

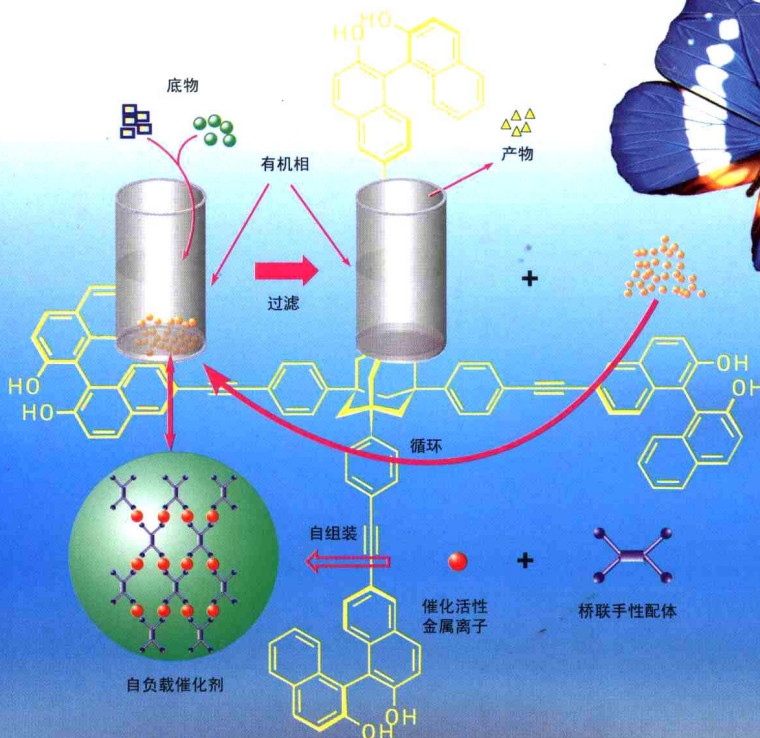


国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 不对称催化 新概念与新方法

**Asymmetric Catalysis:**  
New Concepts and Methods

丁奎岭 范青华 主编



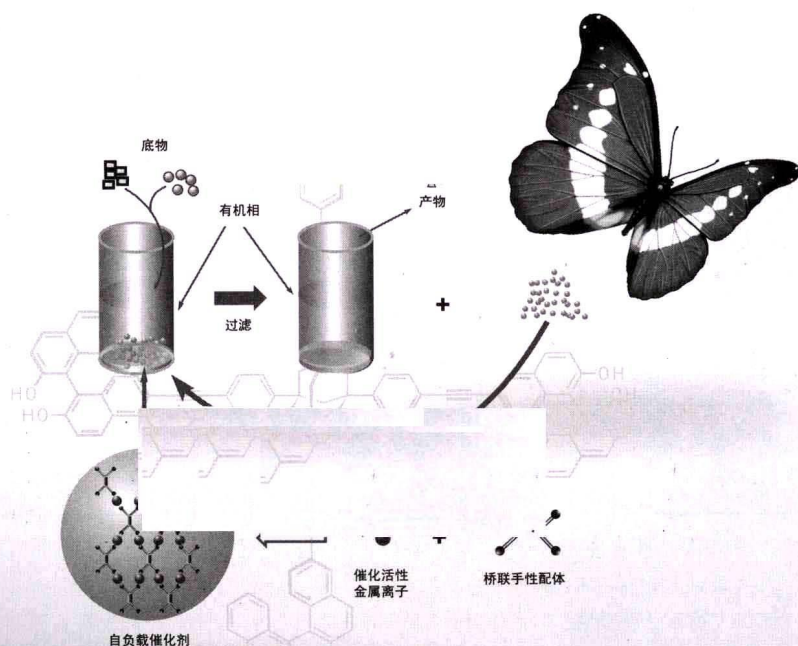
化学工业出版社


国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 不对称催化 新概念与新方法

**Asymmetric Catalysis:**  
New Concepts and Methods

丁奎岭 范青华 主编



 化学工业出版社

· 北京 ·

本书围绕“不对称催化新概念与新方法”这一主题，从深层次和学科前沿的角度，展示了不对称催化领域的重要和最新进展以及所面临的挑战。既介绍了不对称催化研究的国际最新成果，也包括我国科学家在该领域取得的出色成绩。所涵盖内容系统全面，包括从手性诱导与放大规律、手性配体与催化剂设计合成、不对称催化反应设计、催化剂的负载和催化反应机理，到不对称催化的工业应用等不对称催化合成的多个方面。该书尤其注重研究工作中的概念和方法的提炼，将原理、方法的介绍与典型范例阐述相结合，理论联系实际。

