需要的选择性去质子过程；②这个碱必须是有空间位阻的，以便阻碍该碱对羰基本身的亲核进攻。

表 2-1　代表性的羰基化合物及相关物质在 DMSO 中的 pK_a 数据

底 物	pK_a(DMSO)	底 物	pK_a(DMSO)
H_3CCOCH_3	26.5	$NCCH_3$	31.3
$PhCOCH_3$	24.6	$EtOCOCH_3$	30～31
$PhCOCH_2CH_3$	24.4	$EtOCOCH_2Ph$	22.7
$PhCOCH_2OCH_3$	22.9	$EtOCOCH_2SPh$	21.4
$PhCOCH_2Ph$	17.7	$(CH_3)_2NCOCH_3$	34～35
$PhCOCH_2SPh$	17.1	CH_3SOCH_3	35.1
HOH	27.5	NH_3	41
CH_3OH	27.9	$HN(CH_3)_2$	44
$(CH_3)_2CHOH$	29.3	$(CH_3)_3COH$	29.4

在人们引入具有空间位阻的碱以前，虽然金属氨化物如氨基钠等能作为碱对羰基化合物进行烯醇化，但由于这些简单的氨基金属化合物除具有较强的碱性外还具有一定的亲核性，不能满足上述的要求。具有空间位阻的碱 **1**～**4** 的引入是本领域的重要贡献，目前这些试剂已广泛用于羰基化合物的去质子化反应。金属二烷基氨化物能溶于醚类有机溶剂，例如，二异丙基氨基锂(LDA，**1**)在有机化学中被认为是最重要的碱之一[2]，它可以用于多种底物的去质子化反应。异丙基环己基氨基锂(LICA，**2**)具有和 LDA 相似的高动力学去质子选择性[3]。硅烷基氨化物 **4a**～**c** 在芳族烃溶剂中有很好的溶解度[4]，它们可用于各种羰基化合物的烯醇化反应。四甲基哌啶锂(LTMP，**3**)大概是现有的空间位阻最大的氨化物碱[5]。

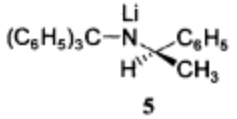
$(Me_2CH)_2NLi$
LDA **1**
$(Me_2CH)(c\text{-}C_6H_{11})NLi$
LICA **2**



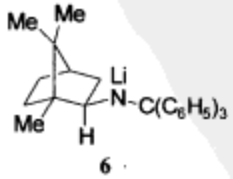
LTMP **3**

$(Me_3Si)_2N\text{-}M$
4a M = Li，LiHMDS
4b M = Na，NaHMDS
4c M = K，KHMDS
4d $(Et_3Si)_2N\text{-}Li$
4e $(Me_2PhSi)_2N\text{-}Li$

下面两个化合物 **5** 和 **6** 是具有空间位阻的手性氨基金属化合物。它们可以通过选择性的诱导，将单取代的乙酸酯类化合物及其他羰基化合物转化成反式的烯醇盐[6]。



5



6

在 1986 年以前，使用对映体纯的氨基锂类化合物对顺-二甲基环己酮进行不对称去质子化的工作报道甚少。对映体纯的氨基锂成为有用的碱和手性亲核试剂是近 30 年的事。这类化合物可以立体选择性地对潜手性羰基化合物去质子化、从而使得随后

发生的反应具有立体选择性。关于对映体纯氨基锂在不对称合成中的应用可参阅有关文献[7]。

上述通过烯醇化作用(碳负离子等同体)达到亲电试剂的 α-取代反应,原则上也被用于有机催化反应中。有机分子催化的 α-取代反应,大多经过烯醇体的有效转换,由下述五种情况实现:

1) 通过 Lewis 酸与 1,3-双羰基配位;

2) 通过可以烯醇化的醛、酮与手性仲胺生成烯胺中间体[式(2-2)中 O 换成 N];

3) 通过手性亲核试剂对烯酮反应生成离子型的烯醇类物;

4) 通过相转移催化剂与烯醇体的离子对;

5) 手性叔胺作为手性碱催化剂。

在这些方面报道得较多的是应用相转移催化剂进行 α-单取代反应、双取代的氨基酸以及 α-烷基化反应,应用 1,3-双羰基配位的氟代反应,手性烯胺中间体诱导的溴代、氯代反应。

相转移催化剂的反应概念如图 2-1。先是非手性碱将 **7** 去质子产生负碳离子 **8**,然后与手性相转移有机催化剂 **9** 在有机相中形成离子对 **10**,此时手性相转移催化剂中的手性环境诱导了下一步的亲核取代,对映选择性地得到烷基化产物 **12**。与此同时,催化剂又回到水相中,完成循环。负碳离子 **8** 对 Michael 受体的加成反应将在本章稍后叙述。其他几个反应类型的概念也将陆续介绍。

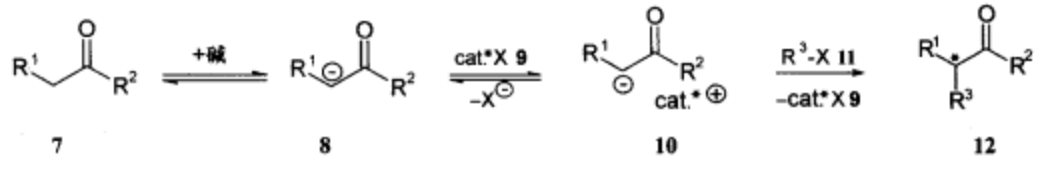


图 2-1 手性相转移催化剂诱导的羰基 α-取代反应

2.2 金属配位型手性传递

羰基的不对称烷基化反应(在此指底物控制的反应)是常用的手性传递反应之一。通过这一过程,底物、试剂或催化剂的手性可被传递至新形成的不对称碳原子上。

配位型的环内不对称诱导

金属配位型的环内不对称诱导可视为由环内手性传递和环外手性传递相结合而产生的概念,它在不对称有机反应中曾占有非常重要的地位。这种烯醇体系的高效不对称诱导反应可以通过图 2-2 所示的反应来表述。开链的烯醇体系通过金属的螯合作用成为环状体系,反应的立体选择性则通过体系中的手性中心的诱导来实现。通过选择合适的手性烯醇体系,可以使这类反应具有较好的非对映选择性。例如,在图 2-2 所示的反应中,锂(金属离子)配位的五元环[式(2-4)]或六元环[式(2-5)、式(2-6)]固定了手性诱导基团和烯醇体之间的取向[8]:

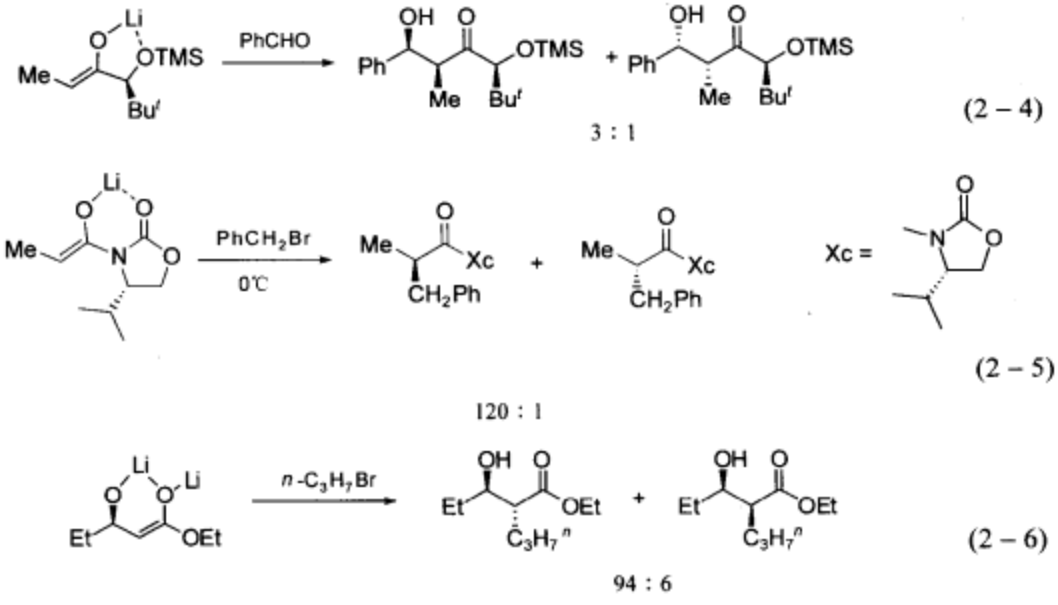


图 2－2　金属配位型的环内手性传递

开链的烯醇化合物通过金属的螯合作用变成环状，从而使得环内手性诱导的立体选择性的烷基化反应得以实现。这种螯合的手性诱导是本节讨论的重点，这种手性诱导方法是迄今为止涉及到羰基化合物的不对称合成反应中有效的方法之一。

正是由于这些原因，螯合型的手性烯醇体系受到了更多的关注。在这种体系中，金属离子的配位作用固定了原有的手性基团和烯醇部分之间的立体化学关系，从而使烯醇的几何结构在确定进攻试剂的 π-面选择性中起到了决定性的作用。下面将着重讨论不同类别的螯合型烯醇化合物的反应。

1. β-羟基酸类底物

β-羟基酯的烷基化反应是金属配位促进环内手性传递的例子，在这类手性传递过程中，金属配位成环对反应的立体选择性起到了关键的作用[9]。在这类反应体系中有两点应该加以考虑。

首先，在烯醇化过程中底物 β-羟基酯所形成的烯醇化合物可以具有 *E*-式或 *Z*-式，在大多数情况下是这两种形式共同存在。其次，对任何一种烯醇体系而言，配位作用在确定烯醇对映面的选择中都起到决定性的作用。如图 2－3 所示，锂的配位作用在不对称烷基化反应中起到了决定性作用，亲电试剂从 *Z*-或 *E*-烯醇体的 *Re*-面进攻，结果都得到同一种主产物。

烯醇化过程的产物取决于羰基底物的结构：当羰基化合物底物中存在 β-羟基时，由于金属的络合作用，*Z*-烯醇体是主要产物[8c]；当底物中不存在 β-羟基时，*E*-烯醇体是主要产物[10]。由于在烯醇化过程中 β-羟基羰基底物存在 β-消除的倾向，这类化合物在进行反应时产率通常比较低。在 β-羟基羰基化合物烯醇化过程中如果没有 Li^+ 配位，*E*-烯醇体也是主要产物。如果小心操作，β-羟基酯的烷基化反应也可以得到比较满意的结果[9a, f]。

反应的具体实例见图 2－4。

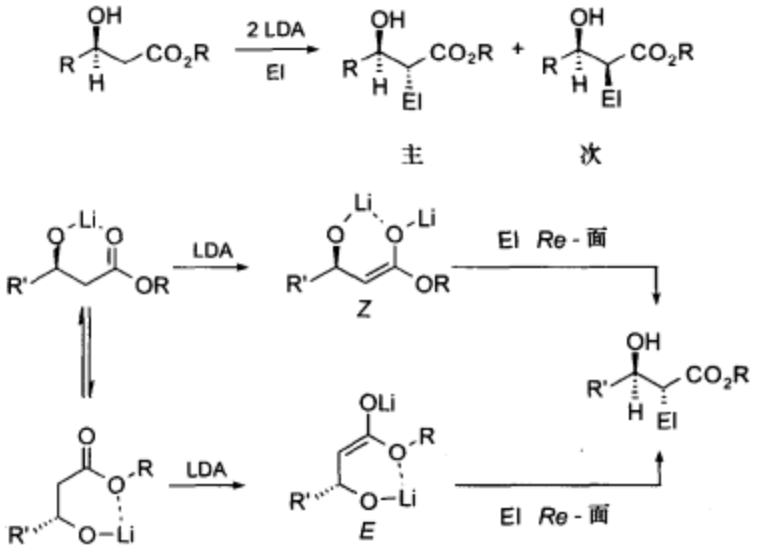
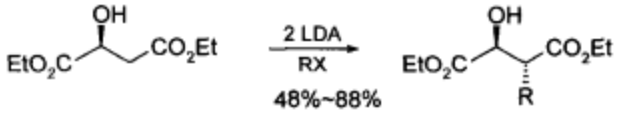


图 2－3



RX	*anti* / *syn*
MeI	＞ 91 ∶ 9
CH_2—$CHCH_2Br$	＞ 95 ∶ 5
$PhCH_2Br$	＞ 91 ∶ 9



图 2－4　β-羟基烯醇的非对映选择性烷基化

2. 脯氨醇类底物

从现在开始的若干小节将讨论含氮手性辅剂参与的配位型手性诱导反应。酮或酸类化合物与手性辅剂相结合可以得到手性的亚胺、酰亚胺、酰胺和磺内酰胺等不同的含氮化合物。这些手性的底物发生不对称烷基化取代反应得到相应的烷基化产物，而手性辅基则可在烷基化反应后通过水解或还原反应去除。通过这些反应可以得到各种不同的 α-取代的酮、羧酸及相关的羰基化合物。虽然这些反应已属经典，但个别辅基的应用仍有新的报道。

Evans 等人报道了一种脯氨醇类化合物为手性辅剂的手性诱导反应[11]。通过锂烯

醇盐中金属的络合作用使得反应过渡态具有刚性结构，使得羧酸的 α-烷基化反应具有较高的非对映选择性。采用这种方法可以得到一系列 α-取代的羧酸类化合物。

对于烯醇体系 **13**(R^1 = Me, R^2 = H)，烷基化反应优先从 *Si*-面发生，而对于 **14**(R^1 = Me, R^2 = Et)则烷基化反应优先从 *Re*-面发生。这样，使用相同构型的手性辅剂，通过在手性辅剂上引入不同的基团 R^2，**13** 或 **14**，可以得到不同的烷基化产物。去除手性辅基后，分别得到 *R*-或 *S*-的羧酸衍生物(图 2-5)。表 2-2 列出了化合物 **13** 的立体选择性烷基化的结果。反应产物水解后，得到 α-烷基化的羧酸。

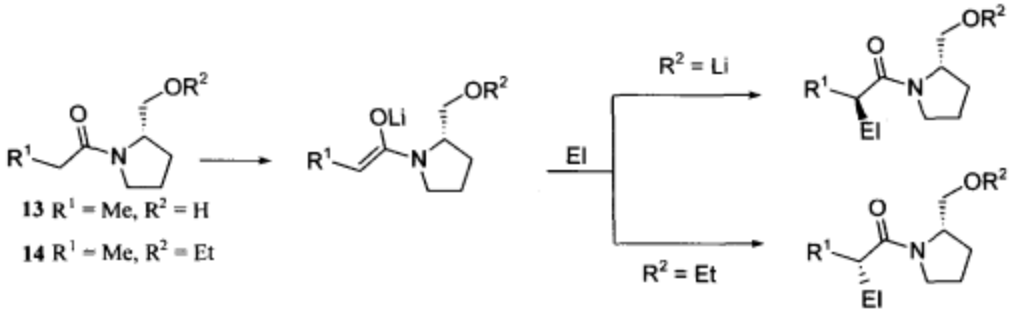
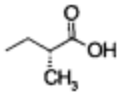
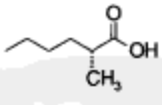
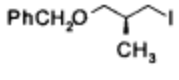
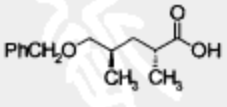
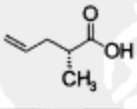
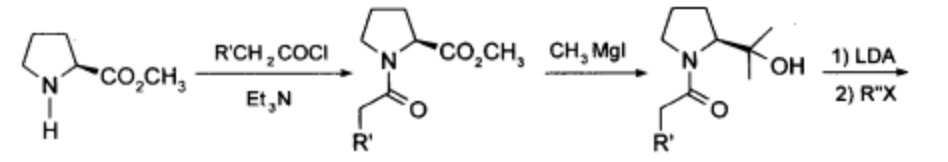


图 2-5

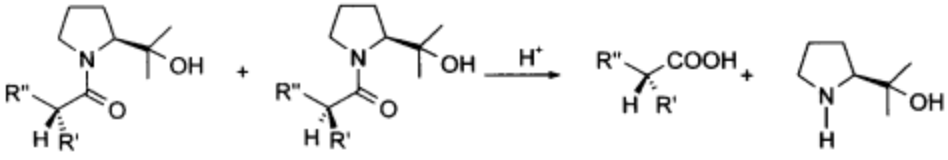
表 2-2　化合物 13 的立体选择性烷基化反应[11]

亲电试剂	烷基化异构体比例	水解产物	产率/%
CH_3CH_2I	92 : 8		84
n-C_4H_9I	94 : 6		78
	97 : 3		91
	96 : 6		87

在这类反应中，脯氨醇起手性辅剂的作用。脯氨醇的局限性是它较大的水溶性，使得手性辅剂不易从反应混合物中回收。为了克服这一缺点，Lin 等在脯氨醇中引入两个甲基，将原来的伯羟基变成叔羟基对 Evans 试剂进行了改进。所得到的叔醇 **15** 的水溶性降低，反应结束后较容易回收[12]。通过改变在酰基和烷基中的 R′和 R″的先后反应顺序，同样可获得羧酸的两个对映体(图 2-6 中的表)。



15



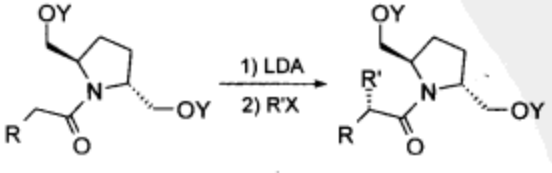
主产物　　16　　17

R'	R"	产率/%	ee/%	16 的构型
CH_3	C_2H_5	86	84	*R*
CH_3	n-C_4H_9	77	87	*R*
n-C_4H_9	CH_3	96	75	*S*
CH_3	n-C_8H_{17}	75	90	*R*
n-C_8H_{17}	CH_3	82	78	*S*
CH_3	$C_6H_5CH_2$	87	87	*R*
$C_6H_5CH_2$	CH_3	72	> 99	*S*

图 2-6

在不对称合成方法学的研究中，人们已经认识到具有 C_2-对称性的手性辅剂在不对称反应中具有高立体选择性等优点。以脯氨醇结构为基础的吡咯烷衍生物即是成功的实例之一[13]。这类手性辅剂由 Katsuki 制备，其羧酰胺的烯醇化合物在不对称烷基化反应中取得了较好的结果，化学产率和对映选择性均很高[14]。事实上，自然界是多样性的。除 C_2 对称外，还有许多物质例如酶存在 C_3 对称性。受该现象的启发在不对称合成的配体设计及分子识别中，C_3 对称性的概念也被采纳[15]。本书的第 1 章已有介绍。

外消旋的反式-*N*-苄基-2,5-二(乙氧基羰基)吡咯烷可通过其二羧酸进行拆分，随后的反应得到相应的(2*R*,5*R*)-**18** 或(2*S*,5*S*)-**18**。Evans 证明，相应的羧酰胺所形成的烯醇具有 *Z*-构型[11a]。烷基化的羧酸的构型表明，烷基卤化物定向进攻所形成的烯醇的两个潜手性面中的一个。在下面的例子中，烷基卤化物进攻 *Z*-烯醇的 *Si*-面。从表 2-3 可以看到，使用手性辅剂(2*R*,5*R*)-**18** 或其对映体(2*S*,5*S*)-**18** 进行反应，可以得到相应的(*R*)-羧酸或(*S*)-羧酸，这些产物均具有很高的对映体纯度。



18　　Y = CH_3 或 CH_2OCH_3

表 2-3 (2*R*,5*R*)-18 为手性辅剂的不对称烷基化反应(THF, −78℃)

18 中的 R (Y = CH_3)	$R'X$	产率/%	de/%	构型
CH_3	C_2H_5I	87	>95	*R*
CH_3*	C_2H_5I	78	>95	*S*
C_2H_5	CH_3I	91	>95	*S*
CH_3	C_4H_9I	81	>95	(*R*)
C_4H_9	CH_3I	81	>95	(*S*)
CH_3	$PhCH_2Br$	80	>95	*R*
$PhCH_2$	CH_3I	76	>95	*S*
$C_{16}H_{33}$	CH_3I	61	>95	(*S*)
CH_3	CH_2—$CHCH_2Br$	81	>95	(*R*)
CH_3	$PhCH_2OCH_2Cl$	74	>95	(*R*)
CH_3	$R''OCH_2CH_2CH_2Br$	78	>95	(*R*)

* 使用 18 的(2*S*, 5*S*)-对映体;R'' = *t*-$BuMe_2Si$;括号中为暂定的构型。

手性辅剂反-(2*R*, 5*R*)-二(苄氧基甲基)吡咯烷可从甘露糖醇制备(图 2-7)[16]:

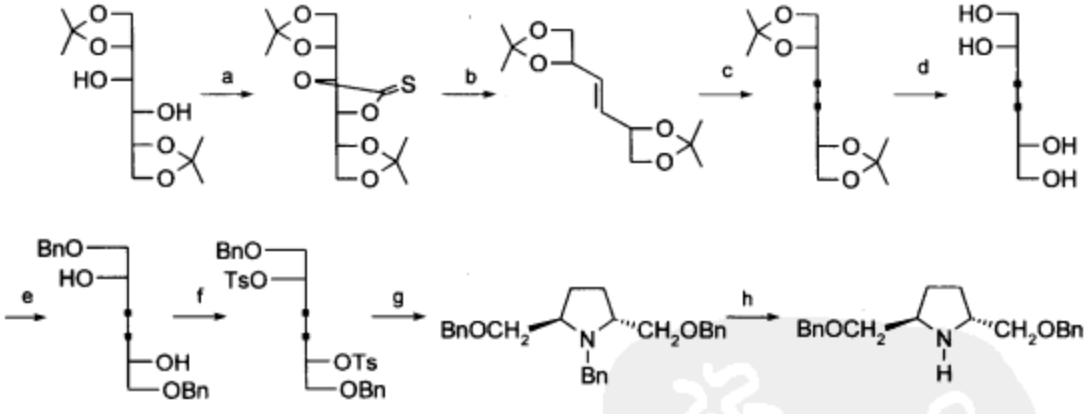


图 2-7 吡咯烷手性辅剂的制备

a. TCDI (1,1-thionocarbonyldiimidazole), THF; b. $P(OEt)_3$, DEAD; c. H_2, Rh/Al_2O_3, EtOH; d. TsOH,甲醇水溶液; e. Bu_2SnO,甲苯,回流;BnBr, $Bu_4N^+Br^-$; f. TsCl, Py, 0℃; g. $BnNH_2$, △; h. H_2, $Pd(OH)_2/C$, EtOH

3. 酰亚胺体系

酰亚胺化合物 **19** 和 **20** 在进行不对称 α-烷基化或羟醛缩合反应时均获得了非常好的结果,其中的手性噁唑啉酮部分是有效的手性辅基,已广泛应用于多种手性化合物的不对称合成。这类化合物最早由 Evans 报道,故又称为 Evans 试剂。图 2-8 给出了酰亚胺化合物 **19** 和 **20** 进行 α-烷基化反应产物的立体化学。

化合物 **19** 和 **20** 所衍生的烯醇锂在发生不对称烷基化反应时,带取代基的 C-4 位的立体化学决定了反应的立体选择性。因此,通过选择不同的手性辅剂 **19** 或 **20**,可以得到不同构型的 α-烷基化产物。表 2-4 列出了在不同亲电试剂存在下 **19** 及 **20** 的烯醇锂发

生 α-烷基化反应的结果[17]。

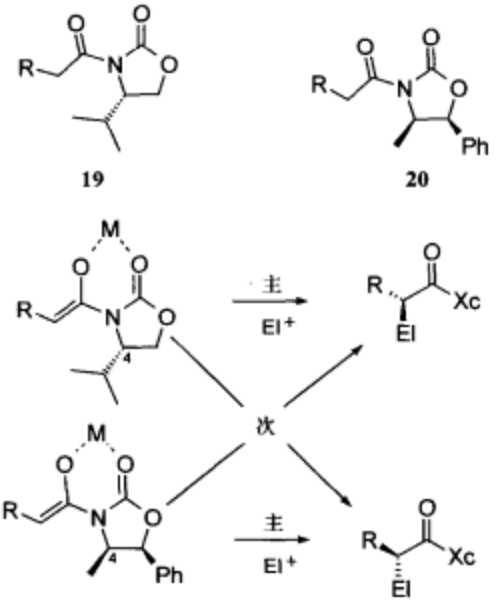


图 2-8

表 2-4　从酰亚胺衍生的烯醇锂的非对映选择性烷基化反应

酰亚胺	El^+	烷基化异构体比例	产率/%
19(R=CH_3)	$PhCH_2Br$	99∶1	92
20(R=CH_3)	$PhCH_2Br$	2∶98	78
19(R=C_2H_5)	CH_3I	90∶10	79
20(R=C_2H_5)	CH_3I	13∶87	82
19(R=CH_3)	C_2H_5I	96∶4	53
20(R=CH_3)	C_2H_5I	12∶88	75
19(R=CH_3)	CH_2—$CHCH_2Br$	98∶2	75
20(R=CH_3)	CH_2—$CHCH_2Br$	2∶98	62

从 Evans 酰亚胺出发可以制备各种烷基酸或相应化合物，产物的收率在 80%～90%(图 2-9)[18]，在小心处理的情况下，反应过程中产物的消旋化可以避免。

Evans 手性辅剂的主要缺点是其价格较高。在制备过程中首先要将(*S*)-缬氨酸(**21**)还原为 (*S*)-缬氨醇。由于缬氨醇的水溶性，反应结束后产物从反应混合物中的分离比较困难，用通常的有机溶剂萃取并不能有效地对产物进行分离，往往需要高真空蒸馏。这从制备的角度，尤其是工业生产的角度看非常不实用。Wuts 等人发展了一种 Evans 手性辅剂 **22** 的有效合成方法，他们首先将(*S*)-缬氨酸的氨基保护，降低了还原产物缬氨醇类化合物的水溶性，最后手性辅剂(4*S*)-4-异丙基-2-噁唑啉酮的收率为 82%(图 2-10)[19]：

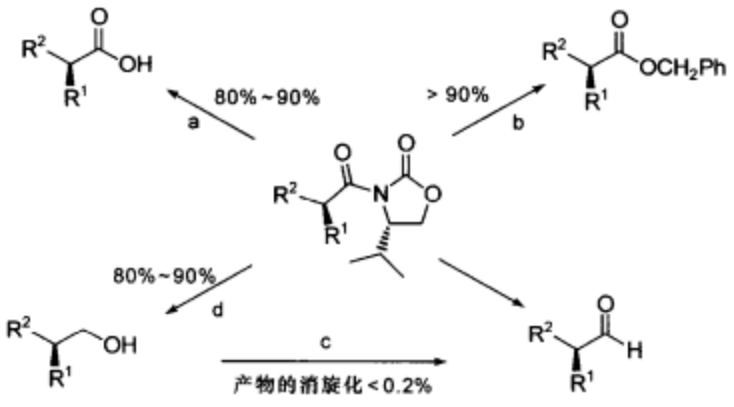
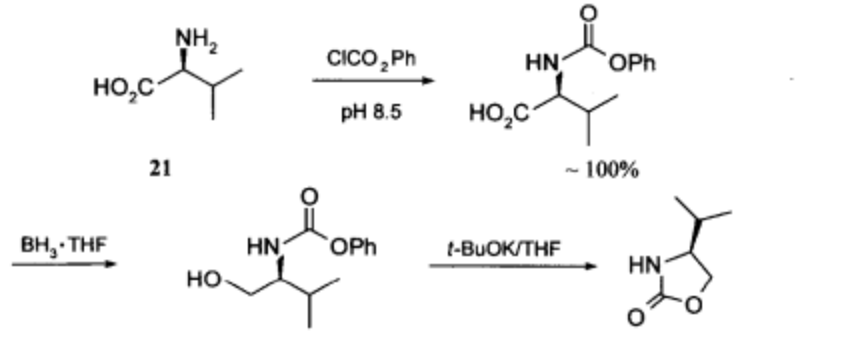


图 2-9

a. OH^-, H_2O, MeOH; b. $PhCH_2OLi$, THF;
c. $Py \cdot SO_3$, DMSO; d. $LiAlH_4$ 或 $LiBH_4$



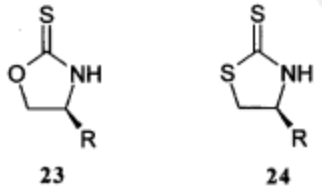
21

22

(4*S*)-4-异丙基-2-噁唑啉酮, 82%

图 2-10

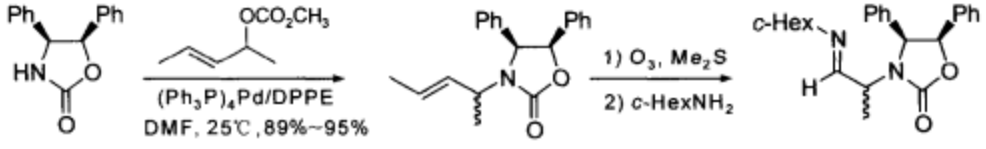
针对手性噁唑酮辅剂在手性诱导反应完成后的切除上的困难,后续又发展了相对较易切除的含硫噁唑酮类辅基 **23** 和 **24**。在硫代噁唑酮 **23** 情况可用 EtSH-DBU 切除[20],而硫代噻唑酮 **24** 则用 DMAP 切除[21]。这类辅剂的保护及切除在第 4 章以及噁唑酮类的 aldol 反应中也是适用的。



23 **24**

α,α-二取代的氨基醛类化合物是非常重要的有机合成中间体[22],这类化合物也可通过 Evans 手性辅剂制备。这类化合物早期通过相应的 α-氨基酸来制备,氨基酸本身的来源限制了这类化合物的可用性。Hegedus 等人从手性噁唑啉酮出发制备了一系列 α-氨

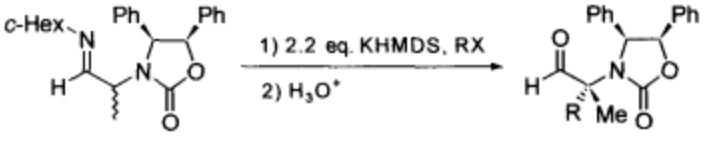
基醛类化合物[23]，产物的非对映体的比例一般都在 90%以上。如图 2－11 所示，手性的二苯基噁唑啉酮 **25** 在钯催化剂存在下，发生烯丙基取代反应得到含有烯丙基的噁唑啉酮化合物 **26**，该化合物经臭氧化断裂双键获得醛，再与环己胺作用得到制备手性氨基醛的起始物 **27**。从化合物 **27** 制备 α-氨基醛的结果见表 2－5。



25 **26** **27**

图 2－11

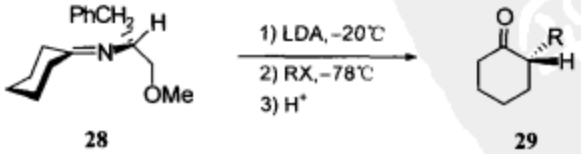
表 2－5 α-氨基醛的制备



RX	de	收率/%
$PhCH_2Br$	94∶6	62
3,4-*di*-$MeOPhCH_2Br$	90∶10	47
$CH_2{=}CHCH_2Br$	92.5∶7.5	62
$(CH_3)_2CHCH_2I$	93.5∶6.5	62
$(CH_3)_2CHI$	97.5∶2.5	48
n-BuI	92∶8	75

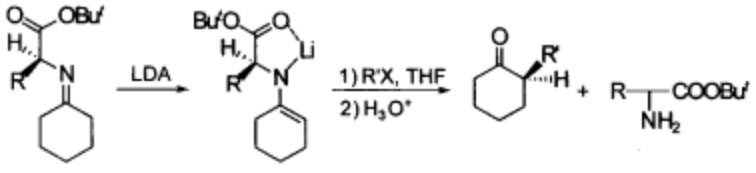
4. 手性烯胺体系

环己酮与手性的胺类化合物反应得到相应的手性亚胺，在碱性条件下这些手性亚胺可以转化为相应的金属烯胺(如化合物 **28**)。这些金属烯胺进一步发生 α-烷基化反应，产物往往具有很高的 ee 值(图 2－12)[24]。



28 **29**

RX	ee/%
Me_2SO_4	82 (*R*)
n-C_3H_7I	> 95 (*R*)
$CH_2{=}CHCH_2Br$	> 90 (*R*)



30 31

R	R′X	ee/%
i-C_3H_7	Me_2SO_4	84 (*S*)
t-C_4H_9	Me_2SO_4	98 (*S*)
t-C_4H_9	MeI	97 (*S*)
t-C_4H_9	*n*-C_3H_7I	97 (*S*)

图 2-12

反应的高立体选择性可以通过反应的过渡态来解释。以 **28** 的烷基化反应为例，反应过程中存在着两个可能的过渡态 **28a** 和 **28b**，如图 2-13 所示，由于顺式的环己烯基和苄基的空间位阻的不同，过渡态 **28a** 与 **28b** 相比要稳定得多，因此通过由该过渡态生成的 α-烷基化产物(*R*)-**29** 为主要产物。

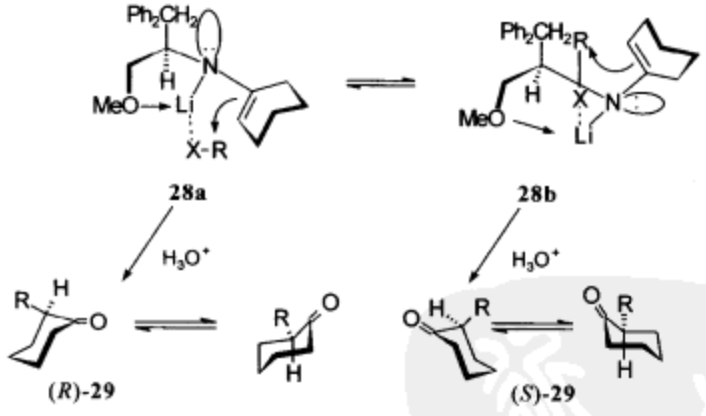


图 2-13

5. 手性腙体系

Corey 和 Enders 在 1976 年报道了以金属化的二甲基腙为高反应活性中间体的 C-C 键生成反应[25]。这类手性辅剂在各类区域选择性的和非对映选择性的 C-C 键形成反应中都能给出很好的结果。图 2-14 给出了这类金属化的二甲基腙用于羰基化合物的 α-亲电取代反应的一般过程。羰基化合物与手性的肼作用得到手性的腙，再经金属化生成相应的烯醇类活性中间体，被卤代烃类亲电试剂捕获后即可得到相应的 α-烷基化产物。如图 2-14 所示，在步骤 a 中用非手性酮与对映体纯的肼作用得到手性的腙，该手性腙经金属化后与亲电试剂作用，即可对映选择性地生成 α-烷基化产物。

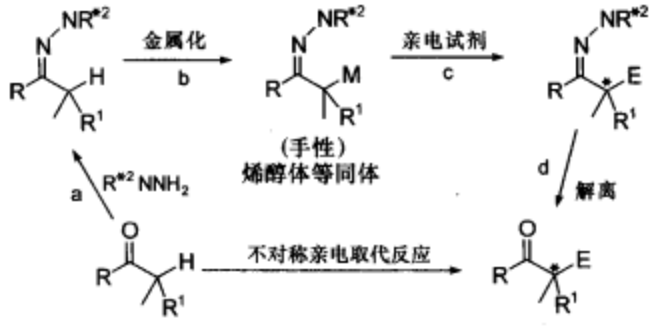


图 2-14　采用金属化的(手性)腙对醛、酮的羰基进行亲电取代

手性腙的烷基化反应具有一些优点。首先是形成腙的收率高,即使是空间位阻大的酮,也能定量地形成腙;腙类化合物很稳定,同时金属化的衍生物具有非常高的反应活性;不仅是羰基的 α-取代反应,在随后的章节中会介绍到手性腙可进行烯丙基化或高烯基化反应。随后的亲电取代反应产率较高且手性辅基的去除可采用多种温和方法来实现[26],例如可以在中性条件下(pH 7)通过铜酸盐氧化去除相应的肼。

Enders 采用 SAMP 及其对映体 RAMP 为手性辅剂制备了一系列 α-取代的羰基化合物,使这种"手性腙试剂"成为制备 α-取代羰基化合物的重要方法之一。SAMP/RAMP 的应用见图 2-15,这类手性辅剂则可分别由(*S*)-脯氨酸[27]和(*R*)-谷氨酸[28]大量地制备。

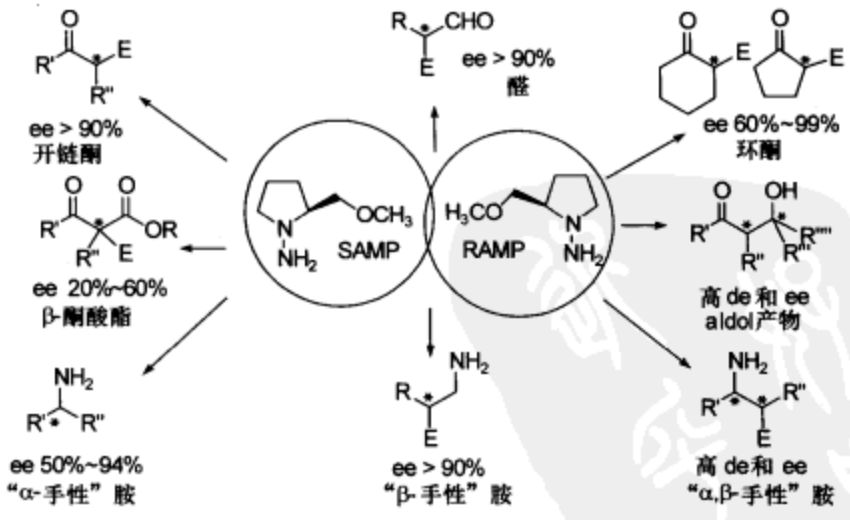


图 2-15　SAMP/RAMP 腙法的应用范围

"手性腙"法的应用实例之一是光学活性信息素 **33** 的制备(图 2-16)[29]。手性辅剂 SAMP 和 3-戊酮(**32**)作用得到相应的手性腙,再进一步进行金属化及 α-烷基化反应得到反应的粗产物 **34**。对 **34** 的混合物的分析表明,在四个可能的立体异构体中,(*Z*,*S*,*S*)-**34** 异构体为主要产物,同时存在的组分还有次要产物(*E*,*S*,*S*)-异构体[它是(*Z*,*S*,*S*)-**34** 的几何异构体],去除手性辅基后得到最终产物 **33**,产物的 ee 值超过 97%。

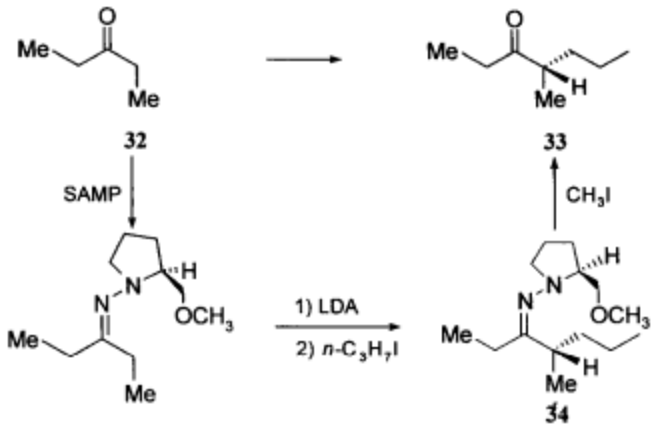
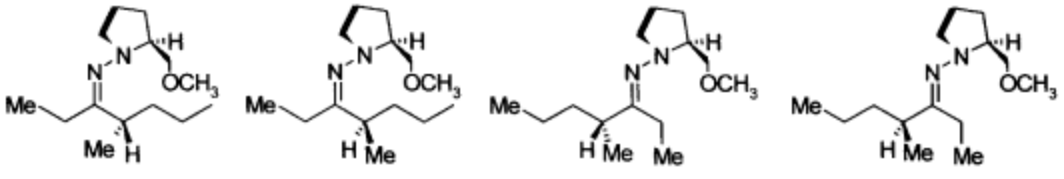


图 2-16　光学活性信息素 **33** 的制备



(*Z*,*S*,*S*)-**34**　　(*Z*,*S*,*R*)-**34**　　(*E*,*S*,*R*)-**34**　　(*E*,*S*,*S*)-**34**

从手性辅剂 SAMP 和 RAMP 出发可以制备多种不同结构的 α-取代羰基化合物。这类手性辅剂的不足之处是它们对酸敏感，使得其回收及重复使用受到了限制。最近的研究发现，SAMP 腙的裂解可在饱和草酸水溶液中顺利进行，采用这种方法可以有效地对手性辅剂进行回收。在草酸处理的过程中，没有发现手性酮的外消旋化作用。这为那些对氧化裂解条件敏感的化合物提供了一种补救的方法[30a]。

“手性腙”法的另一个应用实例是 α-羟基羰基化合物 **36**(R^4 = H)的制备。起始物醛/酮 **35** 与手性辅剂 SAMP 作用转化为相应的腙 **37**，接着用叔丁基锂或 LDA 对所得到的手性腙去质子化，再用 2-苯磺酰基-3-苯基氧杂氮杂环丙烷(**38**)对所得到的金属腙进行氧化，得到的中间产物 **39** 经氧化裂解给出的预期产物的 ee 值为 89%～96%，手性辅剂则可以回收并重复使用(图 2-17)[30b]。

通过用二硫化物对金属化的 SAMP/RAMP 腙(Enders 试剂)进行硫代，可对映选择性地合成 α-磺酰化的酮和醛[30b]。关于这方面的工作可参阅相关的综述和研究论文[31]。

除 SAMP/RAMP 外，其他的脯氨酸衍生物也可作为手性辅剂诱导羰基化合物的 α-烷基化反应。此外，这类化合物还可以作为手性辅剂诱导亲核加成反应。例如，Denmark 报道了有机铈试剂对腙的立体选择性加成反应，采用改良的脯氨酸辅助试剂 SAMEMP (**40**)进行反应，有机铈试剂对腙进行亲核加成反应得到的最初加成物用氯甲酸甲酯或氯甲酸苄酯捕获，生成稳定的 *N*-氨基氨基甲酸甲酯 **41**(图 2-18)[32]。关于亲核试剂对羰基化合物的立体选择性亲核加成反应将在后文讨论。

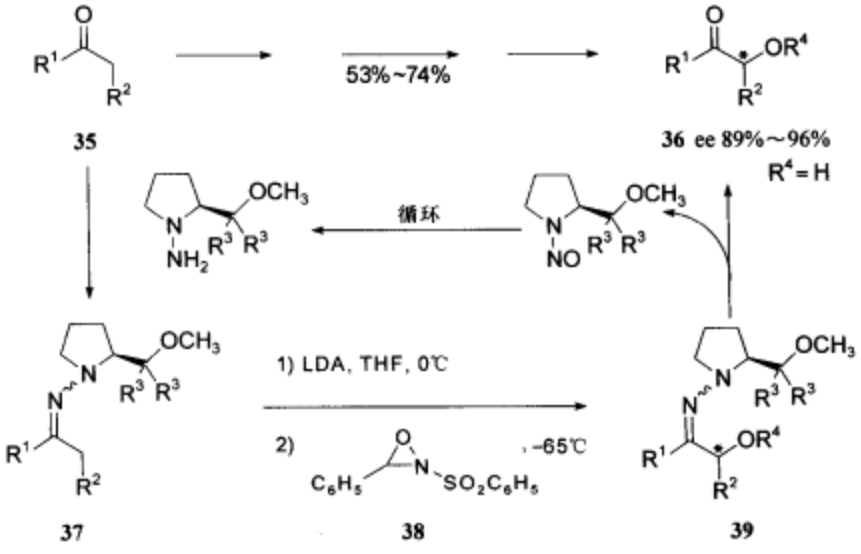
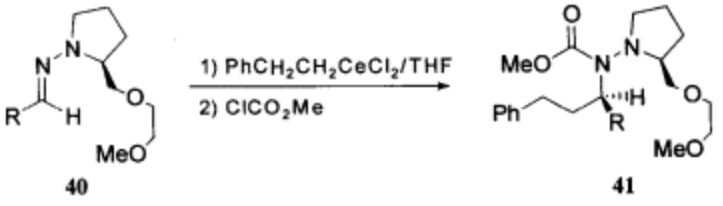


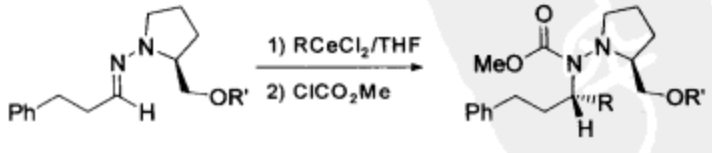
图 2-17



(*S*)-1-氨基-2-(2-甲氧基乙氧基甲基)吡咯烷
(*S*)-1-amino-2-(2-methoxyethoxymethyl)pyrrolidine(SAMEMP)

图 2-18

Denmark 等人从不同的手性辅剂和不同的醛出发制备了一系列的手性腙，并考察了有机铈试剂对相应的手性腙的立体选择性亲核加成反应。结果表明，在所考察的反应中，反应的非对映选择性取决于手性辅剂中所含侧链的性质。不同手性辅剂得到的手性腙的反应结果见图 2-19[32]。



R	ds (R′ = CH_2OCH_3)	ds (R′ = CH_3)
Bu	97∶3	93∶7
Me	97∶3	98∶2
t-Bu	>99∶1	96∶4
Ph	95∶5	96∶4

图 2-19

Enders 等人用三氟乙醛的乙醇半缩醛与 SAMP 或 RAMP 作用得到相应的手性腙，烷基锂试剂对手性腙进行亲核加成反应得到的中间产物用苯甲酰氯捕获，再用二碘化钐处理，得到 α-三氟甲基手性胺化合物，产物的 ee 值大于 97%（图 2-20）[33]。

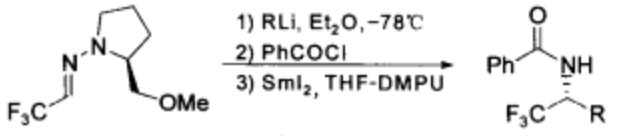


图 2-20

6. 手性噁唑啉体系

2-噁唑啉类化合物很容易从 2-氨基乙醇衍生物和羧酸制备[34]，因此这类化合物是较早合成的杂环化合物之一[35]。这类化合物易得[36]，在很宽的反应温度范围内对各种试剂都具有很好的稳定性，因此噁唑啉体系在羧酸合成中经常被用作潜在的羧基前体。噁唑啉化合物的 2-位可以用金属有机试剂（如以丁基锂在 THF 和 −78 ℃的条件下处理）金属化，所形成的锂衍生物可与各种亲电试剂（烷基卤、羰基化合物、环氧化合物）作用得到烷基化产物。噁唑啉参与的不对称合成反应最早见于 1974 年[37]，此后，人们对这类手性辅剂进行了深入研究和发展。

手性噁唑啉化合物 **42** 用丁基锂或 LDA 金属化产生氮杂烯醇体 **43**，它以 *Z* 和 *E* 的混合物形式存在。氮杂烯醇体 **43** 与亲电试剂如卤代烃作用，烷基化产物经水解去除手性辅基得到光学活性的 α,α-二取代羧酸(*S*)-**44**，产物的 ee 值为 72%～80%（图 2-21 和表 2-6）[38]。

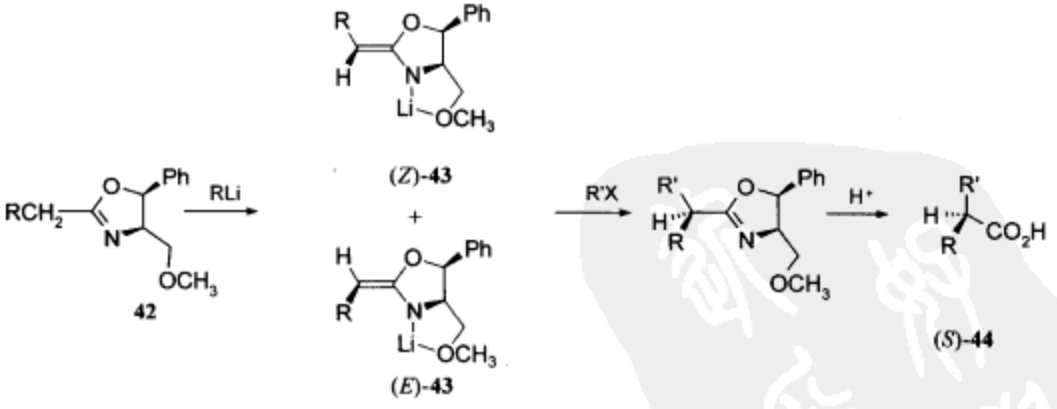


图 2-21　手性噁唑啉的烷基化反应生成手性羧酸 **44**

表 2-6　手性噁唑啉 42 经烷基化生成羧酸 44

R	R′X	ee/%	构 型	总收率/%
Me	EtI	78	*S*	84
Et	Me_2SO_4	79	*R*	83
Me	*n*-PrI	72	*S*	79
n-Pr	Me_2SO_4	72	*R*	74
Me	$PhCH_2Cl$	74	*S*	62
$PhCH_2$	Me_2SO_4	78	*R*	75

从手性噁唑啉出发，通过 α-位的取代反应或官能化作用可以制备各种不同结构的手性化合物如手性 α-烷基酸[39]、α-羟基(甲氧基)羧酸[40]、β-羟基(甲氧基)羧酸[41]、α-取代-γ-丁内酯[42]和 2-取代 1,4-丁二醇等[42]。这类反应往往具有非常好的立体选择性。噁唑啉方法学为有机合成化学提供了一种有用的工具(图 2-22)。

噁唑啉类手性辅剂也用于天然产物的全合成[43]。例如，在欧洲松锯蜂性信息素(**47**)的合成过程中，关键的中间体手性的 α-甲基羧酸 **46** 可从手性的乙基噁唑啉 **45** 制备。将 **45** 进行 α-金属化及正辛基碘亲电取代反应给出的 α-烷基化产物，去除手性辅基后得到目标产物 2-甲基癸酸(**46**)，产物的 ee 值为 72%(图 2-23)。

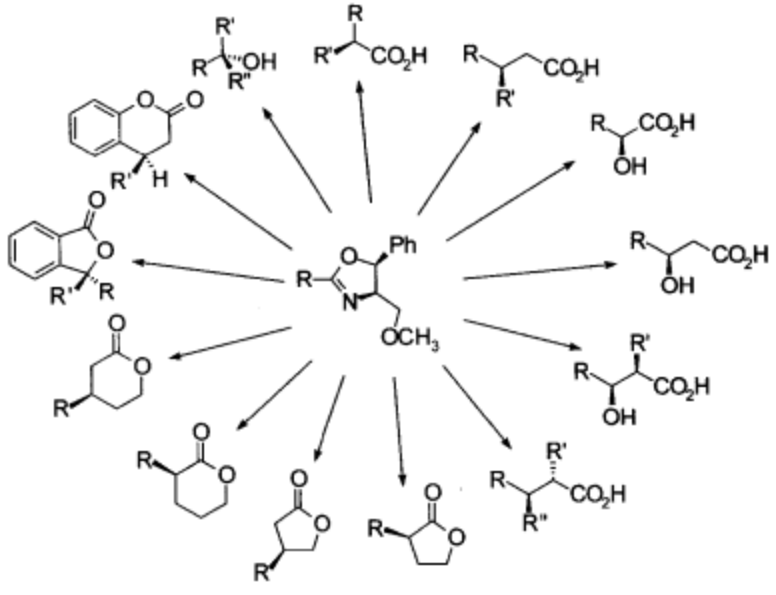


图 2-22　作为有机合成工具的噁唑啉方法学

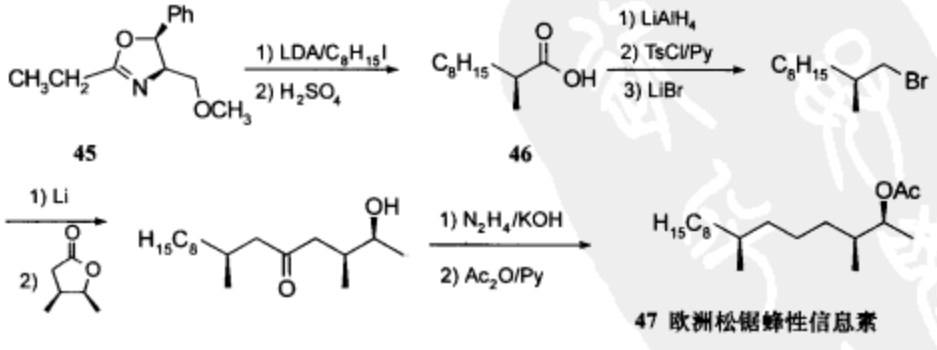


图 2-23　欧洲松锯蜂性信息素的合成

除上面介绍的各种反应外，α,β-不饱和噁唑啉还可作为亲电试剂与有机锂试剂发生共轭加成，生成光学活性的 β,β-二取代羧酸 **49**[44]。中间体乙烯基噁唑啉 **48** 则可通过下面两种不同路线 a 或 b 制备(图 2-24)：

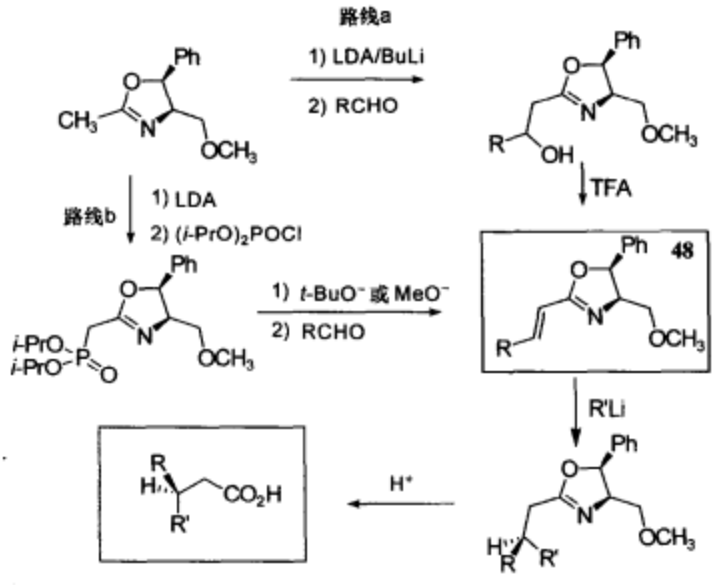


图 2-24　β,β′-二取代羧酸的制备

乙烯基噁唑啉 **48** 与各种不同结构的有机锂试剂作用，共轭加成反应的产物经水解即可得到相应的 β,β-二取代的丙酸，产物的 ee 值一般都在 95%以上(表 2-7)[42]。

表 2-7　β,β′-二取代羧酸 49 的制备

R	R′Li	ee/%	构 型	产率/%
Me	Et	92	*R*	40
Me	Ph	98	*S*	44
i-Pr	*n*-Bu	99	*R*	53
t-Bu	*n*-Bu	98	*R*	50
c-Hex	Et	99	*R*	73
$MeOCH_2CH_2$	*n*-Pr	99	*S*	50
o-MeOPh	*n*-Bu	95	*R*	75

总的来说，使用噁唑啉方法进行烷基化反应时要用到烷基锂，由于许多烷基锂需要自制，同时在水解脱除噁唑啉手性辅基时要用到强的酸性条件，使得这种方法的应用受到一定的限制。

7. 酰基磺内酰胺体系

从樟脑衍生的磺内酰胺类化合物也是重要的手性辅剂之一，用于各类手性羧酸的不对称合成反应。这类手性辅剂由 Oppolzer[45] 首创，相应的 *N*-酰基磺内酰胺发生不对称烷基化反应可以得到不同结构的 α,α-二取代羧酸类化合物。由于这类反应所给出的衍生物一般可以通过重结晶提纯，去除手性辅基后的 α-α-二取代羧酸衍生物往往具有很高的 ee 值(表 2-8)。目前这一方法已成为制备手性羧酸的方法之一。酰基磺内酰胺 **50** 可从廉价的手性辅剂磺内酰胺 **53** 制得(图 2-25)[46]。

手性酰基磺内酰胺 **50** 依次用正丁基锂或 NaHMDS 和伯烷基卤化物处理，然后重结晶，生成纯的 α，α-二烷基化产物 **52**。上述强碱性的反应条件不可避免会生成少量的 C-10 烷基化副产物。值得提及的是，烷基化产物 **52** 很容易通过重结晶与它的 C(α)-差向异构体与其他杂质分离，非破环性裂解给出对映体纯的手性醇 **53** 和手性羧酸 **54**。磺内酰胺 **53** 则可以回收并重复使用。在这里，所观察到的面选择性与生成配位的 *Z*-烯醇体 **51** 的动力学控制相一致(图 2－25)。在 **50** 发生烷基化反应生成 **52** 的过程中，亲电试剂从氮原子上的孤对电子方向相反的 *Re*-面进攻，给出相应的烷基化产物。表 2－8给出了各种烷基卤化物作为亲电试剂与化合物 **50** 发生不对称烷基化反应的结果。

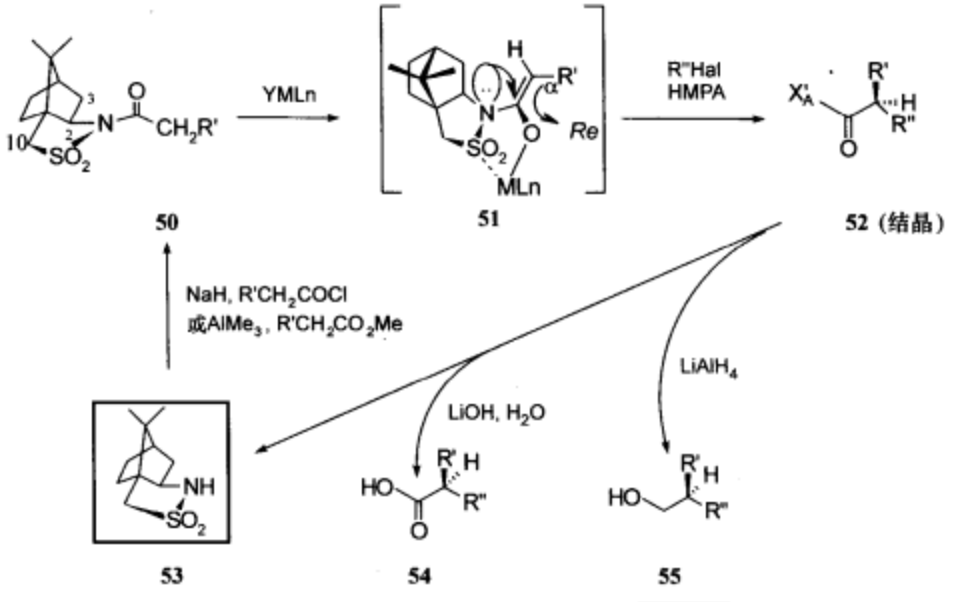


图 2－25

表 2－8　化合物 50 的不对称烷基化反应

R′	R″	Hal	ML	de (粗产品)/%	de (结晶体)/%
Me	$PhCH_2$	I	NaHMDMS	96.5	98.4
Me	$PhCH_2$	I	KHMDMS	92.9	
Me	$PhCH_2$	I	BuLi	96.9	98.5
Me	$CH_2=CHCH_2$	I	NaHMDMS	94.2	94.5
Me	$CH_2=CHCH_2$	I	BuLi	96.6	96.6
Me	$CH_2=CHCH_2$	Br	BuLi	98.8	>99
Me	$HC\equiv CCH_2$	Br	BuLi	98.3	>99

除了上述介绍的不对称诱导反应外，磺内酰胺 **53** 还可用于光学活性氨基酸的制备。对甘氨酸烯醇衍生物直接进行烷基化制备 α-氨基酸的反应相对少见，而采用 Oppolzer[47] 磺内酰胺手性辅剂 **53** 进行反应，则可高立体选择性地得到相应的氨基酸类化合物。在

Me_3Al 的作用下，化合物 **53** 用 *N*-[二(甲硫基)次甲基]甘氨酸甲酯(**56**)酰化，反应产物经重结晶得到甘氨酰基磺内酰胺 **57**。后者可以用作各种 α-氨基酸的起始原料(图 2－26 和表 2－9)。与配位的 *Z*-烯醇体的动力学控制过程一致，甘氨酰基磺内酰胺 **57** 的烷基化反应发生在 α-碳的 *Si*-面，亲电试剂进攻方向与磺内酰胺氮原子的孤对电子的方向相反。烷基化产物 **59** 经温和条件下的酸水解和皂化脱除 *N*-保护基，高收率地得到游离氨基酸 **58**。磺内酰胺 **53** 则可通过简单的分离加以回收。对甘氨酸酯等价物进行类似的烷基化反应可以得到各种 α-氨基酸(表 2－9)。

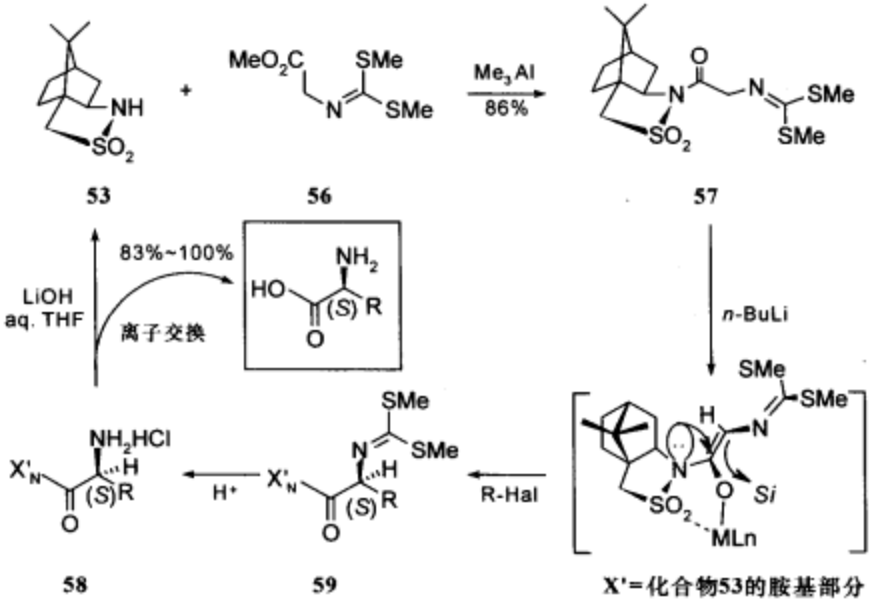


图 2－26

表 2－9

R	Hal	ee/%
Me	I	>99.8
$PhCH_2$	I	>99.8
CH_2—$CHCH_2$	I	>99.8
t-BuOOCCH_2	Br	>99.8
$(CH_3)_2CHCH_2$	I	>99.8
$(CH_3)_2CH$	I	99.5

磺内酰胺 **53** 还用于各种不对称的 C-C 键形成反应中。磺内酰胺 **53** 应用的另外一个例子是氯化亚铜催化下烷基氯化镁对 α,β-二取代 *E*-烯基磺内酰胺 **60** 的立体选择性 1,4-加成反应。所得到的反应产物水解后的主要产物为 **61c**(图 2－27 和表 2－10)[48]。

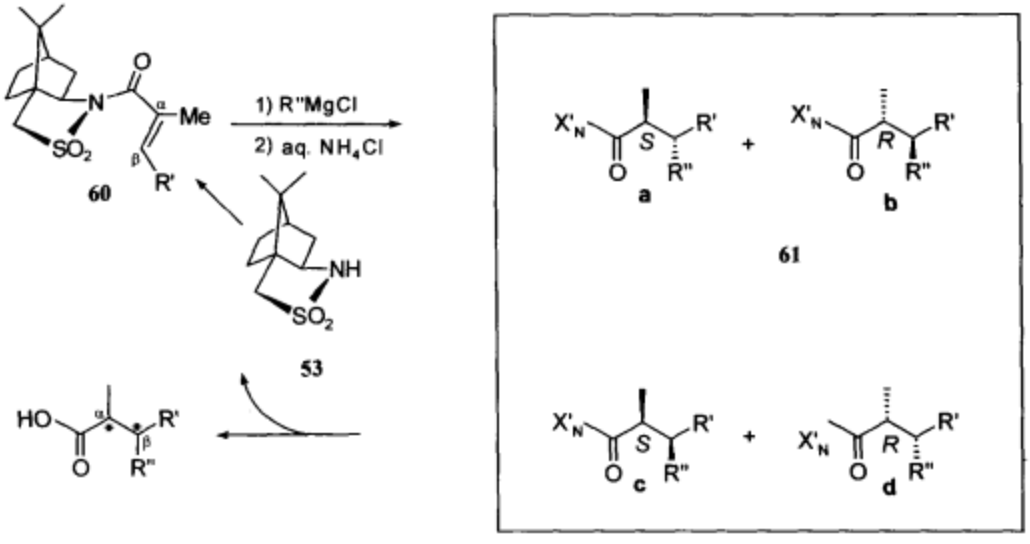


图 2-27

表 2-10

绝对构型	R′	R″	Cu(Ⅰ)盐	比例(a∶b∶c∶d)	结晶纯度/%
2*S*, 3*S*	Me	Bu	CuCl	2.1∶0∶86.3∶11.6	97.7
2*S*, 3*S*	Me	Bu	CuCN	2.5∶0∶83.7∶14.4	—
2*S*, 3*S*	Me	Et	CuCl	2.3∶0∶85.4∶12.3	98.6
2*S*, 3*S*	Et	Bu	CuCl	0∶0∶91.5∶8.5	99.8
2*S*, 3*R*	Bu	Et	CuCl	0∶0∶97.3∶2.7	99
2*S*, 3*S*	$TBDMSOCH_2$	Bu	CuCl	0∶0∶97.0∶3.0	99.4
2*S*, 3*R*	Bu	Me	CuCl	10.5∶8.2∶68.6∶12.7	—
2*S*, 3*R*	Me	Ph	CuCl	2.7∶3.2∶72.5∶21.6	—

磺内酰胺化学已经被多次综述，迄今仍是个常用的方法，有兴趣的读者可参阅Oppozer的综述 *Camphor as a Natural Source of Chirality in Asymmetric Synthesis*[49]。

2.3 手性季碳中心的形成

前面一节着重讨论了各种不同的手性传递过程。在手性辅剂存在下，羰基化合物发生烯醇化反应，再进行 α-烷基化作用可以得到各种结构的羰基化合物，这些羰基化合物是制备手性配体的重要中间体或合成具有生物活性的天然化合物的重要的手性砌块。许多具有生物活性的天然产物中含有季碳原子，手性季碳原子的构建也是有机合成化学中的难点之一。季碳中心的不对称构建可以通过不对称的 C-C 键形成反应来实现，也可以通过内消旋化合物官能团转化来实现。在早期的工作中研究得较多的是具有季碳手性中心的氨基取代羧酸的不对称合成反应。在有机不对称催化制备 α-取代氨基酸中也不乏手性季碳的 α,α′-二取代氨基酸(例见 2.4.1 节)，这些手性化合物往往构成具有生物活性

的天然有机化合物的结构单元。构建季碳手性中心的方法很多，本节主要介绍基于手性辅剂的手性底物的不对称合成反应。

Meyers 以双环内酰胺为手性原料的不对称合成反应构建季碳手性中心。该方法首先用 γ-酮酸或 δ-酮酸和(*S*)-缬氨醇作用得到手性双环内酰胺化合物(**62**～**64**)，通过丁基锂或 LDA 去质子化及烷基化作用在 γ-酮酸的 α-位引入手性中心。采用交替的去质子化和烷基化作用可以得到含有 α-季碳手性中心的 γ-酮酸类化合物。在去质子化和烷基化过程中，虽然第一次烷基化反应(**62**→**65**)的立体选择性欠佳，但第二次烷基化反应具有很好的 *endo*-选择性。手性双环内酰胺已证明是制备多种含季碳立体中心的手性非外消旋化合物的有用前体。从手性底物 **62**～**64** 出发，通过去质子化作用和不同烷基卤化物进行两次烷基化反应，可以得到多种具有季碳中心的化合物。

用酸处理所得到的烷基化的双环内酰胺类化合物给出相应的 α,α′-二取代的 γ-酮酸类化合物 **66**，产物有很高的 ee 值[50]。所得到的烷基化双环内酰胺 **66** (R = Me)去除手性辅基后再经部分还原给出 α,α′-二取代的手性醛 **67**，后者发生碱催化的羟醛缩合，给出高 ee 值的环戊烯酮化合物 **68**[51,52](图 2－28)。

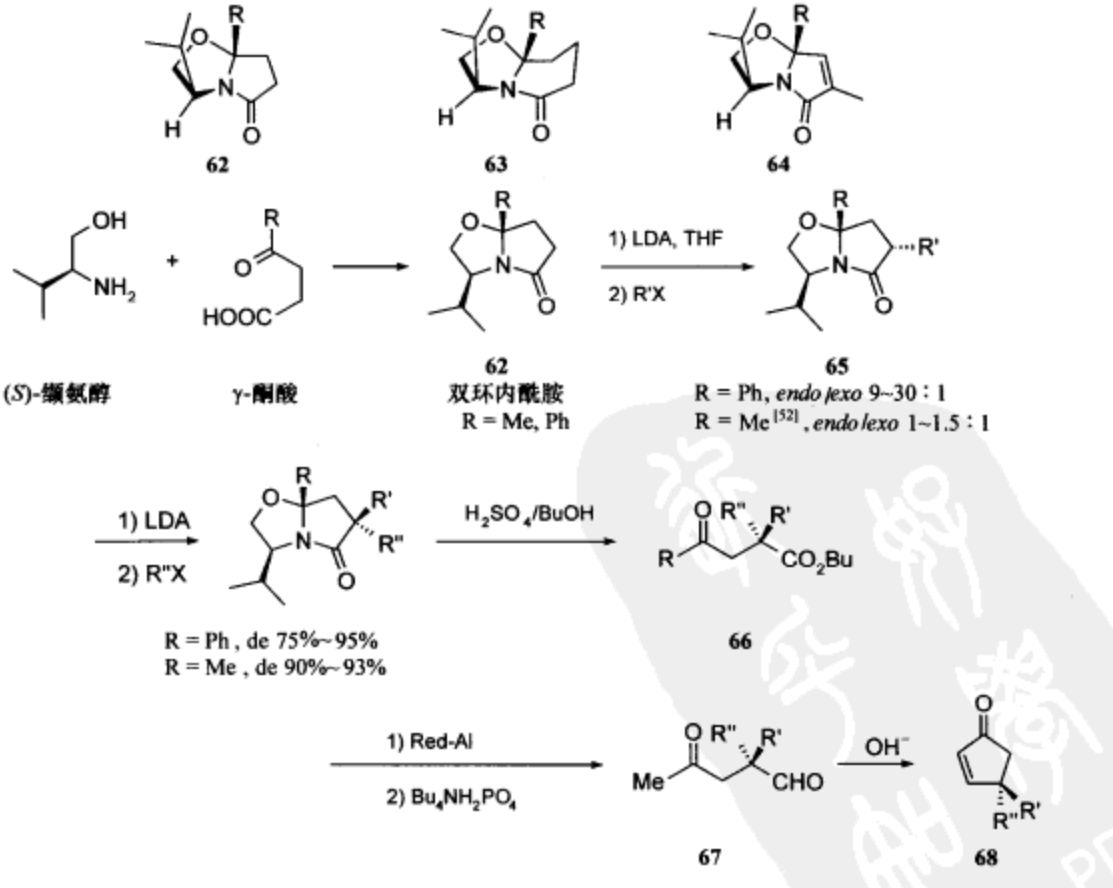
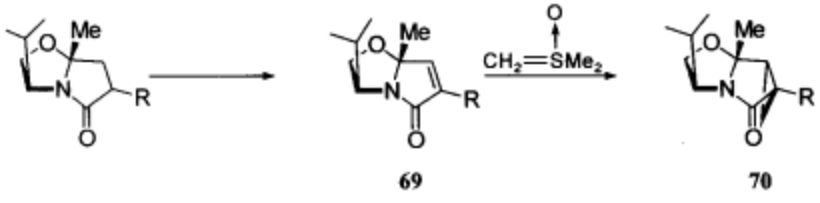


图 2－28

Meyers 的手性辅剂还可用于其他官能团的构建。手性环丙烷官能团经常出现于多种天然化合物中，而不对称环丙烷化反应也是不对称有机合成反应中的热点[53]。采用双

环内酰胺化学构建手性环丙烷官能团是制备手性环丙烷的新方法之一[54]。用于进行环丙烷化的手性底物 α,β-不饱和双环内酰胺 **69** 可通过不同方法制备。双环内酰胺 **62**（R = Me）经金属化、硒化和氧化消除（LDA，PhSeBr，H_2O_2）给出相应的 α,β-不饱和双环内酰胺 **69**。也可用 α-取代的 4-氧代-2-苯基-2-戊烯酸酯与（S）-缬氨醇在甲苯中反应，所得到的产物脱水也得到相应的 α,β-不饱和双环内酰胺 **69**。接下来用二甲基次甲基硫叶立德[55]与 α,β-不饱和双环内酰胺 **69** 作用，即得到的环丙烷化的产物 **70**，其 ee 值超过 93%（图 2-29）。



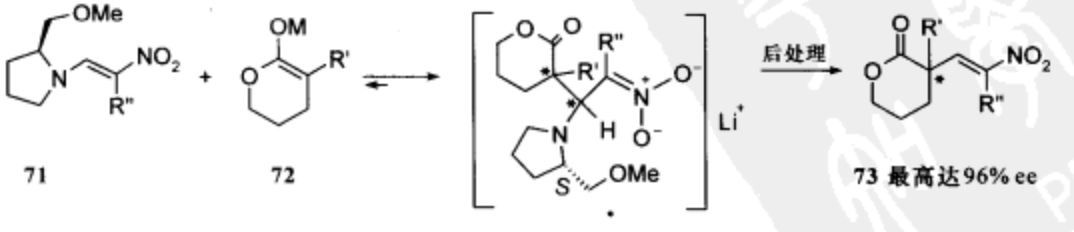
69 **70**

图 2-29

Fuji 报道了 α-取代 δ-内酯的硝基烯化反应，这类反应的产物是 *Aspidosperma* 和 *Hunteria* 类吲哚型生物碱合成的关键中间体。反应采用含有脯氨酸衍生物为手性辅剂的 α-硝基烯胺化合物为手性亲电试剂，对 α-取代 δ-内酯的烯醇化合物（烯醇锂或烯醇锌）进行 α-烷基化反应。在反应过程中，α-取代 δ-内酯的烯醇化合物对 α-硝基烯胺的加成及手性辅剂的消除可同时完成，通过手性辅基存在下的加成-消除过程形成含有手性季碳中心的化合物[56]，所得到的产物的 ee 值最高可达到 96%。这种方法涉及手性离去基团的加成和消除反应，采用这种方式进行不对称诱导的优点是反应后直接形成手性产物，免去了脱除手性辅基的额外步骤。

硝基烯胺类化合物[57]能与多种亲核试剂反应，生成相应的加成-消除产物[58]。研究表明，烯醇化合物 **72** 对硝基烯胺 **71** 的加成反应是可逆的。要得到高产率的产物 **73**，淬灭条件非常重要。在反应介质中存在着加成物的平衡混合物，消除反应发生在脯氨醇部分还是在内酯部分取决于后处理条件（图 2-30）。使用 Zn^{2+} 作为烯醇化合物的抗衡离子时这类反应往往给出较高的化学产率，同时表现出较高的立体选择性。所得到的 α,β-不饱和硝基化合物可作为有机官能团转化的重要中间体。例如，这类反应的产物可用于 *Aspidosperma* 和 *Hunteria* 类吲哚型生物碱的不对称合成[56a,59]。

有兴趣的读者可参阅 Fuji 关于不对称季碳原子构建的综述[60]。



71 **72** **73** 最高达96% ee

图 2-30

Seebach 介绍了另一种构建手性季碳原子的方法，即所谓的手性中心的自我再生方

法(self-regeneration of stereocenters, SRS)[61]。为了在手性分子的某个手性中心上引入一个取代基而不发生消旋化,首先非对映选择性地生成一个临时的手性中心。如图2-31所示,为了将化合物**74**的α-碳转化为手性的α-季碳原子,通过**74**与新戊醛作用形成缩醛胺类化合物**75**。这时在分子中产生了一个新的手性中心 CH*-*t*-Bu。由于该手性中心在随后的反应中最后会脱除,因而可以认为是临时的手性中心。接下来在LDA作用下发生手性α-碳原子的去质子化作用将原来的手性四面体中心变为平面三角形,如形成烯醇化合物**76**。在手性中心 CH*-*t*-Bu 的诱导下,烯醇化合物**76**与卤代烷烃立体选择性地发生α-烷基化反应,得到含有季碳手性中心的α-烷基化产物**77**,脱除临时的手性中心 CH*-*t*-Bu 给出具有手性季碳中心的产物**78**。

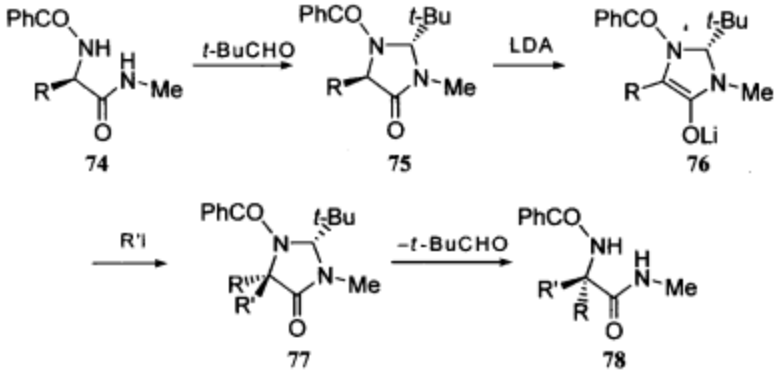


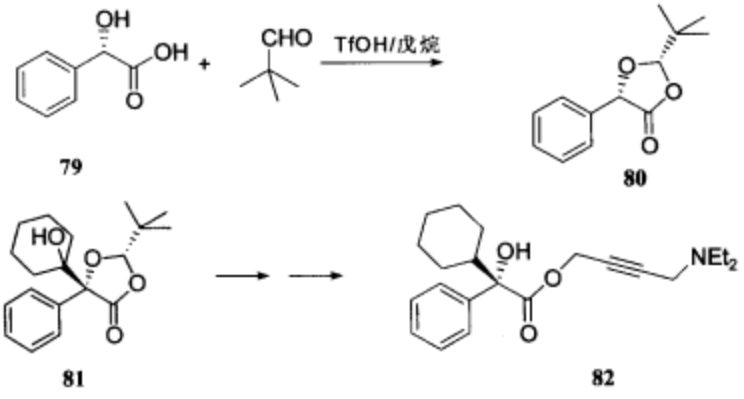
图2-31

化合物**77**水解去除临时手性中心的过程比较苛刻,需要使用封管在100～140 ℃下与8mol/L HCl一起加热进行。这对某些敏感的氨基酸是不利的。比较温和的水解条件是以二噁烷为共溶剂,增加底物在含水介质中的溶解度,从而加快了水解的速度[62]。

通过这样的四个步骤,无需使用价格昂贵的手性辅剂就可以成功地将2-或3-氨基、羟基和烷酰基羧酸发生烷基化反应,转化为含有手性季碳原子的化合物。这一方法使这些廉价的手性砌块在制备含有季碳手性中心的氨基酸化合物的应用潜力大大提高。

这一方法可以看作是手性记忆(memory of chirality)的应用实例[63]。所谓手性记忆就是在反应过程中反应物的手性可以临时保留在反应的某一中间体中。图2-31给出的实例可以理解为,在反应过程中底物分子α-碳的手性临时转移到 CH*-*t*-Bu 中,而这个临时生成的手性中心记忆了原有的α-碳原子的手性。在这个临时手性中心的诱导下,在反应结束后使得原有的手性中心得以恢复。

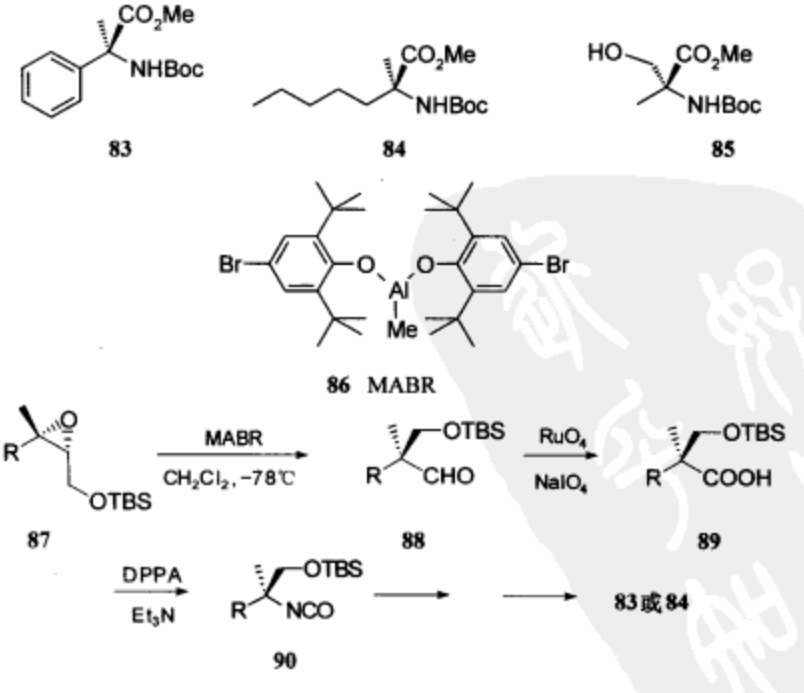
奥昔布宁(oxybutynin,**82**)是一种解痉、抗胆碱药,可用于尿急、尿频、尿失禁、夜间遗尿等疾病,适用于膀胱炎、尿道炎及复发性尿路感染所引起的尿频症状。Grover等人用(*S*)-扁桃酸(**79**)为模版,通过手性再生的方法,高产率及高立体选择性地得到(*S*)-奥昔布宁。在酸性条件下(*S*)-扁桃酸与新戊醛在戊烷中脱水缩合,几乎是定量(收率为96%)地得到扁桃酸与新戊醛的缩醛**80**。受到扁桃酸原有手性的影响,新生成的手性中心具有*S*-构型(反应的非对映选择性高于97%)。接下来对所得到的缩醛去质子化得到手性的碳负离子,对环己酮发生加成反应,得到(*S*)-奥昔布宁的前体**81**。该化合物经进一步反应得到(*S*)-奥昔布宁**82**。采用这种方法还可制备**82**的α-环丁基及环戊基类似物[64]。



79　　80

81　　82

大多数 α,α′-二取代氨基酸的合成是基于环状化合物的立体选择性烷基化，即 Schöllkopf 双内酰亚胺法[65]、Seebach 噁唑烷法[66]和 William 噁嗪酮法[67]等。Matsushita 等报道了 α,α′-二取代 α-氨基酸衍生物 **83**～**85** 的合成[69]。这类反应从易得的环氧基硅烷基醚 **87** 出发，其关键是手性催化剂 MABR(**86**)催化的重排反应[69]。化合物 **87** 发生重排反应转化为 **88**，经氧化所得到的羧酸 **89** 经 Curtius 重排得到化合物 **90**，后者分子中的异氰酸酯即是潜在的氨基官能团(图 2-32)[70]。这个方法是对前面各种 α,α′-二取代氨基酸制备方法的补充。关于手性 α,α′-二取代氨基酸的制备的例子还可参阅文献[71]。有兴趣的读者可以参考 Corey 的关于不对称催化条件下对映选择性构建手性季碳原子的综述[72]。



83　　84　　85

86 MABR

87　　88　　89

90

图 2-32

鉴于光学纯非蛋白质氨基酸在生物活性多肽等物质中的重要地位，这类手性化合物

的合成受到关注。手性甘氨酸衍生物的 α-烷基化是制备这类手性化合物的简单有效的方法之一，采用双内酰亚胺体系获得了较好的结果[73]。该方法与 Seebach 提出的 SRS 方法极为相似，将甘氨酸与其他氨基酸反应得到二酮哌嗪化合物，接着用 Meerwein 盐对所得到的二酮哌嗪进行 *O*-甲基化得到六元杂环产物（如 **91a** 和 **92a**）（图 2－33）。经过碱处理和相继的烷基化反应，得到的产物 **91b** 和 **92b** 经酸性条件水解，给出的产物 α-甲基氨基酸的 ee 值在 95%以上。

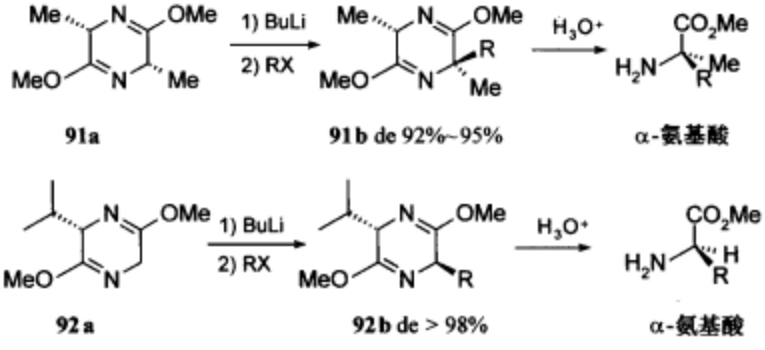


图 2－33

Hinterding 等人使用手性二酮哌嗪化合物类成功地制备了免疫抑制剂 FTY720（**95**）的类似物 **97**[74]。化合物 **95** 本身并不具有手性，但其磷酸酯 **96** 却是有手性的。Hinterding 等从手性二酮哌嗪化合物 **93** 出发，经碱性条件下的去质子化反应及烷基化作用得到化合物 **94**，后者经水解去除手性辅基及四氢铝锂还原得到 FTY720 类似物 **97** 和 **98**（图 2－34）。

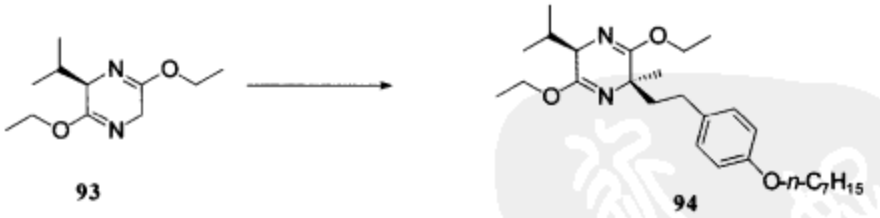
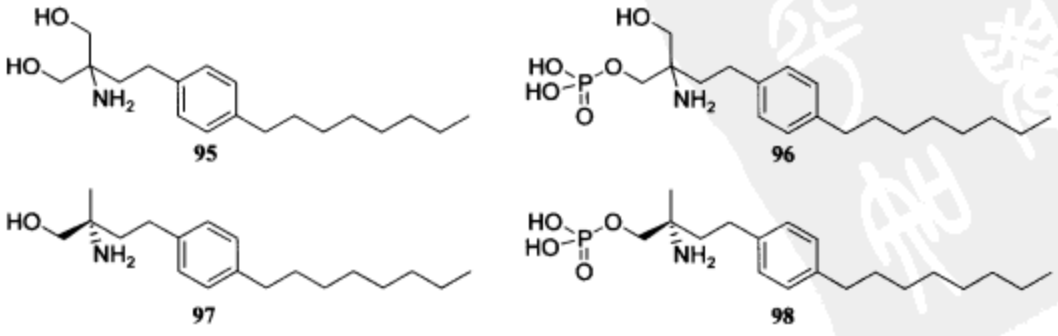
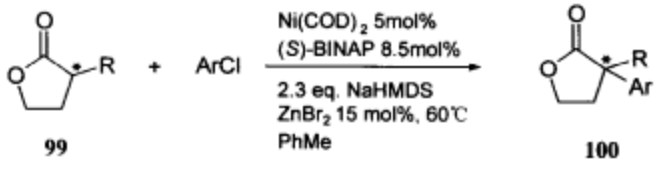


图 2－34



羰基化合物除了可以发生 α-烷基化反应外还可以发生 α-芳基化作用，这类反应可在

过渡金属络合物催化下进行[75]。含有 α-烷基取代的羰基化合物如内酯 **99** 等发生 α-芳基化反应得到含有 α-季碳的酯类化合物 **100**[76]，催化剂中的过渡金属可以是钯或镍等第八族金属，所使用的手性配体则可以是 BINAP 等。例如，Buchwald 等报道了手性配合物 Ni(Ⅱ)-BINAP 催化下 α-取代-γ-丁内酯的 α-芳基化反应，产物的 ee 值最高达到 97%（图 2-35）[77]。使用钯催化剂的反应的收率及立体选择性与镍催化剂相比略低一些。镍配合物给出较好的结果，其原因可能是由于镍配合物中反应中心与手性配体之间的距离较近，使得反应过程中的手性传递作用更有效。



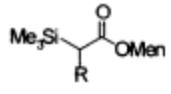
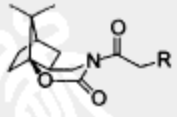
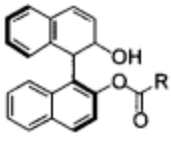
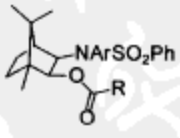
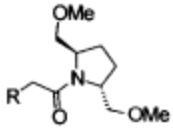
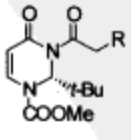
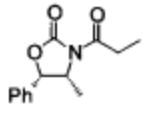
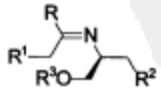
99 **100**

图 2-35

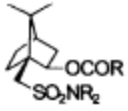
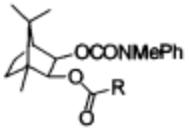
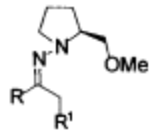
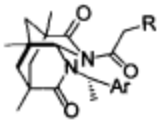
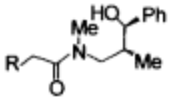
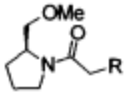
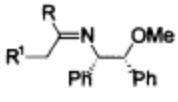
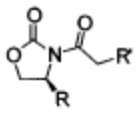
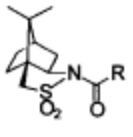
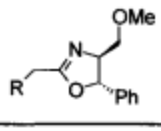
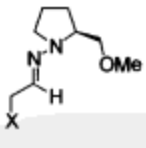
反应结果受反应试剂的影响较大。与芳基溴相比，采用芳基氯 ArCl 进行反应时表现出相近的反应活性，反应过程中未有芳烃 ArH 生成。而采用芳基溴 ArBr 进行反应则发现有不同程度的 ArH 生成。因而从总的结果来看，芳基氯进行反应一般可得到较高的收率。反应体系中加入 $ZnBr_2$ 对反应结果有一定的影响。当反应体系内 $ZnBr_2$ 的量在 5～30mol%时对反应有一定的促进作用，而当 $ZnBr_2$ 的量为化学计量时(>120mol%)又对反应有一定的抑制作用。氯代芳烃有邻位取代时，需延长反应时间，提高反应温度，产率降低。

表 2-11 列出了一些有用的手性辅剂。

表 2-11 用于羰基化合物的 α-烷基化的手性辅剂一览表

手性辅剂	参考文献	手性辅剂	参考文献
	[78]		[84]
	[80]		[83]
	[14]		[87]
	[80a]		[81a,89]

续表

手性辅剂	参考文献	手性辅剂	参考文献
	[83]		[85]
 (RAMP/ SAMP)	[91]		[86]
	[79]		[88]
	[81]		[90]
 R = 苄基, *i*-Pr	[82]		[45,83]
	[83]		[92]

2.4 有机催化的 α-取代反应

2.4.1 α-氨基酸衍生物的 α-烷基化反应

在 2.2.1 节 7 中提到用樟脑磺内酰胺接上 *N*-[二(甲硫基)次甲基]甘氨酸甲酯 **56** 生成相应的酰胺 **57**，然后进行金属烯醇式制备 α-取代氨基酸的方法。相比之下，用有机相转移催化剂的方法制备光学活性取代氨基酸的方法更为广泛地被报道。在这里，可用甘氨酸酯的二苯甲酮衍生物作为底物，氨基以二苯甲酮的形式被保护起来，且羧酸是以羧酸叔丁酯形式存在，以便于 α-位取代反应的进行。

O'Donnell 在早期工作的基础上，发现辛可宁衍生物中 *O*-烯丙基或 *O*-苄基取代以及 *N*-苄基取代均能显著地提高反应活性[93](图 2-36)。

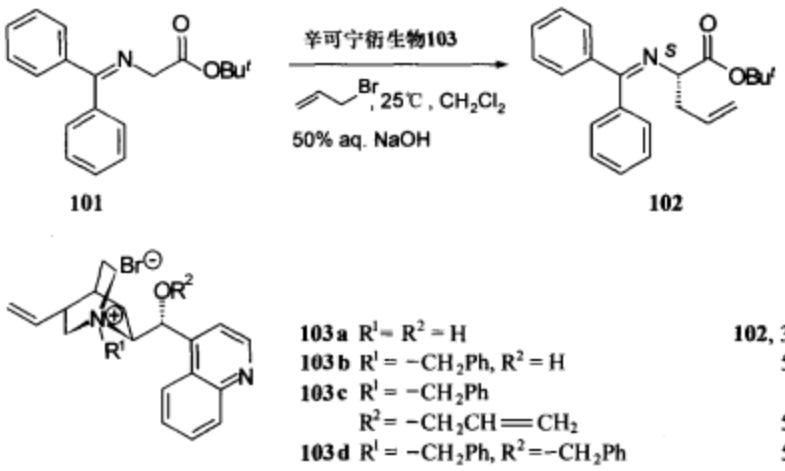
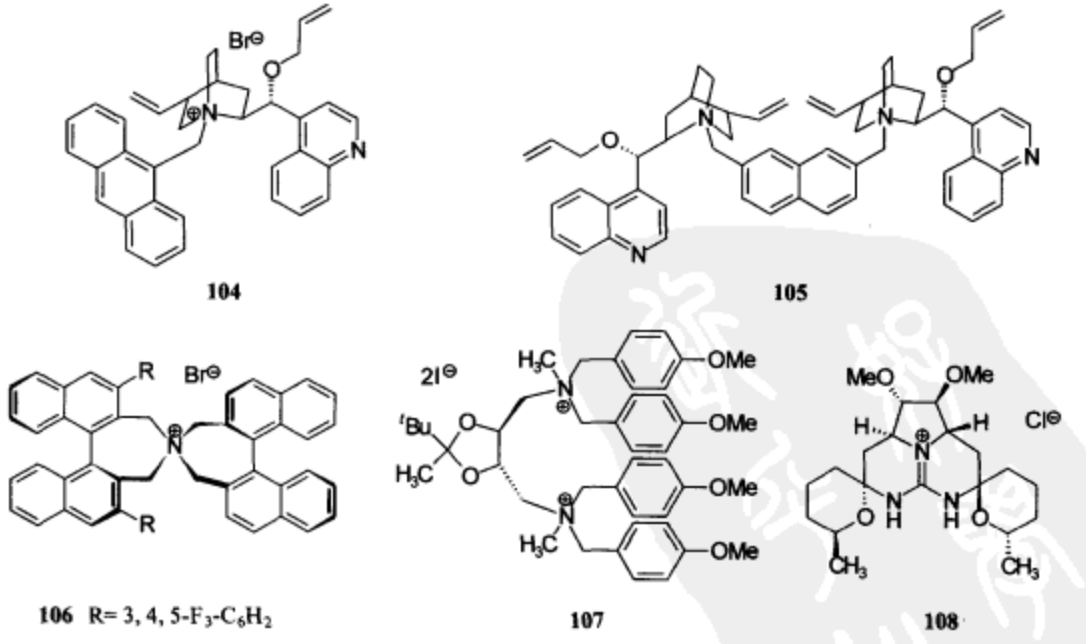


图 2-36　生物碱不同取代基的影响

从图 2-36 中可看出仅用辛可宁 **103a** 时产物 **102** 的 ee 值为 39%。但用 O,N 取代的辛可宁衍生物 **103b**,**103c**,**103d** 时,产物 **102** 的 ee 值分别升高至 59%,59%和 54%。随后 Corey[94]、Lygo[95]、Maruoka[96]、Shibasaki[97]以及其他小组[98]又设计了更有效的生物碱季铵盐和 C_2- 对称的手性季铵盐 **104**～**108** 等。



104 中用 9-蒽甲基代替原有辛可宁中 *N*-取代基;**105** 是二聚金鸡纳生物碱;**106** 是 C_2 对称轴手性联萘型及 *N*-螺环季铵盐,催化剂用量降低到 0.2%产物仍保持 99%ee 值;**107** 是酒石酸衍生出来的催化剂,价廉易得;**108** 是 C_2 对称环戊胍催化剂。用这些催化剂的优势在于催化剂骨架能合理微调以便适合于底物的多样性;此外,可以减少催化剂的量(通常 1mol%),而获得大于 90%的产率以及大于 95%的 ee 值。例如,催化剂 **105** 对 **101**

的不对称烷基化反应，以 80%～95%的高产率和 96%～99%ee 值的对映选择性形成 α-取代氨基酸衍生物(*S*)-**109**(图 2－37)。

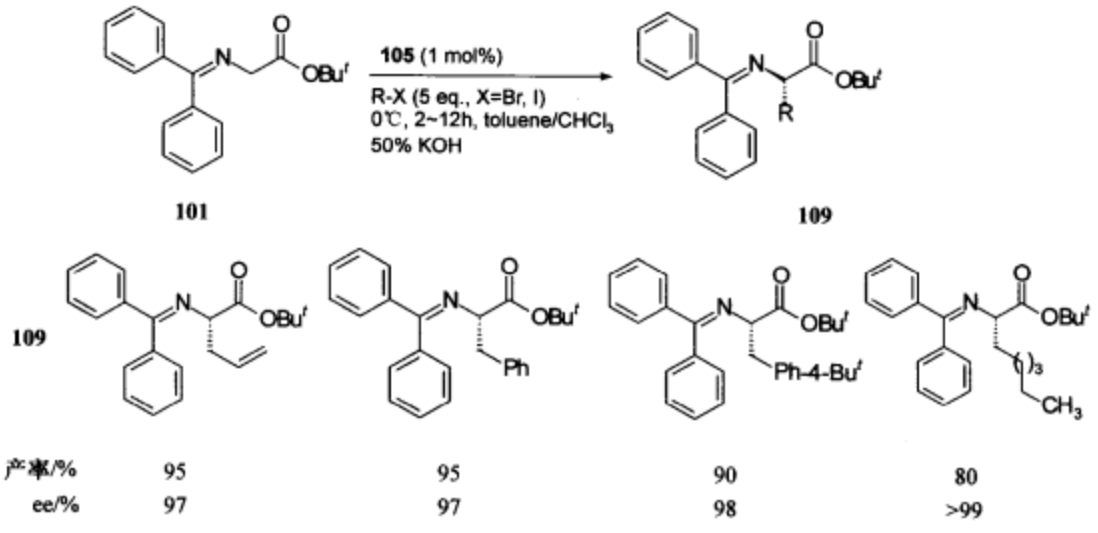


图 2－37

值得一提的是，Merrifield 树脂负载方法也能适合生物碱有机催化，与固相合成概念如出一辙，即可将 Merrifield 树脂负载到底物或生物碱催化剂上。固相负载的甘氨酸 **110** 转化为二苯甲酮亚胺衍生物 **111**，接着是不对称烷基化反应得到 **112**，水解除去高分子负载生成氨基酸 **113**。在这个反应中用的碱是可溶于有机溶剂的膦亚胺碱 BEMP **114a** 或 BTPP **114b**。**104** 是有效的催化剂，烷基化反应的 ee 值在 51%～99%[99](图 2－38)。

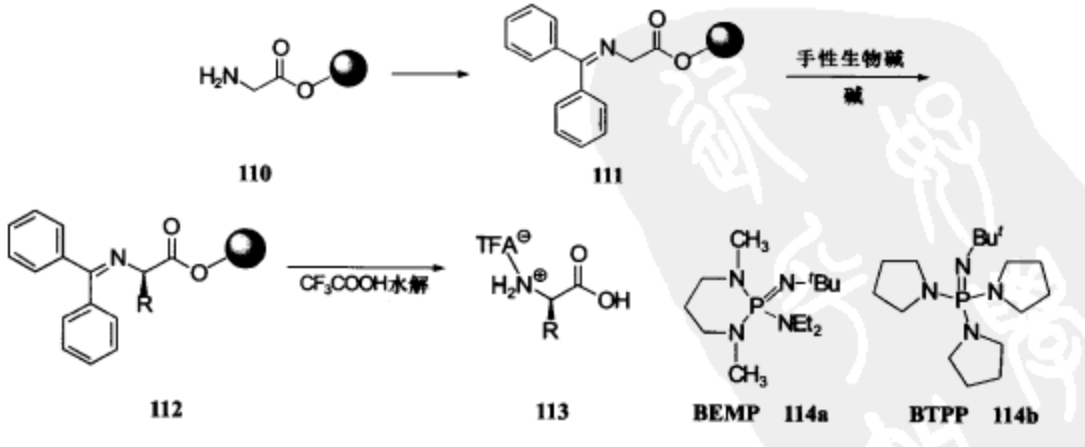


图 2－38

下面再举两个将外消旋的氨基酸衍生物转化为光学活性 α,α′-取代氨基酸衍生物的典型事例(图 2－39[100]和图 2－40[101])。

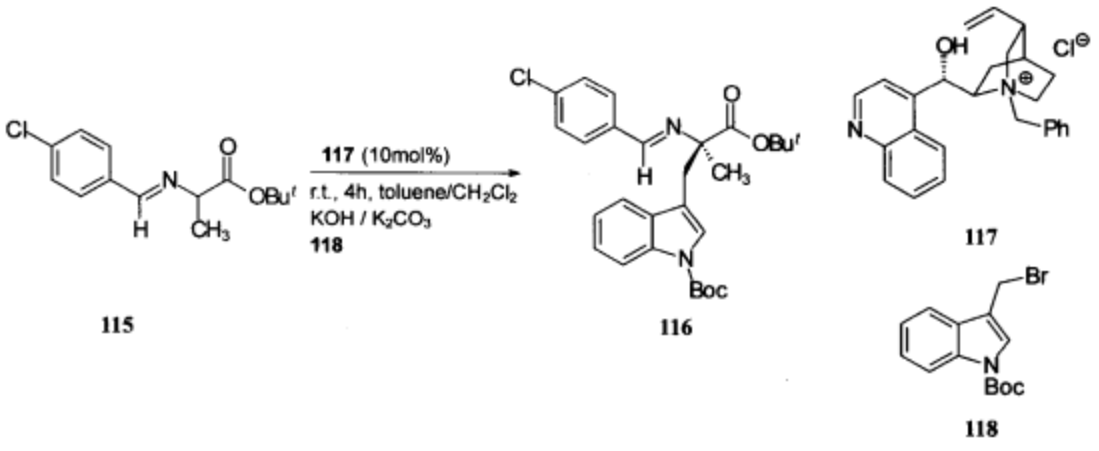


图 2-39

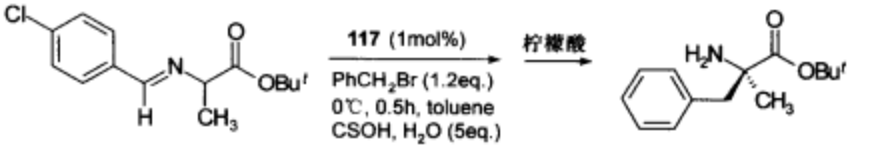
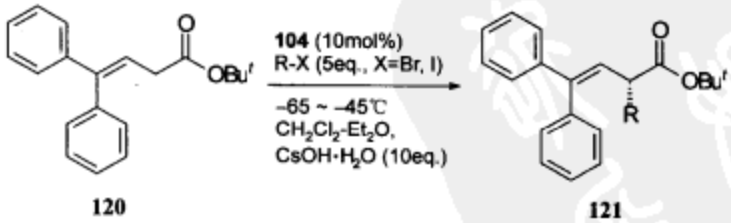


图 2-40

2.4.2 非环状的 α-烷基化反应

与前述氨基酸的制备相似，有机催化反应在羰基的 α-烷基化反应上也是有效的，其反应同样通过烯醇化过渡态。Corey 小组报道了用生物碱 **104** 催化 **120** 的 α-烷基化反应的成功例子[102]（图 2-41）。



121	$R = CH_3$	产率68%	98%ee
	$R = CH_2CH_2CH_2Cl$	产率71%	95%ee
	$R = CH_2Ph$	产率83%	94%ee

图 2-41

醛的 α-烷基化反应就较困难，虽然可以按图 2-42 的烯胺化反应历程进行，但通常会伴有诸如自聚、Canizzaro 或 Tischchenko 反应以及 *N* 或 *O* 上烷基化等副反应。有时这些副反应会带来非常严重的问题。此外，即使 α-位引入烷基，但在碱性条件下，羰基 α-位的消旋化也是个问题。

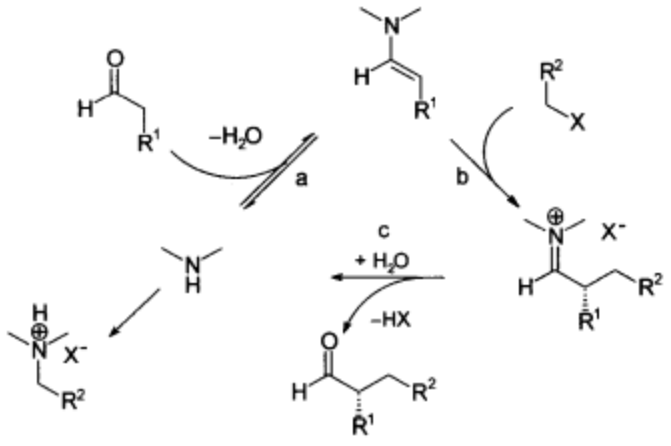
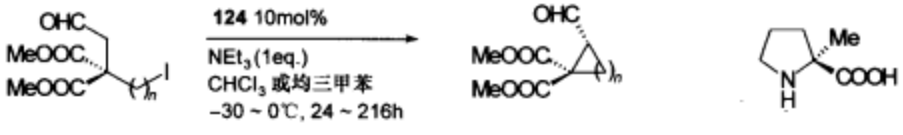


图 2-42　二级胺催化的 α-烷基化反应的历程

在开始试用了 L-脯氨酸得到的产物 ee 值不高的情况下，最近 List 又向前跨了一步，改用 α-甲基取代的脯氨酸 **124** 为催化剂，成功地实现了醛的分子内 α-烷基化反应[103]（图 2-43）。当 $n = 3$ 时，用(S)-脯氨酸催化仅得到 80%产率和 63% ee 值的 **123**，而用 α-甲基脯氨酸 **124** 时得到环戊烷衍生物产率有 92%，ee 值达 95%。



122　　**123**　　**124**

n =1, 70%产率　86%ee
n =2, 92%产率　95%ee

图 2-43　醛的分子内 α-取代反应

2.5　有机催化的羰基 α-卤代反应

羰基的 α 位对映选择性卤代（氟代、溴代和氯代）反应，在有机合成中的地位显赫。因为这类化合物在药物制造、精细化工及生命科学中有广泛的应用。在某特定位置以氟原子代替氢原子以期阻碍代谢、提高稳定性及分子的脂溶性是常用的手段。发展有机分子不对称催化 α-卤代反应是近年来比较热门的课题[104]。

2.5.1　氟代反应

长期以来，制备手性氟代化合物是通过底物或试剂控制，通过底物的烯醇化及选择性氟代来实现的[105]。2000 年，Hintermann 和 Togni 报道了首例催化亲电型氟化反应[106]，从酒石酸衍生的钛试剂 **127** 或 **128** 为催化剂（图 2-44），β-酮酯 **125** 得到氟取代季碳化合物 **126** 的 ee 值最高达 91%。随后出现了全催化的氟代反应的一系列报道。通常用 NFSI [$(PhSO_2)_2$N-F，*N*-fluorobenzenesufonimide]作氟代剂[107]。

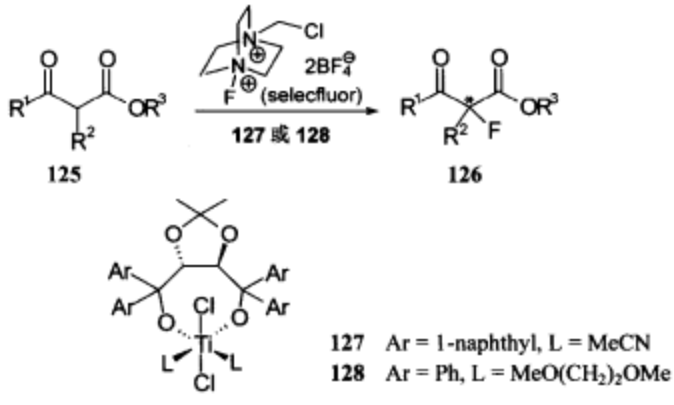


图 2-44　首例不对称氟代反应

高选择性的有机催化氟代反应还是最近几年的事。

Shibata[108]和 Cahard[109]分别报道了通过金鸡纳碱和 selecfluor **130** 的组合，可实现烯醇硅醚 **129** 或活泼的酯 **132** 的对映选择性氟代反应。产物 **131** 和 **133** 的产率最高达 99%，ee 值也在中等至大于 90%的范围内(图 2-45)。虽然需要用到化学计量的催化剂，但可回收和重复使用。

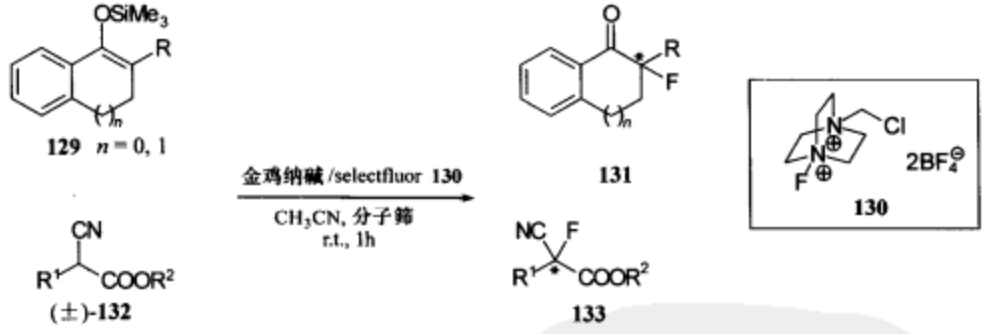


图 2-45

Jorgensen[110]和 MacMillian[111]分别报道了直接的有机催化对映选择性氟代反应(图 2-46)。

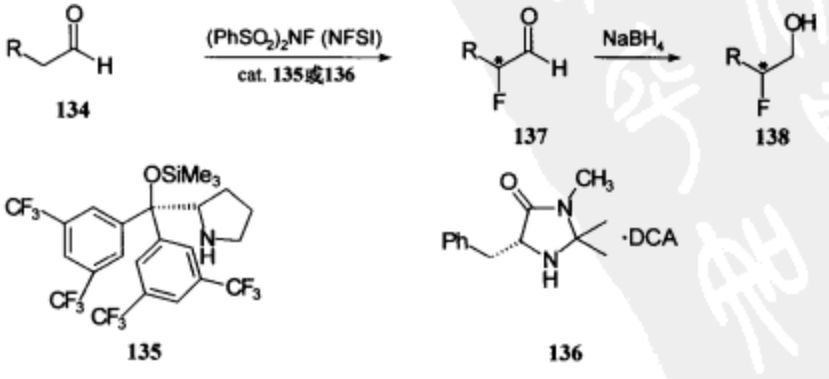
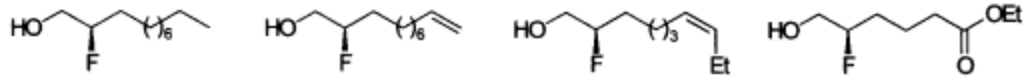


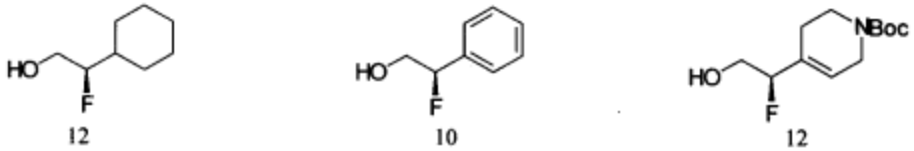
图 2-46

Jorgensen 认为脯氨酸的硅醚催化剂扮演了相当重要的角色，使得 **134** 用 NFSI 进行的

氟代反应能获得高的选择性。醛 **134** 通过烯胺生成烯醇体后进行反应，催化剂 **135** 中的芳基取代的大位阻使氟代反应从烯醇位阻小的一边进行，同时又使已经氟代的醛的 α-位仍存在的另一个质子不易发生去质子化而再反应。生成的 **137** 应立即用 $NaBH_4$ 还原成较为稳定和较低挥发性的 α-氟代醇 **138**。MacMillian 则发现利用手性咪唑酮 **136**(20 mol%)作为亲电氟代反应的催化剂。大多数情况下产物具有极佳的 ee 值，可高达 99%。而同样条件下用 L-脯氨酸，产物的 ee 值仅为 26%。下面列举一些产物的反应时间、产率及 ee 值。



时间/h	10	10	10	12
产率/%	70	79	81	77
ee/%	94	94	94	91



时间/h	12	10	12
产率/%	96	54	85
ee/%	99	99	98

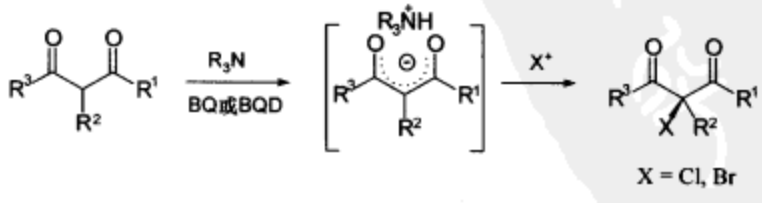
所建议的反应历程也是经过烯胺过渡态，其中砜与质子存在氢键，氟与烯胺的激活作用有助于反应进行。

2.5.2 氯代和溴代反应

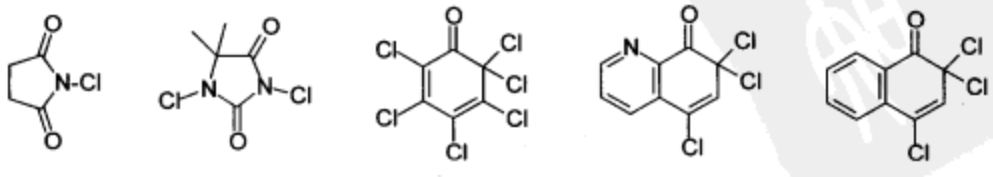
与氟代反应相似，氯(溴)代反应的有机催化不对称反应也是极有意义的，并在近几年来得到很大的发展。虽然从本质上讲氯代反应的例子可应用到溴代反应上去，但相比之下还是氯代反应的研究多些。

在 2.2 节，五种促进烯醇体转化的形式被用于羰基的 α 位氯代和溴代反应中。在此，卤代试剂的选择与催化剂的选用同等重要。鉴于目前已报道的许多方法[112]，本节选用几个例子来加以说明。

Bartoli 报道[113]了首例用手性叔胺即辛可宁衍生物，促使 1,3-双羰基化合物烯醇化，然后实施高对映选择性的亲电型 α-氯代或溴代反应(图 2-47)。



氯代试剂：



139a **139b** **139c** **139d** **139e**

图 2-47

无论所用的底物是环状或非环状的β-酮酸酯或环状的β-二酮化合物，均可得到高达96%的对映选择性的α-卤代产物。作为卤素供体的多卤喹啉又是容易制备的。氯代供体 **139** 中以 **139d** 最好。而苯甲酰奎尼定(BQ)及对映体 BQD 又是易得和廉价的。在反应中须加入等当量的 $NaHCO_3$ 加速反应过程，中和生成的 BQH^+ 释放出的质子，这样，作为催化剂的叔胺 BQ 得到了循环(图 2-48)。

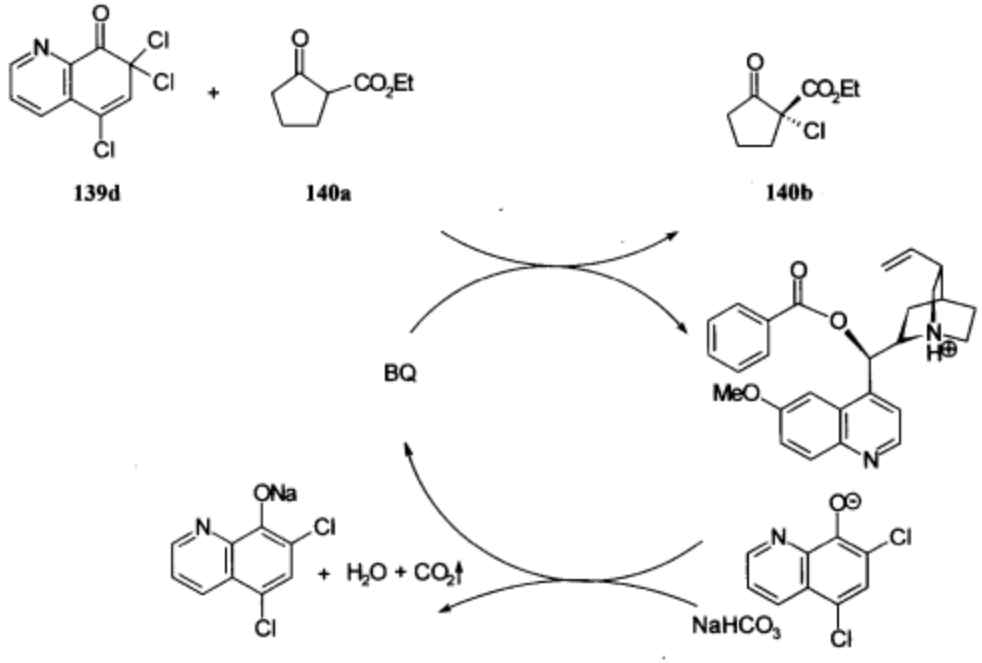
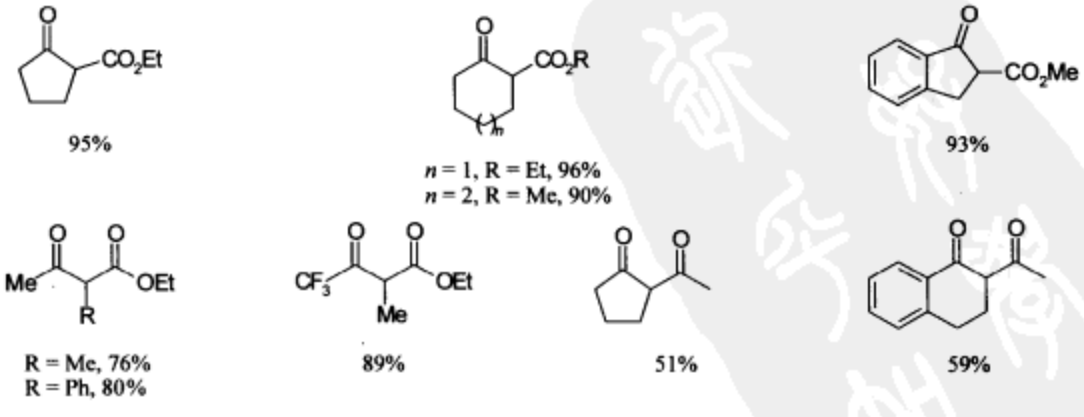
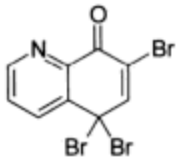


图 2-48　BQ 催化的 **139d**～**140b** 的卤素转移历程

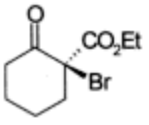
下述是几种底物的氯代反应产物的 ee 值：



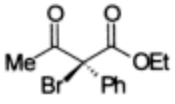
相同条件下，改用溴代试剂 **141** 也能得到满意的溴代反应结果，下述是两个底物的例子。



141

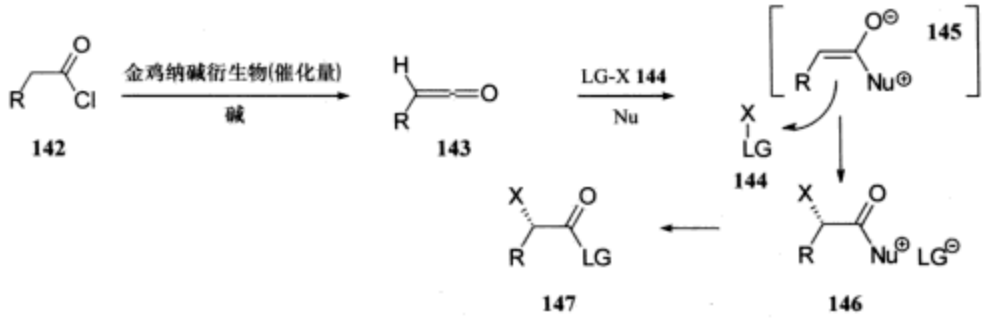


用 BQD：83%ee

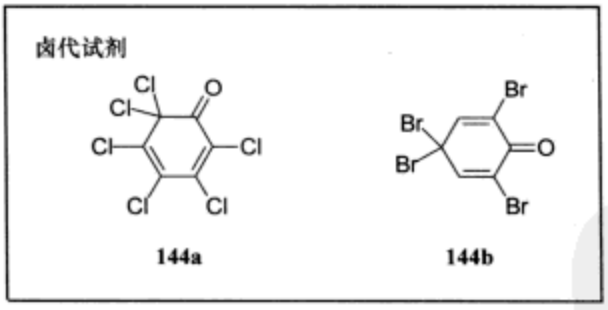


84%ee

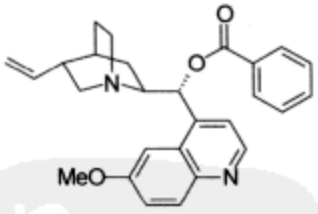
另一例是 Lectka 的报道[114]，其中羰基化合物的 α-卤代反应是一个串联的卤化和酯化反应(图 2-49)。酰卤化物 **142** 与在亲核的金鸡纳碱衍生物催化剂苯甲酰奎宁 **148** 存在下，与碱作用产生烯酮 **143** 后即转化为两性烯醇离子 **145**。然后 **145** 与亲电型卤代物 **144** 反应生成 **147**。卤化试剂中 **144a** 比较有效。



142　143　145　144　147　146



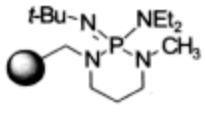
144a　144b



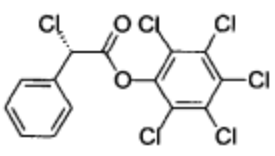
苯甲酰奎宁 148

图 2-49

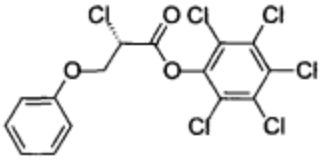
该反应一般可得到高的对映选择性产物 **147**，但由于存在副反应，产率不高。改用固相负载的碱 BEMP **149** 形成烯酮，使产率得到提高。几个底物酰氯反应的产物如下：



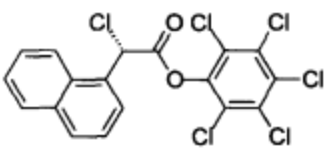
149



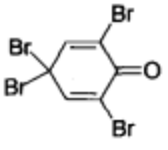
产率 80%
ee 值 99%



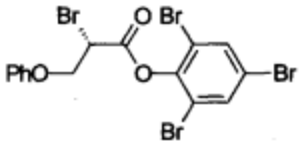
产率 57%
ee 值 97%



产率 57%
ee 值 95%



用溴代试剂



产率 50%
ee 值 99%

2.6 α，β-不饱和羰基化合物的不对称共轭加成反应

亲核试剂对 α,β-不饱和羰基底物的共轭加成反应，又称 Michael 加成，是碳-碳键生成的重要方法之一，通过这种方法得到的 β-取代羰基化合物是有机合成的重要中间体。值得指出的是，在此过程中，受体是潜手性的，即先在其 β-位碳原子上产生一个手性中心，此时所产生的烯醇负离子中间体又可被亲电试剂捕获，转而又可能在其 α 位碳原子上产生第 2 个手性中心[115]（图 2-50）。

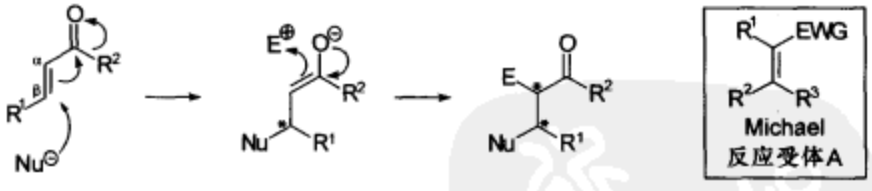


图 2-50

亲核试剂 Nu^- 则由前体 NuH 的去质子化产生。广义来说，凡是 α，β-不饱和连接的吸电子基团如图 2-50 右侧所示，均是 Michael 加成反应的受体。EWG 是指如酮、酯、醛、腈、砜和硝基等吸电子基团。

从反应历程上来讲，金属催化的不对称共轭加成与有机催化的不对称共轭加成反应在本质上是一致的。

2.6.1 有机金属试剂催化的 α，β-不饱和羰基底物的不对称共轭加成

有机金属试剂对潜手性底物的对映选择性共轭加成是构建分子中手性中心极为重要的方法之一。这一过程可以通过手性金属有机试剂对 α,β-不饱和羰基底物的加成来进行，或在手性催化剂存在下使用非手性试剂对底物进行加成来实现。其中有机铜试剂在不对称共轭加成反应中发挥了重要作用。

对于手性配体修饰的有机铜试剂如 RCu(L*)Li，手性配体 L* 决定了反应的立体选择性。使用化学计量的手性铜试剂进行反应可以得到高立体选择性，所使用的手性配体往往是具有羟基或氨基的手性化合物。例如，麻黄碱类化合物及脯氨醇类化合物作为手性配体的不对称共轭加成反应给出较高的立体选择性。尽管如此，这种手性含铜催化剂参与的不对称共轭加成反应仍然存在一些问题，主要表现在以下两方面：

首先，有机铜试剂在溶液中以平衡状态存在，在反应体系中存在着不同结构的中间体。如果其中含有非手性但高反应活性的中间体，则不可避免地会造成反应立体选择性的降低。解决这一问题的方法是发展具有高反应活性的试剂进行反应，以尽量避免那些不希望的非手性中间体参与的反应。

另一个问题是，特定结构的有机铜试剂只适用于特定结构的底物。对于其他结构的底物，这些有机铜试剂往往不能表现出高立体选择性，即普适性不够。

上面这些问题均可通过配体加速的催化过程来解决[116]。通过选择合适的手性配体，可在反应过程中形成高度活性的催化剂，使得反应经由对映选择性的途径进行。在手性的铜、镍或铑配合物存在下，有机金属试剂如 Grignard 试剂、锂试剂或有机锌试剂均可对 α,β-不饱和羰基化合物进行加成，给出高立体选择性的加成产物。

1988 年，Lippard 报道了氨基环庚三烯亚胺-配合物存在下 Grignard 试剂对 2-环己烯酮的对映选择性加成反应，产物的 ee 值为 4%～14%[117a]，在反应体系中加入六甲基磷酰胺(HMPA)或卤硅烷可使反应的对映选择性提高到 74%[117b]。其他铜配合物也可用于不对称共轭加成反应中，这些反应一般都使用四氢呋喃为反应介质，并在反应体系中加入 HMPA 作为添加剂。

考虑到六甲基磷酰胺 HMPA 可大大提高反应的立体选择性，Feringa 等人设计了联萘为骨架、含有亚磷酰胺官能团的手性配体 **150**。该手性配体可提高反应的立体选择性，例如将其用于二乙基锌对 α,β-不饱和羰基化合物的对映选择性加成反应，产物的 ee 值达到 87%(图 2-51)[118]。

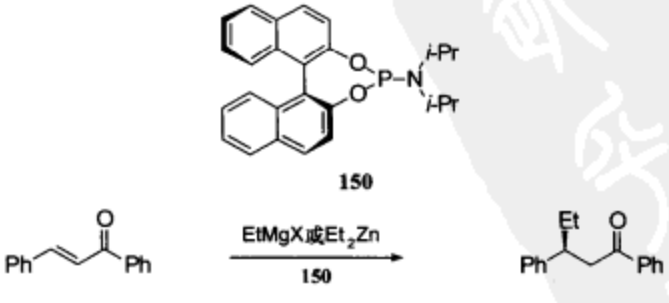
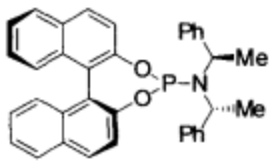


图 2-51

在铜盐如 CuOTf 或 $Cu(OTf)_2$ 存在下，使用 **150** 为手性配体进行二乙基锌对其他底物的共轭加成反应，产物的 ee 值均在 60%以上。研究表明，在反应过程中二价铜盐可能被原位还原为一价，而真正起催化作用的可能是一价铜盐。

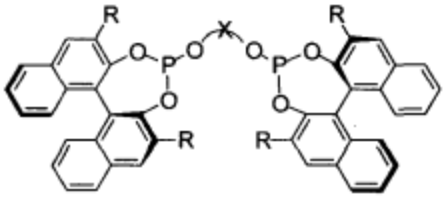
在手性配体 **150** 中，联萘骨架和其中的亚磷酰胺官能团的组合十分重要，二者都是必需的。对手性配体进一步研究发现，向手性配体中引入手性胺可进一步提高反应的立体选择性，这几乎已成为这类配体的基本结构特征。



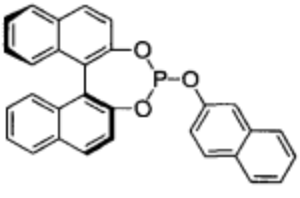
151

Feringa 等人随后设计了手性配体 **151**。该手性配体中不但含有具有 C_2-对称性的联萘骨架，还含有具有 C_2-对称性的手性仲胺双[(*R*)-1-苯基乙基]胺[119]。将手性配体用于铜催化下二烷基锌对环状烯酮的对映选择性加成反应，获得了很好的立体选择性。例如，将其应用于二乙基锌对环己烯酮的加成反应，产物的 ee 值超过 90%。

除了亚磷酰胺外，亚磷酸酯类化合物也可作为配体，用于铜催化的不对称共轭加成反应[120]。这类手性配体在不对称催化氢化中给出了较好的结果，这些内容将会在后文讨论。Chan 等使用不同结构的联芳基化合物为骨架，并与联萘酚类化合物相结合，得到了一系列亚磷酸酯类手性配体 **152** 和 **153**(图 2-52)。在铜盐[$Cu(OTf)_2$]存在下，二乙基锌对 α,β-不饱和羰基化合物的共轭加成顺利进行，反应表现出高转化率，产物的 ee 值最高达到 90% (图 2-53 和表 2-12)[120]。



152

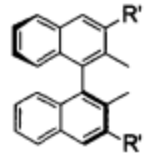


153

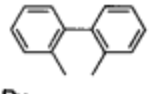
152a X= R' R' =H R = H

152b X= R' =H R = CH_3

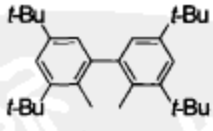
152c X= R' = R = CH_3



152d X= R = H



152e X= R = H



152f X= R = H

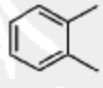


图 2-52　手性配体 **152** 和 **153** 的结构

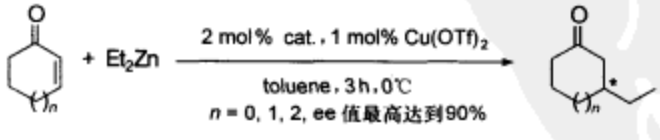


图 2-53

表 2-12　手性配体 152 和 153 用于不对称共轭加成反应

手性配体	底物 (n)	转化率/%	ee/%
152a	1	100	90.2
152a	0	100	76.6
152b	1	100	42.1
152c	1	100	69.2
152e	1	100	89.8
152e	0	100	84.0
152f	1	100	88.3
152f	0	100	83.0
153	1	100	29.1

其他亲核试剂如硅基烯酮或烯醇硅基醚等也可对 α,β-不饱和羰基化合物进行加成，这类反应一般称为 Mukaiyama-Michael 加成反应，这类反应一般条件比较温和，也是形成 C-C 键的方法之一。图 2-54 所示，在 C_2- 对称性手性催化剂 **154** 存在下，烯醇硅基醚类化合物 **156** 对 α,β-不饱和底物 **155** 发生加成反应，产物 **157** 的 ee 值最高达到 99%（反应结果见表 2-13）[121]。

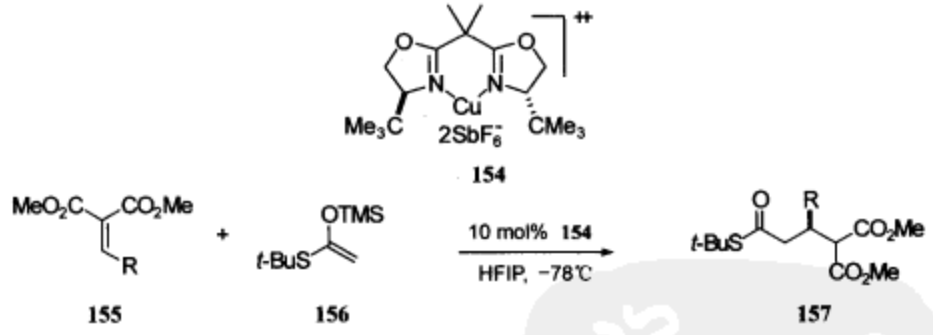
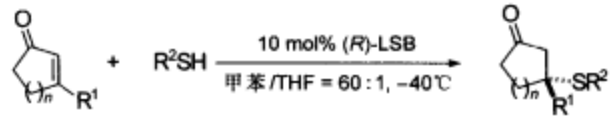


图 2-54

表 2-13

底物(R)	反应时间/h	分离产率/%	ee/%
苯基	3	91	93
2-呋喃基	5	88	94
2-萘基	10	90	93
3-对甲苯磺酰吲哚基	48	99	86
2-MeOPh	12	92	99
环己基	5	95	95
环己基	12	96	93
环己基	20	99	95
异丙基	6	93	93
叔丁基	8	89	90

Shibasaki 的 LSB 催化剂体系(含有镧系金属和碱/碱土金属的双金属催化剂体系)在一些不对称催化反应中取得了较好的结果。同样,这类催化剂也可用于不对称共轭加成反应中。如图 2-55 所示,在(*R*)-LSB 存在下,硫醇类化合物 **159** 对 α,β-不饱和羰基化合物 **158** 发生加成反应,产物 **160** 的 ee 值最高达到 90%[122]。



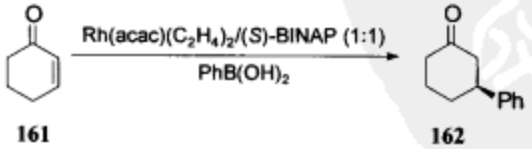
158 **159** **160**

底物	R^2(**159**)	反应时间	产率/%	ee/%
R^1 = H, n = 2	4-*t*-BuPhSH	20min	93	84
R^1 = H, n = 2	PhSH	20min	87	68
R^1 = H, n = 2	$PhCH_2SH$	14h	86	90
R^1 = H, n = 1	$PhCH_2SH$	4h	94	56
R^1 = H, n = 3	$PhCH_2SH$	41h	87	83
R^1 = CH_3, n = 2	$PhCH_2SH$	43h	56	85

图 2-55 LSB 催化剂用于硫醇类化合物对 α,β-不饱和底物的共轭加成反应

除了上面介绍的亲核试剂外,在铑催化剂存在下,芳基和烯基硼酸类化合物也可对 α,β-不饱和化合物发生加成反应。该反应体系有如下的优点:①有机硼酸化合物对空气或水都比较稳定,反应可以在质子性溶剂中甚至可以在水中进行;②当反应体系中没有铑催化剂时,有机硼酸对烯酮底物的反应活性要比相应的金属有机试剂(如锂试剂或 Grignard 试剂)低得多,而且没有 1,2-加成产物生成。有机硼试剂的这些特点使其成为亲核加成反应的理想试剂之一。

如图 2-56 所示,在 1∶1 的 $Rh(acac)(C_2H_4)_2$ 和(*S*)-BINAP (3 mol%)存在下,苯基硼酸对环己烯酮 **161** 的加成反应给出(*S*)-构型的加成产物 **162**,ee 值为 97%[123]。



161 **162**

图 2-56

大多数的共轭加成反应都使用活性相对较低的亲核试剂和烯酮底物进行反应。此外,还可在反应中使用常规的亲核试剂与不活泼底物进行反应。例如,在一定条件下常规金属有机试剂如有机锂试剂或 Grignard 试剂可与保护的 α,β-不饱和酮反应,得到类似于共轭加成反应的产物。如图 2-57 所示,在手性镍催化剂存在下,Grignard 试剂可以与羰基保护的 α,β-不饱和羰基化合物底物发生类似于 Michael 加成的反应,高立体选择性地

得到β-取代的缩酮化合物。反应结束后脱除相应的保护基团，同样得到相应的β-取代羰基化合物[124]。

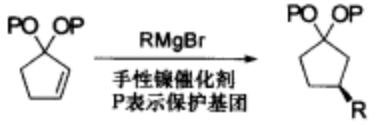
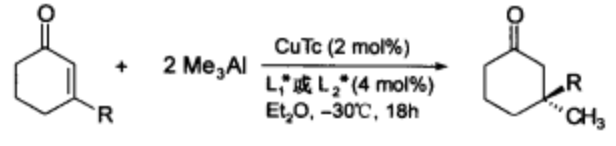
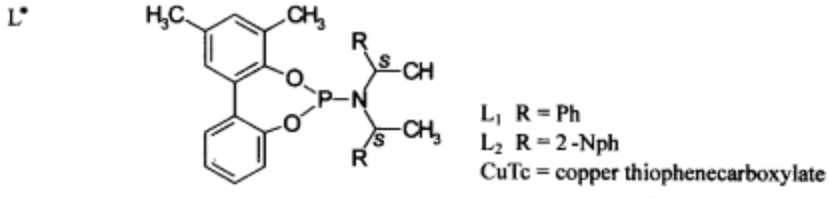
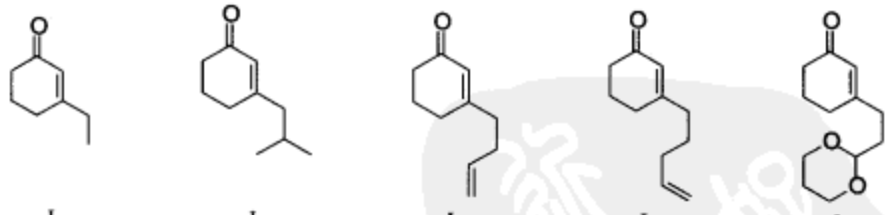


图 2-57

对β位是三取代的α，β-不饱和羰基化合物来说，常用的Cu和Rh催化剂的反应活性不够强。最近有报道用下述反应条件可以克服，其中用到手性单膦酸酯为配体，三甲基铝为亲核试剂，因为铝试剂的Lewis酸性强，对底物的活性大于相应的锌试剂，因此对有位阻的三取代的α，β-不饱和酮仍能反应[125]（图2-58）。下面列出的是各种底物反应所用的配体、产物的构型、产率和ee值：







配体	L_1	L_2	L_2	L_2	L_1
绝对构型	S	R	R	S	R
产率/%	95	42	42	> 95	> 95
ee/%	94	93	93	95	95

图 2-58

Hayashi最近报道[126]了一系列α，β-不饱和羰基化合物的共轭加成反应，用的是刚性手性的二烯与铑络合物(Rh-bod)形成的手性催化剂，通过在催化剂Rh-bod与烯基连接基团R的变化，达到反应选择性的调控作用。图2-59中表示1,4-共轭加成反应中各种配体以Ph-Bn-bod得到的对映选择性最好。接下来是用(*R*,*R*)-Bn-bod为配体时，五种底物反应产物的产率和ee值。

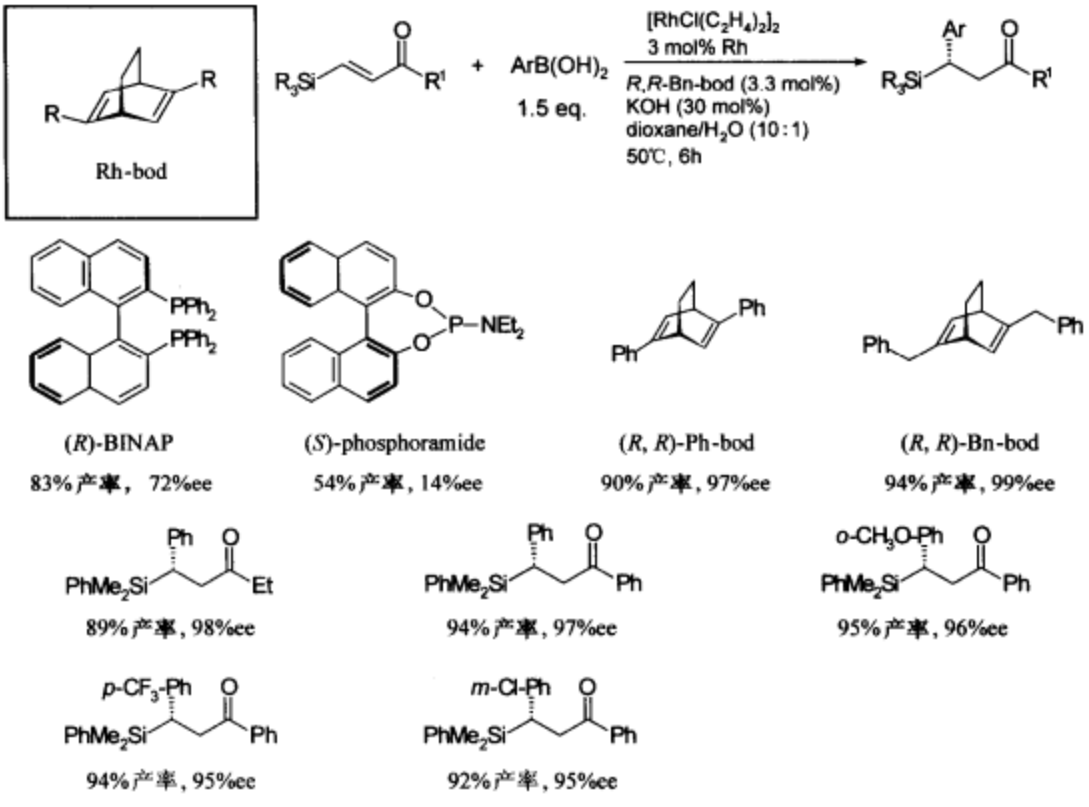


图 2-59

关于更多不对称共轭加成反应的例子，有兴趣的读者可参阅文献[127,128]。

2.6.2 有机催化的 Michael 加成

在有机催化的 Michael 反应中，除通过亲核试剂去质子化，为亲核试剂提供一个手性环境，再进行 β 位亲核加成外，近年又出现了两种被广泛采用的途径，均用到手性仲胺为催化剂：

(1) 底物通过形成亚胺离子被激活

底物为 α，β-不饱和醛(酮)情况下，与手性仲胺缩合，生成 α，β-不饱和亚胺正离子，然后被亲核试剂进攻，所产生的烯胺既可进一步被亲电试剂捕获再水解，也可直接水解形成 β-手性羰基化合物(图 2-60)。

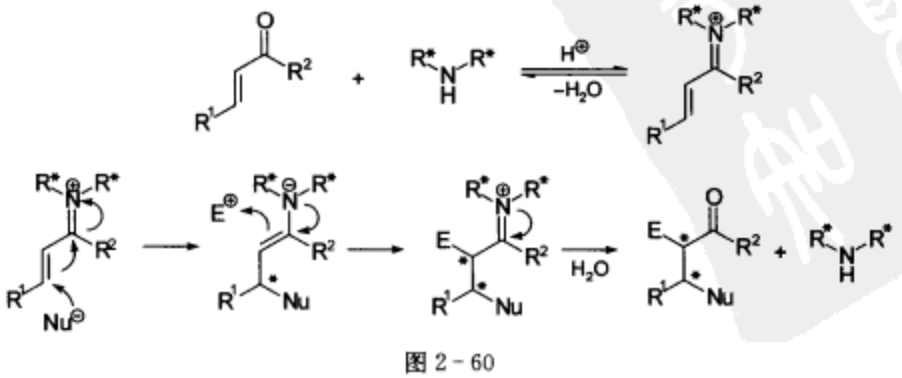


图 2-60

(2) 底物通过形成烯胺而活化(图 2-61)

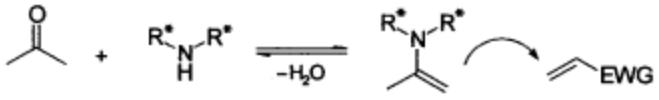


图 2-61

许多讨论的例子都是根据亚胺离子的机理进行的(图 2-60),但有的加成反应,例如酮对硝基烯烃的加成是通过烯胺的形式来实现的(图 2-61),随后将进行介绍。

20 世纪 70 年代开始有报道,应用奎宁类生物碱相转移催化剂对醛(酮)进行 Michael 反应。亲核试剂经非手性碱作用去质子后,与手性相转移试剂形成可发生 β-加成的手性离子对。2.5.1 节中 α-氨基酸衍生物的 α-烷基化反应中,用到的几种手性相转移催化剂类型在 Michael 加成中也普遍适用。图 2-62、图 2-63 中列举了几个例子。

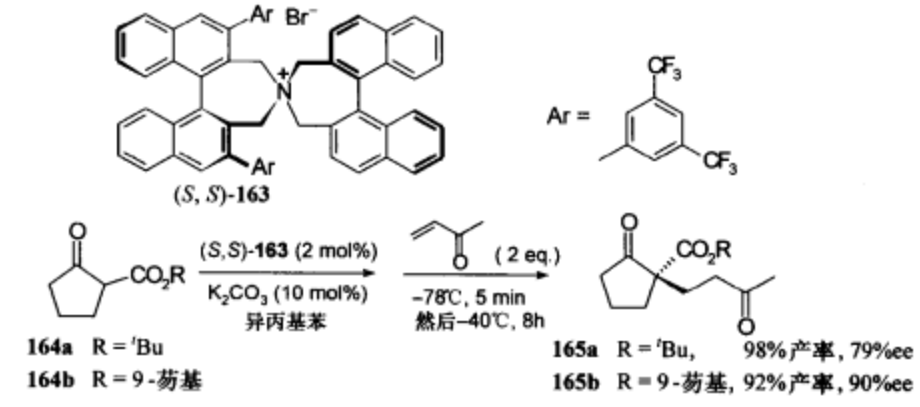


图 2-62[129]

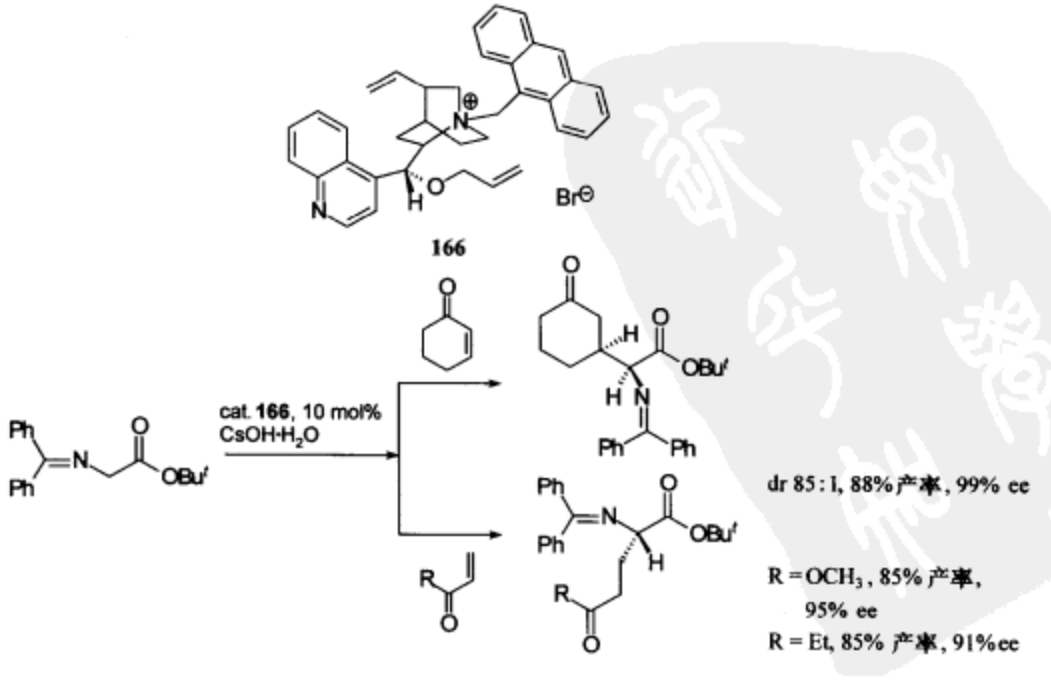


图 2-63[130]

还是在20世纪70年代，Wynberg首次报道了辛可宁生物碱催化的环状β-酮酯对甲基乙烯基酮(MVK)的对映选择性加成[131]。这是手性碱对NuH去质子化，产生手性离子对实现对映面区分的1,4-共轭加成的例子。最近，Deng首次报道了有机催化剂的高对映选择性加成[132]。他考察了β-酮酯**167**与乙烯基甲基酮(**168**中R^4=Me，R^5=H)的共轭加成反应。将β-酮甲酯改为叔丁酯(**167**中的R^2='Bu)的情况下，催化剂QD**170c**或Q-**170c**的用量低至0.1%，与乙烯基甲基酮在室温下反应，3h完毕，产物**169**(R=Me)的光学得率为97%ee。值得指出的是，产物中已含有手性季碳。该反应的适应性较广。图2-64中的受体和供体反应用QD-**170c**或Q-**170c**催化的产物ee值高达99%。在环烯酮情况下dr值最高达96∶4。

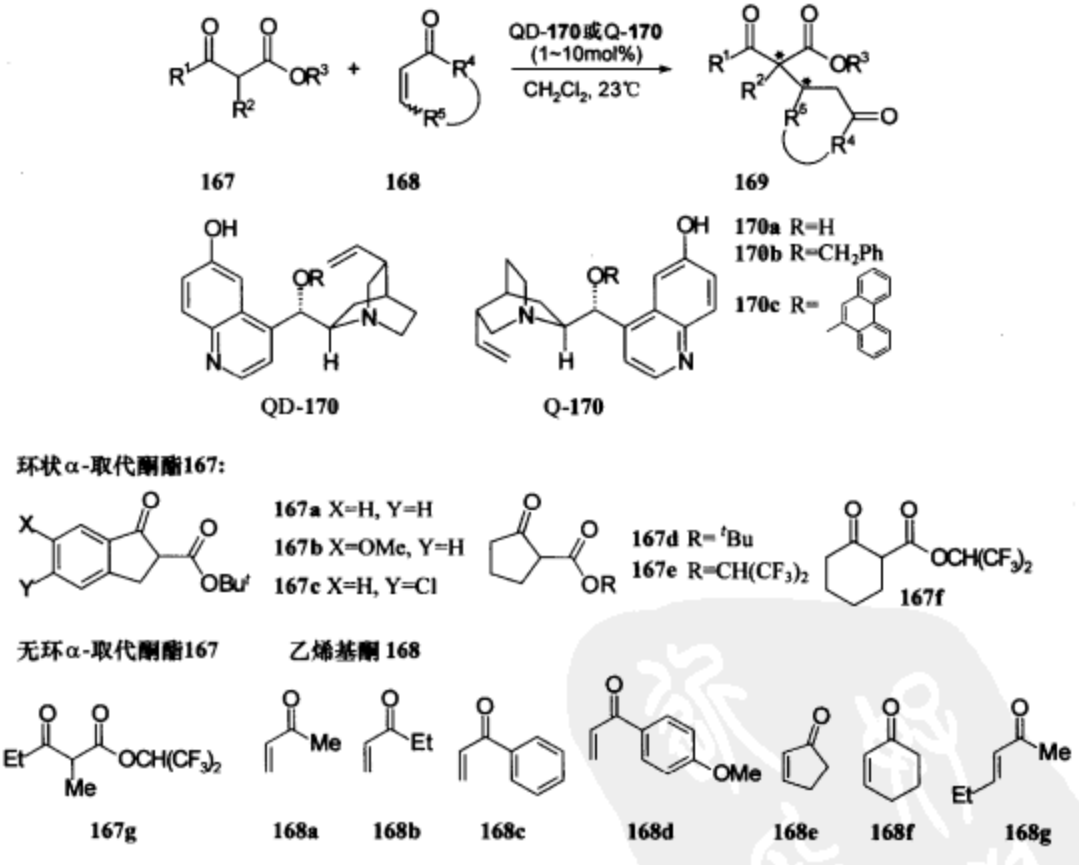


图2-64

另一个挑战是对α,β-烯醛的共轭加成。因为在常用的碱，例如DABCO，奎宁类似物的存在下，烯醛很快分解生成不溶性的寡聚物或聚合物。但带6′-OH的金鸡纳生物类碱**170**，虽然是有效的碱催化剂，由于其亲核性较弱，因此它的存在不会发生上述现象。DQ-**170c**或Q-**170c**催化的共轭加成，适应于一大类环状或非环状的α-烷基-β-酮酯与α,β-不饱和醛的反应，产物**172**的ee值可高达99%，产率几乎是定量(图2-65)[132b]。串联反应的例子见文献[132c]。

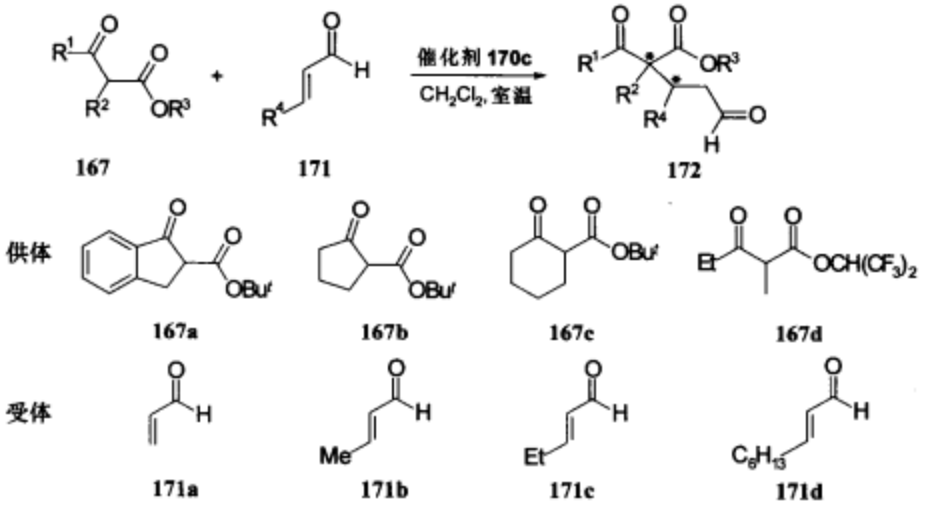
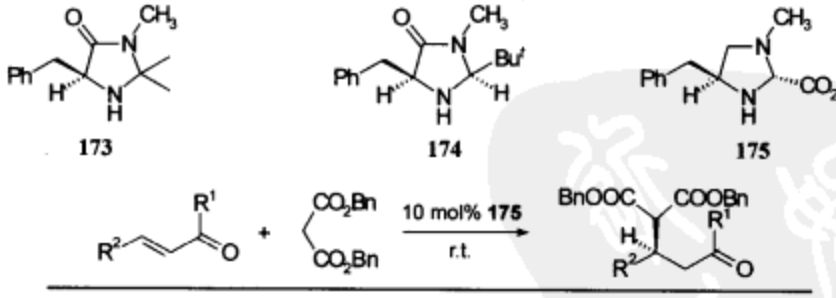


图 2-65

Deng 用上述 6′-OH 金鸡纳碱催化 β-酮酯与苯基硝基烯烃的反应，也得到极高的对映选择性(99%ee)和非对映选择性 dr>98∶2[133]。

氨基酸衍生物已广泛用于 α，β-不饱和化合物的共轭加成。最近由 L-苯丙氨酸分别制备了胺类催化剂 **173**、**174**[134] 和 **175**[135]。这些化合物除了在后述的 Diels-Alder 反应，硝酮偶极加成有很好的应用外，还在亲核型的共轭加成中发挥了作用。例如，在 **175** 存在下，丙二酸二苄酯对烯基酮的不对称加成(图 2-66)，最高达 99%ee 值。其他有机催化的 1,3-双羰基化合物对硝基烯烷的共轭加成见文献[136]。



R^1	R^2	产率/%	ee/%
Me	Ph	86	99
Me	2-萘基	99	90
Me	4-Cl-Ph	75	98
Me	4-OH-Ph	75	93
Me	*n*-Bu	61	91
Et	Ph	66	95
Me	CO_2Me	59	59
环己酮	环己酮	78	83

图 2-66

前述仲胺可以通过亚胺过程来活化羰基供体，而表现在酮对硝基烯烃的加成是通过烯胺形式来实现的。产物中的硝基可通过化学转化为氨基等，从而可制备一系列化合物[137]。最近 Wang 报道吡咯类化合物 **176** 催化醛对硝基烯烃的 Michael 加成（图 2－67），在过渡态中，首先是由于三氟甲磺酰基吸电子性强，因而磺酰胺部分的氢的酸性增强，作为氢键供体的能力也增强；其次，硝基烯烃的 *Si*-面位阻小，因此以烯胺对硝基烯烃 *Si* 进攻的产物为主。反应时间、产物的产率及 ee 值见图 2－67[138]。

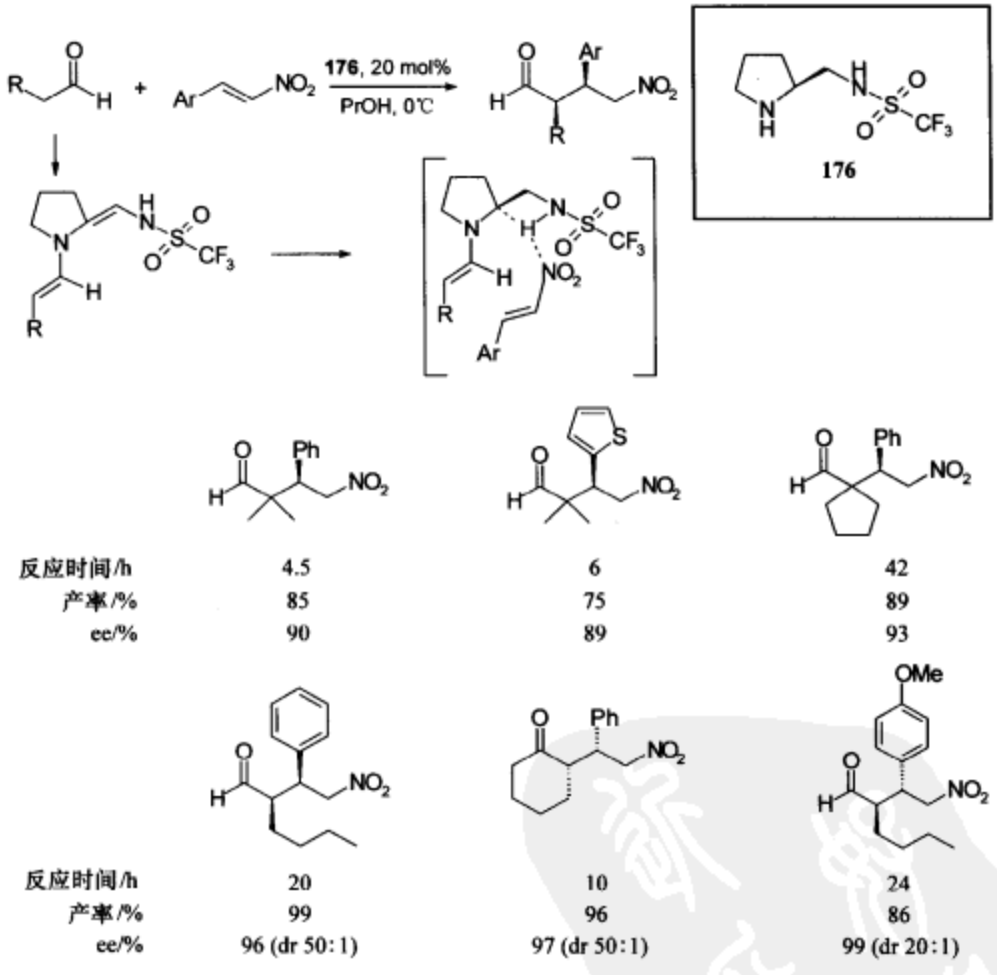
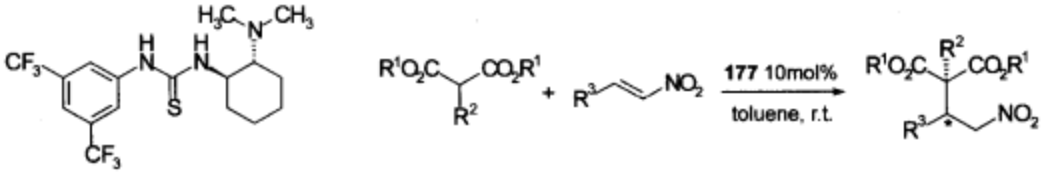


图 2－67

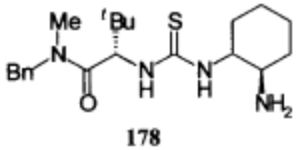
硫脲类催化剂是另一类有特色的有机催化剂。这类手性催化剂具酸、碱双重性质，易于从异硫氰酸酯（isothiocyanate）的偶联反应制备，其结构又可通过取代基的变化来调控。这类试剂通过双氢键的作用活化硝基，催化亲核试剂的对映选择性反应。Takemoto 报道了 C-亲核体对硝基烯烃的加成反应获得了较高的对映选择性。丙二酸二酯（R^1 = Et，R^2 = H）对硝基烯烃（R^3 = Ph）加成，产率有 86%，产物的 ee 值达到 93%（图 2－68）[139]。芳基和烷基取代的烯烃和 2-烷基化的丙二酸酯均有良好的反应结果。



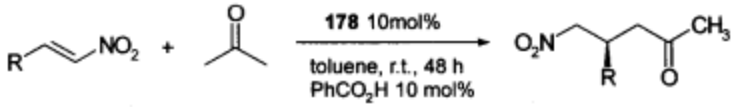
177

图 2-68

最近 Jacobsen 报道了一个含手性伯胺的硫脲类催化剂 **178**[140]，该催化剂在等量苯甲酸存在下，能以高产率和高的对映选择性催化芳基或杂芳基硝基烃与丙酮的加成反应(图 2-69)。催化量的弱酸——苯甲酸的存在完全抑制了双烷基化副产物的生成，使产率有所提高。可能解释的理由是苯甲酸不会影响到反应的对映选择性，因此不涉及决定 ee 值的共轭加成这一步。苯甲酸又可能通过平衡烯胺与亚胺的形成和有利于产物烯胺的水解，从而减少副产物的生成。



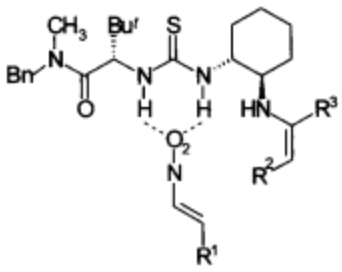
178



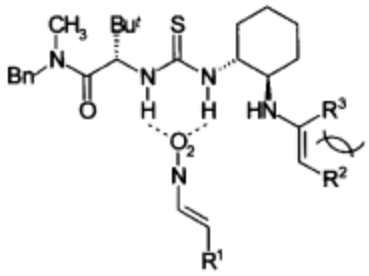
R	产率/%	ee/%
Ph	93	99
4-MeO-Ph	88	99
4-MePh	87	97
2-furyl	88	99
2-thienyl	94	96
Me	70	98
n-Bu	78	95
i-Bu	81	94

图 2-69

该反应涉及到双功能与生成烯胺有关的催化剂的机理，因此当参与反应的酮是不对称酮时，会遇到生成烯胺过渡态的 Z/E 几何异构体的问题。但是 Z-烯胺是有利过渡态，因此在不对称酮为底物时，产物仍有很高的对映与非对映选择性。



有利的 *Z*-烯胺过渡态



不利的 *E*-烯胺过渡态

另一个问题是区域选择性问题。通常直链的不对称酮得到中等程度的区域选择性和高的对映选择性；而有位阻的酮，如甲基异丙基甲酮得到的是无例外的线状产物；用甲氧基丙酮为底物时得到的是含侧链的产物(图 2－70)。

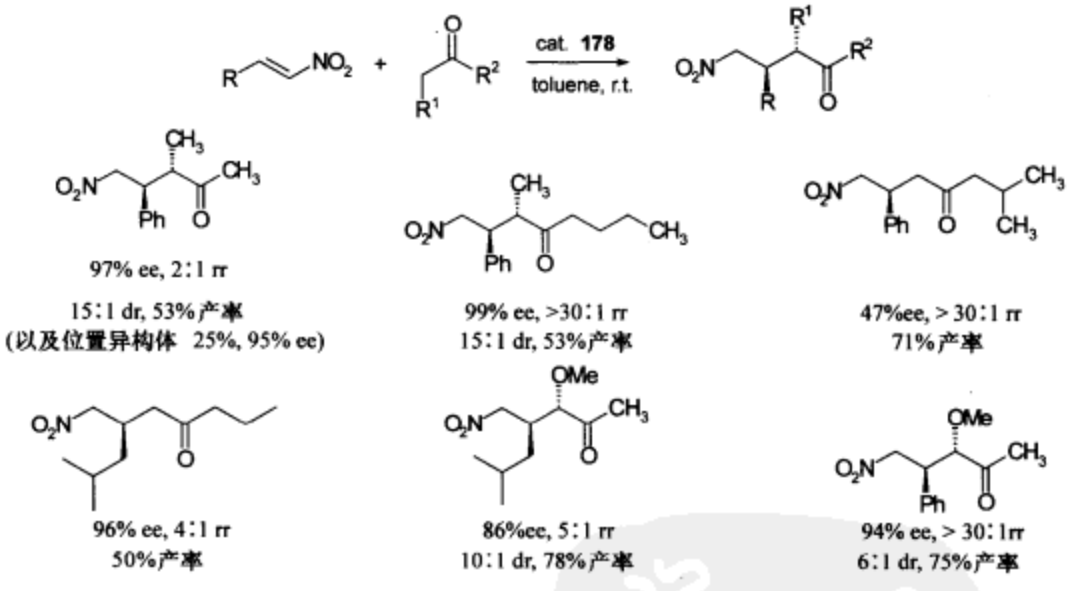


图 2－70

rr：位置异构体的比例

常用的伯胺硫脲催化剂的类似工作见文献[141]，串联反应的例子见文献[142]。

2.7 小　结

本章着重介绍了羰基化合物的 α-烷基化反应以及 α，β-不饱和羰基化合物(含吸电子基团如硝基)的对映选择性加成反应。这类反应目前主要通过金属催化或最近发展的有机分子催化来实现。其共同之处在于通过手性试剂诱导下的不对称反应。早期的金属催化手性诱导通过环内/环外的手性传递来实现，而配位型的环内不对称诱导则在不对称有机合成反应中占有非常重要的地位，这类不对称诱导所使用的手性辅剂目前仍然应用于各类不对称合成反应中。含有季碳手性中心的手性化合物也是有机合成的重要中间体之一。这类手性化合物可以通过不同方法制备，本章介绍的是在手性辅剂存在下季碳手性

中心的构建。Seebach 使用的手性中心的再生的方法进行季碳手性中心的构建则是在反应过程中临时形成一个新的手性中心，这个临时生成的手性中心对分子中原有的手性中心起到记忆的作用，在这个临时手性中心的诱导下，α-烷基化反应得以顺利进行，立体选择性地生成相应的 α，α-二取代的氨基酸类化合物，而临时的手性中心则可在反应结束后除去。这种方法没有用到价格昂贵的手性辅剂，因而在有机合成中具有一定的优势。

有机分子催化的 α-烷基化反应在制备 α 及 α，α′-取代氨基酸，α-烷基化、含季碳的羰基化合物方面有很多的报道。在有机分子催化方面，有生物碱相转移催化剂，氨基酸衍生物和生物碱等多个类型的催化剂，迅速发展的有机催化反应逐渐成为金属催化反应的重要补充。最近，通过烯胺氧化产生三 π 电子自由基正离子的活化模式见文献[143]。

参 考 文 献

1 a) Arnett E M, Small L E. J. Am. Chem. Soc. ,1977, 99, 808; b) Novak M, Loudon G M. J. Org. Chem. , 1977, 42, 2494; c) Haspra P, Sutter A, Wirz J. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1979, 18, 617; d) Bordwell F G, Fried H E. J. Org. Chem. ,1981, 46, 4327; e) Bordwell F G, Drucker G E, Fried H E. J. Org. Chem. ,1981, 46, 632

2 a) House H O, Czuba L J, Gall M, et al. J. Org. Chem. ,1969, 34, 2324; b) Creger P L. Org. Syn. ,1970, 50, 58; c) Wittig G, Hesse A. Org. Syn. ,1970, 50, 66; d) Cregge R J, Herrmann J L, Lee C S, et al. Tetrahedron Lett. ,1973, 2425; e) Herrmann J L, Schlessinger R H. Tetrahedron Lett. ,1973, 2429; f) Herrmann J L, Kieczykowski G R, Schlessinger R H. Tetrahedron Lett. ,1973, 2433

3 Rathke M W, Lindert A. J. Am. Chem. Soc. ,1971, 93, 2318

4 a) Wannagat U, Niederprum H. Chem. Ber. ,1961, 94, 1540; b) Kruger C R, Rochow E G. J. Organomet. Chem. ,1964, 1, 476; c) Barton D H R, Hesse R H, Tarzia G, et al. J. Chem. Soc. , Chem. Commun. ,1969, 1497; d) Masamune S, Ellingboe J W, Choy W. J. Am. Chem. Soc. ,1982, 104, 5526

5 a) Olofson R A, Dougherty C M. J. Am. Chem. Soc. ,1973, 95, 582; b) Stowell J C, Padegimas S J. J. Org. Chem. ,1974, 39, 2448

6 Busch-Petersen J, Corey E J. Tetrahedron Lett. , 2000, 41, 2515

7 a) Simpkins N S. Pure Appl. Chem. ,1996, 68, 691; b) Katritzky A R, Ming Q. Tetrahedron, 1998, 54, 2647; c) Eames J, Weerasooriya N. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 1

8 a) Heathcock C H, Pirrung M C, Lampe J, et al. J. Org. Chem. ,1981, 46, 2290; b) Evans D A, Ennis M D, Mathre D J. J. Am. Chem. Soc. ,1982, 104, 1737; c) Kraus G A, Taschner M J. Tetrahedron Lett. ,1977, 4575

9 a) Frater G. Helv. Chim. Acta, 1979, 62, 2825; b) Frater G. Helv. Chim. Acta, 1979, 62, 2829; c) Frater G. Helv. Chim. Acta, 1980, 63, 1383; d) Frater G. Tetrahedron Lett. ,1981, 22, 425; e) Zuger M. Welle T, Seebach D. Helv. Chim. Acta, 1980, 63, 2005; f) Seebach D, Wasmuth D. Helv. Chim. Acta, 1980, 63, 197; g) Seebach D, Wasmuth D. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1981, 20, 971

10 a) Ireland R E, Mueller R H, Willard A K. J. Am. Chem. Soc. ,1976, 98, 2868; b) Heathcock C H, Buse C T, Kleschick W A, et al. J. Org. Chem. ,1980, 45, 1066; c) Meyers A I, Reider P J. J. Am. Chem. Soc. ,1979, 101, 2501

11 a) Evans D A, Takacs J M. Tetrahedron Lett. ,1980, 21, 4233; b) Sonnet P E, Heath R R. J. Org. Chem. , 1980, 45, 3137

12 Lin G Q, Hjalmarsson M, Högberg H E, et al. Acta. Chem. Scand. B, 1984, 38, 795

13 a) ApSimon J W, Seguin R P. Tetrahedron, 1979, 35, 2797; b) Mukaiyama T. Tetrahedron, 1981, 37, 4111; c) Evans D A. Aldrichimica Acta, 1982, 15, 23; d) Knowles W S. Acc. Chem. Res. ,1983, 16, 106

14 Kawanami Y, Ito Y, Kitagawa T, et al. Tetrahedron Lett. ,1984, 25, 857

15 Gibson S E, Casstaldi M P, Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 4718
16 Marzi M, Misiti D. Tetrahedron Lett. ,1989, 30, 6075
17 Evans D A, Ennis M D, Mathre D J. J. Am. Chem. Soc. ,1982, 104, 1737
18 Evans D A, Takacs J M, McGee L R, et al. Pure Appl. Chem. ,1981, 53, 1109
19 Wuts P G M, Pruitt L E. Synthesis, 1989, 622
20 Wu Y K, Hu Q, Sun Y P and Yang Y Q. Tetrahedron Lett, 2004, 45, 7715
21 Wu Y K, Sun Y P, Yang Y Q, Hu Q and Zhang Q. J. Org. Chem, 2004, 69, 6141
22 关于α-氨基醛的制备,请参见:a) Jurczak J, Golebiowski A. Chem. Rev. ,1989, 89, 149; b) Reetz M T. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1991, 30, 1531; c) Sardina F J, Rapoport H. Chem. Rev. ,1996, 96, 1825
23 Wenglowsky S, Hegedus L S. J. Am. Chem. Soc. ,1998, 120, 12468
24 a) Meyers A I, Williams D R, Druelinger M. J. Am. Chem. Soc. ,1976, 98, 3032; b) Hashimoto S, Koga K. Tetrahedron Lett. ,1978, 573; c) Hashimoto S, Koga K. Chem. Pharm. Bull. ,1979, 27, 2760
25 a) Corey E J, Enders D. Tetrahedron Lett. ,1976, 3; b) Corey E J, Enders D, Bock M G. Tetrahedron Lett. , 1976, 7; c) Corey E J, Enders D. Tetrahedron Lett. ,1976, 11; d) Enders D, Weuster P. Tetrahedron Lett. , 1978, 2853
26 a) Enders D, Eichenauer H. Chem. Ber. ,1979, 112, 2933; b) Kitamoto, M, Hiroi K, Terashima S, et al. Chem. Pharm. Bull. ,1974, 22, 459
27 a) Enders D, Eichenauer H. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1976, 15, 549; b) Enders D, Eichenauer H. Chem. Ber. ,1979, 112, 2933
28 a) Enders D, Eishenauer H, Pieter R. Chem. Ber. ,1979,112, 3703; b) Hardy P M. Synthesis, 1978, 290
29 Enders D, Eichenauer H. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1979,18, 397
30 a) Enders D, Hundertmark T, Lazny R. Synlett, 1998, 721; b) Enders D, Schäfer T, Mies W. Tetrahedron, 1998, 54, 10239
31 关于相关的研究工作及综述:a) Enders D, Bhushan V. Tetrahedron Lett. ,1988, 29, 2437; b) Enders D, Lohray B B. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1987, 26, 351; c) (*R*, *R*)-Statin 的制备:Enders D, Reinhold U. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1995, 34, 1219; d) β-氨基酸的制备:Enders D, Wahl H, Bettary W. Angew. Chem. , Int. , Ed. Engl. ,1995, 34, 455; e) Job A, Janeck C F, Bettray W, et al. Tetrahedron, 2002, 58, 2253
32 Weber T, Edwards J P, Denmark S E. Synlett, 1989, 20
33 Enders D, Funabiki K. Org. Lett. , 2001, 3, 1575
34 Wehrmeister H L. J. Org. Chem. ,1962, 27, 4418
35 Cornforth J W. Heterocycl. Compounds, 1957, 5, 386
36 Allen P, Ginos J. J. Org. Chem. ,1963, 28, 2759
37 Meyers A I, Knaus G, Kamata K. J. Am. Chem. Soc. ,1974, 96, 268
38 Meyers A I, Knaus G, Kamata K, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1976, 98, 567
39 Meyers A I, Knaus G. J. Am. Chem. Soc. ,1974, 96, 6508
40 Meyers A I, Knaus G. Kendall P M. Tetrahedron Lett. ,1974, 3495
41 Meyers A I, Knaus G. Tetrahedron Lett. ,1974, 1333
42 Meyers A I, Mihelich E D. J. Org. Chem. ,1975, 40, 1186
43 Byström S, Högberg H, Norin T. Tetrahedron, 1981, 37, 2249
44 a) Meyers A I, Whitten C E. J. Am. Chem. Soc. ,1975, 97, 6266; b) Meyers A I, Smith R K, Whitten C E. J. Org. Chem. ,1979, 44, 2250
45 Oppolzer W, Moretti R, Thomi S. Tetrahedron Lett. ,1989, 30, 5603
46 关于这方面的综述见:a) Oppolzer W, Chapuis S, Bernardinelli G. Helv. Chim. Acta, 1984, 67, 1397; b) Vandewalle M, Van der Eycken J, Oppolzer W, et al. Tetrahedron, 1986, 42, 4035; c) Davis F A, Towson J C, Weismiller M C, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1988, 110, 8477
47 Oppolzer W, Moretti R, Thomi S. Tetrahedron Lett. ,1989,30, 6009

48 Oppolzer W, Kingma A J. Helv. Chim. Acta. ,1989,72, 1337
49 Oppolzer W. Pure Appl. Chem. , 1990, 62, 1241
50 Meyers A I, Harre M, Garland R. J. Am. Chem. Soc. ,1984, 106, 1146
51 Meyers A I, Wanner K T. Tetrahedron Lett. ,1985, 26, 2047
52 Meyers A I, Lefker B A. Tetrahedron Lett. ,1987, 28, 1745
53 a) Wender P A, Keenan R M, Lee H Y. J. Am. Chem. Soc. ,1987, 109, 4390; b) Arlt D, Jautelat M, Lantzsch R. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1981, 20, 703
54 Meyers A I, Romine J L, Fleming S A. J. Am. Chem. Soc. ,1988, 110, 7245
55 Corey E J, Chaykovsky M. J. Am. Chem. Soc. ,1965, 87, 1353
56 a) Fuji K, Node M, Nagasawa H, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1986, 108, 3855; b) Fuji K, Node M, Nagasawa H, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1989, 111, 7921
57 Rajappa S. Tetrahedron,1981, 37, 1453
58 a) Severin T, Pehr H. Chem. Ber. ,1979, 112, 3559; b) Corey E J, Estreicher H. J. Am. Chem. Soc. ,1978, 100, 6294; c) Miyashita M, Yanami T, Kumazawa T, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1984, 106, 2149
59 Node M, Nagasawa H, Fuji K. J. Org. Chem. ,1990, 55, 517
60 Fuji K. Chem. Rev. ,1993, 93, 2037
61 Seebach D, Sting A R, Hoffmann M. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. ,1996, 35, 2708
62 Juaristi E, Balderas M, Yara R Q. Tetrahedron: Asymmetry,1998, 9, 3881
63 Fuji K, Kawabata T. Chem. Eur. J. ,1998, 4, 373
64 Grover P T, Bhongle N N, Wald S A, et al. J. Org. Chem. , 2000, 65, 6283
65 Schöllkopf U. Pure Appl. Chem. ,1983, 55, 1799
66 Seebach D, Aebi J D. Tetrahedron Lett. ,1983, 24, 3311
67 William R M. In: Hasser A. ed. Advances in Asymmetric Synthesis. Vol. 1. London:JAI Press, 1995, 45~94
68 Matsushita M, Maeda H, Kodama M. Tetrahedron Lett. ,1998, 39, 3749
69 Maruoka K, Ooi T, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc. ,1989,111, 6431
70 Shioiri T, Ninomiya K, Yamada S. J. Am. Chem. Soc. ,1972, 94, 6203
71 a) Chinchilla R, Galindo N, Nájera C. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2769; b) Carloni A, Porzi G, Sandri S. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2987
72 Corey E J, Guzman-Perez A. Angew. Chem. Int. Ed. ,1998, 37, 388
73 Fitzi R, Seebach D. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. ,1986, 25, 345
74 Hinterding K, Albert R, Cottens S. Tetrahedron Lett. , 2002, 43, 8095
75 a) Moradi W A, Buchwald S L. J. Am. Chem. Soc. , 2001, 123, 7996; b) Lee S, Beare N A, Hartwig J F. J. Am. Chem. Soc. , 2001, 123, 8410; c) Lee S, Hartwig J F. J. Org. Chem. , 2001, 66, 3402; d) Fox J M, Huang X, Chieffi A, et al. J. Am. Chem. Soc. , 2000, 122, 1360; e) Kawatsura M, Hartwig J F. J. Am. Chem. Soc. ,1999, 121, 1473; f) Satoh T, Kawamura Y, Miura M, et al. Angew. Chem. , Int. Ed. ,1997, 36, 1740
76 a) Hamada T, Chieffi A, Åhman J, et al. J. Am. Chem. Soc. , 2002, 124, 1261; b) Chieffi A, Kamikawa K, Åhman J, et al. Org. Lett. , 2001, 3, 1897; c) Galarini R, Musco A, Pontellini R, et al. J. Mol. Catal. ,1992, 72, L11. 近期关于季碳手性中心构建的综述:d) Trost B M, Lee C. In: Catalytic Asymmetric Synthesis. Ojima I, Ed. New York:Wiley & Sons, 2000, Chapter 8E; e) Donde Y, Overman L E. In: Catalytic Asymmetric Synthesis. Ojima I, Ed. New York:Wiley & Sons, 2000, Chapter 8G; f) Corey E J, Guzman-Perez A. Angew. Chem. Int. Ed. ,1998, 37, 388
77 Spielvogel D J, Buchwald S L. J. Am. Chem. Soc. , 2002, 124, 3500
78 Gilday J P, Gallucci J C, Paquette L A. J. Org. Chem. ,1989, 54, 1399
79 Larcheveque M, Ignatova E, Cuvigny T. Tetrahedron Lett. ,1978, 3961
80 a) Fuji K, Node M, Tanaka F. Tetrahedron Lett. ,1990, 31, 6553; b) Fuji K, Node M, Tanaka F, et al. Tetra-

hedron Lett. ,1989, 30, 2825
81 Evans D A, Takacs J M. Tetrahedron Lett. ,1980, 21, 4233
82 a) Evans D A, Ennis M D, Mathre D J. J. Am. Chem. Soc. ,1982, 104, 1737; b) Evans D A, Urpi F, Somers T C, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1990, 112, 8215
83 a) Meyers A I. Pure Appl. Chem. ,1979,51, 1255; b) Meyers A I, Knaus G, Kamata K, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1976, 98, 567
84 Ahn K H, Lim A, Lee S. Tetrahedron: Asym. ,1993, 4, 2435
85 Oppolzer W. Tetrahedron, 1987, 43, 1969
86 Jeong K, Parris K, Ballester P, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. ,1990, 29, 555
87 Negrete G R, Konopelski J P. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 105
88 Fraser R R, Akiyama F, Banville J. Tetrahedron Lett. ,1979, 3929
89 Meyers A J, Williams D R, Erickson G W, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1981, 103, 3081
90 Saigo K, Kasahara A, Ogawa S, et al. Tetrahedron Lett. ,1983, 24, 511
91 Enders D, Gatzweiler W, Dederichs E. Tetrahedron, 1990, 46, 4757
92 Enders D, Zamponi A, Raabe G. Synlett, 1992, 897
93 O'Donnell M. J. , Wu S. , Huffman J. C. Tetrahedron, 1994, 50, 4507; 综述见:O'Donnell M. J. Aldrichim Acta, 2001, 34, 3～15
94 Corey E. J. , Xu F. , Noe M. C. J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 12414
95 a) Lygo B, Crosby J, Lowdon T R. Tetrahedron Lett. ,1997, 38, 8595; b) Lygo B, Crosby J, Lowdon T R, Wainwright P G. Tetrahedron Lett, 1997, 38, 2343; c) Lygo B, Allbutt B, James S R. Tetrahedron Lett, 2003, 44, 5629
96 a) Ooi T, Kameda M, Maruoka K. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 5139; 有关应用手性相转移催化剂制备氨基酸的综述见:b) Maruoka K, Ooi T. Chem. Rev. ,2003, 103, 3013
97 Shibuguchi T, Fukuta Y, Akachi Y, et al. Tetrahedron Lett, 2002, 43, 9539
98 Kita T, Georgieva A, Hashimoto Y, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2002, 41, 2832
99 O'Donnell M J, Delgado F and Pottorf R S. Tetrahedron, 1999, 55, 6347
100 O'Donnell M J, Wu S. Tetrahedron: Asym. ,1992, 3, 591
101 Ooi T, Takeuchi M, Kameda M, Maruoka K. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 5228
102 Corey E J, Bo Y, Busch-Petersen J. J. Am. Chem. Soc, 1998, 120, 13000
103 Vignola N, List B. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 450
104 a) Prakash G K S and Beier P. Angew. Chem. Int. Ed. , 2006, 45, 2171; b) Oestreich M. Angew. Chem. Int. Ed. , 2005, 44, 2324
105 a) Langlois N, Dang T P and Kagan H B. Tetrahedron Lett. ,1978, 33, 4865; b) Blaser H U, Malan C, Pugin B, et al. Adv. Syn. Catal, 2003, 345, 103
106 a) Hintermann L, Togni A. Angew. Chem. Int. Ed. , 2000, 39, 4359; b) Piana S, Devillers I, Togni A, Rothlisberger U. Angew. Chem. Int. Ed, 2002, 41, 979
107 a) Kim H R, Kim D Y. Tetrahedron Lett. , 2005, 46, 3115; b) Bernardi L, Jorgensen K A. Chem. Commun, 2005, 1324; c) Shibata N, Kohno J, Takai K, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 4204
108 a) Shibata N, Suzuki E, Asahi T, Shiro M. J. Am. Chem. Soc. , 2001, 123, 7001; b) Shibata N, Suzuki E, Takeuchi Y. J. Am. Chem. Soc. , 2000, 122, 10728
109 Cahard D, Audouard C, Plaquevent J C, Roques N. Org. Lett. , 2000, 2, 3699
110 Marigo M, Fielenbach D, Kjoersgaard A, Jorgensen K A. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 3703
111 Beeson T D, MacMillian D W C. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 8826
112 a) Bernardi L, Jorgensen K A. Chem. Commun. , 2005, 1324. ; b) Hamashima Y, Yagi K, Takano H, et al. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 14530; c) Ibrahim H, Kleinbeck F, Togni A. Helv. Chim. Acta, 2004, 87, 605; d) Halland N, Braunton A, Bachmann S, et al. J. Am. Chem. Soc. , 2004, 126, 4790; e) Brochu M P,

Brown S P, MacMillian D W C. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 4108; f) 最近,List 报道从 α,β-不饱和醛出发,经过串级反应高对映选择性地合成 α-氯代-β-醛:Yang J W, Fonsecca M T H, List B. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 15036

113 Bartoli G, Bosco M, Carlone A, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 6219

114 a) Wack H, Taggi A E, Hafez A M, et al. J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 1531; b) France S, Wack H, Taggi A E, et al. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 4245

115 关于不对称 Michael 加成文献见:a) Krause N, Hoffmann-Röder A. Synthesis, 2001, 171～176; b) Sibi M P, Manyem S. Tetrahedron, 2000, 56, 4057

116 Berrisford D J, Bolm C, Sharpless K B. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. ,1995, 34, 1059

117 a) Villacorta G M, Rao C P, Lippard S J. J. Am. Chem. Soc. ,1988, 110, 3175; b) Ahn K H, Klassen R B, Lippard S J. Organometallics, 1990, 9, 3178

118 De Vries A H M, Meetsma A, Feringa B L. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. ,1996, 35, 2374

119 a) Feringa B L, Pineschi M, Arnold L A, et al. Angew. Chem, Int. Ed. ,1997, 36, 2620; b) Naasz R, Arnold L A, Pineschi M, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1999, 121, 1104

120 a) Yan M, Yang L, Wong K, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun. ,1999,11; b) Yan M, Chan A S C. Tetrahedron Lett. ,1999, 40, 6645

121 Evans D A., Rovis T, Kozlowski M C, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1999, 121, 1994

122 Emori E, Arai T, Sasai H, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1998, 120, 4043

123 Takaya Y, Ogasawara M, Hayashi T. J. Am. Chem. Soc. ,1998, 120, 5579

124 Gomez-Bengoa E, Heron N M, Didiuk M T, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1998, 120, 7649

125 d'Augustin M, Palais L, Alexakis A. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 1376

126 a) Shintani R, Tokunaga N, Doi H, et al. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 6240; b) Hayashi T, Ueyama K, Tokunaga N, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 11508; c) Hayashi T, Takahashi M, Takaya Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 5052; 最近的烯-膦杂化配体(Rh)的 Michael 反应见:d) Duan W L, Iwamura H, Shintani R, et al. J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 2130

127 a) Sibi M P, Shay J J, Liu M, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1998, 120, 6615; b) Niu D, Zhao K. J. Am. Chem. Soc. ,1999, 121, 2456

128 a) Krause N, Gerold A. Angew. Chem., Int. Ed., 1997, 36, 186; b) Krause N. Angew. Chem., Int. Ed., 1998, 37, 283

129 Ooi T, Miki T, Taniguchi M, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 3796

130 Corey E J, Noe M C and Xu F. Tetrahedron Lett, 1998, 39, 5347

131 Wynberg H, Helder R. Tetrahedron Lett. ,1975, 16, 4057

132 a) Wu F H, Li H M, Hong R, Deng L. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 948; b) Wu F M, Hong R, Khan J H, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 4301; c) 烯醛烯酮经有机催化的还原 Michael 环合反应,生成的不饱和醛经 Hantzsch 酯串级还原得取代环戊醛:Huang Y, Walji A M, Larsen C H, et al. J. Am. Chem. Soc. ,2005, 127, 15051

133 Li H M, Wang L, Tan L, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 105

134 Paras N A, MacMillian D W C. J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 4370

135 a) Halland N, Aburel P S, Jorgensen K A. Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 661; b) Halland N, Hansen T, Jørgensen K A. Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 4955

136 a) Okino T, Hoashi Y, Takemoto Y. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 12672; b) Li H, Wang Y, Tang L, Deng L. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 9906; c) Li H, Wang Y, Tang L, et al. Angew. Chem. Int Ed, 2005, 44, 105; d) MacCooey S H, Connon S J. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 6367

137 对硝基烃的金属催化不对称共轭加成反应见:a) Evans D A, Seidel D. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 9958; b) Watanabe M, Ikagawa A, Wang H, et al. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 11148; c) Duursma A, Minnaard A J, Feringa B L. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 3700; d) Alexakis A, Benheim C, Rosset S, Humam M. J.

