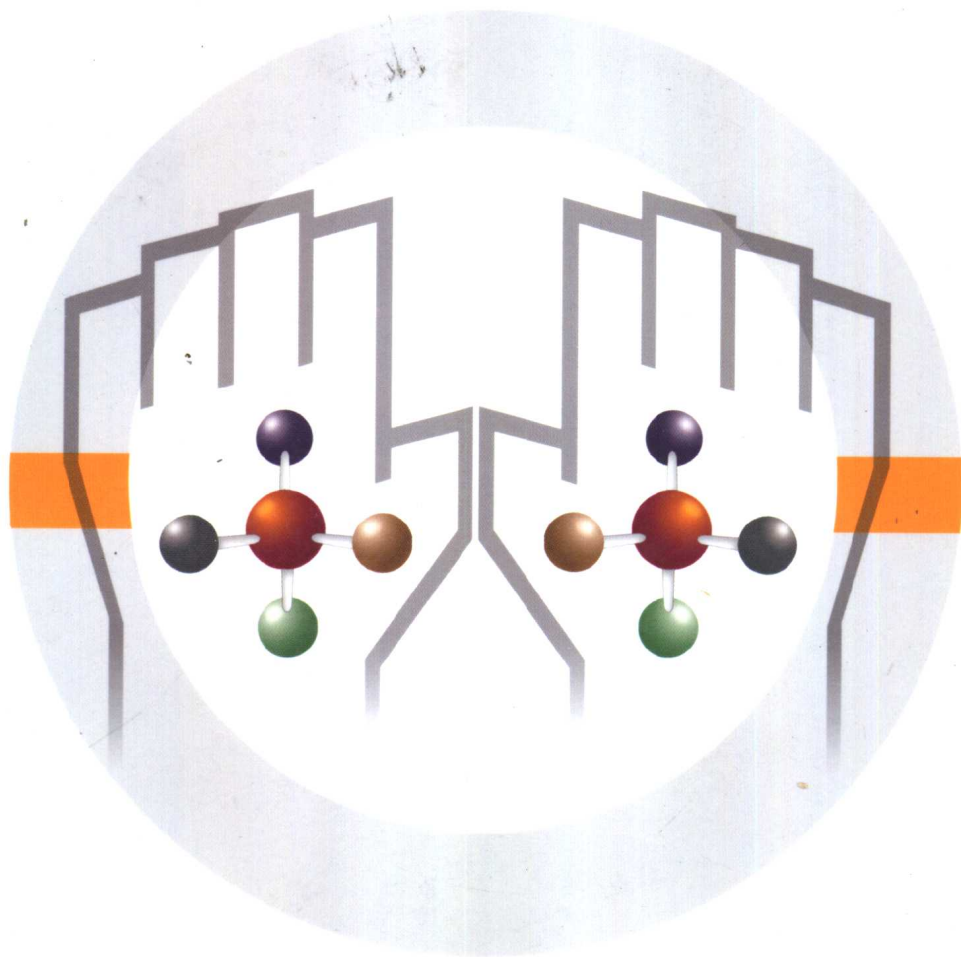


# 不对称催化反应

——原理及在有机合成中的应用

张生勇 郭建权 著



 科学出版社  
[www.sciencepress.com](http://www.sciencepress.com)

## 内 容 简 介

本书总结了作者 20 年来从事不对称催化反应研究的成果,并参考国内外 20 世纪 80 年代末以来(主要是近 10 年来)该领域的原始文献和最新进展编写而成。全书共 12 章,主要包括不对称氢化、不对称环氧化、不对称异构化、不对称氢甲酰化、不对称氢硅烷化、不对称环丙烷化和氮丙啶化及不对称 Diels-Alder 反应、不对称相转移催化反应等的基本原理。不对称催化反应在药物、食品添加剂、农药、香料以及电子元件特殊材料等领域的应用则分散在各章介绍。

本书介绍了不对称催化反应的最新研究成果和进展,可供高等院校相关专业的高年级学生、硕士、博士研究生及相关专业的工程技术人员阅读、参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

不对称催化反应——原理及在有机合成中的应用/张生勇,郭建权著.  
—北京:科学出版社,2002

ISBN 7-03-009975-3

I. 不… II. ①张…②郭… III. 不对称有机合成-催化-反应-研究  
IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 098287 号

责任编辑:胡华强 卢秀娟 杨向萍 / 责任校对:柏连海

责任印制:安春生 / 封面设计:王 浩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新蕾印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

\*

2002 年 12 月第 一 版 开本: B5(720 × 1000)

2002 年 12 月第一次印刷 印张: 31 1/2

印数: 1—2 500 字数: 604 000

定价: 58.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈北燕〉)

## Preface

Asymmetric catalysis is a field which was considered for a long time as of minor importance for synthesis (apart enzymatic reactions). It was only since 1970 that major improvements came, especially thanks to organometallic catalysis. I am pleased that Professors Zhang and Guo decided to write a monograph on this important topic, which can no more be ignored. The book gives the principles of asymmetric catalysis and covers a large range of asymmetric reactions, including phase-transfer catalysis. Examples are given for each class of catalytic reactions. Mechanisms are also discussed. This book will be of great help for advanced students and researchers involved in modern organic synthesis or industrial processes. I congratulate the authors for this excellent and in time treatise.

Professor Henri B. Kagan

Paris-South University

Orsay, France.



