

















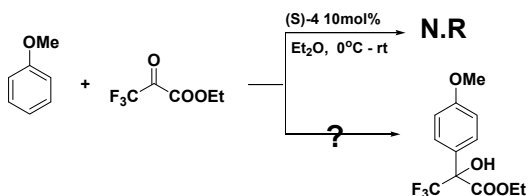






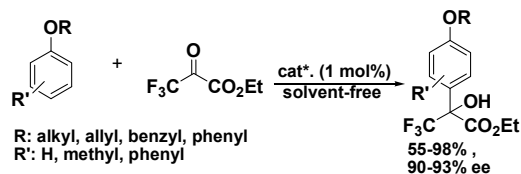


• 一个难题:



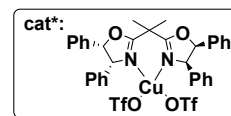
- 采用“Solvent-free” asymmetric Friedel-Crafts alkylation 来解决难题。
- 无溶剂（或极高浓度）条件下的不对称反应是一个挑战性的课题。 *Chem. Rev.* 2007, 107, 2503

• 无溶剂条件下的不对称F-C烷基化反应



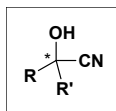
R: alkyl, allyl, benzyl, phenyl  
R': H, methyl, phenyl

- 有机溶剂中产率:20%。
- 催化剂用量可低至0.01%



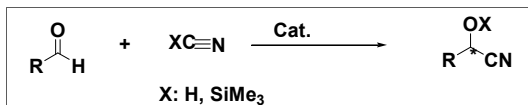
手性配体为DiPhBOX

3.4 不对称氰醇化反应



氰醇在有机合成中有重要用途

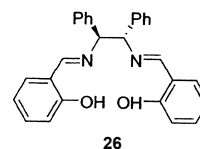
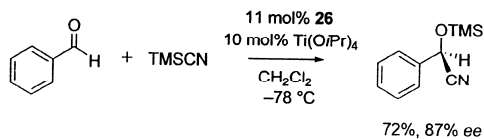
(1) 醛的不对称氰醇化反应



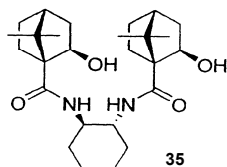
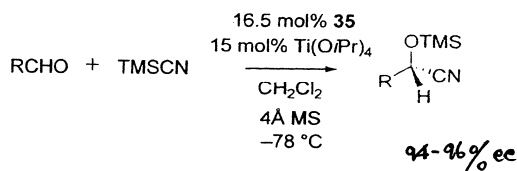
- 生物催化的以HCN为氰化试剂的不对称氰醇化反应给出最好结果。
- 其它的氰化试剂还有: KCN, CNCO<sub>2</sub>Me, HCN等。  
Me<sub>3</sub>SiCN是液体, 较稳定, 易纯化。

手性金属配合物催化下TMSCN对醛的对映选择性加成反应, 一般用手性钛催化剂, 代表性的工作有:

(a) 以双Shiff碱为手性配体



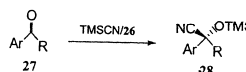
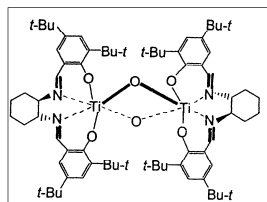
(b) 以双Amide为手性配体



(2) 酮的不对称氰醇化反应

酮的活性低, 酮的不对称硅氰化反应须采取双活化的办法: 既活化酮羰基, 又活化TMSCN。

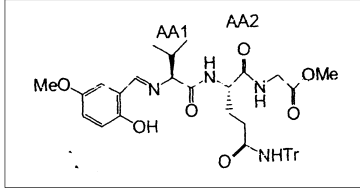
(a) 手性Lewis酸催化剂



0.5 mol%双salen手性配体二钛催化剂, 对芳香酮ee可达72%。但对脂肪酮和位阻大的酮较差。

(b) 手性三肽配体

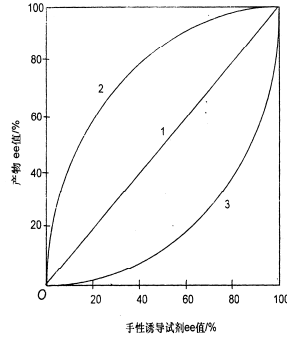
与异丙氧铝生成配合物，催化苯乙酮的不对称硅氧化反应



- 催化活性高（收率达98%）和95%ee。易回收。是酮羰基不对称硅氧化反应的优秀催化剂
- 有明显的配体加速作用，不加手性配体，转化率<5%。
- 双活化方式：Lewis酸-铝活化羰基，与配位中心相邻的酰胺羰基氧为Lewis碱活化HCN，通过协同作用促进反应。

