有机化学

Youji Huaxue

Chinese Journal of Organic Chemistry

第33卷 第11期 Vol. 33 No. 11 2013

ISSN 0253-2786

11>

9 770253 278136

中国化学会主办
中国科学院上海有机化学研究所

Born to find out

Anton Paar

安东帕 (中国) 有限公司

电话: 021-6485 5000

传真: 021-6485 5668

Email: Info.cn@anton-paar.com

www.anton-paar.com.cn

安东帕创新分析测试解决方案

创新赢得喝彩

分析成就未来

单模微波反应器
Monowave 300+ MAS 24

- 最高微波反应条件: 300°C@30bar
- 特殊的碳化硅反应管可用于微波机理研究
- 实际反应温度和红外温度可同时监控
- 叠加式自动进样 - 节省实验室空间

新药研发、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的方法开发 (mg to g)

高性能多模微波反应系统
Multiwave PRO

- 可靠的温度和压力传感器 - 最佳反应控制
- 最高微波反应条件 (300°C和 80bar) - 拓展了微波合成的应用范围
- 专业的充气装置 - 轻松实现惰性气体保护
- 模块化扩展功能 - 同一主机适用所有类型转子

新药研发、生物医学科学、纳米材料研究、法医鉴定学等合成的放大反应 (g to ≤ 100g)

公斤级微波反应器
Masterwave BTR

- 最高微波反应条件: 250°C@30bar
- 无可比拟的生产力: 公斤级产量
- 磁力驱动桨式搅拌装置可自动调整搅拌速度
- 独特冷却安全系统保证公斤级反应安全

新药研发、有机杂环合成、金属催化、固相合成及纳米材料合成等合成反应的公斤级放大 (50-300 g)

作为全球高品质测量和分析仪器的领导厂商, 安东帕公司的微波消解与合成设备、旋光仪、折光仪、密度计、粘度测量仪、流变仪、固体表面 Zeta 电位分析仪、SAXSess 小角 X 光散射仪、闪点测量仪等产品已广泛应用于制药、药检、石油、化工、商检、质检、啤酒饮料等诸多领域和研究机构, 并且已作为许多国家行业标准及计量校正仪器。

手性双噁唑啉配体在不对称催化中的应用新进展

刘磊 麻红利 吴燕华 袁德凯

刘吉平 傅滨* 马晓东*

(中国农业大学应用化学系 北京 100193)

摘要 综述了近几年来手性双噁唑啉配体在各种不对称催化反应中的应用新进展,尤其是在催化形成 C—C, C—N 和 C—O 键反应中的应用。

关键词 双噁唑啉; 进展; 不对称催化

New Application Progress of Chiral Bis(oxazoline)
Ligands in Asymmetric Catalysis

Liu, Lei Ma, Hongli Wu, Yanhua Yuan, Dekai

Liu, Jiping Fu, Bin* Ma, Xiaodong*

(Department of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100193)

Abstract The recent progress of bis(oxazoline) ligands applications in asymmetric catalysis is reviewed, in particular the application in catalyzing to form C—C, C—N and C—O bonds is highlighted.

Keywords bis(oxazoline); progress; asymmetric catalysis

不对称催化在过去 40 多年里取得了迅猛的发展,至今仍然是化学最为活跃的发展领域之一。不对称催化是研发手性药物、手性材料等化学品的强大理论基础和学术依据。其中金属络合物催化是最为普遍的研究内容,并取得为世人瞩目的成就,有些已被应用于工业生产^[1]。2001 年的诺贝尔化学奖授予了在该领域做出突出贡献的三位科学家。在金属络合物催化蓬勃发展的过程中,出现了许多“优势”的手性配体,其中,手性双噁唑啉是过去 20 多年里最为受到关注的手性配体类型之一,关于双噁唑啉的综述已经有多篇^[2],然而近几年来,手性双噁唑啉在不对称催化反应中的应用呈现一些新的趋势,许多老配体被发现有新的用途,在各种不对称催化反应中发挥了举足轻重的作用。特别是在形成新的碳—碳键和碳—杂原子键及合成光活性的化合物过程起着重要的作用,本文按照双噁唑啉在催化形成 C—C 键、C—N 键和 C—O 键中的应用分别进行总结。

