

## Mitsunobu 反应在构建化学键中的研究进展

王小龙\* 杨芳 薛自燕 王晓强

(兰州交通大学化学与生物工程学院 兰州 730070)

**摘要** Mitsunobu 反应是醇与酸性化合物偶联形成新化学键的一种有效方法, 可以用来构建碳-氧、碳-氮、碳-硫及碳-碳等化学键, 在天然产物和功能有机分子的合成中已得到了非常广泛的应用. 对 Mitsunobu 反应的机理及其在构建化学键中的应用进行了介绍, 并对该反应的区域选择性进行了较为系统的总结.

**关键词** Mitsunobu 反应; 化学键; 反应机理; 立体选择性; 区域选择性

## Progress of Mitsunobu Reaction in Construction of Chemical Bonds

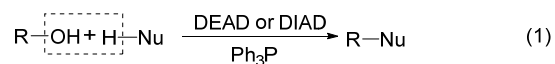
Wang, Xiaolong\* Yang, Fang Xue, Ziyang Wang, Xiaoqiang

(School of Chemical and Biological Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou 730070)

**Abstract** The Mitsunobu reaction is an effective method for making a new chemical bond by condensation of an alcohol with an acidic compound. It can be applied for the construction of C—O, C—N, C—S and C—C bonds, and has been widely used in the synthesis of natural products and functional organic molecules. In this review, the mechanism of the Mitsunobu reaction and its application in the construction of chemical bonds are introduced. Moreover, the regioselectivity of this reaction is systematically summarized.

**Keywords** Mitsunobu reaction; chemical bond; reaction mechanism; stereoselectivity; regioselectivity

Mitsunobu 反应通常是在三苯基膦( $\text{Ph}_3\text{P}$ )和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)或偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD)的共同作用下, 在醇羟基和酸性化合物之间脱去一分子水而形成新化学键的偶联反应(Eq. 1)<sup>[1]</sup>. 该反应适用范围非常广泛, 许多  $\text{p}K_{\text{a}} < 11$  的酸性化合物(如羧酸、苯酚、叠氮酸、硫代羧酸及氰基乙酸乙酯等)都可以用作反应底物. 因此, Mitsunobu 反应可以用来构建 C—O, C—N, C—S 及 C—C 等化学键, 而且分子间和分子内的反应都能取得很好的效果<sup>[2]</sup>. 自 1967 年被发现至今, Mitsunobu 反应得到了特别广泛的研究和应用, 也经常用于天然产物及复杂化合物的全合成中, 目前已成为有机合成及相关领域中的重要人名反应之一<sup>[1~6]</sup>.



$\text{NuH} = \text{R}'\text{CO}_2\text{H}, \text{ArOH}, \text{HN}_3, \text{CH}_3\text{COSH}, \text{NCCH}_2\text{CO}_2\text{Et}, \text{etc.}$

Mitsunobu 反应最典型的特征是具有良好的立体选

择性, 即当手性醇参与反应时, 通常都会得到立体构型发生翻转的产物, 这一点在相关的文献报道中屡见不鲜. 然而, Mitsunobu 反应也有很好的区域选择性, 即当底物中含有多个活性基团且在酸性或位阻等方面存在差别时, 反应便会选择性地优先发生在某一个基团上, 而这一特点在文献报道中则相对较少<sup>[1~6]</sup>. 本文将在总结国内外相关文献的基础上, 结合作者自己的研究, 对 Mitsunobu 反应的机理及其在构建各种化学键中的应用进行介绍, 并对该反应的区域选择性进行了比较系统的总结, 以便为相关的理论研究和实际应用起到借鉴和参考作用.

## 1 Mitsunobu 反应的机理

Mitsunobu 反应中若以手性醇为反应底物时, 通常会得到构型翻转的产物. 由此可见, 该反应过程中存在  $\text{S}_{\text{N}}2$  型亲核取代的关键步骤. 目前, 被化学家们广泛接

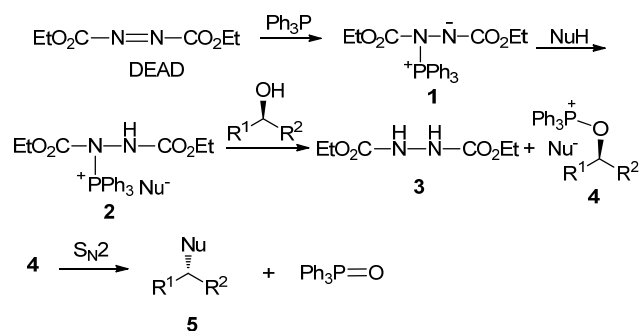
\* E-mail: wangxl@mail.lzjtu.cn

Received June 4, 2014; revised August 29, 2014; published online September 18, 2014.

Project supported by the Qing Lan Talent Engineering Funds of Lanzhou Jiaotong University (No. QL-06-01A).

兰州交通大学青蓝人才工程基金(No. QL-06-01A)资助项目.

受且易于理解的 Mitsunobu 反应的一般历程是: 首先,  $\text{Ph}_3\text{P}$  和 DEAD (或 DIAD) 发生亲核加成得到内磷盐 **1**, 然后酸性底物  $\text{NuH}$  的质子转移到 **1** 上形成磷盐 **2**. 醇与 **2** 反应后得到胍类化合物 **3** 和关键的烷氧基磷盐 **4**. 最后, 烷氧基磷盐 **4** 发生  $\text{S}_{\text{N}}2$  型的亲核取代反应形成新化学键得到产物 **5**, 同时也生成副产物三苯氧膦. 显然, 如果是手性醇参与的反应, 则会得到构型发生翻转的产物(Scheme 1)<sup>[1-6]</sup>.



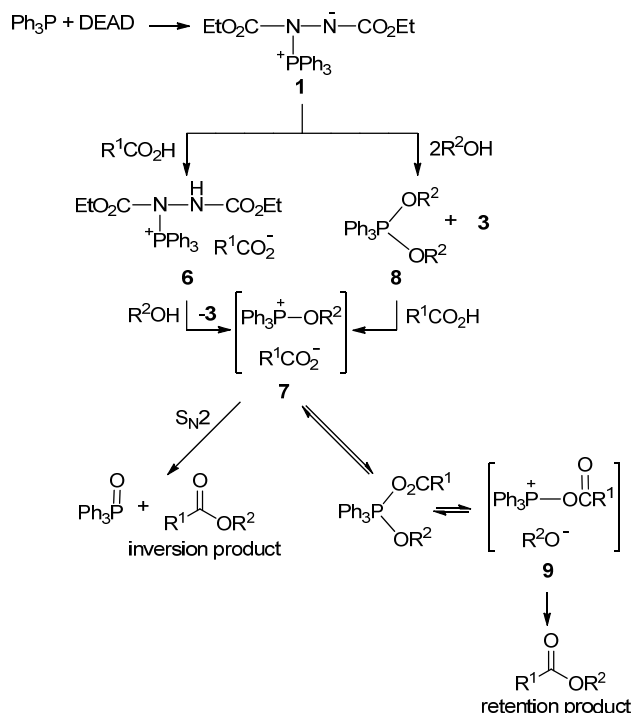
图式 1 Mitsunobu 反应的一般历程

Scheme 1 General pathways of Mitsunobu reaction

以上是化学家们认可的 Mitsunobu 反应的常见历程<sup>[7,8]</sup>, 可以用来解释其绝大多数的应用实例. 但研究表明, Mitsunobu 反应的机理其实比较复杂, 会随反应过程中加料次序或底物位阻等因素的不同而存在差异<sup>[9-11]</sup>. 2005 年, Schenk 等<sup>[9]</sup>在总结以往相关研究的基础上, 以羧酸与醇的反应为例, 对 Mitsunobu 反应的机理进行了比较全面的阐述(Scheme 2). 首先, 仍然是  $\text{Ph}_3\text{P}$  与 DEAD 进行加成得到内磷盐 **1**, 之后若在反应体系中先加入酸, **1** 便会夺取酸的质子形成磷盐 **6**, **6** 再与醇反应后得到烷氧基磷盐 **7** 并释放出胍类化合物 **3**; 如果先将醇加入反应体系中, 则 **1** 与醇作用生成二烷氧基磷中间体 **8**, 同时也生成化合物 **3**, **8** 再与酸反应后也得到烷氧基磷盐 **7**. 而当酸和醇同时被加入或存在于反应体系中时, 以上两种过程都有可能发生并会存在一定的竞争关系. 至此, 不论内磷盐 **1** 先与酸还是先与醇反应, 尽管历程有别, 但都生成了关键的烷氧基磷盐 **7**<sup>[9,10]</sup>.

