多手性中心联萘-2-芳甲羟基-2'-醇(Ar-BINMOLs): 一类可应用于
不对称催化反应的新型手性配体郑龙生^a 宋涛^a 徐利文^{*,a,b}^(a) 杭州师范大学有机硅化学及材料技术教育部重点实验室 杭州 311121)^(b) 中国科学院兰州化学物理研究所羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)

摘要 近年来, 我们基于 1,1'-联萘基-2,2'-二酚(BINOL)为手性源成功地发展了一类多手性中心化合物联萘-2-芳甲羟基-2'-醇(Ar-BINMOLs), 它是 BINOL 的单苯醚化合物经过不对称[1,2]-Wittig 重排合成得到的, 涉及 C—O 键的断裂与新 C—C 的构建反应, 由轴手性诱导产生新的碳手性中心, 结构独特新颖, 同时具有 C₂ 轴手性和 sp³ 碳手性的光学纯醇酚类化合物. 目前, Ar-BINMOLs 作为新型手性配体应用于不对称催化反应已有不少的报道. 基于 BINOL 衍生物以及近几年 Ar-BINMOLs 及其衍生物的研究进展, 重点阐述了其作为新型手性配体或手性骨架在不对称催化反应中的应用研究进展.

关键词 手性配体; BINOL; 联萘-2-芳甲羟基-2'-醇(Ar-BINMOLs); [1,2]-Wittig 重排反应; 不对称催化

1,1'-Binaphthalene-2- α -arylmethanol-2'-ols (Ar-BINMOLs) with
Axial and sp³-Central Chirality: A Novel Chiral Ligands for
Catalytic Asymmetric TransformationsZheng, Longsheng^a Song, Tao^a Xu, Liwen^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Organosilicon Chemistry and Material Technology of Ministry of Education, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310012)^(b) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

Abstract 1-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)naphthalene-2-ol (BINOL) and its derivatives have been used widely as chiral ligands in asymmetric catalysis. Recently, we have found that the simple axial chiral monoalkylated BINOLs could be converted into synthetically useful and enantiomerically pure 1,1'-binaphthalene-2- α -arylmethanol-2'-ols (Ar-BINMOLs) with axial and sp³-central chirality through the axial-to-central chirality transfer of [1,2]-Wittig rearrangement. At present, the catalytic application of Ar-BINMOLs in asymmetric catalysis has been revealed by our and Yus's groups. In this account, the progress in the field of BINOL and its derivatives will also be reported concisely in the article, and the Ar-BINMOLs and its derivatives as new chiral ligands for application in asymmetric catalysis would be summarized detailedly.

Keywords chiral ligands; 1-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)naphthalene-2-ol (BINOL); 1,1'-binaphthalene-2- α -arylmethanol-2'-ols (Ar-BINMOLs); [1,2]-Wittig rearrangement; asymmetric catalysis

在过去近 30 年里, 不对称催化在有机合成化学中一直是具有挑战性的前沿课题之一, 特别是在选择性合成与手性化学领域具有重要的地位^[1-3]. 在手性化合物的众多合成策略中, 不对称催化合成也越来越受到人们

的关注^[4]. 与此同时, 发展高效高立体选择性的手性催化剂在不对称合成中是一个核心难题, 也显然是一个极具应用前景的课题. 在不对称金属催化合成反应中, 手性配体的设计与合成往往具有关键的作用^[5]. 在已报道

* E-mail: licpxulw@yahoo.com and liwenxu@hznu.edu.cn

Received March 25, 2014; revised April 17, 2014; published online May 6, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21173064) and the Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (No. R14B030003).

国家自然科学基金(No. 21173064)和浙江省自然科学基金(No. LR14B03001)资助项目.

的大量手性配体中, 具有 C_2 对称轴的轴手性配体是一类极具特色的配体, 在很多反应中均具有很好的立体选择性, 充分显示其在不对称催化中具有举足轻重的地位^[6].

自 Cram 等^[7]首次报道 1,1'-联萘基-2,2'-二酚 (BINOL) 具有 C_2 轴手性以及 Noyori 等^[8]首次将其应用于酮的不对称还原以来, BINOL 及 BINOL 的衍生物作为手性配体一直受到有机合成化学家们的关注. BINOL 作为理想的手性配体或手性源, 它具有较为稳定的 C_2 轴手性, 并且萘环骨架易于引入修饰基团, 以及二酚可以和多种金属 Lewis 酸配位等特点. 虽然 BINOL 在不对称催化中具有不错的表现, 但是在有些反应中还是具有一定的局限性. 因此, 研究者们越来越关注对 BINOL 的结构修饰并研究其手性化学问题, 研究表明, 通过在 3,3'-位、6,6'-位等引入其它基团可以改变 BINOL 的立体效应以及氧原子的电子效应, 从而改变其与金属或 Lewis 酸形成的手性络合物, 改善在反应中的立体选择性^[9,10]. 多年来, 通过对 BINOL 的结构修饰设计新的手性配体已经有很多报道, 在很多反应中均表现出比 BINOL 更为优异的手性诱导性能, 但是绝大部分 BINOL 衍生配体或催化剂具有一个共同点——往往只有 C_2 轴手性, 或者再与另外的手性分子模块化拼接成多手性中心的新型配体. 基于多手性中心的配体具有复杂的空间立体环境, 以及在金属催化反应中有利于构建优势空间构象, 近年来已被越来越多地报道并被证明多手性中心手性配体具有一些难以预料的重要作用^[11~13].

