

## 目录

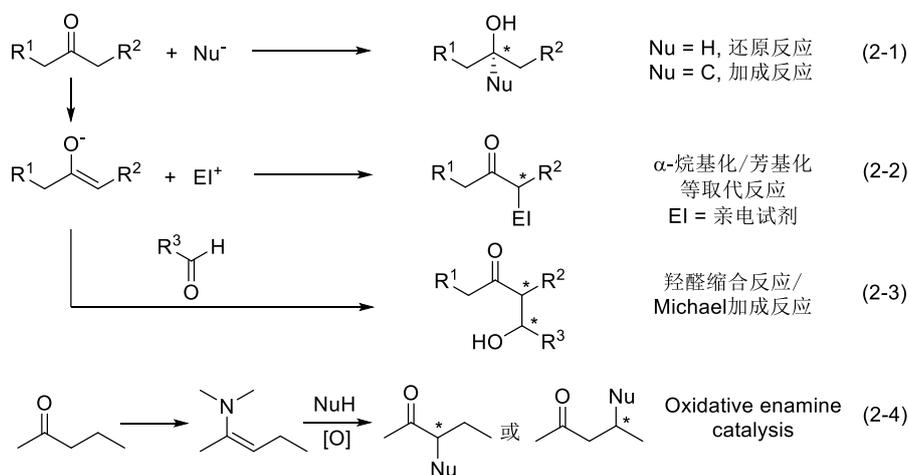
第 2 章 羰基化合物的 $\alpha$ -烷基/芳基化取代及 1,4-共轭加成反应 .....	83
2.1 引言 .....	83
2.2 金属配位型手性辅基传递 .....	88
2.2.1 脯氨酸类底物 .....	88
2.2.2 酰亚胺体系 .....	89
2.2.3 手性烯胺体系 .....	89
2.2.4 手性脲体系 .....	90
2.2.5 手性噁唑啉体系 .....	91
2.2.6 酰基磺内酰胺体系 .....	92
2.3 手性源生成季碳中心 .....	94
2.4 金属催化的 $\alpha$ -烷基化、 $\alpha$ -芳基化和烯丙基化反应 .....	97
2.5 有机催化的羰基 $\alpha$ -取代反应 .....	105
2.5.1 $\alpha$ -氨基酸衍生物的 $\alpha$ -烷基化反应 .....	105
2.5.2 有机催化羰基的 $\alpha$ -烷基化/芳基化/乙酰基化反应 .....	107
2.5.3 催化不对称烯丙基取代反应 .....	112
2.5.4 炔丙基取代反应 .....	121
2.5.5 烯炔对醛酯的 $\alpha$ -烷基化反应——制备 $\alpha$ -高碳烯物 .....	122
2.5.6 离子对催化的酰化反应 .....	124
2.5.7 氮杂-Piancatelli 重排 .....	125
2.5.8 过渡金属-氢催化的 1,3-二烯对醛/酮的氢烷基化反应 .....	126
2.6 有机催化的羰基 $\alpha$ -卤代反应 .....	128
2.6.1 氟代反应 .....	128
2.6.2 氯代、溴代和碘代反应 .....	129
2.6.3 羧基类羰基的 $\alpha$ -氟代反应 .....	131
2.7 $\alpha$ , $\beta$ -不饱和羰基化合物的不对称共轭加成反应 .....	132
2.7.1 金属催化的 $\alpha$ , $\beta$ -不饱和羰基底物的不对称共轭加成 .....	133
2.7.2 有机催化的 Michael 及氧、氮、硫-Michael 加成反应 .....	139
2.8 羰基化合物的 $\alpha$ -氨基化反应 .....	155
2.9 小结 .....	156
参考文献 .....	157

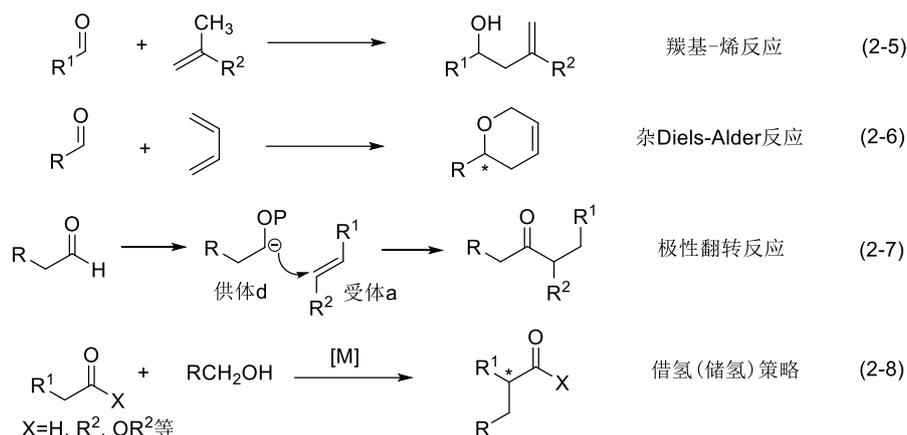
## 第 2 章 羰基化合物的 $\alpha$ -烷/芳基化取代及 1,4-共轭加成反应

### 2.1 引言

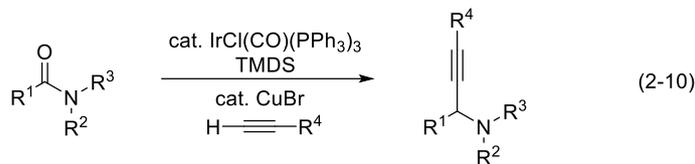
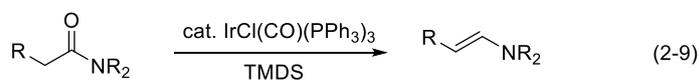
羰基中有极性的 $\pi$ 键，因此羰基本身和其 $\alpha$ -氢原子可参与许多化学反应。通常是极化了的亲电试剂对烯醇体的加成，或烯醇体的前体对极化了的底物的加成。Aldol 反应、Michael 反应、共轭反应、烷丙基取代、卤代烷基的烷基化反应均属于这类。现在又发展到催化的不对称烯醇体对不饱和碳氢物，如联烯、双烯和炔烃等的加成反应以及将羰基极性翻转后进行的反应。本章着重介绍羰基化合物 $\alpha$ -位的不对称碳-碳键生成反应、 $\alpha$ -卤代反应及类似于 $\beta$ -位取代的 1,4-共轭加成反应。

羰基是构建碳-碳键的首要官能团，以亲电底物的功能(式 2-1)与亲核试剂发生加成，反应在羰基碳上发生(催化的羰基化合物不对称加成反应将在第 3 章讨论；羰基 $\alpha$ -碳上的质子被碱夺取而烯醇化，呈现亲核性(式 2-2 和式 2-3)，该烯醇体视为碳负离子等同体可与亲电试剂反应。在式 2-2 中，EI 是含芳基、烷基、含氮、氧源或卤素的亲电试剂，反应经金属络合物或有机小分子催化下进行。手性胺类催化剂还能有效地用于醛或酮羰基的 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -位的官能团化反应。此外，由羰基转变的亲核体对 $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和官能团等的 Michael 加成，反应机理类同，相当于 $\beta$ -位取代，也收录在本章。酰胺、酯的 $\alpha$ -氢  $pK_a$  即 Brønsted 酸性为 35 和 31，远小于醛和酮( $pK_a$  为 27)，传统方法是通过等当量的强碱(表 2-1)转变为相应的烯醇金属盐，或用硅试剂的 Mukaiyama 类方法转变为相应的烯醇硅醚中间体。近来发展的 Lewis 酸等催化模式。用催化量的碱如 KH 和 KHMDS 实施不对称 $\alpha$ -取代反应，并拓展到 Mannich 反应和 1,4-加成反应<sup>[1]</sup>。醛等与氮杂卡宾生成的稳定烯醇体还可与双烯进行 Diels-Alder 反应或杂 Diels-Alder 反应。不对称的羟醛缩合反应和相关的烯丙基化反应，如烯丙基金属试剂对羰基的亲核加成以及醛/酮和炔在还原剂存在下的过渡金属催化还原偶联，但并不采用烯基金属试剂制备手性烯丙醇的方法，式 2-3 是第 4 章的议题；羰基的不对称还原反应(式 2-1 中，Nu=H)在第 7 章讨论；近来一个策略是将酮(醛)转化为烯胺与含氧、氮及碳的亲核试剂的催化氧化偶联(2-4)<sup>[2]</sup>；此时可将亲核体氧化转为亲电试剂；烯胺经过单电子转移的氧化、成烯胺自由基的阳离子或烯胺经过 $\alpha$ 、 $\beta$ -不饱和胺离子的氧化等三种形式进行反应。羰基也可看作是亲烯体参与羰基-烯反应(Alder-Ene 反应，式 2-5)及杂 Diels-Alder 反应(式 2-6)，后两类反应在第 5 章讨论；含羰基化合物(主要是醛)还可进行极性翻转即酰化反应(式 2-7)。对有机反应的极性作用本质而言，例如用亲核体或称供体(donor, 2-7 以 d 示之)，和与之反应的亲





电体或称为受体(acceptor, 以 a 示之)来表示键的生成与断裂。所谓极性翻转(umpolung)就是通过引入有效基团, 经过碱或氮杂卡宾作用将亲电性的羰基等官能团的电性颠倒过来, 转变为亲核性的酰基负离子等同体, 与亲电试剂反应生成酰基化合物(式 2-7), 与式 2-4 相似。顺便指出, 亚胺也可经相转移催化剂/碱处理被活化, 与亲电试剂反应, 实施 umpolung 反应<sup>[3]</sup>, 得到新生的、含氮的碳碳键化合物。羰基物如醛、酮、酯和酰胺等通过碱作用转变为烯醇体或等同体, 再进行 $\alpha$ -烷(芳)基化反应并非环境友好。新的策略是在铑(Rh)和铱(Ir)等金属催化下的借氢(储氢)方法, 以醇作为烷基化试剂, 先从底物的氧化中摄取 2 个氢, 生成活泼的中间体, 构筑碳碳键(C-C), 然后将这 2 个氢原子还原到产物中, 整个氧化价态并未改变, 最后得到 $\alpha$ -烷基化产物和水。又称金属催化氢自转移构建碳碳键(式 2-8)<sup>[4]</sup>。此外, 醛的烯丙基化反应(即高碳 Aldol 偶联反应<sup>[5]</sup>)和羰基的乙酰基化反应是进展很快的反应。



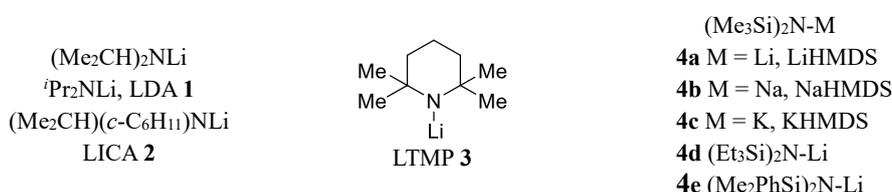
酰胺中的羰基官能化反应尤其是生成 C-C 键的反应如 Nagashima<sup>[6]</sup>的催化还原季胺的酰胺为烯胺的反应(2-9), 当然是非手性的转化, 以及催化还原烷基化反应<sup>[7]</sup>等。后者的反应推测也是经过生成双键的烯胺, 之后, 形成亚胺的炔基化反应(2-10)。

表 2-1 代表性的羰基化合物及相关物质在 DMSO 中的 pK<sub>a</sub> 数据

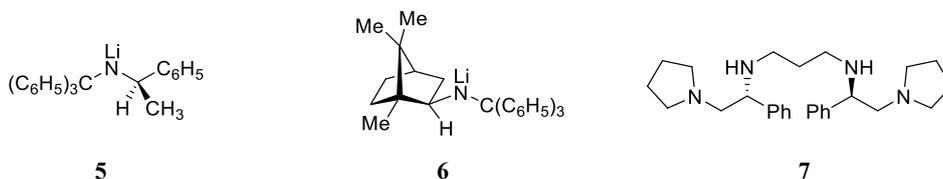
底物	pK <sub>a</sub> (DMSO)	底物	pK <sub>a</sub> (DMSO)
H <sub>3</sub> CCOCH <sub>3</sub>	26.5	NCCH <sub>3</sub>	31.3
PhCOCH <sub>3</sub>	24.6	EtOCOCH <sub>3</sub>	30~31
PhCOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	24.4	EtOCOCH <sub>2</sub> Ph	22.7
PhCOCH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	22.9	EtOCOCH <sub>2</sub> SPh	21.4
PhCOCH <sub>2</sub> Ph	17.7	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NCOCH <sub>3</sub>	34~35
PhCOCH <sub>2</sub> SPh	17.1	CH <sub>3</sub> SOCH <sub>3</sub>	35.1
HOH	27.5	NH <sub>3</sub>	41
CH <sub>3</sub> OH	27.9	HN(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	44
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	29.3	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> COH	29.4

包括酮、醛、羧酸酯和酰胺等在内的各种羰基化合物，羰基 $\alpha$ -质子有一定酸性，它们在 DMSO 中的  $pK_a$  值为 25~35，多数属于弱酸。代表性的羰基化合物的  $pK_a$  值列于表 2-1<sup>[8]</sup>。按照羰基化合物的  $pK_a$  值不同，可以采用不同的方法进行烯醇化。若将有 $\alpha$ -氢的羰基化合物转化为烯醇体，所选用的碱应满足以下两个条件：(1) 足够的碱性，以确保生成烯醇体所需要的选择性去质子过程；(2) 有空间位阻的碱或相对弱的亲核性，以便阻碍该碱对羰基本身的亲核进攻。

虽然金属氮化物如氨基钠等能使羰基化合物进行烯醇化，但这些氨基金属具强亲核性，不适合烯醇化的要求。因此，对底物选择性脱氢时，需选用大位阻的碱，例如 1~4 可用于羰基化合物的去质子化反应。金属二烷基氮化物能溶于醚类有机溶剂，例如二异丙基氨基锂(LDA, 1)是常用的碱之一<sup>[9]</sup>。异丙基环己基氨基锂(LICA, 2)和 LDA 具相似的动力学去质子选择性<sup>[10]</sup>。硅烷基氮化物 4a~e 在芳烃溶剂中有很好的溶解度<sup>[11]</sup>，适于各种羰基化合物的烯醇化反应。四甲基哌啶锂(LTMP, 3)是空间位阻大的氮化物碱<sup>[12]</sup>。



5、6 和 7 是有位阻的手性氨基锂(Li)试剂，其 Li 盐用于单取代的乙酸酯类物和其他羰基物转化成反式的烯醇盐<sup>[13]</sup>，及手性锂氨 7 烯醇体制备季碳的方法<sup>[14]</sup>。



对映体纯的氨基锂将羰基化合物 $\alpha$ -位去质子化，得到平面型的烯醇式，通过质子化可对映选择性地得到 $\alpha$ -手性的羰基化合物。反应原则上还可以催化量来进行。图 2-1 是形成烯醇式的三种方法和对映选择性质子化的历程<sup>[15]</sup>。对映体纯氨基锂的应用可参阅文献<sup>[16]</sup>。

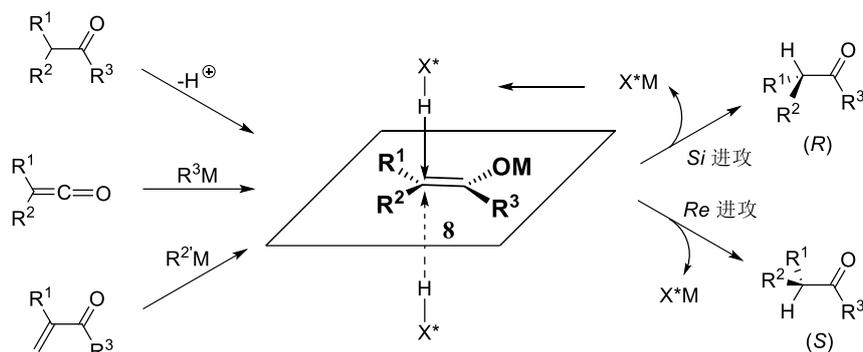


图 2-1 烯醇体的产生及质子化历程

如果  $R^1$ 、 $R^2$  均为烷基或  $R^1 \neq R^2$  的三取代烯醇体，反应后得到 $\alpha$ -取代的季碳产物。在此首先需得到几何构象取向固定的烯醇体 8 (图 2-1)，然后是产物的立体结构可控问题。曾经用酰胺或酯的形式可以有限地解决手性季碳的控制。Marek<sup>[17]</sup>从烷基炔出发，通过铜金属化—氧化—Mukaiyama aldol 反应，解决了生成季碳的可控 aldol 反应问题。如图 2-2 所示，将炔及铜试剂中  $R^1$  和  $R^2$  互换，可得到一对对映体的 aldol 产物。

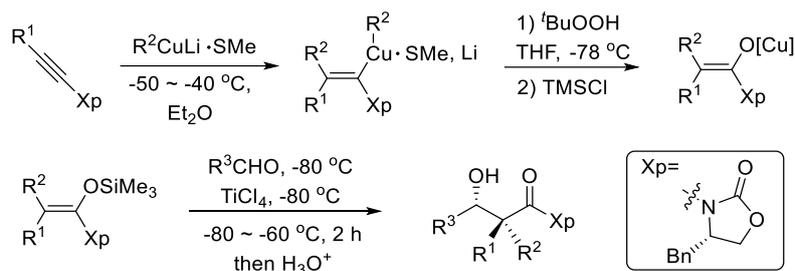
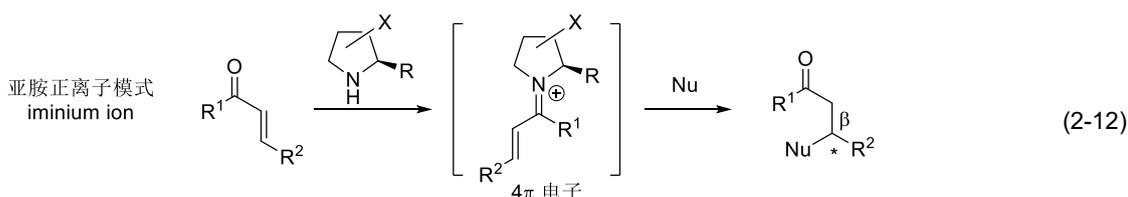
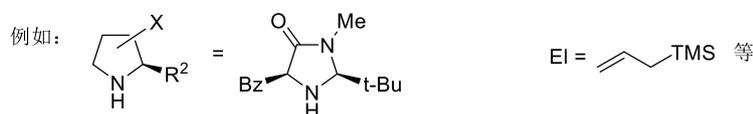
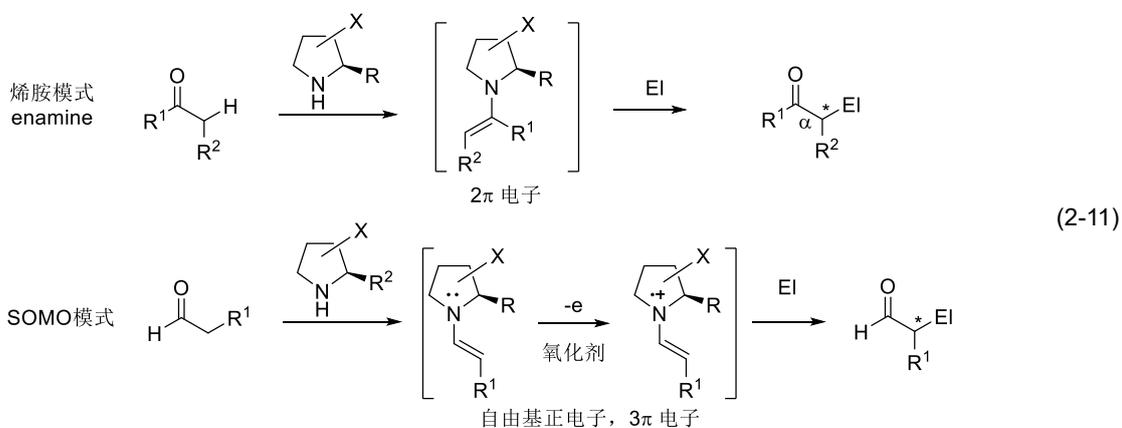


图 2-2

Evans 报道<sup>[18]</sup>以非手性 $\alpha$ -取代醛的烯醇式(8 中  $R^3=H$ ), 在 Rh-BINOL-MeOP 催化下的用烯丙醇苯甲酸酯的烯丙基化反应, 高对映选择性地得到含季碳的醛。由于在碱性条件下醛或其烯醇体易自聚, 以及须抑制 O-烷基化反应, 因此需采用滴加碱的方式。

上述通过烯醇化作用(碳负离子等同体)达到亲电试剂的 $\alpha$ -取代反应, 原则上也适用于有机催化反应中。有机分子催化的 $\alpha$ -取代反应大多经过烯醇(或烯胺)体的有效转换, 由下述五种以上情况实现: 1) 通过 Lewis 酸与 1,3-双羰基配位; 2) 通过可以烯醇化的醛、酮与手性仲胺生成烯胺中间体[式 2-2 中 O 换成 N]; 3) 通过手性亲核试剂对烯酮反应生成离子型的烯醇类物; 4) 通过相转移催化剂与烯醇体的离子对; 5) 手性叔胺作为手性碱催化剂。

需要提到的是有机催化反应的几种作用模式。手性胺催化剂通过当羰基化合物生成烯胺或 SOMO (singly occupied molecular orbital, 图 2-3 中式 2-11), 亚胺正离子(式 2-12)及双烯胺(式 2-13)的活化模式, 以含羰基的醛、酮、 $\alpha,\beta$ -不饱和醛/酮与亲电试剂反应, 分别生成 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -取代的产物<sup>[19]</sup>。



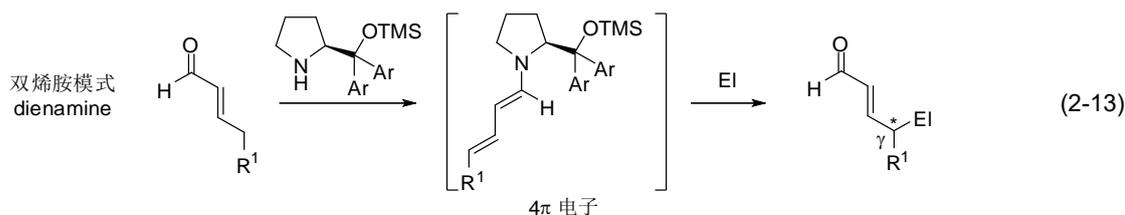
图 2-3 醛/酮通过有机胺激活进行 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -位官能化反应的几种模式

图 2-3 中烯胺模式(式 2-11)所示, 通过,  $\alpha$ -位取代的面选择性取决于亲电试剂与催化剂的作用方式: 有氢键存在的电子屏蔽时, 亲电试剂从 *Re* 面进攻, 得到的手性碳为 *R* 构型; 由于位阻屏蔽引起的 *Si* 进攻, 产物为 *S* 构型(图 2-4)。源于脯氨酸的双氢络合羟醛反应见第 4 章, 4.4.4 节。

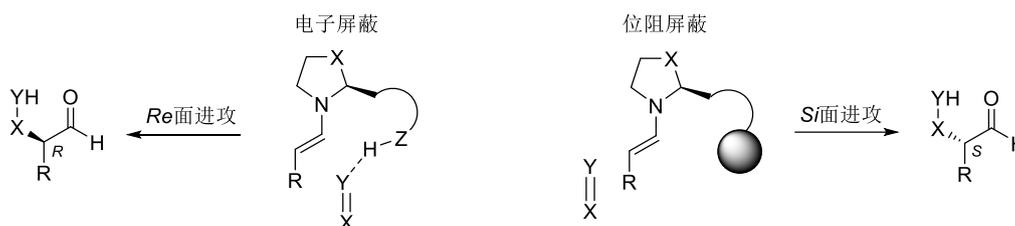


图 2-4 有机胺催化的烯胺模式

胺与羰基生成的烯胺中间体(2 $\pi$ 电子)相当于烯醇体, 提高了羰基物的最高电子占有轨道(HOMO)的能垒, 与亲电试剂反应生成 $\alpha$ -取代羰基化合物。 $\alpha,\beta$ -不饱和醛与手性亚胺形成的可逆亚胺正离子, 降低了最低未占电子轨道(LUMO)的能垒, 有类似手性 Lewis 酸的催化性质(图 2-5 中式 2-14 和式 2-15), 借助缺电子与相对富电子状态的快速平衡, 这也是亚胺活化的一种反应模式: 与亲核试剂反应, 得到 $\beta$ -取代的羰基化合物。该模式还适用于 Diels-Alder 反应、硝酮反应以及富电子吡咯的傅-克反应等。另外, SOMO 模式是介于烯胺和亚胺正离子的中间状况, 烯胺经氧化失去一个电子, 成为 3 $\pi$ 电子的自由基正离子(图 2-3 式 2-11),  $\alpha$ 位与丙烯硅烷加成后, 其硅基化官能团水解得到了所需的 $\alpha$ -取代醛化合物。图 2-3 式 2-12 是亚胺正离子的 4 $\pi$ 电子模式, 发生 $\beta$ -位亲核加成反应。图 2-3 中式 2-12 通常是 $\alpha,\beta$ -不饱和醛电子性质的逆向模式, 也是 4 $\pi$ 电子状态, 亲电试剂进攻发生在羰基的 $\gamma$ -位。

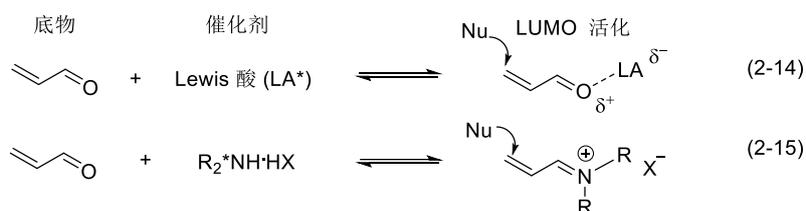
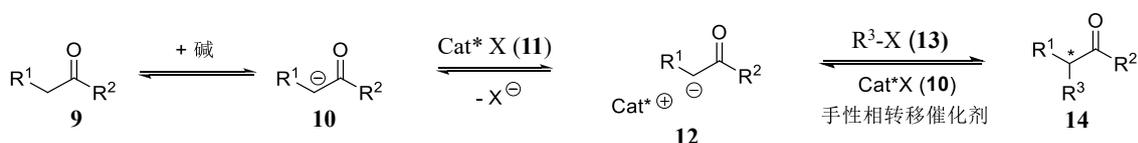


图 2-5 亚胺正离子与 Lewis 酸催化模式的比较

相转移催化剂或离子对的反应概念见图 2-6。非手性碱摄取羰基的 $\alpha$ -H(9)产生碳负离子 10, 与手性相转移有机催化剂 11 在有机相中形成离子对 12, 手性相转移催化剂中的手性环境诱导了 13 的亲核取代, 对映选择性地得到烷基化产物 14 和再生催化剂。碳负离子 10 对 Michael 受体的加成反应在 2.7 节叙述。

图 2-6 手性相转移催化剂诱导的羰基 $\alpha$ -取代反应

## 2.2 金属配位型手性辅基传递

早期研究的是底物控制用于羰基 $\alpha$ -位的烷基化反应。由开链的烯醇体与金属络合形成环状过渡态，固定原有的手性基团和烯醇部分间的立体化学关系，决定了进攻试剂的面选择性。选择合适的手性烯醇体得到较高的非对映选择性，脱除辅基后得到目标产物(第 1 章，图 1-50)。本节列举胺手性辅基参与的手性诱导反应。酮或酸类化合物与手性辅剂相结合可以得到手性的亚胺、酰亚胺、酰胺和磺内酰胺等含氮化合物。这些手性底物的烯醇体发生不对称烷基化反应，得到相应的 $\alpha$ -取代产物，经水解或还原反应去除手性辅基后，得到 $\alpha$ -取代的酮、羧酸酯、酰胺及相关的羰基化合物。虽然底物诱导方法已是经典，但不少辅基在有机合成中仍有广泛的应用，并且用于药物分子的规模制备<sup>[20]</sup>。

### 2.2.1 脯氨酸类底物

Evans 报道了脯氨酸类作为手性辅剂的反应<sup>[21]</sup>。酰胺 **15** 通过烯醇锂盐 **16** 中锂的络合作用，生成刚性结构过渡态，高非对映选择性地得到 $\alpha$ -取代的酰胺。对于烯醇体 **16a**，烷基化反应从 *Si* 面发生为主，而对于 **16b** 优先从 *Re* 面发生。这样，通过在手性辅剂上引入不同的基团  $R^2$  (**17a** 或 **17b**)，分别得到 $\alpha$ -位 *R*-或 *S*-的酰胺衍生物(图 2-7)，经水解去除辅基后得到 $\alpha$ -烷基化的羧酸 **18a** 或 **18b**。

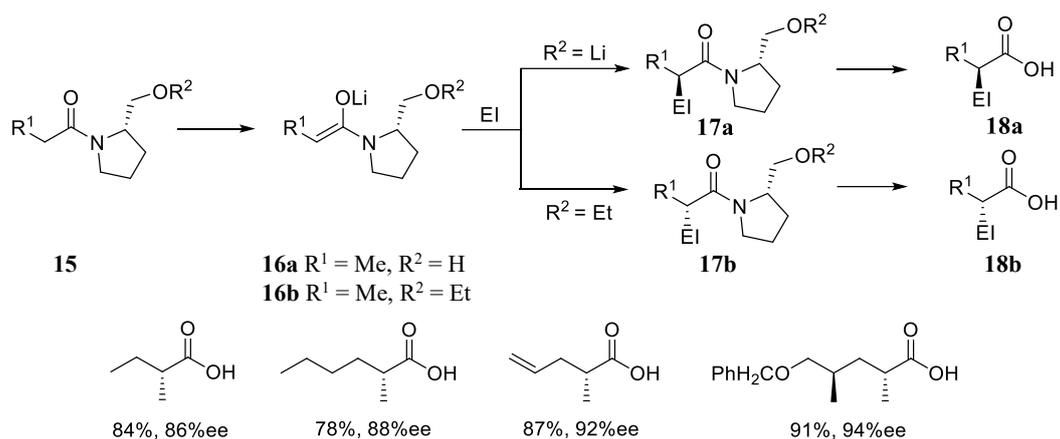
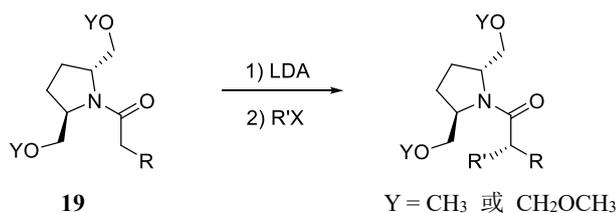


图 2-7

在配体、催化剂的设计中常用到  $C_2$  对称性策略，在手性辅剂中也用到  $C_2$  对称性以获得高选择性。具有脯氨酸结构的吡咯烷 **19** 就是个具体实例<sup>[22]</sup>，其烯醇体在烷基化反应中的化学产率和非对映选择性均表现优异<sup>[23]</sup>。除  $C_2$  对称外，还有许多物质如酶存在  $C_3$  对称性，在不对称合成的配体设计中， $C_3$  对称性的概念也被采纳<sup>[24]</sup>。在第 1 章中已有介绍。



外消旋的反式-*N*-苄基-2,5-二(乙氧基羰基)吡咯烷通过其二羧酸衍生物的拆分，经随后的反应得到 (2*R*,5*R*)-**19** 或 (2*S*,5*S*)-**19**。由 **19** 所生成的烯醇具有 *Z* 构型<sup>[11a]</sup>，烷基卤化物进攻 *Z*-烯醇的 *Si* 面。使用手性酰胺 (2*R*,5*R*)-**19** 或其对映体 (2*S*,5*S*)-**19** 反应，得到 >95%de 的 (*R*)-或 (*S*)-羧酸，产率在 70%~90% 之间。手性辅剂

反式-(2*R*,5*R*)-二(苄氧基甲基)吡咯烷可从甘露糖醇制备<sup>[25]</sup>。

### 2.2.2 酰亚胺体系

酰亚胺化合物 **20** 和 **21** 中的噁唑烷酮部分称为 **Evans 辅剂**，常用于不对称 $\alpha$ -烷基化或羟醛缩合反应。如图 2-8 所示，**20** 或 **21** 的烯醇锂在烷基化反应时，主产物的构型由 C-4 取代基控制。从 **20** 或 **21** 得到不同构型的 $\alpha$ -烷基化产物。表 2-2 是亲电试剂 PhCH<sub>2</sub>Br 对 **20** 及 **21** 烯醇锂的反应结果<sup>[26]</sup>。

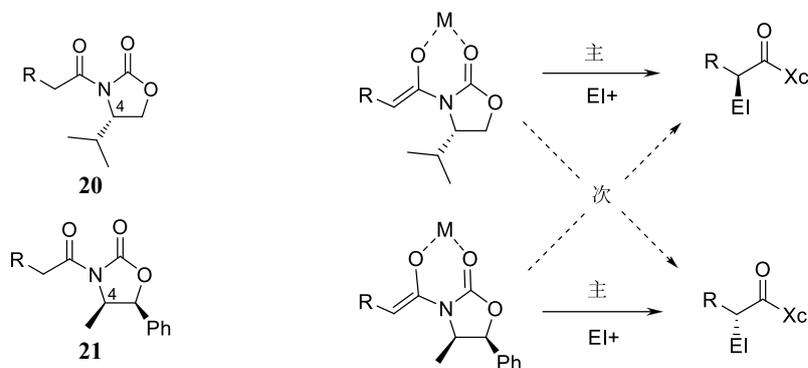


图 2-8

表 2-2 从酰亚胺衍生的烯醇锂的非对映选择性烷基化反应

酰亚胺	EI	烷基化异构体比例	产率 (%)
<b>20</b> (R = CH <sub>3</sub> )	PhCH <sub>2</sub> Br	99 : 1	92
<b>21</b> (R = CH <sub>3</sub> )	PhCH <sub>2</sub> Br	2 : 98	78

从 Evans 酰亚胺出发可制备各种烷基酸或相应化合物，收率在 80%~90% (图 2-9)<sup>[27]</sup>。应注意，为避免或减少产物的消旋化，水解脱除辅基时须小心处理。

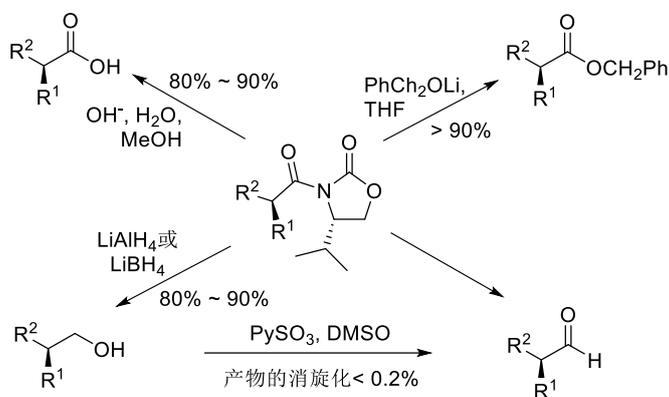
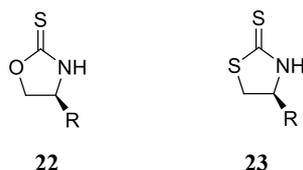


图 2-9

针对反应后脱除手性噁唑烷酮辅基的困难，Wu 发现硫代噁唑烷酮 **22** 当辅基可用 EtSH-DBU 脱除<sup>[28]</sup>，而硫代噁唑烷酮 **23** 则用 DMAP 脱除<sup>[29]</sup>。**22** 和 **23** 也被用于烯丙基化反应以及噁唑烷酮类的 aldol 反应。



### 2.2.3 手性烯胺体系

环己酮与手性胺、氨基酸衍生物反应得到相应的手性亚胺 **24**，在碱性条件下转化为相应的金属烯胺，

$\alpha$ -烷基化反应并脱除辅基后,产物 **25** 的 ee 值较高。当 RX 为  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ 、 $n\text{-C}_3\text{H}_7$  和  $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$  时, ee 值分别为 82%(R)、>95%(R)和>90%(S)(图 2-10)<sup>[30]</sup>。

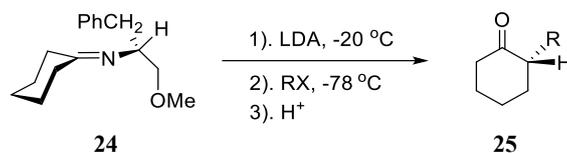


图 2-10

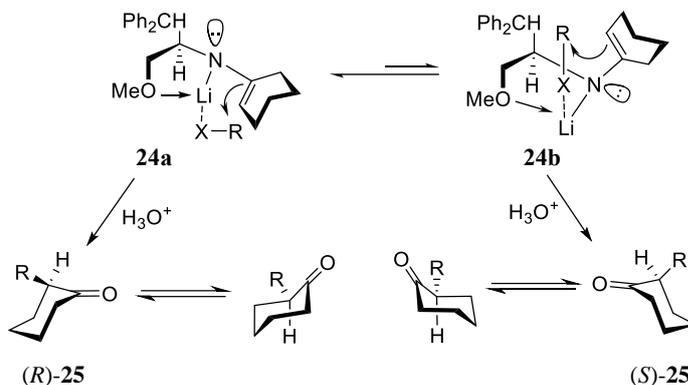


图 2-11

反应的高立体选择性由图 2-11 解释。**24** 的烷基化反应可能过渡态为 **24a** 和 **24b**。环己烯基和苯基的大位阻在反应过渡态(五元环)中相互排斥而处于反式, **24a** 应比 **24b** 更稳定及更占优势,产物以(R)-**25** 为主。

#### 2.2.4 手性脞体系

Corey 和 Enders 报道了金属化的手性脞碳碳键生成反应<sup>[31]</sup>。图 2-12 中,羰基物与手性脞反应得到手性脞(步骤 a),再经金属化生成烯醇类活性中间体(步骤 b),捕获卤代烃类亲电试剂后得到相应的 $\alpha$ -烷基化产物(步骤 c),最后经过解离(步骤 d)生成 $\alpha$ -烷基化产物。

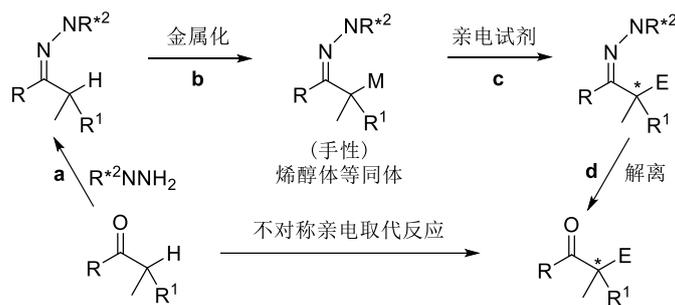


图 2-12 金属化的手性脞对醛、酮的羰基进行亲电取代

手性脞烷基化反应的优点是生成脞的收率高,即使是位阻大的酮也几乎定量;脞很稳定,经金属化中间体的反应活性高;羰基的 $\alpha$ -取代反应产率较高,且手性辅基的去除较温和<sup>[32]</sup>。例如,可以在中性条件下(pH=7)通过铜酸盐氧化去除辅剂。SAMP/RAMP 可分别由(S)-脯氨酸<sup>[33]</sup>和(R)-谷氨酸<sup>[34]</sup>制备。

手性辅剂 SAMP 和 RAMP 对酸敏感,使回收及重复使用受到了限制。但随后发现, SAMP 脞的裂解可在饱和草酸水溶液中顺利进行,释放出来的 $\alpha$ -手性酮并未发生消旋化,且能有效地回收手性辅剂<sup>[35]</sup>。

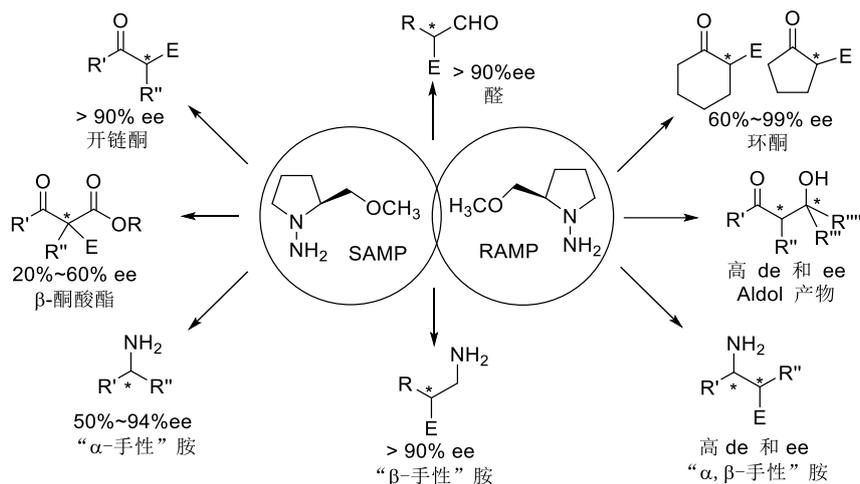


图 2-13 SAMP/RAMP 胺法的应用范围

“手性胺”法的应用实例见 $\alpha$ -羟基羰基化合物 **27** ( $R^4=H$ ) 的制备。醛/酮 **26** 与 SAMP 生成胺 **28**，接着用  $t\text{BuLi}$  或 LDA 对 **28** 去质子化，再用 2-苯磺酰基-3-苯基氧杂氮杂环丙烷(**29**)对得到的金属胺进行氧化，得到的 **30** 经氧化裂解给出产物的 ee 为 89%~96% (图 2-14)<sup>[36]</sup>。关于 $\alpha$ -羟基羰基化合物的制备见 6.9.3 小节。

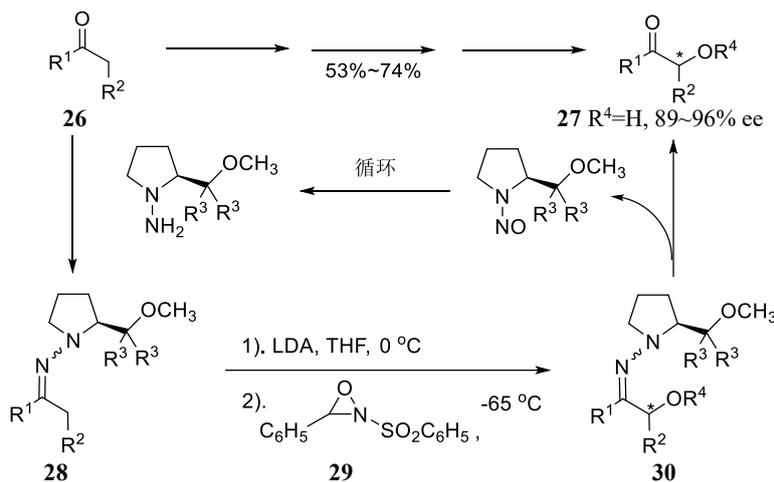
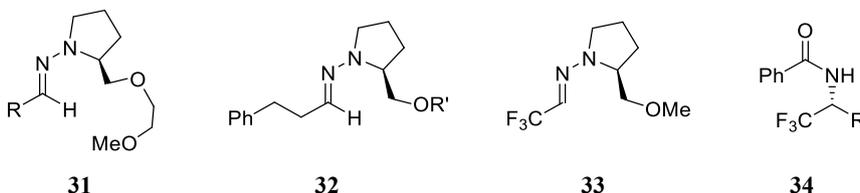


图 2-14

通过用二硫化物对金属化的 SAMP/RAMP 胺(Enders 试剂)进行硫代，可对映选择性地合成  $\alpha$ -磺酰化的酮和醛<sup>[35]</sup>。除 SAMP/RAMP 外，其他的脯氨酸胺衍生物也可用于羰基化合物的 $\alpha$ -烷基化反应，如 **31**、**32** 和 **33**<sup>[37]</sup> 的手性辅基部分。从 **33** 可用来制备 **34**<sup>[38]</sup>。关于这方面工作的综述和报道见文献<sup>[39]</sup>。



### 2.2.5 手性噁唑啉体系

噁唑啉不对称反应<sup>[40]</sup>始于 1974 年，2-噁唑啉类化合物可从 2-氨基酸或其醇制备获得<sup>[41]</sup>，是潜在的羧基前体。手性噁唑啉 **35** 用丁基锂或 LDA 金属化得到氮杂烯醇体 **36**，在溶液中以 *Z*-和 *E*-的混合物形式存在。氮杂烯醇体 **36** 与亲电试剂，如卤代烃作用，经水解去除辅基得到光活的 $\alpha,\alpha$ -二取代羧酸(*S*)-**37**，ee 值为

72~80% (图 2-15)<sup>[42]</sup>。

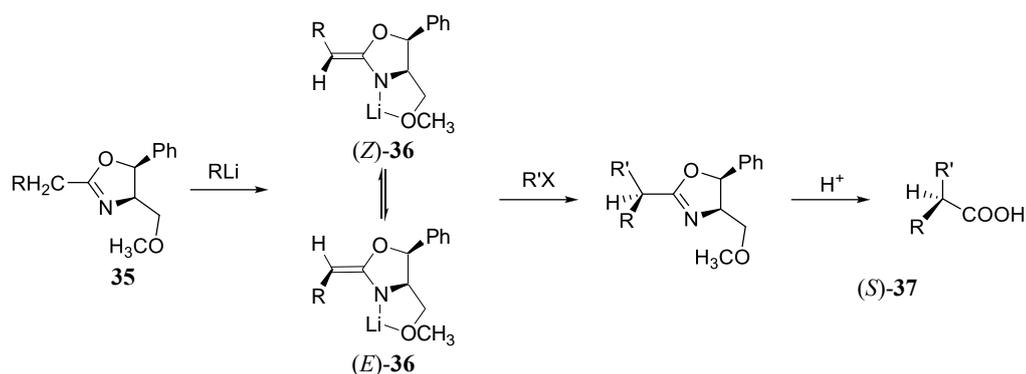


图 2-15 手性噁唑啉的烷基化反应生成手性羧酸 **37**

$\alpha,\beta$ -不饱和噁唑啉还可作为亲电试剂与有机锂试剂进行共轭加成反应,生成光学活性的 $\beta,\beta'$ -二取代羧酸**39**<sup>[43]</sup>。中间体乙烯基噁唑啉**38**可通过路线 a 或 b 制备(图 2-16),乙烯基噁唑啉**38**与有机锂试剂作用,经水解即可得到相应的 $\beta,\beta'$ -二取代的丙酸**39**,ee 值一般在 95%以上<sup>[42]</sup>。

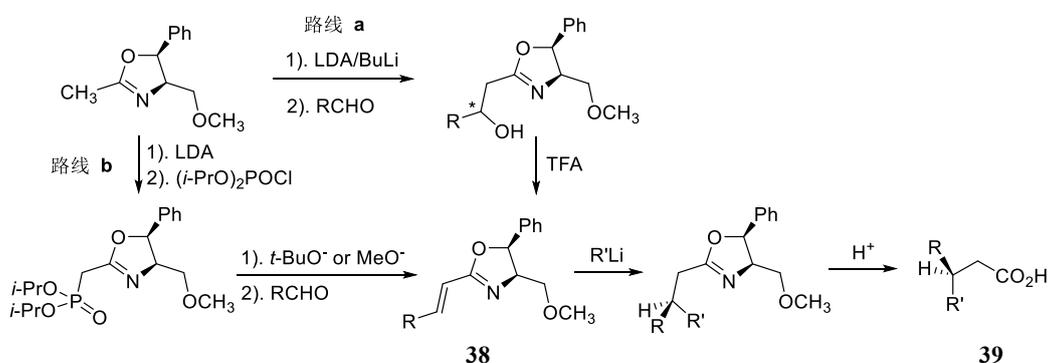


图 2-16  $\beta,\beta'$ -二取代羧酸 **39** 的制备

由于许多烷基锂需要自制,而且在脱除噁唑啉手性辅基时采用的强酸条件,限制了该方法的应用。

## 2.2.6 酰基磺内酰胺体系

从樟脑衍生的磺内酰胺类化合物是重要的手性辅剂,称为 **Oppolzer 试剂**<sup>[44]</sup>,用于手性 $\alpha$ -取代羧酸(酰氨、醇)的不对称合成<sup>[45]</sup>。将手性酰基磺内酰胺 **40** 依次经正丁基锂(或 NaHMDS)及伯烷基卤化物处理,生成 $\alpha,\alpha'$ -

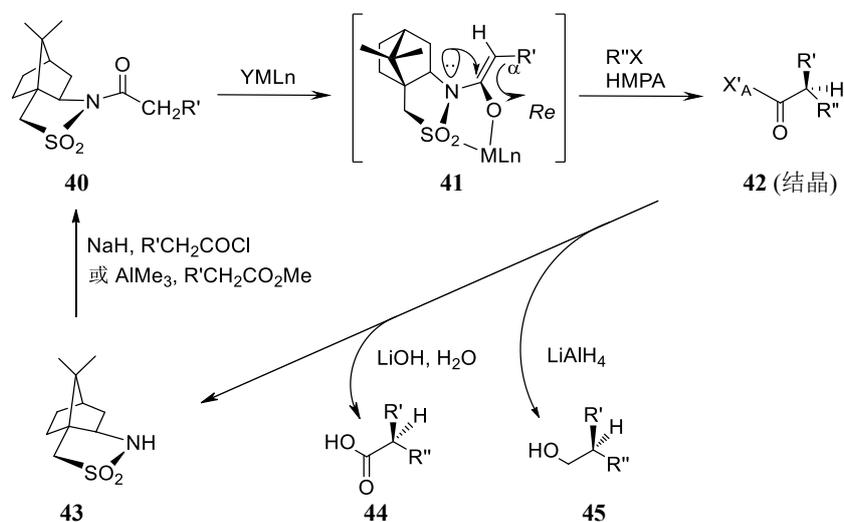


图 2-17

二烷基化产物 **42**，可通过重结晶将 **42** 同 C( $\alpha$ )-差向异构体及其他杂质分离。以  $\text{LiAlH}_4$  还原获得对映体纯的手性醇 **45**，水解脱除辅基可得手性羧酸 **44**，磺内酰胺 **43** 则被回收再使用。反应中的面选择性与生成配位的 *Z*-烯醇体 **41** 的动力学控制相一致(图 2-17)。从 **40** 到 **42** 的反应中，亲电试剂从氮原子上的孤对电子方向相反的 *Re* 面进攻，得到相应的烷基化产物，该立体化学是可预料的。表 2-3 列出 **40** 的反应结果。