本书可供从事不对称催化合成研究的科研人员、教师、研究生以及制药工业、精细化工及相关行业的技术人员阅读参考，同时可作为高校有机化学、材料科学、药学专业高年级学生的专业课教材。

### 图书在版编目 (CIP) 数据

不对称催化新概念与新方法/丁奎岭，范青华主编. —北京：  
化学工业出版社，2008.9

ISBN 978-7-122-03523-3

I. 不… II. ①丁…②范… III. 不对称有机合成—催化—研究  
IV. 0621.3 0643.32

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 122921 号

---

责任编辑：成荣霞

文字编辑：向东

责任校对：宋夏

装帧设计：韩飞

---

出版发行：化学工业出版社（北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011）

印刷：北京永鑫印刷有限责任公司

装订：三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张42 字数1128千字 2009年2月北京第1版第1次印刷

---

购书咨询：010-64518888(传真：010-64519686) 售后服务：010-64518899

网址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

---

定 价：99.00 元

版权所有 违者必究

# 序 一

在过去的 30 多年里，不对称催化领域取得了令人瞩目的成就，因此 2001 年诺贝尔化学奖授予了三位从事不对称催化合成的科学家 Knowles、Noyori 和 Sharpless，以表彰他们在这一领域的基础和应用研究方面的杰出贡献。Noyori 教授曾经指出：“未来的合成化学必须是经济的、安全的、环境友好的以及节省资源和能源的化学，化学家需要为实现‘完美的化学反应’而努力，即以 100% 的选择性和 100% 的收率只生成需要的产物而没有废物产生”。对于不对称催化研究领域也是如此，这一领域仍然存在不少挑战性问题，这些问题除了催化反应在三维空间上的立体选择性 (stereoselectivity) 以外，还有催化过程的时间效率，即活性 (activity) 或产出效率 (productivity) 问题。而要从根本上解决这些问题，科学家们还必须从基础研究方面着手，通过理论、概念、方法的创新，从更深层次揭示手性转化过程中的传递、诱导和放大的规律性，进而找出问题的根源和解决问题的办法。针对这些问题，科学家们进行了长期不懈的努力，经过 30 多年的发展，对于不对称催化和手性合成的研究，从早期的随机性和经验性探索，逐步上升到目前形成一些理论、概念、策略和方法，从而为手性科学和技术的发展提供理性认知和方法指导。由丁奎岭和范青华两位教授组织国内从事不对称催化合成研究的几十位活跃在这一领域的专家一起编写而成的《不对称催化新概念与新方法》一书，对近年来不对称催化领域在新概念和新方法等方面所取得的成果，进行了比较系统和全面的总结。

虽然近年来有关手性合成和手性药物方面的专著或专论已经出版了多部，而本书的特色十分鲜明，它从更深层次和更前沿的角度，展示了不对称催化领域的重要和最新进展以及面临的挑战，该书特别注重研究工作中的概念和方法的提炼，将原理、方法的介绍与典型范例阐述相结合，理论联系实际，这是一个很好的探索和提升。全书结构层次分明，从手性诱导与放大规律、手性配体与催化剂设计、不对称反应设计、催化剂的负载和催化反应机理研究，到不对称催化的工业应用研究等多个方面，从基础到应用，内容十分丰富。如前 3 章的内容分别涉及手性传递、诱导和放大的规律性认识以及基于这些规律性认识如何进行新一代手性催化剂设计，然后重点介绍了手性配体 (催化剂) 设计中的新策略与新思想，包括氢键作用、立体和电子效应、手性微环境效应等因素的考量到手性配体 (催化剂) 设计中的对称性问题；对于不对称催化反应研究的一些新发展，本书从不对称催化反应的串联、酶与化学催化剂的组合与融合、不对称双活化、组合酸催化、动态动力学拆分、去对称化策略、不对称氟化等几个方面对其中涉及的新概念、新思想与新方法进行介绍；关于不对称催化研究方法学方面，则重点介绍了催化剂高效合成与评价、催化剂负载化、反应机理研究以及工业应用研究中的原理、概念与实践。全书选材内容新颖，既涵盖了国际上在该领域的最新成果，也包括了中国科学家近年来取得的出色成绩。