3.5 非线性立体化学效应及有关的基本概念

(1) 不对称反应中的非线性立体化学效应



1986年，Kagan发现：“在某些情况下，不对称反应中，手性辅剂或手性配体的ee值与产物的ee值呈非线性关系。”

- 曲线 1: 线性关系
- 曲线 2: 正的非线性关系 (不对称放大效应)
- 曲线 3: 负的非线性关系 (不对称缩减效应)

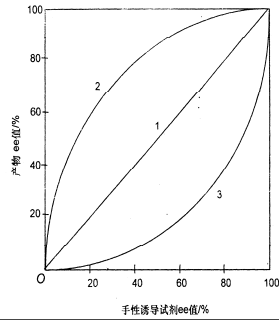
(a) 基本原理--非线性关系的“来源”

非线性关系的“关键”要求：  
手性催化剂或手性配体的两分子相互关联

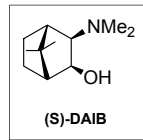
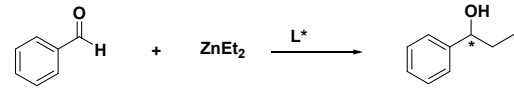
$L_R$ 和 $L_S$ 与中心金属M的结合有三种可能： $ML_RL_R$ ,  $ML_RL_S$ ,  $ML_SL_S$

若 $L_S$ 过量，反应活性：

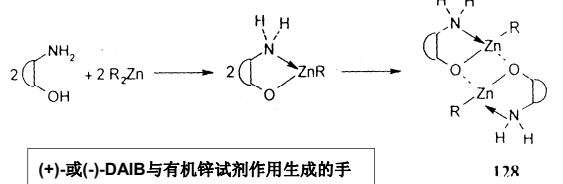
- 1)  $ML_SL_S \sim ML_RL_S \sim ML_RL_R$  (曲线1, 线性关系)
- 2)  $ML_SL_S$  和  $ML_RL_S < ML_RL_R$  (曲线2, 正的非线性关系)
- 3)  $ML_SL_S$  和  $ML_RL_S > ML_RL_R$  (曲线3, 负的非线性关系)