2011 年, 我们课题组首次报道可以高产率地高立体选择性地合成一类多手性中心化合物, 即联萘-2-芳甲羟基-2'-醇 (Ar-BINMOLs)^[14], 它可通过 BINOL 单取代苯醚参与的邻位酚锂活化的 [1,2]-Wittig 重排反应完成, 它既保持 BINOL 的 C_2 轴手性, 同时具有 sp^3 杂化的碳手性中心. 我们发现将 Ar-BINMOLs 作为一类多手性中心的新型手性配体应用于醛与乙基锌试剂的加成中, 可以得到高立体选择性的手性醇. 我们也在芳基格氏试剂与醛的加成反应中, 通过实验证明了 Ar-BINMOLs 中手性醇的重要性. 这表明多手性中心 Ar-BINMOLs 具有独特性. 紧随其后, 国际上 Yus 课题组将 Ar-BINMOLs 应用于烷基铝、烷基锌、烷基镁和烷基锂与醛的加成反应中, 都能够得到高 *ee* 值的产物, 显示了多手性中心 Ar-BINMOLs 配体在一些催化反应中具有一定的优越性. 基于我们在这类新型 Ar-BINMOL 分子的研究基础上, 本文将介绍基于 BINOL 骨架合成多手性中心新型手性配体 Ar-BINMOLs 及其衍生物的研究进展, 并总结其在不对称催化反应中的应用性能.

1 取代的 BINOL 衍生物的研究进展简况

BINOL 具有价廉易得的优点, 同时根据需要易于引入一些大位阻或功能性基团加以结构修饰. 下面简要介绍近年来对 BINOL 在 3 位或 3,3'-位、6,6'-位、4,4'-位以及 7,7'-位修饰的一些代表性有机分子.

1.1 3 位或 3,3'-位取代的 BINOL

BINOL 的 3 位或 3,3'-位很容易通过锂化反应引入修饰基团, 如对于 MOM 保护的 BINOL, 通过控制有机锂试剂的用量, 加入各种亲电试剂, 最后进行脱保护反应, 就可以得到各种 3 位或 3,3'-位取代的产物 (Scheme 1, 1)^[15]. 例如, Cram 等利用 3,3'-位为 Br 取代的 BINOL 二甲基醚与各种芳基溴化镁在 $Ni(PPh_3)_2Cl_2$ 的催化下偶联合成 3,3'-各种取代的 BINOL, 之后 Snieckus 等^[15d,16]报道合成化合物 2 通过 Suzuki 偶联反应合成更加简便高效 (Scheme 1, 2a~2j; Scheme 2, 18). 对于杂环的引入, Suzuki 偶联产率较低, 可通过 MOM 保护的 BINOL 利

Scheme 1

用 *t*-BuLi 拔氢, 然后与 ZnCl_2 等形成金属锌试剂, 最后通过 Pd 与卤代杂环偶联得到^[17]. Pu 课题组^[18]通过 Suzuki 偶联反应在 3,3'位成功引入了含多个 F 原子的芳环(Scheme 1, 5), 也报道多羟基化合物 4. 对于 3,3'位为三烷基(芳基)硅基的 BINOL (Scheme 1, 3), Yamamoto 等^[15d,19,20]报道可以通过 BINOL 的硅氧烷在 *t*-BuLi 的作用下发生硅基基团的 1,3 迁移重排得到.

Ohta 等^[21]报道 MOM 保护的 BINOL 经邻位锂化, 与 CO_2 反应合成得到 3,3'位取代的羧酸 BINOL, 然后与手性氨基酸反应可以较高收率得到 3,3'-双(2-噁唑啉基)-1,1-联萘二酚(BINOL-Box) (Scheme 2, 6). Mancheño 等^[22]利用 “Click” 反应, 基于 BINOL 骨架合成多官能团 1,2,4-三氮唑(Scheme 2, 7, 15). 3 位或 3,3'-叔胺取代的 BINOL (Scheme 2, 8~10)^[23~27], 可以通过酰胺还原合成, 也可以通过苄卤取代的 BINOL 与仲胺反应合成. Li 等^[28]通过保护的 BINOL 经邻位锂活化与 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪反应, 然后通过胺化反应得到产率较高的 3

位或 3,3'位取代的多氮杂环(Scheme 2, 11, 16). Sasai 等^[29]报道了 3 位单取代的 BINOL, 保留酚羟基作 Brønsted 酸的同时, 可以引入含氮的叔胺(Scheme 2, 12~14)作为 Lewis 碱.

Qian 等^[30]利用邻位锂活化的 BINOL 与环氧化物开环反应, 然后醚化得到 3,3 位取代的烷基醚(Scheme 3, 19). Shibasaki 和 Yoshikawa 等^[31]曾报道了一类新型的 3 位取代的 BINOL 桥联多酚羟基化合物(Scheme 3, 20~22), 并在一些催化合成反应中表现出优异的立体选择性诱导性能.

