

文章编号: 1001-3555(2008)06-0565-11

新型双金属催化体系在不对称合成中的应用研究进展

高月华^{1,2}, 徐利文^{1,3*}, 夏春谷¹

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000

2. 中国科学院研究生院, 北京 100039;

3. 杭州师范大学 有机硅化学及材料技术教育部重点实验室, 浙江 杭州 310012)

关键词: 双活化; 协同; 不对称催化; 双金属催化

中图分类号: O643.32

文献标识码: A

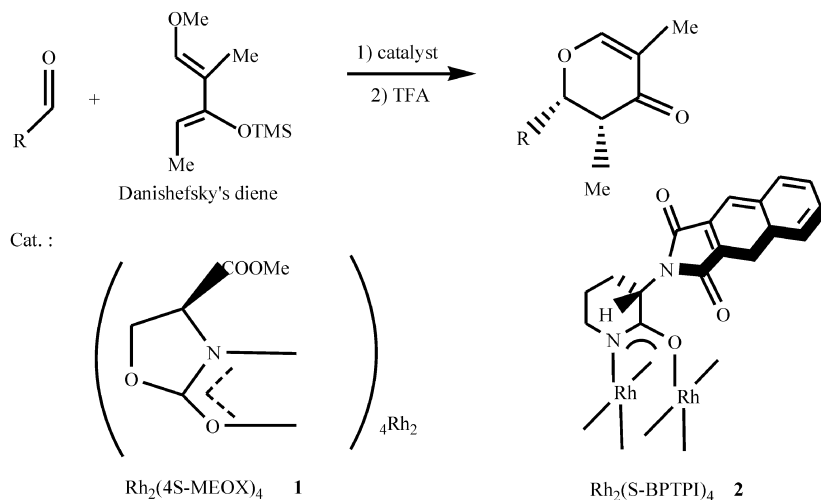
利用不对称催化方法合成手性化合物是现代有机合成中发展最迅速的领域之一。近年来, 东京大学的 Shibasaki 等几个小组发展了一系列实用的、原子经济性的双功能手性催化剂, 已经证明双功能或多功能协同作用的不对称催化在各种各样的对映选择性反应中的高效性^[1]。以下将从同核和异核两方面来讨论手性双金属催化体系在不对称合成中的应用。

1 手性同核双金属体系及其在不对称合成中的应用

2003年, 张占金等^[2]详细讨论了含相同金属

的手性双核铈、手性双核钡、手性双核钛、手性双核铜、手性双核锆及手性双核铪配合物的研究进展及其应用。

2004年, Doyle^[3]和 Anada 小组^[4]分别将手性双核铈催化剂 **1** 和 **2** 用于各种醛和活化二烯的对映选择性杂 Diels-Alder 反应。使用催化剂 **1**, 产率为 47~96%, ee 值为 84~98%。催化剂用量可降至 0.01 mol%, 反应条件温和, 且具有较高的 TON (达 10 000)。使用催化剂 **2**, 产物的 ee 值为 99%, TON 高达 48 000; 而且该催化剂对空气稳定, 容易合成与纯化 (Scheme 1)。



Scheme 1

2004年, Hamashima 等^[5]研究出一种用于氮杂-Michael 反应的双核钡-BINAP 催化剂 **3**。使用该手性钡配合物和胺盐 ($\text{RNH}_2 \cdot \text{TfOH}$) 可实现氨基官

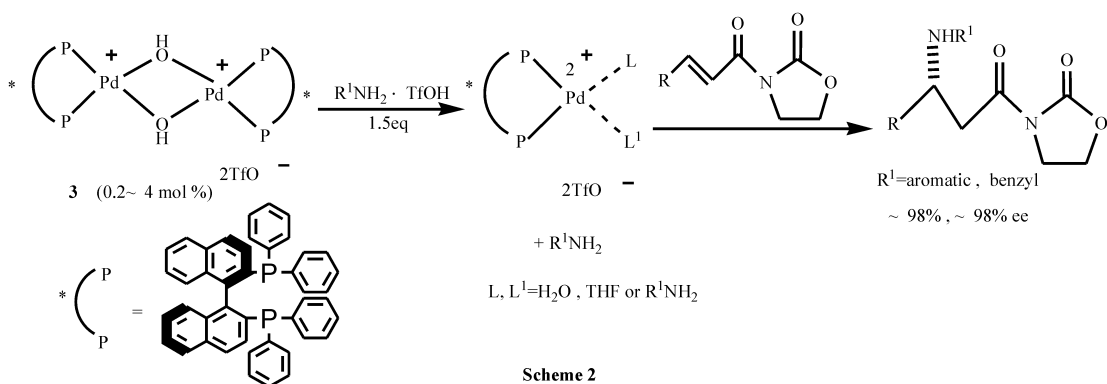
能团的适当调整, 高效催化各种胺的不对称共轭加成 (Scheme 2)。此外, 使用该体系还可实现高对映选择性的质子化。

收稿日期: 2007-12-28; 修回日期: 2008-03-14。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (20572114)。

作者简介: 高月华, 女, 1982年生, 硕士研究生。

* 通讯联系人, E-mail: chemxlw@nus.edu.sg, cgxia@lzb.ac.cn。

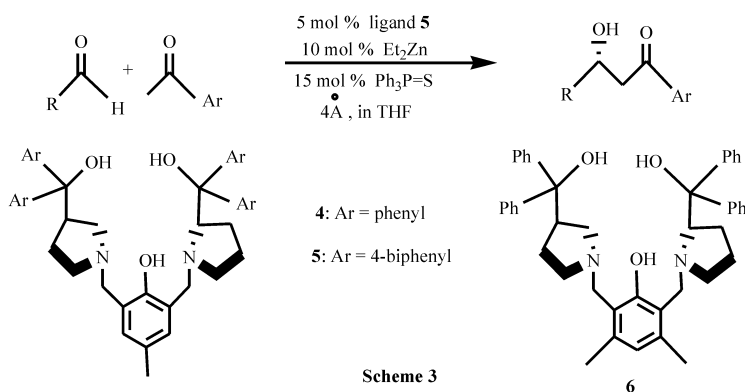


Scheme 2

下面将主要介绍近几年来手性双核锌、手性双核钕及手性双核铈催化剂在不对称合成中的应用。

2000年, Trost等^[6~8]开发出手性冠醚配体**4**~**5**的新型双核锌催化剂, 将其用于催化酮和各种醛的对映选择性直接 Aldol 反应 (Scheme 3), 可得到优良的产率和较高的对映选择性 (大多数产物的 ee 值 >98%)。使用配体**6**会得到更好的结果, 这可能是由于使用配体**6**可实现手性模板扭曲的最小化 (由