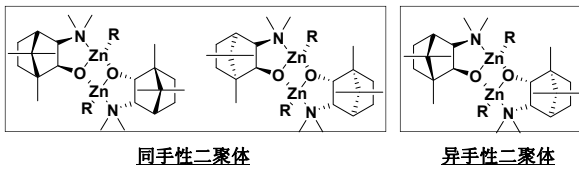
(b) 以“在手性氨基醇的存在下，二乙基锌与醛的反应”为例



15% ee (S)-DAIB, product 95% ee  
100% ee (S)-DAIB, product 98% ee

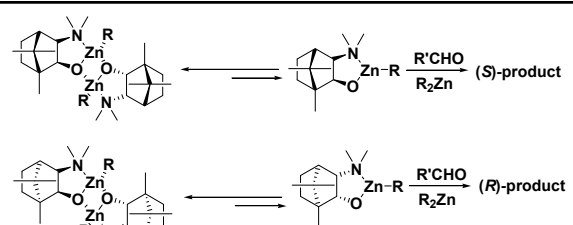


(+)-或(-)-DAIB与有机锌试剂作用生成的手性试剂有自缔合作用形成三个二聚体物种。



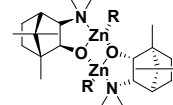
同手性二聚体

异手性二聚体



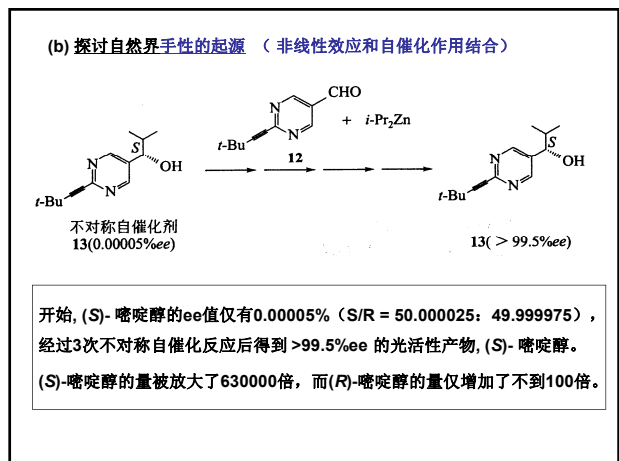
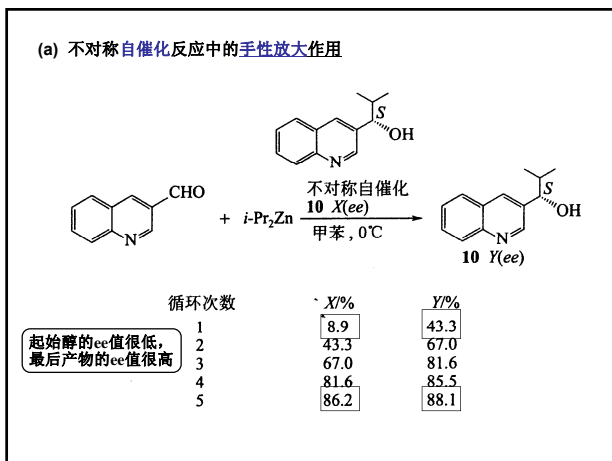
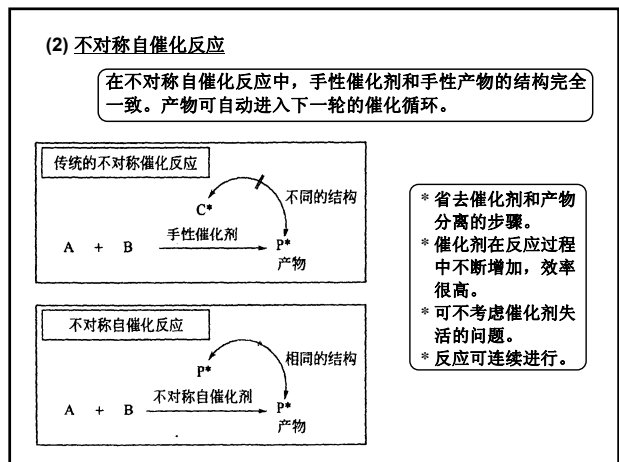
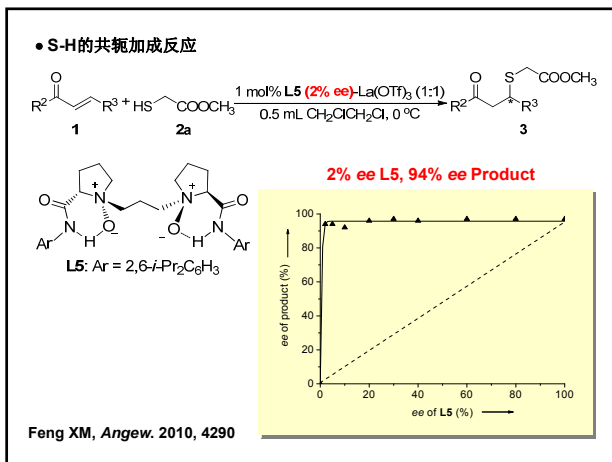
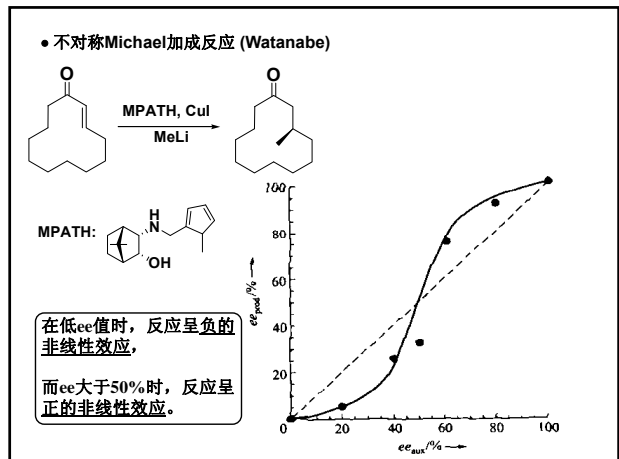
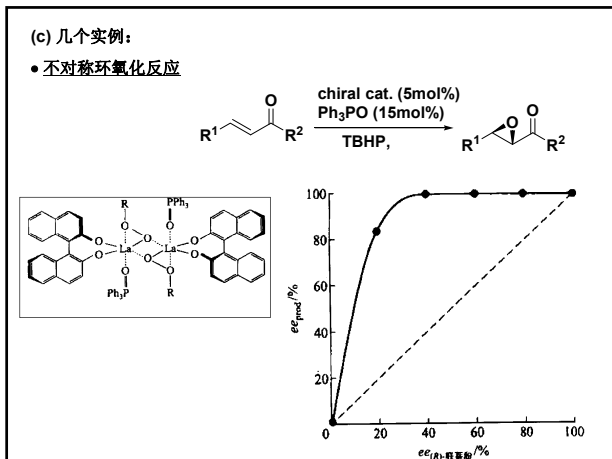
同手性二聚体