上述工作充分表明了 BINOL 的 3 位或 3,3'-进行修饰取代是发展新型高效高立体选择性的配体较为有效和实用的方法之一, 合成方法简便, 大部分产率较高, 主要是通过以手性的 BINOL 为原料, 酚羟基经保护之后, 经过邻位锂活化, 引入各种亲电试剂, 然后对于卤素或硼酸可以利用 Suzuki 偶联或 Cu 催化偶联等方法进一步引入其它基团.

Scheme 2

手性和 sp^3 碳手性的 Ar-BINMOLs^[14a].

2.1 Ar-BINMOLs 的合成

1997 年, Kiyooka 等^[39]报道了利用 [1,2]-Wittig 反应合成一种 Ar-BINMOLs 的研究, 但是产率较低, 反应过程较为复杂(从 BINOL 出发合成最终产物需 5 步反应), 后处理繁琐, 且手性中心极易在后处理中发生消旋化或 *ee* 值降低的现象, 很难应用于不对称催化过程中 (Scheme 5). [1,2]-Wittig 重排反应是经典的自由基重排反应, 在强碱的作用下, 烷氧键均裂成烷基自由基和含氧负离子的烷基自由基, 通过 1,2-烷基的迁移, 形成新的 C—C 键的过程^[40]. 自 1942 年 Wittig 反应被首次发现以来^[41], 关于 Wittig 反应的机理及其在有机合成中的应用一直备受研究者的关注^[42]. 然而, 化学家们逐渐认识到 [1,2]-Wittig 重排反应在有机合成中具有一定的局限性, 产率较低, 对底物的结构要求较高, Wittig 重排反应的立体选择性控制十分困难^[43]. 因此不对称 [1,2]-Wittig 重排反应很少有成功的例子.

基于 [1,2]-Wittig 反应的特点, 2011 年我们利用手性 BINOL 苄醚参与的 [1,2]-Wittig 重排反应 (Scheme 6, **30**) 一步得到了纯光学活性的多手性中心 Ar-BINMOLs (Scheme 6, **31**), 反应机理如 Scheme 7 所示, 它既保持了 BINOL 的 C_2 轴手性, 同时新产生了 sp^3 杂化的碳手性中心^[14a,14b,14d].

在此基础上, 我们也发现经过连续 [1,2]-Wittig 重排

反应可合成出结构更为复杂的手性二醇, 多种类型的多手性中心光学纯二醇被成功地合成出来^[14d]. 例如, 利用单取代的 BINOL 烯丙基醚经过一次 [1,2]-Wittig 重排反应课高收率地得到光学纯的烯丙基取代 BINMOL 衍生物, 然后再与烯丙基溴反应形成烯丙基醚, 经过第二次 [1,2]-Wittig 重排反应, 可形成第二个手性醇中心, 得到光学纯的双烯丙基 BINMOL 衍生物 (Scheme 8, **37a**), 两次 [1,2]-Wittig 重排反应过程均因邻位锂参与活化而发生的完美的手性控制. 该化合物的绝对构型通过单晶已被确定.

同样的, 经过连续 [1,2]-Wittig 重排反应可合成新型 Ar-BINMOLs 化合物 (Scheme 9, **37b**; Scheme 10, **37c**).

2.2 Ar-BINMOLs 的性质研究

同时含轴手性和 sp^3 碳手性的 Ar-BINMOLs 具有一些特殊的化学性质. 我们通过 ESI-MS, NMR, DSC, X-单晶衍射, 圆二色谱 (CD), UV 等对 Ar-BINMOLs 进行了各种表征, 显示该类化合物在手性化学上具有一定的特殊性. 通过 ESI-MS 分析, Ar-BINMOLs 的二聚体能够非常稳定地存在^[44]. (*R,S*)-**31a**, (*S,R*)-**31a** 和 *rac*-**31a** 在 ESI 阳离子质谱内检测到都有重要的二聚体中间体的存在, 质核比 $m/z = 774.97$ [dimer + Na]⁺, 这可能是存在分子间氢键作用所致 (Scheme 11). (*R,S*)-**31a**, (*S,R*)-**31a** 和 *rac*-**31a** 在 ¹H NMR (CDCl₃) 中 Ar-BINMOLs 上的酚羟基的质子氢显示了不同的位移, 因此可以推断这是因为氢

Scheme 5

Scheme 6

Scheme 7

Scheme 8

Scheme 9

Scheme 10

键的作用和芳基的 π - π 堆积作用才形成了聚合的超分子。通过DSC分析表明 *rac*-31a 表现出 Conglomerate 类分子的特性, 这个 Conglomerate 可能是(*R,S*)-31a 聚集体和

(*S,R*)-31a 聚集体的混合物。有意思的是, 圆二色谱(CD)显示 *rac*-31a 能够在固态和液态都显示出正的科顿效应, 特别在固态时有很强光学活性(在 230~280 nm 有一

Scheme 11

个很强的吸收峰), 因此可以证明 *rac*-**31a** 中存在着分子手性的超分子聚集体. 化合物(*S,R*)-**31f**的单晶 X 射线衍射, 确定了 Ar-BINMOLs 的绝对构型, 同时也表明 (*S,R*)-**31f** 分子之间沿 C_2 轴方向观察存在芳基 π - π 堆积作用^[14c,45].

