催化不对称共轭氰化反应研究进展

周红艳^{*a} 李娜娜^b 杨靖亚^{*b} 李天媛^b 李政^b(^a 甘肃农业大学理学院 兰州 730070)(^b 西北师范大学化学化工学院 兰州 730070)

摘要 催化不对称共轭氰化反应是对映选择性构建 C—C 键、合成手性 β -氰基化合物的重要方法, 自 2003 年首次报道以来备受关注. 近十年来, 对 α,β -不饱和二酰亚胺、 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯、 α,β -不饱和酮、 α,β -不饱和酯以及硝基烯的催化不对称共轭氰化反应研究取得了一些重要研究成果. 从金属催化和有机催化两方面、以不同 Michael 受体归类对这一领域的研究进展进行了综述.

关键词 不对称催化; 氰化; Michael 加成; α,β -不饱和化合物; 过渡金属; 有机催化

Advance in Catalytic Asymmetric Conjugate Cyanation

Zhou, Hongyan^{*a} Li, Nana^b Yang, Jingya^{*b} Li, Tianyuan^b Li, Zheng^b(^a College of Science, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070)(^b College of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070)

Abstract As one of the most important methods to construct C—C bond in enantioselective manner and afford optically active β -cyano compounds, catalytic asymmetric conjugate cyanation reaction has attracted much attentions worldwide since the first report in 2003. Over the past decade, some important achievements have been made in the catalytic asymmetric conjugate cyanation of α,β -unsaturated imides, α,β -unsaturated *N*-acylpyrroles, α,β -unsaturated ketones, α,β -unsaturated esters, and nitroalkenes. The research progress in this field is reviewed from both metal catalysis and organocatalysis based on different Michael acceptors.

Keywords asymmetric catalysis; cyanation; Michael addition; α,β -unsaturated compounds; transition metals; organocatalysis

有机氰化反应是有机合成中构建 C—C 键的重要方法. 这一领域中, 羰基化合物^[1]和亚胺^[2]的不对称氰化加成因在有机合成中的重要应用得到广泛深入研究. 对 α,β -不饱和化合物的共轭氰化反应研究则相对较少, 但反应产物含有多个官能团, 是重要的有机合成中间体, 在生物活性分子^[3-6]、天然产物^[7-11]及药物^[12-14]合成中具有广泛应用.

早在 20 世纪 40 年代起, 就有关于 α,β -不饱和化合物共轭氰化消旋反应的报道, 但其不对称反应研究则起步较晚. 20 世纪 90 年代, 化学家们报道了以手性噁唑啉为受体^[15]或以手性脒为氰基等价体^[16,17]的不对称共轭氰基加成反应, 但需要化学计量的手性试剂或助剂. 不

对称催化无疑是不对称合成中最经济、最具挑战性的方法. 但要同时控制反应中的区域选择性和对映选择性, 使得实现 α,β -不饱和化合物的催化不对称共轭氰化反应极具挑战. 2003 年, Jacobsen 等^[13]首次报道了 α,β -不饱和二酰亚胺与三甲基硅氰(TMSCN)的催化不对称共轭加成反应, 拉开了催化不对称共轭氰化反应研究的帷幕. 随后, 化学家们相继报道了 α,β -不饱和二酰亚胺、 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯、 α,β -不饱和酮、 α,β -不饱和酯以及硝基烯的催化不对称共轭氰化反应. 本文从金属催化和有机催化两方面以不同 Michael 受体分类, 介绍这一重要反应的研究进展情况.

* E-mail: zhouhy@gsau.edu.cn; yangjy@nwnu.edu.cn

Received October 28, 2015; revised November 25, 2015; published online December 4, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21362034, 21462038), the Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20136203120005), the University Scientific Research Project of Gansu Province (No. 2013B-003) and the Science and Technology Innovation Fund of Gansu Agricultural University (No. GAU-CX1115).

国家自然科学基金(Nos. 21362034, 21462038)、高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20136203120005)、甘肃省高等学校科研(No. 2013B-003)和甘肃农业大学科技创新基金(No. GAU-CX1115)资助项目.

1 金属催化不同 Michael 受体的不对称共轭氰化反应

1.1 α,β -不饱和二酰亚胺

2003 年, Jacobsen 等^[13]报道了首例 α,β -不饱和羧基化合物的催化不对称共轭氰化反应(Eq. 1). 作者以 salen-Al^{III} (**1**)作催化剂, 实现了 α,β -不饱和二酰亚胺与 TMSCN 的不对称共轭加成, 应用于 8 种 β -烷基取代底物, 可以获得 70%~90%的产率和 87%~98%的 *ee* 值. 但该法对 β -不饱和基团(如芳基、乙烯基、炔基)取代的 α,β -不饱和二酰亚胺不适用. 研究发现, 当单独用 HCN 作氰源, 没有反应发生, 而使用 TMSCN 和异丙醇原位生成 HCN 则给出了满意的结果. Jacobsen 应用此法高产率、高对映选择性地合成了抗惊厥药物普瑞巴林(Pregabalin, 一种 β -取代- γ -氨基酸)(Scheme 1)和 α -取代- β -氨基酸(Scheme 2). 工作的意义不言而喻, 但美中不足的是催化剂用量较大(10~15 mol%), 反应时间较长(26~48 h).

