



有机磷试剂在不对称反应中的应用

周正洪*, 王有名, 吴桂平, 唐除痴

元素有机化学国家重点实验室; 南开大学元素有机化学研究所, 天津 300071

*通讯作者, E-mail: z.h.zhou@nankai.edu.cn

收稿日期: 2010-02-24; 接受日期: 2010-03-29

摘要 由于其结构多样性, 有机磷化合物作为配体、催化剂、辅助剂、添加剂、底物以及试剂等在不对称反应中均获得了成功的应用, 从而使有机磷试剂在不对称反应研究领域占有举足轻重的地位. 本文全面介绍了本课题组近几年来围绕有机磷试剂在不对称反应中的应用, 在醛的不对称硅氰化反应、内消旋环氧烷不对称开环反应、潜手性酮的不对称硼烷还原、不对称 Friedel-Crafts 烷基化、对映选择 Mitsunobu、不对称 aza-Morita-Baylis-Hillman、不对称 aza-Henry 以及硝基烯的不对称 Michael 加成反应等方面所取得的一些研究结果.

关键词

不对称反应
有机磷配体
有机磷催化剂
有机磷辅助剂
有机磷添加剂
有机磷试剂
有机磷底物

1 引言

在元素周期表中处于第三周期第五主族的磷, 其外层有三个未成对的 p 电子及 5 个空 d 轨道, 所以它可以形成 1~6 个 σ 键, 因而存在 1~6 配位的磷化合物. 如此众多类型的磷化合物也使得磷化学变得异常丰富^[1].

众所周知, 自从 20 世纪 80 年代以来, 光学纯化学品的社会需求量急剧增加, 从而使不对称合成方法学及其应用成为当代有机化学研究的热点和前沿^[2]. 不对称反应研究的不断深入发展也给有机磷化学研究带来了空前发展机遇, 为结构上丰富多样的有机磷化合物在不对称反应中的应用开辟了广阔的前景. 在过去 30 年中, 有机磷化合物在不对称反应中的应用取得了令人瞩目的成就, 使有机磷化合物的发展进入了一个崭新的阶段. 由于有机磷化合物的结构多样性, 到目前为止, 有机磷化合物在配体^[3-5]、催化剂^[6-10]、辅助剂^[11]、添加剂、底物以及试剂等方面都获得了成功应用, 使有机磷试剂在不对称反应研究领域占有举足轻重的地位. 本文综述了本课题组近

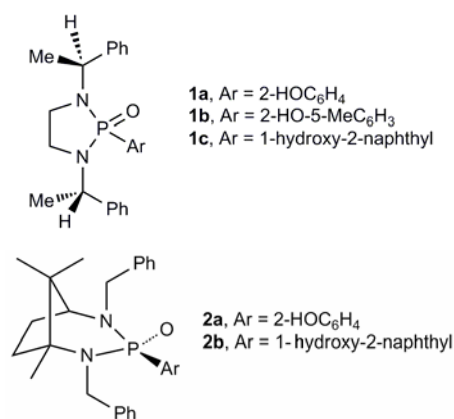
几年来围绕有机磷试剂在不对称反应中的应用, 在不对称硅氰化反应、环氧烷不对称开环反应、潜手性酮的不对称硼烷还原反应、不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应、对映选择 Mitsunobu 反应、不对称 aza-Morita-Baylis-Hillman 反应、不对称 aza-Henry 反应以及硝基烯的不对称 Michael 加成反应等方面所取得的一些研究结果.

2 有机磷配体

30 年来, 在含磷配体研究中特别引人关注并已取得迅速发展的领域是手性三配位磷配体在不对称催化中的应用. 在这方面, 不但合成了成千上万种各种类型的手性三配位磷配体, 而且已在二三十种不同的不对称催化反应中得到应用, 有些取得了很好的结果. 更重要的是, 在为数不多的不对称催化合成精细化工品的工业项目中, 手性三配位磷配体占有重要的地位. 虽然三配位磷配体取得了如此瞩目的成就, 但是三配位磷化合物的最大缺点在于其在空气中的不稳定性, 从而给制备和反应操作带来了极大的

不便. 与三配位磷化合物相比, 四配位磷化合物具有稳定性好、易于制备等巨大优势. 尽管如此, 四配位磷化合物作为配体应用于不对称反应的研究还是相对较少. 为此, 我们开展了四配位磷配体在金属钛配合物催化的醛的不对称硅氰化反应研究.

首先从光学活性 α -苯乙胺出发得到了双功能手性磷配体 **1a-c**. 其中配体 **1c** 在苯甲醛与三甲基硅氰的模型反应中获得了最好的结果 (42% ee). 进而以化合物 **1c** 为配体对反应的底物适用范围进行了考察 (表 1), 发现反应具有很强的底物结构依赖性, 其中最合适的底物是 2-甲氧基取代苯甲醛, 可以获得最高 90% ee 的对映选择性, 但是当底物换为拉电子基团取代的 4-氯苯甲醛时, 反应的立体选择性急剧下降, 仅得到 ee 值为 15% 的加成产物^[12].



为了进一步提高该类配体的不对称诱导能力, 扩展底物适用范围. 我们对配体 **1** 中手性二胺的结构骨架进行改造, 从 D-樟脑二酸出发合成了具有 C1 对

表 1 Ti(O^{*i*}Pr)₄/**1c** 催化的醛的不对称硅氰化反应

$\text{Ar}-\text{CHO} + \text{TMSCN} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C}]{\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4 (10 \text{ mol\%}), \text{1c (40 mol\%)}} \text{Ar}-\text{CH(OH)-CN}$			
编号	Ar	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%)
1	Ph	98	43 ^{b)}
2	2-MeOC ₆ H ₄	92	90 ^{c)}
3	4-MeOC ₆ H ₄	92	50 ^{c)}
4	2-MeC ₆ H ₄	80	72 ^{c)}
5	4-MeC ₆ H ₄	95	41 ^{c)}
6	4-ClC ₆ H ₄	90 ^{d)}	15
7	2-naphthyl	96	76 ^{c)}

a) 分离产率; b) 手性色谱分析相应的氰醇乙酸酯确定; c) 与文献比旋光值比较确定; d) 反应温度为 10 °C.

