

亚砷及亚磺酰胺类配体催化不对称反应的新进展

薛峰^{*,a,b} 李长恭^a 陈洁^a 万伯顺^{*,b}^(a) 河南科技学院化学化工学院 河南省新乡市功能有机分子重点实验室 新乡 453002)^(b) 中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

摘要 亚砷及亚磺酰胺类化合物作为手性配体催化不对称反应是目前研究最为活跃的领域之一, 苯环骨架以及链状骨架的亚砷及亚磺酰胺类手性配体相继成功地用于不对称反应中. 主要综述了近年来含亚砷及亚磺酰胺类的手性配体催化不对称反应的研究进展.

关键词 亚砷及亚磺酰胺类化合物; 手性配体; 不对称催化

Recent Progress of Sulfoxide and *N*-Sulfinyl Ligands in Asymmetric CatalysisXue, Feng^{*,a,b} Li, Changgong^a Chen, Jie^a Wan, Boshun^{*,b}^(a) Key Laboratory of Functional Organic Molecules of Xinxiang City Henan Province, Chemistry College of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Institute of Science and Technology, Xinxiang 453002)^(b) Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023)

Abstract Chiral ligands based on sulfoxide and *N*-sulfinyl compounds in asymmetric reaction have recently become an increasingly active research area, in which benzene-backboned or linear sulfoxides and their derivatives as ligands have been successively applied in asymmetric reaction. In this review, the recent progress of the chiral ligands containing sulfoxide and *N*-sulfinyl moieties in the asymmetric reactions is mainly reviewed.

Keywords sulfoxide and *N*-sulfinyl compounds; chiral ligands; asymmetric catalysis

在手性金属催化中, 其核心之一就是设计与合成优良的手性配体. 多年来, 人们合成出众多结构各异的手性配体, 并广泛地用于不对称催化反应中. 其中, 亚砷及亚磺酰胺类化合物除了作为手性辅助剂(如叔丁基亚磺酰胺)^[1]和手性小分子催化剂(如对甲基苯基亚砷化合物)^[2]外, 作为手性配体也深受人们的关注^[3]. 自从1976年加拿大的 James 研究小组首次将手性亚砷配体与金属 Ru 和 Rh 配位催化烯烃的氢化反应以来^[4], 国内外研究工作者先后设计合成双亚砷 L1~L2^[5], 亚砷膦 L3~L6^[6], 双亚磺酰胺 L7~L8^[7], 亚砷噁唑啉 L9^[8]等多种手性配体(Scheme 1), 用于金属 Pd 和 Cu 催化烯丙基取代反应和 Diels-Alder 反应中, 表现出较好的催化效果^[9]. 最近几年, 亚砷及亚磺酰胺类化合物的手性配体再次受到人们的关注, 尤其是基于烯烃结构的亚砷及亚磺酰胺类的配体相继被开发出来, 成功地用于不对称催

化反应中. 本文主要综述最近发展的双亚砷、膦亚砷、烯亚砷及烯亚磺酰胺类配体催化不对称反应中的应用, 并对其结构与催化效能和立体选择性之间的关系作简要评述.

1 手性双亚砷类配体

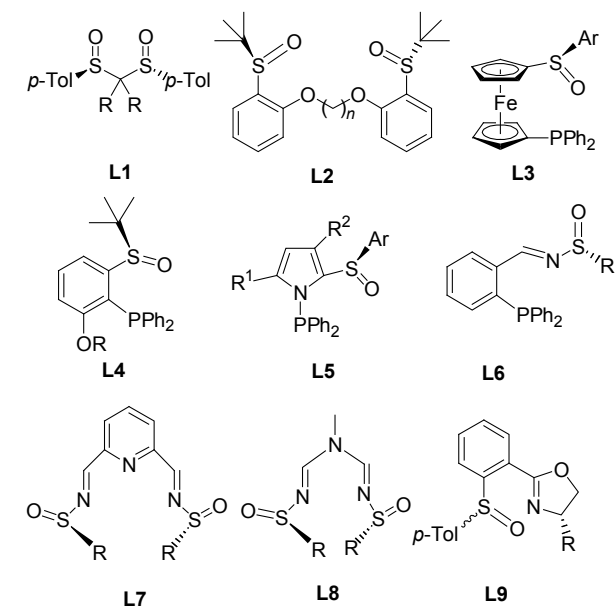
尽管手性亚砷配体较早就被用在催化不对称反应中, 但长期以来, 其催化活性普遍较低, 未能取得理想的催化效果^[10]. 近年来, Dorta 小组^[11]在手性亚砷配体催化的不对称共轭加成反应中取得突破性进展, 分别于2008年和2009年以2,2'-二溴联苯和2,2'-二溴联苯为原料, 与光学纯的(*S* 或 *R*)-对甲苯亚磺酸酯反应, 一步合成轴手性双亚砷配体 L10~L13 (Eqs. 1~2). 该类配体用于 Rh 催化的芳基硼酸对环状 α,β -不饱和羰基化合物的加成反应, 可取得高达 99% 收率和 99% ee 的加成分

* E-mail: fxuehist@sina.com; bswan@dicp.ac.cn

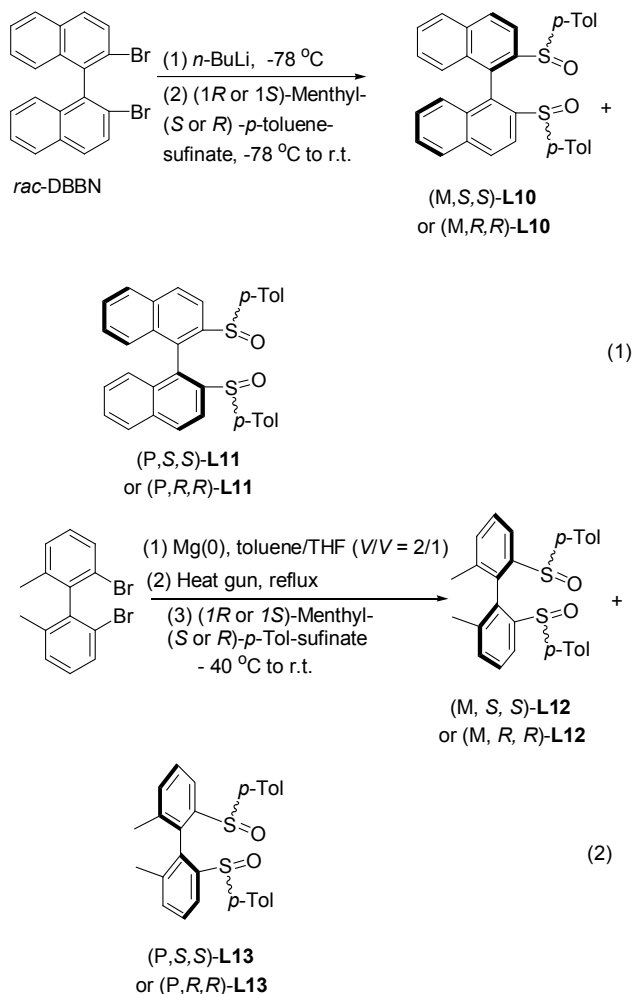
Received August 22, 2013; revised October 21, 2013; published online November 14, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21172218).

国家自然科学基金(No. 21172218)资助项目.