然后, 中间体 **7** 会通过两种不同的方式形成偶联产物. 在绝大多数情况下, **7** 中的酸根负离子与烷氧基磷正离子间会发生  $\text{S}_{\text{N}}2$  型的亲核取代生成酯和三苯氧膦, 在手性醇参与的反应中, 便会得到构型翻转的产物(inversion product), 这与上述的一般历程(Scheme 1)相同. 然而, 在个别情况下, 当中间体 **7** 中烷氧基的位阻较大使亲核取代难以发生时, **7** 便会转化为酰氧基磷盐 **9**, 最后通过烷氧负离子进攻酰氧基磷的羰基完成酯化. 由此, 即便是手性醇参与的反应, 也会生成构型保持的

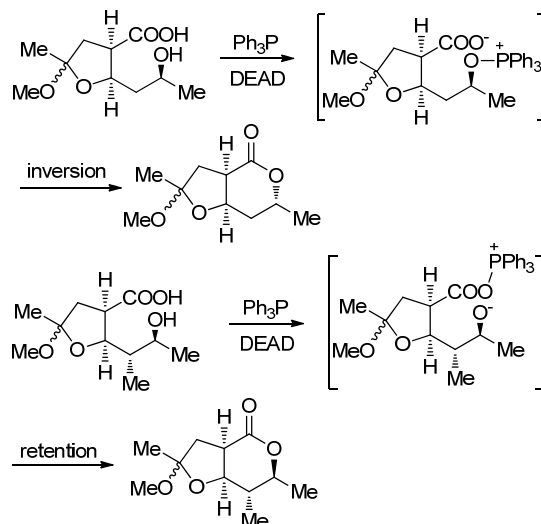
产物(retention product)<sup>[9]</sup>.



图式 2 Mitsunobu 反应的可能机理

Scheme 2 Postulated mechanisms of Mitsunobu reaction

DeShong 等<sup>[11]</sup>在研究分子内的羧基和醇羟基之间的 Mitsunobu 反应时, 便发现了上述两种不同的偶联成酯现象. 即当羟基的位阻较小时, 得到的是构型翻转的产物, 而当羟基的位阻较大时, 却得到了构型保持的产物(Scheme 3).

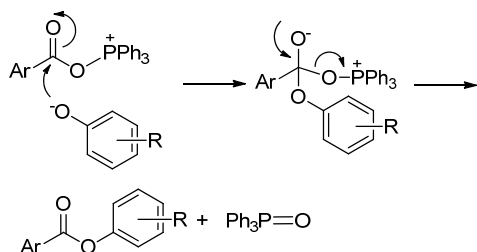


图式 3 Mitsunobu 反应中的构型翻转与保持

Scheme 3 Inversion and retention of configuration in Mitsunobu reaction

2007 年, Pongdee 研究组<sup>[12]</sup>报道了取代苯甲酸与一

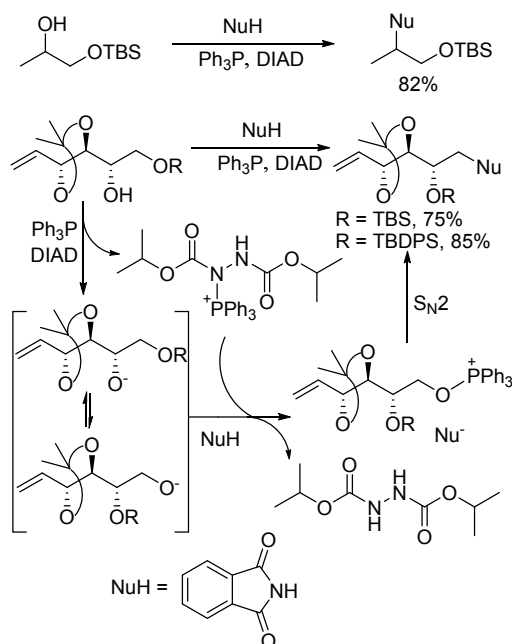
系列取代苯酚间的 Mitsunobu 反应. 研究表明, 当反应在 THF 中加热回流后, 能够以较高的产率制得苯甲酸苯酯类化合物. 由于酚羟基很难被取代, 所以该反应不是按  $S_N2$  型的一般历程进行, 而是酚氧负离子进攻酰氧基磷的羰基, 通过先加成后消去的方式形成了酯键 (Scheme 4).



图式 4 苯甲酸与酚的 Mitsunobu 反应历程

Scheme 4 Pathways of Mitsunobu reaction of benzoic acids and phenols

2011 年, Perali 等<sup>[13]</sup>将 1-羟基被 TBS(或 TBDPS)保护的 1,2-二醇衍生物与邻苯二甲酰亚胺进行 Mitsunobu 反应时发现, 羟基的位阻较小时, 会顺利得到 2-位被取代的产物. 但是, 当羟基的位阻增大后, 却得到了 1-位被取代的产物, 硅保护基则迁移至 2-位氧上, 且构型保持未变. 在此, 前者应该是按 Mitsunobu 反应的一般历程进行反应, 后者则由于 2-位羟基的位阻过大使亲核取代难以进行, 从而产生了 2-位氧负离子的关键中间体. 然后在构型保持不变的情况下, 硅保护基从 1-位迁移至 2-位, 形成位阻较小的 1-位氧负离子, 由此再转化为 1-烷氧基磷盐并发生取代后便得到了最终的产物 (Scheme 5).



图式 5 Mitsunobu 反应中的硅基迁移

Scheme 5 Migration of silyl group in Mitsunobu reaction

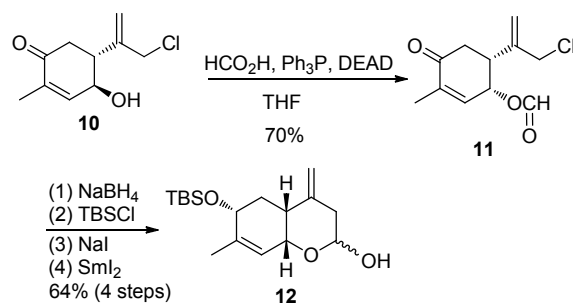
由上述可见, 尽管绝大多数 Mitsunobu 反应可以用一般历程进行解释, 但不同的反应其实也可能存在变化和差异, 个别情况下甚至会生成不同的产物. 因此, Mitsunobu 反应不仅在构建化学键方面具有良好的实用价值, 而且对其反应机理的探究显然也具有很好的理论研究意义.