通过反应也可进一步支持 Ar-BINMOLs 的独特性质. 我们发现 Ar-BINMOLs 可作为有机催化剂应用于蒽酮与反式- β -硝基烯烃的不对称加成反应中, 结果表明对映体微过量的 Ar-BINMOLs 具有手性放大效应. 对于 Ar-BINMOLs 具有轴手性和 sp^3 碳手性以及手性放大效应, 我们认为 Ar-BINMOLs 分子间存在两种羟基的分子间氢键作用形成二聚体超分子, 同时芳香作用可诱导聚集形成超分子, 进而影响其在蒽酮与反式- β -硝基烯烃的不对称加成反应的催化性能.

3 Ar-BINMOLs 在不对称催化烷基锌、烷基锂、烷基铝和格氏试剂与醛的 1,2 加成反应中的应用

烷基锌与羰基的 1,2 加成反应是在构建碳-碳键的不对称催化合成中最为常见的有机合成反应之一, 也是目前研究较为成功的合成转化反应之一, 尤其在不对称合成光学活性的二级醇中具有重要的价值^[46]. 自从 Ohno 等^[47]首次报道 $Ti(Oi-Pr)_4$ 与手性的 bis(triflamide) 不对称催化二乙基锌与醛的 1,2 加成反应以来, 不对称催化二乙基锌与醛的 1,2 加成反应就被广泛应用于检验各类手性配体的立体诱导性能, 如修饰的 bis(sulfamide), TADDOLs, 和 BINOLs 等手性配体的催化活性^[48].

Ar-BINMOLs 是 BINOL 的衍生物, 具有 BINOL 的 C_2 轴手性和 sp^3 杂化的碳手性的醇酚类化合物. 为了研究 Ar-BINMOLs 作为手性配体的催化活性, 我们课题组首次将其应用于 $Ti(Oi-Pr)_4$ 催化二乙基锌与芳香醛的 1,2 加成反应中. 从表 1 可知, 当配体为(*S,R,S*)-**31i** 时, 该反应能够得到很好的产率和最高为 99.9% 的 *ee* 值, 底物也具有很好的适应性^[14c].

表 1 Ar-BINMOL **31i** 催化醛与二乙基锌的加成Table 1 Addition of diethylzinc to aldehydes using Ar-BINMOL **31i**

Entry	R	Yield/%	ee/%
1	<i>m</i> -Me	92	97
2	<i>m</i> -Br	94	>99.9
3	<i>m</i> -Cl	95	97
4	<i>p</i> -OMe	91	97
5	<i>p</i> -Cl	93	97
6	<i>p</i> -Me	91	97
7	<i>p</i> -F	90	98
8	<i>o</i> -F	89	99
9	<i>m</i> -F	94	99
10	3,4-F	92	96

毫无疑问, Ar-BINMOLs 作为新型手性配体在不对称催化二乙基铝与芳香醛的 1,2 加成中具有很好的催化活性. 为了进一步研究 Ar-BINMOLs 的催化活性, 同时也为合成廉价的高对映体选择性的二级醇提供有效方法, 我们选择芳基格氏试剂和甲基格氏试剂与芳香醛的不对称 1,2-加成反应作为模型反应. 在芳基格氏试剂与芳基溴化镁的不对称 1,2 加成反应中, 经过对常见的 Ar-BINMOL 手性配体进行筛选, 发现最佳配体为 (*S,R*)-**31h**, 可得到 72%~92% 的产率和最高为 72% 的 *ee* 值(表 2)^[14d]. 为了验证 Ar-BINMOLs 中碳手性的特殊性, 我们还进一步设计了另外两种手性配体进行对比, 结果表明醇羟基具有重要的作用, 并推测了与 $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ 作用可能存在的中间过渡态(图 1)^[14d].

图 1 Ar-BINMOL 及其衍生物与钛可能存在的过渡态模型 (Ar-BINMOL 中醇羟基具有重要作用)

Figure 1 Possible titanium complex derived from Ar-BINMOL (the importance of the alcohol)

自从我们课题组报道 Ar-BINMOLs 的合成及应用以来, Yus 课题组^[49]也相继研究了 Ar-BINMOLs 作为手性配体的应用研究, 成功地将其应用于不对称催化烷基锂与芳香醛的 1,2 加成反应、烷基铝与醛的 1,2 加成反应、烷基格氏试剂与醛的 1,2 加成反应. 如不对称催化烷基锂与芳香醛的 1,2 加成反应, 最佳配体为 (*S,R*)-**31a**, 得到最高为 96% 的 *ee* 值; 同样的配体, 在不对称催化烷基铝与醛的 1,2 加成反应中可得到最高为 99% 的 *ee* 值; Yus 等^[49]还发现该配体同样可以应用于不对称催化烷基格氏试剂与芳香醛的 1,2 加成反应, 可得到很好的立体选择性, 产物的 *ee* 值最高可以达到 96%, 而烷基格氏试剂与脂肪醛 1,2 加成反应, 最佳配体为 (*S,R*)-**31n**, 其立体诱导性能更为理想, 针对很多底物可得到最高为 99% 的