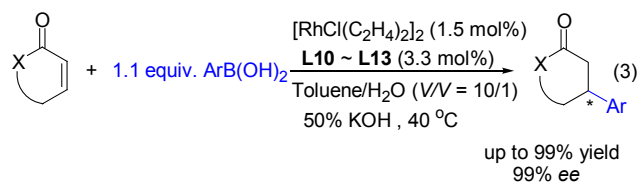


Scheme 1

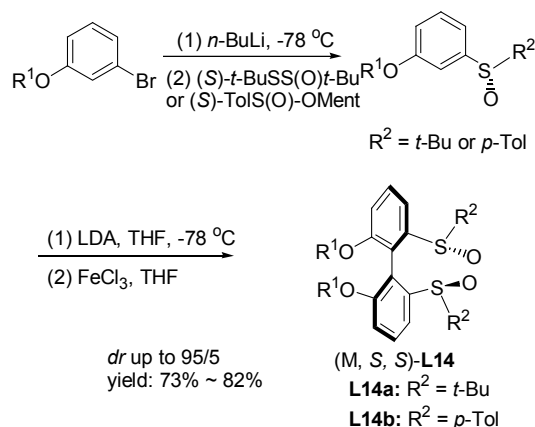


物(Eq. 3).

中国科学院大连化学物理研究所周永贵课题组^[12]于 2010 年从光学纯的亚磺酸酯出发,与芳基卤代物生



成手性亚砷中间体,然后在 FeCl_3 氧化剂的作用下,通过氧化偶联方法,可以高收率、高选择性地得到轴手性双亚砷配体 **L14** (Scheme 2). 该合成步骤操作简便,易于将该类配体进行衍生,实现该类配体的多样化合成,得到具有不同立体效应和电子效应的双亚砷配体,从而有效地调控反应的对映选择性. 研究发现,含有叔丁基亚砷基团的配体 **L14a** 与金属 Rh 未能有效催化反应进行,而含有对甲苯基亚砷基团的配体 **L14b** 金属 Rh 可以高效地催化芳基硼酸对环状烯酮的加成反应,可取得 > 99% ee 和 98% 的收率.



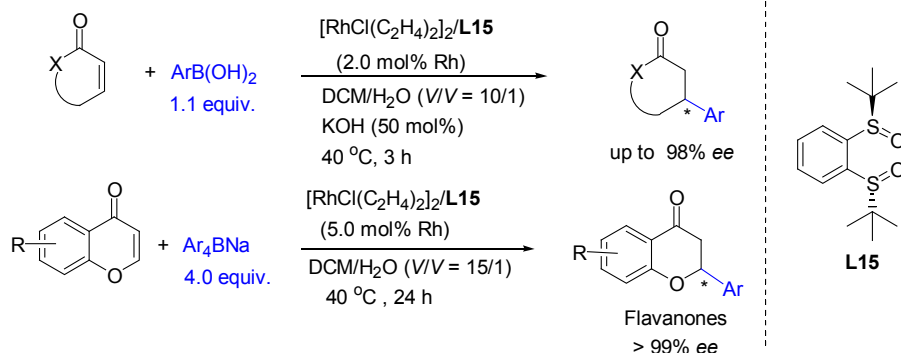
Scheme 2

中国科学院成都生物研究所廖建课题组^[13]于 2010 年合成了以苯环为骨架的 1,2-双叔丁基亚砷配体 **L15**,该配体与金属 Rh 不仅很好地催化芳基硼酸对环状或链状 α,β -不饱和羰基化合物的共轭 1,4 加成反应外,还可以高效地催化四芳基硼化钠对苯并- γ -吡喃酮的加成反应(>99% ee) (Scheme 3). 这是首例通过共轭加成反应得到光学纯的二氢黄酮类化合物的报道,为合成二氢黄酮类手性药物提供了新的方法.

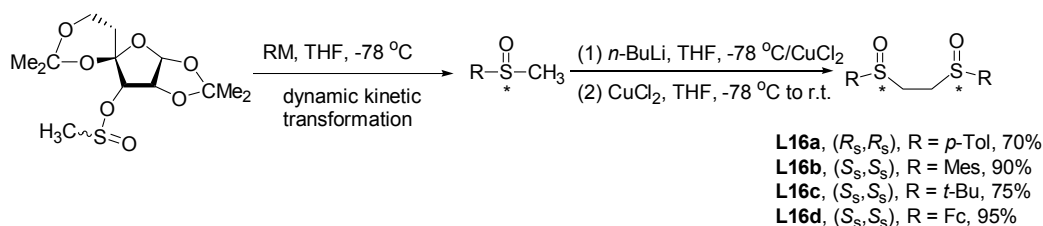
最近, Khair 小组^[14]以双丙酮-D-葡萄糖为手性辅助剂,通过氧化偶联方法得到柔性骨架的 C_2 -对称的双亚砷配体 **L16** (Scheme 4). 其中,带有二茂铁基团的配体 **L16d** 可以高效地催化芳基硼酸对不饱和烯酮的共轭加成反应,可取得高达 97% ee 和 96% 的收率.

2 手性膦亚砷类配体

为进一步应用和发展手性亚砷配体,国内以廖健课



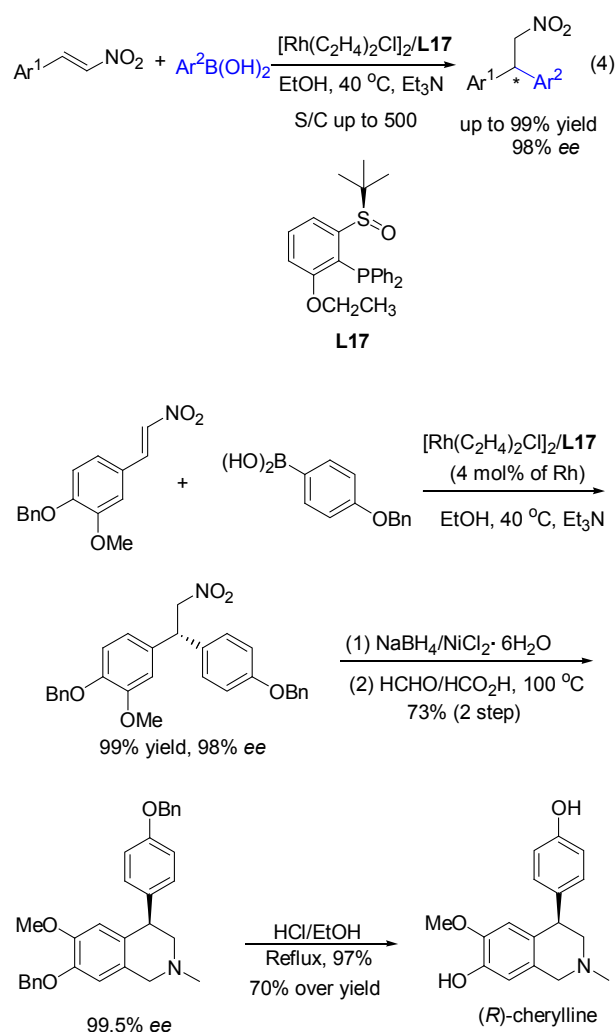
Scheme 3



Scheme 4

题组为代表的化学工作者又将膦配体和手性亚砷配体巧妙地结合在一起, 充分发挥各自的优点, 发展出新型的手性膦亚砷配体。

手性 2,2'-双芳基乙胺类化合物是构建具有生理活性的异喹啉类化合物的重要中间体^[15], 合成 2,2'-双芳基乙胺类化合物最直接的方法就是芳基化合物对硝基烯烃的不对称 1,4-共轭加成, 然后还原得到。自从 2000 年 Hayashi 等^[16]首次报道采用 Rh/BINAP 催化下芳基硼酸对环状硝基烯烃加成以来, 鉴于很难控制反应的选择性, 所以这方面的研究进展缓慢, 一直没有取得很好进展。直到 2010 年, 林国强和徐明华课题组^[17]采用 C_2 -对称双环[3.3.0]辛二烯配体在 Rh 催化下对 2-硝基烯烃的共轭加成才取得了很好的结果。廖健课题组^[18]于 2011 年首次将手性膦亚砷类配体用于在 Rh 催化下芳基硼酸对 2-硝基烯烃的共轭加成反应(Eq. 4), 该反应在配体 **L17** 的作用下, Et_3N 作碱性添加剂, EtOH 作溶剂, 40 °C 下进行, 可得到 81%~99% 的收率和 72%~98% ee 的对映选择性, 同时运用密度泛函理论(DFT)对反应催化体系作出了计算和解释, 并将这一催化体系成功地应用到合成(*R*)-cherylline 药物上(Scheme 5)。随后, 又将膦亚砷配体催化芳基硼酸对靛红及查尔酮的加成反应中, 均取得不错的催化效果^[19]。在 2012 年于 Rh 催化下对 2-硝基杂环烯烃的共轭加成也取得了很好的结果, 研究发现对吡啶的 3-位硝基烯烃的催化加成效果要比吡啶的 2-位硝基烯烃要好的多^[20]。



