超分子亚胺离子催化的新途径

于天洋 王瑶 许鹏飞*

(兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 发展了一种新的超分子亚胺离子催化的策略. 为了提高传统亚胺离子催化的效率并且提供一种新的不对称催化方法, 最近发展了一种致力于活化亚胺离子的新催化概念, 即超分子亚胺离子催化. 为了扩展该策略的应用范围, 在此进一步发展了该方法, 使之拓展到可以同时活化亚胺离子和亲核体进行双活化的超分子亚胺离子催化方法. 这种新的方法可以显著提高催化剂的活性, 使之前应用传统方法比较惰性的反应变得具有良好的反应性. 报道的方法可以用于提高一些比较惰性反应的反应活性, 也可以为设计一些新反应提供一种思路.

关键词 不对称催化; 超分子亚胺离子催化; 有机催化; 超分子化学; 加成反应

A New Approach for Supramolecular Iminium Catalysis

Yu, Tianyang Wang, Yao Xu, Pengfei*

(State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

Abstract An alternative modular strategy has been developed for hydrogen-bond-mediated supramolecular iminium catalysis (SIC). To improve the efficiency of traditional iminium ion catalysis and provide a new approach to asymmetric catalysis, we recently developed a new concept which aims to activate iminium ions. To expand the scope of SIC, we reported here a rationally designed strategy involving the dual activation of both iminium ions and the nucleophilic partner that provides new opportunities for improving the reactivity and designing new reactions. We analyzed the different reaction rates of the addition reaction of malonate to α,β -unsaturated aldehyde catalyzed by traditional iminium ion catalysis and supramolecular iminium catalysis by the means of ^1H NMR monitoring of the reaction conversions and comparison of the isolated yields. Moreover, different carboxylic acids were employed in iminium catalytic Michael addition reaction of malonate to α,β -unsaturated aldehyde to test our hypothesis. General speaking, by using this novel supramolecular iminium catalysis, the enantioselectivities of the Michael addition products are excellent (93%~95%) with moderate to good yields (61%~86%), meanwhile, all these reactions were rather slow and only 33%~57% conversions were obtained even after 7 days in the presence of traditional iminium ion catalysis. Further reducing the catalyst loading to 5 mol%, the reaction proceeded smoothly to give a >90% conversion with 94% ee after 12 h. The results revealed that the use of less acidic acid which generates lower concentration of iminium ion associated with stronger anion-binding stabilized conjugate base gives faster reaction rate. The experimental results indicate a new approach for SIC which involves an anion-exchange process between anion-binding stabilized carboxylate ion and malonate. The self-assembled supramolecular system has higher reactivity, better efficiency and greater turnover numbers. This general strategy has the potential to be applied in many iminium catalytic nucleophilic addition reactions and might provide new opportunities for designing new asymmetric reactions. The further study is currently underway in our laboratory.

Keywords asymmetric catalysis; supramolecular iminium catalysis; organocatalysis; supramolecular chemistry; addition reaction

1 引言

如何有效地提高催化剂的效率一直是有机化学家长期关注的焦点之一. 在不对称催化^[1]的研究中, 常常会发现一些作为共催化剂的非手性添加物可以显著地提高不对称反应的速率^[2]. 有机小分子催化通常由于催

化剂用量大, 反应时间长等特点而限制了其在工业生产中的应用. 最近, 为了提高传统的亚胺离子催化^[3]的效率并且为不对称催化提供新的策略, 我们发展了一种名为超分子亚胺离子催化的新概念^[4]. 这种模板化的方法通过往反应体系中加入非手性的氢键催化剂显著地加

* E-mail: xupf@lzu.edu.cn

Received April 30, 2014; published June 24, 2014.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 21372105), Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University (No. IRT1138), the International S&T Cooperation Program of China (No. 2013DFR70580), the National Basic Research Program of China (No. 2010CB833203), and the "111" Program from MOE of P.R. China.