表 2 Ar-BINMOL **31h** 催化醛与格氏试剂的加成

Table 2 Addition of Grignard reagents to aldehydes using Ar-BINMOL **31h**

Entry	R	R'	Yield/%	<i>ee</i> /%
1	<i>o</i> -CH ₃	H	84	70
2	<i>m</i> -OCH ₃	H	91	55
3	<i>m</i> -F	H	91	54
4	<i>m</i> -Br	H	92	50
5	<i>p</i> -OCH ₃	H	70	61
6	Naphthyl	H	77	54
7	<i>o</i> -CH ₃	F	74	65
8	<i>o</i> -OCH ₃	F	83	69
9	<i>m</i> -Br	F	76	56
10	<i>m</i> -F	F	82	54
11	<i>o</i> -CH ₃	<i>p</i> -OMe	77	72
12	<i>o</i> -Cl	<i>p</i> -OMe	72	66
13	H	<i>p</i> -OMe	89	69
14	<i>m</i> -Br	<i>p</i> -OMe	70	71

ee 值, 反应过程中配体 (*S,R*)-**31n** 与钛催化剂可能存在的过渡态为 **III** 和 **IV**(图 2). 因此, 利用 Ar-BINMOLs 作为手性配体可应用不对称催化烷基金属试剂与醛的 1,2 加成反应, 而且已有工作表明都能得到高对映体选择性的产物, 为获取各种光学活性的手性醇提供良好的催化剂(表 3)^[49]. 然而, 在芳基金属试剂, 特别是芳基格氏试剂和芳香醛的 1,2 加成反应中, 其立体选择性有待进一步改善, 因此发展多样性的 Ar-BINMOLs 衍生物有望提高其立体选择性.

图 2 催化体系中涉及的可能过渡态

Figure 2 Possible intermediates involved in the catalysis

4 基于手性 Ar-BINMOLs 骨架的衍生配体合成及其在不对称催化中的应用

4.1 基于手性 Ar-BINMOLs 骨架 Salan 配体的合成及其在不对称催化中的应用

Salan 配体是一类特殊的手性配体并可广泛应用于各类有机合成反应中. 最近, 我们^[50]设计合成了一类手性 Ar-BINMOL 衍生的 Salan-**47** 配体(Scheme 12), 并对 Salan-**47** 配体和 Salan-**47** 配体与金属盐进行紫外可见

表 3 Ar-BINMOL **31a**, **31h** 或 **31n** 催化醛与格氏试剂的加成
Table 3 Addition of alkylolithium reagents, organo-aluminum reagents, Grignard reagents to aldehydes using Ar-BINMOL **31a**, **31h** or **31n**

Aldehyde	Organometallic reagent	Yield/% (<i>ee</i> /%)
PhCHO	MeLi ^[49b]	87 (90)
	Me ₃ Al ^[49c]	99 (94)
	MeMgBr ^[14d,49a]	92 (88) or 96 (85)
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	MeLi ^[49b]	91 (89)
	Me ₃ Al ^[49c]	87 (94)
	MeMgBr ^[14d]	95 (80)
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO	MeLi ^[49b]	74 (84)
	Me ₃ Al ^[49c]	92 (94)
	MeMgBr ^[14d,49a]	98 (84) or 92 (90)
2-Naphthyl-CHO	MeLi ^[49b]	85 (90)
	Me ₃ Al ^[49c]	99 (94)
	MeMgBr ^[14d, 49a]	92 (90) or 95 (92)
2-Thienyl-CHO	MeLi ^[49b]	57 (88)
	Me ₃ Al ^[49c]	68 (80)
	MeMgBr ^[49a]	53 (58)
PhCH ₂ CHO	MeLi ^[49b]	23 (62)
	Me ₃ Al ^[49c]	92 (84)
	MeMgBr ^[49a]	70 (70)
<i>t</i> -Bu-CHO	MeLi ^[49b]	<2 (nd)
	Me ₃ Al ^[49c]	55 (99)
	MeMgBr ^[49a]	58 (99)
PhCHO	<i>n</i> -BuLi ^[49b]	78 (92)
	Et ₃ Al ^[49c]	77 (90)
	EtMgBr ^[49a]	95 (86)
PhCHO	<i>n</i> -BuLi ^[49b]	90 (96)
	<i>i</i> -Bu ₃ Al ^[49c]	—
	<i>n</i> -BuMgBr ^[49a]	90 (96)
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CHO	<i>n</i> -BuLi ^[49b]	89 (94)
	<i>n</i> -Pr ₃ Al ^[49c]	26 (92)
	<i>n</i> -BuMgBr	81 (92)
2-Naphthyl-CHO	PhLi ^[49b]	96 (17)
	Ph ₃ Al ^[49c]	90 (20)
	PhMgBr ^[49a]	98 (15)
Cyclohexyl-CHO	PhLi ^[49b]	92 (39)
	<i>i</i> -Bu ₃ Al ^[49c]	—
	<i>n</i> -BuMgBr ^[49a]	98 (50)
Octyl-CHO		98 (88)
PhCH ₂ CH ₂ CHO		81 (86)
Cyclohexyl-CHO	MeMgBr ^[49d]	61 (92)
(<i>E</i>)-PhCH=CHCHO		>99 (82)
PhC≡CCHO		80 (60)