## 2 Mitsunobu 反应在构建化学键中的应用

Mitsunobu 反应不仅适用范围广泛, 而且还具有反应条件温和、操作简便和产率较高等特点, 因此, 有关其研究和应用的文献数量非常庞大. 其中, 绝大多数是关于 C—O 键的构建, 其次是 C—N 键, 而 C—S 和 C—C 键的报道则相对较少. 以下将选取一些 Mitsunobu 反应的典型实例, 按形成化学键的类型分别予以介绍.

### 2.1 碳-氧键的形成

羧酸是 Mitsunobu 反应中很常见的一种酸性底物, 与醇反应后会形成相应的羧酸酯. 如果是手性醇参与的反应, 一般会得到构型发生翻转的产物. 如 Huang 等<sup>[14]</sup>在对天然产物(一)-alotaketol 的全合成过程中, 将甲酸与手性醇中间体 **10** 进行 Mitsunobu 反应便得到了甲酸酯 **11**. 反应不仅实现了手性碳的构型翻转, 而且引入甲酯羰基, 为之后的关环提供了便利. 然后, 化合物 **11** 依次经过  $\text{NaBH}_4$  还原、TBSCl 保护、NaI 取代及  $\text{SmI}_2$  催化关环便得到了半缩醛化合物 **12** (Scheme 6).

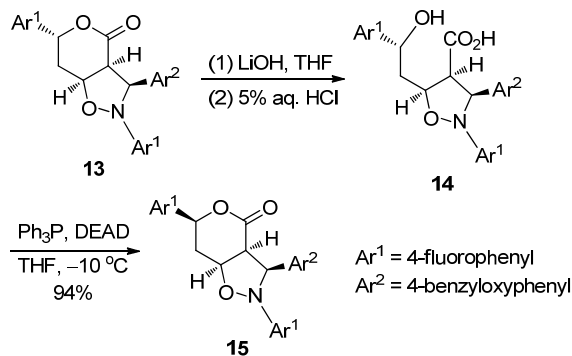


图式 6 甲酸与手性醇的 Mitsunobu 反应

Scheme 6 Mitsunobu reaction of formic acid and chiral alcohol

羧酸与醇的分子内 Mitsunobu 反应同样具有很好的效果. 2013 年, Chmielewski 研究组<sup>[15]</sup>将手性内酯中间体 **13** 先进行水解开环得到羟基酸 **14**, 再通过分子内 Mitsunobu 反应以 94% 的产率得到构型翻转的产物 **15** 以及少量 (<3%) 的构型保持产物 **13** (Scheme 7). 对比反应的前后可以看出, Mitsunobu 反应在手性羧酸酯的构型转换方面确实非常有效.

碳链较长的羟基酸进行分子内 Mitsunobu 反应也经常被用于大环内酯的合成<sup>[16]</sup>. 2013 年, Williams 等<sup>[17]</sup>先将化合物 **16** 的酯基水解成羧基后, 再通过分子内



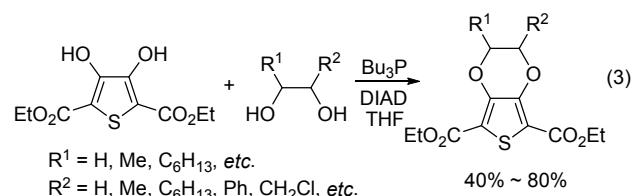
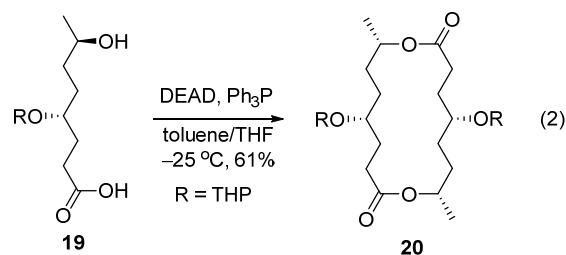
图式 7 Mitsunobu 酯化中的构型翻转

Scheme 7 Inversion of configuration in Mitsunobu esterification

Mitsunobu 反应便得到大环内酯化合物 **17**。但化合物 **17** 与 DEAD 形成的副产物 **3** 难以分离, 然后将二者的混合物用硝酸铵铈(CAN)处理, 脱去 **17** 的 PMB 保护基形成化合物 **18** 后, 才能将 **3** 分离除去(Scheme 8)。需要指出的是, 在 Mitsunobu 反应的后处理过程中, 产物与副产物有时难以分离是该反应比较明显的一个缺点, 因此探寻容易分离的 Ph<sub>3</sub>P 或 DEAD 的替代物也成为 Mitsunobu 反应中颇有价值的研究方向之一<sup>[18]</sup>。

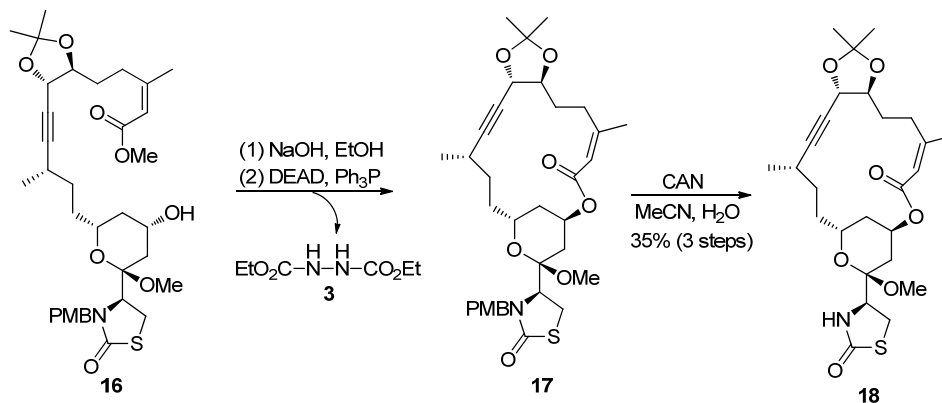
由上述可见, 羧酸在 Mitsunobu 反应条件下很容易发生分子内偶联生成内酯, 然而, Trost 等<sup>[19]</sup>在 2012 年将羧酸 **19** 进行 Mitsunobu 反应时却发生了两分子间的偶联, 以 61% 的产率得到了大环内二酯化合物 **20** (Eq. 2)。该反应主要生成二聚体的原因尚不清楚, 所以此类羧酸的 Mitsunobu 反应也值得进一步探究。

除羧酸外, 酚羟基与醇也很容易发生 Mitsunobu 反应形成醚键, 因此在有机合成中有非常广泛的应用<sup>[20~22]</sup>。2002 年, Bäuerle 研究组<sup>[23]</sup>将 3,4-二羟基-2,5-噻吩二甲酸二乙酯与乙二醇类化合物进行 Mitsunobu 反应成功制备了一系列 3,4-乙烯二氧噻吩(EDOT)衍生物(Eq. 3)。通过此方法, 可以制得 Williamson 醚合成法难以得到的一些产物, 而且也能制备手性的 EDOT。2011 年,



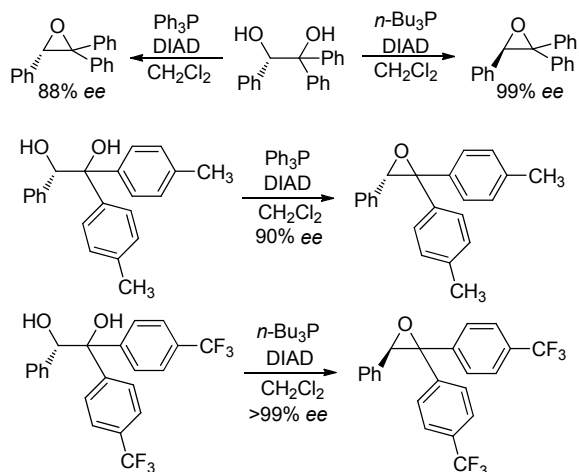
Xu 等<sup>[24]</sup>也利用 Mitsunobu 反应合成了一系列 3,4-丁烯二氧噻吩(BuDOT)以及更大环的类似物。由于 EDOT 及其类似物可以用来制备性能优良的导电聚合物, 所以 Mitsunobu 反应在该领域也具有较好的应用前景。