苯酚环的 3, 5-二甲基基团的支撑效应所致)。手性面产生于二苯基甲醇的优先构象, 两个锌原子协同活化两个底物。2003年, 他们^[9]将配体**4**和**5**的双核锌催化剂用于催化不对称 Mannich 反应产生顺式-1, 2-氨基醇。对于大多数底物反应的顺反比 >15:1, 在所有情况下, 反应的 ee 值均 >98%。使用配体**5**^[10], 产率和 dr 会进一步提高, 因此, 联二苯配体**5**被用作乙醛酸亚胺 Mannich 反应的标准配体。



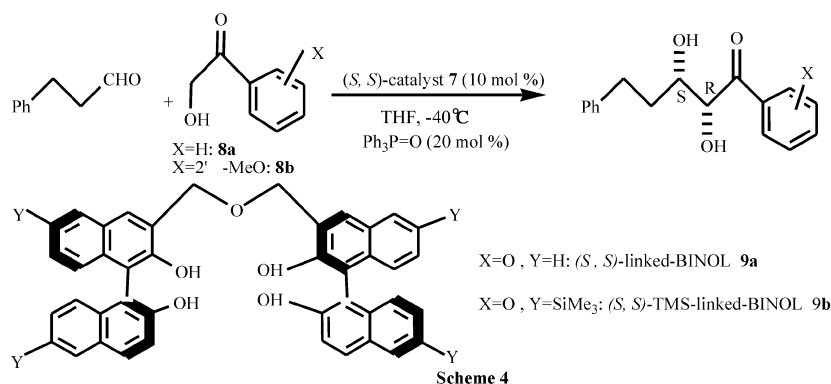
Scheme 3

2001年, Shibasaki小组的 Yoshikawa^[11]将第一代 (S, S)-Zn-Zn-桥连-BINOL 催化剂**7** (配体**9a**/Et₂Zn = 1:2) 用于直接不对称 Aldol 反应, 为合成顺式-1, 2-二醇提供了一种实用的方法。3-苯基丙醛和**8a**于最佳条件 (THF, -40 °C) 反应, 以 3 (*syn*, 81% ee):1 (*anti*, 81% ee) 选择性地得到了顺式产物。**8a**能与各种醛反应 (Scheme 4), ee 值为中等到优良 (77~86%)。乙酰苯酮芳环中的取代基会影响 dr 和 ee 值。当使用酮**8b**时, 反应速度、产率、dr 和 ee 值均有所提高, 但 Ph₃P(O) 作为添加剂对反应并无促进作用。值得注意的是, 仅使用 1 mol % 催化剂反应 20 h 后, 也可得到满意的产率 (94%)、dr (*syn*/*anti* = 89/11) 和 ee 值 (*syn* = 92%, *anti* = 89%)。这是目前在催化剂用量方面最有效的小分子催化剂 (TON = 94)。催化剂**7**也可适用于各种初级醛和二级醛, 均可得到优秀的产率、dr 和 ee 值。而且, 初

级醛不会形成任何自身缩合的产物^[12]。

推测反应机理如下: 芳环上的给电子取代基 (2'-甲氧基) 通过参与螯合物的形成, 增加了一个螯合物 (屏蔽 Si-面) 相对于另一个螯合物 (屏蔽 Re-面) 的优先选择性。因此, Si-面屏蔽将会变得更有效, 产生 ee 值更高的顺式和反式产物。另一方面, 提高顺式选择性可用烯醇化合物中芳环对醛的空间位阻来解释。烯醇化合物与一个锌金属结合, 醛与另一个锌金属结合, 形成一个比较有利的过渡态。

催化剂**7** (配体**9a**/Et₂Zn = 1:2)^[13, 14]对于 β-未取代烯酮及二氢茚酮和**8b**的 1, 4-加成也很有效。使用 1 mol % 催化剂, 以 90% 的产率和高达 95% ee 得到产物。由于该体系并不适用于 β-取代烯酮, 所以又开发出使用 MS 3 Å 的第二代 Et₂Zn/(S, S)-桥连-BINOL**9a** = 4:1 体系^[13]。该体系对于各种 β-取代烯酮都有效, 能以优良的 dr、产率 (高



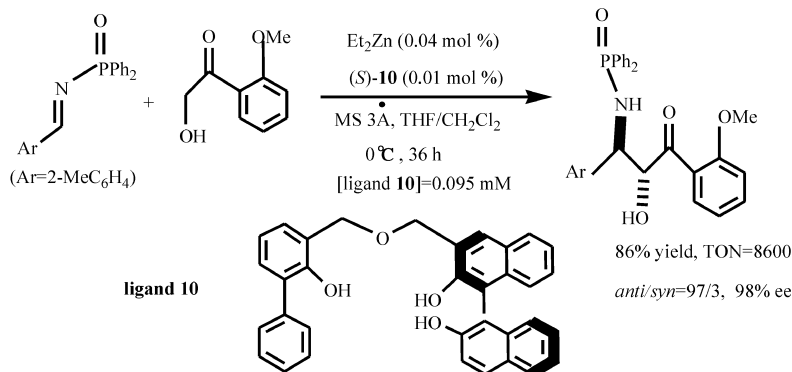
达 99%) 和高的 ee 值 (高达 99%) 得到产物. 使用 $\text{Et}_2\text{Zn}/\mathbf{9a} = 4/1$ 体系, 对于 β -未取代烯酮的反应, 催化剂量可减至 0.01 mol % (底物/手性配体 = 10000); 该体系对 2-羟基-2-甲氧基苯丙酮的 1, 4-加成反应也很有效, 手性叔醇的 ee 值达到 96%.

2003 年, Matsunaga 等^[15]将第二代催化体系用于各种亚胺和羟基酮的不对称 Mannich 反应, 能以高对映和非立体选择性得到反式-氨基醇 (产率高达 99%, dr 到达 98/2, ee 高达 >99.5%). 催化剂用量减至 0.25 ~ 1 mol % 时, 反应仍能顺利进行, 而不影响产率和对映选择性. 2004 年, 他们^[16]发现, 通过为亚胺氮选择合适的保护基团, 使用该催化体系, 可以优良的 dr、产率和 ee 值得到反式-或顺式- β -氨基醇. 使用 N-Dpp-亚胺可得到反式- β -氨基醇, 催化剂用量可降至 0.02 mol % (TON = 4920); 而使用 Boc-亚胺则可得到顺式- β -氨基醇 ($\text{syn}/\text{anti} = 95/5$, 产率达 99%, ee > 99.5%), 催化剂用量可降至 0.05 mol % (TON = 1760). 同年, 他们^[17]又将第二代催化体系用于催化羟基酮和 α, β -不饱和 N-酰基吡咯的不对称 Michael 反应. 在最佳反应条件下, 可以优良的 dr (81/19 ~ 95/5)、产率 (74 ~ 97%) 和 ee 值 (88 ~ 95%) 得到产物.