光谱、荧光光谱等物性测试. 通过其与各种金属盐的荧光分析测试, 我们发现 Salan-**47** 配体与 CuCl 的荧光光谱信号最强, 因此该类配体在一定程度上可作为荧光探

针应用于 Cu(I) 离子的检测中^[51]. 基于一些物性测试分析数据, 我们将 Salan-**47** 配体与 Cu 的络合物作为催化剂应用于 Henry 反应, 有意思的是, 该类 Salan-47-Cu 催化剂对不同结构的醛具有特异性区分效应. 研究结果表明对未取代的苯甲醛及含卤素的芳香醛具有较好的反应结果, *ee* 值可高达 91%, 产率有较为理想(Eq. 1). 然而对甲基、甲氧基或硝基取代的芳香醛, 该类 Henry 反应几乎不发生, 甚至脂肪醛也没有反应活性, 这些意外的结果促使我们对 Salan-铜催化剂进行了一些研究, 初步的结构分析表明 Salan 配体的苄基形成了较大的立体位阻, 可能形成了可识别某些醛的空穴, 但尚需进一步的证据来支撑其独特的空间结构.

4.2 基于手性 Ar-BINMOLs 骨架单膦配体(Ar-NNPs)的合成及其在不对称催化中的应用

手性膦配体在过渡金属催化中具有极为重要的地位, 在过去几十年里已被证明是最有价值的一类配体. 基于 Ar-BINMOLs 骨架中的 C₂ 轴手性, 我们^[52]设计合成了一类新型手性单膦配体(Ar-NNPs), 并将其应用于银催化的不对称 2-(三甲基硅氧基)呋喃与亚胺的 Mannich 插烯反应(Eq. 2). 研究表明银与手性单膦配体 Ar-NNPs 形成的复合物可有效催化此类 Mannich 插烯反应, 亚胺底物的适应性较好, 均能够得到很好的分离产率(最高为 99%), 而且该类配体的立体选择性较好(最高为 78% *ee*), 非对映异构选择性很高(*dr* > 99 : 1).

通过 X 单晶衍射分析, 银与手性单膦配体 Ar-NNPs 形成的配合物中手性单膦配体 Ar-NNPs 的苄基具有双重作用, Ag- π/π - π 弱堆积作用和立体位阻的排斥作用有利于 2-(三甲基硅氧基)呋喃形成的亲核试剂从 *Re* 面对亚胺进行加成, 从而保证了该类单膦配体具有高立体选择性诱导性能. 值得一提的是, 该类配体没有其它官能团, 仅靠单膦中心与苄基的芳香作用获得较为理想的立体选择性诱导能力, Yamamoto 等^[53]对本工作给予了积极的评论并认为在该反应中单膦配体 Ar-NNPs 的苄基不仅有利于形成银- π/π - π 堆积作用, 而且其明显的立体位阻效应也保证了 2-(三甲基硅氧基)呋喃对亚胺的高立体选择性加成.

基于 Ar-BINMOLs 骨架, 我们还成功合成了一类含希夫碱膦配体 **55** (Eq. 3)^[54]. 虽然在有机锌与烯酮的 1,4 加成反应中没有表现出良好的催化活性, 但是该工作对多手性中心膦配体 HZNU-Phos 的构建及其催化反应研究具有一定的启示作用^[54].

5 结论与展望

综上所述, 同时具有 C₂ 轴手性和 sp³ 碳手性的多手性中心 Ar-BINMOLs, 合成方法简便, 产率高, 具有很

Scheme 12

好的应用价值. 而且该类手性分子易于进一步修饰或进行结构改造, 可对 Ar-BINMOLs 剩余的酚羟基进一步苯基化或烯丙基化, 通过二次[1,2]-Wittig 重排可以构建含 C_2 轴手性和两个 sp^3 碳手性的 Ar-BINMOLs. 在短短的 3 年里, Ar-BINMOLs 已被成功地作为新型手性配体应用于有机锌试剂、有机锂试剂、有机铝试剂以及格氏试剂与醛的 1,2 加成反应等重要有机转化反应, 其中上述烷基或芳基金属试剂和醛的加成能够得到高 *ee* 值的手性醇. Ar-BINMOLs 也可以作为良好的手性骨架应用于 Salan 配体、单膦配体、席夫碱配体等设计中, 在 Henry 反应、Mannich 插烯反应等取得了较好的结果. 我们相信含有 C_2 轴手性和 sp^3 碳手性的 Ar-BINMOLs 将能够在越来越多的有机合成反应中表现出具有很好的催化活性和立体诱导性能, 陆续支持 Ar-BINMOLs 及其衍生物作为优异手性配体的强有力证据将会在后续研究报道中不断出现^[55], 有望成为一类具有特殊性能的特色配体并应用于各类不对称催化反应中. 同时我们也希望更多的有机化学工作者能够把这类手性骨架用在化学研究的各个领域之中, 相信将会有一些有意义的新发现与新用途不断被揭示出来.

作者简介

郑龙生, 在读硕士研究生. 1988 年生于浙江省衢州市, 2011 年浙江大学宁波理工学院本科毕业, 同年进入杭州师范大学有机硅化学及材料技术教育部重点实验室加入徐利文课题组攻读有机化学硕士学位. 研究方向为手性配体的设计与合成, 金属导向的不对称催化反应, 在国际重要学术期刊已发表学术论文 5 篇.

