手性膦小分子催化不对称反应的研究进展

唐 谦 涂爱平 邓真真 胡梦莹 钟为慧*

(浙江工业大学药学院 绿色制药技术与装备教育部重点实验室 杭州 310014)

摘要 手性膦小分子催化的不对称反应是目前研究的热点之一, 该类反应具有反应时间短、条件温和、催化活性高、环境友好等优点, 符合绿色化学发展方向. 对手性膦小分子催化的不对称 Morita-Baylis-Hillman 反应、Morita-Baylis-Hillman 加成物的烯丙基位立体选择性取代反应、环加成反应、酯化反应、 γ -加成反应以及其它重要的不对称反应进行简要的评述.

关键词 手性膦小分子催化; Morita-Baylis-Hillman 反应; 不对称反应

Progress in Enantioselective Phosphine Organocatalysis

Tang, Qian Tu, Aiping Deng, Zhenzhen Hu, Mengying Zhong, Weihui*

(Key Laboratory for Green Pharmaceutical Technologies and Related Equipment of Ministry of Education, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Enantioselective phosphine organocatalysis has been a research frontier in the field of asymmetric catalysis. The comparable advantages, including short reaction time, mild reaction conditions, high catalytic activity, and environment benign, render the organocatalytic reaction to meet the development direction of green chemistry. This paper briefly reviews the recent advances in the development of chiral phosphine-catalyzed asymmetric reactions, such as Morita-Baylis-Hillman reaction, the asymmetric allylic substitution of Morita-Baylis-Hillman adducts, cycloaddition, esterification reaction, γ -addition reaction and other asymmetric reaction.

Keywords enantioselective phosphine organocatalysis; Morita-Baylis-Hillman reaction; asymmetric reaction

现代合成化学、药物化学和材料科学的发展使人们越来越认识到手性的重要性, 而不对称催化是获得光学活性物质最有效的方法之一, 提高反应的立体选择性的关键在于设计和筛选合适的催化剂. 虽然有机金属催化剂能有效催化多种不对称反应^[1], 且具有较高的立体选择性, 但由于价格昂贵、金属残留以及回收套用等问题, 限制了有机金属催化剂在有机合成中的应用与发展. 与有机金属催化剂相比, 有机小分子催化剂有许多独特的性能: 反应条件温和、催化剂对环境友好、原料价格低廉、反应体系无重金属残留等. 近年来, 手性有机小分子催化剂的研究越来越受到广大研究者的重视, 在短短几年的时间内便成为不对称催化研究领域的一个热点, 且被认为是继酶催化和手性金属络合物催化之后又一类用途广泛的手性催化剂, 有学者称现在是“手性有机小分子催化的黄金时代”^[2].

当然, 非金属有机小分子催化剂的种类有很多^[3], 其中手性膦催化是有机小分子手性催化中的重要组成部分. 由于磷原子体积比较大, 可极化性大, 因此烷基膦亲核性比较强, 而碱性却远远弱于相应的胺. 如三烷基膦的亲核性是三乙胺的 100 倍, 而碱性仅是其 1%^[4], 因此叔膦作为 Lewis 碱常应用于亲核性有机催化反应中. 叔膦的催化活性与膦上的孤对电子有关, 通过膦上的孤对电子进攻亲电试剂形成新键, 之后亲核性膦释放出来完成催化循环. 手性膦催化剂主要催化的反应有 Morita-Baylis-Hillman 反应(简称: MBH 反应), Morita-Baylis-Hillman 加成物(简称: MBH 加成物)的烯丙基位取代反应, 环加成反应, 酯化反应, γ -加成反应以及其它重要的不对称有机反应^[5]. 本文就对近年来手性膦小分子催化不对称反应的研究进展做一简要评述.

* E-mail: weihuizhong@zjut.edu.cn

Received October 13, 2012; revised December 11, 2012; published online December 13, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21076194 & 21276238).

国家自然科学基金(Nos. 21076194 & 21276238)资助项目.

1 不对称 Morita-Baylis-Hillman 反应

1.1 联萘酚衍生的手性膦催化剂

联萘酚是一类具有刚性的轴手性化合物, 但由于其可以通过结构修饰和添加基团来改变其角度, 也具有一定的柔韧性. 该类光学活性的异构体及衍生物在不对称催化合成中得到了广泛的应用, 当然在手性膦的构建中也起到了举足轻重的作用.

1998 年, Soai 等^[6]首次报道了联萘酚衍生的 *S*-BINAP 应用于嘧啶醛参与的 MBH 反应, 产物收率和 *ee* 值均较低(Eq. 1).

2003 年, Shi 等^[7a]首次将联萘酚衍生的双功能手性膦催化剂用于催化 *N*-磺酰亚胺和丁烯酮的 aza-MBH 反应, 得到较高的收率和优异的 *ee* 值(Eq. 2). 当反应体系在无水条件下进行时, 如加入分子筛, 反应收率有较大提高, 而 *ee* 值变化不大. 反应的可能机理^[7b]如 Scheme 1 所示, 首先催化剂 **CP2** 上的磷进攻末端烯烃, 同时酚羟基与羰基形成氢键, 得到关键的烯醇结构中间体 **A**, 然后与磺酰亚胺结合形成优势的非对映异构体, 得到反应中间体 **B**, 最后经质子转移和 β 消除, 得到目标产物.