本书的学术价值和应用价值都很高，读者范围广，一方面可以作为从事手性科学研究的科研人员、研究生的参考书，也可以作为有机化学、材料科学、药学专业大中专高年级学生的专业课教材，同时也是从事药物合成、精细化工和手性技术应用领域的技术人员很好的参考书。因此我非常高兴地看到本书的出版，并深信本书的出版将有利于引导我国手性科学和技术的研究向更高和更深层次发展。



中国科学院上海有机化学研究所

2008年9月

## 序 二

手性是自然界的基本属性之一，与生命休戚相关。对手性的科学研究有助于人类对自然界中的基本问题——手性的起源、手性的（线性与非线性）传递与放大及手性分子相互作用的进一步认识。手性科学的迅猛发展不仅为医药和农药的研究与发展提供了科学基础和技术支撑，还对包括材料和信息科学在内的如手性液晶显示、手性传感、手性分离等其他科学领域提供了科学基础和物质支持。

通过手性催化剂进行不对称催化反应是获得光学纯手性化合物的最有效方法。2001年，在不对称催化反应中做出杰出贡献的三位科学家获得了诺贝尔化学奖的殊荣，彰显了这个领域研究的重要性。不对称催化反应研究已成为当代有机化学、药物化学以及材料领域的研究前沿。近年来，针对该领域存在的诸多挑战，包括我国在内的各国科学家已在新型手性配体及催化剂的制备、新的不对称反应的建立、新概念与新方法的创立、手性识别、放大与传递以及催化机理等方面取得了重要的进展，每年有大量的研究论文和专利被报道。同时，催化不对称合成方法学及其应用已成为包括化学和药物学专业在内的大学高年级学生、研究生的必修课程，亦成为从事有机化学和药物合成化学以及相关工业界的研究人员学习和掌握的内容。

《不对称催化新概念与新方法》一书系统地、较全面地介绍了不对称催化领域发展的新思想、新概念、新方法和最新研究成果。本书是由国内多年从事不对称催化领域工作，具有丰富科研经验的多位专家学者共同撰写而成，涵盖了作者在该领域的研究成果。本书的出版不仅为大学高年级学生、研究生及从事手性科学研究的科研人员提供了一本十分难得的参考书，而且为药物合成及相关技术应用领域的工作者提供了有用的信息与资料。

在此我谨向读者推荐这一本书。

林国强

中国科学院上海有机化学研究所

2008年9月

# 前 言

不对称催化反应的发现与发展是 20 世纪化学界乃至整个自然科学领域取得的重要成就之一。2001 年, Knowles、Noyori 和 Sharpless 三位化学家基于他们在不对称氢化反应和不对称氧化反应中的杰出贡献而获得了诺贝尔化学奖, 显示该研究领域取得了重大的进展, 但是不对称催化研究还面临诸多挑战, 依然是目前化学学科, 乃至药物和材料领域的前沿和研究热点。我们国家对不对称催化的研究虽然起步较晚, 但近十年来, 随着国家对手性科学与技术日益重视, 目前我国科学家不仅在基础理论研究方面, 诸如具有完全知识产权手性配体及催化剂的制备、新的不对称反应的建立、新概念与新方法的创立, 以及手性识别、放大与传递、催化机理等研究方面取得了长足的进展, 已在某些方面达到了国际领先的水平, 而且在手性技术的开发和手性药物的制备等方面也显示了很好的发展势头。

近年来, 在图书出版方面, 有关手性合成和手性药物方面的专著或专论也已经发行了多部, 涵盖了不对称催化合成的各个方面, 但这些图书的重点主要是关注不对称催化反应、相关的手性催化剂以及其在手性药物合成中的应用。为了及时总结不对称催化研究领域的最新成就和发展趋势, 系统和全面地介绍不对称催化领域发展的新思想、新概念和新方法, 我们同国内从事不对称催化/合成领域的多位专家学者一起编写了《不对称催化新概念与新方法》一书, 希望从不同的角度出发, 围绕手性合成中的科学和技术问题, 从更深层次和更前沿的角度, 展示不对称催化领域的重要和最新进展以及面临的挑战, 引导我国手性科学和技术的研究向更高和更深层次发展。