宋涛, 在读硕士研究生. 1990 年生于安徽省安庆市, 2012 年安庆师范学院本科毕业, 同年进入杭州师范大学有机硅化学及材料技术教育部重点实验室加入徐利

文课题组攻读有机化学硕士学位. 研究方向为手性配体的设计与合成, 金属导向的不对称催化反应, 目前已在国际重要学术期刊已发表学术论文 2 篇.

徐利文, 1976 年生于安徽省黄山市, 1998 年毕业于安徽师范大学化学系(理学学士), 2004 年毕业于中国科学院兰州化学物理研究所, 获中国科学院研究生院理学博士学位. 先后在中国科学院兰州化学物理研究所(夏春谷课题组, 副研究员, 2004~2006 年)、杭州师范大学(课题组长, 2006 年至今)工作, 期间曾于法国国家科研中心勒芒大学 Mortier 课题组(2005~2006 年)、新加坡国立大学化学系 Lu Yixin 课题组(Research Fellow, 2007~2008 年)、东京大学药学院 Shibasaki 课题组(JSPS 特别研究员, 2008~2009 年)从事合作研究工作. 2009 年任杭州师范大学有机硅化学及材料技术教育部重点实验室研究员, 2011 年起先后被评为浙江大学博士生导师(兼), 中国科学院兰州化学物理研究所羰基合成与选择性氧化国家重点实验室客座教授, 博士生导师, 先后被遴选为政府特殊津贴获得者, 浙江省高校中青年学科带头人. 主要从事不对称催化合成、均相催化及有机硅化学等方面的研究, 在国内外 SCI 学术期刊发表论文 120 余篇(包括 ESI top 1% 高被引论文 6 篇), 已被他人引用超 2000 次; 参与国外学术专著撰写 3 章, 获授权发明专利 5 项.

References

- [1] Ager, D. J.; East, M. B. *Asymmetric Synthetic Methodology*, CRC, Boca Raton, FL, **1996**.
- [2] Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2004**.
- [3] Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, 2nd ed, Elsevier, **2012**.
- [4] Ding, K. L.; Han, Z. B.; Wang, Z. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32.
- [5] Yong, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.
- [6] Kagan, H. B. In *Asymmetric Synthesis*, Ed.: Morrison, J. D., Academic Press, New York, **1985**.
- [7] Cram, D. J.; Cram, J. M. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 8.
- [8] Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129.
- [9] Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.
- [10] Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 1.
- [11] Kamikawa, K.; Watanabe, T.; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1375.