表 2-3 化合物 **40** 的不对称烷基化制备 **42**

R'	R''	Hal.	ML	de % (粗产品)	de % (结晶体)
Me	PhCH <sub>2</sub>	I	NaHMDMS	96.5	98.4
Me	PhCH <sub>2</sub>	I	KHMDMS	92.9	--
Me	PhCH <sub>2</sub>	I	<i>n</i> -BuLi	96.9	98.5
Me	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	I	NaHMDMS	94.2	94.5
Me	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	I	<i>n</i> -BuLi	96.6	96.6
Me	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	Br	<i>n</i> -BuLi	98.8	>99
Me	HC≡CCH <sub>2</sub>	Br	<i>n</i> -BuLi	98.3	>99

磺内酰胺 **43** 用于制备氨基酸类化合物<sup>[46]</sup>。在  $\text{Me}_3\text{Al}$  的作用下，**43** 用 *N*-[二(甲硫基)次甲基]甘氨酸甲酯 (**46**) 酰化，经重结晶得到甘氨酰基磺内酰胺 **47**，可制备 $\alpha$ -取代氨基酸 **48** (图 2-18 和表 2-4)。与配位的 *Z*-烯醇体的动力学控制下，烷基化反应发生在 **47**  $\alpha$ -碳的 *Si* 面，亲电试剂进攻方向在磺内酰胺氮原子的孤对电子的方向相反。**49** 经水解和皂化脱除 *N*-保护基，高收率地得到游离氨基酸，并回收磺内酰胺 **43**。迄今，磺内酰胺化学仍被应用<sup>[47]</sup>。

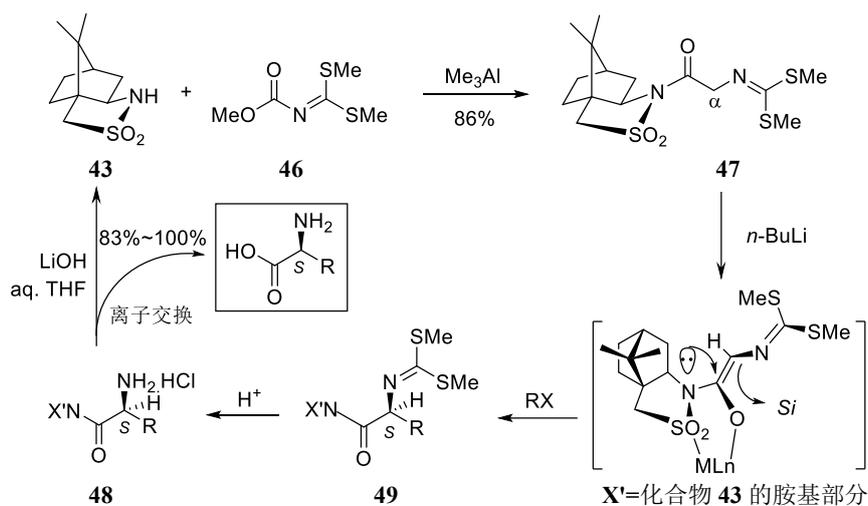


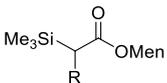
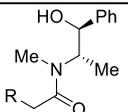
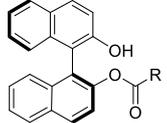
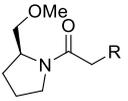
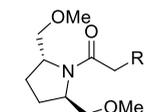
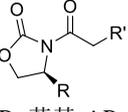
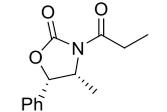
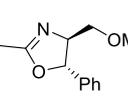
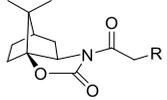
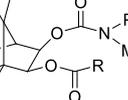
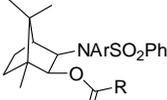
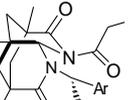
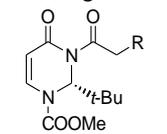
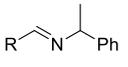
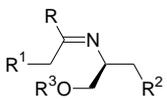
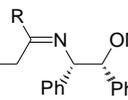
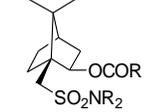
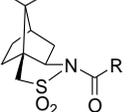
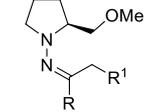
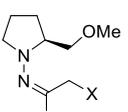
图 2-18

表 2-4

R	X	ee (%)
Me	I	>99.8
PhCH <sub>2</sub>	I	>99.8
CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	I	>99.8
<i>t</i> -BuOOCCH <sub>2</sub>	Br	>99.8
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHCH <sub>2</sub>	I	>99.8
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	I	99.5

表 2-5 列出了一些有用的手性辅剂。

表 2-5 用于羰基化合物的 $\alpha$ -烷基化的部分手性辅剂一览表

手性辅剂	参考文献	手性辅剂	参考文献
	48		49
	50		51
	23		52
	50a		53
	54		55
	53		56
	57		58
	51a, 59		60
	53		44, 53
	61		62
(RAMP/SAMP)			

### 2.3 手性源生成季碳中心

许多天然产物结构中含有季碳原子，手性季碳尤其是全碳季碳的构建是有机合成的关注点<sup>[63]</sup>。早期是含季碳手性氨基酸的合成，在有机不对称催化制备 $\alpha$ -取代氨基酸中就有手性季碳的双取代氨基酸(见 2.5.1 节)，本节概述手性辅基控制的不对称季碳合成方法。在后续章节也有涉及手性季碳的合成。

Meyers 以手性双环内酰胺为底物构建季碳手性中心。先是 $\gamma$ -酮酸或 $\delta$ -酮酸和(*S*)-缬氨酸反应得到手性双环内酰胺化合物(50~52)，用丁基锂或 LDA 摄取质子，再进行烷基化，在 $\gamma$ -酮酸的 $\alpha$ -位引入手性中心。采用交替的去质子化和烷基化作用得到含有 $\alpha$ -季碳手性中心的 $\gamma$ -酮酸类化合物。在去质子化和烷基化反应中，虽

然第一次烷基化反应(**50**→**53**)的立体选择性欠佳,但第二次烷基化反应则具有很好的 *endo*-选择性。烷基化后的 **54** 经酸处理脱去辅基后,得到 $\alpha,\alpha'$ -二取代的 $\gamma$ -酮酸类化合物 **55**<sup>[64]</sup>。经部分还原成为 $\alpha,\alpha'$ -二取代的手性醛 **56**,再经碱催化的羟醛缩合,得到高 ee 值的环戊烯酮 **57**<sup>[65]</sup>。

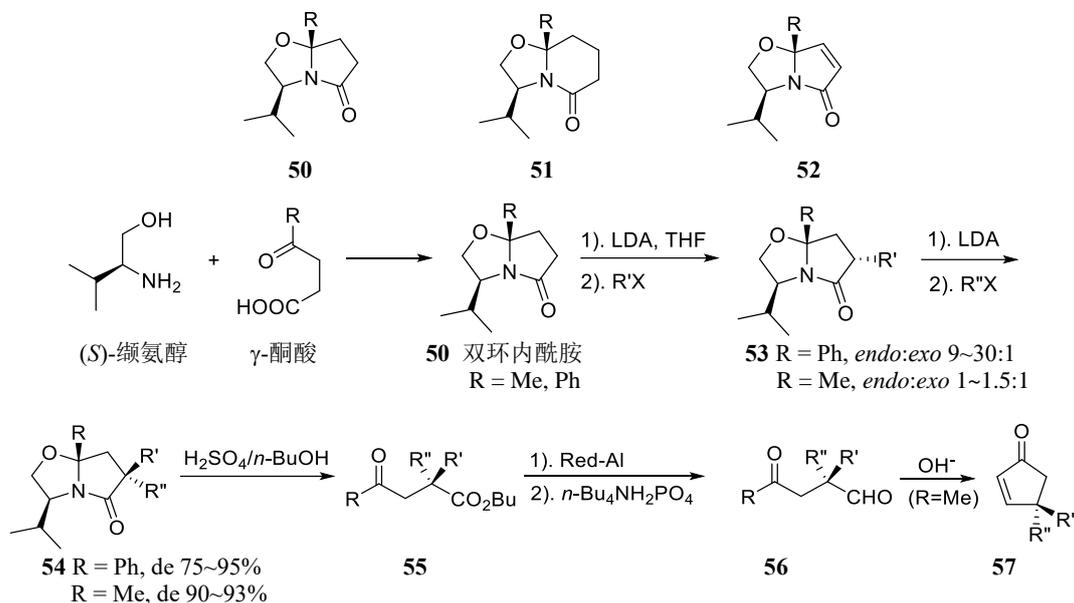


图 2-19

不对称环丙烷化反应(见第 5 章)是研究热点<sup>[66]</sup>,采用双环内酰胺构建手性环丙烷<sup>[67]</sup>。双环内酰胺 **50** (R=Me)经金属化、硒化和氧化消除(LDA, PhSeBr, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)给出相应的 $\alpha,\beta$ -不饱和双环内酰胺 **58**。用二甲基叔丁基硫叶立德<sup>[68]</sup>处理 $\alpha,\beta$ -不饱和双环内酰胺 **58**,得到环丙烷化产物 **59**, *de* 值超过 93% (图 2-20)。

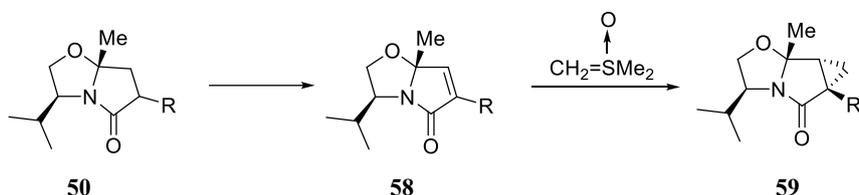


图 2-20

Seebach 提出合成手性季碳中心的自我再生法(self-regeneration of stereocenters, SRS)<sup>[69]</sup>。在某个手性中心上通过烯醇式引入取代基时,为使该手性仍于保留,需先建立一个临时的手性中心,以记忆原手性。如图 2-21 所示,将 **60** 的 $\alpha$ -碳转化为手性的 $\alpha$ -季碳原子, **60** 与新戊醛作用生成含一个新手性中心的缩醛胺 **61**。含新戊醛的该手性一直保留到反应结束后才去除。用 LDA 处理 **61**,生成原底物手性中心临时消失的烯醇 **62**,但在 **62** 中的临时手性中心 CH\*-*t*-Bu 诱导下,烯醇与卤代烷的 $\alpha$ -烷基化反应仍具面选择性,得到产物 **63**,再脱除 **63** 中的临时手性中心 CH\*-*t*-Bu,得到有手性季碳的产物 **64**。最初 **63** 水解去除临时手性中心的条件比较苛刻,须与 8 mol/L HCl 在封管中于 100~140°C 下加热,不利于某些敏感氨基酸衍生物的制备。后发现了温和的水解条件,以二噁烷为共溶剂,增加底物在水介质中的溶解度,加快了水解的速度<sup>[70]</sup>。通过这四步,无需使用昂贵的手性辅剂就可将 2-或 3-氨基、羟基和磺酰基取代羧酸经烷基化反应,得到含有手性季碳的化合物。该方法还可视为手性记忆(memory of chirality)的实例<sup>[71]</sup>。

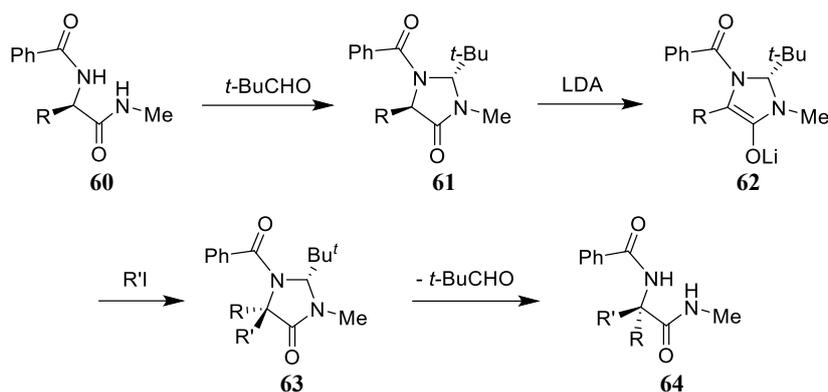
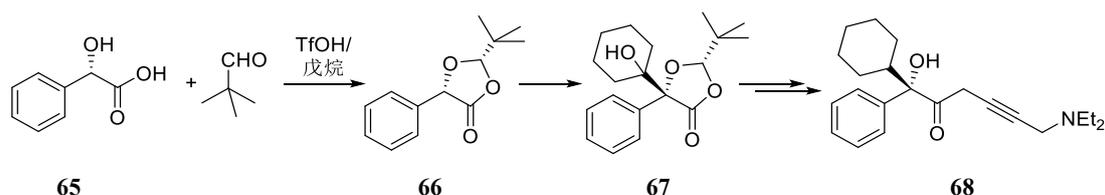


图 2-21

Grover 用(*S*)-扁桃酸(**65**)为原料, 通过手性再生(SRS)的方法, 高产率及高立体选择性地得到(*S*)-奥昔布宁(oxybutynin, **68**)。奥昔布宁是一种解痉、抗胆碱药, 用于尿急、尿频、尿失禁和夜间遗尿等疾病。(*S*)-扁桃酸与特戊醛在戊烷中脱水缩合, 几乎定量(产率为 96%)地得到扁桃酸与特戊醛的缩醛 **66**。受到 **65** 中原手性的影响, 新生成的手性中心具有 *S*-构型, 反应的非对映选择性 >97%。接着, 缩醛 **66** 去质子化得到手性的碳负离子对环己酮加成, 得到前体 **67**, 再经过数步得到(*S*)-奥昔布宁 **68**。该方法还被用于制备 **68** 的 $\alpha$ -取代环丁基及环戊基类似物<sup>[72]</sup>。有报道采用 **66** 制备 $\alpha$ -季碳醇羧酸<sup>[73]</sup>。



光学纯的非蛋白质氨基酸在生物活性多肽等物质中占有重要地位, 手性甘氨酸衍生物物的 $\alpha$ -烷基化是合成方法之一。与前述 SRS 方法相似的是双内酰亚胺体系<sup>[74]</sup>, 将甘氨酸与其他氨基酸反应得到二酮哌嗪化合物, 接着用 Meerwein 盐对所得到的二酮哌嗪进行 *O*-甲基化后, 得到六元杂环产物 **69** 或 **72**。经正丁基锂处理和相继的烷基化反应, 所得产物 **70** 或 **73** 经酸性水解, 分别得 $\alpha$ -甲基氨基酸 **71** 或 **74**, ee 值大于 95%。

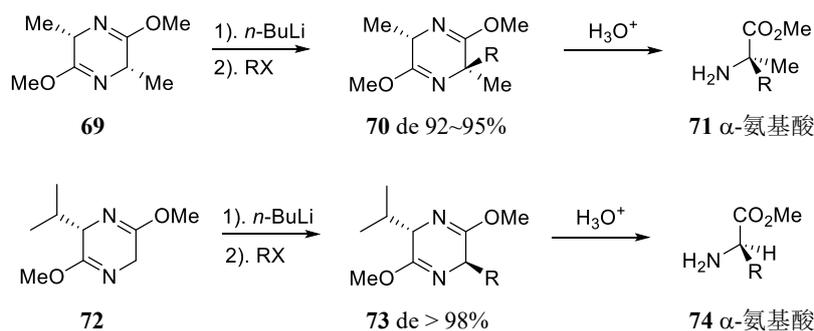


图 2-22

Hinterding 用手性二酮哌嗪化合物制备了免疫抑制剂 FTY720(**77**)的类似物 **79**<sup>[75]</sup>。化合物 **77** 本身并无手性, 但其单磷酸酯 **78** 却有手性。从手性二酮哌嗪化合物 **75** 出发, 经碱性条件下的去质子化及烷基化得到 **76**, 后者经水解去除手性辅基及 LiAlH<sub>4</sub> 还原等反应, 分别得到 FTY720 类似物 **79** 或 **80** (图 2-23)。

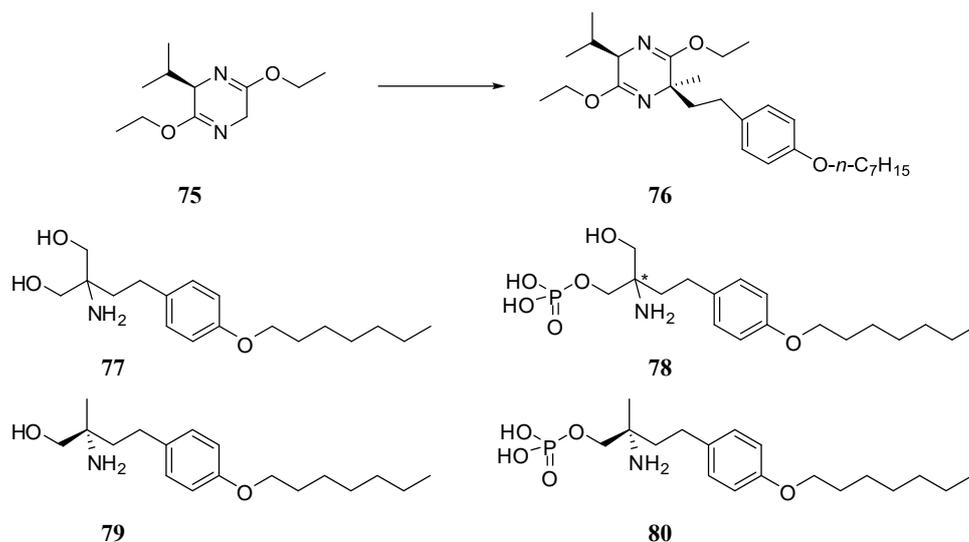


图 2-23

## 2.4 金属催化的 $\alpha$ -烷基化、 $\alpha$ -芳基化和烯丙基化反应

羰基化合物的 $\alpha$ -烷基化、 $\alpha$ -芳基化或 $\alpha$ -烯丙基化等反应是在过渡金属络合物或有机催化下，通过羰基的烯醇化来进行的<sup>[76]</sup>。不饱和官能团的 $\alpha$ -取代反应还包括了亚胺及烯炔的 $\alpha$ -取代反应。含有 $\alpha$ -烷基取代的羰基化合物，例如内酯 **81** 等发生 $\alpha$ -芳基化反应得到含有 $\alpha$ -季碳的酯类化合物 **82**<sup>[77]</sup>。催化剂中的金属有钯(Pd)、镍(Ni)或铜(Cu)等，使用的手性配体多数为 BINAP 等含磷配体。羰基化合物的 $\alpha$ -芳基化反应<sup>[78]</sup>的活性按酰胺、酯、酮及醛的依序增加，但难度也相应增长。例如，醛的不对称 $\alpha$ -芳基化反应是很困难的，除醛本身的敏感性外，在碱性条件下会有二聚的 aldol 反应。开链的烷基羰基底物反应还需注意羰基 $\alpha$ -位碳的消旋化问题：有 $\alpha$ -位取代的羰基物进行 $\alpha$ -芳基化反应生成手性季碳物。Buchwald 用手性 Ni(II)-BINAP 络合物催化 $\alpha$ -取代- $\gamma$ -丁内酯分子间的 $\alpha$ -芳基化反应，产物的 ee 高达 97% (图 2-24)<sup>[79]</sup>。该反应如果使用钯(Pd)催化剂，产率及选择性比镍(Ni)催化剂略低。原因可能是 Ni-络合物的反应中心与手性配体之间的距离较近，使手性传递作用更有效。与芳基溴相比，采用芳基氯有相近的反应活性，但不会生成芳烃(ArH)即脱卤副产物；而采用芳基溴反应则有不同程度的 ArH 生成，添加 5~30 mol% 的 ZnBr<sub>2</sub> 会促进反应。该方法已拓展到 $\alpha$ -取代 2,3-二氢茚酮 **83a** 或四氢萘酮 **83b** 的 $\alpha$ -芳基化反应<sup>[80]</sup>及 Pd 催化的 $\alpha$ -氟代酮的 $\alpha$ -芳基化反应，建立高对映选择性的 $\alpha$ -季碳中心<sup>[81]</sup>。

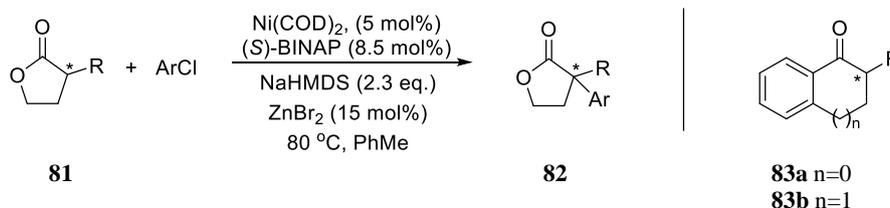
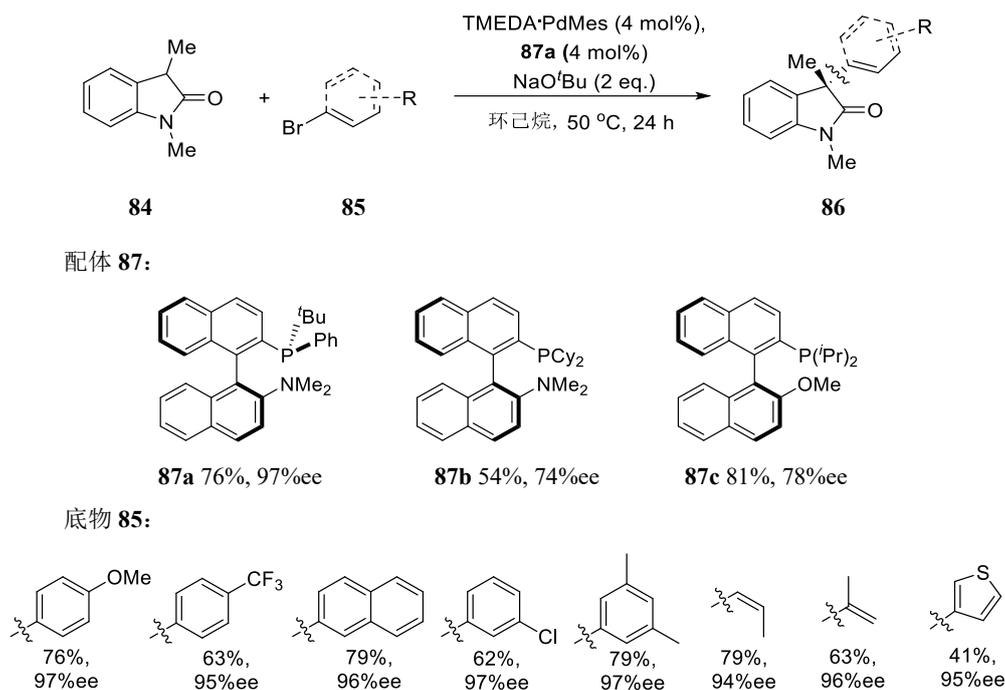
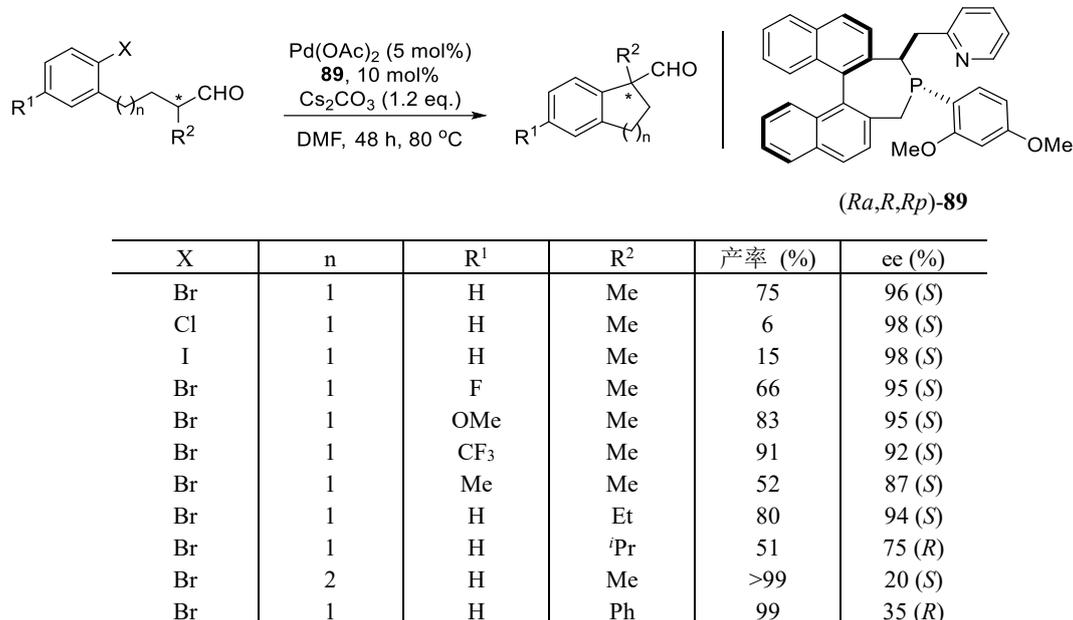


图 2-24

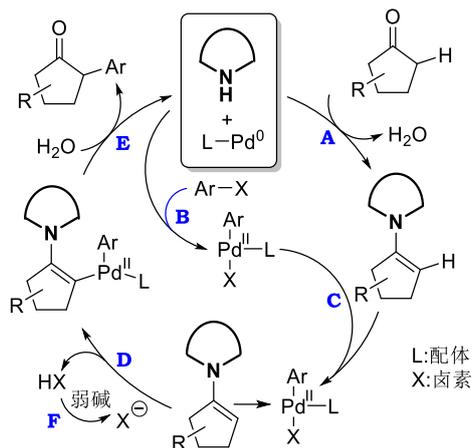
Buchwald 又将该类反应拓展到环内酰胺<sup>[82]</sup>即 2-羟吡啶 **84** 上(图 2-25)，筛选的轴手性联萘型单膦配体，**87a**~**87c** 中，如图 2-25 所示，以 **87a** 最为优秀，与对甲氧基溴苯进行交叉偶联，**86** 有 76% 的产率和 97% ee 值。

图 2-25 **88a** 为配体, **84** 与底物 **85** 偶联反应及产物 **86** 的产率与 ee 值

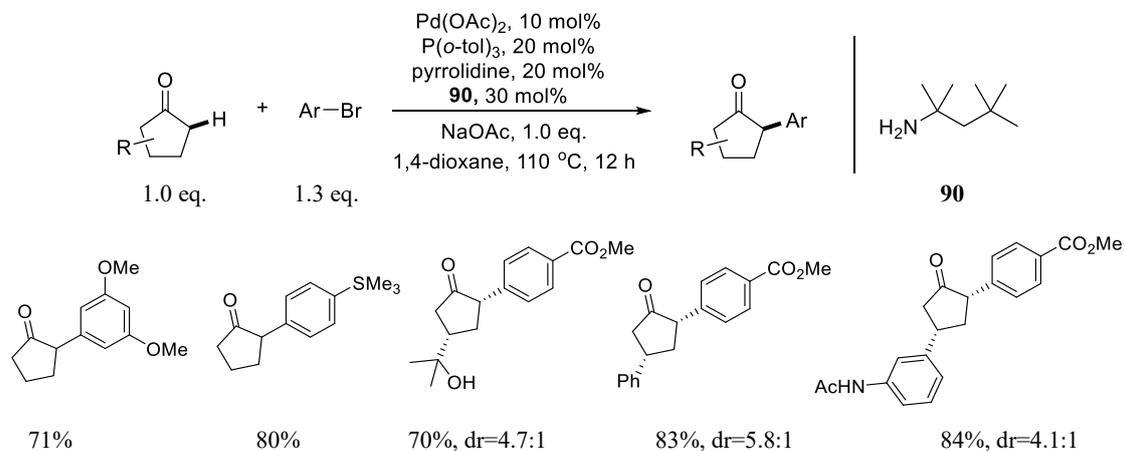
制备手性 $\alpha$ -取代羰基化合物的方法有氢甲酰化反应<sup>[83]</sup>和有机催化反应<sup>[84]</sup>等,但是制备含手性季碳 $\alpha$ -取代醛的报道不多。Buchwald 发现有时 P、N 杂化的配体性能优于双磷配体<sup>[85]</sup>。在此启发下, Mazet 用联萘轴手性的 P-C 配体 **89**, 高对映选择性地实现了 Pd 催化分子内 $\alpha$ -取代醛的芳基化反应(图 2-26)<sup>[86]</sup>。

图 2-26 分子内 $\alpha$ -取代醛的芳基化反应

手性配体 **89** 中有三个手性元素,需相互匹配才行。从图 2-26 中的结果可看出,氯代芳烃的反应活性较差,碘代芳烃的反应产率也低,可能是反应中碘化物的存在抑制偶联反应的进行。

图 2-27 Pd 与烯胺联手催化的 $\alpha$ -芳基化反应策略

$\alpha$ -芳基化反应又称为 Buchwald-Hartwig-Miura (BHM) 芳基化反应，即过渡金属催化芳基卤代物对羰基 $\alpha$ -位的交叉偶联反应<sup>[87]</sup>，在六元环酮有较好的结果，但对于少取代环戊酮仍存在问题，因为在强碱性下，底物自聚并发生过度芳基化反应。Dong<sup>[88]</sup>通过将过渡金属物种与烯胺络合催化反应，避免使用强碱，克服了芳基化过度反应的发生，但仍可能有 aldol 反应、底物脱氢和芳烃双聚等副产物。因此，所列例子的产率从一般到良好波动。从仲胺与催化量 Pd(0)物种得到烯胺与 X-Pd(II)-Ar 的物种(图 2-27 中步骤 A, B)，由此不必用强碱及自聚等，而且烯胺的形成因立体位阻而抑制了过度芳基化反应。如图 2-28 可见，如果能寻找合适的手性膦配体，该反应的不对称反应条件即可建立。不久，Hartwig 实现了 Pd 催化对映选择性 $\alpha$ -氟取代酮的 $\alpha$ -芳基化反应，配体为 BINOL 骨架的单膦体或 SegPhos，产物是 $\alpha$ -手性季碳的酮<sup>[89]</sup>。

图 2-28 胺 **90** 存在下 Pd 催化的不对称 $\alpha$ -芳基化反应

带 $\alpha$ -位取代基的羰基经 $\alpha$ -位酰化反应后，得到含季碳的 $\beta$ -酮羰基化合物，虽然已有报道可采用分子间酰基迁移策略，或是从 $\alpha$ -取代羰基底物转变的烯醇盐或烯醇醚来得到<sup>[90]</sup>，Stoltz 报道的 Ni 催化 $\alpha$ -取代环戊酰胺的 C-酰化反应仍值得一提<sup>[91]</sup>。图 2-29 所示为推测的反应机理。反应经过 Ni(0)/Ni(II)还原氧化催化过程，芳基卤代物氧化加成到 Ni(0)络合物(A)得到 Ni(II)芳烃(B)。配体取代及插入到苯胺及酰胺烯醇体，生成 Ni(II)-C-酰化体(C)的是反应的速控步，随后 C 的还原消除得到产物 D 及 Ni(0)络合物 A，后者重新进入催化循环。D 水解后得到 $\alpha$ -取代 $\alpha$ -酰化产物，反应见图 2-30。

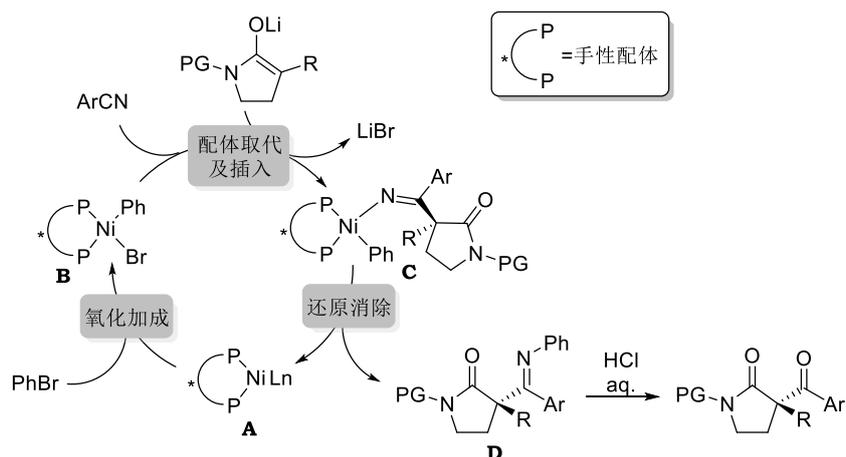


图 2-29 C-酰化反应机理推测

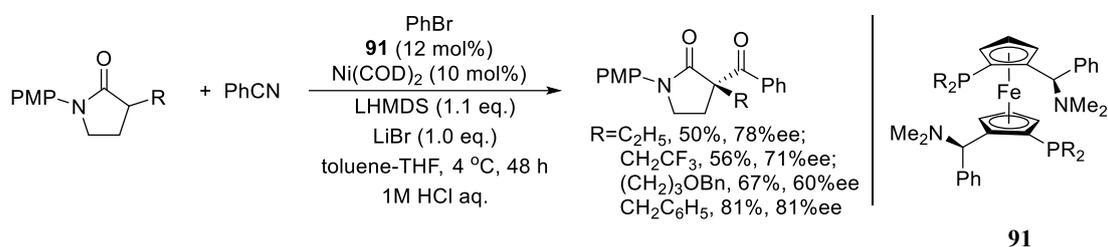
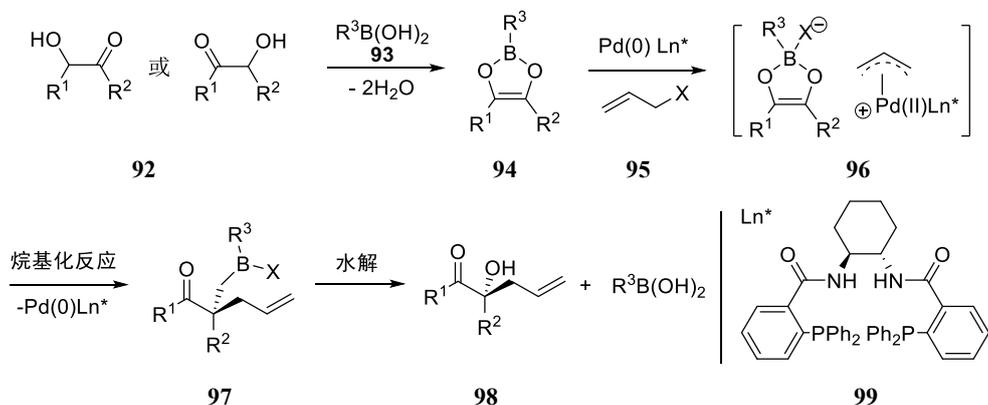


图 2-30

前述，羰基化合物不对称反应中，通过金属烯醇式盐进行的有 $\alpha$ -烷基化反应包括烯丙基化反应<sup>[92]</sup>和 $\alpha$ -芳基化反应<sup>[93]</sup>，然后是金属(例如钯)催化的脱羧烯丙基烷基化(DAAA)反应<sup>[94]</sup>，接着再是被关注的无保护 $\alpha$ -羟基羰基物的 C-烷基化反应。这里有二个问题：一是烯醇碳酸酯的 E、Z 取向，其二是可能先生成 O-烷基化反应再重排为 C-烷基化反应的干扰。

Trost 报道<sup>[95]</sup>用硼酸生成烯-双醇硼酸酯(ene-diolate)体系的无痕迹 $\alpha$ -羟基酮碳烯丙基化反应，如图 2-31 所示。**92** 与芳基硼酸 **93** 缩合得到 **94**，**94** 可看作是 Pd-AAA 反应的前亲核体，然后与 **95** 产生 $\pi$ -烯丙基 Pd(II)抗衡离子对的物种 **96**。此刻 **96** 中硼酸控制了其烯醇体的几何构型，同时由于硼酸亲氧性，避免了 O-烷基化反应，对 **96** 通过消除反应及转变为 **97** 的区域和对映选择性起到了调控作用。然后 **97** 水解得到产物 **98**。以 5%的(Cp)Pd(allyl)，DMME，配体 Ln\*(**99**，7.5%)，在-20 °C 及 R<sup>3</sup> 为 4-MeOPh 为最佳反应条件，反应产物举例如下。



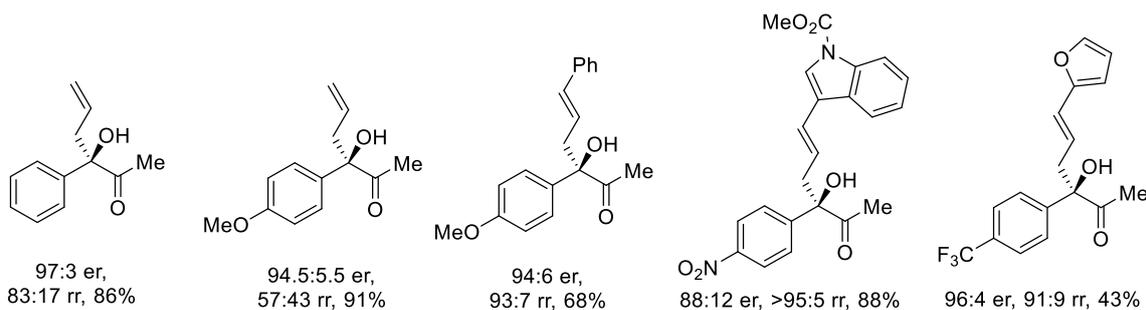


图 2-31

目前,通过现场制备的偶氮化合物,转化成高活性金属卡宾后可后续进行一系列反应,因此已成为一种有效及多样性用途的反应试剂<sup>[96]</sup>。如图 2-32 所示转换成金属卡宾后,插入到 X-H 中,能对映选择性地生成 C-X 键。成为在羰基化合物(用 Z 表示) $\alpha$ 位对映选择性引入 O、Si、N 甚至 B 的替代方法<sup>[97]</sup>,进而生成 $\alpha$ -烷基、 $\alpha$ -胺基<sup>[98]</sup>及 $\alpha$ -硅、硼基取代含羰基、磷酸和酯等。

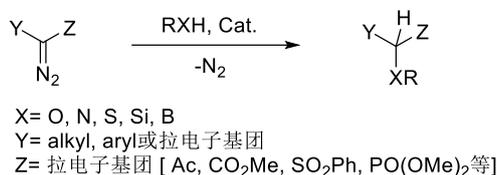


图 2-32

以硼取代反应为例,金属卡宾是缺电子的,而对硼烷中 B-H 来说是相对富电子,这对反应是有利的。Zhou 报道了用胺—硼和磷—硼复合物的铜催化 C-B 键或 C-N 键生成的不对称反应<sup>[99]</sup>(图 2-33 和图 2-34)。化合物 **100** 中的 Ar 可以是苯基及各种取代苯基和 2-萘基,反应时间 4h 至 20h 不等,产物 **102** 有相当高的产率和>91%的 ee 值。可能的反应机理推断如图 2-33 下半部所示。显示偶氮物转变为铜卡宾 **I**,然后该卡宾插入到磷硼复合物 B-H 中得 **102a**,此时需要经过过渡态 Ts,接着释放出产物和配体 **103**。

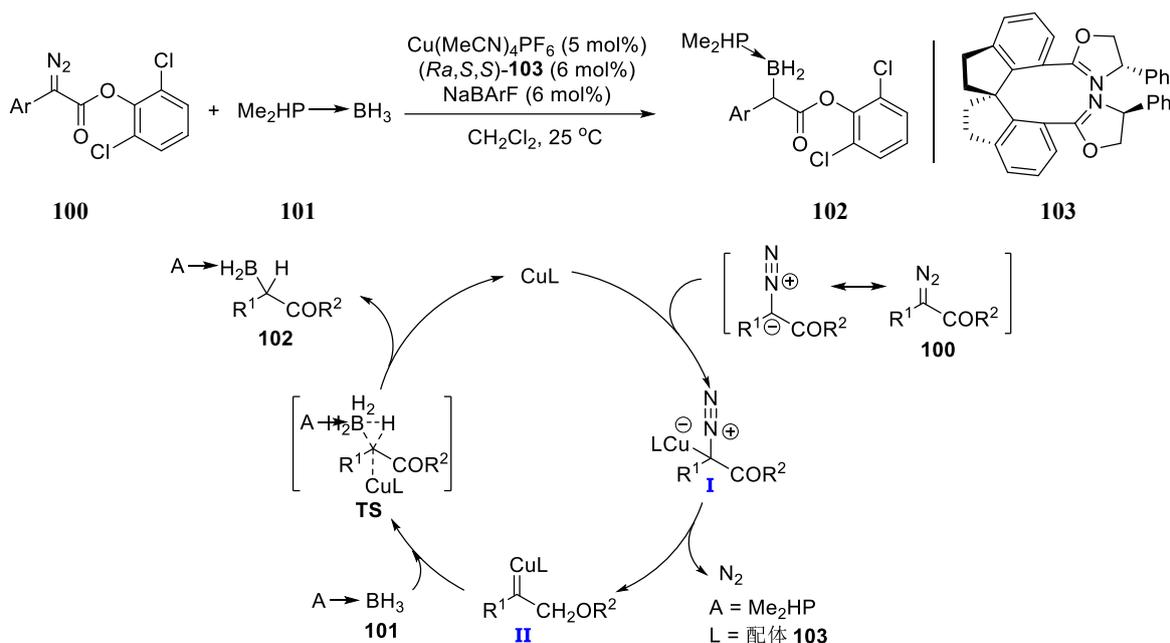


图 2-33 B-H 插入反应的可能机理

类似的方法, 通过建立 $\alpha$ -O-H 插入键的反应, 制备芳基羧酸酯的 $\alpha$ -芳醚<sup>[100]</sup>。还有 Rh 催化 N-H 插入制备手性 $\alpha$ -胺基酮<sup>[101]</sup>, 有很好的产率和出色的 ee 值(图 2-34)。另外, Rh 催化的 S-H 插入可参考文献<sup>[102]</sup>。

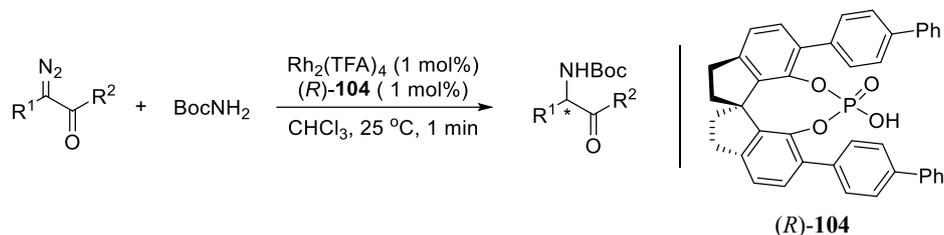


图 2-34

还有 $\alpha$ -偶氮酯的有机脯氨酸硼盐催化插入芳基-CHO 键, 构建含手性季碳的 $\alpha$ -CHO 芳基取代酯<sup>[103]</sup>。Ryu 报道<sup>[104]</sup>的 Weinreb 酰胺也同样可以进行催化不对称 Roskamp 反应, 即有机催化芳基 $\alpha$ -偶氮-Weinreb 酰胺 **105** 与醛反应, 生成顺- $\alpha$ -芳基- $\beta$ -羟基-Weinreb 酰胺 **106** (图 2-35)。

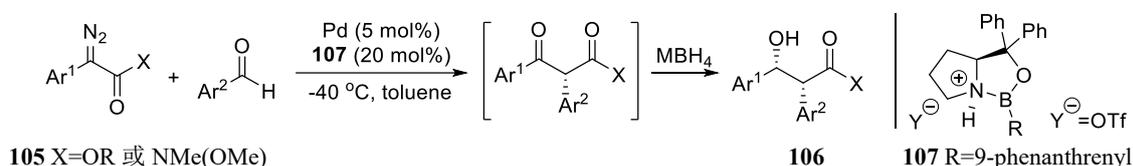


图 2-35

$\alpha$ -羰基硫脲叶立德如图 2-36 中 **108** 所示较为稳定, 可以放大制备。反应中不像传统应用的 $\alpha$ -偶氮羰基物会有气体溢出和放热现象, 被用于金属催化下的 N-H、S-H 与 O-H(X-H) 等插入反应。Burtoloso<sup>[105]</sup>报道了有机催化的 X-H 插入反应, 得到手性 $\alpha$ -硫代羰基化合物, 图中底物中酯的部分是可变化的。推测催化剂硫脲 **111** 中的 N-H(氢键供体)与硫脲盐的羰基作用生成复合物, 然后是硫脲 **109** 的去质子化, 这一步可能是速率的决定步骤, 得到相应的离子对。在此硫脲复合物参与了硫脲的取代反应, 得到产物 **110**。

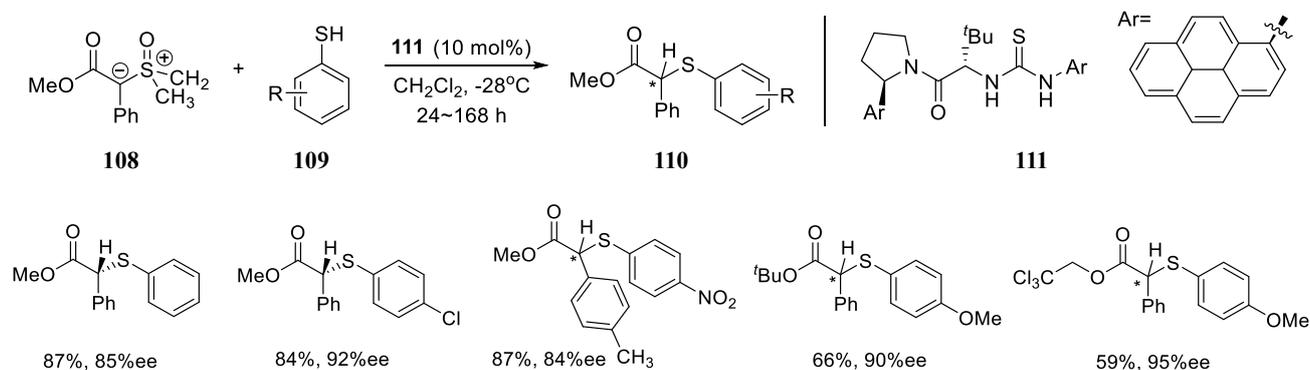


图 2-36

另有成功实施有机催化的类似 $\alpha$ -酰基化反应的例子<sup>[106]</sup>, 在路易斯(Lewis)酸  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  存在下, 低至 0.05 mol% 的有机小分子 **112** 就能催化反应的进行, 得到极高产率和极佳的 ee 值(图 2-37)。

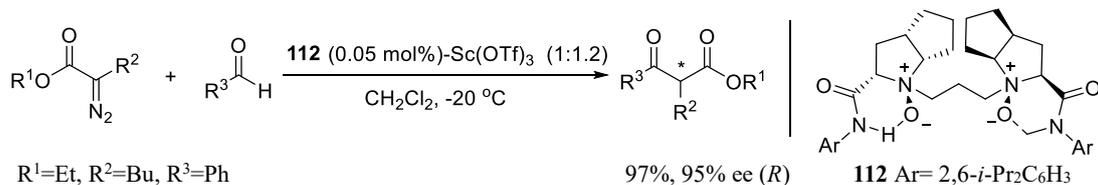


图 2-37

再举个羰基通过 C-H 活化的 $\alpha$ -氢芳基化反应例子。已报道过渡金属催化的芳/烷基硼试剂对羰基和亚胺的不对称亲核加成合成醇、胺，例如对靛红(isatins)的加成反应<sup>[107]</sup>。过渡金属催化 C-H 键化可视为另一种合成醇、胺的方法<sup>[108]</sup>。Shibata 报道首例 Ir/(*S*)-H8-BINAP 催化合成手性羟基吲哚化合物，有 70%的 ee 值<sup>[109]</sup>。而后，Yamamoto 发现正离子型的铱络合物[Ir-(*R,R*)-Me-BIPAM, **115**]是更有效的催化剂，催化氢芳基化反应<sup>[110]</sup>。如图 2-38 所示，R 可以是吸电子或推电子基团，反应有相当高的产率和 ee 值。例如当 R<sup>1</sup>=H，R<sup>2</sup>=Ph 时，产率>99%，ee 值 98%，得(*S*)-**114**；当 R<sup>1</sup>=H，R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>时，**114**的产率为 96%，ee 值为 94%。