项目受国家自然科学基金(No. 21372105)、长江学者和创新团队发展计划(No. IRT1138)、国际科技合作计划(No. 2013DFR70580)、国家重点基础研究发展计划(No. 2010CB833203)和教育部“111”计划资助。

快一些反应速率并降低了催化剂的用量, 比如 Friedel-Crafts (FC) 和 Diels-Alder 反应^[4]. 这种策略不仅可以产生高浓度的亚胺离子并且还能通过氢键作用分开相对紧密的离子对进而增强亚胺离子的反应活性, 这两种作用同时对亚胺离子作用, 使其有了很大程度的活化. 在我们之前的报道中, 这种氢键供体仅与亚胺离子的抗衡负离子有氢键作用, 与其它底物之间没有相互作用. 为了拓展超分子亚胺离子催化的应用范围, 我们设计了一种同时对亚胺离子和亲核体进行活化的催化策略, 这将为提高某些亲核反应的活性和设计一些新的反应提供新的思路(图 1). 基于已报道的与负离子形成氢键的催化体系^[5], 我们认为, 通过对羧酸共催化剂的仔细筛选, 有两种可能的途径能使氢键作用稳定的羧基负离子作为共轭碱, 从而对一些亲核体发生去质子化反应. 通过这种阴离子交换的过程可以同时活化亚胺离子和亲核底物.

2 结果与讨论

2.1 传统亚胺离子催化与超分子亚胺催化的催化效果对比研究

丙二酸酯对 α,β -不饱和醛的 Michael 加成反应可以用来验证我们的设想^[6]. 研究表明, 这种反应在非质子溶剂中是相当惰性的. 例如 Jørgensen 小组^[6a]的研究发现在非质子性溶剂如二氯甲烷、乙醚中, 手性二级胺催化的丙二酸酯对肉桂醛的 Michael 加成反应很难发生. 研究表明, 羧基负离子在非水性介质中显碱性^[7], 尤其是通过氢键作用, 羧基负离子可以很好地对丙二酸酯去

质子化. 首先, 在不同溶剂(二氯甲烷、甲苯、乙醚和氯仿)中研究丙二酸酯对 α,β -不饱和醛的加成反应. 我们发现, 在这些溶剂中传统催化剂(A-1)和超分子催化剂(B-1)的催化活性均存在显著的差异. 如图 2 所示, 以乙醚为溶剂, 在 B-1 催化下, 反应开始 4 h 后, 转化率即达到 90% 以上, 产物 3 的产率为 84%. 与之形成强烈对比的是, 在同样的条件下, A-1 催化的反应只有 11% 的产率和 16% 的转化率, 值得指出的是, 即使将反应时间延长到 7 d, A-1 催化的反应仍然只有 57% 的转化率. 虽然反应时间有较大的差距, 但是产物的对映选择性却是相差无几. 之后, 我们以 CDCl_3 为溶剂, 通过 ^1H NMR 来监测实验, 我们发现, 当使用催化剂 B-1 时, 反应的转化率随着时间不断增加, 而相反的是, 当使用 A-1 时, 即使在 6 h 后也只能监测到痕量(<5% conversion)的产物(图 3).

2.2 羧酸的酸性强弱对反应速率的影响研究

我们之前的研究表明, 在反应中使用的羧酸的酸性越强就能使得产生的亚胺离子浓度越大, 反应活性越高^[4]. 在 Michael 加成反应中, 当亚胺离子浓度和亲电性是唯一的相关动力学变量时, 反应中所使用的羧酸的酸性越强, 反应速度越快. 但是, 我们也发现一些弱酸(同时也是更强的共轭碱)显示出了更快的反应速率, 这说明, 被 anion-binding 作用稳定的羧基负离子, 在反应中可以作为碱去促进丙二酸酯的去质子化过程, 此过程在 Michael 加成反应中扮演了一个更加重要的角色. 为了证明我们的假设, 我们使用了一组不同酸性的羧酸来测试不同的共轭碱对于反应速率的影响.

