

P-手性膦氧化物的不对称合成研究进展

罗 诚^{a,b} 尹艳丽^{*,a,b} 江智勇^{*,b}^(a) 河南工业大学前沿交叉科学与技术学院 生物工程学院 郑州 450001)^(b) 河南师范大学化学化工学院 河南新乡 475004)

摘要 手性有机膦化合物在配体、催化剂以及生物活性分子等领域有着广泛的应用。因此,通过不对称合成高效构建含 *P*-手性核心骨架化合物吸引了众多化学家的深入研究,为丰富手性有机膦配体库以及潜在药用活性分子已起到了至关重要的促进作用。由于五价膦氧化物相对于三价有机膦化合物更稳定且可通过一步还原即可得到三价有机膦化合物,针对 *P*-手性五价膦氧化物的不对称合成也因此尤为受到关注,并快速发展。基于此,并针对已报道的相关综述的具体情况,总结了近三年来不对称合成 *P*-手性膦氧化物的进展,依据合成策略的不同,分为手性助剂协助分离、催化去对称化、催化不对称合成、催化动力学拆分或动态动力学不对称转化以及酶催化五个方面进行阐释与讨论。

关键词 *P*-手性膦氧化物; 有机膦配体; 不对称合成; 不对称催化; 动力学拆分

Recent Advances in Asymmetric Synthesis of *P*-Chiral Phosphine Oxides

Luo, Cheng^{a,b} Yin, Yanli^{*,a,b} Jiang, Zhiyong^{*,b}^(a) College of Bioengineering, College of Advanced Interdisciplinary Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)

Abstract Enantioenriched organophosphates are ubiquitous in a large array of chiral ligands, chiral catalysts and bioactive molecules. Over the past few decades, synthetic chemists have contributed substantial efforts to develop the efficient methodologies for the construction of *P*-chiral phosphine derivatives, considerably enriching the arsenal of chiral organophosphine ligands and the promising pharmaceutical molecules. Among them, a number of works are focused on the synthesis of *P*-chiral phosphine oxides because it is more stability than trivalent phosphines and the convenient reduction. In view of the rapid progress in this area and the currently available reviews, the progress in the last three years is summarized and discussed, namely from 2020 to 2022. The description of the synthetic strategy is divided into five segments, involving asymmetric induction, catalytic desymmetrization, catalytic asymmetric synthesis, catalytic kinetic resolution or dynamic kinetic asymmetric transformation, and enzyme catalysis.

Keywords *P*-chiral phosphine oxides; organic phosphine ligands; asymmetric synthesis; asymmetric catalysis; kinetic resolution

磷(Phosphorus)存在于人体所有细胞中,是维持骨骼和牙齿的必要物质,几乎参与所有生理上的化学反应。在过渡金属催化中,磷也是一类重要的配体原子,含膦配体常在一些反应中表现出独特且高效的催化活性。因此,随着不对称合成的重要性日益显著,手性膦配体^[1]在催化不对称合成中扮演着愈来愈重要的作用(Scheme 1)。

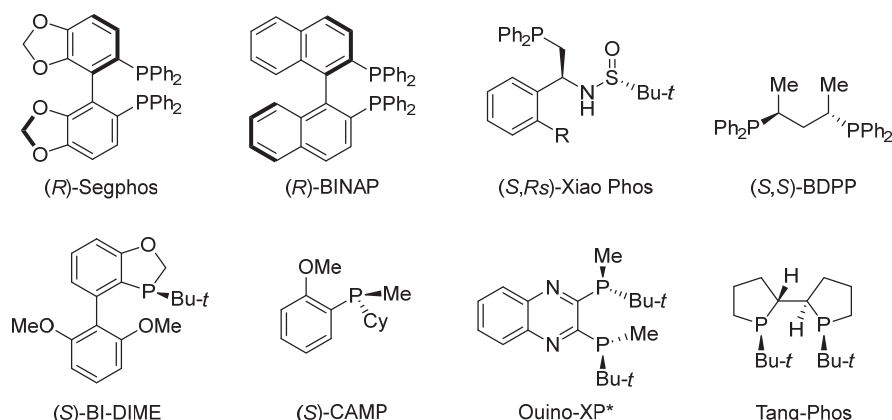
三价有机膦化合物高毒性、易变质且有刺激性气味等缺点,因此直接通过有机三价膦合成手性膦化合物存在较大局限。膦氧化物具有低毒性、高稳定性且可长期保存等特性。此外,将手性三级膦氧化物(Tertiary phosphine oxides, TPOs)一步还原是获得手性膦配体的一种常见方法^[2]。其中, *P*-手性膦氧化物相较于于手性中心不在 P 原子上的其他手性膦氧化物,如碳手性、螺手

* Corresponding authors. E-mail: yinzihust@163.com; 2018230@htu.edu.cn

Received December 17, 2022; revised January 9, 2023; published online January 18, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22171072, 21925103).

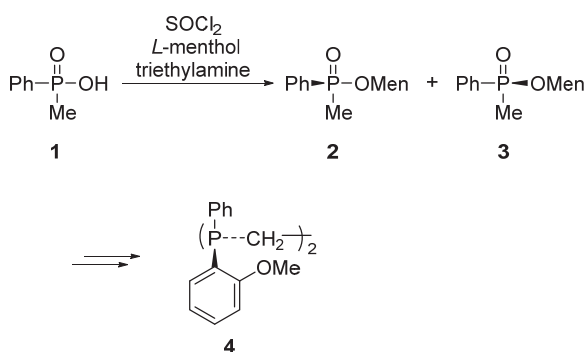
国家自然科学基金(Nos. 22171072, 21925103)资助项目。



图式 1 手性膦配体

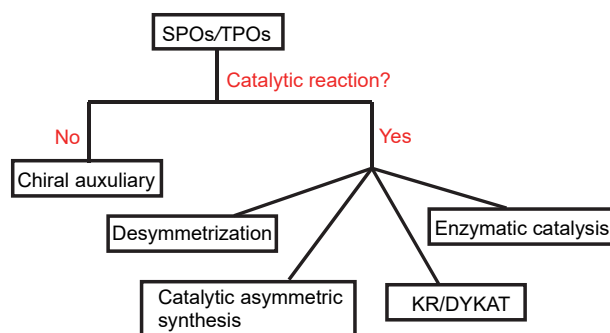
Scheme 1 Chiral phosphine ligands

性、轴手性或面手性的 TPOs, 因其独特的结构特点, 在诸多领域中具有重要应用. 早在 20 世纪 70 年代 Knowles 等^[3]就利用 *L*-薄荷醇(*L*-menthol)作为手性助剂与芳基烷基膦酸形成可分离的非对映体膦酸酯, 随后经格氏试剂进攻等步骤, 制备了具有 *P*-手性的双膦配体, 并成功用于不对称氢化反应(Scheme 2). 自此对于 *P*-手性有机膦化合物的研究开始成为丰富不对称合成的重要组成部分.

图式 2 利用手性助剂合成 *P*-手性双膦配体Scheme 2 Synthesis of *P*-chiral diphosphine ligands assisted with chiral auxiliary

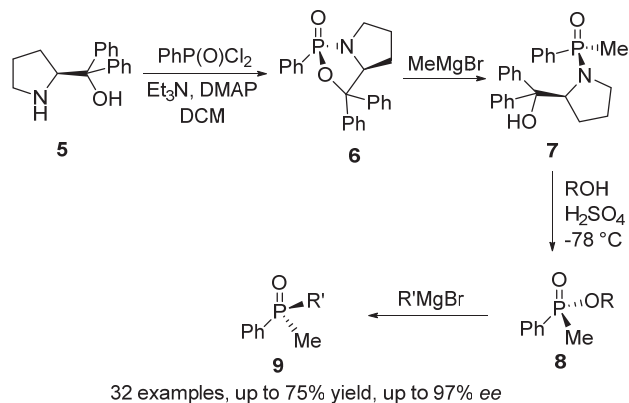
如何高效地对映选择性地合成 *P*-手性膦氧化物也引起了化学家们的高度关注, 多种有效策略得以建立. 2020 年初周剑等^[4]对 *P*-手性膦氧化物的催化不对称合成策略进行了综述. 近三年来对于构建 *P*-手性膦氧化物涌现出了很多的优秀工作, 如引入光催化体系、更高效的不对称溴化/氯化/硼化以及更多样式的动力学拆分等. 因此我们认为有必要再次对这些关于构建 *P*-手性膦氧化物的全新策略进行系统报道, 对这些方法中的机理、优势进行总结, 同时对可能存在的问题进行讨论, 希望能为相关领域的研究者提供一些借鉴和帮助, 为构建更丰富的 *P*-手性膦氧化物助力.

依据合成策略的不同, 这些研究在以下领域获得进展: (1)利用手性助剂实现非对映体混合物分离; (2)前手性膦氧化物的去对称化; (3)外消旋膦氧化物的催化不对称合成; (4)膦氧化物的动力学拆分(Kinetic resolution, KR)以及动态动力学不对称转化(Dynamic kinetic asymmetric transformation, DYKAT); (5)利用酶催化构建手性膦氧化物(Scheme 3). 本综述将从以上五个方面系统阐释, 并讨论近三年来 *P*-手性膦氧化物的研究成果.