基于以上机理, 在后续的研究中, Shi 和 Sasai 等小组分别进一步修饰催化剂 **CP2**^[7b] (Scheme 2). 首先, 引入更多的酚羟基, 得到新催化剂 **CP3**^[8]和 **CP4**^[9], 以增加形成氢键的数量, 进而增强过渡态的稳定性, 从而提高反应的收率及立体选择性. 2007 年, Ito 等^[10]设计了催

Scheme 1

Scheme 2

化剂 **CP5**, 通过调节碳链的长度来考查催化剂的构效关系, 发现两个碳时其催化效果最好. 其次, 试图引入大基团, 以增加空间位阻, 来提高立体选择性. Shi 等^[11]先后设计了催化剂 **CP6**和催化剂 **CP7**, 在联萘酚衍生的双功能手性膦催化剂中, 催化剂 **CP7** 是唯一可以回收套用的. 最后是改变膦上的取代基, Shi 等^[12]设计了催化剂 **CP8**和 **CP9**, 实验发现 **CP8** 不仅可以催化 aza-MBH 反应, 也可以催化 MBH 反应, 但反应的立体选择性不高.

2007 年, Shi 等^[13]在联萘酚骨架上引入氨基, 设计合成了一系列硫脲类催化剂和酰胺类催化剂(Scheme 3), 其中催化性能较好的是硫脲类催化剂 **CP10**、酰胺类催化剂 **CP11** 和 **CP12**, 产物的 *ee* 值为 35%~97%.

Scheme 3

2009 年, Liu 等^[14]首次报道了将具有 Lewis 碱、Brønsted 酸和酸活化的 Brønsted 碱的三功能手性膦催化剂应用到 aza-MBH 反应(Eq. 3). 实验发现室温下反应, 产物的收率和 *ee* 值均较高, 但反应的主要不足是添加剂苯甲酸的用量偏高.

之后 Sasai 等^[15]对反应底物进行了拓展, 首次利用手性催化剂 **CP2** 催化 aza-MBH 多米诺反应合成异吡啶啉类衍生物(Eq. 4). 该反应设计巧妙, 同时产物也得到了较高的收率和良好的 *ee* 值.

1.2 氨基酸衍生的手性膦催化剂

由于小分子手性氨基酸作为手性来源, 具有价廉、易得等特点. 近年来关于氨基酸衍生的双功能手性膦催化剂的报道逐渐增加. 与联萘酚衍生的双功能手性膦催

化剂相比, 该类催化剂在催化 MBH 反应、环加成反应中都具有较高活性, 且获得了很好的收率和立体选择性.

2009 年, Wu 等^[16]报道了缬氨酸衍生的手性膦用于催化 MBH 反应(Eq. 5). 研究表明, 室温下反应得到的目标产物的收率可达 96%, 且 *ee* 值最高可达 83%.

2011 年, Lu 等^[17]报道了苏氨酸衍生的双功能手性膦催化剂催化的 aza-MBH 反应, 具有反应收率高和立体选择性好等优点(Eq. 6).

同年, Lu 等^[18]又将苏氨酸衍生的双功能手性膦催化剂拓展到 MBH 反应, 得到的 MBH 加成物 *ee* 值最高可达 90% (Eq. 7).

1.3 环己基衍生的手性膦催化剂

2008 年 Wu 等^[19a]报道了环己基衍生的双功能手性

膦硫脲催化 MBH 反应(Eq. 8). 研究表明, 该反应具有反应条件温和、收率和对映选择性较高等优点. 2009 年, Wu 等^[19b]又报道了类似的反应, 在催化剂 **CP18** 的催化下, 反应得到了良好的收率和中等的 *ee* 值(Eq. 9).

2011 年, Wu 等^[20]利用环己基衍生的双功能手性膦硫脲催化剂 **CP17** 催化吡啶酮为底物的 MBH 反应(Eq. 10). 在 0 °C 下, 以四氢呋喃作溶剂, 该反应取得了 15%~99% 收率和 9%~69% *ee* 值. 其 MBH 加成产物与天然产物生物碱中的 convolutamydines B, convolutamydines E, dioxibrassinine 和 donaxaridine 具有类似的结构^[21] (Scheme 4), 通过一定的结构修饰可应用于天然产物的全合成. 最近, Wu 等^[22]又制备了新型催化剂 **CP19** (Eq. 10). 实验发现, 在 2 mol% 的 **CP19** 催化下, 室温下反应得到产物的 *ee* 值最高可达 95%.

另外 Wu 等^[23]将方酸结构引入到催化剂中形成新型双功能手性膦催化剂 **CP20** (Eq. 11). 研究表明, 在室温下, **CP20** 可高效催化分子内的 MBH 反应, 且以高收率和高立体选择性获得目标化合物.