本书共分 20 章, 虽然内容涵盖不对称催化研究的多个方面, 但不追求对每个主题的全面介绍, 而是突出对该研究领域发展的新思想、新概念和新方法的重点阐述。前 3 章分别是不对称催化中的非线性效应、不对称自催化反应和不对称毒化与活化, 均涉及手性金属配合物之间或手性金属配合物与非手性(含外消旋)金属配合物之间的簇集或聚集, 从而导致真正催化活性中心手性诱导能力与催化活性的提高。第 4~8 章重点介绍手性配体(催化剂)设计中的新策略与新思想, 从氢键作用、立体和电子效应等因素的考量到手性配体(催化剂)设计中的对称性问题(从传统的 C<sub>2</sub> 到 C<sub>3</sub> 对称性)和全新手性螺环骨架的应用。第 9~11 章涉及不对称催化反应中的一些新发展, 包括了不对称光化学反应中的新概念与新方法、串联的不对称催化反应、不对称双活化催化反应以及组合酸催化的不对称催化反应。第 12, 第 13 章包括不对称催化的动态动力学拆分和催化不对称去对称化策略的原理及在不对称催化合成中的应用。接下来的第 14 章概括介绍了组合化学原理在手性配体(催化剂)筛选中的应用, 包括手性催化剂库的制备和高通量筛选方法。反应介质在不对称催化反应中扮演着十分重要的角色, 环境友好介质在不对称催化反应中的应用已逐渐从简单的溶剂替换上升为一个全新的研究过程(第 15 章)。手性催化剂的分离回收与再利用一直是均相不对称催化研究的一个核心问题, 第 16 章重点讲述了近期发展和建立的催化剂负载与分离回收新方法与新概念。酶催化和金属催化是目前不对称催化领域的两个最有效途径, 但又各有优缺点, 第 17 章介绍了二者的融合与组合, 及其在不对称催化应用中取得的一些突破性研究进展。作

为不对称催化在合成一些重要手性化合物的应用，第 18 章叙述了催化不对称构建手性含氟有机化合物过程中的新策略与新方法。最后两章通过典型案例分析分别介绍了不对称催化反应机理研究中的若干方法和新进展，以及不对称催化反应如何从学术研究成功走向工业应用。

最后，编者希望借本书的一角衷心感谢所有参编者的大力协作和鼎力支持。尽管各位同行工作十分繁忙，但都尽心尽力地在很短的时间内完成了撰写任务，正是他们的辛勤劳动和努力才使得本书得以圆满出版。编者更不会忘记戴立信院士在本书编写的整个过程中给予的宝贵建议和指导。还要感谢国家自然科学基金委员会对本书完成所给予的资助，并对化学工业出版社各位同仁的大力支持与合作表示深深的谢意。虽然本书已经脱稿，但我们并不感到轻松。对书中可能出现的一些不足之处，我们深感歉意，望读者不吝赐教。

丁奎岭 范青华

2008 年 8 月



# 目 录

<b>第 1 章 不对称催化中的非线性效应</b> .....	1
1.1 非线性效应的根源 .....	2
1.1.1 $ML_n$ ( $n \leq 4$ ) 体系模型 .....	3
1.1.2 储蓄器模型 .....	4
1.1.3 Michaelis-Menten 稳定态动力学模型 .....	4
1.1.4 Blackmond 动力学结果 .....	5
1.1.5 非线性效应中的相图研究 .....	5
1.2 非线性效应 .....	7
1.2.1 烷基锌与醛的加成反应 .....	7
1.2.2 聚合反应 .....	11
1.2.3 Diels-Alder 反应 .....	12
1.2.4 不对称环氧化反应 .....	17
1.2.5 硫醚的不对称氧化 .....	19
1.2.6 烯烃的双羟化反应——非对映体催化剂导致的 (+)-NLE .....	19
1.2.7 烯丙位的氧化反应 .....	21
1.2.8 $\alpha, \beta$ 不饱和酮的共轭加成反应 .....	21
1.2.9 不对称 Ene 反应 .....	23
1.2.10 醛的不对称烷基化反应和羟醛缩合反应 .....	24
1.2.11 羰基化合物的不对称还原 .....	24
1.2.12 氨基酸催化糖的合成 .....	26
1.2.13 动力学拆分中非线性效应 .....	26
1.2.14 基于不对称毒化和不对称放大的组合不对称催化反应 .....	29
1.3 总结与展望 .....	31
参考文献 .....	31
<b>第 2 章 不对称自催化反应</b> .....	34
2.1 不对称自催化反应的发现与早期研究进展 .....	35
2.2 手性有机化合物引发的不对称自催化反应 .....	39
2.3 手性无机化合物及物理因素引发的不对称自催化反应 .....	42
2.4 新发现的不对称自催化反应体系 .....	44
2.5 不对称自催化反应的应用 .....	45

