氮氧化物有机小分子催化剂在不对称反应中的应用

白冰* 杨静 张改红 毛多斌

(郑州轻工业学院食品与生物工程学院 郑州 450000)

摘要 氮氧化物是一类具有强供电子性质的化合物, 在不对称催化领域展现出了独特的优势. 分类总结了手性氮氧化物在一些不对称催化反应中的应用.

关键词 氮氧化物; 有机小分子; 不对称催化

Application of *N*-Oxides as Organocatalysts in Asymmetric Reaction

Bai, Bing* Yang, Jing Zhang, Gaihong Mao, Duobin

(School of Food & Biological Engineering, Zhengzhou University of Light Industry, Zhengzhou 450000)

Abstract *N*-Oxides are highly functional compounds in asymmetric catalysis due to they possess notable nucleophilicity propensity. The recent progress of chiral *N*-oxides in asymmetric allylation, aldol reaction, opening of *meso*-epoxides and other reactions is reviewed.

Keywords *N*-oxides; organocatalysts; asymmetric catalysis

手性催化剂在天然产物、药物领域的不对称反应中展现出了巨大的优势, 设计、合成具有新颖结构的手性催化剂特别是有机小分子催化剂已经成为有机合成化学中具有挑战性的课题^[1,2]. 自 1998 年 Nakajima 等^[3]将联喹啉-*N,N'*-二氧类化合物成功应用于醛的烯丙基化反应以来, *N—O* 手性化合物得到了迅速发展. 相继开发出来的此类催化剂主要包括双吡啶-*N—O* 类、双喹啉-*N—O* 类、双咪唑-*N—O* 类, 并且在多种催化反应体系中展现出了优异的选择性, 尤其是 Feng 课题组^[4,5]在叔胺类双 *N—O*-酰胺化合物作为金属配体方面的研究做出了出色的工作, 并有详细的论述. 本文主要就近十多年来芳杂环氮氧化物作为有机小分子催化剂的应用进行综述.

1 醛的不对称烯丙基化反应

醛的不对称烯丙基化反应是获得手性高烯丙醇的有效手段之一. 早期的手性催化剂主要是以光活的邻二萘酚为配体与 Ag, Ti, Zr 等金属配位所形成的路易斯酸. 随后人们注意到手性路易斯碱活化的烯丙基三氯硅烷

亦可以对醛进行不对称加成, 其中比较重要的路易斯碱往往具有轴不对称的联喹啉、联吡啶、双咪唑等结构类型.

1.1 联喹啉轴手性类

Nakajima 课题组^[3]首先将该类催化剂应用于不对称 Sakurai 反应. 催化剂的合成以 1,10-联异喹啉和 3,3'-二甲基-2,2'-联喹啉为原料, 通过间氯过氧苯甲酸氧化得到消旋的 **1** 和 **2**, 然后与光活的邻二萘酚形成氢键复合物, 之后通过拆分分别得到 **1** 和 **2** 的对映异构体. 在烯丙基三氯硅烷对醛的加成反应中, (*S*)-**2** 对芳香醛具有相当高的对映选择性, 最高 *ee* 值达到了 92% (Table 1), 但对脂肪醛却几乎没有选择性; 在巴豆基三氯硅烷对醛的加成反应中^[6], (*S*)-**2** 同样也表现出了很好的立体选择性. Nakajima 认为, 作为路易斯碱的 *N,N'*-二氧类化合物, 其 *N—O* 键具有很强的给电子能力, 可以与硅结合进而活化烯丙基三氯硅烷, 后者通过六元环过渡态与醛进行加成, 轴手性结构同时造成不对称空间使反应具有选择性 (Scheme 1). 这一模型成为此后氮氧化物研究的理论基础.

* E-mail: baibing82@163.com

Received November 11, 2014; revised December 10, 2014; published online January 5, 2015.

Project supported by the Doctoral Fund Project of Zhengzhou University of Light Industry (No. 2013BSJJ009).

郑州轻工业学院博士基金(No. 2013BSJJ009)资助项目.

表 1 (S)-2 催化醛的不对称烯丙基化

Table 1 Allylation catalyzed by (S)-2

$$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{SiCl}_3 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{(\text{S})-2 (10 \text{ mol } \%), i\text{-Pr}_2\text{NEt}} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$$

Entry	R	Yield/%	ee/%
1	Ph	85	88 (R)
2	4-MeOC ₆ H ₄	91	92 (R)
3	4-CF ₃ C ₆ H ₄	71	71 (R)
4	2-MeC ₆ H ₄	71	90 (R)
5	1-Naphthyl	68	88 (R)
6	(E)-C ₇ H ₁₅ CH=CH	74	81 (R)
7	(E)-PhCH=CH	87	80 (R)
8	Ph(CH ₂) ₂	30	7 (S)
9	C-Hex	27	28 (S)

