磷手性中心的不对称构建

姚秋丽^{*a} 王安俊^a 蒲家志^b 唐瑜敏^b^(a) 遵义医学院药学院 遵义 563003^(b) 遵义医学院国有资产管理处 遵义 563003

摘要 对由非光学活性底物不对称构建磷手性中心的方法进行综述, 根据底物的结构以及机理的不同分为两类介绍, 分别是前对映异构体的去对称化以及不同取代底物的化学拆分。

关键词 手性磷化物; 不对称合成; 手性拆分

Enantioselective Synthesis of P-Stereogenic Compounds

Yao, Qiuli^{*a} Wang, Anjun^a Pu, Jiazhi^b Tang, Yumin^b^(a) School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Zunyi 563003^(b) State-owned Assets Management Department, Zunyi Medical College, Zunyi 563003

Abstract Methods for enantioselective synthesis of P-stereogenic compounds from non-optically active substrates are reviewed. Two strategies can be classified according to the substrates and mechanisms of their reactions, which include enantioselective desymmetrisations and chemical resolutions.

Keywords P-stereogenic compound; asymmetric synthesis; chiral resolution

自 1669 年磷元素于德国汉堡被 Brandt 首次合成以来, 含磷的化合物在工业、农业、药物及生命研究中发挥着重要意义^[1]。化合物的性能, 尤其是生物活性大多数与手性原子的构型相关, 因此, 手性磷化物的合成及应用被广泛地研究^[2]。研究表明, 在金属催化的不对称反应当中, 手性磷配体^[3], 尤其是磷手性中心的配体能高效地催化反应并有效地控制反应的立体选择性^[4], 其中, 磷手性配体 TangPhos, ZhangPhos 和 DuanPhos 被广泛地应用于不对称氢化和 C—C 键的形成反应中; 近期发展起来的配体 MeO-POP 和 BIBOP 在催化取代烯烃的不对称氢化反应中也有突出的表现^[5]。

手性磷化物包括碳原子及磷原子手性中心, 在科学研究的早期, 化学家们更关注碳原子手性中心的构建, 而磷原子手性中心往往被忽视, 这主要是由于构建磷手性中心的难度大^[6]。磷手性中心的构建在经过几个世纪的发展之后仍主要停留在物理拆分的阶段^[7], 最近十多年来才逐渐建立起不对称合成的方法。

本文对磷手性中心的构建策略进行总结。由于磷化物是以三配位及四配位的形式为主, 并且二者通过氧化或还原反应可以相互转化, 而且构建磷原子手性的方法

二者时常可以通用, 因此本文主要介绍三配位的磷化物(通常以硼烷保护的形式参与反应)以及四配位的磷化物的磷手性中心的不对称构建(Eq. 1)。

在通常情况下, 三配位的磷化物的手性在室温条件下能够以某种特定的构型存在, 这一点与三级胺是有很大的区别的, 后者在室温条件下非常快速地翻转, 因此在实验条件下合成的胺均是消旋的。它们的翻转能垒取决于中心原子以及取代基, 具体的影响因素包括以下几方面(Scheme 1): (1)中心原子的电负性越低, 翻转能垒越高。磷原子的电负性(2.19)较氮原子的电负性(3.04)低, 因而 PH₃ 的磷原子上的孤对电子具有更多 s 轨道的成分, 这体现在 PH₃ 的键角较 NH₃ 的小, 因而 PH₃ 的分子轨道更难以杂化来实现构型的翻转^[8]。(2)取代基的吸电性越大, 中心原子的孤对电子能量越低, 翻转能垒越大^[8]。(3)减少取代基的位阻也能提高翻转能垒, 从直观上理

* E-mail: yaoqiuli@zmc.edu.cn

Received September 4, 2013; revised October 10, 2013; published online October 31, 2013.

解, 这是由于 θ 角的降低造成的^[9]. (4) 当存在金属取代基时, 它的翻转能垒可降低到 46.02~62.76 kJ/mol^[9].

Scheme 1

对于四配位的氧化磷化合物而言, 较难通过加成之后再消除来消旋化(Scheme 2)^[10]; 而磷酸酯化合物却有可能通过发生取代反应进而消旋化^[11]. 因此, 在磷酸酯的手性合成当中, 一方面, 应当注意亲核试剂对磷酸酯的消旋化^[12], 另一方面, 有可能在强碱存在的条件下实现对磷酸酯的动态拆分.

Scheme 2

合成磷手性中心的困难在于: 磷原子中心的反应并不是像 $\text{C}=\text{X}$ 那样的 S_{i} 或 P_{i} 面选择性的问题, 而是三角锥形的立体选择性的问题, 磷原子的取代基具有固定的构象或手性, 会影响产物手性, 当磷上的取代基不相同的时候必须涉及拆分.