图式 3 *P*-手性膦氧化物合成策略Scheme 3 Synthesis strategy of *P*-chiral phosphine oxide

1 利用手性助剂实现 *P*-手性膦氧化物的合成

2021 年, 汤文军等^[5]报道了一种以廉价易得的手性氨基醇为手性助剂, 实现了二芳基烷基、芳基二烷基和三芳基 *P*-手性膦氧化物的不对称合成; 通过采用合适的溶剂、较低的反应温度和适当的反应时间, 解决了该手性产物长期在溶剂中易外消旋化的问题(Scheme 4). 该方法具有良好的立体化学选择性控制、较为宽泛的底物适用性和极小的对映体损失. 以该策略合成 *P*-手性膦氧化物, 中间体 **6** 需要经历三次取代反应(格氏试剂或者醇溶剂), 如何保持立体专一以及最大限度地减少

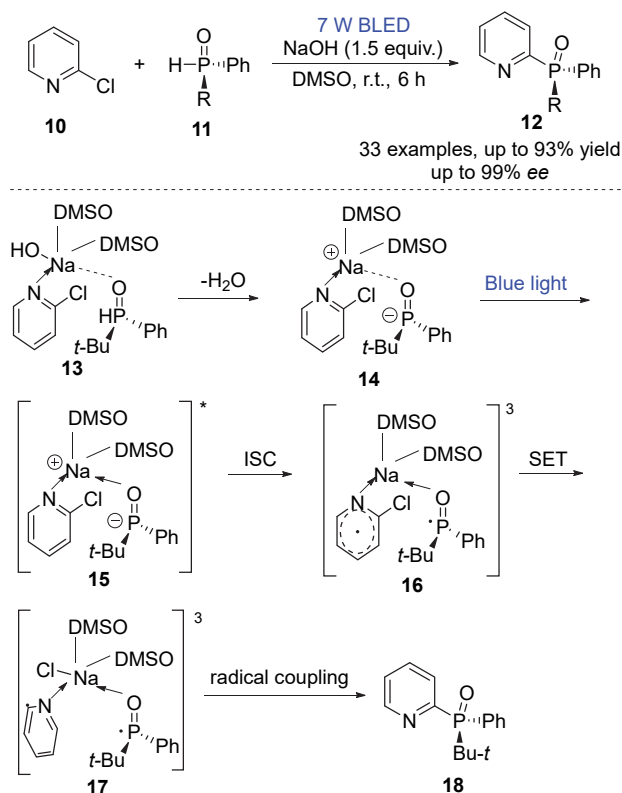


图式 4 手性氨基醇协助实现 *P*-手性膦氧化物的合成

Scheme 4 Synthesis of *P*-chiral phosphine oxide assisted by chiral amino alcohols

对映异构体的损失是其面临的巨大挑战。首先, 利用 (*S*)-二苯基-2-吡咯烷二乙醇 **5** 作为手性助剂与 $\text{PhP}(\text{O})\text{Cl}_2$ 在三乙胺和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)为碱的条件下, 在 300 g 规模反应体系下, 以 80% 的产率和极好的非对映选择性得到中间体 **6**。手性助剂 **5** 去除过程中, 可能会存在烷氧基负离子再次进攻中间体 **8**, 导致其手性损耗。接下来, 作者通过降温以及换用不同的醇类溶剂, 最终选用乙醇为溶剂, 在 -70°C 条件下以 98% ee, 90% 产率得到中间体 **8**, 最后再进一步被不同取代的格氏试剂进攻得到多种 *P*-手性 TPOs。虽然该方法所用手性助剂廉价易得, 但需无水无氧条件且反应步骤较为繁琐即需经历至少三步才能得到目标手性产物, 因此不可避免地造成浪费和污染。

2022 年, 支志明等^[6]利用(一)-二苯甲酰酒石酸[(一)-DBTA]作为手性助剂, 高对映选择性地得到 *P*-手性二级膦氧化物(Secondary phosphine oxides, SPOs) **11**。随后通过使用 NaOH 为碱, 二甲基亚砜(DMSO)为溶剂, 在可见光照射下 **11** 与 2-氯吡啶进一步反应得以构建了含氮杂环取代的 *P*-手性 TPOs (Scheme 5)。控制实验发现, 当反应体系中加入自由基捕捉剂四甲基哌啶氧化物(TEMPO)后目标产物产率明显降低, 表明了反应过程中有自由基参与。研究还揭示了底物 2-氯吡啶在可见光处没有吸收, 而以 DMSO 作为溶剂加入氢氧化钠时, 该底物吸收发生了明显的红移, 最远吸收甚至达到了 650 nm。最后, 作者根据密度泛函理论(DFT)计算提出的反应机理为: 2-氯吡啶、NaOH、DMSO 与 *P*-手性 SPOs **11** 形成配合物 **13**, 其很容易脱水产生中间体 **14**, 再在蓝光下被激发, 随后发生系间窜越(Intersystem crossing, ISC)形成三线态中间体 **16**, 经过单电子转移(SET)形成双自由基中间体 **17** 后, 发生自由基偶联得到相应产物 **18**。该反应条件温和且具有极好的对映选择性保持和较高的产率。虽然不是直接通过外消旋或前手性膦氧底物构

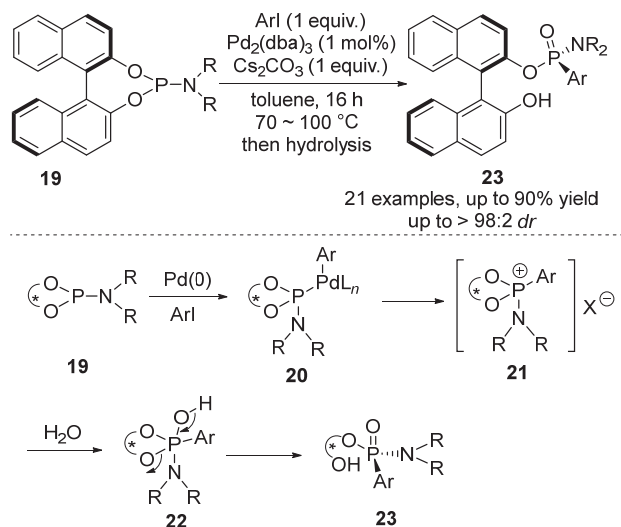


图式 5 可见光诱导合成 *P*-手性膦氧化物

Scheme 5 Visible light induced synthesis of *P*-chiral phosphine oxides

建的 *P*-手性产物, 但这是作者能查阅到的首例将光敏化反应以及自由基引入 *P*-手性 TPOs 合成的报道, 对于今后发展自由基化学实现膦手性构建有极好的借鉴意义。由于借用手性辅剂得到 **11** 时产率较低, 因此其存在一定程度的浪费, 若是能直接通过光催化的方式实现 *P*-手性膦氧化物的构建将会更加高效。

借用手性助剂构建 *P*-手性膦氧化物, 一般都会在后续的反应中将其去除, 这在一定程度上会造成浪费和降低效率。2022 年, Feringa 等^[7]使用廉价且易回收的 1,1'-双-2-萘酚(BINOL)作为手性助剂, 并保留该手性骨架, 在 Pd 催化条件下实现了稳定的 P(III)与芳基卤化物的偶联, 通过轴手性向中心手性转移的方式得到了同时含有轴手性和 *P* 中心手性的膦酰胺类化合物 **20** (Scheme 6)。近些年越来越多的膦酰胺类催化剂被用于有机催化^[8], 因此高效且经济地合成该类催化剂显得尤为重要, 作者选用的手性助剂 BINOL 已商品化且价格较为低廉。在 Pd 催化下与芳基卤化物反应可以得到优异的产率以及立体选择性。反应可能的机理为: 底物 **19** 和芳基卤化物与 Pd(0)发生氧化加成, 经过还原消除形成中间体 **21**, 该中间体具有亲电性, 会被水进一步进攻形成中间体 **22**, 其磷原子与手性 BINOL 上氧原子之间立体定向裂解后得到热力学上更加稳定的 *P*-手性膦氧化物。利用



图式 6 BINOL 为手性助剂构建含轴手性的 *P*-手性膦氧化物
Scheme 6 Construction of *P*-chiral phosphine oxide containing axial chirality using BINOL as chiral auxiliary

该方法可以高效地得到一系列含轴手性的 *P*-手性有机膦酰胺类化合物,其无论是直接作为手性催化剂或是进一步被亲核试剂进攻,得到的多种纯 *P*-手性膦酰胺类化合物都有极大的应用价值.该策略不足之处在于:使用芳基溴化物等常见芳基化试剂时,产率以及对映选择性都有较大的降低.此外,对于烷基卤化物作者并没有进行探索.