1 催化形成碳—碳键的反应

1.1 Evans 配体催化形成碳—碳键的反应

手性双噁唑啉(BOX) **1** (Chart 1)是 Evans 等^[3]发展的最有代表性的手性配体,在多种反应中显示出优异的催化性能。关于它的应用已被广泛报道,然而近几年随着新反应的不断挖掘,人们对它的研究应用成果仍然不断涌现,在碳—碳键、碳—杂原子键的形成反应方面发挥着重要的作用。2008 年,Snapper 等^[4]报道了配体 *tert*-Bu-BOX (**1a**)与 Cu(II)络合催化六元环状不饱和酮酯与烯丙基硅烷进行 Hosomi-Sakurai 的共轭加成反应 (Scheme 1)。在该反应中,以二氯甲烷为溶剂,在 -78 °C 下反应 15~48 h,得到 3-烯丙基化的六元环状酮酸酯 **3**,收率 65%~78%,对映选择性达到 97% *ee*。当底物为五元环时,收率和对映选择性都大大降低(51% yield, 55% *ee*)。当底物为八元环时,对映选择性也可高达

* E-mail: fubinchem@cau.edu.cn; xdma@cau.edu.cn

Received June 1, 2013; revised July 19, 2013; published online July 26, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172255), the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011BAE06B02) and the Scholarship Award for Excellent Doctoral Student Granted by Ministry of Education.

国家自然科学基金(No. 21172255)、科技部支撑计划(No. 2011BAE06B02)和教育部博士研究生学术新人奖资助项目。

>98% *ee*. 产物 **3** 通过进一步转化形成光活性的双环骨架化合物 **4**.

Scheme 1

2011 年, Doyle 等^[5]报道了 **1a**-Cu(SbF₆)₂ 催化的 α,β -不饱和 2-酰基咪唑 **5** 与 3-硅氧基-2-重氮-3-丁烯酸酯 **6** 进行的 Mukaiyama-Michael 加成反应(Scheme 2). 以 CH₂Cl₂ 为溶剂, 在 10 mol% 的催化剂和 1.0 equiv. 的 HFIP(六氟异丙醇)条件下, 于 -78 °C 反应 3 d, 可以得到比较高的收率(62%~88%), 无论 Ar 是何芳香基团, 均可获得高对映选择性(81~95% *ee*), 即使是叔丁基或环己基也能达到 95% 和 81% 的 *ee* 值. 该反应提供了一种高官能化的手性重氮酯的合成方法, 并能够进一步转化成两个手性中心的二羧酸酯衍生物 **8**.

Scheme 2

2012 年, Johnston 等^[6]报道了 *t*-Bu-BOX-Cu(II) 催化的芳香醛与溴代硝基甲烷的 Henry 反应, 顺式和反式对映选择性几乎相当, 比较强的阴离子效应被观察到, 其中当邻-碘苯甲酸铜作为金属盐时, 使非对映体的 *ee* 值得到显著的提高(Scheme 3). 作者探索了 R 为各种基团的醛 **9** 与溴代硝基甲烷的加成反应, 对映选择性 82%~99% *ee*, 收率 43%~78%. 芳香醛的收率更高. 脂肪基

和杂芳香基团的收率降低, 但对映选择性基本不变. 从得到的加成物 **10** 出发, 经过氧化和手性胺基化合物反应, 可方便地合成含两个手性碳的氧代酰胺化合物 **11**. 该方法是对制备 α -氧代酰胺方法学的一种有力补充. 作者将该方法应用到 LY411575 的合成.

Scheme 3

2012 年, Hiersemann 等^[7]在天然产物(+)-xeniolide 的合成过程中, 发展了 [Cu(*t*-Bu-BOX)₂](SbF₆)₂ 催化的分子内 [1,6] 跨环 Gosteli-Claisen 重排反应, 得到中等或大环的羧酸酯化合物(Eq. 1). 催化剂的阴离子 L 部分、反应底物 **12** 自身结构对产物的非对映选择性和对映选择性有着很大的影响. 当配体为 Ph-BOX (**1d**) 时, *dr* 值可达 92:8, 但 *ee* 值仅有 13%, 考察非对映选择性、对映选择性及收率的综合结果来看, *t*-Bu-BOX (**1a**) 为最适宜的配体. 当 L 为 PhOH 或 CF₃CH₂OH 时, *trans*-**13a**/*cis*-**13b** 比例随环的增大而大大降低(十二元环: 83:17; 十四元环: 51:49). 反式异构体 **13a** 的 *ee* 值可达 98% 以上.