图式 1 普瑞巴林的合成
 Scheme 1 Synthesis of pregabalin

机理研究表明, 上述工作中 salen-Al^{III} (**1**)作为同双金属催化剂同时活化二酰亚胺和氰化物. 分析原因, 可能是铝配合物不能有效活化亲核试剂致使反应活性不高. 2004 年, Jacobsen 等^[18]在 2003 年工作的基础上, 设

图式 2 α -取代- β -氨基酸的合成
 Scheme 2 Synthesis of α -substituted- β -amino acid

计使用杂双金属双催化剂体系手性 {(salen)Al} 配合物 **2** 和 {(pybox)Er} 配合物 **3** 共同催化 α,β -不饱和二酰亚胺的不对称共轭氰化反应(Eq. 2). 其中, 铝配合物活化亲电试剂不饱和二酰亚胺, 铒配合物活化亲核试剂氰化物. 与之前工作相比较, 催化效果显著提升, 催化剂用量大幅降低, TMSCN 用量减少, 且反应时间缩短(8~14 h), 产率和 *ee* 值均有所提升(80%~94%产率, 93%~97% *ee*). 研究表明, 两种催化剂在速率和对映选择决定步骤协同作用.

2008 年, Jacobson 等^[19]在之前研究基础上, 设计合成了共价键连接的同金属双核 {(salen)Al} 催化剂 **4**, 并将其应用于 α,β -不饱和二酰亚胺的催化不对称共轭氰化反应(Eq. 3). 研究表明, 配合物中的两个铝核分别活化 α,β -不饱和二酰亚胺和氰化物. 该催化剂与之前催化剂相比催化活性更高, 底物适用范围更广泛. 对 R 为烷基的底物, 催化剂用量只需 2.5 mol%, 且产率(91%~99%)和 *ee* 值(84%~96%)都非常高. 当 R 为 Ph 时, 使用催化剂 **1** 或上述杂双金属催化剂(**2**+**3**)均不反应, 但是在 5 mol%的同金属双核催化剂**4**作用下, 却能以 65%的产率和 95%的 *ee* 值得到目标产物, 只是反应时间较长(72 h).

同年, Weck 等^[20]将 Jacobsen 催化剂 **1** 支载在聚降冰片烯上, 合成了催化剂 **5**, 用于 α,β -不饱和二酰亚胺的共轭氰化反应, 获得满意的结果(Eq. 4). 催化剂用量可以降低至 5 mol%, 催化效果依然良好. 催化剂易于分离回收, 且循环使用 5 次催化活性和对映选择性不减. 动力学研究表明, 聚合物支载的催化剂 **5** 比催化剂 **1** 的催化活性高.

2009 年, Weck 等^[21]设计合成了交联剂长度和柔性不同的几种大环环辛烯支载的 AlCl-Salen 催化剂 **6**~**8**(图 1), 并对其在 α,β -不饱和二酰亚胺 **9** 的共轭氰化反应中的催化活性进行了研究.

与 Jacobsen 催化剂 **1** 相比较, 只需 5 mol% 的催化剂 **6**~**8** 就可实现与非支载催化剂 **1** 相当的实验结果. 研究进一步表明, 交联剂的长度和柔韧性对催化反应有显著影响(表 1). 链最长、柔性最好的催化剂 **8** 具有比 **6** 和 **7** 更好的催化活性, 能以最高的产率和 *ee* 值得到目标产物 **10**.

图 1 大环环辛烯支载的 AlCl-Salen 催化剂

Figure 1 Macrocyclic cyclooctene-supported AlCl-Salen catalysts

表 1 支载催化剂中交联剂对 α,β -不饱和二酰亚胺的不对称共轭氰化反应的影响

Table 1 Effect of linker on yield and selectivity of the asymmetric addition of cyanide to α,β -unsaturated imides

Entry	Catalyst	Yield/%	ee/%
1	6 (shorter)	70	93
2	7 (medium)	94	82
3	8 (long)	98	98

1.2 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯

2005 年, Shibasaki^[14]首次报道了 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的不对称共轭氰化反应(Eq. 5). 以他们自己设计合成的 *D*-葡萄糖衍生的手性配体 **11** 与 Gd(Oi-Pr)₃ 原位生成的配合物作催化剂, 以 TMSCN 为氰源、HCN 作质子添加剂, 获得 78%~99% 的产率和 83%~98% 的 *ee* 值, 并经此反应简便合成了抗惊厥药物普瑞巴林(Pregabalin)和其它活性分子. 选择适宜的质子添加剂对催化剂活性和对映选择性有明显的促进作用. 此法可适用于 β -烷基、 β -芳基、 β -环烯基以及 α,β -二取代的 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯, 但催化剂用量较大(5~20 mol%), 反应时间很长(42~139 h).