图式 1 Nakajima 提出的反应过渡态

Scheme 1 Transition state proposed by Nakajima

1.2 联吡啶轴手性类

Kotora 课题组利用 Sonogashira 反应将 1,7-辛二炔和卤代芳杂环化合物连接构建一个芳基二炔化合物, 然后在 $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ 催化下发生[2+2+2]环化反应形成 2,2'-联吡啶骨架, 之后用间氯过氧苯甲酸氧化吡啶 N 形成氮氧化物, N—O 键旋转受到联吡啶骨架另一侧基团的阻挠从而产生手性。改变卤代芳杂环或者利用取代的 1,7-辛二炔便可产生具有不同取代基的 N,N' -二氧化合物。利用该方法合成的 (S)-3^[7], 4^[8,9], (S)-5^[10], (S)-6^[11] 催化烯丙基三氯硅烷对取代苯甲醛的加成反应都有不同程度的选择性, 其中 (R,R)-4, (S,R)-4 催化产物 ee 值多数在 85% 以上, 最高达到 96% (Table 2); 对于 α,β -不饱和醛的烯丙基化^[12], (S,R)-4 催化 ee 值多数在 90% 以上, 最高达到 97%。值得注意的是, Kotora 等^[13]还将 (S,R)-4 应用于抗抑郁药 Duloxetine 的合成中, 并以 93% 的 ee 值成功合成了中间体 (S)-1-(2-噻吩)-3-烯丁醇。 (S,R)-4 无论在选择性还是在底物适用范围上表现都有出色的表现, 通过

比较 (S,R)-4 与 (S)-3 (49% ee), 前者 C-3 和 C-3' 均有取代, 而后者仅一个位置被取代, 说明 C-3 和 C-3' 同时连有取代基对反应选择性至关重要; 另一个方面, 通过比较 (S,R)-4 与 (S)-6, 说明非 C_2 对称的结构更有利于 N—O 供体与硅结合时手性空间的形成。

表 2 (S,R)-4 催化醛的烯丙基化反应

Table 2 Allylation catalyzed by (S,R)-4

$$\text{R}-\text{CHO} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{SiCl}_3 \xrightarrow[\text{THF}, -78^\circ\text{C}]{(\text{S,R})-4 (1 \text{ mol } \%)} \text{R}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$$

Entry	R	Yield/%	ee/%
1	H	98	96 (S)
2	4-MeO	90	91 (S)
3	4-MeO	99	94 (S)
4	4-F	99	95 (S)
5	4-Cl	91	93 (S)
6	4-CF ₃	91	87 (S)
7	4-CN	93	88 (S)
8	3-Cl	78	92 (S)
9	2-Cl	42	14 (S)

Hayashi 课题组以取代的 1,10-菲罗啉为原料, 在 KMnO_4 及 NaIO_4 作用下氧化为二羧基联吡啶, 羧基经 LiAlH_4 还原成醇。随后利用光学活性的邻二萘酐与醇反应成酯形成差向异构体, 分离后水解分别得到 *S,R* 构型的氧化吡啶催化剂 7a^[14], 7d~7e^[15], 7b~7c^[16]。催化剂 (R)-7a~7f 在烯丙基三氯硅烷对 4-甲氧基苯甲醛的加成反应中, 以乙腈为溶剂, -45°C 条件下的 ee 值在 0~96% 之间, 其中 (R)-7a 用量为 0.01 mol% 时, ee 值仍达到了 94%。从表 3 可以看出, 催化剂吡啶环间位 R 取代基芳环的电子效应对反应选择性影响并不明显, 但会影响反应活性, 具有给电子基团的催化剂 (7b, 96%) 的反应活性要远高于具有拉电子基团的催化剂 (7c, 78%); 另外, 当 R 取代基为烷基时, 其催化活性均大幅度降低 (7d 22%, 7e 20%, 7f 0%), 对映选择性也相应的降低 (7d

85%, **7e** 75%, **7f** 0%), 这说明 R 取代基的芳环与芳醛存在 π - π 堆积作用. 同时研究了底物的适用范围(表 4), 当芳环上取代基为给电子基时, 具有较高的选择性, 当芳环上取代基为拉电子基时, 其选择性则显著降低, 这也说明反应的选择性与芳醛的取代基密切相关.

