



# 现代

# 有机合成化学 进展

吴毓林 麻生明 戴立信 主编



化学工业出版社  
化学与应用化学出版中心



## 化学类重点图书

### 化学进展丛书

- |   |            |
|---|------------|
| 《化学学科进展》Advances in Chemical Science            | 张礼和 主编     |
| 《化学生物学进展》Advances in Chemicobiology             | 张礼和 王梅祥 主编 |
| 《功能材料化学进展》Advances in Function Material         | 朱道本 主编     |
| 《结构材料化学进展》Advances in Construction Material     | 韩志超 主编     |
| 《能源化学进展》Advances in Energy Chemistry            | 袁 权 主编     |
| 《环境化学进展》Advances in Environmental Chemistry     | 戴树桂 主编     |
| 《天然产物化学进展》Advances in Natural Product Chemistry | 于德泉 吴毓林 主编 |
| 《药物化学进展》Advances in Pharmaceutical Chemistry    | 白东鲁 陈凯先 主编 |
| 《海洋化学进展》Advances in Marine Chemistry            | 张正斌 刘莲生 编著 |
| 《地球化学进展》Advances in Geochemistry                | 张本仁 傅家谟 主编 |



ISBN 7-5025-7204-X



9 787502 572044 >

销售分类建议：化学

ISBN 7-5025-7204-X

定价：58.00元

# 现代有机合成化学进展

吴毓林 麻生明 戴立信 主编



化学工业出版社  
化学与应用化学出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

**图书在版编目 (CIP) 数据**

现代有机合成化学进展/吴毓林, 麻生明, 戴立信主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 6  
ISBN 7-5025-7204-X

I. 现… II. ①吴…②麻…③戴… III. 有机合成-  
有机化学-进展 IV. 0621. 3-1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 060560 号

---

**现代有机合成化学进展**

吴毓林 麻生明 戴立信 主编

责任编辑: 梁虹

文字编辑: 晁景岩

责任校对: 郑捷

封面设计: 郑小红

\*

化学工业出版社 出版发行

化学与应用化学出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

购书咨询: (010) 64982530

(010) 64918013

购书传真: (010) 64982630

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京市昌平振南印刷厂印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 27 $\frac{1}{4}$  字数 667 千字

2005 年 8 月第 1 版 2005 年 8 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-7204-X

定价: 58.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换



## 《现代有机合成化学进展》编委会

名誉主任：戴立信

主    任：吴毓林

副 主 任（按姓氏拼音排序）：

麻生明  王梅祥  席振峰

委    员（按姓氏拼音排序）：

程津培  戴立信  丁奎岭  龚流柱

黄培强  黄  宪  李超忠  刘宏民

麻生明  钱旭红  佟振合  涂永强

王梅祥  吴毓林  吴云东  伍贻康

席振峰  姚祝军  赵玉芬  朱道本

# 出版者的话

有机合成作为有机化学的基础，是创造新分子的主要手段和工具。1828年德国化学家伍勒（Wöhler）用无机物氰酸铵的热分解方法，成功地制备了有机物尿素，揭开了有机合成的帷幕。100多年来，有机化学家合成了成千上万的药品、农用化学品、香料、染料以及其他形形色色的有机功能分子等，使有机合成工业迅速崛起，也推动了众多与国民经济和人民日常生活密切相关产业的迅速发展。有机合成化学向人们展示出无比诱人的前景，成为有机化学中最活跃和最富有生命力的分支学科。有机合成是一个富有创造性的领域，它既要合成自然界中含量稀少的有用的天然产物，又要合成自然界中不存在的有用的新分子。生命科学和材料科学的发展，对有机合成化学提出了新的挑战 and 机遇。在分子水平上认识生命过程和功能本质、构想分子器件、合成复杂而功能结构特定的有机分子已成为有机化学家们十分重要的课题。

基于这样的学科背景，我们邀请有机化学领域最为活跃的化学家们，一道完成《现代有机合成化学进展》，奉献给多年来给予我们关怀和厚爱的读者，以满足读者对有机合成新反应、新试剂、新方法和新理论日趋多元化的需求。有机合成化学领域研究十分活跃，不断呈现新的热点问题。为此我们计划将《现代有机合成化学进展》每三至五年出版一集，旨在及时介绍国内外有机合成化学的最新进展及主要成就，加强交流与渗透，拓展视野和思路，共同提高中国有机合成化学的研究和应用水平。《现代有机合成化学进展》将从新的基元合成反应和方法，以及有机分子新的合成理念、策略和路线两大方面，按照作者对现代有机合成化学的理解和领悟，在绚丽多彩的研究成果中，选择一些令人瞩目的专题，邀请活跃在该领域中的专家执笔撰写。虽然不能面面俱到但可以显示当代有机合成化学发展的特色和主流趋势，希望能给读者带来灵感和启迪。

衷心感谢为本书付出努力的化学家们，也真诚希望读者在使用中提出宝贵意见和建议。

化学工业出版社

2005年7月

## 缩略语表

Ac, acetyl; 乙酰基
acac, acetylacetonate; 乙酰丙酮
ADP, adenosine 5'-diphosphate; 5'-二磷酸腺苷
AIBN, 2,2'-azobisisobutyronitrile; 偶氮二异丁腈
alkyl; 烷基
AMP, adenosine 5'-monophosphate; 5'-单磷酸腺苷
anhyd, anhydrous; 无水
aq, aqueous; 水溶液
Ar, aryl; 芳基
ATP, adenosine 5'-triphosphate; 5'-三磷酸腺苷
av, average; 平均
9-BBN, 9-borabicyclo [3.3.1] nonane; 9-硼-双环 [3.3.1] 壬烷
bipy, 2,2'-bipyridyl; 2',2'-联吡啶基
Bn, benzyl; 苄基
Boc, <i>tert</i> -butoxy carbonyl; 叔丁氧羰基
bp, boiling point; 沸点
<i>n</i> -Bu, normal (primary) butyl; 正丁基
<i>s</i> -Bu, <i>sec</i> -butyl; 仲丁基
<i>t</i> -Bu, <i>tert</i> -butyl; 叔丁基
Bz, benzoyl (not benzyl); 苯甲酰基
cAMP, adenosine cyclic 3',5'-phosphate; 3',5'-环磷酸腺苷
CAN, ceric ammonium nitrate; 硝酸铈铵
cat., catalyst or catalytic; 催化剂或催化剂量的
Cbz, benzyloxycarbonyl; 苄氧羰基
CD, circular dichroism; 圆二色谱
cDNA, complementary deoxyribonucleic acid; 互补脱氧核糖核酸
CI, chemical ionization; 化学电离
CLB, chlorobenzoate; 对氯苯甲酸
cod, cyclooctadiene; 环辛二烯
conv., conversion; 转化率
COSY, correlation spectroscopy; 相关谱
cot, cyclooctatetraene; 环辛四烯
Cp, cyclopentadienyl; 环戊二烯基
CSA, camphorsulfonic acid; 樟脑磺酸
DABCO, 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane; 1,4-二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷
dba, dibenzylideneacetone; 二苯亚甲基丙酮

DBN, 1,5-diazabicyclo [4.3.0] non-5-ene; 1,5-二氮杂双环 [4.3.0] 壬-5-烯  
DBU, 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-ene; 1,8-二氮杂双环 [5.4.0] 十一-7-烯  
DCC, *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide; 二环己基碳二亚胺  
DDQ, 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone; 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌  
de, diastereomeric excess; 非对映体过量  
DEAD, diethyl azodicarboxylate; 偶氮二羧酸二乙酯  
DIAD, diisopropyl azodicarboxylate; 偶氮二羧酸二异丙酯  
DIBAL-H, diisobutylaluminium hydride; 二异丁基氢化铝  
DIPEA, diisopropylethylamine; 二异丙基乙基胺  
DMAP, 4-dimethylaminopyridine; 4-二甲氨基吡啶  
DME, 1,2-dimethoxyethane; 1,2-二甲氧基乙烷  
DMF, dimethylformamide; *N,N*-二甲基甲酰胺  
dmmp, diphenylphosphinomethane; 二苯基膦甲烷  
DMPU, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2 (1*H*) -one; 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢嘧啶-2 (1*H*) -酮  
DMSO, dimethyl sulfoxide; 二甲基亚砷  
DNA, deoxyribonucleic acid; 脱氧核糖核酸  
dppe, 1,2-bis (diphenylphosphino) ethane; 1,2-二 (二苯基膦) -乙烷  
dppp, 1,3-bis (diphenylphosphino) propane; 1,3-双二苯基膦丙烷  
dr, diastereomeric ratio; 非对映体比例  
E1, unimolecular elimination; 单分子消除反应  
E2, bimolecular elimination; 双分子消除反应  
ebthi, ethylene-1,2-bis( $\eta^5$ -4,5,6,7-tetrahydro-1-indenyl); 乙烷-1,2-双 ( $\eta^5$ -4,5,6,7-四基-1-茚基)  
ED 50, dose that is effective in 50% of test subjects; 半有效量  
EDDA, ethylenediammonium diacetate; 二醋酸乙二胺盐  
EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; 乙二胺四乙酸  
ee, enantiomeric excess; 对映体过量  
EI, electron impact; 电子碰撞  
equiv.; 当量  
er, enantiomeric ratio; 对映体比例  
ESI, electrospray ionization; 电喷雾电离  
ESR, electron spin resonance; 电子自旋共振  
Et, ethyl; 乙基  
FAB, fast atom bombardment; 快原子轰击  
Fmoc, fluoren-9-ylmethoxy carbonyl; 芴甲氧羰基  
FT, Fourier transform; 傅里叶变换  
GC, gas chromatography; 气相色谱



GTP, guanosine 5'-triphosphate; 5'-三磷酸鸟苷

Hex, hexyl; 己基

HMPA, hexamethylphosphoric triamide (hexamethylphosphoramide); 六甲基磷酰胺

HOAt, 1-hydroxy-7-azabenzotriazole; 1-羟基-7-氮苯并三唑

HOBT, 1-hydroxybenzotriazole; 1-羟基苯并三唑

HOMO, highest occupied molecular orbital; 最高占据分子轨道

HPLC, high-performance liquid chromatography; 高效液相色谱

HRMS, high-resolution mass spectrometry; 高分辨质谱

imid, imidazole; 咪唑

IR, infrared; 红外

LAH, lithium aluminum hydride; 锂铝氢

LD<sub>50</sub>, dose that is lethal in 50% of test subjects; 半致死量

LDA, lithium diisopropylamide; 二异丙基氨基锂

LHMDS, lithium hexamethyldisilazane (lithium bis (trimethylsilyl)-amide); 六甲基二硅氨基锂

LTMP, lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide; 2,2,6,6-四甲基哌啶锂盐

LUMO, lowest unoccupied molecular orbital; 最低空分子轨道

MCPBA, *m*-chloroperbenzoic acid; 间氯过苯甲酸

Me, methyl; 甲基

MEM, 2-methoxyethoxymethyl; 甲氧乙氧甲基

MEQ, 4-methyl-2-quinolyl, 4-甲基-2-喹啉基

Mes, 2,4,6-trimethylphenyl (mesityl); 1,3,5-三甲基苯基

MOM, methoxymethyl; 甲氧甲基

mp, melting point; 熔点

mRNA, messenger ribonucleic acid; 信使 RNA

Ms, methanesulfonyl (mesyl); 甲磺酰基

MsCl, methanesulfonyl chloride; 甲磺酰氯

NAD, nicotinamide adenine dinucleotide; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

NBS, *N*-bromosuccinimide; *N*-溴丁二酰亚胺

NCS, *N*-chlorosuccinimide; *N*-氯丁二酰亚胺

NIS, *N*-iodosuccinimide; *N*-碘丁二酰亚胺

NMO, 4-methylmorpholine *N*-oxide; *N*-氧化甲基吗啉

NMP, 1-methylpyrrolidin-2-one; 1-甲基-2-吡咯烷酮

Ns, 2-nitrobenzenesulfonamide; 2-硝基苯甲磺酰氨

Nu, nucleophile; 亲核试剂

PCC, pyridinium chlorochromate; 吡啶氯铬酸盐

PDC, pyridinium dichromate; 吡啶二铬酸盐

Ph, phenyl; 苯基

PHAL, phthalazine, 2,3-二氮萘  
PHN, phenanthryl, 菲基  
Pht, phthalimido, 苯邻二甲酰亚氨基  
Piv, pivaloyl, 新戊酰基  
PMB, *p*-methoxybenzyl, 对甲氧苄基  
PPA, poly(phosphoric acid), 多聚磷酸  
PPTS, pyridinium *para*-toluenesulfonate, 对甲苯磺酸吡啶盐  
Pr, propyl, 丙基  
*i*-Pr, isopropyl, 异丙基  
Pyr, pyridine, 吡啶  
quant. , quantative, 定量的  
RCM, ring closing metathesis, 闭环复分解反应  
rRNA, ribosomal ribonucleic acid, 核糖体 RNA  
rt, room temperature, 室温  
SEM, 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl, 2-三甲基硅基乙氧甲基  
Sens, 光敏剂  
S<sub>N</sub>1, unimolecular nucleophilic substitution, 单分子亲核取代反应  
S<sub>N</sub>2, bimolecular nucleophilic substitution, 双分子亲核取代反应  
S<sub>N</sub>' nucleophilic substitution with allylic rearrangement, 烯丙基重排伴随的亲核取代反应  
Su, succinimide, 丁二酰亚胺  
Sub, substrate, 底物  
TBAF, tetrabutylammonium fluoride, 四丁基氟化铵  
TBDPS, *tert*-butyldiphenylsilyl, 叔丁基二苯基硅基  
TBS, *tert*-butyldimethylsilyl, 叔丁基二甲基硅基  
TCNE, tetracyanoethylene, 四腈基乙烷  
Tf, trifluoromethanesulfonyl (triflyl), 三氟甲磺酰基  
TFA, trifluoroacetic acid, 三氟乙酸  
TFAA, trifluoroacetic anhydride, 三氟乙酸酐  
TfOH, trifluoromethanesulfonic acid, 三氟甲磺酸  
THF, tetrahydrofuran, 四氢呋喃  
THP, tetrahydropyran-2-yl, 四氢吡喃基  
TIPS, triisopropylsilyl, 三异丙基硅基  
TMEDA, *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine, *N,N,N',N'*-四甲基乙二胺  
TMS, trimethylsilyl, tetramethylsilane  
TMSCl, chlorotrimethylsilane, 三甲基氯化硅  
TMSE, 2-(trimethylsilyl)ethyl, 2-(三甲基硅基)乙基  
TMSOTf, trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate, 三氟甲磺酸三甲基硅基酯  
Tol, tolyl, 甲苯基

Tr, triphenylmethyl (trityl); 三苯甲基

Troc, 2,2,2-trichloroethoxy carbonyl; 2,2,2-三氯乙氧羰基

Ts, *p*-tolylsulfonyl (tosyl); 对甲苯磺酰基

TsOH, toluene-*p*-sulfonic acid; 对甲苯磺酸

UV, ultraviolet; 紫外

yield, 产率

# 目 录

1. 概论——新世纪的有机合成化学 .....	吴毓林, 麻生明, 戴立信	1
1.1 有机合成方法学 .....		1
1.1.1 金属参与的有机合成反应 .....		2
1.1.2 自由基介导的合成反应 .....		3
1.1.3 “一个反应瓶”内的多步反应 .....		4
1.2 有机合成反应中的选择性控制 .....		9
1.3 多步有机合成——目标分子导向与多样性导向的合成 .....		12
1.3.1 复杂分子全合成和目标分子导向的合成 .....		13
1.3.2 组合化学与多样性导向的合成 .....		20
1.4 有机合成与学科交叉 .....		23
参考文献 .....		24
2. 合成反应方法学——前过渡金属催化的有机合成反应 .....	郑卫新, 张文雄, 席振峰	27
2.1 第四副族金属元素 (Ti、Zr 和 Hf) 催化的有机合成反应 .....		27
2.1.1 钛催化的有机合成反应 .....		27
2.1.2 锆催化的有机合成反应 .....		34
2.1.3 铪催化的反应 .....		39
2.2 第五副族金属元素 (V、Nb 和 Ta) 催化的有机合成反应 .....		40
2.2.1 金属有机钒化合物催化的有机合成反应 .....		40
2.2.2 金属有机铌、钽化合物催化的有机合成反应 .....		41
2.3 第六副族金属元素 (Cr、Mo 和 W) 催化的有机合成反应 .....		42
2.3.1 金属有机铬化合物催化的有机合成反应 .....		42
2.3.2 金属有机钼、钨化合物催化的有机合成反应 .....		44
2.4 第七副族金属元素 (Mn、Tc 和 Re) 催化的有机合成反应 .....		49
2.4.1 金属有机锰化合物催化的有机合成反应 .....		49
2.4.2 金属有机铼化合物催化的有机合成反应 .....		51
2.5 结束语 .....		53
参考文献 .....		53



3. 合成反应方法学——主族和后过渡元素催化的有机合成反应 .....	麻生明	61
3.1 主族元素金属有机化学 .....		61
3.1.1 催化的 Wittig 型反应 .....		61
3.1.2 催化的不对称 Wittig 反应 .....		63
3.1.3 过渡金属催化的 Wittig 型反应 .....		65
3.2 分子内多中心 RCM 反应 .....		67
3.3 带离去基团的 $sp^3$ -C 化合物的偶联反应 .....		70
3.3.1 Ni 催化的偶联反应 .....		70
3.3.2 Cu 催化的偶联反应 .....		72
3.3.3 钯催化的偶联反应 .....		72
3.4 涉及氯化物的偶联反应 .....		74
3.4.1 Heck 反应 .....		74
3.4.2 形成 C—C 单键的偶联反应 .....		74
3.4.3 C—N 键形成 .....		79
3.5 涉及末端炔烃的反应 .....		82
3.5.1 与过渡金属配位的炔接受烯烃或芳烃的进攻 .....		82
3.5.2 基于末端炔与过渡金属反应生成金属卡宾的反应 .....		87
参考文献 .....		90
4. 自由基环合反应研究进展 .....	李超忠	94
4.1 引言 .....		94
4.2 自由基环合反应的区域选择性 .....		95
4.2.1 4- <i>exo</i> 与 5- <i>endo</i> 环合 .....		95
4.2.2 5- <i>exo</i> 与 6- <i>endo</i> 环合 .....		98
4.2.3 6- <i>exo</i> 与 7- <i>endo</i> 环合 .....		100
4.2.4 7- <i>exo</i> 与 8- <i>endo</i> 环合 .....		101
4.2.5 大环环合反应 .....		102
4.3 自由基环合反应的立体选择性 .....		102
4.3.1 5- <i>exo</i> 环合 .....		102
4.3.2 6- <i>exo</i> 环合 .....		106
4.3.3 其他环合反应 .....		108
4.4 不对称自由基环合反应 .....		109
4.5 自由基环合反应在天然产物合成中的应用 .....		111
4.6 小结与展望 .....		114
参考文献 .....		114
5. 多组分反应 .....	祝介平, 陈小川, 陈锦春, 王茜	118
5.1 引言 .....		118
5.2 历史回顾 .....		119
5.3 多组分反应的最新进展 .....		122
5.3.1 离子机理 .....		122
5.3.2 自由基机理 .....		125

5.3.3 混合机理 .....	127
5.3.4 金属催化的 MCR .....	134
5.4 如何寻找新的多组分反应 .....	136
5.4.1 组合原则 .....	137
5.4.2 合理的底物设计 .....	137
5.5 小结 .....	138
参考文献 .....	139
6. 串联反应的新进展 .....	伍贻康, 唐朝军 143
6.1 重排反应 .....	143
6.2 自由基反应 .....	148
6.3 Michael 加成反应 .....	151
6.4 过渡金属催化的反应 .....	155
6.5 Fischer 卡宾配合物的反应 .....	158
6.6 周环反应 .....	160
6.7 其他 .....	166
6.8 结束语 .....	171
参考文献 .....	171
7. 不对称催化研究进展 .....	郭红超, 丁奎岭 174
7.1 引言 .....	174
7.2 不对称催化中的手性配体和有机小分子催化剂 .....	174
7.2.1 双羟基配体 .....	175
7.2.2 膦配体 .....	176
7.2.3 氮膦配体 .....	178
7.2.4 含氮配体 .....	179
7.2.5 有机小分子催化剂 .....	180
7.3 不对称催化反应研究的新发展 .....	182
7.3.1 有机锌试剂对酮的加成反应 .....	182
7.3.2 氮杂 Diels-Alder 反应 .....	183
7.3.3 烯烃复分解反应 .....	184
7.3.4 aza-Henry 反应 .....	186
7.3.5 烯烃的氮氮化反应 .....	187
7.3.6 羰基 $\alpha$ -位的氮化反应 .....	188
7.3.7 羰基化合物的 $\alpha$ -氮氧化反应 .....	189
7.3.8 不对称卤化反应 .....	190
7.3.9 Pd(II) 催化的不对称反应 .....	191
7.3.10 酮的 $\alpha$ -芳基化反应 .....	191
7.4 不对称催化领域中的若干新概念和新方法 .....	192
7.4.1 非线性效应与不对称放大 .....	192
7.4.2 不对称毒化与不对称活化 .....	192
7.4.3 不对称自催化 .....	193

7.4.4	配体加速的催化反应 .....	194
7.4.5	化学酶 .....	195
7.4.6	双金属多功能催化剂 .....	196
7.4.7	LBA 和 BLA 催化剂 .....	196
7.4.8	单一催化剂促进的不对称串联反应——一石二鸟 .....	197
7.5	新型配体和新型催化剂的设计与筛选策略 .....	198
7.5.1	先导优化 .....	198
7.5.2	组合化学与高通量筛选技术 .....	200
7.5.3	计算机辅助设计 .....	204
7.6	面向绿色化和实用化的不对称催化 .....	204
7.6.1	催化剂负载 .....	204
7.6.2	环境友好介质中的不对称催化反应 .....	206
7.6.3	无溶剂条件下的不对称催化反应 .....	207
7.6.4	酶与金属催化剂的组合应用 .....	207
7.7	不对称催化研究的发展趋势 .....	208
7.8	结束语 .....	208
	参考文献 .....	209
8.	复杂分子全合成研究进展 .....	姚祝军 217
8.1	引言 .....	217
8.2	合成设计理念与概念、合成方法与策略的发展 .....	218
8.3	复杂分子全合成研究进展 .....	221
8.3.1	merrilactone A .....	222
8.3.2	phomoidrides .....	224
8.3.3	phorboxazoles .....	227
8.3.4	海洋毒素 .....	232
8.3.5	C60 .....	237
8.4	展望 .....	238
	参考文献 .....	238
9.	组合化学与多样性导向的合成 .....	项征, 崔佳悦, 陈家华, 杨震 240
9.1	概述 .....	240
9.1.1	组合化学及其发展简史 .....	240
9.1.2	多样性导向的合成 .....	241
9.2	组合化学的基本原理与方法 .....	243
9.2.1	组合合成中的固相载体 .....	243
9.2.2	组合合成中的可溶性高分子载体 (soluble polymer supports for combinatorial synthesis) .....	248
9.2.3	组合合成中的连接桥 (linkers for combinatorial chemistry) .....	251
9.2.4	“一珠一物”组合合成法 (one-bead one-compound combinatorial method) .....	265
9.2.5	组合合成中的固载化试剂 (polymer supported reagents in	

combinatorial synthesis)	268
9.3 合成策略与合成反应	271
9.3.1 组合合成和多样性导向合成中的合成策略	271
9.3.2 组合合成和多样性导向合成中的重要反应	275
9.4 组合库的合成与应用	290
9.4.1 天然产物组合库的合成及其应用	290
9.4.2 糖类化合物组合库	294
9.4.3 动态组合化学	299
9.5 结束语	304
参考文献	304
10. 光电材料导向的有机合成——二极管有机共轭分子材料	
	汪根耀, 梁文杰, 陆天尧 313
10.1 引言	313
10.2 材料的设计	314
10.3 共轭有机分子的基本合成方法	315
10.3.1 多烯	315
10.3.2 多炔	315
10.3.3 寡聚芳烃 (oligoarylene)	315
10.3.4 寡聚并苯 (oligo [ <i>n</i> ] acenes)	316
10.3.5 寡聚芳乙烯 (oligoarylenevinylenes)	317
10.3.6 寡聚芳乙炔 (oligoarylene-ethynyls)	318
10.3.7 五元杂环共轭寡聚物	319
10.4 有机发光二极管 (organic light emitting diodes, OLED)	322
10.4.1 空穴传输材料 (hole transporting material, HTM)	322
10.4.2 电子传输材料	326
10.4.3 蓝色发光材料	330
10.4.4 绿色发光材料	333
10.4.5 红色发光材料	336
10.4.6 空穴阻挡材料 (hole blocking materials)	340
10.5 有机薄膜场效晶体管	342
参考文献	347
11. 微反应器控制的选择性化学反应	佟振合, 吴骊珠 352
11.1 概述	352
11.1.1 沸石	353
11.1.2 低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜	354
11.1.3 Nafion 薄膜	355
11.1.4 囊泡	356
11.2 大环化合物的合成	357
11.2.1 NaY 沸石作为微反应器	359
11.2.2 低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜作为微反应器	365



11.3 烯烃的光敏氧化反应.....	368
11.3.1 能量传递光敏氧化反应.....	369
11.3.2 电子转移光敏氧化反应.....	373
11.3.3 能量传递机制和电子转移机制的竞争.....	374
11.3.4 微反应器控制的光敏氧化反应的选择性.....	374
参考文献.....	386
12. 有机合成反应和计算化学——不对称催化反应机理的理论研究	
..... 张欣豪, 吴云东	393
12.1 不对称氢化反应.....	393
12.2 不对称双羟基化反应.....	396
12.3 不对称环氧化反应——Sharpless 不对称环氧化反应 .....	400
12.4 烷基化反应——二烷基锌和醛不对称加成反应.....	402
12.5 不对称环丙烷化反应——Kulinkovich 羟基丙烷化反应 .....	404
12.6 烯烃金属复分解反应 (olefin metathesis reaction) .....	408
参考文献.....	410
索引.....	414

# 1. 概论——新世纪的有机合成化学

吴毓林 麻生明 戴立信

中国科学院上海有机化学研究所

1828年，伍勒（Wöhler）的尿素合成奠定了现代有机化学的科学基础，有机合成就此与有机化学一起成长、发展。而且在一百多年之后，有机合成更是赋予了有机化学以蓬勃朝气和无限的生命力。当代有机化学家不仅一步一步地探索着五彩缤纷的有机世界，认识着其中千奇百怪的有机分子，而且凭借着不断发展的有机合成科学手段和艺术想像，在天然的有机世界旁建立起一个更为广阔的人造有机分子世界。这些不断创造出的有机分子日益丰富有机化学知识，又能用以在分子水平上研究和调控生物体的生命过程，用以了解理化性质和结构的关系、发现新的各种用途的材料。有机合成中新反应和新方法的发现也将为有机化合物生产效率的进步，从源头上改善有机合成过程对环境的影响做出巨大的贡献。有机合成从过去到现在以至将来，无疑一直是一门朝阳科学，是一门大有可为的科学。

1993年，我们曾主编或参与编写了化学工业出版社出版的《有机合成化学进展》一书。该书介绍了迄至20世纪90年代初有机合成化学的成就<sup>[1]</sup>。至今已过去10个年头了，时间也进入了新世纪、新千年，与此同时，有机合成化学也经历了一个飞速发展的过程，呈现了一个崭新的面貌。因此，我们很高兴接受化学工业出版社的邀请，再次编写一本有机合成的专辑，介绍进入新世纪后的现状和进一步发展的趋势。有机合成化学的发展大体上可以分成两个方面：一是发展新的基元合成反应和方法，这是有机合成创新进步的基础；二是发展新的合成策略、合成路线，用以创造新的有机分子或者去实现或改进有各种意义的已知或未知有机化合物的合成。根据我们对今日有机合成化学的观察和领悟，在这两方面令人眼花缭乱的成就中，我们选择了一些更令人瞩目的题目，邀请正活跃在该领域的专家执笔撰写。归纳起来，这些题目虽然还不够全面，但应该可以代表性地显示当今有机合成化学发展的特色。在进入这些精彩的篇章之前，我们愿就他们所深入论述的有机合成进展先在此作一概括性的介绍。

## 1.1 有机合成方法学

有机合成的基础是各种各样的碳碳成键或官能团转换反应，到20世纪末，有机合成化学家大约发展了数以千计的合成反应，其中包括早年习惯以人名命名的反应约500余种。这些反应是在有机化合物化学反应性的研究中发现的，或者是偶然发现的，但也许更多的是在追求便捷地合成某种特定结构时探索成功的。20世纪90年代，Seebach“Organic Synthesis—Where now?”的文章论述了当时的有机合成以及发展趋势<sup>[2]</sup>，他认为从大的反应类型

上讲已很少再有新的发现，当然新的改进和提高还在延续，而过渡金属参与的反应、对映和非对映的选择性反应以及在位的多步连续反应则可望成为以后发现新反应的领域。这以后十几年的发展大致上印证了这些预计，只是发展得更多、更快，发展的面更宽、更广而已。不仅过渡金属，其他金属与元素参与的新反应，自由基介导的合成反应等都在不断地涌现，有机合成方法学的发展仍然是大有可为、前途无量的。

### 1.1.1 金属参与的有机合成反应

近年来新发展的合成反应确实较多是金属参与的有机合成反应，而过渡金属，尤其是钼参与的合成反应则更为突出，对此在本书的第2章和第3章中将作一深入具体的介绍。在这里我们要特别提一下其中的烯烃复分解反应 (metathesis, olefin metathesis)，它是近几年发展的一类新型反应<sup>[3]</sup>。烯烃复分解反应现已成为有机合成中合成烯烃以及通过烯烃合成其他结构的一种极重要的手段，反应用钼、钨的卡宾配合物 (Schrock 催化剂) 或钌的卡宾配合物 (Grubbs 催化剂) 作催化剂，可以高效实现烯烃偶联，图 1-1 显示了这类催化剂的一些代表性结构。这个催化反应中，两个烯烃偶联仅放出一分子乙烯作为副产物，相对于经典的形成碳碳双键的 Wittig 反应，烯烃复分解反应是一个原子经济性非常好的绿色反应，现在已经广泛应用于复杂分子、天然产物的合成<sup>[4]</sup>，可用以手性催化剂催化不对称反应 [式 (1-1)]<sup>[5]</sup>，可用以合成如轮烯等<sup>[6]</sup> 各种各样的环烯，甚至可用以合成分子质量高达 1200kDa 的环聚乙烯，只是这时需要采用环状的催化剂和环烯单体 (图 1-2)<sup>[7]</sup>。这一反应的工业化应用也已提上议事日程<sup>[8]</sup>。

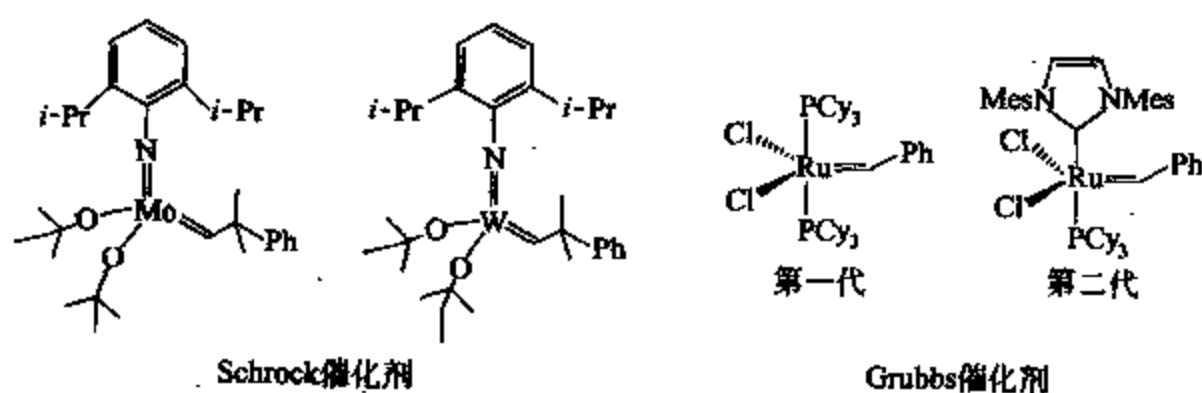
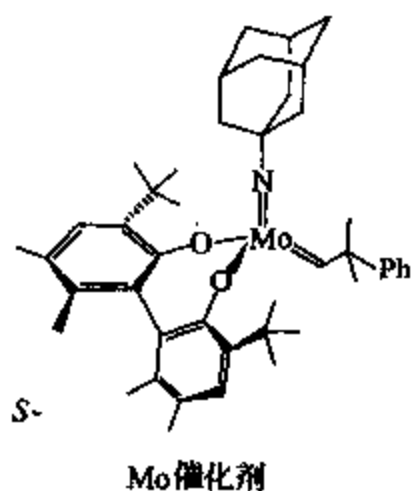
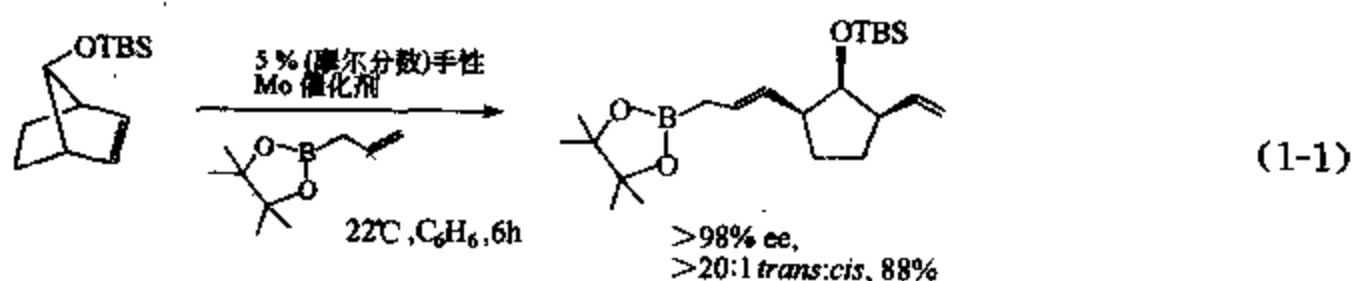


图 1-1 Schrock 催化剂和 Grubbs 催化剂



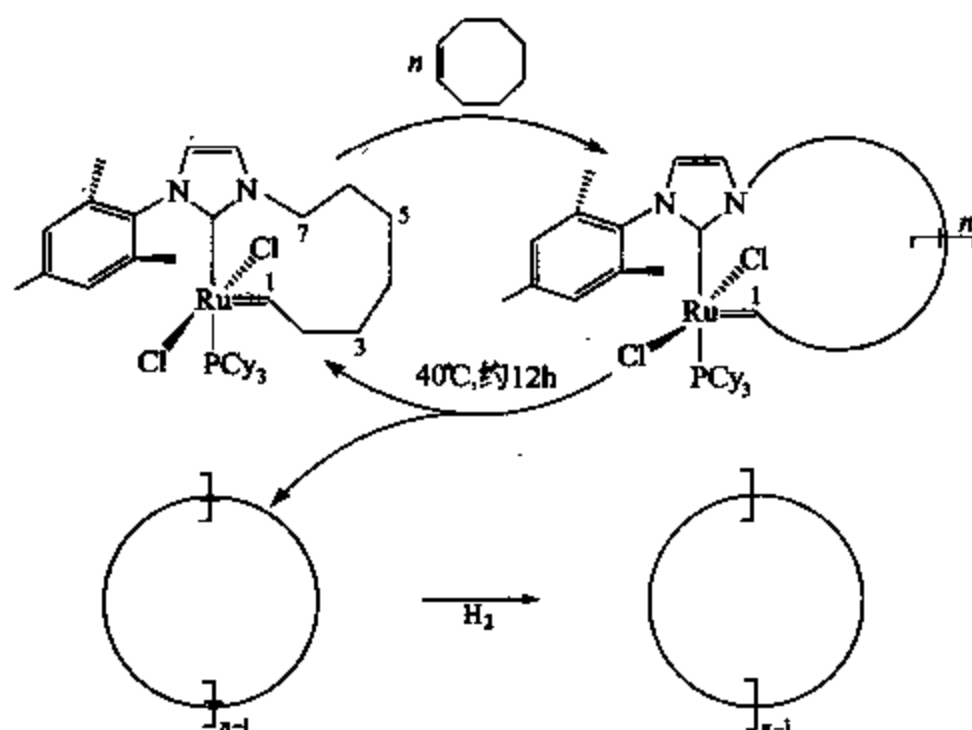
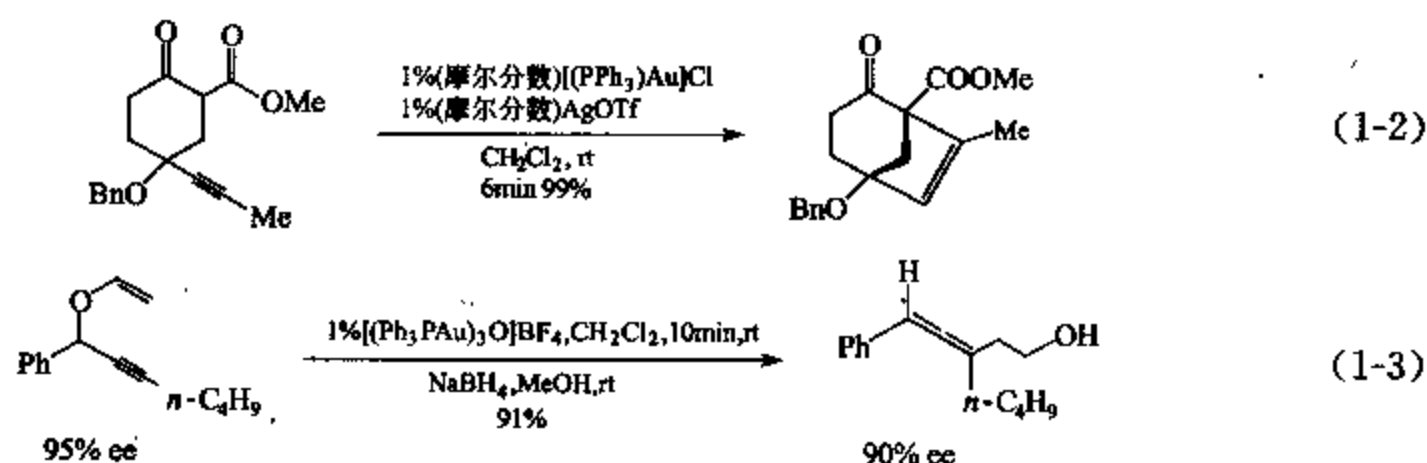


图 1-2 采用环状催化剂和环烯单体合成环聚乙烯

本书的第 2、3、6、8、9、12 章从不同的侧面对烯烃复分解反应进行了论述，面近来差不多在每期新的有机化学刊物中都可以看到应用烯烃复分解反应报道<sup>[8c]</sup>，由此可见这一反应在现代有机合成中的重大影响。

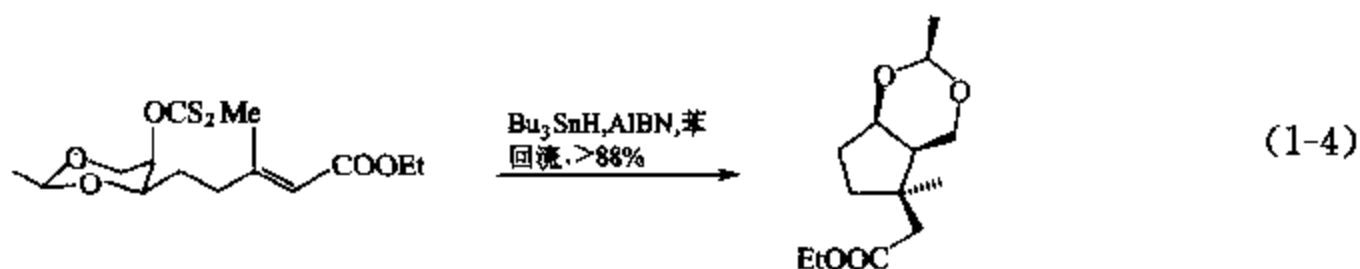
金属参与的有机合成反应中还可以提一下的是金参与的反应。相对于其他后过渡金属，金是较少应用于催化反应的，但近年报道金可催化一些重键上的加成反应<sup>[9]</sup>，而且反应条件平和，常不需无水无氧的反应条件，催化剂的用量也较少，如式 (1-2) 所示的炔基二羧基化合物的分子内环化反应仅用 1% 的金催化剂，产率也很好<sup>[10]</sup>；催化的炔丙基 Claisen 重排至联烯，产率好，而且可以实现几乎完全的手性转移<sup>[11]</sup> [式 (1-3)]。金，还有其他的金属，都可能在今后被发现有更多的应用。金属参与的反应仍然是发展有机合成新反应的一个重要方向。



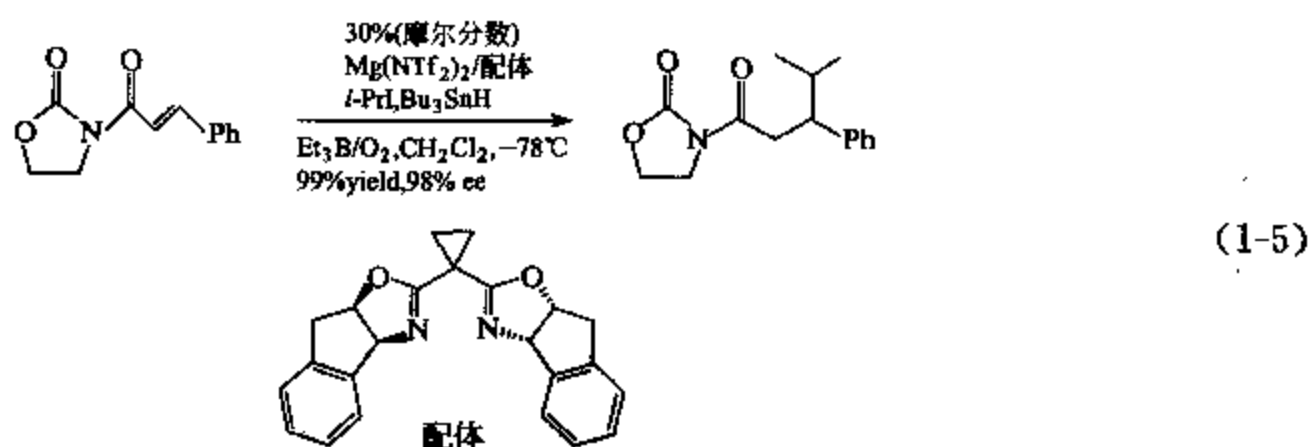
### 1.1.2 自由基介导的合成反应

有机化学家早就认识到了自由基参与的反应，但只有进入 20 世纪 80 年代后，才逐渐发现自由基反应也可作为广泛应用的有机合成方法，作为碳碳键的合成方法，而且发现一些自由基反应还具有独特的、很高的化学、区域及立体选择性。90 年代后，自由基环化反应进一步获得了很大的成功，尤其在合成含季碳中心化合物时更是显示了它的独到之处，底物诱导的非对映选择性反应也十分成功<sup>[12]</sup>。式 (1-4) 显示了这方面的一个例子<sup>[13]</sup>，系统全面的介绍可见第 4 章自由基环合反应研究进展。





实际上非环合的自由基合成反应这几年也有很大的进展, 在 2003 年 “Tetrahedron: Asymmetry” 的立体选择性专集<sup>[12]</sup>中就有一些这方面的报道, 式 (1-5) 给出了这样的例子<sup>[14]</sup>。



总之, 相对于离子型反应和周环反应, 自由基合成反应还是研究得不多, 现在成功的自由基合成反应还有很大的局限性, 因此预计这也是发展有机合成新反应的一个大有可为的领域。

### 1.1.3 “一个反应瓶”内的多步反应

发展有机合成方法学的另一个主要方面是发现和发展新的“一个反应瓶”内的多步反应, 或者前面称的在位的多步连续反应。“一个反应瓶”内的多步反应可以从相对简单、易

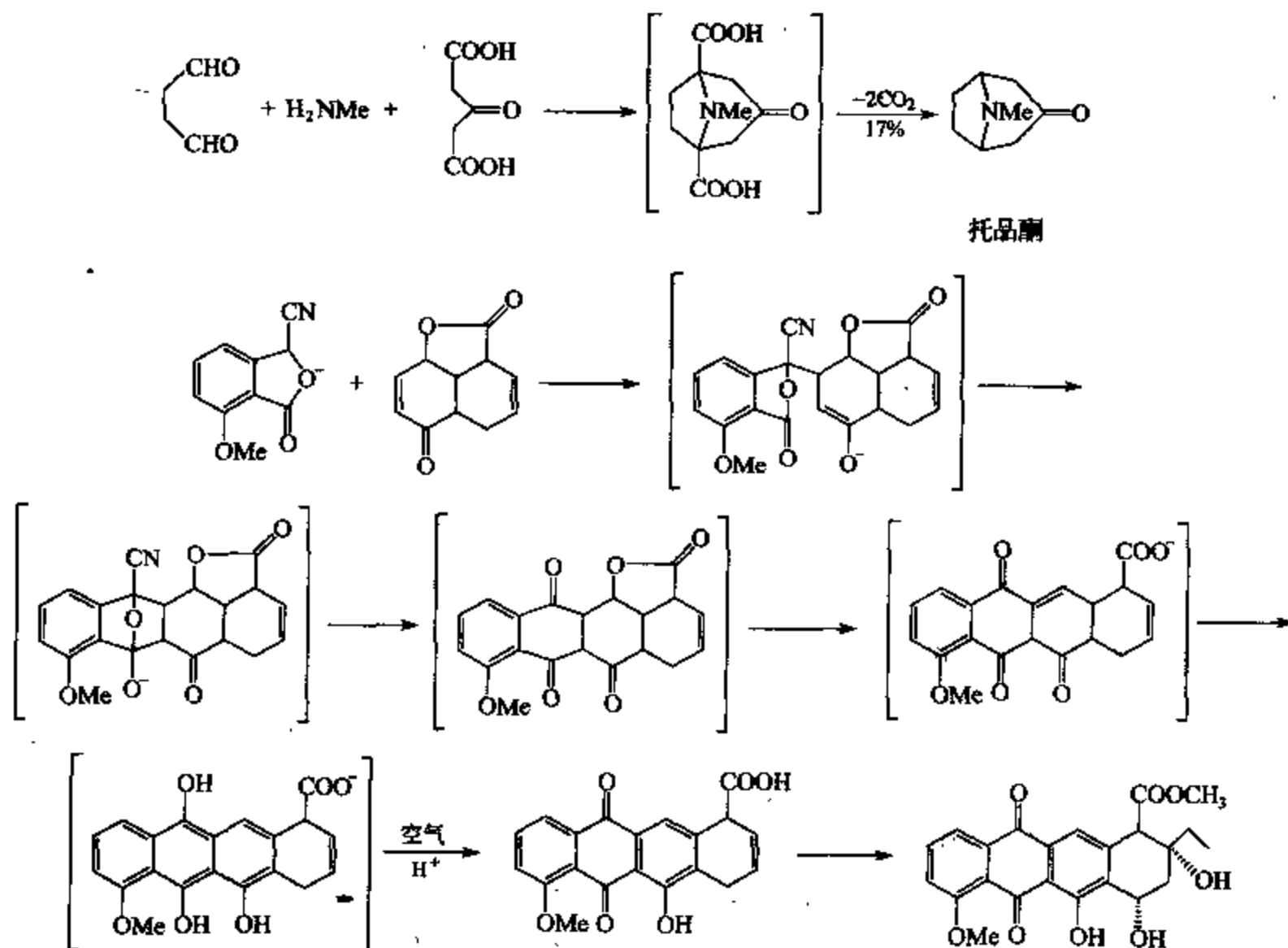
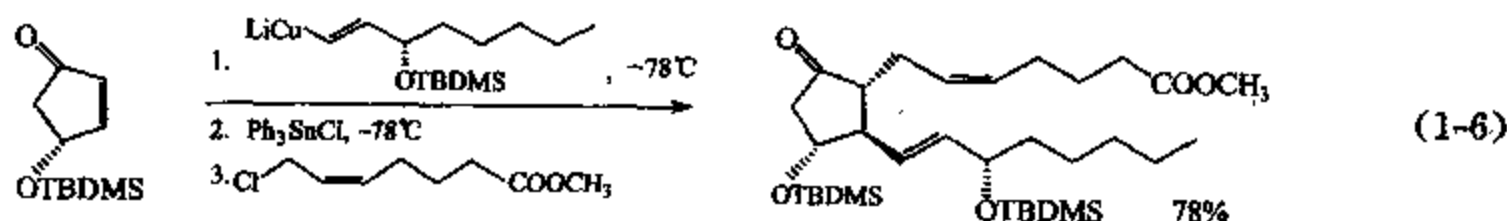


图 1-3 aklavinone 的合成

得的原料出发, 不经中间体的分离, 直接获得结构复杂的分子。这样的反应显然是在经济上和环境友好上较为有利的。当前文献上出现的“一个反应瓶”内的多步反应大致分成两类: 一类称串联反应 (tandem reaction), 有时也称串级反应 (cascade reaction) 或多米诺反应 (Domino reaction); 另一类则称多组分反应 (multicomponent reaction, MCR)。前者指上一反应形成的官能团或活泼中间体又接着进行新一步反应的一个连续多步反应过程, 较多情况下第二步以后为分子内反应; 后者则指三个或三个以上的化合物在一个反应瓶内进行的多重双分子反应。当然这样的区分也不是十分严格, 有时也可以看到这些名词的互用。但是这些名词所表示的均是在一个反应瓶内、在位的、两个或两个以上的底物进行的多步反应。

“一个反应瓶”内的多步反应成串联反应其实早已在有机合成中有很好的应用, 只是没有将其作为一类合成策略上成功的反应而给予特别的名称, Robinson 的托品酮合成可以说是一个早年的例子<sup>[15]</sup>。20 世纪 80 年代初, aklavinone 合成中四环中间体的形成也是在“一个反应瓶”内实现了 6~7 步反应<sup>[16]</sup> (图 1-3), 但也没有使用串联反应这类名称。80 年代后, 一系列串联反应被发现并成功地应用于复杂分子的合成, 例如 Noyori 的前列腺素合成<sup>[17]</sup> [式 (1-6)], 才使其成为一个流行的合成反应名称。



串联反应此后的发展则是进一步扩展它的应用范围, 探索将各种反应如何巧妙地串联组合起来。串联反应已不完全局限于加成-烷化、自由基环化、周环化等反应, 最后获得的产物结构也更加复杂和多样。本书的第 6 章对近年来的串联反应按串联反应的类型作了较全面系统的介绍, 从中可以看到串联反应的多方面发展。在这方而还可以提一下的是: 选择合适的起始原料, 设计特定的反应体系, 探索最佳的条件和试剂可获得十分有意义的结果。最近 Tietze 用  $\text{AlMe}_3$  催化的串联反应合成天然产物刺桐定 (erysodine) 的骨架正是这样一个例子<sup>[18]</sup>。由保护的 3,4-二羟基苯丙胺 1 出发, 经  $\text{AlMe}_3$  处理后再加入烯醇醋酸酯 2 反应后即可获得所需的螺环桥环化合物 3, 提前终止反应可分到酰胺 4, 但此化合物不能再进一步反应至 3, 这也显示了串联反应的一个特征 (图 1-4)。

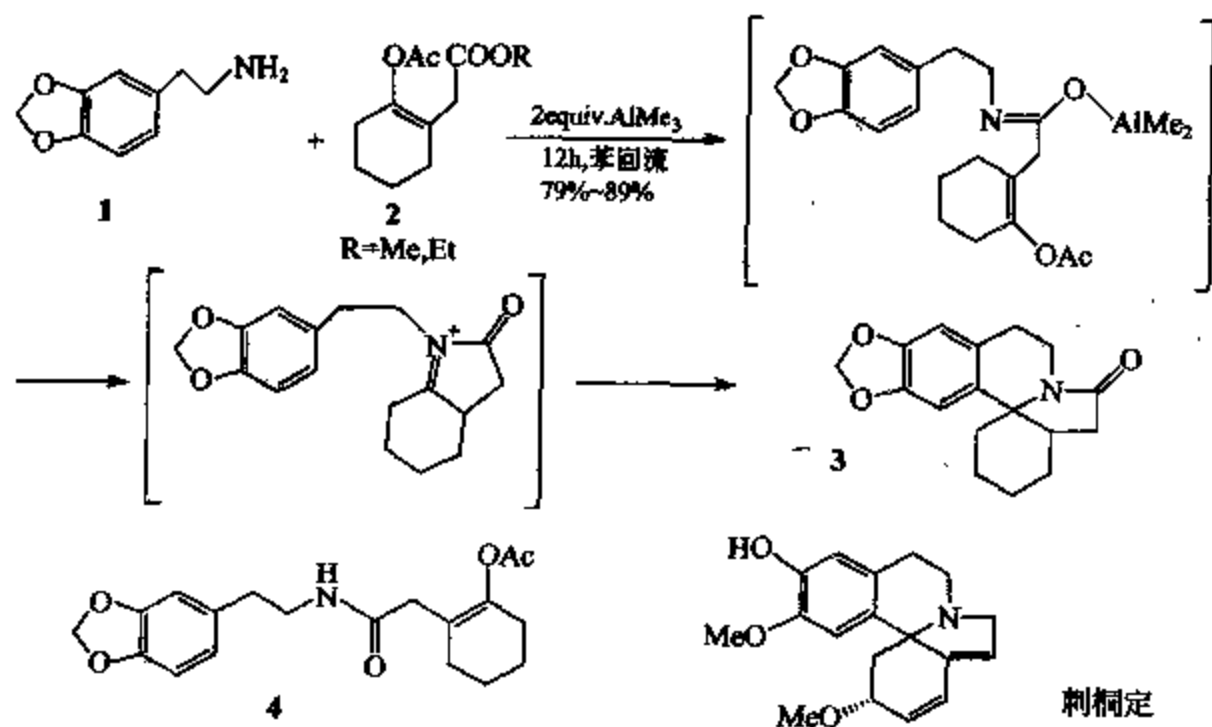


图 1-4 用  $\text{AlMe}_3$  催化的串联反应合成天然产物刺桐定的骨架

另一个近期的串联反应例子是利用自由基引发的硫至碳的烯基转移反应，可以立体选择性地获得 *E* 构型的产物<sup>[19]</sup> (图 1-5)。

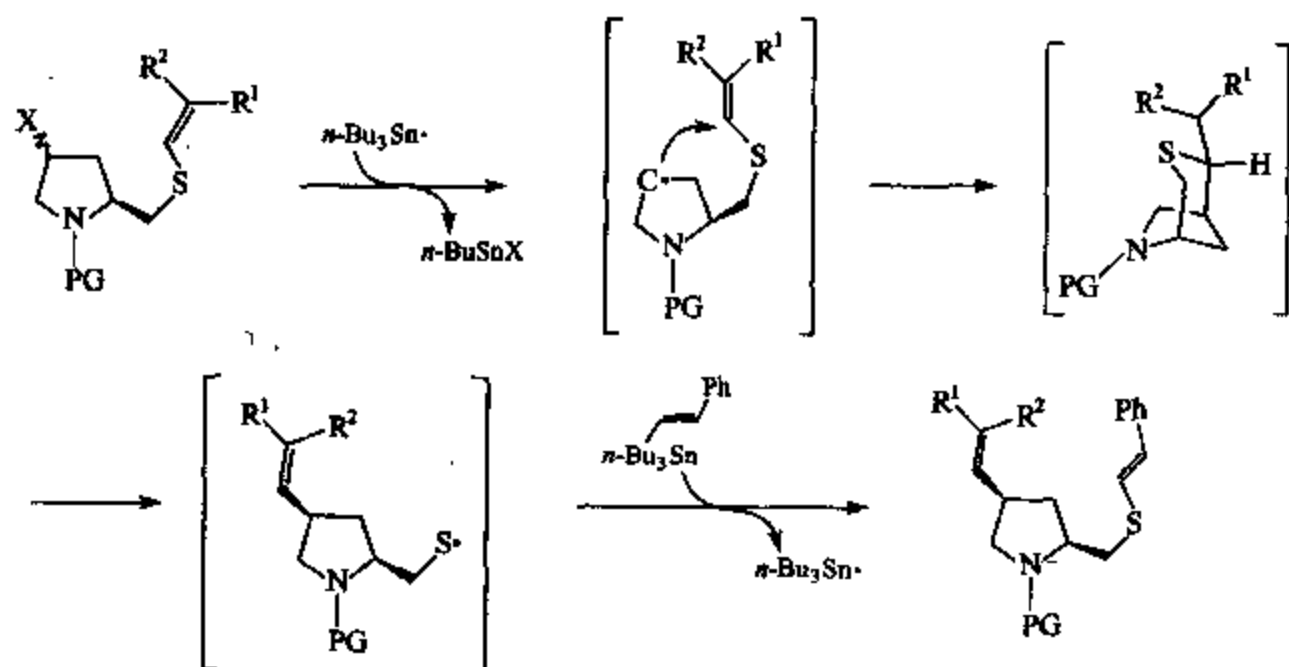


图 1-5 利用自由基引发的硫至碳的烯基转移反应

下面是另一个过渡金属催化的串联反应，它成功实现了由炔基锡开始依次与另一个炔和联烯的反应，最终获得了其他方法难以制备的二烯炔类烯基锡，但这时的反应也许还可以称为一种三组分反应<sup>[20]</sup> (图 1-6)。

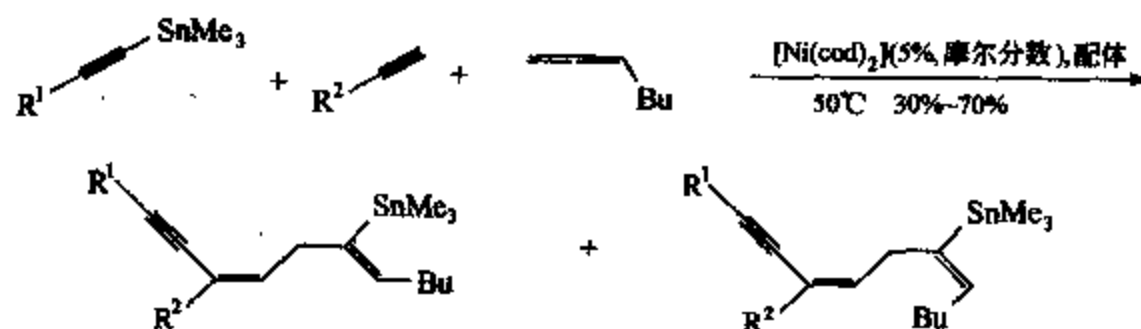


图 1-6 由炔基锡制备二烯炔类烯基锡

多组分反应是另一类“一个反应瓶”内的多步反应，本书的第 5 章对此专门有系统的介绍。正如第 5 章一开始所提到的那样，多组分反应早在 19 世纪即已出现，但以多组分反应名称出现，其中产生广泛影响的当数 20 世纪 50~60 年代的 Ugi 反应。90 年代后期至今，多组分反应进入了一个繁荣发展的时期，多种反应，尤其是金属催化反应被用进了多组分反应；含氮杂环化合物的合成有了多种高效的合成方法，其他类型的化合物也从多组分反应中找到了新的合成途径。最近用金属催化的多组分反应合成吡咯衍生物的四条路线正是这方面很有启发性的例子<sup>[21]</sup>。图 1-7 中的 R 基团和 Ar 基团都可以有一定的变化，因此这些多组分反应合成路线也可以为创造分子多样性、构建分子库做出贡献。

最近，镍催化二甲基锌加成引发的与炔、共轭二烯和醛的四组分反应也是一个很有意义的例子，说明多组分反应还可以有很多方面的发展。这一反应中，炔、共轭二烯和醛的结构可以有多种变化，因而可以获得多种多样的产物，炔、共轭二烯还可以在一个分子内，因而能够用以制备环状的，包括含杂环的分子<sup>[22]</sup> (图 1-8)。

下面一个例子中，由苯炔引发的三组分反应形成了苯并烯胺咪唑类化合物，显示了多种反应都可能应用到多组分反应中，从而发展出更多的高效、经济，而又能创造分子多样性的合成方法<sup>[23]</sup> (图 1-9)。

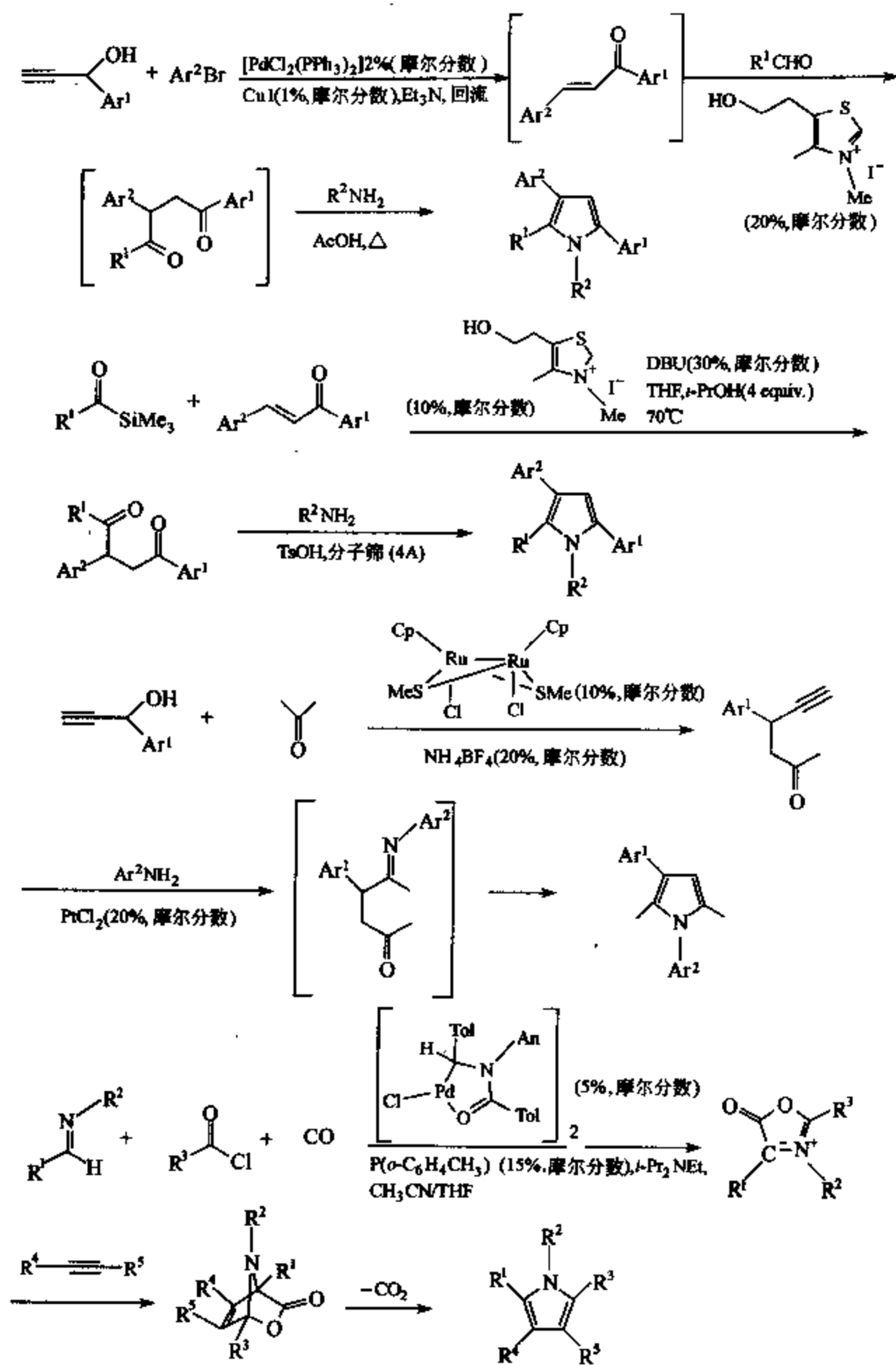


图 1-7 合成吡咯衍生物的四条路线

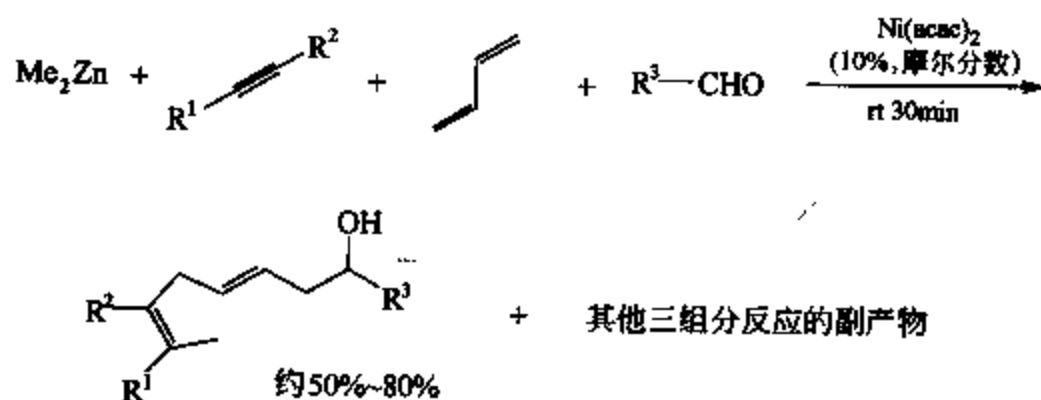


图 1-8 镍催化二甲基锌加成引发的四组分反应

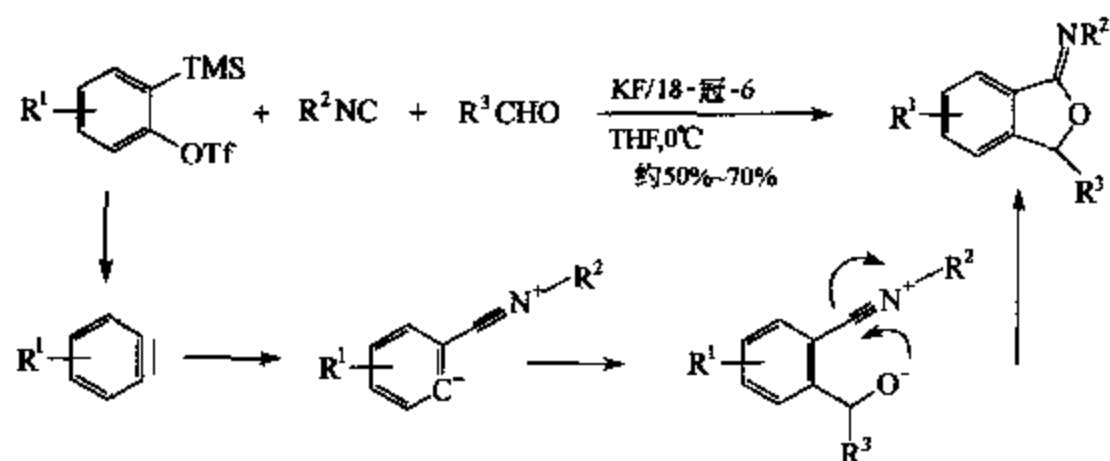


图 1-9 由苯炔引发的三组分反应

介绍“一个反应瓶”内多步反应进展的最后，也许还可以提一下这方面的一些新名词，如序列合成 (successive synthesis, sequential synthesis 或 programmable synthesis) 和 iterative synthesis (可译为叠加合成) 等，这些方法开始主要是在寡糖合成时提出的一种策略，如 Wong<sup>[24]</sup> 等曾在系统测定和总结了一系列对甲苯基硫苷作为糖给体的活性后，从而提出了如图 1-10 所示的序列合成策略，为“一个反应瓶”一次合成寡糖的广泛应用奠定了基础。

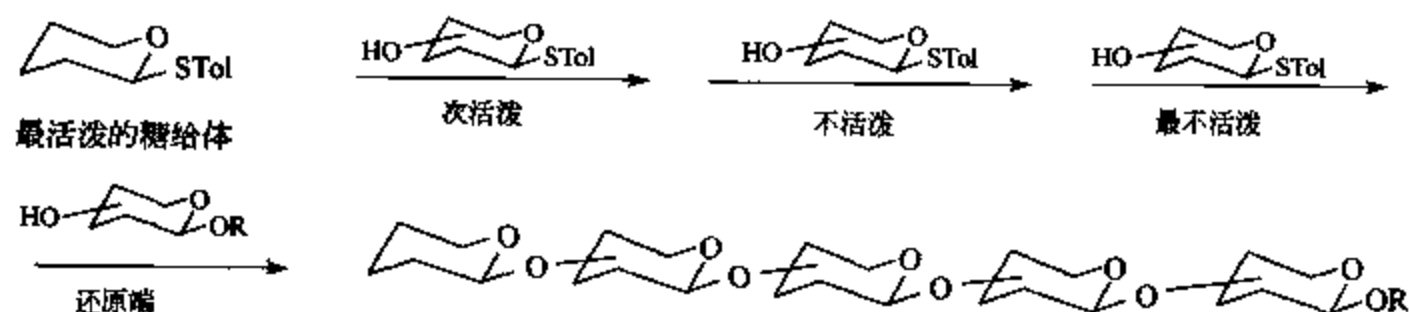


图 1-10 序列合成策略

最近对此策略略作改变，利用相同异头碳离去基团的糖供体，加等摩尔的糖苷化促进剂后再加糖受体，反应一段时间后再重复这一操作，由此可实现在“一个反应瓶”内一个又一个糖的叠加。已报道用此叠加合成法曾以 55% 的产率获得了四糖<sup>[25]</sup> (图 1-11)。

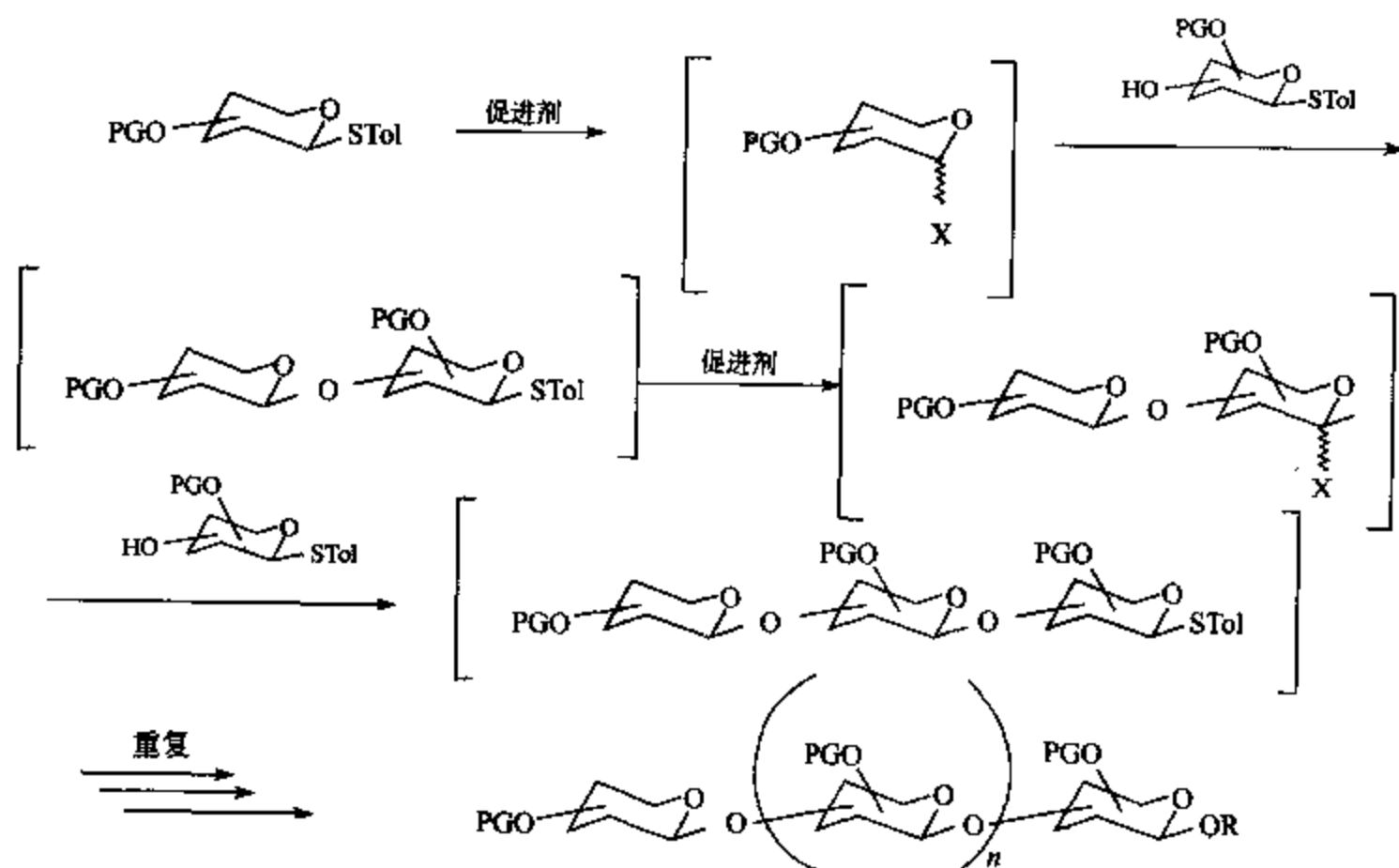


图 1-11 糖的叠加

总之,“一个反应瓶”内的多步反应,不管是串联反应,还是多组分反应;不管是一次性引入反应物的方法,还是采用序列式或叠加式的策略,这几年都受到很大的关注,显示了广阔的发展前景。

## 1.2 有机合成反应中的选择性控制

有机合成反应中的选择性是 20 世纪六七十年代后才受到特别关注的一个课题,选择性是事关有机合成是否高效、经济的根本问题。选择性一般包括化学选择性、区域选择性和立体选择性,而立体选择性更是 80 年代以来有机合成化学界关注的焦点。立体选择性包括几何异构体形成的选择性和分子手性结构形成的选择性,研究选择性形成分子手性结构的合成也正是近年有机合成的热点——不对称合成。其实不对称合成是一个总称,从合成的对象来讲,可以有对映体选择性合成和非对映体选择性合成;从方法学来讲,可以有化学计量手性试剂或辅基引发的、手性催化剂催化的、酶催化的、不对称的环境、介质诱导的,乃至绝对不对称合成。顺便提一下,上面的手性试剂、手性催化剂乃至有些文献上所称的手性合成(chiral synthesis),其实并不十分确切,前两者只是一种简称或俗称,实际上是指对映纯的或对映过量的具有手性的试剂或催化剂,而后者似乎用传统的不对称合成(asymmetric synthesis)一词更妥当一些。不对称合成在近 20 年中有很大的进步,尤其是催化不对称合成的成就更是醒目,Knowles、Noyori 和 Sharpless 因此而获得了 2001 年诺贝尔化学奖,显示了它在化学学科发展中的重大影响。在他们开创工作的基础上,近年不对称催化研究又有很多发展,本书第 7 章对这方面的最新进展有一较系统的论述,这里也先概要地对个别热点作一些补充介绍。

不对称催化研究过去主要注重金属催化的不对称反应,其中主要集中在发现和发展新的手性纯的配体。目前已有的配体种类繁多,有单手性中心的,有双手性中心具  $C_2$  对称轴的或无  $C_2$  对称轴的,有多手性中心的,也有具面手性的,面参加配位的原子则氮、磷、氧都有。使用的金属现也不仅是铑、钌、钨、钼、钯,钴、镍、铬、锰、钠等也常见于文献。其他如两个不同配体协同诱导的不对称反应,金属催化的动力学拆分,催化剂的固定化等也都有很好的结果。迄今,金属催化不对称反应的论文还是在不断涌现,例如图 1-12 就是很有意思的所谓“一石(金属)二鸟”<sup>[26]</sup>串联不对称反应,这一反应采用混合配体的硼氢化钌作为催化剂,实现了对映选择性串联的 Michael 加成-氢化还原反应<sup>[27]</sup>。但是这些报道主要还是在配体的修饰、应用的范围、反应条件的选择等方面,尚在概念上有大的突破。

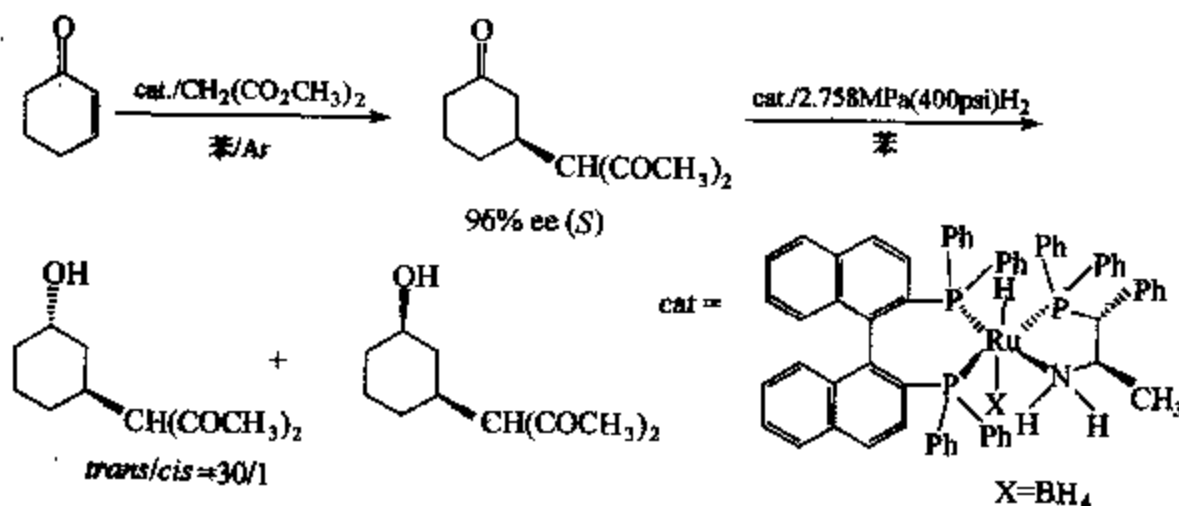


图 1-12 “一石二鸟”串联不对称反应

不对称催化反应中最近突现的一个发展是有机催化剂的广泛应用, 近期已有综述用“有机催化剂的黄金年代”来描述这一状况<sup>[28]</sup>。有机催化剂是指能以亚化学计量的量加速化学反应的有机化合物, 而且其中不含有金属, 有时又称为小分子有机催化剂, 以区别于生物大分子的酶。小分子有机催化剂催化不对称合成其实并不始于近年, 30 多年前 L-脯氨酸催化的不对称 Robinson 成环反应就是一个十分成功的例子<sup>[29]</sup>, ee 值已可达 90% 以上, 只是没有拓展应用到更多的反应中去 (图 1-13)。

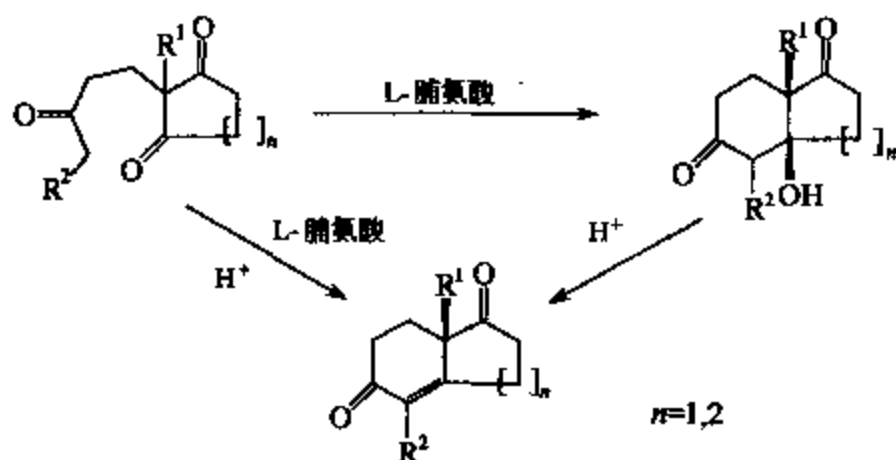


图 1-13 L-脯氨酸催化的 Robinson 成环反应

近年的发展仍是从氨基酸开始, 但已不仅仅局限于分子内的环化反应, 而是扩展到分子间, 反应也不仅是羟醛缩合类的反应, 已发展到种类繁多的各种过程。催化剂有脯氨酸的类似物、辛可宁类生物碱、其他手性杂环、亚砷等手性含硫化合物乃至糖的衍生物等等。下面是从近期杂志中随手找来的例子。第一个反应是早两年已报道的结果, 通过这一反应还可进一步合成得对映纯的  $\alpha$ -羟基羰基化合物、双羟基化合物和氨基醇<sup>[30]</sup> [图 1-14 (1), (2)]。而最近的工作则又发现这一反应还有非线性放大效应, 因此可作为自然界手性进化的一种模型<sup>[31]</sup>。醛可以在光照、光敏剂和氧气存在下被氨基酸催化而在  $\alpha$ -位不对称地引入—OOH 基团, 报道中称, 用  $\alpha$ -甲基脯氨酸的效果较好, ee 值可达 66%, —OOH 基团很容易还原到羟基, 因此这这也是一个很有趣的反应, 可能与自然界原初时糖的合成有些关系<sup>[32]</sup> [图 1-14 (3)]。此前,  $\alpha$ -甲基脯氨酸已成功地应用于  $\omega$ -卤代醛分子内环化, 产率和 ee 值均佳<sup>[33]</sup>。此外也发现了小分子有机催化剂可以高对映选择性地催化 *N*-氯代丁二酰亚胺 (NCS) 对酮基化合物的  $\alpha$ -氯代, 但这时用脯氨酸或脯氨酸的衍生物效果不佳<sup>[34]</sup> [图 1-14 (4)]。醛对  $\alpha, \beta$ -不饱和酮的分子内共轭加成也由小分子有机催化剂获得了成功, 同样这时用脯氨酸则效果不佳<sup>[35]</sup> [图 1-14 (5)]。 $\beta$ -二酮类的乙酰环酮对炔酮的分子间共轭加成用 [DHQ]<sub>2</sub> PHAL 催化也可获得很高的 ee 值, 产物为 *E/Z* 的混合物, 用三丁基膦处理后可得几乎纯的 *E* 构型产物<sup>[36]</sup> [图 1-14 (6)]。

小分子有机催化剂催化不对称合成作为方法学在应用范围上已扩展到很多类型的底物, 而且正在继续发展。与此同时, 这一催化不对称合成方法也正用于复杂分子、天然产物的不对称合成, 图 1-15 中第一例单糖的合成是这方面一个成功的例子, 合成路线简短、高效<sup>[37]</sup>, 第二例的酮糖合成也是一个很成功的工作<sup>[38]</sup>。但是总体上来讲, 小分子有机催化剂的进一步应用也还需要解决不少问题, 如催化剂的用量一般都较高, 一些例子中对映选择性还不甚理想, 但这也预示了这一领域发展的机遇。

不对称合成的其他方面也有很多的发展。酶催化的氧化、还原等不对称反应和酶催化的动力学拆分近年来得到了较多的应用。金属催化或小分子有机催化<sup>[39]</sup>的动力学拆分近年也都有很成功的例子。

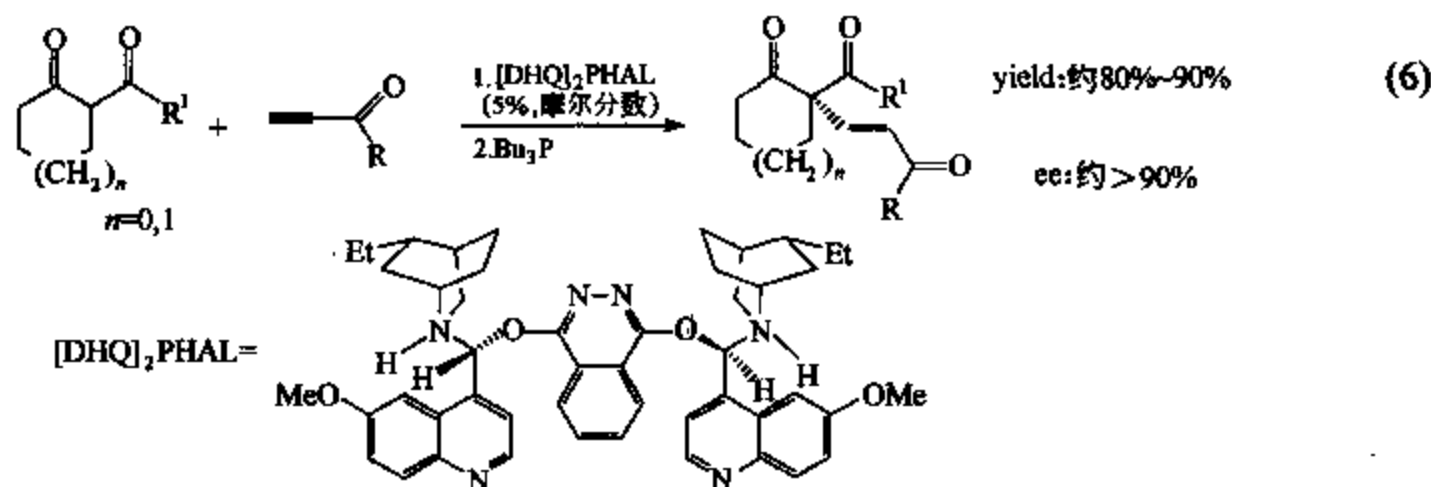
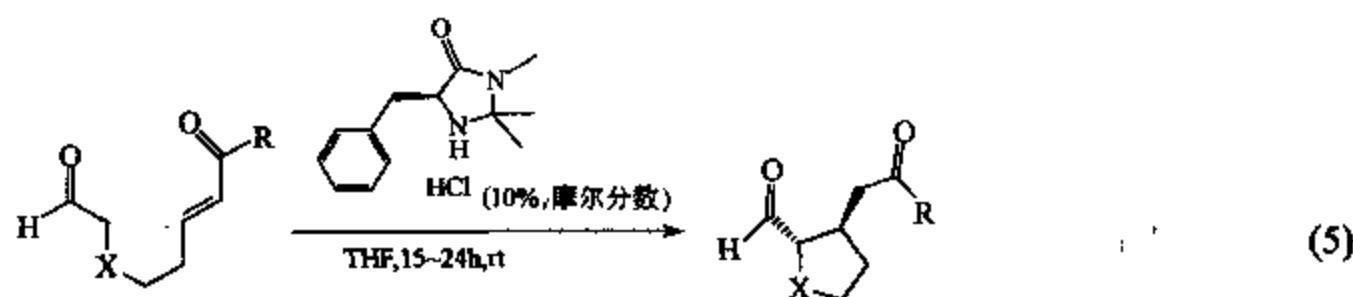
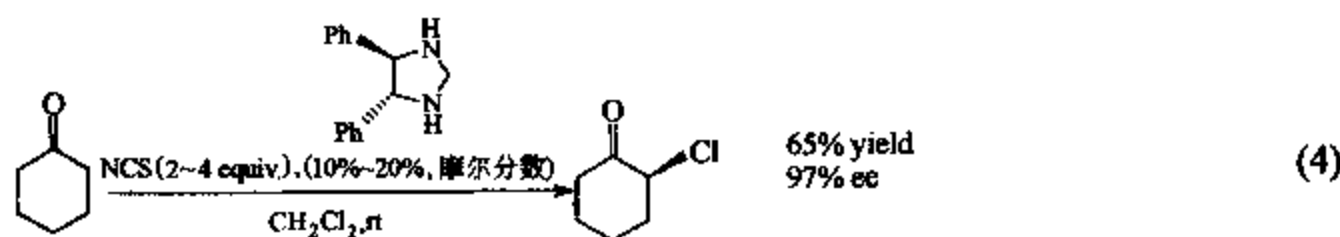
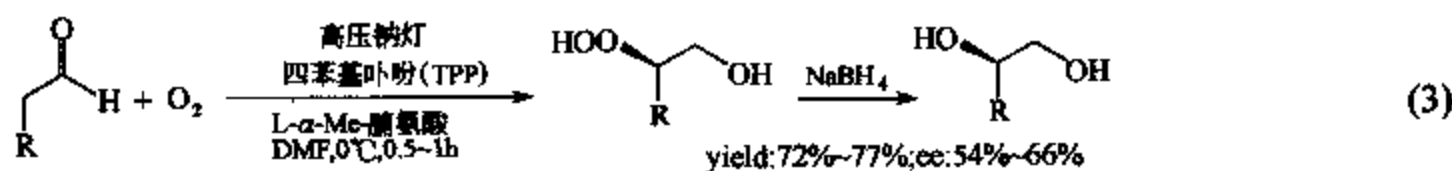
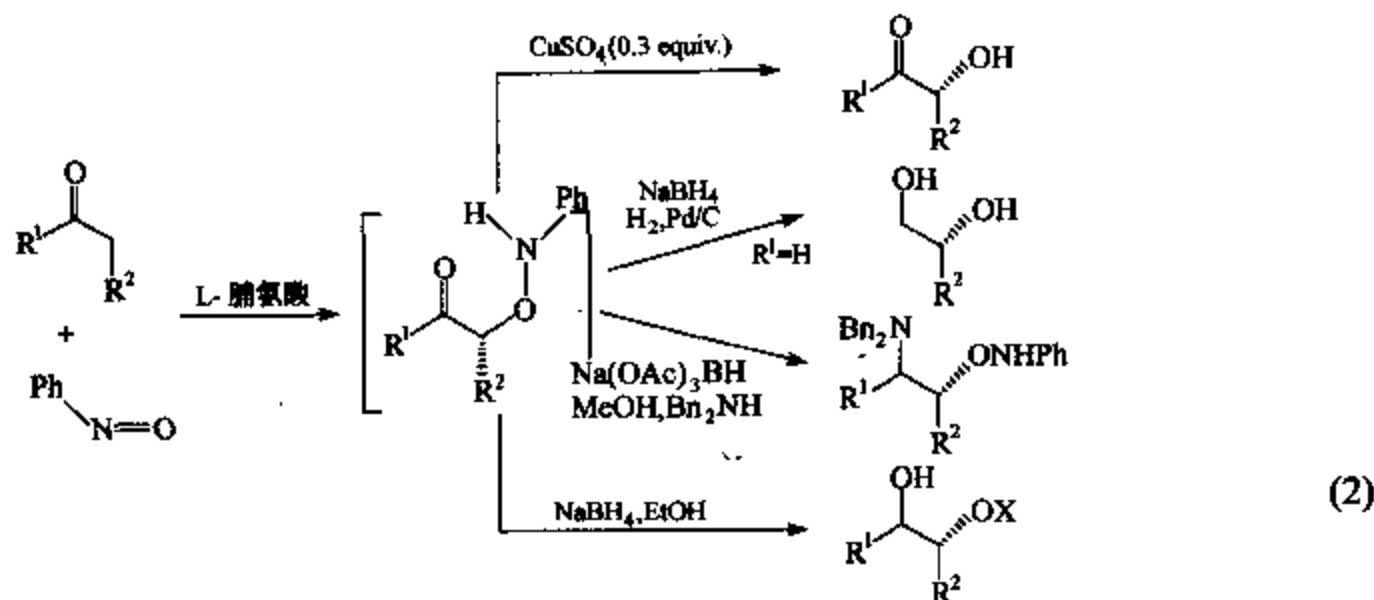
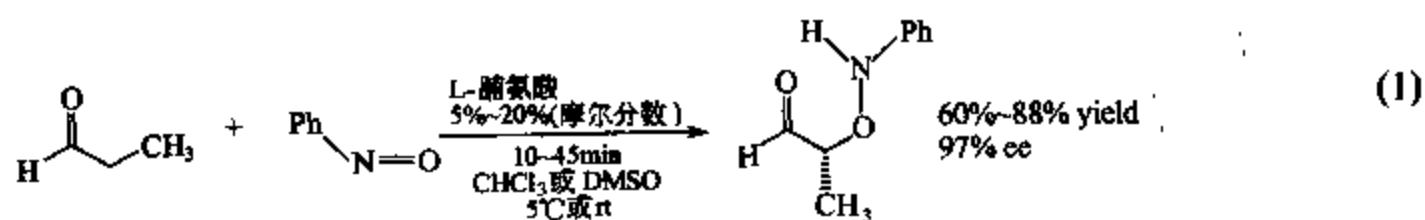


图 1-14 不对称催化近期的发展实例

从手性纯化合物合成的角度来讲,手性元途径(chiron approach)仍然是用得较多的方法,但是如何更有效、更经济地利用天然手性纯原料还是有待不断追求的题目。天然产物 boronolide 的 4 个手性中心的绝对构型正好与葡萄糖酸内酯的完全一致,但近来的一个合成



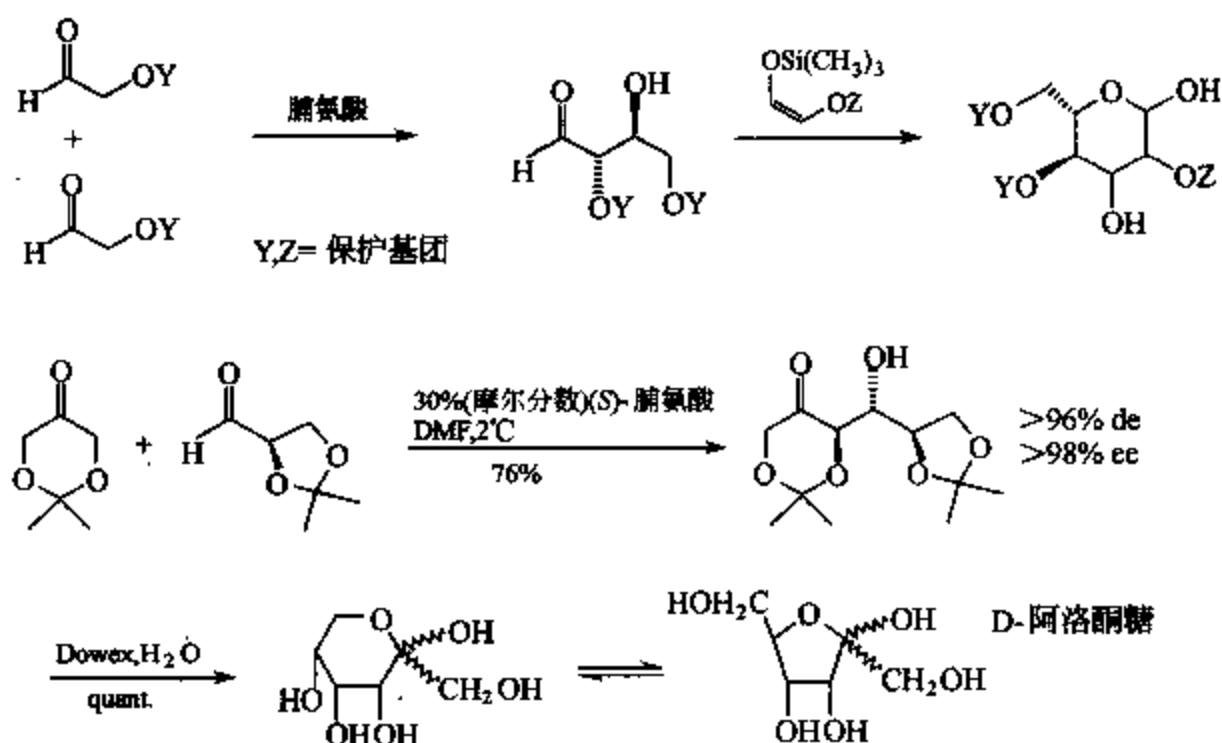


图 1-15 小分子有机催化剂用于复杂分子、天然产物的不对称合成举例

工作还只能利用其中的 3 个<sup>[40]</sup>，由此可见，手性元途径在高效、经济方面也还是有更多研究工作可做（图 1-16）。

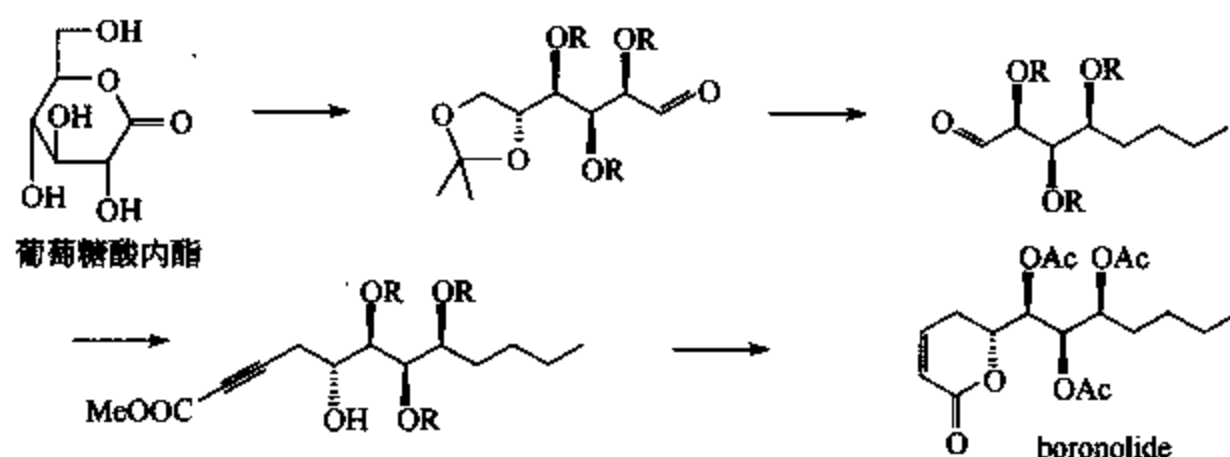


图 1-16 天然产物 boronolide 的合成

上面讨论控制反应选择性问题主要涉及了反应底物和参与反应的试剂、催化剂，另外，选择性的控制也可以从反应的介质、环境着手，早年也确有不少探索工作，但效果不好。甚至还有报道在磁场中的不对称合成，但后来证明这一结果不正确。为此一些研究组改面将反应置于一个局部受约束的介质中进行，即在一个受控制的微环境中进行有机合成，近几年来这一方面取得了很大的进展，不仅获得了很好的化学选择性、区域选择性，而且在一些场合中也能获得很高的立体选择性。本书第 11 章对此有一系统的论述，最近对自组装成的分子微囊作为纳米反应器也有新的介绍<sup>[41]</sup>，这里不再进一步讨论。

在控制有机合成的选择性方面，主要是在化学选择性和区域选择性方面。另一经常使用的方法是保护基团的应用，在今天以及在可以预见的将来，有机合成，尤其是较长的多步合成中，保护基团的使用是很难避免的。但是这几年大都还是使用已有的保护基团，仅偶尔有一些关于新的上、下保护基团方法的报道。

### 1.3 多步有机合成——目标分子导向与多样性导向的合成

有机合成的方法学和控制反应选择性的进步为新型和复杂结构有机分子合成的发展奠定

了基础,近几年的文献也确实显示了报道新型和复杂结构有机分子的多步合成大量增加。多步合成从传统方面来讲主要是合成复杂天然产物分子和结构化学上有独特意义的分子,前者如最熟悉的奎宁、维生素 B<sub>12</sub>、海葵毒素和紫杉醇等,后者如五角十二面烷和碳 60 等,当然众多的衍生自天然的或设计的药物、农药、染料以及其他各种功能有机分子也都是多步合成的重要对象。这样一些传统的多步合成都是针对一定的目标分子面展开的,因此现在也称之为目标分子导向的合成(target oriented synthesis, TOS)。TOS 这一名词的出现是相对于近年来在复杂有机分子合成中突现的另一领域——多样性导向的合成(diversity oriented synthesis, DOS)。而多样性导向的有机合成则是由 20 世纪 90 年代兴起的组合化学的基础上发展起来的,是和建立分子库,筛选发现各种功能有机分子的研究工作相依存的。本书的第 8 章、第 9 章对它们的进展分别有系统的论述,而本节先作一些简单的介绍。

### 1.3.1 复杂分子全合成和目标分子导向的合成

以天然产物为目标分子的全合成一直是有机合成乃至整个有机化学界的中心点,一个个天然产物分子的合成也曾被比作一座座山峰的攀登。近代天然产物的全合成有人认为最早是 1946 年由 Woodward 报道的、现在看来还有一些疑问的奎宁合成<sup>[42]</sup>,那时的全合成曾被看作是一种艺术创作。20 世纪六七十年代,Corey 提出了基于反合成分析的合成设计策略,并且在天然产物的合成中获得了广泛的应用,从而全合成也成了科学加艺术的产物,天然产物的合成也因此进入了一个蓬勃发展的时期。而跨入 21 世纪以来,这一发展似乎又迎来了新一轮的高潮,大量天然产物成功合成的报道涌现于有影响的化学杂志和化学新闻刊物。

#### 1.3.1.1 老目标,新合成

这几年天然产物合成中一个有趣的现象是一些老的天然产物目标分子又成为当今有机合成化学家追逐的对象,新的合成路线既巧妙又高效,显示了合成设计思想和合成方法学的巨大进步。奎宁是在天然产物化学和药物化学界十分有名的古老化合物,1946 年,Woodward 的首次合成是具有深远影响的有机合成,这一合成曾在教科书中作为形式合成/接力合成的范例,但 Woodward 合成得到的奎尼辛(quinotoxine)只是奎宁的降解产物,能否按文献的方法再回到奎宁则至今仍无法肯定。除了 20 世纪 70 年代有一些选择性很差的合成报道外,20 世纪的奎宁合成几乎没有进展。2001 年,即 Woodward 首次合成报道 55 年后,Stork 报道了第一例奎宁的立体控制全合成<sup>[43]</sup>,关键一步是利用烯胺还原时的构象效应,负氢离子从竖键方向进攻,因而很好地控制了 C-8 的构型,这一合成中没有使用任何新奇的反应,但却极其简捷、有效,有评价称此合成是经典之作。最近又有两篇奎宁立体选择性合成的报道(Jacobsen<sup>[44]</sup>, Kobayashi<sup>[45]</sup>),均利用氮原子开 8,9-氧桥的方式确立了 8,9-位的构型,仅前体制备的方法有所不同(图 1-17)。

马钱子碱(strychnine)是另一个古老的,而又极毒的生物碱,在仅由 24 个原子构成的骨架中,却包含了七个环和六个连续的手性中心。1954 年,Woodward 首次全合成之后沉寂了几乎 40 年,无人问津。1992 年后却有 Magnus (1992 年,左旋体)、Overman (1993 年,左旋体;1995 年,右旋体)、Kuehne (1993 年,外消旋体;1998 年,左旋体)、Stork (1992 年,外消旋体)、Rawal (1994 年,外消旋体)、Bonjoch/Bosch (1999 年,左旋体)和 Martin (1999 年,外消旋体)等七个研究小组连续报道了马钱子碱外消旋体或对映体的全合成<sup>[46]</sup>。最近,Fukuyama 又为这座“名山”的攀登增加了新的记录,在他们的合成中



甾体全合成是 20 世纪 30 年代开始而在 50~60 年代盛行的天然产物研究课题, 由全合成获得的 18-甲基甾体化合物甚至已进入工业生产, 但是一旦有合适的新反应、新方法出现, 人们就会想起能否用于甾体的全合成, 最近 Corey 在开发手性 Lewis 酸噁唑啉硼盐时, 也将其成功应用于雌激素的合成, 其中的催化剂可以回收, 因此作者认为这也是一种经济、实用的路线<sup>[48]</sup> (图 1-19)。

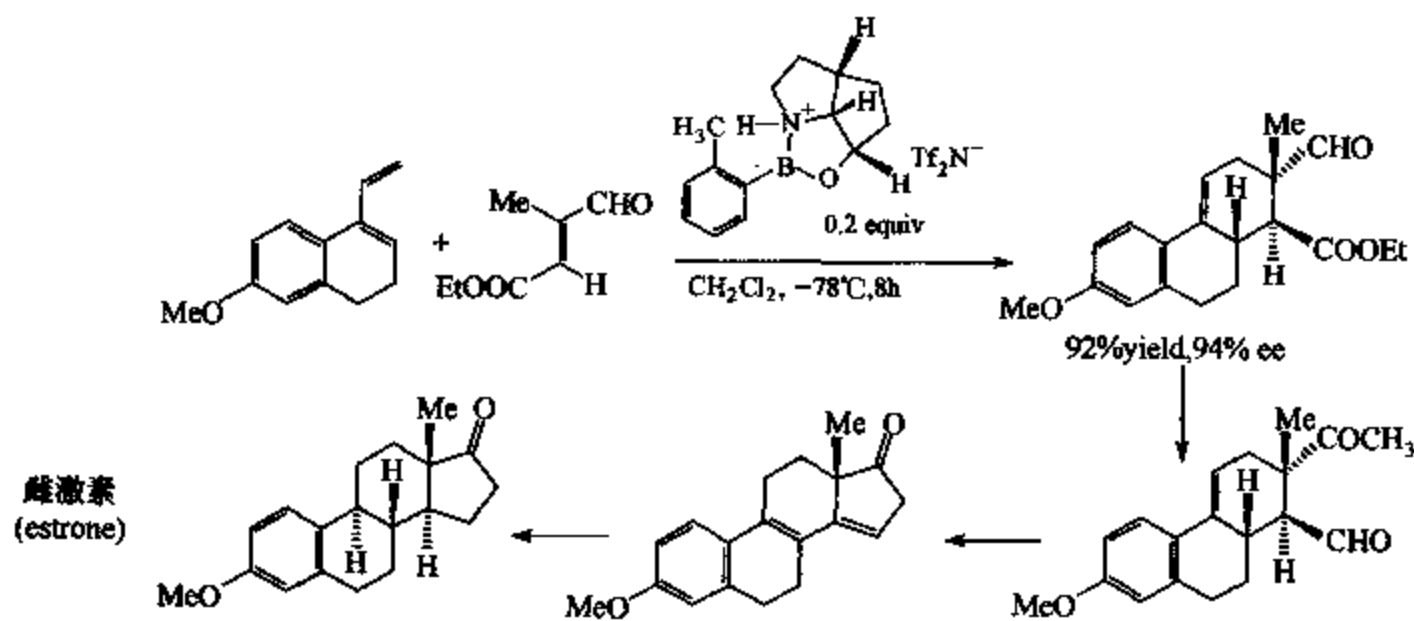


图 1-19 雌激素的合成

### 1.3.1.2 新天然产物, 新合成方法

自 20 世纪 70~80 年代后, 天然产物化学的探索重点逐步由陆地转向海洋, 由植物代谢物转向微生物代谢物, 实际上它们是新型骨架的天然产物分子。也许除了少数如番荔枝内酯和陆地海洋都有的环肽外, 已很少来自植物。来自海洋和微生物的天然产物通常结构复杂、含量低, 但具有独特的生物活性或因为量太少而无法测定它的活性。在这一情况下全合成的作用除了 Woodward 当年提出的作为一种纯科学追求之外, 一方面要恢复过去由全合成来确证天然产物, 或部分结构的功能; 另一方面则又希望通过全合成来初步提供天然产物的样品, 以进一步测定它们的生物活性。

因为量少, 结构复杂, 又无法获得单晶来用 X 射线衍射确定结构, 尤其是分子中部分手性中心的绝对构型, 由此又唤起了以前全合成的另一重要功能——最终确定天然产物的结构、构型。最近, Nicolaou 收集整理 20 世纪 90 年代以来二十几个这样的例子<sup>[49]</sup>。其实由全合成改正结构、构型的例子还远不止这些, 如近来对 (一)-disorazole C<sub>1</sub> 的合成<sup>[50]</sup>。(一)-disorazole C<sub>1</sub> 1994 年由细菌 *Sorangium cellulosum* 的发酵液中分得, 也曾开展过一些合成工作, 但是这个二聚体的结构细节, 相对构型和绝对构型都还不十分确定, 2004 年的全合成则最终对分子手性中心和双键的构型作了确证 (图 1-20)。

在我们的工作中也通过明确无误的一对对映纯异构体的合成<sup>[51]</sup>, 确定了 (10R)-corrossolin 为文献报道的天然产物 corrossolin, 而 (10S)-corrossolin 则为另一个天然产物 howicin。在另一个合成中则改正了另一个二聚体天然产物的结构<sup>[52]</sup> (图 1-21)。

现在分离得到的天然产物分子经常量很少, 有时只有毫克级甚至亚毫克级, 甚至还会在第一次分得后再也无法获得, 因此全合成也就成了再现这些分子的唯一途径。(+) -leucascandrolide A 正是这样一个例子, 它开始是从一种海绵中分得, 具有强的癌细胞毒性, 但后来再也不能重新分到, 推测它是依附在这种海绵上的一种细菌的代谢物, 为此这几年已有几

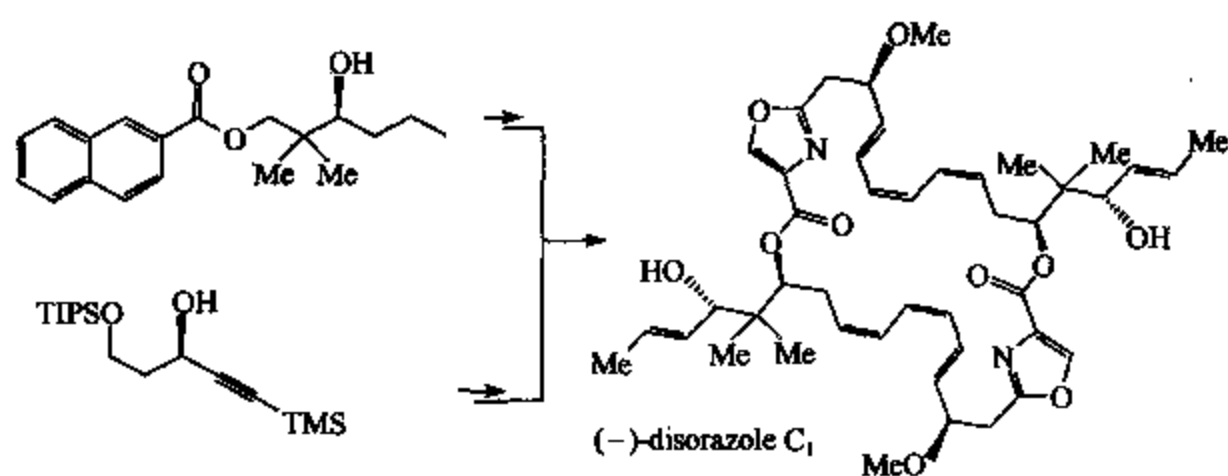
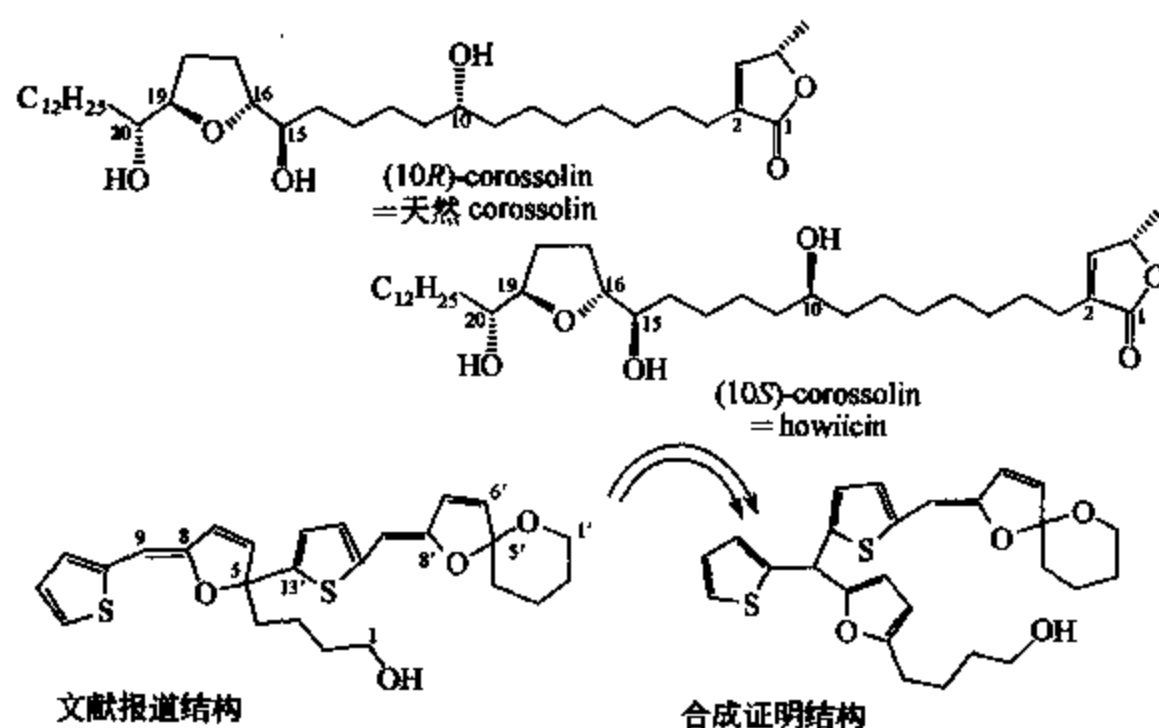
图 1-20 (-)-disorazole C<sub>1</sub> 的全合成

图 1-21 一个二聚体天然产物的结构

篇合成和形式或片段合成的报道，最近 Panek 又利用他们的 [4+2] 造环反应为开始的关键反应，17 步合成了这一自然界中已得不到的天然产物分子<sup>[53]</sup> (图 1-22)。

