

第七章 不对称羟醛缩合 (aldol) 反应

(一) 不对称羟醛缩合 (aldol) 反应

1.1 简介

1.2 不对称Mukaiyama-aldol反应

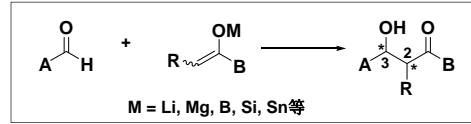
1.3 直接不对称aldol反应

(二) 不对称Mannich反应

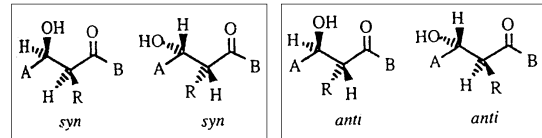
(三) 不对称烯丙基化反应

(一) 不对称羟醛缩合 (aldol) 反应

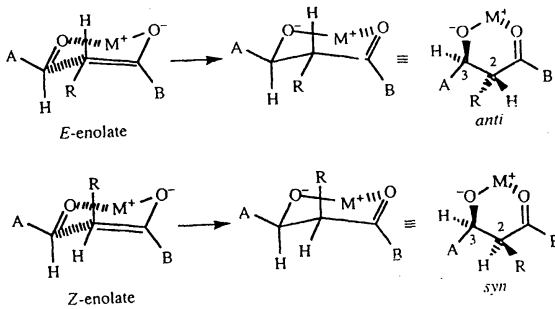
1.1 简介 ——应用最广泛的一类形成C—C键的有机反应



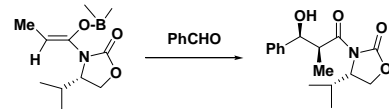
(a) 新产生两个手性中心 (C-2 and C-3), 生成四个异构体



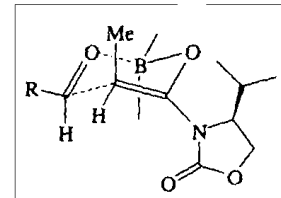
- 六元环的椅式过渡态, 大的基团A处于平伏键
- 双键的构型控制了 *syn/anti* 的选择性 (*E*→*anti*, *Z*→*syn*)



- 以手性硼试剂参与的与苯甲醛的aldol反应为例:



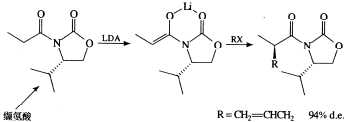
- 六元环椅式过渡态, 从(*Z*)-烯醇得到 *syn*-式产物。
- B-O键较短, 使硼参与的过渡态更紧密, 手性辅助基团的立体控制加强。