由于锌催化剂并不适用于各种 β -氨基- α -羟基

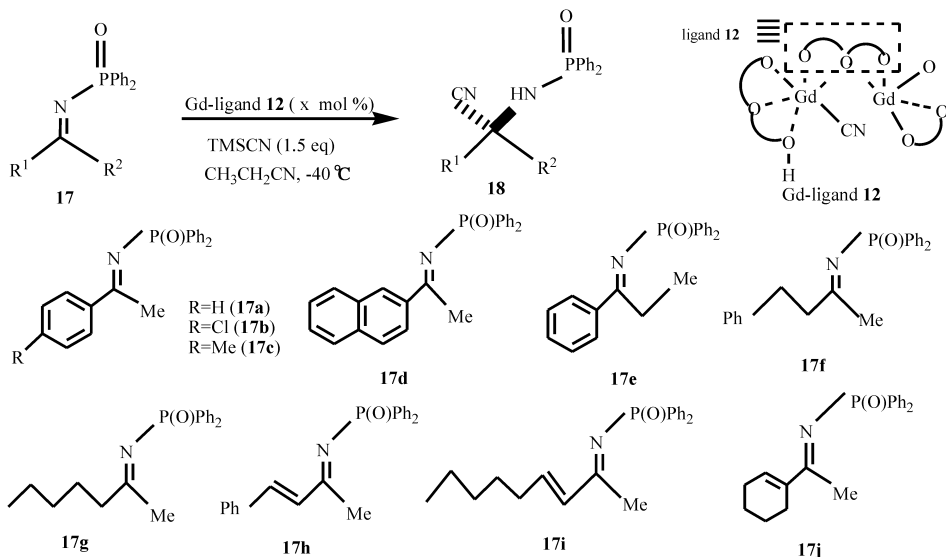
酮的合成, Shibasaki 等对各种稀土金属/桥连-BINOL 配合物进行了筛选, 发现 $\text{Y}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3$ /桥连-BINOL $\mathbf{9a}$ 或 $\mathbf{9b} = 1.7/1$ 体系^[18, 19]对于各种羟基酮是有效的, 以高对映选择性 (98% ee) 和高产率 (高达 98%) 得到顺式选择性的 β -氨基- α -羟基酮 (高达 96/4). 配体 $\mathbf{9b}$ 中, BINOL 6, 6'-位体积庞大的取代基能稍微影响配体的二面角, 因此能提高立体选择性, 给出较配体 $\mathbf{9a}$ 更好的结果. 为了拓宽对碳酸衍生物的亲核范围, N-酰基吡咯被用作酯的等效给体. $\text{In}(\text{O}-i\text{Pr})_3$ /桥连-BINOL $\mathbf{9a} = 2/1$ 体系^[18, 20]对于由 N-酰基吡咯原位产生铜-烯醇化物非常有效, 室温下产物的 ee 值高达 98%. 这是铜手性催化剂的 Brønsted 碱性质首次被用于有机合成中.

2005 年, Yoshida 等^[21]开发出一种容易调解、非 C_2 -对称性的 BINOL 配体 $\mathbf{10}$, 克服了 C_2 -对称性配体 $\mathbf{9a}$ 固有的缺点. 这一空间和电子可调的新型配体对于不对称 Mannich 反应很有效, 并有望应用于配体 $\mathbf{9a}$ 所适用的其它不对称反应. 使用 0.01 mol % 该催化剂, 能以高的产率 (86%) 和选择性 (高达 98% ee) 得到期望产物 (Scheme 5). 该催化体系具有迄今为止催化不对称 Mannich 反应所能达到的最高 TON 值 (TON = 8600).



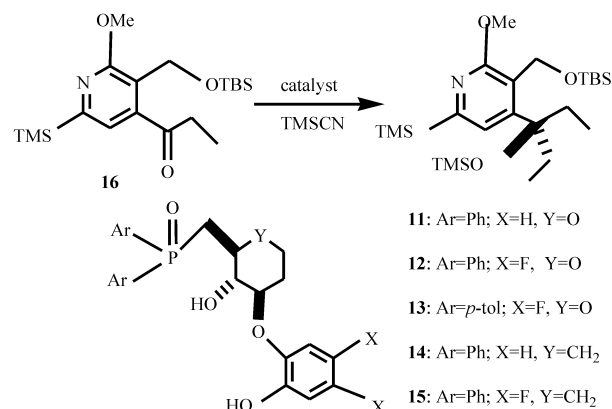
许多具有生物活性的化合物都含有手性的四元取代碳, 因此开发能构造手性四元取代碳的实用型不对称催化剂是个严峻的挑战. 为了应对这一挑战, 催化剂设计的基本原则就是双功能不对称催化.

Shibasaki 小组^[22]设计了第一个可普遍性用于酮的对映选择性氰硅化的钛-配合物(由手性 D-葡萄糖衍生配体 **11** 和 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 按 1: 1 制得), 这一钛配合物一般以高的对映选择性产生 (R)-酮氰醇. 反应经历了双活化机理: 催化剂中的氧化膦活化 TMSCN , 钛活化酮. 而用于抗癌药物喜树碱合成的酮 **16**, 由于酮羰基与邻位含空间位阻较大取代基的富电子吡啶共轭, 反应活性较差. Utimoto^[23]发现稀土金属醇盐能通过过渡态活化 TMSCN , 产生高度亲核的稀土金属氰化物, 因此, Shibasaki 小组于 2001 年开始采用稀土金属催化剂^[24]. 其中, 使用配合物 $\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3/\text{配体 } \mathbf{11} = 1: 2$, 取得的效果最理想: 在最佳反应条件下, 使用结构较简单的酮如苯乙酮为底物时, 期望产物的产率为 93%, ee 值为 91%; 当以芳香酮或烯酮为底物时, 产物的 ee 值为 86 ~ 97% (Scheme 6).