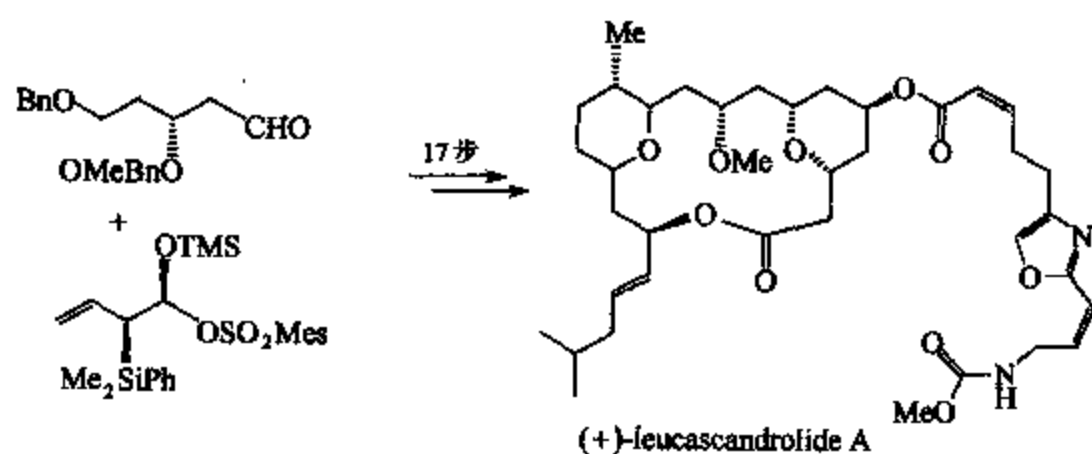


图 1-22 天然产物 leucascandrolide A 的合成

来自澳大利亚软珊瑚的 cleutherobin 具有很高的细胞毒性，其细胞毒性的作用机制类似于紫杉醇。由于天然来源稀少和其生物活性，尽管已有多条全合成路线，但新的合成路线还在陆续报道，如 2005 年报道采用金属复分解造环 (RCM) 等高效反应再次合成了这一天然产物，期间也发现了 10 元环的反式烯二酮很易转化成热力学稳定的顺式烯二酮<sup>[54]</sup> (图 1-23)。

用全合成方法提供稀少的天然产物最突出的例子是 Novartis 公司在之前两条文献报道

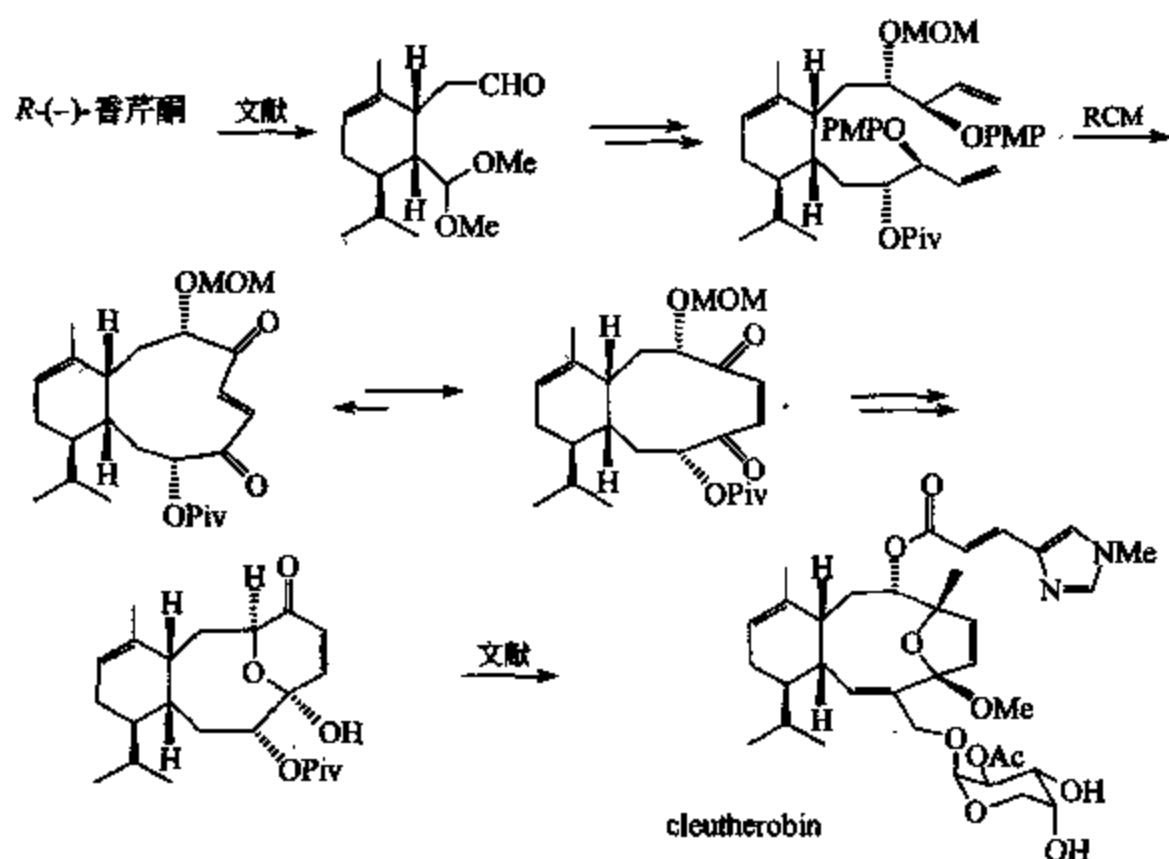


图 1-23 cleutheroxin 的合成

的合成路线基础上, 用 20 个月的时间大规模地全合成了 60 g 抗癌化合物 (+)-discodermolide, 并以此提供了临床试验所需的样品<sup>[55]</sup> (图 1-24)。

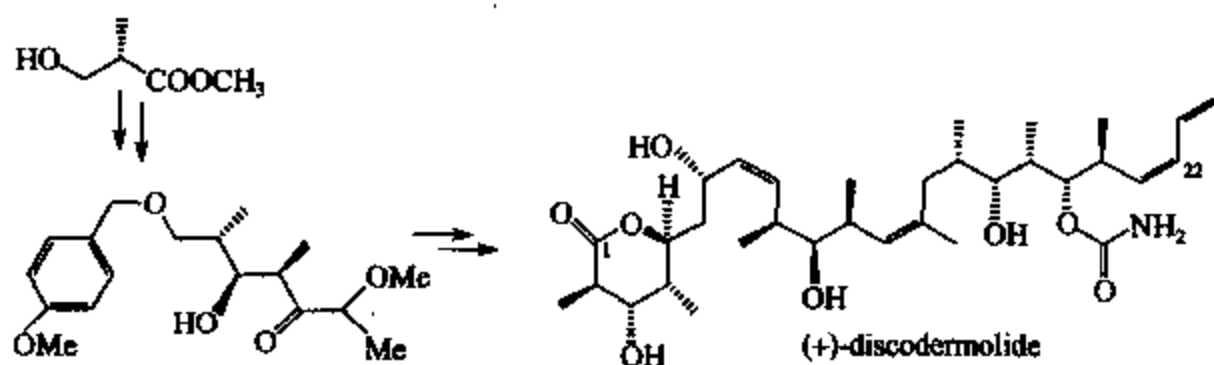


图 1-24 (+)-discodermolide 的合成

对稀少天然产物分子的需求促进了全合成的发展, 全合成的发展则又召唤着新的反应、新的合成方法, 反过来一旦有新反应、新方法出现, 有机合成化学家就会设想如何用在天然产物的全合成中, 这样相互促进的情况在天然产物的合成中是到处可见的。前面提到的近年出现的烯烃复分解反应就是这种状况, 现在的天然产物全合成报道中已经经常可以发现它起着关键反应的作用。Ley 最近对番荔枝内酯 10-hydroxyasimicin 的合成就是这类例子中的一个新例, 与此同时, 在他们的合成中, 为了引入 4R-羟基, 还发展了一高非对映选择性的杂原子 Diels-Alder 反应 (HDA) 构建丁烯内酯的新方法<sup>[56]</sup> (图 1-25)。

近年, 天然产物合成的另一股动力是通过全合成发展合成方法学, 由此不仅能合成出天然产物分子本身, 而且可以合成到天然产物分子的衍生物、类似物, 进而可以进行结构-活性关系的研究。这一情况在近年报道的论文中多有提到, 对一些高活性的化合物合成中则更是着重开展了衍生物、类似物合成的研究, 如紫杉醇和 epothilone 等。最近的例子, 如由天然产物脑苷类化合物 agelasphins 发展到合成其碳苷类似物<sup>[57]</sup>, 由双四氢呋喃环的番荔枝内酯推广到无四氢呋喃环的类似物<sup>[58]</sup>。这些合成的类似物, 或者活性增加, 或者选择性提高, 都是很有启发性的 (图 1-26)。

天然产物分子的全合成这两年特别活跃, 上面只是提到了几个例子, 这里不可能也不准

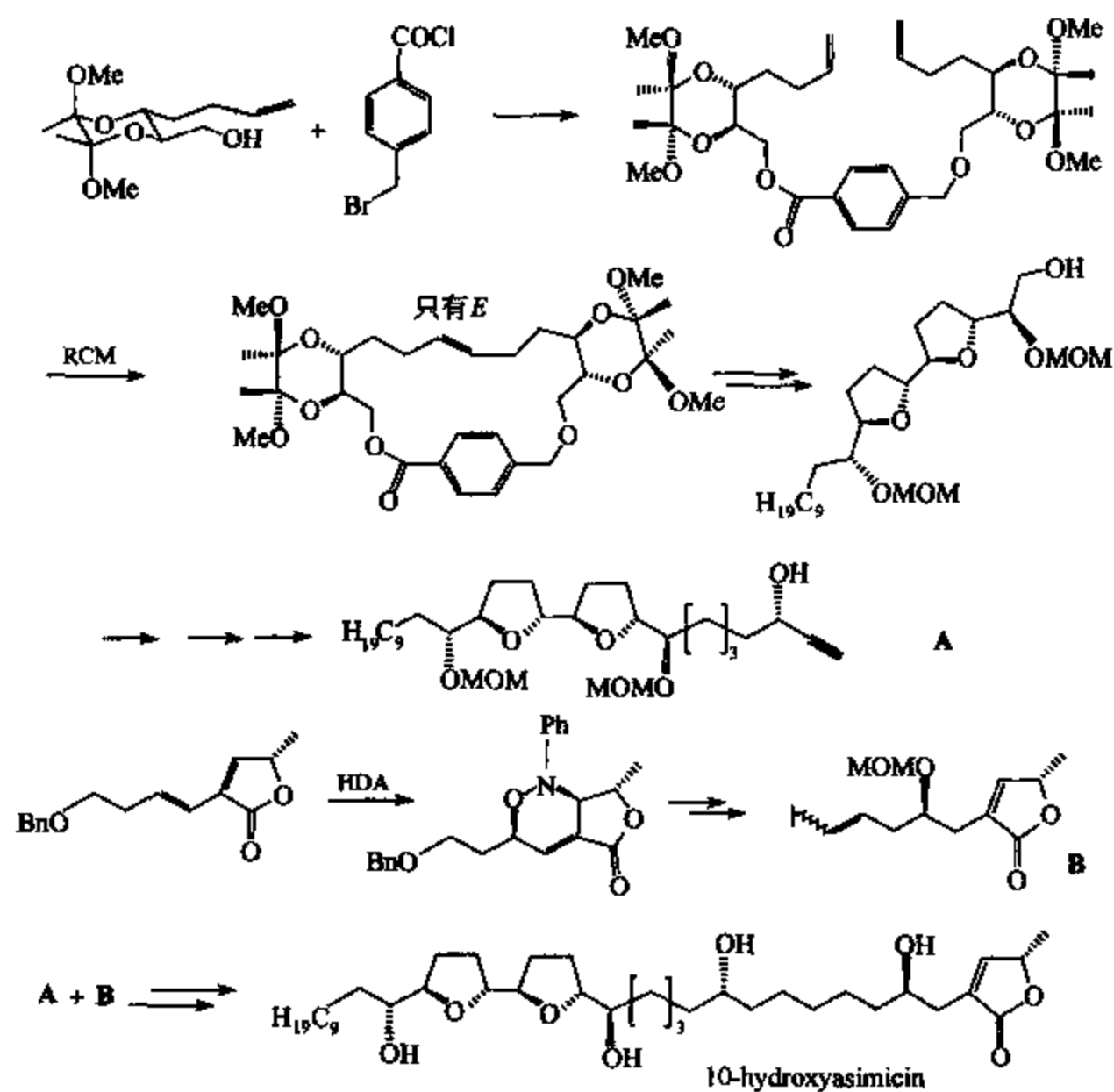


图 1-25 10-hydroxyasimicin 的合成

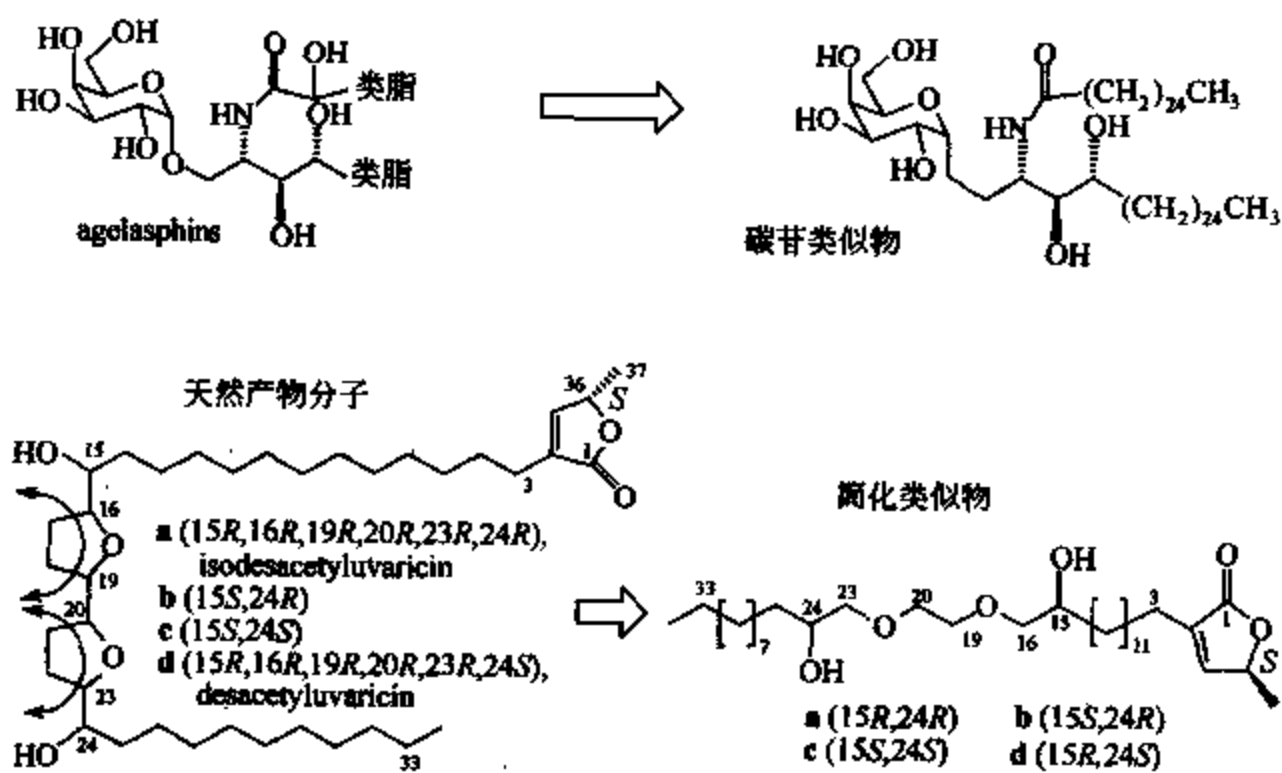


图 1-26 天然产物分子衍生物、类似物的合成

备作更多的介绍。这些合成的分子有些结构十分复杂，合成方法也都十分巧妙，下面只列出几个有一定代表性的目标分子。thiostrepton 具有 10 个环、11 个肽键和 17 个手性中心，2004 年由 Nicolaou 小组合成成功<sup>[59]</sup>；brevetoxin-B (BTX-B) 是一有名的海洋天然产物，已有多条合成路线报道，这次 Nakata 小组报道了他们新的合成路线，由三乙酰基葡萄糖烯开

始，最长的线性路线步数为 59 步，总反应步数为 90 步，每步平均产率 93%，显然为一件精心杰作<sup>[60]</sup>；jiadifenin 是一个倍半萜，这是一个小分子但密集着多个环和手性中心，因而还是一个有相当挑战性的合成目标，Danishefsky 小组以 18 步，1.9% 的总产率（还未充分优化）合成了它的消旋体。这一合成工作的特点是密切结合生物活性的研究，通过合成的产物进一步确证了 jiadifenin 是一个非肽类的神经营养调节剂，而且还发现它合成最后一步的前体活性竟然更高<sup>[61]</sup>（图 1-27）。

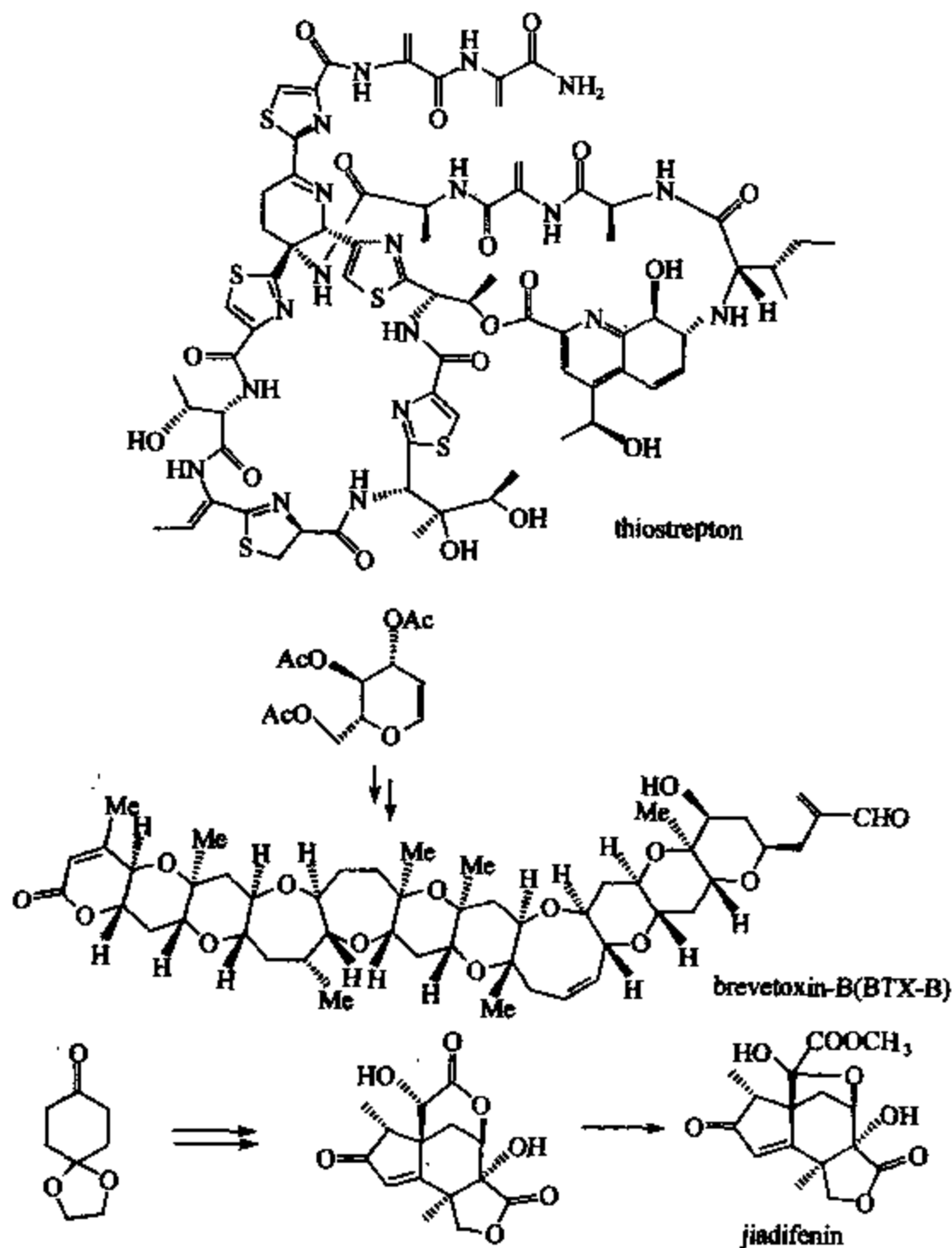


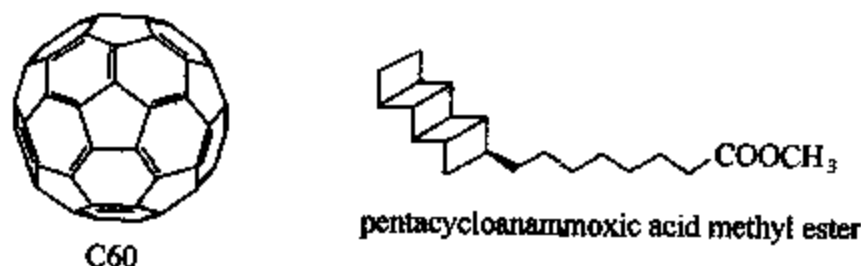
图 1-27 复杂结构分子的全合成

在结束天然产物全合成的介绍之际，面对这样一个兴旺发展的现状，一方面感到当年 Woodward 欣赏的这类主要是纯科学的追求在有机化学领域中还没有过时，而且还在继续展示出美妙的前景；另一方面也想到另一位诺贝尔奖获得者 Kornberg 在 1996 年提到的，“化学家看起来比较审慎，善于分析并较多地在本学科内独善其身。他们将注意力集中在分子上面。他们醉心于一个具有多个手性中心，具备很大合成难度的分子带来的挑战，并且力图用最短的路线和最高的产率来得到目标分子，通过相对较少但巧妙的技术以获得精确的资料。对他们来讲，注重蛋白质和核酸的化学更甚于它们的重要性”<sup>[62]</sup>。9 年之后，化学家对此有了很大的改变，但是不是应该改变得更大一些，更多地注意目标分子的生物功能或其他功能。



## 1.3.1.3 合成结构独特分子

除了天然产物的全合成外,也有不少合成结构独特分子报道,如球烯(C<sub>60</sub>, Fullerene)的合成<sup>[63]</sup>,最近又报道了将球烯打开、再缝上的方法合成了包入一个氢分子的球烯(H<sub>2</sub>@C<sub>60</sub>)<sup>[64]</sup>。在这方面 Corey 的一个梯形烷(ladderane) pentacycloanammoxic acid methyl ester 的合成也是十分有意义的,虽然这一分子也是天然产物,但它的梯形结构是十分独特的<sup>[65]</sup>。从合成产率来讲,这一类分子的合成目前还不是十分有效,但却显示了有机合成化学家的创造潜力。



## 1.3.2 组合化学与多样性导向的合成

组合化学 20 世纪 90 年代兴起,并风靡一时。在很大程度上,组合化学的兴起是由于高通量筛选活性化合物对化合物库的需求,而通过组合化学也确实发现了一些高活性的化合物。2003 年, Nicolaou 采用多次组合化学和活性筛选相结合的方法发现了几个高活性的 FXR (farnesoid X receptor) 的激动剂,这一过程是这方面一个较为典型的例子<sup>[66]</sup>。组合化学随后也推广到用来发现新的功能材料和催化剂。但是在化合物库的进一步发展中也发现,组合化学所产出的分子多样性程度不高,较适于筛选后期的分子结构微调优化。为此, Schrieber 在 2000 年提出了针对提高分子多样性、丰富化合物库的有机合成新概念——多样性导向的合成 (diversity-oriented synthesis, DOS)<sup>[67]</sup>, 2004 年又对多样性导向合成这一概念和其合成设计策略作了系统的阐述<sup>[68]</sup>。按照他们的观点, DOS 主要是从一简单的和相类似的原料出发,经过 3~4 步反应能高效地合成出一批结构相对复杂而彼此又有较大差异的有机小分子。DOS 这一概念提出后近年得到不少响应,现在看来合成的步数也不一定限于 3~4 步,关键在于这是一种从原料出发的、正向考虑的、发散型的有机合成,而传统的 TOS (目标分子导向的合成) 的合成设计思想是从目标分子出发反向思维的,实际合成工作则是会聚型的。2002 年, Schrieber 小组用 DOS 的方法合成了 3780 个结构较为复杂的 1,3-二氧六环类化合物,并从中筛选出了 uretupamine 等几个能与一个重要的蛋白 Ure2p 很好结合的化合物<sup>[69]</sup> (图 1-28)。

2004 年, Wipf 报道了他们的多样性导向合成工作,在他们的多组分-串联反应基础上,先方便地合成了一类含双环丙烷的中间体,再由此出发经几种、几步反应,获得了几类结构迥异的氮杂螺环化合物<sup>[70]</sup> (图 1-29)。

海洋天然产物 lituarine 是一大环内酯,包括 3 个在 4,5 位取代基不同的同系物,均具有纳摩尔级的 KB 细胞毒性。2005 年, Smith III 小组在合成研究中采用了多样性导向合成的策略,从一共同的中间体共轭三烯酯出发,使用不同的试剂和相继的反应合成了这三个天然产物的关键中间体并可以合成它们的异构体的中间体<sup>[71]</sup> (图 1-30)。这样最后合成的将是一系列的天然产物和它们的类似物,由此就可以进一步开展结构-活性的研究。实际上,多样性导向合成的策略正越来越多地在天然产物的合成中应用, lituarines 的合成仅是这方面一个

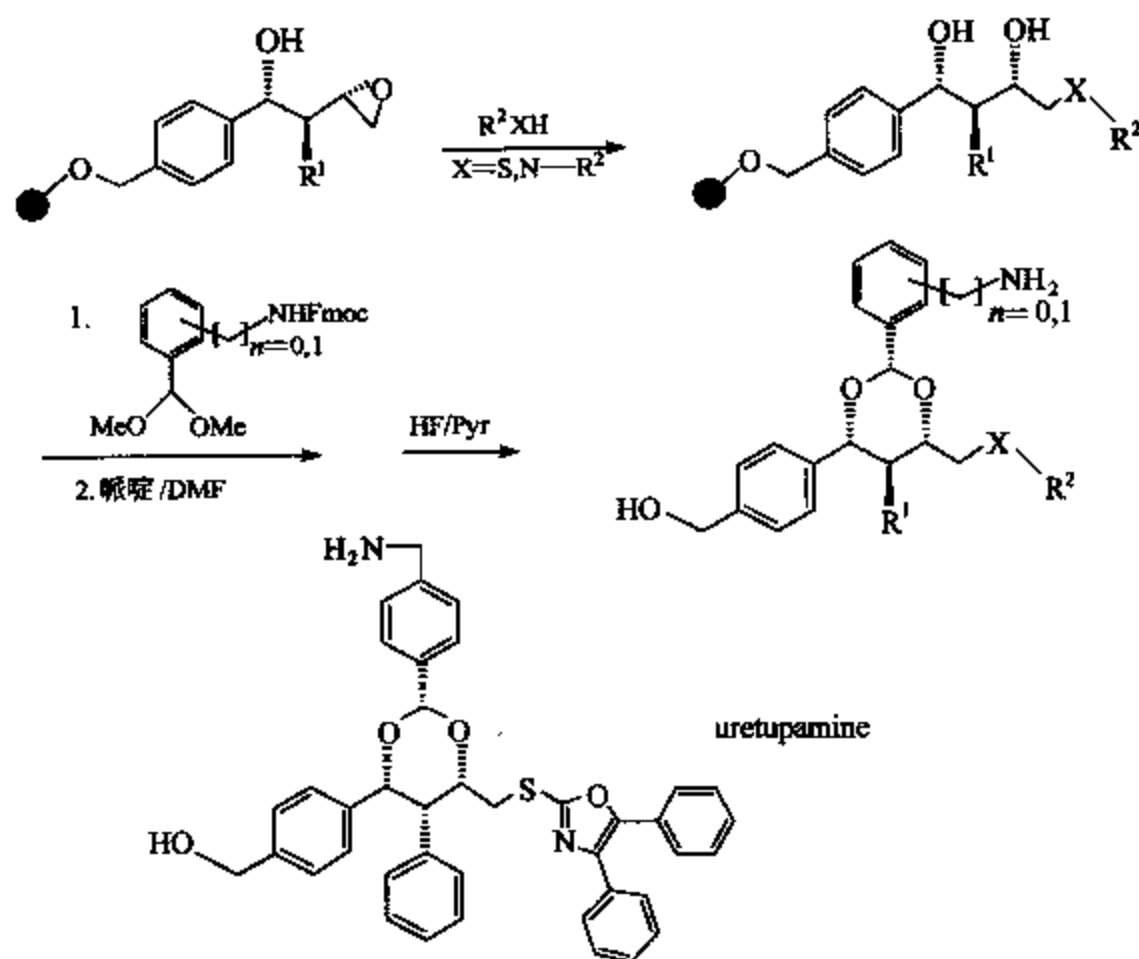


图 1-28 1,3-二氧六环类化合物的合成

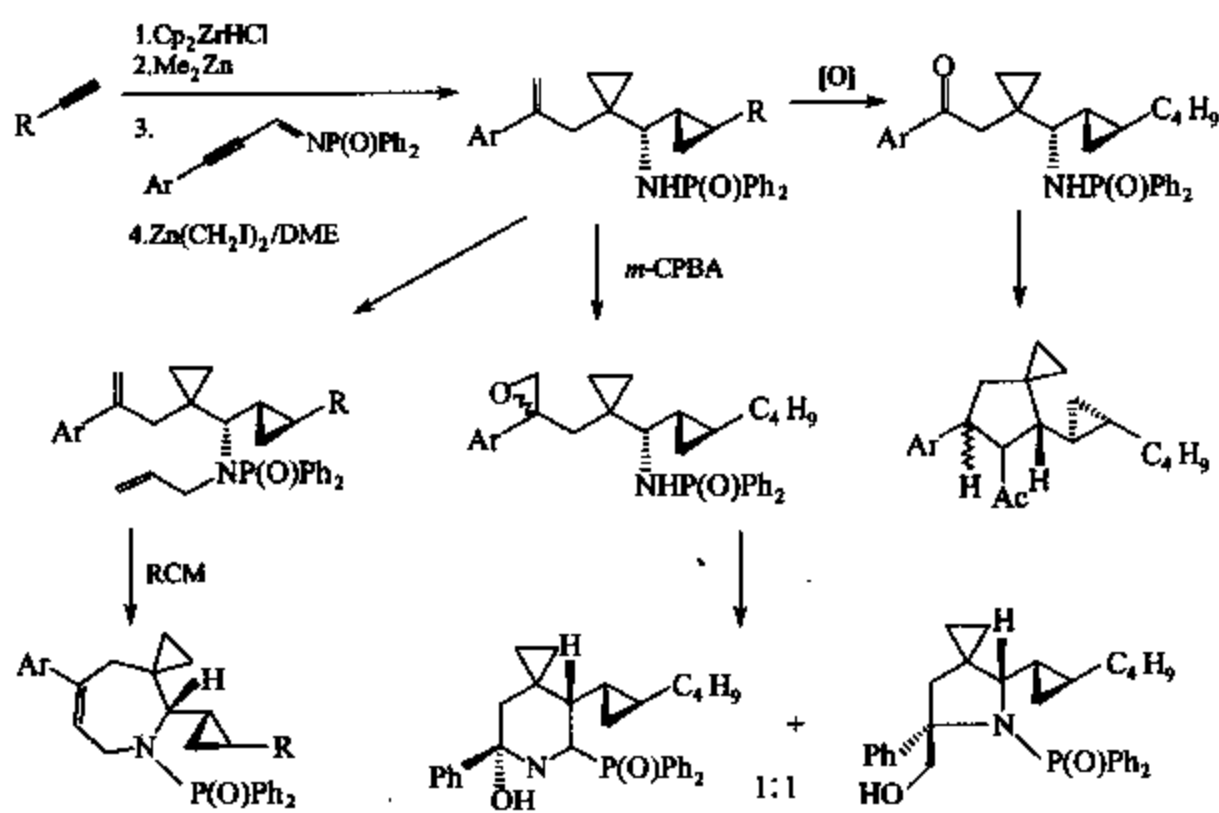


图 1-29 氮杂螺环化合物的合成

新例而已。

在介绍多样性导向合成之际,还应该提一下点击化学(click chemistry)。这一名词是在2001年由 Sharpless 等提出的<sup>[72]</sup>,主要是指利用一些简单而又高效的碳-杂原子形成反应以快速合成出一类新的化合物库,从中发现有用的化合物。这类反应大致有这样几种:①环加成反应,尤其是1,3-偶极环加成以及杂原子 Diels-Alder 反应;②亲核开环反应,尤其是高张力的杂环,如环氧、氮杂环丙烷、环硫酸酯等的开环;③非羟醛缩合羰基反应(如肟、腙、芳香杂环的生成);④碳-碳重键上的加成反应,尤其是氧化反应,如环氧化、双羟基化、氮杂环丙烷化以及某些杂原子的 Michael 加成<sup>[73]</sup>。由于点击化学的反应易于操作,又

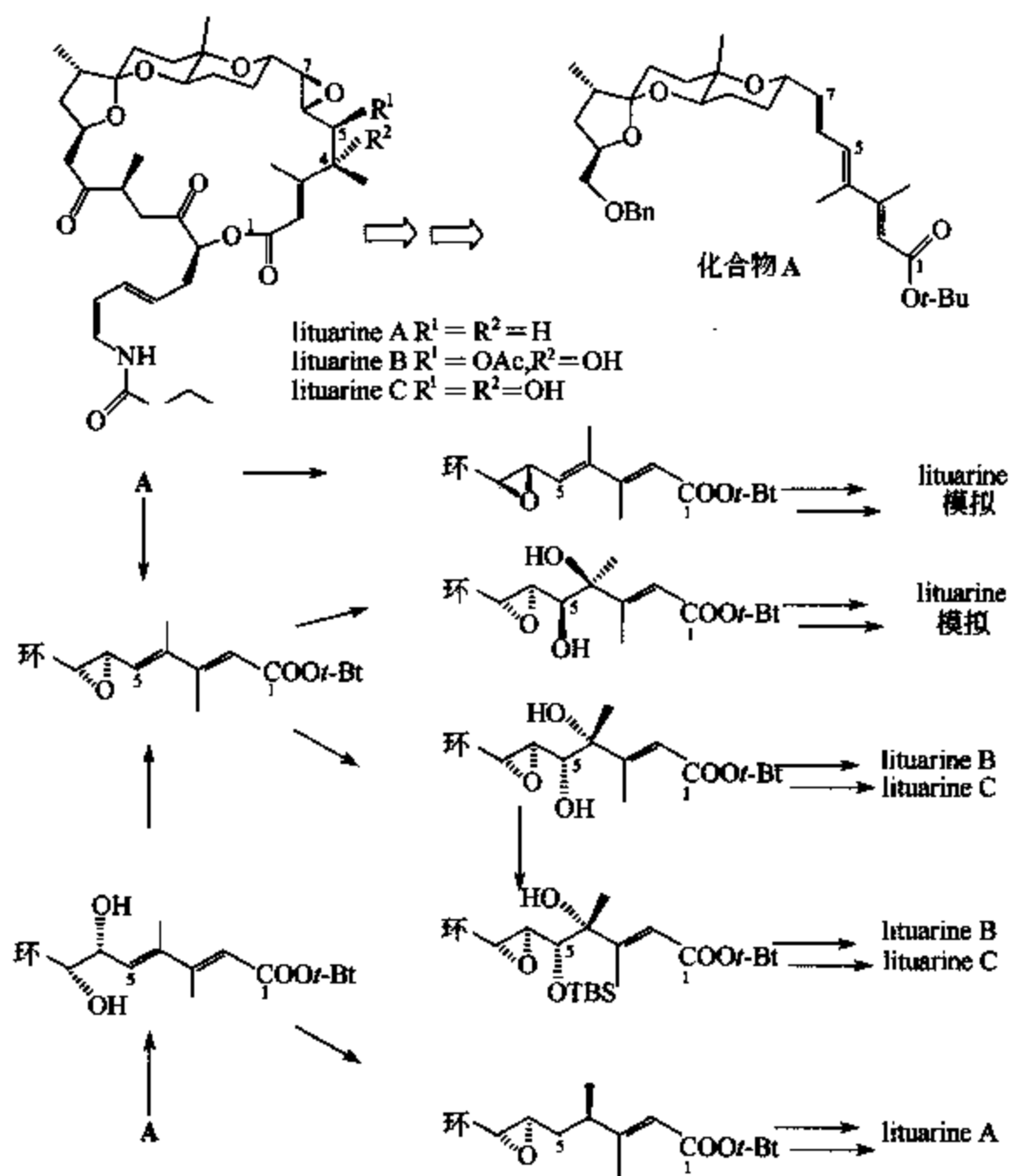


图 1-30 lituarine 的合成

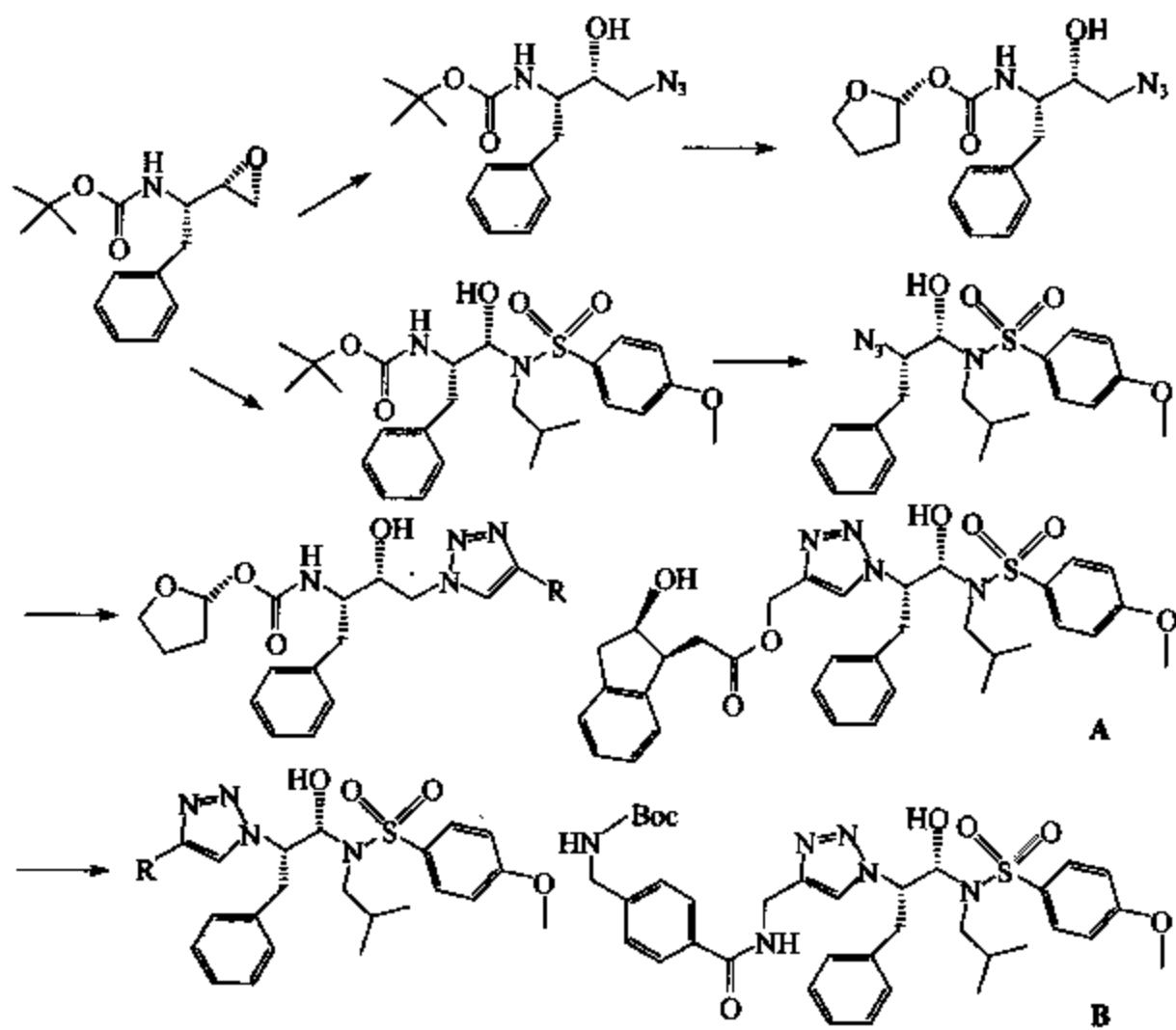


图 1-31 HIV 蛋白抑制剂的合成与筛选

无需严格的反应条件,因此宜于用在多样性导向的化合物库的合成中。Fokin、Sharpless 和 Wong 合作筛选 HIV 蛋白酶的抑制剂的工作中就很好地应用了这一策略<sup>[74]</sup>。他们用环氧氨基化合物作起始原料合成了两个叠氮中间体,然后用一系列的炔在亚铜催化下与叠氮进行 2+3 反应 (Huisgen 1,2,3-三唑合成)。从由此获得的 100 个化合物的库中,最后筛选了 2 个很有意义的 HIV 蛋白酶的抑制剂 (图 1-31 中化合物 A 和 B)。最近很多的报道显示点击化学不仅在多样性导向的合成、寻找新药先导化合物中有很好的作用<sup>[73]</sup>,而且在生命过程的研究中乃至材料科学研究中也是一种十分有用的方法。

#### 1.4 有机合成与学科交叉

自然科学发展的过程是一个各学科间相互交叉、渗透的过程,有机合成化学的发展也不例外。有机合成的迅猛发展是缘由其他学科的需求,反过来有机合成也有力地促进了其他学科的进步。应该说,与有机合成关系最密切的学科是材料科学、生命科学和环境科学,当然能源、信息等其他科学也还是直接或间接相关的。

材料科学,尤其是功能材料、分子电子材料的研究,近几年有着特别快速的发展。有机功能材料,虽然有时有稳定性的问题,但是有机分子的设计和合成均易于控制和实施,能确切地进行结构-性能的研究,因此成为一个快速发展的领域。陆天尧教授为本书专门撰写了一章有机合成和光电材料的综述 (第 10 章),虽然该章仅介绍了光电材料的一个方面,但从中可以看到,材料科学领域对有机合成化学家来讲确实是一片英雄用武之地,希望有更多的有机合成化学家进入这一领域。我们也计划在本书的第二集中对有机合成和材料科学有更多的介绍。

生命科学的发展日新月异,也是有机合成可以大有作为的一个领域。1993 年,《有机合成或化学进展》的编者之一曾简单论述了当时的有机合成和生命科学<sup>[75]</sup>,其实从最早的尿素合成到后来的多肽、蛋白质、DNA 合成,再到当时的 FK506 的合成以及进而研究其与蛋白的相互作用,都是与生命科学的研究密切相关的。时至今日,化学生物学的开拓发展更进一步显现了有机化学和有机合成与生命科学的融合交叉。化学生物学中最最重要的一个方面是研究有机小分子与生物大分子的相互作用,进而认识和调控生命的过程,而有机合成则正是提供这些研究用的有机小分子的主要来源。上面提到的复杂分子的合成,不论是目标导向的合成、组合化学,还是多样性导向的合成,其主要目的还都是用以研究生命过程或者用以发展调控生命过程的试剂、药物。由于近年这方面的内容极其丰富,涉及的题目广泛,我们也只能计划在新集中再作详细评述。

另一个与有机合成密切相关的,是环境科学中的绿色化学问题。绿色化学当今已不仅为学术界,而且也为社会上广为知晓的名词。绿色化学在国际上有专门的刊物“Green Chemistry”,在美国有专门的奖项。绿色化学包括多方面的内容,但仔细分析这些内容就可以发现,其核心是有机合成,从学术上讲,绿色化学要求有机合成反应的原子经济性,从工艺上讲,绿色化学要求合成过程的零排放或少排放,合成用的原料和试剂应是无毒、无害和对环境尽量少影响的。这几年有关绿色有机合成的研究工作如雨后春笋般大量涌现,仅从反应介质来讲就有水、超临界二氧化碳、离子液体等等。但是平心而论,绿色有机合成是十分重要的课题,又是十分艰难的课题,尤其是可以工业化的、理想的绿色有机合成。相信绿色有机合成今后长时期内将一直会是有机化学中最具挑战性的一个领域。由于绿色化学近期内另有

专著出版, 本书就不再深入介绍。

计算机辅助有机合成设计在 20 世纪 80 年代兴起后虽然没有更多的实际应用, 但是对有机合成设计时的思维逻辑和有机反应数据库的建设都是十分有意义的, 后来在组合化学的设计和现在设计多样性导向有机合成中也是很有帮助的, 而且也有新的发展。从进一步发展的前景来讲, 计算化学在解释和预测有机合成反应的机理以及反应的选择性方面也将是大有可为的。本书第 12 章对若干不对称催化反应机理的理论研究状况作了深入浅出的介绍, 对具体从事有机合成的实验室工作者来讲也是很有启发性的, 由此也显示了有机合成化学在与理论化学、计算化学的合作下将会有更快的发展, 将使有机合成的实践能在更精确的理论指导下进一步地从必然王国走向自由王国。

### 参 考 文 献

- 1 戴立信, 钱延龙主编. 有机合成化学进展. 北京: 化学工业出版社, 1993
- 2 Seebach D. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1990, 29: 1320~1367
- 3 (a) Schuster M, Blechert S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36: 2036~2056 (b) Armstrong S K. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1998, 371~388 (c) Fustner A. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3012~3034 (d) Trink T M, Grubbs R H. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 18~29 (e) Connon S J, Blechert S. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 1900~1923 (f) Schrock R R. Recent Advances In Olefin Metathesis By Molybdenum And Tungsten Imido Alkylidene Complexes. *J Mol Catal A Chem*, 2004, 213 (1): 21~30
- 4 Crimmins M T, She J. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 12790~12791
- 5 Tsang W C P, Jernelius J A, Cortez G A, et al. *J Am Chem Soc*, 2003, 125 (9): 2591~2596
- 6 (a) Coumans R G E, Elemans J A A W, Thordarson P, et al. Synthesis of Porphyrin-Containing (3) Rotaxanes by Olefin Metathesis *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42 (6): 650~654 (b) Iwamoto H, Itoh K, Nagamiya H, Fukazawa, Y. Convenient Synthesis of (3) Catenane by Olefin Metathesis Dimerizations. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44 (31): 5773~5776
- 7 Bielawski C W, Benitz D, Grubbs R H. *Science*, 2002, 297 (5589): 2041~2044
- 8 (a) Mol J C. Industrial applications of olefin metathesis *J Mol Catal A Chem*, 2004, 213: 39~45 (b) Kopečný J, Kurc L, Cervený L. Metathesis Utilization In Synthesis of Fine Chemicals *Chem Listy*, 2004, 98 (5): 246~253 (c) Dewi P, Randl S, Blechert S. *Tetrahedron Lett*, 2005, 46 (4): 577~580
- 9 (a) Yao X, Li C J. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 6884~6885 (b) Shi Z, He C. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 6884~6885 (c) Hashmi A S K, Schwarz L, Choi J H, Frost T M. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 2285~2287
- 10 Staben S T, Kennedy-Smith J J, Toste F D. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5350~5352
- 11 Sherry B D, Toste F D. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 15978~15979
- 12 Sibi M P (Guest Editor). *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14: 2847: 3077
- 13 (a) Zhu Q, Qiao L-X, Wu Y K, Wu Y L. *J Org Chem*, 1999, 64 (7): 2428~2432 (b) Zhu Q, Fan K Y, Ma H W, et al. *Org Lett*, 1999, 1 (5): 757~759 (c) Zhu Q, Qiao L X, Wu Y, Wu Y L. *J Org Chem*, 2001, 66 (8): 2692~2699
- 14 Sibi M P, Petrovic G. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, 14: 2879~2882
- 15 Robinson R. *J Chem Soc*, 1917, 762
- 16 (a) Li T, Wu Y L. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 7007~7009 (b) Li T, Wu Y L, Walsgrove T C. *Tetrahedron*, 1984, 40 (22): 4701~4710
- 17 Suzuki M, Yanagisawa A, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 3348
- 18 El Bialy S A A, Braun H, Tietze L F. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5391~5393
- 19 Korshin Edward E, Bilokin Yaroslav V, Zheng Hailin, Bachi' Mario D. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 2708~2709
- 20 Shirakawa E, Yamamoto Y, Nakao Y, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3448~3451
- 21 Balme G. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 6238~6241

- 22 Kimura M, Ezoe A, Mori M, Tamaru Y. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 201~209
- 23 Yoshida H, Fukushima H, Ohshita J, Kunai A. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3935~3938
- 24 Zhang Z, Ollmann I R, Ye X S, et al. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 734
- 25 Huang, X, Huang L, Wang H, Ye X S. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5221~5224
- 26 Ajamian A, Gleason J L. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3754~3760
- 27 Guo R, Morris R H, Song D. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 516~517
- 28 Dalko P I, Moisan L. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5138~5175
- 29 Cohen, N. *Acc Chem Res*, 1976, 9: 412~417
- 30 Merino P, Tejero T. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 2995~2997
- 31 Mathew S P, Iwamura H, Blackmond D G. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3317~3321
- 32 Cordova A, Sunden H, Engqvist M, et al. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 8914~8915
- 33 Vignola N, List B. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 450~451
- 34 Marigo M, Bachmann S, Halland N, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5507~5510
- 35 Hechavarria Fonseca M T, List B. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3958~3960
- 36 Bella M, Jørgensen K A. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 5672~5673
- 37 (a) Northrup A B, MacMilan D W C. *Science*, 2004, 305: 1752~1755 (b) Northrup A B, Mangion I K, Hettche F, MacMilan D W C. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 2152~2154
- 38 Enders D, Grondal C. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 1210~1212
- 39 Arseniyadis S, Valleix A, Wagner A, Mioskowski C. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3314~3317
- 40 Hu S G, Hu T S, Wu Y L. *Org Biomol Chem*, 2004, 2: 2305~2310
- 41 Lützen A. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 1000~1002
- 42 Kaufman T S, Ruveda E A. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 854~885
- 43 Stork G, Niu D, Fujimoto A, et al. *J Am Chem Soc*, 2001, 126: 3239~3242
- 44 Raheem I T, Goodman S N, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 706~707
- 45 Igarashi J, Katsukawa M, Wang Y G, et al. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45: 3783~3786
- 46 Bonjoch J, Sole D. *Chem Rev*, 2000, 100: 3455~3482
- 47 Kaburagi Y, Tokuyama H, Fukuyama T. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 10246~10247
- 48 Hu Q Y, Rege P D, Coery E J. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 5984~5986
- 49 Nicolaou K C, Snyder S A. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 1012~1044
- 50 Wipf P, Graham T H. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 15346~15347
- 51 Yu Q, Yao Z J, Chen X G, Wu Y L. *J Org Chem*, 1999, 64 (7): 2440~2445
- 52 Yin B L, Wu W M, Hu T S, Wu Y L. *Eur J Org Chem*, 2003, 4016~4022
- 53 Su Q, Panek J S A. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 1223~1225
- 54 Castoldi D, Caggiano L, Panigada L, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 588~591
- 55 (a) Mickel S J, Sedelmeier G H, Niederer D, et al. *Org Process Res Dev*, 2004, 8: 92~100 (b) Mickel S J, Sedelmeier G H, Niederer D, et al. *Org Process Res Dev*, 2004, 8: 101~106 (c) Mickel S J, Sedelmeier G H, Niederer D, et al. *Org Process Res Dev*, 2004, 8: 107~112 (d) Mickel S J, Sedelmeier G H, Niederer D, et al. *Org Process Res Dev*, 2004, 8: 113~121 (e) Mickel S J, Niederer D, Daeffler R, et al. *Org Process Res Dev*, 2004, 8: 122~130
- 56 Natrass G L, Diez E, McLachlan M M, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 580~584
- 57 Yang G, Schmieg J, Tsuji M, Franck R W. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3818~3822
- 58 Zeng B B, Wu Y, Jiang S, et al. *Chem Eur J*, 2003, 9: 282~290
- 59 (a) Nicolaou K C, Safina B S, Zak M, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5087~5092 (b) Nicolaou K C, Zak M, Safina B S, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5092~5097
- 60 Matsuo G, Kawamura K, Hori N, et al. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 14374~14376
- 61 Cho Y S, Carcache D A, Tian Y, et al. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 14358~14359
- 62 Kornberg A. *Chemistry & Biology*, 1996, 3: 3~5

- 63 (a) Scott L T, Boorum M M, McMahon B J, et al. *Science*, 2002, 295: 1500~1503 (b) Scott L T. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 4994~5007
- 64 Komatsu K, Murata M, Murata Y. *Science*, 2005, 307: 238~240
- 65 Mascitti V, Corey E J. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 15664~15665
- 66 Nicolaou K C, Evans R M, Roecker A J, et al. *Org Biomol Chem*, 2003, 1: 908~920
- 67 Schreiber S L. *Science*, 2000, 287: 1964~1969
- 68 Burke M D, Schreiber S L. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 46~58
- 69 Kuruvilla F G, Shamji A F, Sternson S M, et al. *Nature*, 2002, 416 (6881): 653~657
- 70 Wipf P, Stephenson C R J, Walczak M A A. *Org Lett*, 2004, 6 (17): 3009~3012
- 71 Smith III A B, Walsh S P, Frohn M, Duffey M O. *Org Lett*, 2005, 7 (1): 139~142
- 72 Kolb H C, Finn M G, Sharpless K B. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40 (11): 2004~2021
- 73 Kolb H C, Sharpless K B. *Drug Discovery Today*, 2003, 8 (24): 1128~1137
- 74 Brik A, Muldoon J, Lin Y C, et al. *ChemBioChem*, 2003, 4 (11): 1246~1248
- 75 吴毓林. *化学进展*, 1993, (10): 36~50

## 2. 合成反应方法学——前过渡金属催化的有机合成反应

郑卫新 张文雄 席振峰  
北京大学化学与分子工程学院

有关前过渡金属 (the early transition metals) 和后过渡金属 (the late transition metals) 的划分是有争议的。目前, 国际上一个较被广泛认可的划分是将第四副族至第七副族归为前过渡金属。本章采用了这种划分方式, 分别介绍了近 20 年来, 尤其是近 10 年来第四副族过渡金属 (Ti、Zr 和 Hf)、第五副族过渡金属 (V、Nb 和 Ta)、第六副族过渡金属 (Cr、Mo 和 W) 和第七副族过渡金属 (Mn、Tc 和 Re) 催化的有机合成反应。

### 2.1 第四副族金属元素 (Ti、Zr 和 Hf) 催化的有机合成反应

#### 2.1.1 钛催化的有机合成反应

有机锂、有机镁和有机铝等主族金属有机化合物是有机合成反应中最基础、应用广泛的有机金属试剂, 不仅提供了烷基、芳基及烯基等类型的碳负离子, 也是许多杂原子负离子的等当体。这些化合物具有高反应活性的同时, 却在控制反应的化学和立体选择性方面受到了限制<sup>[1,2]</sup>。随着过渡金属化学研究的发展, 有机钛试剂在解决这个问题上获得了巨大的成功<sup>[3,4]</sup>。

钛是第四周期 IVB 族元素, 其原子外层电子结构为  $[\text{Ar}]3d^2 4s^2$ 。由于原子外层有空的 d 轨道, 钛不仅作为过渡金属与电子供体配位, 选择性地活化化学键, 也是一种用途广泛的 Lewis 酸。在金属有机化学飞速发展的近半个世纪中, 金属钛试剂被用于许多有机反应中, 作为具有选择性的碳负离子等当体, 在碳-碳键、碳-氮键形成及自由基等反应中发挥了重要的作用, 可以高效地实现试剂控制。

##### 2.1.1.1 钛催化的碳-碳键形成的反应

(1) 烯烃聚合 Ziegler-Natta 催化剂是促进烯烃聚合非常有效的试剂。19 世纪 50 年代, 该催化剂的发现在当时烯烃化学工业的技术革新中发挥了重要的作用。最初 Ziegler 在发现高压下乙烯在三乙基铝作用下二聚的基础上, 试验了各种过渡金属化合物后得知,  $\text{TiCl}_4$  与  $\text{AlEt}_3$  的组合作用作为催化剂是最有效的, 在当时只知道聚乙烯必须在苛刻的高温高压下进行自由基聚合的情况下, 这个发现引起了空前的震惊。同期, Natta 又进行了丙烯的聚合实验, 获得了丙烯立体等规聚合, 乙烯-丙烯共聚, 丁二烯、异戊二烯的立体等规聚合, 环戊烯聚合等重要成果<sup>[5]</sup>。为此, Ziegler 和 Natta 获得了 1963 年的诺贝尔化学奖。



Ziegler-Natta 催化剂是由  $\text{TiCl}_4$  或  $\text{TiCl}_3$  与  $\text{AlEt}_3$  或  $\text{AlEt}_2\text{Cl}$  等有机铝化合物混合制备, 体系中活性物种是乙基钛化合物 1, 由钛上的卤素原子与铝上的乙基发生交换生成。乙烯与钛  $\pi$ -配位后发生插入反应, 然后在生成的丁基配合物 2 的基础上, 乙烯再次配位, 发生一系列的插入反应, 使聚合物的链增长, 机理见图 2-1<sup>[6]</sup>。

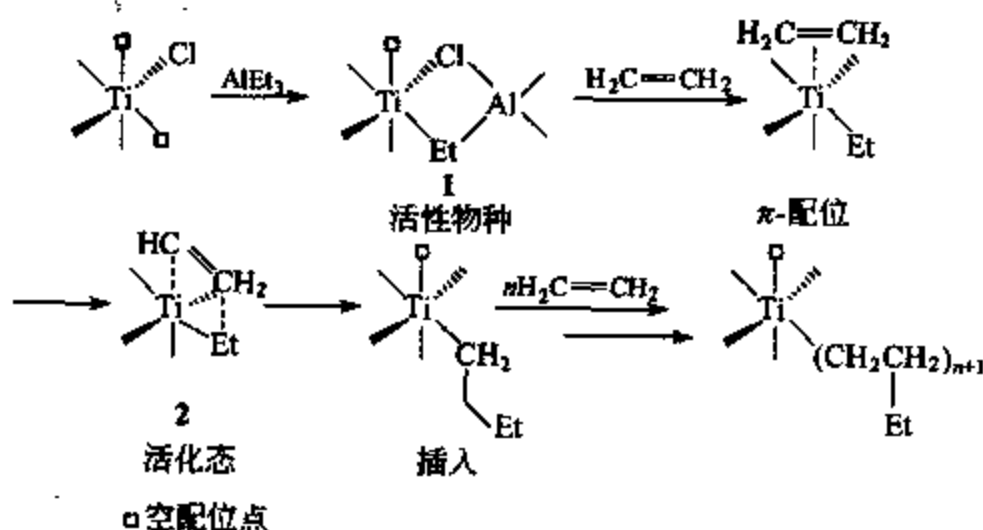


图 2-1 Ziegler-Natta 催化剂作用下的聚合反应机理

在此基础上, 人们通过改变过渡金属种类、更换金属上的配体等措施对烯烃聚合反应产物的分子量、结构变异及立构规正度进行控制<sup>[7]</sup>。一些含有机钛化合物的 Ziegler-Natta 型催化剂在烯烃聚合的反应中得到广泛的研究, 例如  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2\text{-AlEt}_3$  体系, 其催化聚合的机理和  $\text{TiCl}_3\text{-AlEt}_3$  是一致的<sup>[8]</sup>。

(2) 钛催化下官能团化环丙烷的合成 光学活性的羟基或氨基取代的环丙烷衍生物在药理学、土壤化学、分子理论研究等领域占据了重要的地位, 也是有用的有机合成中间体。低价钛试剂与有机酸酯或酰胺反应是合成这一类化合物的有效方法<sup>[9]</sup>。

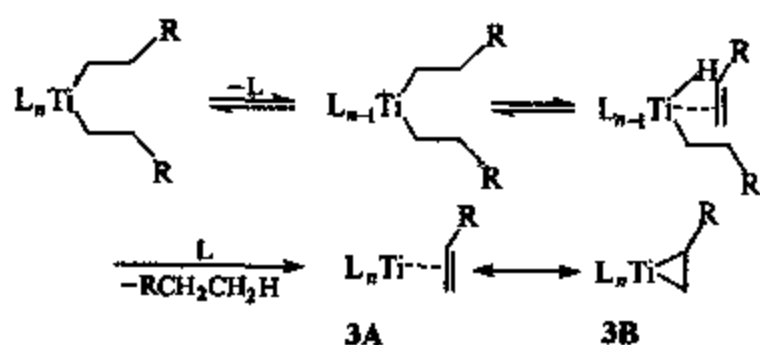
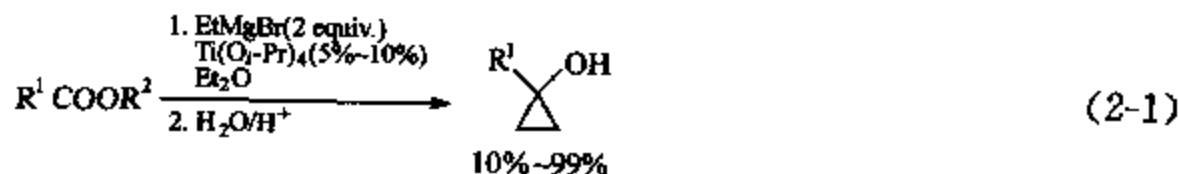


图 2-2 含  $\beta$ -氢的烷基过渡金属化合物的  $\beta$ -氢消除反应

含有  $\beta$ -氢的烷基过渡金属化合物的一个重要特征是极易发生  $\beta$ -氢消除反应, 生成金属原子与烯烃配位的低价金属物种, 钛也是如此。图 2-2 中  $\pi$  配合物 3A 和钛杂环丙烷 3B 是共振式<sup>[10]</sup>。

a. 羟基环丙烷的合成 Kukinkovich 等首次将低价钛物种 3 用于两个新的碳碳键形成的反应中<sup>[11]</sup>。不同的酯在  $\text{EtMgBr}/\text{Ti}(\text{O}_i\text{-Pr})_4$  体系的作用下以 10%~99% 的产率转化为羟基环丙烷 [式 (2-1)]。



该反应用催化量的  $\text{Ti}(\text{O}_i\text{-Pr})_4$  即可顺利完成<sup>[12]</sup>。在图 2-3 的反应机理中, 首先  $\text{Ti}(\text{O}_i\text{-Pr})_4$  被两分子的  $\text{EtMgBr}$  还原生成不稳定的  $(\text{R}'\text{O})_2\text{TiEt}_2$  中间体 4, 很快就发生  $\beta$ -氢消除得到 5, 酯羰基插入碳钛键中生成氧杂-钛杂五元环 6, 6 发生  $\beta$ -烷氧基消除反应, 经环收缩-分子内亲核进攻 7 生成 8, 在  $\text{EtMgBr}$  还原下释放 9, 使 4 得以重生, 完成一个催化循环。图 2-3 中  $\text{R}'$  基团有两种可能, 是中间体 8 还原发生金属交换过程导致的。

该方法也适用于多取代的羟基环丙烷衍生物。在  $\text{XTi}(\text{O}_i\text{-Pr})_3$  ( $\text{X}=\text{O}_i\text{-Pr}, \text{Cl}, \text{Me}$ ) 催化下, 通过改变 Grignard 试剂的取代基<sup>[13]</sup>生成取代的中间体 5 或在  $\text{EtMgBr}$  体系中引入单取

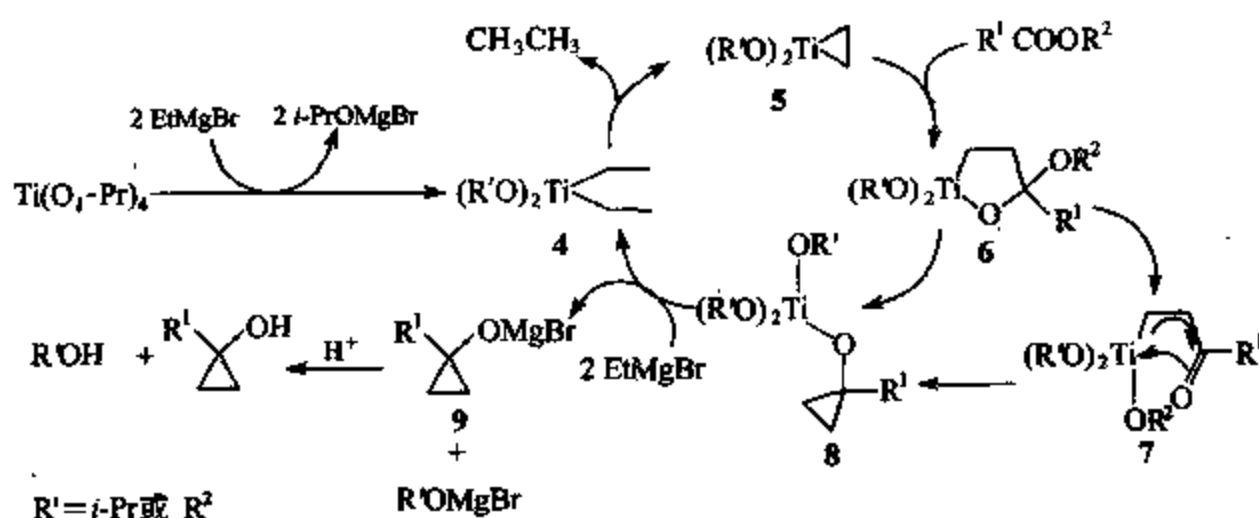


图 2-3 钛催化下合成羟基环丙烷的反应机理

代烯烃<sup>[14]</sup>与 5 进行配体交换, 可以合成 1,2-双取代羟基环丙烷<sup>[15]</sup>。在烯烃的远端可带有二取代或三取代烯基<sup>[14, 16]</sup>、溴<sup>[14]</sup>、羟基<sup>[17]</sup>、硅氧基<sup>[14, 16a, 18]</sup>、烷氧基<sup>[18d]</sup>、缩醛<sup>[19]</sup>及二烷基氨基<sup>[18a, 20]</sup>等基团。在手性钛试剂催化下, 可以得到  $ee > 78\%$  的 1,2-双取代的羟基环丙烷<sup>[13b, 15]</sup>。Sato 开发了分子内的羟基环丙烷化反应, 合成了双环羟基环丙烷衍生物, 在底物的手性诱导下, 产物  $ee \geq 98\%$ <sup>[21]</sup>。

b. (N,N-二烷基)氨基环丙烷的合成 de Meijere 最早开发了利用  $\text{RMgBr}/\text{MeTi}(\text{O}_i\text{-Pr})_3$  体系与酰胺的反应来合成 (N,N-二烷基)氨基环丙烷衍生物<sup>[22]</sup> (图 2-4)。

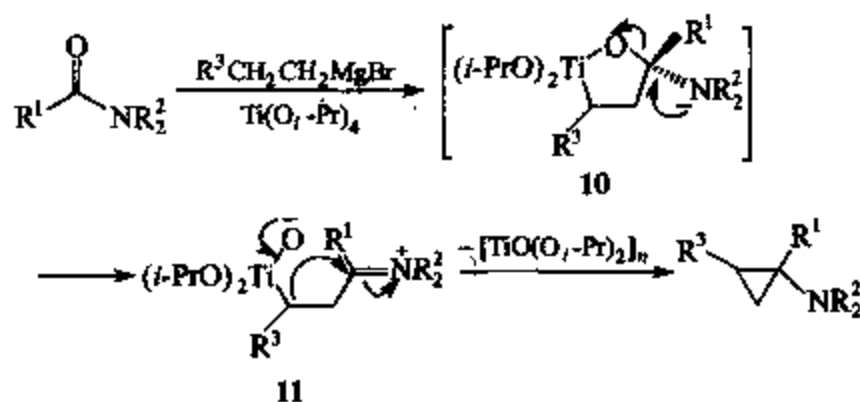


图 2-4 钛催化下合成氨基环丙烷的反应机理

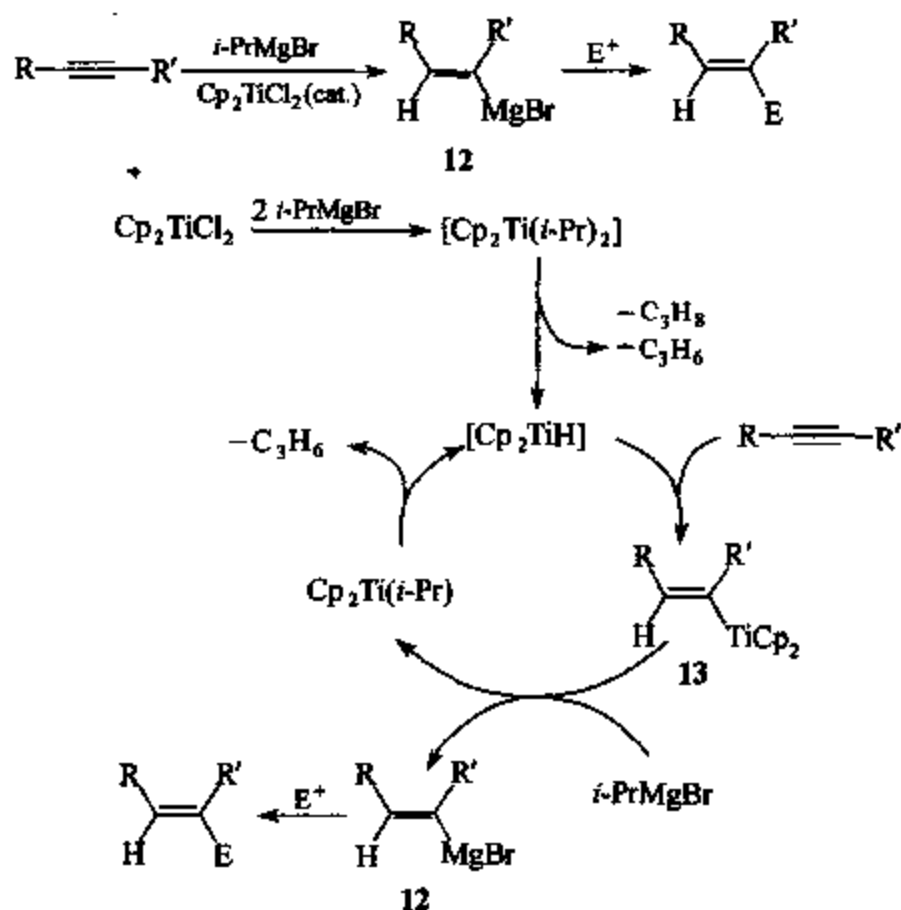
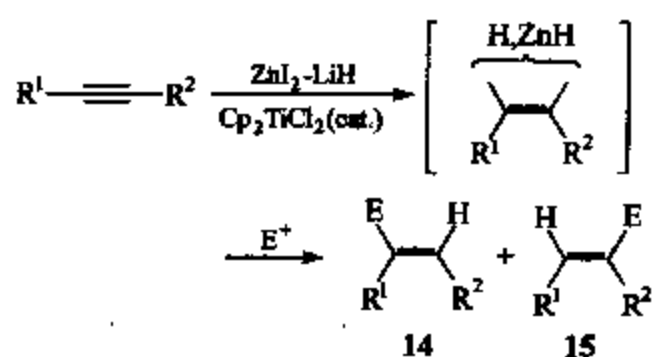


图 2-5 钛催化下炔烃的镁氢化反应机理

与酯的反应相比(图 2-3), 酰胺的环丙烷化反应有着显著的区别。由于氨基不是良好的离去基团, 中间体 10 不能像图 2-3 中 6→7→8 发生环收缩反应, 而是开环生成亚氨盐-钛氧化物两性离子 11, 环化脱去 $[\text{TiO}(\text{O}_i\text{-Pr})_2]_n$ 物种, 生成目标产物。因此该反应通常要用化学计量的钛试剂来获得较高的产率。

(3) 金属氢化反应 金属氢化反应, 如硼氢化<sup>[23]</sup>、镁氢化<sup>[24]</sup>、铝氢化<sup>[25]</sup>、硅氢化<sup>[26]</sup>、锡氢化<sup>[27]</sup>及锆氢化<sup>[28]</sup>是常用的制备具有选择性金属有机化合物的一种方法学, 钛物种可以作为一些金属氢化反应的催化剂。

a. 镁氢化反应 用 *i*-BuMgBr 或 *i*-PrMgBr 作为质子源的镁氢化反应中,  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  是一种非常有效的催化剂<sup>[24]</sup>。 $\text{Ti}^{\text{III}}$  物种  $[\text{Cp}_2\text{TiH}]$  是反应活性中间体, 烯基镁中间体 12 是由炔烃发生钛氢化反应后的烯基钛中间体 13 与化学计量的镁发生金属交换而得, 同时使  $[\text{Cp}_2\text{TiH}]$  再生, 完成一个催化循环<sup>[29, 30]</sup>。

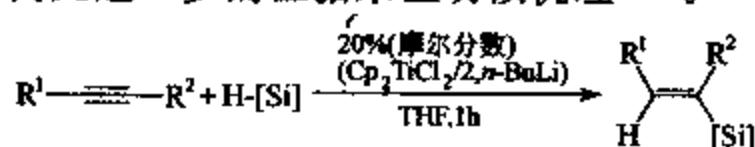


区域选择性: 14:15 = (52:48)~(91:9)

图 2-6 钛催化下炔烃的锌氢化反应

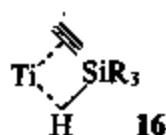
b. 锌氢化反应 烯基锌试剂可以通过钛催化下的立体和区域选择的炔烃的锌氢化反应制得(图 2-6)。其反应机理类似于镁氢化反应,  $\text{ZnI}_2$  在 LiH 作用下原位生成的  $\text{ZnHX}$  ( $\text{X}=\text{I}$  或  $\text{H}$ ) 还原  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  得到活性物种  $[\text{Cp}_2\text{TiH}]$ , 钛氢化反应后得的烯基钛与  $\text{ZnHX}$  转金属生成烯基锌中间体, 可以作为烯基负离子发生反应<sup>[31]</sup>。

c. 硅氢化反应 Takahashi 开展了钛物种催化下炔烃的硅氢化反应的研究<sup>[32]</sup>, 并认为反应经过一个稳定的过渡态 16, 但至今尚无进一步的证据来证明该机理<sup>[33]</sup>。



$\text{R}^1 = \text{R}^2$  或  $\text{R}^2 = \text{H}$   
或  $\text{R}^1 = \text{SiMe}_3, \text{R}^2 = \text{Me}$   
 $[\text{Si}] = \text{SiHPh}_2, \text{SiHMePh}, \text{SiH}_2\text{Ph}$

(2-2)

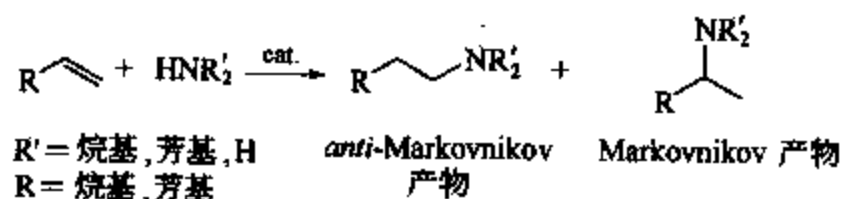


钛也可以催化炔烃的金属碳化反应<sup>[34]</sup>, 不过在这一领域锆催化剂应用得更为广泛。

另外, 在钛试剂配体的手性诱导下, 钛配合物催化下的羰基烷基化成醇<sup>[35]</sup>、碳碳双键环氧化<sup>[36]</sup>(Sharpless 氧化)、Adol 反应<sup>[37]</sup>、Diels-Alder<sup>[38]</sup>、Friedel-Crafts<sup>[39]</sup>、Pauson-Khand<sup>[40]</sup>等反应在不对称合成领域发挥了极其重要的作用。

### 2.1.1.2 钛催化下碳-氮键的形成——氢胺化反应

伯胺/仲胺的氮-氢键对碳-碳不饱和键的直接加成, 即氢胺化反应, 是合成取代胺的最具原子经济性的方法, 对基础理论研究和工业生产都有重要的意义[式(2-3)]<sup>[41]</sup>。其中催化的反马氏规则的氢胺化加成被认为是“催化领域的十大挑战”之一<sup>[42]</sup>。



(2-3)

在 Bergman<sup>[43]</sup> 和 Livinghouse<sup>[44]</sup> 工作的基础上, Doye 开发了  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  催化下炔烃的分子间氢胺化反应。为了避免分离对水敏感的亚胺, 反应的产物是间接检测的: 亚胺用  $\text{SiO}_2$  水解成稳定的酮, 或用  $\text{LiAlH}_4$  (或  $\text{Pd/C}$ ) 催化加氢为稳定的胺。在 3% (摩尔分数) 的  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  催化下, 17 和 18 反应得到了 92% 的酮和 62% 的胺 (图 2-7)。

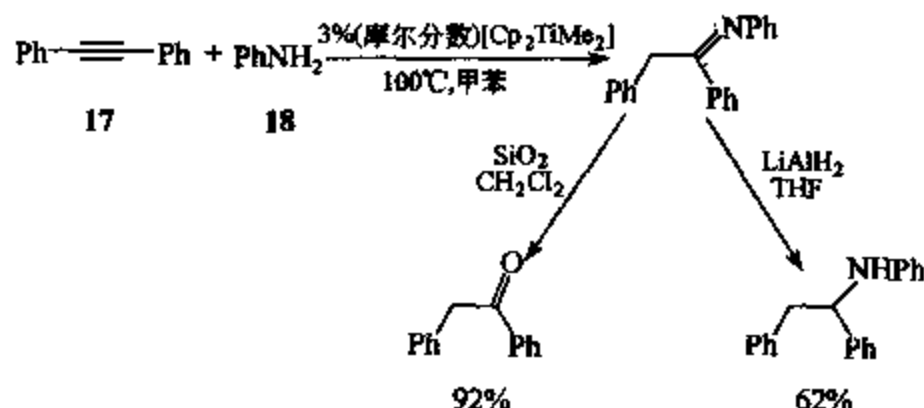


图 2-7 钛催化的氢胺化反应过程

根据文献 [45], Doye 提出了以下的机理 (图 2-8), 并在随后的工作中对分子间的氢胺化作了进一步研究<sup>[46]</sup>。在这个催化过程中, 原位生成的活性物种 19 与炔烃发生 [2+2] 加成, 生成的四元环中间体 20 在另一分子胺的作用下质子化为 21, 经热分解生成烯胺脱离, 同时催化物种 19 得以再生。

最近, Bergman 报道了一些含不同配体的钛催化体系来完成分子内炔基、丙二烯基团的氢胺化反应<sup>[47]</sup>。在此基础上, Odom 等开发了钛催化下通过三组分偶联反应合成  $\alpha, \beta$ -不饱和  $\beta$ -亚氨基胺衍生物<sup>[48]</sup>。

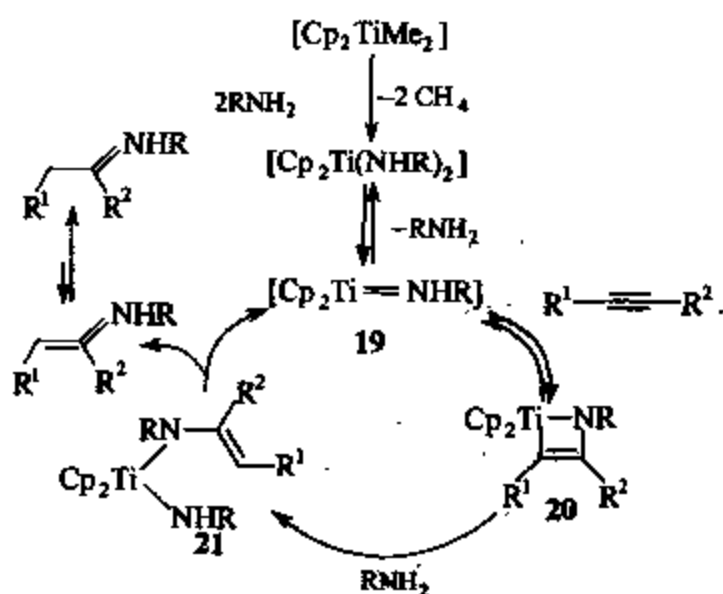


图 2-8 钛催化的氢胺化反应机理

### 2.1.1.3 钛催化的自由基反应

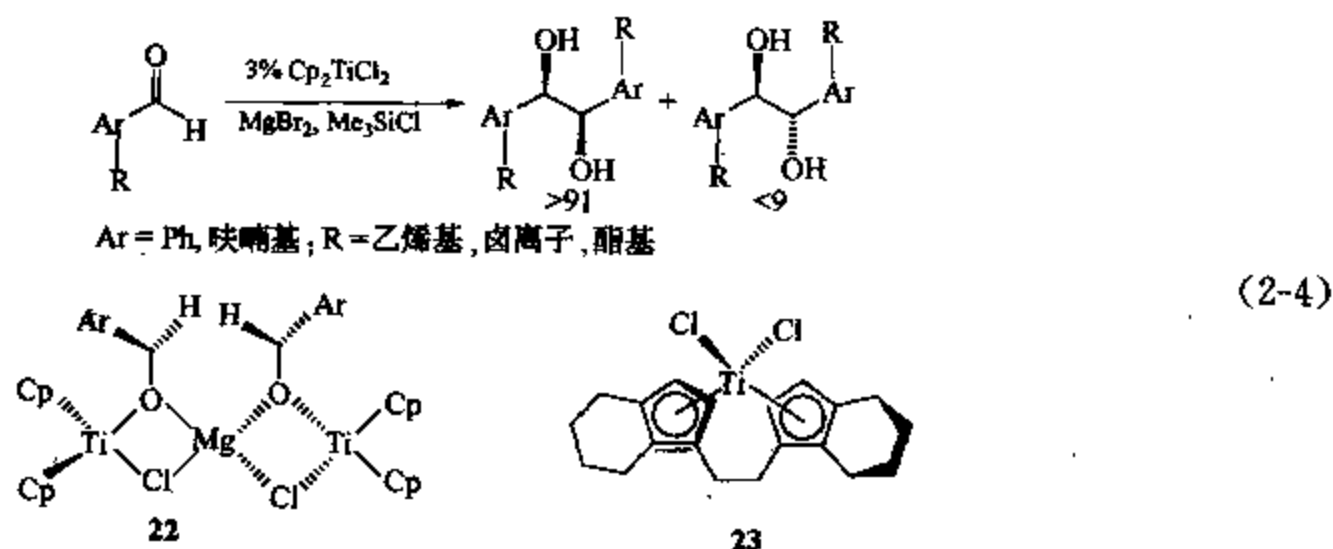
近几十年来, 自由基化学已发展为有机化学中非常重要的一个完整的部分。自由基反应最重要的特点是较好的官能团容忍性。由于自由基在质子性环境中能稳定存在, 因此醇类甚至是水均可以作为反应介质, 并且含活性质子的基团也不用加以保护<sup>[49]</sup>。在目前机理和热力学性质研究结果的基础上, 自由基反应已经被作为一种高效的合成方法得到广泛的使用, 特别在一些天然产物的全合成过程中<sup>[50]</sup>。

在不对称合成中, Lewis 酸促进的自由基反应产物的立体化学可以通过底物的手性诱导来控制。由于过程中底物会含有自由基, 因此底物控制的不对称合成有一定的局限。近几年来许多文献报道了过渡金属 Lewis 酸 (例如钛配合物) 促进的自由基反应, 通过试剂控制来获得产物确定的立体化学<sup>[51]</sup>。稳定的钛配合物, 其金属 d 电子数为 16, 处于配位不饱和状态, 是一种良好的电子转移的 Lewis 酸, 可以诱导多种自由基反应。

(1) 羰基化合物作为自由基前体 羰基化合物的氧带有孤电子, 是过渡金属 Lewis 酸良好的配体, 反应中形成的羰基负离子通过氧与金属相连, 该中间体不仅可以发生频哪醇偶联, 二聚成 1,2-二醇衍生物<sup>[52]</sup>, 也可以在分子间或分子内与重键加成得到加成产物<sup>[53]</sup>。在低价金属作用下, 羰基负离子的二聚中间体可以脱氧生成烯烃 (McMurry 反应)<sup>[54]</sup>。

a. 频哪醇偶联反应 频哪醇偶联反应是合成 1,2-二醇最直接有效的方法<sup>[52]</sup>, 被用于许多天然产物的合成中<sup>[55]</sup>。化学计量的钛配合物可以高选择性地诱导芳基或  $\alpha, \beta$  不饱和醛发生偶联而对脂肪基醛和芳基酮不起作用, 其活性物种是  $n\text{-BuLi}$  还原  $\text{TiCl}_4$  原位生成  $\text{TiCl}_3$ <sup>[56]</sup>。当在金属试剂中引入特殊活性的基团对反应进行试剂控制时, 试剂的化学计量就成为主要的缺点, 因此钛配合物催化的反应应运而生。

在文献的基础上<sup>[57]</sup>, Gansäuer 开发了条件温和、非对映选择的钛催化的频哪醇偶联反应<sup>[58]</sup>。当体系中加入化学计量的  $\text{Zn}$ 、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  和  $\text{MgBr}_2$  后, 在 3% (摩尔分数) 的  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  催化下, 室温反应 3h 即可完成 [式 (2-4)]。



加入  $\text{MgBr}_2$  后体系中生成了紧密的三核过渡态 22 活性物种<sup>[59]</sup>, 使产物具有良好的非对映异构选择性, 抑制了  $\text{Zn}/(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$  诱导下无立体选择的偶联<sup>[60]</sup>, 也可以用  $\text{Mn}$  替代  $\text{Zn}$  来完成这个催化循环<sup>[61]</sup>。Gansäuer 采用外消旋的柄型二茂钛配合物 23<sup>[62]</sup> 作为催化剂, 提高了反应的对映选择性<sup>[63]</sup>。Nicholas 用绝对构型的 23 作为催化剂, 尽管得到了 60% ee 值, 但和  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  催化的反应相比, 产物的非对映选择性降低了 (8:1 到 13:1), 其原因是手性试剂 23 无法形成相应的三核中间体来控制非对映异构体的生成。

b. 羰基化合物的脱氧偶联反应——McMurry 反应 醛或酮还原偶联生成烯烃的反应是在 20 世纪 70 年代被发现的<sup>[64]</sup>。1995 年, Fürstner 和 Hupperts 报道了钛催化的 McMurry 反应, 提出了催化的氧化还原反应的概念<sup>[65]</sup>。反应利用硅氧原子的强相互作用使中间体发生配体交换成  $[\text{TiCl}_3]$ , 在金属锌的还原下活性物种  $[\text{TiCl}]$  得以再生 (图 2-9)。

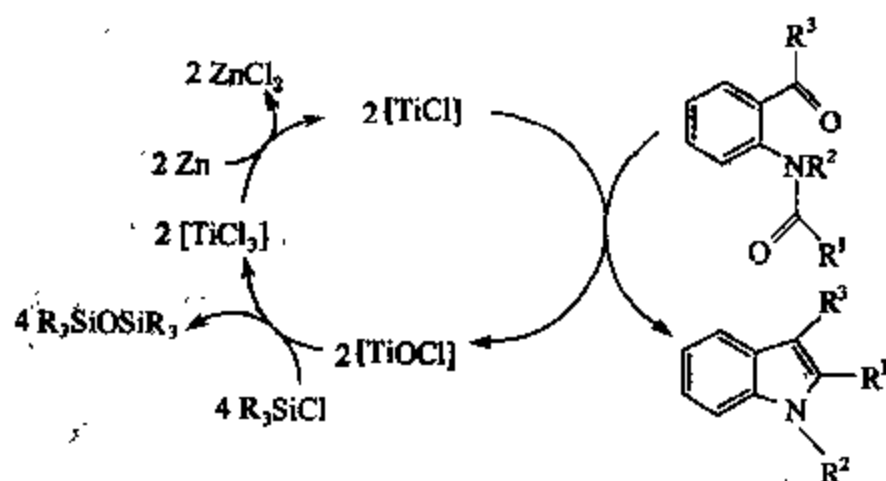
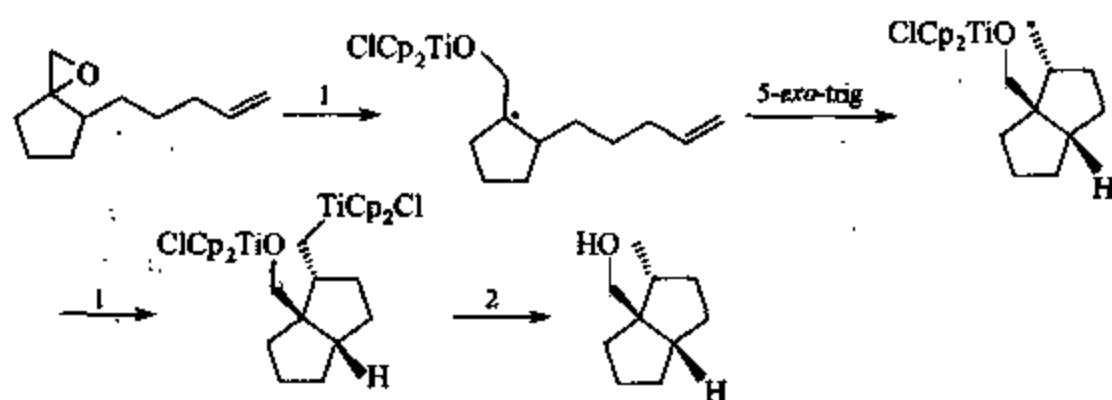


图 2-9 钛催化的 McMurry 反应机理

(2) 环氧化合物作为自由基前体——环氧开环反应 环氧化合物因其高反应活性被广泛用于有机合成反应中, 尤其是亲核取代。由于三元环的张力, 环氧化合物可以在低价金属配合物促进的还原开环过程中作为电子受体<sup>[66]</sup>。



图 2-12 分子内 5-*exo* 成环反应1— $\text{Cp}_2\text{TiCl}$  (5%, 摩尔分数); 2—2equiv. collidine · HCl, Zn

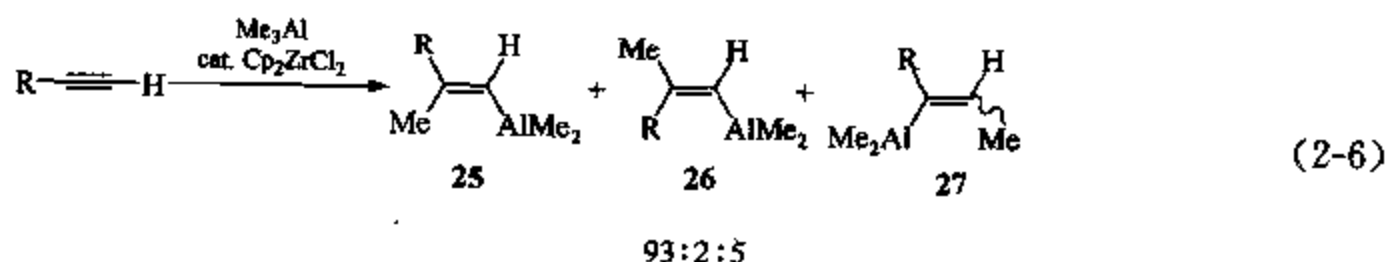
### 2.1.2 锆催化的有机合成反应

锆元素在地壳中的含量是 0.022%，近似于碳的含量<sup>[71]</sup>。锆是 IV B 族元素，其原子外层电子结构为  $[\text{Kr}] 4d^2 5s^2$ ，因此最常见的氧化态是 +4。到目前为止，已知的有机锆化合物中达 80% 或以上的是二茂锆及其衍生物。尽管锆化学有近 200 年的历史，但锆化合物在有机合成中的应用却是由 Wailes 和 Weigold 在 1970 年首次合成锆氢化试剂  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}]$  而拉开序幕的<sup>[72a]</sup>，并由 Schwartz 首先应用于有机合成中<sup>[72b]</sup>。近 20 年来，随着  $\text{Cp}_2\text{Zr}^{\text{II}}$  ( $\text{Cp} = \eta^5\text{-C}_5\text{H}_5$ ) 研究的开展及前面提及的对  $\text{Cp}_2\text{Zr}^{\text{IV}}$  的进一步研究，锆已经成为在有机合成中用途非常广泛的过渡金属。在本节中主要介绍有机锆试剂催化的反应。

#### 2.1.2.1 锆催化下形成碳-碳键的反应

(1) 金属碳化反应 有机锆配合物中锆是 16 电子，分子轨道的配位不饱和使其烷基金属配合物与碳-碳多重键配位加成，即发生金属碳化成为可能。选择性控制的炔烃金属碳化反应是合成构型确定的多取代烯烃的有效方法；就烯烃的金属碳化而言，首先锆配合物是 Ziegler-Natta 型催化剂中重要的过渡金属<sup>[73]</sup>；另外，带取代基的双键可以作为潜手性中心，在手性的锆催化剂的试剂控制下发生金属碳化反应，去对称化生成手性产物。

a. 铝碳化反应 除了催化的烯烃聚合， $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  催化的炔烃的铝甲基化反应是最早的锆配合物催化的有机反应<sup>[74a,b]</sup>。反应是顺式加成 [式 (2-6)]，对于端炔区域选择性较好，生成的三个中间体 25 : 26 : 27 的比例为 93 : 2 : 5<sup>[74]</sup>。



当底物中含有杂原子基团，如卤素、醇、胺等，铝烷基化反应会受到限制<sup>[75]</sup>，但也可以利用这些特殊因素来开发新的合成方法，例如高炔丙基溴的催化铝甲基化反应生成环丁烯衍生物 (图 2-13)<sup>[76]</sup>。

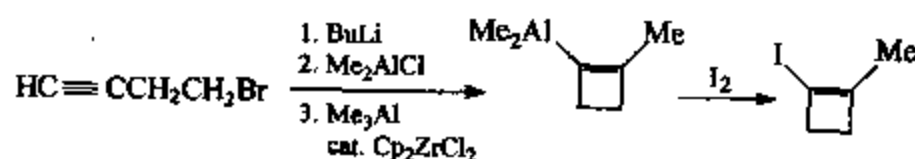


图 2-13 锆催化下高炔丙基溴的铝甲基化反应

高炔丙基醇中氧与铝的螯合得六元环过渡中间体 **28**，导致立体选择地发生反式铝甲基化，碘代后 98% 以上的产物是 *Z* 型（图 2-14）。该反应已经成功地应用于高立体选择地合成  $\alpha$ -farnesene 中<sup>[77]</sup>。

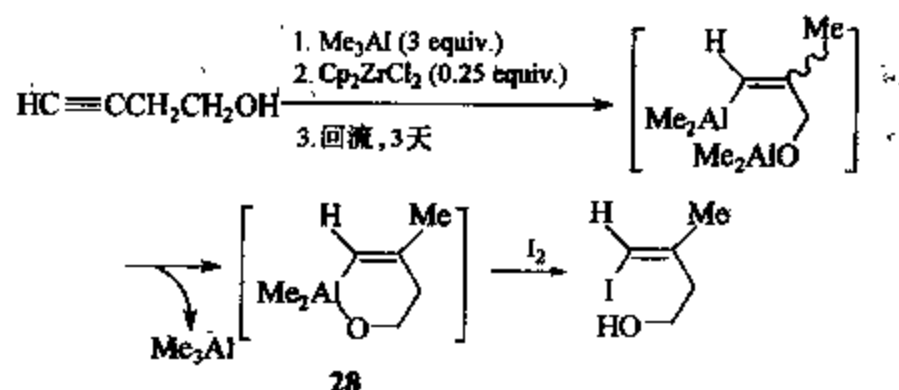


图 2-14 锆催化下高炔丙基醇的铝甲基化反应

烯烃的不对称铝烷基化反应近年来发展非常迅速<sup>[78]</sup>。Negishi 小组在采用非桥键的手性锆试剂 **29**<sup>[79]</sup> 作为催化剂，开发了一系列端烯与多种烷基铝的不对称加成反应（图 2-15）<sup>[80]</sup>。

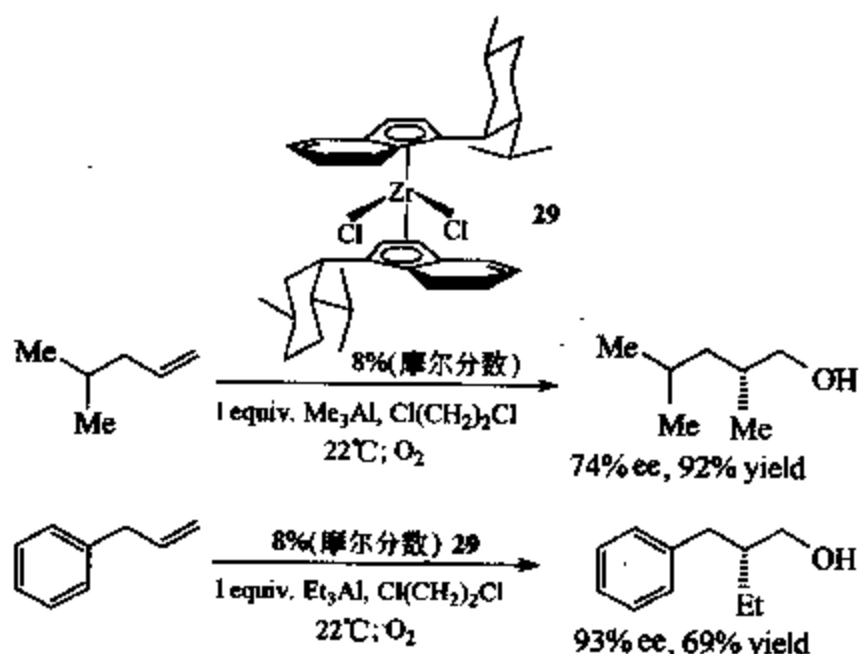
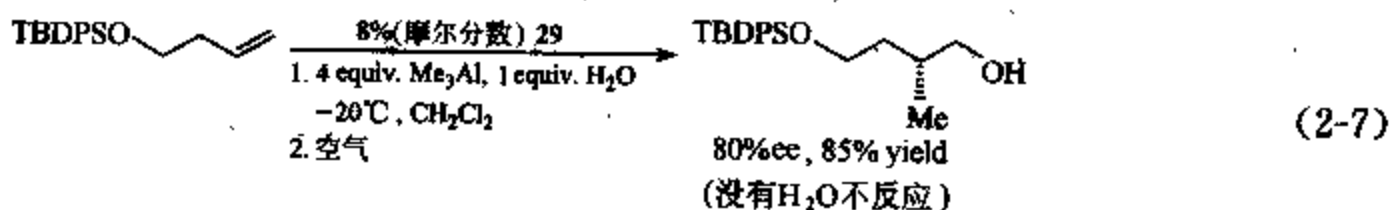


图 2-15 锆催化下烯烃的铝烷基化反应

Wipf 发现，在 5%（摩尔分数）锆试剂 **29** 的催化下，高烯丙基硅醚的铝烷基化反应体系中加入 1 equiv. 水，氧化后得到 80% ee 值的预期产物醇，产率为 85%，若不加水则该反应不进行 [式 (2-7)]<sup>[81]</sup>。



b. 镁碳化反应 由于镁是主族元素，Grignard 试剂很难与碳-碳不饱和键直接加成，只有在分子内才能完成<sup>[82]</sup>。而在  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  的催化下，普通烯烃可与  $\text{EtMgBr}$  发生镁碳化反应（图 2-16）<sup>[83]</sup>。

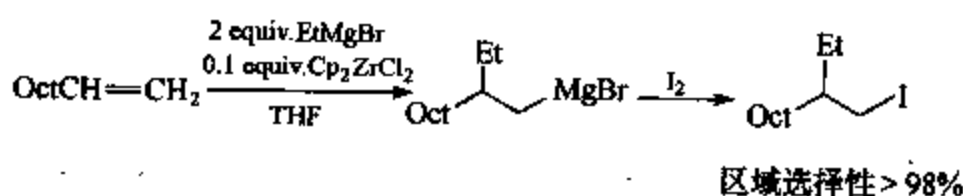


图 2-16 锆催化下烯烃的镁碳化反应



在手性锆试剂的催化下, 烯烃的镁碳化反应可以得到光学活性的加成产物。在 2.5%~10% (摩尔分数) 手性 (ebthi)  $\text{ZrCl}_2$  (*R*)-30 的作用下, 以  $\text{EtMgBr}$  为烷基化试剂, 不饱和杂环顺利地发生不对称镁烷基化反应<sup>[84]</sup> (图 2-17)。首先含双键底物配位插入到 (*R*)-31, 生成锆杂环中间体 32, 与  $\text{EtMgCl}$  作用生成 33, 33 发生金属交换得 34, 紧接着  $\beta$ -氢攫取及镁烷氧基消除, 释放出含镁杂原子键的产物, 再生 (*R*)-31。由于端烯双键的镁碳化反应很慢, 因此可以分离到良好产率的不饱和醇和胺。手性配体的空间效应控制底物与金属配位于同一方向, 是导致高对映选择性的主要原因。

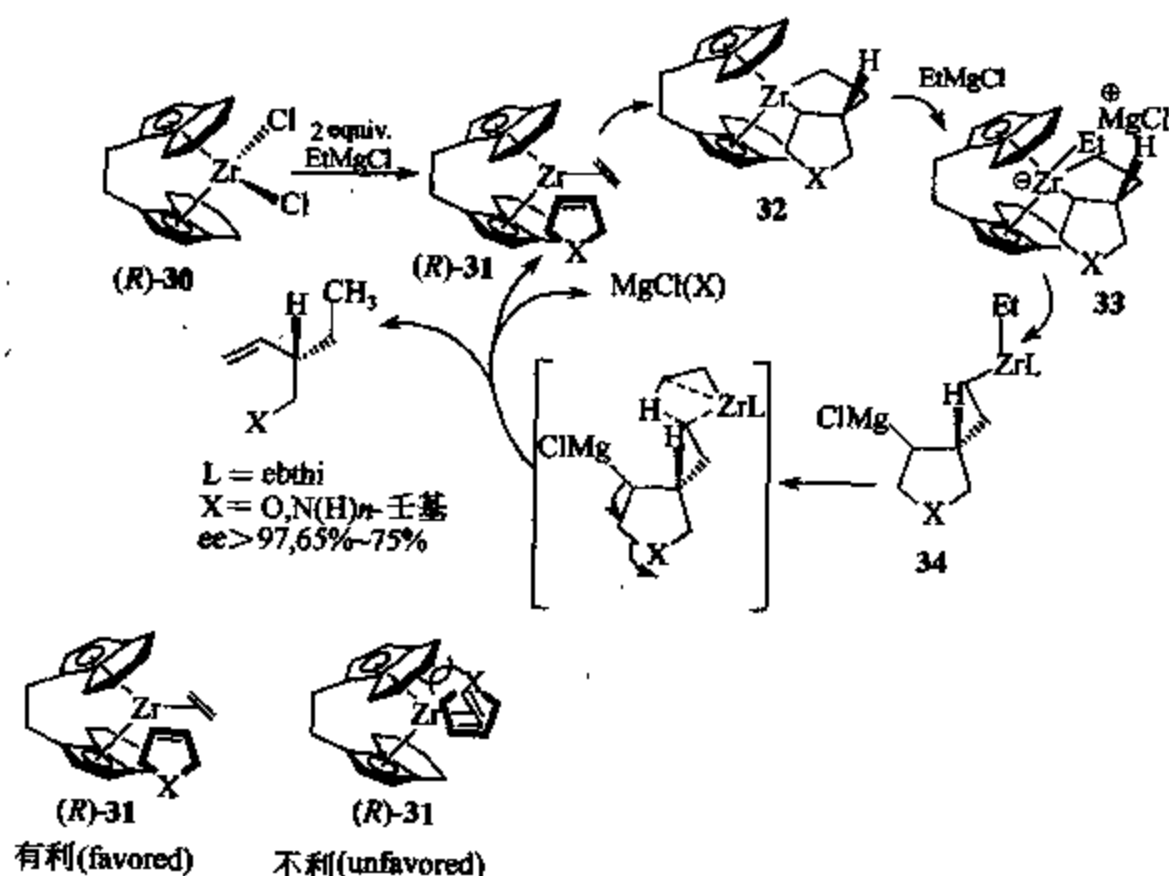
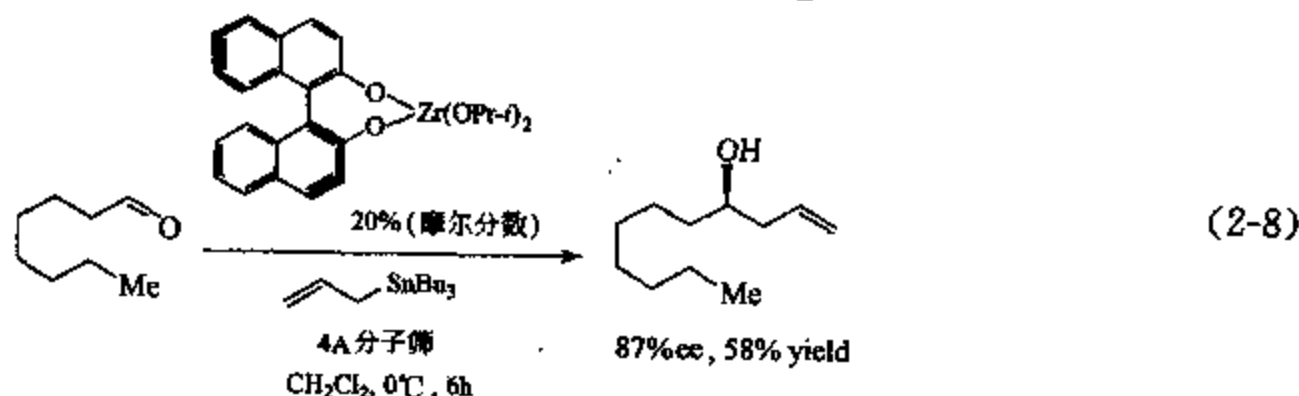


图 2-17 锆催化的烯烃不对称镁烷基化反应

更长碳链的格氏试剂, 如  $n\text{-PrMgCl}$  和  $n\text{-BuMgCl}$  也可以发生催化的镁碳化反应, 产率相对偏低 (35%~40% 分离产率), 仍具有极高的对映选择性 (>90% ee)<sup>[85]</sup>。该方法被成功地用于杀菌剂 Sch 38516 的糖苷配基大环内酰胺的合成中<sup>[86]</sup>。

手性锆试剂催化的分子内的镁碳化反应也是合成光学活性的环状及杂环化衍生物的有效途径<sup>[87]</sup>。

(2) 与  $\text{C}=\text{X}$  ( $\text{X}=\text{O}, \text{N}$ ) 的加成反应 Tagliavini 开展了锆催化下烯丙基锡对醛的对映选择加成<sup>[88]</sup>。该催化体系的反应速度远远快于钛催化下的反应。并且, 0.4nm 分子筛的加入使碳-碳键形成的效率有显著提高, 原因尚不清楚 [式 (2-8)]。



与此类似, 手性锆催化下亚胺<sup>[89]</sup>的烷基化反应、醛与腈基的加成<sup>[90]</sup>、亚胺与腈基的加成 (Strecker 反应)<sup>[91]</sup>、Adol 反应<sup>[92]</sup>及 Mannich 反应<sup>[93]</sup>为合成官能团化的且有光学活性的醇和胺提供了非常有效的方法。

(3) 动力学拆分 在高对映选择的过渡金属催化的镁碳化反应中(图 2-17), 不饱和底物与金属之间的配位受到空间取向限制是反应选择性的关键。若使用手性的不饱和底物, 其手性中心可能会导致不同构型的底物反应速率不同, 当反应达到大约 50% 的转化率时, 其中一个对映异构体就会高选择地留下来, 从而达到了动力学拆分的目的。中间体 I 取向的配位方式要优于 II 和 III, 从而实现了空间不利的配合物的不稳定, 降低其反应效率。



根据这个原理, 外消旋的环氧烯 35 首先立体控制地转化成醇 (S)-36 与格氏试剂反应, 非对映选择地得到 (S)-37,  $ee > 96\%$  (图 2-18)<sup>[94]</sup>。同样, 二氢呋喃<sup>[95]</sup>、环代烯丙基醚<sup>[96]</sup>也可以通过手性铈催化进行动力学拆分。当然, 利用动力学拆分只能得到最多一半的光学纯的产物。

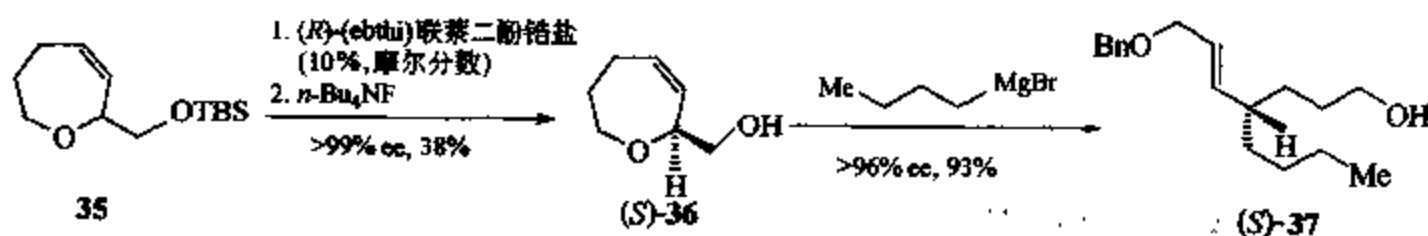
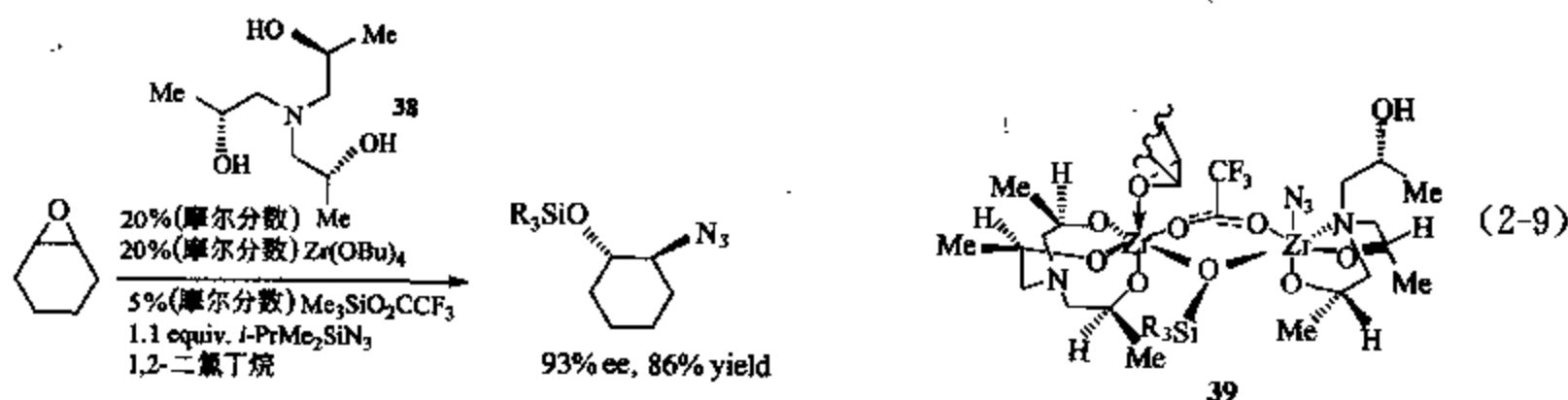


图 2-18 铈催化下外消旋环氧烯的动力学拆分

### 2.1.2.2 铈催化下碳-氮键的形成

1992 年, Nugent 报道了铈催化下硅基叠氮化物对内消旋环氧化物的不对称加成<sup>[97]</sup>, 碳-氮键形成中的选择性是由加入的手性醇 38 和  $(CH_3)_3SiO_2CCF_3$  与  $Zr^{IV}$  形成双核过渡态 39 控制的。在 39 中, 其中一个铈中心是作为 Lewis 酸在亲核试剂进攻时活化环氧。



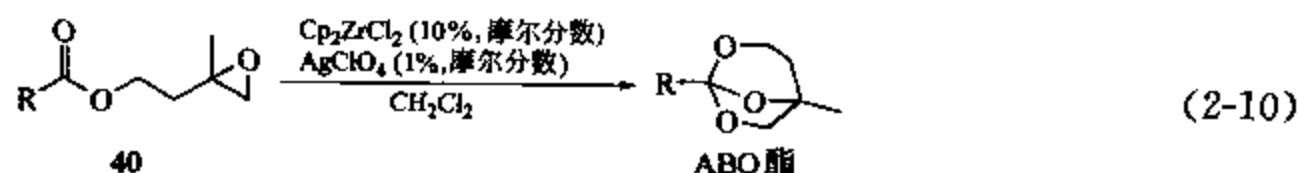
### 2.1.2.3 二茂铈配合物正离子作为 Lewis 酸催化的反应

二茂铈配合物正离子是有机反应中一种高活性的物种。我们所提的正离子, 并不是指可以分离得到的晶体或可溶性的盐, 而是以中性的二茂铈配合物作为前体加入到反应体系中, 经原位活化使其具有金属正离子的反应性能。既然正离子不是直接加入到体系中的, 那么判断反应是否经过一个正离子机理就存在问题, 至今仍没有证据来证明它们在反应中的确切结构和状态<sup>[98]</sup>。

铈催化的聚合反应在工业生产领域有更系统专业的研究, 在此不再赘述。本节主要介绍

一些二茂锆正离子催化的反应及它们在有机合成中的应用, 金属物种主要是  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{OTf})_2(\text{thf})]$  和  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  试剂。前者是中性配合物, Zr 与 OTf 之间是共价键, 在溶液中极易离子化。  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  试剂中,  $\text{AgClO}_4$  的加入是由  $\text{Ag}^+$  与  $\text{Cl}^-$  络合生成不可解离的  $\text{AgCl}$ , 而  $\text{ClO}_4^-$  无法与锆配位, 体系中即可产生  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}^+$  物种。

(1) 环氧酯重排成原酸酯的反应 环氧酯 40 在  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  作用下可以重排生成 ABO 酯 (asymmetric bicyclo-octane esters), 即 2,7,8-氧杂双环 [3.2.1] 辛烷, 这是碱稳定的碳酸保护基<sup>[99]</sup>。