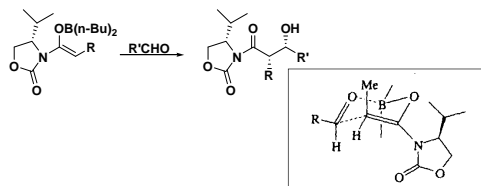
(b) 与烷基化反应的立体化学应比较

注意: 烷基化反应是分子内整合成环, 而aldol反应是分子间成环。

α -烷基化反应

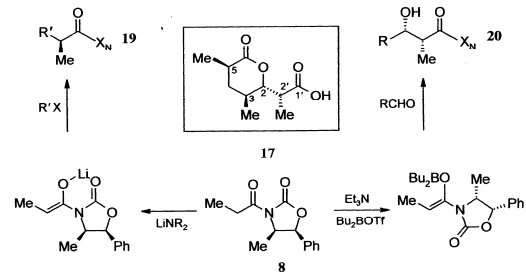


aldol反应

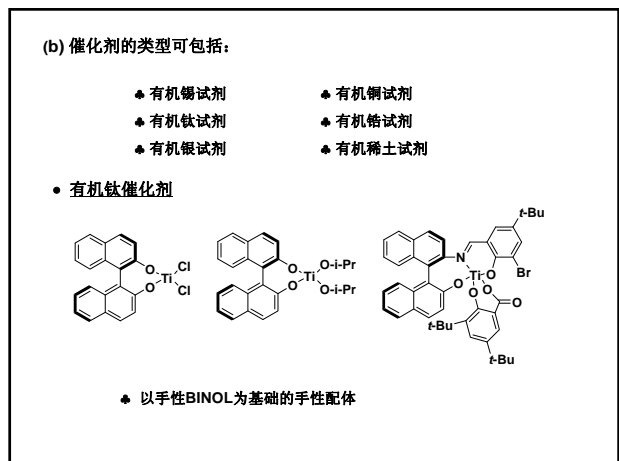
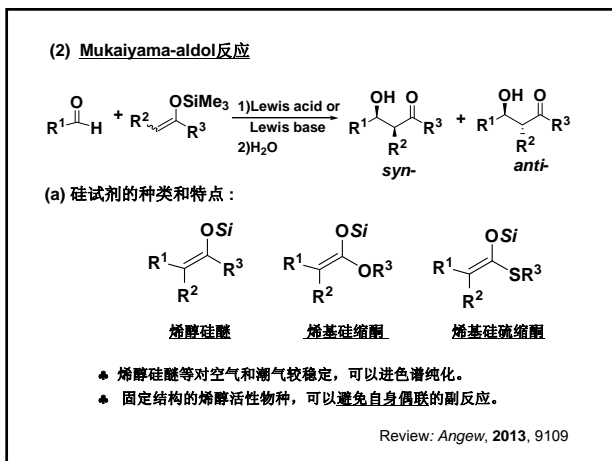
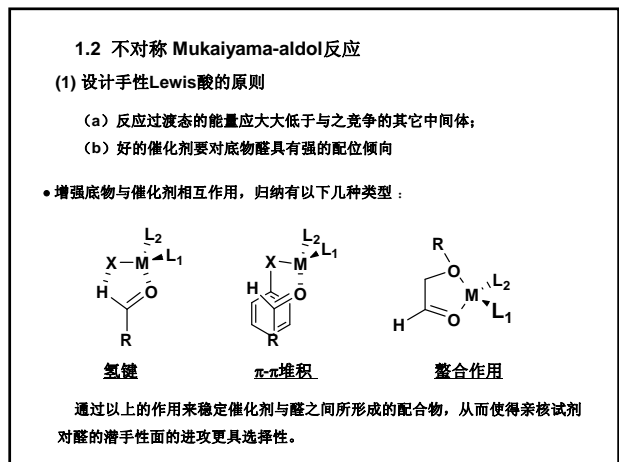
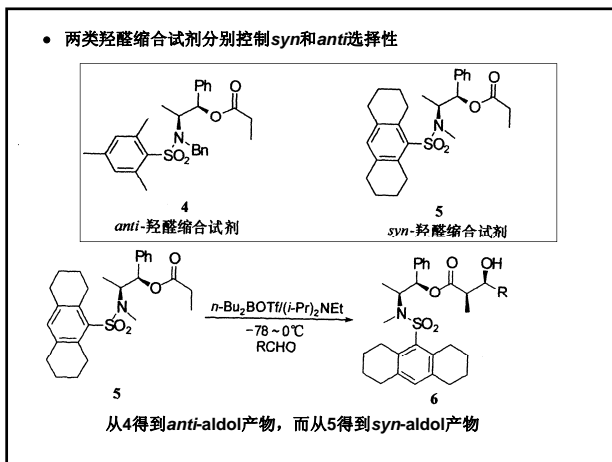
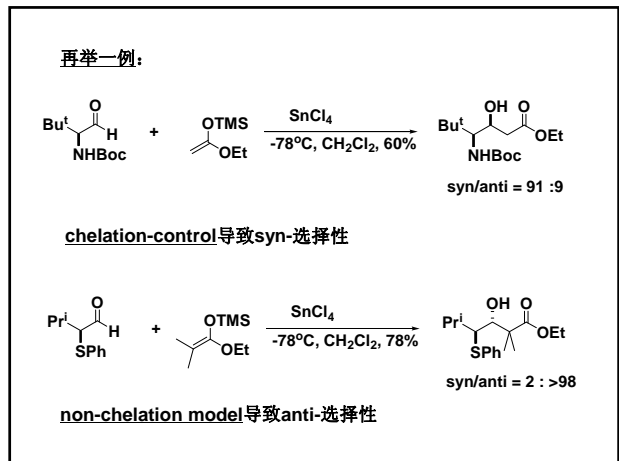
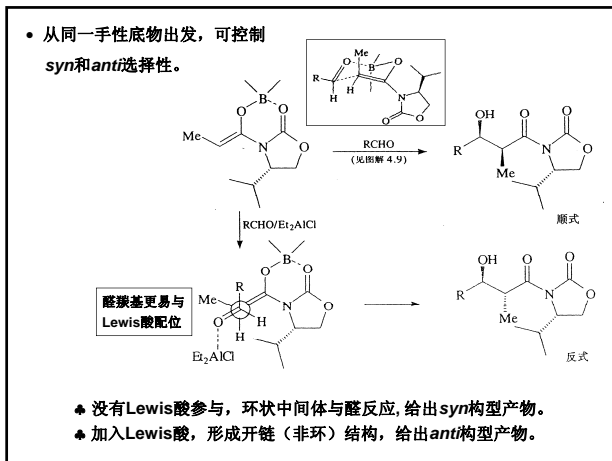