2.6	不对称自催化反应与绝对不对称合成	46
2.7	不对称自催化反应的机理研究	47
2.8	自然界手性起源问题的探讨	48
2.9	总结与展望	48
	参考文献	49

### 第3章 不对称毒化与活化 51

3.1	外消旋催化剂的对映选择性毒化	52
3.1.1	氢化反应	52
3.1.2	Diels-Alder 与杂 Diels-Alder 反应	54
3.1.3	羰基-烯 (Carbonyl-ene) 反应	56
3.1.4	烯丙基加成反应	56
3.1.5	二乙基锌加成反应	57
3.2	不对称活化	58
3.2.1	外消旋催化剂的对映选择性活化	58
3.2.2	非手性催化剂的对映选择性活化	60
3.2.3	光学纯手性催化剂的进一步活化	68
3.2.4	不对称毒化与活化策略的同时应用	74
3.3	总结与展望	75
	参考文献	75

### 第4章 基于氢键作用的手性催化剂的设计与应用 78

4.1	手性二醇和二萘酚类化合物催化的不对称有机反应	78
4.2	脲或硫脲参与的有机小分子催化反应	82
4.2.1	席夫碱衍生的手性脲或硫脲类催化剂	84
4.2.2	手性双功能硫脲催化剂	86
4.3	手性磷酸催化的有机反应	93
4.3.1	亚胺的不对称加成反应	93
4.3.2	手性 Brønsted 酸催化的 Aza-Diels-Alder 反应	101
4.3.3	不对称氢转移反应	104
4.4	总结与展望	107
	参考文献	107

### 第5章 基于立体和电子效应的手性催化剂设计与应用 111

5.1	配体的立体效应在不对称催化反应中的作用	111
5.1.1	Taddol 类配体	111
5.1.2	含双噁唑啉骨架配体	113
5.1.3	DIOP 类配体	116
5.1.4	轴手性的双芳环类配体	117

5.1.5	Salen 类配体	121
5.1.6	具有糖骨架的配体	123
5.1.7	一些其他结构的配体	123
5.2	配体的电子效应在不对称催化反应中的作用	124
5.2.1	含双咪唑啉骨架配体	124
5.2.2	轴手性的双芳环类配体	125
5.2.3	二茂铁骨架配体	128
5.2.4	Salen 类配体	133
5.2.5	具有糖骨架的配体	135
5.2.6	一些其他结构的配体	137
5.3	总结与展望	139
	参考文献	140

## 第 6 章 手性配体设计中的对称性问题：从 $C_2$ 到 $C_3$ 的对称性 142

6.1	$C_3$ 对称性的咪唑啉配体的合成及其在不对称反应中的应用	144
6.1.1	配体的合成	144
6.1.2	三咪唑啉配体在不对称催化中的应用	145
6.1.3	$C_3$ 对称性醇、酚类配体在不对称反应中的应用	156
6.1.4	$C_3$ 对称性膦配体在烯烃的不对称氢化反应中的应用	160
6.1.5	其他 $C_3$ 对称的分子	160
6.2	总结与展望	161
	参考文献	162

## 第 7 章 手性螺环骨架在配体设计中的应用 164

7.1	手性螺环配体的设计合成	165
7.1.1	手性螺环双膦（磷）配体合成	166
7.1.2	手性螺环单膦（磷）配体合成	169
7.1.3	手性螺环膦-氮配体合成	171
7.1.4	手性螺环双氮配体合成	172
7.2	手性螺环配体在不对称催化反应中的应用	172
7.2.1	不对称催化氢化反应	173
7.2.2	不对称催化碳-碳键形成反应	183
7.2.3	分子内的不对称环化反应	189
7.2.4	其他类型的不对称催化反应	192
7.3	总结与展望	194
	参考文献	194