Scheme 4

1.4 二茂铁衍生的手性膦催化剂

近年来, 绝大部分的手性膦二茂铁都作为金属不对称催化反应的配体, 很少有将其应用到手性小分子催化上. 2005 年, Carretero 等^[24]将手性膦二茂铁应用到催化不对称 MBH 反应, 得到了较高收率和中等 *ee* 值的 MBH 产物(Eq. 12). 尽管该类催化剂的催化效果不是很理想, 但还有相当大的提升空间. 因此, 这一课题值得广大研究者进一步深入研究.

2 MBH 加成物的烯丙基立体选择性取代反应

关于手性膦催化 MBH 加成物的烯丙基立体选择性取代反应的研究报道较晚^[25], 直到 2004 年, Krische 等^[26]首次报道了有机膦催化 MBH 加成物的烯丙基位立体选择性取代反应, 并提出了可能的机理(Scheme 5).

受 Krische 课题组在 MBH 醋酸酯上构建 γ -丁烯酸内酯的启发, 侯雪龙课题组和施敏课题组对 MBH 加成物不对称转化进行了深入研究. 2007 年, 侯雪龙等^[27]利用具有平面手性的[2,2]环芳单膦催化剂 **CP22** 催化邻苯二甲酰亚胺取代 MBH 加成物烯丙基位的反应, 得到了具有较好立体选择性的产物, 但反应底物的适用范围较窄(Eq. 13).

CP22

2008 年, Shi 等^[28]报道了双功能手性膦催化 2-三甲硅氧基呋喃立体选择性取代 MBH 加成物的反应, 形成了具有 γ -丁烯酸内酯结构的化合物(Eq. 14), 该反应筛选了一系列双功能手性膦催化剂, 其中 **CP11** 的催化效果最好. 作者通过 ^{31}P NMR 观察到反应的中间体, 并推测催化剂与底物形成的中间体通过分子间氢键产生稳定的过渡态构象.

2009 年, Shi 等^[29]也对邻苯二甲酰亚胺立体选择性取代 MBH 加成物烯丙基位的反应进行了研究(Eq. 15). 结果表明, 催化剂 **CP23** 可高效催化该反应, 得到了高收率和中等 *ee* 值的产物.

CP23

之后 Shi 等^[30]又对反应底物进行了拓展. 2011 年, 他们报道了双功能手性膦硫脲衍生物催化噁唑酮类化合物与 MBH 加成物的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应(Eq. 16), 得到具有高收率和高 *ee* 值的对映选择性产物.

2012 年, Shi 等^[31]又将亚磷酸二苯酯和二苯基氧膦作为亲核试剂与 MBH 加成物反应, 得到了较高收率和高 *ee* 值的目标产物(Eq. 17).

CP24

CP25

同年, Lu 等^[32]首次将苯酐类化合物作为亲核试剂与 MBH 加成物进行立体选择性取代反应, 形成具有光学纯的 3,3-双取代苯酐类化合物, 后者广泛存在于天然产物和重要的生物分子中(Scheme 6). 实验表明, 在双功能手性磷硫脲催化剂促进下, 反应经历了 $S_N2'-S_N2'$ 的反应机理, 得到高收率和高 *ee* 值的 3,3-双取代苯酐类化合物(Eq. 18).

3 环加成反应

3.1 [2+2]环加成反应

2010 年 Kerrigan 等^[33]报道了以双膦催化剂 BINAP-HANE (CP27)催化芳香醛与烯酮之间的[2+2]环加成反应(Eq. 19), 得到了具有多手性中心的多取代 β -内酯类化合物, 且其可能的机理如 Scheme 7 所示.

3.2 [3+2]环加成反应

联烯、MBH 加成物与活性烯烃或亚胺的不对称 [3+2]环加成反应是一类非常重要的反应^[34], 通过手性

Scheme 6

CP26

CP27

膦催化可有效构建具有光学活性的天然产物骨架结构.

3.2.1 手性单膦催化剂

1995 年, Lu 等^[35]首次报道了有机膦催化缺电子烯烃与联烯酸酯的[3+2]环加成反应. 之后对反应底物进行了拓展, 发现用富马酸酯、马来酸酯、丙烯酸酯、丁烯酮、丙烯腈等, 得到的是非手性的多官能团环戊烯衍

Scheme 7

生物. 1997 年, Zhang 等^[36]利用手性磷催化该反应(Eq. 20), 得到了具有较好对映选择性的目标产物.

CP28

尽管取得了一些研究成果, 但之后十年有机磷催化的不对称[3+2]环加成反应并未取得较好的进展. 直到2006年Fu^[37]报道了手性单磷催化剂 **CP29** 催化的[3+2]环加成反应(Eq. 21), 目标产物的 *ee* 值可达 90%, 非对映选择性 > 20 : 1. 2008 年 Marinetti 等^[38a]设计了催化剂 **CP30** 催化类似的反应(Eq. 21), 目标产物的 *ee* 值为 87%~96%, 且催化剂稳定、可回收套用^[38b]. 之后催化剂 **CP30** 又被证明可高效催化联烯磷酸酯与缺电子烯烃的[3+2]环加成反应(Eq. 22), 产物的收率为 60%~87%, 产物 *ee* 值为 45%~91%^[39]. 2010 年 Marinetti 等^[40]首次用 2-芳基-1,1-二氰基乙烯作为底物, 在手性磷催化剂 **CP29** 的作用下, 反应所得产物的收率较高, *ee* 值可达 90% (Eq. 23).