在众多的 Evans 型双噁唑啉配体参与的不对称催化反应中, 往往以 4-位叔丁基的配体显示出优秀的催化结果, 这固然是由于它的高空间位阻的缘故, 然而在有些不对称催化反应中, 带有异丙基、苯甲基或苯基的双噁唑啉却表现得更为出色.

2009 年, Stoltz 等^[8]报道了苯基取代的双噁唑啉 **1d**-Cu(II) 催化的 3-卤代的氧吡啶化合物 **14** 与丙二酸二甲酯的烷基化反应(Eq. 2). 化合物 **14** 中 R 为烷基时, 可

获得高对映选择性(83%~91% *ee*)和中等以上收率(42%~78% *yield*)的碳-碳偶联产物 **15**; 而当 R 为苯基时, 则得到与烷基相反构型的产物 **15**, 收率相当, 对映选择性有所降低(74%~84% *ee*). 该反应提供了一种合成 3-位手性季碳中心的氧代吲哚化合物的制备方法. 该方法被应用到重要生理活性生物碱的核心骨架——吡咯酮并吲哚的合成过程.

Scheme 4

2011 年, Watson 等^[9]报道了末端炔对消旋的异色满半缩醛的加成反应, 在 10 mol% Bn-BOX-Cu(MeCN)₄-PF₆ 的催化下及 TMSOTf 存在下反应过夜, 得到 1-炔基异色满衍生物(Scheme 4). 当 R 为苯基或取代苯基时, 均取得比较满意的收率(64%~89% *yield*)和对映选择性(64%~92% *ee*). 当 R 为环烷基或烷基时, 收率和对映选择性均大大降低. 该反应提供了一种制备手性的 1-炔基异色满 **17** 及 1-烷基异色满化合物 **18** 的方法.

2013 年, 贾义霞课题组^[11]报道了含有手性双苯基的双噁唑啉配体 **23** 与 Ni(ClO₄)₂ 络合物催化的吲哚与 β-三氟甲基硝基烯 **24** 的傅-克反应, 得到含有 CF₃ 基团的手性季碳中心的吲哚衍生物 **25** (Eq. 3), 收率 72%~95%, *ee* 值可达 97%. 吲哚环上 4, 5, 6, 7 位的任意基团对

Scheme 5

于反应收率和对映选择性几乎没有影响, 而 1 和 2 位的基团会导致反应活性大大降低甚至不反应. 三氟甲基硝基烯 **24** 中的 R' 无论是各种取代苯基还是其他芳基, 或是烷基, 一般都能取得 87%~97% *ee* 的对映选择性. 非常有趣的是该反应是在 60 °C 下进行, 而非室温或低温下反应. 如果用不带取代基的吡咯代替吲哚, 进行傅-克烷基化反应, 同样取得优异的结果(51% *yield* 和 96% *ee*). 反应机理是硝基烯与 Ni(II) 以 1,3-键合方式配位, 吲哚从 R-面进攻硝基烯的 β 位, 从而得到加成产物. 作者将该反应应用到了具有重要生物活性的生物碱中间体三氟甲基化的 tryptamine 和 tetrahydro-β-carboline 合成.

1.2 其它骨架 BOX 参与催化形成碳-碳键的反应

不仅 Evans 型 BOX 配体在不对称催化形成碳-碳键过程中起到重要的作用, 其它骨架的双噁唑啉同样发挥了非常重要的作用.