March 5, 2002

(附参考译文)

不对称催化领域对合成反应的重要性以前一直颇受冷落(酶催化反应除外)。直至1970年,特别是由于有机金属催化反应的发展,该领域才出现重大转机。我很高兴获悉张生勇教授和郭建权教授决定就该重要专题写一本专著。该书介绍了不对称催化反应原理,全面阐述了包括相转移催化反应的各类不对称反应。每类催化反应举例详尽,并对机理进行了探讨。该书对在现代有机合成领域或工业生产中从事学习或工作的高年级学生和研究者将颇有裨益。该书是一本优秀而且及时的论著。在此,我向作者表示祝贺。

HB卡岗教授

巴黎南大学

法国

(签名)

2002年3月5日

## 前 言

历经数载,几易其稿,拙作终于问世,有几分喜悦,又有几分不安,……。

1979年,我们作为国家改革开放后的首批留学人员到巴黎南大学 Kagan 教授领导的不对称合成实验室进修,从此就与不对称催化反应结下不解之缘,并一直工作在这种氛围之中。多年以前,我们就打算写一本这方面的书,但面对浩如烟海的文献和综述,加之其他事情的干扰,一直未能如愿。1995年,我们才决心在不对称催化反应丰富多彩的内容中,删繁就简,用有限的篇幅既介绍这一领域突破性的原创工作,又把最新进展介绍给读者,以了却多年来的宿愿。

尽管本书涉猎了不对称催化反应的大部分领域,也列举了不少典型例子,但比起该领域的飞速发展和丰富成果,本书的内容仍只是一鳞半爪。然而,只要读者通过这本书能对手性催化技术有所了解,并由此对其产生兴趣的话,那么,我们的目的也就达到了。

绿色化学所追求的目标是实现高效、高选择性(包括化学选择、区域选择、立体选择和对映选择)的化学反应,极少的副产物,实现“零排放”,以达到“原子经济性”反应。相对于化学量的反应,在金属络合物催化剂的存在下进行的高效、高选择性反应更符合绿色化学的基本要求。虽然利用传统的拆分外消旋体可以得到单一的手性分子,但是,最高的产率也仅 50%,另一半异构体只得废弃,不仅污染环境,也与原子经济性原则相去甚远。因此,不对称催化反应更符合绿色化学的要求。基于同样的理由,本书主要介绍不对称催化反应,几乎不涉及经典的拆分方法和手性源合成。

前不久,三位从事不对称合成研究的科学家 Knowles、Noyori 和 Sharpless,由于在不对称氢化反应和氧化反应研究中的突出贡献而分享了 2001 年的诺贝尔化学奖。正如瑞典皇家科学院的颁奖书中所说:“这些获奖者开辟了全新的研究领域,……。现在,他们的基本研究正在用于若干医药产品的工业合成,例如抗生素、消炎药和心脏病药”。毫无疑问,这将激励化学家更加关注不对称催化反应的研究,在现有成果的基础上,更深入地了解反应的机理,以便设计并合成高效的、高选择性的新型催化剂。

在本书出版之际,我们谨对参与和协助本书出版的老师和同行深表谢意,尤其是中国科学院上海有机化学研究所戴立信院士、陆熙炎院士、邓敏智教授等,由于他们的推荐和鼓励,使作者更加有信心完成此书的撰写。戴院士还为我们提供了

若干原始文献。我们的导师、法兰西科学院院士 Kagan 教授在百忙之中为本书作序,使我们深受感动。当然还有国家自然科学基金委员会 15 年来对我们工作的连续资助,才使我们一直能够继续这方面的研究。毫不夸张地说,没有这些宝贵的支持,我们的工作就难以为继。这次国家自然科学基金委员会又提供资金,支持本书出版。在此,我们谨表示衷心感谢。

在本书的编写过程中得到了第四军医大学化学教研室和北京师范大学化学系有机化学教研室的热情鼓励和支持。第四军医大学化学教研室的合作者孙晓莉、匡永清、姜茹、柳巍、李晓晔、何炜、程司堃、王平安、路丽华等以及历届的硕士生、博士生为此书都付出了艰辛的劳动;北京师范大学化学系金林培教授、西北大学化学系史启桢教授、史真教授、王建华教授等都提供过这样或那样的帮助,我们的感谢之情是难以言表的。李威女士在书稿录入方面做了大量工作,在此也一并感谢。

由于作者才疏学浅,加之时间仓促,疏忽或差错之处在所难免,敬请读者不吝指教。

张生勇 郭建权

2002 年 3 月

# 目 录

Preface .....	i
前言 .....	iii
第 1 章 导言 .....	1
§ 1.1 拆分外消旋体 .....	3
§ 1.2 手性源合成 .....	5
§ 1.3 不对称合成 .....	6
参考文献 .....	14
第 2 章 不对称氢化反应 .....	16
§ 2.1 手性过渡金属络合物催化剂 .....	16
§ 2.2 烯烃的不对称氢化反应 .....	27
§ 2.3 酮的不对称氢化反应 .....	48
§ 2.4 亚胺的不对称氢化反应 .....	54
§ 2.5 不对称氢转移反应 .....	60
参考文献 .....	67
第 3 章 烯烃的不对称异构化反应 .....	74
§ 3.1 烯丙胺的不对称异构化反应 .....	74
§ 3.2 烯丙醇的不对称异构化反应 .....	83
§ 3.3 其他烯丙基化合物的不对称异构化反应 .....	86
§ 3.4 烯烃的不对称异构化反应 .....	90
参考文献 .....	91
第 4 章 不对称二羟化和氨基化反应 .....	93
§ 4.1 一般原理和反应历程 .....	93
§ 4.2 烯烃的不对称二羟化反应 .....	98
§ 4.3 二醇在有机合成中的应用 .....	120
§ 4.4 不对称氨基化反应 .....	128
参考文献 .....	135
第 5 章 不对称环氧化反应 .....	140
§ 5.1 Sharpless 不对称环氧化反应 .....	140
§ 5.2 Jacobsen 非官能化烯烃的环氧化反应 .....	149