Scheme 7

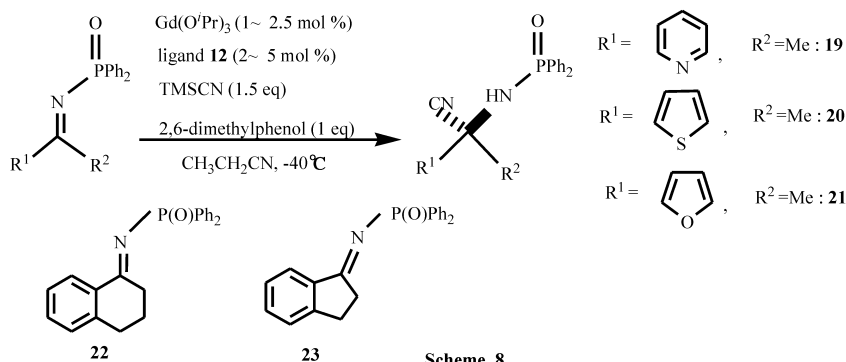
2004 年, Kato 等^[26]以 2, 6-二甲苯酚(DMP)作为质子添加剂, 使用 1 ~ 2.5 mol % 催化剂($\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3/\text{配体 } \mathbf{12} = 1: 2$) (Scheme 7) 进行 Strecker 反应. 该催化体系适用于广泛范围的酮亚胺, 包括杂芳香酮亚胺 **19** ~ **21** 和环状酮亚胺 **22** ~ **23** (Scheme 8). 这一新方法可用有效催化山梨糖——糖尿病综合症治疗药物的不对称合成. 使用 DMP 作为添加剂的方法, 可大大扩展反应底物范围, 提高对映选择性、催化剂回转数及回转率, 减少催化剂用量.



Scheme 6

2003 年, Masumoto 等^[25]报道了一个迄今为止催化酮亚胺不对称 Strecker 反应最普遍的方法. 以 Gd -配体 **12** 为催化剂 (10 mol %), 在最佳反应条件下, 反应物 **17a** 反应 6 h 后, 产物的 ee 值为 96%, 产率为 100%. 他们还研究了底物的适用范围: 使用 **17a** ~ **17j**, 均可得到较高的对映选择性 (83 ~ 98% ee) 和区域选择性 (Scheme 7). 产物 **18** 的稳定性也是该反应的一个优点, 大多数产物都能直接经历酸水解得到相应的氨基酸.

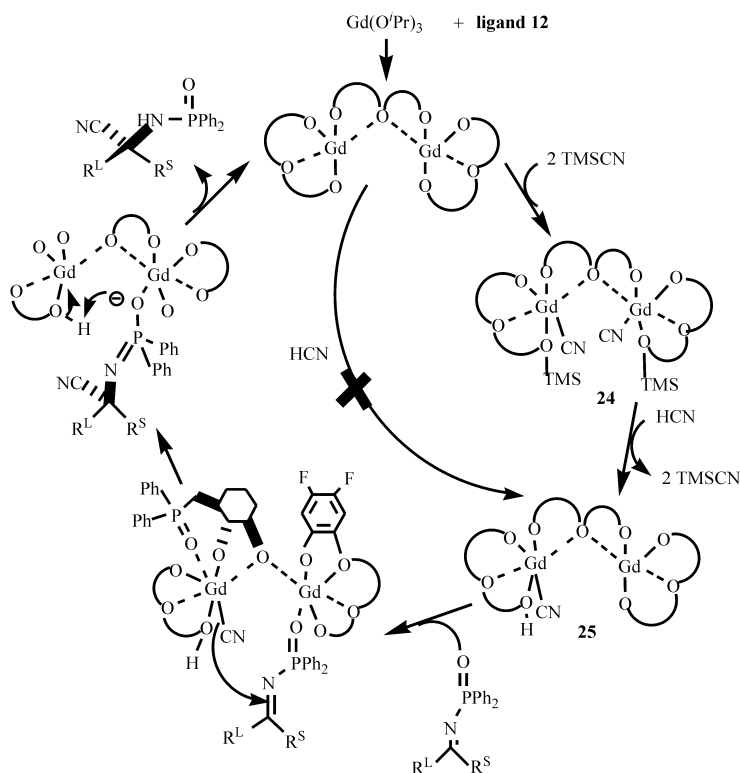
紧接着, 他们^[27]又报道了一个更优越的反应条件: 使用催化量的 TMSCN (2.5 ~ 5 mol %) 和化学计量的 HCN 作为试剂, 手性钆催化剂用量可减至 0.1 mol %, 仍能维持优秀的对映选择性. 化学反应中金属用量的减少更有利于工业规模合成手性的 α , α -双取代的 α -氨基酸, 这是实现很高的催化剂回转数和优秀的对映选择性的首例. HCN 与双硅烷化配合物 **24** 的质子化水解, 能产生 2 eq TMSCN 和活性更高的质子催化剂 **25**. 改变 TMSCN/HCN 比例, 证明双



Scheme 8

硅烷化配合物 **24** 和质子催化剂 **25** 之间存在着一个平衡. 该方法中 TMSCN/质子添加剂比例越低, 所期望的质子催化剂 **25** 的浓度越高, 因此可提高反应活性和对映选择性. 当不存在 TMSCN 时, 即使

采用更高的催化剂用量和延长反应时间, 反应在 -40°C 下也根本不进行. 因为 TMSCN 作为催化剂再生器产生于活性质子催化剂 **25** 的形成步骤, 缺少 TMSCN 无法完成催化循环 (Scheme 9).

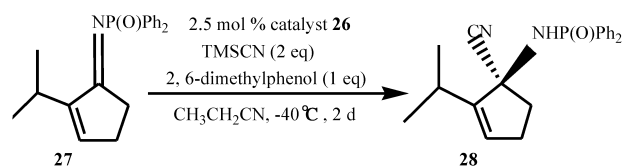


Scheme 9

2005 年, Sasaki 等^[28] 又将 $\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ /配体 **12** = 1: 2 体系用于氰化物和 α , β -不饱和碳酸衍生物的对映选择性共轭加成. 使用 10 mol % 催化剂, 可得到 90% 的化学产率和 91% ee.

催化酮亚胺的对映选择性 Strecker 反应是合成药物及人造缩氨酸最直接、最实用的方法之一^[29]. 2006 年, Fukuda 等^[30] 报道了以酮亚胺的 Strecker 反应作为起始的关键步骤, 实现了 (+)-乳胞素的全合成. 使用 2.5 mol % 催化剂 **26** ($\text{Gd}\{\text{N}(\text{SiMe}_3)_2\}_3$ /配体 **12** = 2: 3) 催化酮亚胺 **27** 的 Strecker 反应, 以 >99% 的产率和 98% ee 得到产物

28 (Scheme 10). 反应后, 配体 **12** 能以 90% 的回收率回收再利用.