醇羟基的酸性很低, 所以两分子醇之间一般很难发生 Mitsunobu 偶联形成醚键, 但有些分子内的两个醇羟基之间却会发生 Mitsunobu 反应形成环醚<sup>[4]</sup>。如 2007 年, Verdaguer 研究组<sup>[25]</sup>便利用 Mitsunobu 反应将一系列三芳基-1,2-乙二醇成功转化为三芳基环氧乙烷, 但所用的磷试剂不同或苯环上的取代基不同, 反应的立体选择性就有所不同(Scheme 9)。当采用 PPh<sub>3</sub> 时, 如果苯环上无取代基或有给电子基团, 则主要得到构型保持的产物, 若苯环上有吸电子基团, 则主要生成构型翻转的产物; 而当采用三丁基磷(*n*-Bu<sub>3</sub>P)时, 则都以生成构型翻转的产物为主。Verdaguer 等通过实验并结合以往相关的研究对反应机理进行了解释(Scheme 10)。首先, 三芳基-1,2-乙二醇与内磷盐(**21**)反应生成五元环中间体 **22**, 如果反应采用的磷试剂为 PPh<sub>3</sub> 并且苯环上有给电子基团时, **22** 便会转化为中间体 **23**。在 **23** 中, 三苯基磷(属于



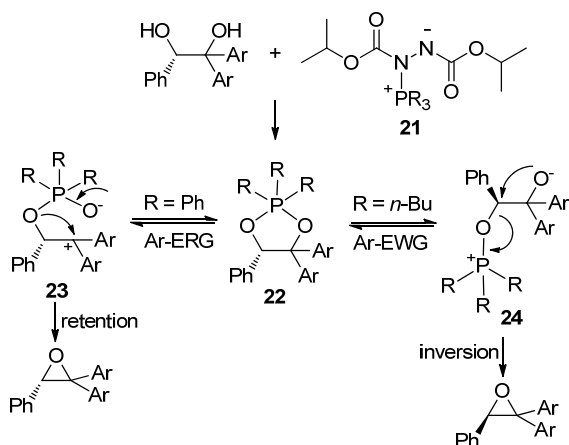
图式 8 利用 Mitsunobu 反应的大环内酯化

Scheme 8 Macrolactonization by Mitsunobu reaction



图式 9 1,2-二醇的立体选择性合环

Scheme 9 Stereoselective cyclization of 1,2-diols



图式 10 1,2-二醇立体选择性合环的历程

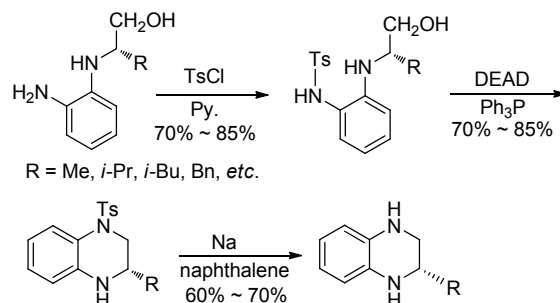
Scheme 10 Pathways of stereoselective cyclization of 1,2-diols

缺电子磷试剂)对氧负离子有稳定作用,而给电子基团(ERG)对碳正离子有稳定作用。最后,中间体 **23** 脱去三苯氧磷并合环便得到构型保持的三芳基环氧乙烷。如果反应采用 *n*-Bu<sub>3</sub>P 或苯环上有吸电子基团时, **22** 便会转化为中间体 **24**。在 **24** 中,三丁基磷(属于富电子磷试剂)对磷正离子有稳定作用,而吸电子基团(EWG)对氧负离子有稳定作用。最后, **24** 关环后便得到构型翻转的三芳基环氧乙烷。这些反应大多具有较高的对映选择性,有些环氧产物的 *ee* 值高达 99% 以上,因此是制备构型相反的三芳基环氧乙烷的一种有效方法。

## 2.2 碳-氮键的形成

氮上有氢原子的磺酰胺具有较强的酸性,因此在 Mitsunobu 反应中可以作为酸性底物与醇发生偶联来构建碳-氮键,与此相关的研究报道也比较多见<sup>[26~32]</sup>。值得注意的是,由于对甲苯磺酰氯(TsCl)价廉易得,因此将其与伯胺反应制得磺酰胺,再与醇发生 Mitsunobu 反

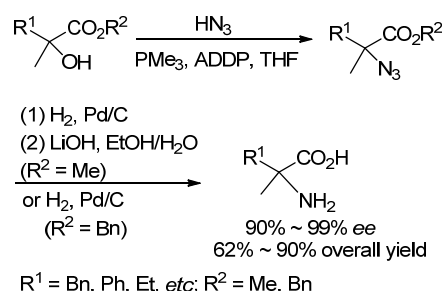
应,最后脱去磺酰基后,便可完成伯胺与醇的偶联,这在胺的烷基化方面具有十分重要的应用价值。2012 年, Samanta 等<sup>[26]</sup>便利用这种策略实现了分子内的胺-醇偶联(Scheme 11)。



图式 11 磺酰胺与醇的 Mitsunobu 偶联

Scheme 11 Mitsunobu coupling of sulfonamide and alcohol

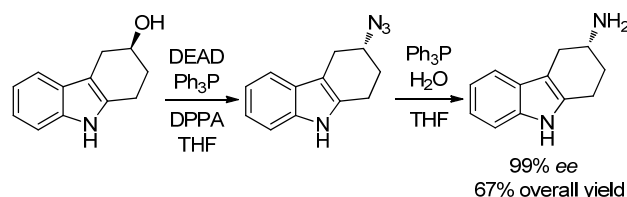
叠氮酸也很容易与醇发生 Mitsunobu 反应生成叠氮化物,再通过催化加氢可得到伯胺。2009 年, McCarthy 研究组<sup>[33]</sup>将手性的  $\alpha$ -叔羟基酯与叠氮酸在偶氮二甲酰二哌啶(ADDP)和三甲基磷作用下进行 Mitsunobu 反应制得叠氮产物,然后再通过催化加氢和水解得到了相应的氨基酸化合物(Scheme 12),为制备  $\alpha$ -双取代的氨基酸提供了一条简捷有效的途径。



图式 12 Mitsunobu 方法合成氨基酸

Scheme 12 Mitsunobu approach to the synthesis of amino acids

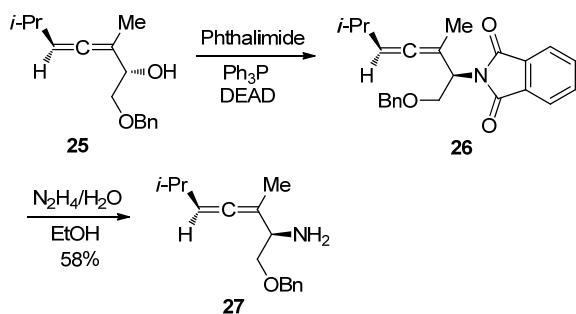
叠氮磷酸二苯酯(DPPA)可以替代叠氮酸进行与以上相似的反应<sup>[34]</sup>。2012 年, Busto 等<sup>[35]</sup>将 DPPA 与醇反应后,再用三苯基磷将叠氮基还原便制得了伯胺。反应中手性碳的构型几乎完全转化,产物的 *ee* 值高达 99% (Scheme 13)。



