不对称 Kabachnik-Fields 反应合成研究进展

万德慧 吴明书* 马静雅

(海南师范大学化学与化工学院 热带药用植物化学省部共建重点实验室 海口 570000)

摘要 不对称三组分 Kabachnik-Fields 反应合成光学活性的 α -氨基膦酸酯, 由于其多组分反应自身所具有的独特优势, 近年来已成为一个非常有吸引力的研究领域. 从手性催化剂催化和光学活性底物诱导两方面综述了不对称 Kabachnik-Fields 反应合成手性 α -氨基膦酸酯及其衍生物的最新研究进展, 重点介绍了手性催化剂与手性底物构型对反应立体选择性的影响及其有关反应机理. 最后提出了不对称多组分 Kabachnik-Fields 反应研究中存在的一些问题, 并对其今后的发展方向进行了展望.

关键词 Kabachnik-Fields 反应; 不对称合成; 手性 α -氨基膦酸酯

Recent Progress in Asymmetric Synthesis of Kabachnik-Fields Reaction

Wan, Dehui Wu, Mingshu* Ma, Jingya

(Key Laboratory of Tropical Medicinal Plant Chemistry of the Ministry of Education and Hainan Province,
College of Chemistry & Chemical Engineering, Hainan Normal University, Haikou 571158)

Abstract Asymmetric three-component Kabachnik-Field reaction for the stereoselective synthesis of optically active α -amino phosphonates has been received considerable attention due to their great intrinsic advantages as well as their applications in drug discovery. This review covers recent progress on asymmetric three-component Kabachnik-Field reaction including the chiral catalysts and optical active substrate induction approaches to chiral α -aminoalkylphosphonic acid derivatives. The influence of the chiral catalysts and reaction substrate configuration on the reaction stereoselectivity is the major focus. It elicits issues and perspectives of asymmetric three-component Kabachnik-Field reaction in the end.

Keywords Kabachnik-Fields reaction; asymmetric synthesis; chiral α -aminoalkylphosphonic acid

多组分反应(multicomponent reactions, MCRs)是指三个或三个以上的起始原料进入反应, 用“一锅煮”的方法最终生成一个终产物, 在终产物结构中含有所有原料片段的合成方法. 由于 MCRs 可以实现快速大量地合成具有结构多样性和复杂性的化合物以及建立相应的化合物库, 因此受到了化学工作者的极大关注.

Kabachnik-Fields 是重要的多组分反应之一, 于 1952 年分别由 Kabachnik 和 Fields^[1]提出, 由羰基化合物(醛、酮)、胺(氨)、亚膦酸二(三)烷基酯组成的三组分一锅反应来获取 α -氨基膦酸酯及其衍生物, 也称类 Mannich 型反应(Eq. 1), 具有操作简单、资源利用率高、原子经济性好和高汇聚性等多组分反应自身所具有诸多优点, 可最大限度的减少化学污染, 更加接近理想合

成的概念. 由于 α -氨基膦酸衍生物被认为是 α -氨基酸的含磷类似物, 特别是手性 α -氨基膦酸衍生物比非手性物质具有更强的生物活性^[2], 可作为抗生素^[3,4]、除草剂^[5]、药理学试剂^[6-8]、酶抑制剂和催化抗体等^[9-12]. 因此, 最近几年受到了化学家的广泛关注, 已有关于 α -氨基膦酸及其衍生物的不对称合成方面的综述发表^[13-17], 出现了许多关于合成手性 α -氨基膦酸及其衍生物的有效方法, 而作为最高效、绿色、接近理想合成概念的多组分 Kabachnik-Fields 反应便成为不对称合成光学活性 α -氨基膦酸及其衍生物的热点研究领域. 本文主要从手性

* E-mail: wumingshu@126.com

Received April 22, 2011; revised August 15, 2011; accepted September 5, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21162008).

国家自然科学基金(No. 21162008)资助项目.