称性的手性环状膦酰胺 **2**. 与配体 **1** 相似, 在苯甲醛与三甲基硅氰的模型反应研究中, 同样是具有大体积萘环结构单元的配体 **2b** 表现出了更好的不对称诱导能力 (54% ee). 进一步的底物扩展实验表明配体 **2b** 无论是在不对称诱导能力还是在底物适用性方面均明显优于配体 **1c**, 对于最佳底物 2-甲氧基苯甲醛可以实现完美的立体控制得到 ee 值为 98% 的加成产物; 此外, 诸如 3-甲氧基苯甲醛、2-或 4-甲基取代苯甲醛以及 2-萘醛都获得了很好的对映选择结果 (78%~84% ee); 对于在配体 **1c** 中仅仅得到 15% ee 立体选择性的 4-氯苯甲醛在该体系中也取得了中等程度的对映选择性 (55% ee). 从表 2 数据中可以看出该催化体系的不足之处在于配体的用量偏大, 需使用 40 mol% 手性配体, 如果把配体用量降至 20 mol%, 除个别具有位阻的邻位取代底物之外 (2-甲氧基苯甲醛和 2-甲基苯甲醛), 对于其余底物均会导致反应对映选择性的明显下降, 其中对于 3-甲氧基苯甲醛尤为明显, 产物的 ee 值从 84% 急剧下跌为 26%. 但是配体 **2b** 具有很好的化学稳定性, 可以方便的回收再用而并不影响反应的立体选择性, 这在一定程度上可以弥补配体用量偏大的不足^[13, 14].

3 有机磷辅助剂

随着磷立体化学的发展, 许多手性磷化合物的制备已不是太困难的事, 而且磷与氧、硫、氮等形成

表 2 Ti(O^{*i*}Pr)₄/**2b** 催化的醛的不对称硅氰化反应

$\text{Ar}-\text{CHO} + \text{TMSCN} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 20^\circ\text{C}]{\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4 (10 \text{ mol\%}), \text{2b (40 mol\%)}, \text{H}_3\text{O}^+} \text{Ar}-\text{CH(OH)-CN}$			
编号	Ar	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%)
1	Ph	84 (74)	54 (44) ^{b), c)}
2	2-MeOC ₆ H ₄	87 (78)	98 (97) ^{b), c)}
3	3-MeOC ₆ H ₄	78 (73)	84 (26) ^{b), d)}
4	4-MeOC ₆ H ₄	64 (50)	54 (32) ^{b), d)}
5	2-MeC ₆ H ₄	75 (74)	78 (72) ^{b), c)}
6	4-MeC ₆ H ₄	81	78 ^{b), d)}
7	2-naphthyl	66 (55)	84 (57) ^{b), d)}
8	4-ClC ₆ H ₄	71	55 ^{d)}
9	4-NO ₂ C ₆ H ₄	73	35 ^{d)}

a) 分离产率; b) 括号内的数据是配体用量为 20 mol% 时的结果; c) 手性色谱分析相应的氰醇硅醚确定; d) 与文献比旋光值比较确定.

的键往往易于通过水解断裂, 选择不同的酸碱性质, 还会使这类断裂具有选择性. 这样就为手性磷化合物作为辅助剂的应用创造了条件^[11].

近期我们发现硫代磷酰亚胺^[15]具有易于制备、对空气、水稳定等优点, 而且表现出了较好的亲电活性, 在一些有机转化中得到了成功应用^[16~18]. 例如在亲核性叔磷催化剂 1,3,5-三氮杂-7-氧杂金刚烷 (PTA) 的催化下, 可以和一系列活化烯顺利地发生 aza-Morita-Baylis-Hillman 反应 (aza-MBH 反应) 得到在合成上具有广泛应用价值的官能团富集的加成产物 (图 1)^[17].

在此基础上, 我们对手性硫代磷酰亚胺诱导的非对映选择 aza-MBH 反应进行了研究. 首先合成了具有磷手性中心手性硫代磷酰亚胺 **3**, 但不幸的是, 研究结果表明手性亚胺 **3** 基本没有不对称诱导能力, 得到的是一对几乎等量的非对映异构体混合物 (图 2).

进而我们将注意力转向衍生于光学活性联萘二酚的手性硫代磷酰亚胺 **4a~f**, 令人满意的是手性磷硫代酰亚胺 **4** 在不对称诱导能力方面有了很大程度的改善, 但是反应的非对映选择性很大程度上取决于底物结构 (表 3). 例如对于 4-位甲基、甲氧基和溴取代的亚胺 (**4b**、**4c** 和 **4e**), 只得到了中等程度的非对映选择性, de 值分别为 50%、42% 和 48%, 但是 4-三氟甲基取代的底物则表现出了非常好的不对称诱导能力, 只得到了一个单一的立体异构体 (>99% de). 这些结果表明在手性硫代磷酰亚胺诱导的非对映选择 aza-MBH 反应中, 具有邻近磷手性中心的亚胺不如具有联萘骨架的空间体积相对较大的手性亚胺有效^[18].

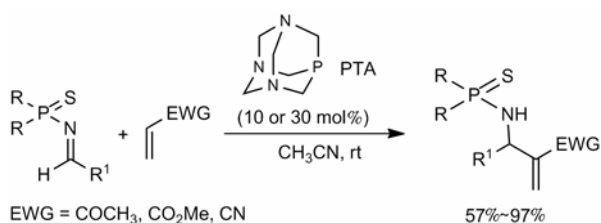


图 1 PTA 催化的基于硫代磷酰亚胺的 aza-MBH 反应

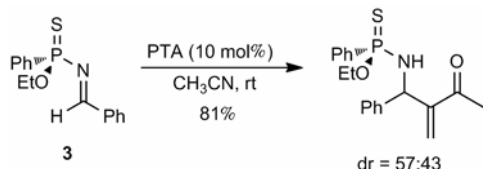


图 2 手性亚胺 **3** 诱导的非对映选择 aza-MBH 反应

表 3 手性亚胺 **4** 诱导的非对映选择 aza-MBH 反应

编号	Ar	产率 (%) ^{a)}	de 值 (%) ^{b)}
1	Ph (4a)	64	90
2	4-MeC ₆ H ₄ (4b)	65	50
3	4-MeOC ₆ H ₄ (4c)	70	42
4	2-ClC ₆ H ₄ (4d)	75	82
5	4-BrC ₆ H ₄ (4e)	72	48
6	4-CF ₃ C ₆ H ₄ (4f)	66	>99

a) 分离产率; b) 根据 ³¹P NMR 和 ¹H NMR 中甲酰基质子化学位移积分比确定.