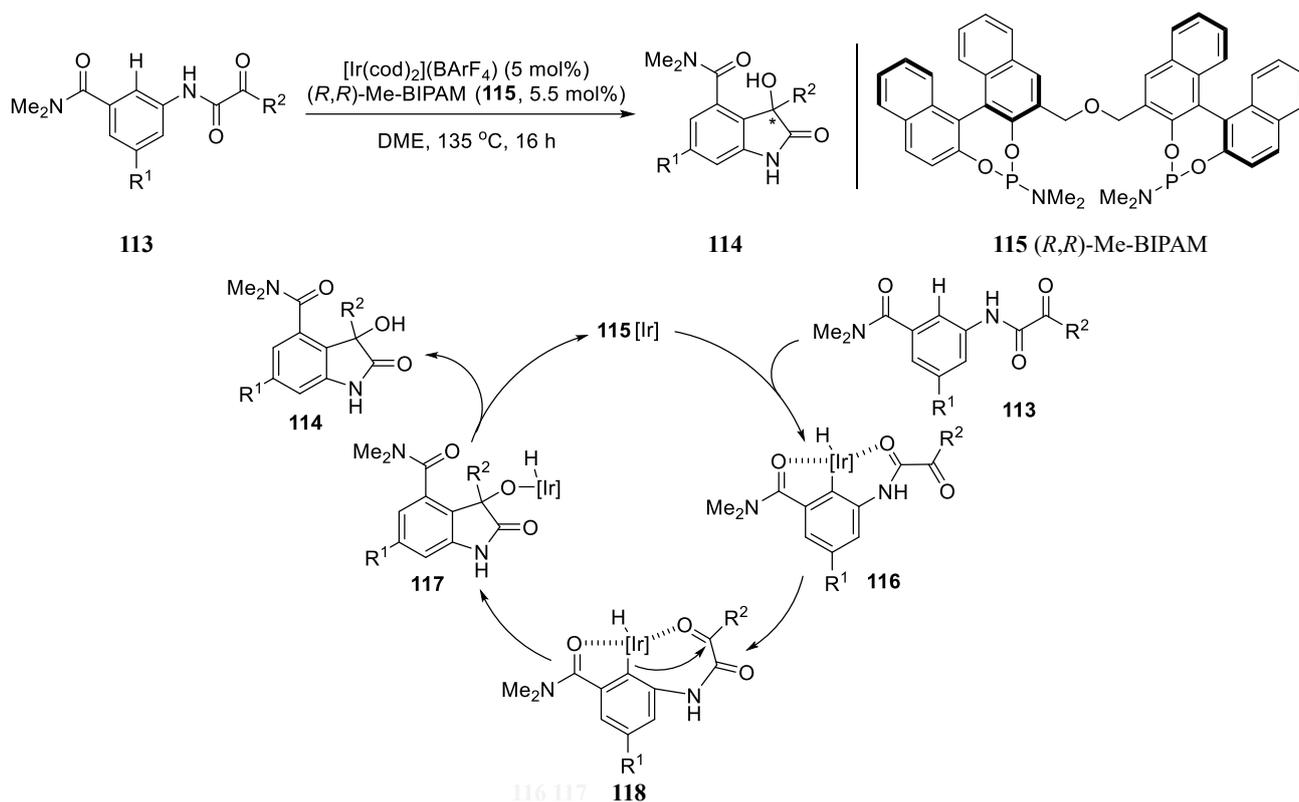


图 2-38 铱催化氢芳基化反应机理

图 2-38 反应机理表明，催化剂[Ir]由[Ir(cod)<sub>2</sub>]BARF<sub>4</sub>和配体 **115** 原位生成，随后与底物 **113** 络合得到 **116**。此时可看出底物中苯环上导向基团酰胺的重要性。导向基团中的酰胺及 $\alpha$ -羰基的酰胺中的羰基与 Ir 物种配位。然后不对称氢芳基化反应得到烷氧基铱 **117**，最后还原消除得产物 **114** 及重生 Ir-**115**。

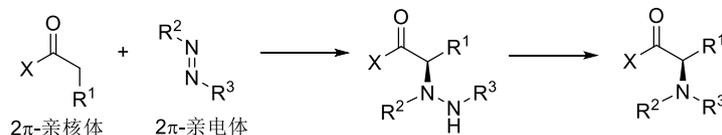


图 2-39 羰基物 $\alpha$ -位胺化反应示意图

图 2-39 是不对称催化对羰基的 $\alpha$ -位直接胺化反应的示意图。许多药物分子及天然产物均含有羰基(醛、酮、酯)的 $\alpha$ -位胺基官能团，传统的催化胺化方法是将 2 $\pi$ -亲电性的氮杂底物，与醛、酮的烯醇体(亲核反应)生成 $\alpha$ -胺基或 $\alpha$ -羟胺基化合物，再转化为 $\alpha$ -胺基化合物。也有用羰基的烯醇体直接与含氮等同体反应的例子。MacMillan 提出一个用氧化偶联的方法直接催化羰基底物的 $\alpha$ -位胺化。图 2-40 所示，通过 Cu<sup>II</sup>Br<sub>2</sub> 原地催化，将羰基转变为烯醇体的 $\alpha$ -溴代物种(A)，此时铜为(II)价，然后铜被还原消除转变为 CuBr，A 暂时性地转变

为亲电性的溴代物种 **B**。然后 **B** 被 2 级胺所亲核取代，得到  $\alpha$ -胺基羰基物 **C** 和 HBr。再通过氧气的氧化作用，在 HBr 存在下从 Cu(I)Br 到再生 Cu(II)Br<sub>2</sub>，唯一的副产物是 H<sub>2</sub>O。反应在室温下以 DMSO 为溶剂进行，产率尚佳。在还原消除形成 C–N 键时需要卤素存在，10 mol% CuBr<sub>2</sub> 为最佳的催化剂。该反应底物适应性宽，对各种仲叔胺均适合，但尚未见该反应的不对称模式。

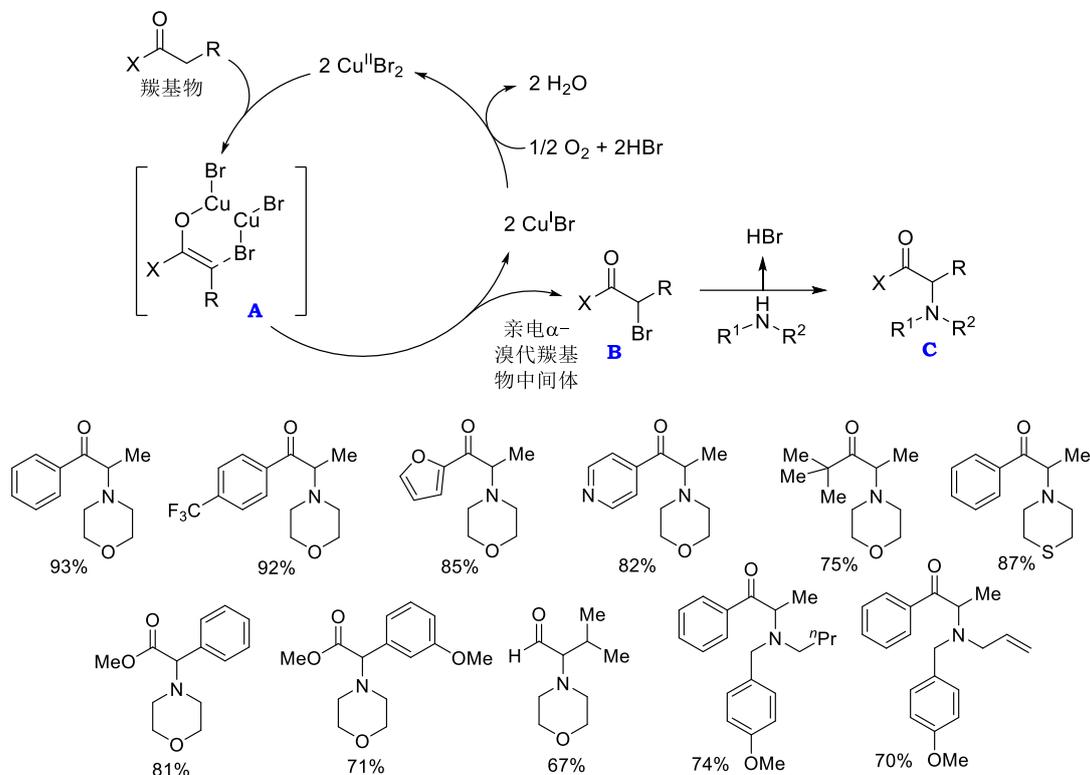


图 2-40 铜催化氧化偶联羰基 $\alpha$ -胺化方法

上述的羧酸包括酮、醛和酰胺等氧化态底物的 $\alpha$ -胺化反应模式可归结为图 2-41 中的 **a** 和 **b**。多数情况下用到当量的强碱，但又出现可直接氨化的 **c** 模式<sup>[11]</sup>，通过氧化态方式同时活化参与反应的双方底物。乙酰基吡唑 **119** 易制备，易转化为烯醇或参与胺化反应，生成产物 **121**，也是制备 $\alpha$ -取代氨基酸的方法。选择亚胺碘烷 **120**，是因为 **120** 不会因为生成亲核体而产生副产物，更主要原因是可在金属催化下生成氮卡宾，具有一定 Lewis 酸性的 Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol%)能在 0 °C 催化反应的发生。该工作也尚未见不对称催化模式。

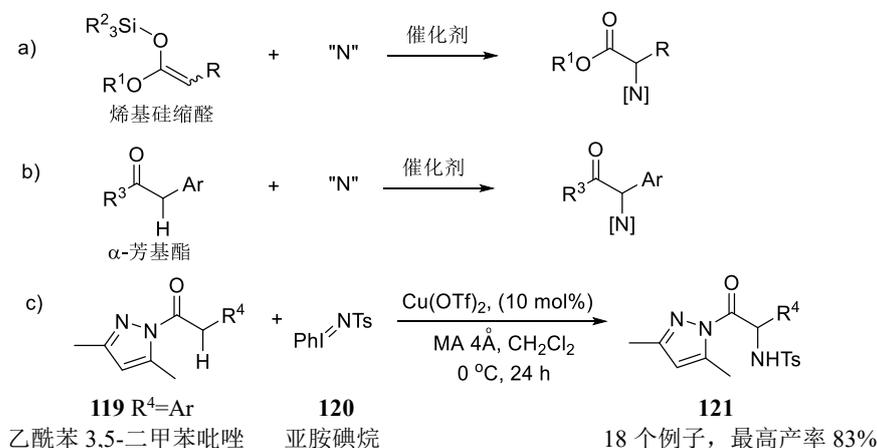


图 2-41

## 2.5 有机催化的羰基 $\alpha$ -取代反应

近十年来光照化学成为有机合成化学中有力的工具<sup>[12]</sup>，其优点不言而喻。反应中多数用到过渡金属络合物，在光激发下，经过还原氧化步骤，同时还需手性催化以达到反应的对映选择性。当前金属催化 C-N 偶联反应集中在芳烃与亲电性的烯基卤代物之间的偶联反应，但是在烷基卤代物情况下的 S<sub>N</sub>2 反应则进展不多。Fu<sup>[13]</sup>报道铜(Cu)在光照下催化羰基 $\alpha$ -位的 C-N 偶联。此时的 C 是亲电型的叔碳，显然其立体化学控制要难于仲碳，但在光照下，因是从消旋亲电体生成的，恰是稳定的叔碳自由基。报道中的另一个挑战是反应中用到手性膦配体与铜配位，其在另一个较富电子亲核反应物存在下可能会引起对映选择性的下降，因此需寻找适当的亲核胺化试剂。反应机理见图 2-42。

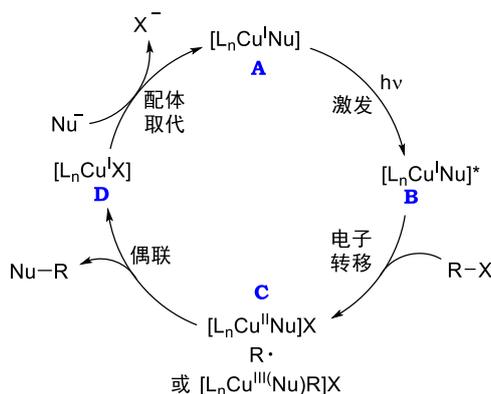


图 2-42 光催化下羰基 $\alpha$ -位烷基卤代物的偶联反应

Cu-亲核络合物 A 在光照下转化成激发态 B，与 R-X 作用经电子转移，产生烷基自由基(R·)，然后经过 C，亲核体与自由基生成产物及 Cu-配体 D 的再循环。亲核体 Nu 同 Cu 的原位生成 Cu 络合物作为光还原剂，这是非常重要的。 $\alpha$ -位 C-N 偶联反应及产物举例如图 2-43，该反应是羰基 $\alpha$ -氯代物转为胺取代物，并非是直接胺化反应。

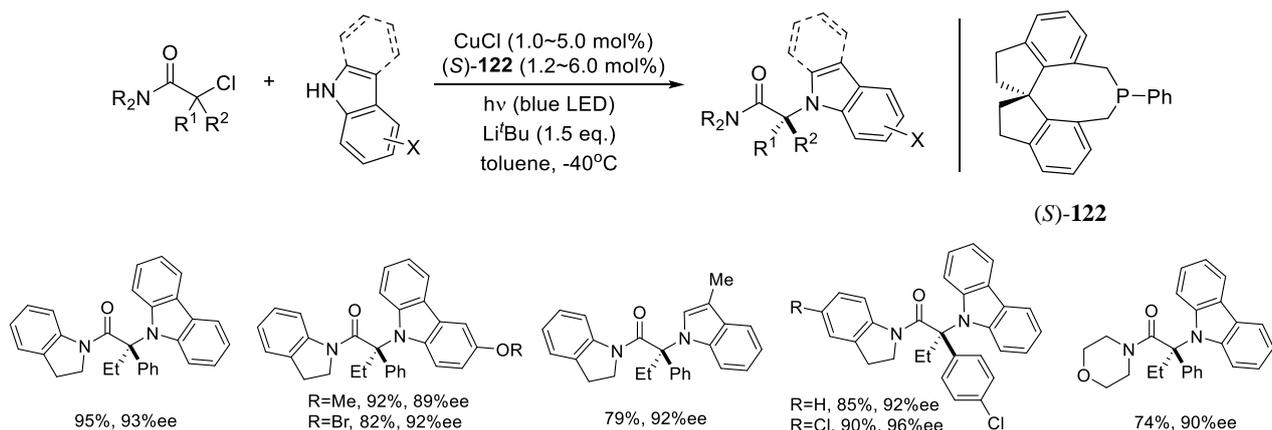


图 2-43

### 2.5.1 $\alpha$ -氨基酸衍生物的 $\alpha$ -烷基化反应

在 2.2.6 节中樟脑磺内酰胺接上 N-[二(甲硫基)次甲基]甘氨酸甲酯 46 生成相应的酰胺 47，是制备 $\alpha$ -取代氨基酸的方法。用有机相转移催化剂制备光学活性取代氨基酸的方法似乎更理想。如图 2-44 所示，甘氨酸酯的二苯甲酮衍生物 123 作为底物，氨基以二苯甲酮的形式被保护起来，羧酸是以羧酸叔丁酯形式存在



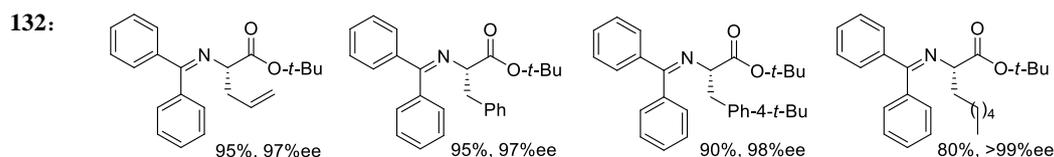


图 2-45

Merrifield 树脂负载方法也被用于生物碱有机催化，与多肽固相合成概念如出一辙，将 Merrifield 树脂负载到底物或催化剂上。固相负载的甘氨酸 **133** 转化为二苯甲酮亚胺衍生物 **134**，不对称烷基化反应后得到 **135**，水解除去载体得氨基酸 **136**。反应中用的碱是可溶于有机溶剂的磷亚胺碱 BEMP(**137a**)或 BTPP(**137b**)。**126** 是有效的催化剂，烷基化产物的 ee 值在 51~99%<sup>[121]</sup>(图 2-46)。

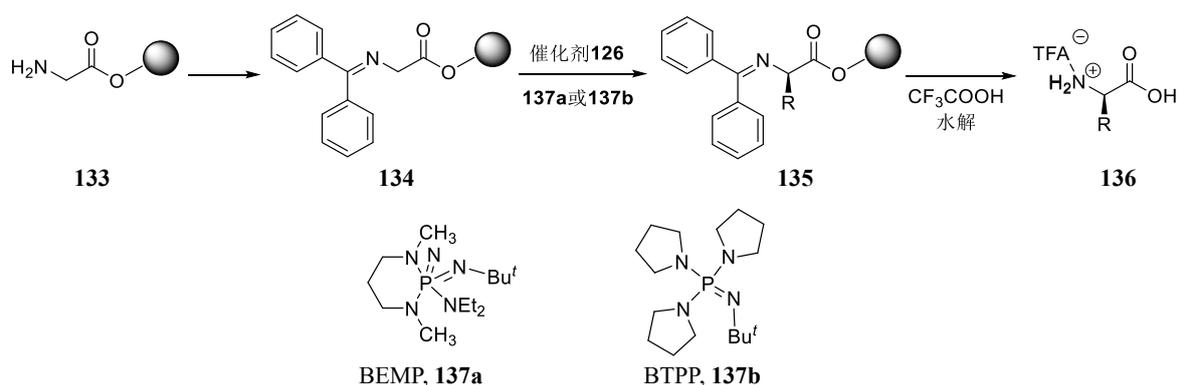


图 2-46

也可通过相转移催化剂将外消旋的氨基酸转化为光学活性 $\alpha,\alpha'$ -二取代氨基酸<sup>[122]</sup>(图 2-47)。

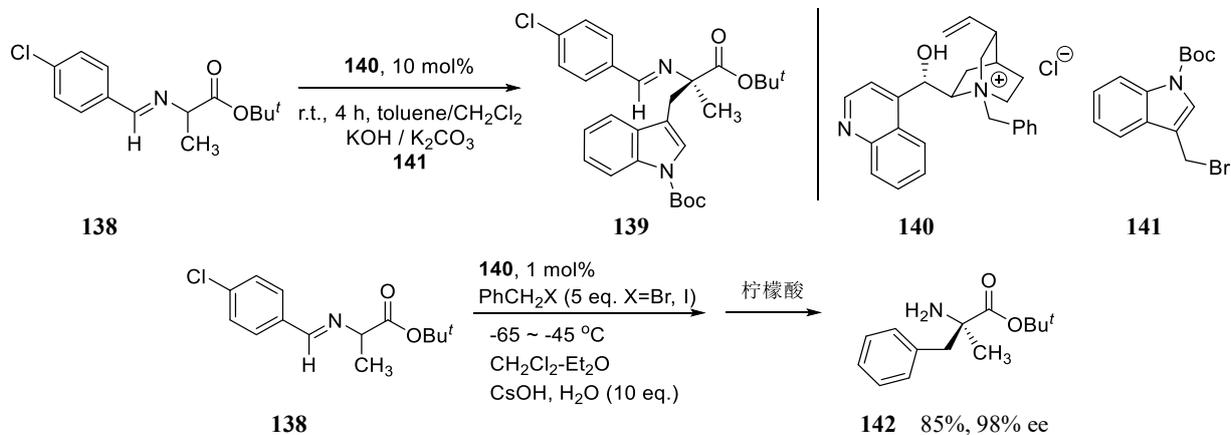


图 2-47

### 2.5.2 有机催化羰基的 $\alpha$ -烷基化/芳基化/乙酰基化反应

与前述 $\alpha$ -取代氨基酸的制备相似，有机催化反应在羰基的 $\alpha$ -烷(芳)基化反应上也是有效的，其反应也通过烯醇化过渡态。Corey 报道了辛可宁生物碱 **126** 催化 **143** 的 $\alpha$ -烷基化反应<sup>[123]</sup>(图 2-48)。

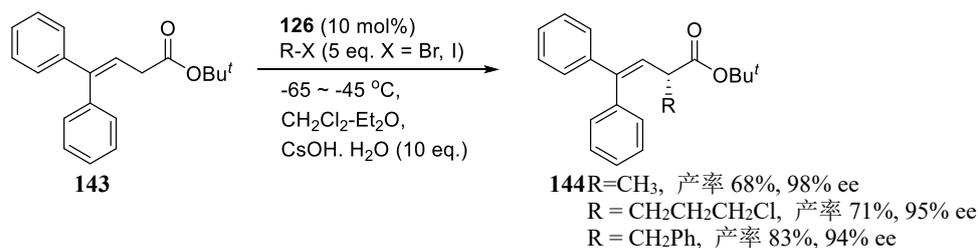


图 2-48

与酮的情况不同，醛的 $\alpha$ -烷基化反应比较困难，虽然是按图 2-49 的烯胺化反应历程(a $\rightarrow$ b $\rightarrow$ c)进行，但通常会伴有诸如自聚、Canizzaro 或 Tischenko 反应，以及 N 或 O 上烷基化等副反应。此外，即便在 $\alpha$ -位引入了烷基，但是在碱性条件下，羰基 $\alpha$ -位取代基的易消旋化现象也是个问题。

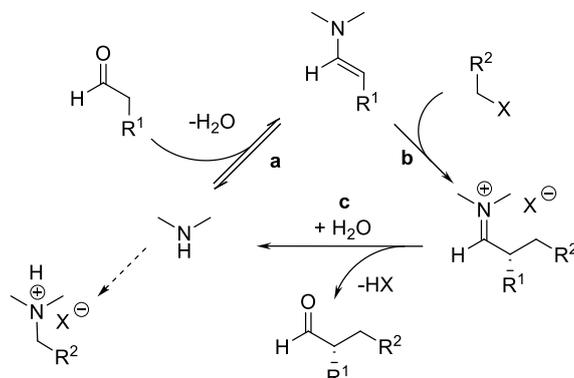


图 2-49 二级胺催化的 $\alpha$ -烷基化反应的历程

图 2-50 反应中，List 先用 L-脯氨酸得到的产物 ee 值低，后改用 $\alpha$ -甲基取代的脯氨酸 **147** 为催化剂，成功地实现了醛的分子内 $\alpha$ -烷基化反应<sup>[124]</sup>，得到环丁烷衍生物 **146** (n=1 和 2)。

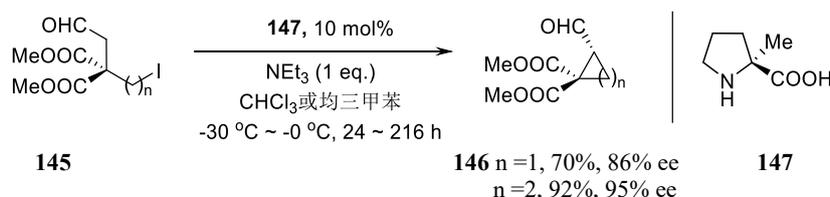
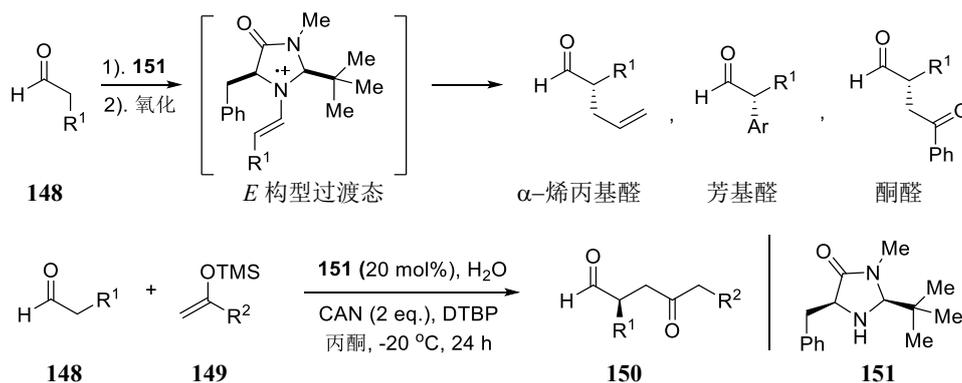
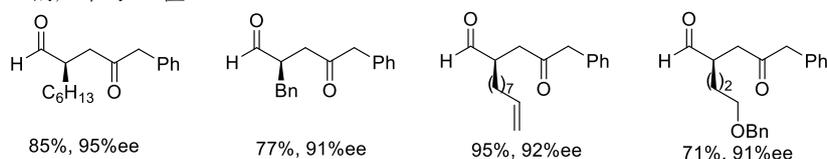


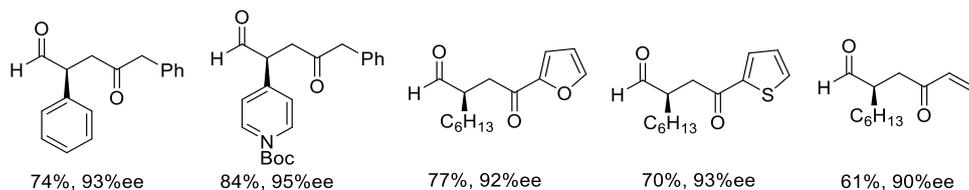
图 2-50 醛的分子内 $\alpha$ -取代反应

前述，SOMO 模式成功地用到直链醛的 $\alpha$ -烯丙基化、 $\alpha$ -芳基化反应或与 $\pi$ 富电子的烯醇硅烷反应，分别得到 $\alpha$ -烯丙基醛、 $\alpha$ -芳基取代醛及 $\gamma$ -酮醛化合物<sup>[19c,125]</sup>。催化剂 **151** 与醛生成烯胺，经氧化成自由基正离子。由于催化剂中叔丁基的位阻和 $3\pi$ 电子的要求，过渡态的烯胺采取 *E* 构型。另外，过渡态中苯基对烯胺 *Re* 面造成的屏蔽作用，烯胺的双键从 *Si* 面选择性地对烯醇硅烷 **149** 加成，产率与 ee 值见图 2-51。



产物 **150** 的产率与 ee 值:



图 2-51 醛 **148** 反应得到 **150** 的产率和 ee 值

诚然, SOMO 模式对醛的 $\alpha$ -位取代反应已涵盖烯丙基化、烯醇化、乙烯基化、苯乙烯基化、卤代、环化和多烯环化及芳基化反应<sup>[126]</sup>。但事实上, 通过单电子氧化偶联的有机催化反应是一个较复杂的过程, 涉及到催化剂的络合平衡、氧化剂、自由基体、碱、反应温度、非均相反应及水的存在与否等一系列因素。虽如此, 有三个特征是重要的, 即烯胺中间体的氧化速率要快, 更有利于催化剂的氧化; 水的浓度对催化剂的活性非常重要; 以及氧化剂 CAN 的化学动力学作用被物理上的相转移过程所覆盖。

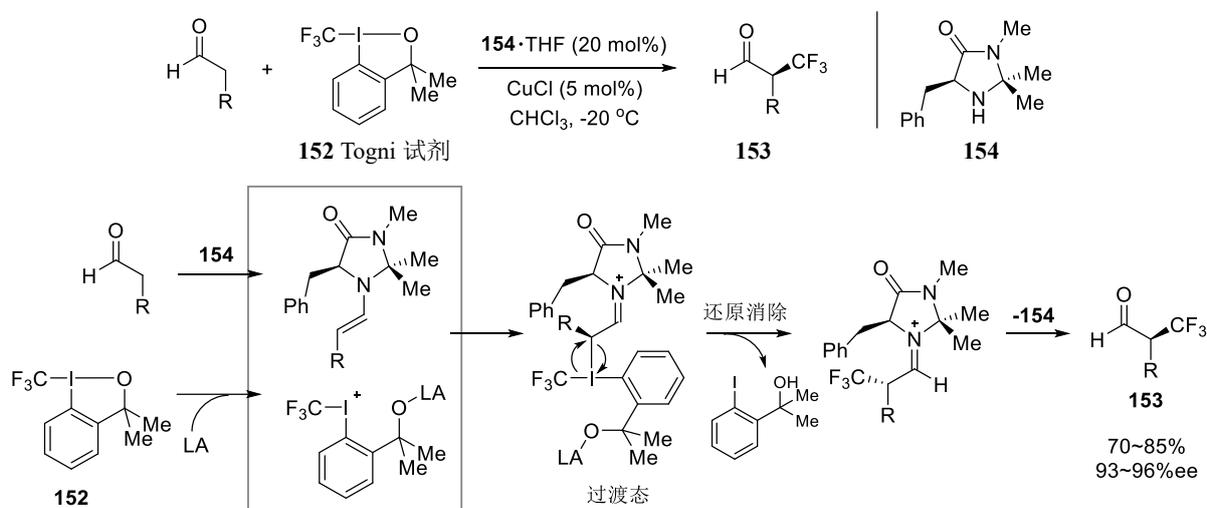


图 2-52

MacMillan 报道醛的 $\alpha$ 位三氟甲基化反应的新方法, 以手性胺 **154** 与 Lewis 酸 CuCl 结合的催化剂, **Togni** 试剂(**152**)为亲电的三氟甲基化试剂<sup>[127]</sup>, 但需特别关注的是 **152** 的安全性操作。产物 **153** 可通过还原、氧化及胺化分别得到 $\alpha$ -CF<sub>3</sub>取代的醇、酸及胺。反应机理如图 2-52 所示, 过渡态中亲电试剂从 *Si* 面进攻。

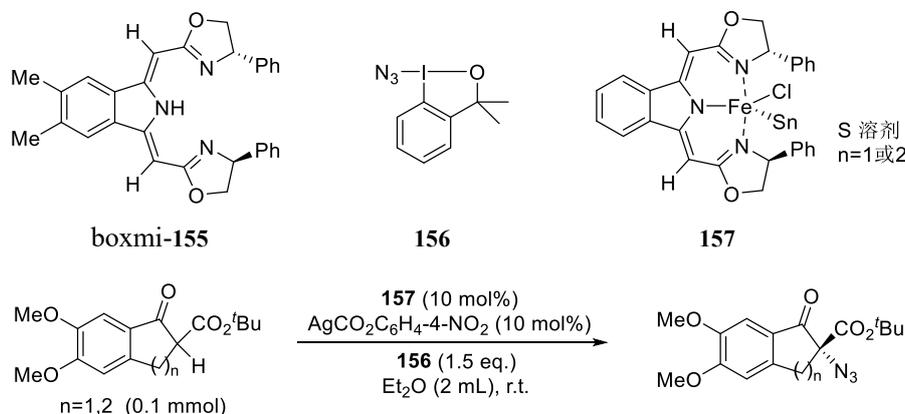
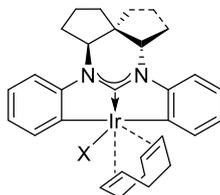


图 2-53

同样, 用亲电性叠氮试剂可实施羰基 $\alpha$ -位的叠氮化反应(图 2-53)。用 Fe(II)-boxmi(**155**)制备可分离得到 Fe-Pincer 配体复合物 **157**<sup>[128]</sup>, **157** 为催化剂, **156** 是叠氮转移试剂。反应中需要添加 AgCO<sub>2</sub>Ph-4-NO<sub>2</sub>, 促使

与由  $\text{Fe}(\text{OCOEt})_2$  得到的 **157** 转换成阴离子的  $\text{Fe}(\text{II})$  盐, 是活性更高的对硝基苯甲酸铁盐。

Tu 发表合成螺环双胺的新结构<sup>[129]</sup>, 可用于制备 Princer 试剂(CCC Princer 复合物)、氮杂卡宾等一系列配体。采用含双氮双负阴离子铱络合物(Ir-Princer, **158**)催化活化苯环上 $\alpha$ -位吡啶取代的  $sp^2$ -H, 实施硅化反应等<sup>[130]</sup>。



**158** X=Cl, OTf

采用光敏剂将可见光用于化学反应早已报道<sup>[131]</sup>, 在从烷基醇转变成卤化物, 在[2+2]、[3+2]和[4+2]环化及碳-卤键生成等反应中均有实例。可见光诱发的反应中, 以不对称反式模式进行的是可见光光氧化还原催化反应。有机催化反应与用到 Rh 或 Ir 络合物的光还原催化相结合, 或用有机染料作为光催化剂, 极大地扩大了不对称反应的范围。Konig 报道<sup>[132]</sup>将有机催化反应与可见光光氧化非均相的还原催化反应相结合, 促进了 C-C 键生成, 有高的对映选择性及产率。其特点是将非均相催化与均相有机催化的优势相结合。图 2-54 是其中一例: 用  $\text{PhBiO}_2\text{Br}$  吸收蓝光, 使电子从  $\text{PhBiO}_2\text{Br}$  迁移至溴代苯乙酮 **160**, 后者失去溴负离子转化为 $\alpha$ -碳基自由基, 加成到催化剂 **162** 后与醛 **159** 缩合生成的烯胺, 再经过氧化, 产生亚胺正离子, 然后释放出产物 **161** 和催化剂 **162**。有机催化剂与紫外光/ $\text{TiO}_2$  光催化剂的光催化反应的例子见文献<sup>[133]</sup>。

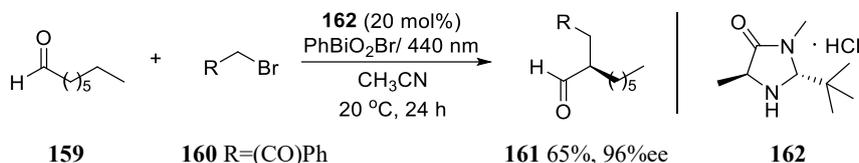


图 2-54

作为不对称催化官能团 $\alpha$ -位烯基化反应的新进展, Ohmiya 和 Sawamura<sup>[134]</sup>报道 Cu-NHC 催化对映选择性烯丙基硼酸酯(**163**)和(Z)-烯丙基磷酸酯(**164**) $\text{Csp}^3$ - $\text{Csp}^3$  的  $\text{S}_{\text{N}}2'$  类偶联, 生成含一个季碳和二烯键的 1,5-双烯(**165** 或 *E*-**166**)。在低温下, KOMe 为碱, 得到尚可的产率和优秀的 ee 值产物, 最高 $\gamma$ : $\alpha > 99:1$ 。CuCl、氮杂卡宾与 KOMe 产生烷氧基  $\text{Cu}^{\text{I}}$  络合物, 与烯丙基硼酸形成 $\pi$ 络合物。用烯丙基磷酸酯为底物容易离去生成 $\pi$ 络合物, 后者中还原消除快于烯丙基 1,3-Cu 迁移, 因此有利于 $\gamma$ -体[*E*-**166**]的生成(图 2-55)。

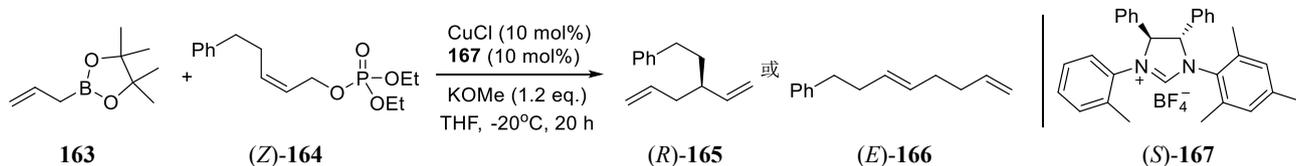


图 2-55

Terada<sup>[135]</sup>提出, 在 Brønsted 碱的手性脲  $N,N'$ -双烷基脲 **171** 结构中, 将 N-H 去掉一个氢转变为负离子, 提高了 Brønsted 碱性, 也就增加了催化剂 **171** 的活性。在 $\alpha$ -硫代乙酰胺 **168** 与 **169** 亲电加成反应中, 取得了好的结果(图 2-56), 而用传统的尿素类 Brønsted 碱催化, 反应并不进行。

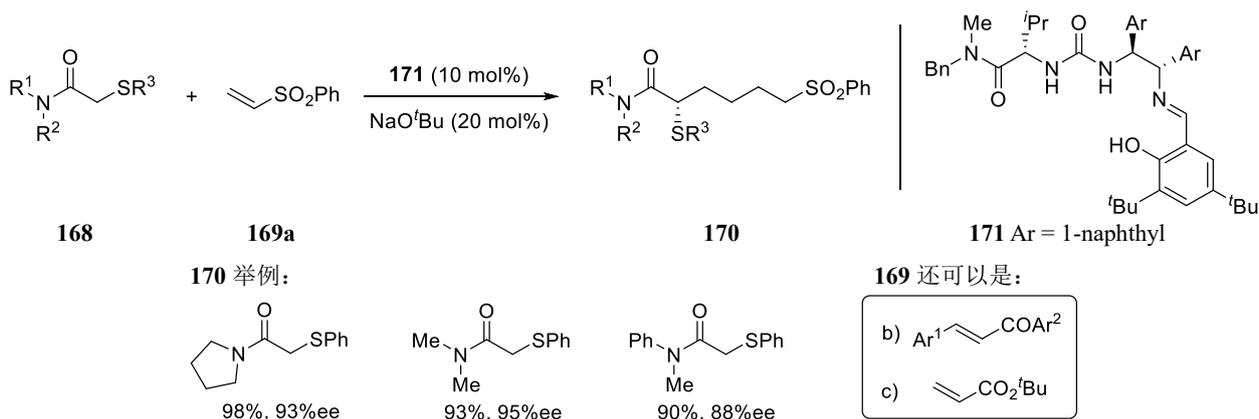


图 2-56

值得一提的是， $\alpha$ -取代反应中用到的“借氢(hydrogen borrowing)策略”(2.1 节式 2-8)，在过渡金属催化下，用醇直接对羰基物(主要是伯醇)进行 $\alpha$ -烷基化反应，是 C-C 和 C-N 偶联的有效方法。由 Grieg 最早报道<sup>[136]</sup> 后续有诸多研究。参与催化反应的金属有钯(Pd)、铱(Ir)、钌(Ru)和铑(Rh)<sup>[137]</sup>。

低活性酯用伯醇实行 $\alpha$ -烷基化反应还是较困难的。Ishi 报道在  $^t\text{BuOH}$  中用 5 mol% 的  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  和 15 mol% 的  $\text{PPh}_3$  以及 2.0 eq. 的  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ，对酯进行 $\alpha$ -烷基化反应，不足的是要用到相对于醇的 10 倍过量的乙酸叔丁醇酯。Huang<sup>[138]</sup>发现更温和的低活性酯醇 172 的烷基化条件，用低催化量的 Pincer 络合物 174，产物 173 得率中等。该反应对直链和环状酯均适合(图 2-57)。

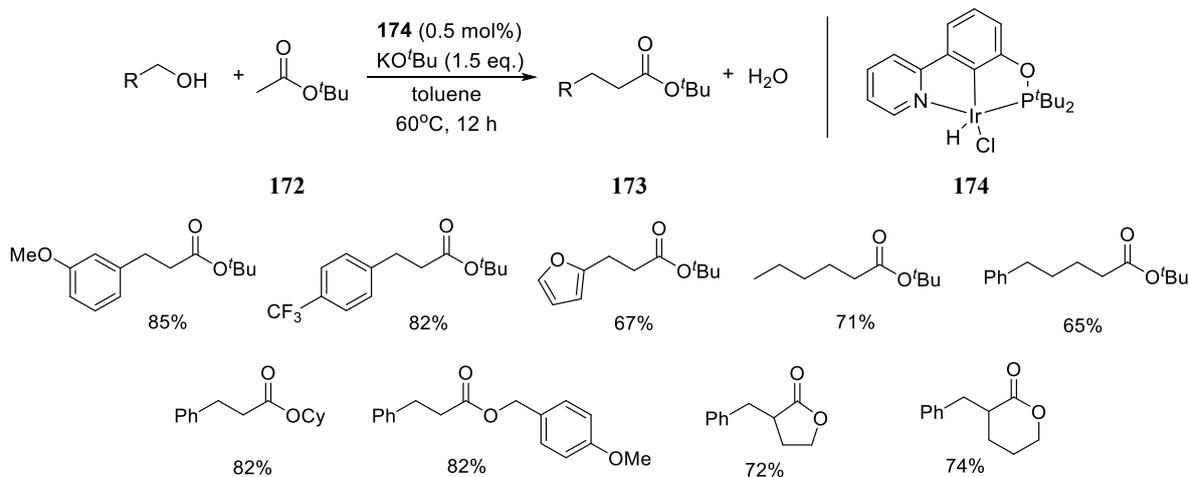


图 2-57

羰基或羧酸的 $\alpha$ -位取代反应包括了烷基化、芳基化、烯丙基化<sup>[139]</sup>及乙酰化取代反应等<sup>[140]</sup>。Zhang<sup>[141]</sup>报道用其小组发展的 OBn-DPI，一种新型的双环咪唑有机催化二步法 175 $\rightarrow$ 176，成功地制备了 $\alpha$ -位手性季碳氨基酸 176。其过程是 175 与氯代甲酸苄酯生成氮杂内酯 177，然后在 DIPEA 存在下，有机催化剂 OBn-DPI 与  $N$ -取代氨基酸反应得到脱水的酸酐，再与催化剂作用得到中间体，实施对映选择性的碳乙酰化反应，直接跳过 Steglich 重排制备 176(图 2-58)，有很高的 ee 值。

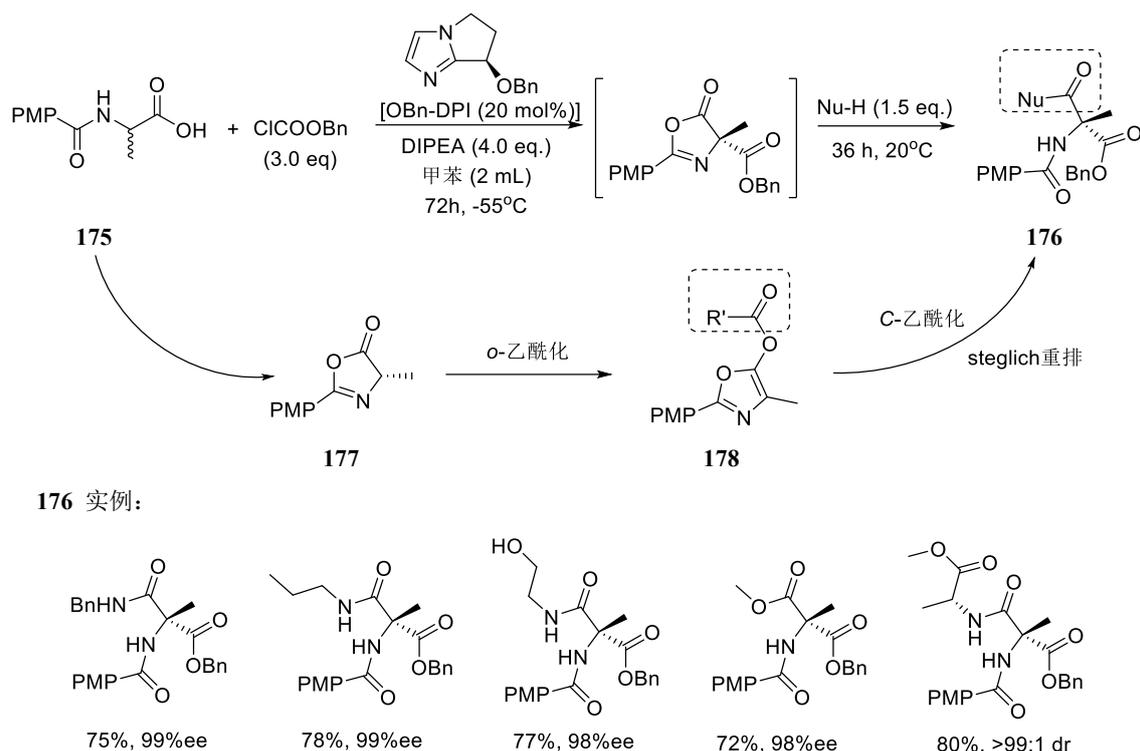


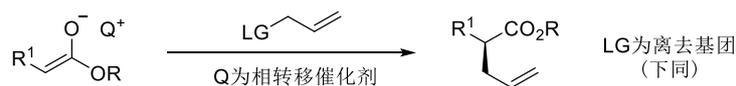
图 2-58

### 2.5.3 催化不对称烯丙基取代反应

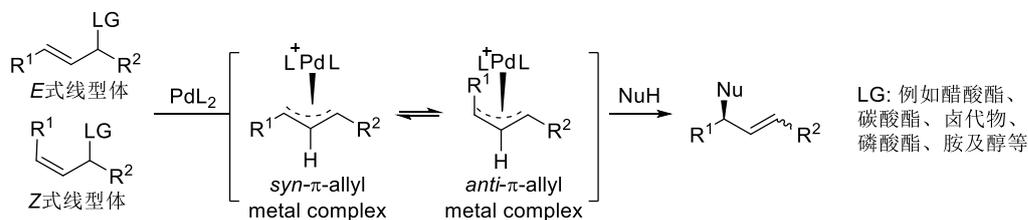
羰基物的不对称烯丙基烷基化反应(AAA)是一个基本的有机反应,涉及到醛、酮和 1,3-双羰基化合物。目前关注点是 $\alpha$ -C-H 弱酸型的醋酸亲核体、构建含全碳手性季碳的开链体的不对称烯丙基烷基化反应。亲核性的烯丙基取代反应包含了 Pd 催化的 Tsuji 烯丙基化反应,用潜手性的亲核体制备 $\alpha$ -烯丙基酮<sup>[142]</sup>。

通常归纳为以下三种活化模式(图 2-59):

a) 亲核活化:



b) 亲电活化:



c) 氢键活化:



图 2-59 不对称烯丙基取代反应的三种通用模式

经典的方法是含羰基底物(酮、醛和酯)在碱的亲核活化后烯丙基化反应。如图 2-59a 所示,在羰基的 $\alpha$ -位由烯丙基取代,其对映选择性由手性相转移催化剂 Q 诱导。

当前主要是第二种方法, 过渡金属催化一个含离去基团的烯丙基物, 例如 Tsuji-Trost AAA 反应, Pd(0) 与烯丙基上双键络合, 经氧化加成与手性 Pd(0)试剂生成一个 $\pi$ -烯丙基钯, 用到的金属除钯(Pd)外, 还有钨(W)、钌(Ru)、铱(Ir)、铑(Rh)、钼(Mo)、铜(Cu)和铁(Fe)等, 再与亲核试剂反应(图 2-59b), 得到烯丙基取代物并释放出 Pd(0)参与反应循环。以 Pd 催化为例, 如图 2-60 所示, 通常硬亲核试剂得到构型翻转的产物; 软亲核试剂得到构型保留产物。其中又经过两条途径: 一是内层机理, 亲核试剂与钯配位后, 还原消除得到产物; 另一途径是外层机理, 亲核试剂直接进攻底物物种得到产物。一般而言, 形成的 $\pi$ -烯丙基钯是以 *syn* 为主, 因此得到以 *E* 式为主的烯丙基取代体。此时是通过 $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ 相互转换, 且与其热动力学上非优势的 *anti* 体处于平衡状态。You 考虑到该 *Z* 式线型体的底物形成 *anti* 金属铱 $\pi$ -烯丙基中间体, 若有适当存在时间的话, 可以被潜手性亲核体作用, 实施 *Z* 式烯烃保留的反应。于是色胺或色醇(tryptamine 或 tryptophol)的亲核体-*Z* 烯丙基三氟乙酸酯[LG=OC(O)(F<sub>3</sub>)]为底物, 以手性 Carreira 类-Ir 为催化剂, 得到含 *Z* 式双键的多环天然产物及其生理活性化合物的骨架<sup>[143]</sup>。

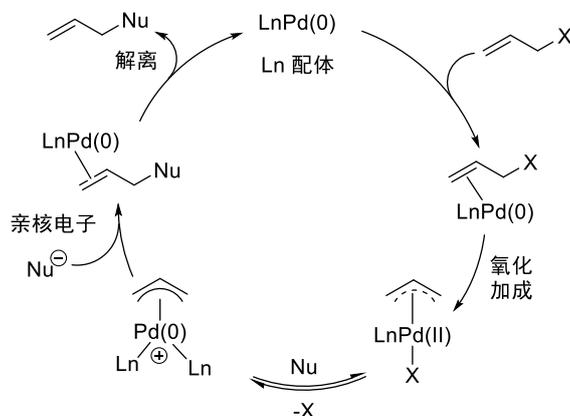


图 2-60

第三种是通过手性 Brønsted 酸的氢键活化。前述的烯丙基取代反应需要活性高的预官能团化的烯丙基底物, 因此通过催化烯丙位碳氢活化的烯丙基不对称取代反应更具原子经济性。但是, 催化烯丙位的碳氢键 ( $sp^3C-H$ ) 有相当难度, 因为相比于  $sp^2C-H$ ,  $sp^3C-H$  键的离解能高, 酸性更弱, 难以活化。采用如手性磷酸中的 P-OH 活化含离去基团的烯丙基底物, 进行  $S_N2'$  的亲核取代反应(图 2-59c), 该处选择合适的离去基团至关重要<sup>[144]</sup>。羰基 $\alpha$ -烷基化反应还可通过酯基烯醇等同体的催化的烷基化反应来实现, 称为催化对映选择性取代反应(EAS), 在转移的烯烃邻位产生一个新的手性中心。诸多方法中可用金属如锌(Zn)、镁(Mg)、铝(Al)或含 O、N、P 等配体与 Cu 络合的催化反应及氮杂卡宾(NHC)方法实施, 此外, 还有硼酸酯方法<sup>[145]</sup>。随着研究的深入, Pd 催化的烯丙基取代反应已用于串联反应中, 在构建手性杂环与多环化合物中显现出优势。

Pd 的外层电子为  $4d^{10}$ , 常用在 Pd 催化剂中, Pd 以 0、II 和 IV 等三种价态存在, 通过相互转化完成催化循环。Pd(0)为外层富电子, 有亲核性, 被氧化后达到外层 18 电子的 Pd(II), 其中 Pd(II)具有较强的亲电性, 在空气中可以稳定一段时间, 因此多数 Pd 催化反应中采用 Pd(0)到 Pd(II)的循环模式。Pd 催化以烯烃为底物的环化反应主要有: Pd 对底物的氧化加成启动及通过形成 $\pi$ -烯烃 Pd 物种启动。本章中多数实例为后一种启动模式。与传统的烯丙基取代反应不同, 1,3-二烯、联烯、炔烃等也可通过 Pd-H 的迁移插入形成 Pd 烯丙基中间体, 再接受亲核试剂进攻, 实现烯丙基化反应, 将在第 6 章有更详细的介绍。