催化剂催化和光学活性底物诱导两方面总结近年来不对称多组分 Kabachnik-Fields 反应合成手性 α -氨基磷酸酯及其衍生物的最新研究进展。

1 手性催化剂催化不对称 Kabachnik-Fields 反应

对于 Kabachnik-Fields 反应来说, Lewis 和 Brønst 酸是常用的催化剂, 被广泛的进行了研究, 如 InCl_3 ^[18], SnI_2 ^[19], MgClO_4 ^[20], Al_2O_3 ^[21], $\text{F}_3\text{CCH}_2\text{OH}$ ^[22]等. 对于手性 α -氨基磷酸及其衍生物的催化对映选择性合成, 2007 年以前研究主要集中在亚胺双键的不对称氢磷酸化反应领域^[23], 用手性金属配合物^[24]和手性有机小分子, 如 Jacobsen 手性硫脲衍生物^[25]、手性奎宁衍生物等作反应的催化剂^[26]. 而使用手性催化剂直接催化一锅不对称多组分 Kabachnik-Fields 反应的研究, 开始于 2008 年 List 等^[27]小组的研究报道.

1.1 手性 Brønst 酸作催化剂

2008 年 List 等^[27]报道了用手性联二萘酚衍生物作手性中心和三氯氧磷反应生成的环状手性磷酸酯作催化剂, 这种 Brønst 酸直接催化 α -支链醛、芳香胺和亚磷酸二异戊酯三组分 Kabachnik-Fields 反应, 催化剂活性和立体选择性效果良好(Scheme 1). 反应用等量的 **1a**, **2a**, **3a** 在氩气保护下用催化剂 TRIP **5** 催化反应, 得到产物 **4a**, 其 *dr* 值为 16:1, *er* 值为 83:17, *ee* 值达 60%. 用邻氨基取代的 TRIP 类似物 **7** 作催化剂, 可高效、高立体选择性得到产物 **4a**, 产率为 86%, *dr* 高达 16:1, *er* 高达 94:4. 研究发现, 芳香基取代的醛 **1** 能够同时提高立体选择性和非立体选择性. R^5 为异丙基(*dr* 为 17:1, *er* 为 95:5)或环己基(*dr* 为 16:1, *er* 为 95:5)时能够给出非常好的非对映选择性和对映选择性. 最后得到的 **4a** 经水解反应后高产率地得到相应的氨基磷酸.

Scheme 1

2010年 Ma 等^[28]报道了用手性联萘酚衍生物和三氯氧磷形成的环状手性磷酸酯作手性 Brønst 酸催化剂, 以甲苯为溶剂在氩气保护下 40 °C 搅拌反应 168 h, 催化芳香醛、芳香胺和亚磷酸二异丙酯三组分反应, *ee* 值最高为 87%, 一般在 31%~77% (Eq. 2). 催化剂 **9a** 能够有效催化该反应, 虽然产率为 82%, 但对映选择性较差(*ee* 为 9%). 对催化剂 **9** 联萘骨架 3 位上不同取代基对立体选择性的影响研究, 发现联萘骨架 3 位上空间位阻大的取代基有利于不对称催化选择性提高, 当取代基为 3,5-双(三氟甲基)苯基时对映选择性较好(*ee* 为 55%, 产率 77%). 另外, 研究表明, 通常情况下对映选择性也受芳香醛底物的结构影响. 然而, 芳环上取代基的电负性对映选择性几乎没有影响, 与邻位相比, 对位取代基得到的对映选择性更低. 这表明, 取代基的立体效应有利于不对称催化. 值得注意的是, 肉桂醛表现出了较高的对映选择性.

1.2 手性金属配合物作催化剂

2007年 Katsuki 等^[23]在报道醛亚胺双键的不对称氢膦酰化反应研究时, 首次尝试了用手性金属铝 Salalen 配合物催化剂 **14** 催化脂肪醛、芳香胺或脂肪胺 **16**、亚磷酸二烷基酯的一锅不对称 Kabachnik-Fields 反应 (Eq. 3), 研究发现支链的脂肪醛比直链和不饱和醛对映选择性高(*ee* 值为 88%~94%).

Feng 等^[29]于 2009 年报道了用手性环状氧化胺为配体和 Sc(III)形成的配合物作催化剂催化芳香醛、2-氨基酚 **21** 和亚磷酸二苯酯 **20** 三组分 Kabachnik-Fields 反应 1 h, 反应产率为 86%~96%, 立体选择性 *ee* 值为 78%~83% 获得了光学活性的 α -氨基磷酸酯 **19**, 比 Ma 的 α -支链醛的 Kabachnik-Fields 反应时间(168 h)大大缩短. 催化剂具有大规模合成手性 α -氨基磷酸酯的潜力 (Eq. 4).