Am. Chem. Soc., 2002, 124, 5262; e) Luchaco-cullis C A, Hoveyda A H. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 8192

138 Wang W, Wang J. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 1369

139 Okino T, Hoashi Y. Takemoto Y. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 12672

140 Huang H B, Jacobsen E. N. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 7170

141 Tsogoeva S B, Wei S. Chem. Commun, 2006, 1451

142 Hoashi Y, Yabuta T, Yuan P, et al. Tetrahedron., 2006, 62, 365

143 又称为SOMO催化活化反应见:a) Beeson T D, Mastraccio A, Hong J-B, ashton K, MacMillan D W. Science, 2007, 316, 582; b) Jang H Y, Hong J-B, MacMillan D W. J. Am. Chem Soc., 2007, 129, 7004

第 3 章　羰基化合物的对映选择性亲核加成反应

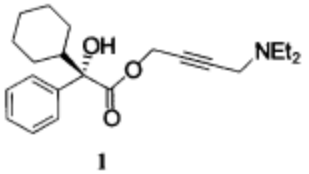
与第 2 章介绍的羰基化合物的 α-烷基化反应相同，目前，羰基化合物的对映选择性加成也主要集中在金属催化的和有机催化的不对称反应的两个方面，这些反应在有机合成化学中占有非常重要的地位。

光学活性的手性仲醇是很多天然产物及生物活性有机化合物的重要结构单元，由光学活性的醇出发还可以制备很多其他不同的官能团如手性的卤化物、胺及酯等。光学活性手性仲醇的制备有两种主要方法，即潜手性酮的不对称还原及亲核试剂对潜手性醛或酮的立体选择性加成。金属或非金属有机试剂对羰基的立体选择性加成是非常重要的碳碳键生成反应，也是非常重要的不对称合成/催化反应。早期的不对称亲核加成反应主要使用比较活泼的金属有机试剂如有机镁试剂(Grignard 试剂也称为格氏试剂)、有机锂试剂、有机铜试剂和有机铝试剂，使用化学计量的手性诱导试剂在较低的温度进行反应，得到相应的加成产物。当前，比较活跃的研究领域是催化量手性(含金属与不含金属的有机分子)催化剂存在下亲核试剂对羰基化合物的立体选择性加成反应。

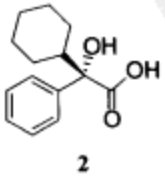
3.1　化学计量手性诱导试剂存在下羰基化合物的立体选择性加成反应

早期，光学活性的手性醇的制备通常采用在化学计量的手性试剂诱导下，金属有机试剂对羰基化合物的立体选择性加成反应来完成。使用的金属有机试剂有锂试剂、格氏试剂及有机铜酸酯等。采用的手性诱导试剂有手性的氨基醇类化合物如麻黄碱衍生物及氨基酸衍生物等。由于所使用的亲核试剂的活性较高，存在着非立体选择性的竞争反应。因此在大多数情况下，反应需要在较低的温度下进行，并须用到化学计量的手性诱导试剂，以使反应能立体选择性地进行。关于这类反应已经有很多专著论述，这里只介绍几个采用这种方法的例子。

含有 α-叔羟基的羧酸在自然界中广泛存在，并且表现出各种生物活性，这类化合物可以通过使用手性氨基醇作为手性辅剂的方法来制备[1]，如手性药物奥昔布宁(oxybutynin，**1**)的制备。奥昔布宁是一种解痉、抗胆碱能药，可用于尿急、尿频、尿失禁、夜间遗尿等疾病，尤其适用于膀胱炎、尿道炎及复发性尿路感染所引起的尿频症状。这类抗尿失禁药物的共同结构是分子中的 α-羟基羧酸官能团。合成该化合物的关键是构建(*S*)-构型的季碳型 α-羟基羧酸，如 **2** 的结构(见 2.3 节)。



1



2

Senanayake 等用 α-羰基羧酸与手性氨基醇作用得到相应的 α-酮酸酯，然后与格氏试剂反应。在手性氨基醇的诱导下，格氏试剂对羰基的加成具有立体选择性，得到的产物去除手性辅基后得到对映体纯的 α-叔羟基酸 **2**[2]。如图 3－1 所示，α-酮酸酯(*R*,*S*)-**3** 在 $ZnCl_2$ 存在下与环己基格氏试剂反应，得到的粗产物经过重结晶可得到＞99% dr 的(*R*,*S*,*S*)-**4**。该化合物经 NaOH/MeOH/H_2O 水解得到对映体纯的(*S*)-α-羟基酸(**2**)，同时回收手性辅剂。相应地，手性 α-羟基酸(*S*)-**2** 也可通过(*S*,*R*)-**5** 与苯基格氏试剂加成来制备。反应在 0℃进行，反应具有非常高的非对映选择性。产物(*S*,*R*,*S*)-**6** 的非对映体比例高于 98∶2。(*S*,*R*,*S*)-**6** 经温和水解得到(*S*)-**2**，其 ee 值高于 98%。

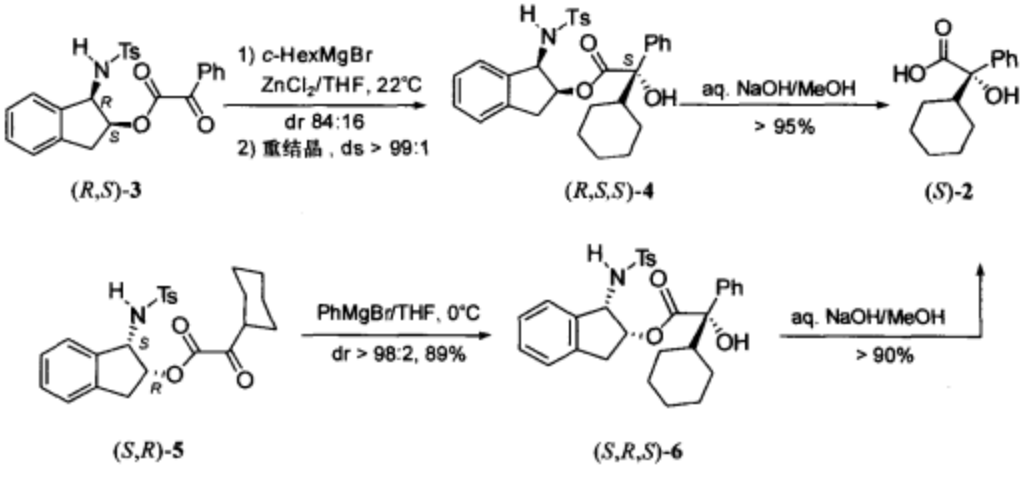


图 3－1

Lewis 酸催化下亲核试剂对缩醛(酮)的开环反应也可用于手性醇的制备。缩醛(酮)是最广泛使用的醛酮的保护形式，在通常情况下这类化合物具有较好的稳定性。在中性条件下，缩醛对于亲核试剂是惰性的。而在 Lewis 酸的存在下，缩醛官能团成为亲电试剂，与富电子的双键或亲核试剂反应，得到类似于醛发生亲核加成反应的产物。当形成缩醛所使用的醇具有手性时，这类反应往往表现出了一定的立体选择性。

当手性缩醛进行反应时，$TiCl_4$ 作为 Lewis 酸与空间位阻较小的氧原子优先配位形成 **8**，使它的亲核反应表现出立体选择性。反应在亲电性的碳上以 S_N2 取代进行，反应结束后碳原子的构型发生反转，生成相应的开环产物 **9**。通过氧化消除作用而去除手性辅基，给出含有手性醇结构单元的化合物 **7**，完成了由手性二醇到产物的手性传递(图 3－2)[3]。

图 3－3 列出了这类反应常用的手性辅剂(手性二醇、α-羟基羧酸及 β-羟基羧酸等)、Lewis 酸及各种亲核试剂。

由(*R*,*R*)-或(*S*,*S*)-戊二醇衍生的手性缩醛可用于各种手性仲醇的对映选择性合成。在 Lewis 酸存在下，这些缩醛与各种亲核试剂如碳负离子或氢负离子反应，反应经过六元环过渡态进行。缩醛 C—O 键的裂解以高立体选择性地发生，产生 β-羟基醚。随后的氧化消除去除手性辅基，给出产物醇。图 3－4 是 H^- 作为亲核试剂的例子[4]。

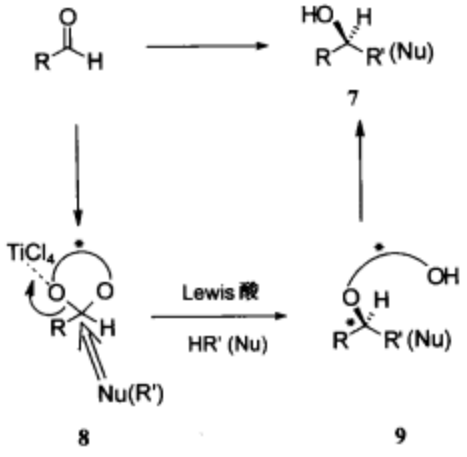


图 3-2

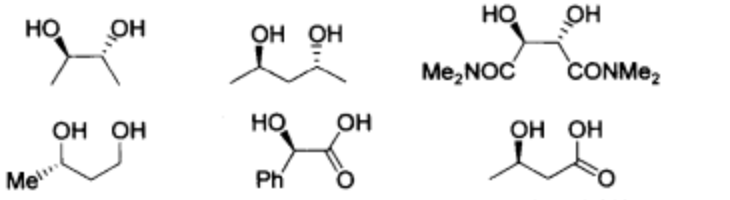
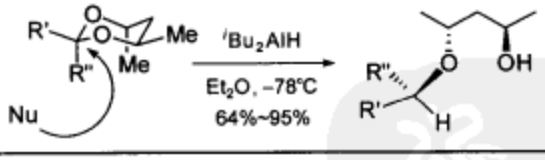


图 3-3



R′	R″	de/%
c-C_6H_{11}	Me	92
Ph	Me	96
n-C_6H_{13}	Me	77

图 3-4

化合物 **11** 具有类丙三醇的结构，是一类 β-肾上腺素阻断剂的活性结构部分。其制备可通过四氯化钛诱导的手性缩醛裂解来实现，关键步骤是四氯化钛催化下 Me_3SiCN 对手性缩醛 **10** 的立体选择性开环反应(图 3-5)[5]。

除手性二醇外，β-羟基酸也可像 1,3-二醇一样作为手性辅剂与醛反应形成缩醛类化合物。这些底物在 Lewis 酸催化下被亲核试剂进攻，呈现较高的立体选择性[6]。

此外，在手性 Lewis 酸存在下亲核试剂对缩醛的立体选择性裂解也可用来制备手性醇。例如，Harada 报道，手性 Lewis 酸 **12** 存在下亲核试剂 **13** 对 1,3-二醇衍生的环

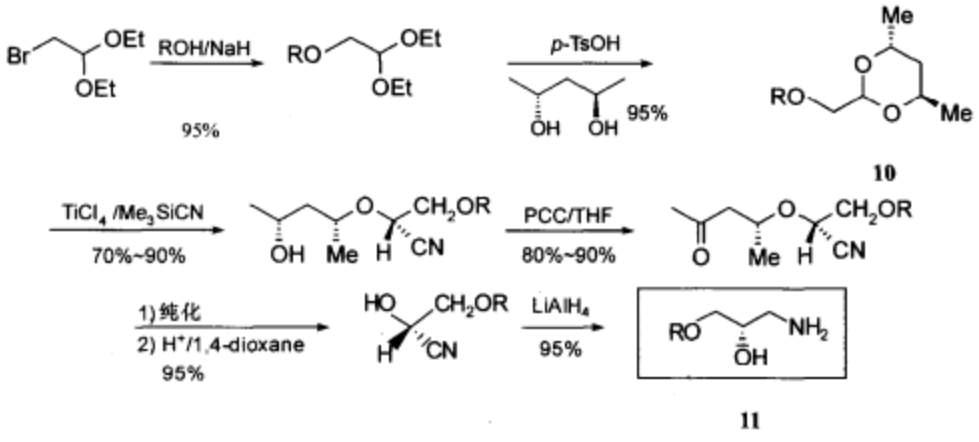


图 3-5

状缩醛 **14** 发生开环反应[7]。反应中使用外消旋的 **14** 为起始物，在手性 Lewis 酸 **12** 作用下，亲核试剂 **13** 立体选择性地进行开环进攻，得到光学活性的开环产物 **15**。未反应的起始物中则是对映体富集了的(2*S*,4*R*)-**14**。因此，这一开环反应为动力学拆分过程(图 3-6)。例如，在 0.5eq. 手性 Lewis 酸 **12** 作用下，1.5eq. 的 **13** 对底物 **14** 进行开环反应，反应在二氯甲烷溶液中于 −50℃下进行，63%的底物 **14** 发生转化，剩余的(2*S*,4*R*)-**14** 的 ee 值为 80%～92%。缩醛中芳基上的取代基对开环反应的立体选择性没有显著影响。

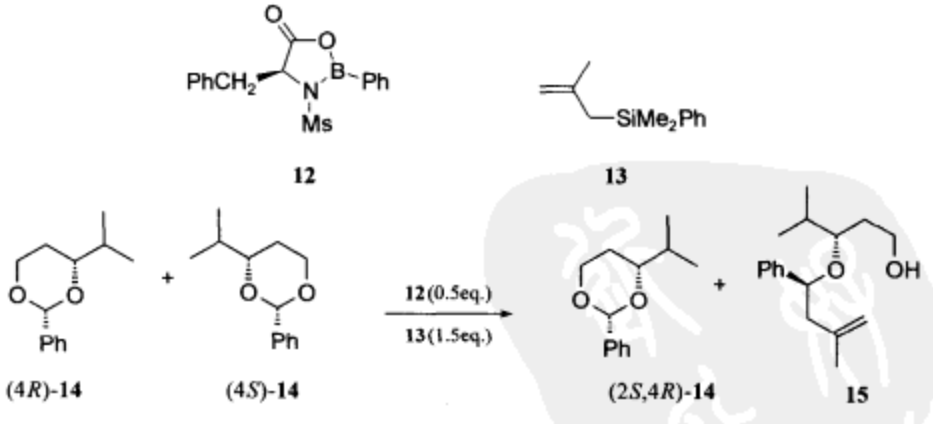


图 3-6

Harada[8]还将硼杂噁唑烷参与的缩醛裂解反应扩展到双缩醛，即内消旋的 1,3-四醇衍生物的去对称化反应(图 3-7)。内消旋化合物 **16a** 或 **16b** 经过开环反应，生成单裂解产物 **17a** 或 **17b**，其收率分别为 95%和 82%。经过进一步转化，得(*S*)-构型的产物 **18a** 和 **18b**，其 ee 值分别为 88%和 95%。

关于手性缩醛在不对称合成中的应用的综述见文献[9]。

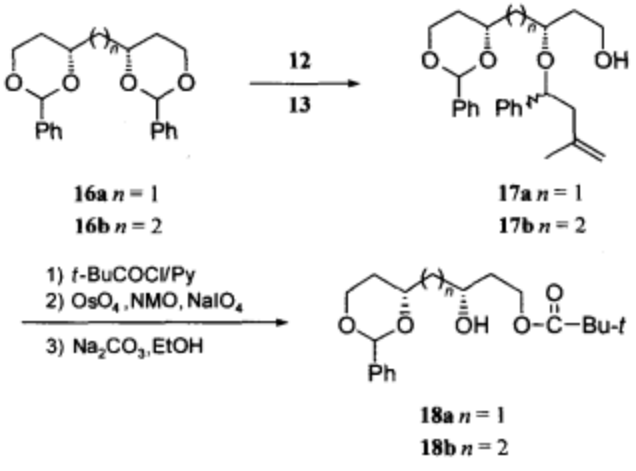


图 3-7

3.2 有机锌试剂对醛的立体选择性加成反应

手性配体参与的烷基金属化合物对羰基化合物的亲核加成是最广泛研究的反应之一。早在 18 世纪中叶就发现了二乙基锌[10]，有机锌试剂的制备方法也较成熟[11]。这些有机锌试剂在有机合成中的主要用途有 Simmons-Smith 反应，Reformatsky 反应及环氧乙烷的聚合等[12]。与相应的 Grignard 试剂或锂试剂相比，二烷基锌对醛的加成反应速度比较慢，同时还有一些副反应如还原反应发生，因此多年来这类反应的研究进展迟缓。

20 世纪 70 年代末，Mukaiyama 等人发现，在(S)-脯氨酸衍生的 β-氨基醇存在下，二乙基锌可以对苯甲醛发生加成反应，得到 76% 的加成产物，但产物并无光学活性[13]。Oguni 等人分别使用不同的氨基醇，观察二乙基锌对苯甲醛进行的加成反应，产物的 ee 值最高达到 49%(图 3-8)[14]。这一发现对二乙基锌化学起了极大的推动作用，随后人们制备了各种手性配体，反应可以获得 99% 以上的对映选择性[15]。芳香醛与二烷基锌的加成反应已成为考察各种配体的标准“试金石”。

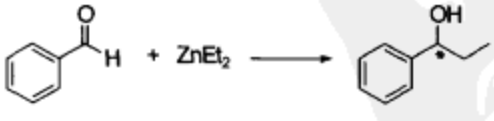
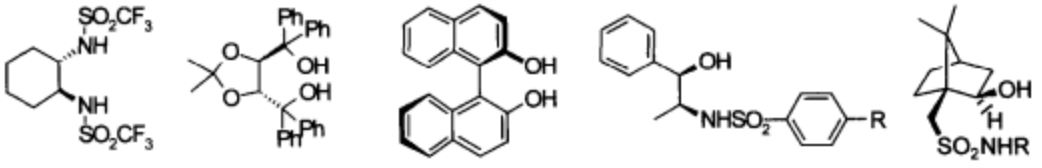


图 3-8

这类反应可以在手性 β-氨基醇及其他含有羟基/氨基的手性配体存在下进行，得到高立体选择性的产物。具有 C_2 对称性的手性氨基醇类和手性二胺类化合物可以作为手性配体，促进有机锌对醛的对映选择性加成反应。虽然二烷基锌对于一般的羰基底物是惰性的，但其反应性可通过加入添加剂来提高。例如，通过加入的氨基醇类添加剂，与二烷基锌配位后使二烷基锌从线型结构转变成近于四面体结构的配合物，降低了 Zn-C 键能量，特别是以电负性大的原子(如氧原子)代替烷基后增加了烷基-锌键的极性，提高了烷基的亲核进攻活性。另外，又通过锌原子对底物中羰基的配位，也促进了羰基的反应活

性。手性配体与锌的配合物，兼有 Lewis 酸活化羰基和 Lewis 碱活化有机锌试剂的双重功能，因此这是配体加速催化反应的实例。这类反应主要是由氨基醇或含有手性配体的钛衍生物促进的。这些手性配体/催化剂中具有代表性的有二(三氟甲磺酸)二胺 **19**[16]，TADDOL**20**[17]，联萘酚 **21**[18]，降麻黄碱 **22a** 和 **22b**[19] 以及樟脑磺酰胺衍生物 **23**[20] 等。这些反应已经被系统地研究，本节仅对这些手性配体作用下有机锌对醛的立体选择性加成反应做简单论述。含有双官能团、既能活化亲核试剂又能活化亲电试剂的金属配合物体系是实现高对映选择性的有效途径之一。



19 **20** **21** **22a** R = CH_3 **22b** R = OCH_3 **23**

图 3－9 是在含质子的手性辅剂作用下，亲核试剂对羰基化合物进行不对称烷基化反应的可能途径。其中的金属化合物通常不是以简单的单体存在，而是以聚集态存在。为了获得高的对映选择性，手性配体 X* 必须具有合适的三维结构，以便能区分烷基传递步骤 **24**→**25** 的非对映过渡态。获得高立体选择性的关键有两点：①RMX*(**24**)的烷基化速度应显著超过原来的非手性试剂 R_2M 的烷基化速度，即最大限度地抑制非对映选择性的反应；②手性配体 X* 必须通过烷基供体或羰基底物的作用，快速地从形成的金属醇化物 **25** 中离开，以便催化的循环过程得以继续。从反应历程也可看出，虽然手性配体是催化量的，但是反应需要两份二烷基锌的参与，从原子经济性上来看是有欠缺的。

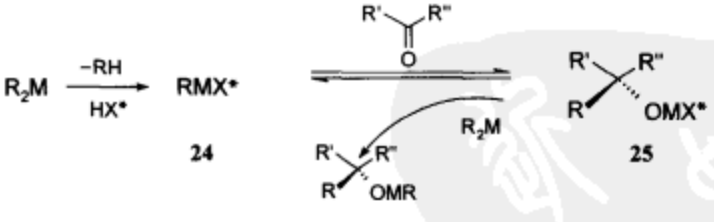
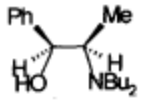


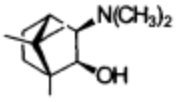
图 3－9　质子辅助试剂 HX* 作用下的对映面选择性烷基化反应
M 为金属，X* 为手性配体

在各种亲核试剂对羰基化合物的加成反应中，二烷基锌和手性氨基醇配体的组合能够满足以上要求。二烷基锌在通常情况下与羰基化合物的加成反应速度比较慢，但加入氨基醇等化合物以后，反应可在较短时间内立体选择性地生成加成产物，因此这类反应属于配体加速反应。在反应过程中，二烷基锌与手性配体作用得到的中间体 RMX* 具有较高的活性，使得对羰基的加成反应在手性配体影响下实现。在这种情况下，二烷基锌对羰基的直接加成由于其速度较慢而被忽略。人们设计和制备了大量的手性配体，这些手性配体有一类是 β-氨基醇类化合物，其中比较成功的例子有 DBNE(**26**)[21] 和 DAIB(**27**)[22]。



26 (1*S*,2*R*)-DBNE

N,*N*-二正丁基降麻黄碱



27(−)-DAIB

3-*exo*-(二甲氨基)异冰片

Noyori 在 1986 年首次报道了基于二烷基锌的高对映选择性烷基化反应[22]。在 2 mol%(−)-DAIB 存在下，用二乙基锌处理苯甲醛，产物(*S*)-α-苯乙醇的 ee 值达到 98%。当化合物 **28** 为底物时，产物 **29** 的 ee 值为 86%。后者是三组分偶合制备前列腺素的手性砌块(图 3－10)。

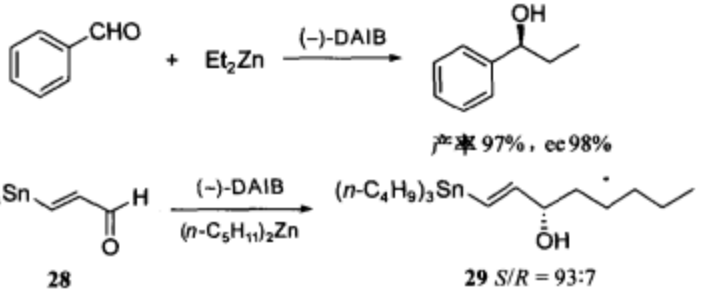
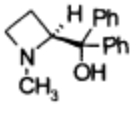
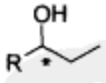


图 3－10

光学活性化合物(*S*)-1-甲基-2-(二苯基羟甲基)-氮杂环丁烷[(*S*)-**30**]也可用于二乙基锌对各种醛的对映选择性加成，在温和的反应条件下生成手性仲醇 **31**，其 ee 值几乎是 100%(图 3－11)[23]。很多具有 **30** 结构单元(含氮的四元环、五元环、六元环衍生物)的手性配体还可用于硼杂噁唑烷催化下硼烷对羰基化合物的还原。



(*S*)-**30**

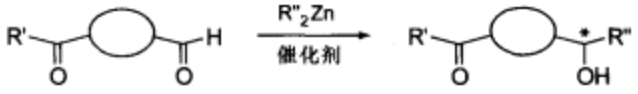


31

R	Ph	4-Cl-Ph	2-MeO-Ph	4-MeO-Ph	4-Me-Ph	*E*-PhCH=CH
ee/%	98	100	94	100	99	80
构型	*S*	*S*	*S*	*S*	*S*	*S*

图 3－11

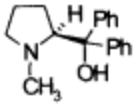
大多数有机金属试剂如烷基锂或格氏试剂都是强亲核试剂，在醛和酮同时存在时缺少化学选择性。相对而言，有机烷基锌试剂对羰基的加成活性较低，因此表现出较好的对醛和酮的选择性。下述例子说明二烷基锌在反应中有较好的化学选择性。在手性催化剂 **34**，(1*S*,2*R*)-(−)-或(1*R*,2*S*)-(+)-**35** 存在下，双官能团化合物 **32** 与二烷基锌反应表现出较高的化学选择性，反应只在醛基进行，给出烷基化反应产物羟基酮 **33**(图 3－12)。在这些反应中，产物的 ee 值最高达 93%(表 3－1)[24]。



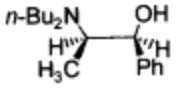
32 **33**

图 3-12

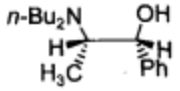
催化剂：



(*S*)-(+)-**34**

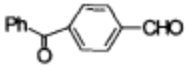
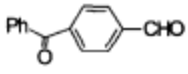
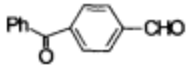
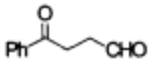
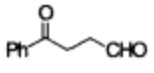
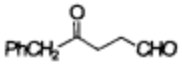
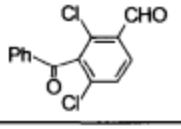


(1*S*,2*R*)-(−)-**35**

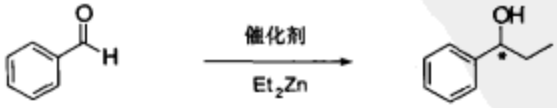


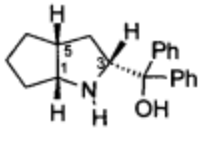
(1*R*,2*S*)-(+)-**35**

表 3-1

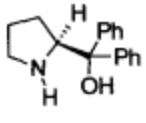
烷基锌	底　物	催化剂	ee/%
Et_2Zn		(*S*)-**34**	93
Et_2Zn		(1*S*,2*R*)-**35**	91
$(n\text{-}Bu)_2Zn$		(*S*)-**34**	92
Et_2Zn		(1*S*,2*R*)-**35**	87
Et_2Zn		(1*R*,2*S*)-**35**	85
Et_2Zn		(1*R*,2*S*)-**35**	81
Et_2Zn		(*S*)-**34**	88

由双环脯氨酸类似物衍生的光学活性 β-氨基醇(1*R*,3*R*,5*R*)-3-(二苯基羟甲基)-2-氮杂双环[3,3,0]辛烷，即(1*R*,3*R*,5*R*)-**36** 可作为手性配体，催化二乙基锌对各种芳香醛的对映选择性加成反应。这些反应在温和条件下进行，所得到的手性仲醇的光学产率高达 100%。以(1*R*,3*R*,5*R*)-**36** 为手性配体得到的结果比相应的(*S*)-脯氨酸衍生物(*S*)-**37** 给出的结果要好得多(图 3-13)[25]。





(1*R*,3*R*,5*R*)-**36**

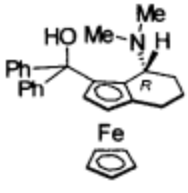


(*S*)-**37**

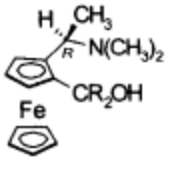
催化剂	催化剂/mol%	温度/℃	ee/%
36	10	−20	100(*R*)
36	10	20	100(*R*)
36	5	20	99(*R*)
37	5	20	24(*S*)
36	1	20	45(*R*)
36	10	30	97(*R*)
36	10	40 或 50	93(*R*)

图 3-13　双环催化剂 **36** 的应用

Schlögl 报道了同环桥键羟基氨基二茂铁(−)-**38**，催化二乙基锌对醛(芳香醛及脂肪醛)的对映选择性加成反应[26]。



(−)-**38**



39

在(−)-**38** 作用下，11 种芳香和脂肪醛与 Et_2Zn 发生烷基化反应，产物仲醇的 ee 值最高达到 97%。即使将 β-支链的脂肪醛用于这类反应，产物的 ee 值也比 **39** 给出的结果要高[26]。

根据 Noyori[27]和 Butsugan[28]提出的反应机理，在决定产物构型的反应过渡态中，两分子的 Et_2Zn 与手性配体作用，形成一个七元环。可以推断，(−)-**38** 催化的反应属于双中心催化剂体系或双金属催化剂。该七元环采取一种类似于椅式的构象，其中 Zn 通过共价键和 O 键合并与 N 配位，和 Zn 连接的乙基基团处于平伏键位置，七元环中的 Zn 与底物配位。Et_2Zn 分子中的第二个 Zn(与 O 连接)具有最低的空间排斥能量，因而有利于 Zn 上的乙基从醛的 *Si*-面进攻(图 3-14)。

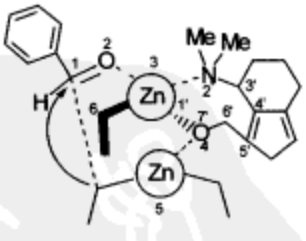
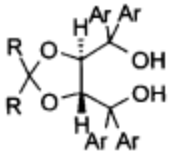


图 3-14　反应的过渡态

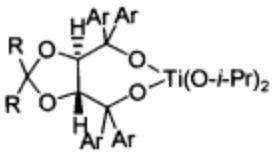
作为一种弱酸性的 Lewis 酸，$Ti(OPr^i)_4$ 可以与格氏试剂等亲核试剂配位形成所谓的“复盐配合物(ate complex)”。这种复盐配合物同样可以与醛作用生成亲核加成产物。采用手性配体与 $Ti(OPr^i)_4$ 作用形成的手性钛酸酯复盐配合物，可以对芳香醛进行立体选择性加成反应，得到光学活性的手性醇化合物[29]。

Seebach 报道了一类新型手性配体 TADDOL(**20**)，并考察了一系列手性二醇与 $Ti(OPr^i)_4$ 的组合，这些手性配体与 $Ti(OPr^i)_4$ 作用得到的活性中间体能像氨基醇一样，促进二乙基锌对芳香醛的立体选择性加成反应[30]。



TADDOL

20 R = Me, Ar = Ph,
40 R = Me, Ar = 2-萘基



41

在手性二醇/$Ti(OPr^i)_4$ 促进的有机锌试剂对醛的立体选择性加成反应中，使用TADDOL**20** 或 **40** 的手性配体时，产物的 ee 值为 95%～99%。当使用手性钛-TADDOL化合物 **41** 与过量 $Ti(OPr^i)_4$ 的混合物进行反应时，对映选择性可进一步提高。二烷基锌加成过程中，由 TADDOL 生成的催化剂所产生的配体加速作用超越了其竞争对手，即超过了非手性催化剂 $Ti(OPr^i)_4$ 促进的过程。其原因是，就钛的四个连接的基团而言，与两个异丙氧基相比较，TADDOL 的空间体积要大得多，使得 TADDOL 配合物中的配体基团交换速度比异丙氧基钛的快，从而使含有 TADDOL 配体的手性催化剂表现出明显的配体加速过程。

TADDOL-钛的作用可用图 3－15 来表示。醛具有两种可能的空间取向，实线表示较有利的取向，虚线的构象则由于假竖键的芳基的空间相互作用是不利的取向。亲核试剂从观察者的方向进攻，这个假设解释了所有 TADDOL-钛化合物参与的反应中，醛的 *Si*-面选择性。在以后的杂 Diels-Alder 反应中，还会提到 TADDOL 通过氢键作用可以催化氮杂 Diels-Alder 反应[31]。

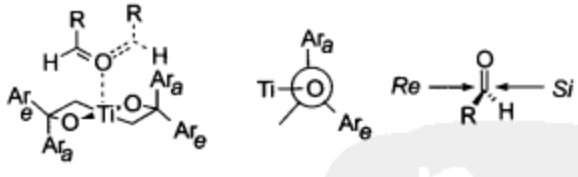
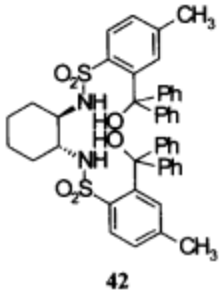


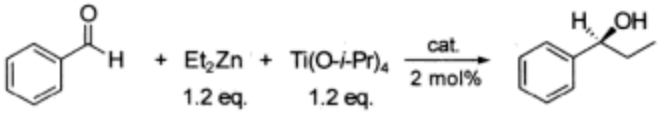
图 3－15

为清楚明了起见，TADDOL 后面的两个氧烷部分省略

鉴于手性二醇类化合物可以诱导 $Ti(OPr^i)_4$ 促进的二乙基锌对苯甲醛的立体选择性加成反应，人们制备了各种含有活泼氢的手性配体来进行类似的反应。Walsh 发现，在 $Ti(OPr^i)_4$ 存在下，手性四齿磺酰胺配体 **42** 也可以促进二乙基锌对醛的加成，产物的收率为 90%，ee 值为 92%（图 3－16）[32]。



42



产率90%，ee 值92%

图 3-16

Walsh 发现，在二乙基锌对醛的加成反应中，$Ti(OPr^i)_4$ 并不与双磺酰胺配体本身反应。他认为手性配体先和二乙基锌反应，接着再转移到钛上[33]。在这个假定的基础上，Walsh 等人对反应添加程序进行了改进。在进行反应时先使双磺酰胺与二乙基锌作用，接着加入 $Ti(OPr^i)_4$ 和醛。克服了手性配体在非极性反应体系中溶解度较差的困难。

Dangel 等人用邻苯二胺与苯丙氨酸作用，得到四齿的手性配体 **43**(图 3-17)[34]。将化合物 **43** 的锌配合物用于二乙基锌对苯甲醛的立体选择性加成反应，产物的 ee 值最高达到 86%[35]。用其他的醛进行反应，产物的 ee 值一般都在 85%以上(表 3-2)。将手性配体 **43** 固载化到高分子上去后，得到 **44**，同样的反应得到的产率和 ee 值略有下降[35]。手性配体的固载化及反应见 3.4 节。

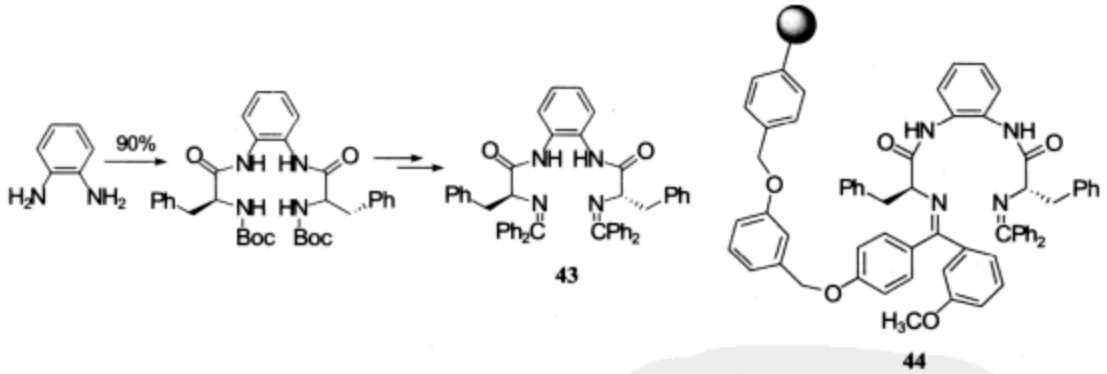


图 3-17

表 3-2

醛(RCHO)	催化剂的量/mol%	溶　剂	产率/%	ee/%
PhCHO	1	四氢呋喃	61	82
PhCHO	3	四氢呋喃	99	86
PhCHO	3	甲苯	99	6.3
PhCHO	3	甲苯/四氢呋喃(2∶1)	96	93
2-呋喃甲醛	3	四氢呋喃	92	86
$PhCH_2CH_2CHO$	3	四氢呋喃	81	94
$CH_3(CH_2)_7CHO$	3	四氢呋喃	51	96

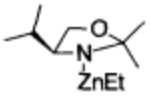
改变制备手性配体 **43** 所使用的氨基酸可以获得一系列的手性配体，这些手性配体在二乙基锌加成反应中也取得了较好的结果。例如，由缬氨酸得到的手性配体在反应中产物的 ee 值最高达到 92%(表 3-3)。

表 3-3

醛(RCHO)	手性配体使用的氨基酸	产率/%	ee/%
PhCHO	丙氨酸	86	19
$CH_3(CH_2)_7CHO$	丙氨酸	70	27
PhCHO	缬氨酸	99	92
$CH_3(CH_2)_7CHO$	缬氨酸	78	89
$PhCH_2CH_2CHO$	缬氨酸	50	92

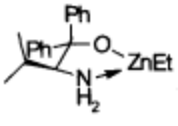
Joshi 等人报道了一种概念上不同的催化剂体系[36]——噁唑烷氨化锌体系。考虑到二烷基锌对醛的加成涉及具有配位不饱和的三配位中心，他们预测具有二配位锌的氨化锌应该是更好的 Lewis 酸。

考察三种不同结构的锌化合物(**45**～**47**)，使用相应的噁唑烷制备的氨化锌衍生物 **47** 进行二乙基锌对苯甲醛的加成反应，反应很快地进行(4h，0℃)，产物的 ee 值达到 100%。在室温下反应进行得更快，在 1h 内完成，而且反应的立体选择性并无明显的降低。该催化剂对芳香醛的反应一般能给出很高的 ee 值，但对脂肪醛反应的对映选择性不佳。



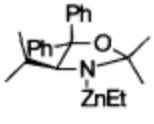
(*R*)-产物，38% ee

45



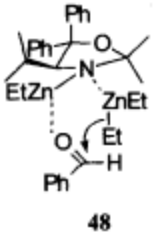
(*S*)-产物，< 5% ee

45



(*S*)-产物，100% ee

47



48

反应的立体选择性可以通过反应过渡态模型 **48** 加以解释。噁唑烷与二乙基锌作用得到相应的活性催化剂氨化锌 **47**，在反应过程中醛和二乙基锌都被氨化锌活化，使乙基从二乙基锌向醛转移的具有较高的 *Si*-面选择性。

联萘酚(BINOL)及具有类似结构的化合物在很多不对称催化反应中都有良好的表现。Chan[37a] 和 Nakai[37b] 将(*R*)-BINOL-Ti(OPr^i)$_4$ 催化剂体系用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应，得到的仲醇具有较高的 ee 值。这类催化剂体系即使对脂肪醛也很有效(表 3-4)。在(*R*)-或(*S*)-BINOL 存在下，Ti(OPr^i)$_4$ 促进的反应在温和的条件下进行，给出相应的加成产物。在大多数情况下，醛的转化率和产物的 ee 值都超过 90%。

表 3-4　芳香族和脂肪族醛的不对称烷基化

醛	BINOL/eq.	反应条件	产率或转化率/%	ee/%(产物构型)
PhCHO	0.2	0℃，20min	100	91.9(*S*)[1)]
2-Naph-CHO	0.2	0℃，20min	100	93.6(*S*)[1)]
m-MeOPhCHO	0.2	0℃，20min	100	94(*S*)[1)]
m-ClPhCHO	0.2	0℃，20min	98.7	88.2(*S*)[1)]
n-C_8H_{17}CHO	0.2	−30℃，40h	94	86(*S*)[2)]
n-C_6H_{13}CHO	0.2	−30℃，40h	75	85(*S*)[2)]

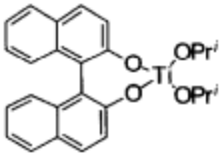
续表

醛	BINOL/eq.	反应条件	产率或转化率/%	ee/%(产物构型)
Ph—CH=CH—CHO	0.2	0℃,1h	97	82(*S*)[2)]
TMS—≡—CHO	0.2	0℃,1h	>98	56(*S*)[2)]
TBS—≡—CHO	0.2	0℃,1h	>98	79(*S*)[2)]

1) 取自文献[37a];

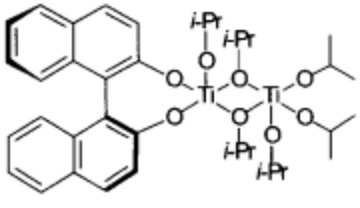
2) 取自文献[37b]。

一般认为,$Ti(OPr^i)_4$ 和(*R*)-或(*S*)-BINOL 混合可以得到手性配合物 **49**,从而使得反应具有较好的立体选择性。在决定对映选择性的各种因素中,BINOL 对 $Ti(OPr^i)_4$ 的比例是关键。与 BINOL 相比 $Ti(OPr^i)_4$ 应该大大过量。另外,过量的 Et_2Zn(相对于醛)对于反应的高产率也是必需的。



(*R*)-或(*S*)-**49**

Nakai 则认为,催化过程的催化剂并不是 **49** 本身,而是 **49** 与过量 $Ti(OPr^i)_4$ 作用得到的化合物 **50**。



50

在过量 $Ti(OPr^i)_4$ 存在下,**49**(A)与 $Ti(OPr^i)_4$ 作用形成 **50**(B)。加入二乙基锌后被转化为配合物 G;配合物 G 和醛反应形成中间体 E,完成了亲核试剂对羰基的对映选择性加成;两分子 $Ti(OPr^i)_4$ 的参与使烷基化产物被释放出来,活性催化剂 **50** 得到再生,从而完成了催化反应的循环(图 3-18)。这个循环说明了为了有效进行反应至少需要 1eq. $Ti(OPr^i)_4$。

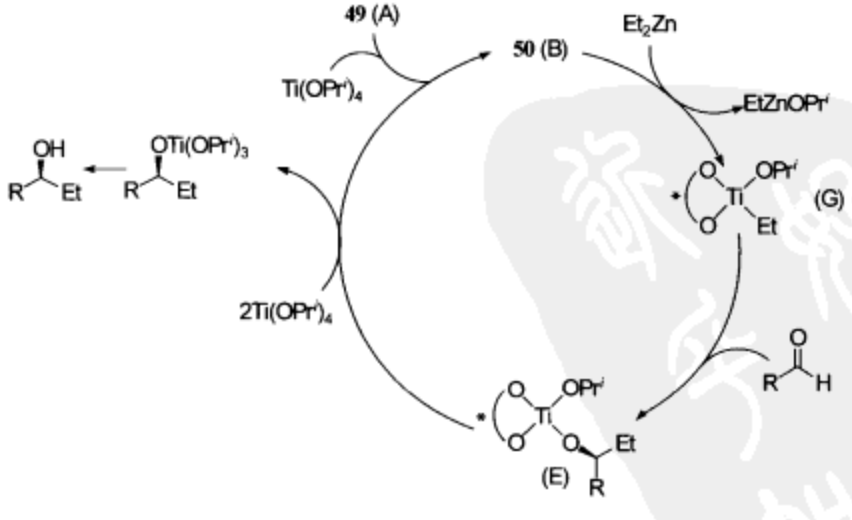
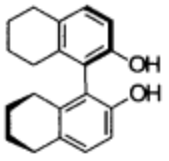


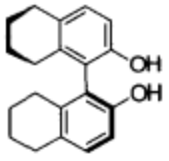
图 3-18

Chan 等[38]发现,用部分氢化的 BINOL(BINOL 的 5,6,7,8-位和 5′,6′,7′,8′-位被氢化所得到的手性配体,即 H_8-BINOL,**51**[39]进行二乙基锌加成反应可以给出比 BINOL 更高的立体选择性。在大多数情况下反应可顺利地定量完成,产物的 ee 值高于 95%[38]。上述 BINOL 骨架的催化剂用量一般为 10～20 mol%。最近有报道,三取代[3-(3,5-二苯

基)苯基]的不对称 BINOL 催化剂,其用量减少至 1mol%[40]。



(*R*)-**51**



(*S*)-**51**

三乙基铝化合物可很经济地从氢化铝和乙烯大规模制备[41],因此这类化合物的烷基化反应会具有一定的应用前景。在(*R*)-或(*S*)-**51** 和 $Ti(OPr^i)_4$ 存在下三乙基铝可以对芳香醛进行立体选择性烷基化反应,产物的 ee 最高达到 96%(图 3-19),用 BINOL 进行同样的反应,产物的 ee 值为 81%[42]。

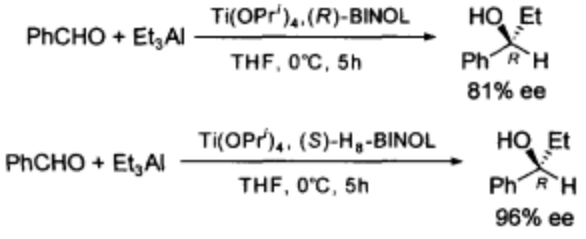
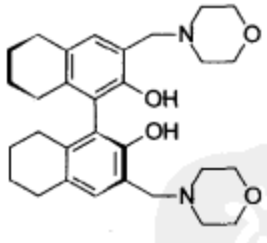


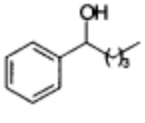
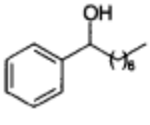
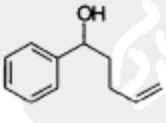
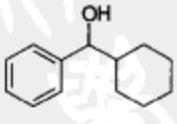
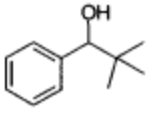
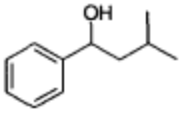
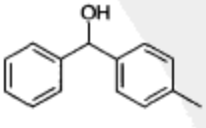
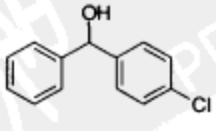
图 3-19

最近,Pu[43]报道了新的配体(*S*)/(*R*)-**52**,该化合物是催化剂的前体,有酚基又含氮原子,兼有 Lewis 酸-碱的双重功能。该配体在二苯锌和芳基醛以及烷基醛的加成反应中表现出 92%~98%的对映选择性,反应可在常温下进行,无需添加剂,其结果见表 3-5。

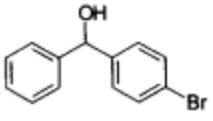
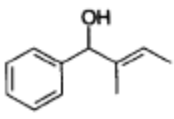
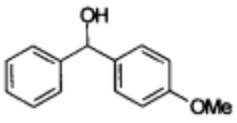


52

表 3-5　52 催化的二苯基锌对芳基醛的反应

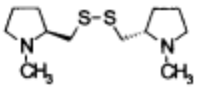
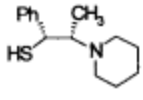
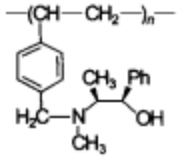
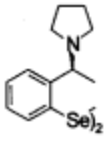
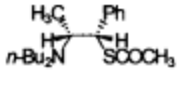
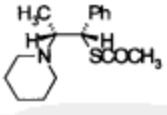
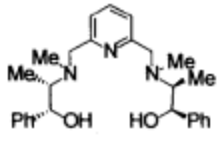
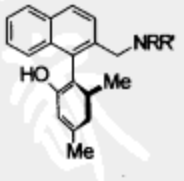
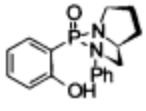
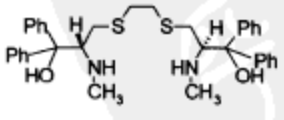
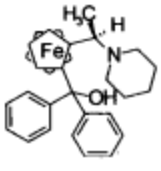
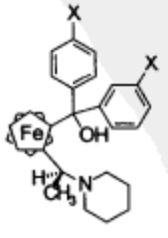
产　物				
产率/%	87	78	75	96
ee/%	92	93	92	98
产　物				
产率/%	93	82	90	90
ee/%	98	92	89	89

续表

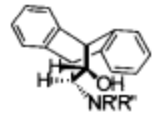
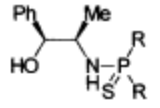
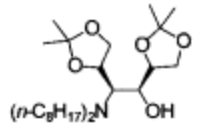
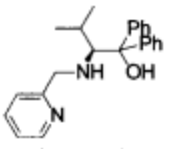
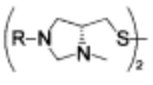
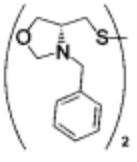
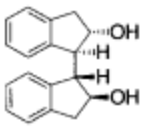
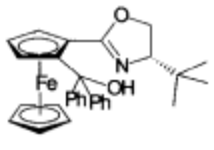
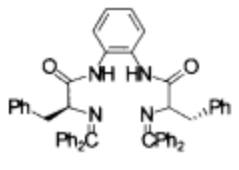
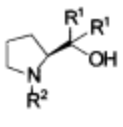
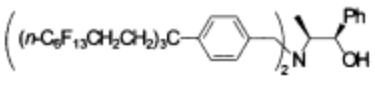
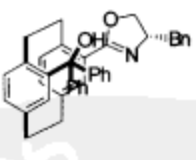
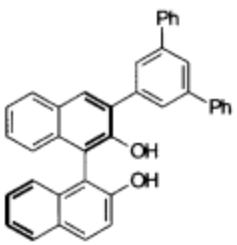
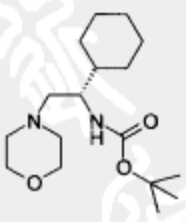
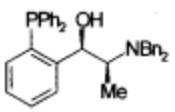
产　物			
产率/%	91	88	91
ee/%	89	96	91

自从发现氨基醇存在下二烷基锌对醛的立体选择性加成反应以来，人们制备了各种不同结构的新配体。与手性氨基醇相比，手性氨基硫醇和氨基二硫化物可能更有利地与二乙基锌形成配合物(或具张力结构的衍生物)，这类手性配体在诱导二烷基锌对醛加成反应中有更好的结果。同时，很多具有面手征性的手性配体也取得了较好的结果。表3－6列出了一些报道的手性配体。

表3－6　新近发展的烷基化反应的配体

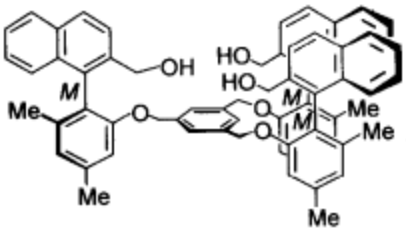
手性配体	参考文献	手性配体	参考文献
	[44]		[45]
	[46]		[47]
	[48]		[48]
	[49]	 R = H, R' = Me, R = R' = Me, R = R' = *n*-Bu	[50]
	[51]		[52]
	[53]	 a: X = H, b: X = OCH_3, c: X = Cl	[53]

续表

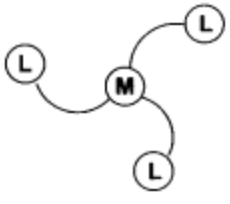
手性配体	参考文献	手性配体	参考文献
 R′ = R″ = Me，R′ = SO_3CF_3R″ = H	[54]		[30]
	[55]		[56]
	[57]		[58]
	[59]		[60]
	[35]		[61]
	[62]		[63]
	[40]		[64]
	[65]		

第 2 章曾讲到 C_2 对称性原则被用于手性配体的设计与合成。利用配体或催化剂的对称性，减少可能的非对映异构体的中间体或过渡态的可能性，提高产物的立体和对映选择性。最近，在酶中发现的 C_3 对称性也激发了人们去设计与合成 C_3 对称性的配体/催化剂。Bringmann[66] 合成了三臂型轴手性酚类配体 **MMM-3** 及类似物，在 Ti 存在下能高对

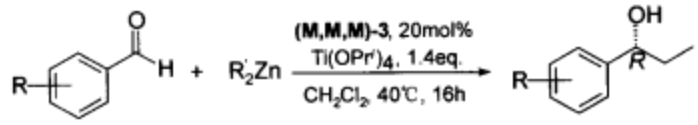
映选择性地用于二烷基锌与取代苯甲醛的加成，最高 ee 值达 98%。



(M,M,M)-3



轴手性催化剂图示



R	R′	产物产率/%	ee/%(绝对构型)
H	Et	93	90(*R*)
2,3-benzo	Et	96	86(*R*)
4-MeO	Et	97	96(*R*)
2-MeO	Et	81	96(*R*)
4-Cl	Et	91	94(*R*)
2-Cl	Et	91	94(*R*)
3,5-MeO	Et	94	96(*R*)
4-Me	Et	95	98(*R*)
H	*n*-Bu	84	97(*R*)

关于 $ZnEt_2$ 加成反应的其他报道，除了表 3-6 外，另见文献[30]，[45]和[67]。对于二乙基锌加成反应中的非线性立体化学效应将在 3.3 节讨论。

3.3 锌试剂与醛的不对称反应中的非线性立体化学效应

3.3.1 非线性立体化学效应

不对称反应中的非线性立体化学效应(NLE)是指在某些情况下不对称反应中，手性辅剂或手性配体的 ee 值与产物的 ee 值之间的非线性关系(nonlinear effect, NLE)[68]。

在进行不对称催化或合成反应时，应用手性辅剂/配体以化学计量方式或催化方式获得立体选择性是通用的方法。大多数手性辅剂/配体都能以单一对映体的形式得到。但有时候，外消旋混合物的非对映体相互作用可以产生某种形式的对映区分，从而使反应的对映选择性增高。换句话说，在不对称反应中产物的 ee 值与催化剂、辅剂的对映体过量之间可能存在一种非线性关系。在某些情况下，有些配体(不一定要对映体纯)可以与金属中心形成同手性和异手性缔合物。而这些不同的缔合物在反应中具有不同的反应活性，这时的反应可能通过对映区分产生高或低的不对称诱导。在这一情况下，产物的 ee 值和手性配体的 ee 值之间就可能存在非线性关系。

1986 年，Kagan 等发现，无论是使用化学计量还是催化量手性试剂进行反应，产物的 ee 值和所使用的手性辅剂/催化剂的 ee 值间并不总是呈线性关系[69]。其中在硫醚的不对称氧化反应和(S)-脯氨酸催化下的不对称羟醛缩合-Robinson 环化反应中，产物的 ee 值与手性催化剂 ee 值之间呈负的非线性关系[(-)-NLEs]；在烯丙醇 Sharpless 环氧化反应中，产物的 ee 值与手性催化剂 ee 值之间呈正的非线性关系[(+)-NLEs]。随后，在许多其他类型反应中也发现了类似的非线性关系[70]。

产物 ee 值与手性辅剂/催化剂 ee 值之间的关系可以由图 3-20 所示。在最简单的情况下，当两个对映异构体手性配体(表示为 L_R 或 L_S)连接在中心金属上形成活性催化

剂 ML_2 时，中心金属与不同构型的手性配体共有三种可能的结合方式，即 ML_RL_S、ML_RL_R 和 ML_SL_S。假定手性配体中 L_R 过量，并且消旋配合物 ML_RL_S 的稳定性高于手性配合物 ML_RL_R 或 ML_SL_S，这样在反应体系中将存在两种主要催化剂中间体 ML_RL_R 及 ML_RL_S。如果消旋配合物 ML_RL_S 的反应活性较高，则最终反应的立体选择性会低于预期值（负的非线性关系，图 3－20 中曲线 3）；反之如果消旋配合物 ML_RL_S 的反应活性低，而同手性 ML_RL_R 的活性高，则反应产物的立体选择性会高于预期值（正的非线性关系，图 3－20 中曲线 2）。

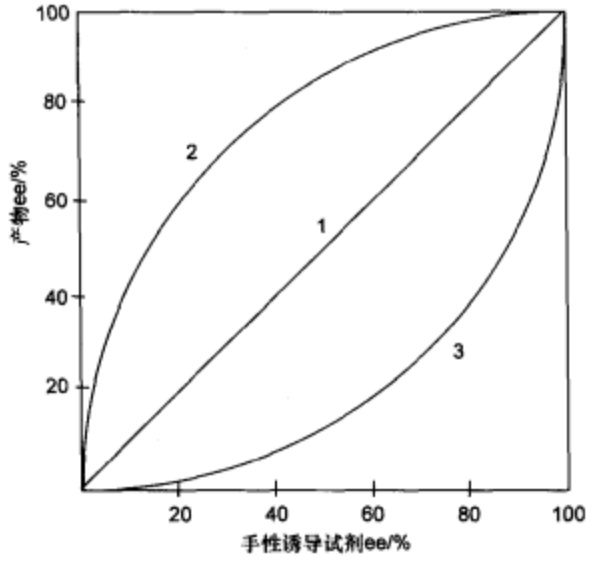


图 3－20　手性诱导试剂与产物 ee 值之间的非线性效应图

在二乙基锌对芳香醛的立体选择性加成反应中，早在 1986 年[71]就发现有非线性效应。在烃类溶剂中二乙基锌对醛通常是惰性的，但在 β-二烷基氨基醇存在下，二乙基锌对醛的加成反应顺利进行，生成相应的仲醇。在手性氨基醇中，(2*S*)-3-*exo*-(二甲基氨基)-异冰片(DAIB，**53**)是优良的催化剂。值得注意的是，当在反应中使用 100% 当量的氨基醇时，烷基化反应反而不发生，而在催化量(2～8mol%)氨基醇存在时反应给出高产率的加成产物。

Kagan 和 Oguni 将这一过程称为手性增殖(手性放大)过程[72]，Noyori 对这一反应的机理进行了深入研究[73]。他们发现，二乙基锌对苯甲醛的加成反应在甲苯中进行，使用 ee 值为 15% 的(2*S*)-DAIB 为催化剂时，产物的 ee 值与使用对映体纯(2*S*)-DAIB 为催化剂时相差不大：前者给出的产物的 ee 值为 95%，后者给出的产物的 ee 值为 98%。他们还发现，反应速度与手性配体 DAIB 的对映体纯度有很大关系，使用对映体纯的手性配体进行反应时比使用外消旋 DAIB 进行反应的速度快得多。

其他的氨基醇也表现出了类似的非线性效应。例如，在苯甲醛与等物质的量二乙基锌的混合物中加入 2mol% 的(－)-1-哌啶-3，3-二甲基-2-丁醇 **54**(PBD，ee 值为 10%～20%)，生成产物的(*R*)-1-苯基丙醇，ee 值为 80%～90%(图 3－21)。

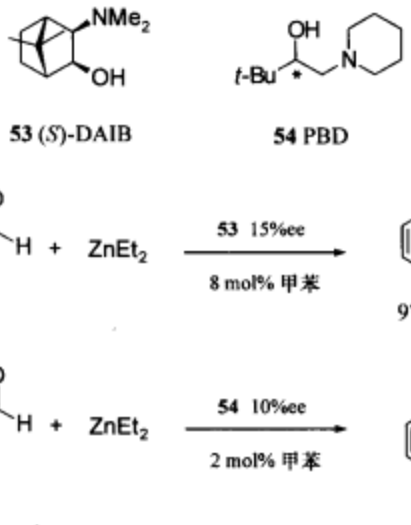


图 3-21

Noyori 认为，在反应过程中 DAIB 与有机锌试剂反应生成不同结构的手性中间体，这些手性中间体以不同方式聚集造成了这种结果(图 3-22)。以使用(－)-DAIB 和(＋)-DAIB 的混合物为例，这些手性配体与二乙基锌作用得到的中间体聚集后，在反应体系中生成两类二聚体，即同手性二聚体[(－)-(－)-**55** 或(＋)-(＋)-**55**]和异手性二聚体[(－)-(＋)-**55**]。

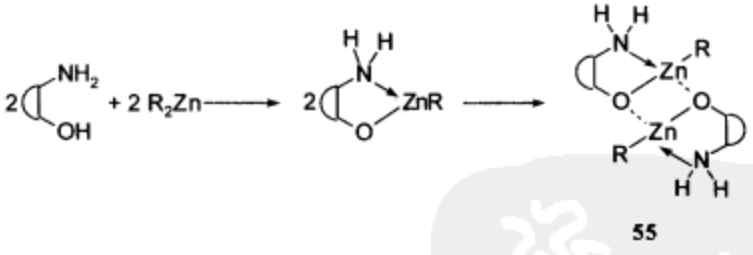


图 3-22

对二聚体进行分子轨道研究表明异手性二聚体要比同手性二聚体稳定得多。在反应体系中起催化作用的是对映体纯的单体 DAIB-ZnEt(**56**)。在同手性二聚体和手性单体 **56** 之间存在着平衡，不同构型的单体催化反应得到相应构型的产物(图 3-23)。二聚体的存在及其反应性可通过冰点降低法测定相对分子质量或通过核磁共振技术进行确认。在用核磁共振技术对用 DAIB 催化的二乙基锌对芳香醛的反应进行研究表明，向含有同手性二聚体的反应体系中加入苯甲醛后，二聚体的核磁共振信号会发生明显变化；而向含有异手性二聚体的反应体系中加入苯甲醛后，二聚体的核磁共振信号则保持不变。这些结果显示，异手性二聚体比较稳定，不参与反应，而同手性二聚体则比较活泼，可以与底物作用生成产物。由于反应体系中某一手性过量，异手性二聚体已消耗了一部分，因此，留下的同手性二聚体中的一个就起了关键的催化作用，也就是得到产物中以一个构型为主。

关于不对称有机反应中的非线性效应，参见 Kagan 等人的综述[74]。

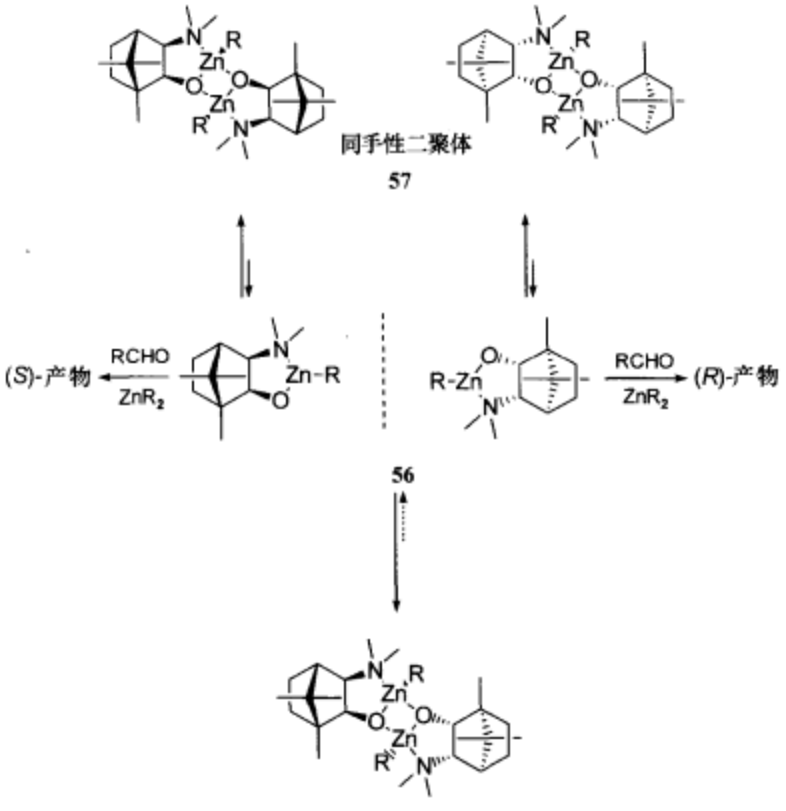


图 3-23

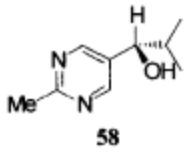
3.3.2 手性放大和手性自催化[75]

在不对称反应的研究中，非线性立体效应中的手性放大又引出了另一个现象，所谓“手性自催化作用”——产物自己能够催化自身的不对称合成。在不对称自催化反应中，手性催化剂的配体和产物是同一物质，因此在反应结束后无需分离产物和手性催化剂。这一过程可以在初始的反应体系中加入少量 ee 值很低的光学活性产物作为引发剂，在反应结束后得到的是 ee 值比原来高得多的产物[71,76]。

Soai 发现，向嘧啶醛 **59** 和二异丙基锌的化合物中加入 20 mol%的加成产物(*S*)-嘧啶醇 **58**(94.8% ee)，能够催化二异丙基锌对嘧啶醛的加成，也就是说它可以催化自身的合成，最后以 48%产率和 95.7% ee 得到产物(图 3-24)。从 20 mol%的(*S*)-**58**(ee 值仅为 2%)开始，第 1 轮反应产生的醇的 ee 值为 10%，随后的反应循环可将 ee 值提高到 88%[77]。

采用一锅法进行不对称自催化反应，也观察到明显的手性放大作用[77c]。在二异丙基锌和 2-甲基嘧啶-5-甲醛的一锅法不对称自催化反应中，加入痕量(约 3mg)的 2-甲基嘧啶醇 **58**，加入的醇仅含 0.2%～0.3% ee 值的对映体过量，通过不对称自催化作用，二异丙基锌对醛 **59** 反应的产物 ee 值达到 90%左右(图 3-25)。

图 3-26 所示的是一个近乎完美的不对称自催化过程。在含有炔基嘧啶甲醛和二异丙基锌的体系中加入少量的加成产物，不对称自催化过程给出的加成产物，其最终的 ee



58

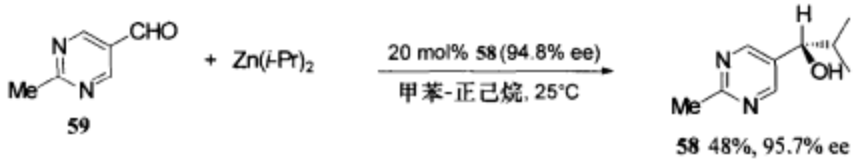


图 3-24

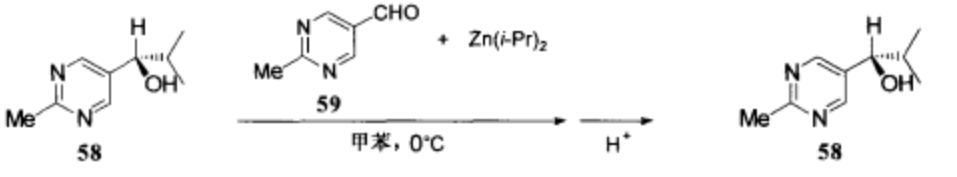


图 3-25

值超过 99%[78]。

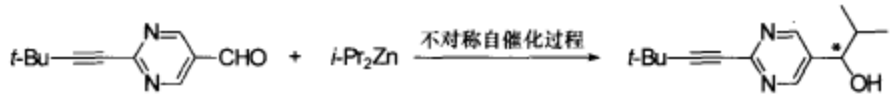


图 3-26

除上述嘧啶醇自催化嘧啶醛与二烷基锌的加成反应外，Szlosek 也报道了 Ti(Ⅳ)(BINOL)存在下 2-三甲基硅氧基呋喃与叔丁基醛的不对称自催化 aldol 反应[79]。最近，Mauksch 还首次报道了丙酮与亚胺的不对称有机自催化氮杂 aldol 反应[80]。

3.3.3 关于自然界手性起源问题的探讨

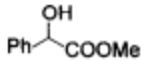
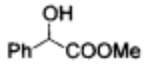
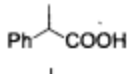
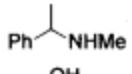
多年来关于自然界的手性起源问题一直都备受关注，关于天然化合物(如 L-α-氨基酸、D-单糖等)的手性均一性问题是讨论的议题。一些物理学家和化学家认为自然界中的一些物理因素能够诱发手性的产生。Kagan[81]、Buchardt[82]和 Bonner[83]通过实验证明，用左旋或右旋圆偏振光(CPL)进行光合成或光分解能诱生出手性有机分子。然而，由这些物理因素所造成的对映体不平衡的程度，远不能说明今天在自然界所看到的天然产物分子的高度的对映体不平衡性。在这方面，前面讨论过的 Soai 的手性放大概念对解释这些问题很有启示[84]。他们从痕量、仅有很低 ee 值的手性引发剂开始，通过手性放大作用，这些细微的对映体不平衡，即对映破缺能够得到扩增。这意味着，在自然界中由极低 ee 值的手性引发剂所诱生的轻微对称性破除，能通过不对称自催化得到显著扩增。也许，正是由于这种不对称自催化作用和手性放大作用才造成了今天这样一个多姿多彩的世界。

Soai 在研究中，选用了具有极低 ee 值的亮氨酸和缬氨酸作为手性诱导试剂。采用亮

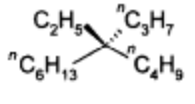
氨酸和缬氨酸作为手性诱导试剂的原因是这些氨基酸都是生物体内非常重要的氨基酸，而且一些自然界中存在的物理手性因素如圆偏振光作用下，这些氨基酸可产生轻微的对映体不平衡。这一点对解释手性起源问题非常重要。因为在远古地球的环境中，有可能先产生一些结构简单的氨基酸如亮氨酸和缬氨酸等，这些氨基酸经历漫长的暴露在圆偏振光下，有可能打破其对映体平衡，使这些氨基酸中的一个对映体得到某种程度的富集。

使用这些氨基酸为手性诱导试剂进行二异丙基锌对嘧啶甲醛进行烷基化反应发现，在手性引发剂（如亮氨酸、缬氨酸）存在下，产物的对映体平衡确实能被打破，在产物嘧啶基烷醇中产生了微小的对映体过量，随后发生的二异丙基锌对醛的加成通过具有手性放大作用的不对称自催化反应进行，最后获得了高度对映体富集的嘧啶基烷醇。产物的构型由最初所使用的手性引发剂决定。许多仅有微小对映体过量的有机化合物（如 α-氨基酸、扁桃酸甲酯、羧酸、醇和胺等）都可通过不对称自催化作用使反应产生 ee 值比诱导试剂高得多的产物（表 3-7）[77]。

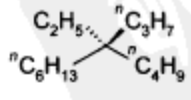
表 3-7　手性引发剂诱导下嘧啶基烷醇(58)ee 值的扩增

手性引发剂	引发剂 ee/%(构型)	嘧啶基烷醇的 ee/%(构型)
	0.1(*S*)	68(*R*)
	0.05(*S*)	54(*R*)
	0.1(*S*)	76(*R*)
	0.1(*S*)	79(*R*)
	0.1(*S*)	73(*S*)

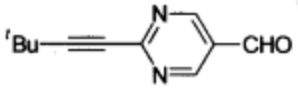
最近 Soai 又报道了一个有趣的自催化反应，用到的是全烷基取代季碳的化合物 **60**。虽然是手性的(*R*)-**60** 或(*S*)-**60**，由于分子完善的假对称性，几乎测不到比旋值。但在(*S*)-**60** 或(*R*)-**60** 的催化下，却能高对映选择性地催化二异丙基锌与醛 **61** 的反应[85]。



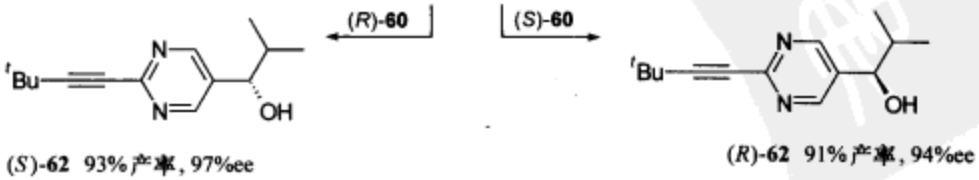
(*R*)-**60**



(*S*)-**60**



61



(*S*)-**62**　93%产率，97%ee

(*R*)-**62**　91%产率，94%ee

反应条件：**60**/**61**/$^{i}Pr_2Zn$ = 0.77 : 0.85 : 1.83

关于自然界手性起源问题，我们有理由做这样的假设：在地球形成的远古大气环境中若干年后在地球上出现了氨基酸。在一些自然的手性因素如圆偏振光作用下，这些氨基酸的对映体平衡被打破，使这些氨基酸其中一个对映异构体的量多于另一个。或者是在一些自然的手性因素作用下形成了具有微小对映体过量的氨基酸。这些具有微小对映体过量的氨基酸在接下来的亿万年中作为其他有机反应的催化剂，促进了其他的不对称有机反应，使得其产物的对映体超量得到放大，最后在自然界中产生了真正意义上的手性。

3.4 可回收催化剂用于羰基化合物的立体选择性亲核加成反应

近年来，使用可回收催化剂进行反应受到人们的重视。人们发展了许多方法对各种催化剂进行固载，或采用各种环境友好的反应介质进行反应，以期通过催化剂的回收和再利用降低生产成本，减少对环境的污染。

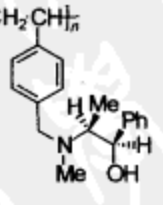
使用二烷基锌试剂对羰基进行立体选择性加成反应获得了较大的成功，可以在较温和的条件下反应并使用相对少量的催化剂，在手性β-氨基醇及其他含有羟基/氨基的手性配体存在下进行，获得了99%以上的对映选择性产物[86]。将这些手性配体固载化可简化产物的分离及手性催化剂的回收与再利用。作为载体的物质有高分子聚合物、无机载体及有机-无机杂化载体等，含有树状分子的手性配体在这类反应中也取得较高的立体选择性。在后叙的氧化、氢化反应中也将介绍固载化催化剂的实例。

3.4.1 高分子固载的手性配体用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应

在Oguni等报道了β-氨基醇存在下二乙基锌对芳基醛的立体选择性加成后不久，Frechet等就报道了高分子固载的氨基醇并用于这类反应[87]。通过Merrifield树脂(交联度为1%～2%)与手性β-氨基醇作用，得到固载的手性配体[88]，用于苯甲醛与二乙基锌的加成，反应得到96%的加成产物，ee值为80%。使用其他的固载催化剂也取得了较好的结果。通常，产率在85%以上，产物的ee值随所使用的配体不同而异，最高可达到92%。

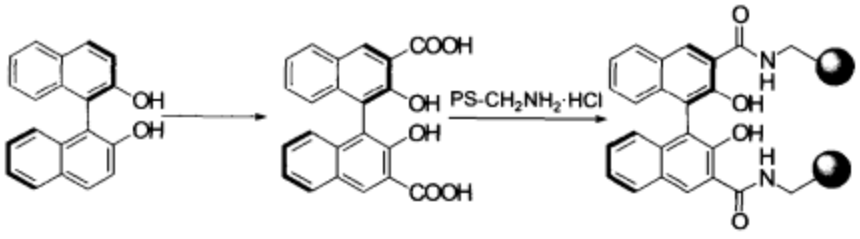
反应结束后经过滤，使可溶性的加成物烷氧基锌与催化剂分离。烷氧基锌水解后得到产物，而固体部分含有手性配体与二乙基锌作用得到的活性催化剂。回收的固载催化剂可直接用于新的一轮反应中。

Soai等用(1*R*,2*S*)-(－)-麻黄碱与Merrifield树脂(1%交联，氯甲基含量为0.8mmol/g，100～200目)在碳酸钾存在下在甲苯中回流2d，得到固载的手性配体**63**[89]。在**63**存在下二乙基锌对苯甲醛进行加成反应，产率为83%，产物的ee值为89%。该配体也适用于其他的芳基醛，但用脂肪醛进行反应的结果则较差。



63

Yang等报道了固载的BINOL配体**64**进行二乙基锌加成反应[90]。他们选择接近反应中心[91]的3,3′-位进行手性配体的固载，以期得到效果较好的固载手性配体。光学纯的联萘起始物在保护羟基后与丁基锂作用形成碳负离子，再与二氧化碳作用在3,3′-位置引入两个羧基。所得到的3,3′-二羧基取代的联萘酚与苄胺类Merrifield树脂作用，得到固载的手性配体**64**(图3－27)。

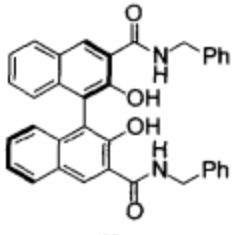


64

图 3-27

将固载手性配体 **64** 用于二乙基锌对芳基醛的加成反应，在所选定的 19 个芳基醛及脂肪醛的反应中，产物的 ee 值最高达到 97%。使用 **64** 进行反应得到的立体选择性均高于未修饰的手性配体 BINOL 所得到的结果。

造成固载手性配体高立体选择性的可能有两个：①萘环上 3,3′-位取代基对反应的影响；②高分子载体的存在使得固载手性配体具有有利的空间效应。为了验证究竟是哪种因素对反应的高立体选择性起决定作用，他们制备了固载手性配体的类似物 **65**，用于二乙基锌对苯甲醛的加成反应。结果表明，使用 **65** 进行反应，产物的 ee 值为 63%，这一结果明显低于使用固载手性配体 **64** 进行反应的结果(ee 值为 97%)。这说明造成固载手性配体高立体选择性的原因是其高分子效应。



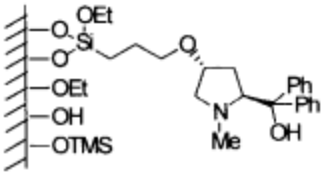
65

3.4.2 无机载体固载的手性配体用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应

Soai 等使用色谱用硅胶及氧化铝为载体制备了固载的麻黄碱类化合物，并应用于二乙基锌的加成反应[92]。用 3-氯丙基三烷氧基硅烷处理载体，在载体表面引入氯丙基。官能化的载体与麻黄碱化合物作用得到固载的手性配体。将氧化铝固载的手性配体用于二乙基锌对苯甲醛的加成反应，反应温度在 0℃时的结果最好，产物的 ee 值为 59%。将硅胶固载的手性配体用于二乙基锌的加成反应产物的 ee 值最高达到 40%。

Laspéras 等使用不含有手性配体的 MCM-41 进行反应发现，在分子筛本身硅羟基作用下，二乙基锌也可对芳基醛发生加成反应。因此他们认为，无机载体表面上未被手性配体占据的硅羟基参与反应会导致反应立体选择性的降低。为了消除载体表面硅羟基对反应的影响，Bae 等在使用无机载体固载的手性配体进行反应时首先用丁基锂对固载手性配体进行处理[93]，制备了下述三种情况的固载化催化剂 **66a**～**c**。

结果发现，使用固载的手性配体进行二乙基锌对苯甲醛的加成反应时，采用两种不同的操作方法：①使用固载手性配体直接进行反应；②在反应前先用丁基锂处理固载手性配



三种不同载体：a. 无定型硅胶；b. 分子筛MCM-41；c. SBA-15

66：载体表面硅羟基未用三甲硅基保护；67：载体表面硅羟基用三甲硅基保护

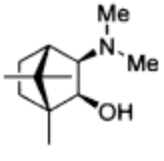
体，通过载体表面的硅羟基与丁基锂作用以消除硅羟基对反应带来的不利影响。比较不同载体进行反应的结果发现，使用中孔的 SBA-15 固载的手性配体在反应中给出较好的结果；而无定型硅胶固载的手性配体给出的结果则较差。采用两种不同的方法进行反应给出的结果也不同。用丁基锂处理后的固载手性配体在反应中都给出较好的立体选择性。

3.4.3 可溶性大分子用于二烷基锌对芳基醛的立体选择性加成反应

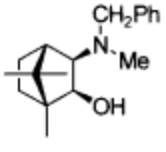
使用可溶的大分子固载手性配体进行反应，可以排除无机载体中诸如游离羟基的影响，也可使载体溶胀及反应物传质等对反应带来的不利影响降低。

Sung 等制备了聚苯乙烯固载的麻黄碱及樟脑衍生物，并将其应用于二乙基锌对芳基醛的立体选择性加成反应[94]。

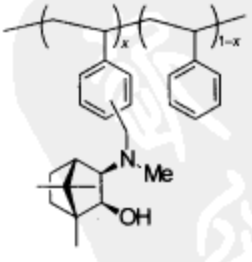
他们制备了固载的樟脑衍生物 **70**。使用线型固载手性配体进行反应时产物的 ee 值达到 98%，这一结果与使用非固载的 DAIB 进行反应时相当。与固载的麻黄碱类手性配体不同，樟脑类手性配体具有较高的亲脂性，使得固载手性配体可以与反应介质（如甲苯）充分作用，从而提高了固载手性配体的溶解性/溶胀程度。即使在较高的手性配体装载量时，固载的樟脑类手性配体 **70a/b** 在反应体系中也可具有较好的溶解性（或溶胀性），使用固载手性配体 **70c** 进行反应，也获得了同样高的立体选择性。用苯甲醛为底物进行反应，产率达到 94%，产物的 ee 值达到 97%。与未固载的配体 **68** 和 **69** 比较的具体结果见表 3-8。



68



69



70a x=1（均聚物）；**70b** x=0.66

70c x=0.11（使用交联高分子小球进行固载）

表 3-8 非固载与固载的樟脑类手性配体用于二乙基锌加成反应

芳基醛(ArCHO)	手性配体	手性配体装载量/mmol/g	产率/%	ee/%
PhCHO	**68**	—	97	97
4-ClPhCHO	**68**	—	88	92
PhCHO	**69**	—	90	95
4-ClPhCHO	**69**	—	91	90

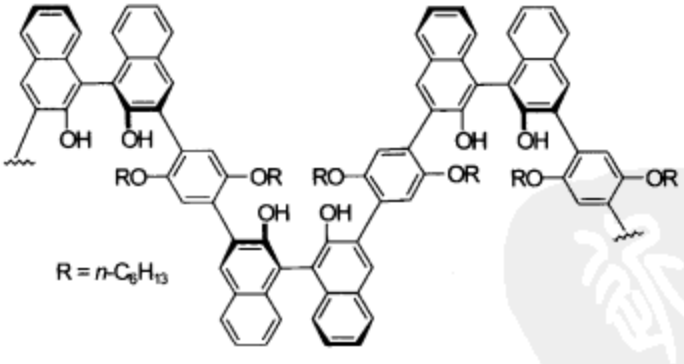
续表

芳基醛(ArCHO)	手性配体	手性配体装载量/mmol/g	产率/%	ee/%
PhCHO	**70a**	3.34	89	96
PhCHO	**70b**	2.86	91	98
PhCHO	**70c**	0.64	94	97
4-ClPhCHO	**70c**	0.64	94	92

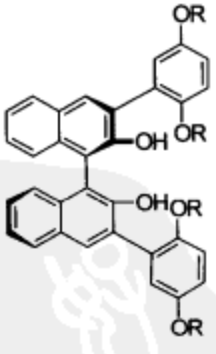
3.4.4 手性大分子用于二乙基锌对醛的立体选择性加成反应

Pu 等制备了一系列的以联萘为骨架的聚合物并将其应用于二乙基锌对芳基醛的立体选择性加成反应[95]。这类聚合物手性配体的反应中心在空间上有规则地排列，加上高分子链本身固有的手性，因此可以有目的地对手性聚合物的结构进行修饰，以提高其在不对称催化反应中的效能。

聚合物 **71**[96]在常用有机溶剂如二氯甲烷或甲苯中具有较好的溶解性。即使反应体系中不加入 $Ti(OPr^i)_4$，使用 **71** 进行反应仍可获得较好的化学及立体选择性(产物 ee 值最高达到 93%)。反应结束后，加入不良溶剂即可将手性聚合物从反应体系中沉淀出来。回收的催化剂在重复使用时表现出同样的立体选择性(表 3-9)。从其结构上看，该聚合物通过联萘的小沟(3,3′-位)聚合得到，苯基及相邻的萘基对反应中心都提供空间控制。另外，聚合物 **71** 连接两个萘的苯环上带有己氧基取代基。这些取代基的存在不但可以改善聚合物的溶解性，同时烷氧基的氧在反应过程中还可参与金属配位，从而使催化剂的催化活性及立体选择性进一步提高。



71



72

表 3-9 聚联萘手性配体 71 用于二乙基锌对醛的加成反应(反应温度 0℃)

醛	产率/%	ee/%
PhCHO(甲苯为溶剂)	89	92
PhCHO(回收使用 **71**)	91	92
PhCHO(THF 为溶剂)	70	85
PhCHO(己烷/甲苯 = 2∶1)	92	92
4-ClPHCHO	94	93
4-CH_3PHCHO	90	92
PhCHO*	90	93
4-ClPHCHO*	95	94

* 使用更高相对分子质量的聚合物 **71′**进行反应。

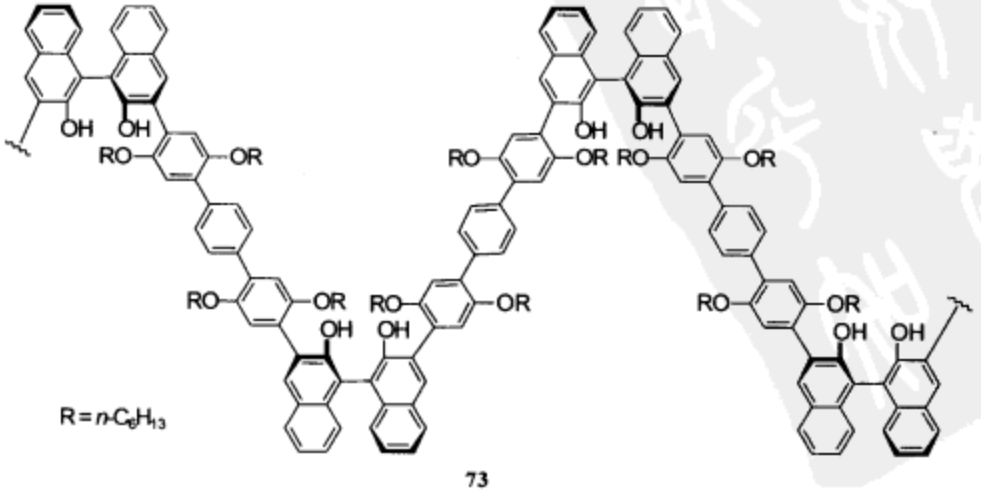
与单体的联萘手性配体 **72** 相比，聚联萘化合物 **71** 给出的结果仍偏低，对邻位取代的苯甲醛及脂肪醛尤为如此。Pu 等认为，聚联萘化合物 **71** 进行反应给出的结果之所以较单体手性配体的低，这可能是因为在聚合物联萘化合物中相邻的反应中心距离太近，两个反应中心之间相互干扰的影响造成反应的立体选择性较低。

他们又制备了两个联萘之间用苯基隔离得到的聚合物 **73**[97,98]。该聚合物具有较大的刚性及较好的立体规整性，在二烷基锌加成反应中不但对芳基醛取得了极好的立体选择性(产物 ee 值为 91%～98%)，而且对脂肪醛进行加成反应也取得了很好的结果(ee 值最高达到 97%)。该结果已与使用单分子手性配体进行的反应相当(表 3－10)。

表 3－10　聚联萘化合物 73 用于二烷基锌加成反应

醛	反应时间/h	产率/%	ee/%
PhCHO	5	92	98
4-CH_3PhCHO	5	90	98
4-ClPhCHO	5	94	98
4-CH_3OPhCHO	3.5	89	97
2-FPhCHO	4	88	91
2-CH_3OPhCHO	4	90	93
3-CH_3OPhCHO	4	93	98
2-NaphCHO	12	95	96
1-NaphCHO	5	93	98
n-C_5H_{11}CHO	20	71	98
n-C_8H_{17}CHO	24	88	97
c-C_6H_{11}CHO	24	81	98
i-BuCHO	24	65	98
(*E*)-PhCH=CHCHO	5	93	92
(*Z*)-PhCH=C(CH_3)CHO	6	92	97
PhCHO*	48	92	93
n-C_7H_{15}CHO*	72	78	89

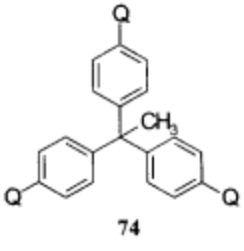
* 二甲基锌为亲核试剂；反应温度为 0℃；手性聚合物的量为 5 mol%。



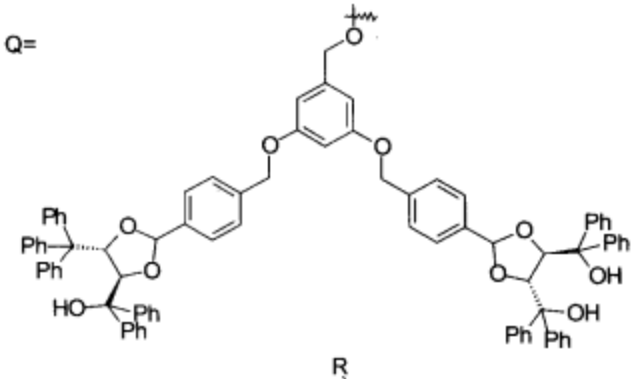
73

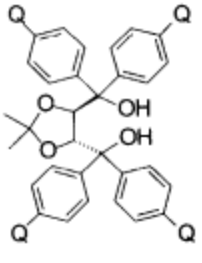
聚联萘化合物 **73** 也被用于二苯基锌对醛的加成反应[99]。在 20mol%的聚合物存在下，二苯基锌对丙醛进行加成反应，给出的(S)-1-苯基丙醇产率为 82%，ee 值为 85%，其结果与使用单体手性配体 **72** 的相当(产率为 90%，ee 值为 87%)。反应结束后，用甲醇沉淀后过滤，即可很容易地将聚合物定量回收，并且保持原有的催化活性及立体选择性。

Seebach 等制备了一系列含有 TADDOL 手性配体的树状分子 **74**，**75**，**76**，将其应用于二乙基锌的加成反应[100]。首先他们制备了含有 TADDOL 的三分支(第一代)的树状分子及六分支(第二代)的树状分子 **74** 并将其应用于二烷基锌加成反应。在钛酸酯作用下，二乙基锌对苯甲醛发生加成反应，产物的 ee 值最高达到 98%，这一结果与使用非固载 TADDOL 进行反应时取得的结果相当。

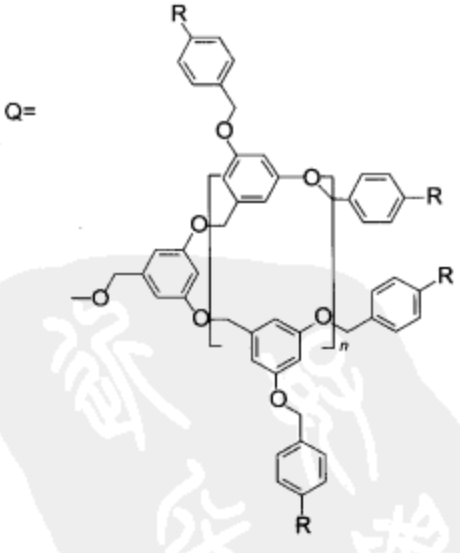


74





75 R = H (**75a** n = 0, **75b** n = 1, **75c** n = 2, **75d** n = 3)
76 R = CH=CH$_2$ (**76a** n = 0, **76b** n = 1)



在钛酸酯作用下的二乙基锌对苯甲醛的加成反应中，使用聚苯乙烯固载的树状分子催化剂 **76**-Ti 进行反应，催化剂的催化活性远远高于普通不溶高分子固载的 TADDOL 催化剂及可溶的树状分子 TADDOL 催化剂，其转换速度与小分子的 TADDOL 相当。由于该催化剂的不溶性，催化剂与反应体系的分离比较容易。经过简单的过滤即可将催化剂与反应体系分离。当手性树状分子在聚苯乙烯上的装载量较小时(**76a**-Ti，n = 0，即固载的第一代树状分子)，即使在重复使用 20 次以后仍能很好地溶胀，回收的催化剂在重复使用 20 次以后仍未见其催化活性/立体选择性的降低。

3.5 炔基锌试剂对醛的不对称加成

与烷烃和烯烃不同，末端炔烃的C—H键具有一定的酸性，使得这类化合物在碱性条件下可以去末端炔质子生成碳负离子，并可对醛酮等羰基化合物发生加成反应。用于炔烃去质子化的碱很多，从烷基金属化合物到氢氧化钾溶液等都可与炔作用生成炔负离子。显然，在这些条件下较难实现炔基对羰基的立体选择性加成反应。

早期炔基对羰基的立体选择性加成反应是使用手性辅剂进行的，通过手性底物控制的反应来诱导炔基化试剂对醛的立体选择性加成反应。例如，Yamamoto报道的手性醛**77**和炔基锡**78**反应，炔基试剂对醛加成的进攻方向遵循Cram规则(**79**/**80**>85∶15，图3-28)[101]。

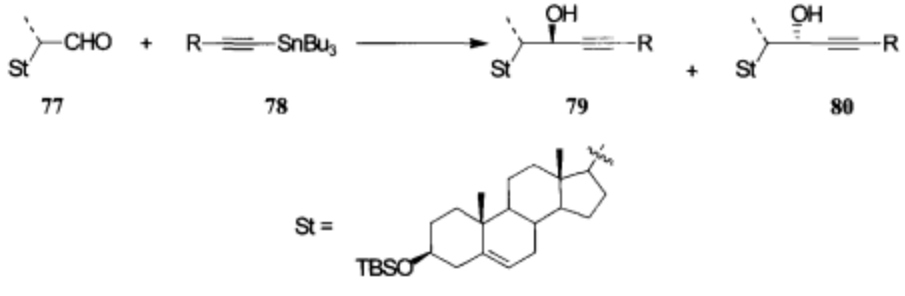


图3-28

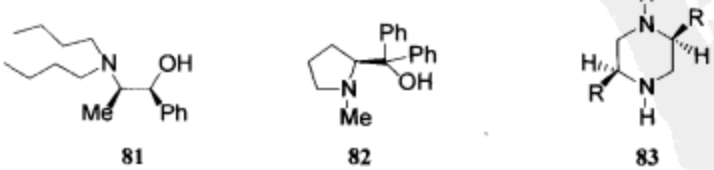
Baldoli等把锂的炔化物或乙炔基溴镁，加成到邻位手性取代苯甲醛的三羰基铬配合物上，生成相应的炔基醇化合物，反应具有很高的产率和立体选择性(de≥98%)[102]。

同样，早期的工作中也使用手性的亲核试剂进行这类炔基化反应。Krause和Seebach制备了含有炔基的有机钛化合物R—C≡C—Ti(OPr^i)$_3$并将其用于醛的炔基化反应中，遗憾的是反应的立体选择性较低[103]。

3.5.1 氨基醇及胺类配体催化末端炔对醛的立体选择性加成反应

尽管二烷基锌(烯基锌)与醛的催化立体选择性加成反应已广见报道[104]，但炔基锌的不对称催化炔基化反应的研究还不多。以往方法的缺点是需要使用等当量的催化剂，底物普适性低，有时还会生成相当量的烷基化副产物。

二甲基锌与炔作用原位生成炔基锌试剂，该炔基锌试剂在催化量的氨基醇(1*S*,2*R*)-(−)-二正丁基降麻黄碱(**81**，DBNE)作用下可以对醛进行立体选择性加成反应，但反应的立体选择性欠佳[105]。使用其他成功地用于二乙基锌加成反应的手性氨基醇，如**82**和**83**对末端炔与醛的反应结果也不理想。



81 **82** **83**

Tombo 等报道了炔基溴化锌对醛的加成反应，在等当量的(1*R*,2*S*)-(－)-*N*-甲基麻黄碱的锂盐 **84** 诱导下，产物炔丙醇 **86** 的产率为 80%，ee 值为 88%(图 3－29)[106]。**86** 可用于杀虫剂及杀螨剂 **85** 的制备。

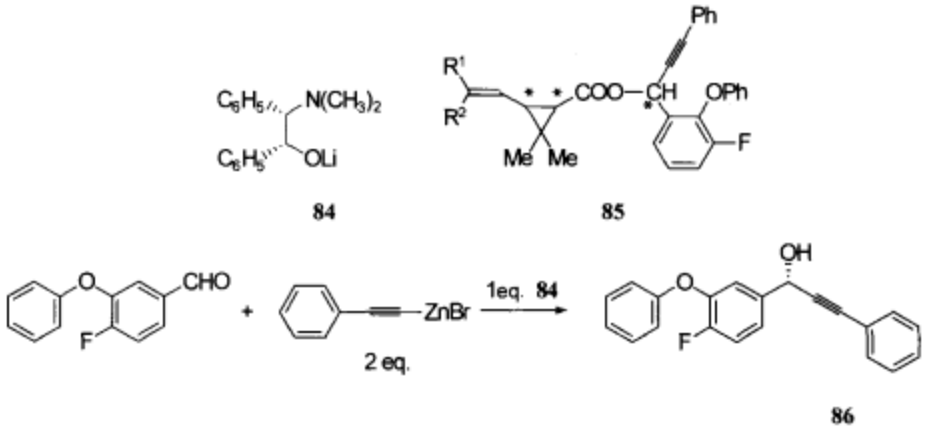
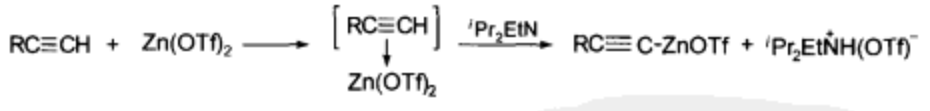


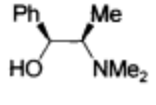
图 3－29

最近，Carreira 等报道了采用 Zn(Ⅱ)、手性胺、醛、端炔等原位制备炔丙醇的新方法[107]。于是，末端炔与醛、酮和亚胺等缩合反应得到了人们的极大关注。这一方法是基于早期对炔烃性质的研究。末端炔烃与 Cu(Ⅰ)、Ag(Ⅰ)等可以形成 π-配合物，使得末端炔基的 C—H 键活性大大增加。在这种情况下即使很弱的碱如有机胺等，都可以对炔进行去质子化作用生成炔负离子。研究表明，在 $Zn(OTf)_2$ 及叔胺存在下，末端炔烃可很容易地转化为炔基锌化合物 **87**。



87

与铜或银的炔基化合物不同，炔基锌化合物 **87** 可以与羰基化合物如醛、酮等发生加成反应，生成相应的加成产物[108]。因此，在等当量的 *N*-甲基麻黄碱 **88** 和 $Zn(OTf)_2$ 存在下，一系列芳香或带 α-取代基的脂肪醛与末端炔烃作用，产物的 ee 值为 92%～99%。这种方法的最大优势是可以省去金属炔基化合物的制备。Zn(Ⅱ)、手性胺与底物通过现场制备得到光学活性炔丙醇。随后，他们又发现催化量的 $Zn(OTf)_2$ 和手性配体也能促进脂肪族醛的炔基化反应(ee 值高达 99%，表 3－11)[109]。



88

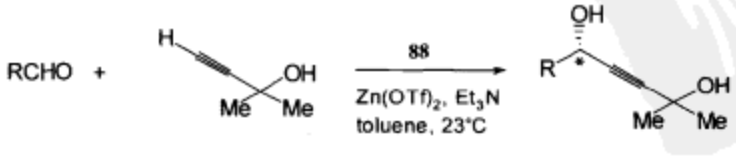
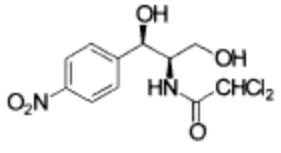


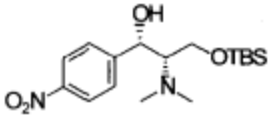
表 3-11

醛(RCHO)	产率/%	ee/%	醛(RCHO)	产率/%	ee/%
i-PrCHO	97	98	*n*-PrCHO	77	99
c-C_6H_{11}CHO	89	99	Ph	96	98
t-BuCHO	82	98	*E*-PhCH=CHCHO	99	88
n-C_5H_{11}CHO	81	98	$(i\text{-Pr})_3SiO(CH_2)_3CHO$	82	97

Jiang 等对于催化剂及配体作了改进，用 **90** 来代替 **88**。手性化合物 **90** 是医药工业中用拆分法生产氯霉素 **89** 中的无效对映体的衍生物。无效对映体中的氨基及伯羟基经转化得到手性配体 **90** [(1S,2S)-2-*N*,*N*-二甲基氨基-1-(对硝基苯基)-3-(叔丁基-二甲基硅氧基)-1-丙醇][110]。在等当量的 **90** 存在下进行醛的不对称炔基化反应，产物的 ee 值最高达到 99%。Jiang 还发现，在该反应中除可使用 $Zn(OTf)_2$ 外，其他的锌盐如 $ZnCl_2$[111] 和 $Zn(ODf)_2$[112] 也可进行类似反应，产率和选择性也与前者相当。



89



90

3.5.2 Ti-BINOL 和 Ti-H_8BINOL 催化醛的立体选择性加成反应

前述，末端炔与脂肪醛的加成在等当量或催化量的胺基醇存在下可以得到较高的产率与 ee 值，但在与芳基醛反应时，由于在碱性条件下，芳基醛易伴随发生 Cannizzaro 反应，因此须采用其他方法。方法之一是应用钛催化。

末端炔氢呈弱酸性，能与强碱如 BuLi，EtMgBr，$ZnEt_2$，$KN(TMS)_2$，LDA 等反应，生成金属炔化物，其中比较常用的是二烷基锌。四异丙基氧基钛和(*R*)-BINOL 或(*R*)-H_8-BINOL 反应，原位生成相应的手性钛酸酯，用来催化醛的不对称炔基化反应(图 3-30)，各种芳香醛均可得到较好的立体选择性(产物的 ee 值最高达到 96%)。可能由于空间位阻的存在，邻位取代苯甲醛的反应产物的 ee 值较低[113]，使用(*R*)-H_8-BINOL 进行反应比(*R*)-BINOL 给出的结果略好一些。

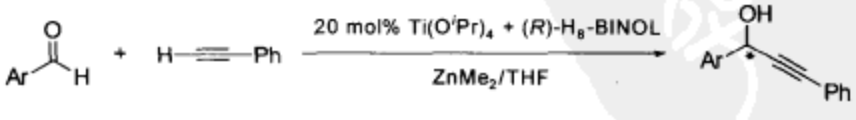
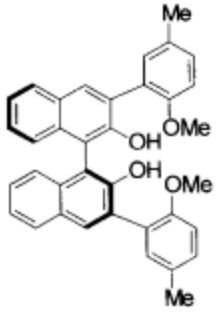


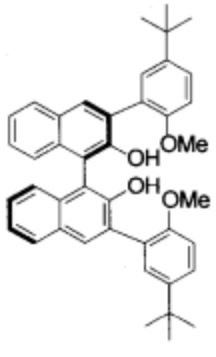
图 3-30

Pu 等报道了(S)-BINOL-Ti$(OPr^i)_4$ 催化的炔烃与芳香族醛的不对称加成反应，产物的 ee 值为 92%～98%[114]。他们通过二乙基锌与炔作用来制备炔基锌试剂。鉴于二乙基锌比较活泼，(S)-BINOL-Ti$(OPr^i)_4$ 会与醛作用生成乙基加成副产物，他们将二乙基锌和炔烃的混合物预先回流使二乙基锌充分反应以抑制可能的副反应。该体系同样适用于脂肪醛和 α,β-不饱和醛的炔基化反应[115]。

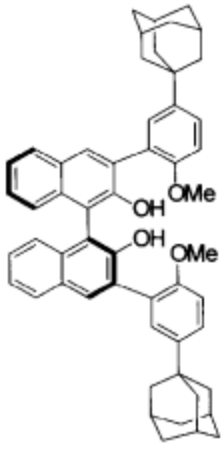
Pu 等考察了联萘配体 3,3′-位取代基空间位阻效应对反应的影响，发现含有较小体积取代基的手性配体如(*R*)-**91** 或(*S*)-**92** 对炔基化反应有一定的促进作用，但其结果都不如 BINOL[116]。当引入更大的取代基如金刚烷基[如(*S*)-**93**]时，可以给出较好的结果。在这种情况下即使不加钛试剂，炔烃与各种芳香族醛的反应也能在温和条件下进行，产物的 ee 值为 80%～94%[117]。



91



92



93

Wang[118]报道了一个方法，在催化量 *N*-对甲苯磺酰保护的胺醇存在下，可实施末端炔对芳香醛的加成，得到极高的 ee 值，该配体 **94** 的 NH 为弱酸性(图 3-31)。

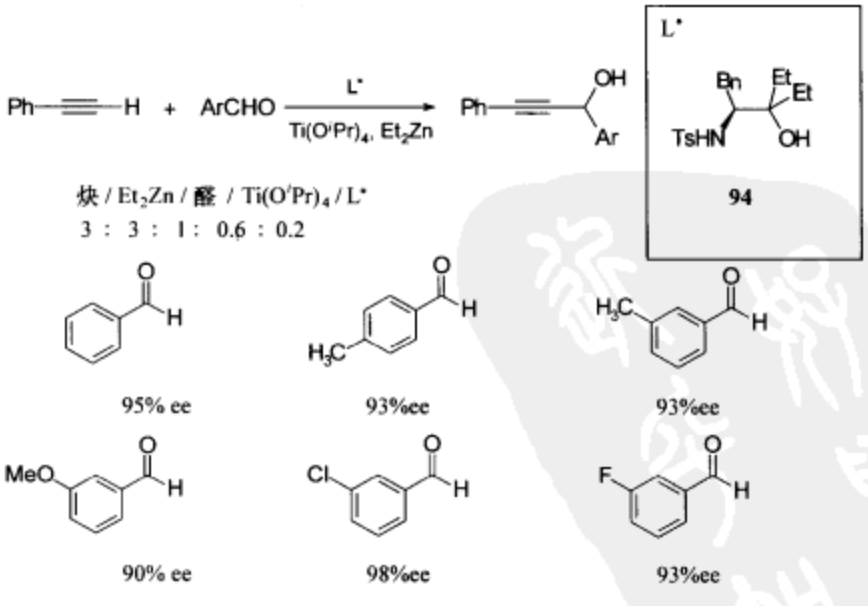


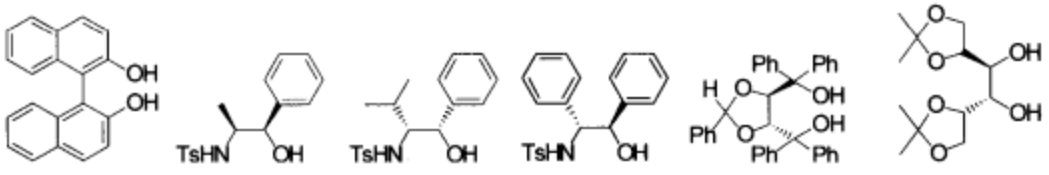
图 3-31

同样，铟作为硬酸可以同时活化末端炔，将 $InBr_3$ 与 BINOL 和 Cy_2NMe 组合，可起到既活化软亲核试剂末端炔，又活化硬亲电试剂羰基的双重功能。该催化剂系统适用于末端炔与芳基醛或脂肪醛的高对映选择性反应[119]。

3.5.3 自组装 Ti 催化剂催化醛的立体选择性炔基化反应

几个不同结构的手性配体结合形成一种高立体选择性催化剂，称为催化剂的自组装，是不对称催化反应的一个新概念[120]。Mikami 等把几种不同结构的手性配体与钛酸酯结合得到了高效的高立体选择性的催化剂，这些催化剂在羰基-烯反应中给出了很好的结果[121]。与单一手性配体催化相比，匹配的手性配体组合有时能提高反应速率和立体选择性[122]。

对于二甲基锌存在下醛的炔基化反应，在不加 BINOL 时，手性配体 **95**～**97** 虽能催化醛的炔基化反应，但得到的是外消旋的产物；使用手性配体 **98**～**99** 进行反应则主要生成甲基加成的副产物。这些手性配体与 BINOL 组合后，它们催化苯甲醛炔基化反应的化学产率和立体选择性都有明显提高。此自组装催化体系中，使用(*R*)-BINOL 得到(*S*)-构型的产物，而使用(*S*)-BINOL 则给出 *R*-构型的产物，说明 BINOL 控制反应产物的立体化学，另一手性配体则充当反应的活化剂。进一步研究反应条件表明手性配体与 $Ti(OPr^i)_4$ 的比例对反应的立体选择性影响很大，最佳比例介于 1∶1.25～1∶1.5。



BINOL　　**95**　　**96**　　**97**　　**98**　　**99**

将 Ti 催化剂、(*S*)-BINOL 和磺酰胺 **95** 用于炔烃与芳香醛的加成反应，产物的 ee 值最高达到 99%。这些结果与使用等当量的 *N*-甲基麻黄碱手性催化剂和 $Zn(OTf)_2$ 时得到的结果相当。

3.5.4 酚类添加剂活化 BINOL/ $Ti(OPr^i)_4$ 对芳香族醛的立体选择性炔基化反应

不对称催化体系往往对反应条件的微小改变非常敏感，添加少量(通常是催化量)的非手性化合物，如胺、吡啶、醇类和酚类等可大大改善反应的化学产率和立体选择性[123]。Mikami 等在研究 Mukaiyama 羟醛缩合反应时发现，在手性催化剂 BINOL/$Ti(OPr^i)_4$ 中添加全氟苯酚等可提高反应的立体选择性[124]，这可能是形成了活性强的 BINOL-Ti-OC_6F_5-OPr^i 催化剂体系的缘故。

在 BINOL/$Ti(OPr^i)_4$ 催化下醛的炔基化反应中酚类添加剂也有类似的作用[125]。在苯酚作用下，苯甲醛炔基化反应能给出 96% ee 的炔丙醇产物，而同样条件下，不加酚类添加剂只得到 91%的 ee 值。其他许多酚类添加剂也具有活化效应，其中苯酚的活化能力最强(产物的立体选择性达 96%)，苯甲醇、对甲基苯酚和 2-萘酚的活化能力次之。

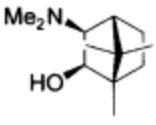
3.6 有机烷(芳)基锌对酮的立体选择性加成反应

3.6.1 有机锌对酮的立体选择性加成反应

与醛羰基的烷基化反应相比，对潜手性酮进行立体选择性烷基化反应则更具有挑战

性。其原因之一是酮对 Lewis 酸的配位相对较弱；其二是与醛羰基相比，酮羰基两边均有取代，其空间环境差异小。Lewis 酸与羰基氧原子的孤对电子络合时，其对映面选择性的差异较难显现出来。通常情况下，亲核试剂对酮羰基的潜手性面的选择性较差，因此需要使用诱导能力更强的手性配体/催化剂才能得到较好的结果。

通常，烷基锌对醛的加成活性较低，因此需要有明显加速反应作用的催化剂才能反应，而芳基锌对醛(酮)的反应活性要强得多。因此，在芳基锌对羰基加成反应时，要考虑催化剂的催化活性及对映识别能力。Fu 等报道了在催化量(+)-DAIB **100** 存在下，二苯基锌对一系列芳基烷基酮或二烷基酮的对映选择性加成反应。产物具有较好的立体选择性[126]。在催化量的 **100** 存在下，加入 1.5eq. 甲醇既提高了对映选择性又改进了产率(图 3-32)。表 3-12 给出这个反应的结果。



100

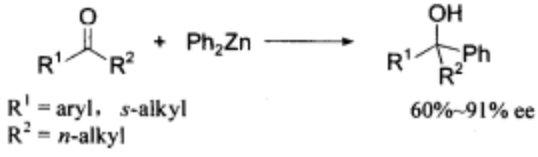
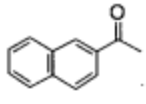
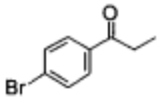
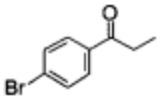
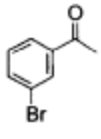
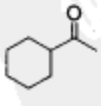
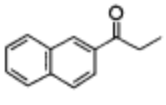
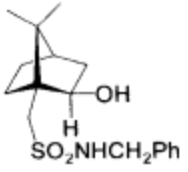


图 3-32

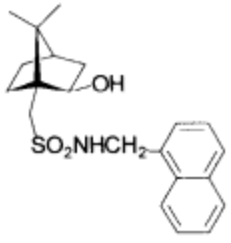
表 3-12

底 物	ee/%	产率/%	底 物	ee/%	产率/%
	72, (+)-(*R*)-	58		90, (−)-	83
	80, (−)-	53		60, (+)-	63
	90, (−)-	91		75, (+)-	76
	86, (−)-(*R*)-	79			

与此同时，Ramón 等报道了樟脑磺酰胺衍生物 **101** 和 **102** 催化下烷基锌对酮的对映选择性加成反应[127]。在化学计量的 $Ti(OPr^i)_4$ 和催化量(20 mol%)的手性配体作用下，二甲基锌或二乙基锌能与芳香族酮加成给出相应的叔醇(ee 值最高达到 89%)，其中手性配体 **102** 给出的结果最好。

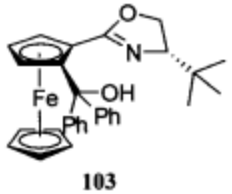


101



102

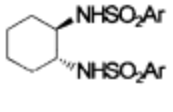
Bolm 等人使用二茂铁基氨基醇类化合物 **103** 为手性配体进行二苯基锌对芳香醛的立体选择性加成反应，反应在 10 mol%催化剂存在下于 10℃进行，产物的 ee 值最高达到 98%[60]。使用二苯基锌对芳香醛进行立体选择性加成的一个主要问题是，在反应过程中二苯基锌可不通过手性催化剂的作用，直接与底物发生反应得到消旋的加成产物。Bolm 等发现在反应过程中同时使用二苯基锌及二乙基锌大大提高了反应的对映选择性。Bolm 等人认为二乙基锌及二苯基锌在反应体系中生成乙基苯基锌，其中苯基的活性比乙基高，因而在反应过程中只得到苯基加成的产物。这一反应的另一优点是它对各种不同取代基的底物都能给出较好的结果。



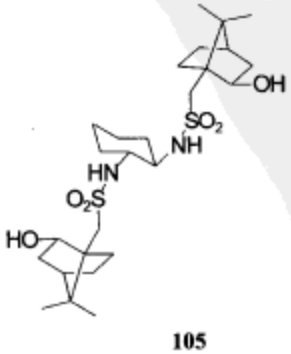
103

如前述，与对醛的加成相比，二烷基锌对酮的加成反应要困难得多，其原因是与醛相比酮的反应活性较低，另外的原因当然是有机锌试剂对羰基化合物的低反应活性。Fu 等人报道，催化量(+)-DAIB **100** 存在下二苯基锌的加成反应可以成功，其原因是二苯基锌比二烷基锌相对高的反应活性。而 Bolm 等人则通过二苯基锌与二乙基锌混合得到反应活性较高的中间体乙基苯基锌 PhEtZn。

环己烷二胺形成的磺酰胺 **104** 与 $Ti(OPr^i)_4$ 相结合的催化剂体系，在二乙基锌对醛的立体选择性加成反应中给出了较好的结果，它是迄今最有效的催化剂体系之一[128]。但最初使用这一体系进行二乙基锌对酮的加成反应时，反应活性和立体选择性却很令人失望。Walsh 认为，增加配体的空间张力减小其柔韧性会对催化剂的催化活性及立体选择性具有正面影响，因此他们用环己烷二胺与樟脑磺酰氯作用得到双磺酰胺配体 **105**，该手性配体在酮类的乙基化反应中给出了到目前为止最好的结果(仅用 2 mol%催化剂就得到 99% ee 值的产物)，而且反应条件也有简化[129a]。使用这一催化剂进行反应，反应的立体选择性不受底物的取代基特性的影响，反应速度则随底物中取代基的不同有较大的变化(表 3-13)。使用 **105** 为催化剂进行二苯基锌对酮的加成反应，也取得了较好的结果[129b]。

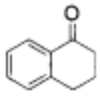
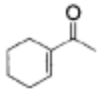


104

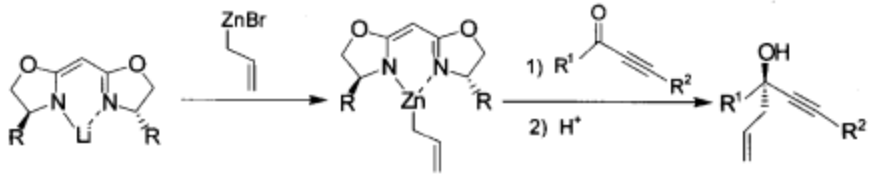


105

表 3-13　手性配体 105 存在下二乙基锌试剂对酮的加成反应

底　物	催化剂用量/mol%	反应时间/h	产率/%	ee/%
$PhCOCH_3$	2	29	71	96
3-$MePhCOCH_3$	10	12	82	99
3-$MePhCOCH_3$	2	24	78	99
4-$MeOPhCOCH_3$	10	111	85	94
3-$CF_3PhCOCH_3$	2	14	56	98
2-$MePhCOCH_3$	10	48	24	96
	10	22	35	>99
$PhCOCH_2CH_2CH_2CH_3$	10(2)	47(102)	83(79)	87(88)
$PhCOCH_2CH_2Cl$	10	44	82	89
	2	46	56	96
E-$PhCH{=}CH\text{-}COCH_3$	2	26	80	90
$PhCH_2CH_2COCH_3$	10	68	68	70

Nakamura 等也曾经报道过一个相关反应，即双噁唑啉类化合物 **106** 参与的烯基锌试剂对炔基酮的立体选择性加成反应，得到很高的 ee 值(图 3-33)[130]。



106　　**ee 值最高达到 99.9%**

图 3-33

3.6.2　酮的不对称炔基化反应

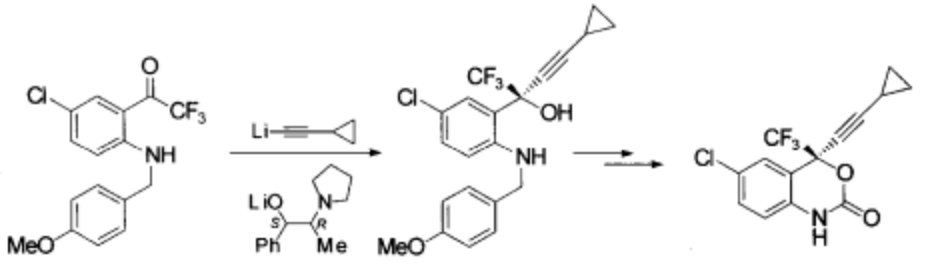
立体选择性地通过构建 C—C 键合成季碳化合物，对于制备光学纯的天然产物和手性药物非常有用。各种不同结构的手性辅剂、手性试剂和手性催化剂被选用于手性叔碳的合成。

手性的炔丙叔醇类化合物是重要的医药中间体。文献中有几种方法来制备这类手性化合物：①炔基卤化物用铟或 $CrCl_2$ 还原后再与酮类反应[131]；②用氢氧化铯[132]或叔丁醇钾[133]等强碱活化末端炔烃后再与酮类作用；③炔基锂或炔基镁与酮类的直接炔基化反应；④相转移催化条件下炔基卤化物与酮类作用[134]；⑤炔基卤化物与酮类的电化学炔丙基化反应[135]。

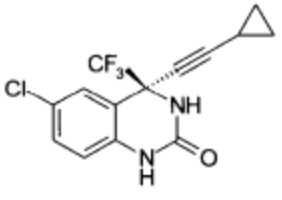
在手性催化剂存在下通过亲核试剂对酮类的加成反应，来制备炔丙叔醇成功的例子不是很多，其中 efavirenz 的不对称合成是较好的一例。Efavirenz (**109**)是非核苷类的逆转录酶抑制剂[136]，已经被美国 FDA 批准用于治疗艾滋病。此外，DPC 961 和 DPC 083 是杜邦公司开发的第二代 HIV 非核苷类逆转移酶抑制剂，也是含手性季碳的分子[137]。

该化合物可采用(1*R*,2*S*)-*N*-四氢吡咯基降麻黄碱的锂盐为手性诱导剂进行制备。

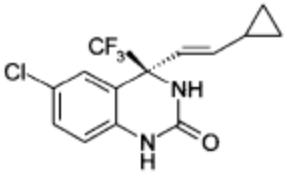
在手性诱导试剂作用下，环丙基炔基锂对酮 **107** 发生立体选择性加成，得到含有手性叔羟基的化合物 **108**。这一方法是不对称合成 **109** 的实用途径[138]。环丙基炔基锂对 **107** 的对映选择性烷基化反应在四氢呋喃中于－50℃进行，产物 **108** 的 ee 值为 96%～98%（图 3－34）。但是反应必须使用化学计量的催化剂，并且酮（**107**）中的氨基须先用对甲氧基苄基保护起来，这就多了苯胺保护/脱保护的额外步骤[139]。



107 **108** **109** 96%~98% ee



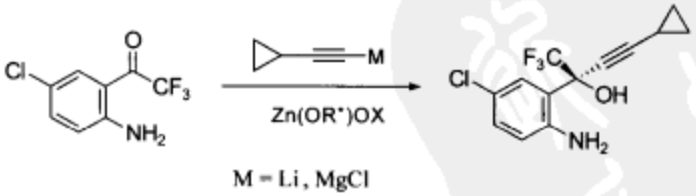
DPC 961



DPC 083

图 3－34

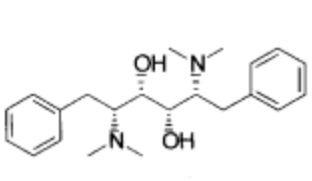
Tan 等报道了酮苯胺的直接炔基化反应，得到了高达 99.2% ee 值的结果。他们采用炔基锂或炔基镁试剂，反应中用到等当量的（1*R*,2*S*）-*N*-吡咯烷基麻黄碱（R* OH）和乙基锌[140]，加入三氟乙醇等醇类（HOX）化合物会明显地提高 ee 值，这是目前为止合成 efavirenz 及其类似物的较有效的方法（图 3－35）。



M = Li, MgCl

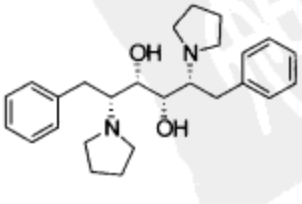
图 3－35

Jiang 等用具有 C_2-对称的氨基醇配体 **110** 来催化一系列取代炔基锂即 R—C≡C—Li 与苯甲醛的加成，当 R＝TBDMSOCH$_2$ 时产物的 ee 值达到 99%，产率为 84%[141]。



110a

或

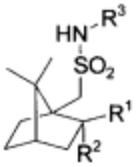


110b

有机锌试剂在羰基化合物的亲核加成中具有较高的选择性，但是反应活性较低。正是由于锌试剂的相对惰性，很多活泼的官能团能与此共存，使得它能进行一些带有活泼基团化合物的亲核加成反应。而有机锂或有机镁试剂容易与这些活泼的官能团作用，在很多情况下不宜选作为亲核试剂。

用手性的联萘酚和异丙氧钛来催化酮的炔基化反应，尽管该体系对醛的烷基化和炔基化加成都非常有效，但对酮底物则难以发挥作用，无论催化量还是等当量的情况下，都少有反应发生。后来发现，采用更强的 Lewis 酸可提高酮类的反应活性，对若干含金属 Lewis 酸进行筛选后，发现 $Cu(OTf)_2$ 能催化酮的炔基化反应，得到相应的炔丙叔醇。

考查一系列樟脑磺酰胺衍生物 **111** 在此类反应中的表现后发现，位阻较大的配体如 **111c** 进行反应时给出的产率较高，而羟基在 *endo* 位置的配体 **111b** 只得到很低的 ee 值。类似的现象也曾在钛配合物催化的酮类烷基化反应中观察到[127]。

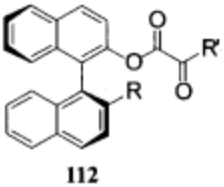


111a $R^1 = OH$，$R^2 = H$，$R^3 = Bn$
111b $R^1 = H$，$R^2 = OH$，$R^3 = Bn$
111c $R^1 = OH$，$R^2 = H$，$R^3 = 1$-naphthylmethyl
111d $R^1 = OH$，$R^2 = H$，$R^3 = Ph$
111e $R^1 = OH$，$R^2 = H$，$R^3 = 1$-naphthyl

这一催化体系对一系列芳香族酮类的炔基化反应均有效，当底物是邻位取代的芳香族酮类时结果更好，这可能是由于邻位合适的空间位阻阻碍了过渡态中底物的取向，从而在酮的炔基化反应中给出更高的立体选择性。取代基的电子效应对产物的 ee 值几乎没有明显影响。选用的底物中，2′-氯苯基乙基酮的炔基化反应立体选择性最高(97% ee)。

3.6.3 烷基锌试剂对酮酯的不对称加成

手性 α-羟基酯是许多复杂的生物活性物质的结构单元和合成中间体。这类化合物可以通过有机金属试剂与 α-酮酯的不对称加成来合成。



112

早期的 α-羟基酯的不对称合成工作采用手性底物进行。例如，Sugimura 等报道有机锌试剂对手性醇的酮酸酯的立体选择性加成，产物 α-羟基酯化合物的产率及非对映选择性均较好[142]。使用具有联萘结构的手性辅剂时，MeZnI 对相应的 α-酮酯 **112** 进行加成反应，产物的 de 值达到 84%[143]。

Loupy 等进行烷基锌对手性酮酯的加成，反应产物经皂化后得到相应的 α-羟基酸化合物，其 de 值为 60%～99%[144](图 3-36)。

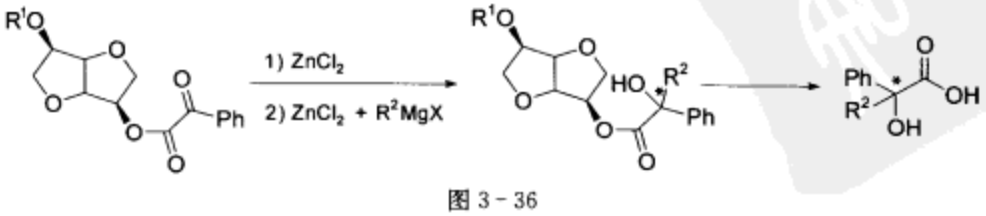
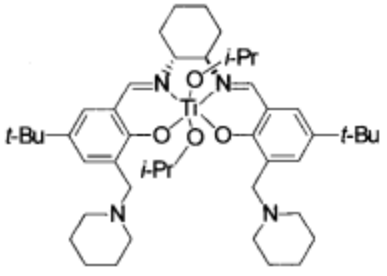


图 3-36

第一例手性催化的有机锌试剂对 α-酮酯的加成是 DiMauro 等报道的[145]。使用双官能团的 salen 催化剂 **113**（同时含有 Lewis 酸和 Lewis 碱两种活化组分），底物的转化率最高为 99%，遗憾的是产物的 ee 值不高（图 3-37）。



113

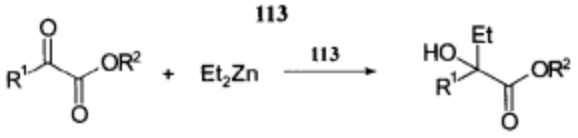


图 3-37

Jiang 等用催化量的手性催化剂 **90** 在 $Zn(OTf)_2/Et_3N$ 存在下进行末端炔烃对 α-酮酯的不对称加成[$Zn(OTf)_2$/**90**/末端炔/α-酮酯，物质的量之比为 0.2∶3∶1]，以很高的产率和选择性（高达 94% ee）生成相应的含手性叔碳的 α-羟基 β-炔基酯[146]。

3.7 不对称氰醇化反应和 Strecker 反应

3.7.1 不对称氰醇化反应

氰醇化反应（羟氰化反应），即氰基对醛或酮的加成反应是一个经典的反应。从生成的氰醇出发，可以制备很多有机合成中的重要中间体如 α-羟基酸/酯、α-氨基酸、β-氨基醇、α-羟基醛、邻二醇及 α-羟基酮等[147]。反应中的氰源除了氰化氢外，还有三甲基硅腈及氰基甲酸酯。

事实上，有机催化的羟氰化反应早于金属催化反应。20 世纪初，Bredig 报道了奎宁或奎尼定能加速氰化氢对苯甲醛的加成，分别得到相反比旋的产物，但对映选择性不高[148]。但是在早期，在酶、有机催化剂和金属催化剂的方法中适合于制备氰醇物的方法仍不多，直到最近才有了很大的进展。手性金属配合物催化下 TMSCN 对醛的对映选择性加成反应，是一个比较活跃的领域。基于（S）-联萘酚配合物的首例见于 1986 年[149]。Reetz 小组使用 Ti 配合物进行反应，产物的 ee 值最高达到 82%。之后，Narasaka 小组[150]报道了更好的结果。但它需要使用化学计量的钛和酒石酸衍生物。据 Oguni 报道[151]，以改良的 Sharpless 催化剂为基础的类似的催化体系，也可以用于 TMSCN 对芳香族醛的立体选择性加成反应。Inoue 等人使用环状二肽进行反应[152]，也得到很好的结果。到目前为止，给出最好结果的反应仍然是由氰醇化酶（oxynitrilase）的生物催化反应得到的。这类生物催化剂易于获得，同时在许多底物的氰醇化反应中，底物的转化几乎都是定量的，产物的 ee 值大于 98%[153,154]，但酶催化反应的底物普适性有局限。

来源不同的氰醇化酶其反应的对映选择性也会不同。例如，从杏仁中分离到的氰醇

化酶具有 *R*-选择性[155]，而某些微生物中的氰醇化酶则具有 *S*-选择性[156]。这些不同来源的氰醇化酶催化氰负离子或其他氰基前体对芳香及脂肪醛的加成反应，产物的 ee 值最高可达到 99%（图 3-38）。

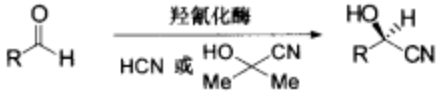


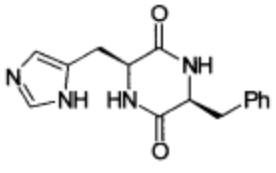
图 3-38

由于这类反应可同时按酶催化及非酶催化途径进行，因此在反应体系中需要加入一定量的乙酸乙酯，并将反应控制在较低的温度下进行，以尽量抑制丙酮氰醇或氢氰酸与底物在非酶催化条件下的反应。Lin 等发现，在极少量水存在下，酶催化氰醇化反应可以在有机溶剂中进行，反应不需要采用缓冲溶液，可在较宽的温度范围内（如 0～30℃）进行，同时又保持了原有的高立体选择性[157]。

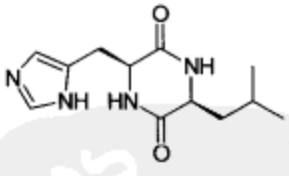
鉴于氰醇化酶在不对称氰醇化反应中的良好表现，从苦杏仁中分离的 *R*-氰醇化酶已被测序并用大肠杆菌表达。受这一结果的启发，人们制备了很多寡肽来模拟氰醇化酶的催化作用，其中一些寡肽在不对称氰醇化反应中给出了很好的结果。

当然，不同结构的手性化合物如手性二肽[158]及钛[159]、铝[160]、硼[161]等作为中心原子的手性配合物等都可催化不对称氰醇化反应。

环肽 **114** 是首次成功地模拟酶功能的实例分子。1981 年 Inoue 从丝氨酸和苯丙氨酸制得这一环肽，并催化氰化氢和苯甲醛的加成反应，产物的 ee 值达到 90%。随后，将 (*S*)-亮氨酸代替 **114** 中的苯丙氨酸，又发现了呱嗪二酮环肽 **115**[162]。

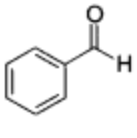


114

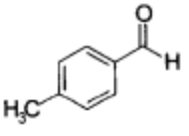


115

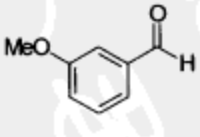
114 和 **115** 都能分别催化氰化氢对苯甲醛及其衍生物的加成反应，但得到产物氰醇的构型相反。大多数情况下用 **114** 得到的氰醇是 *R* 构型；用 **115** 得到 *S* 构型产物，并且可以较满意选择性地催化脂肪醛的反应。而对于 **114** 来说，用脂肪醛反应的选择性不佳（图 3-39）。



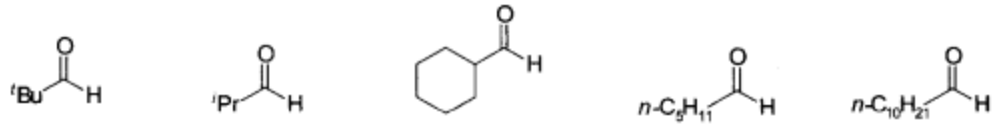
114 97%产率，97%ee (*R*)
115 85%产率，55%ee (*S*)



114 78%产率，96%ee (*R*)
115 97%产率，60%ee (*S*)



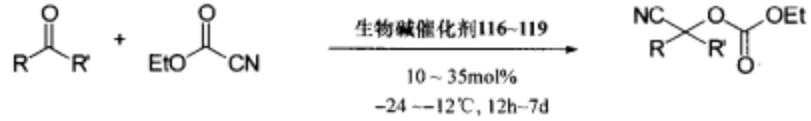
114 83%产率，97%ee (*R*)
115 89%产率，56%ee (*S*)



115 99%产率 61%ee　**115** 91%产率 66%ee　**115** 83%产率 64%ee　**115** 98%产率 74%ee　**115** 93%产率 81%ee

图 3-39

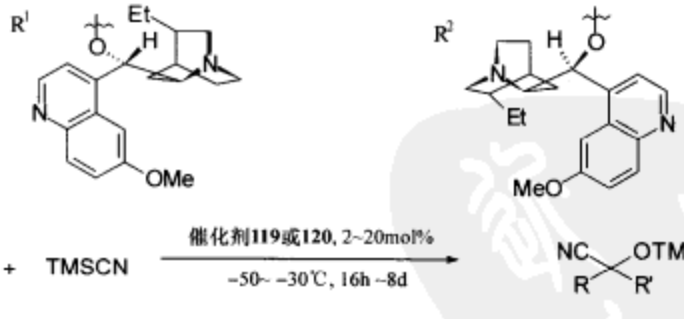
值得一提的是，Deng 报道的金鸡纳生物碱可用作不对称羟腈化反应的优良催化剂。这些催化剂是后述的 Sharpless 不对称双羟化反应中的配体，廉价易得[163]。这类催化剂对 α，α-二烷基取代或 α，α-烷氧基取代和 α-缩醛酮得到相当显著的对映选择性。随后又发现，二聚金鸡纳碱 **119**，**120** 能催化三甲基硅腈对缩醛酮的反应，催化剂量在 2～20mol%，得到相应的氰醇三甲基硅醚产物的 ee 值最高达 98%(图 3-40)。





116 X = R¹(DHQD-PHN)　**118** X = R¹[(DHQD)₂-AQN]　**120** X = R¹[(DHQD)₂PHAL]

117 X = R²(DHQ-PHN)　**119** X = R¹[(DHQ)₂-AQN]



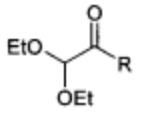
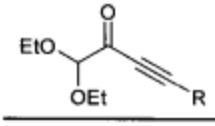
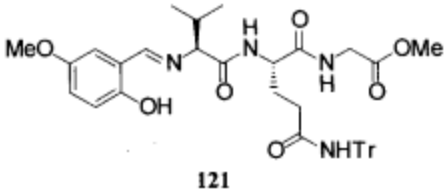
	R	催化剂	反应时间/d	转化率/%	产率/%	ee/%
	Ph	**119**	2	19	98	90
	4-MeOPh	**119**	2	18	94	97
	4Cl-Ph	**119**	2	18	96	98
	4-Cl-Ph	**120**	10	40	99	94
	n-Bu	**119**	5	18	92	90
	i-Pr	**119**	20	94	81	94
	Ph	**119**	2	19	93	96
	Ph	**120**	10	21	96	93
	n-Bu	**119**	2	18	94	95

图 3-40

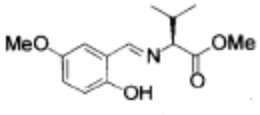
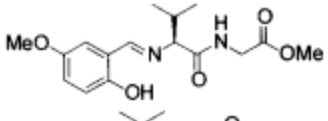
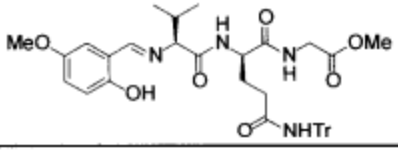
另一个事例是 Feng 报道的，用氨基酸钠盐(30 mol%)不对称催化三甲基硅腈对酮的反应，产物氰醇硅醚的最高 ee 值达 97%[164]。

除了有机催化的羟氰化反应外，金属催化反应的报道也有不少。三肽化合物 **121** 从取代的水杨醛、亮氨酸、谷氨酸及甘氨酸制备。其铝配合物可催化酮的立体选择性硅氰化反应，产物的 ee 值最高达到 95%[165]。这类反应具有明显的配体加速反应的特征。当反应体系中除了不含有手性配体在其他条件都相同的情况下，底物的转化率却不到 5%。三肽中的第二个氨基酸(谷氨酸)对反应的成败起着关键作用(表 3-14)。在反应过程中，谷氨酸的官能团通过协同作用促进氢氰酸或三甲基硅烷基腈向与铝配位的底物的转移。这一手性配体的另一优点是它可很方便地回收。反应结束后经柱层析分离，超过 98%的手性配体可以得到回收，而且回收的手性配体在重复反应中表现出同样的高立体选择性。



121

表 3-14

手性配体	转化率/%	ee/%
121	>98	88
	<5	
	<5	
	20	24

Oguni 将缬氨醇与水杨醛衍生物作用得到相应的 Schiff 碱手性配体。该手性配体与 $Ti(OPr^i)_4$ 作用得到手性催化剂 **122**。在该手性催化剂作用下，三甲基硅烷基腈对醛发生不对称加成反应，生成相应的氰醇的 ee 值最高达 91%(图 3-41)[166]。

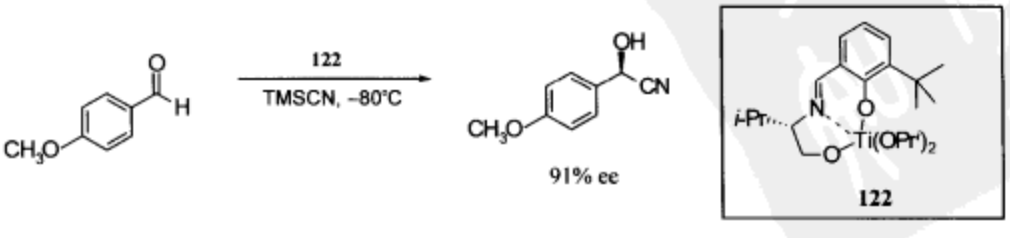


图 3-41

Bolm 等人用光学活性的(*R*)-磺肟和 $Ti(OPr^i)_4$ 作用得到手性钛试剂，该化合物可催化三甲基硅烷基氰化物对醛的不对称加成，产物氰醇的 ee 值最高达到 91%(图 3-42)[167]。反应所使用的醛可以是芳香族化合物也可以是脂肪族化合物。例如，在化学计量的 $Ti(OPr^i)_4$ 和 1.1 eq. (*R*)-**123** 存在下，苯甲醛于 −50℃与三甲基硅烷基腈作用，接着用酸水解去除三甲硅基，给出(*S*)-扁桃腈，产率 72%，产物的 ee 值为 91%。

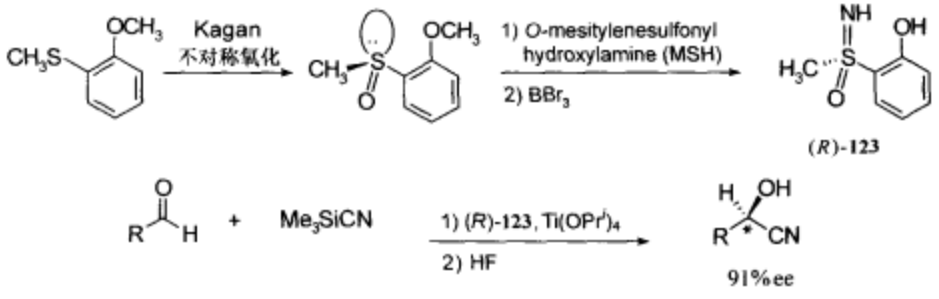


图 3-42

假定的反应机理见图 3-43。首先，通过配体与 $Ti(OPr^i)_4$ 的交换形成手性钛配合物(*R*)-**124**。配合物(*R*)-**124** 起手性 Lewis 酸的作用，其分子中空间位阻较小的 β-面与醛配位(见 **125**)，接着(*R*)-**125** 分子中醛的 *Re*-面发生氰化作用，失去一分子异丙氧基后，形成 **126**。由于催化剂的循环在这个阶段受阻，因此这个反应不能以催化的方式进行。

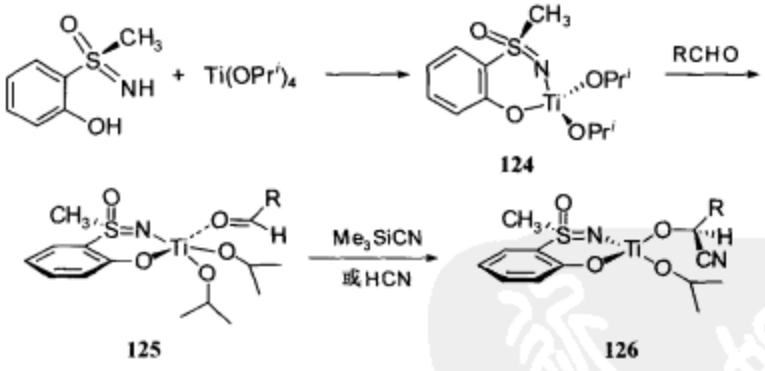
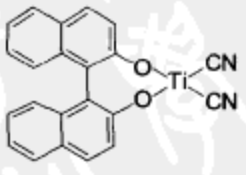


图 3-43

Nakai 还报道了将 **127** 催化的 TMSCN 对醛的不对称氰硅烷化反应[168]。手性的二氰基配合物通过原位生成，不对称硅氰化产物的 ee 值达到 75%。图 3-44 是推测的反应过程。


127

另外的实例是双官能团催化剂 **128** 催化下醛的不对称硅氰基化反应[169]。该催化剂中的铝原子在反应中起 Lewis 酸的作用对底物进行活化，X 基团则起到 Lewis 碱的作用，活化亲核试剂。反应于低温下在 CH_2Cl_2 中进行，产率最高达到 100%，产物的 ee 值则达到 98%。反应过渡态如 **129** 所示。催化剂中的氧化膦活化亲核试剂三甲基硅烷基腈，中心原子铝活化醛，使得反应得以进行。当底物醛的反应活性较高时，在反应过程中可能存在着两个不同途径，即催化反应及非催化反应。在预期的反应途径中，醛受 Lewis 酸中心活化，而亲核试剂则受氧

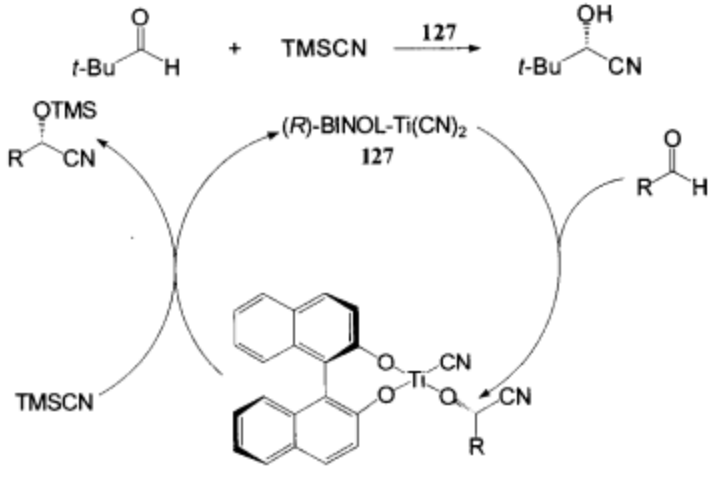
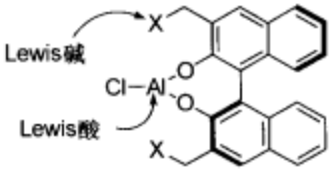


图 3－44

化膦活化。而在非预期的反应途径中，只有中心原子和底物之间的作用。Shibasaki 认为如果将中心原子的 Lewis 酸的酸性降低，则可较好地区分两种不同的反应途径。因此他们在反应体系中加入过量的亚膦酸酯，通过它与中心原子的配位作用降低其 Lewis 酸性，从而提高反应的立体选择性。如图 3－45 所示，一系列醛发生不对称硅氰基化反应，产物的 ee 值最高达到 98%。



128

128a X = $P(O)Ph_2$

128b X = $CH_2P(O)Ph_2$

128c X = $CHPh_2$

128d X = $P(O)[p\text{-}(CH_3)_2NPh]_2$

128e X = Et_2N

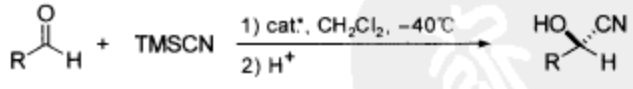
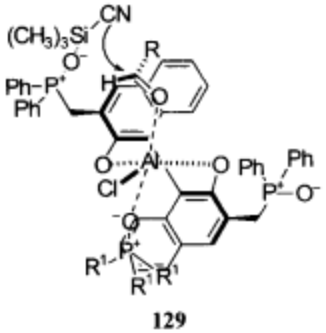


图 3－45

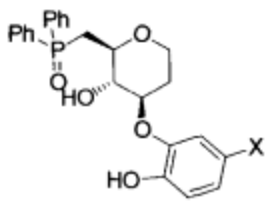


129

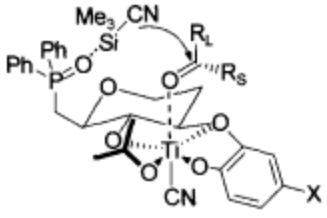
与 **128a**～**d** 不同，化合物 **128e** 中采用二乙基氨基来活化 TMSCN。在分子中引入氨基的优点是可以在反应结束后利用氨基的碱性对手性配体加以回收。与 **128a**～**d** 相比，使用化合物 **128e** 进行反应时反应过程更加简单，不需要缓慢加入氰基化试剂，同时催化剂具有较高的活性，反应在较短的时间内即可完成，无需在低温反应也可得到较高的立体选择性[169b]。

Shibasaki 等人还制备了含有双官能团手性配体 **130** 的手性钛配合物，进行潜手性酮的不对称硅氰化反应[170]。同样，中心金属钛作为 Lewis 酸活化底物，氧化膦则作为 Lewis 碱活化亲核试剂。反应过渡

态如 **131** 所示，底物醛与钛的配位由于受到手性配体的影响而具有一定的取向，使受到氧化膦活化的亲核试剂优先进攻羰基的 *Si*-面。反应在较低的温度下进行，在 10 mol%催化剂存在下，不同结构的酮发生不对称硅氰基化反应，产物的 ee 值最高达到 92%。

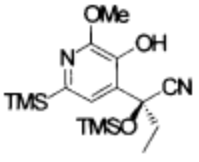


130

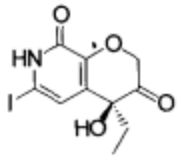


131

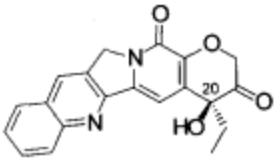
化合物 **130** 与其他金属如钐或钆配位得到的手性配合物进行类似的反应，产物的 ee 值一般都在 85%以上。使用钐配合物进行不对称硅氰基化反应得到的是(*S*)-**132**，该化合物经碘代及水解关环得到化合物 **133**，后者是制备天然化合物(20*S*)-喜树碱 (camptothecin，**134**)的重要中间体。有意思的是，使用同样的手性配体与钛进行配位的催化剂进行反应，得到产物 **132** 却是(*R*)-体。



132

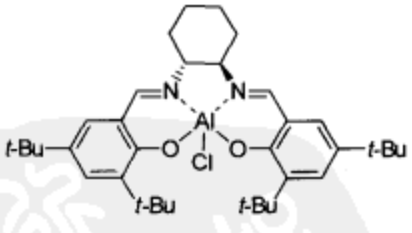


133



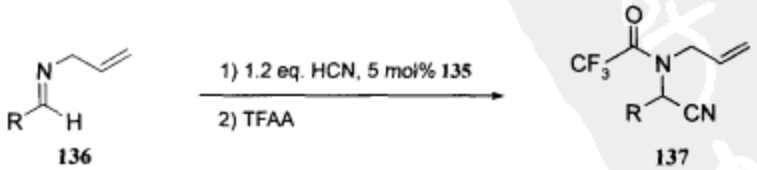
134

3.7.2 Strecker 反应



135

氰化物对亚胺的加成反应(Strecker 反应)是天然及非天然 α-氨基酸衍生物的不对称合成的主要途径之一，是以醛、氨和氰化物为原料制备 α-氨基酸的有效方法[171]。在金属络合物或有机分子的手性催化剂存在下，氢氰酸或三甲基氰化硅对亚胺的亲核加成是实现不对称 Strecker 反应的途径。Jacobsen 等报道了用手性 salen-Al(Ⅲ)配合物 **135** 为催化剂时，氢氰酸对亚胺的立体选择性加成反应(图 3－46)[172]。



136 **137**

图 3－46　手性 salen-Al 催化的 Strecker 反应

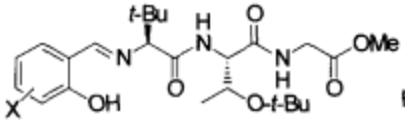
反应可被不同结构的 Lewis 酸所催化。在 Ti、Cr、Mn、Co、Ru 和 Al 的配合物催化的反应中，不同金属的配合物表现出不同的催化活性和立体选择性，其中铝配合物 **135** 给出最好结果。当反应在低温如－70℃进行时，HCN 和底物 **136** 间的非催化反应可完全

被抑制。

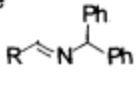
例如，对于芳香族底物 **136**（如 R = Ph），反应在 15h 内完成，产物 **137**（R = Ph，无三氟乙酰基）的产率和 ee 值分别为 91%和 95%。鉴于在分离提纯过程中氰基加成产物在硅胶柱上会发生外消旋化作用，所以须将产物转化为相应的比较稳定的三氟乙酰胺衍生物。这是主族 salen 金属配合物作为高效不对称催化剂的首个成功实例。

相比之下，烷基取代的亚胺发生 HCN 的加成时产物的 ee 值要低得多（当 R = 环己基时，ee 值为 57%；当 R = 叔丁基时，ee 值为 37%）。*N*-取代基对反应的对映选择性没有明显的影响。

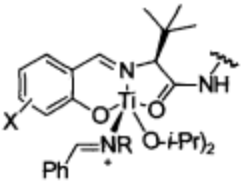
Hoveyda 等人制备了含有叔亮氨酸、苏氨酸及甘氨酸的三肽衍生物 **138**。用其钛配合物催化修饰过的亚胺 **139** 的不对称 Strecker 类反应，获得了极高的催化活性及立体选择性[173]。化合物 **138** 作为三齿配体，通过 Schiff 碱的羟基氧原子及氮原子以及叔亮氨酸中酰基的氧原子与钛配位，反应底物亚胺配位后形成一个六配位的活性中间体 **140**，氰基对亚胺进行选择性亲核进攻生成 Strecker 反应的产物。



138

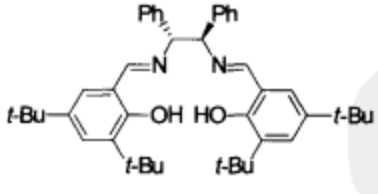


139

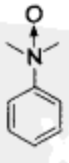


140 R=CPh$_2$

Feng 等人使用 Ti-salen 配合物（Ti-**141**）为手性 Lewis 酸，用非手性的 *N*-氧化物（氧化 *N*,*N*-二甲基苯胺，**142**）为 Lewis 碱，分别对底物和氰基化试剂 TMSCN 进行活化，芳基烷基酮的氰基化反应产物的 ee 值最高达到 84%[174]。

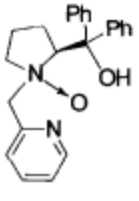


141

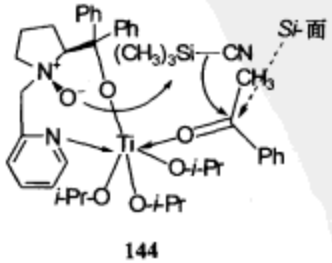


142

在此基础上，他们又制备了双官能团手性配体 **143**。该手性配体与 Ti(OPr^i)$_4$ 结合后生成相应的手性催化剂，其中中心金属部分作为 Lewis 酸活化底物，*N*-氧化物部分则作为 Lewis 碱活化氰基化试剂。反应的过渡态如 **144** 所示。在 **143** 和 Ti(OPr^i)$_4$ 作用下，一系列非对称酮发生不对称氰基化反应，产物的 ee 值最高达到 69%[175]。

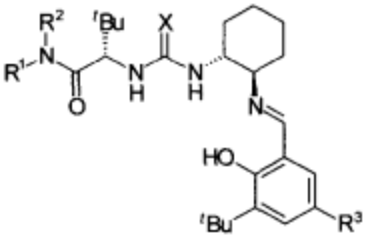


143



144

关于这类工作更多的报道可参见文献[176]。

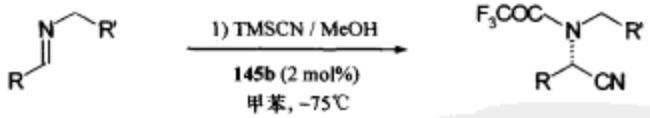


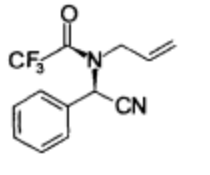
145a R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = OCH_3, X=S
145b R^1 = Bn, R^2 = H, R^3 = OCO^tBu, X=O
145c R^1 = R^2 = CH_3, R^3 = OCO^tBu, X=S
145d R^1 = Bn, R^2 = CH_3, R^3 = ^tBu, X=S

图 3-47

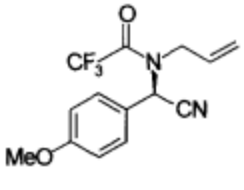
值得指出的是，除金属配合物催化外，有机催化剂的方法已有充分的发展。手性呱嗪二酮、双环胍和含亚胺的脲和硫脲衍生物，以及手性含氮氧化物均能促进醛亚胺的羟氰化或硅氰化反应，并有工业化的事例[177]。

自 1998 年起，Jacobsen[178]报道了含脲或硫脲结构的 Schiff 碱类型化合物 **145**，用来首次催化烯胺的羟氰加成反应，获得了高的对映选择性(图 3-47)。设计和合成该类化合物的原始想法是用作 Lewis 酸金属的配体。但随后又意外地发现不加金属也可进行催化反应，而且同样具有高的对映选择性。这类化合物是典型的与氮相连的酸性质子和亚胺氮上的孤对电子的双氢键作用，因此活化了亲电试剂对氰基的反应。这也是为什么硫脲通常活性高于脲结构的原因，因为硫脲上的 NH 更偏酸性。在超分子化学中，脲和硫脲结构[179]是常用到的基元，通过氢键供体作用产生分子组装。图 3-48 是一些氢腈加成产物的产率与 ee 值，可以看到这类 Strecker 反应适合于芳香醛和脂肪醛。

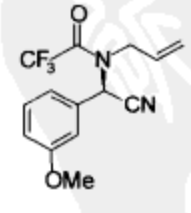




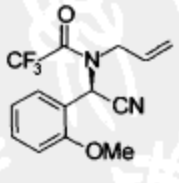
(*R*)，74%产率，95%ee



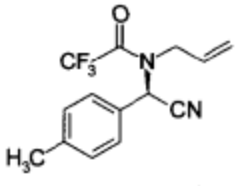
(*R*)，98%产率，95%ee



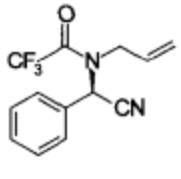
(*R*)，99%产率，93%ee



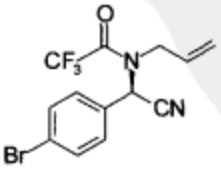
(*R*)，93%产率，77%ee



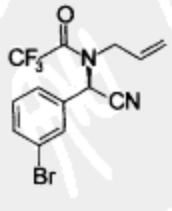
(*R*)，99%产率，95%ee



(*R*)，89%产率，97%ee



(*R*)，89%产率，89%ee



(*R*)，87%产率，90%ee

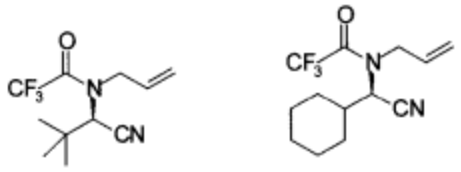


图 3-48

另一个用脲或硫脲催化的 Strecher 反应见图 3-49[180]。

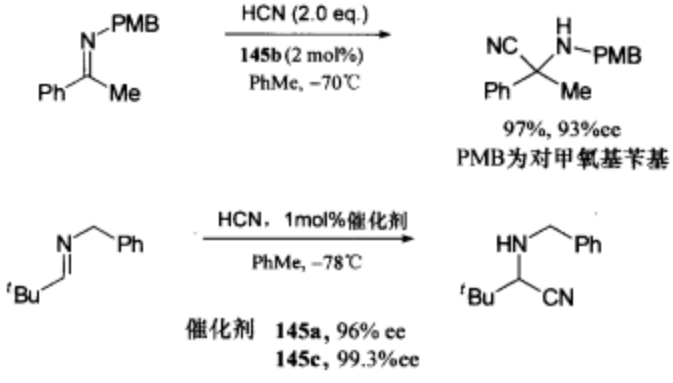
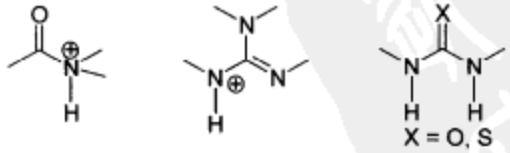
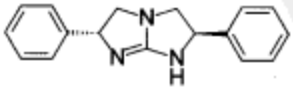


图 3-49

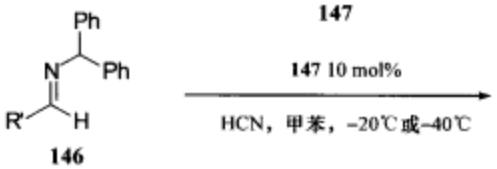
这类催化剂还被固载到高分子上去，有效地循环使用至少 10 次，仍能维持高产率和高对映选择性[178c]。而且，负载体可以容易地从反应体系中分离。该试剂对于酮亚胺 Strecker 反应也是适用的[178b]。产生的季碳 α-氨基腈是 α，α′-二取代氨基酸的前体，对映选择性在 88%～95%。值得指出的是，胍基盐（带正电荷的胍盐）如 **147** 与酰氨基盐及上述的脲（硫脲）基在结构上相似，也能提供双氢键的作用，被用于 Strecker 反应[181]（图 3-50）。



酰氨、胍、脲结构比较



147



146 **148**

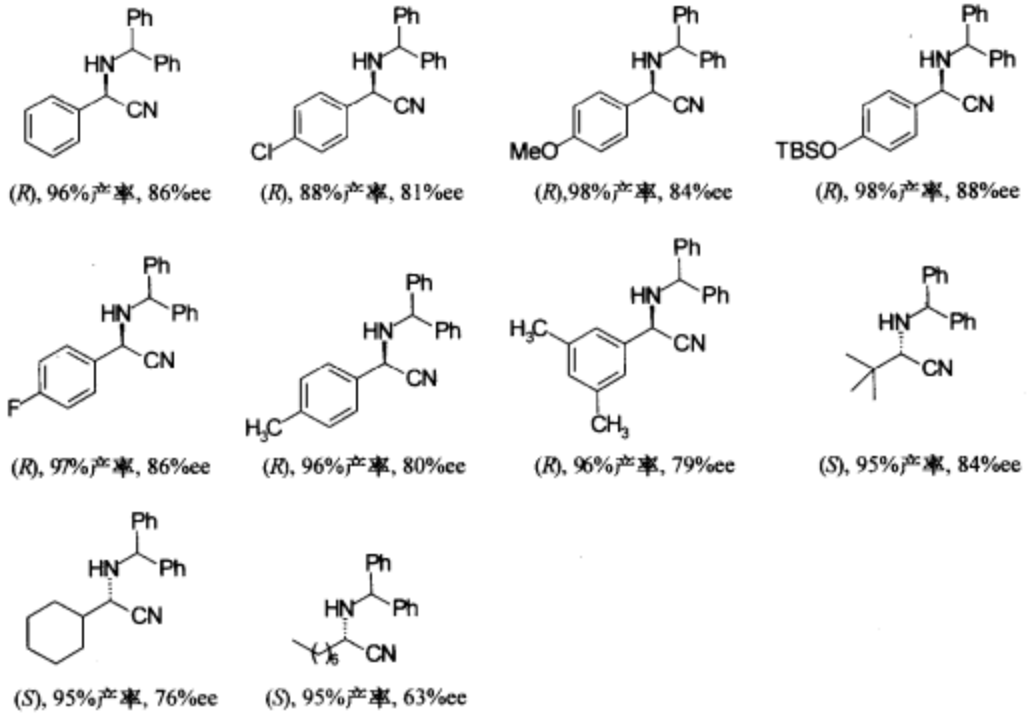


图 3-50

催化剂 **147** 是将胍基嵌入到双环骨架中，亚胺上的氮用二苯取代苄基保护。催化剂可以通过草酸萃取，回收后再重复使用。Corey 对机理的解释如图 3-51[181]。

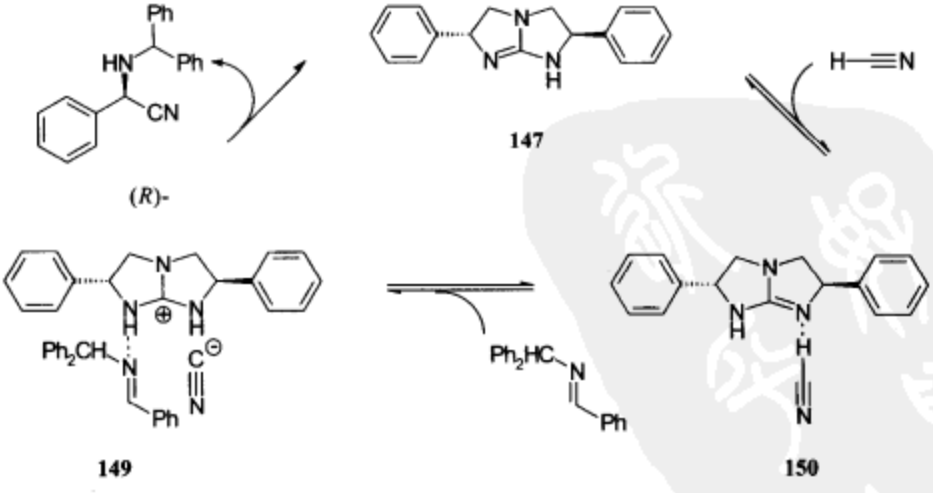


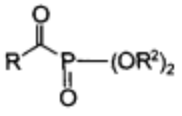
图 3-51

胍和氰化氢生成复合物 **150** 产生氰离子，然后又有亚胺的参与生成复合物 **149**。在 **149** 中亚胺、氰化物与胍通过氢键连接并活化。此时催化剂中氮上的苯基取代是重要的，如果将苯基以甲基取代，削弱了 NH 的酸性及氢键作用，也即失去了催化活性，随后便是 α-氨基腈的形成和解离以及催化剂的循环再作用。其他有机催化的报道也是有效的，例

如，Feng 在当量手性 *N*-氧化物的作用下，实现了三甲基硅腈对醛亚胺的对映选择性加成[182]。

3.8 不对称 α-羟基膦酰化反应

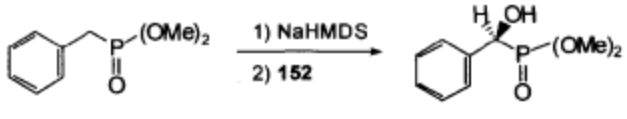
许多 α-羟基膦酰化合物（膦酸酯和膦酸）都具有较强的生物活性，并且是一些酶抑制剂如肾素合成酶抑制剂[183]和 HIV 蛋白酶抑制剂[184]等。虽然 α-取代的膦酰基化合物的生物活性取决于它们的绝对构型[185]，但直到最近才出现关于光学活性膦酰化合物的合成研究。合成手性羟基膦酸酯的主要方法是不对称 α-羟基膦酰化反应。



151

制备 α-羟基膦酰化合物的一个途径是从相应的 α-酮基膦酸酯（如 **151**）开始，在手性硼杂噁唑烷催化下用儿茶酚硼烷进行不对称还原反应[186]。这种方法给出较高的产率和立体选择性，产物的 ee 值最高可达到 99%。关于硼杂噁唑烷催化下的羰基还原反应后文将介绍。

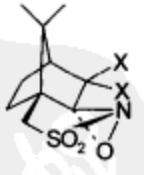
使用樟脑磺酰基氧杂氮杂环丙烷 **152a** 或 **152b** 对膦酸酯进行不对称氧化反应也可以得到相应的 α-羟基膦酸酯化合物（图 3-52）[187]。一般情况下都可以得到较好的产率和 ee 值。和酮的 α-羟基化氧化反应一样，使用（+）-**152a** 或（+）-**152b** 生成（*S*）-构型的产物[188]。



ee值最高达到93%

图 3-52

在研究手性催化剂存在下的不对称 Pudovik 反应（亚磷酸二烷酯对醛的加成）时，Spilling[189]和 Shibuya[190]分别报道了联萘酚镧配合物催化的，亚磷酸二乙酯对芳香族醛的加成反应，给出较好的产率，但产物的 ee 值一般都不很高。反应所采用的催化剂 $LaLi_3$-BINOL（LLB）可从三氯化镧制备[191]。



(+)-152a X = H, **(+)-152b** X = Cl

Shibasaki[192]报道了制备 LLB 的改良条件：于 50℃将 $LaCl_3 \cdot 7H_2O$（1eq.），（*R*）-或（*S*）-BINOL 二锂盐（2.7eq.）和叔丁醇钠（0.3 eq.）在 THF 中混合。该条件适用于各种醛的羟基膦酰化反应，得到的 α-羟基膦酸酯往往具有较高的产率和 ee 值（如 89%的产率和 95%的 ee 值）。如果在反应中缓慢加入醛，产物的 ee 值还可进一步提高（图 3-53）。

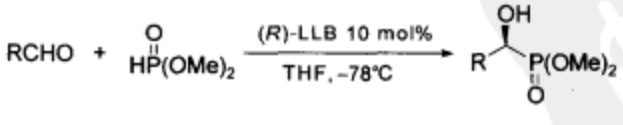


图 3-53

LLB 这类催化剂被称为杂双金属催化剂，它既可以起 Lewis 酸的作用，又可以起

Lewis 碱的作用，在反应过程中既能活化亲核试剂又能活化亲电试剂（图 3－54）[193]。对于不太活泼底物的羟基膦酰化作用，活化的亚磷酸酯只能与和镧原子配位的分子反应（路线 A）。该途径有一个竞争反应，即 Li-活化的亚磷酸酯和未活化的醛之间的反应（路线 B）。如果缓慢地将醛加入反应混合物中，使溶液中活化的醛与非活化的醛的比例达到最大，该竞争性反应就可降至最低程度，并有足够的时间完成催化循环和催化剂的再生。

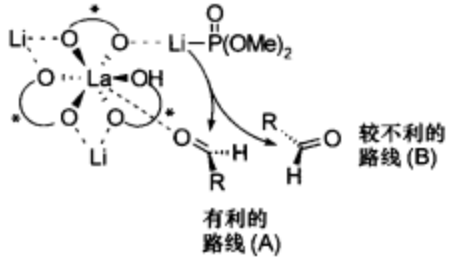
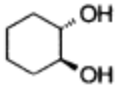


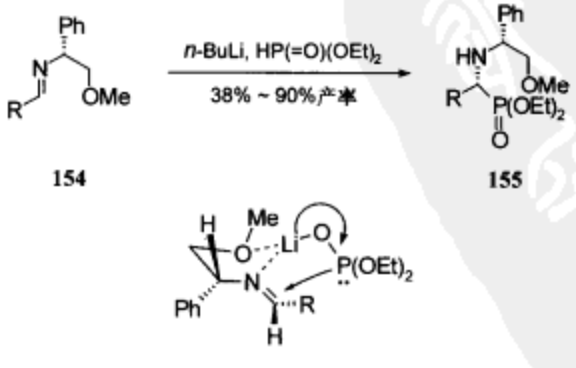
图 3－54　LLB 催化的不对称羟基膦酰化反应的推测机理

环己烷二醇（*S*,*S*）-**153** 也用于手性钛酸酯催化下醛的膦酰化反应，但这些手性二醇给出的结果一般都不太理想[194]。对于大多数底物（如取代的苯甲醛、α,β-不饱和脂肪族醛、环己烷甲醛等），都只得到中等的对映选择性，产物的 ee 值在 60%～70%。



(*S*,*S*)-**153**

应该提及手性辅剂存在下 α-氨基膦酸二酯的对映选择性合成（图 3－55）[195]。亚磷酸二乙酯的锂盐对各种手性亚胺 **154** 发生加成反应，得到的产物 α-氨基膦酸酯 **155** 具有很好的非对映选择性，产物的 de 值最高可达到 98%。亲核试剂的进攻方向由手性辅剂的手性决定，去除手性辅基后可得到光学纯的手性 α-氨基膦酸酯。Salen-Al 催化的合成见文献[196]。



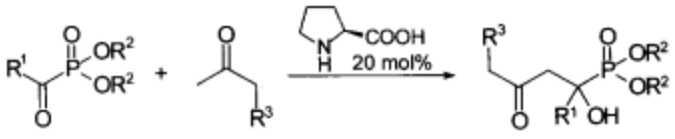
154　　**155**

156

图 3－55

反应的非对映面选择性可通过假定的过渡态 **156** 来解释：锂离子参与配位形成中间体 **156**，亲核试剂从空间位阻较小的一侧进行内部转移得到相应的加成产物。反应结束

后用催化量的氢氧化钯/碳在无水乙醇中处理产物脱去手性辅基，产物氨基膦酸酯的产率为83%～100%，在此过程中未发生外消旋化现象(图3-54)。



157 **158** **159**

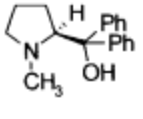
图3-56

最近Zhao[197]报道了一个有机催化的高对映选择性合成α-羟基磷酸酯**159**的方法，用到的是脯氨酸，该反应又称为交叉aldol反应(图3-56)。通常酮**158**中R^3是烷基或芳基情况下(R^3= H，即底物是丙酮)，反应温度从室温降到－30℃，产物的ee值一般均在90%以上，最高可达到99%。即便在底物**158**为不对称酮情况下，反应也可以进行，得到的是单一的区域选择性的产物，虽然产率与ee值有些降低。例如，当R^1= ^{i}Pr，R^2= R^3= Me时，产率为93%，ee值为85%；当R^1=R^2= Me，R^3=OMe时，产率和ee值分别为87%和69%。

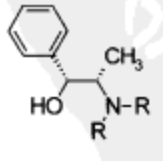
3.9 不对称Reformatsky反应

Reformatsky反应是与Grignard反应相似的另一种亲核加成反应，能从烷基卤代酸酯、锌和醛或酮生成有用的β-羟基酯[198]。该反应的优点之一是在中性条件下进行。相反，通过烯醇盐的醛醇反应，则需要用碱产生烯醇盐或需要用酸活化亲电试剂。由于在酮的两侧取代基之间进行区分，要比在醛中的仅一侧带有取代基的碳原子和氢原子之间进行区分更困难；也由于烯醇盐的反应活性相对较高，金属烯醇盐与潜手性酮之间的羟醛反应的对映选择性，通常要低于金属烯醇盐与潜手性醛之间的加成。因此，卤代有机锌试剂的Reformatsky反应，可能是补偿上述缺点的一种选择。

早期的对映选择性Reformatsky反应见1973年[199]的报道，反应中用到鹰爪豆碱为手性配体，但反应产率低且没有通用性。约在20年之后即1991年，Soai[200]报道了用手性氨基醇**160**或**161**的对映选择性Reformatsky反应，以中等至良好的产率得到脂肪族或芳香族β-羟基酯产物。



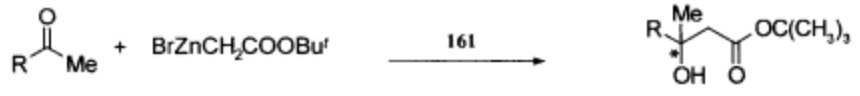
160



(1*S*, 2*R*)-/(1*R*, 2*S*)-**161**
161a R = aryl　**161c** R = Me
161b R = *n*-Bu　**161d** R = *n*-octyl

由于通过潜手性酮与烯醇盐之间的直接反应合成手性β-羟基酯**163**的结果不佳，因而，以手性配体诱导的酮的Reformatsky反应直接并方便地制得此化合物，成了一个挑战性的课题。

Sato[201]发现，当 *N*，*N*-二烷基降麻黄碱(**161**)用作手性配体时，Reformatsky 试剂对潜手性酮的对映选择性加成进行得很好。在所考察的诸手性配体中，**161a** 最为有效，以 79%ee 值和中等化学产率生成 **163**。当使用(1*S*，2*R*)-**161a** 时，以 74% ee 值和 65%产率得到 β-羟基酯，主要构型为 *S*；当使用(1*R*，2*S*)-**161a** 时，以 74% ee 值和 47%产率得到产物，主要构型为 *R*(图 3-57)。



162a R = Ph
162b R = 2-naphthyl
162c R = 4-F-Ph

163

图 3-57

同样，化合物 **160** (*R*-型和 *S*-型)对于溴代氯甲基锌对各种醛的对映选择性加成也是很好的配体，得到的产物 ee 值高达 93%[202]。在下面的例子中，R＝Ph 时，以 78%的 ee 值得到产物(图 3-58)。

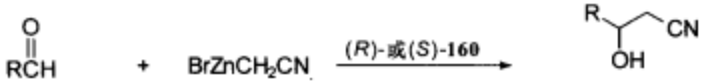
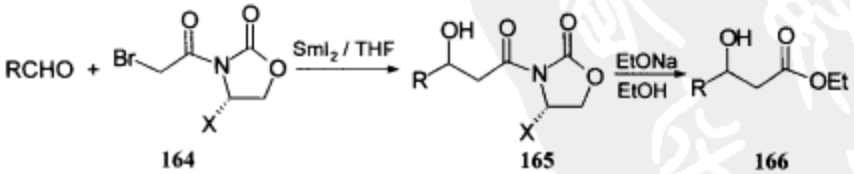


图 3-58

Salvadori[203]和 Jiang[204]报道了另外两个例子，在化学计量和/或催化量氨基醇促进下，其对映选择性 Reformatsky 反应的 产率为中等。

由于钐原子与有机分子的氧或氮配位，碘化钐(Ⅱ)常显示出良好的配位控制，导致高立体选择性的分子内或分子间 1,2-和 1,3-不对称诱导[205]。Fukuzawa[206]用手性 2-噁唑烷酮为辅基成功地进行了高非对映选择性的分子间钐诱导的 Reformatsky 反应，如图 3-59 所示。产物 **165** 的产率为良好至优异，对于直链、支链脂肪族醛和芳香族醛，可得到高 de 值。当 **164** 的 X＝*i*-Pr，RCHO 为叔丁醛时，以高达 99%的 de 值得到产物。

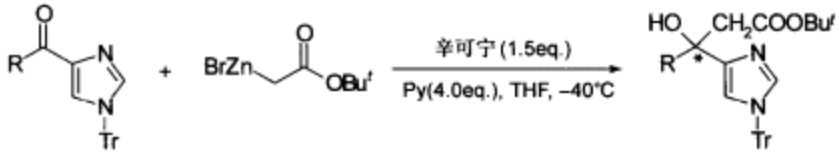


164 **165** **166**

X = *i*-Pr, Ph, $PhCH_2$

图 3-59

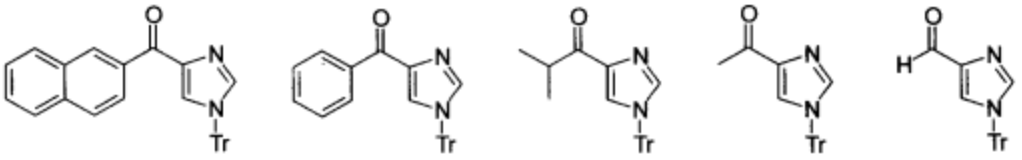
最近，Ojida 报道[207a]了一个高对映选择的 Reformatsky 反应，成功地用于酮底物。以前曾由 Soai 报道过酮底物的反应得到手性叔醇[150d]，但产物仅有中等的 ee 值。Ojida 认为，为解决酮两边取代的空间环境差异小的问题，须在酮的一边引入一个取代基(如含氮的杂环 **167**)，该取代基可造成锌通过配位与酮形成一个几何异构体上固定的过渡态或中间体模式。这样，酮 **167** 的面选择性就显现出来，具体反应式如图 3-60。



167 **168** **169** 高达 97% ee

图 3-60

在此，吡啶的参与是很重要的。用 i-Pr_2NEt 代替吡啶则无对映面选择性；用 DBU 则会引起产物 ee 值的显著下降。在筛选的生物碱[包括辛可宁、奎宁定、辛可尼定、奎宁、$(DHQ)_2$-PHAL、鹰爪豆碱(sparteine) 以及其他如 1，2-胺醇]中，以辛可宁最为有效。生成的产物 **169** 的产率与 ee 值结果如下：



97%, 97%ee (*S*) >99%, 97%ee 73%, 94%ee 94%, 86%ee 94%, 70%ee

当使用辛可宁时，亲核试剂进攻羰基的 *Re*-面；使用辛可尼定时，*Si*-面的亲核进攻则占优势。反应所用的手性诱导试剂可以通过酸、碱萃取法回收。

3.10 不对称 Darzens 反应

与许多其他类型的不对称 C—C 键形成反应相比，人们对不对称 Darzens 缩合反应研究得较少[208]。因此，化学家们应该有更多机会对这一反应进行探索，以提高反应的对映选择性以及开发该反应的不同用途。

Darzens 反应系指羰基化合物与 α-卤代酯在碱性条件下的反应。它包括羟醛型加成反应以及接下来的分子内 S_N2 反应，最后生成环氧化合物。这涉及到夺取卤代碳上的氢形成烯醇负离子Ⅰ，该负离子对醛加成形成 α，β-卤醇Ⅱ，进一步关环形成环氧化物Ⅲ(图 3-61)。由其反应过程可知，不对称 Darzens 反应的立体选择性主要依赖于 α-卤代酯对羰基底物(醛或酮)的亲核加成的立体选择性。

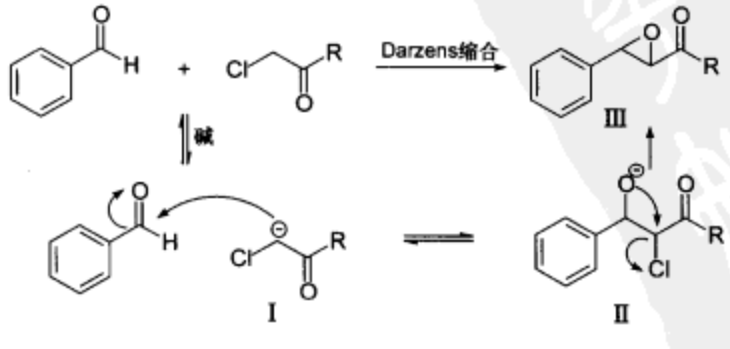
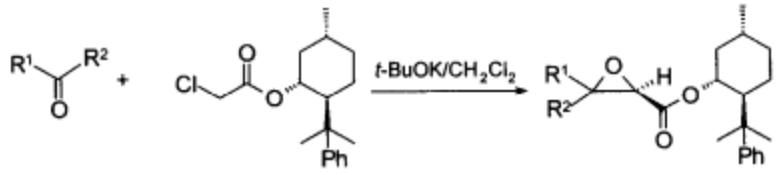


图 3-61

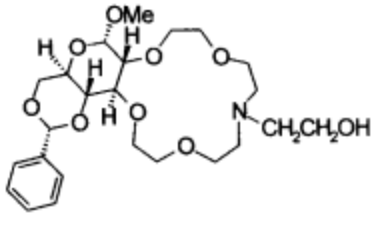
首例不对称 Darzens 反应由 Annunziata 等人报道，他们使用催化量牛血清白蛋白为催化剂，进行芳香醛与卤代苯乙酮的缩合，产物环氧酮的 ee 值最高达到 62%[209]。Ohkata 等人则报道了一种试剂控制的不对称 Darzens 反应，他们使用薄荷醇类化合物(－)-8-苯基薄荷醇为手性辅剂，将其形成相应的 α-氯乙酸酯 **171** 之后与酮(**170**，如丙酮、3-戊酮、环戊酮、环己酮或二苯甲酮等) 在叔丁醇钾存在下反应，得到(2*R*，3*R*)-缩水甘油酸酯化合物 **172**，反应的非对映选择性为 77%～96%(图 3－62)[210]。



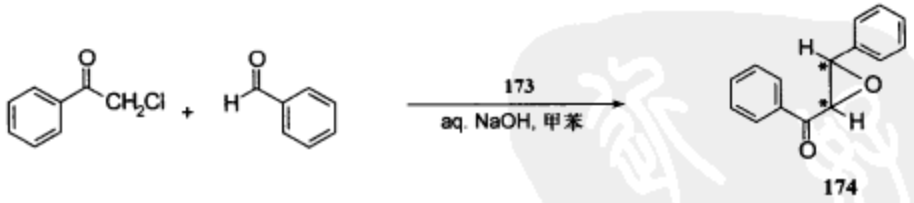
170 **171** **172**

图 3－62 (－)-薄荷醇衍生物参与的不对称 Darzens 反应

Darzens 反应也可在手性催化剂存在下进行。用手性冠醚 **173** 作相转移催化剂，氯代苯乙酮与苯甲醛发生不对称 Darzens 反应，产物 **174** 的 ee 值达到 64%(图 3－63)[211]。



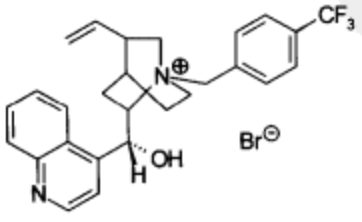
173



174

图 3－63

较好对映选择性的 Darzens 缩合催化反应是在手性相转移催化剂条件下得到的[212]。



175

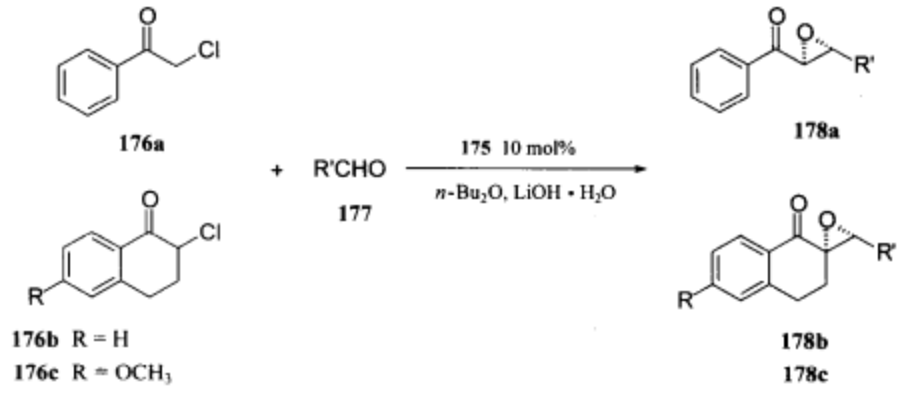


图 3-64

Arai 和 Shioiri 用 **175** 作为催化剂，苯乙酰氯 **176** 与脂肪醛 **177** 或苯甲醛反应，获得反式环氧酮 **178**，ee 值最高有 79%（图 3-64 中 **177** 的 R=Et，79%ee），氯代酮 **176b**，**176c** 的反应可得到最高 86%ee 值（图 3-64 中 **177** 的 R = $^tBuCH_2$，86%ee，得到反式环氧酮 **177**）。可以相信，随着今后新的相转移催化剂的出现，这一反应会有更新的发展。

3.11 小　结

本章着重介绍了亲核试剂对羰基化合物的立体选择性加成反应。除含金属催化剂外，有机催化的报道逐年上升。早期的工作主要是在手性诱导试剂存在下采用比较活泼的亲核试剂如 Grignard 试剂或锂试剂进行反应，因为这类亲核试剂活性较高，因此在反应时需要采取化学计量的手性诱导试剂及较低的反应温度以尽量抑制非立体选择性的反应，并提高对映选择性。

二烷基锌试剂对芳香醛的立体选择性加成反应研究得以比较深入。二烷基锌试剂的亲核性较弱，在无添加剂存在下与醛酮等羰基化合物发生加成反应的速度很慢。在手性氨基醇或手性 Lewis 酸存在下，这类亲核试剂可与醛酮等发生加成反应，产物往往具有较高的 ee 值。这方面比较成功的手性配体有手性二羟基化合物如 BINOL 类化合物、手性氨基醇化合物及手性二胺的磺酰胺衍生物等。二芳基锌试剂对醛、酮的加成也有好的结果。

最近的一个重要发现是以末端炔烃为亲核试剂的立体选择性加成反应。含有炔基的醇类化合物也是非常重要的有机合成中间体，这类化合物可以通过醛、酮等底物的不对称炔基化反应来制备。采用化学计量的麻黄碱衍生物进行反应，氨基取代芳香酮的不对称炔基化反应可以给出很高的产率和立体选择性，这类产物可以用来制备抗艾滋病药物 efavirenz，因此酮的不对称炔基化反应具有较好的应用前景。

在本章的最后，简扼地介绍了羰基和亚胺的不对称氰醇化反应（亚胺的其他不对称亲核和烯丙基化加成见第 4 章），不对称 α-羟基膦酰化反应以及对羰基的其他一些加成反应，如不对称 Reformatsky 反应和 Darzens 反应。这些都是生成 C—C 键的重要反应。

参考文献

1 关于α-叔羟基羧酸的不对称合成见：a) Seebach D. In：Modern Synthetic Methods. Scheffold R, Ed. Frankfurt：Otto Salle Verlag, 1980；b) Kitamura M, Suga S, Kawai K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6071；c) Nishikimi Y, Iimori T, Sodeoka M, et al. J. Org. Chem., 1989, 64, 3354；d) Sugiyama T, Murayama T, Yamashita K. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 7343；e) McPherson D W, Knapp F F. J. Org. Chem., 1996, 61, 8335；f) Yamamoto Y, Kin H, Suzuki I, et al. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1863；g) Wood J L, Stolz B M, Dietrich H J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 9641；h) Coppola G M, Schuster H F. In：R-Hydroxy Acids In Enantioselective Synthesis. Weinheim：Academic Press, 1997；i) Kirschning A, Drager G, Jung A. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1997, 36, 253；j) Dosa P I, Fu G C. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 445；k) Adam W, Fell R T, Stegmann V R, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 708；l) Evans D A, Kozlowski M C, Burgey C S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 7893；m) Barbaro G, Battaglia A, Guerrini A. J. Org. Chem., 1999, 64, 4643～4651

2 Senanayake C H, Fang K, Grover P, et al. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 819

3 关于缩醛的生成见：Ott J, Ramos Tombo G M, Schimd B, et al. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 6151

4 Mori A, Fujiwara J, Maruoka K, et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4581

5 Solladie-Cavallo A, Suffert J, Gordon M. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 2955

6 a) Seebach D, Imwinkelried R, Stucky G. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1986, 25, 178；b) Schreiber S L, Reagan J. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 2945

7 Harada T, Egusa T, Kinugasa M, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5531

8 Harada T, Egusa T, Oku A. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5535

9 Alexakis A, Mangeney P. Tetrahedron：Asymmetry, 1990, 1, 477

10 Frankland E. Justus Liebigs Ann. Chem., 1849, 71, 171

11 Nutzel K. In：Methoden der Organischen Chemie. Muller E, ed. Stuttgart：Georg Thieme Verlag, 1973

12 Carruthers W. In：Comprehensive Organometallic Chemistry. Wilkinson E, ed. Oxford：Pergamon Press, 1982

13 a) Sato T, Soai K, Suzuki K, et al. Chem. Lett., 1978, 601；b) Mukaiyama T, Soai K, Sato T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 1455

14 Oguni N, Omi T. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 2823

15 综述见：a) Soai K, Niwa S. Chem. Rev., 1992, 92, 833；b) Pu L, Yu H B. Chem. Rev., 2001, 101, 757

16 Berger S, Langer F, Lutz C, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1997, 36, 1496

17 Seebach D, Beck A K. Chimia, 1997, 51, 293

18 a) Zhang F, Yip C, Cao R, et al. Tetrahedron：Asymmetry, 1997, 8, 585；b) Mori M, Nakai T. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 6233

19 Ito K, Kimura Y, Okamura H, et al. Synlett, 1992, 573

20 Ramón D J, Yus M. Tetrahedron：Asymmetry, 1997, 8, 2479

21 Soai K, Yokoyama S, Hayasaka T. J. Org. Chem., 1991, 56, 4264

22 Kitamura M, Suga S, Kawai K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6071

23 Behnen W, Mehler T, Martens J. Tetrahedron：Asymmetry, 1993, 4, 1413

24 Soai K, Watanabe M, Koyano M. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 534

25 Wallbaum S, Martens J. Tetrahedron：Asymmetry, 1993, 4, 637

26 Wally H, Widhalm M, Weissensteiner W, et al. Tetrahedron：Asymmetry, 1993, 4, 285

27 Kitamura M, Okata S, Suga S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 4028

28 Watanabe M, Araki S, Butsugan Y. J. Org. Chem., 1991, 56, 2218

29 a) Wang J T, Fan X J, Feng X, et al. Synthesis, 1989, 291；b) Wang J T, Fan X J, Feng X, et al. Chinese Chem. Lett., 1991, 2, 349；c) Wang J T, Fan X J, Feng X, et al. Chem. Res. Chinese Univ., 1993, 9, 28

30 a) Ito Y N, Ariza X, Beck A K, et al. Helv. Chim. Acta, 1994, 77, 2071; b) 关于 TADDOL 化学的综述见: Seebach D, Beck A K, Heckel A. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 92
31 Huang Y, Unni A K, Thachani A N, Rawl V H. Nature, 2003, 424, 146
32 Ho D E, Betancort J M, Woodmansee D H, et al. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 3867
33 Pritchett S, Woodmansee D H, Davis T J, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5941
34 Dangel B, Clarke M, Haley J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 10865
35 Dangel B D, Polt R. Org. Lett., 2000, 2, 3003
36 Prasad K R K, Joshi N N. J. Org. Chem., 1997, 62, 3770
37 a) Zhang F Y, Yip C W, Cao R, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 585; b) Mori M, Nakai T. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 6233; c) Shan Z X, Xiong Y, Li W Z, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3985
38 Zhang F, Chan A S C. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 3651
39 Cram D J, Helgeson R C, Peacock S C, et al. J. Org. Chem., 1978, 43, 1930
40 Harada T, Kanda K. Org. Lett., 2006, 8, 3817
41 Cotton F A, Wilkinson G. Advanced Inorganic Chemistry. 4th ed. New York: Wiley, 1980, 342
42 Chan A S C, Zhang F, Yip C. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4080
43 Qin Y C, Pu L. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 273
44 Gibson C L. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1996, 645
45 Kang J, Lee J W, Kin J I. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1994, 2009
46 Soai K, Suzuki T, Shono T. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1994, 317
47 Wirth T. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 7849
48 Jin M, Ahn S, Lee K. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 8767
49 Williams D R, Fromhold M G. Synlett, 1997, 523
50 Bringmann G, Breuning M. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 667
51 Brunel J, Constantieux T, Legrand O, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2961
52 Kossenjans M, Martens J. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 1409
53 Watanabe M, Hashimoto N, Araki S, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 742
54 Kimura K, Sugiyama E, Ishizuka T, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 3147
55 Cho B T, Chun Y S. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 1489
56 Wu Y J, Yun H Y, Wu Y S, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, 3543
57 Braga A L, Vargas F, Silveira C C, et al. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2335
58 Braga A L, Appelt H R, Schneider P H, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1999, 10, 1733
59 Yang X W, Shen J H, Da C S. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 6573
60 Bolm C, Hermanns N, Hildebrand J P, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 2000, 39, 3465
61 Zhao G, Li X G, Wang X R. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 399
62 Nakamura Y, Takeuchi S, Okumura K, et al. Tetrahedron, 2001, 57, 5565
63 Wu X W, Hou X L, Dai L X, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 529
64 Wang S, Seto C T. Org. Lett, 2006, 8, 3979
65 Hajra A, Yoshikai N, Nakamura E. Org. Lett, 2006, 8, 4153
66 Bringmann G, Pheifer R M, Rummey C, et al. J. Org. Chem, 2003, 68, 6859
67 a) Tomioka K. Synthesis, 1990, 541; b) Oguni N, Matsuda Y, Kaneko T. J. Am. Chem. Soc, 1988, 110, 7877; c) Kitamura M, Okada S, Suga S, et al. J. Am. Chem. Soc, 1989, 111, 4028; d) Oppolzer W, Radinov R. N. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 5645; e) Yoshioka M, Kawakita T, Ohno M. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 1657; f) Zhang X, Guo C. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4947; g) Noyori R, Suga S, Kawai K, et al. Pure Appl. Chem, 1988, 60, 1597; h) Smaardijk A A, Wynberg H. J. Org. Chem, 1987, 52, 135; i) Corey E J, Yuen P W, Hannon F J, et al. J. Org. Chem, 1990, 55, 784; j) Giffels G, Dreisbach C, Kragl U, et al. Angew. Chem. Int. Ed, Engl., 1995, 34, 2005

68 关于立体化学中非线性效应的综述见：Avalos M, Babiano R, Cintas P, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 2997

69 Puchot C, Samuel O, Duñach E, et al. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 2353

70 这些反应包括：1) 有机锌试剂对醛的加成：a) Noyori R. Chem. Soc. Rev., 1989, 18, 187；2)有机锌试剂对 α,β-不饱和试剂的立体选择性加成：b) Bolm C. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 701；c) Bolm C, Ewald M, Felder M. Chem. Ber., 1992, 125, 1205；d) Bolm C, Felder M, Müller J. Synlett, 1992, 439；3) 不对称羰基-烯反应：e) Terada M, Mikami K, Nakai T. J. Chem. Soc., Chem. Commum., 1990, 1623；4) 羰基化合物的硅基氰基化反应：f) Hayashi M, Matsuda T, Oguni N. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 1364；5) 醛的羟醛缩合反应基烯丙基加成反应：g) Bedeschi P, Casolari S, Costa A L, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 7897；h) Keck G E, Krishnamurthy D. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 2363；6) 不对称环氧化反应：i) Guillaneux D, Zhao S H, Samuel O, et al. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9430；7) 内消旋环氧化合物的不对称开环反应：j) Hansen K B, Leighton J L, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 10924；8) 不对称 Diels-Alder 反应、不对称杂-Diels-Alder 反应以及不对称 1,3-偶极加成反应：k) Seebach D, Dahinden R, Marti R E, et al. J. Org. Chem., 1995, 60, 1788

71 Kitamura M, Suga S, Kawai K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6071

72 a) Puchot C, Samuel O, Dunach E, et al. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 2353；b) Oguni N, Matsuda Y, Kaneko T. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 7877

73 Kitamura M, Suga S, Oka H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 9800

74 Girard C, Kagan H B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 2922

75 关于不对称自催化反应的最近综述见：Podlech J, Gehring T. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 5776

76 a) Matsuda Y, Kaneko T, Oguni N. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 7877；b) Kitamura M, Okada S, Suga S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 4028

77 a) Soai K, Shibata T, Morioka H, et al. Nature, 1995, 378, 767；b) Shibata T, Morioka H, Hayase T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 471；c) Shibata T, Hayase T, Yamamoto J, et al Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 1717

78 Shibata T, Yonekubo S, Soai K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1999, 38, 659

79 Szlosek M, Figadere B. Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39, 1799

80 Mauksch M, Tsogoeva S B, Martynova I M, Wei S W. Angew. Chem. Int. Ed, 2007, 46, 393

81 Moradpour A, Nicoud J F, Balavoine G, et al. J. Am. Chem. Soc., 1971, 93, 2353

82 a) Bernstein W J, Calvin M, Buchardt O. J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 494；b) Bernstein W J, Calvin M, Buchardt O. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 527

83 Flores J J, Bonner W A, Massey G A. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 3622

84 Shibata T, Yamamoto J, Matsumoto N, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 12157

85 Kawasaki T, Tanaka H, Tsutsumi T, et al. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 6032

86 综述见：a) Soai K, Niwa S. Chem. Rev., 1992, 92, 833；b) Pu L, Ye H B. Chem. Rev., 2001, 101, 757

87 Itsuno S, Fréchet J M J. J. Org. Chem., 1987, 52, 4140

88 a) Fréchet J M J, Bald E, Lecavalier P. J. Org. Chem., 1986, 51, 3462；b) Lecavalier P, Bald E, Jiang Y, et al. React. Polym., 1985, 3, 315

89 Soai K, Niwa S, Watanabe M. J. Org. Chem., 1988, 53, 927

90 Yang X W, Sheng J H, Da C S, et al. J. Org. Chem., 2000, 65, 295

91 a) Lingenfelter D S, Helgeson R C, Cram D J. J. Org. Chem., 1981, 46, 393；b) Cox P J, Wang W, Snieckus V. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 2253；c) Ishihara K, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1561；d) Zhou Y G, Zhang X M. Chem. Commun., 2002, 1124；e) Zhou Y G, Tang W J, Wang W B, et al. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 4952

92 Soai K, Watanabe M, Yamamoto A. J. Org. Chem., 1990, 55, 4832

93 Bae S J, Kim S W, Hyeon T, et al. Chem. Commun, 2000, 31

94 Sung D W L, Hodge P, Stratford P W. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 1463
95 Pu L. Chem. Eur. J., 1999, 5, 2227
96 Huang W S, Hu Q S, Zheng X F, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4313
97 Huang W S, Hu Q S, Pu L. J. Org. Chem., 1999, 64, 7940
98 Hu Q S, Huang W S, Pu L. J. Org. Chem., 1998, 63, 2798
99 Huang W S, Pu L. J. Org. Chem., 1999, 64, 4222
100 a) Seebach D, Marti R E, Hintermann T. Helv. Chim. Acta, 1996, 79, 1710; b) Rheiner P B, Seebach D. Chem. Eur. J, 1999, 5, 3221; c) Rheiner P B, Seebach D. Polym. Mater. Sci. Eng, 1997, 77, 130; d) Rheiner P B, Sellner H, Seebach D. Helv. Chim. Acta, 1997, 80, 2027; e) Sellner H, Seebach D. Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1999, 38, 1918
101 Yamamoto Y, Nishii S, Maruyama K. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1986, 102
102 Baldoli C, Buttero P D, Licandro E, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 7943
103 Krause N, Seebach D. Chem. Ber., 1987, 120, 1845
104 Pu L, Yu H B. Chem. Rev., 2001, 101, 757
105 a) Niwa S, Soai K. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 4, 937; b) Soai K, Niwa S. Chem. Rev., 1992, 92, 833
106 Tombo G M R, Didier E, Loubinoux B. Synlett, 1990, 547
107 Frantz D E, Fassler R, Carreira E M. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 1806
108 关于末端炔烃对 C=X 立体选择性加成反应的综述见：Frantz D E, Fässler R, Tomooka C S, et al. Acc. Chem. Res., 2000, 33, 373
109 Boyall D, Lopez F, Sasaki H, et al. Org. Lett., 2000, 2, 4233
110 Jiang B, Chen Z L, Xiong W N. Chem. Commun., 2002, 1524
111 Jiang B, Si Y G. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 8323
112 Chen Z L, Xiong W N, Jiang B. Chem. Commun., 2002, 2098
113 Lu G, Li X S, Chan W L, et al. Chem. Commun., 2002, 172
114 Moore D, Pu L. Org. Lett., 2002, 4, 1855
115 Gao G, Moore D, Xie R G, et al. Org. Lett., 2002, 4, 4143
116 Moore D, Huang W S, Xu M H, et al. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 8831
117 Xu M H, Pu L. Org. Lett., 2002, 4, 4555
118 Xu Z. Q, Wang R, Xu J. K, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 5747
119 Takita R, Yakura K, Ohshima T, Shibasaki M. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 13760
120 Berrisford D J, Bolm C, Sharpless K B. Angew. Chem. Int. Ed., 1995, 34, 1059
121 Mikami K, Matsukawa S, Volk T, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1997, 36, 2768
122 Li X S, Lu G, Kwok W H, et al. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 12636
123 Vogl E M, Groger H, Shibasaki M. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 1570
124 Matsukawa S, Mikami K. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 2571
125 Lu G, Li X S, Chen G, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 449
126 Dosa P I, Fu G C. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 445
127 a) Ramón D J, Yus M. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 1239; b) Ramón D J, Yus M. Tetrahedron, 1998, 54, 5651
128 a) Takahashi H, Kawakita T, Ohno M, et al. Tetrahedron, 1992, 48, 5691; b) Ostwald R, Chavant P Y, Stadtmueller H, et al. J. Org. Chem., 1994, 59, 4143; c) Pritchett S, Woodmansee D H, Gantzel P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 6423
129 a) Garcia C, LaRochelle L K, Walsh P J. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 10970; b) Garcia C, Walsh P. Org. Lett., 2003, 5, 3641
130 Nakamura M, Hirai A, Sogi M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 5846

131 Auge J, Lubin-Germain N, Seghrouchni L. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 5255
132 Tzalis D, Knochel P. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 1463
133 Miyamoto H, Yasaka S, Tanaka K. Bull. Chem. Soc. Jpn., 2001, 74, 185
134 Vasileva E V, Auvinen E M, Favorskaya I A. Zh. Org. Khim., 1983, 19, 1411
135 Kurono N, Sugita K, Tokuda M. Tetrahedron, 2000, 56, 847
136 Corbett J W, Ko S S, Rodgers J D, et al. Antimicrob. Agents. Chemother., 1999, 43, 2893
137 Jiang B, Si Y. G. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 216
138 Pierce M E, Parsons R L Jr, Radesca L A, et al. J. Org. Chem., 1998, 63, 8536
139 a) Thompson A S, Corley E G, Huntington M F, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8937; b) Thompson A S, Corley E G, Huntington M F, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 2028; c) Xu F, Reamer R A, Tillyer R, et al. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 11212
140 Tan L S, Chen C Y, Tillyer R D, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 711
141 Jiang B, Feng Y. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 2975
142 Sugimura H, Watanabe T. Synlett, 1994, 3, 175
143 Tamai Y, Nakano T, Miyano S. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1994, 4, 439
144 Loupy A, Monteux D A. Tetrahedron, 2002, 58, 1541
145 DiMauro E F, Kozlowski M C. Org. Lett., 2002, 4, 3781
146 Jiang B, Chen Z L, Tang X X. Org. Lett., 2002, 4, 3451
147 关于酶、有机分子及有机金属催化的不对称羟氰化反应综述见：a) North M. Tetrahedron: Asym, 2003, 14, 147; b) Yet L. Angew. Chem. Int. Ed, 2001, 113, 900; c) Brunel J M, Holmes I P. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 2752
148 a) Bredig G, Fiske W S. Biochem Z, 1912, 7; b) Bredig G, Minaff M. Biochem Z, 1932, 249, 241
149 Reetz M T, Kyung S, Bolm C, et al. Chem. Ind., 1986, 824
150 a) Narasaka K, Yamada T, Minamikawa H. Chem. Lett., 1987, 2073; b) Minamikawa H, Hayakawa S, Yamada T, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61, 4379
151 Hayashi M, Matsuda T, Oguni N. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 1364
152 Mori A, Ohno H, Nitta H, et al. Synlett, 1991, 563
153 a) Hayashi M, Inoune T, Miyamoto Y, et al. Tetrahedron, 1994, 50, 4385; b) Hayashi M, Miyamoto Y, Inoue T, et al. J. Org. Chem., 1993, 58, 1515; c) Hayashi M, Tamura M, Oguni N. Synlett, 1992, 663; d) Effenberger F, Heid S. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 2945; e) Cainelli G, Giacomini D, Treré A, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 1593; f) Klempier N, Pichler U, Griengl H. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 845; g) Belokon Y, Ikonnikov N, Moscalenko M, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 851; h) North M. Synlett, 1993, 807
154 a) Effenberger F, Ziegler T, Förster S. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1987, 26, 458; b) Effenberger F, Hörsch B, Förster S, et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 1249; c) Effenberger F, Hörsch B, Weingart F, et al. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 2605; d) Brussee J, Loos W T, Kruse C G, et al. Tetrahedron, 1990, 46, 979; e) Niedermeyer U, Kula M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1990, 29, 386; f) Klempier N, Pichler U, Griengl H. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 845; h) Schmidt M, Hervé S, Klempier N, et al. Tetrahedron, 1996, 52, 7833
155 Effenberger F, Ziegler T, Förster S. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1987, 26, 458
156 Klempier N, Griengl H, Hayn M. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 4769
157 a) Han S, Lin G Q, Li Z. Tetradedron: Asymmetry, 1998, 9, 1835; b) Lin G Q, Han S, Li Z. Tetrahedron, 1999, 55, 3531
158 a) Oku J, Inoue S. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1981, 229; b) Mattews B R, Jackson W R, Jayatilake G S, et al. Aust. J. Chem., 1988, 41, 1697
159 a) Minamikawa H, Hayakawa S, Yamada T, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61, 4379; b) Narasaka K,

Yamada T, Minamikawa H. Chem. Lett. ,1987, 2073
160 Mori A, Ohno H, Nitta H, et al. SynLett,1991, 563
161 Reetz M T, Kunisch F, Heitmann P. Tetrahedron Lett. ,1986, 27,4721
162 Mori K, Ikeda Y, Kinoshita K, Inoue S. Chem. Lett, 1989, 2119
163 a) Tian S. K, Deng L. J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 6195; b) Tian S. K, Hong R, Deng L. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 9900
164 Liu X. H, Qin B, Zhou X, et al. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 12224
165 Deng H B, Isler M P, Snapper M L, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. , 2002, 41, 1009
166 Hayashi M, Miyamoto Y, Inoue T, et al. J. Chem. Soc. , Chem. Commun. ,1991, 1752
167 Bolm C, Müller P. Tetrahedron Lett. ,1995, 36, 1625
168 Mori M, Imma H, Nakai T. Tetrahedron Lett. ,1997, 38,6229
169 a) Hamashima Y, Sawada D, Kanai M, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1999, 121, 2641; b) Casas J, Nájera C, Sansano J M, et al. Org. Lett. , 2002, 4, 2589
170 a) Hamashima Y, Kanai M, Shibasaki M. Tetrahedron Lett. , 2001, 42,691; b) Yabu K, Masumoto S, Yamasaki S, et al. J. Am. Chem. Soc. , 2001, 123, 9908
171 a) Strecker A. Ann. Chem. Pharm, 1850, 75, 27; 最近综述 b) Yet L. Angew. Chem. Int. Ed, 2001, 40, 875; c) Groger H. Chem. Rev, 2003, 103, 2795
172 Sigman M S, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc. ,1998, 120, 5315
173 Krueger C A, Kuntz K W, Dzierba C D, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1999, 121, 4284
174 Chen F X, Feng X M, Qin B, et al. Org. Lett. , 2003, 5, 949
175 Shen Y C, Feng X M, Li Y, et al. Eur. J. Org. Chem. , 2004, 129
176 a) Belokoń Y N, Caveda-Cepas S, Green B, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1999, 121, 3968; b) Kanai M, Hamashima Y, Shibasaki M. Tetrahedron Lett. , 2000, 41, 2405～2409; c) Belokoń Y N, Blacker A J, Clutterbuck L A, et al. Organic Lett. , 2003, 5,4505; d) 关于固载化的 Strecker 反应的例子见:Nogami H, Matsunaga S, Kanai M, et al. Tetrahedron Lett. , 2001, 42, 279; e) 关于氨基酸及寡肽用于醛的不对称氰基化反应的综述见:Jarvo E R, Miller S J. Tetrahedron,2002, 58, 2481
177 http://www. rhodiachirex. comy/techpages/amino-acid-technology. htm
178 a) Sigman M S, Jacobson N. E. J. Am. Chem. Soc, 1998, 120, 4901; b) Sigman M S, Vachal P. , Jacobsen E N. Angew. Chem. Int. Ed, 2000, 39, 1279
179 硫脲催化的不对称反应综述见:Connon S J. Chem. Eur. J, 2006, 12,5418
180 a) Vachal P, Jacobsen E N. Org. Lett, 2000, 2, 867; b) Vachal P, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 10012
181 Corey E J, Grogan M J. Org. Lett, 1999, 1, 157
182 Liu B, Feng X M, Zhang G, et al. SynLett, 2001, 1551
183 Sikorshi J A, Miller M J, Braccolino D S, et al. Phosphorous, Sulfur and Silicon,1993, 76, 115
184 Stowasser B, Budt K, Li J Q, et al. Tetrahedron Lett. ,1992, 33, 6625
185 Kametani T, Kigasawa K, Hiiragi M, et al. Hetereocycles,1981, 16, 1205
186 Meier C, Laux W H G. Tetrahedron: Asymmetry,1995, 6, 1089
187 Pogatchnik D M, Wiemer D F. Tetrahedron Lett. ,1997, 38, 3495
188 Davis F A, Chen B C. Chem. Rev. ,1992, 92, 919
189 Rath N P, Spilling C D. Tetrahedron Lett. ,1994, 35, 227
190 a)Yokomatsu T, Yamagishi T, Shibuya S. Tetrahedron: Asymmetry,1993, 4,1779; b) Yokomatsu T, Yamagishi T, Shibuya S. Tetrahedron: Asymmetry,1993, 4,1783
191 Sasai H, Suzuki T, Arai S, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1992, 114, 4418
192 Sasai H, Bougauchi M, Arai T, et al. Tetrahedron Lett. ,1997, 38, 2717
193 Sasai H, Arai T, Satow Y, et al. J. Am. Chem. Soc. ,1995, 117,6194

194 Groaning M D, Rowe B J, Spilling C D. Tetrahedron Lett. ,1998, 38, 5485
195 Smith III A B, Yager K M, Taylor C M. J. Am. Chem. Soc. ,1995, 117, 10879
196 Saito B, Egami H, Katsuki T. J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 1978
197 Samanta S, Zhao C G. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128,7442
198 a) Rathke M W. Org. React. , 1975, 22, 423; b) Kagoshima H, Hashimoto Y, Oguro D, et al. J. Org. Chem. , 1998, 63, 691; 关于不对称 Reformatsky 的综述见: c) Knohel P, Philip J, Ed. New York: Oxford Univ. Press, 1999; d) Fürstner A. Synthesis, 1989, 571
199 Guette M, Capillon J, Guette J P. Tetrahedron,1973, 29, 3659
200 a) Soai K, Kawase Y. Tetrahedron: Asymmetry,1991, 2, 781; b) Mi A Q, Wang Z Y, Chen Z W, et al. Tetrahedron: Asymmetry,1995, 6, 2641
201 Sato K, Oshio A, Saito T. J. Chem. Soc. Chem. Comm. ,1993,811
202 Soai K, Hirose Y, Sakati S. Tetrahedron: Asymmetry,1992, 3, 677
203 Pini D, Mastantuono A, StJvadori P. Tetrahedron: Asymmetry,1994, 5, 1875
204 Mi A Q, Wang Z Y, Chen Z W, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 2641
205 Molander G A, Harris C R. Chem. Rec. ,1996, 96, 307
206 Fukuzawa, S I, Tatsuzawa M, Hirano K. Tetrahedron Lett. ,1998, 39, 6899
207 关于 Reformasky 不对称反应的最近文献: a) Ojida A, Yamano T, Taya N, et al. Org. Lett. , 2002, 4,3051; b) Andres J M, Pedrosa R, Pérez-Encabo A. Tetrahedron, 2000, 56, 1217; c) Ukaji Y, Yoshida Y, Inomata K. Tetrahedron: Asymmetry, 2000, 11, 733
208 a) Newman M S, Magerlein B J. Org. React. ,1945, 5, 413; b) Ballester M. Chem. Rev. ,1955, 55, 283
209 Annunziata R, Banfi S, Colonna S. Tetrahedron Lett. ,1985, 26, 2471
210 Ohkata K, Kimura J, Shinohara Y, et al. J. Chem. Soc. , Chem. Commun. ,1996, 2411
211 Bakó P, SzöllosyÁ, Bombicz P, et al. Synlett, 1997, 291
212 a) Arai S, Shioiri T. Tetrahedron Lett, 1998, 89,2145; b) Arai S, Shirai Y, Ishida T, Shiiori T. J. Chem. Soc. Chem. Comm, 1999, 49.