图式 13 DPPA 与醇的 Mitsunobu 反应

Scheme 13 Mitsunobu reaction of DPPA and alcohol

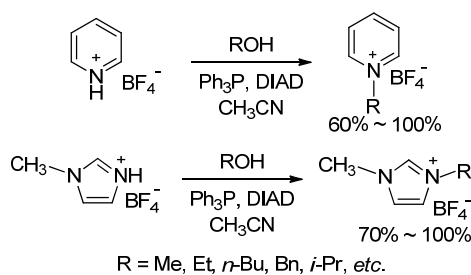
二酰基亚胺类化合物具有酸性, 因此也能与醇发生 Mitsunobu 反应, 常被用于官能团转化或复杂化合物的合成中<sup>[1,36]</sup>. 如 Morita 等<sup>[37]</sup>利用累积二烯醇 **25** 与邻苯二甲酰亚胺的 Mitsunobu 反应制得化合物 **26**, 然后再通过肼解反应又得到构型翻转的累积二烯胺 **27** (Scheme 14). 从以上几个实例可见, 通过 Mitsunobu 反应能够将醇羟基快捷地转化为氨基, 而且可根据需要选择不同的反应底物, 因此在合成中具有非常重要的实用价值.



图式 14 邻苯二甲酰亚胺与醇的 Mitsunobu 反应

Scheme 14 Mitsunobu reaction of phthalimide and alcohol

除了分子型的含氮底物外, 有机碱(如吡啶、胺等)与酸形成的离子盐也可以在 Mitsunobu 反应条件下与醇偶联形成碳-氮键, 由此生成 *N*-烷基化的离子型化合物. 2008 年, Bischoff 研究组<sup>[38]</sup>将吡啶和 *N*-甲基咪唑的四氟硼酸盐分别与醇进行 Mitsunobu 反应, 顺利得到了 *N*-烷基化产物, 这为此类离子液的制备提供了一种简捷有效的方法(Scheme 15).



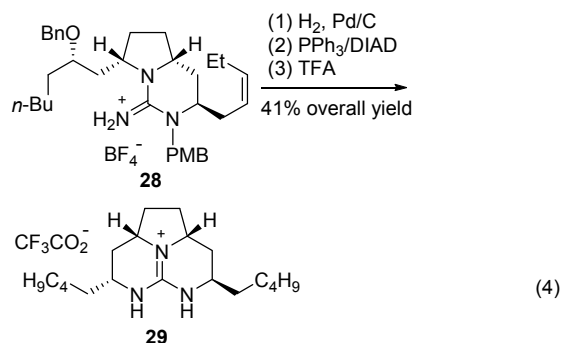
图式 15 吡啶和咪唑盐的 Mitsunobu 烷基化

Scheme 15 Mitsunobu alkylation of pyridinium and imidazolium salts

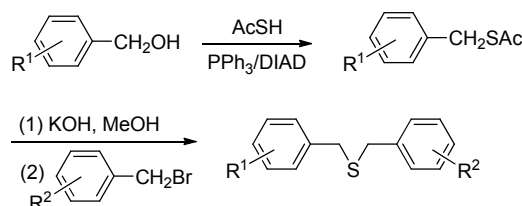
2012 年, Babij 和 Wolfe<sup>[39]</sup>将含有四氟硼酸胍盐结构的中间体 **28** 通过催化加氢、分子内 Mitsunobu 偶联、三氟乙酸脱保护基后, 制得了离子型天然产物 (+)-merobatzelladine B (**29**) (Eq. 4).

### 2.3 碳-硫键的形成

能与醇发生 Mitsunobu 反应形成 C—S 键的酸性底物较少, 常见的有硫代羧酸和硫醇等. 2004 年, Cao 等<sup>[40]</sup>利用苄醇与硫代乙酸的 Mitsunobu 反应制得乙酸苄硫



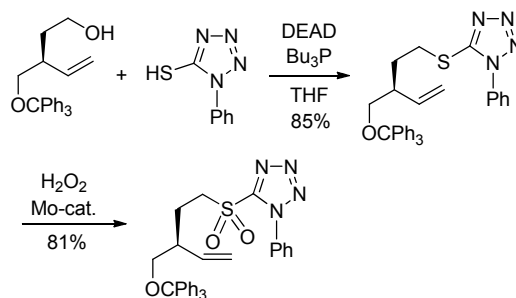
酯, 然后在甲醇中用 KOH 处理后直接与苄溴反应可顺利得到硫醚类化合物(Scheme 16).



图式 16 Mitsunobu 方法制备硫醚

Scheme 16 Mitsunobu approach to the preparation of sulfides

2012 年, Helmchen 研究组<sup>[41]</sup>利用醇与硫醇的 Mitsunobu 反应制得硫醚, 然后再用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 将硫醚氧化得到砜(Scheme 17). 尽管硫醇与卤代烃在碱性条件下反应也可以制得硫醚, 但 Mitsunobu 反应比较温和, 不易引起其它官能团的变异, 而且醇比卤代烃更加易得, 因此 Mitsunobu 反应在制备硫醚方面也具有自身独特的优势.



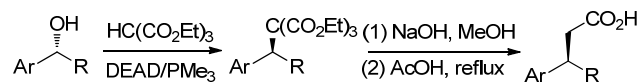
图式 17 硫醇与醇的 Mitsunobu 反应

Scheme 17 Mitsunobu reaction of thiol and alcohol

### 2.4 碳-碳键的形成

由于缺乏相应的酸性底物, 所以文献中有关 Mitsunobu 反应构建 C—C 键的研究报道相对比较少见. 2004 年, Hillier 等<sup>[42]</sup>利用甲烷三羧酸三乙酯为酸性底物, 将其与手性芳醇发生 Mitsunobu 反应得到构型翻转的偶联产物, 然后再经过皂化和脱羧后可制得 3-芳基丙酸类化合物(Scheme 18). 该反应为延长醇的碳链提供了一条切实有效的途径, 加之生成的羧酸又可以转化为其它

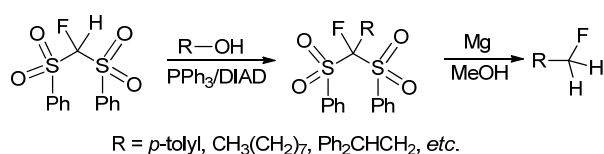
官能团, 所以具有较好的合成价值。



图式 18 Mitsunobu 反应构筑手性碳-碳键

**Scheme 18** Construction of chiral C—C bond via Mitsunobu reaction

2007 年, Prakash 等<sup>[43]</sup>将 1-氟-二(苯磺酰基)甲烷和醇在 Mitsunobu 反应条件下成功偶联形成碳-碳键, 然后用镁还原除去苯磺酰基后得到了氟甲基化产物 (Scheme 19). 该反应具有快捷高效及立体选择性高等特点, 可用于合成一些有重要生物价值的分子, 如氟甲基化的 vitamin D<sub>3</sub> 及葡萄糖等<sup>[43]</sup>.



R = *p*-tolyl, CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>, Ph<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>, etc.