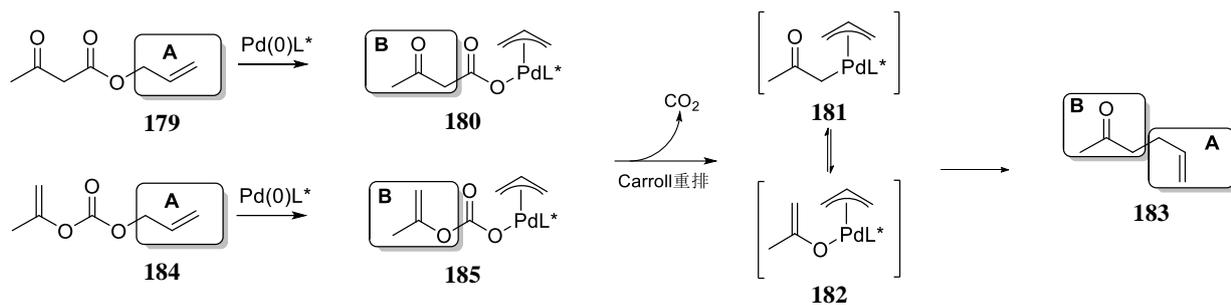
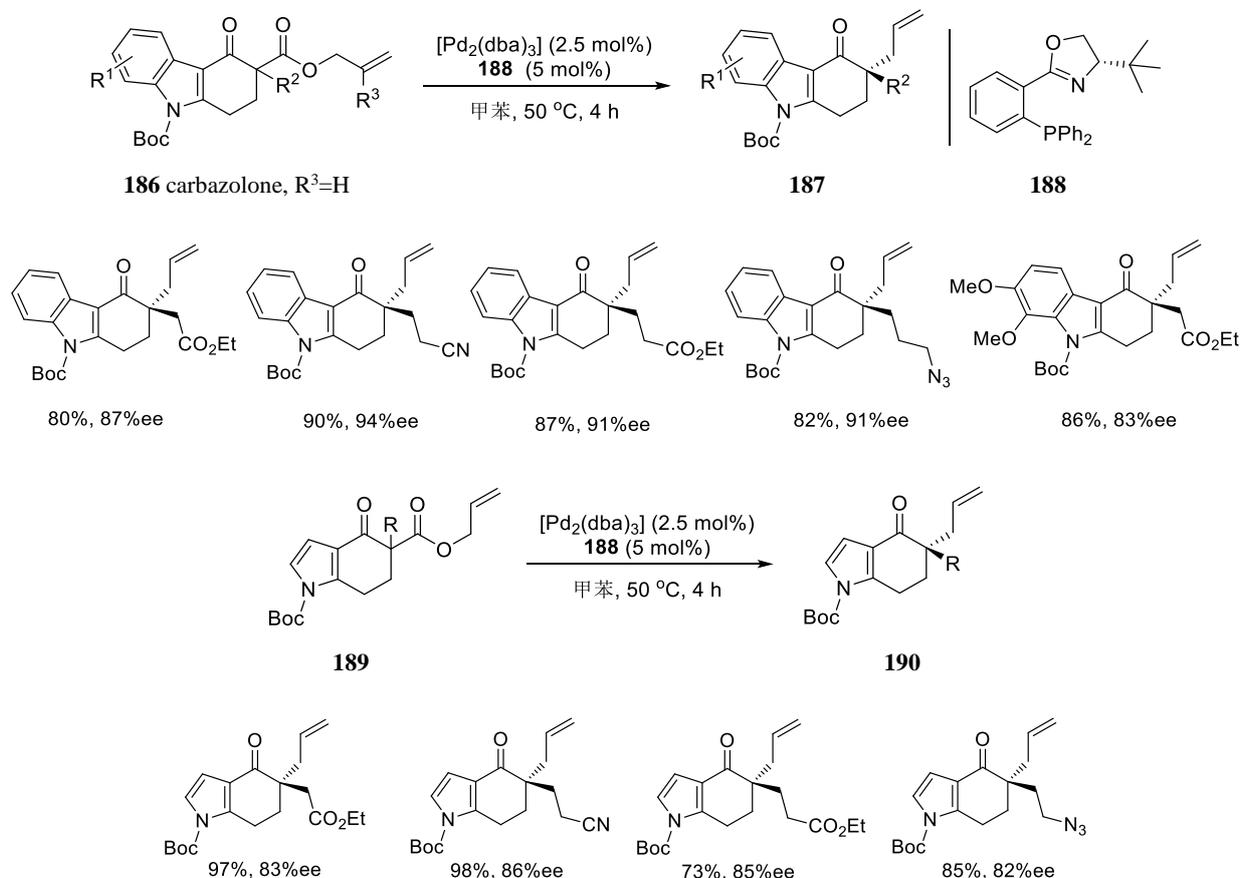


图 2-61 催化脱羧型不对称烯丙基化反应

钯(Pd)催化的脱羧型不对称烯丙基化反应(AAA 反应)也受到关注<sup>[146]</sup>。反应历程是 $\beta$ -羰基羧酸酯 **179** 在 Pd(0)存在下, 经过氧化加成得到 $\beta$ -羰基羧酸金属复合物 **180**, 然后再脱去一个  $\text{CO}_2$ , 即 Carroll 重排, 再经过 **181** 中间物种后, 还原消除或 $\pi$ 烯丙基的亲核进攻, 生成烯丙基化产物 **183**。另一条途径是乙烯基碳酸酯 **184** 经过 Pd 催化的氧化加成, 脱  $\text{CO}_2$  得到 **182**, 同样可生成 **183**。**181** 与 **182** 呈现相互平衡的转换态。反应的关键是生成高活性的烯醇 Pd 中间体<sup>[147]</sup>。因此可以想象, 采用合适的配体及图 2-61 中 A 或 B 任何部分, 有可能产生新的手性中心的话, 就可实现不对称 AAA 反应。Shao<sup>[148]</sup>和 Lupton<sup>[149]</sup>同时发现可用咪唑酮(**186**, carbazolone)为底物, 实现 Pd 催化的脱羧型 AAA 反应, 并发现噁唑类膦 **188** 是最佳配体。用咪唑酮 **189** 为底物, 也可进行同样的反应(图 2-62)。反应底物 **186** 或 **189** 有较广的普适性。由于得到产物 **187** 或 **190** 中的羰基及取代  $\text{R}^2$  的多样性, 是一系列含氮杂多环的重要中间体。

图 2-62 咪唑类化合物 **186** 和 **189** 的脱羧烯丙基化反应及相关产物

Trost 首次报道脱羧型烯丙基化反应，由 2-酰化咪唑碳酸酯的烯醇式实现催化的不对称烯丙基烷基化反应(AAA 反应)<sup>[150]</sup>。在 Pd(L)催化下，碳酸酯的烯丙基烷基化(AAA)反应有较好的普适性，dr 最高>95:5，ee 值>99% (表 2-6)，并用该方法制备手性药物西替地尔(cetiedil)<sup>[151]</sup> (图 2-63)。

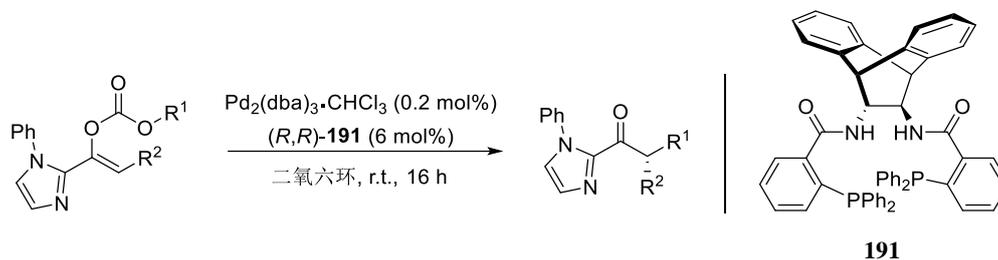


表 2-6 各种咪唑烯丙基碳酸酯烯醇体的反应

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	产率 (%)	dr	ee (%)
	Me	96		92
	Me	95		92
	Me	69	>95:5	>99
	Me	91	>95:5	97
	Me	80		46
		91		93
		75		94

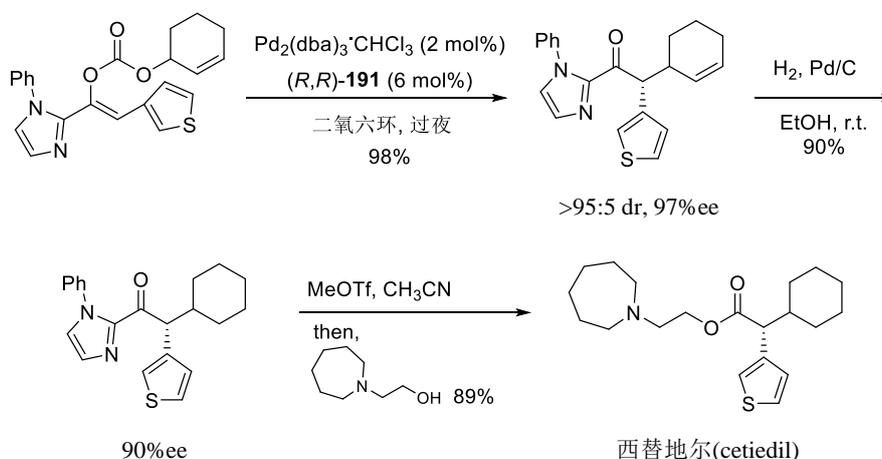


图 2-63 西替地尔的制备

考虑到咪唑烯丙基碳酸酯的 AAA 反应仍有不足，Trost 采用了酰亚胺的烯丙基碳酸酯等同体 **194**，实施钯催化的不对称烯丙基烷基化反应，得到相当于羧酸(或酯、酰胺)的 $\alpha$ -烯丙基化产物 **195**<sup>[152]</sup>。通常酯的衍生物或者中间体易经消除反应生成烯酮化合物，但该反应却是经脱羧基的烯丙基烷基化反应。在低温下烯醇体捕获亲电试剂，能最大限度地减少烯酮体副产物。此外，为生成烯丙基碳酸酯 **194**，所用的氯甲酸烯丙酯是很重要的。双胺双膦配体中以 **196** 最佳。**195** 经过脱除辅基后可以得到一系列 $\alpha$ -烯丙基取代羧酸(图 2-64)。

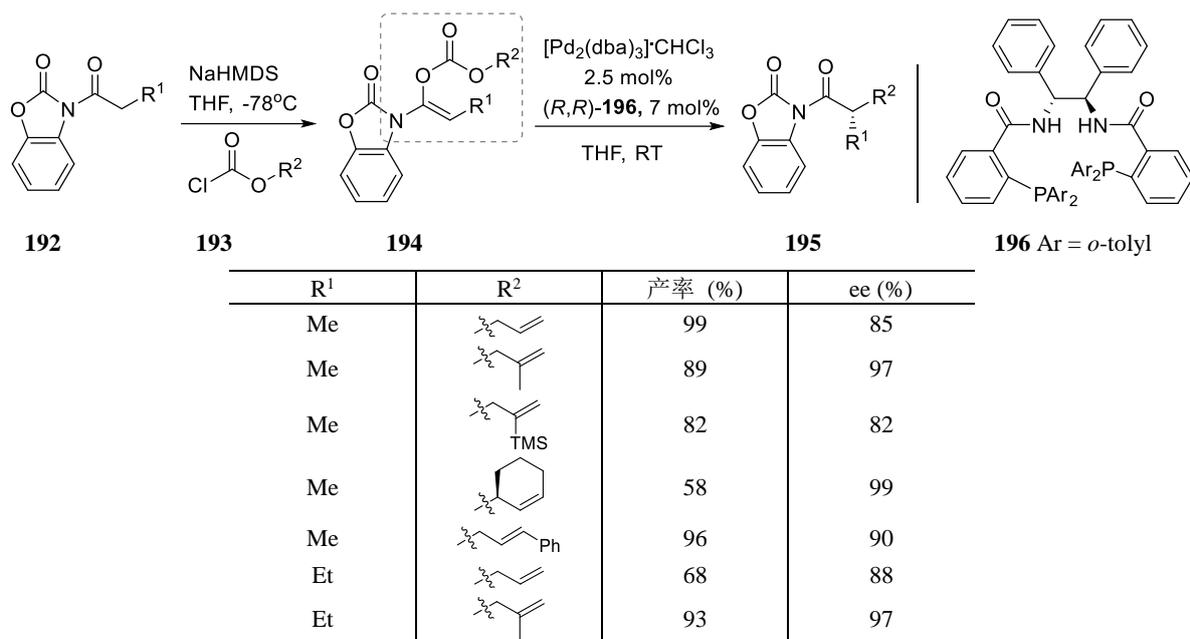


图 2-64 酰亚胺的烯丙基碳酸酯的 AAA 反应

以下是非脱羧型 AAA 反应事例。

Hou 和 Dai 通过三甲基硅取代的酮 **197**，用钯催化的 AAA 反应，有效地建立了 **198** 中的两个手性中心<sup>[153]</sup>。最好的手性配体是二茂铁型噁唑单膦物 **199** (图 2-65)。

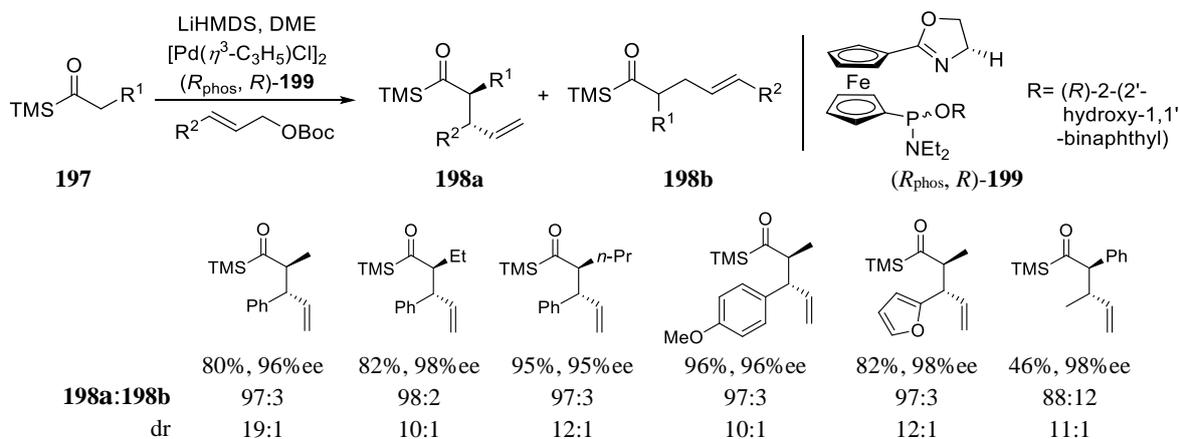


图 2-65

可利用 AAA 类似反应制备烯丙基卤代物，生成手性 C-X 键。在 Doyle<sup>[154]</sup>工作的基础上，Nguyen 成功通过消旋的带侧链取代的烯丙基三氯乙酰亚胺酯(Trichloroacetimidate)底物，经动力学不对称转换(DYKAT)，用 2.5 mol% Ir-双烯催化，以 Et<sub>3</sub>N·HF 为氟源，得到氟取代物 **201**，催化剂配体以双烯 **202** 为最佳，Ir 与 **202** 生成的络合物是稳定的。产率在中等至好，ee 值在 82~99%<sup>[155]</sup>(图 2-66)。例如，当 R 为 4-F-Bz、2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>、N<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)CO-、≡-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-时，产率和 ee 值分别为 82%，93% ee；70%，92% ee；61%，95% ee 和 74%，99% ee。

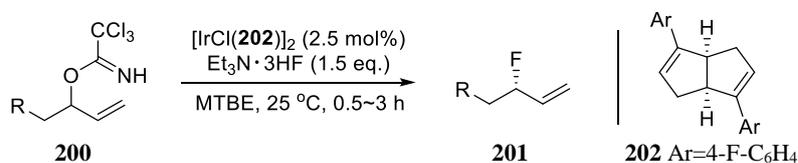


图 2-66

目前铱(Ir)/钯(Pd)催化的烯丙基醇取代反应已成为不对称生成 C-C、C-X 键的有力手段。反应过程中的中间体也被捕获和通过核磁谱表征<sup>[156]</sup>。在第一章中曾提及 Zhang 的双金属协同催化反应(图 2-58)，是 Ir/Cu 双催化剂对映/非对映选择性地制备 $\alpha,\alpha$ -双取代含 2 个邻位手性的氨基酸<sup>[157]</sup>(图 2-67)。

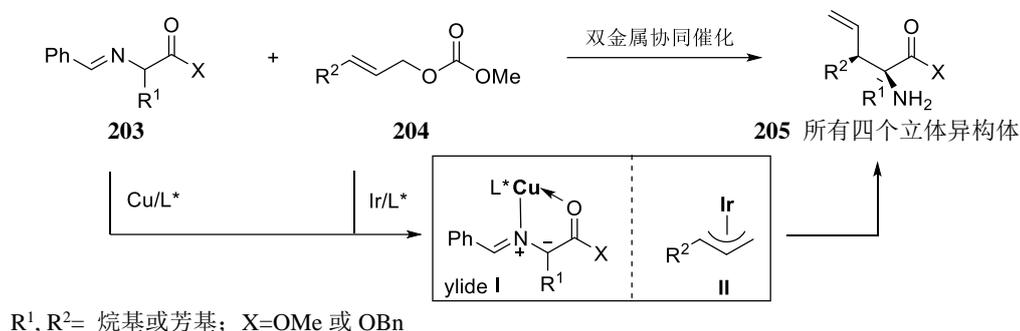


图 2-67

从概念上来说，手性配体-Ir 催化烯丙基类 C-C 键偶联已广为人知，但如果通过再引入一个手性金属催化剂，就同时可协同催化亲核体与亲电体。如图 2-67 所示选择了 Cu-Phox 活化亚胺酯与 Ir 络合物催化烯丙基化发散性反应，就能从 I+II 合成到 205 的所有立体异构体，只要替换配体 206 和 207。因为 I(消旋体)在碱性条件下转变为非手性的 Cu-ylide II，因此像动态动力学-拆分最后得到高选择性的 205。其中的反应条件是：Cu(OTf)<sub>2</sub> 为 4 mol%、206 为 4 mol%、[Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> 为 2 mol%、(R,R,R)-207 为 4 mol%，在 THF 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 及室温下进行(图 2-68)。

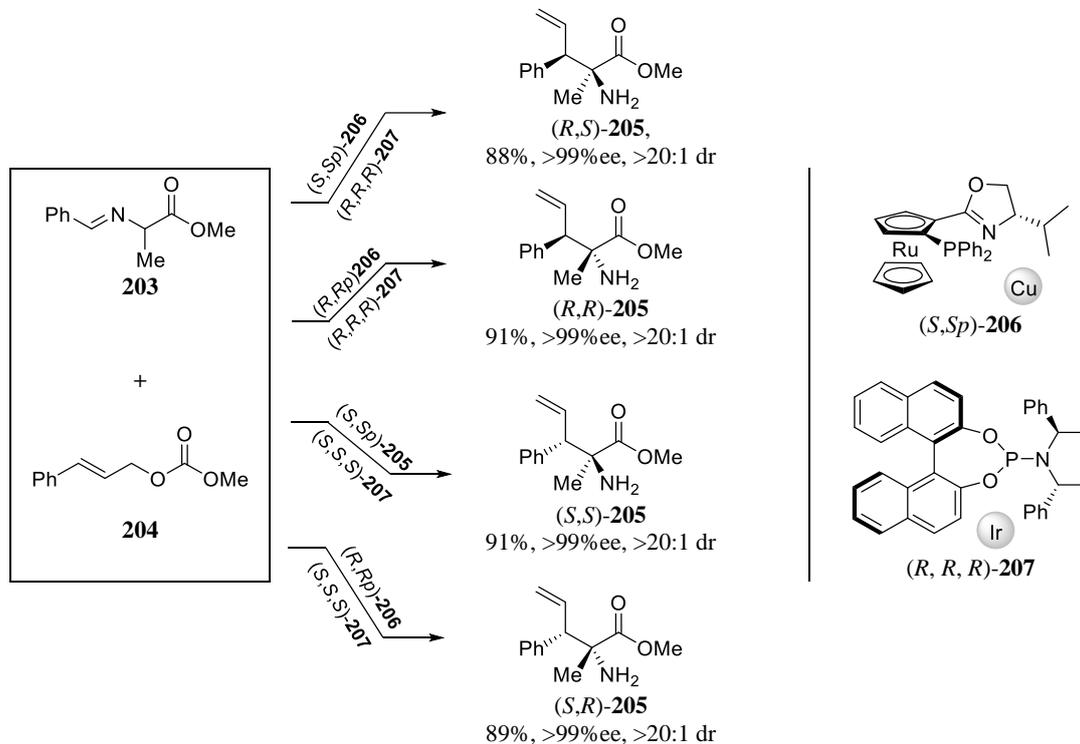


图 2-68

另一例是手性磷酸催化的分子内不对称烯丙基取代反应<sup>[158]</sup>，产物 208 有很好的产率和 ee 值(图 2-69)。说明手性联萘酚的磷酸催化剂 209 中的 N-H 有足够强的酸性和氢键供体能力，催化反应的进行。

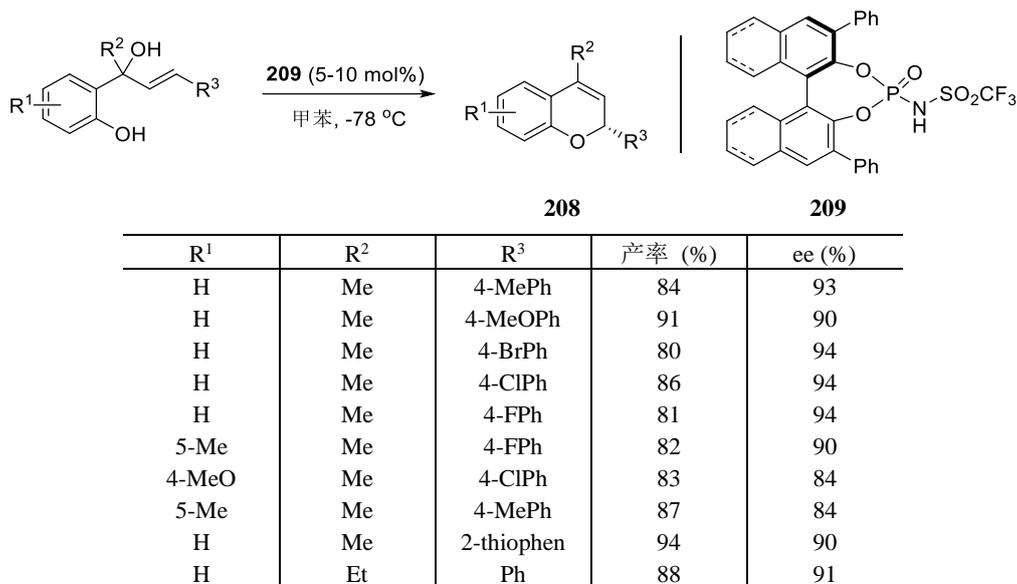


图 2-69

前面曾提到的 Pd(0)催化的 Tsuji-Trost 烯丙基化反应, 须先将烯丙基的羟基转变为易离去的如乙酸酯等基团的衍生物, 以利于( $\pi$ )-烯丙基-Pd 的生成, 然后发生亲核体的烯丙基化反应。更多的烯丙基位碳氢活化取代反应将在后续章节中讨论。

List 应用离子对的概念将 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、PhCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> 和手性(S)-TRIP(**213**)组合, 协同催化醛对烯丙醇的 $\alpha$ -烯丙基化反应<sup>[159]</sup>(图 2-70)。例如, 当 R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, 以及当 R<sup>1</sup>=Ph、R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>、R<sup>3</sup>=Ph、R<sup>4</sup>=H 时, 产率和 er 值分别为 97%, 97:3 和 96%, 94:6。推测通过( $\pi$ )-烯丙基-Pd(0)-(S)-TRIP(**213**)[(S)-磷酸酯]的酸碱离子对的机理: 伯胺的存在有利于醛 **210** (R<sup>1</sup>=Ph, R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub>)与胺生成 E 式烯胺被活化, 然后通过 **214** 的氢键作用, 对 $\pi$ -烯丙基亲核进攻, 得到 **212**。

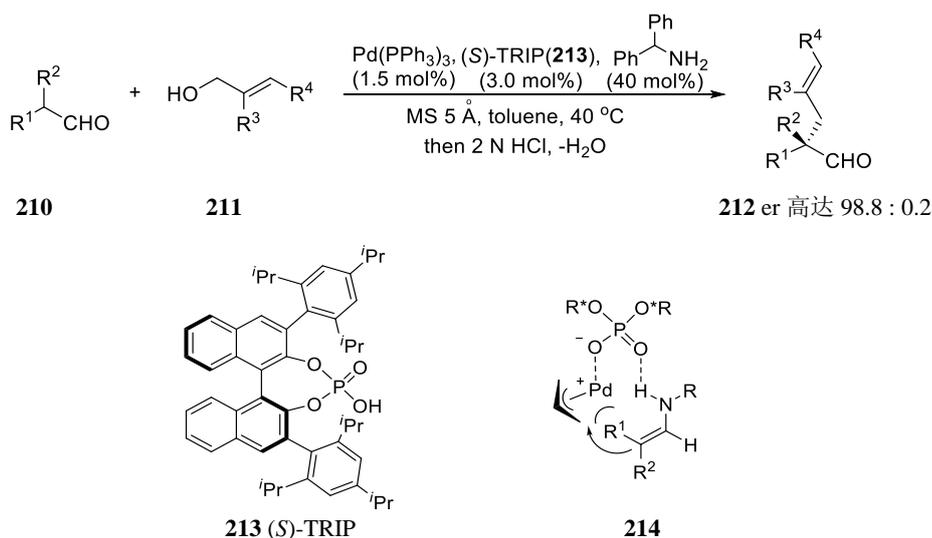


图 2-70

Brønsted 酸催化氢键供体模式的分子内不对称 S<sub>N</sub>2' 反应如图 2-71 所示<sup>[144]</sup>, 手性磷酸 **218** 中 Ar 为 10-三甲苯基-9-蒽基(10-mesitylanthracen-9-yl)。离去基团中, 以方框中的 **216** 为最佳(图 2-71 中化合物 **216** 下各

取代基的反应产率)。**215** 仲胺中氮上的保护基团(PG)以 2,4-二硝基苯甲酰磺酸酯(DNs)为常用, 可能是增加了 NH 的氢键作用以及 N 的亲核性。推测的过渡态如 **219** 所示。

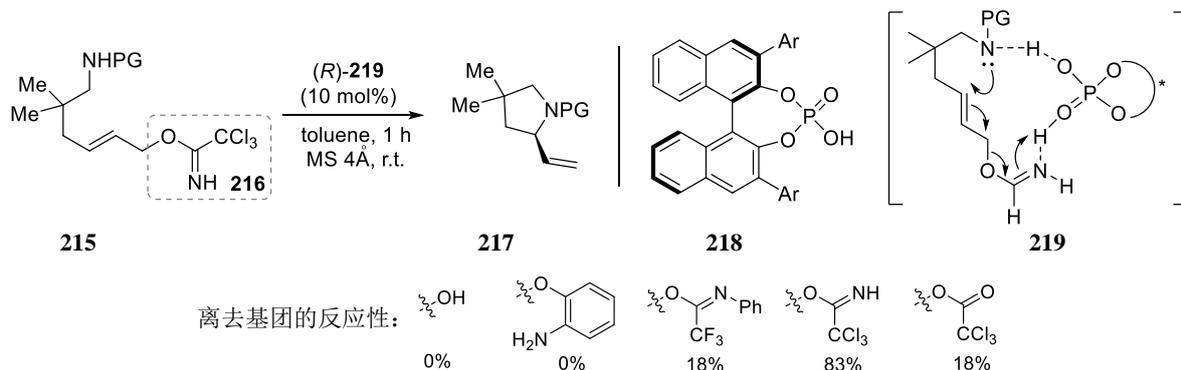


图 2-71

Kanai 和 Shimizu 应用 Pd/B 双催化, 完成不对称丙烯基化反应<sup>[160]</sup>(图 2-72)。该反应是 $\alpha$ -取代羧酸烯丙酯 **220** 中的烯丙基迁移到羧酸的 $\alpha$ -C 位生成全碳的手性中心 **223**。该机理是硼(B)试剂在碱性条件下生成双硼的烯醇体 **221**; Pd 催化剂将 **220** 转化为 $\pi$ -烯丙基阳离子物种 **222**, 同时释放出羧酸酯的醇, 被烯醇体 **221** 所捕获, 最后在手性配体作用下, 完成化合物 **223** 的不对称催化循环。产生烯醇体的硼试剂以  $(\text{AcO})_4\text{B}_2\text{O}$ (**225**)为最佳, 同时用 DBu 或 *N*-甲基吡咯为碱。分别寻找到与 Pd、B 相匹配的配体, 解决了对映选择性问题。

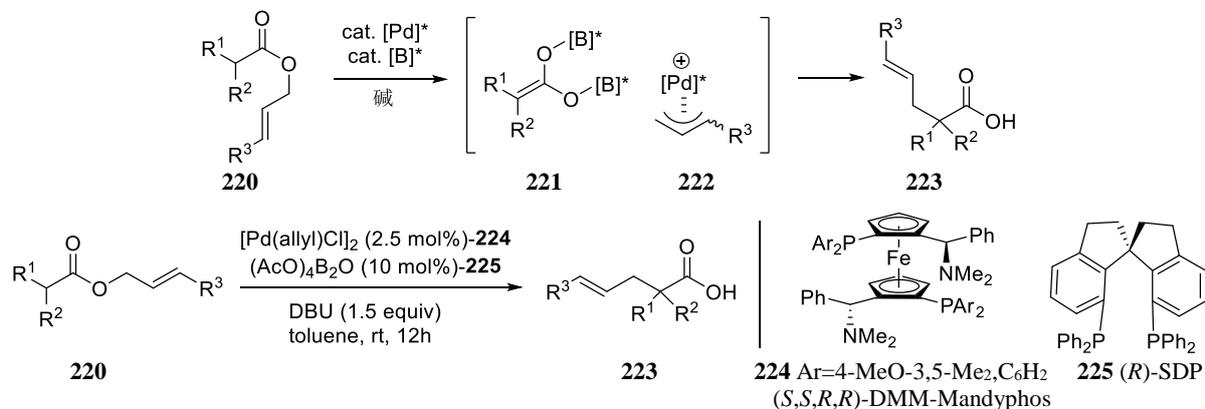


图 2-72

通过引入亲核试剂产生双氢 $\pi$ -烯丙基钯, 进行串联反应合成多手性环化物, 具有原子经济性。限于篇幅, 现举下述 4 例, 并以方程式示之:

Trost<sup>[161]</sup>用三亚甲基甲烷类化合物 **226** 分别与醛 **227** 或酮 **230** 进行[3+2]反应，用到配体为亚磷酰胺 **229**，经过中间体 **226'**、**228'**或 **231'**，得到四氢呋喃类衍生物 **228** 或 **231**。

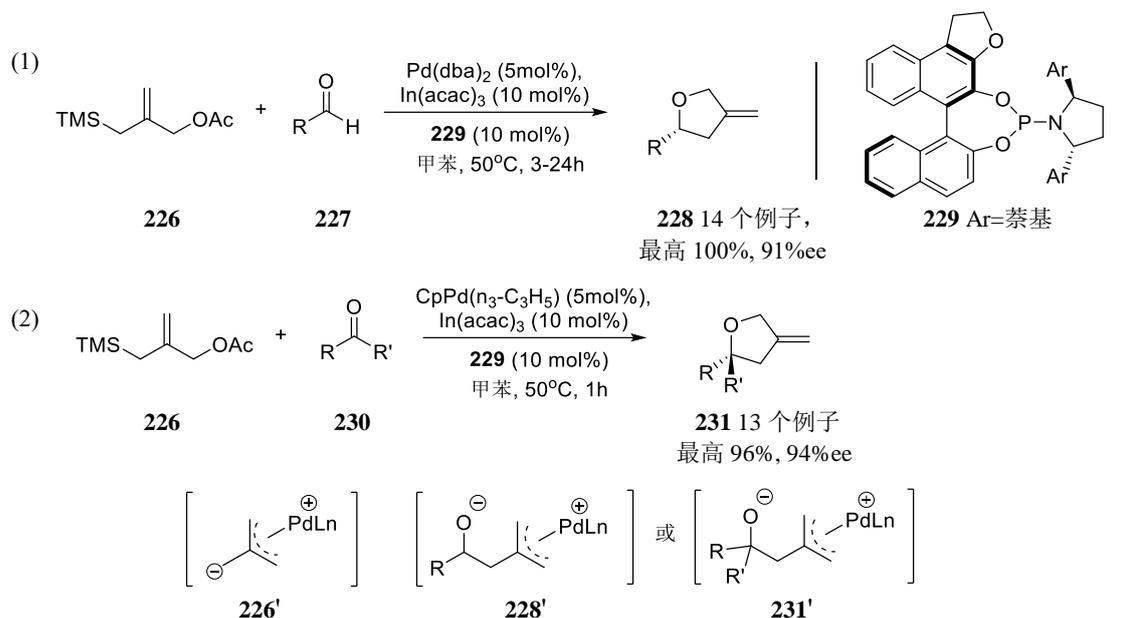


图 2-73 钯催化[3+2]环加成反应

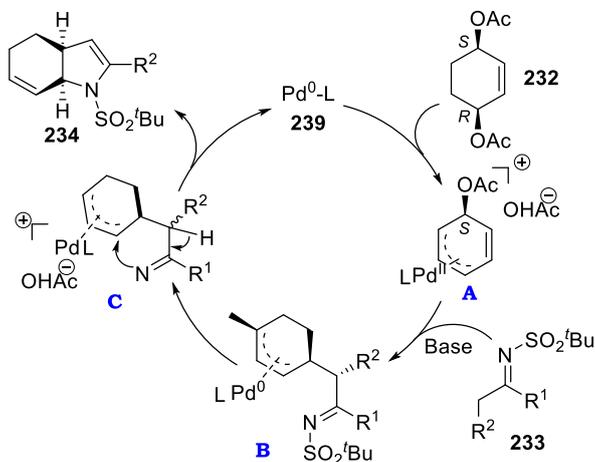
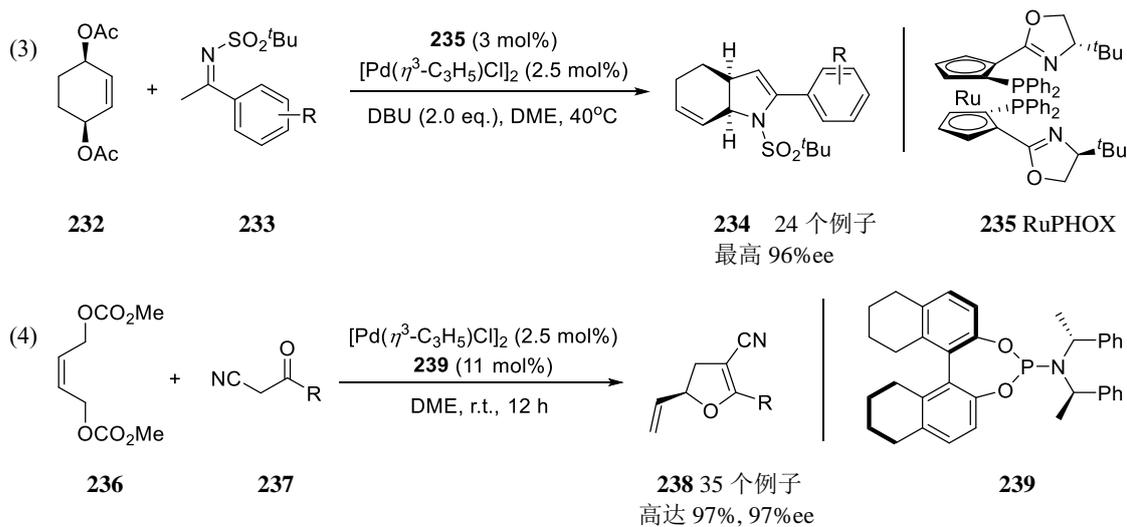


图 2-74 二例不对称去对称反应及可能的 **233** 作为双亲核试剂的反应机理

第(3)、(4)二例是 Zhang<sup>[162]</sup>报道的不对称去对称化反应,从 **232**、**236** 开始与双亲核试剂酮亚磺酰亚胺 **233** 或  $\alpha$ -氰基酮 **237** 反应,实施了烯丙基的取代串联反应,分别得到手性四氢吡啶类似物 **234** 及双环四氢咪唑类化合物 **238**,有优秀的非对映选择性和 ee 值(图 2-74)。

所谓双亲核试剂,即 **233** 或 **237** 在反应中作用于 2 次亲核加成,以 **233** 为例见图 2-74。因为 **232** 是对称的,但在手性催化剂作用时有手性识别,**238** 仅作用于 **232** 中 R 构型的烯丙基,得到中间体 A。然后在碱作用下,**233** 第一次亲核加成,从 A 到 B,再经第二次亲核加成 B 到 C,最后生成产物 **234** 及 Pd(0) 循环。

#### 2.5.4 炔丙基取代反应

与烯丙基醇衍生物(脱羧)取代反应类似的是炔丙基取代反应,反应中可用到含碳或氮亲核体等。早在 1977 年, Nicholas 采用等当量的 Co-炔络合物<sup>[163]</sup>,实施了炔丙基醇的取代反应。之后, Murahashi<sup>[164]</sup>完成了铜催化的炔丙基取代反应。

在金属催化炔烃取代反应中,金属可以是铜(Cu)、铼(Re)、金(Au)、钌(Ru)、铑(Rh)和铁(Fe)等,可通过图 2-75 的反应机理说明该类反应与烯丙基取代反应的类似性<sup>[165]</sup>。铜络合物与炔烃 **240** 形成  $\pi$  络合物(A),然后去质子化形成炔铜物种(B)。该步骤似乎端炔 **240** 中的  $R^2=H$ ,是必须的。通过 SN1 失去一份 AcO 后得到亲电的中间体(C),通过(C)的 Cu 络合物及 CuI 和 Cu(II) 平衡,并且被 N 亲核体所反应(D)。该步中, CuI-**243**(Pybox)决定了反应的区域及对映选择性。最后相当于质子化反应,完成产物 **242** 和催化剂的循环。

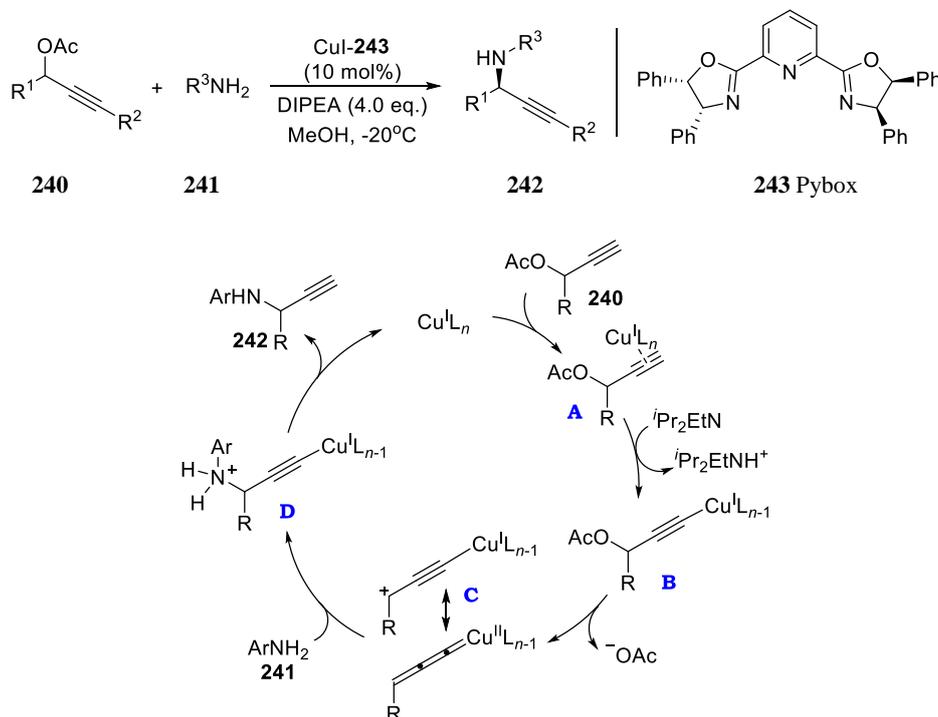
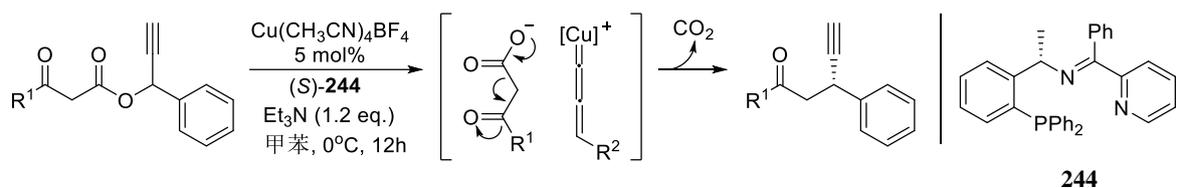


图 2-75 推测铜催化的炔丙基氨化反应机理

Hu 报道脱羧型炔丙基取代反应<sup>[166]</sup>,用到手性酮亚胺型 PNN 配体(**244**),得到高达 98% ee 值的反应产物。反应中,失去  $CO_2$  相当于代替烯醇等当体。该反应可视为酮的不对称  $\beta$  位取代反应或炔丙基的酮基化反应(图 2-76)。



You 也报道了铜催化的分子内不对称吡啶类炔丙基化去芳构化反应<sup>[167]</sup>。

### 2.5.5 烯炔对醛酯的 $\alpha$ -烷基化反应——制备 $\alpha$ -高碳烯物

SOMO 模式催化烯炔对分子内醛的 $\alpha$ -位烷基化反应，得到 $\alpha$ -高碳烯物 **246**<sup>[168]</sup>(图 2-77a)，与图 2-77b 中 Lewis 催化的羰基-烯炔 **249** 的环合反应是不一样的。

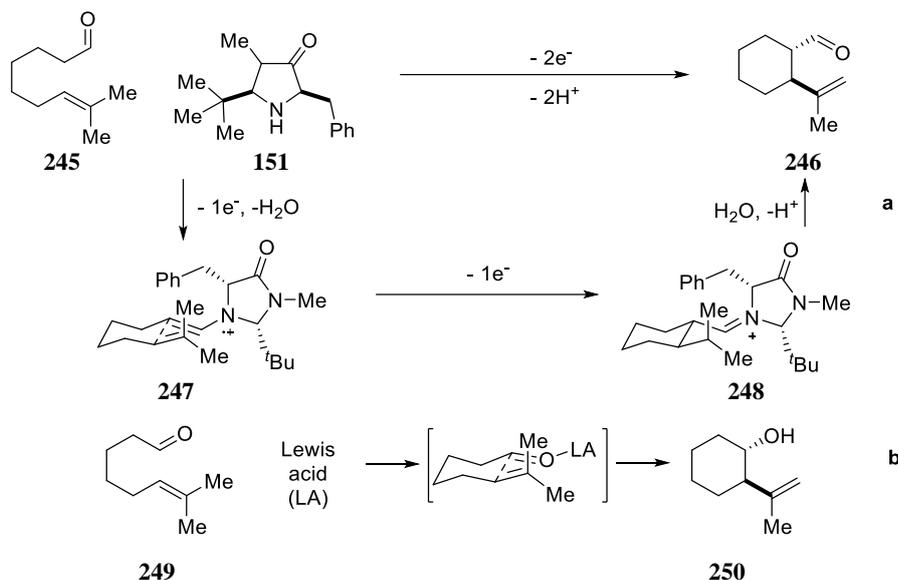


图 2-77 醛的 a 和 b 两种分子内 $\alpha$ -烷基化反应

该反应普适性广，不受分子内原有的手性影响，分子链中可带有氮、氧杂原子及双键。反应在 20 mol% 的手性咪唑酮配体 **151** 存在下， $\text{Fe}(\text{Phen})_3(\text{Tf}_2\text{N})_3$  为氧化剂， $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  为碱， $-30^\circ\text{C}$  及 12 h 即完成(图 2-78)。

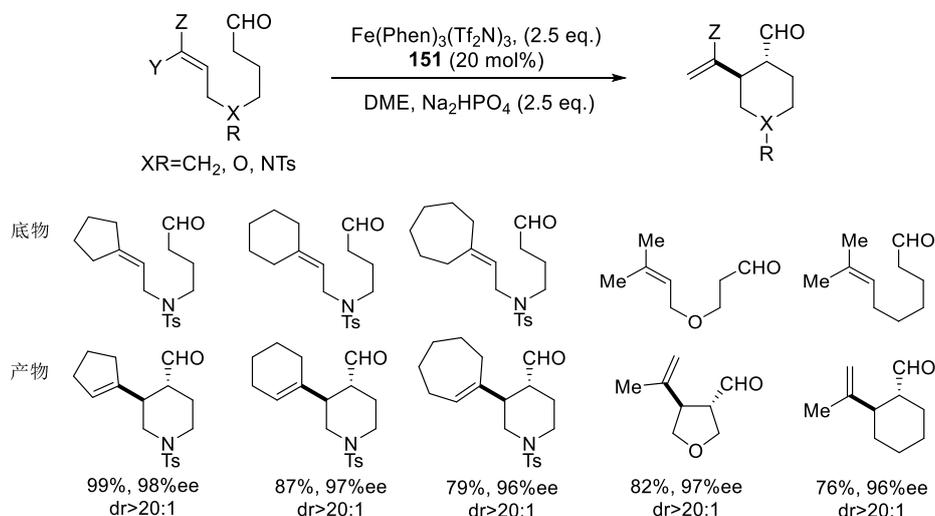


图 2-78

Hartwig 报道<sup>[169]</sup>Ir 与 Lewis 碱协同催化的乙酸芳酯 **252** 对芳基取代烯丙醇的反应。将醇以 Boc (**254**) 保护，作为离去基团的烯丙基取代反应。其特色在于仅变换金属 Ir 的配体 **253** 或 Lewis 碱 BTM(**255**) 的手性，能分别合成具有 2 个邻手性的所有四个光学异构体(图 2-79)。将 [Ir] 催化剂中 Ar 改成其它基团，如 Ar-1-naphthyl 时也获得相同的好结果，产物 **251** 的乙酸全氟酯部分可容易地转变为其他官能团。

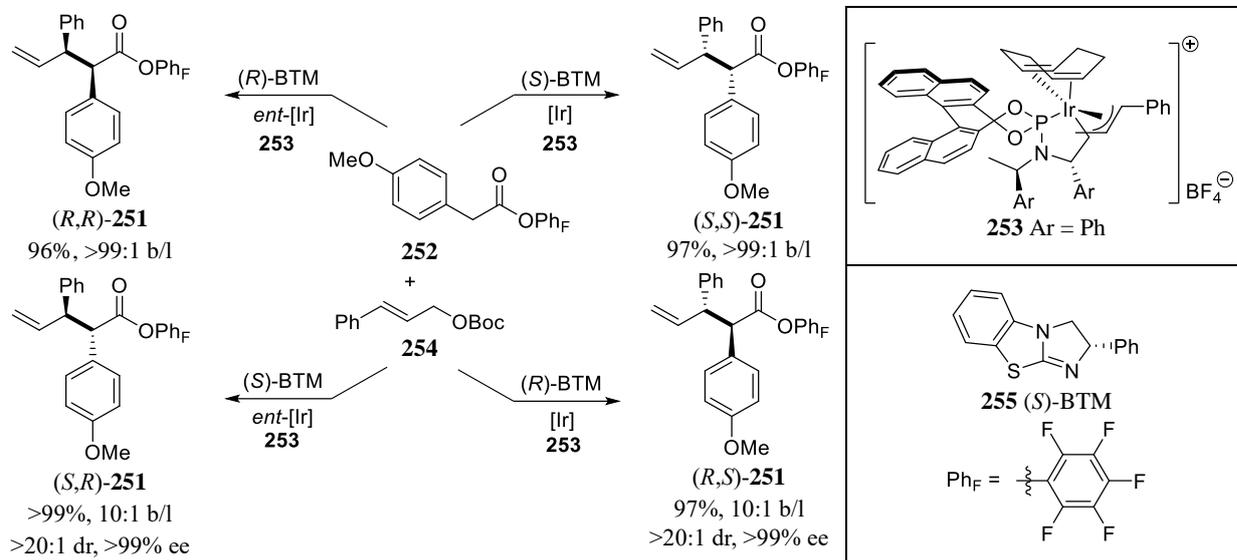


图 2-79 **251** 所有四个异构体的合成

从羧酸或其衍生物的脱羧反应生成新 C–C 键，目前有三大策略：

- 1) 离子型脱羧：产生一个活性中间体，然后与亲电试剂作用(图 2-80a)；
- 2) 经过单电子氧化裂解失去一份 CO<sub>2</sub>，然后生成自由基物种，被另一反应物所捕获(图 2-80b)；
- 3) 在脱羧前就选择性地生成了新的键(图 2-80c)，避开了活性反应中间体的可逆性势态，而且可被强亲核体捕获或截获自由基(π-键或弱摄取的 C–H 键)，因此作用对象范围更广。