Scheme 10

2005 年, Mita 等^[31] 首次报道了使用嵌入 TFA (三氟乙酸) 的手性钆配合物催化内消旋-氮丙啶和 TMSCN 的不对称开环反应, 对于广泛的底物均可得到优秀的对映选择性. 催化量的 TFA 将催化剂中

2 手性异核双金属体系及其在不对称合成中的应用

2.1 过渡金属和主族金属组合的催化体系

BINOLs 作为手性配体, 在现代不对称催化中起到了重要作用——可与多种类型的 Lewis 酸金属络合^[37]. Shibasaki 小组研究的杂双金属配合物就是由两三个 BINOLs, Lewis 酸性中心金属和碱金属组成的. 机理研究表明: 这些杂双金属配合物可通过双重活化两种底物(亲核试剂和亲电试剂)来催化各种不对称反应. 催化剂的 Brønsted 碱部分(BINOL 碱金属氧化物)通过去质子化活化亲核试剂如硝基烷烃; 与此同时, Lewis 酸部分(镧系元素, 铝或镓中心金属)活化亲电试剂. 双活化发生在不对称催化剂控制的位置, 所以, 一种底物从明确的方向与另一种底物反应, 即可产生较高的对映选择性^[38~40]. 仔细选择中心金属即可实现许多有机转化反应^[41].

最初的研究表明, 使用 LLB(L = La; M = Li; B = BINOL)作为不对称 Aldol 反应的催化剂, 虽可得到高的 ee 值(94%), 但也存在着许多缺点: 需要过量的酮和大量的催化剂(20mol%)及无水条件, 反应时间较长. 后来发现: 使用由 LLB, KHMDS 和 H₂O 制备的杂多金属催化剂取得的效果更好, 因为催化剂活性物质可能由三种金属组成. (R)-LLB 还可用于各种醛的 Henry 反应, 最佳产率和选择性分别为 97% 和 97% ee, 首次实现了高对映选择性和顺式-选择性的 Henry 反应^[41].

LPB(L = La; M = K; B = BINOL)可用于 Henry

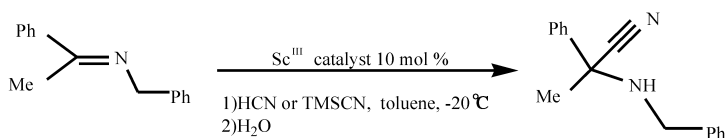
反应, 高立体选择性合成 1 α , 24(R)-双羟基维生素 D₃ 的重要中间体^[42]. PrLB(L = Pr; M = Li; B = BINOL)催化 Henry 反应最有效, 可经由分子间-分子内催化的不对称环化顺序建立四个新的立体中心, ee 值为 79%, 产率为 41%^[43].

通过改变配合物中的金属组分, 可以得到用于不对称 Michael 反应的优秀催化剂. 对于丙二酸酯的 Michael 反应, 最佳催化剂是 LSB(L = La; M = Na; B = BINOL)^[44]. 尚不清楚为何碱金属的改变对反应如此重要(使用锂配合物反应没有选择性). 推测是键长的变化, 因此 BINOL 部分的切入角度可能影响底物的空间排布. 对于硫醇类的 Michael 加成反应, 最佳催化剂是 SmSB(L = Sm; M = Na; B = BINOL), 产物的 ee 值可高达为 93%^[45].

(S)-YbPB(Yb: K: BINOL = 1: 3: 3)用于环亚胺的 α -氢膦酰化可以高达 99% ee 和产率合成出具有重要药理用途的噻唑啉膦酸盐. 而 YbPB(Yb: K: BINOL = 1: 1: 3)体系则是 nitro-Mannich 反应的最佳催化剂^[46~47].

2002 年, 钟毅等^[48]详细讨论了以上几种杂双金属催化剂在各种不对称反应中的应用.

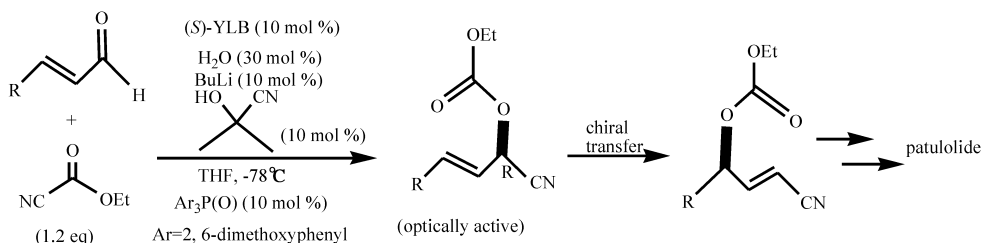
2001 年, Vallée 等^[49]制备了手性杂双金属配合物 Sc(BINOL)₂Li, 并将其用于氰源与多种亚胺对映选择性加成反应(Scheme 14). 以 TMSCN 为氰源, 可获得 95% ee. 当用 HCN 作氰源时, 对映选择性稍有降低(81% ee). 对于 2-环戊烯酮和二乙基甲基丙二酸的 Michael 反应, 该催化剂也可得到中等的对映选择性.



Scheme 14

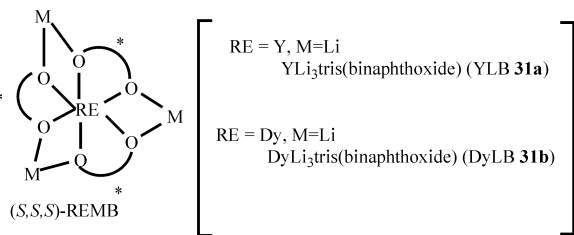
2003 年, Shibasaki 等^[50]开发了一种由 α , β -不饱和醛两步合成光学活性 γ -氧- α , β -不饱和腈的高效方法, 可实现 (+)-patulolide C 的全合成. 采用(S)-YLB(Y: Li: BINOL = 1: 3: 3)催化不对称氧化-乙氧甲酰化, 以高产率(96~100%)和高对映选择性(91~93% ee)得到手性的烯丙基氰醇碳酸盐, 具有较高的原子经济性. 然后经[3,3]- σ 迁移重排, 顺利得到 γ -氧- α , β -不饱和腈(Scheme

15). 2005 年, Shibasaki 小组^[51]又将(S)-YLB 用于醛和氰基甲酸乙酯的反应. 在最佳条件下, 非手性添加剂 H₂O、三(2,6-二甲氧基苯基)氧化膦和 Bu-Li 在实现高反应活性和对映选择性中起着关键作用. 详细的机理研究揭示: 加入催化量的丙酮氰醇作为引发剂, 可使产生活性亲核试剂的起始步骤加速, 反应时间仅为几分钟, 催化剂用量可成功减至 1 mol %.