## 第 8 章 不对称光化学反应 197

8.1	溶液中的不对称光化学反应	197
8.1.1	圆偏振光（CPL）诱导的绝对不对称光反应	197

8.1.2	手性取代基诱导的不对称光化学反应 .....	200
8.1.3	手性配合剂诱导的不对称光化学反应 .....	204
8.1.4	不对称光敏化反应 .....	206
8.2	主-客体中的不对称光化学反应 .....	208
8.2.1	晶体中的不对称光化学反应 .....	208
8.2.2	环糊精诱导的不对称光化学反应 .....	221
8.2.3	手性氢键配合试剂诱导的不对称光化学反应 .....	231
8.2.4	沸石中的不对称光化学反应 .....	241
8.3	总结与展望 .....	245
	参考文献 .....	246
<b>第 9 章 串联的不对称催化反应 .....</b>		<b>250</b>
9.1	金属催化的串联不对称反应 .....	250
9.1.1	阴离子反应过程 .....	250
9.1.2	自由基过程 .....	258
9.1.3	周环反应过程 .....	260
9.1.4	卡宾过程 .....	261
9.1.5	串联的多组分反应过程 .....	262
9.1.6	过渡金属参与的串联反应 .....	264
9.2	有机小分子催化的不对称串联反应 .....	267
9.2.1	手性胺催化的不对称串联反应 .....	268
9.2.2	Brønsted 酸催化的串联反应 .....	279
9.3	总结与展望 .....	283
	参考文献 .....	283
<b>第 10 章 不对称双活化策略 .....</b>		<b>288</b>
10.1	硼烷参与的羰基不对称还原反应 .....	288
10.2	催化羰基不对称加成反应 .....	289
10.2.1	催化羰基不对称烷基化反应 .....	290
10.2.2	催化羰基不对称烯丙基化反应 .....	291
10.2.3	催化不对称腈化反应 .....	294
10.3	催化不对称 1,4-加成反应 .....	299
10.4	催化不对称 Aldol 反应 .....	302
10.5	催化不对称 Mannich 型反应 .....	307
10.6	催化不对称氧(氮)杂环丙烷化物的开环反应 .....	310
10.7	总结与展望 .....	313
	参考文献 .....	314
<b>第 11 章 组合酸催化剂在不对称催化中的应用 .....</b>		<b>319</b>
11.1	路易斯酸协助的路易斯酸 .....	320



11.2	布朗斯特酸协助的路易斯酸	333
11.3	路易斯酸协助的布朗斯特酸	344
11.4	布朗斯特酸协助的布朗斯特酸	352
11.5	总结与展望	361
	参考文献	362
<b>第 12 章 不对称催化中的动态动力学拆分方法</b>		366
12.1	动力学拆分与动态动力学拆分	366
12.2	消旋化机理	367
12.3	化学催化的动态动力学拆分	368
12.3.1	过渡金属催化的动态动力学拆分	369
12.3.2	有机小分子催化的动态动力学拆分	374
12.4	酶催化的动态动力学拆分	376
12.4.1	非金属催化消旋化动态动力学拆分反应	376
12.4.2	过渡金属催化消旋化动态动力学拆分反应	380
12.5	总结与展望	391
	参考文献	391
<b>第 13 章 去对称化策略在不对称催化中的应用</b>		394
13.1	亲核试剂对内消旋环氧化合物的去对称化开环反应	394
13.1.1	碳亲核试剂对内消旋环氧化合物的去对称化开环	394
13.1.2	氮亲核试剂对内消旋环氧化合物的去对称化开环	398
13.1.3	氧亲核试剂对内消旋环氧化合物的去对称化开环	401
13.1.4	硫亲核试剂对内消旋环氧化合物的去对称化开环	403
13.1.5	卤素亲核试剂对内消旋环氧化合物的去对称化开环	404
13.1.6	其他亲核试剂对内消旋环氧化合物的去对称化开环	406
13.2	内消旋氮杂环丙烷化合物的去对称化开环反应	407
13.3	环状酸酐化合物的去对称化	409
13.4	内消旋二醇的去对称化	414
13.5	通过烯炔复分解反应的去对称化	420
13.6	总结与展望	427
	参考文献	427
<b>第 14 章 组合不对称催化</b>		431
14.1	手性催化剂库的制备	432
14.1.1	通过手性配体多样性实现手性催化剂的多样性	432
14.1.2	通过手性配体、非手性配体以及添加物多样性, 或者配体、金属离子、 反应条件以及底物平行组合构建手性催化剂库	440
14.2	高通量筛选方法	447