同手性二聚异构体可分解成单异构体，是反应的活性中心，得到高ee值产物。



异手性二聚体

异手性二聚异构体比同手性二聚异构体稳定得多。生成的速度快，一旦生成就不易返回单异构体。

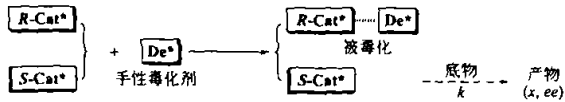


(3) 不对称毒化和不对称活化

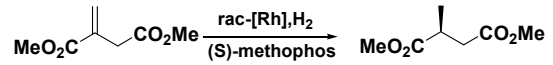
参阅“不对称毒化和活化”，《不对称催化—新概念与新方法》，第3章

(a) 不对称毒化

**不对称毒化:** 使用价格低廉的外消旋催化剂，再加入另一种手性物质使外消旋催化剂中的一个对映体失活，从而使反应表现出立体选择性。



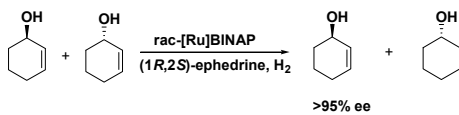
◆ 氢化反应



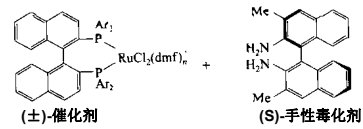
(S)-methophos: (S)-[Ph<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CH(NMe<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SMe]

- 使用外消旋的Rh催化剂，再加入手性的抑制剂，(S)-methophos, ee值达到49%，
- 而单独使用抑制剂，ee值仅为<2%。

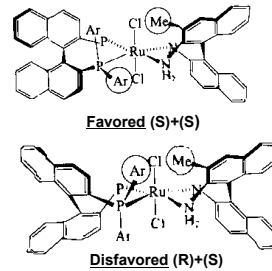
◆ 动力学拆分



- 使用外消旋的BINAP作配体，加入麻黄碱作抑制剂。产物 ee >95%，R-构型；
- 而仅用 (R)-BINAP，不加麻黄碱。产物 >95% ee，S-构型。
- 说明抑制了 (R)-BINAP 催化剂。



同一反应，加入联二苯胺 (~100% ee) 作毒化剂。

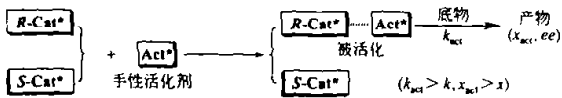


(S)-BINAP 与 (S)-手性毒化剂形成更稳定的配合物 (favored)，从而使 (S)-催化剂失活。

Mikami, OL, 2002, 1643

(b) 不对称活化

**不对称活化:** 一种外消旋或光活性催化剂可以被另一种手性活化试剂对映选择性地活化，从而催化反应生成光活性产物。

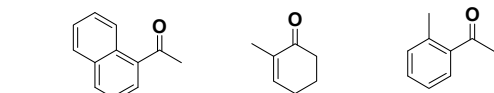
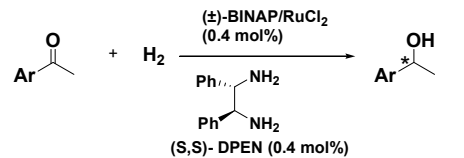


不对称活化策略比不对称毒化方法更优:

使用活化的催化剂能比单独使用光学纯催化剂时生成 ee 值更高的产物。

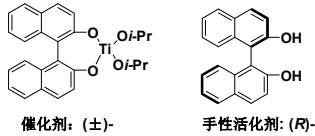
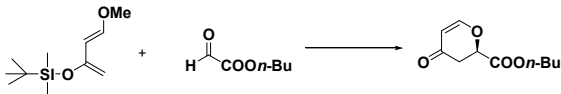
• 外消旋催化剂的对映选择性活化

◆ 氢化反应 (Mikami, Noyori)



收率%	100	100	100
Ee %	76	95	90

• 杂Diels-Alder反应



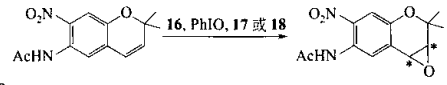
催化剂: (±)-

手性活化剂: (R)-

仅用(R)-催化剂, 得到产物有5%ee。  
用(±)-催化剂 (10mol%)/手性活化剂 (5mol%)得到50%ee。  
用(R)-催化剂 (10mol%)/手性活化剂 (5mol%)得到84%ee。

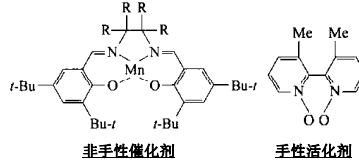
• 非手性催化剂的对映选择性

◆ 氧化反应



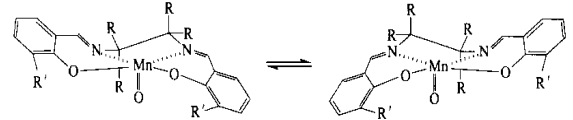
90%, 83% ee

非手性催化剂存在平衡, 手性活化剂选择性地与一个异构体作用, 使其构型固定, 并形成活性物种。

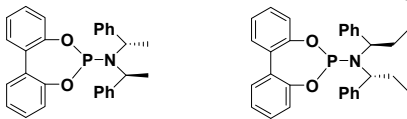
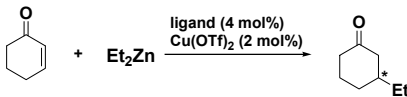


非手性催化剂

手性活化剂



◆ Zn试剂的Michael加成反应



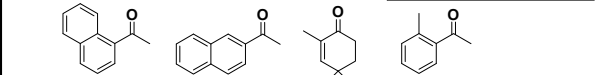
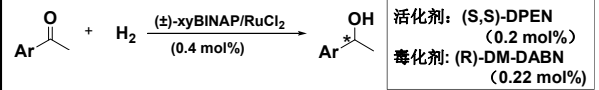
得到(R)-产物 89% ee

得到(S)-产物 92% ee

联苯二酚没有手性(潜手性)经手性胺的手性传递(手性诱导)而使整个催化剂显现更强的活性和选择性。无需使用昂贵的光活性BINOL。

(c) 不对称活化和毒化结合使用 (Angew, 2000, 39, 3707)

在同一种外消旋催化剂中, 同时加入一种活化剂和一种毒化剂, 而两种试剂选择性地分别与外消旋催化剂中的相应构型的异构体作用: 一个被活化, 一个被毒化, 从而加强了催化效果。



收率 >99% >99% >99% >99%  
Ee% 96(80) 91(45) 92(84) 95(82)

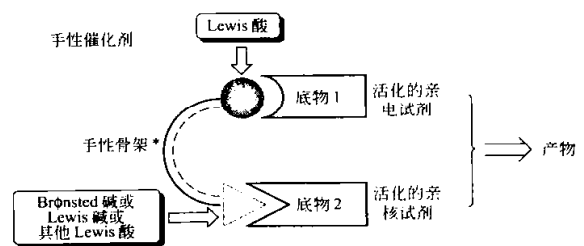
( ) 内是单独使用催化剂的结果

3.6 不对称双活化策略

参考文献:

- Cahard, "Towards Perfect Catalytic Asymmetric Synthesis: Dual Activation of the Electrophile and the Nucleophile", *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 4566-4583
- 冯小明, "不对称双活化策略"《不对称催化. 新概念与新方法》, 第10章, 丁奎岭, 范青华主编, 化工出版社, 2008