反应机理如图 2-19 所示。

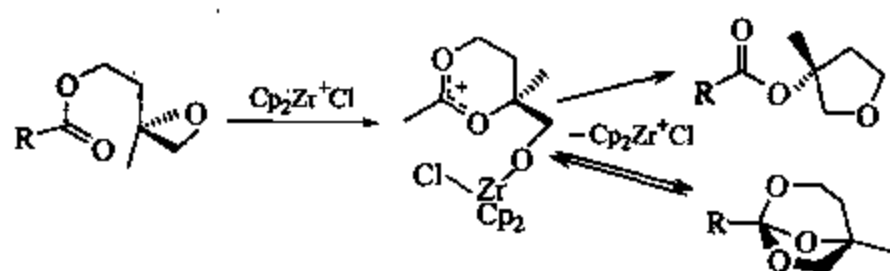
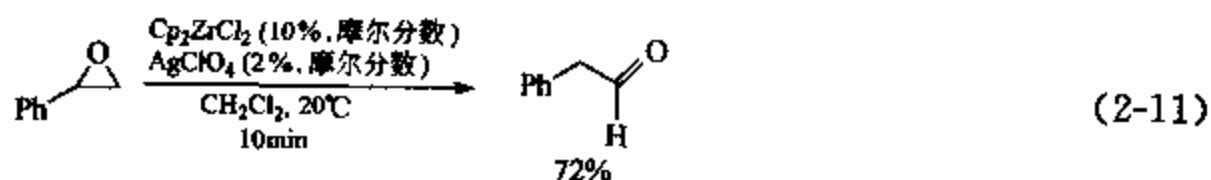
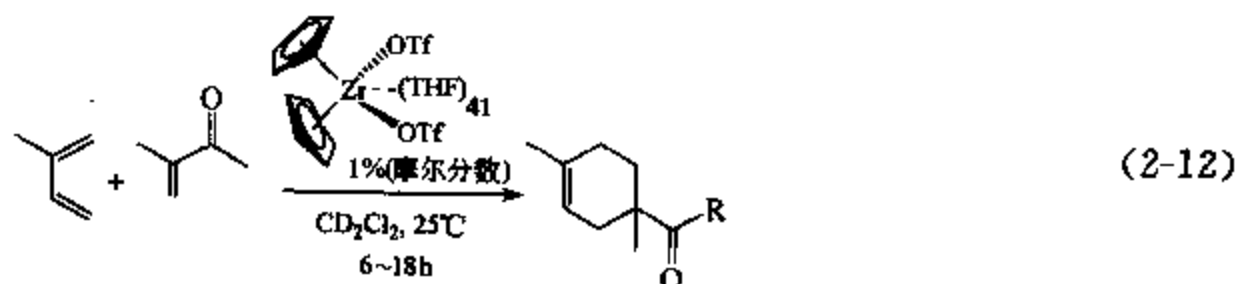


图 2-19 锆催化的环氧酯重排反应

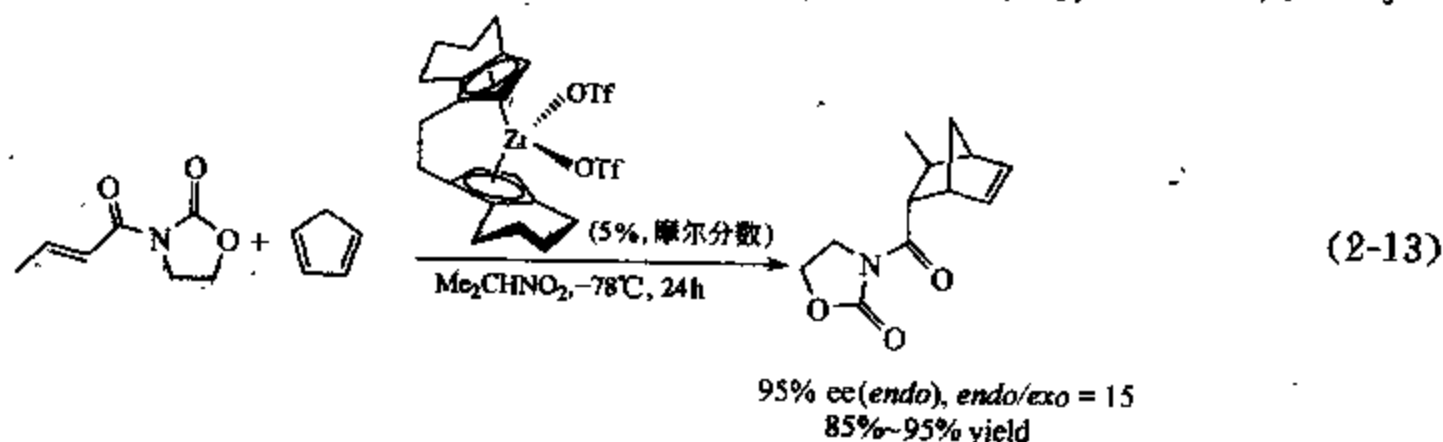
另外, 不含酯基的环氧化物可以在化学计量或催化量的  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2/\text{AgClO}_4$  作用下重排成醛<sup>[100]</sup>。



(2) Diels-Alder 反应  $\alpha, \beta$ -不饱和醛或酮与二烯的 Diels-Alder 反应在 1% (摩尔分数)  $[\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{OTf})_2(\text{thf})]$  配合物 41 催化下即可进行, 其速率与热促进的反应相比快  $10^3 \sim 10^5$ , 产物异构体比例 (*endo/exo* 或区域异构) 也要高得多 [式 (2-12)]<sup>[101]</sup>。但是, 由于 41 也是 1,3-二烯聚合的催化剂, Diels-Alder 反应有时会受到压制。与传统的催化剂 (如  $\text{AlCl}_3$ ) 相比, 该试剂用量要少得多, 而且底物与溶剂不用经干燥处理。



$[\text{Zr}(\text{ebthi})(\text{OTf})_2]$  催化下的不对称 D-A 反应也是非常成功的, 产物  $ee > 90\%$ <sup>[102]</sup>。



其他的催化反应还有 Mukaiyama Aldol 反应<sup>[103]</sup>、Miscellaneous 反应<sup>[104]</sup>及硅基烯酮缩醇异构化成  $\alpha$ -硅基酯<sup>[105]</sup>等反应。

### 2.1.3 铈催化的反应

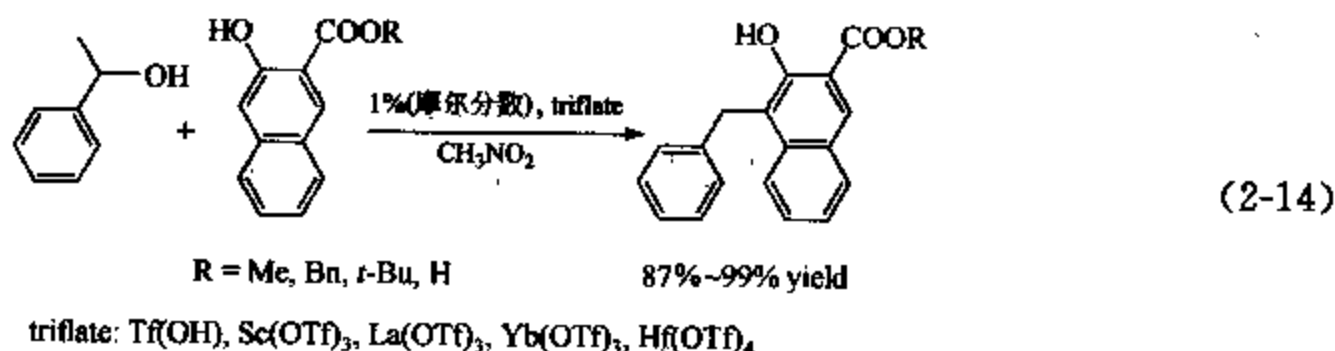
铈在地壳中的含量超过  $1 \times 10^{-6}$ ，远远高于常见元素铅、锡、镉、铋、银等在地壳中的含量，其化学性质与锆十分相似<sup>[106]</sup>。由于有机铈化合物的活性要低于锆，与近 20 年来有关钛、锆的成果相比，铈化学的研究要少得多<sup>[106,107]</sup>，当然，铈化合物的价格较高也是一个重要的原因<sup>[108]</sup>。

#### 2.1.3.1 铈(IV)催化下的酯化反应

传统的酯化反应通常需要过量的酸或醇在大量的缩合试剂作用下才能进行，这不符合绿色化学和原子经济性的要求<sup>[109]</sup>。Yamamoto 开发了一种酸和醇的直接缩合的方法。以 0.2%~1% (摩尔分数) 的  $\text{HfCl}_4 \cdot (\text{THF})_2$  为催化剂，等摩尔比的酸和醇以甲苯或无溶剂条件下直接缩合成酯<sup>[110]</sup>，可以适用于一级醇、二级醇及芳香醇。在铈(IV)催化下，一级醇与二级醇的反应速率有很明显的差别，当这两种醇共存时，可以高选择性地发生一级醇的酯化反应。由于所用的是无机催化剂且用量少，可经水解方便地与有机产物分离，该方法也适用于大规模的生产。

#### 2.1.3.2 铈催化的 Friedel-Crafts 烷基化反应

$\text{Hf}(\text{OTf})_4$  是苯衍生物 Friedel-Crafts 酰基化和烷基化的有效催化剂<sup>[111]</sup>。最近，Ishii 报道了以金属三氟乙酸盐为催化剂的苯基化反应 [式 (2-14)]<sup>[112]</sup>。所用的催化剂活性次序为： $\text{Hf}(\text{OTf})_4 > \text{Sc}(\text{OTf})_3 > \text{TfOH} > \text{Yb}(\text{OTf})_3 > \text{La}(\text{OTf})_3$ 。



#### 2.1.3.3 铈催化下锡烷的去氢偶联

二茂锆配合物催化的二级锡烷去氢聚合是首次合成高分子量聚合锡烷的方法<sup>[113]</sup>。为了

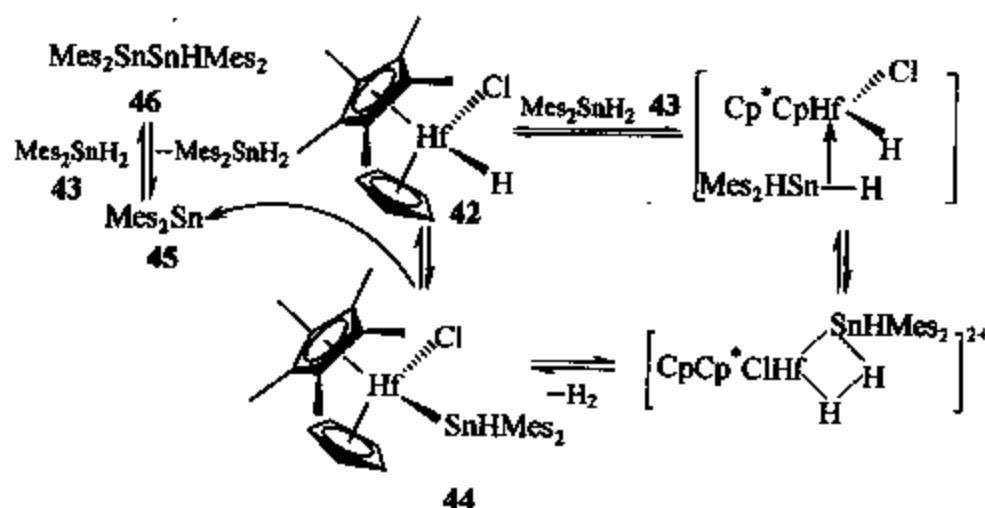


图 2-20 铈催化下锡烷的去氢偶联

分离过渡金属中间体来证明反应的机理, 作者改用与锆性质相似的铪配合物来催化反应<sup>[114]</sup>。CpCp\*Hf(H)Cl **42** (Cp =  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>, Cp\* =  $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>) 与 Mes<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub> **43** (Mes = 2,4,6-三甲基苯基) 反应, 经过一个紧密的四元环过渡态,  $\sigma$ -键复分解消除氢, 得中间体 **44**, 经还原消除使铪氢物种再生的同时产生 **45**, 迅速插入到 **43** 的锡-氢键中生成二锡烷 **46**, 重复该步骤即可得聚合锡烷。中间体 **44** 结构经 X 射线衍射确证 (图 2-20)。

## 2.2 第五副族金属元素 (V、Nb 和 Ta) 催化的有机合成反应

### 2.2.1 金属有机钒化合物催化的有机合成反应

钒是生物体内必需的微量元素, 在溴代过氧化物酶和固氮酶中发挥着重要的作用<sup>[115]</sup>。因钒的氧化态和配位数不同, 钒配合物中的金属钒中心具有不同的配位几何构型<sup>[116]</sup>。钒通常以 -3 ~ +5 氧化态存在, 氧化态之间通过单电子氧化还原过程实现转变。通过控制钒的氧化还原电势, 把钒配合物导向有机合成中, 通过它的诱导或催化, 可实现许多高选择性有机合成新反应、新方法。

2001 年, 诺贝尔化学奖获得者 Sharpless 在 1977 年首次报道了钒氧配合物不对称催化环氧化反应。以 *t*-BuOOH (TBHP) 作氧化剂, VO(acac)<sub>3</sub> 和手性配体 **47** 形成的配合物作催化剂, 烯丙醇经环氧化反应合成了光学活性环氧化合物 **48** (图 2-21)<sup>[117]</sup>。

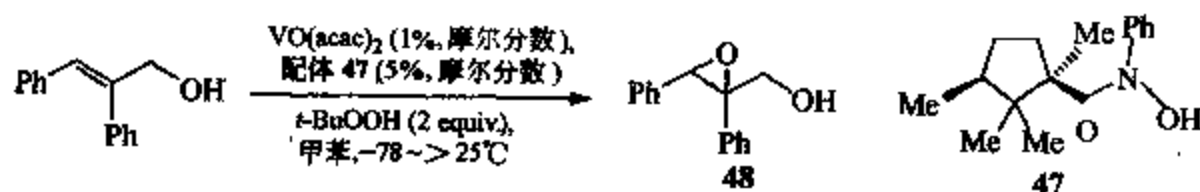
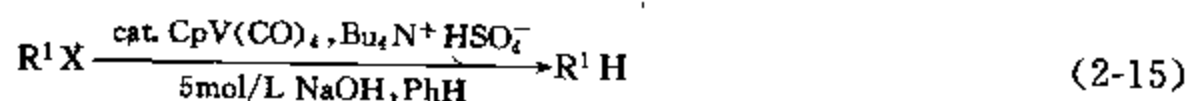


图 2-21 Sharpless 不对称环氧化

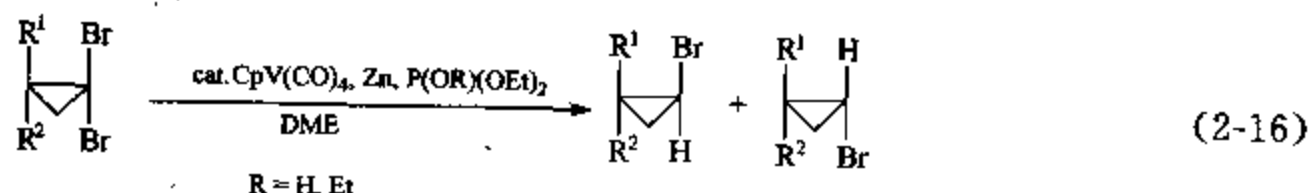
经二十余年的发展, 钒氧配合物催化的有机合成方法学的研究已较充分, 研究进展可参见综述<sup>[118]</sup>。现仅评述金属有机钒化合物催化的有机合成反应。

#### 2.2.1.1 脱卤化

阴离子型钒配合物 [CpV(CO)<sub>3</sub>H] 能使许多有机卤化物还原脱卤, 如溴代烷烃、同碳二溴环丙烷、酰氯、溴苯等等, 这个反应经历了一个相当快的金属-碳自由基氢转移步骤。Alper 研究组引入相转移催化剂 (PTC), 实现了前过渡金属钒化合物 [CpV(CO)<sub>3</sub>H] 催化脱卤反应。[CpV(CO)<sub>3</sub>H] 从 CpV(CO)<sub>4</sub> 和 Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> 原位反应生成 [式 (2-15)]<sup>[119]</sup>。



催化剂 CpV(CO)<sub>4</sub>、Zn 和 P(OR)(OEt)<sub>2</sub> 能使同碳二溴环丙烷立体选择性还原脱溴, 生成单溴环丙烷 [式 (2-16)]<sup>[120]</sup>。



## 2.2.1.2 还原二聚

利用低价过渡金属配合物还原二聚羰基化合物或它们的亚胺衍生物, 选择性形成新的碳-碳键, 是合成邻位双官能团化合物的一种重要方法。前文中我们介绍了化学计量或催化量的有机钛试剂可诱导羰基化合物的还原二聚<sup>[52,56~58,62]</sup>。近来发现, 以氯硅烷和零价金属作为还原助剂, 此催化体系  $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$  或  $\text{CpV}(\text{CO})_4/\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{Zn}$  可实现频哪醇偶联生成邻二醇类衍生物 [式 (2-17) 和表 2-1] 或邻二胺化合物 [式 (2-18)]<sup>[121]</sup>。从表 2-1 可以看出, 改变催化剂的形式, 选择适当的溶剂体系和氯硅烷, 可选择性形成邻二醇 49 或它的缩醛化合物 50。

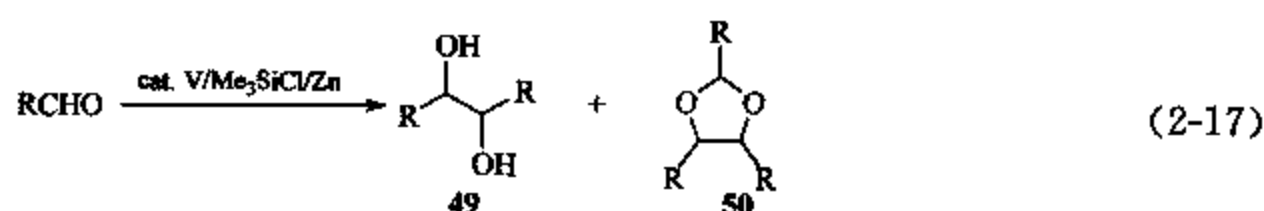
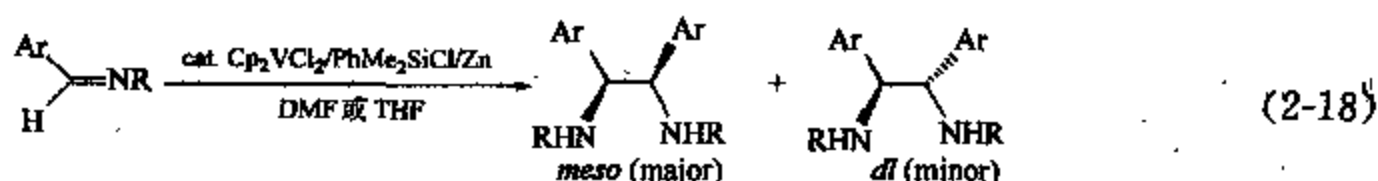


表 2-1 钒催化选择性还原偶联

项次	催化剂	溶剂	产率/% (dl/meso)	
			49	50
1	$\text{CpV}(\text{CO})_4$	DME	0	80(63/37)
2	$\text{CpV}(\text{CO})_4$	THF	78(91/9)	0
3	$\text{Cp}_2\text{VCl}_2$	DME	0	80(88/12)
4	$\text{Cp}_2\text{VCl}_2$	THF	100(88/12)	0
5	$\text{CpV}(\text{CO})_4$	THF	100(92/8)	0
6	$\text{Cp}_2\text{VCl}_2$	THF	100(96/4)	0

① 以  $\text{PhMe}_2\text{SiCl}$  代替  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ 。

在钒催化羰基化合物二聚合成邻二醇的反应中, 真正导致单电子转移的钒物种还不很清楚, 但根据实验的结果, 图 2-22 所示的催化循环机理是比较合理的。

如果用亚芳基丙二腈 51 代替羰基化合物,  $\text{Cp}_2\text{VCl}_2$  催化还原二聚关环得环戊烯衍生物 52 [式 (2-19)]<sup>[122]</sup>。

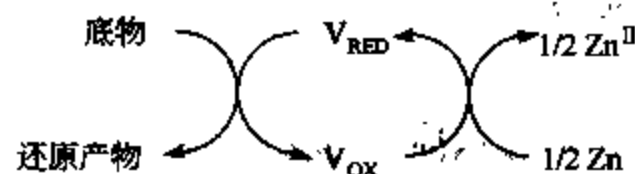
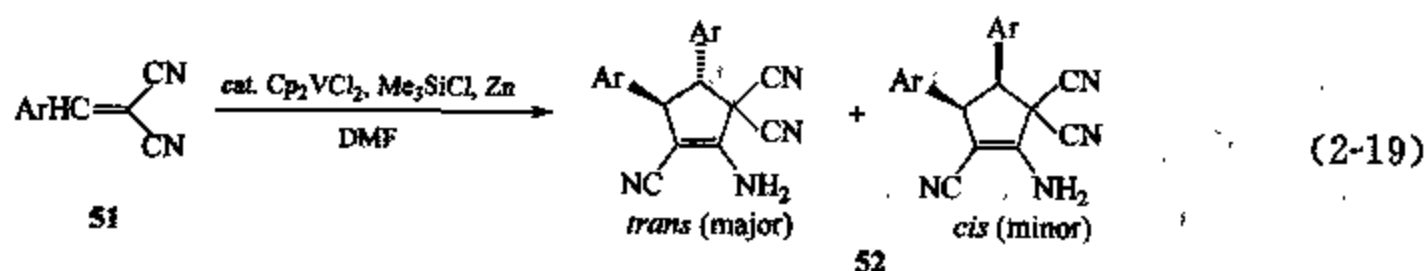


图 2-22 单电子钒催化循环机理



## 2.2.2 金属有机铈、钼化合物催化的有机合成反应

直到 20 世纪 60 年代早期, 铈、钼化合物作为催化剂才开始受到人们的重视。铈和钼的氧化物有强酸性, 在固体酸催化和碳氢化合物的选择性氧化中发挥着重要的作用<sup>[123]</sup>。近年

来, 金属有机铌、钽化合物催化的有机合成也取得了较大的进展。

### 2.2.2.1 乙烯三聚

1-己烯是一种重要的工业原料, 因此, 用过渡金属催化乙烯三聚合成 1-己烯具有重要的工业应用前景。最近, Sen 等<sup>[124]</sup>发现,  $[\text{TaCl}_3\text{R}_2]$  ( $\text{TaCl}_5$  和烷基金属化合物原位生成) 在温和条件下能实现乙烯催化三聚合成 1-己烯 (图 2-26)。活性物种  $\text{TaCl}_3$  与两分子乙烯形成钽杂环戊烷, 接着第三分子乙烯插入形成钽杂环庚烷,  $\beta$ -氢消除后经还原消除形成 1-己烯, 同时再生活性物种  $\text{TaCl}_3$ , 从而实现钽催化循环 (图 2-23)。Houk 等<sup>[125]</sup>用理论计算方法证实了乙烯三聚反应中钽杂金属环中间体的存在。

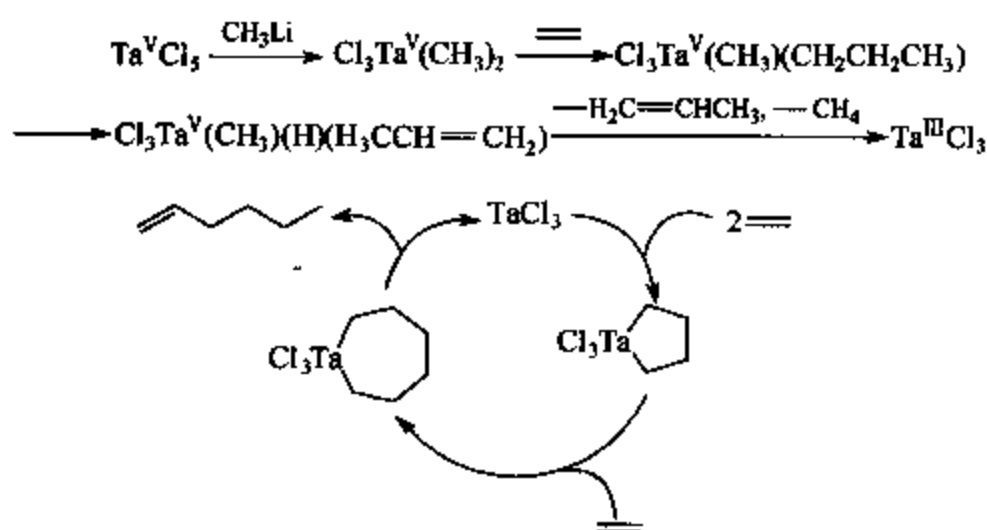


图 2-23 钽催化乙烯三聚循环

### 2.2.2.2 烯烃聚合

现在, 世界上聚烯烃的年产量已高达数千万吨, 成为人类社会不可缺少的组成部分。金属茂催化剂能高效、高选择性地实现烯烃聚合, 受到人们的青睐。目前, 第 VI 副族铌和钽金属茂催化剂的研究已较多。例如, 催化剂  $\text{M}(\eta^5\text{-C}_5\text{R}_5)(\text{L})\text{X}_2$  ( $\text{M}=\text{Nb}$  或  $\text{Ta}$ ;  $\text{R}=\text{H}$  或  $\text{CH}_3$ ;  $\text{X}=\text{Cl}$  或  $\text{CH}_3$ ;  $\text{L}=\eta^4$ -二烯基或  $o$ -苯二甲基) 在甲基铝氧烷 (MAO) 作用下能使乙烯聚合, 此催化剂活性高, 生成的聚乙烯具有较窄的分子量分布<sup>[126]</sup>。

## 2.3 第六副族金属元素 (Cr、Mo 和 W) 催化的有机合成反应

### 2.3.1 金属有机铬化合物催化的有机合成反应

1977 年, Nozaki 和 Hiyama<sup>[127]</sup>报道了烯丙基铬 (III) 中间体与羰基化合物的反应, 化学选择性地形成新的碳-碳化学键。此后, 铬试剂促进或催化的有机合成反应得以迅速发展<sup>[128]</sup>。导向有机合成的有机铬试剂主要由以下三种途径制备: ①有机卤化物氧化还原  $\text{Cr}(\text{II})$ ; ②金属交换反应; ③羰基铬化合物经配体交换反应。其中, 方法①在有机合成中更常用。

#### 2.3.1.1 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应

Nozaki-Hiyama-Kishi 反应是选择性形成碳-碳键的好方法, 两个底物的取代基可变

化<sup>[129]</sup>。然而, 这个反应存在两个主要的缺点: ①新形成的手性碳的立体化学较难控制; ②Cr(II)是单电子给予体, 理论上仅需两倍物质的量的 Cr(II) 还原卤代烃形成有机铬(III)中间体, 而实际上过量的 Cr(II) 盐 (200%~1600%, 摩尔分数) 才能使反应顺利进行。Cr(II)盐有毒, 且价格昂贵, 限制了这个反应的发展。Furstner 利用单质锰还原 Cr(III) 原位生成 Cr(II), 实现了铬的催化循环, 使 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应取得了重大突破 (图 2-24)<sup>[130]</sup>。

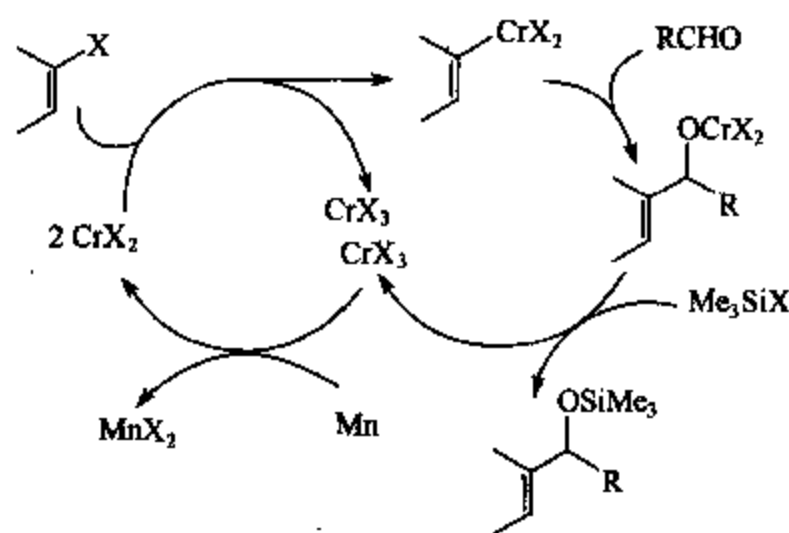
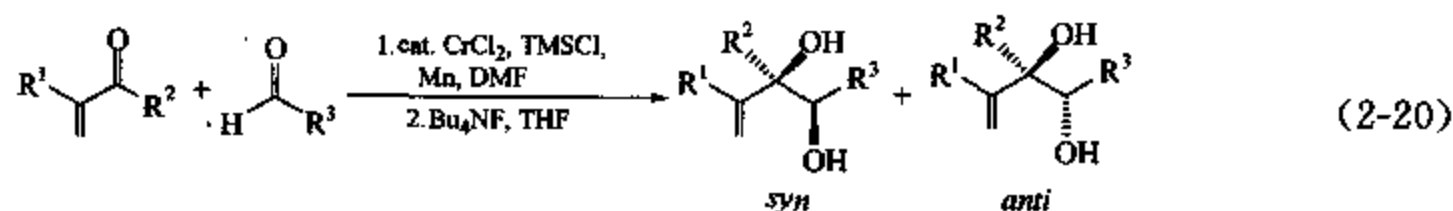


图 2-24 铬催化 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应循环

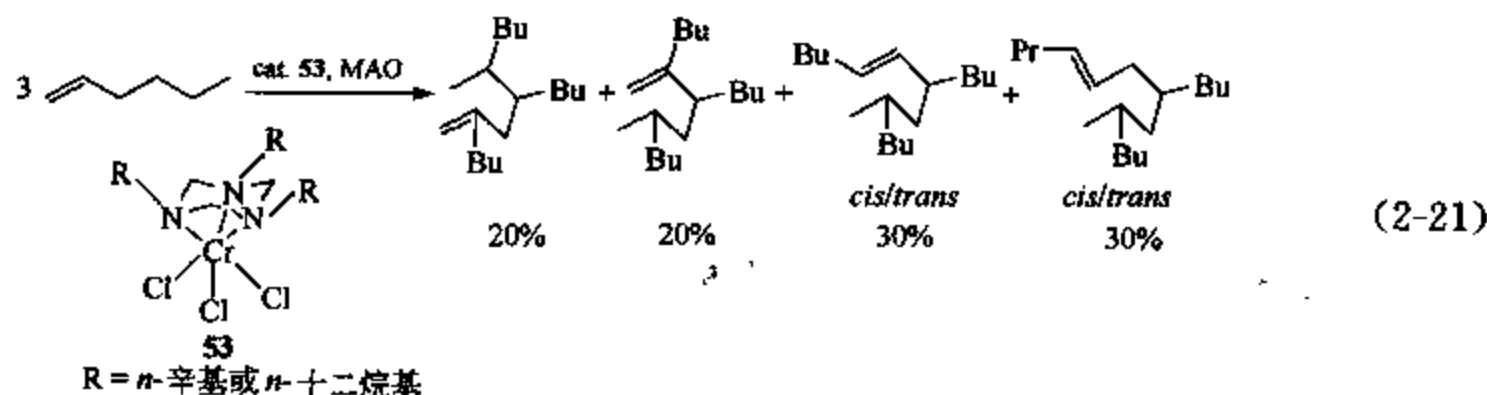
### 2.3.1.2 交叉偶联

前而已经介绍了金属有机钒配合物催化的频哪醇偶联反应, 大多数报道的方法都局限于同分子醛偶联合成对称的邻二醇。Groth 等<sup>[131]</sup>首次报道了铬催化的  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物和醛的交叉偶联反应, 具有好的产率和高对映选择性 ( $syn/anti > 95\%$ )。



### 2.3.1.3 烯炔三聚

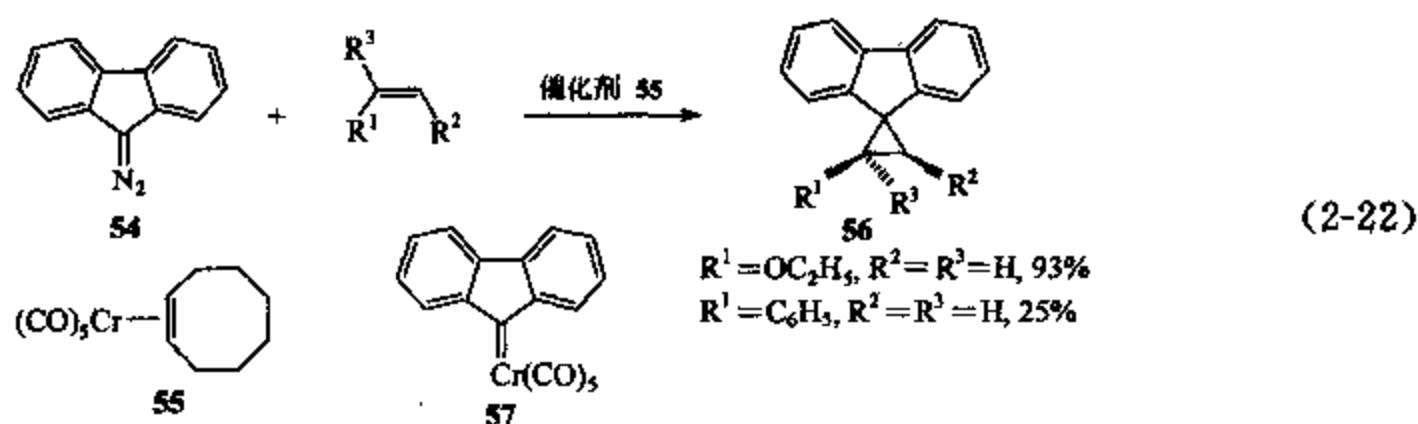
有机铬化合物也能催化乙烯三聚合成 1-己烯<sup>[132]</sup>, 与有机钼化合物催化乙烯三聚具有相似的机理, 经历了铬杂环戊烷和铬杂环庚烷中间体, Jolly 等<sup>[133]</sup>用金属有机合成方法制备了这两个中间体, 并证实了它们的活性, 由此可见, 这个机理是合理的。而且, Köhn 等<sup>[134]</sup>发现, 有机铬配合物 53 能催化 1-己烯三聚, 生成四个异构烯炔的混合物 [式 (2-21)]。



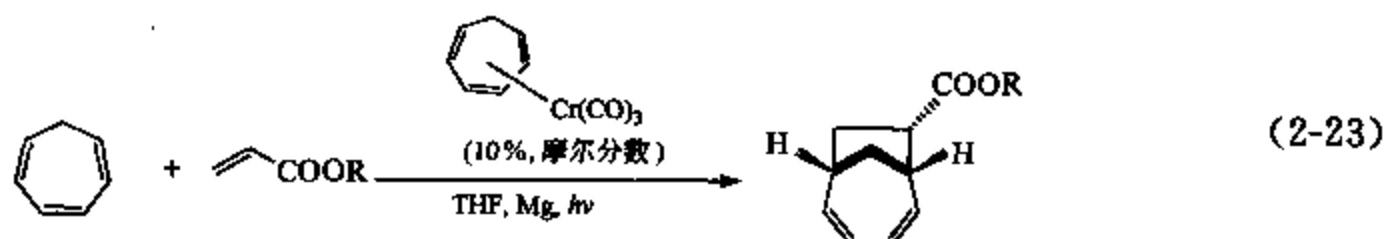
### 2.3.1.4 环加成

环丙烷结构是许多有机化合物中一个基本的结构单元, 通常由过渡金属催化的 [2+1] 环加成反应来合成。例如, 重氮化合物 54, 在有机 Cr(0) 配合物 55 催化下, 可高产率合成环丙烷衍生物 56, 反应表明, 供电子基团取代的烯烃产率较高, 同时, 催化循环中很可能经过铬卡宾中间体 57<sup>[135]</sup>。





[6+2]、[6+4] 或 [6+2+2] 环加成反应也可通过有机 Cr(0) 催化剂实现。式 (2-23) 代表了一个典型的光诱导 Cr(0) 催化的 [6+2] 环加成反应<sup>[136]</sup>。



有机铬 ate 型配合物诱导或催化的有机合成方法受到较少的重视。近来, Oshima 等利用四烯丙基铬 ate 型配合物对不饱和底物的反应活性, 开发了铬催化的 1,6-二炔 [2+2+2] 环加成反应 (图 2-25)<sup>[137]</sup>。

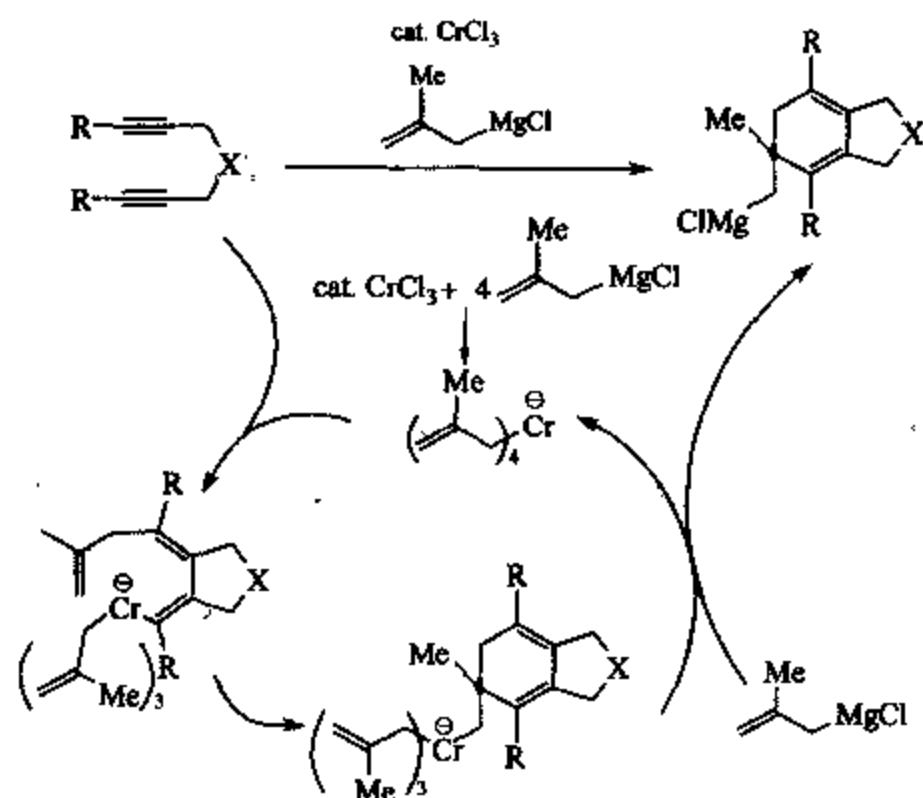


图 2-25 有机铬 ate 型配合物催化的 1,6-二炔 [2+2+2] 环加成反应

### 2.3.2 金属有机钼、钨化合物催化的有机合成反应

#### 2.3.2.1 复分解反应

(1) 烯烃的复分解反应 金属卡宾参与或催化的烯烃的复分解反应是一个独特的碳骨架重排反应, 已经成为形成碳-碳双键的一个非常有效的方法<sup>[138]</sup>。烯烃的复分解反应主要包括以下三个方向: ①开环聚合反应 (ring opening metathesis polymerization, ROMP); ②关环复分解反应 (ring closing metathesis, RCM); ③交叉复分解反应 (cross metathesis, CM) (图 2-26)。RCM 反应作为环体系的合成方法, 常作为关键步骤被广泛应用于许

多天然产物的全合成和新材料的合成中,在此我们着重介绍金属有机钼、钨化合物催化的 RCM 反应。

RCM 反应,即分子内的烯烃复分解反应,含有两个碳-碳不饱和键(一般为末端烯烃)的链状分子在金属卡宾的参与或催化下发生复分解,失去一分子烯烃得到不饱和环状体系。1990 年,美国麻省理工学院 Schrock 教授首次报道了钼卡宾配合物 **58** 的合成<sup>[139]</sup>。此卡宾配合物显著的优点在于它对许多烯烃底物都有高的反应活性,与 Grubbs 催化剂 **59** 和 **60**

相比<sup>[140]</sup>,其参与催化的烯烃双键可以为单取代、二取代或三取代,相应得到含二、三或四取代双键的环合产物,在当时 RCM 发展的过程中,它是惟一能以较好产率得到四取代双键环合产物的催化剂。但它对空气和水,甚至溶剂中痕量的杂质都很敏感,且不易储存,这很大程度上限制了它的应用和发展。

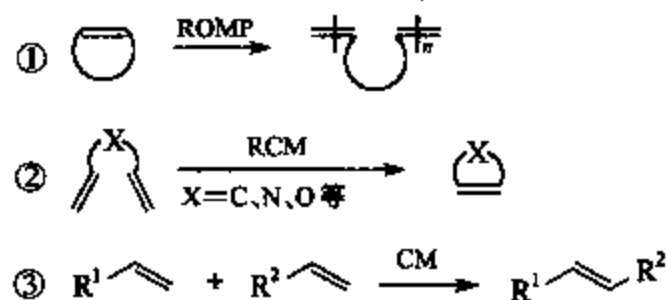
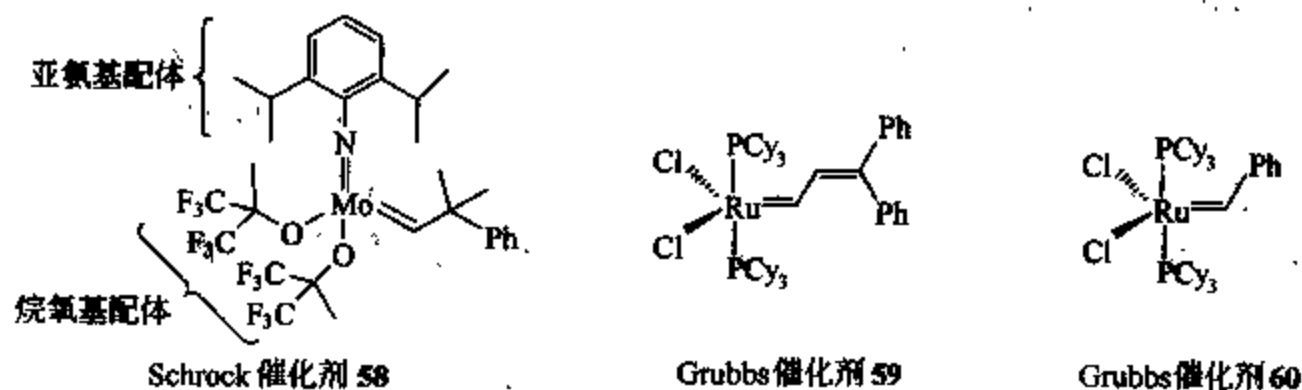


图 2-26 烯烃的复分解反应模式



Schrock 催化剂 **58**

Grubbs 催化剂 **59**

Grubbs 催化剂 **60**

金属卡宾催化的 RCM 反应机理如图 2-27。底物中的一个双键首先与金属卡宾发生 [2+2] 环加成生成金属杂环丁烷中间体,然后开环还原消除生成新的金属卡宾,接着再与底物中的另一双键发生 [2+2] 环加成,开环还原消除得环合产物。反应过程中小分子烯烃从体系中释放出来,促使反应向正方向进行。

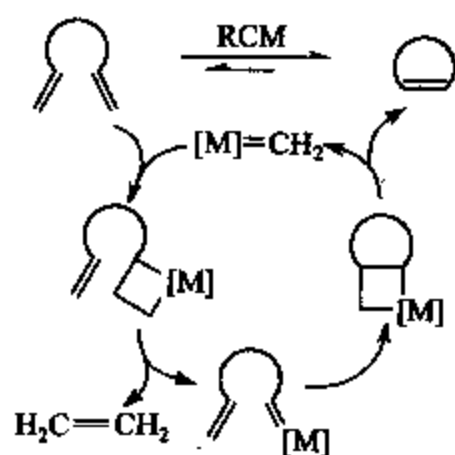


图 2-27 金属卡宾催化的 RCM 反应机理

从过渡金属钼和钨卡宾催化的 RCM 反应可知,反应的产物一般为顺反异构体的混合物,如何实现高选择性合成单一手性环合产物,是近年来不对称催化的主题。手性催化的对映选择性来源于催化剂的不对称诱导力,因此要求作为催化剂的过渡金属配合物本身具有手性。从原则上讲,不对称中心可以在金属原子上,也可以在配位原子上,或在配位原子的取代基上。事实上,合成手性过渡金属配合物要比合成手性配体难得多。因此,人们主要致力于合成高光学活性的手性配体,然后导入到过渡金属上,制成手性催化剂进行手性催化。从催化剂 **58** (钼和钨金属卡宾催化剂的模型底物) 的结构分析可知:①在催化循环中,亚氨基配体和烷氧基配体始终配位在过渡金属中心,这些配体任何结构上的变化都可能对反应结果有重大的影响,因此,修饰这些配体的结构,有可能控制这个催化剂的活性和产物的立体选择性;②烷氧基部分为手性配体的并人提供了好的机会。Schrock 教授制备了许多活性手性钼催化剂,为不对称 RCM 和 ROMP 反应做出了巨大的贡献。主要手性钼催化剂的结构和不对称 RCM 反应实例可看综述<sup>[141]</sup>。

(2) 炔烃的复分解反应 与烯烃的复分解反应相比,炔烃的复分解反应发展较慢,但它

是一种很有发展前途的形成碳-碳三键的方法, 在有机合成和高聚物的合成中已有很好的应用前景<sup>[142]</sup>。炔烃的复分解反应也包括以下三种形式: ①开环聚合反应 (ROMP); ②关环复分解反应 (RCM); ③交叉复分解反应 (CM) (图 2-28)。

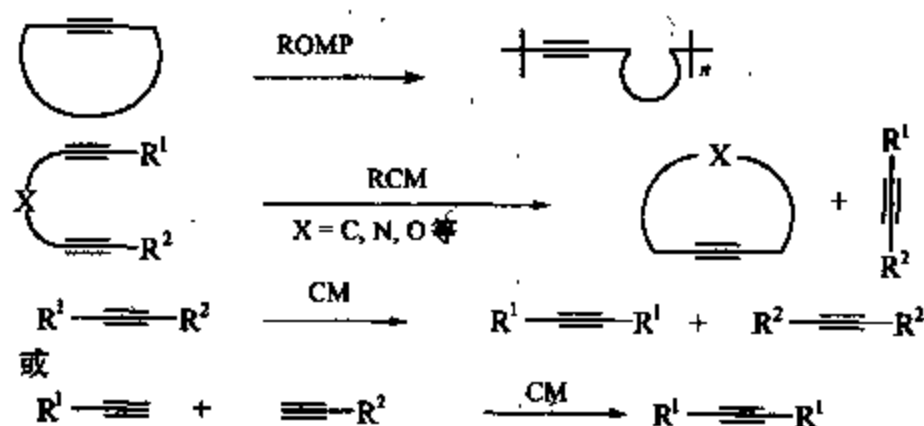


图 2-28 炔烃的复分解反应模式

目前, 过渡金属钨和钼催化的炔烃复分解反应主要有以下三种不同的催化体系: ①Schrock 等发现的卡拜配合物  $(t\text{-BuO})_3\text{W}\equiv\text{CCMe}_3$  <sup>[143]</sup>; ②Mortreux 等发现的  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  和苯酚衍生物原位形成的催化体系<sup>[144]</sup>, 其结构尚未确定; ③Füerstner 等报道的用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  原位活化  $\text{Mo}[\text{N}(t\text{-Bu})(\text{Ar})]_3$  而成的卡拜配合物  $[(t\text{-Bu})(\text{Ar})\text{N}]_3\text{Mo}\equiv\text{CH}$  <sup>[145]</sup>。对炔烃复分解反应而言, 因催化剂体系不同, 三种可能的机理 (图 2-29)<sup>[146]</sup> 值得考虑: (a) 金属卡宾机理; (b) 金属卡拜机理; (c) 金属杂环机理。炔烃复分解反应的实例请看文献 <sup>[147]</sup>。

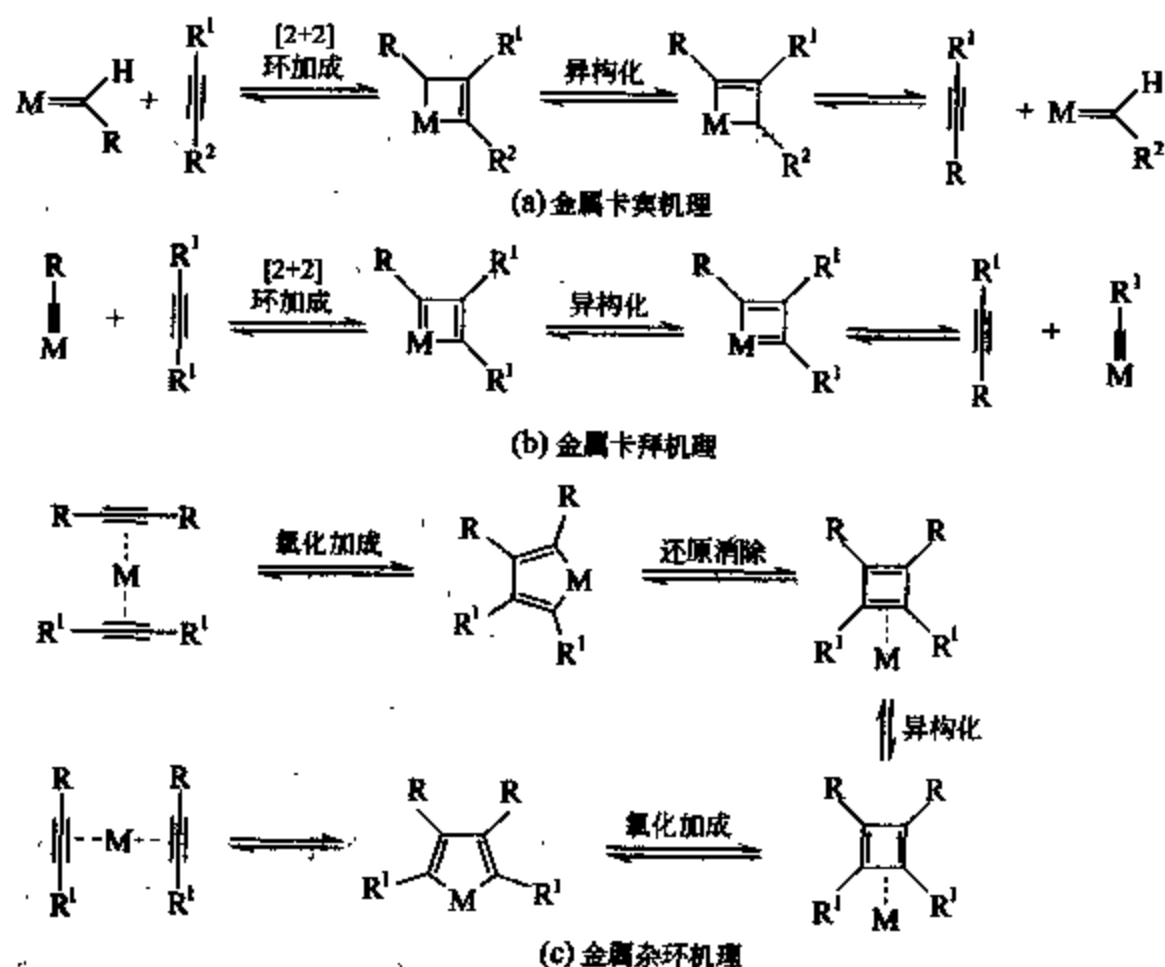
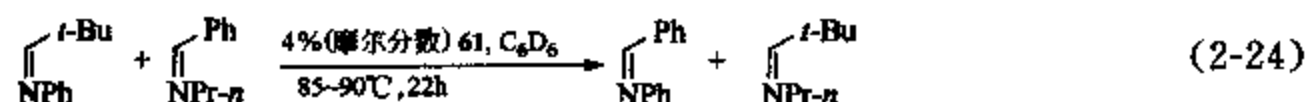


图 2-29 炔烃复分解反应的三种可能机理

(3) 金属氮宾与亚胺的复分解反应 金属卡宾与烯烃的复分解反应已研究很多, 然而, 相应的亚胺与金属氮宾的复分解反应直到最近几年才有文献报道, 主要集中在钛、锆、钼等过渡金属<sup>[148]</sup>。Meyer 等<sup>[149]</sup>报道了一种金属氮宾  $(\text{DME})\text{Cl}_2\text{Mo}(\equiv\text{NR})_2$  (61) 催化两个亚胺的复分解反应 [式 (2-24)]。作为一种形成碳-氮双键的好方法, 将会在有机合成中得到广泛应用。



## 2.3.2.2 烯丙基烷基化反应

钯催化不对称烯丙基烷基化反应是对映选择性形成碳-碳和碳-杂原子键的最常用方法之一<sup>[150]</sup>。与钯催化不对称烯丙基烷基化反应不同的是,钼或钨催化的反应位点主要发生在更多取代的碳原子上(图 2-30),因此,它弥补了钯催化不对称烯丙基烷基化反应的不足。然而,钼或钨催化的类似不对称烯丙基烷基化反应研究较少。

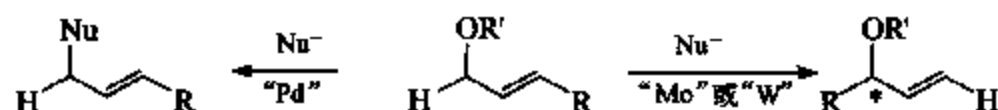


图 2-30 钼、钨和钯催化的不对称烯丙基烷基化反应位点区别

进行过渡金属催化的不对称烯丙基烷基化反应时,以下几点值得重点考虑:①区域选择性;②对不同亲核试剂(稳定的和不稳定的碳亲核试剂或其他杂原子亲核试剂)的反应活性;③烯基底物的类型(脂肪或芳香基团取代);④反应条件和催化剂的用量;⑤经济性。钼和钨容易形成 $\pi$ -烯丙基配合物,为烯丙基烷基化反应的成功提供了广阔的发展空间。Trost 等于 1982 年首次报道了钼催化的烯丙基烷基化反应<sup>[151]</sup>,然而,历经 15 年的探索,才找到合适的手性钼催化剂以实现不对称烯丙基烷基化反应[式(2-25)]<sup>[152]</sup>。通过加热双吡啶酰胺手性配体 62 和 $(\text{EtCN})_3\text{Mo}(\text{CO})_3$ 得到手性催化剂前体,继而与烯基底物 63 及亲核试剂  $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$  室温下反应,以 70% 的产率选择性地生成支链产物 64, ee 值大于 98% (表 2-2)。后来,用微波代替传统的加热方式,加速了这个反应的进行,而选择性并没有降低,且更加稳定和价廉的钼源如  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  可以代替 $(\text{EtCN})_3\text{Mo}(\text{CO})_3$  进行上述反应<sup>[153]</sup>。

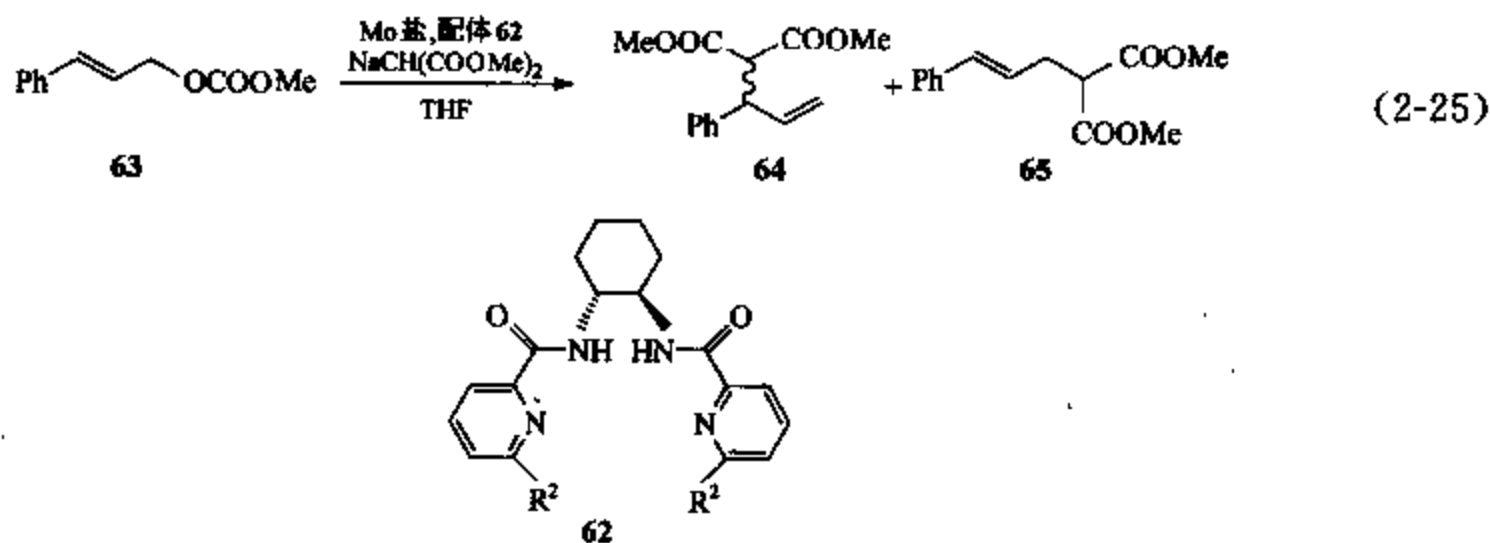


表 2-2 钼催化不对称烯丙基烷基化反应

Mo 盐	配体/mmol	催化剂 含量/%	活化		反应		产率/%	64 : 65	ee/%
			时间/h	T/℃	时间/h	T/℃			
$(\text{EtCN})_3\text{Mo}(\text{CO})_3$	16	10	1	60	3	rt	70	49 : 1	99
$(\text{EtCN})_3\text{Mo}(\text{CO})_3$	16	10	1	60	3	70	88	32 : 1	99
$(\text{EtCN})_3\text{Mo}(\text{CO})_3$	16	7	0.67	60	4	70	90	28 : 1	99
$\text{Mo}(\text{CO})_6$	16	4			0.083	165 <sup>①</sup>	86	19 : 1	98
$\text{Mo}(\text{CO})_6$	16	4			0.1	165	59	11 : 1	98
$\text{Mo}(\text{CO})_6$	16	10	1	85	8	85	80	19 : 1	99

① 在微波腔中加热。

许多和 62 相似的配体与烯基底物和亲核试剂反应也能成功地实现钼和钨催化的不对称烯丙基烷基化反应<sup>[154]</sup>。该反应可能的机理如图 2-31 所示, 催化剂前体 66 与烯基底物 63 反应得到  $\pi$ -烯丙基配合物 67, CO 存在下与亲核试剂  $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$  反应得配合物 68, 进一步与烯基底物 63 反应再生 67 和 CO, 从而实现催化循环<sup>[155]</sup>。

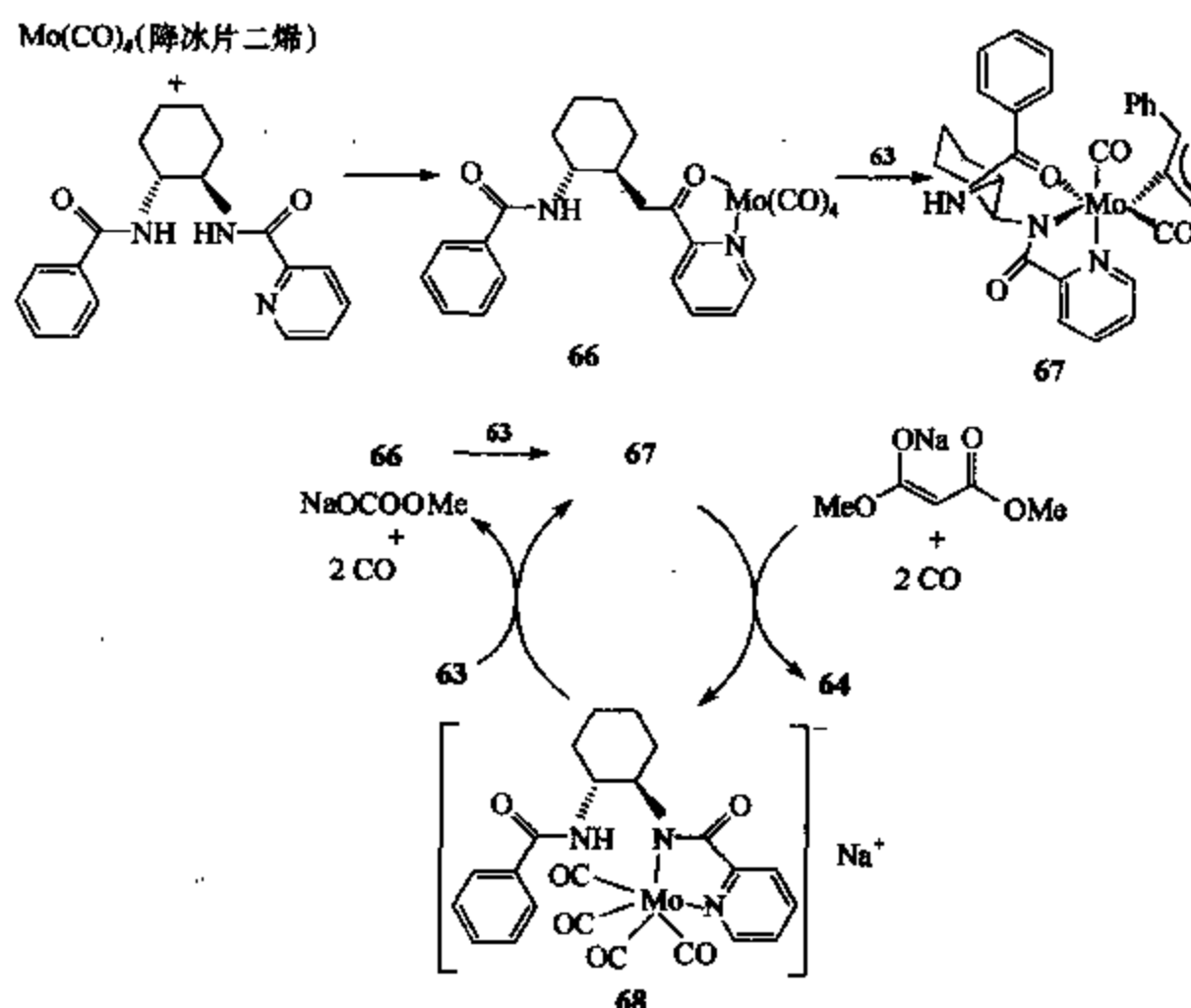


图 2-31 钼催化不对称烯丙基烷基化反应机理

### 2.3.2.3 环化反应

1970 年, Chisholm 等首次报道了过渡金属氧环卡宾的合成, 在此基础上, 多种过渡金属氧环卡宾相继被合成<sup>[156]</sup>。1993 年, 由炔醇环化合成烯醇环醚首次通过两步完成: 首先形成氧环卡宾, 接着用碱脱去金属部分成烯醇环醚<sup>[157]</sup>。后来, McDonald 等发现了由过渡金属钼促进的由炔醇“一锅”合成 2,3-二氢呋喃或二氢吡喃<sup>[158]</sup>。几经改进, 发展了主要由钼催化合成 2,3-二氢呋喃 (图 2-32)<sup>[159]</sup> 和主要由钨催化合成二氢吡喃的合成方法 (图 2-33)<sup>[160]</sup>。

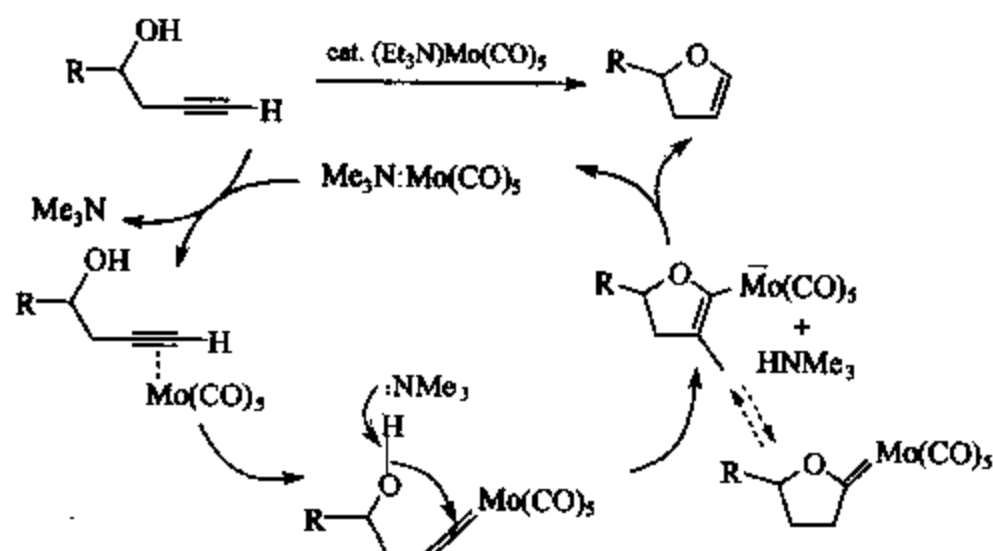


图 2-32 过渡金属钼催化由炔醇“一锅”合成 2,3-二氢呋喃

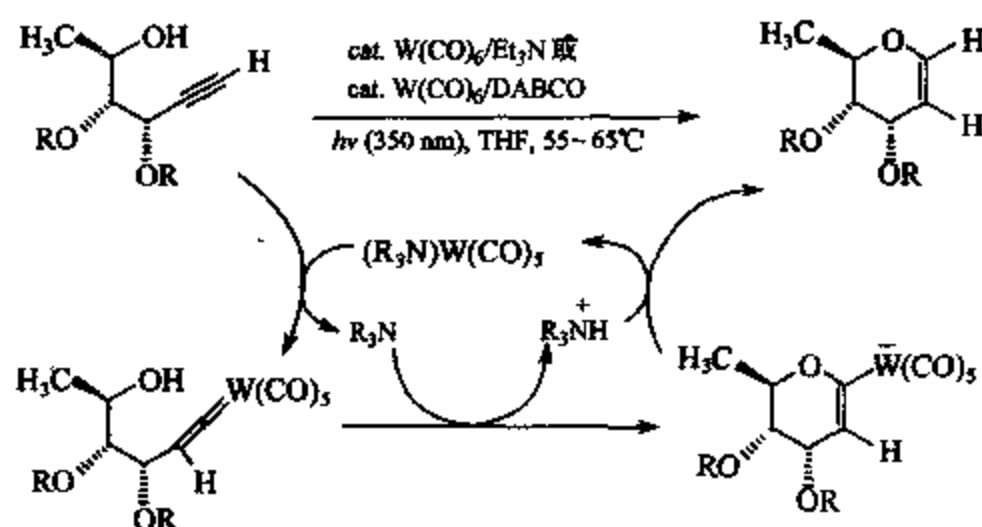


图 2-33 过渡金属钨催化由炔醇“一锅”合成二氢吡喃

过渡金属钼和钨催化由炔醇一锅合成合成 2,3-二氢呋喃或二氢吡喃的实例请看文献 [161]。其他钼和钨催化的环化反应还有分子内烯酮环化<sup>[162]</sup>，硫杂环丙烷开环环化合成硫冠醚<sup>[163]</sup>。

### 2.3.2.4 其他

钼催化锡基烷基化反应 (图 2-34)<sup>[164]</sup>，钼催化三噁烷聚合 [式 (2-26)]<sup>[165]</sup>，其他反应较少<sup>[166]</sup>，不再列举。

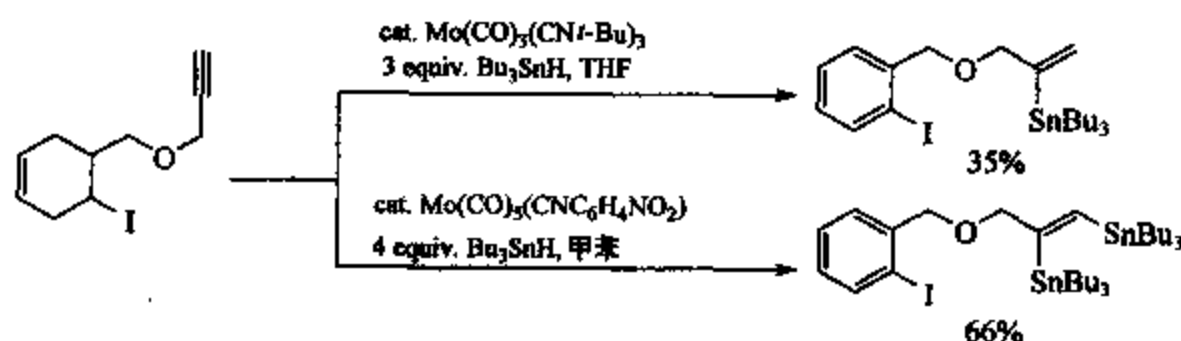
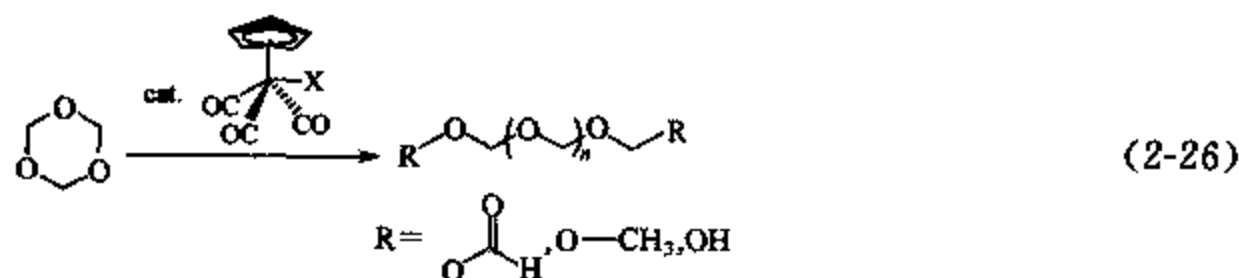


图 2-34 钼催化的单或双锡基烷基化反应



## 2.4 第七副族金属元素 (Mn、Tc 和 Re) 催化的有机合成反应

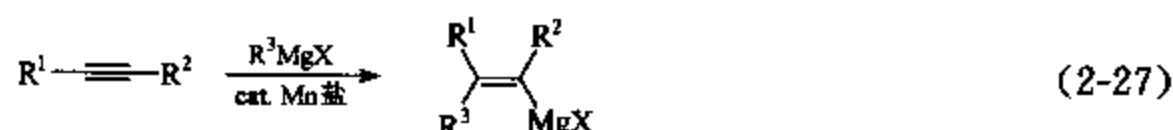
### 2.4.1 金属有机锰化合物催化的有机合成反应

Gilman 等于 1937 年首次制备了有机锰化合物  $\text{Ph}_2\text{Mn}$  及  $\text{PhMnI}$  后<sup>[167]</sup>，Normant 等进一步发展和完善了有机锰化合物的制备方法，并对有机锰与多种亲电试剂间的反应进行了研究<sup>[168]</sup>。目前，主要有三种类型的有机锰试剂：①烷基锰卤化物 ( $\text{RMnX}$ )；②二烷基锰 ( $\text{R}_2\text{Mn}$ )；③三烷基锰盐 ( $\text{R}_3\text{MnM}$ ,  $\text{M}=\text{Li}$  或  $\text{MgBr}$ )。有机锰试剂因锰价廉而成为最便宜的有机过渡金属化合物之一，与广泛研究的有机铜试剂相比，它的研究较慢且较少。直到近

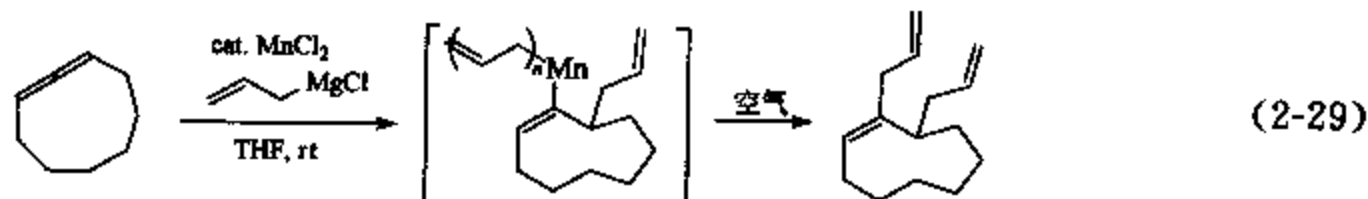
年, 有机锰催化的碳-碳键形成反应才得以研究。

#### 2.4.1.1 炔烃的金属碳化反应

碳-碳不饱和键的金属碳化反应是金属有机化学反应中一个重要的过程。近来, 有机锰促进或催化的金属碳化反应进一步丰富了这一领域的发展。例如, 在锰盐的催化下, 炔烃可发生镁碳化反应 [式 (2-27)]。有机锰亦可催化炔烃的烯丙基化、芳基化和烷基化反应 [169]。



Oshima 等报道了有机锰催化的烯丙基氯化镁对联烯的加成反应, 烯丙基区域选择地加在更多取代的碳原子上, 用不同的亲电试剂如酰氯、烯丙基溴或碘化物、苯甲醛等能捕获到烯基氯化镁中间体 [式 (2-28)]。有趣的是, 烯丙基氯化镁对联烯加成后所得的中间体, 如用空气氧化可得二烯丙基化产品 [式 (2-29)] [170]。



#### 2.4.1.2 1,2-烷基迁移的金属烷基化反应

从金属中心到邻近碳的 1,2-烷基迁移反应是 *ate*-型金属有机化合物的基本反应类型。该迁移反应通常需要化学计量的金属试剂参与, 用金属催化的 1,2-烷基迁移反应研究较少。Oshima 等发现用催化量的  $\text{MnCl}_2$  能使同碳二溴环丙烷有效地发生金属烷基化反应, 用亲核试剂捕获得双烷基化产品 (图 2-35) [171]。

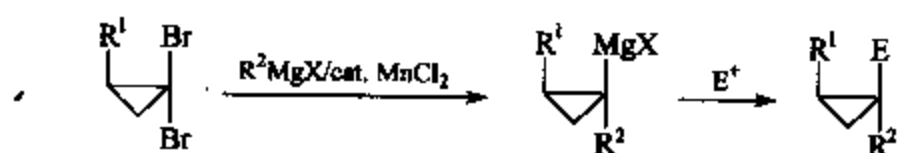


图 2-35 锰催化同碳二溴环丙烷的金属烷基化反应

与此类似, 以  $\alpha, \alpha$ -二溴乙酸酯或乙酰胺为底物, 利用不同的格氏试剂可在羰基  $\alpha$ -位导入不同的取代基, 用亲核试剂捕获得  $\alpha$ -位双烷基化酯或乙酰胺 (图 2-36) [172]。

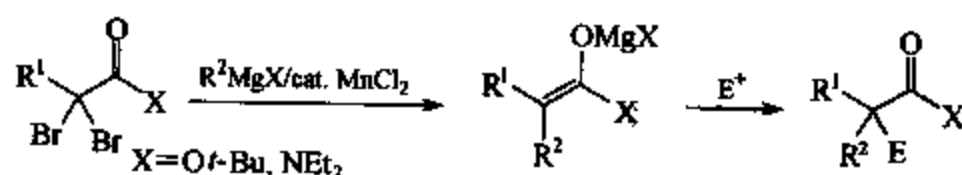


图 2-36 锰催化合成  $\alpha$ -位双烷基化酯或乙酰胺

二溴甲基三烷基硅烷与  $\text{BuMgBr}$  共存时, 在  $\text{MnCl}_2$  催化下, 首先生成的中间体 **69** 经 1,2-烷基迁移得 **70**, **70** 经  $\beta$ -氢消除得高度立体选择性产品烯基硅烷, 同时产生  $\text{BuMnH}$ , 经还原消除生成  $\text{Mn}(0)$ ;  $\text{Mn}(0)$  氧化加成到碳-溴键中再生二价锰物种 **71**, 完成催化循环

(图 2-37)<sup>[173]</sup>。

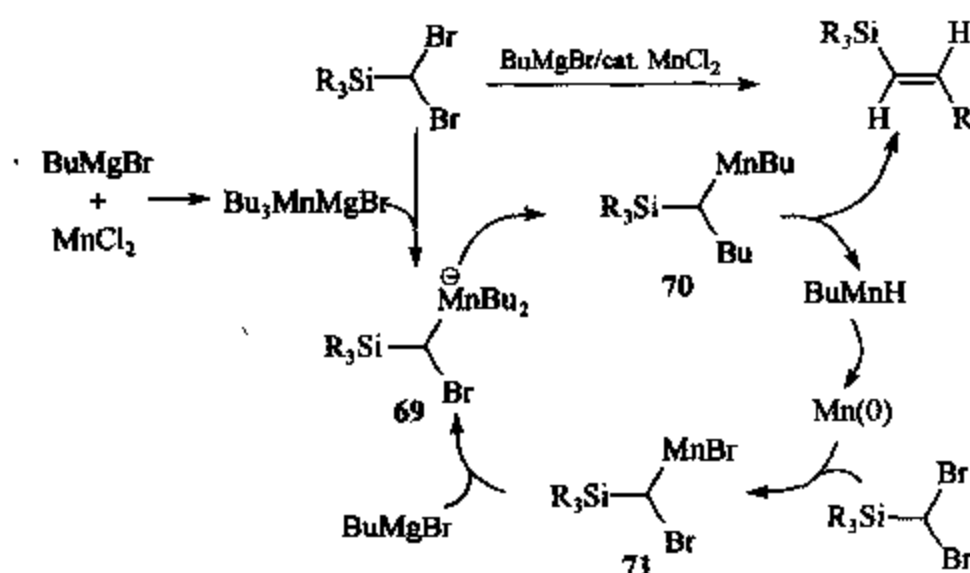


图 2-37 锰催化烯基硅烷的合成

#### 2.4.1.3 自由基环化反应

自由基环化反应是合成五元环状化合物的一种重要方法<sup>[174]</sup>。Oshima 等报道了三烷基锰盐催化的 *N,N*-二烯丙基-*o*-碘代苯胺的自由基环化反应，自由基产生于  $\text{Bu}_3\text{MnMgBr}$ ，传递到底物，自由基转移的动力是 *ate*-型配合物  $\text{Bu}_3\text{MnMgBr}$  中锰上负电荷的消失。这个催化反应需要氧气将低价  $\text{Mn}(0)$  氧化成  $\text{Mn}(\text{II})$ ，实现锰的催化循环（图 2-38）<sup>[175]</sup>。

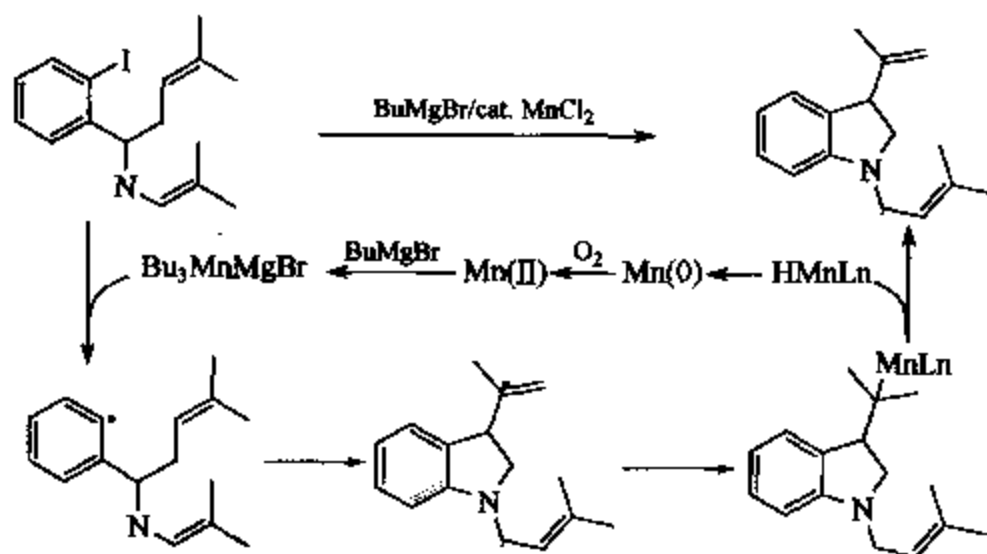


图 2-38 锰催化自由基环化反应

#### 2.4.1.4 交叉偶联反应

Cahiez 等发现，用  $\text{MnCl}_2$  代替钯和镍催化剂，在温和的条件下，能催化格氏试剂和芳香卤化物之间的交叉偶联反应。这个交叉偶联反应具有高的化学选择性，*o*-或 *p*-氯代苯胺能生成偶联产物，而 *m*-氯代苯胺却不能（图 2-39）<sup>[176]</sup>。锰也能催化氯代烯炔或氯代二烯与格氏试剂的交叉偶联反应<sup>[177]</sup>。

#### 2.4.2 金属有机铼化合物催化的有机合成反应

金属有机铼化合物催化的有机合成反应文献未见报道，这节主要讨论金属有机铼化合物催化的有机合成反应。近十年来，研究最多的有机铼催化剂是  $\text{RReO}_3$ ，此类型中最简单的是  $\text{CH}_3\text{ReO}_3$  (MTO)，它在前过渡金属催化的有机合成反应中发挥着重要的作用。



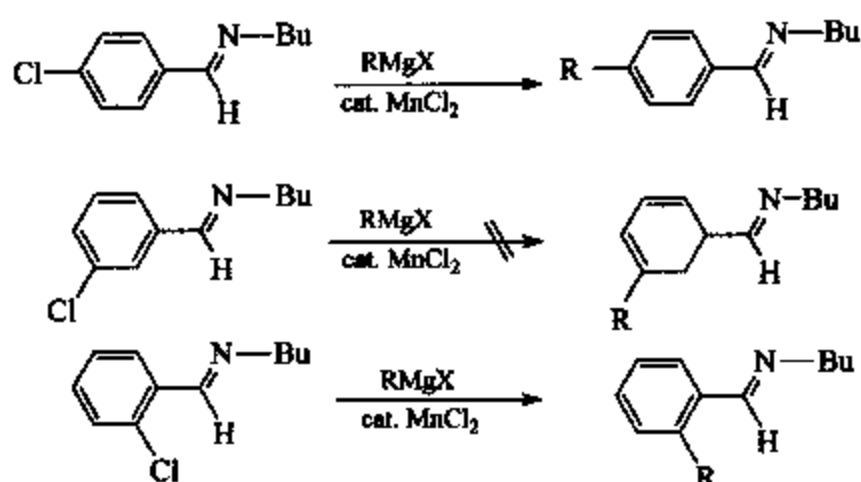
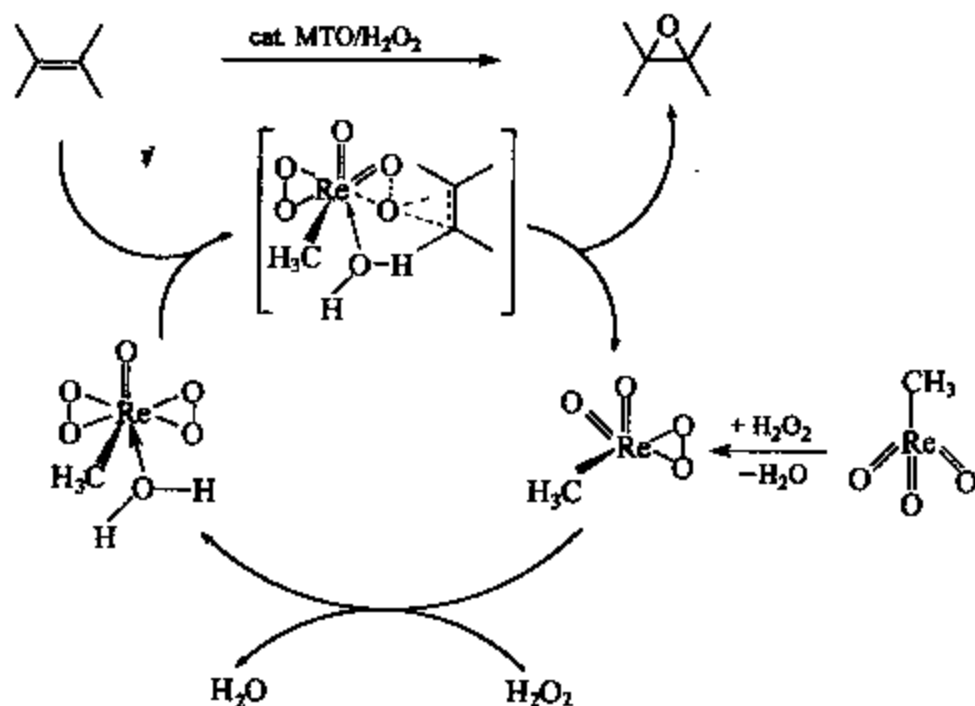


图 2-39 锰催化格氏试剂和氯代苯亚胺的交叉偶联反应

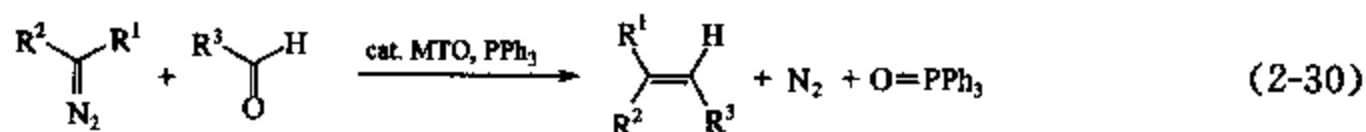
## 2.4.2.1 氧化反应

MTO 是一种多功能的氧化催化剂前体，它能催化氧化的底物有：烯烃，炔烃，芳香化合物，硫化物，有机磷、砷、锑，胺和其他的有机氮化合物，氧插入 C—H 键等等。例如，链烯环氧化合成环氧丙烷衍生物（图 2-40）<sup>[178]</sup>。其他催化氧化反应实例见综述或文献 [179]。

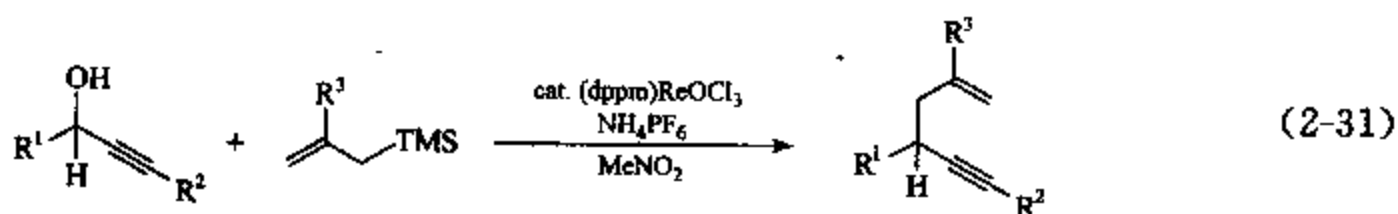
图 2-40 MTO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 催化链烯环氧化

## 2.4.2.2 偶联反应

醛或环酮与重氮化合物在催化体系 MTO/PPh<sub>3</sub> 作用下，室温下即可高产率地生成链烯偶联产物 [式 (2-30)]<sup>[180]</sup>。环氧化合物、亚砷、N-氧化物、有机砷、锑氧化物等的脱氧反应也能通过 MTO/PPh<sub>3</sub> 催化体系完成。

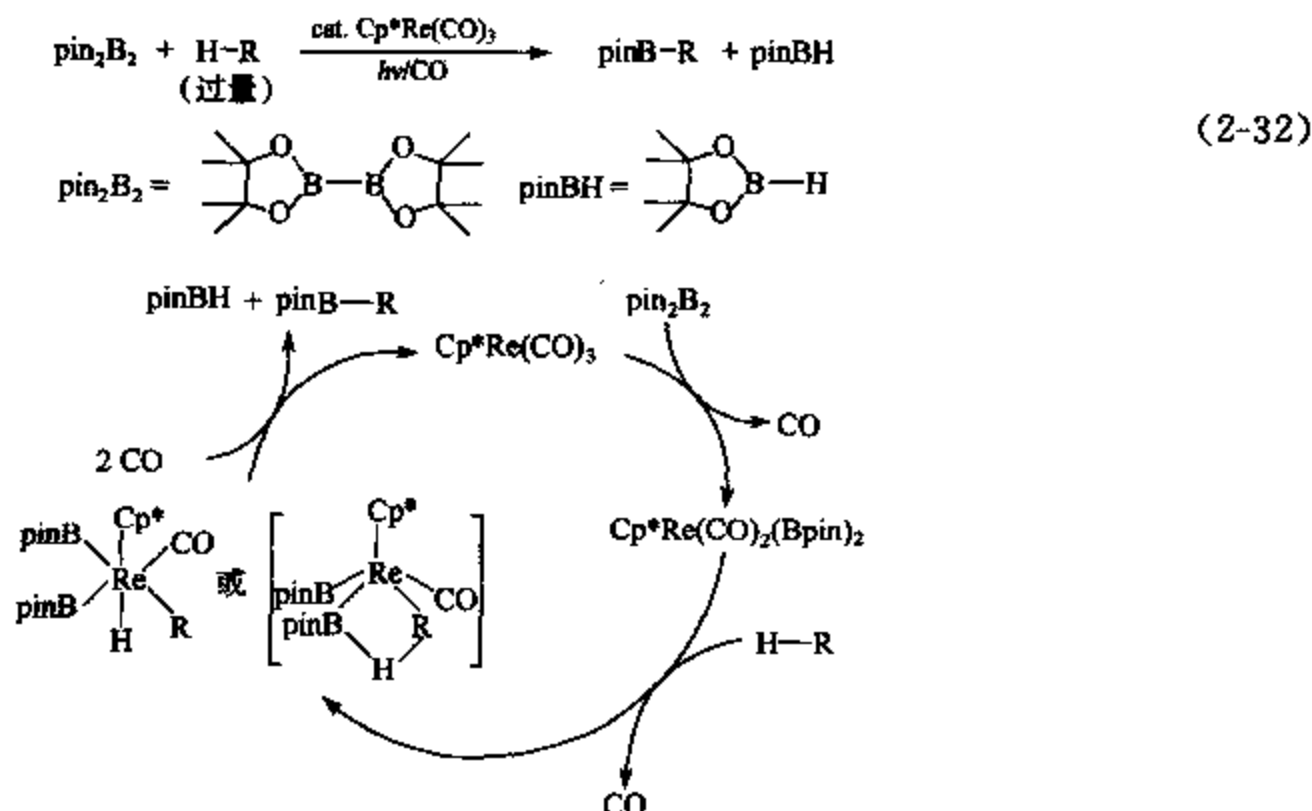


Toste 等报道了 (dppm) ReOCl<sub>3</sub> 催化烯基硅烷和炔丙基醇的 C<sup>sp</sup><sup>3</sup>-C<sup>sp</sup><sup>3</sup> 偶联反应 [式 (2-31)]<sup>[181]</sup>。用此催化剂也能实现醇和炔丙基醇的 C<sup>sp</sup><sup>3</sup>-C<sup>sp</sup><sup>3</sup> 偶联反应<sup>[182]</sup>。



## 2.4.2.3 硼化反应

1999 年以来, 过渡金属催化的碳氢化合物的直接硼化反应受到广泛的重视, 已初步发展成为合成许多有机硼化合物的一种高效、高选择性和环境友好的方法<sup>[183]</sup>。Hartwig 等利用光反应激活催化剂  $\text{Cp}^*\text{ReCO}_3$ , 通过其对烷烃碳氢键的活化, 首次实现了烷烃碳-氢的硼化反应 [式 (2-32)]。这个催化循环涉及到光解离  $\text{Cp}^*\text{ReCO}_3$  中配体 CO 的同时,  $\text{pin}_2\text{B}_2$  对其氧化加成得中间体  $\text{Cp}^*\text{ReCO}_2(\text{Bpin})_2$ , 此中间体随着配体 CO 的解离活化烷烃的碳-氢键, 最后还原消除得产物, 同时结合配体 CO 再生  $\text{Cp}^*\text{ReCO}_3$  (图 2-41)<sup>[184]</sup>。

图 2-41  $\text{Cp}^*\text{ReCO}_3$  催化的烷烃的直接硼化反应

## 2.5 结束语

研究金属有机化学与催化, 一方面在于开发它们在工业上的应用, 另一方面, 从分子水平上揭开催化作用原理的奥秘, 从而认识催化过程中影响催化活性和选择性的种种因素, 为设计新型高效和高选择性催化剂提供理论依据。利用前过渡金属有机化合物研究高选择性有机合成新反应、新方法是现代有机合成化学中最为活跃的研究领域之一, 特别是实现前过渡金属催化的有机合成方法学的研究, 对实现环境友好的有机合成具有广泛的科学研究前景和实际应用价值。

## 参 考 文 献

- 1 (a) Reetz M T, Westermann J, Steinbach R, et al. *Chem Ber*, 1985, 118: 1421~1440 (b) Reetz M T, Kyung S H, Hüllmann M. *Tetrahedron*, 1986, 42: 2931~2935
- 2 Imwinkelried R, Seebach D. *Org Synth*, 1988, 67: 180~185
- 3 Duthaler R O, Hafner A. *Chem Rev*, 1992, 92: 807~832
- 4 (a) Reetz M T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*. Berlin: Springer, 1986 (b) Reetz M T. *Acc Chem Res*, 1993, 26: 462~468
- 5 (a) James B R. *Adv Organometal Chem*, 1979, 17: 319 (b) Coffey R S. *Aspects of Homogeneous Catalysis*, 1970, 1: 3

- 6 Omae I. *Application of Organometallic Compounds*. England: John Wiley & Sons Ltd, 1998. 116
- 7 (a) Bierwagen E P, Bercaw J E, Goddard W A. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 1481~1489 (b) Brintzinger H H, Fischer D, Mülhaupt R, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 1143~1170 (c) Pellecchia C, Oliva L. *Rubber Chem Technol*, 1999, 72: 553~558 (d) Pellecchia C, Grassi A. *Top Catal*, 1999, 7: 125 (e) Tomotsu N, Ishihara N, Newman T H, et al. *J Mol Catal A: Chem*, 1998, 128: 167 (f) Slone C S, Weinberger D A, Mirkin C A. *Prog Inorg Chem*, 1999, 48: 233
- 8 Gavens P D, Bottrill M, Kelland J W, et al. *Comprehensive Organometallic Chemistry*. vol 1. Wilkinson G, Stone G F A, Abel E W, et al. Oxford: Pergamon Press, 1982
- 9 (a) Kulinkovic O G, de Meijere A. *Chem Rev*, 2000, 100: 2789~2843 (b) Sato F. *Chem Rev*, 2000, 100: 2835~2886 (c) Sato F, Urabe H, Okamoto S. *Synlett*, 2000, 753~775
- 10 (a) Trost B M, Fleming I. *Comprehensive Organic Synthesis*. Oxford: Pergamon Press, 1991 (b) Steigerwald M L, Goddard III, W A. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 5027~5035
- 11 Kulinkovich O G, Sviridov S V, Vasilevski D A, Pritytskaya T S. *Zh Org Khim*, 1989, 25: 2244~2245
- 12 Kulinkovich O G, Sviridov S V, Vasilevski D A. *Synthesis*, 1991, 234~235
- 13 (a) Kulinkovich O G, Sviridov S V, Vasilevski D A, et al. *Russ J Org Chem (Engl Transl)*, 1991, 27: 250~253 (b) Corey E J, Rao S A, Noe M S. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 9345~9346 (c) Lee J, Kim H J, Cha J K. *J Am Chem Soc* 1995, 117: 9919~9920
- 14 Lee J, Kim H, Cha J K. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 4198~4199
- 15 Kulinkovich O G, Savchenko A I, Sviridov S V, Vasilevski D A. *Mendeleev Commun*, 1993, 230~231
- 16 (a) Lee J, Kang C H, Kim H J, Cha J K. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 291~292 (b) Hareau G P, Koiwa M, Hikichi S, Sato F J. *Am Chem Soc*, 1999, 121: 3640~3650 (c) Lee J, Kim S I, Cha J K. *J Org Chem*, 1998, 63: 9135~9138 (d) Lee J, Kim Y G, Bae J G, Cha J K. *J Org Chem*, 1996, 61: 4878~4879
- 17 Savchenko A I, Kulinkovich O G. *Russ J Org Chem (Engl Transl)*, 1997, 33: 846~848
- 18 (a) Lee J, Cha J K. *J Org Chem*, 1997, 62: 1584~1585 (b) Cho S Y, Lee J, Lammi R K, Cha J K. *J Org Chem*, 1997, 62: 8235~8236 (c) Lee J, Cha J K. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 5233~5236
- 19 Kulinkovich O G, Savchenko A I, Shevchuk T A. *Russ J Org Chem (Engl Transl)*, 1999, 35: 225~228
- 20 (a) Okamoto S, Iwakubo M, Kobayashi K, Sato F. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 6984~6990 (b) Shirai M, Okamoto S, Sato F. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 5331~5332 (c) Kasatkin A, Kobayashi K, Okamoto S, Sato F. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 1849~1852
- 21 Mizojiri R, Urabe H, Sato F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37: 2666~2668
- 22 (a) Winsel H, Gazizova V, Kulinkovich O, et al. *Synlett*, 1999, 1999~2004 (b) de Meijere A, Chaplinski V, Winsel H, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38: 2430~2433 (c) de Meijere A, Chaplinski V, Gerson F, Merstetter P, Haselbach E. *J Org Chem*, 1999, 64: 6951~6959 (d) Kordes M, Winsel H, de Meijere A. *Eur J Org Chem*, 2000, 3235~3245
- 23 Pelter A. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol 8 Trost B M, et al. Oxford: Pergamon Press, 1991, 703~701
- 24 (a) Sato F J. *Organomet Chem*, 1985, 285: 53~64 (b) Petasis N A, Hu Y H. *Curr Org Chem*, 1997, 1: 249
- 25 (a) Sato F. *Janssen Chim Acta*, 1990, 8: 3 (b) Eisch J J. In: *comprehensive Organic Synthesis*. Vol 8. Trost B M, et al. Oxford: Pergamon Press, 1991, 733~761
- 26 (a) Weber W P. *Silicon Reagents for Organic Synthesis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983 (b) Hiyama T, Kusumoto T. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol 8. Trost B M, et al. Oxford: Pergamon Press, 1991, 763~791
- 27 Pereyre M, Quintard J P, Rahm A. *Tin in Organic Synthesis*. London: Butterworths, 1987
- 28 Labinger J A. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol 8. Trost B M, et al. Oxford: Pergamon Press, 1991, 667~702
- 29 Sato F, Kobayashi Y. *Org Synth*, 1990, 69: 106~113
- 30 Ito T, Yamakawa I, Okamoto S, Kobayashi Y, Sato F. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32: 371~374
- 31 (a) Gao Y, Urabe H, Sato F. *J Org Chem*, 1994, 59: 5521~5523 (b) Gao Y, Harada K, Hata T, Urabe H,

- Sato F. *J Org Chem*, 1995, 60: 290~291
- 32 Takahashi T, Bao F, Gao G, Ogasawara M. *Org Lett*, 2003, 5: 3479~3481
- 33 Ura Y, Hara R, Takahashi T. *Chem Lett*, 1998, 233~234
- 34 Negishi E J. *Acc Chem Res*, 1987, 20: 65~72
- 35 (a) Walsh P J. *Acc Chem Res*, 2003, 36: 739~749 (b) Pu L, Yu H B. *Chem Rev*, 2001, 101: 757~824 (c) Frantz D E, Fassler R, Tomooka C S, Carreira E M. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 373~381 (d) Pu L. *Tetrahedron*, 2003, 59: 9873~9886
- 36 (a) Morrison J D. *Asymmetric Synthesis*. Orlando: Academic Press, 1985 (b) Pfenninger A. *Synthesis*, 1986, 89~117
- 37 (a) Narasaka K. *Synthesis*, 1991, 1~10 (b) Hollis T K, Bosnich B. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 4570~4581 (c) Carreira E M, Singer R A, Lee W. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 8837~8838 (d) Singer R A, Carreira E M. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 12360~12361 (e) Carreira E M, Lee W, Singer R A. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 3649~3650
- 38 (a) Seebach D, Dahinden R, Marti R E, et al. *J Org Chem*, 1995, 60: 1788~1799 (b) Ji B, Yuan Y, Ding K, Meng J. *Chem Eur J*, 2003, 9: 5989~5996 (c) Yuan Y, Long J, Sun J, Ding K. *Chem Eur J*, 2002, 8: 5033~5042
- 39 Yuan Y, Wang X, Li X, Ding K. *J Org Chem*, 2004, 69: 146~149
- 40 Hicks F A, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 7026~7033
- 41 (a) Müller T E, Beller M. *Chem Rev*, 1998, 98: 675~704 (b) Nobis M, Driessen-Hölscher B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40: 3983~3985
- 42 (a) Haggin J. *Chem Eng News*, 1993, 71 (3): 6~7 (b) Tillack A, Castro I G, Hartung C G, Beller M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41: 2541~2543
- 43 (a) Walsh P J, Baranger A M, Bergman R G. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 1708~1719 (b) Baranger A M, Walsh P J, Bergman R G. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 2753~2763
- 44 (a) McGrane P L, Jensen M, Livinghouse T. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 5459~5460 (b) McGrane P L, Livinghouse T. *J Org Chem*, 1992, 57: 1323~1324 (c) McGrane P L, Livinghouse T. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 11485~11489 (d) Fairfax D, Stein M, Livinghouse T, Jensen M. *Organometallics*, 1997, 16: 1523~1525
- 45 (a) Walsh P J, Baranger A M, Bergman R G. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 1708~1719 (b) Baranger A M, Walsh P J, Bergman R G. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 2753~2763
- 46 Pohlki F, Doye S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40: 2305~2308
- 47 (a) Straub B F, Bergman R G. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40: 4632~4635 (b) Ackermann L, Bergman R G. *Org Lett*, 2002, 4: 1475~1478 (c) Ackermann L, Bergman R G, Loy R N. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 11956~11963
- 48 Cao C, Shi Y, Odom A L. *J Am Soc Chem*, 2003, 125: 2880~2881
- 49 (a) Giese B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*. Oxford: Pergamon Press, 1986 (b) Fossey J, Lefort D, Sorba J. *Free Radicals in Organic Chemistry*. New York: Wiley, 1995
- 50 Spencer R P, Schwartz J. *Tetrahedron*, 2000, 56: 2103~2112
- 51 (a) Renaud P, Gerster M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37: 2562~2579 (b) Sibi M P, Porter N A. *Acc Chem Res*, 1999, 32: 163~171
- 52 (a) Robertson G M. In: *Comprehensive Organic Synthesis Vol 3*. Trost B M, Fleming I, Pattenden G, et al. Oxford: Pergamon Press, 1991. 563~611 (b) Wirth T. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35: 61~63
- 53 (a) Molander G A, McKie J A. *J Org Chem*, 1991, 56: 4112~4120 (b) Molander G A, Harris C R. *J Org Chem*, 1997, 62: 2944~2956
- 54 McMurry J E. *Chem Rev*, 1989, 89: 1513~1524
- 55 (a) McMurry J E, Dushin R G. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 6942~6949 (b) Nicolaou K C, Yang Z, Sorensen E J, Nakada M. *J Chem Soc Chem Commun*, 1993, 1024~1026 (c) Nicolaou K C, Yang Z, Liu J J, et al. *Nature*, 1994, 367: 630

- 56 Fürstner A, Bogdanovic B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35: 2442~2469
- 57 (a) Shinada H, Qiu J P, Matsuzaka H, Ishii Y, Hidai Y. *Chem Lett*, 1995, 671~672 (b) Nomura R, Matsuno T, Endo T. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 11666~11667
- 58 Gansäuer A. *J Chem Soc Chem Commun*, 1997: 457~458
- 59 (a) Handa Y, Inanaga J. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28: 5717~5718 (b) Stephan D W. *Organometallics*, 1992, 11: 996~999
- 60 So J H, Park M K, Boudjok P. *J Org Chem*, 1988, 53: 5871~5875
- 61 Dunlap M S, Nicholas K M. *Synth Commun*, 1999, 27: 1097~1106
- 62 Jaquith J B, Guan J, Wang S, Collins S. *Organometallics*, 1995, 14: 1079~1081
- 63 Gansäuer A. *Synlett*, 1997, 363~365
- 64 (a) McMurry J E, Fleming M P. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 4708~4709 (b) Mukaiyama T, Sato T, Hanna J. *Chem Lett*, 1973, 1041~1042 (c) Tyrlik S, Wolochowicz L. *Bull Soc Chim Fr*, 1973, 2147~2148
- 65 Fürstner A, Hupperts A. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 4468~4475
- 66 RajanBabu T V, Nugent W A. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 986~997
- 67 (a) Yadav J S, Shekharam T, Gadgil V R. *J Chem Soc Chem Commun*, 1990, 843~844 (b) Hardouin C, Chevalier F, Rousseau B, Doris E J. *Org Chem*, 2001, 66: 1046~1048 (c) Maiti G, Roy S C. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1996, 403~404 (d) Mandal P K, Maiti G, Roy S C. *J Org Chem*, 1998, 63: 2829~2834 (e) Fernández-Mateos A, de la Nava E M, Coca G P, Silvo A R, González R R. *Org Lett*, 1999, 1: 607~610 (f) RajanBabu T V, Nugent W A. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 986~997
- 68 Gansäuer A, Bluhm H. *Chem Rev*, 2000, 100: 2771~2788
- 69 (a) Gansäuer A, Pierobon M, Bluhm H. *Angew Chem, Int Ed Engl*, 1998, 37: 101~103 (b) Gansäuer A, Rinker B, Barchuk A, Nieger M. *Organometallics*, 2004, 23: 1168~1171
- 70 Bluhm H, Pierobon M. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 12849~12859
- 71 Wailes P C, Coutts R S P, Weigold H. *Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium, and Hafnium*. New York: Academic Press, 1974
- 72 (a) Wailes P C, Weigold H. *J Organomet Chem*, 1970, 24: 405~411 (b) Hart D W, Schwartz J. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 8115~8116
- 73 Boor J. *Ziegler-Natta Catalysis and Polymerization*. New York: Academic Press, 1978
- 74 (a) van Horn D E, Negishi E. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 2252~2254 (b) Negishi E, van Horn D E, Yoshida T. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 6639~6647 (c) Negishi E, van Horn D E. *Organomet Synth*, 1986, 3: 467
- 75 Rand C L, van Horn D E, Moore M W, Negishi E. *J Org Chem*, 1981, 46: 4093~4096
- 76 (a) Negishi E, Liu F, Choueiry D, Mohamud M M, Silveira A, Reeves M. *J Org Chem*, 1996, 61: 8325~8328 (b) Liu F, Negishi E. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 1149~1152
- 77 (a) Ma S, Negishi E. *J Org Chem*, 1997, 62: 784~785
- 78 (a) Shaughnessy K H, Waymouth R M. *Organometallics*, 1998, 17: 5728~5745 (b) Dawson G, Durrant C A, Kirk G G, et al. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 2335~2338
- 79 Erker G, Aulbach M, Knickmeier M, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 4590~4601
- 80 (a) Kondakov D Y, Negishi E. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 10771~10772 (b) Kondakov D Y, Negishi E. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 1577~1578 (c) Negishi E, Kondakov D Y. *Chem Soc Rev*, 1996, 417~426
- 81 (a) Wipf P, Ribe S. *Org Lett*, 2000, 2: 1713~1716 (b) Ribe S, Wipf P. *Chem Commun*, 2001, 299~307 (c) Wipf P, Ribe S. *Org Lett*, 2001, 3: 1503~1505
- 82 (a) Richey H G, Rothman A M. *Tetrahedron Lett*, 1968, 1457~1460 (b) Hill E A. *J Organomet Chem*, 1975, 91: 123~271
- 83 (a) Dzhemilev U M, Vostrikova O S J. *J Organomet Chem*, 1985, 285: 43~51 (b) Takahashi T, Seki T, Nitto Y, et al. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 6266~6268
- 84 (a) Morken J P, Didiuk M T, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 6997~6998 (b) Visser M S, Heron N M, Didiuk M T, et al. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 4291~4298

- 85 Didiuk M T, Johannes C W, Morken J P, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 7097~7104
- 86 (a) Houri A F, Xu Z, Cogan D A, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 2943~2944 (b) Xu Z, Johannes C W, Houri A F, et al. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 10302~10316
- 87 (a) Uesaka N, Mori M, Okamura K, Date T. *J Org Chem*, 1994, 59: 4542~4547 (b) Takahashi T, Kondakov D Y, Suzuki N. *Organometallics*, 1994, 13: 3411~3412 (c) Knight K S, Waymouth R M. *Organometallics*, 1994, 13: 2575~2577 (d) Yamaura Y, Hyakutake M, Mori M. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 7615~7616 (e) Grepioni F, Grilli S, Martelli G, Savoia D. *J Org Chem*, 1999, 64: 3679~3683 (f) Cesati R R III, de Armas J, Hoveyda A H. *Org Lett*, 2002, 4: 395~398
- 88 Bedeshi P, Dasolari S, Costa A L, et al. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 7897~7900
- 89 FJosephsohn N S, Kuntz K W, Snapper M L, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 11594~11599
- 90 Ooi T, Miura T, Takaya K, et al. *Tetrahedron*, 2001, 57: 867~873
- 91 (a) Ishitani H, Komiyama S, Kobayashi S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37: 3186~3188 (b) Ishitani H, Komiyama S, Hasegawa Y, Kobayashi S. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 762~766
- 92 Kobayashi S, Ishitani H, Yamashita Y, Ueno M, Shimizu H. *Tetrahedron*, 2001, 57: 861~866
- 93 (a) Ishitani H, Ueno M, Kobayashi S. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 8180~8186 (b) Kobayashi S, Ishitani H, Ueno M. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 431~432 (c) Xue S, Yu S, Deng Y, Wulff W D. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40: 2271~2274
- 94 Morken J P, Didiuk M T, Visser M S, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 3123~3124
- 95 Viwver M S, Hoveyda A H. *Tetrahedron*, 1995, 51: 4383~4394
- 96 (a) Morken J P, Didiuk M T, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 6997~6998 (b) Didiuk M T, Johannes C W, Morken J P, et al. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 7097~7104
- 97 (a) Nugent W A. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 2768~2769 (b) Nugent W A, Harlow R L. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 6142~6148
- 98 Suzuki K, Hintermann L, Yamanoi S. In: *Titanium and Zirconium in Organic Synthesis* (Ed By Marek I). Wiley-VCH, 2002
- 99 (a) Wipf P, Xu W. *J Org Chem*, 1993, 58: 825~826 (b) Wipf P, Xu W J, Kim H, Takahashi H. *Tetrahedron*, 1997, 53: 16575~16596 (c) Wipf P, Aslan D C. *J Org Chem*, 2001, 66: 337~343
- 100 Wipf P, Xu W. *J Org Chem*, 1993, 58: 5880~5882
- 101 (a) Hollis T K, Robinson N P, Bosnich B. *Organometallics*, 1992, 11: 2745~2748 (b) Hollis T K, Odenkirk W, Robinson N P, Whelan J, Bosnich B. *Tetrahedron*, 1993, 49: 5415~5430
- 102 (a) Jaquith J B, Guan J, Wang S, Collins S. *Organometallics*, 1995, 14: 1079~1081 (b) Bondar G V, Aldea R, Levy C J, Jaquith J B, Collins S. *Organometallics*, 2000, 19: 947~949 (c) Wipf P, Xu W. *Tetrahedron*, 1995, 51: 4551~4562
- 103 (a) Lin S, Bondar G V, Levy C J, Collins S. *J Org Chem*, 1998, 63: 1885~1892
- 104 (a) Molander G A, Corrette C P. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 5011~5014 (b) Troutman M V, Appella D H, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 4916~4917
- 105 Hong Y, Norris D J, Collins S. *J Org Chem*, 1993, 58: 3591~3594
- 106 Cardin D J, Lappert M F, Raston C L. *The Chemistry of Organozirconium and Hafnium Compounds*. New York: Wiley, 1986
- 107 Cloke F G N, Binger P, Podubrin S, et al. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*. Vol 4. Oxford: Pergamon, 1995
- 108 Nishihara Y, Ishida T, Huo S, Takahashi T. *J Organomet Chem*, 1997, 547: 209~216
- 109 Larock R C. *Comprehensive Organic Transformations*. New York: VCH, 1989, 966
- 110 (a) Ishihara K, Ohara S, Yamamoto H. *Science*, 2000, 290: 1140~1142 (b) Ishihara K, Nakayama M, Ohara S, Yamamoto H. *Tetrahedron*, 2002, 58: 8179~8188
- 111 (a) Matsui M, Karibe N, Hayashi K, Yamamoto H. *Bull Chem Soc Jpn*, 1995, 68: 3569~3571 (b) Kato T, Nagae K, Hirokawa M. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 1491~1494