表 3 (*R*)-**7a**~**7f** 催化 4-甲氧基苯甲醛的加成反应

Table 3 Allylation to 4-MeOC₆H₄CHO catalyzed by (*R*)-**7a**~**7f**

Entry	Cat. (mol%)	Yield/%	ee/% (conf.)
1	7a (1)	96	94 (<i>S</i>)
2	7a (0.1)	96	94 (<i>S</i>)
3	7a (0.01)	68	94 (<i>S</i>)
4	7b (0.1)	96	91 (<i>S</i>)
5	7c (0.1)	78	91 (<i>S</i>)
6	7d (0.1)	22	85 (<i>S</i>)
7	7e (0.1)	20	75 (<i>S</i>)
8	7f (0.1)	0	—

表 4 (*R*)-**7a** 催化不同取代醛的加成反应

Table 4 allylation to aldehyde catalyzed by (*R*)-**7a**

Entry	Aldehyde	Yield/%	ee/% (conf.)
1	4-MeOC ₆ H ₄ CHO	96	94 (<i>S</i>)
2	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CHO	95	98 (<i>S</i>)
3	4-MeC ₆ H ₄ CHO	94	89 (<i>S</i>)
4	2-MeOC ₆ H ₄ CHO	93	76 (<i>S</i>)
5	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CHO	83	56 (<i>S</i>)
6	(<i>E</i>)-PhCH=CHCHO	95	60 (<i>S</i>)

Malkov 课题组在过去的十几年间对 N—O 有机催化剂做了深入而细致的研究. 该课题组合成一系列联吡啶 N-单氧化催化剂, 所形成的手性类型包括轴手性和中心手性. Malkov 等^[17,18]首先合成了 **8a**, **9a** 等一系列单氧催化剂以及相应的 **8b**, **9b** 等双氧催化剂, 几种催化剂在苯甲醛的烯丙基化反应中表现让人感到意外, 其中单氧的 **8a**, **9a** 的 *ee* 值分别为 92% 和 98%, 而双氧的 **8b**, **9b** 的 *ee* 值仅有 41% 和 14%, Malkov 由此推断该类催化剂反应过渡态并非如 Nakajima 提出的 2 个 N—O 共同与硅结合, 而是 N—O 与吡啶氮共同参与硅的活化. 进一步的研究发现, **8a** 对芳香醛催化效果比较好, 但对脂肪醛效果较差(PhCH₂CH₂CHO), 这说明催化剂与底物芳环之间的共轭作用对反应选择性有着显著的影响. 随后, 该课题组^[19]又合成了催化剂 **10a**~**10d**, 尽管缺少吡啶 N 的参与, **10b** 仍然表现出了 68% *ee* 的选择性, 这说

明吡啶 N 并不是必须的, 其它和硅结合的基团(如甲氧基)(尽管是微弱结合)同样能够与 N—O 基团一起参与活化硅. 按照这种思路, 该课题组通过结构优化得到了 **11** (METHOX)^[20~22]和 **12** (QUINOX)^[23,24], METHOX 对不同取代基的芳醛均有较好的选择性, 其最高 *ee* 值为 96%. 而 QUINOX 的底物适用性则受到很大限制, 对富电子芳醛和具有给电子基取代的苯甲醛几乎没有选择性(*ee* 值 0~12%), 对具有拉电子基取代的苯甲醛选择性较高, *ee* 值在 89%~96%之间, 说明富电子的催化剂芳环与缺电子的底物芳环之间存在 π - π 堆积作用^[25,26].

Zhao 课题组^[27]同样设计了一类具有 α -氨基酸片段的联吡啶轴手性催化剂 **13a**~**13b**, 并通过圆二色谱确定了它们的绝对构型, 尽管化合物 **13a** 和 **13b** 分别属于 C₂ 和 C₁ 对称方式, 但在醛的不对称烯丙基化反应中, 二者的差异并不明显, 均表现出了中等的收率和对映选择性.

1.3 双吡啶轴手性类

以上已报道的 N—O 轴手性类化合物在不对称催化

中显示出了不同程度的催化性能, 其中主要存在的问题是催化剂没有普遍的适用性, 只对某些芳香醛有一定选择性, 而对脂肪醛几乎没有选择性. 鉴于此, Zhu 课题组以色氨酸为起始原料, 通过缩合、芳基化、缩醛水解、Pictet-Spengler 反应等步骤, 合成一系列结构新颖的 1,1'-双吡啶 N,N' -二氧轴手性催化剂 **14**^[28], **15**~**16**^[29]和 **17**^[30], 并通过计算的手段确定了绝对构型.

在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下, 利用 CH_2Cl_2 作溶剂, 考察了催化剂的催化效果 (Table 5). 从对 13 个催化剂的催化效果的评价可以看出, C-3 与 C-3' 为酯的 **14a**~**14c** 催化反应速率与选择性最好, 16 h 醛可转化完全, 其 *ee* 值均达到 95% 以上. 不同结构的催化剂其催化效果也存在较大差异, 最为明显的是 N,N' -双氧催化剂在相同条件下催化速率远远高于 N -单氧催化剂, 后者中的 (*R*)-**15a**~**15b** 在用量为 10 mol% 的情况下, 16 h 内的转化率仅有 20%, 其 *ee* 值仅有 2%~41%. 这可能是因为, N,N' -双氧催化剂有两个供电子的 N—O 基团, 对烯丙基三氯硅烷活化能力更强, 从而使双键电子云密度增加, 使其更易与醛发生亲核加成反应. 另外, 当 C-3 与 C-3' 酯变为酰胺 (**17a**~**17b**) 以及还原成羟基后被酰化、醚化 (**16a**~**16e**) 的催化剂表现出了相近的催化速率与选择性, 在用量为 1 mol% 的情况下, 16 h 内均能转化完全, 其 *ee* 值均保持在 80% 左右. 考查催化剂结构发现, 3,3' 位取代基从苯醇到酯基, 拉电子能力越强, 其选择性越高, 说明催化剂

的选择性很可能与 3,3' 位取代基的电子效应有关.