Scheme 5

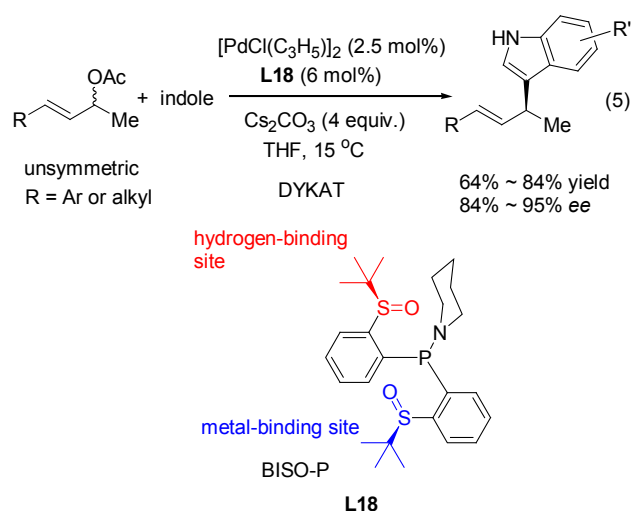
去消旋化是一种重要的获取光学纯化合物的不对称催化技术. 在该领域中, 传统的动力学拆分方法的缺点是最大产率仅为 50%, 而动态动力学不对称转化(DYKAT)因其高效、原子经济性(100%理论收率)而受到化学家们的青睐^[21]. 近日, 廖建课题组^[22]设计了一类新型手性双亚砷膦配体(BiSO-P) **L18**, 并首次通过 DYKAT 策略实现了钯催化的 1,3-二取代非对称烯丙醇酯不对称吲哚化, 获得了高区域选择性(85/15~96/4)、高收率(64%~84%)和高对映选择性(84%~95% *ee*)的结果(Eq. 5). 进一步通过 ¹H NMR 滴定实验及反应机理研究证明, 烯丙基钯中间体快速去消旋化是反应获得高对映选择性的关键; 配体的两个亚砷基团在反应过程中扮演不同的角色: 分别是 Lewis 酸(与钯配位)和氢键受体, 发挥了双功能的作用. 特别是亚砷基团与吲哚底物形成的氢键, 不但提高了反应速率, 而且能够有效控制立体选择性. 该工作首次通过 DYKAT 策略实现钯催化的非对称烯丙基吲哚化, 进一步显示出手性膦亚砷配体独特的立体控制特性.

3 手性烯炔亚砷类配体

手性烯炔配体是近年来开发出来的一类具有重要应用前景的新型配体, 基于烯炔基团的双烯、烯膦和烯氮配体已相继地被开发出来, 在芳基硼酸的共轭加成反应中表现出极好的催化性能^[23]. 近两年来, 人们将亚砷或亚磺酰胺基团与烯炔相结合, 开发出一系列优良的手性烯亚砷和烯亚磺酰胺配体, 成功地应用到不对称催化反应中^[24].

3.1 环状(苯环)骨架手性烯亚砷类配体

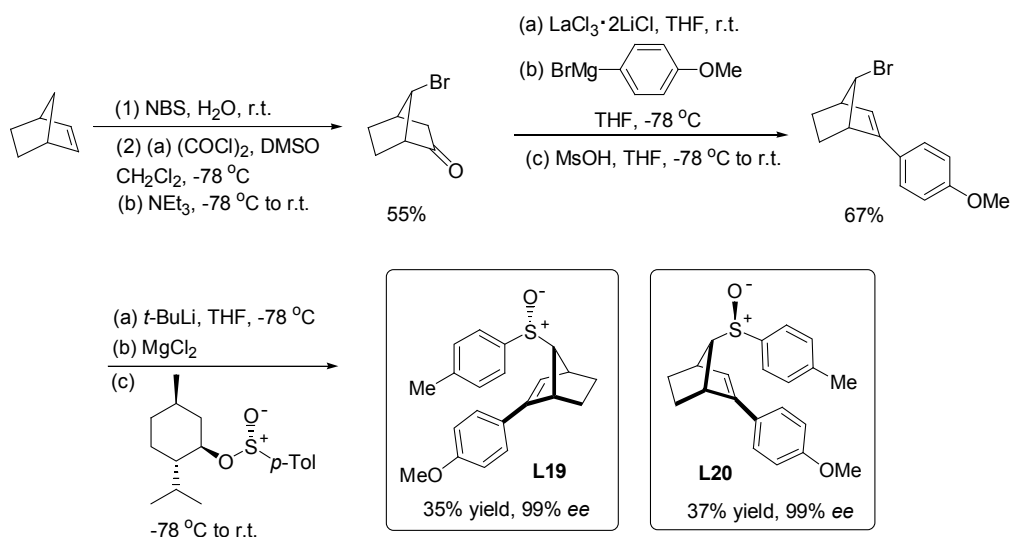
德国的 Knochel 小组^[25]从 2-降冰片烯出发, 先经



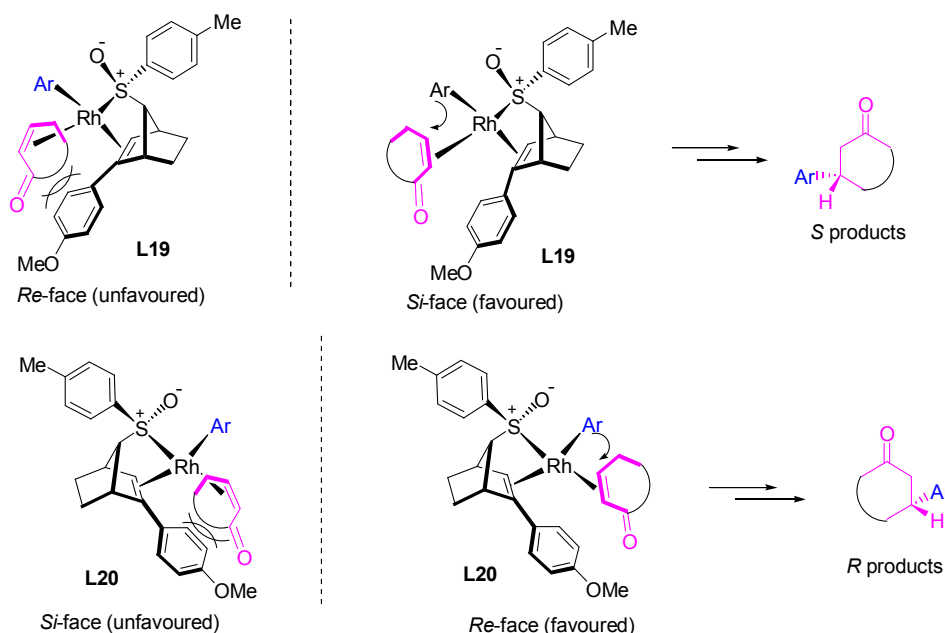
溴化、Swern 氧化、加成-脱水过程, 再通过锂化、转金属化, 最后与(*S*)-对甲苯亚磺酸酯反应, 直接柱层析分离得到光学纯的手性双环[2.2.1]庚烯亚砷配体 **L19** 和 **L20**, 在整个合成过程中无需加入保护基团(Scheme 6).