- 112 Noji M, Ohno T, Fuji K, et al. *J Org Chem*, 2003, 68: 9340~9345
- 113 (a) Imori T, Tilley T D. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1993, 1607~1609 (b) Imori T, Lu V, Hui C, Tilley T D. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 9931~9940 (c) Lu V, Tilley T D. *Macromolecules*, 1996, 29: 5763~5764
- 114 Neale N R, Tilley T D. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 3802~3803
- 115 (a) Arber J M, de Boer E, Garner C D, Hasnain S S, Wever R. *Biochemistry*, 1989, 28: 7968~7973 (b) Hales B J, Case E E, Morningstar J E, Dzeda M F, Mutterer L A. *Biochemistry*, 1986, 25: 7251~7255
- 116 Cotton F A, Wilkinson G. *Advanced Inorganic Chemistry*. 4th ed, New York: John Wiley & Sons, 1980
- 117 Michaelson R C, Palermo R E, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 1990~1992
- 118 (a) Hirao T. *Chem Rev*, 1997, 97: 2707~2724 (b) Bolm C. *Coord Chem Rev*, 2003, 237: 245~256
- 119 (a) Kinney R J, Jones W D, Bergman R G. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 635~637 (b) Falicki S, Alper H. *Organometallics*, 1988, 7: 2548~2552
- 120 Hirao T, Hirano K, Hasegawa T, Ohshiro Y, Ikeda I. *J Org Chem*, 1993, 58: 6529~6530
- 121 (a) Hirao T, Hatano B, Imamoto Y, Ogawa A. *J Org Chem*, 1999, 64: 7665~7667 (b) Hatano B, Ogawa A, Hirao T. *J Org Chem*, 1998, 63: 9421~9424 (c) Hirao T, Asahara M, Muguruma Y, Ogawa A. *J Org Chem*, 1998, 63: 2812~2813 (d) Hirao T, Hasegawa T, Muguruma Y, Ikeda I. *J Org Chem*, 1996, 61: 366~367
- 122 Zhou L, Hirao T. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 8517~8521
- 123 (a) Lefebvre F, Basset J M. *J Mol Catal A Chem*, 1999, 146: 3~12 (b) Ushikubo T. *Catal Today*, 2000, 57: 331~338
- 124 Andes C, Harkins S B, Murtuza S, Oyler K, Sen A. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 7423~7424
- 125 Yu Z X, Houk K N. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 808~811
- 126 (a) Mashima K, Nakayama Y, Ikushima N, Kaidzu M, Nakamura A. *J Organomet Chem*, 1998, 566: 111~116 (b) Mashima K. *Organometallics*, 1996, 15: 2431~2433 (c) Mashima K, Fujikawa S, Tanaka Y, et al. *Organometallics*, 1995, 14: 2633~2640
- 127 Okude Y, Hirano S, Hiyama T, Nozaki H. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 3179~3181
- 128 Wessjohann L, Scheid G. *Synthesis*, 1999, 1~36
- 129 (a) Saccomano N A. In: *Comprehensive Organic Synthesis*. Vol 1. Trost B M, Fleming I, et al. Oxford: Pergamon, 1991. 173~209 (b) Hodgson D M. *J Organomet Chem*, 1994, 476: 1~5
- 130 (a) Fürstner A, Shi N. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 2533~2534 (b) Fürstner A, Shi N. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 12349~12357 (c) Fürstner A. *Chem Eur J*, 1998, 4: 567~570
- 131 Jung M, Groth U. *Synlett*, 2002, 2015~2018
- 132 (a) Carter A, Cohen S A, Cooley, N A, et al. *Chem Commun*, 2002, 858~859 (b) Meijboom N, Schaverien C J, Orpen A G. *Organometallics*, 1990, 9: 774~782
- 133 Emrich R, Heinemann O, Jolly P W, et al. *J Organometallics*, 1997, 16: 1511~1513
- 134 Köhn R D, Haufe M, Kociok-Köhn G, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 4337~4339
- 135 Pfeiffer J, Nieger M, Döts K H. *Eur J Org Chem*, 1998, 1011~1022
- 136 (a) Rigby J H, Mann L W, Myers B J. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 8733~8755 (b) Rigby J H, Fiedler C. *J Org Chem*, 1997, 62: 6106~6107
- 137 Nishikawa T, Kakiya H, Shinokubo H, Oshima K. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 4629~4630
- 138 (a) Armstrong S K. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1998, 371~388 (b) Fürstner A. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3012~3043
- 139 Schrock R R, Murdzek J S, Bazan G C, et al. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 3875~3886
- 140 (a) Fu G C, Nguyen S T, Grubbs R H. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 9856~9857 (b) Schwarb P, France M B, Ziller J W, Grubbs R H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 2039
- 141 (a) Hoveyda A H, Schrock R R. *Chem Eur J*, 2001, 7: 945~950 (b) Schrock R R, Hoveyda A H. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 4592~4633 (c) 朱杰, 张学景, 邹永. *有机化学*, 2004, 24: 127~139
- 142 Bunz U H F. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 998~1010
- 143 (a) Schrock R R, Clark D N, Sancko J, et al. *Organometallics*, 1982, 1: 1645~1651 (b) Listemann M L,

- Schrock R R. *Organometallics*, 1985, 4: 74~83
- 144 (a) Mortreux A, Blanchard M. *J Chem Soc Chem Commun*, 1974, 786~787 (b) Kaneta N, Hikichi K, Asaka S I, Uemura M, Mori M. *Chem Lett*, 1995, 1055~1058 (c) Pschirer N G, Bunz U H F. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 2481~2484
- 145 Fürstner A, Mathes C, Lehmann C W. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 9453~9454
- 146 Zhang W, Kraft S, Moore J S. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 329~335
- 147 (a) 张爱斌, 龚华, 麻生明. *有机化学*, 2001, 21, 541~548 (b) Fürstner A, Grela K, Mathes C, Lehmann C W. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 11799~11805 (c) Bauer E B, Szafert S, Hampel F, Gladysz J A. *Organometallics*, 2003, 22, 2184~2186 (d) Krouse S A, Schrock R R. *Macromolecules*, 1989, 22, 2569~2576
- 148 李林涛, 龚华, 麻生明. *有机化学*, 2001, 21, 398~402
- 149 (a) Cantrell G K, Meyer T Y. *Organometallics*, 1997, 16, 5381~5383
- 150 (a) Trost B M, Lee C B. In: *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2nd ed. Ojima I, et al. Weinheim: Wiley-VCH, 2000. 593~650 (b) Pfaltz A, Lautens M. In: *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H, et al. Berlin: Springer, 1999. 833~884
- 151 Trost B M, Lautens M. *J Am Chem Soc*, 1982, 104, 5543~5545
- 152 Trost B M, Hachiya I. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 1104~1105
- 153 Kaiser N F, Bremberg U, Larhed M, Moberg C, Hallberg A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39, 3596~3598
- 154 (a) Belda O, Moberg C. *Acc Chem Res*, 2004, 37, 159~167 (b) Lloyd-Jones G C, Pfaltz A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34, 462~464 (c) Frisell H, Åkermark B. *Organometallics*, 1995, 14, 561~563
- 155 Krska S W, Hughes D L, Reamer R A, et al. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 12656~12657
- 156 Chisholm M H, Clark H C. *J Chem Soc Chem Commun*, 1970, 763~763
- 157 Casey C P, Anderson R L. *J Chem Soc Chem Commun*, 1975, 895~896
- 158 McDonald F E, Connolly C B, Gleason M M, Towne T B, Treiber K D. *J Org Chem*, 1993, 58, 6952~6953
- 159 McDonald F E, Gleason M M. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 6648~6659
- 160 McDonald F E, Reddy K S. *J Organomet Chem*, 2001, 617~618, 444~452
- 161 (a) Cutchins W W, McDonald F E. *Org Lett*, 2002, 4, 749~752 (b) Wipf P, Graham T H. *J Org Chem*, 2003, 68, 8798~8807
- 162 Kotovsky P, Ahmed G, Šrogl J, Malkov A V, Steele J. *J Org Chem*, 1999, 64, 2765~2775
- 163 Adams R D, Brosius K M, Kwon O S. *J Organomet Chem*, 2002, 652, 51~59
- 164 Braune S, Pohlman M, Kzmaier U. *J Org Chem*, 2004, 69, 468~474
- 165 Lindner E, Henes M, Wielandt W, et al. *J Organomet Chem*, 2003, 681, 12~23
- 166 (a) Olivier H, Laurent-Gérot P. *J Mol Cat A Chem*, 1999, 148, 43~48 (b) Balzarek C, Tyler D R. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38, 2406~2408
- 167 Gilman H, Bailie J C. *J Org Chem*, 1937, 2, 84~94
- 168 Normant J F, Cahiez G. *Modern Synthetic Methods*. Vol 3. Chichester: John Wiley & Sons Inc. 1983. 172
- 169 (a) Shinokubo H, Oshima K. *J Synth Org Chem Jpn*, 1999, 57, 13~23 (b) Oshima K. *J Organomet Chem*, 1999, 575, 1~20
- 170 Nishikawa T, Shinokubo H, Oshima K. *Org Lett*, 2003, 5, 4623~4626
- 171 (a) Inoue R, Shinokubo H, Oshima K. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37, 5377~5380 (b) Kakiya H, Inoue R, Shinokubo H, Oshima K. *Tetrahedron*, 2000, 56, 2131~2137
- 172 Inoue R, Shinokubo H, Oshima K. *J Org Chem*, 1998, 63, 910~911
- 173 (a) Kakiya H, Inoue R, Shinokubo H, Oshima K. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3275~3278 (b) Kakiya H, Shinokubo H, Oshima K. *Bull Chem Soc Jpn*, 2000, 73, 2139~2147
- 174 Jasperse C P, Curran D P, Fevig T L. *Chem Rev*, 1991, 91, 1237~1286
- 175 (a) Inoue R, Nakao J, Shinokubo H, Oshima K. *Bull Chem Soc Jpn*, 1997, 70, 2039~2049 (b) Nakao J, Inoue R, Shinokubo H, Oshima K. *J Org Chem*, 1997, 62, 1910~1911
- 176 Cahiez G, Lepifre F, Ramiandrasoa P. *Synthesis*, 1999, 2138~2144



- 177 Alami M, Ramiandrasoa P, Cahiez G. *Synlett*, 1998, 325~327
- 178 Herrmann W A, Fischer R W, Marz D W. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1991, 30; 1638~1641
- 179 (a) Romão C C, Kühn F E, Herrmann W A. *Chem Rev*, 1997, 97; 3197~3246 (b) Jacob J, Espenson J H. *Chem Commun*, 1999, 1003~1004 (c) Arterburn J B, Perry M C. *Org Lett*, 1999, 1, 769~771 (c) Herrmann W A, Haider J J, Fischer R W. *J Mol Cat A Chem*, 1999, 138, 115~121 (d) Gable K P, Brown E C. *Synlett*, 2003, 2243~2245 (e) Arterburn J B, Perry M C, Nelson S L, Dible B R, Holguin M S. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 9309~9310
- 180 Herrmann W A, Wang M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1991, 30; 1641~1643
- 181 Luzung M R, Toste F D. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 15760~15761
- 182 Sherry B D, Radosevich A T, Toste F D. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 6076~6077
- 183 Ishiyama T, Miyaura N. *J Organomet Chem*, 2003, 680, 3~11
- 184 Chen H, Hartwig J F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38, 3391~3393

# 3. 合成反应方法学——主族和过渡元素催化的有机合成反应

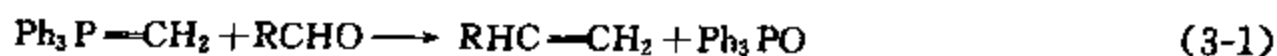
麻生明

中国科学院上海有机化学研究所, 金属有机化学国家重点实验室

金属有机化学是一门研究碳(氢)-金属键的形成和断裂的学科, 特别是其中的 OMCOS (organometallic chemistry directed towards organic synthesis) 化学通过碳(氢)-金属键的形成、相互转化和猝灭, 为有机合成化学提供了许多高选择性的新合成方法<sup>[1]</sup>。这方面的新内容非常多, 本章不求面面俱到, 以作者个人认为是 1996 年以来比较重大的进展作一评述。同时近几年中作者也在这方面写了一些综述, 分别是金属催化的共轭加成反应<sup>[2]</sup>、金属卡拜催化的碳-碳三键的复分解反应<sup>[3]</sup>、卡宾作为配体在金属催化化学反应中的应用<sup>[4]</sup>、Ru 催化的碳-氢键活化<sup>[5]</sup>。金属参与或催化的联烯化学这几年取得了长足的进展, 有许多综述<sup>[6]</sup>。这方面的内容也不在这里赘述。还有一些金属催化的原子经济性反应, 由于本文作者正在出版一本题为《原子经济性反应》的书, 重复的内容也尽量避免在这里展开。

## 3.1 主族元素金属有机化学

叶立德与活泼的碳-杂原子重键或  $C=C$  键反应是合成烯烃及小环化合物的重要方法之一。其中 Wittig 试剂的醛酮生成烯烃反应中的一个重要问题是离去的  $Ph_3PO$  分子量大, 又很难被还原再利用, 因此该反应的原子利用率很低<sup>[7]</sup>。

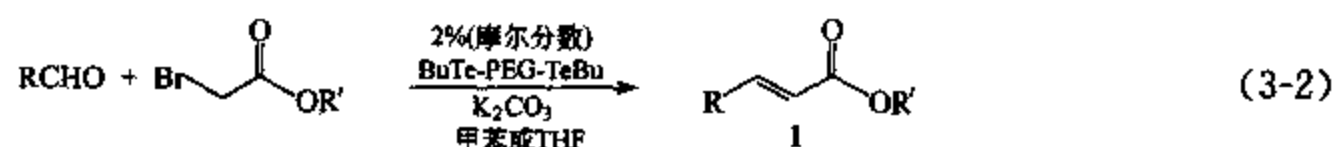


在这些反应中的另一个问题是非对映及对映选择性的调控。本章着眼于这几个问题介绍这方面研究的最新进展。

### 3.1.1 催化的 Wittig 型反应

催化的 Wittig 型反应的研究比较少, 上海有机所黄耀曾先生于 1989 年在陆熙炎先生早期工作的基础上<sup>[8]</sup>报道醛、溴乙酸甲酯或  $\alpha$ -溴代苯乙酮在 20% (摩尔分数) 的  $AsPh_3$  催化下生成  $\alpha, \beta$ -不饱和烯酸酯及酮的 Wittig 反应<sup>[9]</sup>, 这是催化的 Wittig 反应的第一例。在这一反应中使用了当量的  $P(OPh)_3$  作为还原剂。

2001 年, 唐勇等在这一工作的基础上开展了装载在 PEG 上的烷基碲化合物作为催化剂的 Wittig 反应<sup>[10]</sup>。



反应中醛可以是芳香醛也可以是脂肪醛，反应产率为 69%~96%，生成的产物 1 的碳-碳双键的立体选择性在大部分情况下都大于 99:1。在这一研究中他们使用  $\text{P}(\text{OPh})_3$  或  $\text{NaHSO}_3$  作为还原剂。特别值得一提的是，当使用无机盐  $\text{NaHSO}_3$  作还原剂时，反应后处理大为简化，而且是一个不涉及磷元素的 Wittig 反应。

使用  $\text{BuTe-PEG-TeBu}$  作催化剂可能会有利于催化剂的回收利用和简化后处理，该反应也可使用  $\text{Bu}_2\text{Te}$  作催化剂 [11]。

在研究中还发现了一个新型碲催化剂 2 (图 3-1) [12]。

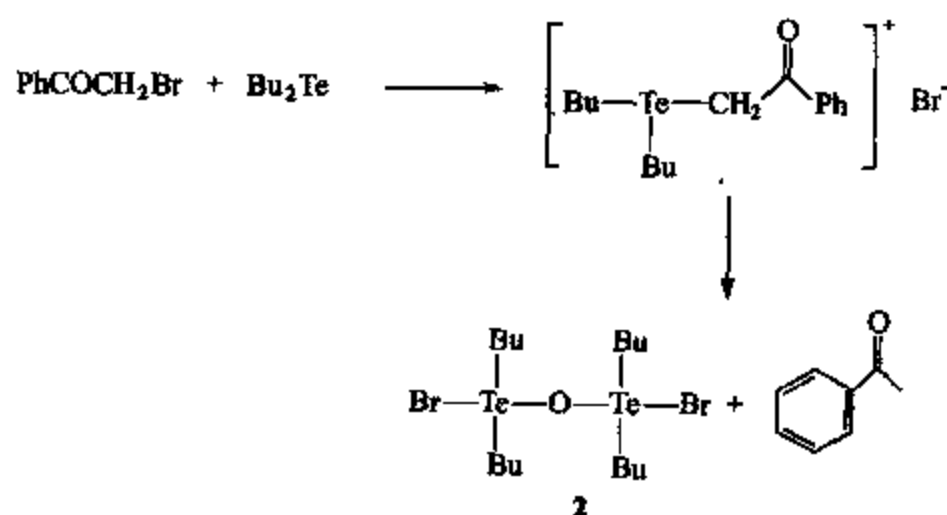
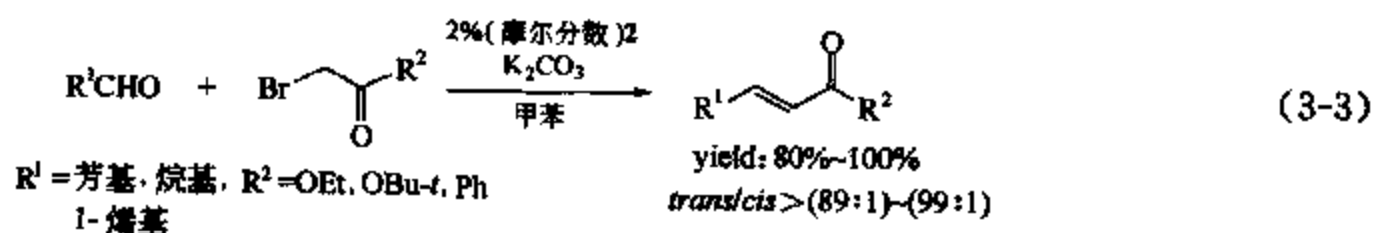


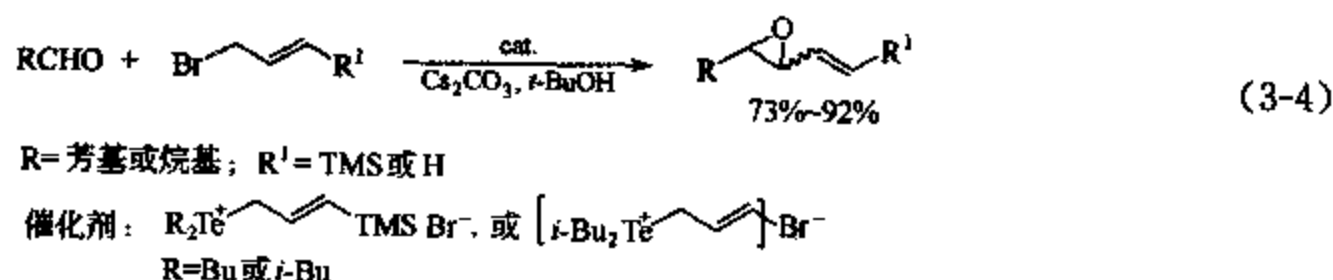
图 3-1 催化剂 2 的合成

化合物 2 是一个非常好的  $\alpha$ -溴代乙酸酯或酮与醛 Wittig 反应的催化剂。

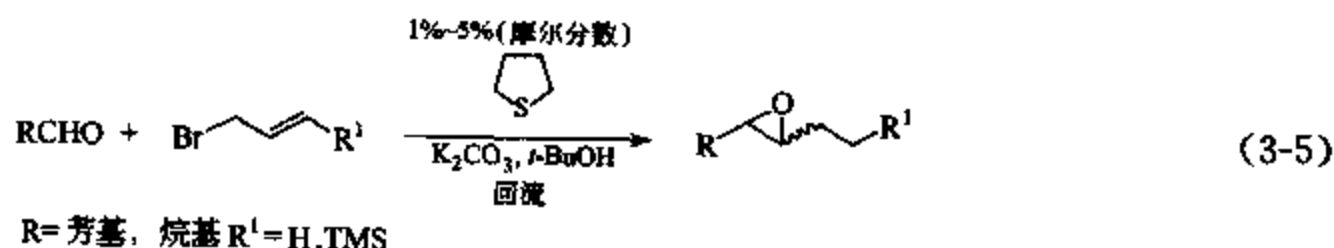


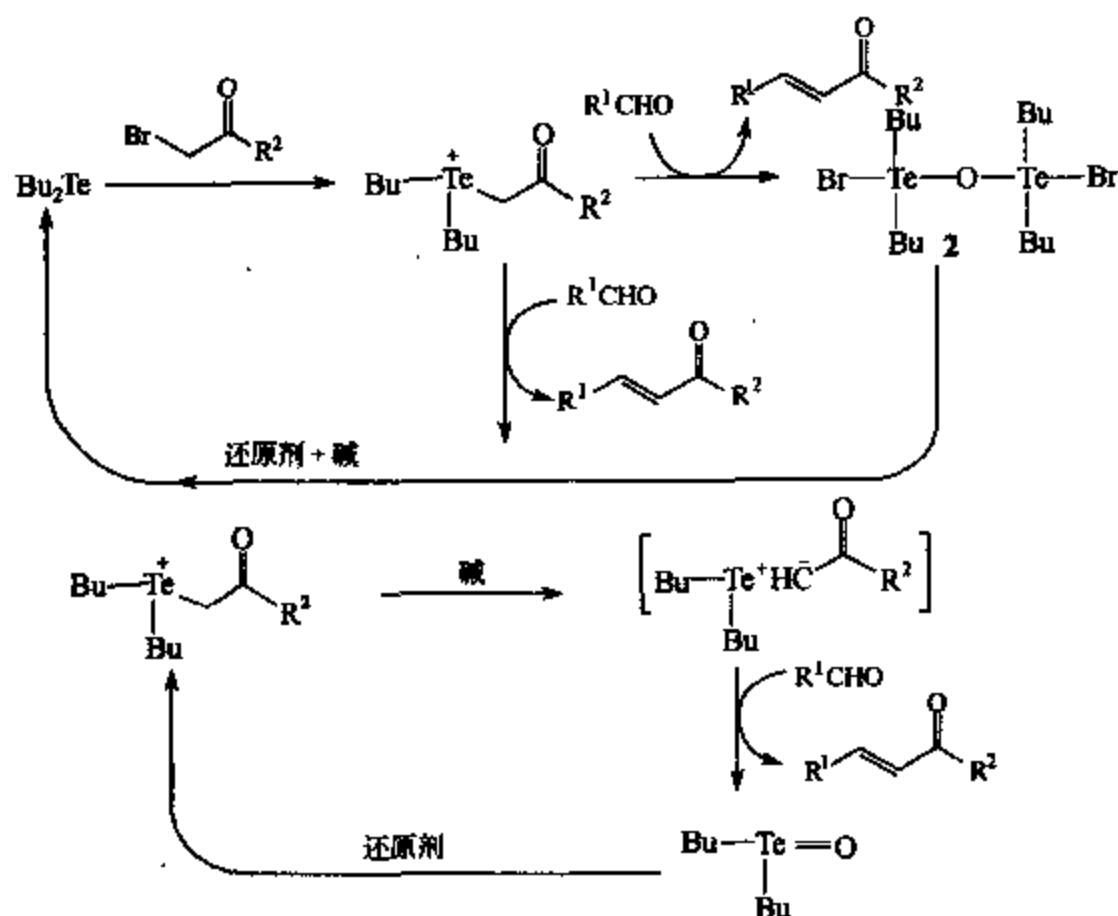
这是在研究中偶然发现的一个催化活物种，这也证明反应有两条可能的机理 (图 3-2) [12]。

利用烯丙基溴作为起始原料与醛反应则生成烯基环氧。



反应显示了很高的产率，但环氧化合物的立体选择性则接近 1:1 (cis/trans) [13]。

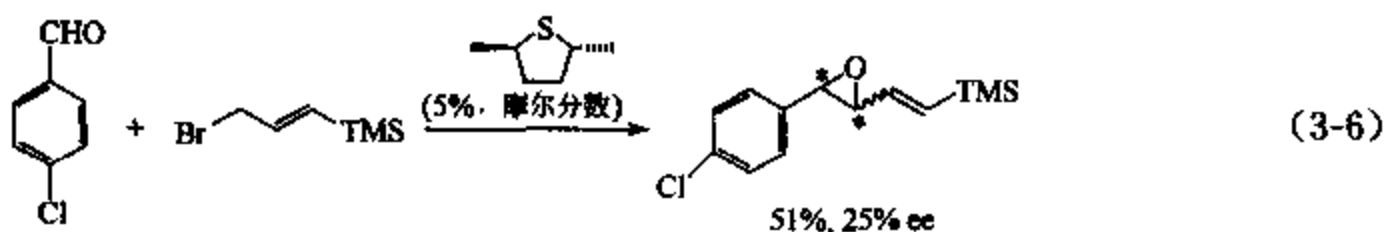


图 3-2 化合物 **2** 作为催化剂的反应两条可能的机理

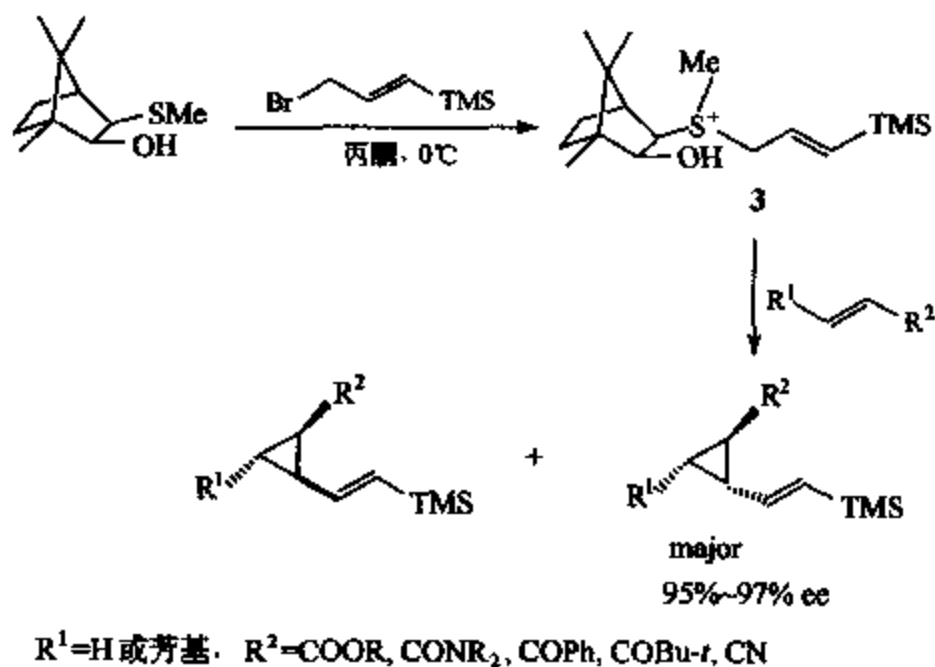
四氢噻吩也可作为该环氧化反应的催化剂<sup>[13]</sup>。

### 3.1.2 催化的不对称 Wittig 反应

利用光学活性的 2,5-二甲基四氢噻吩或硫醚作为催化剂，产物可达到 25% 的 ee 值<sup>[13]</sup>。



唐勇和戴立信等合成了基于樟脑醇的光学活性烯丙基叶立德，它与  $\alpha,\beta$ -不饱和烯酸酯发生 Wittig 型环丙烷化反应则以很高的 ee 值生成同时带有三个手性中心的光学活性烯基环丙烷衍生物 (图 3-3)<sup>[14]</sup>。



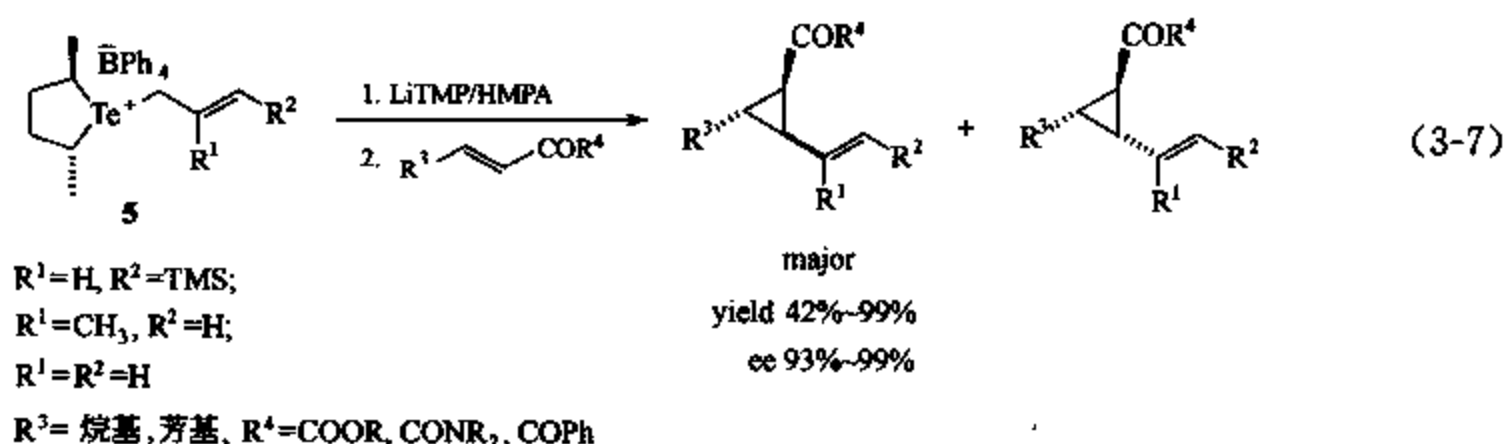
$\text{R}^1 = \text{H}$  或芳基,  $\text{R}^2 = \text{COOR}, \text{CONR}_2, \text{COPh}, \text{COBu-}t, \text{CN}$

图 3-3 手性叶立德 **3** 的反应

对于  $R^1$  为 Me 的反应则产率较低 (20%), 对于顺式 3-苯基-2-丙烯酸甲酯则不发生反应。利用手性硫叶立德 **4**, 反应的产率及 ee 值均不佳<sup>[14]</sup>。

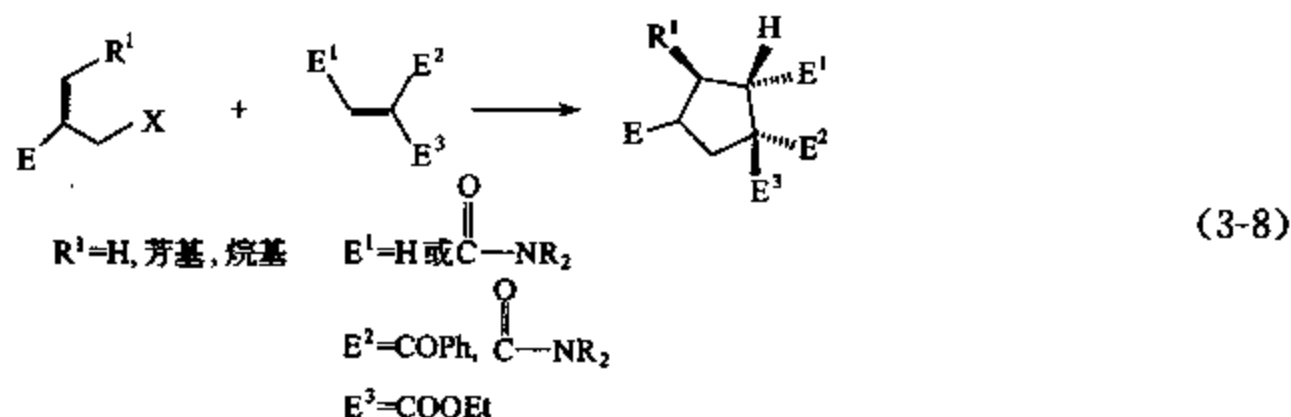
在这一反应中, 手性叶立德 **3** 中 OH 的存在是决定反应立体化学的关键因素, 其中氧通过金属参与了配位<sup>[14]</sup>。

在这一工作的基础上, 唐勇等又合成了光学活性的烯丙基碲盐 **5**, 在碱的存在下, 可与  $\alpha, \beta$ -不饱和的烯酸酯或酮发生不对称环丙烷化反应, 其主要产物的立体化学与上面的结果不同<sup>[15]</sup>。



该反应对于  $R^3$  为烷基时也取得了很好的结果, 但反式的 3-苯基-2-丁烯酸乙酯则不能参与反应<sup>[15]</sup>。

最近上海有机化学研究所陆熙炎院士发展了  $PPh_3$  催化的环化反应<sup>[16]</sup>。



反应是经过烯丙基溴或酯与磷当场生成季磷盐 **6**, 在碱作用下当场生成叶立德 **7**, 再与缺电子烯烃发生共轭加成生成的负离子 **8A** 或 **8B** 再发生分子内对缺电子烯烃的共轭加成反应, 生成的中间体 **9A** 或 **9B** 再发生  $\beta$ -消除反应生成产物, 同时再生有机磷 (图 3-4)。

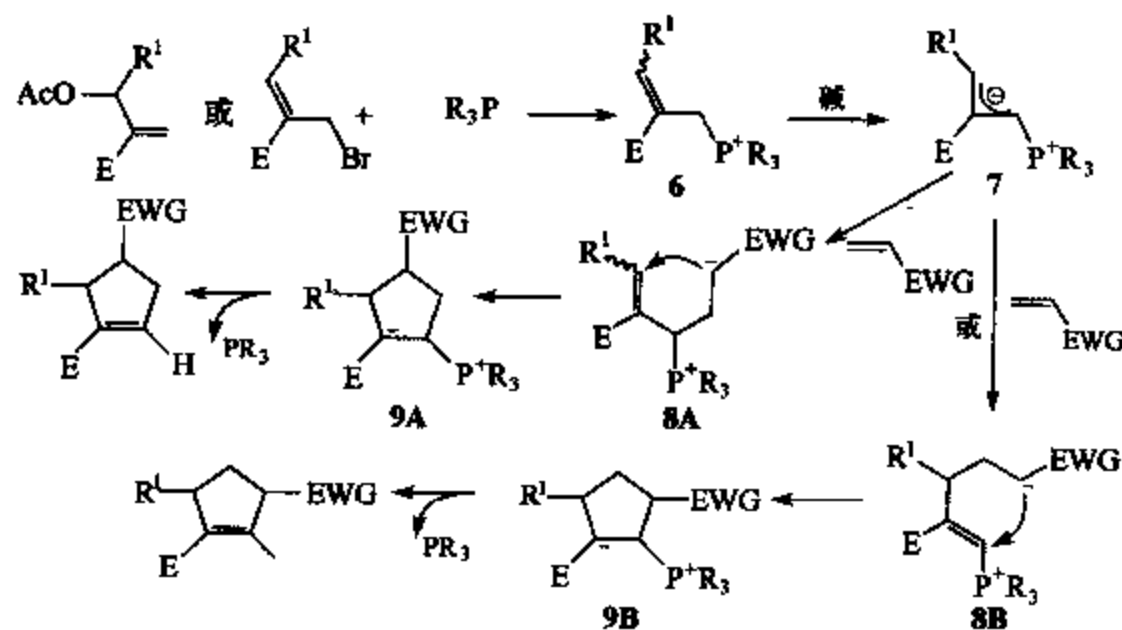


图 3-4  $PPh_3$  催化的环化反应机理

## 3.1.3 过渡金属催化的 Wittig 型反应

叶立德试剂一般是通过磷、硫、碲等化合物与相应的溴化物成盐再经碱处理而制备。另一方法是重氮化合物在过渡金属催化剂如  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 、 $\text{Cu}(\text{acac})_2$  催化下与相应的磷、硫、碲化合物反应而直接制得<sup>[17]</sup>。英国科学家 Aggarwal 等研究了利用光学活性的硫醚 **6** 与重氮化合物在  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  催化下生成的硫叶立德，与醛生成光学活性环氧化合物的反应（图 3-5）<sup>[17]</sup>。

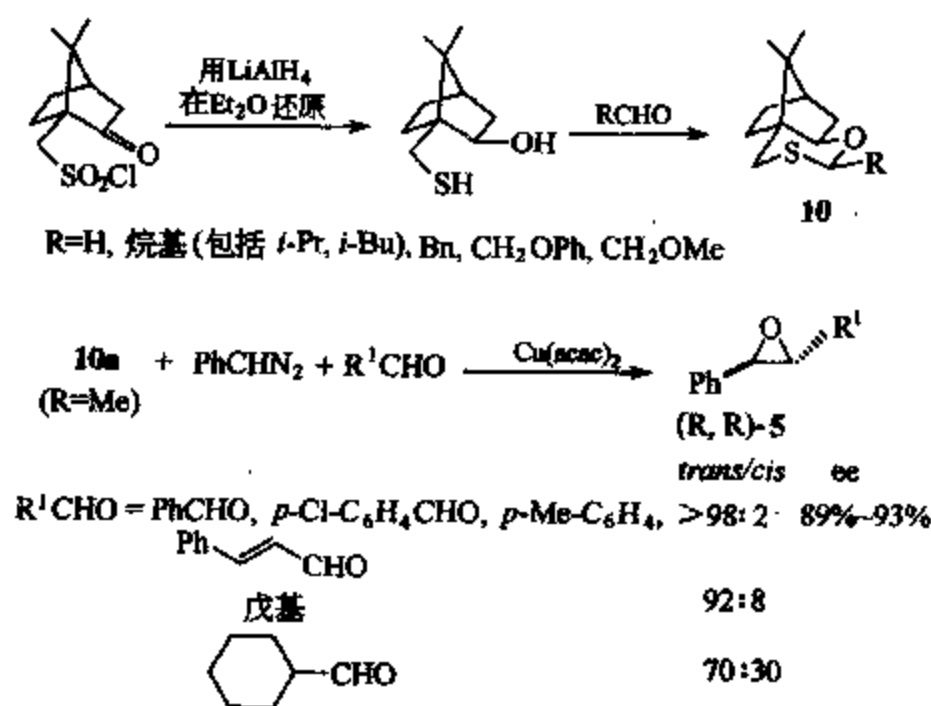
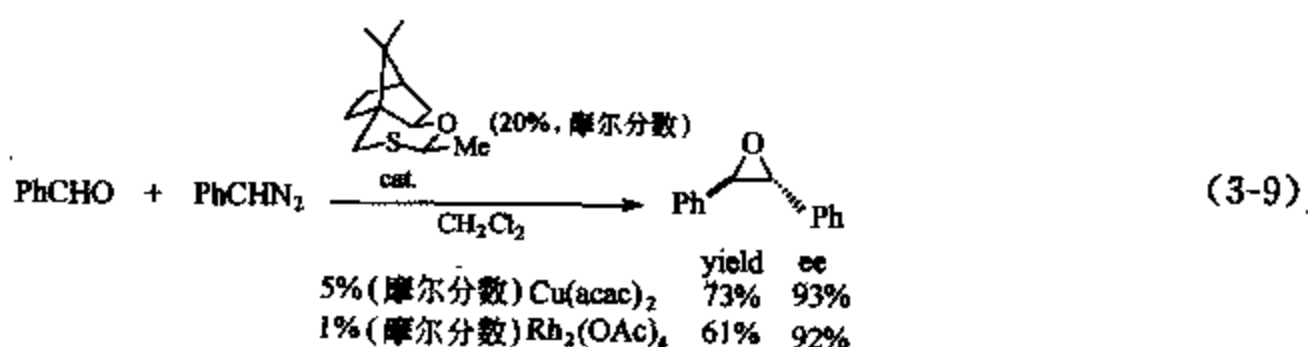


图 3-5 合成光学活性环氧化合物的反应

该反应当  $\text{R}^1$  为芳基时无论 *de* 还是 *ee* 值均很高。在硫叶立德参与的反应中，由于反应结束后仍生成了硫醚，只要在反应过程中让硫叶立德当场产生即可发展催化量硫醚参与的环氧化反应<sup>[18]</sup>。

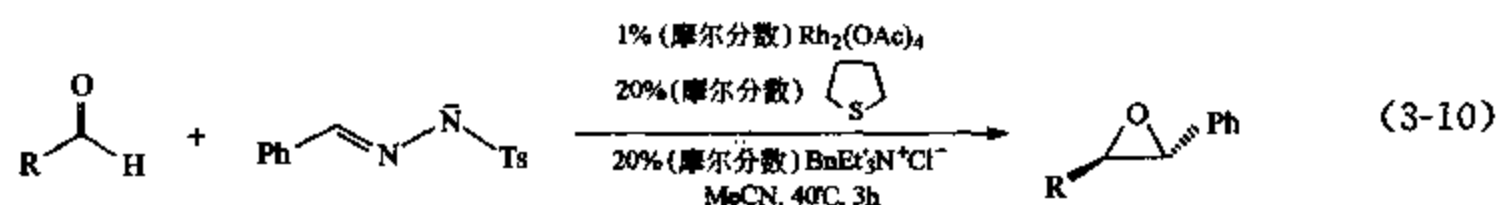
但在图 3-5 所示的反应中，如果将 **10a** 的量减少到 0.2equiv.，则与  $\text{PhCHO}$  反应生成环氧化合物的产率只有 3%<sup>[19]</sup>。进一步研究证明，在商品化  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  催化剂存在下 **10a** 发生分解之故。作者通过直接在实验室制备的  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  催化剂解决了这个问题，发现在 20%（摩尔分数）的 **10a** 存在下  $\text{PhCHO}$  与  $\text{PhCHN}_2$  在  $\text{Cu}(\text{acac})_2$  存在下以 71% 的产率、91% 的 *ee* 值生成  $(\text{R}, \text{R})$ -环氧化合物。



在这一催化体系中，过渡金属催化剂对反应产率有影响，但对 *ee* 值的影响不大。同样溶剂对 *ee* 值没影响，在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中产率最高。

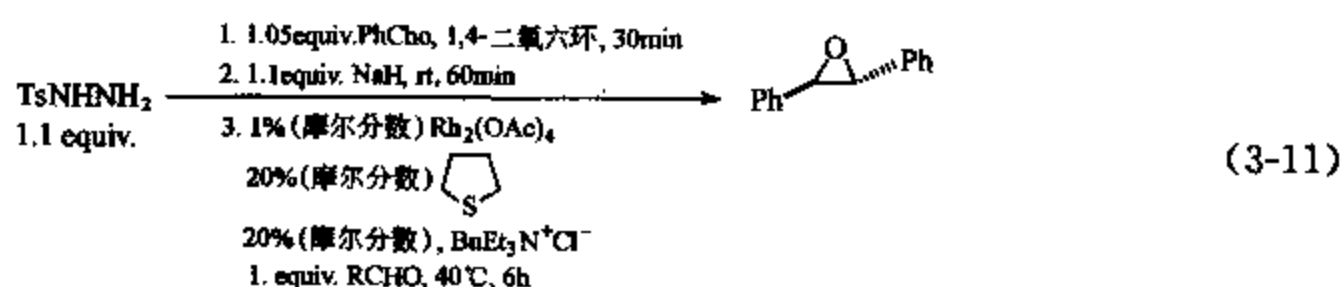
在上述反应中重氮化合物必须慢慢加入，否则会发生重氮化合物与金属卡宾生成 1,2-二苯乙烯的反应，从而降低环氧化合物的产率。重氮化合物由于存在毒性和不稳定性等问题，Aggarwal 等又发展了以 tosylhydrazones 盐在相转移催化条件下当场产生重氮化合物的

方法<sup>[20]</sup>。

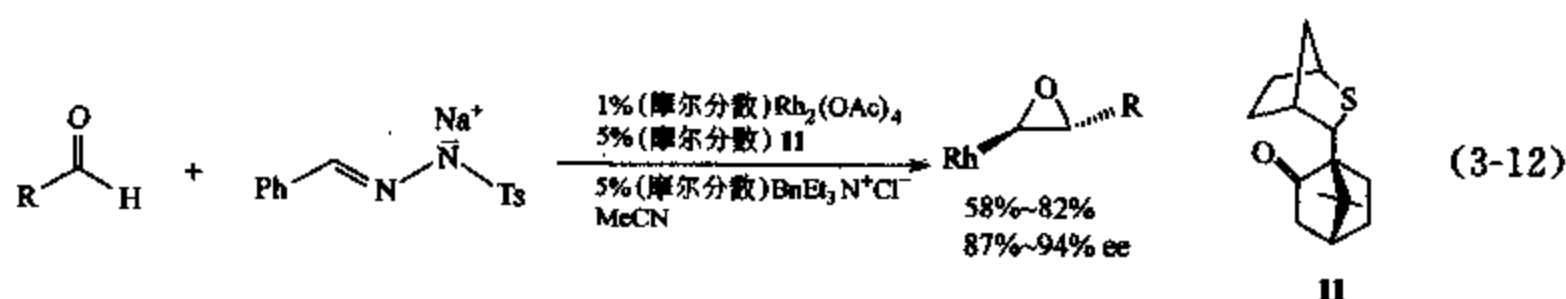


对于芳醛及肉桂醛,  $\text{trans}/\text{cis} > 98:2$ ; 反式的巴豆醛也可达  $91:9$ , 但对于脂肪醛则立体选择性不佳, 在  $(65\sim70):(35\sim30)$  之间。对于由酮生成的 Tosylhydrazone 衍生的重氮化合物与芳醛发生反应的立体选择性大于  $98:2$ , 但对位是 OMe 及 Me 取代的芳醛, 则立体选择性较差。由  $\alpha, \beta$ -不饱和酮的 tosylhydrazone 出发的反应立体选择性也不好。

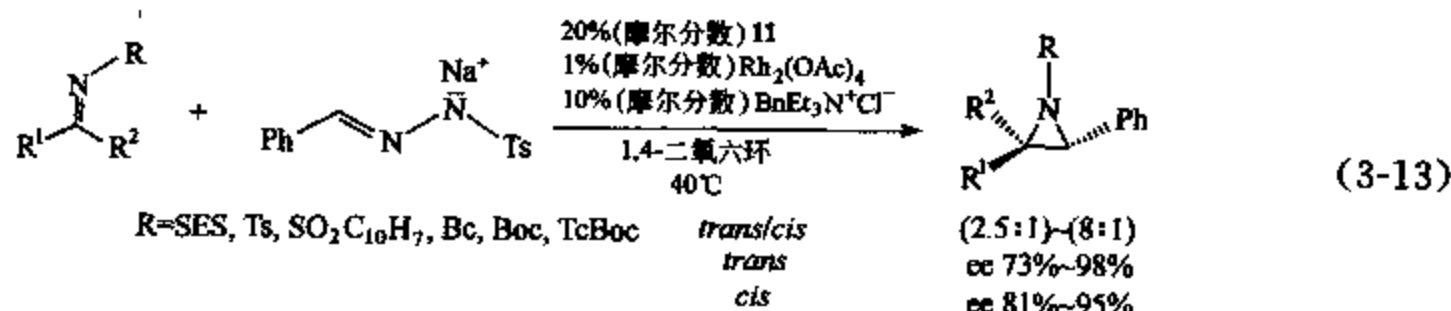
这一反应也可从  $\text{TsNHNH}_2$  出发直接经一锅法生成反式的环氧化合物。



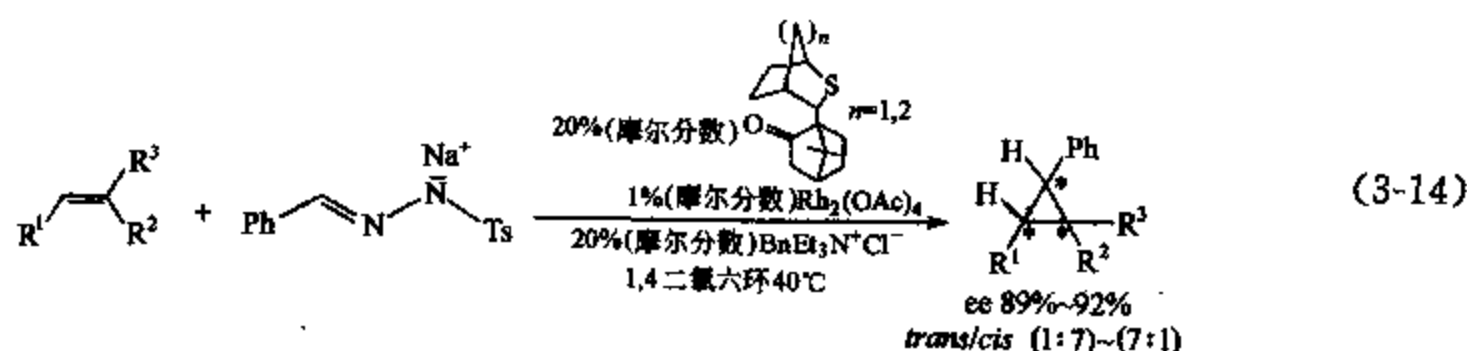
上述反应如果用光学活性硫醚如 **11** 来代替四氢噻吩, 则可以  $87\%\sim94\%$  的 ee 值生成 *trans*-环氧化合物。



这个方法可应用于亚胺的反应, 但反应的非对映选择性 ( $\text{trans}/\text{cis}$ ) 不高<sup>[21]</sup>。



同时这一策略还可以用在烯烃的不对称环丙烷化反应<sup>[21]</sup>。



这类反应可用于一些非天然氨基酸的合成 (图 3-6)。

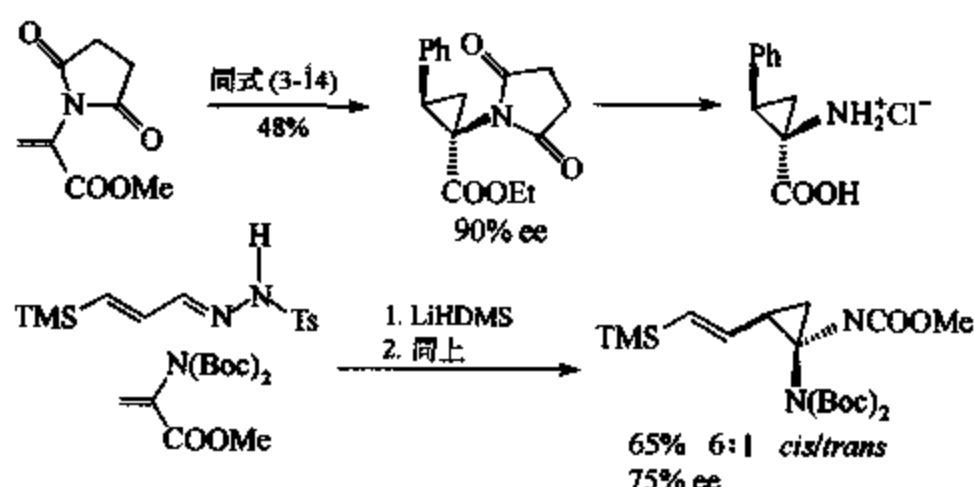
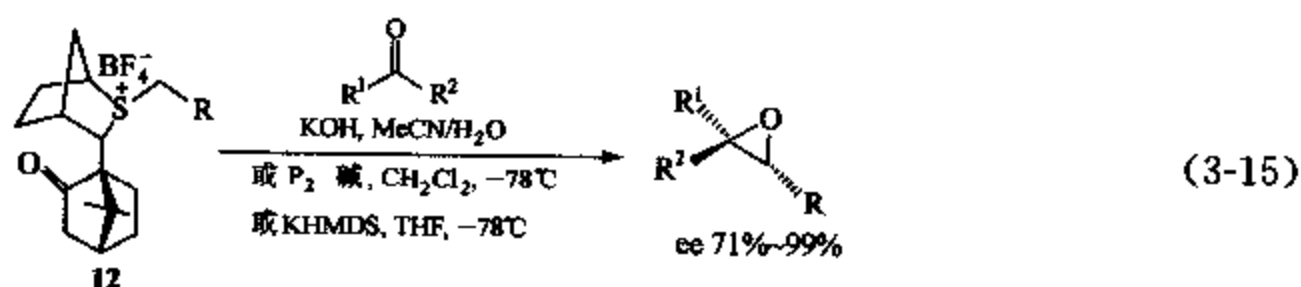
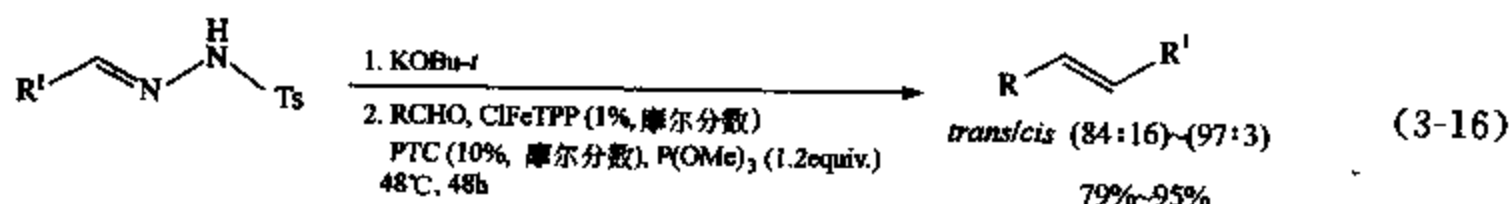


图 3-6 一些非天然氨基酸的合成

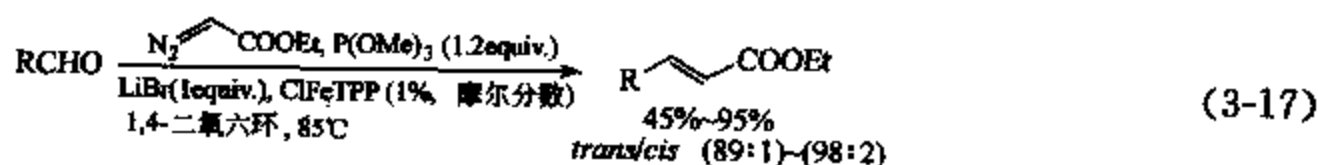
在上述光学活性硫醚催化下的反应对脂肪醛、杂环芳香醛、 $\alpha, \beta$  烯 (炔) 醛酮结果不是太好。最近 Aggarwal 又发展一种新型催化剂 12, 解决了这方面的问题<sup>[22]</sup>。



2003 年他们又发展了醛的烯化反应<sup>[23]</sup>。



在这里, ClFeTpp (内消旋四苯基卟啉氯化铁) 是卡宾形成与转移催化剂。芳香醛的立体选择性比脂肪醛的立体选择性要高。



与传统的  $\text{PPh}_3$  从出发的 Wittig 型反应由于原子经济性不佳, 在工业化过程中有一定的困难。经过反应催化剂的设计, 使反应中参与 Wittig 型试剂形成的试剂能在 Wittig 型反应后得到再生, 就有望解决这方面的问题。这方面的工作方兴未艾, 一定会有更大的发展。

### 3.2 分子内多中心 RCM 反应

近年来, 过渡金属催化的烯烃关环复分解反应在构建碳环或杂环化合物方面已成为一种强有力的合成工具<sup>[24]</sup>。尤其在过去的两年里, 人们为了方便、更有效地一次合成双环或多环化合物, 开展了分子内多中心的 RCM 反应研究。如 Harrity 小组在 1999 年和 2000 年报道了通过分子内两次关环复分解反应一次同时形成螺环和稠环化合物<sup>[25,26]</sup> (图 3-7)。

接着 Schmidt 小组也报道了类似的工作<sup>[27]</sup>, 通过一步法用类似的 DRCM 反应合成含二氢吡喃结构单元的螺环衍生物。



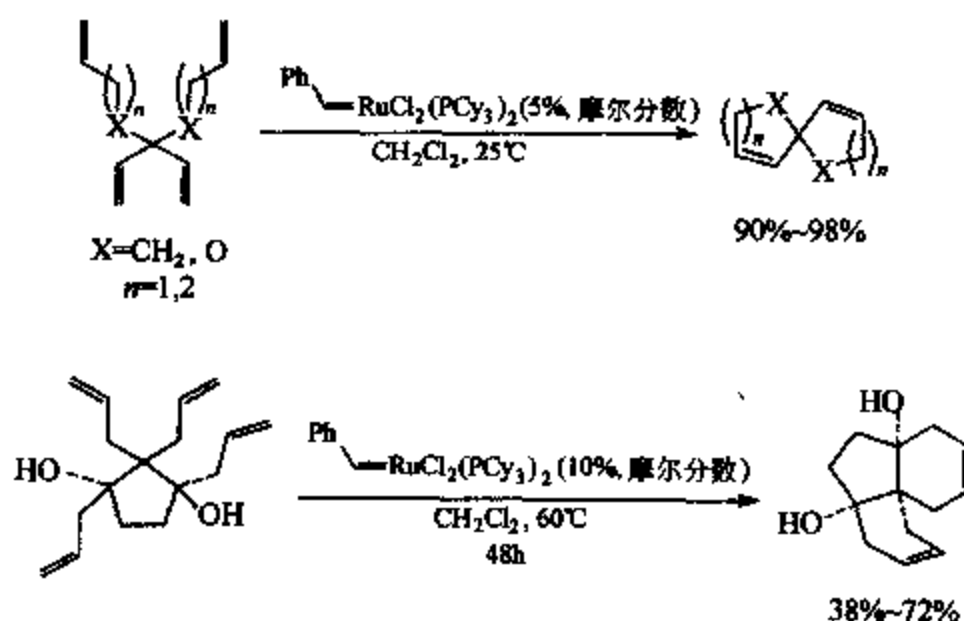
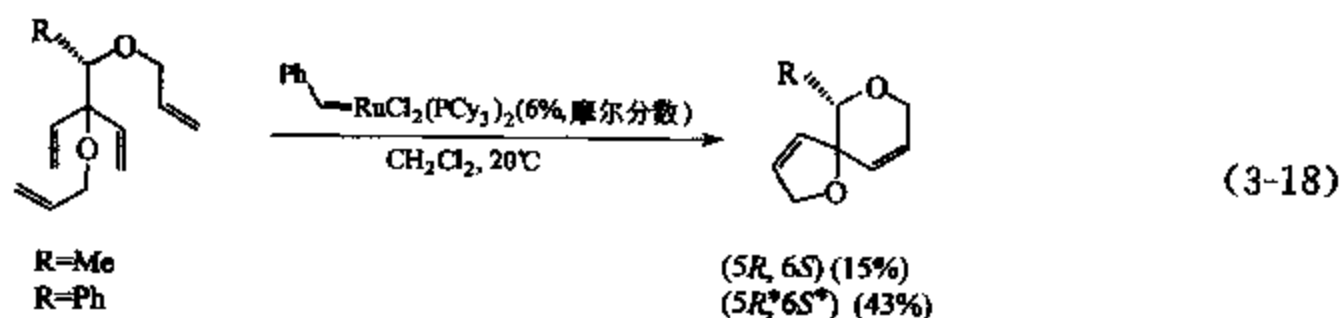


图 3-7 一次形成螺环和稠环化合物的反应



2001 年, Wallace 等人将 DRCM 反应作为 NK-1 抗体拮抗药合成的关键步骤 (图 3-8) [28]。

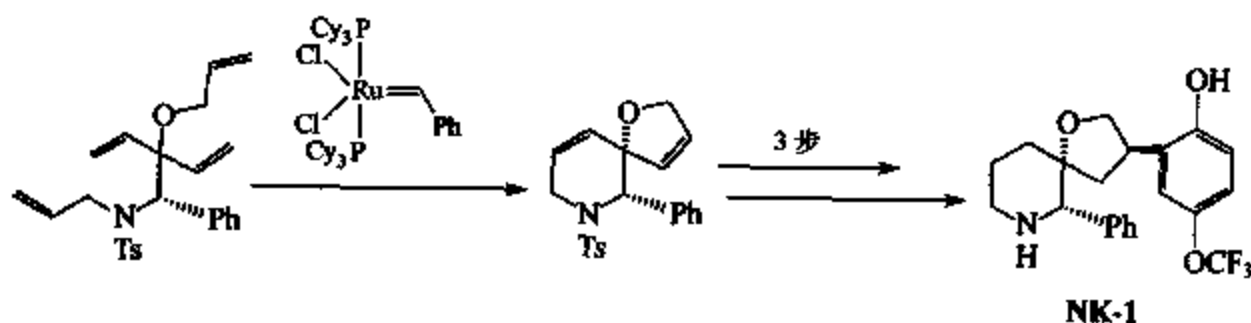
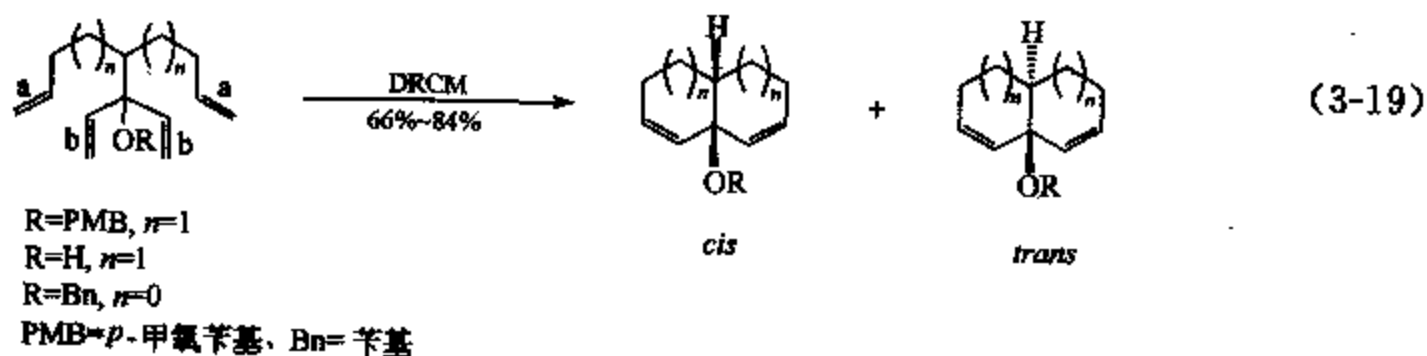


图 3-8 NK-1 抗体拮抗药的合成

最近, Lautens 等人首次报道了利用分子内烯烃的关环复分解反应同时生成并环型双环的化合物[29]。从作者设计的底物分析可知, 有两种成环方式, 如果按 aa 和 bb 的成环方式, 将有一个环是环丙烯, 这种环张力很大, 一般是很难形成的, 所以反应实际上只按 ab/ab 这样一种方式成环, 生成了 6,6-并环型双环化合物。



Mioskowski 等人发表了利用分子内多个 RCM 反应, 一次同时形成三个带氧的杂环结构的化合物[30]。接着, 在 2003 年, Wallace 报道了利用带 8 个双键的底物进行分子内的 RCM 反应, 一次生成四个环的反应[31] (图 3-9)。

我们的研究小组研究了带有四个双键的酰胺化合物的环化反应, 显示了较好的并环产物与哑铃形产物生成的选择性, 大部分情况下能选择性地生成并环产物[32]。

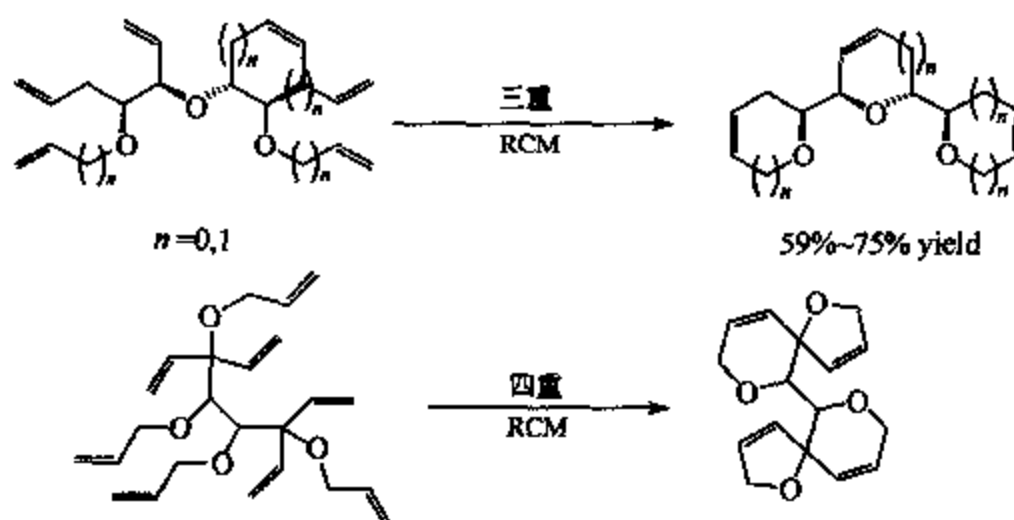
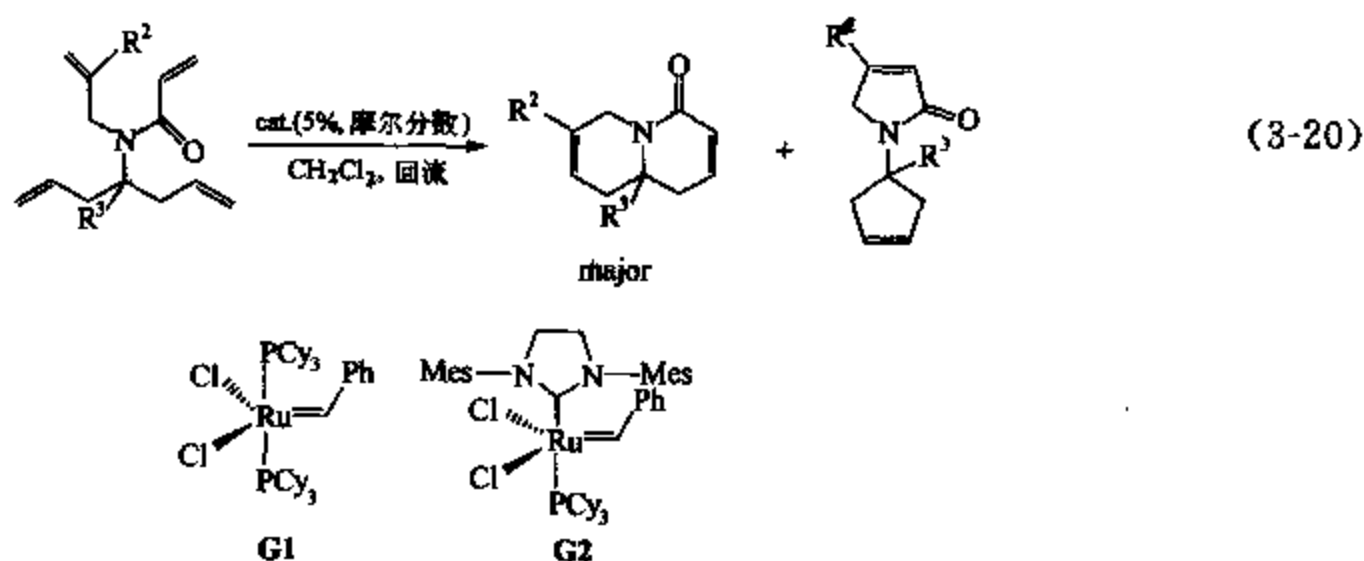


图 3-9 分子内的 RCM 反应



同时我们将这一反应成功应用到 lupinine 四个立体异构体的光学活性合成中 (图 3-10)<sup>[33]</sup>。

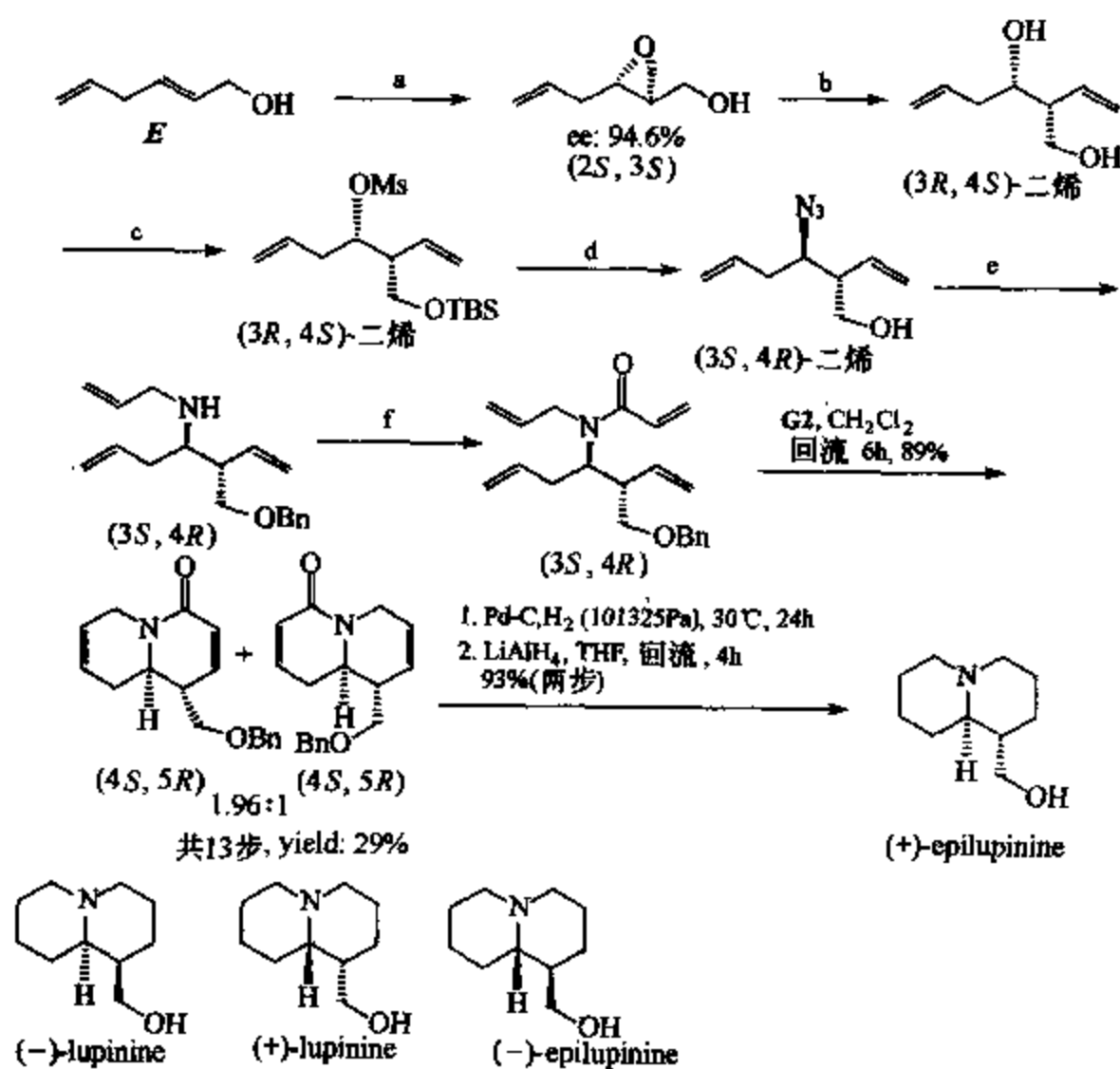


图 3-10 lupinine 四个立体异构体的光学活性合成

### 3.3 带离去集团的 $sp^3$ -C 化合物的偶联反应

过渡金属催化的偶联反应已成为形成碳-碳键、碳-氧键及碳-氮键的经典的重要方法之一(图 3-11)<sup>[1]</sup>。

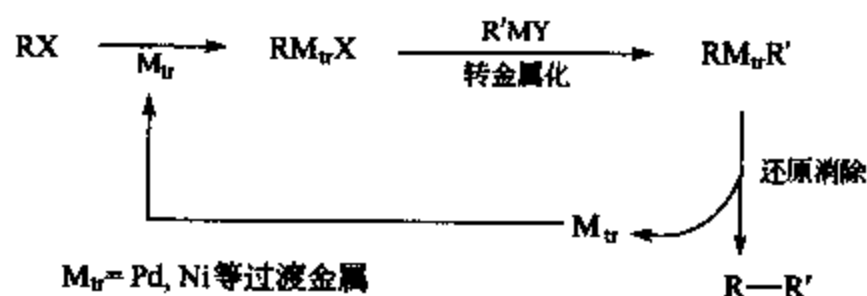
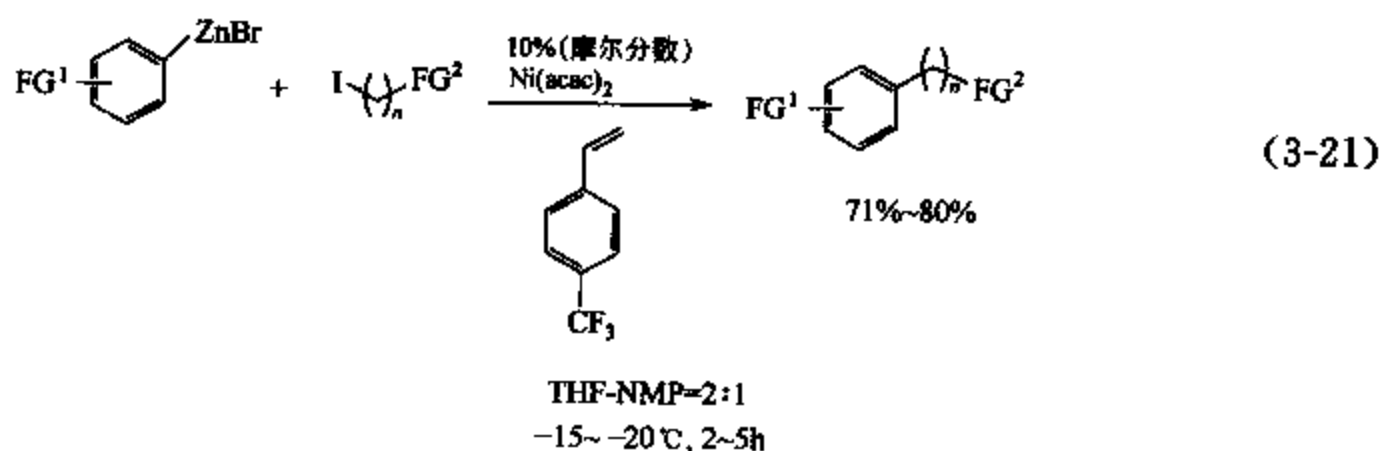


图 3-11 过渡金属催化的偶联反应

这 C—C 键形成反应中, R 一般是  $sp$  或  $sp^2$  碳, 而  $R'$  可以是  $sp$ 、 $sp^2$ 、 $sp^3$  碳。但对于 R 为  $sp^3$  的碳, 由于①RX 与  $M_{tr}$  的氧化加成反应比较慢, ②生成的  $RM_{tr}X$  中如果 R 带有  $\beta$ -H, 则极易发生  $\beta$ -H 消除<sup>[1]</sup>, ③ $RM_{tr}R'$  的还原消除因为 R 的富电子性质, 反应较慢, 因此这方面的研究比较少<sup>[34]</sup>。但从 1998 年开始, 这些方面有了很大的进展。

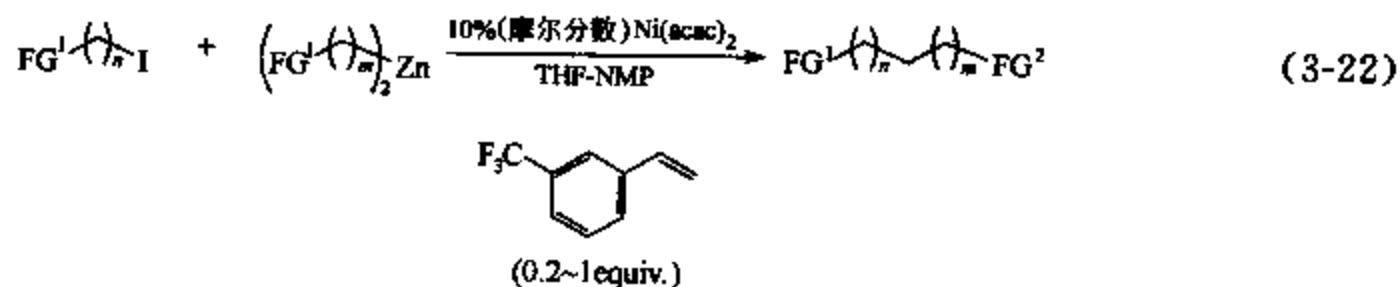
#### 3.3.1 Ni 催化的偶联反应

德国科学家 Knochel 发现带官能团的烷基碘化物与芳基锌试剂可以发生偶联反应, 这里的关键是加入了对三氟甲基苯乙烯作为配体, 这一带吸电子基面的烯烃作为配体与 Ni 发生配位可降低 Ni 上的电子云密度, 从而促进了还原消除反应的发生<sup>[35]</sup>。

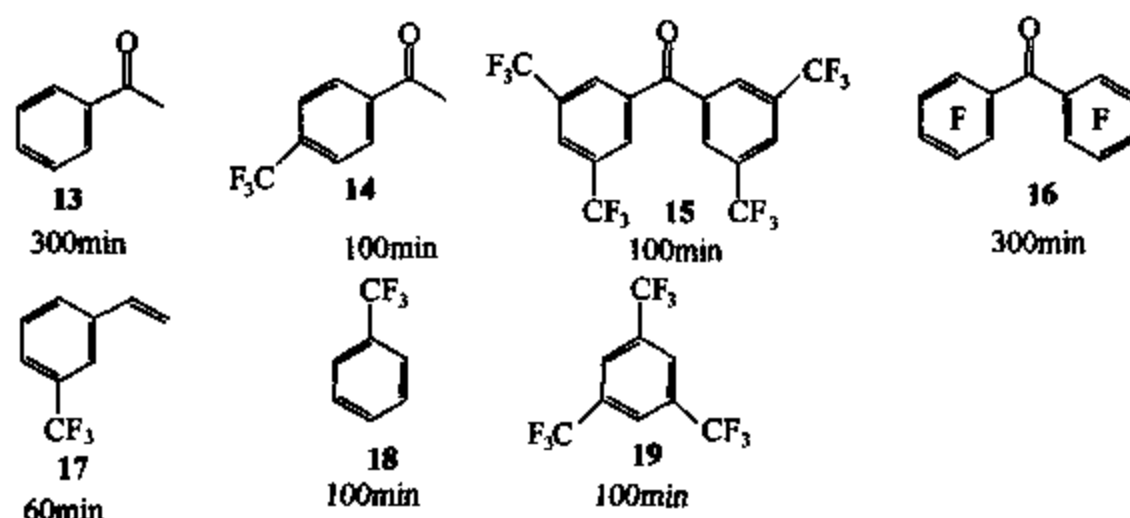
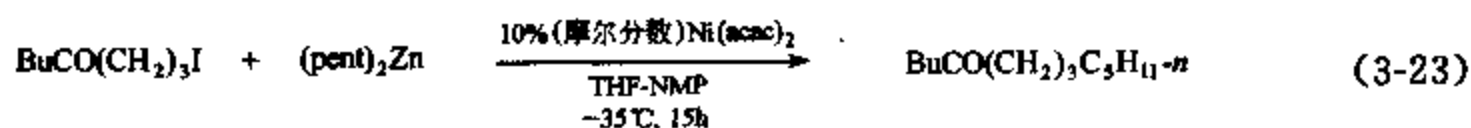


这里的  $FG^1$  可以是 Cl、OMe、CN、 $CO_2Et$  等;  $FG^2$  可以是酯基、酰胺、硫缩醛、苯硫醚等。

这一反应还可以拓展到两个  $sp^3$  碳中心之间的偶联<sup>[36]</sup>。

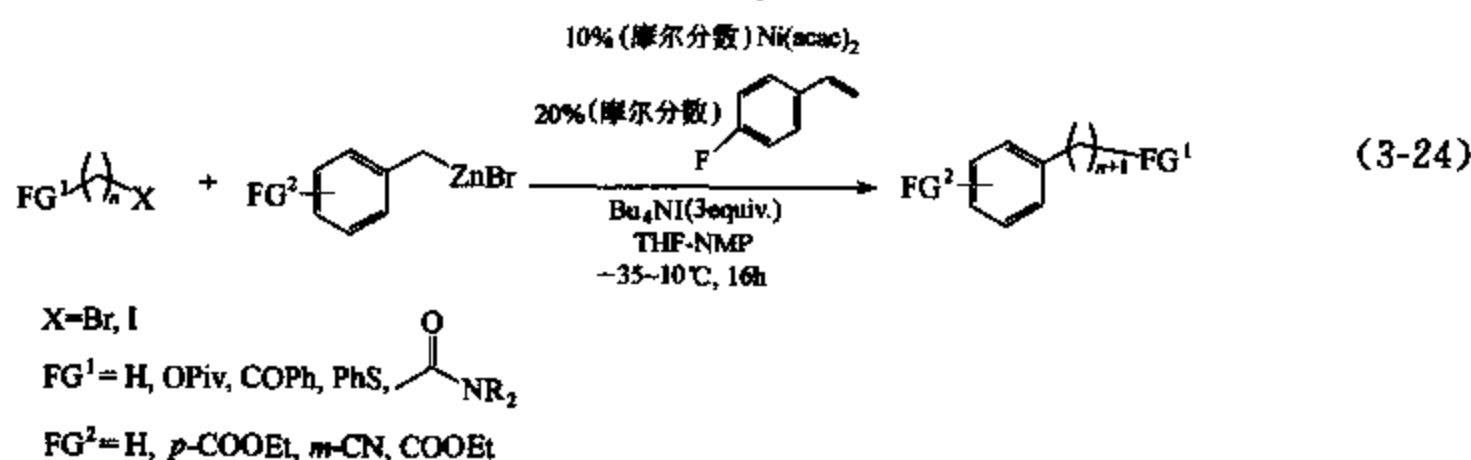


$FG^1$  为苯硫基、酯、酰胺、酮羰基、硫缩醛等;  $FG^2$  可以为 H、酯等。研究发现, 不仅间三氟甲基苯乙烯可以起到促进这类偶联反应的作用, 巴豆酸乙酯、苯乙酮等也可以起类似的作用。以丁基 (3-碘代丙基) 酮与  $(pent)_2Zn$  在  $Ni(acac)_2$  催化下的偶联反应为例, 配体 13~19 均能促进偶联反应<sup>[36]</sup>。

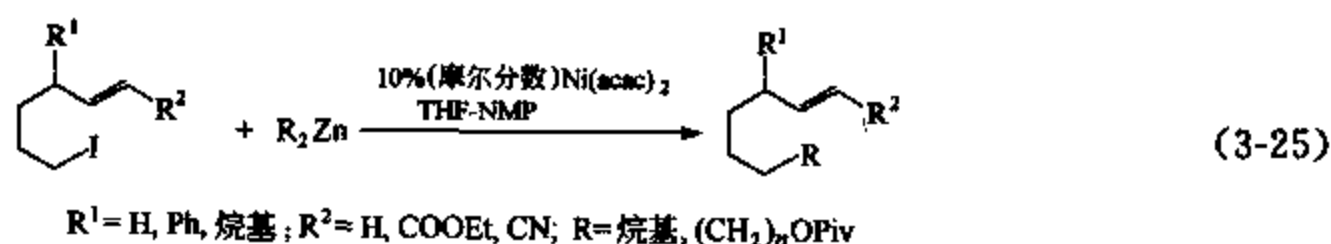


但加入对二硝基苯则完全阻止了偶联反应的进行, 显示反应可能是经过了自由基机理<sup>[36]</sup>。

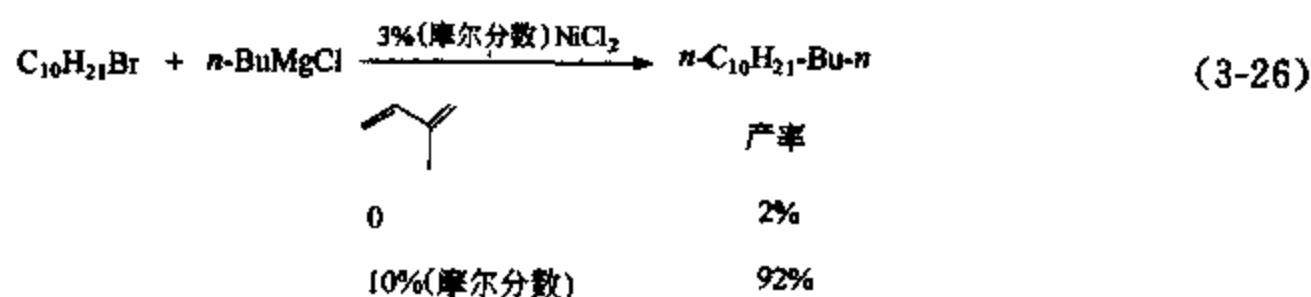
Knochel 等发现, 带官能团的烷基碘代物或溴化物与苄基锌试剂或烷基锌试剂发生偶联反应时, 使用 20% (摩尔分数) 对氟苯乙烯作为配体的情况下, 加入  $\text{Bu}_4\text{NI}$  可促进偶联反应的进行<sup>[37]</sup>。

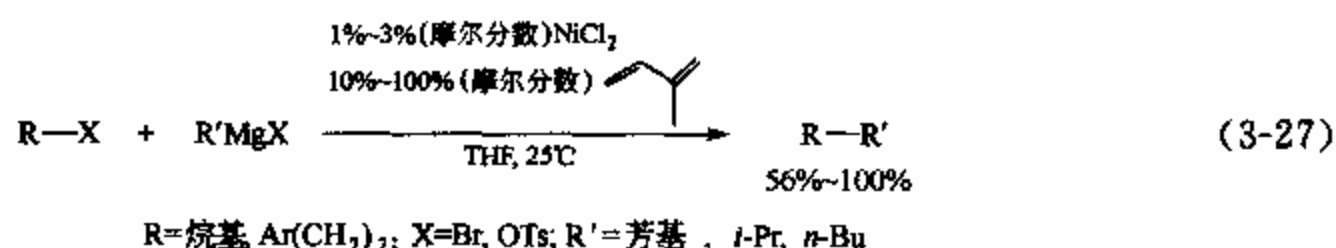


进一步的研究发现, 两个  $\text{sp}^3\text{-C}$  之间的偶联反应中, 烷基卤化物带有可参与配位的双键、羰基、腈基等都能促进  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  催化的反应<sup>[38]</sup>。

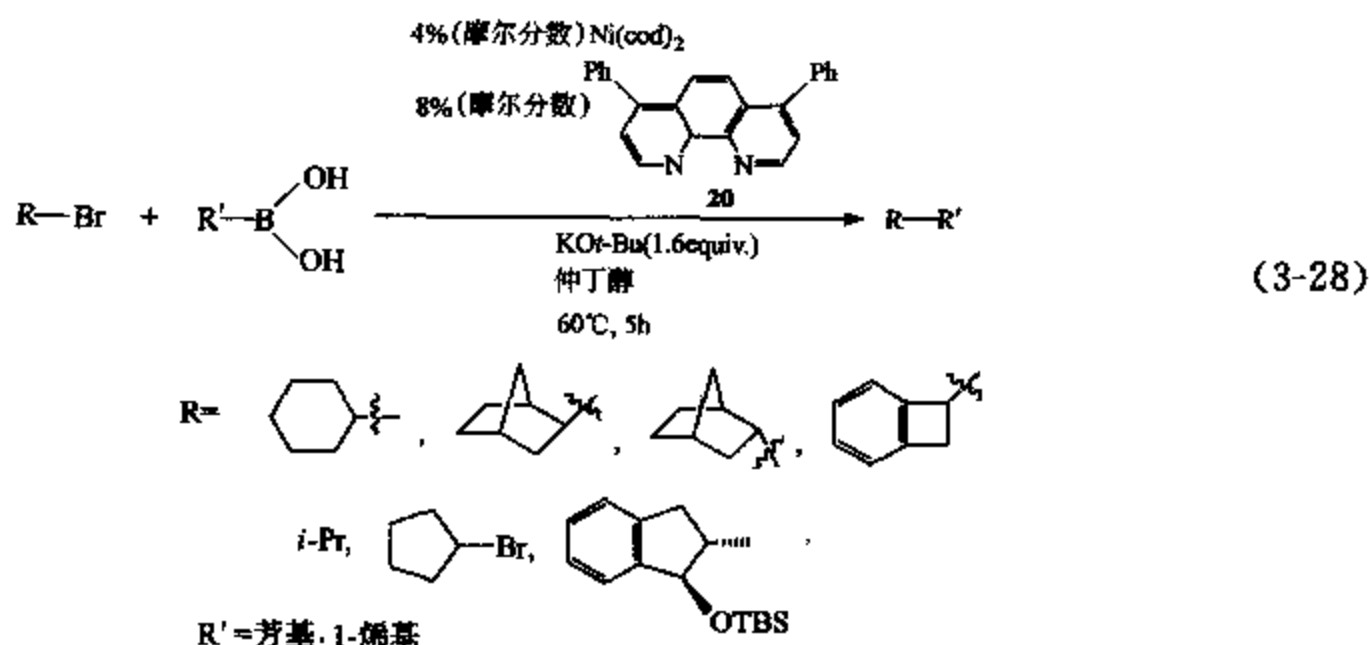


Kambe 等发现,  $\text{NiCl}_2$  催化的烷基卤化物或对甲苯磺酸酯与格氏试剂的偶联反应中, 1, 3-丁二烯具有很大的促进效果<sup>[39]</sup>。



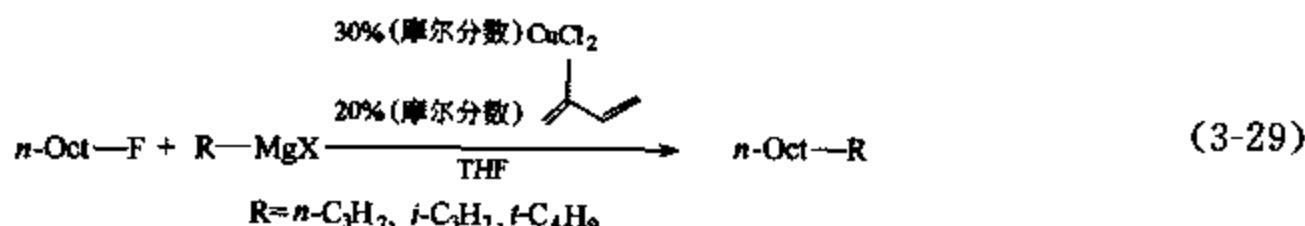


利用双氮配体 **20** 和 Ni(cod)<sub>2</sub> 作为催化剂可以催化二级烷基卤化物 (X=Br, I) 与有机硼酸的偶联反应<sup>[40]</sup>。



### 3.3.2 Cu 催化的偶联反应

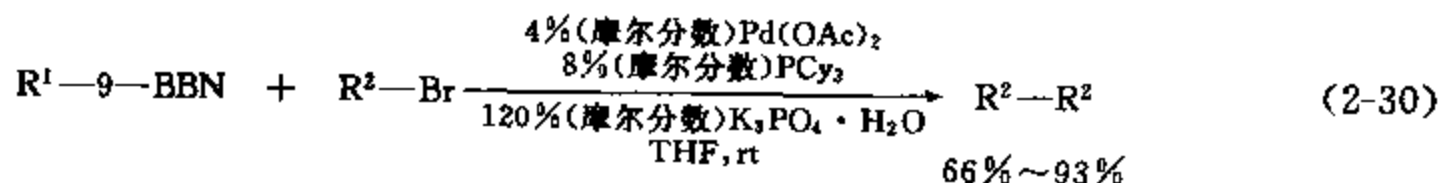
2-甲基-1,3-丁二烯甚至可用于烷基氟化物与格式试剂在镍或铜催化下的偶联反应<sup>[41]</sup>。



在大部分情况下, 加入 2-甲基-1,3-丁二烯效果非常明显, 但在 R=Ph 的情况下加入 2-甲基-1,3-丁二烯则产率下降。

### 3.3.3 钯催化的偶联反应

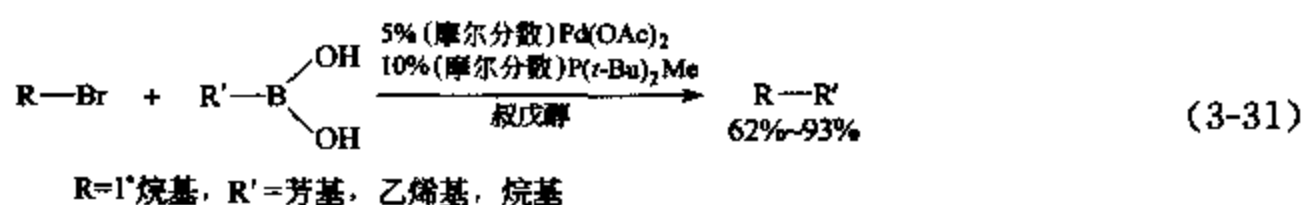
美国 MIT 的 Fu 等发现, 在钯催化的烷基卤化物与烷基硼试剂的偶联反应中带不同取代基的膦配体的促进作用相差很大, PCy<sub>3</sub> 和 P(*i*-Pr)<sub>3</sub> 效应较好, 其中以 PCy<sub>3</sub> 最好<sup>[42]</sup>。



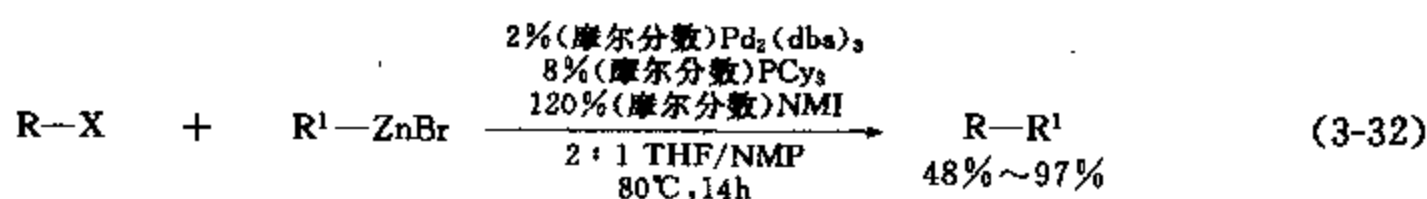
R<sup>1</sup> 可以为普通烷基或带有芳基、碳-碳三键、酯基的烷基或 1-烯基, R<sup>2</sup> 为一般烷基或带有 Cl、CN、COOEt 等官能团的烷基, 反应条件非常温和, 在室温下即可进行。同时必须指出, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O 中的结晶水对偶联反应非常重要, 使用无水 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 偶联反应不能进行<sup>[42]</sup>。

有机硼酸也可以参与 Pd(OAc)<sub>2</sub> 催化的与烷基溴化物的偶联反应。在这一反应中, 以 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O 作碱、PCy<sub>3</sub> 作为配体, THF 中的偶联反应产率小于 2%; 以 *t*-BuOK 作碱, 以 P(*t*-Bu)<sub>2</sub>Me 作配体在叔戊醇中的偶联反应效果较好。R 基团中可带酯基、醚、OTBS、

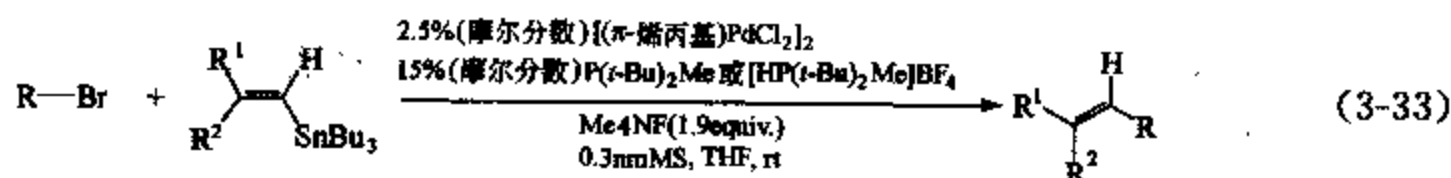
缩醛、CN、酰胺等官能团，反应在室温即可进行<sup>[43]</sup>。



Pd催化的 Negishi 偶联反应<sup>[1]</sup>也可以在 1°烷基卤化物（氯化物、溴化物、碘化物及对甲基磺酸酯）与烷基或烯基锌试剂之间发生<sup>[44]</sup>。反应以  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  作催化剂， $\text{PCy}_3$  作配体，在 2:1 THF/NMP 混合溶液中加热 80℃ 下进行。锌试剂中  $\text{R}^1$  为 1°烷基，可带 CN、酰胺、吡啶基、C—C 双键等官能团。

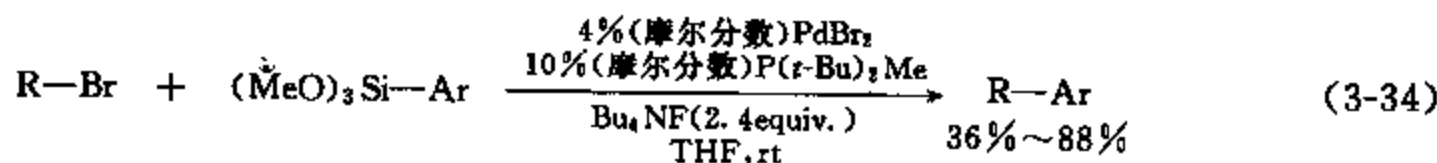


Fu 等研究了类似的 Stille 偶联反应<sup>[1]</sup>。烷基溴代物与烯基或芳基锡试剂以  $[(\pi\text{-烯丙基})\text{PdCl}_2]_2$  作催化剂，在  $\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}$  作配体的条件加入 1.9 倍量的  $\text{Me}_4\text{NF}$  可使反应顺利地顺利进行<sup>[45]</sup>。

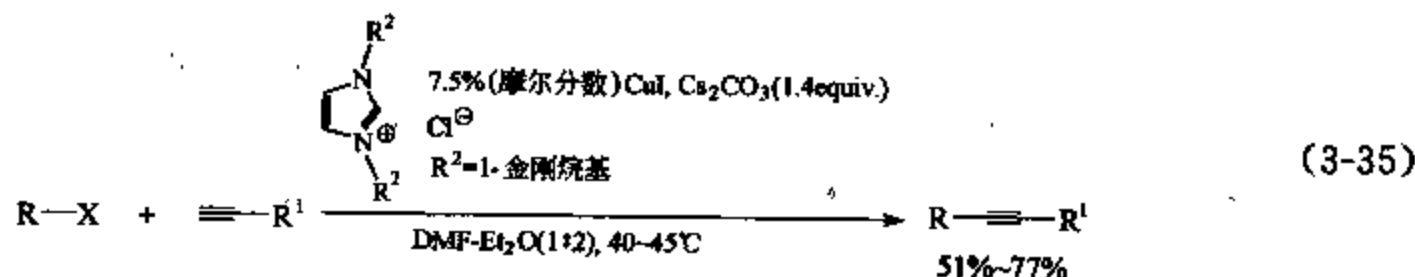


R 为带 C=C 键、缩醛、苯基、醚、腈、酰胺、缩醛等官能团的烷基或一般的烷基， $\text{R}^1$ =烷基、 $(\text{CH}_2)_n\text{Ph}$ 、 $(\text{CH}_2)_n\text{OTHP}$ ； $\text{R}^2$ =H 或 Me，反应在室温下即可进行。使用环己基二吡咯烷磷  $[\text{PCy}(\text{pyrrolidinyl})_2]$  作为配体则适用范围更广，不仅适用于烷基锡试剂，同时也适用于芳基锡试剂<sup>[46]</sup>。

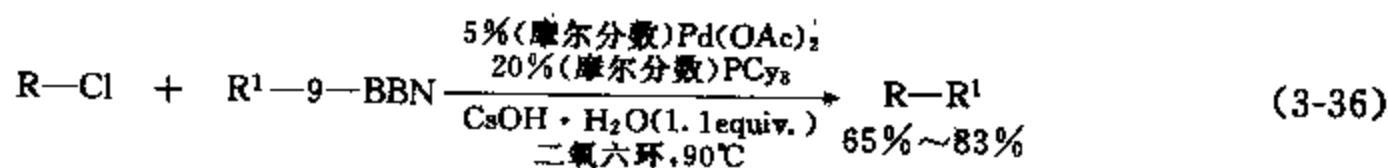
以  $\text{PdBr}_2$  作催化剂及  $\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}$  作配体加入 2.4 倍量  $\text{Bu}_4\text{NF}$  则可用于室温下的 Hiya-ma 偶联反应<sup>[1, 47]</sup>。R=烷基，上面可带很多官能团，Ar 可为苯基或萘基。



应用卡宾作配体还可以将烷基碘代物或溴化物应用于 Sonogashira 偶联反应<sup>[48]</sup>。



应用  $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]/\text{PCy}_3$  作催化剂甚至可以将烷基氯化物用于 Suzuki 偶联反应<sup>[49]</sup>。



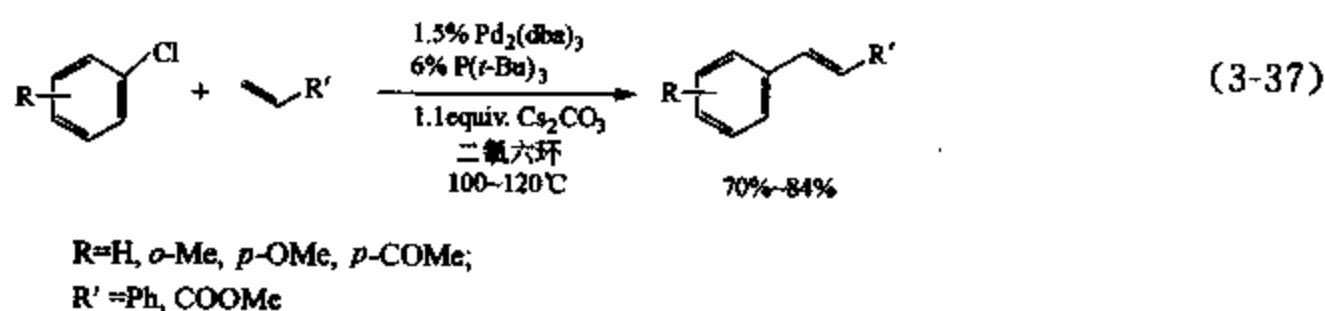
烷基对甲苯磺酸酯也可参与 Suzuki 偶联反应<sup>[50]</sup>。所用配体为  $\text{P}(t\text{-Bu})_2\text{Me}$ ，产率 55%~80%。

### 3.4 涉及氯化物的偶联反应

在过渡金属参与或催化的许多反应中, 由于溴化物及碘化物中 C—Br 或 C—I 键较弱, 都以它们作为起始原料, 而氯化物由于活性较低, 难以参加反应。但工业上生产的化学品中可大量供应的是氯化物, 且价格便宜。近几年人们在这方面开展了一些工作, 以下是一些例子。

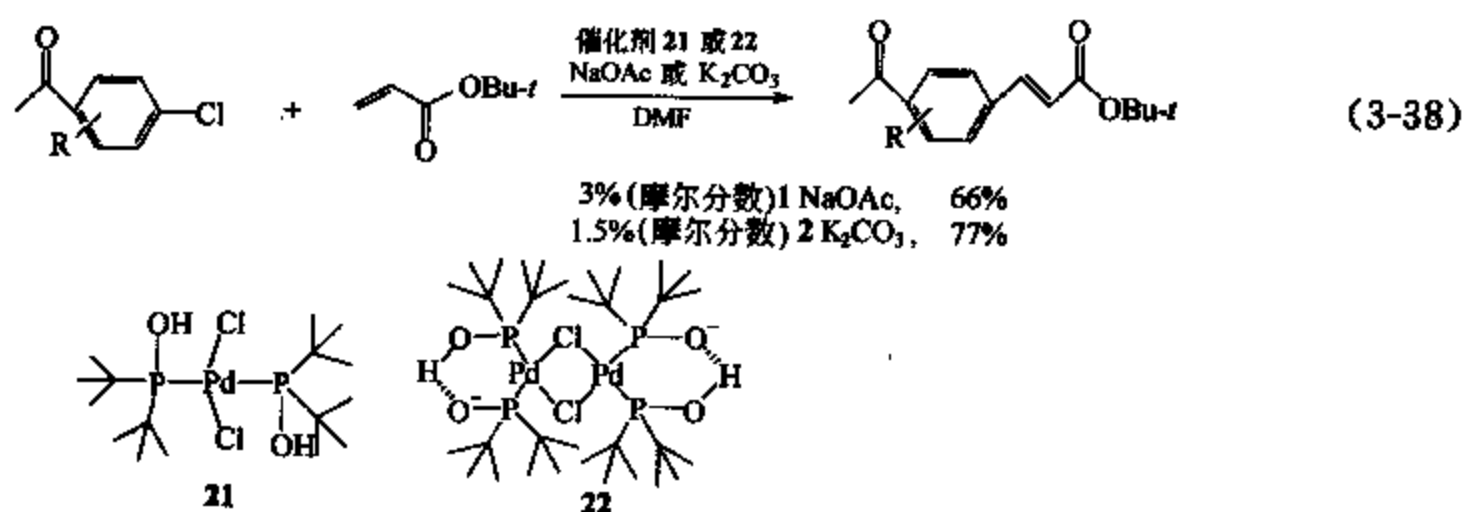
#### 3.4.1 Heck 反应<sup>[51]</sup>

Fu 等报道了利用大位阻富电子膦配体实现了钯催化的芳基氯化物与苯乙烯或丙烯酸酯的 Heck 反应<sup>[52]</sup>。



Beller 等研究了带有吸电子基团的芳基氯化物与苯乙烯的 Heck 反应, 发现碱和相转移催化剂都对反应有影响, 同时也发现  $\text{PCy}_3$  和  $\text{PBu}_3$  是比较好的配体<sup>[53]</sup>。

美国杜邦公司的 Li 等发展了利用空气中稳定的钯配合物 21 或 22 作催化剂来催化芳基氯化物的 Heck 反应<sup>[54]</sup>。



Herrman 等发现离子液体是一个芳基氯化物发生 Heck 反应的较好介质<sup>[55]</sup>。与传统溶剂相比, 在这一溶剂中, 底物的活性及已知有活性的 Heck 反应催化剂体系的稳定性均有不同程度的提高。

Jensen 等报道了钯杂环状催化剂 23 在芳基氯化物与苯乙烯的 Heck 反应中的催化性能<sup>[56]</sup>。在这一反应中, 作者提出了通过碳-氯键活化的  $\text{Pd}(\text{II})$ - $\text{Pd}(\text{IV})$ - $\text{Pd}(\text{II})$  机理, 这与传统 Heck 反应中的  $\text{Pd}(0)$ - $\text{Pd}(\text{II})$ - $\text{Pd}(0)$  是不同的 (图 3-12)。

#### 3.4.2 形成 C—C 单键的偶联反应

美国 Abbot Laboratories 的 Shen 报道以 NMP 为溶剂以  $\text{PCy}_3$  或  $\text{dppp}$  作配体的带吸电子基团芳基氯化物与芳基硼试剂的 Suzuki 偶联反应。 $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$  的催化效率比

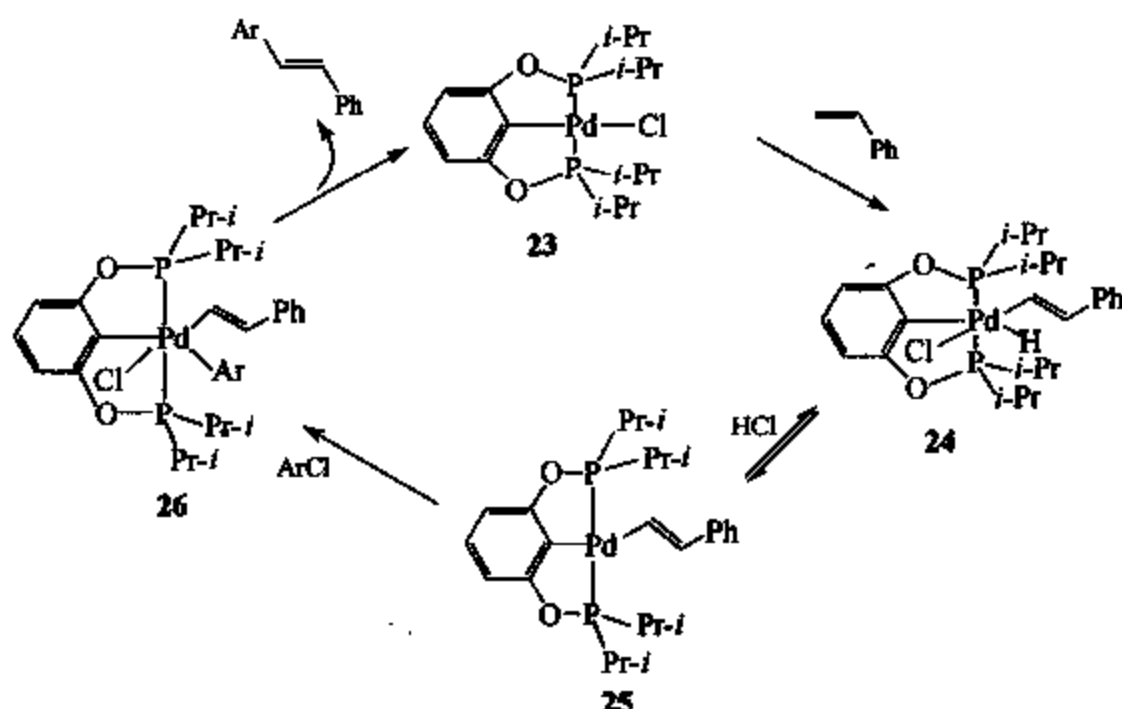
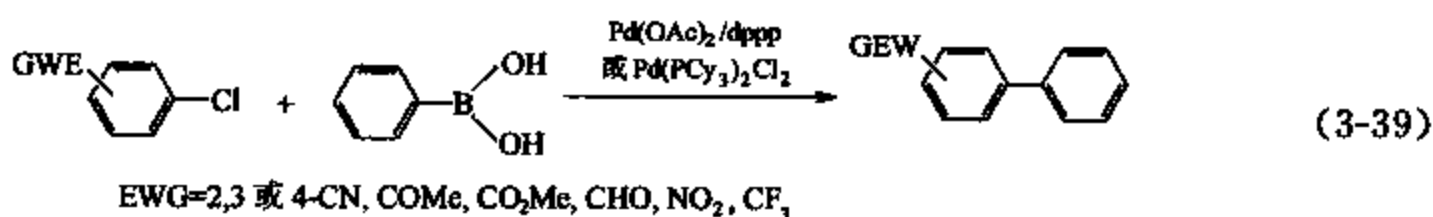
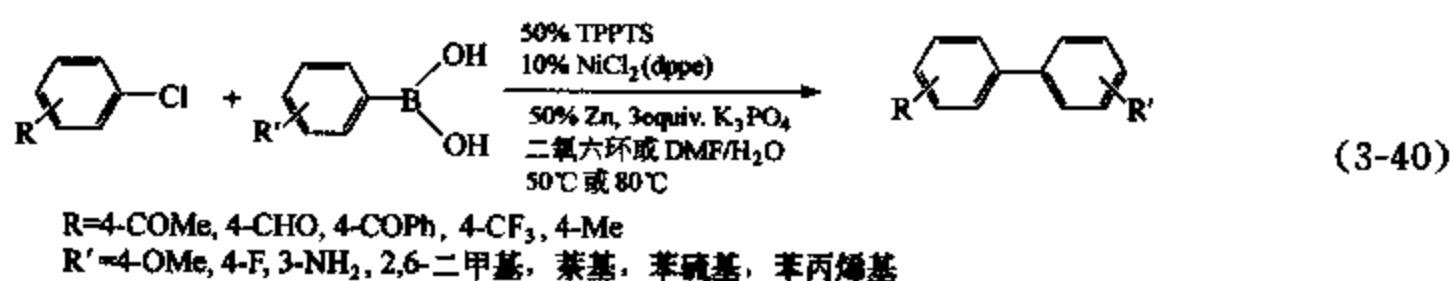


图 3-12 碳-氢键活化的 Pd(II)-Pd(IV)-Pd(II) 机理

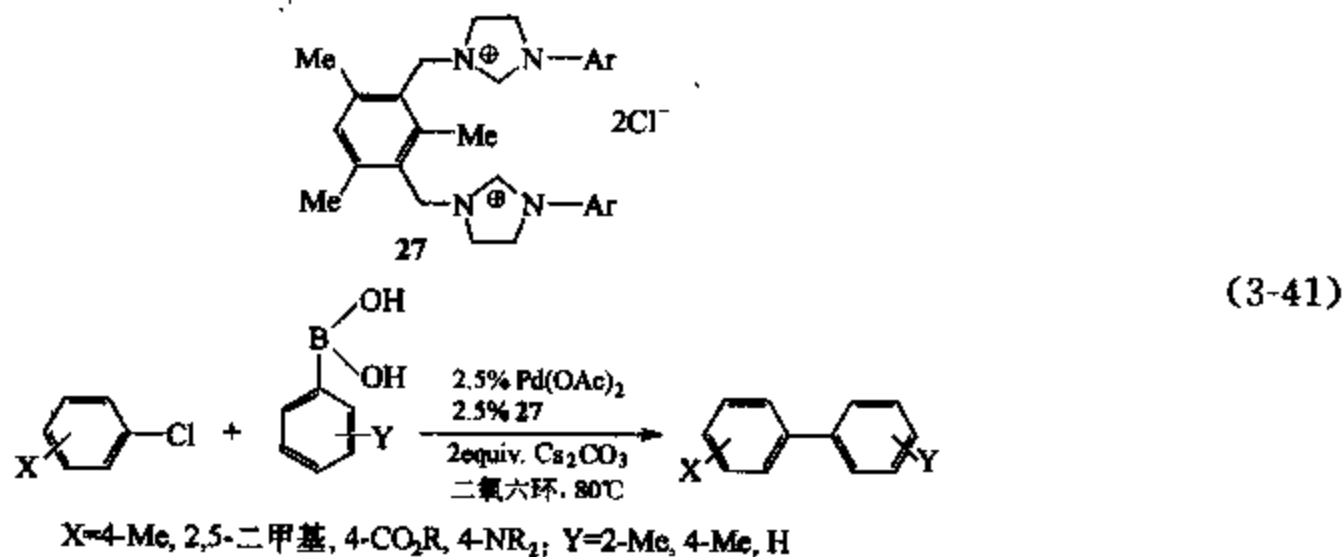
$\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$  高<sup>[57a]</sup>。Li 等报道了以配合物 21 为催化剂的类似反应<sup>[57b]</sup>。其中烯基氯不仅可以与有机硼试剂发生 Suzuki 偶联，它还可以与硫醇发生反应形成 C—S 键<sup>[57b]</sup>。