第 4 章　羟醛缩合及烯丙基化等相关反应

前两章着重讨论了羰基化合物的 α-烷基化反应以及亲核试剂对醛/酮羰基(包括亚胺类)的立体选择性加成反应。前者在反应过程中先发生羰基化合物的烯醇化作用,烯醇化合物作为亲核试剂与卤代烃等亲电试剂作用生成 α-烷基化产物。在相当长一段时期,这类反应是在手性辅剂存在下进行的,选择合适的手性辅剂可以得到较高的立体选择性;近几年有了金属催化剂尤其是有机小分子催化剂的不对称催化反应。在后两类反应中,羰基化合物作为亲电试剂与 Grignard 试剂、锂试剂及有机锌试剂等亲核试剂作用,这些亲核试剂对醛/酮的羰基发生立体选择性加成反应,在手性的含金属 Lewis 酸类催化剂或有机小分子催化剂作用下进行,生成具有光学活性的手性仲醇/叔醇化合物。

本章将着重介绍羰基化合物的另一类反应即羟醛缩合反应(aldol 反应),以及有关的烯丙基化反应。这也是碳-碳键构成的重要的一类反应。带烯丙基和巴豆基金属或硼、硅等试剂与醛/亚胺的烯丙基化反应,其产物可转化为羟醛缩合产物,而且反应的立体化学似乎更易受到控制。不对称羟醛缩合反应以及烯丙基化反应是现代催化合成中主要的课题之一,因为其产物 β-羟基/氨基化合物在药物工业上起着重要的作用。Bronsted 酸等催化的亲核试剂对亚胺的加成反应在最近获得了长足的进步,这包括 Strecker 反应、Mannich 反应、氮杂 Henry 反应、氮杂 Baylis-Hillman-Morita 反应和 Pictet-Spengler 反应以及氢磷酰化反应[1]等,其中有些反应在第 3 章已经叙述过。

4.1　引　　言

开链化合物的立体控制反应在现代有机化学中是一个备受关注的课题,目前已发展出多种方法来制备具有非刚性构象的复杂分子(如大环内酯和多醚抗生素)。作为合成化学中最基本的一种 C-C 键形成反应,羟醛缩合反应受到了特别的注意。羟醛缩合反应是构建不对称 C-C 键最简单、同时能满足不对称有机合成方法学的一类化学转化。在复杂分子的合成和在光学活性的小分子砌块的制备中,可以找到许多不对称羟醛缩合反应的实例[2]。

在复杂天然产物的合成中,常常会制备含有多个相邻手性中心的中间体或片段。羟醛缩合反应提供了合成这类化合物最有效的策略,即在连接两个反应片段的同时又建立起毗邻的立体中心。对相对的(*syn*/*anti*)及绝对的(*R*/*S*)立体化学都能实行控制。

下面几种方法可用于对羟醛缩合反应及有关反应进行不对称控制:

(1) 底物控制

非手性烯醇盐或烯丙基金属试剂对手性醛的加成(手性中心一般位于羰基的 α-位)。这种情况下可根据 Cram-Felkin-Ahn 规则由优势过渡态来判断反应的非对映选择性[3]。

(2) 试剂控制

手性烯醇盐或烯丙基金属试剂对非手性醛的加成。最常用的获得手性烯醇盐的方法是将过手性辅剂以酯、酰胺(噁唑啉)、酰亚胺(噁唑烷酮)或硼烯醇盐的形式与反应试剂结

合；手性烯丙基金属试剂通常也与手性配体结合。

与试剂控制有关的应是双不对称合成反应。手性烯醇盐(或烯丙基金属试剂)对手性醛的加成。当醛的手性和进攻试剂的手性显示互补的面优先性(匹配对的情况)时，能够提高立体选择性；当它们的面优先性相反(错配对或不匹配)时，立体选择性降低。

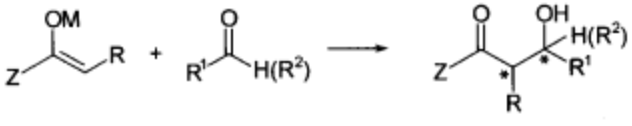
(3) 催化剂控制

手性催化剂催化的非手性醛与烯醇体或烯醇等同体或烯丙基化合物的反应是最受关注的一类反应。手性催化剂可以是含金属的也可以是非金属的有机小分子。近来，非金属的有机小分子催化的羟醛缩合反应备受关注。自从 Mukaiyama 等人发现烯醇硅醚催化的不对称羟醛缩合反应后，人们发展了一系列手性金属催化剂用于 Lewis 酸活化的不对称羟醛反应。最近又有报道可以用没有修饰的酮作为反应供体，尤其是由脯氨酸衍生出来的有机分子催化的羟醛缩合反应，更为突出也更为受到关注。

羟醛缩合反应从 20 世纪 80 年代初开始获得了显著的进展。本章将介绍金属烯醇盐和有关的烯丙基金属衍生物对羰基化合物的反应，及有机催化的羟醛缩合反应和烯丙基化反应的一些重要的进展。

另一种羟醛缩合反应分类方法是按反应试剂的性质分类：

(1) 生成烯醇体的 aldol 反应

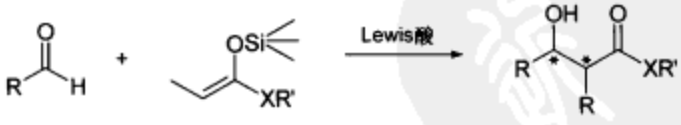


M = Si, B, Zr, Ti, Al, Mg, Li 等

Z = H, R', R'O, R'R"N 等

如在第 2 章所述，在位阻碱作用下即在碱性条件下，有 α-位酸性质子的醛、酮、酯、酰胺等可以被转化为活泼的烯醇体，生成的碳负离子与醛、酮反应得到羟醛缩合产物。

(2) 生成烯醇等同体的 aldol 反应



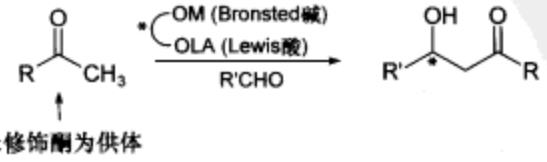
X = O, N, S

(硅基烯酮缩醛)

这类 Lewis 酸(酸性条件下)催化的醛与烯醇等同体的反应又称 Mukaiyama 反应[4]。在此，由于用了硅醚缩醛(酮、酯)，引入了硅醚的 β-硅稳定效应。反应是在酸性或温和的酸性条件下进行的。

上述两种均要将酮进行修饰作为反应的供体。

(3) 直接 aldol 反应



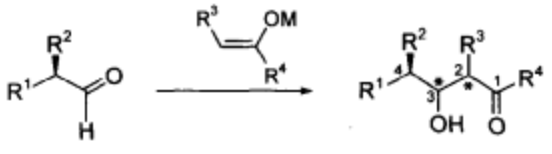
未修饰酮为供体

直接 aldol 反应中，所用的是未修饰的酮为供体。在反应过程的现场，酮经过亚胺、烯胺等过渡态参与反应。在此催化剂可以是含金属的或非金属的两性催化剂，即用 Bronsted 碱/Lewis 酸、Bronsted 碱/Bronsted 酸、Lewis 碱/Lewis 酸作为催化剂。自从 Denmark 等人报道过渡金属的存在并非是羟醛缩合的必要条件之后[5]，有机小分子催化的反应备受人们的关注，因而发展也最为迅速。

4.2 底物控制的羟醛缩合反应

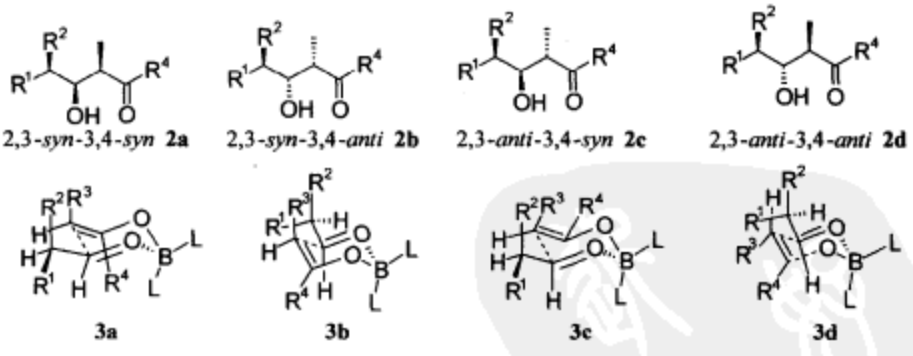
4.2.1 羟醛缩合反应的立体化学

手性底物(醛 **1**)与金属烯醇盐的羟醛缩合反应，在产物分子 **2** 中产生两个新的手性中心。生成的产物具有四个可能的立体异构体 **2a**，**2b**，**2c** 和 **2d**(图 4－1 和图 4－2)。通过调节反应试剂(手性底物、手性试剂或手性催化剂)，其立体化学是可控的，但首先应对其过渡态和反应历程有所了解。



1 **2**

图 4－1



2,3-*syn*-3,4-*syn* **2a** 2,3-*syn*-3,4-*anti* **2b** 2,3-*anti*-3,4-*syn* **2c** 2,3-*anti*-3,4-*anti* **2d**

3a **3b** **3c** **3d**

图 4－2 羟醛产物 **2a**～**d** 的生成途径

Re-进攻：	*Si*-进攻：
Z-烯醇盐＋**1** 经 **3a** 生成 **2a**：2,3-*syn*-3,4-*syn*	*Z*-烯醇盐＋**1** 经 **3b** 生成 **2b**：2,3-*syn*-3,4-*anti*
E-烯醇盐＋**1** 经 **3c** 生成 **2c**：2,3-*anti*-3,4-*syn*	*E*-烯醇盐＋**1** 经 **3d** 生成 **2d**：2,3-*anti*-3,4-*anti*

以硼参与的羟醛缩合反应为例，羰基化合物从垂直角度接近烯醇盐化合物，反应经过六元环过渡态生成产物。二烷基硼的烯醇化合物具有相对较短的硼-配体键及硼-氧键，这导致过渡态中 1,3-竖键的相互作用，使得连接醛羰基的基团(R^1R^2CH—)在过渡态中处于假平伏键位置。因此，从椅型环状过渡态 **3a**～**d**(Zimmerman-Traxler 模型[6]，见图 4－2)可见，烯醇盐的几何结构可以决定产物 2,3-位的立体化学：*Z*-烯醇倾向于产生 *syn*-产物(*Z*→*syn*)，而 *E*-烯醇主要产生 *anti*-产物(*E*→*anti*)；而产物中 3-羟基的绝对构型可由

烯醇盐接近羰基的方向决定：即烯醇盐进攻醛羰基的 *Re*-面生成 *syn*-产物（*Re*→*syn*）；烯醇盐进攻醛羰基的 *Si*-面生成 *anti*-产物（*Si*→*anti*）。正是由于硼烯醇盐较短的 B-O 键使得反应过渡态中存在着较强的 1,3-竖键相互作用，使底物醛的 R^1R^2—CH 基团处于假平伏键位置，从而使得反应具有较高的立体选择性。

在进行试剂控制的不对称羟醛缩合反应中，有几个因素对于立体化学控制是关键的：①烯醇盐中取代基部分的空间大小；②选择合适的试剂；③烯醇化作用所选用的条件。Masamune 设计了两类羟醛缩合试剂 **4** 和 **5**，使用这些试剂可以在羟醛缩合反应中得到的产物具不同的立体化学[7]。化合物 **4** 可用于获得 *anti*-羟醛缩合产物，而化合物 **5** 可用来合成 *syn*-羟醛缩合产物（图 4－3）。例如，羟醛缩合试剂 **5** 在 *n*-Bu_2BOTf 和 $^i Pr_2NEt$（或 Et_3N）存在下与醛反应，生成的 *syn*-缩合产物 **6** 具有很高的立体选择性（表 4－1）。

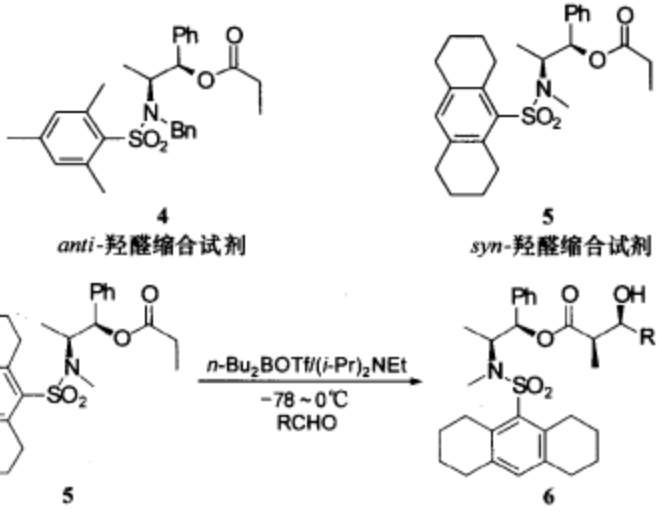


图 4－3

表 4－1　手性试剂 5 用于非对映选择性羟醛缩合反应

醛	*syn*/*anti*	*syn* 的 de	产率/%
EtCHO	93∶7	97∶3	95
PrCHO	94∶6	>97∶3	93
(*E*)-CH_3CH═CHCHO	93∶7	>97∶3	98
PhCHO	94∶6	95∶5	97

4.2.2　噁唑烷酮作为手性辅剂的羟醛缩合反应

1964 年，Mitsui 使用薄荷醇为手性辅剂进行类羟醛缩合反应，遗憾的是反应的立体选择性不高（58%）[8]。随后，Enders 等人使用脯氨酸衍生物手性辅剂 SAMP（这类手性辅剂还用于羰基化合物的 α-烷基化反应，见 2.2.1 节 5）与酮作用形成手性腙化合物，经烯醇化作用后与羰基化合物发生加成反应，得到相应的 α-羟基羰基化合物（图 4－4），但反应的立体选择性也不高，产物的 ee 值仅为 62%。

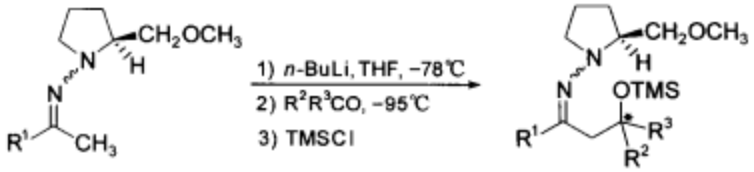
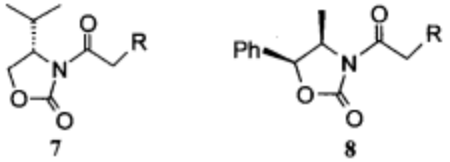


图 4-4

在 20 世纪 80 年代初期出现了显著的改进，Evans[9] 和 Masamune[10] 引入了一系列高立体选择性的手性辅剂，与二烷基硼烯醇盐结合，给出了高对映选择性的产物。

由 *N*-酰基噁唑烷酮 **7** 和 **8**（在第 2 章它们被称为 Evans 辅剂并用于 α-烷基化反应）生成的手性硼烯醇盐，由于其易于制备、优异的立体选择性、易于脱除[11] 及回收而被广泛使用。



7 **8**

通常，*Z*-硼烯醇盐可通过将 *N*-酰基噁唑烷酮与二正丁基硼三氟甲磺酸盐和三乙胺在 CH_2Cl_2 中于 −78℃ 反应来制备。这样得到的烯醇盐在低温下发生羟醛反应，产生 *syn*-羟醛缩合产物，非对映选择性大于 99%（图 4-5）。硼抗衡离子对反应的立体选择性起着重要的作用。在烯醇化步骤中用三乙胺代替二异丙基乙基胺得到的结果更好，将硼换成锂则立体选择性明显下降。

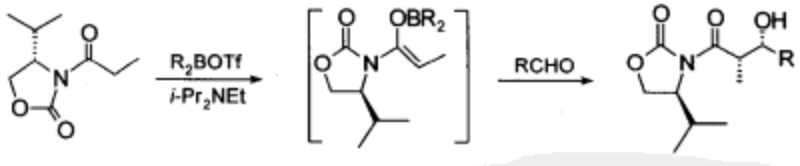


图 4-5

反应的立体选择性可通过相应的椅式过渡态 **9**（*Si* 方向进攻）来表示。二齿金属（如硼）与噁唑烷酮的羰基和烯醇氧配位形成相应的椅式过渡态，使反应表现出高的立体选择性（图 4-6）[2a,12]。

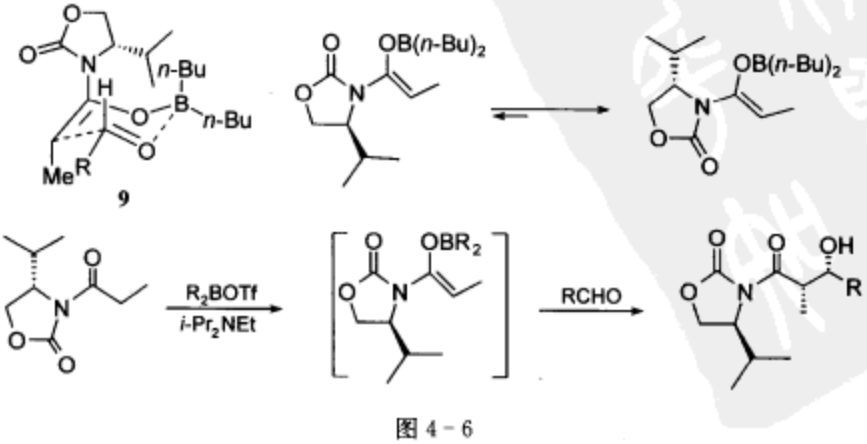


图 4-6

Evans 酰胺 **7** 和 **8** 以相反的立体化学的方式与醛进行羟醛缩合反应，这与在第 2 章所介绍的分子内配位所得到的羰基 α-烷基化反应的立体化学正好互为相反。同样，将酰胺的硼烯醇盐 **10** 和 **12** 用于反应时，得到一对对映体 **11** 和 **13**（图4－7）[9]。

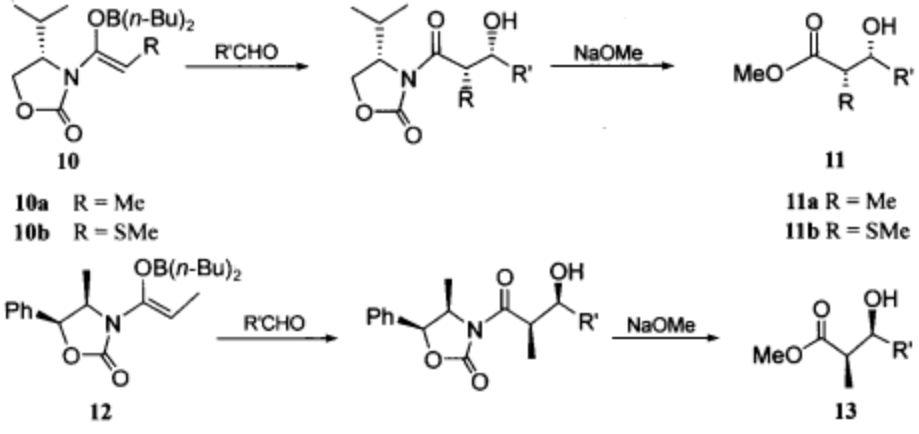


图 4－7

双不对称诱导的原理也可应用于羟醛缩合反应。例如，当手性醛 **14** 与非手性硼烯醇盐 **15** 作用时，产物的非对映体比例为 1.75∶1；但是，同样的醛 **14** 与 Evans 辅剂 **8** 衍生的烯醇盐 **12** 反应时，*syn*-羟醛缩合产物 **16** 则具有极高的立体选择性（属于匹配对，观察到 600∶1 的非对映选择性）。进一步反应可将 **16** 转化为 Prelog-Djerassi 内酯酸 **17**。用另一个 Evans 辅剂 **7** 的烯醇盐 **10a** 处理醛 **14** 时属于错配对的情况，这时反应的立体选择性虽略低一些，但产物 **18** 的非对映选择性仍高达 400∶1。此时的结果已足以满足一般的合成反应的立体选择性要求（图 4－8）[13]。

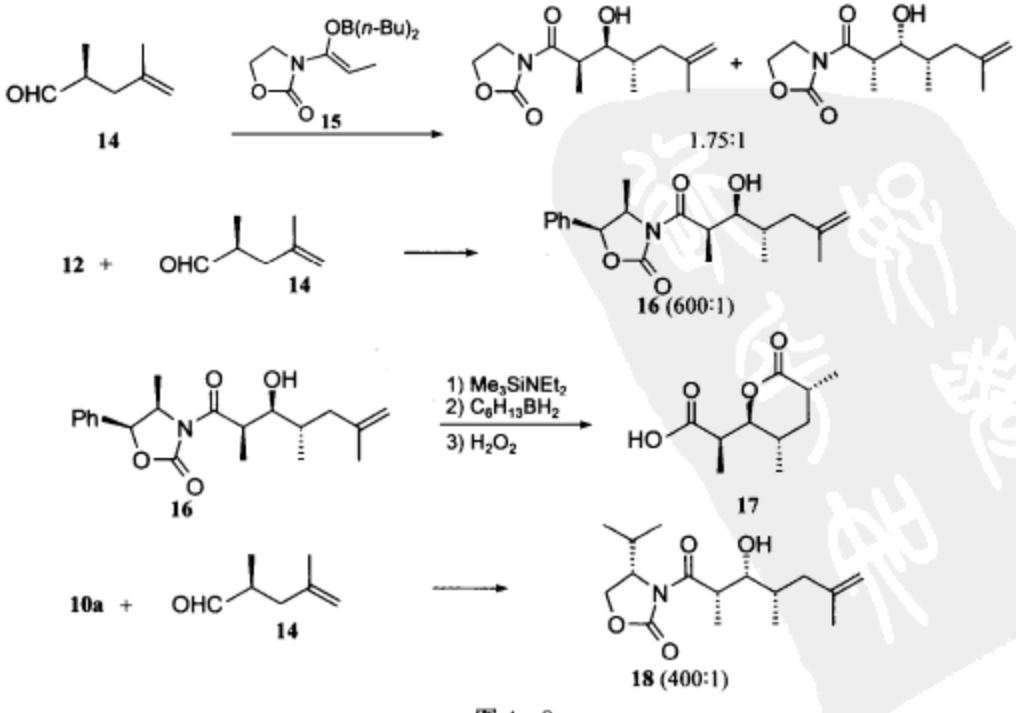
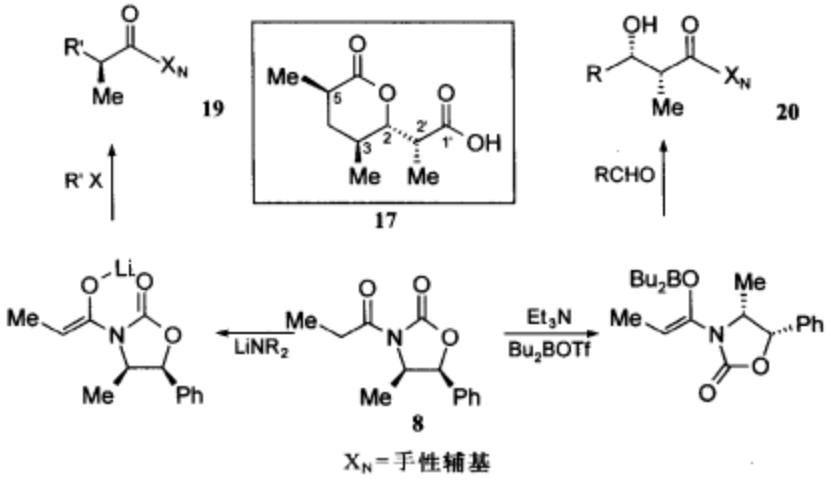


图 4－8

化合物 **17** 也称(+)-Prelog-Djerassi 内酯酸，它从酒霉素(methymycin)或箭霉素(narbomycin)降解而得，是一系列大环内酯抗生素共有的结构，也是发展许多新的立体选择性合成方法的目标分子。化合物 **17** 的制备见图 4-9[14]。反应从 **8**(R=Me)出发，用醛处理化合物 **8** 的烯醇硼盐，通过不对称羟醛缩合反应得到化合物 **20**，由此建立了 **17** 中在 C-2 和 C-2′预期的立体化学；用亲电试剂处理 **8** 的烯醇锂盐，得到产物 **19**，由此建立了 **17** 中 C-5 预期的立体化学。注意，如前所述，羟醛缩合反应产物(**20** 中 α-甲基)和 α-烷基化反应产物(**19** 中 α-甲基)的立体化学是彼此相反的。最终将 **19** 和 **20** 结合得到产物 **17**。



X_N=手性辅基

图 4-9

化合物 α-乙烯基-β-羟基酰亚胺 **22** 也可用于天然产物的全合成。该化合物可由 **21** 通过羟醛缩合制备。产物的 de 值达到 98%以上(图 4-10)[15]。

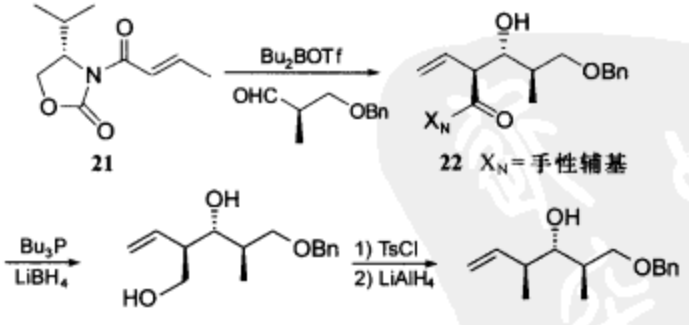


图 4-10

4.2.3 吡咯烷化合物作为手性辅剂

含有反-2,5-二取代的吡咯烷(作为胺的组分)的酰胺烯醇盐 **23**，在羰基化合物不对称 α-烷基化反应[16]和 α-酰化反应[17]中都给出了较好的结果。与此相比，其烯醇锂盐在羟醛缩合反应中未能给出好的立体选择性(表 4-2，第 1 项)。然而，从相应的锂烯醇盐和二氯化二(环戊二烯)合锆(二氯二茂锆，Cp_2ZrCl_2)出发制得的烯醇锆盐进行羟醛缩合反应则有较好的立体选择性(表 4-2，第 2～5 项)[18]。

表 4-2　丙酰胺烯醇盐 23 与醛的羟醛缩合反应

项	RCHO 中的 R	金　属	产物中非对映体的比例				产率/%
			赤式	赤式	苏式	苏式	
1	C_6H_5	Li	30 (2S*, 5S*, 2'R*, 3'R*)	50	<1 (2S*, 5S*, 2'S*, 3'R*)	20	82
2	C_6H_5	Zr	60 (2S*,5S*,2'R*,3'R*)	1	<1 (另外 2 个异构体)		88
3	$(CH_3)_2CH$	Zr	100 (2S*,5S*,2'R*,3'S*)	<1 (另外 3 个异构体)			85
4	CH_3CH_2	Zr	100 (2S*,5S*,2'R*,3'S*)	<1 (另外 3 个异构体)			92
5	$CH_3CH=CH$	Zr	100 (2S*, 5S*, 2'R*, 3'R*)	1	<1 (另外 2 个异构体)		98

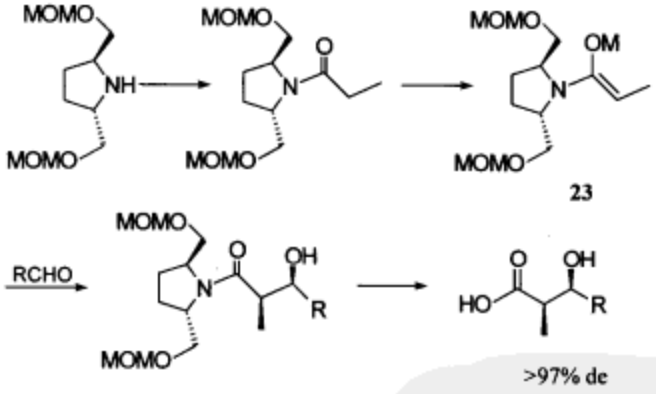


图 4-11

带有大基团配体的锆原子位于 *Z*-烯醇盐平面的底部半球，醛分子从同侧接近并与锆原子配位，形成椅型过渡态，生成赤式羟醛缩合产物(图 4-11，图 4-12)。而对于锂的烯醇盐，在烷基化反应或酰化反应中卤代烷基或酰卤的进攻则直接在烯醇盐的顶面发生。由此可见，金属配位在调节羟醛缩合反应的产物立体化学的重要性。

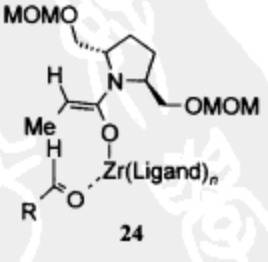
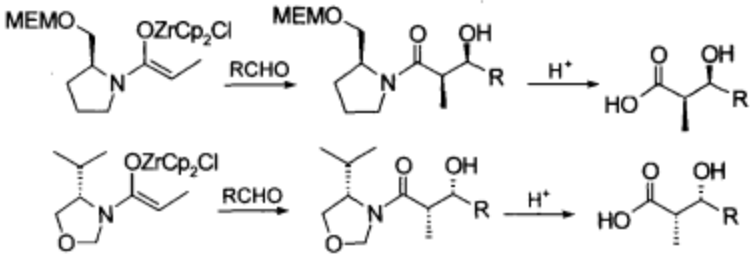


图 4-12　醛接近 (2S,5S)-酰胺烯醇盐的方式

和吡咯烷类手性辅剂一样，脯氨醇型手性辅剂在进行羟醛缩合反应时也遇到类似的情况。由脯氨醇酰胺衍生的烯醇锂盐在 α-烷基化反应中显示高的非对映选择性，但在羟醛缩合反应中脯氨醇酰胺的烯醇锂盐却不成功。同样，可采用烯醇锆盐，它可从相应的烯醇锂盐与 Cp_2ZrCl_2 通过金属交换制备。在烯醇锆盐参与的羟醛缩合反应中，*syn*/*anti* 选择性达 96%～98%，非对映选择性达 50～200∶1(图 4-13)[18a]。



MEM = 甲氧基乙氧基甲基, Cp = 环戊二烯基

图 4 - 13

4.2.4 氨基醇作为手性辅剂

如前所述，羟醛缩合反应都是在碱性条件下进行的，其中烯醇盐作为反应活性中间体参与反应。但是，在碱性条件下的羟醛反应，经常伴有副产物如二聚体、多聚体以及 α,β-不饱和羰基化合物等生成。与这种碳负离子的化学不同，Mukaiyama 发展了另一种实用的方法，用羰基化合物的烯醇醚类化合物代替烯醇盐进行反应，反应条件相对较温和，也降低了副产物的生成。硅烷基烯醇醚作为 β-硅效应稳定的烯醇等同体，在被活化前并不能与醛反应，但可以在 $TiCl_4$ 等 Lewis 酸存在下进行羟醛缩合反应，生成相应的缩合产物[19]。接着，他又发展了硼三氟甲烷磺酸盐参与的羟醛缩合反应，此反应通过形成甲酰烯醇醚而完成。

硅烷氧基烯烃(硅烷基烯醇醚)作为烯醇盐等同体在 Lewis 酸存在下与醛发生羟醛缩合反应，称为 Mukaiyama 羟醛缩合反应(图 4 - 14)[19]。在 Lewis 酸存在下，通过醛与硅烷基烯酮缩醛(在动力学控制下从丙酸酯生成)反应，得到 *anti*-羟醛缩合产物[20]。在各种 Lewis 酸中，$TiCl_4$ 是常用的[19b,c]。烯醇硅醚具有较好的亲核性，在 Lewis 酸活化下发生羟醛缩合反应，给出较高的产率及立体选择性。

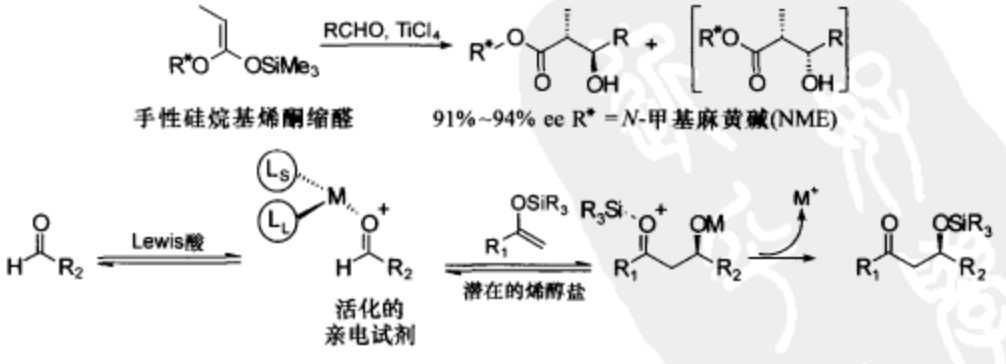


图 4 - 14

在手性硅烷基烯酮缩醛的“Mukaiyama 羟醛缩合反应”中，由 *N*-甲基麻黄碱衍生得到的手性辅剂给出了较好的结果[21]。它已成功地应用于 α-甲基-β-羟基酯(91%～94% ee)[21,22]、α-甲基-β-羟基醛(91% ee)[23]、α-肼基和 α-氨基酸(78%～91% ee)[24]、α-甲基-δ-氧代酯(72%～75% ee)[22b]、顺和反-β-内酰胺(70%～96% ee)[25]、碳青霉烯类(carbapenem)抗生素[26]和其他天然产物[27]的对映选择性合成。

当使用由(1*R*,2*S*)-*N*-甲基麻黄碱-*O*-丙酸酯衍生的手性 *E*-硅烷基烯酮缩醛进行反应时，醛的羰基和麻黄碱的 NMe_2 基均与钛配位。钛通过与两个给电子的配体配位，形成顺八面体六配位配合物[28]。这一配位的结果使整个分子的构象自由度降低，从而在六配位金属上以高立体选择性方式形成 C-C 键[21]。

图 4-15 所示，钛与醛的氧和烯醇硅烷基醚的氧原子的配位方式。当醛接近烯醇时，中间体 A 比 B 有利，因此反应的主要产物为反式羟醛产物，表 4-3 列出了相应的反应结果。

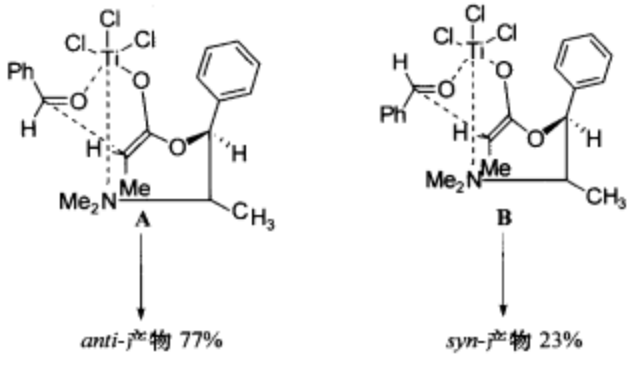
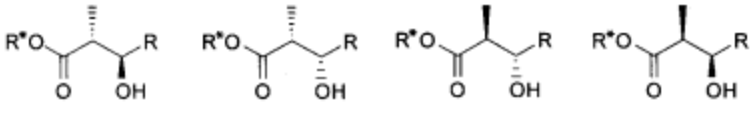
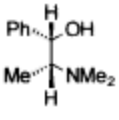
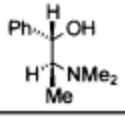


图 4-15

表 4-3　硅烷基烯酮缩醛与醛的反应



R*OH	RCHO	*anti*/*syn*(A+C)/(B+D)	*anti*(A/C)
	PhCHO	85∶15	97∶3
	n-C_3H_7CHO	80∶20	95.5∶4.5
	PhCHO	77∶23	93∶7

在 4.4 节将会介绍，Mukaiyama 羟醛缩合反应可在手性 Lewis 酸催化下进行。用于催化的 Mukaiyama 羟醛缩合反应的配体是从光学活性的二醇[29]、二胺[30]、氨基酸[31]和酒石酸酯[32]衍生的双齿配体。同样，手性 Ti(Ⅳ)配合物催化的对映选择性羟醛缩合反应给出了较好的结果。

用碱性较弱的氧负离子(3,5-二叔丁基水杨酸)代替异丙氧基负离子得到手性催化剂 **25**，该催化剂在乙酸酯和烯酮缩醛的不对称羟醛缩合反应中给出极好的结果(图 4-16)：

催化剂 **25** 易溶于乙醚。在催化量 **25** 存在下，羟醛缩合反应给出高产率(在大多数情况下>95%)和高对映选择性(在大多数情况下>90%)。一般认为水杨酸负离子在催化剂和硅烷化的羟醛产物之间起着三甲基硅基团的传递作用，由此促进了催化剂的再生。

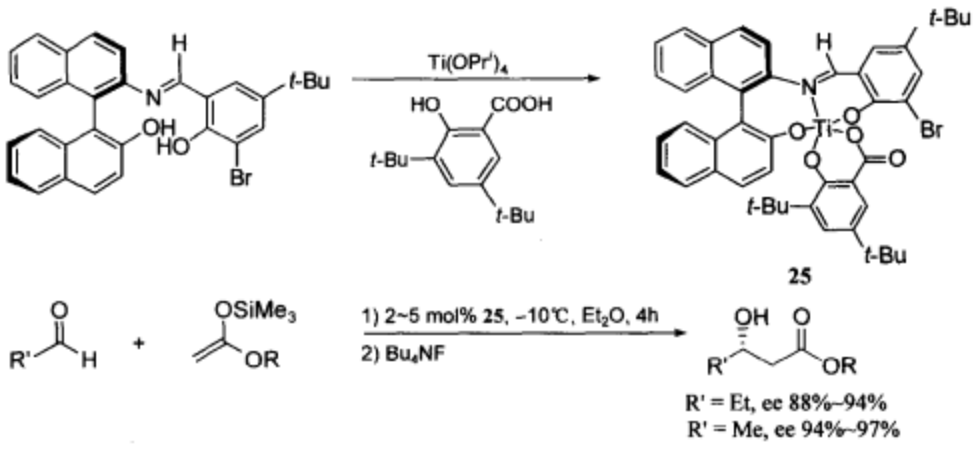
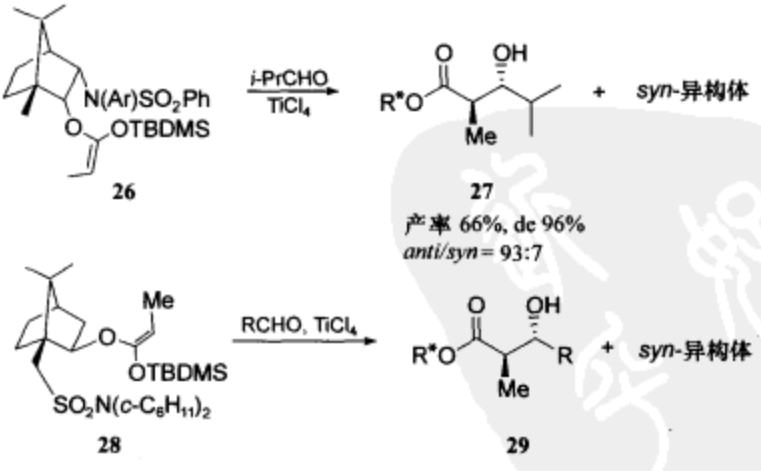


图 4-16

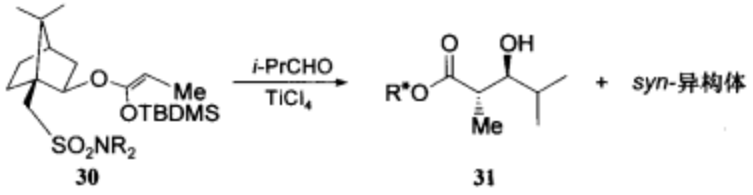
4.2.5 酰基磺内酰胺体系作为手性辅剂

磺内酰胺类手性辅剂除用于 α-不对称烷基化反应，也可用于不对称羟醛缩合反应，以较好的立体选择性获得 *anti*-产物。如图 4-17 所示，手性辅剂樟脑磺酰胺醇(R*OH)衍生的丙酸酯用 LICA 的 THF 溶液进行烯醇化产生烯醇锂盐，接着与 TBDMSCl 反应以较高的产率得到 *O*-硅烷基烯酮缩醛 **26**，**28** 和 **30**[33]。这些烯醇化合物与醛的 $TiCl_4$ 配合物反应时，所得到的 β-羟基羧酸酯产物 **27**，**29** 和 **31** 具有高产率和高非对映选择性。如果用烯醇锂盐代替相应的硅烷基醚反应，则得到低立体选择性的产物[34]。



28 与醛的非对映选择性反应

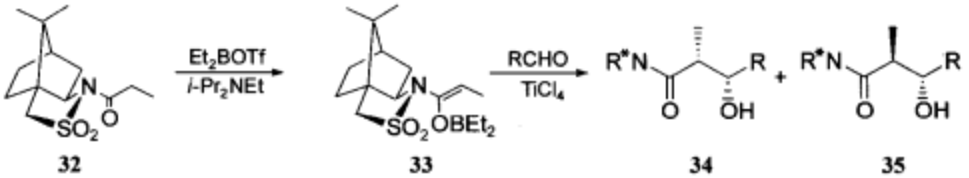
RCHO	de(*anti*)/%	*anti*/*syn*
PhCHO	90	81∶19
n-PrCHO	85	94∶6
i-PrCHO	85	98∶2



30　　31

图 4-17

如图 4-18 所示，用 Et_2BOTf 和 $i\text{-}Pr_2NEt$ 处理 *N*-丙酰基磺内酰胺 **32** 得到烯醇硼基盐 **33**，该化合物在 $SnCl_4$ 或 $BF_3 \cdot OEt_2$ 存在下不与醛发生反应；而在 $TiCl_4$ 存在下，于 −78℃与脂肪族、芳基族和 α,β-不饱和醛反应，生成羟醛缩合产物 **35**。然后经过重结晶能获得非对映体纯的 *anti*-羟醛化合物 **35**。如果减少 $TiCl_4$ 的用量会使反应的立体选择性略有下降。反应的最佳程序是将醛/$TiCl_4$ 在 CH_2Cl_2 中的混合物于 −78℃加到原位制备的硼基烯醇盐的溶液中，于 −78℃搅拌 0.5～4h 然后加水进行处理[35]。



32　　33　　34　　35

Lewis 酸	Lewis 酸和 EtCHO 的摩尔当量	35/34/其他产物
Et_2AlCl	2	27/37/36
Et_2BOTf	2	78/0/22
$TiCl_4$	2	98/0/2
$TiCl_4$	1	97/0/3
$TiCl_4$	0.5	93/0/7

图 4-18

4.2.6　α-硅烷基酮

α-硅烷基酮 **36** 发生羟醛缩合反应，以高 de/ee 值得到 *syn*-β-羟基酮 **37**。如果没有 α-硅醚的存在，直接用羟醛缩合反应来制备 β-羟基酮的 ee 值较低。(*R*)-**36** 与 Hünig 碱即 $n\text{-}Bu_2BOTf$ 的 CH_2Cl_2 溶液反应，生成相应的硼烯醇盐 **38**，它在 −78℃与醛作用，产物 **39** 的 de 值为 92%～98%，ee 值为 98%。用 60%四氟硼酸水溶液对 **39** 进行去硅烷化，可以高 de/ee 值获得 *syn*-羟醛缩合产物 **37**(图 4-19)[36]。

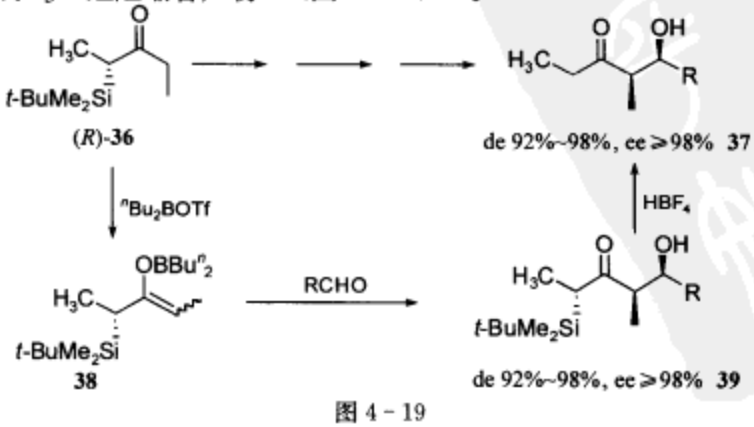
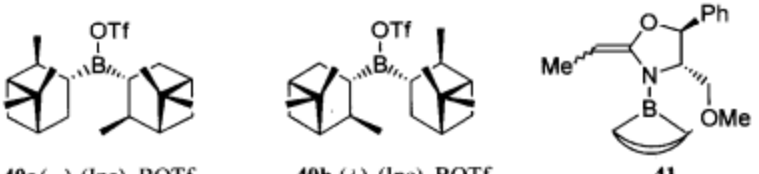


图 4-19

4.3 试剂控制的羟醛缩合反应

4.3.1 由手性硼化合物诱导的羟醛缩合反应

三氟甲磺酸硼化合物 **40a** 和 **40b** 是有用的互为对映体的两种手性辅剂，可以用来摄取羰基的 α-质子。由此，通过改变硼手性辅剂的立体化学，可以改变产物的立体化学[37]。从非手性[38]和手性[39]噁唑啉衍生的氮杂烯醇硼盐 **41** 在开链羟醛缩合产物，尤其是在难以获得的苏式异构体的合成中，显示出较好的立体选择性。



40a (−)-(Ipc)$_2$BOTf　　**40b** (+)-(Ipc)$_2$BOTf　　**41**

在 **40a** 或 **40b** 的存在下，酮(*R*)-/(*S*)-**44** 与醛发生不对称羟醛缩合反应可分别得到 β-羟基酮的所有 4 个立体异构体 **42** ，**43**，**45** 和 **46**，产物的产率和立体选择性都很高(图 4-20)。

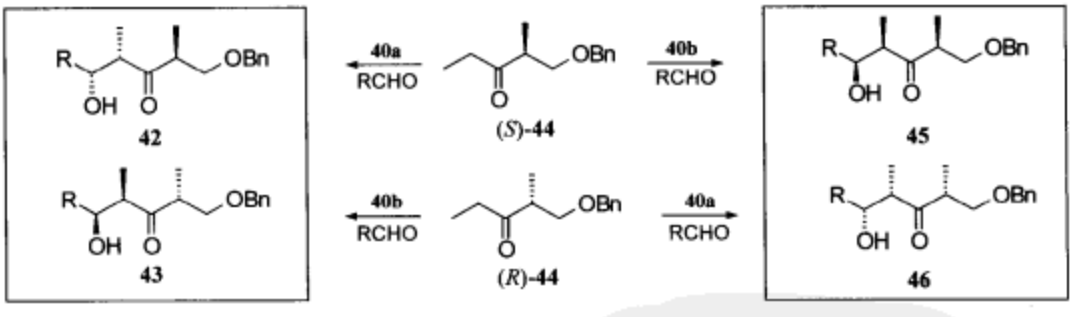
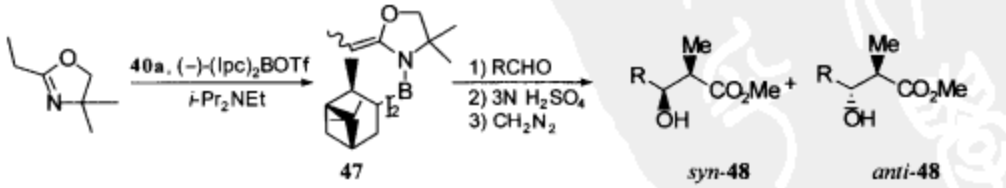


图 4-20

用噁唑啉化合物处理硼试剂 **40a** 得到氮杂烯醇硼化合物 **47**，后者与醛发生羟醛反应主要得到苏式产物(*anti*-**48**)，反应的立体选择性较高(图 4-21)[40]。

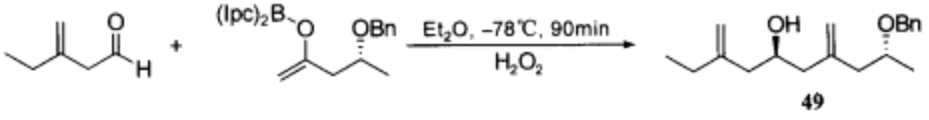


47　　*syn*-**48**　　*anti*-**48**

R	ee(*anti*)/%	*anti*/*syn*
n-PrCHO	77	91∶9
c-HexCHO	84	95∶5
t-BuCHO	79	94∶6

图 4-21

Paterson 等人以 **40a** 为手性辅剂通过羟醛缩合反应制备了手性化合物 **49**(图 4-22)。该化合物可以用于 altohyrtin A 的全合成。后者是具有高细胞毒活性的大环内酯类天然产物[41]。



49

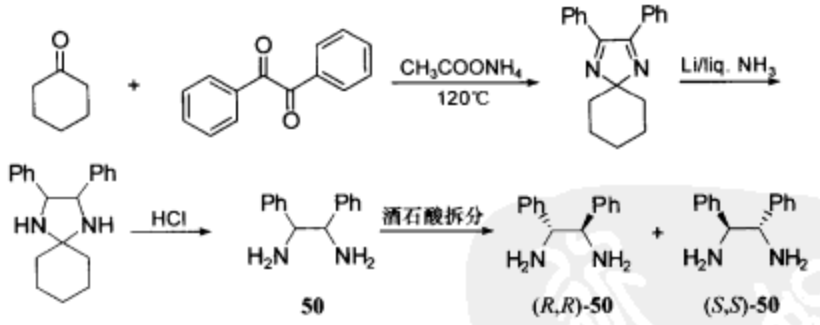
图 4-22

当手性辅基出现在噁唑啉环中,硼部分用非手性双环体系 9-BBN(**41**)代替时,该烯醇化合物与醛反应得到的主要产物是赤式-β-羟基酯(*syn*-**48**)[38]。

4.3.2 Corey 试剂控制的反应

Corey 等制备了一种新的手性控制试剂 **51**,并将其应用于不对称羟醛缩合反应中[42]。该试剂原料易得、易于制备、反应结束后其配体可回收并重复使用,同时在反应中表现出非常高的对映选择性。**51** 参与的羟醛缩合反应产物的绝对构型,是可以通过对过渡态的构象分析而预测的。

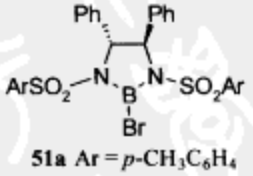
从二苯联乙二酮出发得到 1,2-二氨基-1,2-二苯基乙烷 **50**。用酒石酸作拆分试剂,可以获得(*R*,*R*)-型和(*S*,*S*)-型的 **50**[43],它们是制备手性试剂 **51** 的关键中间体。图 4-23 是对映纯二胺 **50** 的合成。



50 (*R*,*R*)-**50** (*S*,*S*)-**50**

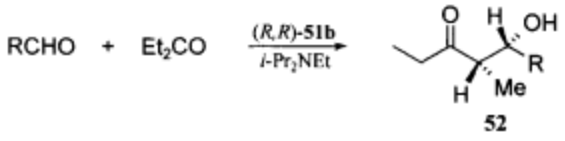
图 4-23

手性二胺 **50** 转化为双磺酰胺后用 BBr_3 处理,给出相应的手性试剂 **51**。如图 4-24 和图 4-25 所示表明的,这种新的控制试剂在对映选择性羟醛缩合反应中取得了成功。另外,在 4.6.2 节中将叙述到,用烯丙基三丁基锡处理 **51a** 的溶液得到手性烯丙基硼烷,这种烯丙基硼烷与多种醛反应以高对映体过量(>90%)给出相应的高烯丙基醇[44]。一般情况下,使用手性试剂 **51** 进行反应时,使用(*R*,*R*)-型手性辅剂可观察到 *Re*-进攻;而使用(*S*,*S*)-型手性试剂时则观察到 *Si*-进攻。



51a Ar = *p*-$CH_3C_6H_4$
51b Ar = *p*-$NO_2C_6H_4$

使用 **51b** 为手性试剂,用二乙基酮烯醇化合物与各种醛进行不对称羟醛缩合反应,*syn*-羟醛产物 **52** 具有较高的立体选择性(图 4-24,表 4-4)。



52

图 4－24

表 4－4　溴代硼烷(*R*,*R*)-51b 作用下醛与二乙基酮烯醇盐的反应

RCHO	产率/%	*syn*/*anti*	ee/%
PhCHO	95	94.3∶5.7	97
MeCHCHO	85	98∶2	95
EtCHO	91	>98∶2	>98

使用 **51a** 或 **51b** 为手性试剂，硫代乙酸苯酯进行不对称羟醛缩合反应也给出高的立体选择性(图 4－25)。

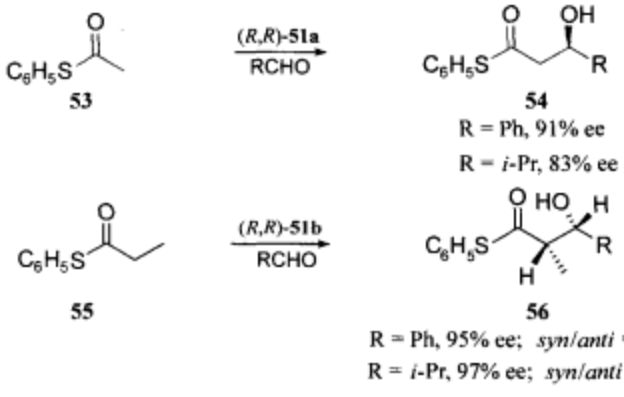


图 4－25

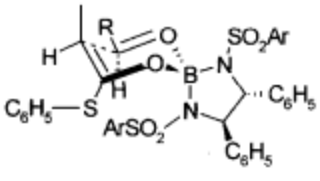
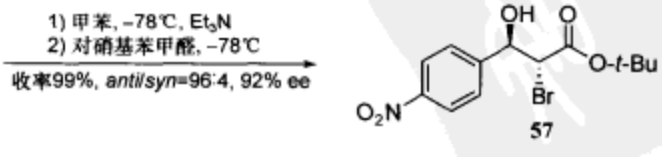


图 4－26　手性辅剂 **51** 参与的反应过渡态

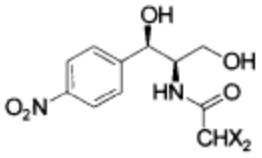
反应的立体选择性可以通过反应的过渡态加以解释。在反应过程中，**51a**/**b** 的 1,2-二氨基-1,2-二苯基乙烷配体的两个苯基，由于空间位阻的关系迫使相邻的 *N*-磺酰基取代基在五元环中占据与苯基相反的位置。如图 4－26 所示，该有利过渡态的最佳立体电子和空间的排列，使反应最终生成主要产物 **54**(及 **56**)。

使用(*S*,*S*)-**51b**(Ar＝3,5-二三氟甲基苯基)为手性试剂，对硝基苯甲醛与叔丁基溴乙酸酯作用，定量地生成相应的加成产物 **57**(图 4－27)[45]。从该化合物出发可得到氯霉素类抗生素 **58**(X＝F，Cl)或 **59**。

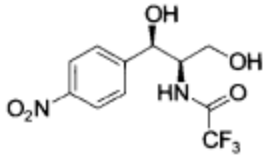


57

图 4－27

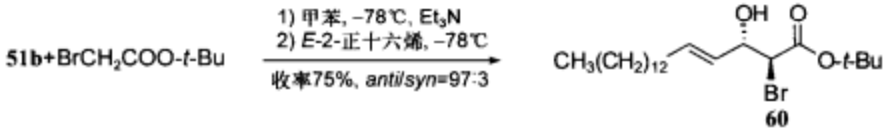


58



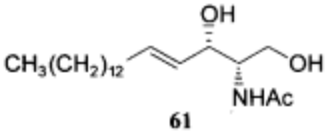
59

使用(*R*,*R*)-**51b** 及 *E*-2-十六烯醛进行同样的反应，得到化合物 **60**(图 4-28)，该化合物经化学转化得到 D-赤式-鞘氨醇 **61**(sphingosine)，后者在哺乳动物的信息传导物质的细胞生长调节中起到重要作用。



60

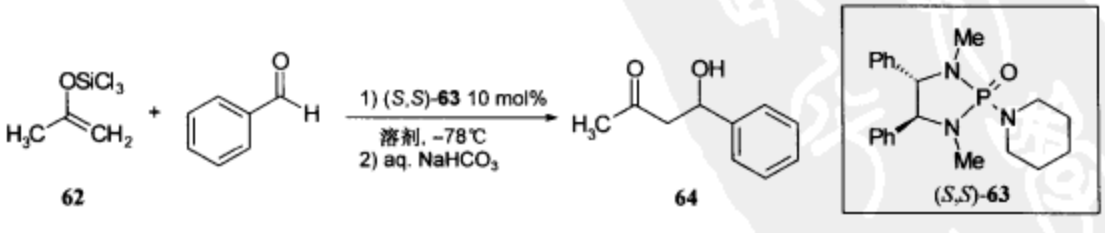
图 4-28



61

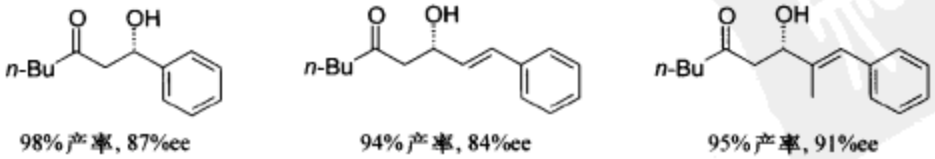
4.3.3 有机催化的烯醇体的羟醛缩合反应

在羟醛缩合反应中，曾发现六甲基磷酰胺能加速反应的速度，因此人们设计合成了手性磷酰胺为催化剂。这一类型磷酰胺属“中性”的 Lewis 碱，其催化历程可能是经过紧密配位过渡态。例如，催化剂 **63** 被用来催化烯醇体 **62** 的羟醛缩合反应(图 4-29)[46]，烯醇体 **62** 是活性极高的酮的衍生物，即便不存在催化剂，在室温下也会和醛进行缩合，因此反应须在−78℃的低温下进行。上述催化反应在二氯甲烷溶剂中得到(*S*)-产物 **64**，达到 92%产率和 85%ee 值；而在丙腈溶剂中却得到 **64** 的(*R*)-构型对映体。这是用相同的催化剂，仅改变溶剂就分别得到一对对映体的实例。以下是用 *n*-Bu 代替 **62** 中的甲基时，与不同醛反应得到的产物的产率与 ee 值。



62 **64**

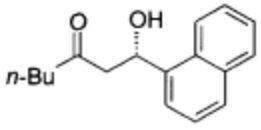
图 4-29



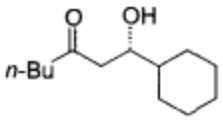
98%产率, 87%ee

94%产率, 84%ee

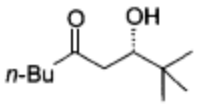
95%产率, 91%ee



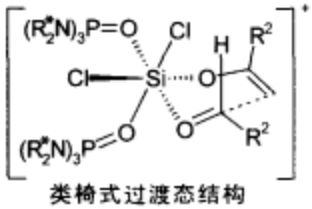
92%产率, 86%ee



79%产率, 89%ee



81%产率, 92%ee



类椅式过渡态结构

从可能的机理来说，手性磷酰胺碱和三氯甲基硅基烯醇醚的硅原子配位，形成 6 配位的硅，反应通过上述手性椅式配合物正离子的过渡态结构进行[46]。

上述有机碱催化的羟醛反应，使用环己酮衍生物作为给体，能建立两个手性中心(图 4 - 30)[47]。

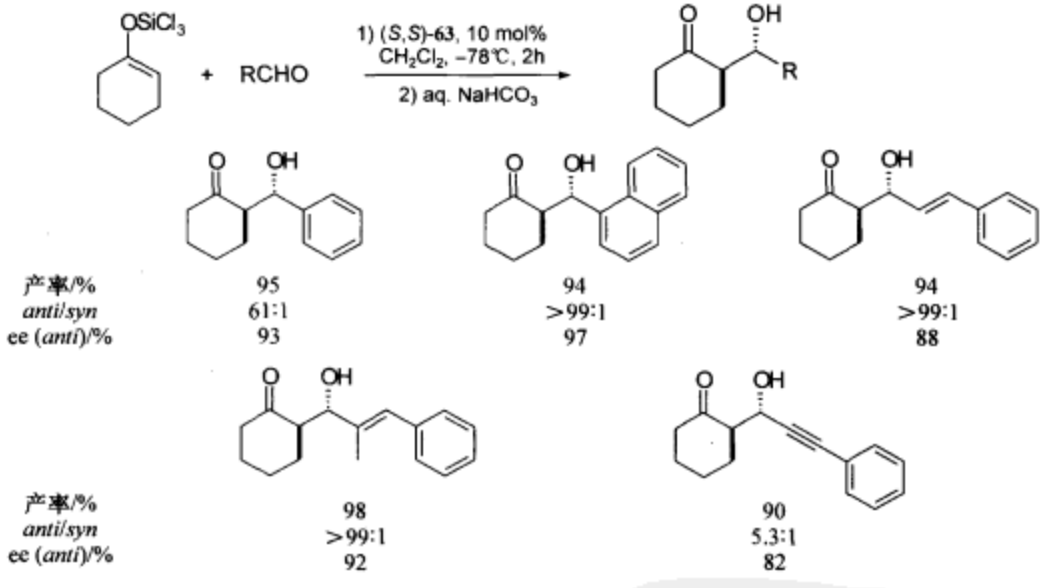
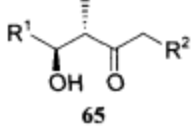


图 4 - 30　手性磷酰胺碱催化的环己酮的烯醇三氯硅醚的羟醛缩合

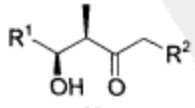
辛可尼生物碱季铵盐催化的羟醛反应也有报道。用甘氨酸叔丁酯与二苯甲酮生成的 Shiff 碱为底物时，得到的是光学活性的 β-羟基的 α-氨基酸，但产物的产率、*anti*/*syn* 比以及 ee 值等尚有待改进[48]。

4.3.4　由其他试剂控制的反应

由丙酸酯起源的天然产物如大环内酯抗生素结构中常包含有 *anti*-和 *syn*-3-羟基-2-甲基羰基单元(如 **65** 和 **66**)。采用不对称羟醛缩合反应可以立体选择性地构建这些结构单元。例如，采用双不对称羟醛缩合反应可有效地构建 *syn*-羟醛缩合产物[13b,49]；用 4.3.2 所介绍的有机硼化合物也可以得到 *anti*-选择性的羟醛缩合产物。



65



66

考虑到产物的 *anti*/*syn* 比与反应中所采用的硼烯醇盐混合物的 $E(O)/Z(O)$ 比有关[13b]，在最初进行这类羟醛缩合反应时首先要制备高度富集的 $E(O)$-硼烯醇盐，采用羧酸硫醇酯可以很大程度地提高 $E(O)$-烯醇盐的比例，同时 $E(O)/Z(O)$ 比随着烷硫醇部分的体积增大而增大，而使用 *S*-芳基硫醇酯时，$Z(O)$-烯醇盐的比例达到最高（对于苯硫酚酯，$E/Z=7:93$；对于 2-萘硫酚酯，$E/Z=5:95$）。通过 3-(3-乙基)戊硫醇丙酸酯 **68** 与手性硼三氟甲磺酸盐 **67** 反应，几乎专一地形成 $E(O)$-烯醇盐。尽管产生的烯醇盐对醛有明显的空间位阻上的要求，但它在反应中仍然保留了对醛的高度反应性（图 4-31）[50]。

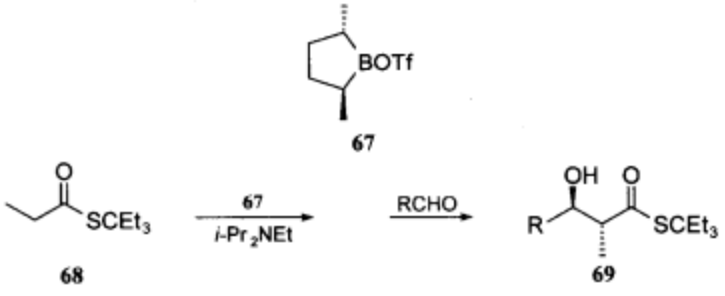


图 4-31

通过共价键结合的手性辅剂，在丙酸酯烯醇化合物的羟醛缩合反应中显示很高的立体选择性，但在乙酸酯烯醇化合物的情况下就遇到困难。用新颖的环戊二烯基钛-碳水化合物配合物在进行羰基化合物的 α-烷基化反应时表现出较高的立体选择性[51]，产物的 ee 值可达到 90%～95%。同样，该化合物也可用于对映选择性羟醛缩合反应中。相对稳定的乙酸叔丁酯的锂烯醇盐与氯代(环戊二烯基)-双(1,2：5,6-二-*O*-亚异丙基-α-D-葡呋喃糖-3-*O*-基)钛酸酯作用产生钛烯醇盐 **70**，该化合物与醛作用给出相应 β-羟基酯 **71**（图 4-32）。

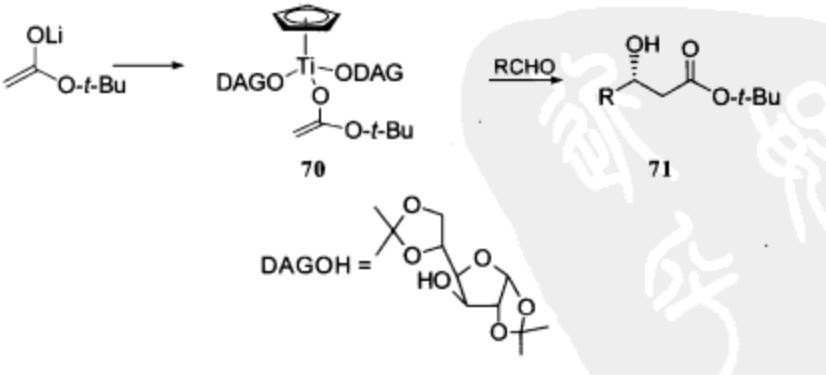


图 4-32

由于叔丁基酯容易用酸或碱水解脱除，可通过这个方法制备 β-羟基酸。同样，烯醇盐主要进攻芳香醛的 *Re*-面。钛烯醇盐 **70** 可以承受较高的反应温度，反应的对映选择性受温度的影响非常小，甚至能在室温进行而立体选择性没有显著降低。归纳起来，该手性试剂有如下几个优点：很高的立体选择性（产物的 ee>90%）；反应条件相对比较温和，反应过程中不必采取低温即可得到较高的立体选择性；手性配体容易制备[51]。

4.4 手性催化剂控制的不对称羟醛反应

4.4.1 Mukaiyama 体系

前述羟醛缩合反应的立体选择性，是依赖于手性烯醇化合物或手性醛底物的不对称诱导。本节将介绍一种新的手性促进剂，即手性二胺配位的三氟甲磺酸锡(Ⅱ)和氟化三丁基锡组成的催化剂。

除发现烯醇等同体在羟醛缩合反应中的用途外，Mukaiyama 还发现氟化三丁基锡、三氟甲磺酸亚锡或三苯甲基三氟甲磺酸酯等也是羟醛缩合反应中有效的促进剂[52]。基于“烯醇体”的概念，他发展了高选择性且具有实用价值的不对称羟醛缩合反应，特别是三氟甲磺酸亚锡参与的羟醛缩合反应。这是因为二价锡原子具有空的 d 轨道，使其能够接受像手性二胺这样的双齿配体，同时还有剩余的空轨道能与醛配位。这种配位的结果既不影响手性二胺的手性环境，又能使底物得到活化，从而使不对称羟醛缩合反应顺利进行。在这些反应中，从非手性醛和非手性硅烷基烯醇醚出发，用催化量的手性二胺作配体，就可以对反应的立体化学达到极好的控制[53]。

例如，化合物 **72** 先用 $Sn(OTf)_2$ 和手性胺 **73** 处理生成锡的烯醇化合物，该手性中间体与醛作用，产物 β-羟基-硫酰亚胺 **74** 的 ee 值可达到 90%(图 4-33)[54]。在这里，叔胺的选择是至关重要的。吡啶和 DBU 与二价锡配位太强不利于反应，*N*-乙基哌啶则能使反应顺利进行。

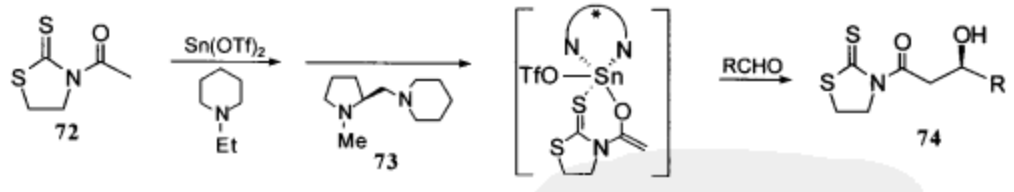


图 4-33

手性二胺、三氟甲磺酸亚锡和三丁基氟化锡相组合构成了一种新型的手性促进剂。在这种新型手性促进剂作用下，硅烷基烯醇醚和潜手性醛发生不对称羟醛反应。如图 4-34所示，烯醇醚 **75** 与苯甲醛作用生成羟醛缩合产物 **76**，产物的 ee 值最高达到 92%(表 4-5)。这是这种新型手性促进剂用于非手性硅烷基烯醇醚和非手性醛之间反应的第一个成功的例子。

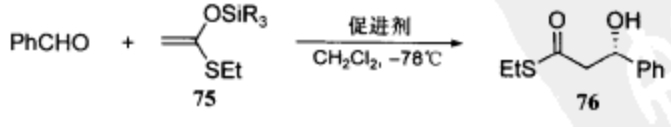
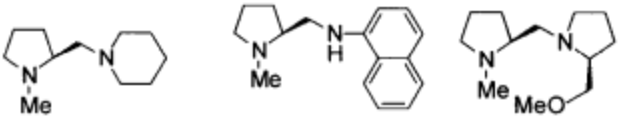


图 4-34

表 4-5　乙酸乙硫醇酯的硅烷烯醇醚与苯甲醛的反应

促进剂	产率/%	ee/%
$Sn(OTf)_2$+手性二胺 **77a**	74	0
$Sn(OTf)_2$+手性二胺 **77a**+*n*-Bu_3SnF	78	82
$Sn(OTf)_2$+手性二胺 **77b**+*n*-Bu_3SnF	52	92
$Sn(OTf)_2$+手性二胺 **77c**+*n*-Bu_3SnF	74	78

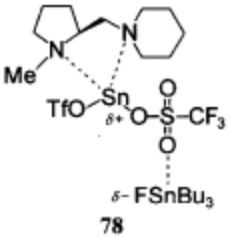
手性二胺：



77a　　**77b**　　**77c**

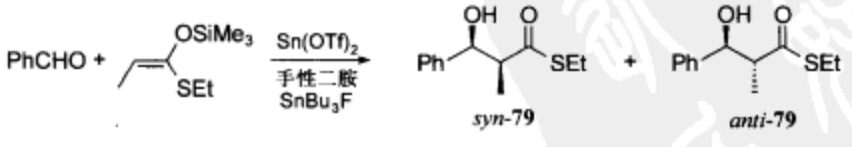
用手性二胺 **77a** 的不对称羟醛缩合反应在−78℃进行，相应产物 **76** 的收率为 78%，ee 值为 82%。在反应过程中，手性二胺配位的三氟甲磺酸锡(Ⅱ)和氟化三丁基锡的组合是完全必要的。如果在反应体系中没有氟化三丁基锡，就无对映选择性。比较三种不同的手性二胺，可以看出，二胺 **77a** 优于另外两种二胺 **77b** 和 **77c**。**77b** 诱导的反应虽能给出高 ee 值，但产率略低(表 4-5)。

一般认为，反应过程中生成如 **78** 的活性中间体，三氟甲磺酸亚锡的阳离子中心对醛进行活化，同时电负性的氟离子与硅烷基烯醇醚的硅原子相互作用使烯醇醚更加活泼，使反应具有较高的立体选择性[53]。



78

用化学计量的手性二胺配位的三氟甲磺酸锡(Ⅱ)和氟化三丁基锡或 *n*-$Bu_2Sn(OAc)_2$ 作为手性促进剂，通过乙硫基丙酸酯的硅烷基烯醇醚(1-三甲基甲硅烷氧基-1-乙基硫代丙烯)和醛之间的不对称羟醛反应，在 *syn*-α-甲基-β-羟基硫代酯 **79** 的合成中可获得完全的立体化学控制(图 4-35)。在此，手性二胺的选择对于产物的立体化学结果有不同的影响(表 4-6)[52]。



syn-**79**　　*anti*-**79**

图 4-35

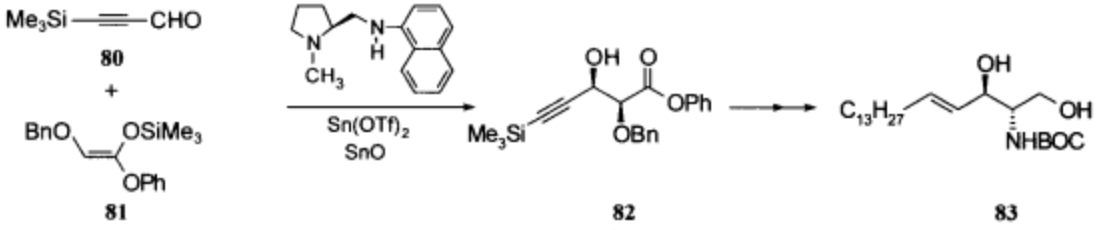
表 4-6　不同手性二胺给出不同的结果

手性二胺	时间/h	产率/%	*syn*/*anti*	ee/%
77a	20	80	93∶7	80
77b	3	86	100∶0	>98
77c	20	77	88∶12	44

这一反应的应用见 D-赤式-鞘氨醇和植物鞘氨醇的合成。自从发现了鞘氨醇对蛋白激酶 C 的抑制作用后[55]，这类化合物成为研究信号传导的重要物质，很多研究小组都对鞘氨醇及其衍生物的合成做了大量的研究[56]。Kobayashi 等报道了这类化合物的一条新

合成路线，其中 Lewis 酸催化的不对称羟醛缩合反应是关键步骤。

在 D-赤式-鞘氨醇(**83**,**83** 中没有 BOC 保护基)的合成中，关键步骤是三甲基硅烷基丙炔醛 **80** 与由 α-苄氧基乙酸酯衍生的烯酮甲硅烷基缩醛 **81** 的不对称羟醛反应。该反应在 20 mol%的三氟甲磺酸锡(Ⅱ)、手性二胺和氧化锡(Ⅱ)存在下进行。将反应物缓慢加至溶于丙腈的催化剂中给出相应的羟醛缩合加成物 **82**，具高非对映选择性和对映选择性(*syn*/*anti*=97∶3，*syn*-产物的 ee 值为 91%)。在有基团保护的植物鞘氨醇(**85**,**85** 中 OH 和 NH_2 分别被保护为 OAc 和 NHAc)的合成中，不对称羟醛反应也可作为关键步骤。在类似的反应条件下，丙烯醛和烯酮甲硅烷基缩醛 **81** 间的反应顺利进行，产物 **84** 的非对映选择性为 96%(*syn*/*anti*=98∶2)，*syn*-产物的 ee 值也为 96%(图 4-36)。值得指出的是，这也可视为是制备顺式手性邻二醇(如 **82** 和 **84**)的一种方法[57]。



87%产率，*syn*/*anti* = 97∶3，10 步反应，*syn*-产物 ee 值为 91%，总产率为 15%

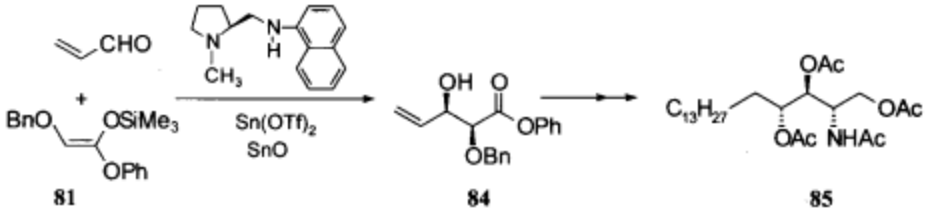
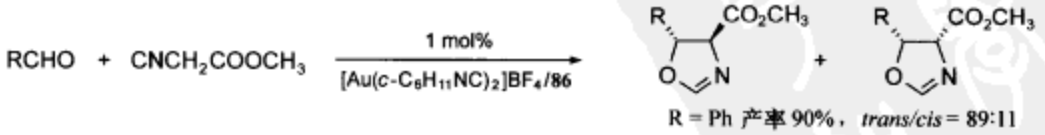


图 4-36

关于 Sn(Ⅱ)催化剂体系的综述可参见 Nelson 的综述[58]。

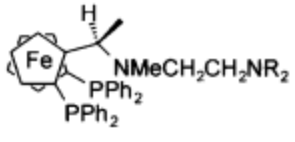
4.4.2 手性二茂铁基膦-金(Ⅰ)配合物催化的不对称羟醛缩合反应

Ito 发现，带有 2-(二烷基氨基乙基氨基)侧链的光学活性的二茂铁基-膦配体与金(Ⅰ)配位形成的配合物在 α-异氰基羧酸酯($CNCHRCO_2CH_3$)、α-异氰基羧酰胺($CNCH_2CONR_2$)或 α-异氰基膦酸酯($CNCH_2PO(OR)_2$)与醛的不对称羟醛缩合类反应中具有良好的催化效果。这类反应可用于 β-羟基-α-氨基酸的合成(图 4-37)[59]。



R = Ph 产率 90%，*trans*/*cis* = 89∶11

trans-产物的 ee > 90%



86 R = Me，Et

图 4-37

α-异氰基羧酸酯和异氰基甲基膦酸酯的羟醛缩合类反应具有类似的反应过渡态。反应的立体选择性来源于醛的烷基取代基和体积较大的羧酸酯或二烷氧基膦酸基之间的空间排斥作用。如图 4－38 所示，异氰基甲基膦酸酯发生反应，给出专一的 *trans*-产物[60]。

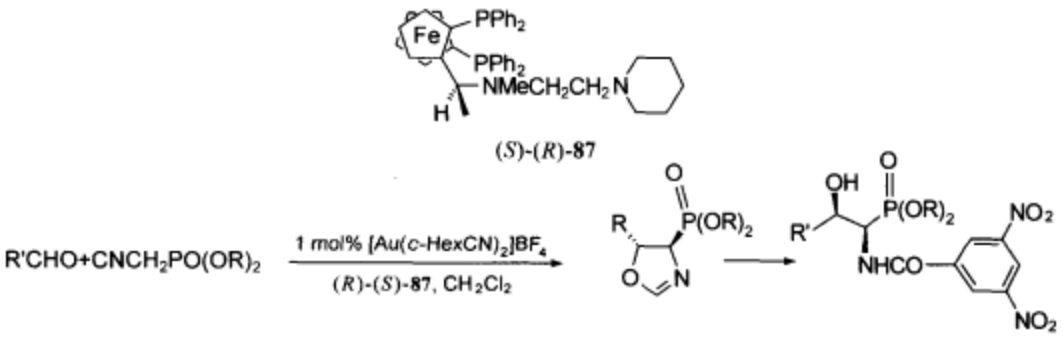


图 4－38

图 4－39 是这个反应的另一个应用实例。在(*S*)-(*R*)-**87** 的金配合物存在下 α,β-不饱和醛与 α-异氰基羧酸酯发生羟醛缩合类反应，得到相应的加成产物。再经过几步反应后，得到 D-赤式-鞘氨醇衍生物[60b]。

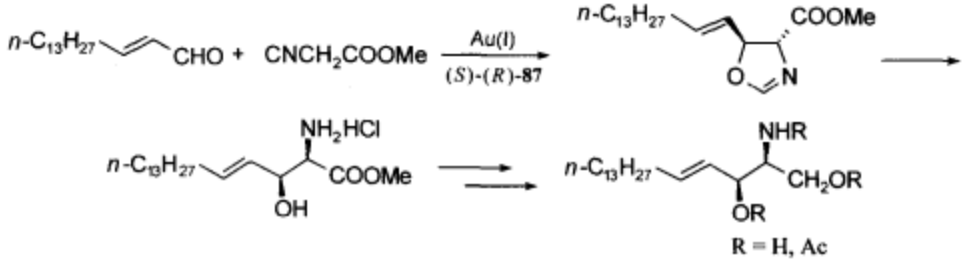


图 4－39 金(Ⅰ)配合物催化的不对称羟醛反应

4.4.3 手性 Lewis 酸催化的不对称羟醛缩合反应

从底物控制的不对称羟醛缩合反应到手性 Lewis 酸催化下烯醇硅醚和醛的反应，不对称羟醛缩合反应有了重要的发展。但如何设计新的催化剂体系，使得这些催化剂在较低的使用量情况下，可以适应各种不同的底物仍然是不对称羟醛缩合反应的一个难点。

为了在不对称羟醛缩合反应中获得高立体选择性，反应所遵循的过渡态的能量应该大大低于与之竞争的其他中间体。为了满足这一条件，在设计催化剂时一般应考虑以下若干因素：①羰基官能团与手性 Lewis 酸的结合方式；②羰基氧的两对孤对电子与 Lewis 酸配位的空间取向；③控制羰基与手性催化剂配位时的空间取向，使得烯醇/烯醇盐对醛羰基的加成立体选择性地发生在羰基的其中一个潜手性面。在催化剂的设计中通常需要通过氢键、π-π 堆积或螯合作用来稳定催化剂与醛之间所形成的配合物(图 4－40)[61,62]，从而使得亲核试剂对醛的潜手性面的进攻更具有选择性。一般说来，一个好的不对称羟醛缩合反应的催化剂既要对底物醛具有强的配位倾向，同时还应该满足反应过程中对催化剂的其他要求。这些高效催化剂的设计和制备一直是不对称催化反应的研究重点。

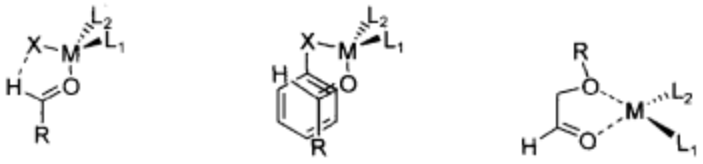
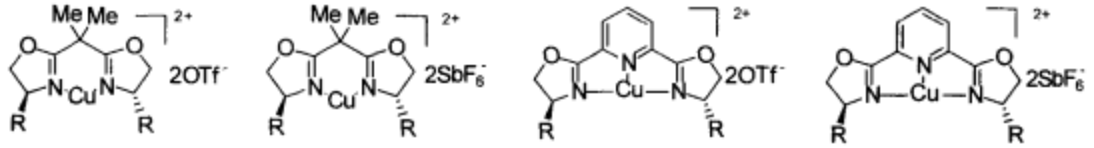


图 4-40　增强底物和催化剂间相互作用的不同途径

Evans 研究小组发现，由含有手性噁唑啉的双齿配体配位的铜配合物如 **88**、**89**，以及三齿配体配位的铜配合物如 **90**、**91** 等在不对称 Diels-Alder 反应中具有良好的表现（关于这类反应的详细介绍见第 5 章）。这类手性催化剂在 Mukaiyama 类烯醇化合物与醛的不对称羟醛缩合反应中也呈现出非常好的催化活性及立体选择性[63]。



88a R = CMe_3
88b R = $CHMe_2$
88c R = Ph
88d R = Bn

89a R = CMe_3
89b R = $CHMe_2$
89c R = Ph
89d R = Bn

90a R = CMe_3
90b R = $CHMe_2$
90c R = Ph
90d R = Bn

91a R = CMe_3
91b R = $CHMe_2$
91c R = Ph
91d R = Bn

手性催化剂 **88**～**91** 在苄氧基乙醛与一系列烯醇化合物的不对称羟醛缩合反应中都有良好的表现。以催化剂 **91c** 为例，叔丁基或乙基硫代乙酸酯，或乙酸乙酯烯醇化后，得到的硅基烯酮缩醛类化合物与苄氧基乙醛发生羟醛缩合类反应，产物的 ee 值可以达到 98%，收率在 95%以上。反应于−78℃下在二氯甲烷中进行，在 0.5mol%催化剂存在下，给出相应的 β-羟基酯类化合物（图 4-41，表 4-7）。

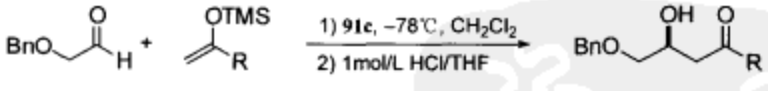


图 4-41

表 4-7　91c 的铜配合物用于不对称羟醛缩合反应中

R	催化剂/mol%	反应时间/h	ee/%	收率/%
S-*t*-Bu	0.5	12～24	99	99
SEt	0.5	12～24	98	95
OEt	0.5	12	98	99

采用催化剂 **88c** 进行 β-酮酸酯和硅基烯酮缩醛及烯醇硅醚之间的反应也获得了较好的结果，产物的 ee 值在 93%～99%[64]。

其他的手性 Lewis 酸也可以用于不对称羟醛缩合类反应。Carreira 等人使用联萘类双膦化合物（*S*）-Tol-BINAP 作为手性配体，通过（*S*）-Tol-BINAP、$Cu(OTf)_2$ 及 $(Bu_4N)Ph_3SiF_2$ 原位反应得到相应的铜配合物。将其应用于 β-酮酸酯的硅醚化合物 **92** 与各种醛进行的羟醛缩合类反应，取得了好的结果，产物的 ee 值最高达到 98%（图 4-42）[65]。

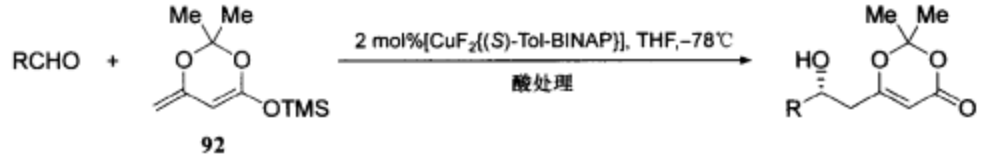


图 4-42

在手性 Lewis 酸存在下，不但烯醇硅醚类化合物可以发生不对称羟醛缩合反应，四价锡的烯醇化合物也可作为亲核试剂发生羟醛缩合反应[66]。但是，由于这类反应需要使用大量毒性较高的三烷基锡化合物，其应用受到一定的限制。Yamamoto 等人发现，在 1eq. 甲醇存在下，催化量的三烷基锡化合物可以促进醛与三氯乙酸酯的羟醛缩合反应，反应在 −20℃时顺利进行，相应的加成产物的收率在 70%以上。在这一结果的鼓舞下，他们使用 BINAP-Ag(Ⅰ)配合物为手性催化剂来进行不对称羟醛缩合反应(图 4-43)[67a]，该反应表现出很高的立体选择性，主产物 *anti*-化合物的比例最高达到 94%，其 ee 值则高达 96%(表 4-8)。

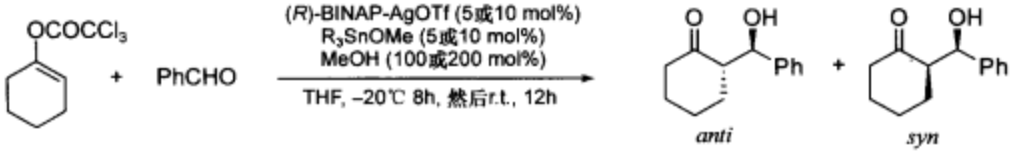


图 4-43

表 4-8

(*R*)-BINAP-AgOTf/mol%	R_3SnOMe/mol%	MeOH/mol%	收率/%	ee(*anti*)/%	ee(*syn*)/%
10	10 (R=Bu)	100	62	84 (93)	16 (18)
10	10 (R=Bu)	200	94	92 (95)	8 (16)
5	5 (R=Bu)	200	82	92 (95)	8 (17)
5	5 (R=Me)	200	88	93 (94)	7 (6)
5	5 (R=Me)	200	86	94 (96)	6 (18)

最近 Jacobsen 用三齿 Shiff 碱的铬配合物为催化剂成功地实现了高选择性、高产率的杂烯反应。反应体系中加入 BaO 保持无水状态[67b](图 4-44)。

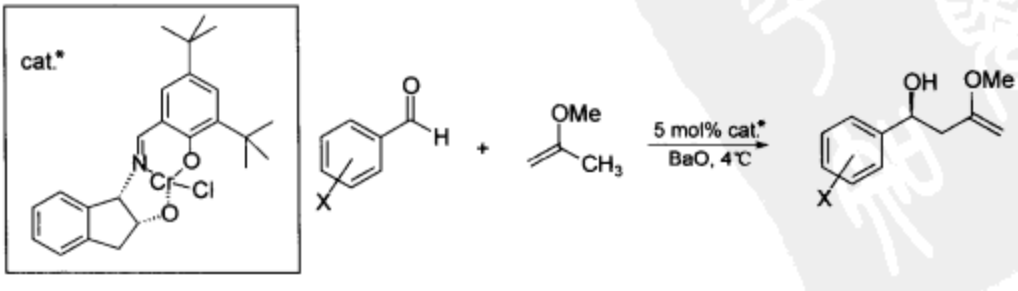
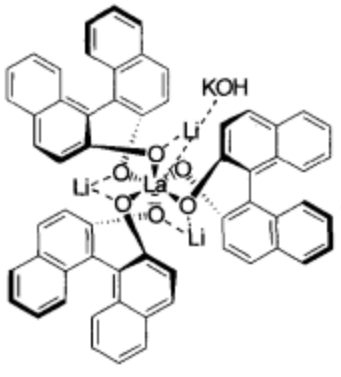


图 4-44

4.4.4 直接不对称羟醛缩合反应

迄今所讨论的不对称羟醛反应都是手性或非手性烯醇盐或烯醇等同体，对手性或非手性醛的亲核加成。在这些反应中，须先制备到烯醇盐或烯醇等同物。在发展直接催化的不对称羟醛缩合反应过程中(直接羟醛缩合反应即从醛或未修饰的酮开始而无须先生成烯醇化的过程)。Shibasaki 发展了一种由联萘酚和 $LaCl_3$ 生成的双金属化合物(联萘酚盐)LLB(**93**)[68]。这类催化剂兼具 Lewis 酸(La 原子)和 Bronsted 碱(KOH)的双重性质，在反应过程中可以同时活化底物和亲核试剂，是直接不对称羟醛缩合反应的理想催化剂之一。这类经过一步实现的反应，称为直接羟醛缩合反应。反应的关键步骤是酮的现场去质子化(Ⅰ→Ⅱ)，同时催化剂与醛生成紧密的络合物活化了醛(Ⅱ→Ⅲ)，使羟醛反应得以实现(Ⅲ→Ⅳ)[68c](图 4-45)。双功能催化剂的概念在第 1 章中已有介绍。



93

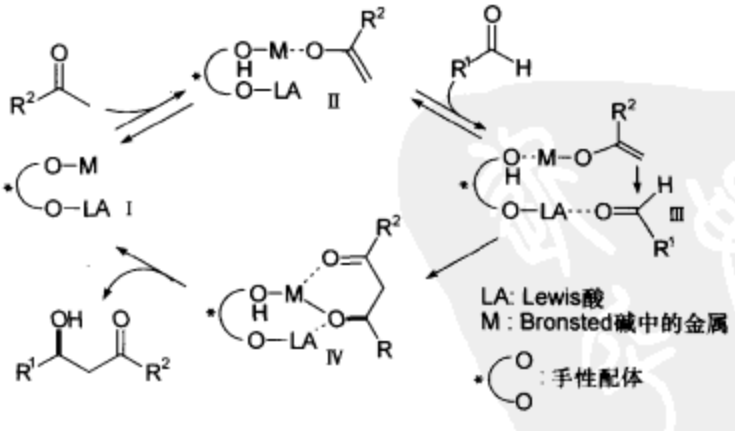


图 4-45

使用另一个双金属配合物 BaBM(**94**)[69]进行反应得到了更好的结果。配合物 **94** 也含有一个 Lewis 酸中心以控制醛的反应面取向和活化醛，但它有比 LLB 更强的 Bronsted 碱性。BaBM 的制备见图 4-46。

在 5 mol%(*R*)-BaBM 存在下，醛和 2 当量的酮反应两天后给出相应的羟醛缩合产物 **95**，产率为 77%～99%，反应的对映选择性为 54%～70%(图 4-47，表 4-9)。尽管反应的对映选择性并不很高，这是首例用钡化合物为促进剂进行的直接羟醛缩合反应。

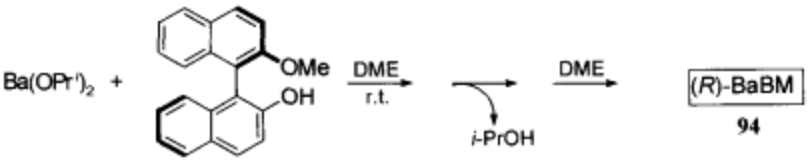


图 4-46　BaBM(**94**)的制备

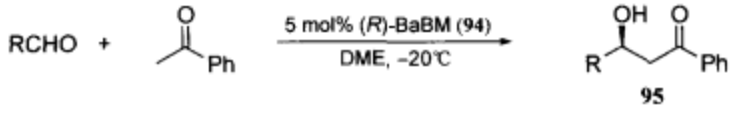
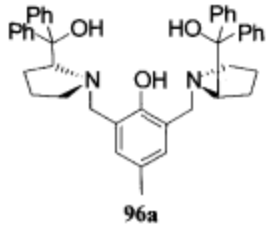


图 4-47

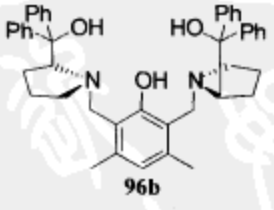
表 4-9　由 94 促进的直接羟醛反应

RCHO 中的 R	产率/%	ee/%
t-Bu	77	67
$PhCH_2(CH_3)_2C$	77	55
C_6H_{11}	87	54
i-C_3H_7	91	50
$BnOCH_2(CH_3)_2C$	83	69
$BnO(CH_3)_2C$	99	70

Trost 等人报道了另外一类从脯氨酸衍生的手性配体 **96a** 和 **96b**[70]。这类配体与 Et_2Zn 作用形成相应的含有两个锌原子的手性配合物，其中一个锌原子在反应中起到 Lewis 碱的作用参与酮的烯醇化作用，而另一个锌原子则作为 Lewis 酸与醛配位。在这种双金属催化剂存在下，不对称羟醛缩合反应产物的 ee 值最高达到 99%。



96a



96b

反应过程如图 4-48 所示。酮与锌配合物作用发生烯醇化，给出锌的烯醇盐。醛与催化剂中另外一个锌配位，烯醇盐对醛羰基发生分子内进攻生成相应的加成产物。

就羟醛缩合反应而言，有机小分子催化的历史要早于金属催化。Stork 在 1954 年指出亚胺能被用来进行醛或酮的烷基化反应或羟醛缩合反应[71]。因此手性胺被广泛应用和研究，用于 C-C 键生成的反应。有机小分子催化的不对称 aldol 反应的例子也不断出现[72]。脯氨酸催化的立体选择性 Robinson 环化反应是首例不对称催化的羟醛缩合反应，早在 20 世纪 70 年代就被发现[73]，也是 L-脯氨酸催化的分子内的反应。这一反应从内消旋的原料 **97** 出发，通过脯氨酸的催化作用，立体选择性地生成关环产物 **97a**(图 4-49)。在催化量(3 mol%)的(*S*)-脯氨酸存在下，**97**(R=Me) 进行反应，给出 100%的关环产物，产物的光学纯度达到 93.4%。化合物 **97a** 经脱水后给出的手性烯酮 **97b** 是重

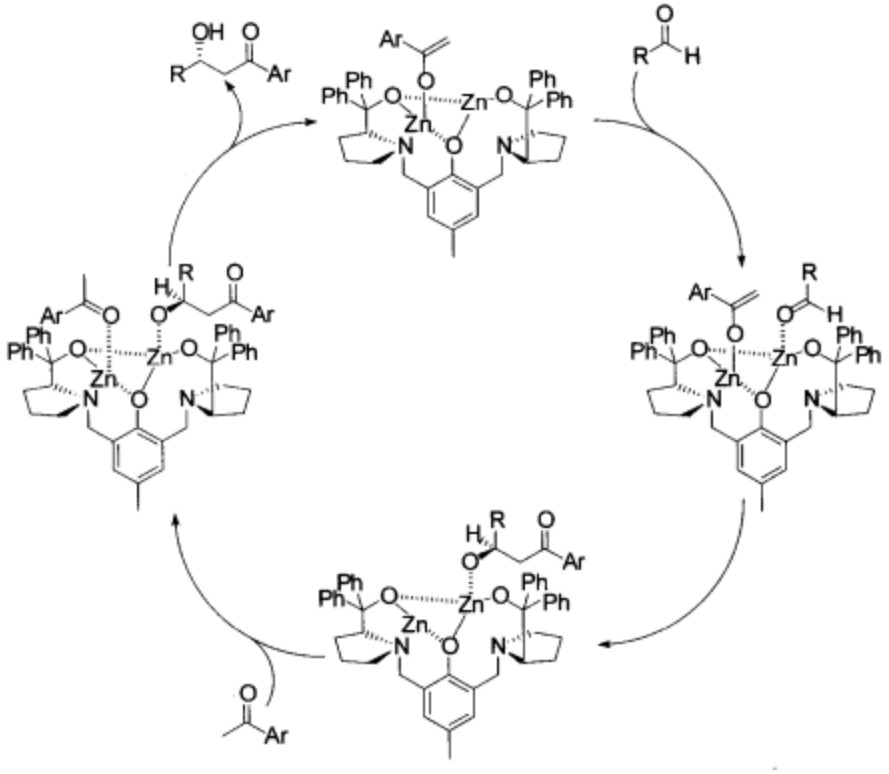
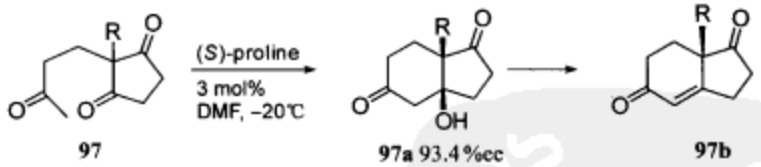


图 4-48

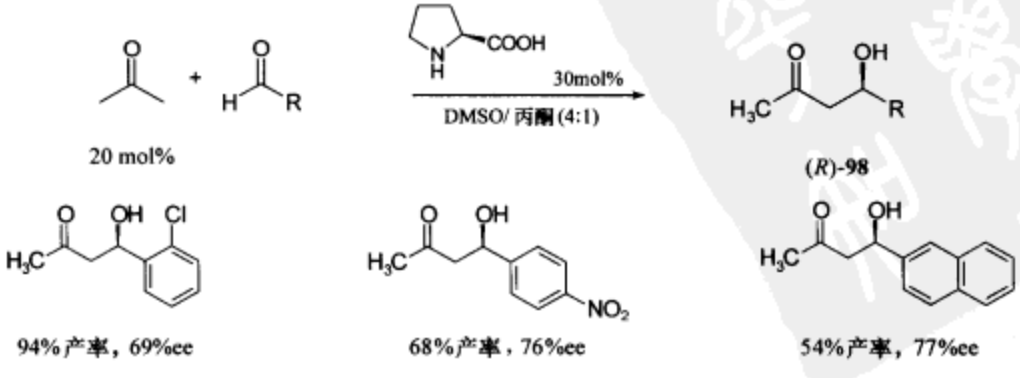
要的有机合成中间体。

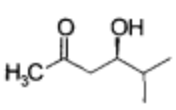


97 **97a** 93.4%ee **97b**

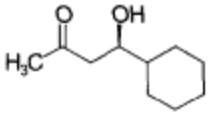
图 4-49

List 等人使用脯氨酸为催化剂进行分子间的直接羟醛缩合反应[73c]，产物的产率高达 97%，ee 值最高达到 96%。带有不同 R 的醛得到产物的结果见图 4-50。

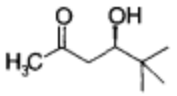




97%产率，96%ee



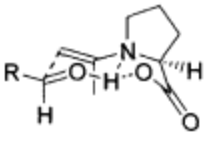
63%产率，84%ee



81%产率，>99%ee

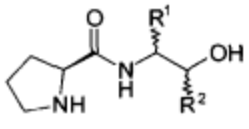
图 4－50

List 等人认为反应过程中脯氨酸本身作为双官能团催化剂，同时起着活化和拉近反应底物中的羰基以及亲核部分的作用，使分子间的羟醛缩合反应得以实现。反应过渡态如化合物 **99** 所示，脯氨酸的氮原子与酮作用形成烯胺使亲核试剂得到活化，底物醛通过氢键作用形成一个占优势的椅式构象。即对于催化活性，L-脯氨酸的吡咯环和羧酸基团起了作用。通过这种过渡态，在(*S*)-脯氨酸作用下，优先发生 *Re*-面的进攻。之后，通过计算机的辅助计算，List 等又提出脯氨酸中的氮并未参与与羧酸的氢的氢键作用[74]。

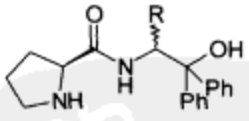


99

Gong 等将脯氨酸与一系列氨基醇通过酰胺键相联，得到了各种不同结构的三齿化合物 **100a**。在这些手性催化剂存在下，芳香及脂肪醛在丙酮中发生直接羟醛缩合反应，产物的最高 ee 值超过 99%[73f]。由反应的优势过渡态分析看出，酰胺的氢和氨基醇中的羟基都可与底物发生氢键作用，但氨基醇中的羟基与底物之间具有较强的氢键作用。优势过渡态中的氨基醇中的取代基 R^1 和 R^2(一般是苯基)处于平伏键的位置，使得它们与底物中的基团的作用减到最低程度。最近，Singh 报道[75]了化合物 **100b** 和 **100c**。同碳上有双异丁基或双苯基取代季碳酰氨。**100b** 和 **100c** 的用量在 5～10 mol%就能催化醛在丙酮(1 mol/L)中的反应，ee 值高达 99%。在对映选择性方面，**100b** 略好于 **100c**。脯氨酸衍生物催化的分子内羟醛缩合反应见综述[73g]。

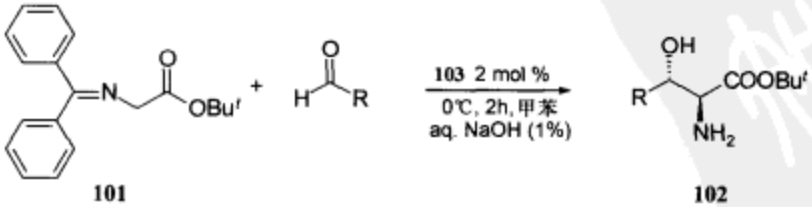


100a



100b R= ^{t}Bu; **100c** R=Ph

迄今涉及的脯氨酸类催化反应中，虽然各种醛是羟醛缩合反应好的受体，但多数例子中供给体的范围却仅局限于丙酮。反应在纯丙酮中进行，且需要应用大大过量的酮是尚有改进之处。Maruoka 发展了一个用甘氨酸酯的直接羟醛缩合反应[76]，以螺环型季铵盐 **103a** 或 **103b** 为催化剂，催化保护的甘氨酸酯 **101** 与醛的非对映选择性反应，生成 β-羟基-α-氨基酸衍生物 **102**。如图 4－51，**102** 的 4 个例子中，非对映体比(dr)和对映选择性可高达 12∶1 和 96%ee。在此，甘氨酸 Shiff 碱 **101** 不必进行修饰。



101 **102**

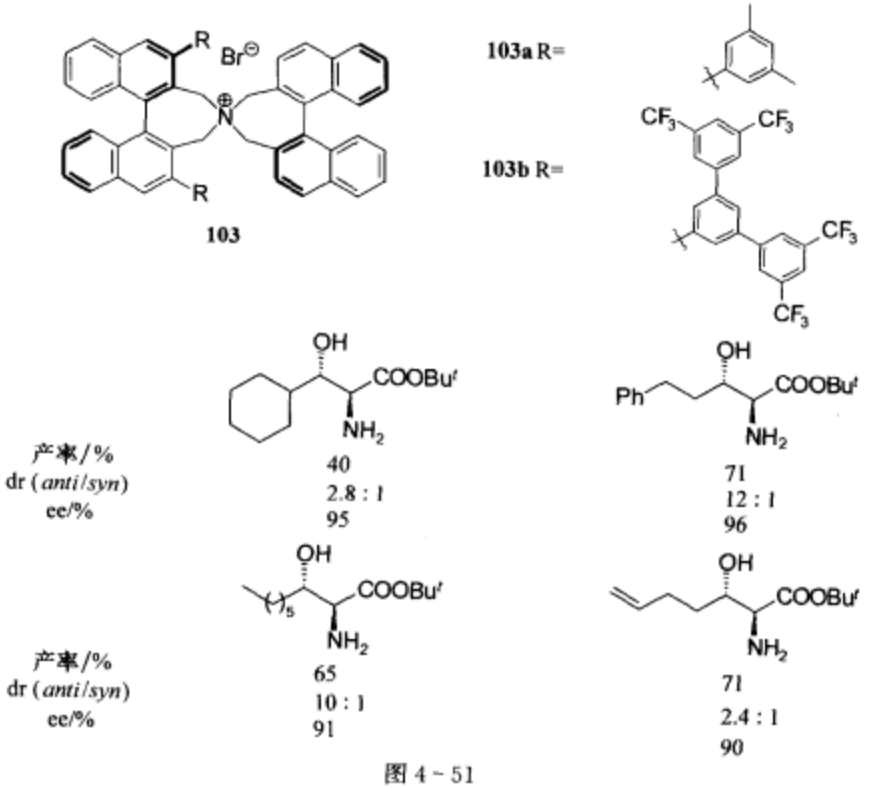
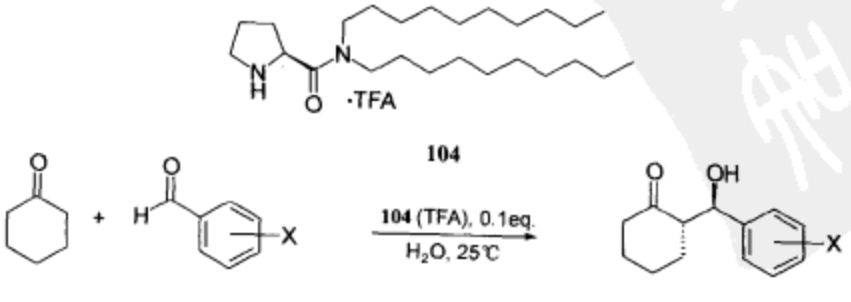


图 4 - 51

有机小分子催化的不对称 aldol 反应通常在诸如 DMSO、DMF、氯仿等有机溶剂中进行。虽然少量水的存在有加速反应的例子见诸报道，但过量水的存在会大幅度降低产率及立体选择性。在自然界生物体内，羟醛化酶或羟醛化酶的抗体尽管也通过烯胺的反应机理，却是在水介质中进行 aldol 反应的。这并不矛盾，原因是在酶体系的反应中，反应发生在疏水的活性部位，减少了反应物与大量周边水的接触。由此，有人设想通过将有机分子催化剂上适当地连接疏水基团，使疏水的反应物从水相集聚到催化剂的活性部位，减少与周边水的接触或将水排斥于过渡态外，结果是反应如同在有机溶剂中进行。另外一个重要的原因是，从绿色化学出发，反应在水中进行可以减少有机溶剂对环境的污染。因此人们关心烯胺类型 aldol 有机小分子催化剂在水中的反应[77]。至于反应是真正在水中进行，或在缓冲液中进行等还有诸多争论[78]。

Takabe 和 Barbas Ⅲ[79]根据手性双胺用于不对称 aldol 反应的报道，将长碳链的烷基连接到手性双胺中，经过筛选发现，化合物 **104** 与等克相对分子质量 TFA 添加剂得出最满意的结果(图 4 - 52)。



X	反应时间/h	产率/%	反/顺	ee/%
4-CN	48	99	86∶14	87
4-COOMe	48	89	90∶10	91
4-Br	72	43	91∶9	97
4-Cl	72	74	88∶12	90
4-H	72	46	90∶10	99
4-OMe	72	5	86∶14	96
3-NO_2	24	99	90∶10	99
2-NO_2	24	98	89∶11	98

图 4-52

本反应的一大改进是酮供体的减少。通常的 aldol 反应中环己酮需要很大的过量(19eq.),但在本反应中环己酮仅用到一个当量。同样,在疏水催化剂参与的过渡态中,催化剂/TFA 盐生成的亚胺与反应受体间的氢键作用促进了反应的进行。直链的醛或酮也适合于这反应例子,最高产率达 99%,最高选择性达 99%ee。催化剂 **104** 还用于在水相中进行的不对称 Michael 反应。

4.5 双不对称羟醛缩合反应

在早期不对称合成反应中双不对称羟醛缩合反应曾占有重要的地位。如图 4-53 所示,(一)-**106** 与非手性 *Z*-*O*-烯醇盐 **105** 反应生成两个产物 **107a** 和 **107b**,其比例为 3∶2。在筛选了各种手性烯醇盐试剂之后发现,(*S*)-**109c** 能提供非常好的不对称诱导效果[13b]。非手性醛 **108** 与(*S*)-**109c**(在 **109a**～**109c** 三个化合物中最有效的立体选择性硼烯醇盐,见表 4-10)的羟醛反应产生 **111** 和 **110** 的非对映异构体混合物,比例为 100∶1[80]。混合物 **111**/**110** 依次用氟化氢处理和高碘酸钠氧化给出相应的 2,3-*syn*-3-羟基-2-甲基羧酸 **112**,产物的 ee 值为 98%。因为该过程可在反应底物主链骨架中增长三个碳原子,故又称为三碳原子延伸法。

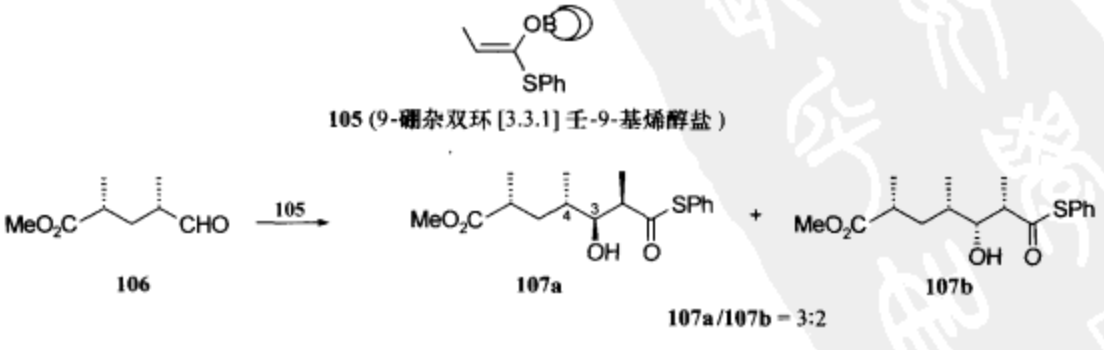
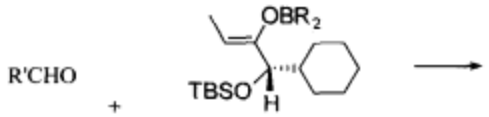
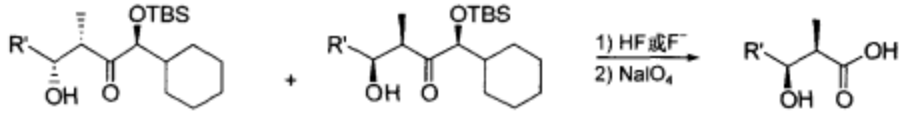


图 4-53



108　　109

(*S*)-**109a**, BR_2=B⌒; (*S*)-**109b**, R = *n*-C_4H_9; (*S*)-**109c**, R = *c*-C_5H_9

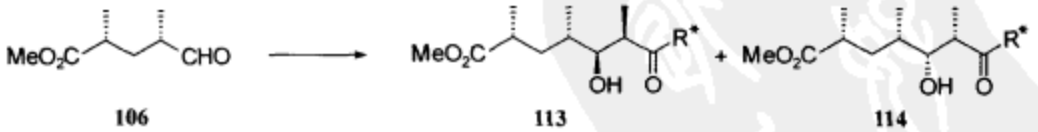


110　　**111**　　**112**

表 4-10　醛与硼烯醇盐 109 的反应

醛	R′	硼烯醇盐	111/110
108a	$PhCH_2OCH_2CH_2$	(*S*)-**109a**	16∶1
		(*S*)-**109b**	28∶1
		(*S*)-**109c**	100∶1
108b	$(CH_3)_2CH$	(*S*)-**109a**	>100∶1
		(*S*)-**109b**	>100∶1
		(*S*)-**109c**	无反应

现在看手性醛(−)-**106** 与手性烯醇盐(*S*)-**109b** 的反应。这一反应给出 **113** 和 **114** 两个产物，**113**/**114** 大于 100∶1。改变烯醇盐的手性带来相反的结果：(−)-**106** 与手性烯醇盐(*R*)-**109b** 反应，产物 **113** 和 **114** 之比变为 1∶30(图 4-54)[81]。这两个反应，即(−)-**106**+ (*S*)-**109b** 和(−)-**106**+(*R*)-**109b** 的反应分别称为匹配对和错配对。从反应结果来看，即使在错配对的情况下，其立体选择性也是具有合成上的意义的。从这一例子可以看出该羟醛缩合反应的立体化学过程得到了控制，表现出双不对称诱导作用的效率。



106　　**113**　　**114**

106+(*S*)-**109b**:匹配对　　**113**/**114**>100:1
106+(*R*)-**109b**:错配对　　**113**/**114**=1:30

图 4-54

图 4-55 是另一个双不对称羟醛反应的例子。硼烯醇盐 **115** 或 **117** 分别与手性醛(2*R*,4*S*)-或(2*S*,4*R*)-**106** 反应。在匹配对情况下，以极高的 ee 值得到内酯 3,4-*anti*-**116** 和 3,4-*anti*-**118**[82]。

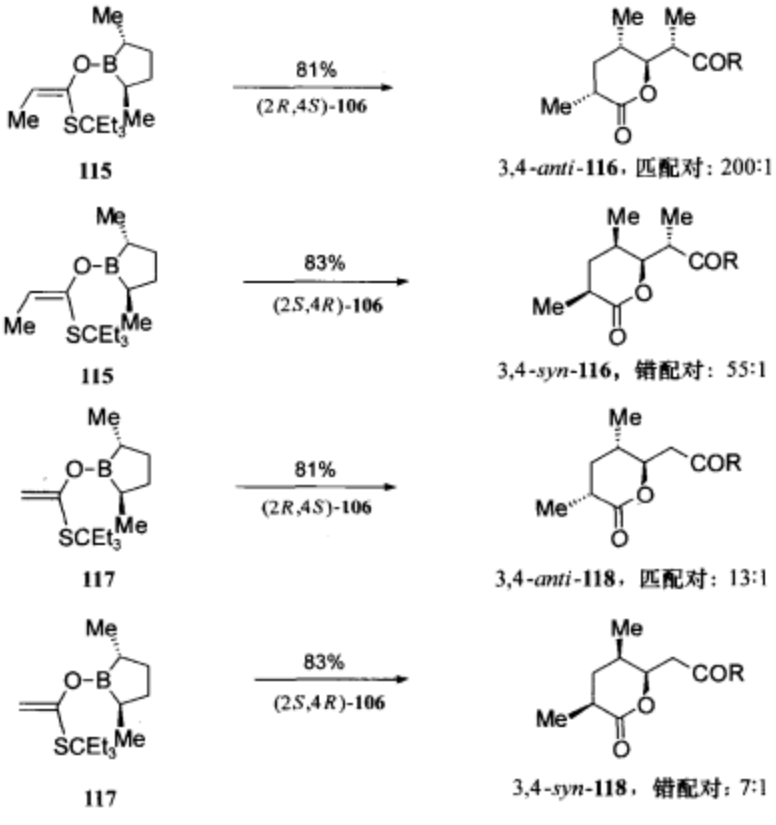


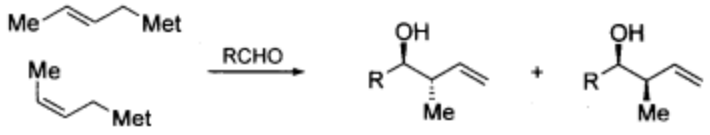
图 4-55

4.6 不对称烯丙基化反应

从有机合成的角度，醛的烯丙基化反应可以看成是羟醛缩合反应的一个补充。与羟醛缩合反应相比，烯丙基加成反应有明显的优点。反应生成的羟基烯丙基化合物不仅可以通过氧化反应很容易地转化为醛，这类产物还可以很容易地通过羰基化反应，发生一碳高碳化作用产生 δ-内酯；同时这类产物还可以通过立体选择性环氧化反应在产物中引入第三手性中心。经典的不对称烯丙基化反应一般通过光学活性的 Lewis 酸配合物进行。

烯丙基有机金属反应深受有机合成化学家的重视，而相应的有机金属化合物的烯丙基化和巴豆基化反应也得到充分研究。目前该反应已成为控制烯丙基体系立体化学的有用的方法之一。烯丙基化反应也可使用 Lewis 碱为催化剂。因此具有 Lewis 碱或 Lewis 酸性质的有机催化烯丙基化反应也成为重要手段。比较成功的有机催化剂有膦酰胺、甲酰胺、亚胺和氮氧化物等类型，在本节中将分别介绍。

图 4-56 给出的是金属参与的醛发生烯丙基化反应的通式，Met 代表各种金属[83]。这些转化产生两个新的立体中心和四个可能的非对映体产物，产物的 *syn*/*anti* 反映了含有 B，Al，Sn，Si 或 Ti 等金属(非金属)基的烯丙基试剂中巴豆基部分的 *Z*/*E*。



Met = $SiMe_3$; $SnBu_3$; BR_2; AlR_2; MgX; Li; CrX_2 ; $TiCp_2X$; $ZrCp_2X$

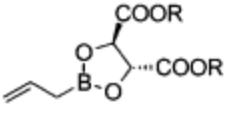
图 4－56

在 20 世纪 70 年代以前，烯丙基金属有机化合物很少受到人们的重视，只有为数不多的金属有机化学家在研究烯丙基有机金属化合物，他们的兴趣是烯丙基金属的结构测定；而对烯丙基金属与亲电试剂的反应的研究则主要集中在烯丙基单元的区域选择性上。自 70 年代后期开始，人们开始关注烯丙基金属化合物与醛或酮的反应中 C-C 键形成的立体化学控制反应。

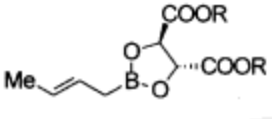
在过去的 30 年中，已证明不对称烯丙基硼和巴豆基硼在开链的立体选择性合成领域中具有重要的价值。发展优越的烯丙基硼试剂（它们能导致高达接近 100%的对映选择性和非对映选择性）已成为具有挑战性的目标[84]。

4.6.1 Roush 反应

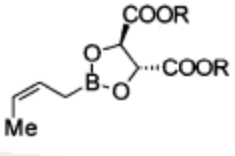
早在 1982 年 Yamamoto 就首次报道了酒石酸酯作为手性辅剂的丙二烯基硼酸的不对称反应[85]。但直至数年后，Roush 通过深入的研究，才发展了一类新的基于酒石酸酯的烯丙基硼酸酯类化合物。这类化合物（**119**～**121**）在不对称烯丙基加成反应中给出了很好的结果[86]。



(*R*,*R*)-或(*S*,*S*)-**119**



(*R*,*R*)-或(*S*,*S*)-**120**



(*R*,*R*)-或(*S*,*S*)-**121**

最初，他发现烯丙基硼酸酯 **119**[(*R*,*R*)-或(*S*,*S*)-**119**]与非手性的或手性的醛反应可得到满意的产率和立体选择性。后来他又将亲核试剂体系扩展到 *E*-和 *Z*-巴豆基类 **120** 和 **121**，其功能相当于 *E*-或 *Z*-丙酸酯烯醇盐。化合物 **120**/**121** 可用改进的 Schlosser 巴豆基硼酸酯方法由 *E*-或 *Z*-丁烯制备[87]。醛的不对称烯丙基化反应分别得到 *syn*-或 *anti*-**122**（图 4－57）。若反应体系中有水分存在，则反应过程中手性硼酸试剂可能水解成为非

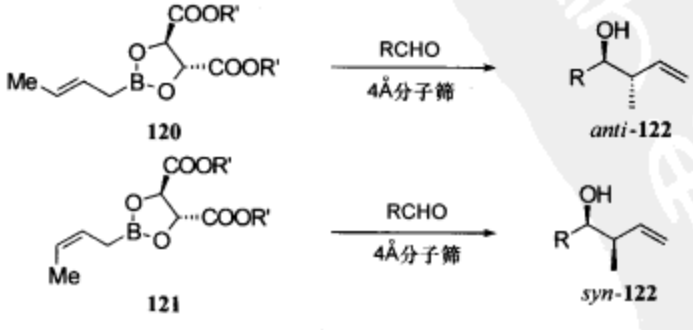


图 4－57

手性烯丙基硼酸，从而导致反应立体选择性的降低。因此，在反应体系中须加入分子筛，以避免非手性烯丙基硼酸的生成，从而大大提高反应的对映选择性。

在(*R*,*R*)-酒石酸酯烯丙基硼酸酯与醛的反应中，观察到亲核试剂对羰基 *Si*-面的进攻；而 *Re*-进攻则发生于(*S*,*S*)-酒石酸酯烯丙基硼酸酯的反应中。因此，当使用(*R*,*R*)-烯丙基试剂时产生的(*S*)-醇占优势，而对于(*S*,*S*)-试剂，则得到(*R*)-产物。目前的结果很好地证明了酒石酸酯辅剂控制的烯丙基化或巴豆基化反应的立体化学，尚未发现例外(其前提当然是，醛底物中的"R"基团与引入的烯丙基比具有 CIP 优先性)[88]。

因为醛的 R 取代基与手性辅剂距离太远，不会与酒石酸酯产生空间上的相互作用，所以该不对称诱导的立体化学不能简单地用空间相互作用解释。酒石酸酯手性辅剂中的烷基对于反应的立体选择性只起次要的作用，因而空间电子的相互作用可能是导致反应立体选择性的主要因素。如图 4－58 所示：在过渡态 B 中涉及醛氧原子和酯基 β-面的 *n*-*n* 电子排斥使得体系稳定性降低，过渡态 A 应比过渡态 B 更有利。因而在使用(*R*,*R*)-酒石酸酯烯丙基硼酸酯与醛的反应中，观察到的是 *Si*-面进攻，得到(*S*)-高烯丙基醇。

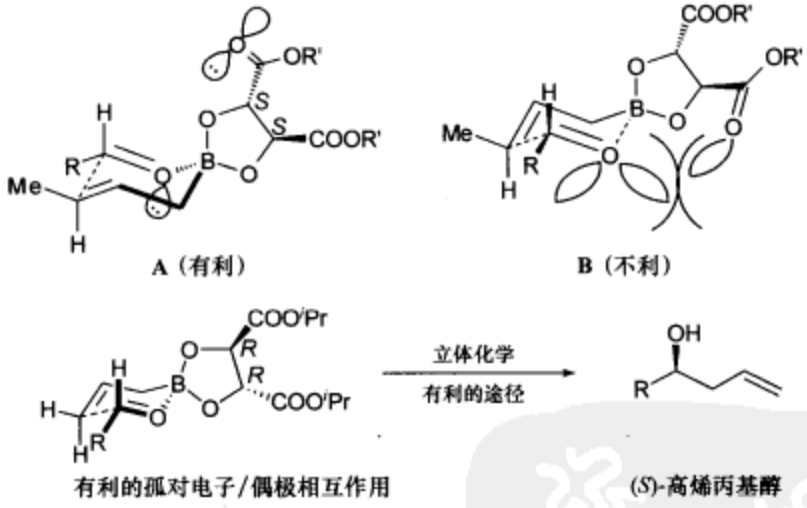


图 4－58

对酒石酸酯烯丙基硼酸酯与一系列手性或非手性烷氧基取代的醛的反应的研究表明，构象上无张力的 α-和 β-烷氧基醛底物对不对称烯丙基硼化反应的立体选择性有显著的负面影响。相反，构象上受约束的 α-或 β-烷氧基取代的醛则是极佳的烯丙基硼化反应的底物。一般认为酒石酸酯羰基和烷氧基取代基（特别是构象上不受约束的醛底物的烷氧基）之间的不利的孤对电子/孤对电子相互作用，而不是空间因素造成了反应立体选择性的下降[89]。事实上，Roush 试剂(**119**,**120** 或 **121**)在与手性有张力的(图 4－59)和无张力的(图 4－60)醛的反应中，无论是匹配对的还是错配对的反应，其产物的高非对映选择性都具有合成上的意义[90]。

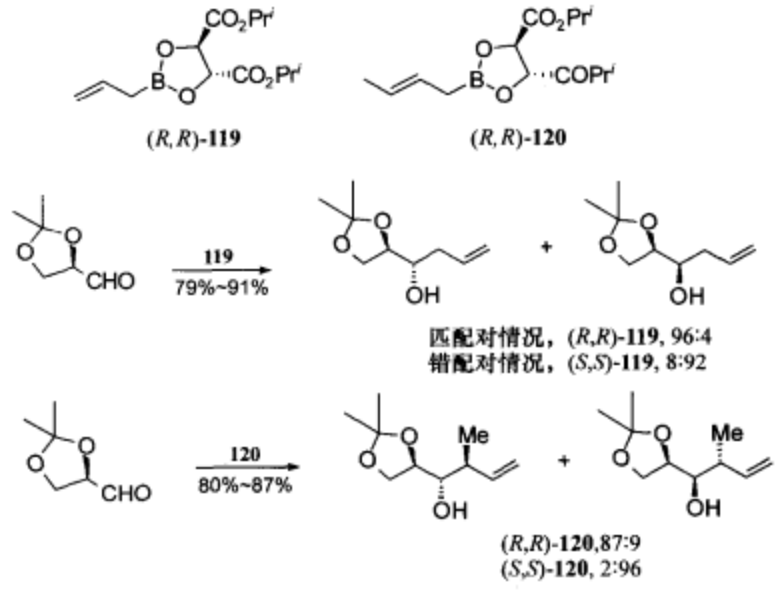


图 4-59　酒石酸类烯丙基化试剂 **119**/**120** 与有张力的甘油醛反应

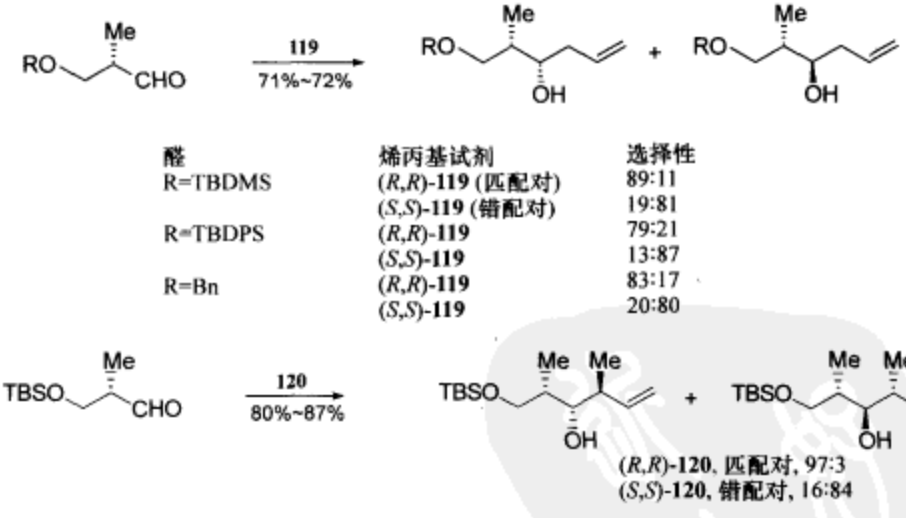


图 4-60　酒石酸类烯丙基化试剂 **119**/**120** 与侧链取代醛的反应

Masamune 将另一种硼试剂甲氧基硼杂环戊烷 **123** 用于醛的烯丙基加成反应[91]。在 $BF_3 \cdot OEt_2$ 存在下，(*R*,*R*)-**123** 与 *E*-或 *Z*-巴豆基钾反应，分别产生(*E*,*R*,*R*)-**125** 和(*Z*,*R*,*R*)-**125**。在−78℃把醛加入至巴豆基硼杂环戊烷的 THF 溶液中，反应混合物搅拌 4h 后加入 2-氨基乙醇，然后使该溶液温度回升至室温。氧化裂解后得到的高烯丙基醇具有高的立体选择性。硼杂环戊烷部分可以氨基醇配合物的形式沉淀后回收，且重新使用时不影响反应的立体选择性。使用(*E*,*R*,*R*)-**125** 和(*Z*,*R*,*R*)-**125** 进行反应分别生成 *syn*-和 *anti*-产物 **126**，产物的非对映选择性分别约为 98.9∶1.1 和 93.2∶6.8，在大多数情况下主产物的 ee 值超过 95%(图 4-61，表 4-11)。

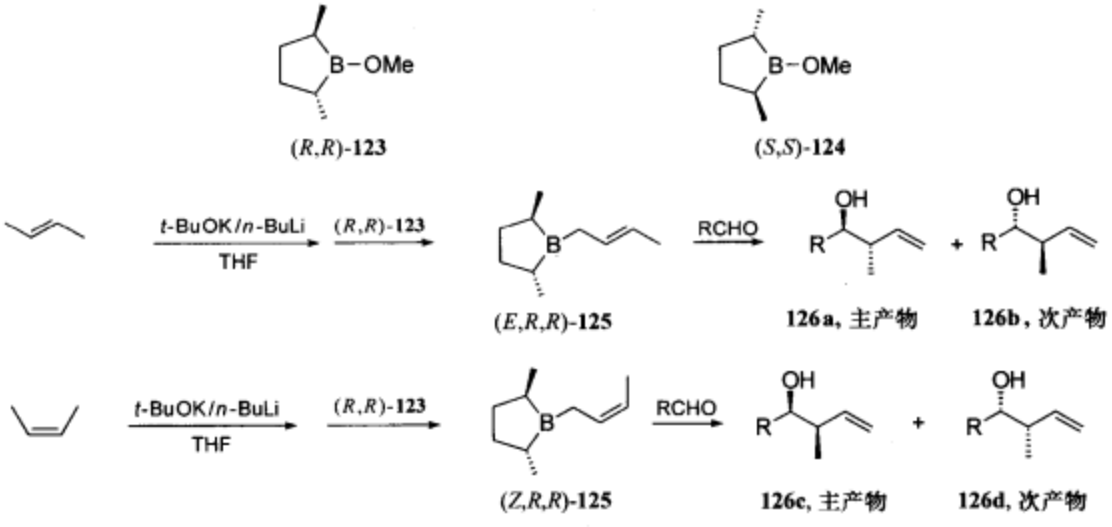
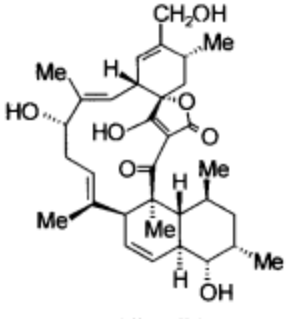


图 4-61

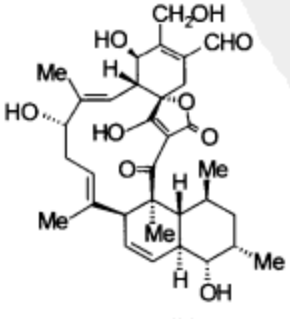
表 4-11　巴豆基硼杂环戊烷(*E*,*R*,*R*)-125 和(*Z*,*R*,*R*)-125 与醛的反应

巴豆基硼烷	醛	产率/%	*anti*/*syn*	主要产物的 ee/%
E-125	C_2H_5CHO	81	93/7	96
E-125	*i*-C_3H_7CHO	76	96/4	97
E-125	*i*-C_4H_9CHO	72	96/4	95
Z-125	C_2H_5CHO	73	7/93	86
Z-125	*i*-C_3H_7CHO	70	4/96	93
Z-125	*i*-C_4H_9CHO	75	5/95	97

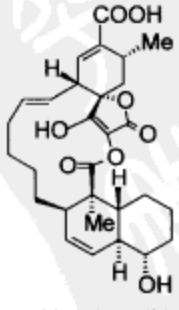
化合物 kijanolide(**127**)[92]、tetronolide(**130**)[92]和 chlorothricolide(**129**)[93]分别是结构新颖的抗肿瘤抗生素 kijimicin，tetrocaricin A 和 chlorothrimicin 的配基，是理想的全合成的目标分子。这三个结构都有相似的八氢萘片段 **131**，逆合成设计表明，它可通过 **130** 的环化而得到。化合物 **130**，即适当官能化的 2，8，10，12-十四碳四烯酸，可通过羟醛缩合反应来构建，Roush 反应则为形成这些不对称中心提供了有效的途径。



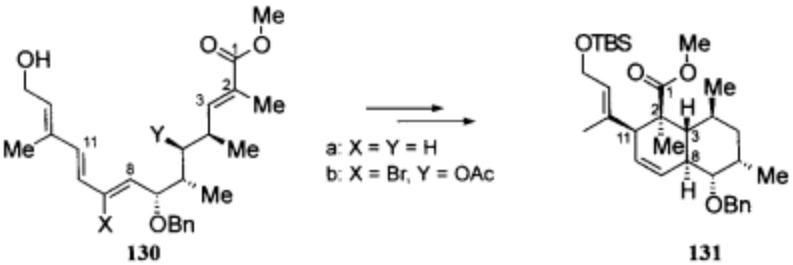
kijanolide **127**



tetronolide **128**

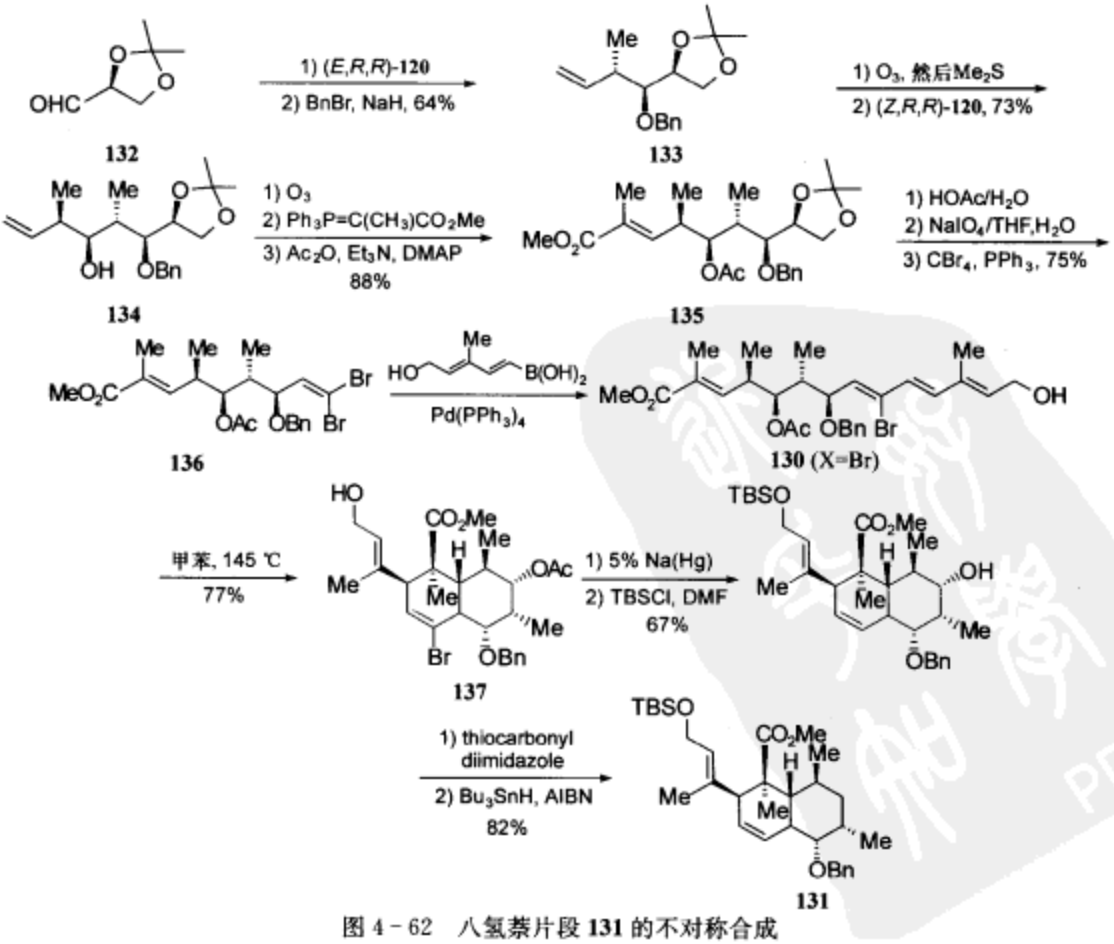


chlorothricolide **129**



130 **131**

用(*R*,*R*)-酒石酸酯巴豆基硼酸酯(*E*,*R*,*R*)-**120** 处理 **132** 给出与 **133** 相应的醇，反应的立体选择性为 96%。该醇经苄基化保护得到化合物 **133**，反应的总收率为 64%。化合物 **133** 经臭氧解反应得到的醛中间产物再用(*Z*,*R*,*R*)-**120** 处理(第二次使用 Roush 反应)，产生三个非对映异构体的混合物，其比例为 94∶5∶1，由此可以分离得到化合物 **134**，其产率为 73%。化合物 **134** 经臭氧化将烯烃转化为醛，再经 Wittig 类反应及羟基保护得到化合物 **135**。化合物 **135** 脱去缩酮保护基后用 $NaIO_4$ 氧化，在分子中引入醛基。所得到的醛在 CBr_4/PPh_3 作用下生成末端含有 CBr_2 的烯烃，后者发生 Suzuki 偶联反应得到化合物 **130**。将 **130** 的甲苯溶液在氩气氛中在封管中于 145℃加热 7h 生成环化产物 **137**。随后经脱溴、脱酰和 Barton 脱氧法去除羟基完成了八氢萘片段 **131** 的立体选择性合成(图 4-62)。



132 **133** **134** **135** **136** **130** (X=Br) **137** **131**

图 4-62　八氢萘片段 **131** 的不对称合成

通过酒石酸酯修饰的巴豆基硼酸酯与手性 2-甲基醛反应，还可以制备利福霉素的 C-19至 C-29 片段[92]。

Roush 还报道了另一个酒石酸酯硼酸酯即 *E*-γ-[(薄荷呋喃基)-二甲基甲硅烷基]-烯丙基硼酸酯 **138**，用于醛的 *anti*-α-羟基烯丙基化反应。该烯丙基化试剂从商品原料薄荷呋喃制备，其优点是生成的 2-呋喃基二甲基甲硅烷易于质子化然后脱去硅基。醛与 **138** 作用后，发生烯丙基转移，完成烯丙基加成产物 **139** 的合成；后者的硅烷基可用 Fleming 氧化法脱除，得到相应的醇 **140**(图 4-63)。这一反应为 *anti*-邻二醇的合成提供了一个可供选择的方法。例如，它可用于(−)-swainsonine(**141**)的合成(图 4-64)[94]。

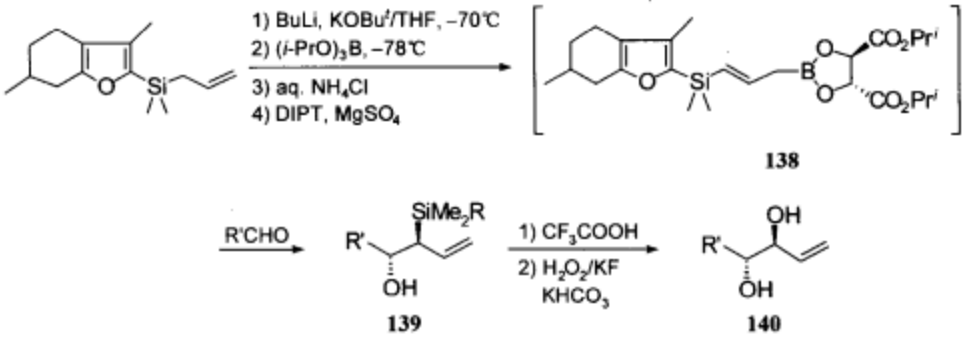


图 4-63

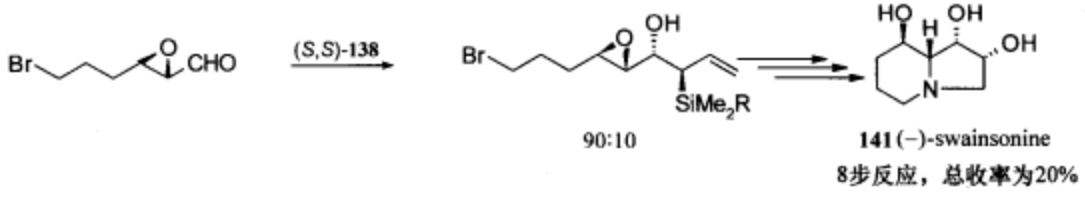


图 4-64　硼酸酯 **138** 的应用

从氯取代的烯丙基双(2,4-二甲基-3-戊基)-L-酒石酸酯硼酸(**142**)出发，可以高对映选择性地合成 α,β-二取代四氢呋喃(**143**，$n=1$)或四氢吡喃(**143**，$n=2$)(图 4-65)[95]。

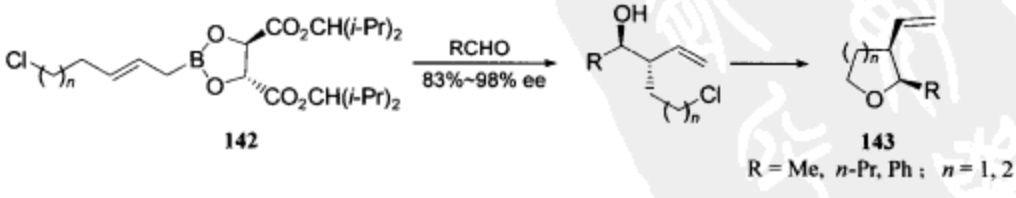


图 4-65　α,β-二取代四氢呋喃和四氢吡喃的合成

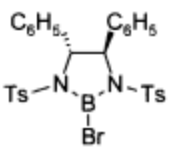
4.6.2　Corey 试剂用于不对称烯丙基加成反应

如 4.3.2 节所述，Corey 从 1,2-二苯基-1,2-二氨基乙烷 **50** 得到的化合物 **51**，将 **51** 用作为手性辅剂在不对称羟醛缩合反应中取得了较高的立体选择性。同样，化合物 **51a** 的 (*R*,*R*)-和(*S*,*S*)-对映体可用于醛的烯丙基化反应。该化合物用烯丙基三丁基锡在无水 CH_2Cl_2 中，先于 0℃然后于 23℃处理 2h 得手性烯丙基硼烷 **144**。根据所使用的手性二胺的构型不同，化合物 **144** 可以有(*R*,*R*)-和(*S*,*S*)-两种形式，它们均可用于各种醛的不

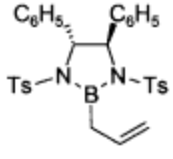
对称烯丙基化反应(表 4-12)。例如,用(*R*,*R*)**144** 在甲苯或在 CH_2Cl_2 中于−78℃处理各种醛,所生成的高烯丙醇 **145** 具有很高的光学纯度。从推测的反应过渡态来看,烯丙基、硼以及底物醛之间形成椅式过渡态,并与五元环上的各取代基间具有最佳空间电子的和立体的相互作用,因此根据这一过渡态可以推断产物 **145** 的绝对构型(图 4-66)。

表 4-12　手性烯丙基硼试剂 144 用于醛的烯丙基化加成反应

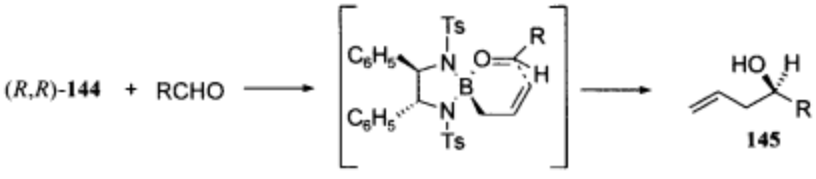
RCHO 中的 R	溶　剂	**145** 的 ee/%	绝对构型
Ph	甲苯	95	*R*
E-PhCH═CH—	CH_2Cl_2	98	*R*
c-C_6H_{11}	甲苯	97	*R*
n-C_5H_{11}	甲苯	95	*S*



51a



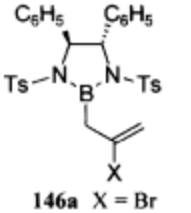
144



145

图 4-66　醛与手性烯丙基硼烷 **144** 的反应

相应地,用 2-卤代烯丙基正丁基锡处理(*S*,*S*)-**51a** 得到 2-卤烯丙基试剂 **146**;该烯丙基试剂与醛反应生成相应的加成产物 **147**。反应表现出较高的立体选择性。同样,根据反应的过渡态可以预见产物的立体化学(图 4-67)。



146a　X = Br
146b　X = Cl



147a　X = Br
147b　X = Cl

RCHO 中的 R	烯丙基试剂	产率/%	**147** 的 ee/%	产物的绝对构型
Ph	**146a**	73	79	*S*
Ph	**146b**	79	84	*S*
E-PhCH═CH—	**146a**	79	87	*S*
E-PhCH═CH—	**146b**	84	92	*S*
c-C_6H_{11}	**146a**	75	94	*S*
c-C_6H_{11}	**146b**	81	99	*S*
n-C_5H_{11}	**146a**	71	94	*R*
n-C_5H_{11}	**146b**	77	99	*R*

图 4-67　烯丙基试剂 **146** 与不同醛的反应

所得到的烯丙基化产物 2-卤烯丙基甲醇 **147** 在有机合成中具有广泛的应用，它可通过官能团转化生成各种不同结构的产物(图 4－68)[44]。

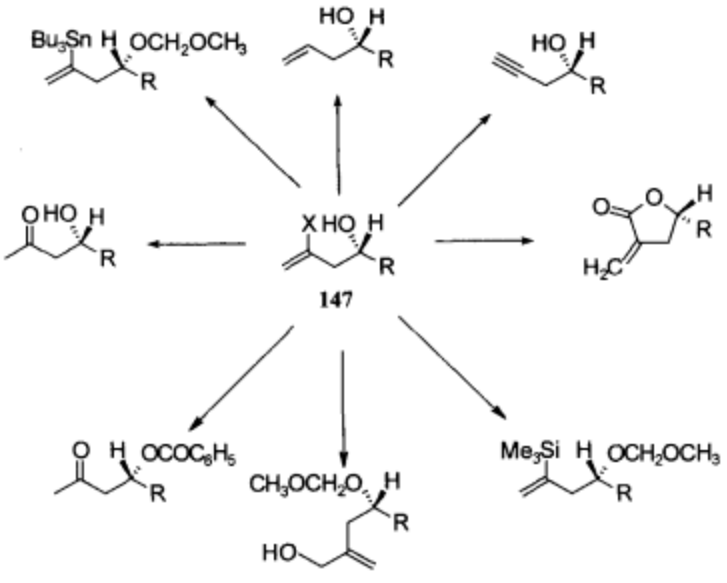


图 4－68　化合物 **147** 在有机合成中的应用

4.6.3　催化的不对称烯丙基化反应

实现不对称烯丙基化的最常用的方法之一是使用手性修饰剂配位的有机金属试剂进行的。一般情况下，含烯丙基基团的硼[96]和钛[97]化合物可获得优异的反应结果；但在相似的反应条件下，硅[98]和锡[99]化合物进行此类反应则较难得到满意的结果。

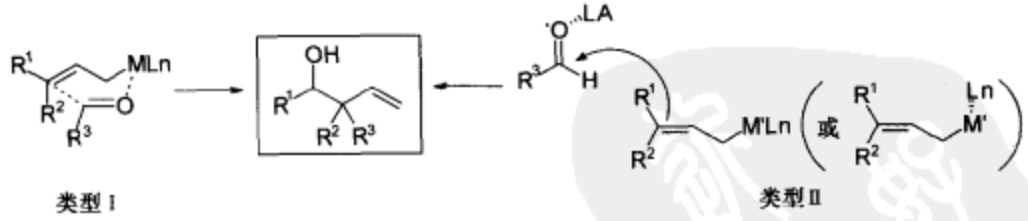
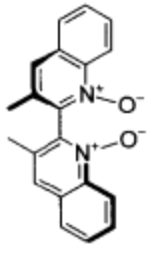


图 4－69　烯丙基化试剂与反应的两种类型

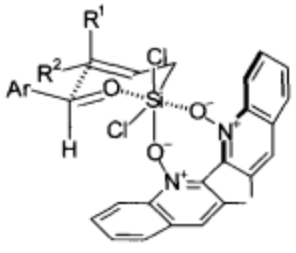
造成这种结果的主要原因是所经过的反应机理不同[100]：如图 4－69 类型Ⅰ所示，烯丙基硼或烯丙基钛试剂参与的反应经缔合的环状过渡态结构进行。例如用烯丙基硼酸酯[图中 MLn＝B(OR)$_2$]时，则经过椅式过渡态，醛被硼原子所活化[101]；而类型Ⅱ以烯丙基锡烷或烯丙基硅烷(M′Ln＝SnR$_3$ 或 SiR$_3$)的反应为代表，其反应经过刚性较小的开链过渡态结构进行。但在 Lewis 碱或酸存在的情况下，被活化烯丙基锡烷或硅烷也可对醛发生加成反应，生成相应的加成产物。这一反应称为 Sakurai 反应[102]，已广泛应用于高丙烯醇的合成中。目前手性有机分子催化的烯丙基化反应已达到相当高的水平。

近年来，人们对 Lewis 酸(碱)存在下，烯丙基硅烷和烯丙基锡烷对羰基化合物的不对称加成反应，进行了深入研究并取得了很好的结果。尤其是烯丙基硅烷由于其低毒性而受到人们的青睐。但随之而来的困难就是烯丙基化反应的活性不够，因此有人想到了对

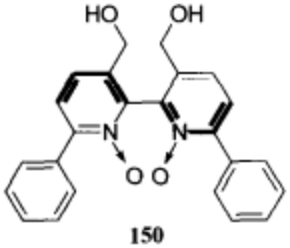
硅有强亲核性的 N-氧化物。继而又有扩展，通过 Lewis（或 Bronsted）碱，或者通过 $R_2NC{=}O$、$P{=}O$、$N^+\text{-}O^-$ 和 $S{=}O$ 官能团可以活化烯丙基三氯硅烷。例如，Nakajima 发展了一种全新的 Lewis 碱催化剂——2,2-双(3-甲基喹啉)-*N*,*N*-双氧化物(**148**)，用于各种与烯丙基三氯硅烷的加成反应，所得到的高丙烯醇产率最高达到 91%，ee 值达到 92%[103a]。在反应过程中，化合物 **148** 通过氧与硅的作用对烯丙基硅基进行活化，使反应遵循三角双锥体(trigonal bipyramidal)过渡态 **149** 进行，反应有高的活性和立体选择性。



148



149

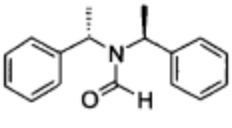


150

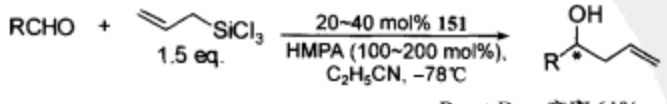
Hayashi 报道了类似的手性配体 **150** 进行三氯烯丙基硅烷对芳香醛的立体选择性加成反应[103b]。手性配体 **150** 具有很高的催化活性，极少量(0.01～0.1mol%)的手性配体即可促进反应的进行。在(*R*)-**150** 存在下，烯丙基优先进攻芳香醛的 *Si*-面，产物 ee 值最高达到 98%。

Kobayashi 发现，使用 DMF 作溶剂时，醛与烯丙基三氯甲硅烷和巴豆基三氯甲硅烷的加成反应可以获得较好的产率(>85%)和非对映选择性(对于 *E*-巴豆基，*anti*/*syn* > 93∶7；对于 *Z*-巴豆基，*syn*/*anti* > 96∶4)[104]。但使用 1eq. DMF 在其他溶剂体系中进行反应时，反应进行得极慢，需要相当长的反应时间才能达到合理的转化率(如 70h 达到 80%转化)。他又发现使用 HMPA 作为反应的促进剂，反应可在较短的时间内完成(反应的半完成时间 $t_{1/2}$ = 18min)。因此可推断，将 DMF 或HMPA换成手性的 Lewis 碱即磷酰胺，可得到较好的结果。

另外，将手性 Lewis 碱用于催化的烯丙基化反应也得到了较好的结果。化合物 **151** 是由 Iseki[105]报道并首次用于不对称烯丙基化反应的手性 Lewis 碱，它与 HMPA 合用能有效地促进醛的不对称烯丙基化反应。在 **151** 存在下用烯丙基三氯甲硅烷或巴豆基三氯甲硅烷对脂肪醛进行烯丙基化反应，产物的 ee 值高达 98%(图 4-70)。而用苯甲醛作底物产物的 ee 值仅为 8%，说明催化剂 **151** 适用于脂肪醛，但不适用于芳香醛。



151



R = *t*-Bu，产率 61%，ee 98%
R = $PhCH_2CH_2$，产率 84%，ee 95%

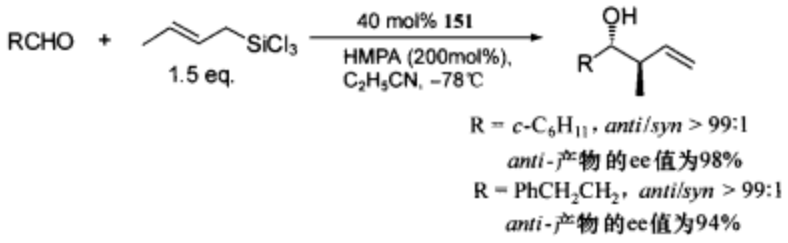


图 4-70

当烯丙基给体改为 *E*-巴豆基三氯硅烷时，得到很好的结果。dr(反/顺比)和对映选择性分别为 90∶1 和 98%，产率有 97%。但反应时间须三个星期。而且，其 *Z*-式体底物的反应效果不好[106](图 4-71)。

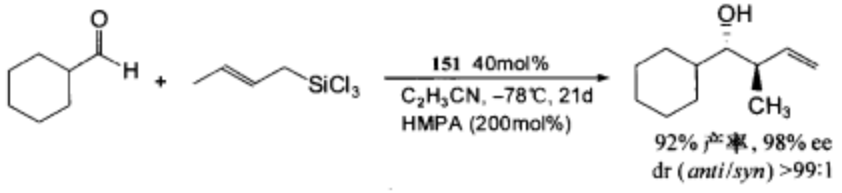


图 4-71

1999 年，Denmark 首次报道了膦酰胺 **152** 作为 Lewis 碱催化的烯丙基化反应[107](图 4-72)，产物的产率最高可达 81%，ee 值为 65%。该反应之初是在化学计量的催化剂下进行，但也可在催化量的条件下进行。

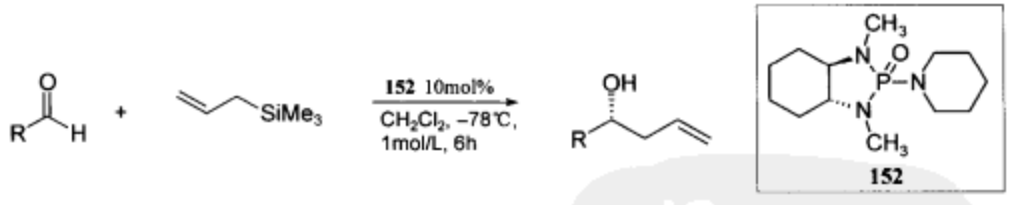
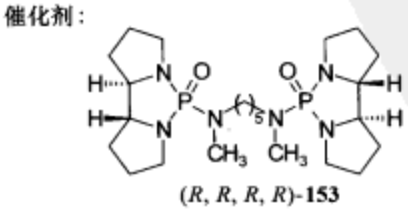
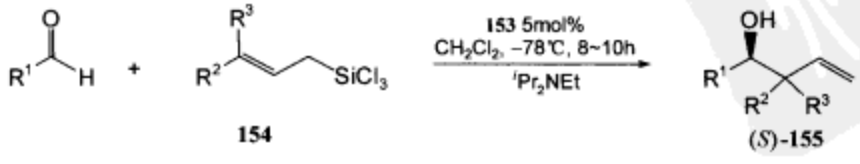


图 4-72

一个满意的结果是用双磷酰胺配体 **153** 来实现的一些底物的产率和 ee 值[108]见图 4-73。该反应适用的醛的范围较宽。分别用 *E* 式或 *Z* 式取代的三氯硅烷，可得到反式和顺式的产物 **155**，该反应也提供了构建季碳手性中心的方法(见图 4-73)。



(*R*, *R*, *R*, *R*)-**153**



154　　(*S*)-**155**

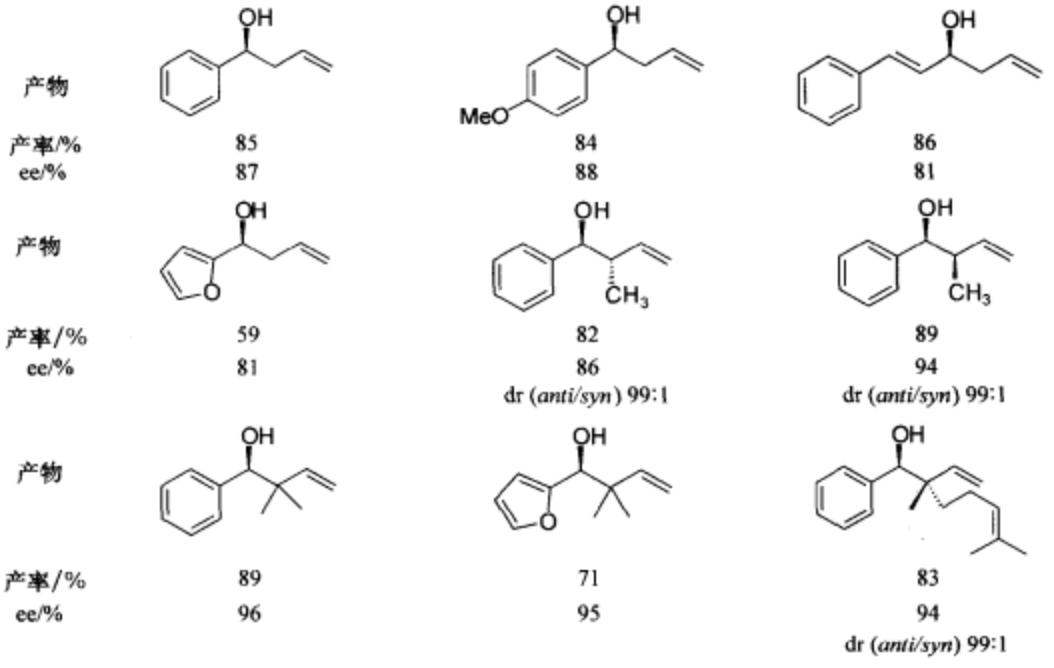


图 4-73　**153** 催化的醛与三氯硅烯丙烷的反应

双磷酰胺催化的烯丙基化反应机理如图 4-74。对映选择性来自于分子内连接，导致仲胺的浓度增加。较容易生成磷酰胺催化剂 **153** 的聚集体 **156** 有两个通过桥连接的磷

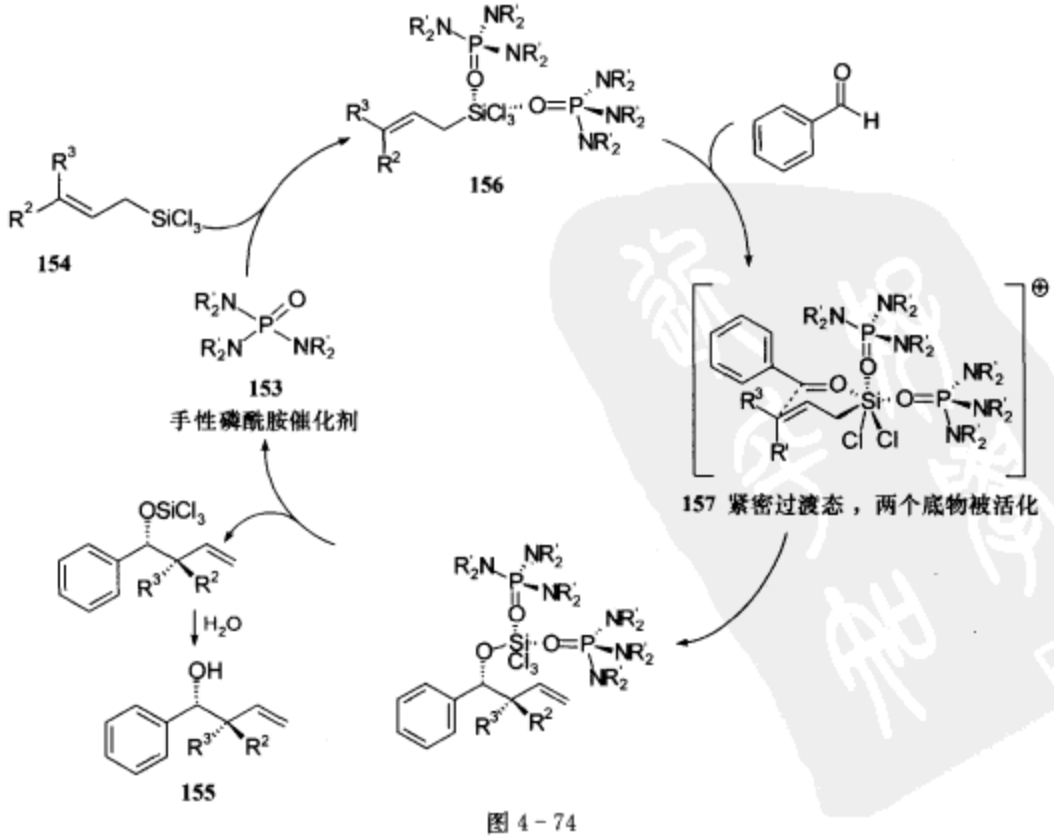


图 4-74

酰胺基团。在这个坚密过渡态中，两个反应的试剂与底物均被活化。这可能比单磷酰胺的聚集体优越，因此产物 **155** 的立体选择性高。

如前所述，在手性酰氧基硼烷催化下，烯丙基三甲基硅烷对芳香醛进行烯丙基化能得到很好的结果。相比之下，脂肪醛进行类似的反应结果通常很差[109]。为解决这一问题，Costa 等人设计了另一个催化体系来进行醛的对映选择性烯丙基化反应。在下面的实例中，他们使用烯丙基三丁基锡为烯丙基给体进行辛醛的烯丙基化反应。反应在 4Å 分子筛存在下进行。使用 20 mol%的手性 BINOL-$TiCl_2$ 配合物为催化剂，产物的 ee 值可超过 90%(图 4－75)[110]。

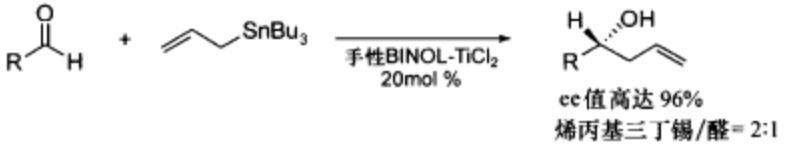


图 4－75

该催化剂可在温和条件下(无需搅拌、加热或冷却)制备。烯丙基加成可在 10 mol% 的 2∶1 BINOL/Ti 催化体系中进行[111]。催化剂由 BINOL 和 $TiCl_4$ 原位作用生成。

近年来，使用手性 Lewis 酸的不对称催化反应已为各种有机合成及有机转化提供了高对映选择性的方案。其中用于对映选择性 C-C 键形成反应是比较成功的例子之一。这类反应中较为成功的手性 Lewis 酸一般含有 B(Ⅲ)，Al(Ⅲ)，Ti(Ⅳ)，Sn(Ⅱ)及稀土金属离子。此外手性 Zr(Ⅳ)配合物也可用于这类反应中。

Ti-BINOL 促进的不对称有机反应已经给出很好的结果，使用 Zr 代替 Ti 进行类似的反应，在 4Å 分子筛存在下，配合物 **158** 也能催化烯丙基三丁基锡对醛的加成反应(醛/烯丙基三丁基锡/**149** ＝1∶2∶0.2，物质的量之比)，产物的 ee 值最高达到 92%(图 4－76)[112]。使用(*S*)-BINOL 作为手性配体，进攻发生在醛的 *Si*-面；当用(*R*)-BINOL 作手性配体时，则发生 *Re*-面进攻。对于 Zr 催化的反应，可观察到与钛催化剂相同的立体选择性，但其反应比 Ti 催化的反应要快得多。因此，这两种催化剂可以互相补充：Ti 催化剂适用于脂肪醛，而 Zr 催化剂可用于芳香醛的烯丙基化反应。

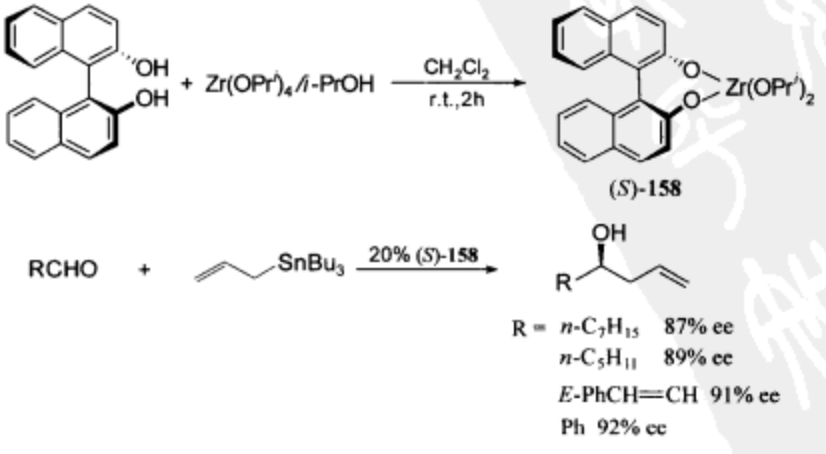
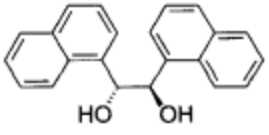


图 4－76　锆酸盐催化的不对称烯丙基化反应

Hall 最近报道[113]了一个在催化量手性二醇(**159**)-$SnCl_4$ 存在下的烯丙基(或巴豆基)硼对芳香醛(脂肪醛)的立体选择性加成反应(图 4-77)。与其他的催化烯丙基化反应正好相反,该反应中脂肪醛得到高的对映选择性而芳香醛的对映选择性为中等。反应的过渡态中与手性二醇络合的 Lewis 酸络合和活化了硼试剂及醛。



159

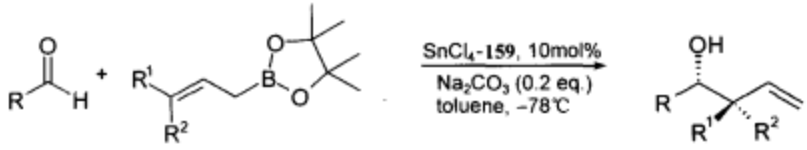
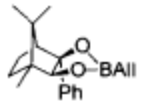
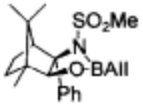
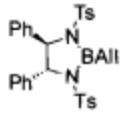
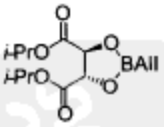
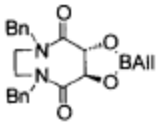
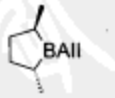
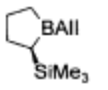
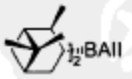
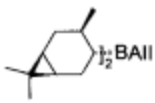
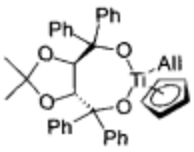


图 4-77

4.6.4 烯丙基化试剂选例

为便于查阅,表 4-13 列出了羰基化合物进行烯丙基化反应的部分试剂。

表 4-13 常用的烯丙基化试剂(All=烯丙基)

手性辅基	参考文献	手性辅基	参考文献
	[96a]		[114]
	[44]		[86a]
	[115]		[91]
	[116]		[117]
	[117]		[118]
	[97]		

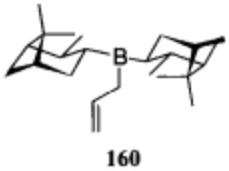
4.7 亚胺的不对称烯丙基化、烷基化反应及 Mannich 反应

近年来，手性试剂修饰的烯丙基金属化合物或有机催化的烯丙基试剂，对潜手性亚胺衍生物的对映选择性加成也受到关注。由于反应所生成的手性高烯丙基胺是许多生物活性天然产物及 α-内酰胺合成砌块的结构基元，这类反应的重要性不言而喻。

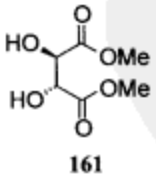
尽管金属参与的烯丙基化试剂对羰基化合物的加成反应已有很大的发展，但有机金属化合物对亚胺(C═N)的立体选择性加成尚未充分了解。其困难在于：亚胺的亲电性不如羰基化合物，对试剂的亲核进攻不很敏感；而且，在这种反应条件下亚胺化合物倾向于发生去质子化作用而不是发生加成反应。一般情况下，烯丙基化试剂对羰基化合物的加成都需要有 Lewis 酸的存在以促进对羰基化合物的亲核进攻。然而，在这样的条件下亚胺很容易发生 *E*/*Z* 异构化作用，使得反应的立体化学变得很复杂。另一方面，即使亲核试剂对亚胺的加成反应能够进行，由于反应所生成的胺具有很强的亲核性，会与反应所使用的催化剂 Lewis 酸结合，使催化剂失去活性。

为解决这些问题，人们采取了各种不同的策略：①通过 *N*-烷基化、*N*-氧化、*N*-酰化或 *N*-磺酰化等产生活化的亚铵盐、氧化胺盐、酰亚胺和磺酰亚胺以增加 C═N 底物碳原子的电正性。这个方法的问题在于反应后产物中活化剂的脱除。②涉及通过 Lewis 酸的配位或加入外部促进剂以活化 C═N 键。在这种情况下，活泼的烷基有机金属试剂可用于亚胺的加成反应。碱性较弱的试剂诸如烯丙基硼烷、烯丙基锡烷、烷基铜或烷基铜酸盐和有机铈试剂等都可用于此目的。

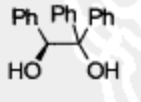
有机金属试剂对手性亚胺及其衍生物 C═N 键的非对映选择性加成，以及手性催化剂存在下对非手性亚胺的立体选择性加成都逐渐受到人们的重视[119]。常被挑选来研究的亚胺包括 *N*-保护的亚胺，如肟醚、烃硫基亚胺和 *N*-三甲基甲硅烷基亚胺(**169**～**172**)等。对各种手性修饰剂在亚胺的对映选择性烯丙基硼化反应进行考察后发现，手性二醇、手性羟基酸、*N*-磺酰基氨基酸、*N*-磺酰氨基醇等(**160**～**168**)一般都能用于此目的[84c]。



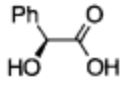
160



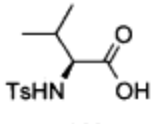
161



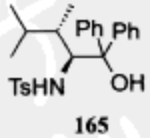
162



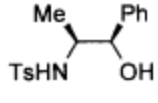
163



164



165



166

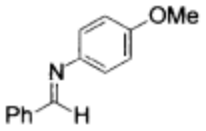


167

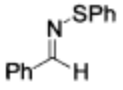


168

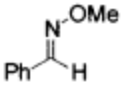
亚胺底物：



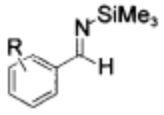
169



170

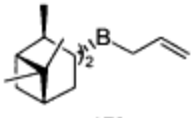


171



172a R = H
172b R = 2-Cl
172c R = 4-MeO

关于亚胺烯丙基化反应的报道最早见于 1995 年[120]。Watanabe 等人使用 2-烯丙基-1,3,2-二噁硼杂环戊烷-4,5-二羧酸二烷酯 **119** 或 *B*-烯丙基异松茨烷基硼烷 **173** 对亚胺底物进行加成反应。所得到的产物水解后给出相应的高烯丙基伯胺，产率为 54%～90%，产物的 ee 值最高达到 73%(图 4-78)。在反应体系中存在少量水分可使产物的 ee 值有显著的增加[121]。



173

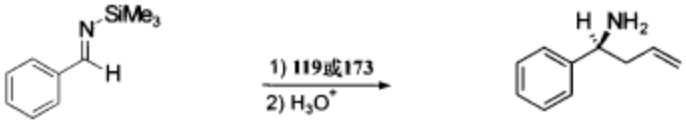
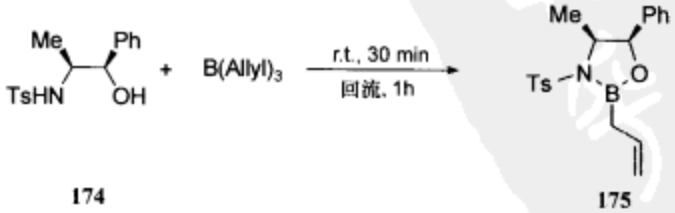


图 4-78

Itsuno 的研究表明，在亚胺底物 **169**～**172** 中，*N*-三甲基硅烷基亚胺衍生物 **172a** 具有较高的反应活性[84c]。当用 β-烯丙基硼杂噁唑烷 **175**[该化合物从(－)-降麻黄碱化合物 **174** 制备]处理底物 **172a** 时，产物的收率为 89%，ee 值高达 92%。这一结果可通过反应的过渡态加以解释。烯丙基试剂 **175** 与底物作用，形成椅式过渡态，该过渡态具有最佳的立体电子效应和最小的空间排斥，使得体积硕大的三甲基硅烷基和对甲苯磺酰基之间的空间排斥得以避免(图 4-79)。这一过渡态使得反应具有较高的立体选择性。采用这类试剂的烯丙基化反应目前已成为合成开链和环状胺衍生物的重要方法之一。



174　　175

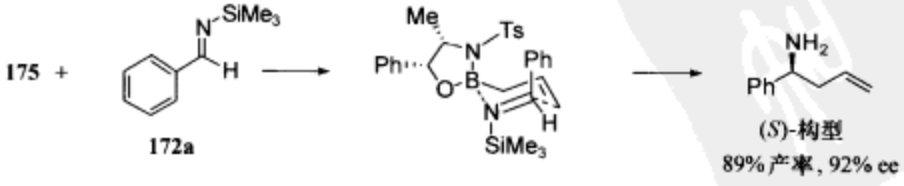
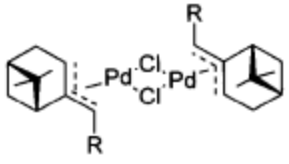


图 4-79

Yamamoto 等人发现在手性钯催化剂存在下，亚胺也可发生烯丙基加成反应，得到相应的高烯丙基胺类化合物[122]。例如，在钯配合物 **176** 存在下，采用烯丙基三丁基锡进行烯丙基加成反应，产物的 ee 值最高达到 82%(图 4－80)[123]。



176

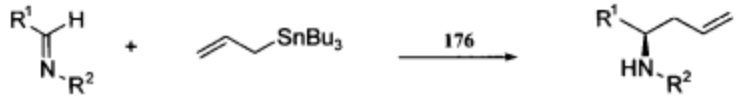
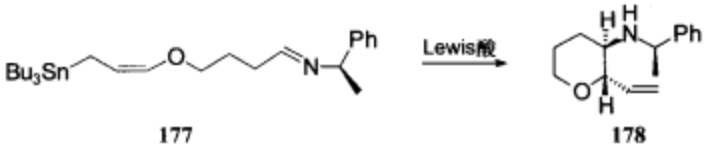


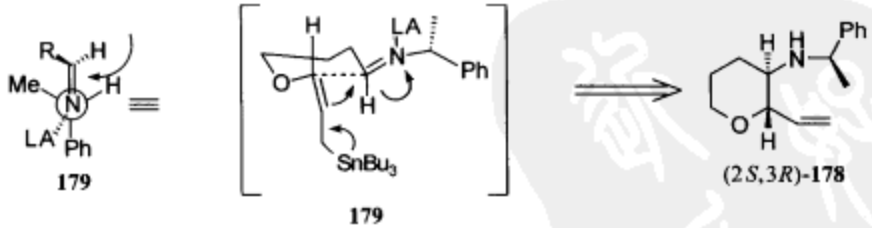
图 4－80

Yamamoto[124]还报道了一种基于底物控制方式的分子内不对称烯丙基化反应。所使用的催化剂可以是锆、锌或铝等的氯化物，亚胺的烯丙基加成反应受到手性底物的诱导而具有立体选择性。如图 4－81 所示，在 $ZrCl_4$ 或 HCl 存在下，带有(*R*)-(+)-1-苯基乙胺作为手性辅基的 γ-烷氧基烯丙基锡 **177** 发生环化，以高 de 值(91%)产生反-β-氨基环醚 **178**。



177　　**178**

Lewis 酸 = $ZrCl_4$, $ZnCl_2$ + HCl,
$AlCl_3$, $EtAlCl_2$, Et_2AlCl

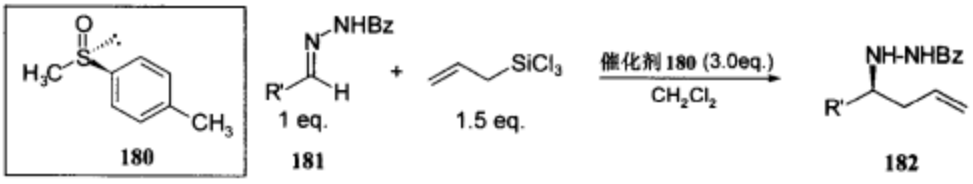


179　　**179**　　**(2*S*,3*R*)-178**

图 4－81

烯丙基对亚胺中碳的加成反应的立体选择性可通过 Cram 模型 **179** 来说明。烯丙基的 γ-碳从与 Lewis 酸配位位点相反的方向对亚胺碳进攻，在 **178** 的 C-3 产生手性(图 4－81)。

最近，Kobayashi 首次报道了用中性手性亚砜 **180** 作为非金属催化剂，催化以腙形式活化的亚胺 **181** 和三氯烯丙基硅烷的不对称烯丙基反应。不足之处是要用 3eq. 的手性亚砜。该反应也适用于高选择性的 *Z* 或 *E*-2-丁烯基三氯硅烷的反应[125](图 4－82)。



R	反应时间/h	ee/%	产物 **182** 的绝对构型
CH_3	17	90	*R*
n-C_7H_5	1	88	*R*
i-Pr	1	98	*R*
c-Hex	1	91	*R*
p-$MeOC_6H_4$	18	81	*S*
p-Cl-C_6H_4	5	89	*S*
PhC≡C	8	70	*S*

图 4-82

用腙修饰亚胺能增加反应活性，用在 In(Ⅲ)，Zn(Ⅱ)或其他金属存在下的烯丙基化反应中。Cook 应用铟参与的烯丙基碘对手性腙的反应[126]，对于芳香醛、脂肪醛均得到高的非对映选择性与产率。产物经 *n*BuLi 与苯甲酸酐，然后 SmI_2 处理即可除去辅剂(图 4-83)。最近报道，用手性 BINOL 或脲的衍生物，进行有机催化烯丙基铟对腙修饰的亚胺的反应[127]。用到手性 *N*-亚砜修饰的脲时，得到了高的产率和对映选择性[128]。

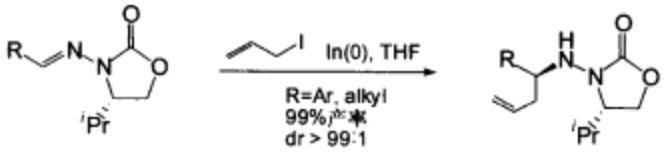
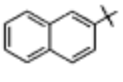
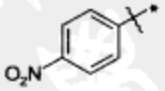
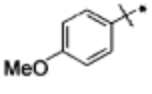
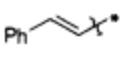


图 4-83

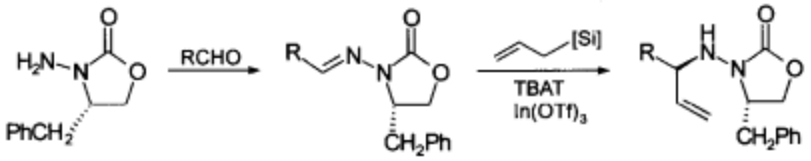
手性辅剂的诱导及反应的速率依赖于铟的用量，说明来自于溶液中 In(Ⅲ)作为 Lewis 酸对底物的配位，因此增加了亲核试剂烯丙基铟进攻的面选择性。反应结果如图 4-83和表 4-14。

表 4-14

R	Ph					
产率/%	99	99	95	97	95	95
dr/%	>99∶1	92∶8	>99∶1	97∶3	92∶8	>99∶1
						
产率/%	95	90	92	90	90	
dr/%	>99∶1	97∶3	95∶5	95∶5	>95∶5	

* 加入 1.3eq. $In(OTf)_3$ 后，dr 或产率有了很显著的改进。

Friestad 发现[129]在 Lewis 酸 $In(OTf)_3$ 存在下，用一种氟化试剂——四丁基三苯基二氟硅铵盐(TBAT)作为稳定的疏水氟源，可以活化四烯丙基硅，对由醛制备的手性腙进行烯丙基化反应，而不必用烯丙基溴或烯丙基碘。腙也是活化亚胺的一种形式。



183 **184a~g** **185a~g**

185	a	b	c	d	e	f	g
产率%	78	94	71	82	58	60	51
dr	99∶1	98∶2	>99∶1	98∶2	96∶4	95∶5	82∶18

注：**a** R = Ph；**b** R = *p*-tolyl；**c** R = *m*-NO_2phenyl；**d** R = 2-naphthyl；**e** R = 2-furyl；**f** R = CH = CHPh；**g** R = $-CH_2CH_3$。

在一定条件下，其他亲核试剂如锂试剂、有机锌试剂等也可对亲胺进行加成反应。如图 4-84 所示，在手性配体 **186** 或 **187** 诱导下，锂试剂对亲胺发生加成反应，得到的产物具有较好的产率和 ee 值。例如，当 **186**(R^1 = Et，R^2 = *t*-Bu)参与反应时，RLi(R = Me，*n*-Bu，乙烯基)对亲胺 **188** 的亲核进攻，产物 **189** 的产率为 81%～92%，产物的 ee 值为 51%～82%；而由 **187** 诱导的反应(RLi，R = Me，*n*-Bu，Ph)产物的产率为 71%～91%，产物 **189** 的 ee 值高达 91%～92% ee。在催化量 **186** 或 **187** 存在下，由芳基族或脂肪族醛衍生的各种亲胺底物都能与有机锂发生亲核反应[130]。

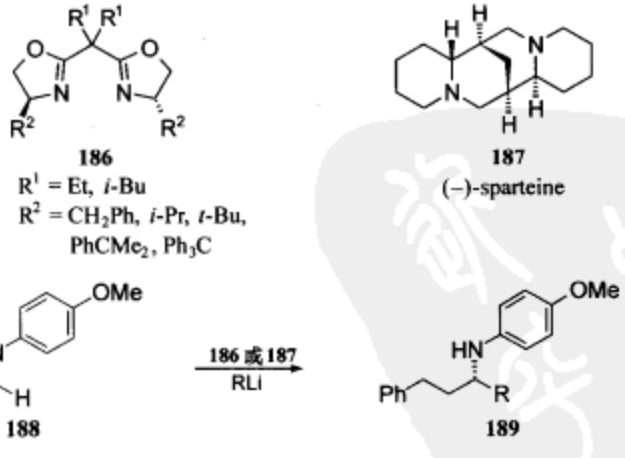


图 4-84

在化学计量或催化量手性配体 **190**、**191** 或 **192** 存在下，二烷基锌可以作为亲核试剂对 *N*-二苯基膦酰基亲胺发生立体选择性加成反应，去除二苯基膦酰基的产物 **193** 的 ee 值最高达到 95%(图 4-85)[131]。

亲胺的芳基化加成反应是近期发展起来的课题，二芳基甲基胺是重要的生理活性化合物的组成部分，因此最被关注的是亲胺的不对称催化芳基化反应[132]。其中，铑催化的亲胺的芳基化反应是常见的方法，用的金属芳基化试剂的金属有锡[133]、钛[134]以及硼[135]。用到

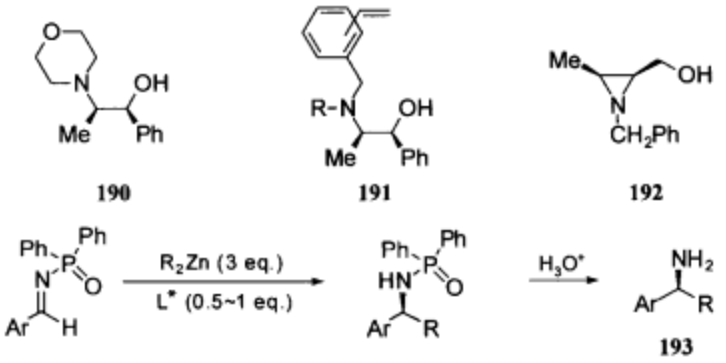
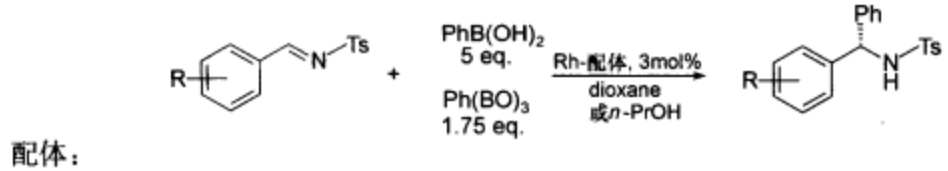


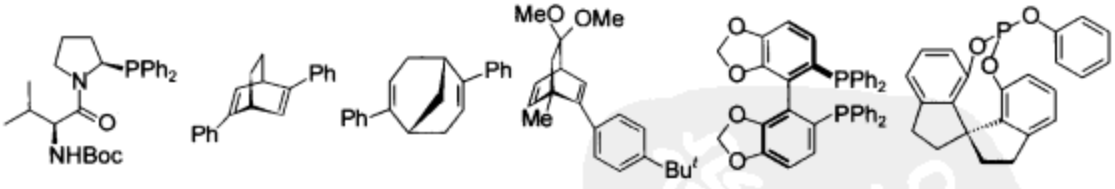
图 4-85

芳基硼酸试剂的好处在于试剂稳定，可包容众多的官能团，以及无毒性的副产物。

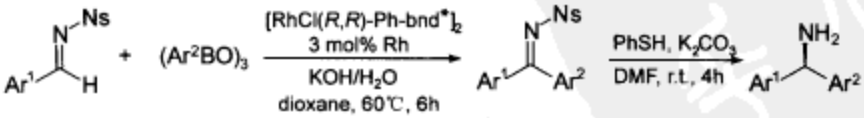
通常，在以下反应式中要用到 2～5eq. 的芳基硼酸试剂，这是由于少量硼酸试剂的水解之故，因此要求过量。但如改为活性更高的芳基硼酸酯，则用量可减少至 1.2～1.7eq.。配体有如下几种：酰氨基膦烷 **194**，C_2 对称手性双烯 **195**，**196** 及另一种双烯 **197**，deguphos **198** 以及螺环亚磷酸酯 **199** 等。亚胺上的保护基用 Ts 时，在反应产物除去 Ts 保护基会很不方便，要用到 Li/NH_3 或 SmI_2/HMPA。因此，在用二烯配体时，Hayashi 改用对硝基苯磺基(Ns)保护的亚胺[136b]。产物在苯硫醇，K_2CO_3\DMF 室温下搅拌 4h，即可除去该保护基(图 4-86)。



配体：

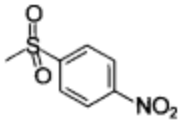


194 Amidophosphane[137]　**195**　**196** diene-type[136a,b][139]　**197**[138]　**198** deguphose[140]　**199** 亚螺环磷酸酯[141] (Ship)

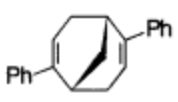


产率 > 94%, 95%~99%ee　产率 94%

Ns =



Ar^1, Ar^2 = Ph, 4-Cl-C_6H_4, 4-Br-C_6H_4, 4-$MeOC_6H_4$, 4-$MeOCOC_6H_4$, 2-MeC_6H_4, 3-MeC_6H_4, 1-nathyl, 2-thienyl

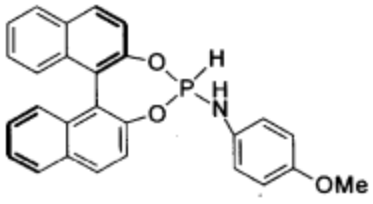


196 (*R*,*R*)-Ph-bnd*

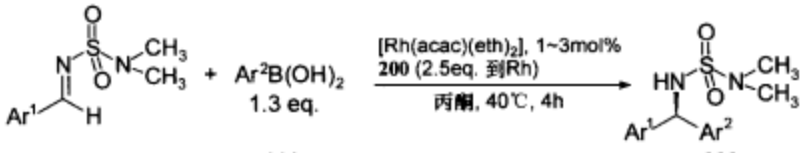
图 4-86

除了用 **194** 为配体、产物的 ee 值为 90%，配体 **199** 的 ee 值在 85%～96%外，用其余的配体得到产物的对映选择性均相当高，ee 值在 95%～99%。

Hayashi 报道[136a,b]，在筛选了一些对缺电子烯烃 1，4-共轭加成反应有效的铑催化剂配体，如手性 BINAP，segphos，*p*-phos 等双膦配体之后发现，反应的催化剂活性及对映选择性均很低，但选用双烯配体后，(*R*, *R*)/(*S*, *S*)-**196** 的催化活性及立体选择性最好。例如，当 Ar^2 为 3-$OMeC_6H_4$ 或 2-MeC_6H_4 时，ee 值达 99%，产率也有98%～99%。**195**～**197** 手性双烯配体以前在不对称反应中用得很少，主要是由于这些烯烃配体生成金属络合物后易与金属解离，但是在特定的几何构型情况下，通过配位是可以稳定的。早期的这方面工作见 Carreira[138] 和 Hayashi[139] 的报道。



200



201 **202** **203**

Ar^1 Ar^2

201a *p*-Cl-C_6H_4
201b *p*-F-C_6H_4
201c *p*-CF_3-C_6H_4
201d *p*-OMe-C_6H_4
201e *p*-Me-C_6H_4
201f *o*-Me-C_6H_4
201g *m*-F-C_6H_4
201h
201i Ph

202n Ph
202o *p*-OMe-C_6H_4
201p *p*-Me-C_6H_4

最近 Vries 和 Feringa[142] 报道了单磷配体 **200**，以及更易除去保护基的亚胺，可得到很好的结果。硼酸的用量减少到 1.7eq.。产物中的保护基可用胺交换的办法脱除，在微波加热情况下脱除时间缩短到 2h。在列举的芳基亚胺和芳基硼酸反应中，产率在 72%～98%，而对映选择性 ee 值在 90%～94%(图 4-87)。

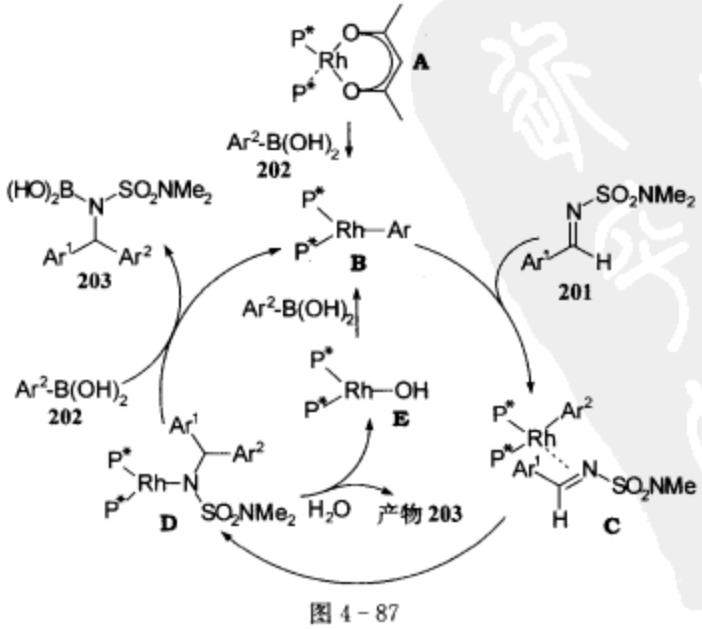


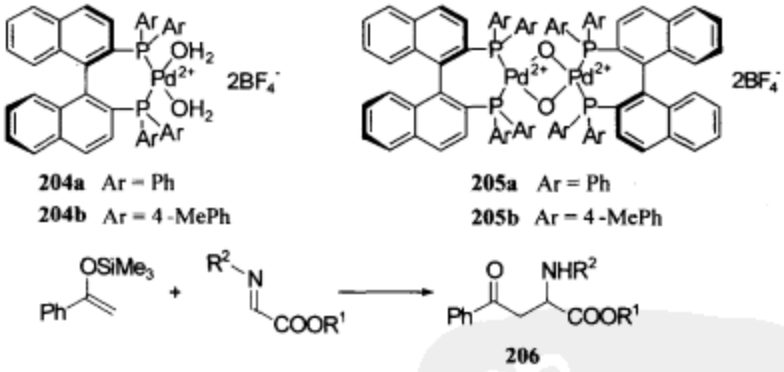
图 4-87

可能的反应机理如图 4－87 所示，在反应中不一定需要有少量的水或带质子醇的存在，这一点与一般 α，β-不饱和羰基的 1，4-加成反应是不同的。在 1，4-加成需要对氧-π-烯醛中间体进行质子化，保持反应循环下去。但在该反应中，生成的中间体 D 可以不通过质子化过程，而是经过芳基硼酸 **202** 与铑中心的金属交换的历程进行。当然，由芳基硼酸中的少量水引起的水解所提供产物的可能性仍是存在的。由于通过中间体 B 的质子化的副反应过程被抑制了，因此芳基硼酸的用量可大大地减少。

亚胺的 H^- 亲核加成即亚胺的对映选择性还原反应见第 7 章。

除上面的反应外，亚胺类化合物还可以像羰基化合物一样与烯醇硅醚发生加成反应，生成类似于羟醛缩合反应的产物。这一过程即通过共振结构稳定的亲核试剂如烯醇或烯醇盐对亚胺或亚铵的盐进行的加成反应，称为 Mannich 反应。这类反应也是一类非常重要的构成 β-氨基羰基化合物有机合成反应[143]。

Sodeoka 等认为使用钯配合物进行反应，钯可以与烯醇化合物作用生成钯的烯醇化合物。基于这一概念，他们进行了手性钯配合物催化的烯醇硅醚对亚胺的立体选择性加成反应[144]。他们发现，使用单金属催化剂 **204** 进行反应时反应的对映选择性较低。但使用双金属催化剂 **205** 进行反应时，反应表现出很高的立体选择性，Mannich 反应产物 **206** 的收率最高达到 95%，产物的 ee 值最高达到 90%（图 4－88，$R^1 = i$-Pr，R^2 = 4-MeOPh）。



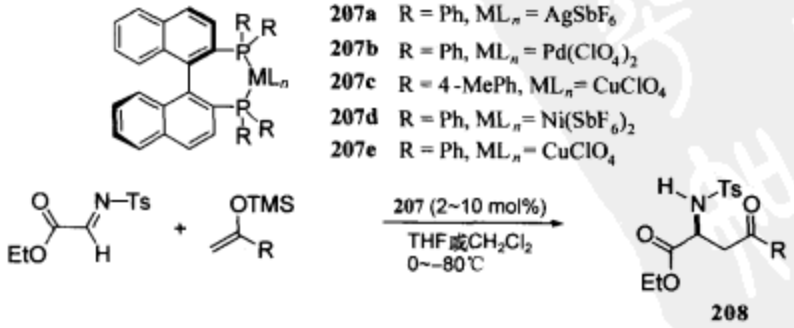
204a Ar = Ph
204b Ar = 4-MePh

205a Ar = Ph
205b Ar = 4-MePh

206

图 4－88

Lectka 等人从 BINAP 类手性膦配体出发制备了一系列后过渡金属的手性配合物 **207**，并将其应用于不对称 Mannich 类反应[145]。如图 4－89 所示，在 2～10 mol%催化剂



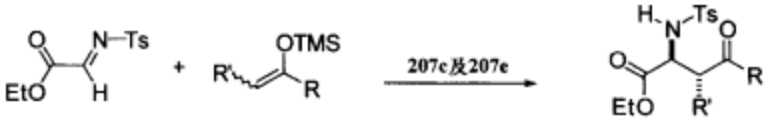
207a R = Ph, $ML_n = AgSbF_6$
207b R = Ph, $ML_n = Pd(ClO_4)_2$
207c R = 4-MePh, $ML_n = CuClO_4$
207d R = Ph, $ML_n = Ni(SbF_6)_2$
207e R = Ph, $ML_n = CuClO_4$

208

图 4－89

存在下，烯醇硅醚对含有 α-酯基的亚胺在－80℃进行加成反应得到 Mannich 加成类产物 **208** 。尽管反应的收率不是很高，但产物具有极高的 ee 值(高达 99%)。

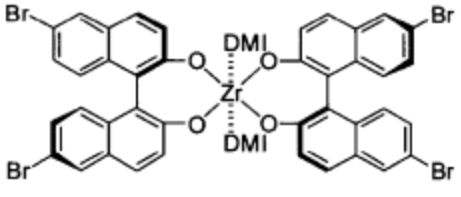
Lectka 等人还研究了铜配合物 **207c** 及 **207e** 催化下 α-酯基亚胺的非对映选择性烷基化反应[146]。如图 4－90 所示，加成产物 **209** 具有很高的立体选择性。



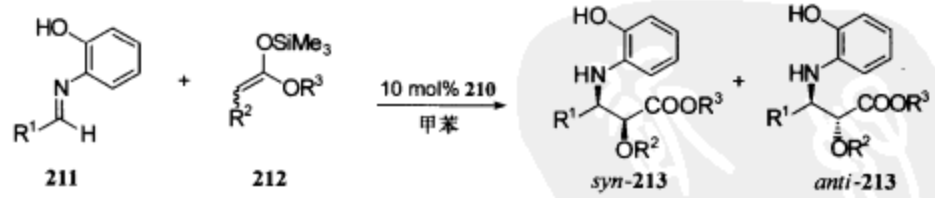
209

图 4－90

不对称 Mannich 反应还可用来制备 β-氨基醇类化合物。这类化合物是很多具有生物活性有机化合物如 α/β-肾上腺素能药物或拮抗剂[147]，HIV 蛋白酶抑制剂[148]，抗真菌及抗菌肽类化合物的重要组成部分[149]。由于这些原因，很多研究小组都致力于 β-氨基醇类化合物的立体选择性合成[150a]。Kobayashi 等用手性锆化合物 **210** 为催化剂，通过 α-烷氧基烯醇化合物 **211** 与醛亚胺 **212** 的不对称 Mannich 反应，制备了一系列 *syn*-及 *anti*-β-氨基醇化合物[150a]。反应表现出较高的活性及立体选择性。最好的情况下，反应可在－78℃下定量完成，产物 **213** 中 *syn*/*anti* 高达 96∶4，主要产物的 ee 值达到 95%(图 4－91，表 4－15)。



210 DMI = dimethylimidazole



211 **212** *syn*-**213** *anti*-**213**

图 4－91

表 4－15

R^1	R^2	R^3	反应温度/℃	产率/%	*syn*/*anti*	ee/%
Ph	(*E*)-TBSO	*i*-Pr	－78	定量	96∶4	95
1-萘基	(*E*)-TBSO	*i*-Pr	－78	65	>99∶1	91
2-呋喃基	(*E*)-TBSO	*i*-Pr	－45	68	82∶18	92
4-ClPh	(*E*)-TBSO	*i*-Pr	－78	73	92∶8	98
Ph	(*Z*)-BnO	*i*-Pr	－45	定量	32∶68	95
Ph	(*Z*)-BnO	PMP	－45	91	6∶94	80
1-萘基	(*Z*)-BnO	*c*-C_6H_{11}	－45	80	8∶92	96
2-呋喃基	(*Z*)-BnO	PMP	－45	68	13∶87	80
4-ClPh	(*Z*)-BnO	*i*-Pr	－45	定量	43∶57	91
4-ClPh	(*Z*)-BnO	PMP	－45	72	8∶92	76
c-C_6H_{11}	(*Z*)-BnO	*c*-C_6H_{11}	－45	41	18∶82	92

由于酮亚胺的异构化及反应活性低等原因，酮亚胺的 Mannich 类反应一直是个难点。最近，Shibasaki 首次报道了用手性双膦酮(*R*)-DTBM-Segphos-Cu(Ⅰ)等为催化剂，催化酮亚胺与烯醇等同体的成功反应事例[150b]。

最近 Lin 和 Xu[151]发展了一个通过 *N*-手性亚砜辅基的经酰亚胺或酮亚胺与丙烯溴与锌的反应方法，选择 Lewis 酸或 Lewis 碱(少量 H_2O)的反应条件，可以分别高产率地制备到高对映选择性的(S)-或(*R*)-高丙烯基仲胺(叔胺)化合物，dr 值高达 99∶1。反应可在室温下进行，在醛亚胺情况下，R 可以是芳基或烷基；在酮亚胺的条件下，仅适合制备 Lewis 酸催化的反应，图 4-92。

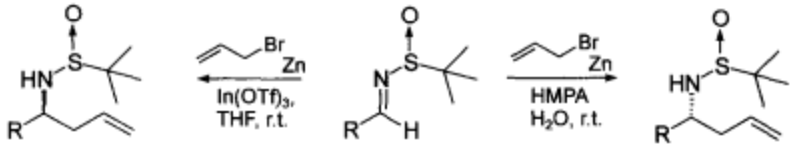


图 4-92

早期的不对称 Mannich 反应用到的是烯醇盐与亚胺的加成[152]，但不足之处是要将醛或酮等修饰、制备到稳定的烯醇盐。因此不加修饰的羰基和亚胺的直接不对称 Mannich 反应是最近的热点。金属配合物及有机分子催化的直接不对称 Mannich 反应已有许多报道[153]。用脯氨酸一类化合物催化直接不对称 Mannich 反应，假如亚胺为 **214** 的话，通常得到优势产物为顺-β-胺基化合物 **215** [153j]，从优势过渡态分析，高的对映选择性应是具反式-烯胺的 A[153k]，如图 4-93。

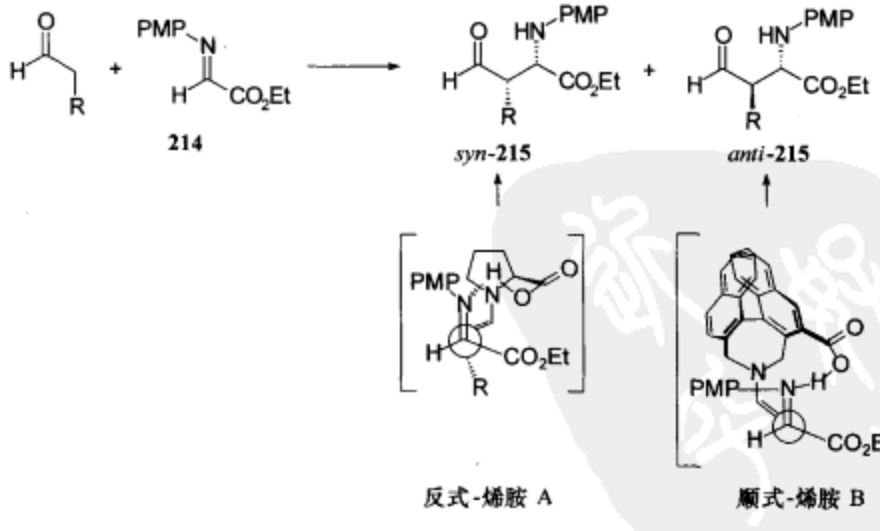


图 4-93

其概念是脯氨酸这种兼备碱性-酸性双重功能的催化反应，即通过与羰基生成烯胺中间体，然后作为亲核试剂加成到亚胺酯生成 Mannich 反应产物。依据上述概念，Barbas Ⅲ报道了通过脯氨酸催化将 N-PMP 保护的 α-胺基乙酸乙酯与一系列未修饰的酮反应[154]，以高的产率和立体选择性生成带官能团的 α-氨基酸，如图 4-94 和表 4-16。

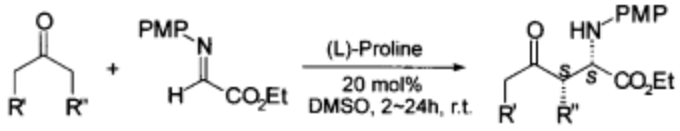
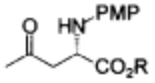
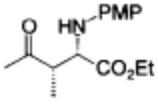
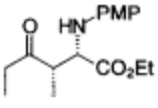
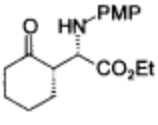
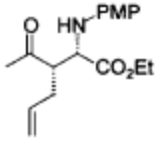
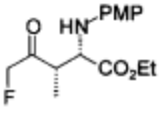
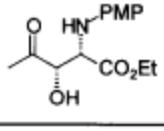
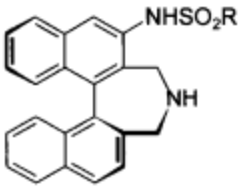


图 4－94

表 4－16

序　号	产　物	产率/%	dr	ee/%
1	 a R = Et b R = ^{i}Pr	82～85		95～99
2		72	>19∶1	>99
3		47	>19∶1	>99
4		81	>19∶1	>99
5		79	>19∶1	>99
6		77		61
7		62	>19∶1	99

Maruoka 随后又报道[155]了应用手征轴性的氨基酰胺化合物(*S*)-**216**，从醛和氨基保护的α-氨基酸酯合成β-氨基醛，反/顺比与对映选择性均很高。推测其过渡态是经过前述的图 4－93 中顺式-烯胺 B 进行。此时，α-氨基酯的 *Si*-面优先进攻顺-烯胺的 *Si*-面。反应在二氧六环和室温中进行，例如在 R^1＝Me，R^2＝Et 中进行，1 mol%的(*S*)-**216b** 即能催化烷基醛的直接不对称胺 Mannich 反应，产率大于 92%，ee 值为 99%，反式选择性大于 11∶1(表 4－17)。



(*S*)-**216a** R = Me
(*S*)-**216b** R = CF_3

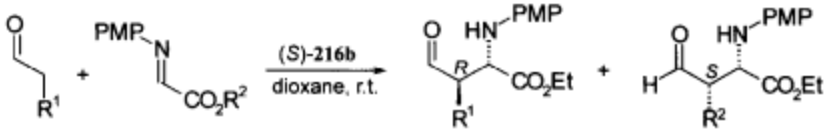


表 4-17

序　号	R^1	R^2	cat. /mol%	时间/h	产率/%	*anti*/*syn*	ee/%
1	Me	Et	1	0.5	93	13∶1	>99
2	Me	Et	0.2	22	82	11∶1	97
3	Bu	Et	1	4	93	>20∶1	99
4	Bu	Et	0.5	8	92	>20∶1	97
5	Bn	Et	1	4	92	11∶1	>99
6	*i*-Pr	Et	2	0.5	93	>20∶1	>99
7	*t*-Bu	Et	5	16	42	>20∶1	>99
8	*i*-Pr	allyl	2	0.5	99	16∶1	>99
9	*i*-Pr	*t*-Bu	2	0.5	99	16∶1	>99

4.8　水相的不对称羟醛缩合反应

对环境问题的忧虑使得水相的有机合成反应受到关注。在水相中反应，对反应原料及反应介质的干燥将变得不重要，同时还可避免使用有机溶剂[156]。对于 Lewis 酸催化的不对称羟醛缩合反应而言，尽管使用水相反应有诸多益处，但所使用的许多 Lewis 酸的性质却决定了反应必须在无水条件下进行。例如，很多情况下，不对称羟醛缩合反应使用钛或铝的化合物为催化剂，而这些化合物对水都比较敏感，反应体系中的水会带来不利的影响。

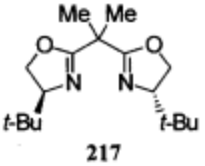
在 4.4.4 节中直接不对称 aldol 反应中已介绍了用疏水基团连接到脯氨酸衍生物上，反应可在水相中进行。本节则介绍另外一些水相中的 aldol 反应。

Kobayashi 等人发现，有一些金属的三氟甲磺酸盐类对水比较稳定，这类化合物可以作为 Lewis 酸在含水的溶剂体系（如四氢呋喃-水）中催化有机反应[157]。尽管这些催化剂系统在进行反应时仍然需要四氢呋喃等有机溶剂以溶解反应物，这类水相中的反应仍具有诸如易于操作及催化剂易于回收等优点[158]。

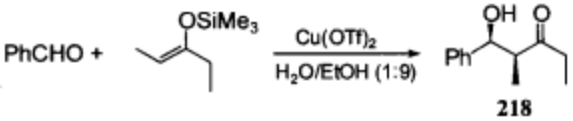
对各种不同的金属化合物进行筛选后发现，不但 Sc(Ⅲ)，Y(Ⅲ)，Ln(Ⅲ)等前期过渡金属化合物可以在含水有机溶剂中催化羟醛缩合反应。之后，过渡金属如 Fe(Ⅲ)，Cu(Ⅱ)，Zn(Ⅱ)及 Pb(Ⅱ)等的化合物也可在含水的溶剂体系中催化这类反应。比较反应结果后发现，金属化合物的水解常数及与配位水与醛对金属配位的交换速度常数对反

应有直接关系。当金属化合物不容易水解(水解常数 pK_h 4～10)、配位水与醛对金属的交换速度常数在 $3\times106M^{-1}s^{-1}$ 时在含水体系的反应表现较好。金属催化剂容易水解时，所产生的酸可导致烯醇硅醚的水解，对反应产生不利的影响；而当金属水解常数太低($pK_h>10$)时，如果金属化合物不活泼，又很难催化羟醛缩合反应。醛与配位水之间较快的交换速度则保证了醛可以和金属配位而被活化。

Kobayashi 使用双噁唑啉化合物 **217** 为配体，$Cu(OTf)_2$ 为催化剂前体，进行了苯甲醛与 3-戊酮烯醇硅醚之间的不对称 Mukaiyama 羟醛缩合反应，反应在水-乙醇(1∶9)混合溶剂体系中进行，－15℃下反应 20h，产物 **218** 的收率为 81%，*syn/anti* 为78∶22，主要产物的 ee 值为 81%(图 4－95)[159]。同样的条件下，在干的乙醇或二氯甲烷中进行的反应则给出较低的收率和立体选择性。



217

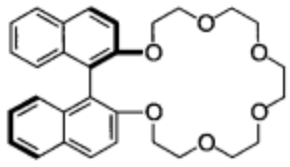


218

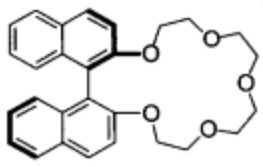
图 4－95

这些结果说明，在一定条件下水的存在不但可以加快反应速度同时对反应的立体选择性也产生一些影响。与无水的有机溶剂中进行的反应相比，在水中进行羟醛缩合反应时，由于水分子参与配位，使催化剂中的抗衡离子解离，在一定程度上改变了催化剂的结构及反应性，从而使得反应给出不同的结果。在羟醛缩合反应中，由烯醇硅醚与醛作用产生金属的醇氧化合物中间体。在水中进行反应时这一中间体将快速与水作用形成产物并释放出金属催化剂，这一过程使催化剂在水中比在常规的无水有机溶剂中具有较高的催化活性。

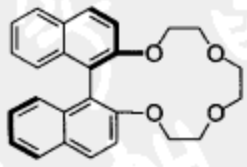
Nagayama 报道了使用手性冠醚催化的不对称羟醛缩合反应[160]。使用 $Pd(OTf)_2$ 与含有联萘结构的 18-冠醚-6(**219**)组合，3-甲基丁醛与苯基乙基酮烯醇硅醚的羟醛缩合反应给出 99%的产率，产物 **222** 中 *syn/anti* 为 94∶6，主要产物的 ee 值为 87%(图 4－96)。



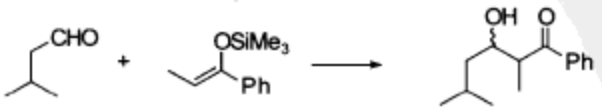
219



220



221



222

图 4－96

在使用冠醚为手性源进行不对称羟醛缩合反应时，冠醚与中心金属的匹配至关重要。采用较小的冠醚如 15-冠醚-5(**220**)或 12-冠醚-4(**221**)进行反应，由于冠醚与中心金属不匹配，结果均不理想。在苯甲醛或 3-甲基丁醛与苯基乙基酮烯醇硅醚的反应中(图 4－97)，在不同的三氟甲磺酸盐如 $Zn(OTf)_2$、$Cu(OTf)_2$、$Sc(OTf)_3$、$Yb(OTf)_3$、AgOTf、$Pb(OTf)_2$ 中，只有 $Pb(OTf)_2$ 与 **219** 的组合给出一定的立体选择性(*syn*/*anti*＝90∶10，*syn*-产物的 ee 值为 55%)，其他的组合均未给出明显的立体选择性(ee 值低于 5%)。

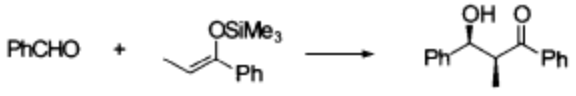
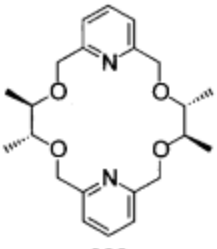


图 4－97



223

使用镧系金属的三氟甲磺酸盐与手性冠醚 **223** 组合，进行不对称羟醛缩合反应时(图 4－97)[161]，稀土金属离子半径对反应的非对映及对映选择性有较大的影响。具有较大离子半径的稀土化合物离子如 La、Ce、Pr 和 Nd 等的三氟甲磺酸盐在进行反应时，反应的非对映及对映选择性都比较高；而使用具有较小离子半径的稀土化合物如 Sc 和 Yb 等的三氟甲磺酸盐进行反应，反应的立体选择性则较差。

Kobayashi 还报道了使用 1,2-二苯基乙二胺衍生物(**224**)锌配合物为手性配体的不对称 Mannich 反应(图 4－98)[162]。在不同的锌盐作用下，乙醛酸乙酯衍生物与苯乙酮的烯醇硅醚反应，得到一定收率的产物。在 Lewis 酸促进的水相不对称催化反应中，由于存在着水对金属的配位，手性配体与中心金属的配位能力至关重要。经过一系列的筛选发现在三氟甲磺酸锌与 **224** 存在下反应可以发生。进一步对抗衡离子进行筛选，发现使用氟化锌进行反应尽管反应收率较低，但产物的 ee 值较高(86%)。为进一步提高反应的收率，他们将氟化锌的量增加到等物质的量，尽管收率没有提高，但产物的 ee 值却有所提高。他们还发现，在反应体系中加入催化量的三氟甲磺酸(1 mol%)可大大提高反应的收率。手性配体 **224** 的量对反应结果也有非常明显的影响。使用 20 mol%手性配体进行反应，产率达到 95%，产物的 ee 值达到 94%。其他芳香酮的烯醇硅醚进行反应，也取得了很好的结果(表 4－18)。

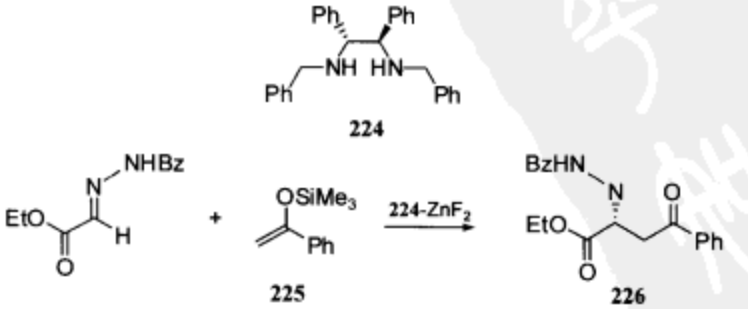
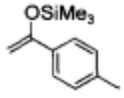
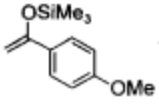
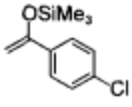
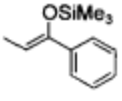
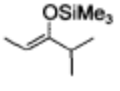
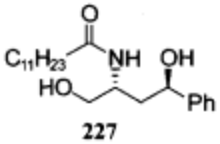


图 4－98

表 4-18 ZnF_2-224 催化下水相的不对称 Mannich 反应

烯醇硅醚 225	反应时间/h	226 收率/%	*syn*/*anti*	ee/%
	120	82	—	91
	72	63	—	91
	96	88	—	89
	72	91	96∶4	88
	420	30	90∶10	91

使用这一催化剂体系，他们成功地在水相进行 Mannich 反应，制备了(1*R*,3*R*)-*N*-(3-羟基-1-羟甲基-3-苯丙基十二烷酸酰胺(HPA-12，**227**)[163]。该化合物是哺乳动物细胞内鞘磷酯合成的抑制剂。



227

此外，他们还进行了在表面活性剂存在下，在水相中进行的羟醛缩合反应。前面介绍的水相反应必须使用有机溶剂如四氢呋喃等作为共溶剂以溶解有机反应物。使用表面活性剂则有望在一定程度上解决有机化合物在水中的溶解问题。在苯甲醛与苯基乙基酮烯醇硅醚的 Mukaiyama 羟醛缩合反应中(图 4-97)，使用 $Sc(OTf)_3$ 为催化剂，反应体系中的表面活性剂(SDS)对反应有明显的影响。没有表面活性剂时，在水中反应 4h 产物的量只有 3%。在反应中加入 SDS 后反应 4h 产率可达到 88%[164]。

接下来他们进一步使用钪的十二烷基硫酸盐及磺酸盐进行反应，这些化合物在反应过程中既起到表面活性剂的作用，又作为 Lewis 酸催化反应，反应产率分别为 92%和 83%[165]。钪的十二烷基硫酸盐在有机溶剂中进行反应则效果不佳。在表面活性剂存在下，较活泼的烯醇硅醚的水解并不是很严重的问题。Kobayashi 等人试验了多种有机溶剂体系结果发现在有机溶剂中的反应产率一般都在 10%以下。造成这种结果的原因是多方面的。在水中进行反应，在表面活性剂存在下有机底物由于疏水作用得到聚集，聚集态的有机物中水的含量相对较低，使烯醇硅醚被水解破坏的程度大大降低。钪的十二烷基硫酸盐(或磺酸盐)经水合产生的水合离子具有较强的 Lewis 酸性，这些因素都使得在水中进行的羟醛缩合反应得到较好的结果。

4.9 其他类型的加成反应——Henry 反应

作为强吸电子基团，硝基能活化相邻的碳氢键，使得含有硝基的烷基可以进行烷基

化、酰化或磺酰化反应。同时与硝基相邻的碳还可以作为亲核试剂与饱和或共轭羰基化合物反应，可获得 1,2-或 1,4-双官能化衍生物。通过对所得到产物中的硝基和(或)羟基进行氧化、还原、水解和脱水可得到各种结构新颖的化合物。

硝基烷烃可被还原为胺、酰胺、羟胺、硝酮、肟、腈，或被转化为叠氮基砜和叠氮基硫醚，而且硝基还可转化为羰基。由于可以通过一些方法有效地将硝基邻近碳原子的极性从亲核性反转为亲电性，含有硝基的化合物可以发生各种官能团转化反应。此外，由于有多种方法可将硝基转化为羰基，伯硝基烷烃可看作是有机合成中的有用的和方便的砌块，尤其是它们可有效地用作酰基阴离子合成子[166]。

硝基烷烃对羰基的亲核加成称为 Henry 反应，又称硝基-aldol 反应。反应中硝基甲烷(或同类化合物)在催化剂存在下与醛加成，这类反应的产物是 2-硝基烷醇[167]，它们是合成硝基烯烃、2-氨基醇和 2-硝基酮的有用的中间体。脂肪族硝基化合物可看作是多用途的砌块，而且通过各种不同的官能团转化过程可以将硝基化合物转化成其他官能团化合物。由于在反应过程中可能发生 *O*-烷基化作用，有时这个反应难以得到高产率。

图 4-99 是首例不对称 Henry 反应，它在 1993 年由 Shibasaki 报道[168]。反应所使用的催化剂 **228** 为镧系双金属催化剂，它通过 Lewis 酸/碱的协同作用使反应具有较好的立体选择性。这种协同催化作用在后面章节还要进一步讨论。

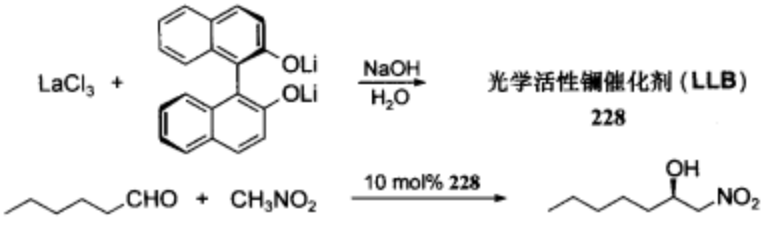


图 4-99

下面的反应是不对称 Henry 反应的另一个例子，可用于 β-受体阻断药(*S*)-普萘洛尔(propranolol)的合成(图 4-100)。这一反应也用于合成其他 β-受体阻断药，如(*S*)-美托洛尔(metoptolol)[169]、(*S*)-吲哚洛尔(pindolol)[170]和 HIV 蛋白酶抑制剂 KNI-272[171]等。

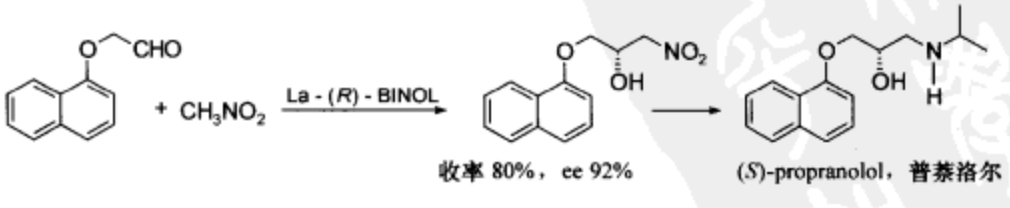


图 4-100

前述在直接羟醛缩合反应中用到的 **96** 的二锌催化剂，也被用于 Henry 反应，同时应用于(−)-denopamine 和(−)-arbutamine 的制备[172]。一系列 RCHO 代表性底物所得产物的 ee 值列在所示底物下面(图 4-101)。

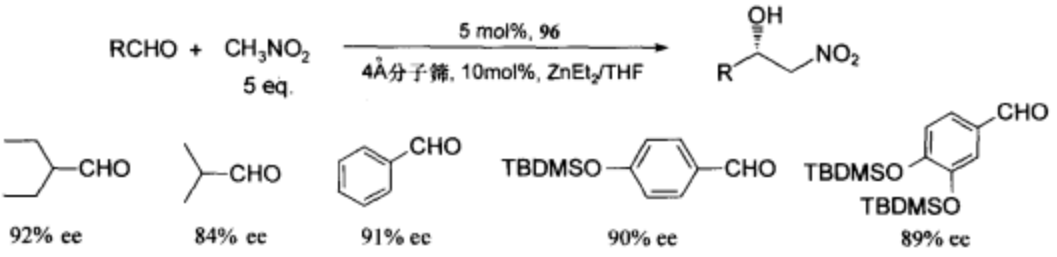
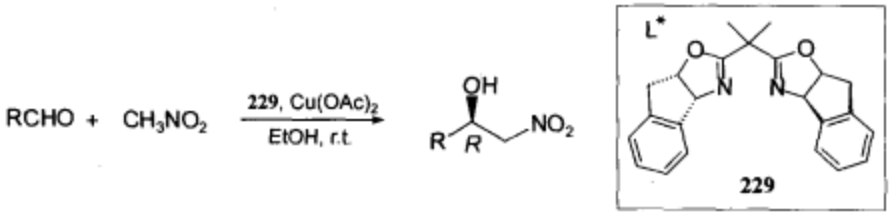


图 4-101

值得一提的是最近 Evans 报道了双噁唑啉酮催化的不对称 Henry 反应。但是，反应时间较长[173]（图 4-102）。



R	反应时间/h	ee/%
Ph	22	94
2-MeC_6H_4	42	93
2-$NO_2C_6H_4$	4	89
2-ClC_6H_4	15	91
n-Bu	48	93
C_6H_{11}	48	93
i-Bu	48	92

图 4-102

下述例子是用硫脲催化的硝基-aldol 反应。在反应中硫脲 **230** 可能也起到了双功能的催化作用，即活化亚胺又活化亲核试剂硝基乙烷[174]。硫脲 **230** 中 NH 有酸性，是 Bronsted 酸，同时也起了氢键供体的作用，通过氢键活化硝基（图 4-103）。

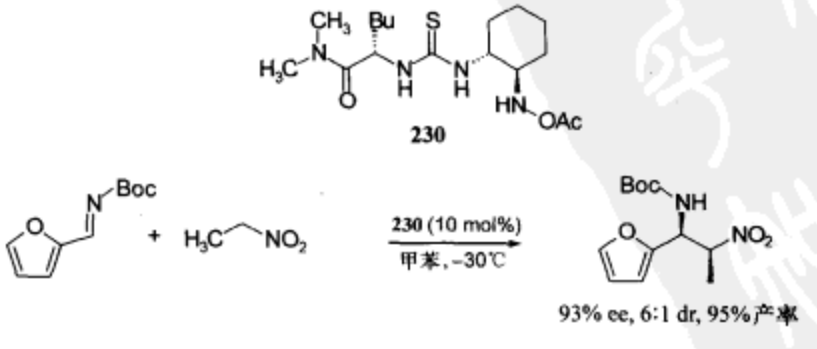


图 4-103

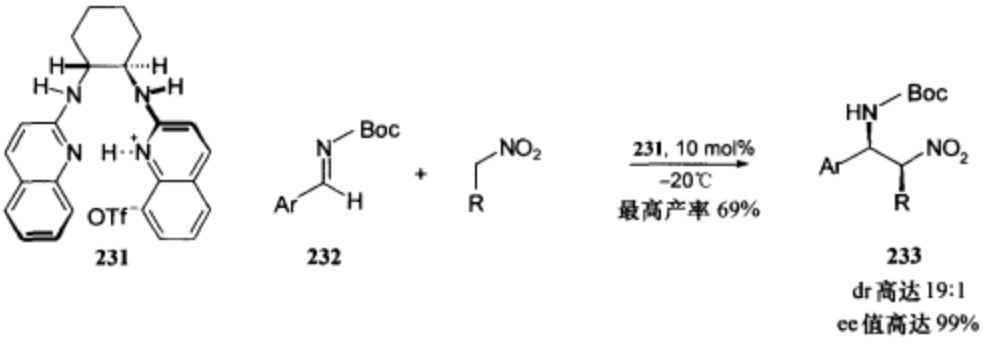


图 4-104

231 是 1∶1 的喹啉胺与 HOTf 的混合物，作为一种 Bronsted 酸可以催化硝基烷烃与 Boc-活化了的亚胺的反应。反应在－20℃下进行。各种取代硝基甲烷可用作为亲核试剂，反应的对映选择性高达 90%[175]（图 4-104）。

其他有机分子催化的不对称 Henry 反应也有报道[176]，用到胍、辛可宁以及脯氨酸之类为催化剂。总体来说，对映选择性不是很理想，因此不对称 Henry 反应有待进一步发展。

关于硝基羟醛反应或 Henry 反应的综述，以及硝基乙烯苯用非金属有机分子催化的羟醛缩合反应，有兴趣的读者可参阅文献[177a，b]。

4.10 不对称 Morita-Baylis-Hillman 反应

Morita-Baylis-Hillman 反应（MBH）[178]即极化了的烯烃或者是缺电子烯烃（一般是在烯烃旁引入一个吸电子基团，如酯基，酮基或腈基等），通过较强碱（通常是叔胺），例如 DABCO 的诱导，与醛的偶联反应，生成 α-亚甲基-β-羟基酯，因此也是一个重要的 C—C 生成反应。虽然该反应的优点是原子经济性，反应条件温和，但在相当长的时间内，由于其低速率反应，反应时间特长，有的甚至长达数周或一个月，导致副反应如 α，β-不饱和羰基的多聚反应及烯醇化合物的顺、反异构体等发生，因此对其研究较滞缓。近来发现了一些好的反应条件，如用 Ph_3P 作为温和的碱，用苯酚或萘酚等作为温和的 Bronsted 酸协同作用下，反应速率有了显著的提高。另外，一些手性碱，双功能有机分子的引入使得实现对映选择性的反应有了可能。反应机理见图 4-105。反应涉及碱（R_nB，通常是叔胺）与底物Ⅲ的共轭加强产生烯醇体（Ⅳ），假如有 Bronsted 酸（XH）的存在，则会促进该烯醇体（Ⅳ）的生成，然后烯醇体与被活化了的醛（Ⅴ）反应，同时碱从生成的Ⅵ中被游离出来，完成产物Ⅶ的生成[179]。

20 世纪 90 年代开始对 Morita-Baylis-Hillman 的不对称诱导反应有了众多的研究，尤其是手性催化剂的应用无疑是一个热门的课题。尽管有一些努力和高对映选择性反应的报道，但出色的催化剂系统的发现仍是具有挑战性的。如图 4-105 所示，在二萘酚钙为催化剂的条件下，环戊烯酮 **235** 与苯丙醛 **236** 反应，得到产物 **237** 的 ee 值为 56%。

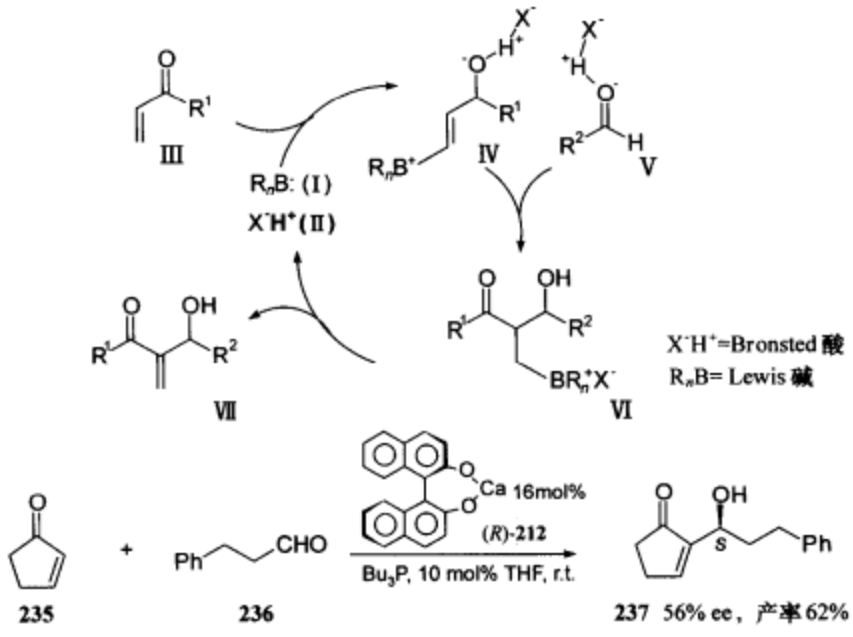
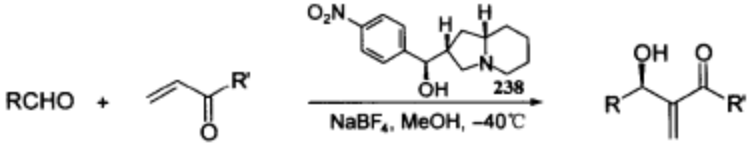


图 4－105　Baylis-Hillman 的反应历程及举例

Barrett 报道了另外一个例子，得到中等程度的对映选择性[180]。反应中用到吡咯烷碱 **238**，促进芳香醛与烯酮的反应（图 4－106）。



R	R^1	产率/%	ee/%
2-NO_2-C_6H_4	Et	71	67
2-NO_2-C_6H_4	Me	71	53
2-Cl-C_6H_4	Et	58	72
3-pyridyl	Et	93	49
4-NO_2-C_6H_4	Et	17	39

图 4－106

Schaus 首次报道[181]了基于八氢联萘结构的 Bronsted 酸 **239** 与三烷基膦催化环己烯酮和醛的 MBH 反应，所试底物的产物 **241** 的 ee 值高达 96%，产率从一般至中等。在此，Bronsted 酸的作用可能是促进了生成图 4－107 中Ⅰ的共轭加成，同时又保留Ⅰ的烯醇体形式，诱导了决定面对映选择性的醛加成这一步。此时，稳定的Ⅰ成为加成反应的亲核体（图 4－107）。

迄今为止，虽然 Morita-Baylis-Hillman 反应取得很大进展，但对于简单的受体，例如甲基乙烯基酮（MVK）或丙烯酸甲酯，却尚未得到高的对映选择性。最近 Shi 报道了高对映选择性的氮杂-MBH 反应。将活化的烯胺与简单的受体如 MVK 或丙烯酸甲酯反应，所用的 Lewis 碱催化剂为辛可宁生物碱衍生物 **242**，或手性联萘酚的二苯基膦基衍生物

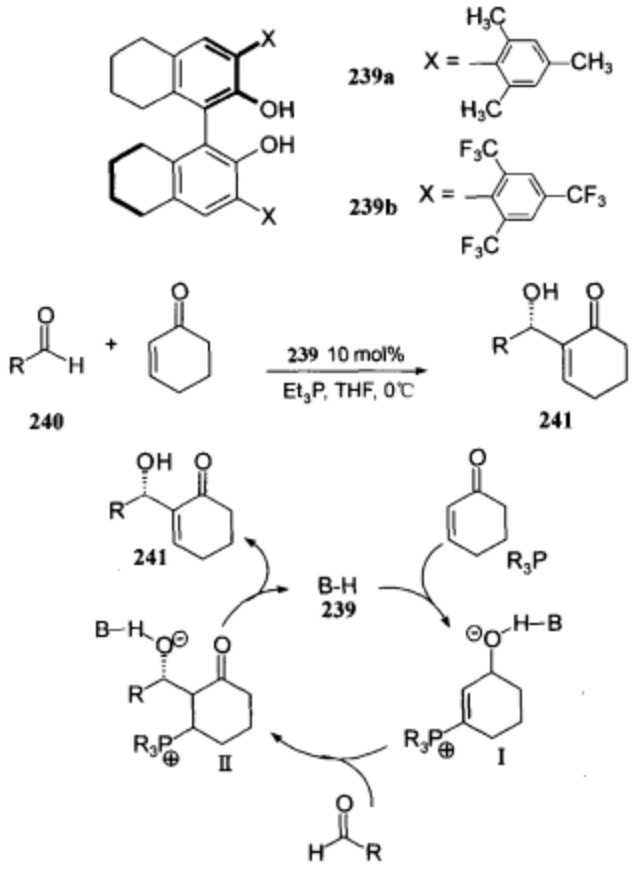


图 4 - 107

243[182](图 4 - 108)。

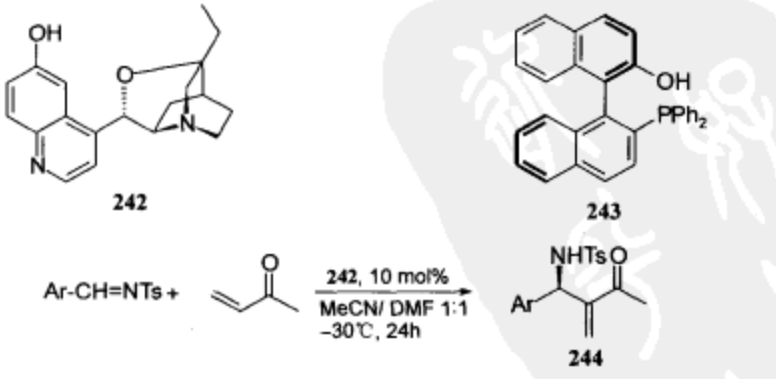
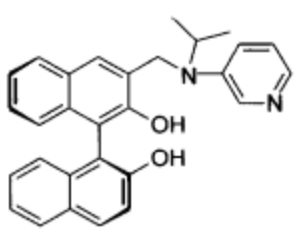


图 4 - 108

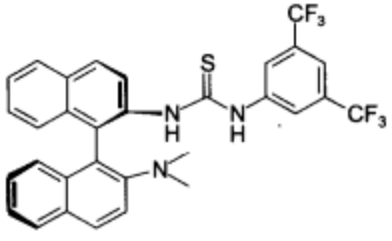
例如,当 Ar 为对甲氧基苯基时,产物 **244** 的产率为 64%,ee 值达 99%,绝对构型为 *R*。有关有机分子催化的 Morita-Baylis-Hillman 反应见文献[183]。

242 是含氮的双功能催化剂,而 **243** 是含磷的双功能催化剂。因此,酚基充当 Bronsted 酸,而 N、P 分别可视为 Lewis 碱[184]。Sasai[185]应用同样的双官能团催化剂概念,在

联萘酚的苯环上接上胺基团，生成 **245**，同样得到高的对映选择性的 Morita-Baylis-Hillman 反应结果。催化剂 **245** 中酸的部分活化 α，β-不饱和羰基化合物中的羰基；而碱基部分则与底物的 β 位作用，有利于 Lewis 碱的 Michael 加成（图 4－109）。由有机催化剂与亚胺产生的中间体，通过逆 Michael 加成，即 β-消除反应生成产物，同时完成催化剂的循环。



245



246

另外，**246** 是联萘硫脲型双功能催化剂[186]，通过双氢键作用活化 α，β-不饱和羰基，高效地催化 α，β-不饱和环己烯酮，这是成功地用硫脲实现不对称 MBH 反应的首例。催化剂用量为 10 mol%，反应在 CH_3CN，0℃下进行，最高 ee 值达 94%。

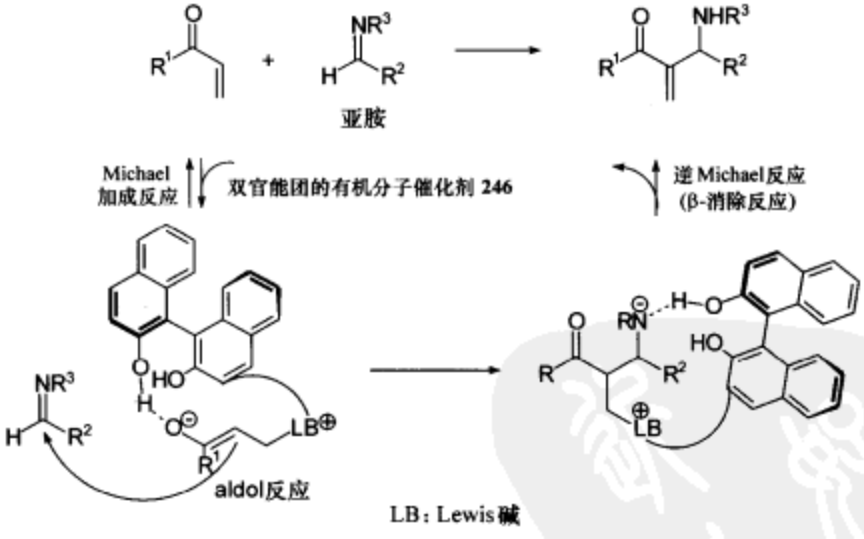


图 4－109　双官能团有机分子催化剂参与的氮杂 MBH 反应

246 的手性骨架中的硫脲通过氢键活化 α，β-不饱和羰基，而后有利于叔胺对底物的 β 位的 Michael 加成，最后又通过逆 Michael 反应，将催化剂介脱出来以便循环（图 4－110）。

最后，介绍一个通过 Morita-Baylis-Hillmann 反应合成一个天然产物的例子[187]（图 4－111）。(－)-mycestericin E 是从植物中分离到的一个化合物，有强的免疫抑制活性。在图 4－111 中，有机催化反应得到 **249** 中间体，97%ee 值，再经过转化可制备到该化合物 **250**。其中用到丙烯酸的六氟异丙酯 **248**，其活性要比丙烯酸甲酯强。

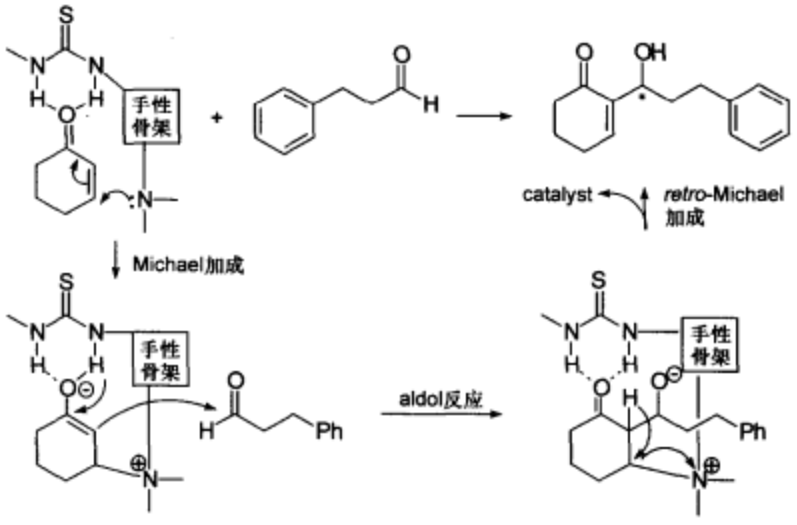


图 4-110　胺-硫脲促进 MBH 反应的推测机理

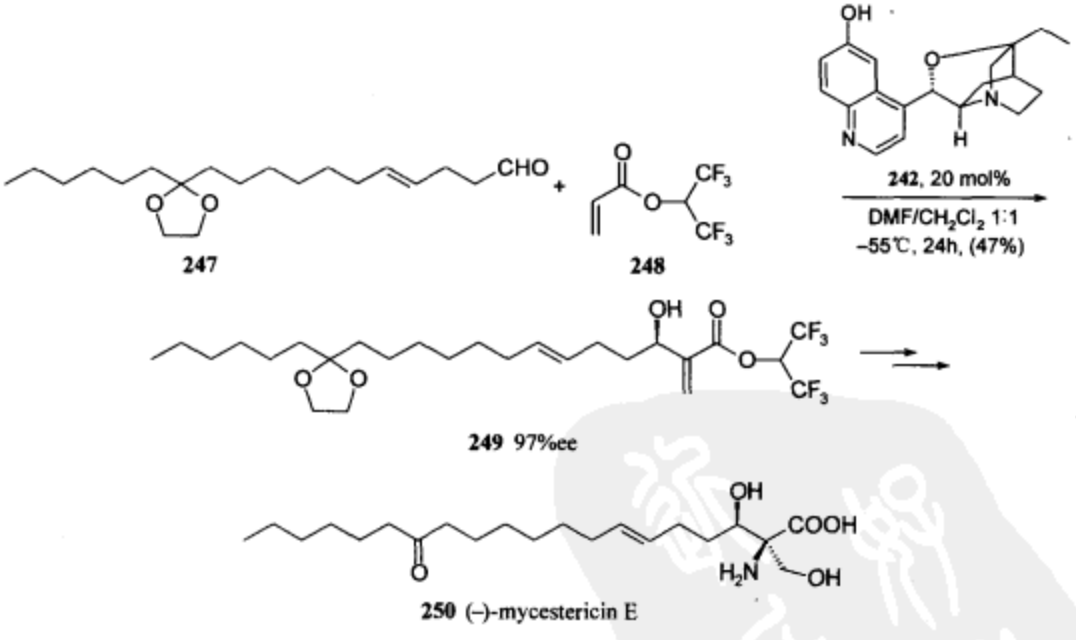
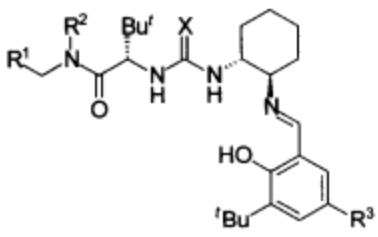