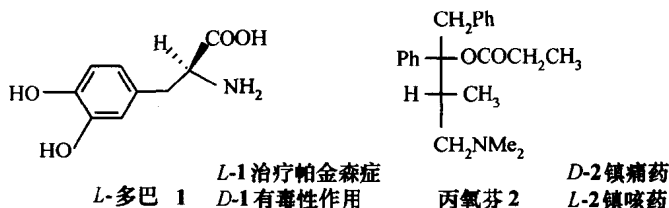
§ 5.3 手性金属卟啉催化的非官能化烯烃的环氧化反应 .....	155
§ 5.4 手性酮催化的非官能化反式烯烃的环氧化反应 .....	158
§ 5.5 环氧化物在有机合成中的应用 .....	169
参考文献 .....	172
<b>第 6 章 硫醚的不对称氧化及其他不对称氧化反应</b> .....	<b>175</b>
§ 6.1 硫醚的不对称氧化反应 .....	175
§ 6.2 C—H 键的不对称氧化反应 .....	182
§ 6.3 Baeyer-Villiger 不对称氧化反应 .....	184
参考文献 .....	185
<b>第 7 章 不对称氢甲酰化及其他类似反应</b> .....	<b>187</b>
§ 7.1 催化剂和反应机理 .....	188
§ 7.2 不对称氢甲酰化反应 .....	190
§ 7.3 不对称氢酯化反应 .....	209
§ 7.4 不对称加氢酰化反应 .....	209
§ 7.5 不对称氢氰化反应 .....	210
§ 7.6 不对称硼氢化反应 .....	211
§ 7.7 结束语 .....	214
参考文献 .....	215
<b>第 8 章 不对称氢硅烷化反应</b> .....	<b>219</b>
§ 8.1 序言 .....	219
§ 8.2 酮的不对称氢硅烷化反应 .....	222
§ 8.3 亚胺的不对称氢硅烷化反应 .....	245
§ 8.4 烯烃的不对称氢硅烷化反应 .....	249
§ 8.5 结束语 .....	264
参考文献 .....	264
<b>第 9 章 不对称 Diels-Alder 反应</b> .....	<b>268</b>
§ 9.1 手性硼催化剂 .....	268
§ 9.2 手性铝催化剂 .....	275
§ 9.3 手性铁和手性镁催化剂 .....	277
§ 9.4 手性钛催化剂 .....	278
§ 9.5 手性镧催化剂 .....	283
§ 9.6 手性铜和手性锌催化剂 .....	284
§ 9.7 手性镧系元素催化剂 .....	289
§ 9.8 手性钨和手性铂催化剂 .....	292

§ 9.9 其他手性催化剂 .....	293
参考文献 .....	297
<b>第 10 章 不对称生成碳-碳键的反应 .....</b>	<b>300</b>
§ 10.1 钨和镍络合物催化的不对称烯丙基烷基化反应 .....	300
§ 10.2 格氏试剂的不对称偶联反应 .....	343
§ 10.3 不对称醛醇缩合反应 .....	348
§ 10.4 二烷基锌和醛的不对称加成反应 .....	374
§ 10.5 结束语 .....	412
参考文献 .....	413
<b>第 11 章 不对称相转移反应 .....</b>	<b>420</b>
§ 11.1 相转移催化的基本原理 .....	420
§ 11.2 不对称相转移催化剂 .....	421
§ 11.3 不对称相转移催化反应 .....	424
§ 11.4 结束语 .....	444
参考文献 .....	445
<b>第 12 章 不对称环丙烷化和氮丙啶化反应 .....</b>	<b>447</b>
§ 12.1 重氮酯生成的金属卡宾体与烯烃的不对称环丙烷化反应 .....	447
§ 12.2 对映选择的 Simmons-Smith 环丙烷化反应 .....	476
§ 12.3 不对称氮丙啶化反应 .....	479
参考文献 .....	482
<b>索引 .....</b>	<b>487</b>

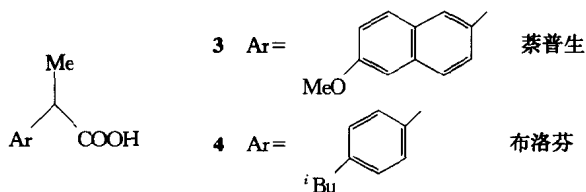


## 第 1 章 导 言

手性是指物质的一种不对称性,好比人的左手和右手的关系。手性是自然的特征之一,也是一切生命的基础,生命现象依赖于手性的存在和手性的识别。因此,一切动植物以及人体对药物等都具有精确的手性识别能力。手性药物的构型不同,它们的生理活性和毒性也不相同。*L*-多巴 **1** 是治疗帕金森病的良药,但它的对映体却有严重的毒性作用。丙氧芬(propoxyphene)**2** 的左旋体与右旋体有相似的镇咳活性,但只是右旋体有镇痛作用,所以右旋体(darvon)作为镇痛药,左旋体(novrad)作为镇咳药已分别上市。