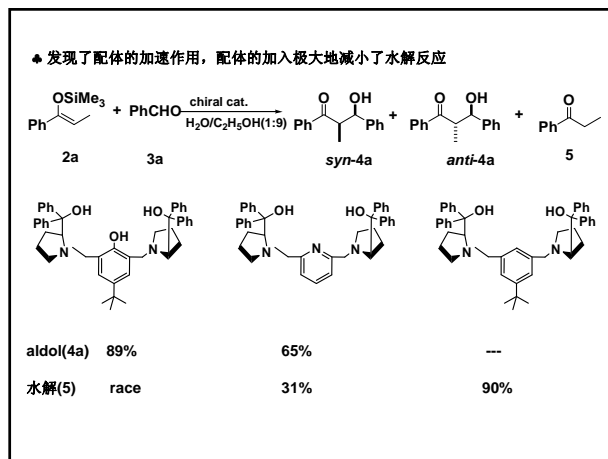
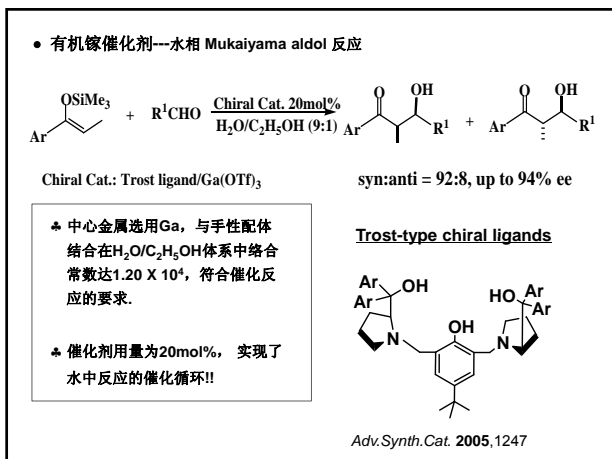
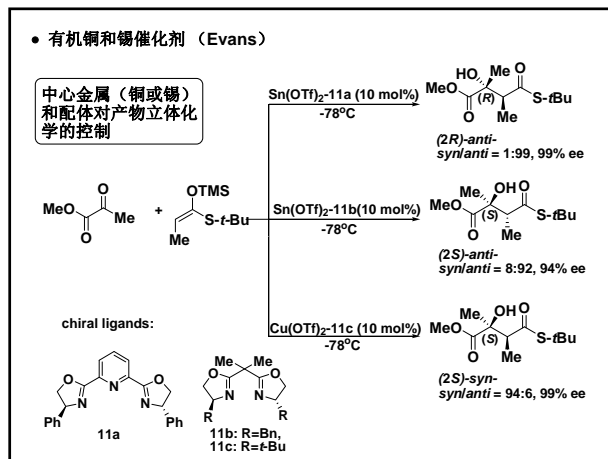
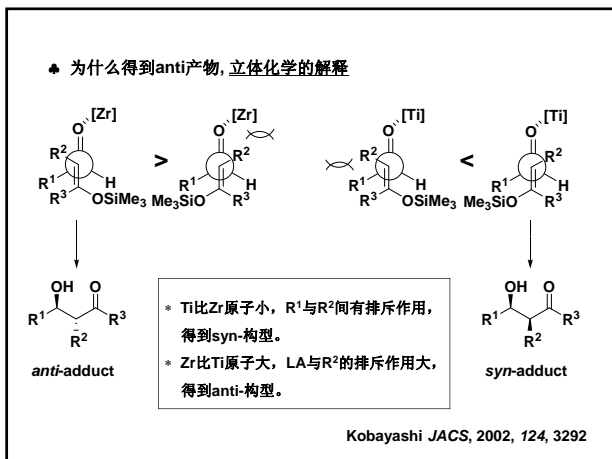
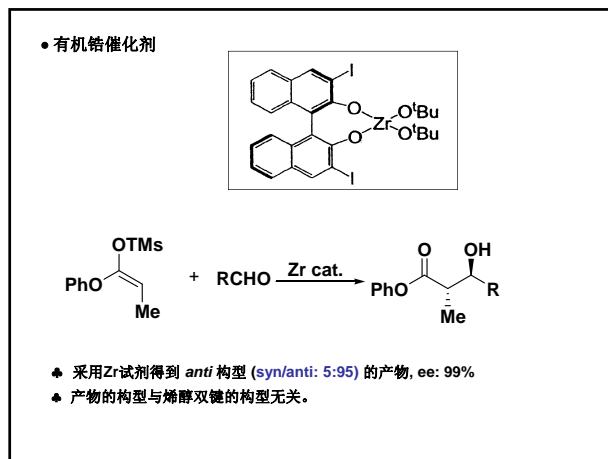
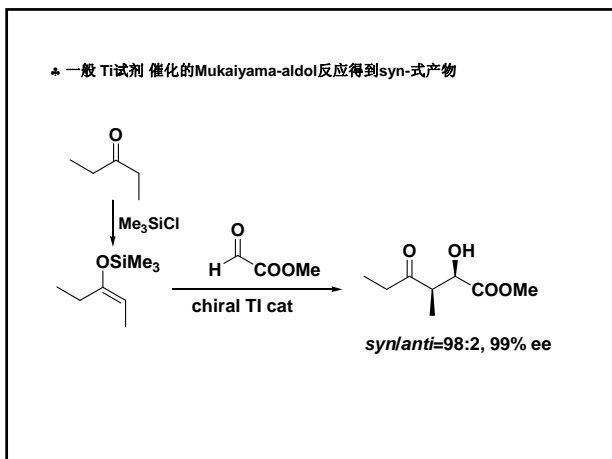
(c) 控制立体化学