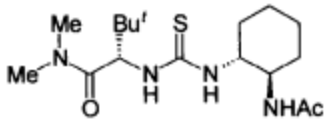
图 4-111

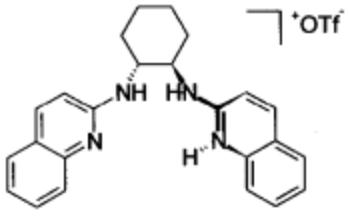
4.11　小　　结

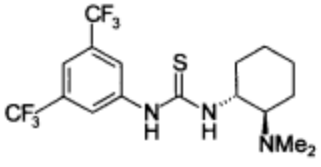
本章着重介绍了羟醛缩合反应、羰基化合物的烯丙基化反应、亚胺的烯丙基化反应及 Mannich 类型的反应。另外，关于不对称 Henry 反应、Morita-Baylin-Hillmann 反应也是近年来受到关注的反应。采用双不对称合成反应可以同时生成两个手性中心，因此可以认为这类反应是有机合成中效率较高的反应之一。本章介绍的羟醛缩合反应及相关反应是有机合成中的重要反应。反应的产物经常是很多重要的有机化合物如抗生素、抗癌药

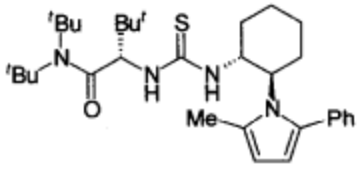


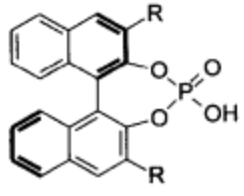
a X = S, R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = OMe
b X = S, R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = OPiv
c X = O, R^1 = Ph, R^2 = H, R^3 = OPiv
d X = S, R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = OPiv
e X = S, R^1 = Ph, R^2 = Me, R^3 = ^{t}Bu



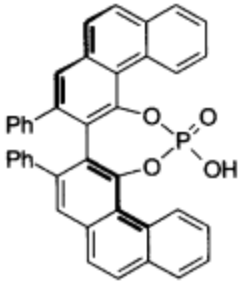


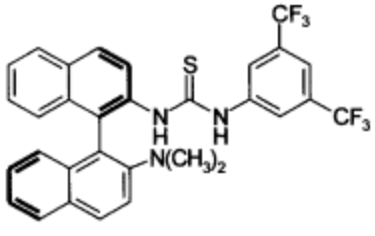


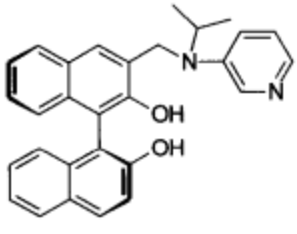


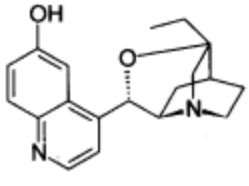


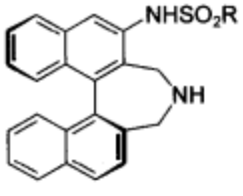
a R = 4-NO_2-C_6H_4
b R = 4-(β-naph)-C_6H_4
c R = 4-(α-naph)-C_6H_4
d R = $SiPh_3$



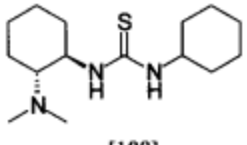




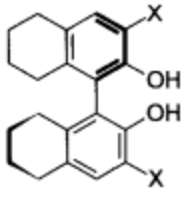


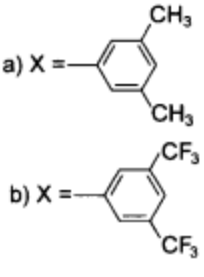


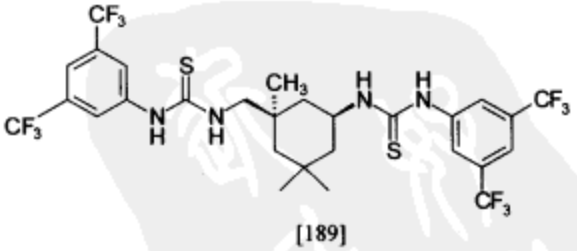
a R = Me
b R = CF_3



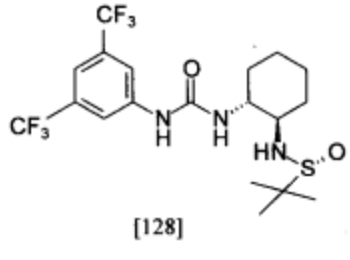
[188]



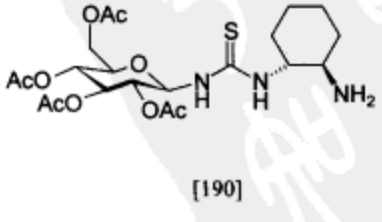




[189]



[128]



[190]

图 4 - 112

物及其他具有生物活性的有机化合物的基本结构单元。有鉴于这些原因，很多研究小组仍然致力于不对称羟醛缩合反应的研究，以求进一步简化反应条件，提高反应的立体选择性及进一步扩展这类反应的应用范围。催化亲核试剂对亚胺加成反应的 Bronsted 酸或双功能有机分子如图 4－112。

还应提到 Barbas Ⅲ最近的有机小分子催化的直接不对称逆-Mannich 和 *syn*-aldol 反应，用很简单的含伯胺的氨基酸能实现高非对映选择性与高对映选择性的上述反应合成到反-1，2-胺基醇或顺-1，2-二醇化合物[191]。

参考文献

1 综述见：Connon S J. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 3909

2 关于立体选择性羟醛缩合反应的早期文献见：a) Heathcock C H. Comprehensive Organic Synthesis Vol. 2, Chapter 1.6, 181; b) Kim B M, Williams S F, Masamune S. Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 2, Chapter 1.7, 239; c) Paterson I. Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 2, Chapter 1.9, 301; d) Caine D. Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 3, Chapter 1.1, 1; e) Trost B M, Fleming L, Heathcock C H. Eds. New York: Pergamon Press, 1991; f) Braun M, Devant R. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 5031; g) Ambler P W, Davies S G. Tetrahedron Lett., 1985, 26, 2129; h) Katsuki T, Yamaguchi M. Tetrahedron Lett., 1985, 26, 5807; i) Evans D A, Sjogren E B, Weber A E, et al. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 39; j) Sasai H, Suzuki T, Itoh N, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 851; k) Kodota I, Sakaihara T, Yamamoto Y. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 3195; l) Ito Y, Sawamura M, Hayashi T. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6405; m) Abiko A, Liu J, Masamune S. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 2586

3 Eliel E. In: Morrison J D, ed. Asymmetric Synthesis. Orlando: Academic Press, 1983, Vol. 2, 125

4 Kobayashi S, Fujishida Y, Mukaiyama T. Chem. Lett, 1990, 1455

5 Denmark S E, Stavenger R A. Acc. Chem. Res, 2000, 33, 432～440

6 Zimmerman H E, Traxler M D. J. Am. Chem. Soc., 1957, 79, 1920

7 Liu J F, Abiko A, Pei Z H, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 1873

8 Mitsui S, Konno K, Onuma I, et al. J. Chem. Soc. Jpn., 1964, 85, 437

9 Evans D A, Bartroli J, Shih T L. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 2127

10 Masamune S, Choy W, Kerdesky F A J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 1566

11 关于 *N*-酰基噁唑烷手性辅剂的有效脱除见：a) Prashad M, Har D, Kim H, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7067; b) Dias L C and de Sousa M A, Tetrahedron Lett., 2003, 44, 5625

12 Nerz-Stormes M, Thornton E R. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 897

13 a) Heathcock C H. In: Morrison J D, ed, Asymmetric Synthesis. New York: Academic Press, 1984, Vol. 3, 111; b) Masamune S, Choy W, Petersen J S, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 1

14 a) Evans D A, Bartroli J. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 807; b) Prelog-Djerassi 内酯酸的合成综述见：Martin S F, Guinn D E. Synthesis, 1991, 245

15 Evans D A, Sjogren E B, Bartroli J, et al. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 4957

16 Kawanami Y, Ito Y, Kitagawa T, et al. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 857

17 Ito Y, Katsuki T, Yamaguchi M. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 6015

18 a) Evans D A, McGee L R. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 2876; b) Yamamoto Y, Maruyama K. Tetrahedron Lett., 1980, 21, 4607

19 a) Mukaiyama T, Narasaka K, Banno K. Chem. Lett., 1973, 1011; b) Mukaiyama T. Tetrahedron, 1999, 55, 8609; c) 最近综述见：Arya P, Qin H P. Tetrahedron, 2000, 56, 917

20 a) Heathcock C H. Asymmetric Synthesis. Morrison J D, Ed. New York: Academic Press, 1984, Vol. 3, Part

3, 111~212; b) Masamune S, Choy W, Petersen J S, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 1
21 Gennari C, Bernardi A, Colombo L, et al. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 5812
22 a) Palazzi C, Colombo L, Gennari C. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 1735; b) Gennari C, Colombo L, Bertolini G, et al. J. Org. Chem., 1987, 52, 2754
23 Gennari C, Bernardi A, Scolastico C, et al. Tetrahedron Lett., 1985, 26, 4129
24 Gennari C, Colombo L, Bertolini G. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6394
25 a) Gennari C, Venturini I, Gislon G, et al. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 227; b) Gennari C, Schimperna G, Venturini I. Tetrahedron, 1988, 44, 4221
26 a) Gennari C, Cozzi P G. J. Org. Chem., 1988, 53, 4015; b) Gennari C, Cozzi P G. Tetrahedron, 1988, 44, 5965
27 a) Zelle R E, DeNinno M P, Selnick H G, et al. J. Org. Chem., 1986, 51, 5032; b) Danishefsky S J, Selnick H G, DeNinno M P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 1572; c) Barbier P, Schneider F, Widmer U. Helv. Chim. Acta, 1987, 70, 1412
28 Poll T, Metter J O, Helmchen G. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 112
29 a) Mikami K, Matsukawa S. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 4077; b) Reetz M T, Kyung S, Bolm C, et al. Chem. Ind., 1986, 824
30 a) Kobayashi S, Uchiro H, Shiina I, et al. Tetrahedron, 1993, 49, 1761; b) Kobayashi S, Furuya M, Ohtsubo A, et al. Tetrahedron; Asymmetry, 1991, 2, 635
31 a) Corey E J, Cywin C L, Roper T D. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6907; b) Parmee E R, Hong Y, Tempkin O, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 1729; c) Kiyooka S, Kaneko Y, Kume K. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4927. d) Parmee E R, Tempkin O, Masamune S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9365; e) Kiyooka S, Kaneko Y, Komura M, et al. J. Org. Chem., 1991, 56, 2276
32 a) Furuta K, Maruyama T, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 1041; b) Furuta K, Maruyama T, Yamamoto H. Synlett, 1991, 439
33 Mukaiyama T. Org. React., 1982, 28, 203
34 a) Helmchen G, Leikauf U, Taufer-Knöpfel I. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 874; b) Oppolzer W, Marco-Contelles J. Helv. Chim. Acta, 1986, 69, 1699
35 Oppolzer W, Lienard P. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 4321
36 Enders D, Lohray B B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1988, 27, 581
37 Meyers A I, Yamamoto Y. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 4278
38 Meyers A I, Temple D L, Nolen R L, et al. J. Org. Chem., 1974, 39, 2778
39 Meyers A I, Knaus G, Kamata K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 567
40 Meyers A I, Yamamoto Y. Tetrahedron, 1984, 40, 2309
41 Paterson I, Coster M J. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 3285
42 Corey E J, Imwinkelried R, Pikul S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 5493
43 Corey E J, Lee D, Sarshar S. Tetrahedron; Asymmetry, 1995, 6, 3
44 Corey E J, Yu C M, Kim S S. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 5495
45 Corey E J, Choi S Y. Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2765
46 Denmark S E, Stavenger R A. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 8837
47 Denmark S E, Stavenger R A, Wong K. T, Su X. J. Am. Chem. Soc, 1999, 121, 4982
48 a) Gasparski C M, Miller M J. Tetrahedron, 1991, 47, 5367; b) Horikawa M, Busch-Petersen J, Corey E J. Tetrahedron Lett, 1999, 40, 3843; c) Ando A, Miura T, Tatematsu T, Shioiri T. Tetrahedron Lett, 1993, 34, 1507
49 Paterson I, Mansuri M M. Tetrahedron, 1985, 41, 3569
50 Masamune S, Sato T, Kim B, et al. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 8279
51 Riediker M, Duthaler R O. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1989, 28, 494

52 Mukaiyama T, Uchiro H, Kobayashi S. Chem. Lett., 1989, 1001

53 a) Kobayashi S, Mukaiyama T. Chem. Lett., 1989, 297; b) Kobayashi S, Uchiro H, Shiina I, et al. Tetrahedron, 1993, 49, 1761

54 a) Iwasawa N, Mukaiyama T. Chem. Lett., 1982, 1441; b) Mukaiyama T, Iwasawa N, Stevens R W, et al. Tetrahedron, 1984, 40, 1381

55 Hannun Y A, Loomis C R, Merrill A H, et al. J. Biol. Chem., 1986, 261, 12604

56 a) Kiso M, Nakamura A, Tomita Y, et al. Carbohydr. Res., 1986, 158, 101; b) Herold P. Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 354; c) Garner P, Park J M, Malecki E. J. Org. Chem., 1988, 53, 4395; d) Julina R, Herzig T, Bernet B, et al. Helv. Chim. Acta, 1986, 69, 368; e) Ito Y, Sawamura M, Hayashi T. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 239; f) Sugawara T, Narisada M. Carbohydr. Res., 1989, 194, 125; g) Fujita S, Sugimoto M, Tomita K, et al. Agric. Biol. Chem., 1991, 55, 2561; h) Marukami T, Minamikawa H, Hato M. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 745

57 a) Kobayashi S, Hayashi T, Kawasuji T. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 9573; b) sphingosine, sphingofungins B 和 F 的合成见: Kobayashi S, Furuta T. Tetrahedron, 1998, 54, 10275

58 Nelson S G. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 357

59 Ito Y, Sawamura M, Hayashi T. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6405

60 a) Sawamura M, Ito Y, Hayashi T. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 2247; b) Ito Y, Sawamura M, Hayashi T. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 239

61 a) Corey E J, Barnes-Seeman D, Lee T W. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 1699; b) Corey E J, Rohde J J. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 37

62 a) Keck G E, Krishnamurthy D. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 2363; b) Mikami K, Matsukawa S J. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 4077; c) Corey E J, Cywin C L, Roper T D. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6907; d) Parmee E R, Hong Y, Tempkin O, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 1729; e) Kiyooka S, Kaneko Y, Kume K. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4927; f) Yanagisawa A, Matsumoto Y, Nakashima H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 9319

63 Evans D A, Kozlowski M C, Murry J A, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 669

64 Evans D A, Burgey C S, Kozlowski M C, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 686

65 a) Krüger J, Carreira E M. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 837; b) Pagenkopf B, Krüger J, Stojanovic A, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 3124

66 a) Pereyre M, Quintard J, Rahm A. Tin in Organic Synthesis. London: Butterworths, 1987, 286; b) Davies A G. Organotin Chemistry. Weinheim: VCH, 1997, 185

67 a) Yanagisawa A, Matsumoto Y, Asakawa K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 892; b) Ruch R T and Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 2882～2883

68 a) Yamada Y M A, Yoshikawa N, Sasai H, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1997, 36, 1871; b) Yoshikawa N, Kumagai N, Matsunaga S, et al. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 2466; c) Yoshikawa N, Yamada Y M A, Das J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 4168

69 Yamada Y M A, Shibasaki M. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5561

70 Trost B M, Ito H. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 12003; b) Trost B M, Silcoff E R, Ito H. Org. Lett., 2001, 3, 2497

71 Stork G, Terrell R, Szmuszkovicz J. J. Am. Chem. Soc, 1954, 76, 2029

72 Notz W, Tanaka F, Barbar C F Ⅲ. Acc. Chem. Res, 2004, 37, 580

73 a) Hajos Z G, Parrish D R. J. Org. Chem., 1974, 39, 1615; b) Eder U, Sauer G, Wiechert R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1971, 10, 496; c) Agami C, Puchot C, Sevenstre H. Tetrehedron Lett., 1986, 27, 1501; d) Agami C, Platzer N, Sevestre H. Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, 2, 358; e) List B and Notz W B. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 7386; f) Tang Z, Jiang F, Yu L F, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 5262; g) 脯氨酸催化的分子内 aldol 反应综述见: Darko P L, Moisan L. Angew. Chem. Int. Engl. Ed., 2001, 40,

3726；手性硫脲诱导的不对称催化Michael-aldol串激反应见：h) Zu L S, Wang J, Li H, et al. J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 1036

74 Bahmanyar S, Houk K N, Martin H J, List B. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 2475

75 Vishnumaya M R, Ginotra S K, Singh V K. Org. Lett., 2006, 8, 4097

76 螺旋型季铵盐的综述见：Maruoka K, Ooi T. Chem. Rev, 2003, 103, 3013

77 报道最早的小分子水相 aldol 反应见：Dakin H D. J. Biol. Chem., 1909, 7, 49

78 评述见：Brogan A P, Dickerson T J. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 8100

79 Mase N, Nakai Y, Ohara N, et al. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 734

80 Masamune S, Choy W, Kerdesky F A J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 1566

81 Masamune S, Ali S A, Snitman D L, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1980, 19, 557

82 Short R P, Masamune S. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 2841

83 最近文献见：a) 手性烯丙基硅烷 Burns N Z, Hackman B M, Ng P Y, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 3811；b) 手性烯丙基硼烷 Canales E, Prasad G, Soderquist J. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 11572；c) 手性硼酸酯 Wu T R, Shen L, Chong J M. Org. Lett, 2004, 6, 2701；d) 烯丙基锡 Kim J G, Waltz K M, Garcia I F, et al. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 12580；e) Cu(Ⅰ)催化的烯丙基硼化反应 Wada R, Oisabi K, Kanai M, Shibasaki M. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 8910；f) Ag(Ⅰ)催化的烯丙基硅烷反应 Wadamoto M, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 14556

84 a) 关于烯丙基金属有机试剂参与的羰基化合物的烯丙基化反应见：Yamamoto Y, Asao N. Chem. Rev., 1993, 93, 2207；b) Marshall J A. Chem. Rev., 1996, 96, 31；c) 关于手性烯丙基硼化合物对亚胺的亲核加成反应见：Itsuno S, Watanabe K, Ito K, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1997, 36, 109

85 Haruta R, Ishiguro M, Iketa N, et al. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 7667

86 a) Roush W R, Walts A E, Hoong L K. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 8186；b) Roush W R, Halterman R L. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 294

87 Fujitta K, Schloser M. Helv. Chim. Acta, 1982, 65, 1258

88 Roush W R, Hoong L K, Palmer M A, et al. J. Org. Chem., 1990, 55, 4109

89 Roush W R, Hoong L K, Palmer M A J, et al. J. Org. Chem., 1990, 55, 4117

90 Roush W R, Palkowitz A D, Palmer M A J. J. Org. Chem., 1987, 52, 316

91 Garcia J, Kim B, Masamune S. J. Org. Chem., 1987, 52, 4831

92 Roush W R, Brown B B, Drozda S E. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3541

93 Roush W R, Sciotti R J. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4691

94 a) Hunt J A, Roush W R. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 501；b) Hunt J A, Roush W R. J. Org. Chem., 1997, 62, 1112

95 Brown H C, Phadke A S. Synlett, 1993, 927

96 a) Hoffmann R W, Herold T. Chem. Ber., 1981, 114, 375；b) Racherla U S, Brown H C. J. Org. Chem., 1991, 56, 401

97 Hafner A, Duthaler R O, Marti R, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 2321

98 a) Hathaway S J, Paquette L A. J. Org. Chem., 1983, 48, 3351；b) Coppi L, Mordini A, Taddei M. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 969；c) Nativi C, Ravida N, Ricci A, et al J. Org. Chem., 1991, 56, 1951；d) Chan T H, Wang D. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 3041

99 a) Otera J, Kawasaki Y, Mizuno H, et al. Chem. Lett., 1983, 1529；b) Otera J, Yoshinaga Y, Yamaji T, et al. Organometallics, 1985, 4, 1213；c) Boldrini G P, Tagliavini E, Trombini C, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1986, 685；d) Augé J, Bourleaux G J. Organomet. Chem., 1989, 377, 205

100 a) Kennedy J W J, Hall D G. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 11586；其他还有 Pd 催化和 Cu 催化的合成烯丙基化反应 b) Geurts K, Fletcher S P, Feringa B L. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 15572；c) Trost B M, Lee C B. J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 12191

101 Denmark S E, Weber E J. Helv. Chim. Acta, 1983, 66, 1655

102 Hosomi A, Sakurai H. Tetrahedron Lett., 1976, 1295
103 a) Nakajima M, Saito M, Shiro M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 6419; b) Shimada T, Kina A, Ikeda S, et al. Org. Lett., 2002, 4, 2799
104 a) Kobayashi S, Nishio K. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 3453; b) Kobayashi S, Nishio K. Synthesis, 1994, 457
105 Iseki K, Mizuno S, Kuroki Y, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2767
106 Iseki K, Mizuno S, Kuroki Y, Kobayashi Y. Tetrahedron, 1999, 55, 977
107 Denmark S. E, Coe D. M, Pratt N. E, Griedel B. D. J. Org. Chem, 1994, 59, 6161
108 a) Denmark S. E, Fu J. J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 9488; b) Denmark S. E, Fu J. Org. Lett, 2002, 4, 1951; c) 关于 Lewis 碱膦酰胺催化的烯丙基化反应总结见:Denmark S. E, Fu J. Chem. Commun, 2003, 167
109 Furuta K, Mouri M, Yamamoto H. Synlett, 1991, 561
110 Costa A L, Piazza M G, Tagliavini E, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 7001
111 Keck G E, Geraci L S. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 7827
112 Bedeschi P, Casolan S, Costa A L, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 7897
113 Rauniyar V, Hall D. G. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 2426
114 Reetz M T, Zierke T. Chem. Ind., 1988, 663
115 Roush W R, Banfi L. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 3979
116 Short R P, Masamune S. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1892
117 Jadhav P K, Bhat K S, Perumal P T, et al. J. Org. Chem., 1986, 51, 432
118 Brown H C, Randad R S, Bhat K S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 2389
119 关于金属有机化合物对 C—N 双键的加成反应,参见近期的综述:Bloch R. Chem. Rev., 1998, 98, 1407
120 Watanabe K, Ito K, Itsuno S. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 1531
121 Chen G M, Ramachandran P V, Brown H C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1999, 38, 825
122 a) Nakamura H, Iwama H, Yamamoto Y. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1996, 1459; b) Nakamura H, Iwama H, Yamamoto Y. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 6641
123 Nakamura H, Nakamura K, Yamamoto Y. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 4242
124 Park J Y, Park C H, Kadota I, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 1791
125 Kobayashi S, Ogawa C, Konishi H, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6610
126 Cook G R, Maity B C, Kargbo R. Org. Lett, 2004, 6, 1741
127 Cook G R, Kargbo R, Maity B. Org. Lett, 2005, 7, 2767
128 Tan K L, Jacobsen E N. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 1315
129 Friestad G. K, Ding H. Angew. Chem. Int. Engl, 2001, 40, 4491
130 Denmark S E, Nakajima N, Nicaise O J. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 8797
131 a) Soai K, Hatanaka T, Miyazawa T. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 1097; b) Suzuki T, Narisada N, Shibata T, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 2519; c) Anderson P G, Guijarro D, Tanner D. Synlett, 1996, 727
132 不对称亚胺的芳基化加成反应见:a) Bolm C, Hildebrand J P, Muniz K, Hermanns N. Angew. Chem. Int. Ed, 2001, 40, 3284; b) Kobayashi S, Ishitani H. Chem. Rev, 1999, 99, 1069
133 Hayashi T, Ishigedani M. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 976
134 Hayashi T, Kawai M, Tokunaga N. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 6125
135 第一个非对映选择性的芳基硼酸酯对亚胺的加成反应见:Ueda M, Saito A, Miyaura N. SynLett, 2000, 11, 1637
136 a) Tokunaga N, Otomaru Y, Okamoto K, et al., J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 13584; b) Otomaru Y, Tokunaga N, Shintani R, Hayashi T. Org. Lett, 2005, 7, 307
137 Kuriyama M, Soeta T, Hao X, Chen Q, Tomioka K. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 8128
138 Fischer C, Defieber C, Suzuki T, Carreira E M. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 1628

139 Hayashi T, Ueyama K, Tokunaga N, Yoshida K. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 11508
140 Weix D J, Shi Y, Ellman J A. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 1092
141 Duan H F, Jia Y X, Wang L X, Zhou Q L. Org. Lett, 2006, 8, 2567
142 Jagt R B C, Toullec P Y, Geerdink B, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 2789
143 关于这方面的综述见:Kleinman E F. In: Trost B M, Fleming I, Heathcock C H eds. Comprehensive Organic Synthesis. New York: Pergamon Press, 1991, Vol. 2, 893;不对称 Mannich 反应综述见:Córdova A. Acc. Chem. Rev, 2004, 37, 102;醛的交叉 Mannich 反应综述见:Marques M M B. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 348
144 Hagiwara E, Fujii A, Sodeoka M. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 2474
145 Ferraris D, Young B, Dudding T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 4548
146 Ferraris D, Young B, Cox C, et al. J. Org. Chem., 1998, 63, 6090
147 a) Howe R, Rao B S, Holloway B R, et al. J. Med. Chem., 1992, 35, 1751; b) Bloom J D, Dutia M D, Johnson B D, et al. J. Med. Chem., 1992, 35, 3081
148 Askin D, Wallace M A, Vacca J P, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 2771
149 Ohfune Y. Acc. Chem. Res., 1992, 25, 360
150 a) Kobayashi S, Ishitani H, Ueno M. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 431; b) Suto Y, Kanai M, Shibasaki M. J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 500
151 Sun X W, Xu M H, Lin G Q. Org. Lett, 2006, 8, 4979
152 首例见:a) Fujii A, Hagiwara E, Sodeoka M. J. Am. Chem. Soc, 1999, 121, 5450; b) Ishitani H, Ueno M, Kobayashi S. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 8180
153 金属络合物催化的直接 Mannich 反应:a) Bernardi L, Gothelf A S, Hazell R G, Tϕrgensen K A. J. Org. Chem, 2003, 68, 2583; b) Matsunaga S, Kumagai N, Harada S, Shibasaki M. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 4712; c) Trost B M, Terrell L r. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 338;有机催化的直接 Mannich 反应见:d) Enders D, Grondal C, Vrettou M, Raabe G. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 4079; e) Westmann B, Neuhaus C. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 4077; f) Lou S, Taoka B M, Ting A, Schaus S E. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 11256; g) Poulsen T B, Alemparte C, Saaby S, Bella M, Jϕrgensen K A. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 2896; h) Yoon T P, Jacobsen E N. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 466; i) List B, Pojarliew V, Biller W T, Martin H J. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 827; j) Córdova A, Watenabe S I, Tanaka F, et al. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 1866; k) Kano T, Takai J, Tokuda O, Maruoka K. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 43, 3055
154 Córdova A, Notz W, Zhong G F, et al. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 1842
155 Kano T, Yamaguchi Y, Tokuda O, Maruaka K. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 16408
156 a) Grieco P A, ed. Organic Synthesis in Water. London: Blackie Academic & Professional, 1998; b) Li C J. Chem. Rev., 1993, 93, 2023
157 Kobayashi S, Mori Y, Nagayama S, et al. Green Chem., 1999, 175.
158 Kobayashi S, Manabe K. Acc. Chem. Res., 2002, 35, 209
159 a) Kobayashi S, Nagayama S, Busujima T. Chem. Lett., 1999, 71; b) Kobayashi S, Nagayama S, Busujima T. Tetrahedron, 1999, 55, 8739
160 Nagayama S, Kobayashi S. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 11531
161 Kobayashi S, Hamada T, Nagayama S, et al. Org. Lett., 2001, 3, 165
162 Kobayashi S, Hamada T, Manabe K. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 5640
163 a) Yasuda S, Kitagawa H, Ueno M, et al. J. Biol. Chem., 2001, 276, 43994; b) Ueno M, Kitagawa H, Ishitani H, et al. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 7863; c) Kobayashi S, Matsubara R, Kitagawa H. Org. Lett., 2002, 4, 143
164 Kobayashi S, Wakabayashi T, Nagayama S, et al. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 4559
165 a) Kobayashi S, Wakabayashi T. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5389; b) Manabe K, Mori Y, Wakabayashi T,

et al. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 7202
166 Nef J U. Liebigs Ann. Chem., 1894, 280, 263
167 关于 Henry 反应见:Coombes R G. In: Barton and Ollis. Comprehensive Organic Chemistry. Vol. 2. Sutherland, I O ed. Oxford: Pergamon, 1979, 303
168 Sasai H, Itoh N, Suzuki T, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 855
169 Sasai H, Suzuki T, Itoh N, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 2657
170 Sasai H, Yamada Y M A, Suzuki T, et al. Tetrahedron, 1994, 50, 12313
171 Sasai H, Kim W, Suzuki T, et al. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 6123
172 Trost B M, Yeh V S C, Ito H, et al. Org. Lett., 2002, 4, 2621
173 Evans D W, Seidel D, Rueping M, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 12692-12693
174 Yoon T. P, Jacobsen E. N. Angew Chem. Int. Ed, 2005, 44, 466
175 Nugent B M, Yoder R A, Johnston J N. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 3418
176 a) Chinchilla R, Nájern C, Sánchez-Agulló P. Tetrahedron: Asym., 1994, 5, 1393; b) Misumi Y, Bulman R. A, Matsumoto K. Heterocycles, 2002, 56, 599; c) Corey E J, Zhang F Y. Angew. Chem. Int. Ed, 1999, 38, 1931; d) Corey E J, Xu F. J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 12414; e) Bøgevig A, Gottelf K V, Jorgensen K A. Chem. Eur, J, 2002, 8, 5652
177 关于 Henry 反应综述见:a) Rosini G, Ballini R. Synthesis 1988, 833; b) Luzzio F A. Tetrahedron, 2001, 57, 915; 有机分子催化的硝基乙烯苯与醛、酮的加成反应:c) Barbas Ⅲ C F, Sakthivel K, Notz W. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 5260; d) Betancort J M, Barbas Ⅲ C F. Org. Lett., 2001, 3, 3737; e) List B and Pojarliev P, Matin H J. Org. Lett., 2001, 3, 2423; f) Andrey O, Alexakis A, Bernardinelli G. Org. Lett., 2003, 5, 2559; g) Trost B M, Yeh V S C, Ito H, et al. Org. Lett., 2002, 4, 2621
178 a) Balylis A B and Hillman M E D, German Patent 215513, 1972; Chem. Abstract, 1972, 77, 34174q; b) 中文综述见:Zhang A M, Wang W, Lin G Q. You Ji Hua Xue, 2001, 21, 124; c) 综述:Basavaiah D, Rao A J, Satyanarayana T. Chem. Rev, 2003, 103, 811
179 Yamada Y M A and Ikegami S. Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2165
180 Barrett AGM, Cook A S, Kaminura A. Chem. Comm., 1998, 2533
181 Nolan T, McDougai, Schaus S E, J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 12094
182 a) Shi M and Xu Y M. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 4507; b) Shi M and Chen L H. Chem. Commun., 2003, 1301; c) Shi M, Chen L H, Pure & Appl. Chem, 2005, 77, 2105
183 a) Iwabuchi Y, Nakatani M, Yokoyama N, et al. J. Am. Chem. Soc. 1999, 120, 10219; b) Nakano A, Takahashi K, Ishihara J, et al. Org. Lett, 2006, 8, 5357
184 Shi M, Chen L H, Li C Q. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 3790
185 Matsui K, Takizawa S, Sasai H. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 3680
186 Wang J, Li H, Yu X H, et al. Org. Lett, 2005, 7, 4293
187 Iwabuchi Y, Furukawa M, Esumi T, Hatakeyama S. Chem. Commun, 2001, 2030
188 Liu T Y, Cui H L, Long J, et al. J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 1878
189 Berkessel A, Roland K, Neudörfl J M. Org. Lett, 2006, 8, 4195
190 Liu K, Cui H F, Nie J, et al. Org. Lett, 2007, 9, 923
191 Ramasastry S S V, Zhang H L, Tanaka F, Barbas Ⅲ C F. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 288

第 5 章　不对称 Diels-Alder 反应及其他成环反应

同羟醛缩合反应一样，Diels-Alder 反应（又称[4＋2]环加成反应），也是构建复杂分子最有效的方法之一。自 1928 年被发现以来，已得到极广泛的研究与改进[1]。这个反应的特征是它可以立体选择性地同时形成两个键，生成多达四个手性中心，而且在大多数情况下，反应的立体化学都是可以预见的。如图 5－1 所示，双烯体 **1** 和亲双烯体 **2** 在手性 Lewis 酸作用下发生环加成反应，原则上产物 **3** 中的 C-2，C-3，C-4 和 C-5 都可以是手性碳，因此产物 **3** 在理论上可以存在 16（2^4）个立体异构体。由于这个原因，立体选择性尤其是对映选择性的 Diels-Alder 反应成为目前研究的目标。

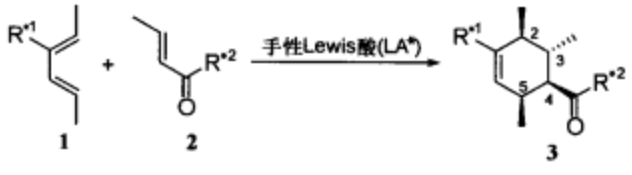


图 5－1

除 Diels-Alder 反应是双烯体和亲双烯体在进行反应时以 *syn*-面加成外，通过以下三种方法可以实现反应的立体选择性诱导：①在亲双烯体上连接手性辅基，如图 5－1 亲双烯体 **2** 中的 R^{*2}；②在双烯体上连接手性辅基，如图 5－1 双烯体 **1** 中 R^{*1}；③使用手性催化剂，通常是 Lewis 酸，如图 5－1 中的 LA^*。在研究不对称 Diels-Alder 反应的初期，主要采用第一种方法来实现反应过程中的不对称诱导。随后人们用一些易于得到的手性 Lewis 酸，并使用这些手性催化剂进行反应，得到很高的区域选择性和立体选择性。目前，在不对称 Diels-Alder 反应的研究中，寻找有效的手性 Lewis 酸已占据主导地位。最近，有机催化的 Diels-Alder 反应也受到关注。

本章将首先讨论一些不对称环加成反应的经典方法，然后讨论手性 Lewis 酸催化的不对称 Diels-Alder 反应，杂 Diels-Alder 反应，分子内的 Diels-Alder 反应，以及有机催化的 Diels-Alder 反应，最后还将介绍不对称 1，3-偶极反应（[2＋3]反应）和不对称环丙烷化反应（[1＋2]反应）。

在讨论不对称环加成反应之前，首先对“*exo*”和“*endo*”做一简要说明。这些术语一般用来描述桥环化合物（不在桥头上）取代基的相对位置。当不含取代基的两个桥具有不相等的长度时，前缀 *endo* 指比较靠近这两个未取代的桥中比较长的那个桥的取代基，意指环内；而前缀 *exo* 则指更靠近比较短的桥的取代基，也称为环外（图 5－2）。

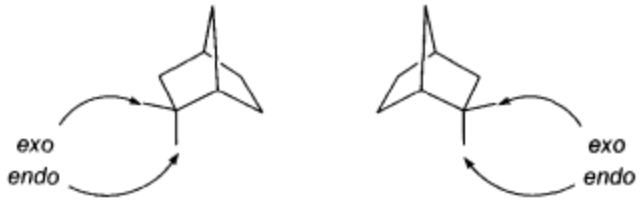
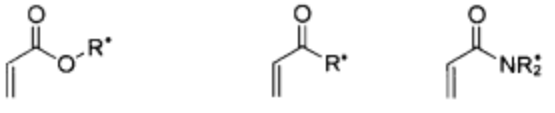


图 5-2　双环体系中的 *endo*-和 *exo*-取代基

5.1　传统的不对称 Diels-Alder 反应

起初，不对称 Diels-Alder 反应使用手性的反应物进行。这类反应可分为手性亲双烯体、手性双烯体以及双不对称 Diels-Alder 反应。最常用的手性亲双烯体有三种类型，即Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型(图 5-3)。Ⅰ型亲双烯体属于手性丙烯酸酯类化合物，这类化合物中手性辅基与反应中心以简单直接的方式相连。与Ⅰ型亲双烯体比较，Ⅱ型手性亲双烯体中，其手性基团与双键更靠近，预计可以有更好的不对称诱导。但这类化合物较难合成，反应结束后手性辅基的脱除也比较困难，手性辅基的循环使用也成为了麻烦。Ⅲ型亲双烯体属于丙烯酰胺类化合物，在这类化合物中手性辅基通过酰胺键与反应中心相连。由于相应的亚铵盐氮原子的正的电子效应，Ⅲ型亲双烯体表现出较高的反应活性。



类型Ⅰ　　类型Ⅱ　　类型Ⅲ

图 5-3　三种类型的手性亲双烯体

5.1.1　丙烯酸酯类亲双烯体(Ⅰ型试剂)

在没有催化剂存在的情况下，Diels-Alder 反应需要较高的温度或压力。相比之下，Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应条件要温和得多。反应可在较低的温度下进行，并表现出较高的区域/立体选择性，而且为了提高催化反应的选择性，要采用较低的反应温度。同时在设计 Lewis 酸催化剂的时候，要使反应过渡态中催化剂和底物之间具有更好的结合。如图 5-4 所示，在 Lewis 酸作用下，采用Ⅰ类手性亲双烯体 **4**～**7** 进行反应，Diels-Aider 反应的立体选择性可高达 100∶1 以上[2]。

在不对称 Diels-Alder 反应的丙烯酸酯(Ⅰ型试剂)中，可以使用的手性辅基有薄荷醇衍生物[3]、樟脑衍生物[4,1e]和噁唑烷酮[5]等，也有人使用碳水化合物为手性辅剂进行反应[6]。这类手性亲双烯体参与的不对称 Diels-Alder 反应，在具有生物活性化合物的合成中都被使用过。

例如，抗肿瘤抗生素肉瘤霉素(sarkomycin，**8**)是 Diels-Alder 反应的理想目标分子。其逆向合成路线如图 5-5 所示，合成的关键步骤是制备 **8** 的稳定前体内酯 **9**。**9** 可以很

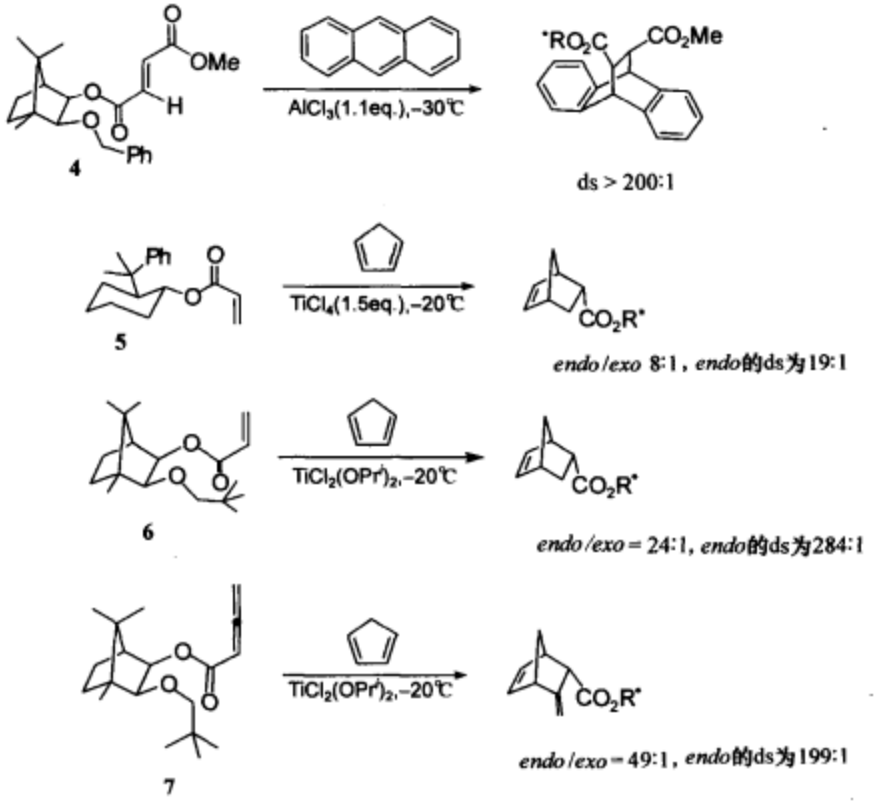


图 5-4

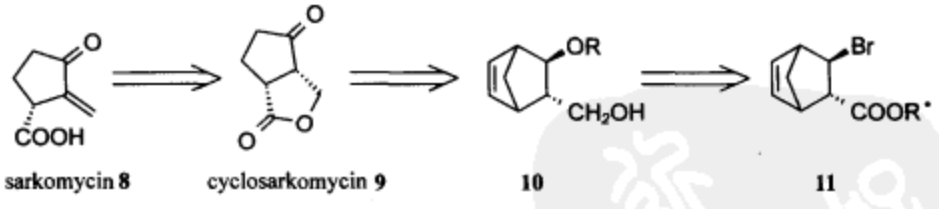


图 5-5

容易通过重结晶加以提纯[7]。由图 5-5 可知，化合物 **9** 可以从 **10** 合成，后者则可以通过手性 *E*-溴代丙烯酸酯的不对称 Diels-Alder 加成物 **11** 制备。采用手性底物 *E*-3-溴代丙烯酸酯 **12a**[(*R*)-pentolactone**14** 的丙烯酸酯]和 **12b**[(*S*)-*N*-甲基羟基琥珀酰亚胺 **15** 的丙烯酸酯]进行反应，在 $TiCl_4$ 作用下，有很高的非对映选择性，*endo*/*exo* 分别为 54∶1 和 38∶1，主要产物的 ee 值则高达 96%（图 5-6）。

得到关键中间体 **13a** 之后，进一步的官能团转化在分子中引入羟基得到 **16**，随后 C═C双键发生断裂转化成两个羧基，再进一步反应生成双环内酯 **18**。脱羧产物 **19** 发生羟基氧化反应给出环肉瘤霉素 **9**（图 5-7）。

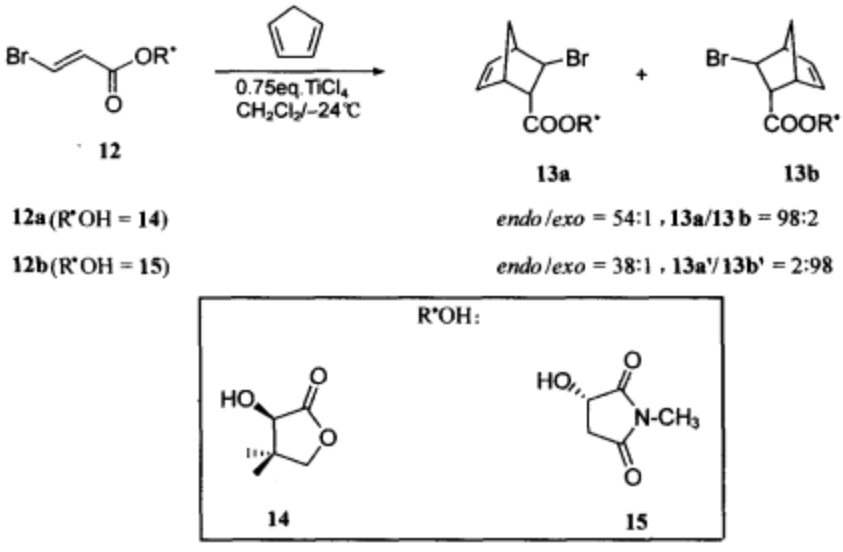


图 5－6

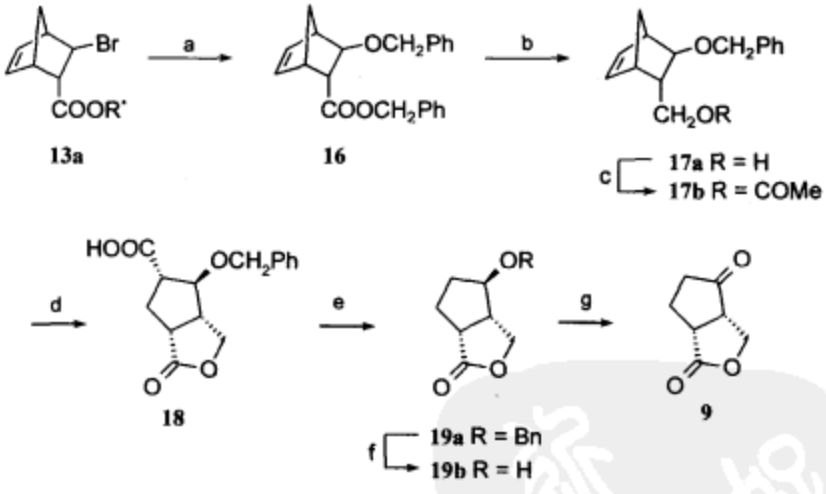


图 5－7

反应条件：a：$NaOCH_2Ph$，THF/DMF 5∶1，－10℃～r. t.；b：$LiAlH_4$，Et_2O，回流；c：Ac_2O，Py；d：1) cat. $RuCl_3/NaIO_4$，$CCl_4/MeCN/H_2O$ 1∶1∶1.5，r. t.，2) LiOH，THF/H_2O 5∶4，0℃，3) 2 mol/L HCl，Et_2O，0℃～r. t.；e：1) *N*-methylmorpholine，isobutylchloroformate，*N*-hydroxy-2-thiopyridone，THF，NEt_3，THF，－15℃，2) *t*-butyl mercaptan，$h\nu$，THF，r. t.；f：H_2，10% Pd/C，EtOH；g：cat. $(n\text{-}Pr)_4NRuO_4$，NMO，4Å 分子筛，CH_2Cl_2，r. t.

5.1.2 α,β-不饱和酮类亲双烯体（Ⅱ型试剂）

与Ⅰ型亲双烯体相比，Ⅱ型底物的反应中心与手性辅基的距离更接近。这类手性底物的设计目的是，通过拉近手性辅基 R* 与反应位点的距离来提高手性辅基 R* 的手性诱导作用。图 5－8 中的手性底物 **20** 和 **22** 是两个Ⅱ型亲双烯体的实例。在 Lewis 酸如 $ZnCl_2$ 存在下，化合物**20**和环戊二烯于－40℃发生反应，产生单一的 *endo* 产物 **21**。反应

可在 1h 内完成，*endo* 产物的非对映选择性超过 100∶1。同样，**20** 的高碳同系物 **22** 发生 Diels-Alder 反应生成化合物 **23**，立体选择性也很高[8]。

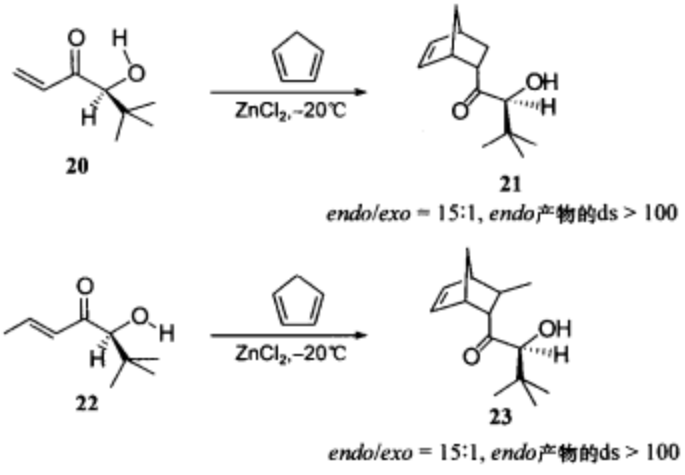
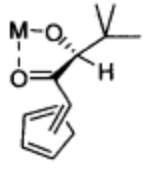


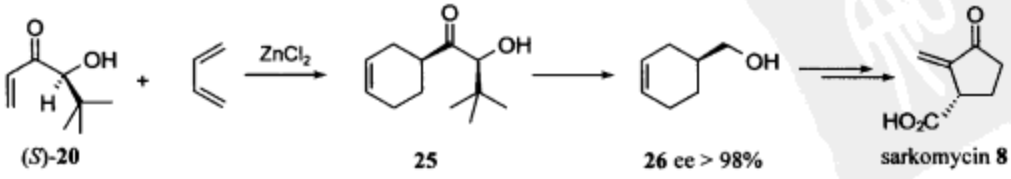
图 5-8

这些反应的高对映选择性可以通过反应的过渡态来解释：Lewis 酸中的金属 M 与亲二烯体 **20** 或 **22** 的 α-羟基酮部分配位，形成了具有刚性结构的五元环螯合体 **24**，这一刚性结构使得烯酮体系与双烯（如环戊二烯）作用时可以对亲双烯体的两个非对映面实现区分。从反应得到的产物 **21** 和 **23** 的绝对构型可以看出，在过渡态 **24** 中分子内烯酮片段的 Diels-Alder 反应是按顺向面（*syn* 平面）进行的。

这类 α,β-不饱和羰基化合物的手性中心毗邻反应中心，使得反应过程中实现了最大限度的不对称诱导（手性传导）。这类亲双烯体的另一特征是它们属于 α-羟基羰基化合物。这一结构使得不必要的官能团（一般是指手性辅基）可以在反应结束后很容易地通过高碘酸盐氧化去掉。尽管这种破坏性的去除手性辅基的方法，在某种程度来说是一种浪费，但仍不失为一种非常有效的不对称诱导方法。除（*S*）-**20** 外，（*R*）-**29** 也可作为手性底物发生不对称 Diels-Alder 反应，许多双烯体的反应都给出单一的加成物。这些加成产物去除手性辅基后是有机合成的重要的光学纯手性砌块。这些手性砌块经随后的化学转化制备到相应的天然产物 **8**，**28** 和 **32**（图 5-9）[8]。



24



(*S*)-**20**　　**25**　　**26** ee > 98%　　sarkomycin **8**

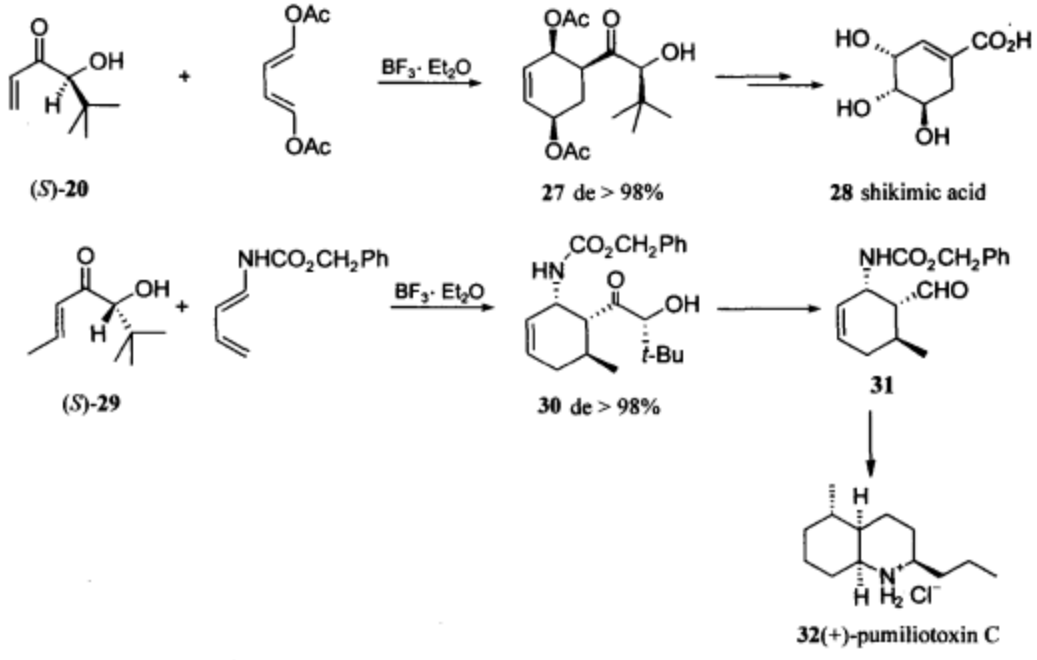


图 5-9

5.1.3 手性 α,β-不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮

手性 α,β-不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮是Ⅰ型亲双烯体试剂的补充,这类手性亲双烯体由 Evans 首次报道[5]。在二烷基氯化铝作用下,α,β-不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮 **33a/33b/35** 与各种双烯发生 Diels-Alder 反应,都表现出非常高的反应性和非对映选择性。Diels-Alder 加成物 **34** 和 **36** 的立体化学则由噁唑烷酮辅基中 C-4 的手性所决定。因此,从亲双烯体 **33a**,**33b** 和 **35** 出发,可分别得到非对映体加成物 **34a**,**34b**,**36**(图 5-10)。

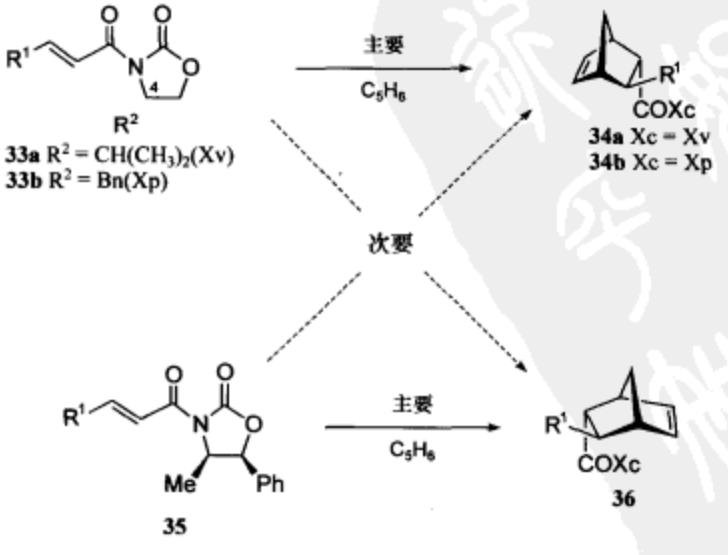


图 5-10

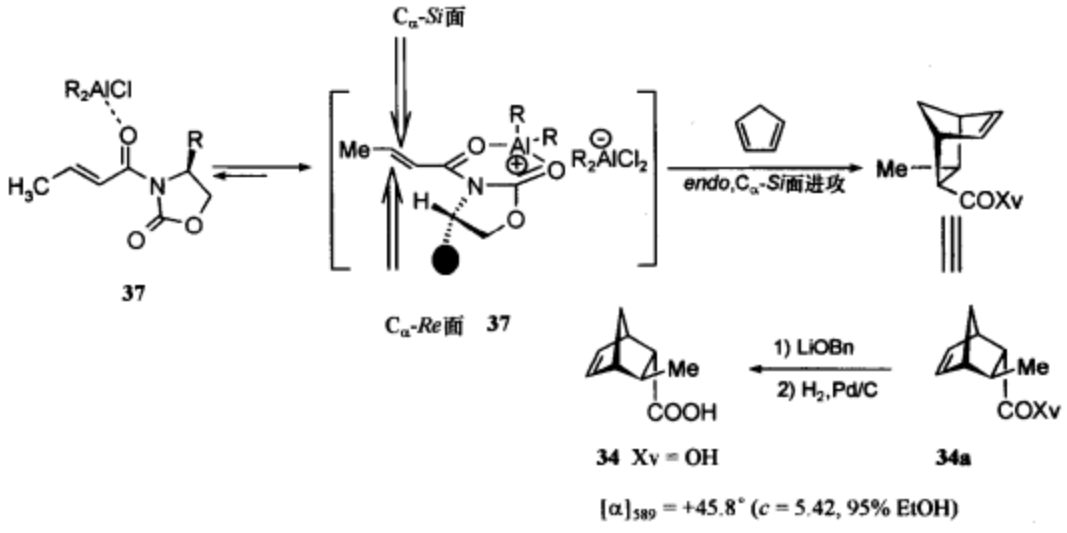
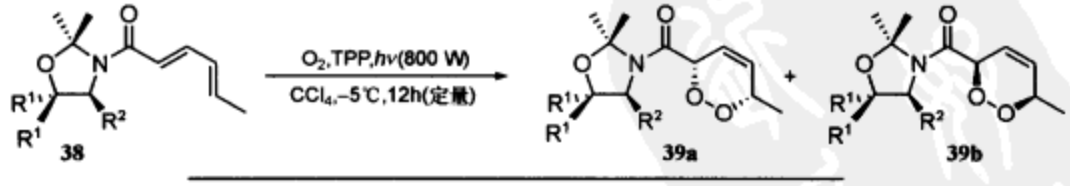


图 5-11

反应的高立体选择性可通过反应的过渡态加以解释(图 5-11)。在反应过程中,亲双烯体 α,β-不饱和 *N*-酰基噁唑烷酮与催化剂烷基氯化铝作用形成 1∶1 配合物,使底物发生离子化。以 **33a** 为例($R^1 = CH_3$),底物与二烷基氯化铝作用形成 1∶1 配合物 **37**。在与双烯如环戊二烯作用时,这种离子性的亲双烯体优先进攻环戊二烯分子的 C_α-*Si* 面,给出主要产物 **34a**。按照这一模型,巴豆酰亚胺 **35**(R = Me)的不对称 Diels-Alder 反应选择性地发生在 C_α-*Re* 面,加成物 **36** 去除手性辅基以后,得到 **34** 的对映体。这类反应的局限性是仅限于单取代和 *E*-二取代的酰亚胺亲双烯体,其他类型的底物给出的结果往往较差。

手性噁唑啉类化合物也可作为手性辅剂来实现不对称 Diels-Alder 反应。Wirth 等报道了一系列不同取代的手性噁唑啉类双烯体 **38** 与单线态氧的不对称 Diels-Alder 反应,产物 **39** 的非对映选择性较高(图 5-12)[9]。



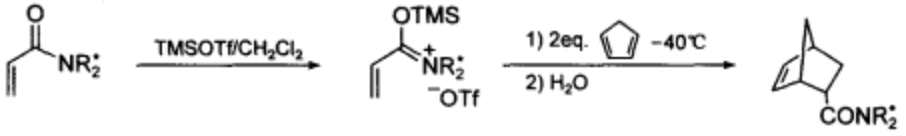
R^1	R^2	ds (**39a**/**39b**)
H	CH_2Ph	68∶32
H	CH_2Nap	67∶33
H	*i*-Pr	76∶24
H	Ph	91∶9
Me	CH_2Ph	≥95∶5

图 5-12

5.1.4 手性烷氧基亚铵盐

无论是实验结果还是前线轨道理论都表明,含有拉电子基团的亲双烯体在进行 Diels-Alder 反应时会表现出相对较高的活性。例如,酰胺 **40** 转化成相应的亚胺盐后发

生 Diels-Alder 反应，其非对映选择性及收率一般都在 90%以上[10]。手性酰胺 **40a**～**c** 用 TMSOTf 处理发生烯醇化，得到相应的烷氧基亚胺盐 **40a**～**c**，与环戊二烯发生 Diels-Alder 反应，以高产率及高立体选择性给出丙烯酰胺 **42a**～**c**(图 5－13)。



40 **41** **42**

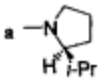
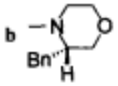
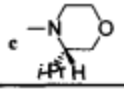
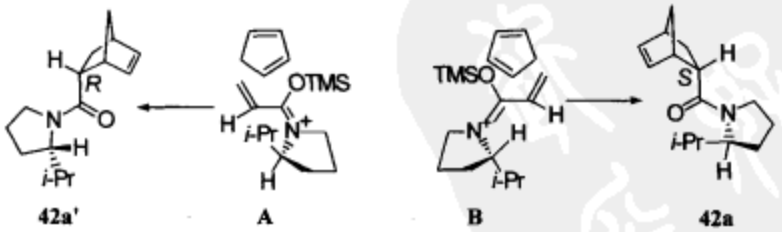
手性辅基 NR_2^*	加成产物 **42**		
	endo/*exo*	收率/%	de/%
a 	>10	90～95	>92
b 	13	91～97	90～96
c 	18	94～98	74～76

图 5－13

所得产物的立体选择性可由假定的过渡态 A 和 B 得到说明(图 5－14)。在过渡态 A 中双烯以 *endo* 方式从亲双烯体空间位阻较大的一侧接近；而在过渡态 B，双烯仍然是以 *endo* 方式，但是从亲双烯体空间位阻较小的一侧接近。因此，过渡态 B 的能量较低，由此给出羰基 α-位具有 *S* 构型的产物 **42a**。同样的道理对 **40b** 和 **40c** 也适用，它们主要给出具有 *R* 构型的 Diels-Alder 产物 **42b** 和 **42c**(图 5－14)。由于对映体纯的吗啉和吡咯烷手性辅剂都比较容易制备，这个方法为制备 (*R*)-和(*S*)-构型的双环羧酸提供了一条比较简单有效的合成路线。加成产物如 **42** 去除手性辅基以后即可得到相应的羧酸。

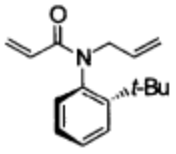


42a' **A** **B** **42a**

不利过渡态 优势过渡态

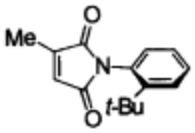
图 5－14

Kitagawa 等人制备了两个新的轴手性化合物 **43** 和 **44**[**43**，*N*-丙烯酰基-*N*-烯丙基-邻叔丁基苯胺；**44**，*N*-(邻叔丁基苯基)-2-甲基马来酰亚胺]进行不对称 Diels-Alder 反应[11]。在手性底物中，丙烯酰胺官能团既是构成轴手征性的元素，又是发生 Diels-Alder 反应的亲双烯体，这是首例非联芳基轴手性辅剂用于不对称 Diels-Alder 反应的实例。在碘存在下，**43** 和 **44** 参与的 Diels-Alder 反应获得了高 *endo* 和高非对映面选择性。



43 96% ee

$[\alpha]_D^{28} = +182$ ($CHCl_3$)

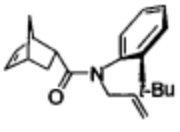
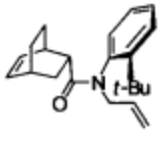
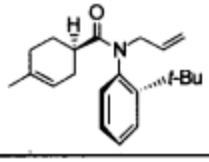


44 96% ee

$[\alpha]_D^{28} = +1.3$ ($CHCl_3$)

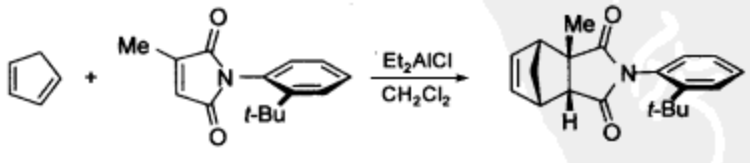
在反应体系中加入碘可大大提高底物的反应活性和立体选择性。以酰胺(+)-**43** 参与的反应为例,在碘存在下的不对称 Diels-Alder 反应,产率最高达到 92%,最高的 *endo*/*exo* 大于 50∶1(表 5-1)。一般认为在碘存在下,*N*-烯丙基烯酰胺的 Diels-Alder 反应经阳离子碘环化中间体进行,这一活化的中间体提高了底物的反应活性及立体选择性。

表 5-1 碘作用下(+)-43 参与的不对称 Diels-Alder 反应

双烯	主要产物	产率/%	*endo*/*exo*	ds
		92	30	29/1
		84	>50	14/1
		87	20	

反应条件:**43**(1mmol),I_2 和双烯体(2mmol),乙酸(5mL),−78℃至室温。

同样,在马来酰亚胺类亲双烯体(+)-**44** 与环戊二烯的 Diels-Alder 反应中,当不存在活化剂时,反应在室温进行 3d,产率为 80%左右。在 Lewis 酸如 Et_2AlCl 存在下,反应于室温下可在 20 min 几乎定量完成(图 5-15)。



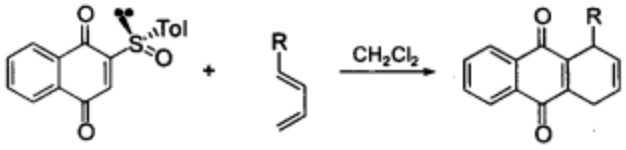
(+)-**44** *endo*/*exo* > 97:3, 96% ee

图 5-15

5.1.5 手性取代亚砜作为亲双烯体

Carreño 等人报道了使用手性亚砜 **45** 为亲双烯体的不对称 Diels-Alder 反应[12]。底物具有较高的活性,反应很容易进行,产物的 de 值为 50%左右,ee 值为 68%～82%。使用亚砜类化合物作为亲双烯体的好处之一是反应结束后手性辅基经过热消除即可较容易

地脱去。如图 5 - 16 所示，亲双烯体 **45** 发生 Diels-Alder 反应，脱去手性辅基后，产物 **46** 具有较好的 ee 值。

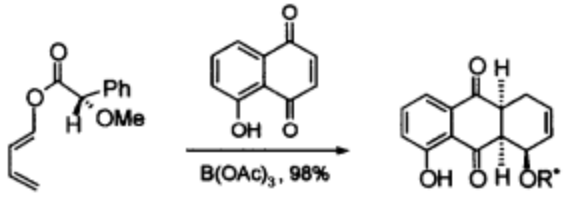


45 **46**

图 5 - 16

5.1.6 手性双烯体参与的不对称 Diels-Alder 反应

含有手性辅基的双烯体用于不对称 Diels-Alder 反应的实例相对较少，原因是这类修饰的底物较难制备。图 5 - 17[13]，图 5 - 18[13b]，图 5 - 19[14] 和图 5 - 20[14] 是一些实例：



> 97% de

图 5 - 17

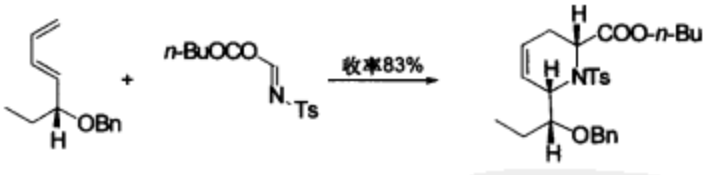
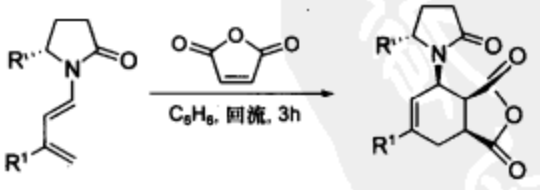


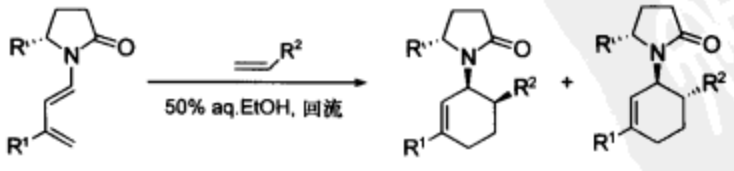
图 5 - 18



a) R = COOEt; R^1 = H

b) R = COOEt; R^1 = Me

图 5 - 19



反应物	*cis*(ds)		*trans*(ds)
R = CO_2Et, R^1 = H, R^2 = CO_2Et	93 (91.5 : 1)	:	7 (65 : 1)
R = CO_2Et, R^1 = Me, R^2 = CO_2Et	92 (18 : 1)	:	8 (84 : 1)
R = CO_2Et, R^1 = H, R^2 = COMe	82 (40 : 1)	:	18 (180 : 1)

图 5-20

如前所述，手性亲双烯体 **20** 在不对称 Diels-Alder 反应中表现出非常高的立体选择性。这一手性亲双烯体也同样是进行双不对称诱导的起始物。Masamune 小组通过手性亲双烯体 **20** 分别与非手性双烯 **47** 及甲基扁桃酸酯(*S*)/(*R*)-**49** 进行了反应[2a]。在催化量的 $BF_3 \cdot Et_2O$ 作用下，(*S*)-**20** 和非手性双烯 **47** 的反应给出主要产物 **48**，产物的非对映选择性超过 100 : 1。在同样的条件下，(*S*)-**20** 与(*S*)-**49** 或(*R*)-**49** 反应，产物 **50** 的非对映选择性分别为 130 : 1 和 35 : 1(图 5-21)。前者说明(*S*)-**20** 与(*S*)-**49** 为匹配对，后者则说明(*S*)-**20** 与(*R*)-**49** 为错配对。应该指出的是，即使在错配对的情况下，反应的立体选择性仍具有合成上的价值。

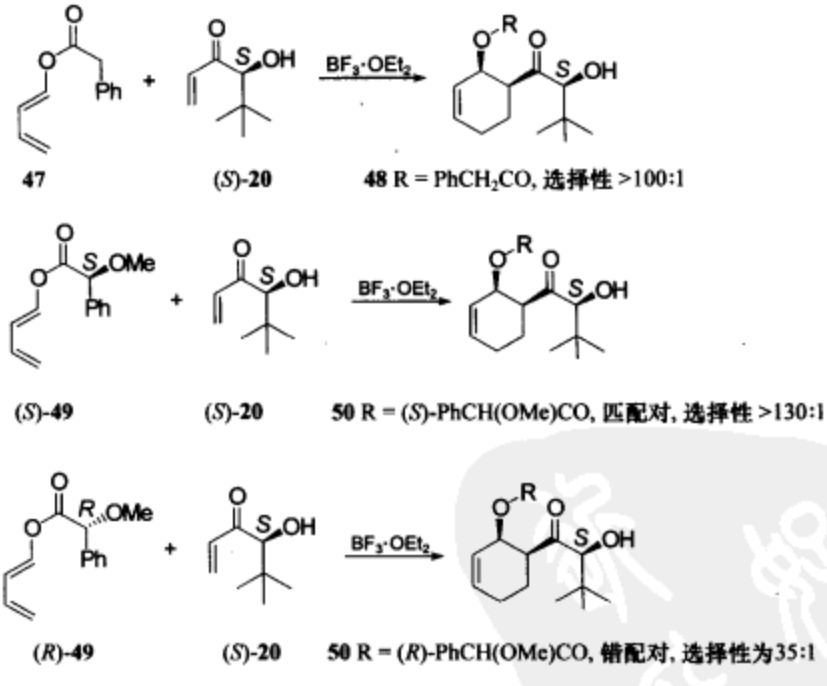


图 5-21

5.2 手性 Lewis 酸催化剂用于不对称 Diels-Alder 反应

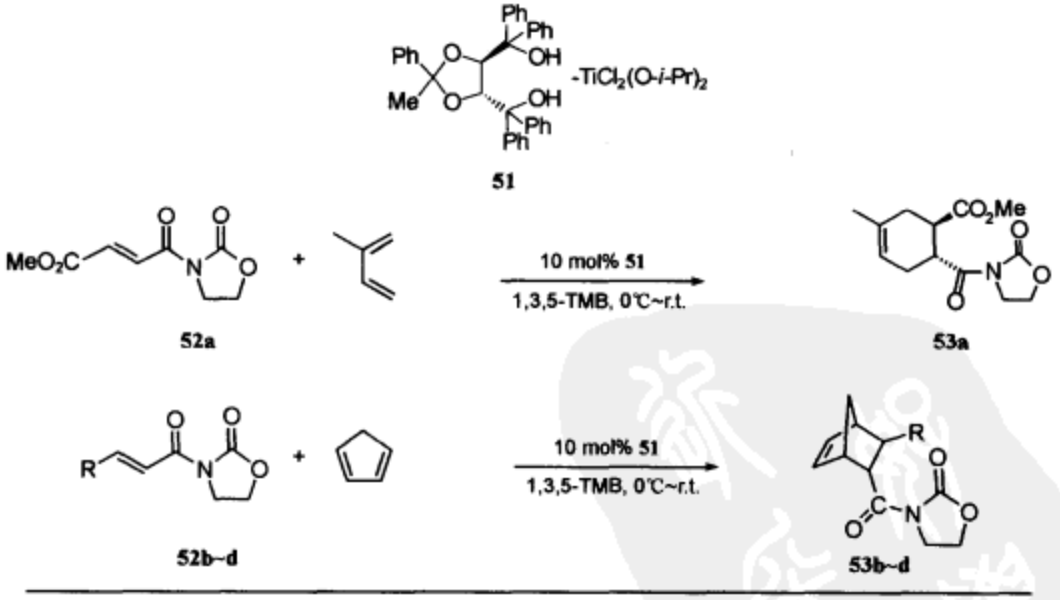
如前所述，Lewis 酸的存在可大大提高 Diels-Alder 反应的速度。同样，手性 Lewis 酸催化剂也是实现对映选择性 Diels-Alder 反应的有效方法。近年来，由于引入了许多性能良好的手性 Lewis 酸催化剂，不对称催化 Diels-Alder 反应取得了长足的进展。对许多手性配体-金属组合进行的研究显示，不但与氧原子的配位较强、属于强 Lewis 酸和硬金属的硼、钛和铝等可大大提高不对称 Diels-Alder 反应的速度和立体选择性，铜、镁和镧系

金属在不对称催化 Diels-Alder 反应中也给出了很好的结果。

用于制备手性 Lewis 酸配合物最常用的手性源是具有 C_2 对称性的二羟基化合物如手性二醇或联萘酚。这种 C_2 对称性特性减少了竞争的过渡态的数目，这点在中心金属的配位数大于 4 时尤为重要。早期的 Diels-Alder 反应中所使用的手性 Lewis 酸即属于这种类型[15]。它们所诱导的不对称 Diels-Alder 反应给出了较好的立体选择性，其缺点是这些反应必须在化学计量手性诱导试剂存在下进行。目前所使用的手性 Lewis 酸属于第二代 Diels-Alder 反应促进剂，它们具有较高的活性，在催化量的 Lewis 酸存在下就可以得到很好的不对称诱导效果[16]。

5.2.1 Narasaka 催化剂

Narasaka 等人使用 TADDOL 类似物与 $TiCl_2(OPr^i)_2$ 组合得到手性钛酸酯类 Lewis 酸 **51**[17]。在 4Å 分子筛存在下，**51** 可催化噁唑啉酮类底物 **52** 与双烯的不对称 Diels-Alder 反应。溶剂对反应的对映选择性有明显的影响，用均三甲苯(1,3,5-TMB)为溶剂时获得了高对映选择性。在这种情况下，**52a** 与异戊二烯的反应顺利进行，产物 **53a** 的 ee 值达到 92%。其他 3-(3-取代的丙烯酰基)-1,3-噁唑烷-2-酮类亲双烯体 **52b～d** 与环戊二烯的反应也得到较好结果，产物的 ee 值为 75%～91%(图 5－22)。



亲双烯体	产率/%(*endo*/*exo*)	产　物	ee/%
52b R = Me	90(91∶9)	**53b**	91
52c R = Ph	97(92∶8)	**53c**	82
52d R = *n*-Pr	75(91∶9)	**53d**	75

图 5－22　手性 Lewis 酸 **51** 用于不对称 Diels-Alder 反应

这类手性二醇容易从酒石酸酯制备，它们不仅在 Diels-Alder 反应中给出较好的结果，在其他诸如羰基的烷基化反应和烯丙基加成反应中也取得了较好的结果。

Narasaka 使用 **51** 为催化剂成功地制备了高度氧化的倍半萜(+)-穿心莲组培内酯

A[(+)-paniculide A,**58**][18]。其中,**51** 催化下[*E*-3-(3-(5,5-二甲基-1,3,2-二噁硼杂环己烷-2-基)丙烯酰基)]-1,3-噁唑烷-2-酮(**54**)和 1-乙酰氧基-3-甲基-1,3-丁二烯(**55**)的对映选择性环加成反应是合成的关键步骤(图 5-23)。在化合物 **54** 中,3-羟基以其硼酸酯的形式掩蔽起来,在 Diels-Alder 反应之后可通过 MCPBA 氧化将产物 **56** 的羟基再生,得到 **57**,进一步的官能团转化给出目标 **58**。

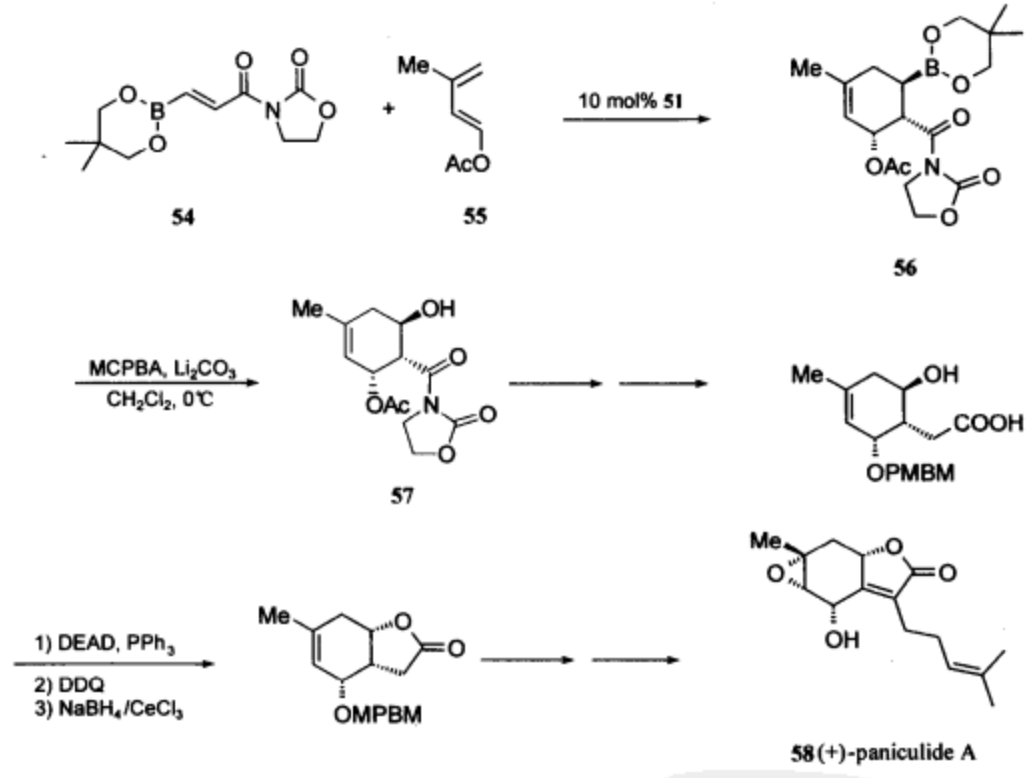
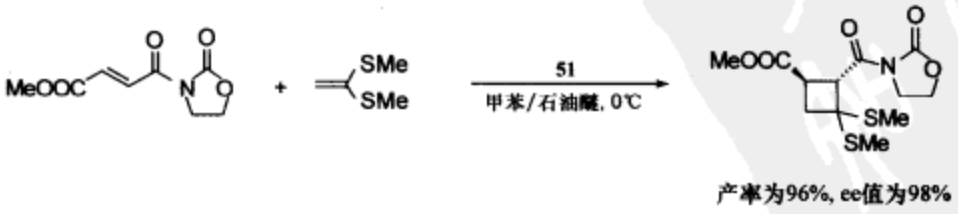


图 5-23 (+)-paniculide A 的不对称合成

催化剂 **51** 由二异丙氧基二氯化钛和酒石酸衍生物手性二醇原位生成,它由 Narasaka 首先使用,故而也称为 Narasaka 催化剂。这类催化剂除了可以进行上面所述的不对称 Diels-Alder 反应之外,在不对称[2+2]环加成反应中同样给出了较高的立体选择性。如图 5-24 所示,带有烷硫基的烯烃(烯酮二硫代缩醛、烯烃硫化物和炔烃硫化物)与缺电子烯烃反应给出相应的环丁烷或亚甲基环丁烷衍生物,产物的产率大于 98%,ee 值也大于 98%[19]。



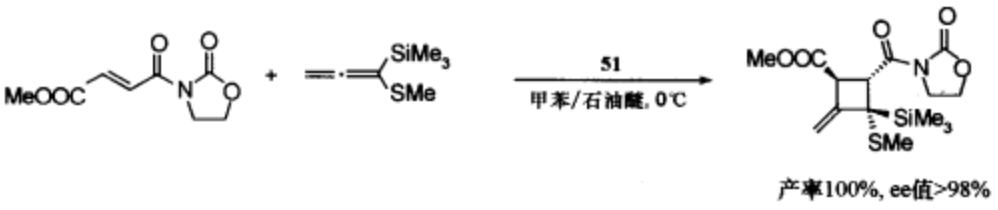
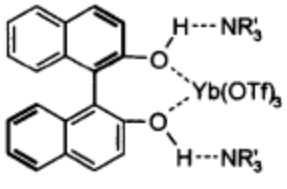


图 5－24

5.2.2 手性镧系金属催化剂

三氟甲磺酸镱、(*R*)-(＋)-联萘酚和叔胺作用可以得到手性镧系金属配合物 **59**。在 **59** 存在下，3-酰基-1，3-噁唑烷-2-酮与环戊二烯的 Diels-Alder 反应具有很高的立体选择性。反应需要另外一种非手性配体存在，这种非手性配体的作用是稳定催化剂，防止催化剂的老化。在这一反应条件下，使用相同的手性源(*R*)-(＋)-联萘酚和不同的非手性配体，不对称 Diels-Alder 反应可以给出相反的立体选择性。如图 5－25 所示，采用不同的添加剂，由 **59** 催化的反应可以制备环加成产物的两个对映体(**61** 和 *ent*-**61**)。在这种条件下，不对称氮杂-Diels-Alder 反应也取得了较好的结果(图 5－26)[20]。关于杂-Diels-Alder 反应后文还有论述。



59 手性三氟甲磺酸镱

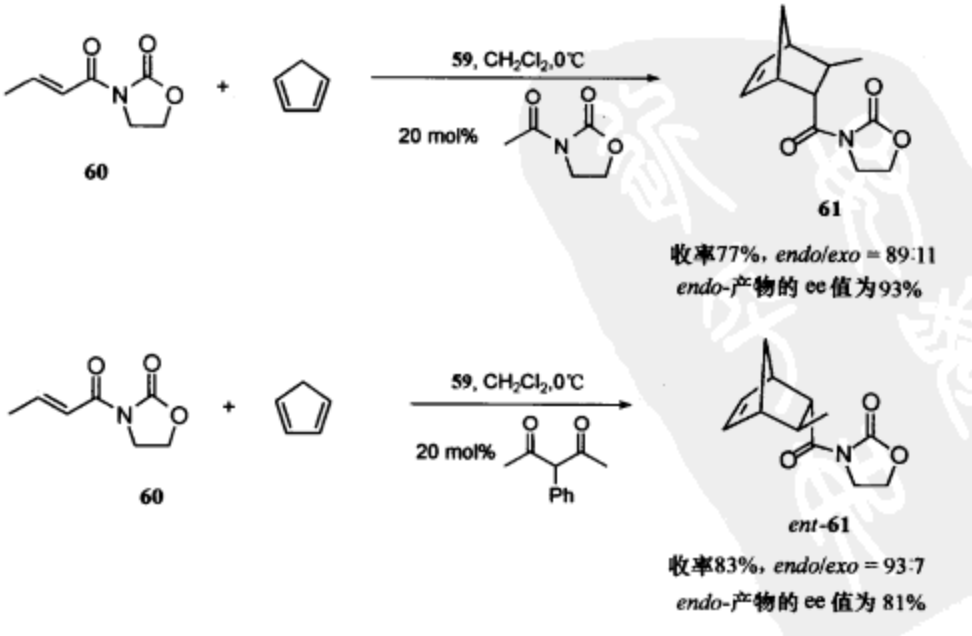
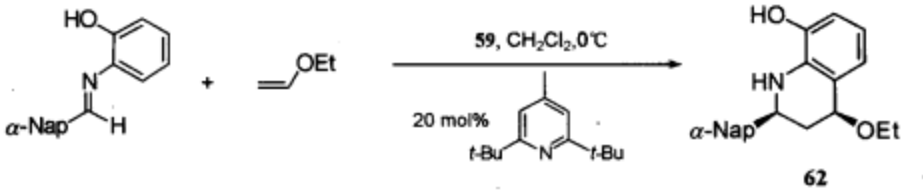


图 5－25



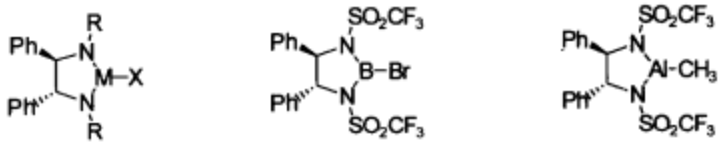
62

收率74%，*cis*/*trans* > 99:1
cis-异构体的ee值为91%

图 5-26

5.2.3 双磺酰胺(Corey 催化剂)

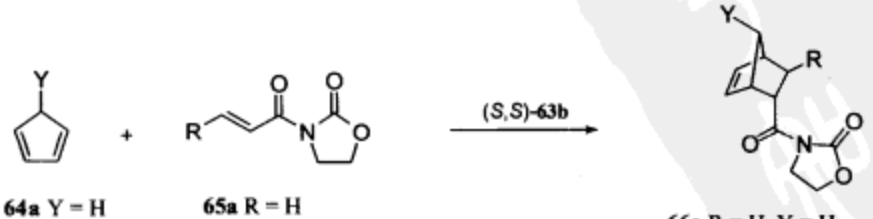
α-氨基酸的磺酰胺衍生物和手性二胺的双磺酰胺衍生物也可用来制备手性 Lewis 酸催化剂。Corey 等人报道，溴代硼配合物 **63**(M= B，X= Br，R= SO_2CF_3)在羰基化合物的不对称烯丙基化反应中获得很好的结果(第 4 章内容)。同样，这类手性 Lewis 酸也可用于不对称 Diels-Alder 反应中[21]。反应使用 10 mol%的催化剂在−78℃进行。环戊二烯和 α，β-不饱和酰亚胺反应，产物的 *endo*/*exo* 超过 50∶1，*endo*-产物的 ee 值达到 91%。进一步降低反应温度（如在−90℃进行）可使产物的 ee 值提高到 95%[21]。铝配合物 **63b** 表现出相近的催化活性，但反应的立体选择性更高。环戊二烯衍生物与酰亚胺在−78℃进行反应时产物的 ee 值达到 95%[21,22]。



(*R*,*R*)-或(*S*,*S*)-**63**　　**63a**　　**63b**

63a M = B, X = Br, R=SO_2CF_3,*p*-$MeC_6H_4SO_2$或*p*-$NO_2C_6H_4SO_2$
63b M = Al, X = CH_3/*i*-Bu, R=SO_2CF_3,*p*-$MeC_6H_4SO_2$或*p*-$NO_2C_6H_4SO_2$

如图 5-27 所示，在 10 mol%(*S*,*S*)-**63b** 存在下，**65a** 与环戊二烯(**64a**)于−90℃反应给出产物 **66a**，产率为 92%，产物中 *endo*/*exo* 大于 50∶1，*endo*-产物的 ee 值为 95%；**65b** 与 **64a** 作用给出产物 **66b**，产率为 88%，*endo*/*exo* 为 96∶4，*endo*-产物的 ee 值为 94%。在 0.1 mol%(*S*,*S*)-**63b** 存在下，**65a** 与 **64b** 于−78℃反应，加成产物 **66c** 的产物为 94%，产物的 ee 值为 95%[21]。环加成产物 **66c** 是制备光学活性前列腺素的前体。



64a Y = H
64b Y = OBn

65a R = H
65b R = Me

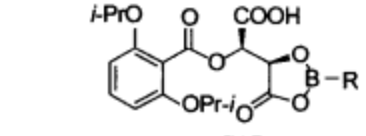
66a R = H, Y = H
66b R = Me, Y = H
66c R = H, Y = OBn

产　物	反应温度/℃	产率/%	*endo*/*exo*	ee/%
66a	−90	92	>50∶1	95
66b	−78	88	96∶4	94
66c	−78	94		95

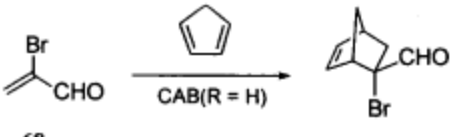
图 5-27

5.2.4　手性酰氧基硼烷催化剂

在稳定的含有酒石酸衍生物的芳基硼酸酯存在下，环戊二烯与乙烯基醛发生环加成反应有较高的对映选择性。这类手性酰氧基硼烷(chiral acyloxy borane，简称 CAB)是对映选择性 Diels-Alder 反应、杂-Diels-Alder 反应和其他反应有效的催化剂。图 5-28 是 CAB **67**(R=H)催化下 α-溴-α，β-丙烯醛(**68**)与环戊二烯发生 Diels-Alder 反应的实例。反应产物(*S*)-**69** 是合成前列腺素的重要中间体。在 10 mol%的 **67**(R=H)存在下，**68** 与环戊二烯反应，定量地得到产物(*S*)-**69**，产物的 ee 值为 95%[23]。



67 CAB



68　　(*S*)-**69**

exo/*endo* = 94:6，*exo*-产物的 ee 值为 95%

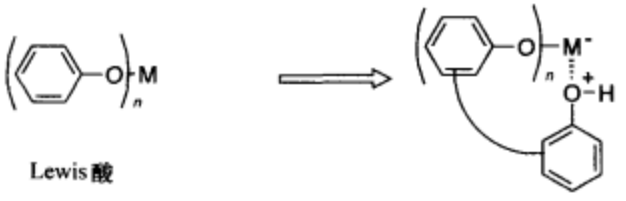
图 5-28

5.2.5　Bronsted 酸辅助下的手性 Lewis 酸催化剂

通过光学活性联萘酚与各种金属化合物作用可以得到手性金属芳氧基化合物。作为 Lewis 酸，这些金属化合物在各种不对称催化反应中都取得了好结果[24]，但这些催化剂在不对称 Diels-Alder 反应中却往往不能充分发挥作用。其原因是在 Diels-Alder 反应中，手性金属芳氧基化合物的不对称诱导，是通过手性催化剂与双烯体的作用来实现的。这种亲双烯体和手性配体间的空间相互作用，往往不足以给出较好的不对称诱导。

研究结果显示，如果在双烯体和手性配体之间存在 π-π 给体-受体之间的作用，将能提高催化剂在反应过程中的不对称诱导能力[25~27]。也就是说，亲双烯体与手性催化剂之间，缺电子芳环与富电子芳环的 π-π 电子供体-电子受体作用可以作为手性识别的有效因素。Yamamoto 等人制备了 Bronsted 酸辅助的手性 Lewis 酸(Bronsted acid-assisted chiral Lewis acid，BLA，图 5-29)，这种催化剂将酚与金属芳氧基化合物相结合，催化剂的配体是取代的手性联萘酚，分子中四个羟基与硼键合。其中三个羟基形成连接硼的 C—O—B键，第四个游离的羟基与 Lewis 酸的硼原子配位并具有 Bronsted 酸的作用。这

些新型的催化剂在反应过程中不但存在着双烯体和手性配体之间的 π-π 作用，还存在着酚羟基与金属之间的分子内氢键作用。这些作用提高了催化剂在反应过程中的手性传导效果，从而表现出很高的立体选择性[28]。

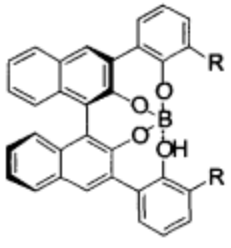


Lewis酸

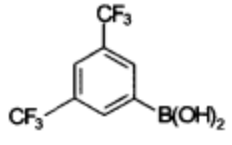
Bronsted 酸辅助的手性Lewis酸(BLA)

图 5-29　Bronsted 酸辅助的手性 Lewis 酸示意图

Yamamoto 制备了手性 BLA 催化剂 **70** 并将其应用于 α-取代-α,β-烯醛与活性较高的双烯如环戊二烯的环加成反应中。这些催化剂均表现出较高的 *exo*-选择性及对映选择性，在很多情况下可以根据所使用的催化剂来判断产物的绝对构型。由表 5-2 可以看出，在大多数情况下使用催化剂 **70a** 进行反应都可以得到满意的结果(第 1～5 项)。对于丙烯醛的反应，使用 **70a** 为催化剂给出的立体选择性较差，但这一不足可通过使用另一催化剂 **70b** 来解决(比较第 6 和第 7 项)。



BLAs　**70a** (R = H)
70b (R = Ph)



71

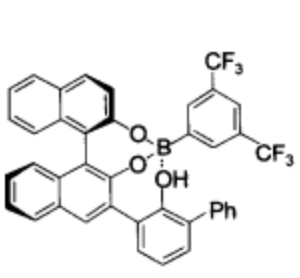
表 5-2　(*R*)-BLA 70a 存在下 α-取代-α,β-烯醛与环戊二烯的对映选择性 Diels-Alder 反应

项	亲双烯体	收率/% (*exo*/*endo*)	ee/%(绝对构型)
1	α-溴代丙烯醛	>99(>99∶1)	99 (*S*)
2	CH_2═CMeCHO	>99 (>99∶1)	99 (*R*)
3	CH_2═CEtCHO	>99 (97∶3)	92
4	(*E*)-MeCH═CHMeCHO	>99 (>99∶1)	98
5	1-环戊烯基甲醛	>99 (98∶2)	93
6	CH_2═CHCHO	91(9∶91)	40 (*R*)
7	CH_2═CHCHO	85(14∶86)	92* (*R*)
8	(*E*)-MeCH═CHCHO	12 (11∶89)	36 (*R*)

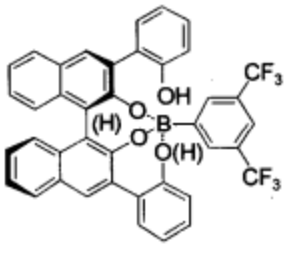
* 使用(*R*)-**70b** 为催化剂进行反应。

为了进一步提高双烯 Diels-Alder 反应的适用范围，使反应更适用于反应性较低的双烯，他们对这类 BLA 催化剂又进行了改进。使用 3,5-双三氟甲基苯基硼酸(**71**) 生成新

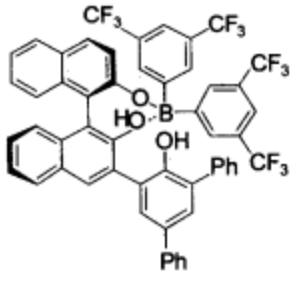
的催化剂 **72**～**74**。分子中除了酚羟基与硼原子配位的芳环是缺电子的外，还连接上另一个与硼相连的芳环，其 3，5-位上有两个 CF_3，使芳环缺电子程度更高。它们的强吸电子性通过硼原子又影响到其他的芳环。因此，通过与反应底物形成氢键及 π-π 供体-受体作用更显著。这些 BLA 化合物在 α-取代及非取代 α，β-烯醛与各种双烯的不对称环加成反应中，都表现出较高的催化活性和立体选择性。



BLA 72



BLA 73



BLA 74

BLA**72** 给出最佳的结果。例如，在 5 mol% 的 **72** 存在下，(*E*)-甲基丙烯醛与环戊二烯的不对称环加成反应，产率达到 96%，产物的 ee 值为 99%(*S*-构型)。

从同一手性配体取代联萘酚出发，采用不同的硼化合物可以制备到不同的手性催化剂：采用简单的硼化合物可以得到 **70a**，使用 3，5-双三氟甲基苯基硼酸(**71**)则得到催化剂 **73**。这两种催化剂的不对称环加成反应时给出了相反构型的结果。例如，在 2-甲基丙烯醛与环戊二烯的反应中，使用 **70a** 为催化剂时主要产物的绝对构型为 *R*，产物的 ee 值为 99%；使用 **73** 为催化剂时主要产物的绝对构型为 *S*，产物的 ee 值为 90%(图 5－30)。

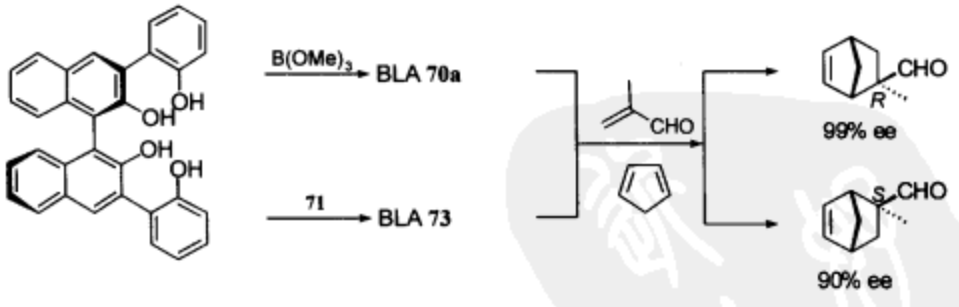


图 5－30

5.2.6 双噁唑啉类催化剂

具有 C_2 对称性的双噁唑啉配体与铁(Ⅲ)[29]、镁(Ⅱ)[30]、铜(Ⅱ)[31]和铬(Ⅲ)[27]配位得到的手性配合物，在不对称 Diels-Alder 反应中也有出色的结果[32]。Corey 报道了一种双噁唑啉镁配合物 **76** 并将其应用于不对称 Diels-Alder 反应[30]。配体(*S*)-**75** 由(*S*)-苯基甘氨酸合成，用 $MgI_2 \cdot I_2$ 处理(*S*)-**75** 得到催化剂 **76**(图 5－31)。将其用于环戊二烯与 **65a** 的 Diels-Alder 反应，产物 **66a** 的对映体比例为 20∶1(图 5－32)。

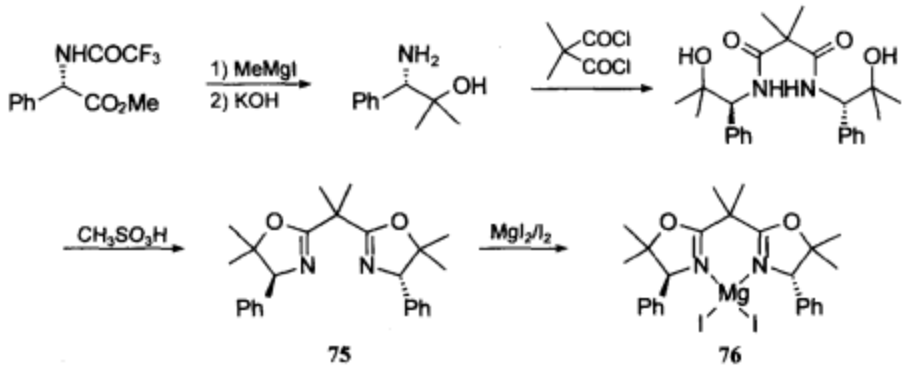
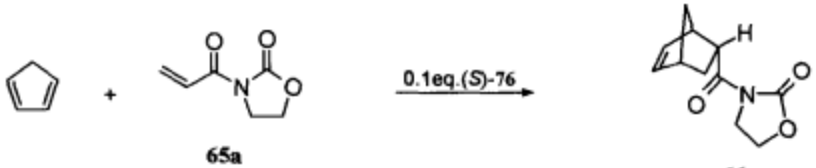


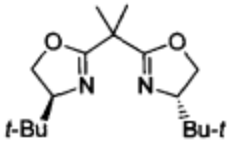
图 5－31　二碘化双噁唑啉合镁(Ⅱ)**76** 的制备



产率 82 %，*endo*/*exo* = 97∶3，*endo*-产物的 ee 值为 90.6%

图 5－32

Evans 等人制备了手性双噁唑啉配体 **77**。化合物 **77** 的结构与 **75** 相似，只是分子中的两个苯基被两个叔丁基替代。但使用 **77** 的铜配合物作为催化剂进行图 5－32 的反应时却得到了相反构型的对映选择性：主要产物 *ent*-**66a** 的非对映选择性为 98%(*endo*)，产物的 ee 值大于 98%[31]。



77

对这两个催化剂不同的面选择性解释如图 5－33。尽管 **75** 和 **77** 具有类似的 C_2 对称结构，但和不同金属配位时表现出不同的空间结构：镁配合物具有四面体结构，而铜配合物则为平面正方结构。在 Corey 的镁配合物中，底物的 *Re*-面被后面的苯基所阻挡(过渡态 **78**)，使得四面体的镁配合物 **76** 催化的反应在底物的 C-2 *Si*-面发生环加成。在 Evans 的铜配合物中，由于叔丁基阻挡了底物的 *Si*-面(过渡态 **79**)，使得不对称环加成反应发生在底物的 *Re*-面。

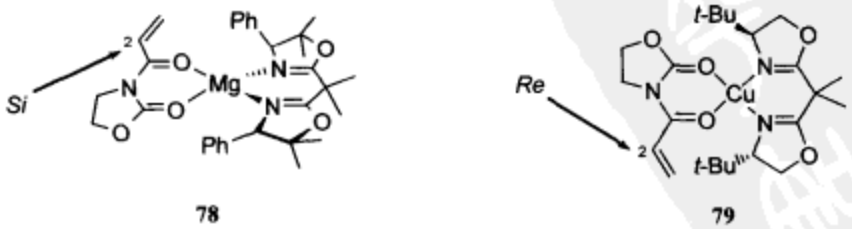


图 5－33　双噁唑啉配合物的不同面选择性

Ghosh 等人制备了手性双噁唑啉配体 **80**[33]。用等物质的量的手性配体与 $Cu(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 作用给出水合的铜配合物 **81**，将其用于不对称 Diels-Alder 反应中，产

物的产率达到 80%以上，*endo*-选择性超过 99 ∶ 1，*endo*-产物的 ee 值达到 99%以上（图 5－34）。

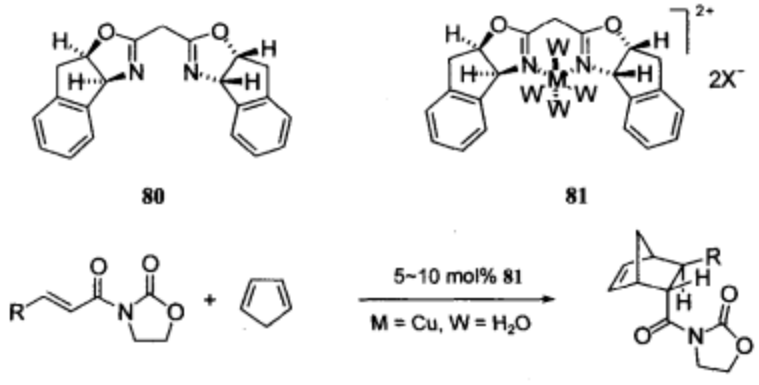


图 5－34

在使用噁唑啉配体等过渡金属配合物进行不对称 Diels-Alder 反应时，由于在反应过程中质子性溶剂会给反应带来一些负面影响。例如，这类溶剂可以通过与催化剂的配位而降低其催化活性或使其催化活性完全消失，因此，这些催化体系在进行反应时不能采用水或乙醇等质子型溶剂，而需要采用非质子型溶剂。关于双噁唑啉配体用于不对称催化反应的综述，见文献[34]。

5.2.7 以氨基酸、生物碱等衍生物为有机催化剂的 Diels-Alder 反应

相比于金属催化的 Diels-Alder 反应而言，有机催化的 Diels-Alder 反应的研究起步较迟。Kagan 在 1989 年首次报道一些生物碱、脯氨酸及 *N*-甲基麻黄碱可作为有机催化剂，诱导不对称的 Diels-Alder 反应[35]。最好的结果是以 10 mol%奎尼定 **82** 为催化剂，可以 97%的产率和 61%ee 值得到产物 **85**（图 5－35）。催化剂 **82** 中游离的羟基是必需的。随后，又有一些关于这类反应的报道。例如，Okamura 等利用其他双烯底物和金鸡纳碱类型催化剂，产物的 ee 值中等[36]。

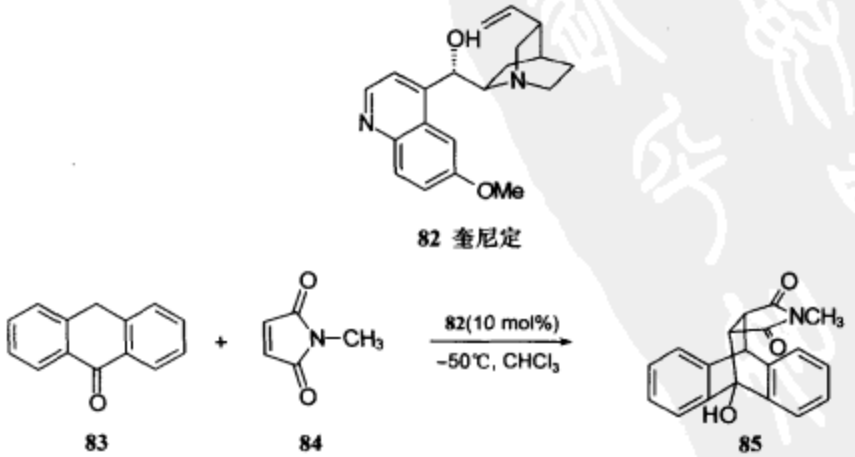


图 5－35

手性氨基酸的铜盐也可用于不对称 Diels-Alder 反应中。Engberts 等人报道了在水存在下以氨基酸铜盐为催化剂的不对称 Diels-Alder 反应，产物具有很高的立体选择性[37]。将一系列氨基酸的铜盐用于环戊二烯与 3-苯基-1-(2-吡啶基)-2-丙烯-1-酮的不对称 Diels-Alder 反应中，反应 48h 以后产物的收率达到 90%以上。使用含有芳基的氨基酸盐作为催化剂进行反应可大大提高反应的立体选择性，其原因可能是由于在反应过渡态中芳基与底物之间存在的 π-π 堆积，使反应表现出高立体选择性(图 5-36)。

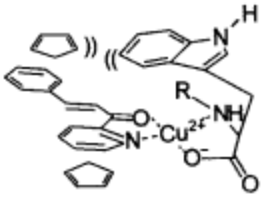


图 5-36

在甘氨酸、L-缬氨酸(L-valine)、L-亮氨酸(L-leucine)、L-苯丙氨酸(L-phenylalanine)、L-酪氨酸(L-tyrosine)、L-色氨酸(L-tryptophan)和 *N*-甲基-L-色氨酸(*N*-methyl-α-L-tryptophan)，L-红豆碱(L-abrine)等氨基酸的铜盐作用下，不对称 Diels-Alder 反应表现出较高的立体选择性，其中红豆碱的铜盐给出最佳结果。反应结果显示，使用不同的溶剂体系进行反应给出不同的结果，其中在水中进行的反应的结果最好(表 5-3)。

表 5-3　不同溶剂中的不对称 Diels-Alder 反应
(催化剂为红豆碱)

溶　剂	ee/%
乙腈	17
四氢呋喃	24
乙醇	39
氯仿	44
水	74

在 Diels-Alder 反应中，大多数手性配体依赖手性碳诱导产物的立体化学，但最近有报道，手性硫与金属配位后起不对称诱导作用，得到非常高的对映和非对映选择性产物[38](图 5-37)。

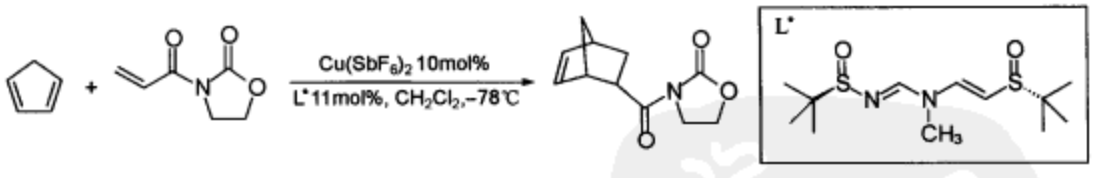
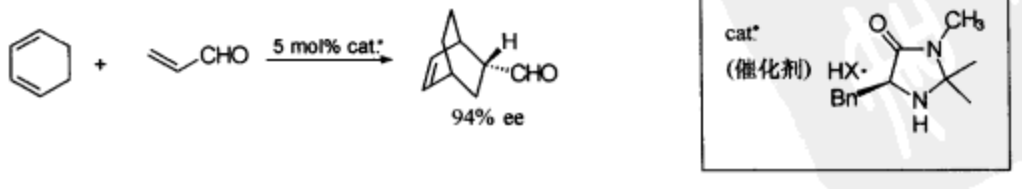


图 5-37

MacMillan 发表了高对映选择性的不对称有机催化 Diels-Alder 反应，利用 α-氨基酸衍生物的咪唑啉酮无机酸盐为催化剂[39](图 5-38)。例如，以下两个反应中使用的是同一类型的有机分子为催化剂，这是最近研究的新方向[40]。很多类型的亲双烯体和双烯体都可使用，并仍保持高的产率和对映选择性，且亲双烯体上可有芳基或脂肪基取代。反应可在“有氧”及非干燥溶剂中进行。



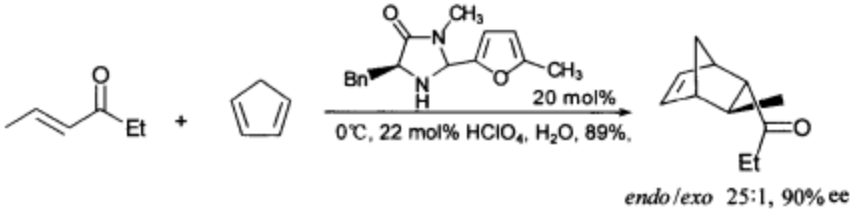


图 5-38

反应机理如图 5-39 所示。咪唑啉酮与 α，β-不饱和羰基形成可逆性亚胺离子Ⅰ，接着与双烯体反应形成加成物Ⅱ，然后得到产物，催化剂再生后进入反应循环[39b]。固载化催化剂也有报道[41]，其反应结果相同。有机催化剂在杂 Diels-Alder 反应及其他加成的反应见后叙。

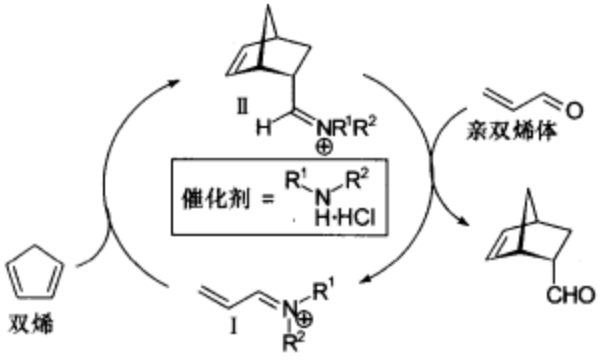


图 5-39

5.2.8 含有季碳手性中心的化合物的制备

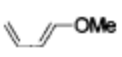
除前面章节已介绍的方法之外，本节着重介绍通过 Diels-Alder 反应构筑手性季碳的方法。采用 2-取代的丙烯醛如 **68** 及 **86**～**88** 与不同结构的双烯反应可得到各种含有手性季碳原子的化合物。在这些亲双烯体的反应中，2-氯丙烯醛 **86** 及 2-溴丙烯醛 **68** 的反应比较更具有应用价值。



68 **86** **87** **88**

表 5-4 列出了这些反应的结果。关于这些丙烯醛类化合物的不对称 Diels-Alder 反应可参阅 Corey 的综述文章[42]。

表 5-4　2-溴丙烯醛与不同底物的 Diels-Alder 反应

底　物	催化剂	ee/%	底　物	催化剂	ee/%
	**97a**	>99		**97a**	98
	97b	>99		**97b**	99
	97c	96		**97c**	92
	70a	>99		**70a**	94
	99	95		**100b**	81
	101	96			
	72	>99		**99**	98
	102a	95		**72**	91
	102b	98			
	**97c**	92		**97b**	99
	70a	98			
	99	97			
	100b	95		**99**	>99
	72	>99		**72**	95
	102b	>96		**102b**	93
	**97b**	92		**102b**	94

注：表中催化剂结构见表 5-5。

图 5-40 所示是 Corey 报道的阳离子型小分子催化 Diels-Alder 反应，可用于制备手性季碳[39e]，颇有特色。由脯氨酸衍生的硼杂噁唑烷 **89** 在用 BH_3·THF 还原酮的羰基中有效(第 7 章)，但是在 α,β-不饱和醛的 Diels-Alder 反应中却无效。有意思的是与等当量的无水三氟乙酸混合后，得到了 **90** 和 **91** 的平衡物，而 **91** 却是体现在硼原子上的强 Lewis 酸，可以使 α,β-不饱和醛活化，然后与甚至认为不活跃的双烯体进行环加成反应。这也是通过氢键 C—H···O 作用以及 π-π 受体-供体作用的事例，α,β-不饱和醛是缺电子的，但被活化后可与富电子的双烯反应[43]。将抗衡离子 TfO^- 换成 Tf_2N^- 有时还会起到相当大的影响，如图 5-41 所示。

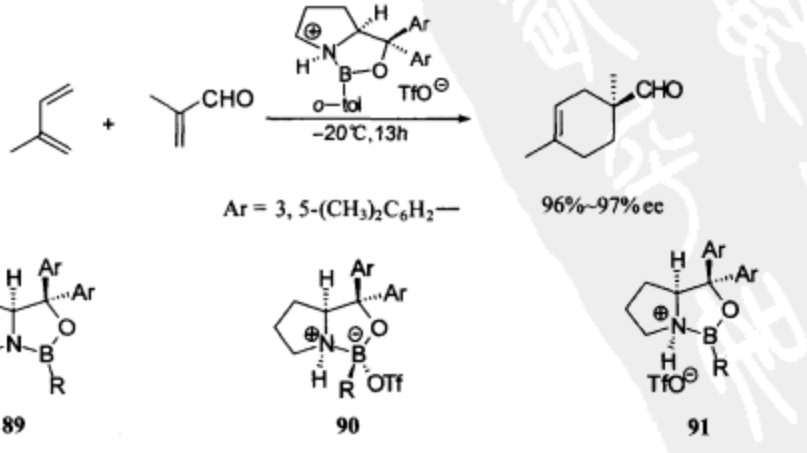


图 5-40

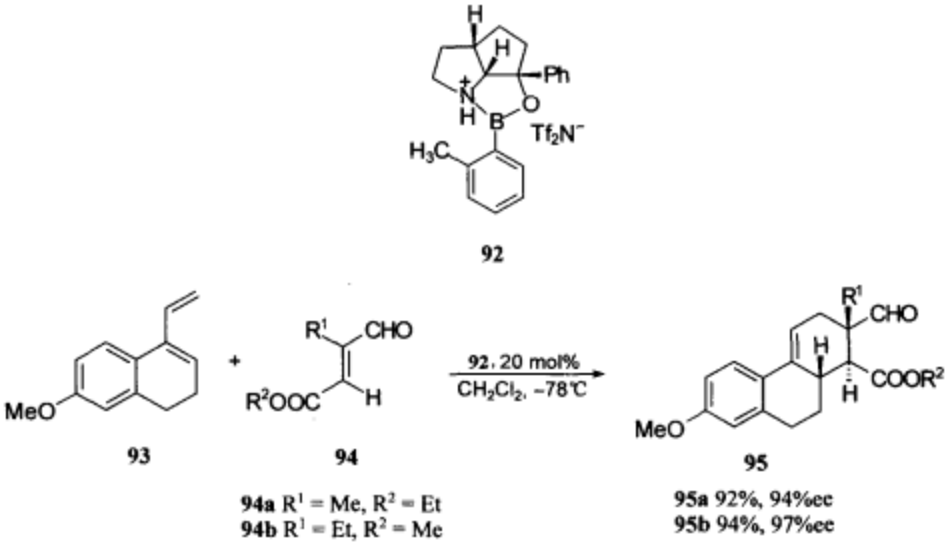
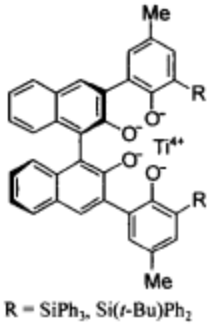
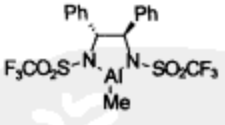
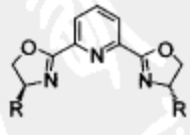
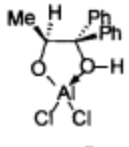
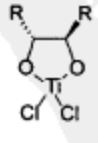
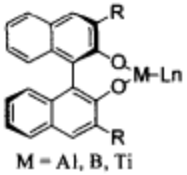
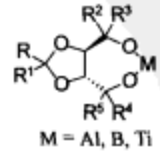


图 5-41

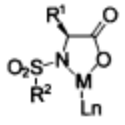
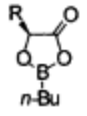
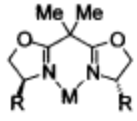
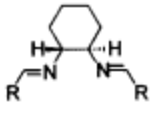
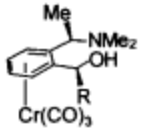
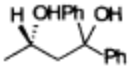
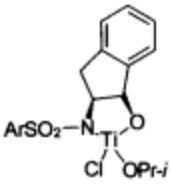
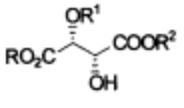
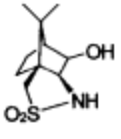
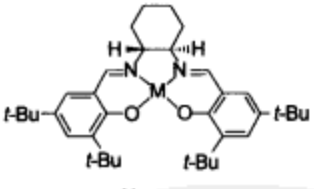
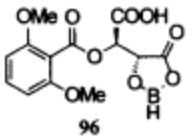
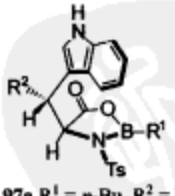
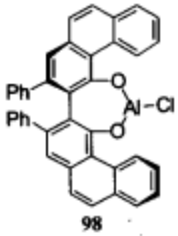
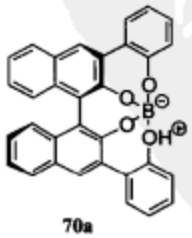
在合成甾体第三代口服避孕药雌激素中非常有用的中间体 **95**，可应用 Corey 的方法来制备，达到了 92%～94%的产率和 94%～97%的 ee 值，可谓是迄今制备该类化合物中最有效的方法[44]。

为方便读者查阅，表 5-5 列出了不对称 Diels-Alder 反应的常用催化剂。

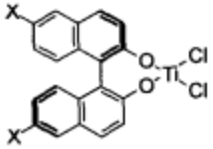
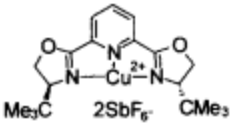
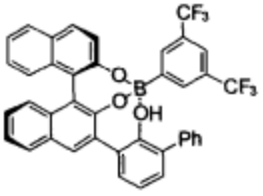
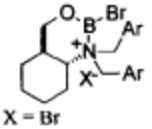
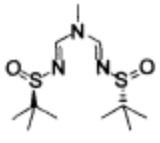
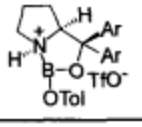
表 5-5　用于不对称 Diels-Alder 反应的催化剂或配体

手性催化剂(或配体)	参考文献	手性催化剂(或配体)	参考文献
 R = $SiPh_3$, $Si(t\text{-}Bu)Ph_2$	[45]		[21,22b]
			[46]
	[47]		[48]
 M = Al, B, Ti	[66,49]	 M = Al, B, Ti	[50]

续表

手性催化剂(或配体)	参考文献	手性催化剂(或配体)	参考文献
 M = Al, B, Ti	[51]		[23,51c,52]
 M = Cu, Fe	[29,30,31]		[53]
	[54]		[50b]
	[55]		[49a,50b,56]
	[50b]		[68,71]
 96	[57]	 97a R^1 = *n*-Bu, R^2 = H 97b R^1 = *n*-Bu, R^2 = CH_3 97c R^1 = H, R^2 = H	[26a]
 98	[49d]	 70a	[58]

续表

手性催化剂(或配体)	参考文献	手性催化剂(或配体)	参考文献
 **99**	[59]	 **100a** X = Br **100b** X = Cl	[65a]
 **101**	[31c]	 **72**	[60]
 **102a** X = Br **102b** X = B[3,5-$(CF_3)_2C_6H_3$]$_4$	[61]		[38]
	[39d]		

5.3 杂 Diels-Alder 反应

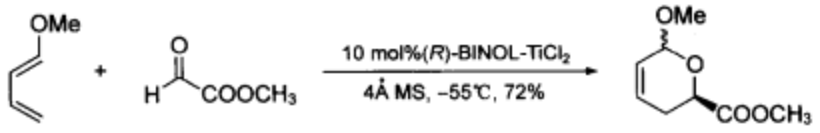
前面介绍的不对称 Diels-Alder 反应中成环的原子都是碳原子。此外，含有杂原子的底物在一定条件下也可作为双烯体或亲双烯体发生不对称环加成反应。这类反应称为杂 Diels-Alder 反应。由于生成的含氧、氮杂环产物(中间体)在天然产物及药物化学中的重要性，因此催化的不对称杂 Diels-Alder 反应的研究备受关注。根据反应物所含有的杂原子的不同，这类反应可分为氧杂 Diels-Alder 反应和氮杂 Diels-Alder 反应，以及最近发展的亚硝基(Ar-N═O)杂 Diels-Alder 类反应[62]。关于杂 Diels-Alder 反应的综述见相关文献[63a]。

5.3.1 氧杂 Diels-Alder 反应

氧杂 Diels-Alder 反应的一般使用醛类作为反应物进行反应，使用的醛一般带有吸电子基团，或在反应中使用 Lewis 酸催化剂，以增加羰基的亲双烯体活性。Danishefsky 使用 C═O 底物的不对称杂 Diels-Alder 反应制备了多种碳水化合物的衍生物[63b]。

近年来人们发展出很多有效的催化剂用于氧杂-Diels-Alder 反应，羰基化合物作为亲双烯体的杂-Diels-Alder 反应已成为构成碳骨架的有用方法之一[64]。Mikami 发现，在 BINOL-$TiCl_2$ 催化剂体系中，异戊二烯作为双烯体进行氧杂 Diels-Alder 反应，产物具有很高的 ee 值。同样，使用 1-甲氧基-1,3-丁二烯作为双烯体，反应也可顺利进行，得到高

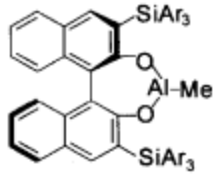
立体选择性的顺式产物，产物的 ee 值达到 96%（图 5－42）[65]。



cis-产物产率 87%，96%ee (6*R*)

图 5－42

Yamamoto 等人报道了一种新的手性金属催化剂 **103**，并将其应用于各种硅氧基双烯与醛的杂 Diels-Alder 反应，取得了很高的对映选择性[66]。例如，在(*R*)-**103** (Ar = Ph，10mol%)存在下，于－20℃进行硅氧基双烯 **104** 与苯甲醛的反应，2h 后用三氟乙酸处理加成物得到顺式二氢吡喃 **105**(77%，产物的 ee 值为 95%)及少量(7%)反式异构体(图 5－43)。以同样方式用醛处理不同结构的硅氧基双烯 **106a**～**c**，加成产物也都具有较好的对映选择性(表 5－6)。**104**，**106a**～**c** 这类双烯体是 Danishefsky 首先应用的，因此又称为 Danishefsky 双烯体。另外，**106d** 是一种富电子双烯体，也被用于杂 Diels-Alder 反应中，**106d** 又称为 Brassard 双烯体[67]。



(*R*)-或(*S*)-**103**

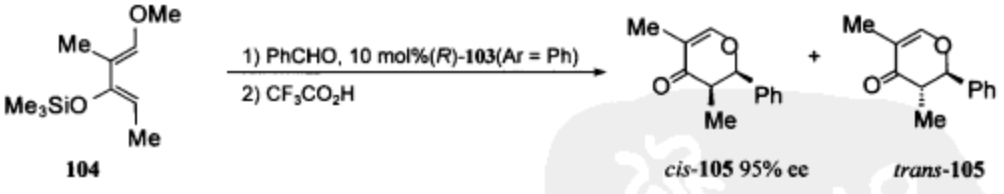


图 5－43

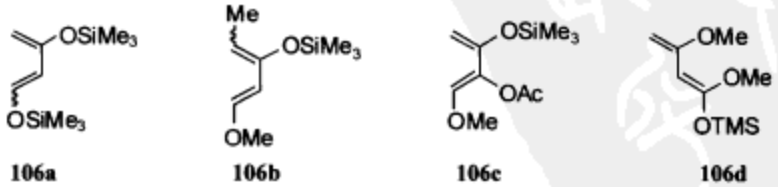
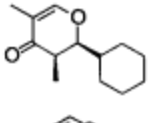
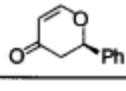
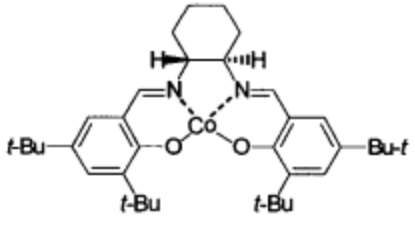


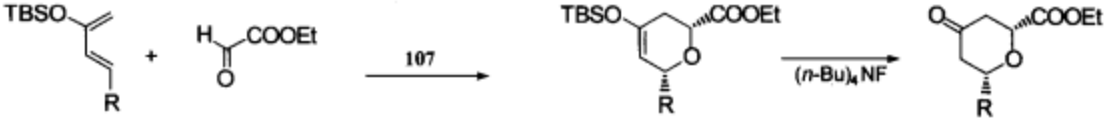
表 5－6

醛	二 烯	(*R*)-**103**	产 物	产率/%	ee/%(构型)
c-$C_6H_{11}CHO$	**104**	Ar = Ph		65	91 (2*S*,3*R*)
PhCHO	**106a**	Ar = Ph		71	67(*R*)

Wu 报道了在 salen-Co(Ⅱ)催化剂 **107**（2mol%）存在下，烷基-3-(叔丁基二甲基硅烷基)氧-1,3-丁二烯 **108** 与乙醛酸乙酯 **109** 的杂-Diels-Alder 反应，加成产物 **110** 的分离产率达到 75%[68]，产物的 *endo*/*exo* 大于 99∶1，主要产物的 ee 值大于 52%。化合物 **110** 用 *n*-Bu_4NF 处理得到 **111**，该化合物是合成单糖 3-脱氧-D-甘露-2-辛酮糖酸(KDO)的关键中间体。化合物 KDO 是格兰氏阴性菌的外膜脂多糖(LPS)的必需组分[69]。



107



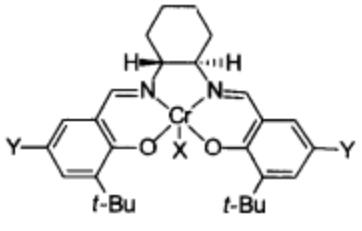
108 **109** **110** **111**

R = CH_2OBn
CH_2CH_2OBn

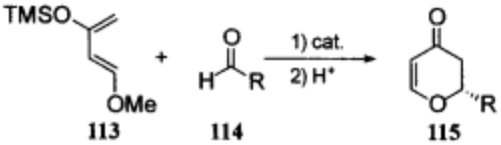
R = CH_2OBn
CH_2CH_2OBn

R = CH_2OBn
CH_2CH_2OBn

Jacobsen 将手性 salen 配位的铬(Ⅲ)配合物 **112** 用于 Danishefsky 双烯体 **113**[70] 与不同结构的醛 **114** 的不对称氧杂 Diels-Alder 反应，产物 **115** 的 ee 值最高达到 99%（图 5-44，表 5-7）[71]。



(*R*,*R*)-**112a** X = Cl, Y = *t*-Bu
(*R*,*R*)-**112b** X = N_3, Y = *t*-Bu
(*R*,*R*)-**112c** X = F, Y = *t*-Bu
(*R*,*R*)-**112d** X = BF_4, Y = *t*-Bu
(*R*,*R*)-**112e** X = BF_4, Y = OMe



113 **114** **115**

图 5-44

表 5-7　112 催化的不对称杂 Diels-Alder 反应

醛 **114**	ee/%	
	催化剂 **112d**	催化剂 **112e**
PhCHO	87	65
$C_6H_{11}CHO$	93	85
n-$C_5H_{11}CHO$	83	62
2-furylCHO	76(99)	68
E-PhCH=CHCHO	70	73(99)
p-$BrC_6H_4CH_2OCH_2CHO$	79	84(99)
o-$ClC_6H_4COOCH_2CHO$	83(99)	72

具有 C_2 对称性的双噁唑啉配体的铜配合物在不对称羟醛缩合反应及不对称 Diels-Alder 反应中都有较好的结果。同样，这类手性配体也可用于不对称杂 Diels-Alder 反应中。图 5-45 列出了具有代表性的手性配体。

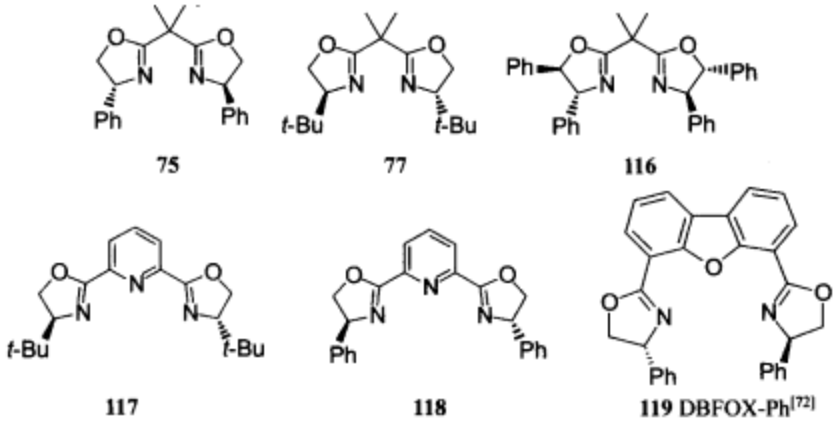
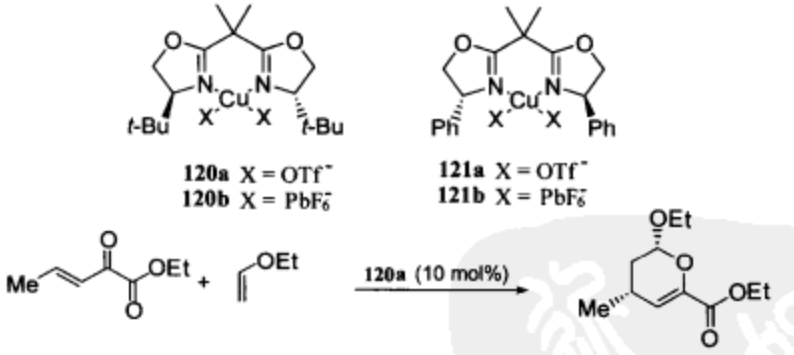


图 5-45

Evans 小组[73]和 Jorgensen 小组[74]分别报道双噁唑啉 **75** 及 **77** 的铜配合物催化下的不对称杂 Diels-Alder 反应，均获得了较高的收率和对映选择性。

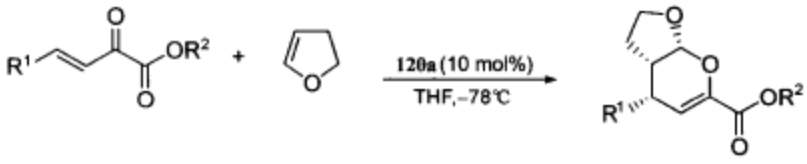
Jorgensen 小组使用铜配合物 **120** 和 **121** 在无水条件下进行不对称杂 Diels-Alder 反应，其中催化剂 **120** 给出了较好的结果。如图 5-46 所示，在 **120a** 作用下，β,γ-不饱和 α-酮酸酯与开链烯醇醚发生杂 Diels-Alder 反应，在大多数情况下有定量转化产率，ee 值最高达到 99.7%[74a]。



溶　剂	反应温度/℃	转化率/%	ee/%
CH_2Cl_2	−45	100	95.6
CH_2Cl_2	−78	100	97.5
THF	−45	100	99.0
THF	−78	100	99.7
		(分离产率 89%)	
CH_3NO_2	−20	100	75.8

图 5-46

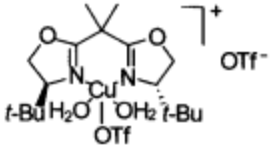
这一催化剂体系对环状的烯醇醚底物同样有效[74a]。如图 5-47 所示，环状底物二氢呋喃与 β,γ-不饱和 α-酮酸酯作用，产物的 ee 值最高达到 99.5%以上。



R^1	R^2	收率/%	ee/%
Me	Et	51	>99.5
Ph	Me	96	99.5
OEt	Et	84	97.5

图 5-47

在最初的研究中，Jorgensen 小组使用无水的铜配合物作为催化剂进行反应。这类铜配合物极易吸水，因此在进行反应的操作时必须十分小心，使反应尽量保持无水状态。Evans 小组发现，在分子筛存在下，使用铜配合物的水合物 **122** 进行反应也可得到很好的结果[73a]。这一改进大大地简化了反应过程。如图 5-48 所示，无论是开环的还是环状的烯醇醚与 β,γ-不饱和 α-酮酸酯发生不对称杂 Diels-Alder 反应，产物 **123**（开环的烯醇醚）和 **124**（环状烯醇醚）都具有很高的收率、非对映及对映选择性（表 5-8）。



122



123

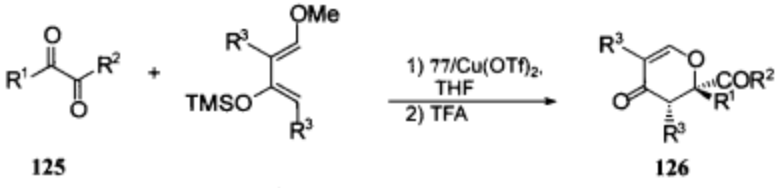
124

图 5-48

表 5-8

X	R	烯醇醚	*endo*/*exo*	产率/%	ee/%
OEt	Ph		>20∶1	93	97
OEt	*i*-Pr		22∶1	95	96
OEt	Me		24∶1	87	97
OEt	OMe		59∶1	90	98
OEt	OEt		55∶1	98	98
OEt	SBn		>20∶1	97	99
OEt	Ph		16∶1	96	97
OEt	*i*-Pr		16∶1	94	95
N(OMe)Me	Me		64∶1	99	99

前面所讨论的杂 Diels-Alder 反应中催化剂的用量在 2～10 mol%。Jorgensen 小组发现，在一定条件下使用更少的催化剂也可促进反应的进行[74b]。在 **77**-Cu(OTf)$_2$ 催化下 **125** 与不同双烯的反应仅在 0.05 mol%催化剂存在下就能完成。这应该是杂 Diels-Alder 反应中所见到的最低催化剂用量。反应的催化剂通过手性配体 **77** 与三氟甲磺酸铜原位制备。α-酮酸酯类底物 **125** 与不同取代的双烯反应，反应结束后用三氟乙酸处理加成产物，产物 **126** 的 ee 值最高达到 98.7%(图 5－49，表 5－9)。



125 **126**

图 5－49

表 5－9

R^1	R^2	双烯 (R^3)	催化剂用量/mol%	反应温度/℃	反应时间/h	收率/%	ee/%
Me	OMe	**113**(H)	0.05	−78～−40	20	90	98.4
Me	Me	**113**(H)	0.05	−78	18	88	93.9
Me	Et	**113**(H)	0.05	−78	20	76	97.8
Me	Ph	**113**(H)	0.05	−78	20	25	96.4
Et	OMe	**113**(H)	0.5	−78	30	70	96.8
Me	OMe	**104**(Me)	2.5	−40	12	85	97.4
Ph	OEt	**104**(Me)	2.5	−40	12	65	98.7
Me	Me	**104**(Me)	2.5	−40	12	81	97.1

这类双噁唑啉的铜配合物也可用于酰基膦酸酯与烯醇醚的杂 Diels-Alder 反应[73b]。在反应过程中，处于邻位的羰基(C═O)及膦酰基(P═O)与催化剂之间发生一定的螯合作用，促进了催化剂与底物之间的作用，从而有利于反应的顺利进行(图 5－50)。由于这种螯合作用使底物具有较高的活性，富电子底物如烯醇醚等都可顺利发生反应。产物的非对映选择性最高超过 99∶1，ee 值最高在 99%以上(表 5－10)，得到的含有膦酸酯的化合物 **127** 及 **128** 是很多合成目标分子的重要中间体。

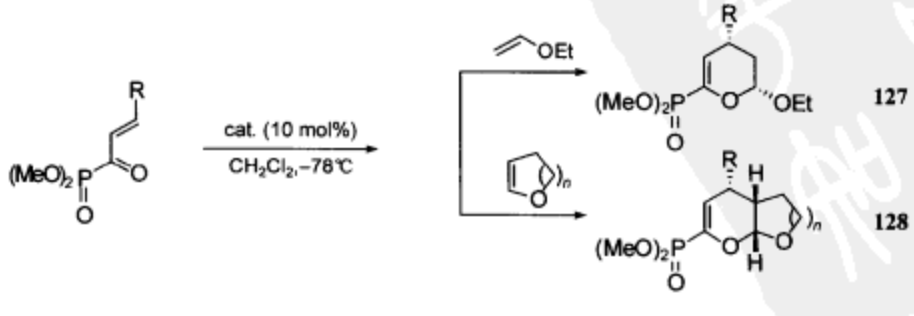
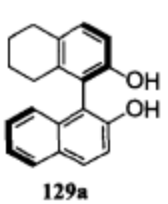


图 5－50

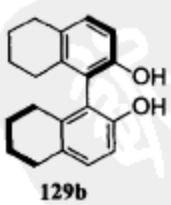
表 5－10

亲双烯体 (R)	烯醇醚	催化剂	*endo*/*exo*	产率/%	ee/%
Me		**120a**	99∶1	89	99
Me		**120b**	69∶1	84	93
Me		**121a**	>99∶1	85	94
Me		**121b**	>99∶1	100	93
i-Pr		**121b**	146∶1	99	96
Ph		**121b**	167∶1	98	98
Me		**120a**	>99∶1	91	95
Ph		**121a**	171∶1	100	93
i-Pr		**120b**	98∶2	79	90
OEt		**120b**	>99∶1	98	97
Me		**120b**	98∶2	55	92

Ding 等人采用组合化学的方法对一系列芳香醛、脂肪醛与 Danishefsky 双烯之间的氧杂 Diels-Alder 反应的催化剂进行筛选[75]。他们对 12 个不同结构的手性配体进行随机组合，与 $Ti(OPr^i)_4$ 形成催化剂库。他们发现，**129a**/$Ti(OPr^i)_4$/**129a** 及 **129a**/$Ti(OPr^i)_4$/**129b**(图 5－51)之间组合得到的催化剂在进行反应时，无论是反应的产率还是反应的立体选择性都较高。值得一提的是，该反应迄今为止是已知反应中的之最，仅需极少量的催化剂(0.01～0.05 mol%)，就能高产率、高 ee 值地进行。当反应在室温无溶剂的条件下进行时，反应可定量进行，产物的 ee 值最高达到 99.8%。



129a



129b

图 5－51

从原理上来说，有机催化的[4＋2]环加成反应与共轭加成有类似性。例如，该两种反应的两个组分，一个是缺电子体，另一个应是富电子体。通常，[4＋2]的环加成反应的产率和立体选择性要更高。醛羰基的环加成活性不高，称不上是富电子的亲双烯体，但可以通过手性二级胺先与醛反应形成富电子体烯胺Ⅱ，然后与作为亲双烯体与烯酮Ⅲ反应得到氧杂的 D-A 反应产物Ⅵ[76]。反应中需添加少量的硅胶，使Ⅴ加快水解，促使催化剂Ⅰ的循环(图 5－52 和图 5－53)。这是一种反电子需求的环加成反应。

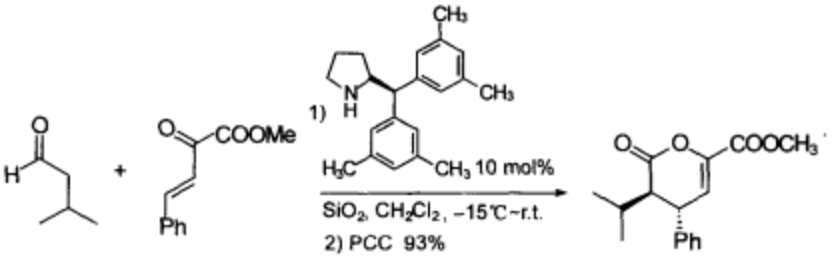


图 5-52

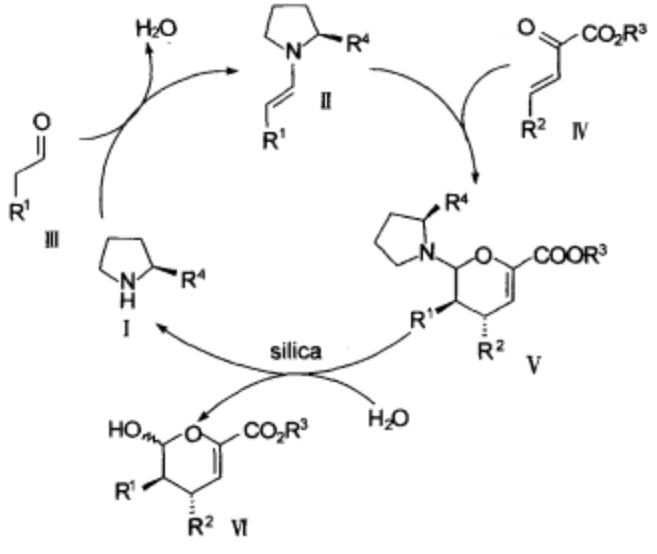
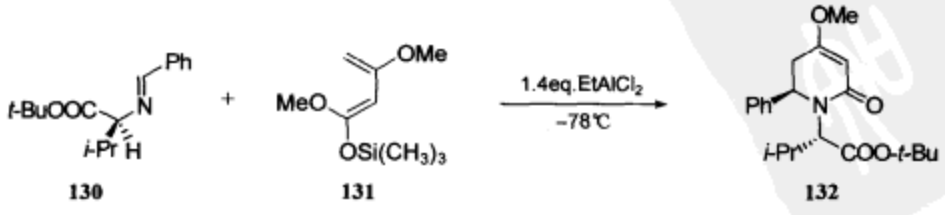


图 5-53　有机催化氧杂 D-A 反应机理

5.3.2　氮杂 Diels-Alder 反应

前文介绍了氧杂的 Diels-Alder 反应，这类反应使用醛酮等含有氧原子的亲双烯体。此外，还有一类杂 Diels-Alder 反应，由于反应使用的含氮亲双烯体，因而被称为氮杂 Diels-Alder 反应。通过这类反应可制备各种光学活性的氮杂环化合物，如光学活性的哌啶或四氢喹啉等[77]。

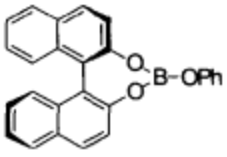
与非对映选择性氮杂 Diels-Alder 反应相比，对映选择性氮杂 Diels-Alder 反应的研究开始得较晚。对前者的研究早在十多年前即开始[78]，而后者的研究则是近年的事[79]。图 5-54 是非对映选择性氮杂 Diels-Alder 反应的一个实例。手性芳香烯胺 **130** 与 Brassard 双烯体 **131** 作用，产物 **132** 的非对映选择性最高达到 95%[80]。



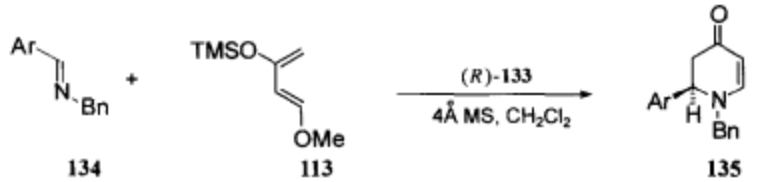
130　　**131**　　**132**

图 5-54

在化学计量的手性 Lewis 酸 **133** 作用下，芳香亚胺 **134** 与 Danishefsky 双烯体 **113** 作用，氮杂 Diels-Alder 反应产物 **135** 的 ee 值达到 90%以上(图 5－55)[81]。



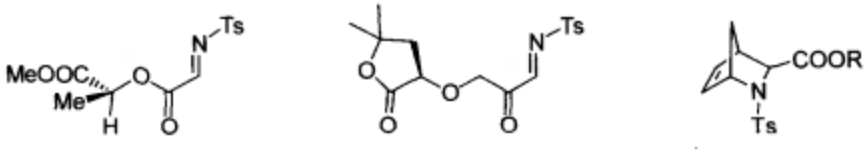
133



134 **113** **135**

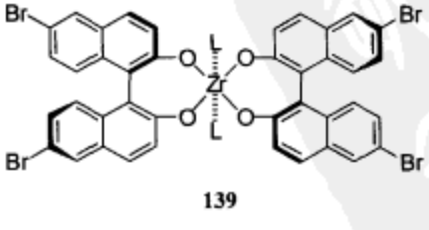
图 5－55

在催化量 Lewis 酸存在下，手性烯胺类化合物 **136** 和 **137** 与环戊二烯作用，给出结构如 **138** 的加成产物，反应表现出较高的立体选择性[82]。



136 **137** **138**

Kobayashi 等人将锆配合物 **139** 用于不对称 Mannich 反应中取得了很好的结果(第 3 章)。同样，这一化合物也可用于不对称氮杂 Diels-Alder 反应(图 5－56)。实验结果表明，锆上所连的配体 L 对反应结果有较大的影响，其中 L 为 NMI(1-甲基咪唑)时给出了最佳结果[83]。并且，适当增加催化剂的量可使反应的化学产率及对映选择性都得到提高。如表 5－11 所示，在 20 mol%催化剂 **139** 存在下，不对称氮杂 Diels-Alder 反应的 ee 值最高达到 93%。



139

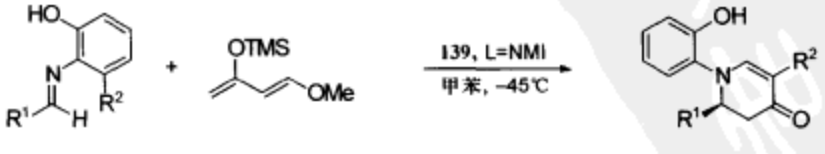
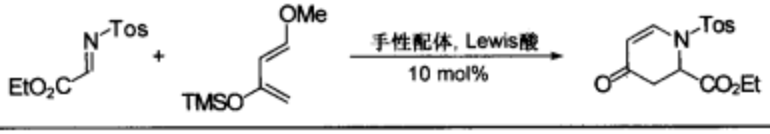


图 5－56

表 5-11

R^1	R^2	催化剂的量	产率/%	ee/%
α-Nap	H	5	72	67
α-Nap	H	10	86	82
α-Nap	H	20	96	88
α-Nap	H	30	98	89
α-Nap	H	50	88	90
α-Nap	Me	10	79	89
α-Nap	Me	20	93	93
o-MePh	H	20	83	82

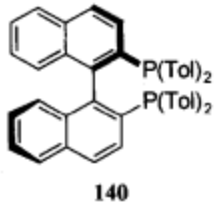
Jorgensen 等人使用手性双噁唑啉配体 **75**、**77**、**116**、**117** 及 **118** 进行氧杂 Diels-Alder 反应时取得了较好的结果，但这类手性配体在不对称氮杂 Diels-Alder 反应中的结果却不理想[84]。如图 5-57 所示，α-亚胺酯与 Danishefsky 双烯体作用，产物的 ee 值在 20%以下，这也说明氮杂 Diels-Alder 反应难度较大。



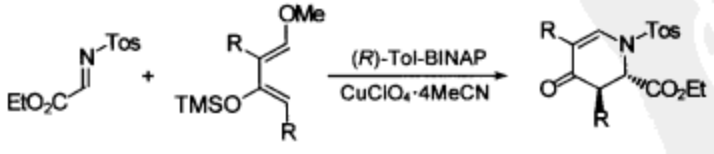
手性配体	Lewis 酸	收率/%	ee/%
75	$Zn(OTf)_2$	74	17
77	$2CuOTf \cdot C_6H_6$	74	12
77	$Cu(OTf)_2$	60	10
116	$Zn(OTf)_2$	70	8

图 5-57

采用 Tol-BINAP(**140**)与 $CuClO_4$ 作用得到的配合物进行氮杂 Diels-Alder 反应则取得了较好的结果。如图 5-58 所示，α-亚胺酯与不同结构的双烯 **113** 或 **104** 进行反应，产物的 ee 值最高达到 96%。



140



催化剂用量/mol%	双烯体 (R)	产率/%	ee/%
10	**113**(H)	68	80
10	**104**(Me)	67	94
5	**104**(Me)	70	94
1	**104**(Me)	70	96
10	**104**(Me)	70	81

图 5-58

在双噁唑啉-铜催化剂 **120a** 作用下，亚胺 **141** 与噁唑啉酮类亲双烯体 **142** 的反应取得了较好的结果，产物 **143** 具有较高的 *exo*/*endo* 比，*exo*-产物的 ee 值最高达到 98%（图 5-59，表 5-12）[85]。反应的高立体选择性源于手性催化剂与亲双烯体之间的作用。这种作用发生在催化剂金属与亲双烯体 **142** 中的官能团原子上，而不发生在底物 **141** 上，使得亲双烯体的活性大大提高。

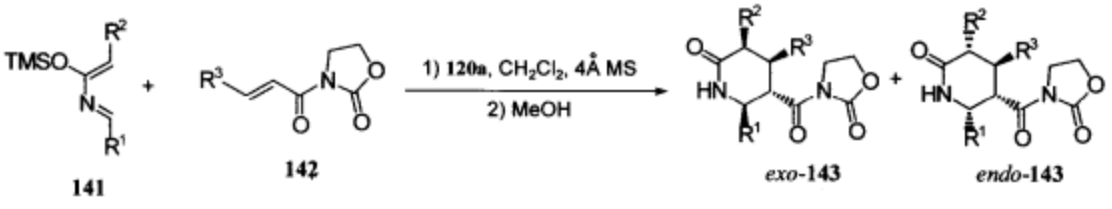


图 5-59

表 5-12

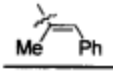
R^1	R^2	R^3	催化剂用量/mol%	反应温度 /℃	*exo*/*endo*	产率/%	ee/%
Ph	Me	Me	8	−78	—	0	—
Ph	Me	Me	8	−45	>99∶1	80	95.1
Ph	Me	Me	8	r. t.	>99∶1	96	94
Ph	Me	Me	5	r. t.	>99∶1	85	93.4
Ph	H	H	8	−45	6.1∶1	83	98.3
Ph	Me	H	8	−45	>99∶1	96	98.3
Ph	H	Me	8	r. t.	>99∶1	80	93
	Me	Me	8	r. t.	>99∶1	98	90
	Me	Me	8	−45	>99∶1	62	95.4

图 5-60 给出了催化剂 **120a** 和噁唑啉酮类亲双烯体 **142** 之间的作用。在反应过渡态中，催化剂的中心金属与噁唑啉酮底物的两个氧之间发生螯合作用，形成具有平面正方结构的配合物。这一结构使 **142** 对类双烯 **141** 的 *endo*-面和 *exo*-面进攻的差异增大，从而大大提高了反应的立体选择性。由图 5-60 可知，**142** 从类双烯的 *exo*-面进攻更为有利。

最近开始出现了一些有关有机催化的杂 Diels-Alder 反应的报道。例如，Rawal 报

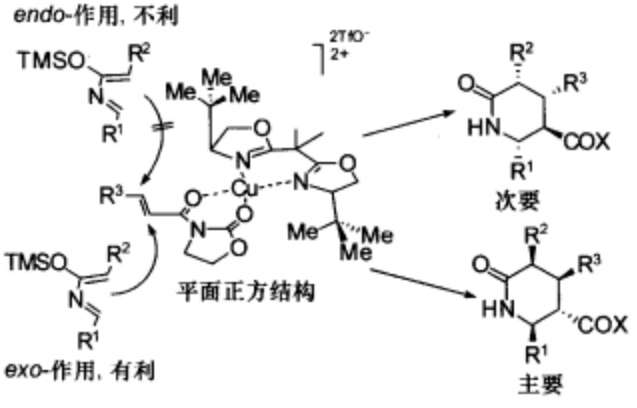
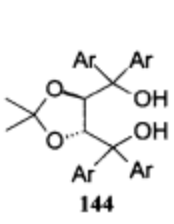
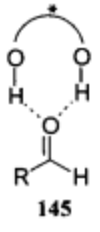


图 5-60

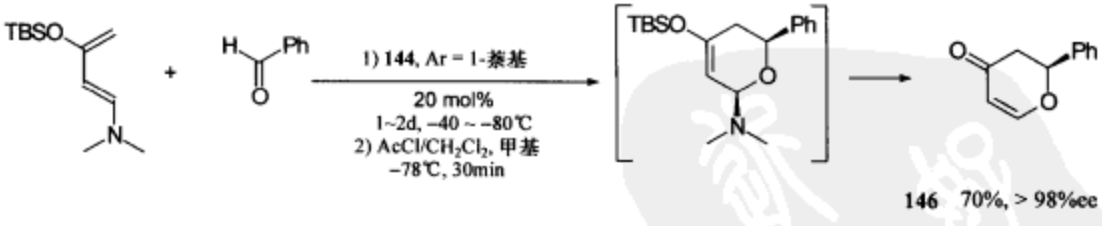
道[86]了 20 mol%的 TADDL 骨架 **144** 催化的氧杂 Diels-Alder 反应，所产生的转化产物的产率中等，但 ee 值高。反应适合于芳醛和脂肪醛。**144** 能与反应物形成氢键的能力（如 **145** 所示）是催化反应所必需的。这是一个例子，分子中羰基与 **144** 通过分子间的氢键作用，具有了加速形成 C—C 键的环加成反应的功能[87]（图 5-61）。



144



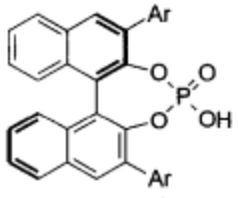
145



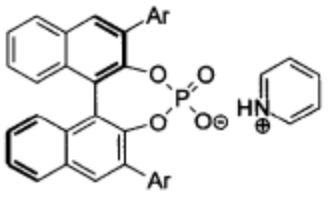
146 70%, > 98%ee

图 5-61

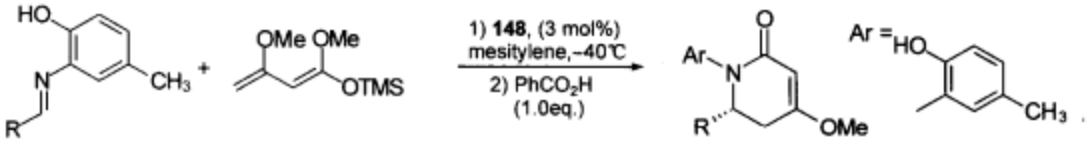
Akiyama 报道[88]了应用手性 Bronsted 酸催化的对映选择性，Brassard 双烯体与亚胺的氮杂 Dlels-Alder 反应。由手性联萘酚衍生的磷酸 **147** 是很强的 Bronsted 酸，已用于有机分子催化的一些不对称反应中[89]。但是用在氮杂 D-A 反应中，尤是 Brassard 双烯体时，由于 **147** 的酸性太强，底物不稳定会有很大困难。但是，将 **147** 转变为其吡啶盐 **148** 后，上述反应就可发生，产物的 ee 值可高达 99%。不仅芳基取代亚胺，烷基亚胺都适应该反应（图 5-62）。



147

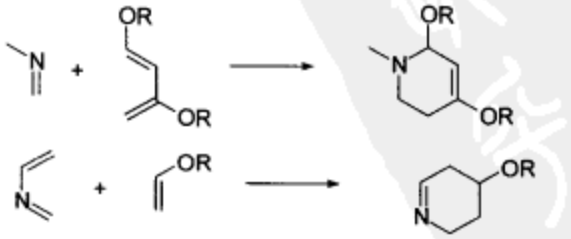


148



R	产率/%	ee/%
C_6H_5	87	94
p-BrC_6H_4	86	96
p-ClC_6H_4	90	97
p-FC_6H_4	76	98
p-$CH_3C_6H_4$	90	95
p-$CH_3OC_6H_4$	84	99
o-BrC_6H_4	83	98
o-ClC_6H_4	86	98
$H_3COC_6H_4$	76	96
2-furyl	63	97
PhCH=CH	76	98
Cyclohexyl	69	99
^{i}Pr	65	93

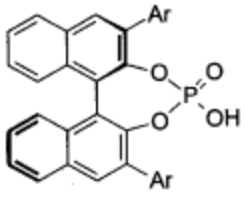
图 5-62



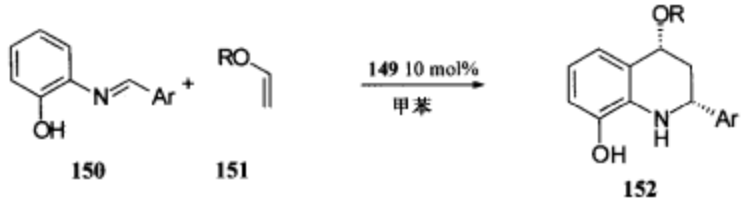
(5-1)

(5-2)

前述许多例子是富电子的双烯与缺电子亚胺的氮杂 Diels-Alder 反应[式(5-1)]。但原则上也可反过来，即缺电子的氮杂双烯与富电子烯烃的环加成反应[式(5-2)]，难点在于氮杂双烯的低反应活性以及在 Lewis 酸条件中氮杂双烯和该烯烃均易分解，因此报道甚少。最近，Akiyama 等报道了手性磷酸 **149** 的 Bronsted 酸催化的反电子需求的氮杂 Diels-Alder 反应[90]。

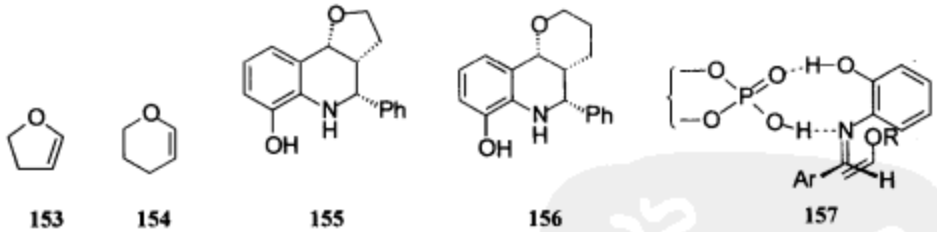


149 Ar = 9-anthryl



150 **151** **152**

3 位 9-蒽基取代的联萘的磷酸 **149** 具最大的活性。在 10 mol%催化量存在下，由芳醛和邻-羟基苯胺生成的亚胺和乙烯醚烷，于 0～10℃下，以甲苯为溶剂，进行氮杂 Diels-Alder 反应，得到产物的顺/反比通常在 99∶1，ee 值最高为 97%。例如，Ar = Ph，R = *n*-Bu，化合物 **152** 产率为 82%，c/t = 99∶1，96%ee。当 Ar = Ph，R 分别为 **153** 和 **154** 时得到产物 **155** 和 **156**。c/t 值达 99∶1，ee 值分别为 90%和 97%。**150** 中苯环上的羟基对于得到产物的高对映选择性是非常重要的。由此推测，九元环过渡态 **157** 的生成，两对氢键的形成促使亲核试剂对亚胺的 *Re*-面进攻为优势。化合物 **152**，**155**，**156** 是许多天然产物及药用化合物的主要结构单元。



153 **154** **155** **156** **157**

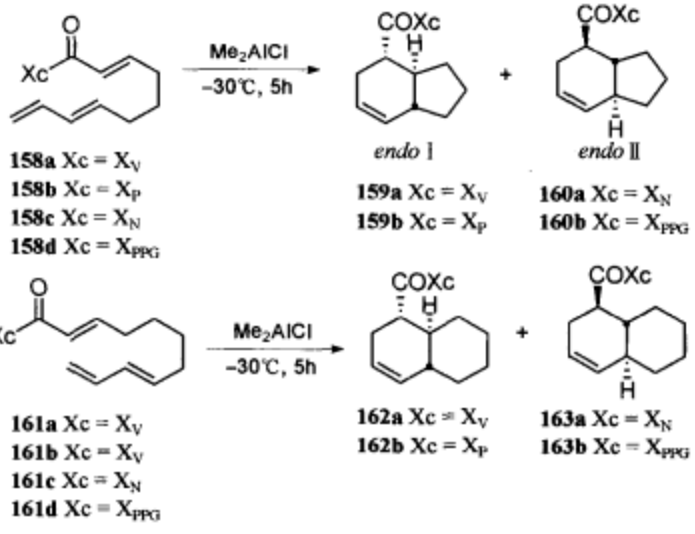
手性 Bronsted 酸催化反应的最新综述见[91]。

5.4 分子内 Diels-Alder 反应

前面介绍的不对称环加成反应属于双烯体和亲双烯体发生的分子间反应，这类反应在制备有机合成的重要中间体中起到了很大的作用。此外，分子内 Diels-Alder 反应也是制备天然产物合成的中间体重要方法之一。在创建新的手性中心时，这类反应在大多数情况下都采用单不对称诱导。如前文(4.6.1 节)所述，在八氢萘片段的不对称合成过程中，两次使用 Roush 反应，接着是分子内环化得到关键中间体。这类中间体是几种天然的抗肿瘤活性物的配基。

另外，在采用带有手性辅基的手性亲双烯体进行不对称 Diels-Alder 反应时，也可用分子内反应的方式构建这些重要的天然产物的结构单元。在图 5-63 所示的反应中，Xc 代表手性胺、醇或酰亚胺等手性辅基，这些手性辅基可在反应完成后脱除。在图 5-63 所述的例

子中，所形成的双环体系是反式稠合的。表 5－13 给出这类分子内环化的反应结果[5]。



Xc：手性辅基

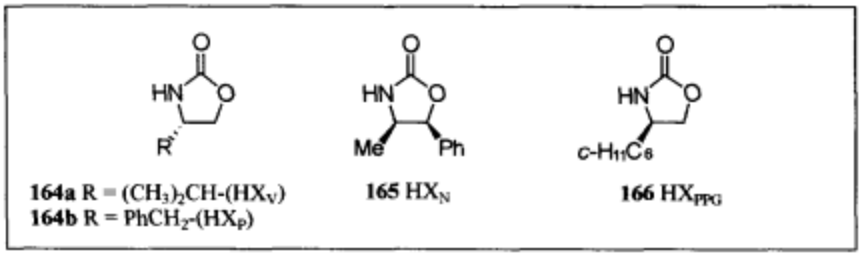


图 5－63

表 5－13　Me_2AlCl 作用下三烯酰亚胺 158 和 161 的分子内 Diels-Alder 反应

酰亚胺 (Xc)	*endo* Ⅰ/*endo* Ⅱ	*endo*/*exo*	纯化后比例	产率/%
158a(X_V)	83∶17	>99∶1	>99∶1	60(**159a**)
158b(X_P)	95∶5	>99∶1	>99∶1	73(**159b**)
158c(X_N)	15∶85	>99∶1	>99∶1	70(**160a**)
158d(X_{PPG})	3∶97	>99∶1	>99∶1	65(**160b**)
161a (X_V)	92∶8	>30∶1	>99∶1	65(**162a**)
161b(X_P)	97∶3	>50∶1	>99∶1	88(**162b**)
161c (X_N)	9∶91	>50∶1	>99∶1	70(**163a**)
161d(X_{PPG})	6∶94	>30∶1	>99∶1	70(**163b**)

樟脑磺内酰胺衍生物在许多不同类型的不对称反应中都表现出很高的立体选择性，同样，基于磺内酰胺的亲双烯体进行分子内 Diels-Alder 反应，也给出了较好的结果。如图 5－64 所示，樟脑磺内酰胺化合物 **167** 与醛 **168** 发生 Wittig 反应，在烯烃底物中引入樟脑磺内酰胺手性辅基，给出手性底物 **169**，后者在－28℃在 Et_2AlCl 作用下发生分子内 Diels-Alder 反应，给出反式成环产物 **171**，该化合物是制备(－)-pulo'upone(**173**)的关键前体。分子内 Diels-Alder 反应经过过渡态 **170** 进行，环加成产物去除手性辅基后得到内

酯 **172**，它已具备(－)-pulo'upone (**173**)分子所必需的立体化学[92]。

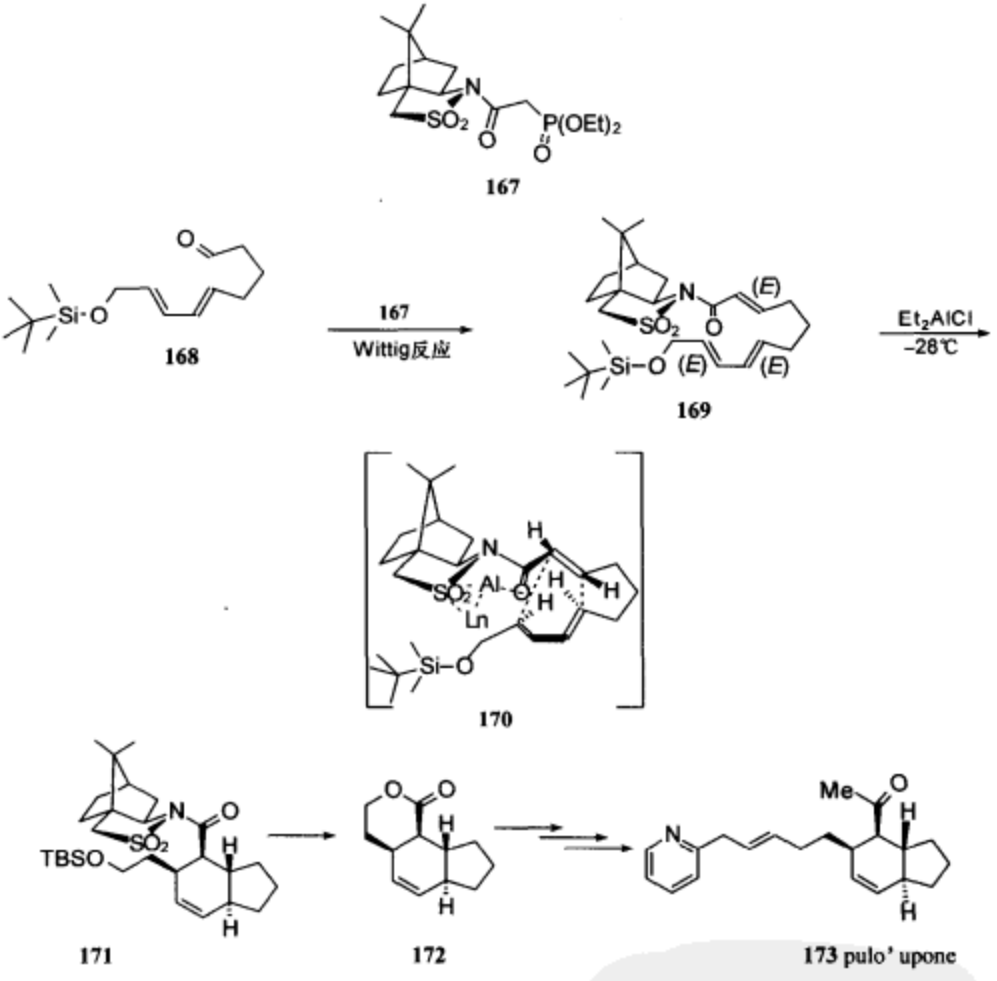


图 5－64

手性酰氧基硼催化剂(CAB，**67**)除可催化分子间的 Diels-Alder 反应外，将这类化合物用于分子内的 Diels-Alder 反应，也得到了很高的立体选择性(图 5－65)[93]。其他的对映选择性分子内 Diels-Alder 反应的例子见文献[94]。

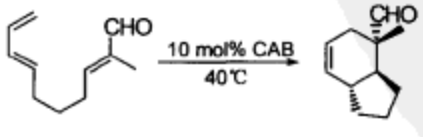
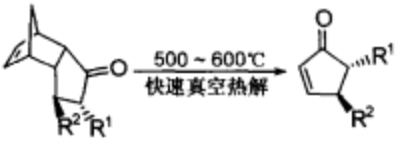


图 5－65

5.5 逆-Diels-Alder 反应

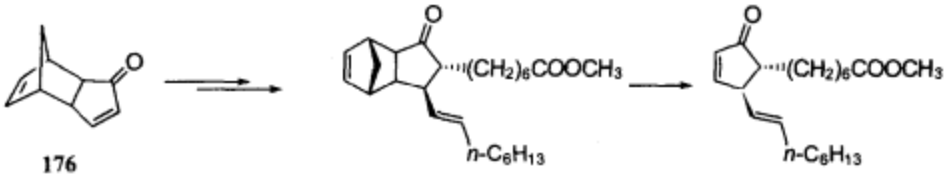
Diels-Alder 反应是指双烯体与亲双烯体间的反应，而逆-Diels-Alder 反应则指在某些条件下产生双烯和烯烃或含 C═C 键化合物过程。这一过程可以看作是 Diels-Alder

反应的逆过程，称为逆 Diels-Alder 反应。通常，逆 Diels-Alder 反应须通过较高温度下的热分解来实现。自从 Stork 在 20 世纪 70 年代引入快速真空热裂解法以来，这种方法已经成为逆-Diels-Alder 反应的标准程序（图 5－66 和图 5－67）[95]。这样，常规方法难以制备的烯烃可通过逆-Diels-Alder 反应得到[96]。特别是，采用这种方法能够制备热力学上欠稳定的化合物，如 4,5-二烷基环戊-2-烯酮等。在这种情况下，烯烃部分可看作是由环戊二烯保护着的（如 **174** 和 **177**），这种保护的烯烃可通过快速热解使原来的烯烃化合物（如 **175**）复原。



174 **175**

图 5－66

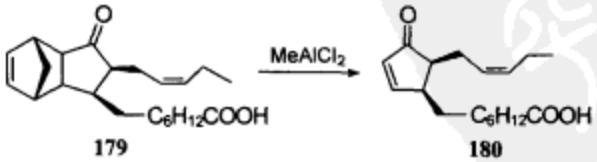


176 **177** **178**

图 5－67

化合物 **176** 是一个容易从环戊二烯二聚体产生的刚性骨架，它提供了一种理想的结构，从该结构出发能立体选择性地进行许多反应。图 5－67 是前列腺素 A_1 或 A_2（**178**）的合成。通过三组分偶合过程[97]将前列腺素的两个侧链连接到 **176** 上得到化合物 **177**，后者快速热裂解得到相应的前列腺素类似物 **178**[98]。

在 Lewis 酸催化剂存在下使用更为活泼的亲双烯体，逆-Diels-Alder 反应可以在室温或低于室温的条件下进行[99]。这一过程可以看作是交换的 Diels-Alder 反应（*trans*-Diels-Alder 反应），在这类反应中 C＝C 双键被另外一个更为活泼的亲双烯体所取代。如图 5－68 所示，在 $MeAlCl_2$ 存在下，**179** 在室温下用富马腈处理 2h 得到相应的化合物 **180**，产物的 ee 值为 60%。

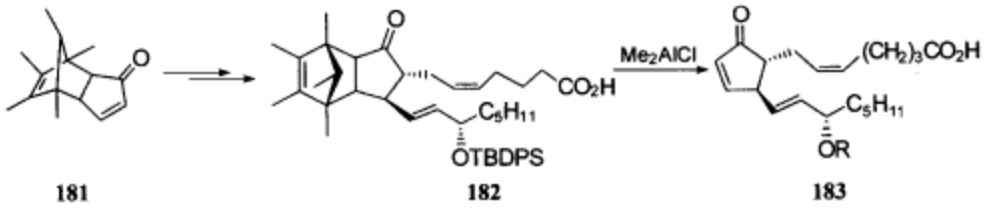


179 **180**

图 5－68

在有些情况下，由于双键异构化、重排或彻底分解等原因，高度官能化的三环[5,2,1,$0^{2,6}$]-癸酮的[4＋2]裂环反应不适宜采用高温或 Lewis 酸处理。Grieco 等人用五甲基环戊二烯衍生物 **181** 代替 **176**，可以加快[4＋2]裂环反应的进行[100]。图 5－69 是 **181** 在（＋）-(15*S*)-前列腺素 A_2 的合成中的应用。将化合物 **182** 的 1,2-二氯乙烷稀溶液

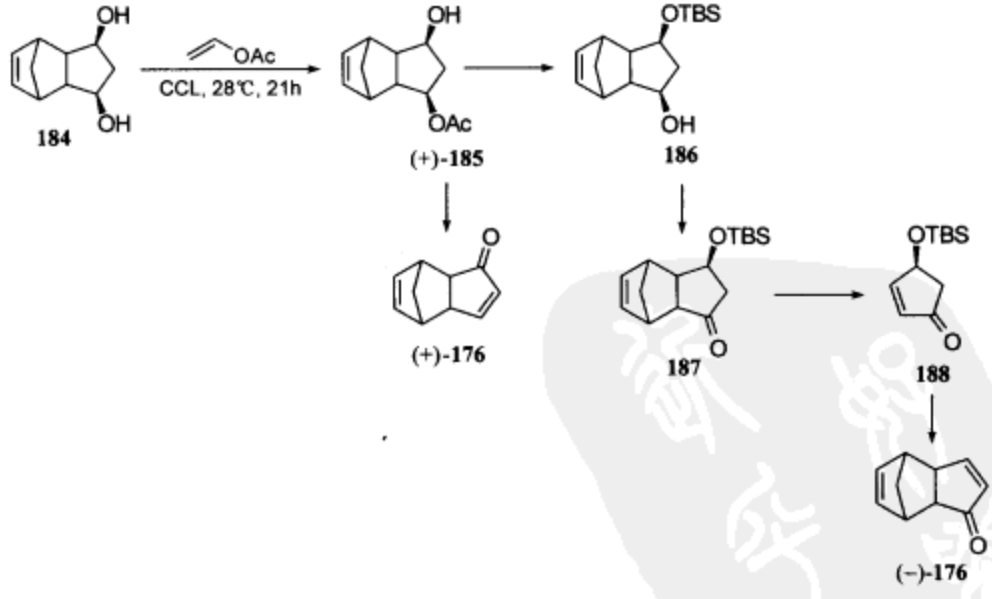
(0.06 mol/L)与 3.5 eq. Me_2AlCl 和 5.0 eq. 富马腈于 10℃处理 48h，裂环产物 **183** 的产率为 70%。



181 **182** **183**

图 5-69

化合物 **188** 是制备前列腺素及其类似物的关键中间体，它可通过逆-Diels-Alder 反应及相关的化学转化得到。利用酶催化的立体选择性乙酰化反应，Liu 等人从 *meso*-二醇 **184** 成功地实现了对映体纯的(+)/(−)-**176** 和(−)-**188** 的不对称合成[101]。在圆柱状假丝酵母(*Candida cyclindracea*)脂肪酶(CCL)存在下用乙酸乙烯酯处理，*meso*-二醇 **184** 选择性地乙酰化为(+)-**185**，产率为 81%，产物的 ee 值为 98.3%。用常规化学即可将(+)-**185** 转化为(+)-和(−)-**176**(图 5-70)。如前所述，(+)-和(−)-**176** 是可用于逆-Diels-Alder 反应的光学纯的合成子，以外消旋的 **176** 作为逆-Diels-Alder 反应的原料，已完成了(±)-chromomoric acid 甲酯、(±)-invictolide 和(±)-epiinvictolide 的合成[102]。



184 (+)-**185** **186** (+)-**176** **187** **188** (−)-**176**

图 5-70

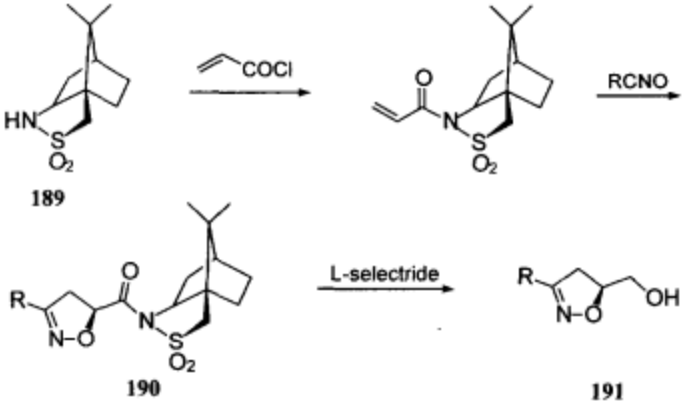
5.6 不对称偶极环加成

1,3-偶极化合物又称 1,3-偶极子，其分子中有三个原子四个 π 电子的共轭体系。1,3-偶极子与普通双烯体相似，因此可以与亲双烯体进行环加反应，即 1,3-偶极加成[103]，它能形成包括环戊烷衍生物在内的五元环加成物。与 Diels-Alder 反应相似，1,3-偶极环加成反应涉及 1,3-偶极分子(4π 组分和偶极 2π 组分)的[3+2]协同反应。1,3-偶极体有

许多种类，如氧化腈（$-C\equiv N^+-O^-$）、氧化甲亚胺（$\diagup C=N^+-O^-$）、腈叶立德（$-C\equiv N^+-C^-\diagdown$）和亚胺（$\diagup C=N^+-N^--$）等，亲偶极体可以是含 C、N、O、S 等双键或叁键部分。在这类反应中，硝酮与烯烃之间的 1,3-偶极加成反应研究较多，这类反应可以很方便地生成异噁唑啉类化合物，后者可在很温和的条件下水解得到 1,3-氨基醇类化合物[104]。这类产物是许多生物活性物，如 β-内酰胺和非天然氨基酸的中间体。

5.6.1 底物控制及含金属催化剂催化的 1,3-偶极体加成反应

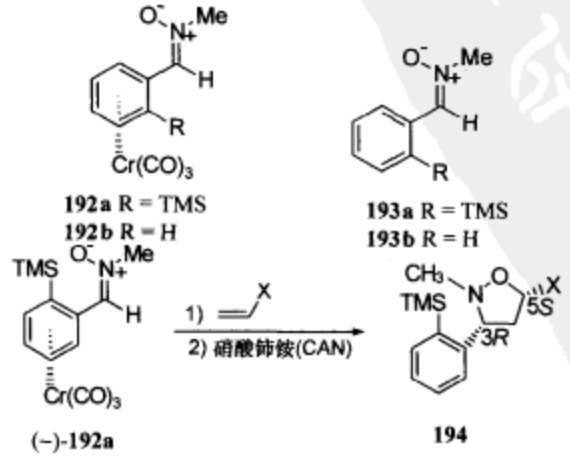
通常，手性丙烯酸酯与腈氧化物或硝酮的缩合反应仅给出中等的非对映选择性[105]。这个问题可通过向底物中引入手性辅基得到解决。如图 5-71 所示，手性辅剂 **189** 与丙烯酰氯反应，将手性辅基磺内酰胺引入到 1,3-偶极加成底物中，接下来的环加成反应给出产物 **190**，非对映体比例为 90∶10[106]。化合物去除手性辅基后给出相应的异噁唑啉化合物 **191**。



189 **190** **191**

图 5-71

Hanaoka 报道了铬(0)配位的苯甲醛衍生物的不对称 1,3-偶极环加成反应[107]。由 $Cr(CO)_3$ 配位的苯甲醛衍生的手性硝酮 **192** 与富电子烯烃（如苯乙烯和乙基乙烯基醚）共同加热生成相应的手性顺-3,5-二取代异噁唑烷加成物 **194** 或 **195**，产物的 ee 值达到 96%～98%。异噁唑啉 **194** 或 **195** 可进一步转化为手性氨基醇类化合物（图5-72）。

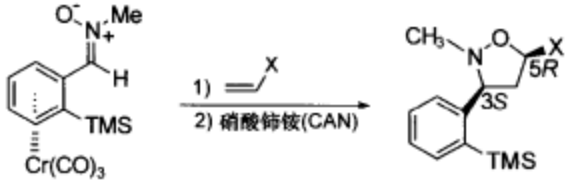


192a R = TMS
192b R = H

193a R = TMS
193b R = H

(−)-**192a**

194



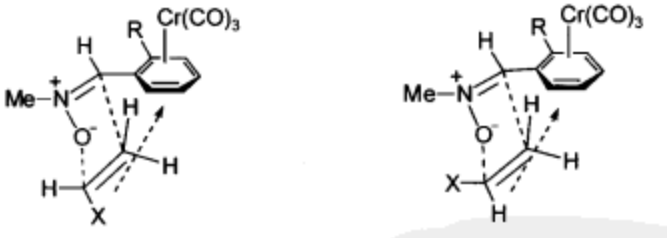
(+)-**192a**　　**195**



196a X = Ph, **196b** X = OEt

图 5-72

化合物 **192** 是一类具有特殊手性—平面手性的化合物，因而 **192** 的偶极反应可看作是底物控制的反应。在铬配位的硝酮的 1,3-偶极环加成[如(−)-**192a** 或(+)-**192a** 与富电子烯烃 **196a** 或 **196b** 的反应]中，铬配合物邻位的 TMS 基团控制醛基的几何位置，而铬的配位则控制反应的面选择性。可以认为铬配合物的这两个因素对于反应的高度顺式立体选择性都作出了贡献(图 5-73)。例如，将硝酮(+)-**192a** 用苯乙烯 **196a** 处理，接着用硝酸铈铵(CAN)解配位，光学活性顺-3,5-二取代异噁唑烷(−)-**195** 的产率为 65%。配合物(+)-**192a** 与乙基乙烯基醚 **192b** 的 1,3-偶极环加成也形成光学活性的异噁唑烷化合物。

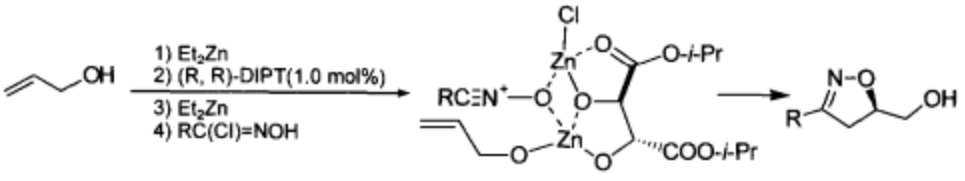


endo-过渡态(A) ⟶ *cis*-产物　　*exo*-过渡态(B) ⟶ *trans*-产物

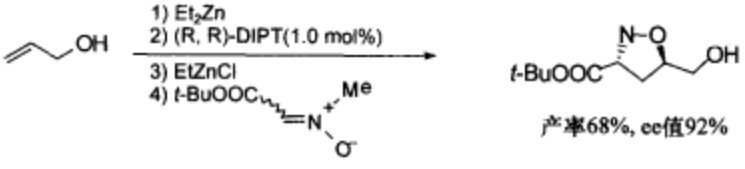
图 5-73

反应的高立体选择性可以通过可能存在的过渡态加以说明。在 *endo*-过渡态(A)中，具有富电子取代基的亲偶极体通过空间作用将电子释放给铬配合物中缺电子的芳环，这一有利过程形成了较稳定(能量较低)的过渡态。相应地，*exo*-过渡态(B)则不具备这种稳定化因素。亲偶极体对底物进攻时必须从铬配位面相反的方向接近硝酮，这一取向使得产物 **194**(或 **195**)具有高 ee 值。当未配位的硝酮 **193a** 或 **193b** 进行反应时，*endo*-过渡态(A)中苯环 p 轨道电子与亲偶极体富电子取代基之间的排斥将使这一过渡态的稳定性大大降低，可以预料，*exo*-型(B)过渡态要比 *endo*-型(A)更有利一些。

用(*R*,*R*)-酒石酸二异丙酯(DIPT)作手性辅剂，带有吸电子基团的腈氧化物或硝酮与非手性烯丙醇发生不对称 1,3-偶极环加成，生成相应的光学活性 2-异噁唑烷(图 5-74)[108a]。而且，向反应体系中加入少量 1,4-二噁烷，可使 1,3-偶极环加成反应在少于化学计量的酒石酸酯存在下进行(图 5-75)[108b]。在这类催化反应中，醚类化合物(如 1,4-二噁烷)的存在对于反应立体选择性的重现性(可重复性)是个关键。

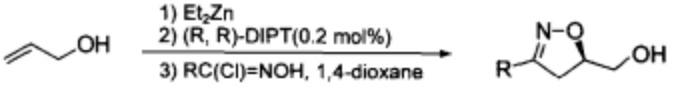


R = *p*-MeOC$_6$H$_4$, 产率83%, ee值98%
t-Bu, 产率92%, ee值96%
n-C$_7$H$_{15}$, 产率64%, ee值95%



产率68%, ee值92%

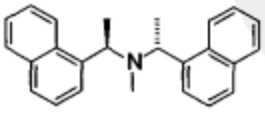
图 5-74



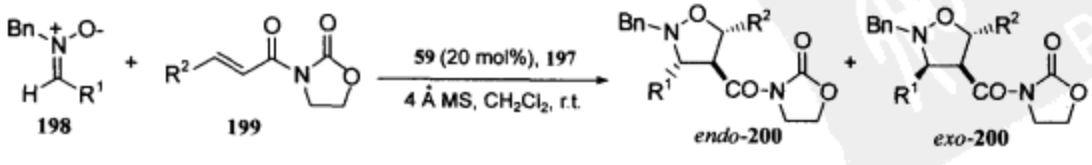
R = *p*-MeOC$_6$H$_4$, 产率98%, ee值90%
t-Bu, 产率91%, ee值93%
n-C$_7$H$_{15}$, 产率62%, ee值92%

图 5-75

Kobayashi 报道的手性镱配合物 **59** 在不对称 Diels-Alder 反应中给出了较好的结果，产物的 ee 值一般都在 90%以上(关于手性镱配合物 **59** 的反应见前文 5.2.2)。同样，这类配合物也可用于不对称 1,3-偶极加成反应[109]。将 Yb(OTf)$_3$、(*S*)-BINOL 及叔胺按一定比例原位混合即可得到相应的催化剂。反应在室温下进行，以较高的收率及立体选择性给出相应的异噁唑啉类化合物。研究表明，手性配体 BINOL 的手性与所使用的手性胺的手性的相匹配性是取得较高对映选择性的关键。当所使用的手性胺为 *N*,*N*-二-[(1*R*)-(α-萘基)乙基]-*N*-甲胺[**197**,(*R*)-MNEA]时，反应的对映选择性最高。如图5-76所示，使用手性镱配合物 **59** 为催化剂，**197** 为手性胺进行硝酮 **198** 和亲偶极体 **199** 的 1,3-偶极加成，在 4Å 分子筛存在下，反应顺利进行，产物 **200** 的 *endo*/*exo* 一般在99∶1以上，主要产物 *endo*-产物的 ee 值则大于 85%（表 5-14）。



197 (*R*)-MNEA



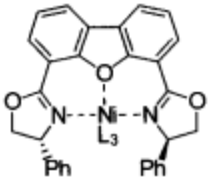
198 **199**

图 5-76

表 5-14

R^1	R^2	产率/%	*endo*/*exo*	ee/%
Ph	CH_3	92	99∶1	96
p-ClPh	CH_3	93	99∶1	92
p-MePh	CH_3	82	95∶5	90
2-呋喃基	CH_3	89	95∶5	89
1-萘基	CH_3	88	98∶2	85
Ph	H	91	>99∶1	79
Ph	C_3H_7	89	98∶2	93
C_2H_5	C_3H_7	88	54∶47	96

同样，在不对称 Diels-Alder 反应及杂 Diels-Alder 反应中表现出色的双噁唑啉类配合物也可用于不对称 1,3-偶极加成反应。下面的配合物 **201** 是其中一例。该化合物可通过等物质的量的 $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 与手性配体(*R*,*R*)-4,6-二苯并呋喃二基-2,3′-双(4-苯基噁唑啉)(DBFOX/Ph)在二氯甲烷中反应得到。在 4Å 分子筛存在下，反应顺利进行，有很高的 *endo*-选择性及对映选择性(图 5-77，表 5-15)[110]。当反应体系中不存在分子筛时，立体选择性会有一定程度的降低。



201

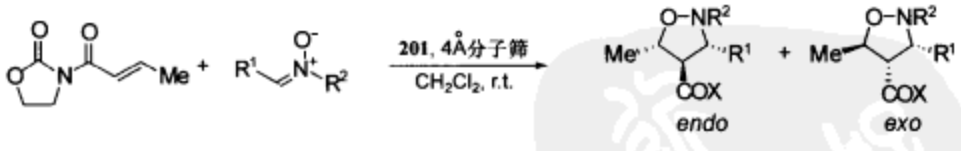
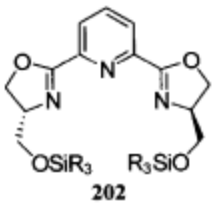


图 5-77

表 5-15

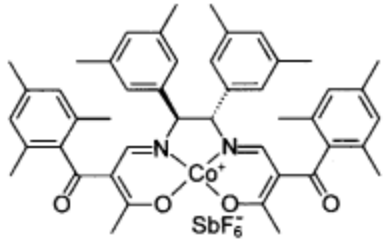
R^1	R^2	催化剂/mol%	4Å 分子筛/mg	温度/℃	时间/h	产率/%	*endo*/ *exo*	ee/%
Ph	Me	$Ni(ClO_4)_2$/10	100	室温	72	63	99∶1	>99
Ph	Me	$Ni(ClO_4)_2 6H_2O$/10	100	室温	72	72	98∶2	>99
Ph	Bn	$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$/10	500	室温	48	76	>99∶1	95
Ph	Ph	$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$/10	300	室温	48	96	98∶2	89
p-MeOPh	Bn	$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$/2	500	室温	86	75	>99∶1	99
p-MeOPh	Bn	$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$/10	500	室温	120	100	97∶3	99
p-MePh	Ph	$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$/10	500	室温	36	100	99∶1	>99
Et	Bn	$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$/10	500	室温	48	92	94∶6	97

Iwasa 等人使用 2,6-双(4*R*-三烷基硅氧基甲基噁唑啉)吡啶 **202** 为手性配体进行丙烯酰基噁唑啉酮与硝酮的不对称 1,3-偶极加成反应,产物的 ee 值最高达到 99%[111]。在手性配体分子中存在着两个三烷基硅氧甲基基团,它们体积大,能更有效地在反应中心周围提供良好的手性环境,与传统手性配体如 Pybox 分子中的异丙基或叔丁基相比,这些基团与 1,3-偶极加成的反应物(丙烯酰基噁唑啉酮及硝酮)的体积更匹配,使得这类手性配体在反应中表现出高的立体选择性。同时在分子中引入硅基大大提高了催化剂在反应介质中的溶解度,这一因素也使催化剂的效能大大提高。



202

Yamada 等使用钴的 salen 类配合物 **203** 为催化剂进行硝酮与环戊烯-1-甲醛的 1,3-偶极加成反应,获得了很高的立体选择性[112]。如图 5-78 所示,含有不同芳基取代的硝酮在 5mol%催化剂存在下反应,*endo*-产物的选择性最高达到 99%,产物的 ee 值最高达到 91%。



203

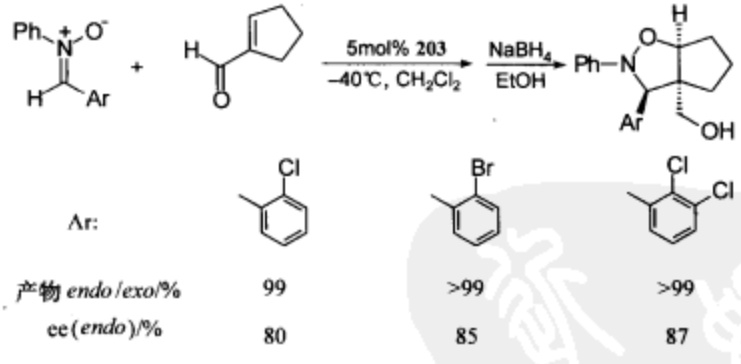


图 5-78

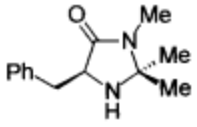
5.6.2 有机催化的硝酮和缺电子烯烃的反应

前述硝酮与 α, β-不饱和醛在含金属的 Lewis 酸催化下的反应,对于催化剂是有要求的。原因是,在作为缺电子的单齿羰基存在下,Lewis 酸易与硝酮配位而减少催化活性。MacMillan 发展的有机催化剂对这一问题有很好的解决办法,因而也成为首次成功地催化 1,3-偶极加成的例子。反应方程式及产物的结果如下[113](图 5-79)。

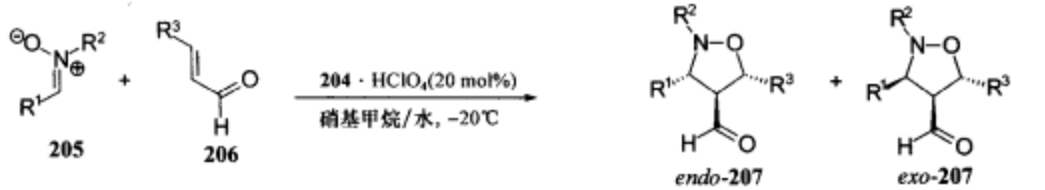
对不同的 Bronsted 酸筛选后发现 **204** 的 $HClO_4$ 盐最为有效,这个反应的硝酮有普适性,芳基和烷基取代的硝酮均可反应。另一突出点是反应可在有氧及有水条件下进行,催化剂也是易得的。

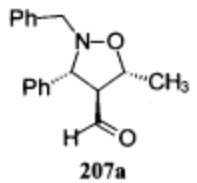
Zhang 报道了磷杂双环[2.2.1]庚烷 **208** 作为有机催化剂,促进 2,3-丁二烯酸酯 **209**

与缺电子烯烃**210**的加成[114]。由于采用了刚性双环的单膦结构作为催化剂，反应的产率与选择性均很高。推测反应的机理是膦催化剂首先对 2,3-丁二烯酸酯的加成，然后再对丙烯酸酯进行环加成(图 5－80)。



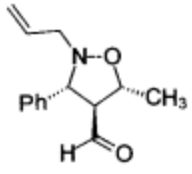
204





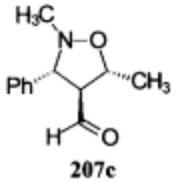
207a

产率/%	98
dr (*endo*/*exo*)	94 : 6
ee/%	94



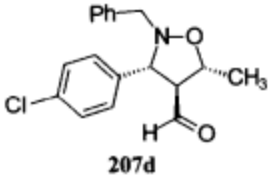
207b

	73
	93 : 7
	98



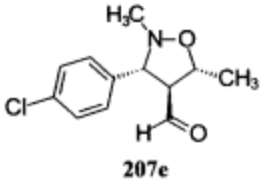
207c

	66
	95 : 5
	98



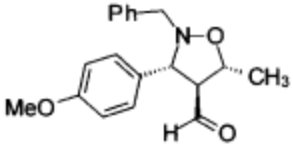
207d

	78
	92 : 8
	95



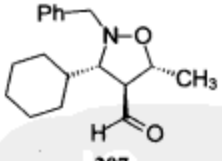
207e

产率/%	76
dr (*endo*/*exo*)	93 : 7
ee/%	94



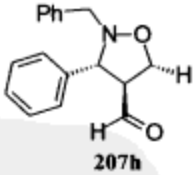
207f

	93
	98 : 2
	91



207g

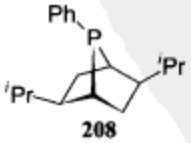
	70
	99 : 1
	99



207h

	72
	81 : 19
	90

图 5－79



208

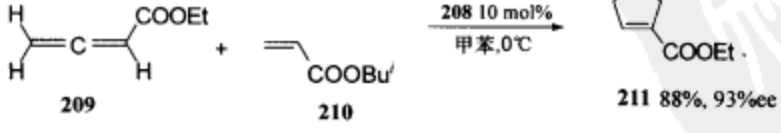
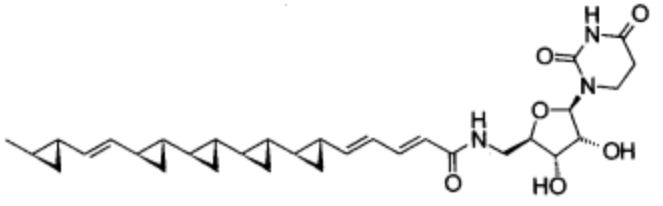


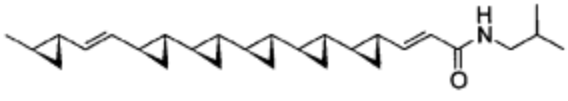
图 5－80

5.7 不对称环丙烷化反应

手性环丙烷结构经常出现于很多天然和人工合成的化合物中，这些含有环丙烷官能团的化合物往往具有重要的生理活性。例如，化合物 FR-900848[115]和 U-106305[116]具有较强的生物活性，后者是胆固醇酯转移蛋白的抑制剂。据统计，天然的含环丙烷产物就达 4000 余个，而药物化合物也有 100 个。因此环丙烷结构的立体选择性合成已成为新方法的选择目标。



FR-900848



U-106305，胆固醇酯转移蛋白抑制剂

另外，含有环丙烷官能团的化合物以及环丙烷选择性开环产物[117]，也经常是有机合成的重要中间体。基于这些原因，人们对制备含有环丙烷官能团的化合物以及不对称环丙烷化反应进行了广泛深入的研究。多数已报道的合成环丙烷骨架的方法是在金属催化剂的作用下，有机金属卡宾化合物的方法来实现的[118]。有机分子催化的环丙烷化反应尚不多见，通常是通过手性叶立德来实现的[119]。目前有若干种不对称反应可以得到手性环丙烷类化合物，例如金属催化下重氮化合物与烯烃的反应、Simmons-Smith 反应[120]以及用到有机分子催化剂的反应等，如图 5-81(1)～(3)所示。

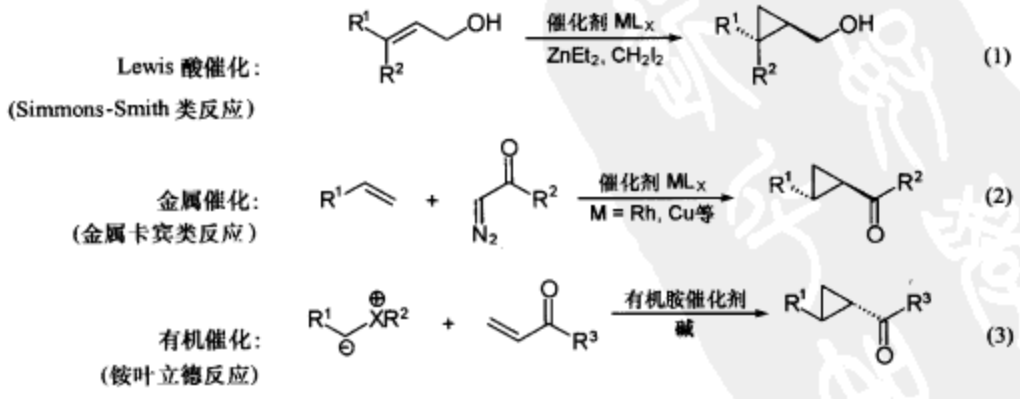


图 5-81

以 1,2-二取代环丙烷为例，逆向合成分析表明该三元环有三种可能的生成方式，即 a、b 和 c 三种路线(图 5-82)。图 5-82 中路线 a 需要亚甲基的跨双键加成，这通常是顺

式专一性的转化，即 Simmons-Smith 反应[121]。路线 b 和 c 在反应中则会遇到顺式/反式产物的问题。

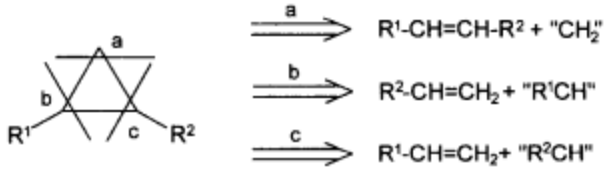


图 5-82　环丙烷的逆向合成分析

为达到不对称环丙烷化一般可以采取两种策略：①基于辅基的方法，共价连接的手性辅基使烯烃或环丙烷化试剂获得手性；②在金属催化剂上使用手性配体，以及最近发展的有机催化反应。后一种方法更适用于路线 b 或 c，因而在不对称环丙烷化反应中也更受关注。

5.7.1　过渡金属配合物催化的不对称环丙烷化反应

若干过渡金属配合物可催化重氮化合物的分解。在过渡金属配合物存在下，金属键合的卡宾中间体的行为与通过光解或热解产生的游离卡宾不同。首例催化不对称环丙烷化反应由 Nozaki 和 Noyori 于 1966 年报道[122]。他们使用含有手性水杨醛亚胺的铜配合物 **212** 为催化剂进行苯乙烯和重氮基乙酸乙酯的不对称环丙烷化反应，主要产物反式-**213** 的 ee 值为 6%。尽管这一结果在现在看来微不足道，但在当时却是不对称催化环丙烷反应的一个突破(图 5-83)。

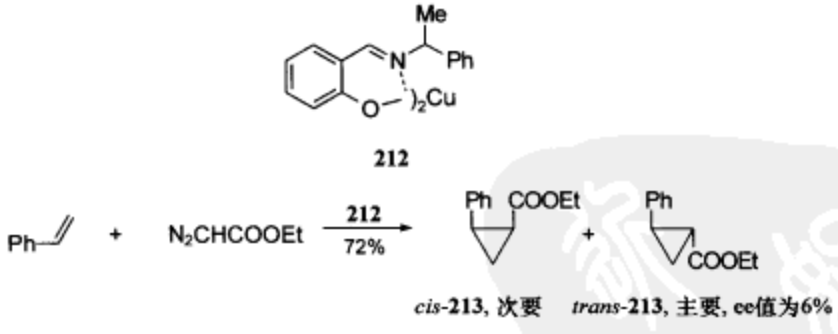
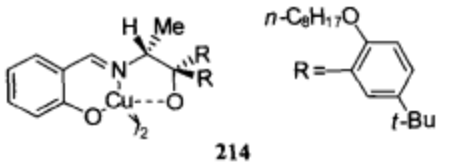


图 5-83

这一报道引发了人们对这类反应的研究，并导致了催化剂 **214** 的发现。这一铜配合物也称做 Aratani 催化剂，可用于 2,2-二甲基环丙烷甲酸乙酯的对映选择性合成。后者是制备西司他丁(cilastatin)的关键中间体(图 5-84)[123]。临床上西司他丁钠盐与 β-内酰胺类抗生素配伍，可大大降低抗生素所引起的肾毒性。

1. 含有噁唑啉基团的手性配体用于不对称环丙烷化反应

不对称环丙烷化的第二突破是由 Pfaltz 等人引入的手性半咕啉的铜配合物 **215**(图 5-85)[124]，这类催化剂在单取代烯烃的不对称环丙烷化反应中给出了较高的对映选择性。一般认为，铜(Ⅰ)是反应过程中具有催化活性的氧化态，它只与 1 个半咕啉配体分子



214

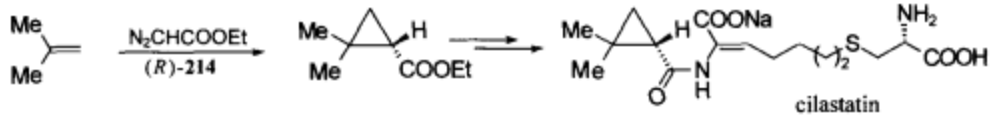
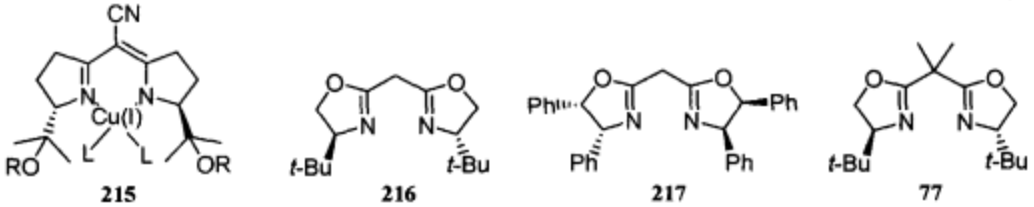


图 5-84

配位[125]。该铜(Ⅰ)氧化态可直接通过用重氮化合物还原 Cu(Ⅱ)L_2 或用苯肼处理半咕啉-铜(Ⅱ)得到(图 5-85)。



215　216　217　77

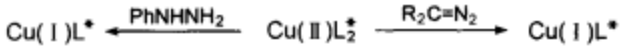
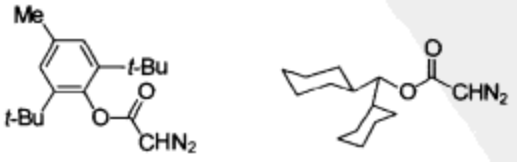


图 5-85

随后,Masamune[32a,126], Evans[32b]和 Pfaltz[127]分别独立报道了新的手性双噁唑啉配体 **216**、**217** 和 **77**。偕二甲基双噁唑啉 **77** 的铜配合物是应用最广的不对称环丙烷化反应的催化剂之一。它可通过将配体 **77** 与化学计量的 CuOTf 原位混合直接制得。将该催化剂用于异丁烯与重氮基乙酸乙酯(EDA)的反应,产物 2,2-二甲基环丙烷羧酸乙酯的 ee 值超过了 99%。

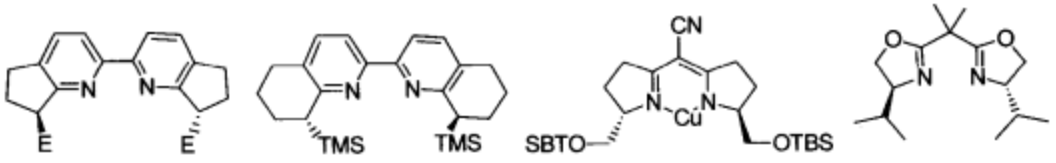
从反应的立体化学控制上看,不对称环丙烷化反应与简单烯烃的催化环氧化反应及氮杂环丙烷化反应相比难度更高。后两者仅需要单一的对映体控制就能实现反应的立体选择性,而分子间环丙烷化反应则必须同时实现对反应的非对映控制(产物的顺/反异构)和对映控制(主要产物的 ee 值)。反式异构体的高非对映选择性可通过使用体积庞大的重氮基乙酸酯如 BDA(**218**)[128]或 DCM(**219**)[126]来实现。



BDA **218**　　DCM **219**

例如,在 CuOTf-**77** 催化下使用 BDA(**218**)对苯乙烯进行不对称环丙烷化反应,产物的 *anti*/*syn* 比例为 94∶6,反式异构体的 ee 值达到 99%[32b]。

Katsuki[129]报道了手性配体 **220** ～**223** 用于不对称环丙烷化反应。这些报道显示，手性联吡啶配体同样具有实现不对称环丙烷化反应的效力。例如，将联吡啶化合物 **221** 用于铜配合物催化下苯乙烯和重氮基乙酸叔丁酯的不对称环丙烷化反应，反式产物的 ee 值为 92%(图 5－86)。



220 **221** **222** 半咕啉型 **223** 双噁唑啉型

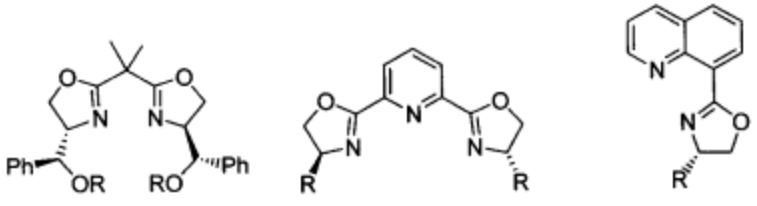
E = TMS, 联吡啶型



86 (92%ee) : 14

图 5－86

除上面介绍的手性配体 **220** ～**223** 外，含双噁唑啉基吡啶配体 **224** ～**226** 的铜配合物也可进行烯烃的不对称环丙烷化反应，遗憾的是反应的对映选择性不高[130]。

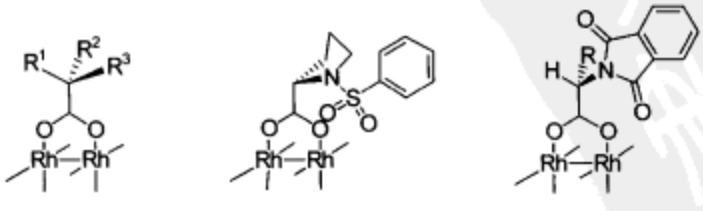


224 **225** **226**

关于手性半咕啉和相关的氮杂环用于不对称催化反应的课题已有若干综述论文发表，读者可参阅 Pfaltz 的综述文章[131]。

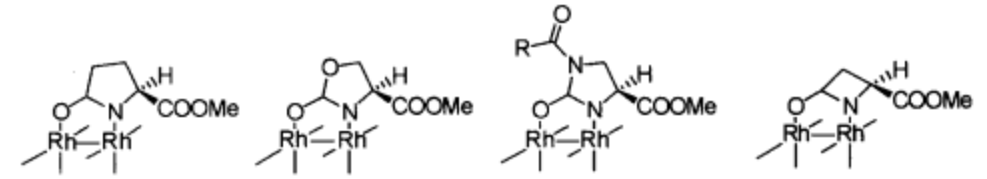
2. 手性双核铑配合物用于不对称环丙烷化反应

除上面介绍的手性铜配合物外，早期的报道有含羧酸或羧酰胺酸配体的双核铑(Ⅱ)的手性催化剂 **227** ～**229** 等。这类催化剂可用于涉及金属卡宾转移的反应，但反应的立体选择性都较差。如 **227** 可用于不对称环丙烷化反应，产物的 ee 值为 12%[132]；**228**[133] 及 **229**[134] 用于不对称 C—C 键生成反应，产物的 ee 值也在 40%以下。



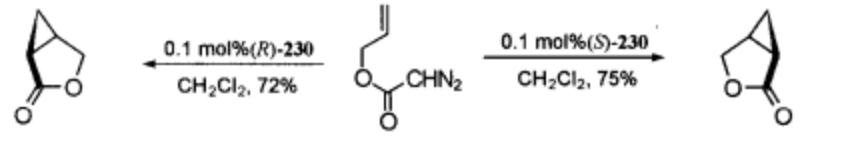
227 R = H, Me, Ph, OH, NHAc, CF_3 **228** **229** R = $PhCH_2$, *t*-Bu

在不对称环丙烷化反应中，表现较好的催化剂是手性羧酰胺酸配位的双核铑(Ⅱ)配合物 **230**[135]，**231**[136]，**232**[137]和 **233**[138]等。这些催化剂对氧不敏感，可以长期贮存。在最初的研究中显示，这些催化剂在苯乙烯与重氮基乙酸 *l*-或 *d*-薄荷酯的分子间环丙烷化反应中给出的立体选择性略逊于 Aratani 催化剂，是重氮基乙酸酯或重氮基乙酰胺分子内环丙烷化反应的最有效催化剂(图 5-87)[139]。此外，这类配合物还可催化丙炔胺或丙炔卤代物的不对称环丙烯化反应[140]。



230 Rh_2(5*S*-MEPY)$_4$　**231** Rh_2(4*S*-MEOX)$_4$　**232a** R = Me, Rh_2(4*S*-MACIM)$_4$　**233** Rh_2(4*S*-IBAZ)$_4$

232b R = $BnCH_2$, Rh_2(4*S*-MPPIM)$_4$

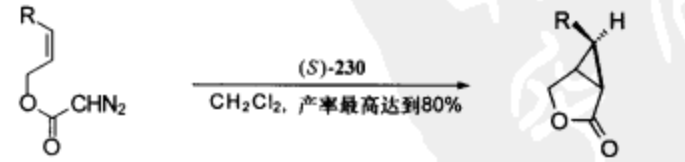


(1*S*,5*R*)-**234**, 95% ee　　(1*R*,5*S*)-**234**, 95% ee

图 5-87

与分子间环丙烷化反应相比，分子内环丙烷化反应有一个非常重要的优点：由于反应所得到的双环体系环张力的影响，分子内环丙烷化反应往往只生成一种非对映异构体。Doyle 等人对这类立体选择性分子内环丙烷化反应进行了系统研究，采用不同的烯基重氮乙酸酯进行反应，**230** 和 **232** 给出了最好结果。

如图 5-87 所示，在最简单的分子内不对称环丙烷化反应即重氮基乙酸烯丙酯的反应中，当使用(*S*)-**230** 或(*R*)-**230** 为催化剂时，使用低至 0.1 mol%的催化剂仍可给出很高的不对称诱导作用，产物 3-噁双环[3.1.0]己烷-2-酮(**234**)的两个对映体的 ee 值均可达到 95%。取代的重氮基乙酸烷酯发生分子内不对称环丙烷化反应给出类似的结果(ee 值≥94%)(图 5-88)[120]。

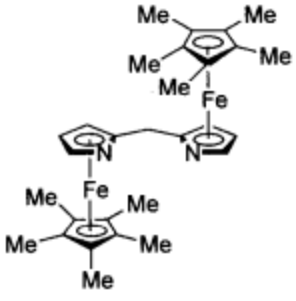


R = Et, *i*-Pr, *i*-Bu
Ph, Bn, (*n*-Bu)$_3$Sn, I

ee 值最高达到 94%

图 5-88

Fu 等人报道了一个平面手性配体 **235** 并将其应用于烯烃的不对称环丙烷化反应中[141]。反应的催化剂通过 CuOTf 与手性配体反应原位制备。在手性催化剂存在下，不对称环丙烷化反应顺利进行，并给出很高的立体选择性(图 5-89)。



235

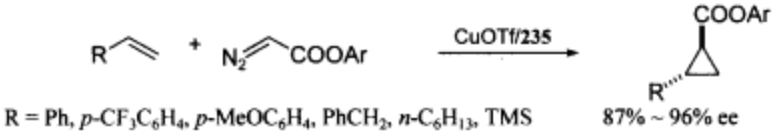
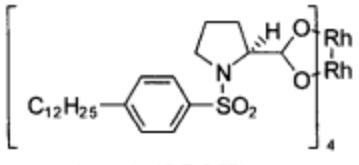
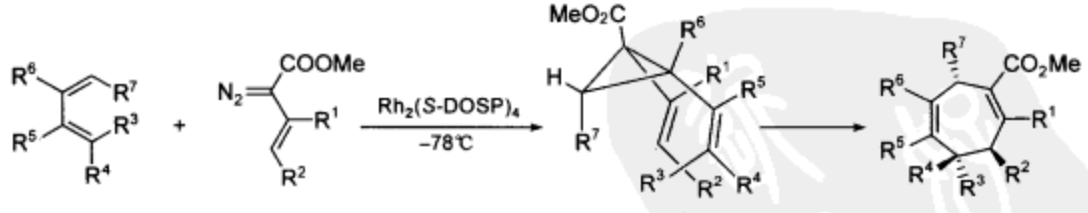


图 5-89

含有二烯基的环丙烷类化合物可发生 Cope 重排反应，生成七元环化合物[142]。在反应过程中涉及船式过渡态，这一固定构象的过渡态使得重排反应具有很好的立体化学专一性。如图 5-90 所示，化合物 **236**[四(*N*-对十二烷基苯磺酰基脯氨酸)合二铑]催化底物 **237** 的不对称环丙烷化反应，给出含有二烯基的环丙烷化合物 **238**。后者随后发生 Cope 重排反应，立体专一地给出相应的七元环重排产物 **239**[143]。



236 $Rh_2(S\text{-DOSP})_4$



237　　**238** 环丙烷化产物　　**239** Cope重排产物
ee值最高达到98%

图 5-90

关于双核铑配合物用于不对称环丙烷化反应，读者可参阅 Doyle 发表的综述文章[120j,l]。

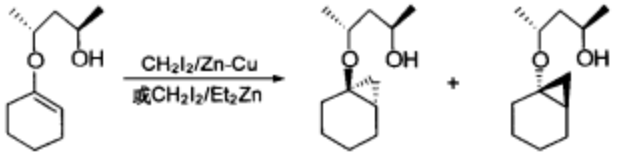
5.7.2 不对称 Simmons-Smith 反应

1958 年首次报道的 Simmons-Smith 反应是制备光学活性环丙烷化合物的重要方法之一。这类反应通过铜锌合金与二碘甲烷原位作用产生类卡宾中间体，对烯烃进行不对称环丙烷化反应。就烯烃的几何结构而言这类反应是立体专一的，同时与游离卡宾所涉