14.2.1	手性 HPLC 和 GC 测定法	447
14.2.2	HPLC-CD 测定技术	449
14.2.3	CD 法	450
14.2.4	荧光法	452
14.2.5	金属离子指示剂法	454
14.2.6	质谱测定法	455
14.2.7	核磁共振法	455
14.2.8	红外热谱法	456
14.2.9	阵列毛细管电泳法	457
14.2.10	紫外-可见光谱系统	457
14.2.11	酶催化方法	458
14.2.12	酶免疫测定法	458
14.2.13	液晶法	459
14.2.14	分子印迹聚合物测定法	459
14.2.15	pH 指示剂法	460
14.2.16	拉曼光谱法	460
14.3	总结与展望	461
	参考文献	461

## 第 15 章 环境友好介质中的不对称催化 464

15.1	水相中的不对称催化反应	464
15.1.1	水存在下的不对称催化	465
15.1.2	纯水相中的不对称催化	468
15.1.3	纯水中的不对称催化	469
15.1.4	不对称胶束催化	470
15.2	离子液中的不对称催化反应	473
15.2.1	离子液中的不对称催化——过渡金属催化	474
15.2.2	离子液中的不对称催化——有机小分子催化	474
15.2.3	离子液共价负载的不对称催化剂	476
15.2.4	手性离子液为介质的催化反应	477
15.2.5	离子液型不对称有机小分子催化剂	479
15.3	其他非经典溶剂中的不对称催化	481
15.3.1	PEG 中的不对称催化	482
15.3.2	PC 中的不对称催化	484
15.3.3	无溶剂或高浓度下的不对称催化	485
15.4	总结与展望	488
	参考文献	488

## 第 16 章 手性催化剂负载化中的若干新概念与新方法 493

16.1	非共价键负载手性催化剂	493
------	-------------	-----

16.1.1	物理包埋负载法	494
16.1.2	离子键负载法	496
16.1.3	氢键负载法	498
16.1.4	金属与配体的螯合作用负载法	499
16.2	负载液膜催化体系	500
16.2.1	负载水相液膜催化体系	500
16.2.2	负载离子液体液膜催化体系	501
16.3	手性金属纳米粒子催化体系	503
16.3.1	手性助剂修饰的金属纳米粒子催化剂	503
16.3.2	金属纳米粒子负载的手性催化剂	505
16.4	无机多孔材料负载手性催化剂	507
16.4.1	纳米孔内的不对称催化反应	507
16.4.2	手性有机-无机组装体催化体系	511
16.5	“自负载”催化体系	514
16.6	可溶性高分子负载体系	517
16.7	树状大分子负载体系	522
16.8	温控相变催化体系	530
16.9	连续流动催化体系	531
16.9.1	连续“膜”分离催化反应体系	532
16.9.2	连续“柱”分离催化反应体系	534
16.10	总结与展望	538
	参考文献	538

## **第 17 章 酶与金属催化剂体系的融合与组合** ..... 543

17.1	酶催化与金属催化相组合的动态动力学拆分	543
17.1.1	动态动力学拆分的基本理论	544
17.1.2	仲醇的动态动力学拆分	547
17.1.3	其他金属外消旋化催化剂参与的仲醇的动态动力学拆分	550
17.1.4	官能团化的醇的动态动力学拆分	551
17.1.5	胺类化合物的动态动力学拆分	554
17.2	人工金属酶的制备及其在不对称催化反应中的应用	555
17.2.1	人工金属酶的制备	555
17.2.2	人工金属酶在不对称催化中的应用	562
17.2.3	DNA 和金属相融合在不对称催化中的应用	569
17.3	总结与展望	570
	参考文献	570

## **第 18 章 催化不对称构建手性含氟有机化合物的新策略** ..... 575

18.1	手性单氟有机化合物的催化不对称合成	576
18.1.1	催化不对称氟化法	576

18.1.2	类去对称性催化氟化法	584
18.1.3	催化不对称串联氟化法	585
18.1.4	基于潜手性或外消旋含氟砌块的催化不对称转化法	587
18.2	手性氟甲基化合物的催化不对称合成	591
18.2.1	催化不对称单、双、三氟甲基化反应	591
18.2.2	基于潜手性含三氟甲基砌块的催化不对称转化法	596
18.3	手性多氟烷基化合物的催化不对称合成	608
18.4	总结与展望	609
	参考文献	609