法国的 Genêt 等报道了水溶性镍体系催化的芳基硼及芳基氯化物的偶联反应<sup>[58]</sup>。

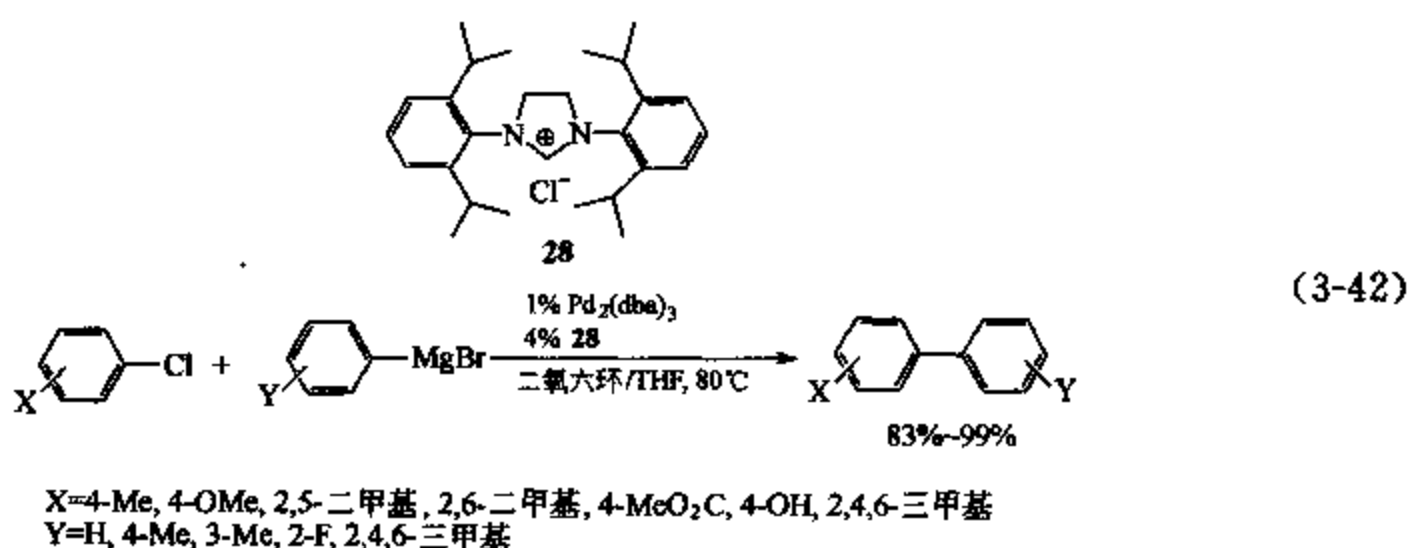


Trudell 等报道了以卡宾前体 27 与碱作用形成的卡宾作为配体的钯催化的 Suzuki 偶联反应<sup>[59]</sup>。

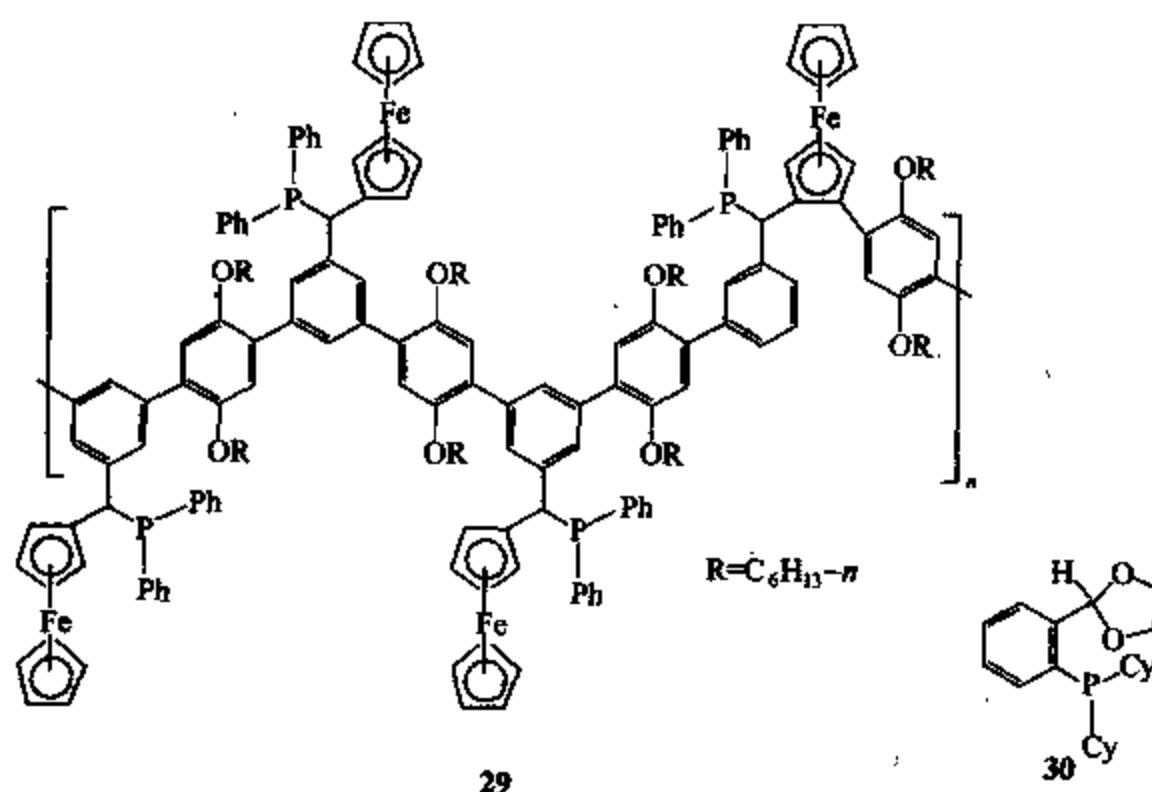


Nolan 等报道了以卡宾前体 28 与碱反应生成的卡宾作配体的钯催化的芳基氯化物与芳基格氏试剂的偶联反应<sup>[60]</sup>。



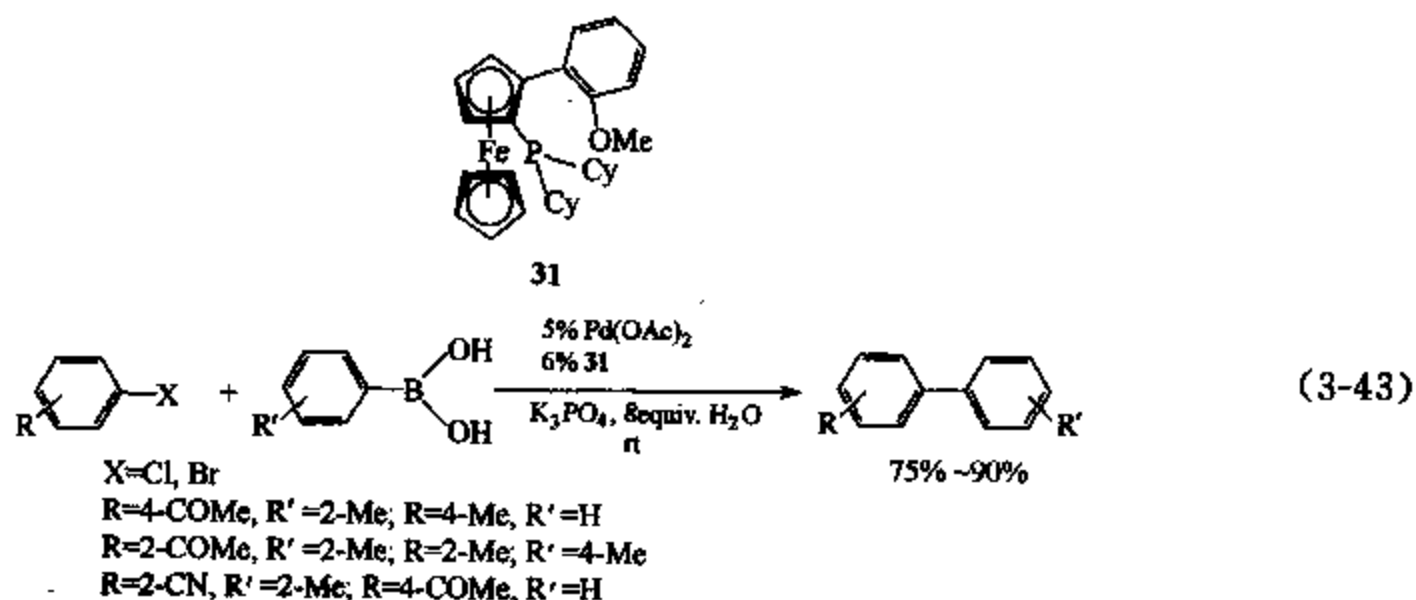


Hu 等报道了以高分子链作骨架的膦配体 **29** 的钯催化的芳基氯化物与芳基硼试剂的偶联反应<sup>[61]</sup>。芳基氯化物上可带对位酰基、甲基、甲氧基等。



Guram 等报道了单膦配体 **30** 在钯催化的芳基氯化物与芳基硼化物的 Suzuki 偶联反应中催化性能。反应产率在 83%~97% 之间。氯化物的芳基上可带  $\text{CF}_3$ 、缩醛、芳氧基、邻位甲基等。

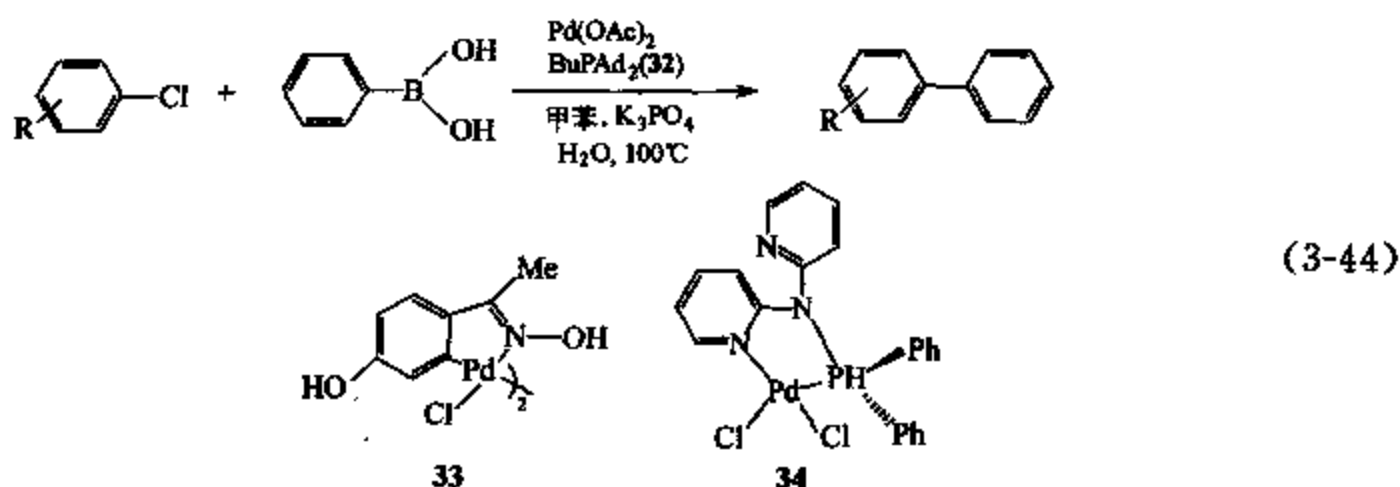
Johannsen 等报道了基于二茂铁的单膦配体 **31** 的类似催化性能 (Suzuki 反应中)<sup>[63]</sup>。



利用该配体还实现了  $\alpha$ -溴代- $\beta$ -甲基萘与  $\beta$ -甲基- $\alpha$ -萘基硼酸的不对称偶联反应, ee 值高

达 54% (R)。

Beller 等报道了以金刚烷为骨架的单膦配体 32 在以甲苯为溶剂  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  为催化剂取代氯苯和 3-氯吡啶的 Suzuki 偶联反应<sup>[64]</sup>。

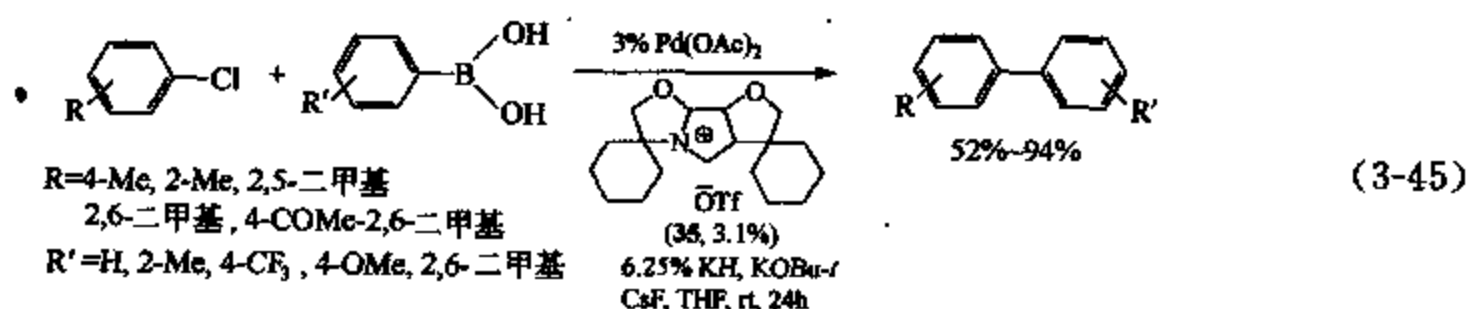


Beller 等发现, 以  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  和  $\text{P}(\text{OR})_3$  形成的催化体系也能催化芳基氯化物的 Suzuki 偶联反应<sup>[65]</sup>。反应在甲苯中进行, 以  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  或  $\text{NaOH}$  为碱。

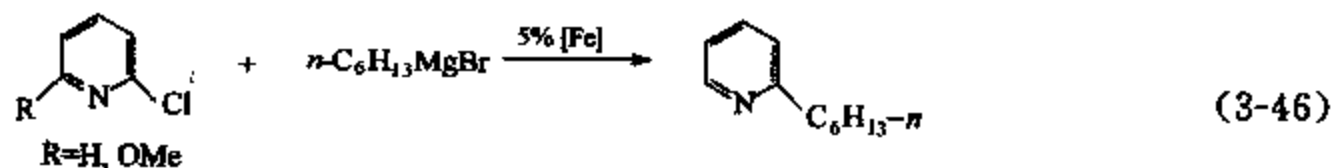
环钯化配合物 33 也能很好地催化芳基氯化物或吡啶基氯化物与有机硼酸的 Suzuki 偶联反应<sup>[66]</sup>。芳氯也可发生类似反应。

Kempe 等报道了 N, P 双齿配体  $\text{R}_2\text{PNR}^1\text{R}^2$  ( $\text{NR}^1\text{R}^2$  为吡啶基氨基) 与钯形成的配合物 34 在 4-氯苯腈或 3-氯吡啶的 Suzuki 偶联反应中的催化性能, 反应以  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  或  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  或  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  为催化剂<sup>[67]</sup>。

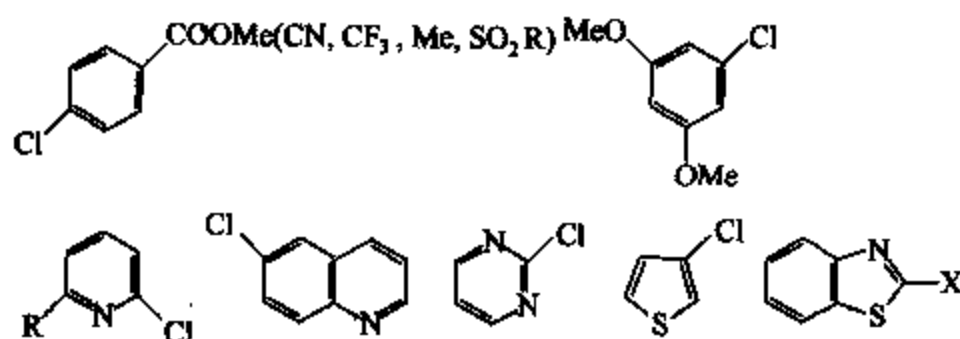
Glorius 等发现, 带有较大立体位阻的含氮杂环卡宾配体前体 35 与碱作用生成的卡宾配体能使立体位阻较大的芳基氯化物在室温下参与 Suzuki 反应<sup>[68]</sup>。



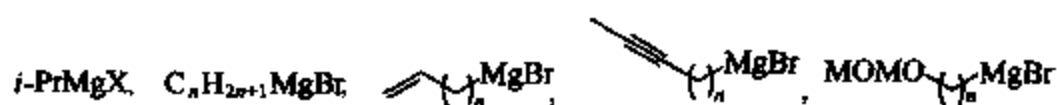
Fürstner 等发现, 铁配合物  $\text{Fe}(\text{acac})_2$ 、 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 、 $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{Fe}(\text{salen})\text{Cl}$  等能催化芳基氯化物与格氏试剂的偶联反应<sup>[69]</sup>。



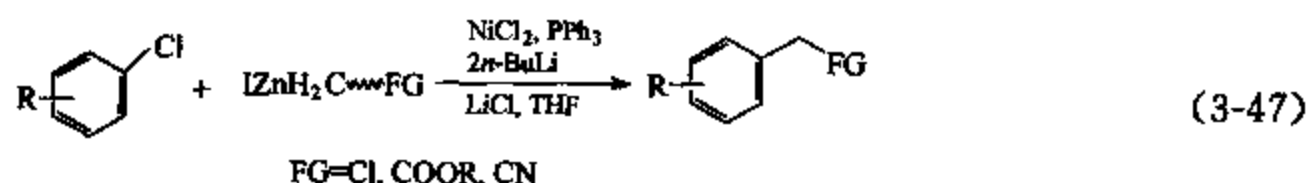
下列氯化物均可以参与反应:



带  $sp^2$  碳的格氏试剂及烯丙基格氏试剂的产率很低, 甚至为 0。格氏试剂为:

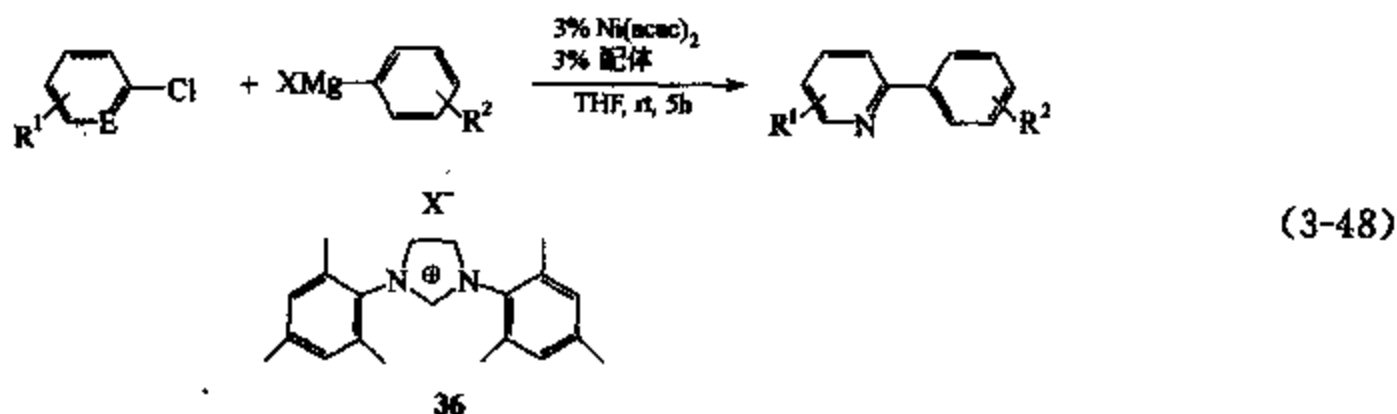


Lipshutz 等发现, 以零价镍作催化剂, 芳基氯化物与带官能团的锌试剂可顺利发生偶联反应<sup>[70]</sup>。

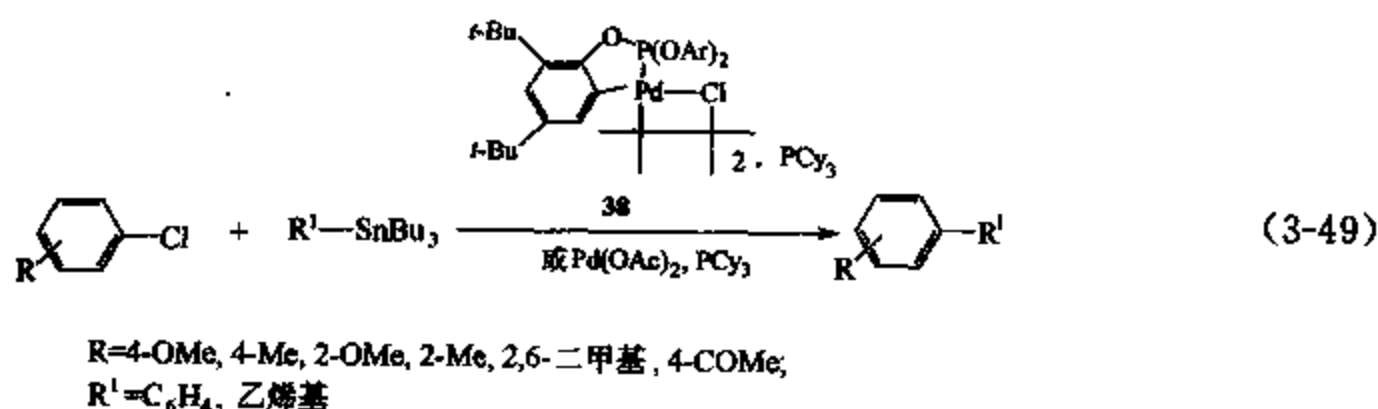


R 可以为烷基、烷氧基、酯基、醛基、酮基等, LiCl 的加入彻底抑制了底物的自身偶联<sup>[70]</sup>。

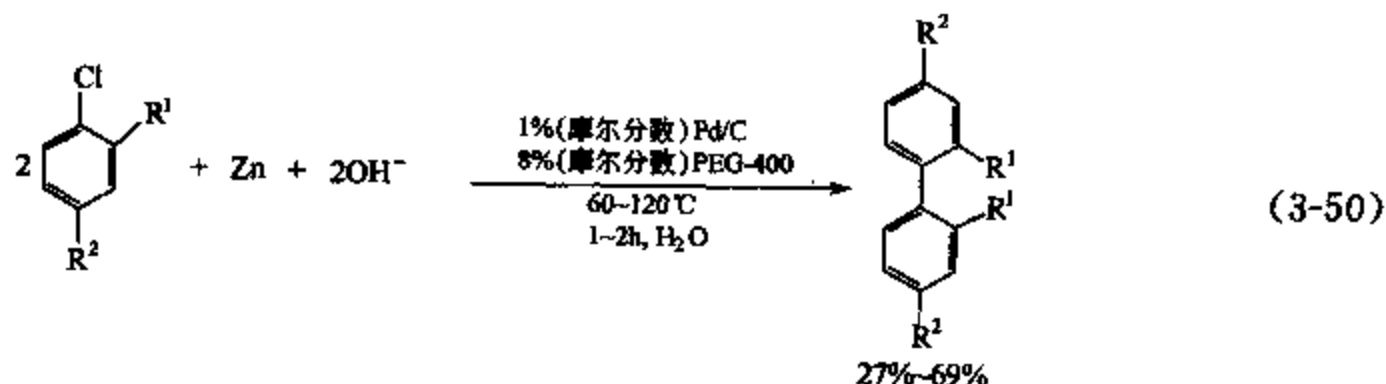
Herrman 等发现, 以  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  作催化剂, 以卡宾前体 28、36 或  $\text{PBU}_3\text{-t}$  (37) 为配体的芳基氯化物与芳基格氏试剂的偶联反应, 在大部分情况下产率较高<sup>[71a]</sup>。Li 等报道了以  $t\text{-Bu}_2\text{P}(\text{X})\text{H}$  ( $\text{X}=\text{S}$  或  $\text{O}$ ) 为配体的类似反应<sup>[71b]</sup>。



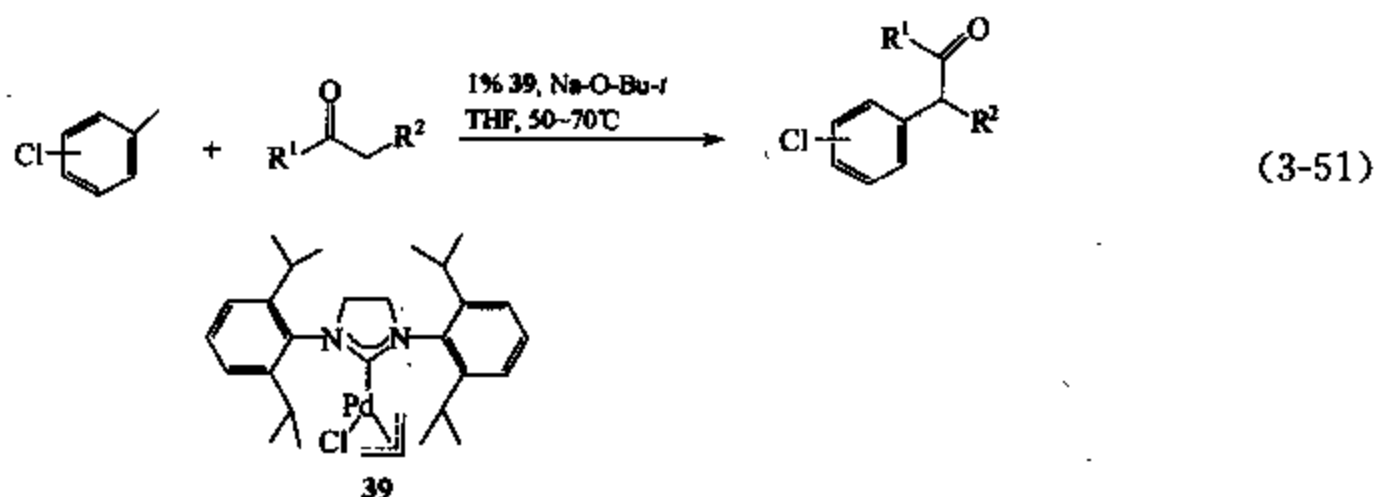
Bedford 等发现,  $\text{PCy}_3$  作配体环钯配合物 38 可催化芳基氯化物与有机锡试剂的 Stille 偶联反应<sup>[72]</sup>。



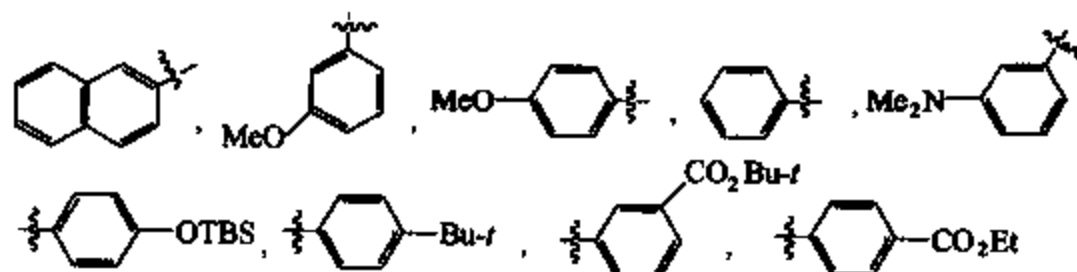
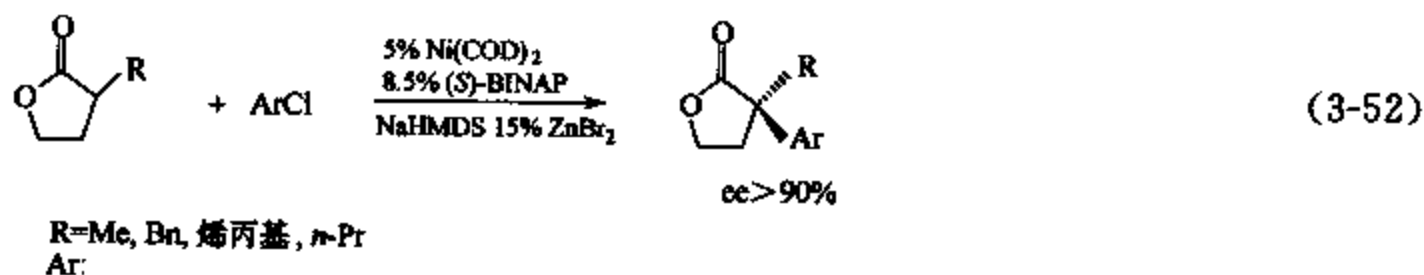
Sasson 等还发现了以 Pd/C 为催化剂的芳基氯化物的自身偶联反应<sup>[73]</sup>。反应以 PEG-400 为配体, Zn 为还原剂。反应的主要副反应为氯化物中 C—Cl 键的还原。



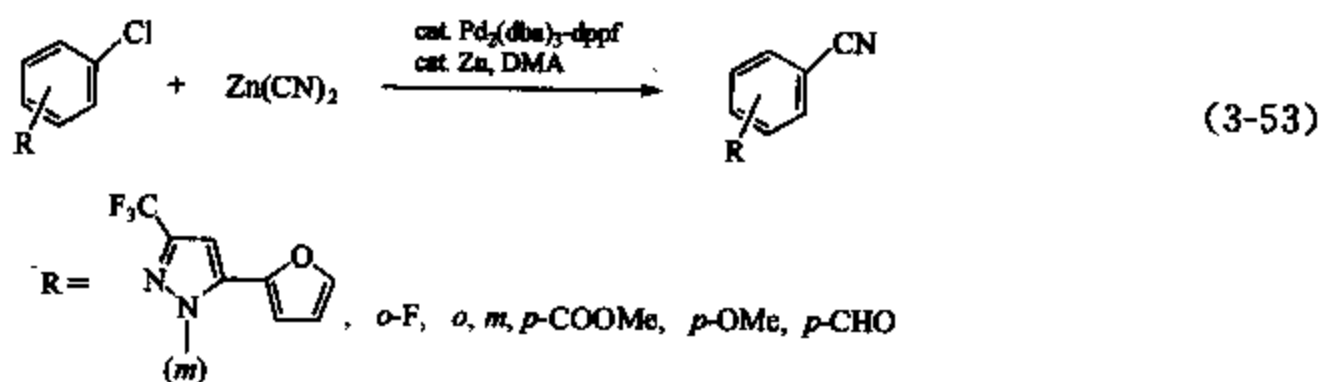
Nolan 等还以含氮杂环卡宾为配体的钯配合物 39 实现了以芳基氯为试剂的酮的  $\alpha$ -芳基化反应<sup>[74]</sup>。



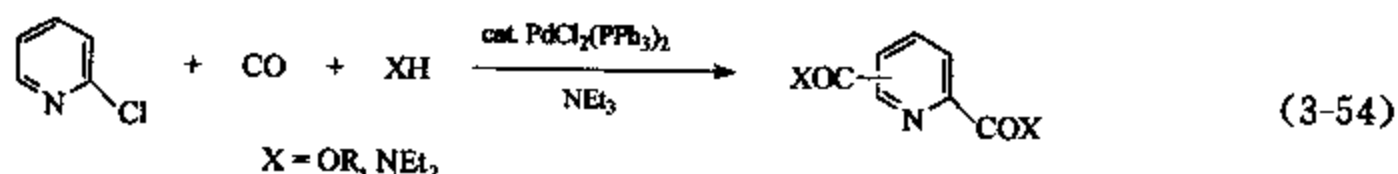
Buchwald 等也实现了以 BINAP 为配体的镍催化的  $\gamma$ -丁内酯与芳基氯化物的  $\alpha$ -芳基化反应<sup>[75]</sup>。



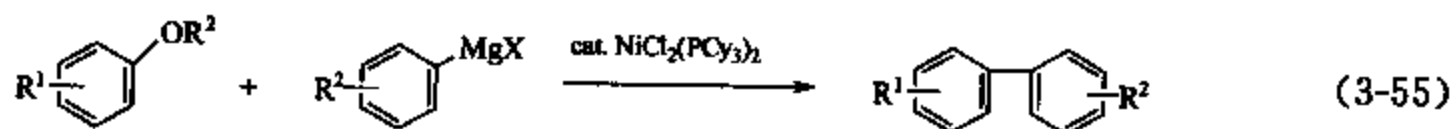
Jin 等报道了特殊结构的芳基氯化物与  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  在  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  和  $\text{dppf}$  催化下形成芳基腈的反应<sup>[76]</sup>。这类反应也可以以  $\text{KCN}$  作为试剂<sup>[77]</sup>。



特定结构的芳基氯化物在  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  催化下还可以发生羰基化反应<sup>[78]</sup>。

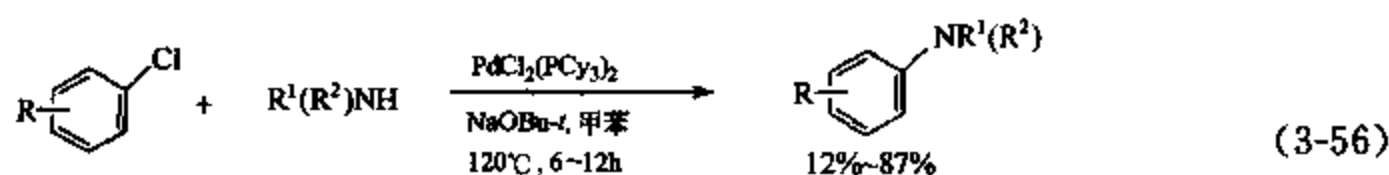


Dankwardt 最近还报道了镍催化的芳基甲酸酯与芳基格氏试剂的偶联反应<sup>[79]</sup>。



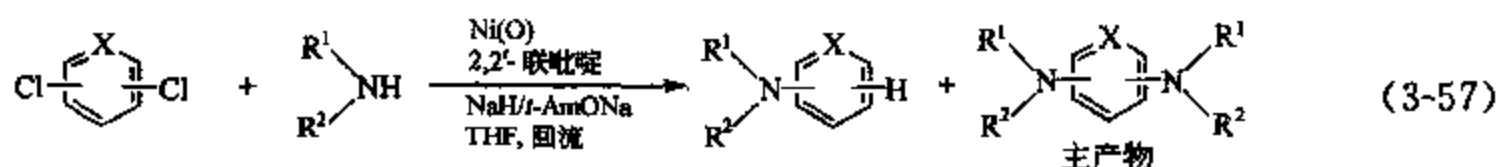
### 3.4.3 C—N 键形成

1997 年, Tanaka 等报道了以大位阻富电子的  $\text{PCy}_3$  为配体的  $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  为催化剂的芳基氯化物与仲胺的偶联反应<sup>[80]</sup>。芳基氯化物上的  $\text{R}$  为吸电子基团时产率较高。

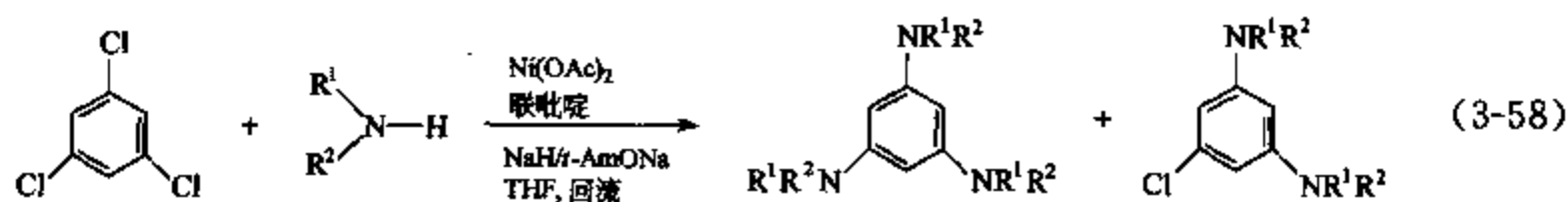


$\text{R} = \text{H}, p\text{-Me}, p\text{-CN}; \text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$ : 二烷基胺, 芳基甲基胺

2000 年, Fort 等报道了以零价镍和联吡啶为催化剂的芳基二氯化物与二烷基胺的偶联反应<sup>[81]</sup>。反应在大部分情况下以生成双氨基化产物为主, 有少量单氨基化而另一碳-氯键被还原的产物生成。

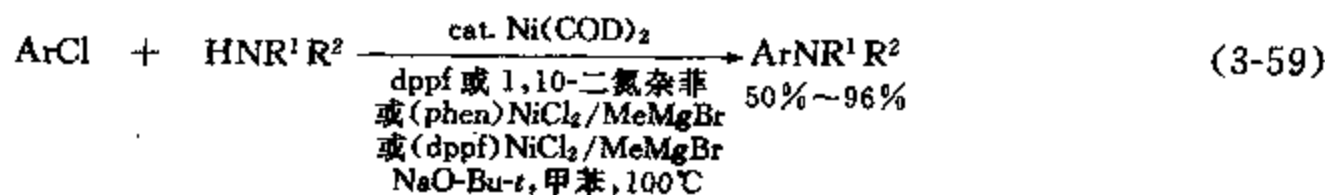


1,3,5-三氯代苯则以三氨基苯为主产物。



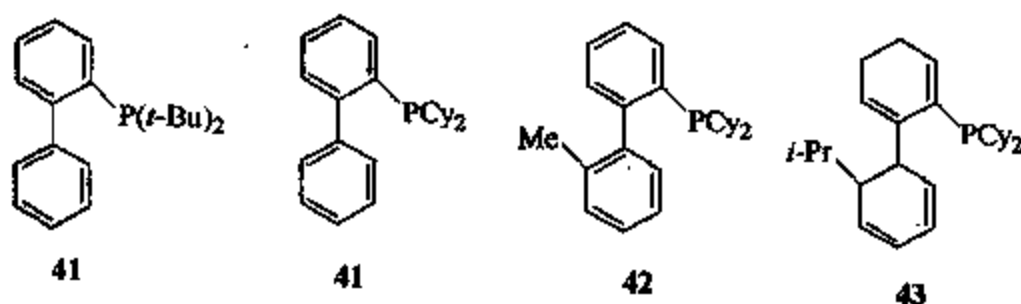
在类似条件下二胺可以与单芳基氯生成二芳基化产物<sup>[82]</sup>。

1997 年, Buchwald 等曾报道  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  催化的芳基氯化物与伯胺或仲胺生成芳基的胺反应<sup>[83]</sup>。

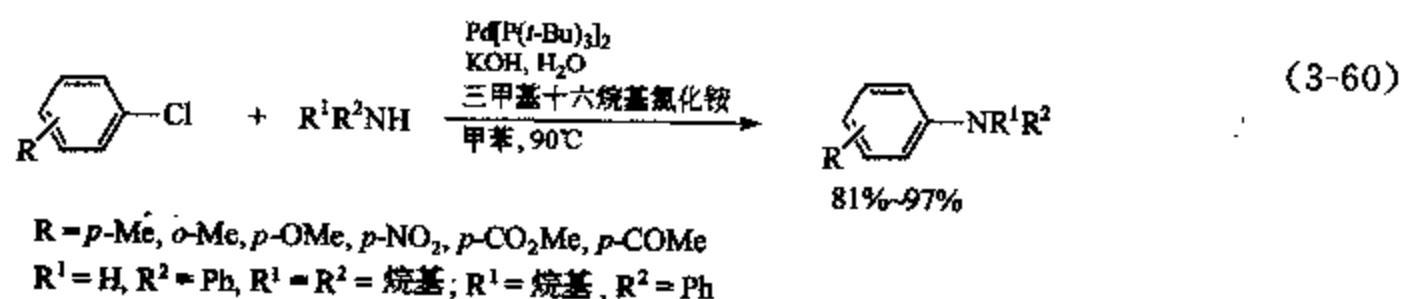


2001 年, Hartwig 等研究了钯催化下的芳基氯与胺的胺化反应, 发现碱对氯化物与钯的氧化加成有促进作用<sup>[84]</sup>。2003 年, 英国科学家 Caddick 和 Cloke 等报道了以卡宾作为配体的钯催化的芳基氯化物与胺的反应机理研究, 仔细研究了其中的取代基对芳基氯化物氧化加成的影响<sup>[85]</sup>。

2000 年, Buchwald 等还报道了基于联苯二环己基膦为配体的钯催化的芳基氯化物与伯胺或仲胺的偶联反应<sup>[86]</sup>。

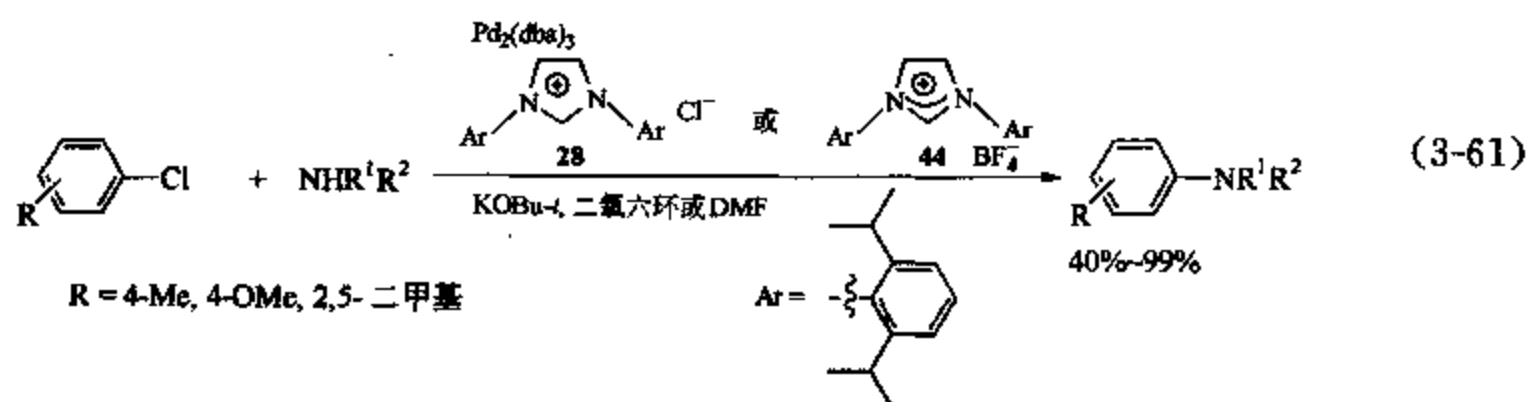


2002 年, Hartwig 等报道了在相转移条件下的 Pd 催化的芳基氯 (溴化物) 的氨基化反应<sup>[87]</sup>。



2003 年, Lipshutz 等报道了 Ni/C 作为催化剂的芳基氯化物与胺或格氏试剂的偶联反应, 反应仍需加入配体如 dppf、dppp、 $\text{PR}_3$  [88]。

Nolan 和 Hartwig 等报道了以 28 或 44 在碱性条件下生成的卡宾为配体的  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  催化的芳基氯的胺化反应 [89, 90]。



Doye 等发现, 以邻位 1-炔基取代的芳基氯与胺发生在  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  催化下炔烃的分子内胺氢化反应, 生成烯胺化合物 46, 然后此烯胺与碳-氯键发生分子内偶联反应生成吲哚类化合物 (图 3-13) [91]。

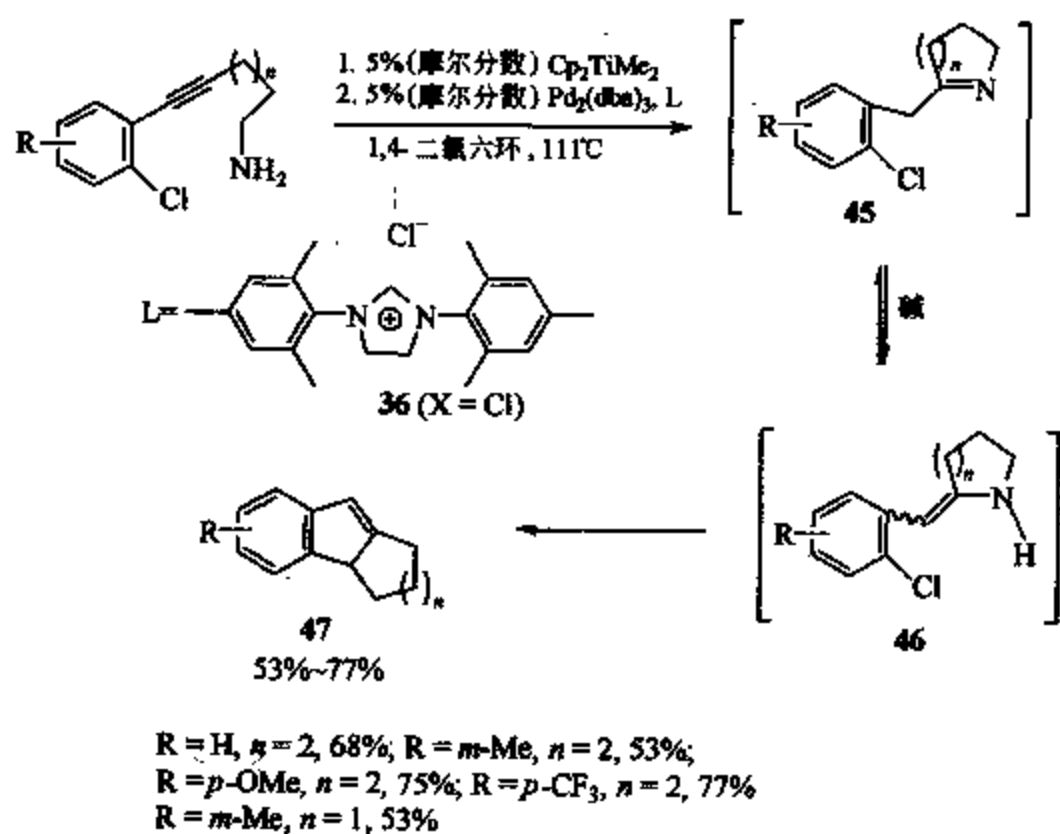
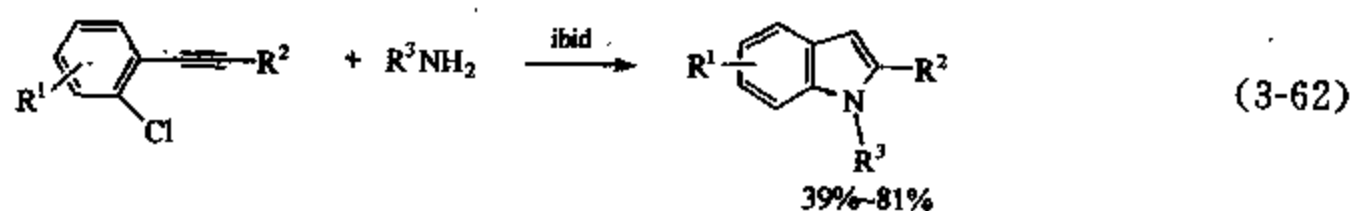
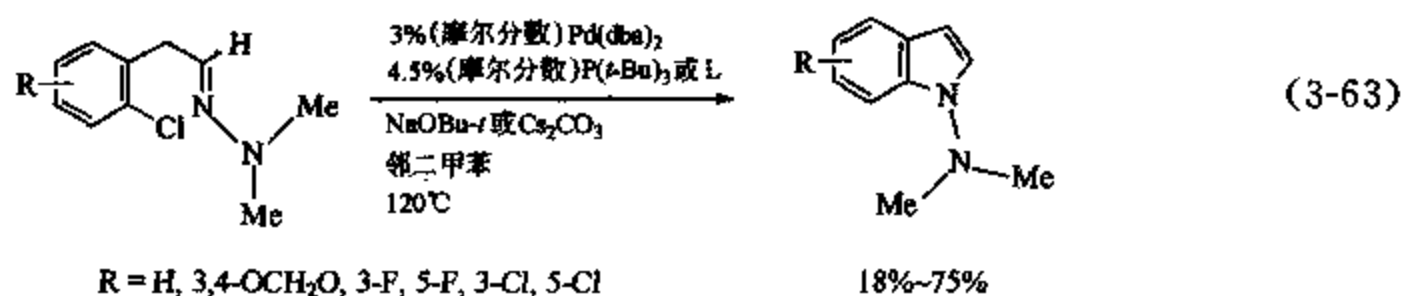


图 3-13 吲哚类化合物的合成

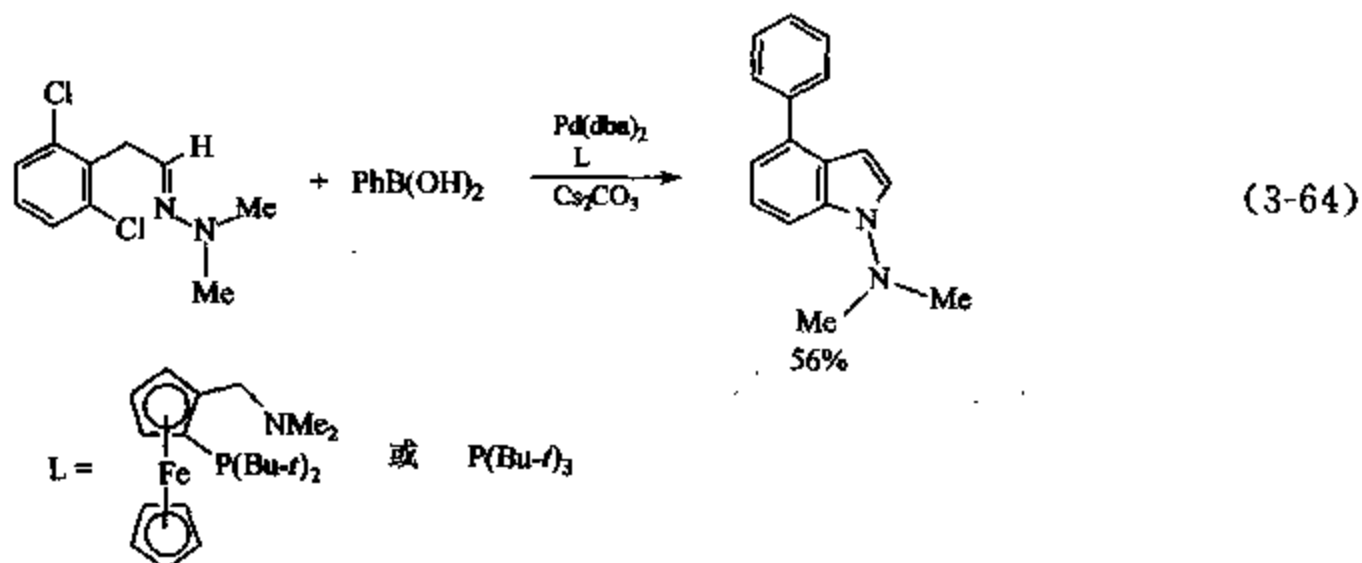
同时也可以通过分子间的邻位-1-炔基取代的氯化物与胺发生分子内反应来生成吲哚类化合物 [91]。



Watanabe 等还发现, 在钨催化下胺可以与芳基氯化物发生分子内偶联反应生成吲哚化合物 [92]。



底物中若含有两个碳-氯键，则可同时发生胺化反应和 Suzuki 偶联反应<sup>[92]</sup>。



反应经过了氧化加成，亚胺去质子化重排成烯胺和还原胺化的过程（图 3-14）<sup>[91, 92]</sup>。

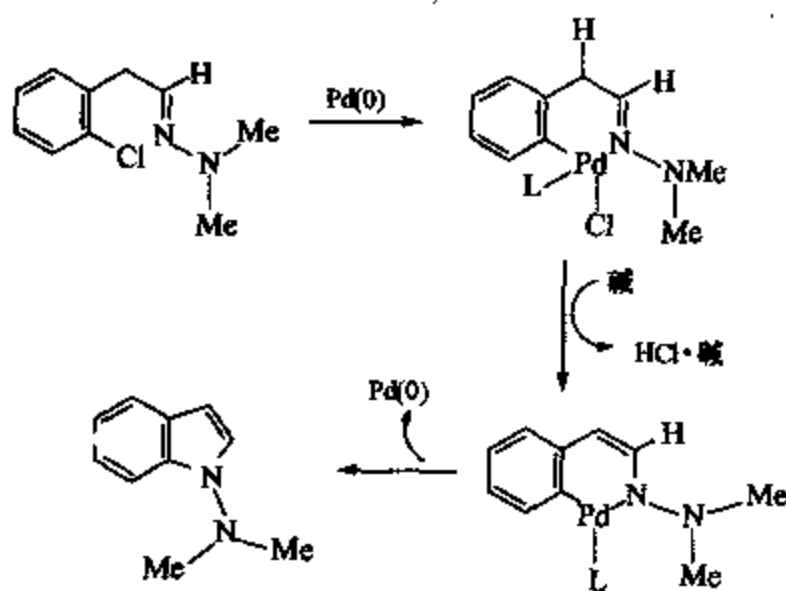


图 3-14 氧化加成和亚胺去质子化重排成烯胺以及还原胺化的过程

Li 等利用他们发展的配体观察到了芳基氯化物的胺化及硫化反应<sup>[54]</sup>。

### 3.5 涉及末端炔烃的反应

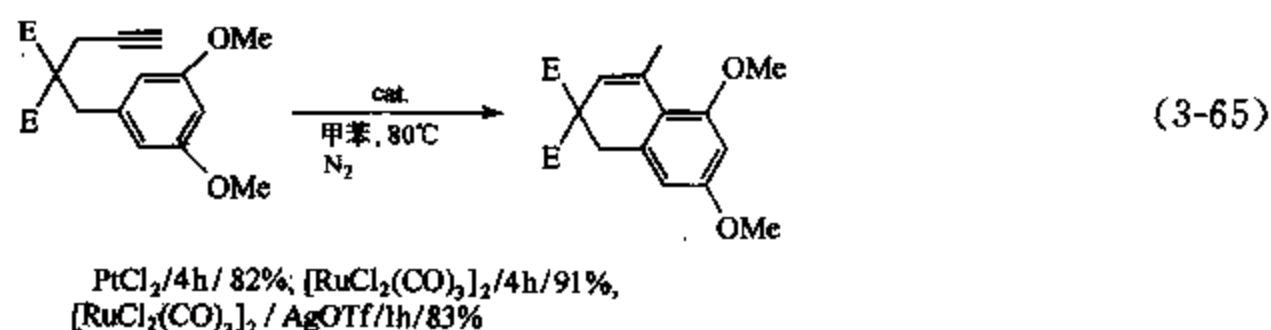
过渡金属有机化学的一个明显特征是一般情况下与主族元素金属试剂不反应的非极性键如碳-碳双键及碳-碳三键的活化，典型的反应是碳-金属化反应。另一类反应是被金属络合的碳-碳不饱和键接受外来试剂的进攻。最近发现，以末端炔为底物，经过渡金属化合物活化后可接受芳烃、烯烃等的进攻，同时过渡金属盐与末端炔作用还可生成金属卡宾中间体，这两个方面的工作为过渡金属有机化学的发展打开了新局面。

#### 3.5.1 与过渡金属配位的炔接受烯烃或芳烃的进攻

Murai 等<sup>[93]</sup>在 2000 年报道了 Ru 或 Pt 化合物催化的末端炔烃取代的芳烃的成环反应，

成环的方式取决于炔烃与芳烃之间链的长短。

反应中发现加入 AgOTf 可以增加催化剂的活性。



反应机理的关键是被金属化合物配位的三键接受芳烃的亲核进攻 (图 3-15)。

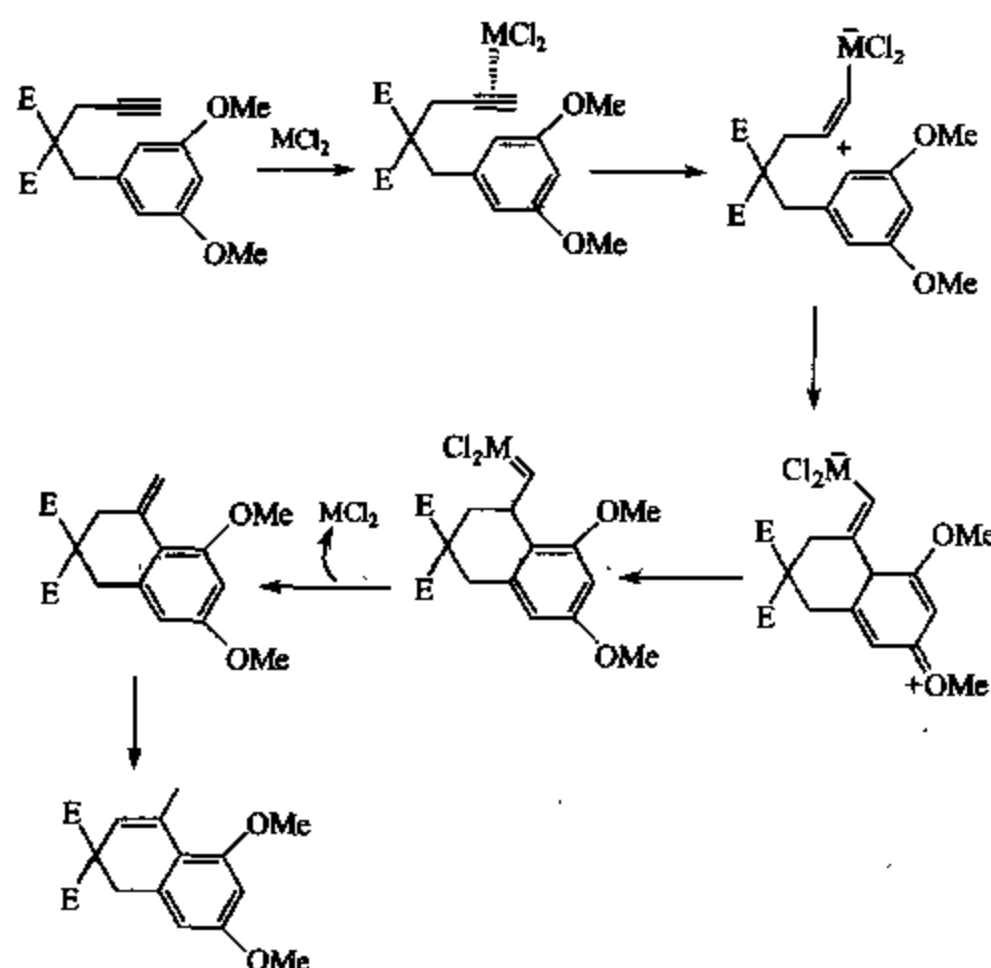
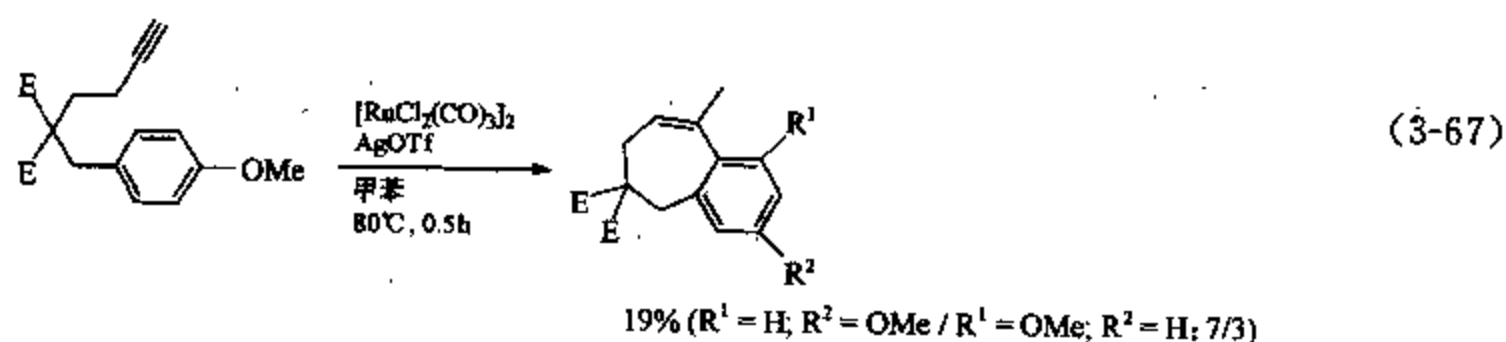
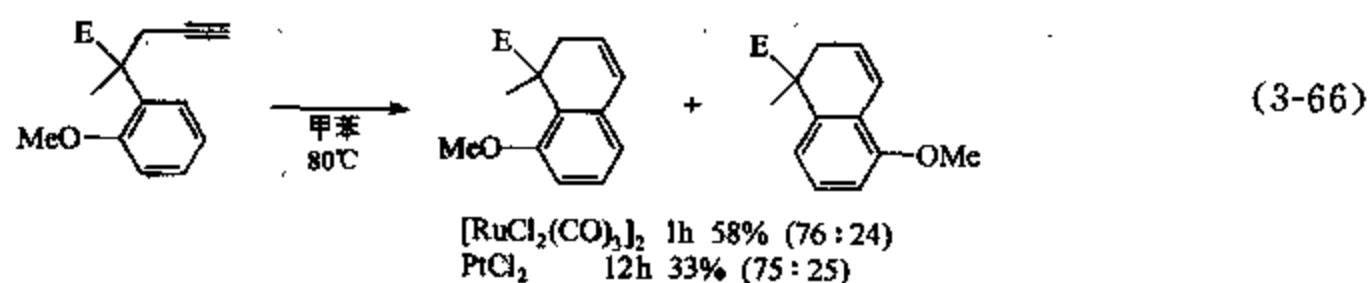


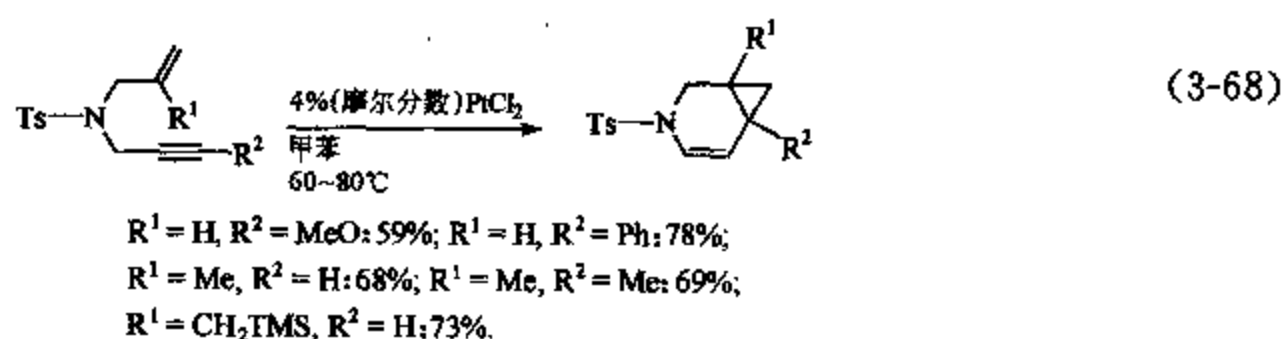
图 3-15 被金属化合物配位的三键接受芳烃的亲核进攻

在这类反应中,生成六元环是比较有利的,五元环/六元环的竞争中生成六元环,而生成七元环的产率很低。





2000 年, Fürstner 等报道了炔烃在配位后接受分子内烯烃及氧原子的进攻<sup>[94]</sup>。



作者认为反应机理是: 经过了被配位的炔烃与分子内烯烃作用生成四元环中间体, 再经碳-碳迁移生成三元环物种 (图 3-16)。

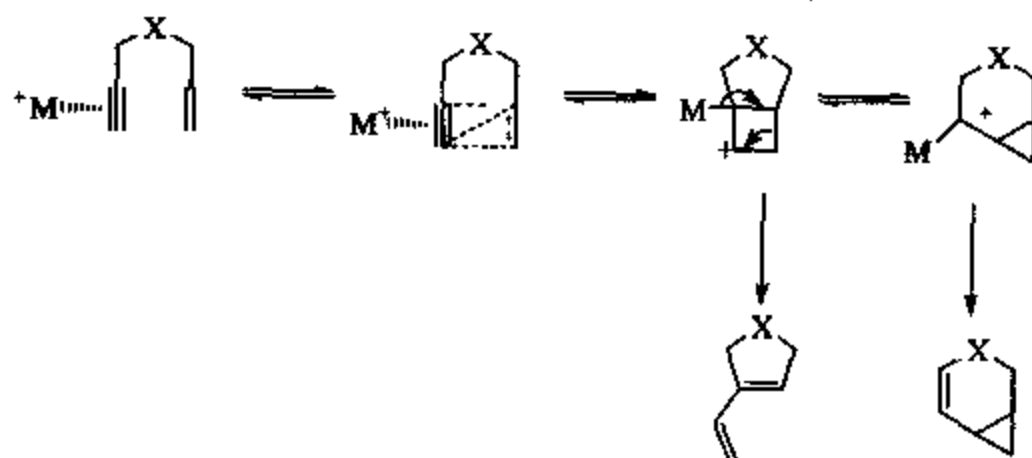


图 3-16 炔烃接受分子内烯烃及氧原子进攻的机理

在适当的位置引进氧原子, 则氧原子优先于碳-碳双键参加反应, 生成四氢呋喃衍生物 (图 3-17)<sup>[94]</sup>。

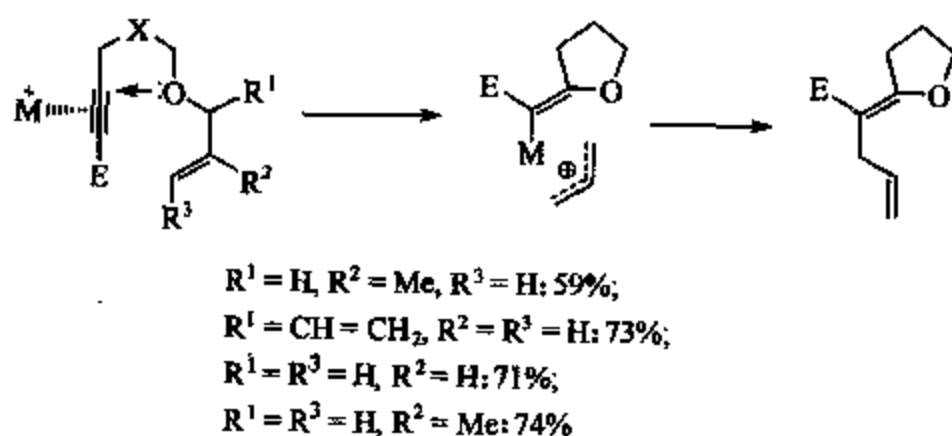
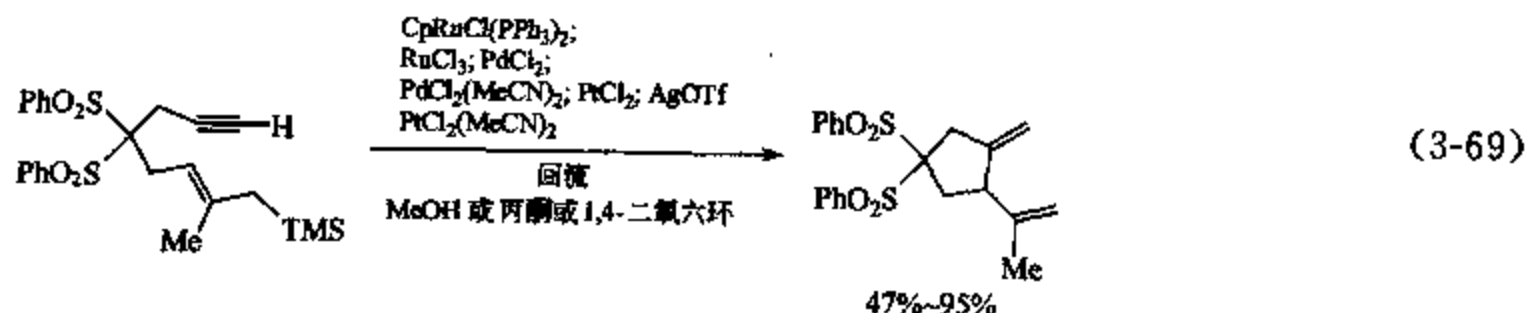


图 3-17 引入氧原子的反应机理

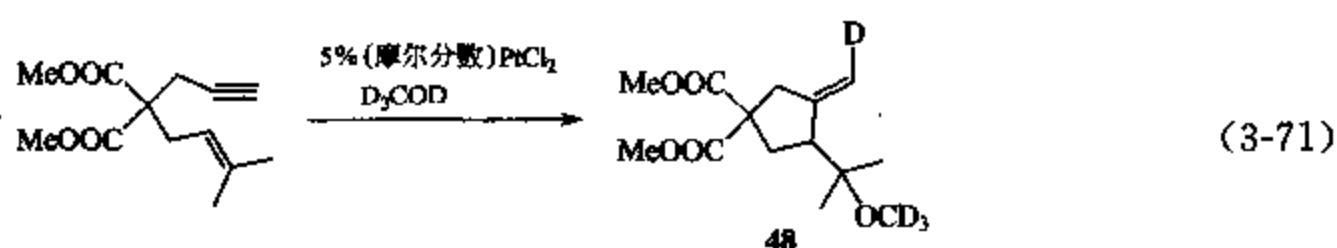
Echavarren 等也报道了被配位的炔烃与分子内烯丙基硅的环化反应<sup>[95]</sup>。



在  $\text{PtCl}_2$  催化下, 该类炔烃可以与分子内一般的碳-碳双键发生环化反应<sup>[96]</sup>。



在  $D_3COD$  中则生成了烯烃上带一个氘原子的产物 **48**<sup>[96]</sup>。



反应经历了分子内碳-碳双键与被金属化合物活化的烯烃生成一含有金属卡宾的双环中间体 **49**，该中间体在 a 或 b 位接受 ROH 的进攻分别生成五元环或六元环产物（图 3-18）<sup>[96]</sup>。

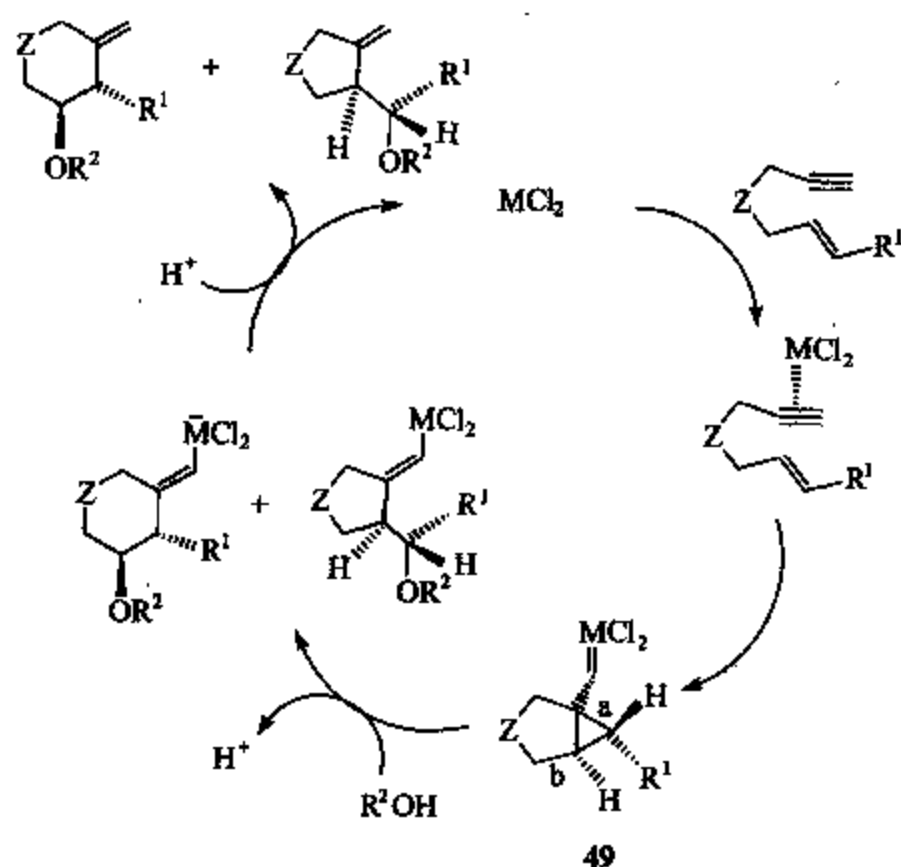
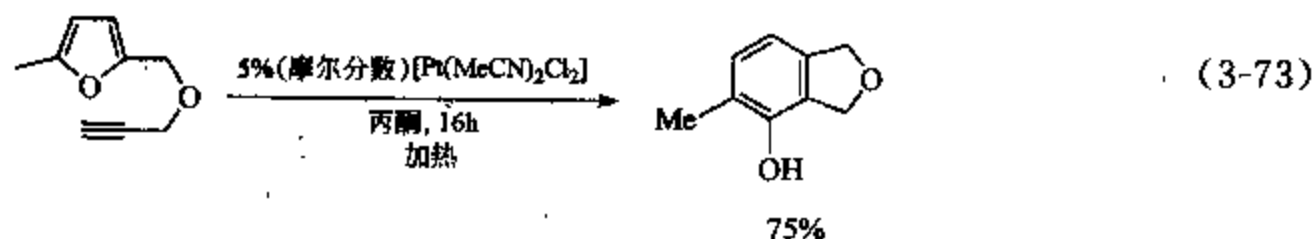
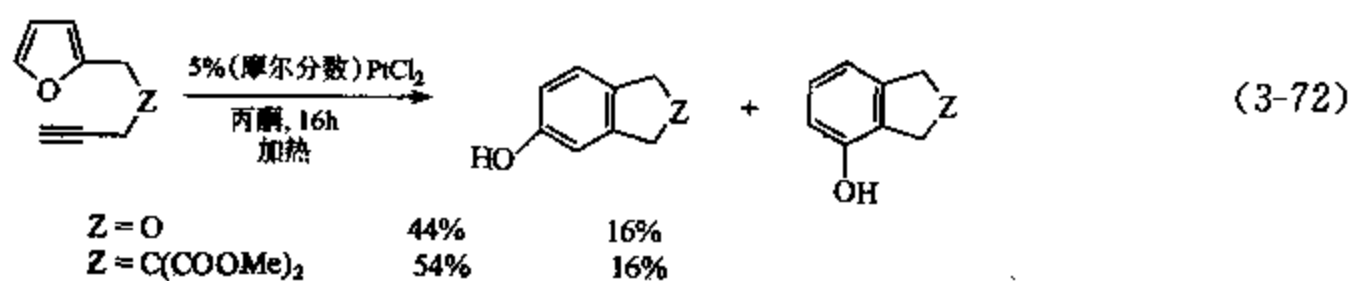


图 3-18 生成五元环或六元环产物的反应机理

以呋喃作为亲核试剂，呋喃上的双键可参与类似的分子内反应生成苯并 2,5-二氢呋喃物种<sup>[97]</sup>。



反应可能经过了含有金属卡宾的三环中间体 **50**，经 C—O 键断裂及开环生成三环金属及氧杂环丁烷中间体 **52**，再经还原消除生成环氧化合物 **53**，此环氧化合物开环后即生成苯酚类产物（图 3-19）。在这一反应中必须是末端炔<sup>[97]</sup>。

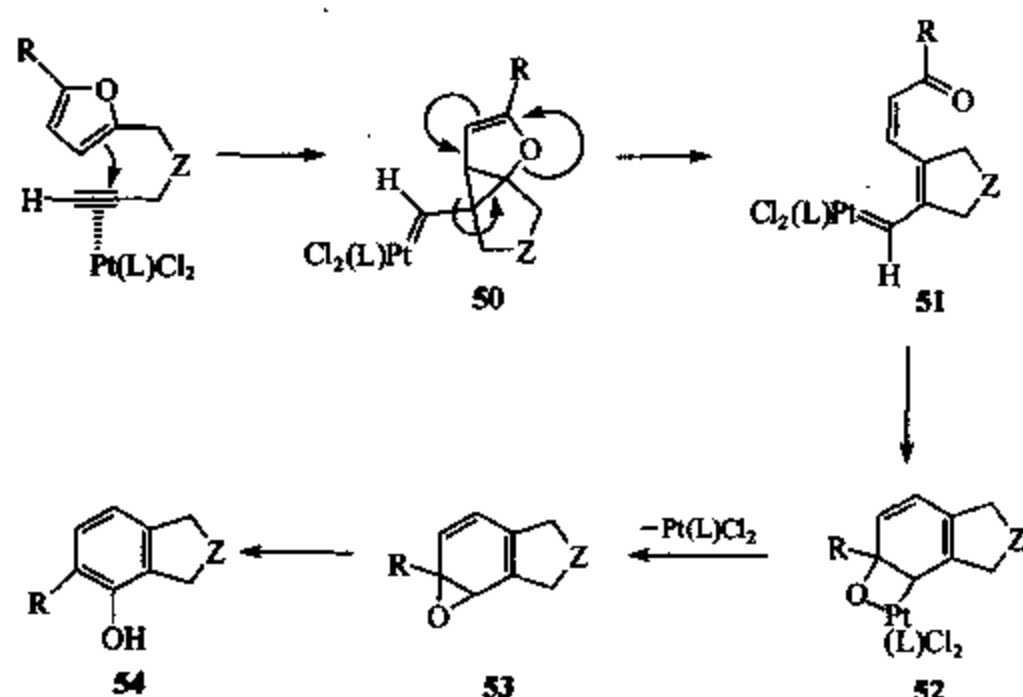
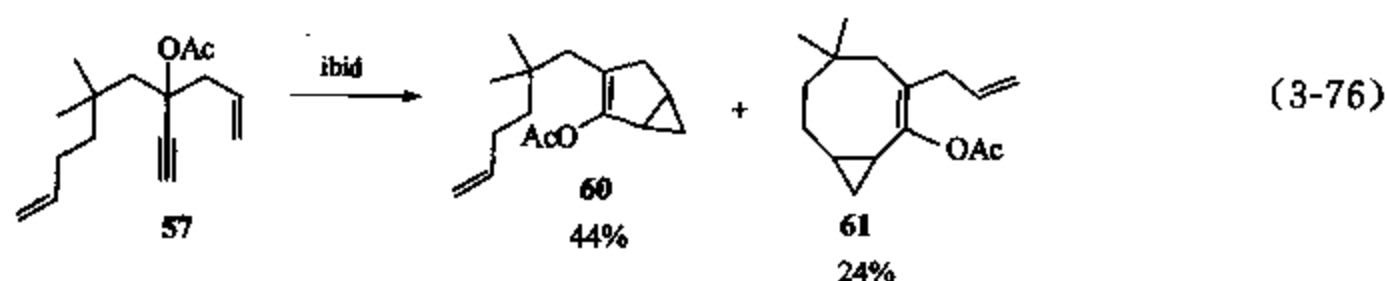
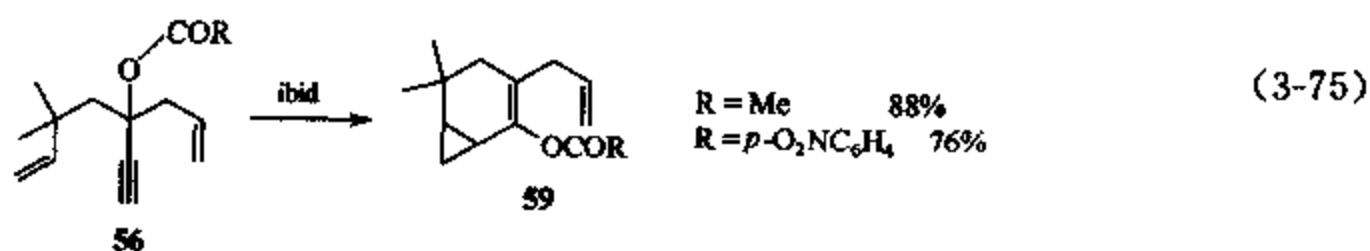
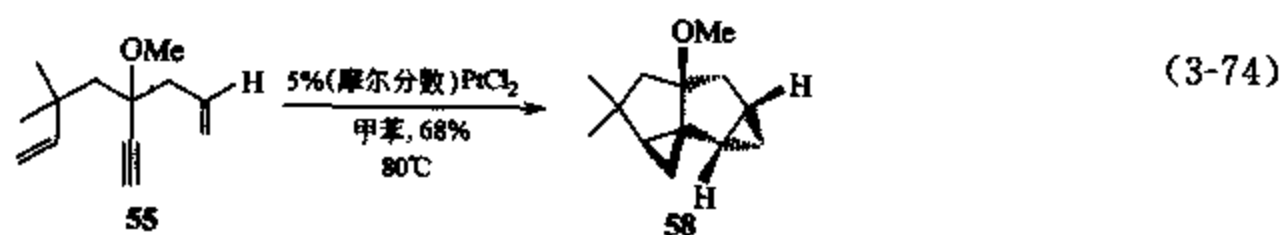


图 3-19 合成某酚类产物的机理

Fensterbank、Malaacria、Marco-Contelles 等报道了二烯炔化合物 55、56、57 在  $\text{PtCl}_2$  的环化反应<sup>[98]</sup>。



四环化合物 58 的生成经过了金属卡宾 63 的分子内环丙烷化反应 (图 3-20)。

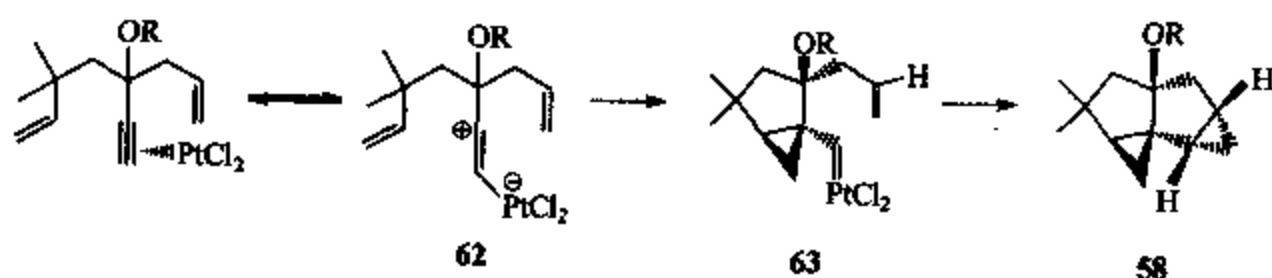


图 3-20 四环化合物 58 的合成机理

当 R 为酰基时, 酰基中的氧参与了反应 (图 3-21)。

Murai 等早在 1998 年就以  $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$  为催化剂报道了另外一类双烯烃化合物的环化反应<sup>[99]</sup>。

### 3.5.2 基于末端炔与过渡金属反应生成金属卡宾的反应

末端炔与某些过渡金属配合物发生反应可以生成亚烷(芳)基金属卡宾, 这类金属卡宾具有良好的反应性, 可以发生各种不同的反应。

Iwasawa 等在 2000 年即报道了邻酰基苯乙炔在 3 倍量  $\text{W}(\text{CO})_5$  反应生成亚芳基金属卡宾, 该中间体经  $[2+2+2]$  环加成可生成新型金属卡宾 73 (图 3-22)<sup>[100]</sup>。

该产物中与金属卡宾相连环上的共轭双烯可与富电子烯基醚发生 Diels-Alder 反应, 再经裂解生成取代的萘产物 76 (图 3-23)。

但 Iwasawa 等也观察到了这类起始原料与  $\text{W}(\text{CO})_5 \cdot \text{THF}$  在不同烯烃如 1,1-二烷氧基烯烃存在下, 发生的如 3.5.1 所示的以羰基氧为亲核试剂的反应 (图 3-24)<sup>[101]</sup>。

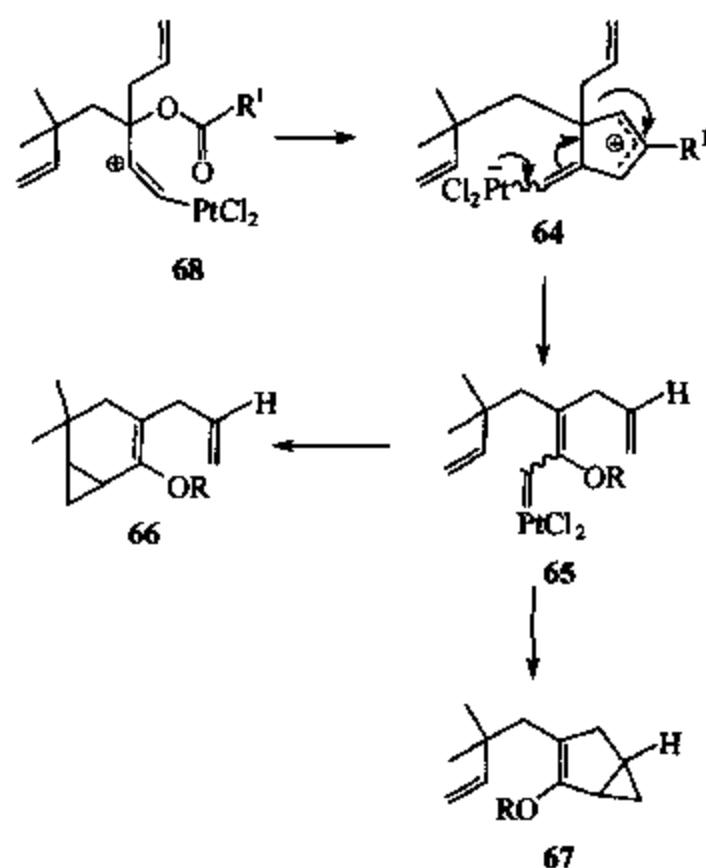


图 3-21 R 为酰基时的反应机理

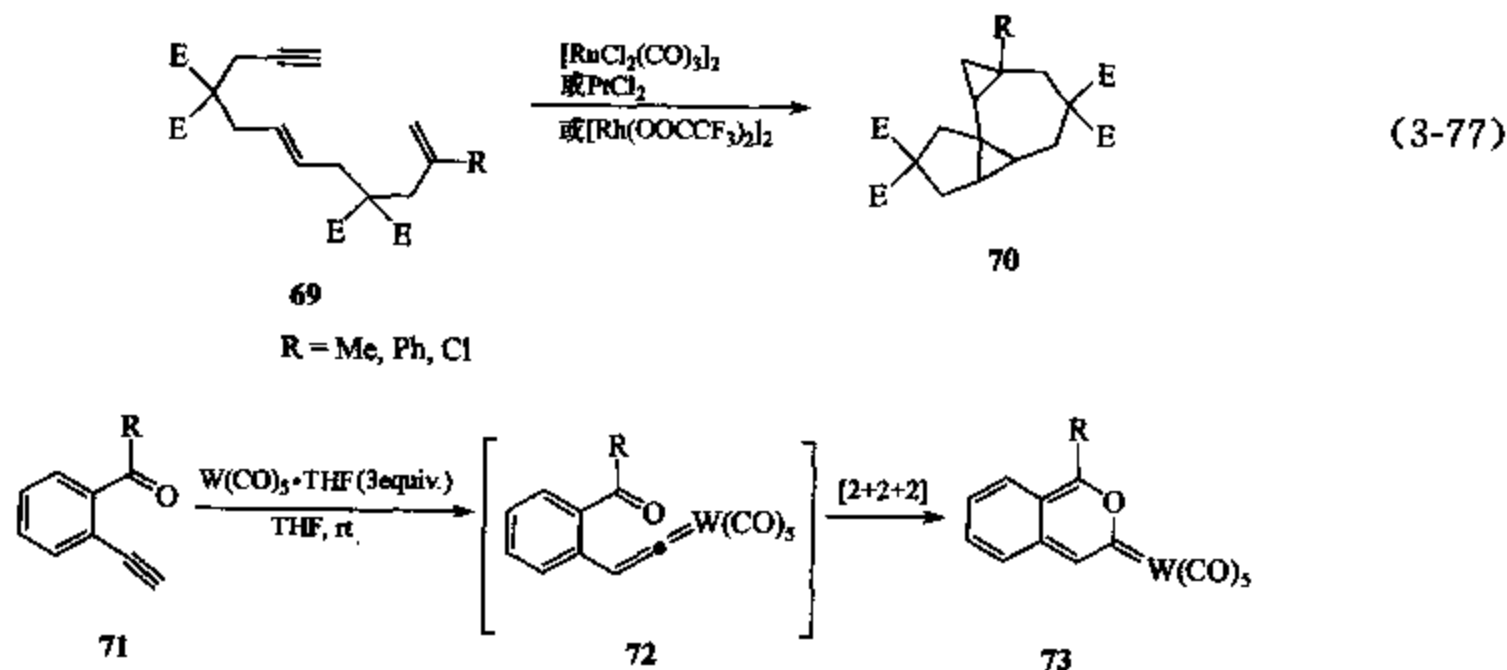


图 3-22 新型金属卡宾 73 的合成机理

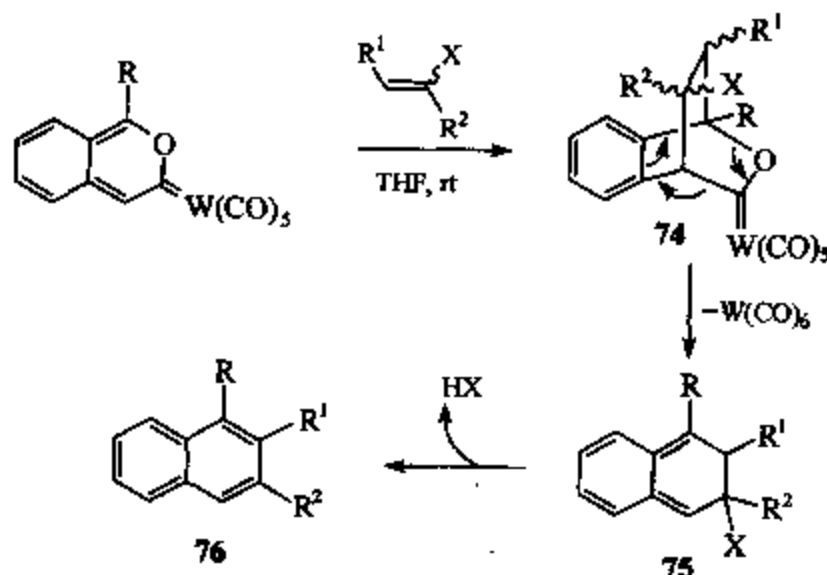


图 3-23 取代的萘产物 76 的合成机理

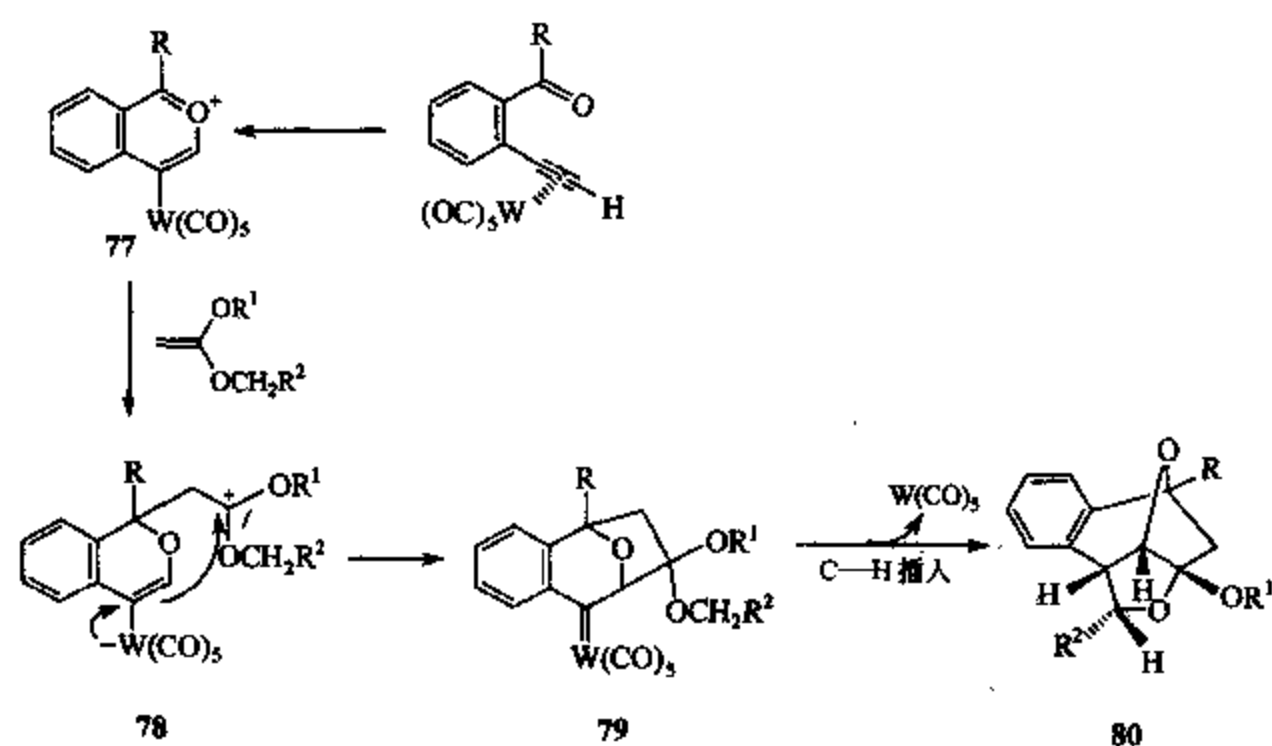
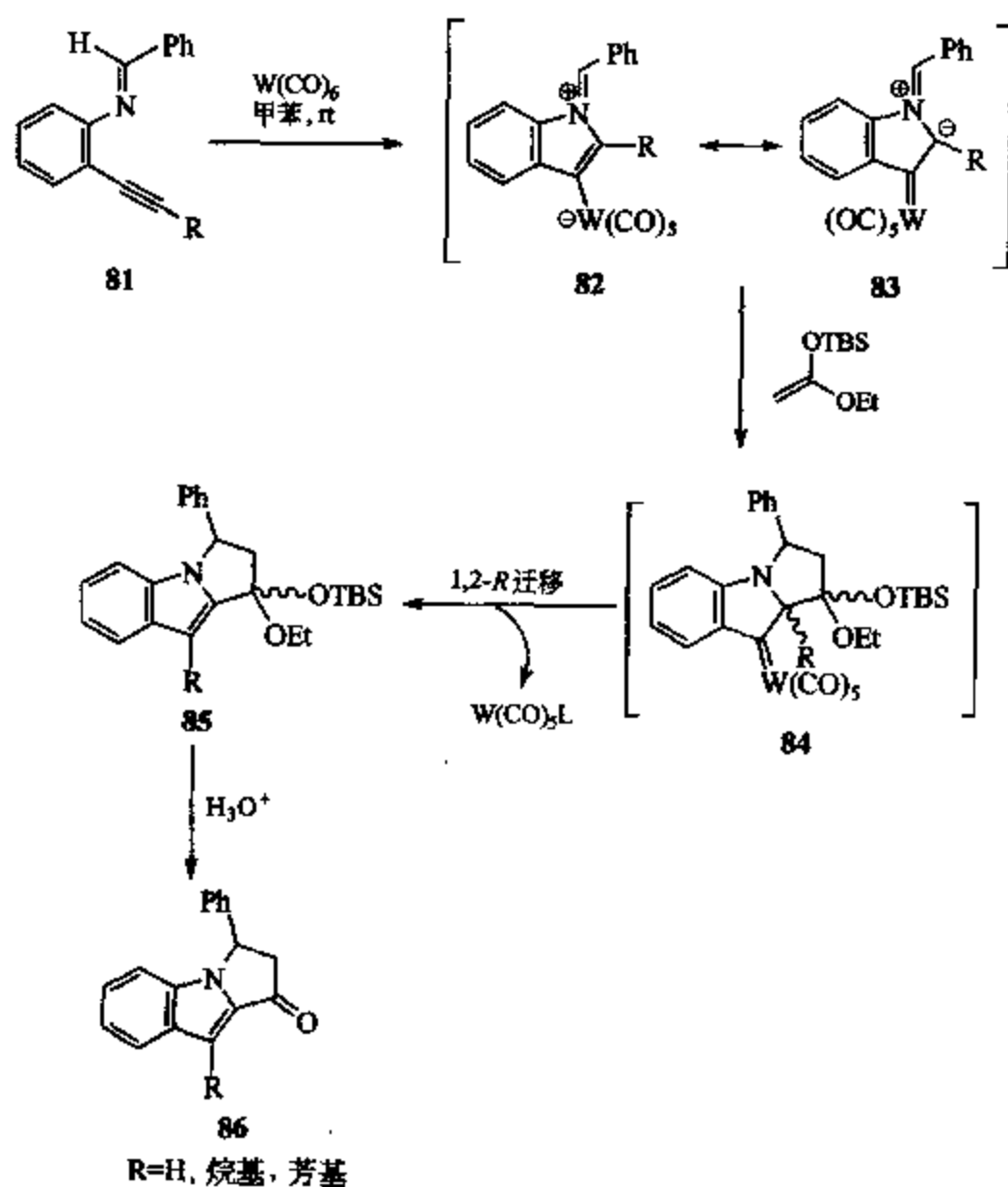
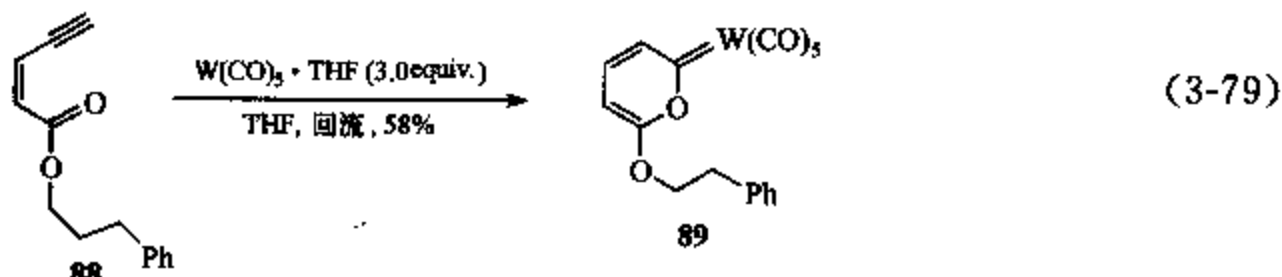
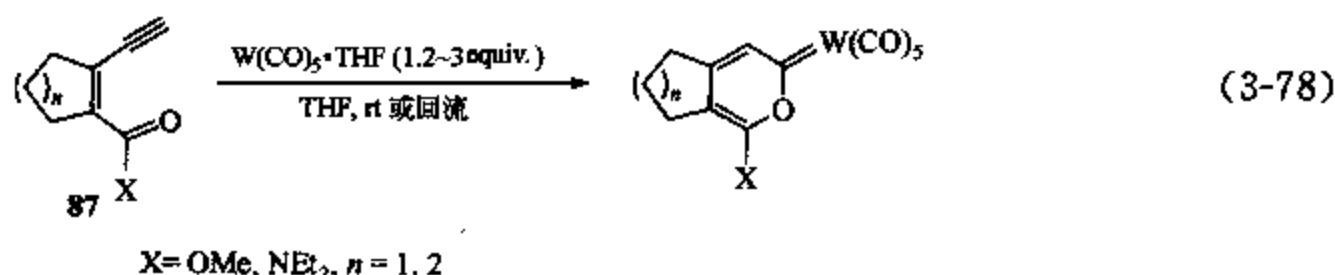


图 3-24 以羰基氧为亲核试剂的反应机理

他们还报道了邻亚氨基取代的苯乙炔与  $W(CO)_5 \cdot THF$  的反应, 在该反应中, 氮原子直接进攻被钨配位的炔烃而在 2-乙氧基-1-烯基硅醚的存在下生成含吡啶骨架的多环产物 (图 3-25)<sup>[102]</sup>。该反应可在催化量  $W(CO)_6$  下完成。

图 3-25 邻亚氨基取代的苯乙炔与  $W(CO)_5 \cdot THF$  的反应

Ohe 和 Uemura 等也观察到了类似的反应<sup>[103]</sup>。这一反应中也可用  $Cr(CO)_6$  来生成金属铬卡宾<sup>[104]</sup>。



在这一类反应中，作者也观察到了直接生成呋喃基金属卡宾的反应模式<sup>[104]</sup>。该金属卡宾经氧化可生成醛（图 3-26）。

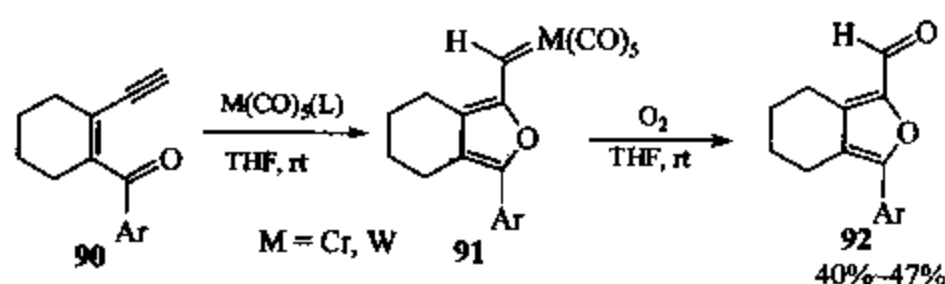
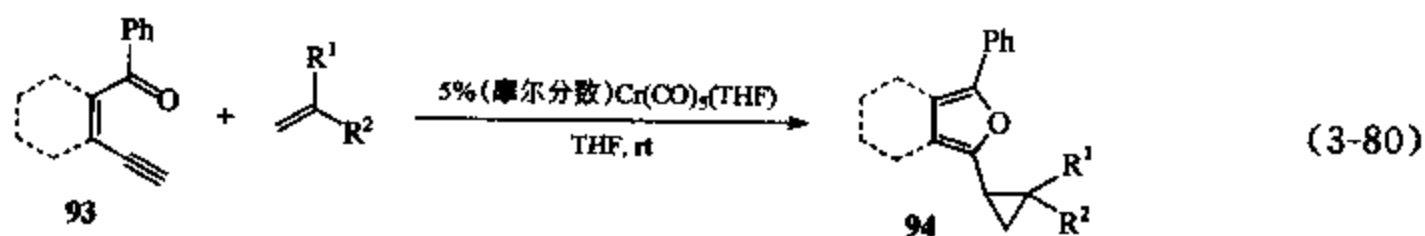


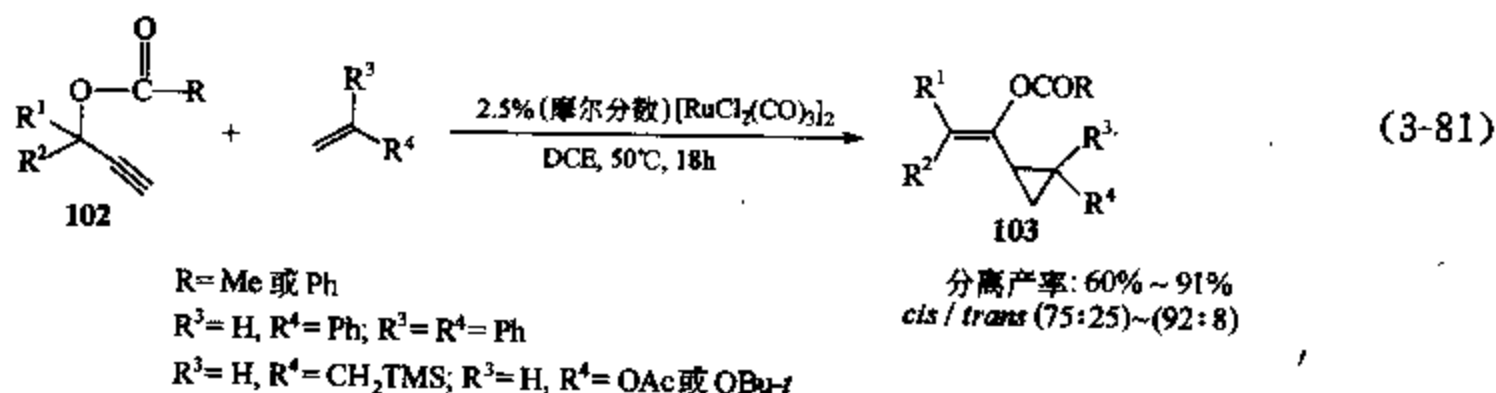
图 3-26 金属卡宾经氧化生成醛的反应

这类金属卡宾中间体可与烯烃发生分子内环丙烷化反应生成取代的环丙烷类化合物<sup>[105]</sup>。



以三元碳环为骨架的这一类化合物如 **95** 在生成亚烷基基金属卡宾 **96** 后，该中间体可发生 [3,3] 重排生成七元环金属卡宾化合物 **97**<sup>[106]</sup>。该金属卡宾发生 [1,5]-H 迁移生成 1,3,5-环庚三烯基金属氢化物 **98**，再经还原消除即生成 1,3,5-环庚三烯 **99**，当 X=O 时可进一步发生 [2+2+2] 环加成生成环氧化合物 **100**，芳香化促进的环氧开环即生成苯酚 **101**（图 3-27）。

Ohe 和 Uemura 等还发展了以钌、铱、金等化合物作催化剂，末端炔丙基羧酸酯 **102** 与烯烃环丙烷化反应生成烯基环丙烷 **103**<sup>[107]</sup>。



当 1,1-二苯基-3-丙炔醇醋酸酯 **104** 参与反应时，生成的金属钌卡宾中间体 **105** 可与苯环发生分子内 C—H 键插入反应，生成苯并环戊烯产物 **106** [式 (3-82)]。

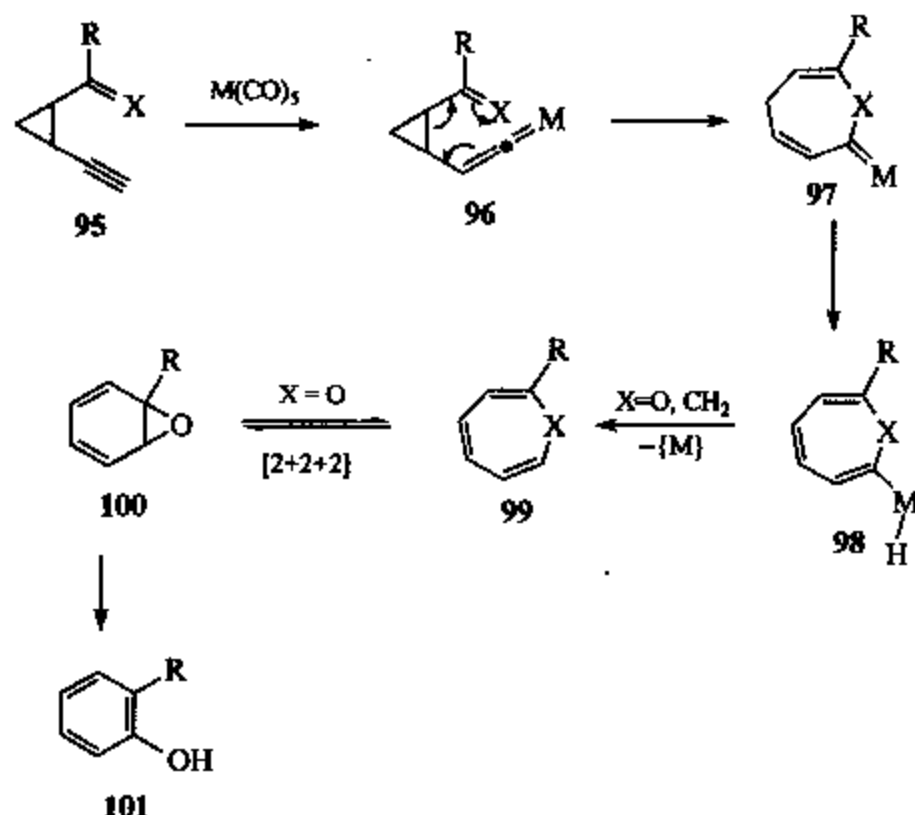
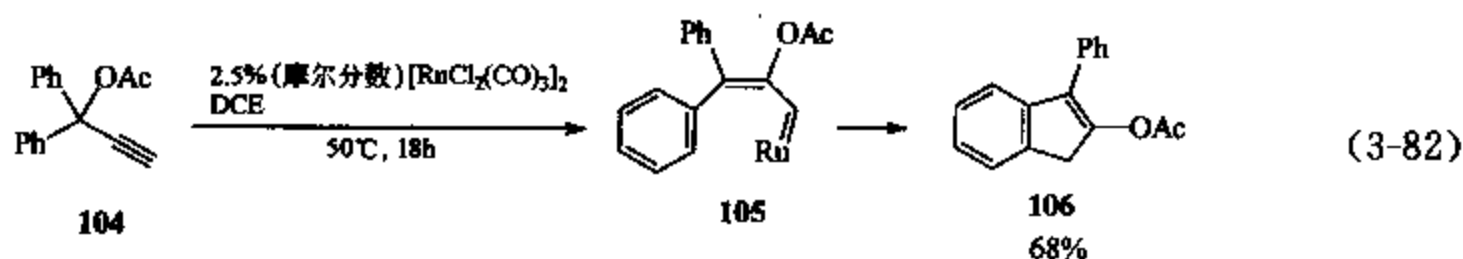


图 3-27 苯酚 101 的合成反应机理



## 参 考 文 献

- 1 麻生明. 金属参与的现代有机合成反应. 第二版. 广州: 广东科技出版社, 2003
- 2 焦宁, 叶龙武, 麻生明. 有机化学, 2004, 24: 472~484
- 3 李林涛, 费华, 麻生明. 有机化学, 2001, 21: 398~402
- 4 张爱斌, 费华, 麻生明. 有机化学, 2001, 21: 541~548
- 5 余世超, 麻生明. 有机化学, 2002, 22: 307~317
- 6 麻生明. 有机化学, 2001, 21: 833~841; 麻生明. 中国科学基金, 2001, 30~31; Zimmer R, Dinesh C U, Nandan E, Hhan F A. Chem Rev, 2000, 100: 3067~3126; Hashmi A S K. Angew Chem Int Ed Ed, 2000, 39: 3590~3593; Yamamoto Y, Radhakrishnan U. Chem Soc Rev, 1999, 28: 199~207; Hiemstra. Allenes in Novel Palladium-Catalyzed and Acid-Mediated Cyclization Process Current Trends in Organic Synthesis, 1998; Reissig H U, Hormuth S, Schade W, et al. Heterocyclic Chem, 2000, 37: 597~606; Reissig H U, Schade W, Amombo G M O et al. Pure Appl Chem, 2002, 74: 175~180; Ma S, Li L. Synlett, 2001, 1206~1213; Ma S. In: Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis, Negishi E, et al. Wiley-Interscience, 2002. 1491; Ma S. Acc Chem Res, 2003, 36: 701~712
- 7 陆照炎. 化学进展, 1998, 10: 123~130
- 8 Lu X, Wang Q W Tao X, Sun J, Lei G. Acta Chim Sinica, 1985, 43: 337~341
- 9 Shi L, Wang W, Wang Y, Huang Y. J Org Chem, 1989, 54: 2028~2030
- 10 Huang Z, Ye S, Xia W, Tang Y. Chem Commun, 2001, 1384~1385
- 11 Huang Z, Ye S, Xia W, Yu Y, Tang Y. J Org Chem, 2002, 67: 3096~3103
- 12 Huang Z, Tang Y. J Org Chem, 2002, 66: 5320~5326
- 13 Li K, Deng X, Tang Y. Chem Commun, 2003, 2074~2075
- 14 Ye S, Huang Z, Xia C, Tang Y, Dai L. J Am Chem Soc, 2002, 124: 2432~2433

- 15 Liao W, Li K, Tang Y. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 13030~13031
- 16 Du Y, Lu X, Zhang C. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 1035~1037
- 17 Aggarwal V K, Ford J G, Thompson A, et al. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 7004~7005
- 18 Aggarwal V K, Abdel-Rahman H, Jones R V H, et al. *J Am Chem Soc*, 1994, 116, 5973~5974
- 19 Aggarwal V K, Ford J G, Fonquerna S, et al. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 8328~8339
- 20 Aggarwal V K, Alouso E, Hyud G, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 1430~1433
- 21 Aggarwal V K, Alonso E, Fang G, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 1430~1433
- 22 Aggarwal V K, Bae I, Lee H Y, Richardson J, Williams D T. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 3274~3278
- 23 Aggarwal V K, Fulton J R, Sheldon C G, de Vicente J. *Am Chem Soc*, 2003, 125, 6034~6035
- 24 (a) Armstrong S K. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1998, 371~388 (b) Grubbs R H, Chang S. *Tetrahedron*, 1998, 54, 4413~4450 (c) Schuster M, Blechert S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36, 2036~2056
- 25 Bassindale M J, Hamley P, Leitner A, Harrity J P A. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 3247~3250
- 26 Bassindale M J, Edwards A S, Hamley P, Adams A, Harrity J P A. *J Chem Soc Chem Commun*, 2000, 1035~1036
- 27 (a) Schmidt B, Westhus M. *Tetrahedron*, 2000, 56, 2421~2426 (b) Schmidt B, Wildemann H. *J Org Chem*, 2000, 65, 5817~5822
- 28 Wallace D J, Goodman J M, Kennedy D J, et al. *J Org Lett*, 2001, 3, 671~673
- 29 Lautens M, Hughes G. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38, 129~131
- 30 Heck M P, Baylon C, Nolan S P, Mioskowski C. *Org Lett*, 2001, 3, 1989~1992
- 31 Wallace D J. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44, 2145~2148
- 32 Ma S, Ni B. *Org Lett*, 2002, 4, 639~641
- 33 Ma S, Ni B. *Chem Eur J*, 2004 (in the press)
- 34 Cárdenas D. *J Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 384~387; Cárdenas D. *J Angew Chem Int Ed*, 1999, 38, 3018~3020; Luh T Y, Leung M K, Wong K T. *Chem Rev*, 2000, 100, 3187~3204; Ishiyama T, Abe S, Miyauchi N, Suzuki A. *Chem Lett*, 1992, 691~694
- 35 Giovannini R, Knochel P. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 11186~11187
- 36 Giovannini R, Stüdemann T, Dussin G, Knochel P. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37, 2387~2389
- 37 Piber M, Jensen A E, Rottländer M, Knochel P. *Org Lett*, 1999, 1, 1323~1326; Jensen A, Knochel P. *J Org Chem*, 2002, 67, 79~85
- 38 Giovannini R, Stüdemann T, Devasagayaram A, Dussin G, Knochel P. *J Org Chem*, 1999, 64, 3544~3553
- 39 Terao J, Watanabe H, Ikumi A, Kuniyasu H, Kambe N. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 4222~4223
- 40 Zhou J, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 1340~1341
- 41 Terao J, Ikumi A, Kuniyasu H, Kambe N. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 5646~5647
- 42 Netherton M R, Dai C, Neuschütz K, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 10099~10100
- 43 Kirchhoff J H, Netherton M R, Hills I D, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 13662~13663
- 44 Zhou J, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 12527~12530
- 45 Menzel K, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 3718~3719
- 46 Tang H, Menzel K, Fu G C. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 5079~5082
- 47 Lee J Y, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 5616~5617
- 48 Eckhardt M, Fu G C. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 13642~13643
- 49 Kirchhoff J H, Dai C, Fu G C. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 1945~1947
- 50 Netherton M R, Fu G C. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 3910~3912
- 51 Whitcombe N J, Hii K K, Gibson S E. *Tetrahedron*, 2001, 57, 7449~7476; Riermeier T H. *Zapf A. Beller Top Catal*, 1997, 4, 301~309
- 52 Littke A F, Fu G C. *J Org Chem*, 1999, 64, 10~11
- 53 Zapf A, Beller M. *Chem Eur J*, 2001, 7, 2908~2915
- 54 Li G Y, Zheng G, Noonan A F. *J Org Chem*, 2001, 66, 8677~8681
- 55 Böhm W P W, Herrmann W A. *Chem Eur J*, 2000, 6, 1017~1025