表 5 (*R*)-**14**~**17** 催化苯甲醛的烯丙基化反应

Table 5 Allylation to PhCHO catalyzed by (*R*)-**14**~**17**

Entry	Cat. (mol%)	Conv./%	<i>ee</i> /% (conf.)
1	(<i>R</i>)- 14a (1)	100	95 (<i>S</i>)
2	(<i>R</i>)- 14b (1)	100	95 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i>)- 14c (1)	100	95 (<i>S</i>)
4	(<i>R</i>)- 15a (10)	20	33 (<i>R</i>)
5	(<i>R</i>)- 15b (10)	20	41 (<i>R</i>)
6	(<i>R</i>)- 15c (10)	80	2 (<i>R</i>)
7	(<i>R</i>)- 16a (1)	100	60 (<i>S</i>)
8	(<i>R</i>)- 16b (1)	100	77 (<i>S</i>)
9	(<i>R</i>)- 16c (1)	100	79 (<i>S</i>)
10	(<i>R</i>)- 16d (1)	100	78 (<i>S</i>)
11	(<i>R</i>)- 16e (1)	100	81 (<i>S</i>)
12	(<i>R</i>)- 17a (1)	100	84 (<i>R</i>)
13	(<i>R</i>)- 17b (1)	100	87 (<i>R</i>)

14a~**14c** 对底物的适用性也非常广泛, 包括苯环上不同电子效应取代基的醛、大位阻的醛、杂环醛以及不饱和醛 (Table 6), 最高 *ee* 值达到了 99%. 令人意外的是脂肪醛的加成产物 *ee* 值均大于 90%, 在此之前文献中所报道的 N—O 类催化剂一般对脂肪醛的烯丙基化几乎没有选择性. 该课题组进一步考查 **14a**~**14c** 催化巴豆基三氯硅烷对苯甲醛的加成反应, *E/Z*=86/14 的反应物得到的加成产物仍然为 *anti/syn*=86/14, 其 *ee* 值分别达到了 94%, 95%, 说明催化剂具有良好的立体选择性和对映选择性.

表 6 催化剂 (*R*)-**14a** 催化不同醛的烯丙基化反应

Table 6 Allylation to aldehydes catalyzed by (*R*)-**14a**

Entry	R	Yield/%	<i>ee</i> /% (conf.)
1	Ph	88	95 (<i>S</i>)
2	4-MeOC ₆ H ₄	75	99 (<i>S</i>)
3	3-ClC ₆ H ₄	74	97 (<i>S</i>)
4	4-ClC ₆ H ₄	77	97 (<i>S</i>)
5	3-FC ₆ H ₄	71	95 (<i>S</i>)
6	4-FC ₆ H ₄	76	97 (<i>S</i>)
7	4-CH ₃ C ₆ H ₄	74	95 (<i>S</i>)
8	2-Thienyl	83	97 (<i>S</i>)
9	1-Naphthyl	82	96 (<i>S</i>)
10	2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃	87	97 (<i>S</i>)
11	(<i>E</i>)-PhCH=CH ₂	90	91 (<i>S</i>)
12	PhCH ₂ CH ₂	73	92 (<i>S</i>)
13	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	53	97 (<i>S</i>)

1.4 其他类型

受 Makvol 课题组 PINDOX 设计的启发, Chelucci

课题组^[31]设计合成了一类 C_2 对称的有机 N—O 催化剂。其中催化剂 **18** 在 0 °C 的乙腈中催化烯丙基三氯硅烷对苯甲醛的加成, 最高 *ee* 值达到 87%。经过对比, Chelucci 课题组发现此类催化剂催化活性以及选择性取决于与 Si 所形成的过渡态环的大小, 在催化反应过渡态中, 奇数环要比偶数环效果显著。

Andrus 课题组^[32]基于氮杂环芳烃 Rp-2-cyano-aza-paracycophane 的刚性平面, 设计开发出了一种新结构类型的催化剂 **19**, **20**。在 1.5 mol% 使用量的情况下, 几种催化剂对多种底物醛的不对称烯丙基化反应具有不同程度的选择性, 最高 *ee* 值达到了 96%。