2007 年, Shibasaki 等^[22]在上述研究的基础上进行了改进, 设计合成了新配体 **12**, 并用于催化 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯与 TMSCN 的共轭氰基加成(Eq. 6). 质子添加剂 2,6-二甲基苯酚对反应有显著促进作用. 研究表明, 虽然配体 **11** 和 **12** 均与 Gd(Oi-Pr)₃ 形成了自组装的多金属配合物, 但 **12** 的钆配合物具有更为稳定的高阶结构, 其催化活性更高. 与之前工作相比, 反应速率加快, 反应时间缩短至 1~38 h, 催化剂用量可减少至 2~10 mol%, 并保持高的产率(89%~99%)和 *ee* 值(86%~96%). 有意思的是, 手性相同的配体 **12** 和 **11**, 反应的对

映选择性却相反. 配体小的结构变化在多金属催化剂的高阶结构中得以放大, 导致不对称催化剂作用的戏剧性变化.

2009 年, Shibasaki 等^[23]用上述配体 **12** 的钆配合物催化 α -烷基或芳基取代的 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的共轭氢氰化反应, 得到了利用不对称 α -烷基化或芳基化难以得到的 α -手性产物(Scheme 3). 反应时间 1~96 h, 获得 82%~99%的产率和 80%~91%的 *ee* 值. 认为反应经共轭氰化-对映选择性质子化过程, 由烯醇硅醚转金属形成关键中间体烯醇化钆为反应决速步骤.

不对称催化构建手性季碳中心是有机合成中一项重要而又极具挑战的工作. Shibasaki 等将上述配体 **12** 的钆配合物用来催化 β,β -二取代的 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的共轭氰化反应, 只以很低的产率和对映选择性得到目标产物. 将金属换作碱土金属锶, 虽然能使产率和对映选择性明显提高, 但仍然不尽人意. 2010 年, Shibasaki 等^[24]改变配体 **12** 中的膦氧基团为醚单元, 设计合成了带有二(对甲苯基)甲基异丁基醚基团的新配体 **13**, 它与 $\text{Sr}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ 原位生成的配合物能有效催化 β,β -二取代的 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的共轭氰化反应(Eq. 7). 将氰源由 TMSCN 换作 TBSCN , 可使催化剂用量大幅减少 ($0.5 \sim 10$ mol%). 实验结果表明, (*E*)-型和(*Z*)-型底物得到构型相反的对映体产物.

图式 3 α -取代的 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的共轭氰化-对映选择性质子化反应

Scheme 3 Catalytic conjugate cyanation-enantioselective protonation of α -substituted α,β -unsaturated *N*-acylpyrroles

尽管 Jacobson 催化剂 **1**~**4** 和 Shibasaki 催化体系 **11**~**13** 的钆或锶配合物分别在催化 α,β -不饱和二酰亚胺和 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的共轭氰化反应中取得重大突破, 但其最高转换数(TON)分别只能达到 50 和 200. 2014 年, Ohkuma 等^[25]将其开发的手性 Ru-Li 组合催化剂^[26]用于催化 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的不对称共轭氰化反应, 底物与催化剂物质的量比高达 200~2000 (Eq. 8). 在手性 $\text{Ru}[(S)\text{-phgly}]_2[(S)\text{-binap}]$ (**14**, phgly =phenylglycinate)与非手性的 CH_3OLi 组合催化剂作用下, 直接以 HCN 为氰源, β -烷基和 β -杂原子取代烷基- α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯在叔丁基甲基醚(TBME)中反应 13~72 h, 能以 90%以上的产率和 88%~>99%的 *ee* 值得到目标产物. 这也是目前为止 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯不对称共轭氰化反应中 TON 最高的一例报道.

1.3 α,β -不饱和酮

虽然对 α,β -不饱和二酰亚胺和 α,β -不饱和 *N*-酰基吡咯的催化不对称共轭氰化反应取得了重大进展, 但对 α,β -不饱和酮的催化不对称共轭氰化反应研究起步较晚. 因为 α,β -不饱和酮在氰化反应中存在两可性: 既可以发生 1,2-加成, 又可以发生 1,4-加成. 因此, 要实现其

不对称共轭氰化反应,既要控制区域选择性,又要控制对映选择性,而对两者中任何一个因素的控制都比较困难.

2008年, Shibasaki等^[27]在前期研究基础上,首次成功实现了 α,β -不饱和酮的不对称共轭氰化反应(Eq. 9).