- 56 Morales-Morales D, Redón R, Yung C, Jensen C M. *Chem Commun*, 2000, 1619~1620
- 57 (a) Shen W. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 5575~5578 (b) Li G Y. *J Org Chem*, 2002, 67: 3643~3650; Stürmer R. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 3307~3308
- 58 Galland J C, Savignac M, Genêt J P. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 2323~2326
- 59 Zhang C, Trudell M L. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 595~598
- 60 Huang J, Nolan S P. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 9889~9890
- 61 Hu Q, Lu Y, Tang Z, Yu H. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 2856~2857
- 62 Bei X, Turner H W, Weinberg W H, Guram A S. *J Org Chem*, 1999, 64: 6979~6803
- 63 Jensen J F, Johansen M. *Org Lett*, 2003, 5: 3025~3028
- 64 Zapf A, Ehrentant A, Beller M. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 4153~4155
- 65 Zapf A, Beller M. *Chem Eur J*, 2000, 6: 1830~1833
- 66 Botella L, Najera C. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 179~181
- 67 Scharaina T, Kempe R. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1521~1523
- 68 Altenhoff G, Goddard R, Lehmann C W, Glorius F. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 3690~3693
- 69 Fürstner A, Leitner A. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 609~612
- 70 Lipshutz B H, Blomgren P A, Kim S K. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 197~200
- 71 (a) Böhm V P W, Weskamp T, Gstöttmayr C W K, Herrmann W A. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 1602~1604 (b) Li G Y, Marshall W J. *J Org Chem*, 2002, 21: 590~591
- 72 Bedford R B, Cazin C S J, Hazelwood S L. *Chem Commun*, 2002, 2608~2609
- 73 Mukhopadhyay S, Rothenberg G, Gitis D, Sasson Y. *Org Lett*, 2000, 2: 211~214
- 74 Vicin M S, Germanean R F, Nolan S P. *Org Lett*, 2002, 4: 4053~4056
- 75 Spielvogel D J, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 3500~3501
- 76 Jin F, Confalone P N. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 3271~3273
- 77 Sundermeier M, Zapf A, Beller M, Sans J. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 6707~6710; Sundermeier M, Zapf A, Mutyal S, et al. *Chem Eur J*, 2003, 9: 1828~1836
- 78 Najiba D, Carpentier J F, Castanet Y, Biot C, Brocard J, Mortreux A. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 3719~3722
- 79 Dankwardt J G. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 2428~2432
- 80 Reddy N P, Tanaka M. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 4807~4810
- 81 Desmarets C, Schneider R, Fort Y. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 2875~2879; *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 247~250
- 82 Brenner E, Schneider R, Fort Y. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 2881~2884
- 83 Wolfe J P, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 6054~6058
- 84 Alcazar Roman L M, Hartwig J F. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 12905~12906
- 85 de K Lewis A, Caddick S, Cloke F G N, et al. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 10066~10073
- 86 Wolfe J P, Tomori H, Sadighi J P, Yin J, Buchwald S L. *J Org Chem*, 2000, 65: 1158~1174
- 87 Kuwano R, Utsunomiya M, Hartwig J F. *J Org Chem*, 2002, 67: 6479~6486
- 88 Tasler S, Lipshutz B H. *J Org Chem*, 2003, 68: 1190~1199
- 89 Huang J, Grasa G, Nolan S P. *Org Lett*, 1999, 1: 1307~1309
- 90 Stauffer S R, Lee S, Stambuli J P, Hauck S I, Hartwig J F. *Org Lett*, 2000, 2: 1423~1426
- 91 Siebeneicher H, Bytschkov I, Doye S. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 3042~3044
- 92 Watanabe M, Yamamoto T, Nishiyama M. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 2501~2504
- 93 Chatani N, Inoue H, Ikeda T, Murai S. *J Org Chem*, 2000, 65: 4913~4918
- 94 Fürstner A, Szillat H, Stelzer F. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 6785~6786; Fürstner A, Stelzer F, Szillat H. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 11863~11869; Fürstner A, Szillat H, Gabor B, Mynott R. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 8305~8314
- 95 Fernández-Rivas C, Méndez M, Echavarren A M. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 1221; Nieto-Oberhuber C, Muñoz M P, Buñuel E, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 2402~2406; Fernández-Rivas C, Méndez M, Nieto-Ober-

- huber C, Echavarren A M. *J Org Chem*, 2002, 67: 5197~5201
- 96 Méndez M, Muñoz M P, Echavarren A M. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 11549~11550; Méndez M, Muñoz M P, Nevado V, Cárdenas D J, Echavarren A M. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 10511~10520
- 97 Martín-Matute B, Cárdenas D J, Echavarren A M. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 4754~4757; Martín-Matute B, Cárdenas D J, Echavarren A M. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 5757~5766
- 98 Mainetti E, Mourès V, Fensterbank L, Malacria M, Marco-Contelles J. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 2132~2135
- 99 Chatani N, Kataoka K, Murai S. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 9104~9105
- 100 Iwasawa N, Shido M, Maeyama K, Kusama H. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 10226~10227
- 101 Iwasawa N, Shido M, Kusama H. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5814~5815
- 102 Kusama H, Takaya J, Iwasawa N. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11592~11593
- 103 Ohe K, Miki K, Yokoi T, Nishino F, Uemura S. *Organometallics*, 2000, 19: 5525~5528
- 104 Miki K, Yokoi T, Nishino F, Ohe K, Uemura S. *J Organomet Chem*, 2002, 645: 228~234
- 105 Miki K, Yokoi T, Nishino F, Kato Y, Washitake Y, Ohe K, Uemura S. *J Org Chem*, 2004, 69: 1557~1564
- 106 Ohe K, Yokoi T, Miki K, Nishino F, Uemura S. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 526~527
- 107 Miki K, Ohe K, Uemura S. *J Org Chem*, 2003, 68: 8505~8513; Miki K, Ohe K, Uemura S. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 2019~2002

## 4. 自由基环合反应研究进展

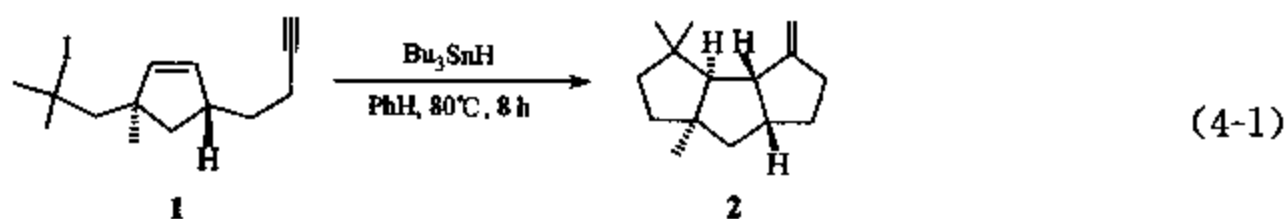
李超忠

中国科学院上海有机化学研究所

### 4.1 引言

自从 1900 年 Moses Gomberg 发现了第一个自由基——三苯甲基自由基以来，自由基化学已经经历了一个世纪的曲折发展历程。真正意义上的自由基反应研究在 1937 年左右才开始。第二次世界大战期间，为了寻找天然橡胶的替代物，化学家开始研究烯烃的自由基聚合与共聚，发现了不少自由基聚合规律并发展形成其动力学理论，为自由基聚合化学发展成为高分子化学的重要组成部分和现代化学工业的支柱之一奠定了基础。随后科学家发现自由基与生命过程息息相关，衰老和癌症的自由基学说因此产生。如今，自由基化学不仅是物理有机化学的一个重要组成部分，而且同人们的日常生活紧密地联系在一起。2000 年，在自由基化学 100 周年国际会议上，美国化学学会在为纪念 Gomberg 发现第一个自由基而制作的纪念碑上写道：“... Today, organic free radicals are widely used in plastics and rubber manufacture, as well as medicine, agriculture and biochemistry”（今天，有机自由基反应已广泛应用于塑料、橡胶工业，以及医药、农药和生物化学）。

但是，很长一段时间人们对自由基化学的认识停留在认为自由基过于活泼，其反应难以控制。进入 20 世纪 80 年代后，化学家才逐渐认识到自由基反应可作为新的有机合成方法，发现一些自由基反应具有独特的、很高的化学、区域及立体选择性。其中一个著名的例子是美国自由基化学家 Dennis P Curran 教授报道<sup>[1]</sup>的天然产物 capnellene (2) 的自由基方法合成 [式 (4-1)]。该例子利用自由基的串联反应，从比较简单的碘化物 1 一步形成两个五元环，高度立体选择性地得到三环天然产物，很好地体现了自由基反应在有机合成中的优越性。



在 Curran、Pattenden、Stork 等先驱者的带动下，自由基反应作为合成方法学的研究在 20 世纪 80 年代后期迅速开展起来。大量的研究结果<sup>[2~9]</sup>被报道，包括各种引发体系、碳碳键和碳卤键的形成，以及各种成环反应和串联反应。90 年代初，不对称的自由基反应研究开始起步，并取得了一些非常好的结果<sup>[10]</sup>。这些努力大大鼓舞了人们对自由基反应成为有机合成方法学的信心，并引起合成化学家的广泛关注。正因如此，导向有机合成的自由基

反应研究成为了当今有机自由基化学的主流, 自由基方法在复杂天然产物合成中的应用成为自由基化学的重要发展方向<sup>[11]</sup>。

自由基反应的特色之一是自由基与普通 C—C 双键的加成反应, 尤其是分子内的反应, 它有着常规离子反应难以替代的优势。因此自由基环合反应备受人们的关注, 至今有关自由基环合反应的报道有数千篇之多<sup>[12]</sup>。随着研究的深入, 控制和提高自由基环合反应的选择性成为该领域研究的重点, 并取得了显著的进展。本文对近年来 (1997 年至今) 在碳自由基环合反应方面的报道作一大致的概括, 从环合反应的区域选择性、立体选择性、不对称环合反应以及环合反应在天然产物合成中的应用这四个方面进行阐述。

## 4.2 自由基环合反应的区域选择性

自由基环合反应的区域选择性一直是化学家关注的内容之一。影响反应区域选择性的因素较多, 如极性效应、取代基效应、反应温度、自由基终止速度等。

### 4.2.1 4-*exo* 与 5-*endo* 环合

通过自由基环合反应构筑四元环是具有挑战性的课题之一。最近, Sweeney 等<sup>[13]</sup>以巴顿酯 (Barton ester) **3** 为自由基前体, 光照下产生自由基 **4**, 然后发生分子内环合反应生成 **5**, 再被  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  还原成内酯 **6**, 从而成功实现了烷基自由基的 4-*exo* 环合反应 (图 4-1)。在该反应中, 没有分离到相应的 5-*endo* 环合产物。研究表明, 底物 **3** 中双键末端苯基的取代对环合反应有着决定性的影响, 其作用可能是稳定了中间体自由基 **5**。

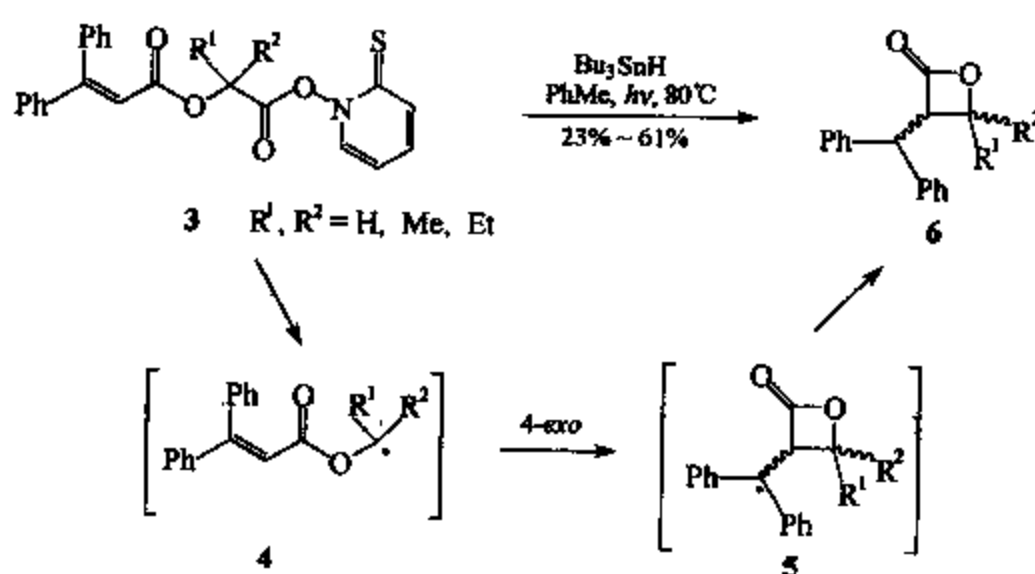
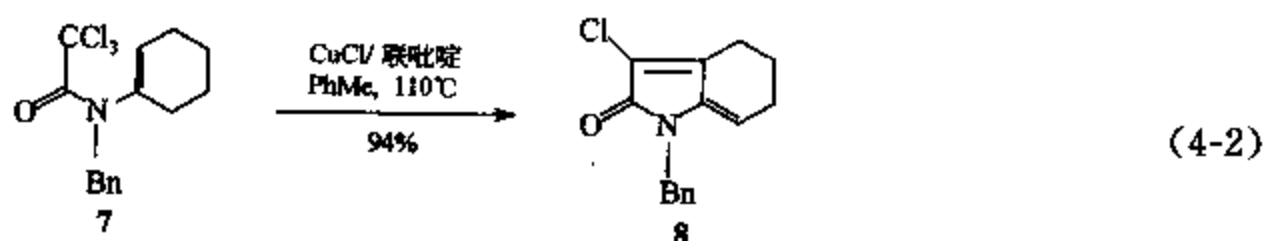


图 4-1 烷基自由基的 4-*exo* 环合反应

研究最多的是  $\alpha$ -酰胺基自由基, 这是因为生成的产物  $\beta$ -或  $\gamma$ -内酰胺是重要的有机合成中间体。Parsons 等<sup>[14]</sup>考察了三氯乙酰胺 **7** 的环合反应选择性, 发现以甲苯为溶剂, 在氯化亚铜 (0.5equiv.) 和联吡啶 (0.5equiv.) 作用下, 高产率地得到了 5-*endo* 环合产物 **8**。



(4-2)

该反应的机理如图 4-2 所示。化合物 7 在  $\text{Cu(I)}$  的作用下产生自由基 9 和  $\text{Cu(II)}$ 。自由基 9 区域选择性地发生 5-*endo* 环合反应生成 10，后者被  $\text{Cu(II)}$  氧化成正离子 11，进而形成烯烃 12。12 脱除一分子  $\text{HCl}$  得到产物 8。

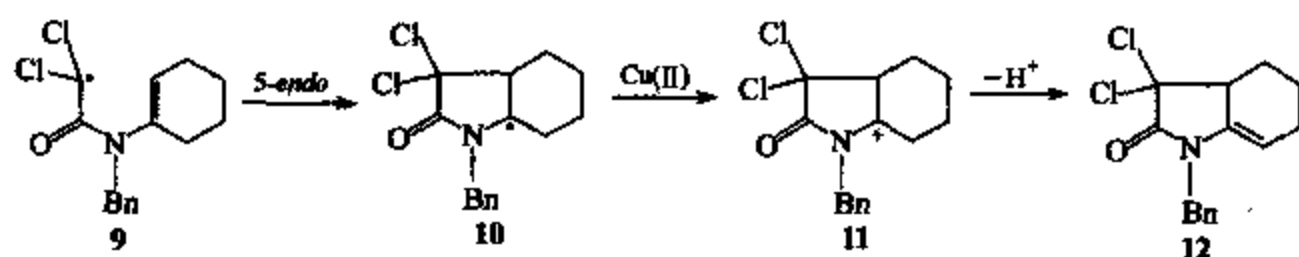
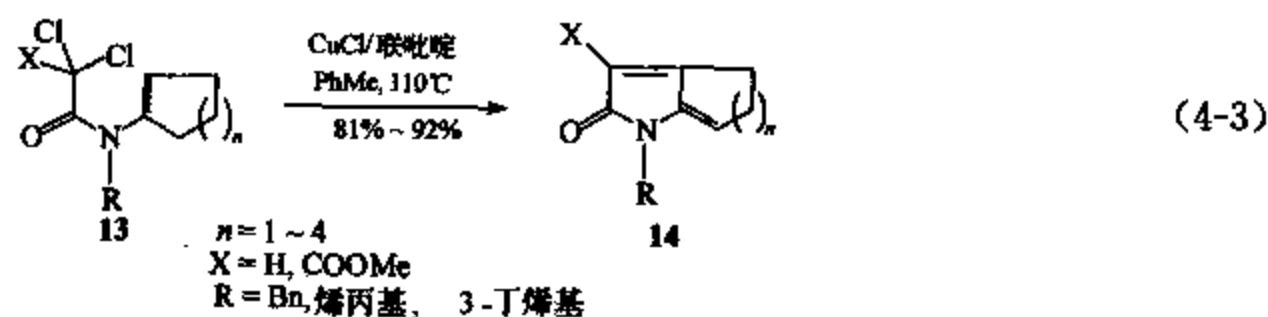
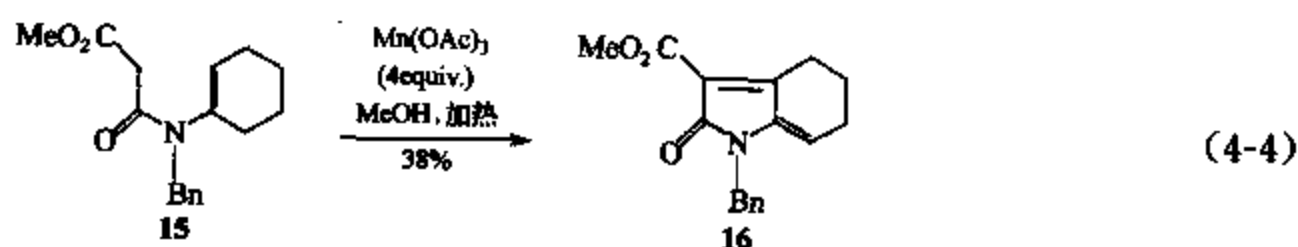


图 4-2 5-*endo* 环合产物的合成反应机理

Parsons 等<sup>[15]</sup>进一步考察了 7 的一系列类似物 13，发现反应均高度区域选择性地生成 5-*endo* 环合产物 14 [式 (4-3)]。值得一提的是，当 13 中 R 为烯丙基或 3-丁烯基时，并未观察到相应的 5-*exo* 或 6-*exo* 的环合产物。



采用活泼亚甲基化合物 15 和过量的  $\text{Mn(OAc)}_3$  反应，同样也只得到 5-*endo* 环合产物 16<sup>[15]</sup>。



但是，当底物 17 中双键末端为双取代时，则在同样反应条件 ( $\text{CuCl/Py}$ ) 下，不仅生成 5-*endo* 环合产物 20 和 21，同时也生成少量的 4-*exo* 环合产物 18 (图 4-3)<sup>[16]</sup>。进一步的实验发现，如果以乙腈为溶剂，则只生成 4-*exo* 原子转移环合产物 18，产率 85% 左右。

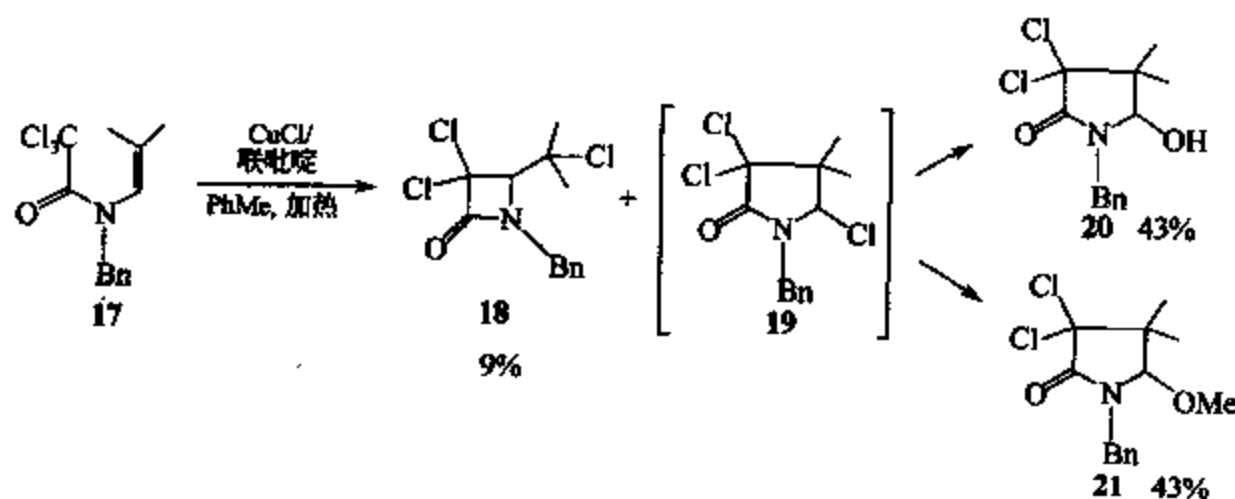
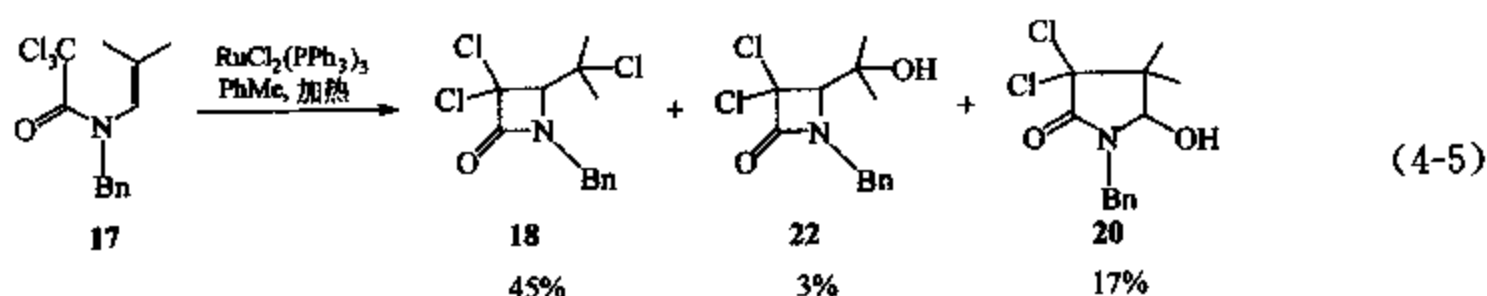


图 4-3 底物 17 中双键末端为双取代时的反应机理

采用二价镧配合物代替一价铜，则以 4-*exo* 环合产物 18 和 22 为主。



对此, 比较合理的解释是,  $\alpha$ -酰胺基自由基的 4-*exo* 和 5-*endo* 的环合反应均为可逆反应 (图 4-4), 4-*exo* 环合形成的自由基 24 为动力学产物, 而相应的 5-*endo* 环合所得自由基 25 为热力学产物<sup>[16]</sup>。反应的进程受 24 和 25 的相对稳定性、自由基终止速度等因素的影响, 从而对反应的区域选择性产生影响<sup>[16, 17]</sup>。

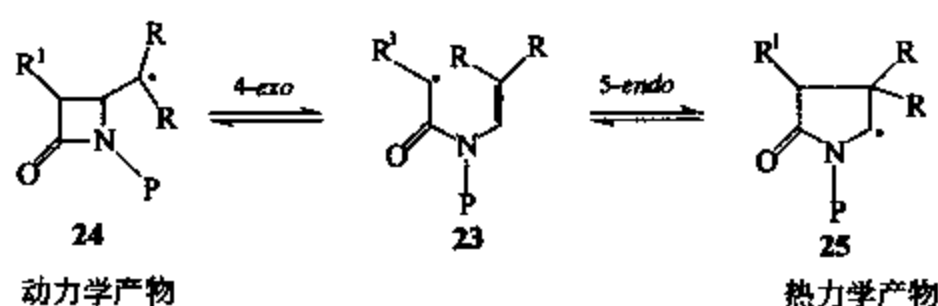


图 4-4 采用二价钌配合物为催化剂的反应机理

当以乙腈为溶剂时, 由于铜盐的溶解度增加, 使得环合产物自由基 (24 或 25) 被终止成相应产物的速度大大提高, 因此反应优先生成动力学产物 18。而以甲苯为溶剂时, 铜盐溶解度较差, 24 或 25 被终止的速度降低, 由于反应的可逆性, 产物以热力学产物 19 为主。

当 23 中 R 为苯基时, 则 24 中的自由基较大程度上稳定化, 4-*exo* 反应就更为有利。因此, 化合物 26 在  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  作用下, 只生成 4-*exo* 环合产物 27。27 在过量  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  的作用下, 进一步转化为最终产物 30 (图 4-5)<sup>[18]</sup>。

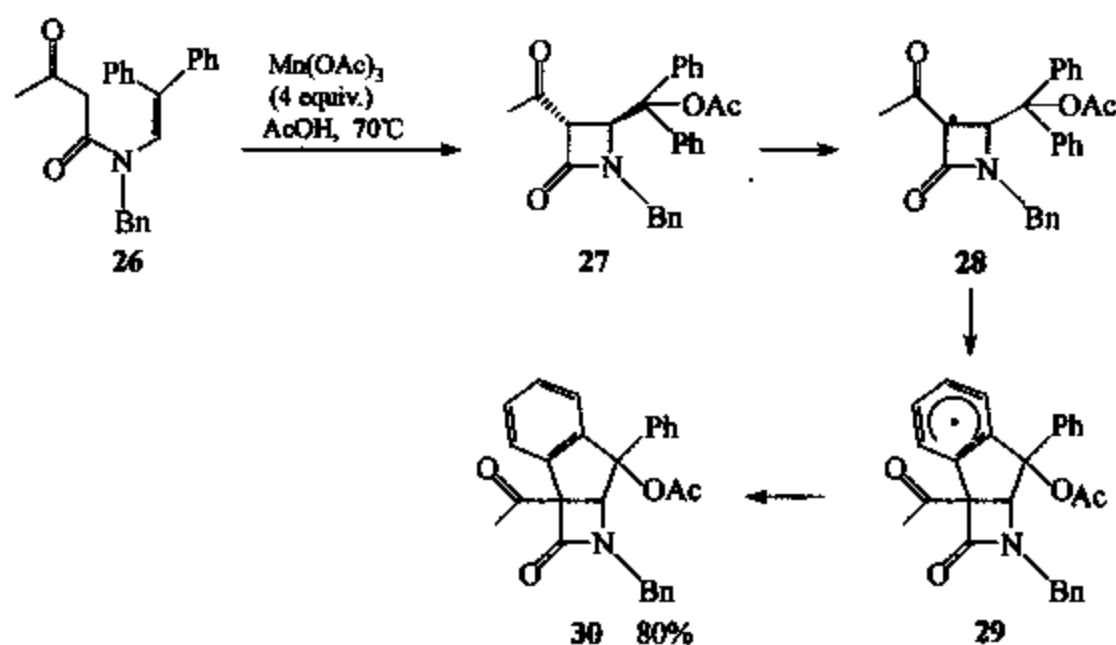
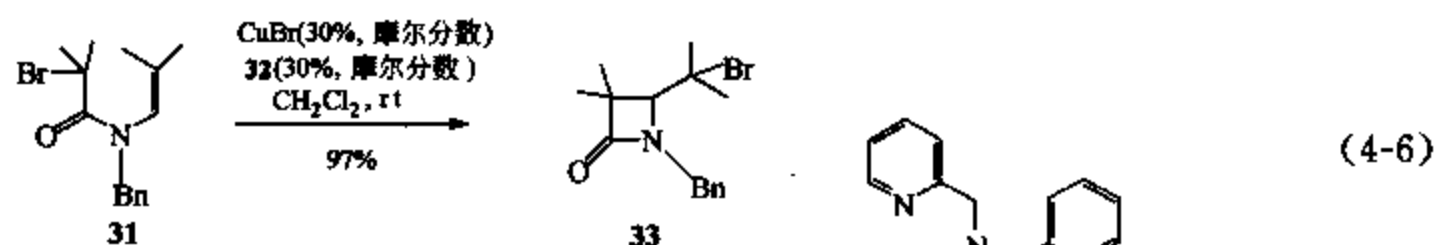


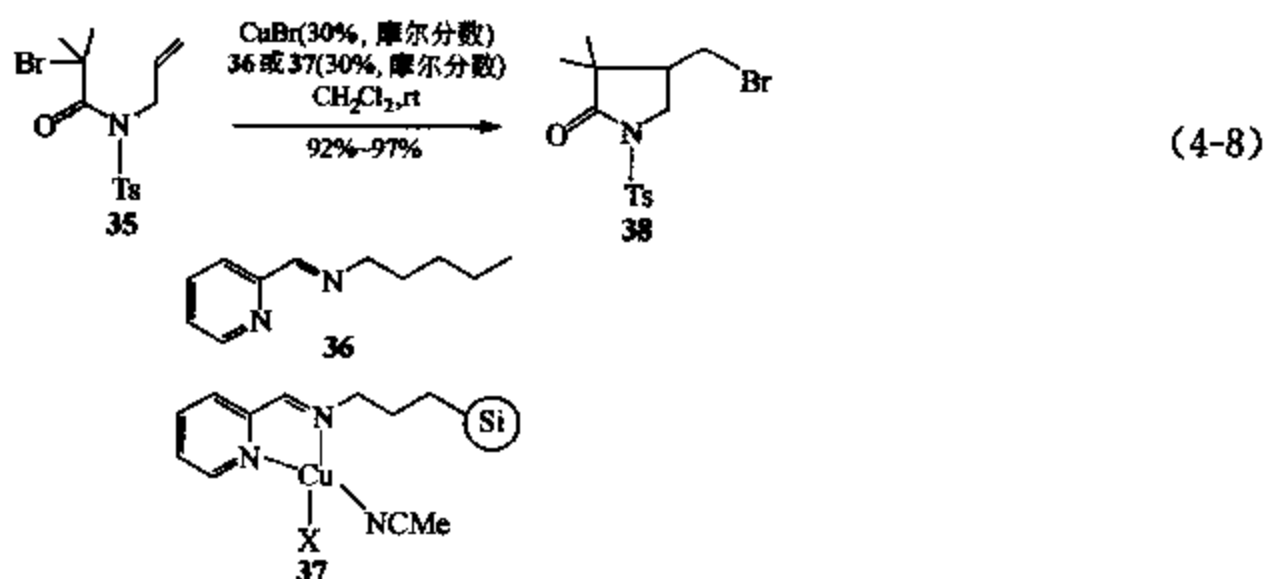
图 4-5 产物 30 的合成反应机理

Clark 等利用多齿配体 32 与  $\text{CuBr}$  为催化剂, 成功实现了活性较差的单溴代酰胺 31 的 4-*exo* 环合反应, 高产率地获得内酰胺 33 [式 (4-6)]。但是, 在相同条件下, 双键末端为单取代的底物 34 却不能发生反应 [式 (4-7)]<sup>[19]</sup>。这一例子很好地说明了底物的结构对反应的重要影响。

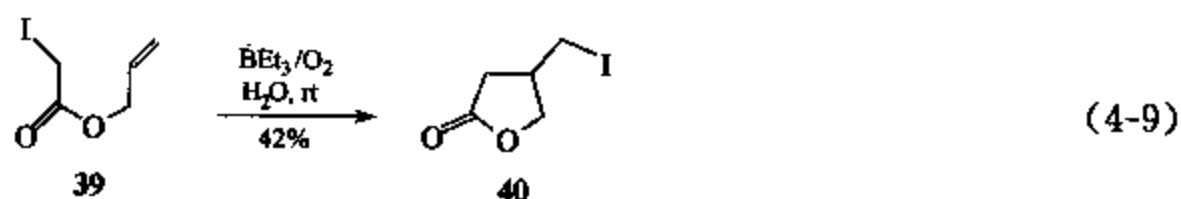


#### 4.2.2 5-*exo* 与 6-*endo* 环合

5-*exo* 环合反应是自由基环合反应中最常见的一种, 也是最有利的一种。许多 5-*exo* 环合反应具有很好的有机合成应用价值。例如,  $\alpha$ -溴代酰胺 35 在 CuBr/配体 36 的催化下, 高效地进行原子转移 5-*exo* 环合反应, 生成  $\gamma$ -内酰胺 38 [式 (4-8)]<sup>[20, 21]</sup>。使用的配体还可以负载在高分子上形成高分子催化剂 37, 其效果也很不错。



Oshima 等以水为溶剂, 采用三乙基硼为引发剂, 在室温下即可引发碘乙酸烯丙酯 39 发生碘原子转移 5-*exo* 环合反应, 形成 40<sup>[22, 23]</sup>。



普通的烷基或烯基自由基一般也倾向优先进行 5-*exo* 环合反应。例如, 化合物 41 在 Bu<sub>3</sub>SnH 的作用下, 形成相应的烯基自由基后进行 5-*exo* 环合反应, 生成中间体 42, 然后发生 1,5-氢迁移, 产生的自由基再进行 5-*exo* 环合反应, 得到最终产物 43 (图 4-6)<sup>[24]</sup>。

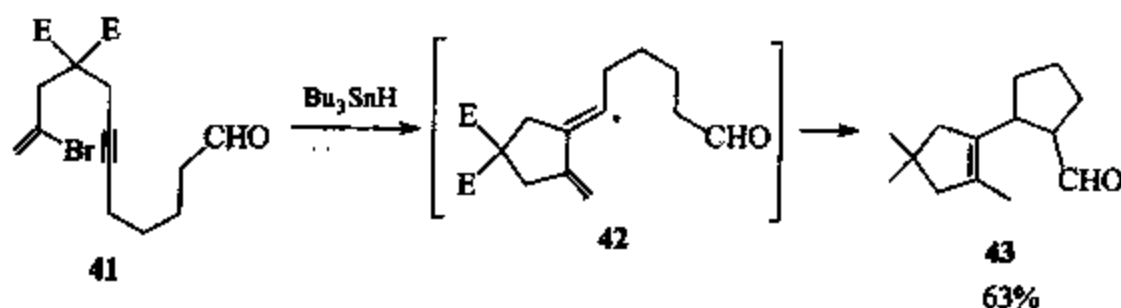
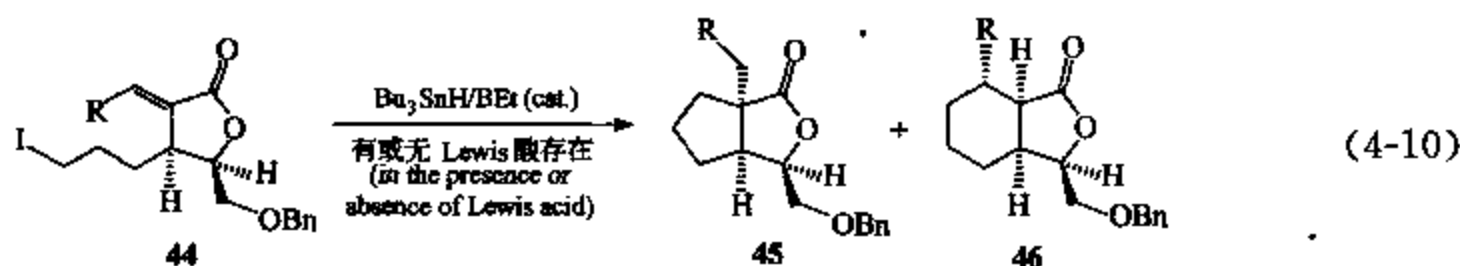


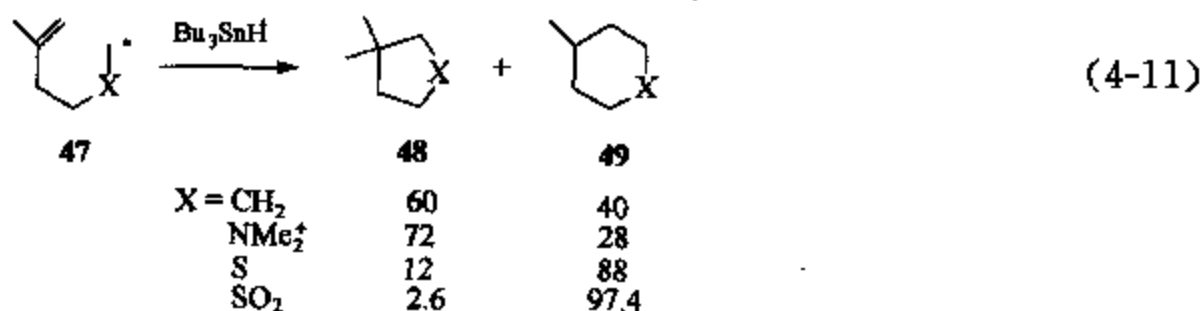
图 4-6 产物 43 的合成反应机理

但是, 在一些特定的情形下, 与 5-*exo* 环合相对应的 6-*endo* 环合反应也能较容易地进行。式 (4-10) 即为一典型例子<sup>[25]</sup>。

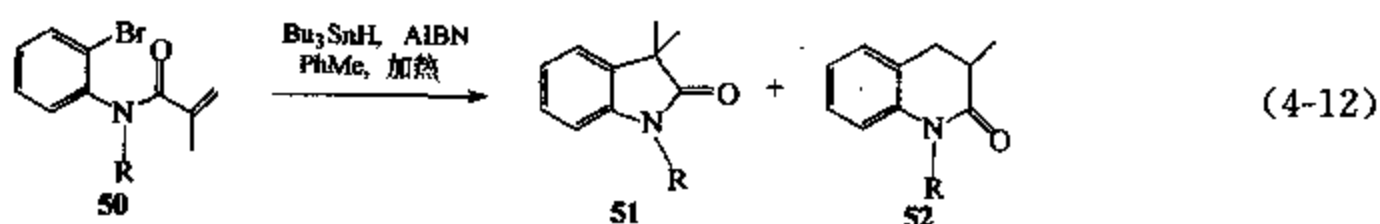


化合物 44 进行自由基环合反应, 可生成 5-*exo* 环合产物 45 和 6-*endo* 环合产物 46, 反应的区域选择性受底物结构和路易斯酸的影响非常大。当 44 中 R 为甲基时, 45 与 46 的比例为 70 : 30, 5-*exo* 环合产物为主要产物; 当 R 为苯基时, 两者比例提高到 100 : 0。但是, 如果在反应体系中引入路易斯酸  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , 则反应的区域选择性发生翻转, 当 R 为甲基时, 45 与 46 的比例变为 8 : 92, 6-*endo* 环合产物成为主要产物。路易斯酸对反应区域选择性的控制是通过其与底物 44 络合后, 不仅增大 5-*exo* 环合反应的位阻, 同时也使得羰基的  $\beta$  位更缺电子, 更容易被富电子的烷基自由基进攻 (6-*endo*)。

Della 等<sup>[26~30]</sup>考察了烷基自由基 5-*exo*/6-*endo* 环合反应区域选择性受自由基  $\alpha$ -位杂原子取代的影响 [式 (4-11)]。可以看出, 当自由基 47 中的 X 为 S 或  $\text{SO}_2$  时, 6-*endo* 环合产物 49 为主要产物, 这同 X 为  $\text{CH}_2$  或  $\text{NMe}_2^+$  时 5-*exo* 环合产物 48 为主刚好相反。由此可见, 底物的结构对反应的区域选择性有着重要的影响。



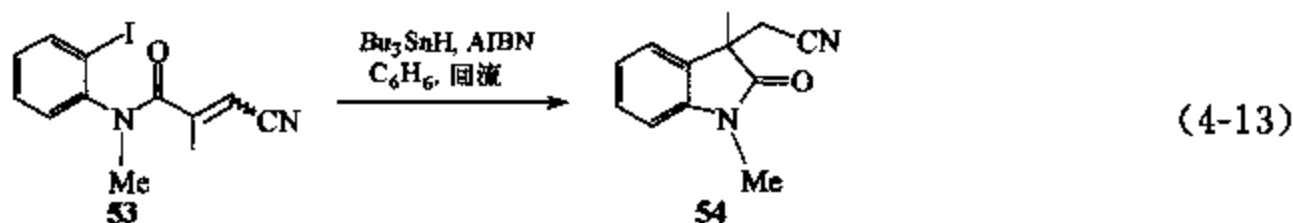
另一类研究较多的自由基是芳基自由基。Jones 等<sup>[31]</sup>以溴化物 50 为自由基前体, 考察其 5-*exo* 与 6-*endo* 环合反应的选择性。实验发现, 反应温度和底物的浓度对反应区域选择性有较大的影响。当反应温度为  $90^\circ\text{C}$ , 底物 50 浓度为  $0.02\text{mol/L}$  时, 产物 51 与 52 比例为 5 : 1; 如果将温度提高到  $169^\circ\text{C}$ , 则比例变为 1 : 5; 但是在  $169^\circ\text{C}$  下将 50 的浓度提高至  $2\text{mol/L}$  时, 51 与 52 的比例又回到 6 : 1。对此 Jones 等认为, 溴化物 50 产生的自由基进行 5-*exo* 环合的速度是 6-*endo* 环合的 6 倍, 但当温度上升时, 5-*exo* 环合所得产物自由基就较容易重排成 6-*endo* 环合所得的产物自由基, 从而改变 51 与 52 的比例。而当 50 的浓度升高后,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  的浓度也就相应提高, 产物自由基被  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  还原终止的速度也大大提高, 自由基发生重排的概率降低, 产物比例又回到温度较低时的情形。



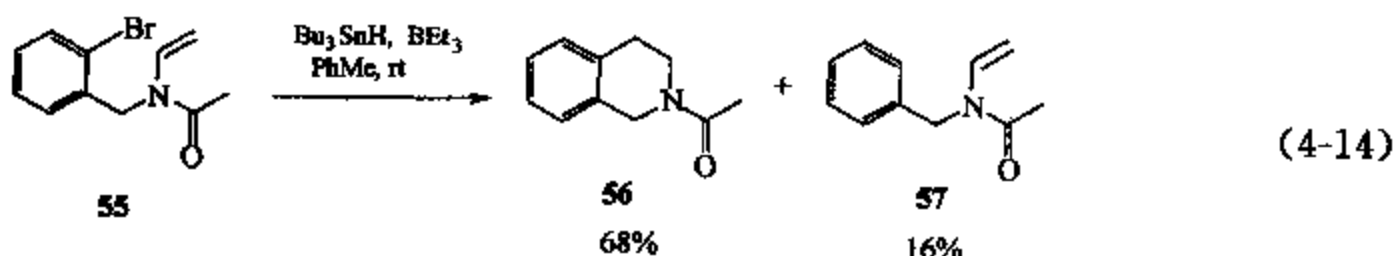
取代基效应对此反应也有重要影响。例如, 在双键末端引入氰基, 则 5-*exo* 环合形成的产物自由基被氰基稳定, 促使 5-*exo* 环合更为有利。事实上, 化合物 53 在  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  作用下,



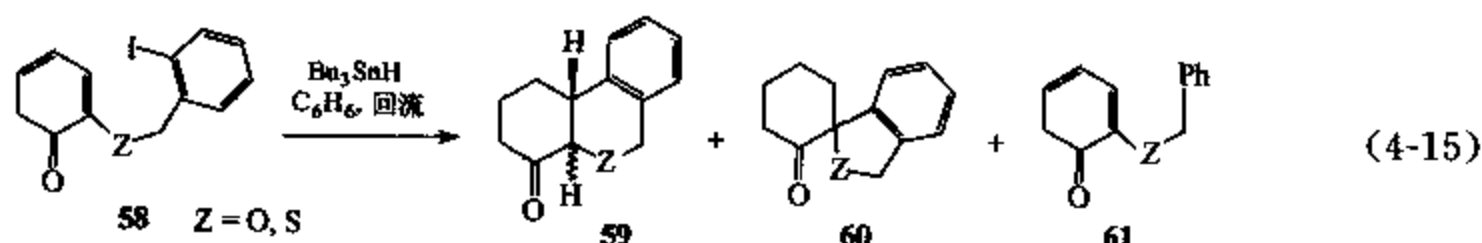
只生成产物 **54**<sup>[32]</sup>。



Ishibashi 等<sup>[33]</sup>进而报道了与 **50** 相似的另一类底物 **55** 的反应, 却发现除少量直接还原产物 **57** 外, 只生成 6-*endo* 环合产物 **56**。

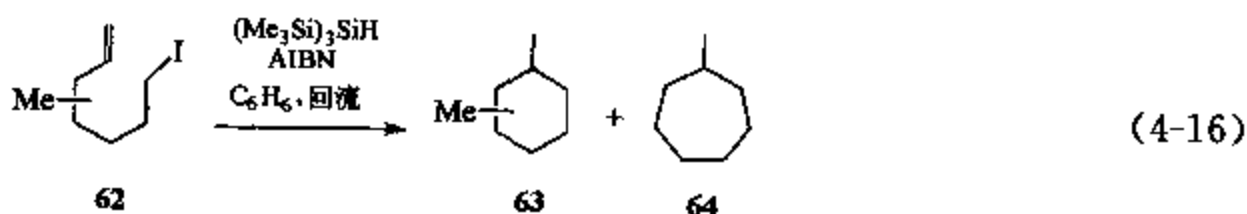


Ponaras 等<sup>[34]</sup>考察了化合物 **58** 进行芳基自由基环合反应的区域选择性 [式 (4-15)]。他们的研究发现, 当 Z 为氧原子时, 6-*endo* 环合产物 (**59**)、5-*exo* 环合产物 (**60**) 和直接还原产物 (**61**) 三者产率分别为 38%、24% 和 15%; 而当 Z 为硫原子时, 三者产率则分别为 80%、<2%、<2%。由此可见, 在 Z 为硫时, 6-*endo* 环合选择性大大提高, 其可能的原因是硫原子在较大程度上稳定了邻位的碳自由基 (6-*endo* 环合产物自由基), 从而使 6-*endo* 环合在能量上更为有利。

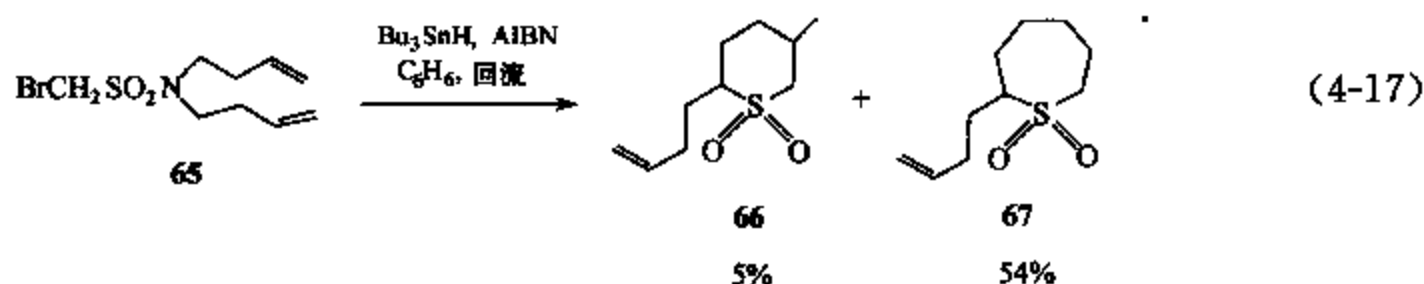


#### 4.2.3 6-*exo* 与 7-*endo* 环合

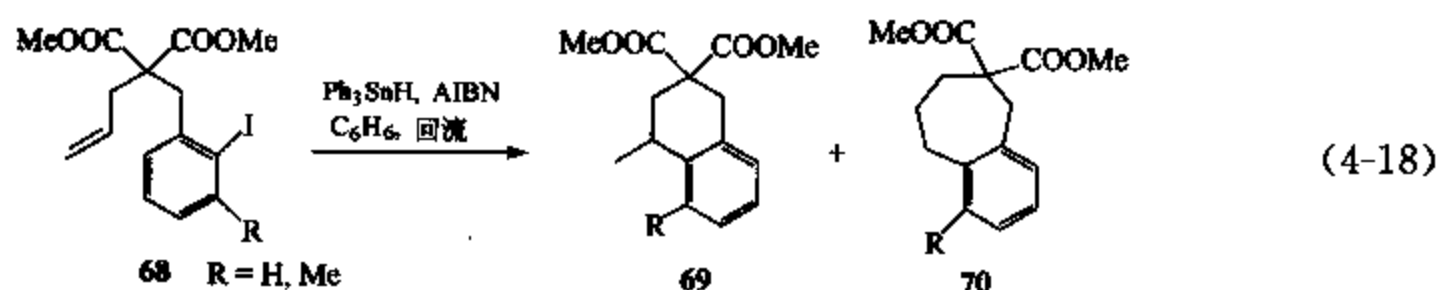
与 5-*exo* 环合反应相比, 6-*exo* 自由基环合反应并未引起足够的重视。研究发现, 6-庚烯基自由基环合反应的速率比 5-己烯基自由基低一个数量级, 环合的区域选择性也比 5-己烯基自由基差 ( $k_{exo}/k_{endo}$ , 前者为 5 左右, 而后者为 50 左右)。此外, 6-庚烯基自由基还存在发生分子内 1,5-氢迁移的可能性<sup>[35]</sup>。最近, Bailey 等<sup>[35]</sup>考察了甲基取代的 6-庚烯基自由基环合反应的区域选择性, 对这一体系给出了定量的数据。以相应的碘化物 **62** 为自由基前体, 在  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  作用下生成产物 **63** 与 **64** 的比例为 3.3~8.4, 6-*exo* 环合更为有利 [式 (4-16)]。此外, 该 6-*exo* 环合的立体选择性也较差。



Paquette 等<sup>[36]</sup>利用溴化物 **65** 与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  的反应考察了  $\alpha$ -磺酰胺基自由基进行 6-*exo* (生成 **66**) 和 7-*endo* (生成 **67**) 环合反应的选择性, 发现在此情况下 7-*endo* 环合反应更有利。



Curran 等<sup>[37]</sup>对芳基自由基 6-*exo*/7-*endo* 环合反应进行了考察。以碘化物 68 为底物, 与  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  反应得到产物 69 和 70 [式 (4-18)]。在不同反应浓度下, 69 与 70 的比例均为 3:1 左右, 取代基 R 对反应选择性影响很小。研究发现, 68 (R 为 H) 所产生的芳基自由基进行 6-*exo*、7-*endo* 以及 1,5-氢迁移的速率都非常快, 分别为  $6.5 \times 10^8 \text{ (mol/L)}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 、 $2.1 \times 10^8 \text{ (mol/L)}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$  和  $12 \times 10^8 \text{ (mol/L)}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ 。

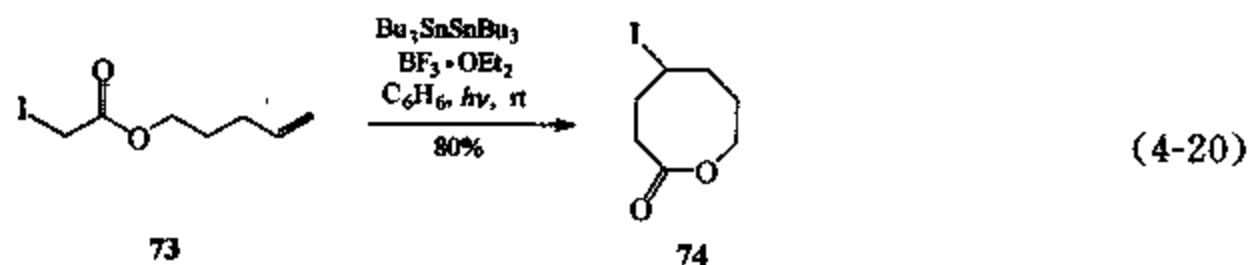


#### 4.2.4 7-*exo* 与 8-*endo* 环合

近年来, 自由基环合反应在八元环的构筑上有着不俗的表现。Chattopadhyay 等<sup>[38]</sup>利用芳基自由基 8-*endo* 环合反应, 以溴代芳烃 71 为原料, 高区域选择性地合成了多环化合物 72。



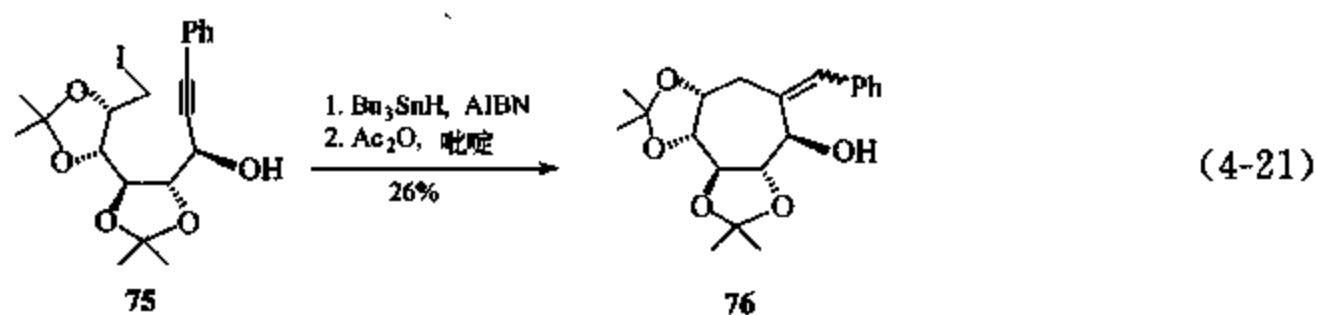
李超忠等<sup>[39]</sup>对  $\alpha$ -酯基自由基 8-*endo* 环合反应进行了仔细的考察, 发现在三氟化硼乙醚存在下, 以六丁基二锡为引发剂, 碘乙酸酯 73 可高产率地进行原子转移自由基环合反应, 生成碘代八元环内酯 74 [式 (4-20)]。此外, Verlhac 等以  $\text{Cu(I)}$  盐为引发剂, 几乎定量地实现三氯乙酸 4-戊烯酯的氯原子转移 8-*endo* 环合反应<sup>[40]</sup>。



Lee 等<sup>[41,42]</sup>通过理论计算发现,  $\alpha$ -酯基自由基 8-*endo* 环合反应是通过能量相对较低的 *s-trans* 构象过渡态进行的。也就是说, 底物自由基无须翻转成能量较高的 *s-cis* 构象, 即可进行环合。另外, 相对应的 7-*exo* 环合反应过渡态能量要高出许多。这使得这类自由基反应极具合成应用潜力。

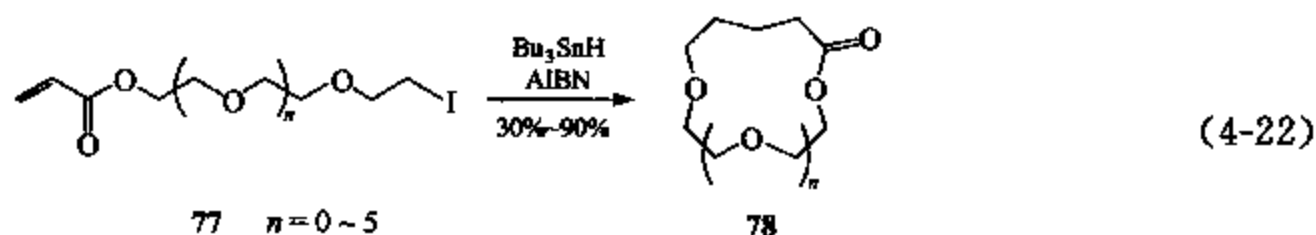
当然, 在一些特殊情况下, 7-*exo* 环合反应也能进行。例如, Marco-Contelles 等<sup>[43]</sup>在考察化合物 75 的环合反应时发现, 75 产生的烷基自由基以 7-*exo* 方式加成到三键上生成

76, 但产率较低。



#### 4.2.5 大环环合反应

自由基进行大环环合反应的例子较少<sup>[40, 44]</sup>。一般来说, 大环环合反应多以 *endo* 形式进行, 这是由于双键末端位阻较小的缘故。例如, Beckwith 等<sup>[44]</sup>通过碘化物 77 的 *endo* 环合反应, 以较好的产率获得含聚醚链的大环内酯 78。

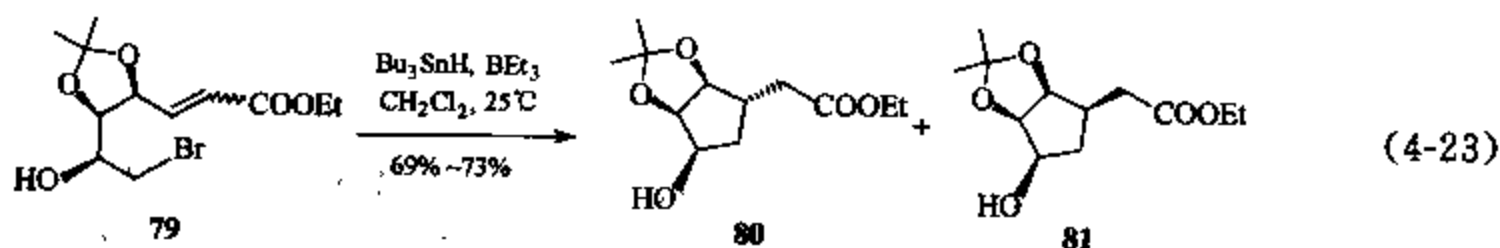


### 4.3 自由基环合反应的立体选择性

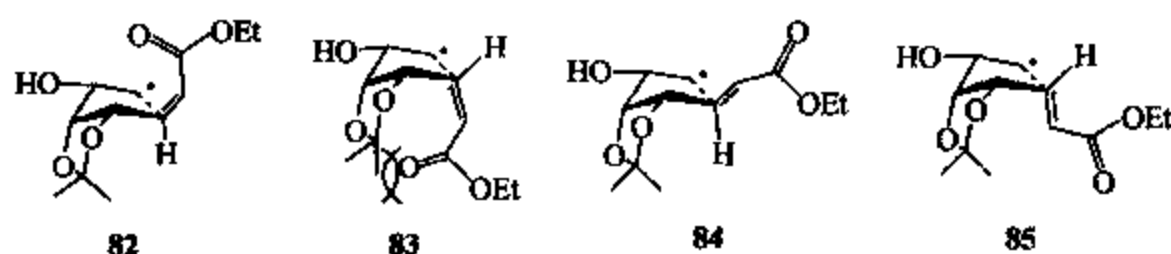
考察自由基环合反应的立体选择性, 首先要求反应具有较高的效率和良好的区域选择性。因此, 对立体选择性的研究主要集中在 5-*exo* 环合反应上, 通过自由基 5-*exo* 环合反应不仅可以合成五元碳环类化合物, 还可以合成五元杂环如四氢呋喃、四氢吡咯、 $\gamma$ -内酯等类化合物, 因此环合反应立体选择性好坏直接决定它们在有机合成中的应用价值。其他类型的环合反应如 6-*exo*、6-*endo*、8-*endo* 等有关立体选择性研究的报道很少。

#### 4.3.1 5-*exo* 环合

Kita 等考察了烷基自由基 5-*exo* 环合反应形成环戊烷类化合物的立体选择性<sup>[45]</sup>。以溴化物 79 为例, 在引发剂作用下与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  反应可得一对异构体 80 和 81 [式 (4-23)]。实验发现, 以三乙基硼为引发剂, 则反应在室温下即可进行。当以 (Z)-79 为原料时, 室温下高选择性地生成异构体 80 ( $80:81 = 99:1$ )。而以 (E)-79 为原料时, 反应选择性大大降低,  $80:81 = 26:74$ 。



(Z)-79 和 (E)-79 反应结果的截然相同可以通过位阻效应加以解释。以 (Z)-79 为底物时, 环合过渡态构象为 82 和 83 两种。显然过渡态 83 空间位阻较大, 能量偏高。而 (E)-79 反应的过渡态构象为 84 和 85 两种, 在位阻上区别不大。



在上述反应体系中，如改用 AIBN 为引发剂，反应选择性较差。这是由于 AIBN 为引发剂时反应需要在较高温度下（80℃）进行。

Booker-Milburn 等<sup>[46]</sup>以三元环化合物 86 为原料，在三价铁作用下生成中间体自由基 87，进而进行 5-*exo* 环合反应，所形成的产物自由基再被 PhSSPh 终止，得到产物 88（图 4-7）。在该反应中同时生成 2,3-反式取代的立体异构体，与 85 的比例为 1:9。

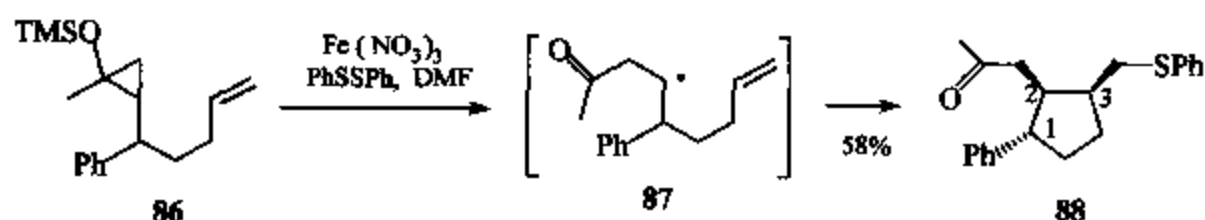
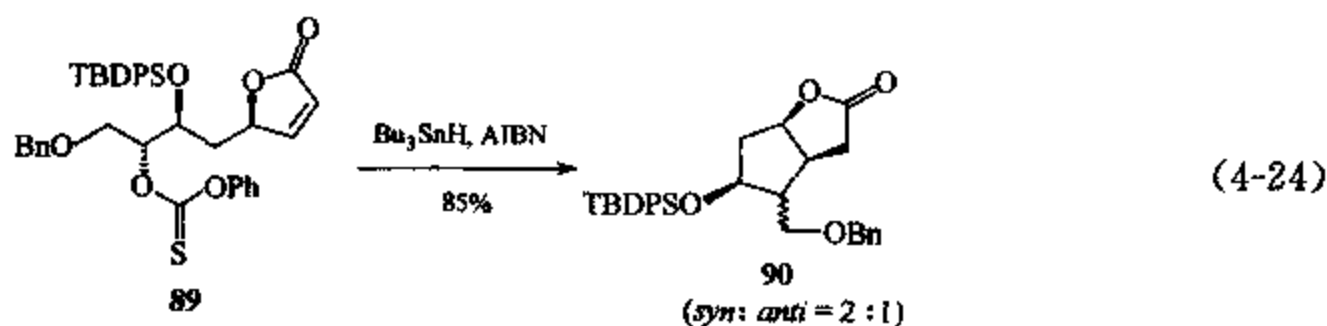


图 4-7 产物 88 的合成机理

类似地，Mulzer 等<sup>[47]</sup>以化合物 89 为原料，发现环合产物 90 的立体选择性较差。



为了提高反应的立体选择性，他们设计了底物 91，结果 AIBN 引发下只生成单一的产物 92。92 经化学转化可得 93（图 4-8）。由此可见底物自由基结构对反应立体选择性的作用。

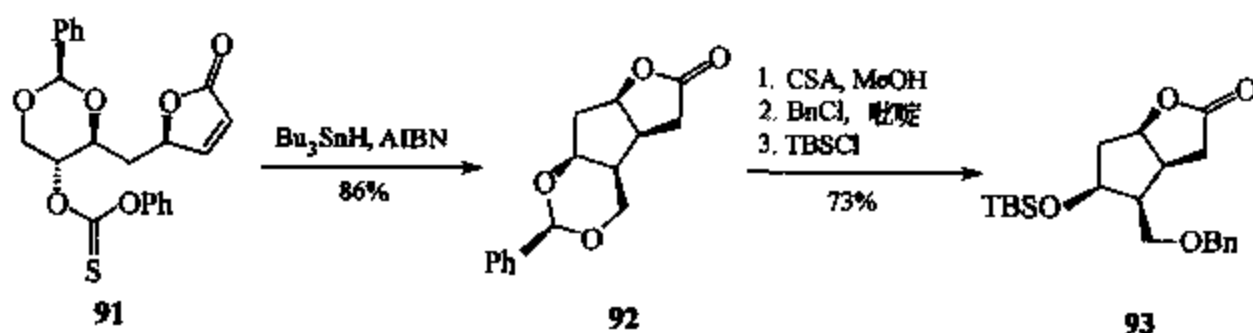
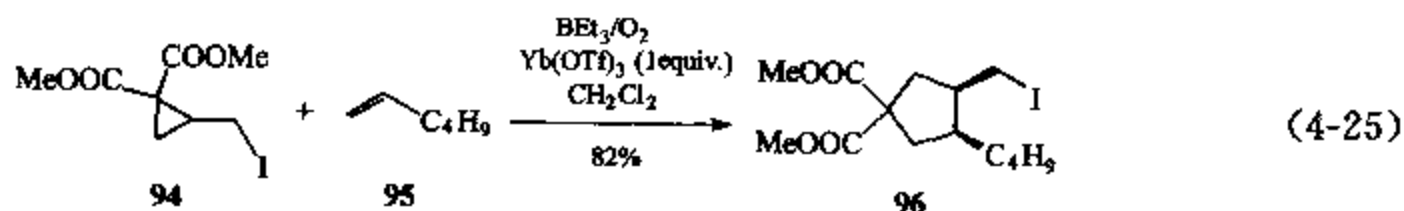


图 4-8 93 的合成机理

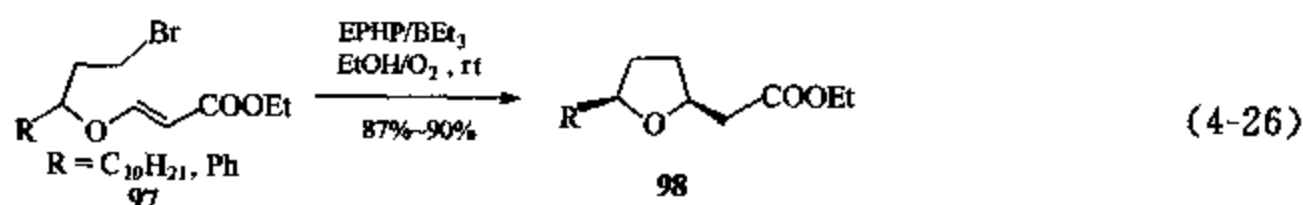
Taguchi 等<sup>[48]</sup>以碘代烷 94 为自由基前体，在三乙基硼引发下形成相应的环丙基甲基自由基，然后重排成 3-丁烯基自由基，再与 1-己烯 95 加成，进一步分子内 5-*exo* 环合，最终得到产物 96。



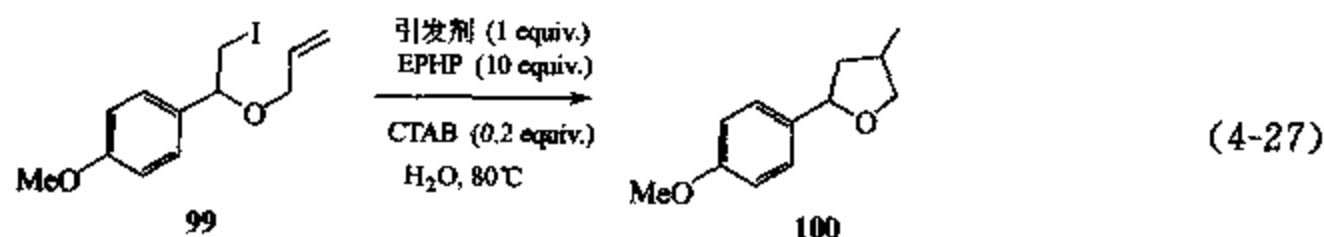
在该反应中, 路易斯酸对反应的立体选择性起一定的调控作用。在没有路易斯酸的情况下, 产物 **96** 中顺反异构体比例约为 4, 顺式产物为主。如果在体系中加入当量的  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , 则产物顺反比例提高到 11.2, 同时产率也有所提高。

Schmidt 等<sup>[49]</sup>在以 Ru 配合物为催化剂引发四氯化碳和 1,6-庚二烯进行自由基加成环合反应中, 观察到相似的立体选择性。

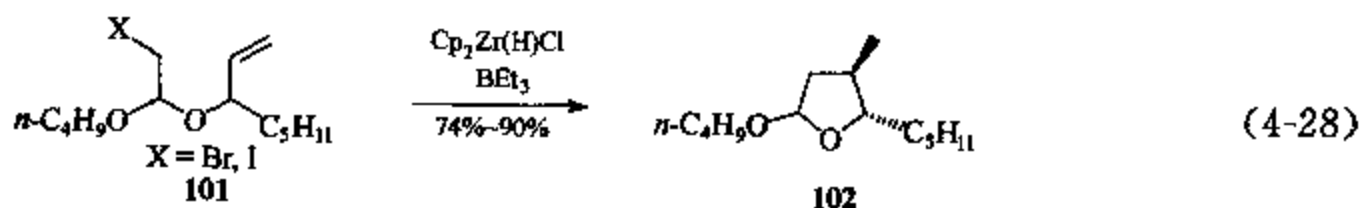
通过烷基自由基的 5-*exo* 环合反应合成取代的四氢呋喃类化合物的研究较多。Lee 等<sup>[50]</sup>以三乙基硼为引发剂, *N*-乙基哌啶次磷酸盐 (EHP) 为氢原子供体, 高效地将溴代烷 **97** 转化为 2,5-双取代的四氢呋喃类化合物 **98** [式 (4-26)]。当取代基 R 为  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}$  时, 产物顺反异构体比例为 15 : 1; R 为苯基时, 比例达 20 : 1, 均以 2,5-顺式产物为主。Tanaka 等<sup>[51]</sup>也报道了类似的结果, 并将其应用于核苷类化合物的合成中。



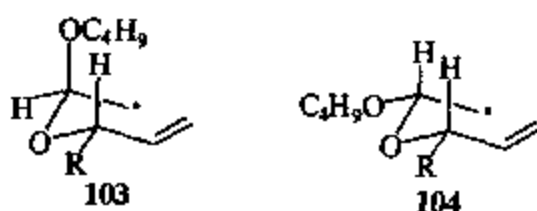
Kita 等<sup>[52]</sup>则以水为溶剂, 在表面活性剂 CTAB (cetyltrimethylammonium bromide) 存在下, 使用各种引发剂如 AIBN、三乙基硼、V-50 (水溶性) 等, 促使化合物 **99** 进行自由基环合反应生成产物 **100**, 但 2,4-位取代基的立体选择性均很差 (约 1 : 1)。



Oshima 等<sup>[53]</sup>采用  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$  为还原剂, 在三乙基硼引发下, 室温下可引发卤代物 **101** 发生自由基 5-*exo* 环合反应, 生成产物 **102** [式 (4-28)]。这类反应也被称为 Uneo-Stork 反应。结果显示, 产物 **102** 中 2,3-位取代基为反式构型, 但 5 位的正丁氧基 *syn* 构型和 *anti* 构型的比例接近 1 : 1。



此外, Oshima 等以  $\text{HGaCl}_2$  代替  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ ,  $0^\circ\text{C}$  下进行上述反应, 同样获得高产率的产物 **99**, 但立体选择性仍维持不变<sup>[54]</sup>。Renaud<sup>[55]</sup>、Clive 等<sup>[56]</sup>以  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  代替  $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ , 也报道了类似结果。上述立体选择性的结果可以由自由基环合反应过程中椅式构象过渡态 **103** 和 **104** 进行解释。由于异头效应 (anomeric effect), 使得这两种过渡态能量相近。但是, 产物 **102** 经氧化可转化为相应的内酯, 所以并不影响该反应在有机合成中的应用。



Oshima 等对这类环合反应进行了进一步的发展<sup>[57]</sup>。他们利用催化量的二价钴配合物引发卤代烷 **101** 进行 5-*exo* 自由基环合反应，生成的中间体进一步与格氏试剂发生偶联反应，得到产物 **105**，再经氧化后就高选择性地获得内酯 **106**，从而使该类反应更具应用价值（图 4-9）。

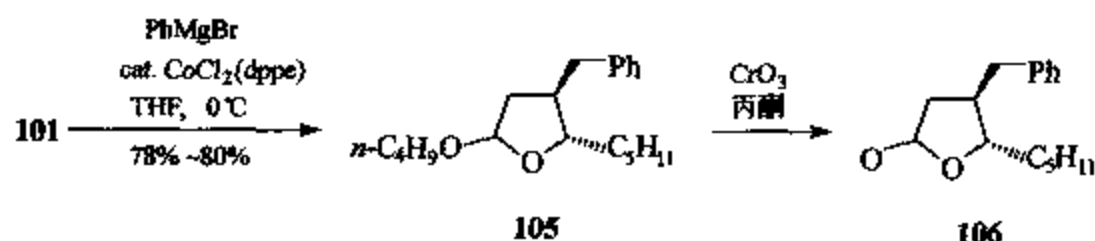
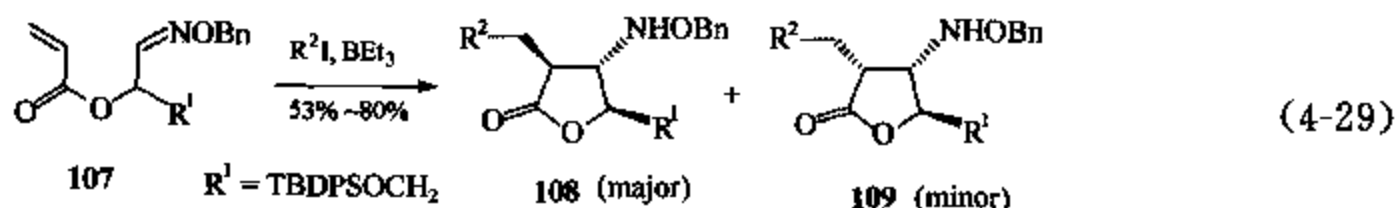
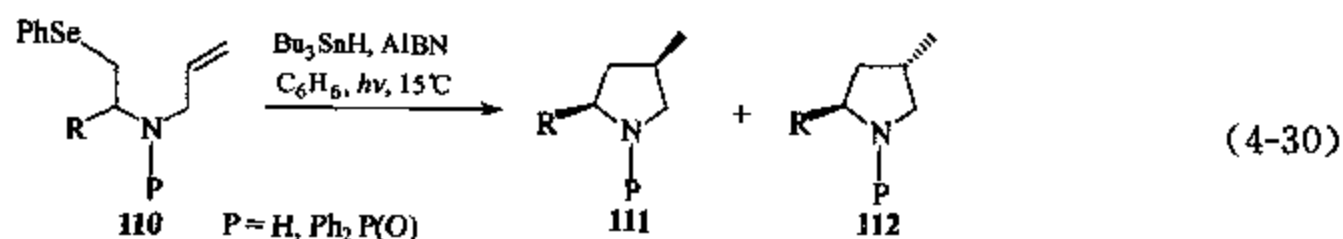


图 4-9 Oshima 对环合反应的发展

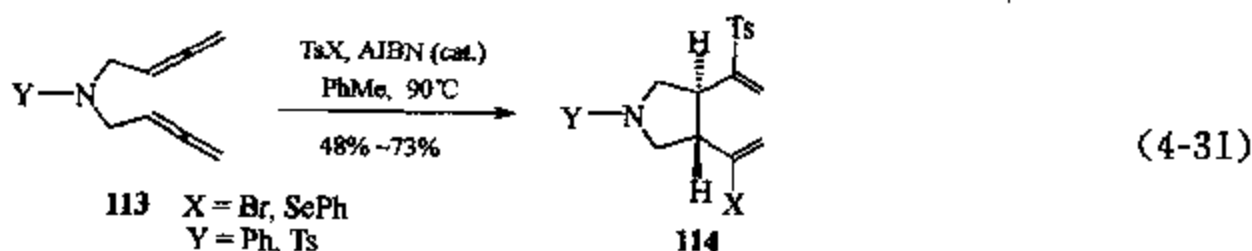
更为直接的构筑五元环内酯的方法则是  $\alpha$ -酯基自由基的 5-*exo* 环合反应，例如碘乙酸烯丙酯类化合物的原子转移环合反应（见图 4-13），但是反应的立体选择性并不十分理想。最近 Naito 等<sup>[58, 59]</sup>报道了烷基自由基与丙烯酸酯类化合物如 **107** 的自由基串联反应 [式 (4-29)]。烷基自由基选择性地加成到 C=C 双键上形成相应的  $\alpha$ -酯基自由基，进一步进行分子内 5-*exo* 环合反应，最终获得产物 **108** 和 **109**，两者比例在 (9:1)~(18:1) 之间。化合物 **108** 经常规的化学转化可用于制备  $\beta$ -氨基酸。



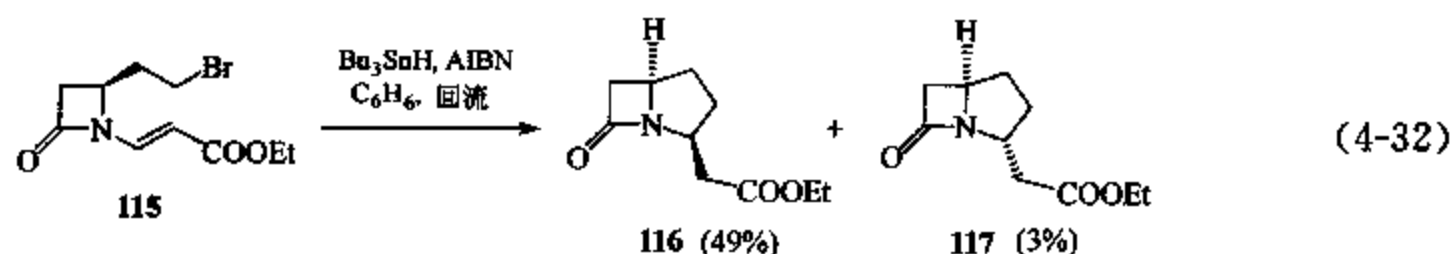
通过 5-*exo* 自由基环合反应合成四氢吡咯衍生物的报道也比较多。Engman 等<sup>[60, 61]</sup>以苯硒醚 **110** 为烷基自由基前体，考察了其环合反应的立体选择性 [式 (4-30)]。研究发现，底物 N 上的取代基对产物 2,4-位立体选择性有着重要的控制作用。但取代基 P 为 H 时，产物 **112** 与 **111** 的比例为 (3.3:1)~(20:1)，2,4-反式异构体 **112** 为主要产物。但是当 P 为位阻较大的  $\text{Ph}_2\text{P}=\text{O}$  基团时，则产物比例发生翻转，**111** 与 **112** 比例在 (10:1)~(20:1) 之间，顺式异构体 **111** 为主要产物。



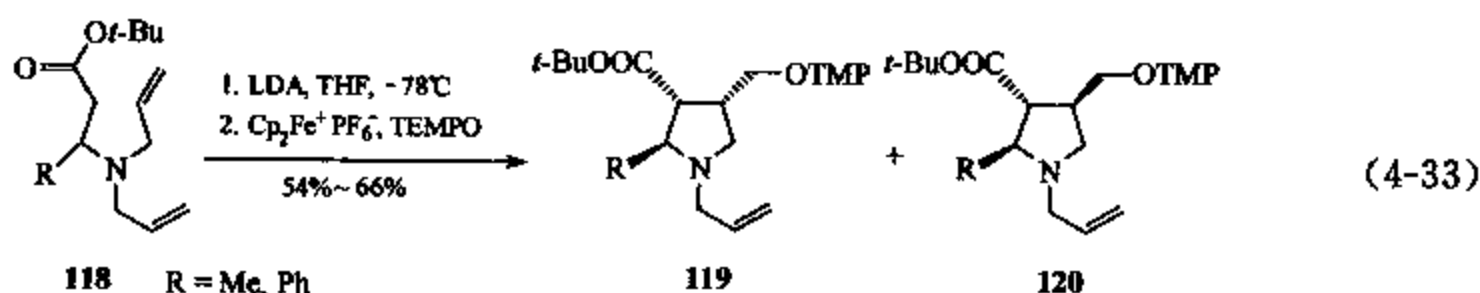
Kang 等<sup>[62]</sup>以双联烯 **113** 为原料，由 AIBN 引发 TsBr 或 TsSePh 产生的 Ts 自由基区域选择性地加成到 **113** 中联烯的中间碳原子上，产生的烯丙基自由基进行 5-*exo* 环合反应，最后生成反式取代产物 **114** [式 (4-31)]。反应具有高度的区域和立体选择性，而且产物 **114** 中含两个碳碳双键以及 Ts、Br 或 SePh 等官能团，可以进行进一步的化学转化，因此颇具合成应用价值。



Lee 等<sup>[63]</sup>以  $\beta$ -内酰胺 115 为原料与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  / AIBN 反应, 经 5-*exo* 环合过程得到双环化合物 116 和 117 [式 (4-32)], 反应同样具有良好的立体选择性。



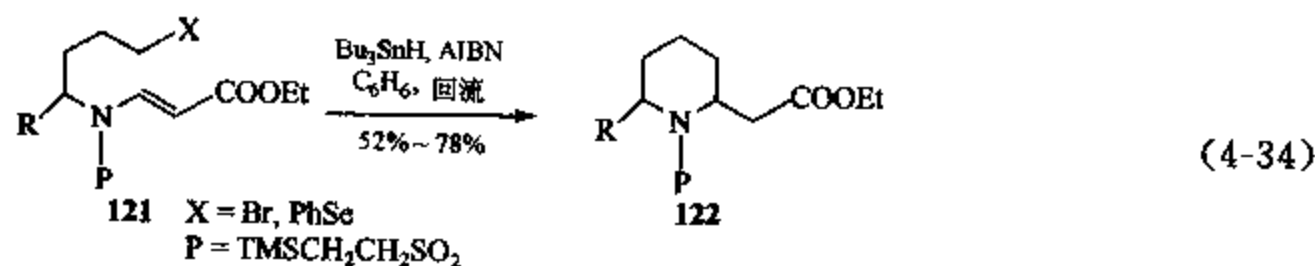
Jahn 等<sup>[64]</sup>以不饱和酯 118 为原料, 与碱作用形成的碳负离子在二茂铁正离子氧化下生成  $\alpha$ -酯基自由基, 进而发生 5-*exo* 环合反应, 环合后所形成的碳自由基与 2,2,6,6-四甲基氧化哌啶 (TEMPO) 偶联, 得到产物 119 和 120, 以 120 为主要产物 [式 (4-33)]。当 R 为苯基时, 两者比例为 10 : 1; R 为甲基时, 比例为 13 : 1。在这两种立体异构体中, 2,3-位的立体构型均为反式, 这可以由环合过程优势过渡态构象为椅式构象加以解释。



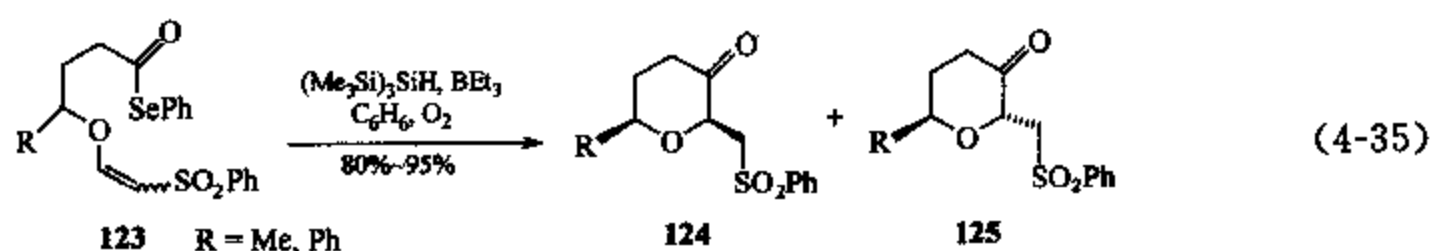
此外, Parsons 等还考察了  $\alpha$ -酰胺基自由基 5-*exo* 环合反应的立体选择性<sup>[65]</sup>, 结果并不十分理想。

#### 4.3.2 6-*exo* 环合

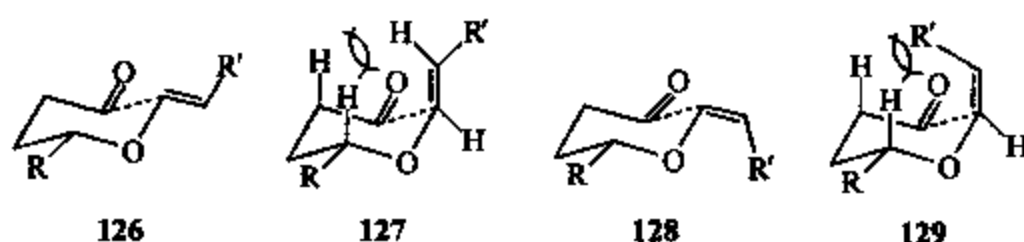
有关 6-*exo* 环合反应立体选择性的研究较相应的 5-*exo* 环合反应少得多, 其原因主要是已知的普通烷基自由基 6-*exo* 环合反应区域及立体选择性相对较差 [见式 (4-16)]。例如 Lee 等<sup>[66]</sup>在 (一)-indolizidine 223AB 的合成中考察了如式 (4-34) 的反应体系。由底物 121 经 6-*exo* 环合所得产物 122 中反式取代的立体异构体为主, 顺反异构体比例在 (2 : 3) ~ (1 : 12) 之间。



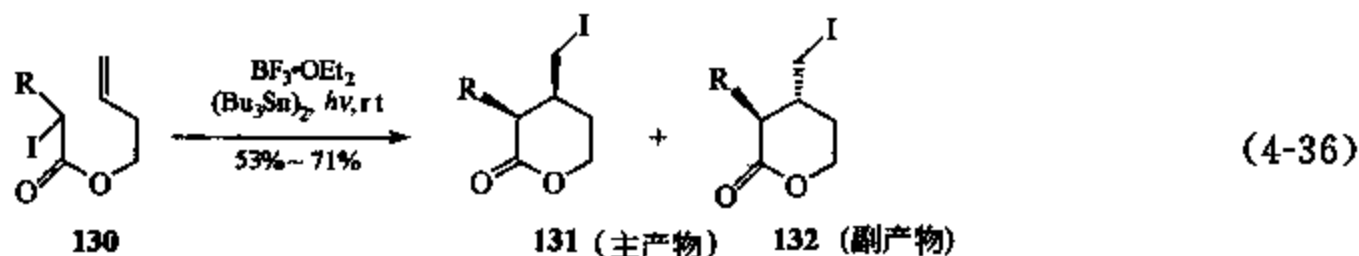
但是, 近期研究表明, 在一些情况下, 6-*exo* 环合反应有着很好的立体选择性, 这类反应也因此受到越来越多的关注。最近, Evans 等考察了酰基自由基的 6-*exo* 环合反应<sup>[67, 68]</sup>, 以不饱和硒代羧酸酯 123 为酰基自由基前体, 与  $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$  反应高产率地得到六元环产物 124 和 125, 其中 2,6-位顺式取代的立体异构体 124 为主要产物 [式 (4-35)]。研究表明, 底物中碳碳双键的立体构型对反应的立体选择性有着重要的影响, 而反应温度的影响却并不大。以  $\text{R}=\text{Ph}$  为例, 当反应物为 (*E*)-123 时, 室温下反应得 124 : 125 为 7 : 1; 当反应温度升为 80℃ 时, 两者比例降为 5 : 1。当反应物为 (*Z*)-123 时, 室温下反应, 124 与 125 比例为 35 : 1; 反应温度升至 80℃ 时, 两者比例为 34 : 1。



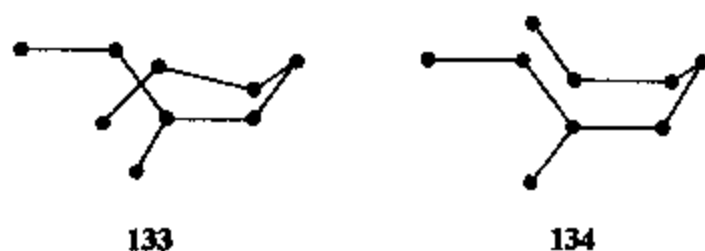
上述实验结果可以通过椅式构象的环合过渡态 121~124 加以解释。对 (E)-123 而言, 环合的过渡态如 126 和 127 所示。由于 127 中碳碳双键处于  $\alpha$  键, 使空间位阻较大, 因此由其生成的产物 125 为次要产物。而对 (Z)-123 来说, 相应的环合过渡态为 128 和 129。此时 129 中苯磺酰基 R' 朝向环内, 致使其空间位阻较 127 大大增加, 由其生成的产物 125 的比例也因此大大降低。



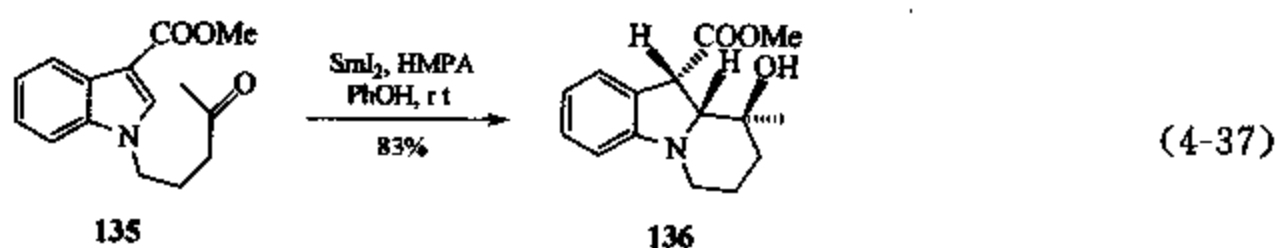
另一个典型的例子是李超忠等<sup>[69]</sup>报道的  $\alpha$ -酯基自由基的 6-*exo* 原子转移环合反应。他们发现在路易斯酸 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) 的促进下, 底物 130 可以较好地反应, 生成环合产物 131 和 132, 两者比例在 (84 : 16)~(97 : 3) 之间, 顺式异构体 131 为主要产物。



进一步的理论计算 (B3LYP/6-31G\*) 显示, 该类环合反应的过渡态构象为 133 和 134 两种 (以  $\text{R} = \text{Me}$  为例), 均为船式构象, 而且生成产物 131 的过渡态 133 的能量较 134 稍低, 这一计算结果同实验结果比较好地吻合。研究还发现, 在上述反应条件下, 路易斯酸对反应的立体选择性并无太大影响。



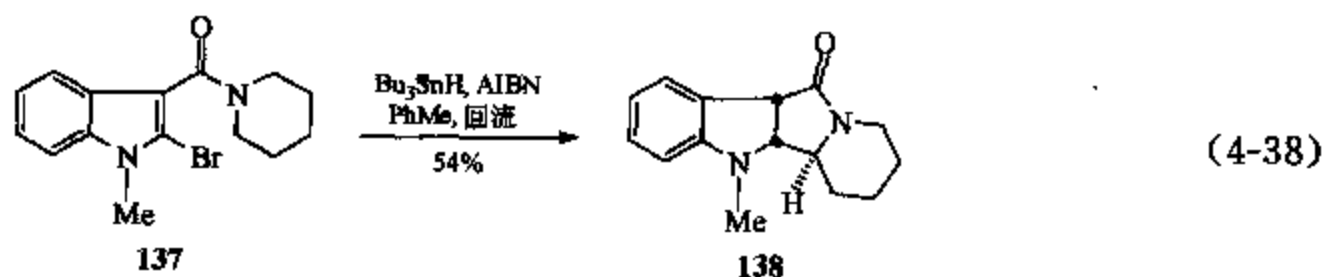
另一个有代表性的例子则是二碘化钐参与的 6-*exo* 环合反应。Reissig 等<sup>[70]</sup>以易得的吡啶酮类化合物 135 为原料, 在二碘化钐作用下进行自由基 6-*exo* 环合反应, 高产率地生成单一的立体异构体产物 136 [式 (4-37)]。136 中含有三个环、三个手性中心, 这一高度立体选择性的反应充分体现了二碘化钐在这类自由基反应中的强大优越性。



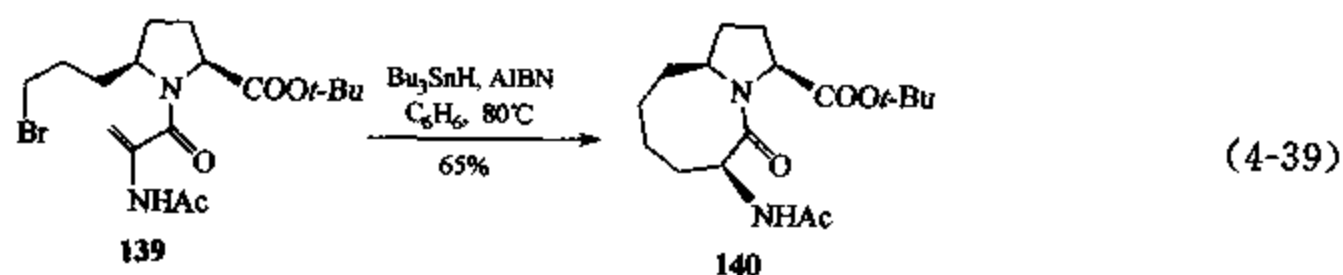


## 4.3.3 其他环合反应

除了上述 5-*exo* 和 6-*exo* 环合反应体系外, 其他类型环合反应的立体选择性研究鲜见报道。Gribble 等<sup>[71]</sup>以烯基溴化物 **137** 为原料, 在  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  作用下形成相应的烯基自由基, 进而发生 1,5-H 迁移, 在酰胺氮原子的  $\alpha$ -位形成自由基, 然后进行分子内 5-*endo* 环合反应, 得到多环产物 **138**, 反应具有很好的立体选择性。



另一个例子是 Scolastico 等<sup>[72]</sup>报道的 8-*endo* 环合反应 [式 (4-39)]。由底物 **139** 产生的烷基自由基进行 8-*endo* 环合反应, 产物自由基由于其特殊的立体结构, 在被  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  还原时, 高立体选择性地生成八元环内酰胺 **140**。



值得一提的是, 在  $\alpha$ -烷基自由基的 8-*endo* 原子转移环合反应中, 立体选择性一般比较差<sup>[39]</sup>。

此外, 一个有趣的例子是 Pattenden 等<sup>[73]</sup>报道的 6-*endo* 环合反应 (图 4-10)。他们以化合物 **141** 为自由基前体, 在引发剂作用下形成相应的酰基自由基 **142**, 然后连续进行 7 次 6-*endo* 环合反应, 以 17% 的收率得到甾体类化合物 **143**。该结果充分体现了自由基环合反应

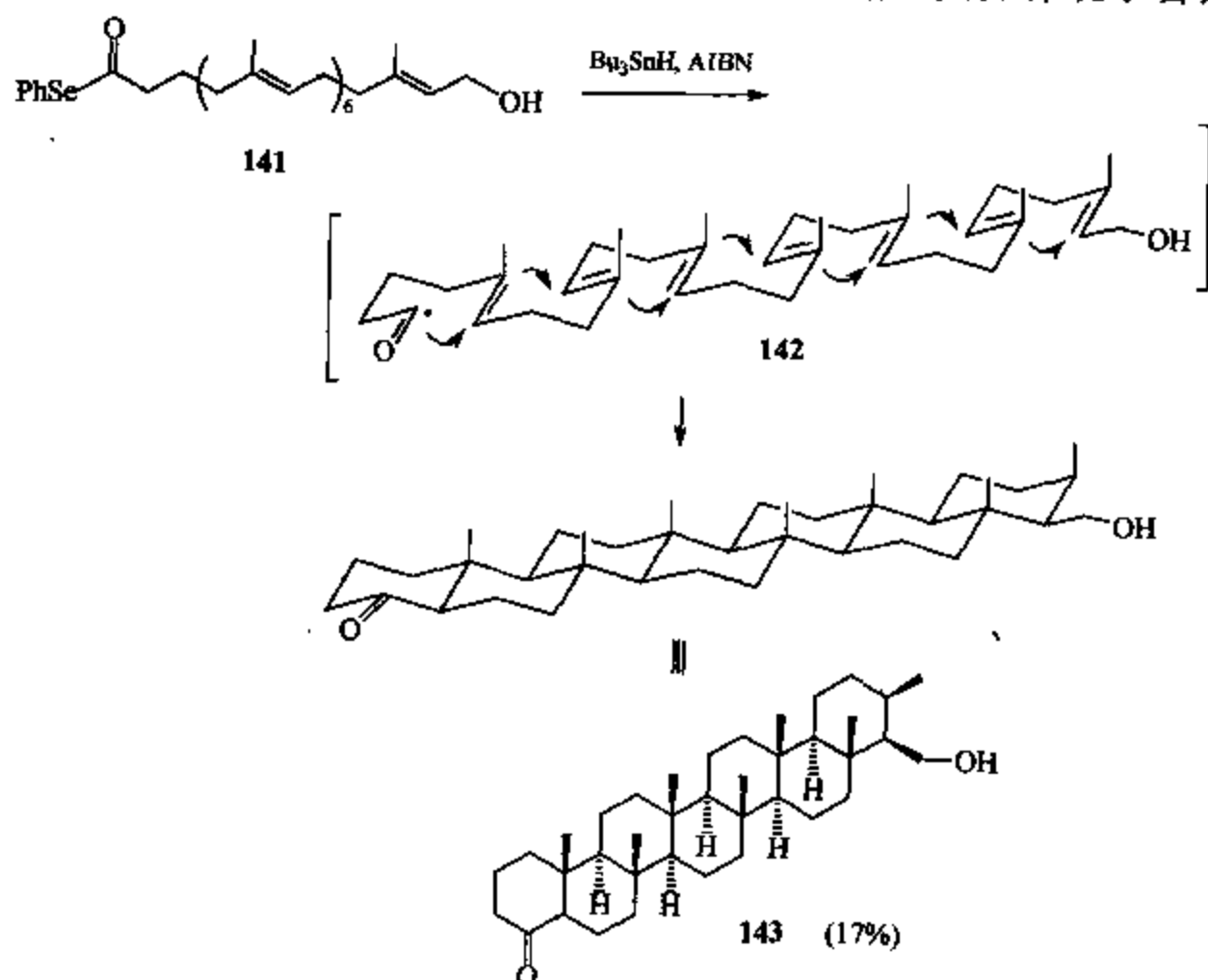


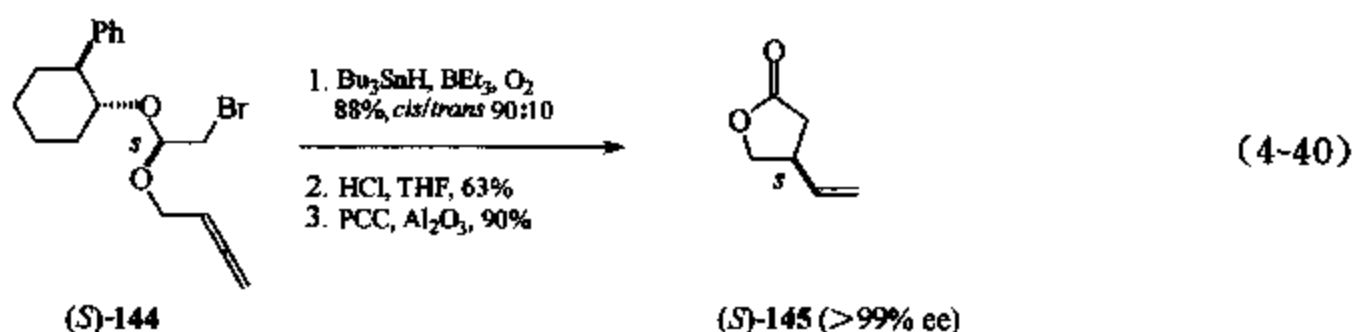
图 4-10 Pattenden 报道的 6-*endo* 环合反应

在有机合成中的巨大潜力。

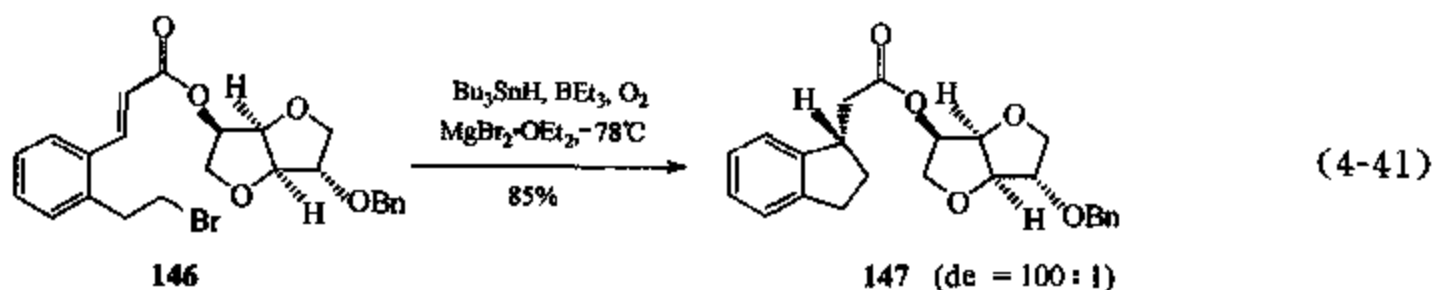
#### 4.4 不对称自由基环合反应

不对称自由基反应在过去的十多年中取得了很大的发展, 在较大程度上加深了有机合成化学家对自由基反应的认识。研究较多的是自由基的 Michael 加成、烷基化反应, 并在一些情况下取得了非常理想的效果<sup>[10, 11]</sup>。相比之下, 不对称自由基环合反应研究较少。尽管如此, 近几年在底物诱导、手性辅基诱导以及手性配体诱导不对称自由基环合反应研究方面均取得了一些进展。底物诱导的不对称环合反应更多地体现在天然产物合成中(见 4.5 节), 本节对辅基和配体诱导的反应进行小结。

在辅基诱导不对称环合反应方面, Renaud 等对 Uneo-Stork 反应进行了探索<sup>[74, 75]</sup>。他们将光学纯的 2-苯基-1-环己醇作为手性辅基接到 S 构型的溴代烷上形成底物 (S)-144, 然后与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  反应得到相应的 5-*exo* 环合产物, 其中顺式异构体为主要产物。该顺式取代环合产物经进一步的化学转化即得光学纯的内酯 (S)-145 [式 (4-40)]。所使用的手性辅基大部分 (84%) 可以回收。



Enholm 等<sup>[76]</sup>将易得的天然手性糖 (+)-isosorbide hexose 加以化学修饰后接在羧酸上作为手性辅基, 考察了其对于烷基自由基 5-*exo* 环合反应的不对称诱导效果 [式 (4-41)]。底物 136 与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  反应即得环合产物 147, 产率 85% 左右。在没有路易斯酸存在的情况下, 反应的非对映选择性很差, 产物中两种非对映异构体比例为 2.9 : 1。如果在体系中加入  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ , 则该比例提高到 7 : 1。而以  $\text{MgBr}_2$  或  $\text{ZnCl}_2$  为路易斯酸时, 则反应的 de 值超过 100 : 1。由此可见, 路易斯酸在提高反应选择性方面有着非常重要的作用<sup>[77]</sup>。



Malacria 等<sup>[78, 79]</sup>利用光学活性的亚磺酰基为手性辅基来诱导 5-*exo* 自由基环合反应的不对称选择性。他们的设想如图 4-11 所示。首先烷基自由基 148 进行 5-*exo* 环合反应生成自由基 149, 然后 149 发生  $\beta$ -消除, 脱除辅基, 从而得到产物 150。

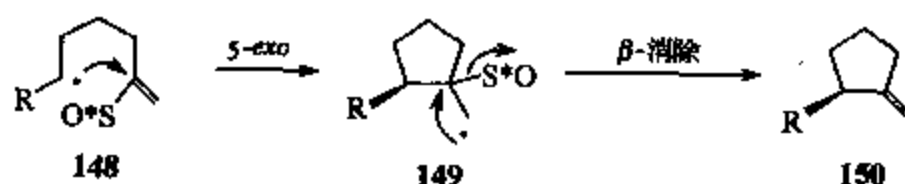
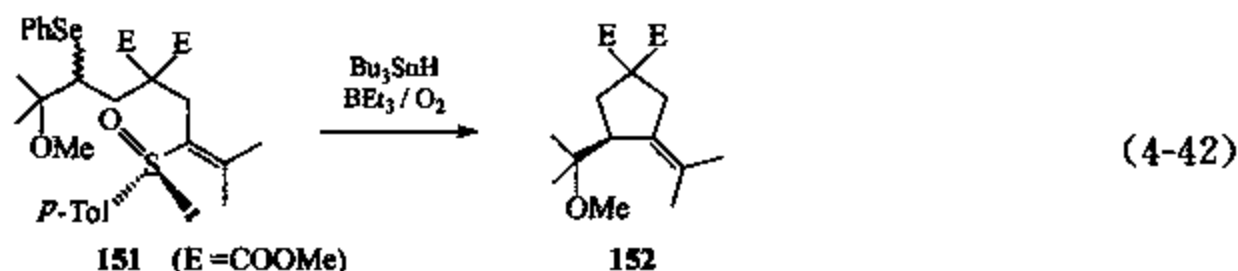
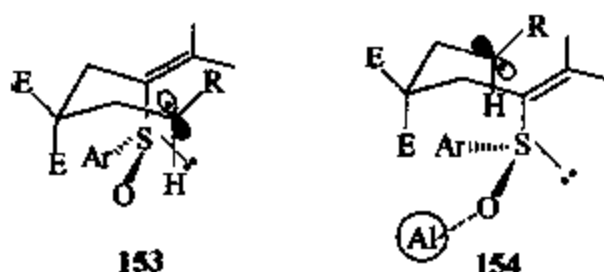


图 4-11 Malacria 等设想的 5-*exo* 环合反应

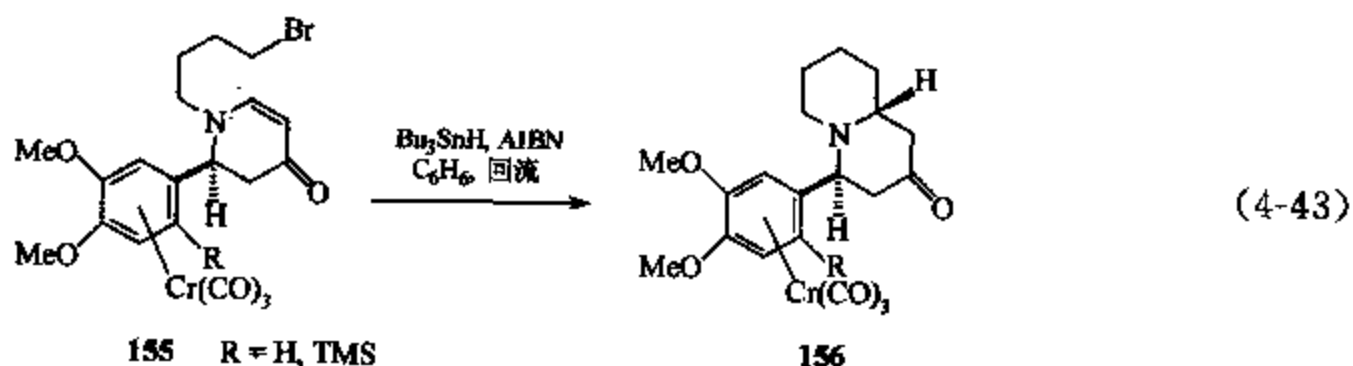
基于上述反应机理, Malacria 等合成了底物 **151** 并将其与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  反应, 在  $0^\circ\text{C}$  下以 93% 的收率, 大于 96% 的 ee 值得到产物 **152**, 绝对构型为 S [式 (4-42)]。但是, 当在该反应体系中加入大位阻的路易斯酸 MAD [methylaluminum bis (2,6-di-*tert*-butyl-4-methylphenoxide)] 时, 产率降为 52%, ee 值为 92%, 绝对构型则为 R。



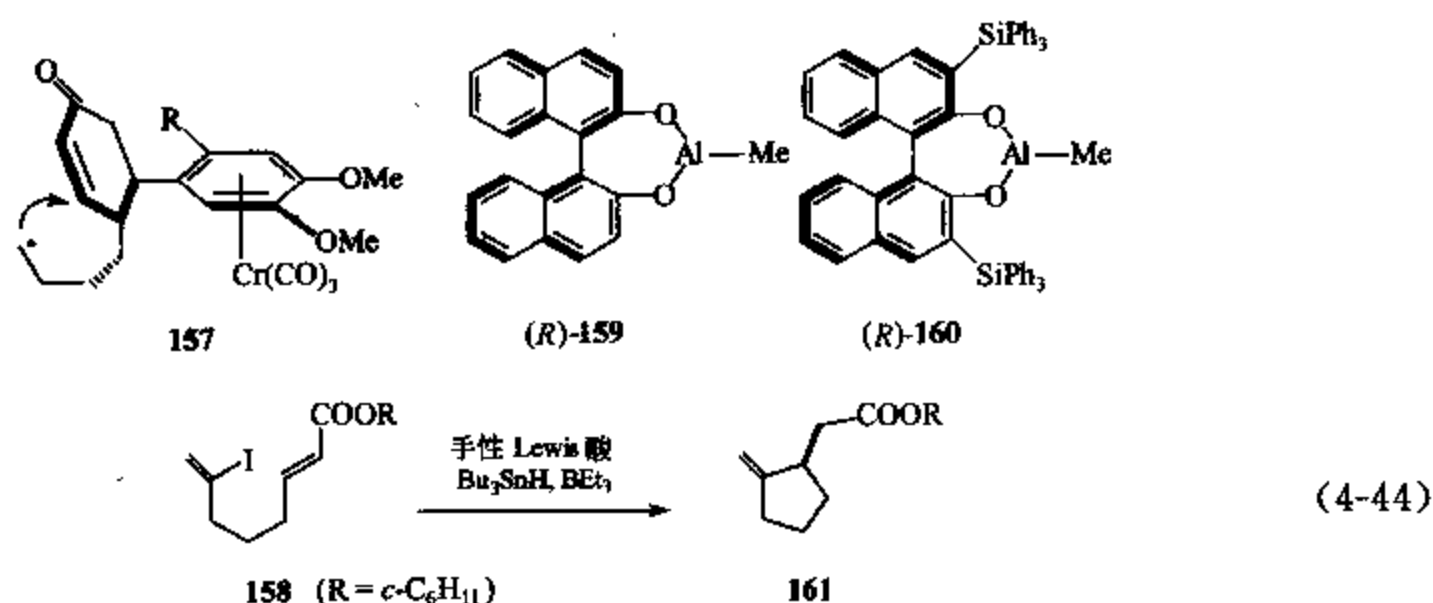
上述反应结果可以通过准椅式构象的过渡态 **153** 和 **154** 加以解释。在没有路易斯酸的情况下, 反应的过渡态为 **153**, 此时大基团芳基处于自由基中心的对位以避免空间拥挤。但当有路易斯酸 (MAD) 存在时, 由于路易斯酸同亚磺酰基的氧原子配位, 使得其位阻大大增加, 因此环合过渡态为 **154**, 自由基中心处于  $\text{S}=\text{O}$  基团的对位。当然, 这也迫使芳基与自由基中心之间的位阻增加, 从而降低反应的产率。



一个比较特殊的例子<sup>[80]</sup>是利用三羰基铬同芳环的络合来提高分子内自由基环合反应的不对称选择性。Kundig 等在合成生物碱 (–)-lasubine (**I**) 中, 采用了烷基自由基 6-*exo* 环合反应 [图 (4-43)]。他们利用三羰基铬与芳环的配位, 使中间体 **155** 高选择性地环合生成产物 **156**。当分子中取代基 R 为 TMS 时, 反应只生成单一的非对映异构体。这是因为自由基 **157** 进行 6-*exo* 环合时,  $\text{C}=\text{C}$  双键的一面被三羰基铬有效地阻挡, 使自由基只能从另一面进攻。



相对上述辅基诱导的不对称环合反应而言, 配体诱导的自由基环合反应少之又少。Nishida 等<sup>[81]</sup>报道了首例手性铝试剂诱导的自由基环合反应。他们以烯基碘 **158** 为底物, 以化合物 (R)-**159** 或 (R)-**160** 为手性路易斯酸, 在  $-78^\circ\text{C}$  下与  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  反应得到环合产物 **161** [式 (4-44)]。当使用 1equiv. 的配体 (R)-**159** 时, 产物 **161** 的 ee 值仅为 2%。使用在二氯甲烷中溶解度更好的配体 (R)-**160** 时, 产物的 ee 值提高到 12%。将 (R)-**160** 的用量提高到 4equiv., 产物 ee 值升至 36%。



#### 4.5 自由基环合反应在天然产物合成中的应用

自由基环合反应在一些小环（五、六元环）化合物和多环化合物的合成方面有着其他方法难以替代的独特优势<sup>[82, 83]</sup>。特别是在五元环的构筑上，自由基 5-*exo* 环合反应有着明显的优越性，这体现在许多天然产物的合成中<sup>[84~95]</sup>。

Harrowven 等<sup>[91]</sup>利用自由基 5-*exo* 环合反应为关键步骤合成天然三环萜类化合物 debromoaplysin (165) 和 aplysin (166) (图 4-12)。他们以间甲基苯酚为原料，经多步反应制得二烯 162。然后在三乙基硼引发下，叔丁基过硫酸酯分解产生叔丁基硫，自由基选择性地加成到 162 中氧取代的双键上，进一步的 5-*exo* 环合反应生成产物 163 和 164，比例为 8:1。其中 163 经还原即得 (±)-debromoaplysin 165。165 溴代即可获得 (±)-aplysin 166。