## 第 19 章 不对称催化反应机理研究中的若干方法(典型案例分折) 615

19.1	不对称双羟化反应机理	615
19.2	二乙基锌对羰基化合物不对称加成的反应机理	623
19.3	不对称氢化反应机理	627
19.3.1	铑催化的不对称氢化反应机理	627
19.3.2	钌催化的不对称转移氢化反应机理	630
19.3.3	钌催化的不对称氢化反应机理	634
19.3.4	双膦-双胺/钌催化的不对称氢化反应机理	635
19.4	不对称 HDA 反应机理研究	638
19.5	不对称反应中氢键作用的机理研究	640
19.6	末端环氧化合物的水解动力学拆分机理研究	642
19.7	总结与展望	645
	参考文献	645

## 第 20 章 不对称催化从学术研究到工业应用(典型案例分折) 649

20.1	L-多巴的不对称催化合成	649
20.2	(S)-异丙甲草胺的不对称催化合成	651
20.3	青(碳青)霉烯关键中间体: 3-羟乙基-4-乙酰氧基氮杂环丁酮衍生物 (4AA) 的制备	652
20.4	金属催化硫醚的不对称氧化: 左旋奥美拉唑的工业制备	653
20.5	总结与展望	655
	参考文献	655



# 第 1 章 不对称催化中的非线性效应

张生勇 何 炜

(第四军医大学手性技术研究中心)

不对称催化反应中的非线性效应 (nonlinear effect, NLE) 是指在某些不对称反应中, 手性辅剂或手性配体的  $ee$  值与产物  $ee$  值之间的非线性关系<sup>[1]</sup>。在通常情况下, 不对称反应中手性产物的  $ee$  值 ( $ee_{\text{prod}}$ ) 与所使用的手性辅剂或手性配体的  $ee$  值 ( $ee_{\text{aux}}$ ) 成正比, 即  $ee_{\text{prod}} = ee_{\text{max}} \cdot ee_{\text{aux}}$ 。对特定的反应而言,  $ee_{\text{max}}$  为一常数。也就是说, 所用辅剂或配体的  $ee$  值愈高, 产物的  $ee$  值也就愈高, 二者呈线性 (linear, LE) 关系 (图 1-1, A)。直到 1986 年, Kagan 及其合作者在定量地研究了手性辅剂的光学纯度与反应的对映选择性的关系时发现了三个反应的  $ee_{\text{prod}}$  与  $ee_{\text{aux}}$  之间明显偏离线性关系的例子<sup>[2]</sup> (图 1-2), 特别是香叶醇的不对称 Sharpless 环氧化反应 (式 1-1), 用光学纯度较低的酒石酸乙酯得到了光学纯度较高的环氧化物 [图 1-2, (a)]。他们把这种偏离线性关系的现象称为非线性效应, 它可分为正的非线性效应 [(+)-NLE] (图 1-1, B) 和负的非线性效应 [(-)-NLE] (图 1-1, C)。当反应呈 (+)-NLE 时, 在一定范围内,  $ee_{\text{prod}} > ee_{\text{aux}}$ , 即用光学纯度较低的手性辅剂能给出光学纯度较高的产物。Oguni 把这种现象叫做不对称放大 (amplification) 作用<sup>[3]</sup>, 而将负的非线性效应则称为不对称缩减 (depletion)。

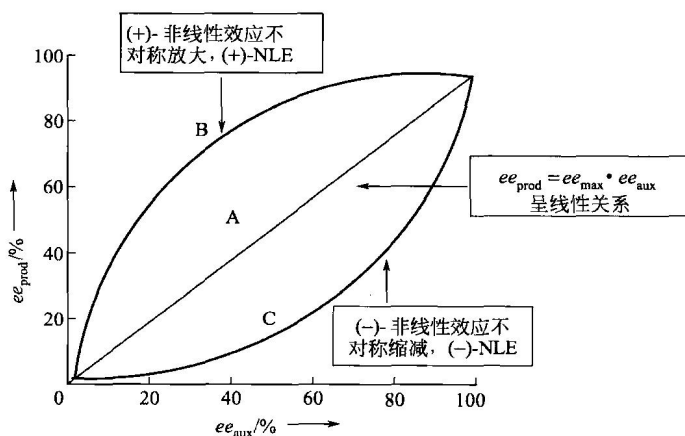


图 1-1  $ee_{\text{prod}}$  与  $ee_{\text{aux}}$  的关系

(图中的直线和曲线 A、B 和 C 不涉及手性辅剂和产物的绝对构型)