这两种烯亚砷配体均能很好地催化芳基硼酸对环状烯酮的共轭加成, 分别得到高达 99% *ee* 的反相构型加成产物. Knochel 推测反应过渡态如下(Scheme 7): 立体控制主要受配体烯炔基团的手性环境控制, 而受亚砷基团的手性环境影响较小. 由于烯炔的对甲氧基苯环基团位阻的排斥作用, 对于配体 **L19** 来说, 环状烯酮底物与中心金属 Rh 进行 *Si* 面优势配位, 生成 *S* 构型产物; 而对于配体 **L20** 来说, 环状烯酮底物与中心金属 Rh 进行 *Re* 面优势配位, 生成 *R* 构型产物.

国内的徐明华^[26]、万伯顺课题组^[27]相继开发出以苯环为骨架的优良的烯亚砷配体 **L21**, 成功地应用于芳基硼酸的不对称加成反应中. 从廉价易得的 2-溴苄溴及



Scheme 6

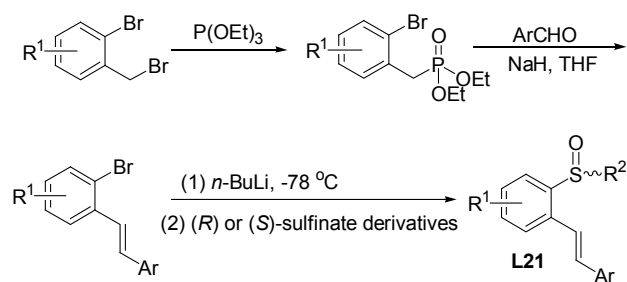


Scheme 7

其衍生物出发, 首先通过 Horner-Wadsworth-Emmons 反应引入烯基, 接着对溴进行低温锂化, 引入相应的亚砷基团, 方便快捷的合成出手性烯亚砷配体 (Scheme 8). 在 1,2-相邻的位置分别导入烯基和亚砷基团, 便于两者与中心金属的配位; 烯基与苯环的共轭效应, 可以提高烯基的配位能力. 并在中心苯环、端基芳环及亚砷基团等三个位置点进行精细修饰调节, 合成出空间效应和电子效应各异的烯亚砷配体 **L21a**~**L21p**.

万伯顺课题组^[27b]除了将烯亚砷配体 **L21h** 成功地用于芳基硼酸对环状烯酮的 1,4-共轭加成反应之外^[27a], 还首次将烯亚砷配体应用到 Rh 催化的芳基硼酸对硝基烯基的 1,4-共轭加成反应中 (Eq. 6), 研究发现基于 2-甲氧萘基亚砷基团的烯亚砷配体 **L21i** 表现出很好的催化性能, 具有较为广泛的底物适用性. 当反应在 2.5 mol% 的 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ 为金属前体, 5.5 mol% 配体量, 甲苯作溶剂, 100 °C 下进行, 不仅对于芳香性硝基烯基有很好的催化活性和手性诱导能力, 可取得 82%~91% ee; 对于脂肪性硝基烯基和杂环类硝基烯基也表现出较好地催化效果, 可得到 75%~90% ee.

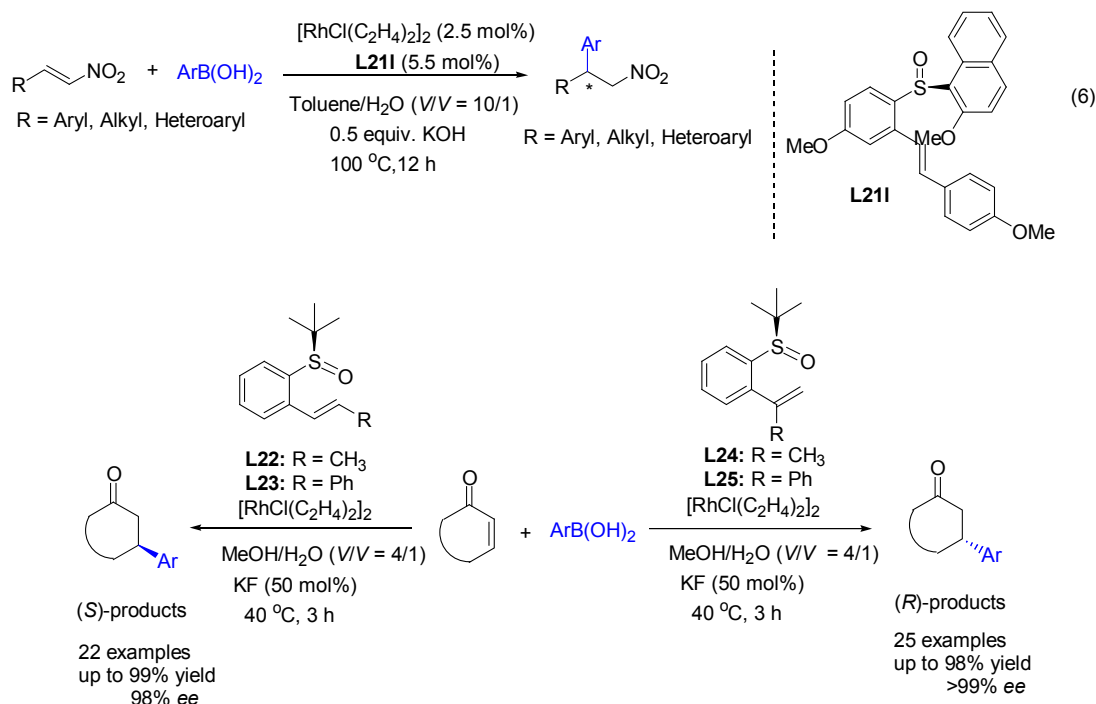
2011 年廖建课题组^[28]在手性反转控制研究领域取得了很大的进展, 设计出一类苯环骨架的基于单一亚砷硫手性的烯-亚砷配体 **L22**~**L25**, 在铑催化的不对称 Hayashi-Miyaura 反应中 (Scheme 9), 不仅表现出优异的催化性能, 并且仅仅通过改变配体双键上取代基的位置就能够获得构型完全相反的产物: 直链配体 **L22**~**L23** 得到 (S) 构型产物 (高达 >98% ee), 支链配体 **L24**~**L25**



- L21a:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$;
L21b: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = p\text{-Tol}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$;
L21c: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = p\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$;
L21d: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$;
L21e: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-1-naphthyl}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$;
L21f: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
L21g: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$, $\text{Ar} = 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$;
L21h: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$, $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;
L21i: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$, $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$;
L21j: $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = t\text{-Bu}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$;
L21k: $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-1-naphthyl}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$;
L21l: $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-1-naphthyl}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
L21m: $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-1-naphthyl}$, $\text{Ar} = 2,4,6\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$;
L21n: $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-1-naphthyl}$, $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;
L21o: $\text{R}^1 = \text{OMOM}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-1-naphthyl}$, $\text{Ar} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$;
L21p: $\text{R}^1 = \text{OMOM}$, $\text{R}^2 = 2\text{-MeO-1-naphthyl}$, $\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Scheme 8

得到 (R) 构型产物 (高达 >99% ee), 这是首例关于烯基配体取代基位置控制反应立体选择性的报道. 实现了从单一手性源出发设计不同的配体, 获得构型相反的手性产物分子这一目标.