- 从同一手性底物出发, 经不同的反应得到不同构型的产物



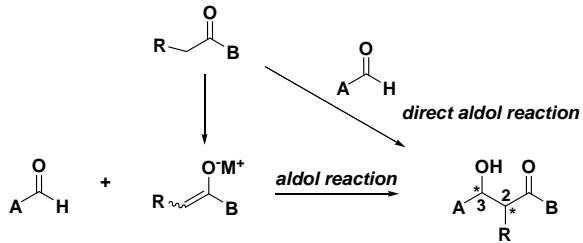
19与20缩合得到目标化合物——(+)-Prelog-Djerassi内酯。
由烷基化反应构建了C5预期的立体化学, 而与醛的反应构建了预期的C2和C2'的立体化学。





1.3 不对称直接aldol反应

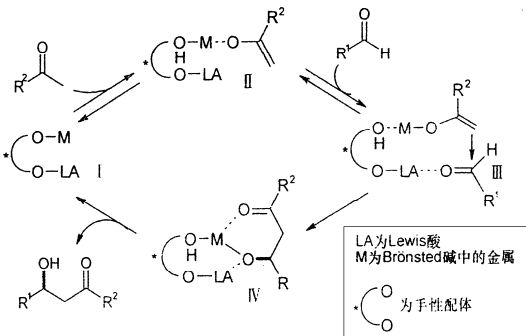
(Asymmetric Direct Aldol Reaction)