Govender 课题组^[33]发展了一种新的 N—O-四氢异喹啉有机催化剂 **21**, 在芳香醛和 α,β -不饱和醛的不对称烯丙基化反应中表现出了中等的收率和选择性。值得注意的是反应体系温度比较温和, 室温下即可达到相应的催化效果。

Ramanathan 课题组^[34]开发了一类具有刚性构象的手性吡啶-N—O 类催化剂 **22**, 该类催化剂在醛的不对称烯丙基化反应中的特点是: (1) 对富电子的醛有较高的对映选择性; (2) 混合溶剂有助于产率和对映选择性的提高。其中催化剂在 -40 °C, *V*(氯仿)/*V*(四氯乙烷) = 1/1 的溶剂中催化反应, 最高产率达到了 98%, 最高 *ee* 值达到了 94%。

Kwong 课题组^[35]设计了一类三联吡啶-N—O 类催化剂 **23**, 在烯丙基三氯硅烷对醛的加成反应中以高产率(97%)得到了高烯丙醇, 最高 *ee* 值达到了 87%。有意思的是, 前述几种催化剂催化的三氯硅烷对醛的加成反应都是受热力学控制, 即反应温度越低, 对映选择性越好, 而 **23** 却表现出了相反的趋势。在以二氯甲烷为溶剂的反应体系中, 当温度从 0 °C 降至 -40 °C 时, 反应的 *ee* 值却从 89% 下降到 56%。Kwong 认为, 传统的六元环模型可能不适合这种三齿配位的化合物, 为此, 他提出了一种新的非环状过渡态模型。

2 不对称 Aldol 反应

N—O 类化合物能够催化烯醇硅醚与醛、酮之间的不对称 Aldol 反应。其反应主要是通过手性 N—O 和三氯甲基硅基烯醇醚的硅原子形成六配位硅的过渡态进行。

Denmark 课题组以 2-溴代吡啶或取代的 2-溴代吡啶为起始原料, 先通过 2 位溴产生一个手性中心, 然后对吡啶 N 进行氧化, 利用氧化吡啶的定位效应形成金属锂有机物, 再在 I_2 的作用下发生偶联形成 2,2'-联吡啶 *N,N'*-二氧化骨架。除了轴手性外, 加上另外两个 C 原子手性, 便形成了多手性中心催化剂 **24**, **25**^[36]、**26**, **27**^[37,38]。在三氯甲基硅基烯醇醚对酮的加成反应中, 催化剂 *p*-**24c** 表现出了 *ee* 值为 87% 的选择性(Table 7)。

三氯甲基硅基烯醇醚对醛的加成反应产物只产生一个手性中心, 即反应只涉及到对映选择性; 但取代的三氯甲基硅基烯醇醚对醛的加成反应, 由于末端烯烃存在烷基, 在由 sp^2 杂化转为 sp^3 杂化时, 同样会产生另外一个手性中心, 因此还会涉及到立体选择性。Nakajima 课题组^[39]合成了系列 *N*-单氧和 *N,N'*-二氧催化剂结构, 并研究了其对取代的三氯甲基硅基烯醇醚与醛的加成反应的影响。对于链状烯醇醚, 使用 *N,N'*-二氧催化剂

表 7 24~27 催化苯甲酮的不对称 Aldol 反应

Table 7 Aldol reaction catalyzed by 24~27

Entry	Cat.	Yield/%	<i>er</i>
1	p - 24a	94	92/8
2	p - 24b	89	91/9
3	p - 24c	91	93.5/6.5
4	25	94	82/18
5	p - 26a	93	82/18
6	p - 26b	90	90/10
7	p - 26c	87	73.5/26.5
8	p - 27a	32	80.5/19.5
9	p - 27b	95	86/14

(R)-**1**, (R)-**2**, E -烯醇醚得到 *anti* 产物, Z -烯醇醚得到 *syn* 产物; 对于环状烯醇醚, 使用 N -单氧催化剂(R)-**28**, (R)-**29** 得到 *anti* 产物, 而使用 N,N' -二氧催化剂得到 *syn* 产物。

3 meso-环氧化物的不对称开环反应

Denmark 课题组^[40]最早发现利用手性磷酸胺可以催化四氯化硅参与的环氧化物的开环反应, 实际上这种

反应也可以在氮氧化物的催化下完成。

Nakajima 课题组^[41]利用催化剂(S)-**1**, (S)-**2** 催化四氯硅烷与顺式二苯乙烯氧化物的开环反应, 结果如 Table 8 所示。催化的特点有几点值得注意: (1)所选用的溶剂对反应过程影响非常大, (S)-**1** 在二氯甲烷为溶剂的催化反应体系中表现出了较好的产率和选择性(最高产率 95%, 最高 *ee* 值 90%), 然而在其它溶剂中的 *ee* 值却严重下降(丙腈: 8% *ee*, 四氢呋喃: 3% *ee*, 甲苯: 2% *ee*); (2)当使用甲基、烯丙基或苯基三氯硅烷替代四氯硅烷时, 得到的是消旋产物; (3)二异丙基乙胺对反应的正常进行起到非常重要的作用, 在不添加的情况下, 仅有 73% 的产率和 31% 的 *ee* 值。