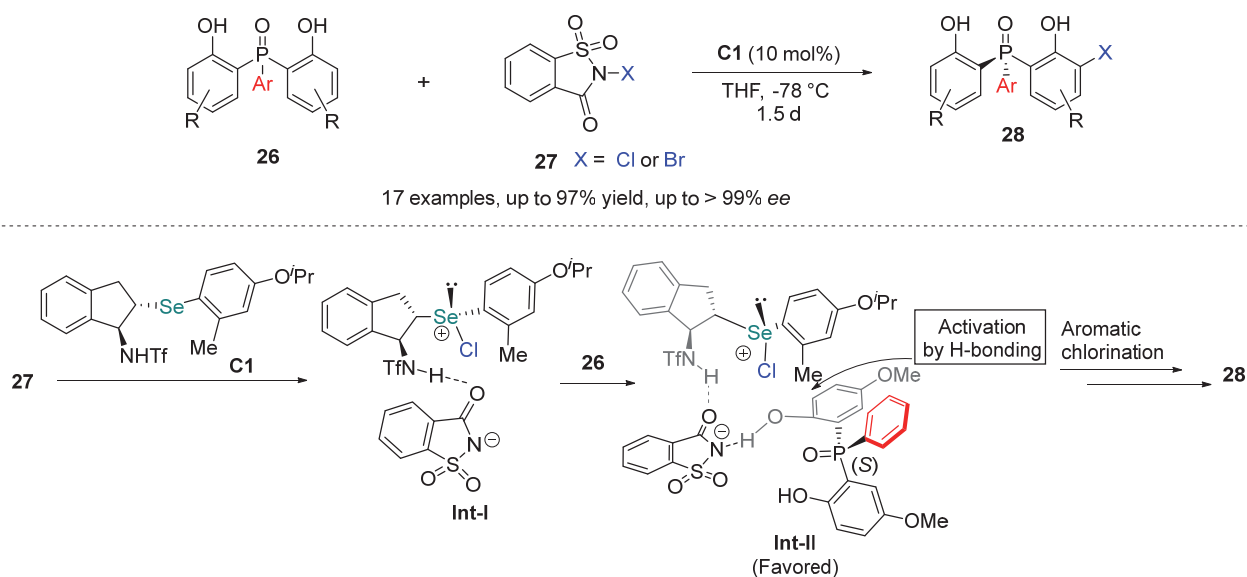
2 去对称化构建 *P*-手性膦氧化物

借用手性助剂来构建 *P*-手性膦氧化物往往需要有机膦化合物.首先与等物质的量的手性助剂合成高非对

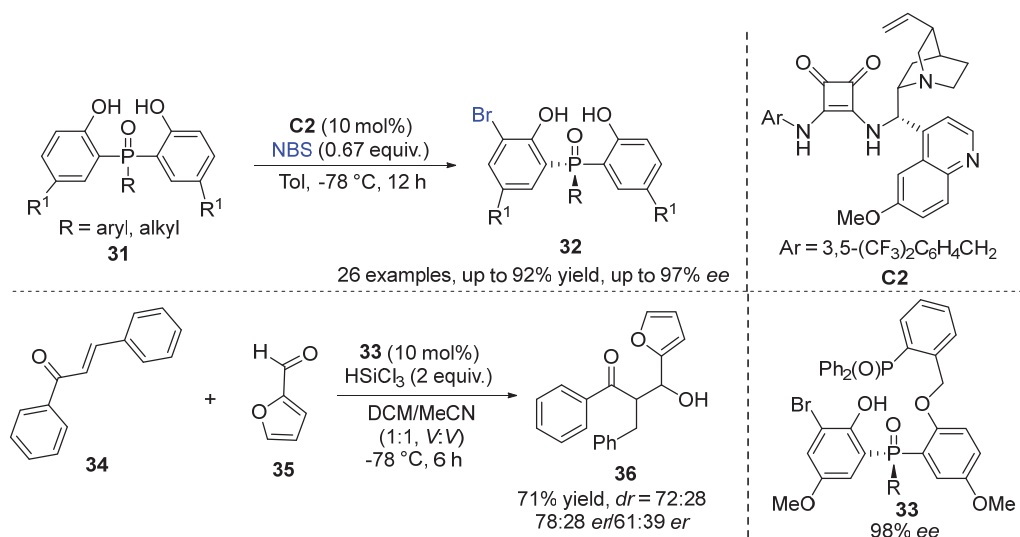
映选择性的前体,随后进一步发生相应的转化来迂回实现;其次还要确保在不同的反应体系中不会有较大对映选择性的损耗.因此,实际应用时步骤多、不经济且底物的范围不够宽泛.通过催化去对称化实现 *P*-手性膦氧化物的构建在近些年有了很大的发展,无论是金属催化还是有机小分子催化都取得了一系列重要进展.

2020 年,赵晓丹等^[9]报道了一种新型手性双功能硒化物催化对映选择性亲电芳香族卤化反应,实现了 *P*-手性膦氧化物的高对映选择性构建.通过微调催化剂和溶剂,该方法还可以制备手性烷基二芳基膦氧化物和二芳基膦酸酯.该策略的机理为:卤源 27 与手性有机硒化物形成中间体 **Int-I**,随后活化酚类底物 26 使其能够被卤离子进攻.在手性控制过程中由于催化剂上甲基和底物上芳基空间位阻的影响,使其更加倾向于对过渡态空间排斥小的 **Int-II** 进行卤化,从而得到 *P*-手性 TPOs (Scheme 7).此前,去对称化策略所用底物基本是双芳基、双烯烃或者是双炔烃取代膦氧化物,很少对三芳基膦氧化物的去对称化进行研究,另外催化对映选择性亲电芳香卤化已成为构建手性分子的有效策略,但目前绝大多数例子都是实现 C 中心手性,尚未被用于构建 P 中心手性.

2021 年,李鑫等^[10]亦报道了双酚类膦氧化物的去对称化反应(Scheme 8),借助不对称溴化反应实现了 *P*-手性膦氧化物的合成.相对于氯化反应,由于溴原子具有更高的反应活性,容易在酚羟基的邻位发生反应,使其较难实现高对映选择性合成,该课题组借助有机小分子催化解决了这一难题.对产物 32 的羟基进行衍生得到化合物 33,33 可催化查尔酮与醛的不对称反应.此外,



图式 7 不对称卤化构建 *P*-手性膦氧化物
Scheme 7 Construction of *P*-chiral phosphine oxide by asymmetric halogenation

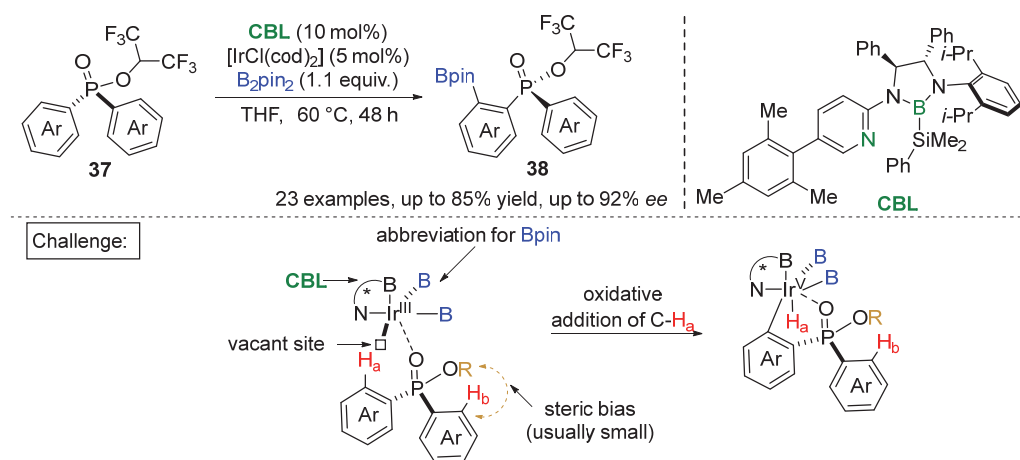
图式 8 不对称溴化构建 *P*-手性膦氧化物Scheme 8 Construction of *P*-chiral phosphine oxide via asymmetric bromination

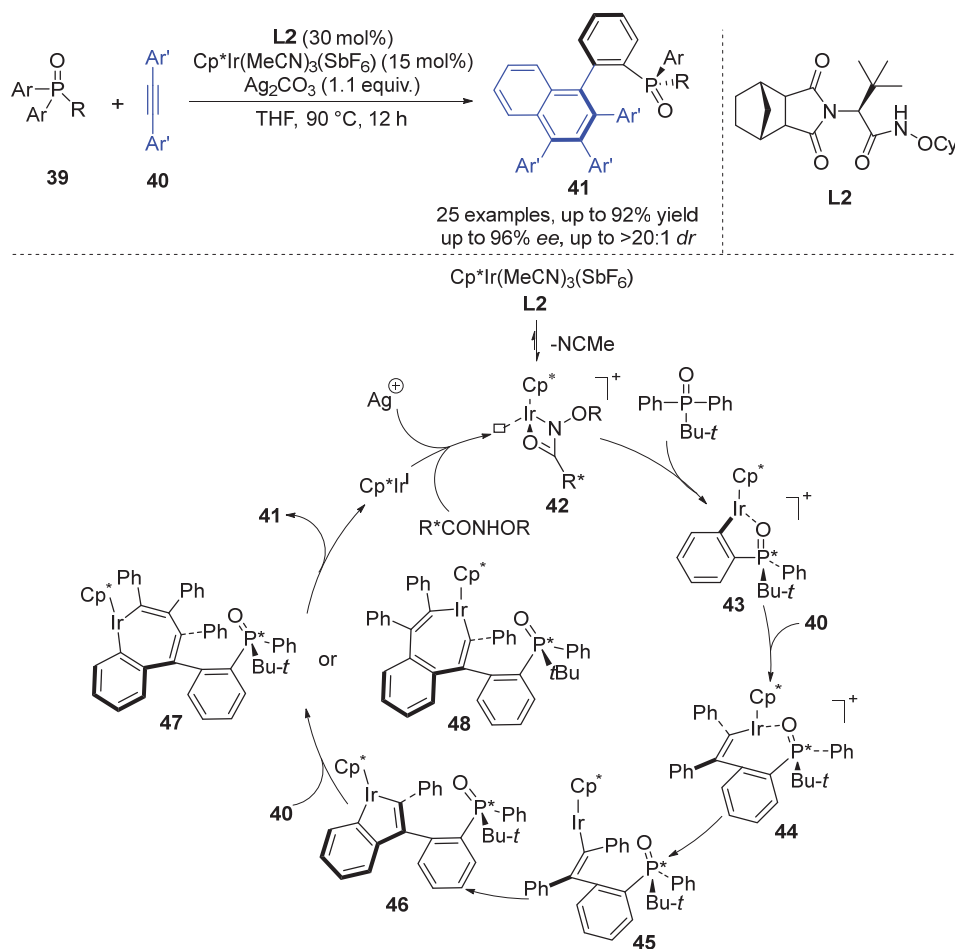
由于芳基溴化物作为重要的有机合成中间体可以通过 Suzuki 反应等进一步转化为高价值产物, 也进一步体现了该反应的优势. 但无论是不对称溴化或是氯化苯环上都需要羟基作为活化基团, 这在一定程度上限定了该策略的应用范围.