2009 年, Guiry 等^[12]报道了二苯胺骨架的双噁唑啉 **26** 与 CrCl₃ 络合催化的第一例区域选择性和对映选择性的醛的 Nozaki-Hiyama-Kishi 联烯甲基化反应(Eq. 4). 在 10 mol% 的 BOX-Cr(III) 催化下, 3 equiv. Mn 和 2 equiv. TMSCl 的存在下, 得到中等收率以上的联烯乙醇化合物, 另有少量 1,3-丁二烯衍生物生成. R 为各种取代芳基时, 对映选择性在 87%~98% *ee* 之间, 即使为苯乙烯基或苯乙基, *ee* 值同样高达 95% 和 96%. 但当 R 为环己基时, 只有 60% *ee* 值. 该反应提供了一种合成 β-联烯醇化合物的方法.

2010年, 龚流柱课题组^[13]应用刚性骨架的BOX配体 **29**-Cu(Otf)₂ 催化芳甲基吲哚与丙二酸酯的氧化偶联反应(Eq. 5), 获得高收率和高对映选择性. 其中, 氧化剂DDQ的存在是必须的, Cu-BOX配合物与DDQ的配位使吲哚的邻位脱氢更容易, 从而形成了乙烯型亚胺正离子或碳正离子, 络合物键合的丙二酸酯进攻亚胺正离子, 最后形成碳-碳偶联产物. 该反应是第一个成功地用手性Lewis酸控制的亲核试剂对乙烯型亚胺正离子进行共轭加成的例子.

2011年, Frontier等^[14]报道了(MeCN)₅Cu(SbF₆)₂(II)调节的二烯酮 **32** 的环化反应形成环戊烯酮羧酸酯的反应(Eq. 6). 反应先经过Nazarov反应成环, 然后经Wagner-Meerwein重排发生芳基或烷基的[1,2]迁移, 生成高官能团化的环戊烯酮化合物. 通过加入与底物等物质的量的BOX配体 **29**, 可顺利实现该反应不对称版本从而得到 **33** (80% yield, 95% ee). 遗憾的是低催化量的不对称反应尚未实现.

2011年, Maruoka等^[15]报道了5 mol%的Py-box

34-Cu(I)催化的二氢异喹啉盐 **35** 与末端炔的加成反应, 得到高收率和高对映选择性的1-位炔基化的四氢异喹啉衍生物 **37** (82%~99% yield 和 96% ee)(Eq. 7), 只有R²为2-甲基和正己基时, 对映选择性较低(43% 和 75% ee). 反应机理是末端炔与CuOAc-BOX络合物生成炔化亚铜中间体, 同时释放出醋酸, 醋酸可使甲亚胺 **35** 质子化, 从而被活化, 然后 **35** 进一步与亲核的炔基亚铜反应. 正是根据这样的机理假设, 如果加入Brønsted酸代替醋酸, 有可能提高反应的选择性. 接下来作者进一步研究了更具挑战性的C(1)-取代的甲亚胺亚胺 **38** 与末端炔的加成, 建立了一个手性四取代季碳中心(Eq. 8). 幸运的是当用5 mol%的催化剂Py-box-Cu(I)进行该反应时, 收率高达99%, 但ee值仅68%. 通过加入Brønsted酸 **40** 大大提高了对映选择性. 当R¹为Me, Et或Bu时, R²为各种取代苯基或环烷基, 对映选择性达到88%~95% ee, 即使R²为正己基时对映选择性同样可达到79% ee.

2011年, Fu等^[16]报道了环戊烷骨架的双噁唑啉配体 **41** 与NiCl₂组成的催化体系成功地催化二芳基锌与消旋的α-卤代酮 **42** 进行的Negishi偶联反应(Eq. 9). 反应在低温下进行, 得到77%~99%的收率和81%~99% ee值, 但是要求卤代烷基酮中R'必须是二级烷基. 作者进一步探讨了二烯基锌与卤代酮的偶联反应, 同样得到高收率和高对映选择性的偶联产物(59%~94% yield 和

80%~92% *ee*). BOX-Ni 络合物与 α -卤代腈 **42** 形成中间体. 这是第一例在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, α -卤代烷基腈作为亲电试剂与芳基锌进行的 Negishi 交叉偶联反应.