(1) "双活化"作用示意图





(2) 双活化催化剂（作用）的三种类型：

(I) 手性双功能催化剂：

既具有Lewis酸中心（能活化亲电底物），又有Lewis碱（Brønsted碱）的位点（能活化亲核底物）

(II) 组合双中心催化剂：

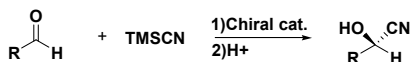
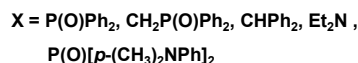
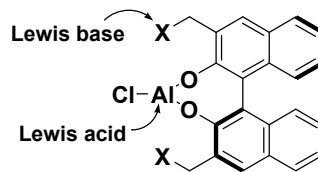
两个不同催化剂组合成一个大的双中心催化体系，使得亲核底物和亲电底物能被分别活化。

(III) 动态双活化作用：

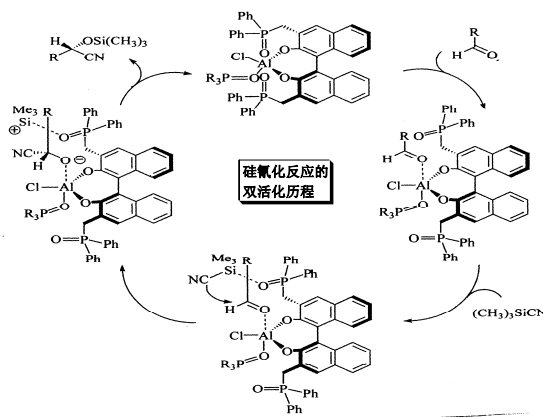
一个催化剂活化亲核（或亲电）试剂后，形成一种新的催化活性中间体，能进一步活化亲电（或亲核）试剂。

(I) 手性双功能催化剂

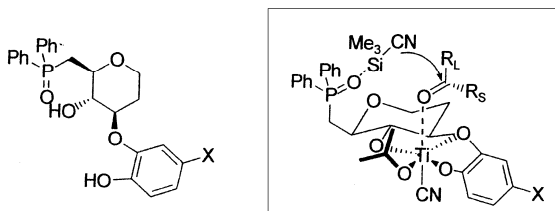
a) 联二萘类型（Shibasaki）



- 产率最高达100%，ee值达98%，
- 若使用配体引入氨基（X = Et<sub>2</sub>N），可提高活性，
- 若底物反应活性高，易使非手性反应进行，可以加入过量的亚磷酸酯，降低Lewis酸性，从而提高立体选择性。
- 不需低温即可达高立体选择性，易于手性配体的回收。



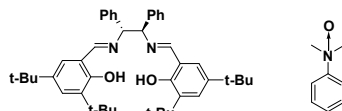
b) 含磷的手性双功能催化剂



- 分别活化两个底物：P=O活化Si-CN，Ti活化C=O
- 10 mol%催化剂，分离产率高达92%，ee值达95%

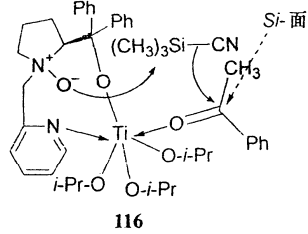
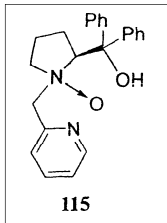
c) 手性双功能催化剂的设计（Feng Xiaoming）

• 非对称酮的氰基化反应

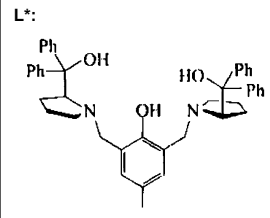
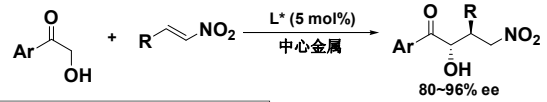


Ti-Salen配合物为手性Lewis酸，活化底物—酮。在此催化体系中加入1 mol%的N-氧化物，N-氧化物为Lewis碱，活化氰基化试剂（TMSCN），反应的产率和选择性都有提高（84% ee）。

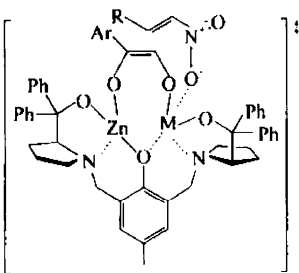
- 最后合并到一个分子中，形成单分子的手性双功能催化剂。



(d) Trost 配体---对硝基乙烯化合物的加成反应



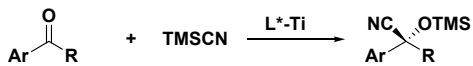
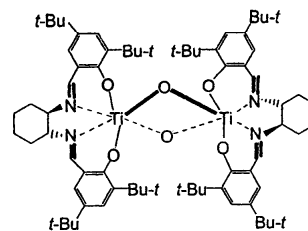
中心金属：  
Et<sub>2</sub>Zn (10mol%);  
or Et<sub>2</sub>Zn (5 mol%)  
+ (C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>Mg (5 mol%)