4 有机磷底物、添加剂及试剂

4.1 手性磷试剂参与的对映选择 Mitsunobu 反应

所谓 Mitsunobu 反应就是醇和亲核试剂在偶氮二甲酸酯和三配位磷试剂存在下进行的一种 S_N2 亲核取代反应. 通过 Mitsunobu 反应可以方便的把醇转化为相应的酯、卤代烃、醚、胺等, 因此 Mitsunobu 反应在有机合成尤其是天然产物的合成中得到了广泛应用^[19].

传统的 Mitsunobu 反应机理认为首先亲核性三配位磷试剂与偶氮二甲酸酯发生亲核加成得到 1,3-偶极中间体 **i**, 中间体 **i** 夺取前亲核试剂中的质子形成磷盐中间体 **ii** 同时产生亲核试剂, 继而醇氧亲核进攻磷盐 **ii** 消除一分子氢化偶氮二甲酸酯同时形成含氧磷盐 **iii**, 最后亲核试剂亲核进攻消去 1 分子五价磷氧化物得到亲核取代产物 (图 3). 如果采用手性三配位

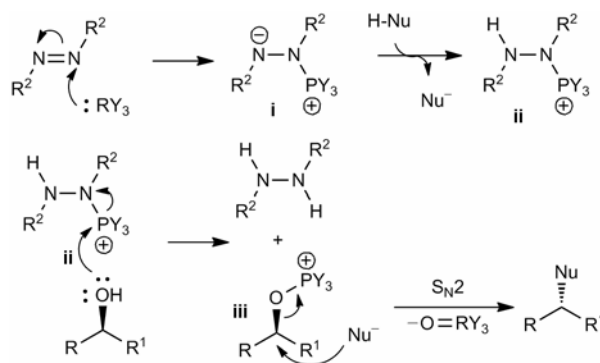


图 3 Mitsunobu 反应机理

磷试剂就可能使亲核进攻一步具有对映选择识别作用从而实现对外消旋醇的动力学拆分过程。为此, 我们从光学活性联萘二酚出发合成了亚磷酸酯 **5**, 并将其作为手性三配位磷试剂应用于邻苯二甲酰亚胺和外消旋仲醇之间的 Mitsunobu 反应^[20]。

在此反应条件下, 邻苯二甲酰亚胺优先和外消旋仲醇中的左旋异构体反应形成相应的构型翻转亲核取代产物同时剩下光学富集的右旋异构体, 即外消旋仲醇得到了动力学拆分。亲核取代产物经过进一步肼解去保护即可到手性胺 (图 4)。该反应提供了一条由外消旋仲醇制备相应的光学活性仲醇和胺的新途径, 在有机合成上具有潜在的应用价值。尽管目前该反应只获得了中等程度的对映选择性, 我们相信通过手性三配位磷试剂的结构优化可以提高反应的立体选择性。

4.2 手性(salen)Ti(IV)配合物催化的二硫代磷酸对内消旋环氧烷的不对称开环反应

内消旋环氧烷的不对称开环是有机合成中一个重要的化学转化过程, 可以高效地得到各种 1,2-双官能团化合物, 同时构建两个相邻的手性中心^[21, 22]。

近期我们发现二硫代磷酸作为一种新型硫亲核试剂可以对环氧烷发生区域及立体专一的开环, 开环产物经进一步还原可以得到合成上有用的 β -羟基硫醇^[23]。在此基础上对手性钛配合物催化的二硫代磷酸对内消旋环氧烷的不对称开环反应进行了研究, 发现使用 salen 配体 **6~9** (图 5)与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 原位产生的手性 Ti(IV)配合物作为催化剂时可以实现对内消旋环氧烷的对映选择开环得到相应的光学活性

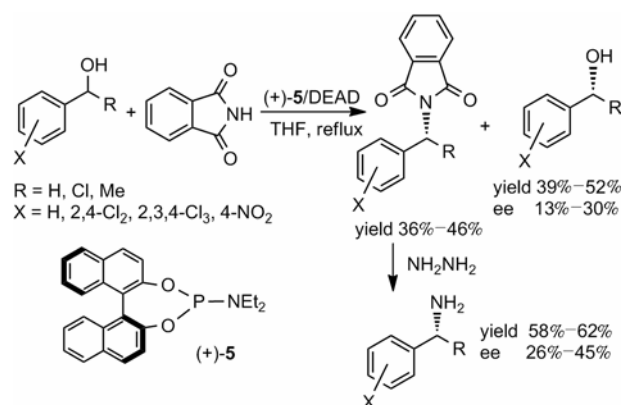


图 4 手性磷试剂(+)-5 参与的对映选择 Mitsunobu 反应

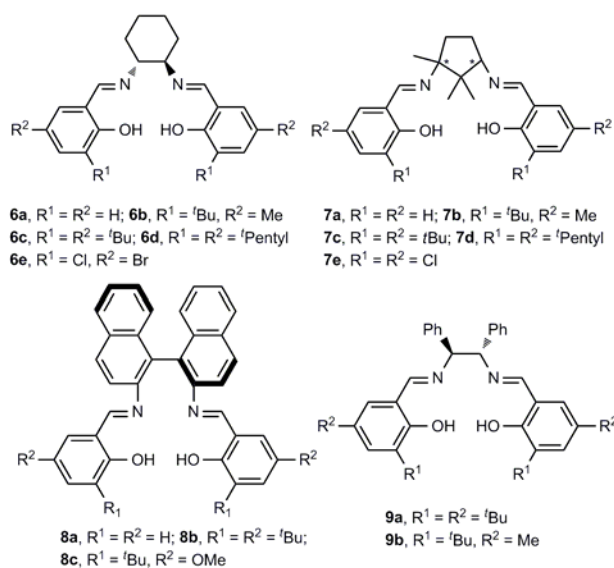


图 5 Salen 配体 **6~9**

开环产物。

以二乙氧基二硫代磷酸对环氧环己烷不对称开环为模型反应, 初步的研究结果表明反应的对映选择性很大程度上取决于 salen 配体中的手性二胺母体结构。就对映选择性而言, 其中以 (1*R*,2*R*)-1,2-环己二胺、(+)-*cis*-1,2,2-三甲基-1,3-环戊二胺以及 (*R*)-联萘二胺为母体结构骨架的 salen 配体的结果明显好于衍生自 (1*S*,2*S*)-1,2-二苯基乙二胺的配体。此外 salen 配体苯环上的取代基性质对反应的立体选择性也有显著的影响, 其中 2-位大体积叔丁基的存在是获得更好立体控制结果的必要条件。4 种 salen 配体的最好结果分别是 73% ee (**6c**)、62% ee (**7b**)、51% ee (**8b**)、19% ee (**9a**) (图 6)。