2012 年, 唐勇课题组^[17]报道了非对称双噁唑啉配体 **44** 与 $\text{CuOTf}\cdot 0.5\text{C}_6\text{H}_5$ 络合催化反式和顺式烯烃与重氮乙酸酯的环丙烷化, 分别得到 *trans*-和 *cis*-式产物 **46** (Scheme 6). 其中 *Z* 型烯烃的环丙烷化得到非对映体的比例为 93:7~96:4 (*trans/cis*), 主要产物对映选择性达到 86%~94% *ee*; *E* 型烯烃的环丙烷化所得非对映体的比例高达 99:1 (*trans/cis*), 反式产物的对映选择性达 96% *ee* 以上. 该反应提供了一种获得高非对映选择性和高对映选择性的三取代环丙烷化产物的方法, 带有柔性摇摆苄基的双噁唑啉与 Cu(I) 形成催化剂对该反应表现高活性和高立体选择性, 尤其是对于反式烯烃环丙烷化的催化效果尤其好, 具有一定的通用性.

Scheme 6

2012 年, 傅滨等^[18a]报道了芳基甲叉双噁唑 **47** 与 Cu(OTf)_2 组成的络合物催化的吲哚与 4-取代-2-氧代丁烯酸酯 **48** 进行的傅克烷基化反应, 于 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下在二氯甲烷中进行 30 min, 即可实现完全转化(Eq. 10) (81%~99% yield, 94%~99% *ee*). 吲哚环或丁烯酮酸酯上基团对反应活性和对映选择性影响不大. 不仅如此, 如果用吡咯代替吲哚进行该反应, 同样能够获得优秀的催化结果(82%~99% yield 和 85%~92% *ee*). 值得注意的是

47Ic- Cu(OTf)_2 的催化活性非常好, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 大部分反应 5 min 即可完成. 尽管该反应已经被 Jørgenson 及冯小明等研究组报道过, 但我们的配体 **47Ic** 在该反应中取得了最好的催化效果. 不仅该类型双噁唑啉在此反应中表现优异, 2009 年我们^[18b]曾经报道了异丙基侧链的 **47Ia** 在催化吲哚与芳亚甲基丙二酸酯的傅克烷基化反应中, 与同类型的催化剂相比, 表现出更优异的催化效果. 实验结果表明: 不仅噁唑啉环氮原子邻位基团对反应的催化活性和对映选择性影响很大, 而且双键另一端基团也具有重要的作用. 该类双噁唑啉配体仍然值得进一步研究.

2 催化形成碳-氮键的应用

含氮杂环化合物在医药、农药及天然产物中占据了相当大的数量. 因此不对称催化形成碳-氮键就成为重要的被广泛关注的一类反应.

2010 年, Yoon 等^[19]报道了利用非手性 BOX **50**-Sc 络合物催化烯烃与氮氧丙啉 **51** 进行的羰基亚胺环加成反应, 可高收率地得到顺式异噁唑啉衍生物 **52**, 同时得到少量反式加成产物 **53** (Eq. 11). 底物烯烃 **50** 中 R 为芳基或烷基, 一般都能取得中等以上收率和比较高的非对

映选择性(*trans* : *cis* > 10 : 1). 但是对氮氧环丙烷 **51** 的取代基要求很高. 氮端必须连接强吸电子的苯磺酰基, 碳端必须是芳基, 如果改用烷基, 则该反应不发生. 该反应过程被认为是氮氧化物在 Lewis 酸作用下首先开环形成 1,3-偶极羰基亚胺中间体, 然后再与烯进行环加成生成五元异噁唑烷化合物 **52**.

2012 年, Yoon 等^[20]又报道了通过 10 mol% BOX **54**-Fe(II)络合物催化烯烃与氮氧丙烷进行的羟基胺基化反应, 生成了高区域选择性和高对映选择性的含有两个手性碳原子的 1,3-噁唑烷化合物 **56** (Eq. 12). 反应底物具有一定的要求, 烯烃必须是端基烯, 其中 R 一般是芳基, 如果改为烷基的话, 反应不发生. 对氮氧丙烷同样有着严格的要求. 该反应中显然是氧氮丙烷 **55** 发生了氮氧键的断裂, 然后与烯烃进行加成得到五元环状噁唑烷, 具体的机理还有待进一步研究. 将所得产物 **56** 进一步转化可得到光活性的氨基醇化合物.