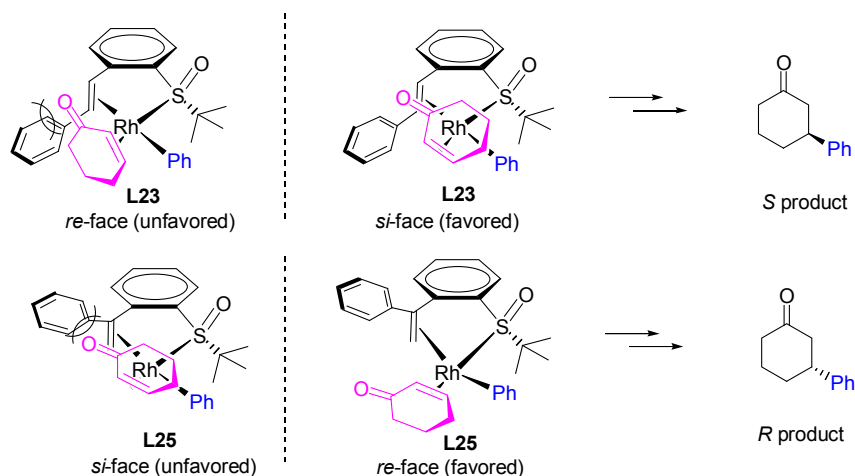
Scheme 9

当对配体 **L25** 和 $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ 形成的单晶进行 X 射线衍射分析, 发现亚磺基团的硫原子和双键基团均与中心金属 Rh 配位, 同时还发现, Rh 是与 α -苯乙烯基团的 *Si* 面进行配位. 基于实验结果和结构分析, 廖建推测出下列反应过渡态(Scheme 10), 在金属 Rh 的过渡态中, 苯基和配体双键基团处于反式位置, 底物环己烯酮和双键基团处于顺式位置, 由于受环己烯酮的环和直链配体 **L23** 的双键末端的苯环的空间位阻排斥影响, 金属 Rh 与底物的 *Si* 面进行优势配位, 形成 *S* 构型产物; 当受环己烯酮的环和支链配体 **L25** 的双键支端的苯环的空间位阻排斥影响, 金属 Rh 与底物的 *Re* 面进行优势配位, 形成 *R* 构型产物.

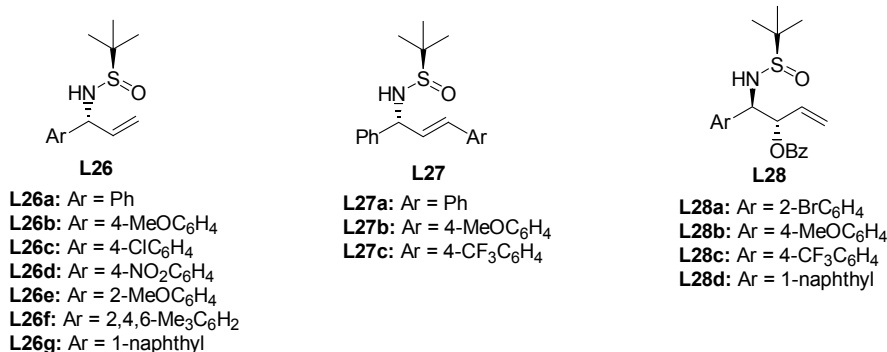
3.2 链状手性烯炔亚磺酰胺类配体

2011 年, 为了更加细致地研究配体的构效关系, 以徐明华、杜海峰课题组^[29]为代表的化学工作者将醛或酮与廉价易得的叔丁基亚磺酰胺通过缩合、还原和加成反应, 以及烯丙基化反应得到各种骨架简单的链状烯炔亚磺酰胺类配体 **L26**~**L28** (Scheme 11), 该类配体具有多个手性中心以及烯炔位置各异的特点.

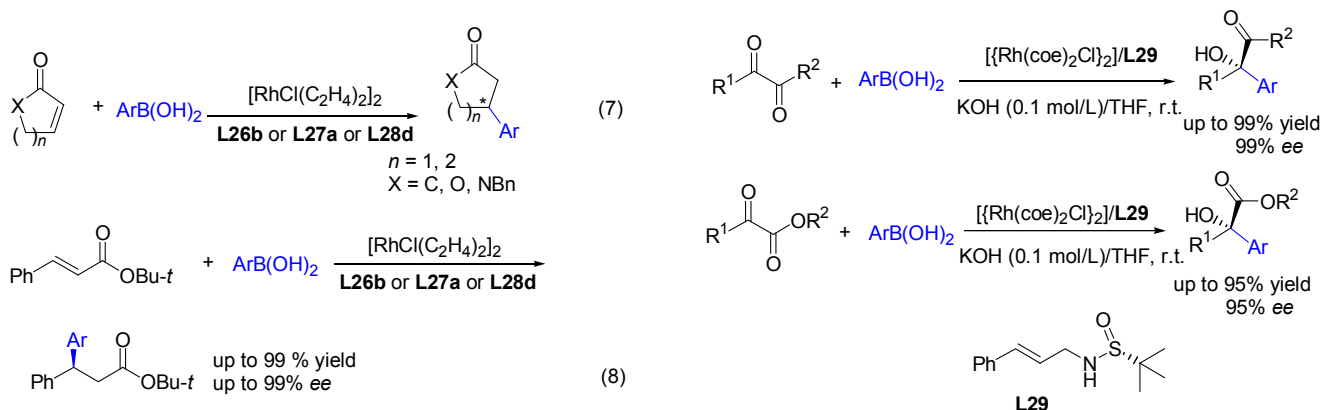
其中配体 **L26b**, **L27a** 和 **L28d** 在芳基硼酸对环状或链状 α,β -不饱和羰基化合物的共轭 1,4 加成中, 均表现出很高的催化活性和优秀的对映选择性(Eqs. 7~8).