确定了最佳配体 **6c** 之后, 我们进一步对环氧烷结构以及开环试剂二硫代磷酸磷原子上取代基对反应的影响进行了考察, 结果见表 4。

从表 4 中数据可以看出无论是开环试剂二硫代

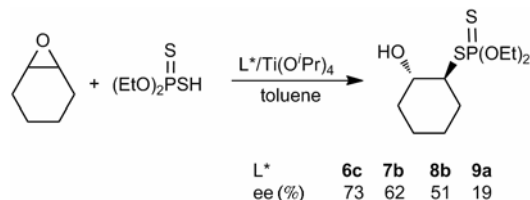
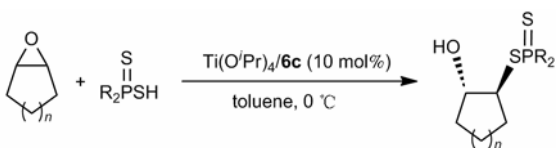


图 6 $\text{L}^*/\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 催化的 *O,O*-二乙基二硫代磷酸对环氧环己烷的不对称开环反应

表4 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\mathbf{6c}$ 催化的二硫代磷酸对内消旋环氧烷的不对称开环反应


编号	R	n	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%) ^{b)}
1	MeO	2	85	44
2	EtO	2	90	73
3	Et	2	89	69
4	Ph	2	92	60
5	EtO	1	93	53
6	EtO	4	89	56

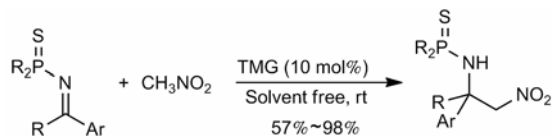
a) 分离产率; b) 根据手性 HPLC 分析确定.

磷酸磷原子上取代基还是底物环氧烷环的结构都对反应的对映选择性有明显的影响. 其中二乙氧基二硫代磷酸作为开环试剂得到了最好的立体控制结果. 对于环氧烷底物而言, 环己烯环氧烷是最适合的反应底物, 可以得到最高 73% ee 立体选择性, 相同条件下, 环戊烯氧化物及环庚烯氧化物则给出相对较低的对映选择结果^[24].

4.3 手性硫脲催化的基于硫代磷酰亚胺的不对称 aza-Henry 反应

不对称 Aza-Henry 反应 (即氮杂 Mannich 反应) 是有机合成中一类重要的碳碳键形成反应, 其产物 β -硝基胺可以方便地转化为一类其他有用的手性合成中间体, 如 1,2-二胺、 α -氨基酸等等^[25, 26]. 在 aza-Henry 反应中使用最多的是 *N*-酰基保护的亚胺, 这类亚胺具有很好的反应活性, 并且保护剂容易脱去. 但是该类底物有一个最大的缺点就是其水敏感性, 从而给底物的制备和反应操作带来了很大的不便. 最近, 我们发现易于制备、稳定性好的硫代磷酰亚胺在 aza-Henry 反应中同样表现出了很好的反应活性, 在四甲基胍(TMG)的催化下无论是醛亚胺还是酮亚胺都可以得到相应的 aza-Henry 加成产物 (图 7).

进而我们对有机催化的基于硫代磷酰亚胺的不

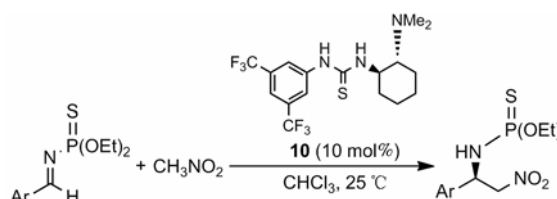
**图7** TMG 催化的基于硫代磷酰亚胺的 aza-Henry 反应

对称 aza-Henry 反应进行了研究. 研究结果表明 Takemoto 硫脲 **10** 可以有效地催化 *O,O*-二乙基硫代磷酰亚胺与硝基甲烷之间的不对称 aza-Henry 反应, 得到光学活性的 *N*-二乙氧基硫代磷酰基保护的 β -硝基胺 (表5).

从表 5 中结果可以看出, 底物结构对反应的对映选择性几乎没有影响, 无论是在苯环上引入拉电子基团还是给电子基团都得到 ee 值大致相同的加成产物 (83%~87%). 此外, 富电子杂环芳醛 2-呋喃甲醛衍生的亚胺同样是不错的底物, 可以得到 77% ee 的对映选择结果^[27].

4.4 有机磷添加剂参与的不对称硅氰化反应

在不对称催化反应中, 同时活化亲电试剂和亲核试剂的催化体系取得了巨大的成功, 从而越来越受到大家的广泛注意^[28]. 在硅氰化反应中, 叔磷氧化物中的磷氧双键上的氧原子可以提供孤对电子作为 Lewis 碱活化反应体系中的亲核试剂三甲基硅氰. 因此, 在不对称硅氰化反应根据双活化理念, 一种策略是在配体的适当位置引入磷酰基得到双功能配体, 一方面与 Lewis 酸配位形成手性 Lewis 酸中心活化亲电试剂羰基化合物, 另一方面磷酰基氧则作为 Lewis 碱活化亲核试剂, Shibasaki 小组在这方面开展了深入的研究, 取得了很多优秀的成果^[29]; 另一种策略是在手性 Lewis 酸催化体系中额外加入叔磷氧化物

表5 手性硫脲 **10** 催化的基于 *O,O*-二乙基硫代磷酰亚胺的不对称 aza-Henry 反应


编号	Ar	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%) ^{b)}
1	Ph	94	85
2	4-MeC ₆ H ₄	84	86
3	2-MeOC ₆ H ₄	87	84
4	3-MeOC ₆ H ₄	83	87
5	4-MeOC ₆ H ₄	78	87
6	2-ClC ₆ H ₄	89	82
7	2-CF ₃ C ₆ H ₄	93	87
8	3-FC ₆ H ₄	88	83
9	2-furyl	80	77

a) 分离产率; b) 根据手性 HPLC 分析确定.