手性单磷催化的[3+2]环加成反应可应用于螺环类化合物的合成. 2008 和 2009 年, Marinetti 等^[38b]报道了手性磷催化剂 **CP30** 催化[3+2]环加成反应(Eq. 24), 得到的螺环衍生物的 *ee* 值可达 85%. 2010 年, Marinetti 等^[41]又首次用手性磷催化剂高效构建了螺环吡啶酮环戊烷衍生物(Eq. 25).

2011 年 Marinetti 等^[42]又报道了手性磷催化合成环戊烯并香豆素或喹啉衍生物. 该反应通过两种合成途

R = Ph, 2-furyl, 2-quinolyl, etc.
R¹ = Ph, 4-MeOC₆H₄, etc.

CP29

CP30

R¹ = aryl, heteroaryl, alkyl
R² = aryl, heteroaryl, 3-quinolyl, etc.

Ar = C₆H₅, *p*-MeOC₆H₄
2-pyridyl, etc.

R¹ = Et, Cy, Bn
R² = Br, H, Me
Ar = Ph, 4-ClC₆H₄, 1-naphthyl

R² = aryl, heteroaryl, 2-quinolyl, etc.

径: 一是香豆素衍生物直接与联烯酸酯发生[3+2]环加成得到目标产物(Eq. 26); 二是通过[3+2]环加成得到关键中间体, 随后环合得到目标产物(Scheme 8). 两者目标产物都取得了较好的收率和对映选择性.

$R^1 = \text{H}, 7\text{-MeO}, 8\text{-Br}, \text{etc.}$

$R^2 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Cy}$

$\text{EWG} = \text{CO}_2\text{Et}, \text{CO}_2\text{Bn}, \text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$

Scheme 8

手性单膦催化剂也可催化联烯酸酯与亚胺的[3+2]环加成反应. 2007年, Marinetti等^[43]报道了催化剂 **CP29**, 该催化剂可促进 2-芳基-3-二氢吡咯类化合物的合成, 产物 *ee* 值可达 80% (Eq. 27).

$R = \text{Et}, \text{Cy}$
 $\text{Ar} = \text{aryl}, 1\text{-naphthyl}, 2\text{-furyl}, \text{etc.}$

2012年, Kwon等^[44]报道通过环状手性单膦催化剂 **CP31** 催化联烯酸酯和磷酰亚胺的[3+2]环加成反应, 制得中间体多取代环戊烯衍生物, 收率和 *ee* 值分别为 93%和 99%, 再经 13步反应, 可合成天然产物(+)-ibophyllidine (Scheme 9).

MBH 加成物也可参与分子内的环合反应. 2010年 Tang和 Zhou等^[45]用手性单膦催化剂 **CP32** 催化分子内 MBH 加成物与活性烯烃的[3+2]环加成反应(Eq. 28),

Scheme 9

在温和条件下, 得到具有连续 3 个手性中心的苯并双环 [4.3.0]化合物.

$R = \text{H}, 4\text{-Br}, 4\text{-OMe}, \text{etc.}; R^1 = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{Me}; R^2 = \text{OMe}, \text{OEt}, \text{Me}; X = \text{O}, \text{C}$

3.2.2 手性双膦催化剂

2007年 Wallace等^[46]首次报道手性双膦催化剂 **CP33** 催化联烯酸酯与不饱和烯烃的[3+2]环加成反应 (Eq. 29), 得到了具有中等到良好收率和 *ee* 值的螺环酮类化合物.

2009年, Loh等^[47]报道了手性双膦催化剂催化 α 位三甲基硅烷取代的联烯酸酯与缺电子烯烃的[3+2]环加成反应, 产物取得了良好收率和 *ee* 值(Eq. 30). 研究表明, 联烯酸酯的 α 位引入三甲基硅烷是得到目标产物的关键因素, 这可能是由于位阻的影响抑制了[4+2]的自

身缩合反应. 此外与一般的联烯酸酯相比, 该反应更有利于 γ -产物的形成.

2010 年, Loh 等^[48]又报道了手性双膦催化剂催化不同反应底物的[3+2]环加成反应(Eq. 31), 得到了具有多手性中心的多官能团环戊烯衍生物, 产物的收率和立体选择性均较高.

2006 年, Marinetti 等^[49]首次报道了环番衍生的手性双膦催化剂 **CP36** 催化不对称联烯酸酯与亚胺的[3+2]环加成反应, 得到了 3-芳基-2-二氢吡咯类化合物, 但收率和 *ee* 值均较低(Eq. 32).

2011 年, Barbas 等^[50]报道了手性双膦催化剂催化 MBH 加成物与活性烯烃的[3+2]环加成反应, 合成具有高对映选择性的螺环戊烷吡咯酮类化合物(Eq. 33),

这为构建天然产物和候选药物中广泛存在的螺环戊烷吡咯酮骨架提供了一条简单高效的途径.