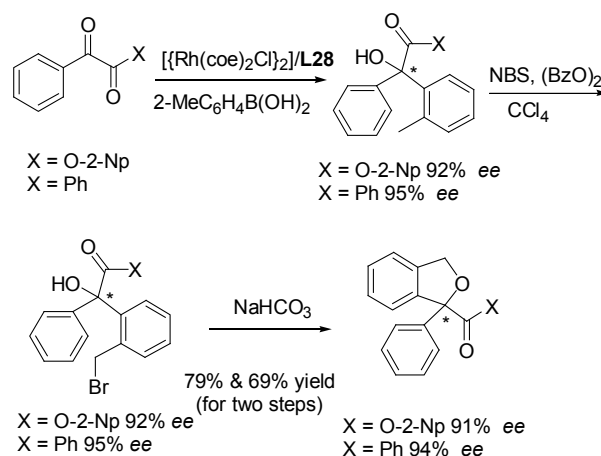
Scheme 10



Scheme 11



Scheme 12



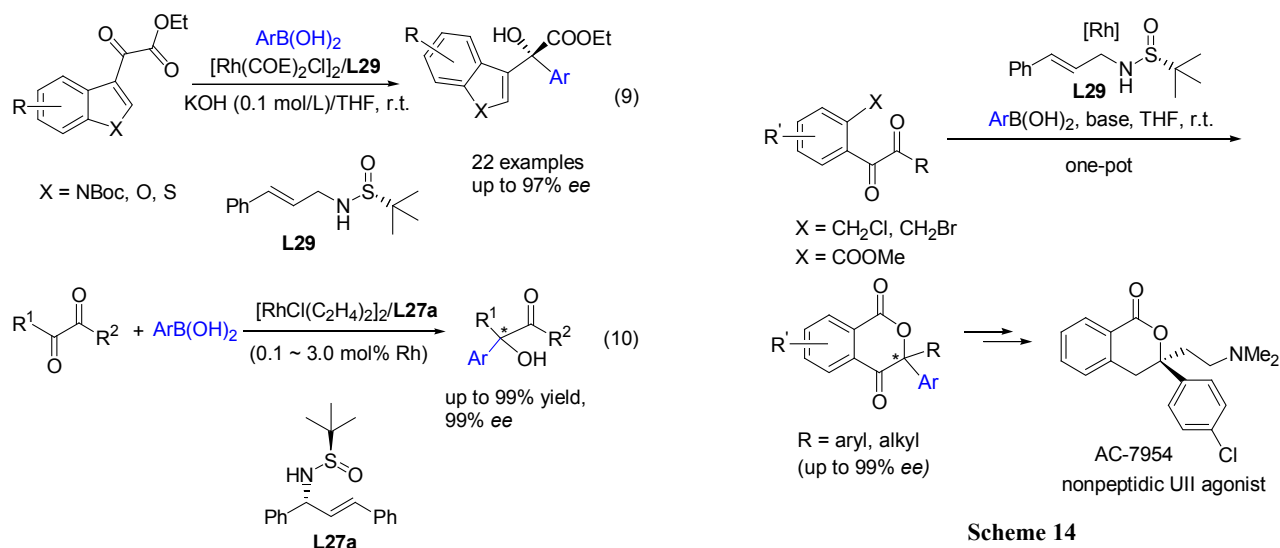
Scheme 13

通过对[Rh(L27a)Cl]₂单晶X射线衍射分析,发现配体分子中内在的硫手性直接与中心金属 Rh 连接,进一步通过不同配体对比验证实验,发现碳手性中心对反应的对映选择性影响较小,反应立体选择性主要是受亚砷基团的手性硫原子控制。另外值得一提的是杜海峰课题组^[29b]也发现配体烯烃上取代基对反应立体控制起到关键作用,例如对于配体 **L26b** 和 **L27a**,尽管配体的绝对构型完全相同,但配体烯烃位置的改变就得到构型完全相反的催化产物,这同样验证了烯烃取代基位置可以控制反应立体选择性这一现象。

徐明华课题组^[30]于 2012 年首次报道将链状手性烯烃亚磺酰胺类配体用于硼酸对 α -二酮和 α -酮酸酯类化合物的催化不对称 1,2-加成研究,构建一系列含有季碳手性中心的 α -羟基酸和 α -羟基酮类化合物(Scheme 12),当反应在 1.5 mol% 的 [Rh(COE)₂Cl]₂ 金属前体, 3.3 mol% **L29** 配体量, 0.1 mol/L aq. KOH (8% equiv.), THF 作溶剂,室温下进行,产物的最高 ee 值可达 99%。为了验证该催化体系的应用前景,将加成产物通过简单两步就方便快捷地合成出 1,3-二氢异苯并呋喃骨架的手性化合物,光学纯度并未降低(Scheme 13)。因此,该方法的建立同时也为催化不对称合成抗忧郁药物 citalopram 中的手性 1,3-二氢异苯并呋喃骨架提供了一种新的策略。该方法可以期望用于系列类似药物分子的高效不对称合成。

随后,该课题组^[31]又将配体 **L29** 成功地用于催化芳香基硼酸对芳香杂环 α -酮酸酯的 1,2-加成反应上(Eq. 9),研究发现对吡啶环、苯并呋喃环以及苯并噻吩环等芳香杂环的 3-位 α -酮酸酯均能取得极好的对映选择性(高达 97% ee),与芳香杂环的 Friedel-Crafts 反应相比,该方法受底物的电子效应影响较小,提供了全新的合成芳香杂环季碳手性中心的 α -羟基羰基化合物的策略。

几乎同时,杜海峰课题组^[32]将合成的手性烯烃亚磺酰胺类配体 **L27a** 也应用于芳香基硼酸对 α -二酮类化合物的催化不对称 1,2-加成研究(Eq. 10),当配体的催化量



Scheme 14

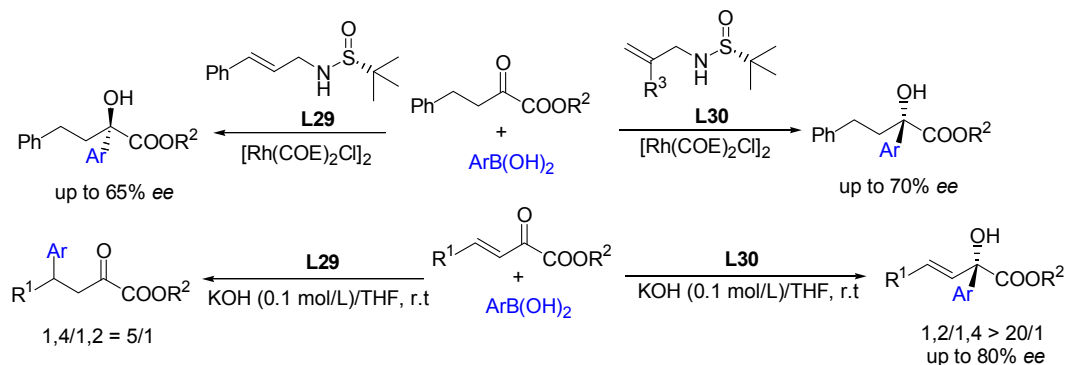
降至 0.1 mol% 时, 仍能取得高达 99% ee, 同时该催化体系对靛红类化合物也能得到 87% 的收率和 76% ee 的产物。

催化不对称串联反应已经被证明是构建复杂手性分子最有效的方法之一, 并且具有反应条件温和、环境友好和易于操作等优点。最近, 徐明华课题组^[33]又将直链烯基亚磺酰胺类配体 L29 的催化体系高效地应用于一锅法不对称串联反应合成光学纯的含有季碳中心的 4-异色酮类和 1,4-异色二酮类化合物上, 并首次高效地合成出药物 AC-7954 (Scheme 14)。该方法为合成手性异色酮类药物开辟了新的途径。

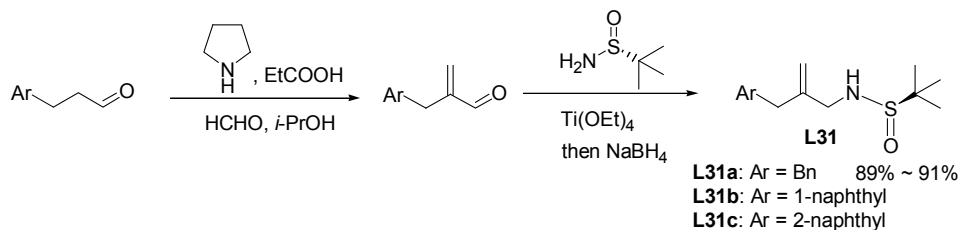
徐明华课题组^[34]于 2013 年在手性反转控制研究领域作出了突破性的进展 (Scheme 15), 在考察手性烯基亚磺酰胺类配体催化芳基硼酸对 2-氧代-4-苯基丁酸酯的 1,2-加成反应时, 发现配体双键上取代基位置的改变直接影响到产物的构型, 例如直链配体 L29 得到 (S) 构型产物 (高达 >65% ee), 而支链配体 L30 得到 (R) 构型产物 (高达 >70% ee), 同时在考察芳基硼酸对 (E)-2-氧代-4-芳基-3-丁烯酸酯加成反应时, 发现直链配体 L29 主要得到 1,4-加成产物, 而支链配体 L30 主要得