目前报道的方法根据反应的底物及机理可分为两种类型: (1) 前对映异构体的去对称化; (2) 不同取代底物的化学拆分(Scheme 3).

1 前对映异构体的去对称化

该策略不要求断裂或形成与磷原子直接相连的化学键.

Scheme 3

1.1 丁基锂-金雀花碱体系对二甲基磷化物去对称化

为磷手性中心不对称构建作开拓性研究的是 Evans 小组^[13], 他们首创性地使用手性金雀花碱[(-)-sparteine, 缩写为(-)-sp]及仲丁基锂体系对二甲基取代的磷化物 **1** 其中的一个甲基进行不对称去质子化, 形成碳负离子中间体, 进而与羰基化合物反应, 得到良好的对映选择性(Scheme 4). 另外, 四配位的硫化磷化合物 **3** 在类似的体系下也能较较好地对称化. 碳负离子中间体在二价铜的作用下也会发生氧化偶联反应, 以中等的非对映选择性生成 $C-2$ 对称性的手性磷化物 **5** 及内消旋产物 **6**, 获得的(S,S)-**5** 的 ee 值很高; (S,S)-**5** 进一步在二乙胺作用下可以去除硼烷的保护制备光学纯的 $C-2$ 对称性磷配体 **7**. 该研究首次成功地识别前对映异位基团从而不对称构建磷原子的手性中心.

Scheme 4

在 Evans 工作的基础上, O'Brien 小组^[14]使用 0.2 或 0.5 equiv. 金雀花碱控制上述去对称化反应, 使用二苯甲酮作为亲电试剂反应得到的 ee 值略低(表 1); 而 $C-2$ 对称性的手性磷化物的 ee 值仍然很高, dr 值中等(表 2); 作者同时考察金雀花碱的对映异构体等同物 **9** 的效果, 能获得类似的立体选择性.

表 1 手性胺对 **1e** 去对称化Table 1 Desymmetrization of **1e** using chiral diamines

Entry	Diamine	x	Yield/%	ee/%
1	(-)-Sparteine	1.2	65	84
2	(-)-Sparteine	0.5	61	74
3	(-)-Sparteine	0.2	57	54
4	9	1.2	63	—89
5	9	0.5	60	—84
6	9	0.2	54	—72

表 2 手性胺将 **1e** 转化为二膦化物Table 2 Transformation of **1e** to bisphosphine using chiral diamines

Entry	Diamine	x	Yield/% of 10	ee/% of 10	Yield/% of 11
1	(-)-Sparteine	0.5	61	>99	15
2	(-)-Sparteine	0.2	48	>99	27
3	9	0.5	59	>99	15
4	9	0.2	56	>99	17
5	9	0.1	45	>99	25

O'Brien 等^[15]进一步深入地研究了正丁基锂-金雀花碱体系对叔丁基二甲基硫化磷 **12** 去对称化的反应机理。在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下, 化合物 **12** 在手性碱的作用下形成以 $(R_p)\text{-13}$ 中间体为主的非对映异构体, 其 *dr* 值通过核磁检测为 88 : 12 [Scheme 5(a)]; 用 1.1 equiv. PhMe_2SiCl 作为亲电试剂来捕捉中间体 **13**, 当反应完全时, 能以 92% 产率及 88 : 12 的 *er* 值获得产物 **14**; 如果反应 10 min 后即淬灭, 此时 *er* 值能提高到 94 : 6 [Scheme 5(b)]. 进一步地, 他们先制备消旋的锂中间体, 再用 0.24 equiv. PhMe_2SiCl 捕获, 能以 67% 产率及 70 : 30 的 *er* 值获得产物 **14** [Scheme 5(c)]. 上述实验说明 $(R_p)\text{-13}$ 中间体比 $(S_p)\text{-13}$ 中间体反应更快, 存在动力学拆分的过程。

O'Brien^[15]研究发现温度对该反应的对映选择性有逆转作用, 在低温下是动力学控制, 能垒较低亦即位阻

Scheme 5

较小的甲基更容易被去质子化; 然而, 当升高温度至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之后生成热力学控制的中间体 $(S_p)\text{-13}$ 为主, 获得构型相反的产物(表 3)。因此, 中间体 $(R_p)\text{-13}$ 在温度高于 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时能发生动态热力学拆分, 转变为 $(S_p)\text{-13}$; $(S_p)\text{-13}$ 的单晶结构显示金属锂离子同时与金雀花碱的两个氮原子以及底物 **12** 去质子化之后的亚甲基和硫原子配位 (Eq. 2)。进一步研究表明, 中间体 $(R_p)\text{-13}$ 与 $(S_p)\text{-13}$ 之间可能是通过 **13** 与底物 **12** 分子间的质子交换来实现相互转化的。该研究首次揭示了正丁基锂-金雀花碱体系对叔丁基二甲基硫化磷 **12** 的动态热力学拆分过程。