2012 年, Liu 等^[51]报道了手性双膦催化剂催化 *N*-苯基马来酰亚胺与 MBH 加成物的[3+2]环加成反应(Eq. 34). 该反应的特点是一步构建了 3 个手性中心, 得到了高收率和高对映选择性的螺环戊烷吡咯酮类化合物.

3.2.3 双功能手性膦催化剂

2007 年, Miller 等^[52]报道了 α -氨基酸衍生的双功能手性膦催化[3+2]环加成反应, 以 95%收率和 80%的 *ee* 值(Eq. 35)获得目标产物. 在这一体系中, 反应底物与催化剂通过 P, O 原子相互作用和分子内的氢键形成稳定的中间过渡态 **A**, 从而来控制反应的立体选择性 (Scheme 10).

2010 年, Zhao 等^[53]报道了 α -氨基酸衍生的双功能手性膦高效催化联烯酸酯与活化烯烃的[3+2]环加成反应(Eq. 36). 在温和条件下, 得到目标产物的收率为 79%~99%, *ee* 值为 80%~99%. 与 Marinetti 的研究工作相比, 该反应拓展了反应底物, 所得产物的收率和对映

Scheme 10

选择性也有一定的提高, 然而该反应体系并不适用于脂肪醛衍生的活性烯烃。

2011 年, Lu 等^[54a]报道了缩二氨酸衍生的双功能手性膦催化 β -取代的丙烯酸酯与联烯酸酯的 [3+2] 环加成

反应(Eq. 37). 研究表明, 底物丙烯酸酯中大基团叔丁基和催化剂中的大位阻基团氨基甲酸酯抑制了 γ -结构的形成, 从而提高了区域选择性. 同年, Lu 等^[54b]首次将 3,5-二甲基-1*H*-吡唑衍生的丙烯酸酯作为反应底物, 产物具有较好收率和中等 *ee* 值(Eq. 38). 2012 年, Lu 和 Shi 等^[54c]又将不同取代的马来酰亚胺作为底物, 在催化剂 **CP41** 的催化下, 反应得到的目标产物有 76%~94% 的收率和 38%~95% 的 *ee* 值(Eq. 39).

双功能手性膦催化剂也可以催化联烯酸酯与亚胺的 [3+2] 环加成反应. 2008 年 Jacobsen 等^[55]利用环己基衍生的手性膦硫脲催化剂促进联烯酸酯和膦酰亚胺的 [3+2] 环加成反应(Eq. 40), 得到目标产物的收率为 68%~90%, *ee* 值为 94%~98%, 但其反应速率要比磺酰

亚胺参与的环加成反应要慢。

2012 年, Lu 等^[56]报道了缩二氨基酸衍生的双功能手性膦催化联烯酸酯和膦酰亚胺的[3+2]环加成反应, 得到的目标产物可进一步转化为天然产物(+)-trachelanthamidine (Scheme 11).

Scheme 11

当然 MBH 加成物也可作为反应底物. 2011 年, Lu 等^[57]也报道了 *L*-苏氨酸衍生的双功能手性膦催化[3+2]环加成反应, 合成具有高对映选择性的螺环戊烷吡啶酮类化合物, 取得了较高的收率和对映选择性(Eq. 41).

最近, Shi 等^[58]报道了 *L*-缬氨酸衍生的双功能手性膦催化 MBH 加成物与活性烯烃的[3+2]环加成反应 (Eq. 42), 尽管活性烯烃不同, 但都得到了较高的收率和优异的对映选择性. 同年, Lu 等^[59]也报道了缩二氨基酸衍生的双功能手性膦催化该反应(Eq. 43). 研究表明, 与

(42)

(43)

CP44 相比, 5% mol 的 CP45 即可催化[3+2]环加成反应.

3.3 [4+2]环加成反应

2003 年, Kwon 等^[60]首次报道了有机膦催化的磺酰亚胺与取代的联烯酸酯[4+2]环加成反应, 并且提出了反应的可能机理(Scheme 12).

2005 年, Fu 等^[61]报道了手性膦催化磺酰亚胺与取代联烯酸酯的[4+2]环加成反应(Eq. 44), 取得了较高的收率和对映选择性, 且反应产物可以进一步转化为一些重要天然产物的骨架结构(Scheme 13).

Scheme 12

Scheme 13

2011 年, Zhao 等^[62]报道了双功能手性膦催化磺酰亚胺与取代的联烯酯[4+2]环加成反应(Eq. 45). 在温和条件下, 得到具有光学活性的四氢吡啶衍生物, 收率可达 98%, *ee* 值可达 96%. 但当 $R^2 = H$ 时, 反应不能进行, 可能原因是在反应过程中形成的阴离子稳定性较弱.

2012 年, Lu 等^[63]又对反应底物进行了拓展, 首次用 *L*-苏氨酸衍生的双功能手性膦催化活化烯烃与 α 取代联烯酯的[4+2]环加成反应(Eq. 46), 取得了良好的收率以及 *dr* 值和 *ee* 值. 目标产物 3-螺环己烯-2-吡啶酮结构是广泛存在天然产物中的重要生物分子片段, 该方法为构建该重要生物分子片段提供了一条有效的途径 (Scheme 14).