作为添加剂从而达到双活化的目的^[30]. 最近, 我们发现三辛基膦氧化物作为 Lewis 碱添加剂在手性 (salen)Al(III) 配合物 **11** 催化的不对称硅氰化反应中取得了不错的结果 (表 6).

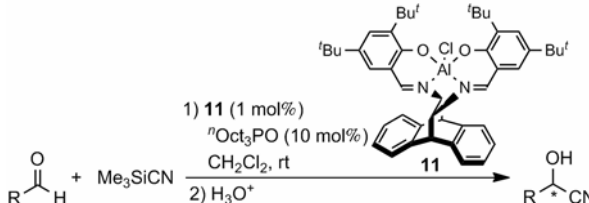
从表6中的结构可以看出, 手性 (salen)Al(III) 配合物 **11** 与三辛基膦组成的催化体系在醛的不对称硅氰化反应中表现出了很好的催化性能. 在此催化体系中, 苯甲醛、给电子基团取代苯甲醛以及富电子芳杂醛 2-呋喃甲醛可以转化为具有很好 ee 值的手性氰醇 (80%~92%), 其中 4-甲基取代苯甲醛获得了最好 92% ee 的对映选择性. 在苯环上引入拉电子基团不利于对反应的立体控制, 产物的 ee 值有所下降, 如 4-氯苯甲醛只得到了 70% ee 的立体选择性. 对于 1-萘醛以及肉桂醛同样取得了比较满意的结果. 此外, 尽管只得到中等程度的对映选择性 (42% ee), 但是该催化体系对饱和脂肪醛如氢化肉桂醛同样表现出了很好的催化活性, 可以高产率的给出相应的加成产物^[31].

5 磷有机催化剂

5.1 不对称 aza-MBH 反应

不对称 aza-MBH 反应是一类重要的碳碳键形成

表 6 手性 (salen)Al(III) 配合物 **11**/三辛基膦催化的不对称硅氰化反应



编号	R	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%) ^{b)}
1	Ph	93	86
2	4-ClC ₆ H ₄	86	70
3	2-MeOC ₆ H ₄	89	86
4	4-MeOC ₆ H ₄	90	81
5	2-MeC ₆ H ₄	94	80
6	3-MeC ₆ H ₄	92	88
7	4-MeC ₆ H ₄	90	92
8	1-Naphthyl	85	76
9	2-Furyl	90	83
10	(E)-cinnamyl	89	78
11	PhCH ₂ CH ₂	89	42

a) 分离产率; b) 根据手性 HPLC 分析确定.

反应, 可以方便地实现官能团富集有机分子的构筑^[32, 33]. 在不对称 aza-MBH 反应中, 手性三配位磷化合物由于其具有很好的亲核性, 从而被证明是一类有效的催化剂, 但是目前所报道的三配位磷催化剂仅仅局限于合成比较困难的手性叔膦类化合物. 与叔膦化合物相似, 手性亚磷酸衍生物同样具有很好的亲核性, 而且制备相对容易, 但是手性亚磷酸衍生物催化的不对称 aza-MBH 反应尚未见文献报道.

近期我们发现衍生自 (S)- α -苯乙胺的双二苯基次亚膦酰胺 **12** 在磺酰亚胺与甲基乙烯基酮 (MVK) 的 aza-MBH 反应中具有较好的催化活性, 不仅可以得到中等到较好产率的 aza-MBH 加成产物, 并且表现出了一定的不对称诱导能力, 其中 4-甲氧基取代底物得到了 ee 值为 24% 的加成产物 (表 7).

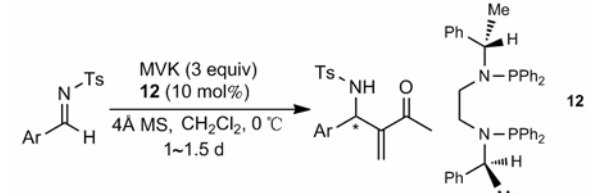
虽然上述手性二苯基次亚膦酰胺催化的 aza-MBH 反应目前只获得了较低的对映选择结果, 但这是首例手性亚磷酸衍生物催化的不对称 aza-MBH 反应. 由于亚磷酸衍生物的合成相对容易, 相信通过组合化学的办法可以实现催化剂的结构多样性合成, 继而通过高通量筛选提高反应的对映选择性.

5.2 潜手性酮的不对称硼烷还原反应

潜手性酮的不对称硼烷还原反应是制备光学活性仲醇的重要方法. 在有机催化的不对称硼烷还原反应中, 除了 Corey 的噁唑硼烷催化剂^[34]获得了极大的成功之外, 手性磷化合物也是一类重要的催化剂类型^[35].

我们发现基于 L-脯氨酸的含邻近羟基的二苯基

表 7 手性双亚膦酰胺 **12** 催化的基于磺酰亚胺的不对称 aza-MBH 反应



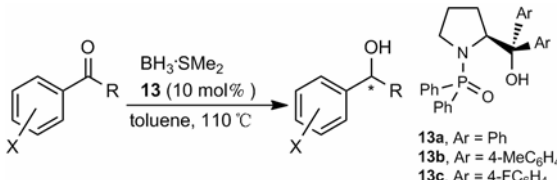
编号	Ar	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%) ^{b)}
1	Ph	65	12
2	4-ClC ₆ H ₄	78	7
3	2-BrC ₆ H ₄	43	4
4	4-MeOC ₆ H ₄	75	24

a) 分离产率; b) 根据手性 HPLC 分析确定.

次磷酸胺 **13a~c** 在苯乙酮衍生物的不对称硼烷还原反应中表现出了很好的催化活性, 不仅可以高产率地得到相应的还原产物, 而且获得了很好的对映选择性 (表 8).