同年, 徐森苗等^[11]报道了铱(Ir)与手性双齿 B 配体 (CBL)催化对映选择性碳氢硼化, 实现了二芳基膦酸酯的去对称化(Scheme 9). 由于芳基与烷氧基之间的空间偏置(steric bias)通常很小, 因此 Ir(III)的空位点(vacant site)通过氧化加成来区分两个芳基上的碳氢活性位点(C-H_a和C-H_b)一般较为困难. 该反应通过手性双齿配体 CBL 和 Ir 之间的高效合作, 实现了芳基 C-H_a选择性地碳氢硼化. 其中, 当氟化烷氧基换作其它烷基时, 产物的对映选择性会大大减弱, 证明了氟化烷氧基在手性控制过程中起着极为重要的作用. 此外, 该体系能够实现

克级制备; 有机硼化物是极为重要的合成砌块, 作者对此亦进行了大量的衍生, *ee* 值均可高度地保持; 当选用不同亲核试剂进攻 P, 可脱去氟化烷氧基生成不同取代的 *P*-手性 TPOs.

2022 年, 段伟良等^[12]报道了手性酰胺和非手性 Cp*Ir 催化炔烃与二芳基烷基氧膦的不对称碳氢活化反应, 用以合成同时含轴手性和 *P*-手性的 TPOs (Scheme 10). 相较之前 Cramer 等利用手性 Cp*Ir 催化合成, 该策略成本更低, 且更为高效, 底物炔烃也更加安全易得. 该反应中 Cp*Ir 与手性酰胺结合得到 42, 经过协同金属离子脱质子化机制与底物进行配位选择性活化碳氢键, 生成 *P*-手性中间体 43, 再与炔烃反应生成中间体 44, 再次对炔烃上芳基进行碳氢活化得到五元环状中间体, 随后另一分子炔烃插入, 经还原消除得到产物. 如果将膦氧底物上的叔丁基换为体积较小的基团(如环己基),

图式 9 不对称硼化构建 *P*-手性膦氧化物Scheme 9 Construction of *P*-chiral phosphine oxides by asymmetric boration



图式 10 手性酰胺和非手性 Cp^*Ir 催化去对称化构建含轴手性 P -手性膦氧化物

Scheme 10 Catalytic desymmetry for synthesis of axially and P -chiral phosphine oxides by a chiral amide and an achiral Cp^*Ir

对映选择性会有较大降低,这源于手性控制过程中底物中仅大位阻基团才能与配体进行有效识别,因此造成在膦氧底物上引入烷基取代基存在一定的限制。

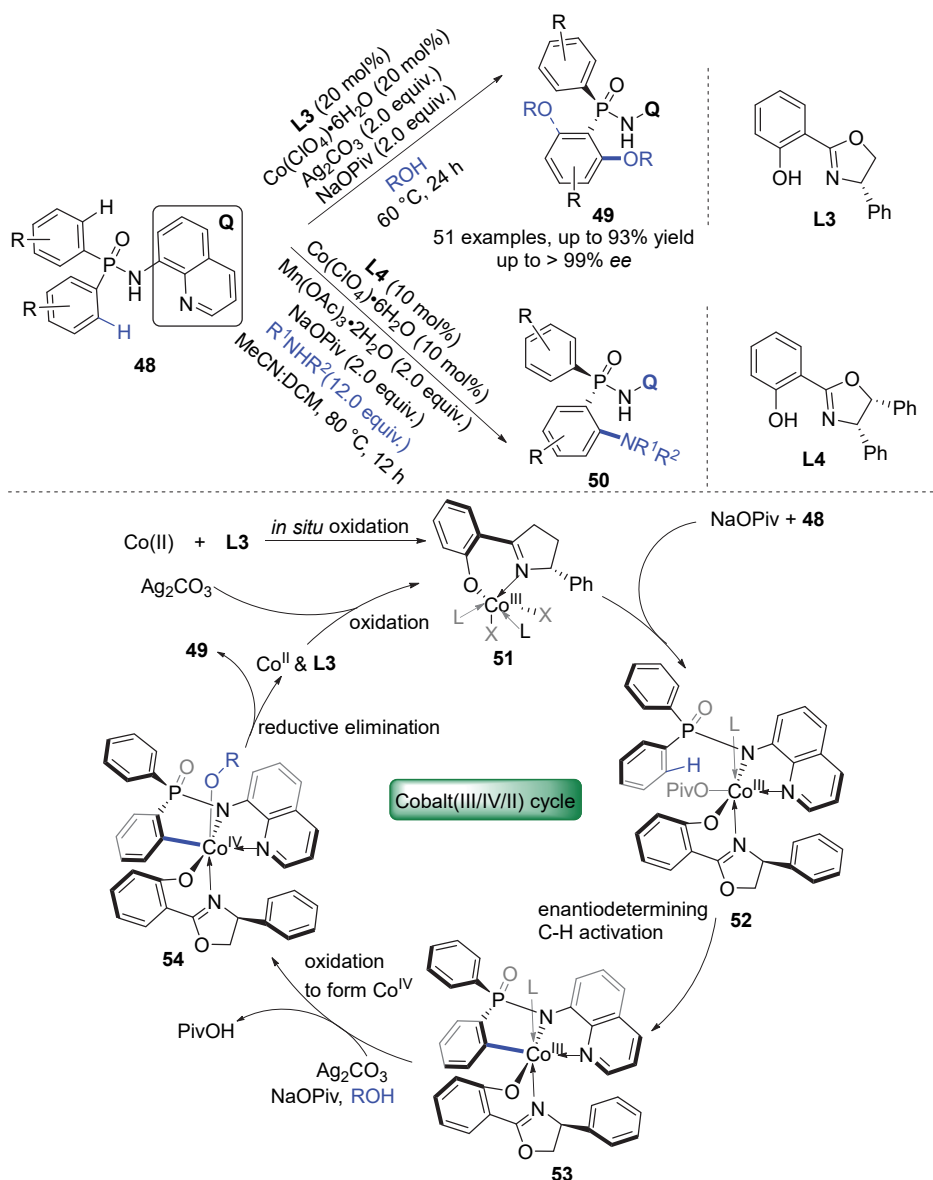
此前报道的过渡金属催化去对称化构建 P -手性化合物时,往往涉及到 Ir 、 Rh 等贵金属以及复杂的手性配体。如果能实现利用地球上丰产的 Co 、 Fe 等结合易于调节的手性配体作为催化剂,则将大大降低反应成本。2022 年,史炳峰等^[13]报道了第一例 Co/Salox 催化对映选择性脱氢碳氢烷氧基化和胺基化(Scheme 11)。该反应解决了两大挑战:(1)相较于前期使用该催化剂体系实现芳基膦酰胺与炔的环加成中 $\text{Co}^{\text{III}}/\text{Co}^{\text{I}}$ 催化循环,脱氢烷氧化则是通过 $\text{Co}^{\text{III/IV/II}}$ 途径中不同的氧化加成和还原消除进行的,通过实验和计算得到了证实;(2)胺基化反应体系中游离胺的竞争配位可能抑制反应和降低对映选择性。通过对反应条件的不断优化,最终得到了高对映选择性的 P -手性 TPOs。作者对机理进行了详细研究,并提出假设的催化循环: $\text{Co}(\text{II})$ 与配体 **L3** 原位氧化加成得到 $\text{Co}(\text{III})$ 配合物 **51**,其与二芳基膦酰胺配位得到中间体 **52**,随后对映选择性活化苯环碳氢键形成关键

中间体 **53**,该中间体通过高分辨和 4-乙酰基吡啶稳定后获得单晶结构得到确认,最后在特戊酸钠存在下被碳酸银氧化为 $\text{Co}(\text{IV})$ 物种,再经还原消除得到产物和 $\text{Co}(\text{II})$ 。

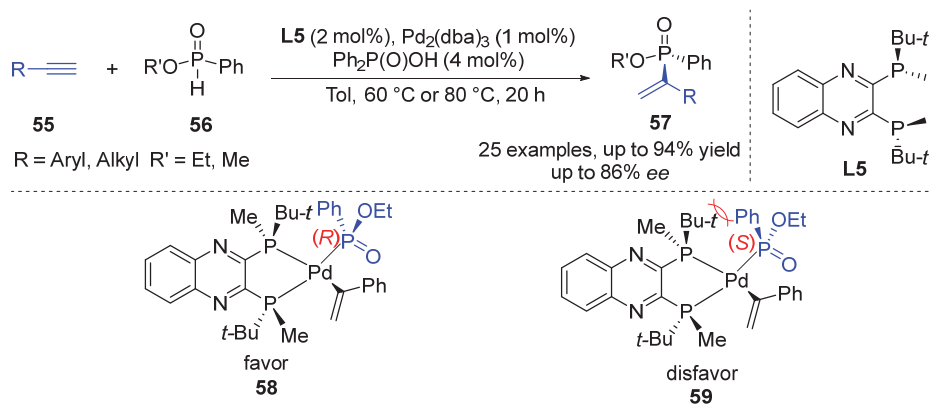
3 外消旋底物的催化不对称合成

虽然利用前手性底物的去对称化构建 P -手性膦氧化物在过去取得了很大的进展,即无论是双酚类、双烯类还是双炔类膦氧化物,通过碳氢键活化去对称化都取得了极为显著的成果,但是底物设计上均需存在两个相同的基团,这在一定程度上限制了其底物类型。此外通过去对称化很少有例子直接对磷原子进行修饰,因此使用外消旋底物的直接催化不对称合成能够有效地弥补这一不足。