R = *t*-Bu, Cyclohexyl, (CH₃)₂CHCH₂, Octyl, PhC=C, (*E*)-PhCH=CH

R¹NH₂ = H₂N- , H₂N-

为了找到最有效的配体结构, Feng 等还筛选了各种 *N,N'*-二氧化物与 Sc(Otf)₃ 形成的配合物催化反应, 发现 *L*-Ramiprol 酸衍生物形成的 *N,N'*-二氧化物配体优于 *L*-脯氨酸衍生物和六氢吡啶羧酸衍生物形成的二氧化物配体. 还研究了 *N,N'*-二氧化物与 Ln 系金属形成的配合物催化 Kabachnik-Fields 反应的活化能力和对映选择性. 最终 *N,N'*-二氧化物 **18** 与 Sc(III)形成的配合物作不对称催化剂效果最好.

2 光学活性底物诱导不对称 Kabachnik-Fields 反应

除了使用手性催化剂催化不对称 Kabachnik-Fields 反应以外, 通过手性底物诱导不对称多组分 Kabachnik-Fields 一锅反应, 由于操作简单, 原料来源方便等特点, 近年来也受到了化学家的极大关注, 成为不对称有机合成热点研究领域之一.

2.1 以胺组分为光学活性底物进行诱导

2008 年苗志伟等^[30]报道了一种有效合成不对称 α -氨基磷酸衍生物的方法: 用手性半乳糖胺 **23** 为胺组分进行底物诱导, 与芳香醛、亚磷酸二乙酯反应, 在 Lewis

酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, AlCl_3 , SnCl_4 的催化下, 获得了较好立体选择性, *de* 值最高可达 94%. *N*-半乳糖胺 **23** 与亚磷酸二乙酯的反应需要 Lewis 酸的活化作用, 在室温下用 BF_3 活化得到的结果最好. 当用等物质的量或高于等物质的量的 BF_3 在室温下反应时, 反应在 4 h 内结束并且较高产率. 非对映异构体的比率在 9:1 到 19:1 之间. 研究发现 BF_3 催化反应表现出较高的立体选择性, 而其它 Lewis 酸催化下得到的粗产品 **25** 在非对映异构体中的比例很小. 相比较其他的 Lewis 酸, CuBr 和 CuI 并不能催化反应(Eq. 5).

2009 年许家喜等^[31]以芳香醛 **29**、芳基二氯化磷 **28** 和手性 *N*-保护的 2-氨基烷基磷酰胺 **30** 为胺组分进行底物诱导的 Kabachnik-Fields 反应, 随后一锅内再与另一种氨基酸作用获得了一类在一个分子内同时具有磺酰、磷酰和碳酰肽键的杂肽化合物 **26** (Scheme 2). 由于手性中心距离反应位点太远, 因此反应没有明显的立体选择性. 但该方法对于合成磺酰次磷酰杂肽具有高度的汇聚性和原子经济性.

Scheme 2

2010 年许家喜等^[32]通过 *N*-Cbz (*N*-苄氧羰基)保护的手性氨基酸形成的酰胺(肽)**33** 为底物诱导和芳香醛、芳基二氯磷三组分一锅 Kabachnik-Fields 反应获得了一

种含磷酰基的磷肽. 在优化条件下, 一系列的磷肽通过不同的醛, 光学纯的 *N*-Cbz-丙氨酸酰胺和苯基氯代磷反应制得, 主要产物为(*S,S*)-异构体 **31**, (*S,R*)-异构体 **32** 占少数(Eq. 6).

2010 年 Tibhe 等^[33]报道, 采用光学纯的 α -甲基胺 **36** 为手性底物与醛 **37** 以及亚磷酸二甲酯 **35** 在无催化剂无溶剂的条件下, 于 80 °C 进行 Kabachnik-Fields 反应, 以 79~92% 的反应收率, 70:30 ~ 93:7 的非对映选择性获得了 α -氨基磷酸甲酯 **34** (Eq. 7).