表 3 温度对 **12** 去对称化的影响Table 3 Effect of temperature on the desymmetrization of **12**

Entry	Temperature/ $^{\circ}\text{C}$	Yield/%	<i>er</i> /%
1	-90	80	91 : 9
2	-78	88	88 : 12
3	-50	88	79 : 21
4	0	96	39 : 61
5	20	86	39 : 61

O'Brien 等^[16]进一步考察取代的烯丙基溴作为亲电试剂参与的反应, 生成手性的膦化物 **15** (Scheme 6), 通过后续的反应可以转化为环膦化物 **16**。

Imamoto 等^[17]通过去对称化的方法合成 *C*-2 对称性的手性膦化物 **7**, 可用作金属铈的配体高效地催化烯烃 **18** 的不对称氢化, 能获得优秀的对映选择性 (Scheme 7)。

Scheme 6

Scheme 7

1.2 通过[2+2+2]环加成反应去对称化

二烷基取代的氧化膦 **20** 在手性试剂的控制下其一炔基选择性地反应也可以实现底物的去对称化。Tanaka 等^[18]设计了一个[2+2+2]环加成反应(Eq. 3), 以一价铑作为催化剂, 在手性双膦配体(*R*)-dtbm-Segphos **23** 的作用下底物 **20** 中的一个炔基能选择性地与二炔 **21** 反应。当底物当中 R 为芳基时, 能获得较高的产率及对映选择

性; 当 R 为正丁基(Z 为氧)时, 产率为 71%, ee 值只有 35%。因此, 该反应的立体选择性可能是由底物 **20** 的 R 基团与配体 **23** 的 PAr₂ 基团的空间排斥作用控制的。

1.3 通过分子内 RCM 反应去对称化

与[2+2+2]环加成反应的策略类似, Gouverneur 等^[19]采用手性钌试剂不对称催化分子内烯烃复分解(RCM)反应来使得四配位的化合物 **24** 去对称化(Eq. 4)。手性钌催化剂对磷手性中心的控制受到底物的位阻以及成环的构象等因素影响较大, 该类催化剂对二烯基取代(*n*=0)的底物手性控制较差, ee 值和转化率普遍偏低; 而二烯丙基取代(*n*=1)的底物能获得良好的产率及 ee 值。

1.4 手性辅基促进前对映异构体的去对称化

手性辅基与前对映异构体作用形成非对映异构体过量的产物, 也是一种有效促进去对称化的途径。

Jugé 等^[20]使用麻黄碱作为手性辅基来促使 **26** 去对称化, 可获得以 **27** 为主的非对映异构体, 并且 **27** 可立体专一地转化为三配位膦化物 **28** 或以中等到良好的 ee 值转化为次膦酸酯 **29** (Scheme 8)。

Verdaguer 等^[21]使用 *N,O*-双配位手性辅基 **30** 与底物 **26** 反应可以不对称合成 **31**, 获得优秀的 *dr* 值(Scheme 8)。31 在金属锂试剂作用下可进一步转化为 **33**。而 **31** 的氮原子被甲基化之后的 **32** 在同样的转化下得到的却是构型相反的产物 *epi*-**33**。

Han 小组^[22]使用底物 **34** 能更好地实现去对称化, 得到非常高的 *dr* 值(Scheme 8)。与化合物 **27** 类似, **35** 或 **36** 的 *N,O*-取代基能被立体专一地取代, 合成光学纯的四配位膦化物 **37**。

2 不同取代三配位膦化物的化学拆分

当底物当中磷原子具有不同取代基时, 由于磷原子本身固有的手性, 必须通过拆分才能获得对映体过量的手性膦化物. 其中, 化学拆分为 3 种类型: 动力学拆分(KR)、动态动力学拆分(DKR)以及动态热力学拆分(DTR) (Scheme 10)^[25].

Scheme 10

在动力学拆分当中 $K_1 = K_{-1} = 0$, 但是 $K_2 \neq K_3$, 即其中一个非对映异构体反应较快, 在底物未完全消耗前就停止反应, 此时可以获得对映体过量的产物. 在理想的状态下, $K_2 \gg K_3$, 异构体 I_1 完全转化为光学纯的产物 P_1 , 同时剩余另一个光学纯的异构体 S_2 . 在动力学拆分当中, ee 值取决于 K_2/K_3 以及 $[I_1]/[I_2]$.

而动态动力学拆分的 $K_1, K_{-1} \gg K_2, K_3$, 两个立体异构体之间非常快速地相互转换, 因此, 产物的 ee 值符合 Curtin-Hammett 规律, 即取决于两个构象 I_1 和 I_2 的能量差以及它们分别转化为相应产物的相对能垒.