及的反应相比这类反应副反应少。

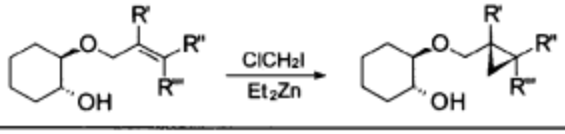
在 Simmons-Smith 反应中，铜只是为了使锌的表面活化，无其他作用。碘代甲基锌起弱亲核试剂的作用。烯丙基氧的存在会使反应速度加快，同时离得较远的邻近氧原子也能对反应的立体化学过程起导向作用。

最初，这类反应使用含有手性辅基的底物进行。图 5－91 和图 5－92 是这类反应的实例。图 5－91 的反应中使用光学纯 2,4-戊二醇为手性辅剂[144]，图 5－92 所示的反应则使用反式-1,2-环己烷二醇为手性辅剂[145]。这些反应都有很高的立体选择性。



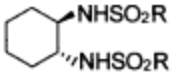
97.6 : 2.4 (DME 为溶剂)

图 5－91



R'	R''	R'''	温度/℃	产率/%	ds
H	Pr	H	−30	98	21 : 1
H	H	Pr	−20	97	24 : 1
H	Me	Me	−30	98	23 : 1
H	Ph	H	−20	97	24 : 1
Me	Ph	H	−10→0	90	15 : 1
H	H	CH_2OTIPS	−20	95	>20 : 1

图 5－92



240

1992 年，Fujisawa 使用化学计量酒石酸二乙酯进行立体选择性环丙烷化反应，得到了中等程度的对映选择性[146]。Kobayashi 等人使用具有 C_2 对称性的双磺酰胺 **240** 为手性配体进行反应，使反应的立体选择性得到了较大的提高[147]。

反应的过渡态如图 5－93 所示。底物中的游离羟基和锌的配位使反应中心产生了有效的手性环境，对于反应的对映选择性是不可缺少的[147]。

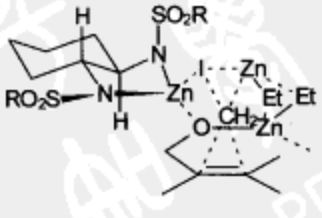


图 5－93

图 5－94 是这类反应的另一实例。使用双磺酰胺 **241** 为手性配体，烯丙醇类底物进行不对称环丙烷化反应，产物的 ee 值最高达到 89%[148]。

Charette 等人使用亚化学计量的 TADDOL-钛进行 3-芳基烯丙醇的不对称 Simmons-Smith 反应，产物的 ee 值高达 91%[149]。接下来他们又报道了一种新的双官能团手性硼杂二氧环戊烷配体 **242**[150]，这类配体可从(*R*,*R*)-*N*,*N*′,*N*,

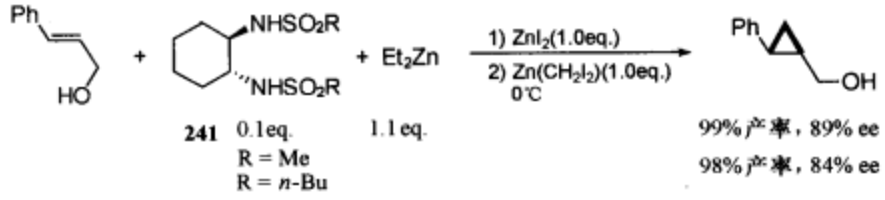
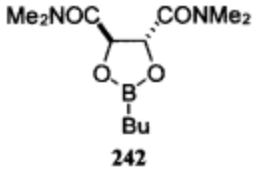


图 5－94

N′-四甲基酒石酸酰胺制备。该配体是极有效的手性控制剂，在烯丙醇类化合物的不对称环丙烷化反应中给出了很高的产率和对映选择性[151]。该方法也可成功地用于非共轭和共轭的多烯醇和高烯丙醇的不对称环丙烷化反应。这种硼杂二氧环戊烷 **242** 的成功取决于 Lewis 酸性的硼和 Lewis 碱性的酰胺部分的存在。这一结构特征使酸性卤代甲基锌试剂和碱性烯丙基金属的烷氧化物自动地配位起来。在 **242** 存在下，不同结构的底物如烯丙醇、多烯、2，4-二烯-1-醇、高烯丙醇以及烯丙胺等都可发生不对称环丙烷化反应[150]。



242

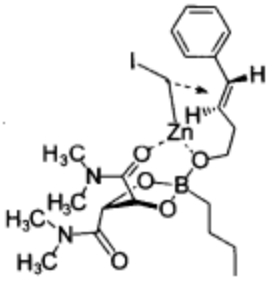
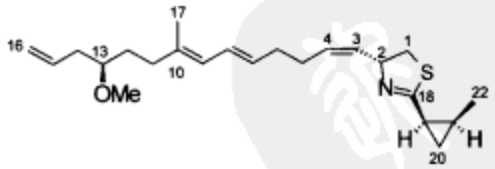


图 5－95

肉桂醇在硼杂二氧环戊烷 **242** 存在下发生对映选择性环丙烷化反应，推测反应的过渡态如图 5－95 所示。酰胺基团的氧与锌配位使得类卡宾对 C═C 双键的进攻更具有立体选择性。

下面列举不对称环丙烷化反应在合成具有生物活性分子中应用的例子。

Curacin A(**243**)是一种从加勒比蓝藻 *Lyngbya majuscula* 分离得到的抗有丝分裂剂，其分子中噻唑啉上含有一个带手性的环丙烷环和手性的脂族侧链。手性环丙烷结构单元可按图5－96所示的过程进行构建[152a]。类似手性环丙烷的最近合成见文献[152b]。



243 curacin A，一种新颖的抗有丝分裂剂

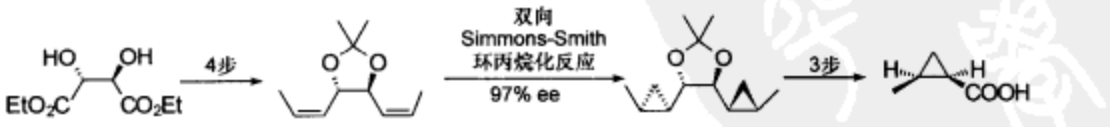


图 5－96

不对称环丙烷化反应的另一实例是化合物(－)-pinidine(松黑汀，**244**)及其异构体的合成。反应包括不对称烯醇化、立体选择性环丙烷化及对所形成的环丙醇体系用高价碘化合物氧化开环等关键步骤（图 5－97）[153]。

值得一提的是，最近 Shi 首次用修饰的二肽化合物为催化剂，即有机配体的催化剂催

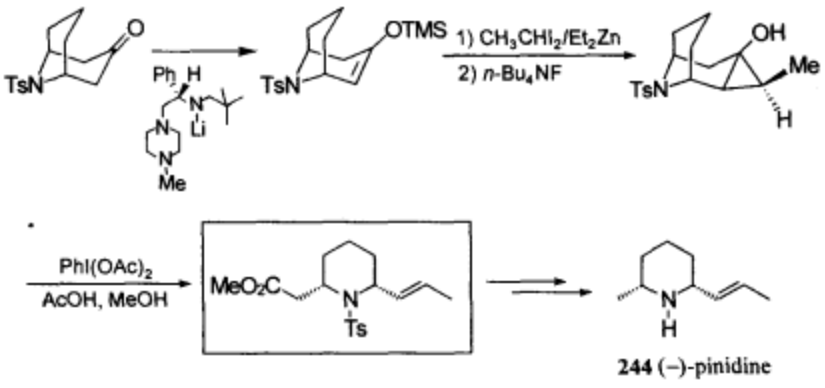
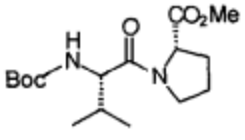
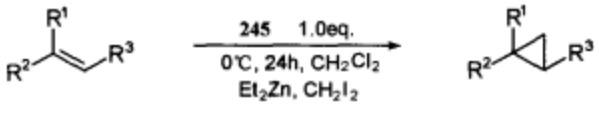


图 5－97

化未官能团化烯烃的不对称 Simmons-Smith 环丙烷化反应[154]，得到中等程度至较好的化学产率和 ee 值(图 5－98)。



245



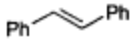
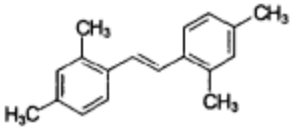
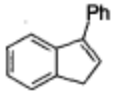
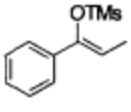
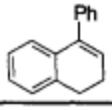
底　物	产率/%	ee/%
	71	72
	83	75
	43	89
	84	78
	68	85
	83	90

图 5－98

MacMillan 报道了一个二氢吲哚化合物催化的、采用被稳定的叶立德与 α，β-不饱和醛的生成环丙烷反应[155]，其反应概念最早可追溯到 1965 年 Corey 的文章。当时用稳定的叶立德与亲电试剂生成环氧化物[156]，经过一系列胺化合物的筛选发现，常用的 MacMillan 发明的咪唑酮 **247** 和 **248** 毫无催化效果，而最普通的 L-脯氨酸却有 72%的原料转化，同时产物有 46%的 ee 值。最后发现二氢吲哚 **250** 的催化效果最好(图 5－99)。该方法对于一般的 α，β-不饱和醛均可行。反应在 20 mol%的 **250**，氯仿作为溶剂和－10℃的温度下进行，可得到好至中等的产率和高的对映选择性(89% ～96%ee)。但该反应对缺电子烯烃，如 α，β-不饱和乙腈、α，β-不饱和硝基化合物、丙二酸酯相连的烯烃是无效的。

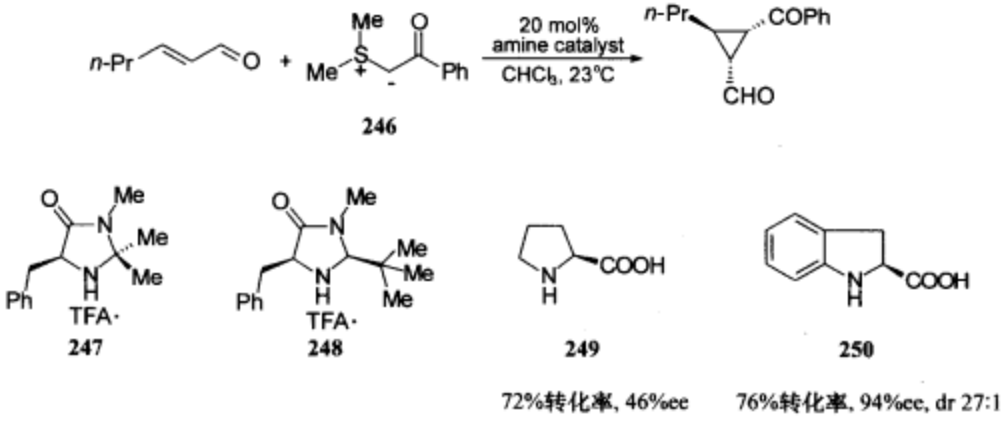
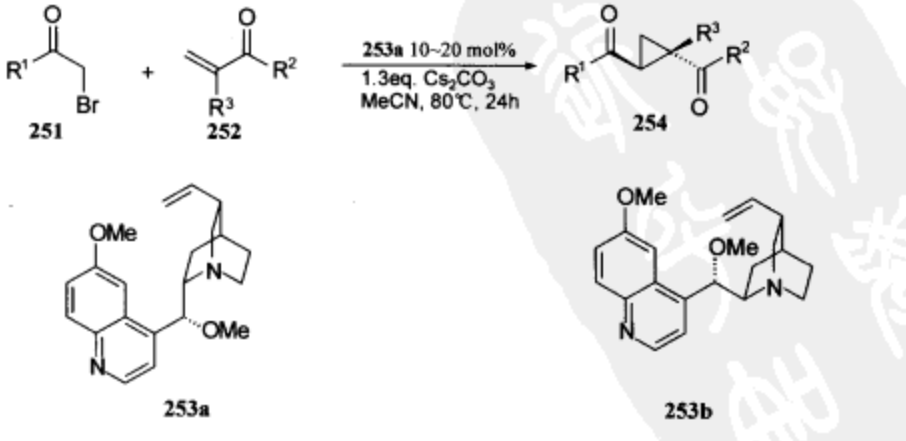


图 5－99

也有通过卤代物转变为含氮的铵叶立德的方法。Gaunt[157]报道了通过 **253** 一类三级胺化合物为催化剂，在碱性条件下将溴代化合物 **251**，通过铵的盐转变为叶立德，然后与 α，β-不饱和酮 **252** 反应可制得反式环丙烷衍生物 **254**(图 5－100)，产率与对映选择性均很高。



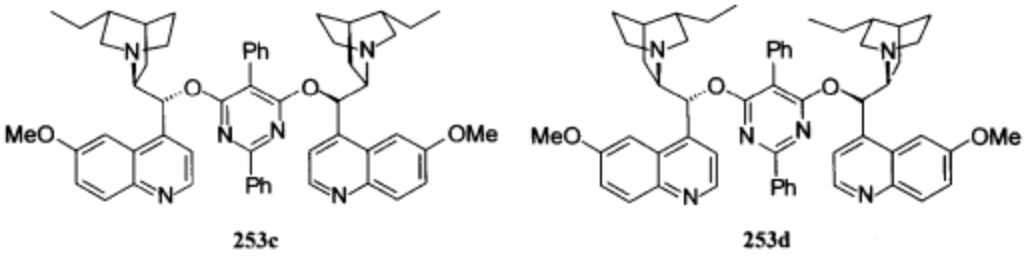


图 5-100

推测其反应机理如图 5-101，α-溴代羰基化合物 **251** 与三级胺 **253** 进行 S_N2 取代，得到铵盐Ⅰ。在温和的碱性条件下，Ⅰ去质子生成叶立德Ⅱ。Ⅱ对 α，β-不饱和羰基的烯烃进行 1,4-加成生成Ⅲ，最后环化反应生成环丙烷 **254** 和催化剂 **253**。催化剂再进行循环。

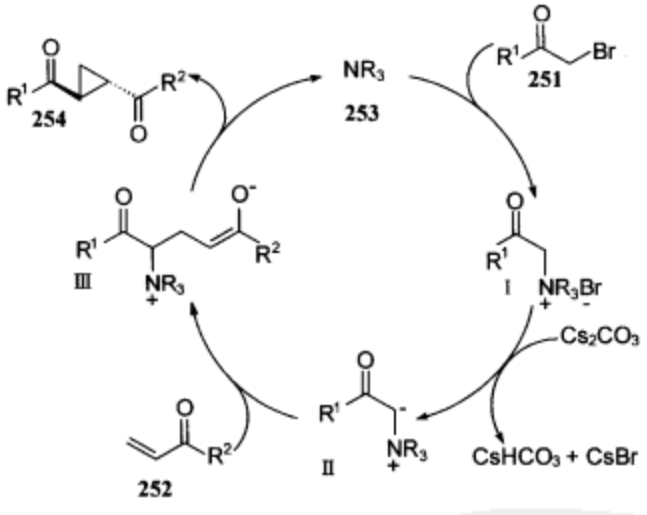


图 5-101

5.8 小　结

本章着重介绍了不对称 Diels-Alder 反应及相关的成环反应。不对称环加成反应可以同时构建多个手性中心，因而这类反应是合成复杂结构手性化合物的有效方法之一。而手性催化剂是实现不对称 Diels-Alder 反应的有效的手段。

杂 Diels-Alder 反应是构建杂环化合物的有效方法之一。从这类反应出发可制备各种重要的手性杂环化合物。除了 C═O 和 C═N 的杂 Diels-Alder 反应外，最近 Yamamoto 报道了偶氮(N═N)的杂 Diels-Alder 反应，用到催化量的(*R*)/(*S*)-BINAP 与 AgOTf 作为催化剂，与各种双烯体作用后，得到高对映选择性的复合物，经化学转化可得到 1,4-双胺化合物[158]。到目前为止，逆 Diels-Alder 反应本身并不涉及手性中心的形成。但这类反应在有机合成中仍起到很重要的作用，尤其是这类反应可以用来制备一些热力学不稳定的产物。临时生成的 Diels-Alder 加成产物还可以看作是烯烃的保护基团。最初用于此目的的是环戊二烯二聚体，后来发现环戊二烯加成物中的环戊二烯很难通过热

解来去除。

腈氧化物、硝酮及硝基烯烃[159]的不对称 1,3-偶极加成反是不对称环加成反应的例子，这类反应是制备异噁唑啉或取代吡咯类化合物的有效方法之一。

手性环丙烷官能团经常出现在各种合成的及天然的生物活性有机化合物中，这一事实使不对称环丙烷化反应不但具有理论上的意义更具有实际应用价值。不同结构的手性催化剂均可进行烯烃的不对称环丙烷化反应，其中手性双核锑配合物在分子内不对称环丙烷化反应中给出了较好的结果，而环己烷二胺的双磺酰胺存在下的 Simmons-Smith 反应也可以高立体选择性地给出相应的环丙烷化产物。值得一提的是，读者应注意还有其他合成环丙烷的好方法。例如，稳定的叶立德方法，除已在本章叙述的外，还有 Tang 发展的用手性硫叶立德[160]或碲叶立德[161]的方法等，限于篇幅恕不赘述。

参 考 文 献

1 关于简单 Diels-Alder 反应的代表性文献见：a) Furuta K, Miwa Y, Iwanaga K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 6254; b) Chapuis C, Jurczak J. Helv. Chim. Acta., 1987, 70, 436; c) Narasaka K, Inoue M, Okada N. Chem. Lett., 1986, 1109; d) Maruoka K, Itoh T, Shirasaka T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 310; e) Oppolzer W. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1984, 23, 876

2 本节工作部分节选自：a) Masamune S, Choy W, Peterson J S, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1985, 24, 1; b) Helmchen G, Schmierer R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1981, 20, 205; c) Corey E J, Ensley H E. J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 6908; d) Oppolzer W, Chapuis C, Dao G M, et al. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 4781; e) Oppolzer W, Chapuis C. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 4665; f) Oppolzer W, Kurth M, Reichlin D, et al. Helv. Chim. Acta, 1981, 2002; g) Oppolzer W, Kurth M, Reichlin D, et al. Tetrahedron Lett., 1981, 22, 2545

3 Lautens M, Lautens J C, Smith A C. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 5627

4 Tanaka K, Uno H, Osuga H, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 629

5 Evans D A, Chapman K T, Bisaha J. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 1238

6 Ferreira M L G, Pinheiro S, Perrone C C., et al. Tetrahedron: Asymmetry 1998, 9, 2671

7 Linz G, Weetman J, Hady A F A, et al. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5599

8 a) Masamune S, Reed L A, Davis J T, et al. J. Org. Chem., 1983, 48, 4441; b) Choy W, Reed L A, Masamune S. J. Org. Chem., 1983, 48, 1137

9 Adam W, Güthlein M, Peters E M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 4091

10 Jung M E, Vaccaro W O, Buszek K R. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 1893

11 a) Kitagawa O, Aoki K, Inoue T, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 593; b) Kitagawa O, Izawa H, Sato K, et al. J. Org. Chem., 1998, 63, 2634

12 Carreño M C, García-Cerrada S, Urbano A, et al. Tetrahydron: Asym., 1998, 9, 2965

13 a) Trost B. M, O' Krongly D, Belletire J L. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7595; b) Hamada T, Sato H, Hikota M, et al. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 6405

14 Menezes R F, Zezza C A, Sheu J., et al. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 3295

15 Kelly T R, Whiting A, Chandrakumar N S. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 3510

16 关于催化对映选择性 Diels-Alder 反应的综述见：a) Kagan H B, Riant O. Chem. Rev., 1992, 92, 1007; b) Togni A, Venanzi L M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1994, 33, 497; c) Deloux L, Srebnik M. Chem. Rev., 1993, 93, 763; d) Pindur U, Lutz G, Otto C. Chem. Rev., 1993, 93, 741; e) Ghosh A K, Mathivana P, Cappiello J. Tetrahedron: Asym., 2002, 58, 379～471; f) Kobayashi S, Jorgenson K A. Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis. New York: Willey-VCH, 2002; g) Desimoni G, Faita G, Jorgensen K A. Chem. Rev, 2006, 106, 3561

17 Narasaka K, Inoue M, Yamada T, et al. Chem. Lett., 1987, 2409

18 Yamamoto I, Narasaka K. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1994, 67, 3327
19 Narasaka K, Hayashi Y, Shimadzu H, et al. J. Am. Chem, Soc., 1992, 114, 8869
20 Kobayashi S, Ishitani H. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 4083
21 Corey E J, Imwinkelried R, Pikul S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 5493
22 a) Corey E J, Imai N, Pikul S. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7517; b) Corey E J, Sarshar S, Bordner J. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 7938
23 Ishihara K, Gao Q, Yamamoto H. J. Org. Chem., 1993, 58, 6917
24 关于手性金属芳氧化合物促进的对映选择性 Diels-Alder 反应见：$B(OAr)_3$：a) Kaufmann D, Boese R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1990, 29, 545；$MeAl(OAr)_2$：b) Maruoka K, Concepcion A B, Yamamoto H. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1992, 65, 3501；$ClAl(OAr)_2$：c) Bao J, Wulff W D, Rheingold A L. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 3814；d) Heller D P, Goldberg D R, Wulff W D. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 10551；$Ti(OAr)_4$：e) Maruoka K, Murase N, Yamamoto H. J. Org. Chem., 1993, 58, 2938；$Cl_2Ti(OAr)_2$：f) Harada T, Takeuchi M, Hatsuda M, et al. Tetrahedron: Asym., 1996, 7, 2479
25 a) Hawkins J M, Loren S. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7794; b) Hawkins J M, Loren S, Nambu M. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1657
26 a) Corey E J, Loh T. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 8966; b) Corey E J, Loh T, Roper T D, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 8290
27 Ishihara K, Gao Q, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 10412
28 Ishihara K, Kurihara H, Matsumoto M, et al. J. Am. Chem., Soc., 1998, 120, 6920
29 Corey E J, Imai N, Zhang H. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 728
30 Corey E J, Ishihara K. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6807
31 a) Evans D A, Miller S J, Lectka T. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 6460; b) Evans D A, Lectka T, Miller S J. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 7027; c) Evans D A, Murry J A, von Matt P, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1995, 34, 798; d) Evans D A, Johnson J S. J. Org. Chem., 1997, 62, 786
32 关于其他双噁唑啉配合物作为催化剂的反应见：a) Lowenthal R E, Abiko A, Masamune S. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 6005; b) Evans D A, Woerpel K A, Hinman M M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 726; c) Nishiyama H, Kondo M, Nakamura T, et al. Organometallics, 1991, 10, 500; d) Lowenthal R E, Masamune S. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7373
33 Ghosh A K, Cho H, Cappiello J. Tetrahydron: Asymmetry, 1998, 9, 3687
34 Ghosh A K, Mathivanan P, Cappiello J. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 1
35 Riant O, Kagan H B. Tetrahedron Lett, 1989, 30, 7403
36 a) Okamura H, Nakamura Y, Iwagawa T, Nakatani M. Chem. Lett, 1996, 193; b) Okamura H, Shimizu H, Nakamuya Y, Iwagawa T, Nakatani M. Tetrahedron Lett, 2000, 41, 4147
37 Otto S, Boccaletti G, Engberts J B F N. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 4238
38 Owens T D, Hollander F J, Oliver A G, et al. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 1539
39 a) Ahrendt K A, Borths C J, MacMillam D W C. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 4243; b) Northup A B and MacMillan W C. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 2458; e) Ryu D H, Lee T W, Corey E. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 9992；手性硼杂噁唑啉与溴化铝络合的离子型催化 Diels-Alder 反应见：f) Liu D, Canalew E, Corey E J. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 1498
40 关于非金属有机分子催化反应的综述见：a) Dalko P I, Moisan L. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 3726; 2004, 43, 5138; b) Taylor M S, Jacobsen E N. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 1520
41 Selkala S A, Tois J, Pihko P M, Koskinen A M P. Adv. Synth. Catal, 2002, 344, 941
42 Corey E J, Guzman-Perez A. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 388
43 其他相关文献有：a) Corey E J, Shibata T, Lee T W. J. Am. Chem. Soc, 2002, 124, 3808; b) Ryu D H, Corey E J. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 6388; c) Gnanadesikan V, Corey E J. Org. Lett, 2006, 8, 4943
44 Hu Q Y, Rege P D, Corey E J. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 5984

45 Maruoka K, Murase N, Yamamoto H. J. Org. Chem, 1993, 58, 2938
46 Yao S, Johannsen M, Audrain H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 8599
47 Rebiere F, Riant O, Kagan H B. Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 199
48 a) Devine P N, Oh T. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 883; b) Devine P N, Oh T. J. Org. Chem., 1992, 57, 396
49 a) Yamamoto H, Maruoka K, Furuta K, et al. Pure Appl. Chem., 1989, 61, 419; b) Terada M, Mikami K, Nakai T. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 935; c) Kaufmann D, Boese R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1990, 29, 545; d) Bao J, Wulff W D, Rheingold A L. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 3814; e) Hattori K, Yamamoto H. J. Org. Chem., 1992, 57, 3264
50 a) Narasaka K, Iwasawa N, Inoue M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 5340; b) Ketter A, Glahsl G, Herrmann R. J. Chem. Res. (S), 1990, 278
51 a) Takasu M, Yamamoto H. Synlett, 1990, 194; b) Corey E J, Loh T P. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 3979; c) Corey E J, Loh T, Roper T D, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 8290; d) Sartor D, Saffrich J, Helmchen G. Synlett, 1990, 197; e) Seerden J G, Scheeren H W. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 2669
52 Gao Q, Maruyama T, Mouri M, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 1951
53 Evans D A, Lectka T, Miller S J. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 7027
54 Uemura M, Hayashi Y, Hayashi Y. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 2290
55 Corey E J, Roper T D, Ishihara K, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 8399
56 Furuta K, Miwa Y, Iwanaga K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 6254
57 Furuta K, Shimizu S, Miwa Y, et al. J. Org. Chem., 1989, 54, 1481
58 Ishihara K, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1561
59 Kündig E P, Bourdin B, Bernardinelli G. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33, 1856
60 Ishihara K, Kurihara H, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 3049
61 Hayashi Y, Rohde J J, Corey E J. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5502
62 Momiyama N, Yamamoto Y, Yamanoto H. J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 1190
63 a) Jørgensen K A. Angew. Chem. Int. Ed., 2000, 39, 3558; b) Danishefsky S J, DeNinno M P. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1987, 26, 15
64 a) Keck G E, Li X Y, Krishnamurthy D. J. Org. Chem., 1995, 69, 5998; b) Ghosh A K, Mathivanan P, Cappiello J. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2427; c) Matsukawa S, Mikami K. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 815; d) Jahannsen M, Yao S, Jorgensen K A. Chem. Commun., 1997, 2169; e) Saito T, Takekawa K, Nishimura J, et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 2957; f) Mancheno O G, Arrayas R G, Carretero J C, J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 456; g) Jesephsohn N S, Snapper M L, Hoveyda A H. J. Am. Chem. Soc, 2003, 123, 4018; h) Yamashita Y, Mizuki Y, Kobayashi S. Tetrahedron Lett, 2005, 46, 1803
65 a) Mikami K, Motoyama Y, Terada M. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 2812; b) Terada M, Mikami K, Nakai T. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 935
66 Maruoka K, Itoh T, Shirasaka T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 310
67 a) Savard J, Brassard P. Tetrahedron Letts, 1979, 20, 4911; b) Fan Q, Lin L, Liu J, et al. Org. Lett, 2004, 6, 2185; c) Du H, Du Z, Ding K. Chem. Eur. J, 2004, 10, 5964; 最近用 Brassard 双烯体合成 Phorboxazole B 的例子见; d) Lucas B S, Gopalsamuthiram V, Burke S D. Angew. Chem. Int. Ed, 2007, 46, 769
68 Li L, Wu Y, Hu Y, et al. Tetrahedron: Asym., 1998, 9, 2271
69 Goldman R, Kohlbrenner W, Lartey P, et al. Nature, 1987, 329, 162
70 a) Danishefsky S, Kitahara T. J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 7807; b) Kerwin J F, Danishefsky S. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 3739
71 Schaus S E, Brånalt J, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1998, 63, 403
72 Esquirias J, Arrayas R G, Carretero J C. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 1480
73 a) Evans D A, Olhava E J, Johnson J S, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 3372; b) Evans D A, Johnson J S. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 4895

74 a) Thorhauge J, Johannsen M, Jørgensen K A. Angew. Chem. Int. Ed. ,1998, 37, 2404; b) Yao S, Johannsen M, Audrain H, et al. J. Am. Chem. Soc. , 1998, 120, 8599

75 Long J, Hu J Y, Shen X Q, et al. J. Am. Chem. Soc. ,2002, 124, 10

76 Juhl K, Jørgensen K A. Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 1498

77 关于氮杂 Diels-Alder 反应的原理及其应用见: a) Waldmann H. Synthesis, 1994, 535; b) Waldmann H. ed. Organic Synthesis Highlights, 1995, 37; c) Tietze L F, Kettschau G. Top. Curr. Chem. , 1997, 189, 1; d) Weinreb S M. In: Trost B M, Fleming I, Semmelhock M F. ed. Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 5. Oxford: Pergamon, 1991, 401; e) Boger D L, Weinreb S M. Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis. San Diego: Academic Press, 1987

78 a) Borrione E, Prato M, Scorrano G, et al. J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 1989, 2245; b) Waldmann H, Braun M, Drager M. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. , 1990, 29, 1468; c) Bailey P D, Londesbrough D J, Hancox T C, et al. J. Chem. Soc. ,Chem. Commun. , 1994, 2543; d) McFarlane A K, Thomas G, Whiting A. J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1, 1995, 2803; e) Kündig E P, Xu L H, Romanens P, et al. Synlett, 1996, 270

79 Ishitani H, Kobayashi S. Tetrahedron Lett. , 1996, 37, 7357

80 Waldmann H, Braun M, Drager M. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 1231

81 a) Hattori K, Yamamoto H. Synlett, 1993, 129; b) Hattori K, Yamamoto H. Tetrahedron, 1993, 49, 1749

82 Hamley P, Helmchen G, Holmes A B, et al. J. Chem. Soc. , Chem. Commun. , 1992, 786

83 Kobayashi S, Komiyama S, Ishitani H. Angew. Chem. Int. Ed. , 1998, 37, 979

84 Yao S, Johannsen M, Hazell R G, et al. Angew. Chem. Int. Ed. , 1998, 37, 3121

85 Jnoff E, Ghosez L. J. Am. Chem. Soc. , 1999, 121, 2617

86 a) Huang Y, Unni A K, Thadani A N, Rawal V H. Nature, 2003, 424, 146; b) Unni A K, Takenaka N, Yamamoto H, Rawal V H, J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 1336

87 Bolm C, Rantanen T, Schiffers I, Zani L. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 1758

88 Itoh J, Fuchibe K, Akiyama T. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 4796

89 a) Akiyama T, Itoh J, Yokota K, Fuchibe K. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 1566; b) Uraguchi D, Tetrada M. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 5356; c) Uraguchi D, Sorimachi K, Tetrade M. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 9360; d) Hoffmann S, Seayada A M, List B. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 7424; e) Storer R I, Carera D E, N Y, MacMillan D W C. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 84; f) Seayad J, Seayad A M, List B. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 1086; g) Terada M, Machioka K, Sorimachi K. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 2254

90 a) Akiyama T, Morita H, Fuchibe K. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 13070; 关于反电子需求的杂 Diels-Alder 反应的例子见: b) Boezio A A, Jarvo E R, Lawrence B M, et al. Angew. Chem. Int. Ed. , 2005, 44, 6046; c) Gademann K, Chaves D E, Jacobsen E N. Angew. Chem. Int. Ed. , 2002, 41, 3059; d) Gao N, Hall D G. J. Am. Chem. Soc. , 2005, 127, 1628

91 a) Connon S J. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 3909; b) Akiyama T, Itch J, Fuchibe K. Adv. Synth. Catal, 2006, 348, 999; c) Bolm C, Rantanen T, Schiffers I, Zani L. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 1758; d) Pihko P M, Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 2062

92 a) Oppolzer W, Dupuis D, Poli G, et al. Tetrahedron Lett. , 1988, 29, 5885; b) Oppolzer W, Dupuis D. Tetrahedron Lett. , 1985, 26, 5437

93 Furuta K, Kanematsu A, Yamamoto H, et al. Tetrahedron Lett. , 1989, 30, 7231

94 a) Snyder S A, Corey E J. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 740; b) Zhou G, Hu Q Y, Corey E J. Org. Lett, 2003, 5, 3979; c) Wilson R M, Jen W S, MacMillan D W C. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 11616

95 Stork G, Nelson G L, Rouessac F, et al. J. Am. Chem. Soc. , 1971, 93, 3091

96 关于逆 Diels-Alder 反应的综述见: a) Lasne M, Ripoll J L. Synthesis, 1985, 121; b) Ichihara A. Synthesis, 1987, 207; c) Ripoll J L, Rouessac A, Rouessac F. Tetrahedron, 1978, 34, 19

97 Suzuki M, Yanagisawa A, Noyori R. J. Am. Chem. Soc. , 1985, 107, 3348

98 Weil J B, Rouessac F. Bull. Soc. Chim. Fr., 1979, Ⅱ-273
99 Grieco P A, Abood N. J. Org. Chem., 1989, 54, 6008
100 Grieco P A, Abood N. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 410
101 Liu Z, He L, Zheng H. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 2277
102 a) Liu Z, Chu Z. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 349; b) Liu Z, He L, Zheng H. Synlett, 1993, 191
103 a) Gothelf K V, Jørgensen K A. Chem. Rev., 1998, 98, 863; 最近 1,3 偶极环合反应综述见; b) Najera C, Sansano J M. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 6272
104 a) Tufariello J J. In: Padwa A, ed. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry John. Chichester: Wiley & Sons, 1984, Vol. 2 83; b) Torssell K B G. Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis. Weinheim: VCH, 1988
105 Olsson T, Stern K, Westmann G, et al. Tetrahedron, 1990, 46, 2473
106 a) Kim B H, Curran D P. Tetrahedron, 1993, 49, 293; b) Curran D P, Heffner T A. J. Org. Chem., 1990, 55, 4585
107 Mukai C, Kim I J, Cho W J, et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1993, 2495
108 a) Ukaji Y, Sada K, Inomata K. Chem. Lett., 1993, 1847; b) Shimizu M, Ukaji Y, Inomata K. Chem. Lett., 1996, 455
109 Kobayashi S, Kawamura M. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 5840
110 Kanemasa S, Oderaotoshi Y, Tanaka J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 12355
111 Iwasa S, Tsushima S, Shimada T, et al. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 6715
112 Mita T, Ohtsuki N, Ikeno T, et al. Org. Lett., 2002, 4, 2457
113 Jen W S, Wiener J M, MacMillian D W C. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 9874
114 Zhu G, Chen Z, Jiang Q, et al. J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 3836
115 a) Barrett A G M, Doubleday W W, Kasdorf K, et al. J. Org. Chem., 1996, 61, 3280; b) Barrett A G M, Kasdorf K, Tustin G J, et al. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1995, 1143
116 Barrett A G M, Hamprecht D, White A J P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 7863
117 环丙烷开环综述见: Wong H N C, Hon M Y, Tse C W, et al. Chem. Rev., 1989, 89, 165
118 近期较好的金属催化不对称环丙烷化反应见: Mamai A, Madalengoita J S. Tetrahedron Lett, 2000, 41, 9009
119 a) Papageorgiou C D, Cubillo de Dios M A, Ley S V, Gaunt M J. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 4641; b) Aggarwai V K, Alonso E, Fang G, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2001, 40, 1433
120 a) Kanemasa S, Hamura S, Harada E, et al. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 7985; b) Nagle D G, Geralds R S, Yoo H, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 1189; c) Mitome H, Miyaoka H, Nakano M, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8231; d) Armstrong R W, Maurer K W. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 357; e) Harm A M, Knight J G, Stemp G. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 6189; f) Charette A B, Juteau H. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 2651; g) Murali R, Ramana C V, Nagarajan M. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1995, 217; h) Barrett A G M, Kasdorf K, White A J P, et al. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1995, 649; 综述见; i) Charette A B, Marcoux J. Synlett, 1995, 1197; j) Doyle M P, Protopopova M N. Tetrahedron, 1998, 54, 7919; k) Padwa A, Austin D J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33, 1797; l) Doyle M P. Pure & Appl. Chem., 1998, 70, 1123; m) Lebel H, Marcoux J F, Molinaro C, et al. Chem. Rev., 2003, 103, 977; n) Donaldson W A. Tetrahedron, 2001, 57, 8589
121 Simmons H E, Cairns T L, Vladuchick S A, et al. Org. React., 1973, 20, 1
122 Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, et al. Tetrahydron Lett., 1966, 5239
123 Aratani T. Pure Appl. Chem., 1985, 57, 1839
124 Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1986, 25, 1005
125 Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 1553
126 Lowenthal R E, Masamune S. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7373
127 Müller D, Umbricht G, Weber B, et al. Helv. Chim. Acta, 1991, 74, 232

128 Doyle M P, Bagheri V, Wandless T J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 1906
129 Ito K, Katsuki T. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 2661
130 a) Hoarau O, Aït-Haddou H, Castro M, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 3755; b) Nishiyama H, Soeda N, Naito T, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2865; c) Wu X, Li X, Zhou Q. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 4143
131 Pfaltz A. Acc. Chem. Res., 1993, 26, 339
132 Brunner H, Kluschanzoff H, Wutz K. Bull. Chem. Soc. Belg., 1989, 98, 63
133 Kennedy M, McKervey M A, Maguire A R, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 361
134 Hashimoto S, Watanabe N, Ikegami S. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 5173
135 Doyle M P, Winchester W R, Hoorn J A A, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 9968
136 Doyle M P, Dyatkin A B, Protopopova M N, et al. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1995, 114, 163
137 Doyle M P, Zhou Q, Raab C E, et al. Inorg. Chem., 1996, 35, 6064
138 Doyle M P, Zhou Q, Simonsen S H, et al. Synlett, 1996, 697
139 Doyle M P, Austin R E, Bailey A S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 5763
140 Müller P, Imogaï H. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 4419
141 Lo M M, Fu G C. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 10270
142 关于双烯基环丙烷化合物 Cope 重排的综述见：a) Wong H N C, Hon M Y, Tse C W, et al. Chem. Rev., 1989, 89, 165; b) Rhoads S J, Raulinus N R. Org. React., 1975, 21, 1; c) Hudlicky T, Fan R, Reed J W, et al. Org React., 1992, 41, 1. d) Piers E. In: Trost B M, Ed. Comprehensive Organic Synthesis. Oxford: Pergamon Press, 1991, Vol. 5, 971
143 Davies H M L, Stafford D G, Doan B D, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 3326
144 Sugimura T, Futagawa T, Tai A. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 5775
145 Charette A B, Marcoux J. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 7157
146 Ukaji Y, Nishimura M, Fujisawa T. Chem. Lett., 1992, 61
147 Takahashi H, Yoshioka M, Ohno M, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 2575
148 Denmark S E, O' Connor S P, Wilson S R. Angew. Chem., Int. Ed., 1998, 37, 1149
149 Charette A B, Brochu C. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 11367
150 Charette A B, Juteau H, Lebel H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 11943
151 a) Charette A B, Juteau H. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 2651; b) Kitajima H, Ito K, Aoki Y, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1997, 70, 207; c) Kitajima H, Aoki Y, Ito K, et al. Chem. Lett., 1995, 1113
152 a) Onoda T, Shirai R, Koiso Y, et al. Tetrahedron, 1996, 52, 14543; Solandelactone E 的合成见：b) Davoren J E, Martin S F. J. Am. Chem. Soc, 2007, 129, 510
153 Momose T, Nishio T, Kirihara M. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 4987
154 Jia L, Yuan Y and Shi Y. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 13632
155 Kunz R K, MacMillan D W C. J. Am. Chem., Soc, 2005, 127, 3240
156 Corey E J, Chaykovsky M. J. Am. Chem. Soc, 1965, 87, 1353
157 Papageorgiou C D, Cubillo de Dios M A, Ley S L, Gaunt M C. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 4641
158 a) Kawasaki M, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 16482; 其他有关反应见：b) Yamamoto Y, Yamamoto H. Eur. J. Org. Chem., 2006, 2031; c) Sibi M P, Stanley L M, Nie X P, et al. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 395
159 最近报道铜(Ⅰ)催化从氮烯得到的叶立德与硝基烯烃的 1,3-偶极环合反应，高对映选择性制备取代吡啶，见：Yan X X, Peng Q, Zhang Y, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 1979
160 Ye S, Huang Z Z, Xia C A, et al. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 2432
161 Liao W W, Li K, Tang Y. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 13030

第 6 章　不对称氧化反应

有机化合物的氧化反应是指在有机化合物分子中引入电负性原子。从这个意义上讲很多反应，如环氧化反应、双羟基化反应、氨基羟基化反应及氮杂环丙烷化反应等都可看作是氧化反应。有机化合物的不对称氧化反应在有机合成化学中具有非常广泛的用途，从氧化产物出发可以得到有机合成中的许多重要中间体。如同其他反应一样，氧化反应已发展成为一个能够实现高度不对称诱导的反应体系。

本章将着重介绍以下内容：①烯丙醇或其衍生物的不对称环氧化反应以及所生成的 2，3-环氧醇的开环反应；②从烯烃到邻二醇的氧化反应及不对称双羟基化反应；③烯烃的氨基羟基化反应；④非官能化烯烃的不对称环氧化反应及有机催化的环氧化反应；⑤铑催化的烯烃硼氢化反应；⑥无官能团连接的烯醇的氧化及不对称的氮杂环丙烷化反应。烯烃的官能团化氧化是不对称氧化反应中的热点之一[1]。

6.1　烯丙醇的不对称环氧化(Sharpless 环氧化反应)

烯丙醇的不对称环氧化反应在有机合成化学中曾经是一个热点领域，其原因是该类反应可以对较广范围的底物进行不对称环氧化反应，而且都能获得较高的对映选择性。在用于不对称环氧化反应的许多试剂中，应该先介绍 Sharpless 手性钛试剂。

在烯烃的不对称环氧化反应研究中，手性过氧羧酸诱导的环氧化反应很少给出超过 20%的 ee 值[2]，其原因可能是因为在过氧羧酸中，手性中心的控制位置离反应位点的距离太远。对于聚-(*S*)-丙氨酸催化的查耳酮的环氧化，曾报道过 90%的对映体过量[3]。到手性酮参与的不对称环氧化反应为止，最成功的用于不对称环氧化的非金属试剂可能是 *N*-磺酰基氧杂氮杂环丙烷[4]。对于烯丙醇类底物的不对称环氧化反应，成功的催化剂体系是钛酸酯与过氧叔丁醇体系。这一催化剂体系对烯丙醇底物的不对称环氧化反应，又称为 Sharpless 环氧化反应。这类反应在大多数情况下都能给出 90%以上的 ee 值。

过渡金属参与的不对称环氧化反应的发展始于二氧化钼-*N*-乙基麻黄碱配合物[5]，进而是过氧化钼配合物[6]，还有各种异羟肟酸配体所取代的钒配合物[7]，而最成功的方法可以说是四异丙氧基钛-酒石酸酯参与的烯丙醇的不对称环氧化反应。

Sharpless 不对称环氧化反应是一种通用的实验室方法，其特点是催化剂简便易得以及其高对映选择性和反应的通用性。在各种有机合成中间体的不对称合成中，这类反应通过使用廉价的试剂，可以对各种烯丙醇进行不对称环氧化作用，得到相应的环氧丙醇。这类反应对底物中存在的许多官能团有较好的兼容性，具有较广泛的应用范围。在一定构型的酒石酸酯作用下，根据所使用的底物烯丙醇的 *Z*-或 *E*-几何构型，可以预见产物 **1** 中新手性中心的构型(图 6-1)。

1980 年以来[8]，Sharpless 环氧化反应已成为标准的方法。这类反应采用 TBHP (*t*-BuOOH，过氧叔丁醇)为氧给体，四异丙氧基钛和酒石酸二乙酯 (DET，最常用的酒石

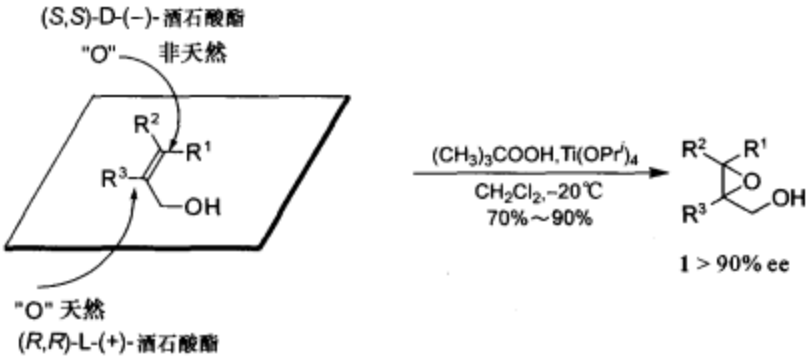


图 6-1　Sharpless 环氧化反应示意图

酸酯)为催化剂,所生成的产物的产率为 70%～90%,产物的 ee 值一般都大于 90%。反应所需要的活性手性催化剂可原位产生,因而免去了催化剂的制备过程。

这一反应之所以具有广泛的应用范围,还由于反应所产生的环氧醇可进行随后的区域和立体控制的亲核取代(或开环)反应,通过环氧化合物的这些衍生化及官能化过程可以获得各种对映体纯的目标分子。

像钒参与的环氧化反应一样,Sharpless 反应有利于产生 1,2-*anti* 产物。当使用外消旋的烯丙基仲醇进行反应时,底物中某一对映体反应较快,因此对两个对映体底物来说是一个有速度差异的过程。利用这一特性,在消旋底物即两个对映体同时存在的情况下,可以通过 Sharpless 反应选择性地环氧化其中一个反应较快的对映体,达到对外消旋底物的动力学拆分。为了实现这一过程,通常要将氧化剂 TBHP 的量减少到 0.6eq.[9]。如图 6-2 所示,外消旋底物 **2** 发生不对称环氧化反应,因催化剂的不同可以得到不同的结果。当使用非天然的酒石酸酯进行反应时,外消旋体中(*R*)-**2** 的构型发生不对称环氧化反应的速度较快,反应结束后得到(*S*)-**2** 和产物(*R*)-**3**。相应地,使用天然酒石酸酯进行反应,(*S*)-**2** 发生不对称环氧化反应的速度较快,反应结束后得到(*R*)-**2** 和产物(*S*)-**3**。

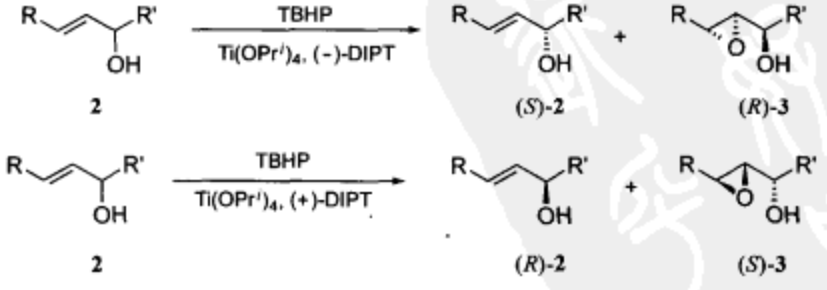
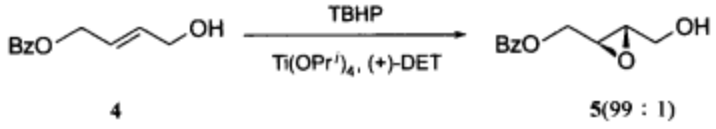


图 6-2　烯丙基仲醇的动力学拆分

6.1.1　Sharpless 环氧化反应的特点

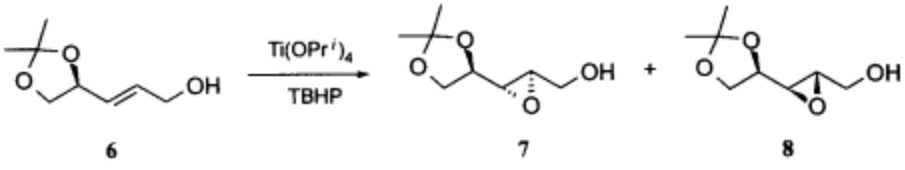
双不对称诱导也适用于不对称环氧化反应。简单的非手性底物发生不对称环氧化反应可以得到很高的立体选择性。如图 6-3 所示,非手性底物 **4** 发生不对称环氧化反应所得产物 **5** 的对映选择性可高达 99∶1。



4 **5**(99 : 1)

图 6-3

对手性底物来说，采用不同的催化剂进行反应，底物与催化剂之间也存在着匹配与错配关系。如图 6-4 所示，手性底物 **6** 在不含有酒石酸酯的情况下直接用四异丙氧基钛和过氧叔丁醇处理，给出相应的环氧化产物 **7** 和 **8**，其比例为 2.3 : 1。这时造成反应立体选择性的因素是底物 **6** 中原有的手性。相应地，在双不对称诱导过程中，在(+)-或(−)-酒石酸酯存在下底物发生不对称环氧化反应，产物 **7** 和 **8** 的比例分别为 1 : 22 和 90 : 1。前者相当于错匹配对体系，而后者则为匹配对体系。

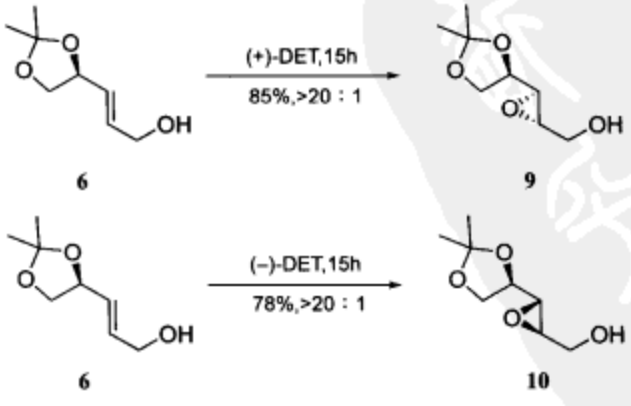


6 **7** **8**

体系中不含酒石酸酯：7/8=2.3 : 1
体系中含有(+)-DET：错配对，7/8=1 : 22
体系中含有(−)-DET：匹配对，7/8=90 : 1

图 6-4

对于 Sharpless 环氧化反应来说，与(*E*)-取代的烯丙醇相比，(*Z*)-取代的烯丙醇发生反应要慢得多。如图 6-5 所示，(*E*)-烯丙醇 **6** 发生不对称环氧化反应，使用(+)-DET 为催化剂时，反应 15h 后，产物 **9** 的收率为 85%，其立体选择性超过 20 : 1；类似地，(*E*)-烯丙醇 **6** 用(−)-DET 为催化剂时进行不对称环氧化反应，反应 15h 后，产物 **10** 的收率为 78%，产物的立体选择性也超过 20 : 1。



6 **9**

6 **10**

图 6-5

再来看(*Z*)-烯丙醇 **11** 在同样条件下的不对称环氧化反应。如图 6-6 所示，底物 **11** 的反应速度要比 **6** 发生同类反应慢得多。无论是匹配对还是错配对，反应都需要相当长

的时间才能获得一定的转化率。对于匹配对而言，产物 **12** 与 **13** 的比例为 30∶1，而对于错配对，产物 **12** 与 **13** 的比例仅为 3∶2。从这些反应还可以看出，Sharpless 反应对某些底物中预先存在的手性有时较敏感。

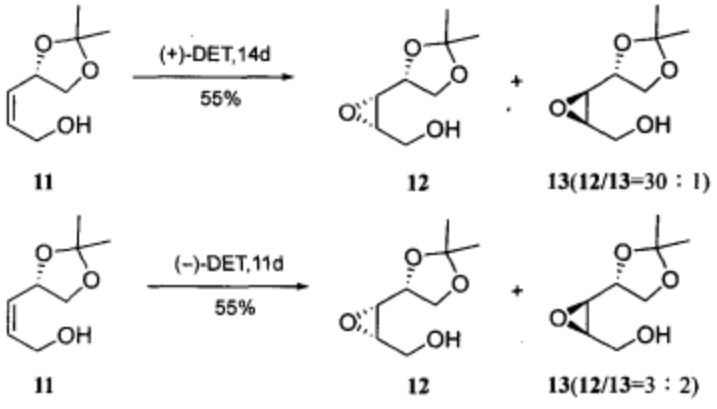


图 6-6

归纳起来，Sharpless 不对称环氧化反应有如下特点：

1）简便易行：所有的反应组分都已商品化并且廉价；

2）产物的绝对构型可以预见：对潜手性烯丙醇而言，反应的立体选择性可通过图 6-1来预见，迄今，图 6-1 所示的规律尚未见有例外；

3）可靠性：虽然底物中含有的大取代基对反应不利，但对于大多数烯丙醇来讲不对称环氧化反应都是成功的；

4）高立体选择性：对于大多数反应来说，产物的 ee 值都在 95%以上（迄今精确测量的最高 ee 值是 99.5%）；

5）对原先存在的手性中心相对不敏感：在已带有手性中心的烯丙醇中，在大多数情况下，手性钛酒石酸酯催化剂都具有足够强的非对映面优先性，使其能够克服手性烯烃底物所固有的非对映面优先性；

6）2,3-环氧醇作为中间体的多用性：新的选择性转化扩大了该反应的实用性和意义；

7）反应速度对烯丙醇的立体构型性质是敏感的：特别是 Z-烯丙醇在 C-3 带有大取代基时反应速率会受到抑制。

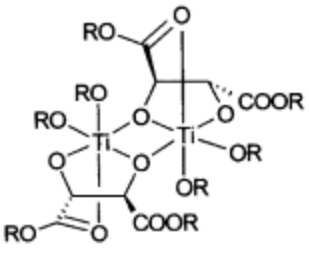
在设计特定底物的不对称环氧化反应时要考虑到这类反应的特性。

6.1.2 反应机理

在反应体系中应存在多种 Ti-酒石酸酯配合物。但含等物质的量比的 Ti 和酒石酸酯的 **14** 是催化活性最高的催化剂，分子中两个钛原子通过氧桥连接起来，形成双金属催化剂。这一结构比四烷氧基钛（Ⅳ）进行反应要快得多，并且显示出有对映选择性的配体加速作用[10]。

Sharpless 认为反应过程中的的二聚配合物催化剂具有 C_2 对称轴，反应由 **14** 中的单个钛中心催化。相对分子质量测定、红外光谱和 ^1H，^{13}C 及 ^{17}O NMR 谱都提示，在溶液中

这种双核结构的 **14** 是占主导地位的催化剂[11]。



14

反应机理如图 6-7 所示。反应经过 Ti(Ⅳ)配合物 **A** 进行，其分子中除酒石酸分子配位外，还含有烯丙氧基和 TBHP 阴离子为配体。烷基过氧化物由于其双齿配位于 Ti(Ⅳ)中心而被活化为亲电性。氧转移至烯键上产生了配合物 **B**。在 **B** 结构中，Ti(Ⅳ)由环氧烷氧基和叔丁氧基配位。接下来，烷氧基被烯丙醇和 TBHP 取代使 **A** 再生，完成了催化循环。从反应机理可以看到，对映选择性是由在 Ti(Ⅳ)上的手性配体，通过决定配位的烯丙醇的构象来控制的。另外 $Ti(OPr^i)_4$ 和酒石酸酯可以在催化反应后再生，即反应可通过用催化量的 $Ti(OPr^i)_4$ 和手性酒石酸酯来进行。

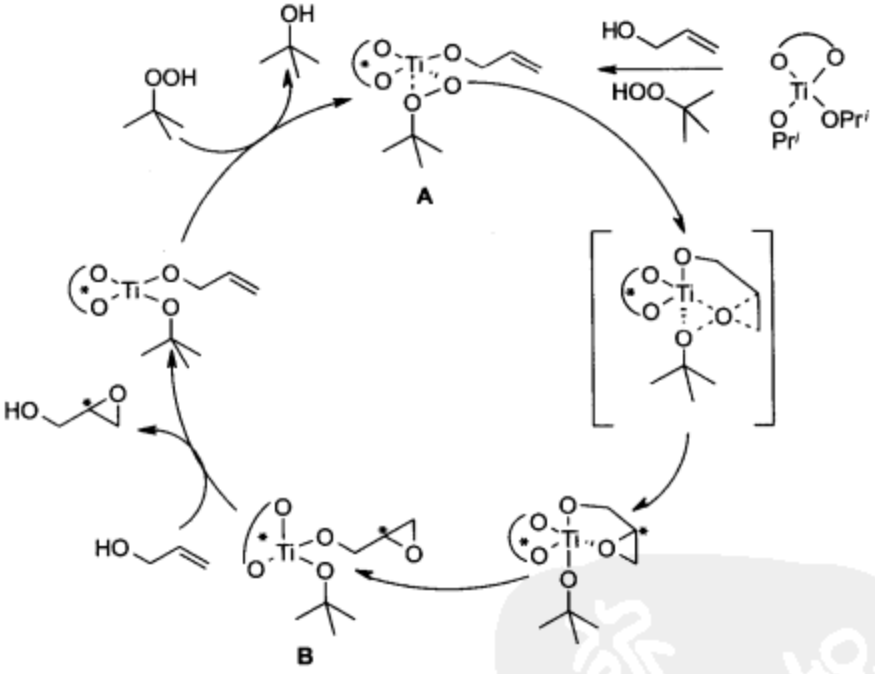


图 6-7　Sharpless Ti 催化环氧化反应的机理

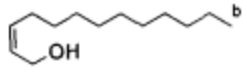
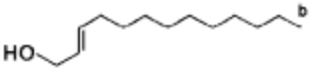
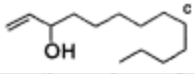
Corey 则认为，在反应过程中存在一种离子对，该离子对使反应具有对映选择性。关于 Corey 提出的反应机理，有兴趣的读者可参阅原文[12]。

6.1.3　Sharpless 环氧化反应的改良

1. CaH_2/SiO_2 体系

完全出于偶然，Zhou 及其同事发现，在反应体系中加入催化量的氢化钙和硅胶，可大大缩短反应时间。其可能的原因是这些添加剂使反应保持无水条件，从而充分提高了反应中活性催化剂的效能[13]。如表 6-1 所示，同样的底物在不同条件下进行反应，结果有很大的不同，使用改良的反应条件，反应时间大大缩短。

表 6-1　烯丙醇底物在不同条件下[Sharpless 试剂(方法 A)和改良的 Sharpless 试剂(方法 B)]的不对称环氧化反应

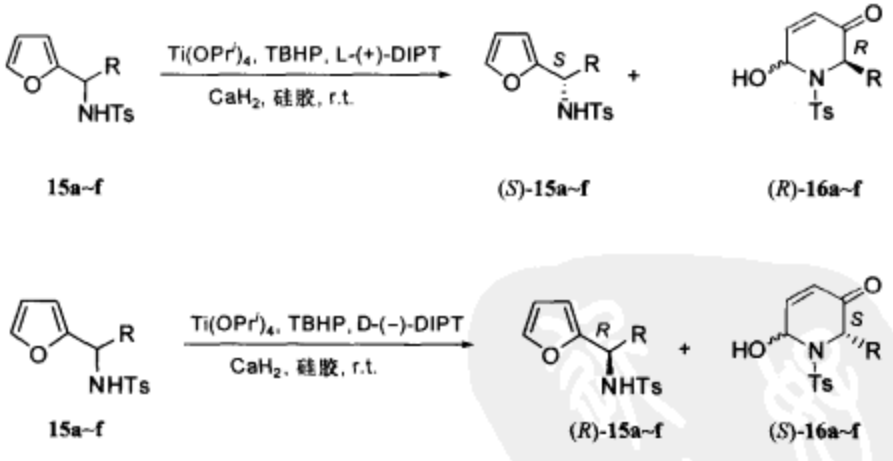
底　物	方　法[a]	时间/h	产率/%	$[\alpha]_D$	ee/%	构　型
	A	96	76～80	−7.6	95[a]	2*R*, 3*S*
	B	8	76	−7.8		
	A	72	76～80	+26.5	96[b]	2*S*, 3*S*
	B	6	76.4	+25.9		
	A	360	81	+16.2	91[b]	2*S*, 3*S*
	B	25	84	+15.2		

a. 方法 A:用 Sharpless 试剂的环氧化;方法 B:Sharpless 试剂中加入 5%～10%当量氢化钙和 10%～15%当量硅胶。

b. 用 D-(−)-酒石酸二乙酯。

c. 通过动力学拆分。

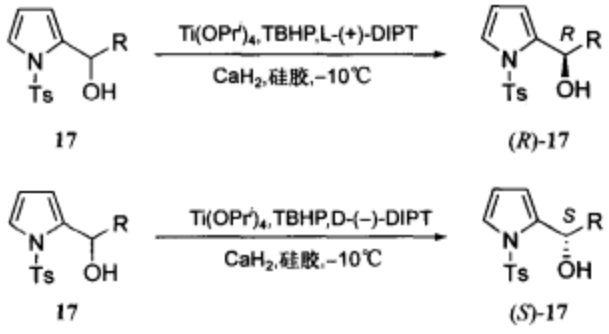
采用这一改良方法,Zhou 等人又成功地进行了 α-糠基酰胺 **15a～f** 的动力学拆分(图 6-8)[14]。在氢化钙和硅胶存在下,分别使用 L-(+)-DIPT 和 D-(−)-DIPT 对底物 **15a～f**进行不对称环氧化反应,慢反应的对映体(*S*)-**15a～f** 或(*R*)-**15a～f** 可以高对映体纯度(90%～100% ee)及 40%～50%化学产率保留下来。呋喃环化合物(*S*)-**15a～f** 可通过臭氧解或用 $RuCl_3/NaIO_4$ 氧化转化为 α-氨基酸。



a. R = Me；**b.** R = Et；**c.** R = Pr；**d.** R = Bu；**e.** R = *i*-Bu；**f.** R = *n*-Hex

图 6-8

Zhou 还用这种改良方法进行 α-吡咯甲醇 **17** 的动力学拆分[15]。反应于 0℃在 CH_2Cl_2 中进行,采用 Ti(OPr^i)$_4$(1.0eq.)、L-(+)-DIPT 或 D-(−)-DIPT(1.2eq.)、5～10mol%CaH_2、10%～20%硅胶和 TBHP(1.0eq.)对底物进行动力学拆分。底物中的取代基 R 可以是伯或仲烷基,将吡咯环上的氮原子用对甲苯磺酰基保护可以避免反应过程中 *N*-氧化物的形成。反应具有很高的立体选择性,产物的 ee 值为 90%～95%。当使用 L-(+)-DIPT 时,慢反应对映体是(*R*)-**17**,而使用 D-(−) -DIPT 进行反应时,(*S*)-**17** 是慢反应对映体(图 6-9)。



17　　(*R*)-17

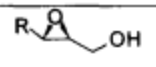
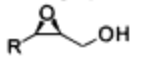
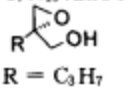
17　　(*S*)-17

图 6-9

2. 4Å 分子筛体系

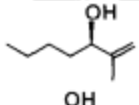
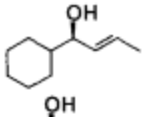
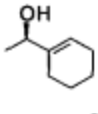
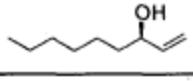
在 Zhou 等报道了使用氢化钙及硅胶加速不对称环氧化反应后不久，Sharpless 报道，在 4Å 分子筛存在下，用催化量的四异丙氧钛和 DET 就可完成烯丙醇的不对称环氧化反应(表 6-2)[16]。Sharpless 反应最初要求使用化学计量的酒石酸 Ti 配合物作为促进剂，加入分子筛后除去了反应体系中共存的水，因而避免了催化剂的失活。

表 6-2　催化不对称环氧化反应[手性源为(+)-酒石酸酯]

产　物	(钛酸酯/%)/(酒石酸酯/%)	温度/℃	时间/h	产率/%	ee/%
	5/6.0	−20	2.5	85	94
R = C_3H_7, Ph	5/7.5	−20	3	89	>98
	10/14	−10	29	74	86
R = C_7H_{15}, $BnOCH_2$	10/14	−20	43	—	85
	4.7/5.9	−12	11	88	95
R = C_3H_7					
	5/7.5	−35	2	79	>98

在动力学拆分中，也可观察到类似的结果(表 6-3)[16]。

表 6-3　使用(+)-DIPT 对不同底物进行动力学拆分

产　物	产率/%	转化率/%	ee/%
	93	53	94
	96	54	94
	93	63	>98
	92	51	86

在 4Å 分子筛存在下，Lin 等人使用 L-(+)-DIPT/$Ti(OPr^i)_4$ 体系对烯丙醇 **18** 进行不对称环氧化反应，产物 **19** 的非对映选择性 **19a**/**19b** 为 3.2∶1(图 6-10)。该化合物是制备 sphingofungin 类天然产物 **20** 的重要中间体[17]。

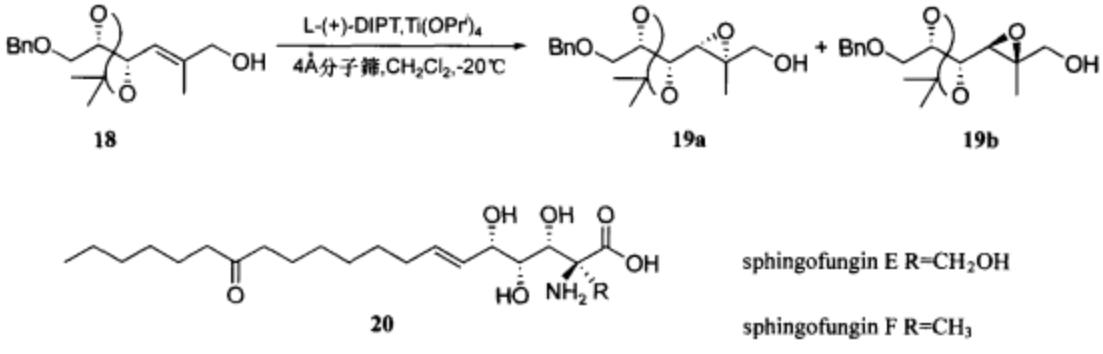


图 6-10

3. 固载催化剂应用于 Sharpless 不对称环氧化反应

(1) 固载化催化剂的一般介绍

尽管在过去的 30 年，不对称催化反应有了迅猛的发展，人们对 C-H、C-C、C-O 以及 C-N 键的生成与转化进行了较系统的研究，各种各样的催化剂包括含金属的催化剂以及有机分子催化剂，可谓层出不穷，但在工业规模上能够应用的则不多。据最新统计，大部分手性药物的工业制备仍袭用传统的手性源拆分方法[18]，不对称催化反应引起了极广泛的科学与工业上的兴趣，然而在医药工业生产上尚未被广泛应用[19]。此外，就最有应用前景的氢化反应而言，虽然有很多的研究报道，但总体来说，30 年来对不对称均相氢化反应的了解仍显不够[19]，不对称反应的研究与应用仍有相当长的路要走。

应用均相催化剂，虽然大多情况下反应效率高，但反应产物的分离是个问题。通常在后处理时催化剂的性能会被破坏，乃至于无法循环使用。目前，除了继续寻找高效的催化剂体系与反应外，将行之有效的催化剂体系固载化是改进的方法之一。将催化剂固载化的基本思路是将催化剂固载到高分子上去，变成在非均相或均相反应条件下操作。反应毕，再将催化剂通过过滤、沉淀或萃取，回收后再重复使用。当然其要求是仍保持原来催化剂在均相反应中的长处。固载的方式及材料的选择至关重要。催化剂的反应活性部分不能被破坏，而且催化剂(配体)与固载材料的结合要有一定的牢固度以及化学上的稳定性。视固载化情况可分为以下几种(图 6-11)。

在第一种情况中，通常将催化剂(配体)连接到具一定相对分子质量如 PEG(聚乙二醇)树枝状载体上。在有机溶剂的反应体系中，通过溶胀是可溶的，因此整个反应仍像在均相系统中进行。反应完毕后，将催化剂(配体)通过加入不溶溶剂沉淀、回收。

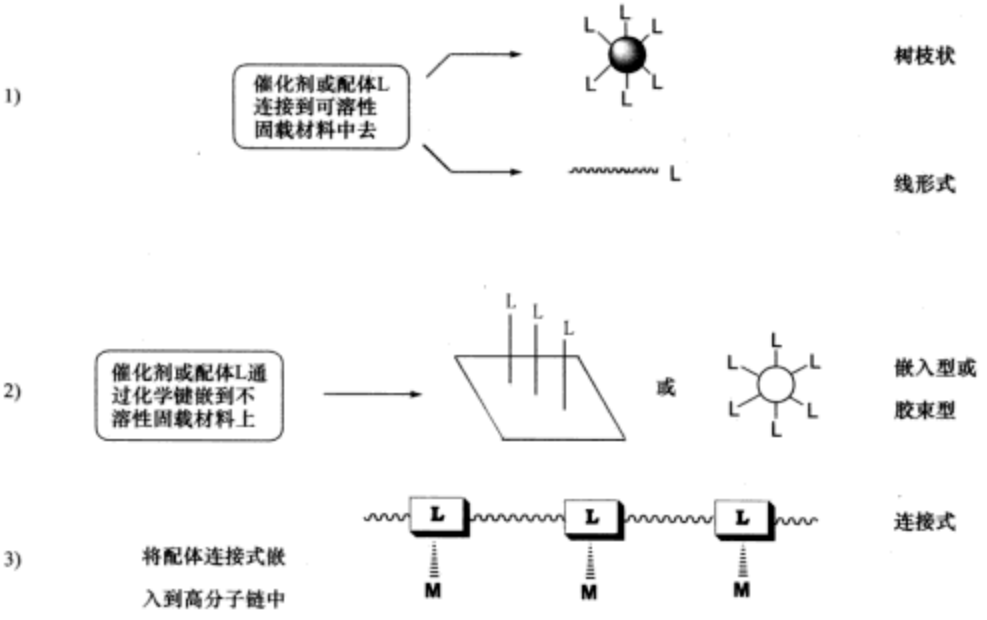


图 6－11　将催化剂固载化的几种情况

在第二种情况中，载体可以是有机高分子，如聚苯乙烯或其共聚体，也可以是无机材料如硅胶、分子筛以及其他各种孔径大小的多孔材料。一般先通过将化合物分子的一头铆在这些无机材料上，然后再与催化剂（配体）相连。反应完毕后，通过沉淀即可达到分离、回收目的。采用孔状载体，有时会带给催化剂特殊的性质。通过主-客体的相互作用，将催化剂嵌入到分子筛的空腔中，在分子筛内形成一个相对独立的微环境。如果每一个空腔只含有一个催化剂分子，就避免了催化剂分子之间的相互作用的干涉。

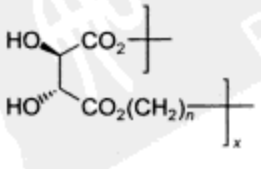
第三种情况是直接将催化剂（配体）串接到载体上，载体可通过化学键或氢键等自组装[20]。该方法兼有前二种催化剂固载化的长处，而且金属在催化剂的反复使用中流失较少。

（2）固载化催化剂催化的不对称环氧化反应

自从被发现，烯丙醇的不对称环氧化反应（Sharpless 反应）即作为有机合成的一个重要手段被采用。人们也致力于使用高分子固载的催化剂来进行这一重要反应。由于手性配体即酒石酸酯价格相对较低，进行高分子固载的目的主要是为了改善反应产物与反应体系的分离。

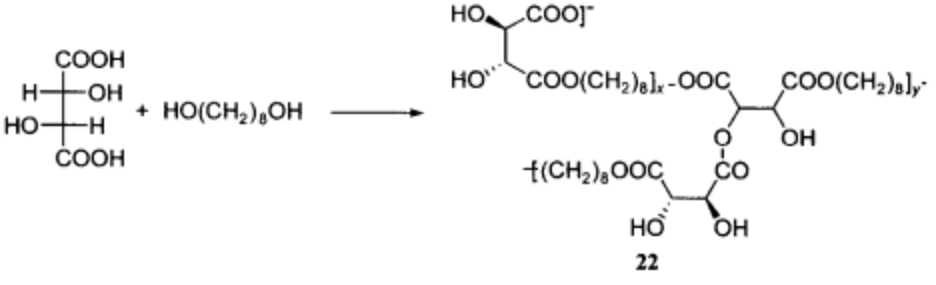
Canali 等人报道了聚酒石酸酯类手性配体 **21** 并将其应用于 Sharpless 不对称环氧化反应[21]。采用 $Ti(OPr^i)_4$/过氧化叔丁醇氧化体系，反式-2-己烯-1-醇发生不对称环氧化反应（图 6－13），产物的 ee 值最高达到 79%，比采用非固载手性配体 L-(＋)-酒石酸二甲酯进行反应的结果（98% ee）低得多。

为了提高聚酒石酸酯在反应中诱导的立体选择性，他们又制备了带有支链的（即交联的）聚合酒石酸 **22**。这种交联的聚合酒石酸酯通过过量（20%）的 1,6-辛二醇与 L-(＋)-酒石酸，在较高的反应温度和较长的反应时间下缩聚制得（图 6－12）。他们发现，



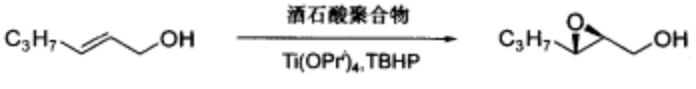
21

最有效的手性配体（交联度为3%）并不溶于反应体系。以这种手性配体进行反式-2-己烯-1-醇的不对称环氧化反应，产物的ee值达到87%，与使用非交联手性配体**21**的结果相比有明显的提高（图6-13）[22]。而且这类催化剂的回收比较容易，通过简单的过滤即可达到回收的目的。而对于溶于反应体系的手性配体，反应结束后在反应体系中加入不溶性溶剂即可将其沉淀出来。



22

图6-12



21 ee值最高达到79%

22 ee值最高达到87%

图6-13

使用上述聚合物手性配体经过不对称环氧化反应后，聚合物配体与$Ti(OPr^i)_4$形成的配合物不溶于二氯甲烷，通过过滤可以使得70%以上的手性配体得到回收[23]。对回收的固体进行红外分析表明，回收的聚合物与反应前的具有相同的特征吸收峰，这也说明回收的聚合物原则上可以重复使用。由于大部分的钛在配体回收时随配体一起回收，在溶液中钛的流失量相对较小。

与均相反应一样，在非均相的反应条件下进行反应时，(*Z*)-烯丙醇的反应活性比(*E*)-构型的底物低得多[24]。用交联度过高的聚酒石酸酯作为催化剂，反应的立体选择性较低（图6-14，表6-4）。



图6-14

表6-4　非均相酒石酸酯/Ti催化下(*Z*)-烯丙醇的不对称环氧化反应

R	配体交联度	底物/钛/酒石酸酯	反应时间/d	产率/%	ee/%
C_2H_5	10	100∶100∶200	7	51	86
C_2H_5	≫15	100∶100∶200	6	42	48
C_3H_7	10	100∶200∶400	6	48	80

续表

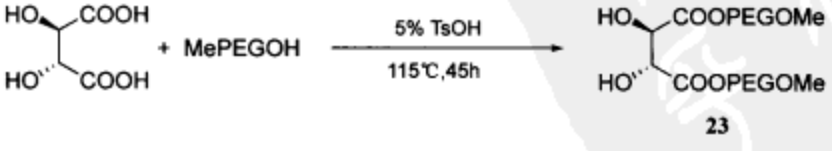
R	配体交联度	底物/钛/酒石酸酯	反应时间/d	产率/%	ee/%
C_3H_7	14	100∶200∶400	21	29	75
$PhCH_2OCH_2$	10	100∶100∶200	7	20	66
$PhCH_2OCH_2$	10	100∶200∶400	6	18	68
$PhCH_2OCH_2$	≫15	100∶100∶200	6	20	38

当聚酒石酸酯的交联度合适时，高烯丙醇也可发生不对称环氧化反应[25]。在这种情况下反应的产率及立体选择性都比采用均相催化剂时要高(表 6-5)。

表 6-5　高烯丙醇 3-己烯-1-醇的不对称环氧化反应

配体(交联度)	底物 (*Z*/*E*)	物质的量比(底物/Ti/酒石酸酯)	反应时间/d	产率/%	ee/%
酒石酸二甲酯单体	*E*	100∶100∶200	10	58	29
酒石酸二甲酯单体	*Z*	100∶100∶200	6	15	28
非交联聚合物	*E*	100∶200∶400	21	26	54
10% 交联	*Z*	100∶200∶400	21	20	51
8% 交联	*E*	100∶200∶400	5	45	54
13% 交联	*Z*	100∶200∶400	1	52	41
16% 交联	*Z*	100∶100∶200	13	33	41
13% 交联	*E*	100∶200∶400	1	75	38

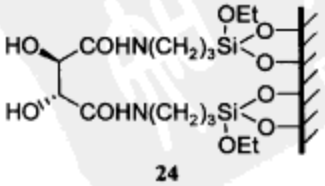
Guo 等人报道了可用于 Sharpless 不对称环氧化反应的可溶性酒石酸酯 **23**(图 6-15)[26]。酒石酸与一端用甲氧基封端的聚乙二醇发生酯化反应，可生成可溶性的酒石酸二聚乙二醇酯 **23**。用 **23** 进行反式-2-己烯-1-醇的不对称环氧化反应，产物的 ee 值为 93%。这一结果已比较接近采用酒石酸二甲酯进行反应的结果(91%产率，98%ee)。



23

图 6-15

Li 报道了固载在硅胶及介孔分子筛 MCM-41 表面的酒石酸的酰胺 **24**。用这些无机载体固载的酒石酸衍生物，即无机有机杂交的催化剂，进行烯丙醇的不对称环氧化反应，产物的 ee 值最高达到 86%[27]。



24

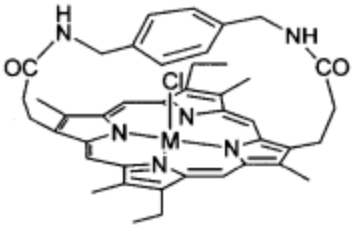
6.2 非官能化烯烃的环氧化

手性钛配合物参与的烯丙醇不对称环氧化反应中，邻位羟基的存在是必要条件。通过烯丙醇的羟基与催化剂之间的配位，使手性催化剂对底物有对映面选择性的识别。但这类催化剂对于非官能化的烯烃则不很成功。由于这类底物无法与催化剂形成构象确定的配合物，使得氧化剂对底物对映面的区分相当困难。非官能化烯烃的不对称环氧化反应是继 Sharpless 不对称环氧化成功之后，人们所研究的另一具有挑战性的课题。

6.2.1 卟啉配合物催化下非官能化烯烃的不对称环氧化反应

金属卟啉配合物催化下的氧化反应其灵感源于生物体内的氧化酶细胞色素 P-450 催化下的氧化反应。可以说卟啉-金属配合物是仿生物质，这类化合物在有机反应中的应用在最近十几年受到较大的关注。烯烃的环氧化反应可以在卟啉配合物催化下进行，迄今为止这方面的研究仍有发展的空间，目前多数反应的对映选择性仅达到中等水平[28]。

Konishi 等人制备了卟啉配合物 **25**[29]。如图 6-16 所示，在 10 mol%的 *N*-乙基咪唑存在下，以(+)-**25** 为催化剂，用氧化碘苯(亚碘酰苯)作为氧供体，对非官能化烯烃，如苯乙烯或萘乙烯的不对称环氧化反应，只给出中等的产率和对映选择性。



25 M = Mn, Fe

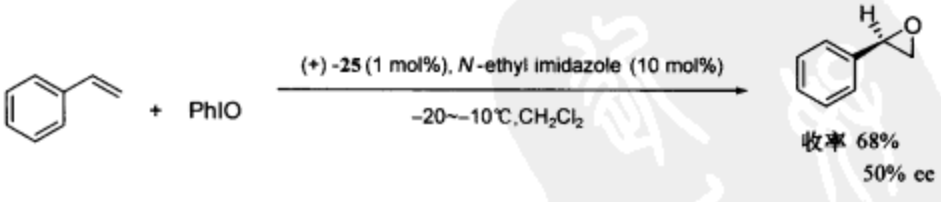
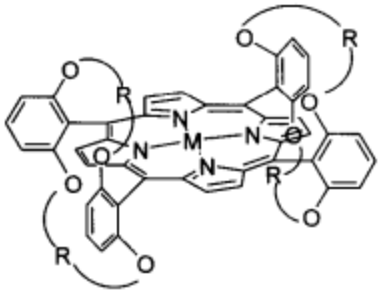


图 6-16

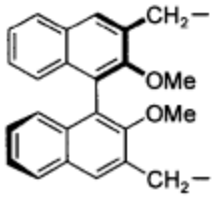
在卟啉分子中引入联萘类手性基团后，其相应的铁配合物 **26** 进行反应时，反应的立体选择性有较大幅度的提高[30]。如图 6-17 所示，使用氧化碘苯为氧化剂对苯乙烯类化合物进行不对称环氧化反应，产物的 ee 值最高达到 89%。在这种情况下，含有拉电子基团的底物似乎给出较好的结果。

Collman 等人报道了具有 C_2-对称性的手性铁卟啉配合物 **27**[31]。这一化合物从易得的原料 α,α,β,β-四(2-氨基苯基)卟啉为原料通过与联萘衍生物的反应得到。铁配合物 **27** 表现出较高的催化活性，可用于非官能化烯烃的不对称环氧化反应，使用氧化碘苯为氧化剂，产物的 ee 值在大多数情况下都在 75%以上(图 6-18)。

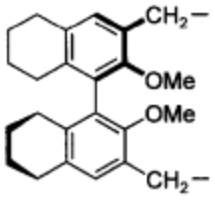


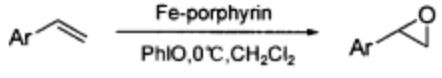
26 M = FeCl

26a R =



26b R =





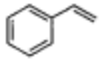
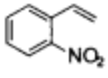
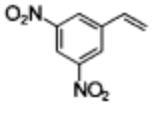
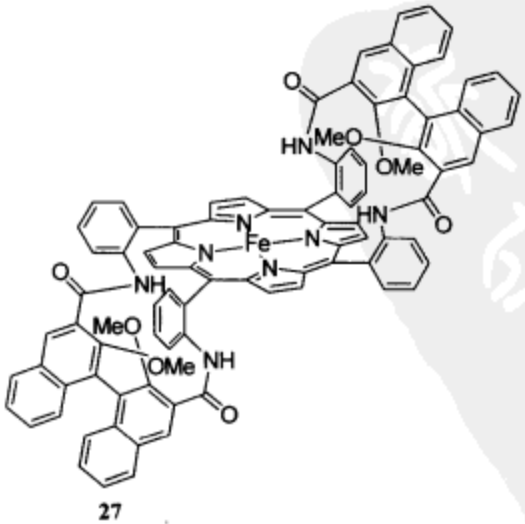
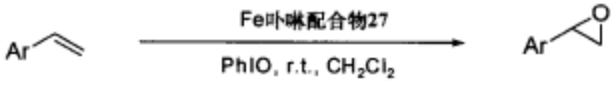
底　物	ee/%		产物构型
	26a	**26b**	
	20	56	*S*
	80	89	*S*
	74	82	*S*
	10	70	1*S*,2*R*

图 6－17



27



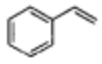
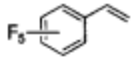
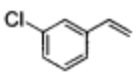
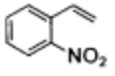
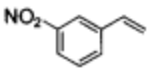
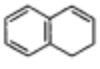
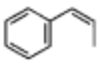
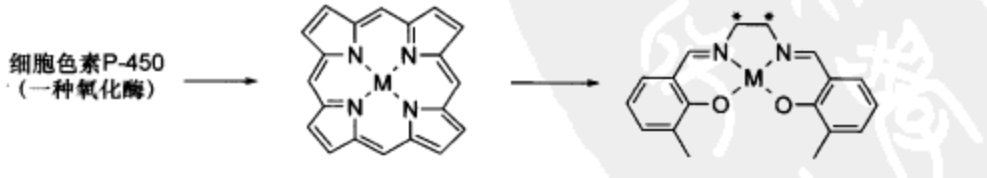
底　物	产率/%	ee/%	绝对构型
	95	83	*S*
	分离产率 89	75	*S*
	75	88	*S*
	90	82	*S*
	分离产率 85	74	*S*
	74	55	*S*
	78	72	*S*
	分离产率 75	68	*S*
	80	55	1*S*, 2*R*
	78	49	1*S*, 2*R*

图 6-18

6.2.2　Salen 配合物催化下非官能化烯烃的不对称环氧化反应

手性 salen-锰配合物催化下非官能化烯烃的不对称环氧化反应由 Jacobsen[32] 和 Katsuki[33] 首次分别报道。这些催化剂的设计思想也是源于金属卟啉配合物的催化反应。在这类不对称环氧化反应中，氧合锰中间体中的氧向烯烃转移以实现烯烃的不对称环氧化反应。反应最常用的氧化剂是氧化碘苯(PhIO，用于有机溶剂)或次氯酸钠水溶液(用于水介质)，过量的过氧化氢也可作为用于含水介质的氧化剂，但在这种情况下需要有附加配体的存在。用氧化碘苯不是最佳的选择。首先氧化碘苯本身的溶解度较差；其次是易发生歧化，生成碘苯和 $PhIO_2$。



最初，这类反应仅适用于顺式二取代烯烃的不对称环氧化反应[34]，后来这个反应的范围扩展到包括反式二取代[35]、三取代[36]以及某些单取代[37]环氧化合物的高对映选择性合成。四取代烯烃的不对称环氧化反应则一直是这一研究领域的难题[38]。

反应的对映选择性可用底物向活性氧合锰(Ⅴ)中间体的“侧向接近”来解释(图 6-19)[32,39]。为了达到高对映选择性，一般要在 salen 配体的 C-3 和 C-3′位引入体积

较大的基团如叔丁基。这些基团在反应过程中与非对称烯烃底物空间位阻较大的一侧产生空间排斥作用，使底物按一定的取向向金属-氧键接近，使随后发生的氧转移具有立体选择性(图 6-20)。

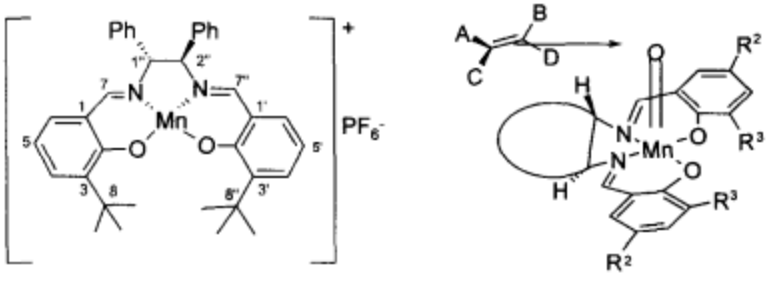


图 6-19

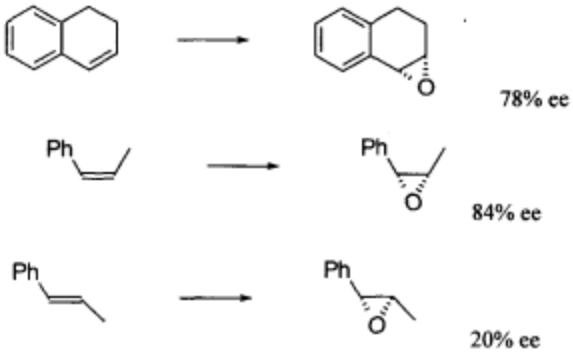
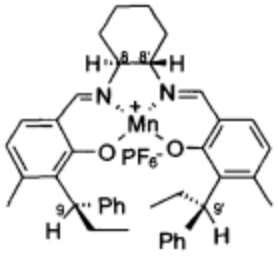


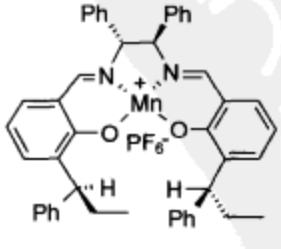
图 6-20

人们尝试了一些过渡金属如铬、镍、铁、钌、钴和锰的 salen 配合物，用于非官能化烯烃的不对称环氧化反应，但阳离子的 Mn(Ⅲ)-salen 配合物给出的结果似乎最好。

Katsuki 等人认为，在手性催化剂 **28** 和 **29** 催化的不对称环氧化反应中，顺式烯烃的对映面选择性主要由不对称中心 C-8(8′)控制，反式烯烃的对映面选择性则主要由不对称中心 C-9(9′)控制[40]。顺式烯烃的不对称环氧化反应可以给出较高的立体选择性(产物 ee>90%)，尤其是这些底物中双键与炔基或苯基共轭时。采用这些 salen 配合物对反式烯烃进行不对称环氧化反应的对映选择性较差(表 6-6)。

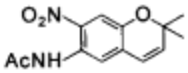
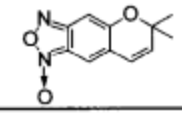


28

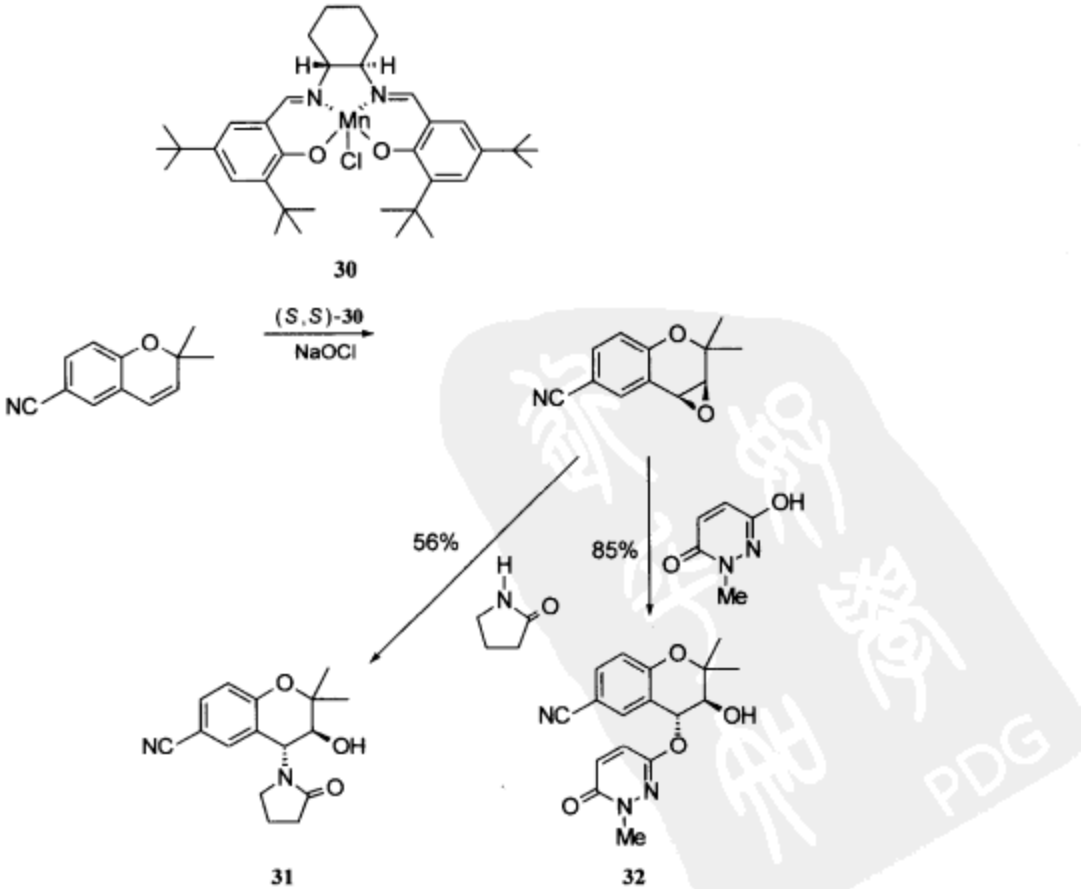


29

表 6-6　由 28 催化的非官能化烯烃的环氧化反应（底物/催化剂/氧化碘苯 = 1∶0.025∶1）

底　物	ee/%
	62
	9（用 **29** 时为 56）
	91
	96
	94

使用 Mn-salen **30** 为催化剂可以进行非官能化烯烃的不对称环氧化反应。用该方法将某些得到的环氧化合物进行开环可以制备抗高血压药物 **31** 和 **32**（图 6-21）[34a]；另一例子是以顺式肉桂酸乙酯为底物进行反应还可制备紫杉醇侧链 **33**（图 6-22）[34b]。化合物 **33** 的合成通过四步反应完成。该合成路线的优点是简单易行、所用的试剂廉价及化合物的提纯不需通过柱层析分离。



31和32均是抗高血压类药物

图 6-21

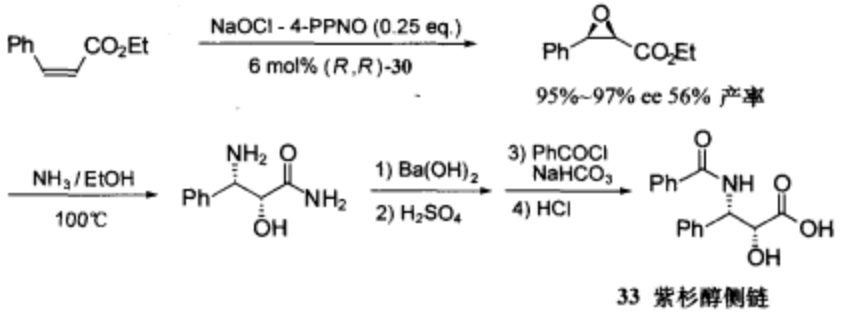
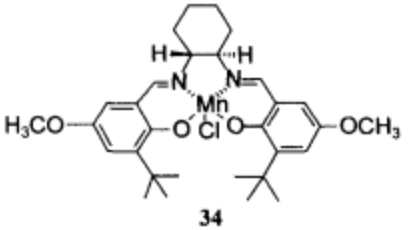


图 6-22　紫杉醇侧链的合成

作为用 salen-Mn(Ⅲ)配合物氧化反应的拓展，这类催化剂还可用于硫醚的不对称氧化反应。在锰配合物 **34** 存在下使用过氧化氢为氧化剂，反应的立体选择性最高可以达到 68%(图 6-23)。



与氧化碘苯相比，过氧化氢能给出较高产率的亚砜，使亚砜进一步氧化产生的砜减少到最低。其对映选择性也和使用氧化碘苯时相当。目前手性亚砜的制备已可获较满意的对映选择性，读者可参阅文献[41]。

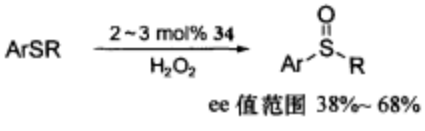


图 6-23

鉴于 salen 类催化剂在非官能化烯烃不对称环氧化反应中的优异结果，很多研究小组都对这类反应进行了广泛深入的研究[42]。Katsuki 认为，在反应过程中氧合 salen 配合物的配体不是平面的，而是折叠的($R^1 \neq H$，$R^2 = H$，$L^* =$ 非手性竖键配体)，这种折叠结构增强了 Mn-salen 配合物的不对称诱导作用(图 6-24)[43]。这一观点与 Jacobsen 提出的氧合配合物的 salen 配体的平面结构是不同的[44]。

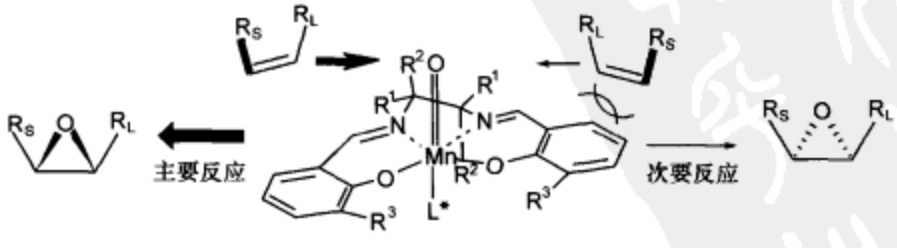


图 6-24　Salen 配合物的折叠构象

$R_S =$ alkyl，$R_L =$ aryl；R^1，$R^2 =$ H，alkyl 或 aryl，$R^3 =$ 大基团

在 Katsuki 假设的反应过渡态中，在假平伏键位置(R^1 位)具有取代基的结构比在假直立键位置带有取代基的结构稳定(图 6-24 中的过渡态)，这种折叠结构所诱导的手性则由手性配体中手性二胺的手性决定。当使用手性轴向配体(－)-sparteine(鹰爪豆碱)

时，非手性骨架($R^1 = R^2 = Me$)也可被诱导而产生手性，使反应表现出立体选择性[45]。在轴向手性配体存在下，非手性骨架倾向于采取两种稳定构象中的一种，使 salen 配合物产生分子手性。这种诱导的分子手性使得反应有立体选择性。

将手性 Mn-salen 配合物的构象翻转，会迫使配合物骨架上的取代基处于假直立键的位置(图 6-25 中由过渡态 A 到过渡态 B 的转化)，这一翻转使得配合物处于相对较高的能态。但当骨架上含有其他配位基团如羧基时，羧基对中心原子的配位会使这一相对不稳定的过渡态的稳定性增加。

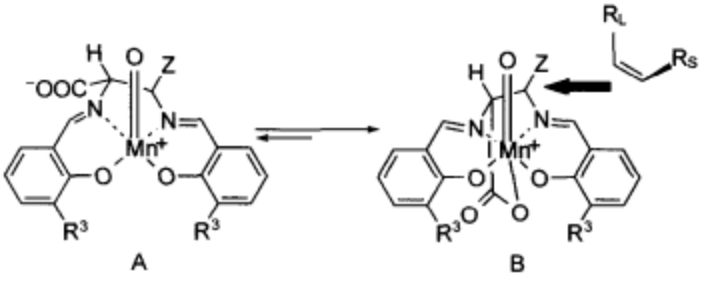
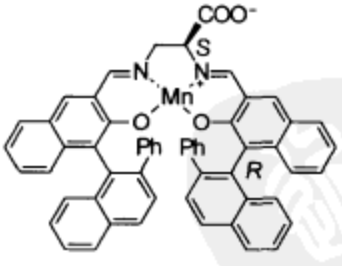


图 6-25

基于这种假设，Katsuki 等设计了在乙二胺部分带有羧酸基团的光学活性 salen-Mn(Ⅲ)配合物 **35**[40]。手性 Mn-salen 配合物构象的反转，迫使乙二胺部分的取代基采取不利的竖键位置，这一不利的构象(图 6-25 中过渡态 A)可以通过羧基对 Mn 离子的配位而得到稳定(图 6-25 中过渡态 B)。后来发现配合物 **35** 是 2,2-二甲基苯并吡喃衍生物不对称环氧化的高效催化剂，产物 ee 值高达 99%，反应的转换数(turnover number)高达 9200。



35

最近 Janda 报道了关于固载化 salen-Mn 催化不对称环氧化反应，对可溶性与非均相载体作了比较，后者催化的苯乙烯不对称环氧化反应产物的 ee 值达 86%～90%[46]。

Song 等采用了另外一种固载的方法，用 3,4-二氨基吡咯烷制备手性配体，将吡咯烷 1-位的氮原子通过隔离基团与载体相连[47]。选择合适长度的隔离基团，这类固载催化剂 **36** 在结构上更接近均相催化剂(图 6-26)。

由于载体对催化剂的空间作用，采用苯乙烯/1,4-二苯乙烯共聚的固载催化剂在进行烯烃的不对称环氧化反应时结果较差。与此相比，高分子载体固载的 Mn(Ⅲ)-(吡咯烷-salen)催化剂则给出了非常好的结果。由于催化剂的固载是通过吡咯烷上的氮原子来完成的，其制备相对较容易，同时通过改变不同的隔离基团，也很容易对催化剂的结构进行调整。

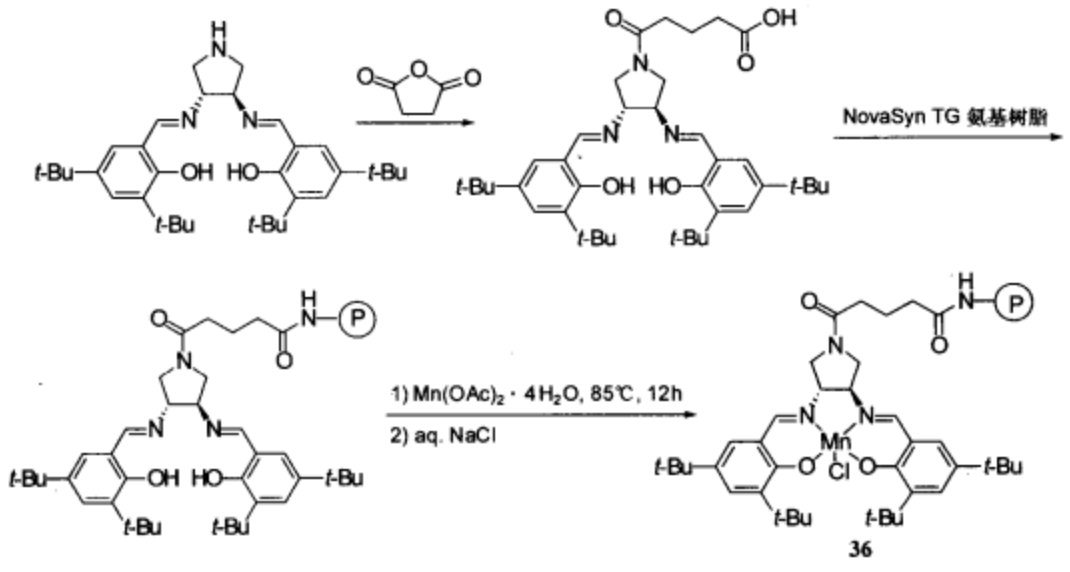
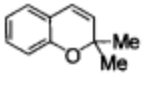
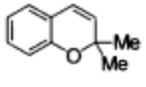
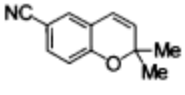
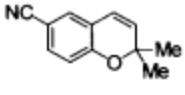
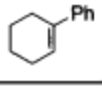


图 6-26

表 6-7　固载催化剂 36 催化下烯烃的不对称环氧化反应

底　物	氧化剂体系	反应时间/h	产率/%	ee/%
	NaOCl/PPNO	24	84	87
	*m*-CPBA/NMO	1.5	85	92
	NaOCl/PPNO	50	82	87
	*m*-CPBA/NMO	1.5	72	86
	NaOCl/PPNO	24	82	78
	*m*-CPBA/NMO	2	76	68

使用次氯酸钠/4-苯基吡啶-*N*-氧化物(4-phenylpyridine *N*-oxide)或 *m*-CPBA-NMO 为氧化剂，在 4 mol%催化剂 **36** 存在下，烯烃的不对称环氧化反应可顺利进行，产物的 ee 值最高达 92%（表 6-7）。一般情况下，采用间氯过氧苯甲酸为氧化剂进行反应，反应速度比用次氯酸钠为氧化剂的要快。通过简单的过滤就可将固载催化剂和反应体系分离。遗憾的是在该环氧化反应条件下，固载的 Mn-salen 配合物有部分分解，从而限制了回收催化剂的再利用。

采用“瓶中之舟(ship-in-bottle)”的策略，Ogunwumi 等将手性 Mn-salen 配体置于沸

石 EMT 的空腔内，并用于烯烃的不对称环氧化反应中[48]。EMT 分子筛具有六角形的八面沸石结构，脱气后的 EMT 分子筛在包合手性催化剂前的微孔体积为 0.325 mL/g，它的空腔可以通过三个 12 元环的窗口(0.69 nm× 0.74 nm)和两个 0.74 nm 的孔隙连接。EMT 分子筛的这些特殊结构使其成为催化剂载体的良好选择。由于手性 Mn-salen 配合物的尺度大约为 1.5 nm× 1.3nm，比 EMT 分子筛的窗口要大，确保了包合后的手性催化剂不易流失。

将这种催化剂应用于(Z)-2-甲基苯乙烯的不对称环氧化反应，产物的 ee 值最高达到 88%。实验中还发现，体积较小的烯烃分子往往给出较高的反应速度，而体积较大的烯烃如胆固醇分子中的C═C则不被氧化。这些结果充分说明反应由分子筛空腔内部的 Mn-salen 催化，而不是通过分子筛表面或反应体系中游离的催化剂来完成。

Kim 等通过逐步合成的方法，将 salen 配合物固载到中孔分子筛 MCM-41 的表面[49]。(3-氨基丙基)三甲氧硅烷与 MCM-41 作用，得到修饰的分子筛。这一修饰过程在分子筛表面引入一个氨基，通过该氨基实现手性催化剂的固载。用 2,6-二甲酰基-4-叔丁基苯酚处理修饰过的分子筛，将该多官能团的醛与分子筛通过亚胺键连接起来，实现了固载的第一步。接下来依次用手性二胺、取代的水杨醛及锰盐与该分子筛作用，得到固载在 MCM-41 表面的 Mn-salen 手性配体 **37**（图 6-27）。

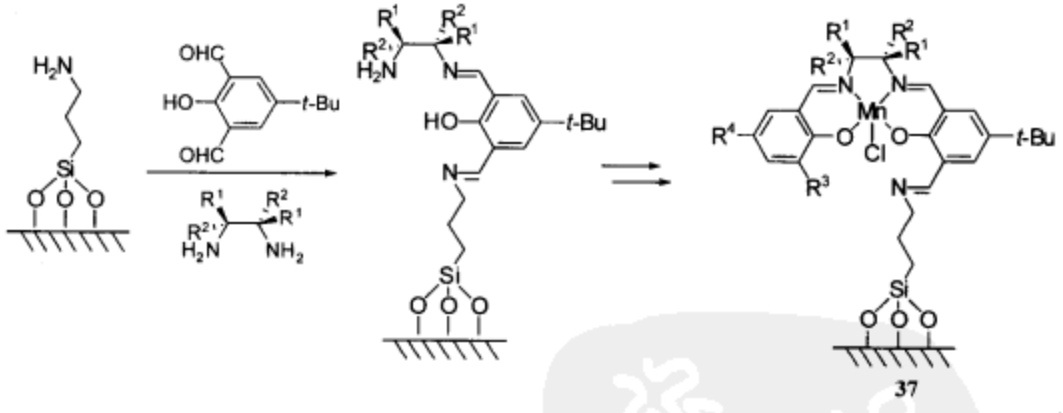


图 6-27

采用不同的手性二胺及不同取代的醛进行反应，可以得到一系列固载在分子筛表面的手性配体。在使用 **37**（R^1= Ph，R^2= H，R^3= R^4= H)进行苯乙烯的不对称环氧化反应时，氧化剂为 *m*-CPBA/NMO，反应于−78℃进行 4h，底物的转化率为 92%，产物的 ee 值为 89%。与此相比，以非固载 Mn-salen 配体为催化剂，在相同的情况下，底物的转化率为 97%，产物的 ee 值为 84%。

金属络合物催化的烯烃环氧化反应中，人们最关注的是反应的环境友好及原子经济性，因此选用 H_2O_2 作为氧化剂应该说是有优势的。在 6.2.3 节中将要介绍的手性酮环氧化反应也是非常有应用价值的方法。关于金属 Mn，Ti，Ru 等催化的，用过氧化氢为氧化剂的末端烯烃的不对称环氧化反应的最新综述见文献[50]。

6.2.3 手性酮催化的非官能化烯烃的不对称环氧化反应

二氧杂环丙烷(dioxirane)是一种很好的氧化剂,它可快速地对烯烃发生不对称环氧化反应,而且这类反应的后处理也比较简单。这类反应的另一个方便之处是反应所使用的氧化剂 B 可以通过 Oxone™($2KHSO_5 \cdot K_2SO_4$,一种过氧硫酸氢钾制剂的商品名)和酮 A 原位产生。这些优点都使得这类反应的操作比较简单(图 6-28)。此外,从反应历程可看出,原则上手性酮可以催化量来使用,诱导氧化反应生成对映体富集的环氧化物。

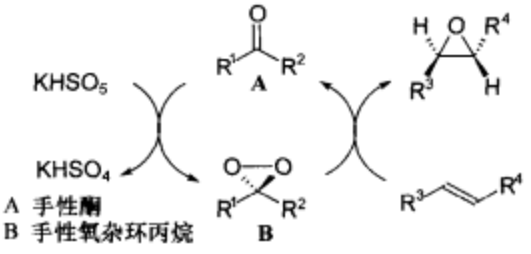


图 6-28

自 Cusci 的先驱性报道[51]后,该领域的研究备受重视。探索手性酮催化剂对非官能化烯烃的不对称环氧化反应,成为该领域一个具有挑战性的课题,这也是有机分子催化的不对称反应。

1. 从碳水化合物制得的手性酮[52]

Shi 等人报道了手性酮 **38** 用于非官能化烯烃的不对称环氧化反应(手性酮的制备见图 6-29)[53],**38** 可很方便地从 D-果糖经二步制备得到。他们采用一系列碳水化合物衍生的手性酮进行烯烃的不对称环氧化反应后发现,由果糖转化的酮 **38** 是最有效的催化剂。**38** 是有机分子催化氧化反应的成功例子。

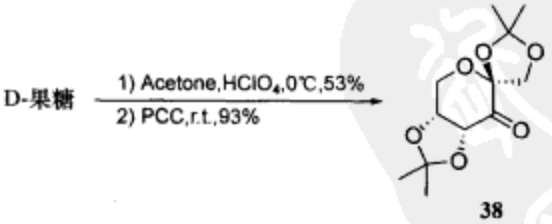
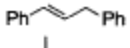
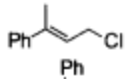


图 6-29

反应在 0℃下,采用 1eq. 底物与 3eq. 酮、5eq. Oxone 及 $NaHCO_3$ 在 EDTA 的乙腈-水混合溶液中进行 2h。对于反式烯烃和三取代烯烃、双烯、烯烃及羟基烯烃的氧化能得到高对映选择性(>90% ee,表 6-8)。随后,酮的用量减少至 30mol%。相比之下,对 Jacobsen环氧化反应来说,反式烯烃及非共轭烯烃是不利的反应底物;对 Sharpless 环氧化反应来说,三取代烯烃、二烯和烯炔等也是不利的。这正是 **38** 氧化方法的优点。图 6-30给出假定的反应过渡态。反应过程中手性酮 **38** 形成的二氧杂环丙烷与底物(如反-1,2-二苯乙烯)形成平面的螺环状过渡态。该手性酮有下述特点:①手性催化剂/配体的

手性中心应接近反应中心，以使手性催化剂对反应的不对称诱导达到最大；②在手性中心附近最好有骈连的环或季碳中心，使手性中心的差向异构化减到最低程度；③手性酮形成的二氧杂环丙烷与被氧化烯烃的接近有立体选择性；④由于邻位电负性氧的存在，该二氧杂环丙烷有较高的活性。

表 6-8

底　物	产率/%	ee/%	构　型
	73	>95	*R*, *R*
	81	88	*R*, *R*
	61	93	*R*, *R*
	73	92	*R*, *R*
	69	91	*R*, *R*

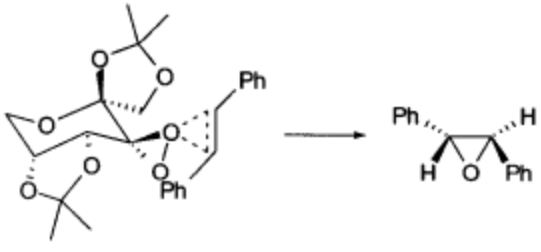


图 6-30

在大多数情况下，酮 **38** 参与的不对称环氧化反应以区域选择性的方式进行[54]。例如，在二烯醇 **39a**，**39b** 和 **41** 的不对称环氧化反应中，仅非烯丙基醇的双键被环氧化，分别产生相应的单环氧化合物 **40a**，**40b** 和 **42**（图 6-31），在粗产物中仅检测出痕量的双环氧化合物。

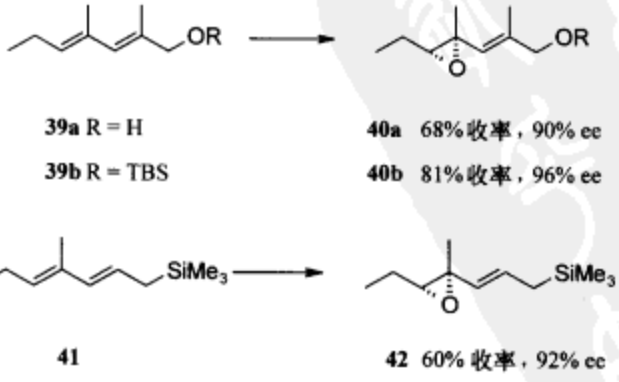


图 6-31

Shi 还将这一催化体系用于炔基烯烃底物的不对称环氧化反应（图 6-32）[55]。

反应结果表明，用 **38** 果糖作催化剂，oxone 作氧化剂，各种共轭炔基烯烃的不对称环

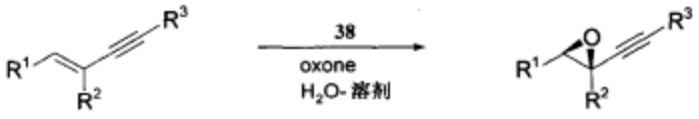
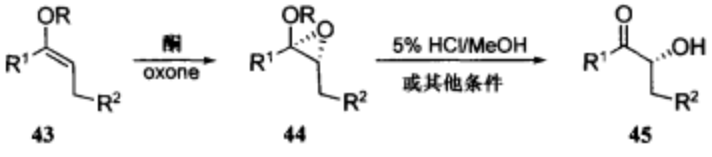


图 6-32

氧化均得到了高化学选择性和对映选择性，反应的对映选择性在 89%～97%的范围内，环氧化反应化学选择性地发生在烯键上。与某些孤立的三取代烯烃比较，三取代烯炔烃的对映选择性更为可观，这表明由于电子效应和空间效应，炔基的存在对底物的不对称环氧化反应是有益的。

对反应进行进一步研究表明，手性酮参与的烯烃的不对称环氧化与 pH 密切相关[56]。在低 pH 时反应的对映选择性较低；在高 pH 由手性酮参与的环氧化反应压倒了外消旋的环氧化，使反应表现出高对映选择性。鉴于过高的 pH 会导致 oxone 的分解，因此反应的 pH 一般控制在 10.5 左右[57]。

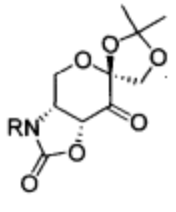
手性酮 **38** 还可用于烯醇硅醚和烯醇酯(**43**)的对映选择性环氧化反应(图 6-33)，所得到的环氧化合物 **44** 具有较高的 ee 值。这类产物经进一步转化可给出相应的 α-羟基羰基化合物 **45**[58]。



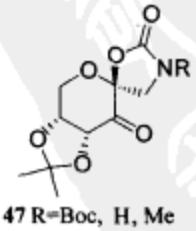
43 **44** **45**

图 6-33

为进一步减少催化剂的用量，Shi 制备了氨基甲酸酯 **46** 和 **47**。应用 **46**，催化剂的量可降至 1～5 mol%[59]。类似地，Shi 等人使用 **47** 进行顺式烯烃的不对称环氧化反应，也得到了较好的对映选择性。在 15～30 mol%酮存在下，不同取代的末端烯烃发生不对称环氧化反应，产物的 ee 值最高达到 84%。



46 R = Boc



47 R=Boc, H, Me

Shi 的环氧化方法已被用于一些多环醚的合成[60]。如图 6-34 所示，互相隔两个碳的多烯 **48** 经上述手性酮氧化，得到多氧杂环丙烷 **49**。经酸处理得到五环戊醚 **50**，两步总产率有 36%。显然这是合成多环醚的最短路线。

2. 用于非官能化烯烃的不对称环氧化反应的一种 C_2 对称手性酮催化剂

Yang 等则从联萘二酸出发，制备了手性酮 **51**[61]。含有联萘骨架的手性催化剂具有 C_2 对称性，虽然由 **51** 生成的二氧杂环丙烷中，被转移的氧原子对双键底物的接近具有两

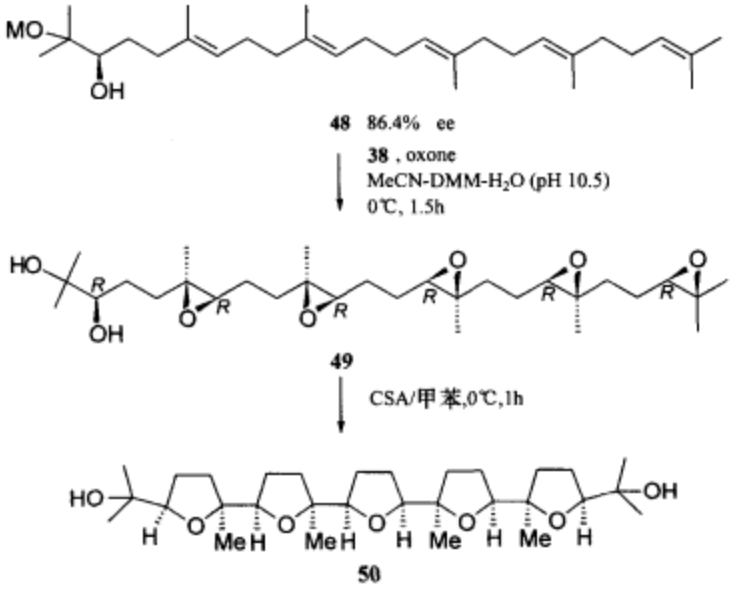
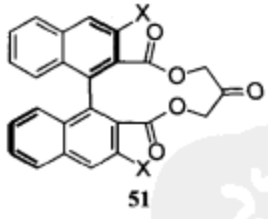


图 6－34

个可能的选择，但由于是 C_2 对称性，因此限制了两个面选择的竞争性，有利于增加对映面选择性。氧化剂的手性通过联萘骨架来提供，羰基的 α-位不存在手性基团，消除了羰基 α-位差向异构化给反应带来的不利影响。在酮羰基通过酯基团与手性骨架相连，这种酯基或多或少带有一定的拉电子基团的特性，在一定程度上增加了酮的反应活性。



51

51a X = H
51b X = Cl
51c X = Br
51d X = I
51e X = Me
51f X = CH_2OCH_3
51g X = 
51h X = TMS

手性酮 **51** 和 oxone 原位作用，得到相应的具有 C_2 对称手性的二氧杂环丙烷，它可对反式烯烃和三取代烯烃发生不对称环氧化反应，产物的 ee 值为 33%～87%（图 6－35，表 6－9）。

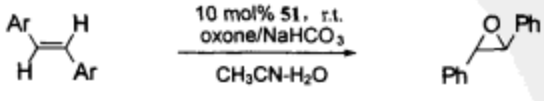


图 6－35　手性酮 **51** 对反式二苯乙烯的不对称环氧化反应

表 6-9

催化剂	反应时间/h	产率/%	构　型	ee/%
R-**51a**	1	91	*S*,*S*	47
R-**51b**	2	95	*S*,*S*	76
R-**51c**	3	92	*S*,*S*	75
R-**51d**	22	90	*S*,*S*	32
S-**51e**	1	93	*R*,*R*	56
R-**51f**	1.8	92	*S*,*S*	66
R-**51g**	0.7	95	*S*,*S*	71
S-**51h**	20	未反应完	*R*,*R*	44

Yang 等人发现，当反式二苯乙烯对位的取代基体积增大时，会提高底物发生不对称环氧化反应的立体选择性[62]。这些手性酮在反应条件下具有较好的稳定性，反应结束后80%的手性酮可以回收并可重复使用。在较低的温度下反应可给出较高的立体选择性，但反应速度会变慢。比较合适的反应温度是0℃，此时，反应速度和反应的立体选择性都较好。

关于手性酮的不对称氧化反应的综述见文献[63]。

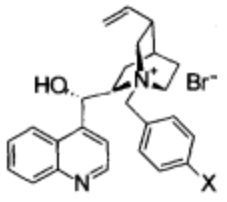
6.2.4　α,β-不饱和羰基化合物的不对称环氧化反应

在相转移催化剂(phase transfer catalyst，PTC)存在下 α,β-不饱和酮的不对称环氧化反应的反应条件温和，同时具有安全性和简易性，特别是这类反应可使用过氧化氢作为氧化剂。这些特性使得相转移催化剂存在下，α,β-不饱和酮的不对称环氧化反应成为有机合成中非常有用的方法之一。

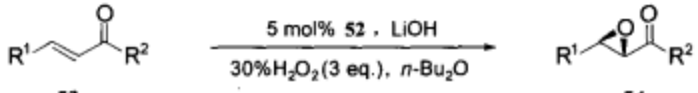
手性相转移催化剂用于 α,β-不饱和酮的不对称环氧化反应最早由 Wynberg 等报道[64]。他使用催化量的手性季铵盐作为相转移催化剂、用过氧化氢为氧化剂，得到中等ee值的氧化产物。另外，以多肽为相转移催化剂进行 α,β-不饱和酮的不对称环氧化反应具有很高的立体选择性，但环氧化反应如何被催化以及不对称诱导如何发生的确切机理仍不清楚[65]。使用由辛可宁衍生的新季铵盐 **52** 则可有效地催化查耳酮的不对称环氧化反应(图 6-36)[66]。这也是有机催化的一个实例。

在 5 mol%溴化季铵盐 **52** 存在下，使用无机碱(如 LiOH)和 H_2O_2 水溶液进行反应，查耳酮类底物 **53** 很容易被氧化生成相应的环氧化合物 **54**。在对各种辛可宁盐进行筛选之后发现 *N*-苄基苯环的 4-位上的吸电子基团对反应十分重要。用 *N*-4-碘苄基衍生物(**52**，X = I)为相转移催化剂，产物 **54** (R^1 = R^2 = Ph) 的产率为 97%，ee 值为 84%。其他含有取代基的查耳酮也可顺利发生氧化进行反应：当 R^1 = Ph，R^2 = 4-MeC_6H_4 及 R^1 = 3-MeC_6H_4，R^2 = Ph 时，产率分别为 95%和 100%，产物的 ee 值分别为 89%和 92%。

Inanaga 等人使用手性镱配合物[Yb-(*R*)-$(BNP)_3$]为催化剂进行杂-Diels-Alder 反应时得到了很好的结果，在反应体系中加入额外的配体不但能使催化剂助溶，还能极大地提高反应的对映选择性[67]。在这一结果的启发下，他们考察了添加剂对镧系金属配合物催化下 α,β-不饱和羰基化合物不对称环氧化反应的影响(图 6-37)[68]。

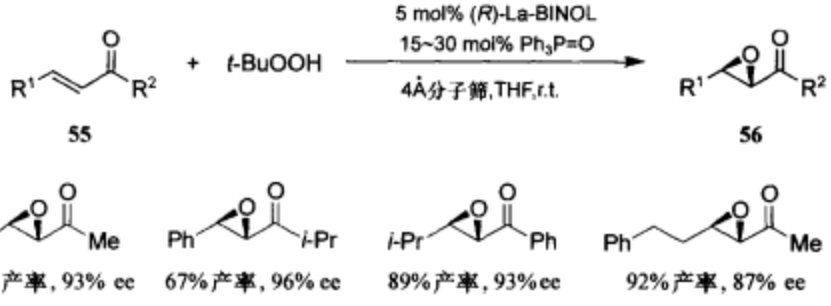


52



53　　54

图 6－36



55　　56

图 6－37

在 4Å 分子筛存在下，以 *t*-BuOOH 为氧化剂，α，β-不饱和酮 **55** 的不对称环氧化反应可在手性 La-BINOL 配合物[由等物质的量的 La(OPr^i)$_3$ 和(*R*)-BINOL 制备]催化下进行，在反应体系中加入三苯氧膦能显著提高该反应的不对称诱导的程度，产物 **56** 的 ee 值最高可达到 96%。底物中的取代基 R^1 和 R^2 可以是芳基也可以是烷基(图 6－37)。

Shibasaki 发现在反应中加入水也可有效地促进反应。在 4Å 分子筛存在下，使用 Yb-BINOL 配合物为催化剂进行 α，β-不饱和酮的对映选择性环氧化反应，在反应中加入少量(约为 Yb 的 5eq.)的水可极大地改善反应的立体选择性[69]。

一般认为反应体系中的少量水分子与 Yb 原子配位，因而控制了过氧化氢的取向，为不对称环氧化反应提供了合适的手性环境。在反应过程中 4Å 分子筛是必需的，它从镧系金属配合物中将水除去，在金属上形成不饱和的配位环境，使烯酮更易于配位，因而促进了环氧化反应的进行。

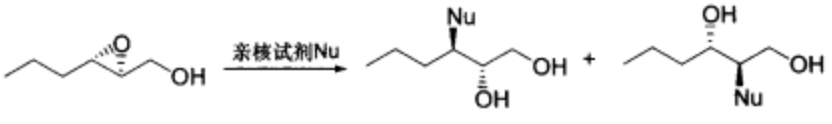
6.3　2,3-环氧醇和环氧化合物的选择性开环

Sharpless 环氧化反应之所以在合成中有应用价值，除了它的高立体选择性外，还因为反应所形成的环氧醇可以与很多亲核试剂发生区域选择性和立体选择性的开环反应。不将这二者结合起来，Sharpless 环氧化反应就不会有如此大的应用价值。实验结果表明，环氧醇可与多种亲核试剂进行区域选择性反应，其选择性一般取决于底物与试剂间的配位作用。

6.3.1 2,3-环氧醇的亲核试剂开环

1. $Ti(OPr^i)_4$ 参与的 2,3-环氧醇亲核开环

如图 6-38 所示，在 1.5eq. $Ti(OPr^i)_4$ 存在下，亲核试剂（如仲胺、叠氮化物、硫醇和醇羟基）主要进攻手性底物 2,3-环氧醇 **57** 的 C-3 原子，生成 C-3 开环产物 **58**，同时 C-3 原子的构型反转[70]，生成 1,2-二醇。在 2,3-环氧醇的亲核开环中，$Ti(OPr^i)_4$ 的存在不仅提高了反应速度，而且提高了多种亲核试剂的 C-3 进攻的区域选择性。当反应体系中不存在 Ti(Ⅳ)化合物时，开环反应不发生（表 6-10）。在反应中使用过量的亲核试剂克服了与慢反应速度有关的区域性化学问题。



57 **58** C-3 开环 **59** C-2 开环

图 6-38

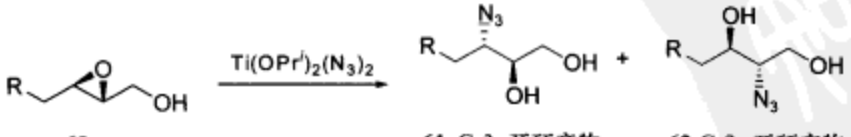
表 6-10 3-丙基环氧乙烷基甲醇的亲核开环[70]

亲核试剂	$Ti(OPr^i)_4$/eq.	反应条件	区域选择性(**52**/**53**)	产率/%
Et_2NH	0	Et_2NH（过量），回流，18h	3.7∶1	4
Et_2NH	1.5	Et_2NH（过量），室温，5h	20∶1	90
i-PrOH	0	*i*-PrOH（过量），回流，18h	—	0
i-PrOH	1.5	*i*-PrOH（过量），回流，18h	100∶1	88
PhSH	0	PhSH（5.0eq.），苯，室温，22h	—	0
PhSH	1.5	PhSH（16eq.），苯，室温，5min	6.4∶1	95
Me_3SiN_3	1.5	Me_3SiN_3（3.0eq.），苯，回流，3h	14∶1	74

在 $Ti(OPr^i)_4$ 存在下使用伯胺对 2,3-环氧醇进行亲核开环需要更强的条件，得到的产物是复杂的混合物。Lin 发现，这个问题可以通过在弱碱性条件下，用苯甲酰氯使氨解产物就地 *N*-酰化来克服。这时可以得到较好收率的开环产物[71]。

2. $Ti(OPr^i)_2(N_3)_2$ 对 2,3-环氧醇的区域选择性开环

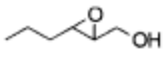
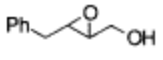
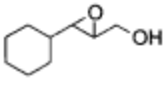
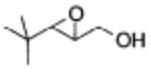
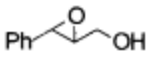
同样，使用 $Ti(OPr^i)_2(N_3)_2$ 为进攻试剂，也可将叠氮基引入到 2,3-环氧醇 **60** 中（图 6-39）。由于 Ti(Ⅳ)配合物的作用，反应的主要产物为 C-3 开环产物 **61**（表 6-11），$Ti(OPr^i)_2(N_3)_2$ 在此用作为亲核试剂。C-3 开环产物可用于制备各种 α-氨基酸[72]。



60 **61** C-3 开环产物 **62** C-2 开环产物

图 6-39

表 6-11　叠氮对 2,3-环氧醇的开环

底　物	反应条件	区域选择性 61/62	产率/%
	7h[1]	5.8∶1	95
	5min[2]	36∶1	88
	3.5h[3]	1.4∶1	71
	10min[2]	27∶1	96
	10h[3]	1.7∶1	93
	15min[2]	20∶1	94
	12h[3]	1∶100	47
	45min[2]	2∶1	96
	2.75h[1]	100∶1	100
	5min[4]	100∶1	76

1) NaN_3/NH_4Cl, 65℃, $MeOH/H_2O$ = 8∶1;

2) $Ti(OPr^i)_2(N_3)_2$, 苯, 70℃;

3) NaN_3/NH_4Cl, $CH_3OCH_2CH_2OH/H_2O$ = 8∶1, 124℃;

4) $Ti(OPr^i)_2(N_3)_2$, ether, 25℃

$Ti(OPr^i)_2(N_3)_2$ 的制备方法见文献[73]。

除 $Ti(OPr^i)_2(N_3)_2$ 外，其他的叠氮化合物也可对 2,3-环氧醇化合物进行 C-3 选择性开环反应。Benedetti 等人报道了二乙基叠氮化铝为亲核试剂对 2,3-环氧醇的立体选择性开环反应[74]。无论是顺式还是反式底物进行反应，都获得了较高的 C-3 开环选择性。在这种情况下，即使 C-3 原子上有大基团取代，仍不影响反应的 C-3 选择性开环。

3. 环氧醇用 X_2-$Ti(OPr^i)_4$ 的开环反应

在化学计量 $Ti(OPr^i)_4$ 存在下，卤素（如溴，碘等）可对烯丙醇及高烯丙醇的环氧化物发生开环反应，生成相应的 α-卤代二醇化合物（图 6-40）。这类反应对各类底物都具有高度的立体选择性和通用性[75]。

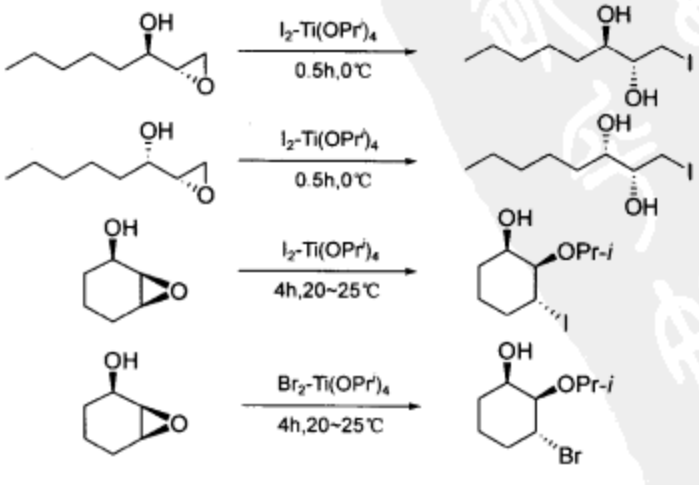


图 6-40

4. 分子内的亲核开环反应

实现2,3-环氧醇区域选择性开环的另一条途径是借助分子内亲核进攻的优势，将分子中羟基连接潜在的*N*-亲核试剂或*O*-亲核试剂，然后利用C-2及C-3开环过渡态能量的不同，使该亲核试剂的开环进攻专一发生在C-3/C-2上[76]。

这种分子内开环的应用实例是鞘氨醇各异构体的合成。脑苷酯(cerebroside)是大脑细胞膜的主要成分。它们是一类最简单的糖基鞘氨脂质，同时它们还可作为激素和毒素的受体[77]。图6-41和图6-42提供了鞘氨醇及其类似物的制备方法。

在D-和L-赤式鞘氨醇的对映选择性合成中[78]，2,3-环氧醇**63**在DBU存在下用过量的CCl_3CN处理，得到的三氯亚胺酯**64**，其分子中的氮原子可用作*N*-亲核试剂对环氧官能团进行开环进攻。用三乙基铝处理**64**生成单一产物**65**（原来的环氧醇**63**或**64**中C-3的构型被反转）。环氧官能团的开环产物**65**在酸性条件下用甲醇-水溶液进行水解给出L-赤式鞘氨醇前体**66**，其炔基官能团用Li/NH_3还原之后得到了L-赤式鞘氨醇**67a**，该结构通过其三乙酸酯(**67b**)得到了表征(图6-41)。

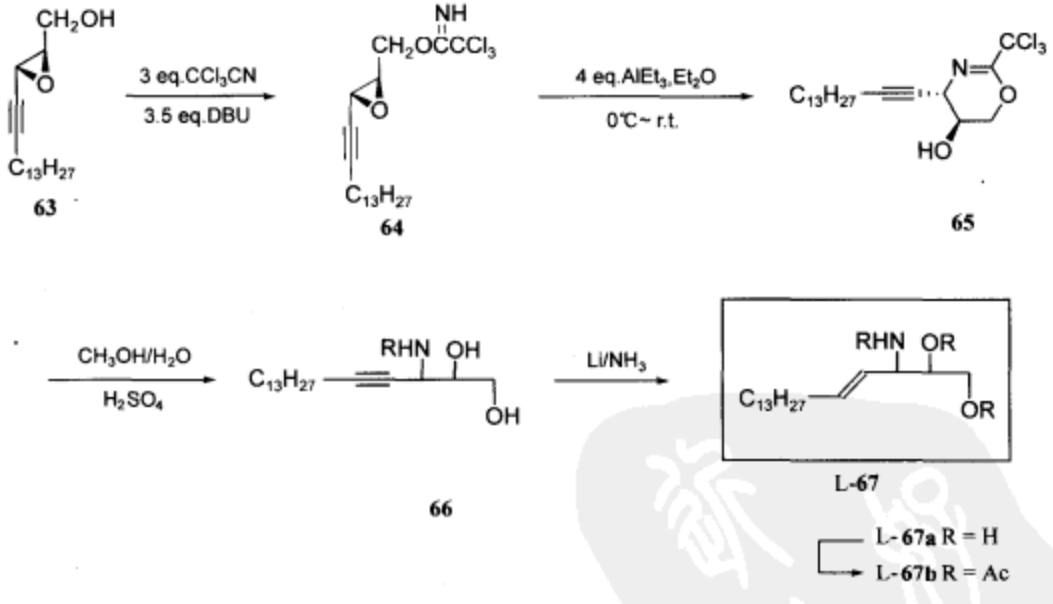


图6-41 L-赤式鞘氨醇的对映选择性合成

在制备D-赤式异构体D-**67a**时，对硝基苯酚的碳酰氯和环氧化合物**63**经过一锅反应，得到苄基氨基甲酸酯**69**(反应先生成活化的碳酸酯**68**，后者与苄胺作用生成苄基氨基甲酸酯**69**)，该化合物分子中的氮原子可对环氧官能团发生分子内的C-2开环反应。用5当量$NaN(SiMe_3)_2$处理**69**，给出噁唑烷酮化合物**70**，经Li/NH_3还原及碱性条件下裂解产生了D-赤式鞘氨醇D-**67a**，也由三乙酸酯D-**67b**得到表征(图6-42)。

环氧化合物的分子内开环也可用来制备MeBmt，即(4*R*)-4-(*E*-2-丁烯基)-4-*N*-二甲基-L-苏氨酸**71**，它是环孢菌素(cyclosporine，**72**)中的一个非天然的β-羟基-α-氨基酸组分[79]。环孢菌素在临床上用作免疫抑制剂。

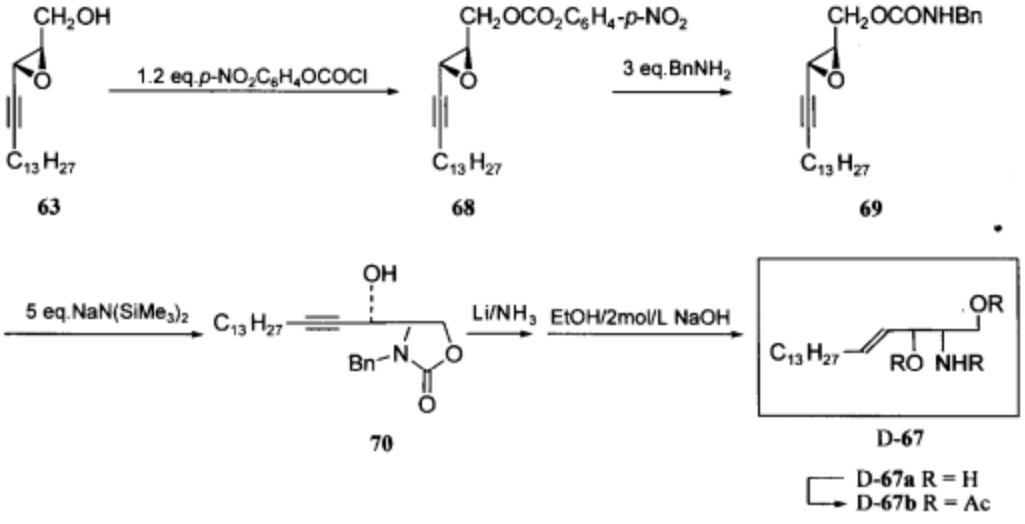
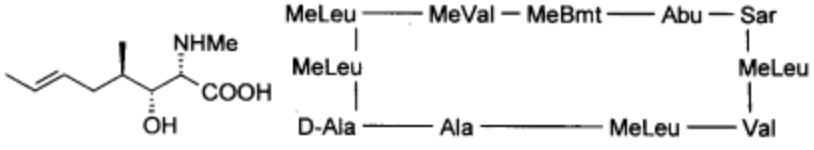


图 6-42　D-赤式鞘氨醇的对映选择性合成



71 (MeBmt)　　72

环孢菌素中的非寻常氨基酸组分　　环孢菌素

合成 MeBmt(**71**)的关键步骤如图 6-43 所示。在氢化钠存在下，用异氰酸甲酯处理环氧化合物 **73** 给出相应的氨基甲酸酯 **74**。后者经分子内环氧基官能团的 *N*-亲核开环，产生噁唑烷酮 **75**。化合物 **75** 经 Jones 氧化及随后的处理给出产物 **71**。

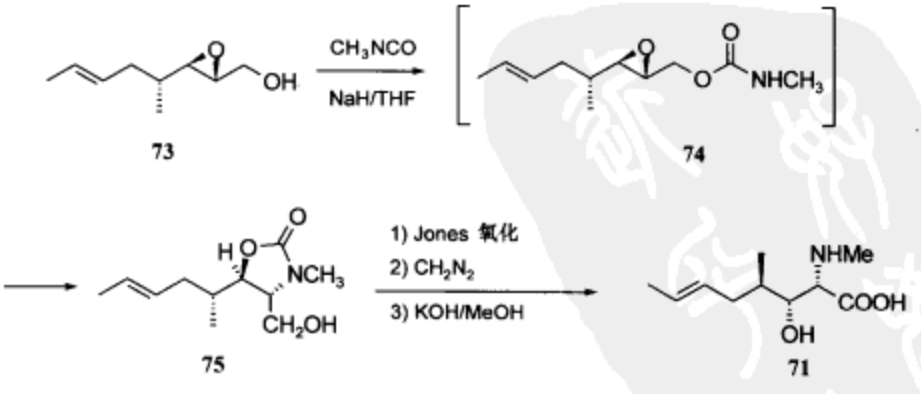


图 6-43　MeBmt 合成的关键步骤

5. 由金属氢化物试剂开环

在不同条件下或使用不同的试剂，2,3-环氧醇与金属氢化物发生开环反应，可分别产生 1,3-二醇或 1,2-二醇。用 Red-Al™还原 3-取代的 2,3-环氧醇，只生成 1,3-二醇。图

6－44给出了这类反应的实例，从2,3-环氧醇出发，使用Red-Al™作为还原剂，可以制备各种不同结构的1,3-二醇化合物类化合物（如 **78→79**，**82→83** 和 **84→85**）[80]。

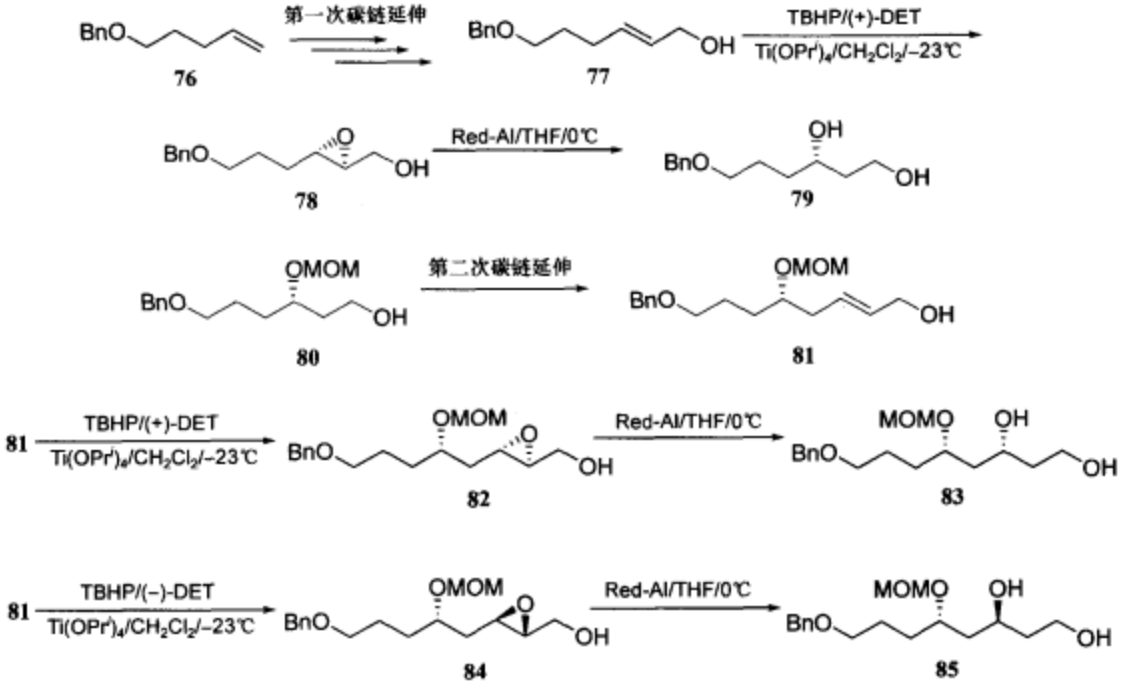
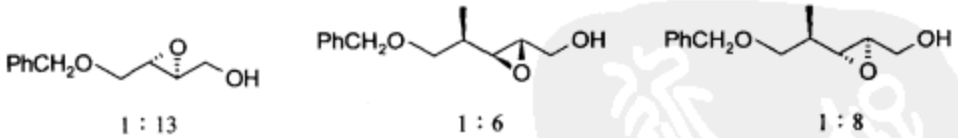
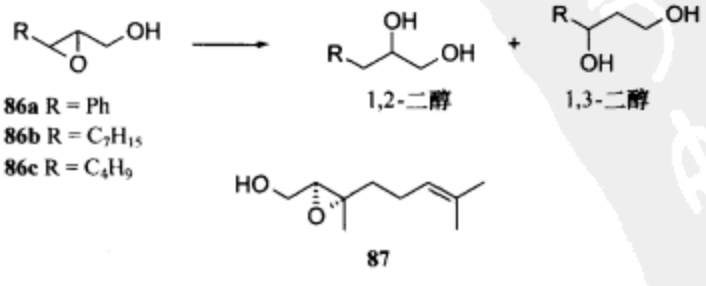


图 6－44　1,3-二醇的合成

和Red-Al不同，DIBAL-H或$LiBH_4/Ti(OPr^i)_4$对环氧化合物发生开环还原反应主要产生1,2-二醇[81]。当用DIBAL-H进行开环反应时，1,3-二醇对1,2-二醇的比例为1∶6～1∶13。



同样，用$LiBH_4/Ti(OPr^i)_4$还原2,3-环氧醇，将负氢离子区域选择性地引入到底物的C-3位，将2,3-环氧醇还原为1,2-二醇（图6－45，表6－12）。反应在低温下进行可获得高立体选择性但反应速度相当慢，升高反应温度则会降低选择性[82]。



86a R = Ph
86b R = C_7H_{15}
86c R = C_4H_9

87

图 6－45　用$LiBH_4/Ti(OPr^i)_4$还原2,3-环氧醇

表 6-12

底 物	$Ti(OR)_4$ /eq.	条 件			比 例 1, 2/1, 3	产率/%
		溶 剂	温度/℃	时 间		
86a	1.5	THF	65	1h	7.3∶1	83
86b	1.9	C_6H_6	10	20h	145∶1	93.2
86c	1.7	C_6H_6	50	15min	46∶1	99
86c	1.7	C_6H_6	10	18h	150∶1	97
87	1.5	THF	65	15min	1.7∶1	84.3
87	1.6	C_6H_6	50	45min	6.8∶1	96.3

与此相类似的是 Hirota 等人报道的末端环氧化合物的催化氢化开环反应[83]。

6. 有机金属化合物作为亲核试剂的开环反应

使用有机铜试剂对 2,3-环氧醇进行开环反应,具有较好的区域选择性和立体选择性。如图 6-46 所示,用二烷基铜盐和乙烯基镁对环氧化合物进行处理时,底物 **88**,**91**,**93** 分别生成相应的 1,3-二醇 **89**,**90**,**92** 和 **94**[84],产物具有很高的产率和立体选择性。这也是构建 aldol 产物[邻羟基-甲基(烷基)片段]的一种有效的方法。

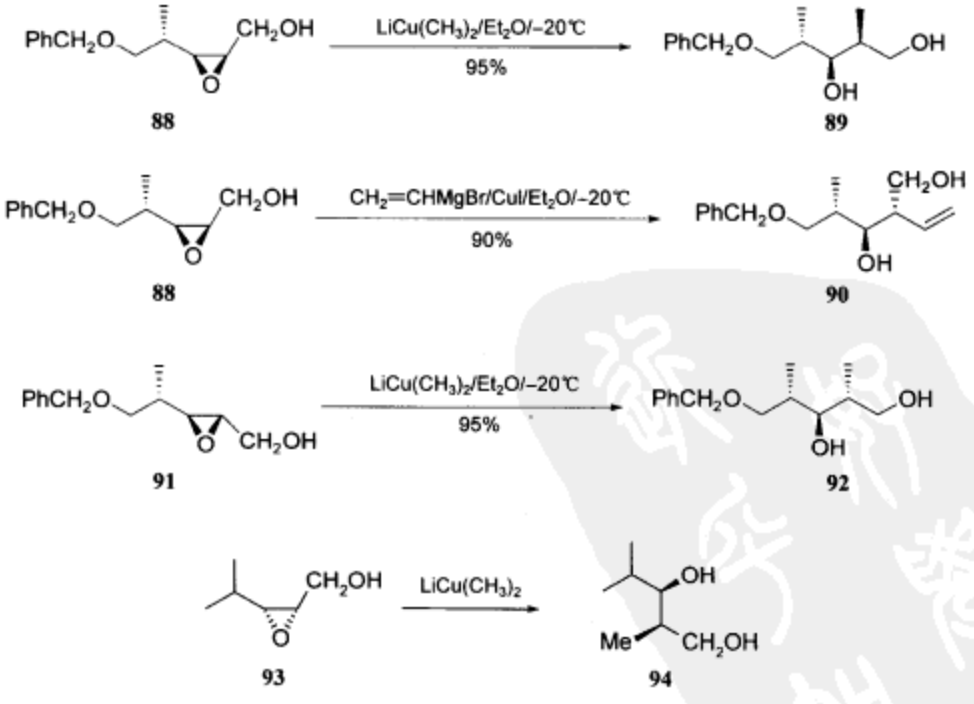


图 6-46 用二烷基铜试剂开环

7. Payne 重排/开环过程

以上所介绍的 2,3-环氧-1-醇的亲核开环大都发生在底物的 C-2 和 C-3 位置上(图

6－47中的化合物 **95**)。在碱存在下，环氧化合物可发生 Payne 重排，使亲核开环反应发生在底物的 C-1 位上，生成相应的 2,3-二醇[85]。如图 6－47 所示，底物 **95** 发生重排反应生成 1,2-环氧-3-醇 **96**，接下来 C-1 上的开环反应给出 2,3-二醇 **97**。很多亲核试剂如 PhS^-，BH_4^-，CN^- 和 $TsNH^-$ 等都可用于这类开环反应。

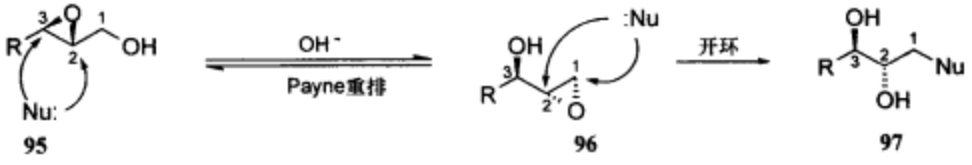


图 6－47　Payne 重排及随后的开环反应

图 6－48 是这类反应用于有机合成的实例。环氧化合物底物(2*R*,3*S*)-或(2*S*,3*R*)-**98** 在碱性条件下发生 Payne 重排反应，其重排的中间物与苯硫酚负离子发生开环反应，高选择性地生成相应的 2,3-二醇类化合物 **99** 或 **100**。这些开环产物可以用来制备丁糖醇类化合物[86]。

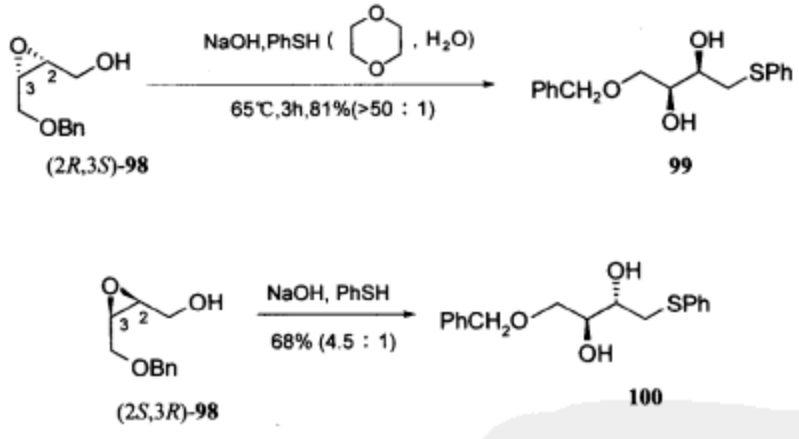


图 6－48　PhS^- 在丁糖醇的制备中用作亲核试剂

这一途径提供了碳水化合物合成的一种新方法。图 6－49 是丁糖醇衍生物的合成，其中烯丙醇类底物在钛催化剂存在下的不对称环氧化反应，及随后对所形成的 2,3-环氧醇的立体选择性开环反应起着关键的作用。

化合物(2*R*,3*S*)-**98** 或(2*S*,3*R*)-**98** 在质子性溶剂中用苯硫酚和氢氧化钠处理，发生环氧醇部分的碱催化重排，产生苏式二醇 **99** 或赤式二醇 **100**。通过随后的反应，**99** 和 **100** 分别转化为相应的 L-苏糖醇和 L-赤糖醇的四乙酸酯(**104** 和 **106**)[86]。

制备四碳糖的另一途径是通过环氧化合物的立体选择性开环反应，如通过(2*R*,3*S*)-**98**分子内氧亲核试剂的 C-2 进攻来实现官能团的构建。在酸性催化剂的存在下苯基氨基甲酸酯 **101** 发生开环，生成碳酸酯 **103**。该化合物在碱性条件下水解产生三醇化合物，其苄基脱除后，再经酰化也得到相应的四乙酸酯 **104**。用类似的方式从(2*S*,3*R*)-**98** 由分子内亲核开环经过 **105** 可以生成 **106**。比较这两种方法不难看出，通过 Payne 重排的方法制备四碳糖醇 **104** 及 **106**，合成路线有了很大的缩短。

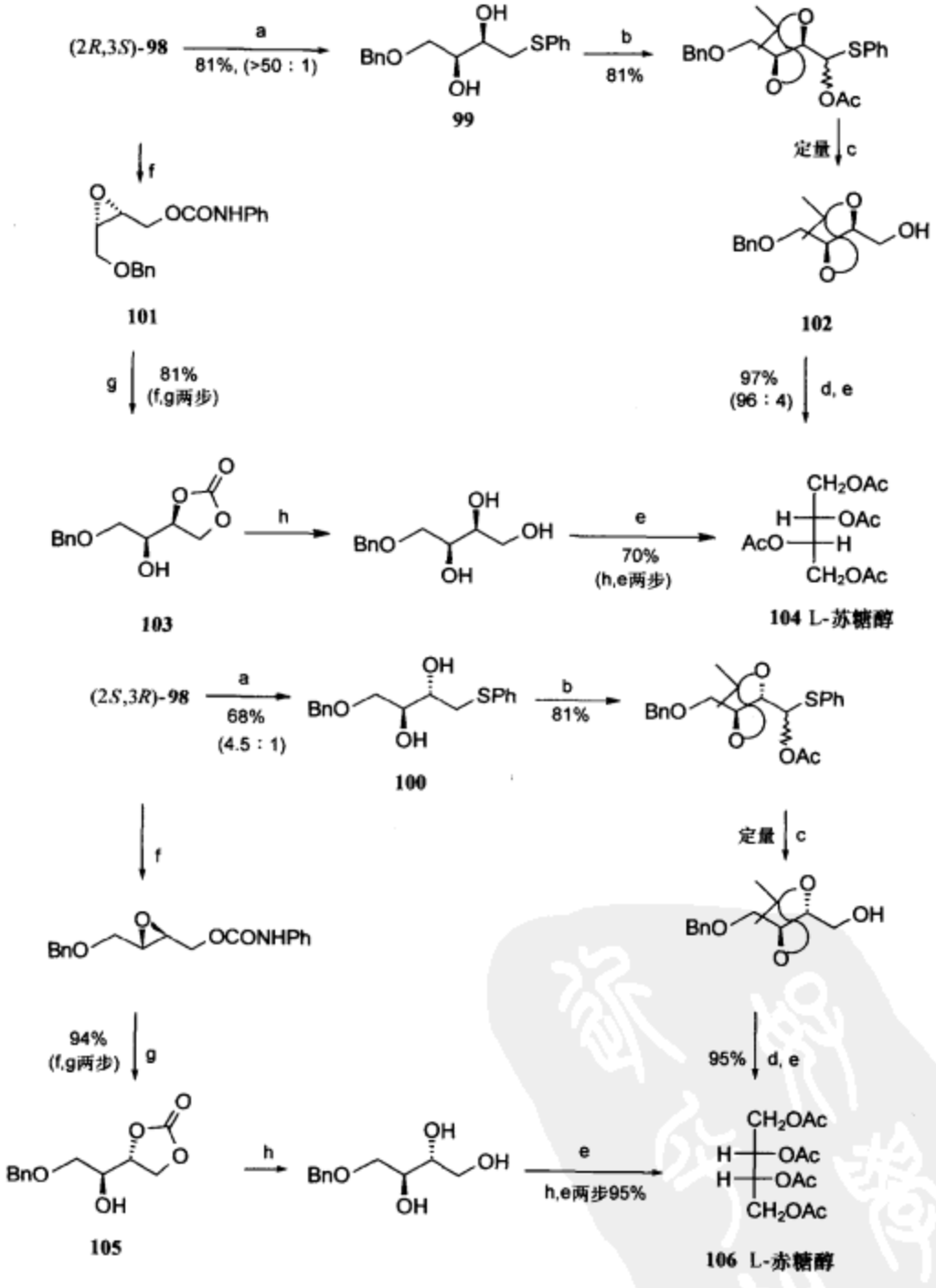


图 6-49　丁糖醇异构体 **104** 和 **106** 的两种不对称合成方法

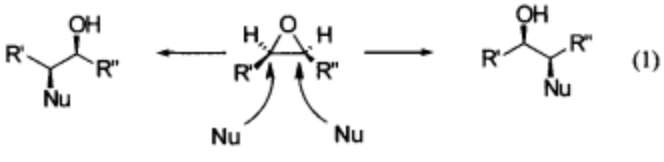
反应条件：a. NaOH, PhSH (dioxane, H_2O), 65℃, 3h; b. 1) $Me_2C(OMe)_2$, H^+, 2) *m*-CPBA, CH_2Cl_2, −20℃, 1h; 3) Ac_2O, NaOAc, reflux, 6h; c. LAH, Et_2O, 0℃, 1h; d. MeOH, H^+, 70℃, 1h; e. 1) H_2, Pd/C, MeOH/H^+, 25℃, 6h, 2) Ac_2O, C_5H_5N; f. $PhNCO$, Et_3N, CH_2Cl_2, 25℃, 24h; g. 5% $HClO_4$, CH_3CN, 25℃, 24h; h. NaOH, MeOH/H_2O, 25℃, 24h

6.3.2 内消旋环氧化合物的不对称去对称化作用

作为手性环氧化合物区域选择性和立体选择性开环的补充，还应该提及如图 6－50 所示的内消旋环氧化物的不对称亲核开环反应。这类反应使用手性催化剂和亲核试剂对内消旋的环氧化合物发生开环作用，使底物发生去对称化作用(desymmetrization)。在某些 Lewis 酸存在下，催化剂或亲核试剂的金属中心能够与环氧化合物的氧原子配位，配体的手性环境使得一些非手性亲核试剂能够对内消旋环氧化合物中对映关系的碳-氧键进行区分。作为进一步延伸，消旋环氧化物(图 6－50 中 $R' \neq R''$或 $R''=H$)的不对称催化的动力学拆分也在本节中介绍。

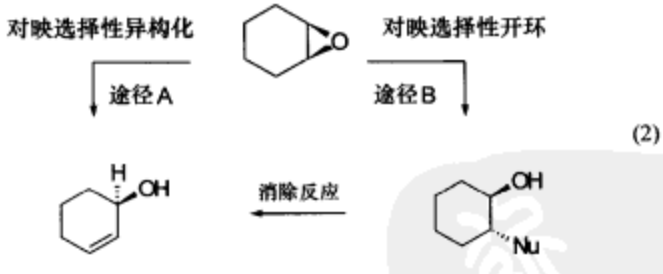
1. 金属有机催化的不对称环氧化物开环反应

图 6－50(1)是内消旋环氧化物，如环己烯环氧化物去对称化的其中一条途径；另一条途径是不对称异构化，如图 6－50(2) 所示，转变为对映体烯丙醇(途径 A)；或者，经过环氧化物开环的产物(途径 B)，可经过消除反应，转化为烯丙醇。



(1)

内消旋环氧化合物(R' = R")的对映选择性开环反应



(2)

内消旋环氧化物开环的两种途径及转化

图 6－50

早期的工作是用化学计量或过量的手性锂胺，对环氧化物开环得到烯醇。后来探索出用催化量的手性二胺或其他的催化剂体系，在过量的手性锂胺碱存在下的开环。加入 DBU 或 HMPT 可提高立体选择性。

图 6－51 是不对称去对称化的一些例子，在一些手性催化剂存在下，有令人满意的对映选择性[87]。

Shibasaki 报道了含有 BINOL 手性配体的镓化合物 **107a** 和 **107b**，并应用于内消旋环氧化合物的不对称开环反应[88]。在这些双金属催化剂作用下，使用苯酚或苯硫酚、硫醇等对环氧化合物进行开环反应，反应表现出很高的对映选择性。如图 6－52 所示，在 **107a** 作用下叔丁基硫醇对氧化环己烯进行去对称化的开环反应，开环产物的产率达到 80%，产物的 ee 值则高达 97%。在 **107a** 作用下，还可以使用其他酚类如 4-甲氧基苯酚为

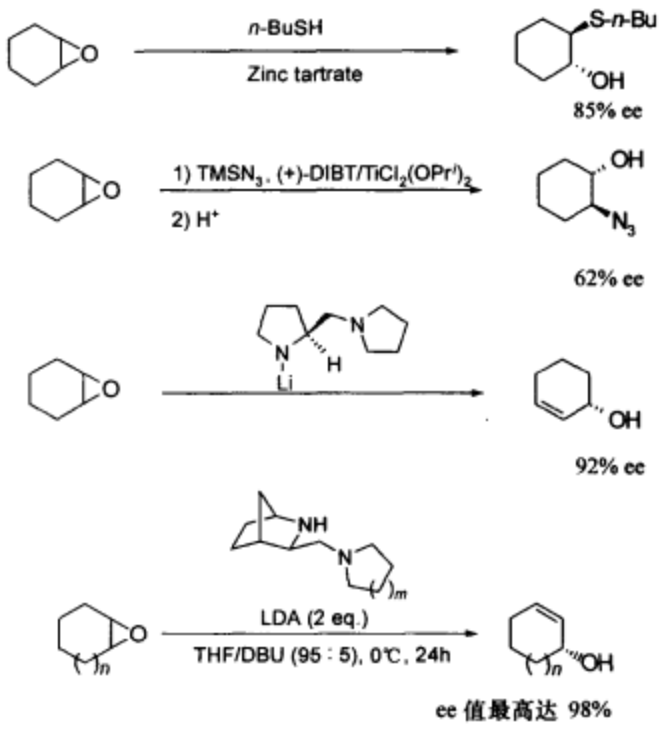


图 6-51　内消旋环氧化合物的不对称开环反应

亲核试剂对环氧化合物进行立体选择性开环反应，所得到的邻二醇单醚开环产物具有较高的收率，但产物的 ee 值则却是中等[89]。在此基础上，他们又将两个联萘官能团连接起来，得到了另一个双金属催化剂 **107b**。同样，该化合物也可用于酚类对环氧化合物的立体选择性开环反应[90]。

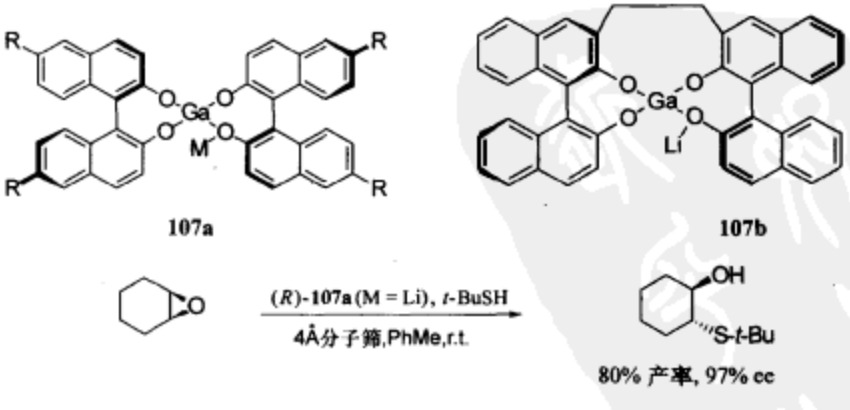
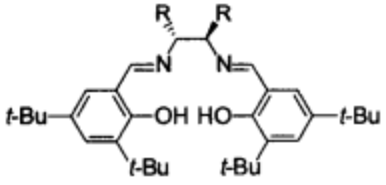


图 6-52　镓-锂化合物 **107** 催化环氧化合物的开环反应

过渡金属的 salen 配合物可用于很多不对称催化反应，如不对称环加成反应(Diels-Alder 反应)及非官能化烯烃的不对称环氧化反应。此外，这类配体所形成的配合物还被用于催化内消旋环氧化合物的立体选择性开环反应。硫醇类化合物对内消旋环氧化合物的立体选择性开环反应可在 Ti(Ⅳ)-salen 存在下进行[91]。如图 6-53 所示，在手性配体

108 和 $Ti(OPr^i)_4$ 存在下，氧化环己烯的开环反应在 $-25\sim-40$℃进行，开环产物有较好的收率和立体选择性。



108 R = —$(CH_2)_4$—, Ph

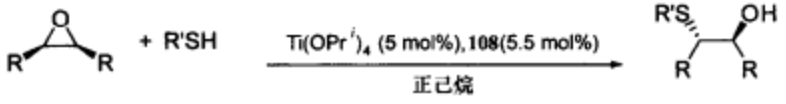
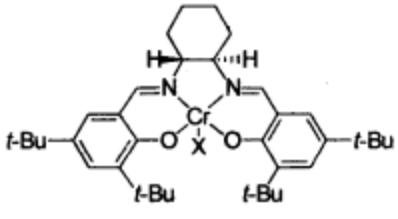
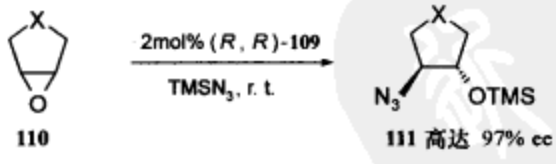


图 6－53

同样，这类催化剂应用于内消旋环氧化合物的立体选择性开环反应，得到对映体纯的1,2-氨基醇类化合物[92]。如图 6－54 所示，Cr-salen 配合物 **109**(X = Cl)催化叠氮化钠对环氧化合物 **110** 的开环反应，产物手性氨基醇 **111** 具有很高的 ee 值[当底物中 X = CH_2, $(CH_2)_2$, $NCOCF_3$ 和 O 时，产物的 ee 值分别为 94,88,95 和 97%]。从氨基醇 **111** 出发可制备到各种 1,2-氨基醇化合物。



109 X = Cl, N_3



110　　**111** 高达 97% ee

图 6－54

铬-salen 配合物 **109**(X = N_3)还可用于 TMS-N_3 对末端环氧化合物的开环动力学拆分[93]，反应有较高的立体选择性。未反应的环氧化合物具有较高的 ee 值，同时反应所生成的开环产物 1-叠氮-2-三甲硅氧基化合物也具有较高的 ee 值和较高的收率(图 6－55)。已采用该方法制备(*S*)-普萘洛尔[(*S*)-propranolol](图 6－56)。(*S*)-普萘洛尔用于治疗高血压等疾病。

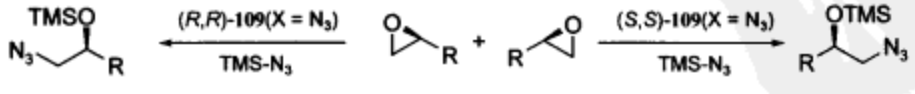
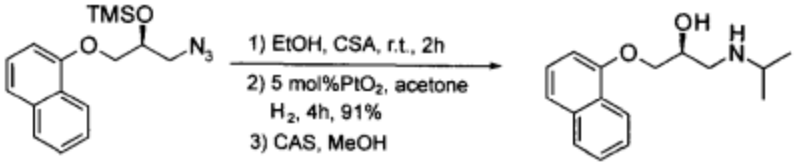


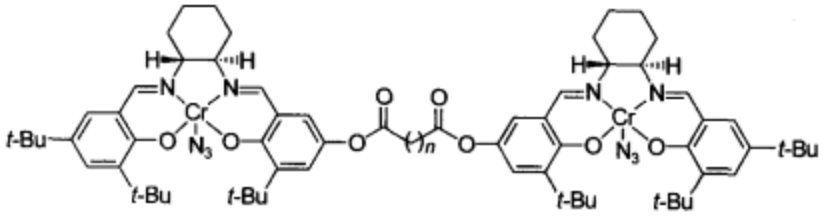
图 6－55



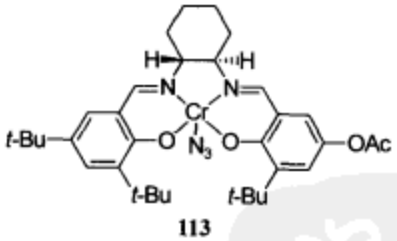
(*S*)-propranolol

图 6-56

Jacobsen 等人将两个 salen 配合物联在一起，得到了双金属的 salen 催化剂 **112**。这种催化剂在反应中表现出良好的协同效应，在反应中只要使用较少量的催化剂就可以促进反应的进行。例如，在反应过程中，双 salen 配合物 **112**(n=5)进行反应，反应速度比使用单 salen 配合物 **113** 高两个数量级，而反应的对映选择性则仍与单 salen 配合物 **113** 的相当[91]。

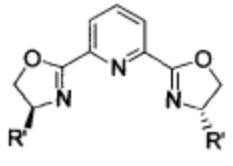


112 n = 2, 4, 5, 6, 7, 8, 10



113

Jacobsen 等还使用噁唑啉类手性配体 **114** 对一系列环氧化合物的立体选择性开环反应。反应在 0～－40℃进行，需 4～7d 时间，产物的 ee 值最高达到 92%(图 6-57)[92a]。



a R' = 'Bu
b R' = Ph

114

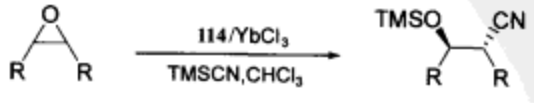
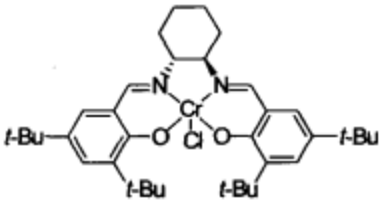


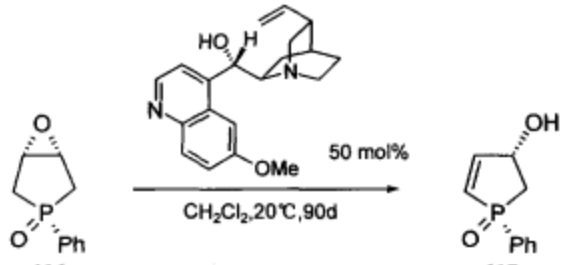
图 6-57

Jacobsen 等报道了环氧化合物不对称开环反应过程中 Cr-salen 催化剂 **115** 的回收[95]。反应结束后，通过蒸馏的方法得到产物，残留物质即为反应的催化剂 Cr-salen 配合物。用这种残留法回收的催化剂可以重复使用若干次，其催化活性未有明显降低。



115

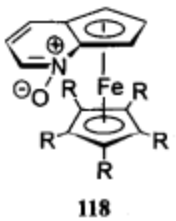
有机催化的内消旋\消旋环氧化物开环的事例不是很多，一个奎尼定催化重排反应的例子如图 6－58 所示。反应缓慢进行，产物 **117** 的 ee 值达到 52%[96]。最近 Toste 运用 6′-去甲基-9-乙酰化奎尼定促进的 Kornblum-DeLaMare 重排反应取得了好的结果[97]。



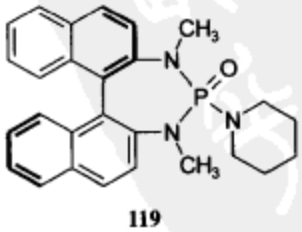
116 **117**

图 6－58

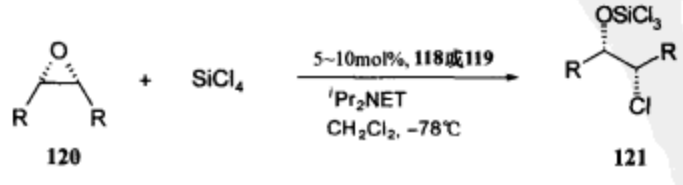
此外，手性吡啶 *N*-氧化物 **118** 或者手性磷酰胺 **119** 也可实现催化开环。Fu 报道[98]的化合物 **118** 虽然在分子中含有铁，但不参与反应中的配位，是二茂铁的一部分。因此仍可考虑为有机分子催化剂。**118** 和 Denmark 报道的 **119**[99]都是 $SiCl_4$ 的亲核性活化剂。推测 **118** 或 **119** 与 $SiCl_4$ 形成亲电性的硅正离子，正离子再去活化环氧化物，使其易于接受氯离子的进攻，产生的硅烷和另一小分子的 $SiCl_4$ 交换，从而生成 α-氯化硅醚化物及催化剂的循环。在 **119** 或 **118**(R＝3,5-二甲基苯基时)中给出最好的开环产率和大于 90% 的 ee 值。例如，**120** 的 R＝Ph 时，产物 **121** 的产率为 88%，ee 值为 94%。空间位阻小的 **118**，当 R＝Ph 时则选择性要差一些。用 **119** 作催化剂时，当 **120** 中 R＝Ph，产率为 94%，ee 值为 87%，如图 6－59。



118



119

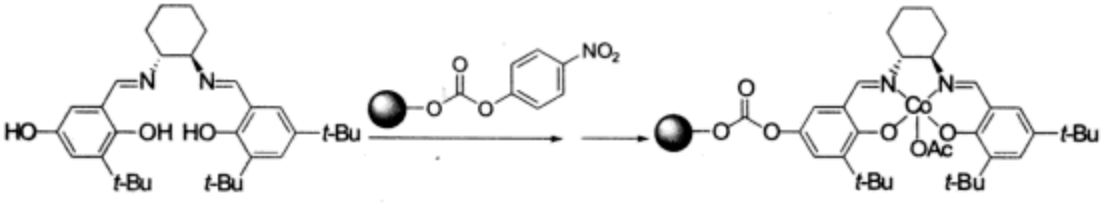


120 **121**

图 6－59

2. 固载化催化剂作用的环氧化物开环反应

Jacobsen 等报道了高分子固载的 Co-salen 配合物催化下末端环氧化合物的不对称开环反应[100]。首先他们合成了手性配体/催化剂前体 **122**。该前体在其中一个苯环上含有羟基取代基。通过该羟基就可将该前体连接到适当的载体上。他们采用含有羟甲基的聚苯乙烯为载体。首先，载体上的羟甲基通过转化为碳酸 4-硝基苯酯进行活化，然后再与 **122** 作用进行固载。在二异丙基乙基胺存在下，**122** 与活化的载体发生酯交换反应，再经金属配位得到固载的催化剂 **123**(图 6-60)。



122 **123**

图 6-60

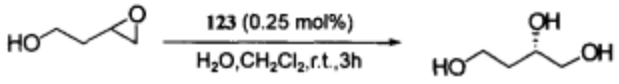
他们将该固载催化剂用于表氯醇的不对称开环反应。表氯醇即环氧氯丙烷，它进行立体选择性开环反应，可以生成光学活性 3-氯-1,2-丙二醇，而不反应的部分仍以环氧氯丙烷的形式存在。开环反应只对其中一种构型的底物发生，反应结束后得到两个均为光学活性的物质。结果表明，在 0.25mol%催化剂作用下反应 3h，其中的一个异构体反应完毕。反应后经过滤即可将固载催化剂回收。回收的催化剂在重复使用时未见其活性的降低(表 6-13)。

表 6-13 固载催化剂 123 用于表氯醇的不对称开环反应

批 次	转化率/%	烷氧化合物 ee/%	二醇 ee/%
1	52	>99	92.4
2	51	>99	95.0
3	51	>99	93.6
4	51	>99	93.4
5	52	>99	93.0

该固载催化剂也被用于 3,4-环氧-1-丁醇的不对称开环反应(图 6-61)。3,4-环氧-1-丁醇发生开环反应后得到三羟基化合物，该化合物可以经过直接关环反应得到 3-羟基四氢呋喃，后者是合成 HIV 蛋白酶抑制剂 VX-478 的一个重要组分。通常情况下进行的动力学水解拆分也可以得到高对映体纯度的三羟基化合物，但由于在蒸馏过程中会大量发泡，使得产物与催化剂的分离比较困难。使用固载催化剂进行反应则克服了这个困难，通过简单的过滤可以将固载催化剂与反应体系分开，同时回收的固载催化剂还可以重复使用多次。

环氧化合物的不对称开环中也有采用水为亲核试剂，即环氧化合物的不对称水解反应。此外，在固载催化剂 **123** 作用下，酚类化合物如苯酚也可以作为亲核试剂对末端的环



总收率36%；ee值为 94.4%

图 6-61

氧化合物进行开环反应。在反应体系中加入一定量的三(三氟甲基)甲醇会促进该反应。其原因可能是，三(三氟甲基)甲醇会帮助催化剂保持钴离子的 Co(Ⅲ)价态从而使催化剂保持应有的活性(图 6-62)。

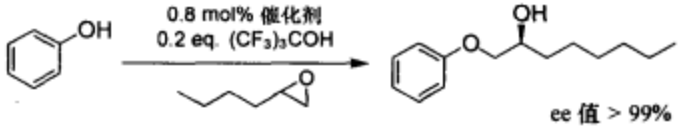


图 6-62

在固载催化剂 **123** 存在下，苯酚可对表溴醇发生不对称开环反应，所生成的苯氧基产物具有很高的 ee 值。同样，固载催化剂可以回收并重复使用多次。反应结束后在反应体系中加入固体氢氧化钾，可以将生成的苯氧溴丙醇转化为相应的环氧化合物。用这种方法得到的环氧化合物不用提纯就有非常高的纯度(超过 99%)及非常高的对映体过量。这一过程在工业上有重要的意义，可以用于合成心血管类药物(*S*)-普萘洛尔。

为了将 Co(Ⅲ)-salen 配合物固载在硅胶载体上，Jacobsen 制备了一个双官能团的化合物 **124** 用来连接硅胶载体和 Co-salen 配合物(图 6-63)。与有机高分子载体相比，硅胶载体具有较大的刚性，它在高压下不易变形，同时也不溶胀，这些特性使得硅胶固载的催化剂有可能用于连续流动反应器。

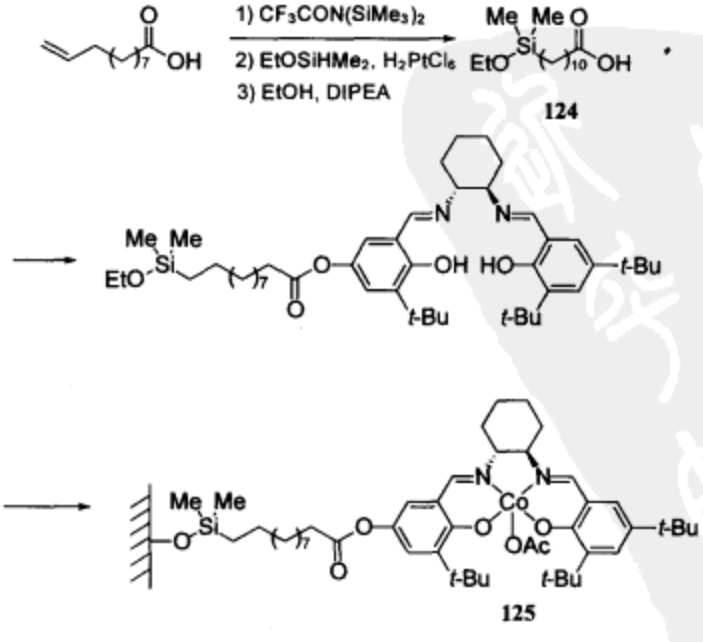
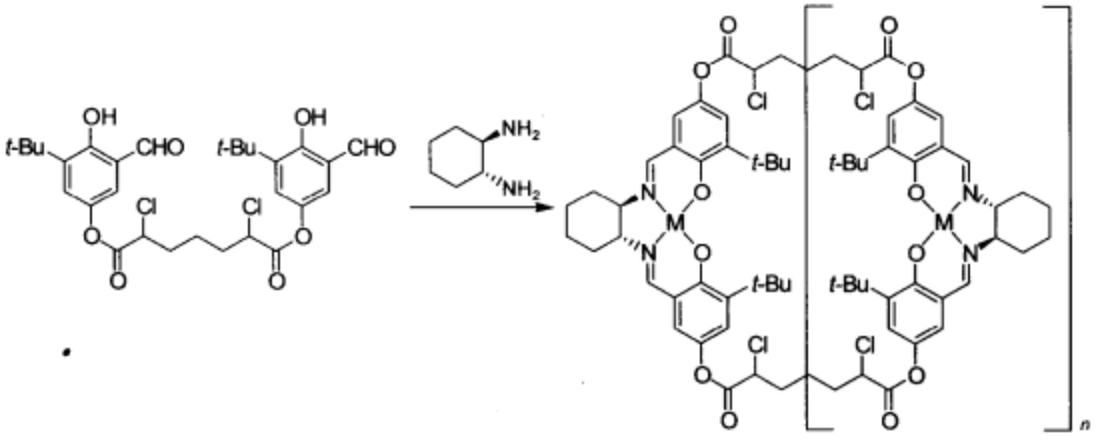


图 6-63

接下来他们以固载在硅胶上的 Co-salen 配合物为催化剂进行了氧化苯乙烯的不对称开环反应。结果表明，固载在硅胶上的催化剂在反应中具有很高的反应活性，只需要 0.7mol%的催化剂就可以催化反应的进行。反应 3h 后，活泼的异构体基本上定量发生开环反应，生成手性的苯基乙二醇(96.3% ee)，未反应的氧化苯乙烯的 ee 值也很高(89.9%)。

基于协同催化的原理，Jacobsen 等制备了一系列 Co-salen 的寡聚物 **126**(图 6-64)[101]。这类寡聚物在进行环氧化合物的不对称开环反应时表现出非常高的反应活性和立体选择性。



126a M = CoOTs, n = 1~5
126b M = CoOCSA, n = 1~3
126c M = CoNBS, n = 1~3

图 6-64

以该寡聚物为催化剂在氧化环己烯的不对称开环反应中发现，与相应的单体相比，寡聚物催化剂表现出更高的催化活性，因而催化剂的用量可以相对降低。例如，对 0.5mol 表氯醇进行动力学拆分反应，在 50mg 的催化剂作用下反应 11h，可回收到 23g 环氧化合物，其 ee 值超过 99%。由此可见这类寡聚物在用作环氧化合物的动力学拆分中具有很大的潜力。

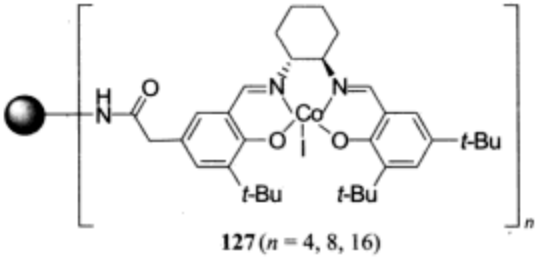
尽管在羰基 α-位引入氯会大大提高催化剂的催化活性及立体选择性，但氯原子的引入也产生了一些问题。首先，在羰基的 α-位引入氯的反应条件很苛刻，反应的收率不甚理想[102]。其次，在羰基的 α-位引入氯以后羰基活性提高，在环氧化合物不对称开环过程中催化剂寡聚物很容易发生分解。还有就是在羰基 α-位引入取代基后，在整个催化剂分子中引入了多个手性中心，寡聚物催化剂的非对映异构体的数目多达 1000 个以上。这使得人们很难了解这种寡聚物催化剂的高反应活性/立体选择性的真正起因。后来发现，对催化剂电性的改变除了可以通过在羰基 α-位引入不同取代基外，改变 Co-salen 的辅助配体(抗衡阴离子)也可对催化剂的催化活性/立体选择性产生较大的影响。例如，将抗衡阴离子由对甲苯磺酸阴离子换成拉电子性较强的 10-樟脑磺酸根负离子或 3-硝基苯磺酸负离子后得到的配合物(**126b** 和 **126c**，M = CoCSA 或 CoNBS，n = 1～3)可保持原来氯代寡聚物的立体选择性，而取代后的催化剂的反应活性则略有提高。这些寡聚物的手性配体可以从价格较低的起始物大量合成，完成金属配位后在 1eq. 硫酸存在下经空气氧化得到相应价态的寡聚金属配合物催化剂。催化剂 **126b** 和 **126c** 在催化末端环氧化合物的动

力学水解拆分时表现出很高的反应活性。例如，采用 **126c** 为催化剂，在室温(23℃)条件下，在 24h 内 5 mg 的 **126c** 可以催化 1.5 mol 氧化苯乙烯的动力学拆分反应。

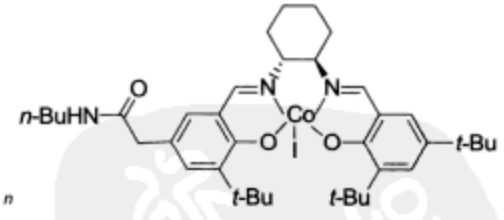
Jacobsen 报道了含有 Co-salen 的树状分子用于环氧化合物的不对称开环反应。介绍了树状分子对不对称催化反应产生的有利的“树状分子效应”[103]。将含有官能团的 Co-salen 手性配体以共价键连到末端为氨基的树状分子 PAMAM 上即得到了树状分子催化剂。使用环己基环氧乙烷作为标准底物进行不对称动力学水解拆分反应，树状分子 **127** 比相应的单体 **128** 或二聚体 **129** 表现出更高的反应活性(表 6-14)。采用第一代树状分子(4-分支)进行反应得到了最佳结果。比较不同的树状分子中每个金属的催化效能，有如下顺序：4-Co-salen-PAMAM>8-Co-salen-PAMAM>16-Co-salen-PAMAM。一般认为，这种树状分子结构的手性配体，由于树状分子的作用使得这些 salen 配合物只能采取某些特定的取向，不同 salen-配合物之间的协同催化作用使得这些树状分子产生了有利的“树状分子效应”。

表 6-14　催化剂 127、128 和 129 作用下环己基环氧乙烷的不对称开环反应

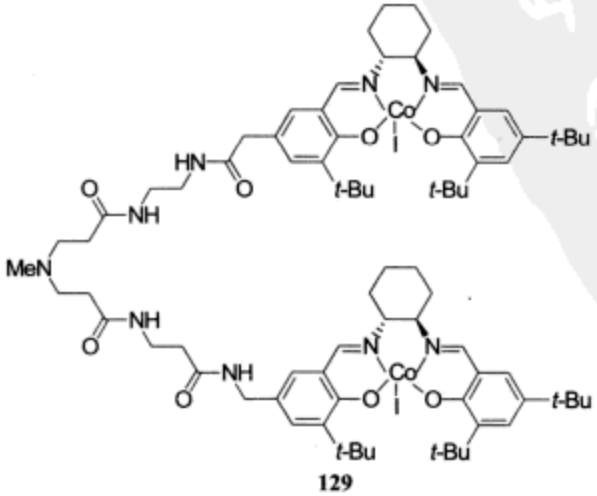
催化剂	单位 Co-Salen 的相对反应速度	二醇产率/%	二醇 ee/%
127(n = 4)	24	42.8	99.2
127 (n = 8)	15	40.1	99.4
127 (n = 16)	11	39.8	99.3
128	7.1	37	99.2
129	1	29.1	98.2



127(n = 4, 8, 16)



128



129

关于环氧化物的催化不对称开环反应的最近综述见文献[92b]。

不对称的去对称化反应有许多好的报道，例如钯催化的有机生物碱催化的双羧酸内酐等。由于不在本节内容中，因此请参阅文献[104]。

6.4 对称的二乙烯基甲醇的不对称环氧化反应

在设计和进行高区域选择性和高立体选择性的不对称反应，特别是那些可能形成不止一个手性中心的不对称反应时，一个重要的考虑是将动力学拆分和原来的不对称合成结合起来。这一考虑对于对称底物的情况尤其适用。

Schreiber[105a]和 Jäger[105b]通过考察各种二乙烯基甲醇底物的不对称环氧化反应建立了一个数学模型，这一模型将对映基团和非对映面选择性结合起来。利用这一模型，可以成功地预见并提高反应的立体化学(图 6-65)。

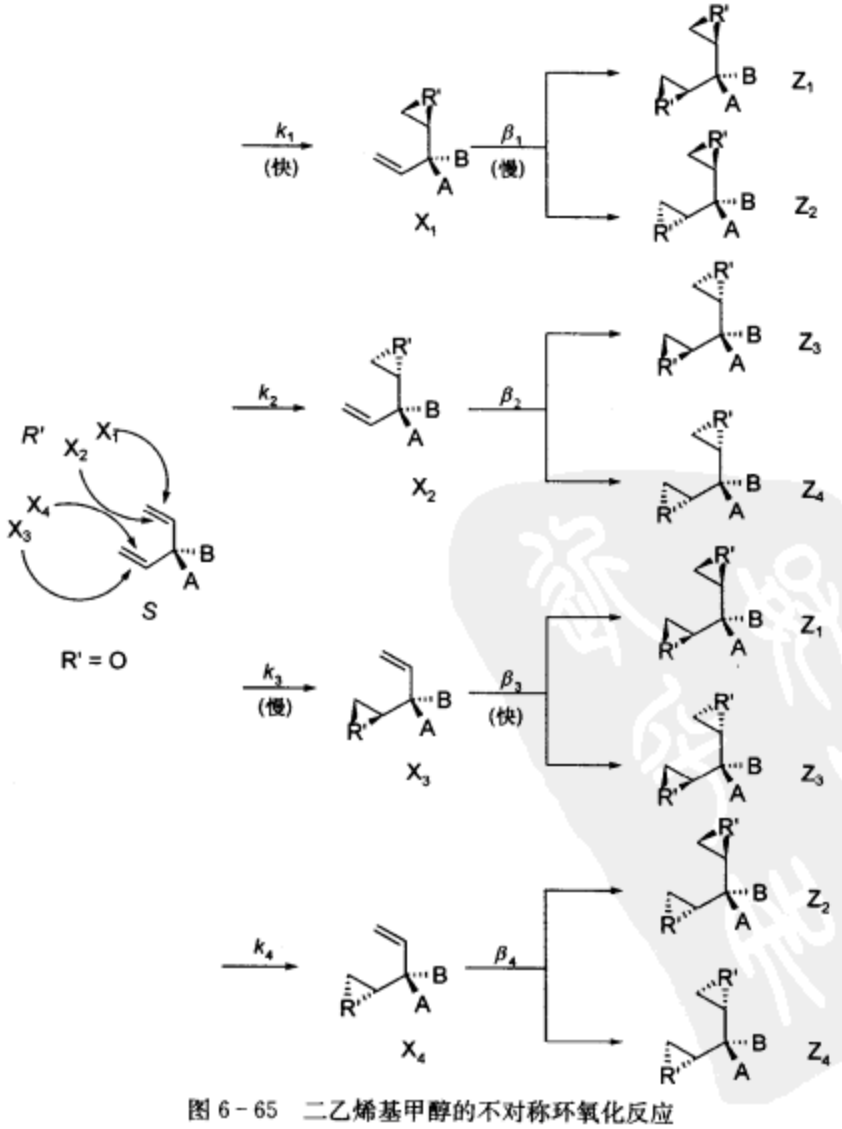


图 6-65 二乙烯基甲醇的不对称环氧化反应

考虑非手性底物 S 的 Sharpless 环氧化反应，在催化剂存在下，环氧化反应可在底物的四个潜手征面中的任何一个面上发生，给出 X_1，X_2，X_3 和 X_4 四个产物。当 A 或 B 是 OH，X_1 等于 X_4 时，因为反应是以不对称的途径进行的，所以 X_1（X_4）反应得比较快；当第二次加成（环氧化）以动力学拆分途径实现时，次要对映体 X_2，X_3 反应较快，并由于双环氧产物 Z 的不稳定性而被破坏。因此，随着反应的进行，X_1/X_3 的比例应会增加。换句话说，第一次反应将带有潜手性原子的非手性二乙烯基甲醇转化为手性的非外消旋环氧醇，而发生在环氧化体系中的第二次反应则经过动力学控制反应增加了期待产物的 ee 值。

通过三种二乙烯基甲醇底物的不对称环氧化反应来验证上述模型。选择这类底物进行研究是因为乙烯基甲醇（仲醇化合物）发生 Sharpless 反应的速度较慢，有可能实现反应的动力学拆分。表 6－15 的结果清楚地表明，**132** 的 ee 值随着反应趋于完全而得到提高。次要对映体 **131** 通过反应速度相对较快的第二次环氧化反应（该反应将 **131** 转化成易破坏的双环氧化合物 **133**），从非对映异构体中被除去（图 6－66，表 6－15）。

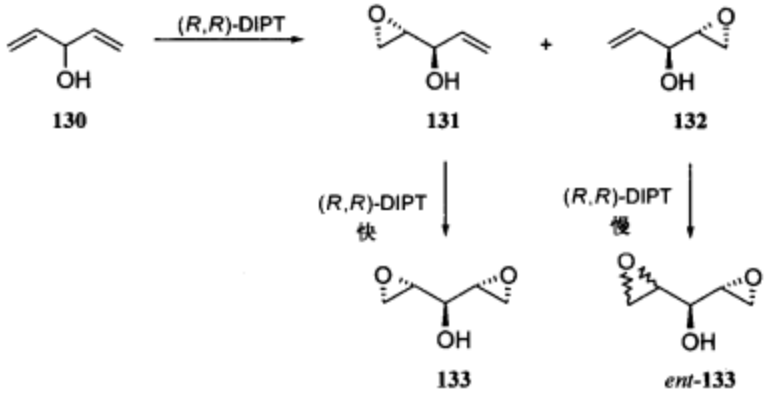


图 6－66

表 6－15

条　件	**132** ee/%	**132** de/%
3h，－25℃	84	92
24h，－25℃	93	99.7
140h，－25℃	≥97	≥99.7

用二异丙烯甲醇 **134** 进行反应时情况相似（图 6－67，表 6－16）。第三个实例是 *E*，*E*-二乙烯基甲醇 **135** 的不对称环氧化反应（图 6－68，表 6－17）。

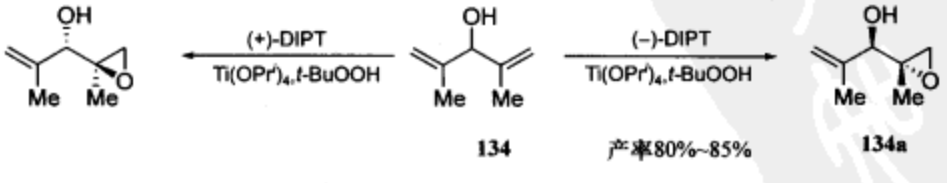
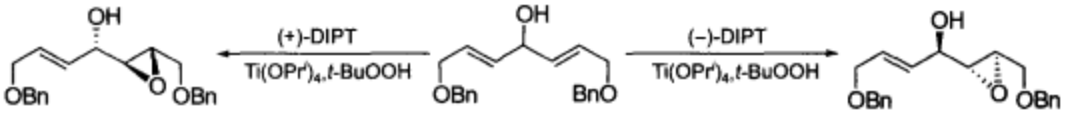


图 6－67

表 6-16　使用(−)-DIPT 进行不对称环氧化反应

条　件	**134a** ee/%	**134a** de/%
0.5h,−25℃	88	≥99
1h,−25℃	94	>99
1.5h,−25℃	>99.3	>99



135a　　**135**

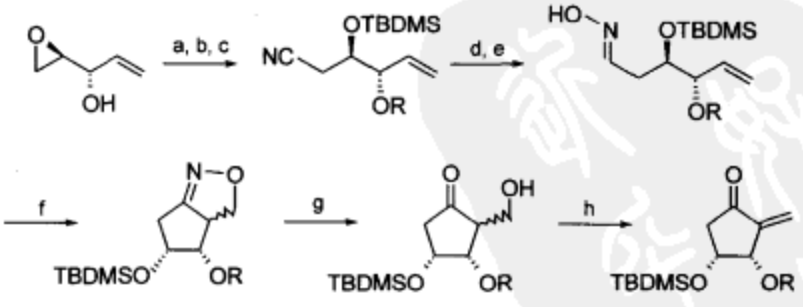
没有分子筛的情况下，产率为70%~80%

图 6-68

表 6-17　使用(+)-DIPT 进行不对称环氧化反应

条　件	(+)-DIPT **135a** ee/%	**135a** de/%
0.5h,−25℃	93	≥97
3h,−25℃	95	≥97
44h,−25℃	≥97	≥97

这个方法已成功地应用于许多重要的天然产物中间体的合成，如前列腺素中间体(图 6-69)的合成[106]和碳水化合物 2,6-二脱氧己糖[如 D-(+)-digitoxose(毛地黄毒素糖)、D-(+)-cymarose(磁麻糖)、D-(+)-olivose 和 D-(−)-oleandrose(齐墩果糖)等]的合成(图 6-70)[107]。

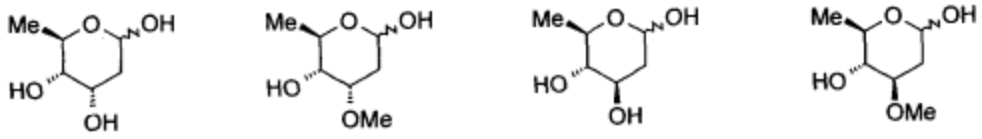


a: R = MOM; **b**: R = Me

图 6-69　前列腺素前体的不对称合成

a. NaH/$MeOCH_2Cl$ 或 CH_3I，0℃；b. KCN/AcOH；c. TBSCl/imidazole，r. t.；d. DIBAL-H；e. $NH_2OH \cdot HCl$/Py；f. NaClO(0.7 N)/CH_2Cl_2，r. t.；g. 10% Pd/C，H_2；$B(OH)_3$，THF/H_2O，r. t.；h. $MeSO_2Cl/Et_3N$

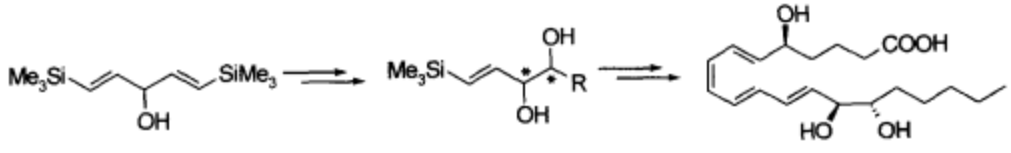
这个方法也可以用来合成花生四烯酸的一系列代谢物(如 lipoxin A 和 lipoxin B)等[108]。很多花生四烯酸的开链型氧化代谢物与急性过敏性反应、炎症及许多其他健康问题有关[109]。在这些代谢物中，有几种化合物如 lipoxin A，lipoxin B，5,6-diHETE，14，



D-(+)-digitoxose　　D-(+)-cymarose　　D-(+)-olivose　　D-(−)-oleandrose

图 6-70

15-diHETE 具有共同的 1-取代的 *E*-1-烯-3,4-二醇 **137** 结构单元。因此,醇类化合物 **136** 是采用 Sharpless 环氧化反应制备化合物 lipoxin B(**138**)的理想底物[108]。



136　　**137**　　**138** lipoxin B

6.5　烯烃的对映选择性双羟基化反应

6.5.1　烯烃的不对称双羟基化反应

不对称双羟基化(D-A 反应)的发展历史可追溯至 20 世纪初[110]。1912 年 Hofmann 首次发现,在另一种氧给体如氯酸钾或氯酸钠的存在下,催化量的四氧化锇可对烯烃进行顺式双羟基化反应[111]。后来,Criegee 发现,叔胺可大大提高烯烃锇化的反应速度,从而为不对称双羟化反应奠定了良好的基础[112]。

1980 年,Sharpless 首次报道了以四氧化锇为双羟基化试剂对烯烃进行不对称顺式双羟基化反应[113]。考虑到亲核配体如吡啶等能够加速锇(Ⅵ)酯的形成,他们在反应中使用了 *l*-2-(2-薄荷基)-吡啶作为手性配体,遗憾的是产物的 ee 值很低(3%～18%)。分析其原因,可能是由于四氧化锇与手性吡啶所形成的配合物不稳定之故。为解决这一问题,他们使用天然产物金鸡纳生物碱,即奎宁和奎尼定的衍生物(二氢奎宁和二氢奎尼定乙酸酯)作为手性配体。这些手性配体与四氧化锇形成的配合物(四氧化锇与喹啉环的氮原子之间)比手性吡啶的配合物稳定得多,使得所得到的二醇的 ee 值有了大幅度的提高(5%～82%,图 6-71)。一般而言,二胺配体在多数情况下可给出中等到良好程度的结果(ee 值最高可达 90%)。Sharpless 在 1988 年报道了烯烃的催化性 D-A 反应的突破性进展[114]。他们将 9-乙酰氧基二氢奎尼定(作为手性配体)与甲基吗啉 *N*-氧化物(作为第二氧化剂)相结合进行烯烃的立体选择性双羟基化反应,产物具有非常高的产率及 ee 值[115]。

二氢奎尼定的 4-氯苯甲酸衍生物(DHQD-CLB,**139a**)和二氢奎宁的 4-氯苯甲酸衍生物(DHQ-CLB,**139b**)可成功地对一些芳基取代的烯烃进行不对称双羟基化反应,产物二醇具有很高的 ee 值,反式二取代的芳族烯烃进行反应产物的 ee 值可达到 80%～99%[116]。但这类催化剂对烷基取代的烯烃却通常给出低选择性的产物,顺式或环状烯烃产物的 ee 值也很差。将烯烃缓慢加入反应混合物可在某种程度上提高反应速度及产

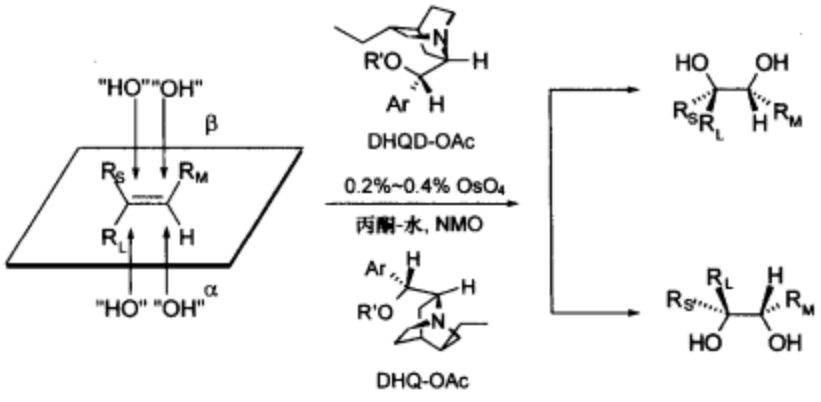
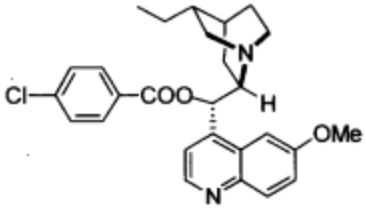
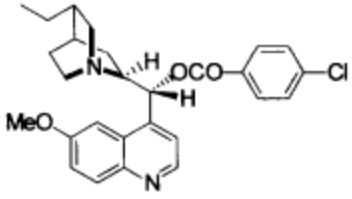


图 6-71　不对称双羟基化反应

物的 ee 值，但这类催化剂对于脂肪族顺式和反式烯烃、末端烯烃、三和四取代的烯烃来说，产物的低 ee 值使该方法仍不具有合成上的意义(表 6-18)。

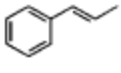
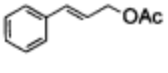
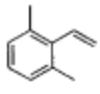


139a DHQD-CLB

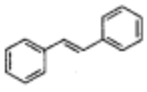


139b DHQ-CLB

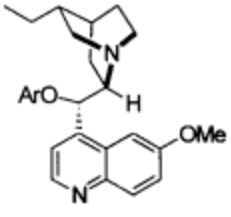
表 6-18　由 139a 或 139b 诱导下烯烃的不对称双羟基化反应[116]

底　物	配　体	ee/%	构　型	旋光符号$[\alpha]_D$	反应时间/h
	**139a**	62	*R*	(−)	3
	139a	60	*R*	(−)	7
	139b	53.6	*S*	(+)	7
	**139a**	65	*R*, *R*	(−)	5
	139b	55.4	*S*, *S*	(+)	12
	**139a**	33	*R*	(−)	1.5
	**139a**	46	*R*	(+)	1
	**139a**	76	*R*	(+)	7
	**139a**	65		(−)	3

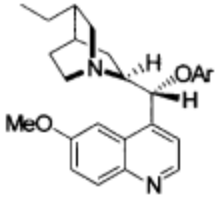
续表

底　物	配　体	ee/%	构　型	旋光符号$[\alpha]_D$	反应时间/h
	**139a**	20	*R*, *R*	(+)	17
	**139a**	88	*R*, *R*	(+)	7
	139a	85	*R*, *R*	(+)	15
	139b	78.5	*S*, *S*	(−)	17

为了改进二烷基烯烃发生不对称双羟基化反应的立体选择性，他们制备了 DHQD 和 DHQ 的芳基醚 **140a** 和 **140b**[121]。这些手性配体在烯烃的不对称双羟基化反应中给出了很高的立体选择性。用铁氰化钾为次级氧化剂，反应可以于室温下进行，同时免去了需缓慢加入烯烃的要求。在这种情况下，产物的产率为 85%～90%，产物的 ee 值则在 90%以上。

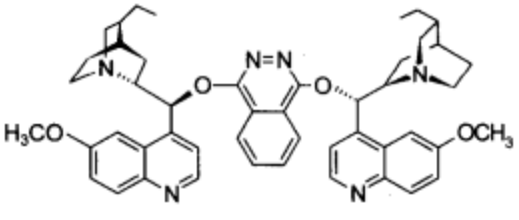


140a　DHQD的芳基醚

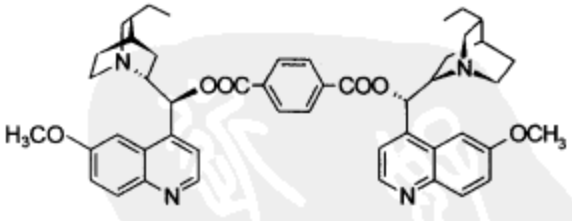


140b　DHQ的芳基醚

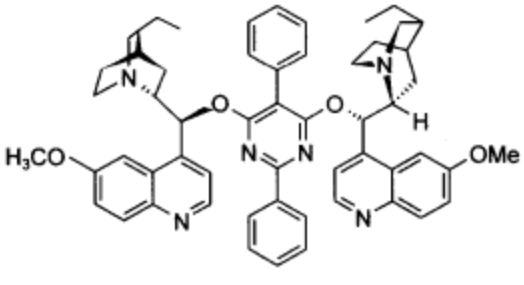
虽然用金鸡纳生物碱作为手性配体确实为不同类型的烯烃提供了高度不对称诱导作用，但寻找更好的催化体系的工作仍在继续。由 Sharpless[117～119]和 Lohray[120]引入的 C_2 对称配体 **141**，**142**，**143** 和 **144** 进一步提高了不对称双羟基化反应的立体选择性和底物适应范围。



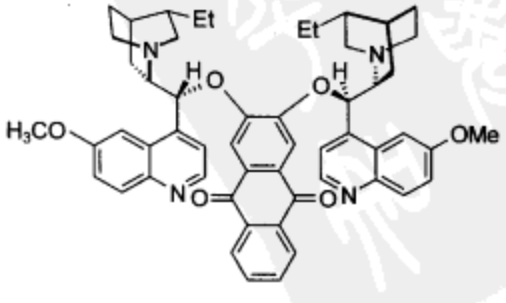
$(DHQ)_2PHAL$ **141**



142



$(DHQ)_2PYR$ **143a** 和 $(DHQD)_2PYR$ **143b**



$(DHQ)_2AQN$ **144a** 和 $(DHQD)_2AQN$ **144b**

将$(DHQD)_2PHAL$(**141a**)和$(DHQ)_2PHAL$(**141b**)与四氧化锇相结合进行不对称双羟基化反应可以得到非常高的立体选择性:采用 **141a** 进行反应,双羟基化反应从图6-71所示的烯烃的β-面发生,采用 **141b** 进行反应,双羟基化反应从烯烃的α-面发生,并且可以控制羟基从底物平面的α或β侧进入(图6-71)。他们还将手性配体、氧化剂及四氧化锇等按照一定比例混合:$(DHQ)_2PHAL$、$K_3Fe(CN)_6$、K_2CO_3 及锇酸钾的混合物称为 AD-mix-α,$(DHQD)_2PHAL$、$K_3Fe(CN)_6$、K_2CO_3 及锇酸钾的混合物称为 AD-mix-β。现在 AD-mix-α 和 AD-mix-β 均已商品化。

用 AD-mix-α 或 AD-mix-β 作为双羟基化试剂可实现各种烯烃的不对称双羟基化反应[117,121]。例如,在图6-72中,采用 AD-mix-β 为氧化剂进行芳基烯丙基醚的不对称双羟基化反应,产物 ee 值达到90%以上。这一反应是制备(2*S*)-普萘洛尔的另一途径[122]。

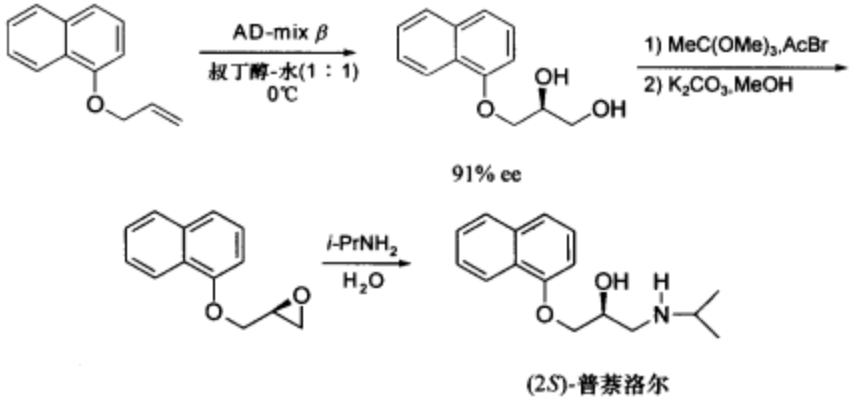
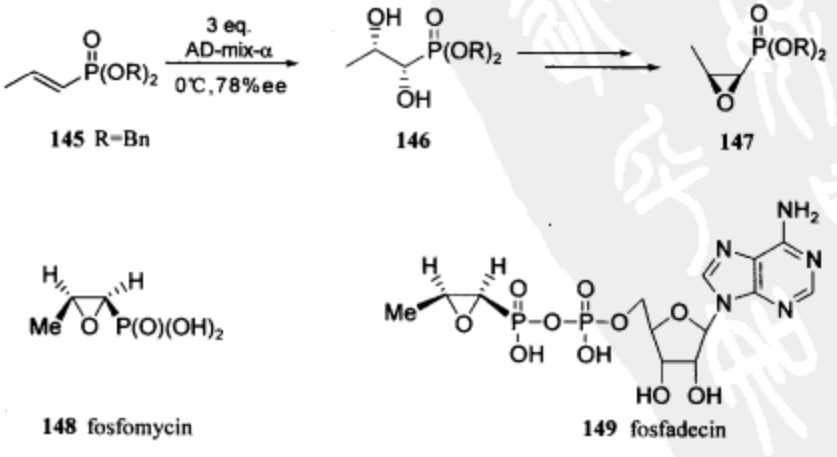


图6-72 不对称双羟基化反应用于(2*S*)-普萘洛尔合成

Kobayashi 等人利用 AD-mix-α 进行反-丙烯基膦酸酯 **145** 的不对称双羟基化反应,得到化合物 **146**(78%ee),再经进一步转化得到含有环氧官能团的膦酸酯 **147**[123]。该化合物是制备 fosfomycin (**148**)和 fosfadecin (**149**)的重要中间体。后者对革兰氏阴性及阳性菌均有较好的抗菌作用。



不对称双羟基化反应是配体加速的不对称催化反应的良好实例,其机理如图6-73所示。生物碱手性配体的参与将反应的速率提高了1～2个数量级。在最初的工作中,由

于要避开低对映选择性的第二催化循环的竞争，以获得高 ee 值，有必要将烯烃缓慢地加入反应体系。随后发现，在碱性(K_2CO_3)条件下，在叔丁醇-水反应介质中用铁氰化钾为主要氧化剂可以改善反应的对映选择性。在这些条件下，因为单甘醇酸酯配合物 **B** 的水解速率超过了锇对烯烃的再氧化反应生成 **C** 的速率，第二循环被抑制。与 Sharpless 环氧化反应的底物范围相比，不对称双羟基化反应对于带有各种取代基的烯烃都是较成功的。

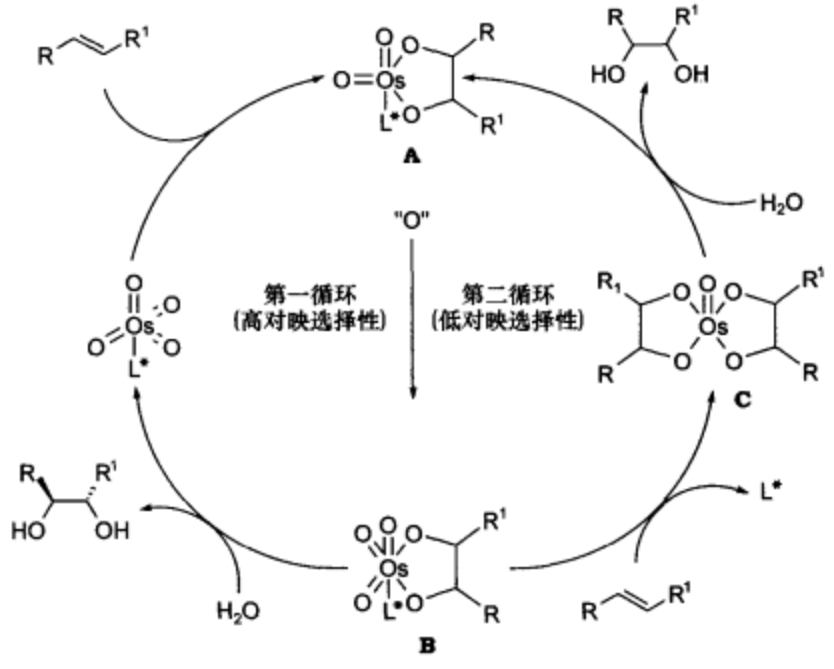
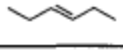


图 6-73　锇参与的烯烃双羟基化反应的机理

表 6-19 列出了一些烯烃发生不对称双羟基化反应的结果，各种不同取代的烯烃底物，都可获得高的对映选择性。对于这些底物，早期的反应体系必须采用化学计量的手性试剂在低温下进行。使用这些新型手性试剂以后，反应只需要较少量的催化剂在室温即可实现[117]。在这些催化剂中，通过蒽醌连接的催化剂 **144** 表现尤佳。在 **144** 存在下，大多数脂肪族烯烃甚至在烷基部位含有杂原子时都可发生不对称双羟基化反应，给出较好的结果[118]。表 6-20 列举了适合不同类型烯烃的不对称双羟基化反应的最佳配体[124]（表 6-23）。

表 6-19　由烯烃的催化性不对称双羟基化反应得到的二醇的 ee 值(%)[120]

底　物	$(DHQD)_2$-PHAL **141a**	$(DHQ)_2$-PHAL **141b**	C_2-DHQD **142a**	C_2-DHQ **142b**
Ph–CH=CH–Ph	>99.5	>99.5	>98	98
Ph–CH=CH–Me	—	—	>98	—
PhCH-CH_2	97	97	92	85
	—	—	93	—

续表

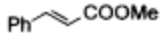
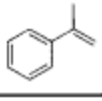
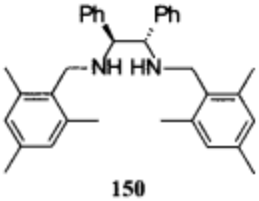
底　物	$(DHQD)_2$-PHAL **141a**	$(DHQ)_2$-PHAL **141b**	C_2-DHQD **142a**	C_2-DHQ **142b**
	97	95	94	—
	—	—	76	—
	—	—	48	—
	84	80	45	—
	97	93	—	—
	94	93	—	—

表 6－20　推荐用于各类烯烃的配体

烯烃类型						
首选配体	PYR PHAL	PHAL	IND	PHAL	PHAL	PYR PHAL
ee 范围/%	30～97	70～97	20～80	90～99.8	90～99	20～97