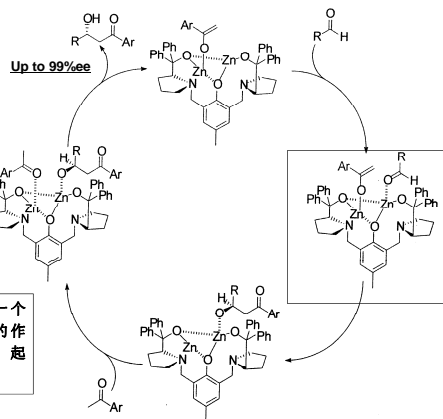
- 有机金属试剂催化
- 有机小分子催化

(1) 手性有机金属催化剂

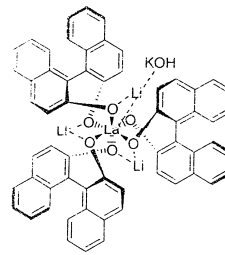
(a) 手性有机金属催化剂催化直接aldol反应的历程



(b) Trost试剂

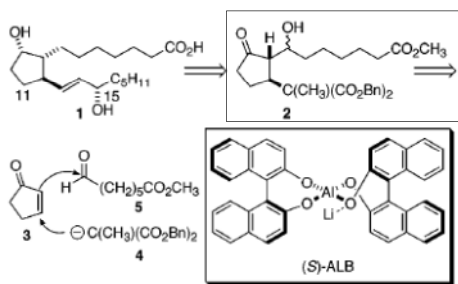


(c) Shibasaki试剂

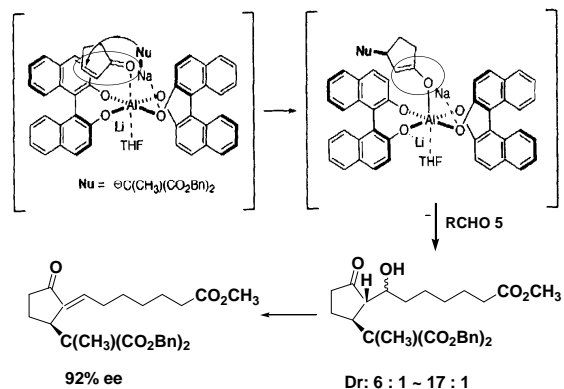


兼具Lewis酸(La原子)和Bronsted碱(KOH)的双重性质。在反应中同时活化底物和亲核试剂。是直接aldol反应的理想催化剂之一。

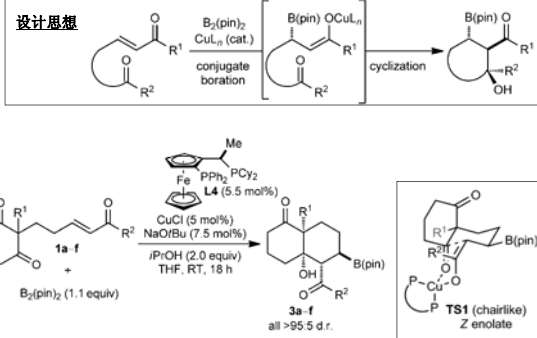
(2) 不对称Michael-aldol串联反应 (Shibasaki)



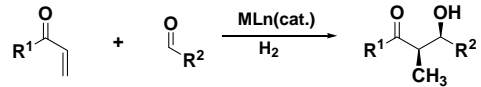
串联反应的历程



• Borylation-aldol tandem reaction



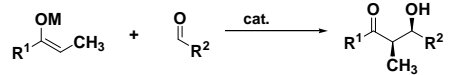
(3) 还原性aldol反应



属于还原型(氢化)偶联反应。

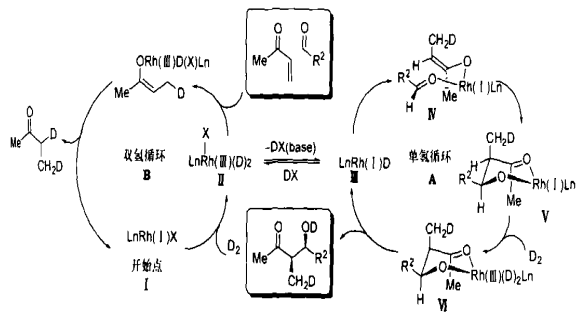
催化剂可以是Lewis酸,用一大气压氢气(也可用醇作氢供体)。不必在低温下进行反应。

经典的aldol反应

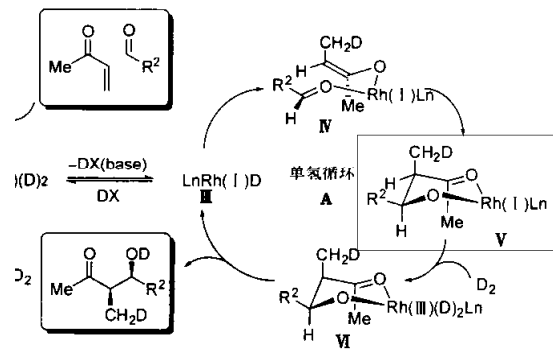


与经典的aldol反应比较,还原性aldol反应更“绿色”和原子经济

• 还原性aldol反应的历程—催化循环



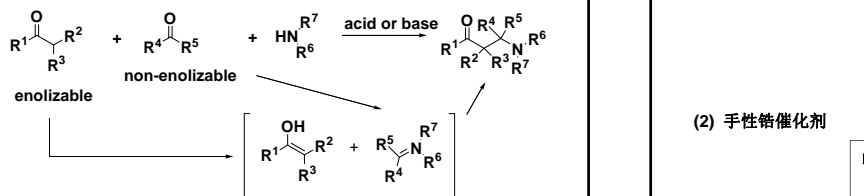
• 反应的立体化学



(二) 不对称Mannich反应

2.1 Mannich反应的通式

合成手性胺的有效方法

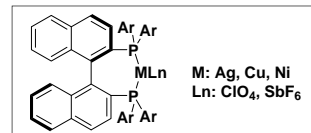


• 亚胺反应的特点

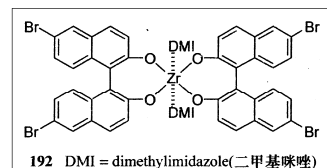
亲电性不如羰基化合物,需要加Lewis酸催化剂。但在这样的条件下,亚胺易发生Z/E异构化作用。反应生成的胺具有很强的亲核性, Lewis酸易与其结合而失活。