烯烃具有很好的应用价值,在 P -手性 TPOs 上引入烯烃将大大拓展其应用前景。2020 年,汪君课题组^[14]报道了第一例磷酸酯和炔烃的氢膦酰化反应,实现了对消旋磷酸酯的直接催化不对称合成,构建了多种 P -手性烯基磷酸酯(Scheme 12)。立体选择性控制步骤是在形



图式 11 Co/Salax 催化碳氢烷氧化/胺基化构建 *P*-手性膦氧化物
Scheme 11 Construction of *P*-chiral phosphine oxides by cobalt/salax-catalyzed alkoxylation/amination



Scheme 12 Asymmetric construction of *P*-chiral phosphine oxides of phosphonates and alkynes

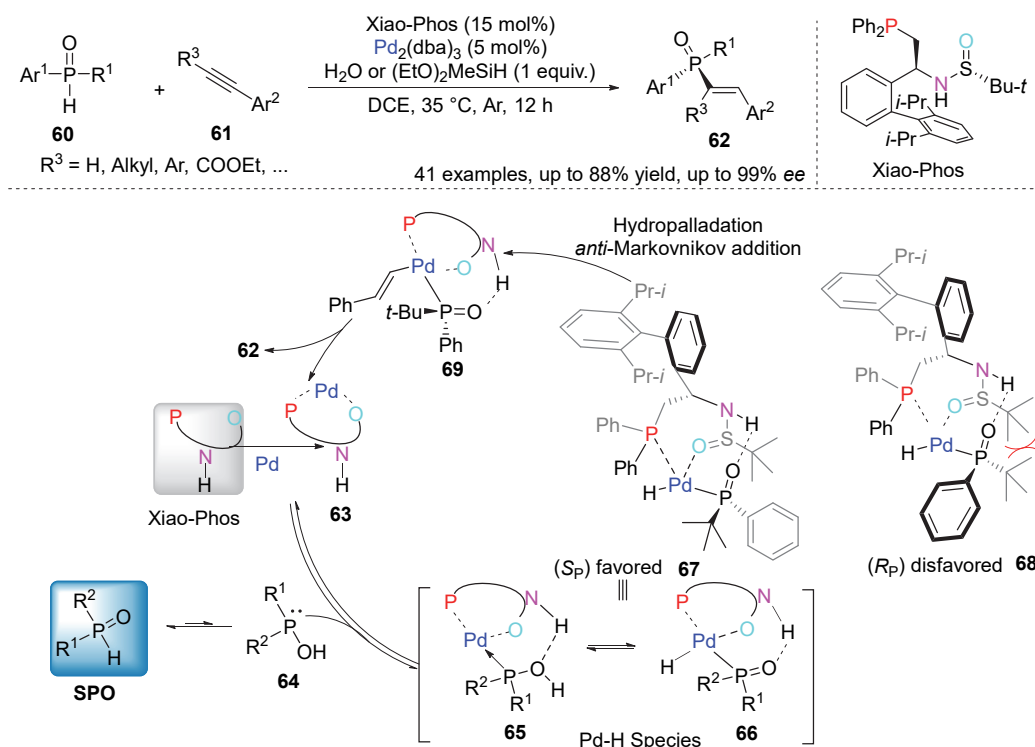
成的 Pd 配合物 **58/59** 时, 由于 **59** 中底物的芳基与手性配体的叔丁基存在空间上的排斥, 因此更加有利于 *R* 构型产物的生成. 该反应可以实现良好的产率, 但是大多数底物只有中等以及良好的对映选择性控制. 虽然该反应可以实现 *P*-手性烯基磷酸酯的克级制备, 但是底物的适用性不够宽泛, 且对底物的修饰基本都集中在炔烃部分, 膦氧底物上的芳基只有一例是 4-位甲基取代且只有 33% *ee*, 因此存在一定的限制.

同年, 张俊良等^[15]报道了另一例高化学选择性、区域选择性和对映选择性的炔烃与二级膦氧化物 SPOs 的氢膦酰化反应, 构建 *P*-手性烯基 TPOs (Scheme 13). 反应具有更好的普适性, 并通过系列衍生得到手性高度保持的单膦、双膦以及环状膦氧化物, 具有很好的应用前景. 作者对机理进行了系统的研究, 并提出了相应机理, 即 Pd(0) 催化剂首先与 Xiao-Phos 配体进行配位, 随后与 **64** 进行氧化加成. 配体中的大位阻基团叔丁基与底物

之间的空间排斥可能在对映选择性控制步骤中起到决定性作用. 此外, 通过 P 原子与 Pd 的配位, 配体上存在的氮氢与膦氧化物的氧之间的氢键作用, 使得更加有利的 (*S*)-SPOs 构型 **67** 发生反马氏加成, 最后经过还原消除得到相应产物.

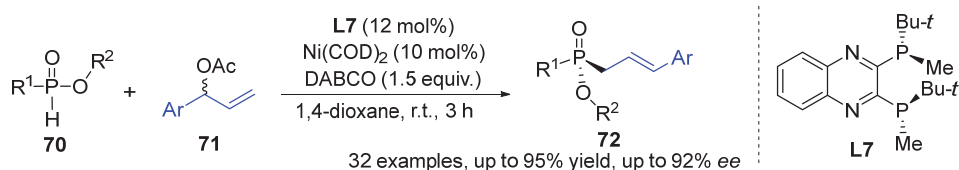
2021 年, 张清伟等^[16]报道了 Ni 催化对映选择性烯丙基烷基化反应 (Scheme 14). 以膦酸酯和烯丙基醋酸酯为原料, 以对映选择性最高达 92% *ee* 和极好产率获得了多种 *P*-手性的膦酸酯类化合物. 除了芳基上取代基具有高适用性外, 将芳基改为烷基也可以得到很好的对映选择性和产率. 此外, 在温和的条件下经有机锂进攻可得到手性保持的衍生产物.

2022 年, 张清伟等^[17]再次通过 Ni 催化对映选择性苄基化的方式实现了 *P*-手性 TPOs 的构建 (Scheme 15). 只有当苄基化试剂为氯化苄时才能得到目标产物, 且具有极好的产率. 可能的反应机理为: Ni(COD)₂ 先和配体



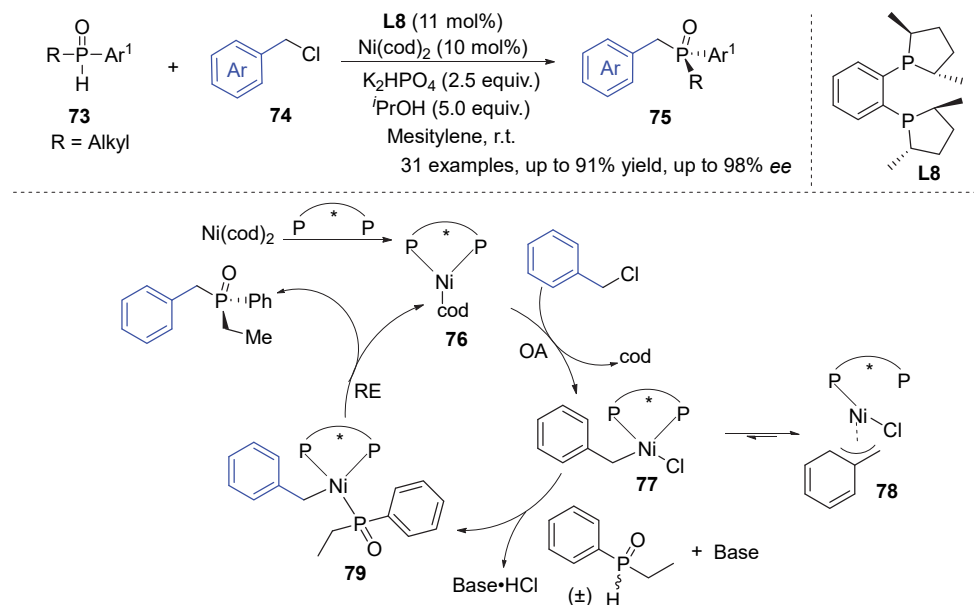
图式 13 通过二级膦氧化物高化学、区域和对映选择性构建 *P*-手性烯基 TPOs

Scheme 13 Highly chemo-, regio-, and enantio-selective construction of *P*-chiral alkenylphosphine oxides using secondary phosphine oxides



图式 14 镍催化对映选择性烯丙基烷基化

Scheme 14 Ni-catalyzed enantioselective allyl alkylation

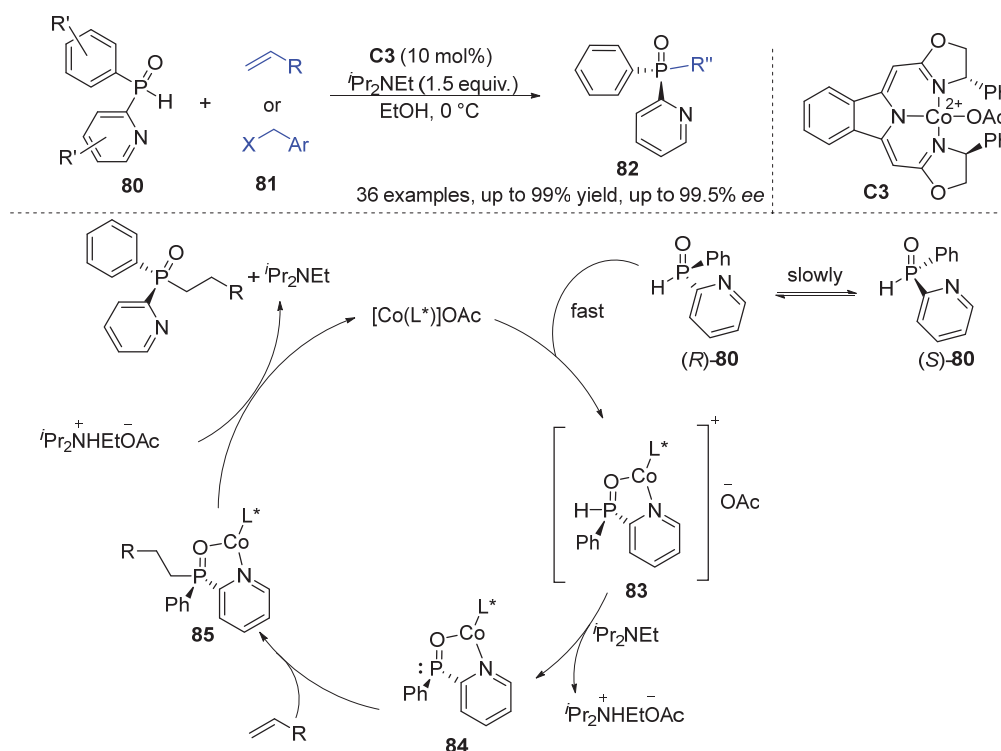


图式 15 镍催化的二级膦氧化物的对映选择性苯基化
Scheme 15 Nickel catalyzed enantioselective benzylation of SPOs

配位, 随后与氯化苄氧化加成, 再与 SPOs 发生配体交换. 由于 SPOs 的烷基取代基与配体的甲基可能存在空间排斥, 导致反应倾向于能量更低的构型进行.