表 8 (S)-**1** 催化二苯乙烯氧化物的开环反应Table 8 Enantioselective ring opening of *meso*-epoxides catalyzed by (S)-**1**

Entry	R	Yield/%	<i>ee</i> /%(conf.)
1	Ph	95	90 (S,S)
2	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$	98	74 (S,S)
3	$\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	95	70 (S,S)

不同于 Nakajima 课题组的轴手性催化剂, Chelucci 课题组^[42]的研究对象集中在中心手性吡啶- N - O 催化剂上。化合物 **30** 和 **31** 均有一个吡啶环被氧化, 相应的催化产率分别为 50% 和 47%, 几乎没有选择性。而对于 N,N' -二氧化的化合物 **32**~**34**, **18** 来说, 催化产率相对单氧类型有大幅度提高, 尤其是化合物 **34**, 产率达到了 100%, *ee* 值达到了 70% (Table 9)。研究还发现, 增加催化剂量并不能对 *ee* 值的提高有所增益。

表 9 30~34 催化顺式二苯乙烯氧化物的开环反应

Table 9 Enantioselective ring opening of *meso*-epoxides catalyzed by 30~34

Entry	Cat.	Yield/%	ee/%
1	30	50	<5
2	31	47	<5
3	32	100	<5
4	33	71	7
5	34	100	70
6	18	91	38

前述两种基于吡啶和异喹啉类型的 N—O 催化剂在环氧化物的不对称开环反应中的表现并不能令人满意, 为此 Takenaka 课题组^[43,44]将研究方向放在氮杂螺烯类型氮氧化物上. 在二苯乙烯环氧化物开环反应中, 化合物 36, 37, 38 催化收率均在 77%~80%之间, *ee* 值在 92%~94%之间; 将底物换作二-2-萘乙烯环氧化物, 化合物 36 和 37 催化反应 *ee* 值分别为 81%, 73%, 而化合物 38 则仍旧保持 92%的 *ee* 值; 对于脂肪和环状乙烯的开环, 3 种催化剂催化产物 *ee* 值均严重下降至 0~65%. 三种催化剂不同的催化效果很可能跟其氧原子周围手性空间有关, 而后者则由氧原子下方的环的大小来决定, 因此, 通过改变环的结构可以对选择性以及底物的适用范围产生积极的影响.

Ramanathan 课题组^[45]在催化剂 22 的基础上, 重新设计了一类具有刚性构象且 C₂ 对称的催化剂 (一)-39. 39 在取代的二苯乙烯环氧化物开环反应中表现出了较高的活性和对映选择性 (Eq. 1), 最高 *ee* 值达到了 93%, 但对脂肪环氧化物则表现出了中等的选择性.

4 亚胺的不对称硅氢化

Zhu 课题组^[46]报道了利用双吡啶-N-单氧化物催化亚胺的不对称硅氢化反应. 与前述催化醛的烯丙基化反应不同, 化合物 (R)-40 具有 N-单氧结构而非双氧结构. 化合物 (R)-40 在催化亚胺的不对称硅氢化反应中的表现令人满意, 其收率均在 94%以上, 而最高 *ee* 值则达

39

40

到了 96% (Table 10). 进一步的研究发现, 羟基和 N—O 结构缺失都会导致产物 *ee* 值急剧下降, 因此, N—O-酰胺-醇共同构成了催化剂的活性部分.

表 10 (R)-40 催化亚胺的不对称硅氢化反应

Table 10 Enantioselective hydrosilylation of ketimines catalyzed by (R)-40

Entry	R ¹	R ²	R ³	Yield/%	ee/%
1	Ph	Ph	Me	95	93
2	4-FC ₆ H ₄	Ph	Me	98	95
3	4-F ₃ CC ₆ H ₄	Ph	Me	95	84
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Ph	Me	95	78
5	Ph	PMP	Me	97	96
6	Ph	4-EtOC ₆ H ₄	Me	95	94
7	Ph	4-MeC ₆ H ₄	Me	95	93
8	Ph	Ph	Et	95	94

Zhu 课题组^[47]进一步合成了双吡啶 N—O-酰胺类化合物, 同时对其催化活性进行了研究. 化合物 41a~41e 的具有中等的对映选择性, 而 41f 则表现出了较好的对映选择性, 在 0 °C、二氯甲烷为溶剂、催化剂负载量为 1 mol% 的反应体系中, 催化不同取代的亚胺硅氢化反应收率均高于 95%, 最高 *ee* 值达到 85%. 通过对反应过渡态的研究发现, 两个 N—O 键是相互独立的, 各自与相邻的酰胺键构成催化中心, 这一点不同与在醛的烯丙基化反应中两个 N—O 共同活化 Si 原子的机理.