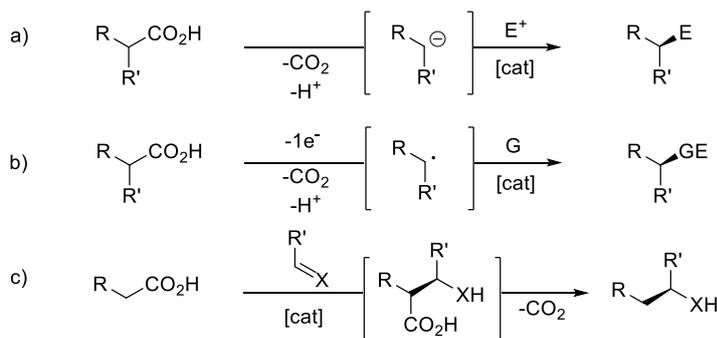
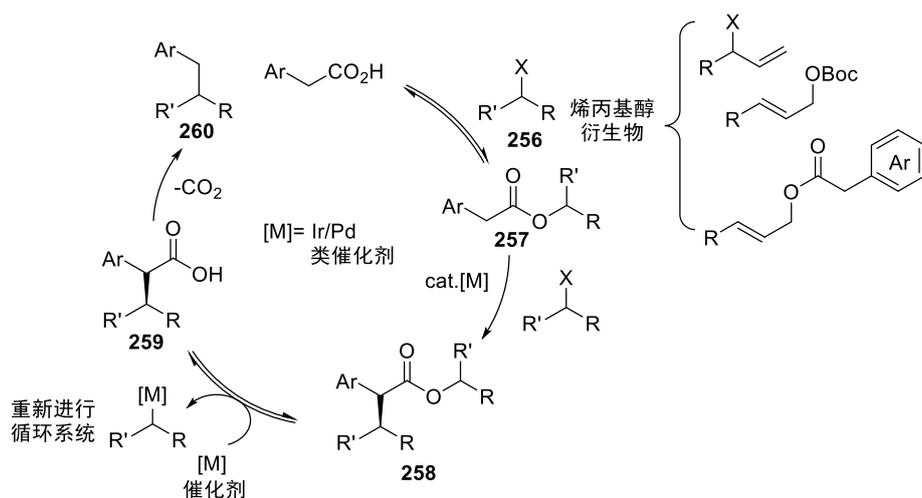


图 2-80

当然，上述三种方法在适当的手性催化剂存在下，均可实现对映选择性模式。Lundgren 报道<sup>[170]</sup>了芳基乙酸的直接催化对映选择性苄基化反应，就是采用了图 2-80c 的脱羧模式进行的。反应产物 **260** 有较好的产率和较高的 ee 值。用到了烯丙基醇的衍生物 **256**。因此先是从芳基乙酸生成羧酸酯 **257**，然后偶联得到 **258**，经过 **259** 脱羧得到苄基取代物 **260** (图 2-81)。



产物 **261** 举例:

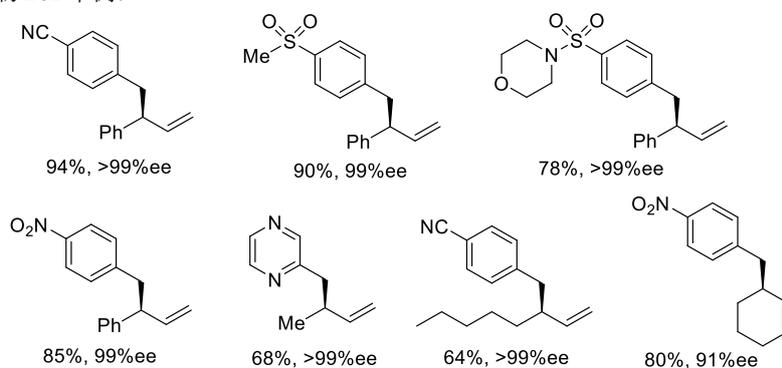


图 2-81

Aponick 报道<sup>[171]</sup>了对映选择性的分子内 Tsuji 烯丙基化反应, 广泛适用于烯醇乙酸酯的多种底物, 该方法得到含手性季碳的产物(图 2-82)。

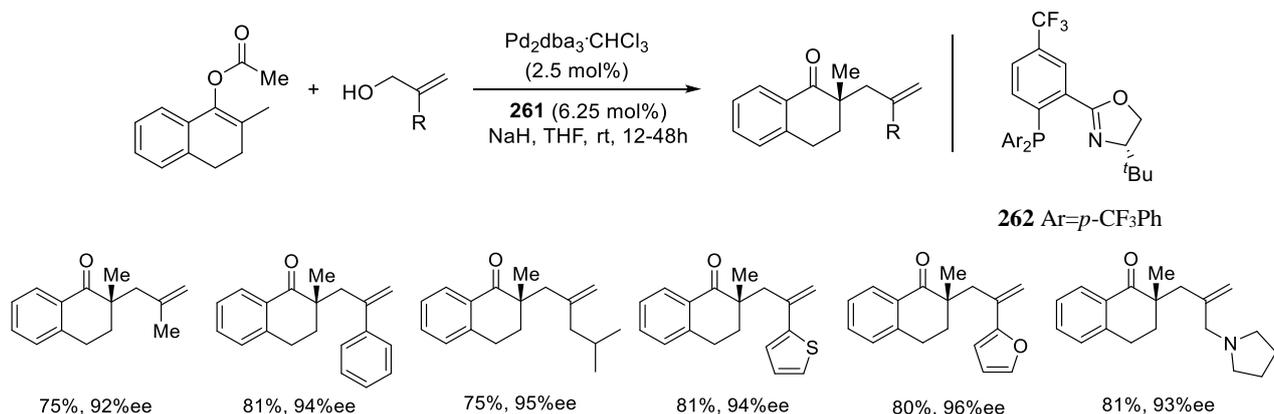


图 2-82

### 2.5.6 离子对催化的酰化反应

基于非手性亲核催化剂如二甲基胺基吡啶(DMAP), 与手性负离子组成手性离子对后, 其活性提高了几个数量级, 能高对映选择性地催化胺类的乙酰化反应<sup>[172]</sup>, Jacobsen 将硫脲 **266** 与氟负离子生成的离子对, 活化吡啶类催化剂 **267**<sup>[173]</sup>, 实施硅醚烯醇环缩醛 **263**(内酯的烯醇体)的苯甲酰化反应, 相当于羰基的 $\alpha$ -位乙酰化反应得到 $\alpha,\alpha$ -双取代丁内酯 **265**。反应结果和机理如图 2-83 所示, 先是酰氟 **264** 的羰基与硫脲 **266** 生

成复合物 A。然后生成与硫脲缔合的酰基吡啶盐/氟化物中间体 B。在此，硫脲与氟负离子络合，酰基吡啶正离子缔合以及硫脲分子中的芳烃参与了对酰基吡啶正离子的稳定；B 与烯醇硅醚 **263** 反应，推测经过烯醇中间体 C，该步骤决定了反应的速率；最后是 C 到产物 **265** 及催化剂 **267** 的复原，这一步决定产物的对映选择性。

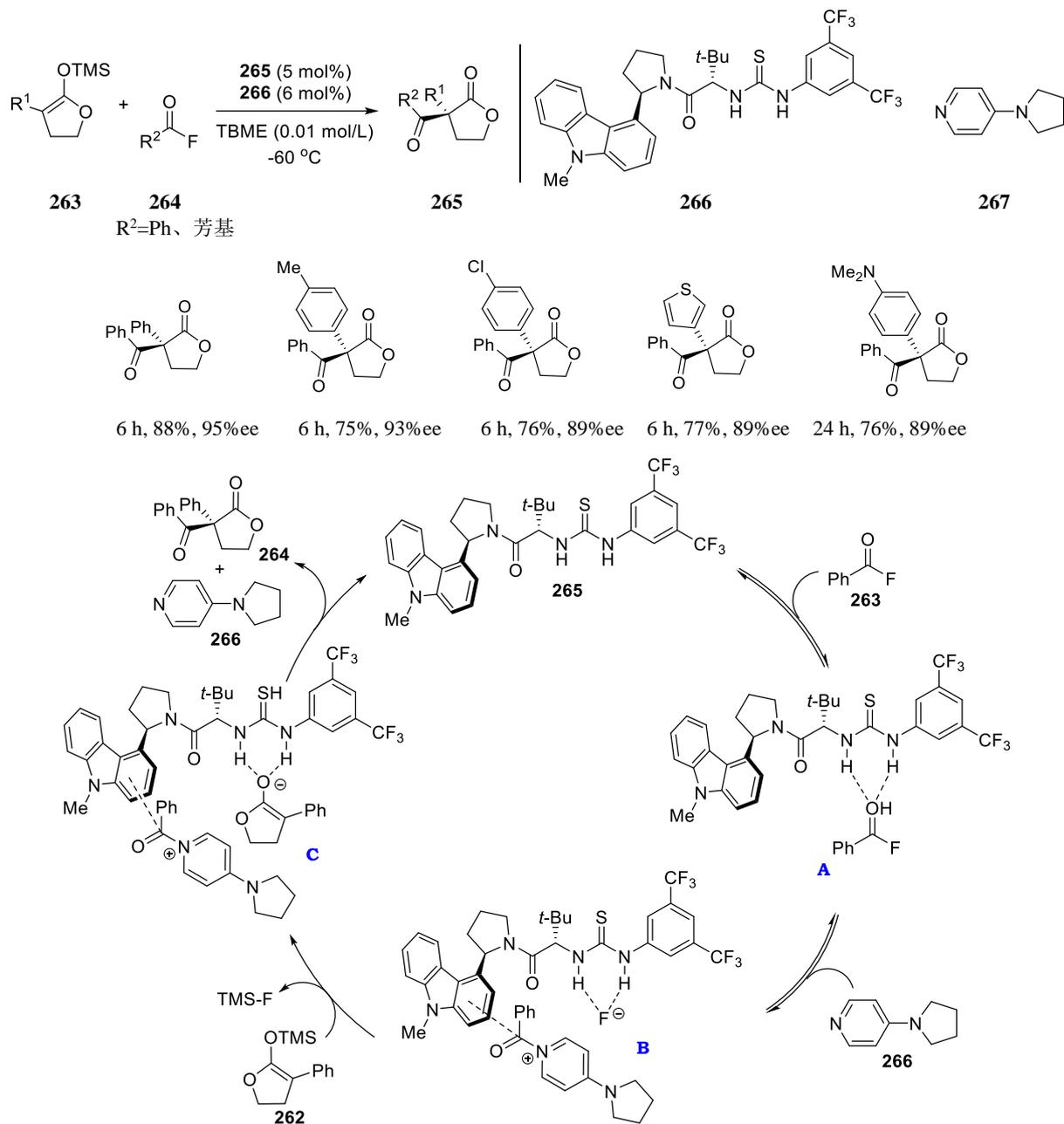


图 2-83 烯醇硅醚的催化乙酰化反应机理

### 2.5.7 氮杂-Piancatelli 重排

自 1976 年报道了 Piancatelli 重排以来<sup>[174]</sup>，该方法成为制备 $\alpha$ -或 $\alpha,\beta$ -取代 2-环戊烯酮的有效手段。如图 2-84 中 a 所示，亲核体可以是 H<sub>2</sub>O、醇、胺及芳烃。如果亲核体是胺，则称为氮杂 Piancatelli 重排，其反

应机理见图 2-84 中 b。该重排反应经过几次成键、断键、开环又闭环过程。 $4\pi$ 同向合环是对映选择性的决定步骤，但这步的选择性控制也是关键所在。

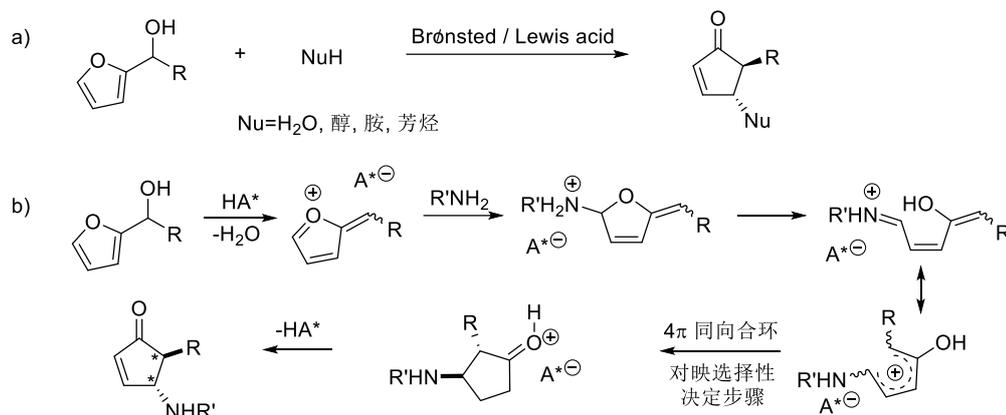


图 2-84 Piancatelli 重排反应

Sun 报道<sup>[175]</sup>应用螺环 Brønsted 酸 **271** 催化 **268** 的氮杂 Piancatelli 重排，得到产物 **270**。反应条件温和，反应时间从 10 h 至 4 d，产率尚可，但 ee 值在 90% 左右。该反应也可在分子内重排进行(图 2-85)。

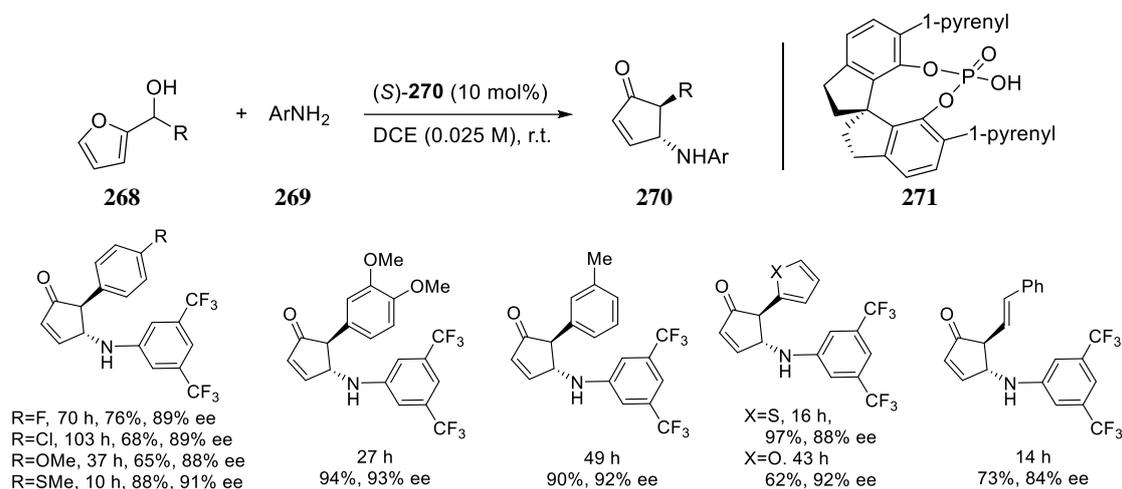


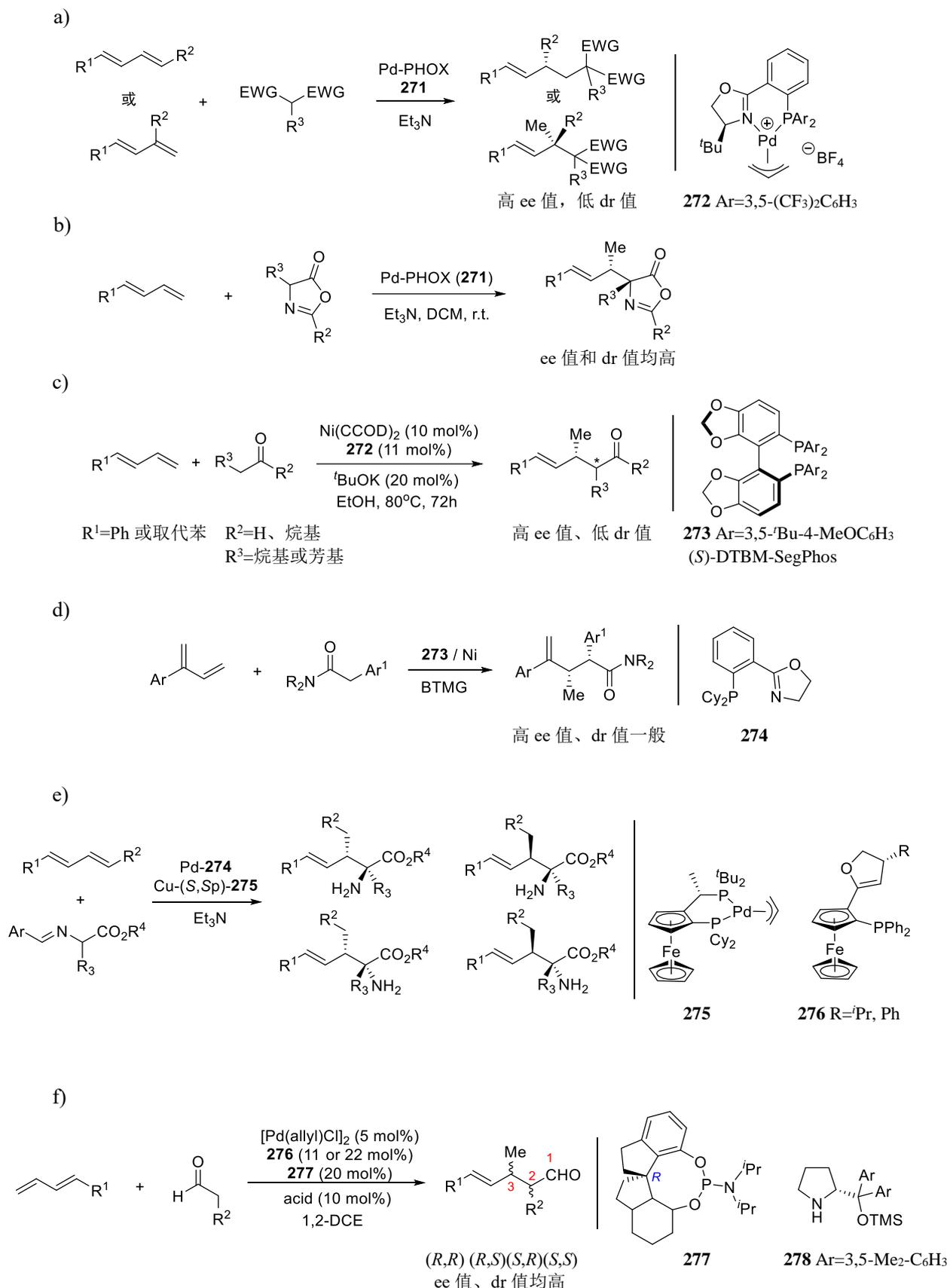
图 2-85

### 2.5.8 过渡金属-氢催化的 1,3-二烯对醛/酮的氢烷基化反应

1,3-共轭二烯与醛/酮烯醇体的不对称氢烷基化反应，是羰基物的 $\alpha$ 位构建 C-C 键的原子经济性方法。先是生成的金属-氢物种插入到 1,3-二烯的烯烃中，形成 $\pi$ -烯丙基-金属配位物种，然后与羰基烯醇体的碳亲核体反应，生成羰基 $\alpha$ -位手性烯丙基化合物。该工作将在第 6 章进行详细介绍。

如图 2-86 所示，该配体最早被突破是由 Malcolmson 报道<sup>[176]</sup>的，Pd-Phosferrox 配体催化末端或侧链 1,3-二烯对碳亲核体 1,3-双羧酸酯的 $\alpha$ 位烷基化反应，反应被证明可扩大到分子内及侧链取代 1,3-双烯体。之后，Wang 和 Dong 报道<sup>[177]</sup>采用钯(Pd)催化和稳定的氮杂内酯亲核体，得到较佳的 ee 值和 dr 值。图 2-86a 和 b 均是易得的烯醇体为亲核体，在弱碱甚至中性条件下，反应即可发生。若在采用强碱才能生成烯醇体的情况时，Zhou 报道<sup>[178]</sup>的 Ni-H 催化剂和少量强碱 tBuOK 及酮的 1,3-二烯反应，ee 值高，但 dr 值低(图 2-86c)。因此 Mazet<sup>[179]</sup>将酮改为酰胺，作为弱稳定  $sp^3$  碳亲核体与侧链 1,4-二烯反应，同时采用叔丁基 1,1,3,3-四甲

基胍为碱，在 Ni(P、N 配体)催化下，反应结果尚可(图 2-86d)。那么，在醛的情况下，由于醛的不稳定性， $\alpha$ 位易发生消旋，因此欲进行上述反应仍具有挑战性的。



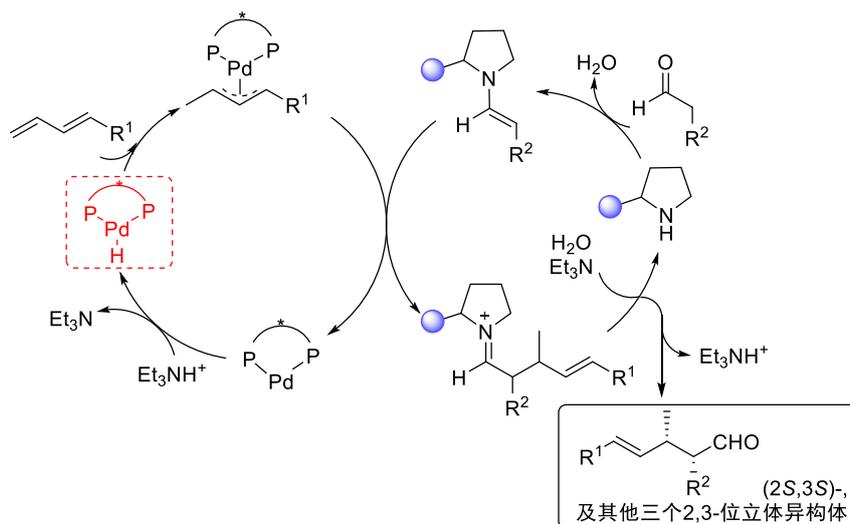


图 2-86 过渡金属催化 1,3-二烯的氢烷基化反应

甚至,若要考虑调控产物中二个手性碳立体化学的情况时,如图 2-86e 所示,Zi 报道通过 Pd、Cu 双金属催化,分别激活直链 1,3-双烯和弱亲核性醛的亚胺衍生物,得到很好的结果<sup>[180]</sup>。另一成功关键是用到手性胺与醛生成烯胺亲核体,避免使用强碱条件。通过手性胺-Cu 和手性 Pd 催化剂的完美结合,合成所有四个双手性立体异构体,立体化学可控。Zi 又通过手性胺,将醛转变为烯胺,再与配位二烯-Pd 反应,变换手性(*R/S*)胺与 Pd 络合的磷配体(*R/S*),得到四个立体异构体<sup>[181]</sup>(图 2-86f 及反应机理示意图)。

## 2.6 有机催化的羰基 $\alpha$ -卤代反应

羰基的 $\alpha$ -位卤代如氟代、氯代和溴代等反应在有机合成中的地位突出,在药物、精细化工及生命科学中有广泛的应用。比较热门课题<sup>[182]</sup>的化合物中,某特定位置以氟原子代替氢原子以期阻碍该化合物的代谢、提高稳定性及分子的脂溶性。

### 2.6.1 氟代反应

长期以来,制备手性氟代化合物的方法是通过底物或试剂控制,通过底物的烯醇化及选择性氟代来实现的<sup>[183]</sup>。2000 年,Hintermann 和 Togni 报道了首例催化亲电型氟化反应<sup>[184]</sup>,以酒石酸衍生的钛(Ti)试剂 **282a** 或 **282b** 为催化剂(图 2-87),从 $\beta$ -酮酯 **280** 得到氟取代季碳化合物 **281**, ee 值最高达 91%。氟化试剂有 **279** (selecfluor)和 NFSI[(PhSO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N-F, *N*-fluorobenzenesulfonimide]<sup>[185]</sup>。Sodeoka 用轴手性双膦-Pd(II)催化的环内酯的 $\alpha$ -氟化反应,用 NFSI 作为氟化试剂,对映选择性达到 94~99%<sup>[186]</sup>。

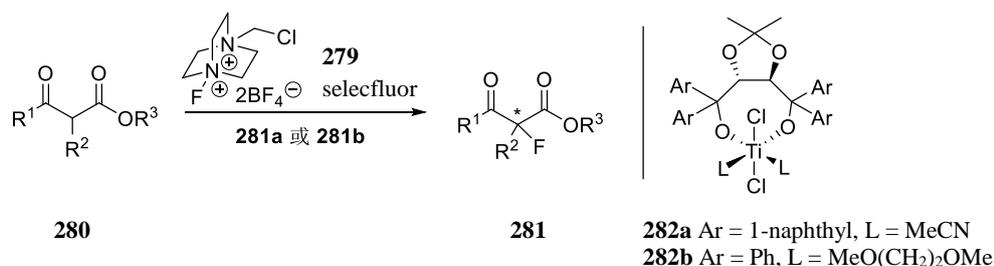


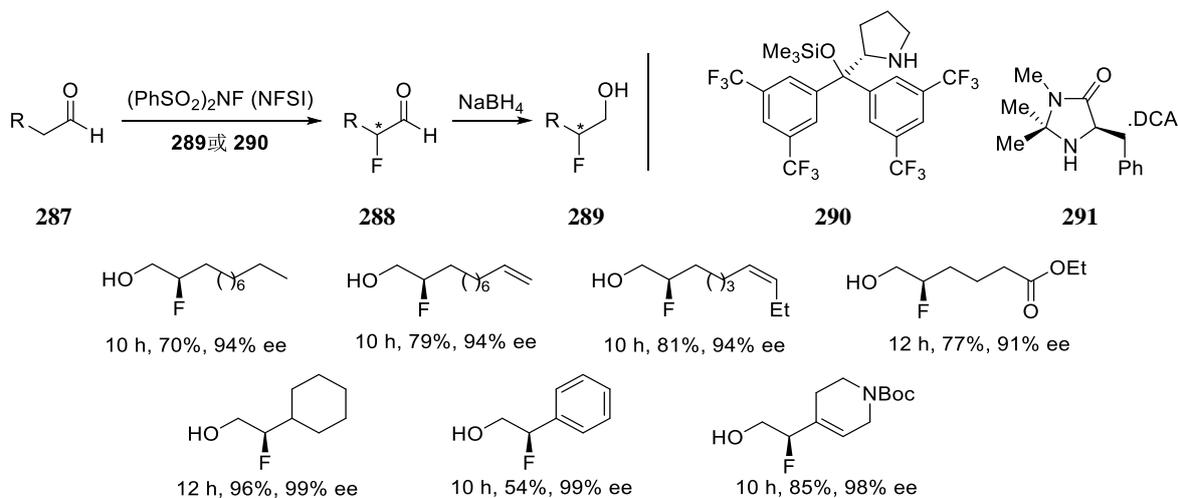
图 2-87 首例不对称氟代反应

高选择性的有机催化氟代反应还是最近几年的事。Shibata<sup>[187]</sup>和 Cahard<sup>[188]</sup>分别报道了金鸡纳碱和 selectfluor (**279**)的组合, 实现烯醇硅醚 **283** 或活泼酯 **285** 的对映选择性氟代反应。产物 **284** 和 **286** 的产率最高达 99%, ee 值在中等至 >90%(图 2-88)。虽然需要用到化学计量的手性试剂, 手性试剂可回收再用。



图 2-88

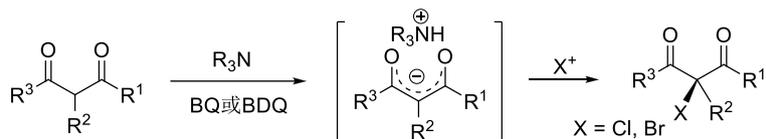
Jørgensen<sup>[189]</sup>和 MacMillan<sup>[190]</sup>分别报道醛的直接有机催化的对映选择性氟代反应(图 2-89)。在脯氨酸的硅醚 **290** 催化下, 底物 **287** 用 NFSI 氟代反应能获得高的选择性。醛 **287** 经过烯胺转化成烯醇体后反应, **290** 中的芳基取代的位阻效应使氟代反应从烯醇位阻小的一边进行。此外, 虽然经氟取代的醛产物 **288** 的  $\alpha$ -位还存在一个氢原子, 但已不易再去质子化及再进行二次氟化。生成的 **288** 应即刻用  $\text{NaBH}_4$  还原成较为稳定和较低挥发性的  $\alpha$ -氟代醇 **289**。MacMillan 则发现利用手性咪唑烷酮 **291**(20 mol%)作为亲电氟代反应的催化剂, 产物的 ee 值高达 99%; 而用 L-脯氨酸为催化剂, 产物的 ee 值仅为 26%。图 2-89 列举反应时间、产率及 ee 值。

图 2-89 醛 **287** 氟代产物 **289** 的反应时间、产率和 ee 值

反应历程也是经过亚胺正离子过渡态, 其中氟化试剂 NFSI 中连接 F-N 键的碘与质子存在氢键, 氟与烯胺的激活作用有助于反应的进行。

### 2.6.2 氯代、溴代和碘代反应

与氟代反应相似, 氯(溴)代反应的有机催化不对称反应也是有意义的。本质上讲, 氯代反应的例子可应用到溴代反应中去, 但是氯代反应的研究多些。如 2.1 节所述, 五种促进烯醇体转化的形式被用于羰基的  $\alpha$  位氯代和溴代反应中。在此, 卤代试剂的选择与催化剂的选用同等重要。本节选用已报道的几个例子<sup>[191]</sup>来说明。Bartoli 报道<sup>[192]</sup>首例用手性叔胺及辛可宁衍生物(BQ 或 BDQ), 将 1,3-双羰基化合物烯醇化后, 实施高对映选择性的亲电性  $\alpha$ -氯代或溴代反应, 氯代试剂如 **292a~292e** 所示(图 2-90)。



氯代试剂:

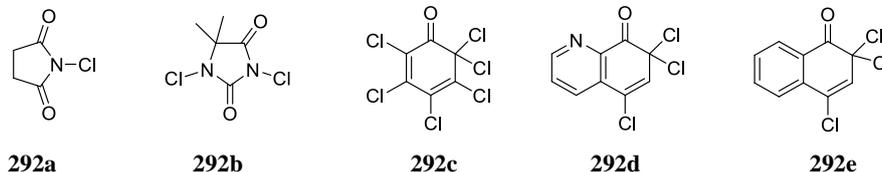


图 2-90 1,3-双羰基物的不对称氯代反应

无论所用的底物是环状或非环状的 $\beta$ -酮酸酯或环状的 $\beta$ -二酮化合物, 均可得到高达 96%ee 的 $\alpha$ -卤代产物。作为卤素供体的多卤喹啉容易制备, 氯供体 **292** 中以 **292d** 最好。在反应中需加入等物质的量的  $\text{NaHCO}_3$ , 以中和生成的  $\text{BQH}^+$ , 加速反应进行, 使催化剂叔胺型 BQ 得以循环(图 2-91)。

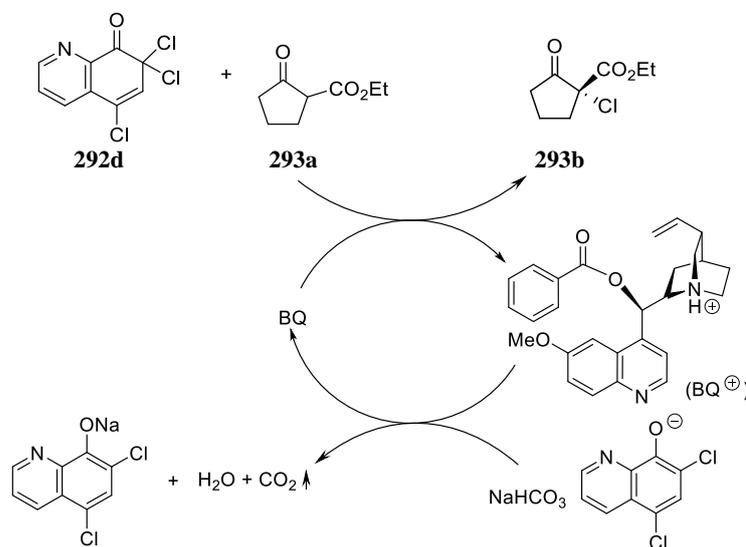
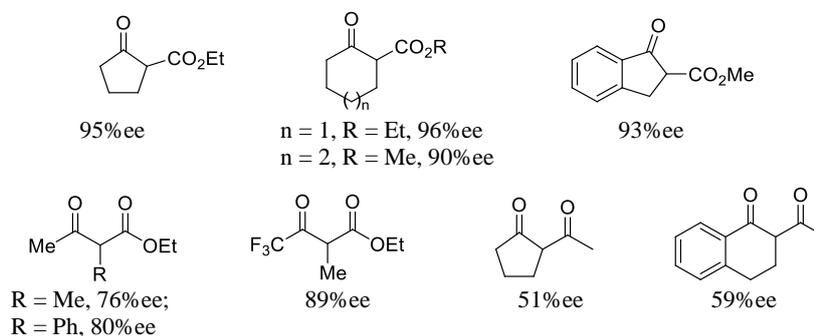
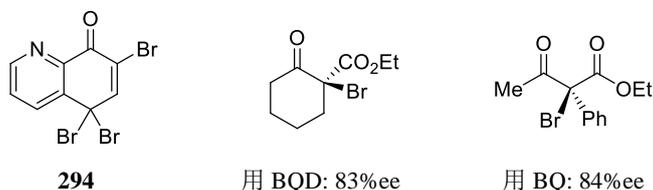


图 2-91 BQ 催化的 **292d** 到 **293b** 的卤素转移历程

下是几种底物的氯代反应产物的 ee 值:



相同条件下, 改用溴代试剂 **294** 也能得到满意的溴代反应结果:



Maruoka 将联萘型的胺 **295** 用于  $\alpha$ -碘化反应<sup>[193]</sup>，他发现吡咯烷型仲胺例如脯氨酸不适宜用于脂链醛的  $\alpha$ -烷基化反应。因为这类胺的碱性会导致醛自身的 aldol 反应或其他副反应。联萘型仲胺虽然能抑制这类副反应，但活性又不够。因此，在联萘的 3,3'-位各引入一个叔醇，增加仲胺生成的烯胺活性，醇的氢键作用活化了亲电试剂(**295**)。同时联萘上取代基的存在有利于提高面选择性。在(*S*)-**295** 时，NIS 从 *Re* 面与醛反应，产物为 *R* 型；在采用 NIS(*N*-马来酰碘)为碘化试剂的数例中，得到高产率和高 ee 值的产物(图 2-92)。

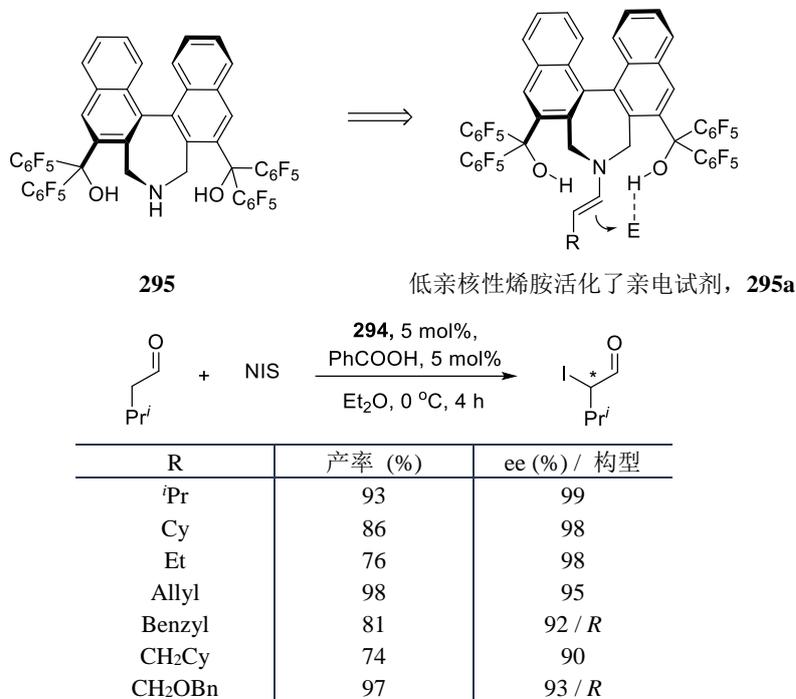
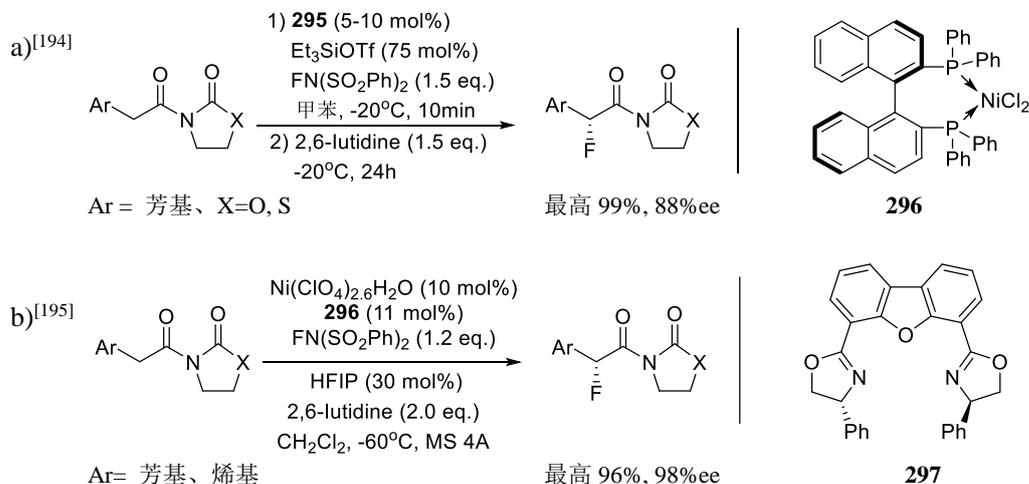


图 2-92

### 2.6.3 羧基类羰基的 $\alpha$ -氟代反应

羰基的 $\alpha$ -位氟代反应，局限于醛、酮、1,3-双酮及 3-取代氧化吡咯。由于这些化合物羰基 $\alpha$ -的氢 pKa 值相对较低。而直链的羧酸衍生物， $\alpha$ -氢原子由于其 pKa 值较高，以及即使形成 $\alpha$ -氟取代后易于消旋，因此其 $\alpha$ -位卤代反应是有挑战性的。自 2007 年起，羧酸衍生物(如酰基)中羰基的 $\alpha$ -氟取代反应陆续见诸报道，可见无论是在金属催化剂及配体方面，均以用镍(Ni)、铜(Cu)催化剂及简单氟源为目标。



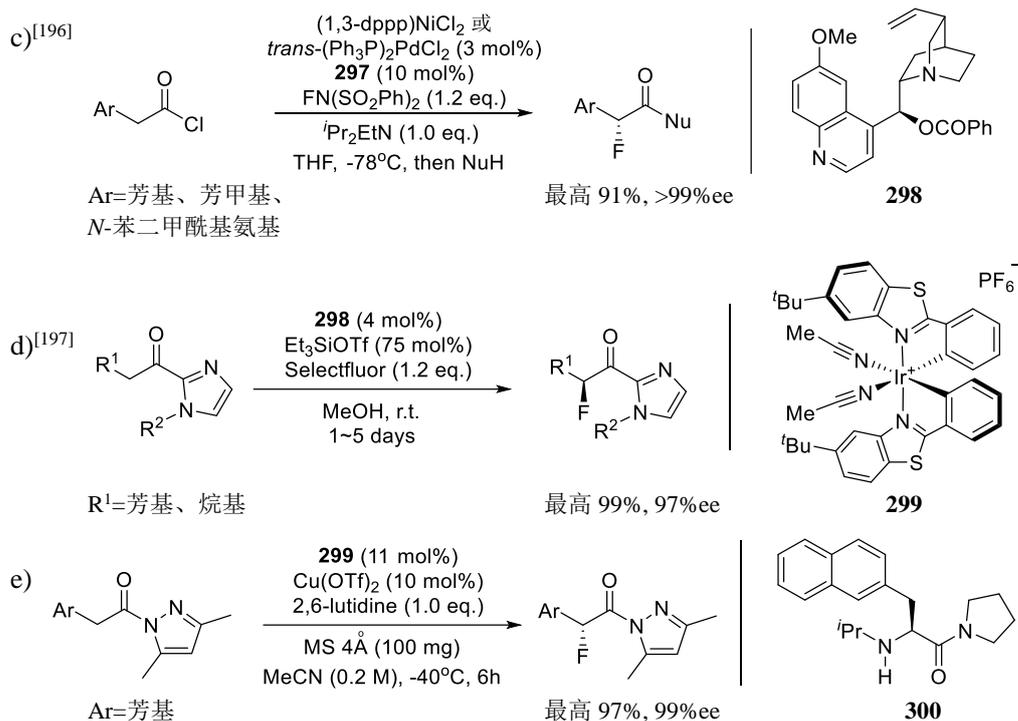


图 2-93

因为咪唑、吡唑的缺电子性质，其 *pK<sub>a</sub>* 较低，反应底物改用羧酸 *N*-乙酰基酰胺(2-acylimidazole)和 $\alpha,\beta$ -不饱和吡唑类酰胺(*N*-acylpyrazole)为亲电底物。另一个例子如图 2-93(e)<sup>[198]</sup>中用到了手性 3-芳基-L-丙氨酸酰胺衍生物的 $\pi$ -Cu(II)复合物 **300** 作为金属催化剂，催化亲核加成反应。

此外，重要的还有羰基尤其是酮的不对称 $\alpha$ -位氨基反应，如用到伯氨的有机氨催化反应，铱催化硝基烷的烯丙基化反应等<sup>[199]</sup>。

## 2.7 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物的不对称共轭加成反应

亲核试剂对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基底物的共轭加成反应得到的 $\beta$ -取代羰基化合物，又称 **Michael 加成**。首先是亲核试剂进攻潜手性底物，在其 $\beta$ -位碳原子上产生一个手性中心。所产生的烯醇负离子中间体又可被另一亲电试剂捕获，转而在其 $\alpha$ 位碳原子上产生第 2 个手性中心<sup>[200]</sup>(图 2-94)。亲核试剂 Nu<sup>-</sup>则由前体 NuH 的去质子化产生。广义上说，凡是 $\alpha, \beta$ -不饱和相连接的吸电子基团，如图 2-94 右侧框内所示，均是 Michael 加成反应的受体。EWG 是指如酮、酯、醛、腈、砜和硝基等吸电子基团。就 $\alpha,\beta$ -不饱和醛、酮的 1,4-共轭加成反应而言，常用的有亚胺离子、Brønsted 酸或 Lewis 酸对映选择性催化反应。但对于 $\alpha,\beta$ -不饱和酯来说，属于非常低的亲电性，其活性低，因此反应难度更大些。另外，金属催化的与有机催化的不对称共轭加成反应在本质上是一致的。

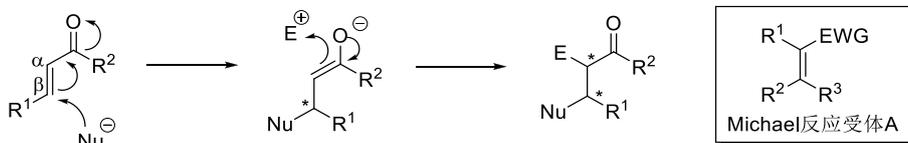


图 2-94

目前有三种典型的 1,4-加成方法:

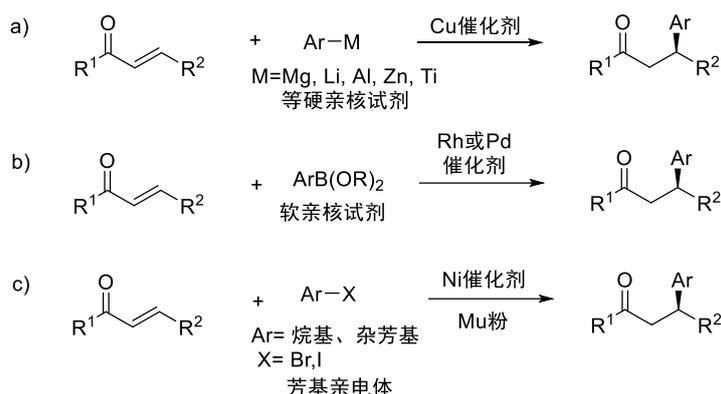


图 2-95

如图 2-95(a)所示, 以前多数通过手性铜催化剂, 进行芳金属的共轭加成反应; (b)是出现了对空气稳定的硼试剂后, Rh 等金属催化的共轭加成则更方便。上述方法(a)和(b)用到的是亲核试剂。那么对亲电试剂如卤代物而言, 如能直接使用共轭加成, 肯定更具有实用性。由此, 方法(c)的还原偶联应运而生<sup>[201]</sup>。

### 2.7.1 金属催化的 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基底物的不对称共轭加成

金属有机试剂对底物的共轭加成是通过手性金属有机试剂或手性催化剂催化下, 使用非手性试剂对 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基底物的加来实现。

手性配体修饰的有机铜试剂如  $\text{RCu(L}^*\text{)Li}$  参与的反应, 采用化学计量的手性铜试剂。起初, 手性配体是一些带羟基或氨基的化合物, 如麻黄碱类及脯氨酸类等。这种手性铜催化剂的反应存在两方面问题: 其一, 有机铜试剂在溶液中以平衡状态存在着, 在反应体系中存在着数种不同结构的中间体。如果其中的一种中间体是非手性但反应活性高, 则不可避免地会降低反应的对映选择性。因此, 需发展高反应活性的试剂, 克服非手性中间体的竞争反应; 其二是, 特定结构的有机铜试剂仅适用于特定的底物, 普适性不够。

上面这些问题均可通过配体加速的催化过程来解决<sup>[202]</sup>。选择合适的手性配体, 形成高活性的催化剂, 使得反应经高对映选择性的途径进行。在手性的铜(Cu)、镍(Ni)或铑(Rh)络合物存在下, 金属有机试剂如 Grignard 试剂、锂试剂或有机锌试剂均可对 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物进行加成, 给出高立体选择性的加成产物。

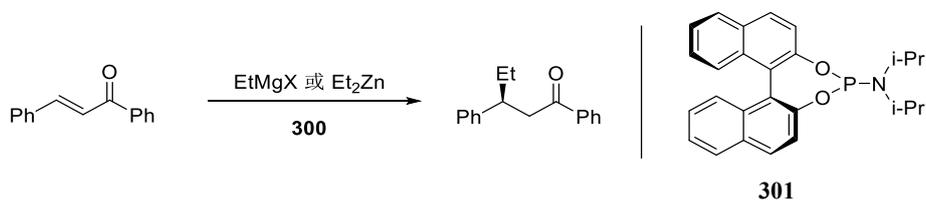
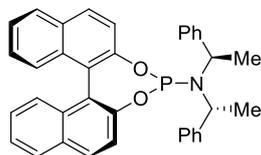


图 2-96

1988 年, Lippard 报道了氨基环庚三烯亚胺-铜配合物存在下, Grignard 试剂对 2-环己烯酮的对映选择性加成反应, ee 值为 4~14%<sup>[203a]</sup>。在反应体系中加入六甲基磷酰三胺(HMPA)或卤硅烷, 将对映选择性提高到 74%<sup>[203b]</sup>。考虑到 HMPA 能提高反应的选择性, Feringa 据此合成了联萘为骨架、含有亚磷酰胺官能团的手性 HMPA 配体 **301**, 催化  $\text{Et}_2\text{Zn}$  对 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物的加成反应, 产物的 ee 值为 87% (图 2-96)<sup>[204]</sup>。

在铜盐如  $\text{CuOTf}$  或  $\text{Cu(OTf)}_2$  存在下, **301** 为手性配体进行的  $\text{Et}_2\text{Zn}$  对其他底物的共轭加成, 产物的 ee 值均在 60%以上。在反应中 II 价铜被还原为 I 价, 真正起催化作用的可能是 I 价铜盐。就配体 **301** 而言, 联

萘骨架和其中亚磷酰胺的组合都是必需的。在手性配体中胺的单元引入手性可进一步提高反应的立体选择性，这几乎已成为这类配体的基本骨架特征。Feringa 据此又开发了手性配体 **302**，分子中含有  $C_2$  对称性的联萘骨架及  $C_2$  对称性的手性仲胺[(*R*)-1-苯基乙基]<sup>[205]</sup>。该手性配体用于铜催化下二烷基锌对环状烯酮的加成反应。例如，用于  $\text{Et}_2\text{Zn}$  对环己烯酮的加成反应，产物的 ee 值超过 90%。



302

其他亲核试剂如硅基烯酮或烯醇硅基醚等，也可对  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物进行加成，称为 Mukaiyama-Michael 加成反应。如图 2-97 所示，在  $C_2$  对称性手性催化剂 **306** 存在下，烯醇硅基醚类化合物 **304** 对  $\alpha,\beta$ -不饱和底物 **303** 加成，产物 **305** 的 ee 值高达 99% (反应结果见表 2-7)<sup>[206]</sup>。