从表 8 中数据可以看出, 反应的对映选择性受底物和催化剂结构的影响比较明显, 其中 α -氯代苯乙酮和 4-甲氧基苯乙酮是比较适合的反应底物分别可以得到高达 92% 和 93% ee 的立体控制结果. 值得注意的是催化剂苯环上 4-位取代基的引入对部分底物的立体选择性影响十分明显. 例如苯环上未取代的催化剂 **13a** 在 α -氯代苯乙酮的还原中得到了 84% ee 的对映选择结果, 而在苯环 4-位引入甲基或氟原子得到的催化剂 **13b** 和 **13c** 则分别可以得到 ee 值为 92 和 93% 的还原产物. 对于催化剂 **13b** 即使将催化剂用量降低至 5 mol%, 反应的立体选择性不仅没有下降, 反而有稍许提高 (从 92% ee 提高为 94% ee). 当以 4-甲氧基苯乙酮为底物时, 同样观察到了这用对位取代效应, 反应的对映选择性由 83% ee 分别提高为 88% 和 90% ee^[36].

表 8 手性次亚磷酸胺 **13** 催化的潜手性酮的不对称硼烷还原反应



编号	X	R	催化剂	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%) ^{b)}
1	H	Me	13a	92	65
2	H	Me	13b	92	65
3	H	Me	13c	92	63
4	2-Cl	Me	13a	96	71
5	2-Cl	Me	13b	92	71
6	2-Cl	Me	13c	90	69
7	4-Me	Me	13a	92	63
8	4-Me	Me	13b	93	58
9	4-Me	Me	13c	89	71
10	H	CH ₂ Cl	13a	97	84
11	H	CH ₂ Cl	13b	96	92
12 ^{c)}	H	CH ₂ Cl	13b	93	94
12	H	CH ₂ Cl	13c	96	93
13	4-MeO	Me	13a	96	83
14	4-MeO	Me	13b	97	88
15	4-MeO	Me	13c	95	90

a) 分离产率; b) 根据手性 HPLC 分析确定; c) 催化剂 **12b** 的用量为 5 mol%.

5.3 不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应

由于 Akiyama^[37]和 Terada^[38]的开创性工作, 目前手性磷酸已被认为是有机催化中的一类优势催化剂类型. 在众多的文献报道中, 手性磷酸往往用于与亚胺形成手性离子对以到达活化亚胺同时发挥不对称诱导作用, 而手性磷酸用于活化酮的报道则相对较少, 仍是富有挑战性的研究课题之一. 我们发现具有八氢联萘骨架的手性磷酸 **14** 可以有效地活化 α,β -不饱和酮从而催化吲哚与查尔酮之间的不对称 Michael 类型 Friedel-Crafts 烷基化反应 (表 9).

从表 9 中的数据可以看出吲哚氮上的取代基体积大小对反应对映选择性影响十分明显, 随着 *N*-上取代基体积的增大, 产物 ee 值呈明显下降的趋势. 例如吲哚、*N*-甲基吲哚和 *N*-苄基吲哚烷基化产物的 ee 值分别为 56%、47% 和 24%. 吲哚 2-位甲基的存在不利于反应的立体选择性, 尽管同样可以高产率地得到相应的烷基化产物, 但产物的 ee 值急剧下降. 查尔酮两端苯环上的取代基对反应的对映选择性没有明显的规律性影响, 无论是引入拉电子还是引入吸电子基团均能得到中等程度的对映选择结果^[39].

5.4 酮对硝基烯的不对称 Michael 加成反应

不同亲核试剂对硝基烯的不对称 Michael 加成是合成手性硝基烷的重要途径, 其中酮对硝基烯的加成可以得到具有重要合成价值的 β -硝基酮衍生物^[40, 41]. 近期我们设计合成了一类手性硫代磷酸酯化合物 **15~18**, 发现它们可以作为双功能催化剂有效地催化环己酮对硝基烯的不对称 Michael 加成反应, 其中四氢吡咯环可以与酮形成烯胺从而活化亲核试剂酮, 而硫代磷酸酯结构单元中的氮氢可以作为氢键给体通过与硝基烯中的硝基发生氢键相互作用而

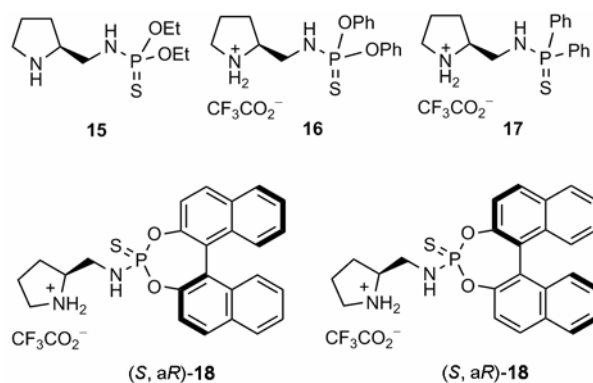
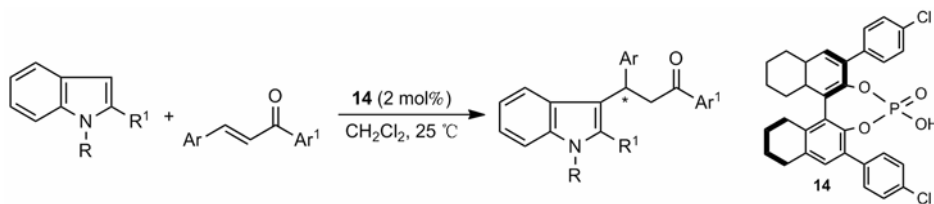


表 9 手性磷酸 **14** 催化的吲哚与查尔酮之间的不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应

编号	R	R ¹	Ar	Ar ¹	产率 (%) ^{a)}	ee 值 (%) ^{b)}
1	H	H	Ph	Ph	73	56
2	Me	H	Ph	Ph	63	47
3	Bn	H	Ph	Ph	92	24
4	H	Me	Ph	Ph	82	18
5	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	88	51
6	H	H	Ph	4-BrC ₆ H ₄	89	39
7	H	H	Ph	2-ClC ₆ H ₄	67	34
8	H	H	2-ClC ₆ H ₄	Ph	71	43
9	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	80	36
10	H	H	2-MeOC ₆ H ₄	2-ClC ₆ H ₄	69	38
11	H	H	2-MeOC ₆ H ₄	4-NO ₂ C ₆ H ₄	85	51

a) 分离产率; b) 根据手性 HPLC 分析确定.

达到活化硝基烯的目的.