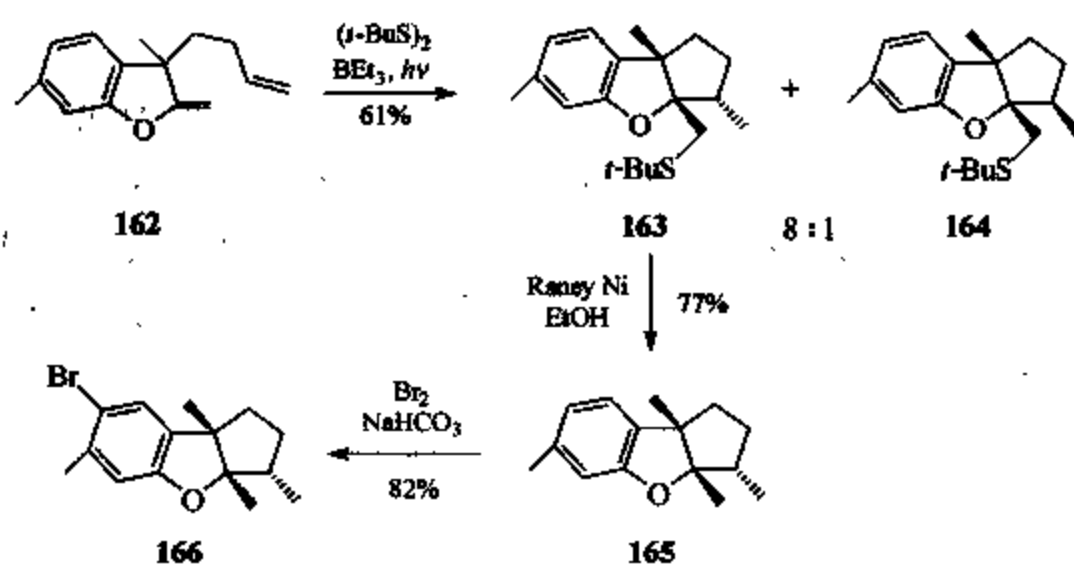


图 4-12 两种天然三萜类化合物的合成

Cossy 等利用烷基自由基的 5-*exo* 环合反应，将易得的中间体 168 简便而且高产率地转化为双环化合物 169。169 经进一步的化学转化即得天然萜类化合物 (±)-bisabolangelone 170 (图 4-13)<sup>[92]</sup>。同样的策略还被应用于天然二萜 allocyathin B<sub>3</sub> 的合成中<sup>[93]</sup>。

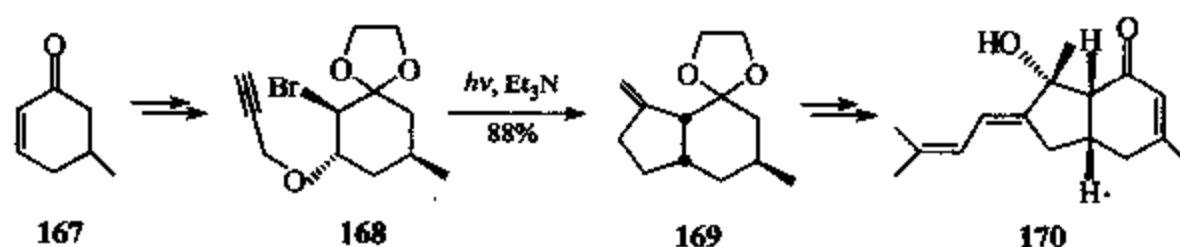


图 4-13 天然萜类化合物 (±)-bisabolangelone 的合成

Kilburn 等<sup>[94]</sup>在合成天然产物 (±)-paeonilactone B (173) 中, 充分应用了 5-*exo* 自由基环合反应。他们以易得的环丙烷衍生物 171 为原料, 在二碘化钐作用分子中的羰基形成相应的碳自由基, 然后以 5-*exo* 方式加成到双键上, 产生相应的环丙基甲基自由基, 进而重排成 3-丁烯基自由基, 再同碳-碳三键发生 5-*exo* 环合, 以 57% 的收率获得产物 172, 一步便构筑好了 paeonilactone B 的骨架 (图 4-14)。

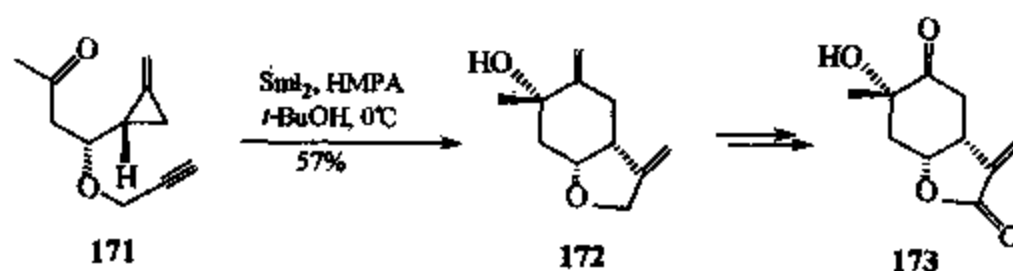


图 4-14 天然产物 (±)-paeonilactone B 的合成

类似的合成策略还体现在 (±)-suberosenone (176) 的合成当中。Lee 等<sup>[95]</sup>从原料 174 出发, 经自由基串联反应非常方便地制得化合物 175, 一步即确定了 176 的骨架结构 (图 4-15)。

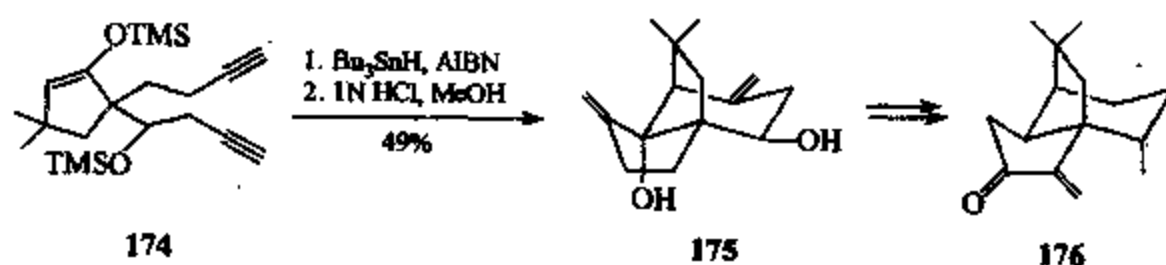


图 4-15 (±)-suberosenone 的合成

该反应的机理如图 4-16 所示: 首先三丁基锡自由基选择性地加成到 174 中的一个三键上, 生成中间体自由基 177, 然后该自由基以 5-*exo* 环合的方式加成到双键上得到 178。178 中的自由基加成到双键上形成环丙基甲基自由基, 然后再开环, 就重排成更稳定的自由基 179。进一步的 5-*exo* 环合反应即得 180。这个例子很好地体现了自由基环合反应在复杂多环类天然产物合成中的价值。

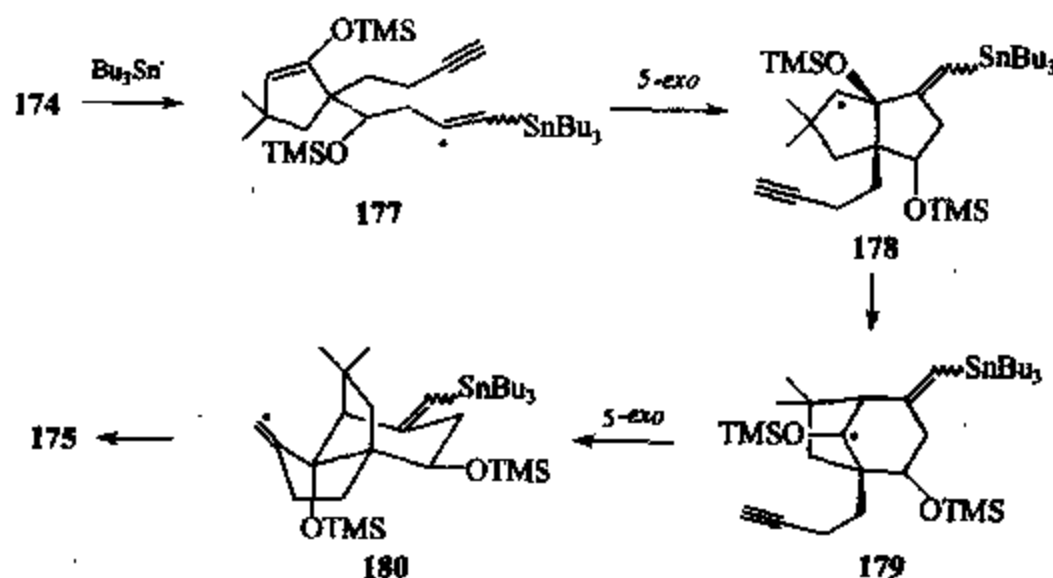


图 4-16 合成 (±)-suberosenone 的机理

Grieco 等<sup>[96]</sup>在 (±)-lycopodine (183) 的全合成中采用了烷基自由基的 6-*exo* 环合反

应这一关键步骤来构筑分子中的第四个环(图4-17)。中间体181与 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ 反应以65%的收率生成单一的立体异构体182。这一高选择性反应是由于分子的刚性使得生成182的环合过渡态能量大大低于生成其他异构体的过渡态。

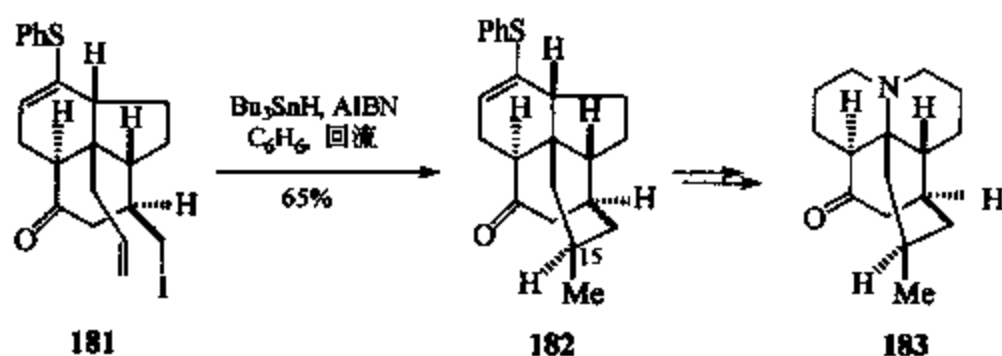


图4-17 (±)-lycopodine的全合成

Zard等<sup>[97]</sup>充分利用自由基6-*exo*环合反应,设计了如图4-18的反应合成生物碱(±)-matrine(187)。他们通过烯烃184和自由基前体185的反应,一步就完成了(±)-matrine骨架结构的构筑。

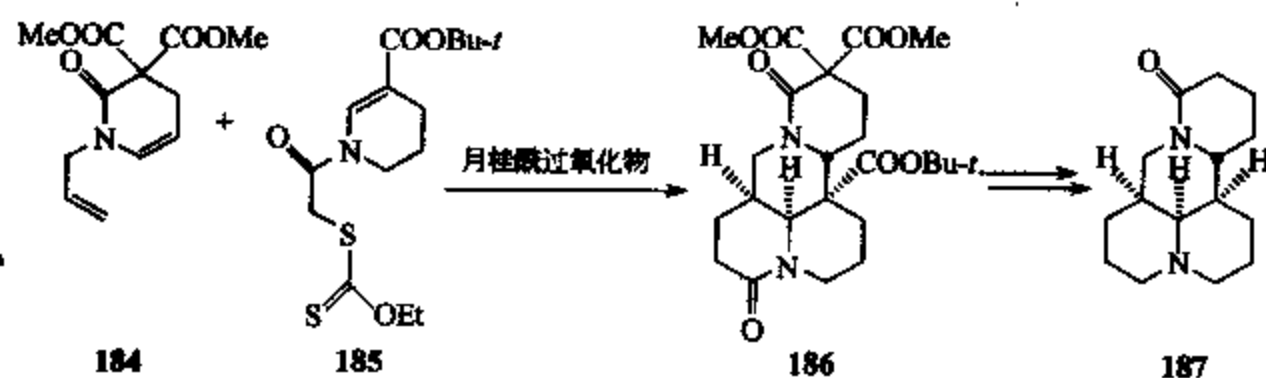


图4-18 生物碱(±)-matrine的合成

该反应机理如图4-19所示。首先化合物185在过氧化物作用下形成相应的 $\alpha$ -酰胺基自由基,加成到184的 $\text{C}=\text{C}$ 双键上,生成中间体自由基188。188进行分子内6-*exo*环合反应得到自由基189,接着189再发生6-*exo*环合反应,就获得了186。由于环合反应以能量较低的椅式过渡态进行,因此反应的立体选择性得到很好的控制。

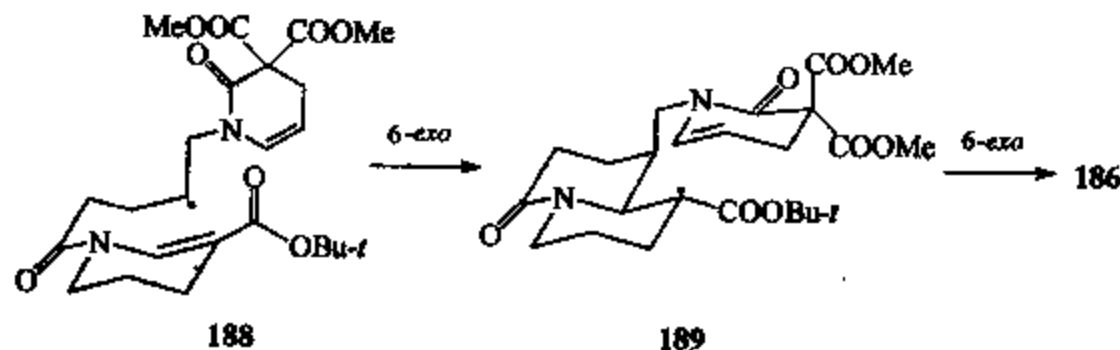


图4-19 合成(±)-matrine的机理

Molander等<sup>[98]</sup>采用自由基8-*endo*环合反应,方便地合成了天然产物(一)-steganone(192)(图4-20)。他们以三羰基络合的醛190为原料,在二碘化钐作用下进行8-*endo*环合反应,立体选择性地得到产物191。进一步氧化和异构化即得192。

在上述8-*endo*环合反应中,如果没有三羰基络合,环合反应就生成两个立体异构

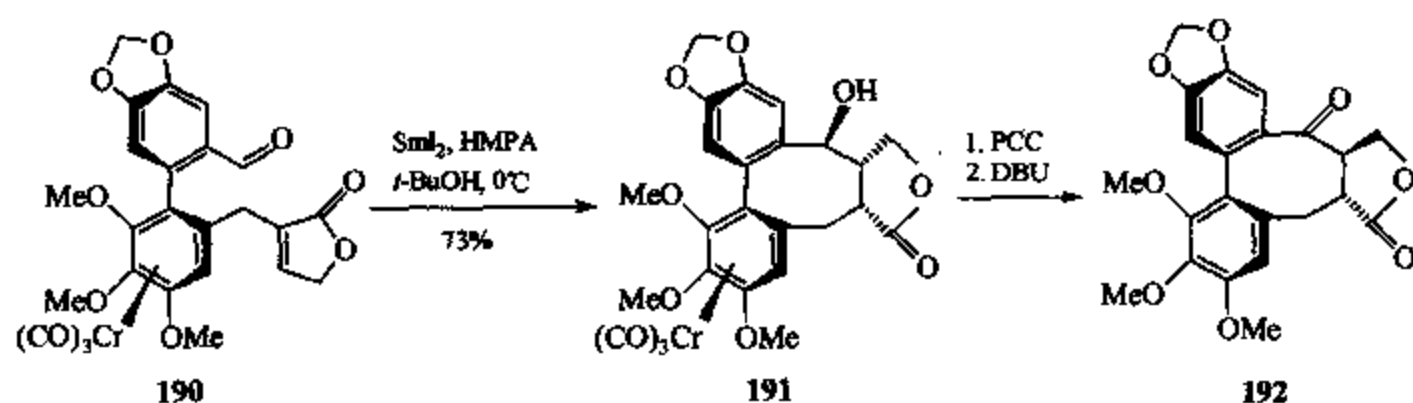


图 4-20 天然产物 (-)-steganone 的合成

体, 比例为 3 : 1。当引入三羰基铬后, 环合反应的立体选择性得到很好的控制, 只生成单一的异构体。

#### 4.6 小结与展望

从上面的讨论中可以看出, 自由基环合反应研究在近几年取得了良好的进展。高选择性的自由基环合反应的报道越来越多, 手性配体诱导的不对称自由基环合反应研究也开始起步, 自由基环合反应应用于天然产物合成中的例子也不断增加, 并初步展示了其独特的魅力。新型引发反应体系的发现使原先难以进行的反应变得容易进行, 或者使反应的选择性得以显著提高。在这个过程中, 路易斯酸对反应的促进和对选择性的提高作用被广泛认识<sup>[77]</sup>。值得一提的是, 计算化学方法正越来越频繁地应用于环合反应研究中, 在深入认识和预测反应选择性的过程中发挥着不可替代的重要作用<sup>[99]</sup>。

毋庸置疑, 有机自由基化学在近些年取得了丰硕的成果。但是, 尽管经过近 20 年的发展, 化学家越来越意识到自由基反应在有机合成中的重要性, 但自由基反应在有机合成中的应用远未系统和深入。2001 年, 当今世界众多知名的自由基化学家共同编著的“Radicals in Organic Synthesis”一书<sup>[11]</sup>出版, 本书对 20 世纪自由基在有机合成中的应用研究进行了比较完整的总结。正如该书引言中所说的, “...the field has been largely opened up by extensive preparatory work...Nevertheless, even today, the significance of radicals in organic synthesis seems to be somehow hidden” (……大量的初步工作已使这个领域得到了很大的拓展……不过, 即使在今天, 自由基在有机合成中的重要性似乎仍未完全体现出来)。正因为如此, 对导向有机合成的自由基反应研究而言, 挑战和机遇并存。

纵观近 20 年自由基反应方法学的发展历程, 我们认为, 限制自由基在有机合成中应用的主要因素是对自由基反应的选择性和普适性研究不足。高选择性的自由基反应往往以个例出现, 缺乏普适性, 若想应用这类反应, 其选择性结果难以预测, 使得合成化学家不敢或难以应用该类反应于有机合成中, 从而使该类自由基反应的合成应用价值未能充分体现。

如何对自由基反应加以控制和修饰, 使反应选择性得以提高, 取代基效应影响降低, 从而提高自由基反应的普适性, 是导向有机合成的自由基反应发展的关键所在。随着自由基有机合成反应研究的深入, 相信自由基在有机合成中的应用前景将更为广阔。

#### 参 考 文 献

- 1 Curran D P, Chen M H, Kim D. J Am Chem Soc, 1986, 108, 2489

- 2 Giese B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*. Oxford: Pergamon, 1986
- 3 Curran D P. *Synthesis*, 1988, 417, 489
- 4 Jasperse C P, Curran D P, Fevig T L. *Chem Rev*, 1991, 91: 1237
- 5 Melikyan G G. *Synthesis*, 1993, 833
- 6 Iqbal J, Bhatia B, Nayyar N K. *Chem Rev*, 1994, 94: 519
- 7 Snider B B. *Chem Rev*, 1996, 96: 339
- 8 Curran D P, Porter N A, Giese B. *Stereochemistry of Radical Reactions*. Weinheim: VCH, 1996
- 9 Gansauer A, Bluhm H. *Chem Rev*, 2000, 100: 2771
- 10 Sibi M P, Porter N A. *Acc Chem Res*, 1999, 32: 163
- 11 Renaud P, Sibi M P, et al. *Radicals in Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 2001
- 12 Giese B, Kopping B, Gobel T, et al. *Organic Reactions*. New York: Wiley, 1996
- 13 Castle K, Hau C S, Sweeney J B, Tindall C. *Org Lett*, 2003, 5: 757
- 14 Davies D T, Kapur N, Parsons A F. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 8615
- 15 Davies D T, Kapur N, Parsons A F. *Tetrahedron*, 2000, 56: 3941
- 16 Bryans J S, Chessum N E A, Parsons A F, Ghelfi F. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 2901
- 17 Attenni B, Cerreti A, D'Annibale A, Resta S, Trogolo C. *Tetrahedron*, 1998, 54: 12029
- 18 Cerreti A, D'Annibale A, Trogolo C, Umani F. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 3261
- 19 Clark A J, Battle G M, Bridge A. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 4409
- 20 Clark A J, Duncalf D J, Filik R P, Haddleton D M, Thomas G H, Wongtap H. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 3807
- 21 Clark A J, Filik R P, Haddleton D M, Radigue A, Sanders C J, Thomas G H, Smith M E. *J Org Chem*, 1999, 64: 8954
- 22 Yorimitsu H, Nakamura T, Shinokubo H, Oshima K. *J Org Chem*, 1998, 63: 8604
- 23 Yorimitsu H, Nakamura T, Shinokubo H, Oshima K, Omoto K, Fujimoto H. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 11041
- 24 Fensterbank L, Mainetti E, Davin P, Malacria M. *Synlett*, 2000, 1342
- 25 Kim K, Okamoto S, Sato F. *Org Lett*, 2001, 3: 67
- 26 Della E W, Smith P A. *Org Lett*, 1999, 1: 363
- 27 Della E W, Smith P A. *J Chem Soc Perkin Trans. 1*, 2001, 37
- 28 Della E W, Graney S D. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 7987
- 29 Della E W, Smith P A. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 481
- 30 Della E W, Graney S D. *Org Lett*, 2002, 4: 4065
- 31 Jones K, Brunton S A, Gosain R. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 8935
- 32 Ishibashi H, Kobayashi T, Machida N, Tamura O. *Tetrahedron*, 2000, 56: 1469
- 33 Ishibashi H, Kato I, Takeda Y, Kogure M, Tamura O. *Chem Commun*, 2000, 1527
- 34 Ponaras A A, Zaim O. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 2279
- 35 Bailey W F, Longstaff S C. *Org Lett*, 2001, 3: 2217
- 36 Leit S M, Paquette L A. *J Org Chem*, 1999, 64: 9225
- 37 Curran D P, Fairweather N. *J Org Chem*, 2003, 68: 2972
- 38 Chattopadhyay P, Mukherjee M, Ghosh S. *Chem Commun*, 1997, 2139
- 39 Wang J, Li C. *J Org Chem*, 2002, 67: 1271
- 40 de Campo F, Lastecoueres D, Verlhac J B. *Chem Commun*, 1998, 2117
- 41 Lee E, Yoon C H, Lee T H. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 10981
- 42 Lee E, Yoon C H, Lee T H, et al. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 7469
- 43 Marco-Contelles J, de Opazo E. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 5341
- 44 Beckwith A L J, Drok K, Maillard B, Degueil-Castaing M, Philippon A. *Chem Commun*, 1997, 499
- 45 Matsugi M, Gotanda K, Ohira C, Suemura M, Sano A, Kita Y. *J Org Chem*, 1999, 64: 6928
- 46 Booker-Milburn K I, Jones J L, Sibley G E M, Cox R, Meadows J. *Org Lett*, 2003, 5: 1107
- 47 Mulzer J, Czybowski M, Bats J W. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 2961



- 48 Kitagawa O, Fujiwara H, Taguchi T. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 2165
- 49 Schmidt B, Pohler M, Costisella B. *J Org Chem*, 2004, 69: 1421
- 50 Lee E, Han H O. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 7295
- 51 Kumamoto H, Ogamino J, Tanaka H, et al. *Tetrahedron*, 2001, 57: 3331
- 52 Kita Y, Nambu H, Ramesh N G, Anilkumar G, Matsugi M. *Org Lett*, 2001, 3: 1157
- 53 Fujita K, Nakamura T, Yorimitsu H, Oshima K. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 3137
- 54 Mikami S, Fujita K, Nakamura T, et al. *Org Lett*, 2001, 3: 1853
- 55 Villar F, Equey O, Renaud P. *Org Lett*, 2000, 2: 1061
- 56 Clive D L J, Huang X. *Tetrahedron*, 2001, 57: 3845
- 57 Wakabayashi K, Yorimitsu H, Oshima K. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5374
- 58 Miyabe H, Fujii K, Goto T, Naito T. *Org Lett*, 2000, 2: 4071
- 59 Miyabe H, Fujii K, Tanaka H, Naito T. *Chem Commun*, 2001, 831
- 60 Besev M, Engman L. *Org Lett*, 2000, 2: 1589
- 61 Shanks D, Berlin S, Besev M, Ottosson H, Engman L. *J Org Chem*, 2004, 69
- 62 Kang S K, Ha Y H, Kim D H, Lim Y, Jung J. *Chem Commun*, 2001, 1306
- 63 Lee E, Kim S K, Kim J Y, Lim J. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 5915
- 64 Jahn U, Muller M, Aussieker S. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 5212
- 65 Bryans J S, Large J M, Parsons A F. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 3487
- 66 Lee E, Jeong E J, Min S J, et al. *Org Lett*, 2000, 2: 2169
- 67 Evans P A, Manangan T. *J Org Chem*, 2000, 65: 4523
- 68 Evans P A, Manangan T, Rheingold A L. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 11009
- 69 Fang X, Xia H, Yu H, et al. *J Org Chem*, 2002, 67: 8481
- 70 Gross S, Reissig H U. *Org Lett*, 2003, 5: 4305
- 71 Gribble G W, Fraser H L, Badenock J C. *Chem Commun*, 2001, 805
- 72 Manzoni L, Belvisi L, Scolastico C. *Synlett*, 2000, 1287
- 73 Handa S, Pattenden G. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1999, 843
- 74 Villar F, Renaud P. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 8655
- 75 Villar F, Andrey O, Renaud P. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 3375
- 76 Enholm E J, Cottone J S, Allais F. *Org Lett*, 2001, 3: 145
- 77 Renaud P, Gerster M. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2562
- 78 Lacote E, Delouvrie B, Fensterbank L, Malacria M. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2116
- 79 Delouvrie B, Fensterbank L, Lacote E, Malacria M. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 11395
- 80 Ratni H, Kundig E P. *Org Lett*, 1999, 1: 1997
- 81 Nishida M, Hayashi H, Nishida A, Kawahara N. *Chem Commun*, 1996, 579
- 82 Gansauer A, Lauterbach T, Narayan S. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 5556
- 83 McCarroll A J, Walton J C. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 2224
- 84 Miyata O, Ozawa Y, Ninomiya I, Naito T. *Tetrahedron*, 2000, 56: 6199
- 85 Magnus P, Bailey J M, Porter M J. *Tetrahedron*, 1999, 55: 13927
- 86 Harrington-Frost N M, Pattenden G. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 403
- 87 Ciufolini M A, Zhu S. *J Org Chem*, 1998, 63: 1668
- 88 Sha C K, Ho W Y. *Chem Commun*, 1998, 2709
- 89 Noya B, Paredes M D, Ozores L, Alonso R. *J Org Chem*, 2000, 65: 5960
- 90 Miyata O, Nishiguchi A, Ninomiya I, Aoe K, Okamura K, Naito T. *J Org Chem*, 2000, 65: 6922
- 91 Harrowven D C, Lucas M C, Howes P D. *Tetrahedron*, 2001, 57: 791
- 92 Cossy J, Bellosta V, Ranaivosata J L, Gille B. *Tetrahedron*, 2001, 57: 5173
- 93 Ward D E, Gai Y, Qiao Q. *Org Lett*, 2000, 2: 2125
- 94 Boffey R J, Whittingham W G, Kilburn J D. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2001, 487

- 95 Lee H Y, Kim B G. *Org Lett*, 2000, 2: 1951
- 96 Grieco P A, Dai Y. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 5128
- 97 Boiteau L, Boivin J, Liard A, Quiclet-Sire B, Zard S Z. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 1128
- 98 Monovich L G, Huerou Y L, Ronn M, Molander G A. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 52
- 99 Fischer H, Radom L. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 1340

# 5. 多组分反应

祝介平 陈小川 陈锦春 王 茜

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette, France

## 5.1 引言

三个或更多的化合物以一锅煮的反应方式形成一个包含所有组分主要结构片段的新化合物

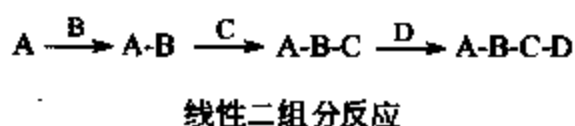
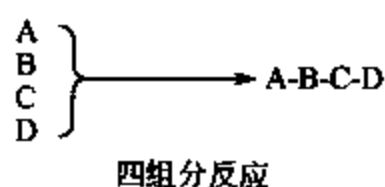
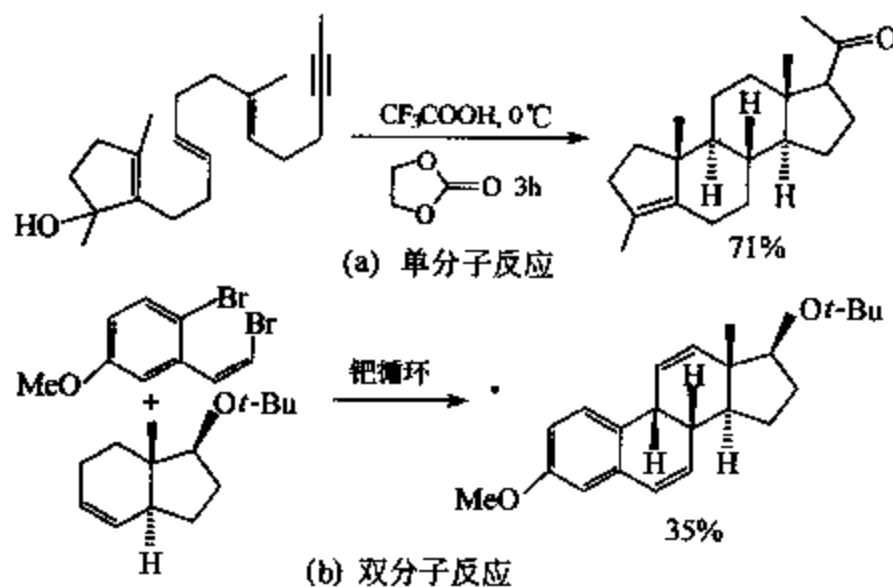


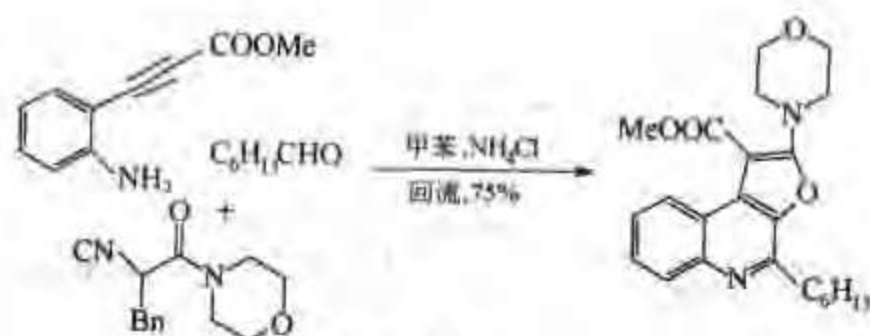
图 5-1 多组分反应

的过程被称为多组分反应 (MCR)<sup>[1]</sup>。多组分反应过程中至少涉及两个以上的官能团, 可将其视为多个双分子反应的组合体。但它并不单纯是几个双分子反应在数量上的叠加, 还必须是一个根据多米诺规则进行的有序反应<sup>[2]</sup>。由于加成反应过程中所丢失的原子少于取代反应, 更符合原子经济性的原则, 因此组成一个理想多组分反应的双分子反应应尽可能都是加成反应, 而不是取代反应<sup>[3]</sup>。与传统的双分子反应相比, 多组分反应在产生分子结构的复杂性

和多样性上具有很大的优势 (图 5-1)。最近几年, 多组分反应在目标分子的全合成和多样性导向合成中的应用日渐增多, 因此对它的研究开发也备受化学工作者的关注<sup>[4]</sup>。

如图 5-2 所示, 一些单分子反应<sup>[4]</sup>及双分子反应<sup>[5]</sup>同多组分反应<sup>[6]</sup>一样, 也可按照多米诺过程进行。这三类多米诺反应过程在一个操作步骤中均产生了多于两个的化学键, 因而在创造分子的复杂性方面都很高效。但是与单分子和双分子多米诺过程相比较, 多组分反应还独具以下几个优点 (图 5-3): ①比单分子和双分子的多米诺过程更具会聚性。②通过起始原料的自由改变很容易引进分子的多样性。③起始物易制备或已商品化。④理论上可产生的化合物数目巨大。⑤避免了保护-去保护步骤。⑥一步反应很容易实现自动化生产。与此相反, 单分子的多米诺反应虽然也能一步引进结构的复杂性, 但前体的线性制备往往需要很多合成步骤, 因此它在多样性导向合成中的应用受到一定程度的限制。





(c) 多组分反应

图 5-2 多米诺反应

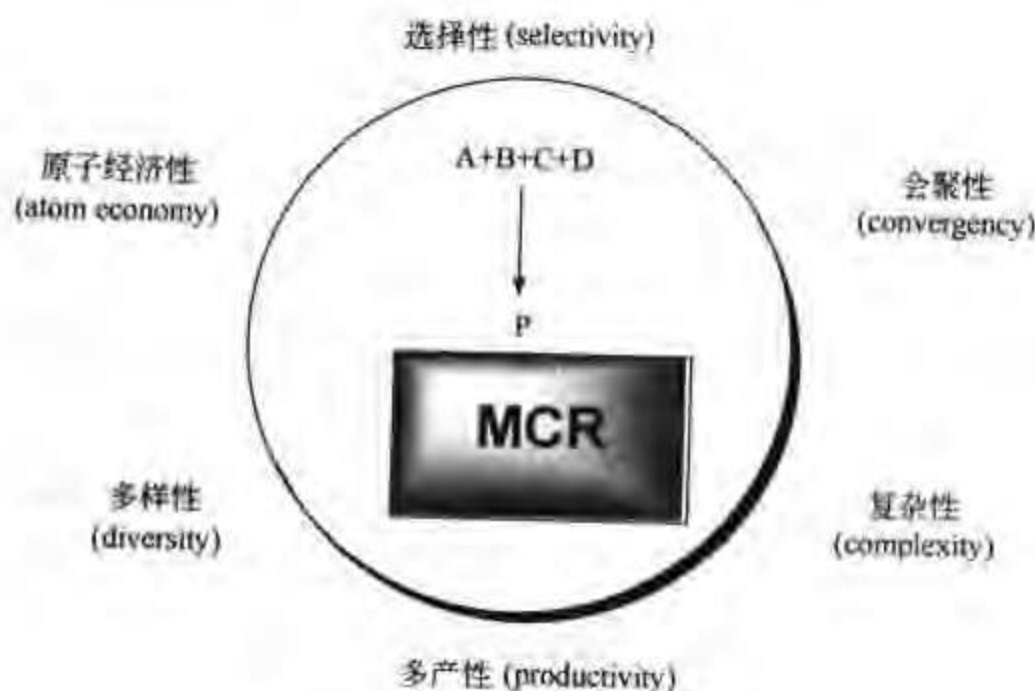


图 5-3 多组分反应的优点

## 5.2 历史回顾

许多重要的人名反应都属于多组分反应。早期的有 Strecker 氨基酸合成 (1850)<sup>[7]</sup>、Hantzsch 二氢吡啶合成 (1882)<sup>[8]</sup>、Biginelli 二氢嘧啶合成 (1891)<sup>[9]</sup>、Mannich (1912)<sup>[10]</sup> 和 Passerini (1921)<sup>[11]</sup> 反应等 (图 5-4)，这些发现于大约一个世纪之前的反应至今仍然在特定类型化合物的合成设计中保持着活力。图 5-5 列举了近几十年来新发展的一些重要 MCR，包括 Asinger 反应<sup>[12]</sup>、Ugi 反应<sup>[13]</sup>、Gewald 噻吩合成<sup>[14]</sup>、Pauson-Khand 反应<sup>[15]</sup> 和 Noyori  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物的双官能团化反应等等<sup>[16]</sup>。

其中在 20 世纪 50 年代末期，Ugi 发现的一个新四组分反应——Ugi-4CR，是在过去 10 年中被研究最多的反应之一<sup>[17]</sup>。它是一个利用醛、胺、羧酸和异腈间的反应一步合成  $\alpha$ -酰胺基酰胺的方法。当把这四个化合物混在一起时，在想像中它们相互间会按不同的次序发生各种可能的反应，从而导致极其复杂的混合产物。但实际上在大多数情况下，Ugi 反应会高产率地得到单一的目标分子，正因如此，该反应的应用范围相当广泛。这个反应的机理很复杂，它可能按如下的反应过程进行：①亚胺的生成；②亚胺被酸质子化；③亲电亚胺盐和亲核羧基阴离子对异腈的  $\alpha$ -加成；④分子内的酰基转移 (图 5-6)。

Ugi-4CR 除了具有引进结构的复杂性和分子的多样性等这些所有多组分反应共有的特点外，还兼有绿色化学和原子经济性的优势。因为在产生四个化学键的整个转化过程中，这个四组分反应的惟一副产物仅仅是一分子水。从高能量的二价异腈碳到四价酰胺碳的转化为反应提供了驱动力。Ugi-4CR 和 Passerini 反应 (P-3CR) 在反应机理上很相近。不同的是

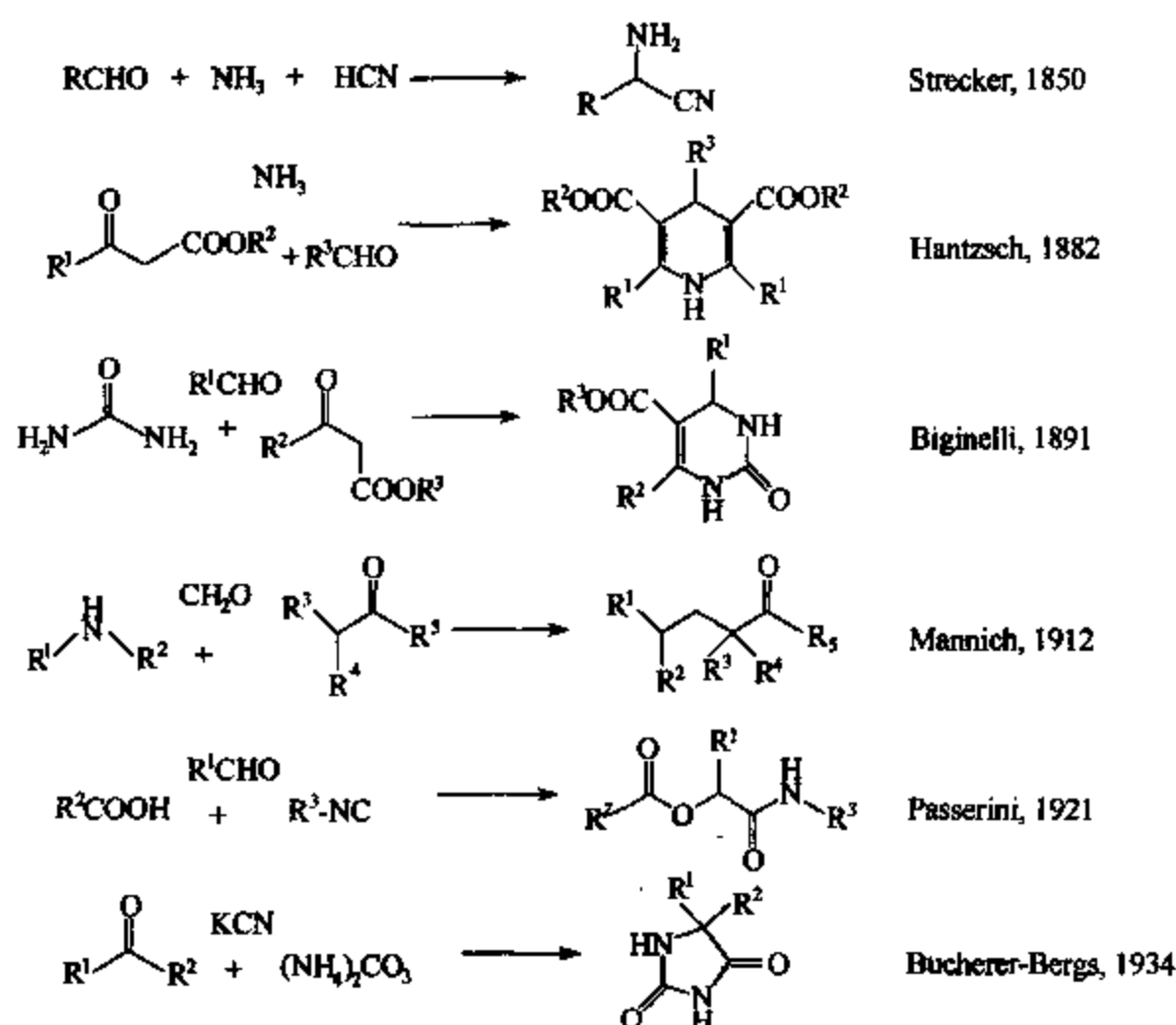


图 5-4 重要的人名多组分反应

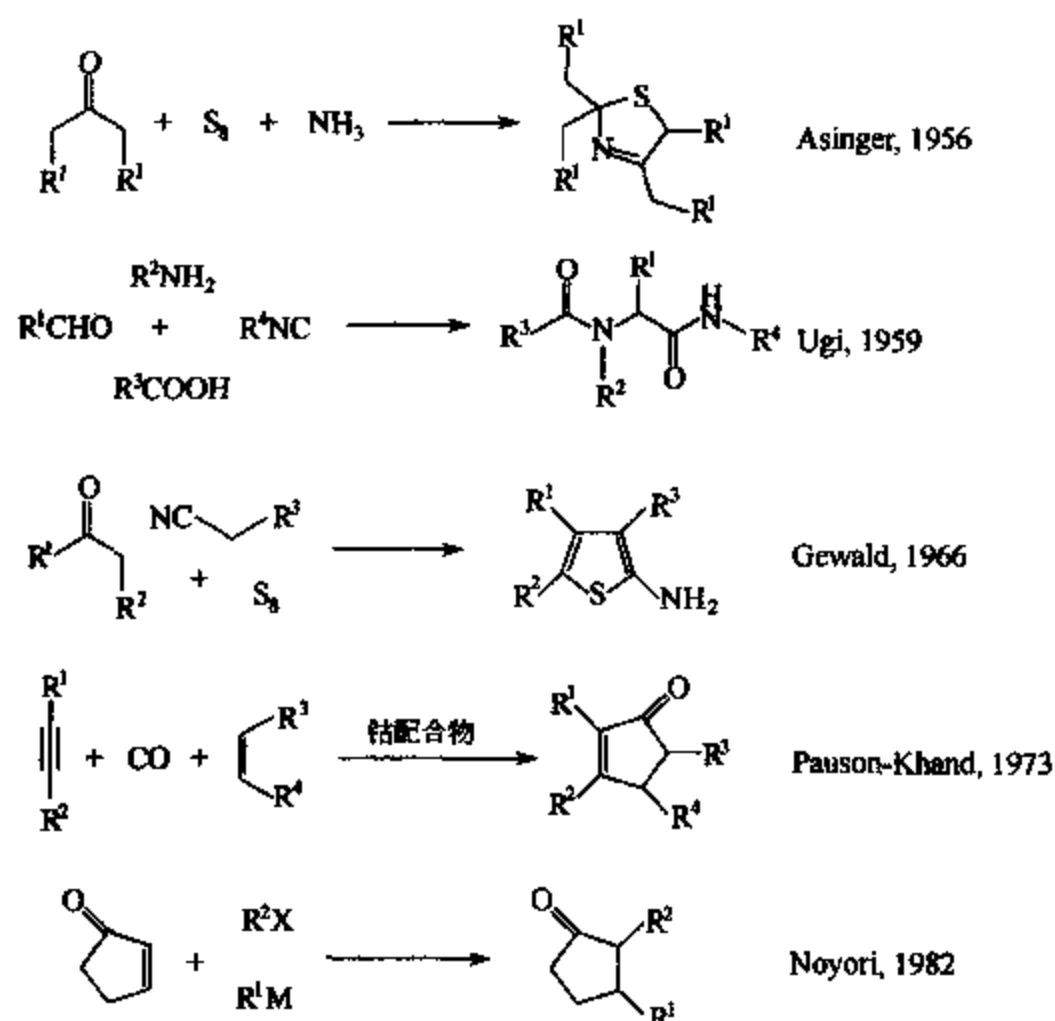


图 5-5 近几十年来新发展的一些重要 MCR

在 Ugi-4CR 中，和异脒反应的亲电试剂是一分子亚胺，而在 Passerini 反应中则是醛。因为亚胺是由醛和胺反应得到，Ugi-4CR 相当于把一分子胺融合到了 Passerini 反应中。多一个氨基官能团的引入使得 Ugi-4CR 在有机合成中的应用前景比 Passerini-3CR 反应更广阔。

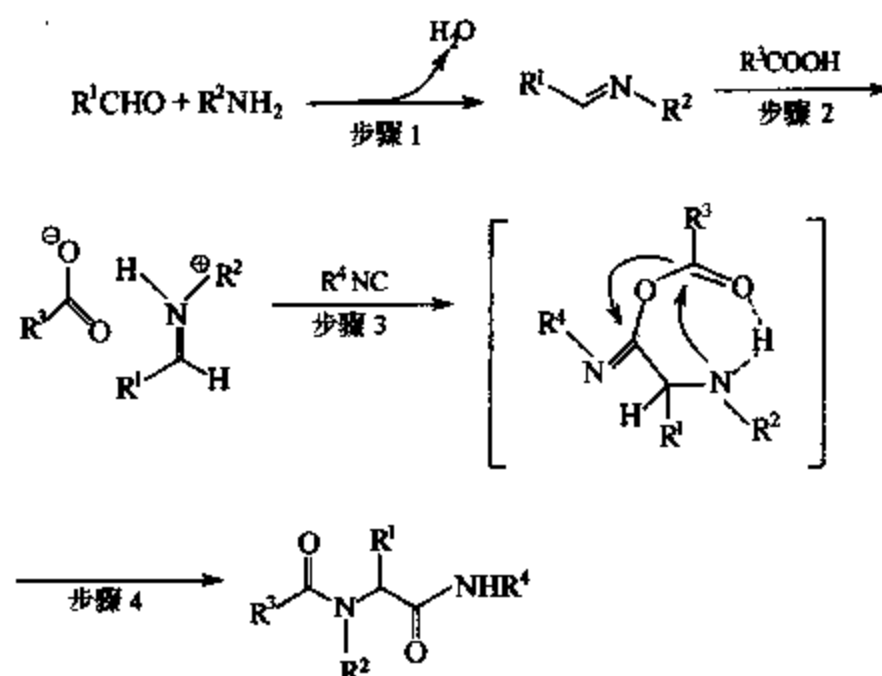


图 5-6 Ugi-4CR 的反应机理

些。40 年前, Ugi 就已预言了该反应的巨大应用潜力: 可利用它来合成大量化合物以供结构-生物活性构效关系的研究。他指出, 如果每种组分都有 40 个不同的起始原料可供选择, 在 Ugi-4CR 中就有  $40^4$  种组合方式, 理论上就可合成 2560000 个化合物。现在流行的组合化学的基本理念和他的这个观点其实是一致的。

Ugi-4CR 的产物一般是一个直链肽类化合物。但如果把四个组分中的两个合并在一个化合物中, 利用此双官能团化合物进行三组分/四中心的缩合反应 (Ugi 3CR/4centers), 就可能生成环状结构的产物。从组合上讲, 合并 Ugi-4CR 四个官能团中的任意两个共有 6 种方式, 相应地可得到 6 个不同的环状骨架。迄今为止, 以其中的四种双官能团化合物为起始物:  $\beta$ -氨基酸<sup>[18]</sup> (或肽)<sup>[19]</sup>、酮酸<sup>[20]</sup>、氨基醛 (或环状席夫碱)<sup>[21]</sup> 和异腈羧酸<sup>[22]</sup>, 利用 Ugi 3CR/4centers 已合成了对应的四类环状化合物 (图 5-7)。另外两种双官能团化合物 (异腈基胺和异腈基酮) 的 Ugi 3CR/4centers 反应还有待开拓。

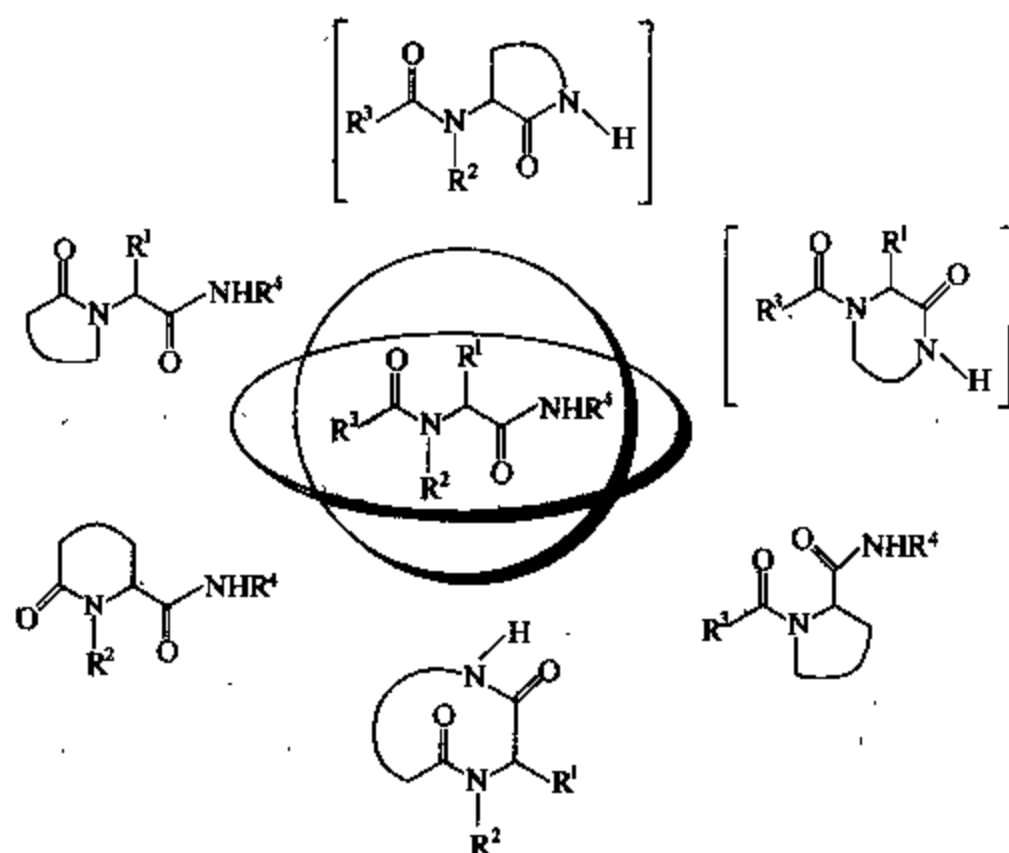


图 5-7 利用 Ugi 3CR/4centers 合成的四类环状化合物

图 5-8 列出了一个典型的 Ugi 3CR/4centers。把  $\beta$ -氨基酸 (2)、醛 (3) 和异腈 (4) 混

溶于甲醇中, 在简单的加热条件下即以很好的收率得到重要的医药中间体  $\beta$ -内酰胺 (1)<sup>[23]</sup>。

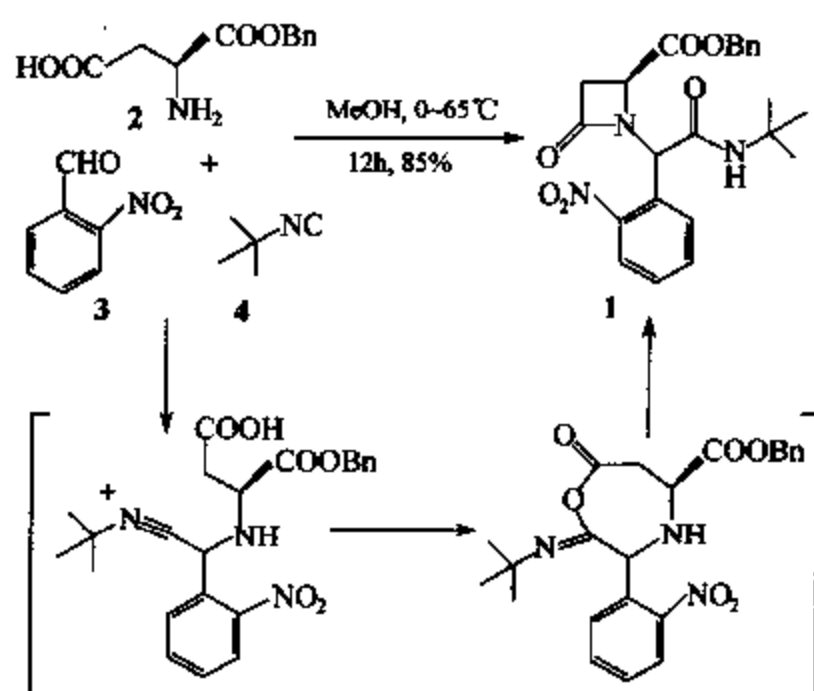


图 5-8 一个典型的 Ugi 3CR/4centers

### 5.3 多组分反应的最新进展

在过去的一个多世纪中, 尽管多组分反应对现代有机合成做出了重要贡献, 尽管多组分反应在复杂有机合成中具有潜在应用价值, 但很少有研究者把目光放在发展新型反应的研究上。如今, 随着具有高处理能力的生物活性筛选技术的发展和基因蛋白质时代的到来, 人们对用于药物研究的有机化合物的需求量正在急剧增长。多组分反应所特有的超强合成力已引起了学术界和企业界的极大注意。从 1995 年起, 与其相关的研究已经成为了一个快速发展的领域。接下来将讨论一些多组分反应的最新进展, 在此根据反应的机理划分为几节。因为多组分反应的涉及面很广, 没有办法把所有最新进展总结在这一章中, 文中的例子纯粹是基于作者自己的研究兴趣所挑选的。作者在此对任何忽略他人重要贡献的失误深表遗憾<sup>[24,25]</sup>。

#### 5.3.1 离子机理

##### 5.3.1.1 异腈参与的多组分反应

许多有异腈参与的新多组分反应仍然是利用异腈具有与亲电试剂 ( $sp^2$  和  $sp$  碳) 和亲核试剂进行  $\alpha$ -加成反应的特性来展开的。在寻求新的多组分反应中, 研究人员的目光主要放在  $\alpha$ -加合物形成之后发生的后续变化上。在经典的 Ugi 4CR 和 Passerini 3CR 反应中,  $\alpha$ -加合物通过不可逆的分子内酰基转移反应转化成最终产物。随着研究的深入, 两类新的  $\alpha$ -加合物的转化反应被人们认识到: ①  $\alpha$ -加合物通过简单的结构互变 (通常为  $[1,n]$ -氢迁移) 形成杂环化合物。②  $\alpha$ -加合物与另一个活性相匹配的预置官能团发生不同于酰基转移的分子内反应, 从而形成一个复杂的杂环化合物。

三个工业研究小组, Bienaymé (Rhone-Poulenc)<sup>[26]</sup>、Blackburn (Millennium pharmaceuticals)<sup>[27]</sup> 和 Groebke (Hoffmann-La Roche)<sup>[28]</sup> 各自独立报道了从醛、异腈和 2-氨基氮烯 (5) 合成  $[1,2-a]$  环的咪唑杂环 (9) 的三组分反应。如图 5-9 所示, 该反应可以被质子

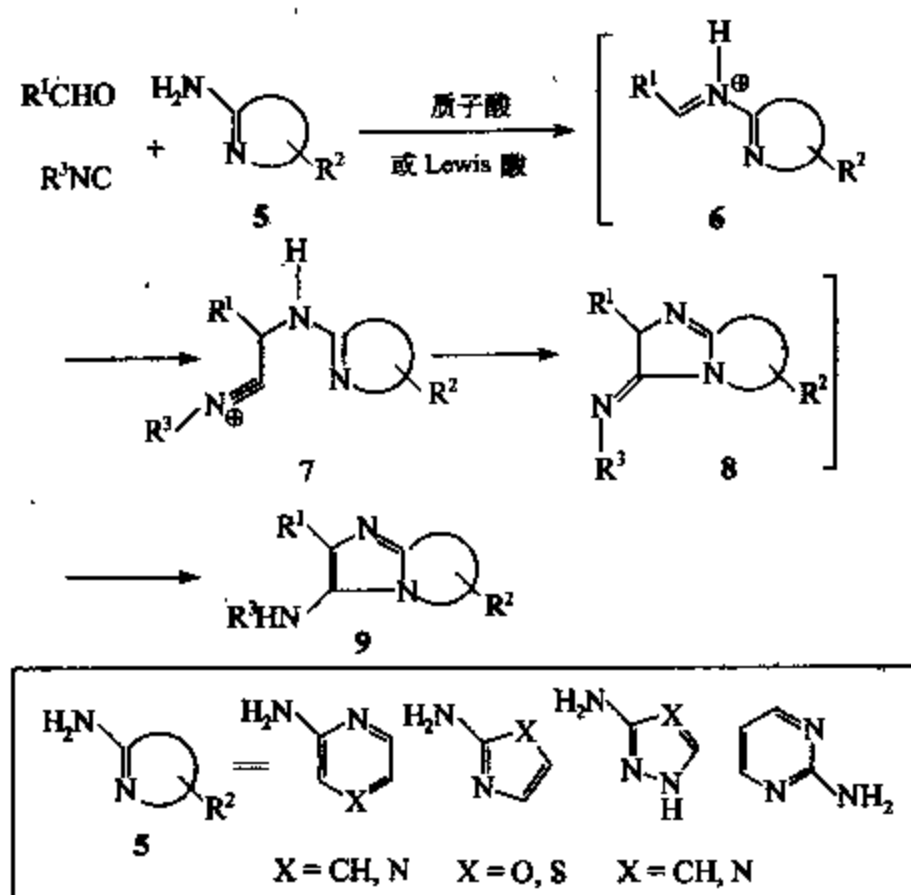


图 5-9 合成 [1,2-a] 环的咪唑杂环的三组分反应

酸 (0.05equiv. 高氯酸或 2equiv. 乙酸) 和路易斯酸 [ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , 0.05equiv.] 催化。值得注意的一点, 即使在两倍量的乙酸存在下, 也没有正常的 Ugi 加合物生成。该结果表明, 氮原子在分子内捕获异腈盐 7, 通过 5-*exo-dig* 合环反应生成 8 的速度比羧基负离子和 7 的分子间加成要快得多。最后, 中间体 8 通过 [1,3]-氢迁移给出杂环化合物 9。

最近, 作者报道了利用  $\alpha$ -异腈酰胺的双反应性来合成 5-氨基咪唑的三组分反应<sup>[29]</sup>, 如图 5-10 所示。在该反应过程中, 先是异腈 (11) 对亚胺盐 (12) 进行亲核加成生成异腈盐中间体 (13), 异腈离子随后被分子内的酰胺氧捕获产生化合物 10。 $\alpha$ -异腈酰胺 (11) 代替  $\alpha$ -异腈酸酯保障了反应向产生咪唑的方向进行。否则若以  $\alpha$ -异腈酸酯为起始物, Knoevenagel 和 Mannich 缩合将是主要的反应途径, 从而生成咪唑啉或脒<sup>[30]</sup>。

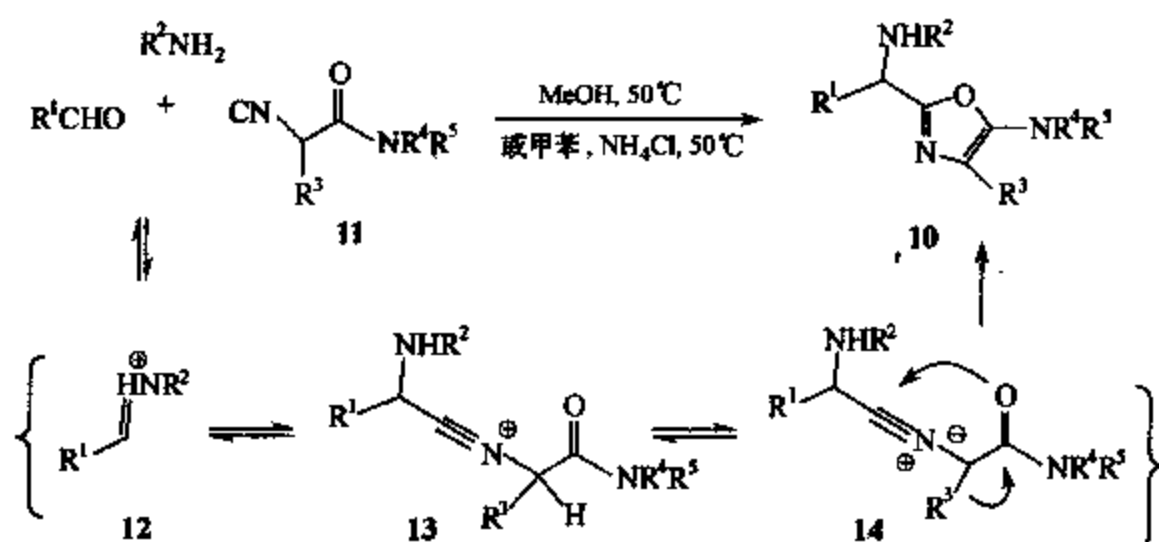


图 5-10 合成 5-氨基咪唑的三组分反应

像 Ugi 缩合反应一样, 图 5-10 所示的反应是在甲醇中进行的。为扩展该三组分反应的应用范围, 作者研究了用其他非质子惰性溶剂作为反应媒介的条件, 发现在弱路易斯酸 (溴化锂) 或弱质子酸 (氯化铵、催化量的樟脑磺酸) 存在下, 同样的缩合可以在甲苯里发生。这一结果为利用 5-氨基咪唑的潜在反应性来发展新型多组分反应开辟了新路<sup>[31]</sup>。



大多数牵扯到异腈的多组分反应都包括异腈和亚胺或醛亲核加成这一过程。Nair 发现, 丁炔酸二甲酯作为一个亲电体系比亚胺更容易受异腈的进攻, 从而报道了一个合成 2-氨基吡咯 (15) 的简单方法<sup>[32]</sup>。如图 5-11 所示, 把一分子异腈、一分子亚胺和一分子丁炔酸二甲酯 (DMAD) 混溶于苯中, 室温下搅拌, 即以很好的产率得到目标化合物。但该反应中的炔似乎仅限于 DMAD。其他缺电子炔如二苯乙炔、丙炔酸甲酯和四氰乙烯都不能生成相应的 2-氨基吡咯。应用相同的设计原理, 同一小组报道了其他杂环, 如 2-氨基咪唑、咪唑香豆素、咪唑喹啉酮的合成<sup>[33]</sup>。

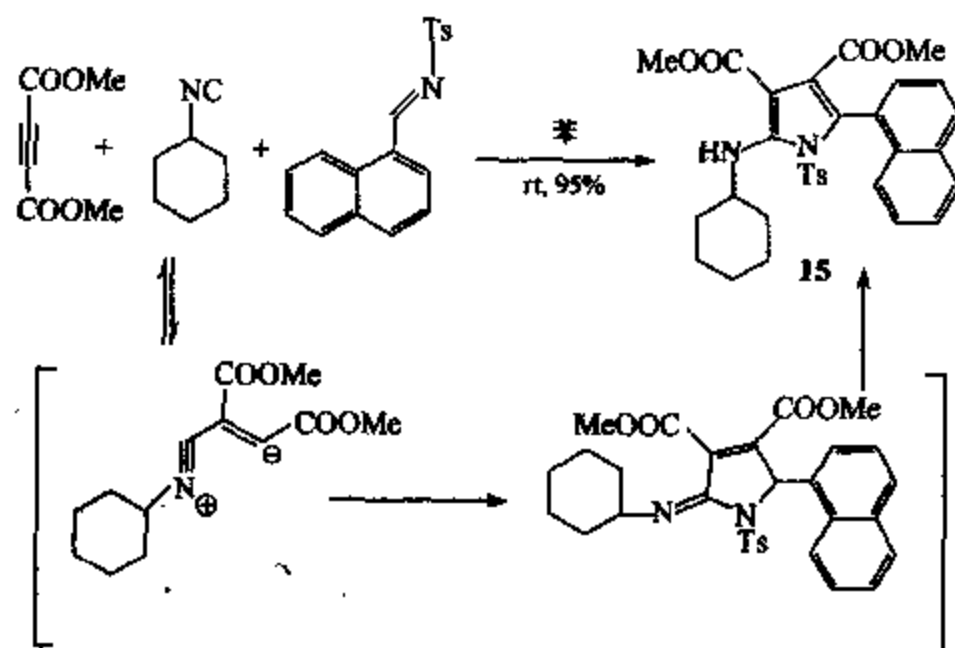


图 5-11 合成 2-氨基吡咯的方法

### 5.3.1.2 无异腈参与的多组分反应

Rodríguez 报道了一个合成稠杂环 (19) 的三组分反应 (图 5-12)<sup>[34]</sup>。三组分分别为 1,3-二羰基化合物 (16)、 $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物 (17) 和带有亲核性官能团的胺 (18)。实验表明, 反应始于迈克尔加成, 最终形成烯胺。分子筛的存在被证明是至关重要的。其他脱水剂如原甲酸三甲酯等都不能催化这一反应。

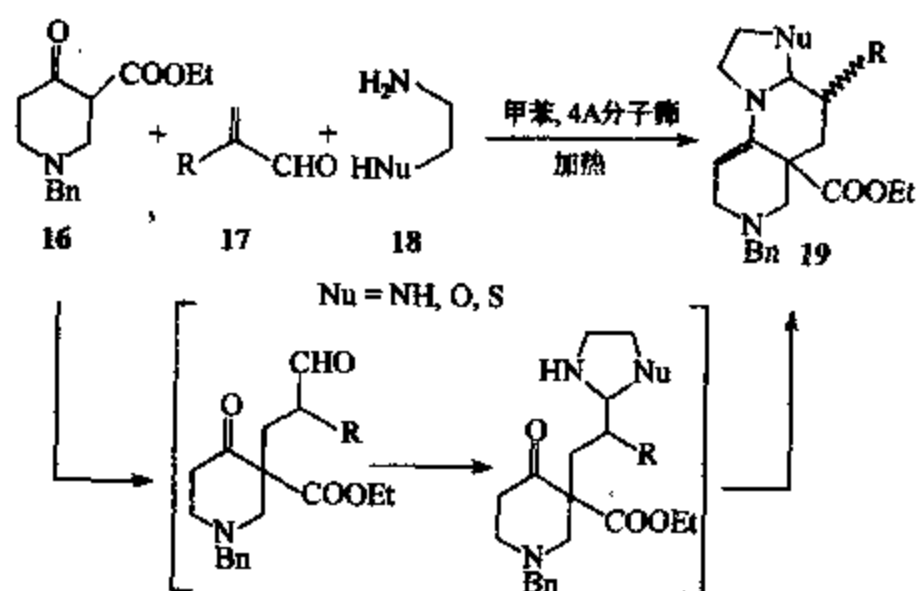


图 5-12 合成稠杂环的三组分反应

Nemoto 报道了一个合成  $\alpha$ -羟基酰胺的三组分反应 [式 (5-1)]。把一分子醛 (或酮)、一分子胺和一分子羟基丙二腈在乙腈中混合, 室温下搅拌, 就以很高的产率得到硅醚保护的羟基酰胺 (20)<sup>[35]</sup>。包括羟胺在内的一级胺和二级胺都可发生该反应。虽然所用的起始原料

不一样, 但这一反应的产物和 Passerini 反应是一样的。



如图 5-13 所示, Ishii 报道了以碘化钐 (0.1 equiv.) 为催化剂, 醛、胺和硝基烷烃间的三组分反应合成多取代吡咯 (21) 的方法<sup>[36]</sup>。后续研究表明,  $\text{SmCl}_3$  也可有效地催化该反应, 但其他路易斯酸如  $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{TiCl}_4$  和  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  的催化活性则非常低。

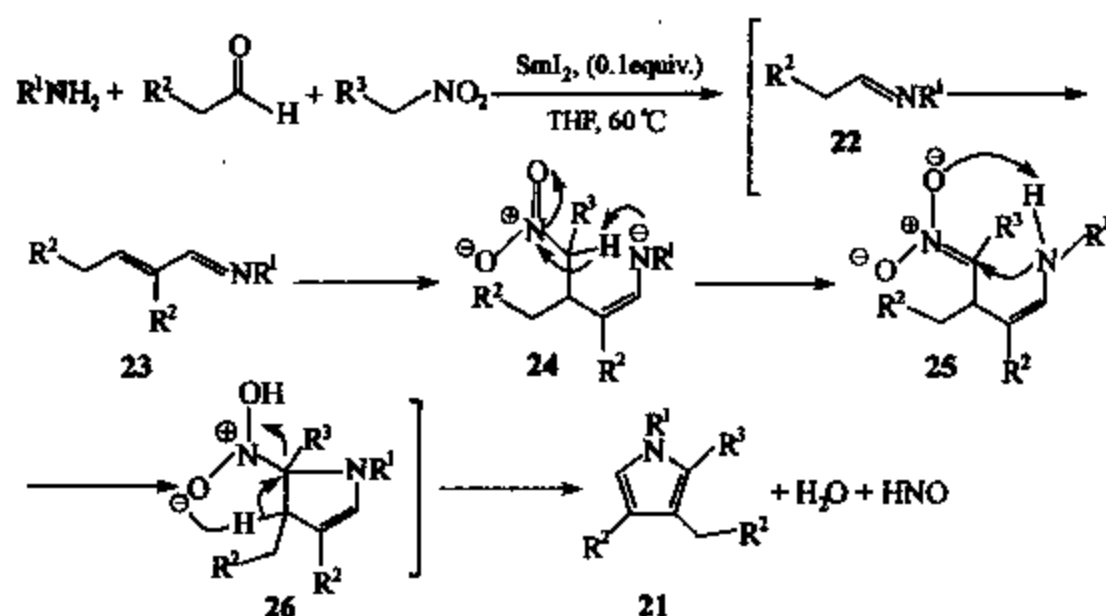


图 5-13 合成多取代吡咯 21 的三组分反应

机理研究证明,  $\text{SmI}_2$  的作用是催化不饱和亚胺 (23) 的形成。实际上事先制备好的不饱和亚胺 (23) 和硝基烷烃可以在无任何催化剂的条件下反应形成吡咯 (21)。反应可能通过了三个中间体 24、25 和 26。这一推论促使作者认为可通过三组分的变化, 即用胺、 $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物和硝基烷烃来合成吡咯类化合物。果然, 不需任何催化剂, 仅加热含有三组分反应物的四氢呋喃溶液, 就以很好的收率得到吡咯 (26)。



值得一提的是, 在这些三组分反应中, 硝基烷烃的  $\alpha$ -碳同时充当着亲电试剂和亲核试剂的角色, 就如 Ugi 和 Passerini 类型反应中异腈的作用一样。

### 5.3.2 自由基机理

自由基加成到不饱和键上生成新的自由基, 新的自由基再加成到另一个不饱和键上产生另一个新的自由基。如果该反应链重复出现, 最终可得到多聚产物。典型的自由基聚合反应链具有的特点其实包含了一个多组分反应所必需的基本要求。如果有效地控制住聚合反应中的每一步, 一个多组分反应就发生了。如图 5-14 所示, 自由基受体可以分为 C2 合成子 (如烷基烯、炔) 和 C1 合成子 (如一氧化碳、异腈和磺酰肼)<sup>[37]</sup>。

通过对自由基极性 (亲核性或亲电性)、自由基引发剂、链体系淬灭技术加单电子转移

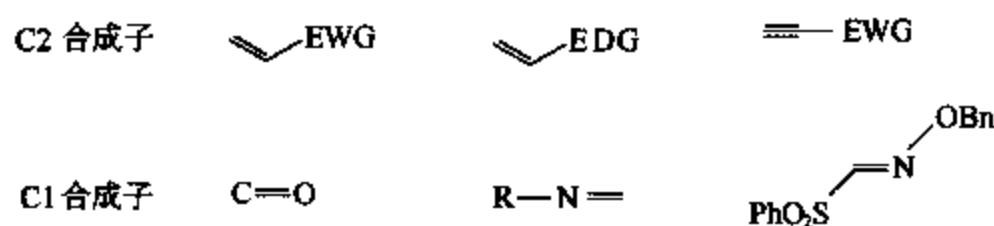


图 5-14 自由基受体

过程等的综合考虑, 很多 C1 和 C2 合成子都可通过自由基反应结合在一起。这就使得基于自由基反应的多组分反应的设计和应用空间变得更加广阔。

如图 5-15 所示, Ryu 报道了烷基卤代物、一氧化碳和磺酰肼 (27) 的三组分偶联反应。该反应以 76% 的产率合成了  $\alpha$ -酮基肼 (28)。在这个反应中, 烷基锡并没有结合到产物上, 但它充当了苯磺酰自由基的受体, 同时释放出三丁基锡自由基, 确保了该自由基循环链反应不断延续下去<sup>[38]</sup>。

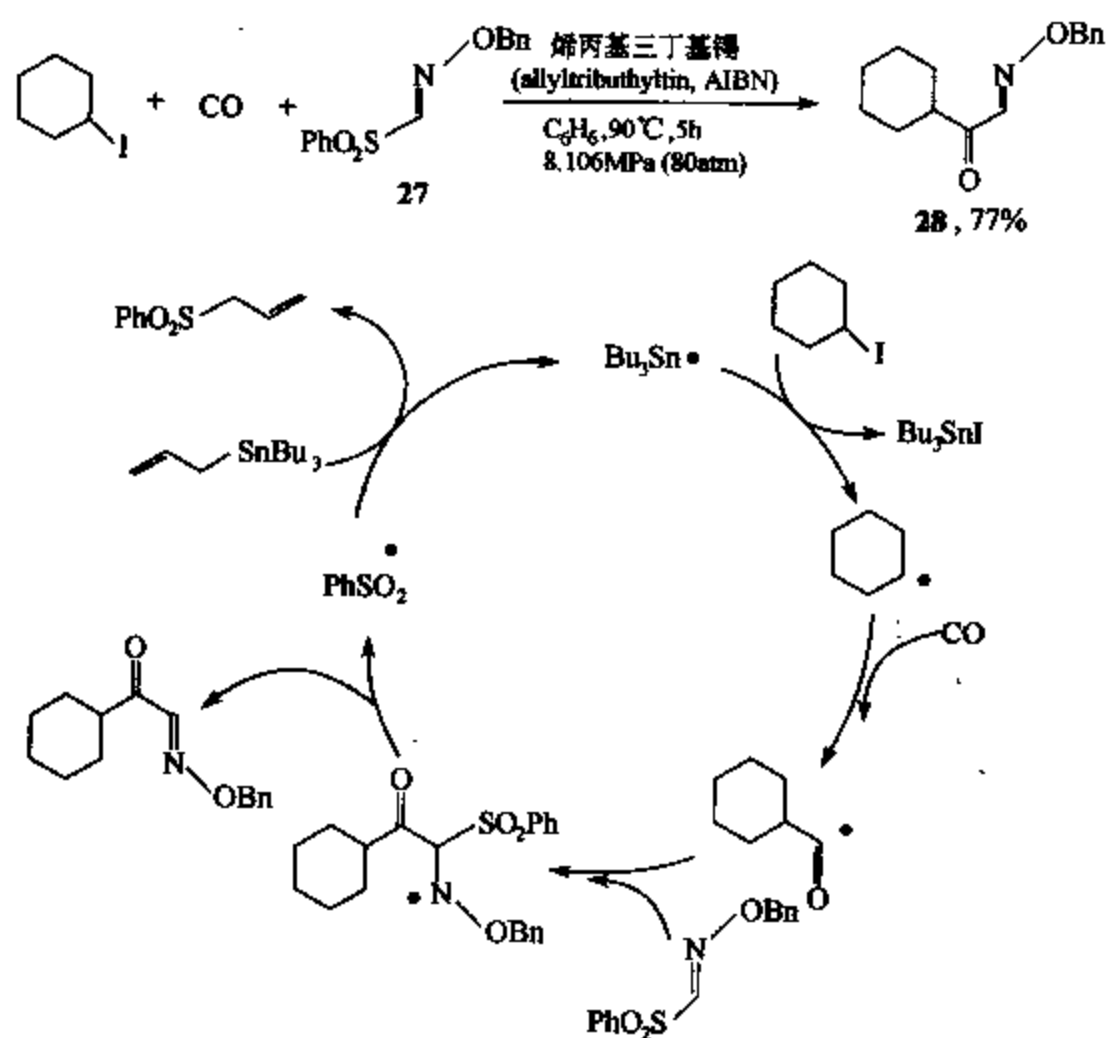
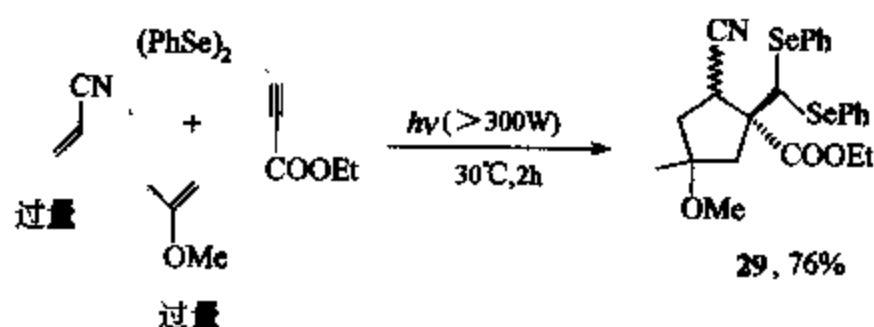


图 5-15 烷基卤代物、一氧化碳和磺酰肼的三组分偶联反应

Ogawa 报道了利用三个 C2 合成子和二苯联硒的反应来合成多官能团取代的环戊烷衍生物 (29) 的方法<sup>[39]</sup>。如式 (5-3) 所示, 在该例子中, 各烯烃双键极性上的差异控制了整个反应的加成顺序, 使得整个自由基加成过程具有高度的选择性。



(5-3)

### 5.3.3 混合机理

#### 5.3.3.1 自由基和负离子机理的组合

金属原子参与的单电子还原反应被广泛用于各种不同类型自由基的产生。但一些自由基链反应中的某一自由基中间体又可被继续还原成负离子，如果所形成的负离子能和另一个亲电底物反应，那么一个包含了自由基和离子机理的多组分反应就产生了。

如图 5-16 所示，金属锌参与了烷基碘化物、缺电子烯烃和羰基化合物的三组分偶联反应<sup>[40]</sup>。在该例子中，异丙基碘先与锌发生单电子还原反应产生异丙基自由基。生成的异丙基自由基与丙烯腈发生加成反应，产生氰基取代的烷基自由基。该烷基自由基被另一分子锌还原成一个被氰基稳定的负离子。最后这一负离子被丙酮和水捕获生成化合物 30。在该三组分反应中，第一个碳-碳键的形成是一个自由基过程，而第二个碳-碳键的形成则是通过一个离子机理。双环化合物 31 的生成可通过同样的反应机理来解释。

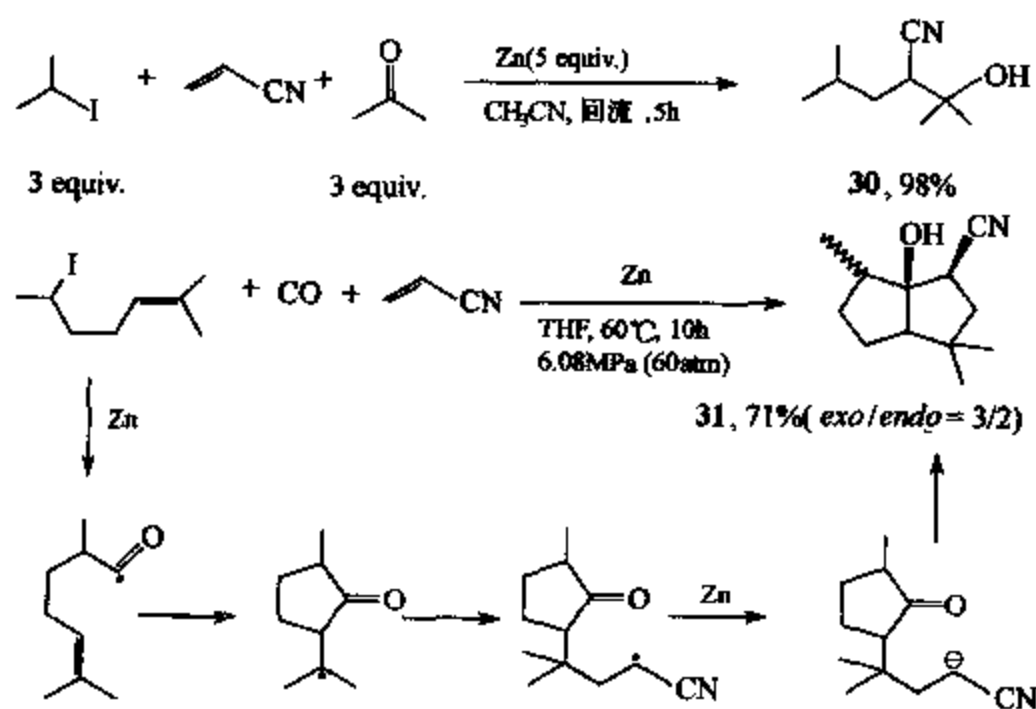


图 5-16 烷基碘化物、缺电子烯烃和羰基化合物的三组分偶联反应

其他体系，如三乙基硼/空气 (triethylboran/air)<sup>[41]</sup>、二乙基锌/空气 (diethylzinc/air)<sup>[42]</sup>、Mn-PbCl<sub>2</sub> (催化剂)-TMSCl (催化剂)<sup>[43]</sup>、SmI<sub>2</sub><sup>[44]</sup> 以及 CrCl<sub>2</sub><sup>[45]</sup> 都能以相同的混合机理来催化这类多组分反应。

#### 5.3.3.2 自由基和金属催化过程的组合

在图 5-17 的例子中，自由基反应链被碳负离子对亲电基团 (通常为酮或亚胺) 的亲核加成所终止。研究发现，在合适的过渡金属催化下，亲核试剂也可起到同样的作用。如图 5-17 所示，在一个钴配合物的存在下，烷基溴化物、二烯和硅基氯化甲基镁发生反应，以 84% 的产率生成高烯丙基硅烷。该反应以这样一个反应链进行：烷基自由基对二烯加成生成一个烯丙基自由基，这一自由基再与溴化钴结合形成烷基钴的配合物，随后与格氏试剂发生配体交换，经还原消除生成化合物 32 的同时，也完成了催化剂的再生<sup>[46]</sup>。

在光照条件下，零价钪可以从烷基碘化物中夺取碘生成烷基自由基和一碘化钪。基于这一反应，Miyaura 报道了一个合成螺环酮的三组分反应 (图 5-18)<sup>[47]</sup>。反应由零价钪和碘代

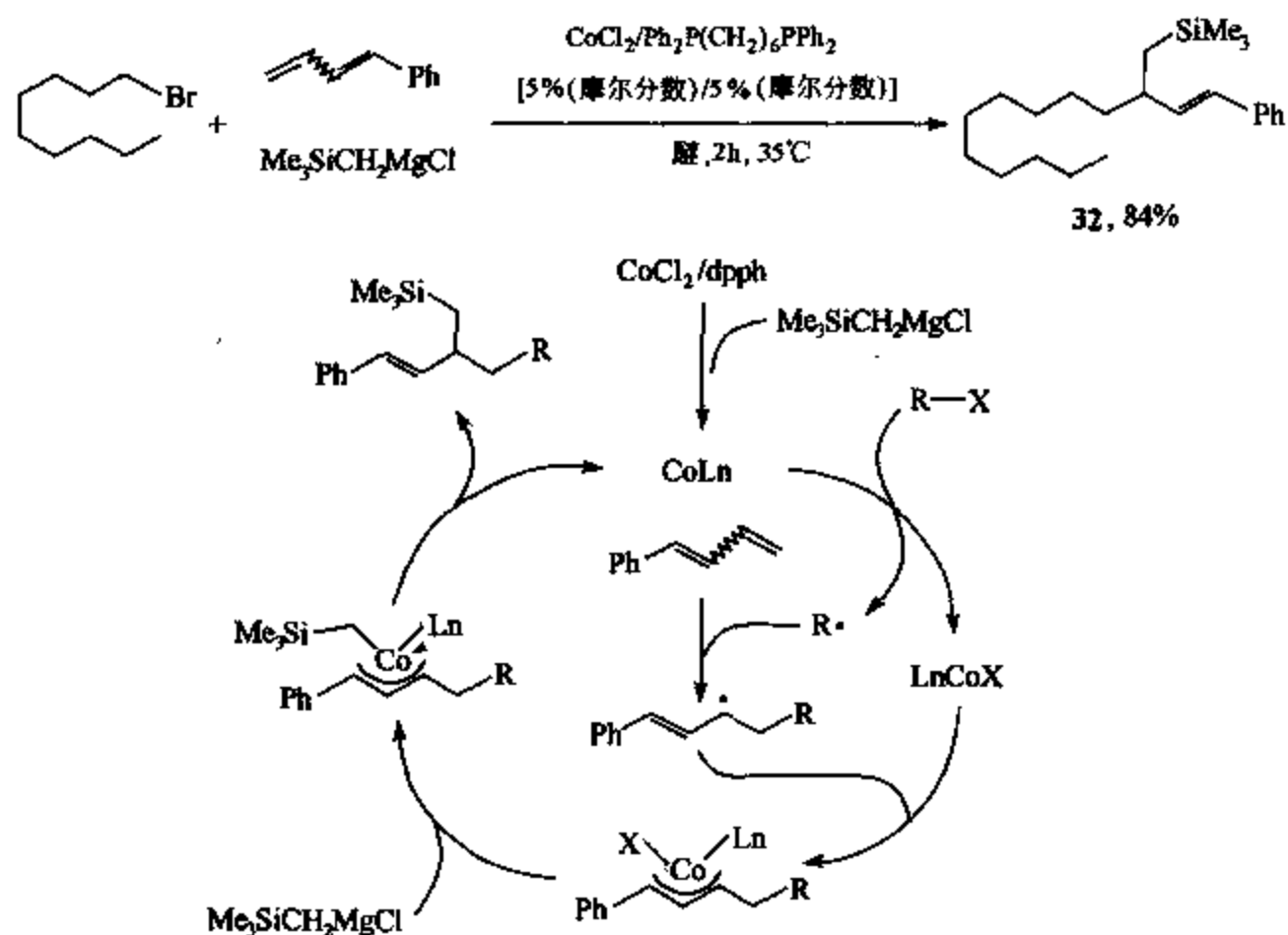


图 5-17 烷基溴化物、二烯和硅基氯化甲基镁发生反应的机理

烷烃的反应引发，所生成的烷基自由基通过 5-trig-*exo* 成环反应产生一个新的自由基。该自由基随之和碘化钯结合生成烷基二价钯中间体。最后，一氧化碳的插入和 Suzuki-Miyaura 反应产生了螺环酮 **35**。

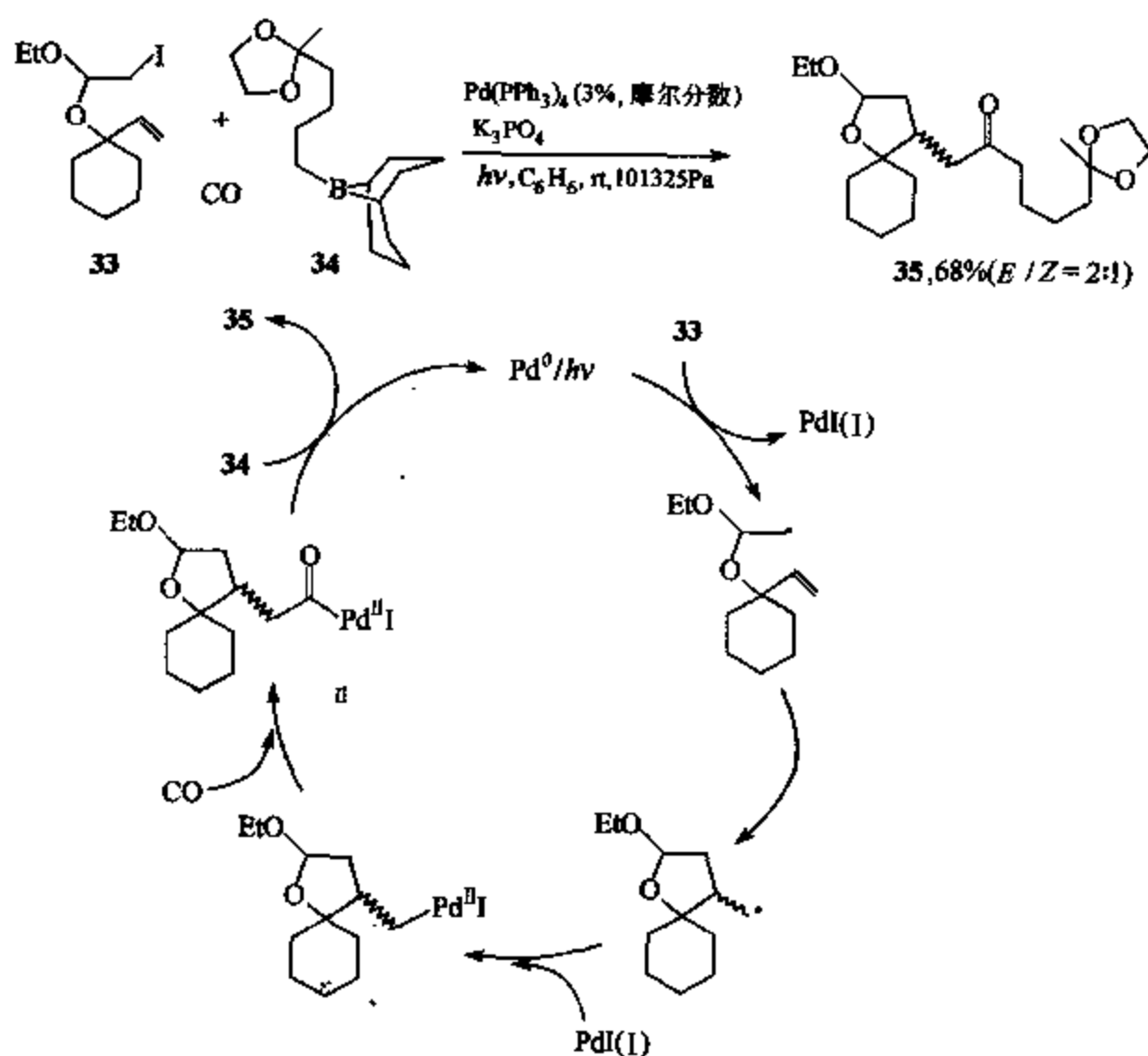
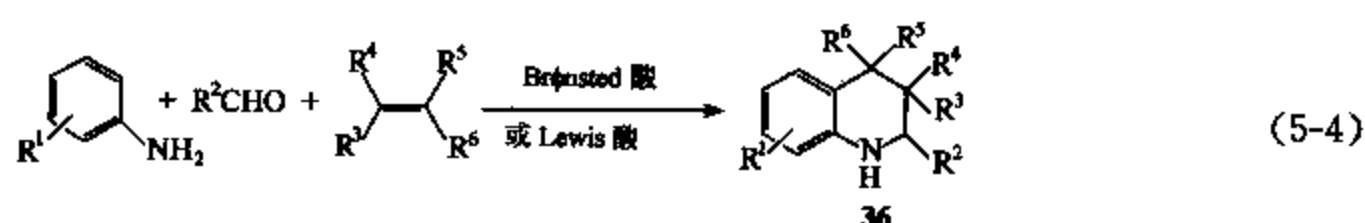


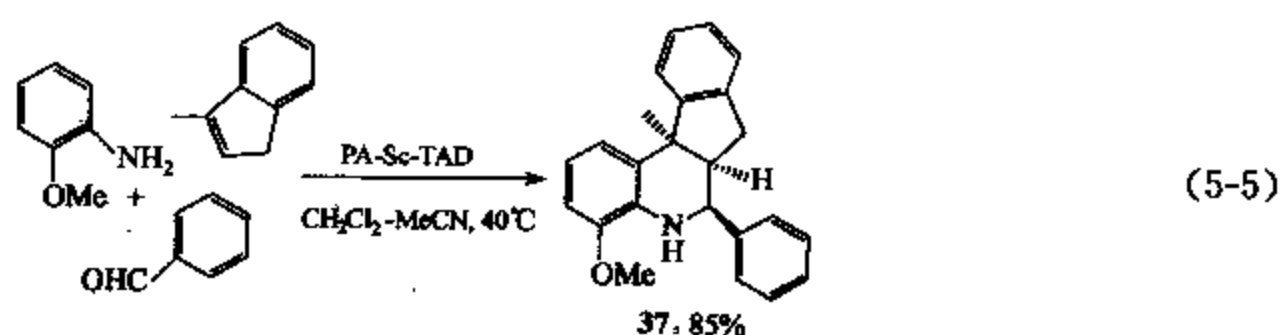
图 5-18 合成螺环酮的三组分反应

## 5.3.3.3 周环反应

(1) [4+2] 环加成 2-氮杂二烯化合物和富电子烯烃的杂原子 Diels-Alder 反应是一种合成含氮六元杂环的有效方法。20 世纪 60 年代中期, Pavarov 及其合作者首次报道了在路易斯酸或质子酸存在下使用氮-芳基亚胺作为二烯与亲核烯烃进行的 Diels-Alder 反应<sup>[48]</sup>。此类反应在 80 年代后期被 Grieco 确定作为一种三组分反应模式 [式 (5-4)]<sup>[49]</sup>。90 年代中期, Kobayashi 将其发展为一类催化式的反应<sup>[50]</sup>。如今包括镧系金属的三氟甲磺酸盐 (氯化盐)<sup>[51]</sup>、氯化铟<sup>[52]</sup>在内的各种路易斯酸和诸如二羟基环丁烯二酮之类的质子酸<sup>[53]</sup>均被发现是此类反应的有效催化剂。



Kobayashi 合成了一种以高聚物为载体的铈盐催化剂, 它能有效地催化 Pavarov 反应 [式 (5-5)], 并以此法合成出一个小型的喹啉分子库。



PA-Sc-TAD——聚烯丙基三氟甲磺酰胺二(三氟甲磺酰)铈盐 [(polyallyl) scandium triflylamide ditriflate]

噁唑作为一种 2-氮杂二烯, 同样可参与 Diels-Alder 环加成。我们的研究小组发展出一个用三组分反应生成 5-氨基噁唑类反应中间体, 并进一步与分子内亲二烯官能团发生 Diels-Alder 环加成的新方法, 进而以此合成出各种系列的杂环化合物。如图 5-19 所示, 将氨基巴

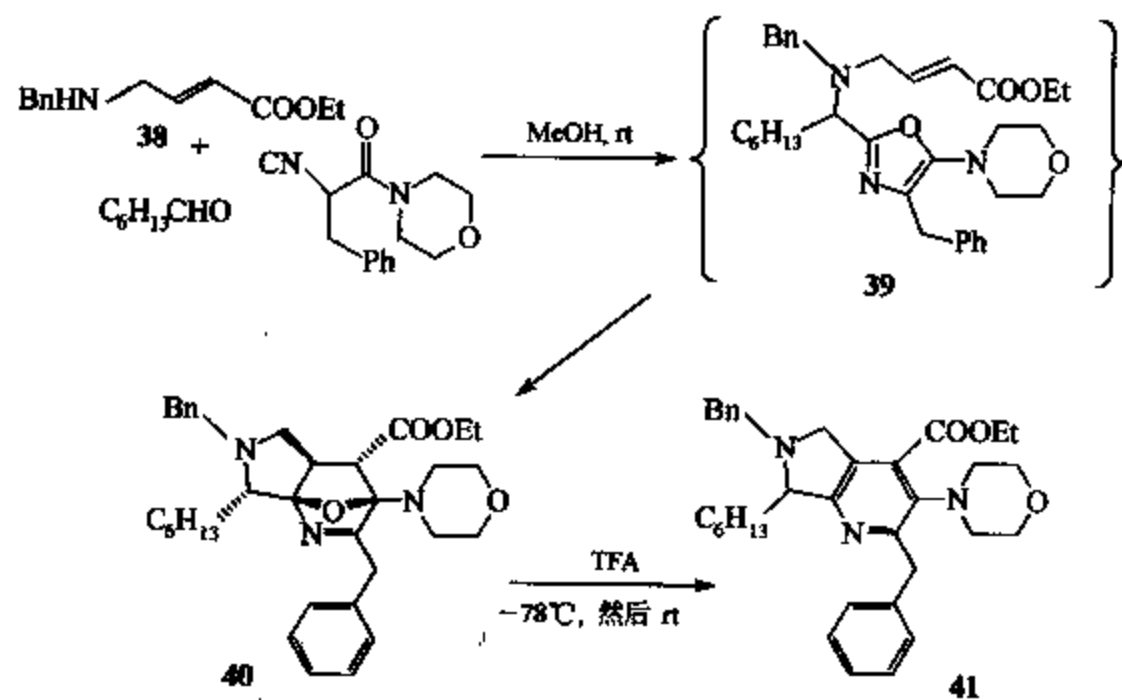


图 5-19 吡咯并吡啶化合物 41 的合成

豆酸酯、醛和异腈基酰胺室温下简单地混溶于甲醇中反应，先形成可分离的中间体 39，再高产率地转化为桥式三环化合物 40。虽然化合物 40 在中性条件下是稳定和容易分离的，但通过直接酸化处理打断 40 中的氧桥，即可产生吡咯并吡啶化合物 41<sup>[54]</sup>。

若将上面反应中的烯丙基胺 38 换成氨基戊炔酸酯，得到的则是一种完全不同的杂环骨架——咪唑并四氢吡啶化合物 43（图 5-20）。我们推测反应中同样通过三组分缩合和 Diels-Alder 环加成形成中间体 44 和 45，但不稳定的 45 随即通过一个逆 Diels-Alder 反应形成 43<sup>[55]</sup>。

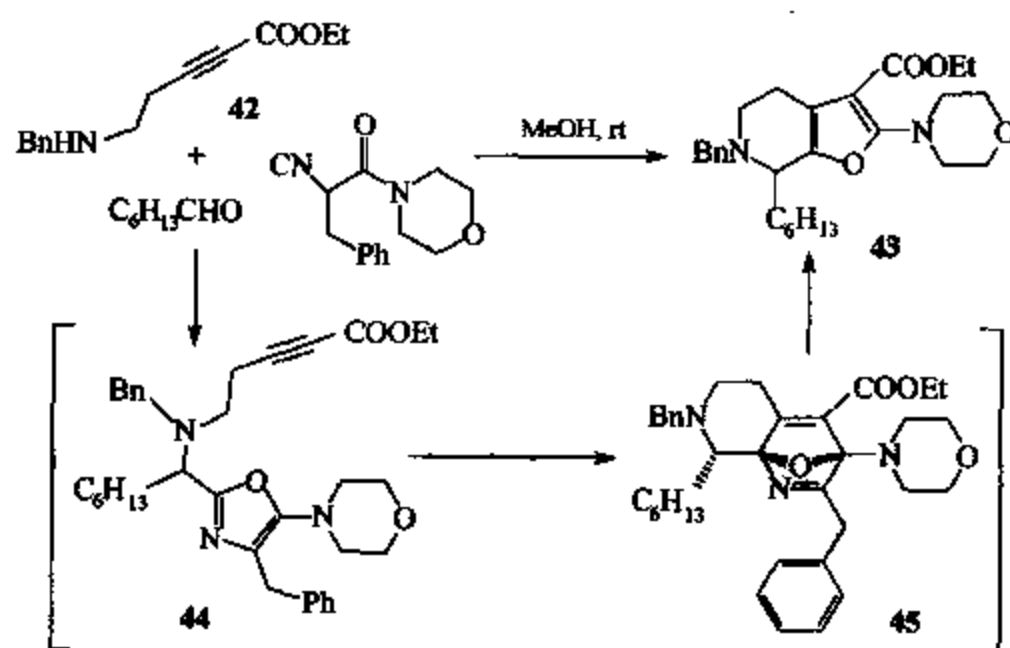


图 5-20 咪唑并四氢吡啶化合物 43 的合成

Beller 及合作者利用多组分环加成发展出一条多取代环己烯和环己二烯化合物的合成方法，即在酸性条件下一级酰胺与两分子醛缩合形成 1-酰胺基-1,3-二烯化合物（47），这一中间体随即和缺电子烯烃发生 Diels-Alder 环加成生成目标化合物（图 5-21）<sup>[56]</sup>。值得强调的是，在这类条件下，尽管有许多可能发生的副反应，但结果却高选择性地形成了需要的 49。虽然 49 的形成包括多个可逆过程，但最后不可逆的环加成使得平衡不断地向有利方向移动。

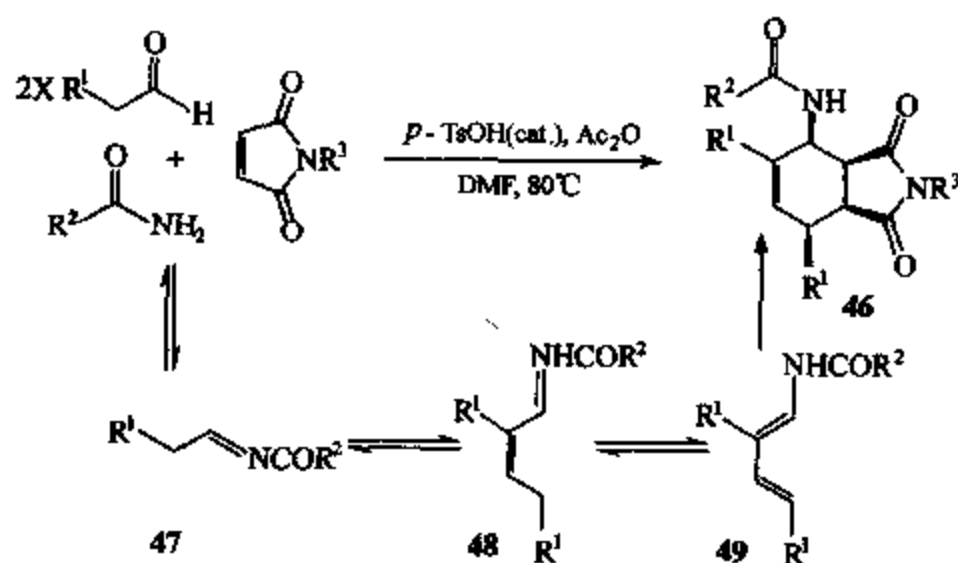


图 5-21 多取代环己烯和环己二烯化合物的合成方法

Paulvannan 及合作者报道了一条通过 Ugi 四组分缩合和分子内 Diels-Alder 环加成 (IMDA) 合成桥式的三环骨架化合物的方法<sup>[57]</sup>。该过程的关键在于 Diels-Alder 反应中的二烯和亲二烯体是 Ugi 反应四组分中的两个组分，并以此结合在一起。如图 5-22 所示，将

糠醛、苄胺、苄基异腈和富马酸衍生物的甲醇溶液在室温下搅拌 36h, 即以 89% 的收率得到环合加成产物 **50** ( $dr = 92/8$ )。当时尚不明确的主要异构体的相对立体构型其后也由 Schreiber 及其合作者借助相似化合物的 X 衍射晶体结构作了鉴定<sup>[58]</sup>。

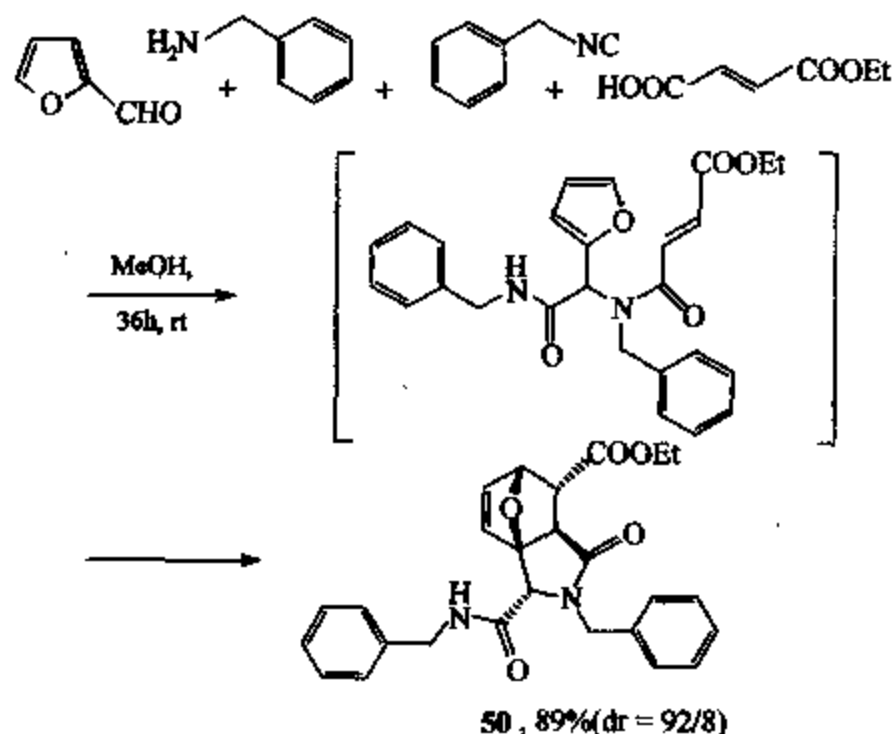
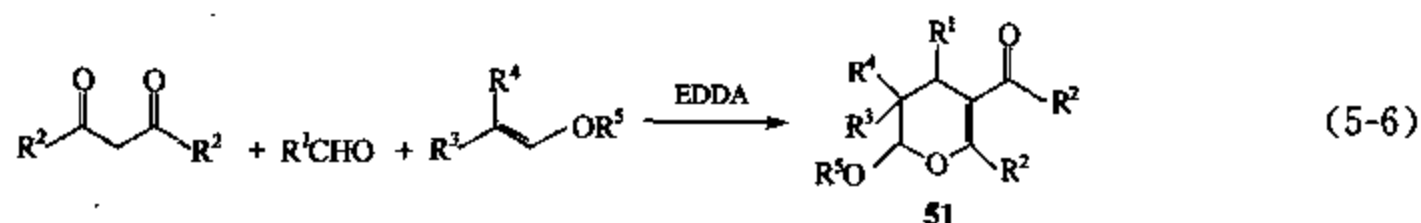


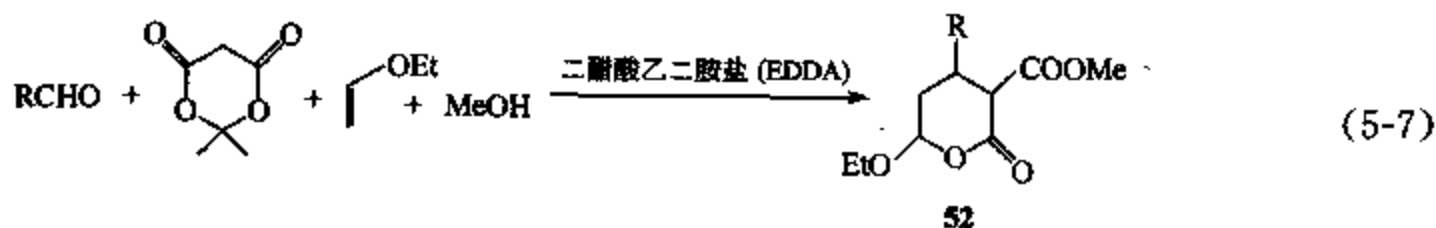
图 5-22 环合加成产物 **50** 的合成方法

这类反应过程至今已很常见, 而且可以使用敏感的 ArgoGel-Rink 和在高容量的聚苯乙烯树脂的聚合物载体上进行。

1,3-二羰基化合物和醛之间的 Knoevenagel 缩合产生 1-噁-1,3-丁二烯类中间体, 该中间体随即与另一富电子亲二烯组分发生 Diels-Alder 反应。Tietze 把这两个反应有机地结合起来, 发展出一个合成二氢吡喃类化合物的三组分反应 [式 (5-6)]<sup>[59]</sup>。

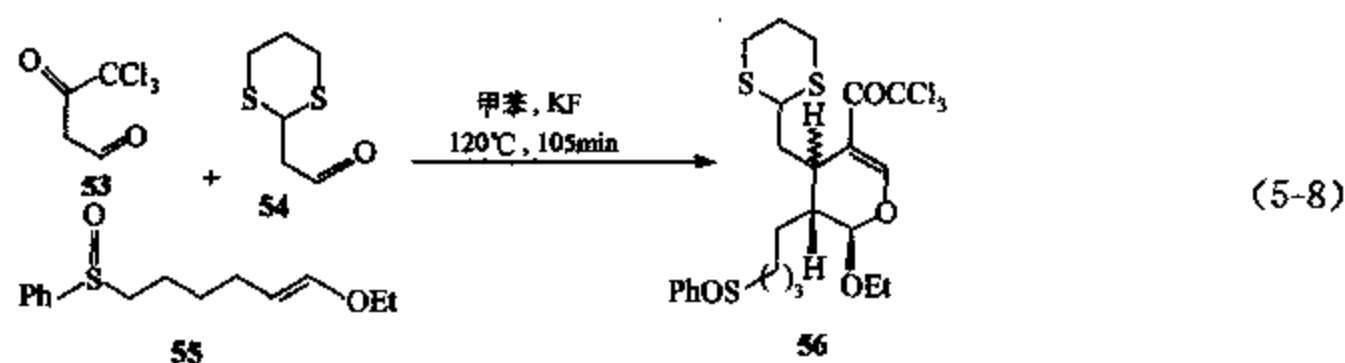


若将 Meldrum's 酸 (**35**) 作为上述反应中的二羰基化合物, 则此多组分反应产物中的 Meldrum's 酸部分在甲醇之类亲核体的存在下会发生开环, 最终得到一个新的内酯化合物 [式 (5-7)]。此过程现已衍生为一个四组分反应<sup>[60]</sup>。



总地来说, 用于此类反应中的 1,3-二羰基化合物是没有限制的。但有些不稳定的化合物, 例如丙二醛或甲酰基乙酸, 不宜作为原料投入反应。由于三氯甲基羰基部分在反应后可以被醇和碱很容易地转化为对应的羧酸酯, 因此 1,1,1-三氯-4-氧代丁酮 (**53**) 是一个合适的替代品<sup>[61]</sup>。如式 (5-8) 所示,  $\beta$ -酮醛 **53**、醛 **54** 和烯醇醚 **55** 反应得到二氢吡喃 **56**, 该化合物具有 Secologanin 苷元乙基醚的完整骨架。这类富于变化、用途广泛的 MCR 已被 Tietze 用于一系列复杂天然产物的合成中。





(2) [3+2] 环加成 由于甲亚胺类叶立德的 [3+2] 环加成反应通常有良好的合成收率及立体选择性, 该反应成为构建含四氢吡咯的杂环化合物的常用方法<sup>[62]</sup>。在许多种合成氮杂次甲基叶立德的方法中, 有些是能与其后发生的环加成反应相容的双分子反应。于是在合适的条件下, 如果三个底物能有序地反应, 就相应地产生了一个新的 MCR。图 5-23 即是此类 MCR 的一个范例<sup>[63]</sup>。该反应中氨基酸和 1,2-二羰基化合物缩合并脱羧形成氮杂次甲基叶立德 61。61 进而与共轭羰基化合物发生环合加成。这样靛红 (57)、氨基酸和茶儿酮 (58) 的三组分反应就高产率和立体选择性地得到螺- [吡咯烷-2',3'-氧代吡咯] 化合物 59。