- [12] Burke, M. D.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 468.
- [13] Lee, J. Y.; Miller, J. J.; Hamilton, S. S.; Sigman, M. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1837.
- [14] (a) Gao, G.; Gu, F. L.; Jiang, J. X.; Jiang, K. Z.; Sheng, C. Q.; Xu, L. W. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2698.
(b) Gao, G.; Bai, X. F.; Yang, H. M.; Jiang, J. X.; Lai, G. Q.; Xu, L. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5039.
(c) Gao, G.; Bai, X. F.; Li, F.; Zheng, L. S.; Zheng, Z. J.; Lai, G. Q.; Jiang, K. Z.; Li, F. W.; Xu, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2164.
(d) Zheng, L. S.; Jiang, K. Z.; Deng, Y.; Bai, X. F.; Gao, G.; Gu, F. L.; Xu, L. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *4*, 748.
- [15] (a) Wu, T. R.; Shen, L. X.; Chong, J. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2701;
(b) Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, R. J.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2601.
(c) Blay, G.; Fernández, M.; Muñoz, C.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1902.
(d) Huang, G. C.; Yin, Z. S.; Zhang, X. G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11992.
- [16] (a) Lingenfelter, D. S.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393.
(b) Cox, P. J.; Wang, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2253.
(c) Simonsen, K. B.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7536.
(d) Zhang, Z. G.; Dong, Z. B.; Li, J. S. *Chirality* **2010**, *22*, 820.
(e) Lin, L.; Zhang, J. L.; Ma, X. J.; Fu, X.; Wang, R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6410.
- [17] Milburn, R. R.; Hussain, S. M. S.; Prien, O.; Ahmed, Z.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4403.
- [18] (a) Wang, Q.; Chen, S. Y.; Yu, X. Q.; Pu, L. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4422.
(b) Yue, Y.; Turlington, M.; Yu, X. Q.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8681.
- [19] Maruoka, K.; Itoh, T.; Araki, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *8*, 2975.
- [20] Gribkov, D. V.; Hultsch, K. C.; Hampel, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3748.
- [21] Kodama, H.; Ito, J.; Hori, K.; Ohta, T.; Furukawa, I. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 6.
- [22] Beckendorf, S.; Mancheño, O. G. *Synthesis* **2012**, 2162.
- [23] Casas, J.; Baeza, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Saá, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197.
- [24] Qin, Y. C.; Liu, L.; Sabat, M.; Pu, L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9335.
- [25] Gou, S. H.; Zhou, X.; Wang, J.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2864.
- [26] Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2385.
- [27] Li, H.; Da, C. S.; Xiao, Y. H.; Li, X.; Su, Y. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7398.
- [28] Guo, Q. S.; Liu, B.; Lu, Y. N.; Jiang, F. Y.; Song, H. B.; Li, J. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3667.
- [29] (a) Matsui, K.; Takizawa, S.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3680.
(b) Matsui, K.; Tanaka, K.; Horii, A.; Takizawa, S.; Sasai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 578.
- [30] Qian, C.; Zhu, C.; Huang, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2131.
- [31] (a) Vogl, E. M.; Matsunaga, S.; Kanai, M.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7917.
(b) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3.
(c) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2089.
(d) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269.
- [32] Hashimoto, T.; Omote, M.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2263.
- [33] (a) Sasai, H.; Arai, R.; Satow, Y.; Houk, K. N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194.
(b) Sasai, H.; Tokugana, T.; Shizue, W.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388.
- [34] Kadir, M. Y. E.; Framery, E.; Andrioletti, B. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6335.
- [35] Bunzen, J.; Bruhn, T.; Bringmann, G.; Lützen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3621.
- [36] Tian, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8813.
- [37] Mikami, K.; Ueki, M.; Matsumoto, Y.; Terada, M. *Chirality* **2001**, *13*, 541.
- [38] Enev, V.; Ewers, C. L. J.; Harre, M.; Nikische, K.; Mohr, J. T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7092.
- [39] Kiyooka, S.; Tsutsui, T.; Kira, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8903.
- [40] (a) Marshall, J. A. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3, Eds.: Trost, B. M.; Fleming, I., Pergamon, Oxford, **1991**, p. 975.
(b) Tomooka, K.; Yamamoto, H.; Nakai, T. *Liebigs Ann. Recl.* **1997**, 1275.
- [41] Wittig, G.; Löhmann, L. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, 550, 260.
- [42] (a) Nakai, T.; Mikami, K. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 885.
(b) Kita-mura, M.; Hirokawa, Y.; Maezaki, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9911.
(c) Sasaki, M.; Ikemoto, H.; Kawahata, M.; Yamaguchi, K.; Takeda, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4663.
(d) Giampietro, N. C.; Wolf, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2922.
- [43] Selected examples: (a) Tomooka, K.; Yamamoto, H.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3317;
(b) Barluenga, J.; Fañanás, F. J.; Sanz, R.; Marcos, C.; Trabada, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1587.
- [44] Santos, L. S. *Reactive Intermediates*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [45] Gao, G. M.S. Thesis, Hangzhou Normal University, Hangzhou, **2012** (in Chinese).
(高广, 硕士论文, 杭州师范大学, 杭州, **2012**.)
- [46] (a) Somanathan, R.; Flores-Lopez, L.Z.; Montalvo-Gonzalez, R.; Chavez, D.; Parra-Hake, M.; Auirre, G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2010**, *7*, 10.
(b) Zhong, J. C.; Hou, S. C.; Qian, Q. H.; Yin, M. M.; Na, R. S.; Zheng, B.; Li, Z. Y.; Liu, S. Z.; Wang, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3069.
(c) Lombardo, M.; Chia-rucci, M.; Trombini, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 11288.
(d) Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
- [47] (a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657.
(b) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095.
- [48] (a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321.
(b) Zhang, F. Y.; Yip, C. W.; Cao, R.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 585.
(c) Balsells, J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3250.
(d) Balsells, J.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1802.
(e) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1561.

- (f) Tanaka, T.; Sano, Y.; Hayashi, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1465.
- (g) Gou, S. H.; Judeh, Z. M. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 281.
- (h) Zhang, Z. G.; Dong, Z. B.; Li, J. S. *Chirality* **2010**, *22*, 820.
- (i) Adreu, A. R.; Pereira, M. M.; Bayon, J. C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 743.
- (j) Von Ronn, R.; Christoffers, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *67*, 334.
- [49] (a) Fernández-Mateos, E.; Maciá, B.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6851.
- (b) Fernández-Mateos, E.; Maciá, B.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3732.
- (c) Fernández-Mateos, E.; Maciá, B.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 789.
- (d) Fernández-Mateos, E.; Maciá, B.; Yus, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1249.
- [50] Li, F.; Zheng, Z. J.; Shang, J. Y.; Jiang, K. Z.; Lai, G. Q.; Jiang, J. X.; Xu, L. W. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2008.
- [51] Li, F.; Li, L.; Yang, W.; Zheng, L. S.; Zheng, Z. J.; Jiang, K. Z.; Lu, Y. X.; Xu, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1584.
- [52] Zheng, L. S.; Li, L.; Yang, K. F.; Zheng, Z. J.; Xiao, X. Q.; Xu, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *69*, 8777.
- [53] Yamamoto, H.; Zhou, F. *Synfacts* **2014**, *10*, 56.
- [54] Ye, F.; Zheng, Z. J.; Deng, W. H.; Zheng, L. S.; Deng, Y.; Xia, C. G.; Xu, L. W. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2242.
- [55] Song, T.; Zheng, L. S.; Ye, F.; Deng, W. H.; Wei, Y. L.; Jiang, K. Z.; Xu, L. W. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1708.

(Lu, Y.)