2012 年, Chi 等^[64]首次报道了氨基酸衍生的双功能手性膦催化活化丙烯酸酯与 α,β -不饱和亚胺的分子内[4+2]环加成反应(Eq. 47), 得到具有优异对映选择性的氮杂环产物. 并且该类产物可进一步转化为含手性吡啶的稠环化合物.

同年, Zhong 等^[65]报道了 *L*-亮氨酸衍生的双功能手性膦催化烯酮与 *N*-磺酰-1,3-二烯的[4+2]环加成反应(Eq. 48), 巧妙地将分子间的交叉 *aza-Rauhut-Currie* 反应与其后续的分子内环化反应结合在一起, 从而提供了一条高效制备具有强生物活性和多取代手性的四氢吡啶类衍生物的捷径.

Scheme 14

4 酯化反应

有机磷催化醇与醋酐的酯化反应, 首先是有机磷与醋酐形成磷酰基羧酸酯中间体, 该中间体再与醇形成目标产物^[66a]. 依据此机理, 1996 年 Vedejs 等^[66b]首次报道了手性磷催化仲醇的不对称酯化反应(Eq. 49).

同时也可利用手性磷催化剂 **CP51** 对芳基^[67a]和烯丙基^[67b]取代的仲醇进行动力学拆分(Eq. 50), 且酰化试剂异丁酸酐对反应的对映选择性要比醋酐和苯甲酸酐更好. 在温和条件下, 手性磷催化剂 **CP51** 与酶催化反

应得到产物的对映选择性相当, 尤其是邻位取代的芳基底物. 然而手性磷催化剂 **CP51** 对空气不稳定, 之后又制备出了在空气中稳定、易处理的四氟硼酸盐磷盐催化剂^[67c].

除了简单的动力学拆分, Vedejs 和 Rozners^[68]用两种具有互补立体选择性的手性催化剂(手性磷 **CP51** 和脂肪酶)对芳基取代的仲醇进行平行动力学拆分, 使反应底物的两个异构体在竞争反应中保持最佳的 1:1 比例, 从而能得到具有优异 *ee* 值和转化率两个对映异构体产物.

2004 年, Vedejs 等^[69]又报道了利用单环或双环手性磷催化内消旋二苯基乙二醇的苯甲酰化反应(Eq. 51), 而这个过程比简单醇的动力学拆分效率要低. 在相应的

反应条件下, 使用催化剂 **CP52** 催化的反应得到的对映选择性最好, 但产生了副产物。而使用催化剂 **CP53** 时, 其催化活性较低, 催化剂的用量较大。

与前面不同, 2003 年 Vedejs 等^[70]报道了一类手性膦催化的酰基迁移反应(Eq. 52)。具有高度亲核性的手性膦催化剂 **CP51** 能够高效催化该反应, 得到产物的对映选择性超过 90%, 且与手性吡啶衍生物催化剂相比, 催化剂 **CP51** 适用的反应底物范围更广。

5 γ -亲核加成反应

2009 年, Fu 等^[71a]首次用手性膦催化硝基甲烷与联烯酰胺之间的 γ -加成反应(Eq. 53)。研究表明, 在温和条件下, 可获得高收率和高立体选择性的目标产物, 其可能的机理如 Scheme 15 所示。

同年, Fu 等^[71b]报道了手性膦催化一系列羟基-2-炔酸酯衍生物发生分子内的 γ -亲核加成环合反应, 转化成具有高对映选择性的含氧杂环化合物(Eq. 54), 可高效制备四氢呋喃、四氢吡喃、四氢苯并吡喃等衍生物。

Scheme 15

CP54

之后 Fu 等^[70c]尝试了在手性膦催化剂 **CP55** 催化下, 各种联烯酸酯与丙二酸酯之间的 γ -亲核加成反应, 得到产物的收率为 65%~94%, ee 值为 85%~94% (Eq. 55)。

CP55

2010 年, Fu 等^[72a]报道了以硫醇作为亲核试剂, 手性膦催化剂 **CP56** 催化 γ 加成反应, 取得了较高的收率

和对映选择性(Eq. 56). 而在相同的条件下以苯硫酚为亲核试剂时, 产物只得到 9% 的收率和 70% 的 *ee* 值. 考虑到芳基硫酚的重要性, 在 2011 年 Fu 等^[72b]又报道了以芳基硫酚为亲核试剂的 γ 加成反应 (Eq. 57), 可得到收率 58%~81% 和 *ee* 值 81%~95% 的目标产物.

6 其它反应

手性膦催化剂除了催化上述有机反应外, 还可催化其它有机反应. 2007 年 Gladysz 等^[73]报道了手性膦催化 Rauhut-Currier 反应(Eq. 58), 得到的产物具有较好的收率和中等 *ee* 值.

之后, Wu 等^[74]报道了 *L*-缬氨酸衍生的双功能手性膦硫脲催化剂催化分子内的 Rauhut-Currier 反应(Eq. 59), 取得了很好的收率和优异的对映选择性.