动态热力学拆分中 $K_2, K_3 \gg K_1, K_{-1} > 0$, 即 I_1 和 I_2 之间能相互转化, 但是在进一步转化为产物 P_1 或 P_2 的反应条件下它们不能相互转化, 因此, 中间体 I_1 和 I_2 的比例将决定产物 P_1 与 P_2 的分配. 不过, 在底物未转化完全的情况下, 产物的分配比也受到 K_2 与 K_3 的比例的影响. 生成产物的反应可以(也可以不)涉及动力学拆分的过程. 通常, 中间体 I_1 和 I_2 的相互转化平衡与进一步的反应会在一个体系当中分步实施, 常有一个 warm-cool 的过程.

2.1 动态热力学拆分

Livinghouse 小组^[26]首次实现硼烷保护的三配位膦化物的动态拆分, 他们在 Evans 小组采用金雀花碱/丁基

锂体系使前对映异构体去对称化研究的基础上对膦化物 **41** 成功拆分, 能获得优秀的产率及优秀的对映选择性(表 4). 该反应操作的过程是分步实施的: 首先在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 金雀花碱(1.3 equiv.)及正丁基锂(1.0 equiv.)促使底物 **41** 去质子化, 形成一对非对映异构体 I_1 和 I_2 ; 然后将体系温度升高到室温, 保持 1 h, 在该过程当中, 膦化物的绝对构型相互翻转, 并达到热力学平衡, 获得以某一绝对构型为主的异构体; 最后将体系的反应温度降低到 $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 此时, 非对映异构体 I_1 和 I_2 的比例保持不变, 并进一步与亲电试剂反应, 从而获得对映体过量的产物 **42**. 使用二卤代的亲电试剂反应有“手性放大”的效应, 能以优秀的 dr 值及 ee 值合成 C_2 对称性的双膦化物 **43** (Eq. 5).

表 4 通过动态拆分对 **41** 烷基化Table 4 Alkylations of dynamically resolved **41**

Entry	Electrophile	Yield/%	ee/%
1		90	>82
2		95	95
3		90	92

2.2 动态动力学拆分

2.2.1 辅基控制的动态动力学拆分

手性辅基既可用于前对映异构体的去对称化, 也可以用于不同取代的三配位膦化物的动态拆分, 而且这些辅基还可以进一步被转化为其他结构丰富的有机磷化合物, 并可应用于各种不对称催化反应当中.

Verdaguer 等^[27]通过手性辅基(*S*)- α -甲基苄胺或者(*S*)- α -甲基萘胺可以诱导消旋底物 **45** 的拆分, 获得中等的 dr 值 (Scheme 11); *N,O*-双配位手性辅基 **30** 可以更

Scheme 11

好地诱导底物 **51** 的拆分^[28], *dr* 值优秀. 产物 **46**, **47** 及 **52** 都可以转化为化合物 **48**, 它是首次被合成的氨基取代的膦化物. 化合物 **48** 可进一步转化为 **49**, 在铑催化取代烯烃的不对称氢化当中, **49** 可作为手性配体能很好地控制反应的立体选择性; 衍生物 **50** 也可用于铑催化的分子内[2+2+2]环加成反应^[29].

2.2.2 金属催化膦化物的动态动力学拆分

要实现金属催化膦化物的动态动力学拆分必须解决以下几方面的问题: 能实现磷手性中心快速翻转, 并且需要控制两个异构体的相对反应速度; 避免产物抑制催化剂; 避免背景反应; 避免金属的配体被底物及产物置换. 因此, 金属的性质、配体的电性及位阻、碱试剂的强弱等都会对反应有很大影响.

2.2.2.1 钯试剂催化二级膦烷的动态动力学拆分

Stelzer 小组^[30]研究表明, 在碱性条件下, 金属钯试剂可以催化一级或二级膦化物与溴化物或碘化物反应构建 P—C 键. 在此基础上, Glueck 小组^[31]使用手性的钯试剂 **54** 催化该反应(Eq. 6), 通过条件筛选, 芳基碘作为烷基化试剂最高能获得 84% 的产率及 78% 的 *ee* 值, 但是, 在底物扩展当中无论是改变二级膦烷的结构, 还是

更换卤代试剂, 都只能获得中等至良好的立体选择性, 底物适用性不佳.