总的来说，四氧化锇与烯径的反应在有机化学中是最可靠并最具选择性的转化方法之一。用于实行烯烃氧化的手性配体主要是二胺和金鸡纳生物碱衍生物。通常由四氧化锇与二胺衍生的配合物难于发生催化性的周转，因而不是催化型的；而与二氢奎尼定和二氢奎宁衍生物生成的配合物对各种烯烃的氧化却是极有效的催化剂。在次级氧给体（H_2O_2，*t*-BuOOH，*N*-甲基吗啡啉-*N*-氧化物，过碘酸钠，O_2，次氯酸钠，铁氰化钾）的存在下可以使用催化量的 OsO_4，另外，加入亲核配体（如吡啶、叔胺）可显著提高反应速率。



150

除生物碱类手性配体外，很多研究小组还制备了各种不同结构的含氮的双齿手性配体用于烯烃的不对称双羟基化反应。它们也表现出较好的结果。

Corey 报道了双齿配体 **150** 存在下烯烃的不对称双羟基化反应[125]。反应在等当量四氧化锇存在下进行，在大多数情况下，反应都给出较高的产率（平均产率在 85%以上）和立体选择性（产物的 ee 值一般都在 90%以上，见表 6－21）。

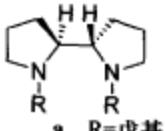
表 6－21　OsO_4 · 150 体系存在下烯烃的对映选择性双羟基化反应

烯　烃	产率/%	ee/%	绝对构型
	81	92	*S*
	95	93	*S*, *S*

续表

烯　烃	产率/%	ee/%	绝对构型
Ph, Ph	95	92	*S*, *S*
p-MeOC$_6$H$_4$, C$_6$H$_4$OMe-*p*	90	82	*S*, *S*
C_2H_5, C_2H_5	90	98	*S*, *S*
MeO_2C, CO_2Me	75	92	2*R*, 3*R*
CO_2Me	82	97	2*R*, 3*S*
t-BuOCONH, CO_2Me	91	97	2*R*, 3*S*
Ph, COOMe	83	92	2*R*, 3*S*
OTBDPS	87	95	2*S*, 3*S*

Hirama 等人报道了双齿配体 **151**-四氧化锇体系存在下反式烯烃及单取代烯烃的不对称双羟基化反应[126]。如表 6－22 所示，反应表现出较高的产率(90%以上)和立体选择性(ee 值在 90%以上)。



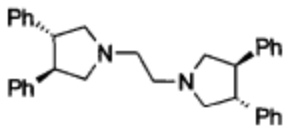
151　**a**　R=戊基
　　b　R=新己基

表 6－22　OsO_4 · 151b 催化剂体系存在下烯烃的对映选择性双羟基化反应

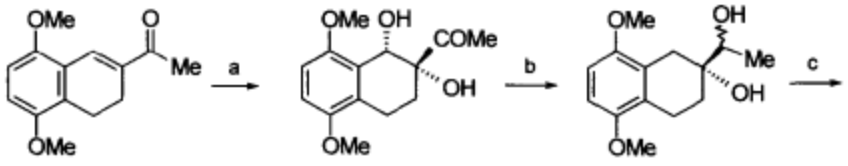
烯　烃	溶　剂	ee/%	产率/%	构　型
E-1,2-二苯基乙烯	甲苯	100	96	*S*,*S*
E-1,2-二苯基乙烯	丙酮	80	93	*S*,*S*
E-1,2-二苯基乙烯	CH_2Cl_2	56	87	*S*,*S*
E-3-苯基丙烯酸乙酯	甲苯	99	97	
E-1-苯丙烯	甲苯	92	95	*S*,*S*
富马酸二甲酯	CH_2Cl_2	98	79	*R*,*R*
E-巴豆酸乙酯	CH_2Cl_2	98	90	
E-2-庚烯	CH_2Cl_2	98	93	
E-3-己烯	CH_2Cl_2	96	82	*S*,*S*
E-3-庚烯	CH_2Cl_2	93	90	
1-庚烯	CH_2Cl_2	91	90	*S*
苯乙烯	甲苯	88	90	*S*

Tomioka 将手性二胺(－)-**152** 应用于四环素类抗生素发色团部分的合成[127]。不对称双羟基化反应给出的产物的 ee 值为 82%(图 6－74)。

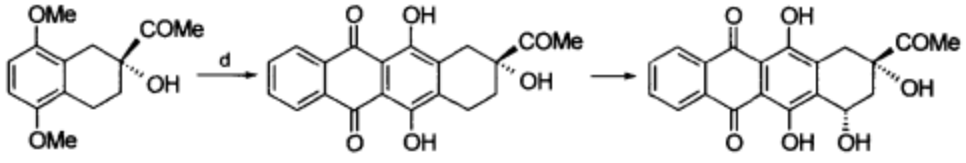
从这些手性配体的表现可以大致看出，手性配体与四氧化锇所形成的配合物稳定性，有利于产物的 ee 值就越高。在这一观点的指导下，人们制备了一系列手性配体。表 6－23列出了用于烯烃不对称双羟基化反应的手性配体。



(−)-152



82% ee

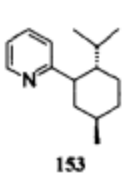
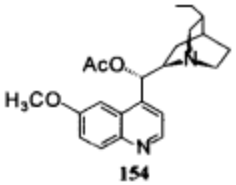
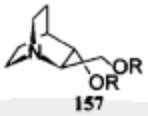
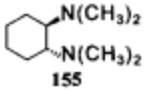
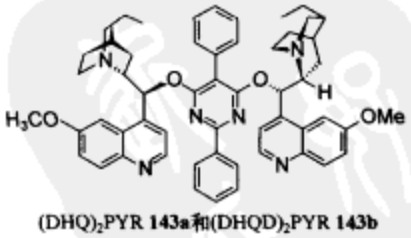
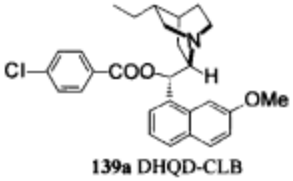
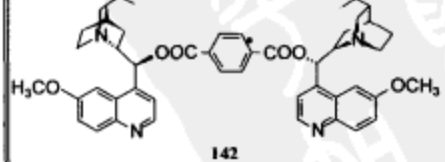
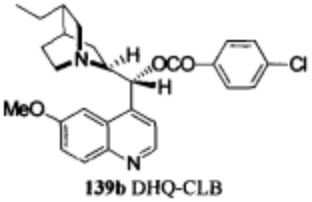
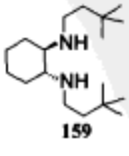


四环素类抗生素的发色团

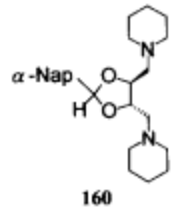
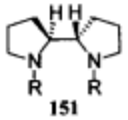
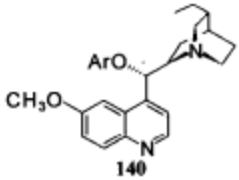
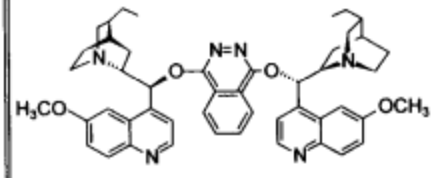
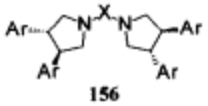
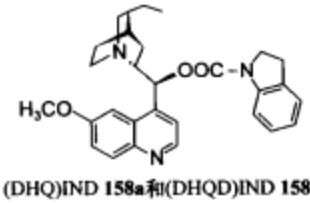
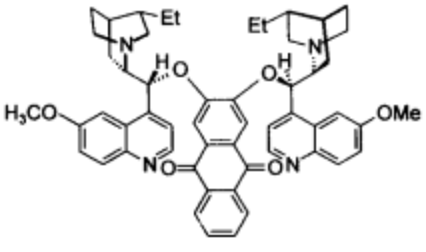
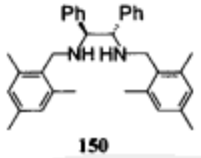
图 6-74　四环素类抗生素的发色团的合成

反应条件：a. OsO_4 · (−)-**152**/THF，收率 96%，82% ee；b. Et_3SiH/CF_3COOH，收率 78%；c. pyridine-SO_3-NEt_3/DMSO，收率 87%；d. *o*-$C_6H_4(COCl)_2$-$AlCl_3/PhNO_2$，收率 76%（重结晶后收率为 53%）

表 6-23　用于不对称双羟基化的配体

手性配体	参考文献	手性配体	参考文献
 **153**  **154**	[113]	 **157**	[130]
 **155**	[128]	 (DHQ)$_2$PYR **143a**和(DHQD)$_2$PYR **143b**	[118]
 **139a** DHQD-CLB	[114]	 **142**	[132]
 **139b** DHQ-CLB	[120]	 **159**	[134]

续表

手性配体	参考文献	手性配体	参考文献
 160	[135]	 151	[131]
 140	[121]	 $(DHQ)_2PHAL$ **141**	[117]
 156	[129]	 (DHQ)IND **158a**和(DHQD)IND **158b**	[133]
 $(DHQ)_2AQN$ **144a** 和$(DHQD)_2AQN$ **144b**	[119]	 **150**	[125]

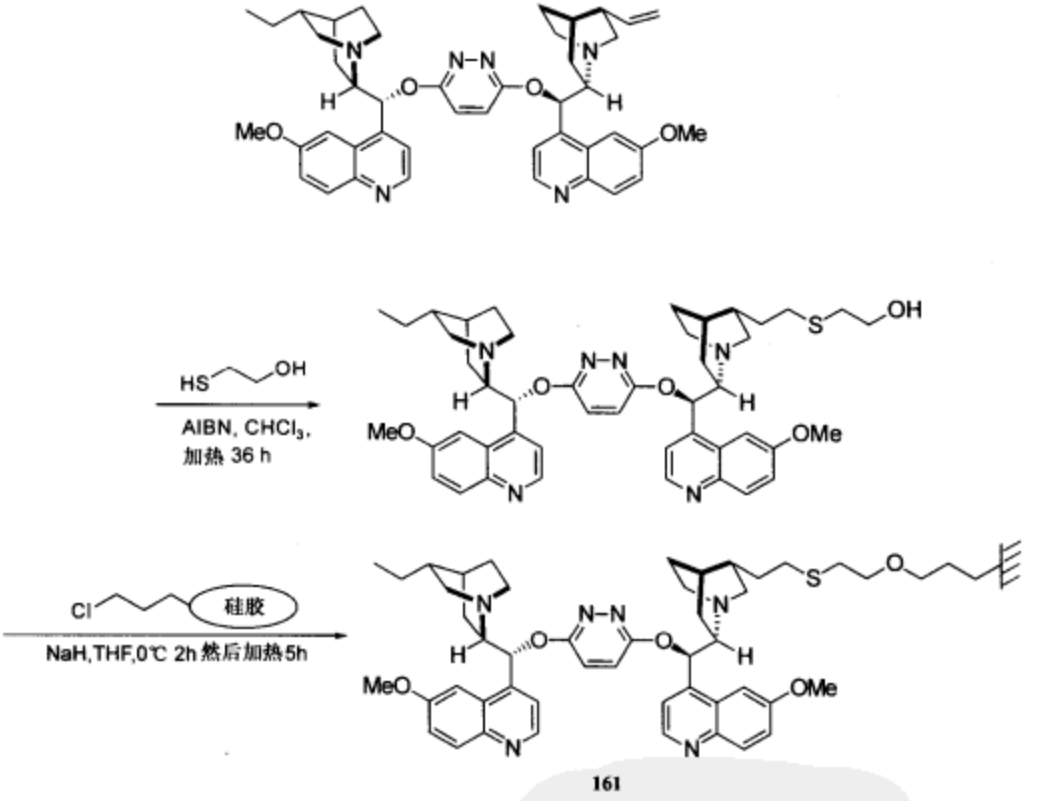
6.5.2 固载化的不对称双羟基化反应

虽然催化不对称双羟化反应取得了很大的进展，若要被制药工业乐意采纳还是有些问题亟待解决。原因之一是用到的四氧化锇毒性高、易挥发且价格昂贵。因此目前人们更关注该反应中催化剂的可重复回收使用。方法之一是将催化剂(或配体)固载化，同时希望固载化的催化剂能重复使用，且要达到同样的催化效果。除文献[136]外，举几个例子如下：

无机载体与有机高分子载体相比在机械强度或热性能等方面有很多优越性，因此众多的无机载体如陶土、沸石或硅胶等都作为理想的载体被广泛研究。固载在这些载体上的催化剂易于回收重复使用，而其良好的机械强度及对反应介质的稳定性更使其适用于连续反应器中。

Lohray 等将 3,6-双(9-氧-二氢奎宁基)哒嗪固载在硅胶上，得到了固载手性配体

161[137]。首先，在自由基引发剂 AIBN 存在下巯基乙醇与 6-(9-氧-二氢奎宁基)-3-(9-氧-奎宁基)哒嗪发生自由基加成反应，得到官能化的双二氢奎宁基哒嗪化合物，产率为 79%。接下来该官能化的手性配体与修饰的硅胶作用，得到固载的手性配体 **161**（图 6-75）。



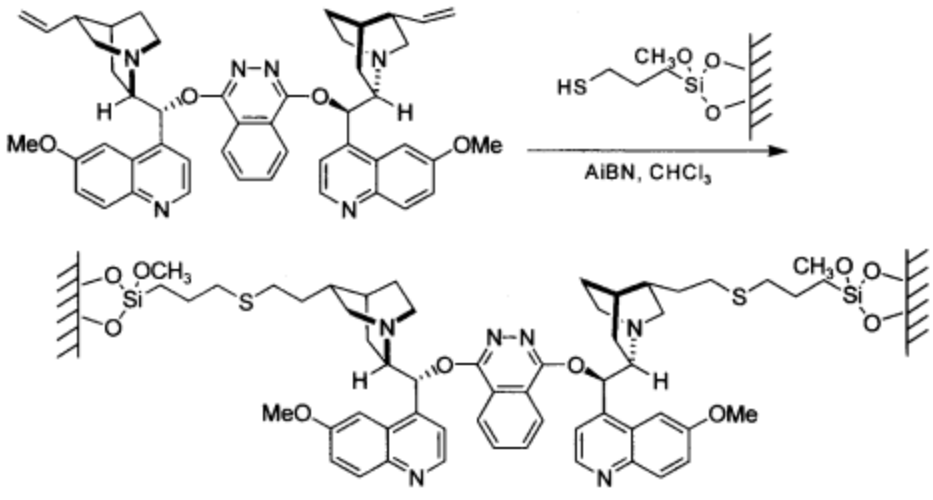
161

图 6-75

与相应的有机高分子载体固载的手性催化剂相比，固载在硅胶表面的催化剂的最大优点是活性部位易于接近。使用硅胶等载体进行固载时，由于催化剂的固载一般发生在载体的表面，这使得反应物与催化剂的作用更加容易，从而大大提高催化剂的效能。使用有机高分子作为载体时，手性配体/催化剂除可固载在催化剂的表面外，更多的手性配体/催化剂被包杂在高分子的内部，在某种程度上限制了反应物与催化剂催化中心的接触，因而在进行反应时需要载体/反应介质/氧化剂互相匹配。将固载催化剂 **161** 应用于各种烯烃的不对称双羟基化反应中。当使用叔丁醇/水(1∶1)为反应介质，$K_3Fe(CN)_6/K_2CO_3$ 为氧化剂时，反应在 20℃ 时可顺利进行，给出比较满意的收率及立体选择性。

Song 等在自由基引发剂存在下，经修饰的硅胶上的巯基与(QN)$_2$-PHAL 发生自由基加成反应，得到无定形硅胶固载的催化剂 **162**（图 6-76）[138]。

将固载催化剂 **162** 应用于各类烯烃的不对称双羟基化反应，反应均可顺利进行，得到高产率及高 ee 值的产物（表 6-24）。这些结果与使用非固载催化剂进行反应所得到的结果相当。



162

图 6-76

表 6-24　固载催化剂 162 作用下各种烯烃的不对称双羟基化反应

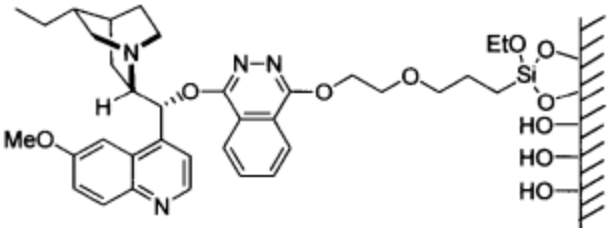
烯　烃	反应时间/h	收率/%	ee/%	产物绝对构型
Ph, Ph	25	88	>99	*S*,*S*
Ph, Me	15	92	96.5	*S*,*S*
Ph, COOMe	20	93	95.2	2*R*,3*S*
Ph	15	96	96.2	*S*,*S*
Ph	21	92	92.1	*S*,*S*

注：反应中使用回收的固载催化剂，未补加四氧化锇。

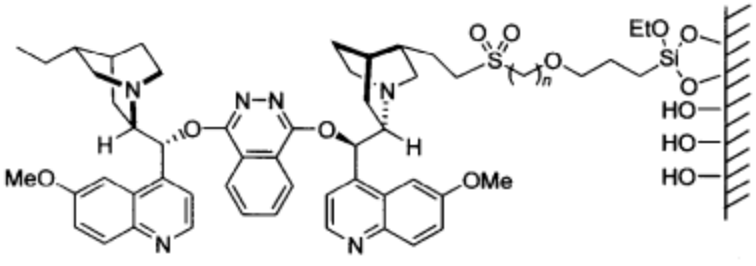
Song 等认为，固载在硅胶表面的手性配体高度暴露，反应物可很容易地接近固载催化剂的活性部位，从而使得固载催化剂表现出与相应非固载催化剂相近的催化活性和立体选择性。四氧化锇与固载手性配体之间的作用甚至强于与均相手性配体之间的作用，在后处理过程中不易流失，从而有利于手性配体和四氧化锇的回收。

Lee 等报道了固载在多孔硅胶上的手性配体的制备及其在不对称双羟基化反应中的应用[139]。与有机高分子载体相比，多孔硅胶具有很大的比表面积和较大的孔径（其孔径一般可大于 2nm）。多孔硅胶的这种特性使得固载在它上面的催化剂可以表现出很好的化学动力学特性。在 Lee 等的工作中，采用孔径为 7nm 的中孔硅胶（商品名为 SBA-15）作为催化剂的载体。由于奎宁/奎尼定-苯并哒嗪体系在不对称双羟基化反应中的优良表现，他们选定该手性配体进行固载手性配体的研究。

他们制备了三种不同的固载手性配体：单奎宁固载配体 **163** 和具有不同隔离基团的双奎宁配体 **164a** 和 **164b**，并将其应用于烯烃的不对称双羟基化反应。



163



164a $n=2$
164b $n=6$

对固载催化剂进行透射电子显微镜(TEM)及X射线衍射分析表明,在手性配体的固载过程中载体的中孔性能及有规则的排列不受影响。在0.5mol%四氧化锇、1.0 mol%固载手性配体和300mol%的$K_3Fe(CN)_6/K_2CO_3$存在下,在叔丁醇/水(1∶1)反应介质中,所用底物均可发生不对称双羟基化反应。实验结果表明,与相应的双奎宁配体DHQ_2PHAL相比,固载的单奎宁手性配体**163**给出的立体选择性略低一些。固载双奎宁配体**164a**及**164b**的立体选择性一般优于固载单奎宁配体**163**。与**164a**相比,具有较长隔离基团的固载手性配体**164b**表现出较高的立体选择性(表6-25)。其原因可能是含有较长隔离基团的催化剂其甲氧基喹啉具有更大的自由度。

表6-25 非官能化烯烃的不对称双羟基化反应

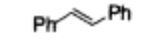
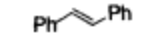
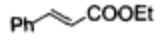
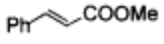
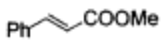
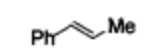
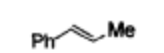
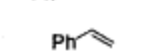
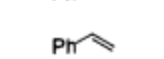
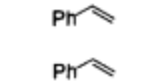
烯 烃	163	164a	164b	DHQ_2PHAL	DHQD-CLB
Ph, Ph	97	99	>99.5	>99.5	99
Ph, Ph	90	95	98	97	—
Ph	72	87	96	97	74
Ph	57	82	94	97	91
Me, Ph	57	75	90	93	62
n-Bu, *n*-Bu	—	75	87	93	—
Ph, COOEt	—	98	98	95	—

反应结束后经过滤和反复洗涤(先用水再用乙酸乙酯),即可实现固载催化剂的回收。回收催化剂重复使用发现,回收的固载催化剂基本上可以保持原有的立体选择性,但双羟基化反应的速度略有降低,表明在水洗或乙酸乙酯洗涤过程中可能有部分四氧化锇流失。重复使用回收催化剂时,在反应进行前加入一定量的四氧化锇可显著提高不对称双羟基化反应的反应速度,回收催化剂共重复使用5次,其立体选择性略有降低。

中孔固体载体如分子筛等可以为催化剂提供良好的微环境。这类催化剂载体一般都属于具有规整孔径的多孔结构,其孔径分布范围很窄,而固载在其上的催化剂也呈现出一种有序的微环境,使得催化反应得以顺利进行。与固载在中孔硅胶上的催化剂相比,固载在无定形无机载体如无定形硅胶上的催化剂一般效果较差。在这种情况下必须对载体及手性配体进行一系列调整以便取得良好的催化效果[140]。在很多情况下,在手性配体和无定形催化剂载体之间使用较长的隔离基团可以减低载体对催化剂催化效能(催化活性及立体选择性)的不利影响,从而取得满意的结果。

为研究不同载体对固载催化剂反应活性及立体选择性的影响,Crudden等分别将不对称双羟基化的催化剂固载到无定形硅胶和中孔硅胶(SBA)上[140]。这两种载体的主要区别在于前者为无定形硅胶其孔径或形状非均一,表面积较小,而后者则具有比较规整的外形,均一的孔径和较大的表面积。详细的研究证实规整的中孔硅胶是固载催化剂载体的较好选择。将手性配体固载在这类中孔硅胶(如SBA)上进行双羟基化反应,其立体选择性与相应的非固载催化剂得到的结果相当。而固载在无定形硅胶上的手性配体进行同样的反应时,往往给出较低的立体选择性(表6-26)。

表6-26 不同方式固载的催化剂对不对称双羟基化反应的影响

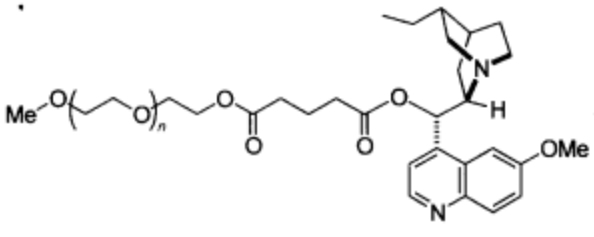
底 物	配 体	产率/%	ee/%
	$DHQD_2PHAL$	99	>99
	多孔硅胶固载	97	>99
	$DHQD_2PHAL$		97
	多孔硅胶固载	67	98
	无定形硅胶固载	72	94
	$DHQD_2PHAL$-PEG-OMe	83	99
	多孔硅胶固载	98	98
	无定形硅胶固载	85	96
	$DHQD_2PHAL$	95	96
	多孔硅胶固载	73	92
	无定形硅胶固载	85	87

反应结束后对催化剂进行回收表明,尽管在回收过程中四氧化锇有部分流失,固载化配体的回收还是比较成功的。由于回收过程中锇的流失,在进行下一批的反应之前须补加四氧化锇。对回收的催化剂进行重复使用时发现,回收的固载催化剂基本上保持了原

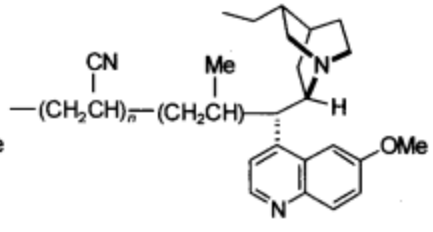
来的立体选择性（ee 值变化在±3%范围内），同时产物的产率也与首次使用时相当（产率变化在±5%范围内）。

在非均相反应中，由于传质的原因反应速度一般比均相反应慢。为克服这些不足，可以将手性配体固载到可溶性高分子载体上，使得反应在均相条件下进行。反应结束后通过加入不溶溶剂将催化剂沉淀出来，实现固载催化剂与反应体系的分离。

Janda 报道了固载在聚乙二醇类高分子载体上的手性配体 **165** 进行的不对称双羟基化反应[141]。所使用的载体聚乙二醇的一端用甲氧基封端，另一端通过戊二酸与手性配体二氢奎尼定相连。他们采用该可溶性固载手性配体对各种底物进行不对称双羟基化反应，当反应在丙酮水中进行时，底物反式-二苯基乙烯发生不对称双羟基化反应，产物的 ee 值达到 88%。这一结果与采用非固载的单喹啉类手性配体进行不对称双羟基化反应的结果相当。比较可溶性固载手性配体 **165** 和固载在聚丙烯腈上的不可溶手性配体 **166** 发现，前者给出的立体选择性虽然只是略高于后者，但前者却表现出比后者高得多得催化活性（前者需要 5h 而后者则需要 48h 才能达到相同的转化率）。反应结束后，在反应体系中加入乙醚即可将固载手性配体沉淀出来（98%回收率），回收的固载手性配体至少重复使用五次仍表现出相近的催化活性。



165



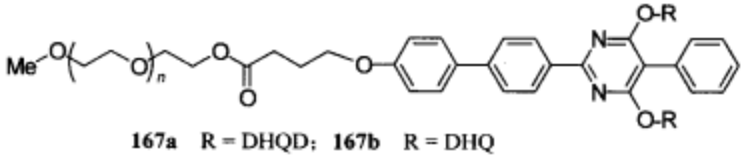
166

在此基础上，Janda 又将另一手性配体 1,4-二（9-氧-二氢奎尼定基）苯并哒嗪固载到聚乙二醇类高分子载体上。所采用的聚乙二醇载体 MeO-PEG-NH_2 一端用甲氧基封端，另一端衍生为氨基用于作为活性基团进行手性配体的固载[142]。在进行烯烃的不对称双羟基化反应时，固载手性配体给出非常高的立体选择性（最高达 99%），这一结果与使用非固载手性配体的结果已非常接近。

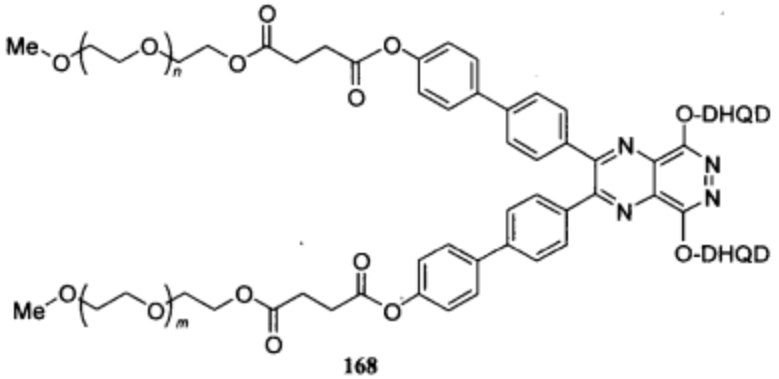
Bolm 等报道了固载在可溶性聚乙二醇载体上的手性配体 **167** 和 **168**[143]。手性配体二氢奎宁/二氢奎尼定通过芳基隔离基团与一端用甲氧基封端的聚乙二醇 MeO-PEG 相连。在选择隔离基团时尽量选用对称的隔离基团使得固载手性配体具有与非固载手性配体接近的对称性。这些固载的手性配体在反应介质中具有较好的溶解性，在烯烃的不对称双羟基化中给出非常高的立体选择性。当底物为反式二苯基乙烯时，产物的 ee 值为 99%；底物为苯乙烯时产物的 ee 值为 98%；底物为 2-甲基苯乙烯时产物的 ee 值为 98%。此外这些固载手性配体还表现出相当高的反应活性。例如，底物为苯乙烯时，反应在不到 5h 的时间内即可完成，产率达到 91%。

这类固载催化剂对脂肪烯烃及多取代烯烃也具有出色的表现。例如，采用 **167a** 为手性配体进行反应，底物 1-癸烯得到的产物 ee 值为 87%，底物 3,3-二甲基-1-丁烯给出的产物 ee 值为 90%。这些结果应该是使用固载催化剂对脂肪族末端烯烃及多取代烯烃进行 AD 反应的最佳结果。

反应结束后加入甲基叔丁基醚即可将固载手性配体沉淀出来，回收手性配体，回收率可达 98%。对回收的固载手性配体进行重复使用发现，前四个批次回收的固载手性配体基本保持原有的立体选择性，随后的第 5、第 6 批次反应的立体选择性略有降低（第 1～4 批次：98% ee；第 5 批次：97% ee；第 6 批次：96% ee）。其原因可能是经连续数次回收后，固载催化剂的酯键略有水解。

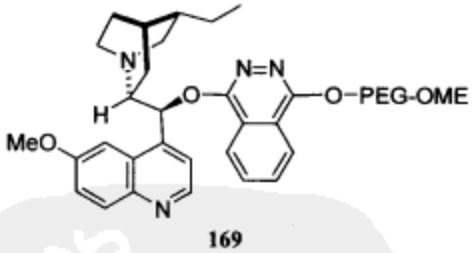


167a R = DHQD; **167b** R = DHQ



168

Kuang 等报道了另一种可溶性固载手性配体 **169**[144]。手性配体二氢奎尼定的 9-位与一端封端的聚乙二醇通过二氯苯并哒嗪的 1,4-位连接起来，使所形成的固载手性配体具有类似于单奎尼定手性配体的结构，哒嗪基团则作为手性配体中的芳基基团。将手性配体 **169** 用于四氧化锇作用下反式-二取代烯烃的不对称双羟基化反应，产物的 ee 值最高达到 98%。该手性配体也可经回收重复使用至少五次并保持相应的催化活性及立体选择性。



169

使用固载催化剂进行反应时，当采用合适的催化剂载体，合适的隔离基团及恰当结构的催化剂，可以提供一个良好的手性微环境，使得催化剂具有高的催化活性，从而使不对称双羟基化反应取得高的产率和立体选择性。但迄今仍没有很好的方法对手性配体和四氧化锇同时进行有效的回收和再利用。

6.6 不对称氨基羟基化反应（AA 反应）

β-氨基醇类结构单元是许多生物学上具有重要意义的分子的关键结构单元[145]。可以想像，这一方法将氨基和羟基直接加成到烯烃，尤其是这类反应还能以区域选择性及对映选择性的方式进行的话，将是制备这种官能团的最有效的方法。锇[146]或钯[147]参与的烯烃氨基羟基化反应早在 20 多年前就已为人们所知，但将这一反应发展成为不对称催化

过程，仍有几个问题需要解决。

Sharpless 发现，在生物碱类手性配体 如$(DHQD)_2PHAL$ 存在下，使用锇化合物为催化剂，一系列含氮化合物可以对烯烃发生不对称氨基羟基化反应，生成相应的氨基醇类化合物[148]。这类反应具有优异的对映选择性和极好的产率。这一过程最初使用的反应试剂为 *N*-氯代对甲苯磺酰胺的钠盐，即 TsNClNa（氯胺 T）和生物碱类化合物为手性配体。将对甲苯磺酰胺在碱性条件下，与次氯酸钠处理即得到 TsNClNa。用手性配体、催化量的锇、氯胺 T（作为氮源）和水（作为氧源）处理烯烃，磺酰氨基和羟基分别加到烯烃的 C═C 双键上，反应的对映选择性达到 82%（图 6－77）。

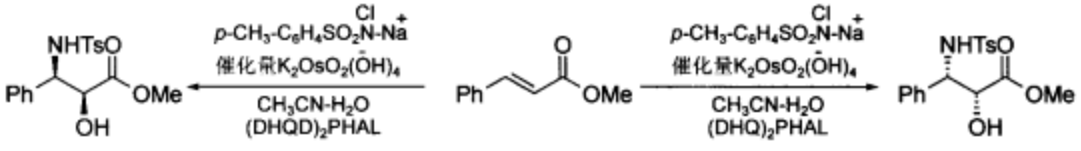


图 6－77

用于氨基羟基化的试剂主要是氯胺类化合物（chloramine），根据氮原子上保护基团的不同，可以有不同结构的氨基羟基化试剂[149]。如图 6－78 所示，这些保护基团（X）可以是对甲苯磺酰基（Ts）、甲基磺酰基（Ms）、苄氧羰基（Cbz）、叔丁氧羰基（Boc）、2-三甲基硅烷基乙氧基羰基（Teoc）或乙酰基（Ac）以及杂环嘧啶及三嗪（Het）等。同不对称双羟基化反应一样，不对称氨基羟基化反应也是一个得益于配体加速催化的过程。

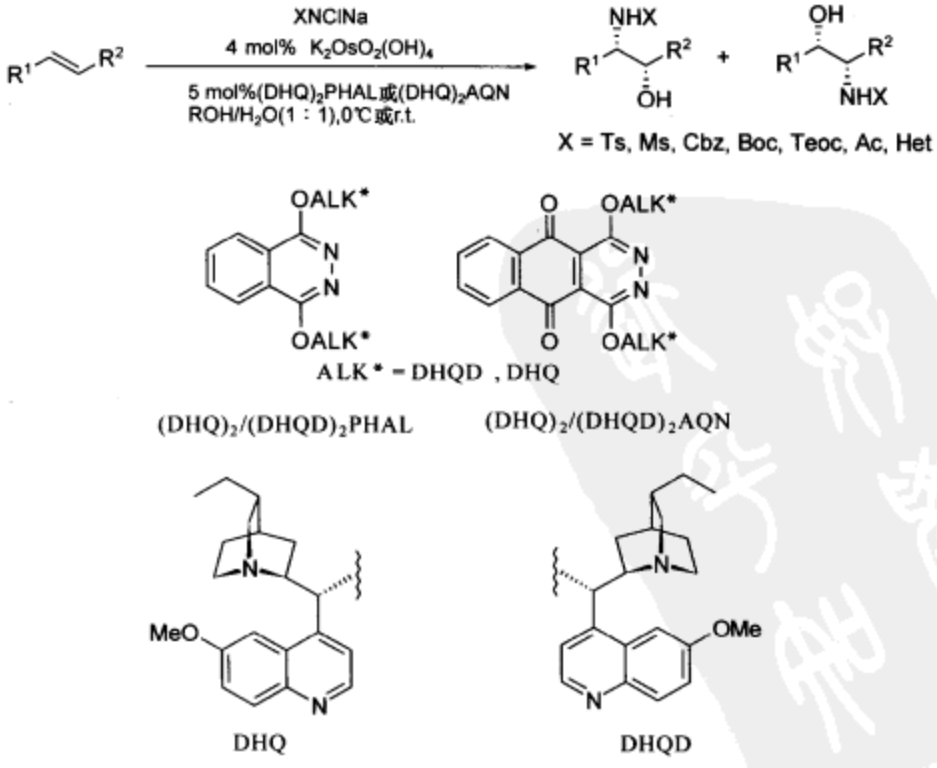


图 6－78　不对称氨基羟基化反应总览

与不对称双羟基化反应不同，对于不对称氨基羟基化反应来说，具有拉电子基团的烯烃(缺电子烯烃)较容易发生反应，也就是说缺电子烯烃是较合适的底物。这可能是Os═NTs基团的极化作用比Os═O基团大的缘故。如图6-79所示，丙烯酸酯**170**和富马酸二甲酯**172**发生不对称双羟基化反应得到的结果差，但在不对称氨基羟基化反应中却给出较好的结果[**170**→**171**，图6-79(1)，**172**→**173**图6-79(2)]，生成相应的氨基羟基化产物**171**和**173**。缺电子性较弱的底物(如1,2-二苯乙烯**174**和**176**)可以发生反应，但反应的立体选择性一般较低[图6-79(3)和(4)]。与不对称双羟基化的情况一样，*E*-烯烃发生反应给出的结果一般较Z-烯烃为好(比较**174**→**175**和**176**→**177**)。

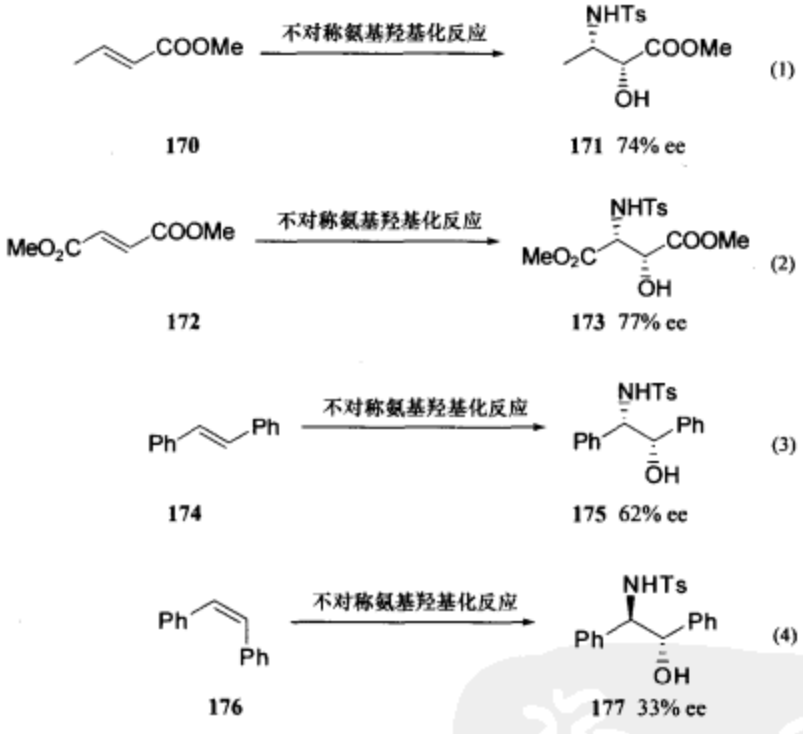


图6-79　不对称氨基羟基化反应举例

可使用硫原子上带有较小取代基的磺酰胺衍生物如甲磺酰胺的氯胺盐(**178**，氯胺M)进行该反应。使用**178**作为氧化剂进行，可得到更好的结果。该试剂比较稳定，它既可在反应中原位制备，也可以先行进行制备再加入反应混合物中进行反应。如图6-80所示，用氯胺M(**178**)为试剂进行不对称氨基羟基化反应，*E*-肉桂酸乙酯**179**以高ee值(95%)转化为相应的α-羟基-β-氨基产物**180**。这是制备抗癌药物紫杉醇(Taxol™)侧链的最短的路线[150]。

不对称氨基羟基化反应机理如图6-81所示[148b]。一般认为在不对称氨基羟基化反应中至少存在二种催化循环，在反应中电子因素和空间因素都起重要作用。在第1个循环中，配体的选择性作用在第2循环发生周转时才能发生。第2循环不依赖于配体，因而不存在由配体诱导的对映选择性或区域选择性。Ⅲ的水解步骤(h^1)比较容易发生，因此抑制了第2循环。这一过程解释了为什么在大多数情况下，就反应速度和选择性而言，X为甲磺酰基取代基比对甲苯磺酰基取代基优越。

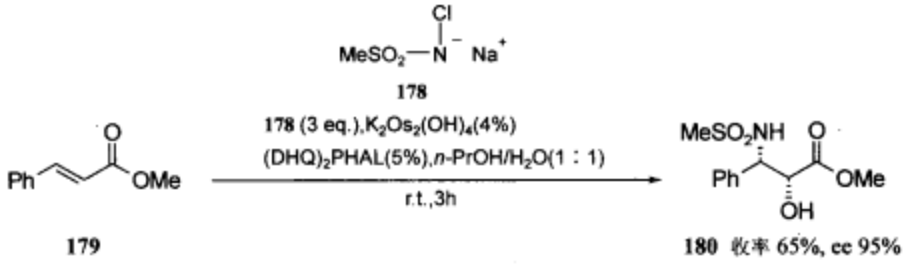


图 6-80

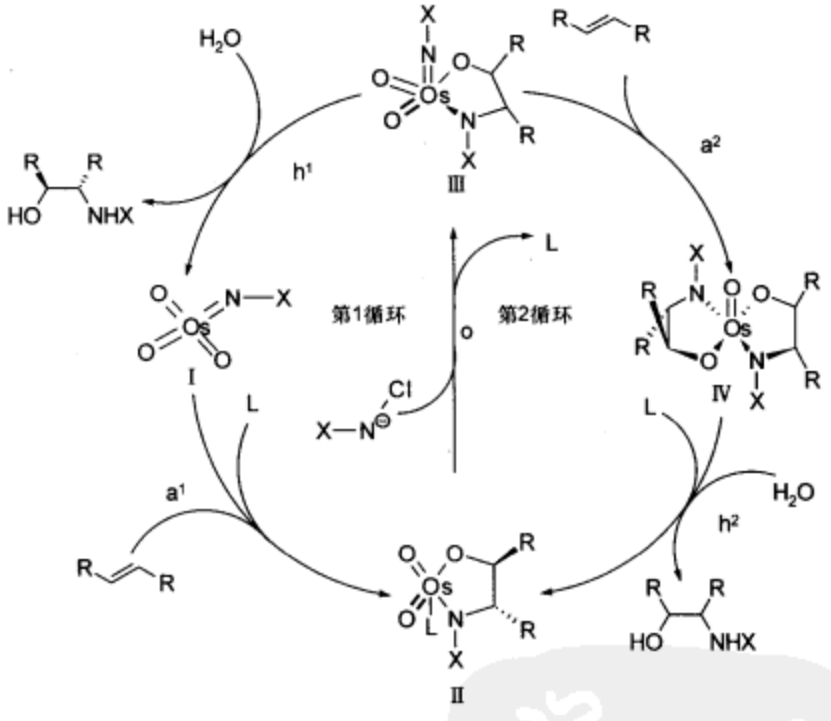


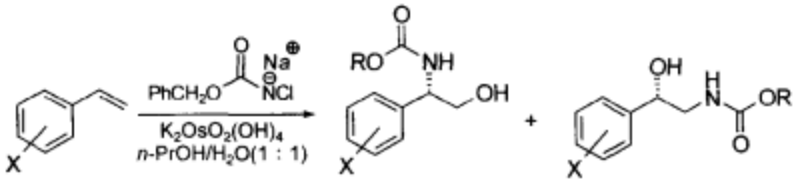
图 6-81 不对称氨基羟基化反应的假设机理

L 表示手性配体，X 为 CH_3SO_2

第 1 催化循环(左)中的步骤顺序：(1)加成(a^1)，(2)再氧化(o)，(3)水解(h^1)；第 2 催化循环(右)中的步骤顺序：(1)加成(a^2)，(2)水解(h^2)，(3)再氧化(o)

第 1 循环以高 ee 值进行，而第 2 循环以低 ee 值进行

在这类反应研究中发现，尽管基于底物的不对称氨基羟基化极为有效，但对底物的选择余地并不大，例如，1,2-二苯乙烯类化合物就不适合不对称氨基羟基化反应。但用氨基甲酸的烷基酯酰胺，如 BnO_2CNH_2，EtO_2CNH_2，t-BuO_2CNH_2 代替磺酰胺进行反应，极大地扩大了反应的底物范围，同时使反应的立体选择性有了一定程度的提高[151]。氨基甲酸酯作为氮源特别有用，因为这类试剂发生反应形成的产物很容易转化为游离的氨基醇。比较反应的产率、对映选择性及产物中 N-保护基团脱除的难易程度，氨基甲酸叔丁酯优于氨基甲酸乙酯。将不同结构的氨基甲酸酯与不同结构的苯乙烯底物反应，不对称氨基羟基化反应产物的 ee 值最高达到 99%，产率为 80%[151b,152]。



181 **182a** **182b**

表 6－27　配体和溶剂对不同苯乙烯底物的不对称氨基羟基化反应区域选择性的影响

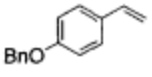
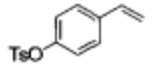
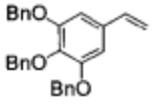
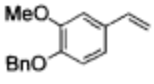
底物 181	配　体	溶　剂	182a/182b
	$(DHQ)_2PHAL$	n-PrOH/H_2O	88 : 12
	$(DHQ)_2PHAL$	CH_3CN/H_2O	75 : 25
	$(DHQ)_2AQN$	n-PrOH/H_2O	33 : 66
	$(DHQ)_2AQN$	CH_3CN/H_2O	25 : 75
	$(DHQ)_2PHAL$	n-PrOH/H_2O	50 : 50
	$(DHQ)_2PHAL$	CH_3CN/H_2O	14 : 86
	$(DHQ)_2AQN$	n-PrOH/H_2O	17 : 83
	$(DHQ)_2AQN$	CH_3CN/H_2O	< 1 : 50
	$(DHQ)_2PHAL$	n-PrOH/H_2O	88 : 12
	$(DHQ)_2PHAL$	CH_3CN/H_2O	50 : 50
	$(DHQ)_2AQN$	n-PrOH/H_2O	33 : 66
	$(DHQ)_2AQN$	CH_3CN/H_2O	23 : 77
	$(DHQ)_2PHAL$	n-PrOH/H_2O	77 : 23
	$(DHQ)_2AQN$	n-PrOH/H_2O	33 : 66
	$(DHQ)_2AQN$	CH_3CN/H_2O	20 : 80

表 6－27 说明不对称氨基羟基化反应的区域选择性在很大程度上取决于底物的选择及底物与配体、溶剂和配体-溶剂之间的组合[151c]。如表 6－27 所示，2,3-二氮杂萘配体$(DHQ)_2PHAL$与醇溶剂(正丙醇)的组合在产物 **182a** 和 **182b** 中有利于前者。在乙腈中进行反应时 **182a**/**182b** 比值下降，有时甚至会发生逆转。蒽醌(AQN)类配体对这一区域选择性的逆转特别有利，特别是当使用 CH_3CN/H_2O 溶剂体系的时候更是这样。

鉴于对空间要求较小的氮源在反应中显示出优越的反应性和较高的对映选择性，人们制备了不同结构的氯胺类化合物，如 *N*-氯-*N*-钠氨基甲酸 2-三甲基硅烷基乙酯(Teoc-NClNa)[153a]。氨基甲酸 2-三甲基硅烷基乙酯，可通过依次将羰基二咪唑和氨加入 2-三甲基硅烷基乙醇的苯溶液制备。生成的氨基甲酸酯与 NaOH 和 *t*-BuOCl 反应得到其 *N*-氯-*N*-钠盐。这一氮源/氧化剂能扩大锇催化烯烃的不对称氨基羟基化反应的应用范围，其不对称氨基羟基化反应能得到更好的区域选择性、对映选择性和产率。Teoc 基团可在温和条件下用氟化物裂解，给出高 ee 值的游离氨基醇(图 6－82 和表 6－28)。

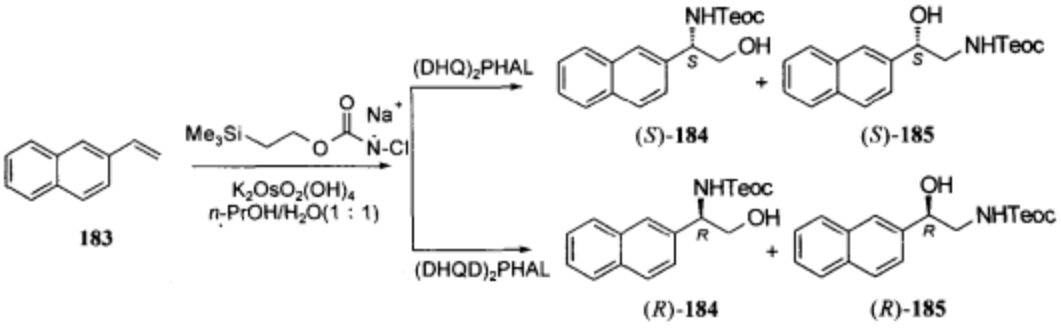
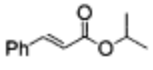
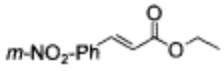
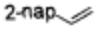
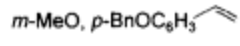
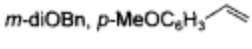
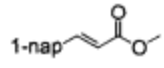


图 6－82

表 6－28　用 TeocNNaCl 为氮源的不对称氨基羟基化反应

底　物	184 产率	184/185	(*S*)-184ee/%	(*R*)-184ee/%
	70	>98∶2	99	99
	74	>98∶2	99	98
	76	86∶14	97	96
	70	78∶82	99	99
	81	91∶9	98	97
	86	>98∶2	95	91

除此之外，固载化的 AA 反应最近有了些很好的结果，可参阅文献[153b，c]。

在四氧化锇-生物碱衍生物配体的催化体系下，采用不同的卤胺进行反应，可以对各种底物如各种苯乙烯衍生物、乙烯基芳烃和一些烯酮化合物进行不对称氨基烃基化反应，得到 α-氨基酸、紫杉醇侧链、氨基环多醇、cyclohexylnorstatine、2，3-二氨基丁酸、α-氨基酮、β-氨基-α-羟基膦酸衍生物和二胺类化合物[154]。这个反应的开拓和应用是有机合成中的一个活跃领域。

6.7　由醛生成手性环氧化物的反应

到目前为止所讨论的环氧化合物的制备都是采用烯烃的不对称环氧化反应，通过这些方法可以制备很多重要的医药或农药化学的中间体。Sharpless 不对称环氧化反应和 Jacobsen/Katsuki 不对称环氧化反应对大多数的底物都非常有效，反应往往具有很高的收率和立体选择性。Sharpless 反应要求烯丙醇类底物，而 Jacobsen/Katsuki 不对称环氧化反应则要求底物存在可以产生 π-键作用的顺式基团。Shi/Yang 等人发现的手性酮方法对非官能化烯烃则可与上面的方法互为补充。

此外，还有一种制备环氧化合物的方法，这一方法通过硫叶立德与醛酮作用得到相应的环氧化合物[155]。与前面所讨论的氧化反应不同，这类反应属于不对称碳-碳键生成反应，在方法学上可以与前面介绍的氧化反应互相补充。硫叶立德通过手性硫化物与卡宾或卡宾类似物作用得到(图 6-83 中途径 A)，这是金属催化的卡宾形成的硫叶立德。整个环氧化合物生成的过程是将硫化物、醛及卡宾前体一起作用。这一过程也可通过硫缩醛/酮参与的卡宾对羰基化合物的加成，进而可以通过硫化物催化的硫叶立德过程来实现(图 6-83 中途径 B)。这是碱性条件下的硫叶立德，用的是有机催化条件。如果是 1,2-双取代环氧化物的话，通常的优势产物是反式为主。

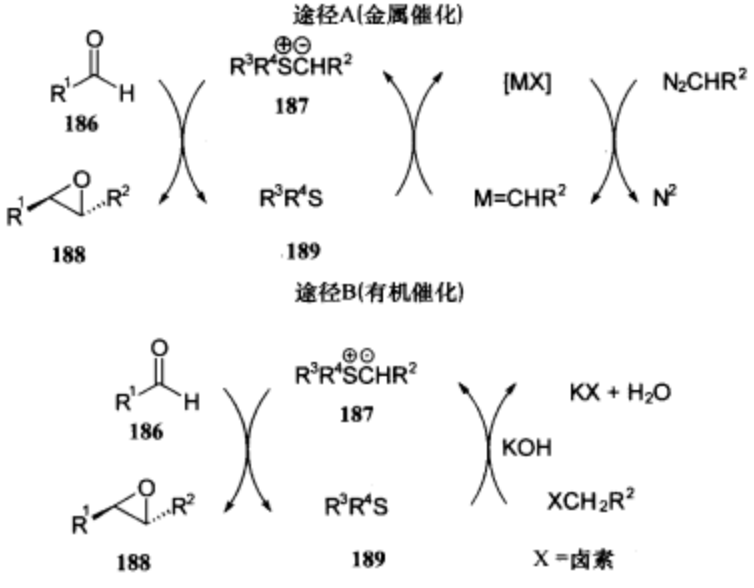
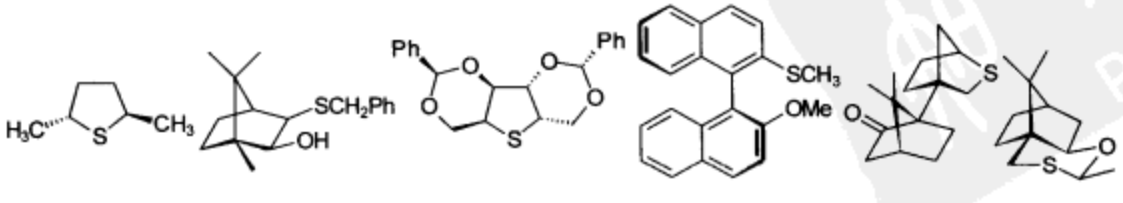


图 6-83

两个途径的共同处是硫叶立德 **187** 通过硫化物 **189** 生成，手性叶立德 **187** 与羰基化合物 **186** 反应，以非对映/对映选择性地生成环氧物 **188**。同时可看到催化剂 **189** 是可以重新进入催化循环的。有关硫叶立德见文献[156]。

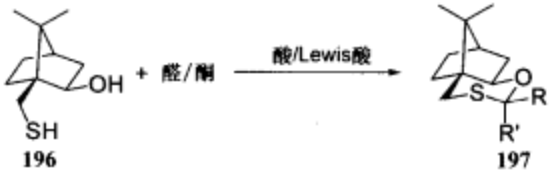
在设计这类反应时要注意两点：①在反应中尽量使用单一异构体的硫叶立德，否则非对映体的硫叶立德与醛作用有可能使反应的立体选择性降低。单一异构体的硫叶立德可通过采用具有刚性结构的环状底物来制备。②生成硫叶立德所采用的底物应该具有结构上的多样性，使得在研究过程中很容易对底物进行结构修饰。这些修饰使人们可以对底物立体电子效应对反应结果的影响进行系统研究。

用到的硫化物例子有：



190 **191** **192** **193** **194** **195**

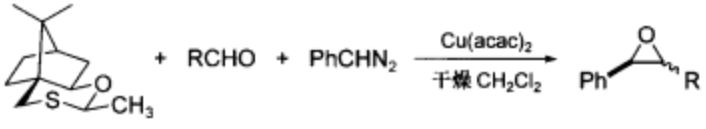
Aggarwal 等人报道了由醛到环氧化合物的转化，反应给出很高的收率和立体选择性[157]。如图 6－84 所示，通过羟基硫醇 **196** 与醛/酮作用得到一系列的硫缩醛/酮 **197**。在这些硫化物中，**195** 是由醛到环氧化合物的转化中得到的最好结果。



196 **197**

图 6－84

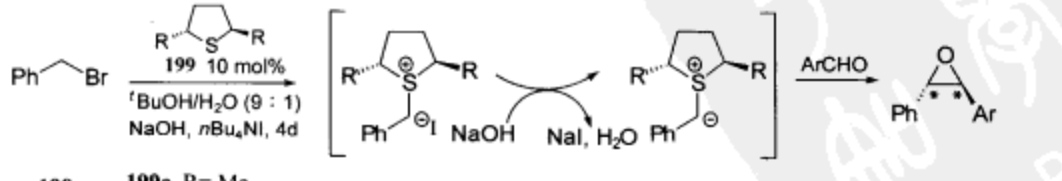
在水和金属离子(如铜盐)存在下，硫缩醛/酮会发生分解使反应活性降低，因而这类反应对体系中的水非常敏感。如果反应体系不进行干燥除水，则需要使用化学计量的含硫化合物进行反应；而采取适当的干燥措施后，催化量的羟基硫醇 **196** 就可促进反应。图 6－85 给出了羟基硫醇 **196** 存在下一系列醛进行反应的结果。在大多数情况下反应都给出较高的区域选择性和立体选择性。



醛(R)	产率/%	*trans*/*cis*	ee/%
Ph	73	>98∶2	94 (*R*,*R*)
4-ClPh	72	>98∶2	92 (*R*,*R*)
4-MePh	64	>98∶2	92 (*R*,*R*)
PhCH=CH-	55	>98∶2	89
n-Bu	35	92∶8	68
c-C_6H_{11}	32	70∶30	90

图 6－85

进而有人将此反应扩展到手性硫烷这种有机分子催化反应中，通过手性硫叶立德来合成 1,2-取代环氧化物。例如，在 C_2 对称的 10 mol%硫烷 **199a** 的存在下，苄溴 **198** 与芳醛在室温下反应 4d，生成环氧化物 **200**，ee 值为 82%，dr 为 92∶8(图 6－86)[158]。也有用到其他酒石酸制备的硫化物为催化剂，催化环氧化物的生成[159]。



198

199a R= Me
199b R= Et

200 Ar=Ph, 80%产率
de 85% (*trans*)
ee 85% (*S*,*S*)

图 6－86

6.8 烯醇盐的不对称氧化用于制备光学活性的 α-羟基羰基化合物

一般而言，氧化反应指在有机分子引入氧或其他电负性原子。据此，羰基化合物的 α-羟基化和其他有关的反应也可以看作是氧化反应。人们为了发展羰基的 α-羟基化反应已作出许多努力，其中一种方法是将手性 *N*-磺酰基氧杂氮杂环丙烷用于各种烯醇盐的羟基化反应。

6.8.1 由底物进行立体控制

早期，羰基 α-位的羟基化反应通过手性辅基-底物控制实现，利用手性辅基来区分烯醇的两个对映面。反应结束后经去除手性辅基，得到相应的氧转移产物 α-羟基酮或酯/羧酸。代表性的烯醇 α-羟基化反应包括金属吡咯烷、金属烯胺、Oppolzer 磺酰胺、噁唑烷酮及手性腙参与的反应。这类反应的机理与前面所介绍的碳-碳键形成反应的机理相似，所有这些反应都涉及手性辅基存在下对烯醇手征面的区分。从 **201** 出发，采用不同的碱(Li 或 Na)分别生成的吡咯烷型的亚胺 **202a/202b** 进行反应，可得到相应的 α-羟基酸类化合物 **204a** 或 **204b**。*N*-磺酰基氧杂氮杂环丙烷 **203** 在反应中作为氧化剂(图 6-87)[160]。

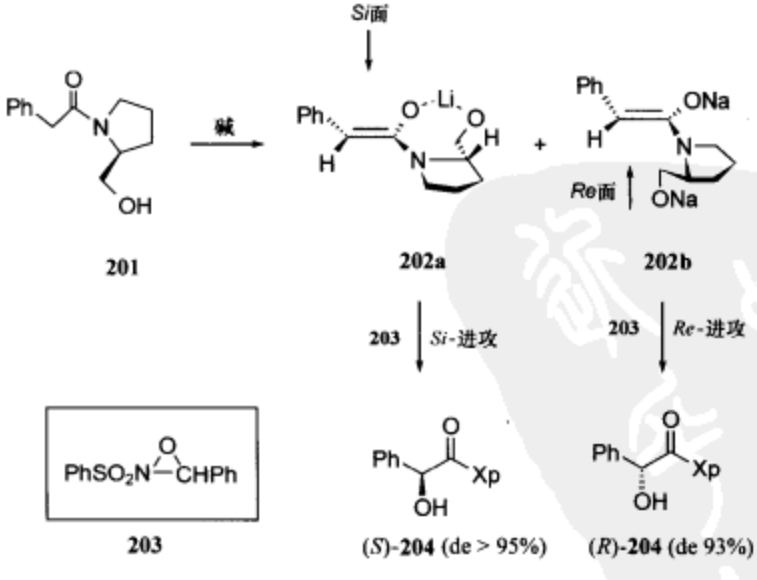


图 6-87

用氧杂氮杂环丙烷 **203** 为氧化剂，Evans 成功地进行了 *N*-酰基噁唑烷酮烯醇 **205** 或 **207** 的氧化反应(图 6-88)[161]。从不同的底物出发，产物(*R*)-或(*S*)-**206** 均具有较高的收率和立体选择性。表 6-29 列出了这类反应中具有代表性的结果。

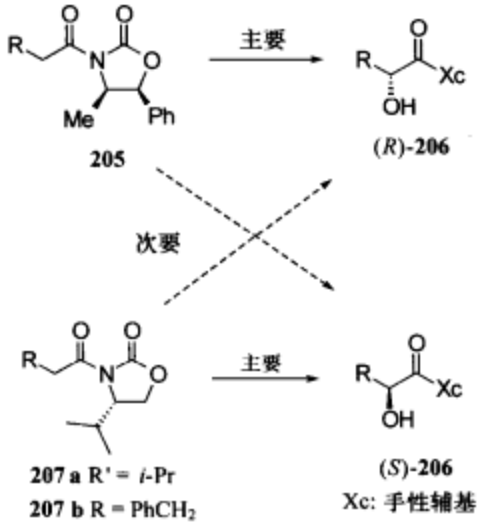
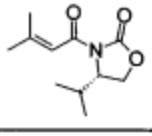


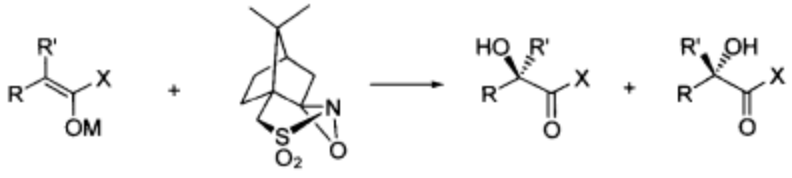
图 6-88

表 6-29　用 2-苯磺酰基-3-苯基-氧杂氮杂环丙烷(203)进行的手性羧酰亚胺烯醇钠的非对映选择性羟基化反应

酰亚胺	产率/%	de (构型)/%
205 (R = Bn)	86	88 (*R*)
207a (R = Bn)	85	90 (*S*)
207b (R = Bn)	83	90 (*S*)
205(R = Ph)	77	80 (*R*)
205 (R = Et)	86	88 (*R*)
205 (R = Allyl)	91	90 (*R*)
205 (R = Bu^t)	94	98 (*R*)
205 (R = Pr^i)	86	98 (*S*)
205 (R = $MeO_2C(CH_2)_3$	68	92 (*R*)
	75	92 (*S*)

6.8.2　Davis 试剂用于烯醇盐的 α-羟基化反应

Davis 等人则使用手性 *N*-磺酰基氧杂氮杂环丙烷 **209**(Davis 试剂)来进行烯醇盐的不对称氧化反应(图 6-89)[162]。采用 Davis 试剂 **209** 可对许多羰基化合物如开链酮酸酯、酰胺和 α-氧代酯的烯醇盐进行氧化反应，所得到的一些 α-羟基产物的 ee 值见表 6-30。



208 a X = OR
208 b X = NR_2

(+)-**209**　　(*R*)-**210**　　(*S*)-**210**

图 6－89

表 6－30　(＋)-樟脑磺酰基氧杂氮杂环丙烷(209)对烯醇或酰胺锂 208 的不对称氧化反应

烯醇 208			共溶剂	反应温度/℃	产物 210	
R	R′	X			产率/%	ee/%
Ph	H	O-*t*-Bu	—	−90	82	71.0(*R*)
Bn	H	OMe	—	−90	73	58.0(*R*)
			HMPA	−90	63	85.5(*R*)
Ph	Me	OMe	—	−78	61	45.0(*R*)
Ph	H	NC_4H_8	—	−78	70	30.0(*S*)
			HMPA	−78	74	50.0(*R*)
Ph	Me	NC_4H_8	—	−78	77	60.0(*S*)
			HMPA	−78	35	20.0(*R*)

与潜手性酯或酰胺的氧化反应相比，酮的烯醇钠盐(如图 6－90 中的 **211**)用(＋)-**209** 或(－)-**209** 氧化可给出高立体选择性，产物 **212** 的 ee 值可达到 90%以上(表 6－31)。其中脱氧安息香的烯醇钠 **213** 的立体选择性最高，产物安息香 **214** 的对映体纯度超过 95%。

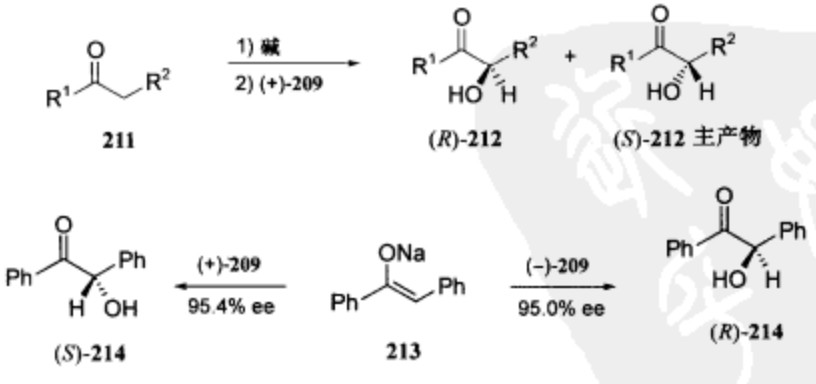


图 6－90

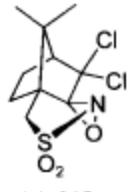
表 6－31　(＋)-209 用于潜手性酮烯醇 211 的不对称氧化反应

酮	碱	反应温度/℃	产率/%	ee/%	构　型
$PhCOCH_2Ph$	LDA	0	70	68	S
	NHMDS	−78	84	95.4	S

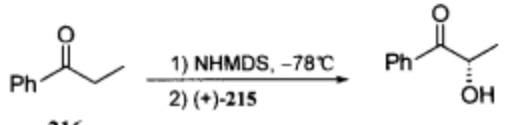
续表

酮	碱	反应温度/℃	产率/%	ee/%	构　型
$PhCOCH_2Me$	LDA	0	51	43.2	*S*
	NHMDS	−78	77	68.5	*S*
Bu^tCOCH_2Me	LDA	0	55	33	*R*
	NHMDS	−78	71	90	*R*
$PhCH_2COMe$	NHMDS	−78	70	41	*S*
	NHMDS/HMPA	−78	76	76	*R*

制备手性 α-羟基酮的好方法有限。采用 Davis 试剂进行反应所得到的 α-羟基酮则可以具有很高的 ee 值。对 Davis 试剂进行改良，即在樟脑骨架中引入拉电子基团得到樟脑磺酰基氧杂氮杂环丙烷 **215**。该试剂在各种羰基化合物的 α-羟基化反应中都给出了很好的结果。如图 6－91 所示，通过用(＋)-**215** 在－78℃对前手性酮 **216** 进行氧化反应，产物(*S*)-2-羟基-1-苯基-1-丙酮[(*S*)-**217**]的收率为 61%，ee 值大于 95%。而使用未改良的 Davis 试剂(＋)-**209** 进行反应，产物的 ee 值仅为 62% [163]。



(+)-**215**



216　　(*S*)-**217**

图 6－91

在成功地使用手性酮 **38** 进行非官能化烯烃的不对称环氧化反应之后，Shi 还将这类手性酮用于潜手性烯醇硅醚或潜手性烯醇酯的不对称环氧化反应[164]。由于所得到的环氧化合物可以很方便地转化为相应的 α-羟基酮，这一反应可以看成是羰基化合物 α-羟基化的替代。如图 6－92 所示，烯醇硅醚或烯醇酯用手性酮 **38** 及 oxone 发生不对称环氧化反应得到环氧化合物，再经水解得到相应的 α-羟基酮类化合物。产物的 ee 值最高达 99%。

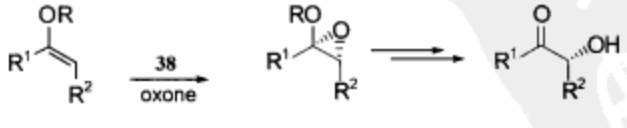


图 6－92

6.9 不对称氮杂环丙烷化反应

和环氧化合物一样，氮杂环丙烷在有机合成中也具有非常重要的价值，是合成含氮化合物的多用途中间体之一[165]。光学活性的氮杂环丙烷可用于各种含氮化合物如生物碱、氨基酸、β-内酰胺、吡咯烷、聚合物以及手性辅剂或手性配体的合成[166]。这些氮杂环丙烷化合物可通过烯烃的氮宾反应（与形成环丙烷的反应类似）而得到，目前这类反应也受到关注。

很多制备环丙烷化合物的方法也同样适用于手性氮杂环丙烷的制备。用于合成氮杂环丙烷的有机金属催化剂的金属有 Cu、Rh、Ru、Mu 及 Ag 等。人们发现，Cu(Ⅰ)配合物是不对称氮杂环丙烷化反应有效的催化剂之一，这表明氮杂环丙烷化从机理上可能具有烯烃环丙烷化反应的基本特征[167]。环丙烷化反应已被广为接受的机理是反应过程中存在着 Cu-类卡宾中间体。与这一机理类似，铜配合物催化的氮杂环丙烷化反应也可能经过 Cu-硝基类氮宾中间体来完成（图 6-93，表 6-32）。

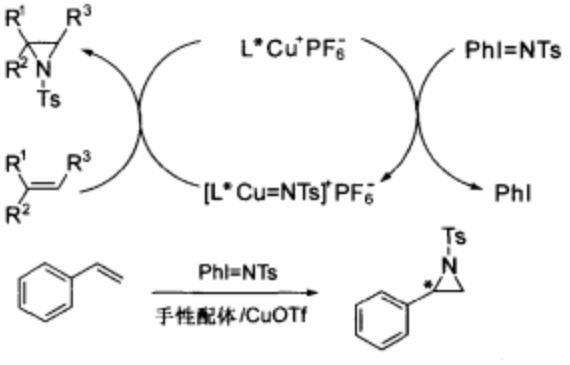
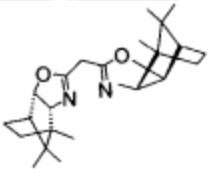
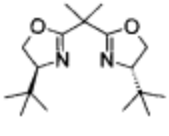
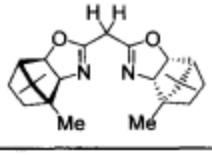
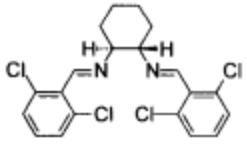


图 6-93

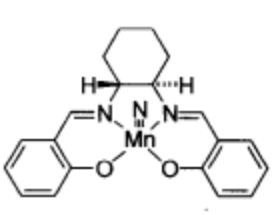
表 6-32 苯乙烯的不对称氮杂环丙烷化反应

手性配体	ee/%	参考文献
	88	[167]
	63	[168]
	35	[168]

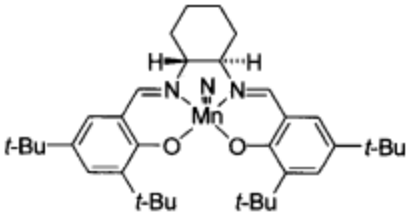
续表

手性配体	ee/%	参考文献
	81	[169]

过渡金属的 salen 配合物在非官能化烯烃的不对称环氧化反应及其他不对称催化反应中都有好结果。同样，这类配合物也可用于烯烃的氮杂环丙烷化反应[169,170]。例如，用 $Mn(OAc)_2$，$NH_3 \cdot H_2O$ 和 NaOCl 处理 salen 手性配体，或在甲醇中用氯胺-T（TsNClNa）和氨气处理 Mn(Ⅲ)的 salen 配合物可得到手性的氮宾类配合物 **218** 或 **219**。



218



219

催化剂用对甲苯磺酸酐活化后可进行烯烃的氮杂环丙烷化反应。在没有添加剂的情况之下，反应结果较差。反应中加入 *N*-氧化吡啶可提高反应的收率和立体选择性（图 6-94，表 6-33）。

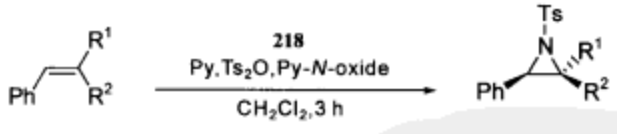


图 6-94　Mn-salen 配合物 **218** 用于烯烃的不对称氮杂环丙烷化反应

表 6-33　Mn-salen 配合物 218 用于烯烃的不对称氮杂环丙烷化反应

底　物		添加物	反应温度/℃	收率/%	ee/%
R^1	R^2				
H	H	—	室温	63	31
H	H	*N*-氧化吡啶	0	78	41
Me	H	—	室温	60	73
Me	H	*N*-氧化吡啶	0	72	85
H	Me	—	室温	14	30
H	Me	*N*-氧化吡啶	室温	34	25
n-Pr	H	*N*-氧化吡啶	0	66	90
i-Pr	H	*N*-氧化吡啶	0	53	94

Sharpless 报道了使用廉价的氯胺-T 为氮源的氮杂环丙烷化反应[171]。整个反应不

使用过渡金属催化剂，但可以在无机的溴化物存在下进行。他们还发现，在反应中使用一些有机的溴化铵盐（如苄基三甲基溴化铵，PTAB）作为溴源进行反应，大多数的底物都可以很好地反应，生成相应的氮杂环丙烷类化合物（表 6－34）。该反应可视为有机催化反应。

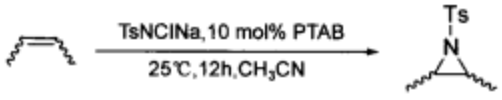
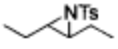
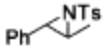
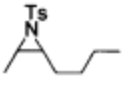
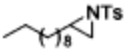
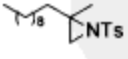
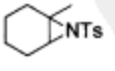


表 6－34　溴化物催化的环丙烷化反应

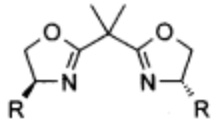
底　物	产　物	产率/%（分离产率/%）
		93(90)
		76(62)
		95 (88)
		89(72)
		86 (80)
		54
		68 (65)
		76 (60)
		51

Hu 报道[172]了用 Ru(Ⅱ)-salen 催化的末端双键的氮杂环丙烷反应，用到的氮源试剂为 *N*-磺酰基叠氮物 $R^2SO_2N_3$，有良好到优秀的反应产率和对映选择性。如果用脂肪基末端烯，则产率与选择性不佳。反应产物磺酰基保护基可在温和条件下除去。

除上面介绍的催化剂体系外，卟啉配合物也可用于烯烃的氮杂环丙烷化反应[173]。关于不对称氮杂环丙烷化反应的更多文献，请参见文献[174]。

与不对称环氧化产物的区域选择性和化学选择性开环反应一样，*N*-取代的氮杂环丙烷的区域选择性还原开环可以得到很多氨基衍生物，这类反应也是许多合成反应的研究内容。

Evans 小组使用 Cu-双(噁唑啉)配合物 **220** 进行烯烃的对映选择性氮杂环丙烷化反应，取得了很好的结果[168]。含有芳基取代基的烯烃进行反应，得到的 *N*-磺酰基氮杂环丙烷 **221** 具有很高的 ee 值 (97%)。产物通过氢转移反应给出相应的还原开环产物 2-(*R*)-苯丙氨酸衍生物 **222**，经酸性条件下水解则得到相应的 β-羟基-α-氨基酸酯 **223**(图6－95)。



220 R = $CHMe_2$; Ph; Me_3C; $PhMe_2C$; $CMePh_2$

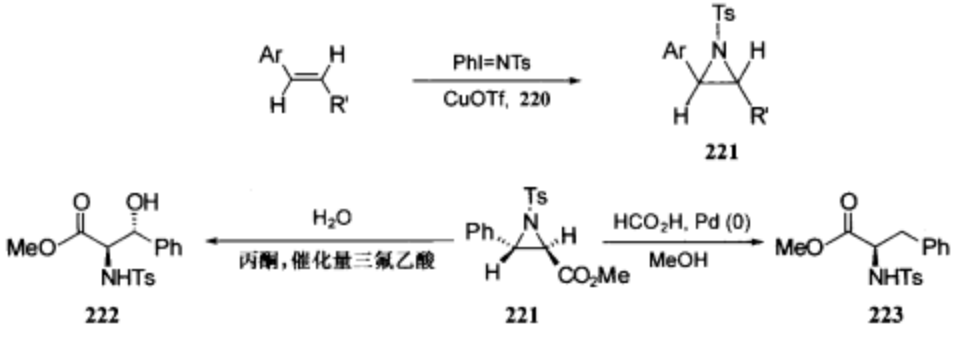


图 6－95

使用不同的亲核试剂对 *N*-取代的氮杂环丙烷-2-羧酸化合物(**224**)进行区域选择性还原开环，可制备各种不同结构的 α-或 β-氨基酸类化合物[175]。杂原子亲核试剂(如氮[176]、氧[177]、硫[178]和氯等)在反应中优先地进攻氮杂环丙烷 **224** 的 C-3 位，区域选择性地得到 α-氨基酸衍生物 **226**。底物 **224** 与碳亲核试剂或叠氮的反应则生成 **225** 和 **226** 的混合物(图 6－96)。

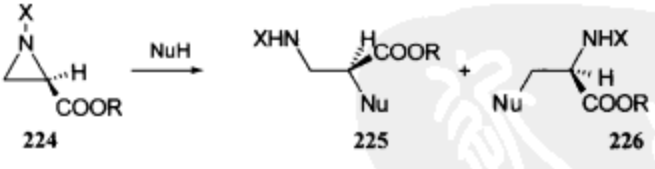
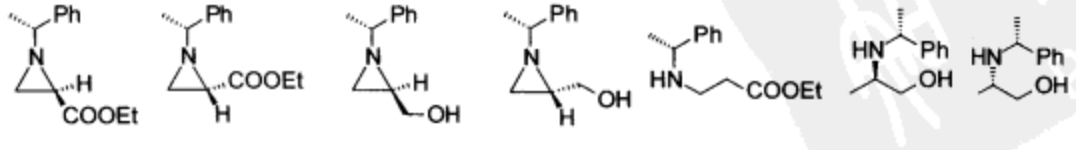


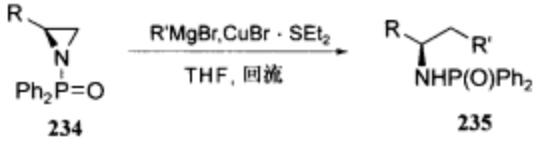
图 6－96

Lee 等人使用钯为催化剂，进行 *N*-取代的氮杂环丙基-2-羧酸和氮杂环丙基-2-甲醇的催化氢化反应，实现区域选择性还原开环[175]。例如，**227** 或 **228** 在 AcOH 中用 20 mol% $Pd(OH)_2$ 进行催化氢化，得 C-2 裂解单一产物 **231**。而 **229** 或 **230** 在 EtOH 中用 20 mol% $Pd(OH)_2$ 进行催化氢化则给出 C-3 裂解产物 **232** 或 **233**，反应产率超过 95%。



Sweeney 等报道了用铜(Ⅰ)改性的格氏试剂对 *N*-二甲基氧膦基氮杂环丙烷 **234** 的

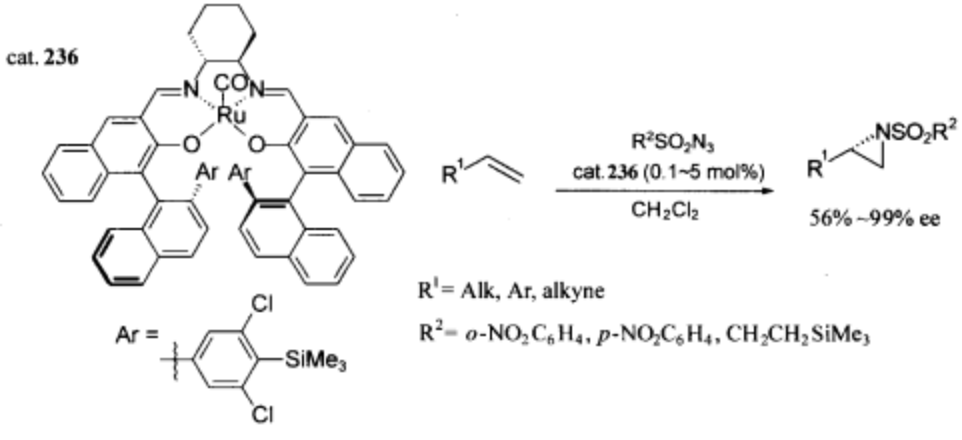
区域专一性开环反应[179]。反应通过分子内的氧膦基活化，收率最高达到 89%。这一反应具较好的通适性，不同结构的 Grignard 试剂如伯和仲格氏试剂都是合适的亲核试剂。例如，当 **234** 中的 R 为苄基($PhCH_2$)时，与不同的格氏试剂如甲基、正丁基和苯基格氏试剂进行反应，产物的收率分别是 67%、89%和 83%(图 6-97)。



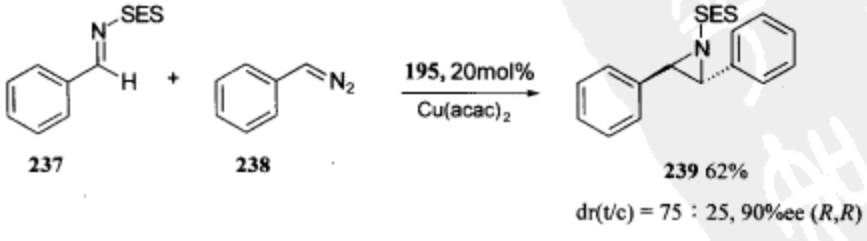
234 **235**

图 6-97

自发现金属催化的 *N*-磺酰叠氮物分解反应生成氮宾已有 40 年[180]。在反应中应用不对称反应生成氮杂丙烷还是首例[181]。



与 6.7 节制备环氧化物的一种方法非常相似，硫叶立德也用于亚胺的氮杂环丙烷反应。在金属催化下，氮宾转移到烯烃上或卡宾加成到 C—N 双键上，对于后者可以采用金属和有机催化的概念。Aggarwal[182]首次报道了有机催化的氮杂环丙烷化反应，用到的是硫叶立德的方法(图 6-98)。在化学计量的樟脑磺酰氯衍生物的硫化物 **195** 存在下，得到反式 **239**，产率为 57%，ee 值为 97%。如果降低硫化物的量至 20mol%，产物的 ee 值为 90%，产率为 62%。这可能是由于另一个副反应，铜类卡宾对亚胺的直接加成反应的竞争反应所致。图 6-98 中连接亚胺的取代芳烃等得到类似的结果。

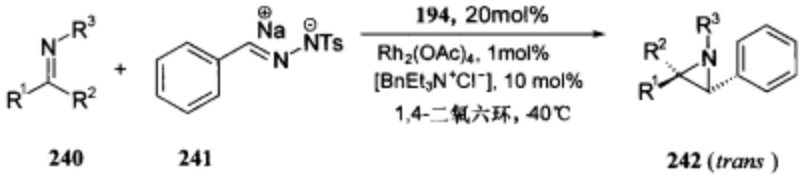


237 **238**

图 6-98

为了避免直接使用易爆的重氮化合物，Aggarwal 发展了现场制备重氮化合物前体的方法[183]，从对甲苯磺酰腙的盐 **241** 出发，在相转移试剂存在下现场制备重氮物，然后进行

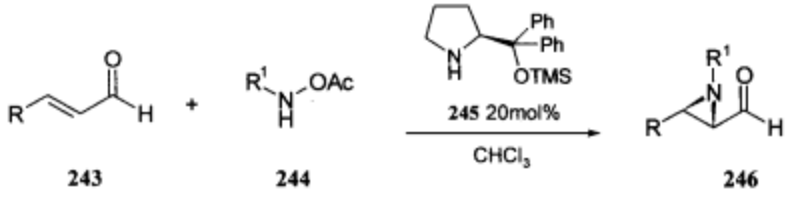
硫叶立德的氮杂环丙烷化反应（图 6－99）。在一系列底物中，得到中等程度的产率，ee 值高达 98%。



240　　241　　242 (*trans*)

图 6－99

最近，Cordova 以首例报道了用手性四氢吡咯胺 **245** 为催化剂的不对称氮杂环丙烷化反应[184]。在 **245** 存在下，氮源 **244** 先是作为亲核体，后又作为亲电试剂，面选择性地进攻 α,β-不饱和醛 **243**，形成的氮杂环丙烷 **246** 的 ee 值有 84%～99%（图 6－100）。该反应的适应度较宽，底物可以是各种烷基或芳基烷基化合物。该反应还有些类似于 α,β-不饱和醛的环氧化反应。



243　　244　　246

图 6－100

6.10　不对称 Kharasch 反应

1959 年 Kharasch 报道[185]，在等物质的量过氧苯甲酸叔丁酯及催化量铜(Ⅰ)盐存在下，烯烃发生烯丙基氧酰化反应，生成的苯甲酸酯通过水解转化为烯丙醇。人们对该反应关注是因为：①反应条件较温和；②反应是催化性的，既干净又简单；③更重要的原因是如果铜盐子携带合适的配体的话，可期待该反应可以不对称形式进行。

反应的机理涉及由过氧酯的 O-O 键与 Cu(Ⅰ)进行还原性均解，形成铜(Ⅱ)盐和叔丁氧自由基引发反应。然后，叔丁氧自由基摄取一个烯丙基氢原子，产生叔丁醇和烯丙基自由基。下一步是 Cu(Ⅱ)迅速加成到烯丙基自由基上，生成带有烯丙基片段的 Cu(Ⅲ)苯甲酸盐。后者经重排生成烯丙基酯产物，同时再生 Cu(Ⅰ)催化剂（图 6－101）。很明显，和适当的配体配合物的 Cu(Ⅲ)能够诱导形成不对称的苯甲酸烯丙基酯产物。

第一例不对称 Kharasch 反应发表在 1965 年，得到产物的对映选择性并不佳[186]。

Andrus[187]将 C_2 对称的双噁唑啉铜催化剂 **247** 应用于 Kharasch 反应，当底物为环己烯烃或环戊烯时，产率为 34%～62%，ee 值为 30%～81%（图 6－102）。

最近，应用手性双(叁)噁唑啉 **248** 的铜配合物进行 Kharasch 反应，ee 值可达到 80%以上[188]。例如，Katsuki 报道[188c]三噁唑啉络合铜诱导的不对称烯丙基化得的产物，有 46%产率，89%ee 值。最近的综述见文献[189]，在综述中提到应用新的配体 **249** 或 **250**

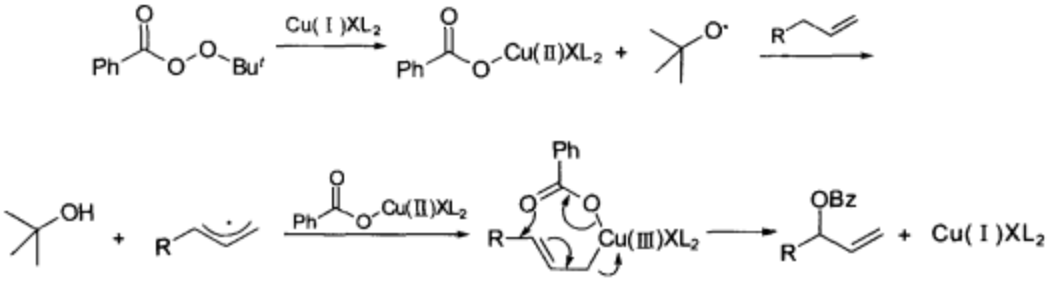
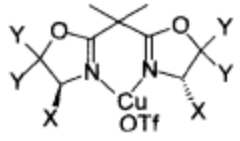


图 6-101　Cu(Ⅰ)与过氧酯氧化烯丙基烯烃的机理



247a　Y = H,　X = Bu^t

247b　Y = Me, X = Bu^t

247c　Y = Me,　X = Ph

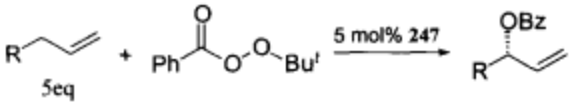
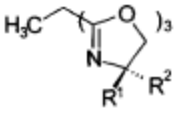
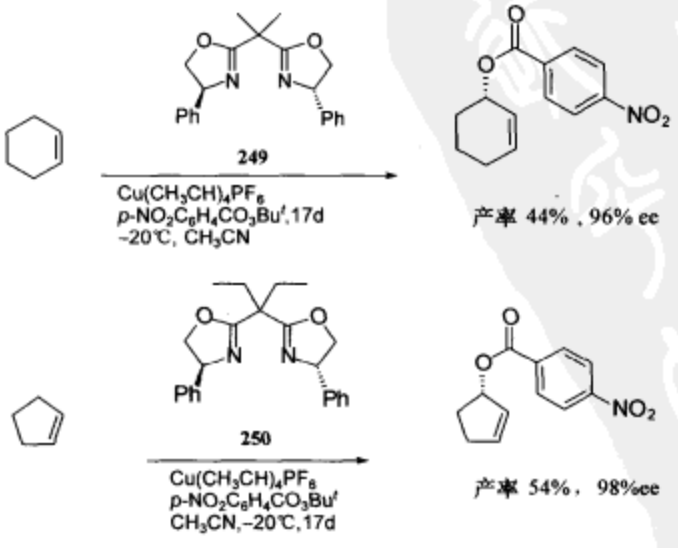


图 6-102　烯烃对映选择性烯丙基氧化反应

的铜盐，其产物的 ee 值可高达 98%，但产率仍中等。举例如下：



248　R^1 = 4-MeOC$_6$H$_4$　R^2 = H



6.11 金属催化下的 Baeyer-Villiger 氧化反应用于制备光学活性内酯

Baeyer-Villiger 反应是指在过氧酸或其他氧化剂存在下将酮氧化为酯或内酯的反应[190]。反应起初是氧化剂对羰基的亲核进攻，然后是中间体（Criegee 加成物）中羰基边上取代基的迁移（构型保留）得到内酯（图 6-103）。Lewis 酸通过与羰基络合而催化加速该反应。因此可以想像，如果用手性络合的金属作为 Lewis 酸，就可能实现不对称的 Baeyer-Villiger 反应[191]。在反应过程中一般使用过氧酸或其他过氧化物等高氧化性试剂作为氧源，但使用分子氧作为简单氧化剂的却是近年来的事。例如，Mukaiyama 等报道，使用化学计量的醛作为氧受体，分子氧可用作为氧化剂对烯酮进行不对称氧化反应[192]。Bolm 等使用过渡金属配合物为催化剂进行酮的 Baeyer-Villiger 氧化反应，该反应可在醛存在下使用分子氧为氧化剂将环酮转化为相应的内酯（图 6-104）[193]。反应在苯饱和的水中进行，使用新戊醛作为氧受体（辅氧化剂）、铜配合物 **251** 为催化剂时给出了较好的结果。在 1mol%(*S*,*S*)-**251** 存在下，在氧气气氛中于 6℃下对外消旋的 **252** 进行氧化反应，内酯产物(*R*)-**253** 的产率为 47%产物的 ee 值为 69%。由于在反应过程中富集了未反应的 *S* 构型的酮，该反应也可看作是动力学拆分过程。反应活性和环的大小有直接关系，六元环底物反应较快，五元环较慢，七元环则不发生反应。这一趋势与使用过氧化物为氧化剂时观察到环酮氧化的结果相近。

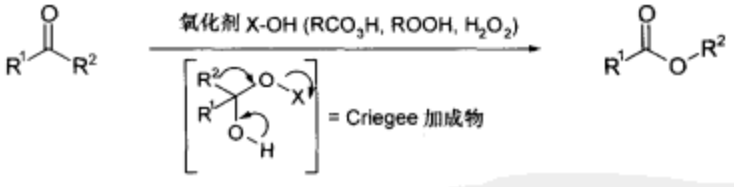
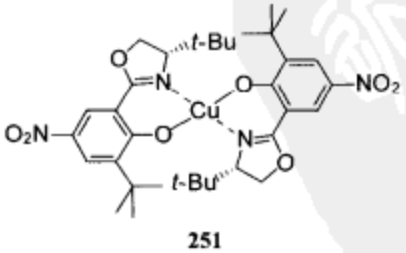
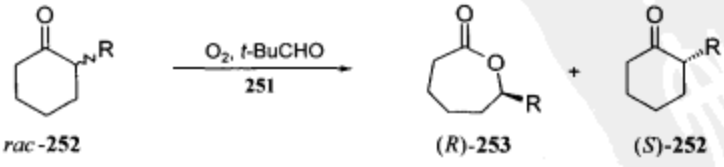


图 6-103



251



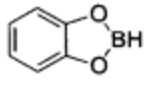
rac-**252** (*R*)-**253** (*S*)-**252**

图 6-104

最近，Katsuki 报道了用离子型 salen-Co(Ⅲ)催化 3-芳基环丁酮的 Baeyer-Villiger 反应，用过氧化氢为氧化剂，最高 ee 值达 78%[194]。

6.12 铑催化的不对称硼氢化反应

硼氢键加到烯烃上的反应，即著名的硼氢化反应早在 1956 年就被 Brown 发现[195]。通常反应无须催化剂，常用的硼试剂为硼烷(B_2H_6)或其加合物(如 BH_3 · THF)，室温下将烯烃硼氢化，并且遵循反-Markovnikov 规则(反马氏规则)，即经过 H_2O_2 碱处理后得到仲醇。但如果硼氢化试剂中的硼原子连接杂原子，如儿茶酚硼烷 **254**，由于硼原子上电子密度的增加，需提高反应温度。在 1985 年，Männig 和 Nöth[196] 首次应用 Wilkinson 试剂 **255**，即铑催化 **254** 对烯烃和炔烃的硼氢化反应。



254

$Rh(PPh_3)_3Cl$

255

由于可以采用手性配体的铑作为催化剂，因此它们的发现为以后硼氢化反应的对映选择模式奠定了基础[197]。该反应已用于一系列药物分子的合成。在被试的金属中，以铑的催化效率最佳。铑催化的硼氢化反应机理如图 6-105。

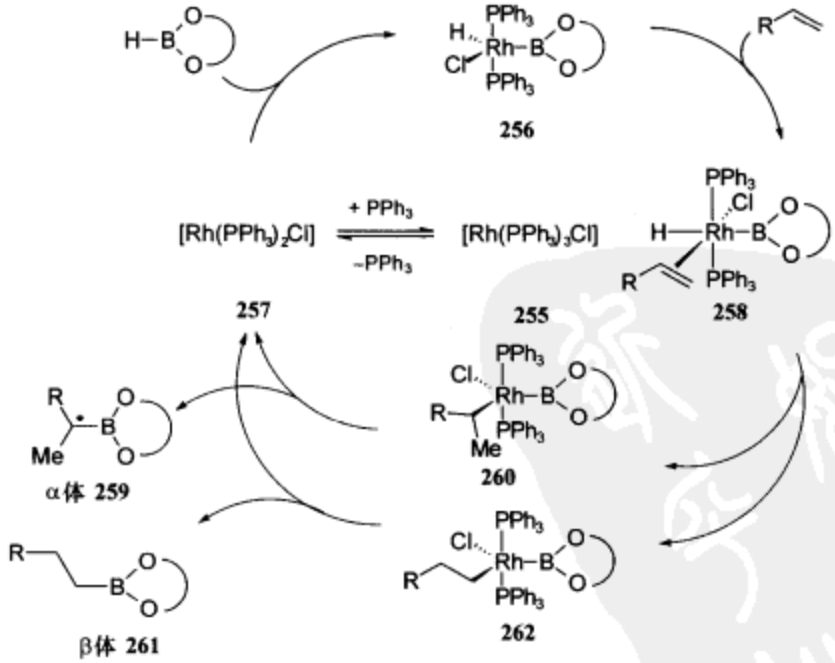


图 6-105

Wilkinson 试剂 **255** 通过解离产生有催化活性的 **257**，**257** 氧化加成到硼烷的 B—H 键后得到 **256**。接着是烯烃的与氯原子的反式络合得到 **258**，此时，负氢与硼氧配体也呈反式取向。烯烃插入到 Rh—H 键中，得到 **260** 和 **262**。还原性消除后分别得到反马氏规

则的产物 α-体的 **259** 和 β-体的 **261**。在整个循环过程中，最后的还原消除是最慢的一步。在铑催化条件下一般得到的优势产物是反马氏的 α-体 **259**。

Hayashi 在 1989 年初报道了不对称硼氢化反应[198]。以苯乙烯为原料，得到手性醇 α-体的产率 91%，>95% α 及 96% ee 值。他用的是 BINAP 为配体。这是 PP 双膦类型配体，其他的 PP 配体如 JOSIPHOS 均有好的结果。除此之外，PN 型配体如 QUINAP，PYPHOS 以及二茂铁类 **263** 萘平面型配体均有好的结果。因此原则上讲，在第 7 章的氢化反应中，不对称催化氢化反应的一类含铑催化剂均有可能成功地应用于不对称硼氢化反应中去。

Takacs[199]报道了 TADDOL 类型的单齿配体与亚磷酸酯 **264**，**265** 与 Ru 络合后，用到 1mol%的 Ru，2mol%的配体，具有催化不对称硼氢化反应的能力。图 6－106 反应式中取代苯乙烯的 R 基可以是吸电子基团或推电子基团，产物的对映选择性 ee 值达到 90%～96%。

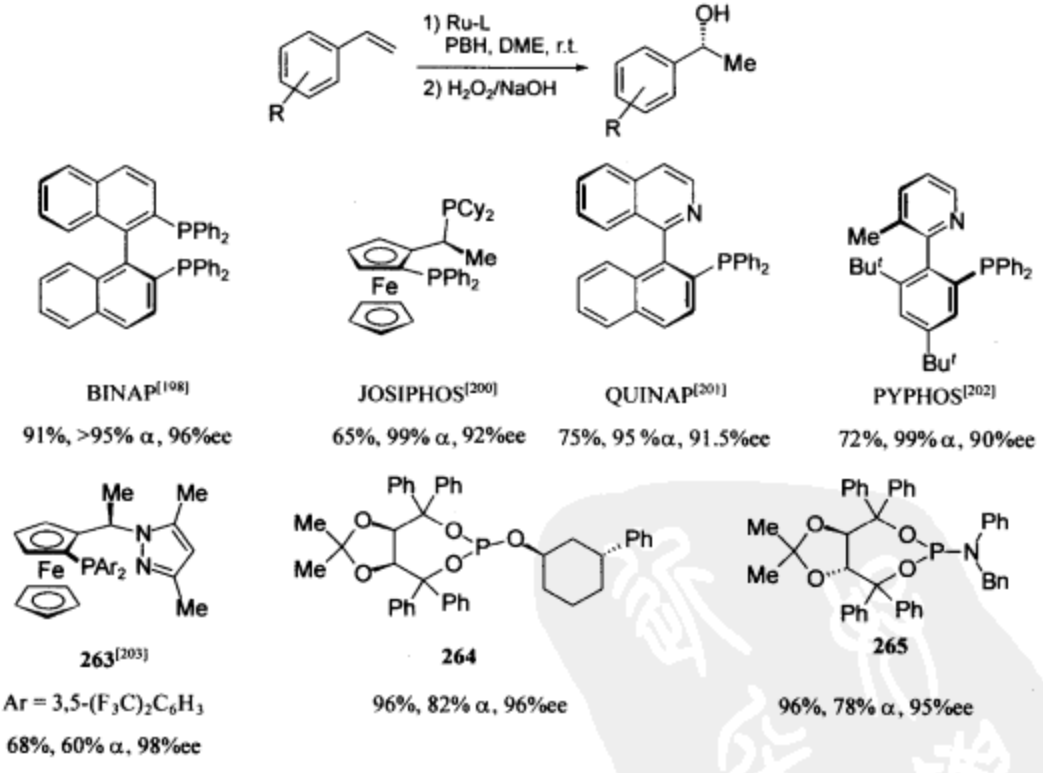


图 6－106　一些配体-Ru 的不对称硼氢化反应的结果

6.13　小　　结

本章着重介绍了烯丙醇及非官能化烯烃的不对称环氧化反应。Sharpless 不对称环氧化反应主要应用于烯丙醇的不对称环氧化反应，产物 2,3-环氧醇类化合物的 ee 值一般都在 95%以上。Jacobsen/Katsuki 类催化剂（金属-salen 配合物）对含有顺式-π-键取代基的大多数非官能化烯烃都可以给出比较满意的结果，对其他的非官能化烯烃反应的结

果则比较差。使用手性酮对非官能化烯烃进行不对称环氧化反应的机理与前面的两种方法完全不同，这类反应不需使用过渡金属即可实现烯烃的不对称环氧化反应。作为环氧化反应的补充，采用硫叶立德进行类卡宾对羰基化合物的加成也可得到环氧化合物。

还应提到的是，最近 Yamamoto 报道了钒催化的烯丙醇和高烯丙醇的氧化反应，分别用到结构类似的 1mol%的双异羟肟酸，含水过氧叔丁醇或过氧异丙基苯酚，将取代的烯丙醇或高烯丙醇高对映选择性地氧化为环氧化物[204]。

不对称环氧化及相关的环氧化反应、不对称双羟基化反应以及不对称氨基羟基化反应在有机合成化学中都具有非常重要的地位。通过这些反应可以得到多种有机合成的重要中间体或手性砌块。与这些反应相对应的是不对称氮杂环丙烷化反应。目前这类反应的研究仍有空间，反应的结果有待提高。我们有理由相信，通过采用合适的催化剂及合适的氮源，这类反应也会像不对称环氧化反应一样表现出高收率和高立体选择性。届时这类反应无疑会成为含氮化合物不对称合成反应的一个新领域。本章着重介绍了负载的催化剂体系的氧化反应，这对于开拓不对称氧化反应很有价值；还介绍了其他类型的不对称反应例如 Kharasch 反应，Baeyer-Villiger 反应以及硼氢化反应。

把消旋仲醇通过氧化动力学拆分，得到酮和光学活性的仲醇[205]，也是饶有兴趣的。

应指出的是，金属 salen 在不对称氧化反应中的环氧化反应、氮杂环丙烷化反应、亚砜化反应及环氧开环反应中有用外，在 Michael 反应、羟腈化反应、羟磷酰化反应及环合反应等碳-碳生成的反应中也有报道[206]。

参 考 文 献

1 a) 关于烯烃的不对称氧化反应综述见：Bonini C, Righi G. Tetrahedron, 2002, 58, 4981; b) 关于均相和非均相的不对称环氧化反应综述见：Xia Q H, Ge H Q, Ye C P, et al. Chem. Rev., 2005, 105, 1603

2 a) Ewins R C, Henbest H B, McKervey M A. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1967, 1085; b) Pirkle W H, Rinaldi P L. J. Org. Chem., 1977, 42, 2080; c) 有关亲核性环氧化反应综述见：Porter M J, Skidmore J. Chem. Comm., 2000, 1215

3 Juliá S, Masana J, Vega J C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1980, 19, 929

4 a) Davis F A, Harakal M E, Awad S B. J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 3123; b) Davis F A, Haque M S. J. Org. Chem., 1986, 51, 4083; c) Davis F A, Towson J C, Weismiller M C, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 8477

5 Yamada S, Mashiko T, Terashima S. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 1988

6 Kagan H B, Mimoun H, Mark C, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1979, 18, 485

7 Michaelson R C, Palermo R E, Sharpless K B. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 1990

8 Katsuki T, Sharpless K B. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 5974

9 Martin V S, Woodard S S, Katsuki T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 6237

10 Woodard S S, Finn M G, Sharpless K B. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 106

11 a) Finn M G, Sharpless K B. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 113; b) Potvin P G, Bianchet S. J. Org. Chem., 1992, 57, 6629

12 Corey E J. J. Org. Chem., 1990, 55, 1693

13 a) Wang Z M, Zhou W S, Lin G Q. Tetrahedron Lett., 1985, 26, 6221; b) Wang Z M, Zhou W S. Synth. Commun., 1989, 19, 2627

14 Zhou W S, Lu Z, Wang Z M. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 1467

15 Zhou W, Wei D. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 767
16 Gao Y, Hanson R M, Klunder J M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5765
17 a) Wang B, Yu X M, Lin G Q. Synlett, 2001, 904; b) Liu D G, Wang B, Lin G Q. J. Org. Chem., 2000, 65, 9114
18 Rouhi A. M. C & EN, 2004, 82(24), 47
19 Baum R. C & EN, 2005, 83(36), 5
20 Ding K L. Chem. Eur. J, 2006, 12, 5188
21 Canali L, Karjalainen J K, Sherrington D C, et al. Chem. Commun., 1997, 123
22 Karjalainen J K, Hormi O E O, Sherrington D C. Molecules, 1998, 3, 51
23 Karjalainen J K, Hormi O E O, Sherrington D C. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 1563
24 Karjalainen J K, Hormi O E O, Sherrington D C. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2019
25 Karjalainen J K, Hormi O E O, Sherrington D C. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3895
26 Guo H C, Shi X Y, Qiao Z, et al. Chem. Commun., 2002, 118
27 Xiang S, Zhang Y L, Xin Q, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2002, 41, 821
28 a) Groves J T, Viski P. J. Org. Chem., 1990, 55, 3628; b) Groves J T, Myers R S. J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 5794; c) O'Malley S, Kodadek T. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 9116; d) Collman J P, Lee V J, Zhang X, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 3834; e) Mansuy D, Battioni P, Renaud J, et al. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1985, 155; f) Collman J P, Zhang X, Lee V J, et al. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1992, 1647; g) Maillard Ph, Guerquin-Kern J L, Momenteau M. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 4901; h) Che C M, Yu W Y. Pure Appl. Chem., 1999, 71, 281
29 a) Konishi K, Sugino T, Aida T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 6487; b) Chiang L, Konishi K, Aida T, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1992, 254; c) Konishi K, Oda K, Nishida K, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 1313
30 a) Naruta Y, Tani F, Maruyama K. Chem. Lett., 1989, 1269; b) Naruta Y, Tani F, Ishihara N, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 6865; c) Naruta Y, Ishihara N, Tani F, et al. Chem. Lett., 1991, 1933; d) Naruta Y, Tani F, Maruyama K. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 6323; e) Naruta Y, Ishihara N, Tani F, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1993, 66, 158
31 Collman J P, Wang Z, Straumanis A, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 460
32 Zhang W, Loebach J L, Wilson S R, et al. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 2801
33 Irie R, Noda K, Ito Y, et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 7345
34 a) Lee N H, Muci A R, Jacobsen E N. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 5055; b) Deng L, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1992, 57, 4320
35 a) Chang S, Lee N H, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1993, 58, 6939; b) Chang S, Galvin J M, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 6937
36 Brandes B D, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1994, 59, 4378
37 Palucki M, Pospisil P J, Zhang W, et al. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 9333
38 Brandes B D, Jacobsen E N. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5123
39 Bolm C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1991, 30, 403
40 Hosoya N, Irie R, Katsuki T. Synlett, 1993, 261
41 a) Pitchen P, France C J, McFarlane I M. Tetrahedron. Lett., 1994, 35, 485; b) Kagan H B and Rebiere F, Synlett., 1990, 643; c) Massa A, Siniscalchi F R, Bugatti V, et al. Tetrahedron: Asym., 2002, 13, 1277; d) Massa A, Palombi L, Scettri A. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 4577; e) Chou S S P and Liang P W, Tetrahedron Lett., 2002, 43, 4865; f) 用脲-H_2O_2 复合物为氧化剂的见: Saito B and Katsuki T. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 3873
42 a) Jacobsen E N, Zhang W, Güler M L. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 6703; b) Jacobsen E N, Zhang W, Muci A R, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 7063; c) Irie R, Noda K, Ito Y, et al. Tetrahedron Lett.,

1991, 32, 1055; d) Chang S, Heid R M, Jacobsen E N. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 669; e) Rychnovsky S D, Hwang K. Tetrahedron Lett.,1994, 35, 8927; f) Pietikäinen P. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 319; g) Zhang W, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1991, 56, 2296; h) Larrow J F, Jacobsen E N, Gao Y, et al. J. Org. Chem., 1994, 59, 1939; i) Irie R, Noda K, Ito Y, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 481; j) Collman J P, Zhang X, Lee V J, et al. Science, 1993, 261, 1404; k) Jacobsen E N, Deng L, Furukawa Y, et al. Tetrahedron,1994,50, 4323

43 Ito Y N, Katsuki T. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4325

44 Palucki M, Finney N S, Pospisil P J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 948

45 a) Hashihayata T, Ito Y, Katsuki T. Synlett ,1996, 1079; b) Hashihayata T, Ito Y, Katsuki T. Tetrahedron, 1997, 53, 9541

46 Reger T S and Janda K D. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 6929

47 Song C E, Roh E J, Yu B M, et al. Chem. Commun., 2000, 615

48 Ogunwumi S B, Bein T. Chem. Commun., 1997, 901

49 Kim G J, Shin J H. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 6827

50 Arends I W C E. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 6250

51 Curci R, Fiorentino M, Serio M R. J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1984, 155

52 关于这类反应的综述见:a) Frohn M, Shi Y. Synthesis,2000, 1979; b) Denmark S E, Wu Z. Synlett,1999, 847

53 a) Tu Y, Wang Z, Shi Y. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 9806; b) Wang Z X, Tu Y, Frohn M, Shi Y. J. Org. Chem, 1997, 62, 2328; c) Frohn M, Shi Y. Synthesis, 2000, 1979; d) Frohn M, Shi Y. Org. Synth, 2003, 80, 1

54 Frohn M, Dalkiewicz M, Tu Y, et al. J. Org. Chem., 1998, 63, 2948

55 Cao G, Wang Z, Tu Y, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4425

56 Wang Z, Shi Y. J. Org. Chem., 1998, 63, 3099

57 关于反应机理方面的研究见:Miaskiewicz K, Smith D A. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 1872

58 Zhu Y M, Tu Y, Yu H W, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7819

59 a) Tian H, She X, Shi Y. Org. Lett, 2001, 3, 715; b) Shu L, Wang P, Gan Y, Shi Y. Org. Lett, 2003, 5, 293

60 a) Xiong Z M, Corey E J. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 4831; b) Simpson G L, Heffron T P, Merino E, Jamison T F. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 1056

61 a) Yang D, Wang X, Wong M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 11311; b) Yang D, Yip Y, Tang M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 491

62 Yang D, Wong M, Yip Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 5943

63 Yang D. Acc. Chem. Rev, 2004, 37, 497

64 a) Helder R, Hummelen J C, Lanne R W P M, et al. Tetrahedron Lett., 1976, 1831; b) Wynberg H, Marsmen B. J. Org. Chem., 1980, 45, 158; c) Pluim H, Wynberg H. J. Org. Chem., 1980, 45, 2498

65 Ebrahim S, Wills M. Tetrahedron: Asymmetry,1997, 8, 3163

66 a) Arai S, Shioiri T. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2145; b) Arai S, Hamaguchi S, Shioiri T. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 2997; c) Arai S, Tsuge H, Shioiri T. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7563

67 Hanamoto T, Furuno Y, Sugimoto Y, et al. SynLett,1997, 79

68 Daikai K, Kamaura M, Inanaga J. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7321

69 Watanabe S, Kobayashi Y, Arai T, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7353

70 Caron M, Sharpless K B. J. Org. Chem., 1985, 50, 1557

71 Lin G Q, Zeng C M. Chin. J. Chem., 1991, 9, 381

72 Caron M, Carlier P R, Sharpless K B. J. Org. Chem., 1988, 53, 5185

73 Onaka M, Sugita K, Izumi Y. Chem. Lett., 1986, 1327

74 Benedetti F, Berti F, Norbedo S. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7971

75 Alvarez E, Nuñez M T, Martín V S. J. Org. Chem., 1990, 55, 3429

76 Jung M E, Jung Y H. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 6637
77 a) Schmidt R R, Kläger R. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 65; b) Tkaczuk P, Thornton E R. J. Org. Chem., 1981, 46, 4393
78 Bernet B, Vasella A. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 5491
79 Rama Rao A V, Murali Dhar T G, Chakraborty T K, et al. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 2069
80 a) Sharpless K B. J. Org. Chem., 1982, 47, 1378; b) Viti M S. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 4541
81 Finan J M, Kishi Y. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 2719
82 Dai L, Lou B, Zhang Y, et al. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 4343
83 Sajiki H, Hattori K, Hirota K. Chem. Commun., 1999, 1041
84 a) Johnson M R, Nakata T, Kishi Y. Tetrahedron Lett., 1979, 4343; b) Wood R D, Ganem B. Tetrahedron Lett., 1982, 23, 707
85 Payne G B. J. Org. Chem., 1962, 27, 3819
86 Katsuki T, Lee A W M, Ma P, et al. J. Org. Chem., 1982, 47, 1373
87 a) Paterson I, Berrisford D J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1992, 31, 1179; b) Södergren M J, Andersson P G J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 10760
88 Iida T, Yamamoto N, Sasai H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4783
89 Iida T, Yamamoto N, Matsunaga S, et al. Angew. Chem., Int. Ed., 1998, 37, 2223
90 Vogl E M, Matsunaga S, Kanai M, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7917
91 Wu J, Hou X, Dai L, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3431
92 a) Schaus S E and Jacobsen E N, Org. Lett., 2000, 2, 1001; b)关于环氧化合物立体选择性开环反应的综述见 Jacobsen E N, Acc. Chem. Res., 2000, 33, 421; c) Ready J M, Jacobsen E N. Angew. Chem. Int. Ed, 2002, 41, 1374
93 a) Martinez L E, Leighton J L, Carsten D H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 5897; b) Leighton J L, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1996, 61, 389
94 Konsler R G, Karl J, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 10780
95 Martinez L E, Leighton J L, Carsten D H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 5897
96 Pietrusiewicz K M, Koppowski M, Pakulski Z. Tetrahedron: Asym, 2002, 13, 1017
97 Staben S, Linghu X, Toste F D. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 12658
98 Tao B, Lo M M C, Fu G C. J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 354
99 Denmark S E, Barsanti P A, Wong K T. J. Org. Chem, 1998, 63, 2428
100 Annis D A, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 4147
101 Ready J M, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 2687
102 Ready J M, Jacobsen E N. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 1374
103 Breinbauer R, Jacobsen E N. Angew. Chem., Int. Ed., 2000, 39, 3604
104 a) Chen Y G, Tian S K, Deng L. J. Am. Chem. Soc, 2000, 122, 9542; b) Trost B M, Pulley S R. J. Am. Chem. Soc, 1995, 117, 10243; c) Trost B M, Shi Z. J. Am. Chem. Soc, 1996, 118, 3037; d) Trost B M, Crawley M L. Chem. Rev, 2003, 103, 2921; e) Mirafuji A, Katsuki T. Tetrahedron, 1998, 54, 10339; f) Ohtsuka Y, Koyasu K, Ikeno T, et al. Org. Lett, 2001, 3, 2543
105 a) Häfele B, Schröter D, Jäger V. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1986, 25, 87; b) Schreiber S L, Schreiber T S, Smith D B. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 1525
106 Okamoto S, Kobayashi Y, Kato H, et al. J. Org. Chem., 1988, 53, 5590
107 Hatakeyama S, Sakurai K, Takano S. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 4485
108 Kobayashi Y, Kato N, Shimazaki T, et al. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6297
109 Chakrin L W, Bailey D M Ed. The Leukotriens, Chemistry and Biology. New York, 1984
110 Kolb H C, VanNieuwenhze M S, Sharpless K B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483
111 Hofmann K A. Chem. Ber., 1912, 45, 3329

112 Criegee R, Marchand B, Wannowius H. Justus Liebigs. Ann. Chem., 1942, 550, 99
113 Hentges S G, Sharpless K B. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 4263
114 Jacobsen E N, Marko I, Mungall W S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 1968
115 关于金鸡树碱及其衍生物用于不对称催化反应的综述见:Kacprzak K, Gawroński J. Synthesis, 2001, 961
116 Lohray B B, Kalantar T H, Kim B M, et al. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 2041
117 Sharpless K B, Amberg W, Bennani Y L, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 2768
118 Crispino G A, Jeong K S, Kolb H C, et al. J. Org. Chem., 1993, 58, 3785
119 Becker H, Sharpless K B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 448
120 Lohray B B. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1317
121 a) Shibata T, Gilheany D G, Blackburn B K, et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 3817; b) Sharpless K B, Amberg W, Beller M, et al. J. Org. Chem., 1991, 56, 4585
122 Wang Z, Zhang X, Sharpless K B. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 2267
123 Kobayashi Y, William A D, Tokoro Y. J. Org. Chem., 2001, 66, 7903
124 Kolb H C, VanNieuwenhze M S, Sharpless K B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483
125 Corey E J, Jardine P D, Virgil S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 9243
126 Oishi T, Hirama M. J. Org. Chem., 1989, 54, 5834
127 Tomioka K, Nakajima M, Koga K. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 1921
128 Tokles M, Snyder J K. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 3951
129 Tomioka K, Nakajima M, Koga K. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 6213
130 Oishi T, Hirama M. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 639
131 Hirama M, Oishi T, Ito S. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1989, 665
132 Lohray B B, Bhushan V. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 5113
133 Wang L, Sharpless K B. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 7568
134 Hanessian S, Meffre P, Girard M, et al. J. Org. Chem., 1993, 58, 1991
135 Yamada T, Narasaka K. Chem. Lett., 1986, 131
136 综述:a) Salvadori P, Pini D, Petri A. Synlett, 1999, 1181～1190; b) Bolm C, Gerlach A, Eur. J. Org. Chem., 1998, 21, 21～27; c) Kobayashi S, Ishida T. Org. Lett., 2001, 3, 2649; d) Motonina I and Crudden C M. Org. Lett., 2001, 3, 2325; e) Kuang Y Q, Zhang S Y, Wei L L. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 5925
137 Lohray B B, Nandanan E, Bhushan V. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 2805
138 Song C E, Yang J W, Ha H J. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 841
139 Lee H M, Kim S, Hyeon T, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 1537
140 Motorina I, Crudden C M. Org. Lett., 2001, 3, 2325
141 Han H, Janda K D. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 7632
142 Han H, Janda K D. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 1527
143 Bolm C, Gerlach A. Angew. Chem., Int. Ed., 1997, 36, 741
144 Kuang Y Q, Zhang S Y, Wei L L. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 5925
145 关于邻位氨基醇的制备见:Bergmeier S C. Tetrahedron, 2000, 56, 2561
146 a) Sharpless K B, Chong A O, Oshima K. J. Org. Chem., 1976, 41, 177; b) Herranz E, Sharpless K B. J. Org. Chem., 1978, 43, 2544
147 Bäckvall J E. Tetrahedron Lett., 1975, 2225
148 a) Li G, Chang H T, Sharpless K B. Angew Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 451; b) Rudolph J, Sennhenn P C, Vlaar C P, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 2810
149 a) O'Brien P. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 326; b) Goossen L J, Liu H, Dress K R, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 1080
150 Reiser O. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, 1308
151 a) Li G, Angert H H, Sharpless K B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 2813; b) Reddy K L, Sharp-

less K B. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 1207; c) O'Brien P, Osborne S A, Parker D D. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 1998, 2519

152 O'Brien P, Osborne S. A, Parker D D. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4099

153 a) Reddy K L, Dress K R, Sharpless K B. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 3667; b) 固载化的 AA 反应例子见: Jo C H, Han S H, Yang J W, et al. Chem Commun., 2003, 1312; c) Kobayashi S, Akiyama R. Chem. Commun., 2003, 449

154 a) Bruncko M, Schlingloff G, Sharpless K B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1997, 36, 1483; b) Li G, Sharpless K B. Acta Chem. Scand., 1996, 50, 649; c) Angelaud R, Landais Y, Schenk K. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 1407; d) Upadhya T T, Sudalai A. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 3685; e) Han H, Yoon J, Janda K D. J. Org. Chem., 1998, 63, 2045; f) Phukan P, Sudalai A. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 1001; g) Cravotto G, Giovenzana G B, Pagliarin R, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 745

155 关于这方面的综述见: Li A, Dai L, Aggarwal V K. Chem. Rev., 1997, 97, 2341

156 a) Trost B M, Melvon L S. Sulfur Ylides. New York: Academic Press, 1975; b) Aube In: Comprehensive Organic Synthesis. Trost B M, Fleming I, Eds. New York: Pergamon Press, 1991

157 Aggarwal V K, Ford J G, Fonquerna S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 8328

158 Zarardi I, Leriverend C, Aubert D, Julienne K, Metzner P. J. Org. Chem, 2001, 66, 5620

159 Ishizaki M, Hoshino O. Hetereocycles, 2002, 57, 1399

160 a) Evans D A, Takacs J M. Tetrahedron Lett., 1980, 21, 4233; b) Davis F A, Sheppard A C. Tetrahedron, 1989, 45, 5703

161 Evans D A, Morrissey M M, Dorow R L. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 4346

162 Davis F A, Haque M S, Ulatowski T G, et al. J. Org. Chem., 1986, 51, 2402

163 a) Davis F A, Reddy R T, Han W, et al. Pure Appl. Chem., 1993, 65, 633; b) Davids F A, Weismiller M C. J. Org. Chem., 1990, 55, 3715; c) Davis F A, Haque M S. J. Org. Chem., 1986, 51, 4083

164 Zhu Y, Tu Y, Yu H W, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 7819

165 a) Atkinson R S. Tetrahedron, 1999, 55, 1519; b) Zwanenburg B. Pure Appl. Chem., 1999, 71, 423

166 a) Tanner D. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33, 599; 关于不对称氮杂环丙烷化反应的综述见: b) Müllar P, Fruit C. Chem. Rev, 2003, 103, 2905

167 Evans D A, Woerpel K A, Hinman M M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 726

168 Evans D A, Faul M M, Bilodeau M T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 5328

169 Li Z, Conser K R, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 5326

170 Minakata S, Ando T, Nishimura M, et al. Angew. Chem., Int. Ed., 1998, 37, 3392

171 Jeong J U, Tao B, Sagasser I, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 6844

172 Hu X E. Tetrahedron, 2004, 60, 2701

173 a) Groves J T, Takahashi T. J. Am. Chem. Soc., 1983, 105, 2073; b) Mansuy D, Battioni P, Mahy J. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 4487; c) Mahy J, Battioni P, Mansuy D. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 1079; d) Mahy J P, Bedi G, Battiohi P, Mansuy D. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1988, 1517

174 a) Noda K, Hosoya N, Irie R, et al. Synlett, 1993, 469; b) Martres M, Gili G, Meou A. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 8787; c) Tanner D, Andersson P G, Harden A, et al. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 4631; d) Zhang W, Lee N H, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 425; e) Li Z, Quan R W, Jacobsen E N. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 5889; f) Nishikori H, Katsuki T. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 9245; g) Lowenthal R E, Masamune S. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7373; h) Harm A M, Knight J G, Stemp G. Synlett, 1996, 677; i) Lai T, Kwong H, Che C. et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1997, 2373; j) Södergren M J, Alonso D A, Andersson P G. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 3563; k) Atkinson R S, Gattrell W T, Ayscough A P, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1996, 1935

175 Lim Y, Lee W K. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 8431

176 Nakajima K, Tanaka T, Morita K, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 283

177 Wipf P, Venkatraman S, Miller C P. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3639
178 a) Ploux O, Caruso M, Chassaing G, et al. J. Org. Chem., 1988, 53, 3154; b) Nakajima K, Oda H, Okawa K. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1983, 56, 520
179 Osborn H, Sweeney J B, Howson W. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 2739
180 Kwart H, khan A A. J. Am. Chem. Soc, 1967, 89, 1951
181 Kawabata H, Omura K, Katsuki T. Tetrahedron Lett, 2006, 47, 1571
182 Aggarwal V K, Thompson A, Jones R V H, Standen M C H. J. Org. Chem, 1996, 61, 8368
183 Aggarwal V K, Alonso F, Fang G, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 1433
184 Vesely J, Ibrahem I, Zhao G L, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 778
185 Kharasch M S, Sosnovsky G, Yang N C. J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 5819
186 Denney D B, Napier R, Cammarata A. J. Org. Chem., 1965, 30, 3151
187 Andrus M B, Argade A B, Chen X, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 2945
188 a) Sekar G, DattaGuptc A, Singh V K. J. Org. Chem., 1998, 63, 2961; b) Kawasaki K, Katsuki T. Tetrahedron, 1997, 53, 6337; c) Kohmura Y and Katsuki T. Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3941
189 Andrus M B and Lashley J C. Tetrahedron, 2002, 58, 845
190 Krow G R. Org. React., 1993, 43, 251
191 a) Bolm C, Beckmann O. In: Comprehensive Asym. Cat. Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H, Ed. Berlin: Springer, 1999, Vol. 2, 803; b) Strukul G. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 1198
192 a) Yamada T, Imagawa K, Nagata T, et al. Chem. Lett., 1992, 2231; b) Mukaiyama T, Yamada T, Nagata T, et al. Chem. Lett., 1993, 327
193 Bolm C, Schlingloff G, Weickhardt K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33, 1848
194 Uchida T, katsuki T. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 6911
195 Brown H C, Subba Rao B C. J. Am. Chem. Soc, 1956, 78, 2582
196 Männig D, Nöth H, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1985, 24, 878
197 不对称硼氢化反应综述见:Carroll A M, Ósullivan T P, Guiry P J. Adv. Synth. Catal, 2005, 347, 609
198 Hayashi T, Matsumoto Y, Ito Y. J. Am. Chem. Soc, 1989, 111, 3426
199 Moteki S A, Wu D, Chandra K L, et al. Org. Lett, 2006, 8, 3097
200 Togni A, Brentel C, Schnyder A, et al. J. Am. Chem. Soc, 1994, 116, 4062
201 Brown J M, Hulmes D I, Layzell T P. J. Chem.. Soc. Chem. Commun, 1993, 1673
202 Kwong F Y, Yang Q, Mak T C W, et al. J. Org. Chem, 2002, 67, 2769
203 Schnyder A, Hintermann L, Togni A. Angew. Chem. Int. Ed. Engl, 1995, 34, 931
204 a) Zhang W, Basak A, Kosugi Y, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 4389; b) Zhang W, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 286
205 Chen T, Jiang J J, Xu Q, et al. Org. Lett., 2007, 9, 865
206 关于金属 Salen 反应的综述见:a) Saito B, Egami H, Katsuki T. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 1978; b) Katsuki T. SynLett, 2003, 281; c) Larrow J F, Jocobsen E N. Top Organomet. Chem., 2004, 6, 123

第 7 章　不对称催化氢化及其他还原反应

前面章节主要介绍了不对称 C—C 键生成反应，还介绍了 C═C 双键的不对称环氧化反应、不对称双羟基化反应、不对称氨基羟基化反应以及不对称氮杂环丙烷化反应等。本章将着重讨论氢对 sp^2 碳的不对称加成反应。这些反应包括烯烃、烯胺(烯酰胺)、羰基的不对称催化氢化还原反应，手性金属氢化物对酮的还原反应和酮的不对称催化氢转移反应以及羰基化合物的直接胺化反应等。这些反应中的大多数都具有工业应用前景，一些反应实例现在已经用于各种对映体纯氨基酸、香精/香料原料及对映体纯手性药物的制备，也有经济效益的成功事例。

鉴于本命题已经有很多论著，本章只着重介绍一些重要和有效的试剂以及本领域的最新发展，其中有机小分子例如 Bronsted 酸催化的反应尤其被关注。

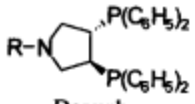
7.1　用于均相不对称催化氢化的手性膦配体

20 世纪 60 年代以前，非均相催化在化学研究中具有无可争辩的重要性。第一个不对称反应是 1932 年由 Schwab 报道的，他将手性载体应用于外消旋的 2-丁醇的催化脱氢反应。在 20 世纪 50 年代，人们曾尝试使用非均相催化剂进行烯烃的对映选择性催化氢化反应，但仅得到 10%～15% ee 值的产物。到了 60 年代中期，研究人员已经认识到使用非均相催化剂很难在潜手性烯烃的催化氢化中得到满意的结果。

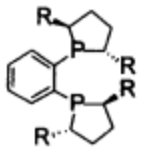
在 20 世纪 60 年代后期出现了催化氢化的新途径。1965 年，Wilkinson 发明了一种均相催化剂 $Rh(PPh_3)_3Cl$，它在温和条件下使烯烃氢化，表现出极高的活性。此后，大部分注意力都集中在用手性膦配体代替普通的三苯膦，对这一催化剂的对映选择性进行改良。

1968 年，Horner[1] 和 Knowles[2] 首次独立报道了均相不对称催化氢化反应。他们通过在 Wilkinson 配合物中引入手性叔膦如 $P(C_6H_5)(n\text{-}C_3H_7)(CH_3)$ 对催化剂进行了改良。尽管用这类催化剂催化烯烃的氢化产物的 ee 值不高，仅为 3%～15%，但这些结果为均相不对称氢化这一概念奠定了基础。

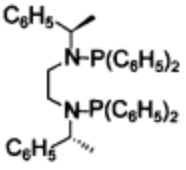
随后，Kagan 等人发明了双齿配体 DIOP(一种由酒石酸得到的 C_2-手性二膦)，使得该领域的研究取得了突破性的进展[3]。DIOP-Rh(Ⅰ)配合物催化 α-(酰氨基)丙烯酸(和酯)的不对称氢化反应，产物氨基酸衍生物的 ee 值高达 80%。这些成就激起了研究人员对手性双齿二膦的研究热情，并发展了许多具有 C_2-对称性的手性配体(图 7-1，一些配体的简称随后会多次提到)。按手性骨架来分，有中心手性、轴手性及平面手性。就含磷原子数目的配体而言，大多数是双膦配体，但也有单膦配体的报道，有一些带噁唑吡啶环的单膦配体是非常有效的。



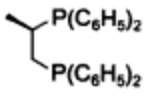
Deguphos



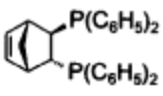
DuPhos



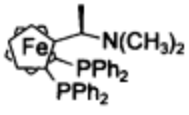
PNNP



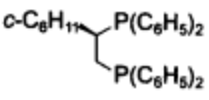
ProPhos



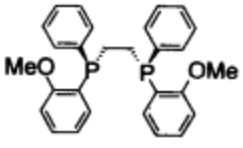
NorPhos



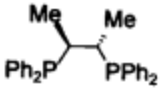
BPPFA



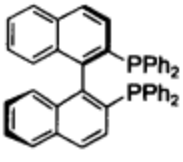
CycPhos



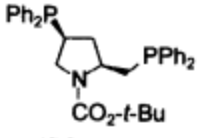
(*R*,*R*)-DIPAMP



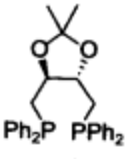
(*S*,*S*)-ChiraPhos



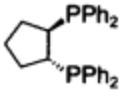
(*R*)-BINAP



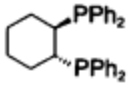
(*S*,*S*)-BPPM



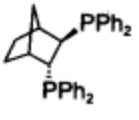
DIOP



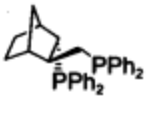
(*R*,*R*)-DPCP



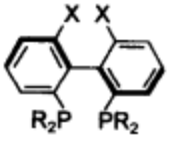
(+)-DIPMC

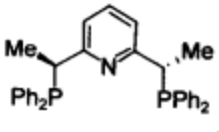


(2*R*,3*R*)-NorPhos



(-)-MENO

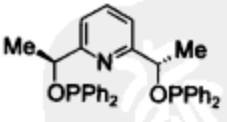


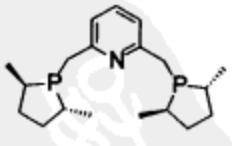


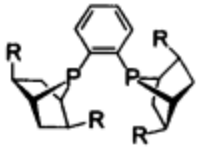
(*R*)-BIPHEMP R = Ph, X= Me

(*R*)-BIPHEP R = Cy, X= Me

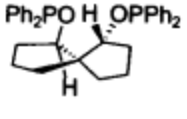
MeOBIPHEP R = Ph, X=OMe



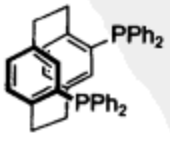




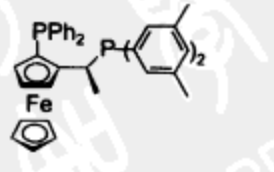
PennPhos[4] R = Me 或 *i*-Pr



SpirOP



(*S*)-[2,2]PhanePhos[5]



Xyliophos

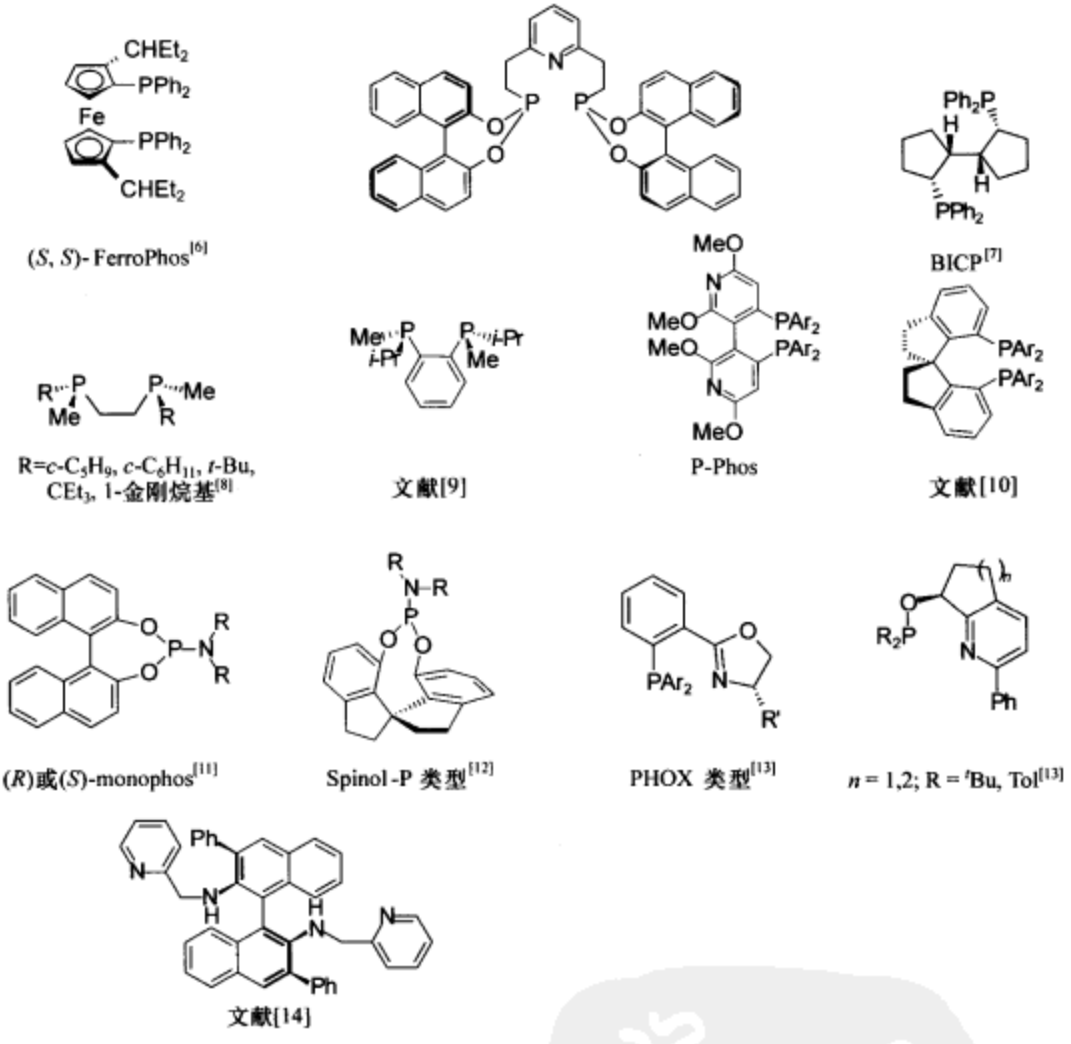


图 7-1　具有代表性的用于不对称催化氢化反应的手性配体

此后 30 多年的工作证明，含手性取代基的二膦在有机过渡金属催化的反应中是最有效的配体之一。铑配合物催化的不对称氢化的详细反应机理由 Halpern 等人[15]和 Brown 等人[16]阐明，这些研究使得人们对不对称催化氢化反应有了更深一步的了解，从而可以更有效地设计手性配体。铑配合物催化的潜手性烯酰胺氢化在合成 L-多巴中的成功应用[17]，使得不对称催化氢化成为研究热点之一[18]。

不对称催化氢化反应是制备各种对映体纯化合物有效方法之一，其中 Ru-BINAP 催化的 2-芳基丙烯酸的不对称催化氢化反应备受关注。反应的产物手性 2-芳基丙酸是一类重要的非甾体抗炎药[19]，因此具有较大的潜在经济效益。

不对称催化氢化的目的之一是为了寻找合成手性 α-氨基酸的实用方法。为此，人们发展出一系列手性二膦铑催化剂用于 α-(酰氨基)丙烯酸(α-烯酰胺)的对映选择性催化氢化反应(图 7-2)[20]。实验结果发现，具有 C_2-对称性的手性配体在不对称催化氢化反应中给出较好的对映选择性。具有代表性的手性配体如 DIOP 是具有两个 sp^3 不对称碳和

C_2-对称性的配体，DIPAMP 具有两个不对称磷原子，全芳族的 BINAP 配体具有 C_2-轴手性，在反应中大都表现出很好的不对称诱导能力。一般认为，BINAP 中萘环的高度歪扭的形态是它在不对称催化反应中显现高效的决定因素[21]。大多数膦配体中的手性部分和含膦部分通过 C—P 键相连，近期出现了一些优秀的手性配体，其中有通过 C—O—P 或 C—N—P 键相连的。

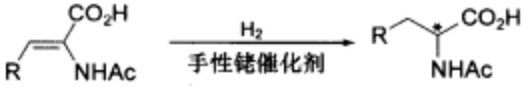


图 7-2

这类双膦配体的设计至今仍是不对称催化反应中非常活跃的研究领域[22]，而潜手性不饱和键 C═X(X═C, N, O 等)的均相不对称催化氢化反应，是这些不对称催化技术的最重要的应用之一。在手性膦配体的设计中可采取三种方法：手性配体的手性可出现在 P 原子上，或位于骨架上，或所设计的手性配体兼具前两者的特性（图 7-3）。

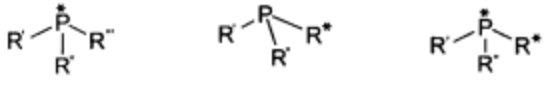


图 7-3

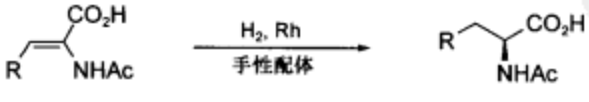
寻找不对称催化氢化反应的高效手性膦配体，已获得了不少成功。目前，这些手性膦配体不但用于实验室的研究中，有的也已经成功地应用于手性化合物的工业生产中[23]。

事实证明，不对称催化反应将潜手性底物转变成对映体纯的产物具有很大的经济效益，而不对称催化氢化反应则是这些转化过程中最有效的方法之一。通过不对称催化反应，含有 C═C、C═N 及 C═O 键的各种不同结构的底物都可以转化成相应的手性化合物。在这些不对称催化反应过程中，反应的结果（产率及立体选择性）不但与所采用的手性配体有关，还与催化剂所使用的抗衡离子有关。反应过程中所采用的溶剂、反应温度、反应时间以及反应过程中催化剂的用量（底物与催化剂比例）等都会对反应的结果产生不同的影响。接下来若干小节将说明这些因素对反应产率及立体选择性的影响。

7.2 C═C 双键的不对称催化氢化反应

7.2.1 取代丙烯酸的不对称催化氢化反应

烯类底物通过不对称催化氢化反应来制备高对映体纯度的化合物是令人印象最为深刻的，其中过渡金属配合物催化的烯酰胺的均相不对称催化氢化是合成光学活性 α-氨基酸类化合物最有效的方法之一。由铑配合物催化的不对称氢化在氨基酸及有关化合物的合成中已获得高对映选择性。图 7-4 是具有代表性的不对称催化氢化反应，总结了在一些铑配合物催化下 α-(酰氨基)丙烯酸对映选择性氢化为相应氨基酸的反应[24]。



膦配体	产物 ee/%	
	R=C_6H_5	R=H
(*R*,*R*)-DIPAMP	96(*S*)	94(*S*)
(*S*,*S*)-CHIRAPHOS	99 (*R*)	91 (*R*)
(*S*,*S*)-NORPHOS	95 (*S*)	90 (*R*)
(*R*,*R*)-DIOP	85 (*R*)	73 (*R*)
(*S*,*S*)-BPPM	91 (*R*)	98.5 (*R*)*
(*S*)-BINAP	100 (*R*)*	98 (*R*)
(*S*)-(*R*)-BPPFA	93 (*S*)	
(*S*,*S*)-SKEWPHOS	92 (*R*)	
(*S*,*S*)-CYCPHOS	88 (*R*)	
(*S*,*S*)-Et-DuPHOS	99 (*S*)	99.4(*S*)

* *N*-苯甲酰基衍生物的氢化反应。

图 7-4　烯胺的催化氢化反应

Halpern 等[25]和 Brown 等[26]通过对反应中间产物进行核磁共振和 X 射线衍射研究以及详尽的动力学分析，报道了膦-铑配合物对烯胺发生催化氢化反应的机理。这个机理对大多数催化氢化反应是适用的。

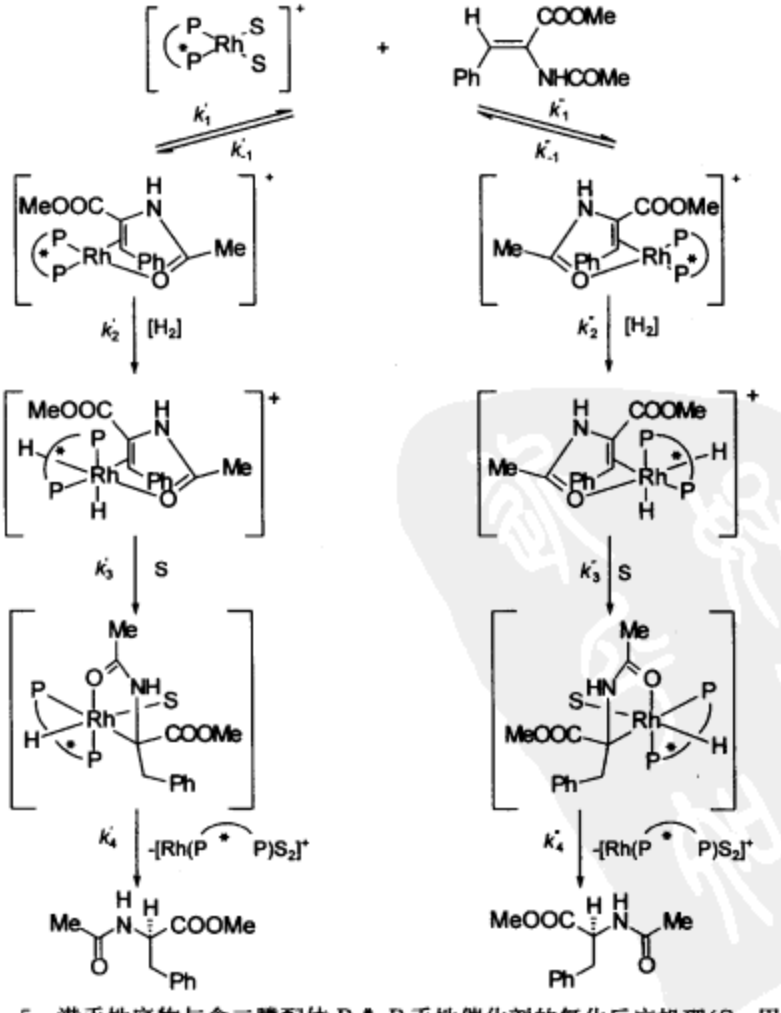


图 7-5　潜手性底物与含二膦配体 P*P 手性催化剂的氢化反应机理(S=甲醇)

图 7－5 是由 Halpern 等提出 Rh-配合物催化的氢化反应机理。首先，催化剂前体中的溶剂分子(用 S 表示)被烯烃底物取代，形成了螯合的铑配合物，其中烯键和羰基氧与 Rh(Ⅰ)中心相互作用(速率常数 k_1)。然后氢气经氧化加成至金属，形成了 Rh(Ⅲ)二氢化物中间体(速率常数 k_2)，这一步是整个氢化反应周期中的反应速率决定步骤。然后在金属上的一个负氢通过五元螯合烷基-Rh(Ⅲ)中间体的方式转移到配位的烯键的缺电子的 β-位上(速率常数 k_3)。最后的还原消除反应(速率常数 k_4)给出产物，释放出催化剂完成整个催化过程。

选择合适的手性膦配体和适当的反应条件，烯胺底物的不对称催化氢化反应可以有很高的立体选择性。使用具有 C_2-对称性的双膦配体进行反应时，因为潜手性烯烃底物可以通过 *Re*-或 *Si*-面和金属配位，反应过程中形成的中间体实际上是一对非对映异构体。反应的立体选择性则由这两个底物-金属形成的非对映异构体的相对浓度和反应活性决定。应该指出的是，在大多数的反应中，底物和金属的配位方式并不是决定整个反应的立体选择性的主要因素。决定反应产物立体选择性的主要因素，是接下来的金属-氢向非对映异构体中间体转移过程中的反应速率差异。令人感到惊奇的是，反应最终的主流产物并不是由主要中间体决定，而是由较少量的次要中间体决定，因为后者具有更高的反应活性。但是这类 BINAP-Rh 络合物仅限于氨基酸的不对称氢化合成。

以下是一些不对称催化氢化反应用于光学活性化合物制备的实例。

不饱和氨基酸是一类非常重要的天然化合物或其结构单元[27]。其中，γ，δ-不饱和氨基酸已被分离到[28]，并作为制备结构更复杂的氨基酸及多肽的重要中间体[29]。这类化合物可通过相应底物的不对称催化氢化反应制备。如图 7－6 所示，α，γ-二烯酰胺在[Rh-(*R*,*R*)-Et-DuPhos]$^+$(Rh-**1**)催化下发生不对称氢化反应，产物 γ，δ-不饱和氨基酸具有很高的 ee 值[30]。

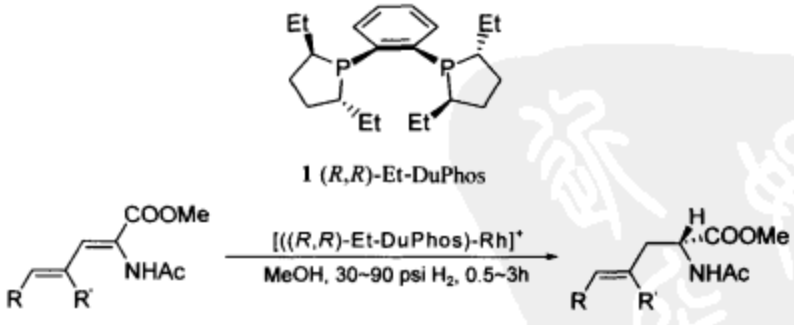


图 7－6

在反应中，底物对催化剂的比例 S/C 为 500，氢气的初始压力可在 30～90psi (1 atm = 14.7 psi)。反应在 0.5～3h 内完成。产物 γ，δ-不饱和氨基酸进一步氢化生成饱和氨基酸的比例低于 2%，产物的分离产率在 95%以上。反应发生在 α-双键上，产物的进一步氢化的程度随反应条件不同略有不同，通过仔细控制反应的底物/催化剂比例、反应时间及氢气的初始压力可以使进一步氢化的程度减到最低。当使用(*R*,*R*)-**1** 进行反应时产物具有(*R*)-构型，使用(*S*,*S*)-**1** 进行反应则给出(*S*)-构型的产物。

α-氨基亚膦酸在结构上与 α-氨基羧酸(氨基酸)很相似，这类化合物往往具有如除草

剂、杀菌剂和抗生素等的生物活性。同样，光学活性的 α-氨基亚膦酸及其衍生物也可通过相应的不饱和亚膦酸底物的不对称催化氢化来制备。如图 7－7 所示，使用(*S*,*S*)-BPPM 为手性配体的铑的离子型配合物 **2** 为催化剂，不饱和亚膦酸发生不对称催化氢化反应，产物 α-氨基亚膦酸的 ee 值可达到 98%[31]。

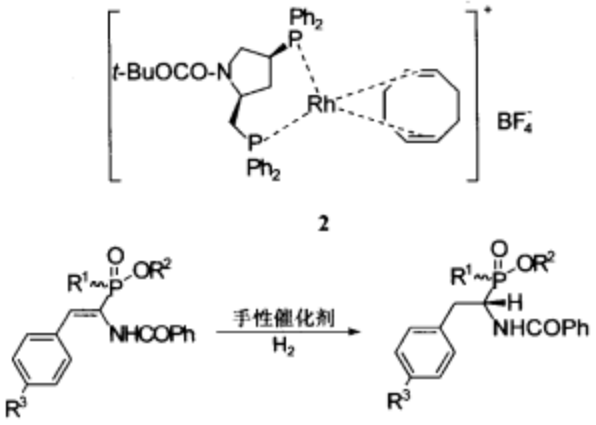


图 7－7

在手性膦配体中有磷手性配体骨架的配体。这类磷手性中心的配体在不对称催化氢化反应的初期曾有过报道，但后来却被人们所冷落。其原因有两个：①这类磷手性中心的手性膦配体的制备较困难，很难获得高对映体纯的手性膦配体；②这类磷手性中心的配体的热稳定性不易控制，尤其当磷原子上连接有芳基的时候，在较高的温度下磷手性中心会渐渐消旋使手性配体失效。

考虑到光学活性的手性三烷基膦配体比较稳定，不易发生消旋化，Imamoto 等人制备了手性膦配体 **3**，并将其应用于酰氨基丙烯酸的不对称催化氢化反应中(图 7－8)。这类手性配体与金属配位后得到五元环的螯合配合物，手性中心直接毗邻反应中心。这一特性使得其铑配合物 **4** 在不对称催化氢化反应中表现出高立体选择性。如图 7－8 所示，使用铑配合物 **4** 为催化剂对不同取代的酰氨基丙烯酸进行催化氢化反应，产物最高的 ee 值超过 99.9%[32]。

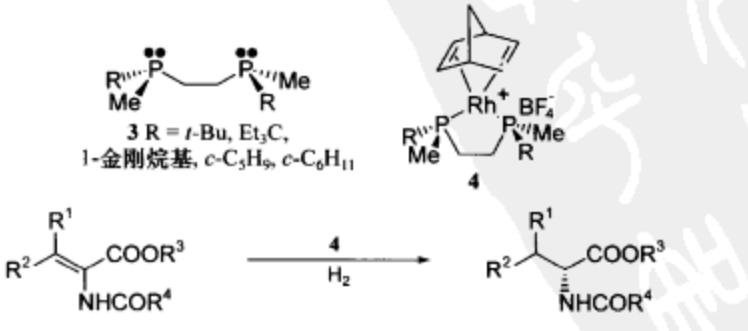
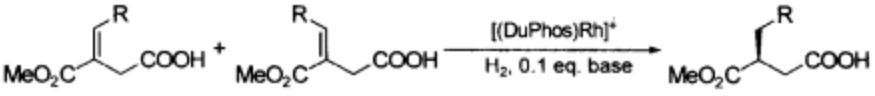


图 7－8

衣康酸衍生物的不对称催化氢化反应经常作为不对称催化氢化的模型反应，这类反应给出的对映体纯 2-取代丁二酸类化合物，不但是有机合成和药物合成的重要原料，也

是制备香精香料和农药的重要起始物。

Burk 等人报道了使用[(Et-DuPhos)Rh]$^+$(Et-DuPhos 结构见图 7－1，R＝Et)为催化剂时，β-取代衣康酸类底物的不对称催化氢化反应。反应表现出很高的立体选择性，当底物中的 R ＝ *i*-Pr 时，反应产物中检测不到另一异构体(图 7－9)[33]。



R	S/C	反应时间 /h	ee/%
H	1000	1	97
Et	1000	1	99
n-Bu	1500	2	97
CH_2CH_2Ph	2000	2	99
(*E*)-CH＝CHPh	1000	20	99
i-Pr	3000	2	99
环丙基	2000	2	99
环己基	1500	3	98
t-Bu	5000	4	99
Ph	3000	12	97
1-萘基	3000	12	98
2-萘基	3000	12	97
3-thienyl	1000	15	99

图 7－9

一般认为，增强底物官能团与手性配体之间的亲和性的相互作用可以提高反应的立体选择性。根据这一原理，Hayashi 在手性二茂铁分子中引入氨基，得到了手性(氨基)烷基二茂铁基膦配体 **5**[34]。这类手性膦配体在三取代丙烯酸(四取代烯烃)的氢化中，表现出很高的催化活性和立体选择性(图 7－10)。

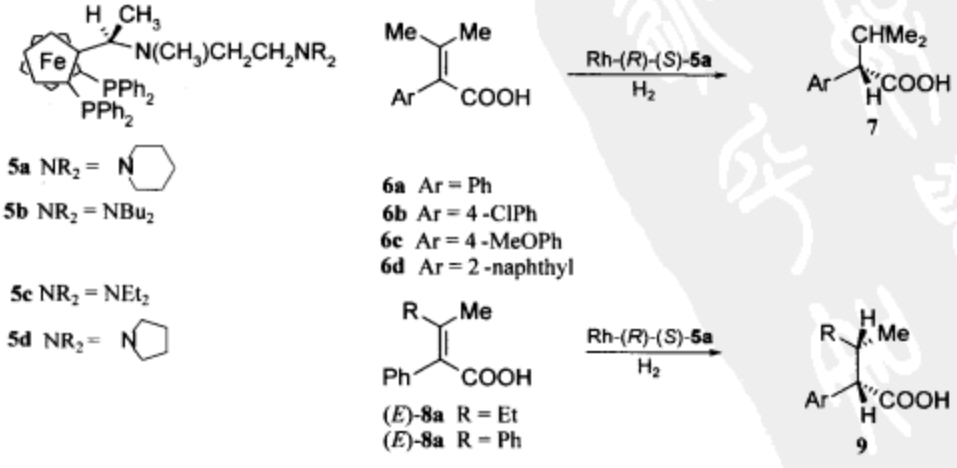
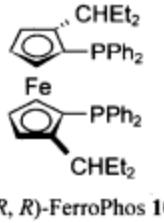


图 7－10

对四取代的烯烃进行不对称催化氢化反应时，铑与 ChiraPhos、PyrPhos 或不含氨烷基侧链的二茂铁基膦如 BPPFA 形成的配合物的反应活性很低。而使用带有氨烷基侧链的二茂铁膦配体 **5a** ～**d** 的铑配合物则表现出很高的活性和选择性(表 7－1)。这一现象可以解释为配体的末端氨基与烯烃底物的羧基形成了羧酸铵，使底物紧紧地吸引在催化剂的配位位点上从而使氢化反应容易发生。

表 7－1　手性二茂铁基膦铑配合物催化的三取代丙烯酸的不对称氢化反应

底　物	配　体	溶　剂	反应时间/h	产　物	ee/%(绝对构型)
6a	**5a**	THF/MeOH (90∶10)	30	**7a**	98.4(*S*)
6a	**5a**	THF/MeOH (80∶20)	20	**7a**	97.6(*S*)
6a	**5a**	*i*-PrOH	20	**7a**	97.0(*S*)
6a	**5a**	MeOH	5	**7a**	95.8(S)
6a	**5b**	THF/MeOH (80∶20)	20	**7a**	97.9(*S*)
6a	**5c**	THF/MeOH (80∶20)	30	**7a**	98.1(*S*)
6a	**5d**	THF/MeOH (80∶20)	30	**7a**	98.2(*S*)
6b	**5a**	THF/MeOH (80∶20)	40	**7b**	97.4(*S*)
6c	**5a**	THF/MeOH (80∶20)	40	**7c**	96.7(*S*)
6d	**5a**	THF/MeOH (80∶20)	65	**7d**	97.3(*S*)
(*E*)-**6a**	**5a**	*i*-PrOH	100	**9a**	97.3(2*S*,3*S*)
(*E*)-**6b**	**5a**	THF/MeOH (80∶20)	100	**9b**	92.1(2*S*,3*R*)



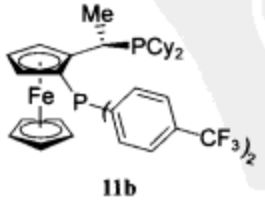
(*R*, *R*)-FerroPhos **10**

Kang 报道了一个对空气稳定的二茂铁基双膦配体(p*R*,p*R*)-1,1′-双(二苯基膦基)-2,2′-二-3-戊基二茂铁(**10**)[(*R*,*R*)-FerroPhos]的合成，及其在 Rh(Ⅰ)配合物催化下对脱氢氨基酸衍生物的对映选择性氢化反应[6]。催化剂由[Rh(COD)$_2$]BF$_4$ 和 **10** 原位制备。使用这种原位制备的催化剂，各种脱氢氨基酸衍生物的氢化反应都可在温和条件下(2 atm，20～30℃)进行，产物的 ee 值最高可达 99.9%。在 α-乙酰氨基肉桂酸的不对称氢化中，使用该配体的结果比使用其他对空气稳定的三芳基取代配体的结果要好得多(如 BINAP 进行反应的 ee 值为 84%[35]，2,2-PhanePhos 进行反应时的 ee 值为 98%[36])。这个新配体的高对映选择性及对空气氧化的高稳定性使它具有工业应用潜力。

人们还制备了很多具有类似结构的二茂铁类手性膦配体并将其应用于手性药物(及手性农药)的不对称合成中[37]。例如，Ciba-Geigy 的合作伙伴 Lonza Fine Chemicals 制备了 Rh-**11a** 并分别将其应用于(＋)-生物素(维生素 H)的不对称合成[37b]，Firmenich 以 Ru-**11b** 为催化剂通过不对称催化氢化反应制备了香料中间体(＋)-*cis*-Hedione®[38](图 7－11)。



11a



11b

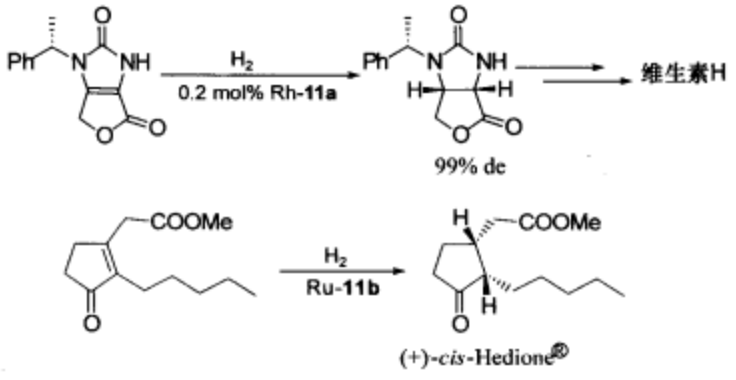
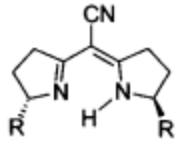


图 7-11

研究人员进行了各种尝试来制备结构新颖的光学活性二茂铁类手性膦配体，并将其应用于不对称催化反应。有兴趣的读者可参阅 Richards 撰写的综述[39]。

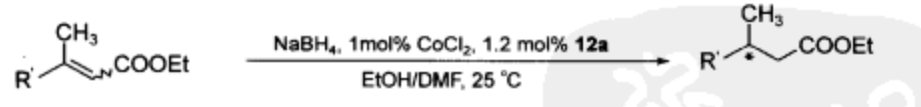
7.2.2 钴配合物催化的 α,β-不饱和酯的不对称还原反应

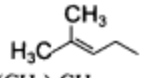
1989 年，Pfaltz 等人以焦谷氨酸为原料制备了具有 C_2-对称性的对映体纯半咕啉手性配体 **12a**～**c**[40]。通过改变这些化合物手性中心上取代基 R 的结构，可以制备一系列手性配体[41]。



12a R = CH_2OTBS
12b R = CH_2OEt
12c R = CMe_2OH

手性配体与钴配位得到的配合物，可催化硼氢化钠对各种 α,β-不饱和羧酸的对映选择性还原反应。如图 7-12 所示，在催化量的手性配合物(由 1 mol 1%的 $CoCl_2$ 和 1.2 mol 1%手性配体 **12** 原位制备)存在下，还原反应顺利进行，产物的 ee 值最高达到 96%。用乙酸处理反应混合物还可容易地回收手性配体。



13a R' = $PhCH_2CH_2$
13b R' = 
13c R' = $(CH_3)_2CH$
13d R' = Ph

14a R' = $PhCH_2CH_2$
14b R' =
14c R' = $(CH_3)_2CH$
14d R' = Ph

底　物	产率/%	ee/%	产物 14 的绝对构型
E-**13a**	97	94	(*R*)-(+)
Z-**13b**	95	94	(*S*)-(−)
E-**13a**	95	94	(*R*)-(+)
Z-**13b**	94	94	(*S*)-(−)
E-**13c**	84	96	(*S*)-(−)
Z-**13c**	86	90	(*R*)-(+)
E-**13d**	95	81	(*S*)-(+)
Z-**13d**	97	73	(*R*)-(−)

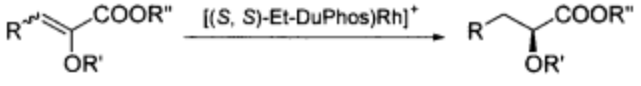
图 7-12　α,β-不饱和羧酸酯 *Z*/*E*-**13a**～**d** 的对映选择性还原

该反应可以实验室规模进行维生素 D 的合成。与类似底物的催化氢化反应相比，这个方法表现出相近/相同的对映选择性。与手性铑或钌配合物参与的不对称催化氢化反应不同的是，使用这类催化剂进行 α，β-不饱和羧酸的还原反应，即使底物中没有 α-酰氨基团反应也能得到优异的对映选择性。

7.2.3 烯醇酯的不对称氢化反应

潜手性酮是有机合成中的重要底物之一，可通过各种不同的方法转化为相应的手性仲醇。除酮的还原之外，烯醇酯的不对称氢化反应也可给出手性仲醇类化合物。

Burk 等人使用 Rh-DuPhos 为催化剂进行烯醇酯的对映选择性氢化反应，产物的 ee 值最高超过 99%[42]，反应底物中的取代基对反应结果有一定的影响，但影响并不显著。如图 7－13 所示，在[(*S*,*S*)-(Et-DuPhos)Rh]$^+$存在下，α-烯醇酯发生立体选择性催化氢化反应，给出高立体选择性的产物。底物的 *Z*/*E* 比对反应的立体选择性并无显著影响[43]。



R	R′	R″	*Z*/*E*	ee/%
H	Ac	Et		> 99 (*S*)
Me	Bz	Et	3	96.0 (*S*)
n-Pr	Bz	Me	3	98 (*S*)
i-Pr	Ac	Et	6	96.1 (*S*)
i-Pr	Bz	Et	6	96.9 (*S*)
c-Pr	Bz	Me	9	97.5 (*S*)
CH_2-*i*-Pr	Bz	Et	2.5	> 99 (*S*)
n-C_5H_{11}	Ac	Et	3.5	> 99 (*R*)
n-C_5H_{11}	Bz	Et	3.5	> 99 (*S*)
c-C_6H_{11}	Bz	Me	3	95 (*S*)
Ph	Ac	Et	9	95.6 (*S*)
Ph	Bz	Me	10	98 (*S*)
1-萘基	Bz	Et	3	93.2 (*S*)
2-噻吩基	Bz	Me	4	97.5 (*S*)

图 7－13

烯基官能团可通过直接或间接的方法进行官能化，使得手性的烯丙醇类化合物在有机合成中显示出多种合成潜力，二烯基酯(特别是烯炔基酯)的不对称氢化反应也因此而具有较高的应用价值。Boaz 使用甲基 DuPhos 的铑配合物为催化剂进行烯炔基酯和二烯基酯的不对称氢化反应，得到了很好的结果[44]。如图 7－14 所示，二烯基酯 **15** 发生不对称催化氢化反应，产物 **16** 的 ee 值为 94%；相应的烯炔基酯 **17** 发生催化氢化反应，产物

18 的 ee 值超过 98%(图 7－15)。

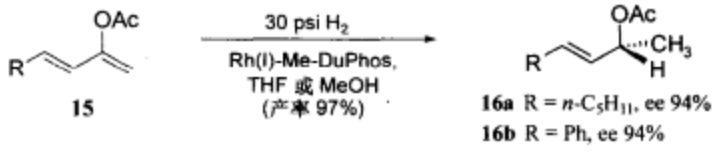


图 7－14　二烯基酯的不对称催化氢化反应

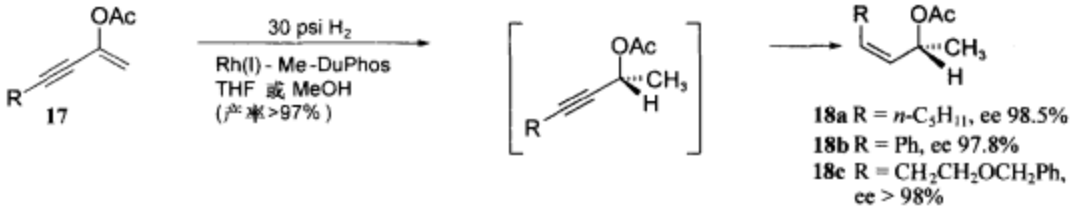
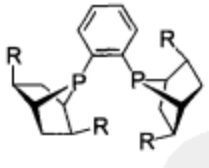
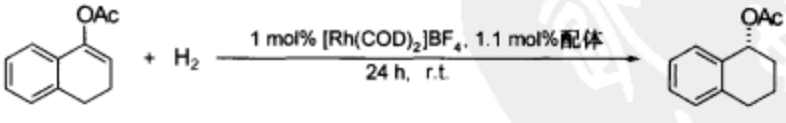


图 7－15　烯炔基酯的不对称催化氢化反应

DuPhos 类手性配体进行烯醇酯的不对称氢化反应适用于非环状底物，而对环状烯醇酯未能给出较好的结果。改变配体中的取代基可使磷原子周围的立体和电子环境得到较大的改变，从而使配体的性质有很大的改进。Zhang 等人通过对 DuPhos 骨架进行改进得到了一类新的膦配体 PennPhos(**19**)，该手性配体在环状烯醇酯的不对称催化氢化反应中得到了较好的结果[45]。图 7－16 所示，乙酸 3,4-二氢-1-萘酚酯在 Rh-Me-PennPhos 催化下发生不对称氢化反应，底物的转化率为 100%，产物的 ee 值超过 99%。相比之下，BINAP 或 DuPhos 给出的结果较差。



19

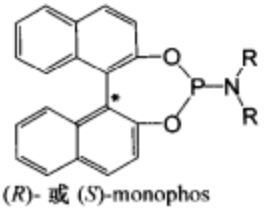


配　体	溶　剂	转化率/%	ee/%	构　型
Me-PennPhos	甲苯	64	98.3	*R*
Me-PennPhos	CH_2Cl_2	100	86.8	*R*
Me-PennPhos	THF	100	98.7	*R*
Me-PennPhos	MeOH	100	99.1	*R*
(*R*)-BINAP	THF	2.4	18.0	*R*
(*R*,*R*)-Me-DuPhos	THF	1.3	12.3	*S*
(*R*,*R*)-Me-DuPhos	MeOH	不反应	不反应	

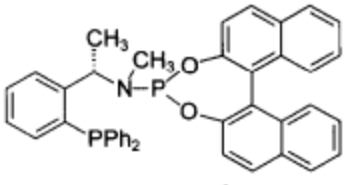
图 7－16

其他从氨基酸衍生的手性配体也可催化烯醇酯的不对称氢化反应，但这些反应的立体选择性一般都不太理想[46]。

近年来一个大的突破是手性单齿膦配体也能高对映选择性地诱导不对称氢化反应，打破了双齿膦配体的单一思维。具有代表性的是“monophos”[11]，并且，这种 P—O—C 连接的配体较容易制备，其催化氢化活性也高，因此备受人们关注。另一个类似的配体是 peaphos[47]，该配体易于制备，其主要优点是在空气中稳定。Peaphos 的 Rh 催化剂已成功地用于脱氢氨基酸或乙烯基胺、羧酸的氢化反应，ee 值高达 99.9%。



(*R*)- 或 (*S*)-monophos

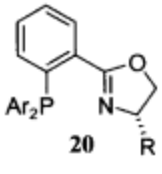


(*Sc*, *Sa*), peaphos

7.2.4 非官能化烯烃的不对称氢化反应

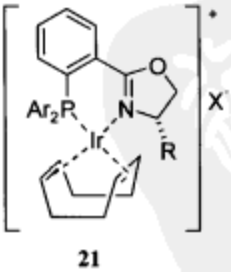
在不对称催化氢化反应中，目前最为成功的催化剂是使用铑或钌作为中心金属、手性膦为配体的金属有机配合物。这类催化剂对某些特定的底物的立体选择性可以在 99% 以上。遗憾的是大多数这样的催化剂在进行反应时都需要在底物烯烃中存在有极性基团，通过这些极性基团与催化剂中心金属的配位来实现从催化剂到产物的手性传导。而对那些碳碳双键上不含有极性基团的底物，也就是非官能化烯烃底物，大多数催化剂都未能给出高的立体选择性。

Pfaltz 等人制备了一系列含有手性噁唑啉基团的膦配体 **20**（PHOX 类型）并将其与过渡金属铱配位得到了相应的离子型手性配合物 **21**。将这些手性铱配合物用于非官能化烯烃的立体选择性氢化反应中取得了很好的结果[48]。部分结果见表 7-2。



20

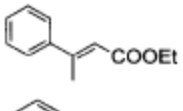
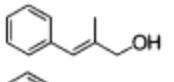
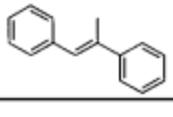
20a Ar = Ph R = *i*-Pr
20b Ar = Ph, R = *t*- Bu
20c Ar = *o*-Tol R = *i*-Pr
20d Ar = *o*-Tol, R = *t*-Bu
20e Ar = Ph, R = CH_2-*t*-Bu



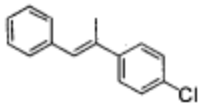
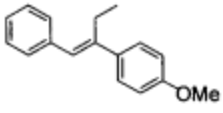
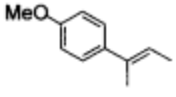
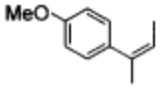
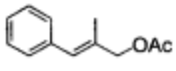
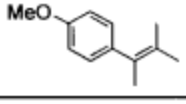
21

21a Ar = Ph R = *i*-Pr X = PF_6
21b Ar = Ph, R = *t*-Bu X = PF_6
21c Ar = *o*-Tol R = *i*-Pr X = PF_6
21d Ar = *o*-Tol, R = *t*-Bu X = PF_6
21e Ar = Ph R = *i*-Pr X = BARF
21f Ar = *o*-Tol, R = *t*-Bu X = BARF
21g Ar = Ph, R = CH_2-*t*-Bu X = BARF

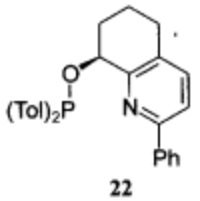
表 7-2 手性催化剂 21 存在下非官能化烯烃的不对称催化氢化反应

底 物	催化剂/mol %	产率/%	ee/%
	**21d**(4)	96	84
	**21d** (1)	95	96
	**21f** (0.1)	> 99	97

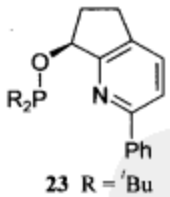
续表

底　物	催化剂/mol %	产率/%	ee/%
	**21f** (0.5)	98	95
	**21f** (0.3)	97	95
	**21f** (0.3)	> 99	61
	**21f** (1)	97	42
	**21f** (0.5)	> 99	91
	**21g** (2)	> 99	81

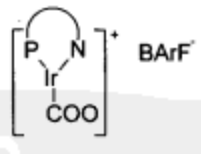
另一个新的报道是 Pfaltz[13]合成了几个新的含吡啶的化合物 **22**～**24**，制成铱催化剂后对于下述烷基取代的烯烃氢化反应获得极好的结果。催化剂总结构如图 7－17 右上角。

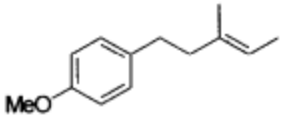


22

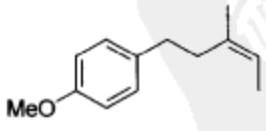


23 R = ^{t}Bu
24 R = Tol

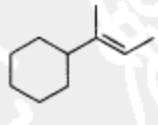




E-**25**

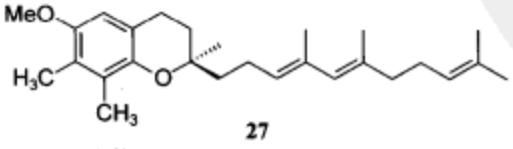


Z-**25**



26

配体　**22**　93% ee　　**22**　98% ee　　**22**　83% ee
　　23　87% ee　　**23**　94% ee　　**23**　92% ee
　　24　83% ee　　**24**　96% ee

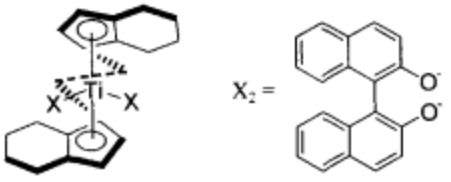


27

配体　**22**　>98% ee (*R*, *R*, *R*)

图 7－17　用 **22** 或 **23** 配体的烯烃氢化反应结果

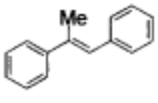
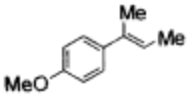
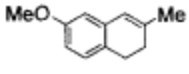
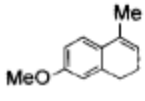
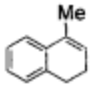
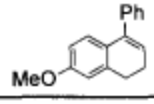
Buchwald 等人制备了具有夹心结构的手性钛化合物 **28** 并将其应用于三取代非官能化烯烃的不对称氢化反应[49]。



28

在 0℃将 1.95eq. 的正丁基锂加入到钛化合物 **28** 的四氢呋喃溶液中得到相应的活性催化剂。反应在氢气(2000psi)中进行,底物/催化剂为 20∶1,并加入一定量的苯基硅烷作为稳定剂。在这种条件下,非官能化的三取代烯烃可以被氢化,反应同时表现出很高的收率及立体选择性(表 7-3)。

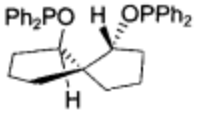
表 7-3 手性钛化合物 28 用于非官能化三取代烯烃的不对称催化氢化反应

底 物	反应时间/h	收率/%	ee/%
	48	91	> 99
	48	79	95
	44	77	92
	132	70	93
	184	70	83
	169	87(转化率)	83

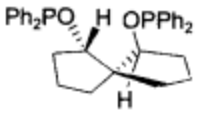
7.2.5 烯酰胺的不对称催化氢化反应

除上述手性膦配体外,手性亚膦酸酯和手性亚磷酰胺也有效地应用于各种底物的不对称催化氢化反应中。Selke 等由 D-(+)-葡萄糖出发制备了一系列亚膦酸酯类手性配体,并将其应用于铑催化的脱氢氨基酸衍生物的不对称氢化反应中[50]。与相应的膦配体比较,手性亚膦酸酯类配体的最主要的优点是它们容易制备,只要将相应的手性醇与氯代膦反应即可得到手性亚磷酸酯类配体。Chan 等发展了一类新颖的螺环配体 **29**,该手性配体在过渡金属配合物催化的脱氢氨基酸的不对称氢化反应中显示出很大的潜力[51]。

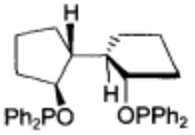
另一种手性亚膦酸酯配体 **30** 在过渡金属配合物催化下脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中，也表现出与已报道的手性膦配体同等的催化效果[52]。



(*R*,*R*)-**29**

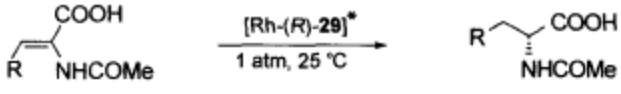


(*S*,*S*)-**29**



(1*R*,1'*R*,2*S*,2'*S*)-**30**

在不对称催化反应研究中，最困难的工作之一是发现有效的新配体。如 Noyori 所指出的，BINAP 中萘环的高度扭曲的取向是该配体在不对称催化反应中如此有效的决定性因素。因此，为了获得有效的手性识别，就必须有相对刚性的配体-金属配合物结构。在设计用于不对称催化氢化的新配体时，须注意这个因素。在上面的亚膦酸酯配体 **29** 中，螺环骨架具有类似于 BINAP 的高度的刚性结构，因此它能够补偿由于引入 C—O—P 键所造成的构象柔性。对潜手性烯酰胺的不对称氢化反应研究表明，这些螺环配体给出的对映选择性要优于目前已知的任何刚性较小的膦配体及亚膦酸酯配体。代表性的结果见图 7－18。

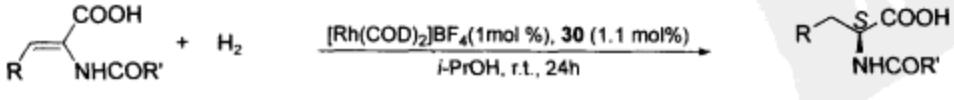


底　物	ee/%
H	＞99.9
Ph	97.9
4-ClPh	97.3
2-ClPh	97.3
3-ClPh	97.4
4-NO_2Ph	97.0

图 7－18　螺环次膦酸酯催化的氢化反应

使用 Rh-**29** 为催化剂进行 *Z*-2-乙酰氨基-3-芳基丙烯酸的不对称氢化反应给出极高的对映选择性（产物 ee 值＞99.9%）。当使用(*R*)-**29** 为手性配体时所有的产物都具有 *R*-构型。同样，当使用 Rh-(*S*)-**29** 为催化剂进行反应，产物的构型都是 *S*。在进行这类脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中，不但不饱和酸能以高对映选择性被还原，用其相应的不饱和酯进行反应也能得到很好的结果。

在手性配体 **30** 的分子中，两个环戊烷的环也限制了所形成的过渡金属配合物中九元环的构象柔性，手性配体骨架上的四个手性中心控制了四个 P-苯环的取向。图 7－19 给出了 Rh-**30** 在脱氢氨基酸不对称氢化反应中的应用。

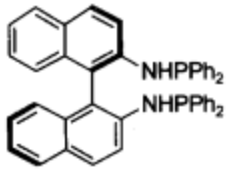


底　物	ee/%
R = H, R′ = CH_3	94.8
R = Ph, R′ = CH_3	94.7
R = Ph, R′ = Ph	89.2
R = *m*-BrPh, R′ = CH_3	93.5
R = *o*-ClPh, R′ = CH_3	92.9

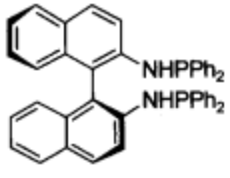
图 7-19

对图 7-18 和图 7-19 给出的结果进行比较后可以看出，由螺环配体 **29** 诱导的结果(图 7-18)通常要比由配体 **30** 诱导的结果好(图 7-19)。这可用这两种手性配体在刚性上的差别来解释：螺环手性化合物 **29** 具有高度刚性的结构，而化合物 **30** 由于有可能沿着连接两个五元环的 C—C 键自由旋转而具有稍大的柔性。这些结果也支持了 Noyori 的关于刚性结构是获得良好的对映选择性所必需的假说。

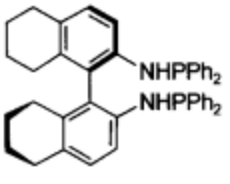
与在合成光学活性氨基酸类化合物中所获得的成功相比，不对称催化反应在手性胺类化合物的合成中所取得的结果比较有限。这类反应的一个突破是芳基烯酰胺用含 DuPhos 和 BPE 配体的铑催化剂的不对称氢化[53]。此外，比较容易制备的亚膦酰胺也是催化氢化的有效配体[54]。Chan 等从含有联萘骨架的手性化合物出发，制备了相应的亚膦酰胺类手性配体 **31** 和 **32**。这类手性配体在手性胺衍生物的不对称合成中极为有效[55]。



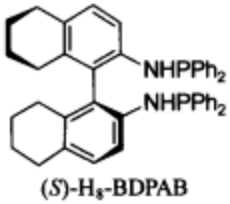
(*R*)-BDPAB
(*R*)-**31**



(*S*)-BDPAB
(*S*)-**31**



(*R*)-H_8-BDPAB
(*R*)-**32**



(*S*)-H_8-BDPAB
(*S*)-**32**

反应于 5℃和常压下进行。使用用 Rh-**31** 或 **32** 进行 α-芳基烯酰胺的不对称催化氢化，反应可在 30min 内定量完成，产物的 ee 值高达 99%（图 7-20）。

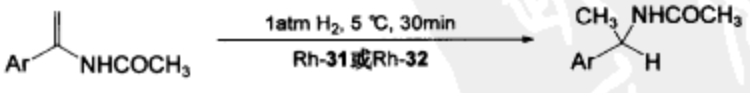
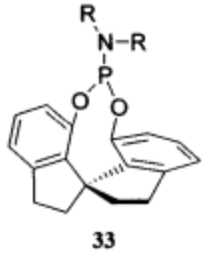


图 7-20　Rh-**31** 或 Rh-**32** 催化烯酰胺的不对称氢化反应

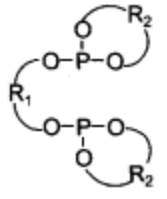


33

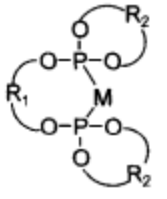
Zhou 等人报道了一个新型的螺环类手性配体 **33**，并将其应用于铑催化的不对称氢化反应中。手性配体前体螺环的手性二酚(spinol)[12]经拆分后与亚膦酰胺作用给出相应的手性配体[56]，与金属配位后得到的催化剂在脱氢氨基酸、衣康酸酯及烯酰胺的不对称氢化反应中均获得了高对映选择性[57]。

前面所讨论的手性传导都需要在催化剂中存在一个高度有效的手性配体如 BINAP 或 DuPhos 等。但手性的传导并不仅限于此。Reetz 等人发现，在一定情况下，一个直接诱导能力较弱的手性化合物可以动态地诱

导出另外一个的手性，这一诱导手性在不对称催化反应中也可以给出好的结果。从光学纯的手性二醇 HO—R_1—OH 出发，可以制备出结构如 **34** 所示的双齿亚磷酸酯手性配体。在这里手性二醇 HO—R_1—OH 并不是很好的手性配体。这种手性配体与金属 M 配位后形成配合物 **35**，其中骨架 O—R_1—O 可以动态地诱导出 O—R_2—O 的手性，这一动态手性使配合物 **35** 催化的反应表现出较高的立体选择性[58]。

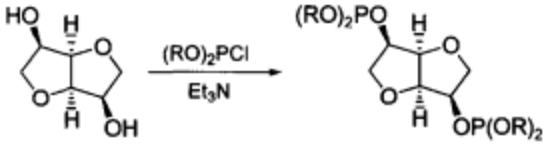


34



35

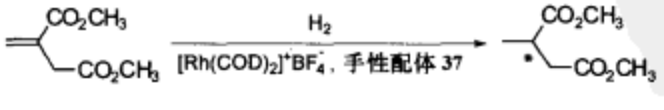
Reetz 等人所使用的作为手性骨架的二醇是 1,4∶3,6-二缩水甘露糖醇 **36**。将该二醇与二芳氧基氯化磷作用得到相应的亚磷酸酯 **37**（图 7-21）。他们将这些亚磷酸酯用于衣康酸二甲酯的催化氢化反应。当所使用的 R 基团为 β-萘基时，反应的立体选择性只有 21%，说明该手性二醇骨架本身的手性诱导能力较差。而当所使用的 R 基团是(*S*)-或(*R*)-联萘酚时，反应的立体选择性分别为 88%和 95%，对应于联萘的手性与骨架手性之间的匹配关系。当二者不匹配时反应的立体选择性略低一些，而当二者的手性相匹配时反应的立体选择性稍高一些。



36 **37**

图 7-21

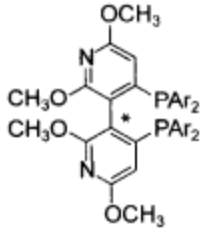
当手性配体 **37** 中磷上的二醇为联苯二酚时，得到了意想不到的结果。普通的联苯二酚本身并不具有手性，使用联苯二酚得到的手性配体在进行反应时似乎不会表现出立体选择性。但事实并非如此。这类手性配体进行反应时得到了很高的立体选择性，尤其是当所使用的二酚为 2,2′-二羟基-3,3′-二甲基-1,1′-联苯时，反应的对映选择性高达 98.2%。造成这一结果的原因应该是诱导手性。尽管 2,2′-二羟基-3,3′-二甲基-1,1′-联苯本身并不具有手性，但却在缩水甘露糖醇骨架诱导下动态地产生了一定的手性。这一动态手性使得反应表现出极高的对映选择性。对于两个联苯基团，它们与金属配位后共可能有三种非对映异构形式，即 *R*/*R*、*S*/*S* 及 *R*/*S*。苯基绕联苯轴向的旋转能垒较低，使这些异构体之间相互转化在温度较高时比较容易。但其中一个异构体的能量比另外两个要低一些，在较低的温度下该异构形式在催化反应中占主要，其作用结果使反应表现出高立体选择性（图 7-22）。



37 中$(OR)_2$ 基团	反应温度/℃	转化率/%	ee/%	产物绝对构型
2-萘基	20	65	21.0	(*S*)
(*S*)-BINOL	20	> 99	87.8	(*S*)
(*R*)-BINOL	20	> 99	94.5	(*R*)
(*R*)-BINOL	−10	> 99	96.2	(*R*)
2,2′-羟基-联苯	20	74	38.9	(*S*)
2,2′-羟基-3,3′-二甲基联苯	20	> 99	96.8	(*R*)
2,2′-羟基-3,3′-二甲基联苯	−10	> 99	98.2	(*R*)

图 7-22

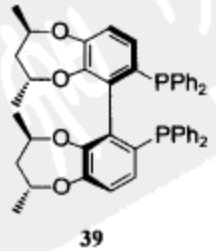
前面讨论的联芳基类手性膦配体限于联苯或联萘类手性配体。含有联杂芳环如联吡啶类手性配体则很少。吡啶基团中含有氮杂原子，表现出很多不同于其他芳基的特殊性质。这一结构上的特殊性可能使含有吡啶基团的手性膦配体在反应过程中有突出表现。遗憾的是在早期的研究中，大多数含有吡啶基团的膦配体在不对称催化反应中的结果不尽如人意。其主要原因是这类含吡啶基团的配体在与金属配位时，吡啶基团中的氮原子也参加配位，使得中心金属达到配位饱和。其结果则降低了这类过渡金属配合物在催化氢化反应中的反应活性。Chan 等认为在吡啶基团的氮原子周围引入一定体积的取代基后可防止氮原子参加配位，这样得到的手性配体与过渡金属配位后会表现出较好的立体选择性。他们首先制备了联吡啶类手性配体 **38a**[Ar = Ph，4,4′,6,6′-四甲氧基-2,2′-二(二苯基膦基)联吡啶，P-Phos]，并应用于 2-芳基丙烯酸的不对称催化氢化反应中。结果表明 P-Phos 配位的手性催化剂在反应中表现出很高的立体选择性，与含有 BINAP 的同类催化剂相比，其立体选择性要高于后者[59]。



38a Ar = Ph P-Phos
38b Ar = 4-MePh Tol-P-Phos
38c Ar = 3,5-Me_2Ph Xyl-P-Phos

在此基础上，他们进一步改变膦上所连基团的空间位阻，得到了 **38b**(Tol-P-Phos)和 **38c**(Xyl-P-Phos)。实验结果表明，增大连接膦的芳基位阻后所得到的手性配体表现出极好的立体选择性。这类手性配体与过渡金属钌或铑配位后所得到的催化剂在各种不同底物(如脱氢氨基酸、潜手性的酮及 β-酮酸酯等)的催化氢化反应中都表现出很高的立体选择性[60]。尤其重要的是，这一系列的手性配体及所形成的催化剂对空气及水都不敏感，并且便于回收，这一特性大大简化了这类催化剂的大规模制备及使用，使得这类反应的工业化成为可能。

手性膦配体的制备通常都要涉及比较苛刻的反应条件，在反应结束后还需对相应的外消旋产物进行拆分。因此膦配体的制备耗时费力，这也是膦配体价格昂贵的主要原因之一。Chan 等发现，在膦配体制备的过程中采用底物控制的不对称合成方法可以很容易地制得高纯度的手性膦配体，使得膦配体的制备过程大大简化[61]。例如，手性膦配体 **39** 可从相应的手性起始物通过偶联制备，所得到的膦氧化物经三氯硅烷还原即可得到相应的手性膦配



39

体。这类手性配体在过渡金属催化的不对称氢化反应中给出了较好的结果，产物的 ee 值大于 90%。

其他含有杂原子的手性配体 **40a**～**40c** 在不对称催化氢化反应中也给出了较好的结果。如手性配体 **40b** 与钌配位后的催化剂在 β-酮酸酯的催化氢化反应中给出大于 99%的 ee 值，**40c** 由 Bayer 公司制备，该手性配体可用于(*S*)-酮洛芬(ketoprofen)的制备(图 7－23)[62]。

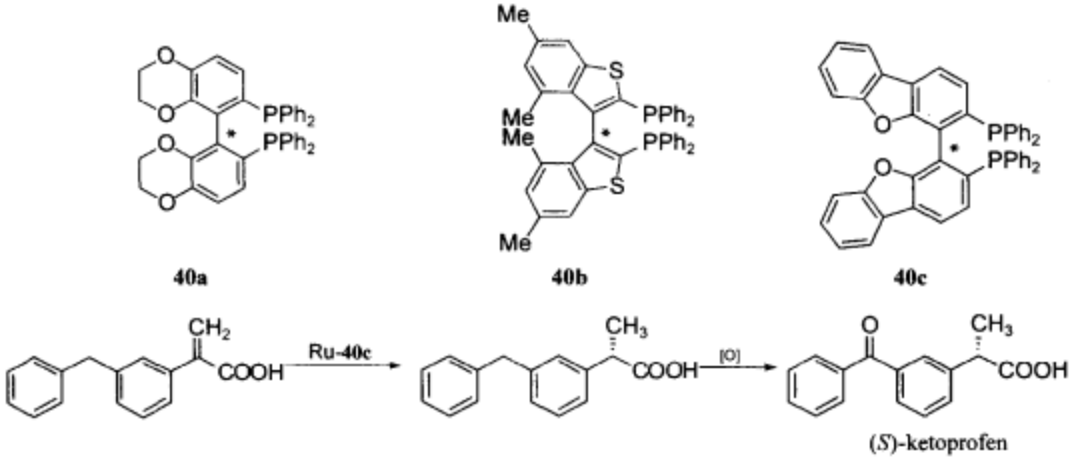
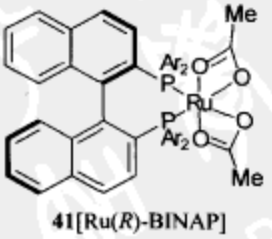


图 7－23

7.2.6 一些有用的实例

在官能化烯烃的不对称催化氢化反应中，一个较大的突破是 1986 年报道的二羧酸的 BINAP-钌(Ⅱ)配合物作为催化剂。含有二羧酸的 BINAP-Ru(Ⅱ)配合物能以高对映选择性催化含有各种官能团的潜手性烯烃的氢化反应。纯的二乙酸配合物可通过如下过程以高产率制得[19]：首先将(*R*)-或(*S*)-BINAP 和三乙胺在甲苯中于 110℃与 $RuCl_2(COD)_n$ 反应，然后在叔丁醇中在 80℃用乙酸钠处理；该催化剂也可更方便地通过用 BINAP在 DMF 中于 100℃与 $RuCl_2(C_6H_6)_2$ 反应，然后用过量的乙酸钠处理，反应历程经过钌络合物氢解后形成的钌单氢化合物中间体，钌在催化循环过程中始终是处于正Ⅱ价状态[63]。

Noyori 发现，BINAP-Ru(Ⅱ)二羧酸配合物 **41** 可用作牻牛儿醇(2*Z*-**42**)和橙花醇(2*E*-**42**)对映选择性氢化反应的有效催化剂。这些反应以 96%～99%的 ee 值和接近定量的产率得到(*R*)-或(*S*)-香茅醇 **43**。在催化过程中，2*Z*-**42** 和 2*E*-**42** 中的非烯丙基双键(C-6 位)保存完好，既未发生双键移位也不发生 *E*/*Z* 异构化。产物的 S/C 极高，同时催化剂易于回收(图 7－24)。这个方法已应用于维生素 E 关键中间体的不对称合成[64]。



41[Ru(*R*)-BINAP]

在 0.5～1 mol%(*R*)-BINAP 配合物存在下，*Z*-烯酰胺 **44** 在乙醇和二氯甲烷 5∶1 的混合液中，在 1～4 atm 氢气下的催化氢化以定量产率和大于 99.5% ee 值转变为 **45**。在类似条件下对 *E*-异构体却无还原作用。这一过程为合成多种生物碱化合物提供了良好

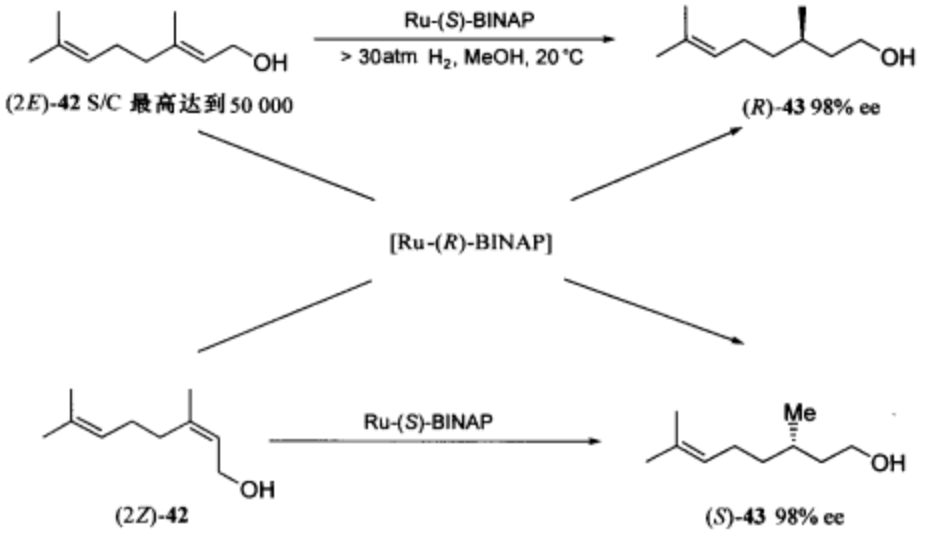


图 7－24

途径(图 7－25)[65]。

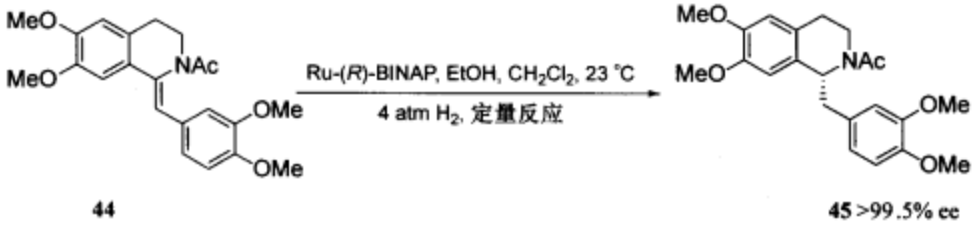


图 7－25

萘普生(**47**)是一种非甾体抗炎药，体外试验表明其 *S*-型的活性比 *R*-型高 40～70 倍。底物 **46** 在 BINAP-Ru(Ⅱ)配合物催化下的不对称氢化反应为制备对映体纯的 *S*-型药物 **47** 开辟了新途径(图 7－26)[19a]。

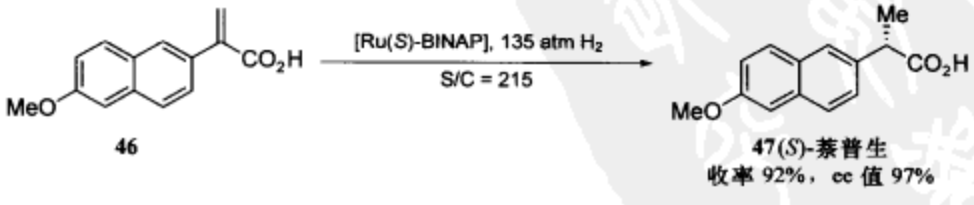


图 7－26

由于市场需求，萘普生及这类 α-芳基丙酸曾成为不对称催化氢化反应的热门用途之一。发展这一化合物不对称合成的新途径具有极大的经济效益。Chan 等人对这一反应进行深入研究发现，使用 BINAP 为手性配体的反应其立体选择性在 93%～94%[19b]。当反应在较低的温度下进行时会给出较高的 ee 值。尽管很多催化剂在脱氢氨基酸的不对称催化氢化中都给出了很好的结果，但只有 Ru-BINAP 催化剂在萘普生底物的催化氢化反应中给出了较好的结果。Chan 等发现，使用含有吡啶基团的手性膦配体 **38a** 与钌配位

后得到的催化剂，在萘普生底物的催化氢化反应中给出了很好的结果。反应在 0℃及 1000psi 氢气下产物的 ee 值达到 96.2%。而在相同的条件下用 BINAP 反应的 ee 值为 94.8%。

另一个与过渡金属催化氢化密切相关的例子是烯丙基胺的异构化反应。从月桂烯（myrcene，**48**）生成的 *N*，*N*-二乙基橙花胺（*N*，*N*-diethylnerylamine，**49**），在 Rh-BINAP 催化下发生异构化产生 **50**，反应的立体选择性为 76%～96%。化合物 **50** 水解得到（*R*）-香茅醛（citronellal，**51**），后者用 $ZnBr_2$ 处理而环化[66]，接着进行催化氢化，完成了（－）-薄荷醇的合成过程。这一反应使日本的高砂公司（Takasago International Corporation）具有年产薄荷醇和其他萜类产品约 1500t 的生产能力[67]。同样，从 *N*，*N*-二乙基橙花胺 **49** 出发也可以制备（*R*）-香茅醛。（*R*）-香茅醛 **51** 还可进一步转化为化合物（*R*）-**52**，后者经不对称氢化产生 **53**，它是维生素 E 和 K 的侧链部分，是制备这两种维生素的重要原料（图 7－27）[62]。

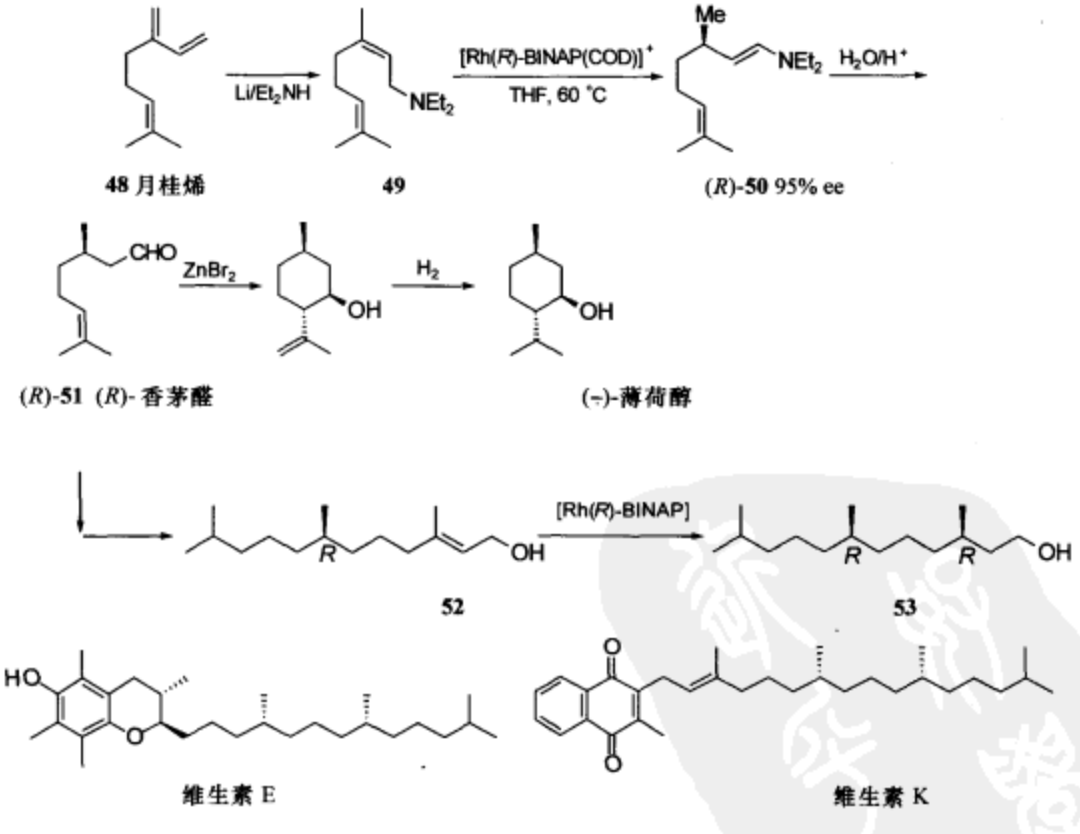
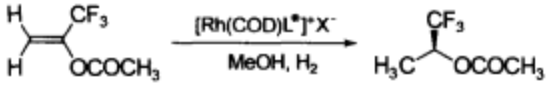


图 7－27

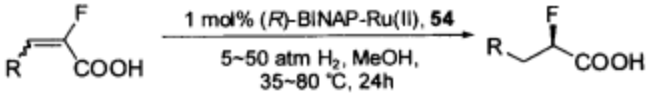
很多含氟有机化合物都具有特殊的性质。这类产物可以通过相应底物的不对称催化氢化反应制备。如图 7－28 所示，含三氟甲基的烯醇酯发生不对称催化氢化反应，给出相应的手性酯，产物的 ee 值最高达到 95%以上[68]。



手性配体	抗衡离子 X^-	H_2 压力/atm	ee/%
(*R*,*R*)-DIPAMP	BF_4^-	3.5	77
Me-DuPHOS[69]	OTf^-	2	94
1,2-bis(2*R*,5*R*)-2,5-dimethyl-phospholano) ethane[69]		2	>95

图 7-28

Saburi 报道了含手性 BINAP 配体的钌配合物 **54**，用于 2-氟-2-脂肪烯酸的不对称催化氢化反应，一般都能获得较高的对映选择性(图 7-29)[70]。

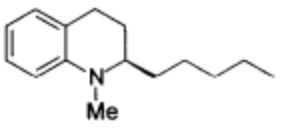


底物		催化剂	ee/%
几何构型	R		
Z	n-C_3H_7	**54a**	91
Z	n-C_5H_{11}	**54a**	89
Z	n-C_3H_7	**54b**	89
Z	n-C_5H_{11}	**54b**	89
Z	n-C_3H_7	**54a**	83

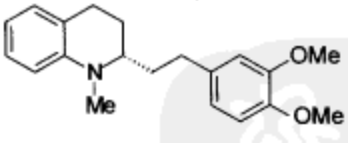
54a $Ru_2Cl_4[(R)\text{-BINAP}]_2NEt_3$，**54b** $Ru(OCOCMe_3)_2[(R)\text{-BINAP}]_2$

图 7-29

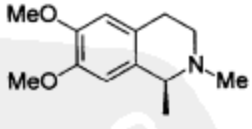
四氢化喹啉或异喹啉是重要的生理活性生物碱组成部分，下面是一些例子。



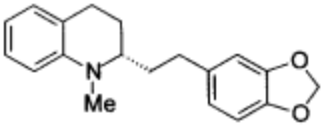
(*R*)-(-)-angnstureine



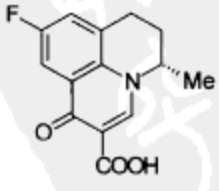
(*S*)-(-)-cuspareome



(*S*)-(-)-camegine



(-)-galipinine



(*S*)-flumequine

制备光学活性四氢喹啉或异喹啉的有效办法之一，应是相应的喹啉或异喹啉的对映选择性催化氢化反应。但是喹啉、异喹啉这样的杂芳烃的对映选择性催化氢化反应是一个具有挑战性的课题。首先，喹啉、异喹啉分子中 π 电子通过共轭稳定性，阻碍了对映选择性还原；其次芳烃中 N,S 杂原子的存在，对催化剂有毒化作用。归根结底是由于杂环芳烃的低活性，因此缺乏有效的方法。Zhou 首次报道[71]催化量铱-MeO-Biphep 络合物

55，在 I_2 添加剂存在下，在甲苯中能选择性地将喹啉化合物 56 氢化得到光学活性的四氢喹啉，ee 值最高达 96%，并用该方法高效地制备到了(*R*)-anynstrueine 等系列四氢喹啉生物碱。但是该方法仅适用于喹啉类化合物，但在同样条件下，对异喹啉类化合物无效(图 7－30)。

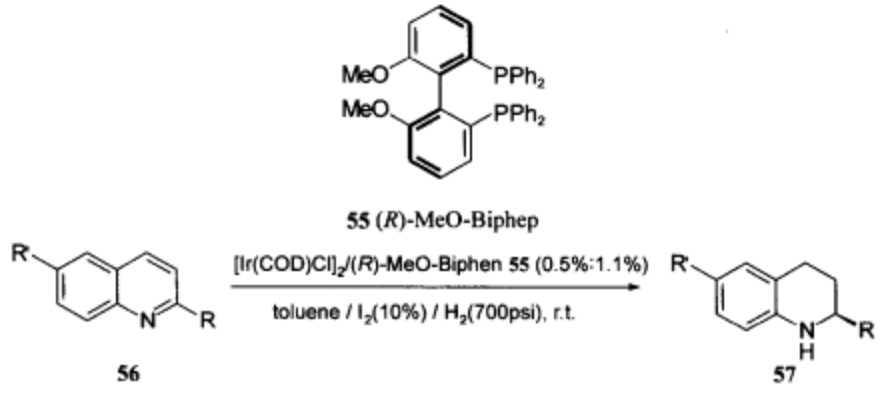


图 7－30

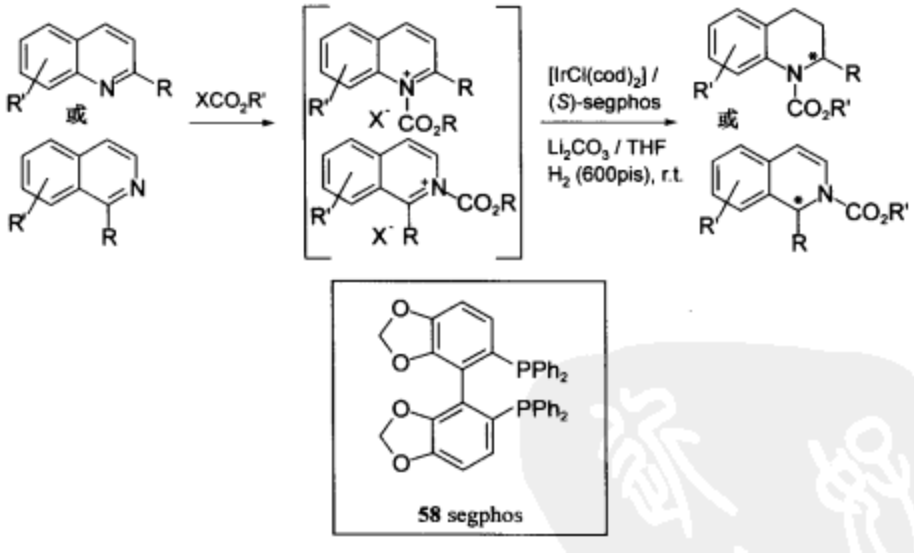


图 7－31

随后发现，氯代甲酸酯能活化喹啉与异喹啉，同时需加入一些碱如 Li_2CO_3 以中和氢化反应过程中生成的 HCl。在对双膦的配体筛选后发现，segphose 与铱生成的配合物的催化活性最高(图 7－31)。在优化条件下能将喹啉或异喹啉对映选择性地催化氢化还原得到光学活性四氢喹啉或二氢异喹啉[72](表 7－4 和表 7－5)。当然该工作尚有待完善。

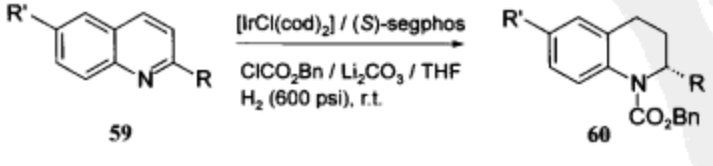
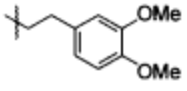


表 7-4 Segphos 对喹啉的催化氢化反应

R′	R	产率/%	ee/%(构型)
H	Me	90	90 (*S*)
H	Et	85	90 (*S*)
H	*n*Pr	80	90 (*S*)
H	*n*Bu	88	89 (*S*)
H	*n*-pentyl	91	89 (*S*)
Me	Me	90	89 (*S*)
F	Me	83	89 (*S*)
MeO	Me	92	90 (*S*)
H	Ph	41	80 (*R*)
H	Phenethyl	86	90 (*S*)
H		80	90 (*S*)

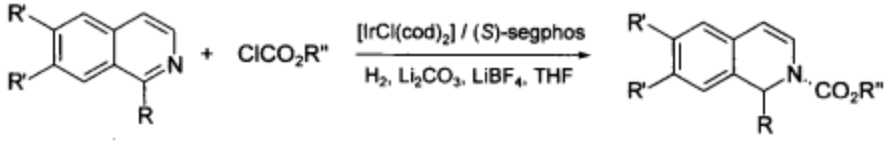


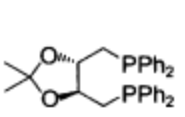
表 7-5 Segphos 对异喹啉的催化氢化反应

R′	R	R″	产率/%	ee/%(构型)
H	Me	Me	90	80 (*S*)
H	Me	Bn	85	83 (*S*)
H	Et	Me	80	62 (*S*)
H	*n*-Bu	M e	88	60 (*S*)
H	*Bn*	Me	91	10 (*S*)
H	Ph	Me	90	82 (*S*)
H	Ph	Bn	83	83 (*S*)
MeO	Me	Me	92	63 (*S*)
MeO	Me	Bn	41	65 (*R*)

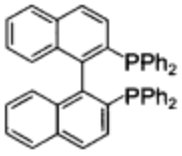
7.2.7 可回收催化剂用于不对称催化氢化反应

不对称氢化反应是工业上实现的第一个不对称催化反应，也是目前研究得最深入、最广泛的专题。Kagan 发明的具有 C_2-对称性的手性膦配体 DIOP(酒石酸衍生物类手性配体，**61**)在不对称催化氢化的历史中占有非常重要的地位[73]。DIOP 结构的特殊性为后来设计制备具有 C_2-对称性的手性膦配体 BINAP(**62**)打下了基础[74]。继 BINAP 之

后，含有 C_2-对称性骨架的双膦配体和以后的噁唑吡啶类单膦配体已经成为手性膦配体的主流。



61

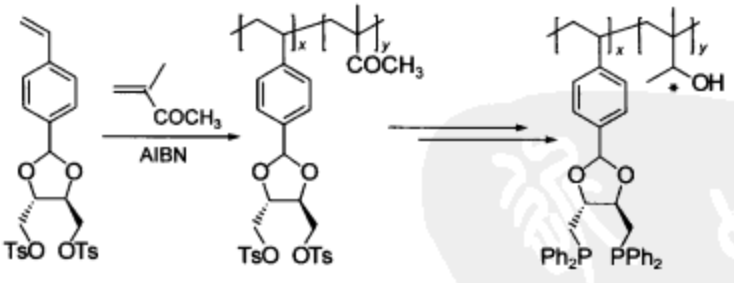


62

含铑、钌和铱的手性膦配合物在很多潜手性底物的不对称催化氢化反应中都有优异的性能。但这些手性配体和手性催化剂价格非常昂贵，而且，绝大多数的配体/催化剂对空气很敏感，很容易被氧化，使其回收和再利用比较困难。

最初，Kagan 成功地将手性膦配体 DIOP 固载到交联的聚苯乙烯小球上[75]。进行 C—C 双键的不对称催化氢化反应。例如，α-甲基苯乙烯的不对称催化氢化反应，但产物的 ee 值只有 1.5%。Stille 认为 Kagan 的固载催化剂的相对性能较差，原因是由于载体所带来的负面影响。Merrifield 类载体在非极性溶剂中可较好地溶胀，但在极性溶剂中这类载体却较难溶胀，使得底物的传质受到影响。他们认为在载体中引入极性质子性溶剂的环境会提高载体可溶胀的程度，进而提高固载的 DIOP 类催化剂的催化活性[76]。

Stille 在固载催化剂的载体中引入手性醇官能团[77]。酒石酸衍生物 **63** 与甲基乙烯基酮共聚，在高分子骨架中引入酮羰基。完成固载 DIOP 的制备后，这些酮羰基通过不对称硅氢化反应转化为相应(*R*)-或(*S*)-构型的仲醇，得到了骨架中含有手性仲醇的固载手性配体 **64**（图 7-32）。

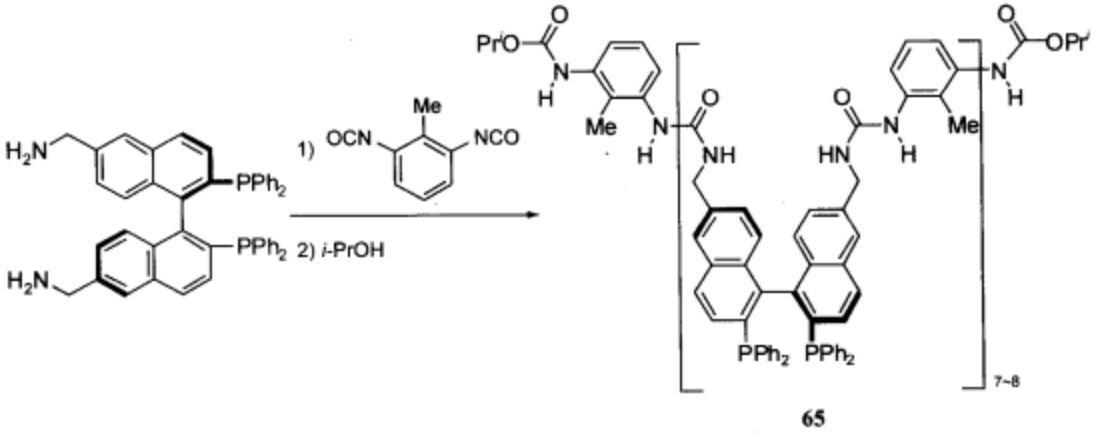


63　　64

图 7-32

所得到的固载催化剂用于脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应，在乙醇中显示出较好的催化活性及立体选择性，反应结果与使用非固载 DIOP 时的相当。Lemaire 在 BINAP 的 6,6′-两个位置引入两个氨甲基，然后再与异氰酸酯类化合物加成得到含有手性膦配体骨架的手性聚合物 **65** [78]（图 7-33）。

将该聚合物的钌配合物用于 β-酮酸酯[79]和潜手性芳基酮[80]的不对称催化氢化反应，其催化活性及立体选择性均与 BINAP 相当（转化率 100%，ee 值为 99%）。将该手性配体用于脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应也取得了与 BINAP 相当的结果[81]。

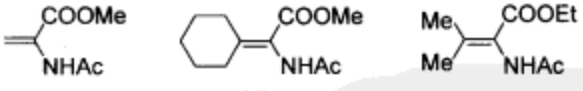


65

图 7-33

1. 无机载体固载的催化剂用于不对称催化氢化反应

由于分子筛在结构上的特殊性，中孔分子筛 MCM-41 经常被用作是固载催化剂的载体。MCM-41 的空腔较大，其孔径大小可以根据不同的催化剂进行调整，同时它还有较大的比表面积。de Rege 等发现[82]，将 MCM-41 加入到手性催化剂[(*R*,*R*)-Me-DuPhos]Rh(COD)]OTf 的二氯甲烷溶液中，催化剂被吸附到分子筛的表面。他们将经过处理的分子筛用于脱氢氨基酸 **66a** ～**66c** 的不对称催化氢化反应，其结果与使用相应非固载催化剂时相当，回收催化剂的催化活性及立体选择性均未有明显降低（表 7-6）。