$\alpha$ -芳基丙酸类药物是重要的非甾体消炎镇痛药,虽然它们的两种对映体都有药效,但(*S*)-异构体的药效比(*R*)-异构体高得多。(*S*)-萘普生 **3** 的药效是(*R*)-**3** 的 35 倍;(*S*)-布洛芬 **4** 是(*R*)-**4** 的 28 倍。



目前世界上使用的药物总数大约为 1900 种,手性药物占 50% 以上<sup>[1]</sup>。在 200 种常见的临床药物中,手性药物多达 114 种。1993 年光学活性药物的销售额超过 350 亿美元。2000 年有 35% 的合成药物将以单一旋光异构体上市<sup>[2]</sup>。旋光纯化合物因其所具有的特殊性质和非凡功能,不仅在药物中,而且在农药、香料、食品添加剂和昆虫信息素等领域中均获得了广泛的应用。此外,在分子电子学、分子光学以及特殊材料中也引起了人们的普遍关注。液晶材料在光信号的记录、储存和显示方面有重要用途。研究结果显示:胆甾型液晶都是由手性分子组成,向列型液晶却是由内消旋体或非手性化合物组成,若向向列型液晶中加入手性分子,就会促使向列型液晶向胆甾型液晶转变。旋光纯高聚物与消旋体相比具有优良的性能,光

学活性的  $\alpha$ -苯基- $\alpha$ -乙基- $\beta$ -丙内酯聚合物的熔点竟比相应的外消旋体聚合物高  $130^{\circ}\text{C}$ 。

手性是生命科学中的一个关键因素,酶的高度立体专一性这一事实,就足以说明生命过程包含着极为丰富且又非常复杂的立体化学内容。组成蛋白质的天然氨基酸都是 *L*-构型,而天然的糖类化合物大多是 *D*-构型。若用人工合成的 *D*-氨基酸组成多肽和蛋白质,这样的多肽和蛋白质该有什么样的生理作用?探讨这些问题,无疑会在分子水平揭开生命的奥秘。解答这些问题,必须依靠立体化学的指导和对立体化学的深入了解。

制备手性化合物已经成为化学家面临的严峻挑战。迄今获得这类化合物的主要方法可归纳为:(1)外消旋体拆分[图 1-1,式(1.1)];(2)手性源合成[式(1.2)];(3)不对称诱导[式(1.3)];(4)手性放大[式(1.4)];(5)催化不对称合成[式(1.5)]。

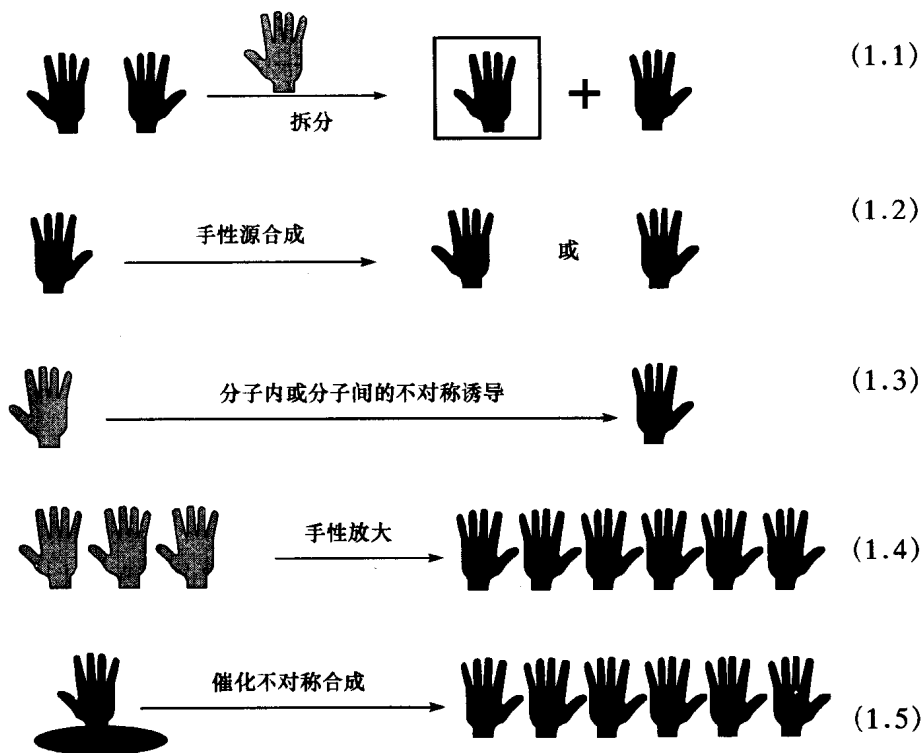


图 1-1 获得手性化合物的方法  
(左手和右手分别代表左旋体和右旋体)

## § 1.1 拆分外消旋体

拆分是用物理、化学或生物方法将外消旋体分离成单一异构体。这是一种经典的方法,在工业生产中的应用已有 100 多年历史,目前仍然是获得手性物质的有效方法之一。不能转化为非对映体的分子或含有能够外消旋的两个以上手性中心的分子,不适合用拆分法分离。