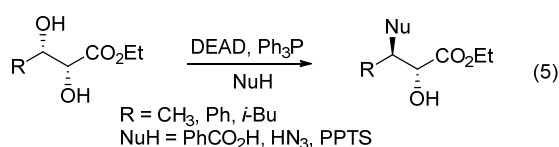
图式 19 醇的 Mitsunobu 氟甲基化

**Scheme 19** Mitsunobu fluoromethylation of alcohols

### 3 Mitsunobu 反应的区域选择性

Mitsunobu 反应最典型的特征是具有良好的立体选择性, 即当有手性醇参与反应时, 通常会得到构型翻转的产物, 这一特点在众多的研究报道中屡见不鲜. 与此相比, 文献中对 Mitsunobu 反应的区域选择性则较少提及, 在以往综述报道中的相关介绍也比较分散, 并未将其作为重要特性进行系统评述<sup>[1-6]</sup>. 而事实上, 当含有多个活性基团的化合物参与 Mitsunobu 反应时, 若基团间存在酸性、位阻等方面的差别, 那么反应也会表现出很好的区域选择性, 常常能达到令人满意的效果.

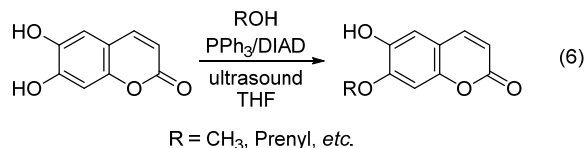
2002 年, Ko<sup>[44]</sup>将  $\alpha,\beta$ -二羟基羧酸酯分别与苯甲酸、叠氮酸及对甲苯磺酸吡啶盐 (PPTS) 进行 Mitsunobu 反应, 结果都只得到  $\beta$ -位羟基转化的产物, 显示出了高度的区域选择性, 同时  $\beta$ -手性碳的构型也发生了翻转 (Eq. 5). Ko 认为在  $\alpha,\beta$ -二羟基羧酸酯中, 由于酯基的吸电子效应, 使得  $\alpha$ -羟基比  $\beta$ -羟基具有更强的酸性, 而  $\beta$ -羟基氧上的未成键电子会具有更强的亲核性. 因此, 在 Mitsunobu 反应条件下, 亲电试剂会优先与  $\beta$ -羟基发生反应.



R = CH<sub>3</sub>, Ph, *i*-Bu  
NuH = PhCO<sub>2</sub>H, HN<sub>3</sub>, PPTS

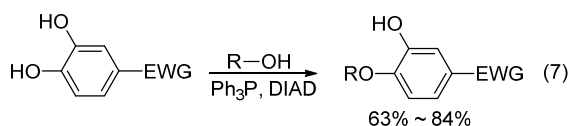
酚羟基的酸性存在差别时, 与醇进行 Mitsunobu 反

应也会表现出较好的区域选择性. 如 Cravotto 研究组<sup>[45]</sup>将 6,7-二羟基香豆素分别与甲醇、异戊烯醇等在超声波辐射条件下进行 Mitsunobu 反应时, 由于 7-羟基的酸性较强, 所以主要生成了 7-羟基被烷基化的产物 (Eq. 6).



R = CH<sub>3</sub>, Prenyl, etc.

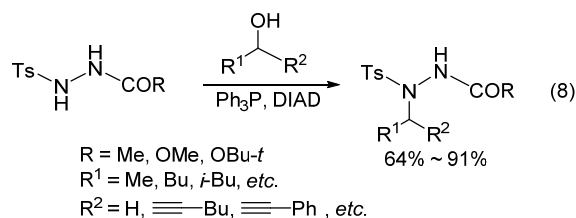
2010 年, 本研究小组<sup>[46]</sup>将 3,4-二羟基苯甲醛和 3,4-二羟基苯甲酸甲酯分别与醇进行 Mitsunobu 反应, 由于醛基和酯基的吸电子诱导效应, 使得 4-羟基比 3-羟基具有更强的酸性, 所以反应也表现出了很好的区域选择性, 主要得到 4-羟基被烷基化的产物 (Eq. 7).



EWG = CHO, CO<sub>2</sub>Et

R = Me, Bn, *n*-Bu, *p*-CH<sub>3</sub>OBN, PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, etc.

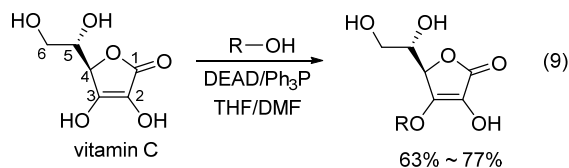
2012 年, Dunford 等<sup>[47]</sup>将氮上分别连有磺酰基和羰基的胍类化合物与醇进行 Mitsunobu 反应, 结果反应均发生在与磺酰基相连的氮原子上 (Eq. 8). 这是因为磺酰基比羰基具有更强的吸电子能力, 使得磺酰基所连的 N—H 具有更强的酸性, 因此优先发生了偶联反应.



R = Me, OMe, OBu-*t*  
R<sup>1</sup> = Me, Bu, *i*-Bu, etc.

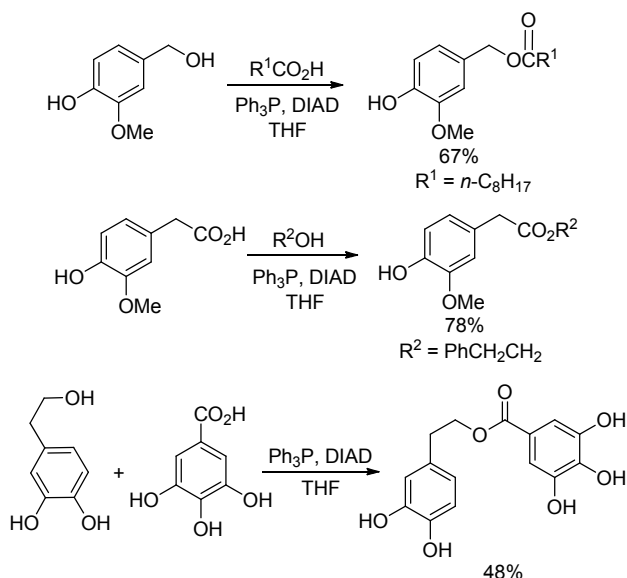
R<sup>2</sup> = H,  $\equiv$ -Bu,  $\equiv$ -Ph, etc.

含有多个活性基团的化合物在 Mitsunobu 反应中同样也会表现出很好的区域选择性. 如 Hindsgaul 研究组<sup>[48]</sup>将抗坏血酸 (vitamin C) 和醇进行 Mitsunobu 反应时, 顺利得到了 3-位羟基被烷基化的产物 (Eq. 9). 虽然 Hindsgaul 并未提及该 Mitsunobu 反应与酸性的关系, 但抗坏血酸的四个羟基中, 由于羰基的吸电子诱导效应, 3-位羟基的酸性明显是最强的.



R = Me, Pr, Bn, octyl, allyl

2002 年, Appendino 等<sup>[49]</sup>对酚酸和酚醇间的 Mitsunobu 反应进行了研究. 尽管酚羟基与醇羟基以及羧基与酚羟基之间均可能发生偶联, 但研究表明, 反应表现出了很好的区域选择性, 主要是酸性最强的羧基与酸性最弱的醇羟基之间偶联生成了相应的羧酸酯 (Scheme 20).

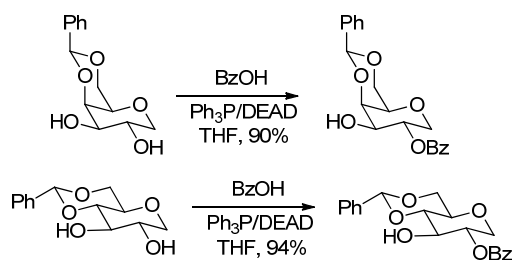


图式 20 酚酸与醇的 Mitsunobu 酯化

Scheme 20 Mitsunobu esterification of phenolic acids and alcohols

以上几个区域选择性的 Mitsunobu 反应都与活性基团的酸性存在差别有关, 综合来看, 反应中存在一定的规律, 即: 当酸性化合物与几个羟基反应时, 会优先与酸性最弱的羟基偶联; 而当醇羟基与几个酸性基团反应时, 则会优先与酸性最强的基团偶联.