Scheme 15

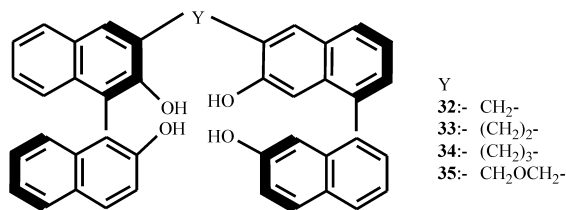
2005 年, Yamagiwa 等^[52]报道了用稀土-碱金属杂双金属配合物 (S, S, S)-REMB (Scheme 16) 催化甲氧基胺的不对称氮杂 Michael 反应, 证明了 Lewis 酸-Lewis 酸协同催化剂的有效性, 两种金属对于实现催化活性缺一不可, 扩展了杂双金属配合物的应用性. 首先, 以烯酮作为底物, 1, 4-加合物具有优良的产率 (57 ~ 98%) 和高的 ee 值 (81 ~ 96%), 催化剂量可成功减至 0.3 ~ 3 mol %. 为了扩展底物碳酸衍生物的范围, 他们使用 α , β -不饱和 N-酰基吡咯作为单齿碳酸衍生物. 使用 β -烷基取代的 N-酰基吡咯, 反应顺利进行, 产物具有高的产率 (84 ~ 97%) 和优秀的 ee 值 (83 ~ 94%).



Scheme 16

2.2 主族金属与主族金属组合的催化体系

2002 年, 钟毅等^[48]报道了 ALB (Al-Li-BINOL) 及第二代 ALB 被应用不对称 Michael 加成、Mannich 反应、醛的氢腈酰化等反应, 均取得了较好的效果. CPB (Ca-K-BINOL)^[53] 用于不对称 Michael 加成, 可得到中等的对映选择性 (87% ee).



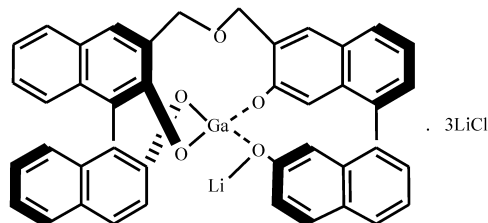
Scheme 17

2.3 过渡金属和过渡金属组合的催化体系

Shibasaki 小组^[54]于 2000 年报道了镧-锌-桥连-BINOL 配合物在均相中也可有效催化环烯酮和各种丙二酸酯的 Michael 反应, 对映选择性高达 80 ~

Shibasaki 小组^[54]报道了 GaLB 对于多种环氧化物的不对称开环反应是非常有效的. 含芳氧基亲核试剂和环氧化物的选择性开环反应很难实现^[55]. 使用取代的 GaLB, 不是得到高选择性 (94% ee) 和中等的产率 (60%), 就是得到高产率 (73%) 和中等的选择性 (56% ee)^[56]. 主要原因是 BINOL 部分与苯酚试剂之间不可逆的竞争性配体交换, 使双金属配合物在反应条件下即可分解, 导致期望产物的产率或对映选择性较低. 为了增强 GaLB 配合物的稳定性, Shibasaki 小组^[57]将两个 BINOL 单元连接起来, 使配合物变得更加稳定足以抵御配体交换. 设计桥连-BINOLs 配体的关键问题之一是: 桥联基团的长度和弹性. 为了稍微限制 BINOL 单元的弹性, 桥联基团应该相对地短, 因为几何结构对于对映选择性可能是至关重要的.

Shibasaki 小组设计了桥连-BINOLs 配体 **32-35** (Scheme 17). 但对于环己烯氧化物和 4-甲氧基苯酚的对映选择性开环反应, **32-34** 均不是理想配体, 这可能是由于桥连-BINOL 配合物的低聚造成的. 由于碳连接臂的存在, 在镓配合物形成过程中, 桥连-BINOL 配体中的每个 BINOL 单元都能自由旋转. 而使用氧-桥连-BINOL 配体 **35** 的镓配合物则可得理想的结果. 桥连体中的氧原子至少在基态时未与镓金属中心结合, 氧原子可能为配体提供了类似于冠醚的工具, 进而促进了所期望单体的形成.

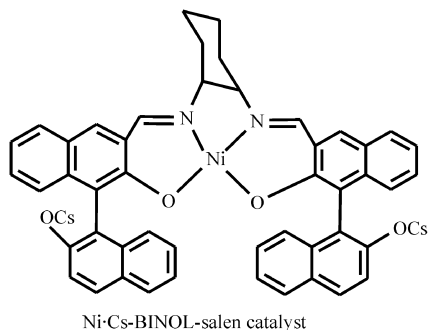


Ga-Li-linked-BINOL 36

96% ee. 接着, 为了实现催化剂的可回收再利用, 他们制备出聚合物负载的镧-锌-桥连-BINOL 配合物. 使用该配合物, 反应活性和立体选择性均有严重下降. 因为聚合物负载的手性催化剂的催化点是

随机取向的, 不能系统地改变以得到具有预期结构的催化剂.

2001 年, Dimauro 等^[59]成功合成了嵌入两个手性 BINOL 单元的 (salen) 金属配合物. X-射线结构表明: $\text{Ni} \cdot \text{Cs-BINOL-salen}$ 催化剂含有一个空的直立位点, 可以和独立于 Lewis 酸中心的亲电试剂及羰基氧化物结合, 这些特征使 Lewis 酸和 Brønsted 碱位点可以独立地改变. 使用该配合物催化联苄基丙二酸和环己酮的 Michael 反应 (Scheme 18), 可得到优良的选择性 (ee 高达 90%) 和中等的产率 (高达 79%). 2003 年, 他们^[60]研究了反应的底物范