根据晶格中填充物的性质,把外消旋体分为三类(图 1-2):外消旋混合物、外消旋化合物和外消旋固体溶液。在外消旋混合物中,晶格中的每个晶胞(unit cell)仅包括一种对映体,而外消旋化合物的每个晶胞含有等量的对映体。在外消旋固体溶液中,两个对映体以无序的方式共存于晶格中。

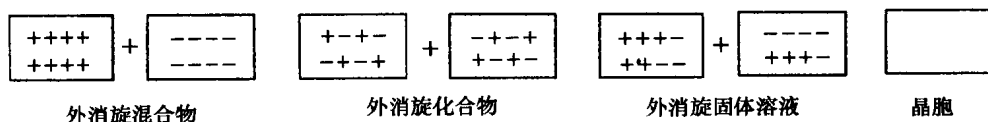


图 1-2 外消旋物的分类

根据外消旋物的类型,可选择直接结晶法、非对映体结晶法和动力学拆分等三种不同的拆分方法。

### 1.1.1 直接结晶法

只有外消旋混合物才能采用直接结晶法进行拆分。主要有两种方法:

第一种方法使两种对映体同时在溶液中结晶,而母液仍是外消旋的。在  $\alpha$ -甲基-L-多巴的工业生产中就是用这种方法拆分其中间体,即把外消旋物的过饱和溶液通过含有各个对映体晶种的两个结晶槽而达到拆分的目的<sup>[3]</sup>。

局部结晶是与上述方法类似的,即在同一溶液的不同区域内分别加入构型相反的对映体晶种,这时多个对映体就从过饱和溶液中结晶析出,从外消旋美沙酮(methadone)分离(R)-和(S)-异构体就是采用这种方法<sup>[4]</sup>。苏氨酸、天冬酰胺和谷氨酸也可用此法拆分,即使没有相应氨基酸的晶种时,只要加入其他旋光纯氨基酸(如苯丙氨酸)的晶种也能拆分上述三种氨基酸的外消旋物<sup>[5]</sup>。

第二种方法叫选择结晶法(preferential crystallization),其中一个对映体优先结晶析出,另一个处于过饱和状态。氯霉素的工业生产就是用这种方法拆分<sup>[6]</sup>。

### 1.1.2 非对映体结晶法

非对映体结晶法用于拆分外消旋化合物,化学量的旋光纯拆分试剂与对映体

混合物反应,生成一对非对映体,由于二者的物理性质不同,因此可用结晶、蒸馏或色谱法将它们分开。这种方法成功地用于工业化生产 *D*-苯基甘氨酸(1000 吨/年)(图 1-3)<sup>[7]</sup>。

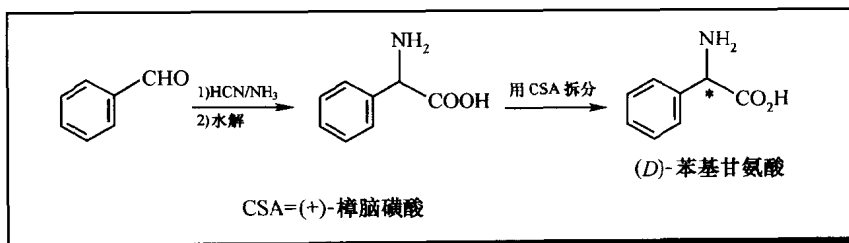


图 1-3 用非对映体结晶法拆分(*DL*)-苯基甘氨酸

使用的拆分试剂必须满足如下条件:(1)价廉;(2)易回收且不消旋化;(3)与拆分的底物容易反应。

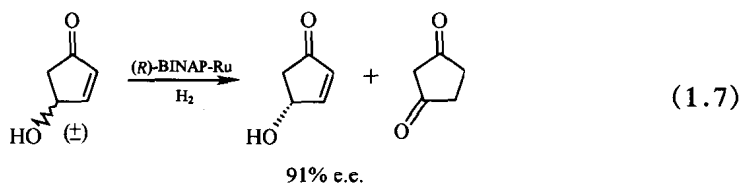
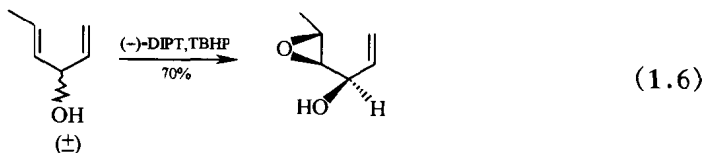
使用非对映体结晶法每一循环的最大产率是 50%,从经济上考虑,不需要的异构体应当容易消旋化。

### 1.1.3 动力学拆分<sup>[8]</sup>

动力学拆分的基本原理是:在手性试剂的存在下,一对对映体和手性试剂作用,生成非对映异构体,由于生成此非对映体的活化能不同,反应速度就不同。利用不足量的手性试剂与外消旋体作用,反应速度快的对映体优先完成反应,而剩下反应慢的对映异构体,从而达到拆分的目的。手性试剂是化学量的或催化量的。手性催化剂可以是化学试剂、酶或微生物。未反应底物 e. e. 值的高低直接取决于两种非对映体反应速率差的大小。