为了进一步探究立体选择性不佳的原因, Glueck 小组^[32]对钯催化剂 **54** 参与的动态动力学拆分的过程作了深入的研究(Scheme 12). 首先催化剂 **54** 与底物 **53** 作用, 形成中间产物 **56**; 在碱 NaOSiMe₃ 作用下 **56** 可被快速去质子化形成 **57**. 由于 NaOSiMe₃ 与 **53** 及 **54** 均不反应, 因此, 排除了 **53** 去质子化后与 **54** 形成 **57** 的可能, 也排除了 **54** 转化为[Pd](Ph)(OSiMe₃)后直接与 **53** 反应形成 **57** 的可能. 将温度升高后 **57** 转化为一对非对映异构体 **58**, 后者进一步分解为[Pd]L'及产物 **55**. 并且, 在升温的过程中 **57** 与碘苯也能生成产物 **55** 及催化剂 **54**. 另外, 在 **53** 存在下核磁谱能检测到 **57** 与 **59** 快速互相转换的现象.

将 *dr* 值分别为 1:1 及 1.4:1 的 **56** 与 NaOSiMe₃ 及碘苯反应, 得到产物 **55** 的 *er* 值均为 6:1, 这是由于中间体 **57** 的一对非对映异构体 **I**₁ 与 **I**₂ 的三角锥形非常快速地翻转, 而 **I**₁ 与 **I**₂ 进行还原消除形成产物 **55** 的速度远远小于翻转的速度, 因此, 产物的 *er* 值与底物 **56** 的 *dr* 值没有直接的关系, 亦即这是一个动态动力学拆分的过程(Scheme 12), 符合 Curtin-Hammett 动力学方程式. Glueck 小组通过动力学实验测出在 -10 °C 下 **I**₁ 与 **I**₂ 之间的平衡常数为 27, 产物的分配比为 8; 翻转速度快于消除速度 10⁵ 以上, 因此, 该催化剂能有效促进底物的动态动力学拆分; 但是, 次要非对映异构体 **I**₁ 的反应通过一个更低的能垒, 反应更快, 进而降低 *ee* 值. 因此, 进一步提高该反应的 *ee* 值关键在于如何提高主要非对映异构体 **I**₂ 的相对消除速度.

由于催化剂 **54** 稳定性不佳, 需在 -25 °C 阴暗处低温保存, 因此, Helmchen 小组在 Glueck 小组研究的基础

Scheme 12

上将上述方法进一步改造^[33], 钯催化剂的配体改用商品化的试剂(*R,R*)-Et-FerroTANE, 现场制备后用于催化二芳基取代膦烷 **60** 的动态拆分, 能取得良好的产率及优秀的对映选择性; 其研究表明, 使用三乙胺足以使得底物去质子化并且能促使磷中心的三角锥形结构发生翻转; 并且, 添加金属锂试剂有利于提高反应的 *ee* 值 (Eq. 7).

Toste 小组进一步拓展了 Helmchen 小组的体系^[34], 他们使用[(*R,R*)-Et-FerroTANE]PdCl₂ 作为催化剂能有效地促进硅基取代的三级膦烷 **62** 的烷基化反应, 使用邻甲酰胺基取代的碘苯 **63** 作为烷基化试剂时能获得非常高的 *ee* 值 (Scheme 13). 邻位的酰胺基有可能影响到金属与底物的配位从而提高产物的立体选择性, 如果没有

该基团, 反应的立体选择性大大降低.

Scheme 13

2.2.2.2 铂试剂催化二级膦烷的动态动力学拆分

Glueck 小组^[35]还筛选了手性铂催化剂 **66** 用于二级膦烷的烷基化反应 (Scheme 14), 该催化剂适用于膦化物的苄基化, 不对称诱导效果比催化剂 **54** 略好, 能获得优秀的产率以及中等至良好的立体选择性, 底物适用性不佳. 在该反应当中, 底物 **53** 的亲核性通过形成中间体 [Pt](Ph)P(Is)(Me) 而被活化, 进而被苄基化后消除形成 **67**.

Scheme 14

2.2.2.3 钨试剂催化二级膦烷的动态动力学拆分

在 Glueck 小组发表铂催化剂 **66** 对二级膦化物 **53** 的动态动力学拆分的同时, Toste 小组^[36]采用钨催化剂催化二级膦化物 **68** 的苄基化反应 (Scheme 15). 这两个体系的反应机理均为富电子的金属催化剂活化底物膦化物, 形成金属取代的三配位膦化物(C 及 C'), 此时磷原子亲核性增强, 进而进攻烷基化试剂, 再消除就形成产物及金属催化剂. Toste 小组对反应机理进一步研究

表明, 与 Glueck 小组研究的钯催化剂的体系类似, 中间体 **C** 涉及动态动力学拆分为 **C'** 的过程, 反应的 *ee* 值不仅仅受到中间体 **C** 及 **C'** 的比例的影响, 也受到它们进一步烷基化速度的影响, 然而, 同样不幸的是次要非对映异构体进一步反应的速度更加快, 因而只获得中等的 *ee* 值. 该策略需要克服碱引起的背景反应, 碱的性质对反应的结果有明显的影响; 同时需要克服底物或产物与金属上的配体交换所引起的背景反应, 需要较大位阻及富电性的配体; 另外, 较大位阻的底物的烷基化速度减慢, 从而造成明显的背景反应. 虽然他们对配体、底物或碱的结构作了广泛的筛选, 但是不对称诱导效果并不理想.