化合物或活性基团的位阻不同, 也可能会影响 Mitsunobu 反应的区域选择性. 2008 年, Wang 等<sup>[50]</sup>将 2,3-位具有两个羟基的单糖衍生物分别与苯甲酸进行 Mitsunobu 反应, 由于 2-位羟基的位阻小于 3-位羟基, 所以主要得到 2-位羟基转化的产物 (Scheme 21). 另外, 反应中 2-位手性碳的构型并未发生翻转, 说明该反应中

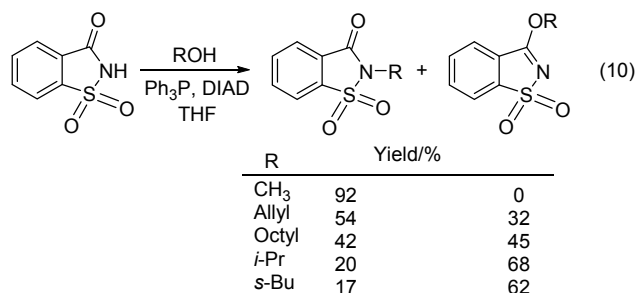


图式 21 单糖衍生物的选择性 Mitsunobu 反应

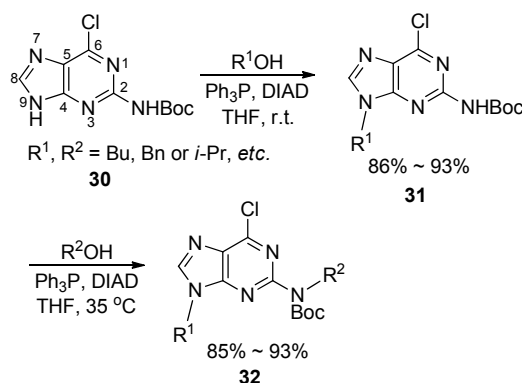
Scheme 21 Selective Mitsunobu reaction of monosaccharide derivatives

不存在  $S_N2$  历程, 而是烷氧负离子进攻酰氧基磷的羰基, 通过先加成后消去的方式形成了酯键<sup>[11]</sup>.

2013 年, 本研究小组<sup>[51]</sup>对糖精与醇的 Mitsunobu 反应进行研究时发现, 醇的位阻对反应生成的 *N*-烷基化和 *O*-烷基化产物的比例有比较明显的影响. 当醇的位阻较小时, 主要得到的是 *N*-烷基化产物, 醇的位阻较大时, 则主要得到 *O*-烷基化产物, 而有些长链伯醇则会得到几乎等量的两种烷基化产物 (Eq. 10).



有些 Mitsunobu 反应的区域选择性可能会受到多种因素的影响. 如 Fletcher 等<sup>[52]</sup>将嘌呤化合物 **30** 与一分子醇进行 Mitsunobu 反应时, 得到的是 9-位烷基化的产物 **31**, 然后 **31** 再与另一分子醇反应则得到 2-位氨基也被烷基化的产物 **32** (Scheme 22). 在此, 化合物 **30** 中 9-位的酸性比 2-位强, 而 2-位的位阻比 9-位大, 这两种因素都导致反应会优先发生在 9-位.

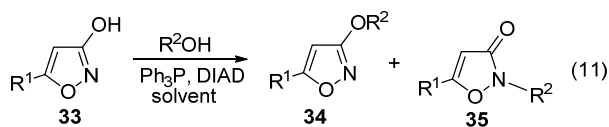


图式 22 嘌呤的 Mitsunobu 分步烷基化

Scheme 22 Sequential Mitsunobu alkylation of purine

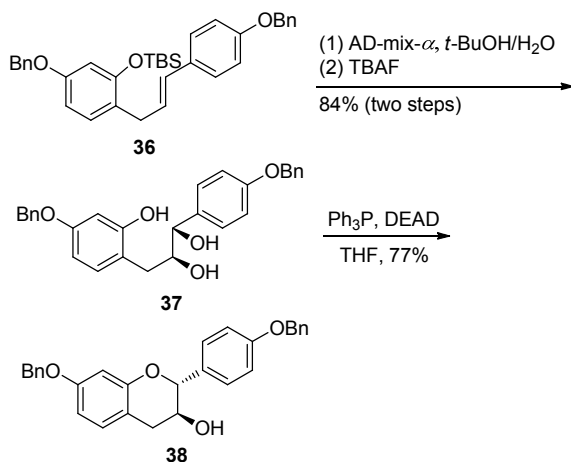
最近, Fletcher 研究组<sup>[53]</sup>又在 3-羟基异噻唑 **33** 与醇的 Mitsunobu 反应中发现, 反应会生成 *O*-烷基化和 *N*-烷基化两种产物, 而产物的比例与醇的位阻、异噻唑环上的取代基以及反应溶剂均有关系. 当醇的位阻增大、异噻唑环上有吸电子基团以及甲苯为溶剂时, 反应便有利于生成 *O*-烷基化产物 (Eq. 11).

产物分子结构的稳定性也会决定 Mitsunobu 反应的区域选择性. 2009 年, Krohn 研究组<sup>[54]</sup>将中间体 **36** 通过



| R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup> | Solvent | 34:35 |
|--------------------|----------------|---------|-------|
| Ph                 | Bn             | THF     | 1:1   |
| Ph                 | <i>i</i> -Pr   | THF     | 6.7:1 |
| CO <sub>2</sub> Me | Bn             | THF     | 2.3:1 |
| CO <sub>2</sub> Me | <i>i</i> -Pr   | THF     | 13:1  |
| CO <sub>2</sub> Me | Bn             | Toulene | 3:1   |
| CO <sub>2</sub> Me | <i>i</i> -Pr   | Toulene | 32:1  |

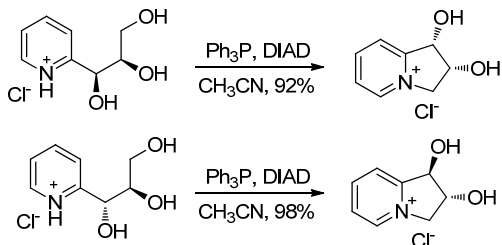
Sharpless 不对称双羟化和脱保护基得到顺式二醇 **37**, 然后再利用分子内 Mitsunobu 反应以 77% 的产率顺利制得黄烷-3-醇中间体 **38** (Scheme 23). 可能是由于六元环更加稳定的原因, 反应中并未发现五元环产物的生成, 显示出了高度的区域选择性, 同时, 手性碳的构型也发生了翻转. 由此, 便为手性黄烷-3-醇类化合物的合成提供了一条简捷高效的途径.



图式 23 Mitsunobu 反应合成黄烷-3-醇

Scheme 23 Mitsunobu approach to the synthesis of flavan-3-ols

2008 年, Fruit 等<sup>[55]</sup>利用分子内 Mitsunobu 反应将吡啶三醇的盐酸盐关环, 均以高产率得到了相应的五元环产物(Scheme 24). 在此, 反应的高区域选择性应该与五元环比三、四元环更加稳定也有一定的关系.