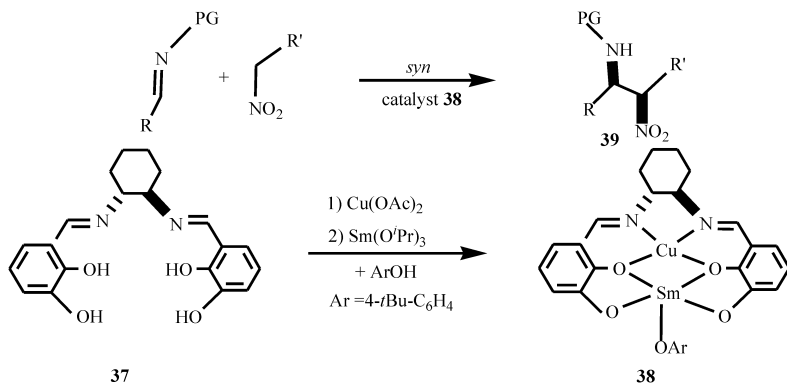
25℃, 48 h; 79%, 71% ee (*R*)

-40℃, 5 d; 45%, 90% ee (*R*)

Scheme 18

2007 年, Handa 等^[61]利用铜-钐-席夫碱催化剂 **38** 实现了顺式-选择性不对称催化 nitro-Mannich 反应 (Scheme 19), *dr* > 20:1, ee 高达 94%. 对于该类反应, 没有一种金属-BINOL 配合物是有效的, 而双齿席夫碱配体 **37** 却是理想的选择. 稀土金属能影响顺式选择性和对映选择性, 其中, $\text{Sm}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ 给

出了最佳选择性 (*syn/anti* = > 20:1, 80% ee). Cu/Sm /席夫碱配体 **37** 的比例, 对于实现高选择性和优良的反应活性也是十分重要的. 手性添加剂 4-叔丁基-苯酚作为非手性配体, 可改善对映选择性. 该体系也适用于各种 *N*-Boc 亚胺, 且催化剂用量可减至 2.5 mol%, 而不会影响立体选择性.



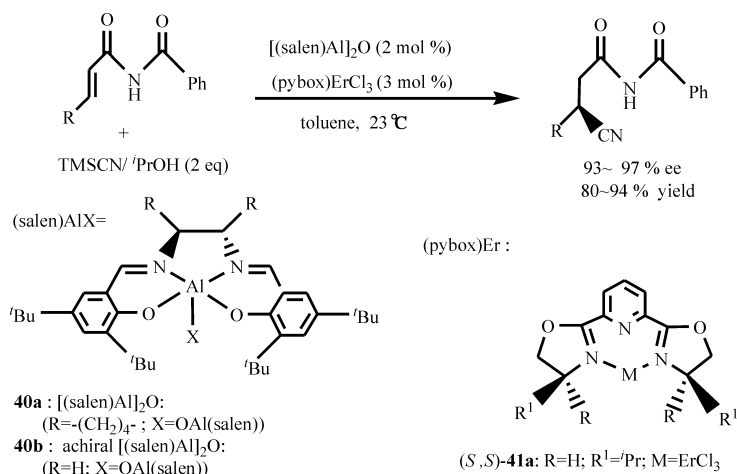
Scheme 19

3 双组分催化剂体系

双组分催化剂体系是由两个不同的过渡金属配合物组成, 它们分别活化各自的底物.

2004 年, Jacobsen 等^[62]发现两个不同的手性金属配合物 [$(\text{salen})\text{Al}$]₂O 和 (pybox)ErCl₃ (Scheme 20) 可协同催化氰化物与不饱和亚胺的对映选择性

共轭加成, 与同双金属体系相比, 表现出明显的优越性: 反应速度大大地提高, 试剂和催化剂用量也显著减少, 并保持相似或更好的对映选择性. 所有反应在室温下即可顺利进行, 即使采用活性较差的亚胺. 动力学分析表明两种配合物均参与了决速步骤过渡态的形成.



Scheme 20

4 结论与展望

近年来,双金属催化方法取得了相当大的进展,一些关于选择性或活性的独特发现体现了双金属催化剂协同活化底物的潜在优势.杂双金属体系中两个金属的协同作用是非常引人注目的,因为两个金属(分别作为Lewis酸组分和Brønsted碱组分)能够执行不同的任务.在杂双金属体系中,活性的提高可通过使用另一种能够控制催化中心电子密度的金属来实现.催化过程中双金属位点的自组装有希望提高催化中心的选择性^[63-66].镧系元素金属作为Lewis酸中心具有许多优势,所以以镧系元素为基础的多功能配合物构成了对映选择性催化剂的一个重要部分.但是,它们的高配位数经常造成低聚配合物的形成,为阐明反应机理带来了难度.基于两个不同的过渡金属配合物的双组分体系,在催化循环中也表现出协同作用.这些双组分体系将来可用于新型双核催化剂的设计.这些成功的事例将鼓舞着人们去开发更优越的具有双活化协同作用的新型催化体系.

参考文献:

- [1] Matsunaga S, Ohshima T, Shibasaki M. *Adv. Synth. Catal.* [J], 2002, **344**(1): 3~15
- [2] Zhang Zhan-jin (张占金), Wan Bo-shun (万伯顺), Chen Hui-lin (陈惠麟). *Chin. J. Org. Chem.* (China) (有机化学) [J], 2003, **23**(7): 636~645
- [3] Doyle M P, Valenzuela M, Huang P L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [J], 2004, **101**(15): 5391~5395
- [4] Anada M, Washio T, Shimada N, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2004, **43**(20): 2665~2668
- [5] Hamashima Y, Somei H, Shimura Y, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2004, **6**(11): 1861~1864
- [6] Trost B M, Ito H. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2000, **122**(48): 12003~12004
- [7] Trost B M, Ito H, Silcoff E R. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2001, **123**(14): 3367~3368
- [8] Trost B M, Silcoff E R, Ito H. *Org. Lett.* [J], 2001, **3**(16): 2497~2500
- [9] Trost B M, Terrell L R. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2003, **125**(2): 338~339
- [10] Córdova A. *Acc. Chem. Res.* [J], 2004, **37**(2): 102~112
- [11] Yoshikawa N, Kumagai N, Matsunaga S, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2001, **123**(10): 2466~2467
- [12] Kumagai N, Matsunaga S, Yoshikawa N, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2001, **3**(10): 1539~1542
- [13] Harada S, Kumagai N, Kinoshita T, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2003, **125**(9): 2582~2590
- [14] Kumagai N, Matsunaga S, Shibasaki M. *Org. Lett.* [J], 2001, **3**(26): 4251~4254
- [15] Matsunaga S, Kumagai N, Harada S, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2003, **125**(16): 4712~4713
- [16] Matsunaga S, Yoshida T, Morimoto H, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2004, **126**(28): 8777~8785
- [17] Matsunaga S, Kinoshita T, Okada S, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2004, **126**(24): 7559~7570
- [18] Shibasaki M, Matsunaga S. *J. Organomet. Chem.* [J], 2006, **691**(10): 2089~2100
- [19] Sugita M, Yamaguchi A, Yamagiwa N, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2005, **7**(23): 5339~5342
- [20] Harada S, Handa S, Matsunaga S, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2005, **44**(28): 4365~4368
- [21] Yoshida T, Morimoto H, Kumagai N, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2005, **44**(22): 3470~3474