- 41a:** $R^1 = R^2 = \text{Pr}$
41b: $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_4$
41c: $R^1 = R^2 = \text{Bn}$
41d: $R^1 = R^2 = n\text{-Bu}$
41e: $R^1 = R^2 = i\text{-Pr}$
41f: $R^1 = R^2 = (\text{CH}_2)_5$

5 醛的烯丙基化

醛的不对称烯丙基化是获得手性高烯丙醇的有效手段. Nakajima 等^[48]最早报道了氮氧化物可以催化该类反应. (*S*)-**2** 用量为 20% 情况下, 在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 的二氯甲烷中催化丙二烯基三氯硅烷对芳香醛的加成反应, 取得了中等的对映选择性.

Takenaka 课题组^[49,50]开发出了新的螺旋手性 2,2'-联吡啶 *N*-单氧催化剂(*P*)-**42** 用于催化丙二烯基三氯硅烷对醛的加成反应, 相比之前开发的螺旋手性单吡啶催化剂 **36~38** 的较低的选择性, (*P*)-**42** 具有明显的优势. 比较不同底物醛发现(Table 11), 对于 4 位取代, 缺电子醛的选择性要高于富电子醛; 对于 2-位取代, 缺电子与富电子醛都有较好的选择性; 2-位取代醛选择性要高于具有相同取代基的 4-位取代醛. 造成这种选择型差异的原因主要是底物在催化剂 *Si* 面加成时所产生的 π - π 堆积作用.

42, Py = 2-pyridine

表 11 (*P*)-**42** 催化醛的不对称烯丙基化

Table 11 Enantioselective propargylation catalyzed by (*P*)-**42**

Entry	R	Yield/%	ee/%
1	Ph	87	86
2	4-BrC ₆ H ₄	95	92
3	4-ClC ₆ H ₄	90	92
4	4-NO ₂ C ₆ H ₄	55	92
5	4-F ₃ CC ₆ H ₄	80	90
6	4-MeOC ₆ H ₄	80	74
7	2-BrC ₆ H ₄	93	96
8	2-ClC ₆ H ₄	97	96
9	2-NO ₂ C ₆ H ₄	87	96
10	2-F ₃ CC ₆ H ₄	95	94
11	2-MeOC ₆ H ₄	78	94
12	Cy	61	59

6 烯烃的不对称环氧化

在传统的烯烃不对称环氧化反应中, 氮氧化物扮演的角色往往是氧的供体. Oh 课题组^[51]开发出了一种手性叔胺-氮氧化物, 在此类反应中即能作为催化剂又能作为氧的供体. 利用化合物 **43** 催化 α,β -不饱和酮双键的环氧化反应(Eq. 2), 尽管只取得了中等的收率和选择性, 但重要的是为氮氧化物的应用扩展了新的思路.

7 总结

从上述研究结果来看, 氮氧化物在不对称烯丙基化、不对称 Aldol 反应以及环氧化开环等反应中取得了一定的进展, 但仍然存在很大的问题. (1)反应体系的局限性, 上述几种反应大多数需要硅试剂的参与; (2)底物适用范围的局限性, 以研究较多的醛的烯丙基化反应为例, 所报道的氮氧化物除了双吡啶结构外, 主要对少数芳香醛有较好的选择性, 对脂肪醛几乎没有选择性, 而光活的双吡啶催化剂需要利用手性柱进行拆分, 获得较为困难; (3)所提出的催化反应机理缺乏广泛的适用性. 因此, 氮氧化物作为有机小分子催化剂的应用范围还有很大的拓展空间, 相信在不久的将来随着反应机理的不断深入研究, 一批更加高效、底物适用性更好的氮氧催化剂会开发出来, 也会应用于更广的催化反应体系.

References

- [1] Chen, J.; Liu, Q.; Dai, X.-Y.; Nie, L.-L.; Fang, H.-H.; Wu, X.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1 (in Chinese). (陈杰, 刘钦, 戴小莺, 聂凛凛, 房辉辉, 吴小余, 有机化学, **2013**, *33*, 1.)
- [2] Hou, X.-H.; Ma, Z.-W.; Wang, J.-L.; Liu, H.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1509 (in Chinese). (侯学会, 马志伟, 王建玲, 刘宏民, 有机化学, **2014**, *34*, 1509.)
- [3] Nakajima, M.; Saito, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6419.
- [4] Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 574.
- [5] Xie, M.-S.; Wu, X.-X.; Wang, G.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 856 (in Chinese). (谢明胜, 武晓霞, 王刚, 林丽丽, 冯小明, 化学学报, **2014**, *72*, 856.)
- [6] Nakajima, M.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**,