Marckwald<sup>[9]</sup>报道了外消旋的扁桃酸与 0.5mol 的(-)-薄荷醇进行酯化时,主要生成(+)-扁桃酸(-)-薄荷醇酯,剩下了没有反应的(-)-扁桃酸。有关动力学拆分最早的生物化学方法是通过发酵制备纯的(-)-酒石酸。在这个例子中,另一个对映体在拆分过程中被破坏了。用于不对称合成的许多酶也涉及动力学拆分。

式(1.6)所示的 Sharpless 环氧化反应是使用手性催化剂进行动力学拆分的极好例子<sup>[10]</sup>。手性络合物的钛原子与进行环氧化反应的化合物的羟基配位,生成两个非对映中间体,它们的不对称环氧化反应的速率不同,故可用动力学拆分外消旋仲醇。对映选择的 BINAP-Ru 催化的异构化反应是动力学拆分的另一个例子,见式(1.7)<sup>[11]</sup>。

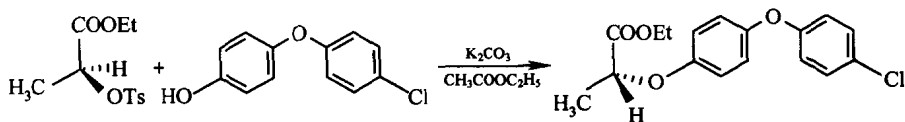


## § 1.2 手性源合成

手性源合成是以天然手性物质为原料,经构型保持或构型转化等化学反应合成新的手性化合物<sup>[12]</sup>。糖类、有机酸[如(+)-酒石酸、(+)-乳酸、(-)-苹果酸和(+)-抗坏血酸等]、氨基酸、萜类化合物和生物碱等手性物质在自然界含量丰富,光学纯度高,是最常用的手性源。不但在有机合成中颇具吸引力,还可衍生出许多手性试剂和配体。而且,不对称合成的发展也提供了醇、胺、环氧化物等非天然手性源<sup>[13]</sup>。

由于原料的立体化学决定着产物的立体化学,所以获得制备所希望的异构体的手性原料就成为这种方法的关键。尽管大自然巧夺天工的创造为我们提供了众多的手性物质,但毕竟其品种或数量有限,与人类日益增长的需求相比仅仅是杯水车薪。因此,我们目前所面临的主要矛盾是:对旋光异构体需求的日益增长和手性源的逐渐减少或枯竭。

糖是最常用的手性原料,可用于复杂靶分子的合成。但在构建含一个手性中心的靶分子时,就不能用糖作原料,同时在构建含多个杂原子的手性靶分子时,也不能用手性萜烯作原料。在糖化学中必须进行保护和去保护,这就限制了糖在工业生产中的应用。光学活性的除草剂 $\alpha$ -苯氧基丙酸乙酯是以乳酸的衍生物为原料合成的<sup>[14]</sup>。



不管是分子内还是分子间的不对称诱导从广义上讲都属于不对称合成,都是反应物本身提供手性条件,使反应能够立体有择地进行。

### § 1.3 不对称合成

不对称合成是在手性物质的影响下以前手性化合物为原料建立一个或几个手性中心的过程。手性物质可以是手性助剂(auxiliaries)、试剂(reagents)或催化剂。所以,原则上不对称合成可以分为三种:使用手性助剂、手性试剂和手性催化剂。不对称合成是替代拆分法获得手性化合物的方法。不论从机理上还是操作方法上二者都是不同的。拆分是一种物理过程,它是把已经合成的对映体分离开来,而不对称合成则是以前手性底物为原料在手性条件下生成某一对映体过量的立体有择反应。

#### 1.3.1 使用手性助剂的不对称合成

在不对称合成中有许多使用手性助剂的报道。在图 1-4 所示的例子中,手性助剂是噁唑酮(oxazolidinone),它通过不对称诱导控制醇醛缩合反应(aldol reaction)的立体化学<sup>[15]</sup>。

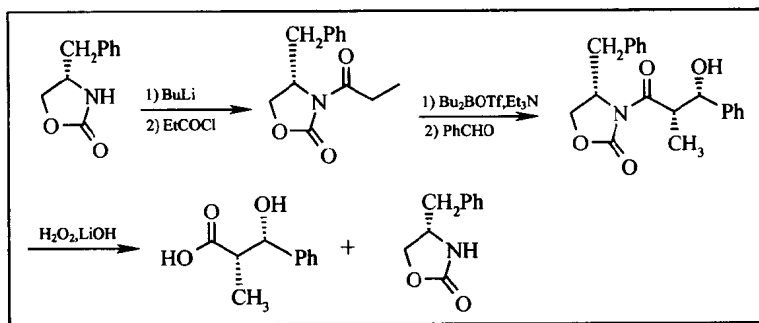


图 1-4 利用手性助剂进行的不对称反应

以酮类化合物为原料,利用手性助剂酒石酸酯制备药物(S)-萘普生是工业生产的一个成功例子<sup>[16]</sup>。酮与酒石酸缩合,由于分子内的不对称诱导作用,缩酮的溴化反应主要生成非对映异构体 RRS,后经重排和水解,生成(S)-萘普生(见下页图 1-5)。

#### 1.3.2 使用手性试剂的不对称合成

在此工艺中,手性试剂与前手性底物作用生成光学活性产物,这种方法有别于手性助剂法,手性试剂不与底物连接。(–)- $\alpha$ -萘烯衍生的手性硼试剂用于制备前列腺素中间体就是用这种方法[式(1.8)]<sup>[17]</sup>。