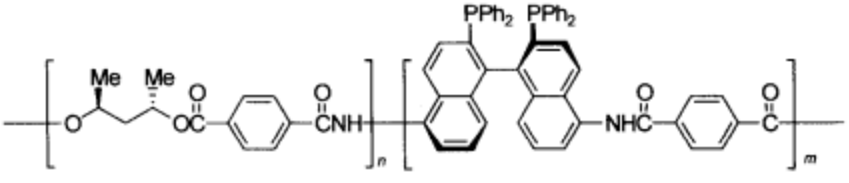
66a **66b** **66c**

表 7-6 固载及非固载催化剂[(*R*,*R*)-Me-DuPHOS]Rh(COD)]OTf 催化的 α-脱氢氨基酸不对称催化氢化反应

底 物	载 体	溶 剂	反应温度/℃	抗衡离子	转化率/%	ee/%
66a	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	99
66a	无	正己烷	室温	OTf	>99	87
66a	无	甲醇	室温	OTf	>99	>99
66b	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	98
66b	无	正己烷	室温 (50 psi)	BAr_F	92	93
66b	无	甲醇	室温 (90 psi)	OTf	>99	96
66c	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	98
66c	无	正己烷	室温 (40 psi)	BAr_F	26	85
66c	无	甲醇	室温 (90 psi)	OTf	99	96

2. 手性可溶性大分子用于不对称催化氢化反应

Fan 合成了一个嵌入到聚酯链中的 BINAP 配体并将其应用于 2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸(消炎药萘普生的前体)不对称催化氢化反应中[83]。固载配体 **67** 通过 BINAP 衍生物、对苯二甲酸及手性醇(*S*,*S*)-2,4-戊二醇共聚得到。



67

该固载手性配体可溶于甲苯、四氢呋喃及二氯甲烷等非极性(弱极性)有机溶剂,但不溶于甲醇等强极性有机溶剂。反应结束后加入甲醇可以使固载手性配体(催化剂)定量地沉淀出来。当采用 3∶2 体积比的甲醇-甲苯为溶剂,在 0.5 mol% Ru[(*R*)-**67**] 及 69atm 氢气于室温下进行反应,2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸的氢化反应在四小时后的转化率为 95.5%,产物萘普生的 ee 值为 87.7%。当使用以 9∶1 的甲醇-甲苯为溶剂,其他条件都相同的情况下,反应在 60h 后的转化率为 37.5%,产物的 ee 值为 80.5%。这是由于固载催化剂在甲醇溶剂中的低溶解性。由此可看出固载催化剂的溶解性对反应结果的重要性。在相同反应条件下,可溶性固载催化剂的活性高于相应的非固载催化剂 Ru-BINAP(表 7-7)。通过沉淀法该催化剂可以定量回收,而回收的催化剂重复使用 10 次未发现有任何催化活性或立体选择性的降低。

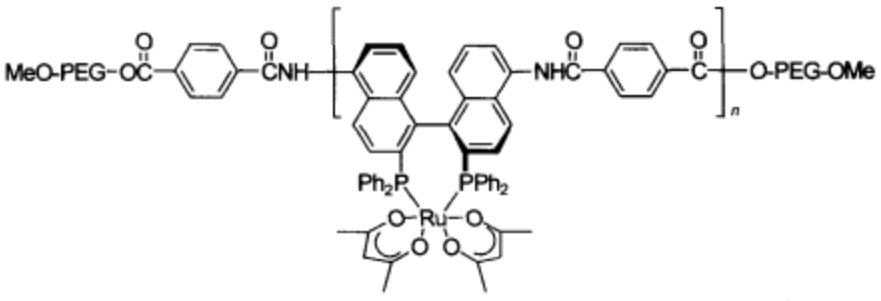
表 7-7 2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸不对称催化氢化反应中的高分子效应

催化剂(原位制备)	反应时间/h	反应温度/℃	转化率/%	ee/%
(S)-BINAP +[$RuCl_2$(cymene)]$_2$	48	1~2	94.7	93.5
67 +[$RuCl_2$(cymene)]$_2$	12	1~2	97.4	93.6
(S)-BINAP +[$RuCl_2$(cymene)]$_2$	4	室温	56.5	88.7
67 +[$RuCl_2$(cymene)]$_2$	4	室温	95.4	87.7

注:反应条件:溶剂:甲醇/甲苯 = (2∶3,体积比);底物/催化剂 = 200 (物质的量之比);NEt_3/底物 = 1∶1 (物质的量之比);H_2 压力:前两项为 110atm;后两项为 69atm。

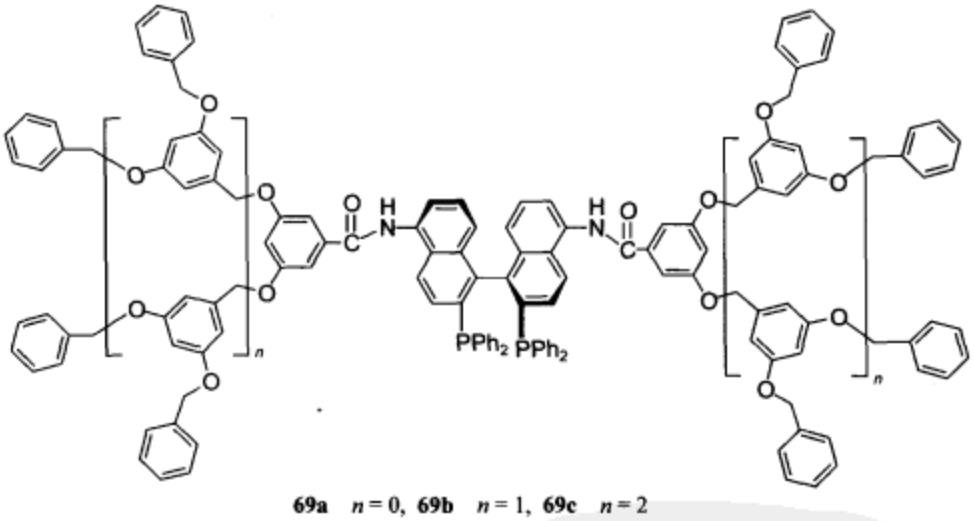
Fan 还合成了与聚乙二醇共聚的固载 BINAP 手性配体。这种手性配体形成的固载催化剂 Ru-PEG-(BINAP)(acac)$_2$(**68**)溶于甲醇不溶于乙醚,因此可以通过在反应体系中加入乙醚的方法将其沉淀出来[84]。催化剂 **68** 与相应的非固载催化剂相比显示出同样的催化活性及立体选择性(**68**:10min 反应,100%转化率,90%ee 值;Ru-BINAP(acac)$_2$:15min,98%转化率,89%ee 值)。降低反应温度及增加氢气的压力有助于提高反应的立体选择性,产物的 ee 值最高可达到 96%。回收的催化剂可多次反复使用。

Fan 将 Fréchet 类的树冠状聚醚通过酰胺键连接在 BINAP 的 5,5′-位置,得到了相应的树状手性配体 **69**。**69** 的钌催化剂可用于 2-(4-异丁基苯基)丙烯酸的不对称催化氢化反应。反应在室温条件下在 1∶1 的甲醇-甲苯溶剂中进行,产物布洛芬的 ee 值达到



68

93%[85](表 7-8)。在反应体系中加入甲醇可使催化剂定量沉淀出来,回收的催化剂至少可以重复使用三次。



69a $n=0$, **69b** $n=1$, **69c** $n=2$

表 7-8 树状分子催化剂 Ru(BINAP)用于 2-[对-(2-甲基丙基)苯基]丙烯酸的不对称催化氢化反应

手性配体	反应时间/h	转换率/h^{-1}	转化率/%	ee/%
(S)-BINAP	2	6.3	10.2	89.8
69a	2	6.5	10.4	91.8
69b	2	8.3	13.2	92.6
69c	2	21.4	34.3	91.6
69c	5	17.3	69.3	91.6
69c(重复使用 1)	5	16.8	67.3	91.4
69c(重复使用 2)	5	17.2	68.9	91.8
69c(重复使用 3)	5	16.6	66.6	90.9

注:反应条件:溶剂为甲醇甲苯(1∶1,体积比);底物/催化剂 = 125(物质的量之比);NEt_3/底物 = 3∶2(物质的量之比);H_2 压力 80atm。

7.2.8 烯烃的有机催化不对称还原

过去的半个世纪中不对称催化进展很快，用到的是洁净的氢气以及含金属的催化剂。但人们也注意到在生物体系还有一种酶促的氧化还原过程，涉及的是负氢还原的辅酶NADH系统，即一种二氢吡啶辅酶(nicotinanide ademine dinucleotide)。通过辅酶作用，负氢离子在生物体系中的传递，将羰基或烯烃还原。

MacMillan[86]和List[87]分别用小分子催化剂及二氢吡啶化合物代替酶与辅酶完成化学还原。在这过程中，通过一个胺催化剂例如**70**，负氢从作为负氢源的一种二氢吡啶即Hantzsch酯**71**，选择性地转移到烯醛Ⅰ的双键中，得到饱和的醛Ⅱ，其中胺催化剂为咪唑酮的胺盐**70**（图7-34）。



图7-34

反应优化后发现一系列Hantzsch酯**71**中，以二乙酯最好，**71**提供一个氢负离子后，自身变为取代吡啶。而作为催化剂的胺，用L-脯氨酸无效；用**70**（R= *t*-Bu）则效果更佳。该反应有一特色是烯烃的几何构型与反应产物的立体化学是无关的。原因是在氢转移前，发生*Z*式体与*E*式体的几何异构化。这点，与一些*E*和*Z*烯烃用含金属催化的不对称氢化反应中，得到的是一对对映体正好不同。反应拓展情况见表7-9。

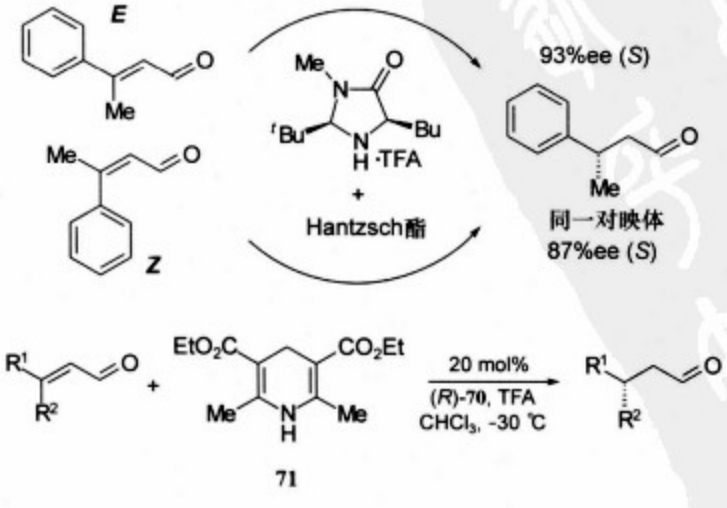
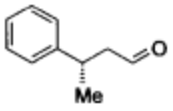
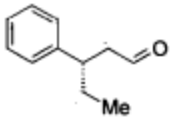
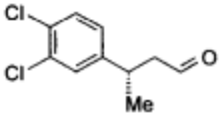
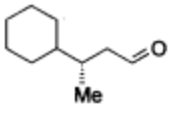
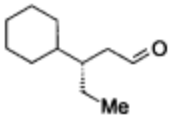
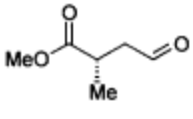
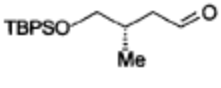
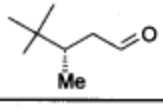


表 7-9

E/Z	产 物	产率/%	ee/%
> 20 : 1		91	93
> 20 : 1		74	94
> 20 : 1		92	97
5 : 1		91	96
3 : 1		95	91
> 20 : 1		83	91
> 20 : 1		74	90
> 20 : 1		95	97

从目前的结果来看，有机催化还原反应在学术上的意义远大于应用上的意义，虽然作为催化剂的有机分子是催化量的，但是仍需用到至少等物质的量的氢源分子 Hantzsch 酯。

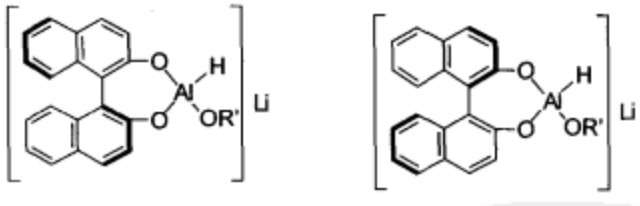
7.3 羰基化合物的不对称还原反应

手性仲醇类化合物是非常重要的一类有机化合物。这类化合物可通过亲核试剂对潜手性醛的立体选择性加成来实现，还可通过非对称酮的不对称还原反应来实现。羰基化合物的不对称还原反应可通过金属氢化物还原来实现，也可以通过对羰基的直接催化氢化来实现。需要指出的是，羰基的催化氢化还原要考虑其化学选择性问题，也就是说，要求在分子中共存的其他不饱和官能团（如 C═C）的存在并不妨碍羰基的氢化反应。

7.3.1 用 BINAL-H 还原

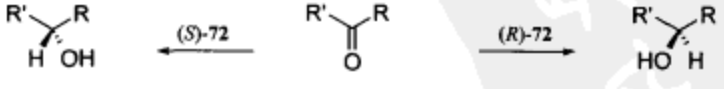
四氢铝锂($LiAlH_4$,LAH)本身具有很强的还原性,和其他金属氢化物相比,其化学选择性较低。通过用烷氧基取代 $LiAlH_4$ 中的某些氢原子,可将这个反应性极高的试剂改造成反应性较温和,但选择性较高的试剂。为了实现负氢立体选择性地对潜手性酮的还原,早期的工作采用手性配体修饰 $LiAlH_4$, $NaBH_4$ 和 $BH_3 \cdot THF$ 等还原试剂。这方面的工作已有很好的综述[88]。

潜手性羰基化合物对映选择性还原的方法之一,是使用手性化合物修饰的金属氢化物试剂。在这类金属氢化物中,活泼氢的数目被减至最少以期获得高度的化学选择性,手性配体的引入则为反应提供了对映选择性。虽然在 1951 年已报道了用手性配体改造四氢铝锂的尝试[89],但直到 1979 年 Noyori 发展了结构如 **72** 的联萘酚修饰的氢化铝试剂(简称为 BINAL-H),才成功地实现了金属氢化物对羰基的对映选择性还原反应[90]。BINAL-H是通过将 LAH 与等物质的量的 (S)-(−)-/(R)-(+)-联萘酚和另一个羟基组分 R′OH 原位生成的。就像由 BINAP 或其他从联萘酚制得的催化剂在不对称催化反应中所给出的结果那样,化合物 **72** 在非对称酮的还原反应中也给出优异的结果。在金属配合物中以双齿方式键合的 BINOL 能够在底物的两个潜手性面之间进行优异的立体化学选择。带有简单烷氧基(如 MeO, EtO)的试剂 **72** 显示高对映选择性,将反应温度降低到 −78℃ 或 −100℃还能进一步提高反应的立体选择性。



(*S*)-BINAL-H (*S*)-**72**　　(*R*)-BINAL-H (*R*)-**72**

通常,使用(*R*)-**72** 进行潜手性酮的还原反应优先生成(*R*)-构型的醇,而使用(*S*)-**72** 进行反应则主要产生(*S*)-对映体(图 7 - 35)。



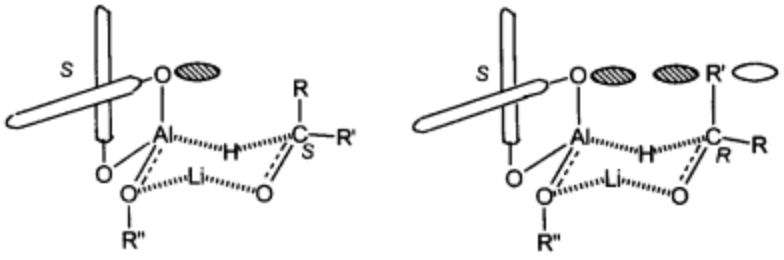
(*S*)-**73**　　**74**　　(*R*)-**73**

R′是不饱和基团

图 7 - 35

这一结果可通过反应的过渡态加以解释。如图 7 - 36 所示,(S)-BINAL-H 与反应底物形成一个六元环过渡态。修饰基团中 R″O 基团具有很高的碱性,它与底物的氧原子之间通过锂络合,而铝上的氢则与羰基的碳络合构成反应的过渡态。使用(S)-BINAL-H 进行反应可以有两个过渡态 **75** 和 **76**。其中过渡态结构 **75**[产生(S)-醇]比其非对映体 **76**[产生(R)-醇]有利,因为后者带有竖键 R′基团和平键 R 基团,在竖键取向的萘氧基氧和 R′基团中不饱和部分之间产生的 n-π 电子排斥使 **76** 稳定性较低,呈不利的过渡态。应该

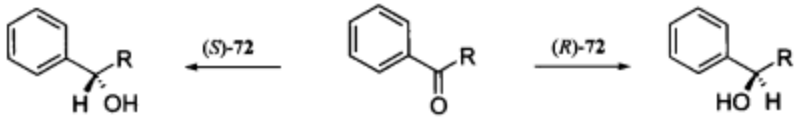
注意的是，占主导地位的动力学优势，由连接在羰基上的 R 和 R′的电子性质的差异决定。尽管空间因素也很重要，但相比较而言，电子因素是决定因素。



75有利过渡态　　76不利过渡态

图 7－36

用 **72** 还原芳基烷基酮一般能得到满意的结果。在图 7－37 所示的反应中，反应的立体选择性最高可达到 100%。表 7－10 给出了具有代表性的的结果。



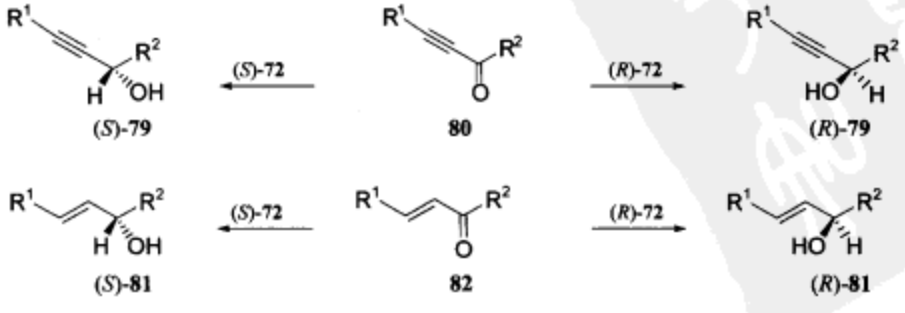
(*S*)-77　　**78**　　(*R*)-77

图 7－37

表 7－10　BINAL-H(R′O ═ EtO)对芳基烷基酮的对映选择性还原

酮 78	构　型	产　物		
	BINAL-H	产率/%	ee/%	构型
$C_6H_5COCH_3$	*R*	61	95	*R*
$C_6H_5COC_2H_5$	*S*	62	98	*S*
C_6H_5CO-*n*-C_3H_7	*S*	78	100	*S*
C_6H_5CO-*n*-C_4H_9	*S*	64	100	*S*
$C_6H_5COCH(CH_3)_2$	*S*	68	71	*S*
$C_6H_5COC(CH_3)_3$	*R*	80	44	*R*
α-tetralone	*R*	91	62	*R*

同样，炔基酮或烯基酮的还原也表现出较高的立体选择性(图 7－38)。



(*S*)-**79**　　**80**　　(*R*)-**79**

(*S*)-**81**　　**82**　　(*R*)-**81**

图 7－38

反应得到的光学活性炔丙醇及烯丙醇是制备昆虫信息素、前列腺素、前列环素和其他许多具有生物活性化合物的重要中间体(图 7－39)[90]。

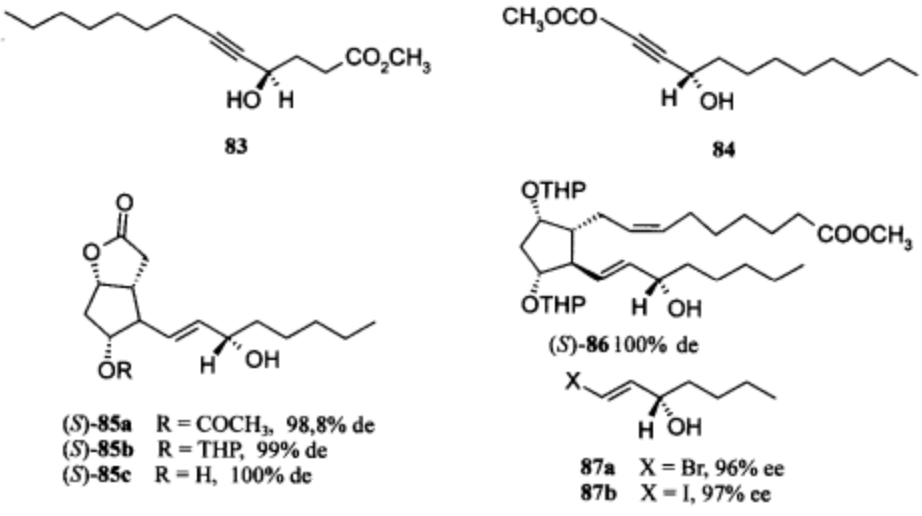


图 7－39　一些重要化合物的制备及其对映选择性

BINAL-H 试剂 **72** 对于二烷基酮的对映选择性还原不很有效[90]。例如,用(*S*)-**72** 还原苄基甲基酮产生(*S*)-1-苯基-2-丙醇,产物的 ee 值仅为 13%,产率为 71%;用(*R*)-**72** 还原 2-辛酮时产物(*S*)-2-辛醇的 ee 值为 47%,产率为 24%[90]。这可以通过在反应过程中缺少了上述的还原剂与底物(二烷基酮)之间的 n-π 电子排斥来解释。在这种情况下有利过渡态 **75** 和不利过渡态 **76** 之间的能量差减小,因而造成了还原反应产物 ee 值的下降。

下面的实例可以说明 n-π 电子排斥对于获得高对映选择性的重要性。在 1-氘代醛的立体选择性还原反应中,虽然 H 和 D 之间只有很小的空间差异,但含有芳基(或不饱和基团)的 1-氘代醛进行反应仍能得到相当好的结果。虽然这些对映选择性不像炔基酮或烯基酮那样高,但仍比二烷基酮反应给出的结果好得多(图 7－40,表 7－11)。这些反应结果也从另一方面支持了图 7－36 所示的反应机理。

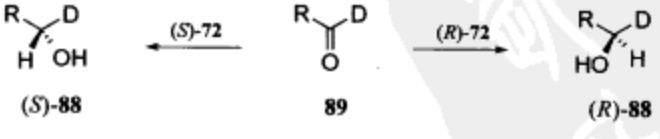


图 7－40

表 7－11　用 BINAL-H(R′O = EtO)对氘标记的醛的对映选择性还原

醛 **89**	BINAL-H 的构型	醇产物 **88**		
		产率/%	ee/%	构型
香茅醛-1-*d*	*S*	91	91 或 84	*S*
橙花醛-1-*d*	*S*	90	72	*S*
E,*E*-法尼醛-1-*d*	*R*	91	88	*R*
Z,*E*-法尼醛-1-*d*	*R*	93	82	*R*
苯甲醛-α-*d*	*R*	75	82	*R*

7.3.2 噁唑硼烷催化体系

在修饰的金属氢化物还原剂中，除了 BINOL 修饰的四氢铝锂外，手性配体修饰的硼烷在羰基化合物的不对称还原中也是极为成功的。开创性的工作由 Kagan 开始，他在 1969 年报道了用手性配体苯异丙胺修饰的硼烷，或去氧麻黄碱修饰的硼烷对苯乙酮进行还原[91]。遗憾的是所得到的产物 1-苯基乙醇的 ee 值很低(≤5%)。比较成功的硼烷衍生试剂噁唑硼烷由 Hirao 在 1981 年引入[92]，并由 Itsuno 和 Corey[93]加以改进。目前这一体系被用来进行羰基化合物(即使是在烷基羰基化合物的情况下)的不对称还原反应。

噁唑硼烷兼有 Lewis 酸(硼)和 Lewis 碱(N)功能，可同时使酮和硼烷配位靠近以便发生反应，在反应完成后又释放出产物。从这个意义上讲，噁唑硼烷催化剂的行为与酶相类似，因此 Corey 将这些催化剂称为“化学酶”(chemzyme)：即分子虽小，却具有酶的行为。噁唑硼烷催化羰基的对映选择性还原也是有机催化还原的例子，下面的一些硼杂噁唑烷是把酮不对称还原为仲醇的代表性催化剂（图 7－41)[94]。反应体系中加入三乙胺能显著提高反应的对映选择性，这在二烷基酮的还原中尤其明显[95]。

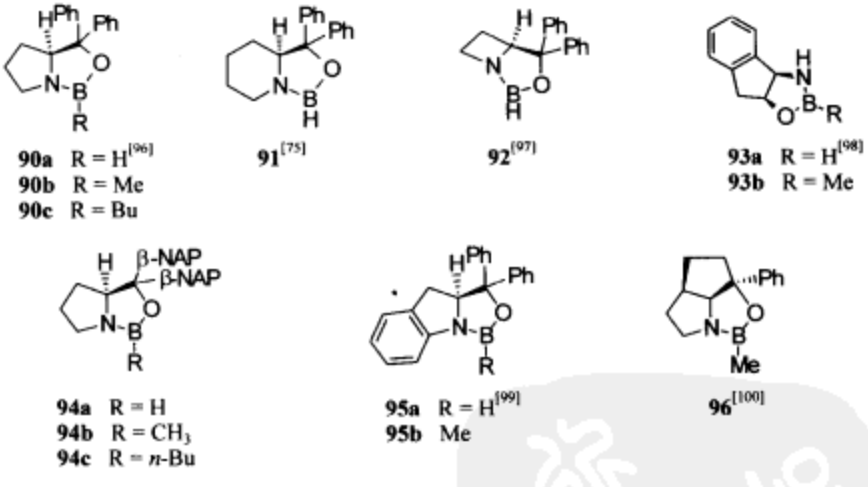
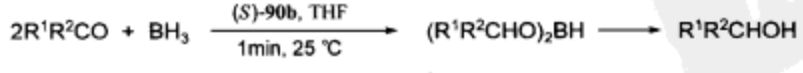


图 7－41 用于潜手性酮不对称还原的噁唑硼烷

1987 年 Corey 报道，噁唑烷衍生物 **90a** 在硼烷对各种酮的不对称还原中表现出优异的对映选择性(产物 ee 值>95%)[101]。Corey 将这种类型的噁唑硼烷催化剂命名为 CBS 催化剂（由发明人名字 Corey-Bakshi-Shibata 的第一个字母组成)。不久，Corey[102]又报道了 B-甲基噁唑硼烷 **90b**。与 **90a** 相比，**90b** 更容易制备，操作也更为简便。由 **90b** 催化的反应的对映选择性可与 **90a** 相媲美。β-萘基衍生物 **94** 在反应中也能给出高对映选择性[94]。反应一般是在无水条件下以化学计量的硼烷或邻苯二酚硼烷为还原剂进行，噁唑硼烷催化剂的用量为 5～10 mol%[103]。图 7－42 给出(*S*)-**90b** 存在下硼烷对芳基烷基酮进行不对称还原的代表性结果。



酮	BH_3/eq.	(*S*)-**90b** /eq.	产物构型 (ee/%)
$C_6H_5COCH_3$	2.0	1	*R* (97)
$C_6H_5COCH_3$	1.0	0.1	*R* (97)
$C_6H_5COCH_3$	1.2	0.025	*R* (95)
$C_6H_5COC_2H_5$	1.2	0.05	*R* (86)
$C_6H_5COC_2H_5$	1.0	0.05	*R* (88)
$C_6H_5COC_2H_5$	0.6	0.05	*R* (90)
t-$BuCOCH_3$	0.6	0.05	*R* (88)
t-$BuCOCH_3$	0.6	0.1	*R* (92)
α-四氢化萘	0.6	0.05	*R* (89)
$C_6H_5COCH_2Cl$	0.6	0.05	*S* (97)

图 7-42 (*S*)-**90b** 催化下硼烷对芳香酮的还原反应

(*S*)-**90b** 催化下硼烷对芳香酮的还原反应的机理如图 7-43 所示[101,104]：

反应开始，硼烷从稠合双环体系空间位阻较小的一侧与噁唑硼烷 **90b** 的氮原子配位，生成配合物 **97**；在 Lewis 酸碱加合物 **97** 中，噁唑硼烷部分的硼原子从 BH_3 分子的顺式方向与潜手性酮的羰基结合。Lewis 酸(硼原子)和酮分子中较大的取代基 R_L 处于反式的位置。这种酮-硼烷-噁唑硼烷配合物通常可快速并可逆地形成。分子内负氢转移经过六元椅型过渡态发生，在这种情况下(*S*)-对映体的催化剂对羰基的 *Re*-面有利。这一步是不可逆的过程，同时也是速度限制步骤。图 7-43 中的 R_S、R_L 指酮羰基上所连的基团的有效空间体积。

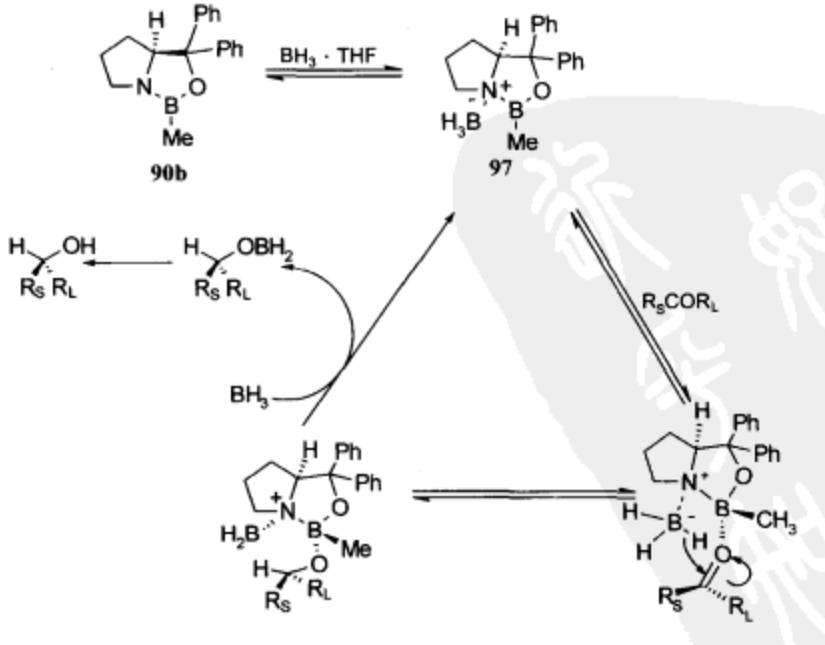


图 7-43

使用 CBS 催化剂对非对称酮羰基进行还原反应表现出很高的立体选择性，其反应在

有机合成中具有广泛的用途。例如，在前列腺素合成中，手性酮内酯 **98** 的酮基在 **90b** 催化下，还原生成(15*R*)-**99** 和其(*S*)-对映体，其比例为 91∶9（图 7－44）[102b]。这一催化还原为前列腺素合成中 C-15 立体化学的控制问题提供了一个非常实用的解决方法。这类反应也可用于制备(*R*)-氟西汀[(*R*)-fluoxetine，**102**][105]，一种 5-羟色胺摄入抑制剂。反应的关键步骤是 β-氯代苯丙酮 **100** 在 CBS 催化下进行对映选择性还原，给出结晶的 **101**，产率超过 99%，产物的 ee 值达 94%（图 7－45）。其他应用的例子还有银杏苦内酯(ginkgolide)A 和 B[106]、毛猴蓖(forskolin)（图 7－46）[107]和抗血小板聚集因子(*anti*-PAF)反-2,5-二芳基呋喃[108]的对映选择性合成等。

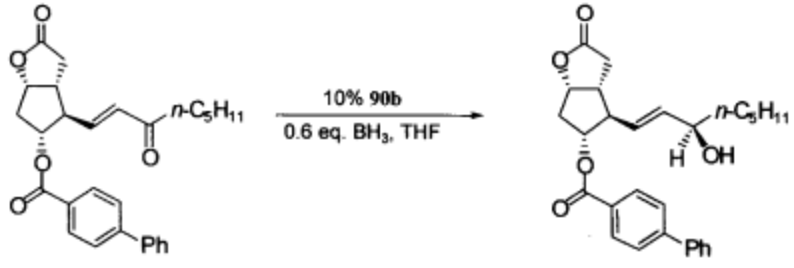


图 7－44　前列腺素中间体的制备

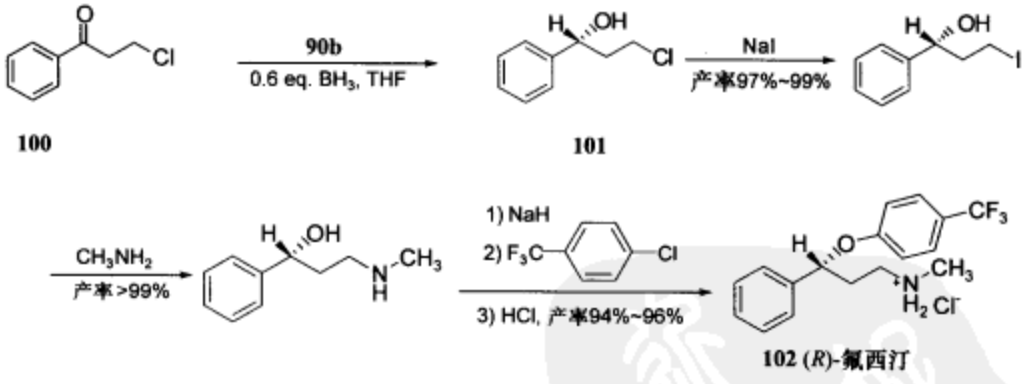


图 7－45　(*R*)-氟西汀的制备

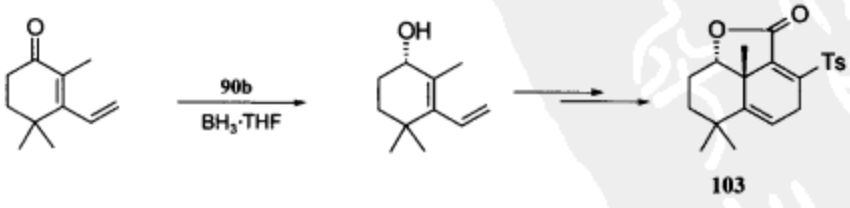
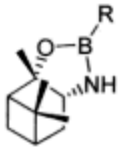
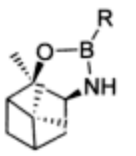


图 7－46　毛猴蓖中间体 **103** 的制备

由廉价的光学纯 α-蒎烯的两个对映体出发，可以得到新的手性噁唑硼烷类化合物 **104**。它们在硼烷对酮的不对称还原中也给出很好的结果[109]。化合物 **104** 具有刚性结构，硼烷和芳基酮与其配位后形成椅式六元环过渡态（图 7－47）。芳基烷基酮发生分子内负氢转移可以得到较好的对映选择性，而脂族酮反应的对映选择性一般较差（表 7－12）。



(+)-**104**



(−)-**104**

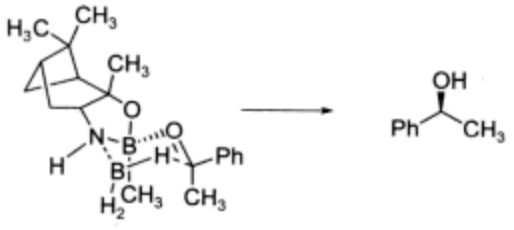
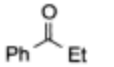
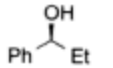
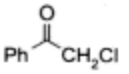
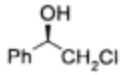
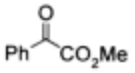
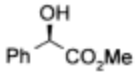
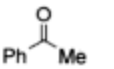
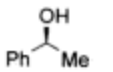
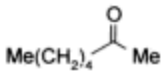
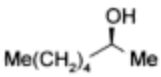
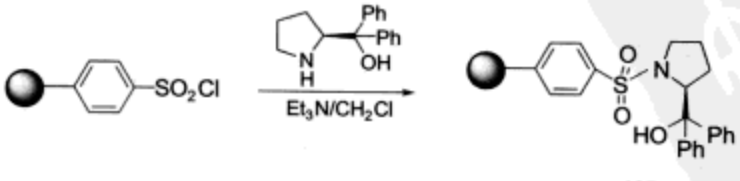


图 7－47

表 7－12　(＋)-104 对潜手性酮的不对称还原(催化剂用量 10mol%)

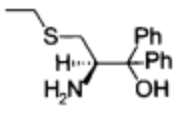
底　物	产　物	温度/℃	时间/h	产率/%	ee/%
		0～5	4	95	92
		25～30	4	93	81
		0～5	1	93	76
		25～30	1	96	90
		0～5	6	65	59
		0～5	2	＞90	93
		0～5	2	＞90	37

在 CBS 类催化剂进行的还原反应中，除了使用硼烷作为还原剂外，还可用硼氢化钠与 Lewis 酸作用，通过原位产生的硼烷对羰基进行还原。Jiang 等人使用 CBS 为催化剂，硼氢化钠/三甲基氯硅烷为还原剂进行非对称酮的还原反应，产物手性仲醇的 ee 值最高达到 98%[110]。此外，Zhao 等报道了一个将 CBS 催化剂固载化的方法[111]，将固载化的苯磺酰氯与脯氨酸制备到的二苯取代醇反应成为固载化的苯磺酰胺 **105**，然后与 $NaBH_4$/Me_3SiCl 一起在 THF 回流条件下，将潜手性酮还原为手性醇，获得非常高的对映选择性。催化剂配体用量为 15～25 mol%。催化剂的高分子配体可以回收重复使用。

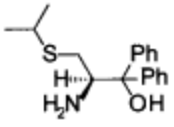


105

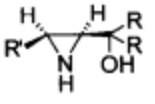
自从 CBS 催化剂体系发现以来，人们制备了许多手性 β-氨基醇化合物，这些化合物或多或少都具有噁唑硼烷的结构特征。例如，化合物 **106**，**107** 均可从天然氨基酸容易地制备。化合物 **106a** 和 **106b** 由 L-半胱氨酸制得[112]，氮丙啶甲醇 **107a** 和 **107b** 可分别由 L-丝氨酸和 L-苏氨酸制备[113]。将这些手性氨基醇用于硼烷对潜手性酮的还原反应一般可以得到较高的对映选择性(图 7－48)。



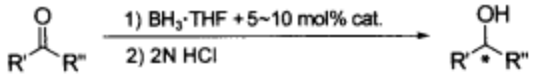
106a



106b



107a R' = H
107b R' = Me

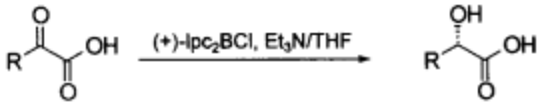


底　物	催化剂	ee/%	构　型
苯乙酮	**106a**	83	*R*
ω-Cl-苯乙酮	**106a**	97	*S*
ω-Cl-苯乙酮	**106a**	100	*S*
萘乙酮	**106a**	88	*R*
苯乙酮	**106b**	70	*R*
ω-Cl-苯乙酮	**106b**	100	*S*
ω-Br-苯乙酮	**106b**	100	*S*
萘乙酮	**106b**	83	*R*
苯乙酮	(*S*)-**107a**	94	*R*
苯乙酮	(*R*)-**107a**	92	*S*
苯乙酮	(*S*)-**107b**	94	*R*
苯乙酮	(*R*)-**107b**	93	*S*

图 7－48

Brown 报道的二异松莰烯基硼烷(Ipc_2BH)是第一个烯烃不对称硼氢化试剂[114]，在顺式烯烃的对映选择性硼氢化反应中给出了很高的立体选择性[115]。但这类硼氢化试剂对反式烯烃或三取代烯烃的立体选择性却不好。1985 年，Masamune 将反-2,5-二甲基硼杂环戊烷(DMB)用于顺式/反式-二取代烯烃和三取代烯烃的不对称硼氢化反应，取得了较好的结果，但是 DMB 的制备一度还是个问题[116]。同样，手性硼烷[如异松莰烯基衍生物$(Ipc)_2BH$，$IpcBH_2$ 和三烷基硼烷等]也是性能优良的手性还原剂。例如，在三乙胺存在下，(＋)-Ipc_2BCl 能将 α-羰基羧酸还成为相应的 α-羟基羧酸，反应同样表现出高立体选择性(图 7－49)。可以认为反应是通过刚性双环过渡态以分子内的方式进行[117]。

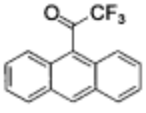
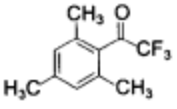
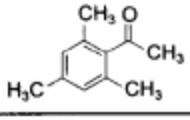
含氟的手性仲醇可以通过相应的酮发生还原来制备。如表 7－13 所示，在 10 mol% 噁唑硼烷类催化剂(S)-CBS **90c** 存在下使用邻苯二氧基硼烷为还原剂，产物的 ee 值最高可达 100%[118]。



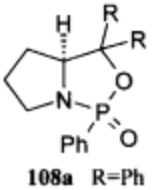
R = Ph, Bn, 取代的 Ph, *i*-Pr, *i*-Bu 和 *c*-Hex

图 7-49

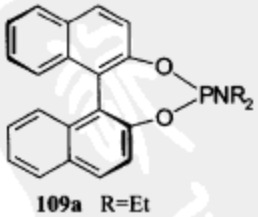
表 7-13

底　物	产率/%	ee/%	绝对构型
	> 95	94	*R*
	100	100	*R*
	> 95	99.7	*R*

对酮的不对称硼烷还原的其他高效催化剂还有膦酰胺 **108a**，**108b**[119] 和联萘基衍生物亚磷酰胺 **109a** 和 **109b**[120]。例如，在 1mol% **108a** 催化下，ω-氯代苯乙酮被 BH_3/THF 还原，产物的 ee 值为 96%，而用 **108b** 催化，得到的 ee 值为 94%[119]。其机理与 CBS 的反应相似。硼烷分子与 P—O 上的氧原子配位，使磷原子的亲电性得以补偿，更易与酮配位。6 mol%的 **109a** 还原苯乙酮，得到还原产物的 ee 值大于 98%。同样，应用 5 mol%的 **109b** 作催化剂，得到的 ee 值为 96%[120]。



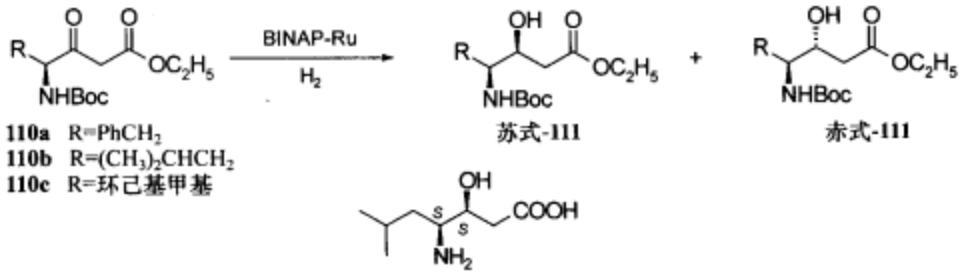
108a R=Ph
108b R=H



109a R=Et
109b R=Me

7.3.3　过渡金属配合物催化下羰基化合物的不对称氢化反应

除前面介绍的手性催化下的氢化还原试剂外，潜手性酮的不对称氢化反应是制备手性仲醇的最有效方法之一。其中 BINAP-Ru(Ⅱ)配合物在这类反应中高度有效，例如，这类反应可用于抗生素碳青霉烯(carbapenems)[121] 和抗菌药左氟沙星[122] 的中间体的不对称合成。另外一个成功的例子是通过这类氢化反应制备激素释放抑制素(statin，**112**)(从 **110b** 制得，R = 异丁基)及其类似物(图 7-50)[123]。表 7-14 给出 $RuBr_2$-(*R*)-BINAP 催化下底物 **110** 发生氢化反应生成主要产物苏式 **111** 的结果。



statine **112**, 天冬氨酸蛋白酶抑制剂的结构片段

图 7-50

表 7-14　110 的不对称氢化反应

底　物	催化剂	产 物 111		苏式-111
		产率/%	苏式/赤式	ee/%
110a	$RuBr_2$-(*R*)-BINAP	97	> 99 : 1	99
110a	$RuBr_2$-(S)-BINAP	96	9 : 91	> 99
110b	$RuBr_2$-(*R*)-BINAP	99	> 99 : 1	97
110c	$RuBr_2$-(*R*)-BINAP	92	> 99 : 1	100

手性二醇是制备手性试剂、催化剂和其他手性配体的极有用的有机合成中间体。例如，对映体纯 1,2-、1,3-和 1,4-二醇是制备手性双膦配体（如 Chiraphos[124]，Skewphos[125] 和 DuPhos[126]）的重要原料。通常，这些二醇可由相应的二酮通过不对称氢化[122,127]、硼烷还原[128]、硅氢化[129]或酶催化还原[130]等不对称反应制备。

从实用的角度看，如果能获得高产率和高对映选择性，潜手性二酮的不对称催化氢化是制备手性 1,3-二醇的优选方法。Chan 等人通过优化反应条件得到了 98%产率和 99%以上 ee 值的 1,3-二醇[131]。例如，在盐酸存在下，由 Ru-BINAP 配合物催化的 2,4-戊二酮的不对称氢化给出相应的 2,4-戊二醇的收率高于 95%，产物的 ee 值大于 99.9%（图 7-51）[131]。

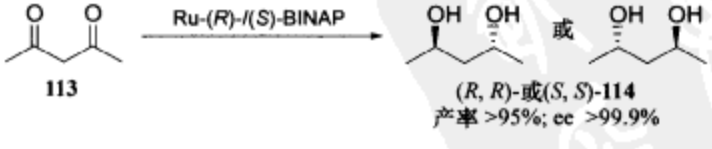
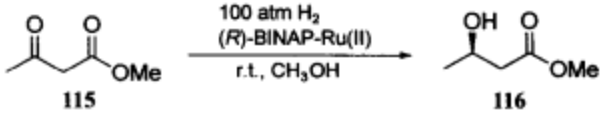


图 7-51

BINAP-Ru(Ⅱ)二乙酸配合物在酮的对映选择性氢化反应中给出了较好的结果，但对 β-酮酸酯（如 3-氧代丁酸甲酯 **115**）的氢化反应却不成功。反应在甲醇中进行时，催化剂的反应性很低，并且对映选择性也很差。将钌配合物中的乙酸根阴离子配体换成其他阴离子大大改善了反应的立体选择性。在酸碱热力学平衡条件下加入强酸，可在钌配合物中引入其他阴离子，将乙酸根负离子替换成其他强酸的酸根如三氟乙酸根或高氯酸根等[132]。在反应体系中加入 2eq. 三氟乙酸或高氯酸水溶液，以除去乙酸根配体可极大地提高催化剂的催化活性，但对映选择性还只能达到中等水平；而加入盐酸则可显著改善催

化剂的效果[122,133]。在图 7－52 所示的反应中，含有卤离子的配合物 RuX_2-BINAP 在 β-酮酸酯 **115** 的催化氢化反应中给出很好的结果。在底物对催化剂的比例(S/C)为 10^3 甚至 10^4 的情况下，3-氧代丁酸甲酯的氢化反应仍可很好地进行，反应的光学纯度接近 100%（表 7－15）。



115 **116**

图 7－52

表 7－15　Ru(Ⅱ)-BINAP 催化下 3-氧代丁酸甲酯 115 的对映选择性氢化反应

催化剂体系	S/C	时间/h	产率/%	ee/%
$Ru(OCOCH_3)_2$(BINAP)	1400	60	1	—
$Ru(OCOCH_3)$(BINAP) + $2CF_3COOH$	1620	32	99	15
$Ru(OCOCH_3)_2$(BINAP) + $2HClO_4$	1620	32	99	51
$Ru(OCOCH_3)_2$(BINAP) + 2HCl	1800	32	99	51
$Ru(OCOCH_3)_2$(BINAP) + 2HCl	10000	64*	98	96
$RuCl_2$(BINAP)	2000	36	99	99
$RuBr_2$(BINAP)	2100	40	99	99
RuI_2(BINAP)	1400	40	99	99

* 在 100℃反应。

使用 P-Phos 类催化剂进行 β-酮酸酯的不对称氢化反应也取得了较好的结果。在底物对催化剂的比例为 400∶1 时，Ru-(*R*)-Xyl-Phos(Ru-**38c**)对 β-酮酸酯进行氢化反应，产物的 ee 值最高达到 97%[60b,c]。

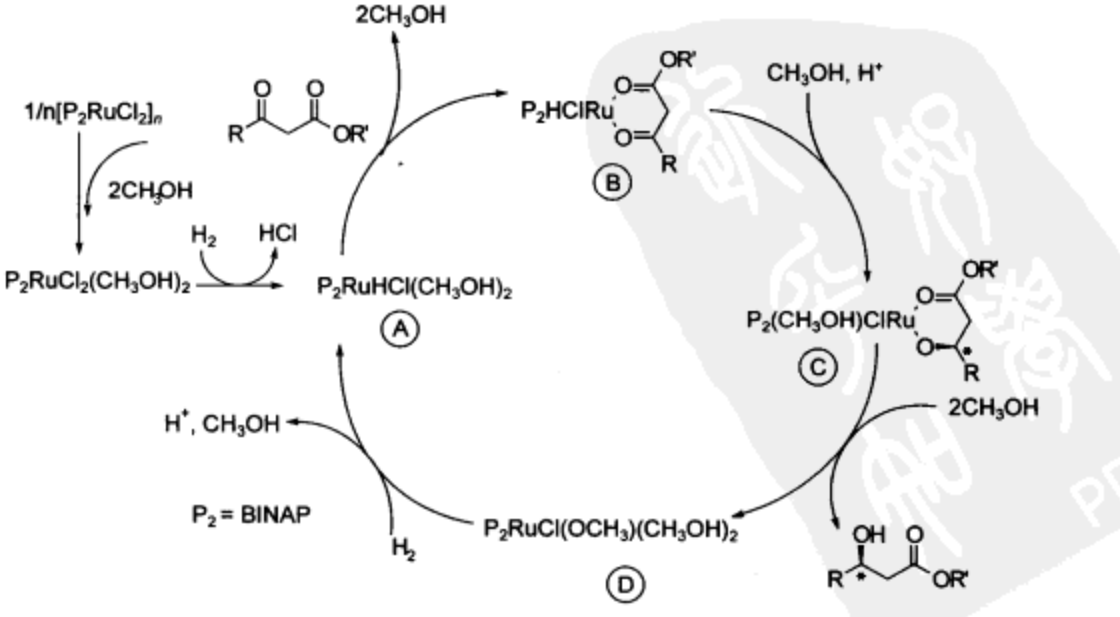


图 7－53　BINAP-Ru 催化下 β-酮酸酯氢化反应的催化循环

BINAP-Ru 催化下 β-酮酸的氢化反应，通过图 7－53 所示的单氢化物机理进行。重要的是通过 H_2 的作用，Ru 络合物中失去的一个氯生成了强酸 HCl 和 RuHCl（中间体 A），这有利于氢原子从 RuHCl 中间体中向羰基部分的转移。因为后者可逆地形成酮酸酯配合物 B，底物中的酯部分与 Ru 中心作用对氢化反应的高活性和高选择性是必需的，然后 B 发生从 Ru 中心金属上的氢向配位酮羰基的负氢转移，形成 C，接着 D 与氢反应，完成了催化循环，B→C 中氢的转移取决于手性 C_2-BINAP 与 Ru 在 B 中形成的结构的优势态的低能量[134,130a]。

在这一反应条件下，各种官能化的酮发生反应都可高对映选择性地生成相应的手性仲醇。如图 7－54 所示，潜手性底物中可以允许各种官能团存在。官能团的作用是在反应过程中同羰基一起与中心金属配位，形成一个五至七元螯合配合物的中间体，使得反应表现出较高的立体选择性[134]。

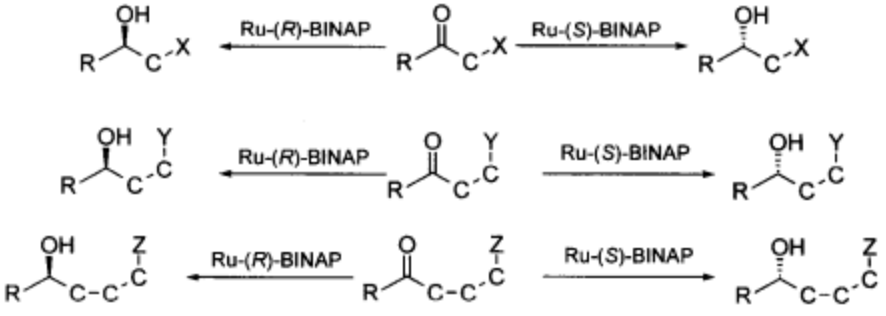


图 7－54

与带官能基团的酮的不对称氢化反应相比，BINAP-Ru 催化剂对于简单酮不能得到满意的结果，其主要原因是由于这些底物中缺少能与 Ru 金属稳定配位的杂原子，使得反应过程中未能形成类似于官能化酮的螯合过渡态[135]。不过 Noyori 等发现，在二胺-KOH-异丙醇体系中，使用 Ru(Ⅱ)催化剂也可实现简单酮的氢化反应，采用适当的手性二胺进行反应，可得到较高 ee 值的产物（图 7－55）[136]。

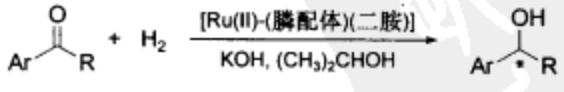
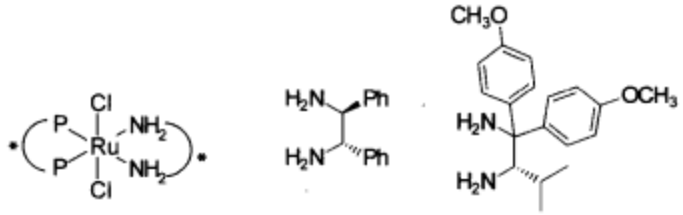


图 7－55

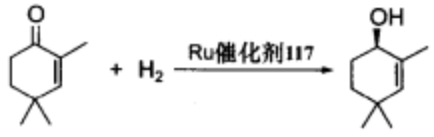
例如，$RuCl_2$-[(S)-BINAP](DMF)$_n$、(S,S)-1,2-二苯基乙二胺和 KOH（1∶1.2，物质的量之比）在异丙醇中形成的催化剂体系可对 1-萘乙酮进行氢化反应（S/C＝500，4atm H_2，28℃，6h），产物(R)-1-(1-萘基)-乙醇的 ee 值达到 97%，产率则高于 99%[137]。

在使用钌配合物、手性 1,2-二胺和无机碱成功地对简单酮进行催化氢化之后，Noyori 又设计了一类能够稳定贮存的手性催化剂[138]。这类催化剂可用于酮立体选择性催化氢化反应，反应具有快速及高立体选择性等特点。用 1.1eq. 的手性二胺（DPEN 或 DAIPEN）在 DMF 中在 25℃下与低聚钌配合物[$RuCl_2$(二膦)(DMF)$_n$]反应 3h，得到配合物 **117**。这些催化剂一度是所报道的均相催化中反应性最好的[139]。



117a 二胺为(*S*,*S*)-DPEN　　(*S*,*S*)-DPEN　　DAIPEN
117b 二胺为 DAIPEN

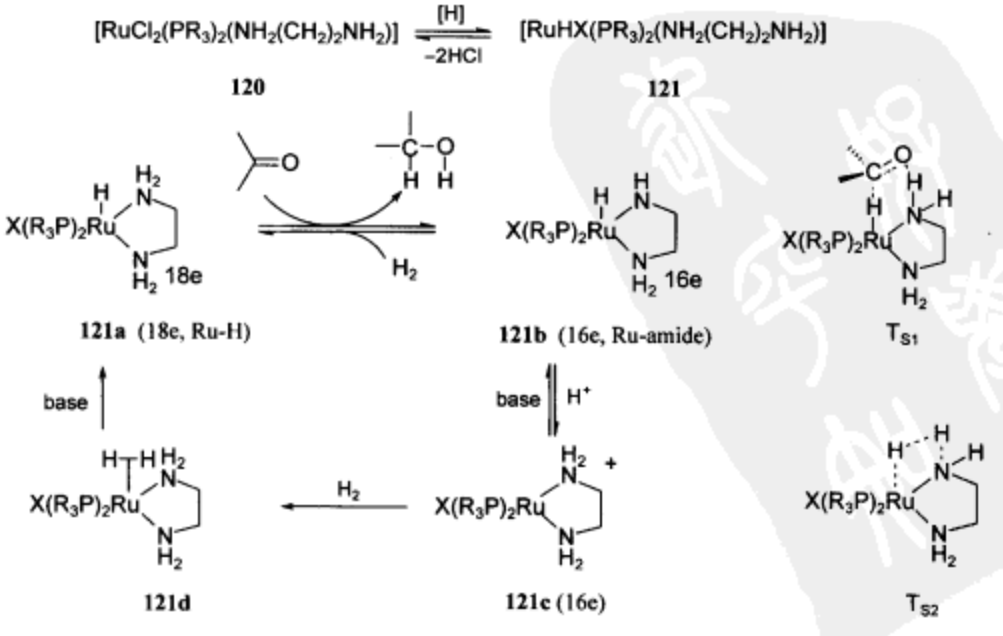
用 **117** 为(前)催化剂对简单的酮进行氢化反应，可实现简单酮快速、高产率的不对称氢化还原。例如，使用 **117** 对非手性底物 **118** 进行不对称催化氢化，反应只在羰基上发生(C═C 双键保留完好)，产物的 ee 值最高达到 99%，产率达 100%(图 7－56)[140]。所生成的化合物 **119** 可以用作各种由类胡萝卜素衍生的、具有生物活性的萜类化合物和香料合成的中间体，这个方法具有工业意义。



118　　**119**

图 7－56

这是一个清洁、温和、有效的氢化新方法，为手性醇的合成提供了极为实用的新途径。钌配合物 **117** 对空气和潮气都很稳定，可在普通容器中长时间保存。与那些原位制备的催化剂比较，由 **117** 催化的不对称氢化在反应速度和催化效率上提高了 2 个数量级。该氢化反应经历不同的机理，即 Ru-配体催化剂具双功能(图 7－57)。首先在碱性条件和氢



120　　**121**

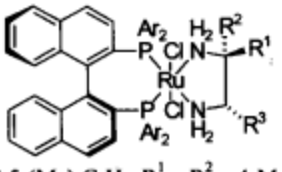
121a (18e, Ru-H)　　**121b** (16e, Ru-amide)　　T_{S1}

121d　　**121c** (16e)　　T_{S2}

图 7－57　酮 (X═H, OR)的氢化反应的金属-配体双功能机理

源(H_2 以及少量的异丙醇)存在下 **120** 转化为 **121a** (X=H 或 OR),强碱(相当于 Ru 的 2 倍物质的量)的主要作用是中和在此过程中所产生的 HCl。催化周期有两个基态 **121a** 和 **121b**,**121a** 中的 NH 质子起着关键作用,将质子转移到酮中去,**121a** 中 18 电子的钌氢与酮底物的反应经过六元环过渡态 T_{S1} 然后得到醇产物和 16 电子络合物 **121b**。最后通过碱、H_2 的作用(过渡态 T_{S2}),经过 **121c**,**121d** 又回到 **121a** 这样一个循环过程。在此酮的还原中,Ru 中心的配位不饱和状态无须发生变化,仅是 18 电子态 **121a** 的外层配位状况发生变化,因此该氢化反应能够以高反应速率发生[140a]。

Noyori 发现,将 BINAP 中的苯基换成其他位阻较大的基团如 3,5-二甲基苯基后得到的手性配体 Xyl-BINAP,与金属配位后的得到的催化剂 **122**,在酮的催化氢化反应中给出了更好的立体选择性[141]。



122a Ar = 3,5-$(Me)_2C_6H_3$, $R^1 = R^2$ = 4-$MeOC_6H_4$, $R^3 = (CH_3)_2CH$

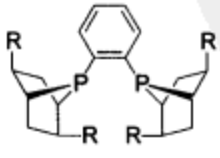
122b Ar = 3,5-$(Me)_2C_6H_3$, $R^1 = R^3 = -(CH_2)_4-$, R^2 =H

122c Ar = 3,5-$(Me)_2C_6H_3$, $R^1 = R^3$ = PhR^2=H

使用 **122a**～**c** 为催化剂可对各种不同结构的底物进行不对称氢化反应,这些反应都表现出极好的对羰基的化学选择性。例如,α,β-不饱和酮进行反应时,仅得到相应的烯丙醇类化合物,C—C 则不发生反应;非手性的环丙基甲基酮发生反应,可以得到相应的仲醇,而环丙基则不被破坏。使用这类催化剂对潜手性的芳香酮进行氢化反应时,大大提高了反应的立体选择性,产物的 ee 值最高达到了 100%[141]。

手性配体 Xyl-P-Phos (**38c**)在简单芳香酮的不对称氢化反应中也有极好的表现。与手性二胺 DPEN 相结合,苯乙酮的不对称氢化反应可在较高的底物对催化剂比例(10^5)下进行,产物的 ee 值最高达到 99%[60d,e]。

Zhang 等人的 PennPhos (**19**)配体在简单酮的不对称催化氢化反应中也取得了很好的结果。与铑配位后得到的催化剂可成功地用于芳基烷基酮和二烷基酮的高对映选择性氢化反应[4]。与前面的联芳(杂芳)类手性膦配体不同,PennPhos 类催化剂在弱碱(如 2,6-二甲基吡啶)存在下,就能加速催化简单酮的氢化反应(图 7-58)。



PennPhos **19** (R = Me, *i*-Pr)

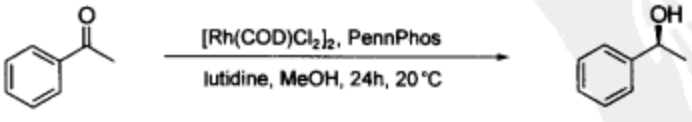


图 7-58

反应于室温、30atm H_2 条件下进行;反应规模 1.0 mmol;底物/$[Rh(COD)Cl_2]_2$/**19** = 1.0 : 0.005 : 0.01

弱碱条件下 Rh-**19** 催化简单酮的不对称氢化的机理如图 7－59 所示：

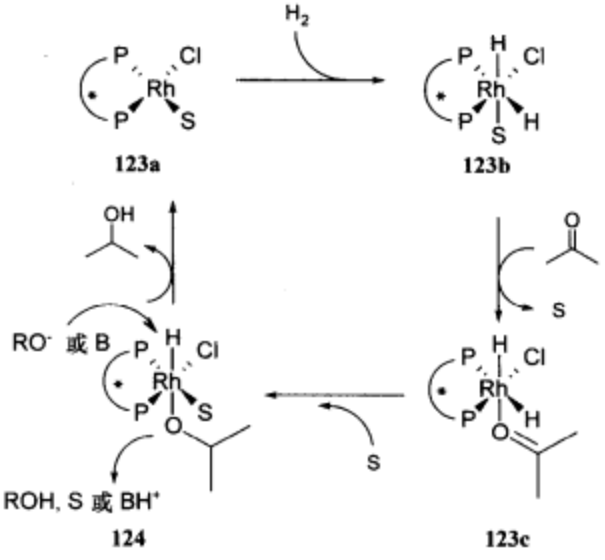
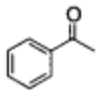
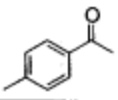


图 7－59

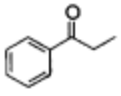
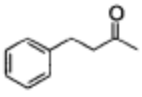
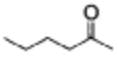
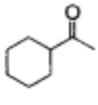
将手性配体 **19** 加入 $Rh(COD)Cl_2$ 的甲醇溶液中，生成[Rh(COD)(**19**)]Cl（**123a**）。然后是 **123a** 被氢氧化加成生成六配位 Rh(Ⅲ)配合物 **123b**。此时发生配体的交换作用，酮羰基参与配位，置换掉溶剂分子给出中间体 **123c**。酮羰基对 Rh-H 迁移插入形成 Rh(Ⅲ)-烷氧基配合物。在中间体 **124** 中氢与烷氧基互为反式位置，因此正常条件下由 **124** 还原消除再生催化剂 **123a** 比较困难。外加碱的主要作用可能是使 **124** 去质子化、其共轭酸则能使烷氧基配体质子化从而完成整个催化循环。

大多数甲基芳基酮发生催化氢化反应得到高对映选择性(93%～96%)(表 7－16)。增大烷基芳基酮中烷基的体积(甲基变为乙基或异丙基)明显降低反应活性及对映选择性。这说明铑配合物周围的手性环境能够区分甲基和其他烷基。叔丁基甲基酮(第 9 项)和环己基甲基酮(第 8 项)发生氢化反应，产物的 ee 值高达 94%和 92%。烷基体积比这些基团小的酮进行反应其对映选择性有所下降。异丙基甲基酮和异丁基甲基酮(第 6 和第 7 项)的 ee 值分别是 84%和 85%。但即使是直链烷基酮进行反应，产物的 ee 值仍能达到 73%(苄乙基甲基酮，第 4 项)和 75%（正丁基甲基酮，第 5 项)，这充分说明这类催化剂对简单酮的氢化反应十分有效。

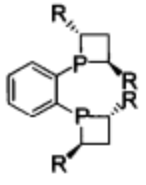
表 7－16　Rh-PennPhos 催化的简单酮的不对称氢化

项	酮	lutidine/eq.	KBr/eq.	时间/h	产率/%	ee/%
1		0.4	—	24	97	95
2		0.4	—	53	94	95

续表

项	酮	lutidine/eq.	KBr/eq.	时间/h	产率/%	ee/%
3		0.8	1.0	88	95	93
4		0.8	1.0	56	99	73
5		0.8	1.0	48	96	75
6		0.8	1.0	75	66	85
7		0.8	1.0	94	99	84
8		0.8	1.0	106	90	92
9		0.8	1.0	96	51	94

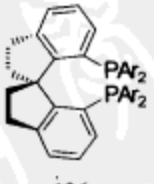
手性配体 **19** 和 DuPhos 一样，在膦上都带有给电子性质的烷基，但与 DuPhos 相比，PennPhos 具有更大的空间阻碍以及更大的刚性，使得含有 **19** 的催化剂在反应过程中能够更好地对底物的潜手征面进行识别。这类催化剂的高反应活性应该与其含有给电子性质的烷基有关，而反应的高立体选择性则源于其相对刚性的结构。其另外的特点是具有较好的空气稳定性，可以从廉价原料大量地制备。



125

Marinetti 等人制备了手性配体 **125**，并将其应用于不对称催化氢化反应。该配体具有与 DuPhos 类似的结构特征，在官能化的羰基化合物的不对称氢化反应中有较好的对映选择性。在 β-二酮的不对称氢化反应中也给出了较好的结果，产物是反式 1,3-二醇[142]。

在成功地使用螺环手性配体 **33** 进行不对称催化氢化反应后，Zhou 制备了相应的螺环膦配体 **126**，并用于各种不对称催化氢化的反应中。在碱性条件下，**126** 的钌配合物有很高的催化活性。大多数非手性酮的还原反应都可以在较短的时间内完成，产物的 ee 值大于 98%[143a]。Zhou 还用 **126** 的 Ru 手性二胺络合物有效地进行 α 取代醛的动力学氢化还原反应，制备手性 α-取代醇[143b]。



126

前面介绍的非对称酮的还原反应基本上代表了不对称还原的不同发展阶段。早期的工作使用化学计量的改良的四氢铝锂(LAH)作为还原剂进行反应，噁唑硼烷的使用使手性催化剂的用量由化学计量减少到 10 mol%；而手性配体配位的过渡金属配合物催化的

不对称氢化反应则使催化剂的用量大大减小。图 7－60 列出一些与潜手性酮的对映选择性还原有关的最有用的手性化合物，感兴趣的读者可从综述论文中找到它们各自的应用[94,144,145]。

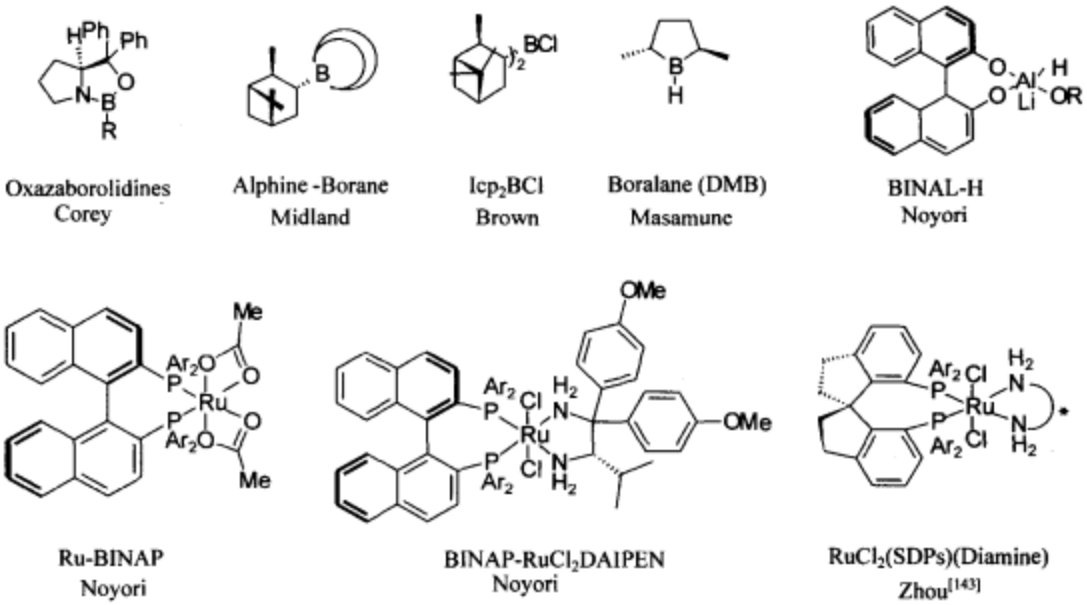
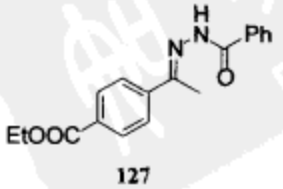


图 7－60

7.4 亚胺的不对称氢化反应

与非对称酮不对称还原相近的是亚胺的不对称氢化反应。前者给出有机合成的重要中间体手性仲醇，后者的产物则是手性仲胺。同手性仲醇一样，手性仲胺也是非常重要的有机合成中间体。从这个角度讲，通过亚胺不对称催化还原方法制备对映体纯仲胺与手性仲醇的制备具有同等价值。人们首先考虑的问题是将潜手性酮对映选择性地还原为胺，但是潜手性 C═N 键的不对称氢化反应近年才有了一些成功的例子[146]。过渡金属中 Ti，Rh，Ru 和 Ir 的含膦络合物常被用来研究亚胺的不对称氢化反应，目前已能在常压下进行氢化反应。更简洁的方法是不经亚胺阶段，直接从前体羰基化合物来实施手性胺的制备。关于酮/醛直接胺化的对映选择性反应见 7.6 节。

Kagan[147]率先尝试用 Rh(Ⅰ)手性膦催化剂对潜手性亚胺进行催化氢化反应，但催化剂的催化活性较低，得到的手性胺也仅有中等程度的 ee 值。目前，通过对催化剂及反应条件进行改进，亚胺的不对称氢化和不对称氢硅烷化反应已经获得一些成功的结果[148]。不对称氢硅烷化得到 *N*-硅烷基胺类化合物，易经甲醇或水处理而脱去硅基，生成相应的胺，或经酸酐处理转化为相应的酰胺。



127

Burk 发展了一个有效的方法，来实现 C═N 基团的对映选择性氢化。他们使用[Rh(COD)(DuPhos)]$^+CF_3SO_3^-$ 催化剂对 *N*-芳酰腙 **127** 进行氢化

反应，取得了较好的结果[148a]。磺酸化的 BDPP 与 Rh(Ⅰ)配位后得到的催化剂也可用于亚胺 ArC(Me)═NCH$_2$Ph 的催化氢化反应。在水-有机两相体系中氢化反应的对映选择性高达 96%。使用 Ru(Ⅱ)催化剂来催化 C═N 键不对称还原的例子还不多[149]。

烯胺氢化的成功例子之一如图 7－61 所示。左氟沙星 **130** 是对革兰氏阳性菌及阴性菌均有强力杀菌活性的有效抗菌剂。分子中含氧环的 C-3 为 S 构型，该手性中心可通过环状烯胺底物 **128** 的不对称催化氢化反应来构建。在碘化铋(Ⅲ)存在下使用(2S,4S)-BPPM-Ir 为催化剂对 **128** 进行催化氢化反应，给出手性仲胺 **129**，产率为 96%，产物的 ee 值为 90%[150]。化合物 **129** 是制备左氟沙星的重要中间体。从 **129** 出发经经六步反应得到左氟沙星 **130**。

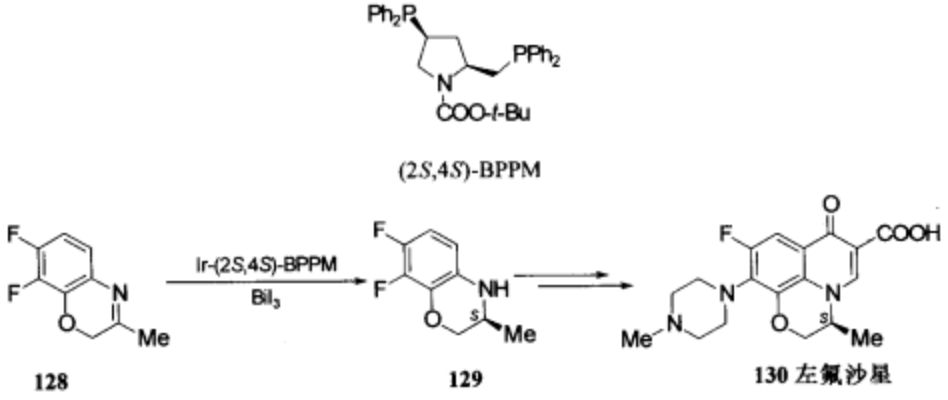


图 7－61

Buchwald 使用二茂钛类催化剂进行亚胺的氢化，取得了较好的对映选择性[151]。特别值得指出的是发现的新型催化剂 **131**[152]，这是一类催化活性极高的结晶状橙黄色固体，对空气稳定[153]。在较大氢气压力范围内对环状或开链亚胺发生不对称氢硅烷化反应，均获得了较高的对映选择性(图 7－62)。

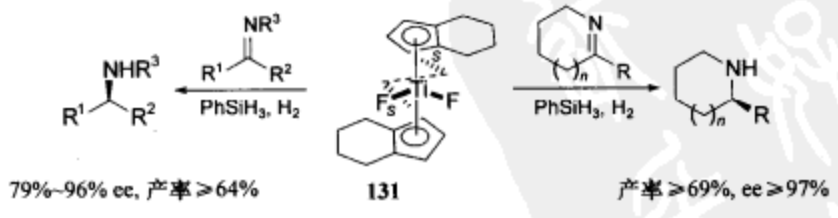


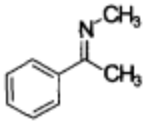
图 7－62　二茂钛催化的亚胺不对称氢硅烷化反应

化合物 **131** 在亚胺的催化氢硅烷化反应中是前催化剂。反应过程中用苯基甲硅烷处理 **131** 产生活性极高的催化剂，可用于亚胺的氢硅烷化。这一研究是从观察到向 Cp_2TiF_2 加入苯基甲硅烷可引起亚胺的氢硅烷化开始的。当用苯基甲硅烷处理 **131** 时，Ti-F 键断裂，产生高活性的 Ti-H 物质。接下来的过程和氢化反应类似，通过亚胺对 Ti-H键的迁移插入完成手性传递过程[151c]。加入亚胺后得到相应的硅烷化的胺，后者用酸处理，转化为相应的光学活性的手性胺。

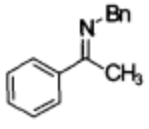
例如，在 **131** 存在下，*N*-甲基亚胺 **132** 于室温下在 12h 内完成氢硅烷化，催化转化数

高达 5000，ee 值为 97%[152]。

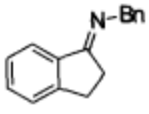
该反应体系的特点之一是其操作简单易行[154]。通常的氢化反应要求高温高压，而本反应却能在室温情况下在惰性气体中进行。催化剂可在加入底物前活化，甚至可以更方便地在底物存在下活化。反应结束后用酸后处理，可高产率高纯度地产生手性仲胺，产物同时具有较高的光学纯度。



132

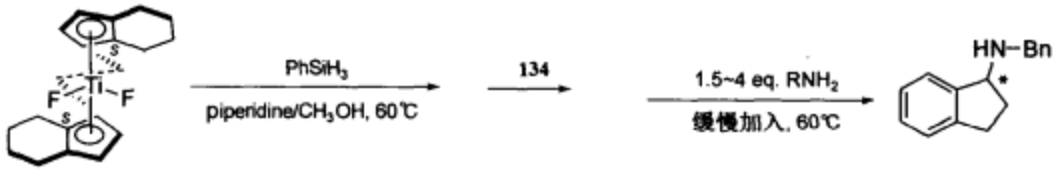


133



134

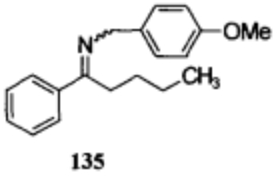
该反应的不足之处是它对氮上取代基的空间体积极为敏感。例如，底物 **133** 具有和 **132** 类似的结构，但氮上所连的基团由甲基变成苄基。当底物 **133** 在类似的氢硅烷化条件下进行反应时，在较长的反应时间(96 h)之后也仅达到 55%转化，产物的 ee 值也只有 47% ee。其原因可能是对于带有中等至庞大的氮取代基的亚胺底物，反应过程中 Ti-N 键的裂解极慢。解决的办法是用亲核催化剂将中间体转化为更高反应活性的物质，结果发现伯胺作为添加剂对这类反应有最显著的促进作用。例如，60℃将 4eq. 正己胺缓慢加入氢硅烷化反应混合物，**134** 的还原反应可在 2 h 内完成，产物的 ee 值为 85%(图 7-63)[153]：



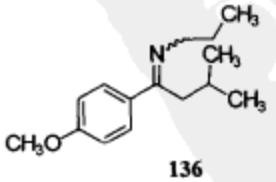
131

图 7-63

潜手性亚胺发生不对称氢硅烷化反应，产物手性胺的 ee 值在 91%～99%。重要的是，产物的 ee 值和原料亚胺的 *E*/*Z* 无关，不需要使用纯的 *E*-或 *Z*-几何异构体进行反应，大大简化了反应过程。例如，亚胺底物 **135** 和 **136** 进行反应，它们的 *E*/*Z* 分别为 2.5∶1 和 18∶1，但经二茂钛催化还原后产物的 ee 值均可达到 90%以上(分别为 93%和 97%)[154]。



135



136

伯胺对反应的促进作用可通过图 7-64 来表示[154]。加入的伯胺被硅化为 *N*-硅烷胺，后者可能与钛中心配位然后发生 σ-键易位作用，使关键中间体 **139** 中 Ti-N 的断裂变得容易。这种胺交换过程为分子间过程，因而更容易进行。胺交换的产物是 **138**，它能迅速转化为硅化的胺并释放出活性催化剂 **137**，因而完成整个催化循环。

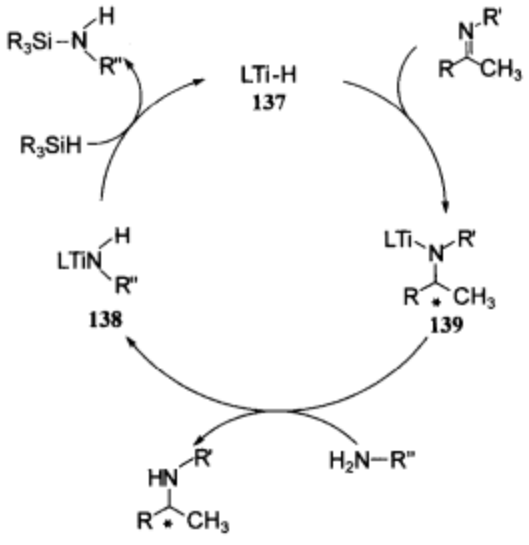


图 7－64　伯胺对反应的促进作用

二茂铁类手性膦配体也可用于亚胺的不对称氢化反应[155]。例如，Ciba-Geigy（现在的 Novatis）制备了一系列的手性二茂铁膦配体 **140** 并将其应用于除草剂（－）-metolachlor 中间体的制备[155a,c]。合成的关键步骤是 **140a** 配位的铱配合物催化下亚胺的不对称催化氢化反应。Ciba-Geigy 的合作伙伴 Lonza Fine Chemicals 制备的 Ir-**140b**，可用于止咳药右美沙芬（dextromethorphan）中间体[155b]的不对称合成（图 7－65）。

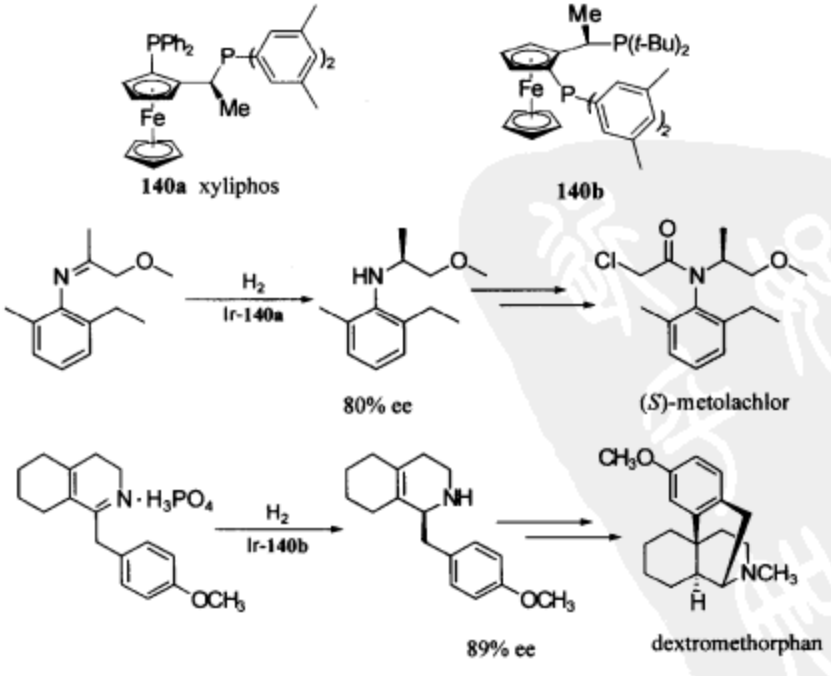
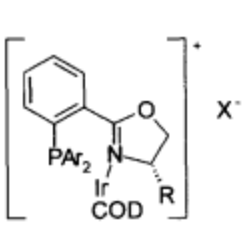


图 7－65

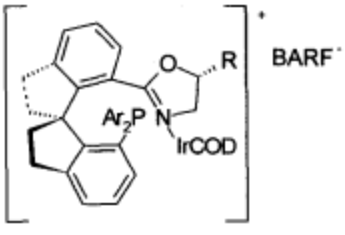
从报道的结果来看，铱的含膦络合物被研究得很多，得到的结果也较成功。例如，前

述喹啉与异喹啉用 segphos-Ir 络合物在 I_2 存在下的氢化反应也称得上是亚胺不对称氢化的范畴[71]。在这方面，PHOX 和 SIPHOX 类含膦的铵离子型络合物的应用，是一种新型的 P-N 配体。

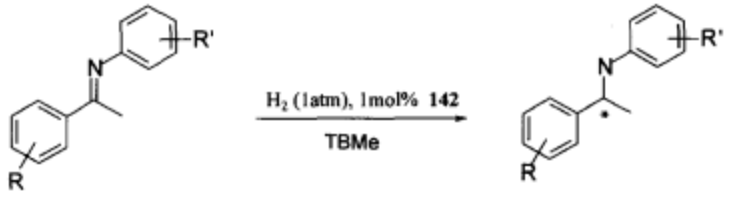
1997 年，Pfaltz 报道[156]的配体 **141**，被称为 Crabtree 催化剂[157]的类似物。这类铱催化剂稳定，易制备，对部分亚胺氢化的活性高。但根据一些报道[158]，其对映选择性仅中等。而 Zhou 发现的 **142** 由于结构的特殊性，抑制了三聚物形成的失活情况，仍以 1 mol%的催化量，在常压、10℃和 20h 的条件下，对 *N*-芳基非环状酮亚胺的氢化，得到高至 97%的 ee 值(图 7-66)[158d]。



141



142



R	R′	ee/%
H	H	93 (*R*)
4-MeO	H	94 (−)
4-Me	H	94 (−)
4-Cl	H	90 (−)
4-Br	H	91 (*R*)
3-Cl	H	93 (−)
3-Br	H	92 (−)
3,4-diMe	H	94 (−)
H	4-Me	93 (−)
H	4-Cl	97 (−)
H	4-Br	96 (+)

图 7-66

7.5 不对称氢转移反应

酮与亚胺的还原还可以通过氢转移反应来实现，即在手性催化剂存在下，用异丙醇或甲酸等为氢供体，对映选择性地将氢转移到酮基或亚胺基上去，生成光学活性的醇或胺，

这也是原子经济性的反应。Meerwein-Ponndorf-Verley 反应是酮羰基化合物还原的经典方法，该反应使用化学计量的烷氧基铝促进剂。在这类反应中，氢从异丙醇分子中迁移到醛/酮等底物的羰基上，因而这类反应也可看作是氢转移反应。关于金属催化的氢转移的过程，目前认为主要有以下两种机理[159]：①由金属参与的协同过程，直接一步完成氢转移（图 7－67）。一般主族金属参与的反应是按照该机理进行的；②由活性金属氢物种参与的多步循环过程，这是过渡金属参与反应的机理（图 7－68）。而由于金属活性氢物种比较不稳定，虽然曾经分离得到，但是目前的研究手段还有很大的局限性，所以关于金属活性氢物种的性质和作用机理还存在一些争议[159]，但通常共识是氢键辅助的氢转移反应。

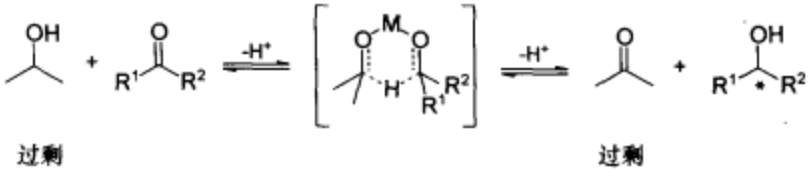
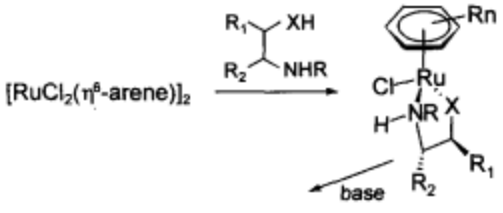


图 7－67



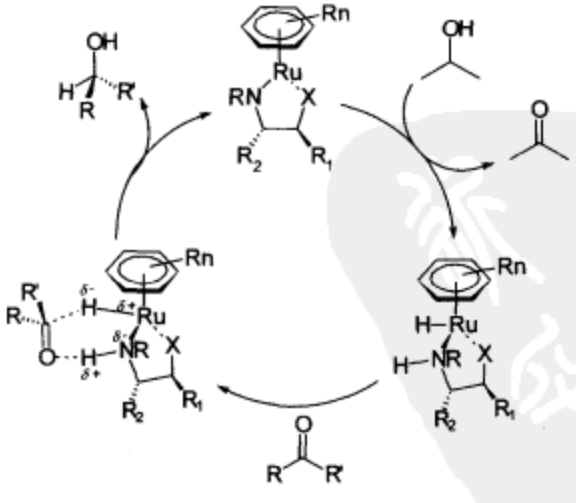
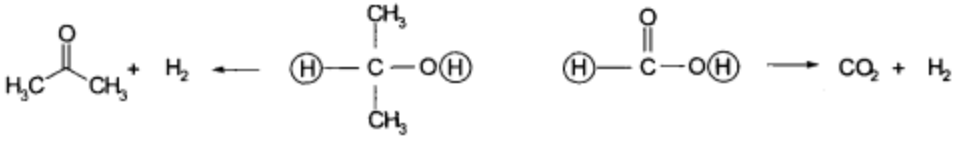


图 7－68

在氢转移反应中，异丙醇[160]、甲酸/三乙胺共沸物[161]是最常用的氢源。最近 Xiao 发展了甲酸钠和水体系[162]。

异丙醇是比较常见的工业原料，沸点低，对环境污染小。在异丙醇体系中，它既是氢源也是溶剂，反应通过不断地把异丙醇氧化为丙酮而生成产物。众多的金属活性催化剂在异丙醇中有很长的寿命，即使在回流条件下也是如此。反应一般都可以达到很高的转

化率，但需要加入强碱对催化剂进行活化。该反应的可逆性使反应不可能进行彻底，并且当反应达到比较高转化率时，受热力学控制，选择性有所下降。



甲酸/三乙胺(5∶2)的共沸物是常用的还原剂，在 20～50℃与许多有机溶剂互溶。在该体系中，甲酸经反应生成氢气和二氧化碳，从而使反应不可逆地彻底进行，并且产物也不会消旋。但是一些底物会由于对酸性敏感而分解，一些催化剂在该体系中也会丧失活性。Xiao 发展的甲酸钠和水的体系中，反应速率得到了很大的提高，反应的选择性仅略有下降[163]。这是目前在氢转移反应中比较成功的体系。

目前，在底物适用性以及选择性上取得比较大成功的是单 Ts 取代的二胺类配体 **143**、**144** 和 1,2-氨基醇类 **145**、**146**，以及噁唑啉类配体 **147** 和 Tethered 型的配体 **148**、**149**[164]，其通式见左上角(图 7-69)。

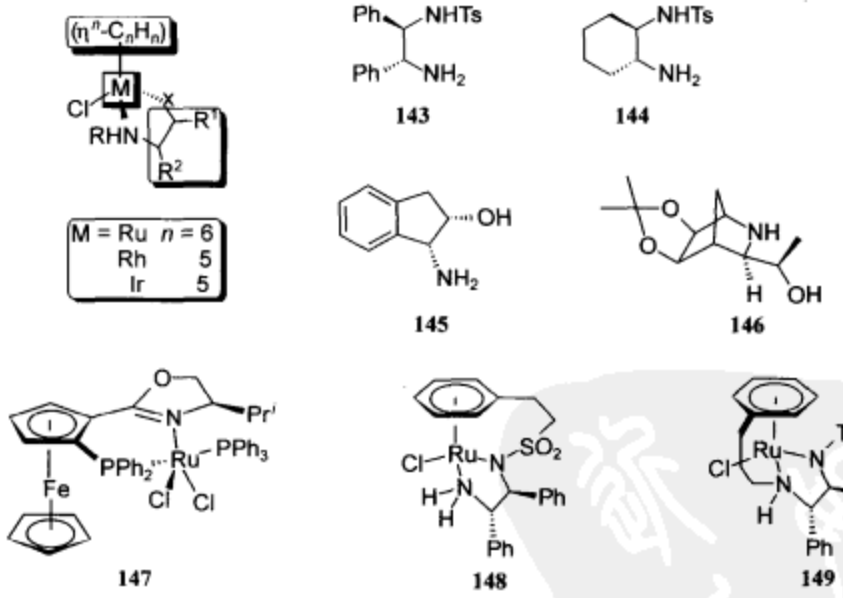


图 7-69

早期，Evans 报道了 Sm(Ⅲ)配合物 **150** 用于酮的不对称 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原[165]。反应在异丙醇中于室温下进行，产物的 ee 值可达 97%。这是早期使用手性镧系金属配合物进行芳基甲基酮的还原的成功例子，其结果可与对映选择性硼烷还原反应媲美(图 7-70)。

以钌配合物为催化剂和异丙醇为氢源，进行酮的不对称氢转移反应易于操作，不需要使用活性的金属氢化物或氢气，可适用于各种特殊的底物。例如，采用不对称氢转移的方法可以很容易地将 α,β-炔基酮转化为相应的手性炔基仲醇。

Chowdhury 等人发现，在 2%氢氧化钠存在下，$RuCl_2(PPh_3)_3$ 可以作为催化剂催化

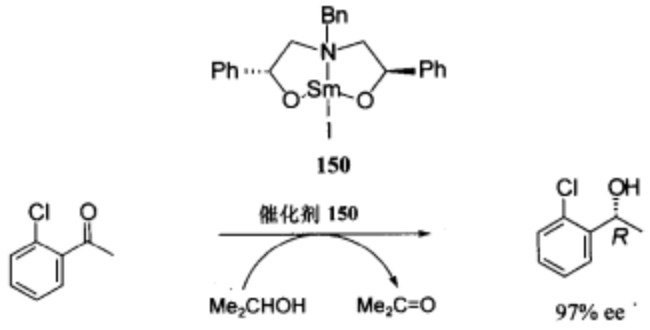


图 7－70

羰基化合物的不对称氢转移反应[166]。很多含有手性膦配体的钌配合物都被用来进行不对称氢转移反应[167]。

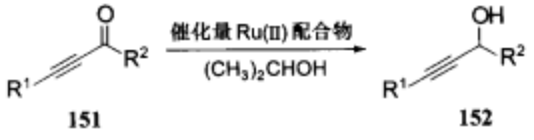
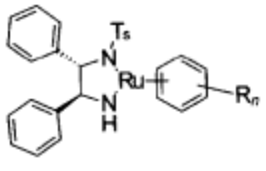
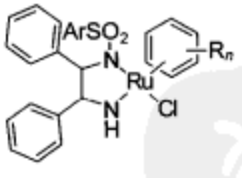


图 7－71



153a η^6-arene = 1,3,5-三甲基苯基; **153b** η^6-arene = 对甲基异丙基苯基



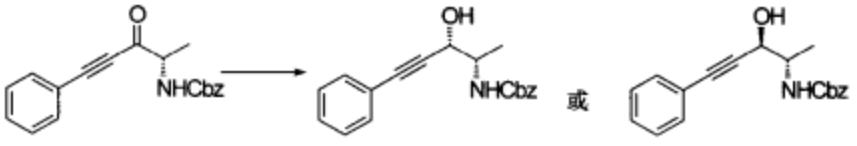
153c η^6-arene = 对甲基异丙基苯基, Ar = 4-$CH_3C_6H_4$
153d η^6-arene = 对甲基异丙基苯基, Ar = 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$
153e η^6-arene = 苯基, Ar = 2,4,6-$(CH_3)_3C_6H_2$
153f η^6-arene = 苯基, Ar = 1-naphthyl

手性炔基醇类化合物是制备很多具有生物活性化合物的重要原料。这些手性仲醇化合物既可以采用化学计量的手性还原剂对相应的炔基酮还原得到，也可以通过其他不对称合成的方法制备[168]。Noyori 等人使用手性 Ru(Ⅱ)配合物 **153** 为催化剂、异丙醇为氢源进行非对称炔基酮的不对称氢转移反应取得了很好的结果(图 7－71)[169]。

使用 **153a** 或 **153b** 为催化剂，反应可顺利进行，产物炔基醇的 ee 值最高达到 99%。即使底物中的 R^2 取代基体积较大，反应仍可在中性条件下于室温顺利进行，底物对催化剂的比例可达到 100～200 甚至更高。例如，将 **151** 中的 R^2 取代基从甲基变到叔丁基，反应仍可获得很高的立体选择性。

这类反应似乎不受底物中已经存在的手性中心的影响。例如，使用(*R*,*R*)-**153a** 为催

化剂进行底物(*S*)-**154** 的不对称氢转移反应，产物(3*S*,4*S*)-**155** 的 de 值为 99%，产率为 97%。采用类似的方法使用(*S*,*S*)-**153a** 为催化剂对(*S*)-**154** 进行不对称氢转移反应产物(3*R*,4*S*)-**155** 的产率超过 97%，de 值超过 99%(图 7－72)，反应中心邻近的手性碳原子对反应结果无影响。

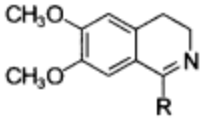


154 (3*S*, 4*S*)-**155** (3*R*, 4*S*)-**155**

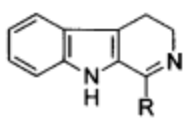
图 7－72

Noyori 的催化剂 **153** 还可用于亚胺的不对称氢转移反应，相应的手性胺产物也具有较高的 ee 值[170]。反应可使用非质子性溶剂如 DMF、DMSO 或 CH_2Cl_2 等，但反应不能在醚或醇溶剂中进行。使用纯的甲酸/三乙胺为反应介质时反应速度也很慢。

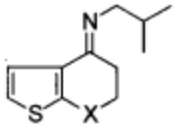
表 7－17 列出了在甲酸-三乙胺存在下使用 **153** 为催化剂时不同结构的亚胺发生不对称氢转移反应的结果。



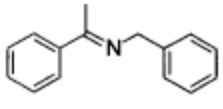
156a R = CH_3
156b R = 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3CH_2$
156c R = 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3(CH_2)_2$
156d R = C_6H_5
156e R = 3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$



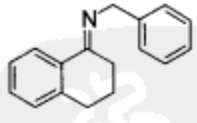
157a R = CH_3
157b R = C_6H_5



158a X = S
158b X = SO_2



159



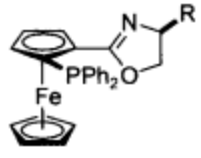
160

表 7－17　亚胺的不对称氢转移反应

底　物	催化剂	S/C	反应介质	时间/h	产率/%	ee/%	绝对构型
156a	(*S*,*S*)-**153c**	200	CH_3CN	3	>99	95	*R*
156b	(*R*,*R*)-**153d**	200	DMF	7	90	95	*S*
156c	(*R*,*R*)-**153d**	200	CH_2Cl_2	12	99	92	*S*
156d	(*S*,*S*)-**153f**	200	CH_2Cl_2	8	99	84	*R*
156e	(*R*,*R*)-**153f**	100	CH_2Cl_2	12	>99	84	*S*
156a	(*S*,*S*)-**153c**	200	DMF	5	86	97	*R*
156b	(*S*,*S*)-**153c**	200	DMF	5	83	96	*R*
158a	(*S*,*S*)-**153f**	100	CH_3CN	12	82	85	*S*
158b	(*S*,*S*)-**153f**	100	CH_3CN	5	84	88	*S*
159	(*S*,*S*)-**153e**	200	CH_2Cl_2	36	72	77	*S*
160	(*S*,*S*)-**153f**	100	CH_2Cl_2	6	90	89	*S*

以异丙醇为氢源的不对称氢转移反应也是非官能化酮不对称还原的有效方法之一。Noyori 所使用的手性配体为手性二胺类化合物，催化剂中的 NH 官能团在反应过程中通过氢键作用与酮羰基形成环状过渡态。当所设计的催化剂中存在能够增强底物与催化剂相互作用的官能团时可以提高反应的立体选择性。

Sammakia 等人报道了二茂铁类手性配体 **161** 用于不对称氢转移反应[171]。配体中的手性来源于噁唑啉的手性碳原子以及二茂铁的平面手性。将其应用于钌配合物催化的芳基烷基酮的不对称氢转移反应，产物的 ee 值超过 90%(图 7－73)。



161 R为Me, Bn, *i*-Pr, Ph, *t*-Bu等

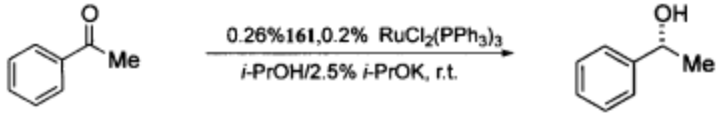
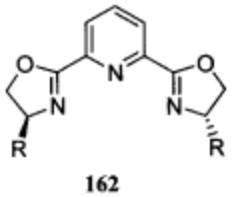
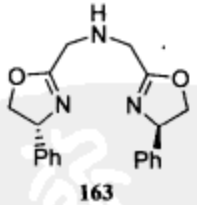


图 7－73　手性配体 **161** 存在下苯乙酮的不对称氢转移反应

与双齿配体相比，三齿手性配体与金属配位后在中心金属周围可以形成更深的手性空腔。例如，前文曾提及的三齿手性配体 **162** 在不对称羟醛缩合及不对称 Diels-Alder 反应中都取得了较好的结果。在手性配体 **162** 中，噁唑啉环上的两个取代基构成了高度立体选择性的手性环境，使其可以有效地区分很多底物的前手征面。

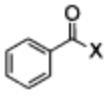
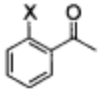
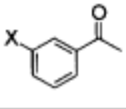


162

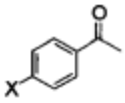
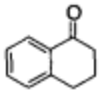
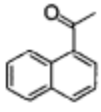
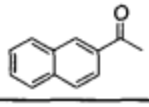


163

表 7－18　Ru-163 为催化剂时芳香酮的不对称氢转移反应

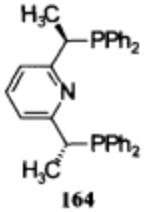
底　物		反应时间/min	转化率/%	ee/%
	X = CH_3	5 (10)	80 (91)	98 (97)
	X = Et	10 (20)	77 (92)	95 (92)
	X = *i*-Pr	10	15	78
	X = CH_3	40	96	98
	X = Cl	5	>99	97
	X = CH_3O	240	3	19
	X = CH_3	5 (7)	75 (90)	96 (94)
	X = Cl	10	5	92
	X = CH_3O	7 (10)	91 (94)	95 (93)

续表

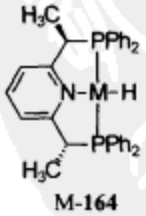
底　物		反应时间/min	转化率/%	ee/%
	X = CH_3	4	68	95
	X = Cl	10	97	90
	X = CH_3O	10	41	98
		10	42	95
		2 (5)	72 (98)	96 (94)
		2 (7)	55 (91)	96 (92)

Zhang 等人报道了另外一个三齿手性配体 **163**，并将其应用于羰基化合物的不对称氢转移反应[172]。该手性配体与钌配位后得到的催化剂，在进行羰基化合物的不对称氢转移反应时给出的结果与 Noyori 催化剂 **153** 给出的结果相当，但这类催化剂可以在更宽的温度范围内使用。使用 Ru-**163** 为催化剂进行反应时，反应在较高的温度下进行较快，但反应的立体选择性基本上不受反应温度的影响。由表 7－18 所列出的反应结果可以看到，大多数反应都可以在较短的时间内完成，有些反应甚至可以在 5 min 内完成。

其他含有手性膦和/或氮原子的配体与过渡金属配位后也可用于不对称氢转移反应，反应的产率及立体选择性则依催化剂的不同有所不同[173]。例如，Zhang 等人报道了具有 C_2 对称的手性三齿配体(1*R*,1′*R*)-2,6-双[(1-二苯膦基)乙基]吡啶(**164**)含两个膦和一个 sp^2 氮，这种手性配体以平面结构与金属配位，成具有 C_2 对称性的手性环境(M-**164**)[173b,c]。将这类手性配体用于 Ru 催化剂催化的芳香酮的不对称氢转移反应，底物的转化最高达到 98%，产物的 ee 值在 30%～74%。

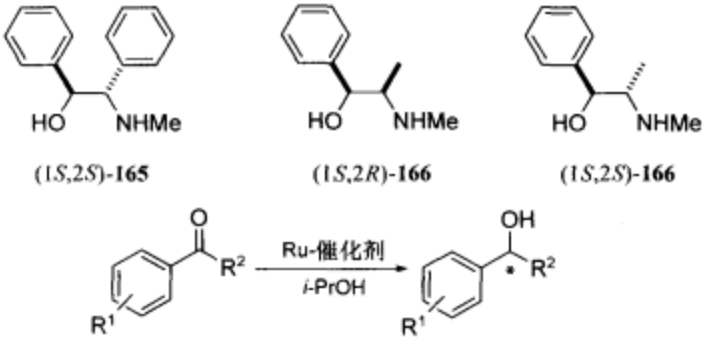


164



M-**164**

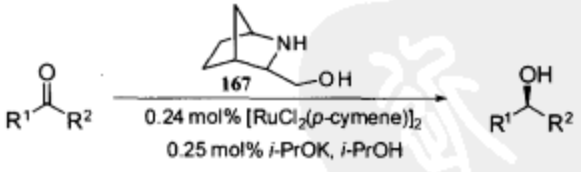
手性 β-氨基醇类化合物不仅可以用于亲核试剂对羰基化合物的立体选择性加成反应，它们与过渡金属配位后，也可用于非手性酮的不对称氢转移反应。Noyori 等发现，手性氨基醇与 Ru(Ⅱ)配位得到的配合物可以促进酮的不对称氢转移反应。这类反应属于配体加速反应。选择合适的手性及取代基，手性氨基醇可极大地促进过渡金属催化的不对称氢转移反应，反应给出很高的收率及立体选择性[174]。如图 7－74 所示，使用 β-氨基醇 **165** 及 **166** 为手性配体，各种芳香酮在钌存在下发生不对称氢转移反应，可以得到较高的立体选择性。



R^1	R^2	手性配体	反应时间/h	产率/%	ee/%	绝对构型
H	Me	(1*S*,2*S*)-**165**	1	94	92	*S*
H	Me	(1*S*,2*R*)-**166**	1	95	91	*S*
H	Me	(1*S*,2*S*)-**165**	8	92	92	*S*
H	Et	(1*S*,2*S*)-**165**	2	95	82	*S*
H	*i*-Pr	(1*S*,2*S*)-**165**	15	93	5	*S*
H	*t*-Bu	(1*S*,2*S*)-**165**	20	22	40	*R*
o-Me	Me	(1*S*,2*S*)-**165**	6	96	83	*S*
o-Cl	Me	(1*S*,2*S*)-**166**	1	99	89	*S*
p-OMe	Me	(1*S*,2*S*)-**165**	4	73	79	*S*

图 7-74

其他结构的手性氨基醇化合物也可促进酮的不对称氢转移反应。如图 7-75 所示，使用 2-氮杂降冰片基甲醇 **167** 与钌配位后得到的配合物为催化剂进行芳香酮的不对称氢转移反应，产物的 ee 值最高达到 97%[175]。



R^1	R^2	反应时间/h	ee/%
Ph	Me	1.5	94
2-萘基	Me	1.5	97
Ph	Et	1.5	93
Ph	*n*-Pr	1.5	92
Ph	*n*-Bu	1.5	95
Ph	n-C_6H_{13}	1.5	95

图 7-75

在生物体内辅酶(nicotinamide adenine dinucleotide，NADH)与酶联合，催化亚胺的还原[176]，为仿生的有机催化提供了思路。自然，关于亚胺的有机催化还原受到了人们的

关注。Rueping[177]在 Akiyama 发现的 Bronsted 酸催化剂[178]的基础上发展了 Bronsted 酸催化亚胺的不对称氢转移还原方法，用 Hantzsch 酯为负氢源。随即，List 报道了类似策略的用手性磷酸进行的催化亚胺的氢转移还原[179]，具有非常高的立体选择性和催化效力。手性磷酸 X* H(**169**)与亚胺 **168** 先生成亚胺离子对，该离子对通过氢键得到稳定。然后与 Hantzsch 酯 **71** 反应得到光学活性的胺 **171** 及吡啶 **172**(图 7－76)。与此同时，McMillan 也有同样的报道[180]。

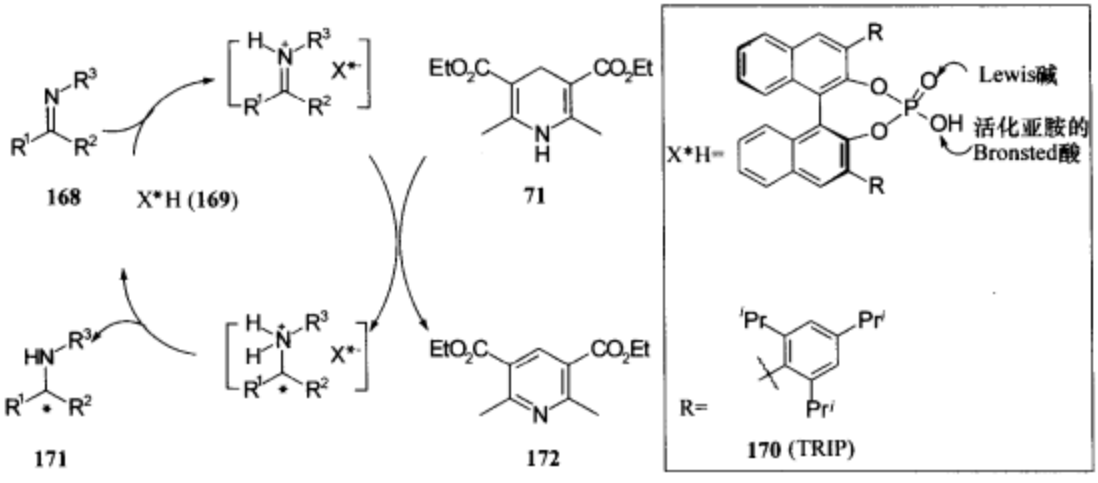


图 7－76

对一系列手性萘氧磷酸 **169** 的筛选发现，邻位 R 有空间位阻的取代磷酸有利于反应的选择性，以 **170** 最佳(表 7－19)。

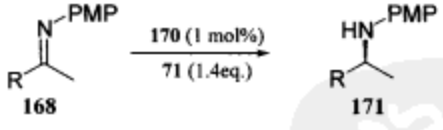
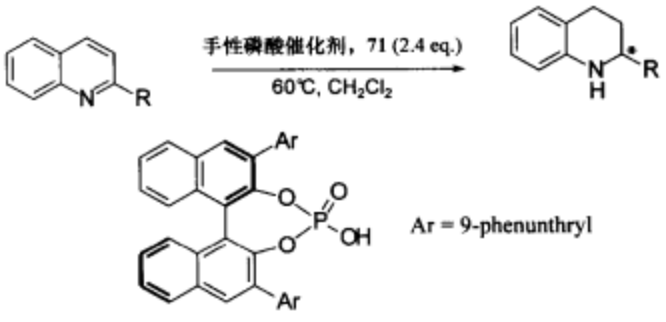


表 7－19　170 亚胺的氢转移反应

R	时间/h	产率/%	ee/%
Ph	45	96	88
p-CNPh	42	87	80
2-naphtyl	42	85	84
o-F-Ph	45	95	85
p-NO_2Ph	42	96	80
p-CH_3-Ph	42	98	88
o-CH_3OPh	45	92	80
^{i}Pr	60	80	90

Rueping 报道了手性磷酸催化的取代喹啉的氢转移还原[181]。这是有机催化用于杂芳烃的不对称氢转移反应的首例(图 7－77)，可用于生物碱的合成。

关于酮羰基的不对称氢转移反应最近的其他工作，请参阅文献[182]。



手性磷酸催化剂

R	反应时间/h	产率/%	ee/%
Ph	12	92	97
2-F-C_6H_4	30	93	98
2-Me-C_6H_4	38	54	97
2,4-diMe-C_6H_3	60	65	97
2-naphthyl	12	93	>99
3-Br-C_6H_4	18	92	98
4-Me-C_6H_4	30	91	>99
4-MeO-C_6H_4	12	90	98
n-butyl	12	97	87
n-pentyl	12	88	90
2-phenylethyl	12	90	90

图 7-77　手性磷酸对不同唑啉底物的氢转移反应

最近报道，简单的铵盐可以催化 α,β-不饱和醛的烯键还原，用二氢吡啶作为氢供体[183]。这也是一种模拟天然界生物体系中含金属酶通过辅酶(NADH)或黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)，通过一系列串级反应的还原过程。

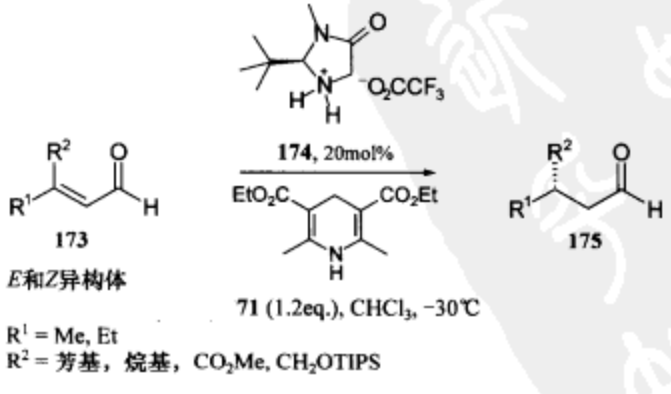


图 7-78

MacMillan 报道[184]，一个简单的一种咪唑酮骨架的二铵盐 **174**，能催化不同的三取代 α,β-不饱和醛 **173** 的氢转移还原，反应在 −30℃于氯仿溶剂下进行。产物 **175** 的产率达 74%～95%，对映选择性最高达 97%(图 7-78)。有意思的是，不管原料是 *Z* 型或 *E*

型均得到 S 构型的产物。与此同时，List[185]报道了 **177** 的三氯乙酸盐(10 mol%)催化一系列 β,β-芳基、甲基取代的 α,β-不饱和醛的不对称氢转移反应。用略微过量(1.02eq.)的 Hantzsch 酯 **178** 作为氢供体，产物 **179** 的产率为 77%～90%，对映选择性高达 96%(图 7-79)。

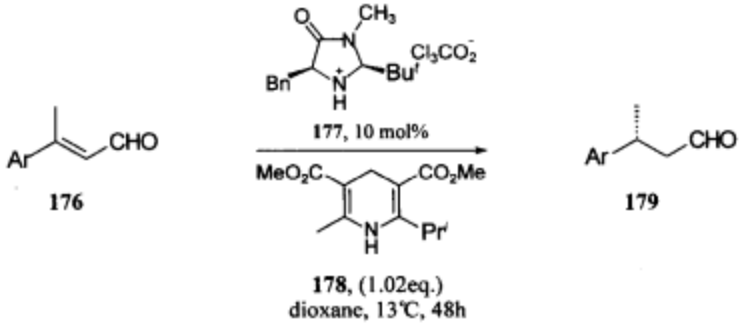


图 7-79

反应机理如图 7-80。α,β-不饱和醛 **173** 与催化剂 **174** 生成亚胺 **178a**，其中 *Z*-**173** 与 *E*-**173** 在负氢进攻前的反应过程中，**178a** 与 **178b** 相互快速转化，而 *E* 式体形成的 **178a** 由于位阻关系更有利于负氢的进攻，因此主要产物为 **175a**。目前而言，上述不对称氢转移反应仅对 α,β-不饱和醛有效。

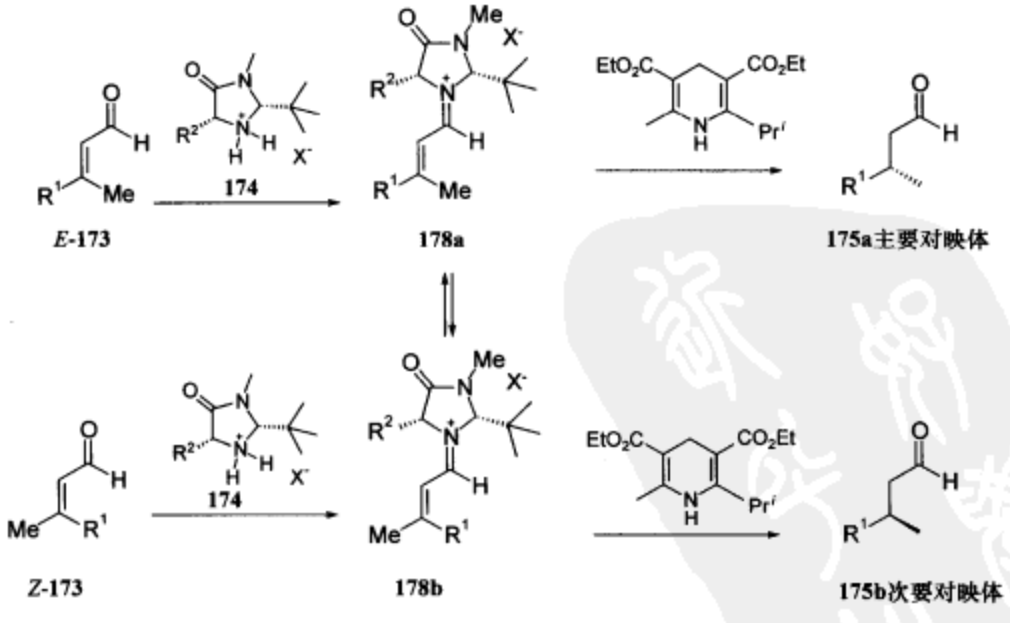


图 7-80

7.6 羰基的直接不对称还原胺化反应

如何将潜手性的羰基一步直接还原胺化变成手性胺曾是个长期被探索的问题(图 7-81)。

如图 7－81 中的过程Ⅰ，一个非直接胺化的方法是通过过渡金属的含膦手性络合物，对亚胺或烯胺进行不对称氢化反应，而亚胺或烯胺均须预先通过羰基化合物或其他化合物制备。过程Ⅱ将羰基(酮/醛)化合物与胺一步还原反应为手性胺，可以省去一步反应，应该说是有应用前途的[186]，称为直接还原胺化反应。

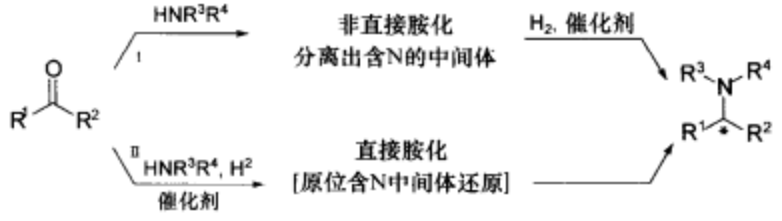
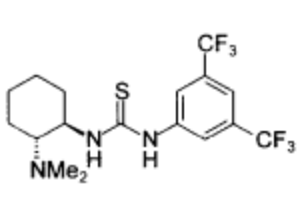
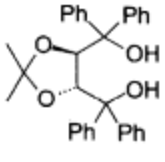


图 7－81

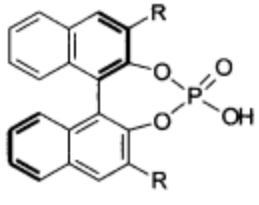
由于过程Ⅰ是从羰基化合物出发，先转化为亚胺或烯胺，而亚胺的氢化还原或氢转移反应已在前几节中进行表述，所以本节着重介绍直接有机催化的不对称胺化反应的最近结果。这也是模拟生物体内转化的例子，用生成氢键的有机小分子和提供负氢的 NADH 类似物(Hantzsch 酯)替代酶和辅酶，成功地将羰基化合物一步对映选择性地胺化。MacMillan 首次报道[187]联萘基磷酸 **182c** 能有效地实施芳基酮、烷基酮的不对称胺化反应，见表 7－20 和表 7－21。



180



181



182a R = 2-naph, 60%产率, 37%ee
Akiyama, Terada
182b R = 3,5-CF_3-Ph, 39%产率, 65%ee
182c R = $SiPh_2$

首先用模型反应，苯乙酮与对甲氧基苯胺反应，在 5Å 分子筛存在下，加热到 80℃，24h。加入分子筛是为了减少反应中生成的水的干扰。筛选一系列已知的有氢键作用的有机分子 **180**、**181** 和 **182a**，发现 **180** 和 **181** 均无作用，而联萘型磷酸 **182a** 有 37%ee 值和 6%的产物形成，用 **182b** 最高可达到 65%的 ee 值。可喜的是，将 **182** 的结构简单地变化一下，即邻位二苯基硅取代联萘 **182c**，得到了出奇好的 85%产率和 94%ee 值的结果。

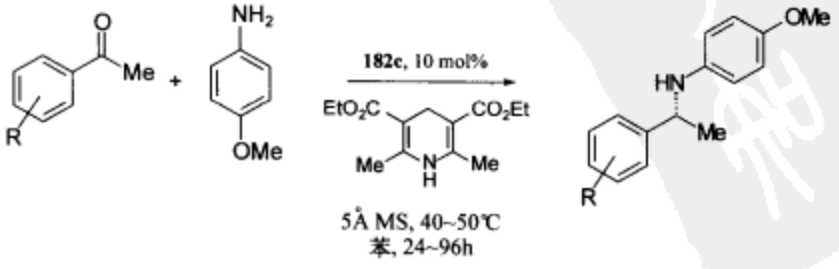
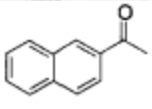
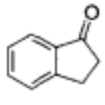
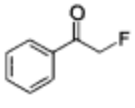
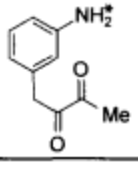


表 7-20

R	产率/%	ee/%
H	87	94
p-Me	79	91
p-OMe	77	90
p-Cl	75	95
p-F	75	94
m-F	81	95
o-F	60	83

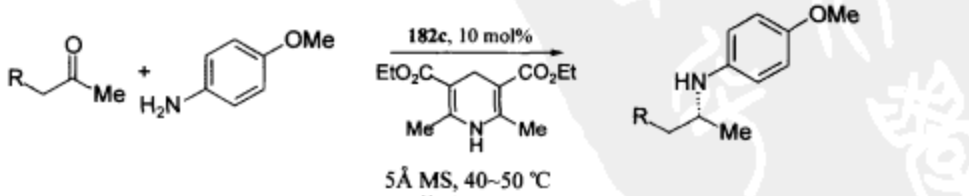
其他类型的芳酮也有好的结果：

表 7-21

酮	产率/%	ee/%
	73	96
	75	85
	70	88
	82	97

* 分子内胺化。

通常烷基—烷基亚胺不太稳定，但从图 7-82 可看出，该方法对烷基胺的制备特别有利，而芳胺上的取代基对该反应影响不大。



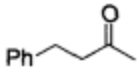
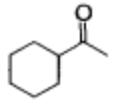
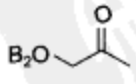
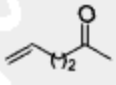
底物						
产率/%	71	72	75	49	72	60
ee/%	83	91	94	86	81	90

图 7-82

有关金属催化的酮直接不对称胺化反应参见文献[188]。

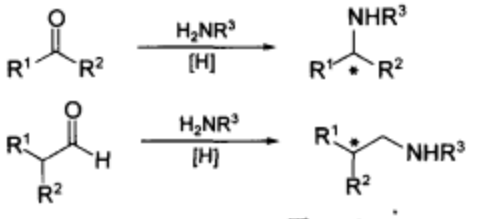


图 7-83

上述酮的直接胺化反应生成二级手性胺或 α-取代胺[图 7-83 中式(7-1)]。但是，α-取代醛直接胺化生成的是 β-取代的含手性一级胺[图 7-83 中式(7-2)]。因此，List 设想，要实现 α-取代醛的直接胺化反应，须经过一个动态的动力学拆分(dynamic kinetic resolution)过程，即通过 α-取代醛的烯醇化来实现(图 7-84)。在此，同样用 Hantzsch 酯为氢源，联萘型磷酸为 Bronsted 酸[189]。

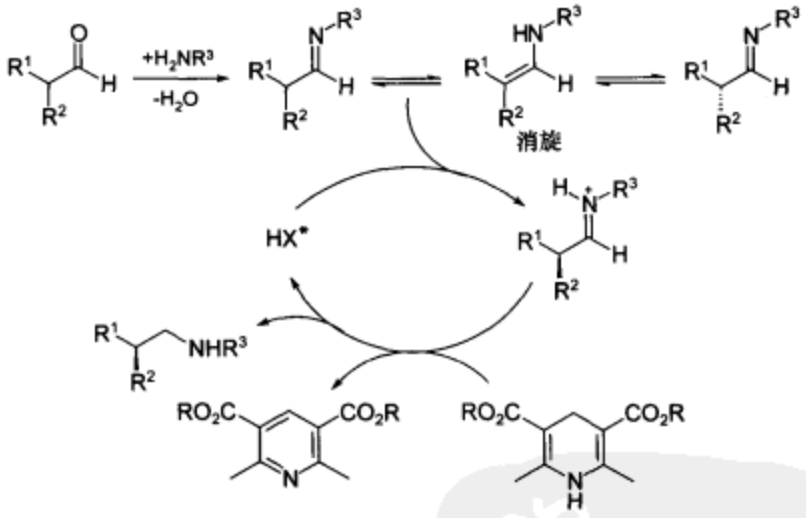
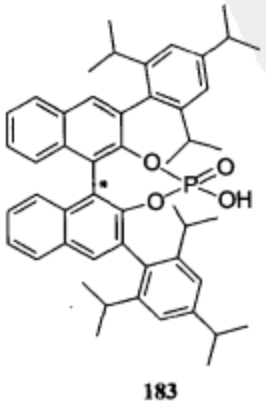
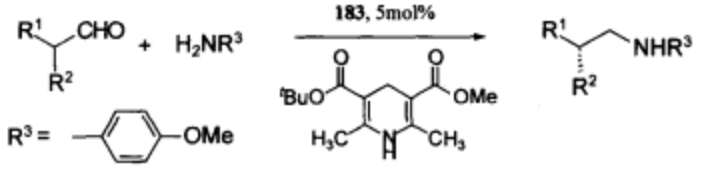


图 7-84

183 又称 TRIP，是筛选后发现的最好的 Bronsted 酸。反应在 50℃下进行，系统中加入 5Å 分子筛，有利于去除反应中生成的少量的水，提高对映选择性。该方法对 α-取代的带芳基取代醛和烷基取代醛均适用。直链烷基取代醛的产率和对映选择性较差(表 7-22)。



183



(1.2 eq.)
5Å 分子筛, 苯, 6 ℃, 72h

表 7-22

R^1	R^2	R^3	产率/%	er/%
Ph	Me	PMP	87	98:2
4-MePh	Me	PMP	86	97:3
4-MeOPh	Me	PMP	81	97:3
1-naph	Me	PMP	85	99:1
2-naph	Me	PMP	96	98:2
2-BrPh	Me	PMP	92	97:3
2-FPh	Me	PMP	89	97:3
3-FPh	Me	PMP	84	97:3
CF_3	Me	PMP	40	90:10
n-Pr	Me	PMP	39	70:30
^{t}Bu	Me	PMP	77	90:10
c-Hex	Me	PMP	81	89:11

7.7 不对称氢甲酰化反应

前文讨论了过渡金属配合物催化下 C═C、C═O 及 C═N 键的不对称还原反应。本节介绍另一类过渡金属配合物催化的重要反应，即烯烃的不对称氢甲酰化反应。烯烃的氢甲酰化反应，是指烯烃在催化剂作用下与合成气(一氧化碳和氢气)作用生成醛的反应。这类反应早在金属有机化学发展的初期就引起化学家们的极大关注。烯烃发生氢甲酰化反应得到直链及支链的醛，这些醛进一步氢化则得到相应的醇，这些醇可广泛应用于增塑剂的生产或肥皂及其他清洁剂的生产。在众多的氢甲酰化反应中，丙烯氢甲酰化的反应已工业化生产，目前通过丙烯氢甲酰化制备的丁基辛醇年产量已超过 500 万吨[190]。光学活性的醛可以作为有机合成的重要中间体，还可以作为合成可生物降解高分子材料及液晶材料的重要起始物，芳基烯烃进行反应则可得到解热镇痛药物的主要原料。由于这些原因，不对称氢甲酰化反应作为合成手性醛的一种简便方法也吸引了人们的注意[191]，从简单的原料出发，在催化剂的作用下得到光学活性的醛。

钴及铑配合物是烯烃不对称氢甲酰化反应的重要催化剂。由于钴配合物进行氢甲酰化反应的条件比较苛刻，通常需要在高温高压(如 190℃，250atm)条件下进行，因而实验室研究中对铑配合物更为青睐。使用铑配合物的另一个优势就是可以充分利用不对称催化氢化反应中的各种手性膦配体对反应进行充分研究，以对反应的区域及立体选择性进

行优化。尽管使用铑-膦配体催化的氢甲酰化反应早在 20 世纪中就由 Wilkinson 首次报道，但这类反应仍是目前具吸引力的研究领域之一[192]。

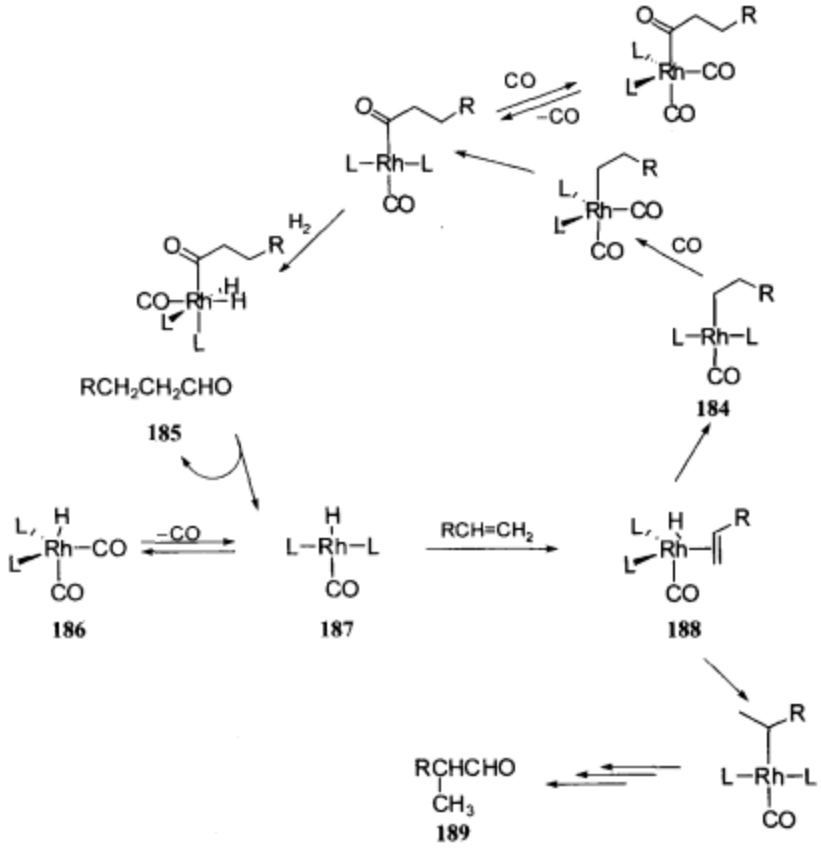


图 7-85

铑配合物催化的氢甲酰化反应机理如图 7-85 所示。从反应机理可知，在 C═C 对 Rh-H 迁移插入过程中，Rh-H **187** 对双键加成，将五配位的反应中间体 H(alkene)-Rh(CO)L_2 **188** 转化为四配位的中间体(alkyl)Rh(CO)L_2 **184**。这一步生成的烷基既可以是伯烷基 **185** 也可以是仲烷基 **189**，因此这一步反应直接决定了反应的区域选择性。在较高的 CO 压力及适当的温度下，直链烷基铑中间体的形成是不可逆的，因此反应中间体 H(alkene)-Rh(CO)L_2 **188** 对控制反应的区域选择性起到了关键作用[193]。

最早的高立体选择性不对称氢甲酰化反应以苯乙烯为底物[194]。Consiglio 用 $PtCl_2$ 与手性双膦配体形成的配合物为催化剂进行苯乙烯的不对称氢甲酰化反应，在 $SnCl_2$ 存在下，产物的光学纯度达到 96%[195]。但这类反应也有它本身的局限性，如反应速率较慢，底物在反应条件下易发生氢化反应以及反应的支链/直链比较差等。

使用手性双膦配体与 Rh(Ⅰ)的配合物为催化剂，可以获得较高的催化活性及较好的支链/直链，但产物的 ee 值一般不很理想[196]。使用 Rh(Ⅰ)配合物为催化剂进行不对称氢甲酰化反应时，不含手性配体的 Rh(Ⅰ)比配位的中间体具有更高的催化活性，因此在反应过程中必须加入足够多的手性配体来抑制前者的催化活性，也就是说反应的立体选择性在很大程度上取决于反应过程中手性配体的用量。为了获得较好的立体选择性，在

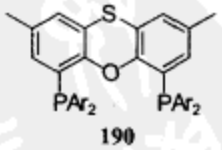
反应中使用 4～6eq. 的手性配体[196a]。

与含有膦配体的铑配合物相比，亚膦酸酯配体的铑配合物通常都具有更高的催化活性。因而，亚膦酸酯配位的铑配合物有可能更有效地用于氢甲酰化反应中[197]。直链烯烃底物进行不对称氢甲酰化反应时，含有大取代基的双亚膦酸酯配体通常给出直链醛，同样的配体用于苯乙烯的氢甲酰化反应则倾向于给出支链的产物。与三芳基膦铑配合物相比，使用双(三芳基亚膦酸酯)铑配合物为催化剂，进行不对称氢甲酰化反应给出与前者相当的立体选择性，但反应活性则较前者高很多。使用亚膦酸酯类手性配体进行反应的另一优点是，反应中无需使用过量的手性配体即可给出较好的立体选择性[198]。

含磷配体的立体电子性质与其在不对称氢甲酰化反应中的表现密切相关。Moser 等人使用一系列对位取代的三苯基膦为配体进行反应，对于膦配体的碱性对烯烃氢甲酰化反应的影响进行了研究。研究结果表明，当膦配体的碱性较低时反应速度较快，同时产物中的支链/直链也较高[199]。当处于平伏键位置的膦配体上带有拉电子基团时，给出较高比例的直链产物，而处于直立键位置的膦配体上带有给电子基团时反应倾向于给出支链的醛。Hofmann 等人对 d^8 金属的五配位配合物 ML_5 进行分子轨道分析结果表明，弱 σ-给体的配体倾向于处于平伏键的位置，而强 σ-给体的配体则倾向于占据直立键位置[200]。

在 Wilkinson 假定的反应机理中，五配位的三角双锥结构的双膦铑配合物是反应中间体。在这一中间体中，膦配体可以都处于平伏键的位置，或者一个位于平伏键位置，另一个位于直立键的位置。Casey 等人的研究结果表明，在 1-己烯的不对称氢甲酰化反应中，当反应中间体中两个磷原子均处于平伏键位置时，产物具有较高的支链/直链比[193a,201]。在苯乙烯类底物的不对称氢甲酰化反应中，用含有双(亚膦酸酯)配体的铑中间体 $RhH(CO)_2$(bisphosphite)时，当两个磷原子均处于平伏键位置时产物具较高的支链/直链比，同时有较高的对映选择性[198f,g]。

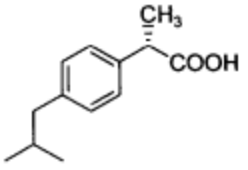
Van Leeuwen 等制备了特殊的膦配体 **190** 系列，研究双膦配体的电子效应对氢甲酰化反应的影响。他们研究了这些膦配体所形成的铑配合物的配位化学特性及各种结构的配体在反应中的行为。在这些配体中，空间因素被减到最低，因而反应结果基本上是配体电子效应的反映。在 1-辛烯和苯乙烯的氢甲酰化反应中，降低膦配体的碱性会增加产物的支链/直链比，同时会增加催化剂的催化活性；反之，增加膦配体的碱性则使产物的支链/直链比及催化剂的反应活性都降低。降低膦配体的碱性使反应中间体(diphosphine)$Rh(CO)_2H$ 中 CO 的解离变得容易，使烯烃能够较快地与金属配位形成(diphosphine)Rh(CO)H(alkene)中间体，从而加快了整个反应速度。向配体中引入吸电子基团减弱了 Rh-CO 之间的作用，这可通过反应中间体的红外光谱中羰基振动频率的增加来证实。但是，van Leeuwen 等认为配体的螯合角对反应结果的影响并不像报道的那样显著[202]。



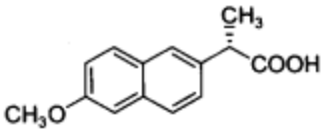
190

利用芳基烯烃(如取代苯乙烯或取代萘乙烯等)的不对称氢甲酰化反应，可得到重要的非甾类抗炎药[如(S)-布洛芬或(S)-萘普生等]，因而这些底物的不对称氢甲酰化反应具有应用前景。人们已做了很多努力对这类反应进行研究，以提高产物的支链/直链以及

反应的对映选择性。

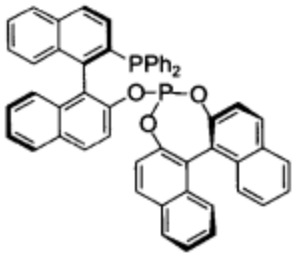


(*S*)-布洛芬

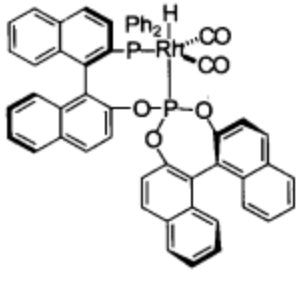


(*S*)-萘普森

Takaya 的手性配体 **191** 在芳香烯烃的不对称氢甲酰化反应中取得了很好的结果[203]。该手性配体以联萘为骨架，其中既含有膦配体又含有亚磷酸酯配体。将其铑配合物用于苯乙烯底物的不对称氢甲酰化反应，产物不但有高的支链/直链比，同时还表现出较高的 ee 值。**192** 是反应中唯一的活性中间体。在这一结构中，膦配体占据铑配合物的平伏键位置，而亚磷酸酯配体则占据铑配合物的直立键位置。这是占据优势的中间体，反应中没有发现手性配体从直立键到平伏键之间的相互转换。这一特殊结构应该是反应中高区域选择性及高立体选择性的主要原因。



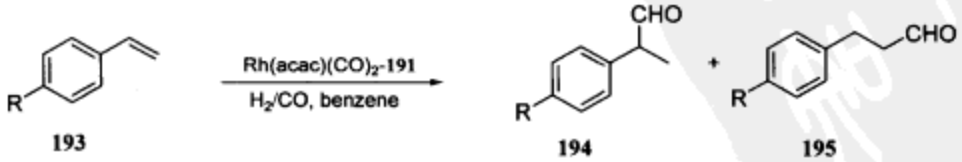
191



192

最近 Klosin 报道了用 2,5-双取代磷杂环戊烷配体诱导不对称氢甲酰化反应，得到高的位置与对映选择性[204]。

表 7-23 列出了以 **191** 手性配体的情况下苯乙烯类底物发生不对称氢甲酰化反应的结果(图 7-86)。反应结果与反应所使用的溶剂、反应温度、反应时间以及膦配体的绝对构型有关。产物的绝对构型主要由膦配体的骨架所决定，但亚磷酸酯侧链的手性对反应的立体选择性也有一定的影响。在较低的温度下进行反应可以得到较好的支链/直链比及较好的对映选择性，但这时反应速度一般较低。反应介质对反应结果的影响非常明显。当反应在配位型溶剂如四氢呋喃或甲醇中进行时结果一般较差。Takaya 的催化剂是目前芳香烯烃不对称氢甲酰化反应中最有效的催化剂之一。



193 **194** **195**

图 7-86

表 7-23　194 为手性配体的不对称氢甲酰化反应

R	CO/H_2(atm/atm)	溶　剂	配　体	反应温度/℃	反应时间/h	转化率/%	194/195	ee/%
H	50/50	C_6H_6	(*S*,*R*)-**191**	60	43	> 99	88/12	94 (*S*)
H	50/50	C_6H_6	(*R*,*S*)-**191**	80	16	> 99	86/14	89 (*R*)
H	50/50	C_6H_6	(*R*,*S*)-**191**	rt	39	24	92/8	95 (*R*)
H	50/50	C_6H_6	(*R*,*S*)-**191**	60	59	> 99	90/10	45 (*R*)
H	50/50	C_6H_6	(*R*,*R*)-**191**	60	38	>99	86/14	25 (*R*)
H	63/8	C_6H_6	(*R*,*S*)-**191**	60	40	93	88/12	92 (*R*)
H	10/90	C_6H_6	(*R*,*S*)-**191**	60	40	> 99	88/12	92 (*R*)
H	50/50	c-C_6H_{12}	(*R*,*S*)-**191**	60	40	> 98	87/13	89 (*R*)
H	50/50	CH_2Cl_2	(*R*,*S*)-**191**	60	41	> 99	89/11	84 (*R*)
H	50/50	THF	(*R*,*S*)-**191**	60	41	> 99	92/8	41 (*R*)
H	50/50	MeOH	(*R*,*S*)-**191**	60	98	98	92/8	25 (*R*)
CH_3	50/50	C_6H_6	(*S*,*R*)-**191**	60	20	97	86/14	95 (+)
CH_3O	50/50	C_6H_6	(*S*,*R*)-**191**	60	34	> 99	87/13	88 (+)
Cl	50/50	C_6H_6	(*S*,*R*)-**191**	60	34	> 99	87/13	93 (+)
i-$PrCH_2$	50/50	C_6H_6	(*S*,*R*)-**191**	60	66	> 99	88/12	92 (*S*)

关于不对称甲酰化反应的最近综述见[205]。

7.8 小　　结

不对称催化氢化反应是将潜手性底物转化成手性产物的最有效的方法之一。这类反应由于产物本身的价值而具有较大的发展前景。将合适的金属与适当的手性配体相结合或通过手性小分子催化剂，C—C、C—N 及 C—O 的不对称还原反应都可以获得高效能及高立体选择性。官能化 C═C 的不对称还原，例如烯酰胺类底物的不对称还原给出光学活性的氨基酸类化合物，这类产物往往是重要的制药工业或有机合成化学中的重要中间体。同样，非对称酮的不对称氢化反应给出的产物光学活性的手性仲醇也是精细化工（如香料香精）、制药工业及农药化学中的重要中间体。

在不对称催化氢化反应中，氢气的压力对反应速度及反应的立体选择性均有很大的影响。在不同的氢气压力下，反应或者经由不同的中间体进行，或者通过具有不同动力学特性的催化循环进行，因此在反应过程中经常要对氢气压力对反应结果的影响进行研究。

不对称催化氢化反应中所使用的反应介质对反应结果也可能产生显著的影响。造成这种结果的原因之一可能是反应介质本身有时也参与到催化循环中。对反应结果同样重要的是反应温度。因此，对于某一特定的底物来说，为了获得较高的转化率及立体选择性，通常需要对反应的各种条件如所使用的手性配体、配合物中的抗衡离子、中心金属、反应介质、氢气压力及反应温度等各种反应条件进行优化，以期获得高产率及高立体选择性。

很多芳基乙烯（如取代苯乙烯及取代的β-苯乙烯等）的不对称氢甲酰化反应产物是重

要的制药中间体(原料药)。在 Takaya 类催化剂作用下,底物可以高区域选择性及高对映选择性给出支链的醛。芳基乙烯的不对称氢甲酰化反应也是目前过渡金属配合物催化的不对称反应中的热点之一。

参 考 文 献

1 Horner L, Siegel H, Büthe H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1968, 7, 942

2 Knowles W S, Sabacky M J. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (London), 1968, 1445

3 a) Dang T, Kagan H B. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1971, 481; b) Dumont W, Poulin J, Dang T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 8295

4 Jiang Q, Jiang Y, Xiao D, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 1100

5 Pye P J, Rossen K, Reamer R A, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 4441

6 Kang J, Lee J, Ahn S, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5523

7 Zhu G, Cao P, Jiang Q, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 1799

8 Imamoto T, Watanabe J, Wada Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 1635

9 Miura T, Imamoto T. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 4833

10 Xie J H, Wang L X, Fu Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 4404

11 a) Komarov I V, Börner A. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 1197; b) Peña D, Minnaard A J, de Vries J G, et al. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 14552

12 Birman V B, Rheingold A L, Lam K C. Tetrahedron: Asymmetry, 1999, 10, 125

13 Bell S, Wüstenburg B, Kaiser S, et al. Science, 2006, 311, 642

14 Huang H M, Okuno T, Tsuda K, et al. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 8716

15 a) Chan A S C, Halpern J. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 838; b) Chan A S C, Pluth J J, Halpern J. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 5952; c) Halpern J. Science, 1982, 217, 401; d) Landis C R, Halpern J. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 1746

16 Brown J M, Chaloner P A, Morris G A. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 2, 1987, 1583

17 Knowles W S. Acc. Chem. Res., 1983, 16, 106

18 Noyori R, Ohkuma T. Angew. Chem., Int. Ed., 2001, 40, 40

19 a) Ohta T, Takaya H, Kitamura M, et al. J. Org. Chem., 1987, 52, 3174; b) Chan A S C. US Patent 4 994 607 (Feb. 1991); c) Chan A S C, Laneman S A. US Patent 5 144 050 (Sep. 1992); d) Chan A S C. CHEMTECH. **Mar.** 1993, 46

20 Burk M J, Gross M F, Martinez J P. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 9375 and the references cited therein

21 a) Ohta T, Takaya H, Noyori R. Inorg. Chem., 1988, 27, 566; b) McCarthy M, Guiry P J. Tetrahedron, 2001, 57, 3809

22 Pye P J, Rossen K, Reamer R A, et al. Tetrahedron Lett, 1998, 39, 4441

23 关于这些手性配体的应用见:a) Kagan H B. Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis. In: Morrison J D, ed. Asymmetric Synthesis. Vol. 5, Chapter 1. New York: Academic Press, 1985; b) Kagan H B and Sasaki M. Optically Active Phosphines: Preparation, Uses and Chiroptical Properties. In: Hartley F R ed. The Chemistry of Organo Phosphorous Compounds. Vol. 1, Chapter 3. New York: John Wiley & Sons, 1990

24 Koenig K E. Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Olefins. In: Kosak J R, ed. Catalysis of Organic Reactions. Chapter 3. New York: Marcel Dekker, 1984

25 关于不对称催化氢化反应的机理见:Halpern J. Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection. In: Morrision J D, ed. Asymmetric Synthesis. Vol 5. New York: Academic Press, 1985

26 a) Brown J M, Maddox P J. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, 1276; b) Brown J M, Chaloner P A, Morris G A. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1983, 664; c) Brown J M, Chaloner P A. J. Chem. Soc., Chem.

Commun., 1980, 344; d) Brown J M, Chaloner P A. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1978, 321; e) Brown J M, Chaloner P A. Tetrahedron Lett., 1978, 19, 1877; f) Brown J M, Parker D. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1980, 342

27 a) Shimohigashi Y, English M L, Stammer C H, et al. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1982, 104, 583; b) Jung G. Angew Chem., Int. Ed. Engl., 1991, 30, 1051; c) Freund S, Jung G, Gutbrod O, et al. Biopolymers, 1991, 31, 803; d) Jain R, Chauhan V S. Peptie Sci., 1996, 40, 105

28 a) Drinkwater D J, Smith P W G. J. Chem. Soc. C, 1971, 1305; b) Letham D S, Young H. Phytochemistry, 1971, 10, 23; c) Davis A L, Cavitt M B, McCord T J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 6800; d) Gellert E, Halpern B, Rudzats R. Phytochemistry, 1978, 17, 802; e) Cramer U, Rehfeldt A G, Spener F. Biochemistry, 1980, 19, 3074; f) Baldwin J E, Adlington R M, Basak A. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1984, 1284; g) Tsubotani S, Funabashi Y, Takamoto M, et al. Tetrahedron, 1991, 47, 8079

29 a) Bartlett P A, Tanzella D J, Barstow J F. Tetrahedron Lett., 1982, 619; b) Kurokawa N, Ohfune Y. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 6041; c) Ohfune Y, Hori K, Sakaitani M. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 6079; d) Madau A, Porzi G, Sandri S. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 825; e) Graziani L, Porzi G, Sandri S. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 1341; f) Wang Y, Izawa T, Kobayashi S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1982, 104, 6465; g) Takano S, Iwabuchi Y, Ogasawara K. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 1527; h) Hirai Y, Terada T, Amemiya Y, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 7893; i) Burk M J, Martinez J P, Feaster J E, et al. Tetrahedron, 1994, 50, 4399

30 Burk M J, Allen J G, Kiesman W F. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 657

31 Dwars T, Schmidt U, Fischer C, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2851

32 Imamoto T, Watanabe J, Wada Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 1635

33 Burk M J, Bienewald F, Harris M, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 1931

34 Hayashi T, Kawamura N, Ito Y. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7876

35 Miyashita A, Yasuda A, Takaya H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7932

36 Pye P J, Rossen K, Reamer R A, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 6207

37 a) Imeinkelried R. Chimia, 1997, 51, 300; b) Dobbs D A, Van Hessche K P M, Rautenstrauch V WO 98/52687, 1998

38 a) Dobbs D A, Vanhessche K P, Brazi E, et al. Angew. Chem. Int. Ed, 2000, 39, 1992; b) Jason A, Steven H B, Koenracd P M, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 914

39 Richards C J, Locke A J. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2377

40 a) Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. Angew. Chem., Int. Ed., 1986, 25, 1005; b) Fritschi H, Leutenegger U, Siegmann K, et al. Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 1541; c) Fritschi H, Leutenegger U, Pfaltz A. Helv. Chim. Acta, 1988, 71, 1553

41 Leutenegger U, Madin A, Pfaltz A. Angew. Chem. Int. Ed., 1989, 28, 60

42 Burk M J. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 8518

43 Burk M J, Kalberg C S, Pizzano A. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 4345

44 Boaz N W. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5505

45 Jiang Q, Xiao D, Zhao Z, et al. Angew. Chem., Int. Ed., 1999, 38, 516

46 Broger E A, Burkart W, Hennig M, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 4043

47 Huang J D, Hu X P, Duan Z C, et al. Org. Lett, 2006, 8, 4367

48 Lightfoot A, Schnider P, Pfaltz A. Angew. Chem., Int. Ed., 1998, 37, 2897

49 Broene R D, Buchwald S L. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 12569

50 a) Selke R, Schwarze M, Baudisch H, et al. J. Mol. Catal., 1993, 84, 223; b) Kumar A, Oehme G, Roque J P, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33, 2197

51 a) Chan A S C, Lin C, Sun J, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 2953; b) Chan A S C, Hu W, Pai C, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 9570

52 Zhu G, Zhang X. J. Org. Chem., 1998, 63, 3133
53 Burk M J, Wang Y, Lee J R. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 5142
54 a) Fiorini M, Giongo G M. J. Mol. Catal., 1979, 5, 303; b) Fiorini M, Giongo G M. J. Mol. Catal., 1980, 7, 411; c) Onuma K, Ito T, Nakamura A. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1980, 53, 2016; d) Miyano S, Nawa M, Hashimoto H. Chem. Lett., 1980, 729; e) Miyano S, Nawa M, Mori A, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1984, 57, 2171
55 Zhang F, Pai C, Chan A S C. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 5808
56 Zhang J H, Liao J, Cui X, et al. Tetrahedron: Asymmtry, 2002, 13, 1363
57 a) Fu Y, Xie J H, Hu A G, et al. Chem. Commun., 2002, 480; b) Hu A G, Fu Y, Xie J H, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2348
58 Reetz M T, Neugebauer T. Angew. Chem., Int. Ed., 1999, 38, 179
59 a) Chan A S C, Chen C C, Cao R, et al. Organometallics, 1997, 16, 3469; b) Chan A S C, Pai C C. US Patent 5 886 182 (Mar. 1999); c) Pai C C, Lin C W, Lin C C, et al. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 11513
60 a) Pai C C, Lin C W, Lin C C, et al. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 11513; b) Wu J, Chen H, Zhou Z Y, et al. Synlett, 2001, 1050; c) Wu J, Chen H, Kwok W H, et al. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 1539; d) Wu J, Chen H, Kwok W H, et al. J. Org. Chem., 2002, 67, 7908; e) Wu J, Ji J X, Guo R W, et al. Chem. Eur. J., 2003, 9, 2963-2968; f) Wu J, Chen X H, Guo R W, et al. J. Org. Chem., 2003, 68, 2490; g) Wu J, Pai C C, Kwok W H, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 987
61 Qiu L Q, Qi J Y, Pai C C, et al. Org. Lett., 2002, 4, 4599
62 Benincori T, Brenna E, Sannicolo F, et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1995, 685; Chem. Eng. News, 1995, 73(41), 72
63 a) Kitamura M, Tokunaga M, Noyori R. J. Org. Chem., 1992, 57, 4053; b) Ohta T, Takaya H, Noyori R, Tetrahedron Letts, 1990, 31, 7189
64 Takaya H, Ohta T, Sayo N, et al. J. Am. Chem. Soc, 1987, 109, 1596
65 Noyori R, Ohta M, Hsiao Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 7117
66 a) Tani K, Yamagata T, Otsuka S, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1982, 600; b) Tani K, Yamagata T, Akutagawa S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 5208; c) Frauenrath H, Philipps T. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1986, 25, 274
67 Noyori R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis. New York: John Wiley & Sons Inc., 1994, Chapter 3, 96
68 Koenig K F, Bachman G L, Vineyard B D. J. Org. Chem., 1980, 45, 2362
69 a) Burk M J, Feaster J E, Harlow R L. Organometallics, 1990, 9, 2653; b) Burk M J, Harlow R L. Angew. Chem., Int. Ed. Eng., 1990, 29, 1462; c) Burk M J, Feaster J E. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 569
70 Saburi M, Shao L, Sakurai T, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 7877
71 Wang W B, Lu S M, Yang P Y, et al. J. Am. Chem. Soc, 2003, 125, 10536
72 a) Lu S M, Wang Y Q, Han X W, Zhou Y G. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 2260; b) Lu S M, Han X W, Zhou Y G. Adv. Synth. Catal, 2004, 346, 909; c) Moessner C, Bolm C. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 7564
73 a) Dang T P, Kagan H B. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1971, 481; b) Dumont W, Poulin J C, Dang T P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 8295
74 Noyori R, Takaya H. Acc. Chem. Res., 1990, 23, 345
75 Dumont W, Poulin J C, Dang T P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 8295
76 Takaishi N, Imai H, Bertelo C A, et al. J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 264
77 Masuda T, Stille J K. J. Am. Chem. Soc., 1978, 100, 268
78 Ter Halle R, Colasson B, Schulz E, et al. Tetrahedron Lett., 2000, 41, 643
79 Lamouille T, Saluzzo C, ter Halle R, et al. Tetrahedron Lett.,2001, 42, 663
80 Halle R, Schulz E, Spagnol M, et al. Synlett, 2000, 680

81 Halle R, Schulz E, Spagnol M, et al. Tetrahedron Lett., 2000, 41, 3323
82 Ter de Rege F M, Morita D K, Ott K C, et al. Chem. Commun., 2000, 1797
83 a) Fan Q H, Ren C Y, Yeung C H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 7407; b) Chan A S C, Fan Q H. US Patent 5990318, 1999
84 Fan Q H, Deng G J, Lin C C, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 1241
85 Fan Q H, Chen Y M, Chen X M, et al. Chem. Commun., 2000, 789
86 Quellet S G, Tuttle J B, MacMillan DWC. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 32
87 Yang J W, Fonseca H M T, List B. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 6660
88 a) Midland M M. Chem. Rev., 1989, 89, 1553; b) Srebnik M. Aldrichimica Acta., 1987, 20, 9
89 Bothner-By A A. J. Am. Chem. Soc., 1951, 73, 846
90 a) Noyori R. Pure Appl. Chem., 1981, 53, 2315; b) Noyori R. Tetrahedron, 1994, 50, 4259
91 Fiaud J C, Kagan H B. Bull. Soc. Chim. Fr., 1969, 2742
92 a) Hirao A, Itsuno S, Nakahama S, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 315; b) Itsuno S, Hirao A, Nakahama S, et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1983, 1673
93 综述文章:Wallbaum S, Martens J. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1475
94 Corey E J, Link J O. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 6275
95 Cai D, Tschaen D, She Y J, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 3243
96 Rama Rao A V, Gurjar M K, Sharma P A, et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 2341
97 a) Behnan W, Dauelsbery Ch, Wallbaum S, et al. Synth. Commun., 1992, 22, 2143; b) Rao A V R, Gurjar M K, Kaiwar V. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 859
98 Hett R, Senanayake C H, Wald S A. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 1705
99 a) Youn I K, Lee S, Pak C S. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 4453; b) Martens J, Dauelsberg Ch, Behnen W, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 347
100 Corey E J, Chen C, Reichard G A. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5547
101 Corey E J, Bakshi R K, Shibata S. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5551
102 a) Corey E J, Shibata S, Bakshi R K. J. Org. Chem., 1988, 53, 2861; b) Corey E J, Bakshi R K, Shibata S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7925
103 Corey E J, Bakshi R K. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 611
104 关于这些反应的研究见:a) Corey E J, Link J O. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 4141; b) Nevalainen V. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 1133; c) Corey E J, Link J O, Sarshar S, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 7103; d) Corey E J, Link J O, Bakshi R K, et al. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 107; e) Jones D K, Liotta D C. J. Org. Chem., 1993, 58, 799
105 Corey E J, Reichard G A. Tetrahedron. Lett., 1989, 30, 5207
106 a) Corey E J. Chem. Soc. Rev., 1988, 17, 111; b) Corey E J, Gavai A V. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 3201
107 Corey E J, Jardine P D S, Mohri T. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6409
108 Corey E J, Chen C, Parry M J. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 2899
109 Masui M, Shirori T. Synlett, 1996, 49
110 Jiang B, Feng Y, Zheng J. Tetrahedron Lett., 2000, 41, 10281
111 Hu J B, Zhao G, Ding Z D. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40, 1109
112 Mehler T, Martens J. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 2229
113 Willems J G H, Dommerholt F J, Hammink J B, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 603
114 Brown H C, Zweifel G. J. Am. Chem. Soc., 1961, 83, 486
115 Brown H C, Singaram B. Pure Appl. Chem., 1987, 59, 879
116 Masamune S, Kim B M, Peterson J S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 4549
117 Wang Z, La B, Fortunak J M. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5501
118 a) Corey E J, Bakshi R K. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 611; b) Corey E J, Cheng X M, Cimprich K A, et al.

Tetrahedron Lett., 1991, 32, 6835
119 a) Peter V, Martens J. Tetrahedron Lett, 1996, 37, 8351; b) Chiodi O, Fotiadu F, Syluerstre M, Baono G. Tetrahedron Lett, 1996, 37, 39
120 a) Ma M F P, Li K, Zhou Z, Tang C, Chan A S C. Tetrahedron: Asymmetry, 1999, 10, 3259; b) Müller P, Nury P, Berrardinelli G. Helv. Chim. Acta, 2000, 83, 843
121 a) Noyori R. Chemtech, 1992, 22, 360; b) Noyori R, Ikeda T, Ohkuma T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 9134
122 Kitamura M, Ohkuma T, Inoue S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 629
123 Nishi T, Kitamura M, Ohkuma T, et al. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 6327
124 Fryzuk M D, Bosnich B. J. Am. Chem. Soc., 1977, 99, 6262
125 MacNeil P A, Roberts N K, Bosnich B. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 2273
126 Burk M J, Feaster J E, Harlow R L. Organometallics, 1990, 9, 2653
127 Kawano H, Ishii Y, Saburi M, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1988, 87
128 Chong J M, Clarke I S, Koch I, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 409
129 Kuwano R, Sawamura M, Shirai J, et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5239
130 Short R P, Kennedy R M, Masamune S. J. Org. Chem., 1989, 54, 1755
131 Fan Q, Yeung C H, Chan A S C. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 4041
132 Mashima K, Hino T, Takaya H. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1992, 2099
133 Noyori R, Ohkuma T, Kitamura M. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5856
134 a) Bennet M A, Matheson T W. Catalysis by Ruthenium Compounds In: Wilkinson G, Stone F G A, Abel E W, ed. Comprehensive Organometallic Chemistry. Vol. 4, chapter 329. Oxford: Pergamon Press, 1982; b) Jardine F. Prog. Inorg. Chem., 1984, 31, 265; c) Noyori R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis. New York: John Wiley & Sons Inc., 1994, 65
135 a) Masamune S, Kennedy R M, Peterson J S. J. Am. Chem. Soc., 1986, 108, 7404; b) Brown H C, Ramachandran R V. Acc. Chem. Res., 1992, 25, 16
136 Ohkuma T, Ooka H, Hashiguchi S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 2675
137 Kitamura M, Tokunaga M, Ohkuma T, et al. Org. Syn., 1993, 71, 1
138 Doucet H, Ohkuma T, Murata K, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 1703
139 a) 综述见: Herrmann W A, Cornils B. Angew. Chem. Int. Ed., 1997, 36, 1048; 相关的反应见: b) Ohkuma T, Ishii D, Takeno H, et al. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 6510; c) Ohkuma T, Koizumi M, Yoshida M, et al. Org. Lett., 2000, 2, 1749
140 不对称氢化的最近综述见: a) Noyori R, Ohkuma T. Angew. Chem. Int. Ed., 2001, 40-73; b) Tang W, Zhang X M. Chem. Rev., 2003, 103, 3029
141 Ohkuma T, Koizumi M, Doucet H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 13529
142 Marinetti A, Genêt J, Jus S, et al. Chem. Eur. J., 1999, 5, 1160
143 a) Xie J H, Wang L X, Fu Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 4404; b) Xie J H, Zhou Z T, Kong W L, et al. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 1868
144 Singh, V. K. Synthesis, 1992, 605
145 关于羰基化合物还原的综述: Corey E J, Helal C J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1998, 37, 1986
146 关于亚胺的不对称催化氢化反应: a) Bakos J, Tóth I, Heil B, et al. J. Organomet. Chem., 1985, 279, 23; b) Becalski A G, Cullen W R, Fryzuk M D, et al. Inorg. Chem., 1991, 30, 5002; c) Bakos J, Orosz Á, Heil B, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, 1684; d) Chan Y, Ng C, Osborn J A. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 9400; e) Morimoto T, Achiwa K. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 2661; f) Tani K, Onouchi J, Yamagata T, et al. Chem. Lett., 1995, 955; 综述见: g) Tararov V I, Börner A. SynLett, 2005, 203
147 a) Kagan H B. Pure Appl. Chem., 1975, 43, 401; b) Levi A, Modena G, Scorrano G. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1975, 6; c) Kagan H B, Langlois N, Dang T P. J. Organomet. Chem., 1975, 90, 353

148 关于不对称催化氢化反应:a) Burk M J, Feaster J E. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 6266; b) Buriak J M, Osborn J A. Organometallics, 1996, 15, 3161; 关于不对称硅氢化反应: c) Tillack A, Lefeber C, Peulecke N, et al. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 1533; d) Becker R, Brunner H, Mahboobi S, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 995; e) Yurovskaya M A, Karchua A V. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3331

149 a) Oppolzer W, Wills M, Starkemann C, et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 4117; b) Bolm C. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1993, 32, 232

150 Satoh K, Inenaga M, Kanai K. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2657

151 a) Willoughby C A, Buchwald S L. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 7562; b) Willoughby C A, Buchwald S L. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 8952; c) Willoughby C A, Buchwald S L. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 11703

152 Verdaguer X, Lange U E W, Reding M T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 6784

153 Chin B, Buchwald S L. J. Org. Chem., 1996, 61, 5650

154 Verdaguer X, Lange U E W, Buchwald S. L. Angew. Chem., Int. Ed., 1998, 37, 1103

155 a) Blaster H U, Spindler F. Top. Catal., 1997, 4(3-4), 275; b) Togni A. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 1475; c) Blaster H U, Adv. Synth. Catal, 2002, 344, 17

156 a) Schnider P, Koch G, Pretot R, et al. Chem. Eur. J, 1997, 3, 887; b) Kainz S, Brinkmann A, Leitner W, Pfaltz A. J. Am. Chem. Soc, 1999, 121, 6421

157 Crabtree R H. Acc. Chem. Res, 1979, 12, 331

158 a) Trifonova A, Diesen J S, Anderson P G. Chem. Eur. J, 2006, 12, 2318; b) Legault C Y, Charett A B. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 8966; c) Solinas M, Pfaltz A, Cozzi P G, Leitner W. J. Am. Chem. Soc, 2004, 126, 16142; d) Zhu S F, Xie J B, Zhang Y Z, Li S, Zhou Q L J. Am Chem. Soc. 2006, 128,12886

159 Samec J S M, Backvall J E, Anderon P G, Brandt P. Chem. Soc. Rev, 2006, 35, 237

160 Hashiguchi S, Fujii A, Takehara J, Ikariya T, Noyari R. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7562

161 Fujii A, Hashiguchi S, Uematsu N, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 2521

162 Wu X F, Li X G, Hems W, et al. Org. Biomol. Chem., 2004, 2, 1818

163 Wu X F, Li X G, King F, Xiao J L. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 3407

164 Hayes A M, Morris D J, Clarkson G J, Wills M. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 7318

165 Evans D A, Nelson S G, Gagne M R, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 9800

166 Chowdhury R L, Bäckvall J. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, 1063

167 a) Zassinovich G, Mestroni G, Gladiali S. Chem. Rev., 1992, 92, 1051; b) Gladiali S, Pinna L, Delogu G, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 635; c) Müller D, Umbricht G, Weber B, et al. Helv. Chim. Acta, 1991, 74, 232; d) Krasik P, Alper H. Tetrahedron, 1994, 50, 4347; e) Yang H, Alvarez M, Lugan N, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, 1721; f) Langer T, Helmchen G. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 1381; g) Langer T, Janssen J, Helmchen G. Tetrahedron: Asymmetry, 1996, 7, 1599; h) Jiang Y, Jiang Q, Zhu G, et al. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 215

168 a) Ishihara K, Mori A, Arai I, et al. Tetrahedron Lett., 1986, 27, 983; b) Mukaiyama T, Suzuki K, Soai K, et al. Chem. Lett. 1979, 447; c) Mukaiyama T, Suzuki K. Chem. Lett., 1980, 255; d) Tombo G M R, Didier E, Loubinoux B. Synlett, 1990, 547; e) Niwa S, Soai K. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1990, 937; f) Corey E J, Cimprich K A. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 3151

169 a) Matsumura K, Hashiguchi S, Ikariya T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 8738; b) Haack K, Hashiguchi S, Fuji A, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Eng., 1997, 36, 285

170 a) Uematsu N, Fujii A, Hashiguchi S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 4916; 关于不对称氢转移的其他工作见:b) Koike T, Murata K, Ikariya, T. Org. Lett., 2000, 2, 3833

171 Sammakia T, Stangeland E L. J. Org. Chem., 1997, 62, 6104

172 Jiang Y, Jiang Q, Zhang X. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 3817

173 代表性文献:a) Hashiguchi S, Fujii A, Takehara J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 7562; b) Jiang Q,

Van Plew D, Mutuza S, et al. Tetrahedron Lett., 1996, 37, 797; c) Jiang Y, Jiang Q, Zhu G, et al. Tetrahedron Lett., 1997, 38, 215

174 Takehara J, Hashiguchi S, Fujii A, et al. Chem. Commun., 1996, 233

175 Alonso D A, Guijarro D, Pinho P, et al. J. Org. Chem., 1998, 63, 2749

176 Sanwal B D, Zink M W. Arch Biochem Biophys, 1961, 94, 430

177 Rueping M, Sugiono E, Azap C, et al. Org. Lett, 2005, 7, 3781

178 a) Akiyama T, Itoh J, Yokota K, Fuchibe K. Angew. Chem. Int. Ed, 2004, 43, 1566; b) Akiyama T, Morita H, Itoh J, Fuchibe K. Org. Lett, 2005, 7, 2583

179 a) Hoffmann S, Seayad A M, List B. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 7424; b) Storer R, Carrera D E, Ni Y, MacMillan D W C. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 84

180 Ouellet S G, Tuttle J B, MacMillan D W C. J. Am. Chem. Soc, 2005, 127, 32

181 Rueping M, Antonchick A P, Theissmann T. Angew. Chem. Int. Ed, 2006, 45, 3683

182 a) Roucoux A, Devocelle M, Carpentier J, et al. Synlett, 1995, 358; b) Zhang X, Taketomi T, Yoshizumi T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 3318; c) Mashima K, Akutagawa T, Zhang X, et al. J. Organomet. Chem., 1992, 428, 213; d) Zhang X, Kumobayashi H, Takaya H. Tetrahedron: Asymmetry, 1994, 5, 1179; e) Everaere K, Carpentier J, Mortreux A, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 2971; f) de Bellefon C, Tanchoux N. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, 9, 3677; g) Bernard M, Guiral V, Delbecq F, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 1441; h) Murata K, Ikariya T, Noyori R. J. Org. Chem., 1999, 64, 2186. i) 可在水相中进行的论文: Ma Y, Liu H, Cui X, et al. Org. Lett., 2003, 5, 2103; j) Koike J, Murada K, Ikariya T. Org. Lett., 2000, 2, 3833; k) Casey J, Eustache F, Dalko P I. Tetrahedron Lett., 2001, 42, 5005; 综述见: l) Everaere K, Mortreux A, Capentier J-F. Adv. Synth. Catal., 2003, 345, 67; m) Blaser H-U, Malan C, Pugin B, et al. Adv. Synth. Catal., 2003, 345, 103; n) Bäckvall J-E. J. Organomet. Chem., 2002, 652, 105

183 Adolfsson H. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 3340

184 Quellet S G, Tuttle J B, MacMillam D W C. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 32

185 Yang J W, Fonseca M T H, Vignola N, List B. Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 108

186 综述见: Tararov V I, Börner R. SynLett, 2005, 203

187 Storer R I, Carrera D E, Ni Y K, MacMillan D W C. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 84

188 Kadyrov R, Riermeier T H. Angew. Chem. Int. Ed, 2003, 42, 5472

189 Hoffmann S, Nicoletti M, List B. J. Am. Chem. Soc, 2006, 128, 13074

190 a) 金子林等. 水溶性膦配体与两相(水/有机)羰基合成. 见: 钱延龙, 陈新滋主编. 金属有机化学与催化. 北京: 化学工业出版社 1997, 808; b) Frohling C D, Kohlpaintner C W. In: Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds. Cornils B, Herrmann W A. ed., Weinheim: VCH, 1996, 27; c) van Leeuwen P N W M, Claver C. Rhodium Catalysed Hydroformylation. Dordrecht: Kluwer, 2000

191 a) Agbossou F, Carpentier J F, Mortreux A. Chem. Rev., 1995, 95, 2485; b) Gladiali S, Bayón J C, Claver C. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 1453; c) Consiglio G. In: Catalytic Asymmetric Synthesis. Ojima I, Ed. VCH New York: Publishers Inc., 1993, 273; d) Botteghi C, Paganelli S, Schionato A, et al. Chirality, 1991, 3, 355; e) Stille J K. In: Comprehensive Organic Synthesis. Trost B M, Fleming I, Semmelhack M F, Eds. Oxford: Pergamon Press, 1991, Vol. 4, 927; f) Ojima I, Hirai K. In: Asymmetric Synthesis. Morrison J D, Ed. Orlando: Academic Press, 1985, Vol. 5, 126; g) Consiglio G, Pino P. Top. Curr. Chem., 1982, 105, 77; h) Pino P, Consiglio G, Botteghi C, et al. Adv. Chem. Ser., 1974, 132, 295

192 Evans D, Osborn J A, Wilkinson G. J. Chem. Soc. A, 1968, 3133

193 a) Casey C P, Whiteker G T, Melville M G, et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 5535; b) Casey C P, Petrovich L M. J. Am. Chem. Soc. ,1995, 117, 6007

194 Agbossou F, Carpentier J, Mortreux A. Chem. Rev., 1995, 95, 2485

195 Consiglio G. In: Ojima I, ed. Catalytic Asymmetric Synthesis. New York: VCH Publishers Inc., 1993, 273

196 关于一价铑配合物的反应: a) Hobbs C F, Knowles W S. J. Org. Chem., 1981, 46, 4422; b) Rao A V, Gurjar

M K, Joshi S V. Tetrahedron: Asymmetry, 1990, 1, 693; c) Gladiali S, Pinna L. Tetrahedron: Asymmetry, 1991, 2, 623; d) Becker Y, Eisenstadt A, Stille J K. J. Org. Chem. 1980, 45, 2145; e) Delogu G, Faedda G, Gladiali S. J. Organomet. Chem., 1984, 268, 167; f) Lee C W, Alper H. J. Org. Chem., 1995, 60, 499; g) Stanley G. In: Catalysis of Organic Reactions. Scaros M G, Prunier M L, eds. New York: Marcel Dekker, Inc., 1995, 363

197 关于非手性亚膦酸酯配位的一价铑配合物的反应:a) van Leeuwen P W N M, Roobeek C F. (Shell). Eur. Pat. Appl. 54986, 1982; b) van Leeuwen P W N M, Roobeek C F. J. Organomet. Chem., 1983, 258, 343; c) Billig E, Abatjoglou A G, Bryant D R. (Union Carbide), U. S. Patent 4769498, 1988; d) Cuny G D, Buchwald S L. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 2066; e) van Rooy A, Orij E N, Kamer P C J, et al. Organometallics, 1995, 14, 34

198 关于手性亚膦酸酯配位的一价铑配合物的反应:a) Wink D J, Kwok T J, Yee A. Inorg. Chem., 1990, 29, 5006; b) Kwok T, Wink D J. Organometallics, 1993, 12, 1954; c) Sakai N, Nozaki K, Mashima K, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 583; d) Buisman G J H, Kamer P C J, van Leeuwen P W N M. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 1625; e) Babin J E, Whiteker G T. WO 93/03839, US. Patent 911518, 1992, Chem. Abstr. 1993, 119, 159872h. f) Buisman G J H, Martin M E, Vos E J, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 719; g) Buisman G J H, Vos E J, Kamer P C J, et al. J. Chem. Soc., Dalton Trans., 1995, 409

199 a) Moser W R, Papile C J, Brannon D A, et al. J. Mol. Catal., 1987, 41, 271; b) Unruh J D, Christenson J R. J. Mol. Catal., 1982, 14, 19

200 Rossi A R, Hoffmann R. Inorg. Chem., 1975, 14, 365

201 Casey C P, Whiteker G T. Isr. J. Chem., 1990, 30, 299

202 van der Veen L A, Boele M D K, Bregman F R, et al. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 11616

203 Nozaki K, Sakai N, Nanno T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4413

204 Axtell A T, Cobley C J, Klosin J, Witerker G T. Angew. Chem. Int. Ed, 2005, 44, 5834

205 a) Gruebele M, Wolynes P G. Acc. Chem. Rev., 2004, 36, 261-267; b) Diéguez M, Pàmies O, Claver C. Tetrahedron: Asymmetry, 2004, 15, 2113

第 8 章　不对称反应方法学在天然产物合成中的应用

前面章节着重介绍了各种不对称有机反应，如不对称 C—C 键生成反应（第 2～5 章），不对称氧化反应（第 6 章）和不对称还原反应（第 7 章）等。有些不对称有机反应已经成功地用于工业生产中，如以 Ru(DIPAMP)为催化剂生产治疗帕金森综合症药物 L-多巴（Monsanto 公司）、通过 Ru(Ⅱ)催化下官能化酮的对映选择性氢化生产抗生素 carbapenem 中间体、Aratani 催化剂催化不对称环丙烷化反应制备西司他丁（cilastatin）的环丙烷片段以及 Rh(Ⅰ)催化的烯胺异构化应用于香茅醛和薄荷醇的工业合成等。采用不对称催化手段还可以各种途径制备紫杉醇的侧链。

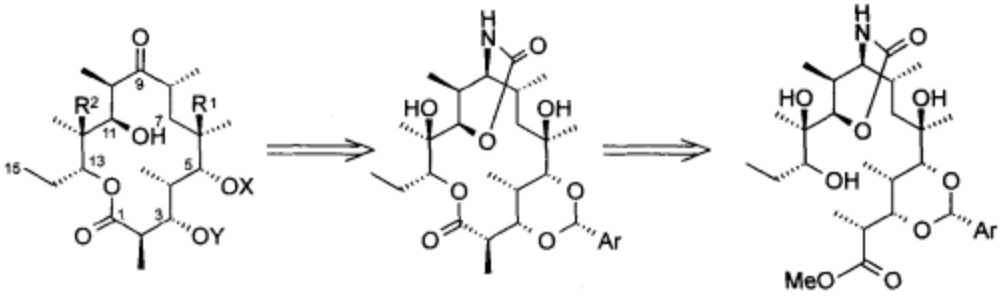
本章将列举一些不对称催化反应在天然产物合成中应用的实例。通过这些实例读者将会看到，对于某些特定的结构，如果不采用不对称合成的方法其效率将是如何的低下或不可能实现。本章部分内容取材于题为 *Double Asymmetric Synthesis and a New Strategy for Stereochemical Control in Organic Synthesis* 的报道[1]。本章第一部分通过与传统的底物控制的合成方法相比较，对在三大天然产物的合成挑战中所使用的试剂控制的合成策略进行评价。在 20 世纪 80 年代，这些挑战曾经是多个研究小组的研究热点。即使 20 多年过去了，当时所使用的策略至今仍颇具价值。第二部分则以前列腺素的合成为例，简要叙述砌块合成中的各种方法，部分材料来自 Noyori 主编的 *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis* 一书[2]。第三部分将以紫杉醇合成为例，分别叙述其母核部分以及侧链的合成，其中不乏不对称合成方法的贡献。尽管紫杉醇的合成工作已经告一段落，但对紫杉醇合成工作的研究还没有结束。它摆在我们面前的既有机会又有挑战。最后一部分则是关于埃坡霉素（epothilone）的立体选择性合成，限于篇幅只能作简略表述。

8.1　红诺霉素 A 的合成

面对抗生素红霉素 erythromycin A（**1a**）合成的挑战，Woodward 小组利用环状体系来达到开链体系的非对映面选择性，这就是当时非常著名的“环途径”。通过这一方法他们成功地解决了合成开链化合物时难以控制的非对映面选择性问题[3]。

红霉素 A 的糖苷配基红诺霉素（erythronolide）（**1b**）可以看成是具有假对称性的结构，即片段 C4-C6 和 C10-C12 的结构和立体化学可看作是相同的。对 **1b** 进行逆向合成分析表明，中间体 **4** 是构筑片段 A（**2**）和片段 B（**3**）的共同原料（图 8－1）。采用这种方法，配基 **1b** 中的大部分立体化学可以在刚性的二硫杂十氢萘环体系上构建，硫原子则可在反应的最后阶段除去。在此，硫原子被用作 1,3-二甲基的保护基。

采用“底物控制”的手段，Woodward 成功地构建了红霉素 A 的配基 **1b** 的 10 个手性中心，配基 **1b** 与相应的糖基相结合即得到红霉素 A（**1a**）。虽然这一过程从现在的角度来看具有一定的局限性，但它代表了当时的历史性成就，具有划时代的意义。

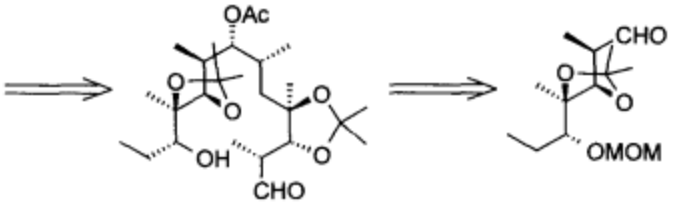


1a $R^1 = R^2 = OH$，红霉素 A

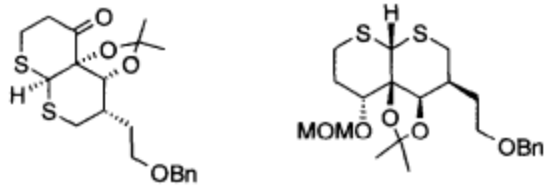
X = β-D-desoaminyl

Y = α-L-cladinosyl

1b $R^1 = R^2 = OH$, X = Y = H



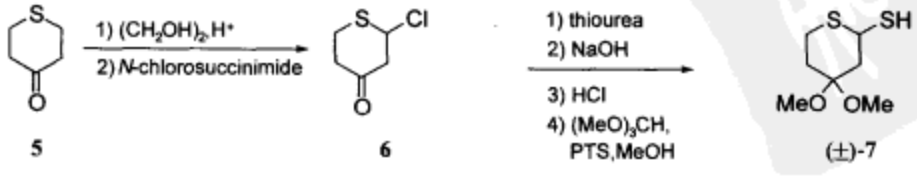
2 片段 A



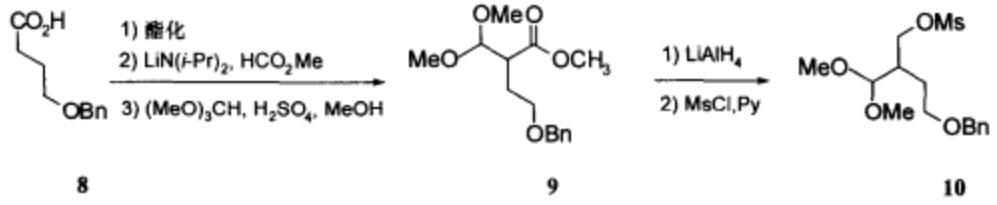
3 片段 B　　**4** 中间体 C

图 8-1　红霉素 A 配基(**1**)的逆向合成分析

首先介绍通用中间体 C(**4**)的合成及其转化为 **2** 和 **3** 的过程。从原料 **5** 和 **8** 开始，经过一系列化学反应转化为相应的外消旋化合物(±)-**7** 和(±)-**10**(图 8-2)。化合物 **7** 和 **10** 的反应生成 **11**，系两对非对映体 **11** 系的混合物。在 D-脯氨酸催化下，**11** 经分子内羟醛反应以等物质的量比(每个非对映体的 ee 值约为 36%)生成非对映体 **12** 和 **13**。所需要的化合物 **12** 经磺化后消除给出化合物 **14**。该化合物经进一步结晶纯化后给出所需立体化学的化合物，产物基本上可以达到光学纯。化合物 **14** 中的酮羰基经还原再用 MOM 保护后得到化合物 **15**。经四氧化锇氧化和丙酮保护成缩丙酮后，再由 **15** 转化为 **4**(中间体 C)(图 8-3)，这样就完成了红霉素合成的第一部分。

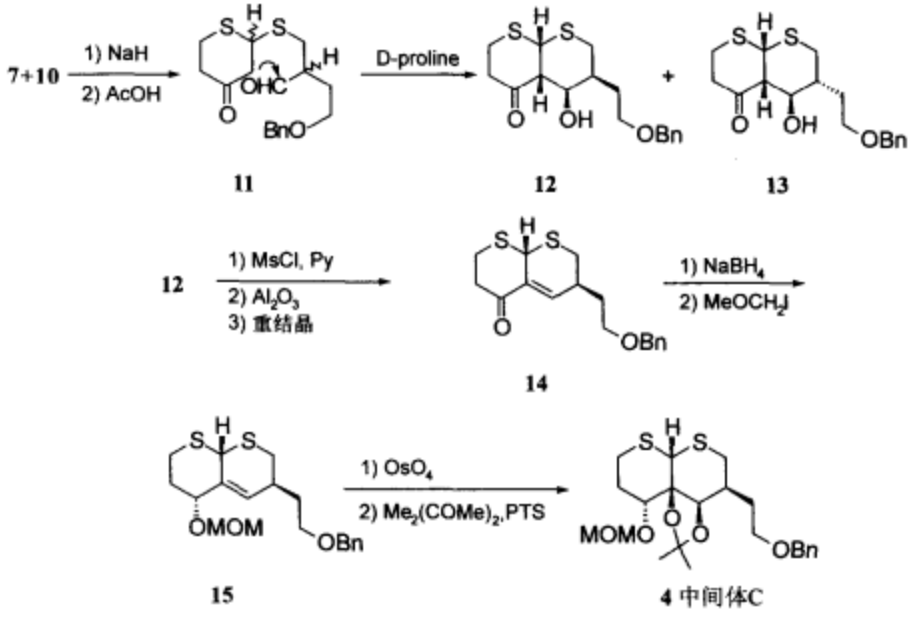


5　　**6**　　(±)-**7**



8　　9　　10

图 8－2



11　　12　　13　　14　　15

图 8－3　中间体 C 的合成

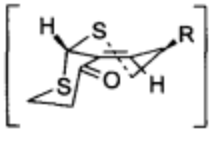
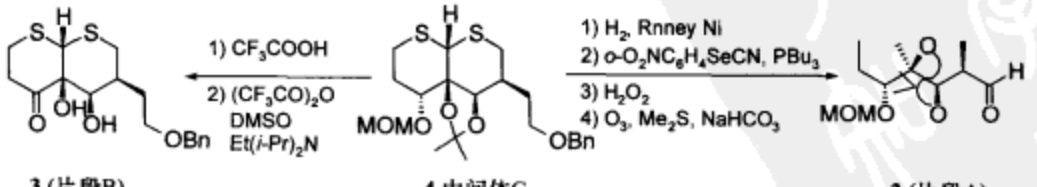


图 8－4　用 $NaBH_4$ 还原化合物 **14** 的过渡态

新手性碳中心都是在二硫杂十氢萘体系的刚性结构上得以控制。以 $NaBH_4$ 对 **14** 的还原为例，稠合环的取向迫使负氢从羰基的 *Si*-潜手性面进攻(图 8－4)。

从中间体 C(化合物 **4**)出发，在酸性条件下去除保护基团 MOM 和亚异丙基，并将其中位阻较小的羟基氧化得到化合物 **3**(片段 B)；化合物 **4** 经脱硫和去除苄基，同时对羟基进行氧化得到化合物 **2**(片段 A)(图 8－5)。



3 (片段B)　　4 中间体C　　2 (片段A)

图 8－5

得到片段 A 和 B 后，接下来的步骤是该两片段的连接。片段 **3** 经烯醇化，得到的烯醇锂与醛 **2** 发生不对称羟醛反应，接着将生成的羟基氧化，得到预期化合物 **16**。该化合物通过 C-9 烯醇化后对烯醇羟基酯化得到化合物 **17**。接下来的反应在 C-7 和 C-8 上发生。化合物 **17** 经 $NaBH_4$ 还原，得到的羟基发生甲磺酰化将 C-7 羰基 C═O 转化为 CH-OMs(**18**)。化合物 **18** 在碱性条件下(DMAP/吡啶)发生消除反应转化为 α,β-不饱和化合物 **19**，后者与苄硫醇锂盐作用(共轭加成)得到 **20**。化合物 **20** 的 C-9 羰基经还原并乙酰化，得到 C9-OAc 中间体，接着在 C-7 上脱硫给出化合物 **21**。化合物 **21** 通过硒试剂处理并发生氧化消除得一末端双键，再发生臭氧化得到减少一个碳原子的醛 **22**(图 8－6)。

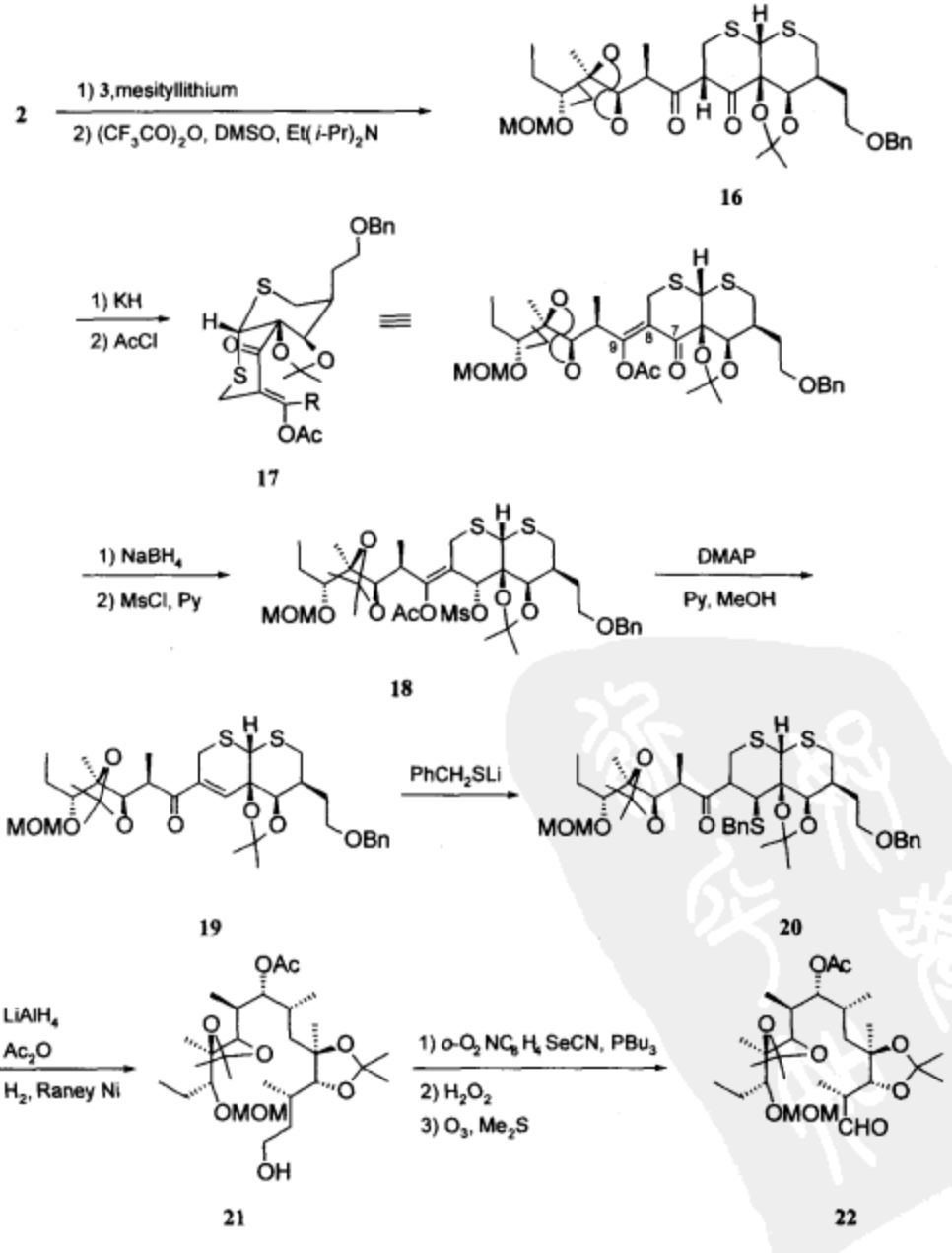


图 8－6

构建 C5-C13 的立体化学(如化合物 **22** 所示)之后,将 C1-C3 片段连接到化合物 **22** 上。化合物 **22** 与烯醇锂发生羟醛反应,得化合物 **23**,其 C-2 具有所需的立体化学。最后,经过保护、脱保护,和吡啶硫代基活化的酯 **26** 的环化等步骤进行大环内酯化,完成 **27** 的合成(图 8-7)。化合物 **27** 经过脱保护,再经糖苷化反应转化为一度被认为难于合成的红霉素 A[4]。

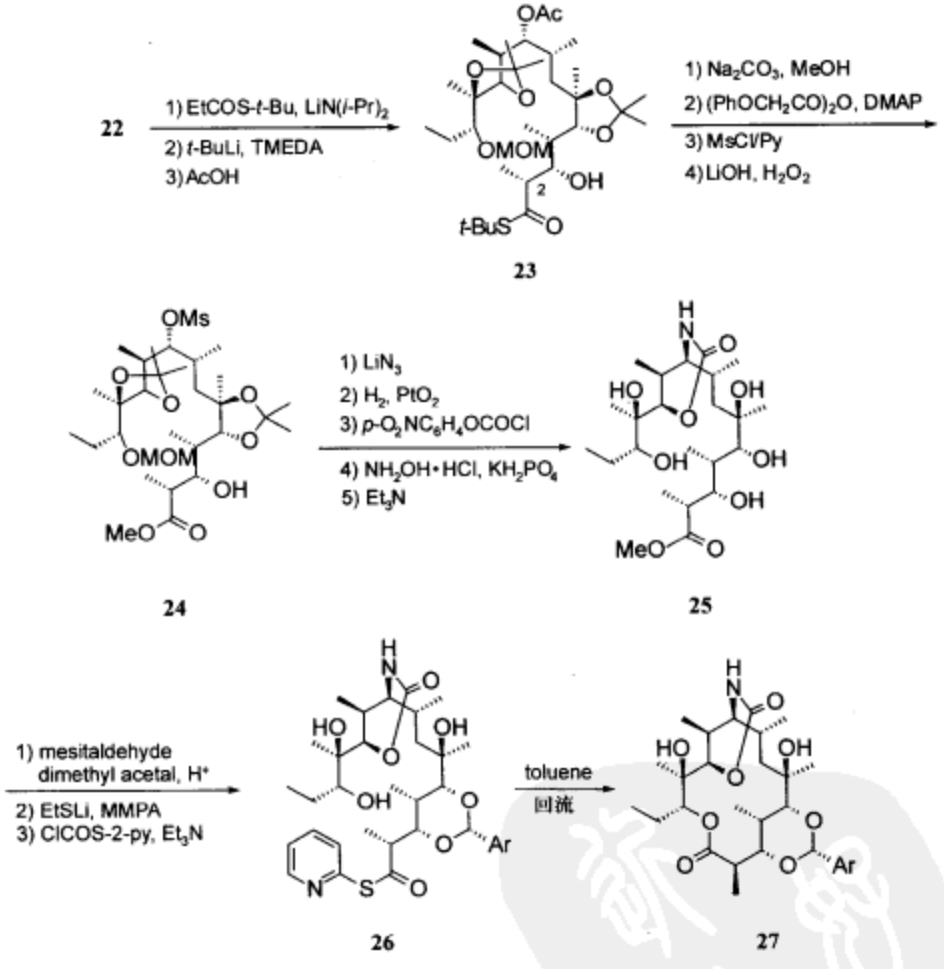
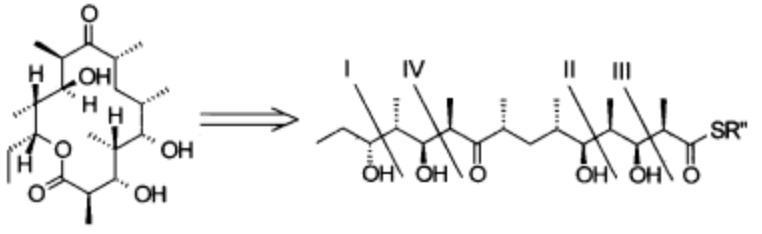


图 8-7 Woodward 的红霉素 A 合成

8.2 6-脱氧红诺霉素 B 的合成

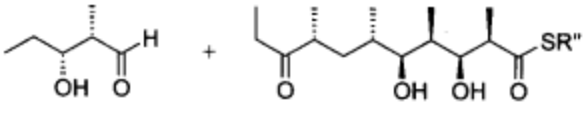
从 8.1 所述的整个合成路线可以看到,构造一个复杂分子,所有手性中心的立体构型都必须符合要求,这确实是一项冗长而又艰难的工作。在当时的条件下这项工作虽能通过"环底物控制"策略来实现,但步骤确实繁多,而且在立体选择性上并不令人非常满意。随后,人们以"双不对称诱导"为基础发展出一种新的合成策略。这一新的合成策略可以通过 6-脱氧红霉素内酯 B(**28**)的合成来说明。6-脱氧红霉素内酯 B 具有 8 个手性中心,比红霉素 A 少了 2 个手性碳中心。采用新的合成策略可以大大缩短其合成路线。

6-脱氧红诺霉素内酯 B(**28**)是 *Streptomyces erythreus* 突变菌株的代谢产物，是制造各种红霉素的共同前体。Masamune 等人从羟醛方法学发展了这类化合物的一条新合成路线。在这一新的合成路线中，构造碳骨架所涉及的所有重要的 C—C 键形成都采用不对称羟醛反应来完成[5]。



28 6-脱氧红诺霉素内酯B　　**29**

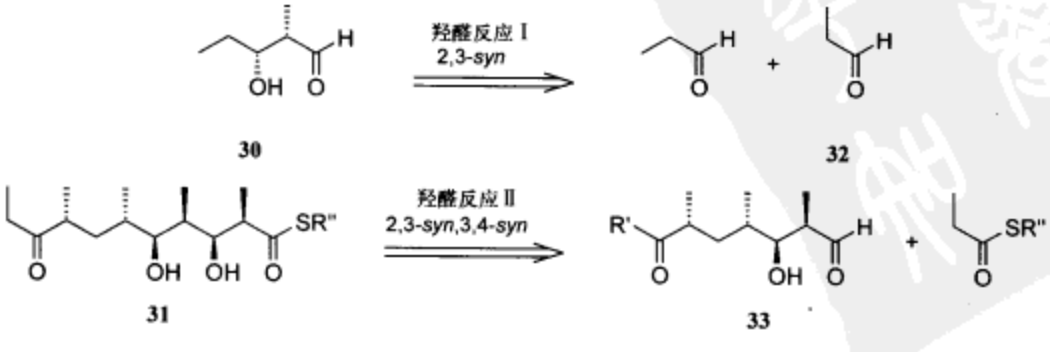
羟醛反应Ⅳ, 2,3-*syn*, 3,4-*syn*



30 片段A　　**31** 片段B

大环内酯 6-脱氧红诺霉素内酯 B(**28**)的合成，是双不对称合成应用于复杂天然产物构建的成功范例之一。原则上，化合物 **28** 的两个主要片段 **30** 和 **31** 可通过一次和两次羟醛反应完成。所使用的烯醇试剂分别具有适当的手性，以确保不对称羟醛反应具有好的立体选择性。这两个片段即 **30** 和 **31** 的组装同样也通过羟醛反应完成，接下来的大环内酯化反应完成了本合成。

逆向合成分析显示，**28** 可从硫代开环酸 **29** 得到，后者由七个丙酸砌块组成。这些丙酸砌块是典型的羟醛反应产物，其合成中的立体化学可充分利用硼试剂来进行控制。中间体 **29** 可劈为片段 A(**30**)和 B(**31**)，它们可分别从羟醛反应Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ制备。最后，两个片段通过羟醛反应Ⅳ结合生成开环酸 **29**(图 8－8)。羟醛反应Ⅰ、Ⅱ和Ⅲ全都涉及 2,3-*syn*立体化学的构建，其立体化学可通过手性硼烯醇化合物 **35** 的羟醛反应来实现。



30　　**32**

31　　**33**

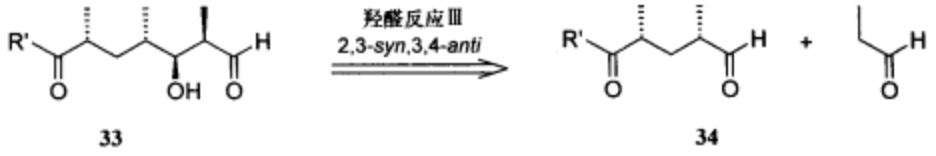


图 8-8　6-脱氧红诺霉素 B 的逆向合成分析

第 5 章讨论过羟醛反应。使用合适的烯醇试剂，6-脱氧红霉素内酯 B 两个主要片段 **30** 和 **31** 可分别通过羟醛反应构建(图 8-9 和图 8-10)。化合物 **35** 也已在第 4 章充分地讨论过，该化合物是 6-脱氧红霉素内酯 B 合成中的关键反应试剂。

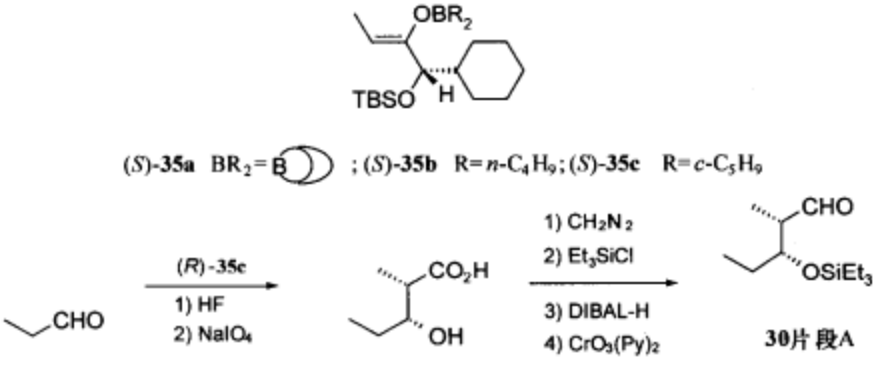


图 8-9

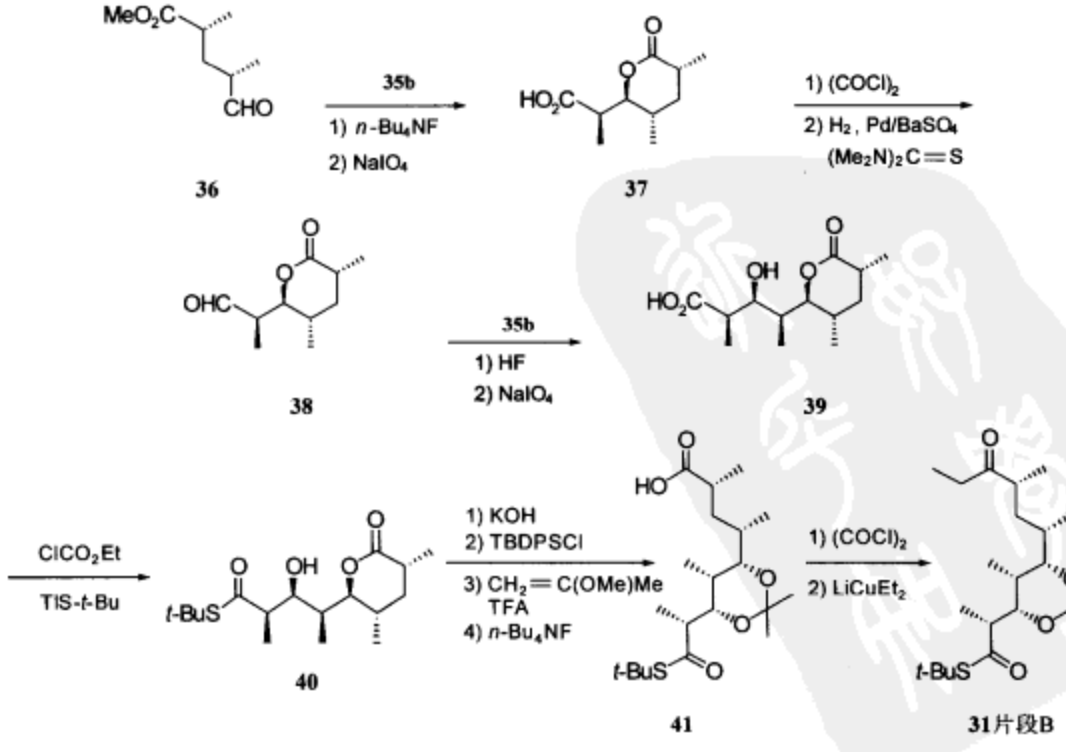


图 8-10

片段 A 和 B 通过羟醛方法进行缩合，得到化合物 **42**，后者发生大环内酯化反应得到化合物 **43**，再进一步转化，最终以极高的效率和立体选择性创建了 **28** 中的 8 个手性中心，完成整个合成(图 8－11)。

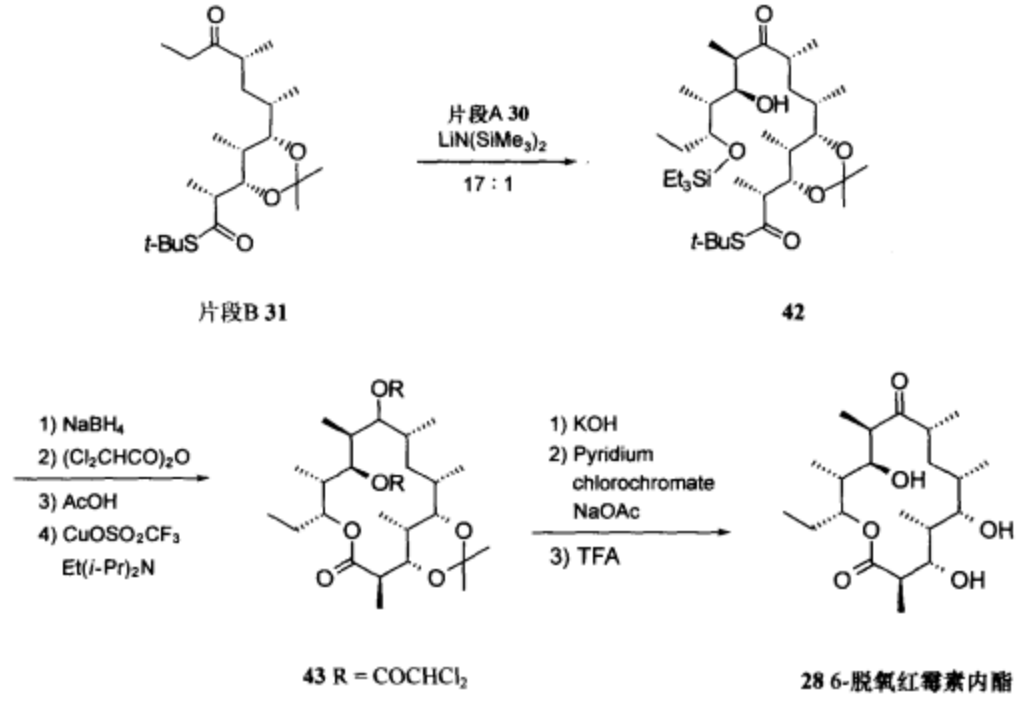


图 8－11

应说明的是，在羟醛反应Ⅳ(图 8－11 中 **31→42**)中所用的方法与反应Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ中所采用的不同。羟醛反应Ⅳ是双不对称反应，涉及两个结构预先固定的组分的偶合，在反应过程中 Li^+ 与醛 **30** 的 β-醚氧原子之间发生配位，使反应过程中的手性传导更有效，达到 17∶1 立体选择性。

8.3 利福霉素 S 的合成

在复杂天然产物合成中，利福霉素(rifamycin)S(**44**)的全合成是应用“双不对称合成”新概念构造复杂结构的又一例证。利福霉素 S(**44**)是安莎霉素(ansamycin)抗生素族的代表，具有长脂肪族安莎链结构的特征(**45**)，通过芳核 **46** 中两个不相邻位置连接形成的大环内酰胺。其中间体 **45** 及其前体 **47** 的制备是羟醛反应用于天然产物合成的又一典型实例(图 8－12)。

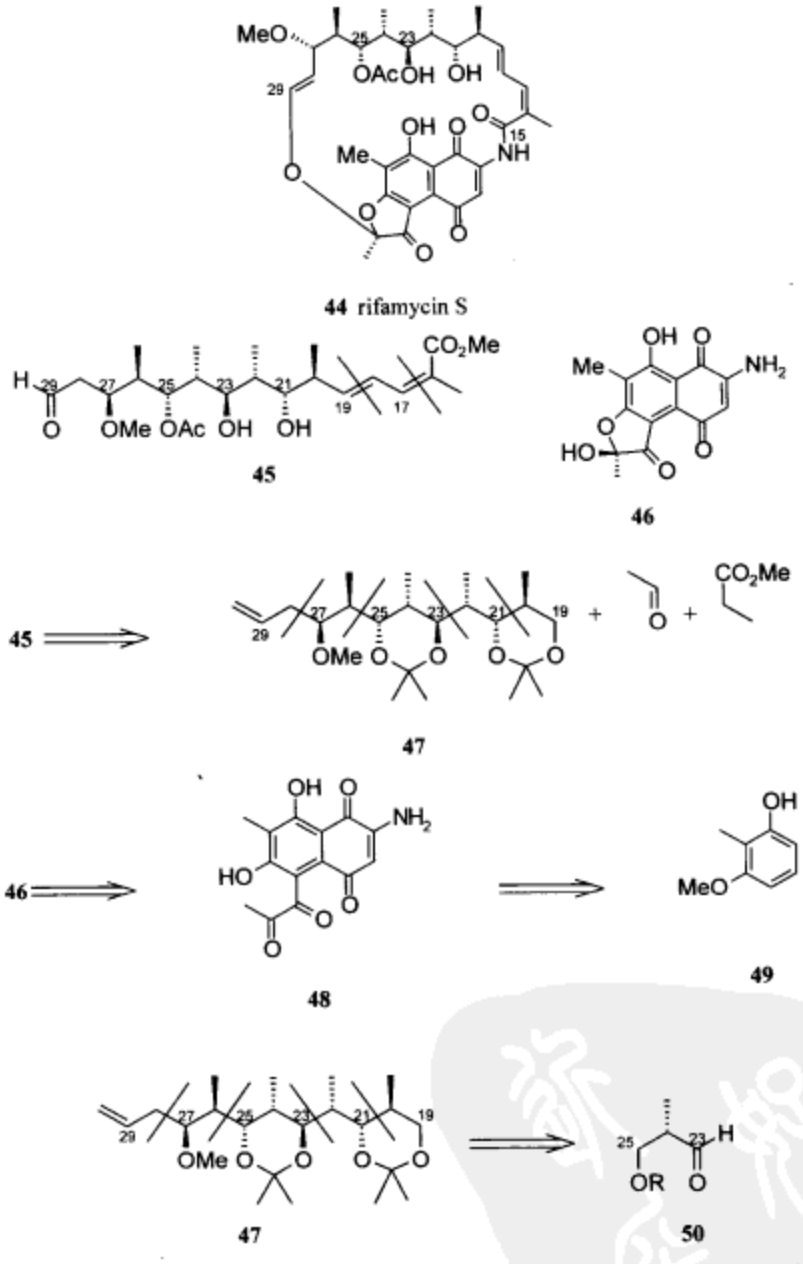


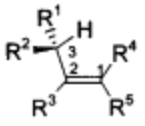
图 8-12　利福霉素 44 的逆向合成分析

8.3.1　Kishi 小组在 1980 年的合成

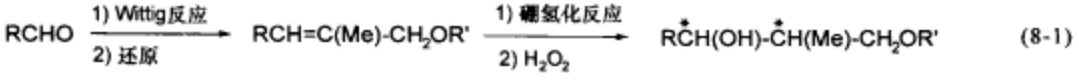
与红霉素的合成一样，利福霉素 S(**44**)的合成也展示了开链试剂控制合成比开链底物控制合成的优越性。

利福霉素 S 的全合成是 Kishi 在有机合成中的许多成就之一[6]。由于烷基之间的空间作用，结构如 **51** 的 *Z*-烯烃的优势构象中 C-1、C-2、C-3 和 H-3 接近共平面。这一构象使得 C═C 双键所在平面的两侧得到有效的面选择性区分，形成反应的优势过渡态。这

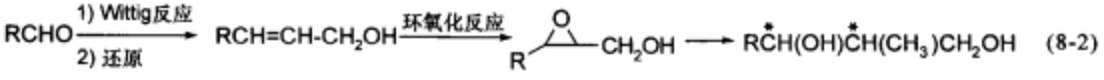
一结构可以通过图 8－13 中式(8－1)和式(8－2)来说明。由于烯烃潜手征面在一定程度上有面选择性上的识别，式(8－1)的硼氢化反应和式(8－2)的环氧化反应及相应的环氧开环均可获得一定程度的立体选择性。



51



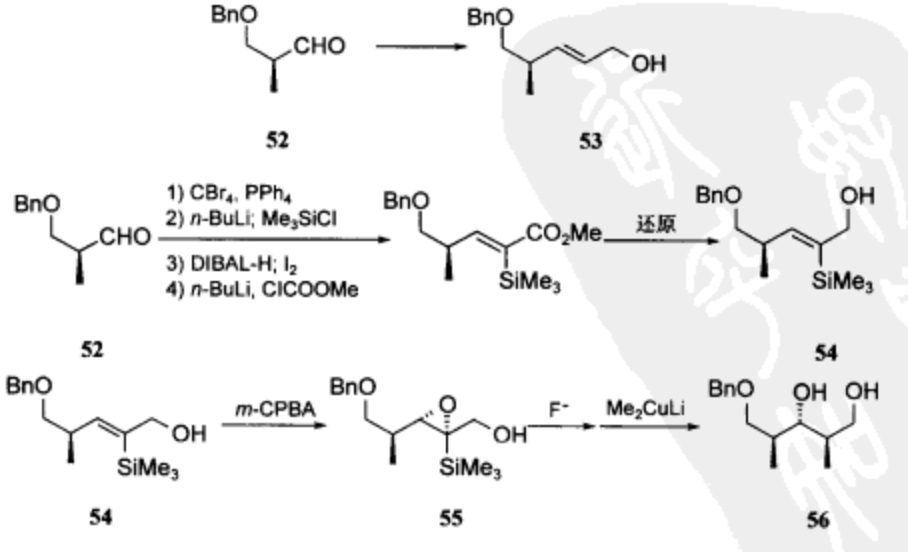
(8-1)



(8-2)

图 8－13

将这一原理应用于利福霉素(rifamycin) S 合成时，需先从 **52** 制备烯醇 **53**。但由于 OBn 与氧化剂发生配位的干扰，**53** 用 *m*-CPBA 直接环氧化时，α-环氧基未能从 **53** 中手性甲基的 *anti*-方向引入，因此 Kishi 采用间接的方法来实现。他们从 **52** 出发制备三甲硅基取代的烯丙醇 **54**，该化合物用 *m*-CPBA 环氧化得到 α-环氧化合物 **55**。后者先用 F^- 脱除硅基，然后用铜锂试剂对环氧基官能团进行开环得到了羟醛产物 **56**。如图 8－14 所示，反应从外消旋的 3-苄氧基-2-甲基丙醛 **52** 出发，先转化为三甲硅基乙炔，然后铝氢化、碘化生成乙烯基碘化物，进一步反应生成烯丙醇 **54**，经立体选择性环氧化反应得到单一环氧化合物 **55**，后者再经一系列反应得到 **56**。



52　53　52　54　54　55　56

图 8－14

化合物 **56** 进一步通过丙酮缩酮保护羟基得到化合物 **57**。从 **57** 到 **60** 的转化采用了同样的策略。醛经 Wittig 反应，然后还原，形成烯丙醇，保护未反应的羟基，立体选择性硼氢化，然后重复以上相同的反应程序(**57**→**58**，**58**→**59**，**59**→**60**)，完成了从 **57** 到 **60** 的转化。从化合物 **60** 得到的醛发生二烯丙基锌加成反应，最后得到化合物 **61**，dr 比为 4.6∶1，这些反应完成了安莎链中全部 8 个手性中心的构建(图 8-15)。

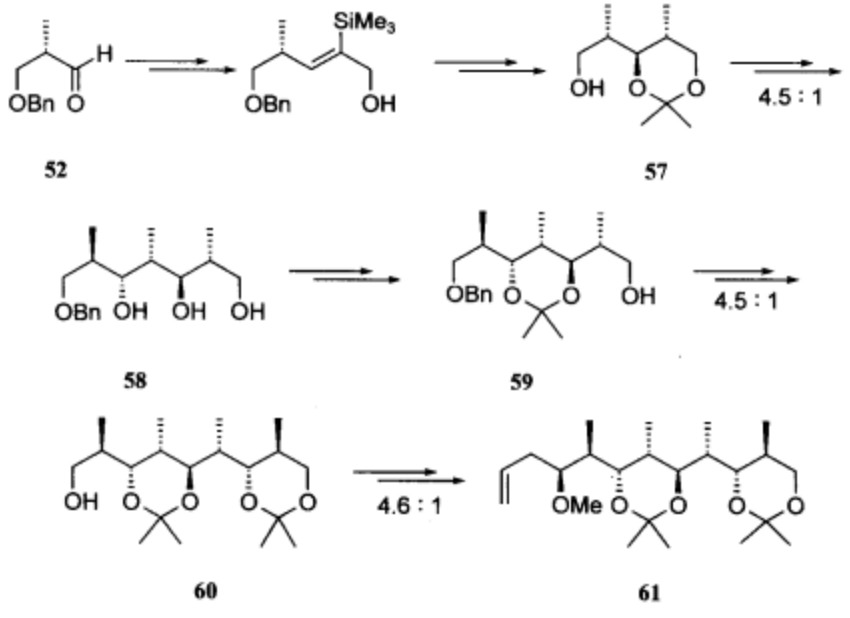


图 8-15

图 8-16 简示由 **61** 进一步转化为安莎链前体 **65** 的过程。化合物(±)-**65** 已包含了所需的碳骨架以及必要的官能化，即可和利福霉素的芳族单元偶合。