2.2 以醛组分为光学活性底物进行诱导

2008 年苗志伟等^[34]报道了以呋喃糖苷衍生的醛 **40** 为手性底物与二烷基磷酰胺 **41**、亚磷酸二烷基酯在乙酰氯溶液中进行 Kabachnik-Fields 反应, 获得了分子中含糖苷的氨基双磷酸类化合物 **38**. 反应在手性呋喃糖苷的诱导下, 所得产物非对映立体选择性 *dr* 比值为 63:37~84:16 (Scheme 3), 并提出了可能的反应机理, 化合物 **41** 的氨基先和糖苷 **40** 上的醛羰基加成产生中间体 **42**, 在乙酰氯溶剂的作用下, 发生分子内脱水, 形成相应的亚胺化合物 **43**. 最后亚磷酸二烷基酯 **39** 和亚胺双键发生氢磷酰化加成反应, 生成两个非映异构体的目标产物 **38**.

2.3 以手性亚磷酸酯氯化物进行底物诱导

在上述的不对称三组分一锅 Kabachnik-Fields 反应中, 除了用胺、醛作为手性诱导底物外还可以把磷组分设计为手性进行底物诱导反应, 通常是将具有光学活性的醇羟基化合物和三氯化磷反应, 制得亚磷酸酯的等价物一氯化亚磷酸二酯或二氯化亚磷酸一酯, 在反应过程中被胺、醛缩合所产生的水水解, 从而生成亚磷酸酯, 这样既起到了除水促进胺、醛缩合的作用又起到了反应底物的双重作用.

Scheme 3

许家喜等^[35]2006 年报道, 以苄基氨基甲酸酯 **44** 为胺组分、芳香醛和手性扁桃酸酯形成的二氯化磷 **45** 为诱导底物, 在无水苯中, 室温下搅拌反应 6 h, 以 66%~89% 的产率, 88:12~88:16 的非对映异构体比获得目标产物 **48, 49** (Scheme 4).

为了区别磷酸酯中两个手性碳原子的相对构型, 用(*R*)-苯羟基乙酸乙酯进行反应, 得到磷酸酯的两个非对映体, 比例为 85:15, (*S,R*)非对映异构体是主要的异构体形式, (*R,R*)是异构体是次要产物. 同时还讨论了醛和磷酸酯中不同取代基对产物 **48, 49** 顺反异构比例的影响, 实验发现由于空间位阻的作用 1,4 位成反式(*anti*)即(*S,R*)-非对映异构体所占比例远大于 1,4 位成顺式(*syn*)即(*R,R*)-异构体.

同年许家喜等^[36]又利用手性联二萘酚、光学活性酒石酸酯和三氯化磷反应制得的手性环状氯化亚磷酸二酯 **50, 51** 为诱导底物, 芳香醛 **53** 和氨基甲酸酯 **52** 三组分在无水苯中一锅 Kabachnik-Fields 反应 6 h, 合成了具有光学活性的膦肽 **54, 55** (Scheme 5). 用手性联二萘酚为手性源形成的环状氯化亚磷酸酯诱导反应, 非对映选择比例范围为 1.1:1 到 1.8:1; 用光学活性酒石酸酯为手性源形成的环状氯化亚磷酸酯诱导反应, 非对映选择

比例范围为 1.7:1 到 2.5:1 之间.

3 总结与展望

光学活性的 α -氨基磷酸酯及其衍生物的不对称合成作为当前的热点研究领域之一, 虽然取得了很大的进展, 随着对环境和能源的关注以及在药物研发中对结构多样性化合物量的需求, 高效绿色的有机合成方法日益受到重视, 多组分反应是在反应过程中对一些活泼中间体的捕捉, 不仅在化合物的构建方式上体现了高效的特征, 而且反应速率快, 操作简便, 原子经济性好, 生成目标化合物需要的时间短. 作为众多重要的多组分反应类型之一的 Kabachnik-Fields 反应, 研究它的不对称催化反应具有重要的现实和理论意义. 近年来虽然在手性催化剂催化和不对称底物诱导两方面对多组分 Kabachnik-Fields 反应的研究取得了一些令人满意的成果, 但实现高立体选择性的不对称多组 Kabachnik-Fields 反应仍然是该领域的挑战. 今后随着对反应机理的不断深入研究, 设计新型高效的手性催化剂, 以及构型新颖的手性底物结构, 温和的反应条件, 从而达到对提高不对称多组分 Kabachnik-Fields 反应立体选择性的控制, 有望成为该领域的一个重要研究方向.