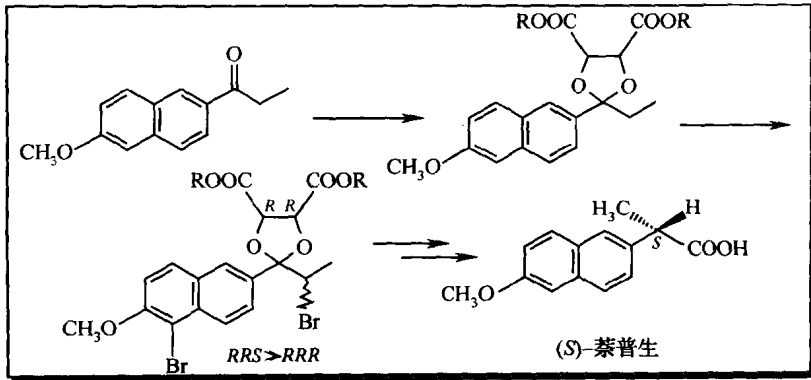
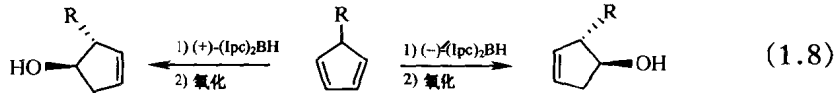


图 1-5 利用手性助剂不对称合成(S)-萘普生

### 1.3.3 手性放大作用

实验表明：在不对称反应中，产物的光学纯度( $EE_{\text{prod}}$ )与所用手性源的光学纯度( $EE_{\text{aux}}$ )成正比，即  $EE_{\text{prod}} = EE_0 EE_{\text{aux}}$ 。对一定的反应体系而言， $EE_0$  为一常数。也就是说，所用手性源的 e. e. 值越高，产物的 e. e. 值也越高，二者呈线性关系 (LE) (图 1-6a)。1986 年，Kagan<sup>[18]</sup> 在定量研究手性助剂的光学纯度与反应的立体选择性的关系时发现了三个  $EE_{\text{prod}}$  与  $EE_{\text{aux}}$  之间严重偏离线性关系的例子，特别是香叶醇的不对称环氧化反应

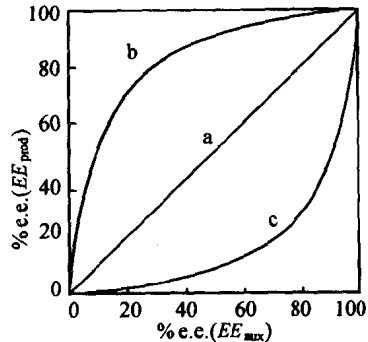
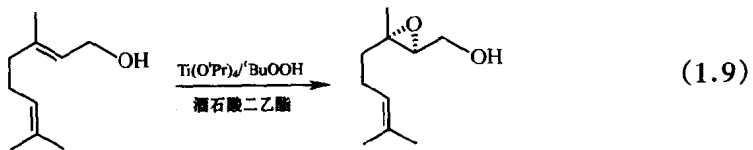
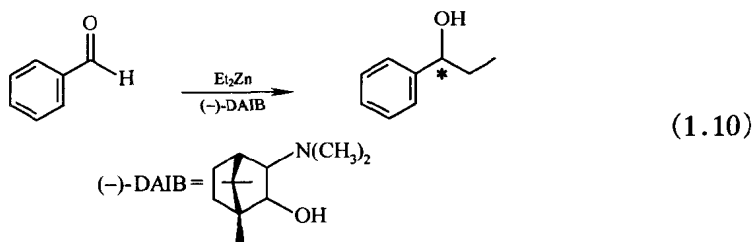


图 1-6 不对称反应的线性关系(a)及非线性效应(b和c)  
 直线 a: 手性助剂 e. e. ( $EE_{\text{aux}}$ ) 与产物 e. e. ( $EE_{\text{prod}}$ ) 呈直线关系;  
 曲线 b: 正的非线性效应 [(+)-NLE];  
 曲线 c: 负的非线性效应 [(-)-NLE]



使用对映纯度在 10% ~ 100% 的酒石酸二乙酯为手性助剂， $EE_{\text{prod}}$  与  $EE_{\text{aux}}$  明显偏离线性关系。这种偏离线性关系的现象叫做非线性效应 (nonlinear effects,

NLE), 非线性效应可分为正的非线性效应[(+)-NLE](图 1-6b)和负的非线性效应[(-)-NLE](图 1-6c)。当反应呈(+)-NLE 时,  $EE_{\text{prod}} > EE_{\text{aux}}$ , 即用低 e. e. 值的手性助剂可以得到高 e. e. 值的产物, 这种现象称为手性放大作用(chiral amplification)。烷基锌与醛的加成反应是这一现象的又一典型例子[式(1.10)]。使用 15% e. e. 的(-)-DAIB 催化剂可以得到 95% e. e. 的仲醇产物<sup>[19]</sup>。



著者在研究(*E*)-2,2'-二溴二苯基乙烯的不对称二羟基化反应时[式(1.11)], 当用生物碱(DHQ)<sub>2</sub>PHAL 和(DHQD)<sub>2</sub>PHAL[生成(*R,R*)-二醇, 98% e. e.](见第 4 章)作手性配体时, 反应基本上呈线性关系(图 1-7a), 但当用手性配体 DHQ-PCB[生成(*S,S*)-二醇, 91% e. e.]与(DHQD)<sub>2</sub>PHAL 混合物为配体时, 二羟基化反应呈现出明显的(+)-NLE(图 1-7b)<sup>[20]</sup>。