图 1 形成 SIC 的不同路线

Figure 1 Different approaches for SIC

图2 SIC与传统亚胺离子催化的对比实验

Figure 2 Control experiments using SIC and traditional iminium catalysis

图3 超分子催化剂 B-1 与传统催化剂 A-1 存在下对反应转化率的分别监测

Figure 3 Monitoring the conversion in the presence of supramolecular catalyst B-1 and traditional catalyst A-1, respectively

研究发现,与催化剂 **B-1** 相比,反应在催化剂 **B-2** 的催化下速度更慢,在 7 h 后才得到了 82%的产率(94% *ee*)和大于 90%的转化率. 当使用带有吸电子取代基的 4-硝基苯甲酸时,就像我们预料的一样,反应速率进一步降低,在 7 h 后只得到了 71%的转化率. 如图 4 所示,在监测了几组使用了不同催化剂(**B-1**, **B-2**, **B-3**, **B-5**)的对照实验之后,我们发现,这些超分子亚胺催化剂的催化活性与我们的假设相一致. 之后,当使用三氟乙酸来进行进一步的研究时,虽然与其他的羧酸相比,三氟乙酸具有更强的形成较高浓度亚胺离子的能力,但是,它的反应活性反而更低,通过 ¹H NMR 对其反应混合物进行鉴定后发现,在室温反应 24 h 后基本没有产物生成. 基于以上的实验结果,可以得出以下结论,使用不同种类的羧酸会有不同的反应速率,酸性越弱,反应速度越快. 当使用强给电子的十二酸时,只需要 6 h 就可以得到 85%的产率以及达到大于 90%的转化率. 进一步将催化剂用量减少到 5 mol%, 12 h 后,反应的转化率可以超过 90%并且有 94%的 *ee* 值,再进一步将催化剂用量减少到 1 mol%,很遗憾的,我们发现反应活性大大降低,室温反应 24 h 后只有 19%的产率.

图4 催化剂 B-1, B-2, B-3, B-5 存在下对反应转化率的分别监测

Figure 4 Monitoring the conversion in the presence of catalysts B-1, B-2, B-3 and B-5, respectively

值得指出的是,与催化剂 **B-2**, **B-3** 和 **B-4** 催化的反应相比,同样条件下,催化剂 **A-1**, **A-2** 和 **A-3** 催化的反应只有 11%~17%的转化率,即使在 7 d 之后这些传统催化剂所催化的反应也只有 33%~57%的转化率. 两组催化剂之间强烈的对比证明了超分子亚胺催化相比传统催化方法的高效性.

2.3 反应机理

基于以上实验结果,我们提出了一个可能的反应机理(图 5). 首先,被 anion-binding 作用稳定的羧酸离子对丙二酸酯发生去质子化作用,形成了双活化的超分子 **4**. 这种活化模式可以同时活化亚胺离子以及亲核体进而显著地提高反应速率.

图5 可能的反应机理

Figure 5 Proposed mechanism

3 结论

我们发展了一种新颖的超分子亚胺离子催化模式。这种新的策略可以同时亚胺离子和亲核底物进行双活化。与传统的催化模式相比，超分子催化剂拥有更高的反应活性，更好的效率以及更少的催化剂用量。进一步说，这种催化策略应该可以应用到很多其他的亚胺离子催化的亲核加成反应中。