2009 年, Kerrigan 等^[75]报道了用手性膦催化剂 CP27 催化乙烯酮的二聚反应(Eq. 60), 得到的 *Z* 式二聚

产物有 80% 的 *ee* 值.

手性膦催化剂还可催化氮杂环丙烷的开环反应. 2009 年 Jacobsen 等^[76]利用手性膦硫脲催化该反应(Eq. 61), 得到的开环产物都具有较高的 *ee* 值.

7 结论与展望

本文主要综述了近年来手性膦小分子催化剂催化不对称反应的研究进展, 其催化反应的主要特点是反应条件简单、温和, 催化剂催化活性较高以及对环境友好, 原料价格低廉, 反应体系无重金属残留, 符合绿色化学的要求, 具有广阔的应用前景. 但其也存在一些缺点: 反应的催化剂用量相对较多, 某些反应催化效率不如金属催化剂, 这些问题都亟待解决. 所以要突破传统思路进行新型手性膦催化剂的设计与实验, 提出和发展手性催化的一些新概念和新方法, 为手性催化研究提供理论指导, 也为将实验室的科学研究走向工业应用提供理论基础.

References

- [1] (a) Yao, D.-M.; Tian, F.-T.; Zhang, W.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 505 (in Chinese).
(姚冬梅, 田丰涛, 张万斌, 有机化学, **2011**, *31*, 505.)
(b) Yu, H.-W.; Guan, M.; Tong, Q.-S.; Jia, L.; Jin, Z.-L.; Shi, J.-C. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1100 (in Chinese).
(于宏伟, 官旻, 童庆松, 贾莉, 金子林, 施继成, 有机化学, **2011**, *31*, 1100.)
(c) Zhang, Y.; Yi, T.; Wang, K.; Fu, H.-Y.; Chen, H.; Li, R.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 790 (in Chinese).
(张愚, 易韬, 王堃, 付海燕, 陈华, 李瑞祥, 有机化学, **2012**, *32*, 790.)
(d) Fernandez-Perez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119.
- [2] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
- [3] Fu, B.; Xiao, Y.-M.; Li, N. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 899 (in Chinese).
(傅滨, 肖玉梅, 李楠, 有机化学, **2006**, *26*, 899.)
- [4] Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035.
- [5] Marinetti, A.; Voituriez, A. *Synlett* **2010**, 174.
- [6] Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 1271.
- [7] (a) Shi, M.; Chen, L. H. *Chem. Commun.* **2003**, 1310.
(b) Wei, Y.; Shi, M. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1005.
- [8] Liu, Y. H.; Chen, L. H.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 973
- [9] Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Synlett* **2006**, 761.
- [10] Ito, K.; Nishida, K.; Gotanda, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6147.
- [11] (a) Shi, M.; Chen, L. H.; Teng, W. D. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1781.
(b) Liu, Y. H.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 122.
- [12] (a) Shi, M.; Li, C. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1385.
(b) Lei, Z. Y.; Ma, G. N.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3817.
(c) Lei, Z. Y.; Liu, X. G.; Shi, M.; Zhao, M. X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2058.
- [13] (a) Shi, Y. L.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2129.
(b) Qi, M. J.; Ai, T.; Shi, M.; Li, G. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1181.
(c) Guan, X. Y.; Jiang, Y. Q.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2150.
- [14] Garnier, J. M.; Anstiss, C.; Liu, F. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 331.
- [15] Takizawa, S.; Inoue, N.; Hirata, S.; Sasai, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9725.
- [16] Gong, J. J.; Yuan, K.; Wu, X. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2117.
- [17] Zhong, F. R.; Wang, Y. Q.; Han, X. Y.; Huang, K. W.; Lu, Y. X. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1310.
- [18] Han, X. Y.; Wang, Y. Q.; Zhong, F. R.; Lu, Y. X. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6734.
- [19] (a) Yuan, K.; Zhang, L.; Song, H. L.; Hu, Y. J.; Wu, X. Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6262.
(b) Yuan, K.; Song, H. L.; Hu, Y. J.; Wu, X. Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8185.
- [20] Wang, C. C.; Wu, X. Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2974.
- [21] (a) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748.
(b) Peddibhotla, S. *Curr. Bioact. Compd.* **2009**, *5*, 20.
- [22] Qian, J. Y.; Wang, C. C.; Sha, F.; Wu, X. Y. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6042.
- [23] Song, H. L.; Yuan, K.; Wu, X. Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1012.
- [24] Pereira, S. I.; Adrio, J.; Silva, A.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10175.
- [25] Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 267.
- [26] (a) Cho, C. W.; Kong, J. R.; Krische, M. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1337.
(b) Cho, C. W.; Krische, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 6689.
- [27] Zhang, T. Z.; Dai, L. X.; Hou, X. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1990.
- [28] Jiang, Y. Q.; Shi, Y. L.; Shi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7202.
- [29] Ma, G. N.; Cao, S. H.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1086.
- [30] Yang, Y. L.; Pei, C. K.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3349.
- [31] Deng, H. P.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 183.
- [32] Zhong, F. R.; Luo, J.; Chen, G. Y.; Dou, X. W.; Lu, X. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10222.
- [33] Mondal, M.; Ibrahim, A. A.; Wheeler, K. A.; Kerrigan, N. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1664.
- [34] Zhao, Q. Y.; Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1724.
- [35] Zhang, C. M.; Lu, X. Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906.
- [36] Zhu, G. X.; Chen, Z. G.; Jiang, Q. Z.; Xiao, D. M.; Cao, P.; Zhang, X. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3836.
- [37] Wilson, J. E.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1426.
- [38] (a) Voituriez, A.; Panossian, A.; Fleury-Brégeot, N.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14030.
(b) Voituriez, A.; Panossian, A.; Fleury-Brégeot, N.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1968.
- [39] Pinto, N.; Neel, M.; Panossian, A.; Retailleau, P.; Frison, G.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1033.
- [40] Schuler, M.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1569.
- [41] Voituriez, A.; Pinto, N.; Neel, M.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12541.
- [42] Neel, M.; Gouin, J.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Synthesis* **2011**, 2003.
- [43] Fleury-Brégeot, N.; Jean, L.; Retailleau, P.; Marinetti, A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1920.
- [44] Andrews, I. P.; Kwon, O. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2510.
- [45] Wang, Q. G.; Zhu, S. F.; Ye, L. W.; Zhou, C. Y.; Sun, X. L.; Tang, Y.; Zhou, Q. L. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1914.
- [46] Wallace, D. J.; Sidda, R. L.; Reamer, R. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1051.
- [47] Sampath, M.; Loh, T. P. *Chem. Commun.* **2009**, 1568.
- [48] Sampath, M.; Loh, T. P. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 739.
- [49] Jean, L.; Marinetti, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2141.
- [50] Tan, B.; Candeias, N. R.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4672.
- [51] Wang, Y.; Liu, L.; Zhang, T.; Zhong, N. J.; Wang, D.; Chen, Y. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4143.
- [52] Cowen, B. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10988.
- [53] Xiao, H.; Chai, Z.; Zheng, C. W.; Yang, Y. Q.; Liu, W.; Zhang, J. K.; Zhao, G. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 4569.
- [54] (a) Han, X. Y.; Wang, Y. Q.; Zhong, F. R.; Lu, Y. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1726.
(b) Han, X. Y.; Wang, S. X.; Zhong, F. R.; Lu, Y. X. *Synthesis* **2011**, 1859.
(c) Zhao, Q. Y.; Han, X. Y.; Wei, Y.; Shi, M.; Lu, Y. X. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 970.
- [55] Fang, Y. Q.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5660.
- [56] Han, X. Y.; Zhong, F. R.; Wang, Y. Q.; Lu, Y. X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 767.
- [57] Zhong, F. R.; Han, X. Y.; Wang, Y. Q.; Lu, Y. X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7837.