- [22] Hamashima Y, Kanai M, Shibasaki M. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2000, **122**(30): 7 412 ~ 7 413
- [23] Matsubara S, Onishi H, Utimoto K. *Tetrahedron Lett.* [J], 1990, **31**(43): 6 209 ~ 6 212
- [24] Shibasaki M, Kanai M. *Org. Biomol. Chem.* [J], 2007, **5**(13): 2 027 ~ 2 039
- [25] Masumoto S, Usuda H, Suzuki M, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2003, **125**(19): 5 634 ~ 5 635
- [26] Kato N, Suzuki M, Kanai M, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 2004, **45**(15): 3 147 ~ 3 151
- [27] Kato N, Suzuki M, Kanai M, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 2004, **45**(15): 3 153 ~ 3 155
- [28] Mita T, Sasaki K, Kanai M, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**(2): 514 ~ 515
- [29] Gröger H. *Chem. Rev.* [J], 2003, **103**(8): 2 795 ~ 2 827
- [30] Fukuda N, Sasaki K, Sastry T V R S, *et al.* *J. Org. Chem.* [J], 2006, **71**(3): 1 220 ~ 1 225
- [31] Mita T, Fujimori I, Wada R, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**(32): 11 252 ~ 11 253
- [32] Fukuta Y, Mita T, Fukuda N, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2006, **128**(19): 6 312 ~ 6 313
- [33] Mita T, Fukuda N, Roca F X, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2007, **9**(2): 259 ~ 262
- [34] Fujimori I, Mita T, Maki K, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2006, **128**(51): 16 438 ~ 16 439
- [35] Kobayashi S, Arai K, Shimizu H, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2005, **44**(5): 761 ~ 764
- [36] Arai K, Lucarini S, Salter M M, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2007, **129**(26): 8 103 ~ 8 111
- [37] Pu Lin. *Chem. Rev.* [J], 1998, **98**(7): 2 405 ~ 2 494
- [38] Arai T, Sasai H, Aoe K, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* [J], 1996, **35**(1): 104 ~ 106
- [39] Gröger H, Saida Y, Sasai H, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1998, **120**(13): 3 089 ~ 3 103
- [40] Nemoto T, Ohshima T, Shibasaki M. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2001, **123**(12): 2 725 ~ 2 732
- [41] Shibasaki M, Yoshikawa N. *Chem. Rev.* [J], 2002, **102**(6): 2 187 ~ 2 209
- [42] Oshida J, Okamoto M, Azuma S, *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 1997, **8**(15): 2 579 ~ 2 584
- [43] Sasai H, Hiroi M, Yamada Y M A, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 1997, **38**(34): 6 031 ~ 6 034
- [44] Arai T, Sasai H, Yamaguchi K. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1998, **120**(2): 441 ~ 442
- [45] Emori E, Arai T, Sasai H, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1998, **120**(16): 4 043 ~ 4 044
- [46] Schlemminger I, Saida Y, Gröger H, *et al.* *J. Org. Chem.* [J], 2000, **65**(16): 4 818 ~ 4 825
- [47] Yamada K, Harwood S J, Gröger H, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 1999, **38**(23): 3 504 ~ 3 506
- [48] Zhong Yi(钟毅), You Qi-dong(尤启冬). *Chin. J. Org. Chem.* (China)(有机化学) [J], 2002, **7**(22): 453 ~ 461
- [49] Chavarot M, Byrne J J, Chavant P Y, *et al.* *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2001, **12**(8): 1 147 ~ 1 150
- [50] Tian J, Yamagiwa N, Matsunaga S, *et al.* *Org. Lett.* [J], 2003, **5**(17): 3 021 ~ 3 024
- [51] Yamagiwa N, Tian J, Matsunaga S, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**(10): 3 413 ~ 3 422
- [52] Yamagiwa N, Qin H, Matsunaga S, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**(38): 13 419 ~ 13 427
- [53] Brunel J M. *Chem. Rev.* [J], 2005, **105**(3): 857 ~ 897
- [54] Iida T, Yamamoto N, Sasai H, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1997, **119**(20): 4 783 ~ 4 784
- [55] Ready J M, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1999, **121**(25): 6 086 ~ 6 087
- [56] Iida T, Yamamoto N, Matsunaga S, *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 1998, **37**(16): 2 223 ~ 2 226
- [57] Matsunaga S, Das J, Roels J, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2000, **122**(10): 2 252 ~ 2 260
- [58] Matsunaga S, Ohshima T, Shibasaki M. *Tetrahedron Lett.* [J], 2000, **41**(44): 8 473 ~ 8 478
- [59] Dimauro E F, Kozlowski M C. *Org. Lett.* [J], 2001, **3**(11): 1 641 ~ 1 644
- [60] Annamalai V, Dimauro E F, Carroll P J, *et al.* *J. Org. Chem.* [J], 2003, **68**(5): 1 973 ~ 1 981
- [61] Handa S, Gnanadesikan V, Matsunaga S, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2007, **129**(16): 4 900 ~ 4 901
- [62] Sammis G M, Danjo H, Jacobsen E N. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2004, **126**(32): 9 928 ~ 9 929
- [63] Yu Chao-yin(于超英), Zhao Pei-qing(赵培庆), Chen Ge-xin(陈革新), *et al.* *J. Mol. Catal.* (China)(分子催化), 2007, **21**(1): 8 ~ 12
- [64] Xia Ya-na(夏娅娜), Song He-yuan(宋河远), Chen Jing(陈静), *et al.* *J. Mol. Catal.* (China)(分子催化), 2007, **21**(1): 19 ~ 25
- [65] Shen Guo-rui(申国瑞), He Yu-feng(何玉凤), Duan Zong-fan(段宗范), *et al.* *J. Mol. Catal.* (China)(分子催化), 2007, **21**(2): 182 ~ 185
- [66] Xia Ya-na(夏娅娜), Li Feng(李峰), Wu Biao(吴彪), *et al.* *J. Mol. Catal.* (China)(分子催化), 2007, **21**(5): 472 ~ 482