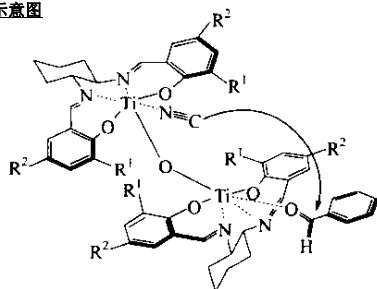
- 一个中心金属活化醛成烯醇金属，另一个中心金属活化硝基乙烯。
- 一个锌原子通过氧桥键使另一个锌中心的Lewis酸性增强。

(II) 组合双中心手性催化剂

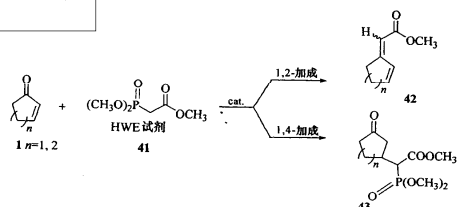
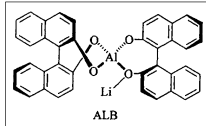
a) 两个双Schiff碱和两个Ti中心组合成手性双功能催化剂



双活化作用示意图

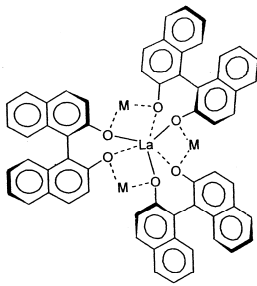


b) 双金属催化剂---ALB



- 若单独使用La-BINOL等，1,2-和1,4-加成的产率都很低，且ee值很低。
- 若ALB/BuLi联合使用，1,4-加成产物为主，且ee>90%。
- 双金属催化剂又是怎样起作用的呢？**协同效应**

c) 手性联二萜-镧系金属催化剂 (Shibasaki)

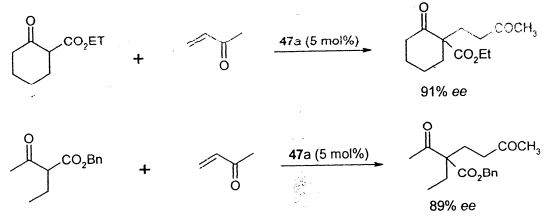


47 a (M = Na)  
b (M = K)

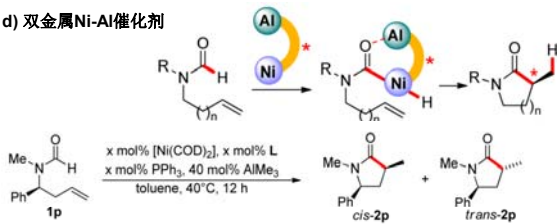
1) Shibasaki手性催化剂是双金属(双功能)催化剂, 包含一个中心金属 La [或Ba (II), Al (III)], 有Lewis酸性, 以及三个外围金属离子 [可为Li, Na, K], 有Lewis碱性, 和三个双齿配体。

2) 由于镧系金属离子半径很大, 形成配合物后中心金属还有空的 f 轨道, 可以接受含Lewis碱的底物或试剂的配位, 使反应在配合物的手性环境中进行。既活化Michael受体, 也活化C-H亲核试剂。

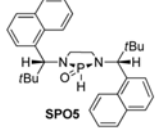
反应实例:



d) 双金属Ni-Al催化剂



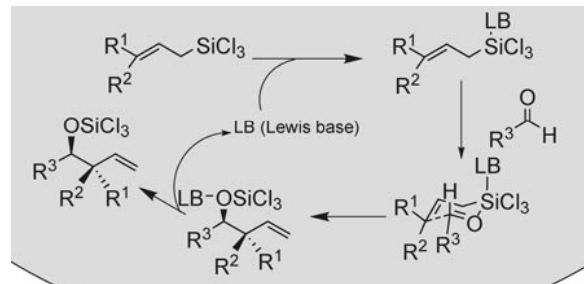
SPO5 (x = 5) : 92 %, 16 : 1 dr (cis/trans)  
ent-SPO5 (x = 5) : 99 %, 1 : 3 dr (cis/trans)  
Cy<sub>2</sub>POH (x = 10) : 50 %, 4 : 1 dr (cis/trans)