到 1,2-加成的 (R) 构型产物。该研究不仅拓宽了该类配体在脂肪酮酯的加成反应中的应用范围, 而且推进了手性烯基亚磺酰胺类配体在手性反转控制领域中的研究。

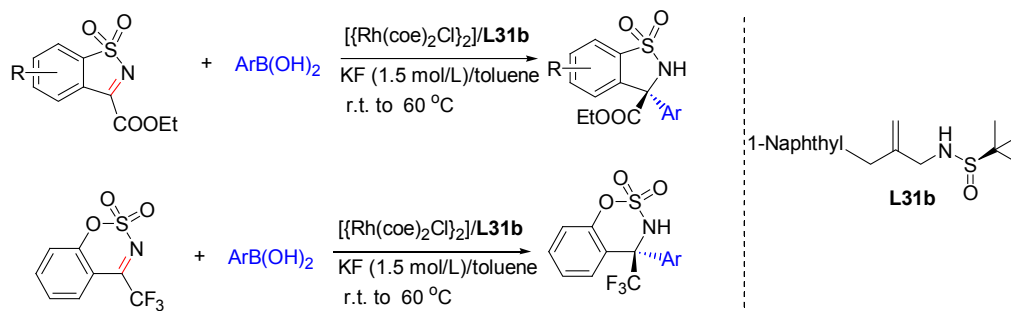
手性的 α -三取代胺广泛存在于药物和天然产物中, 例如环状的磺内酰胺和磺胺内酯就是两类含磺酰胺官能团的结构独特的 α -三取代胺类化合物, 它们很多具有显著的生理活性, 同时也是合成很多重要有机和药物分子的关键中间体。在目前已知的构建 α -三取代胺骨架的方法中, 对酮亚胺的不对称加成反应是一类重要的策略。但是, 手性四取代的磺内酰胺和磺胺内酯通常难以构建, 要获得高光学纯度更是挑战。最近, 徐明华课题组^[35]将合成出的柔性骨架的支链烯基亚磺酰胺配体 L31 (Scheme 16) 成功用于铑催化的硼酸对环状酮亚胺的不对称芳基化反应中, 首次实现了含季碳手性的相应羧基、芳基以及三氟甲基取代的系列磺内酰胺和磺胺内酯化合物的高对映选择性合成, 当反应在 1.5 mol% 的金属前体 $[\text{Rh}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$, 3.3 mol% 的 L31b 配体量, 1.5 mol/L aq. KF 作添加剂, 甲苯为溶剂, 25~80 °C 下进行, 可取得高达 99% 产率和 99% ee 的目标产物 (Scheme 17)。这是首例手性烯基亚磺酰胺配体用于 C=N 双键



Scheme 15



Scheme 16



Scheme 17

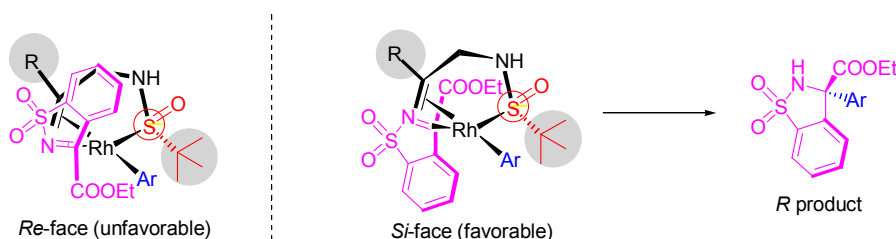
的催化不对称加成的报道. 在该催化体系中, 反应条件温和, 反应条件温和, 底物的适用范围广, 对映选择性高. 该研究充分体现了手性烯亚磺酰胺配体的良好催化活性, 为手性四取代的磺内酰胺和磺胺内酯的合成提供了一条简便高效的新途径, 显示了良好的应用前景.

根据实验结果, 徐明华提出下列反应过渡态 (Scheme 18), 芳基硼酸的芳基和配体的双键基团与中心金属 Rh 呈反式配位, 由于亚胺中的磺酰基团和配体的 R 的立体位阻影响, 导致金属 Rh 与亚胺的 Si 面进行优势配位, 从而形成 R 构型产物.

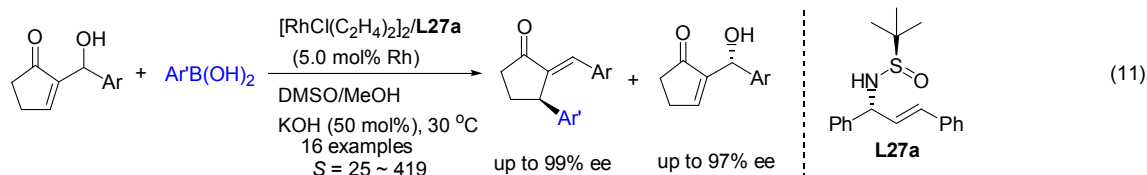
杜海峰课题组^[36]将合成出的手性烯亚磺酰胺类配体 **L27a** 在金属 Rh 作用下, 对带有位阻的消旋体 Morita-Baylis-Hillman 反应产物进行 1,4-加成/ β -氢消除反应, 不仅得到光学纯官能团化的烯烃加成产物(高达

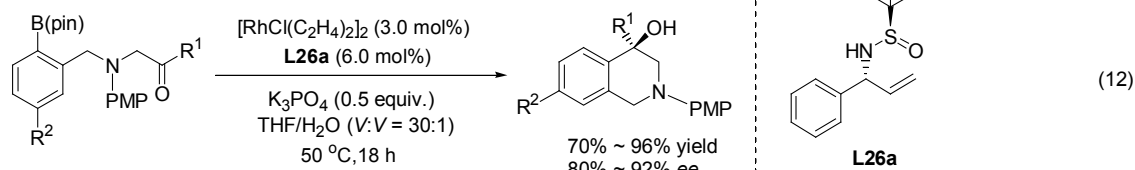
99% ee), 同时又借助动力学拆分得到光学纯的 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反应产物(高达 97% ee) (Eq. 11), 尤为值得一提的是, 动力学拆分 S 值高达 419. 该方法不仅提供了合成光学纯官能团化的烯烃类化合物的简便合成方法, 同时也提供了得到光学纯的 MBH 产物的替代方法. 显示了通过 Rh 催化的动力学拆分的可能性以及高效率, 由此为过渡金属 Rh 催化的不对称 1,4-加成反应在不对称合成中的应用打开了一个新的通道.

Lam 课题组^[37]于 2012 年在手性烯亚磺酰胺类配体 **L26a** 与 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ 催化下, 进行芳基硼酸酯对酮羰基的加成, 实现分子内环加成反应, 得到 4-羟基四氢异喹啉化合物, 取得 70%~96% 收率和 80%~92% 对映选择性 (Eq. 12).