实验研究发现: (1)配体选择对反应的区域选择性影响显著. 当不加入质子添加剂时, 使用配体 **11**, 得到的是1,2-加成产物, 而用配体 **12**, 则能以近似1:1的比率得到1,2-和1,4-加成产物(Table 2, Entries 1, 2). (2)质子添加剂对反应区域和对映选择性有明显促进作用. 加入HCN没有改变反应速率, 反而降低了反应的1,4-选择性(Table 2, Entry 3). 而加入与TMSCN等物质的量的质子添加剂2,6-二甲基苯酚(DMP), 则完全得到1,4-加成产物, 且对映选择性大幅提升(Table 2, Entry 4). (3)虽然TMSCN在反应条件下完全转化为HCN, 但加入纯的HCN时反应的区域和对映选择性都很差(Table 2, Entry 5 vs 4). 而且, 当用TBSCN代替TMSCN作氰源, 产率和ee值均有所提高(Table 2, Entry 6 vs Entry 4). 表明氰源中的硅基团对反应速率、区域选择性和对映选择性影响显著.

机理研究表明, 在前述 α,β -不饱和 N -酰基吡咯的共轭氢氰化反应中^[14,22,23], 活性催化剂是具有高阶结构的

表2 配体和反应条件对 α,β -不饱和酮的不对称共轭氰化反应影响

Table 2 Effects of ligand and conditions on the asymmetric conjugate addition of cyanide to α,β -unsaturated ketones

1) **Gd-11 or 12** (10 mol%)
cyanide (2 equiv.)
protic additive (2 equiv.)
THF

2) H^+

16

17

18

Entry	Ligand	Condition	Yield ^a /%	17/18	ee/%
1	11	TMSCN	63	19/81	15
2	12	TMSCN	62	52/48	40
3	12	TMSCN+HCN	67	18/82	53
4	12	TMSCN+DMP	70	100/0	84
5	12	HCN	37	27/73	47
6	12	TBSCN+DMP	77	100/0	92

^a **17** 和 **18** 的总产率.

含质子的多金属配合物 **19**(图 2), 而在 α,β -不饱和酮的共轭氢氰化反应中, ESI-MS 研究显示优化反应条件下催化剂为 O -叔丁基二甲基硅基化的配合物 **21**, 这也和硅基团对反应速率、区域选择性和对映选择性影响显著的实验结果一致. 与含质子配合物 **19** 相比, 硅基化配合物 **21** 是更为有效的1,4-选择性催化剂. 使用TBSCN时形成的配合物 **21** 含有比使用TMSCN时形成的配合物 **20** 更大的硅基团, 因而使硅基化的1,4-选择性催化剂更为稳定.

图2 不对称催化剂

Figure 2 Asymmetric catalysts

另外, 实验研究发现外消旋的1,2-加成产物 **18** 在优化反应条件下能够以对映选择性地转化为相应1,4-加成产物 **17**, 而不加催化剂则没有反应发生. 这一结果表明: 本反应专一的区域选择性地获得依赖于催化条件下1,2-加成的可逆性和1,4-加成的不可逆性, 部分生成的1,2-加成产物在催化反应条件下最终全部转化为1,4-加成产物.

2010年, Shibasaki等^[24]利用其新配体 **13** 与 Sr(Oi-Pr)_2 原位生成的配合物, 不仅能有效地催化 β,β -二取代的 α,β -不饱和 N -酰基吡咯的共轭氢氰化反应, 此催化体系对 β,β -二取代的 α,β -不饱和酮底物同样具有优越的催化性能, 实现了手性季碳中心的构建(Eq. 10). 以低于1 mol%的催化剂用量, 就能获得很高的产率和对映选择性. (E)型和(Z)型底物得到构型相反的对映体产物. 与上

述相同的原因, 所有底物均区域选择性专一地转化为 1,4-加成产物。

Shibasaki 工作中底物仅限于脂肪类 α,β -不饱和酮, 不适用于芳香类 α,β -不饱和酮, 且反应时间较长(1~24 h)。陈甫雪课题组受其之前建立的碱金属盐催化 α,β -不饱和酮的共轭氰化方法^[28~30]启发, 于 2010 年报道了首例无过渡金属催化的 α,β -不饱和酮的共轭氰化反应策略(Eq. 11)^[31]。用(R)-6,6'-二金刚烷基取代的联萘磷酸与 NaOH 原位生成的手性磷酸钠盐(R)-22, 成功地催化了一系列查尔酮衍生物与 TMSCN 的不对称共轭氰化反应。反应时间短(0.5~3 h)、产率高(86%~96%)、区域选择性专一, 但遗憾的是催化剂用量较大(20 mol%), 且只能得到 50%~72%的 ee 值。