- [58] (a) Deng, H. P.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 783.
(b) Deng, H. P.; Wang, D.; Wei, Y.; Shi, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1098.
- [59] Zhong, F. R.; Chen, G. Y.; Han, X. Y.; Yao, W. J.; Lu, Y. X. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3764.
- [60] Zhu, X. F.; Lan, J.; Kwon, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4716.
- [61] Wurz, R. P.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 12234.
- [62] Xiao, H.; Chai, Z.; Wang, H. F.; Wang, X. W.; Cao, D. D.; Liu, W.; Lu, Y. P.; Yang, Y. Q.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10562.
- [63] Zhong, F. R.; Han, X. Y.; Wang, Y. Q.; Lu, Y. X. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 1231.
- [64] Jin, Z. C.; Yang, R. J.; Tiwari, B.; Ganguly, R.; Chi, Y. G. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3226.
- [65] Shi, Z. G.; Yu, P. Y.; Loh, T. P.; Zhong, G. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1.
- [66] (a) Vedejs, E.; Diver, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3358. |
(b) Vedejs, E.; Daugulis, O.; Diver, S. T. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 430.
- [67] (a) Vedejs, E.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5813.
(b) Vedejs, E.; MacKay, J. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 535.
(c) MacKay, J. A.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6934.
- [68] Vedejs, E.; Rozners, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2428.
- [69] Vedejs, E.; Daugulis, O.; Tuttle, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1389.
- [70] (a) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13368.
(b) Shaw, S. A.; Aleman, P.; Christy, J.; Kampf, J. W.; Va, P.; Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 925.
- [71] (a) Smith, S. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14231.
(b) Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2225.
(c) Sinisi, R.; Sun, J. W.; Fu, G. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, 107, 20652.
- [72] (a) Sun, J. W.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 4568.
(b) Fujiwara, Y. J.; Sun, J. W.; Fu, G. C. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2196.
- [73] Seidel, F.; Gladysz, J. *Synlett* **2007**, 986.
- [74] Gong, J. J.; Li, T. Z.; Pan, K.; Wu, X. Y. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1491.
- [75] Ibrahim, A. A.; Harzmann, G. D.; Kerrigan, N. J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1777.
- [76] Mita, T.; Jacobsen, E. N. *Synlett* **2009**, 1680.

(Zhao, X.)