Scheme 15

2.2.2.4 钯试剂催化二级膦烷通过加成反应进行动态动力学拆分

二级膦烷通过加成反应来进行动态动力学拆分是很有意思的策略^[37], Leung 小组使用手性的钯催化剂来催化二级膦烷不对称加成到烯酮的反应, 通过筛选条件, 不仅能够很好得控制新形成的 C—P 键的 *ee* 值, 当使用消旋的膦烷反应时, 还能以中等到良好的 *dr* 值及 *ee* 值得到一对非对映异构体(Eq. 8).

2.3 动力学拆分

2.3.1 通过加成反应进行动力学拆分

Tan 小组^[38]使用手性胍盐催化四配位膦化物 **73** 加成到亚胺 **74** (Eq. 9). 通过筛选条件, 手性胍的四氟硼酸盐不仅能够很好得控制新形成的 C—P 键的手性, 并且, 对于磷原子上不同取代的底物还能以良好到优秀的 *dr* 值得到一对非对映异构体, 其中主要异构体的 *ee* 值优秀. 他们通过中断反应来考察 *H*-次膦酸酯 **73** 与亚胺 **74** (二者用量比为 3:1) 反应的机理, 证明这是一个动力学拆分的过程, *R* 构型的 *H*-次膦酸酯较 *S* 构型的反应快, 因此, 使用过量的 *H*-次膦酸酯反应能获得对映体过量的产物.

2.3.2 通过磷酰化反应实现动力学拆分

通过不对称磷酰化反应试图实现含磷底物的动力学拆分是很有趣的策略, Zhang 小组^[39]采用手性咪唑催化磷酰氯 **76** 与环酰胺 **77** 的磷酰化(Scheme 16), 该方法最高得到 45% 的转化率(以磷酰氯 **76** 计算)及 34% 的 *ee* 值. 反应可能是经过底物 **76** 与催化剂形成磷酰胺中间体, 进而被 **77** 取代形成产物 **78**. 该反应的立体选择性较低, 存在的关键问题是: 产物的立体选择性实际上取决于第一步催化剂与底物 **76** 的酰胺化的立体选择性, 该催化剂的立体环境不足以有效控制底物的动力学拆分; 难以避免的背景反应.

Scheme 16

2.4 其他反应

2.4.1 Apple 反应

通过 Apple 反应也可以对磷化物进行拆分, 该反应对于三配位及四配位磷化物的相互转换是很有用的策略, 许多小组对这一反应进行了广泛研究, 不同体系可能涉及动力学拆分、动态动力学拆分、动态热力学拆分的机理, 因此对该策略单独地总结。

Kolodiazny^[40]使用亮氨酸作为辅基来诱导不对称 Apple 反应(表 5), 获得手性的四配位磷酰胺化合物 **80**, 根据底物位阻的不同, 产物的 *dr* 值在 75:25~100:0 之间。通过核磁跟踪反应来研究反应的进程(Scheme 17), 首先, 消旋底物与卤化试剂反应, 形成磷烯胺中间体 **81** (**81a**, **81b**, **81c** 的 *dr* 值分别为 40:60, 35:65 及 55:45); **81** 进一步与醇试剂反应, 形成 **82** 与 **83** 平衡的中间体, 进一步的 Arbuzov 反应得到 *dr* 值较中间体 **81** 高的产物 **80**。推测该反应可能通过中间体 **82** 伪旋形成热力学稳定的中间体, 进而以该优势的构象转化为以某一非对映异构体为主的产物。

表 5 **80** 的产率及 *dr* 值
Table 5 Yields and *dr* values of **80**

No	R ¹ (R ²)P	X	R	Yield/%	<i>dr</i>
a	<i>t</i> -Bu(<i>i</i> -Bu)P	Cl	Me	85	≈100:0
b	<i>t</i> -Bu(Ph)P	Cl	Me	80	88:12
c		Br	Me	85	75:25
		Br	H	80	75:25

Scheme 17

与 Apple 体系类似的策略, Mikolajczyk 小组使用消旋的三配位磷化物 **84** 与手性的二硫化物 **85** 反应(Scheme 18), 在动力学拆分的条件下(**84**:**85**=2:1), 可以获得最高 39% 的 *ee* 值^[41]。

Gilheany 小组^[42]通过 (-)-薄荷醇来诱导不对称 Apple 反应, 可能涉及动态动力学拆分的过程, 最高可获得 80% 的 *ee* 值。反应可能经过以下机理: 底物 **88** 首先被氯化, 形成盐 **90**, 进而与手性醇发生取代反应形成