此前利用消旋的 SPOs 构建 *P*-手性 TPOs 时, 底物结构中往往需要一个芳基和一个烷基, 当磷上存在两个芳基时, 由于二者具有相似的空间立体结构, 很难寻找

到合适的催化体系对二芳基进行明显的区分, 因此对这类底物对映选择性合成的报道较少. 2021 年, 段伟良等^[18]报道了一例利用吡啶基作为导向基团的 Co 催化对映选择性烷基化反应, 成功构建了多种 *P*-手性 TPOs (Scheme 16). 作者通过底物上的吡啶基使膦氧化物可以通过双齿螯合的形式与金属 Co 配位, 利用该策略底



图式 16 钴催化二级膦氧化物的不对称烷基化
Scheme 16 Asymmetric alkylation of secondary phosphine oxides catalyzed by chiral cobalt complex

物上的两个芳香环更容易被区分,从而实现较高的对映选择性控制.若将底物换为二苯基氧膦反应则无法进行,体现了吡啶导向基团的重要作用.此外,将剩余底物分离后亦有良好的 *ee* 值,表明该反应存在动力学拆分的过程.由此提出以下机理:底物首先与 Co 配位,释放产物并再生催化剂.值得一提的是,导向基团只选用了吡啶基,对于其它杂环并没有进行相应研究.

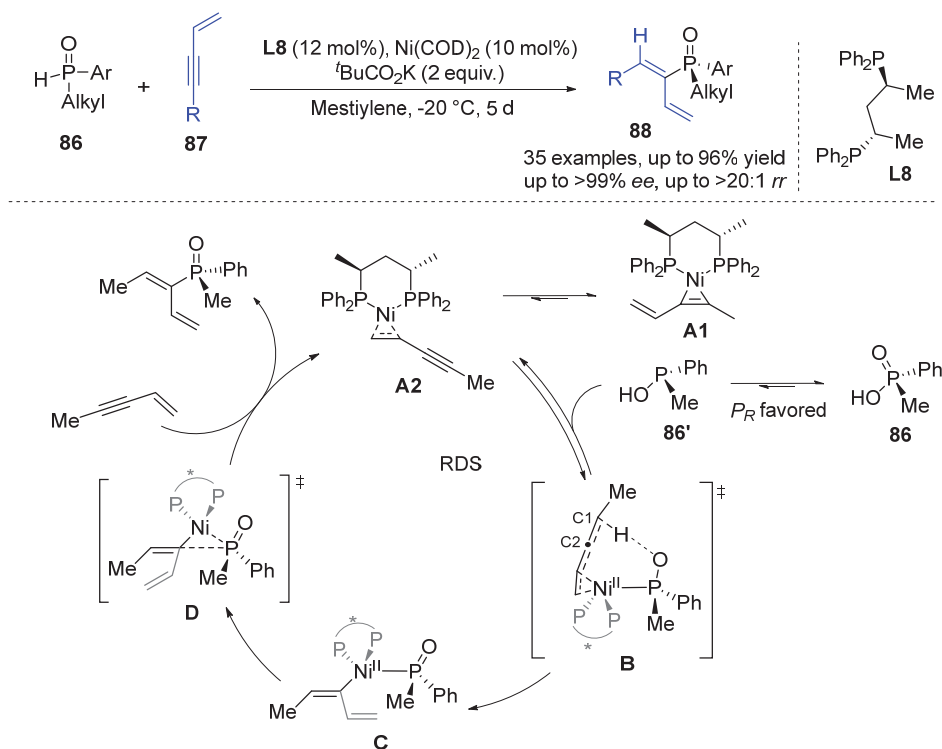
对未活化的烯烃或炔烃的膦氢官能团化在控制区域选择性的同时还能控制手性是较难实现的.之前只有一例通过引入碘元素原位活化烯烃,实现了较好的对映选择性控制^[19].2022年,张清伟等^[20]报道了 Ni 催化共轭烯炔的不对称氢膦酰化构建 *P*-手性 TPOs (Scheme 17),巧妙地实现了高区域选择性和对映选择性合成.作者通过实验并结合 DFT 计算提出了可能的机理:首先,金属与配体配位,再与烯炔加成生成静息态催化剂 **A1** 和 **A2**,二者过渡态的能量接近, SPO **86** 的膦异构体 **86'** 可作为配体,与 **A2** 进行可逆配位形成中间体 **B**,该过程既是决速步也是区域决定性步骤(RDS),其中(*R*)-SPOs 相较于(*S*)-SPOs 更容易进行反应,与 Ni 配位后的膦酸具有更强的酸性,有利于镍烯炔中间体 **C1** 位质子化,从而生成烯丙基 Ni 中间体 **C**,另外 **C2** 位质子化亦有可能,但在动力学上是不利的,最后经还原消除与底物配体交换得到 *P*-手性 TPOs,并释放静息态催化剂 **A2**.

联烯基膦衍生物因其与吸电子取代基直接连接的

累积双键的高反应性而在有机化学中作为通用的合成砌块.2022年,张清伟等^[21]报道了一种 Ni 催化炔丙基取代底物,对映选择性地合成 *P*-手性联烯基膦化物 (Scheme 18).以苯丙炔碳酸酯和 SPOs 为起始原料,在反应中原位生成的二级有机膦化合物与苯丙炔碳酸酯反应,成功构建了多类含联烯基(轴)的 *P*-手性 TPOs.二级有机膦化合物与 SPOs 相比,其配位能力更强,反应时可能由于与金属配位而影响反应活性,因此作者提出使用硬且小的过渡金属 Ni,避免了二级有机膦化物的中毒,从而使反应得以顺利进行.结合 DFT 计算提出了可能的反应机理,在甲醇钠存在下金属 Ni 配体复合物与三价膦化合物发生配体交换,随后炔烃插入,其中 *S* 构型的炔烃生成烯基镍配合物稍快于 *R* 构型的炔烃,得到一组非对映异构体,其中 **S-II** 进行顺式消除,而 **S-II** 进行反式消除,最终能得到构型相同的产物.

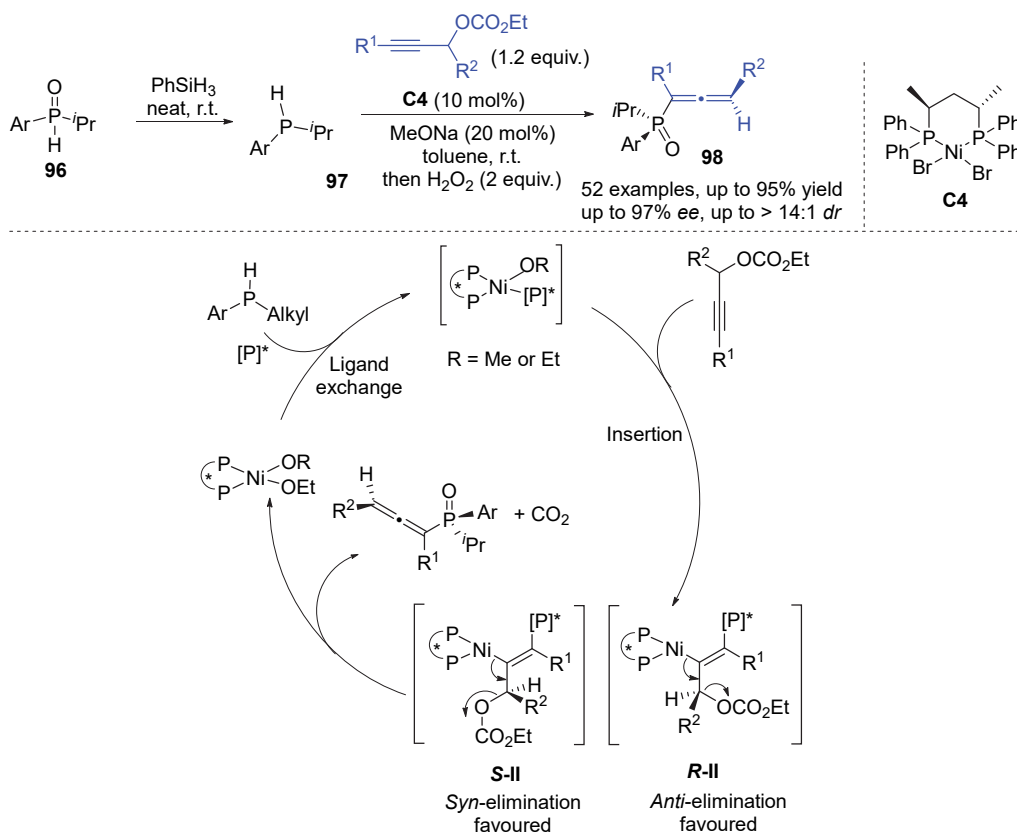
4 KR/DYKAT 构建 *P*-手性膦氧化合物

对外消旋底物的直接催化不对称反应构建 *P*-手性 TPOs,往往需要使用过量的底物,这对于反应来说显得并不绿色经济.通过动力学拆分使一个构型保留另一个构型进行反应,回收对映体富集的 SPOs 底物,再进行简单的转换便可以得到另一种手性 TPOs.由此可见,利用该策略能够同时得到两种 *P*-手性 TPOs,可有效地减少浪费.虽然借助动力学拆分已经实现了多种碳中