Scheme 4

Scheme 5

References

- [1] (a) Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1952**, 83, 689 [*Chem. Abstr.* **1953**, 47, 2724].
 (b) Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1953**, 1126.
 (c) Kabachnik, M. I.; Medved, T. Y. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1954**, 1024.
 (d) Fields, E. J. *Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1528.
- [2] Giannousis, P. P.; Bartlett, P. A. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 1603.
- [3] Smith, A. B.; Taylor, C. M.; Benkovic, S. J.; Hirschman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6853.
- [4] Barder, A. *Aldrichim. Acta* **1988**, 21, 15.
- [5] Atherton, F. R.; Hassal, C. H.; Lambert, R. W. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 29.
- [6] Baylis, E. K.; Campbell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 845.
- [7] Alonso, E.; Solis, A.; Pozo, C. *Synlett* **2000**, 698.
- [8] Allen, M. C.; Fuhrer, W.; Tuck, B. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1652.
- [9] Bird, J.; Mello, R. C. D.; Harper, G. P. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 158.
- [10] Ding, J.; Fraser, M. E.; Meyer, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4610.
- [11] Smith, W. W.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4622.
- [12] Maier, L.; Diel, P. J. *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, 57, 57.
- [13] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids Chemistry and Biological Activity*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2000**.
- [14] Dhawan, B.; Redmore, D. *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1987**, 32, 119.
- [15] Song, B. A.; Wu, Y. L.; He, X. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, 23, 933 (in Chinese).
 (宋宝安, 吴杨兰, 何湘琼等, 有机化学, **2003**, 23, 933.)
- [16] Ma, J. A. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 630.
- [17] Zhang, J. F.; Cui, Z. W.; Miao, Z. W.; Chen, R. Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 946 (in Chinese).
 (张健峰, 崔占伟, 苗志伟, 陈茹玉, 有机化学, **2008**, 28, 946.)
- [18] Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1141.
- [19] Xu, F.; Luo, Y. Q.; Deng, M. Y.; Shen, Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4728.
- [20] Bhagat, S.; Chakraborti, A. K. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3158.
- [21] Kaboudin, B.; Nazari, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8211.
- [22] Heydari, A.; Khaksar, S.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 77.
- [23] Saito, B.; Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1978.
- [24] (a) Sasai, H.; Arai, S.; Tahara, Y.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6656.
 (b) GrJger, H.; Saida, Y.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Martens, J.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3089.
 (c) Kobayashi, S.; Kiyohara, H.; Nakamura, Y.; Matsubara, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6558.
- [25] Joly, G. D.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4102.
- [26] Akiyama, T. H.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2583.
- [27] Xu, C.; Goddard, R.; Buth, G.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, 47, 5079.
- [28] Wang, L.; Cui, S.; Meng, W.; Zhang, G.; Nie, J.; Ma, J. *Chin. Sci. Bull.* **2010**, 55, 1729.
- [29] Zhou, X.; Shang, D.; Zhang, Q.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1401.
- [30] Wang, Y.; Wang, F.; Wang, Y.; Miao, Z.; Chen, R. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2339.
- [31] He, F.; Meng, F.; Song, X.; Hu, W.; Xu, J. *Org. Lett.* **2009**, 17, 3922.
- [32] Meng, F.; Xu, J. *Amino Acids* **2010**, 39, 533.
- [33] Tibhe, G. D.; Selene, L. R.; Elena, V. D.; Oscar, G. B.; Mario, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6573.
- [34] Cui, Z.; Zhang, J.; Wang, F.; Wang, Y.; Miao, Z.; Chen, R. *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 2530.
- [35] Xu, J.-X.; Gao, Y.-H. *Synthesis* **2006**, 783.
- [36] Liu, H.; Cai, S. Z.; Xu, J. X. *J. Peptide Sci.* **2006**, 12, 337.

(Lu, Y.)