Shibasaki 和陈甫雪课题组的研究工作各具特色, 但美中不足的是反应的 TON 不高, 分别为 10~100 和 5。2011 年, Ohkuma 等^[32]将其开发的手性 Ru-Li 组合催化剂用于催化 α,β -不饱和酮的不对称共轭氰化反应。直接以 HCN 为氰源, 在 14-C₆H₅OLi 组合催化剂作用下, 底物与催化剂物质的量比高达 200~1000 (Eq. 12)。一系列 α,β -不饱和酮在 TBME 中反应 2~47 h, 能以 80%~99%的产率和 82%~98%的 ee 值得到目标产物, 底物耐受性较好。这也是目前为止 α,β -不饱和酮不对称共轭氰化反应中 TON 最高的一例报道。

2013 年, 陈甫雪课题组在其前述研究^[31]基础上, 对其无过渡金属催化的 α,β -不饱和酮的共轭氰化反应策略进行改进。以手性磷酸钠盐(S)-22 作催化剂, 不同的是将碱由 NaOH 换为 NaNH₂、将氰源由 TMSCN 换作二苯甲酮氰醇, 反应对映选择性得到大幅提升(92%~98% ee), 且催化剂用量可降低至 5~10 mol% (Eq. 13)。催化剂手性相反, 所得产物构型也相反^[33]。

碱土金属是地球上最为常见的元素, 与过渡金属相比, 其含量丰富且相对无毒。2014 年, 王锐课题组^[34]首次使用手性 Mg 配合物成功催化了 α,β -不饱和酰胺及 α,β -不饱和酮的不对称共轭氰化反应(Scheme 4)。在 20 mol%的配体 23 与 Bu₂Mg 形成的单核催化剂作用下, 以 TMSCN 为氰源, 实现了 α,β -不饱和酰胺的共轭氰化反应, 得到最高 82%的 ee。研究发现, 在 α,β -不饱和酰胺反应体系中加入质子添加剂反而得不到氰化加成产物。将催化剂 23/Bu₂Mg 用于 α,β -不饱和酮底物, 表现出很低的催化活性和立体选择性。但是, 用配体 24 与 Bu₂Mg 形成的双核催化剂催化 α,β -不饱和酮的共轭氰化, 却能高产率、高对映选择性地获得目标产物。质子添加剂在两种底物中的作用完全不同, 在 α,β -不饱和酮的氰化反应中加入 2,6-二叔丁基苯酚, 能极大地促进反应产率和对映选择性的提高。

图式 4 Mg 催化 α,β -不饱和酰胺、酮的不对称共轭氰化反应
Scheme 4 Magnesium complexes catalyzed asymmetric conjugate cyanation of α,β -unsaturated amides and ketones

1.4 α,β -不饱和酯

与上述 Michael 受体相比较, α,β -不饱和酯的反应活性较低。2010 年, 冯小明课题组^[35]将其开创的组合催化体系成功应用于亚烷基丙二酸二乙酯的不对称共轭氰

化反应(Eq. 14). 这是催化 α,β -不饱和酯不对称共轭氰化反应的首例报道.

在手性辛可尼丁 **25**、Ti(O-*i*-Pr)₄ 和非手性的 3,3'-二取代的联苯二酚 **26a** 或 **26b** 等物质的量比的组合催化剂作用下, 以相对廉价、低毒的氰甲酸乙酯为氰源, 在无溶剂条件下反应 72 h, 一系列亚烷基丙二酸二乙酯高产率、高对映选择性地转化为相应目标产物. 该法催化剂易得, 反应条件温和, 底物适用广泛. 这也是迄今为止唯一一例金属催化 α,β -不饱和酯的不对称共轭氰化反应报道.

1.5 硝基烯

硝基烯作为一种强的 Michael 受体, 它的不对称共轭氰化反应是合成手性 β -硝基腈的最直接、最简单的途径. 但这一反应看似简单, 实则不然, 因为硝基烯在碱性条件下极易聚合.

最早报道的硝基烯的催化不对称共轭氰化反应方法是使用相转移催化剂(PTC)的有机催化策略^[36,37], 但都存在催化效率不高、反应时间长的问题.

王锐课题组认为: β -芳基硝基烯稳定的离域特性和 Michael 受体片段低极化的特点, 导致其在共轭氰化反应中表现出较低的反应活性; 而 β -烷基硝基烯因为没有芳环去构建一个大的离域体系, 与 β -芳基硝基烯相比, 其共轭体系更容易被破坏; 因此, 认为烷基硝基烯极化程度高且缺乏芳香离域, 是共轭氰化反应理想的 Michael 受体.

基于上述理解, 2012 年王锐课题组^[38]对 β -烷基硝基烯的共轭氰化反应进行了研究(Scheme 5). 在 20 mol% Salen 配体(**27**)与 Ti(O-*i*-Pr)₄ 原位生成的 Salen-Ti 催化剂存在下, 在甲苯中于 -40 ~ -15 °C 反应 8 ~ 15 h, 链状和环状硝基烯均能顺利转化, 以 44% ~ 90% 的产率和 46% ~ 84% 的 ee 值得到目标产物. 反应不需要额外添加质子添加剂. 当反应温度提高至室温时, 反应一般只需 10 min 就可以完成, 但产率和对映选择性略有下降. 这是第一例金属催化的硝基烯的不对称共轭氰化反应, 但催化剂用量大, 获得较高对映选择性的温度较低.