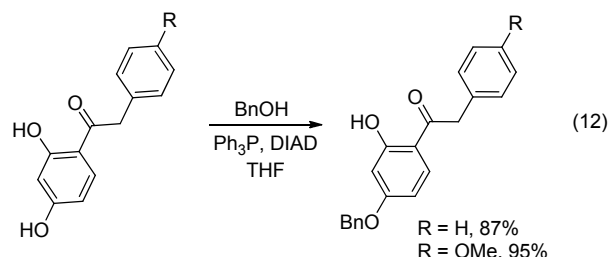


图式 24 吡啶盐三醇的选择性合环

Scheme 24 Selective cyclization of pyridinium triols

另外, 当活性基团存在分子内氢键时, 也会使

Mitsunobu 反应产生区域选择性. 2004 年, Brueggemeier 研究组<sup>[56]</sup>将 2,4-二羟基脱氧安息香类化合物与醇进行 Mitsunobu 反应, 由于 2-位羟基与羰基氧之间存在分子内氢键, 使其很难与醇发生反应, 所以反应以高产率生成了 4-位羟基被选择性烷基化的产物(Eq. 12).



## 4 总结与展望

综上所述, Mitsunobu 反应可以高效地构建多种化学键, 不仅具有良好的立体选择性, 使手性碳的构型翻转, 而且在多官能团底物的反应中, 也经常表现出很好的区域选择性. 另外, 该反应还具有产率较高、操作简便及反应条件温和等优点. 因此, Mitsunobu 反应在有机合成领域中必将会得到更加广泛的应用, 特别在天然产物及功能有机分子的合成中仍然会起到重要的作用.

## References

- [1] Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1.
- [2] Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551.
- [3] Reynolds, A. J.; Kassiou, M. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1610.
- [4] Hughes, D. L. *Org. Prep. Proced. Int.* **1996**, *28*, 127.
- [5] But, T. Y. S.; Toy, P. H. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 1340.
- [6] Ren, X. F.; Xu, J. L.; Chen, S. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 454 (in Chinese).  
(任新锋, 徐菁利, 陈思浩, 有机化学, **2006**, *26*, 454.)
- [7] Figlus, M.; Wellaway, N.; Cooper, A. W. J.; Sollis, S. L.; Hartley, R. C. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 280.
- [8] Michigami, K.; Hayashi, M. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1092.
- [9] Schenk, S.; Weston, J.; Anders, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12566 and references therein.
- [10] Swamy, K. C. K.; Kumar, K. P.; Kumar, N. N. B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1002.
- [11] (a) Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1751.  
(b) Ahn, C.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1754.
- [12] Fitzjarrald, V. P.; Pongdee, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3553.
- [13] Perali, R. S.; Mandava, S.; Chunduri, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3045.
- [14] Huang, J.; Yang, J. R.; Zhang, J.; Yang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8806.
- [15] Śniezek, M.; Stecko, S.; Panfil, I.; Furman, B.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7048.
- [16] (a) Ting, S. Z. Y.; Baird, L. J.; Dunn, E.; Hanna, R.; Leahy, D.; Chan, A.; Miller, J. H.; Teesdale-Spittle, P. H.; Harvey, J. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10581.  
(b) Venkanna, A.; Sreedhar, E.; Siva, B.; Babu, K. S.; Prasad, K.

- R.; Rao, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 1010.
- [17] Williams, B. D.; Smith, A. B. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4584.
- [18] (a) Lanning, M. E.; Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4624.  
(b) Yang, J.; Dai, L.; Wang, X.; Chen, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1456.
- [19] Trost, B. M.; Quintard, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6704.
- [20] Krysiak, J. M.; Kreuzer, J.; Macheroux, P.; Hermetter, A.; Sieber, S. A.; Breinbauer, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7035.
- [21] Lan, P.; Banwell, M. G.; Willis, A. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2829.
- [22] Lu, P.; Gu, Z.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14552.
- [23] Caras-Quintero, D.; Bäuerle, P. *Chem. Commun.* **2002**, 2690.
- [24] Xu, Z.; Kang, J. H.; Wang, F.; Paek, S. M.; Hwang, S. J.; Kim, Y.; Kim, S. J.; Choy, J. H.; Yoon, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2823.
- [25] García-Delgado, N.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 635.
- [26] Samanta, K.; Srivastava, N.; Saha, S.; Panda, G. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1553.
- [27] Lee, J. C.; Francis, S.; Dutta, D.; Gupta, V.; Yang, Y.; Zhu, J.-Y.; Tash, J. S.; Schönbrunn, E.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3082.
- [28] Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
- [29] Maharvi, G. M.; Fauq, A. H. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6542.
- [30] Suetsugu, S.; Nishiguchi, H.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 996.
- [31] Li, Q.; Li, G.; Ma, S.; Feng, P.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2601.
- [32] Ma, C.; Gu, J.; Teng, B.; Zhou, Q.-Q.; Li, R.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6206.
- [33] Green, J. E.; Bender, D. M.; Jackson, S.; O'Donnell, M. J.; McCarthy, J. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 807.
- [34] Gómez-Vidal, J. A.; Silverman, R. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2481.
- [35] Busto, E.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4842.
- [36] (a) Kalita, M.; Cingarapu, S.; Roy, S.; Park, S. C.; Higgins, D.; Jankowiak, R.; Chikan, V.; Klabunde, K. J.; Bossmann, S. H. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4521.  
(b) Jiang, B.; Wang, J.; Huang, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2070.
- [37] Morita, N.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *13*, 4634.
- [38] Petit, S.; Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3663.
- [39] Babij, N. R.; Wolfe, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4128.
- [40] Wang, X. L.; Liu, D.; Xia, Y. M.; Cao, X. P.; Pan, X. F. *Chin. J. Chem.* **2004**, *22*, 467.
- [41] Gärtner, M.; Kossler, D.; Pflästerer, D.; Helmchen, G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4491.
- [42] Hillier, M. C.; Desrosiers, J. N.; Marcoux, J. F.; Grabowski, E. J. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 573.
- [43] Prakash, G. K. S.; Chacko, S.; Alconcel, S.; Stewart, T.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4933.
- [44] Ko, S. Y. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2689.
- [45] Gravotto, G.; Chimichi, S.; Robaldo, B.; Boccalini, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8383.
- [46] Wang, X. L.; Ju, T. T.; Li, X. D.; Cao, X. P. *Synlett* **2010**, *19*, 2947.
- [47] Dunford, D. G.; Chaudhry, F.; Kariuki, B.; Knight, D. W.; Wheeler, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7006.
- [48] Tahir, H.; Hindsgaul, O. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 911.
- [49] Appendino, G.; Minassi, A.; Daddario, N.; Bianchi, F.; Tron, G. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3839.
- [50] Wang, G.; Ella-Menye, J. R.; Martin, M. S.; Yang, H.; Williams, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4203.
- [51] Wang, X. L.; Ma, Y. Y.; Ju, T. T. *J. Chem. Res.* **2013**, *7*, 417.
- [52] Fletcher, S.; Shahani, V. M.; Gunning, P. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4258.
- [53] Chen, L.; Fletcher, S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1693.
- [54] (a) Krohn, K.; Ahmed, I.; John, M. *Synthesis* **2009**, *5*, 779.  
(b) Krohn, K.; Ahmed, I.; John, M.; Letzel, M. C.; Kuck, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *13*, 2544.
- [55] Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1154.
- [56] (a) Kim, Y. W.; Hackett, J. C.; Brueggemeier, R. W. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4032.  
(b) Su, B.; Hackett, J. C.; Diaz-Cruz, E. S.; Kim, Y. W.; Brueggemeier, R. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6571.

(Zhao, C.)