Scheme 18

盐 **91**, 后者通过 Arbuzov 反应形成氧化磷 **89** (Scheme 19)。在该机理当中, Arbuzov 反应是决速步骤, 利用这一点, Gilheany 小组^[43]设计了一锅法(Scheme 20), 在 Arbuzov 反应发生之前就加入 NaBH₄ 试剂来还原中间体 **91**, 合成 **92**, 通过该操作可以获得几乎定量的产率以及中等的 *ee* 值。

mechanism:

Scheme 19

R = o-anisyl (a), o-tolyl (b), o-*i*-PrC₆H₄ (c), o-C₆H₅C₆H₄ (e), o-*t*-BuC₆H₄ (f), o-CF₃C₆H₄ (g), o-Me-*p*-FC₆H₃ (h), o,*p*-Me₂C₆H₃ (i)

Scheme 20

考虑到氧化磷化合物 **89** 在草酰氯作用下同样能形成中间体 **90**, 因此, 为了避免使用不易制备的 **88** 作为底物, Gilheany 小组^[44]将消旋的 **89** 作为底物进行 Apple 反应, 并同时在 Arbuzov 反应发生之前就将手性中间体 **91** 还原, 可以顺利地合成对映体过量的产物 **88** 或 **92**。不过, 在该体系当中, 过量的草酰氯会引发产物 *ee* 值的降低(Scheme 21)。

整体而言, 目前研究的 Apple 体系仅限于使用手性辅基来控制反应的立体选择性, 不对称诱导效果不甚理想。更有效控制磷手性中心的手段有待发展。

Scheme 21

3 结论

分别介绍了前对映异构体及不同取代的消旋底物如何通过去对称化或者化学拆分的策略来不对称构建磷手性中心。整体而言,使用当量手性试剂如金雀花碱或者手性辅基诱导的方法能获得良好到优秀的立体选择性,而使用金属催化剂来进行化学拆分的效果普遍欠佳。到目前为止,通用的合成手性磷化合物的方法非常欠缺,更高立体选择性、底物适用性更广的催化体系亟待发展。另一方面,磷手性中心的配体用于金属催化的不对称反应以及手性磷化物本身作为催化剂参与的不对称反应也将会得到更广泛的发展。

致谢 本文曾得到博士论文导师袁承业院士的指导,特致谢。

References

- [1] (a) Bertrand, G. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1161.
(b) Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, A John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**.
(c) Engel, R. *Handbook of Organophosphorus Chemistry*, Marcel Dekker, Inc., New York, **1992**.
- [2] (a) Berlicki, L.; Kafarski, P. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1829.
(b) Kalir, A.; Kalir, H. H. *The Chemistry of Organophosphorus Compounds: Ter- and Quinque-Valent Phosphorus Acids and Their Derivatives*, Volume 4, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2006**.
- [3] (a) Li, K.; Zhou, Z.; Tang, C. *Chem. Res.* **2002**, *13*, 58.
(b) Li, K.; Zhou, Z.; Tang, C. *Chem. Res.* **2002**, *13*, 49.
(c) Zhang, Z.; Xie, F.; Yang, B.; Yu, H.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 429.
- [4] (a) Taylor, A. M.; Altman R. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9900.
(b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
(c) Gridnev, I. D.; Yamanoi, Y.; Higashi, N.; Tsuruta, H.; Yasutake, M.; Imamoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 118.
- [5] (a) Tang, W.; Qu, B.; Capacci, A. G.; Rodriguez, S.; Wei, X.; Haddad, N.; Narayanan, B.; Ma, S.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 176.
(b) Tang, W.; Capacci, A. G.; White, A.; Ma, S.; Rodriguez, S.; Qu, B.; Savoie, J.; Patel, N. D.; Wei, X.; Haddad, N.; Grinberg, N.; Yee,