图式 5 Salen-Ti 催化硝基烯的不对称共轭氰化反应

Scheme 5 Salen-Ti complexes catalyzed asymmetric conjugate cyanation of nitroalkenes

2013 年, North 等^[39]使用由配体 **27** 预先制备分离得到的 Salen-Ti(IV)双金属配合物或 Salen-V(V)配合物催化 β -烷基硝基烯的不对称共轭氰化反应, 在甲苯中于 0 °C 反应, 就能以高达 100% 的转化率和 79% ~ 89% 的 ee 值得到目标产物(Eq. 15). 与王锐原位制备的 Salen-Ti 催化剂相比, 催化活性更高, 催化剂用量(2 mol% 或 3 mol%)大幅降低, 且反应条件更为温和.

2014 年, Khan 等^[40]使用 5 mol% 的 salen-Al^{III} 催化剂 (*R,R*)-**1** 催化 β -烷基硝基烯的不对称共轭氰化反应, 以 4-苯基吡啶 N-氧化物(4-PPNO)作添加剂, 在甲苯中于 -15 °C 反应, 能以 81% ~ 93% 的产率和 76% ~ 90% 的 ee 值得到目标产物 β -硝基腈(Eq. 16). 机理研究表明, 添加剂 4-PPNO 兼具轴向配体和活化氰源 TMSCN 的双重作用, 从而提高反应活性.

2 有机催化的不对称共轭氰化反应

有机催化^[41]自 2000 年复兴以来, 因具有反应条件温和、操作简便、催化剂无毒易得等优点得以迅速发展, 大量具有不同活化模式和反应活性的有机催化剂被设计合成出来, 并成功应用于多种反应的不对称催化过程. 有机催化成为继酶催化和过渡金属催化之后的第三类极具竞争力和潜力的不对称催化方法, 并在手性药物合成应用中初露锋芒^[42].

有机催化不对称共轭氰化反应的最早报道始于 2008 年, 至今也只有五例报道, 所用催化剂均为手性相

转移催化剂^[43].

2008 年, Ricci 和 Fochi 等^[36]以 β,β' -二取代的硝基烯为 Michael 受体, 丙酮氰醇为氰源, 报道了首例有机催化的不对称共轭氰化反应(Eq. 17). 理论上氢键催化剂脲或者硫脲能通过氢键活化硝基烯, 但实验结果表明这两类催化剂在硝基烯的共轭氰化反应中没有催化活性, 而金鸡纳碱衍生的季铵盐 **28** 却能给出较为满意的结果. 在 10 mol% 相转移催化剂 **28** 作用下, β,β' -二取代的硝基烯能够顺利转化, 得到含手性季碳中心的 β -硝基腈产物. 但是, 由于 β,β' -二取代的硝基烯在无机碱 K_2CO_3 存在下部分异构化为非共轭的硝基烯, 目标产物产率不高. 此外, 反应时间长(72 h), 对映选择性不尽人意.

2010 年 Lassaletta 和 Fernández 等^[37]认为, 以 TMS-CN 为氰源与硝基烯反应, 生成中间体 β -氰基氨基酸硅烷基酯, 从而避免碱性条件下的副反应硝基烯的聚合. 对几种不同催化剂的考察发现, 对于硝基烯与 TMSCN 的共轭氰化反应, 单一的硫脲或金鸡纳碱没有或只有很低的催化活性, 而结合金鸡纳碱和硫脲两个单元的双功能催化剂能给出较好的反应结果, 但效果最好的当属含硫脲单元的金鸡纳碱衍生的相转移催化剂 **29** (Scheme 6). 另外, 催化剂阴离子对催化活性影响显著, 用氰根离子代替卤阴离子, 能有效促进反应活性和对映选择性. 研究工作对有机催化的这一反应具有重要指导意义, 但仍然存在反应温度低($-78 \sim -20\text{ }^{\circ}\text{C}$)、反应时间长(20~96 h)的不足.

2011 年, Deng 等^[44]首次报道了有机催化的 α,β -不饱和酮和 α,β -不饱和 N -酰基吡咯的共轭氰化反应(Eq. 18). 碱存在下, 以丙酮氰醇为氰源, 在 10 mol% 相转移催化剂 **30** 或 **31** 作用下, 成功实现了 α,β -不饱和酮、 α,β -不饱和 N -酰基吡咯的不对称共轭氰化反应, 高产率、高对映选择性地得到目标产物. 使用构型相反的催化剂 **30** 和 **31**, 能分别得到两个对映异构体产物. 催化剂结构研究表明, 9-位和季氮上大位阻的取代基能显著促进反应的立体选择性. 在 α,β -不饱和 N -酰基吡咯的反应中, 以

图式 6 含硫脲单元的手性相转移催化体系

Scheme 6 Chiral PTC catalyst integrating thiourea fragment

Rb_2CO_3 替代 Cs_2CO_3 , 反应效果更好. 此外, 在 α,β -不饱和酮的反应中没有检测到 1,2-加成产物, 所有底物均区域选择性专一地转化为 1,4-加成产物.