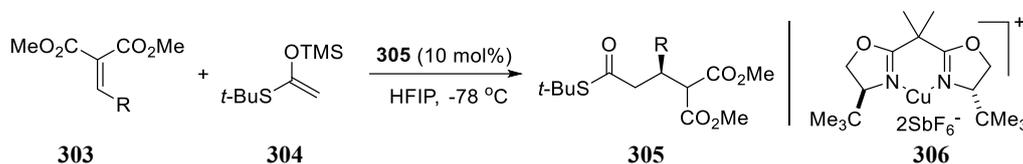
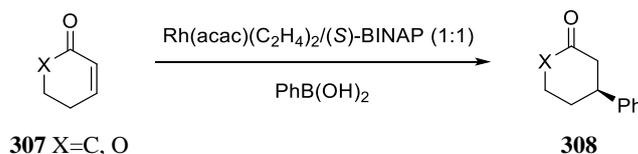


图 2-97

表 2-7

底物(R)	反应时间 (h)	分离产率 (%)	ee (%)
苯基	3	91	93
2-呋喃基	5	88	94
2-萘基	10	90	93
3-对甲苯磺酰基-吡啶基	48	99	86
2-MeOPh	12	92	99
环己基	5	95	95
环己基	12	96	93
环己基	20	99	95
异丙基	6	93	93
叔丁基	8	89	90

铑(Rh)可催化芳基和烯基硼酸类试剂对  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基的加成反应。该反应体系有以下的优点：①有机硼酸对空气或水比较稳定，反应可以在质子性溶剂甚至在水中进行；②当反应体系中没有 Rh-催化剂时，有机硼酸对烯酮底物的反应活性比相应的金属有机试剂如锂试剂或 Grignard 试剂低得多，不发生 1,2-亲核加成反应。在缺电子  $\alpha,\beta$ -不饱和酮、酯的情况下，如果有  $\alpha$ -取代基即三取代烯烃，尤其是硝基烯烃时，由于底物的反应活性低，1,4-共轭加成不易发生，但可用 Rh-膦络合物实现图 2-98 所示的催化反应。在 1:1 的  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$  和 (*S*)-BINAP (3 mol%) 存在下，苯基硼酸对环己烯酮 **307** 的加成产物 (*S*)-**308**，ee 值为 97%<sup>[207]</sup>。



307 X=C, O

308

早先，含金属双烯络合物是用来与磷、氮进行交换，以制备含过渡金属的膦、胺络合物(催化剂)。在双烯金属络合物中，烯烃从  $\pi-2p$  轨道提供一对电子到金属的杂化空轨道中去形成  $\delta$  键，然后从金属的填满杂化

轨道又将 $\pi$ 电子反馈到烯烃中反键的空 $\pi-2p^*$ 轨道,两种作用互为增效。之后发现,在特定结构下的手性双烯可作为催化剂使用,并且在某些情况下表现出比膦催化剂反应的优势。

Lin 发展了  $C_2$  和  $C_1$  对称性的新型双烯骨架配体 **309** 和 **310**。这些配体从环辛二烯或环戊二烯经过几步反应,经脂酶拆分,各得到一对对映体。在 Rh-双烯催化 $\alpha,\beta$ -不饱和环酮或内酯 **307** ( $X=C, O$ ) 的 1,4-共轭加成<sup>[208]</sup>及硝基烯烃加成,均有极佳的结果(图 2-98)。并且配体 **309g** 具有水溶性,因此诸如 **307** 的芳基化 1,4-加成可在水中进行<sup>[209]</sup>。**311b** 的芳基化硝基烯烃反应,用手性 BINAP,反应的 ee 值 $<50\%$ ,而改用 Rh-**309** 的双烯铑催化则产率和 ee 值均非常高,双烯 **309** 中以 **309e** 最佳<sup>[210]</sup>。

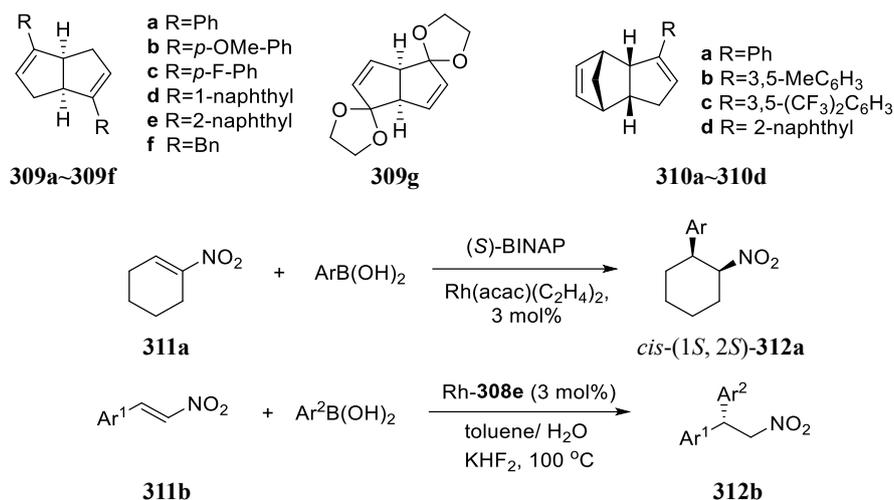


图 2-98

当拓展到 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺或磷酸酯这类不活泼底物时,需用活性高的芳基硼酸酐代替芳基硼酸<sup>[211]</sup>。如图 2-99 所示,底物为 **313a** ( $n=1$ ),  $L^*$  为 (*R*)-BINAP 或取代的 (*R*)-BINAP, 产物的 ee 值达到 96~97%。可用该方法制备抗抑郁药帕罗西汀 [**315**, (-)-Paroxetine]。更方便的是以芳基硼酸为亲核试剂,添加二氟氢钾(KHF<sub>2</sub>),用 Boc 作为内酰胺 **313b** ( $n=0$ ) 氮上的保护基,在 Rh-双烯 **309a** 催化下反应得到几乎定量的 **314b**, ee 值在 97~99%<sup>[212]</sup>(图 2-99)。多数双烯催化研究集中在 1,4-及 1,2-加成反应,但也有拓展到交叉偶联<sup>[213]</sup>、环丙烷化反应<sup>[214]</sup>、芳基环化反应<sup>[215]</sup>、分子内[4+2]环化加成反应<sup>[216]</sup>、氢化反应<sup>[217]</sup>、[3+2]环化反应<sup>[218]</sup>、1,6-加成反应<sup>[219]</sup>、二茂铁的 C-H 烷基化反应<sup>[220]</sup>、三组份反应<sup>[221]</sup>及卡宾插入到 B-H 与 Si-H 键反应<sup>[222]</sup>。

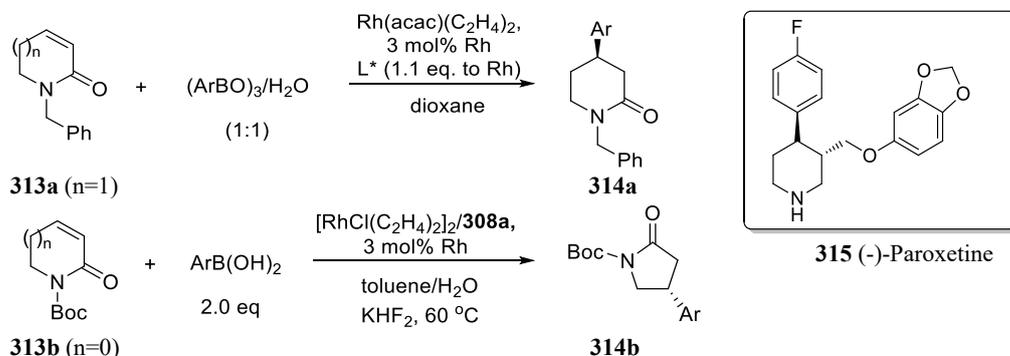


图 2-99

除手性双烯外,手性烯-亚砷、烯-氮、烯-膦配体也是有效的催化剂<sup>[223]</sup>,用于硼酸对缺电子烯烃的 1,4-共轭加成。

对于 $\beta$ -位是二取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物来说,许多 Cu 和 Rh 催化剂的反应活性不够强。此时可改用强 Lewis 酸性的三甲基铝为亲核试剂,其活性大于锌试剂。用手性单磷酸酯为配体,能与二取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和酮反应<sup>[224]</sup>。图 2-100 是各种底物反应时所用的配体、产物的构型、产率和 ee 值:

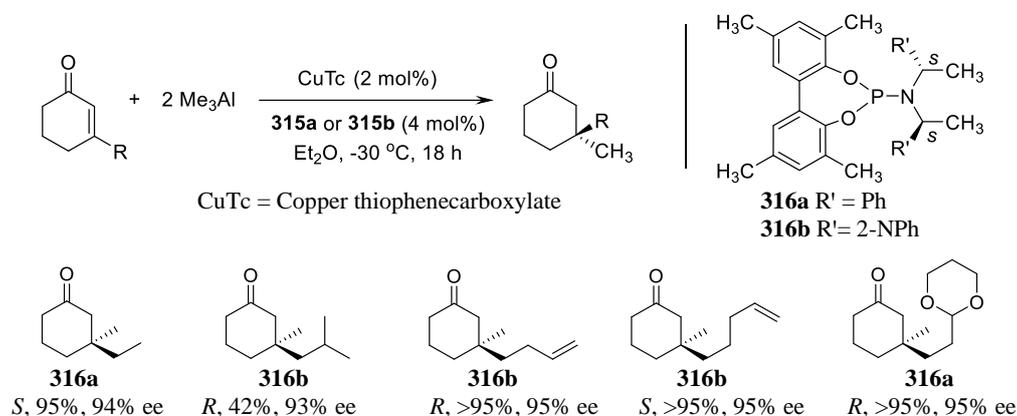
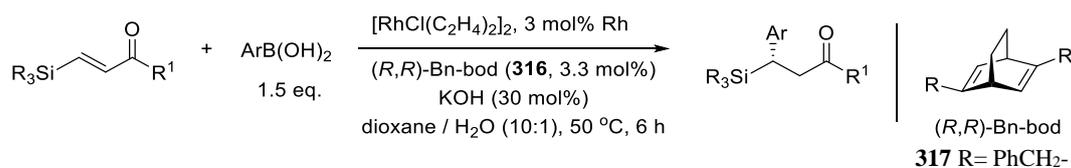
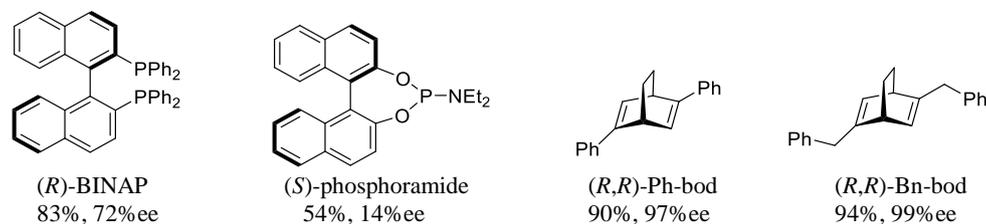


图 2-100 三取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和环己酮的反应

Hayashi 报道一系列 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的共轭加成反应,以手性二烯 **317** 与铑的络合物为手性催化剂。反应的选择性通过 **317** 中 Rh-bod 与烯基连接 R 基团调控<sup>[225]</sup>。图 2-101 表示 1,4-共轭加成反应中各种配体中,以 Ph-Bn-bod 得到的对映选择性最好。底物反应的产率和 ee 值见图 2-101。



各手性配体的结果:



采用 **317**-Rh 催化的产物产率与 ee 值:

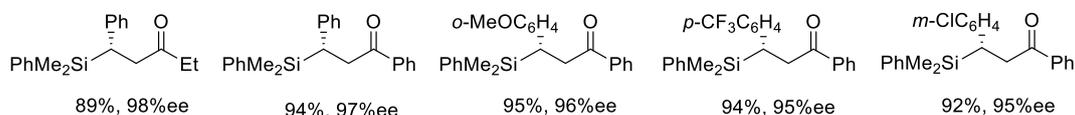
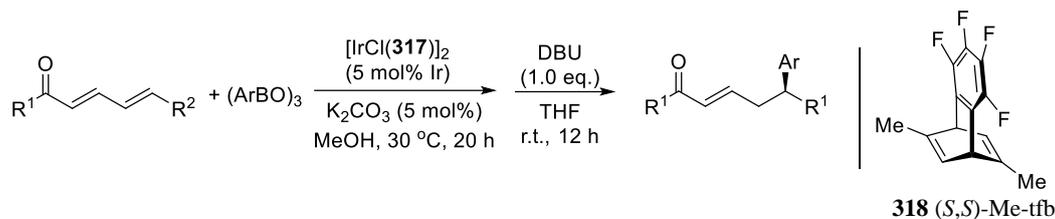


图 2-101 用 (R,R)-Bn-bod (**317**) 为配体的产物的产率与 ee 值

虽然,不对称 1,6-共轭加成反应可视为 1,4-共轭加成的延伸,但研究得不多。其原因在难于控制反应的区域和对映选择性。成功的 1,6-共轭加成反应还需抑制 1,4-共轭加成产物的产生。较成功的报道例子是 Hayashi<sup>[226]</sup>用 Rh, Fillion<sup>[227]</sup>和 Alexakis<sup>[228]</sup>用 Cu 对双烯酸酯的 1,6-加成反应。Hayashi<sup>[229]</sup>采用铱(Ir-**318**)络合物为催化剂,实现了芳基硼酸酐对 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -、 $\delta$ -不饱和羰基化合物的 1,6-共轭加成。羰基化合物可以是酮、酰胺或羧酸酯(图 2-102)。反应产物要经过 DBU 处理,将区域异构体异构化,生成为 1,6-加成为主的产物。



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ar	产率 (%)	ee (%)
Me	Me	Ph	85	99
Et	Me	Ph	84	98
<sup>t</sup> Bu	Me	Ph	81	90
NPh <sub>2</sub>	Ph	Ph	99	93
NPh <sub>2</sub>	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	95	96
O <sup>t</sup> Bu	Me	Ph	93	93

图 2-102

关于 Lin 报道的新型骨架 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub> 的双烯配体综述<sup>[230]</sup>, 及芳基硼酸反应等及其他实例可参考文献<sup>[231]</sup>。

Wu 和 Henschke<sup>[232]</sup>报道了一种新的双烯配体 **321**, 可用于芳基硼酸对 $\alpha,\beta$ -不饱和 $\beta$ -吡唑基-1 丙烯酸酯 **319** 的芳基化反应 (图 2-103), 为合成 *N*-烷基吡唑类杂环化合物像 **322**、**323** 和 **324** 提供了一种有效的方法。

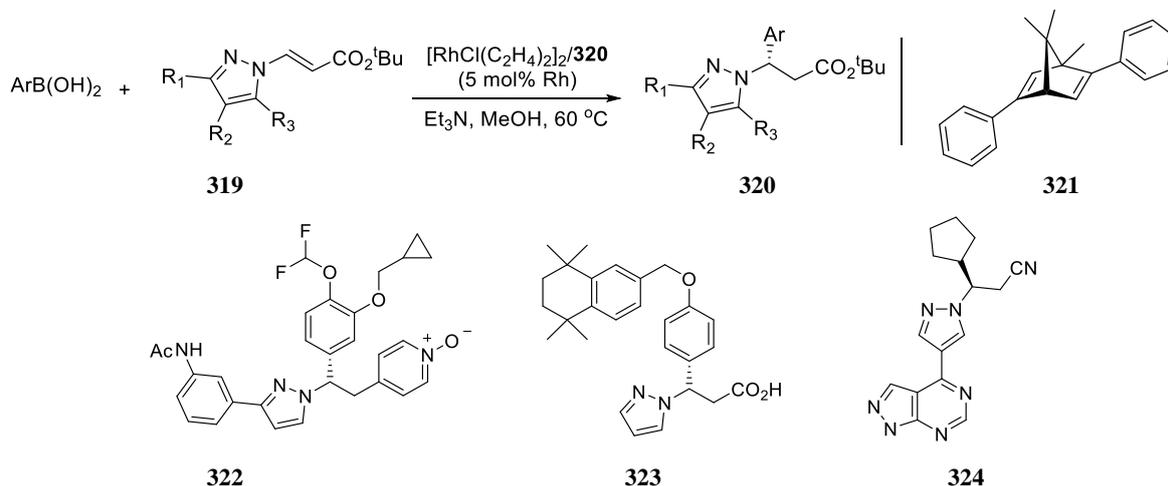


图 2-103

前述的 Mukaiyama-Michael 反应系烯醇硅醚对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的加成反应<sup>[233]</sup>, 采用 Lewis 酸和 Brønsted 酸催化反应得到双羰基化合物<sup>[234]</sup>。底物 **325** 中以苄酯最佳, 配体中以 Bu<sup>t</sup>-bpx(**328**)最佳, 反应具有普适性。在产物 **327** 的 14 个例子中, 产率为 62~88%, ee 值为 81~96% (图 2-104)。

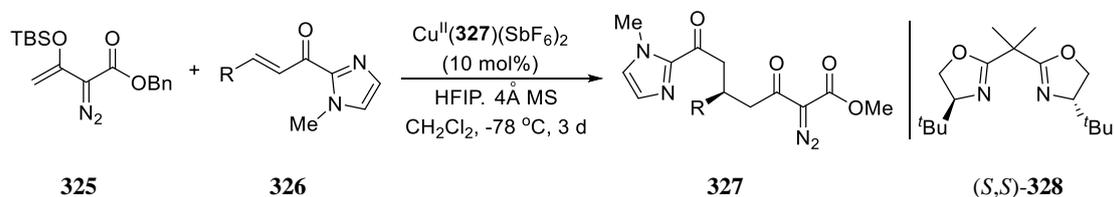


图 2-104

去对称化的不对称 1,4-共轭加成反应实例如图 2-105 所示<sup>[235]</sup>。在 Cu-单膦酰胺(**332**)催化下, 二烷基锌如 ZnEt<sub>2</sub> 或 ZnMe<sub>2</sub> 与 1,3-戊烯双酮 **329** 反应, 得中间体 **330**, 再经亲电试剂如取代苯甲醛的“一锅法”捕获, 得到手性含全碳型季碳的环戊二酮 **333**, 分子中有 4 个手性中心, 3 个在环内, 1 个在环外。从 **329** 出发, 得到的 **334** 可用于制备(+)-Mandindoline A。

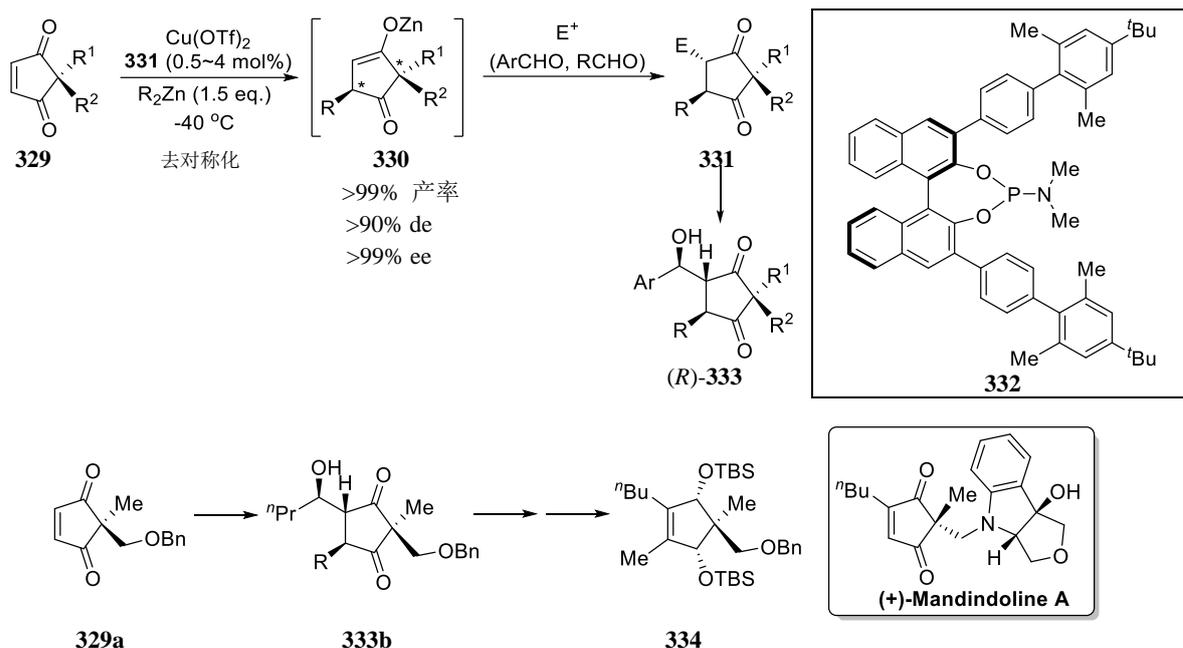


图 2-105

Lin 和 Tian 报道<sup>[236]</sup>的铜催化 1,6-烯炔基环己双烯酮 **335** 的串联硼化加成反应(图 2-106), 推测为 **335** 的 1,6 烯炔先与 Cu-Bpin 配位得到 **337**, 再加成得到 **338**。由于 **335** 中的  $R^2$  取代基的存在, Cu-B 试剂不会与 **335** 中的  $\alpha,\beta$ -不饱和酮发生 Michael 加成。**338** 是硼取代烯基铜, 发生 Cu-**302** 催化不对称共轭加成得到 **336**。**336** 中  $R^2$  取代以及仍有  $\alpha,\beta$ -不饱和酮的存在, 又可实现共轭加成等化学转化。以  $R^1, R^2 = \text{Me}, R^3, R^4 = \text{H}$  为例, 可合成到产物 **336a**、**336b** 和 **336c**, ee 值为 97%; 当  $R^1$  为 Me、 $R^2$  为  $-(\text{CH}_2)_3\text{Br}$ ,  $R^3, R^4$  为 H 时, 可合成 **336d** (99% ee), 继而又可经化学转化合成 **336e** 和 **336f**。

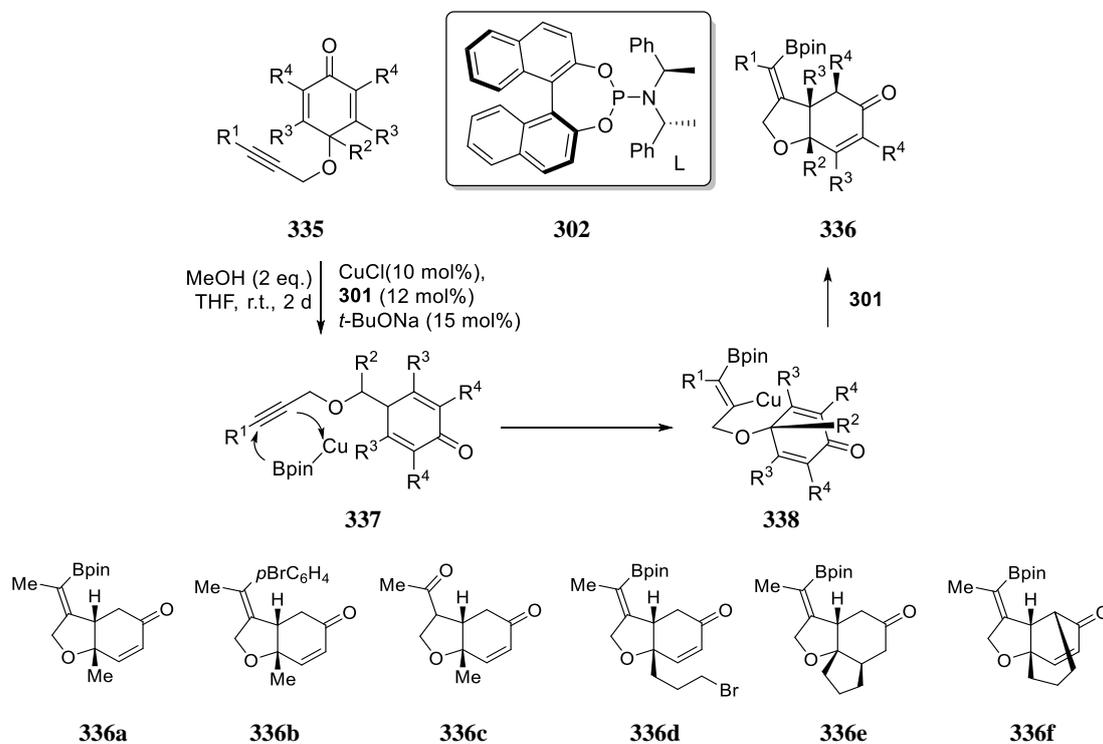


图 2-106

应该提及的是氧化去芳构化和分子内氮-Michael 加成的串联反应<sup>[237]</sup>。异喹啉 **339** 出发, 经  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$   $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  氧化苯酚环变为 2,5-双烯酮 **340**, 然后是分子内氮-Michael 反应, 经过 **341** 得到 **342**, ee 值为 99%, 可认为反应在有利优势态的 *Si* 面发生, **342** 是一类 mantanine 生物碱(amaryllidaceae)的基本骨架(图 2-107)。

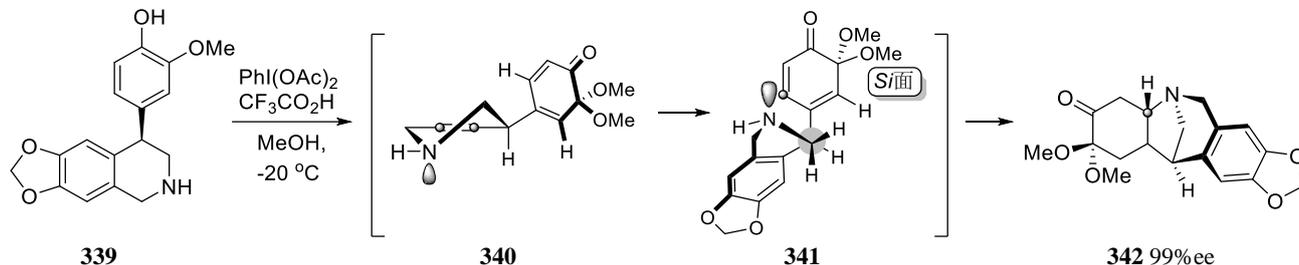


图 2-107

### 2.7.2 有机催化的 Michael 及氧、氮、硫-Michael 加成反应

在有机催化的 Michael 反应中, 除通过亲核试剂去质子化进行 $\beta$ -位亲核加成方法外, 近年又有两种催化途径均采用手性仲胺作为催化剂。①底物通过形成亚胺正离子被激活: 底物为 $\alpha, \beta$ -不饱和醛(酮)与手性仲胺缩合, 生成 $\alpha, \beta$ -不饱和亚胺正离子, 然后被亲核试剂进攻, 产生的烯胺捕获亲电试剂, 水解后得 $\alpha, \beta$ -双取代羰基体。或不用  $\text{E}^+$  直接水解形成 $\beta$ -手性羰基物(图 2-108); ②底物通过形成烯胺而活化(图 2-109)。

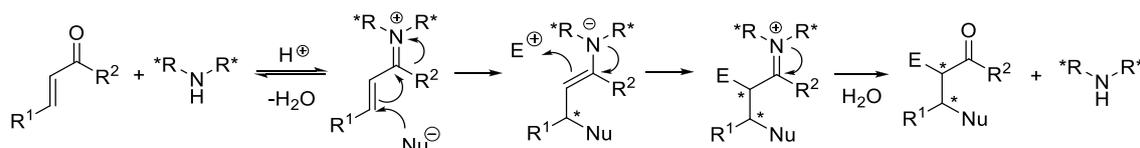


图 2-108

虽然许多报道实例是根据亚胺正离子机理进行的(图 2-108), 但也有形成烯胺反应的例子, 如酮对硝基烯烃的加成是通过烯胺的形式来实现的(图 2-109)。

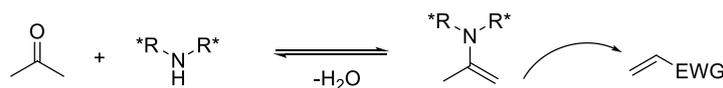


图 2-109

采用奎宁类生物碱相转移催化剂对醛(酮)进行 Michael 反应。亲核试剂经非手性碱作用去质子后, 与手性相转移试剂形成手性离子对可发生 $\beta$ -加成。2.5.1 小节所述 $\alpha$ -氨基酸衍生物的 $\alpha$ -烷基化反应中, 几种手性相转移催化剂类型在 Michael 加成中也普遍适用。举例如图 2-110<sup>[238]</sup>和图 2-111<sup>[239]</sup>。

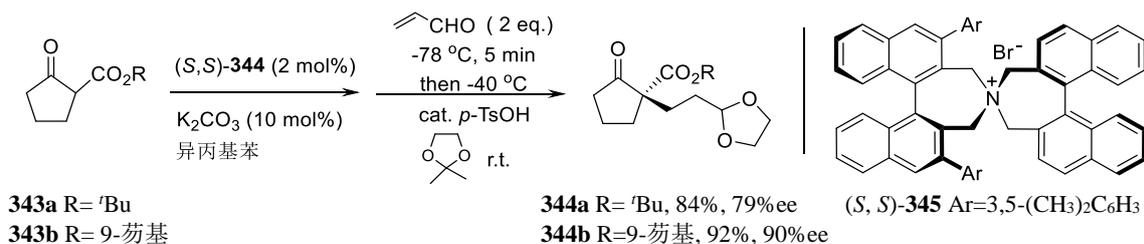


图 2-110

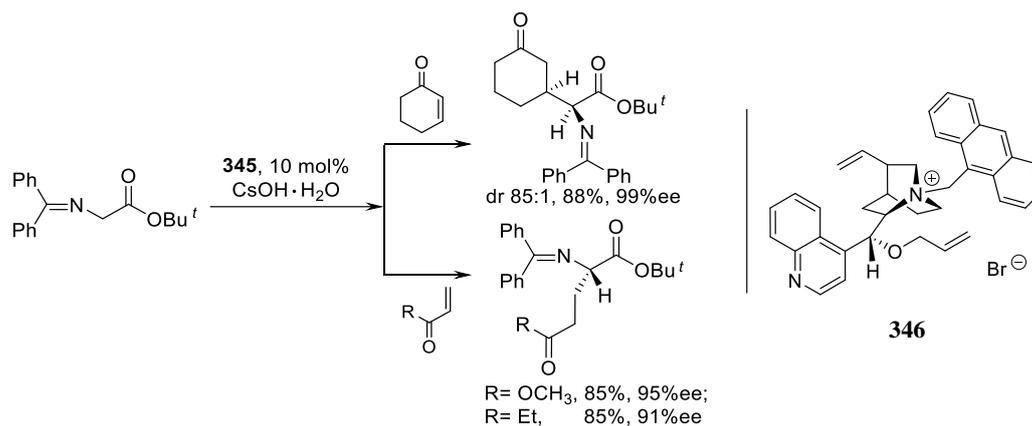


图 2-111

Wynberg 早期报道了辛可宁生物碱催化的环状 $\beta$ -酮酯对甲基乙烯基酮(MVK)的对映选择性加成<sup>[240]</sup>。首先,手性碱将亲核试剂(NuH)去质子,产生的手性离子再进行对映选择性 1,4-共轭加成。Deng 考察了 $\beta$ -酮酸酯 **347** 对甲基乙烯基酮 **348a** 的共轭加成反应<sup>[241]</sup>。在将 $\beta$ -酮酸甲酯改为其叔丁酯 **347d** 的情况下,催化剂 QD350c 或 Q-350c 的用量可低至 0.1 mol%, 与甲基乙烯基酮在室温下反应,产物 **349**( $\text{R}^2=\text{Me}$ )含手性季碳,其光学产率高达 97%ee,反应有较广的普适性。图 2-112 中的受体和供体反应应用 QD-350c 或 Q-350c 催化,产物 **349** 的 ee 值高达 99%。在环烯酮 **348e**、**348f** 情况下 dr 值高达 96:4。必须强调的是, QD-350c 和 Q-350c 是兼酸碱双重性能的有机催化剂,同时活化亲电、亲核体。

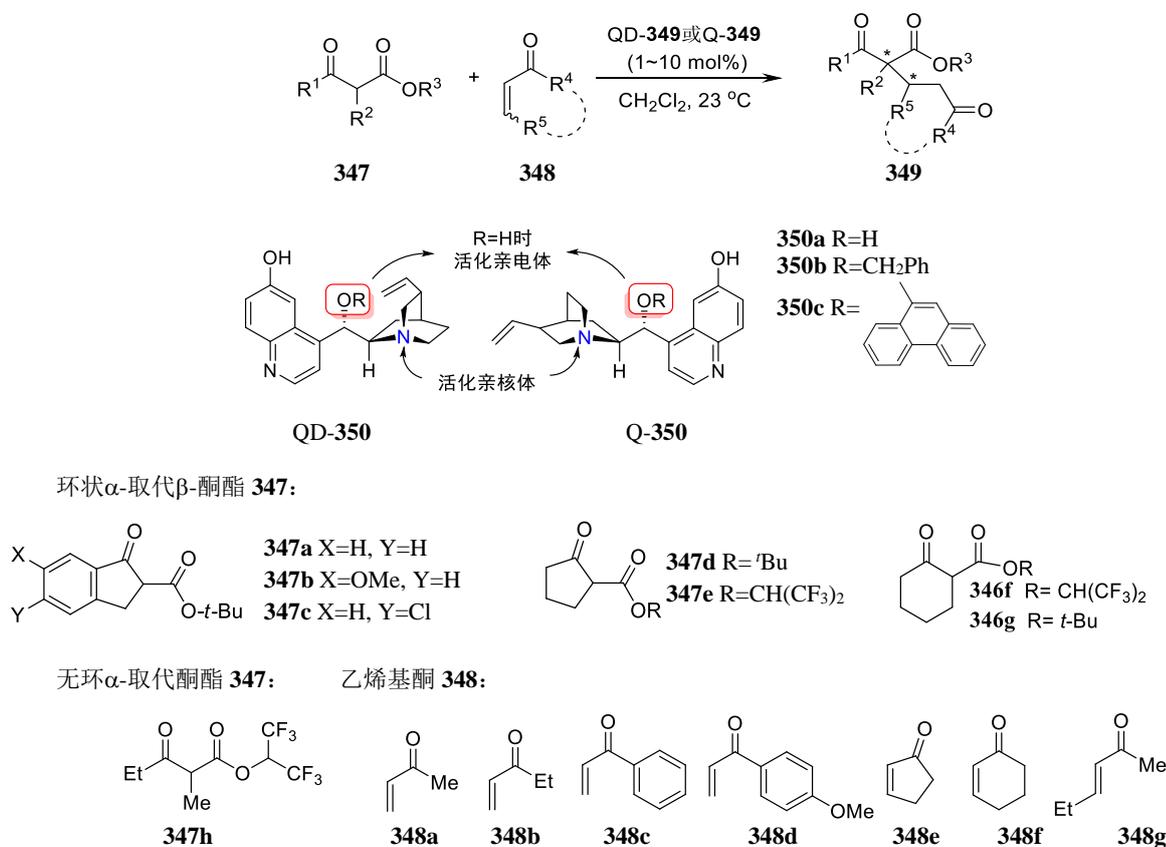


图 2-112

另一个挑战是对 $\alpha,\beta$ -烯醛的共轭加成。烯醛在常用碱如 DABCO 或奎宁类等的存在下,很快会生成不溶

性的寡聚物或多聚物。而改用带 6'-OH 亲核性较弱的金鸡纳碱 **350**，可避免上述副反应的发生。DQ-**350c** 或 Q-**350c** 催化的共轭加成，适用于环状或非环状的  $\alpha$ -烷基- $\beta$ -酮酯与  $\alpha,\beta$ -不饱和醛的反应，产物 **352** 的 ee 值可高达 99%，产率几乎是定量(图 2-113)<sup>[241b]</sup>。有关串联反应例子参见文献<sup>[241c]</sup>。

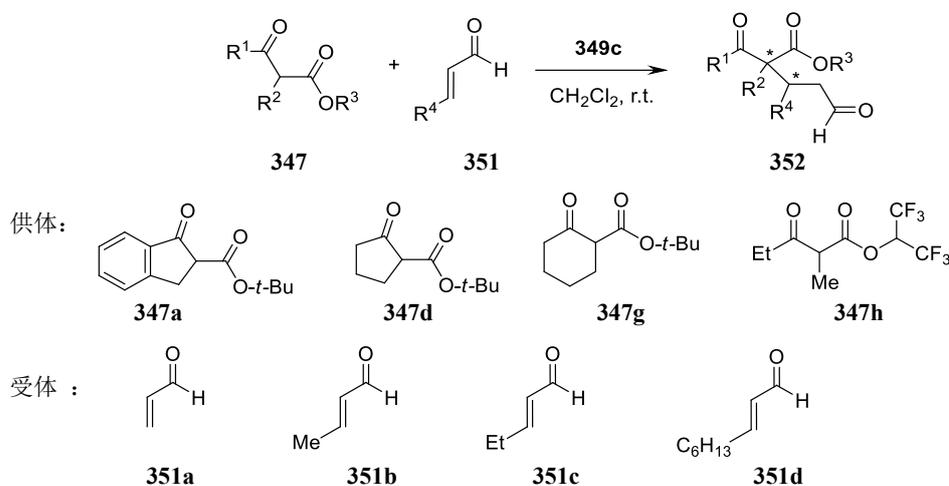


图 2-113

Deng 用上述 6'-OH 金鸡纳碱催化  $\beta$ -酮酯与苯基硝基烯烃反应得到产物有 99% 的 ee 值，dr>98:2<sup>[242]</sup>。

2009 年，Maruoka 报道了一种新型联萘型的含磷盐相转移催化剂 **353**，用于 Michael 反应或 Mannich 反应，产物是  $\alpha$ -烷基化含季碳的吡啶酮类<sup>[243]</sup>。在 Michael 反应中采用甲基乙烯基酮为 Michael 受体，有极好的产率与 ee 值(图 2-114)。

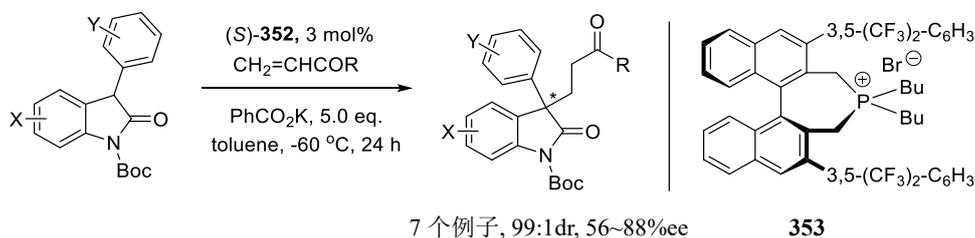
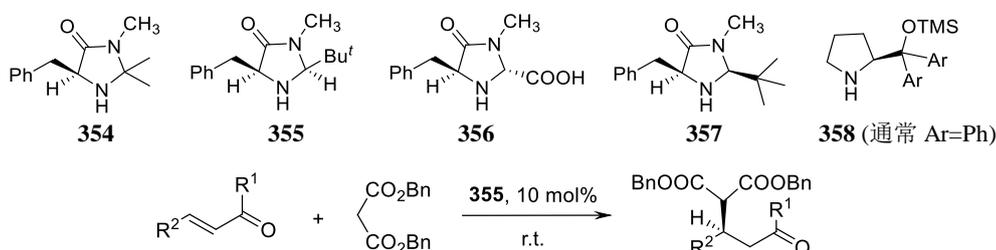


图 2-114

从 L-苯丙氨酸、脯氨酸可分别制备胺类催化剂 **354**、**355**<sup>[244]</sup>、**356**<sup>[245]</sup>、**357** 和 **358**，除了应用于 Diels-Alder 反应和硝酮偶极加成等外，还用于亲核型的共轭加成中。例如 **356** 催化丙二酸二甲酯对烯酮的不对称加成(图 2-115)，ee 值高达 99%。其他有机催化的 1,3-双羰基化合物对硝基烯烃的共轭加成反应参见文献<sup>[246]</sup>。

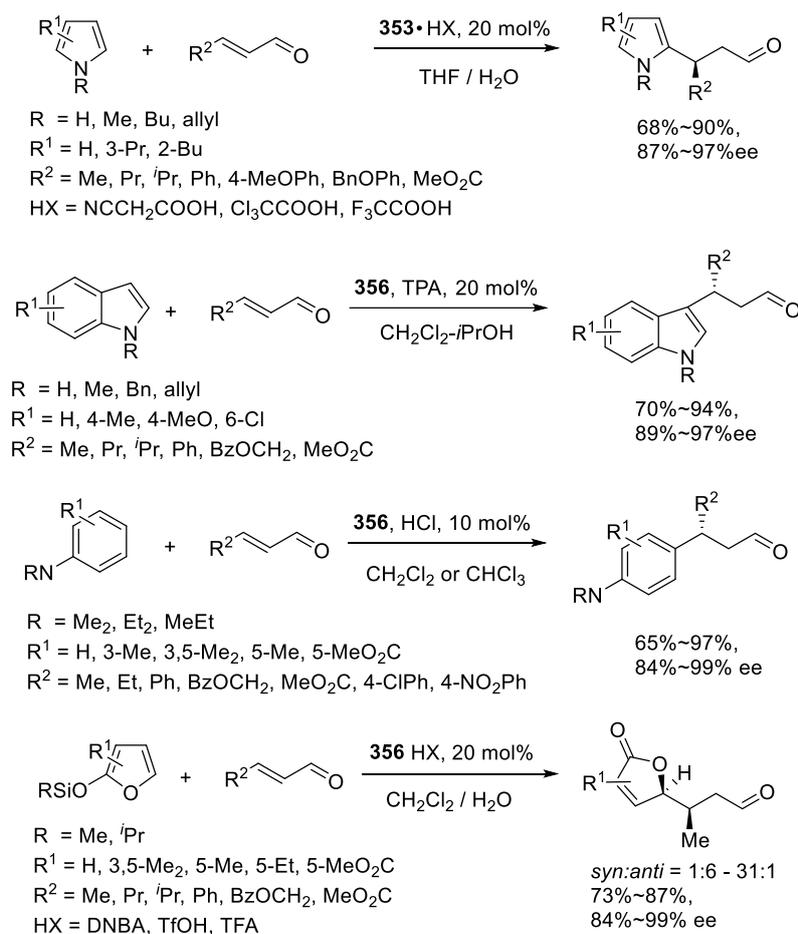
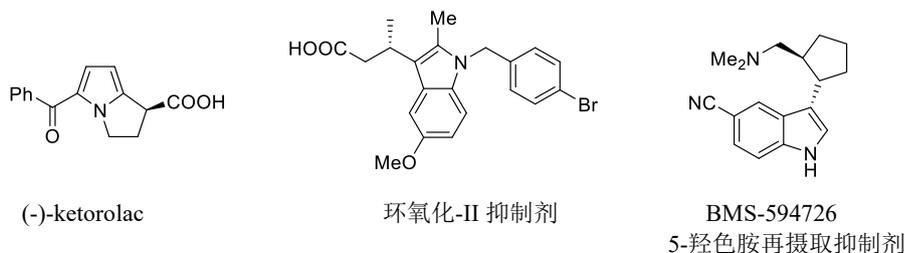


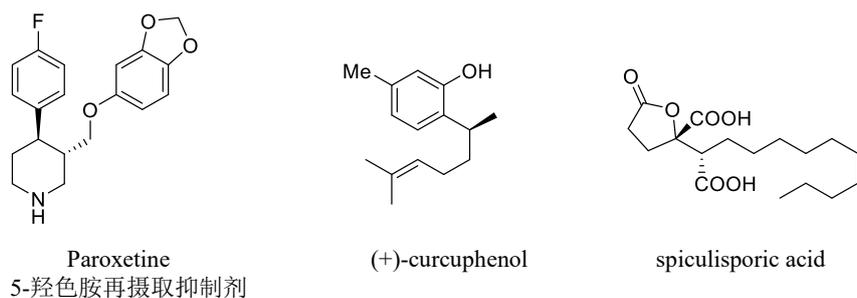
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	产率 (%)	ee (%)
Me	Ph	86	99
Me	2-萘基	99	90
Me	4-Cl-Ph	75	98
Me	4-OH-Ph	75	93
Me	<i>n</i> -Bu	61	91

Et	Ph	66	95
Me	CO <sub>2</sub> Me	59	59
环己烯酮	环己酮	78	83

图 2-115

$\pi$ 亲核类试剂如吡咯、吲哚及芳基对 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的共轭加成,称为 **Friedel-Crafts(傅-克)烷基化反应**。在此, $\alpha,\beta$ -不饱和醛是弱亲电试剂。在反应中,用富电子体的亲核试剂加成易发生 1,2-加成,即使在酸性及金属催化下也不易进行 1,4-共轭加成。MacMillan 发现用手性亚胺 **354** 或 **357** 通过亚胺正离子活化,能催化 $\pi$ 亲核体吡咯、吲哚、苯胺及硅氧基咪唑对 $\alpha,\beta$ -不饱和醛的 1,4-共轭加成反应,产率高,并且对映选择性好<sup>[247]</sup>(图 2-116)。含吲哚结构的产物是有用的手性砌块(图 2-117)。

图 2-116 有机催化的富电子芳基对 $\alpha,\beta$ -不饱和醛的反应

图 2-117 应用有机催化的 $\alpha,\beta$ -不饱和醛 1,4-加成反应合成产物的举例

磷酸酰胺类 Brønsted 酸 **359** 可以活化像烯酮这样的羰基化合物，实现吲哚类亲核体对 $\alpha$ -酮酯或查尔酮的 Michael 加成反应<sup>[248]</sup>。图 2-118 所示，产物的最高 ee 值达 92%。

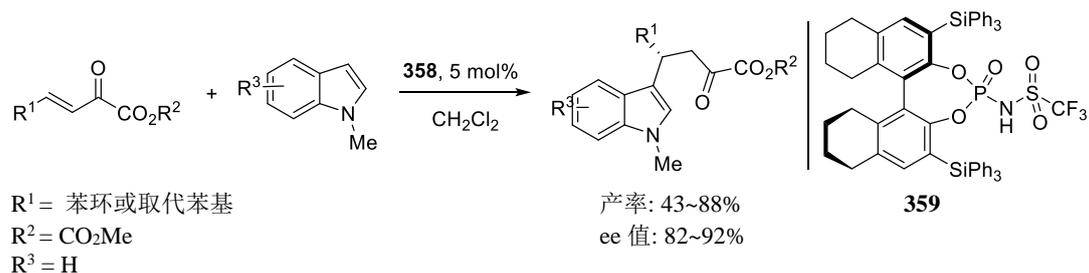


图 2-118

Xiao 采用 Cu(II) 吲唑 **363** 进行催化的串联反应，先是吲唑 **360** C-2 位上发生 $\alpha,\beta$ -不饱和酮 **361** 的亲核加成，然后是形成吲唑骨架 N 上的缩醛 **362** 的合成。举例如图 2-119<sup>[249]</sup>，吲唑 **360** 中须有 3 位取代基，以阻止 C-3 参与亲核反应。反应中催化剂 **363** 用量可少至 0.5 mol%。

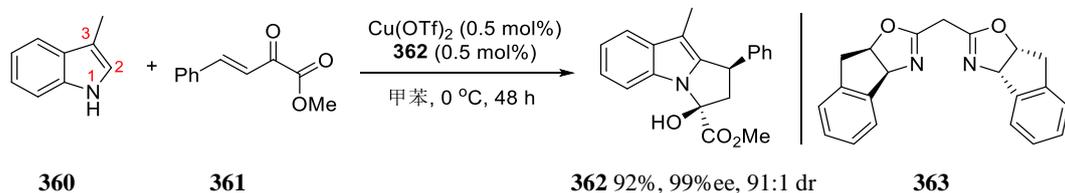
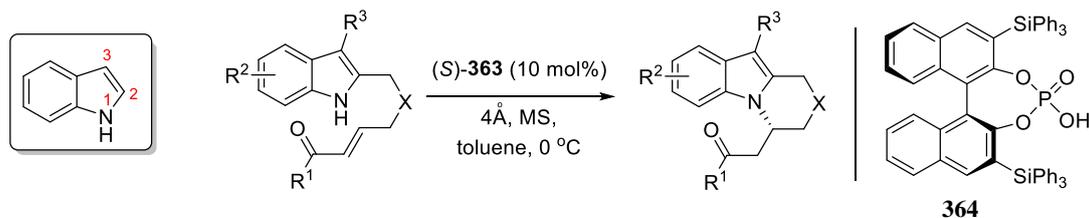


图 2-119

在吲唑的 C-3、C-2 或 N-1 上的亲核反应，如烯丙基烷基化反应、傅-克反应、Pictet-Spengler 反应和 N-烷基化反应等合成含吲唑的多元环。在吲唑的三个反应位点 N-1、C-2 和 C-3 中，C-3 位的活性最高，C-3 对映选择性烷基化反应也最早报道，且研究得最多<sup>[250]</sup>。C-2 位的不对称烷基化反应也有诸多报道<sup>[251]</sup>。但是 N-位上的不对称烷基化反应鲜有报道。You<sup>[252]</sup>成功地实现了 C-3 位推电子基团取代吲唑在手性磷酸 **364** 催化下分子内的氮杂 Michael 反应，达到高产率和高选择性(图 2-120)。



R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	产率 (%)	ee (%)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Me	95	92
4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	96	91
4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	94	90

4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Me	93	91
Ph	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COCH <sub>3</sub>	96	93
Ph	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh	83	93
Ph	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	85	88
Ph	H	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	82	88

图 2-120

手性 Brønsted 酸催化的 Friedel-Crafts 烷基化反应参见综述<sup>[253]</sup>。

与氮杂 Michael 反应相同, 氧杂 Michael 反应也有报道, 是合成图 2-121 所举例的重要中间体或分子的一种方法<sup>[254]</sup>。通常用  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酯硫酯或酰胺为活化的  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸的等同体<sup>[255]</sup>。但需再进而将产物转变为酰胺或胺类化合物。另外, 要注意产物在碱性条件下易经历逆 Michael 或 Michael 反应的消旋化过程。