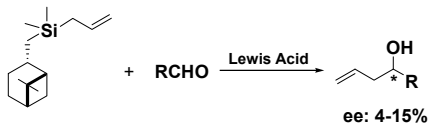
JACS, 2013, 11772

双金属试剂起双活化的作用。  
Al起Lewis酸的作用, 活化C=O;  
Ni插入C-H, 活化C-H。

3) 动态双活化过程



Sakurai反应

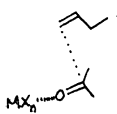


反应的过渡态

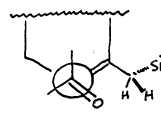
Fleming, Kumada

Denmark

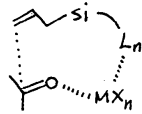
T.H.Chan, D.Wang



anti

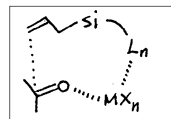
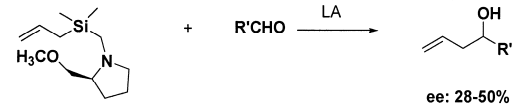
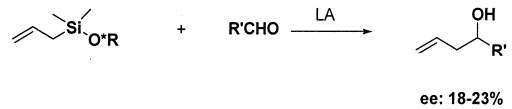


syn



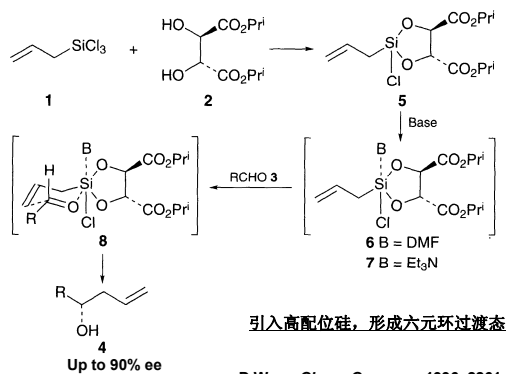
syn

引入可配位的基团

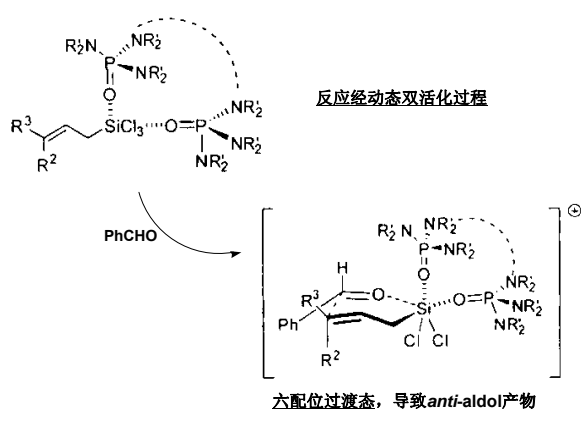
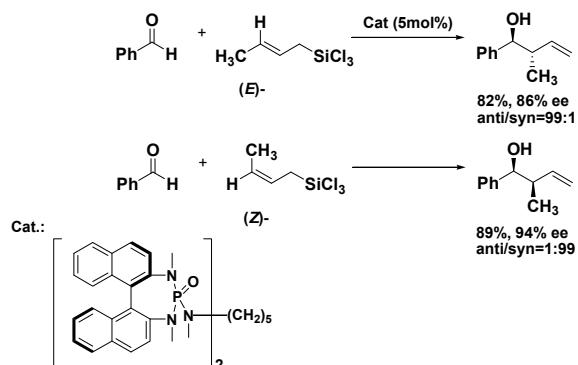


加强了配位, 但仍然是八元环的过渡态, 立体控制不够理想!!

### 手性五配位硅化合物的不对称反应



### 手性磷酰胺催化剂



### 羰基化合物不对称亲核加成反应小结

- 以有机锌试剂的反应导出：
  - 不对称反应中的非线性效应
  - 不对称活化和毒化
- 以炔基加成反应导出：
  - 端基炔的C-H活化
- 以碳亲核试剂的加成反应导出：
  - 活泼C-H对羰基的加成反应
- 以氰醇化反应导出：
  - 双金属(中心)试剂和双活化作用