- 48, 306.
- [7] Hrdina, R.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 822.
- [8] Kadlcikova, A.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1279.
- [9] Vlasaná, K.; Hrdina, R.; Valterová, I.; Kotora, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *36*, 7040.
- [10] Hrdina, R.; Kadlcikova, A.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Kotora, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3185.
- [11] Hrdina, R.; Dračinský, M.; Valterová, I.; Hodačová, J.; Císařová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1449.
- [12] Kadlcikova, A.; Valterová, I.; Ducháčková, L.; Roithová J.; Kotora, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9442.
- [13] Motloch, P.; Valterová, I.; Kotora, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 199.
- [14] Shimada, T.; Kina, A.; Ikeda, S.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2799.
- [15] Shimada, T.; Kina, A.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6329.
- [16] Kina, A.; Shimada, T.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1169.
- [17] Malkov, A. V.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Muir, K. W.; Langer, V.; Meghani, P.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1047.
- [18] Malkov, A. V.; Bell, M.; Orsini, M.; Pernazza, D.; Massa, A.; Herrmann, P.; Meghani, P.; Kočovský, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9659.
- [19] Malkov, A. V.; Bell, M.; Vassieu, M.; Bugatti, V.; Kočovský, P. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 179.
- [20] Malkov, A. V.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3219.
- [21] Malkov, A. V.; Westwater, M. M.; Gutnov, A.; Ramírez-López, P.; Friscourt, F.; Kadlciková, A.; Hodačová, J.; Rankovic, Z.; Kotora, M.; Kočovský, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11335.
- [22] Malkov, A. V.; Barlóg, M.; Jewkes, Y.; Mikusek, J.; Kocovský, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4800.
- [23] Malkov, A. V.; Dufková, L.; Farrugia, L.; Kočovský, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3674.
- [24] Malkov, A. V.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Rulisek, L.; Dufková L.; Kotora, M.; Zhu, F. J.; Kočovský, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5341.
- [25] Malkov, A. V.; Kysilka, O.; Edgar, M.; Kadlciková, A.; Kotora, M.; Kočovský, P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7162.
- [26] Malkov, A. V.; Stončius, S.; Bell, M.; Castelluzzo, F.; Ramírez-López, P.; Biedermannová, L.; Langer, V.; Rulíšek, L.; Kočovský, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9167.
- [27] Zhao, H. W.; Yue, Y. Y.; Li, H. L.; Sheng, Z. H.; Yang, Z.; Meng, W. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 485.
- [28] Bai, B.; Shen, L.; Ren, J.; Zhu, H. J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 354.
- [29] Bai, B.; Zhu, H. J.; Pan, W. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6829.
- [30] Deng, Y.; Pan, W.; Pei, Y. N.; Li, J. L.; Bai, B.; Zhu, H. J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10431.
- [31] Chelucci, G.; Belmonte, N.; Benagliab, M.; Pignataro, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4037.
- [32] Chai, Q.; Song, C.; Sun, Z. J.; Ma, Y. D.; Ma, C. Q.; Dai, Y.; Andrus, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8611.
- [33] Naicker, T.; Arvidsson, P. I.; Kruger, H. G.; Maguire, G. E. M.; Govender, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *34*, 6923.
- [34] Gnanamani, E.; Someshwar, N.; Ramanathan, C. R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2101.
- [35] Wong, W. L.; Lee, C. S.; Leung, H. K.; Kwong, H. L. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *14*, 1967.
- [36] Denmark, S. E.; Fan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4233.
- [37] Denmark, S. E.; Fan, Y.; Eastgate, M. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5235.
- [38] Denmark, S. E.; Fan, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 687.
- [39] Nakajima, M.; Yokota, T.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 61.
- [40] Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Wong, K. T.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428.
- [41] Nakajima, M.; Saito, M.; Uemura, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827.
- [42] Chelucci, G.; Baldino, S.; Pinna, G. A.; Benaglia, M.; Laura, B.; Guizzetti, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7574.
- [43] Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9854.
- [44] Chen, J. S.; Takenaka, N. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7268.
- [45] Gnanamani, E.; Someshwar, N.; Sanjeevi, J.; Ramanathan, C. R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2219.
- [46] Pan, W.; Deng, Y.; He, J. B.; Bai, B.; Zhu, H. J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7253.
- [47] Pei, Y. N.; Deng, Y.; Li, J. L.; Liu, L.; Zhu, H. J. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2948.
- [48] Nakajima, M.; Saito, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2449.
- [49] Chen, J. S.; Captain, B.; Takenaka, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1654.
- [50] Lu, T. X.; Zhu, R. X.; An, Y.; Wheeler, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3095.
- [51] Oh, K.; Ryu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1935.

(Cheng, F.)