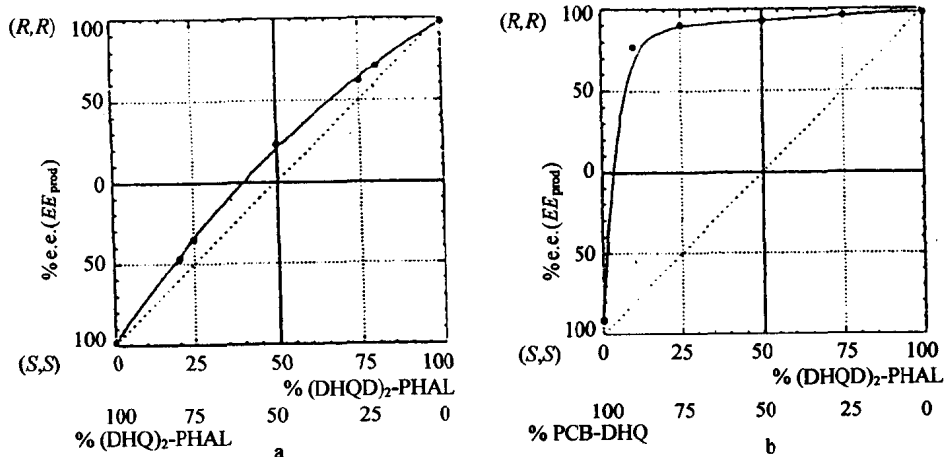
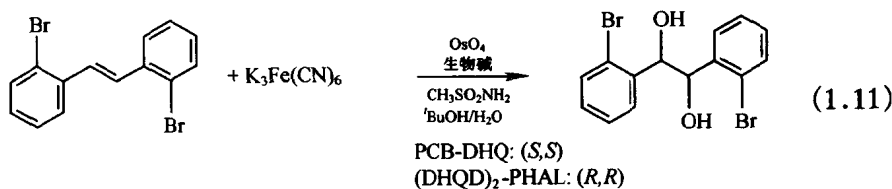


图 1-7 不对称二羟基化反应中的非线性效应



手性放大现象不仅是一个有趣的反应机理问题,而且也有巨大的实用价值,因为有些手性配体或催化剂很难达到 100% 的光学纯度,但可以利用手性放大效应制备出高 e. e. 值的手性产物,所以有必要对其进行深入的研究。

迄今已发现了 30 多例呈现手性放大的反应实例,对机理进行了探讨,并建立了手性放大反应的模型,分析和验证了一些实验数据<sup>[21]</sup>。初步认为,手性放大是由于形成的关键的非对映体配合物之间化学性质的差异造成的。

### 1.3.4 使用不对称催化剂的不对称合成

催化不对称合成是最理想的不对称合成方法。它仅使用少量的手性催化剂便可获得大量的手性产物。从理论上讲,通过这种方法可以合成人们所需要的任何手性物质。同时,通过改变配体或配位金属可以改良催化剂,提高其催化活性和立体选择性。因此,它是不对称合成的方向,也是目前最活跃的研究领域,本书将着重讨论这方面的内容。但是昂贵的过渡金属以及有时比过渡金属还要贵的手性配体却限制了这一方法的应用。所以,探讨简单易行的合成手性配体的新方法,筛选出高活性、高立体选择性的催化剂就成为化学家需要解决的重大课题。

1971 年, Kagan 等以天然酒石酸为原料成功地合成了手性双膦配体 DIOP, 拉开了不对称催化反应研究的帷幕。DIOP-Rh 络合物在脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中获得了空前的 82% 的光学产率<sup>[22]</sup>。之后,各种各样的手性配体和新的不对称反应如雨后春笋般出现,除了不对称催化氢化反应外,烯丙醇的不对称环氧化反应、烯烃的氢甲酰化反应、异构化反应、环丙烷化反应,有机金属与醛的加成反应、丙烯的低聚反应、偶联反应、Diels-Alder 反应以及反式烯烃的二羟化和硫醚的氧化等 10 多种不对称合成反应都获得成功<sup>[23]</sup>。在均相催化剂的负载化<sup>[24]</sup>、水溶性配体的固载化<sup>[25]</sup>等研究领域中也取得了令人鼓舞的结果。

脱氢氨基酸的不对称氢化反应是最早和最成功的不对称催化反应[式(1.12)]<sup>[26]</sup>,许多手性膦-铑络合物催化剂的立体选择性堪与酶媲美。20 世纪 80 年代初发现的以烯丙醇或高烯醇为底物、使用手性钛(IV)络合物的 Sharpless 不对称环氧化反应被认为是不对称催化领域中一个划时代的发现[式(1.13)]<sup>[27]</sup>。10 年后, Jacobsen 等人利用(salen)Mn(III)络合物对没有官能团的烯烃化合物实现了不对称环氧化反应,也取得了令人鼓舞的成果<sup>[28]</sup>。20 世纪 80 年代末至目前开展的手性钨催化的烯烃不对称二羟化反应在不对称合成领域中也取得了引人注目的成果[式(1.14)]<sup>[29]</sup>。