2012 年, Shibata 等^[45]以丙酮氰醇为氰源, 对 β -芳基- β -三氟甲基二取代的 α,β -不饱和酮的不对称共轭氰化反应进行了研究, 高效构建了三氟甲基化的手性季碳中心(Eq. 19). 对于该反应来说, 羟基型金鸡纳碱衍生的相转移催化剂没有对映选择性, 而对羟基进行保护的相应醚型催化剂 **32** 却表现出很高的催化效率. 在以异丙醚为溶剂的高稀反应体系中, 高产率、高对映选择性地得到目标产物. 有意思的是, 使用 Cs_2CO_3 或 K_2CO_3 作碱, 几乎定量地得到 1,4-加成产物, 而使用 $NaOH$ 或 $NaOEt$, 则只能得到 1,2-加成产物. 另外, 利用反应所得产物, 经一步反应首次不对称合成了具有重要药理活性的三氟甲基取代吡咯啉和吡咯烷衍生物.

2013 年, Maruoka 等^[46]首次以价廉、易于操作的 KCN 为氰源, 在手性相转移催化剂作用下实现了不饱和二酯的不对称共轭氰化(Eq. 20). 在环戊烷-水两相体系中, 仅在 2 mol% 的双功能相转移催化剂 **33** 作用下, 一系列丙二酸二烷基酯顺利转化为相应产物. 当 R 为烷

基时, 获得 64%~86% 的产率和 88%~93% 的 *ee* (如在 -10°C 反应, *ee* 值可达 95%); 但 R 为 Ph 时, 只有 34% 的产率和 50% 的 *ee* 值。Brønsted 酸添加剂 NH_4Cl 或 HCl 的使用对于提高反应速率至关重要。此外, 如以 TMS-CN 代替 KCN 作氰源, 则完全不反应。研究表明, 双功能催化剂的设计尤为关键, **33** 和 KCN 作用得到氰铵盐 ($\text{R}_4\text{N}^+\text{CN}^-$), 而羟基能通过氢键稳定其中的氰根离子, 从而在进一步反应中实现良好的手性诱导; 如果将羟基保护起来, 反应对映选择性很差。

Maruoka 等的工作也是目前有机催化不对称共轭氰化反应中催化剂用量最少的一例报道。

3 总结与展望

2003 年以来, α,β -不饱和化合物的催化不对称共轭氰化反应备受关注, 化学家们创造性地发展了一些金属催化和有机催化新方法, 取得了极富意义的研究成果。但是, 目前对这一反应研究还处于初级阶段, 尚存在使用有毒氰源、催化剂活性普遍不高、受体底物有限、有机催化方法研究不足、催化剂较为单一等问题, 其应用也还十分有限。因此, 催化不对称共轭氰化反应研究依然面临诸多挑战。发展新的绿色无毒氰源、新的 Michael 受体、新的高效催化体系和新方法(尤其是有机催化方法)以及将其应用于新的 domino 反应和复杂分子的全合成中将是今后不对称催化共轭氰化反应研究的主要方