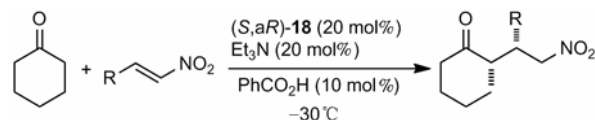
这类催化剂的最大优势在于由于磷化合物的结构多样性, 很容易通过改变磷原子上的取代基来实现对催化活性的调节. 以 β -硝基苯乙烯与环己酮之间的模型反应研究表明其中具有联萘骨架的催化剂 (*S,aR*)-**18** 给出了最好的结果. 因此, 我们以 (*S,aR*)-**18** 为催化剂对反应底物硝基烯的适用范围进行了研究, 结果见表 10.

从表 10 中结果可以看出该催化体系具有很好的底物适用范围, 不同结构的苯乙烯类型硝基烯均能顺利地与环己酮反应高产率地得到相应的加成产物, 同时获得很好的非对映和对映选择性. 一般说来, 苯环上取代基的性质对反应的影响不是很明显, 无论是引入吸电子还是给电子基团都能够得到很好的立体控制结果 (非对映选择性高达>99/1, 对映选择性高达 99% ee). 芳杂环如 2-呋喃基取代的硝基烯同样是适合的底物, 可以给出 98/2 的非对映选择性和 95% ee 的对映选择性. 此外, 烯基取代以及烷基取代的硝基烯底物也获得了很好的对映选择结果, 尽管其中烷基取代底物的非对映选择性有所下降^[42].

6 结论

总之, 有机磷化合物在不对称反应中的应用已

经取得了许多成功的实例, 其中特别是有机磷化合物作为配体和有机催化剂方面是当今不对称反应中的研究热点和前沿领域之一. 在今后的不对称反应研究中, 有机磷试剂仍将占有举足轻重的地位, 一

表 10 手性硫代磷酸酰胺 (*S,aR*)-**18** 催化的环己酮对硝基烯的不对称 Michael 加成反应

编号	R	产率 (%) ^{a)}	Syn/anti ^{b)}	ee 值 (%) ^{c)}
1	Ph	>99	>99/1	96
2	3-CF ₃ C ₆ H ₄	85	98/2	96
3	4-CF ₃ C ₆ H ₄	87	>99/1	99
4	4-FC ₆ H ₄	95	99/1	97
5	4-ClC ₆ H ₄	85	98/2	98
6	2-BrC ₆ H ₃	98	>99/1	97
7	4-BrC ₆ H ₃	83	>99/1	98
8	2-MeOC ₆ H ₄	77	99/1	96
9	4-MeC ₆ H ₄	>99	99/1	97
10	3,4-(OCH ₂ O)C ₆ H ₃	82	>99/1	98
11	1-naphthyl	97	>99/1	97
12	2-furyl	>99	98/2	95
13	(<i>E</i>)-cinnamyl	92	93/7	89
14	phenylethyl	89	73/27	91

a) 分离产率; b) 根据 ¹H NMR 分析确定; c) 根据手性 HPLC 分析确定.

方面将发展更多结构类型的高效有机磷配体和催化剂,尤其是在三配位磷有机催化剂的设计方面,比叔磷更易于合成和结构多样化的亚磷(麟和次麟)酸衍

生物作为不对称有机催化剂的出现特别值得期待;另一方面期待在更多的不对称反应类型中出现有机磷试剂的身影.

致谢 本工作得到国家自然科学基金(207720588, 20972070)和元素有机化学国家重点实验室资助,特此一并致谢.

参考文献

- Quin LD. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*. New York: John Wiley & Sons, 2000
- 林国强, 陈耀全, 陈新滋, 李月明. 手性合成——不对称反应及其应用. 北京: 科学出版社, 2000
- 唐除痴, 李康应, 周正洪. 不对称合成中手性磷配体的研究进展(I). 化学研究, 1999, 10: 6—16
- 唐除痴, 李康应, 周正洪. 不对称合成中手性磷配体的研究进展(II). 化学研究, 1999, 10: 9—15
- Börner A. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2008
- 李康应, 周正洪, 唐除痴. 不对称合成中手性磷配体催化剂的研究进展(I). 化学研究, 2002, 13: 58—64
- 李康应, 周正洪, 唐除痴. 不对称合成中手性磷配体催化剂的研究进展(II). 化学研究, 2002, 13: 49—58
- Akiyama T. Stronger Brønsted acids. *Chem Rev*, 2007, 107: 5744—5758
- Denmark SE, Beutner GL. Lewis base catalysis in organic synthesis. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 1560—1638
- Zhou ZH, Wang YM, Tang CC. Nucleophilic tertiary phosphine organocatalysts in asymmetric reactions. *Curr Org Chem*, in press
- 周正洪, 马缚鹏, 唐除痴. 不对称合成中的手性磷辅助剂. 化学通报(网络版), 2000, c00096
- Yang ZH, Zhou ZH, He K, Wang LX, Zhao GF, Zhou QL, Tang CC. Synthesis of some new chiral cyclic *o*-hydroxyarylphosphonodiamides as ligands for asymmetric silylcyanation of aromatic aldehydes. *Tetrahedron: Asymm*, 2003, 14: 3937—3941
- He K, Zhou ZH, Wang LX, Li KY, Zhao GF, Zhou QL, Tang CC. Synthesis of a new chiral cyclic *o*-hydroxynaphthylphosphonodiamide and its application as ligand catalyst in asymmetric silylcyanation of aromatic aldehydes. *Synlett*, 2004, 1521—1524
- He K, Zhou ZH, Wang LX, Li KY, Zhao GF, Zhou QL, Tang CC. Synthesis of some new chiral bifunctional *o*-hydroxyarylphosphonodiamides and their application as ligands in Ti(IV) complex catalyzed asymmetric silylcyanation of aromatic aldehydes. *Tetrahedron*, 2004, 60: 10505—10513
- Xu XY, Wang CG, Zhou ZH, Zeng ZB, Ma XP, Zhao GF, Tang CC. A convenient and practical method for the synthesis of *N*-thiophosphoryl aldimines and ketimines. *Heteroatom Chem*, 2008, 19: 238—244
- Ma XP, Xu XY, Wang CG, Zhao GF, Zhou ZH, Tang CC. Distinct chemoselectivity in the reaction of *N*-(thio)phosphoryl imines with diethylzinc. *J Organomet Chem*, 2007, 692: 3685—3690
- Xu XY, Wang CG, Zhou ZH, Tang XF, He ZJ, Tang CC. The aza-Morita-Baylis-Hillman reaction of *N*-thiophosphoryl imines catalyzed by 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA) — Convenient synthesis of α -methylene- β -amino ketone or acid derivatives. *Eur J Org Chem*, 2007, 4487—4491
- Lu AD, Xu XY, Gao P, Zhou ZH, Song HB, Tang CC. Chiral *N*-thiophosphoryl imine-induced diastereoselective aza-Morita-Baylis-Hillman reaction. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, 19: 1886—1890
- Mitsunobu O. The use of diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine in synthesis and transformation of natural products. *Synthesis*, 1981, 1—28
- Li ZM, Zhou ZH, Wang LX, Zhou QL, Tang CC. Enantioselective reaction of secondary alcohols with phthalimide in the presence of a chiral tri-coordinate phosphorus reagent in Mitsunobu reaction. *Tetrahedron: Asymm*, 2002, 13: 145—148
- Hodgson DM, Gibbs AR, Lee GP. Enantioselective desymmetrisation of achiral epoxides. *Tetrahedron*, 1996, 52: 14361—14384
- Paterson I, Berrisford DJ. *Meso* epoxides in asymmetric synthesis: Enantioselective opening by nucleophiles in the presence of chiral Lewis acids. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1992, 31: 1179—1180
- Li ZM, Zhou ZH, Li KY, Wang LX, Zhou QL, Tang CC. Regio- and stereoselective ring-opening of epoxides using organic dithiophosphorus acids as nucleophiles. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 7609—7611
- Zhou ZH, Li ZM, Wang QY, Liu B, Li KY, Zhao GF, Zhou QL, Tang CC. (Salen)Ti(IV) complex catalyzed asymmetric ring-opening of epoxides using dithiophosphorus acid as the nucleophile. *J Organomet Chem*, 2006, 691: 5790—5797
- Westermann B. Asymmetric catalytic aza-Henry reactions leading to 1,2-diamines and 1,2-diaminocarboxylic acids. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 151—153