2012 年, Kesavan 等^[21]报道了刚性骨架的 Py-BOX **57**-Sc(III)催化的分子内亚胺的酰胺化反应得到高对映选择性的 2,3-二氢喹诺唑酮(Eq. 13). 反应试剂无论用芳香醛还是烷基醛, 均可取得高收率和高对映选择性. 即使 R¹ 为苯基, 同样能够获得高收率和高对映选择性的 2-芳基取代喹诺唑产物. 机理被认为是首先醛与氨基反应生成亚胺, 然后亚胺中 N 原子与 Sc-BOX 络合物配位形成中间体, 接着酰胺氮原子进攻亚胺的碳原子进行分子内缩合, 形成 2,3-二氢喹诺唑酮化合物. 由于亚胺与

Sc(OTf)₃ 和配体 BOX 形成配合物中间体, 导致亚胺周围的空间位阻不同, 从而生成高对映选择性的异构体 **59**.

2012 年, Chemler 等^[22]报道了 BOX-Cu(II)催化的邻位烯丙基磺酰胺 **61** 进行对映选择性的分子内烯烃胺基化与分子间 Heck 型偶联串联反应, 给出 2-位手性烯丙基吡啶啉化合物 **62** (Eq. 14). 反应对各种底物均具有一定的适应性. 底物 **58** 中 Ts-基的存在是必须的, 可以被 Ms, Ns 代替, 对收率和 ee 值影响不大. 苯环上带有其它基团如卤原子、MeO 等对反应同样影响不大. 1,1-二苯乙烯可扩展到苯乙烯、1-甲氧基苯乙烯或 1-乙酰氧基苯乙烯等底物, 同样取得高收率和高对映选择性(82%~90% ee). 该催化体系被扩展到四氢吡咯 **64** 以及四氢喹诺酮化合物的合成中也取得了成功(Eq. 15, 51%~88% yield, 79%~95% ee). 作者将该方法应用到了 5-HT₇ 受体拮抗剂的合成. 该反应机理是配体与 Cu(OTf)₂ 配位得到活性的 BOX-Cu 络合物, 然后决定立体选择性的顺式胺基铜化经过一个椅式过渡态(N-磺酰基与最近的 BOX 中的苯基处于反式位置)进行. 接着不稳定的有机铜物种经过均裂产生一价铜 Cu(I)和一级碳自由基, 最后与芳乙烯进行自由基加成和苄基自由基的氧化完成 Heck-型反应, 从而生成了五元含氮杂环化合物. 这是第一例从非环状的 γ-和 δ-烯基磺酰胺形成官能化的吡啶啉、吡咯啉或异喹啉化合物的方法.

2013 年, Lam 等^[23]报道了含有手性双苯基的双噁唑啉配体 **65** 与 Pd(OAc)₂ 络合物催化的 2-烷基取代苯并噁唑啉(苯并噁唑啉或吡啶)**66** 与 N-Boc 保护的亚胺 **67** 进行 Michael 加成反应, 得到高收率和高立体选择性的加成产物 **68** (Eq. 16). 底物 **66** 中氮杂芳环部分带有吸电子基是至关重要的, 一般为硝基、氰基或羧酸酯基. 反应对 R 部分基团具有较高的适应性, 仅当 R 为 *n*-Pr 时, 收率或非对映选择性或对映选择性有所降低(70% yield, *dr* = 77 : 23, 84% ee). 但是亚胺 **67** 中无论 Ar 带有给电子基

或吸电子基, 均可获得 78% 以上的收率, *dr* 值达到 91 : 9~95 : 5, 反式异构体 *ee* 值在 89%~>99% 之间. 将产物手性亚胺用盐酸进行脱保护可以方便地得到手性胺. 作者进一步将该反应应用到 2-烷基氮杂芳烃与硝基烯的加成, 同样取得了比较好的结果 (> 95 : 5 *dr*, 90%~99% *ee*).