2.2 不对称Mannich反应的催化剂

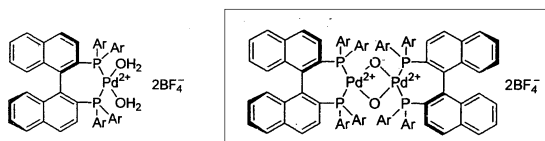
(1) 手性Ag, Cu, Ni 催化剂



(2) 手性铈催化剂



(3) 手性钯试剂

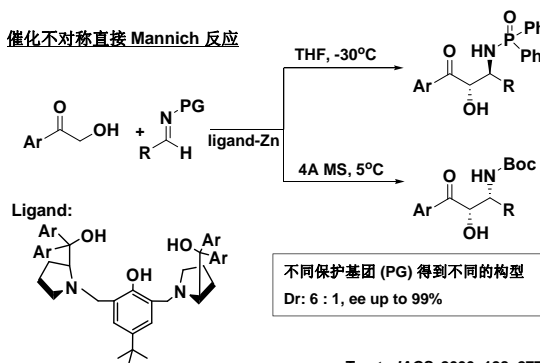


- * 钯可以和烯醇化合物作用生成烯醇-钯化合物，
- * 双金属钯催化剂表现出很高的对映选择性

JACS, 1998, 120, 2474

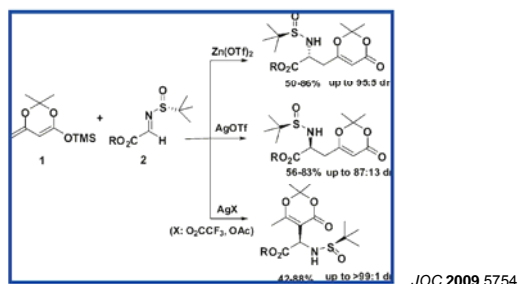
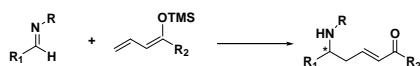
(4) 手性双钯催化剂

催化不对称直接 Mannich 反应



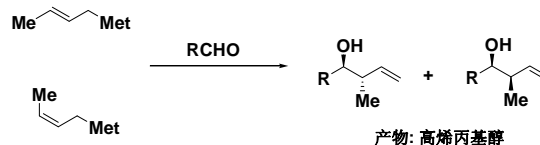
Trost, JACS, 2006, 128, 2778

2.3 (插) 乙烯基Mannich反应——vinylogous Mannich reaction



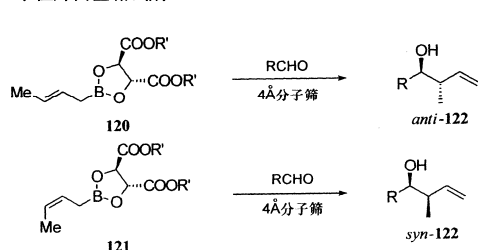
(三) 不对称烯丙基化反应

3.1 通式

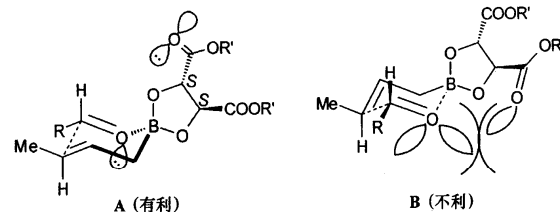


Met: SiMe₃, SnBu₃, BR₂, AlR₂, MgX, Li, CrX₂, TiCp₂X, ZrCp₂X

3.2 手性烯丙基硼试剂

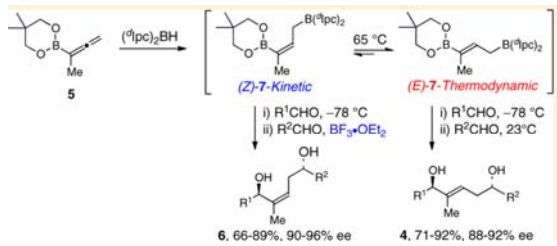


- * 反应体系中加入分子筛，吸收反应体系中的水，以避免手性硼酸试剂水解成非手性的烯丙基硼酸。同样能进行烯丙基化反应。
- * 从E得到anti，从Z得到syn。



- * 该反应不能用简单的空间相互作用来解释，因为，醛的R基与手性辅基距离太远，电子在空间的相互作用是导致反应立体选择性的主要因素。
- * 过渡态B中涉及醛氧原子和酯基β-面的电子排斥使体系稳定性降低。

• Hydroboration-double allylboration reaction sequence



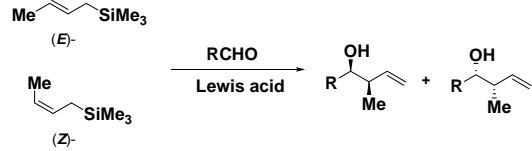
Rough, JACS, 2013, 9512

3.3 烯丙基试剂的反应

Sakurai反应:

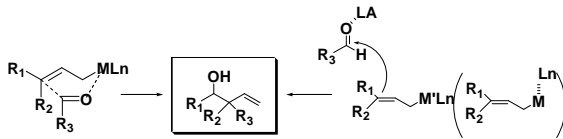
在Lewis酸或碱的存在下, 烯丙基硅烷或锡烷与醛或酮的反应, 得到高烯丙基醇。

(1) 通式



- ✦ 一般使用化学计量的Lewis酸。
- ✦ 从(E)-或(Z)-烯丙基硅烷出发, 都得到syn-式高烯丙基醇, 但对映选择性不高。

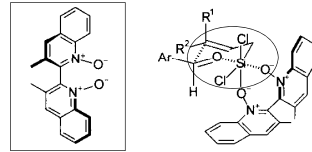
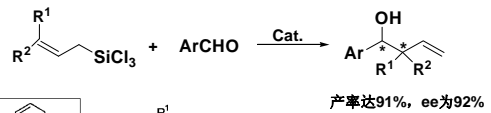
- 一般情况下, 烯丙基硼化合物进行反应时, 可获得优异的结果, 但在相似的条件, 烯丙基硅化合物的反应却难有满意的结果。



有机硼试剂的反应过渡态, 成六元环。立体控制好。

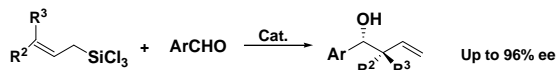
有机硅试剂的反应底物成 anti 取向, 非环过渡态。立体控制差。

(2) 手性Lewis碱催化剂—有机小分子催化剂

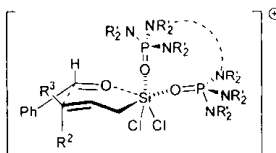
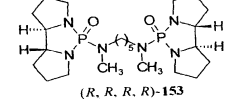


- ✦ 采用三氯硅烷与Lewis碱高配位硅, 能提高选择性
- ✦ 反应过程中催化剂通过氧与硅的作用活化烯丙基硅基
- ✦ “动态”的双活化模式

• 双磷酸胺催化剂 (Denmark)

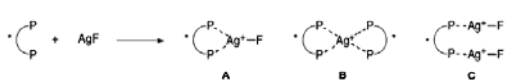
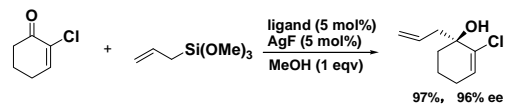


催化剂:



- 产物的顺-反构性与底物双键的构型有关, 从(E)式到 anti, 从(Z)式到 syn
- 双磷酸胺催化的烯丙基化反应中形成六配位硅 (六元环) 的紧密过渡态

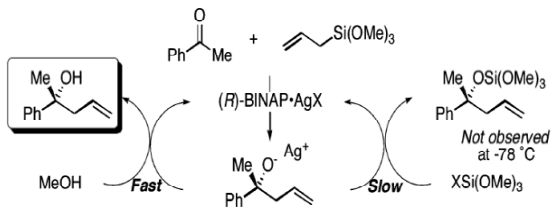
(3) 手性银试剂催化的Sakurai反应



A : B : C = 32 : 43 : 25 43 : 49 : 18 42 : 33 : 25 86 : 5 : 9

H. Yamamoto, JACS, 2005, 4556

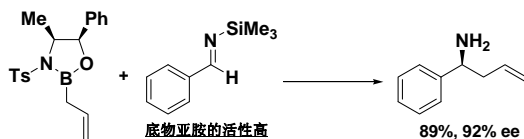
• 反应机理



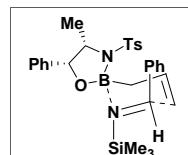
加入甲醇的作用：1) 使催化循环得以进行；
2) 直接得到高烯丙基醇

3.4 亚胺的不对称烯丙基化反应

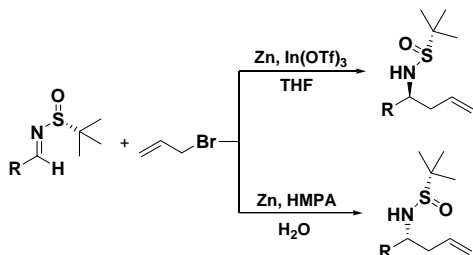
(1) 手性硼试剂与亚胺的反应



* 反应过渡态是六圆椅式。该过渡态具有最佳的电子效应和最小的空间排斥，避免了SiMe₃与Ts的空间排斥。

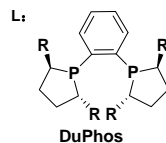
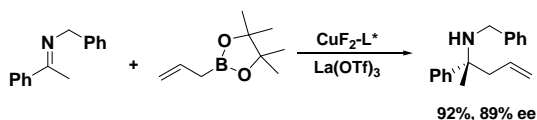