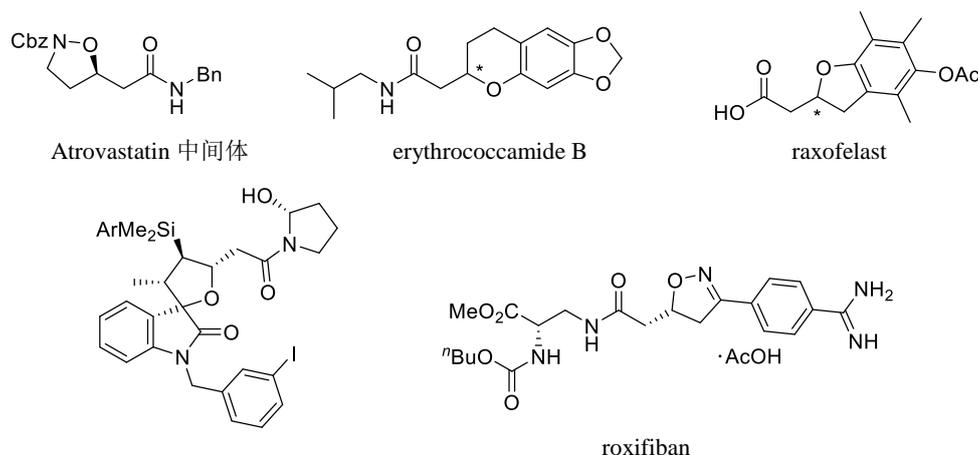


图 2-121

$\alpha,\beta$ -不饱和酯或酰胺的直接氧-Michael 加成反应的挑战点在于,  $\alpha,\beta$ -不饱和酯或酰胺是弱的 Michael 受体, 亲核弱, 因此须运用强氢键供体的具有双功能弱碱性的有机催化剂, 来活化受体和供体。发现苯并硫杂二嗪 **365** 能用于催化氧-Michael 反应, 达到分子内氧-Michael 加成关环酰胺产物<sup>[256]</sup>。图 2-122 中 a), R<sup>1</sup> 为 Me 或 Cbz, 在 0 °C 或 40 °C 下反应, R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 为苯基、烷基等, 最高产率为 99%, ee 值为 96%; b) 中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 为甲苯、甲氧基、苯基和苯甲酰等, 产率和 ee 值与 a) 类同。

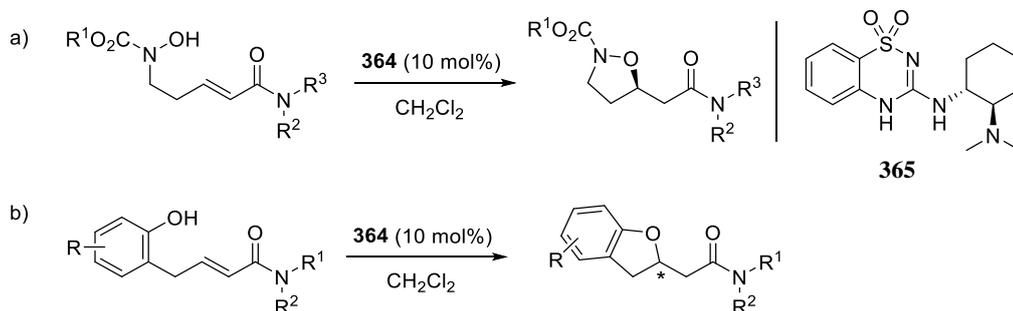
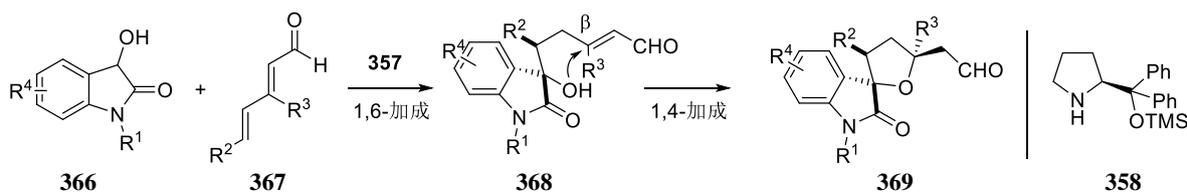


图 2-122

作为氧-Michael 的延伸, 还可以实施 **358** 催化的 2,4-双烯醛 **367** 对 **366** 的 1,6-加成<sup>[257]</sup>, 实现杂氧五元环 **369** 的合成。有较好的产率及很高的 dr 比与 ee 值, 尤其在 R<sup>3</sup> 取代的情况也如此, 举例如图 2-123 所示:



产物 **369** 举例:

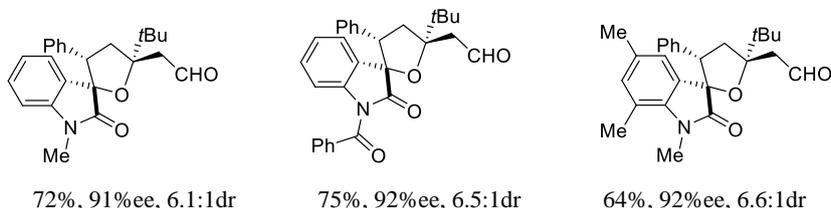


图 2-123

手性氮杂卡宾(NHCs)已拓展到一系列 Lewis 碱催化过程。NHC 催化剂与羰基如醛、酰氯、烯酮和活化的酯等含生成可逆的 C–C 键,这种平衡被加入的亲核、亲电和偶极体等快速处理,形成高对映选择性的 C–C 键、C–X 键,其中 X 为杂原子,例如用于 NHC–Cu 催化硼酸酯的 1,2-双键或 1,4-双键的官能化反应中。**370** 在硼酸酯取代后,形成产物 **371** 中新的手性季碳。Hoveyda<sup>[258]</sup>用 C<sub>1</sub> 型的 NHC(**372**)卡宾铜实施图 2-124 的不对称共轭加成。当 R<sup>1</sup> 为芳基或烷基时,有较好的产率和 ee 值。**371** 用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 处理后得到叔醇。

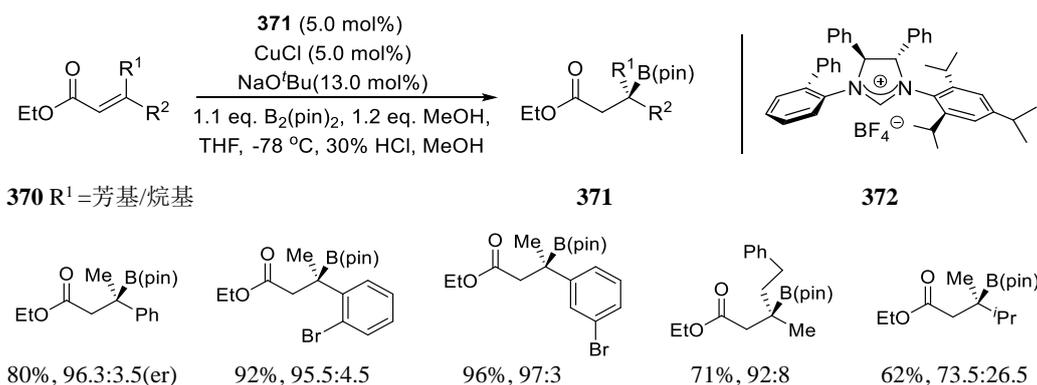


图 2-124

下述手性 NHC(**372**)催化的硫-Michael 加成(SMA), 是对于 $\beta,\beta$ -双取代烯炔成功加成的例子<sup>[259]</sup>。相信在反应中手性卡宾作为 Lewis 碱活化了酸性硫醇形成氢键络合物,被硫醇进攻的双键与催化剂之间存在 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用,这些均有利于反应的进行及高的面选择性。图 2-125 中可看出,反应中引入 S、CF<sub>3</sub> 等基团,且普适性广, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 可以有很大的变化,产物的产率与 ee 值均在优秀之列。

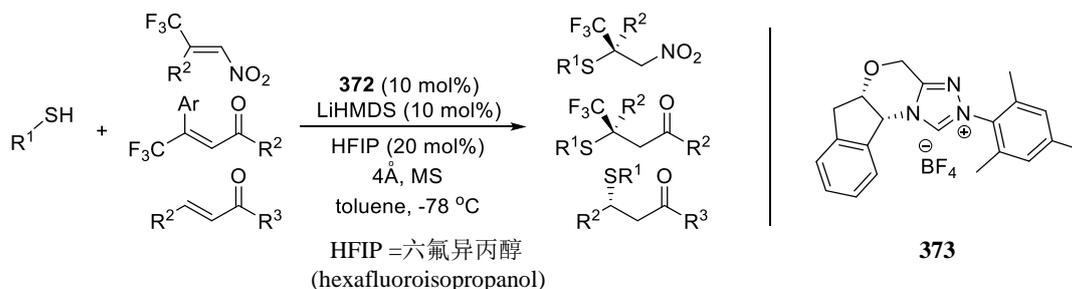
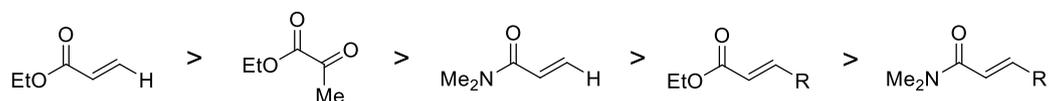


图 2-125

一般认为酰胺的 1,4-共轭加成较困难, 当前的突破是 Cu 或 Rh 催化 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的氢磷化或氢硼化反应<sup>[260]</sup>。Dioxon 和 Hamlin<sup>[261]</sup>报道了一个有机催化的 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的硫-Michael 加成, 用到的有机催化剂是其早年发明的催化共轭加成反应非常有效的亚胺磷烷(BIMP)<sup>[262]</sup>。合成硫化物在医药和农药领域具有实用意义<sup>[263]</sup>。

鉴于 $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的亲电性弱 Lewis 碱性强, 按 Mayr 共轭加成受体的亲电性顺序分别是:



因此要寻找活性强的 BIMP 催化剂, 就要求催化剂有较强的 Brønsted 酸性。用到方形酰胺(BIMP)衍生物 **374**<sup>[264]</sup>, 其中以 **374d** 为最佳, 以 EtOAc 为溶剂, 2.0 mol% 催化剂情况下, **377** 能得到 88% 的分离产率和 95% ee。实验操作无须隔离空气, 改变一系列底物表明, 反应底物的普适性也是不错的。其反应还可放大量进行(图 2-126)。

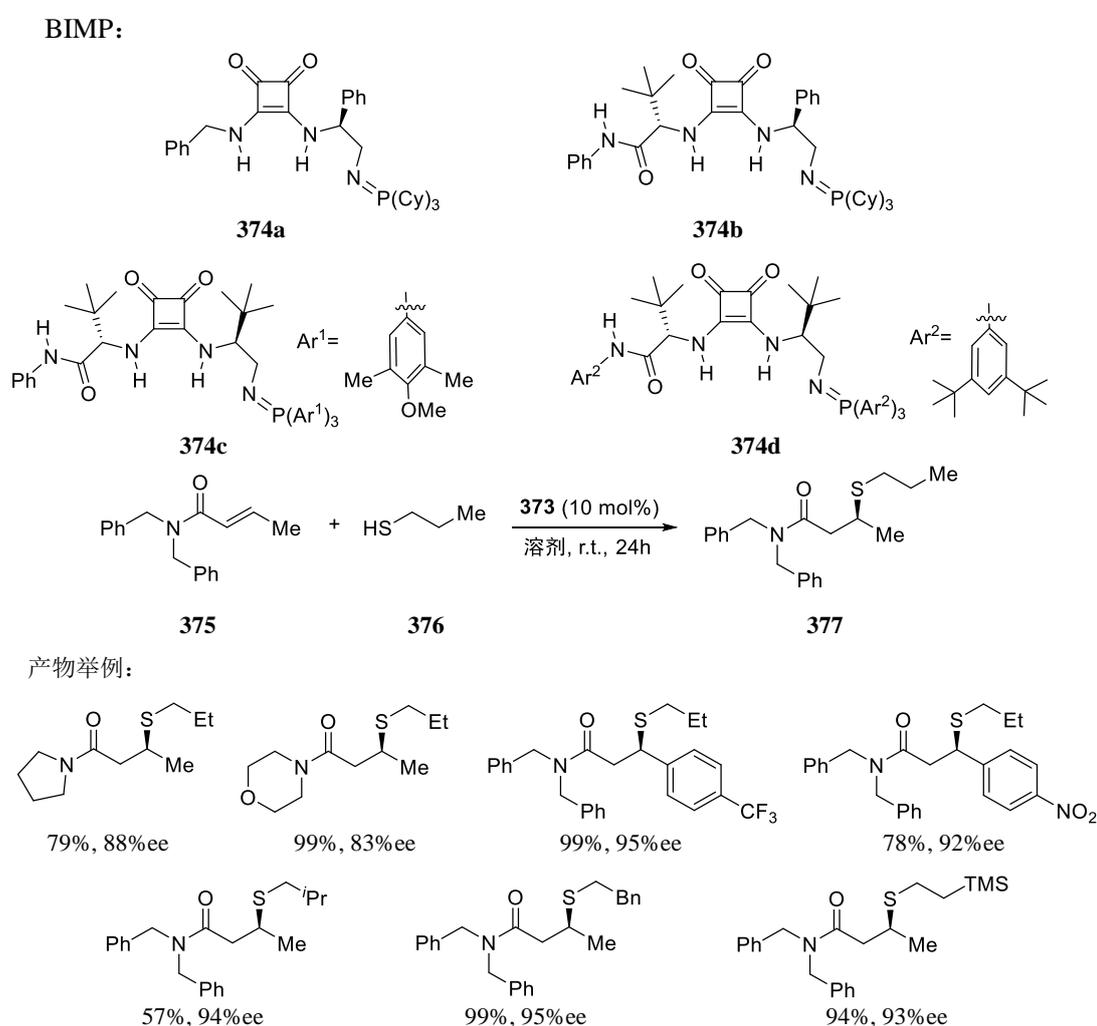


图 2-126

通过带有碱性抗衡离子的氧负离子催化剂(图 2-127), 可以实施 C-H 亲核试剂对羰基或亚胺或 Michael 亲电试剂的加成反应, 这是 Brønsted 碱作为离子的离子对催化剂的例子<sup>[265]</sup>。含氮的膦盐有机催化剂与碱性

酚氧盐 **381** 已被分离到单晶。X 衍射表明, **381** 是一个通过氢键作用的超分子络合物, 在溶液中是有效和高对映选择性的催化剂, 底物 **378** 通过图 2-127 中右下角的过渡态所示的方式被活化。

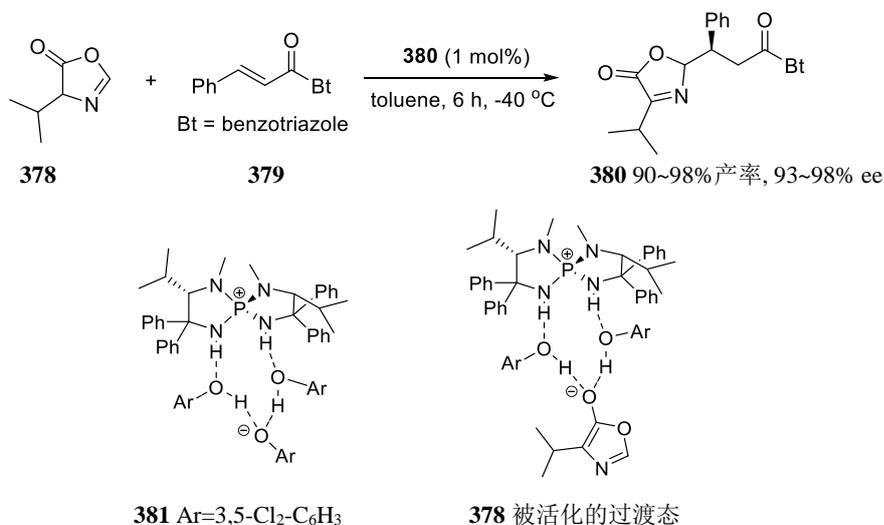


图 2-127

$\alpha,\beta$ -不饱和醛与 $\gamma$ -丁烯酸内酯可进行直接插烯 Michael 反应<sup>[266]</sup>。因此, 也可以尝试 $\alpha,\beta$ -不饱和醛与 $\gamma$ -丁烯内酰胺的插烯 Michael 反应或 Mannich 反应。考虑到可通过生成亚胺盐的办法活化醛 **383**, Chen<sup>[267]</sup>报道了应用脯氨酸的硅醚 **385** 催化 **382** 与 **383** 的反应。反应于室温下进行, 加入 10% 的 H<sub>2</sub>O 和邻氟苯甲酸 OFBA(**386**)可达到最佳结果, 反应产率多数中等, dr 最高可达 20:1, ee 值高达 98% (图 2-128)。

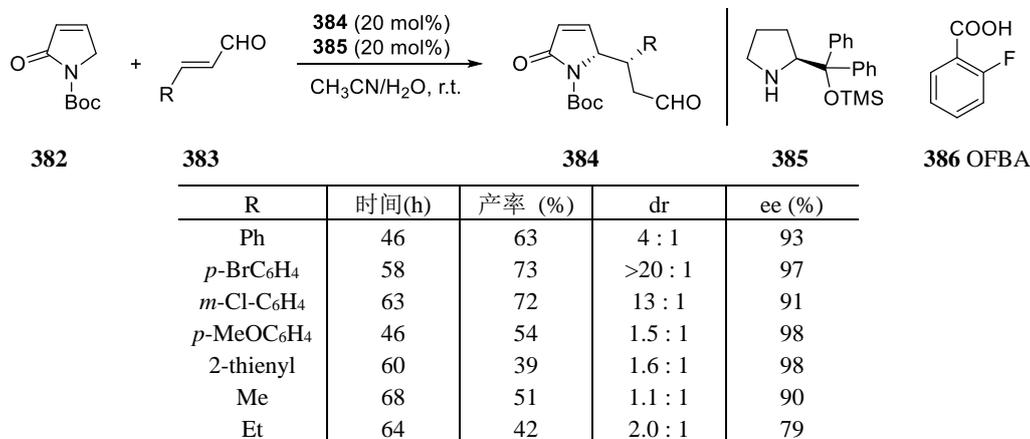


图 2-128

对于亚胺正离子活化 $\alpha,\beta$ -不饱和酮的加成反应, Jørgensen 有很好的报道<sup>[268]</sup>, 成功地将一种抗凝血药物华法林[(*S*)-Wafarin, (**387**)]通过有机催化合成<sup>[268c]</sup>(图 2-129)。

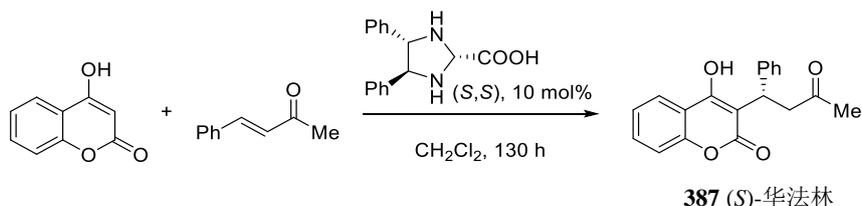


图 2-129

前述的仲胺通过亚胺机理来活化羰基供体，而酮对硝基烯烃的加成是通过烯胺形式来进行的<sup>[269]</sup>。Wang 报道吡咯烷类 **388** 催化醛对硝基烯烃的 Michael 加成。过渡态中所示，首先是三氟甲磺酰基的吸电子性强，因而磺酰胺部分的氢的酸性强，氢键供体的能力也强；其次，硝基烯烃的 Si 面位阻小，以烯胺对硝基烯烃 Si 进攻的产物为主。反应的时间、产率及 ee 值等如图 2-130 所示<sup>[270]</sup>。

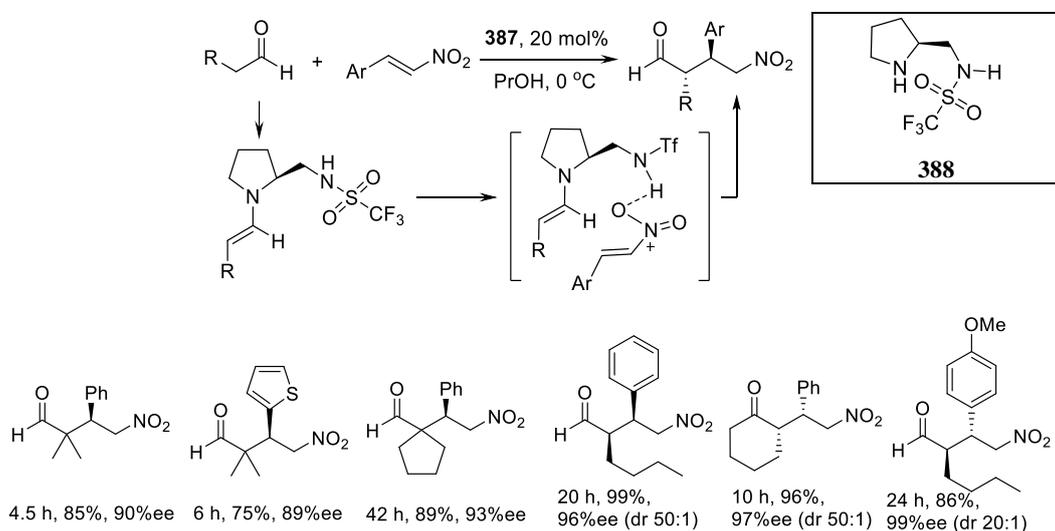


图 2-130

Ma<sup>[271]</sup>用脯氨酸硅醚 **358**(Ar=Ph)为催化剂，苯甲酸为添加剂，实施了水相 Michael 加成反应(图 2-131)，苯甲酸促进底物醛快速地生成活化的烯胺中间体。**358** 还可催化醛对 $\alpha$ -酮基- $\alpha,\beta$ -不饱和酯等 Michael 加成，是合成多取代六元环内酯的新方法<sup>[272]</sup>。其后，Ni 报道了类似的工作<sup>[273]</sup>，用的是硝基苯乙烯，催化剂中含有季胺甲基苯取代基，反应后可回收。

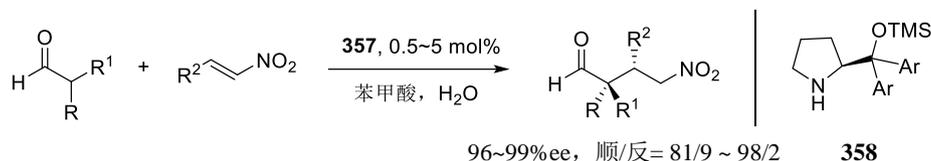
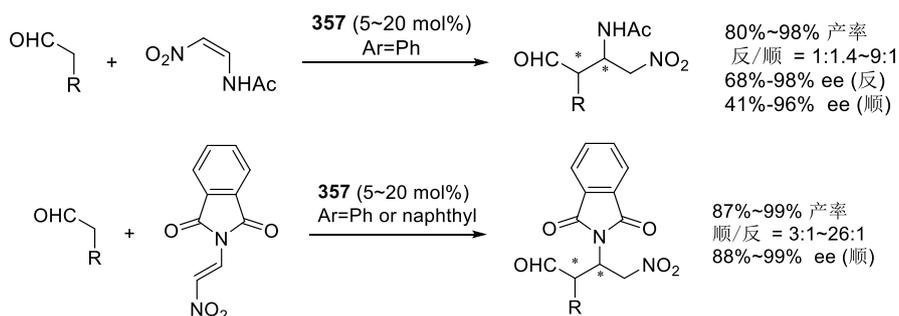


图 2-131

Ma 又发现催化剂 **358** 还可以催化醛对保护的 2-胺基-1-硝基烯的高选择性加成反应，制备邻二胺化合物。反应的顺/反选择性可以通过选择具有不同顺/反双键的硝基烯来获得，产物的对映选择性最高可达 99% ee，并用于合成罗氏公司的抗流感药物达菲(Oseltamivir)<sup>[274]</sup>，以线性 5 步，总产率高达 46% (图 2-132)，达到可工业化的水准<sup>[275]</sup>。达菲是唾液酸苷酶抑制剂，后又称为神经氨酸酶抑制剂，是治疗流感药物，也是抗禽流感病毒和甲型 H1N1 病毒的药物之一，该类上市药品还有图 2-132 中的 **Zanamivir**、**Peramivir** 等几种<sup>[276]</sup>。



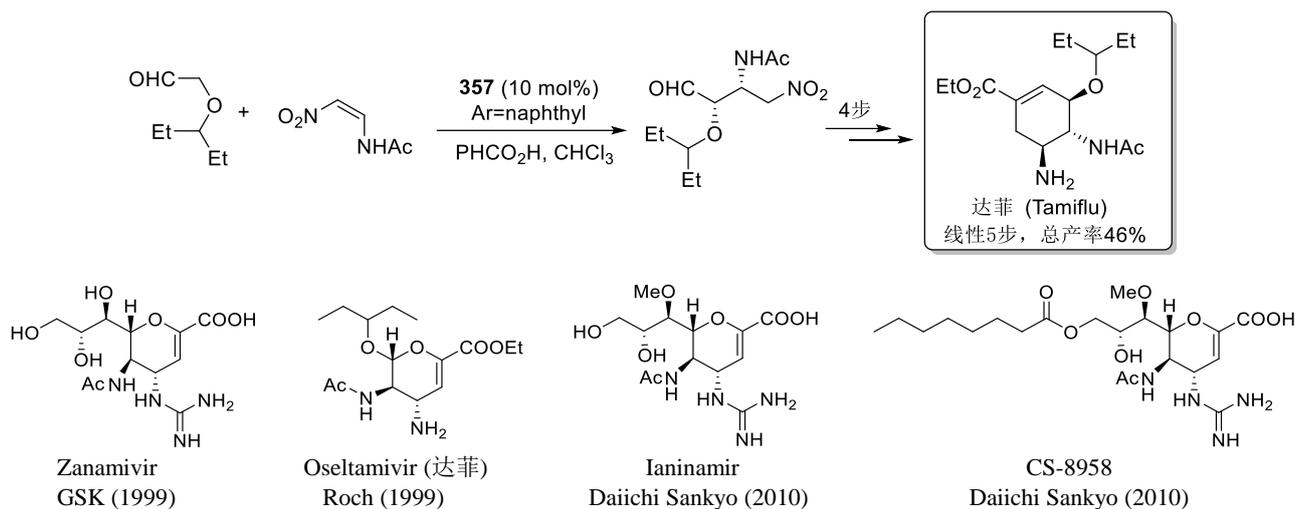


图 2-132

硫脲类催化剂是一类有特色的、酸碱协同作用的手性有机催化剂, 可方便地由异硫氰酸酯的偶联反应制备, 并可通过取代基变化来调控其结构的多样性和反应性。Takemoto 报道 **389** 通过双氢键作用活化硝基, 催化与碳亲核试剂的对映选择性加成反应, 获得了较高的对映选择性。丙二酸二酯( $R^1 = \text{Et}$ ,  $R^2 = \text{H}$ )对硝基烯烃加成, 当  $R^3$  为 Ph 时, 产率为 86%, ee 值达到 93% (图 2-133)<sup>[277]</sup>。芳基和烷基取代的烯烃和 2-烷基化的丙二酸酯均有良好的反应结果。

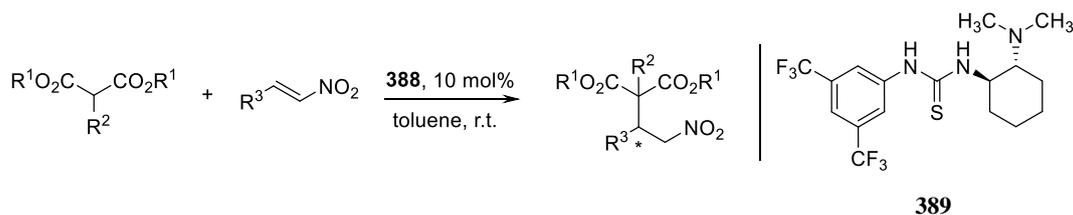
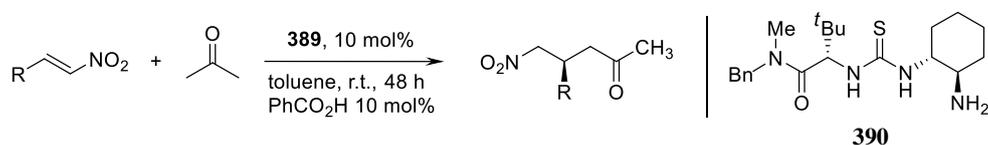


图 2-133

Jacobsen 报道了含手性仲胺的硫脲类催化剂 **390**<sup>[278]</sup>, 在少量苯甲酸存在下, 催化芳基及杂环芳基硝基烯烃与丙酮的反应(图 2-134), 得到高的产率和 ee 值。加入催化量的弱酸——苯甲酸抑制了双烷基化副产物的生成, 提高了产率。其解释是, 苯甲酸不参与决定 ee 值的共轭加成这一步, 不影响反应的对映选择性, 而通过平衡烯胺与亚胺的形成, 而有利于产物烯胺的水解, 从而减少副产物的生成。



R	产率 (%)	ee (%)
Ph	93	99
4-MeO-Ph	88	99
4-MePh	87	97
2-furyl	88	99
2-thienyl	94	96
Me	70	98
<i>n</i> -Bu	78	95
<i>i</i> -Bu	81	94

图 2-134

该反应涉及与生成烯胺有关的双功能催化剂的机理。底物是不对称酮时，会遇到烯胺过渡态的 *Z/E* 几何异构体的问题，但是，*Z*-烯胺是有利的过渡态(图 2-135)。因此，产物仍有很高的对映与非对映选择性。

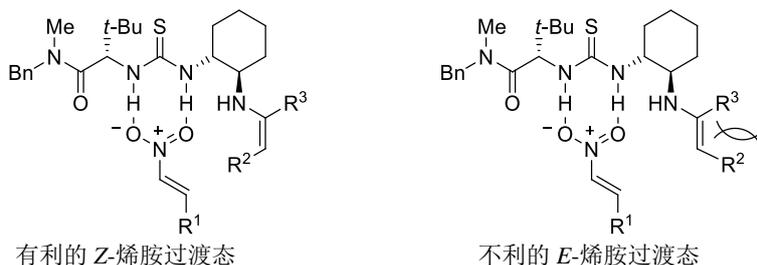
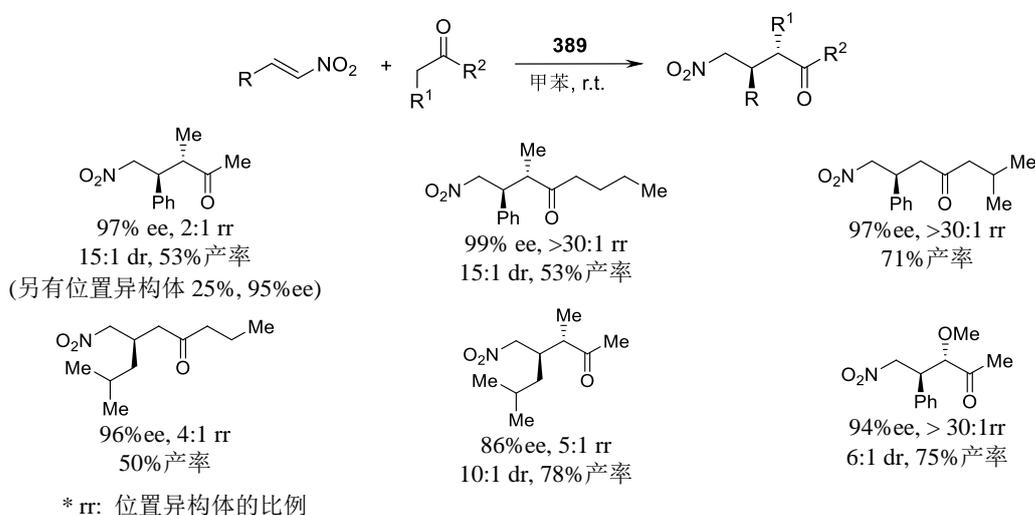


图 2-135

关于区域选择性问题。直链的不对称酮得到中等程度的区域选择性和高的对映选择性；而有位阻的酮，例如甲基异丙基甲酮得到的是单一的线状产物；用甲氧基丙酮为底物时得到的是含侧链的产物(图 2-136)。

图 2-136 硫脲 **390** 催化不对称酮与硝基烯烃的反应

常用的仲胺硫脲催化剂等报道参见文献<sup>[279]</sup>。

前述芳基底物对贫电子 $\sigma$ 或 $\pi$ 键的加成称为傅氏烷基化反应<sup>[250, 280]</sup>，近年来引起了关注。Akiyama<sup>[281]</sup>报道了手性磷酸催化的取代吲哚对硝基烯烃的傅-克烷基化反应(图 2-137)，最高产率为 99%，对映选择性在 90%左右。反应中需加入 3Å 分子筛粉末，以除去溶剂中少量水分。另外，吲哚中的 N-H 部分也是不可缺的，如果将 N-H 甲基化转变成 N-Me，化学产率则大幅下降，产物的 ee 值为零。因此，如图 2-137 右所示可推断手性磷酸作为双功能催化剂通过氢键活化硝基，硝基上的烯氢位于吲哚环平面后面。

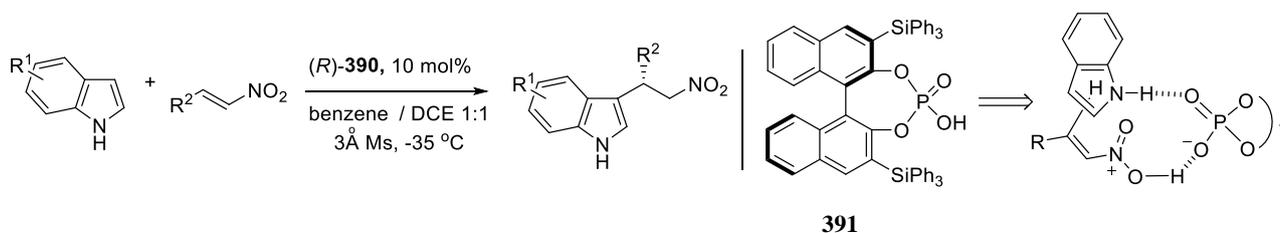


图 2-137

有机催化的硝基烯共轭加成或 $\alpha,\beta$ -不饱和醛与硝基甲烷的加成也被用于合成药物分子 ABT-341，一种由雅培公司开发的治疗糖尿病 II 型 DPP4 抑制剂<sup>[282]</sup>。Hayashi 报道了合成 ABF341(**392**)的路线，将 6 步反应

合并成一锅法，总产率达 63%<sup>[283]</sup>(图 2-138)。多组份反应或多步合一反应的研究更趋于环境友好，要求每步反应产率几近定量。

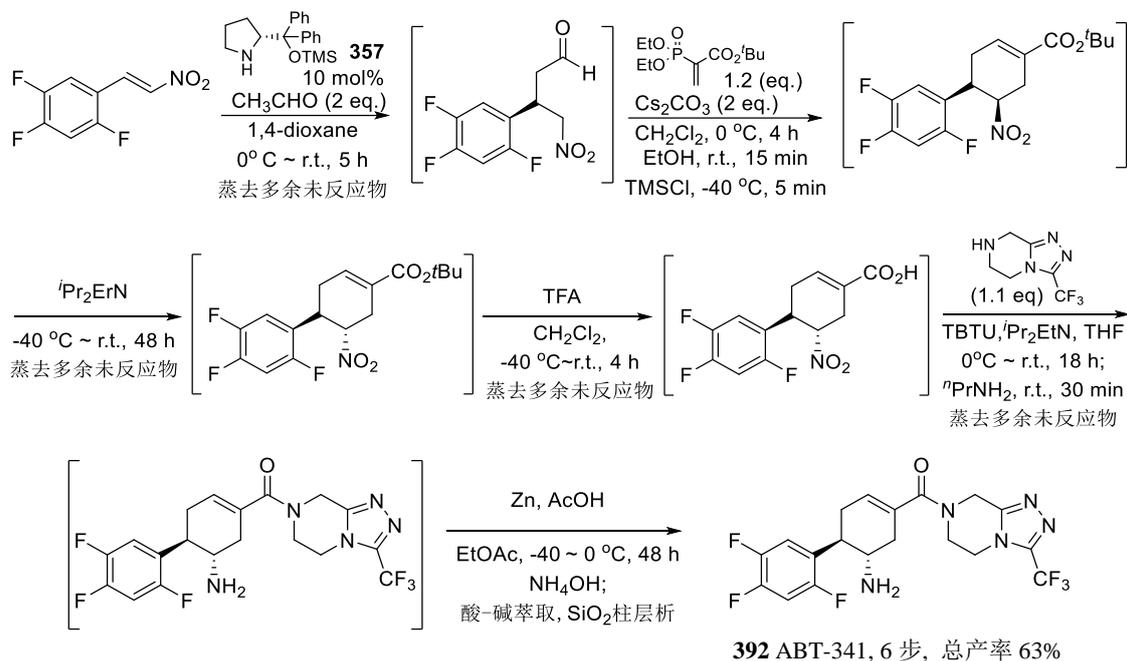


图 2-138 一锅法制备 ABT341

$\alpha,\beta$ -不饱和酮 **394** 的 1,4-共轭加成是有挑战性的。Melchiorre<sup>[284]</sup>报道了金鸡纳胺 **393** 能活化 $\alpha,\beta$ -不饱和酮，通过烯胺-亚胺正离子模式的双 Michael 反应，经过[4+2]环加成反应，得到 Diels-Alder 产物 **396**(图 2-139)。经分离和确证了反应过程中存在中间体 **A**。以 20 mol% **393** 作为催化剂，30 mol% 的 2-氟苯甲酸为共催化剂，得到 *endo* 反式产物-**396**，且有很好的对映选择性。**395** 中 EWG 为硝基时，产物的结果见表 2-8。

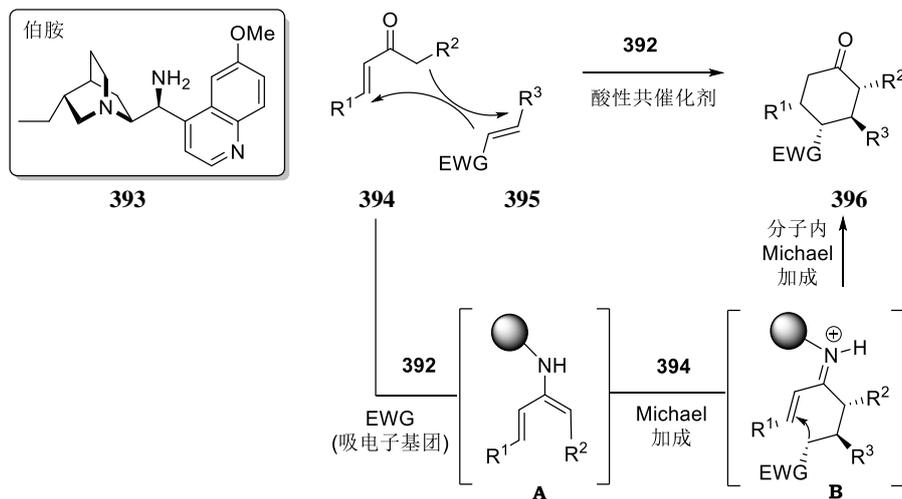


图 2-139

表 2-8

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	产率 (%)	dr <i>trans/cis</i>	ee (%)
Ph	H	Ph	78	> 19:1	96
Ph	H	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	69	3:1	93
Ph	H	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	85	13:1	95
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	Ph	77	2:1	94
4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	2,6-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	92	> 19:1	96

thiophenyl	H	Ph	53	> 19:1	88
Ph	Me	Ph	58	15:1	99
Ph	Me	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	47	6:1	99
thiophenyl	Me	Ph	65	14:1	99

Rovis 报道了 NHC-**397** 催化的杂芳醛与硝基烯烃的加成反应<sup>[285]</sup>, 结果如图 2-140 所示。

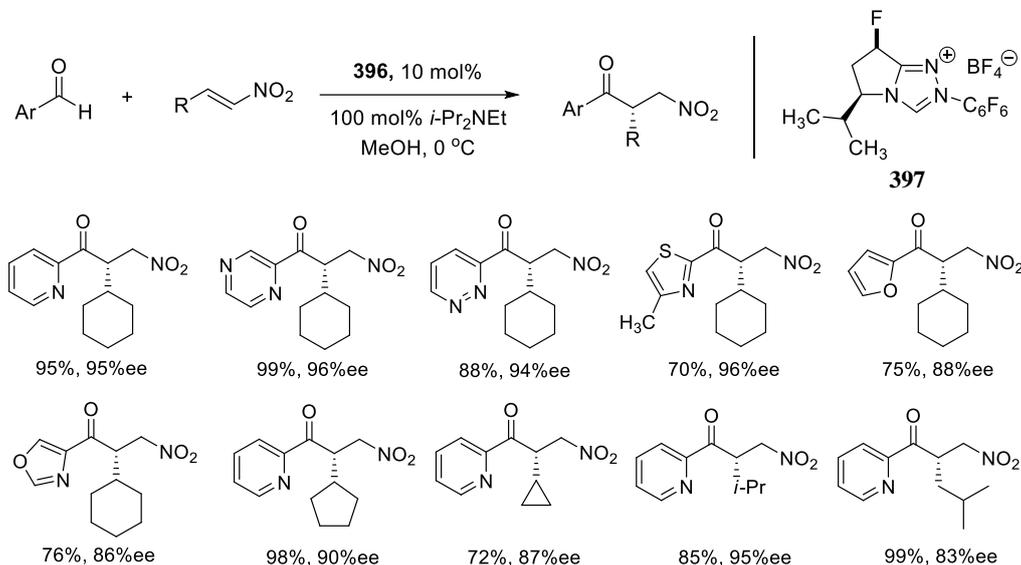


图 2-140

一般认为, 1,2-双羰基化合物如 $\alpha$ -羰基羧酸、 $\alpha$ -羰基酰胺或 $\alpha$ -羰基酮中的羰基, 由于 $\alpha$ -位羰基的存在而具有亲电性。因此, 1,2-双羰基化合物被认为可作为亲核体进行交叉偶联反应, 但同时又要抑制自身的偶联是有困难的。这可通过过渡金属催化<sup>[286]</sup>或有机催化<sup>[287]</sup>实现上述反应, 进而还可实施串联反应。如图 2-141 中, 在手性硫脲 **401** (10 mol%) 催化下, **398** 与 **399** 经过 Michael/ Michael/ Henry 反应, 一步生成 6 个不对称碳的 **400**<sup>[288]</sup>; 又如, 在 **405** 催化下, **402** 与 **403** 反应得到 **404**<sup>[289]</sup>; 再如在硫脲 **409** 催化下, C-O 亲核试剂双酮 **406** 与 $\alpha,\beta$ -不饱和双亲电试剂 $\alpha$ -酮羧酸酯 **407** 反应, 得到 **408**<sup>[290]</sup>。

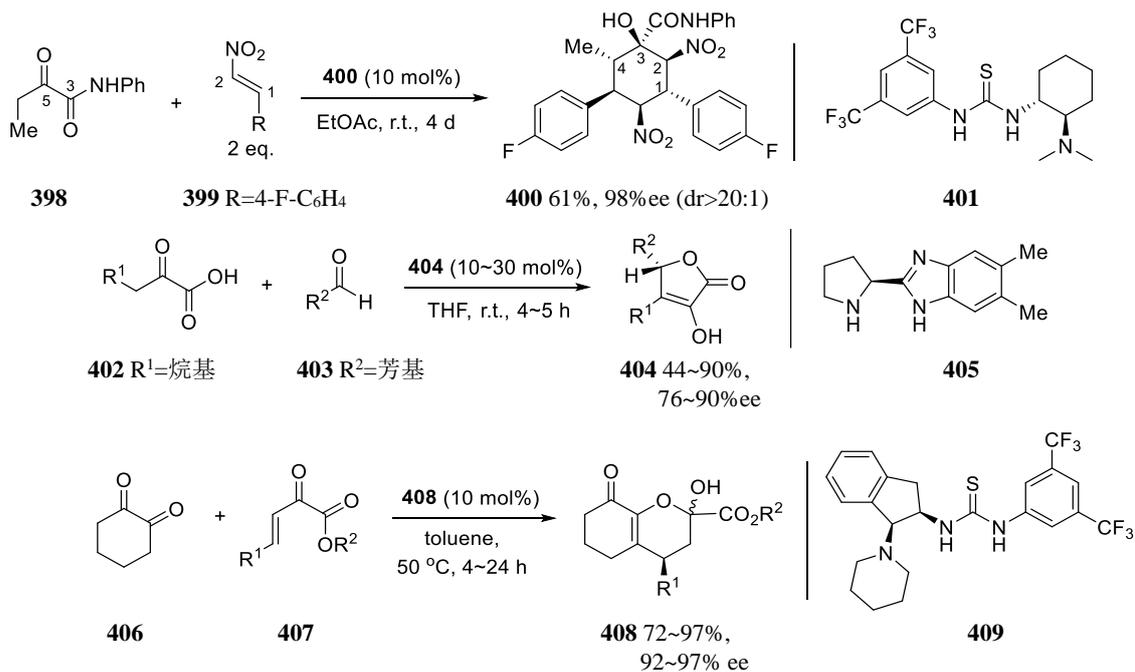
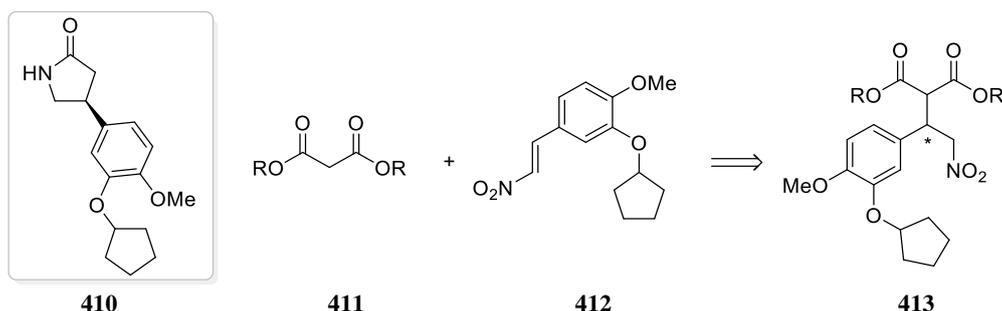


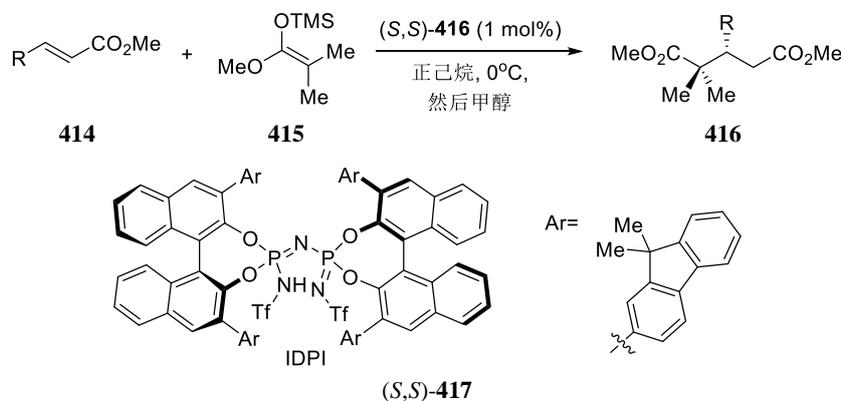
图 2-141

从图 2-130 到图 2-140 均提到羰基对硝基取代烯烃的加成,与图 2-141 的 **398** 和 **399** 经过 Henry 反应中的硝基烃串联反应,两者均有关联性。前者是亲电体,后者是亲核体。Henry 反应将在 4.10 节中介绍,反应用到硝基烷烃参与的加成,可认为是极性翻转烷烃基(例如甲胺)的碳负离子合成的替代品。关于硝基烷烃对  $\alpha,\beta$ -不饱和环酮加成及其产物中硝基还原为胺官能团,用作合成一系列含氮季碳手性环化合物的策略,可参见综述<sup>[291]</sup>。

Kobayashi 将 1,3-双羰基物对硝基烯烃的共轭加成,完成了适合工业生产的一种 GABA 抑制剂(S)-rolipram (**410**)的多步骤连续合成。用到 **412** 与 **411** 的 Michael 加成,得到关键中间体 **413**。总共 4 步反应,全部在柱上连续流动相中进行。所用的非均相催化剂,在空气中稳定,可长期使用<sup>[292]</sup>。



List 报道的对  $\alpha,\beta$ -不饱和酯 **414** 与转变成硅烯酮缩醛 **415** 的 Mukaiyama-Michael 加成反应<sup>[293]</sup>,很好地解决了不饱和酯 **414** 的反应活性不够的问题。用到其发明的强 Lewis 酸 DSIs(disulfonimide, **417**)为催化剂。反应结果如图 2-142。

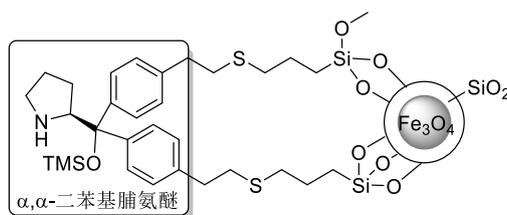


硅醚 <b>415</b>	产物 <b>416</b>	产率(%)	er (dr)
		97	97 : 3
		95	98 : 2
		97	96 : 4
		99	96.5 : 3.5

		98	99 : 1 (12:1)
		96	98.5 : 1.5 (1.6:1)