向。

近年来, 我们课题组发展了以价廉无毒的亚铁氰化钾为绿色氰源的 α,β -不饱和羰基化合物的共轭氰化反应方法^[47], 但对其不对称催化反应研究尚在进行之中。

References

- [1] For selected review, see: (a) Wang, W.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4751. For representative examples, see: (b) Chen, F.-X.; Zhou, H.; Liu, X.; Qin, B.; Feng, X.; Zhang, G.; Jiang, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4790. (c) Liu, X.; Qin, B.; Zhou, X.; He, B.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12224. (d) Shen, K.; Liu, X.; Li, Q.; Feng, X. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 147. (e) Cao, J.-J.; Zhou, F.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4976.
- [2] For selected review, see: (a) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Synthesis* **2015**, 47, 1210. (b) Wang, J.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6947. For representative examples, see: (c) Wang, J.; Hu, X.; Jiang, J.; Gou, S.; Huang, X.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8468. (d) Wang, J.; Wang, W.; Li, W.; Hu, X.; Shen, K.; Tan, C.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11642. (e) Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3847. (f) Liu, Y.-L.; Shi, T.-D.; Zhou, F.; Zhao, X.-L.; Wang, X.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3826. (g) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4421.
- [3] Hegedus, L. S.; Cross, J. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 8492.
- [4] Winkler, M.; Knall, A. C.; Kulterer, M. R.; Klempier, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7423.
- [5] Vázquez-Romero, A.; Rodríguez, J.; Lledó, A.; Verdaguer, X.; Riera, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4509.
- [6] Nicolaou, K. C.; Stepan, A. F.; Lister, T.; Li, A.; Montero, A.; Tria, G. S.; Turner, C. I.; Tang, Y.; Wang, J.; Denton, R. M.; Edmonds, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13110.
- [7] Rahman, S. M. A.; Ohno, H.; Maezaki, N.; Iwata, C.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2893.
- [8] Rahman, S. M. A.; Ohno, H.; Yoshino, H.; Satoh, N.; Tsukaguchi, M.; Murakami, K.; Iwata, C.; Maezaki, N.; Tanaka, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 127.
- [9] Mander, L. N.; Thomson, R. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1654.
- [10] Muratake, H.; Natsume, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7071.
- [11] Siwicka, A.; Cuperly, D.; Tedeschi, L.; Le Vézouët, R.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5903.
- [12] Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312.
- [13] Sammis, G. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4442.
- [14] Mita, T.; Sasaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 514.
- [15] Dahuron, N.; Langlois, N. *Synlett* **1996**, 51.
- [16] Enders, D.; Syrig, R.; Raabe, G.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassal-etta, J. M.; Llera, J.-M. *Synthesis* **1996**, 48.
- [17] Lassaletta, J. M.; Fernández, R.; MartínZamora, E.; Diez, E. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002.
- [18] Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9928.
- [19] Mazet, C.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762.
- [20] Madhavan, N.; Weck, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 419.

- [21] Madhavan, N.; Takatani, T.; Sherrill, C. D.; Weck, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1186.
- [22] Fujimori, I.; Mita, T.; Maki, K.; Shiro, M.; Sato, A.; Furusho, S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5820.
- [23] Morita, M.; Drouin, L.; Motoki, R.; Kimura, Y.; Fujimori, I.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3858.
- [24] Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8862.
- [25] Sakaguchi, Y.; Kurono, N.; Yamauchi, K.; Ohkuma, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 808.
- [26] Ohkuma, T.; Kurono, N. *Synlett* **2012**, *23*, 1865.
- [27] Tanaka, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6072.
- [28] Yang, J.; Wang, Y.; Wu, S.; Chen, F.-X. *Synlett* **2009**, 3365.
- [29] Yang, J.; Chen, F.-X. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 981.
- [30] Yang, J.; Shen, Y.; Chen, F.-X. *Synthesis* **2010**, 1325.
- [31] Yang, J.; Wu, S.; Chen, F.-X. *Synlett* **2010**, 2725.
- [32] Kurono, N.; Nii, N.; Sakaguchi, Y.; Uemura, M.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5541.
- [33] Wang, Y.-F.; Zeng, W.; Sohail, M.; Guo, J.; Wu, S.; Chen, F.-X. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4624.
- [34] Zhang, J.; Liu, X.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4911.
- [35] Wang, J.; Li, W.; Liu, Y.; Chu, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1280.
- [36] Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Ricci, A. *Synlett* **2008**, 1857.
- [37] Bernal, P.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7714.
- [38] Lin, L.; Yin, W.; Fu, X.; Zhang, J.; Ma, X.; Wang, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 83.
- [39] North, M.; Watson, J. M. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2405.
- [40] Jakhar, A.; Sadhukhan, A.; Khan, N.-u. H.; Saravanan, S.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2656.
- [41] For selected reviews on asymmetric organocatalysis, see: (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726.
(b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138.
(c) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.
(d) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413.
(e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
(f) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
(g) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178.
(h) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167.
(i) Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365.
- [42] For review, see: Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774.
- [43] For review, see: (a) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.
(b) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222.
(c) Jew, S.; Park, H. *Chem. Commun.* **2009**, 7090.
(d) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.
- [44] Provencher, B. A.; Bartelsson, K. J.; Liu, Y.; Foxman, B. M.; Deng, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10565.
- [45] Kawai, H.; Okusu, S.; Tokunaga, E.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959.
- [46] Liu, Y.; Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1230.
- [47] (a) Li, Z.; Liu, C.; Zhang, Y.; Li, R.; Ma, B.; Yang, J. *Synlett* **2012**, *23*, 2567.
(b) Li, Z.; Zhang, Y.; Wen, F.; Yin, J.; Zheng, H.; Li, H.; Yang, J. *J. Chem. Res.* **2013**, *37*, 601.
(c) Li, Z.; Yin, J.; Li, T.; Wen, G.; Shen, X.; Yang, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 5619.
(d) Yang, J.; Zhan, B.; Ma, B.; Xiang, X.; Bao, Y.; Li, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1286 (in Chinese).
(杨靖亚, 占宝华, 马奔, 向现成, 保云芬, 李政, 有机化学, **2015**, *35*, 1286.)

(Li, L.)