Scheme 18





3.3 手性烯炔亚磺酰亚胺类配体

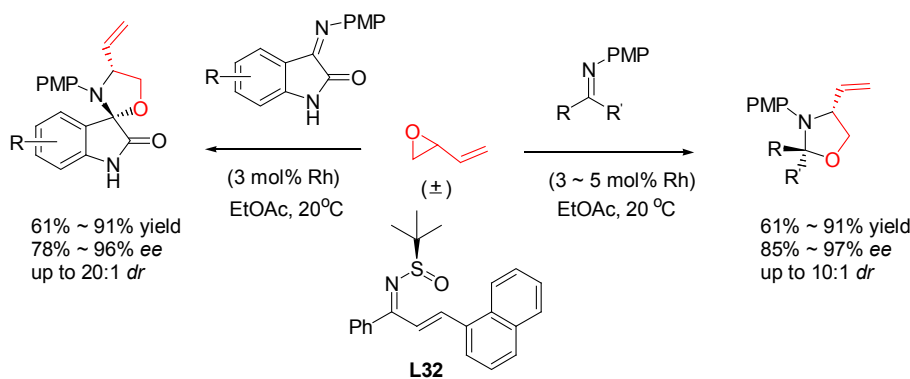
该类配体主要由链状 α,β -不饱和醛或酮类与叔丁基亚磺酰胺一步缩合而得。在催化芳基硼酸对环状烯酮的 1,4-共轭加成反应时,与含有相同取代基的手性烯炔亚磺酰亚胺类配体相比,加成反应产物的收率明显提高,只是对映选择性略有降低。而增强配体的刚性时,环状烯炔亚磺酰亚胺类配体催化反应的活性和选择性就大大降低^[38]。

杜海峰课题组^[39]将链状的手性烯炔亚磺酰亚胺配体 **L32** 用于 2-乙烯基环氧乙烷消旋体对亚胺的 [3+2] 环加成反应中,可以高收率(高达 91% yield)、高立体选择性(高达 97% ee)得到吡啶螺噁唑类和 1,3-噁唑类化合物 (Scheme 19)。通过光学纯的 2-乙烯基环氧乙烷的验证以及配体构型的对比,杜海峰认为在这个催化体系中发生了 $\sigma-\pi-\sigma$ 异构化,涉及动态动力学拆分和动力学拆分过

程。其中, C—N 键的形成是通过还原消除反应而不是亲核取代反应进行。

4 结束语

最近几年来,结构简单,合成方便,高催化性能(高活性、高选择性、高稳定性)的基于亚磺及亚磺酰基团的新型手性配体已相继被开发出来,已在多个催化不对称反应中表现出独特、优异的立体调控性能,并在手性药物及中间体合成中发挥着重要的作用,有着广阔的应用前景。但目前发展的这类手性配体仍然存在诸如结构相对单一,应用范围相对较窄等问题,毫无疑问,进一步完善手性配体结构、降低反应中催化剂的用量、扩大底物适用范围仍将是今后研究的方向。可以预见,随着研究的不断推进,这类配体必将会取得更大的进展。



Scheme 19

References

- [1] Lin, G. Q.; Xu, M. H.; Zhong, Y. W.; Sun, X. W. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831.
- [2] Pei, D.; Zhang, Y.; Wei, S.; Wang, M.; Sun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 619.
- [3] (a) Masdeu-Bultú, A. M.; Déguez, M.; Maryin, E.; Gümez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159.
(b) Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651.
(c) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133.
- [4] James, B. R.; McMillan, R. S.; Reimer, K. J. *J. Mol. Catal.* **1976**, *1*, 439.
- [5] Khair, N.; Fernandez, I.; Alcudia, F. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 123.
- [6] Chen, J. M.; Li, D.; Ma, H. F.; Cun, L. F.; Zhu, J.; Deng, J. G.; Liao, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6921.
- [7] Bower, J. F.; Martin, C. J.; Rawson, D. J.; Slawin, A.; Williams, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 333.
- [8] Alle, J. V.; Bower, J. F.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1895;
- [9] (a) Schenkel, L. B.; Ellman, J. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 545.
(b) Bolm, C.; Martin, M.; Simic, O.; Verrucci, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 427.
- [10] (a) Alle, J. V.; Bower, J. F.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1895.
(b) Tokunoh, R.; Sodeoka, M.; Aoe, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8035.
(c) Siedlecka, R.; Wojaczynka, E.; Skarzewski, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1437.
- [11] (a) Mariz, R.; Luan, X. J.; Gatti, M.; Linden, A.; Dorta, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2172.

- (b) Bürgi, J.; Mariz, R.; Gatti, M.; Drinkel, E.; Luan, X. J.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Dorta, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2768.
- (c) Mariz, R.; Poater, A.; Gatti, M.; Drinkel, E.; Bürgi, J. J.; Luan, X. J.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Cavallo, L.; Dorta, R. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 14335.
- [12] Chen, Q. A.; Dong, X.; Chen, M. W.; Wang, D. S.; Zhou, Y. G.; Li, Y. X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1928.
- [13] Chen, J.; Chen, J. M.; Lang, F.; Zhang, X. Y.; Cun, L. F.; Zhu, J.; Deng, J. G.; Liao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4552.
- [14] Khiar, N.; Salvador, A.; Valdivia, V.; Chelouan, A.; Alcudia, A.; Alvarez, E.; Fernandez, I. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6510.
- [15] Brewster, W. K.; Nichols, D. E.; Riggs, R. M.; Mottola, D. M.; Lovenberg, T. W.; Lewis, M. H.; Mailman, R. B. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1756.
- [16] Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716.
- [17] Wang, Z. G.; Feng, C. G.; Zhang, S. S.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5780.
- [18] Lang, F.; Chen, G. H.; Li, L. C.; Xing, J. W.; Han, F. Z.; Cun, L. F.; Liao, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, 5242.
- [19] (a) Gui, J. Y.; Chen, G. H.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 554.
- (b) Xing, J. W.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 527.
- (c) Chen, G. H.; Gui, J. Y.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3220.
- (d) Chen, G. H.; Xing, J. W.; Cao, P.; Liao, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5908.
- [20] Xing, J. W.; Chen, G. H.; Cao, P.; Liao, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1230.
- [21] Trost, B. M.; Fandrick, D. R. *Aldrichim. Acta* **2007**, *40*, 59.
- [22] Du, L.; Cao, P.; Xing, J. W.; Lou, Y. Z.; Jiang, L. Y.; Li, L. C.; Liao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4207.
- [23] For selected documents, see: (a) Wang, Z. Q.; Feng, C. G.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5336.
- (b) Duan, W. L.; Iwamura, H.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2130.
- (c) Hahn, B. T.; Tewes, F.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1143.
- (d) Cui, Z.; Yu, H. J.; Yang, R. F.; Gao, W. Y.; Feng, C. G.; Lin, G. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12394.
- [24] Feng, X. Q.; Du, H. F. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 204.
- [25] Thaler, T.; Guo, L. N.; Steib, A. K.; Raducan, M.; Karaghiosoff, K.; Mayer, P.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3182.
- [26] Qi, W. Y.; Zhu, T. S.; Xu, M. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3410.
- [27] (a) Xue, F.; Li, X. C.; Wan, B. S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7256.
- (b) Xue, F.; Wang, D. P.; Li, X. C.; Wan, B. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3071.
- [28] Chen, G. H.; Gui, J. Y.; Li, L. C.; Liao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7681.
- [29] (a) Jin, S. S.; Wang, H.; Xu, M. H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7230.
- (b) Feng, X. Q.; Wang, Y. Z.; Wei, B. B.; Yang, J.; Du, H. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3300.
- (c) Jin, S. S.; Wang, H.; Zhu, T. S.; Xu, M. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1764.
- [30] Zhu, T. S.; Jin, S. S.; Xu, M. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 780.
- [31] Wang, H.; Zhu, T. S.; Xu, M. H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9158.
- [32] Feng, X. Q.; Nie, Y. Z.; Yang, J.; Du, H. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 624.
- [33] Zhu, T. S.; Chen, J. P.; Xu, M. H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 865.
- [34] Zhu, T. S.; Xu, M. H. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 321.
- [35] Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971.
- [36] (a) Wang, Y. Z.; Feng, X. Q.; Du, H. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4954.
- (b) Feng, X. Q.; Du, H. F. *Asian J. Org. Chem.* **2012**, *1*, 204.
- [37] Low, D. W.; Pattison, G.; Wiczysty, M. D.; Churchill, G. H.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2548.
- [38] Feng, X. Q.; Wei, B. B.; Yang, J.; Du, H. F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5927.
- [39] Liu, Z. Q.; Feng, X. Q.; Du, H. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3154.

(Zhao, X.)