(2) 氮杂Barbier反应



- 原位制备烯丙基锌
- 选择Lewis酸和Lewis碱（少量H₂O）分别得(R)和(S)-高烯丙基胺，dr高达99:1

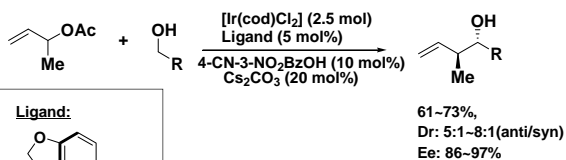
(3) 酮亚胺不对称烯丙基化反应



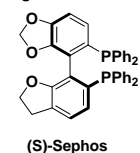
使用CuF₂·2H₂O，在与配体络合后，in situ产生Cu(I)。Cu(I)与La(OTf)₃形成共催化剂

Shibasaki, JACS, 2006, 128, 7687

3.5 通过还原偶联反应合成高烯丙基醇



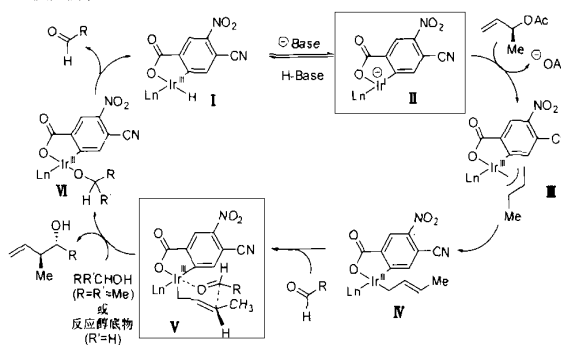
Ligand:



- 底物中的醇可以成为氢源，又被氧化成醛，参加反应。
- 因此，反应体系可以改为醛、异丙醇。产物的dr: 6:1~11:1, ee: 96~98%。

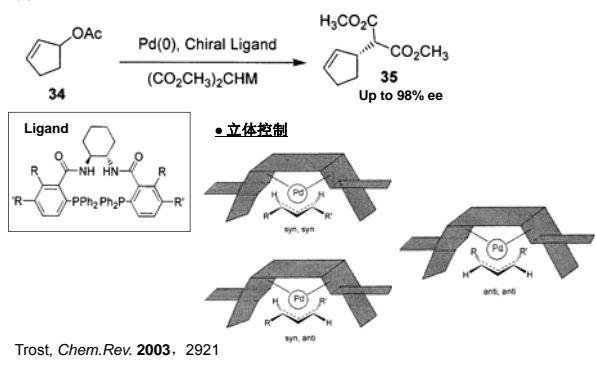
JACS, 2009, 131, 2515

• 反应历程

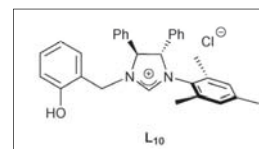
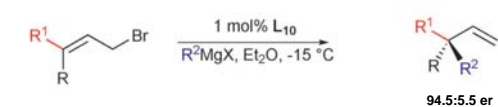


3.6 不对称烯丙基烷基化反应 (Asymmetric Allylic Alkylation—AAA Reaction)

(1) 手性Pd试剂催化的AAA反应

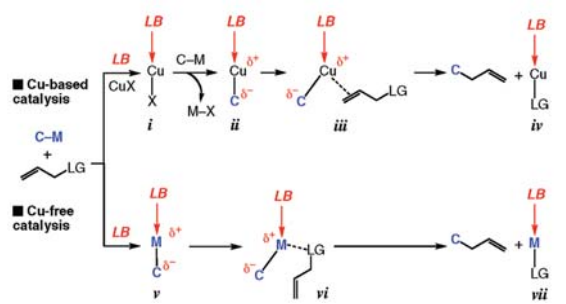


(2) 手性NHC催化的AAA反应



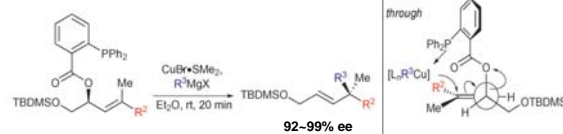
JACS, **2009**, 11625

• Cu-based和Cu-free催化的不同活化模式



(3) Chirality transfer

syn-1,3-chirality transfer



anti-1,3-chirality transfer