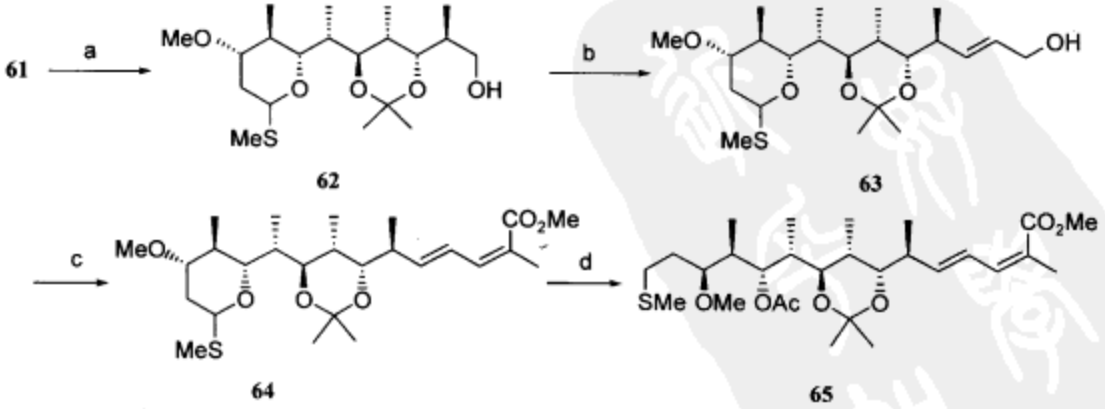


图 8-16

反应条件：a. 1) HCl，2) *t*-BuCOCl，Py，3) OsO_4，KIO_4，4) MeSH，$BF_3 \cdot Et_2O$，5) $Me_2C(OMe)_2$，camphorsulfonic acid，6) $LiALH_4$(产率 64%)；b. 1) PDC，2) $Ph_3P{=}CHCO_2Et$，3) DIBAL-H；c. 1) PDC，2) $(MeO)_2P(O)CH(Me)CN$，*t*-BuOK，3) DIBAL-H，4) NaCN，MnO_2，MeOH(从(±)-**62** 开始总收率为 45%)；d. 1) $HgCl_2$，$CaCO_3$，2) $NaBH_4$，3) *t*-$BuPh_2SiCl$，4) Ac_2O，Py，5) *n*-Bu_4NF，6) MsCl，Et_3N，7) MeSNa (收率 69%)

8.3.2 Kishi 小组在 1981 年的合成

在上述外消旋(±)-**65** 合成的基础上，Kishi 在一年后推出了同一化合物的对映选择性合成[7]。这新的合成方法中，他们采用了双不对称诱导的方法，这已在 6-脱氧红诺霉素 B(**28**)的合成中得到充分的证明。

在新的合成路线中使用了当时刚发现的 Sharpless 不对称环氧化反应，新方法的使用使总的立体选择性有了重大提高。从 **53** 出发，借助 Sharpless 反应很容易得到化合物 **66**(α-环氧)和 *ent*-**66**(β-环氧)。用铜锂试剂对相应的环氧化合物进行区域选择性开环，分别得到化合物 **56** 和 *ent*-**56**(图 8-17)。

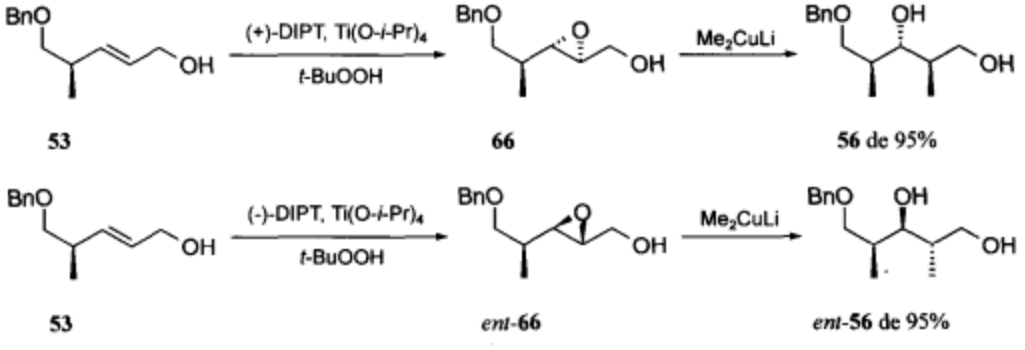


图 8-17

于是，光学活性化合物 **61** 的不对称合成可以类似的方式进行(图 8-18)。反应从光学活性醛(−)-**52** 开始，从 **52**→**57**，**57**→**67** 和 **67**→**60** 的转化三次重复使用 Sharpless 不对称环氧化反应，完成了从 **52** 到化合物 **60** 的转化。这一过程采用了催化不对称环氧化反应，反应步骤大大缩短，反应的总收率也大为提高。最后一个需要引入的手性中心是 C-27。用烯丙基锡对由 **60** 产生的醛进行加成反应，高立体选择性地给出手性片段 **61**(图 8-18)。

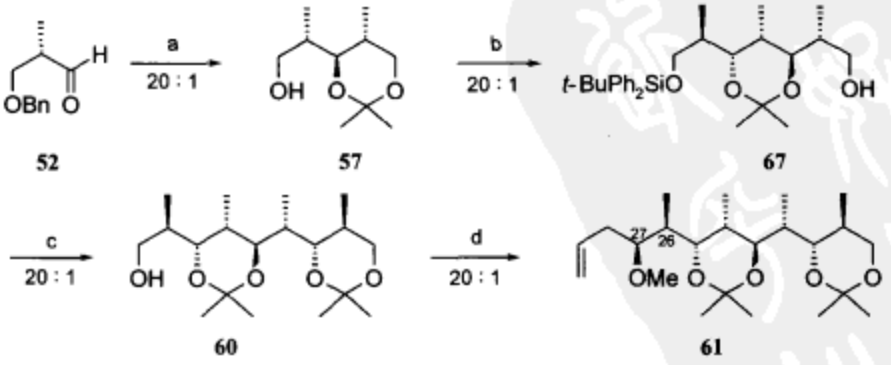
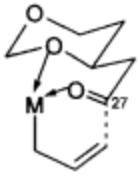


图 8-18

反应条件：a. 1) $(i\text{-PrO})_2P(O)CH_2CO_2Et$，BuᵗOK，2) DIBAL-H，3) (+)-DET，$Ti(O\text{-}i\text{-Pr})_4$，BuᵗO₂H，4) $LiCuMe_2$，5) Me_2CO，camphorsulfonic acid，6) Li / liq. NH_3(收率 57%)；b. 1) DMSO，$(COCl)_2$，Et_3N，2)～5)与 a 中 1)～4)相同，6) *t*-$BuPh_2SiCl$，7) AcOH，8) *t*-BuCOCl，Py，9) $Me_2C(OMe)_2$，camphorsulfonic acid，10) $LiAlH_4$(收率 63%)；c. 1)～5)与 b 中的步骤相同，但所使用的手性诱导试剂为(−)-DET，6) $Me_2C(OMe)_2$，camphorsulfonic acid，7) *n*-Bu_4NF(收率 68%)；d. 1) DMSO，$(COCl)_2$，Et_3N，2) $CH_2{=}CHCH_2I$，$SnCl_2$，3) MeI，KH(收率 65%)



68

烯丙基加成形成 **61** 的反应经过反式十氢萘型过渡态 **68** 进行，确保了反应所生成的 C-27 具有所需要的构型。

8.3.3 Masamune 的合成

Masamune 的合成主要是通过不对称羟醛反应完成，再一次证实了试剂控制的反应在不对称合成中的有效应用。通过一步不对称羟醛反应可以建造两个手性中心，这些反应在 Kishi 小组进行安莎链 **65** 的合成中已经得到广泛应用。同样，相应的链 **65a** 的八个不对称中心中的七个可以通过四次不对称交叉羟醛反应而构建。反应所需的中间体 A 和 B 可以从手性硼试剂制得的。剩下的手性中心 C-23 则通过相应的酮 **69** 的立体选择性还原而创建。最后，引入 *Z*,*E*-二烯醇部分(C15-C19)得到 **65a**。该合成过程的逆向设计见图 8-19。

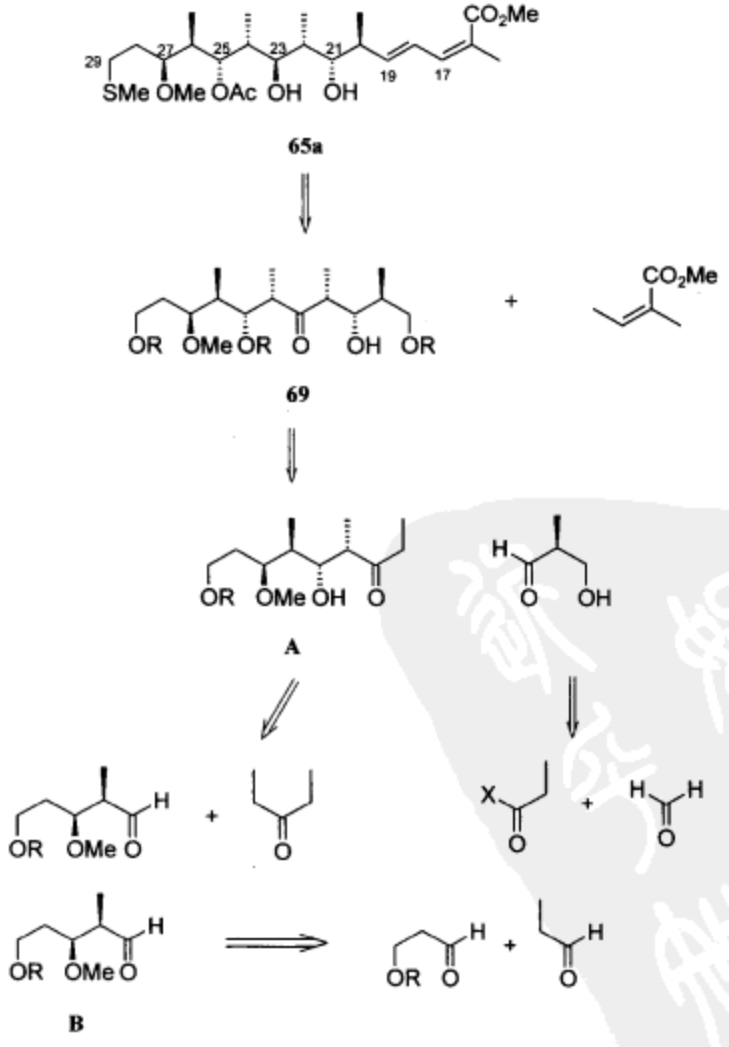


图 8-19 **65a** 的逆向合成分析

保护了的醛 **70** 与硼烯醇化合物(*S*)-**35c** 反应，产物 **71** 的非对映选择性达到 100∶1。该化合物去除手性辅基和对官能团进行适当保护后得到化合物 **72**。醛 **72** 与 3-戊酮的 *Z*-烯醇盐反应后，产物的羟基以硅醚保护，得到 **73**。其 *Z*-烯醇盐和 **74** 通过锆参与的羟醛反应产生酮 **75**。化合物 **75** 经还原和官能团保护转化为 **76**(图 8-20)。

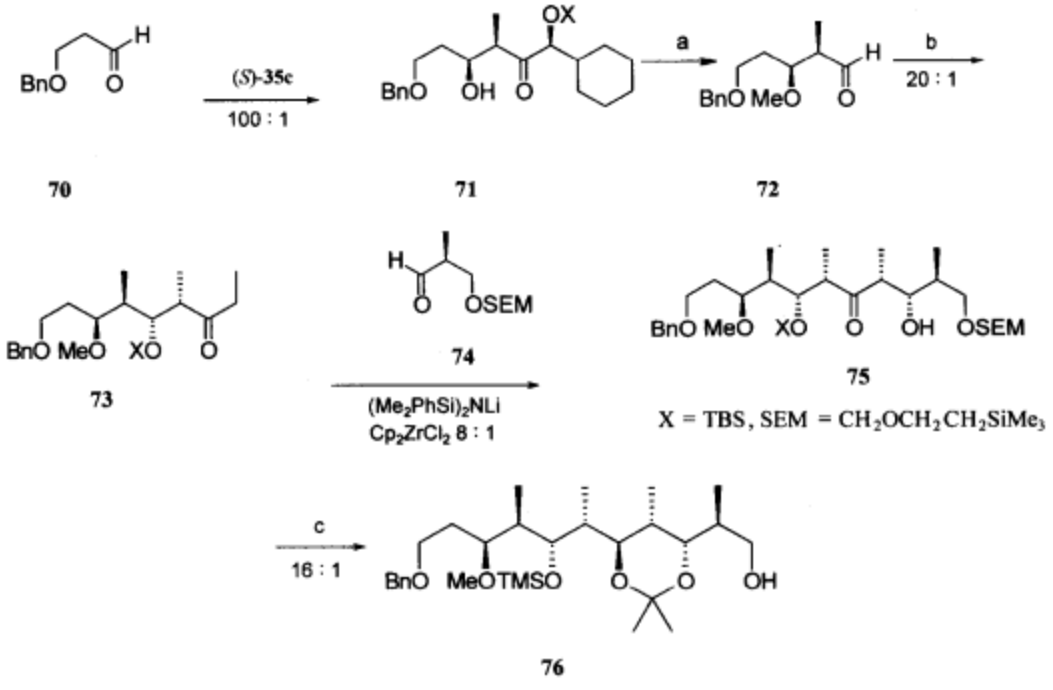


图 8-20　前体 **76** 的合成

反应条件：a. 1) HF, CH_3CN, 2) $NaIO_4$, 3) CH_2N_2, HBF_4, 4) $LiAlH_4$, 5) PCC (收率 75%)；b. 1) Et_2CO, $(Me_2PhSi)_2NLi$, 2) TBSOTf (收率 90%)；c. 1) DIBAL-H, 2) $Me_2C(OMe)_2$, H_2SO_4, 3) *n*-Bu_4NF, 4) Me_3SiCl, 加水处理(收率 85%)

接下来采用 Kishi 报道的方法使 C15-C19 的 *Z*, *E*-中间体(二烯部分)与 **76** 加成，完成了 **65** 的合成。由 **76** 到 **65** 的转化如图 8-21 所示：

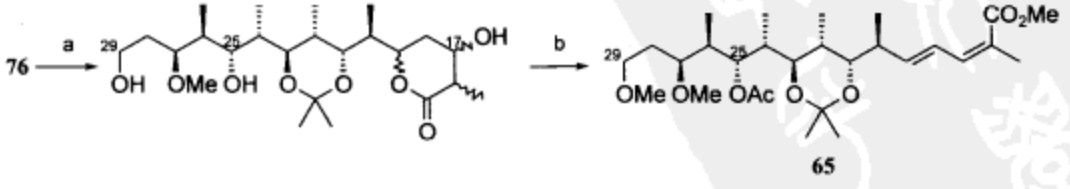


图 8-21

反应条件：a. 1) $CrO_3(Py)_2$, 2) benzyl-2-methylacetoacetate, $LiN(i\text{-}Pr)_2$, 3) $NaBH_4$, 4) H_2, Pd/C, 5) toluene, reflux(收率 85%)；b. 1) $(CF_3CO)_2O$, Et_3N, 2) 水解, 3) TsCl, Py, 4) MeSNa, 5) CH_2N_2, 6) Ac_2O, Py (收率 68%)

关于利福霉素合成的更多报道，请参看文献[8]。

现在，比较一下采用不同方法进行上述天然产物合成的效率。表 8-1 以红诺霉素和安莎链的合成为例，就总产率、总立体选择性和合成步骤等三方面来比较整个合成过程的

效率。从这些比较可以看出试剂控制合成要优于底物控制合成。

表 8-1　一些天然产物全合成的比较

目标化合物	6-脱氧红霉素 B	红霉素 A 衍生物	利福霉素 B 的安莎链	**65**	**65**
途径(控制)	开链(试剂)	环(底物)	开链(底物)	开链(试剂)	开链
创建的手性中心数	8	10	7	7	8
总选择性/%	85	46	50	75	78
总产率/%	5.7	0.3	0.2	2.1	13.8
反应步数	23	49	49	46	24
原料	**36**	**5**	(±)-**52**	(−)-**52**	**70**

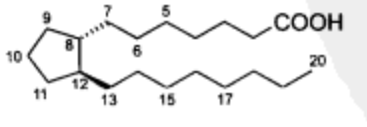
8.4　前列腺素的合成

前列腺素(prostaglandins,PGs)的合成是不对称有机反应用于有机合成的另一范例。

前列腺素在哺乳动物的组织、体液和器官中形成,它对生殖过程、胃分泌产生影响,能控制血压和呼吸,与疼痛和炎症有关,也和与血小板聚集相关的心血管疾病有关。这类化合物于 20 世纪 30 年代首次发现,直到 60 年代才开始为人们所关注。它们首先在前列腺分泌物中发现,故得名"前列腺素"。这类化合物在体内由花生四烯酸(一种 20 碳链和 4 个不饱和 C═C 的不饱和脂肪酸)或其他多不饱和酸经脂氧化酶作用合成,对许多生理过程产生影响[9]。

由于 PG 具有重要的生物活性但天然来源极为有限,因此需要有效合成方法以保证生物学、生理学和医学各领域有足够的天然前列腺素或其类似物作为研究材料。在各种前列腺素组成单元的构建中,不对称合成起了非常重要的作用。

前列腺烷酸(**77**)是前列腺素化合物的通式,它含有 α-侧链和 ω-侧链。前列腺素的不对称合成则涉及这些亚单元的组装以及其他官能团的引入。



77

在手性传导过程中,ω-侧链的引入可由 **77** 的 C-11 的手性来控制,通过 1,2-反式诱导作用规则来决定 ω-侧链的导入方式。如果 **77** 的 C-11 保护的羟基是 α-取向的,则新连接的 ω-侧链的立体化学就是 β-取向(与 C-11 相反的方向引入)。

以 PEG_2 的合成为例,图 8-22 列出了其逆向合成路线。大多数前列腺素类化合物都可由不饱和的 4-羟基环戊-4-烯酮和两个侧链组装而成。

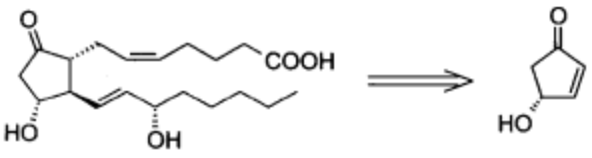


图 8-22　PEG_2 的反合成分析

8.4.1　三组分偶合

在前列腺素的各种合成方法中，最直接最好的方法是所谓的三组分偶合法。这一方法是一锅法将 α-和 ω-侧链顺序连接在不饱和的 4-羟基-2-环戊烯酮上，步骤简捷，收率也比较高。

三组分偶合包括 *O*-保护的 α-环戊烯酮先与含有 ω-侧链单元的有机金属化合物发生共轭加成，以及接下来的用 α-链的有机卤化物进行烯醇中间体的亲电捕获[10]。这一过程看似简单，但实际操作起来却很困难。直到采用有机锌试剂才使反应过程中存在的各种副反应以及低立体选择性等主要问题得到解决(图 8-23)。用等物质的量的二甲基锌和 ω-侧链烯基锂的混合物依次处理甲硅烷氧基-2-环戊烯酮和炔丙基碘化物的 HMPA 溶液，产物 **78** 的产率达到 71%[11]。**78** 是合成其他天然前列腺素的共同中间体。

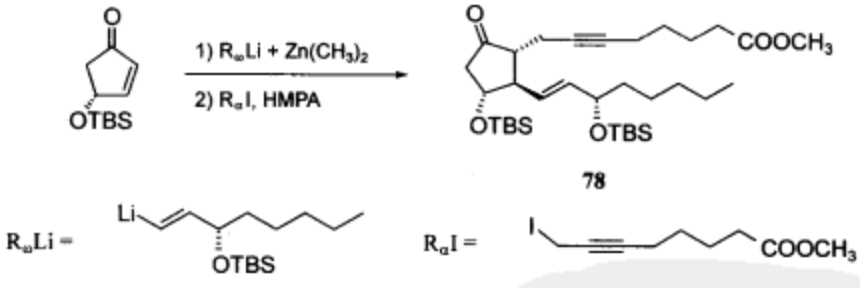


图 8-23　用有机锌一锅法合成 PG

金属有机化学的发展也为有机铜化合物的制备提供了新方法。由等物质的量的ω-侧链烯基锂、CuI 和 2.3eq. $(n\text{-}C_4H_9)_3P$ 原位作用生成有机铜试剂，它可在有机锡化合物存在下与手性甲硅烷氧基取代的烯酮发生共轭加成反应。用烯酮 **79**、HMPA 与有机铜试剂和 α-侧链炔丙基碘化物依次处理，产物 **80** 的收率大于 80%(图 8-24)[12]。

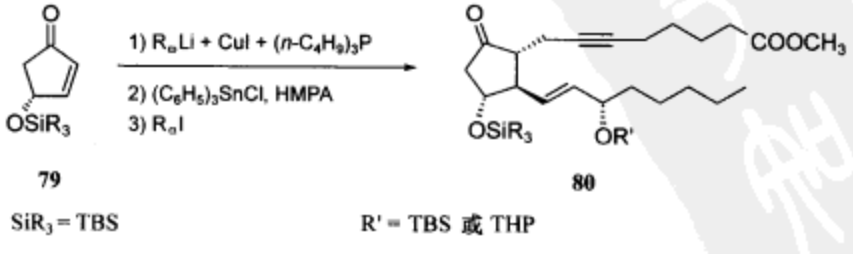


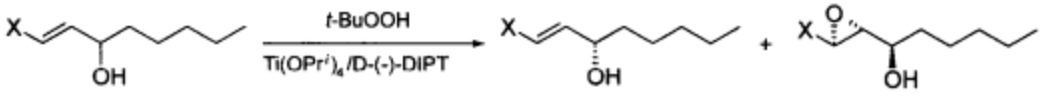
图 8-24　使用有机铜/有机锡一锅法合成 PG

如图 8－23 和图 8－24 所示，前列腺素合成中 C-8 和 C-12 的立体化学可由 C-11 的手性以反式诱导方式通过三组分偶合来确立。剩下的问题就是如何合成手性 2-环戊烯酮和 ω-侧链单元。

8.4.2 ω-侧链的合成

前列腺素的 ω-侧链可通过各种催化的或化学计量的不对称合成及拆分等方法制备。在这些方法中，值得介绍的有 Sharpless 环氧化动力学拆分[13]、氨基醇催化下有机锌试剂对烯基醛的烷基化法[14]、炔化锂对脂肪链醛的加成[15]、相应潜手性酮的还原方法[16,17]等。

烯丙基仲醇(±)-**81** 发生 Sharpless 环氧化反应，动力学拆分过程最高能以约 50%产率和超过 99%的 ee 值给出(*S*)-**81**(图 8－25)[18]。

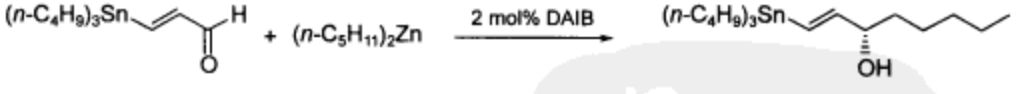


(±)-**81**　　(*S*)-**81**　　**82**

X	产率/%	ee/%
$(CH_3)_3Si$, L-(+)-DIPT	~50	>99
$(n\text{-}C_4H_9)_3Sn$, D-(−)-DIPT	38~42	>99

图 8－25　用 Sharpless 环氧化反应对手性 ω-侧链进行动力学拆分

如第 3 章所述，烷基锌对醛的加成也可用于前列腺素 ω-侧链的制备。使用 2 mol% DAIB 为催化剂，二烷基锌对含锡的 α,β-不饱和醛 **83** 发生立体选择性加成反应，以 84%产率和 85%的 ee 值生成 ω-侧链 **84**(图 8－26)。



83　　**84** 84%, 85% ee

图 8－26　通过二烷基锌加成制备前列腺素 ω-侧链

在手性二胺 **85** 存在下，炔化锂对醛 **86** 发生立体选择性加成反应，产物 **87** 的收率为 87%，ee 值为 76%(图 8－27)。

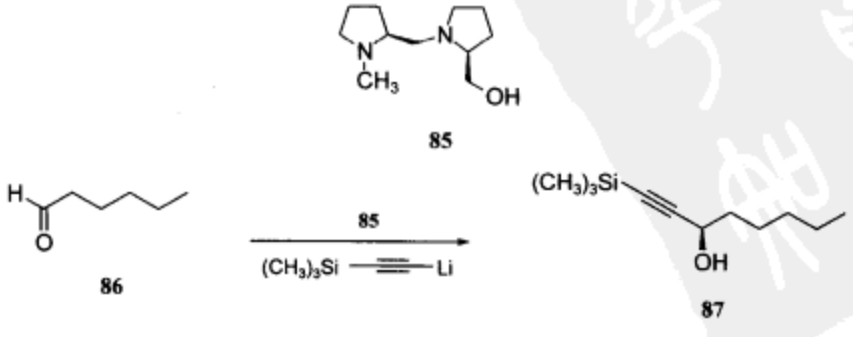


图 8－27　手性配体诱导的亲核加成用于手性 ω-侧链的不对称合成

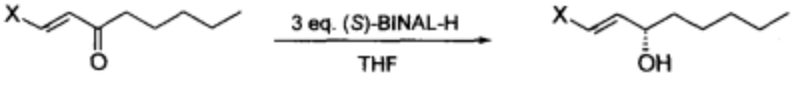
手性硼烷还原反应也可用于前列腺素 ω-侧链的制备。如图 8－28 所示，底物 **88** 在手性硼试剂存在下发生还原反应，ω-侧链前体 **89** 的产率为 65%，ee 值为 97%。



88 **89** 收率65%，ee值为97%

图 8－28 基于手性硼的还原反应用于 ω-侧链的不对称合成

如第 7 章所述，手性还原剂 BINAL-H 也可用于前列腺素 ω-侧链的合成，这一反应已成为制备具有(15*S*)-构型的醇的有用方法。联萘酚手性辅剂在反应结束后很容易回收并重复使用。在－100℃用(*S*)-BINAL-H 还原手性卤代烯酮 **90**，产物(15*S*)-**91** 的 ee 值超过 96%(图 8－29)。反应中，**90** 中的其他官能团不受 BINAL-H 的影响。



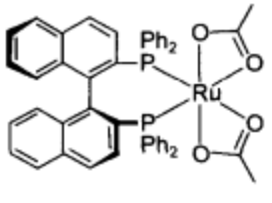
90 **91**

X	收率/%	ee/%
Br	>95%	96%
I	>95%	97%
$(n\text{-}C_4H_9)_3Sn$	>90%	98%

图 8－29 通过 BINAL-H 还原制备前列腺素 ω-侧链

8.4.3 (*R*)-4-羟基-2-环戊烯酮的对映选择性合成

手性化合物(*R*)-4-羟基-2-环戊烯酮 **93** 的立体选择性合成已经多次报道。例如这类化合物可通过外消旋体 4-羟基-2-环戊烯酮的动力学拆分制备。(*S*)-BINAP-Ru(Ⅱ)二羧酸配合物 **92** 易于制备，它在很多底物的不对称催化氢化反应中都取得了较好的结果。通过控制催化氢化反应条件，外消旋体 4-羟基-2-环戊烯酮在发生不对称催化氢化反应时，(*S*)-异构体可先发生氢化反应，剩下反应速度较慢的(*R*)-异构体，从而达到外消旋底物的动力学拆分(图 8－30)[19]。



(*S*)-**92**

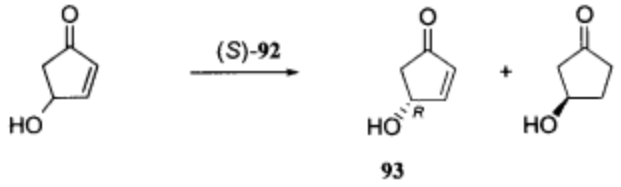
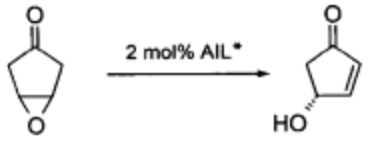


图 8-30　BINAP 配合物 **92** 用于 4-羟基-2-环戊烯酮的动力学拆分

采用手性 Lewis 酸为催化剂对内消旋环氧化合物进行立体选择性开环反应，即 1.6.5 中的使对称性底物发生去对称化作用，也可得到光学活性的 4-羟基-2-环戊烯酮。如图 8-31 所示，使用 2 mol%的(*R*)-BINOL 铝配合物为催化剂，3,4-环氧基环戊酮发生去对称化作用，以 95%的 ee 值和 98%的产率生成(4*R*)-羟基烯酮 **93** [2]。

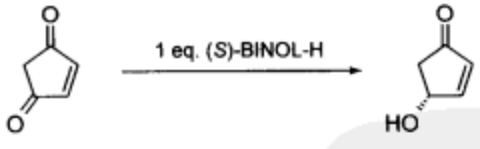


93 产率98%, ee值为95%

AlL* = Al(OPr^i)$_3$ + (*R*)-BINOL + 10eq. *n*-BuOH

图 8-31　内消旋底物的去对称化作用

通过潜手性的烯二酮 **94** 用(*S*)-BINAL-H 还原，也可得到所需的(4*R*)-羟基环戊烯酮 **93**。产物的产率为 65%，ee 值达到 94%(图 8-32)。



94　　**93** 产率65%, ee值为94%

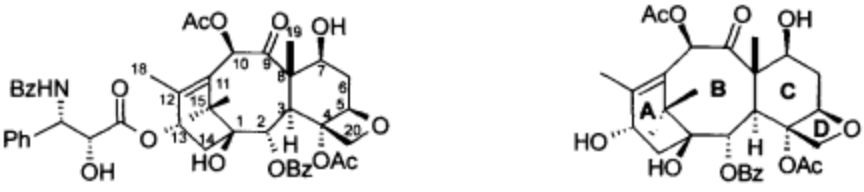
图 8-32　通过潜手性的烯二酮不对称还原制备(4*R*)-羟基环戊烯酮 **93**

8.5　紫杉醇的合成

自从 20 世纪被发现有很强的抗癌活性以来，紫杉醇就成为很多研究小组的合成目标[20]。紫杉醇是从植物紫杉中分离出的二萜类化合物，具有高度氧化的四稠环结构。在过去的若干年中，很多研究小组先后完成了紫杉醇化合物的全合成工作，这些成就可以说是有机合成化学发展过程中的一个里程碑。紫杉醇的合成再一次说明，在以天然产物为目标的有机合成中，必须发展有效的合成方法，特别是具有重要意义的不对称合成方法，才能提高全合成的效率[21]。

紫杉醇(**95a**)及其母核部分白卡丁Ⅲ(baccatin Ⅲ，**95b**)的结构如图 8-33 所示。其化学合成归纳起来有两种不同策略：其一是从天然的萜类化合物出发，通过环氧醇的开环

重排来构筑紫杉醇的 AB 环系，再完成 ABC 环。另一策略是通过含有 A 环和 C 环的中间体关环得到 B 环，从而达到 ABC 环系的构筑。当然，紫杉醇的合成还包括侧链的制备以及侧链与母核的连接。



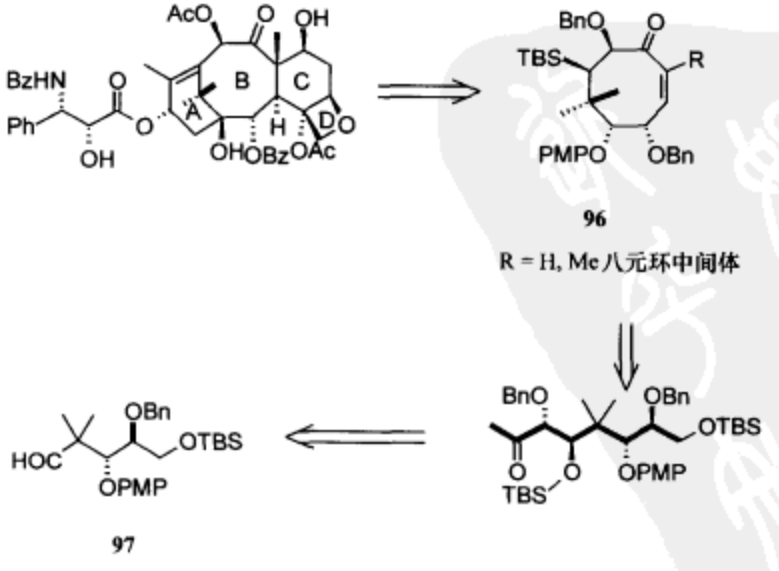
95a 紫杉醇　　95b 白卡丁Ⅲ

图 8-33　紫杉醇(**95a**)和白卡丁Ⅲ(**95b**)的结构

Holton[22,23]和 Wender[24]通过从(－)-樟脑和 α-蒎烯得到的环氧醇化合物进行开环重排来构建 AB 环；Nicolau[25]，Danishefsky[26]及 Kuwajima[27]则通过 B 环的关环将 A 环和 C 环连接起来。在 Mukaiyama 的合成中，不对称羟醛缩合反应贯穿了整个合成过程[28]。本节将着重叙述 Mukaiyama 的白卡丁Ⅲ(**95b**)合成以及紫杉醇侧链的不对称合成，其他研究小组的工作由于涉及的不对称反应部分相对较少，在此不做介绍；至于白卡丁Ⅲ与侧链的连接则属于一般的有机化学反应，在此也不再赘述。

8.5.1　Mukaiyama 的白卡丁合成举例

由紫杉醇和白卡丁Ⅲ的结构可以看到 **95b** 是高度氧化的四环连接体系：一个八元环、两个六元环和一个环丁氧烷。Mukaiyama 的合成由 B 环开始，羟醛缩合反应则贯穿了整个合成过程。其逆向合成如图 8-34 所示。



96

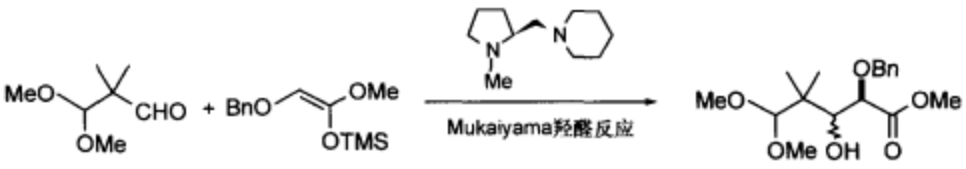
R = H, Me 八元环中间体

97

图 8-34

由图 8－34 可以看到，合成白卡丁Ⅲ的八元环中间体 **96** 可以通过化合物 **97** 得到，而后者可以通过 Lewis 酸催化下的烯醇醚的羟醛缩合反应来完成。

反应从 3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯出发，经 Swern 氧化得到醛，然后转化为二甲基缩醛，将分子中的酯基以 LAH 还原为醇再经 Swern 氧化转变为醛 **98**。在手性二胺和 $Sn(OTf)_2$ 存在下，醛 **98** 与烯烃醚缩醛 **99** 反应(即 Mukaiyama 反应)得到酯 **100**，产物中 *anti*/*syn* 为 8∶2，*anti*-产物的 ee 值为 93%～97%(图 8－35)。

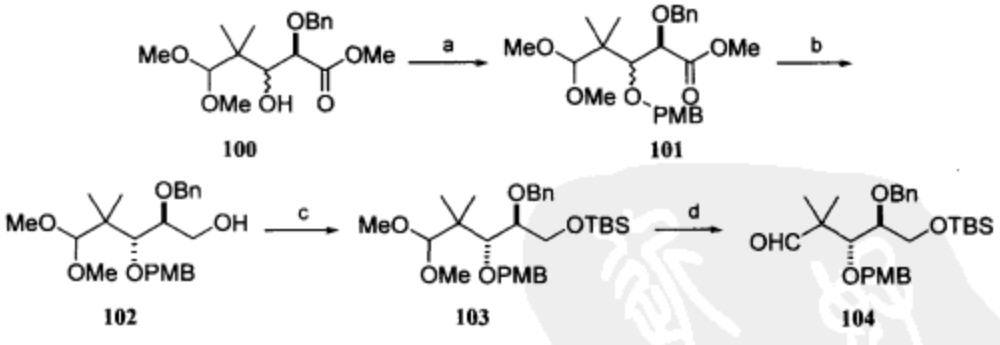


98 **99** **100**

图 8－35

反应条件：$Sn(OTf)_2$，手性二胺，*n*-$Bu_2Sn(OAc)_2$，CH_2Cl_2，－23℃(收率 68%，*anti*/*syn*＝80∶20)

化合物 **100** 中的仲羟基以 PMB 保护得化合物 **101**。它是一对非对映体的混合物。该混合物经还原得到相应的醇，纯化后给出单一的对映体 **102**。化合物 **102** 的羟基用硅基(TBS)保护给出硅醚 **103**，后者用乙酸处理脱去缩醛保护基给出光学活性的醛 **104**(图 8－36)。



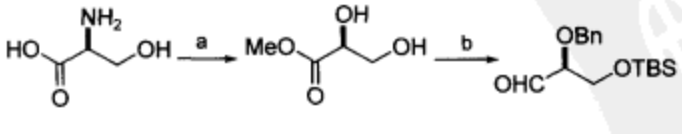
100 **101**

102 **103** **104**

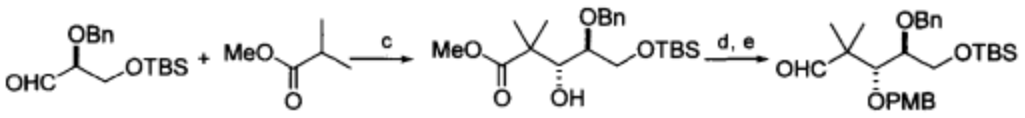
图 8－36

反应条件：a. $PMBOC(CCl_3)$═NH，TfOH，Et_2O，0℃(95 %，*anti*/*syn*＝80∶20)；b. $LiAlH_4$，THF，0℃(86% from *anti*-**101**)；c. TBSCl，imidazole，CH_2Cl_2，r. t. (93%)；d. AcOH，H_2O，THF，r. t. (87 %)

化合物 **104** 还可以从 L-丝氨酸出发制备。经一系列的官能团转化，以高产率得到光学活性的醛 **104**(图 8－37)。



L-丝氨酸

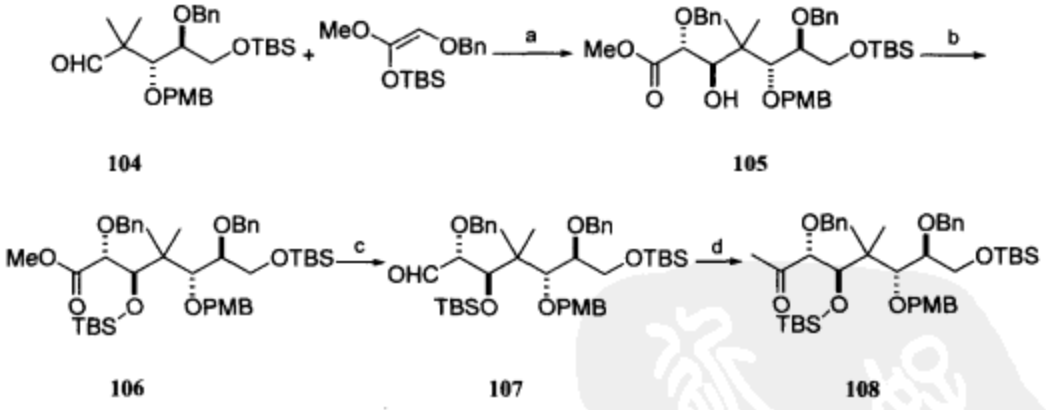


104

图 8-37

反应条件：a. 1) $NaNO_3$，H_2SO_4，H_2O，r. t.，2) $HC(OMe)_3$，H_2SO_4，MeOH，60℃ (88%)；b. 1) TBSCl，imidazole，DMF，0℃ (82%)，2) $BnOC(CCl_3)$═NH，TfOH，Et_2O，r. t. (100 %)，3) DIBAL，己烷，−78℃，(95%)；c. LDA，Et_2O，−78℃；d. $PMBOC(CCl_3)$═NH，TfOH，CH_2Cl_2，0℃；e. 1) DIBAL，己烷，−78℃ (92 %)，2) $(COCl)_2$，DMSO，Et_3N，CH_2Cl_2，−78℃～r. t. (97%)

化合物 **104** 经过链的增长得到 **108**。这一中间体可用于 B 环的构建。不对称羟醛反应起到了关键步骤作用(**104**→**105**)。在这一过程中所使用的催化剂是温和的 Lewis 酸 $MgBr_2 \cdot Et_2O$，所得到的预期产物 *anti*，*anti*，*anti*-**105** 的收率为 72%。化合物 **105** 中的羟基用 TBS 保护得到硅醚 **106**，用 DIBAL 还原 **106** 的酯基并对所生成的羟基进行 Swern 氧化得到化合物 **107**。后者经 MeMgBr 烷基化并对所得到的仲醇发生氧化转化为甲基酮 **108**(图 8-38)。



104　　105

106　　107　　108

图 8-38

反应条件：a. $MgBr_2 \cdot Et_2O$，甲苯，−15℃ (*anti*，*anti*，*anti*-**105** 收率为 72%，*syn*，*anti*，*anti*- **105** 收率为 16%)；b. TBSOTf，2，6-lutidine，CH_2Cl_2，0℃ (100%)；c. 1) DIBAL，甲苯，−78℃，2) $(COCl)_2$，DMSO，Et_3N，CH_2Cl_2，−78℃～r. t. (94%)；d. 1) MeMgBr，Et_2O，−78℃ (99%)，2) $(COCl)_2$，DMSO，Et_3N，CH_2Cl_2，−78℃～r. t. (97%)

化合物 **108** 发生 α-位溴化给出高产率的 α-溴代酮 **109**。该溴化物 **109** 先用 LHMDS 和 MeI 在 THF 中作用进行 α-位甲基化，再除去硅醚并对相应的仲羟基进行 Swern 氧化得到醛 **110**。化合物 **110** 在 SmI_2 作用下的关环显示出高产率和立体选择性。所得到的化合物经乙酰化后生成 **111**，再经 DBU 处理以高产率得到所需的八元环烯酮 **112**(图 8-39)。化合物 **112** 具有 B 环的骨架，其官能团可用来构建 C 环。

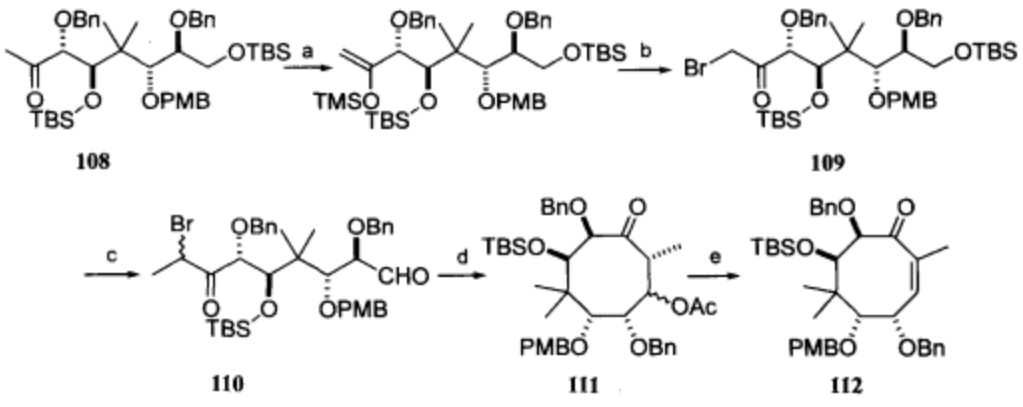


图 8-39

反应条件：a. LHMDS，TMSCl，THF，−78℃；b. NBS，THF，0℃ (100%)；c. 1) LHMDS，MeI，HMPA，THF，−78℃(100%)，2) 1N HCl，THF，r. t.，(83%)，3) $(COCl)_2$，DMSO，Et_3N，CH_2Cl_2，−78℃～r. t. (95%)；d. 1) SmI_2，THF，−78℃(70%)，2) Ac_2O，DMAP，Py，r. t. (87%)；e. DBU，苯，60℃ (91%)

BC 双环体系的构建从化合物 **112** 开始。7eq. **113** 与 14eq. 叔丁基锂及 3.7eq. 氰化亚铜原位反应，得到的铜试剂与 **112** 发生不对称共轭加成反应，得到相应的八元环酮 **114**。去除化合物 **114** 中的 TES 保护基团，并对相应的伯羟基进行氧化反应得到 BC 双环骨架的前体 **115**。化合物 **115** 在 NaOMe 作用下在 0℃发生分子内羟醛反应，定量地得到双环化合物 **116**，反应的立体选择性即 **116**β/**116**α 为 92∶8(图 8-40)。

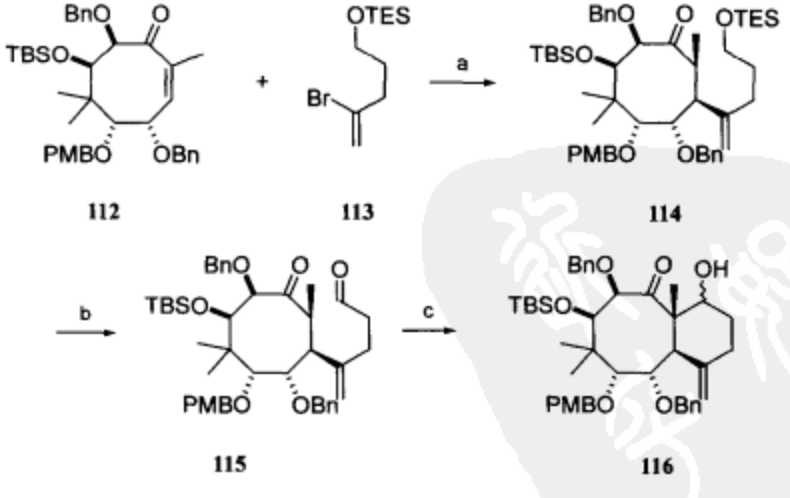
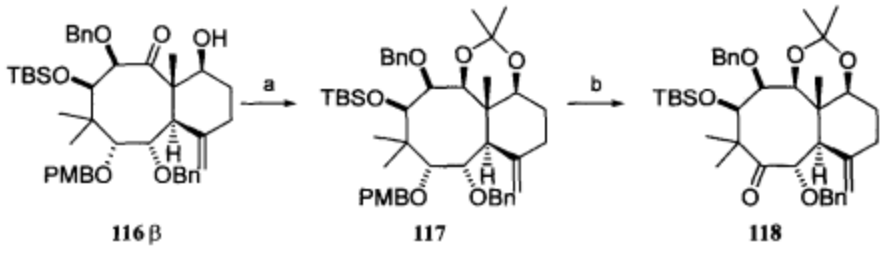


图 8-40

反应条件：a. *t*-BuLi，CuCN，Et_2O，−23℃；b. 1) 0.5 mol/L HCl，THF，0℃ (97%)，2) TPAP，NMO，4Å 分子筛，CH_2Cl_2，0℃ (92%)；c. NaOMe，MeOH，THF，0℃ (98%，**116**β/**116**α=92∶8)

用 AlH_3 于−78℃处理化合物 **116**β 的甲苯溶液，得到羰基的还原产物。该反应具有较好的区域选择性，主产物为顺式二醇。所得到的化合物用丙酮缩酮保护得到三环化合物 **117**。除去 **117** 中的 PMB 保护基，以 PDC 氧化得到结构刚性的化合物 **118**(图8-41)。然后，从 **118** 出发在 BC 环上进一步实现 A 环的构建和连接。

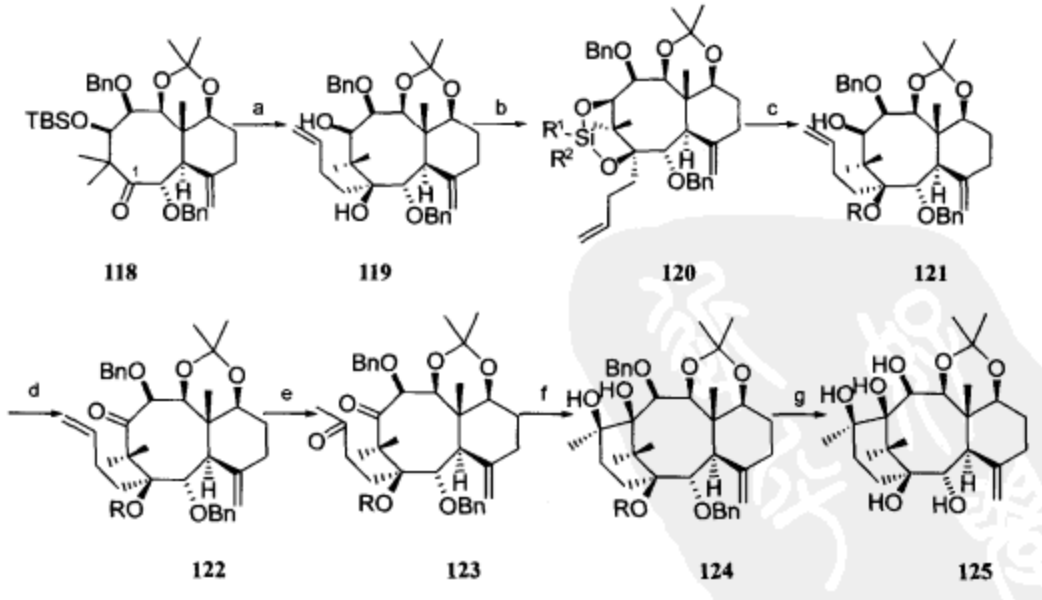


116β **117** **118**

图 8-41

反应条件：a. 1) AlH_3，甲苯，−78℃ (94%)，2) $Me_2C(OMe)_2$，CSA，CH_2Cl_2，r. t. (100%)；b. 1) DDQ，H_2O，CH_2Cl_2，r. t. (97%)，2) PDC，CH_2Cl_2，r. t.

用高烯丙基锂试剂对化合物 **118** 中的 C-1 羰基进行高烯丙基化，到预期的高烯丙基的 β-醇化合物 **119**，产物具有高收率和极佳的非对映选择性。脱去 C-1 羟基的 TBS 保护基团，所得到的化合物 **119** 中的 C1-C11 顺式二羟基，用二烷基二氯硅烷处理定量地得到羟基保护的化合物 **120**。用甲基锂对该环硅烷进行选择性烷基化开环得到 C-1 保护的 **121**。对 **121** 中 C-11 羟基进行氧化得到 C-11 羰基化合物 **122**，该化合物中的 C-12 位末端烯基经氧化得双羰基化合物 **123**。化合物 **123** 在低价钛存在下发生分子内 pinacol 缩合得到化合物 **124**，从而完成 A 环的构建。化合物 **124** 脱去苄基和硅醚保护基给出化合物 **125**，用于进一步的官能团转化反应(图 8-42)。



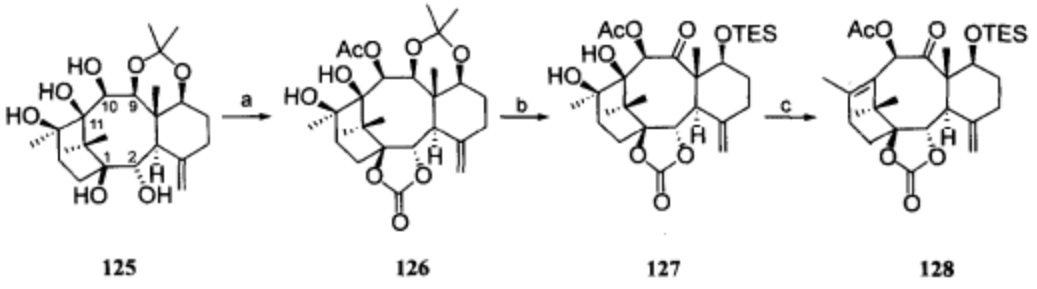
118 **119** **120** **121**

122 **123** **124** **125**

图 8-42

反应条件：a. 1) homoallyliodide，*s*-BuLi，环己烷，苯，−23～0℃ (96%)，2) TBAF，THF，50℃ (100%)；b. 1) *c*-HexMeSiCl$_2$，imidazole，DMF，r. t. (**120a**：99%)，2) *c*-Hex$_2$Si (OTf)$_2$，Py，0℃ (**120b**：100%)，3) *t*-BuMeSi (OTf)$_2$，Py，0℃ (**120c**：100%)；c. MeLi，HMPA，THF，−78℃ (**121a**：96%)；−45℃ (**121b**：96%)；−45℃ (**121c**：96%)；d. TPAP，NMO，4Å 分子筛，CH_2Cl_2，CH_3CN，r. t. (80%～91%)；e. $PdCl_2$，H_2O，DMF，r. t. (91%～98%)；f. $TiCl_2$，$LiAlH_4$，THF，40℃ (**124a**：43%～71%)；45℃ (**124b**：51%～63%)；35℃ (**124c**：42%～52%)；g. 1) Na/liq. NH_3，−78～−45℃，2) TBAF，THF，r. t.

将五醇化合物 **125** 小心地用二(三氯甲基)碳酸酯处理,将 C1-C2 二羟基转化为环碳酸酯,再用乙酸酐处理将 C-10 羟基转化为乙酸酯,得到化合物 **126**。去除 **126** 中的缩酮保护基团,选择性地将 C-7 羟基转化为硅醚,并将 C-9 羟基氧化为酮,得到化合物 **127**。从 **127** 出发,经过硫代碳酸酯以三甲氧基膦脱硫生成 C11-C12 的双键,所得到的化合物 **128** 已具备白卡丁Ⅲ的 ABC 三环骨架(图 8-43)。

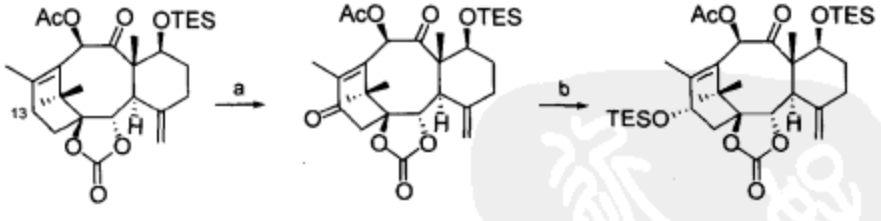


125 **126** **127** **128**

图 8-43

反应条件:a. 1) $(CCl_3O)_2CO$, Py, CH_2Cl_2, −45℃(100%), 2) Ac_2O, DMAP, 苯, 35℃(84%); b. 1) 3 N HCl, THF, 60℃, 2) TESCl, Py, r. t. (83%), 3) TPAP, NMO, 4Å 分子筛, CH_2Cl_2, r. t. (76%); c. 1) TCDI, DMAP, 甲苯, 100℃, 2) $P(OMe)_3$, 110℃ (53%)

使用 PCC 为氧化剂对 **128** 的 C-13 位进行区域选择性氧化给出烯酮 **129**。后者用 K-Selectride 进行选择性还原,将 C-13 羰基还原成 α-醇,该手性碳的构型与紫杉醇分子中的构型一致。所得到的羟基用 TES 保护后得到 **130**,该化合物已经具有白卡丁Ⅲ所需的 ABC 环(图 8-44)。



128 **129** **130**

图 8-44

反应条件:a. PCC, NaOAc, Celite, 苯, 95℃ (78%); b. a) K-Selectride®, THF, −23℃ (87%), 2) TESOTf, Py, −23℃ (98%)

在过量 CuBr 和 $PhCO_3$-*t*-Bu(1∶1 物质的量之比)作用下,化合物 **130** 的 C-5 位发生烯丙位溴代反应,得到 62%的 **131** 和 15%的 **132**。溴丙烯化合物 **131** 在 CH_3CN 中用 CuBr 于 50℃处理,绝大部分转化为预期产物 **132**。所得到的混合物中,**131** 和 **132** 的分离产率分别为 25%和 69%。接下来,**132** 发生不对称双羟基化反应,使用 OsO_4 为氧化剂,反应给出单一立体异构体的 α-面双羟基化产物 **133**。该双羟基溴化物的甲苯溶液于 50℃以 DBU 处理生成环丁醚,完成了紫杉醇 D 环的构建。用乙酸酐和 DMAP 在吡啶中对 C-4 羟基进行酯化得到化合物 **134**,该化合物已具备紫杉醇的所有环系。脱除 **134** 中

C-1/C-2 位的碳酸酯保护基团，并将 C-2 羟基转化为苯甲酸酯，再以 HF 脱去硅基保护基团，最后以高产率得到了白卡丁Ⅲ(**95b**)(图 8－45)。

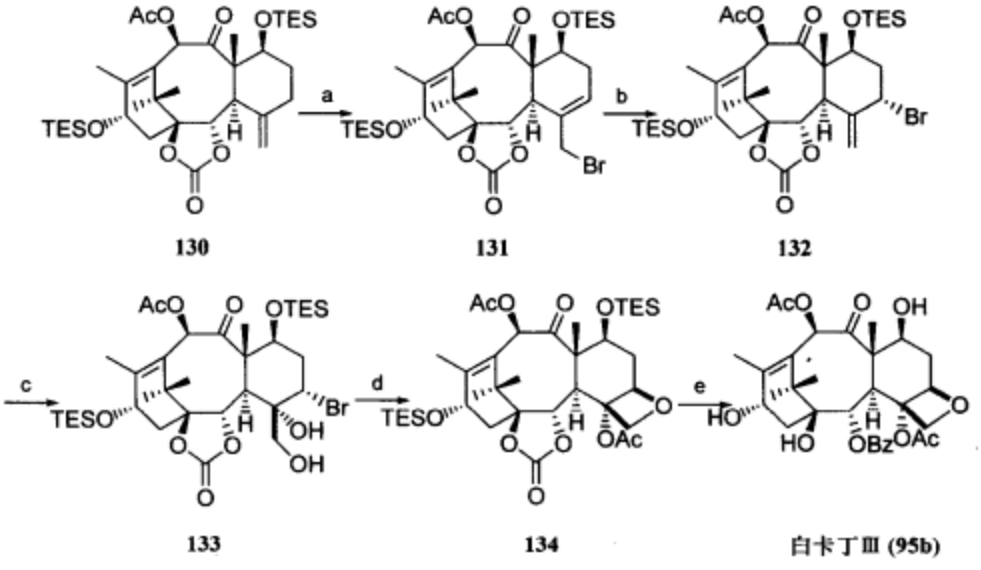


图 8－45

反应条件：a. CuBr，$PhCO_3t$-Bu，CH_3CN，－23℃ (62% of **121**，15% of **132**)；b. CuBr，CH_3CN，50℃ (25% of **131**，69% of **132**)；c. OsO_4，Py，THF，r. t. (96%)；d. 1) DBU，Py，甲苯，50℃ (81%)；2) Ac_2O，DMAP，Py，r. t. (91%)；e. 1) PhLi，THF，－78℃ (94%)，2) HF·Py，THF，r. t. (96%)

8.5.2 紫杉醇侧链的合成

文献报道的紫杉醇侧链的制备方法很多，本节只介绍紫杉醇侧链的不对称合成。这些不对称方法包括不对称环氧化及环氧化合物的立体选择性开环，不对称双羟基化反应，不对称氨基羟基化反应，不对称羟醛缩合反应以及不对称 Mannich 反应等。

1. 通过 C═C 双键的不对称氧化反应

本节中内容均在第 6 章中叙述过，因此在此仅作简单叙述。

最早，Greene 等从顺式肉桂醇出发，采用 Sharpless 环氧化反应合成到环氧化合物 **135**，产物的 ee 值为 76%～80%[29]。叠氮化合物对环氧化合物立体选择性开环得到化合物 **136**，后者再经一系列转化制得紫杉醇侧链 **137**(图 8－46)。

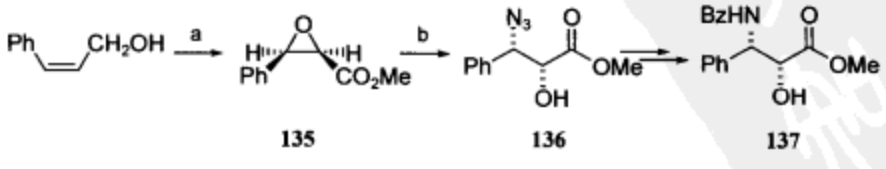


图 8－46

反应条件：a. 1) t-BuOOH，$Ti(OPr^i)_4$，L-(＋)-DET，－30℃(收率 61%～65%，产物的 ee 值为 76%～80%)，2) $RuCl_3$，$NaIO_4$，$NaHCO_3$，3) CH_2N_2，产率为 84%；b. 1) Me_3SiN_3，$ZnCl_2$，2) H_3O^+(产率 97%)

Sharpless 等使用手性催化剂(DHQ)$_2$-PHAL,对反式肉桂酸甲酯进行立体选择性双羟基化反应,双羟基产物的 ee 值达到 99%[30]。双羟基产物转化成 α-溴代化合物,再经开环转化成叠氮化合物,最后完成紫杉醇侧链 **137** 的制备(图 8-47)。

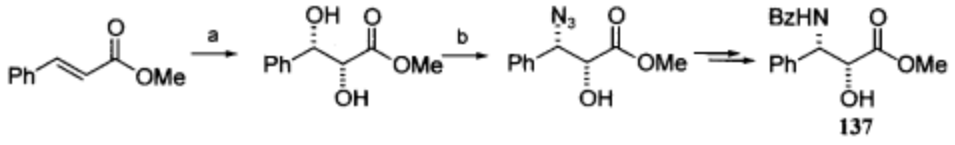


图 8-47

反应条件:a. (DHQ)$_2$-PHAL,$K_2[OsO_2(OH)_4]$,NMO(H_2O),^{t}BuOH, r. t.,产率 72%,ee 值为 99%;
b. 1) $CH_3C(COCH_3)_3$,TsOH,2) CH_3COBr,−15℃,3) NaN_3,DMF,50℃,产率 71%

Sharpless 氨基羟基化反应也可用于侧链的制备[31]。如图 8-48 所示,采用 DHQ 为手性配体,反式肉桂酸甲酯发生氨基羟基化反应得到高 ee 值化合物 **138**,该化合物已经具备紫杉醇侧链的基本官能团。这是制备紫杉醇侧链的最短路线。

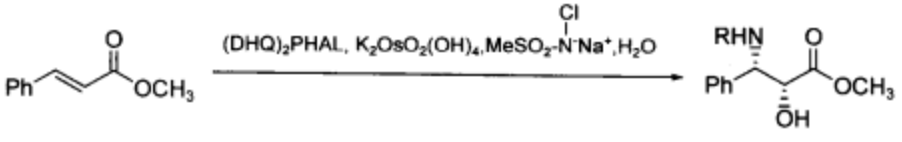


图 8-48

Jacobsen 使用 Mn-salen 配合物为催化剂对顺式肉桂酸乙酯进行立体选择性环氧化反应,环氧产物的 ee 值在 95%以上。对环氧化合物进行开环反应得到相应的紫杉醇侧链(图 8-49)[32]。

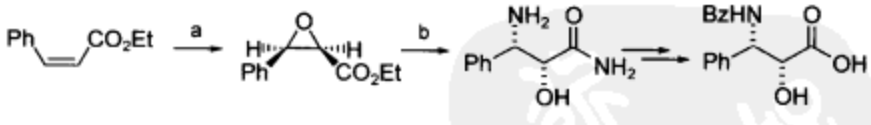
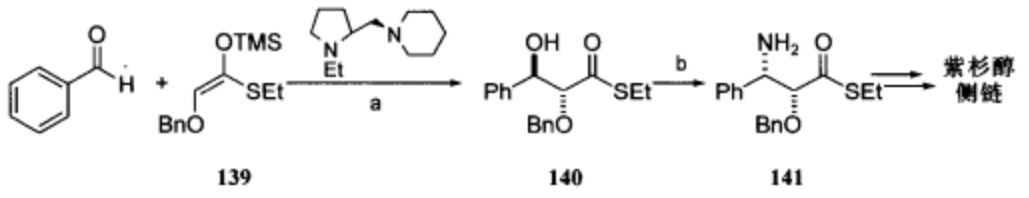


图 8-49

反应条件:a. Mn-salen,4-phenylpyridine *N*-oxide,NaOCl(收率 56%,ee>95%~97%);
b. NH_3,EtOH,100℃(收率 65%)

2. 通过羟醛类反应

Mukaiyama 等采用不对称羟醛反应,以不同的合成路线制备了紫杉醇侧链[20]。苯甲醛与烯醇硅醚 **139** 进行羟醛反应,在手性促进剂[手性二胺 + Sn(OTf)$_2$ + *n*-Bu_2Sn(OAc)$_2$]作用下得到羟醛缩合产物 **140**,反应表现出高产率及高立体选择性(*anti*/*syn*=99∶1,*anti* 产物的 ee 值为 96%)。Mitsunobu 反应将 C-3 羟基反式转化为 C-3 顺式氨基,得到具有紫杉醇侧链结构的化合物 **141**,后者经进一步转化得到紫杉醇侧链(图 8-50)。



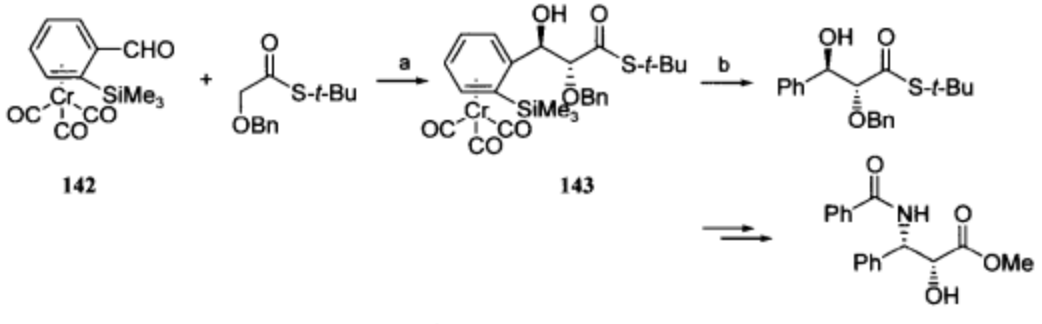
139　　140　　141

图 8-50

反应条件：a. $Sn(OTf)_2$，手性二胺，n-$Bu_2Sn(OAc)_2$，CH_2Cl_2，−78℃ (95%)；

b. 1) HN_3，Ph_3P，DEAD，苯，r. t. (82%)，2) Ph_3P，H_2O，THF，55℃(收率 90%)

Hanaoka[33]应用手性芳基铬配合物 **142** 为底物，通过底物控制的不对称羟醛反应得到加成产物 **143**，后者脱除硅基和羰基铬，再经进一步反应给出紫杉醇侧链(图 8-51)。



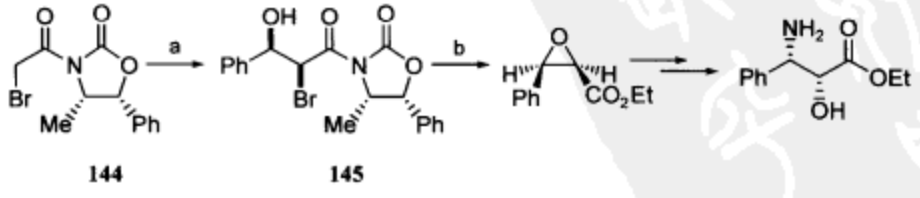
142　　143

图 8-51

反应条件：a. $TiCl_4$，Et_3N，CH_2Cl_2，−78℃ (*anti*/*syn*=95∶5，主要产物的 ee 值为 93%)；

b. 1) n-$Bu_4NF \cdot HF$，MeCN/THF，2) $h\nu$

Commercon 等人使用带 Evans 的噁唑啉酮手性辅剂的 **144** 进行底物控制的羟醛反应，得到相应的 β-羟基-α-溴代酰胺类化合物 **145**，该化合物在碱性条件下转化成环氧化合物，最后经开环反应得到紫杉醇侧链(图 8-52)。



144　　145

图 8-52

反应条件：a. 1) n-Bu_2BOTf，Et_3N，2) PhCHO (58%)；b. EtOLi，THF (81%)

Greene 等人使用(*S*)-苯基甘氨酸为原料，通过底物控制的醛的不对称烯丙基化反应得到相应的烯丙基加成产物，再对分子中的 C═C 进行氧化得到紫杉醇侧链(图 8-53)[34]。

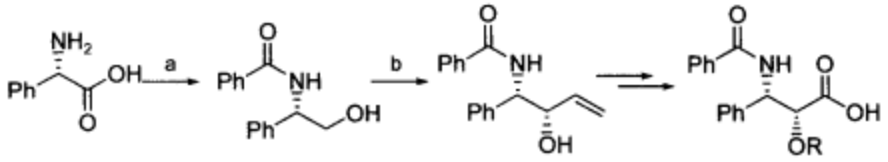
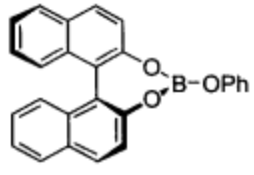


图 8-53

反应条件：a. 1) $LiAlH_4$，2) PhCOCl (79%)；b. 1) Swern oxidation，2) CH_2=CHMgBr (62%)

3. 经过 Mannich 类反应

Yamamoto 使用含有 BINOL 的手性硼酸酯 **146** 为催化剂，进行不对称 Mannich 类反应成功得到紫杉醇侧链[35]。反应条件比较温和，产物的收率也较高(图 8-54)。



146

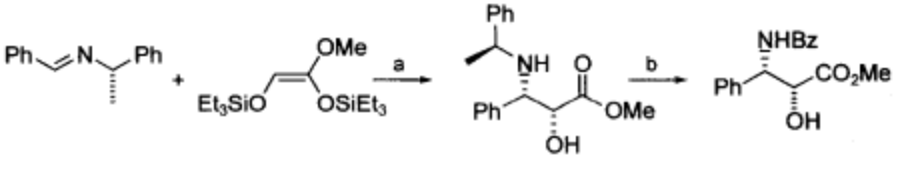


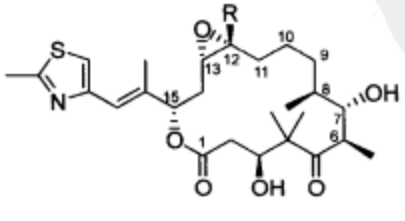
图 8-54

反应条件：a. 1) **146**，2) HCl (90%～95%)；b. 1) H_2，Pd/C；2) BzCl (68%)

其他关于紫杉醇侧链制备方法的报道，见文献[36]。

8.6 埃坡霉素 A、B 的立体选择性合成

埃坡霉素(epothilone)A(**147a**)和 B(**147b**)最早由 Höfle 小组分离，包括以后又陆续分离到的同系物埃坡霉素 C 和 D，它们同属于一种新型大环内酯类化合物，并表现出高的抗肿瘤活性[37]。它们具有与紫杉醇相同的作用机理，但对那些对 P-糖蛋白过表达具有抗药性的细胞具有更强的生长抑制能力。这类化合物与紫杉醇相比，具有更好的水溶性以及相对简单的结构，这些特点使埃坡霉素类化合物的合成引起了许多研究小组的极大兴趣[38]。



147a R = H, Epothilone A, **147b** R = Me, Epothilone B

鉴于篇幅关系，这里只列出有代表性的两例，即 Liu 在[39]在 2002 年和 White[38d]在 2001 年的合成工作。在 Liu 的合成过程中，不对称催化反应作为关键步骤贯穿了整个合成，使得合成路线更简化、更具有实用性。逆向合成设计如图 8－55 所示。

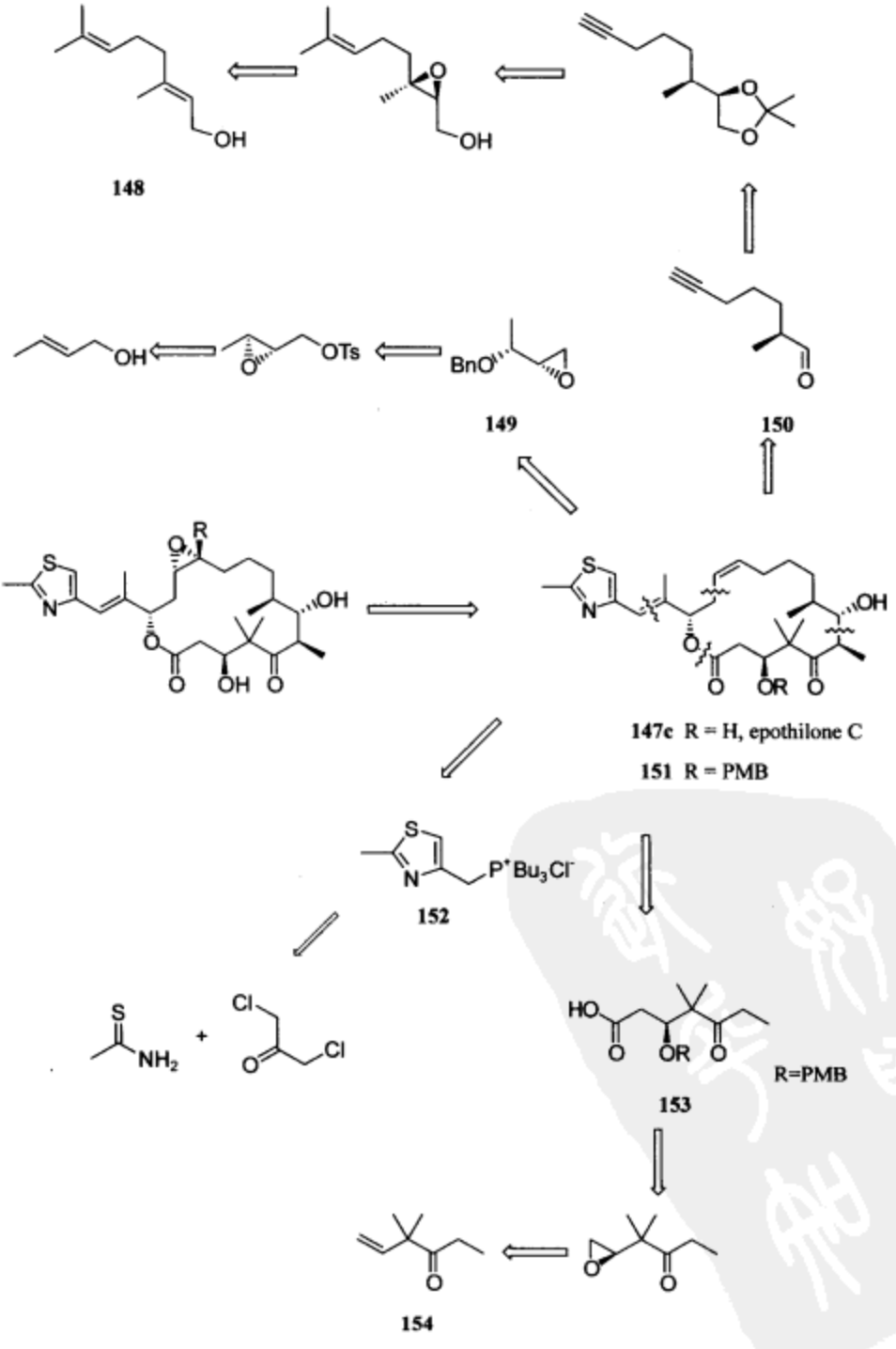


图 8－55　埃坡霉素的逆向合成分析

图 8－55 的逆向合成分析显示，埃坡霉素的母核部分可分解成若干小的结构单元：C1-C6 部分可由化合物 **153** 构建，该化合物的手性中心可通过化合物 **154** 发生不对称环氧化再进行环氧化合物的开环来构建；C12-C13 部分的顺式 C═C 双键可通过 Lindlar 催化剂对 C≡C 叁键的催化氢化来构建。而 C7-C13 片段 **150** 可由天然原料 **148**（香叶醇，geraniol）经一系列转化得到；巴豆醇（*E*-2-丁烯-1-醇）的不对称环氧化再将羟基转化为对甲苯磺酸酯，用苄醇对环氧化合物进行开环、再环化得到 **149**，即 C14-C17 片段。

C1-C6 片段 **153** 的制备如图 8－56 所示。烯酮起始物 **154** 以 oxone 为氧化剂在碱性条件下发生环氧化反应给出环氧化合物 **155**[40]，后者通过 Jacobsen 配合物催化下的立体选择性开环反应进行动力学拆分[41]，慢反应的（*S*）-**155** 的 ee 值大于 99%，回收率为 48%。快反应的开环产物也可经反应转化为预期的（*S*）-**155**，因此并没有浪费。在过渡金属羰基化合物存在下（*S*）-**155** 发生环氧化合物的酰酯基化反应，同时羰基被还原生成仲羟基得到化合物 **156**[42]，后者再经进一步反应得到 C1-C6 片段（**153**）。

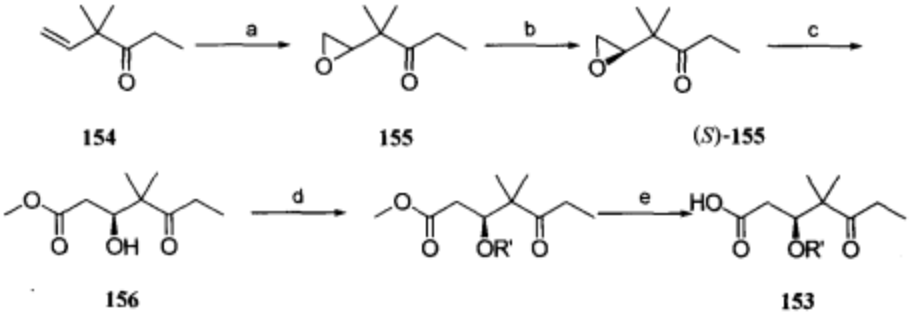
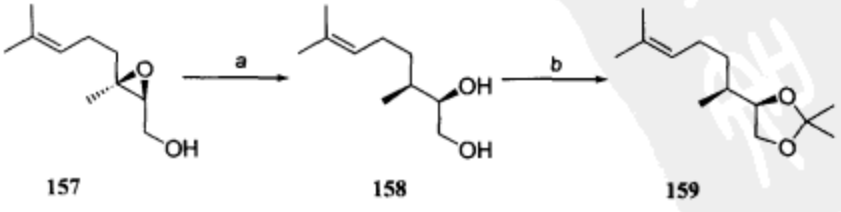
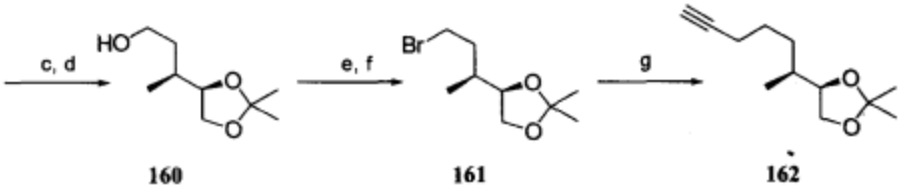


图 8－56　C1-C6 片段（**153**）的制备

反应条件：a. oxone (1.0eq.)，$NaHCO_3$，丙酮/水（1∶1），r. t.，3h，86%；b. salen-Co(Ⅲ)OAc，H_2O，r. t.，36h，48%（99%ee）；c. $Co_2(CO)_8$（5 mol%），3-羟基吡啶（10 mol%），THF/MeOH（1∶1），CO（750 psi），65℃，24h，65%；d. PMBOC(═NH)CCl_3（2eq.），CF_3SO_3H，环己烷/CH_2Cl_2（2∶1），r. t.，30min，95%；e. LiOH，THF/H_2O，r. t.，5h，89%

C7-C13 片段（**150**）的构建由天然原料香叶醇（**148**）开始。Sharpless 不对称环氧化反应给出相应的环氧化合物 **157**[43]，后者用氰基硼氢化钠进行立体选择性开环给出二醇 **158**，再经缩酮化给出丙酮缩酮 **159**。对化合物 **159** 进行臭氧化还原给出相应的醛，再经还原得到醇 **160**。其羟基先经磺酰化转化成磺酸酯，再转化为溴代物 **161**，它与乙炔钠作用给出化合物 **162**。由此，完成了 C7-C13 片段的构建，其中的醛基可很方便地从 **162** 中的邻二醇缩丙酮经官能团转化得到（图 8－57）。



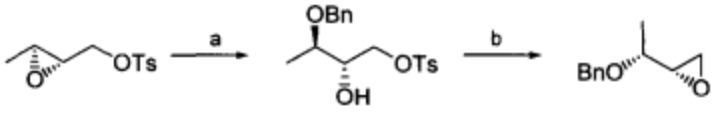


160　　161　　162

图 8-57　C7-C13 片段(**150**)的构建

反应条件：a. $NaBH_3CN/BF_3 \cdot Et_2O$, THF, r. t., 6h; b. $Me_2C(OMe)_2$, 浓硫酸(催化量); c. O_3, CH_2Cl_2, −78℃, 2h; d. $LiAlH_4$, Et_2O, 0℃, 1h; e. TsCl/Py, −10℃～r. t., 6h; f. LiBr (2eq.), 丙酮, 回流, 45min; g. Na/C_2H_2, liq. NH_3, −40℃, 2h

C14-C17 片段的制备由巴豆醇开始。该化合物经 Sharpless 不对称环氧化反应转化为相应的环氧化合物，再对羟基及进行磺酰化得到相应的环氧基磺酸酯 **163**[44]。在 Lewis 酸存在下用苄醇对环氧化合物进行开环得到化合物 **164** [45]，该化合物可不经分离，直接在碱性条件下转化为 C14-C17 片段 **149**(图 8-58)。



163　　164　　149

图 8-58　C14-C17 片段的制备

反应条件：a. BnOH (1.5eq.), $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2, r. t., 1.5h; b. K_2CO_3 (2eq.), MeOH, r. t. 两步总收率为 87%

在碱性条件下，化合物 **162** 转化成相应的末端炔基的碳负离子。该碳负离子对 C14-C17 片段 **149** 的环氧官能团进行开环反应，得到 C7-C15 的片段 **165**。该化合物经适当的基团保护及官能团转化，并对底物中的 C≡C 进行半催化氢化(Lindlar 催化剂)得到化合物 **166**，它与噻唑基 Wittig 试剂作用得到化合物 **167**。至此，完成了含有噻唑侧链的 C7-C17 片段的构建。将 **167** 中的缩酮水解并经高碘酸钠的氧化反应得到醛 **168**，该化合物可与 C1-C6 片段作用，生成相应的埃坡霉素前体(图 8-59)。

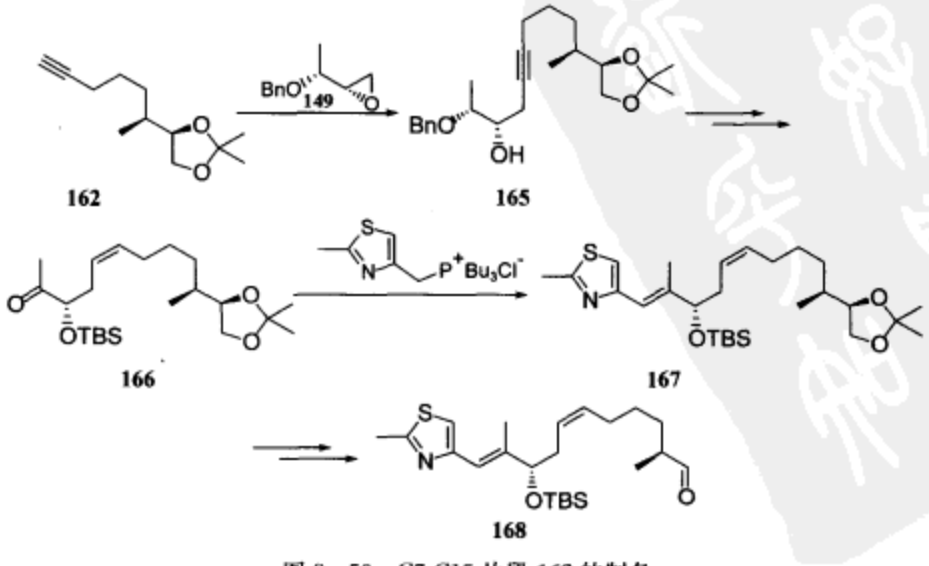


图 8-59　C7-C15 片段 **168** 的制备

C7-C17 片段 **168** 与 C1-C6 片段 **153** 发生羟醛缩合反应，给出一对非对映体的埃坡霉素前体 **169a/169b**，其比例约为 1∶1。在此不进行 **169a/169b** 分离，而是继续反应，经过对官能团进行适当的脱保护及再保护，使其适合进行大环内酯的环合。使用 Yamaguchi 法(2,4,6-三氯苯甲酰氯、三乙胺及 DMAP)进行环合，得到关环产物。对 C12-C13 双键进行不对称环氧化反应生成环氧官能团，再用 DDQ 脱去 3-位的 PMB 保护基团，至此完成了埃坡霉素 A 的全合成(图 8-60)。

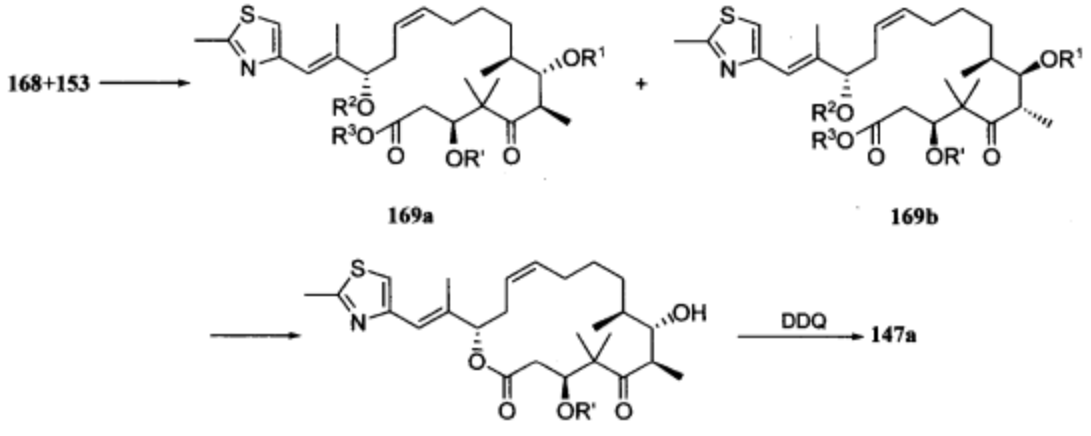


图 8-60

最近 White 报道了埃坡霉素 B 的合成[38d]。其合成策略(图 8-61)是将埃坡霉素 B 从大环内酯连接处断开后，通过 C9-C10 处的连接方式分解为 **169** 和 **170** 片段，这要求明确地在 **169** 和 **170** 中预先建立 C12,C13 处的 Z 式双键构型和 C6,C7 及 C15 必须的立体化学结构。至于 **169** 和 **170** 连接生成 **171**，建立顺式烯键的方案，则选择采取**鏻盐 169a** 与醛 **170a** 的 Wittig 反应来完成；或末端炔 **170b** 的碳负离子与烯丙基溴 **169b** 的烷基化加成反应来实现。

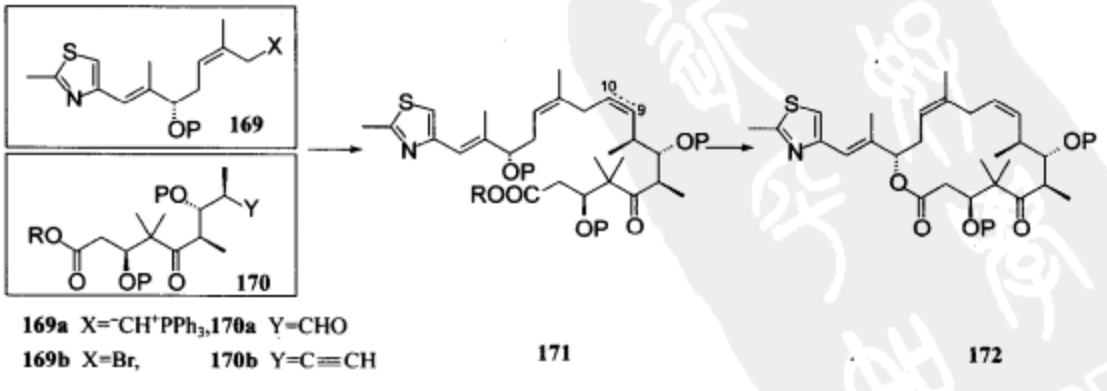


图 8-61

如图 8-62 所示，丙炔醇 **173** 经碳铜试剂反应得到碘醇 **176a**，高选择性地建立了三取代的烯烃。虽然该步产率不高，但其原料易得，因此仍可采纳。**176a** 经 THP 保护得到 **176b**，然后通过 Evans 试剂的辅基底物控制办法，用 David 试剂 **177** 在 α-位引入 α-羟基得

到 **178**。接着去掉辅基，羟基保护成硅醚 **180**，随后引入甲基酮得到 **181**。**181** 与 Wittig 试剂 **182** 反应，去四氢吡喃保护得到 **184**（图 8－63）。

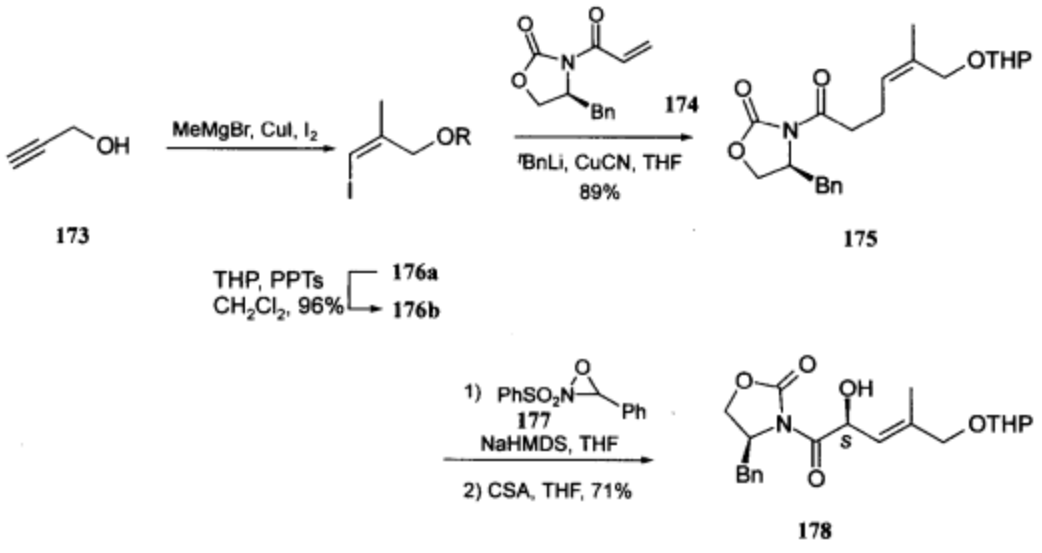


图 8－62

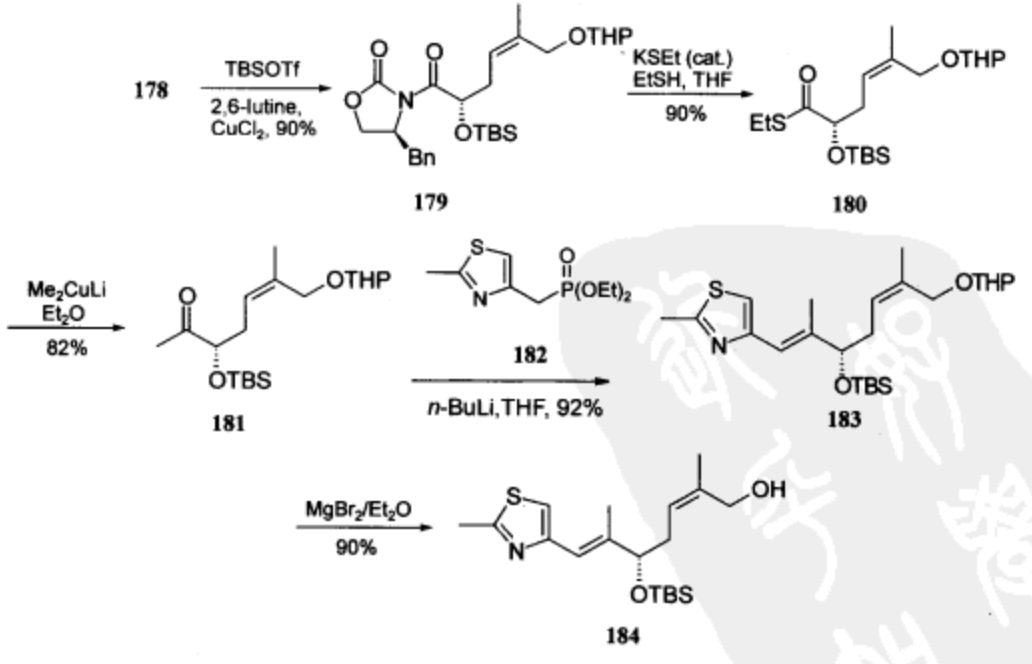


图 8－63

关于 **170a** 的制备见图 8－64。从 **185** 经不对称羟醛缩合反应得到 ee 值大于 98%的 **186**，再经与 **187** 的羟醛反应得到 **188**。这步反应中，**187** 的 PMB 醚保护基团非常重要，如果用 TBS 醚保护基团则立体选择性很低。原因是锂原子与 OPMB 中的氧和醛以及底物

186 的双配位形成双椅式过渡态 **192** 的缘故。然后是保护 **188** 中的羟基以及氧化末端烯键成酸 **190**，再成酯 **191**，最后将 **191** 的 OPMB 氢解去保护并氧化成醛 **170a**。最后，留下的问题是两个片段的连接。

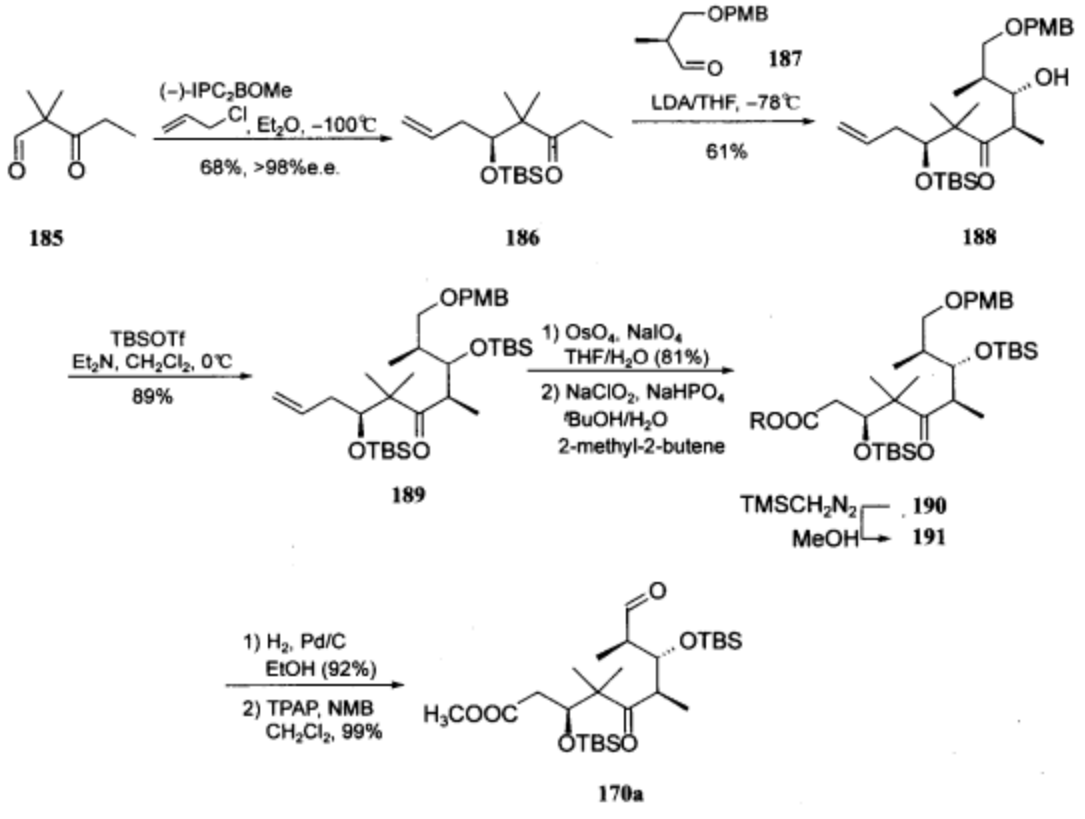
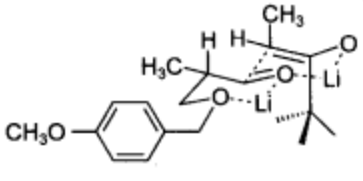


图 8－64

如图 8－65 所示，将片段 **184** 转变为溴化物 **193** 后，再转化成 Wittig 试剂的鏻盐 **194**。经过碱转化为其 Wittig 试剂后与 **170a** 偶联反应得到产率极佳的 *E*,*Z*,*Z*-三烯 **195**。水解得到羧酸 **196** 后，便是选择性地脱去 C-15 的硅醚保护基得到 **197**，其选择性脱硅醚保护基的可能解释是邻近羧酸的存在。最后按 Yamaguchi 条件成环内酯，再脱去其余两个硅醚保护基得到 **198**。**198** 也是埃坡霉素系列中成员，称为 epothilone D。最后选择性地将其中一个双键饱和，即分子中的三取代双键保持不动，而仅将其中的双取代双键还原，采用 Wilkison 试剂并不成功，用二酰亚胺还原却成功地得到了 **199**。**199** 用 Danishefsky 的方法氧化得到 epthilone B（图 8－65）。



192

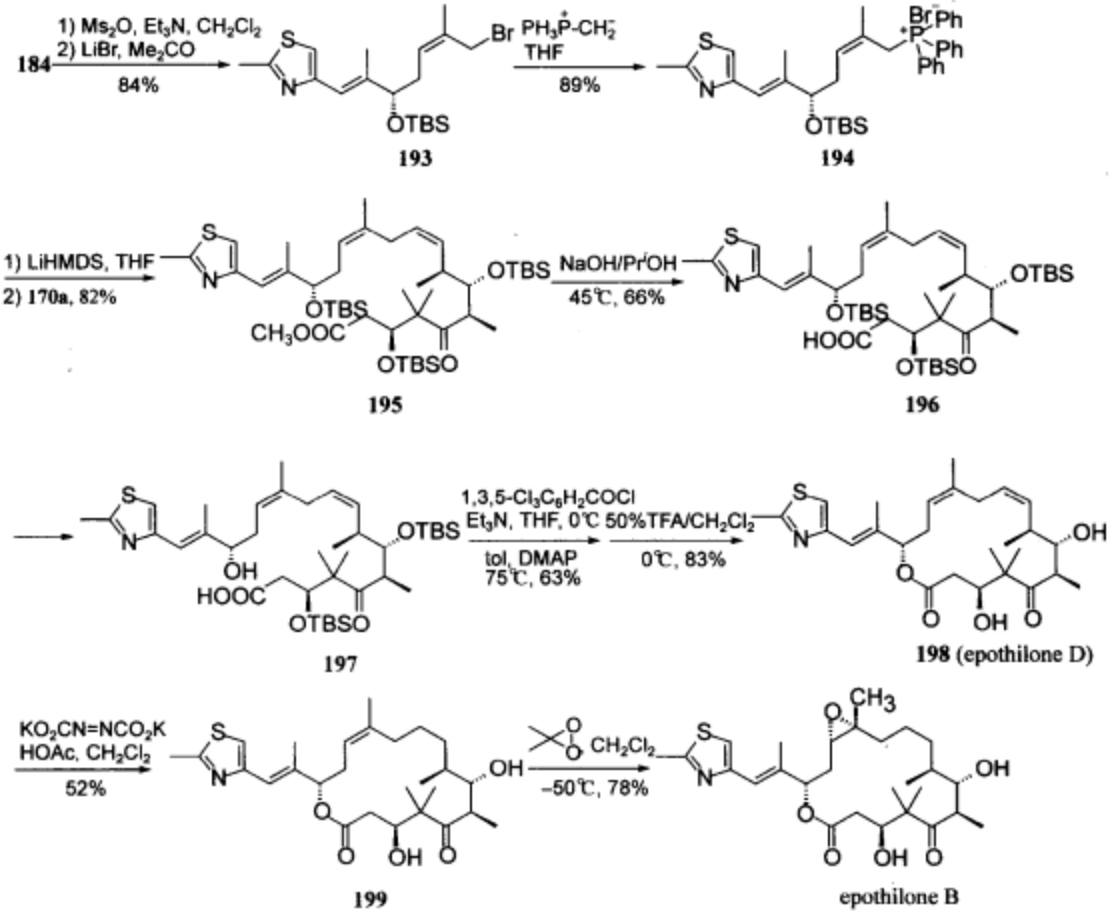


图 8-65

8.7 小　结

本章着重介绍了几类天然产物的不对称合成：红霉素 A、6-脱氧红霉素内酯、利福霉素 S、前列腺素、紫杉醇母核白卡丁Ⅲ及埃坡霉素 A 和 B 的不对称合成反应。从这些实例中，读者可以看到采用不对称合成方法进行天然产物的有机合成可使合成路线大大简化，而白卡丁Ⅲ的合成则说明不对称合成对于有机合成化学家来说不但是机会，同时也是挑战。使用不对称环氧化反应等进行埃坡霉素 A 和 B 的合成，简化了合成路线，同时也提高了合成效率。这些实例都充分说明在有机合成过程中使用不对称合成/不对称催化策略是必不可少的。

参 考 文 献

1 Masamune S, Choy W, Petersen J S, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 1

2 Noyori R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis. New York: John Wiley & Sons Inc., 1994, 298

3 关于红霉素A的合成：a) Woodward R B, Logusch E, Nambiar K P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 3210; b) Mulzer J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1991, 30, 1452; c) Stürmer R, Ritter K, Hofmann R W. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1993, 32, 101

4 Woodward R B in Todd A R ed. Perspectives in Organic Chemistry. New York: Wiley, 1956, 155

5 Masamune S, Hirama M, Mori S, et al. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 1568

6 a) Nagaoka H, Rutsch W, Schmid G, et al. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7962; b) Iio H, Nagaoka H, Kishi Y. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 7965

7 Nagaoka H, Kishi Y. Tetrahedron, 1981, 37, 3873

8 a) Harada T, Kagamihara Y, Tanaka S, et al. J. Org. Chem., 1992, 57, 1637; b) Fraser-Reid B, Magdzinski L, Molino B, et al. J. Org. Chem., 1987, 52, 4495; c) Roush W R, Palkowitz A D. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 953; d) Ziegler F E, Cain W T, Kneisley A, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 5442; e) Roush W R, Palkowitz A D, Ando K. J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 6348; f) Nakata M, Akiyama N, Kamata J, et al. Tetrahedron, 1990, 46, 4629; g) Miyashita M, Yoshihara K, Kawamine K, et al. Tetrahedron Lett., 1993, 34, 6285; h) Paterson I, McClure C K, Schumann R C. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 1293; i) Born M, Tamm C. Helv. Chim. Acta., 1990, 73, 2242; j) Harada T, Oku A. Synlett, 1994, 95

9 a) Samuelsson B. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1983, 22, 805; b) Bergström S. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1983, 22, 858

10 相关文献：Chapdelaine M J, Huke M. Tandem Vicinal Difunctionalization: β-Addition to a, β-Unsaturated Carbonyl Substrates Followed by α-Functionalization. In: Paquette L A, ed. Org. React. New York: John Willey & Sons, 1990, 38, chapter 2

11 a) Morita Y, Suzuki M, Noyori R. J. Org. Chem., 1989, 54, 1785; b) Suzuki M, Morita Y, Koyano H, et al. Tetrahedron, 1990, 46, 4809

12 Suzuki M, Yanagisawa A, Noyori R. J. Am. Chem. Soc., 1985, 107, 3348; b) Suzuki M, Yanagisawa A, Noyori R. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 4718

13 a) Okamoto S, Shimazaki T, Kobayashi Y, et al. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 2033; b) Sato F, Kobayashi Y. Synlett, 1992, 849

14 a) Noyori R, Kitamura M. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1991, 30, 49; b) Noyori R, Suga S, Kawai K, et al. J. Organomet. Chem., 1990, 382, 19

15 Mukaiyama T, Suzuki K. Chem. Lett., 1980, 255

16 Midland M M, McDowell D C, Hatch R L, et al. J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 867

17 a) Noyori R, Tomino I, Tanimoto Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 6709; b) Noyori R, Tomino I, Yamada M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 6717

18 Kitano Y, Matsumoto T, Okamoto S, et al. Chem. Lett., 1987, 1523

19 Ohta T, Takaya H, Kitamura M, et al. J. Org. Chem., 1987, 52, 3174

20 关于紫杉醇合成的综述：a) Kingston D G I, Molinero A A, Rimoldi J M. Prog. Chem. Org. Nat. Prod., 1993, 61, 1; b) Nicolaou K C, Dai W M, Guy R K. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1994, 33, 15

21 Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, et al. Nature, 1994, 367, 630

22 a) Holton R A, Somoza C, Kim H B, et al. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1597; b) Holton R A, Kim H B, Somoza C, et al. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 1599

23 a) Holton R A, Kennedy R M. Tetrahedron Lett., 1984, 25, 4455; b) Holton R A. J. Am. Chem. Soc., 1984, 106, 5731; c) Holton R A, Juo R R, Kim H B, et al. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 6558

24 a) Wender P A, Badham N F, Conway S P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 2755; b) Wender P A, Badham N F, Conway S P, et al. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 2757

25 a) Nicolaou K C, Nantermet P G, Ueno H, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 624; b) Nicolaou K C, Liu

J J, Yang Z, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 634; c) Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 645; d) Nicolaou K C, Ueno H, Liu J J, et al. J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 653

26 a) Masters J J, Link J T, Snyder L B, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 34, 1723; b) Danishefsky S J, Masters J J, Young W B, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 2843

27 Hara R, Furukawa T, Horiguchi Y, et al. J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 9186

28 Mukaiyama T, Shiina I, Iwadare H, et al. Chem. Eur. J., 1999, 5, 121

29 Denis J N, Greene A E, Serra A A, et al. J. Org. Chem., 1986, 51, 46

30 Wang Z M, Kolb H C, Sharpless K B. J. Org. Chem., 1994, 59, 5104

31 Goossen L J, Liu H, Dress K R, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1999, 38, 1080

32 Deng L, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1992, 57, 4320

33 Mukai C, Kim I J, Hanaoka M. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1007

34 a) Denis J N, Correa A, Greene A E. J. Org. Chem., 1991, 56, 6939; b) Kanazawa A M, Correa A, Denis J N, et al. J. Org. Chem., 1993, 58, 255

35 Hattori K, Miyata M, Yamamoto H. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 1151

36 a) Li G, Chang H T, Sharpless K B. Angew Chem. Int. Ed. Engl., 1996, 35, 451; b) Rudolph J, Sennhenn P C, Vlaar C P, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 2810; c) Reiser O. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1996, 35, 1308; d) Kobayashi S, Ishitani H, Ueno M. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 431

37 a) Höfle G, Bedorf N, Steinmetz H, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 1996, 35, 1567～1569; b) Hardt I H, Steinmetz H, Gerth K, et al. J. Nat. Pro., 2001, 64, 847～856

38 关于 Epothilone 合成的综述见：a) Nicolaou K C, Roschangar F, Vourloumis D. Angew. Chem. Int. Ed., 1998, 37, 2014～2045; b) Mulzer J. Monatsh. Chem., 2000, 131, 205～238; c) Nicolaou K C, Ritzén A, Namoto K. Chem. Commun., 2001, 1523～1535; 关于 Epothilone 的最近合成见：d) White J D, Carter R G, Sundermann K F, et al. J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 5407; e) Chou T C, Dong H J, Rivkin A, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 4762; f) Nicolaou K C, Sasmail P K, Rassias G, et al. Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 3515

39 Liu Z Y, Chen Z C, Yu C Z, et al. Chem. Eur. J., 2002, 8, 3747～3756

40 Mori I, Ishihara K, Heathcock C H. J. Org. Chem., 1990, 55, 1114～1117

41 Tokunaga M, Larrow J F, Kakiuchi K, et al. Science, 1997, 227, 936～938

42 Hinterding K, Jacobsen E N. J. Org. Chem., 1999, 64, 2164～2165

43 a) Liu Z Y, Yu C Z, Yang G D. Synlett, 1997, 1383～1384; b) Liu Z Y, Yu C Z, Wang R F, et al. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 5261～5264

44 Gao Y, Hanson R M, Klunder J M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 5765～5780

45 Brandes A, Eggert U, Hoffmann H M R. Synlett, 1994, 745～747

第 9 章　生物催化反应

第 2～7 章着重介绍了由含金属及不含金属的小分子催化剂催化的各种不对称有机反应，如不对称 C—C 键生成反应及不对称氧化、还原反应等，第 8 章则介绍了不对称合成/催化反应在复杂天然产物有机合成中的应用情况。反观许多手性化合物或中间体的合成，大多数采用的是传统的化学键生成方法，还有些仍然是采用拆分的方法。近年来，将生物催化的不对称反应应用于复杂分子的有机合成反应中引起了化学家的浓厚兴趣，有的生物催化反应已在工业上得到了应用。生物催化已成为现代有机合成的有力补充。

人类利用酶作为生物催化剂的生物转化可追溯到几千年前，在 4000 年前也许更早的 8000 多年前，我国已发明了酿制曲酿酒。在春秋战国时期，已能制酱和醋。“酶”这个术语在 1867 年由 Kuhne 提出。并在 1894 年，Fischer 提出“锁-钥”学说用来解释酶作用的立体专一性。因此，人类利用生物转化的时间要远比有机化学实践来得早。随着高通量筛选技术及可使用的酶活性的优化，随着基因工程技术在改善酶的催化性质[1]以及基因工程菌的构建与采用，生物催化已成为手性合成的日常工具[2]。生物催化(biocatalysis)是指利用酶或有机体(细胞、细胞器等)作为催化剂实现化学转化的过程，又称生物转化(biotransformation)。生物催化中常用的有机体主要是微生物，其本质是利用微生物细胞的酶来催化非天然有机化合物的生物转化，又称微生物生物转化(microbial biotransformation)。生物催化反应具有高度的化学、区域和立体选择性，适用于医药、食品和农药等领域中精细化工产品的合成制备，这些领域对单一对映体化合物的需求量有逐年增加的趋势。目前，世界上每年用化学-酶法制备的药物中间体约达 1800t，而食品添加剂的需求量则更大。生物催化法在手性化合物合成中发挥着重要作用，并将会得到更广泛的应用。最近有报道[2]，GSK，Astra Zeneca 和 Pfizer 考察他们公司的 128 个药物化合物时，惊讶地发现其中不仅是具手性的，而且含两个以上手性中心的化合物为多数。

本章将首先扼要地介绍酶催化的不对称有机反应，然后介绍一些新的不对称催化反应。尽管已知酶催化反应涉及的范围很广泛，但目前在有机合成中得到应用的仅限于几种类型。这些酶所涉及的有机反应包括水解、还原、氧化和碳-碳键形成反应等。本章将首先列举一些生物转化的实例，这些是容易为合成有机化学家操作和使用的酶催化反应，以便读者了解这类反应的概况。这些方法正越来越多地吸引着非酶学专家的注意。

9.1　酶催化反应的分类

酶是决定生物体内化学转化方式的卓越分子器件。酶最为显著的特征是其优异的催化能力和反应过程中表现出的专一性(包括化学专一性及立体专一性)。这类生物大分子可以专一性地与底物分子结合，并使化学反应加速几个数量级，因此它们在催化各种化学

反应时是高效率的。将酶或微生物等有机体应用于有机合成已成为方法学研究中发展最快的领域，这方面的工作已有系统的综述[3]。酶是一种高效催化剂，能加速化学反应的速度，最高可达非酶催化反应速度的10^{12}倍，而且酶催化剂用量少，一般用量在10^{-3}～10^{-4}摩尔分数水平。酶催化反应还具有化学、区域和立体选择性，许多酶的反应不仅仅限于他们的天然产物，也扩大到非天然产物。但总的说来，普适性还是个值得研究的问题。鉴于酶在有机化合物手性合成中有着重要的应用，最近几年生物催化剂在有机合成中的应用已经成为一种极具吸引力的常规化学合成方法之一。大量的酶和酶催化的反应相继被报道，生物催化剂数据库(Bio-catalysis Database)中已介绍了 18 500 种由酶、微生物和抗体酶催化的生物催化反应，目前已有 800 多种商品化酶，其中有不少反应已经在工业合成中得到应用[4]。生物催化的手性合成是一个多学科交叉的领域，许多有机化学家、生物化学家和微生物学家正在从事这一领域的研究。

大多数由酶进行的不对称还原都是以潜手性酮为底物的反应。这些反应既可以用全细胞也可以用分离酶作为催化剂进行。在后一种情况下，需要至少 1eq. 的 NADH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸)或 NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)辅酶作为反应体系中的实际还原剂。

使用酶作为催化剂进行反应可以得到有机合成中的一些重要原料(及中间体)[5]。酶能够区分潜手性或内消旋化合物(*meso*)中的对映异构基团。与外消旋物质的动力学拆分不同，内消旋化合物去对称化的理论转化产率为 100%。正是由于这一原因，使用酶为催化剂进行内消旋化合物的去对称化已成为合成对映体纯化合物的有效途径之一。

酶的分类[6,7]

酶是由生物细胞产生的，具有催化化学反应功能的生物催化剂。生物体内存在两类生物催化剂，一类是以蛋白质为主要成分的生物催化剂称为酶(enzyme)，另一类是以核糖核酸为主要成分的生物催化剂称为核酶(ribozyme)。前者主要催化生物体内糖、蛋白质、核酸和脂类等物质的合成与分解代谢，后者则主要催化核糖核酸的剪接反应。本节主要介绍酶类生物催化剂。迄今为止，人们已发现和鉴定出 2000 多种酶，其中有 200 多种得到了结晶。许多酶是由其底物名称后加上后缀“ase”命名。例如，催化尿素(urea)水解的酶称为脲酶(urease)；催化果糖 1,6-二磷酸酯水解的酶称为果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1,6-diphosphatase)。1961 年国际酶学委员会(International Enzyme Commission，IEC)提出了酶的系统分类法。该系统按催化反应的类型将酶分成六个大类，分别用 EC 1,2,3,4,5,6 编号表示如下：

1. 氧化还原酶

氧化还原酶(oxidoreductase，EC 1.*x*.*x*.*x*)催化底物的氧化或还原，反应时需要电子供体或受体。生物体内众多的氧化还原酶在反应时需要辅酶 NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)或 NADP (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)以及 FAD (flavin adenine dinucleotide)或 FMN(flavin mononucleotide)。当然，也有些酶不需要辅酶或辅基，直接以氧作为电子的传递体，如葡萄糖氧化酶。

2. 转移酶

转移酶(transferase, EC 2.*x*.*x*.*x*)催化官能团从一个底物转移给另一个底物。它们的底物必须有两个,一个是供体,一个是受体。转移的官能团可以是一个很小的基团,如氨基,也可以是大的基团,如一个糖基、甚至一条多糖链,如转氨酶、糖基转移酶。

3. 水解酶

水解酶(hydrolase, EC 3.*x*.*x*.*x*)催化底物的水解,需要水分子参与。水解酶分子结构相对比较简单,来源也广泛,在手性合成反应中应用很多,如脂肪酶、酯酶、蛋白酶等。

有机化学家常用的商品酯酶和脂肪酶制剂有:

PLE (pig liver esterase) —— 猪肝酯酶 (Sigma)

PPL (porcine pancrea lipase) —— 猪胰脂肪酶 (Sigma)

CCL (*Candida cylindracae*) —— 假丝酵母脂肪酶 (Sigma)

牛 α-胰凝乳蛋白酶 (Parcrao)

p-脂肪酶-得自假单胞菌属 (Amano)

脂肪酶 PS (Amano)

脂肪酶 A (Amano)

AF-Z

Lipase MY (Meito Sangyo)

Lipase OF (Meito Sangyo)

AnL —— 黑曲霉 *Aspergilus niger*

PrL —— 青霉 *Penicillinum reguerferti*

CLL —— 假丝酵母 *Candida lypolytica*

CSL —— 假丝酵母 *Candida sp* 382

4. 裂合酶

裂合酶(lyase, EC 4.*x*.*x*.*x*)催化底物分子裂解成两个部分,使其中一个部分含有不饱和键,这与水解酶不同。与其他酶催化反应相似,这类酶催化的反应也具有可逆性。裂解的键可以是碳碳、碳氧或碳氮键等,如醛缩酶。

5. 异构酶

异构酶(isomerase, EC 5.*x*.*x*.*x*)催化底物分子内重排反应,特别是构型的改变,如葡萄糖异构酶。

6. 连接酶

连接酶(ligase, EC 6.*x*.*x*.*x*)又称合成酶(synthetase)催化两个底物连接成一个分子,在反应时由 ATP 或其他高能化合物供给反应所需的能量,如脂酰 CoA 合成酶。

以上六大类酶在生物催化手性合成中的使用多寡情况见表 9-1[8]。

表 9-1　酶在生物催化反应中酶类的使用情况

酶　类	反应类型	利用率
1. 氧化还原酶	氧化还原 C═C、C═O、C—H、C—C 分子的加氢或脱氢	25% +++
2. 转移酶	转移醛基、酮基、酰基、糖基、磷酸基及甲基等基团	~5% +
3. 水解酶	水解或生成酯、酰胺、内酯、内酰胺、环氧化物、酸酐和糖苷等	65% +++
4. 裂合酶	加成或消除反应生成 C—C、C—N、C═C、C═O、C═N 等键	~5% ++
5. 异构酶	消旋体化和差向异构化	~1% +,−
6. 连接酶	生成 C—O、C—S、C—N 和 C—C 键(需 ATP)	~1% +,−

注：+++ 常用，++有应用，+、− 很少利用。

9.2　脂肪酶-酯酶催化的反应

9.2.1　酯水解酶

酶催化下有机底物的水解或酯交换反应是应用最广的生物催化反应之一。脂肪酯因其工业应用价值备受关注。这类酶对底物适应性较广，反应底物除了常见的酯或酰胺外，对其他官能团(如腈、环氧化合物和糖苷等)的研究也吸引了人们的注意。这类反应无需使用辅酶，易于操作，水解酶种类繁多，同时大多数所需要的酶都已经商品化。这些优点使这类反应在在实验室中的应用 越来越广泛。脂肪酶广泛存在于动物组织、植物种子和微生物中。为解决来源及获得更优更多的脂肪酯，人们从不同样品中克隆得到脂肪酶基因，在部分基因实现异源系统表达，开展结合酵母表面展开的定向进化研究。

对于酯水解反应，决定是使用脂肪酶还是酯酶的通则如图 9-1 所示。酯酶作用于Ⅰ型酯而脂肪酶作用于Ⅱ型酯，也就是说，对于含体积较大的手性羧酸及体积较小的醇的酯，其水解或酯交换反应由酯酶催化；而对由小的羧酸和大的手性醇构成的酯，则由脂肪酶进行。根据这一规则，酯酶一般可用于手性羧酸的动力学拆分，而脂肪酶则可用于手性醇的动力学拆分。用于这类反应的酶有：猪肝酯酶(pig-liver esterase，PLE)、猪胰脂肪酶(porcine pancreatic lipase，PPL)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)脂肪酶(如假丝酵母 *Candida cylindracea* 脂肪酶和毛霉 *Mucor miehei* 脂肪酶)等。

在脂肪酶催化的酯水解反应中，酯的酰基转移到酶的丝氨酸残基的羟基上，形成酰化的酶。外部亲核试剂对该酰基发生亲核进攻，得到酯水解(酯交换)的产物，同时使酶回到酰化前的状态以便开始第二次循环。在脂肪酶存在下，很多亲核试剂都可参与这一过程：水引起水解，醇导致酯化或酯交换，胺则发生胺化。1985 年，Klibanov 报道，在低含水量条件下能够用水解酶催化酯的形成[9]，如今这种方法已成为手性醇拆分的一种通用方法[10]。

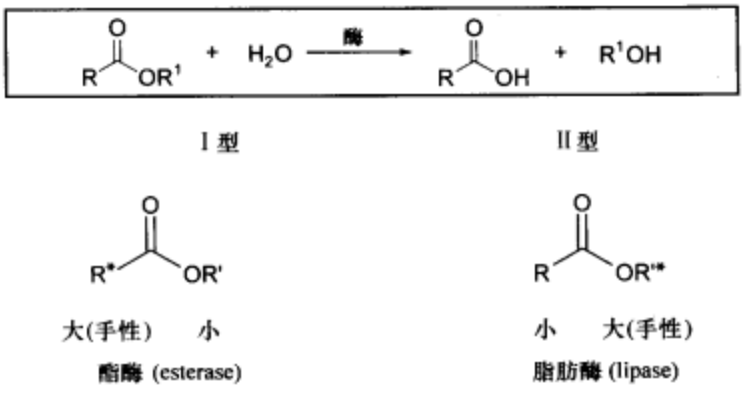


图 9-1　脂肪酶/酯酶催化的酯水解反应

C_2 对称底物的动力学拆分在许多情况下都有重要的应用。而酶催化下酯的去对称性作用在有机合成中也经常使用。图 9-2 是酶催化去对称性作用的成功例子[11,12]。已发现许多酶(如乙酰胆碱酯酶、PPL、假单胞菌 *Pseudomonas cepacia* 脂肪酶,假丝酵母 *Candida antarcita* 脂肪酶)可用于非手性底物 **1** 的去对称化作用。从 **1** 出发,在 PPL 或其他酯酶的作用下可以得到对映体纯的环戊烯醇(+)-**2**[13]。在 SP-435 作用下,底物 **4** 在有机介质中与乙酸异丙烯酯进行乙酰化反应,得到对映体纯的(−)-**2**[12]。接下来,经过常规的化学转化,从 **3** 和 **5** 可以得到很多有机合成反应的重要中间体如环戊烯酮(+)-**6**、(−)-**6**、**7** 和 **8** 等[14]。

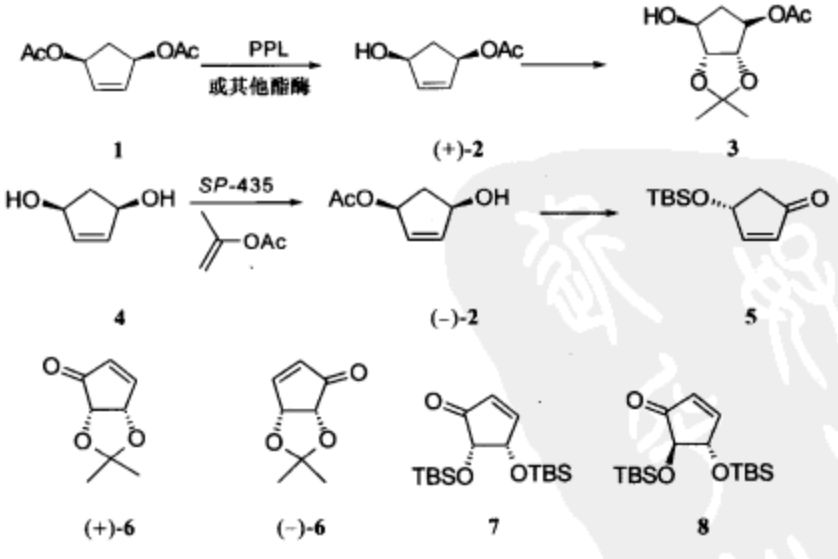
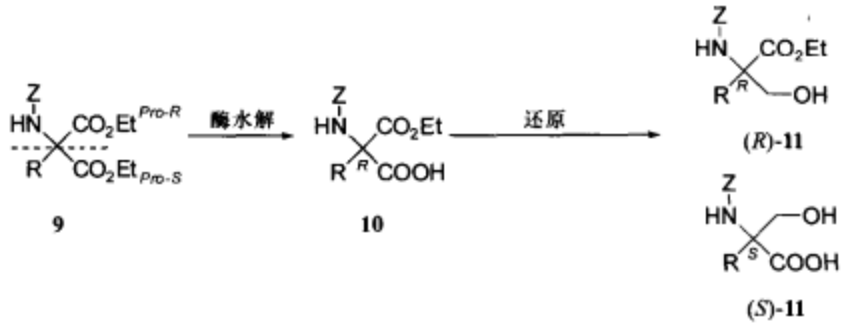


图 9-2

Nagao 等人通过酶催化水解反应从 α-烷基-α-氨基丙二酸酯出发,合成了手性 α-取代的丝氨酸[15]。如图 9-3 所示,猪肝酯酶(PLE)或兔肝酯酶(RLE)催化潜手性 α-烷基-α-(苄氧羰基氨基)丙二酸二乙酯 Pro-(*S*)-**9** 的酯基的水解,以高对映选择性得到(*R*)-α-烷基-α-(苄氧羰基氨基)丙二酸单乙酯 **10**。对这些单酯进行化学选择性还原则可分别给出

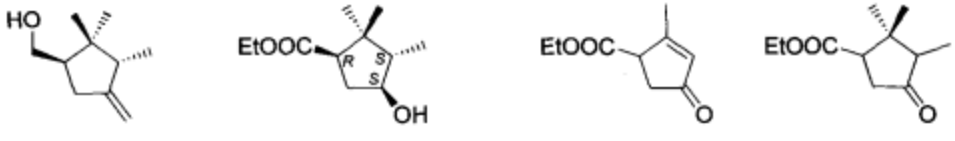
相应的 α-取代的丝氨酸(*R*)-或(*S*)-**11**。



9　　10

图 9-3

Galano 等人采用酶催化的动力学拆分，得到了合成天然产物(－)-β-necrodol(**12**)的重要中间体 **13**[16]。(－)-β-Necrodol(**12**)是腐尸甲虫自卫时的分泌物，具有一定的驱虫效果。它同时还具有新颖的单萜结构，很多小组对其合成进行了研究[17]。



12　　**13**　　**14**　　**15**

在 Galano 等人的合成中，从易得原料 **14** 出发，采用类似于前列腺素三组分合成的方法，经过镍催化下二甲基锌对 **14** 的共轭加成及接下来使用碘甲烷进行烷基化，得到中间体 **15**，后者经硼氢化钠还原得到中间体(±)-**13**。在假单胞脂肪酶 Amano AK 作用下对中间体(±)-**13** 进行酯化动力学拆分，(1*R*,2*R*,4*S*)-**13** 优先与乙酸乙烯酯作用得到酯化产物。经两次拆分，未酯化的(－)-(1*S*,2*S*,4*R*)-**13** 的产率为 44%，产物的 ee 值在 98% 以上。接下来的官能团转化完成了(－)-β-necrodol(**12**)的合成。

地尔硫䓬(diltiazem，**18**)又名硫氮䓬酮是一种钙通道拮抗剂，临床用于各种类型的心绞痛和轻、中度高血压的治疗。地尔硫䓬分子中含有 2 个手性中心，应该有 4 种可能存在的异构体，其中仅有顺式(2*S*,3*S*)-(＋)异构体治疗效果最强。在传统化学合成法中最后用 *l*-10-樟脑磺酸(*l*-10-camphorsulfonic acid)进行非对映结晶法拆分。采用化学-酶法合成地尔硫䓬(图 9-4)可以简化合成路线、提高收率、降低成本。该法已用于工业化生产，并已成为生物催化法应用于手性药物合成的成功范例。

化学-酶法生产工艺中，采用脂肪酶拆分消旋体反式-4-甲氧苯基缩水甘油酸甲酯 **16** 得到(2*R*,3*S*)-4-甲氧苯基缩水甘油酸甲酯 **17**，以 **17** 作为起始合成原料可以直接合成手性的地尔硫䓬[18]。脂肪酶拆分中形成的游离 4-甲氧苯基缩水甘油酸不稳定，会自发脱羧产生 4-甲氧苯基乙醛。醛会引起酶活性的迅速降低，并产生一种不溶性物质使后处理复杂化。但在反应体系的水相中添加亚硫酸氢钠后，反应中生成的醛会转化为亚硫酸氢钠加合物，后者可以通过过滤法除去。这样可以防止固体副产物的产生和对酶活性的影响。亚硫酸氢钠还可以作为酶反应 pH 的缓冲剂。拆分后得到的(2*R*,3*S*)-4-甲氧苯基缩水甘

油酸甲酯 **17** 与 2-氨基硫酚缩合，然后再经过闭环、羟基乙酰化和氮原子的烷基化最终生成地尔硫䓬 **18**。

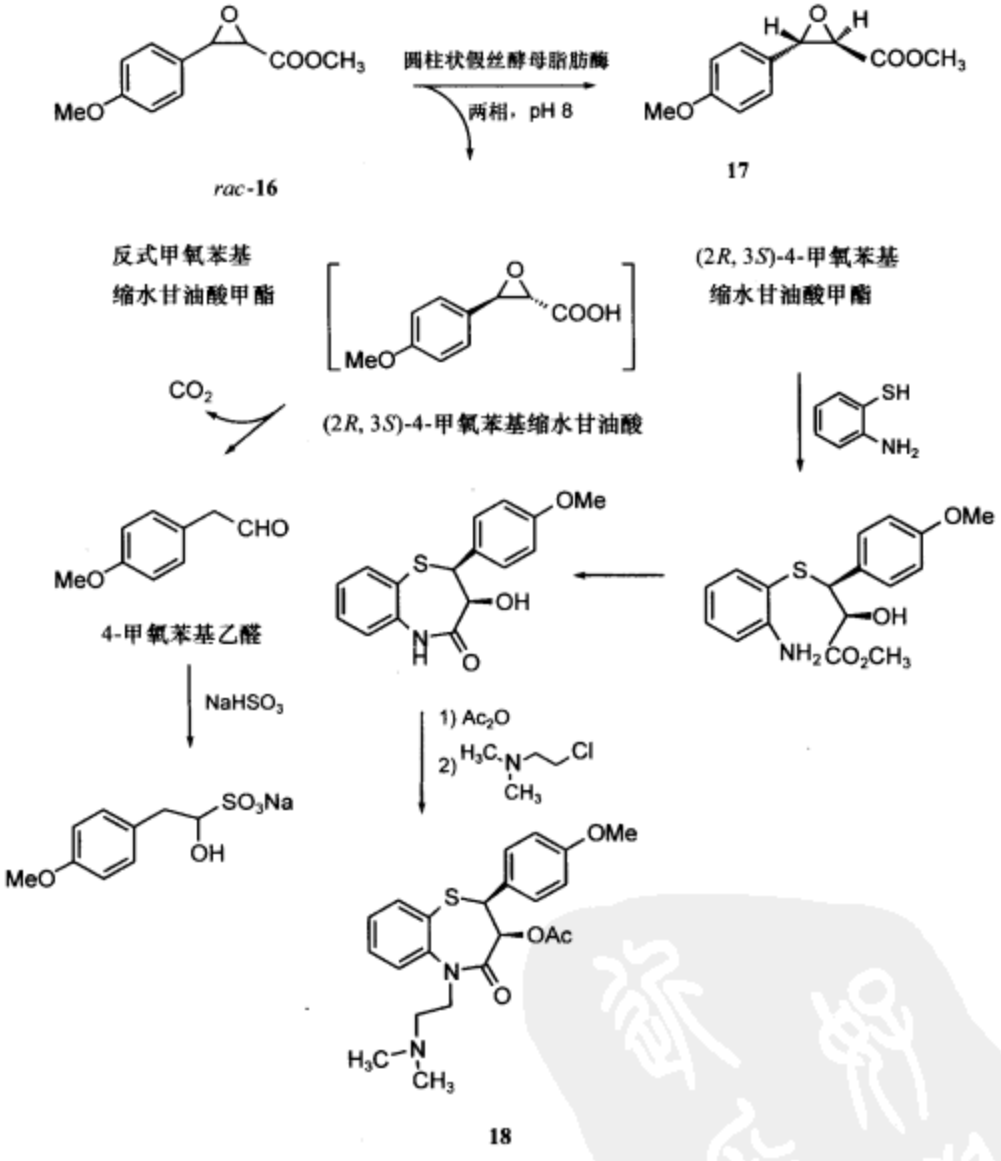
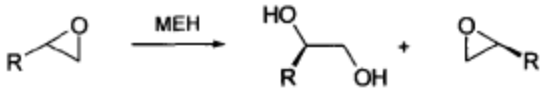


图 9－4　地尔硫䓬的合成

9.2.2　环氧水解酶

环氧水解酶的研究之所以受到重视，原因是消旋的环氧物经环氧水解酶动力学拆分后可以提供光学活性的邻二醇及环氧化合物。这些化合物是医药工业上的一些手性药物化合物的重要中间体[19]。人们从脏器组织中分离到两种环氧水解酶：微粒体环氧化物水解酶(MEH)和细胞环氧水解酶(CHE)。MEH 具有较高的催化活性和选择性，普适性也较广，可拆分消旋的单取代环氧化物。反应中(*R*)-环氧化物容易被水解，产生(*R*)-二醇；

余下未起反应的是(*S*)-环氧化物，对有侧链取代的反应选择性更好[20](图 9-5)。

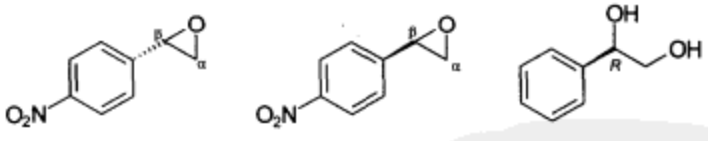


(±)　　*R*

R	转化率/%	二醇 ee/%
n-C_4H_9	16	24
n-C_8H_{17}	14	16
i-C_4H_9	28	72
t-C_4H_9	38	92

图 9-5

最近，Xu[21]从绿豆(Mung bean，*phaseolus radiatus*)中发现了两种环氧水解酶 mbEHA 和 mbEHB。该两种水解酶有对映趋同性。通常酶的动力学拆分如果要两个均为光学活性产物，则其产率不会超过 50%。但绿豆中的这两个环氧水解酶，一个优先作用于末端环氧 α 位上，而另一个酶优先作用于末端环氧 β 上，因此得到的产物是一致的，有趋同作用。以对硝基苯基环氧乙烷为例，绿豆中一种酶 mbEHA 作用于(*S*)-**19** 底物，此时 β 位发生构型翻转，所以水解产物为(*R*)-二醇- **20**；另一种酶 mbEHB，优先作用于(*R*)-**19** 底物的 α 位，此时，β 位构型保留，因此也得到(*R*)-二醇-**20**。结果是所得的粗产物(*R*)-二醇-**20** 的产率为 83.5%，ee 值为 82.4%(图 9-6)。



(*S*) **19**　　(*R*) **19**　　**20**

图 9-6

9.2.3　酶催化的腈水解反应

酶催化的腈水解有两步：第一步是腈水合酶，将腈转变为酰胺，然后通过酰胺水解酶作用，进一步将酰胺水解为羧酸[22]；也可以直接通过腈水解酶将腈水解为羧酸进行[23](图 9-7)。

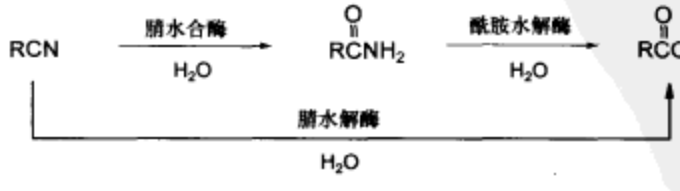
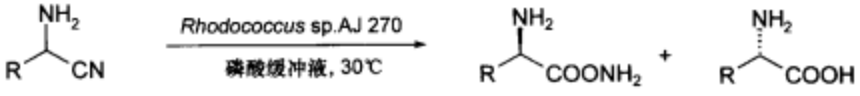


图 9-7

迄今，工业上最大规模的生物催化反应应该是丙烯腈转化为丙烯酰胺的生产[24]。可以通过酶催化腈化制备到对映体纯的酰胺或羧酸。芳基和杂环的腈化物可用玫瑰或红球菌(*Rhodococaus rhodochrous*)水合为相应的酰胺[25]，反应可以控制在生成酰胺阶段，无进一步水解羧酸的产生。可以应用红球菌腈水合酶及水解酶的功能制备光学活性 L/D 苯乙酸[26]。例如，Wang[26a]用红球菌 AJ270 株，使 α-氨基腈 **21** 水解，得到酰胺 **22** 和羧酸 **23**，具有良好的立体选择性，**22**/**23** 最高 ee 值可大于 99%(图 9-8)。

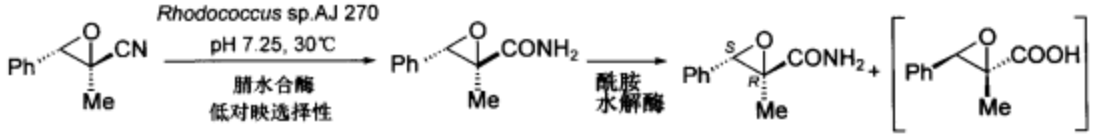


21　　D-(−)-**22**　　L-(+)-**23**

R=C_6H_5,4-Cl-C_6H_4,3-Cl-C_6H_4,4-Me-C_6H_4
3,4-*o*-$CH_2OC_6H_3$, cyclohexyl, $C_6H_5CH_2$—,^{i}Pr

图 9-8

进而，Wang[27]又实施了消旋三取代环氧腈的腈合酶酰胺水解酶的水解，高对映选择性地得到含手性季碳的 α-取代丝氨酸，将苯基换成其他芳基，反应同样进行(图 9-9)。虽然反应的腈水合酶这步 **24**→**25** 选择性低，但随之酰胺水解酶这步对映选择高，得到的(2*R*,3*S*)-酰胺 **25** 的 ee 值大于 99.5%，产率为 45%～46%。以(2*R*,3S)-酰胺 **25** 为原料可方便地制备到 α-甲基取代异丝氨酸(图 9-10)。



trans (±)-**24**　　(±)-**25**　　(2*R*,3*S*)-酰胺 **25**　　(2*S*,3*R*)-酸 **26**

图 9-9

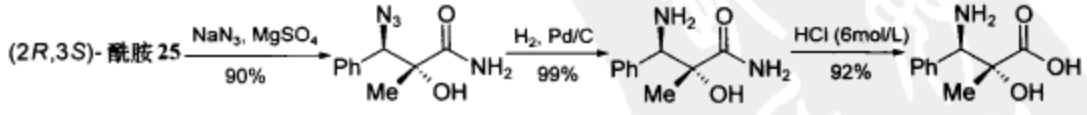


图 9-10

9.3　酶催化的还原反应

9.3.1　羰基还原反应

潜手性羰基官能团的不对称还原是有机合成中极为有用的官能团转化反应。在众多的生物催化剂中，啤酒酵母(*Saccharomyces cerevisidae*，baker's yeast)是最被广泛采用的微生物[28]。Neuburg 最早将潜手性酮用啤酒酵母还原为光学活性的醇[29]。啤酒酵母中的氧化还原酶，可列出 1600 多种，其中分离纯化的有几百种。啤酒酵母可催化 β-酮

(酯)、α-酮(酯)、α-酮醇和二酮等羰基化合物的不对称还原反应。

生物催化反应中究竟使用何种形态的酶取决多种因素，如反应类型、辅酶、辅酶循环和反应规模等。有用离析酶和完整细胞(全细胞)催化反应两种。就反应中的 NADPH 循环而言，在离析酶催化的还原反应和全细胞催化的转化之间存在一定的区别。应用离析酶时，必须引入至少催化量(5 mol%)的 NADPH 辅酶来完成整个催化循环；而如果应用的是全细胞，辅酶的循环自动实现，一般无需向反应体系添加辅酶。用啤酒酵母进行不对称还原 β-酮酯反应，比较好的是用完整的啤酒酵母细胞来进行，因为完整细胞中含有多种脱氢酶和辅酶。天然的细胞内，酶和辅酶相处在良好的环境中，反应活性也高。

使用啤酒酵母已成功实现 β-酮酸酯的还原，该反应在有机合成中同样具有广泛的应用。由于啤酒酵母中存在多种不同的氧化还原酶，分别称为(*S*)-专一酶与(*R*)-专一酶。1964 年 Prelog 提出一种经验法则，陈述潜手性羰基化合物还原产物的立体化学称为 Prelog 法则[30]。一般情况下，在酵母催化下酮和 β-酮酸酯发生还原反应的立体选择性可通过 Prelog 规则预测，此时氢负离子的进攻发生在羰基的 *Re*-面(图 9-11)。Li 等发现由白地霉 *Geotrichum* sp. 38(G38)催化的 α-酮酸酯的还原则是按反 Prelog 规则进行[31]。其原因可假设为(*R*)-专一酶的作用。同时也要注意，多种酶的存在也可能影响还原产物的立体化学。

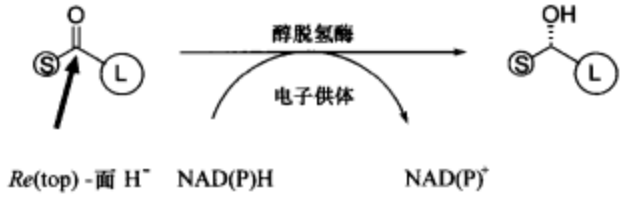


图 9-11　在醇脱氢酶存在下羰基的还原(Prelog 规则)

对酵母酶进行化学修饰可提高催化反应的对映选择性。例如，使用硫代磺酸甲酯 **27** 在还原酶中形成二硫键可提高啤酒酵母还原三氟乙酰衍生物为三氟甲基甲醇的对映选择性(图 9-12)[32]；在 4-溴-4′-三氟乙酰联苯的酵母还原中，使用硫代磺酸酯 **27** 时(*R*)-产物的 ee 值达到 96%，而不用该磺酸酯时产物的 ee 值仅为 84%。对 4-羟基-4′-三氟乙酰联苯进行还原，使用 **27** 时产物的 ee 值最高为 90%，而不用该磺酸酯时产物的 ee 值仅为 77%。

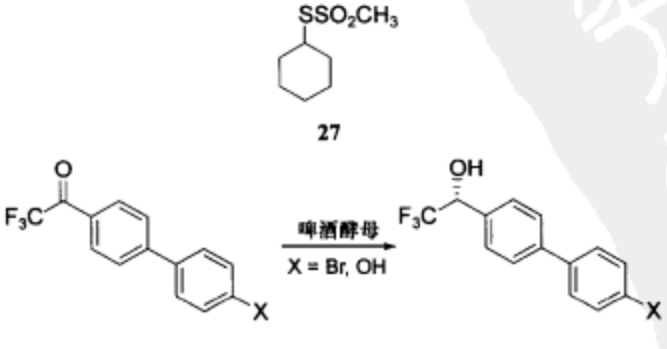


图 9-12

许多生理活性物质含芴醇结构单元，此外，过渡金属配体和分析试剂中也有芴醇衍生物的报道[33]。Qian 首次发现了芴酮的对映选择性生物催化还原为芴醇(fluorenol)，用到的是啤酒酵母的整细胞[34](图 9－13)。



(±)-28　　(*R*)-29

R	反应时间/h	产率/%	ee/%
Cl	4	49	>99
Br	4	40	>99
I	4	31	100
F	3	78	65
CH_3	4	32	52

图 9－13

9.3.2　烯烃还原反应

能将烯烃还原的酶一般是依靠 NADH 辅酶作用的烯烃还原酶。这类酶存在于如梭状芽孢杆菌、变形杆菌属和啤酒酵母等中。绝大多数制备型的生物还原转化中，采用完整的细胞作为酶源。

当底物分子含吸电子基团时，C═C 双键的反应活性增加，在这种情况下 C═C 双键的选择性还原变得可能。例如，用啤酒酵母处理环己烯二酮 **30** 可得到 C═C 双键还原的产物 **31**，反应表现出高区域选择性和立体选择性(产物的 ee>97%，图 9－14)[35]。近来从啤酒酵母细胞分离到一种新的 C═C 还原酶，它能选择性地将 α，β-不饱和酮还原为 (*S*)-酮[35b](图 9－14)。



30　　**31**

图 9－14

对 *Z*/*E*-2-氯-烯-2-酸甲酯还原为高光学纯的 2-氯烷基羧酸，*Z*/*E* 决定了产物的绝对构型。酶对 *Z*-型烯烃的手性识别要好于 *E*-型(图 9－15)。

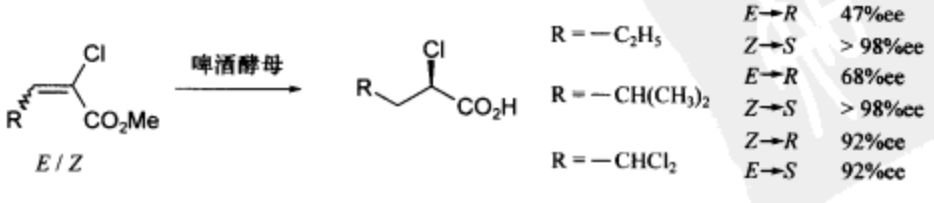


图 9－15

其他烯烃还原的例子见图 9－16[36]：

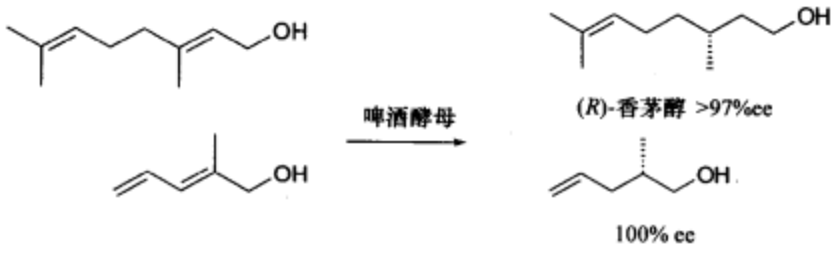
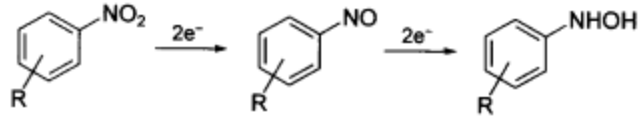


图 9－16

9.3.3 硝基芳烃的酶催化反应

芳基羟胺是一类天然产物及生理活性化合物的关键中间体或药物[37]。芳基羟胺的制备方法，有相应的芳基硝基化合物的催化加氢还原、金属还原及含硫试剂等。Qian 等报道的全细胞啤酒酵母催化还原法，可以在温和条件下，高产率地将芳基硝基化物还原成芳基羟胺化合物[38]，同时伴有少量的还原胺。要求是硝基芳基上另有吸电子基存在。但是，芳基上含推电子基团的芳基硝基化合物则不成功(图 9－17)。



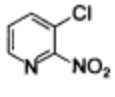
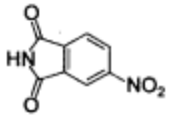
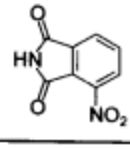
R	反应时间/h	转化率/%	产率/%	羟胺/胺
p-NO_2	0.5	100	83	95∶5
o-NO_2	2	86	70	89∶11
p-SO_2CH_3	2	90	78	71∶29
p-$COCH_3$	2	87	70	75∶25
p-CN	6	88	72	70∶30
底物				
	3	81	69	73∶30
	1	100	80	93∶7
	2	87	71	91∶9

图 9－17

Talampanel (LY300164,**35**)属 5*H*-2,3-苯骈二氮䓬类 (5*H*-2,3-benzodiazipine)药物,是礼莱公司开发的新产品,其活性体为左旋体,用于治疗神经退行性疾病。化学合成的原路线中需要使用大量有机溶剂。礼莱公司研究人员通过重新设计合成路线,在关键的手性合成步骤利用生物催化法,使整个合成步骤减少,总产率由原来的 16%提高到 51%,降低了生产成本。同时,生物催化法制备(−)-LY300164 避免了大量有机溶剂的使用,有利于保护生态环境。该项研究曾获 1999 年美国总统绿色化学挑战奖[39](更新合成路线奖)。**35** 的新合成反应路线[40]如图 9-18:

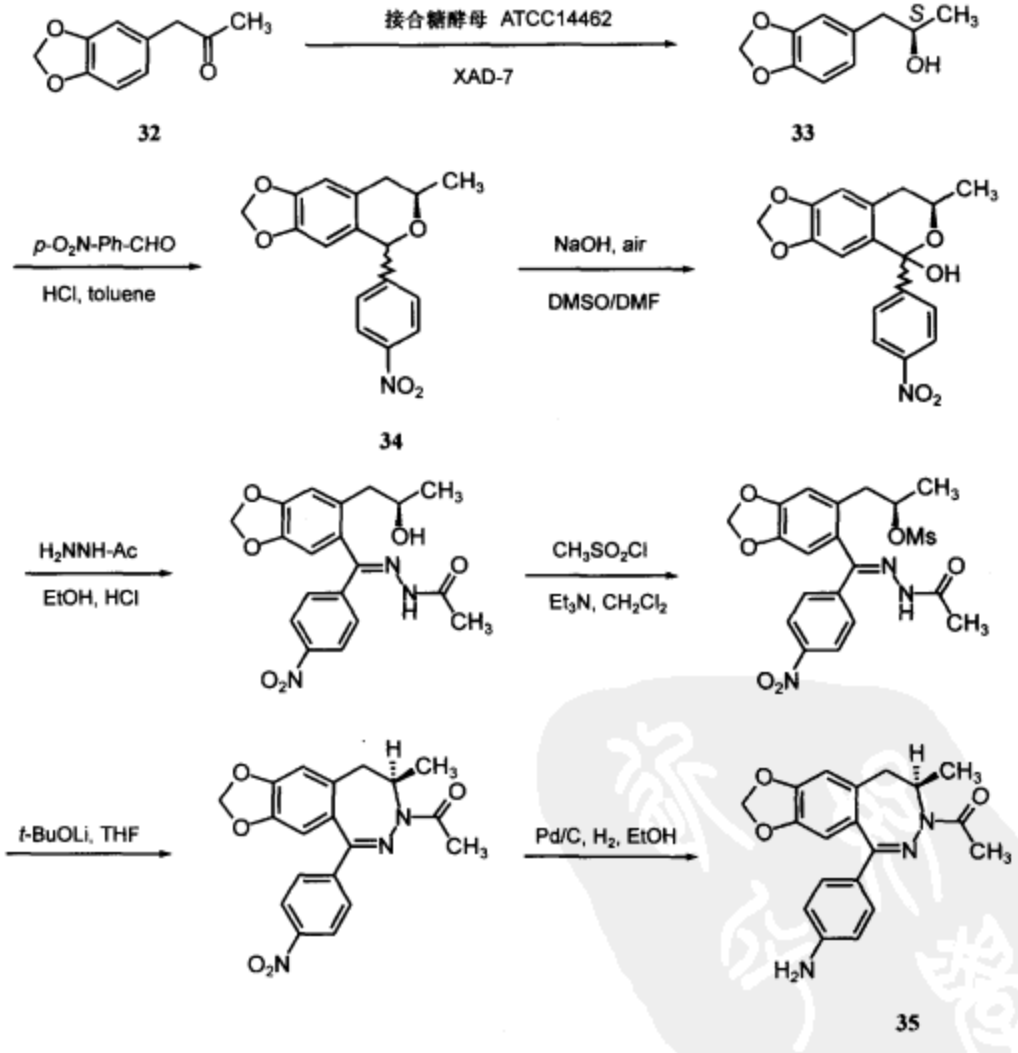


图 9-18

化学合成中有一步不对称还原反应,原方法中的反应效率很低。新合成方法中,采用酵母将酮化合物 **32** 还原为光学纯的醇 **33**,这是一个关键性反应步骤。生物催化剂接合糖酵母 ATCC14462 (*Zygosaccharomyces rouxii*)表现出很好的还原活性,但它在高浓度的底物或产物时会丧失活性。为了解决这一问题,研究人员使用了一种新的三相反应体系。他们把酮 **32** 加入到含有高分子树脂(XAD-7)、酵母和葡萄糖的缓冲液体系中,其中

大部分酮被吸附在树脂上(80g/L),酮可扩散进入水溶液中,它在水溶液中的浓度为2g/L,该浓度低于它的毒性浓度(6g/L)。水相中的酮被酵母的还原酶还原生成醇 **33**,产物醇又被树脂吸附。反应结束后将树脂与酵母细胞分离,最后用丙酮洗涤树脂即可得到产物醇 **33**,该步骤的产率达 96%,产物的对映过量为 99.9%。反应过程中的有机反应组分都在排出的废水中,可用常规方法进行处理。另外,在原来合成过程中要使用三氧化铬(CrO_3)来氧化中间体 **34** 中的羰碳原子,改变合成路线后利用空气、氢氧化钠和二甲基亚砜就能完成氧化过程,消除了铬污染物的产生。

卡托普利(captopril,**37**),又名巯甲丙脯酸,是第一个口服血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂类药物,抑制血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ,具有降低血压的作用,对肾性高血压、原发性高血压及常规药物治疗无效的高血压症均有效。分子中含有两个手性中心,活性取决于含巯基烷链的构型,药物分子应为(*S*,*S*)-构型,其(*S*,*S*)-对映体的药物活性是(*R*,*S*)-构型的 100 倍以上。传统化学合成法生成非对映体混合物(*RS*+*SS*),然后用环己二胺成盐后拆分得到(*S*,*S*)-异构体产物[41]。化学-酶合成法采用皱褶假丝酵母将异丁酸选择性氧化为(*R*)-α-甲基-β-羟基丙酸 **36**,后者与 L-脯氨酸(L-proline)缩合和巯基化可得到(*S*,*S*)-卡托普利 **37**。也可采用假单胞菌脂肪酶或黑曲霉脂肪酶水解拆分 α-甲基-β-乙酰硫代丙酸得到(*S*)-对映体 **38**,再经酰氯化及与 L-脯氨酸缩合可制成 **37**(图 9-19)。

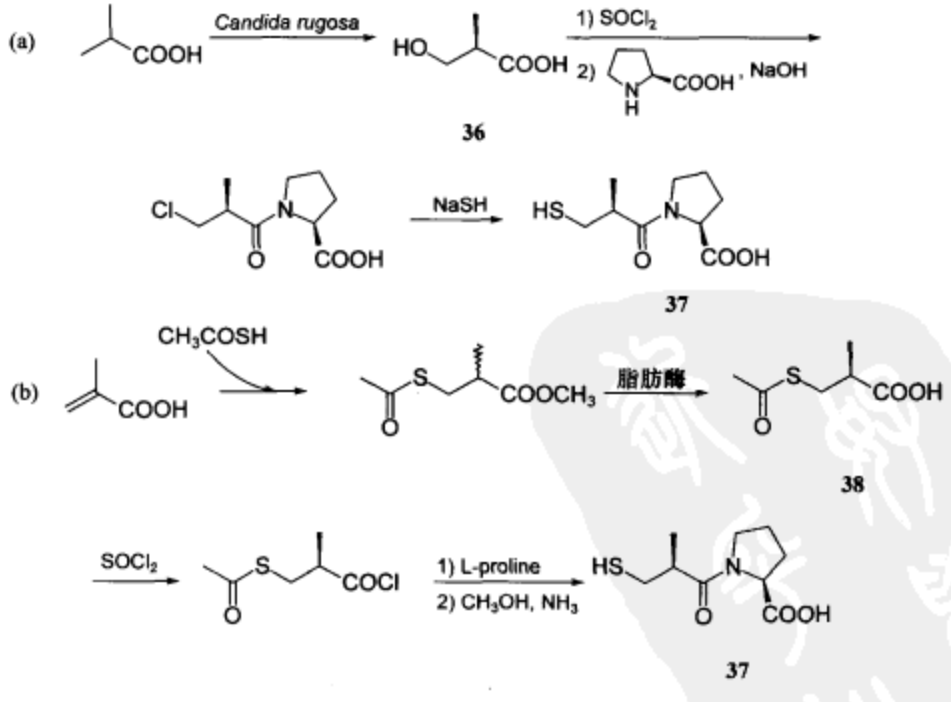


图 9-19

不对称还原羰基化合物的生物催化反应自 20 世纪 60 年代被采纳后,经过数十年的努力,已建立了一系列酶反应机理,底物也有了扩展。现在啤酒酵母的全基因组序列已获得[42]。基因敲除和过量表达等遗传学手段,在菌体工程学受到了关注。反应条件和反应工程学等过程工程方法也被广泛地研究。

9.4 对映选择性微生物氧化

与化学氧化反应相比，酶的催化氧化较温和及有特色，是有机化合物中引入功能团的主要反应之一。本节着重讨论微生物存在下有机化合物的氧化反应，如芳族化合物的氧化以及环酮化合物的催化不对称 Baeyer-Villiger 氧化等。有单加氧酶催化的氧化反应和双加氧酶催化的氧化反应以及脱氢酶等氧化酶催化的氧化反应。自 20 世纪 50 年代以来就已知道用假单胞菌 *Pseudomonas putida* 能将苯及其衍生物氧化为相应的环己二烯醇（图 9-20）。这是一个双加氧酶，将 O_2 的两个原子连续顺式加入到底物分子中去的过程，中间过渡态是生成的一个过氧化合物[43]。所谓的双加氧酶，是其电子转移体系利用一个铁硫黄素蛋白从 NADH 转移电子到 Rieske[2Fe-2S]铁氧化还原蛋白，再传递到催化中心。该酶的催化中心是一个单核的铁离子，可以和氧气发生侧向配位，这也是目前观察到的唯一氧侧向配位。铁配位的氧气的两个氧原子的极化度是一样的，同时和底物的双键反应，得到顺式氧化的产物[44]。

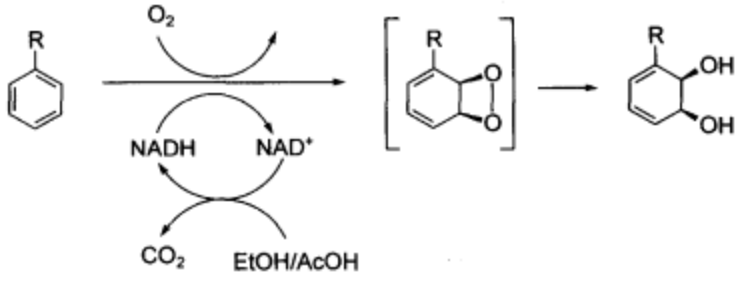
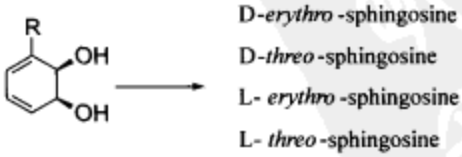


图 9-20 *Pseudomonas putida* 催化下取代苯的氧化反应

最初选择微生物 *P. putida* 是由于它可以利用苯作为其唯一的碳源。该微生物突变菌株所产生的环己二烯醇不会被进一步代谢，使该反应具有合成上的价值。这一反应为制备鞘氨醇的所有 4 个立体异构体提供了一条有效的途径[45]。



在 *P. putida* 催化下，氯苯发生氧化反应生成二醇 **39**。该化合物经保护得到化合物 **40**，**40** 分别用间氯过氧苯甲酸氧化或四氧化锇双羟化反应的产物，可制备 **41**、**42**（indolizidine）、**43**[(+)-1-deoxygalacto-nojirimycin]等糖苷酶抑制剂（图 9-21）[46]。

酶催化的反应能为有机合成提供各种不同结构的手性原料[47]。单加氧酶将分子氧中的一个氧原子加到底物分子中，另一个氧原子被还原（通常是 NADH 或 NADPH 还原）生成水。单加氧酶还原反应是酶法合成醇、酚、环氧化物和内酯的重要方法。氧化反应的另一个例子是单加氧酶为催化剂对环酮的 Baeyer-Villiger 氧化反应[48]。这类反应的第一个例子是环己酮的氧化反应。反应的催化剂是从不动杆菌 *Acinetobacter* sp.

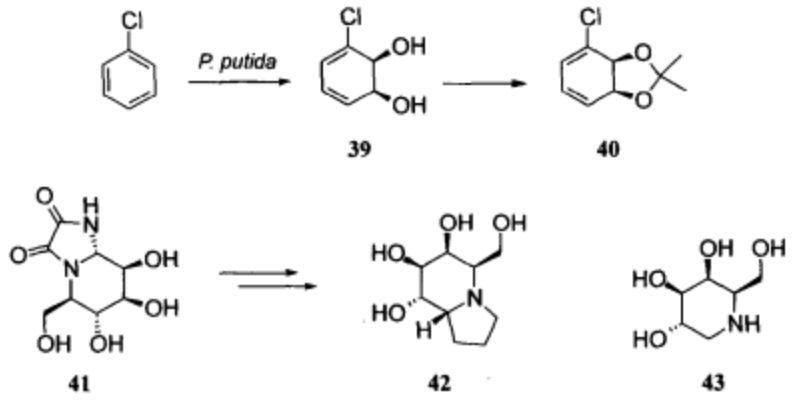
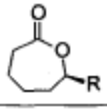
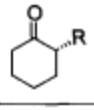


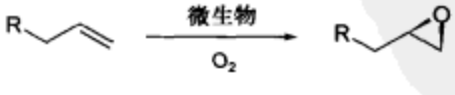
图 9－21

NCIB 9871 中得到的单加氧酶。这种酶在啤酒酵母中表达后结合了纯酶和全细胞进行反应的优点，可以作为不对称 Baeyer-Villiger 氧化的催化剂。该酵母试剂用于一系列 2-，3-，4-取代的环己酮的氧化反应，给出了良好的产率和很高的立体选择性。表 9－2 是 2-取代环己酮发生 Baeyer-Villiger 氧化的结果。

表 9－2　酵母催化的 2-取代环己酮的 Baeyer-Villiger 氧化动力学拆分

R				
	产率/%	ee/%	产率/%	ee/%
Me	50	49	—	—
Et	79	95	69	98
n-Pr	54	97	66	92
i-Pr	41	98	46	96
烯丙基	59	98	58	98
n-Bu	59	98	64	98

食油假单胞菌（*pseudomouas oleovovans*）等微生物可以催化烯烃的环氧化反应。产物的光学纯度取决于菌种的种属[49]（图 9－22）。



微生物：食油假单胞菌

R	ee/%	构　型
n-C_5H_{11}	70～80	*R*
n-C_7H_{15}	60	*R*
H	86	*R*
o-$C_6H_4CH_2CONH_2$	97	*S*
o-$C_6H_4(CH_3)_2OCH_3$	98	*S*

微生物：马棒状杆菌

R	ee/%	构　型
CH_3	70	*R*
n-$C_{13}H_{27}$	100	*R*

图 9-22　单加氧酶催化烯烃环氧化反应

在一段时间内，应用全细胞体系是高产率及高立体选择性有机合成反应的仅有途径，而使用带有全细胞及辅酶循环体系的离析酶为催化剂的有机合成仅仅是最近十几年的事[50]。

9.5　C-C 键形成反应

生物合成中，碳碳键的形成是重要的一类反应。生物催化碳碳键生成的酶系有醛缩酶、羟醛缩合酶和加成酶等。羟氰酶(oxynitrilase)能够催化氰化氢对醛或酮的加成，得到氰醇化合物。

氰醇是很多化合物(如 α-羟基酸/酯、α-氨基酸、β-氨基醇、α-羟基醛、邻二醇和 α-羟基酮等)的重要原料，它们可通过各种手性催化剂(如环二肽[51]、含有钛[52]、铝[53]及硼[54]的手性 Lewis 酸)催化下的不对称氰醇化反应制备。这类化合物也可使用不同来源的离析羟氰酶(醇氰酶)为催化剂来制备[55]。

酶催化的不对称氰醇化反应具有很高的立体选择性。(*R*)-羟氰酶主要存在蔷薇科植物的种子，如杏仁、桃和樱桃中；(*S*)-羟氰酶主要在谷子、亚蒿、三叶草、木薯以及一些细菌中存在。从杏仁中离析的羟氰酶具有(*R*)-专一性[56]，而从微生物中离析的羟氰酶具有(*S*)-专一性[57]。这些酶均可催化氰离子对各种芳香或脂肪醛的对映选择性加成反应，氰源为氰化氢或 2-甲基-2-羟基-丙腈，产物氰醇的 ee 值高达 99%(图 9-23)。

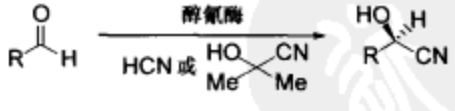


图 9-23

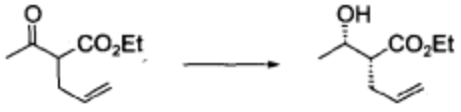
在这类反应过程中存在着由催化剂作用下的反应及非催化反应。为了抑止非催化反应造成的对映选择性的下降，需要在反应体系中加入乙酸乙酯作为共溶剂，同时保持较低的反应温度。Lin 等发现[58]，可采用向有机溶剂中加入微量水来代替两相缓冲溶液，此时反应具有同样高的对映选择性。反应可在 0～30℃的较宽范围进行。为避免在反应过程中使用氰化钠或氰化钾，可用丙酮氰醇作氰基给体。DSM 公司已采用(*R*)-或(*S*)-的羟氰酶(HNLS)，以 HCN 与芳醛为原料，大规模地合成了对映纯的羟氰化物，用于心血管药物的制备。

另外，生物体内有许多种缩醛酶，它们能缩合两个醛，形成 aldol 产物。这类酶在有机合成中有重要的价值。有兴趣的读者可参阅文献[59]。

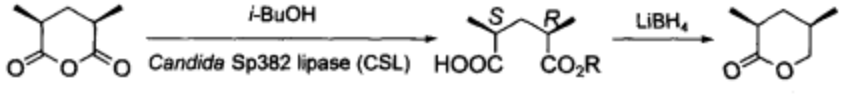
9.6 生物催化文献报道实例

关于酶催化反应的其他实例，有兴趣的读者可参阅相关的文献报道[60]。

(1) 由啤酒酵母酶体系催化的(2*R*,3*S*)-*syn*-2-烯丙基-3-羟基丁酸酯的立体选择性合成[61]

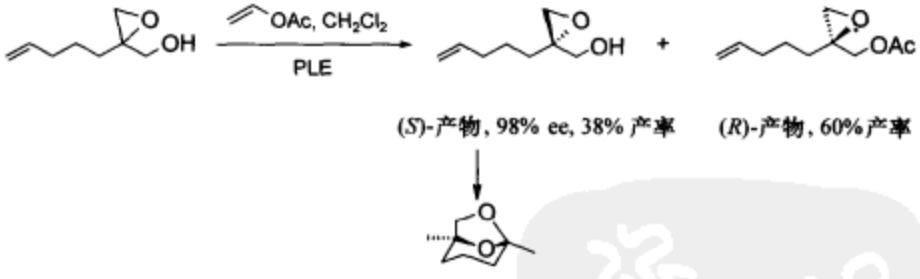


(2) 通过酶催化的2,4-二甲基戊二酸酐的去对称化不对称醇解，合成2,4-二甲基戊二酸单酯[62]



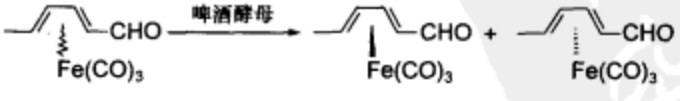
meso　　90% ee, 72% 产率

(3) 酶法合成对映体纯的(*R*)-和(*S*)-2,3-环氧-2-(4-戊烯基)丙醇，它们是合成(*R*)-和(*S*)-frontalin 的手性砌块[63]



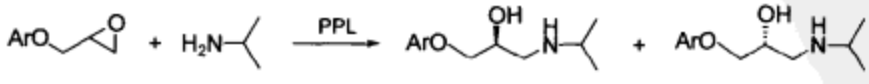
(*S*)-产物, 98% ee, 38% 产率　　(*R*)-产物, 60% 产率

(4) 首例(二烯)$Fe(CO)_3$ 系列中的还原动力学拆分并产生平面手性[64]



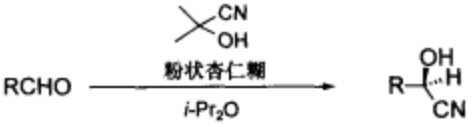
(−)-(2*R*)-产物, ee >94%　　(+)-(2*S*)-产物, ee >78%

(5) 在β-肾上腺素阻断剂氨基丙二醇类化合物中，由(*S*)-对映体行使生物活性功能，而其(*R*)-对映体则引起副作用[65]。环氧体的酶催化胺化提供了制备对映纯氨基丙二醇的方法



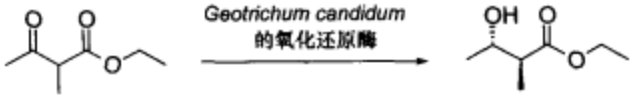
当 Ar = C_6H_5 并用甲苯为溶剂时 *S*/*R* > 99%

(6) 丙酮氰醇作为转氰化试剂[66]。为了避免使用氰化钠或氰化钾，可用丙酮氰醇作为氰供体



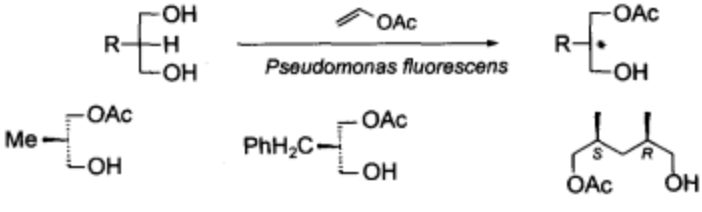
当 R = Bu 时，ee 值高达 97%

(7) (2*S*, 3*S*)-*anti*-2-甲基-3-羟基丁酸乙酯的立体选择性合成，由白地霉 *Geotrichum candidum* 的氧化还原酶催化[67]实现



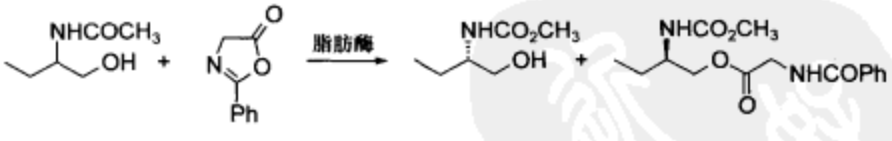
anti-, (2*S*, 3*R*), 95% ee

(8) 脂肪酯催化的手性 1,3-丙二醇的去对称化不对称酰化反应及其应用[68]



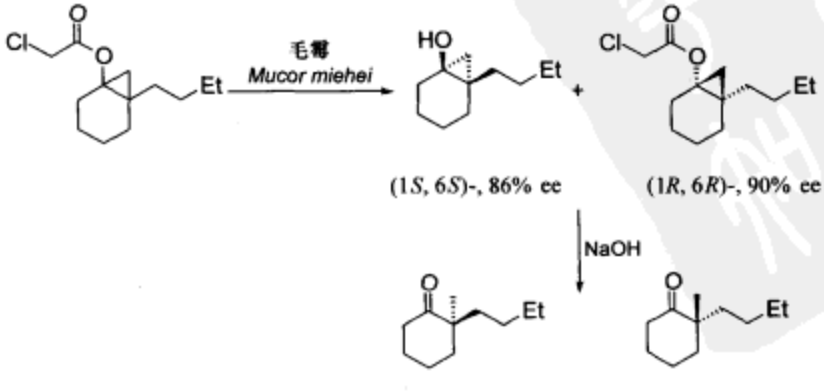
60% ee　　97% ee　　98% ee

(9) 用“酰化法”进行醇的动力学拆分——用乙酸乙酯、丁酸三氯烷酯、乙酸乙烯酯和乙酐作为酰化剂[69]



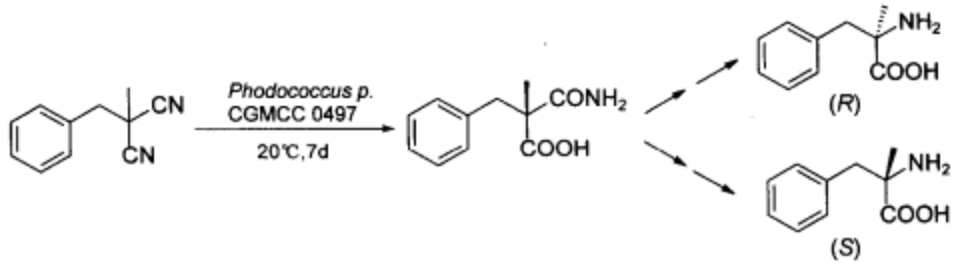
(*S*)-(−)-, 63% ee　　(*R*)-(+)-, 93% ee

(10) 环丙醇的酶催化拆分(制备有 α-季手性碳的光学活性环己酮的方便方法)[70]



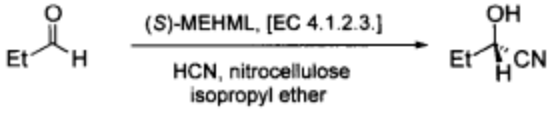
(1*S*, 6*S*)-, 86% ee　　(1*R*, 6*R*)-, 90% ee

(11) 二氰基取代化合物通过有腈水解酶和酰胺酶活性的菌株水解得到酰胺酸，通过相继的化学反应，制备 α,α-双取代甘氨酸[71]



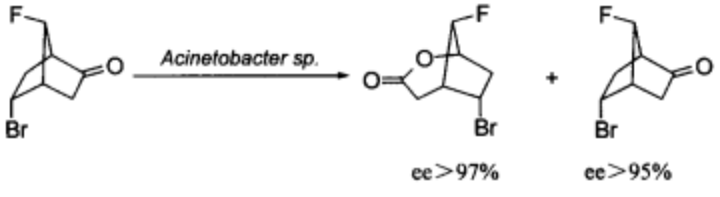
产率 84%，ee 96%

(12) 首个重组羟氰裂解酶及其在(S)-氰醇合成中的应用[72]

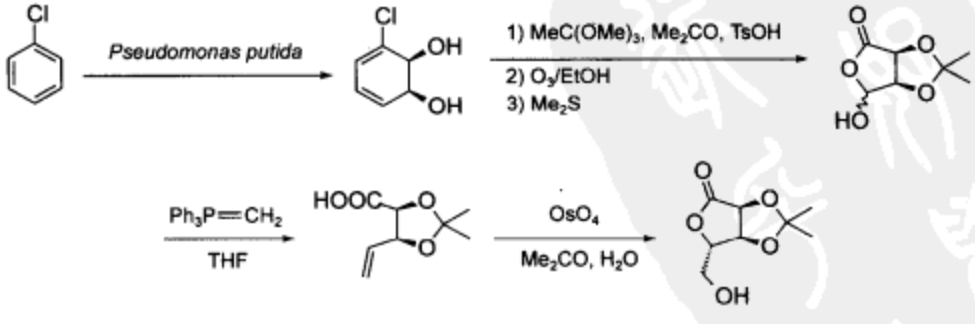


MEHML 是由 *Manihot esculenta* 离析的羟氰裂解酶。该实验是用由大肠杆菌(*E. coli*)表达的重组 MEHML 进行的。

(13) 微生物催化的 Baeyer-Villiger 氧化[73]



(14) 酶催化的苯底物转化为环己二烯醇体系[74]



9.7 酶催化的动态动力学拆分

动力学拆分是有机合成中获得光学活性中间体的重要方法之一。很多不对称催化反应都可被用作动力学拆分，如 Sharpless 不对称环氧化反应是化学动力学拆分的方法之一，而酶催化的酯化反应(或酯水解反应)则是生物催化的动力学拆分的主要方法。这些

动力学拆分在大多数情况下都可以得到高对映体过量的目标化合物，其最高产率不超过50%。但另一异构体往往由于不具有合成上的价值而被废弃。解决办法有三：①采用内消旋或潜手性的底物即去对称化反应；②在反应后将另一半对映体转化为有用的对映体；③采用动态动力学拆分的办法。

动态动力学拆分(dynamic kinetic resolution，DKR)克服了一般动力学拆分的缺点，采用这种方法，反应过程中的剩余异构体可以通过某种方式发生异构化再得到拆分。其结果是使反应过程中剩余异构体的量逐渐减少而预期异构体的量渐渐增加，从而使剩余异构体在最后完全转化为预期构型的产物。理论上，从外消旋起始物出发通过动态动力学拆分，可将起始物完全转化为预期构型的产物[75](图 9-24)。

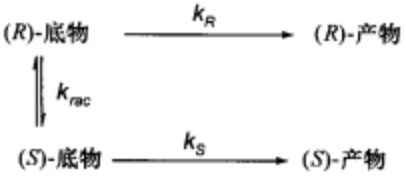
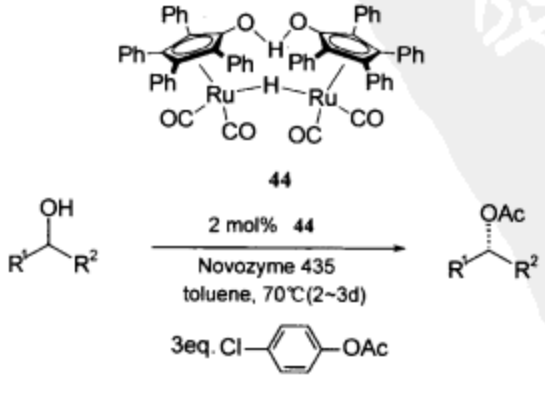
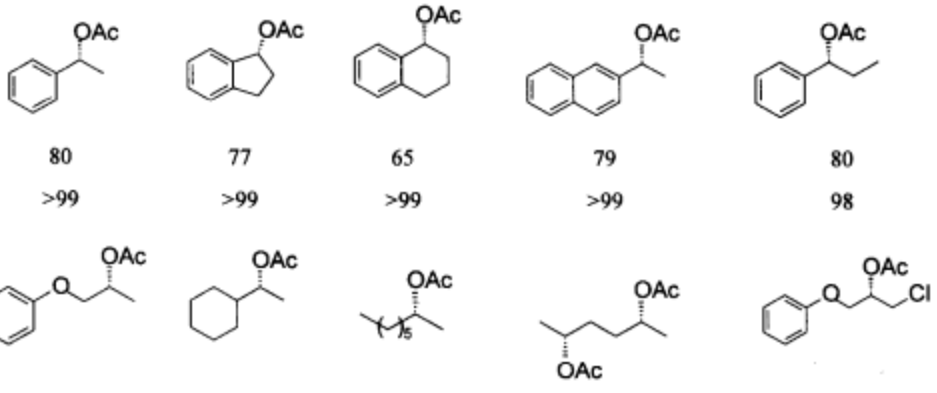


图 9-24

如图 9-24 中，(R)-底物转化为(R)-产物，余下的(S)-产物又通过消旋转化为(R)/(S)的混合物，生成的(R)-体底物又产生(R)-产物。这样结果是外消旋底物最终全都转化成(R)-产物。

在这类动态动力学拆分反应中，最简单的动力学拆分反应就是手性仲醇的催化酯化拆分[76]。外消旋仲醇起始物在酶催化下发生酯化拆分，同时未反应的醇在碱性条件下发生外消旋化从而实现动态的动力学拆分。在这些反应中除了碱可以作为消旋化试剂外，经常使用的还有过渡金属配合物。例如，Bäckvall 等人使用钌配合物和固载脂肪酶作为催化剂进行手性仲醇的动力学拆分，产物的 ee 值最高可达到 99%以上[77]。他们发现，在 *Pseudomonas cepacia* 脂肪酶(Novozyme 435)存在下，使用双核钌化合物 **44** 为消旋化试剂，以氯苯酚乙酸酯为乙酰化试剂时给出最好结果，产物的 ee 值最高达到 98%以上。在这里，钌催化剂的选用是重要的。例如，虽然 $(PPh_3)_3RuCl_2$ 使仲醇消旋化的反应速率要大于 **44**，但是需要有 NaOH 的存在。而碱的存在会伤及酶的活力，因此有人改用 **44**。其次，通用的乙酸乙烯酯为乙酰供体也会产生醇的氧化产物。最后，该困难也被克服，即应用氯苯酚乙酸酯作为酰化剂的供体，其结果见图 9-25。

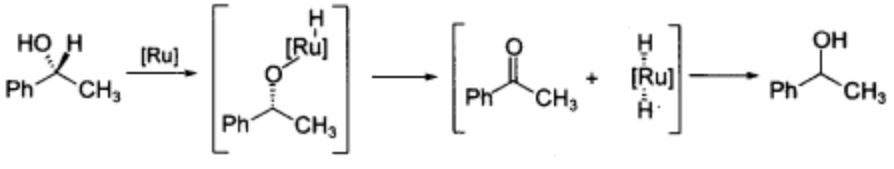




产率/%	80	77	65	79	80
ee/%	>99	>99	>99	>99	98
产率/%	88	79	80	63	68
ee/%	>99	99	>97	>99	79

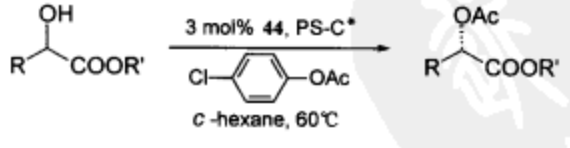
图 9-25

反应机理研究表明，钌催化剂是起质子转移的作用。钌催化剂从留剩的(*R*)-**45** 中摄取一个质子生成了酮 **46** 的钌氢配合物，然后经过中间体钌氢配合物，将 **47** 还原生成消旋的 **45**(图 9-26)。该体系同样适用于消旋的 α-羟基羧酸酯 **48** 的动态动力学拆分，产物 **49** 的 ee 值最高达 99%[78](图 9-27)。



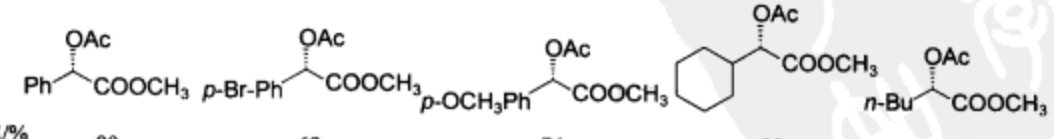
(*R*)-**45** **46** **47** (±)-**45**

图 9-26



48 **49**

*PS-C 为 *Pseudomonas cepacia* lipase (Amano)



产率/%	80	69	76	80	60
ee/%	94	99	96	98	80

图 9-27

值得一提的是，Bäckvall 将该系统扩大到羟醛反应中去，应用动态动力学拆分法中的一锅法，得到高 ee 值的羟醛产物 **52**（图 9－28）[79]。反应中应用 TBME（叔丁基甲基醚）为溶剂，于 60℃下反应 6d，最高 ee 值达 99%（R＝*p*-MeOPh），产率 74%。即使 R 为环己烷时，ee 值也有 70%，产率为 82%。

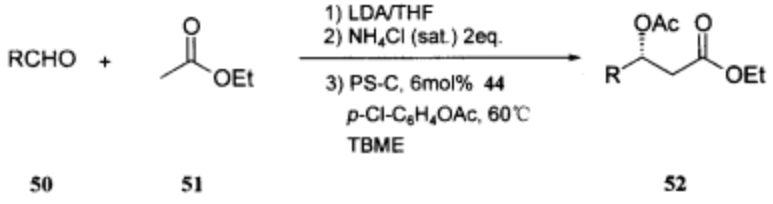


图 9－28

动态动力学拆分同样也适用于手性仲胺底物，获得大于 99%的转化率及高 ee 值。Choi 等人使用钯-碳为催化氢化的催化剂及消旋化试剂，聚丙烯酰胺固载脂肪酶（固载的 *Candida antarctica* 脂肪酶 B，商品名为 Novozym-435）为催化剂情况下潜手性肟 **53** 的还原反应（图 9－29）[80]。底物先被还原为胺，对氢化产物进行酶的催化酰基化动力学拆分，未反应的胺在钯-碳催化下消旋化从而实现了动态的动力学拆分。大多数底物都可以完全转化，分离产率最高达到 89%，产物 **54** 的 ee 值最高达到 99%。与不对称催化氢化相比，这类反应不需要高的压力条件，同时也免去了使用价格昂贵的手性催化剂（固载化酶可以回收，原则上可以重复使用）。在该反应中用了两种催化剂：化学催化剂起的是还原与消旋作用；酶催化剂则扮演着拆分的角色。

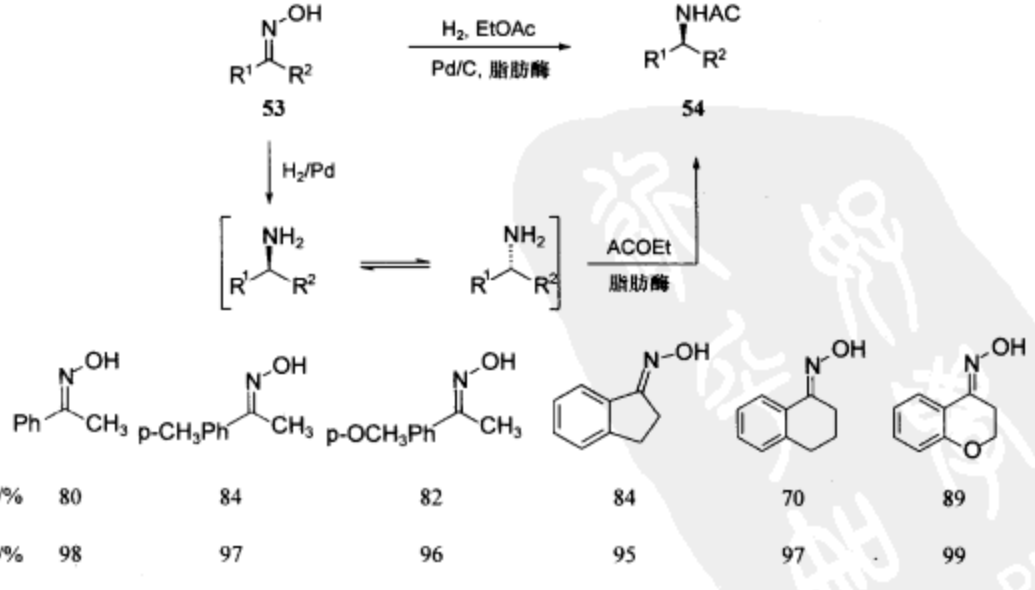


图 9－29

关于酶与金属催化剂结合进行仲醇或仲胺的动态动力学拆分综述见文献[81]。

布洛芬（ibuprofen）是重要的非甾类抗炎药之一，其光学活性对映体的大规模制备主

要是通过常规的合成及拆分来完成。尽管不对称催化氢化过程在实验室中给出了很好的结果，其大规模工业生产仍存在着尚未解决的瓶颈问题。Ammazzalorso 等人用一系列手性 α-羟基酸为拆分试剂对外消旋布洛芬进行拆分，产物的 ee 值最高达到了 82%。反应使用 4-二甲氨基吡啶及 DCC 为活化试剂，实现动态动力学拆分的关键是反应中间体 **55** 在反应条件下的消旋化，以及不同中间体与拆分试剂反应速度的差异(图 9-30)[82]。



酯化速度较慢　　酯化速度较快

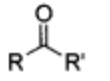
55a　　**55b**

图 9-30

9.8　来自培养的植物细胞的生物催化剂

培养的植物细胞也可作为催化剂进行有机化合物的官能团转化，这方面的研究在近年已引起研究人员的重视。这些植物细胞既可以自由悬浮形式也可以以固载的形式催化反应[83]。20 世纪 90 年代以来，利用植物培养物进行生物转化的研究有了进一步的发展，转化的底物可以有许多种，有天然产物，也有人工合成品。仅类型也呈现出多样性，包括羟基化、糖基化、水解、还原以及烯烃生成等[84]。

例如，Naoshima 等人使用固载的胡萝卜(*Daucus carota*)细胞进行潜手性羰基化合物(如酮酯、芳香族酮和杂环酮等)的还原反应，产物(*S*)-仲醇的 ee 值为 52%～99%，化学产率为 30%～63%[85]。最近有报道用类似的胡萝卜全细胞将苯乙酮、α-叠氮芳基酮、β-酮酸酯、脂肪酮和环酮等还原为仲醇[86]。



R' = CH_2COOEt, CH_3

R = CH_3, C_2H_5, Ph, *p*-NO_2-Ph

p-BrPh, 

, *p*-Me-Ph, *p*-MeOPh

其他种类的植物细胞培养物也可进行类似的反应，如固载化的烟草细胞也可用于潜手性酮的立体选择性还原反应。所有这些结果表明，植物细胞培养物可作为高效催化剂催化潜手性酮的还原反应，所得到的产物仲醇一般具有较好的化学产率及较高的立体选择性。这也为手性仲醇的制备提供了另一种方法。

用植物细胞还可实现糖苷化反应，产生糖苷。例如，香豆素是一类很重要的植物次级代谢产物，但水溶性较差。在人参(*panax ginseng*)根培养液中的糖基转移酶作用下，羟基香豆素转化为水溶性的糖苷[87](图 9-31)。

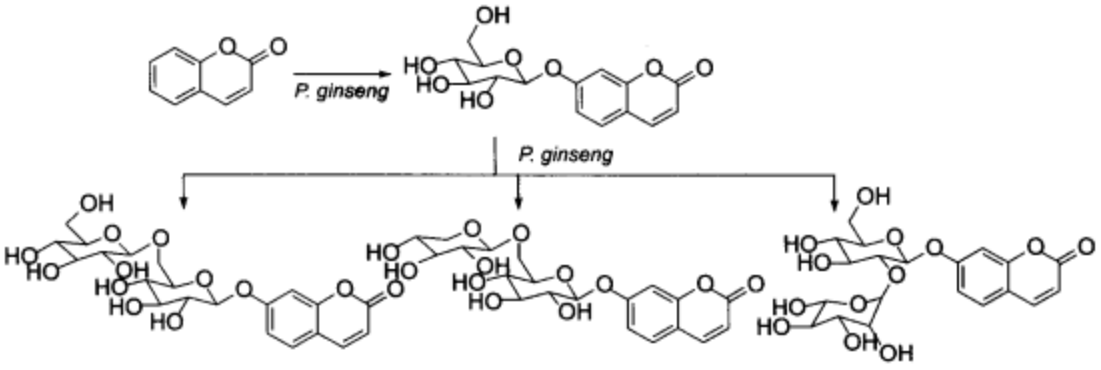


图 9-31　人参根培养液转化羟基香豆素

9.9　小　　结

酶是一类具有催化功能的蛋白质，生物体内发生的各种变化均是酶在温和条件下实现的，没有酶就没有生命。

酶的反应活性极高，还具有不同的选择性。很多酶已走进平凡的实验室成为有机化学家的工具。除本章简单介绍的酶外，还有许多如脱卤、脱硫等生物催化反应。生物催化的研究内容极其丰富，特别是工程菌方面的研究是大有作为的研究课题。

参 考 文 献

1　Machajewshi T D, Wong C H. Angew. Chem. Int. Ed, 2000, 39, 1352

2　Thayer A M. Chem & Eng. News, 2006, 84(33), 15～25

3　a) Whitesides G M, Wong C H. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1985, 24, 617; b) Jones J B. Tetrahedron, 1986, 42, 3351; c) Chen C S, Sih C J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1989, 28, 695; d) Boland W, Frossl C, Lorenz M. Synthesis, 1991, 1049; e) Santaniello E, Ferraboschi P, Grisenti P, et al. Chem. Rev., 1992, 92, 1071; f) Look G C, Fotsch C H, Wong C H. Acc. Chem. Res., 1993, 26, 182; g) Mori K. Synlett, 1995, 1097; h) Schoffers E, Golebiowski A, Johnson C R. Tetrahedron, 1996, 52, 3769; i) Johnson C R. Acc. Chem. Res., 1998, 31, 333; j) 立体选择性生物催化. 方唯硕主译. 北京：化学工业出版社，2004

4　Ager D J. Handbook of Chiral Chemicals., Marcel Dekker, 1999

5　Hudlicky T, Olivo H F, McKibben B. J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 5108

6　吴梧桐. 生物化学. 北京：人民卫生出版社，2000, 113

7　张树政. 酶制剂工业. 北京：科学出版社，1984, 44

8　Faber K. Biotansformations in Organic Chemistry. Springer, 1997, 21

9　Kirchner G, Scollar M P, Klibanov A M. J. Am. Chem. Soc.,1985, 107, 7072

10　Weidner J, Theil F, Schick H. Tetrahydron: Asymmetry,1994, 5, 751

11　Johnson C R, Bis S J. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 7287

12　Johnson C R, Braun M P. J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 11014

13　Johnson C R, Bis S J. Tetrahedron Lett., 1992, 33, 7287

14　a) Johnson C R, Penning T D. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 4726; b) Parry R J, Haridas K, De Jong R, et

al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 7549; c) Parry R J, Haridas K, De Jong R, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1991, 740; d) Johnson C R, Nerurker B M, Golebiowski A, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1995, 1139

15 Sano S, Hayashi K, Miwa T, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5571

16 Galano J M, Audran G, Mikolajèzyk L, et al. J. Org. Chem., 2001, 66, 323

17 a) Oppolzer W, Schneider P. Helv. Chim. Acta, 1986, 69, 1817; b) Trost B M, Braslau R. Tetrahedron Lett., 1988, 29, 1231; c) Schulte-Elte K H, Pamingle H. Helv. Chim. Acta, 1989, 72, 1158; d) Taber D F, Yu H. J. Org. Chem., 1997, 62, 1687; e) Jacobs R T, Feutrill G I, Meinwald J. J. Org. Chem., 1990, 55, 4051; f) Samajdar S, Ghatak A, Ghosh S. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 4401

18 a) Shibatani T, Nakamichi K. European Patent Application, 362556; b) Hulshof L A, Roskan J H. European Patent Application, 343714

19 举例可见:a) Archer Ⅳ J. Tetrahedron, 1997, 53, 156～157; b) Liu Z Y, Michel J, Wang Z S, Witholt B, Li Z. Tetrahedron: Asym, 2006, 17, 47; c) Kim H S, Lee S J, Lee E J, et al. J. Mol. Catal B: Enzym, 2005, 37, 30; d) Spelberg J H L, Rink R, Kellog R M, Janssen D B. Tetrahedron: Asym, 1998, 9, 459

20 Gieseppe B, Cinzia C, Luca C, et al. J. Org. Chem, 1989, 54, 5978

21 Xu W, Xu J H, Pan J, et al. Org. Lett, 2006, 8, 1737～1740

22 Meth-Cohn O, Wang M X. J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1997, 1099

23 Kobayashi M, Shimizu S. PEMS Microbical Letter, 1994, 120, 217

24 Nagasawa T, Shimizu H, Yamada H. Appl. Microbiol Biotechnol, 1993, 40, 189

25 a) Jacques M, Toru N, Itideaki Y. Tetrahedron, 1989, 45, 1347; b) Caluwadewa D. M, Toru N, Michihiko K and Hideaki. Appl. Environ. Microbiol, 1988, 54, 1030

26 a) Wang M X, Lin S J. J. Org. Chem, 2002, 67, 6542; b) Wegman M A, Heinemann U, Van Rautuijk F, et al. J. Mol. Catal. B: Enzym, 2001, 11, 249

27 Wang M X, Deng G, Wang D X, Zheng Q Y. J. Org. Chem, 2005, 70, 2439

28 a) 张玉彬. 生物催化的手性合成. 北京:化学工业出版社, 2001; b) De Souza P R, Crit. Rew. Biotech, 1998, 18, 25

29 Neuburg C, Lewite A. Biochem Z, 1918, 91, 257

30 Prelog V. Pure Appl. Chem., 1964, 9, 119

31 a) Gu J, Li Z, Lin G. Tetrahedron, 1993, 49, 5805; b) Wei Z, Li Z, Lin G. Tetrahedron, 1998, 54, 13059

32 Fujisawa T, Tanaka S, Onogawa Y, et al. Tetrahedron Lett., 1999, 40, 1953

33 a) Edwin R A, Robert W F, Grisar J M, et al. J. Med. Chem, 1974, 27, 882; b) Rodrigues D, Navarro A, Castedo L, Domingues D, Saa C. Org. Lett, 2000, 2, 1497; Torrens A, Mas J, Port A, Castrillo J A, Sanfeliu O, Guitart X, Dordal A, Romero G, Fisao M A, Sanchez E, Hernandez E, Perez P, Perez R, Buschmann H. J. Med. Chem, 2005, 48, 2080; d) Bebernitz R, Argentieri G, Battle B, et al. J. Med. Chem, 2001, 44, 2601; e) War P, Krogh E. J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1985, 1207; f) Gaillard E, Fox M A, Wau P. J. Am. Chem. Soc, 1989, 111, 2180; g) Mcclelland R A, Mathivan N, Steenken S. J. Am. Chem. Soc, 1990, 112, 4857

34 Li Feng, Cui J N, Qian W M, Wang X Y. Chem. Commun, 2006, 865

35 a) Leuenberger H G W, Boguch W, Barner R, et al. Helv. Chim. Acta, 1976, 59, 1832; b) Kawai Y, Hayashi M, Inaba Y, et al. Tetrahedron Lett., 1998, 39, 5225

36 Gramatica P, Manito P, Monti D, Speranza G. Tetrahedron, 1988, 44, 1299

37 a) Smith D G, Gribbe A D, Haigh D, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett, 1999, 9, 3137; b) Mcgill A D, Zhang W, Wittbrodt J, et al. Bioorg. Med. Chem, 2000, 8, 425; c) Yadaw J S, Reddy B V S, Sreedhar P S. Adv. Synth. Catal, 2003, 345, 564; d) Knox R J, Friedlos F, Marchbank T, Robert. J, Biochem. Pharmacol, 1991, 42, 1691; e) Johansson E, Parkinson G N, Denny W A and Neidle S. J. Med. Chem, 2003, 46, 4009

38 a) Li F, Cui J N, Qian X H, Zhang R. Chem, Commun, 2004, 2338; b) Li F, Cui J N, Qian X H, et al. Chem.

Commun. , 2005, 1901

39 梁文平. 化学进展, 2000, 12(1), 119

40 Anderson B A, Hansen M M, Harkess A R, et al. J. Am. Chem. Soc. , 1995, 117, 12358

41 Shibatani T, Nakamichi K. European Patent Application, 362556

42 Goffeau A, Aert R, Agostzni-Carbone M L, Ahmed A. Nature, 1997, 387, 6632

43 Christopher C R, Derek R B, Howard D, et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun, 1995, 117

44 a) Karlsson A, Parales J V, Parales R E, et al. Science, 2003, 299, 1039; b) Bagnéris C, Cammack R, Mason J R. Appl. Environ. Microbiol, 2005, 71, 1570; c) Kauppi B, Lee K, Carredanol E, et al. Structure, 1998, 6, 571

45 Nugent T C, Hudlicky T. J. Org. Chem. , 1998, 63, 510

46 a) Hudlicky T, Price J D, Rulin F et al. J. Am. Chem. Soc. , 1990, 112, 9439; b) Hudlicky T, Rouden J, Luna H, et al. J. Am. Chem. Soc. , 1994, 116, 5099

47 Hudlicky T, Olivo H F, Mckibben B. J. Am. Chem. Soc. , 1994, 116, 5108

48 a) Stewart J D, Reed K W, Kayser M M. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1996, 755; b) Stewart J D, Reed K W, Zhu J, et al. J. Org. Chem. , 1996, 61, 7652;. c) Stewart J D, Reed K W, Martinez C A, et al. J. Am. Chem. Soc. , 1998, 120, 3541

49 Hong F, Martin N, Chi H W. J. Am. Chem. Soc, 1991, 113, 5878

50 a) Robert S M, Willetts A J. Chirality, 1993, 5, 334; b) Levitt M S, Newton R F, Robert S M, et al. J. Chem. Soc. , Chem. Commun. , 1990, 619

51 a) Oku J, Inoue S. J. Chem. Soc. , Chem. Comm. , 1981, 229; b) Mattews B R, Jackson W R, Jayatilake G S, et al. Aust. J. Chem. , 1988, 41, 1697

52 a) Minamikawa H, Hayakawa S, Yamada T, et al. Bull. Chem. Soc. Jpn. , 1988, 61, 4379; b) Narasaka K, Yamada T, Minamikawa H. Chem. Lett. , 1987, 2073

53 Mori A, Ohno H, Nitta H, et al. SynLett, 1991, 563

54 Reetz M T, Kunisch F, Heitmann P. Tetrahedron Lett. , 1986, 27, 4721

55 a) Effenberger F, Ziegler T, Förster S. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. , 1987, 26, 458; b) Effenberger F, Hörsch B, Förster S, et al. Tetrahedron Lett. , 1990, 31, 1249; c) Effenberger F, Hörsch B, Weingart F, et al. Tetrahedron Lett. , 1991, 32, 2605; d) Brussee J, Loos W T, Kruse C G, et al. Tetrahedron, 1990, 46, 979; e) Niedermeyer U, Kula M. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. , 1990, 29, 386; f) Klempier N, Griengl H, Hayn M. Tetrahedron Lett. , 1993, 34, 4769; g) Klempier N, Pichler U, Griengl H. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 845; h) Schmidt M, Hervé S, Klempier N, et al. Tetrahedron, 1996, 52, 7833

56 Effenberger F, Ziegler T, Fürster S. Angew. Chem. , Int. Ed. Engl. , 1987, 26, 458

57 Klempier N, Griengl H, Hayn M. Tetrahedron Lett. , 1993, 34, 4769

58 a) Han S, Lin G, Li Z. Tetradedron: Asymmetry, 1998, 9, 1835; b) Lin G, Han S, Li Z. Tetrahedron, 1999, 55, 3531; c) Chen P Y, Han S Q, Lin G Q, et al. J. Org. Chem. , 2002, 67, 8251

59 a) Wong C H, Whitesides G M, J. Org. Chem, 1983, 48, 3199; b) Zieyber T, Straub A, Effenberger F, Angew. Chem. Int. Engl, 1988, 27, 716; c) Wong C H, Eduardo G J, Chen C, et al. J. Am. Chem. Soc, 1995, 117, 7333; d) Harrie J M G, Wong C H. J. Am. Chem. Soc, 1995, 117, 7585

60 a) Nakamura K, Miyai T, Kawai Y, et al. Tetrahedron Lett. , 1990, 31, 1159; b) Ozegowski R, Kunath A, Schick H. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 695; c) Ferraboschi P, Casati S, Grisenti P, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 9; d) Howell J A S, Palin M G, Hafa H E, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1355; e) Kamal A, Damayanthi Y, Rao M V. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1361; f) Huuhtanen T T, Kanerva L T. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1223; g) Kawai Y, Takanobe K, Trujimoto M, et al. Tetrahedron Lett. , 1994, 15, 147; h) Tsuji K, Teras Y, Achiwa K. Tetrahedron Lett. , 1989, 30, 6189; i) Bevinakatti H S, Newadkar R V. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 773; j) Barnier J P, Blanco L, Rousseau G, et al. J. Org. Chem. , 1993, 58, 1570; k) Chenevert R, Courchesne G. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 2093;

l) Förster S, Roos J, Effenberger F, et al. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 1995, 35, 437; m) Roberts S M, Willetts A J. Chirality, 1993, 5, 334; n) Levitt M S, Newton R F, Robert S M, et al. J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 69; o) Hudlicky T, Price J D. Synlett, 1990, 159

61 Nakamura K, Miyai T, Kawai Y, et al. Tetrahedron Lett., 1990, 31, 1159

62 Ozegowski R, Kunath A, Schick H. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 695

63 Ferraboschi P, Casati S, Grisenti P, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 9

64 Howell J A S, Palin M G, hafa H E, et al. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1355

65 Kamal A, Damayanthi Y, Rao M V. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1361

66 Huuhtanen T T, Kanerva L T. Tetrahedron: Asymmetry, 1992, 3, 1223

67 Kawai Y, Takanobe K, Trujimoto M, et al. Tetrahedron Lett., 1994, 35, 147

68 Tsuji K, Teras Y, Achiwa K. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 6189

69 Bevinakatti H S, Newadkar R V. Tetrahedron: Asymmetry, 1993, 4, 773

70 Barnier J P, Blanco L, Rousseau G, et al. J. Org. Chem., 1993, 58, 1570

71 Wu Z L, Li Z Y. Chem. Commun., 2003, 386

72 Förster S, Roos J, Effenberger F, et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 35, 437

73 a) Roberts S M, Wiletts A J. Chirality, 1993, 5, 334; b) Levitt M S, Newton R F, Robert S M, et al. J. Chem. Soc. Chem. Comm., 1990, 69

74 Hudlicky T, Price J D. SynLett., 1990, 159

75 关于动态动力学拆分的综述见:Ward R S. Tetrahedron: Asymmetry, 1995, 6, 1475

76 Inagaki M, Hiratake J, Nishioka T, et al. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113, 9360

77 Persson B A, Larsson A L E, le Ray M, et al. J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 1645

78 Huerta F F, Santosh Y R, Bäckvall J E. Org. Lett., 2000, 2, 1037

79 Huerta F F, Bäckvall J E. Org. Lett., 2001, 3, 1209

80 Choi Y K, Kim M J, Ahn Y, et al. Org. Lett., 2001, 3, 4099

81 Pamies O, Bäckvall J E. Chem. Rev., 2003, 103, 3247

82 Ammazzalorso A, Amoroso R, Bettoni G, et al. Tetrahedron Lett., 2002, 43, 4325

83 a) Suga T, Hamada H, Hirata T. Chem. Lett., 1987, 471; b) Hamada H. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, 61, 869

84 a) Suga T, Harada T. Phytochemistry, 1990, 29, 2393; b) Ishihara K, Hamada H, Hirata T, Nakajima, J. Mol. Catal. B: Enzyme, 2003, 23, 145

85 Akakabe Y, Takahashi M, Kamezawa M, et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1995, 1295

86 Yadan J S, Nanda S, Reddy T P, et al. J. Org. Chem., 2002, 67, 3900

87 Li W, Koike K, Asada Y, Yoshikawab T, Nikaidoa T. Tetrahedron Lett, 2002, 43, 5633

索　引

(S)-奥美拉唑　7
(S)-普萘洛尔　4,5
[2+2]环加成反应　277
[4+2]环加成反应　265,296
1,3-偶极(体)加成　307,308,310～312
AA 反应　391,396
AD-mix-α　380
AD-mix-β　380
aldol 反应　190～192,218,219,246
ansamycin　505
anti-　193
anti-产物　200
Aratani 催化剂　315,318
baccatin Ⅲ　516
Baeyer-Villiger 反应　409,411
BINAL-H　451～453,515
BINAP　212,213,241,242,299,422,423,435,436,438～442,445,447,448,451,459～462,464
BINOL　138,139,157～159,176,233,310,356,365,451
biocatalysis　536
biotransformation　536
BLA　280,282
BPE　436
BPPM　426
Brassard 双烯体　291,297,301
Bronsted 碱　52,53,192,214
Bronsted 酸　51,52,192,251～254,301～303,312,479,484
Bronsted 酸辅助的手性 Lewis 酸　280
C_2 对称　163,334,379,408,477,540
C_2 对称性　78,110,131,142,276,282,292,320,342,353,354,420,422,425,429,444,445
CAB　280
Cahn-Ingold-Prelog 惯例　9
captopril　549
carbapenem　498
carbapenems　459
CBS　457,459
CBS 催化剂　458
chemzyme　454
ChiraPhos　428,460
cilastatin　498
CIP　10
CIP 命名法则　9
Corey 催化剂　279
Corey 试剂　203,227
Crabtree 催化剂　471
Cram-Felkin-Ahn 规则　190
cyclosporine　359
DAIPEN　462
Danishefsky 双烯　296
Danishefsky 双烯体　291,292,298,299
Darzens 反应　180
Davis 试剂　400,402
de　14
desymmetrization　365
DET　331,337
Diels-Alder 反应　265,266,269～271,273～275,277,278,280～282,284,285,287,288,377
diltiazem　541
DIOP　420,422,444,445
dioxirane　350
DIPAMP　423
DIPT　336,338
DPEN　462
dr　231,244
DuPhos　425,427,430,431,436,446,460,466
dynamic kinetic resolution　556
ee　13
efavirenz　162,163
Enders 试剂　85

endo 265
epothilone 498,526
epthilone 532
erythromycin A 498
erythronolide 498
Evans 试剂 79
exo 265
FerroPhos 428
Fischer 命名法则 8
FK-506 64
Hantzsch 酯 449,479,481,482,484
Henry 反应 249～252
hydrolase 538
Hünig 碱 201
ibuprofen 558
Ipc_2BH 458
isomerase 538
ketoprofen 439
Kharasch 反应 408
LDA 73
Lewis 碱 192,205,215,221,229～231,244,253～255,321,454,53,132,165,170,172
Lewis 酸 51,53,74,113,128,129,132,160,164,165,169,170,172,176,191,192,198,199,210～215,221,229,233～235,237～239,244,246,248,249,265,266,268,269,273,275,276,279,280,287,290,298,302,306,312,321,365,454,455,457,516
Lewis 酸碱 52,140
LICA 73,200
ligase 538
LSB 催化剂 112
LTMP 73
lyase 538
L-多巴 6
Mannich 反应 234,242～245,249
Meerwein-Ponndorf-Verley 反应 472
Merrifield 树脂 101,149
Michael 加成 108,118,255
microbial biotransformation 536
monophos 432
Morita-Baylis-Hillman 反应 252～255
Mosher 酯 18
MTPA 酯 18,35,36
Mukaiyama-Michael 加成反应 111
Mukaiyama 反应 191
Mukaiyama 羟醛缩合 198,199,247,249
Narasaka 催化剂 276,277
oxidoreductase 537
oxone 351,352～354,402
Payne 重排 362,363
Peaphos 432
PennPhos 431,464～466
PHOX 432,471
Prelog 规则 545
PTC 355
PyrPhos 428
P-Phos 461
RAMP 84,85,87
Re 193,283,43,45,75,77
Reformatsky 反应 178
rifamycin 505
Roush 反应 222,225,226
Roush 试剂 223
Sakurai 反应 229
salen 165,292,312,344～350,366～368,370,372,373,404,405
SAMP 193,84,85,87
segphose 443,471
Sharpless 环氧化反应 331～333,335,375,381
Si 43,45,77,78,138,193,223,230,245,283
Simmons-Smith 反应 314,315,319,320
SIPHOX 471
Skewphos 460
Strecker 反应 171
synthetase 538
syn- 193
TADDL 301
TADDOL 135,136,276,320,412
TBHP 331,332,336
transferase 537
Wilkinson 试剂 411
Xyl-BINAP 464

Xyl-Phos 461
α,β-不饱和酮类亲双烯体 268
α-羟基化反应 400
α-羟基膦酰化反应 176
埃坡霉素 65,498,526
安莎链 505,508,511
安莎霉素 505
氨基羟基化反应 331,391～393
奥昔布宁 127,95
八面体结构 12
白卡丁Ⅲ 516～518,522,523
半咕啉 315
比旋光 14,15
吡咯烷 196,197
丙烯酸酯类亲双烯体 266
卟啉配合物 342
不对称合成 39,42
不对称去对称性作用 55,57
不对称性 1,7
不匹配 191
布洛芬 487,558
成地尔硫䓬 542
催化剂控制 191
催化剂控制法 42
错配对 44,46,47,191,220
氮杂-Diels-Alder 反应 278,290,297～299,302,303,301
氮杂环丙烷反应 407
氮杂环丙烷化反应 331,403～406,408
底物控制 190
底物控制法 42
底物控制反应 42
地尔硫䓬 541
动态动力学拆分 484,556,558
对称化作用 365,516,540
对映体 8
对映体过量 13
对映体过量 ee 40
对映体组成的测定 13
多巴 498
噁唑啉 87,88,202,203,212,271,284,476
噁唑啉酮 79,276,300
噁唑硼烷 454,455
噁唑烷酮 193,270,271
二烷基锌 131,133,141,143,155,161
二氧杂环丙烷 350,353
二异松莰烯基硼烷 458
反 Prelog 规则 545
非对称性 2
非对映面选择性 ds 43
非对映体过量 14
非对映选择性 190
非对映异构体 8
非手性分子 8
非线性立体化学效应 143
分子内 Diels-Alder 反应 303,304
氟西汀 456
辅基 42
辅基控制法 42
辅基控制反应 42
脯氨醇 197,76～78
脯氨酸 47,48,50,103,104,131,134,143,191,193,215～217,244,252,287,284,449,499
甘油醛 9,10
构型 8
固载催化剂 149,348,386,388～391,445
固载化催化剂 338,339,370
光学纯度 14
海葵毒素 62
合成酶 538
红霉素 498
红霉素 A 61,502
红诺霉素 498
红诺霉素 B 502
化学酶 454
还原胺化反应 481,482
环孢菌素 359
环丙烷化反应 314,317,318
环氧化反应 331
环氧化合物的选择性开环 356
磺内酰胺 89,90,199
机催化氟代反应 104
季碳手性中心 286
季碳中心 92
假性不对称中心 13
金属催化 127,168

绝对构型 8,25
卡托普利 549
可回收催化剂 149
快速真空热裂解法 306
雷帕霉素 65
利福霉素 227,505,507,508,511
利福霉素 S 61,506
连接酶 538
裂合酶 538
硫脲催化剂 120
硫脲类催化剂 118,119
硫叶立德 397,398
螺旋手性 12
毛猴桫 63,456
咪唑啉酮 285
萘普生 440,447,487
逆-Diels-Alder 反应 305,306,307
硼氢化反应 331,411,412
硼杂噁唑烷 130
匹配对 44,45,47,220
平面手性 11
普萘洛尔 250,367
前列腺素 133,279,280,306,307,376,453,456,512,514
羟醛反应 220
羟醛缩合 190～193,195～199,201～208,210,211,213～215,219,246～248
羟醛缩合反应 517,531
鞘氨醇 205,209～211
亲双烯体 265,266,271,275,290,306
氢硅烷化反应 468,469
氢化反应 420,422,423,431,434,445,449
氢甲酰化反应 485,487
氢转移反应 471～479,481
氰醇化反应 165
氰醇化酶 166
炔基锌 155
三碳原子延伸法 219
生物催化 536
生物转化 536
试剂控制 190
试剂控制法 42
手性 1,2,8
手性放大 145
手性分子 8
手性辅基 77,79,94,97,203,237,265,266,268,273,303,304,308,320,399
手性辅剂 40,76～78,84,85,88～90,93,128,164,190,193,194,196,197,199,202,207,223,271,320
手性记忆 95
手性季碳原子 92,94
手性起源 147
手性自催化作用 145
双不对称反应 39
双不对称合成 44,47
双不对称合成反应 43
双羟化反应 385
双羟基化反应 331,377,380,386,387
双烯体 265,266,290
双噁唑啉 282,283,292,293,295,299,300,311,316,317,408
水解酶 538
顺-烯二炔类化合物 63
碳青霉烯 459
羰基化合物的 α-烷基化 72
羰基化合物的对映选择性加成 127
酮洛芬 439
外消旋混合物 2
外消旋体 2
微生物生物转化 536
西司他丁 315,498
烯丙基化反应 190,191,221,229
烯丙基化试剂 234
烯醇体 72,74,75,205,208
相对构型 8
相转移催化剂 74,99,115,181,355
硝基-aldol 反应 250,251
协同催化机理 52
氧化反应 331
氧化还原酶 537
氧杂 Diels-Alder 反应 290,292,296
异构酶 538
银杏苦内酯 456
由有机催化剂 255
有机不对称催化 50

有机催化　114,117,127,165,168,205,296,300,397,448
有机催化反应　48,50,102
有机催化剂　118,173,284,286,312
有机分子催化　191,252,254,314
有机分子催化的不对称反应　47
有机分子催化反应　52
有机分子催化剂　49,50
有机金属不对称催化　50
有机金属试剂对　108
有机小分子催化　191,218
右美沙芬　470
杂-Diels-Alder 反应　280,286,290,292～295
脂肪酯　539
直接羟醛缩合　214,216
酯酶　539
中心手性　10
轴手性　10
转移酶　537
紫杉醇　62,498,516,517,522
紫杉醇侧链　396
左氟沙星　459