3 催化形成碳-氧键的应用

2011 年, Blay 等^[24]报道了 BOX **1a**-Cu(II)催化的硝酮 **69** 与 2-烯酰基吡啶氮氧化物 **70** 的 1,3-偶极环加成反应(Eq. 17). 在 10 mol% 的催化剂和 4 Å 分子筛存在下, 乙酸乙酯为溶剂, 反应可产生 *endo*-型 **71a** 和 *exo*-型 **71b** 两种产物(*endo/exo*, 94 : 6). 作者对底物进行了筛选. 其中硝酮 **69** 中, R¹ 为不同取代的苯基, R² 为苯基时, 反应能够达到比较高的非对映选择性(*endo/exo*, 86 : 14~94 : 6)和对映选择性(*endo* 型, 89%~95% *ee*). 亲偶极体吡啶氮氧化物 **70** 中, R 为各种芳基或叔丁基时, 反应都能取得比较高的非对映选择性(*endo/exo*, 83 : 17~99 : 1), *endo* 型产物获得高对映选择性(86%~96% *ee*).

2010 年, 周其林课题组^[25]报道了利用 5 mol% 螺环骨架的 *t*-Bu-BOX **72** 与 Cu(OTf)₂•0.5 Toluene 形成的催化体系催化 **73** 进行的分子内 O—H 键插入反应, 得到高收率和高对映选择性的 2-羧酸酯基环状醚 **74** (Eq. 18). 该方法对底物适用范围比较广, 无论是链状还是连有苯环的重氮酯, 都能取得高收率产物, 尤其是对催化形成五元和六元环的结果非常好, 但形成七元环状醚时尽管产物的对映选择性很高, 但收率比较低(95% *ee* 和 14% yield). 这是第一例成功地通过分子内卡宾插入 O—H 键

获得高对映选择性环状醚的方法.

继成功地开发了催化脂肪族 O—H 键的分子内卡宾插入反应后, 2013 年, 周其林课题组^[26]报道了仅有螺环手性的 BOX **75**-Cu 络合物催化的重氮烷基酯苯酚 **76** 进行的分子内 O—H 键插入反应, 形成了二氢苯并呋喃或二氢苯并吡喃化合物 **77** (Eq. 19) (86%~99% yield, 94%~99% *ee*). 苯环上的基团对反应收率和对映选择性几乎无影响. 与前例类似的是催化生成二氢苯并呋喃或二氢苯并七元环醚时效果更好, 而形成苯并吡喃时 *ee* 值较低(45%). 该方法被成功的应用于治疗高血压药物 (一)-奈比洛尔的合成中.

2012 年, Chemler 等^[27]报道了用非手性双噁唑啉 **78**-Cu(OTf)₂ 络合物催化 **79** 的分子内烯烃醚化反应, 得到苯并环己烷并四氢呋喃化合物 **80** (Eq. 20). 当底物 Ar 中带有给电子基时, 反应在 100 °C 下进行 1 h 即可给出 88%~94% 收率的产物. 而当 Ar 带有吸电子基如 *p*-Br, *p*-Cl 或 *p*-CF₃ 等时, 反应须升温至 110~120 °C 下进行, 收率有所降低(72%~90%). 所有 3,3-二取代-4-戊烯醇结构 **79** 被认为是通过顺式并环方式形成非对映异构体. 将该催化体系用于 2,2-二取代-4-戊烯醇(**81**)的分子内环化和加成, 同样能够得到高收率的桥环产物 **82** (Eq. 21). 作者还探索了在底物 **79** 的 1-位引入大的基团, 然后用手性催化体系(*R,R*)-Ph-BOX **1**-Cu(OTf)₂ 进行催化分子内烯烃的碳酰醚化反应, 得到最高对映选择性达 76% *ee* 的并环产物——四氢呋喃衍生物.