图式 17 镍催化共轭烯炔的不对称氢膦酰化

Scheme 17 Ni-catalyzed asymmetric hydrophosphinylation of conjugated enynes



图式 18 镍催化炔丙基取代物对映选择性合成 *P*-手性联烯基膦氧化物

Scheme 18 Enantioselective synthesis of *P*-stereogenic alenylphosphine oxides through Ni-catalysed propargylic substitution

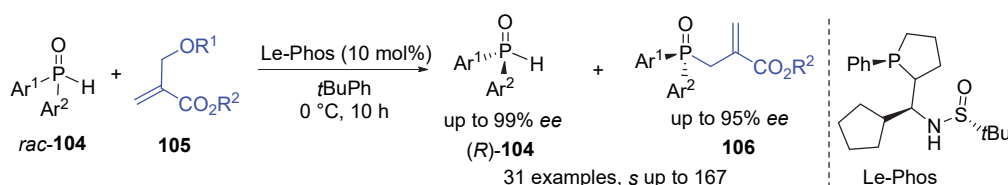
心、硅中心等手性化合物的构建,但是对于磷中心的手性构建鲜有报道。

2020 年,张俊良等^[22]报道了一例无需过渡金属参与 Le-Phos 催化的不对称烯丙基化反应(Scheme 19),高效动力学拆分得到了 *P*-手性 SPOs 和 TPOs,选择因子 (Selectivity factor, *s*)最高可达到 167。作者将 Le-Phos 作为催化剂而非配体引入反应体系,得到了优异的结果,表明了该类配体/催化剂具有高度适用性。对映富集的 SPOs 经过 Pd 催化的芳基化或者苄基化等可以得到多种 *P*-手性 TPOs,进一步拓展了该反应的应用范围。

2021 年,张俊良等^[23]再次发展了 Pd/Xiao-Phos 催化 SPOs 动力学拆分的方法, *s* 值最高达到 226.1 (Scheme 20)。SPOs 在碱或过渡金属存在的情况下容易互变为 P(III)^[24],因此通过过渡金属催化实现 SPOs 的动力学拆

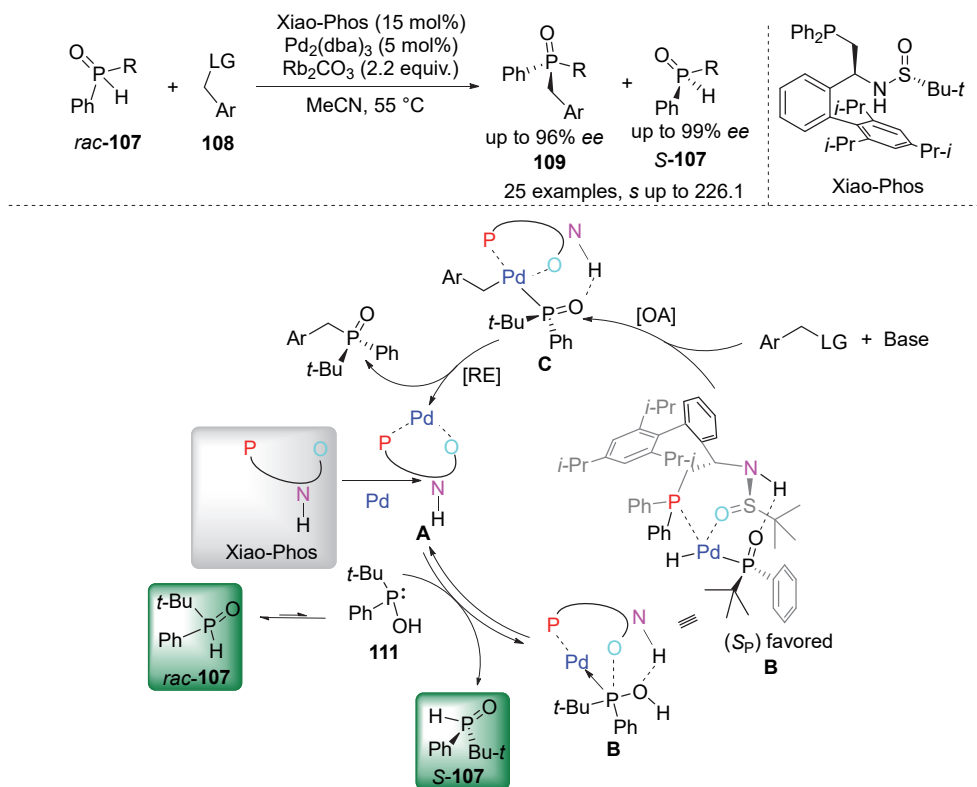
分存在较大挑战。作者将 Pd 与 Xiao-Phos 结合在 Rb₂CO₃ 作为碱,成功实现了 SPOs 动力学拆分,同时构建了高对映选择性的苄基化 *P*-手性 TPOs。此外对映富集的 SPOs 底物可进一步被烷基化、芳基化以及溴化等,具有很高的应用价值。底物的烷基基团与配体的叔丁基之间存在明显的空间排斥,使得催化剂可高效识别空间排斥小的 (*S*)-SPOs,成功实现了动力学拆分,得到 (*R*)-SPOs。如果将叔丁基换为长链的丙基底物, *ee* 会明显降低,因此底物在一定程度上受到了限制。

通过动态动力学不对称转化将外消旋 SPOs 完全转化为手性 TPOs,也是一种可以减少 SPOs 用量的有效方法。2022 年,杨文强等^[25]报道了一例在温和条件下基于动态动力学不对称转化与铜催化分子内高对映选择性 C—P 键的构建(Scheme 21),为合成相应的六元环、七元



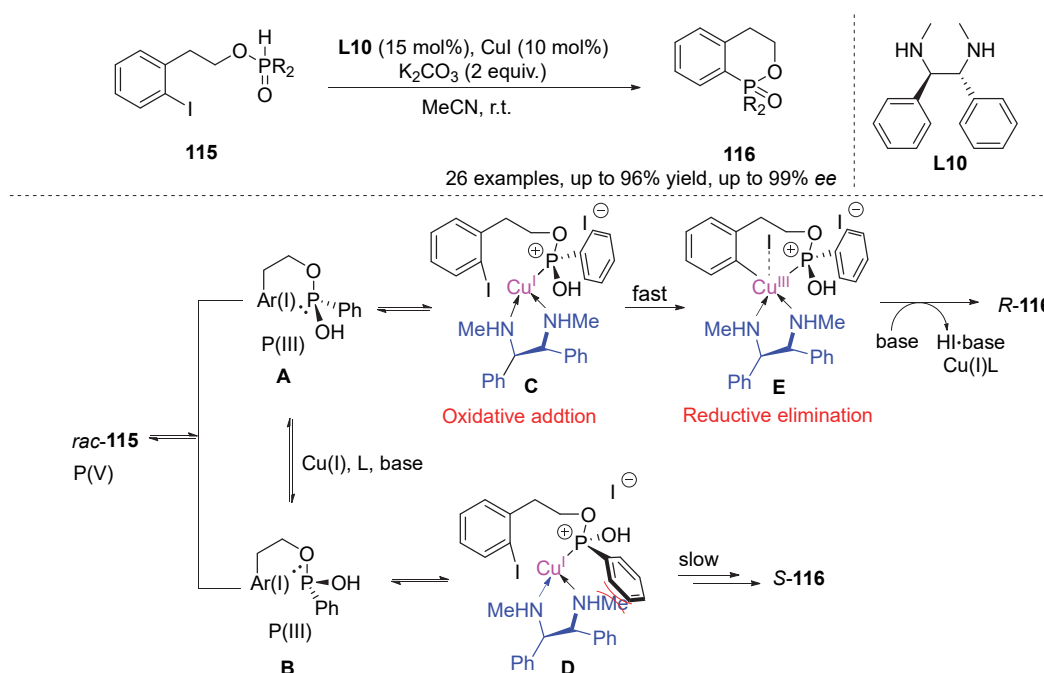
图式 19 Le-Phos 催化动力学拆分合成 *P*-手性 SPOs 和 TPOs

Scheme 19 Access to *P*-chiral *sec*- and *tert*-phosphine oxides enabled by Le-Phos catalyzed kinetic resolution



图式 20 Pd/Xiao-Phos 催化 SPOs 动力学拆分

Scheme 20 Pd/Xiao-Phos-catalyzed kinetic resolution of SPOs

图式 21 铜催化 DYKAT 构建环状 *P*-手性膦氧化物Scheme 21 Copper catalyzed DYKAT construction of cyclic *P*-chiral phosphine oxide

环以及八元环状 *P*-手性 TPOs 提供了一种简单的方法。首先, $P(V)$ 互变为 $P(III)$, 随后在铜与碱或者在二胺类配体存在下, $P(III)$ 会快速外消旋化, 两种构型(A与B)都可