- 26 Marqués-López E, Merino P, Tejero P, Herrera RP. Catalytic enantioselective aza-Henry reactions. *Eur J Org Chem*, 2009, 2401—2420
- 27 Hu K, Wang CG, Ma XP, Wang YM, Zhou ZH, Tang CC. *N*-Thiophosphoryl imines: convenient substrates in the aza-Henry reaction. *Tetrahedron: Asymm*, 2009, 20: 2178—2184
- 28 Ma JA, Cahard D. Towards perfect catalytic asymmetric synthesis: Dual activation of the electrophile and the nucleophile. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 4566—4583
- 29 Kanai M, Kato N, Ichikawa E, Shibasaki M. Recent progress in Lewis acid-Lewis base bifunctional asymmetric catalysis. *Pure Appl Chem*, 2005, 77: 2047—2052
- 30 Kim SS, Song DH. Asymmetric cyanohydrin synthesis catalyzed by Al(salen)/triphenylphosphane oxide. *Eur J Org Chem*, 2005, 1777—1780
- 31 Zeng ZB, Zhao GF, Zhou ZH, Tang CC. A novel chiral (salen)Al^{III} complex catalyzed asymmetric cyanosilylation of aldehydes. *Eur J Org Chem*, 2008, 1615—1618
- 32 Shi YL, Shi M. Aza-Baylis-Hillman reactions and their synthetic applications. *Eur J Org Chem*, 2007, 2905—2916
- 33 Masson G, Housseman C, Zhu J. The enantioselective Morita-Baylis-Hillman reaction and its aza counterpart. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 4614—4628
- 34 Corey EJ, Helal CJ. Reduction of carbonyl compounds with chiral oxazaborolidine catalysts: A new paradigm for enantioselective catalysis and a powerful new synthetic method. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 1986—2012
- 35 Brunel JM, Buono G. New chiral organophosphorus catalysts in asymmetric synthesis. *Top Curr Chem*, 2002, 220: 79—105
- 36 Li KY, Zhou ZH, Wang LX, Chen QF, Zhao GF, Zhou QL, Tang CC. Asymmetric carbonyl reduction with borane catalyzed by chiral phosphinamides derived from L-amino acid. *Tetrahedron: Asymm*, 2003, 14: 95—100
- 37 Akiyama T, Itoh J, Yokota K, Fuchibe K. Enantioselective Mannich-type reaction catalyzed by a chiral Brønsted acid. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 1566—1568
- 38 Uraguchi D, Terada M. Chiral Brønsted acid-catalyzed direct Mannich reactions via electrophilic activation. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 5356—5357
- 39 Tang HY, Lu AD, Zhou ZH, Zhao GF, He LN, Tang CC. Chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric Friedel-Crafts alkylation of indoles with simple α,β -unsaturated aromatic ketones. *Eur J Org Chem*, 2008, 1406—1410
- 40 Berner AM, Tedeschi L, Enders D. Asymmetric Michael additions to nitroalkenes. *Eur J Org Chem*, 2002, 1877—1894
- 41 Tsogoeva SB. Recent advances in asymmetric organocatalytic 1,4-conjugate additions. *Eur J Org Chem*, 2007, 1701—1716
- 42 Lu AD, Wu RH, Wang YM, Zhou ZH, Wu GP, Fang JX, Tang CC. Chiral thiophosphoramidate catalyzed asymmetric Michael addition of ketones to nitroolefins. *Eur J Org Chem*, 2010, 2057—2061

Studies on the application of organophosphorus reagents in asymmetric reactions

ZHOU ZhengHong, WANG YouMing, WU GuiPing & TANG ChuChi

State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry; Nankai University, Tianjin 300071, China

Abstract: Owing to their structure diversity, organophosphorus compounds play an outstanding role in the asymmetric transformations. They have been successfully employed as chiral ligand, chiral catalyst, chiral auxiliary, additive, substrate as well as chiral reagent in different type of asymmetric reactions. This account outlines our efforts on the application of organophosphorus compounds in some asymmetric reactions during the past several years, such as silylcyanation of aldehydes, desymmetrization of meso epoxide, Friedel-Crafts alkylation of indole, Michael addition to nitroolefins, aza-Henry reaction, aza-Morita-Baylis-Hillman reaction, borane reduction of prochiral ketones.

Keywords: asymmetric reaction, phosphorus ligand, phosphorus catalyst, phosphorus auxiliary, phosphorus additive, phosphorus substrate, phosphorus reagent