图 2-142

还需指出, 将  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒涂在  $\text{SiO}_2$  载体上, 将有机催化剂  $\alpha,\alpha$ -二苯基脯氨酸固载化, 已成功进行磁性载体 **418** 的水相催化不对称 Michael 反应, 可达到较高的产率和 ee 值<sup>[294]</sup>。

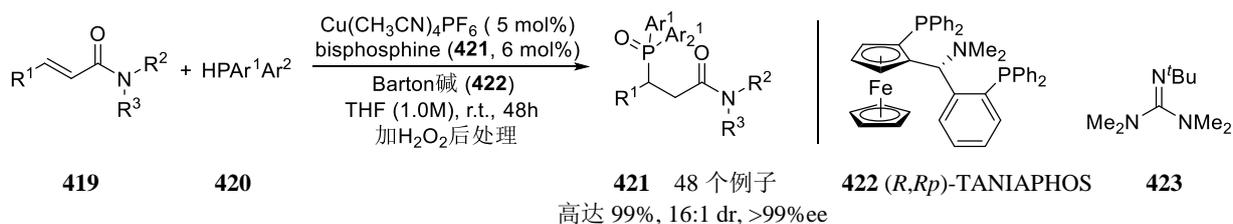


418

硝基烯烃的串联反应参见文献<sup>[295]</sup>, 分子内氮杂-Michael 反应对映选择性制备吡啶骨架参见文献<sup>[296]</sup>。

在  $\alpha,\beta$ -不饱和羧酸酯类似物中,  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的不对称共轭加成反应也有不少报道。近年的研究中除碳亲核试剂外, 还有 B、O、P 亲核的 Michael 加成反应研究。其难点在于酰胺氮原子上的孤对电子的去域化效应, 与羰基反键轨道有重叠, 酰胺非常缺电子, 因此不利于亲核体的共轭加成。

Yin 报道 Cu(I)催化的  $\alpha,\beta$ -不饱和酰胺的不对称 1,4-共轭氢磷化反应<sup>[297]</sup>, 成功之处是应用高度亲核性的 Cu(I)- $\text{PPh}_2$  物种和 (*R,R*)-TANIAPHOS(**422**)为手性配体, 膦氢体 **420** 为亲核试剂。反应适应性好, 产率和 ee 值均佳。另外, 由于磷氢化物  $\text{HPPH}_2$ (**420**)中的质子 *P*K<sub>a</sub> 值相对较高, 因此要用到较强的碱。例如 Barton 碱 (**423**)、DBu 及 TMG 等。而弱碱性如  $\text{Pr}_2\text{Net}$ 、 $\text{Cy}_2\text{NMe}$  及  $\text{Et}_3\text{N}$  则不合适。加碱的作用是将  $\text{HPPH}_2$  去质子活化为弱酸性, 产生 Cu(I)- $\text{PPh}_2$  配体物种。这是一种非常强的亲核体, 生成、游离后实施共轭加成反应。用  $\text{H}_2\text{O}_2$  后处理生成稳定产率的 **421** (图 2-143)。



产物举例:

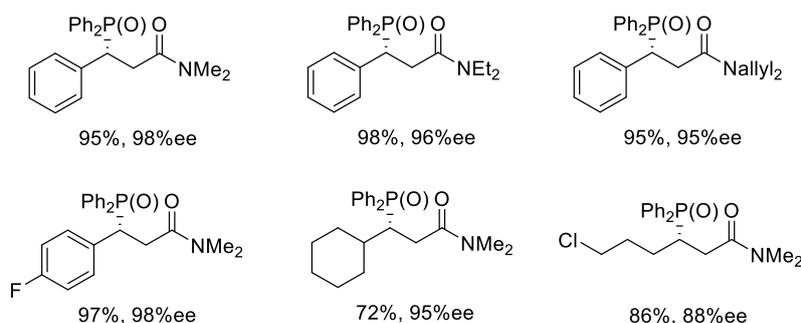


图 2-143

前面提到, 极性羰基底物的翻转反应(Umpolung)。通过手性 NHC 卡宾转化可实施例如 Stetter 等多种不对称反应<sup>[298]</sup>。有许多实例表明, 亚胺 **424** 可通过极性翻转的形式作为亲核体进行反应。如图 2-144 列举二例, 与 $\alpha,\beta$ -不饱和醛反应(a)<sup>[299]</sup>和烯酮反应(b)<sup>[300]</sup>。PTC 可为辛可宁类相转移酸碱催化剂, 虽然烯酮反应是较困难的, 也可得到中等产率和较为满意的 ee 值 **428**, **428** 还可进一步经过化学转变为 **429** 和 **430**。

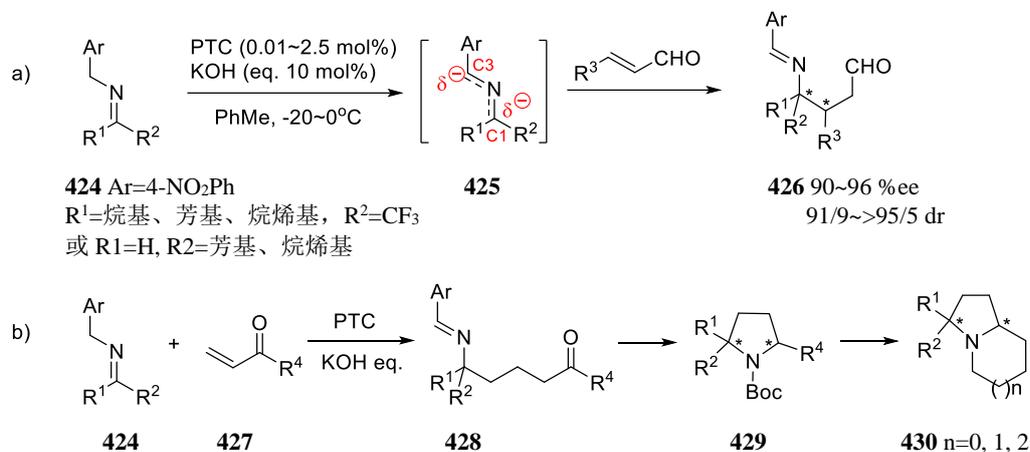


图 2-144

为避免图 2-144(a)中不稳定金属试剂制备及(b)中从卤代物制备硼试剂, Weix 发展了 Ni 催化的称为还原性的三烷基氯硅烷与烯酮的直接偶联反应<sup>[301]</sup>。Zhou<sup>[302]</sup>直接采用卤代芳烃进行偶联, 反应在水相中进行, 用 Mn 或 Zn 粉为还原剂(图 2-145)。

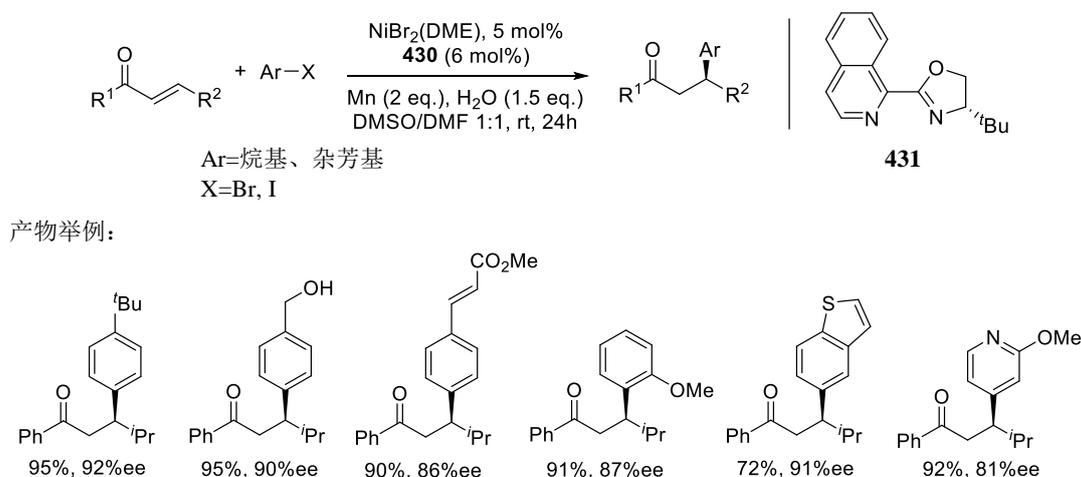


图 2-145

## 2.8 羰基化合物的 $\alpha$ -氨基化反应

羰基的 $\alpha$ 位对映选择性氨基化反应是新的议题。亲电性体可用双烷基的氮杂双羧酸酯、亚硝基苯基物、氧氮环丙烷类等, 将羰基转变成的烯醇体反应。直接的羰基化合物 $\alpha$ -胺化反应的策略之一, 是用 Lewis 酸/Brønsted 碱协同催化, 将羰基物 $\alpha$ -位去质子, 转变成烯醇体的等同体, 再与胺化试剂反应。另一策略是通过调节适当的氧化条件, 最理想、最经济的是用空气中的氧气将亲核性的氮源与羰基的 $\alpha$ 位直接偶联。

Wasa 报道<sup>[303]</sup>含硼的 Lewis 酸与羰基络合, 可以提高羰基 $\alpha$ 位 C-H 的酸性, 与胺类生成紧密的由烯醇硼和铵阳离子组成的离子对。后者作为 Brønsted 酸促进现场生成的硼烯醇体, 与活化了了的亲电性胺试剂反应, 得到 $\alpha$ -胺基羰基物 **434**。于是, 反应中如果用手性胺如 **435** 催化的话, 此时手性双胺起着双氢键作用, 就可以得到对映选择性高的产物(图 2-146)。

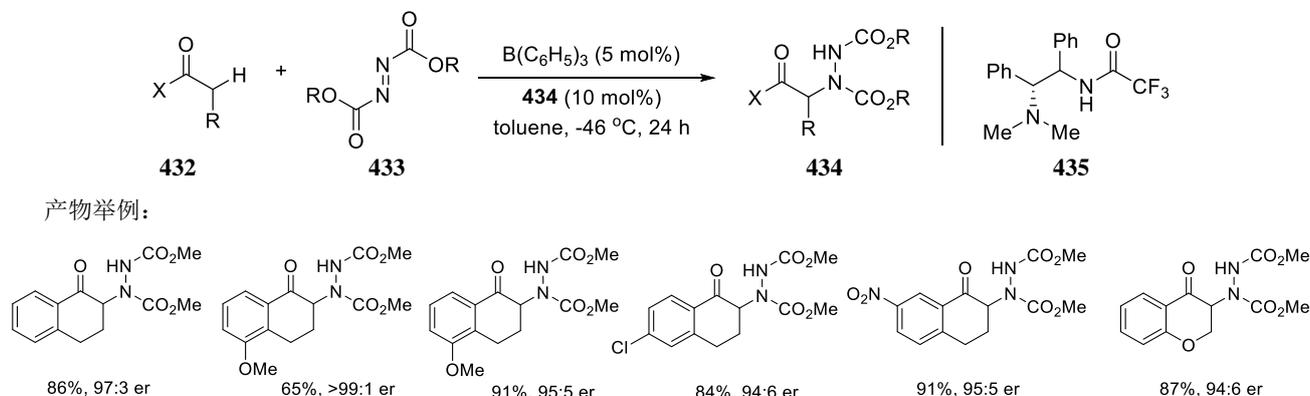


图 2-146

含氮体与含羰基的亲核体生成 $\alpha$ 位羰基的氧化偶联胺化反应是研究热点, 有亚硝基-羰基的胺羟化反应(亚硝基-aldol 反应)和 $\beta$ -羰基羧酸酯的羟胺化反应(hydroxyamination)<sup>[304]</sup>。反应条件中用到  $\text{MnO}_2$  和 TEMPO 氧化剂, 甚至直接用空气中的氧及  $\text{CuCl}$ 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  催化。Luo<sup>[305]</sup>用 *N*-羟基碳酸酯 **437** 为氮源, 催化剂手性伯胺 **439** 生成烯胺羰基物中间体, 实现了 $\alpha$ -羰基羧酸酯 **436** 的 $\alpha$ 氧化胺化反应, 产物为 **438**。弱酸型硝基苯甲酸能显著提高反应的产率。产物 **438** 经过如 Rangey Ni 的氢化反应, 便得到 $\alpha$ -取代胺(图 2-147)。

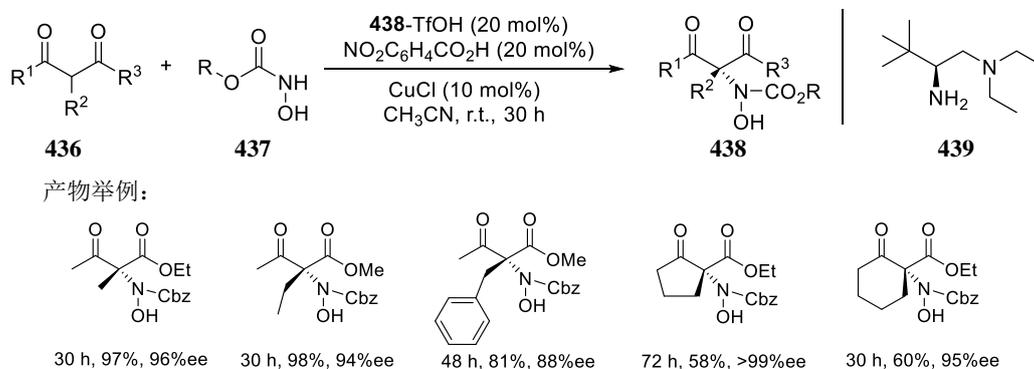


图 2-147

## 2.9 小结

本章着重介绍了羰基化合物的 $\alpha$ -烷/芳基化/烯丙基化及卤代氨基化反应, 相当于 $\beta$ -取代的 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物(吸电子基团如硝基), Michael 加成, 氧、硫、氮杂 Michael 加成, 硝基烯烃的对映选择性加成反应和羰基 $\gamma$ -位取代等反应<sup>[306]</sup>。反应主要通过金属催化或有机分子催化来实现。早期金属催化的手性诱导通过配位型的不对称诱导实现。含有季碳手性中心的手性化合物也是有机合成的重要课题之一, 本章介绍的是在手性辅剂存在下季碳手性中心的构建。Ni(II)-双噁唑配体催化的有机亲电试剂和格氏试剂的反应(Kumada 反应), 可以从消旋的 $\alpha$ -溴代酮制备高对映选择性的 $\alpha$ -芳基取代酮<sup>[307]</sup>。

有机分子催化的 $\alpha$ -烷基化反应在制备 $\alpha$ 及 $\alpha, \alpha'$ -取代氨基酸,  $\alpha$ -烷基化、含季碳的羰基化合物方面有众多的报道。就有机分子催化剂而言, 有生物碱相转移催化剂、氨基酸衍生物和生物碱等多个类型, 逐渐成为催化反应的重要补充。通过烯胺( $2\pi$ 电子)、亚胺正离子( $4\pi$ 电子)、双烯胺及氧化产生  $3\pi$ 电子自由基正离子的 SOMO 活化模式等已在文中表述。近年来金属催化与有机催化协同作用, 推动一些新的对映选择性反应发展<sup>[308]</sup>, 如 Pd-烯胺催化的不对称烯丙基烷基化反应<sup>[309]</sup>; 酮的 $\alpha$ -芳基化也用该策略, 如 Jia 用 Pd/脯胺醇催化对芳胺基取代环己酮的 $\alpha$ -芳基化去对称化反应, 可用于制备一系列含氮的天然产物<sup>[310]</sup>。

通过烯丙基 C-H 活化, 还可达到直接在羰基 $\alpha$ -位烷基化的目的, 包括拓展的 Tsuji-Trost 钯催化烯丙基烷基化反应<sup>[311]</sup>、Ma 报道的铑催化 N-特异酰胺吲哚类化合物在 C-7 位的丙烯酸酯烯基化反应<sup>[312]</sup>。

## 参考文献

- 1 Suzuki H, Sato I, Yamashita Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4336.
- 2 Zhu L H, Qiang D H, Jia Z B, et al. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5466.
- 3 a) Tang S, Park J Y, Yeagley A A, et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2042; b) Hu L, Wu Y H, Li Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15817.
- 4 a) 综述 Gunanathan C, Milstein D. *Science*, **2013**, *341*, 249; b) Pena-Lopez M, Piehl P, Elangovan S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14967.
- 5 a) Hoppe D, Hense T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 2282; b) Hoppe D. *Synthesis*, **2009**, 43.
- 6 Motoyama Y, Aoki M, Takaoka N, et al. *Chem. Commun.* **2009**, 45, 1574.
- 7 Huang P Q, Ou W, Han F. *Chem Commun.* **2016**, 52, 114967.
- 8 a) Arnett E M, Small L E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 808; b) Novak M, Loudon G M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2494; c) Haspra P, Sutter A, Wirz J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 617; d) Bordwell F G, Fried H E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4327; e) Bordwell F G, Drucker G E, Fried H E. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 632.
- 9 a) House H O, Czuba L J, Gall M, et al. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324; b) Creger P L. *Org. Syn.* **1970**, *50*, 58; c) Wittig G, Hesse A. *Org. Syn.* **1970**, *50*, 66; d) Cregge R J, Herrmann J L, Lee C S, et al. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*(26):2425; e) Herrmann J L, Schlessinger R H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2429; f) Herrmann J L, Kieczkowski G R, Schlessinger R H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 2433.
- 10 Rathke M W, Lindert A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2318.
- 11 a) Wannagat U, Niederprum H. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1540; b) Kruger C R, Rochow E G. *J. Organomet. Chem.* **1964**, *1*, 476; c) Barton D H R, Hesse R H, Tarzia G, et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 1497; d) Masamune S, Ellingboe J W, Choy W. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5526.
- 12 a) Olofson R A, Dougherty C M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 582; b) Stowell J C, Padegimas S J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2448.
- 13 Busch-Petersen J, Corey E J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2515.
- 14 Yu K, Lu P, Jackson J J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 527.
- 15 Fehr C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2566.
- 16 a) Simpkins N S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 691; b) Katritzky A R, Ming Q. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2647; c) Eames J, Weerasooriya N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1.
- 17 Nairoukh Z, Marek H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14393.
- 18 Wright T B, Evans P A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15303.
- 19 a) Tiecco M, Carlone A, Sternativo S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6882; b) Bertelsen S, Marigo M, Brandes S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973; c) Jang H Y, Hong J B, MacMillan W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004; d) Lelals G, MacMillan D W C. *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79.
- 20 a) Wu G G, Huang M. *Top. Organomet. Chem.* **2004**, *6*, 1; b) Singer R A, Ragan J A, Bowles P, et al. *Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 26; c) Li B F, Hughes R M, Le J, et al. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 463.
- 21 a) Evans D A, Takacs J M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233; b) Sonnet P E, Heath R R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3137.
- 22 a) ApSimon J W, Seguin R P. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2797; b) Mukaiyama T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 4111; c) Evans D A. *Aldrichimica Acta* **1982**, *15*, 23; d) Knowles W S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- 23 Kawanami Y, Ito Y, Kitagawa T, et al. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 857.
- 24 Gibson S E, Casstaldi M P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4718.
- 25 Marzi M, Misiti D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6075.
- 26 Evans D A, Ennis M D, Mathre D J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737.

- 27 Evans D A, Takacs J M, McGee L R, et al. *Pure Appl. Chem.* **1981**, 53, 1109.
- 28 Wu Y K, Hu Q, Sun Y P, et al. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7715.
- 29 Wu Y K, Sun Y P, Yang Y Q, et al. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6141.
- 30 a) Meyers A I, Williams D R, Druelinger M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3032; b) Hashimoto S, Koga K. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 573; c) Hashimoto S, Koga K. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 2760.
- 31 a) Corey E J, Enders D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 3; b) Corey E J, Enders D, Bock M G. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 7; c) Corey E J, Enders D. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 11; d) Enders D, Weuster P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 2853.
- 32 a) Enders D, Eichenauer H. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933; b) Kitamoto M, Hiroi K, Terashima S, et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 459.
- 33 a) Enders D, Eichenauer H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 549; b) Enders D, Eichenauer H. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 2933.
- 34 a) Enders D, Eichenauer H, Pieter R. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 3703; b) Hardy P M. *Synthesis* **1978**, 4, 290.
- 35 Enders D, Hundertmark T, Lazny R. *Synlett* **1998**, 721.
- 36 Enders D, Schäfer T, Mies W. *Tetrahedron* **1998**, 54, 10239.
- 37 Weber T, Edwards J P, Denmark S E. *Synlett* **1989**, 20.
- 38 Enders D, Funabiki K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1575.
- 39 关于相关的研究工作及综述: a) Enders D, Bhushan V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2437; b) Enders D, Lohray B B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 351; c) (*R, R*)-Statin 的制备: Enders D, Reinhold U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1219; d)  $\beta$ -氨基酸的制备: Enders D, Wahl H, Bettary W. *Angew. Chem., Int., Ed. Engl.* **1995**, 34, 455; e) Job A, Janeck C F, Bettray W, et al. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253.
- 40 Meyers A I, Knaus G, Kamata K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 268.
- 41 a) Wehrmeister H L. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4418; b) Allen P, Ginos J. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2759; c) Cornforth J W. *Heterocycl. Compounds* **1957**, 5, 386.
- 42 Meyers A I, Knaus G, Kamata K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 567.
- 43 a) Meyers A I, Whitten C E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6266; b) Meyers A I, Smith R K, Whitten C E. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 2250.
- 44 Oppolzer W, Moretti R, Thomi S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5603.
- 45 综述见: a) Oppolzer W, Chapuis S, Bernardinelli G. *Helv. Chim. Acta* **1984**, 67, 1397; b) Vandewalle M, Van der Eycken J, Oppolzer W, et al. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4035; c) Davis F A, Towson J C, Weismiller M C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 8477.
- 46 Oppolzer W, Moretti R, Thomi S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6009.
- 47 a) Oppolzer W. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1241; b) Luo Y C, Zhang H H, Wang Y, et al. *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 1317.
- 48 Gilday J P, Gallucci J C, Paquette L A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1399.
- 49 Larcheveque M, Ignatova E, Cuvigny T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 3961.
- 50 a) Fuji K, Node M, Tanaka F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6553; b) Fuji K, Node M, Tanaka F, et al. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2825.
- 51 Evans D A, Takacs J M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4233.
- 52 a) Evans D A, Ennis M D, Mathre D J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1737; b) Evans D A, Urpi F, Somers T C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8215.
- 53 a) Meyers A I. *Pure Appl. Chem.* **1979**, 51, 1255; b) Meyers A I, Knaus G, Kamata K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 567.
- 54 Ahn K H, Lim A, Lee S. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, 4, 2435.
- 55 Oppolzer W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969.
- 56 Jeong K, Parris K, Ballester P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 555.
- 57 Negrete G R, Konopelski J P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 105.
- 58 Fraser R R, Akiyama F, Banville J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3929.
- 59 Meyers A J, Williams D R, Erickson G W, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3081.
- 60 Saigo K, Kasahara A, Ogawa S, et al. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 511.
- 61 Enders D, Gatzweiler W, Dederichs E. *Tetrahedron* **1990**, 46, 4757.
- 62 Enders D, Zamponi A, Raabe G. *Synlett*, **1992**, 11, 897.
- 63 a) Christophers J, Baro A. *Quaternary Stereocentres: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*. **2006**. Wiley-VCH, Weinheim; b) Quasdorf K W, Overman L E. *Nature*, **2014**, 516, 181; c) Das J P, Marek L E. *Chem. Commun.* **2011**, 49, 4593.
- 64 Meyers A I, Harre M, Garland R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1146.
- 65 a) Meyers A I, Wanner K T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2047; b) Meyers A I, Lefker B A. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1745.
- 66 a) Wender P A, Keenan R M, Lee H Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4390; b) Arlt D, Jautelat M, Lantzsch R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 703.
- 67 Meyers A I, Romine J L, Fleming S A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7245.
- 68 Corey E J, Chaykovsky M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353.
- 69 Seebach D, Sting A R, Hoffmann M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2708.
- 70 Juaristi E, Balderas M, Yara R Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3881.

- 71 Fuji K, Kawabata T. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 373.
- 72 Grover P T, Bhongle N N, Wald S A, et al. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6283.
- 73 Jiang L, Weist S, Jansat S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1543.
- 74 Fitz R, Seebach D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 345.
- 75 Hinterding K, Albert R, Cottens S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8095.
- 76 a) Moradi W A, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7996; b) Lee S, Beare N A, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8410; c) Lee S, Hartwig J F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402; d) Fox J M, Huang X, Chieffi A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360; e) Kawatsura M, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473; f) Satoh T, Kawamura Y, Miura M, et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740; g) Liao X B, Weng Z Q, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 195.
- 77 a) Hamada T, Chieffi A, Åhman J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1261; b) Chieffi A, Kamikawa K, Åhman J, et al. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897; c) Galarini R, Musco A, Pontellini R, et al. *J. Mol. Catal.* **1992**, *72*, L11. 近期关于季碳手性中心构建的综述: d) Trost B M, Lee C. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima I, Ed, Wiley & Sons: New York, **2000**; Chapter 8E. e) Donde Y, Overman L E. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima I, Ed. Wiley & Sons: New York, **2000**, Chapter 8G; f) Corey E J, Guzman-Perez A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 388.
- 78 综述: a) Mazet C. *Synlett.* **2012**, *23*, 1999; b) Jobansson C C C, Colacot T J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676; c) Bellina F, Rossi R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082.
- 79 Spielvogel D J, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3500.
- 80 Ge S Z, Hartwig J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16330.
- 81 Jia Z W, Beiger J J, Jin Y S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15980.
- 82 Taylor A M, Altman R A, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9900.
- 83 a) Klosin J, Landis C R. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1251; b) Watkins A L, Landis C R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10306; c) Wetkins A L, Landis C R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 164.
- 84 a) McIchorre P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360; b) Macmillan D W C. *Nature*, **2008**, *455*, 304; c) Havey J S, Simonovich S R, Jamison C R, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260.
- 85 Garcia-Fortanet J, Buchwald S L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8108.
- 86 Nareddy P, Mantilli L, Guenee L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3826.
- 87 a) Palucki M, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108; b) Hamann B C, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108; c) Satoh T, Kawamura Y, Miura H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740.
- 88 Xu Y, Su T, Huang Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2559.
- 89 Jiao Z, Beiger J J, Jin Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15980.
- 90 a) Wang M, Zhang Z, Liu S, et al. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1227; b) Mermehan A N, Fu G C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4050.
- 91 Hayashi M, Bachman S, Hashimoto S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8997.
- 92 a) Behenna D C, Stoltz B M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044; b) Trost B M, Schroeder G M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759.
- 93 a) Johansson C, Colacot T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676; b) Culkin D A, Hartwig J F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234.
- 94 Weaver J D, Recio A III, Grenning A J, et al. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846.
- 95 Trost B M, Schultz J E, Chang T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9521.
- 96 Xiao Q, Zhang Y, Wang J B. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236.
- 97 Zhou S F, Zhou Q L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *8*, 1365.
- 98 Moody C J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9148.
- 99 Cheng Q Q, Zhu S F, Zhang Y Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14094.
- 100 Xie X L, Zhu S F, Guo J X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2978.
- 101 Xu B, Zhu S F, Zuo X D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3913.
- 102 Xu B, Zhou S F, Zhang Z C, et al. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1442.
- 103 Gao L H, Kang C, Ryu O H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14556.
- 104 Shin S H, Baek E H, Hwang G S, et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4746.
- 105 Momo P B, Leveille A N, Farrar E H E, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 15554.
- 106 Li W, Wang J, Hu X, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8532.
- 107 a) Feng X, Nie Y, Yang J, et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 624; b) Tomita D, Yamatsugu K, Kanai M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6946.
- 108 对亚胺的加成举例: a) Hesp K D, Bergman R G, Ellman J A. *Org. Lett.* **2014**, *14*, 2304; b) Li Y, Zhang X S, Li W H, et al. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1634; 对羰基加成: c) Wang G W, Zhou A X, Wang J J, et al. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5270; d) Lian Y, Huber T, Kerp K D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 629.
- 109 Tsuchikawa T, Hashimoto Y K, Endo K, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2850.
- 110 Shirai T, Ito H, Yamamoto Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2658.
- 111 Tokumasu K, Yazaki R, Ohshima T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2664.
- 112 Albin A, Fagnoni M. *Photochemically-- Generated Intermediates in Synthesis*, Wiley, **2013**.

- 113 Kainz Q N, Matier C D, Bartoszewicz A, et al. *Science*, **2016**, *351*, 681.
- 114 O'Donnell M J, Wu S, Huffman J C. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507; 综述见: O'Donnell M J. *Aldrichim Acta*, **2001**, *34*, 3-15.
- 115 Corey E J, Xu F, Noe M C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414.
- 116 a) Lygo B, Crosby J, Lowdon T R, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595; b) Lygo B, Crosby J, Lowdon T R, et al. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2343; c) Lygo B, Allbutt B, James S R, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5629.
- 117 a) Ooi T, Kameda M, Maruoka K, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5139; 有关应用手性相转移催化剂制备氨基酸的综述见: b) Maruoka K, Ooi T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013.
- 118 Shibuguchi T, Fukuta Y, Akachi Y, et al. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9539.
- 119 Kita T, Georgieva A, Hashimoto Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2832.
- 120 Xiang B P, Belyk K M, Reamer R A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8375.
- 121 O'Donnell M J, Delgado F, Pottorf R S. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 6347.
- 122 a) O'Donnell M J, Wu S, *Tetrahedron: Asym.* **1992**, *3*, 591; b) Ooi T, Takeuchi M, Kameda M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5228.
- 123 Corey E J, Bo Y, Busch-Petersen J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13000.
- 124 Vignola N, List B, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450.
- 125 Beeson TD, Mastracchio A, Hong J B, et al. *Science*, **2007**, *316*, 582.
- 126 a) Oevey III J J, Conrad J C, MacMillan D W C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *49*, 6106; b) Pharm P V, Ashton K, MacMillan D W C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1470; c) Jang H, Hong J, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004; d) Kim H, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398; e) Amatore M, Beeson T D, Brown S P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5121; f) Conrad J C, Kong J, Lafatezxa B N, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640; g) Rendler S, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5027.
- 127 Allen A E, MacMillan W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986.
- 128 Deng Q H, Bleith T, Wadepohl H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5356.
- 129 Yan Z B, Dai K L, Yang B M, et al. *Sci. China. Chem.* **2020**, *63*, 1761.
- 130 Yan Z B, Oeng M, Chen Q L, et al. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 9748.
- 131 综述: Narayama J M R, Stephenson C R J. *Chem. Soc. Res.* **2011**, *40*, 102.
- 132 Cherevatskaya M, Neuman M, Fuldner S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4062.
- 133 Ho X M, Kang M J, Kim S J, et al. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 923.
- 134 Yasuda Y, Ohimiya H, Sawamura M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10816.
- 135 Kondoh A, Ishikawa S, Terada M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3724.
- 136 a) Bibby C E, Grieg R, Price R. *J. Chem. Soc. Dolton. Trans.* **1977**, 872; b) Grieg R, Mitchell T R B, Sutthiraiyaki S. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 1067.
- 137 Chan L K M, Poole D L, Shen D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 761.
- 138 Guo L, Ma X, Fang H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4023.
- 139 Tanbe S, Mitsunuma H, Kanai M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12374.
- 140 a) Kikuchi J, Terada M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8458; b) Leonard D, Ward J W, Clayden J. *Nature*, **2018**, *562*, 105; c) Xie M S, Zhang Y F, Shan M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2839.
- 141 Wang M, Zhou M X, Zhang L, et al. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4801.
- 142 a) Behenna D C, Mohr I T, Sherden W H, et al. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14199; b) Tsuji J, Minami I, Shimizu J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4713.
- 143 Jiang R, Ding L, Chen C, et al. *Science*, **2021**, *311*, 380.
- 144 Kuroda Y, Harada S, Oonishi A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8263.
- 145 a) Ohmiya H, Yokobori U, Makida Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2895; b) Shi Y, Hoveyda A H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 3516.
- 146 a) You S L, Dai L X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5246; b) 烯丙基取代反应综述: Liu Y, Han S J, Liu W B, et al. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 740;
- 147 Shiizu I, Yamada T, Tsuji J. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3199.
- 148 Li Z, Zhang S, Wu S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4117.
- 149 Gartshore C, Lupton D W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4113.
- 150 a) Trost B M, Lehr K, Michaelis D J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8915; b) Trost B M, Xu J, Schmidt T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18343; c) Jew S, Park H. *Chem. Commun.* **2009**, *46*, 7090; d) Doyle A G, Jacobsen E N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3701; 不对称 AAA 反应综述见: e) Weaver J D, Recio III A, Grennig A J, et al. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1846; f) Monsterrat D, Oscar P. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 312.
- 151 Schmidt W F III, Asakura T, Schwartz E. *J. Clin. Invest.* **1982**, *69*, 589-594.
- 152 Trost B M, Michaelis D J, Charpentier J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 204.
- 153 Chen J P, Ding C H, Wei L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15493.
- 154 a) Doyle A G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17402; b) Katcher M H, Doyle A G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15902.
- 155 Zhang Q, Stockdale D P, Mixdorf J C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11912.

- 156 Rossler S L, Krautwald S, Carreira E M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3603.
- 157 Huo X H, Zhang J C, Fu J K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2080.
- 158 Rueping M, Uria U, Lin M Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3732.
- 159 Jiang G, List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9471.
- 160 Fujita T, Yamamoto T, Morita Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5899.
- 161 a) Trost B M, Bringley D A, Silverman S T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7664; b) Trost B M, Bringley D A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4466.
- 162 a) Xu K, Ye J X, Liu H, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2059; b) Liu H, Sun Z L, Xu K, et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4680.
- 163 Lockwood R F, Nicholas M K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4163.
- 164 Imada Y, Yuasa M, Nakamura I, et al. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2282.
- 165 Detz, R J, Delville M M E, Hiemstra M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3777
- 166 Zhu F L, Zou Y, Zhang D Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1410.
- 167 Shao W, Li H, Liu C, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7684.
- 168 Comito R J, Finelli F G, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9358.
- 169 Jiang X, Beiger J J, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 87.
- 170 Moon P J, Wei Z Y, Lundgren R J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17418.
- 171 Liu J, Mishra S, Aponick A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16152.
- 172 De C K, Klauber E G, Seidel E G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17060.
- 173 Birrell J A, Desrosiers J N, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13872.
- 174 Piancatelli G, Scettri A, Barbadoro S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3555.
- 175 Li H, Tong R, Sun J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15125.
- 176 Adamson N J, Wilbur K C E, Malcolmson S J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2761.
- 177 Zhang Z, Xiao F, Wu H M, et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 569.
- 178 Cheng L, Li M M, Xiao L J, et al. *J. Am. Soc. Chem.* **2018**, *140*, 11627.
- 179 Shao W, Besnard C, Guénee L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16486.
- 180 Zhang Q, Yu H, Shen L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14554.
- 181 Wang H, Zhang R, Zhang Q, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10948.
- 182 a) Prakash G K S, Beier P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2171; b) Oestreich M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2324.
- 183 a) Langlois N, Dang T P, Kagan H B. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *33*, 4865; b) Blaser H U, Malan C, Pugin B, et al. *Adv. Syn. Catal.* **2003**, *345*, 103.
- 184 a) Hintermann L, Togni A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359; b) Piana S, Devillers I, Togni A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 979.
- 185 a) Kim H R, Kim D Y, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3115; b) Bernardi L, Jørgensen K A. *Chem. Commun.* **2005**, 1324; c) Shibata N, Kohno J, Takai K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4204.
- 186 Suzuki T, Goto T, Hamashima Y, et al. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 246.
- 187 a) Shibata N, Suzuki E, Asahi T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001; b) Shibata N, Suzuki E, Takeuchi Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 10728.
- 188 Cahard D, Audouard C, Plaquevent J C, et al. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699.
- 189 Marigo M, Fielenbach D, Kjoersgaard A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703.
- 190 Beeson T D, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826.
- 191 a) Bernardi L, Jørgensen K A. *Chem. Commun.* **2005**, 1324.; b) Hamashima Y, Yagi K, Takano H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530; c) Ibrahim H, Kleinbeck F, Togni A. *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 605; d) Halland N, Braunton A, Bachmann S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4790; e) Brochu M P, Brown S P, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4108; f) List 报道从 $\alpha,\beta$ -不饱和醛出发, 经过串联反应高对映选择性地合成 $\alpha$ -氯代- $\beta$ -醛, Yang J W, Fonseca M T H, List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15036.
- 192 Bartoli G, Bosco M, Carlone A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6219.
- 193 Kano T, Ueda M, Maruoka K. *J. Am. Soc. Chem.* **2008**, *130*, 3728.
- 194 Suzuki T, Hamashima Y, Sodeoka M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5435.
- 195 Ishimaru T, Shibata N, Reddy D S, et al. *J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 16.
- 196 Paull D H, Scerba M T, Alden-Danforth E, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17260.
- 197 Xu G W, Liang H, Fang J, et al. *Chem. Asian. J.* **2016**, *11*, 3355.
- 198 Ishihara K, Nishimura K, Yamakawa K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 17641.
- 199 综述: a) Zhang L, Fu N K, Luo S Z. *Acc. Chem. Rev.* **2015**, *48*, 986; b) Jung W O, Mai B K, Soinello B J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9343.
- 200 关于不对称 Michael 加成综述见: a) Krause N, Hoffmann-Röder A. *Synthesis*, **2001**, 171; b) Sibi M P, Manyem S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4057.
- 201 Zhang L, Zhao M, Pu M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20249.
- 202 Berrisford D J, Bolm C, Sharpless K B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.

- 203 a) Villacorta G M, Rao C P, Lippard S J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175; b) Ahn K H, Klassen R B, Lippard S J. *Organometallics* **1990**, *9*, 3178.
- 204 De Vries A H M, Meetsma A, Feringa B L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374.
- 205 a) Feringa B L, Pineschi M, Arnold L A, et al. *Angew. Chem, Int. Ed.* **1997**, *36*, 2620; b) Naasz R, Arnold L A, Pineschi M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1104.
- 206 Evans D A, Rovis T, Kozlowski M C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1994.
- 207 a) Takaya Y, Ogasawara M, Hayashi T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579; b) Hayashi T, Senda T, Ogasawara M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716.
- 208 Feng C G, Wang Z Q, Tian P, et al. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1511.
- 209 Feng C G, Wang Z Q, Shao C, et al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4101.
- 210 Wang Z Q, Feng C G, Zhang S S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5780.
- 211 Hayashi T, Yamasaki K, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829.
- 212 Shao C, Yu H J, Wu N Y, et al. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788.
- 213 Zhang S S, Wang Z Q, Xu M H, et al. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5546.
- 214 Nishimura T, Takaguchi Y, Maedr Y, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1374.
- 215 a) Sepier F, Flamme B, Brayer J L, et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1720; b) Shinata R, Okamoto K, Otomura Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 54.
- 216 Shinata R, Sannoher Y, Tsuji T, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4277.
- 217 a) Liu Y, Du H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6810; b) Aikawa K, Tahahayashi Y, Kawanchi M. *Chem. Commun.* **2008**, 5095.
- 218 Hatano M, Nishimura T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10949.
- 219 Nishimura T, Noishili A, Hayashi T. *Chem. Commun.* **2012**, 973.
- 220 Shibata T, Shizuno T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5410.
- 221 Ma X, Jiang J, Lv S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13136.
- 222 a) Chen D, Zhang Y, Qi W Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5268; b) Chen D, Zhu DX, Xu M W. **2016**, *138*, 1498.
- 223 a) Tian P, Dong H Q, Lin G Q. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 95; b) Chen G H, Gui J Y, Li L C, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7681; c) Zhu T S, Jin S S, Xu M H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 78.
- 224 d'Augustin M, Palais L, Alexakis A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *114*, 1376.
- 225 a) Shintani R, Tokunaga N, Doi H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6240; b) Hayashi T, Ueyama K, Tokunaga N, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508; c) Hayashi T, Takahashi M, Takaya Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052; 最近的烯-膦杂化配体(Rh)的 Michael 反应见: d) Duan W L, Iwamura H, Shintani R, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2130.
- 226 Hayashi T, Yamamoto S, Tokunaga N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4224.
- 227 Fillion E, Wilsily, Liao E T. *Tetrahedron: Asym.* **2006**, *17*, 2957.
- 228 Henon H, Mouduit M, Alexakis A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9122.
- 229 Nishimura T, Yasuhara T, Sawano T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7872.
- 230 a) Feng C G, Xu M H, Lin G Q. *Synlett.* **2011**, 1345; b) Tian P, Dong H Q, Lin G Q. *CAS Catal.* **2012**, *2*, 95.
- 231 a) Sibi M P, Shay J J, Liu M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615; b) Niu D, Zhao K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2456; c) Krause N, Gerold A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 186; d) Krause N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 283; e) 有关 1,4-共轭硼基化反应综述: Schiffner J A, Müther K, Oestreich M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1194.
- 232 Gopula B, Tsai Y F, Kuo T S, et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1142.
- 233 a) Kobayashi S, Sugiura M, Kitagawa H, et al. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227; b) Borths C J, Carvera D E, MacMillan D W C. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 6746.
- 234 Xu X, Hu W H, Doyle M P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6392.
- 235 Aikawa K, Okamoto T, Mikami K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10329.
- 236 He C Y, Li Q H, Wang X, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 765.
- 237 Bao X, Cao Y X, Chu W D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 14167.
- 238 Ooi T, Miki T, Taniguchi M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796.
- 239 Corey E J, Noe M C, Xu F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5347.
- 240 Wynberg H, Helder R. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057.
- 241 a) Wu F H, Li H M, Hong R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 948; b) Wu F M, Hong R, Khan J H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301; c) 烯醛烯酮经有机催化的还原 Michael 环合反应, 生成的不饱和醛经 Hantzsch 酯串联还原得取代环戊醛: Huang Y, Walji A M, Larsen C H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051.
- 242 Li H M, Wang L, Tan L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105.
- 243 He R, Ding C, Maruoka K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559.
- 244 Paras N A, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370.
- 245 a) Halland N, Aburel P S, Jørgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661; b) Halland N, Hansen T, Jørgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955.

- 246 a) Okino T, Hoashi Y, Takemoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672; b) Li H, Wang Y, Tang L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906; c) Li H, Wang Y, Tang L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105; d) MacCooey S H, Connon S J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.
- 247 a) Paras N A, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370; b) Austin J F, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172; c) Paras N A, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894; d) Brown S P, Goodwin N C, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192.
- 248 a) You S L, Cai Q, Zeng M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190; b) Rueping M, Nachrsheim B J, Moreth S A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593.
- 249 Cheng H G, Lu L Q, Qang T, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3250.
- 250 a) Bachu P, Akiyama T. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 4112; b) Itoh J, Fuchibe K, Yakiyama T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4011; c) Rueping M, Nachtsheim B J, Moreth S B, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 593.
- 251 不对称吡啶 Picter-Spengler 反应见 a) Taylor M S, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10058; b) Seayod J, Seayad A M, List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086; c) Raheem I T, Thiara P S, Peterson E A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404; 其他 d) Lee S, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15438; e) Evans D A, Fandrick K R, Song H J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10029; f) Hong L, Su W, Liu C, et al. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11105.
- 252 Cai Q, Zheng C, You S L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666.
- 253 You S L, Car Q, Zeng M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190.
- 254 a) Pesti J A, Yin J, Zhang L H, et al. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 22; b) Latif Z, Hartley T G, Rice M J, et al. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 614; c) Ceccarelli S, Vellis P D, Scuri S, et al. *J. Het. Chem.* **1993**, *30*, 679; d) Franz A K, Dreyfuss P D, Schreiber S L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1020.
- 255 a) Okamura T, Asano K, Matsubara S, et al. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5076; b) Fuwa H, Ichinokawa N, Noto K, et al. *J. Org. Chem.* **2012**, *22*, 2588.
- 256 Kobayashi Y, Taniguchi Y, Hayama N, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11114.
- 257 Silvi M, Chatterjee I, Liu Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10780.
- 258 O'Brien J M, Lee K S, Hoveyda A H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630.
- 259 Chen J, Meng S, Wang L, et al. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4184.
- 260 a) Gao T T, Zhang W W, Sun X, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4670; b) Li Y B, Tian H, Yin L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20098.
- 261 Rozsar D, Formica M, Yamazaki K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1006.
- 262 BIMP 催化综述: Formica M, Rozsar D, Su G, et al. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 2235.
- 263 a) Chauhan P, Mahajan S, Enders D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807; b) Yang Q, Li X, Lorschach B A, et al. *Org. Process. Res. Dev.* **2019**, *23*, 2122.
- 264 Storer R I, Aciro C, Jones L H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330.
- 265 a) Rix D, Lacour J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1918; b) Uruguchi D, Ueki Y, Ooi T. *Science* **2009**, *326*, 120.
- 266 a) Trost B M, Hitce J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572; b) Jiang Y Q, Shi Y L, Shi M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7202; c) Wieland L C, Viera E M, Snapper M L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 570.
- 267 Feng X, Cui H L, Xu S, et al. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10309.
- 268 Nitroalkane: a) Halland N, Hazell R G, Jorgensen K A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331; Malonate: b) Halland N, Aburea P S, Jorgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 661; 1,3-双羰基: c) Halland N, Hansen T, Jorgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4955;  $\beta$ -酮基硫磺: d) Pulkkinen J, Aburel P S, Halland N, et al. *Adv. Syn. Catal.* **2004**, *346*, 1077.
- 269 对硝基的金属催化不对称共轭加成反应见: a) Evans D A, Seidel D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958; b) Watanabe M, Ikagawa A, Wang H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148; c) Duursma A, Minnaard A J, Feringa B L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700; d) Alexakis A, Benheim C, Rosset S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5262; e) Luchaco-cullis C A, Hoveyda A H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192.
- 270 Wang W, Wang J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369.
- 271 Zhu X L, Yu S Y, Ma D W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545.
- 272 a) Ma A Q, Zhu S L, Ma D W. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3075; b) Wang J, Ma A Q, Ma D W. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5425.
- 273 Zhang Z L, Perkins B L, Ni B K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 50.
- 274 a) Zhu S L, Yu S Y, Wang Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4656; b) Ishikawa H, Suzuki T, Hayashi Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1304.
- 275 Tian J S, Zhang J K, Li Y S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13885.
- 276 Mahn S, Kerry P S, Bance N, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1076.
- 277 Okino T, Hoashi Y, Takemoto Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- 278 Huang H B, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170.
- 279 Tsogoeva S B, Wei S. *Chem. Commun.* **2006**, 1451.
- 280 Roberts R M, Khalaf A A. "Friedel-Crafts alkylation Chemistry: A Century of Discovery", Dekker, New York, **1984**.
- 281 Itoh J, Fuchibe K, Akiyama T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016.
- 282 a) Weber A E. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4135; b) Pei Z, Li X, Geldern T W, et al. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6439.

- 283 Ishikawa H, Honma M, Hayashi Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2824.
- 284 Wu L Y, Bencivenni G, Mancinelli M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7196.
- 285 DiRocco D A, Oberg K M, Dalton D M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10872.
- 286 a) Juhl K, Gathergood N, Jorgensen K A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995; b) Lu G, Morimoto H, Matsunaga S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 6953; d) Xu Y, Lu G, Matsunaga S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 3403; e) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3353.
- 287 Raimondi W, Bonne D, Rodriguez J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 40.
- 288 Basle O, Raimondi W, Sanchez Duque M M, et al. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5246.
- 289 Vincent J M, Margottin C, Berlande M, et al. *Chem. Comm.* **2007**, 4782.
- 290 Ren Q, Gao Y, Wang J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 597.
- 291 Yu S J, Zhu Y N, Ye J L, et al. *Tetrahedron* **2021**, *84*, 132005.
- 292 Tsubogo T, Oyamada H, Kobayashi S. *Nature*, **2015**, *520*, 329.
- 293 Gatzemeier T, Kaib P S J, Lingnau J B, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 2464.
- 294 Wang B G, Ma B C, Wang Q, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2923.
- 295 a) Hoashi Y, Yabuta T, Yuan P, et al. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 365; b) Za L S, Zhang S L, Xie H X, et al. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1627; c) Wang W, Jian H L, Zu L S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354; d) Ueno S, Shimizu R, Kuwano R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4543; e) Zhu S L, Yu S Y, Ma D W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545.
- 296 Ryan J, Siauciulis N, Gomen A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15798.
- 297 Li Y B, Tian H, Yin L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20098.
- 298 a) Enders D, Niemeier O, Henseler A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; b) Flanigan, D M, Romanov-Michailidis F, White N A, et al. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307.
- 299 a) Liu X, Gao A, Ding L, et al. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2118; b) Tang S, Park J Y, Yeagley A A, et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2042.
- 300 Hu L, Wu Y, Li Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15817.
- 301 a) Shrestha R, Dorn S C M, Weix D J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 751; b) Weix D J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767.
- 302 Zhang L, Zhao M, Pu M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20249.
- 303 Shang M, Wang X, Koo S M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 95.
- 304 a) Sandoval D, Frazier C P, Bugarin A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18948; b) Baidya M, Griffin K A, Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18565; c) Kano T, Shirozu F, Maruoka K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18036; d) Evans R W, Zbieg J R, Zhu S L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16074.
- 305 Xu C, Zhang L, Luo S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4149.
- 306 a) Marcoux D, Goudremd R, Charrette A B. *J. Org. Chem.* **2009**, *41*, 8939; b) Goncalves-Contal S, Gremaud L, Alexakis A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12701.
- 307 Lou S, Fu G C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1264.
- 308 Du Z, Shao Z. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1337.
- 309 a) Zhou H, Zhang L, Xu C, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12645; b) Wang P S, Lin H C, Zhai Y J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 12218.
- 310 Liu R R, Li B L, Lu J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5198.
- 311 Jensen T, Fristrup P. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9632.
- 312 Xu L T, Zhang C, He Y P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 321.