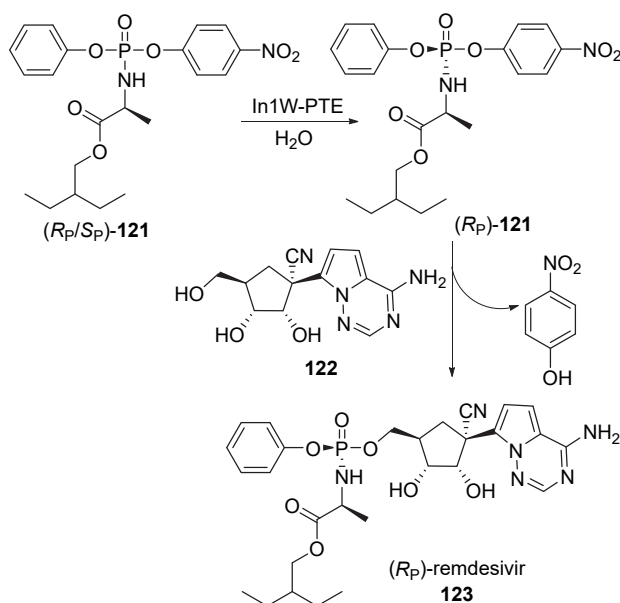
与金属 Cu 配位得到 C/D, 但在进行还原消除时 C 更加有利, C 不断消耗, 经过还原消除得到 *R* 构型的产物, B 则通过外消旋化不断向 A 转换, 从而实现了高效的动态

动力学不对称转化. 但是在底物的选择上只有芳基碘化物能成功应用于该反应.

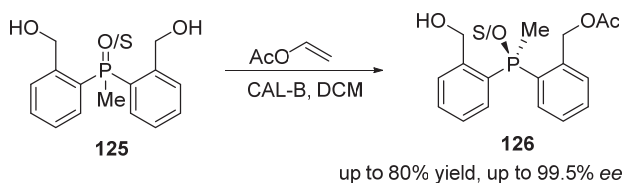
5 酶催化构建 *P*-手性磷氧化合物

相对于化学催化, 生物催化具有更高的专一性, 因此对于多手性中心的化合物, 利用酶催化在一定程度上具有合成优势. 作为一类抗病毒类药物, 瑞德西韦 (Remdesivir) 是典型的具有 *P*-手性中心的 TPOs, 除了磷手性中心外, 还包含多个碳手性中心, 借助酶高效专一地合成了该类化合物. 2020 年, Raushel 等^[26]开发了一种化学酶的策略, 利用小假单胞菌磷酸三酯酶的立体选择性变体 (In1W-PTE) 作为催化剂, 通过拆分以促进底物 **121** 中非对映异构体 (*R_P*)-**121** 的分离, 随后与核苷类似物 **122** 偶联得到纯的 (*R_P*)-remdesivir (Scheme 22).

2022 年, Kwiatkowska 等^[27]借助三酰基甘油水解酶 (*Candida antarctica* lipase B, CAL-B) 实现了含二醇磷氧/硫化物的高效去对称化 (Scheme 23), 利用酶催化方法使其在一步反应中以高收率和极好的对映选择性获得所需产物, 这样的结果是传统化学方法很难实现的.



图式 22 酶催化合成瑞德西韦
Scheme 22 Enzymatic catalytic synthesis of remdesivir



图式 23 酶催化去对称化构建磷氧/硫化物
Scheme 23 Enzymatic desymmetry construction of phosphine oxides or sulfides

6 总结与展望

综上所述, 近三年来关于 *P*-手性磷氧化物的不对称合成取得了很大的进展, 通过利用手性助剂、前手性底物的去对称化、直接催化不对称合成、KR/DYKAT 以及酶催化的方式成功实现了一系列手性 *P*-SPOs 和 *P*-TPOs 的高效构建, 为 *P*-手性有机磷配体或催化剂的来源提供了丰富的路径. 尽管已经取得了如此众多的成就, 但是在构建更丰富且有实用价值的 *P*-手性磷氧化物方面仍然存在巨大挑战. 首先, 借助 KR 策略可同时得到手性 *P*-SPOs 和手性 *P*-TPOs, 具有很好的经济价值, 但是相应的研究报道却很少, 可能是由于在反应体系中存在的副反应导致磷底物的消旋化. 因此需要发展更合适的催化体系, 除了通过位阻来识别 SPOs 的构型进行反应外, 也可以借助氢键活化 SPOs, 降低某一构型的反应能垒, 使另一底物在进攻时倾向于能垒更低的构型, 实现 SPOs 的动力学拆分. 其次, 绝大多数 *P*-手性磷氧化物的合成需要借助于过渡金属催化, 价格昂贵且有残留, 因此需要发展更加经济、绿色且高效的方法. 借助于有机催化或者廉价金属催化, 可进一步扩展手性 *P*-手性磷氧化物的合成途径. 最后, 引入高活性的磷自由基可能会实现更多结构多样的 *P*-手性磷氧化物的合成. 近些年, 借助磷自由基构建含磷化合物取得了长足的进步, 但是通过非手性有机磷化合物产生磷自由基的途径来构建 *P*-手性磷氧化物仍然没有报道. 通过光催化实现磷底物的单电子转移或者氢原子转移是生成磷自由基的有利途径, 此外光催化条件温和、反应活性高, 可以兼容更多的催化体系, 从而实现更加丰富的 *P*-手性磷氧化物的不对称合成. 相信在化学家的共同努力下, 通过发展更多高效的催化体系以及合成新策略, *P*-手性磷氧化物的构建将会有更多绿色、精准、通用、实用的方法.

References

- [1] (a) Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581.
(b) Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119.
(c) Dutartre, M.; Bayardon, J.; Jugé, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5771.
(d) Ye, X. Y.; Peng, L.; Bao, X. Z.; Tan, C.-H.; Wang, H. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 6.
- [2] Pei, M. Y.; Tian, A. Q.; Yang, Q. Q.; Huang, N. Y.; Wang, L.; Li, D. S. *Green Synth. Catal.* DOI: **2023**, 10.1016/j.gresc.2022.10.011.
- [3] Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
- [4] Zhu, R. Y.; Liao, K.; Yu, J.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 193 (in Chinese).
(朱仁义, 廖奎, 余金生, 周剑, 化学学报, **2020**, *78*, 193.)
- [5] Xu, R. H.; Gao, Z. H.; Yu, Y. T.; Tang, Y. H.; Tian, D. S.; Chen, T.; Chen, Y. B.; Xu, G. Q.; Shi, E. X.; Tang, W. J. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 3335.
- [6] Zhang, Y.; Yuan, J.; Huang, G. L.; Yu, H.; Liu, J. P.; Chen, J.; Meng,

- S. X.; Zhong, J. J.; Dang, L.; Yu, G. A.; Che, C. M. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 6519.
- [7] Mondal, A.; Thiel, N.O.; Dorel, R.; Feringa, B. L. *Nat. Catal.* **2022**, *5*, 10.
- [8] (a) Čorić, I.; List, B. *Nature* **2012**, *483*, 315.
(b) Xie, Y. W.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 4936.
(c) Yin, Y. L.; Li, Y. Q.; Gonçalves, T. P.; Zhan, Q. Q.; Wang, G. H.; Zhao, X. W.; Qiao, B. K.; Huang K.-W.; Jiang, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19451.
- [9] Guo, R. Z.; Liu, Z. Q.; Zhao, X. D. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 2617.
- [10] Huang, Q. H.; Zhou, Q.; Yang, C.; Chen, L.; Cheng, J. P.; Li, X. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 4582.
- [11] Song, S.; Li, Y.; Ke, Z.; Xu, S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13445.
- [12] Zhang, C. W.; Hu, X. Q.; Dai, Y. H.; Yin, P.; Wang, C.; Duan, W. L. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 193.
- [13] Chen, J. H.; Teng, M. Y.; Huang, F. R.; Song, H.; Wang, Z. K.; Zhuang, H. L.; Wu, Y. J.; Wu, X.; Yao, Q. J.; Shi, B. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210106.
- [14] Yang, Z.; Gu, X.; Han, L. B.; Wang, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7451.
- [15] Dai, Q.; Liu, L.; Qian, Y.; Li, W.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 20645.
- [16] Zhang, Q.; Liu, X. T.; Wu, Y.; Zhang, Q. W. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8683.
- [17] Cai, W. Q.; Wei, Q.; Zhang, Q. W. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1258.
- [18] Wu, Z. H.; Cheng, A. Q.; Yuan, M.; Zhao, Y. X.; Yang, H. L.; Wei, L. H.; Wang, H. Y.; Wang, T.; Zhang, Z. T.; Duan, W. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 27241.
- [19] Toda, Y.; Pink, M.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14734.
- [20] Zhang, Y. Q.; Han, X. Y.; Wu, Y.; Qi, P. J.; Zhang, Q.; Zhang, Q. W. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 4095.
- [21] Wang, W. H.; Wu, Y.; Wang, H. T.; Qi, P. J.; Lan, W. J.; Zhang, Q. W. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 738.
- [22] Qiu, H. L.; Dai, Q.; He, J. F.; Li, W. B.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9983.
- [23] Dai, Q.; Liu, L.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 27247.
- [24] Dai, Q.; Li, W.; Li, Z.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 20556.
- [25] Li, Y. L.; Jin, X.; Liu, P.; Zhang, H. J.; Yu, X. L.; Liu, Y. J.; Liu, B. H.; Yang, W. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202117093.
- [26] Bigley, A. N.; Narindoshvili, T.; Raushel, F. M. *Biochemistry* **2020**, *59*, 3038.
- [27] Madalińska, L.; Kiełbasiński, P.; Kwiatkowska, M. *Catalysts* **2022**, *12*, 171.

(Lu, Y.)