- N. K.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1104.
- (c) Liu, G.; Liu, X.; Cai, Z.; Jiao, G.; Xu, G.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4235.
- [6] (a) Zhang, D.; Yuan, C. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 6049.
(b) Zhang, D.; Yuan, C. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 4088.
(c) Yao, Q.; Yuan, C. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 6080.
(c) Yao, Q.; Yuan, C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10985.
(e) Yao, Q.; Yuan, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6962.
- [7] Selective examples:
(a) Xu, Q.; Zhao, C.; Han, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648.
(b) Gattineau, D.; Giordano, L.; Buono, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10728.
(c) Berger, O.; Montchamp, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1.
- [8] Levin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5649.
- [9] Rogers, J. R.; Wagner, T. P. S.; Marynick, D. S. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3104.
- [10] Quin, L. D. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, A John Wiley & Sons, Inc., New York, **1992**, p. 272.
- [11] Green, M.; Hudson, R. F. *Proc. Chem. Soc.* **1962**, 307.
- [12] Xu, Q.; Zhao, C. Q.; Han, L. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12648.
- [13] Muci, A. R.; Campos, K. R.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9075.
- [14] Genet, C.; Canipa, S.; Taylor, S.; O'Brien, P.; Taylor, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9336.
- [15] Gammon, J. J.; Gessner, V. H.; Barker, G. R.; Granander, J.; Whitwood, A. C.; Strohmman, C.; Kelly, B.; O'Brien, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13922.
- [16] Wu, X.; O'Brien, P.; Ellwood, S.; Secci, F.; Kelly, B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 192.
- [17] (a) Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
(b) Ohashi, A.; Kikuchi, S.-I.; Yasutake, M.; Imamoto, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2535.
- [18] Nishida, G.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3410.
- [19] Harvey, J.; Malcolmson, S.; Dunne, K.; Meek, S.; Thompson, A.; Schrock, R.; Hoveyda, A.; Gouverneur, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 762.
- [20] (a) Jugé, S.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2783.
(b) Kaloun, E. B.; Merdes, R.; Genet, J.-P.; Uziel, J.; Jugé, S. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *529*, 455.
(c) Bauduin, C.; Moulin, D.; Kaloun, E. B.; Darcel, C.; Jugé, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4293.
(d) den Heeten, R.; Swennenhuis, B. H. G.; van Leeuwen, P. W. N. M.; de Vries, J. G.; Kamer, P. C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6602.
- [21] Zijlstra, H.; Leon, T.; de Cozar, A.; Guerra, C. F.; Byrom, D.; Riera, A.; Verdager, X.; Bickelhaupt, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4483.
- [22] Han, Z.; Goyal, N.; Herbage, M. A.; Sieber, J. D.; Qu, B.; Xu, Y. B.; Li, Z. B.; Reeves, J. T.; Desrosiers, J. N.; Ma, S. L.; Grinberg, N.; Lee, H.; Mangunuru, H. P. R.; Zhang, Y. D.; Krishnamurthy, D.; Lu, B. Z.; Song, J.; Wang, G.; Senanayake, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2474.
- [23] Wikteli, D.; Johansson, M. J.; Luthman, K.; Kann, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4991.
- [24] Kielbasinski, P.; Omelanczuk, J.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3283.
- [25] Beak, P.; Anderon, D. R.; Curtis, M. D.; Laumer, J. M.; Pippel, D.

- J.; Weisenburger, G. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 715.
- [26] Wolfe, B.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5116.
- [27] Revs, M.; Ferrer, C.; Leon, T.; Doran, S.; Etayo, P.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguier, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452.
- [28] Leon, T.; Riera, A.; Verdaguier, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740.
- [29] Leon, T.; Parera, M.; Roglans, A.; Riera, A.; Verdaguier, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6951.
- [30] Brauer, D. J.; Hingst, M.; Kottsieper, K. W.; Liek, C.; Nickel, T.; Tepper, M.; Stelzer, O.; Sheldrick, W. S. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *645*, 14.
- [31] Moncarz, J. R.; Laritcheva, N. F.; Glueck, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13356.
- [32] Blank, N. F.; Moncarz, J. R.; Bruner, T. J.; Scriban, C.; Anderson, B. J.; Amir, O.; Glueck, D. S.; Zakharov, L. N.; Golen, J. A.; Incarvito, C. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6847.
- [33] Korff, C.; Helmchen, G. *Chem. Commun.* **2004**, 530.
- [34] Chan, V. S.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15122.
- [35] Scriban, C.; Glueck, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2788.
- [36] (a) Chan, V. S.; Stewart, I. C.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2786.
- (b) Chan, V. S.; Chiu, M.; Bergman, R. G.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6021.
- [37] Huang, Y.; Pullarkat, S. A.; Li, Y.; Leung, P. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2533.
- [38] Fu, X.; Loh, W. T.; Zhang, Y.; Chen, T.; Ma, T.; Liu, H.; Wang, J.; Tan, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7387.
- [39] Liu, S.; Zhang, Z.; Xie, F.; Butt, N. A.; Sun, L.; Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 329.
- [40] Kolodiazny, O. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3921.
- [41] Perlikowska, W.; Gouygou, M.; Daran, J.-C.; Balavoine, G.; Mikolajczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7841.
- [42] (a) Bergin, E.; O'Connor, C. T.; Robinson, S. B.; McGarrigle, E. M.; O'Mahony, C. P.; Gilheany, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9566.
- (b) Rajendran, K. V.; Kennedy, L.; Gilheany, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5642.
- [43] Rajendran, K. V.; Kudavalli, J. S.; Dunne, K. S.; Gilheany, D. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2720.
- [44] Rajendran, K. V.; Gilheany, D. G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10040.

(Qin, X.)