4 结束语

从以上综述中看出,新骨架、新结构类型的双噁唑啉出现并不多,但是已有的配体在新的不对称催化反应中的应用却得到广泛的发展。尽管有些反应机理不十分清楚,但已在合成各种复杂分子的不对称催化反应中得到应用,尤其是在形成碳-碳键的不对称反应中显示出广泛的应用前景,其次在形成碳-氮键、碳-氧键过程中的应用也越来越受到关注。尤其值得一提的是,催化反应的针对性和实用性越来越强,直接针对某类天然产物、药物或农药中间体的不对称催化反应是未来发展的必然趋势。然而,目前的大部分催化反应对底物依赖性比较大。底物结构对反应产率和对映选择性的影响很大,如何使催化剂更具有普遍适用性,提高基团的兼容性,提高催化选择性(包括化学选择性、区域选择性、立体选择性),仍然是面临的挑战性问题。本文综述了近5年来各种双噁唑啉配体在不对称催化反应中的应用,以便洞察该类配体及不对称催化领域未来的一些发展动态。相信随着时间的推移,随着对催化反应机理研究的深入,新的高效和高对映选择性的、更具实用性的关于双噁唑啉配体的不对称催化方法将不断涌现。

References

- [1] (a) Lin, G.-Q.; Sun, X.-W.; Chen, Y.-Q.; Li, Y.-M.; Chen, X.-Z. *Chiral Synthesis — Principles and Application of Asymmetric Reaction*, Science Press, Beijing, **2013** (in Chinese). (林国强, 孙兴文, 陈耀全, 李月明, 陈新滋, 手性合成——不对称反应及其应用, 科学出版社, 北京, **2013**.)
- (b) Lin, G.-Q.; Wang, M.-X.; Du, C.-P.; Wu, L. *Chiral Synthesis and Chiral Pharmaceuticals*, Chemical Engineering Press, Beijing, **2008** (in Chinese). (林国强, 王梅祥, 杜灿屏, 吴镭, 手性合成与手性药物, 化学工业出版社, 北京, **2008**.)
- [2] (a) Glosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1.
- (b) Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- (c) Helen, A. M.; Patrick, J. G. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151.
- (d) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.
- (e) Bian, Q. H.; Qiao, Z.; Li, F.; Miu, L. F.; Wang, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, *24*, 1542 (in Chinese). (边庆华, 乔振, 李锋, 缪林方, 王敏, 有机化学, **2004**, *24*, 1542.)
- (f) Zhang, J.-M.; Zhang, Y.-J.; Zhang, W.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 1087 (in Chinese). (张佳明, 张勇健, 张万斌, 有机化学, **2007**, *27*, 1087.)
- [3] Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
- [4] Shizuka, M.; Snapper, M. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5049.
- [5] Xu, X.-F.; Hu, W.-H.; Doyle, M.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6392.
- [6] Leighty, M. W.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15233.
- [7] Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114.
- [8] Ma, S.; Han, X.-P.; Krishnan, S.; Virgil, S. C.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8037.
- [9] Maity, P.; Srinivas, H. D.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17142.
- [10] Wen, L.-L.; Shen, Q.-L.; Wan, X.-L.; Lu, L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2282.
- [11] Guo, J.-R.; Wu, H.; Xiang, B.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2983.
- [12] Coeffard, V.; Aylward, M.; Guiry, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9152.
- [13] Guo, C.; Song, J.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5558.
- [14] Leboeuf, D.; Huang, J.; Gandon, V.; Frontier, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10981.
- [15] Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8952.
- [16] Choi, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9102.
- [17] Li, J.; Liao, S.-H.; Xiong, H.; Zhou, Y.-Y.; Sun, X.-L.; Zhang, Y.; Zhou, X.-G.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8838.
- [18] (a) Liu, L.; Ma, H.-L.; Xiao, Y.-M.; Du, F.-P.; Qin, Z.-H.; Li, N.; Fu, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9281.
- (b) Sun, Y.-J.; Li, N.; Zheng, Z.-B.; Liu, L.; Yu, Y.-B.; Qin, Z.-H.; Fu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3113.
- [19] Partridge, K. M.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 930.
- [20] Williamson, K. S.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12370.
- [21] Prakash, M.; Kesavan, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1896.
- [22] Liwosz, T. W.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2020.
- [23] Best, D.; Kujawa, S.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *134*, 18193.
- [24] Barroso, S.; Blay, G.; Murioz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 402.
- [25] Song, X.-G.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16374.
- [26] Song, X.-G.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2555.
- [27] Miller, Y.; Miao, L.; Hosseini, A. S.; Chemler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12149.

(Zhao, C.)