References

- [1] (a) Wang, H.; He, Q.; Tan, K. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1663. (王红, 何桥, 谭凯, 化学学报, **2013**, *71*, 1663.); (b) Chen, C.; Zhan, E.; Li, Y.; Shen, W. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1505. (陈春辉, 展恩胜, 李勇, 申文杰, 化学学报, **2013**, *71*, 1505.); (c) Du, L.; Cao, P.; Liao, J. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1239. (杜乐, 曹鹏, 廖建, 化学学报, **2013**, *71*, 1239.); (d) Ma, F.; Chen, J. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1118. (马菲, 陈建新, 化学学报, **2013**, *71*, 1118.); (e) Wu, X.; Li, M.; Gong, L. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1091. (吴祥, 李明丽, 龚流柱, 化学学报, **2013**, *71*, 1091.); (f) Hu, R.; Zhang, C.; Pei, Z. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1064. (胡锐, 张承平, 裴志胜, 化学学报, **2013**, *71*, 1064.); (g) Huang, J.; Luo, S.; Gong, L. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 879. (黄建洲, 罗时玮, 龚流柱, 化学学报, **2013**, *71*, 879.); (h) He, Z.; Huang, Y.; Verpoort, F. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 700. (何展荣, 黄毅勇, Verpoort Francis, 化学学报, **2013**, *71*, 700.); (i) Ma, B.; Deng, G.; Liu, J.; He, Y.; Fan, Q. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 528. (马保德, 邓国军, 刘继, 何艳梅, 范青华, 化学学报, **2013**, *71*, 528.); (j) Qiu, H.; Zhang, D.; Liu, S.; Qiu, L.; Zhou, J.; Qian, Y.; Zhai, C.; Hu, W. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 2484. (邱晃, 张丹, 刘顺英, 邱林, 周俊, 钱宇, 翟昌伟, 胡文浩, 化学学报, **2012**, *70*, 2484.); (k) Zheng, K.; Lin, L.; Feng, X. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1785. (郑柯, 林丽丽, 冯小明, 化学学报, **2012**, *70*, 1785.); (l) Sun, X.; Peng, J.; Zhang, S.; Zhou, Q.; Dong, L.; Chen, Y. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1682. (孙岫皓, 彭景, 张叔阳, 周清清, 董琳, 陈应春, 化学学报, **2012**, *70*, 1682.); (m) Lv, J.; Zhong, X.; Cheng, J.-P.; Luo, S. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1518. (吕健, 钟兴仁, 程津培, 罗三中, 化学学报, **2012**, *70*, 1518.); (n) Liu, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1464. (刘龔, 王正, 丁奎岭, 化学学报, **2012**, *70*, 1464.); (o) Liu, Y.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1451. (刘运林, 周剑, 化学学报, **2012**, *70*, 1451.); (p) Xie, J.; Zhou, Q. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427. (谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, *70*, 1427.)
- [2] Vogl, E. M.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1570.
- [3] For selected reviews, see: (a) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichim. Acta* **2006**, *39*, 79; (b) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819; (c) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; (d) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416; (e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638; (f) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304; (g) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138; (h) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; (i) Marqués-López, E.; Herrero, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138; (j) Grondall, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167; (k) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632.
- [4] Wang, Y.; Yu, T.-Y.; Zhang, H.-B.; Luo, Y.-C.; Xu, P.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12339.
- [5] For selected reviews on anion-binding chemistry, see: (a) Caltagirone, C.; Gale, P. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 520; (b) Kubik, S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 585; (c) Zhang, Z.; Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. For selected examples of thiourea anion-binding catalysis, see: (d) Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 434; (e) Kotke, M.; Schreiner, P. R. *Synthesis* **2007**, 779; (f) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404; (g) Reisman, S. E.; Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7198; (h) De, C. K.; Klauber, E. G.; Seidel, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060; (i) Zuend, S. J.; Coughlin, M. P.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N. *Nature* **2009**, *461*, 968; (j) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986; (k) Brown, A. R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286; (l) Singh, R. P.; Foxman, B. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9558; (m) Klauber, E. G.; De, C. K.; Shah, T. K.; Seidel, D. J. *Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13624; (n) Birrell, J. A.; Desrosiers, J.-N.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13872; (o) Burns, N. Z.; Witten, M. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14578; (p) Zhu, R.-X.; Zhang, D.-J.; Wang, R.-X.; Liu, C.-B. *Acta Chim. Sinica* **2008**, *66*, 885. (朱荣秀, 张冬菊, 王若曦, 刘成卜, 化学学报, **2008**, *66*, 885.); (q) Zhu, Y.; Zhang, X.; Zhang, Q.; Dai, X.; Wu, J. *Acta Chim. Sinica* **2011**, *69*, 709. (朱玉莲, 张小燕, 张岐, 戴雪芹, 吴静波, 化学学报, **2011**, *69*, 709.)
- [6] (a) Brandau, S.; Landa, A.; Franzen, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305; (b) Wang, Y. C.; Li, P. F.; Liang, X. M.; Ye, J. X. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1383.
- [7] Bwdwell, F. G.; Algrim, D. J. *Org. Chem.* **1976**, *41*, 2507.

(Cheng, B.)