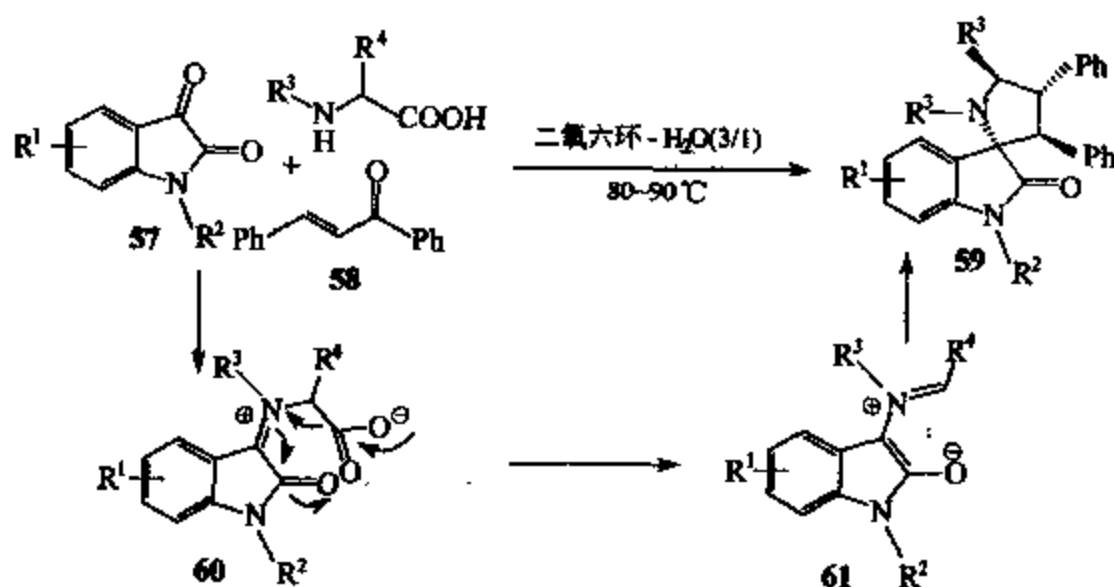
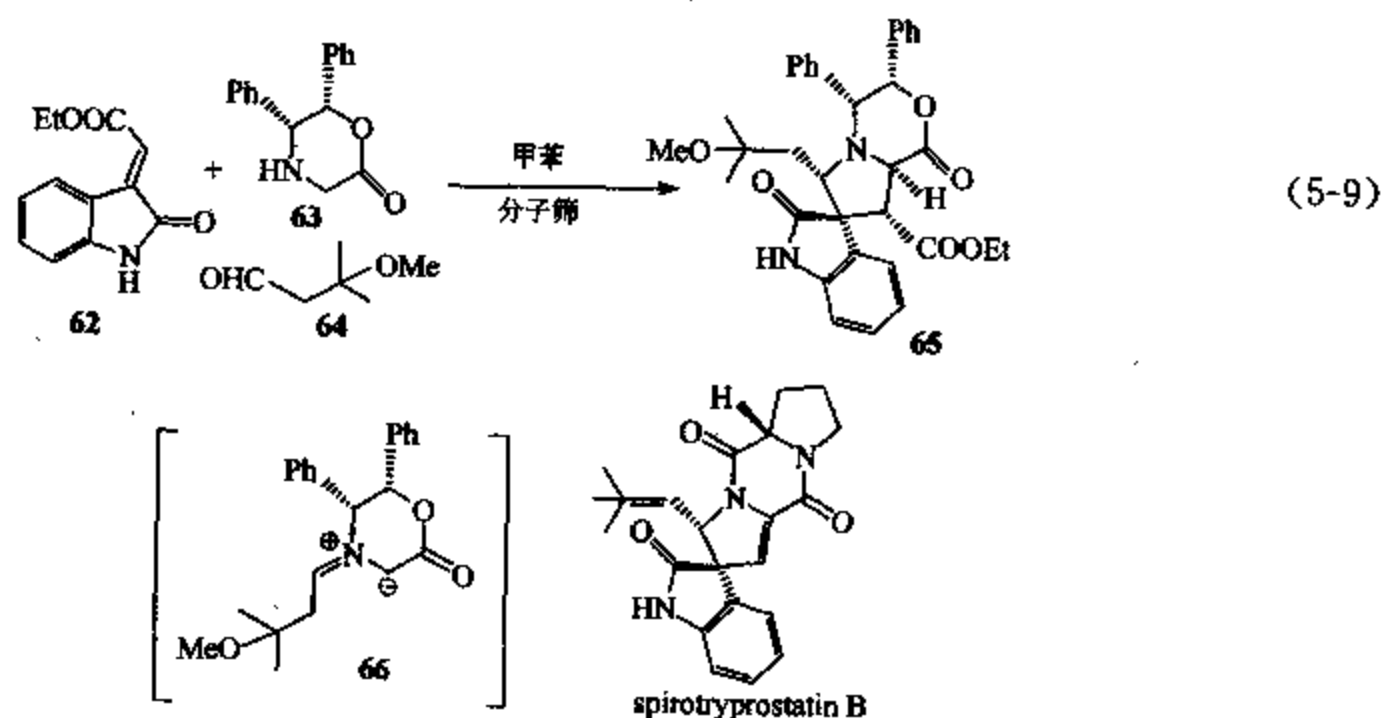
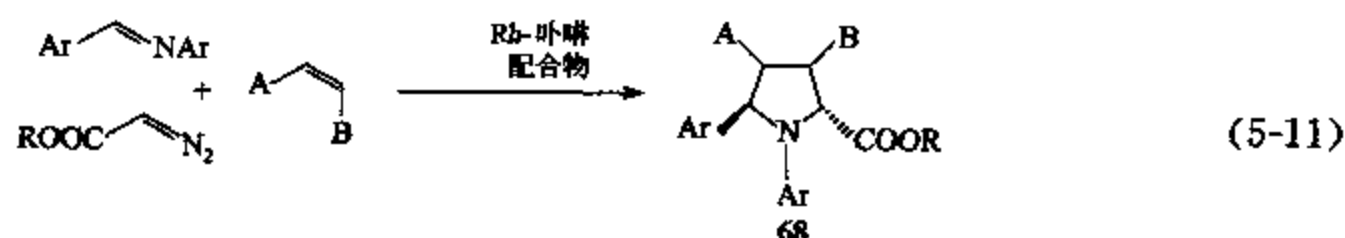
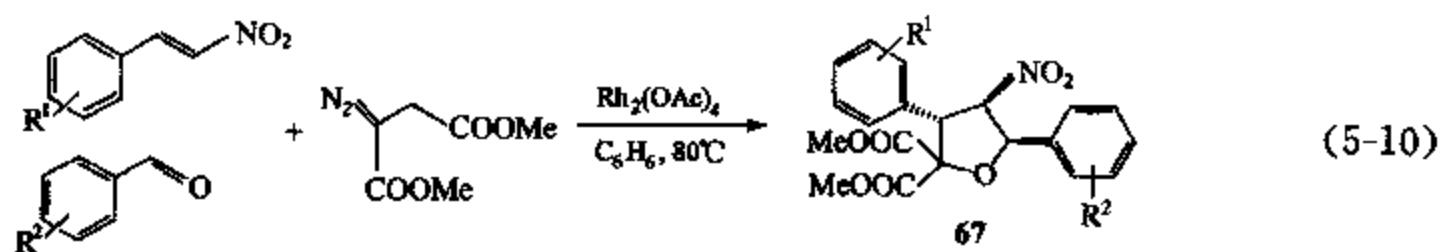


图 5-23 [3+2] 环加成反应示例

氨基酯和醛的缩合是产生这种 1,3-偶极化合物的另一种有效方法。产生的偶极化合物同样可与亲偶极化合物发生环加成。这一多组分反应被 Williams 巧妙地应用于 spirotryprostatin B 的合成中<sup>[64]</sup>。如式 (5-9) 所示, 分子筛存在下氧代吡咯 (62)、噁嗪酮 (63) 和醛 (64) 的甲苯溶液室温下进行反应, 通过中间体 66 以 82% 的收率形成环加成产物 65。

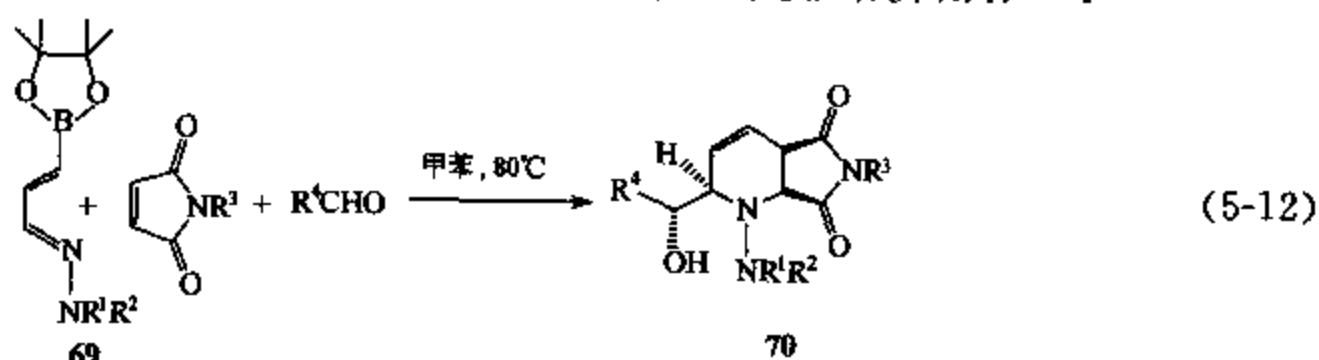


通过羰基和重氮化合物反应形成羰基叶立德，紧接着进行 [3+2] 环加成已被证明是一种构筑复杂杂环和天然产物的有力手段。这种反应一般为分子内的多米诺反应，也就是说，从高官能团化的底物开始，反应经过环状羰基叶立德再发生分子内的环加成<sup>[65]</sup>。但最近 Nair 及合作者报道的用三组分合成多取代呋喃衍生物 **67** 的反应中，羰基叶立德的形成 [式 (5-10)] 以及 [3+2] 环加成 [式 (5-11)] 都是分子间的反应<sup>[66]</sup>。同样，通过重氮化合物和亚胺反应生成甲亚胺类叶立德，接着发生分子间的 [3+2] 环加成被 Che 发展成为一条三组分合成多取代吡咯环 **68** 的有效途径<sup>[67]</sup>。

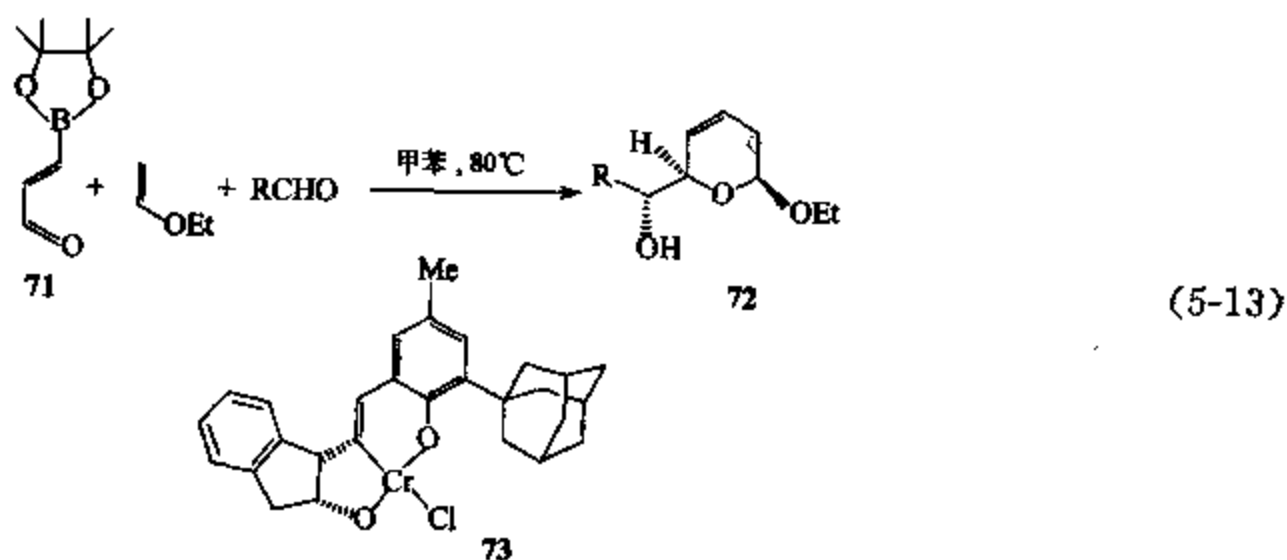


#### 5.3.3.4 周环和离子反应的组合

以上关于离子和周环化反应混合机理的所有例子均由离子反应引发。由环加成引发的 MCR 的例子相对来说要少一些，式 (5-12) 中所示的 Hall 的工作是其中的一例。4-二羟基硼基-1-氮杂二烯 (**69**)、马来酰亚胺和醛的甲苯溶液在加热下高产率和立体选择性地得到双环化合物 **70**。此反应结果可用氮杂 [4+2] 环加成产生的烯丙基硼烷随即与醛发生亲核加成来解释<sup>[68]</sup>。



通过 3-频哪醇硼酸酯-丙烯醛 (**71**)、乙烯基醚和醛间的三组分反应来合成  $\alpha$ -羟烷基二氢吡喃 (**72**) 已分别被 Carreaux、Carboni<sup>[69]</sup> 和 Hall<sup>[70]</sup> 等多个研究组报道。一个对映选择性的反应模式也已被发展：在催化剂 **73** (1%) 和分子筛的存在下，硼化物和醛、乙烯基醚反应高产率和高对映选择性地给出二氢吡喃 **72**。



## 5.3.4 金属催化的 MCR

有机化学反应可能被加热、光照、高压、微波或路易斯酸等多种方法加速。但这些传统方法不会影响有机官能团之间结合的方式。与此不同，过渡金属原子可通过与不饱和底物形成配合物的方式将不同的底物拉在一起，激活并促使它们发生反应。这种反应模式用另外的方式是不可能发生的。例如在非催化的环加成中最典型的是二组分的  $[m+n]$  模式；而在使用过渡金属时最容易发生的却是三组分的  $[m+n+o]$  模式。钴催化的 Pauson-Khand 反应就是最有代表性的例子。

如今诸如钯、铜、铑、钌和铱等许多过渡金属已被用于发展新的 MCR 中。对这一广大的新兴领域，在此不可能对其进行全面的回顾，仅能举几个例子来说明过渡金属在发展新型 MCR 中的巨大潜力<sup>[71]</sup>。

Grigg 及其合作者发展了一条用一锅煮四组分反应合成 3,3-二取代二氢吲哚 (78) 的方法 (图 5-24)<sup>[72]</sup>。即在  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  存在下将碘代噻吩 (74)、丙二烯 (75) 和 2-碘-N-对甲苯磺酰基苯胺的甲苯溶液加热一段时间，再加入苯基硼酸 (77)，最终以 70% 的总收率得到二氢吲哚 78。整个过程包括：①通过氧化加成，零价钯选择性地插入碘代噻吩中的 C—I 键；②得到的二价有机钯化合物与丙二烯反应产生钯-烯丙基配合物 79；③碘酰胺亲核加成至 79 并且重生的零价钯再次插入芳基碘键中；④发生分子内的 Heck 反应；⑤以 Suzuki-Miyaura 交叉偶联结束全过程。

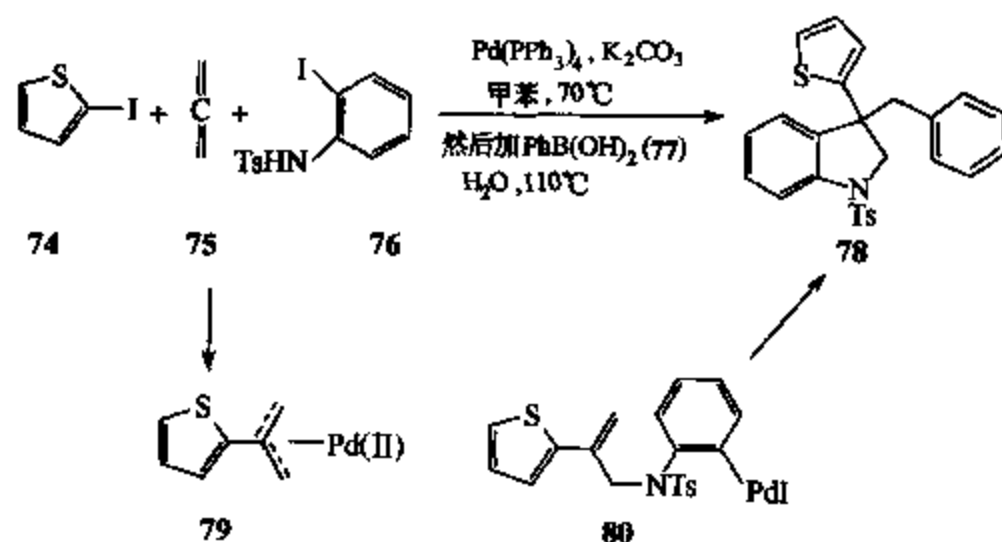


图 5-24 一锅煮四组分反应合成 3,3-二取代二氢吲哚

Ma 及其合作者利用钯催化的三组分反应合成 2,5-顺式四氢吡咯化合物 (图 5-25)<sup>[73]</sup>。反应中同样先形成钯-烯丙基配合物 84，配合物中的丙二酸酯碳负离子亲核加成亚胺产生 85，再通过分子内的磺酰胺负离子进攻络合的  $\pi$ -烯丙基得到五元杂环化合物 83。

Balme 等报道了从卤代芳烃、炔丙基醇 (86) 和迈克尔反应受体 (87) 合成 3-亚苄基四氢吡喃 (88) 的三组分反应 (图 5-26)<sup>[74]</sup>。反应由烷氧基对亚烷基丙二酸酯的迈克尔加成开始，同时零价钯氧化插入芳基碘化物形成钯有机物并活化了加成中间体的炔键，接着形成的烯醇盐中间体亲核进攻被二价钯有机物活化的炔键，产生的 91 再经还原消除得到最终产物 88。

Wender 小组最近研究报道了第一例铑催化下乙烯基环丙烷化合物 (92)、炔烃 (93) 和一氧化碳间的  $[5+2+1]$  环合加成反应 (图 5-27)<sup>[75]</sup>。反应中得到的八元环加成物在用酸水淬灭时诱发分子内的羟醛缩合得到二环  $[3, 3, 0]$  辛烯-酮化合物。最后这步反应的立体选择性很高，只得到了顺式稠合的双环化合物。

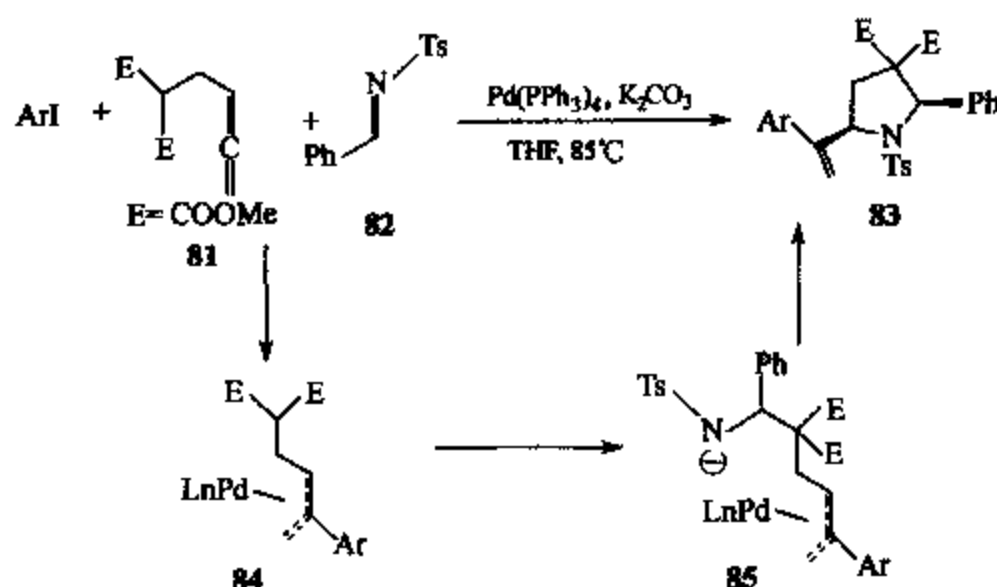


图 5-25 合成 2,5-顺式四氢吡咯的三组分反应

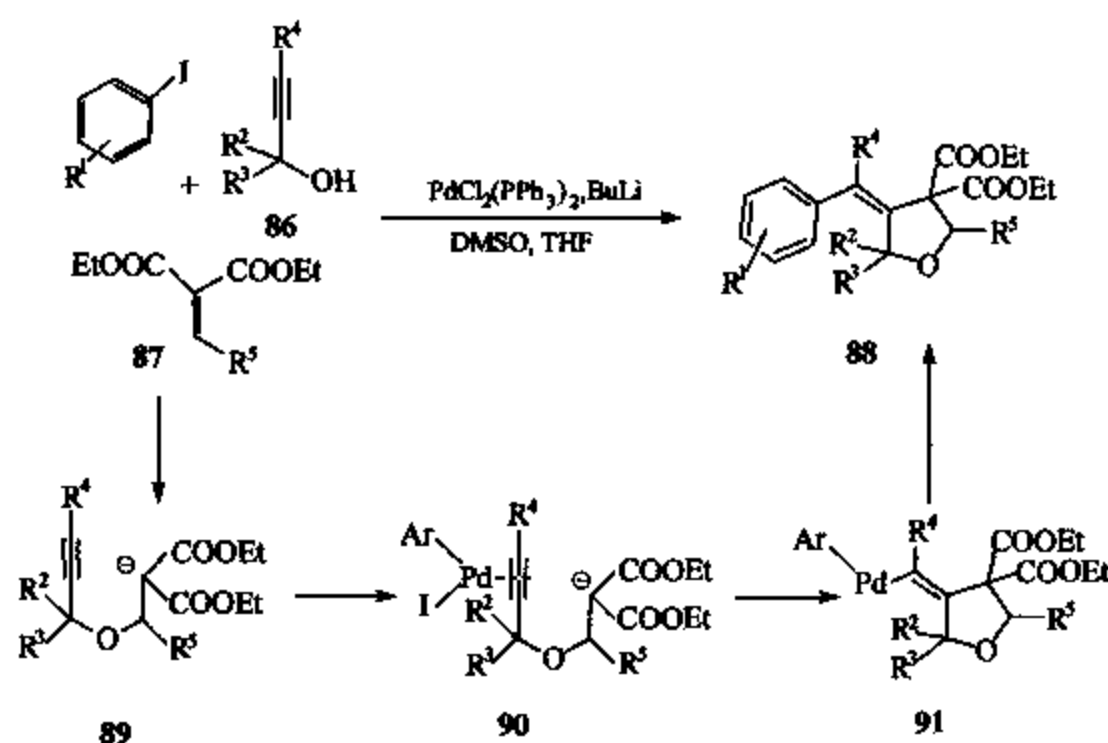


图 5-26 合成 3-亚苄基四氢呋喃的三组分反应

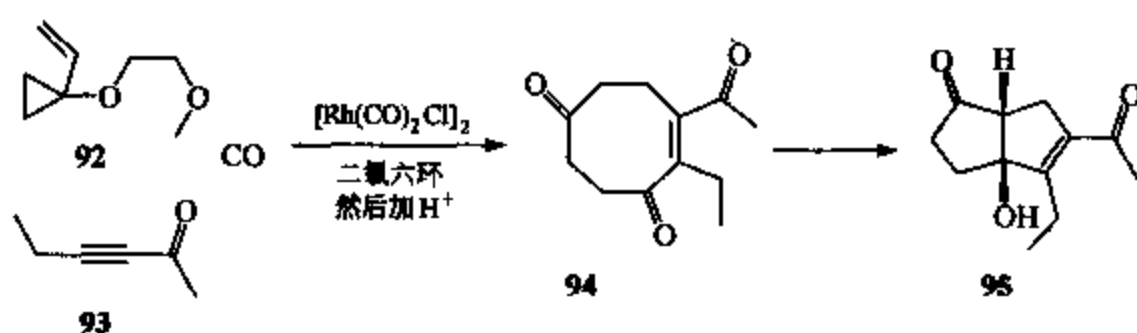
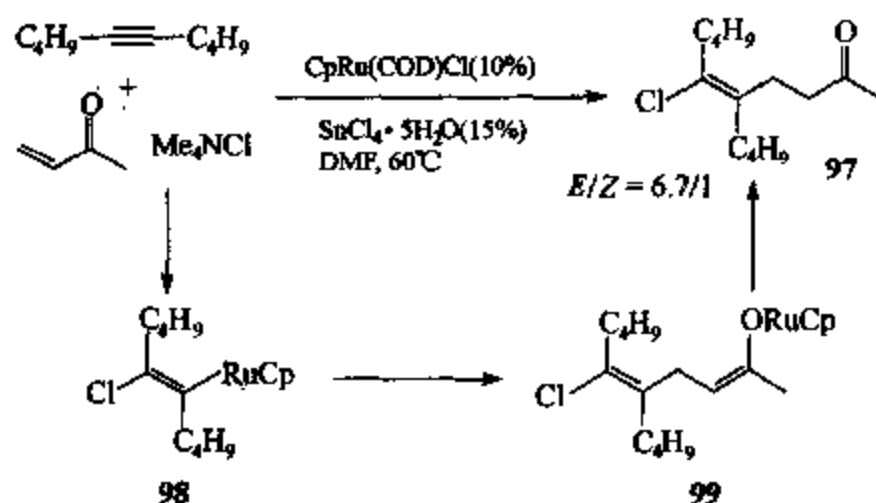
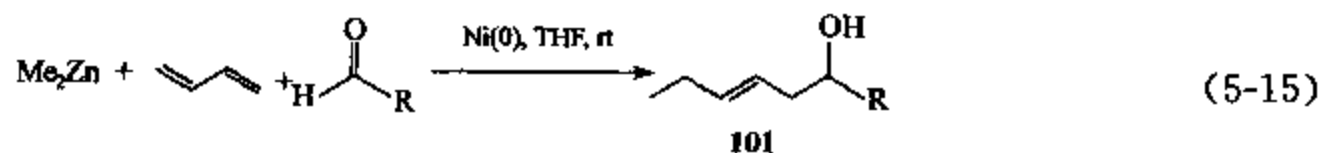
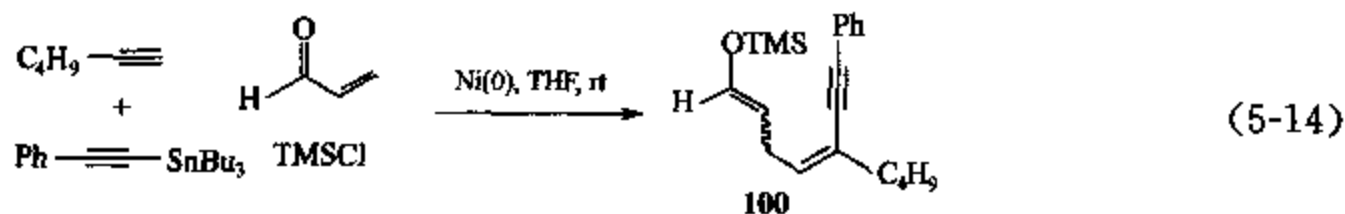


图 5-27 乙烯基环丙烷化合物、炔烃和一氧化碳间的 [5+2+1] 环合加成反应

利用铑催化下的 [4+2+2] 环加成反应构筑八元环骨架近期也有报道<sup>[76]</sup>。

Trost 及其合作者发展了一条钌催化下通过炔烃、 $\alpha, \beta$ -不饱和酮和卤素离子间的三组分偶联制备 *E*-或 *Z*-乙烯基卤化物的方法。其中以  $\text{CpRu}(\text{COD})\text{Cl}$  (96) 和五水四氯化锡为催化剂，以四甲基氯化铵的 DMF 溶液为卤素离子源是形成 *E*-乙烯基卤化物的最佳条件<sup>[77]</sup>。如图 5-28 所示，乙烯基酮与加成产物 98 间发生金属配位和迁移插入形成烯醇钌盐 99，其在质子化后转变为最终产物 97。

关于镍催化下金属有机化合物、炔烃和羰基化合物间的多组分反应也有许多报道，如式 (5-14) 和式 (5-15) 所示<sup>[78]</sup>。

图 5-28 炔烃、 $\alpha, \beta$ -不饱和酮和卤素离子间的三组分偶联反应

活化化合物中的碳-氢键并在温和条件下使之官能团化是有机化学中一个活跃的研究领域。虽然还有许多尚未解决的难题，但也已逐渐被用于 MCR 的研究中。一个钌催化下醛、胺和炔烃的三组分反应已被报道，其中的关键步骤就是氮原子邻位 C—H 键的活化（图 5-29）<sup>[79]</sup>。

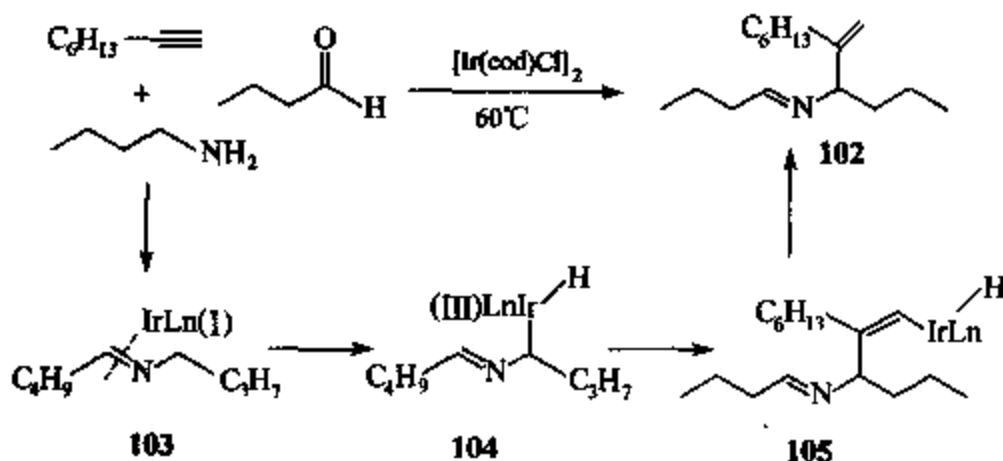


图 5-29 醛、胺和炔烃的三组分反应

#### 5.4 如何寻找新的多组分反应

应当承认，现有的多组分反应原理仍是基于已知的双分子反应。设计出旨在发掘个体官能团具有不同于在双分子反应中具有的新化学反应性质的多组分反应是极其困难的。因此目前多组分反应的创新仍在于如何组合单个的双分子反应，以及整个反应依次完成后的结果。一系列已知反应的正确组合对发展新的 MCR 是至关重要的：①其中两个组分（A 和 B）必须化合产生一个可以与另一组分（C）反应的底物（P1）；②组分 C 必须与 A 和 B 中任一个不发生不可逆反应；③在理想情况中，应包含一个不可逆步骤来驱动反应沿着需要的方向进行。但最后一条并不是必不可少的，事实上 Mannich 反应、Strecker 反应的整个过程均由可逆反应组成。

计算方法学和多样性导向反应研究已经成功地应用于新 MCR 的发现上<sup>[80]</sup>。然而合理的设计也是寻找新的多组分反应的有效方法。我们试图用以下章节中的几个例子来阐述合理设计新的 MCR 所需遵循的原则。

#### 5.4.1 组合原则

Ugi 和 Domling 通过将不同的多组分反应进一步组合的思路来得到新的 MCR。Ugi 四组分反应实际可看作席夫碱形成和 Passerini 三组分反应的结合<sup>[81]</sup>。通过将 Asinger 和 Ugi 两个 MCR 结合在一起，Ugi 和 Domling 发现了一个如图 5-30 所示的七组分反应<sup>[82]</sup>。在此反应中，Asinger 加成产物——一个环状亚胺、噻唑啉 106 再作为起始原料参与随后发生的 Ugi 反应，最终形成噻唑烷 107。事实上，用事先制备好的亚胺直接与异腈和羧酸反应确实能通过一个典型的 Ugi 3CR/4centers 反应给出噻唑烷 107。

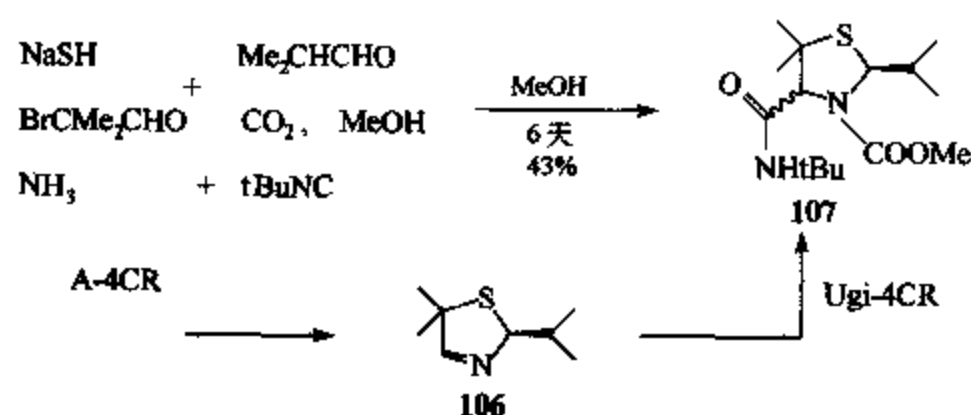


图 5-30 Ugi 和 Domling 发现的七组分反应

#### 5.4.2 合理的底物设计

MCR 是二组分反应的结合：第一个反应的产物与第三个组分反应得到第二个产物，它又与第四个组分反应，按此不断进行下去。所以通过仔细考虑单个组分及每步反应所形成的中间体的反应活性，就可能设计出新的 MCR。

图 5-31 举例说明了如何对多组分反应中的某个组分巧妙地进行结构调整，从而得到不

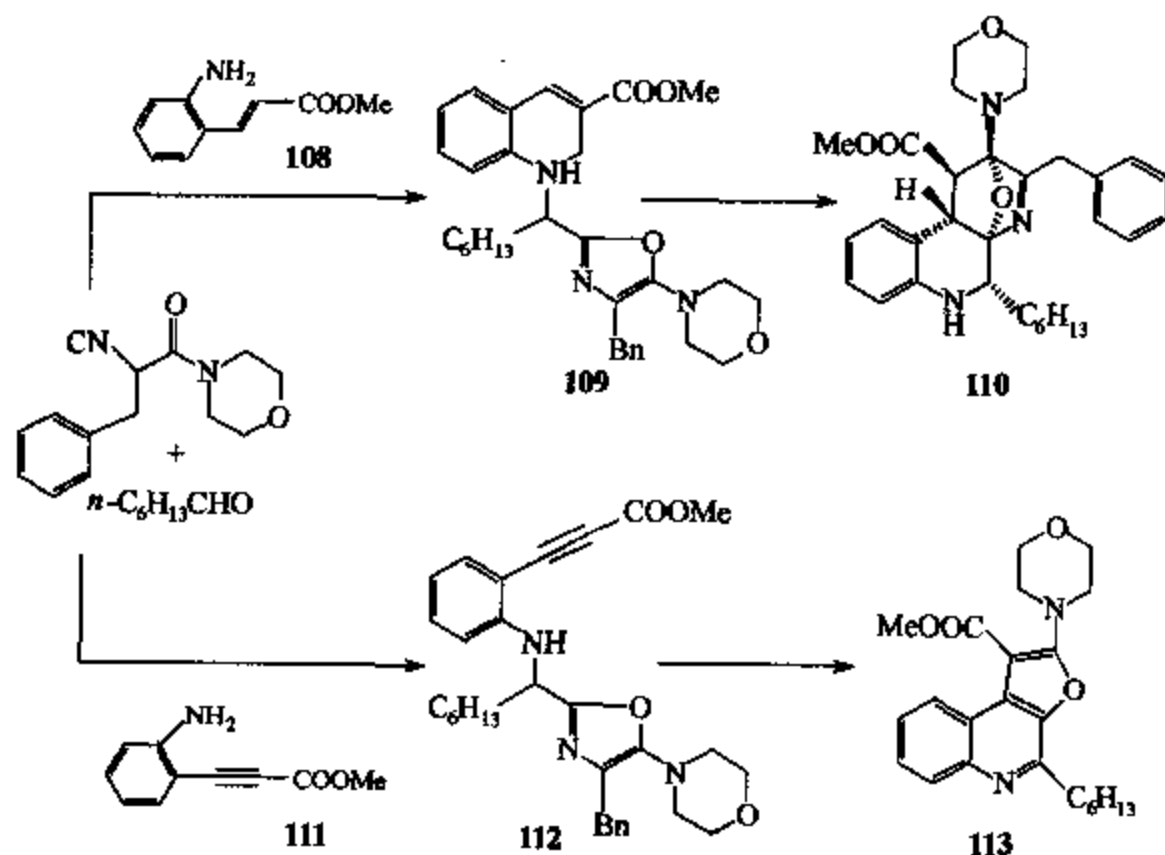


图 5-31 对多组分反应中某个组分进行结构调整以得到不同结构的反应产物

同结构的反应产物。异脲基酰胺、醛和邻氨基肉桂酸甲酯 (108) 反应会通过噻唑中间体 109 得到桥式四环的四氢异喹啉 (110)<sup>[83]</sup>。但用邻氨基丙炔酸酯 (111) 代替 108 发生相同的反应, 则会通过 112 高产率地得到呋喃并喹啉化合物 113<sup>[7]</sup>。

超过四组分的一锅煮反应是少有文献报道的。我们的研究小组通过仔细组配每个组分及依次产生的各中间体的反应活性, 最近发展了一个五组分一锅煮反应合成有六取代苯环核的多杂环稠合体 114<sup>[84]</sup>。

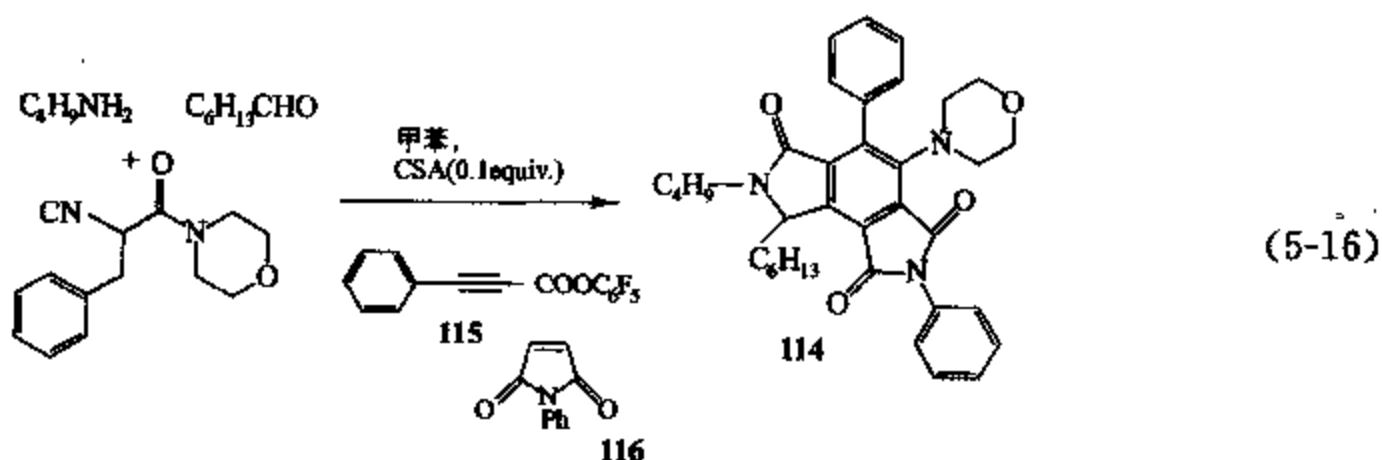


图 5-32 给出了一个解释 114 形成的反应设想。胺、醛和异脲基酰胺间的三组分缩合得到 5-氨基噻唑 (117)。117 与 3-芳基-丙-2-炔酸五氢酚酯 (115) 通过酰化、分子内 D-A 环加成和逆 D-A 反应产生吡咯并吡喃化合物 (119)。119 与亲二烯体 (116、N-苯基马来酰胺、苯醌等) 随后发生环加成, 然后通过桥氧氨基醚裂解得到最终产物 (121)。有意思的是, 在这个实验操作上很简单的一锅煮反应中, 共有 7 个官能团高度有序地相互反应, 导致了六取代苯核杂环骨架的形成。在这个五组分反应中, 一共发生了 9 个不同的化学反应, 形成了 7 个化学键。

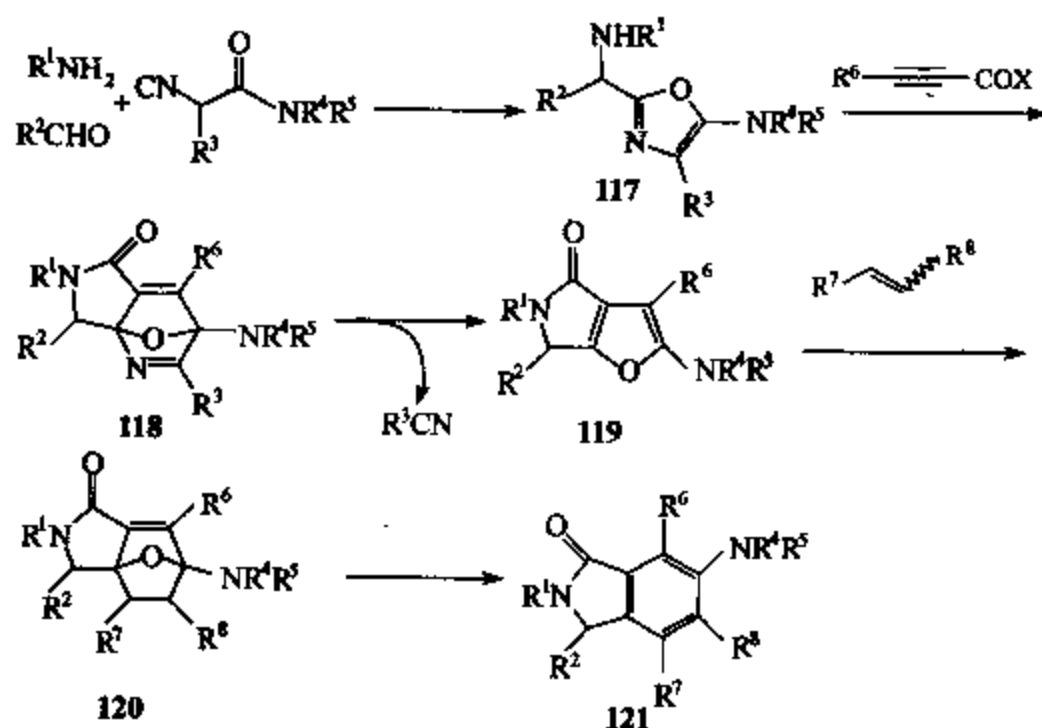


图 5-32 解释 114 形成的反应设想

## 5.5 小结

MCR 在过去短短几年中已由有机化学领域的新鲜事物发展为有机合成化学家们手中的一个有力工具。可以断言, 几乎制药厂中每个组合化学研究组在目前以至今后相当一段时期

都会使用 MCR 来得到化合物库以及明确的目标分子。就 MCR 产生的化合物结构来说,涉及的范围和领域的确是广阔巨大的,从简单骨架化合物一直到复杂的杂环和天然产物。Fukuyama 在 ecteinascidine 743 全合成中用 Ugi 四组分反应作为起始步骤就是一个范例(图 5-33)<sup>[85]</sup>。

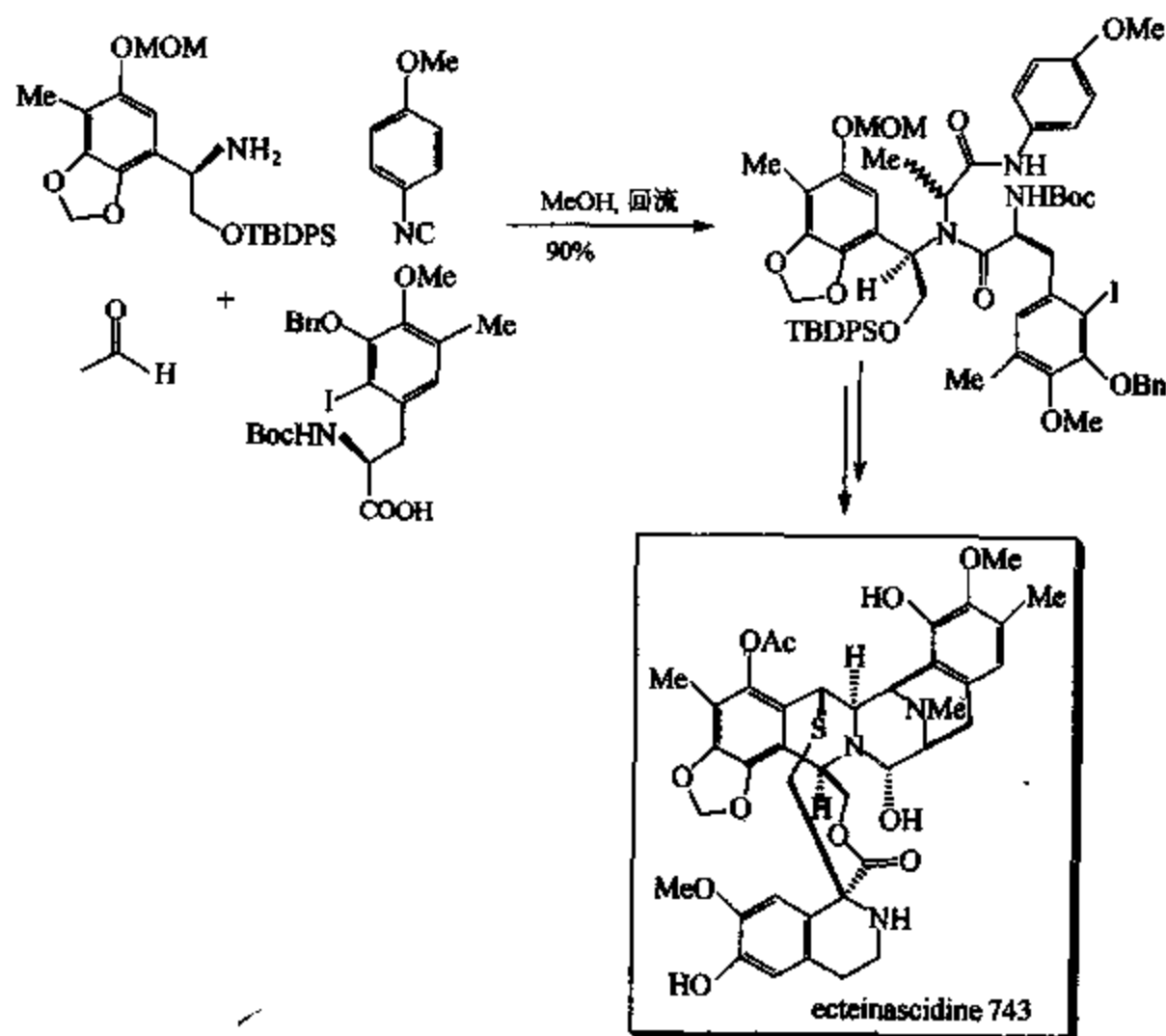


图 5-33 ecteinascidine 743 的全合成

有机合成是有机化学的核心部分之一,也是化学和医药工业的基础。合成化学正通过自身方法和技术的提高而被不断地丰富和完善。在日益重视环境和效益的今天,用更加方便、有效和经济的方式合成分子已成为必然趋势和迫切需要。在此驱动下,有机合成的理念已从单一的以化学产率和选择性为标准的传统效率观念转变为重视经济和生态价值的全面兼容。由于其固有的会聚性、高的生产力、强大的发掘产生复杂化合物的能力,多组分反应无疑是向理想化学转化过程中迈出的重要一步。

### 参 考 文 献

- 1 Posner G H. Chem Rev, 1986, 86: 831~844; Armstrong R W, Combs A P, Tempest P A, Brown S D, Keating T A. Acc Chem Rev, 1996, 29: 123~131; Bienaymé H, Hulme C, Oddon G, Schmitt P. Chem Eur J, 2000, 6: 3321~3329
- 2 Tietze L F, Beifuss U. Angew Chem Int Ed, 1993, 32: 31~162; Wender P A, Miller B L. Organic Synthesis: Theory and Applications, 1993, 2: 27~66; Trost B M. Angew Chem Int Ed, 1995, 34: 259~281; Tietze L F. Chem Rev, 1996, 96: 115~136; Denmark S E, Thorarensen A. Chem Rev, 1996, 96: 137~165; Winkler J D. Chem Rev, 1996, 96: 167~176; Poli G, Giambastiani G, Heumann A. Tetrahedron, 2000, 56: 5959~5989; Tietze L F, Haunert F. In: Shibasaki M, Stoddart J F, Vögtle F, Stimulating concepts in Chemistry, 2000, 39~64
- 3 Trost B M. Science, 1991, 254: 1471~1477
- 4 Johnson W S. Angew Chem Int Ed, 1976, 15: 9~17
- 5 Tietze L F, Nöbel T, Spescha M. J Am Chem Soc, 1998, 120: 8971~8977



- 6 Fayol A, Zhu J. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 3633~3635
- 7 Strecker A. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1850, 75, 27; Strecker A. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1850, 91, 349
- 8 Hantzsch A. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1882, 215, 1
- 9 Biginelli P. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1891, 24, 2962; Biginelli P. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1893, 26, 447; Kappe C O. *Acc Chem Res*, 2000, 33, 879~888
- 10 Mannich C, Krosche W. *Arch Pharm (Weinheim, Ger)*, 1912, 250, 647
- 11 Passerini M. *Gazz Chim Ital*, 1922, 52, 126~129; Passerini M. *Gazz Chim Ital*, 1922, 52, 181~189
- 12 Asinger F. *Angew Chem*, 1956, 68, 377, 413; Asinger F, Offermanns H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1967, 6, 907~919
- 13 Ugi I, Meyr R. *Angew Chem*, 1958, 70, 702~703; Ugi I, Meyr R, Steinbrückner C. *Angew Chem*, 1959, 71, 386
- 14 Gewald K, Schinke E, Boettcher H. *Chem Ber*, 1966, 99, 94~100; Sabnis R W, Rangnekar D W, Sonawane N D. *J Heterocyclic Chem*, 1999, 36, 333~345
- 15 Khand I U, Knox G R, Pauson P L, Watts W E. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1973, 975~977; Khand I U, Knox G R, Pauson P L, Watts W E, Foreman M I. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1973, 977~981; Schore E E. In: Paquette L A. "Org React". John Wiley & Sons Inc, 1991. 1~90
- 16 Chapdelaine M J, Hulce M. In: Paquette L A. "Org React". John Wiley & Sons Inc, 1990. 225~653
- 17 Dömling A, Ugi I. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39, 3168~3210
- 18 Dömling A, Starnecker M, Ugi I. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34, 2238~2239; Ebert B M, Ugi I, Grosche M, Herdtweck E, Herrmann W A. *Tetrahedron*, 1998, 54, 11887~11898; Pitlik J, Townsend C A. *Bioorg & Med Chem Lett*, 1997, 7, 3129~3134; Park S J, Keum G, Kang S B, Koh H Y, Kim Y, Lee D H. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 7109~7112; Kim Y B, Choi E H, Keum G, Kang S B, Lee D H, Koh H Y, Kim Y. *Org Lett*, 2001, 3, 4149~4152
- 19 Failli A, Immer H, Götz M. *Can J Chem*, 1979, 57, 3257~3261
- 20 Short K M, Mjalli A M M. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 359~362; Harriman G C B. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 5591~5594; Hanusch-Kompa C, Ugi I. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 2725~2728; Gross V H, Gloede J, Keitel I, Kunath D. *J Prakt Chem*, 1968, 37, 192~199
- 21 Maison W, Lützen A, Kosten M, et al. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 2000, 1867~1871
- 22 Bossio R, Marcaccini S, Paoli P, Pepino R. *Synthesis*, 1994, 672~673
- 23 Kehagia K, Ugi I. *Tetrahedron*, 1995, 51, 9523~9530; Ugi I, Steinbrückner C. *Chem Ber*, 1961, 94, 2802~2814; Isenring H P, Hofheinz W. *Synthesis*, 1981, 385~387; Ugi I. *Angew Chem Int Ed*, 1982, 21, 810~819
- 24 Zhu J, Bienaymé H. *Multicomponent Reactions*. Wiley-VCH (to be published in 2004)
- 25 (a) Weber L. *Curr Med Chem*, 2002, 9, 2085~2093 (b) Dömling A. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6, 306~313 (c) Hulme C, Gore V. *Curr Med Chem*, 2003, 10, 51~80 (d) Orru R V A, De Greef M. *Synthesis*, 2003, 1471 (e) Zhu J. *Eur J Org Chem*, 2003, 1133~1144
- 26 Bienaymé H, Bouzid K. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37, 2234~2237
- 27 Blackburn C, Guan B, Fleming P, Shiosaki K, Tsai S. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 3635~3638
- 28 Groebke K, Weber L, Mehlin F. *Synlett*, 1998, 661~663
- 29 Sun X, Janvier P, Zhao G, Bienaymé H, Zhu J. *Org Lett*, 2001, 3, 877~880
- 30 Suzuki M, Nunami K I, Moriya T, Matsumoto K, Yoneda N. *J Org Chem*, 1978, 26, 4933~4935; Schöllkopf U. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 16, 3339~3348
- 31 Janvier P, Sun X, Bienaymé H, Zhu J. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 2560~2567
- 32 Nair V, Vinod A U, Rajesh C. *J Org Chem*, 2001, 66, 4427~4429
- 33 Nair V, Rajesh C, Vinod A U, et al. *Acc Chem Res*, 2004, 36, 899~907
- 34 Simon C, Peyronel J F, Rodriguez J. *Org Lett*, 2001, 3, 2145~2148
- 35 Nemoto H, Ma R, Suzuki I, Shibuya M. *Org Lett*, 2000, 2, 4245~4247
- 36 Shiraishi H, Nishitani T, Sakaguchi S, Ishii Y. *J Org Chem*, 1998, 63, 6234~6238

- 37 Ryu I, Sonoda N, Curran D P. *Chem Rev*, 1996, 96: 177~194
- 38 Ryu I, Kuriyama H, Minakata et al. *Am Chem Soc*, 1999, 121: 12190~12191
- 39 Tauchii K, Doi M, Hirao T, Ogawa A. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 3490~3493
- 40 Shono T, Nishiguchi I, Sasaki M. *J Am Chem Soc*, 1978, 100: 4314~4315
- 41 Nozaki K, Oshima K, Utimoto K. *Bull Chem Soc Jpn*, 1991, 64: 403~409
- 42 Bazin S, Feray L, Siri D, Naubron J V, Bertrand M P. *Chem Commun*, 2002, 2506~2507; Yamada K C, Yamamoto Y, Tomioka K. *Org Lett*, 2003, 5: 1797~1799
- 43 Takai K, Ueda T, Ikeda N, Moriwake T. *J Org Chem*, 1996, 61: 7990~7991
- 44 Curran D P, Tottleben M J. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 6050~6058
- 45 Takai K, Matsukawa N, Takahashi A, Fujii T. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 152~155
- 46 Mizutani K, Shinokubo H, Oshima K. *Org Lett*, 2003, 5: 3959~3961
- 47 Ishiyama T, Murata M, Miyaura N. *J Chem Soc Chem Commun*, 1995, 295~296
- 48 Pavarov L S. *Russ Chem Rev*, 1967, 36: 656~670
- 49 Grieco P A, Bahsas A. *Tetrahedron Lett*, 1988, 29: 5855~5858
- 50 Kobayashi S, Nagayama S. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 8977~8978
- 51 Kobayashi S, Araki M, Ishitani H, Nagayama S, Hachiya I. *Synlett*, 1995, 233~234; Annunziata R, Cinquini M, Molentina V, Schupp O. *Tetrahedron*, 1997, 53: 9715~9726; Ma Y, Qian C, Xie M, Sun J. *J Org Chem*, 1999, 64: 6462~6467; Batey R A, Powell D A, Acton A, Lough A J. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 7935~7939
- 52 Hadden M, Nieuwenhuyzen M, Osborn D, Stevenson P J, Thompson N. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 6417~6419; Zhang J, Li C J. *J Org Chem*, 2002, 67: 3969~3971
- 53 Xia C, Heng L, Ma D. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 9405~9407
- 54 Gámez-Montaña R, González-Zamora E, Potier P, Zhu J. *Tetrahedron*, 2002, 58: 6351~6358
- 55 Fayol A, Zhu J. *Org Lett*, 2004, 6: 115~118
- 56 Neumann H, Jacobi von Wangelin A, Gördes D, Spannenberg A, Beller M. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 8398~8399; Jacobi von Wangelin A, Neumann H, Gördes D, Klaus S, Strübing D, Beller M. *Chem Eur J*, 2003, 9: 4286~4294
- 57 Paulvannan K. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 1851~1854; Paulvannan K. *J Org Chem*, 2004, 69: 1207~1214
- 58 Lee D, Sello J K, Schreiber S L. *Org Lett*, 2000, 2: 709~712
- 59 Tietze L F, Evers H, Hippe T, Steinmetz A, Töpken E. *Eur J Org Chem*, 2001, 1631~1634
- 60 Tietze L F, Modi A. *Med Res Rev*, 2000, 20: 304~322
- 61 Tietze L F, Meier H, Nutt H. *Liebigs Ann Chem*, 1990, 253~260
- 62 Harwood L M, Vickers R J. In: Padwa A, Pearson W H. *Synthetic Applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*. New York: John Wiley & Sons, 2002. 169~252
- 63 Fokas D, Ryan W J, Casebier D S, Coffen D L. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 2235~2238
- 64 Sebahar P R, Williams R M. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 5666~5667
- 65 Padwa A, Weingarten M D. *Chem Rev*, 1996, 96: 223~269
- 66 Nair V, Mathai S, Varma R L. *J Org Chem*, 2004, 69: 1413~1414
- 67 Li G Y, Chen J, Yu W Y, Hong W, Che C M. *Org Lett*, 2003, 5: 2153~2156
- 68 Tailor J, Hall D G. *Org Lett*, 2000, 2: 3715~3718
- 69 Deligny M, Carreaux F, Carboni B, Toupet L, Dujardin G. *J Chem Soc Chem Commun*, 2003, 276~277
- 70 Gao X, Hall D G. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 9308~9309
- 71 Balme G, Bossharth E, Monteiro N. *Eur J Org Chem*, 2003, 4101~4111
- 72 Grigg R, Mariani E, Sridharan V. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 8677~8680
- 73 Ma S M, Jiao N. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 4737~4740
- 74 Bottex M, Cavicchioli M, Hartmann B, Monteiro N, Balme G. *J Org Chem*, 2001, 66: 175~179
- 75 Wender P A, Gamber G G, Hubbard R D, Zhang L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 2876~2877
- 76 Evans P A, Robinson J E, Baum E W, Fazal A N. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 8782~8783; Gilbertson S R,

- DeBoef B. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 8784~8785
- 77 Trost B M, Pinkerton A B. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 7376~7389
- 78 Ikeda S I. *Acc Chem Res*, 2000, 33, 511~519; Kimura M, Matsuo S, Shibata K, Tamura Y. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38, 3386~3388
- 79 Sakaguchi S, Kubo T, Ishii Y. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 2534~2536
- 80 Weber L, Illgen K, Almstetter M. *Synlett*, 1999, 366~374
- 81 Ugi I. *J Heterocyclic Chem*, 2000, 37, 647~658
- 82 Dömling A, Ugi I. *Angew Chem Int Ed*, 1993, 32, 563~564
- 83 González-Zamora E, Fayol A, Bois-Choussy M, Chiaroni A, Zhu J. *J Chem Soc Chem Commun*, 2001, 1684~1685
- 84 Janvier P, Bienaymé H, Zhu J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41, 4291~4294
- 85 Endo A, Yanagisawa A, Abe M, Tohma S, Kan T, Fukuyama T. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 6552~6554

## 6. 串联反应的新进展

伍贻康 唐朝军

中国科学院上海有机化学研究所

串联反应 (tandem reactions, cascade reactions, domino reactions, sequential reactions) 通常泛指两步或更多步反应连续发生, 不经中间产物的分离, 直接得到最终产物的一连串反应。由于这类反应省略了中间产物的分离、提纯过程, 使多步反应在同一容器中进行, 无论从效率还是环保方面来看, 对有机化学家来说都是非常具有吸引力的。

在最典型的情况下, 串联反应中的第一步反应所生成的产物一经形成 (许多初始原料甚至有可能尚未反应), 立刻与已存在于反应体系中的另一试剂 (或反应物) 作用, 进入第二步反应, 依此类推。另一类反应, 即所谓的“一锅法”反应, 有时也归入串联反应, 因为从总体效果上来看, 二者是类似的 (即省略了中间产物的分离、提纯过程, 使多步反应依次在同一容器中进行)。二者不同之处在于, 前一类是由反应物内在的反应性决定反应的次序 (所有反应物均在反应初加入, 中途不再补加任何其他试剂或反应物), 而另一类 (“一锅法”) 则是通过在不同时机加入不同试剂或反应物来调控整个反应的次序。鉴于 (有机) 串联反应早些年已有不少出色的专著<sup>[1]</sup>和综述<sup>[2]</sup>, 本文就不再就定义、范畴等重新复述一遍, 而主要就 1996 年以后出现在国际核心有机化学杂志上的一些新的实例作一简单的介绍。串联反应的类型繁杂, 要严格、系统地分类较难, 但为了叙述的方便, 我们在此还是人为地分成以下几个部分: ①重排反应; ②自由基反应; ③Michael 加成反应; ④过渡金属催化的反应; ⑤Fischer 卡宾配合物的反应; ⑥周环反应; ⑦其他。

### 6.1 重排反应

重排反应涉及分子内的共价键重组, 在许多例子中分子结构的外观会发生较大的变化, 需仔细分析后才能看出所发生的反应。通过重排反应有时可合成一些用其他方法很难得到的独特结构。所以, 重排反应在有机合成中有着特殊的地位。

串联反应中也有许多例子包含了重排的步骤。例如 Hart<sup>[3]</sup>和 Magomedov 在 spiroquinazoline 合成研究过程中发展了一个基于 Morin 重排的新的串联反应。在三氟乙酸作用下, 由一个噻唑啉类化合物氧化所得的亚砷 1 可以发生不可逆重排, 给出化合物 2。他们推论该过程是经历了图 6-1 中所示的三步反应。

Jung<sup>[4]</sup>和 van den Heuvel 报道了首例非 aldol 反应与 Mukaiyama 反应的串联反应 (图 6-2), 这样仅需“一步”就可从化合物 3 得到化合物 4。在此过程中, 初始碳正离子邻位上的氢负离子的重排起了重要的作用。

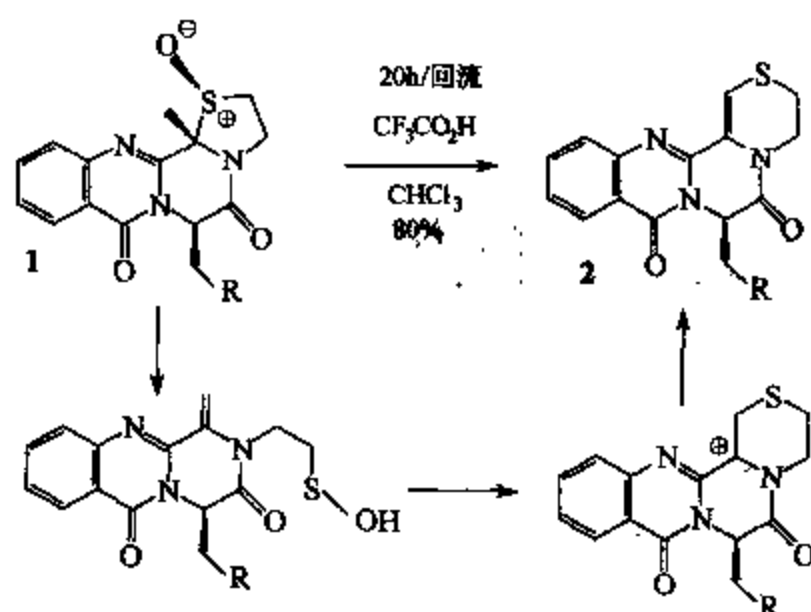


图 6-1 基于 Morin 重排的新的串联反应

Hergueta<sup>[5]</sup> 和 Moore 发现环丁烯酮 6 可以在  $\text{NEt}_3$  作用下发生炔-联烯重排, 生成联烯 7 (图 6-3)。7 又连续发生两个电环重排反应, 先是  $8\pi$  电环反应生成中间体 8, 随后再发生  $6\pi$  电环反应生成 9。整个反应只需几秒钟, 效率非常高。

直接采用不同的联烯锂试剂 (无需另加  $\text{NEt}_3$  来生成联烯), 他们类似地得到了其他预期的重排产物 (图 6-4)。

Stoltz<sup>[6]</sup> 小组发展了新颖的串联 Wolff-Cope 重排反应, 可以容易地得到不少天然产物 (例如 guanacastepene 和 ineleganolide)

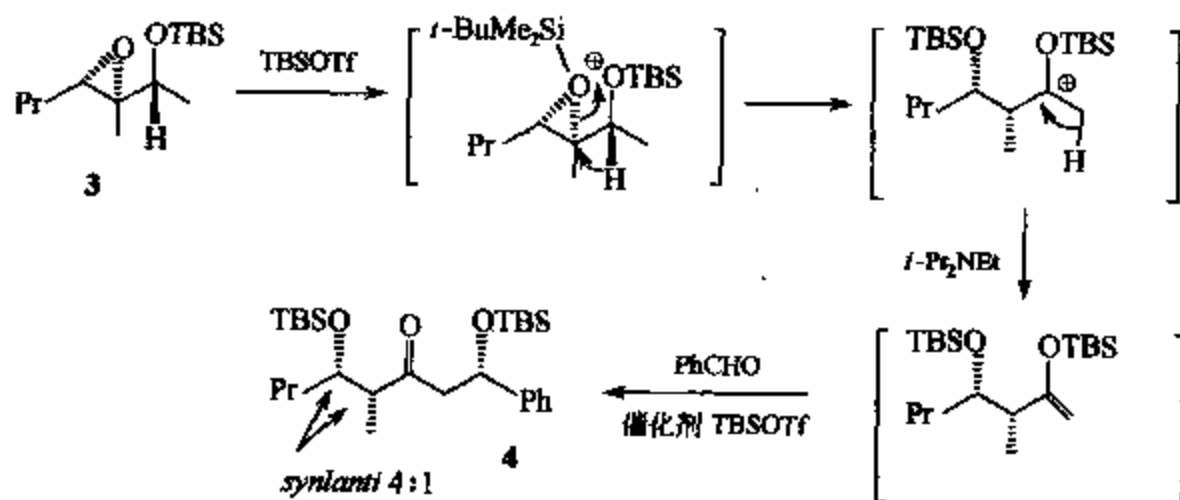


图 6-2 非 aldol 反应与 Mukaiyama 反应的串联反应

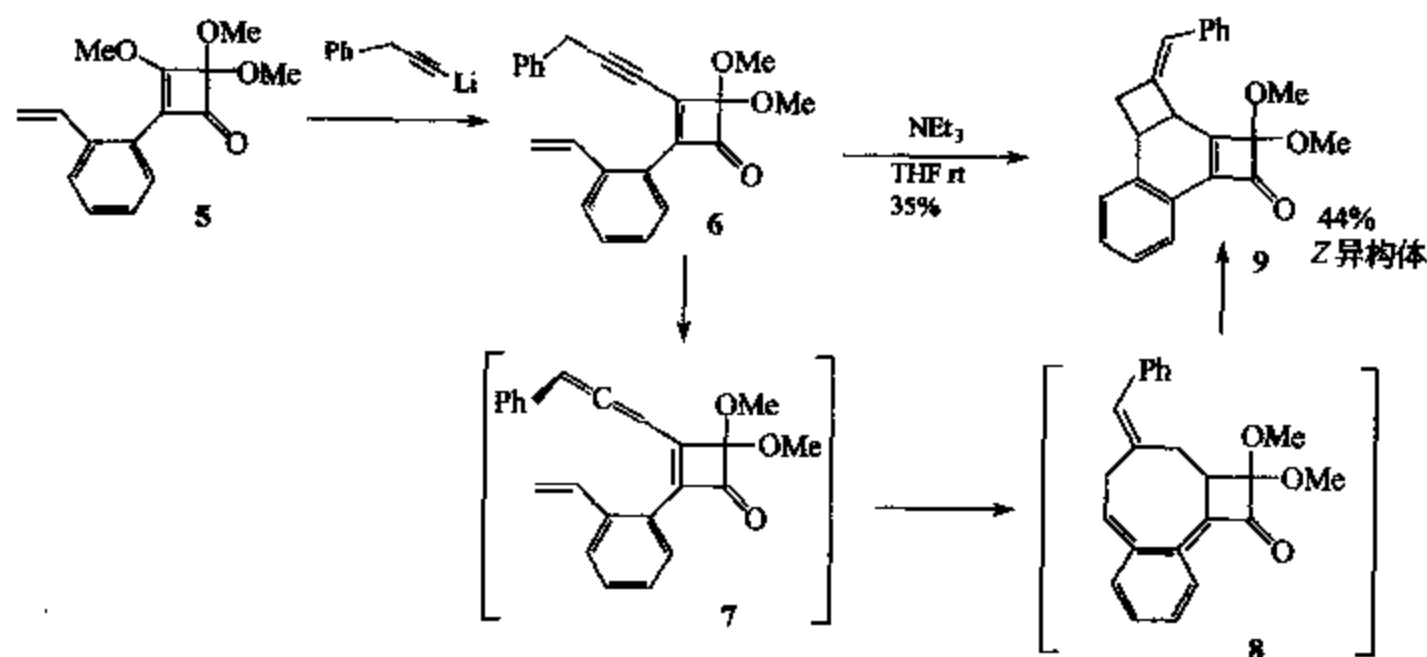


图 6-3 环丁烯酮 6 的炔-联烯重排

中所具有的七元环的稠双环骨架 (图 6-5)。该反应的条件温和, 底物适应性比较广, 而且在光照的条件下有时也可以得到所需产物, 操作较方便。

田伟生<sup>[7]</sup>等最近完成了 (±)-dihydrospiniiferin-1 的合成, 其中关键步骤是利用廉价的多氟代烷基磺酰氟为试剂的重排反应。在该反应中, 由多氟代烷基磺酰氟诱发的碳正离子发生了一系列重排反应 (图 6-6 所示为可能的机理之一), 生成用其他方法较难得到的 [1.4.4] 桥环结构。

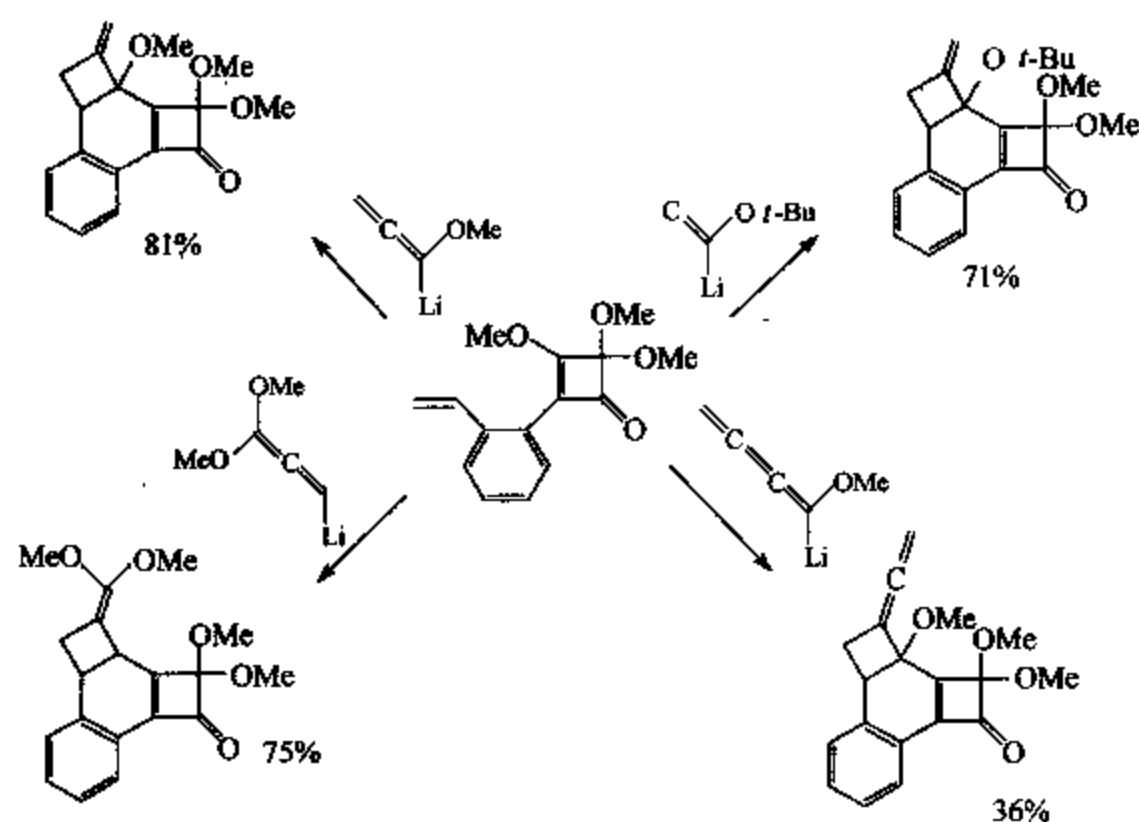


图 6-4 采用不同的联烯锂试剂得到其他的重排产物

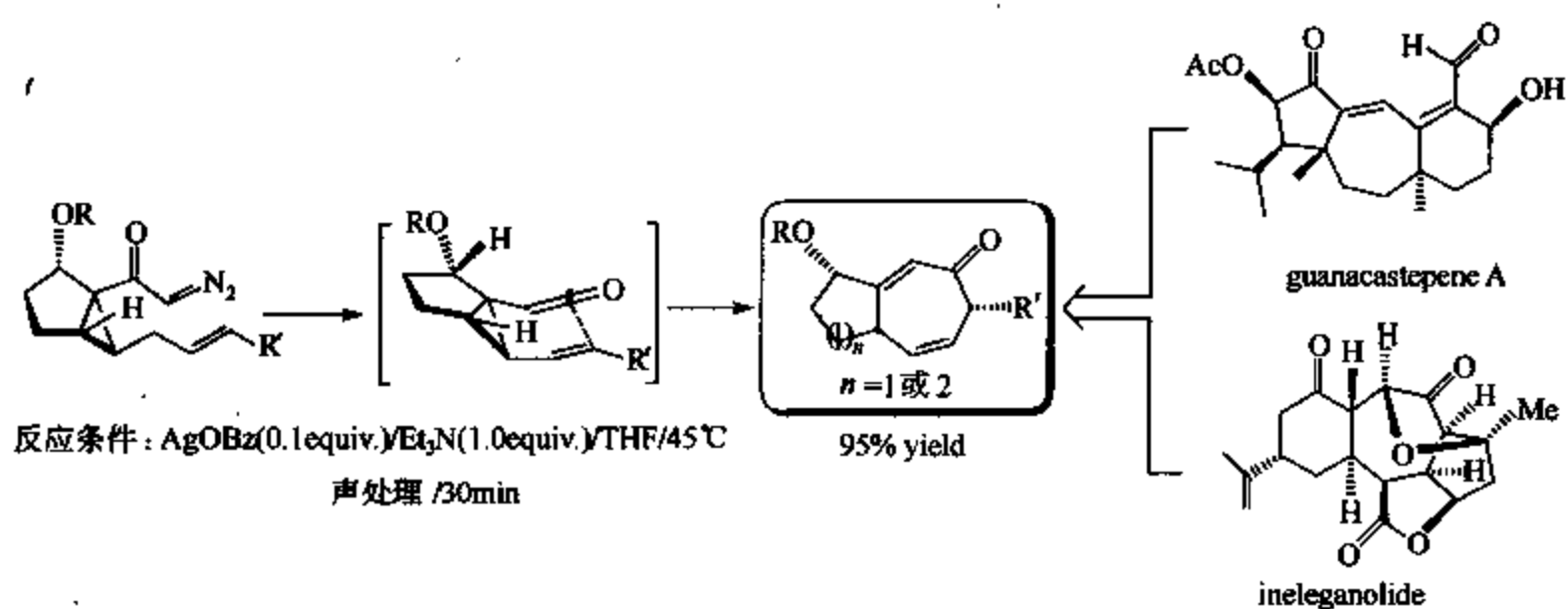


图 6-5 串联 Wolff-Cope 重排反应

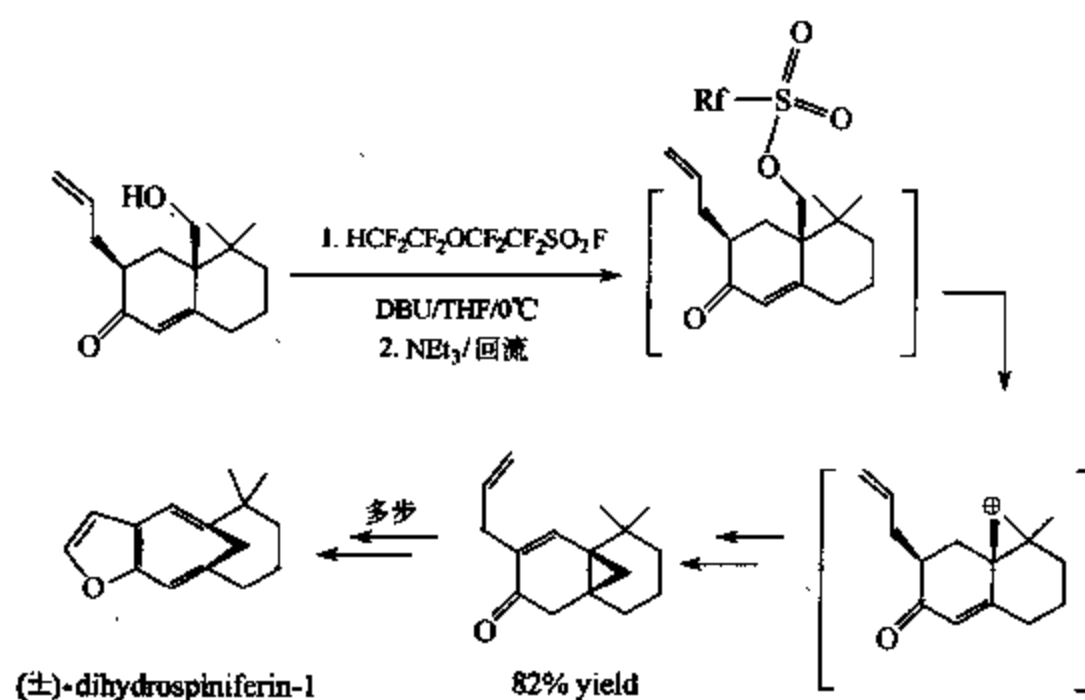


图 6-6 (±)-dihydrospiniiferin-1 的合成机理

有些串联反应仅需简单的质子催化即可发生。吴毓林等<sup>[8]</sup>在研究天然昆虫拒食剂茛蒿素类似物时发现,利用酸催化的多步串联反应,从螺环化合物直接得到了并环化合物(图 6-7)。

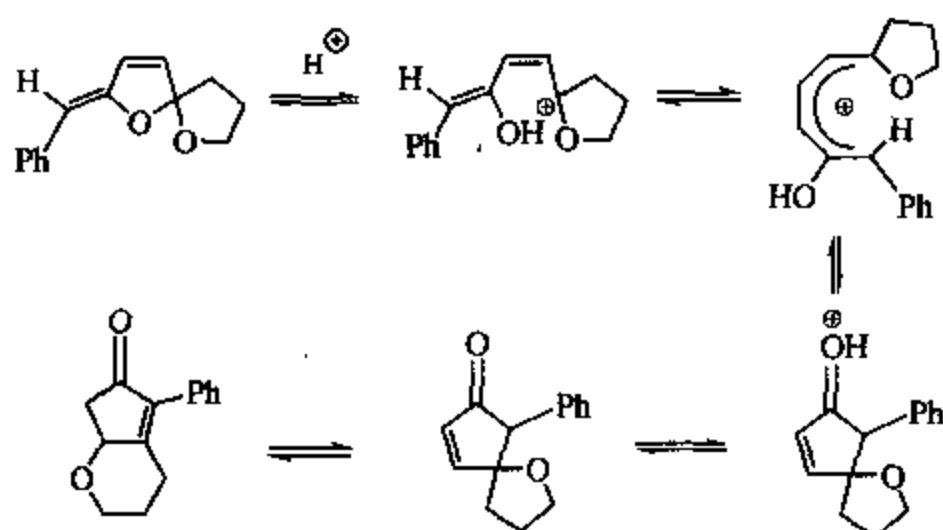


图 6-7 从螺环化合物直接得到并环化合物

在酸催化下<sup>[9]</sup>,  $\gamma$ -或  $\delta$ -羟基酮可立即生成半缩酮,也可再进一步脱水形成碳正离子。当条件适合时(即有供电子基团的芳环的对位能通过五元或六元过渡态进攻羰基碳时),能很容易发生分子内的 Friedel-Crafts 反应,形成桥环结构(图 6-8)。使用缩酮或半缩酮作为烷化剂的 Friedel-Crafts 反应在此之前尚无报道。

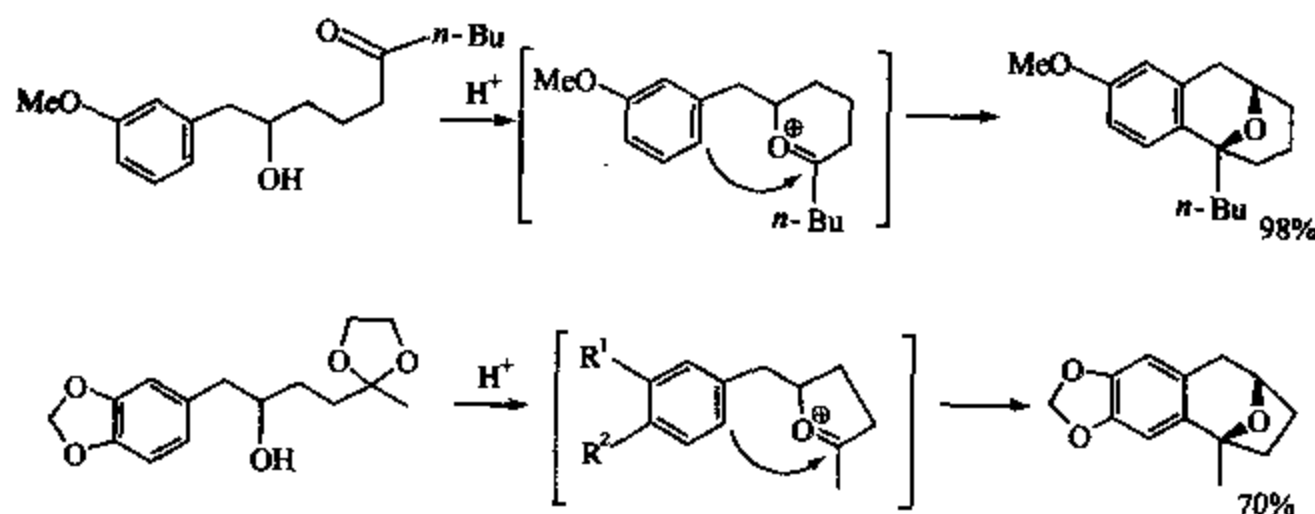


图 6-8 分子内的 Friedel-Crafts 反应形成桥环结构

Kilburn<sup>[10]</sup>等利用硅稳定  $\beta$ -碳正离子的特点实现了 Lewis 酸催化的双键对羰基的加成与随后的亲核取代串联反应。根据使用的 Lewis 酸不同,可使不同的亲核取代反应占优势(表 6-1, 图 6-9)。

表 6-1 Lewis 酸对反应历程的影响

Lewis 酸	10 产率/%	11 产率/%
TiCl <sub>4</sub>	74%	—
SnCl <sub>4</sub>	70%	—
F <sub>3</sub> B · OEt <sub>2</sub>	—	60%
F <sub>3</sub> B · 2HOAc	—	64%

Shair<sup>[11]</sup>等在合成 (+)-CP-263, 114 时,两次用到串联反应来构建 CP 分子的核心结构。其中第一个串联反应由格式试剂 12 对 13 的加成所启动。在得到烷氧基负离子化合物 14 后,负离子引发的 Oxy-Cope 重排立刻自发进行。而后再以一个类似 Dieckmann 反应的跨环环化终止该串联反应,以 53% 的收率得到 16,完成 CP 分子的 [4.3.1] 双环部分的构

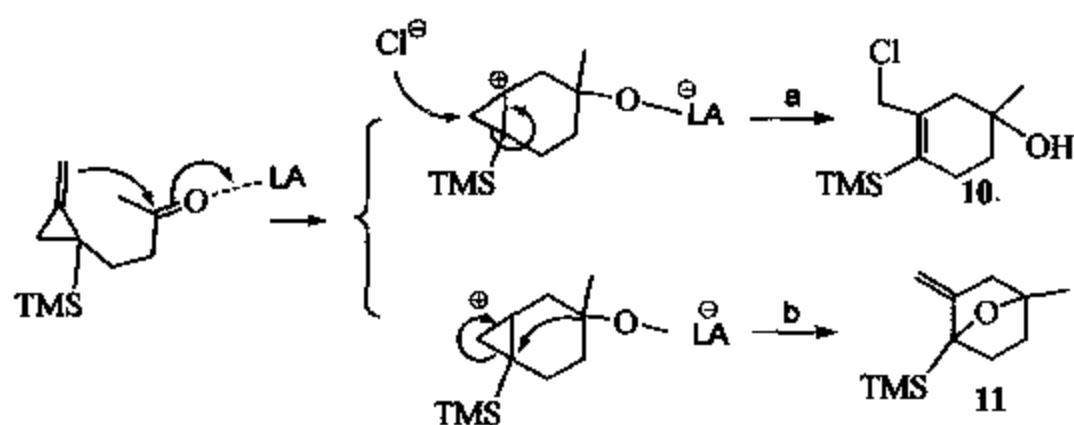


图 6-9 Lewis 酸对反应途径的影响

建。第二个串联反应是 17 在 TMSOTf 催化下“一步”形成 20。该“一锅”操作形成两个构型正确的新环及一个季碳中心，提供了 CP 分子的 pseudoester 笼状环系（图 6-10）。

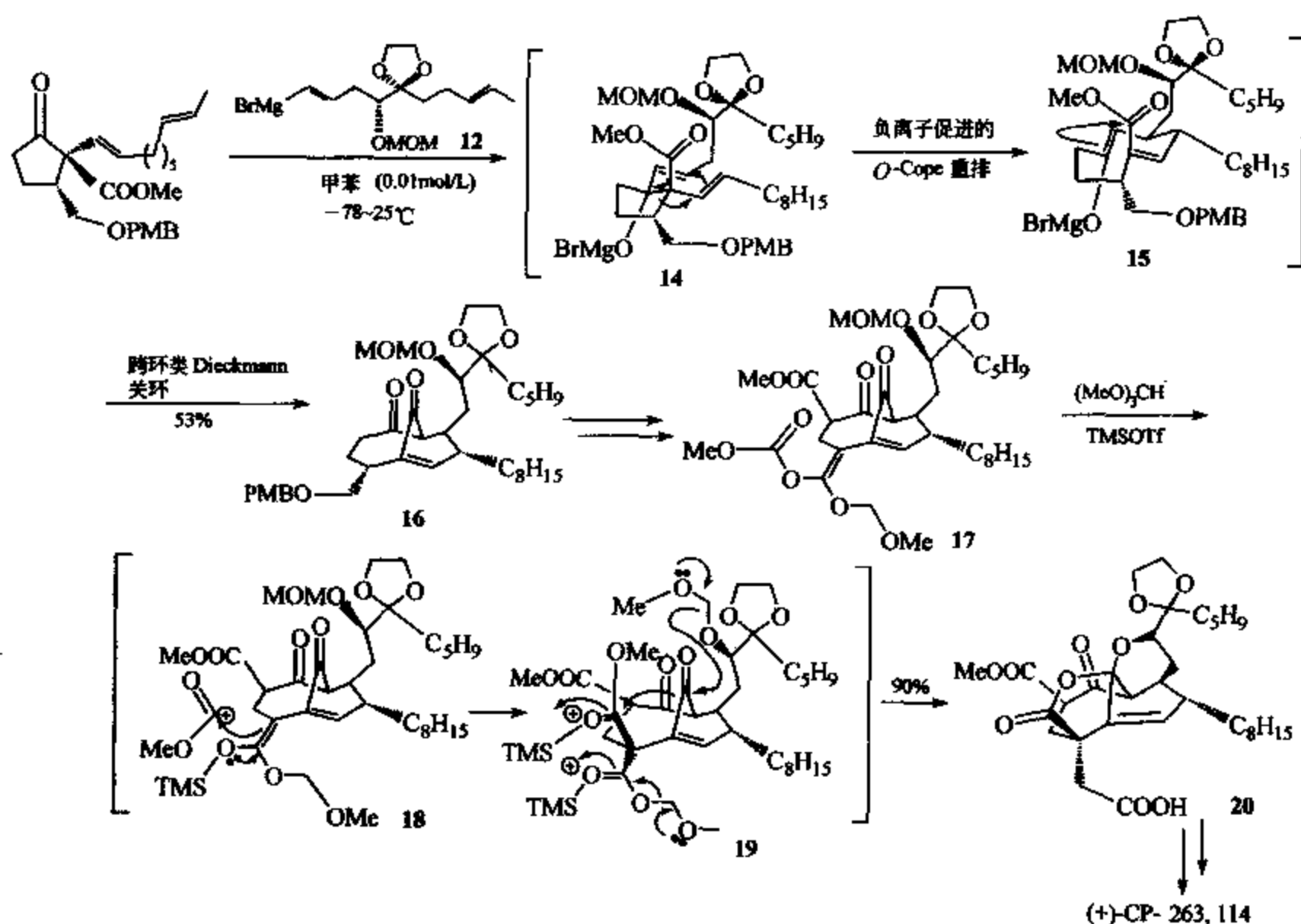
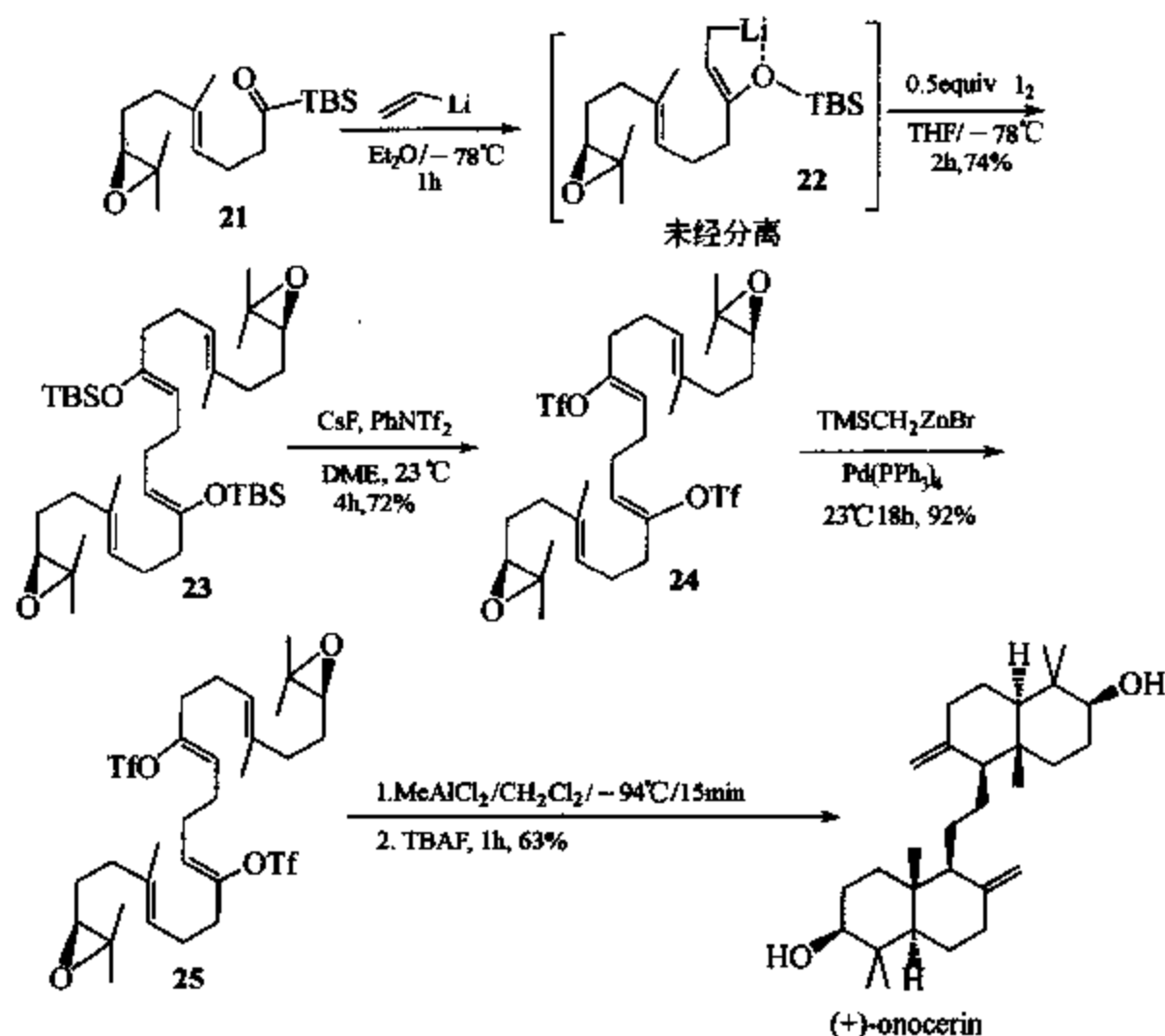


图 6-10 (+)-CP-263, 114 的合成

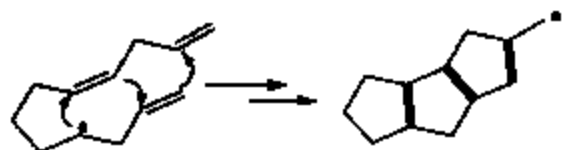
Corey<sup>[12]</sup>小组在 (+)- $\alpha$ -onocerin 的全合成中，充分地利用了多元反应和串联反应的高效率，仅用 4 步反应就以 31% 的总收率得到目标产物。如图 6-11 所示，手性环氧羰基化合物 21 经“四元一锅法”（one-flask, four-component coupling）反应就可得到双环氧化合物 23（首先是 1.1equiv. 乙烯基锂对 21 的羰基进攻，随后一个 Brook 重排得到整合的顺式烯丙基锂试剂 22，再在 0.5equiv. 碘的作用下得到 23）。然后同样用“一锅法”将乙烯基硅化合物转化为乙烯基三氟磺酸酯 24，再与锌试剂偶联得到 25。后者再在路易斯酸作用下发生串联的关环反应得到 (+)-onocerin。



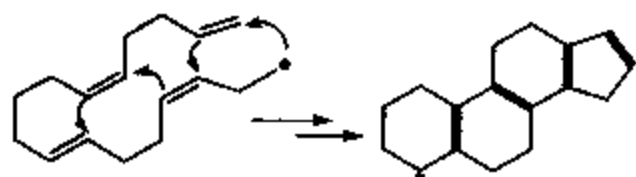
图 6-11 (+)- $\alpha$ -onocerin 的合成

## 6.2 自由基反应

自由基反应的直接产物(中间体)往往也是自由基,因此很容易发生串联反应。形成聚合物的过程就是串联反应。由于自由基的活性很高,对其反应进行调控从而能高收率地得到有用的非聚合物小分子产物很多年来一直是个难题,但从 20 世纪 90 年代以来已有很大的进展<sup>[13]</sup>。



(a) 从中间到末端的“拉链”策略



(b) 从末端到中间的“大环化/跨环关环”策略



(c) 回归起点的“往返旅行”策略

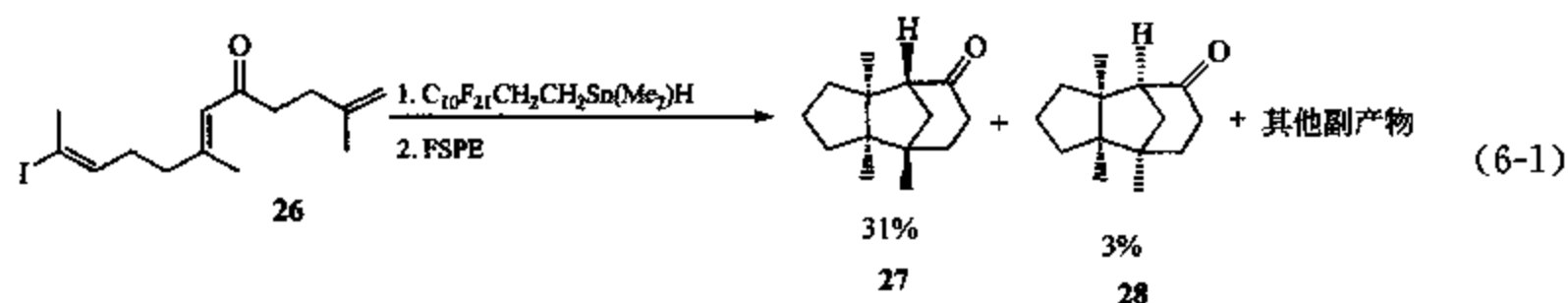
图 6-12 线性非环前体的  
自由基串联关环策略  
新生成的键以粗体表示

串联的自由基反应大致可以分为分子间和分子内两类。由于通常自由基的活性都很高,分子内的调控相对来说较容易些。所以,在分子内利用自由基串联反应构建环状结构相对来说也较常见。

图 6-12 给出了几种通过分子内自由基串联反应构建环状化合物的策略。其一是“拉链式”(zipper):初始自由基从碳链的中间开始反应,在两端之间来回穿梭,最后到碳链末端终止。另一种是“大环/跨环化”法(macrocyclization/transannular cyclization),即自由基从链的一端开始反应,在链的中间终止。第三种策略是所谓的“来回”(round trip)法<sup>[14]</sup>,相对来说比较少见,在此法中,自由基从碳链的一端开始反应,最后又终止于同一端。

2000 年, Curran<sup>[14]</sup>等在(±)-isogymnomitre 和

(±)-gymnomitrene 的全合成研究中, 用“round trip”法构建了 [5.3.1.0] 十一烷三环结构, 构思十分巧妙。美中不足的是收率不高, 而且所需要的立体化学正确的异构体 28 还不是主要产物。



Zoretic<sup>[15]</sup>等发展了利用自由基串联环化合成各种各样环系的方法, 可以引入 5~7 个具有明确构型的手性中心。在 1998 年, 他们应用该合成方法合成了 D 环扩环甲基化的甾类化合物 (methylated D-homosteroid) (图 6-13)。他们以氯代多烯化合物 29 为原料, 在醋酸锰和醋酸铜的催化下反应, 得到 D-环双键异构体混合物 30, 再经几步转化后便得到 D 环扩环甲基化甾类 31。

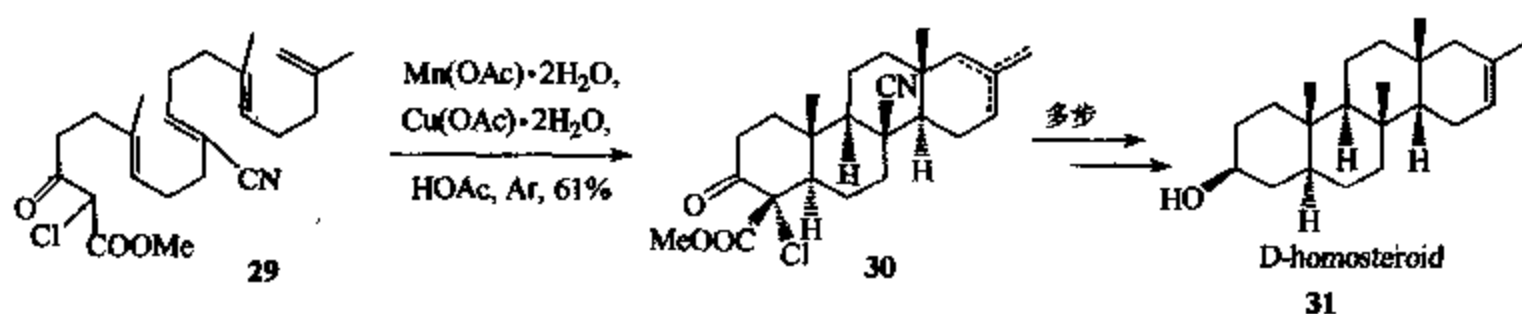


图 6-13 D 环扩环甲基化的甾类化合物的合成

2002 年, Takasu<sup>[16]</sup>小组报道了基于 Boomerang 型 (图 6-14) 的分子内串联自由基成环新反应。在这个过程中, 分子中的碘代烯烃部分既能作为自由基的给体, 又能作为自由基的受体, 可得到 [4+2] 或 [4+1] 的环加成产物 [式 (6-2)]。

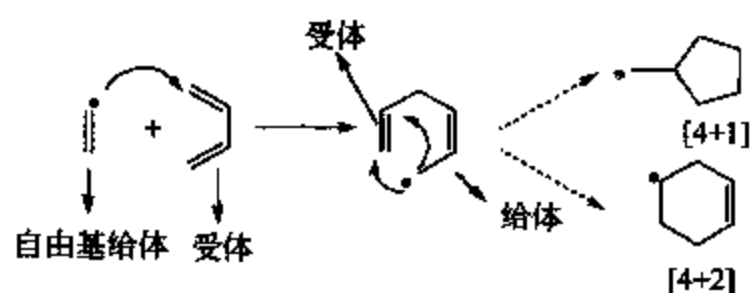
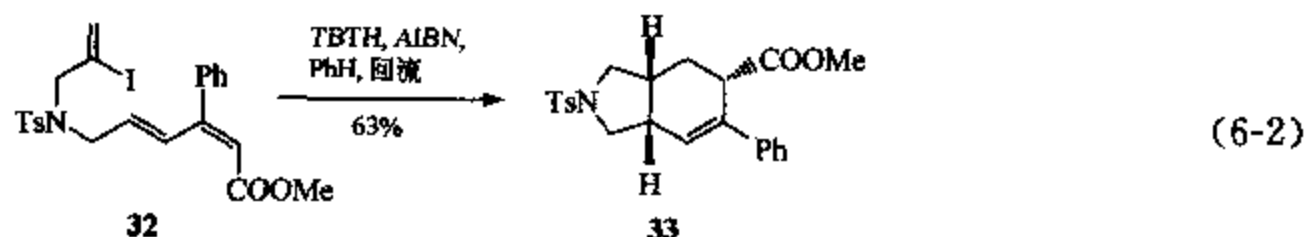
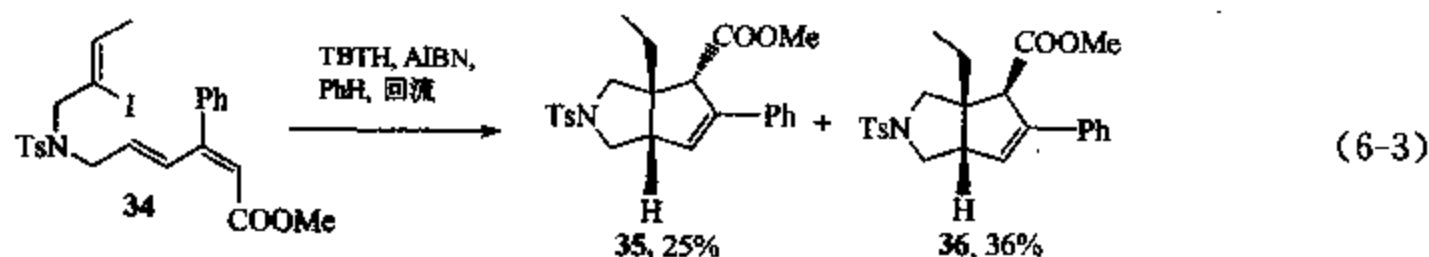


图 6-14 Boomerang 型 [4+2] 和 [4+1] 自由基串联反应

特别值得一提的是, 该 [4+2] 环化完成了一个 Diels-Alder 反应所不能进行的环化, 而且立体选择性很好 (这是因为环化前体 32 的 *s*-反式共轭双烯决定了 Diels-Alder 反应不能进行, 只有 *s*-顺式的共轭双烯才能有合适的几何结构发生 Diels-Alder 反应)。



从底物 34 出发, 同样条件下则得到 [4+1] 环化产物 [式 (6-3)]。区别就在于第二次环化时由于位阻的影响, 采取的是 5-*exo* 而不是 6-*endo* 的环化模式。



Lee<sup>[17]</sup>等在进行 (+)-cladantholi 和 (-)-estafiatin 的全合成过程中, 曾利用串联的 5-*exo*/7-*endo* 自由基环化构建 guaianolide 骨架 (图 6-15)。

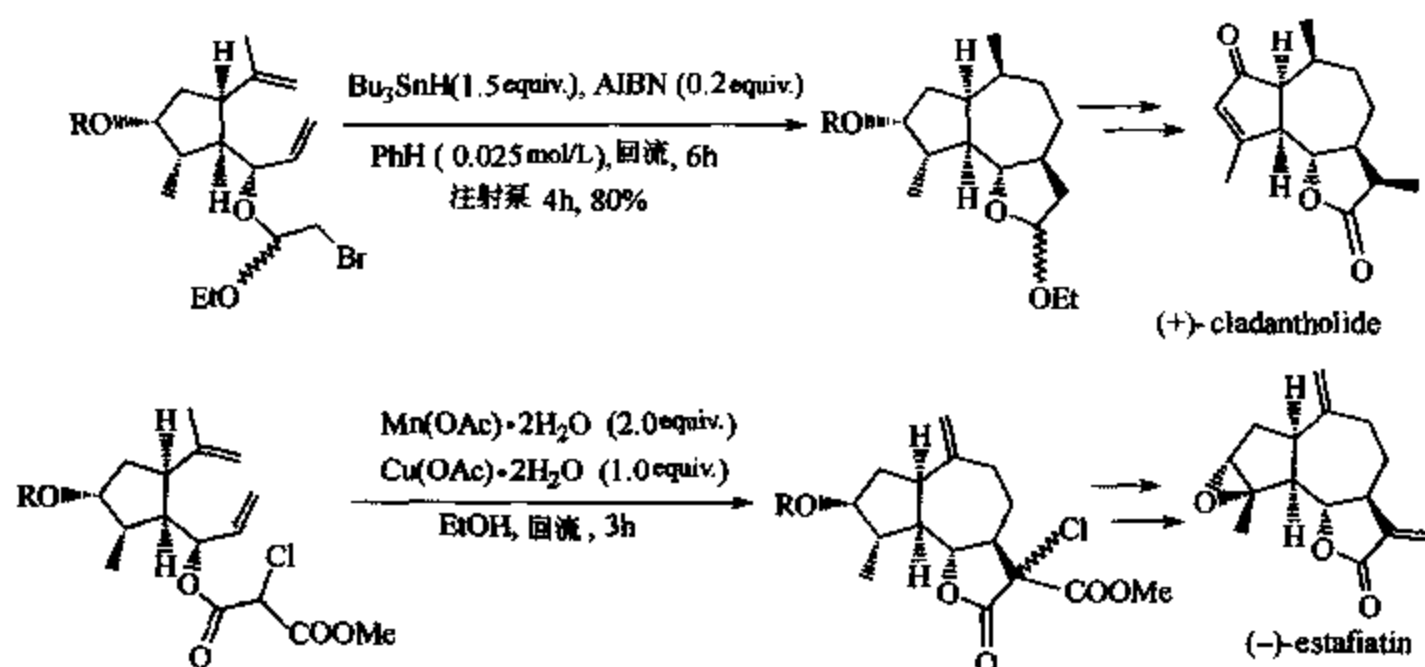
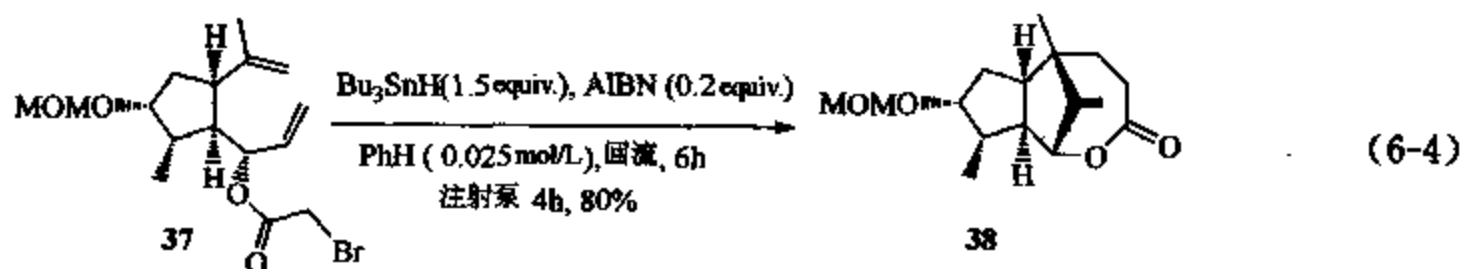


图 6-15 (+)-cladantholi 和 (-)-estafiatin 的全合成

另外, 他们<sup>[18]</sup>还利用串联自由基反应得到了比较难合成的八元环内酯 [式 (6-4)]。值得注意的是, 37 产生自由基后, 8-*endo* 环化优先于 5-*exo* 环化。换句话说, 八元环内酯的形成在动力学上要比五元环内酯快得多。该串联 8-*endo*/5-*exo* 自由基环化在合成上还是很有意义的, 因为通常八元环内酯的产生都是通过其他的间接手段, 例如 Bayer-Villiger 氧化环庚酮、 $\sigma$  迁移重排等, 特别是环化的时候还有 5-*exo* 的可能, 使得该方法更显得可贵。



分子间自由基的串联反应, 往往需自由基产生后加入其他试剂或反应物。这通常会带来额外的副反应, 所以该类自由基串联反应较少见。Sibi<sup>[19]</sup>小组近年来成功地将自由基的 Michael 加成与自由基  $S_N2$  反应串联起来, “一步” 反应就可形成两个  $\sigma$ -键 (图 6-16)。在手性

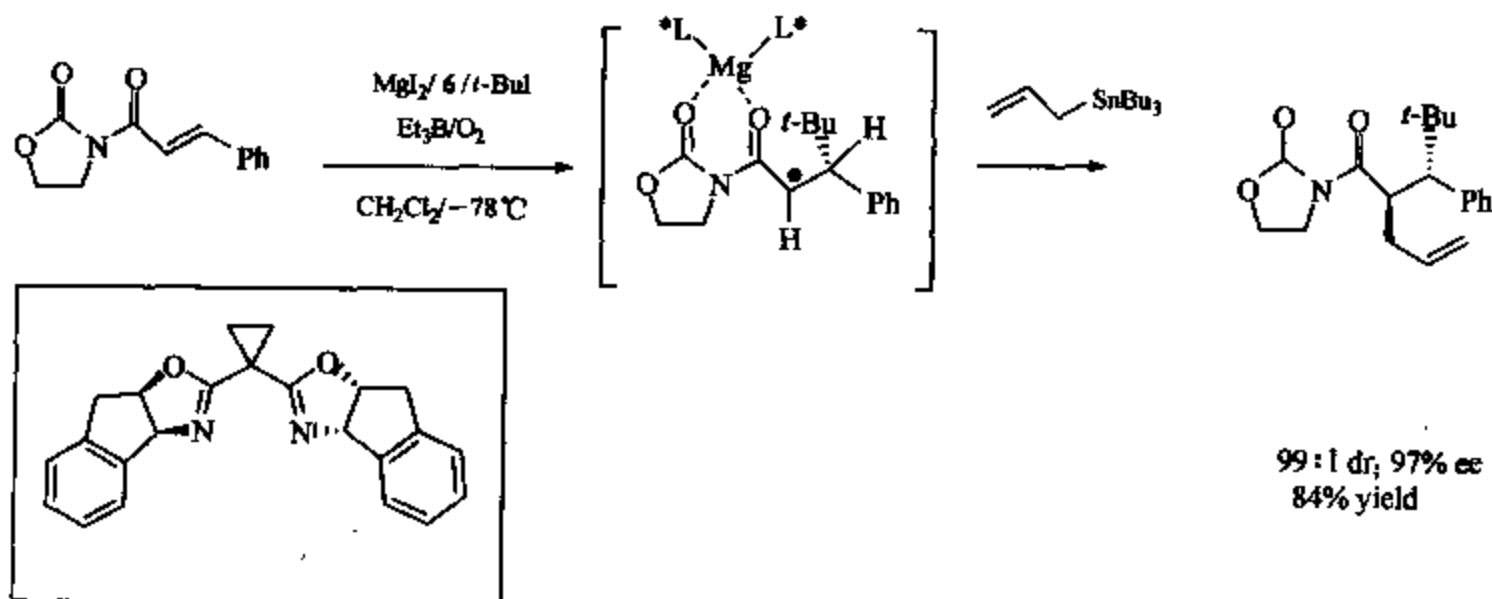
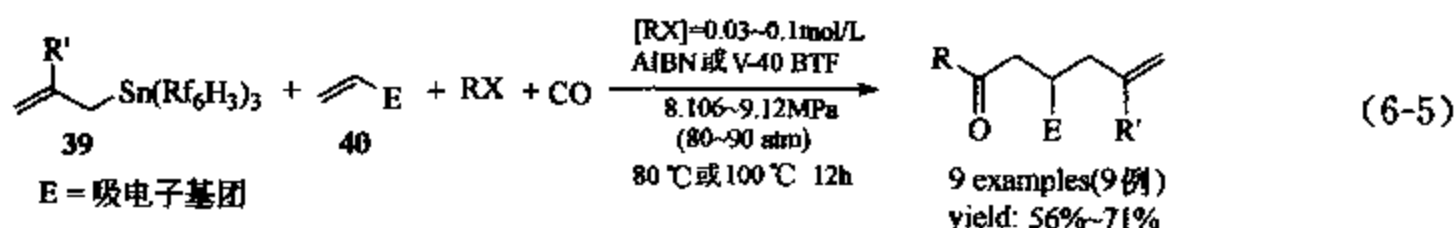


图 6-16 “一步” 反应形成两个  $\sigma$ -键

催化剂(方框内结构)存在下, 非对映体及对映体选择性都不错。

Curran<sup>[20]</sup>小组发展的多氟代烯丙基锡辅助的四组分偶联反应也是分子间的串联自由基反应。多氟代烯丙基锡化合物 **39** 产生自由基后对 **40** 进行 Michael 加成, 而后串联自由基羰基化得到所需化合物 [式 (6-5)]。在此引入多氟代基团使得产物的分离大大简化, 仅通过简单的氟相-有机相的液-液萃取或含氟固相萃取就可除去杂质和副产物。



Guindon<sup>[21]</sup>等成功地将 Mukaiyama 反应与自由基反应串联, 非对映体选择性最好可达 100 : 1 : 0 : 0。例如在 Mukaiyama 反应之后用自由基脱溴(还原)可高选择性地得到 2,3-*syn*-3,4-*anti* 的非对映异构体(图 6-17)。当 X = Br, R = Bn 时, 41 : 42 : 43 : 44 = 100 : 1 : 0 : 0, 收率达 69%。

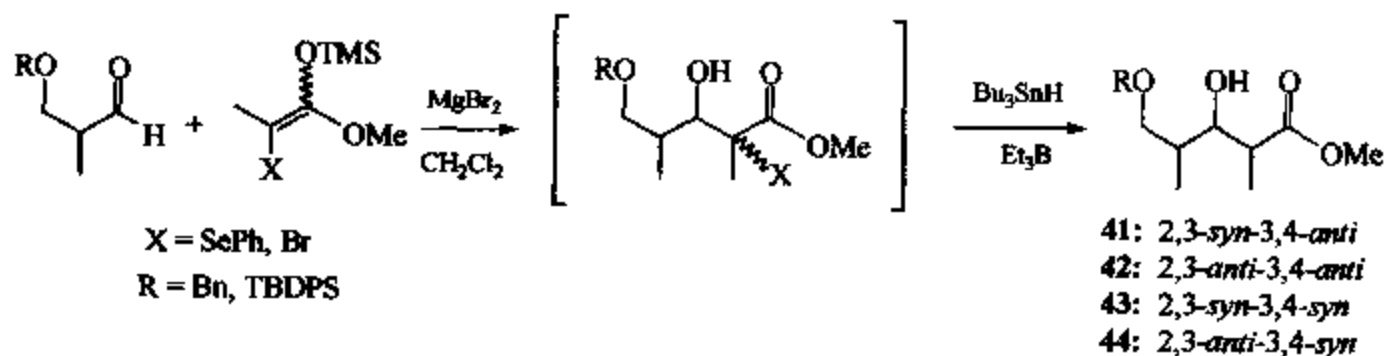


图 6-17 Mukaiyama 反应与自由基反应的串联

类似地, 在 Mukaiyama 反应之后还可进行烯丙基自由基取代反应, 选择性地得到 2,3-*anti*-3,4-*anti* 的非对映异构体(图 6-18), 异构体间的比例 45 : 46 : 47 : 48 = 1 : (>20) : 0 : 0, 收率达 85%。

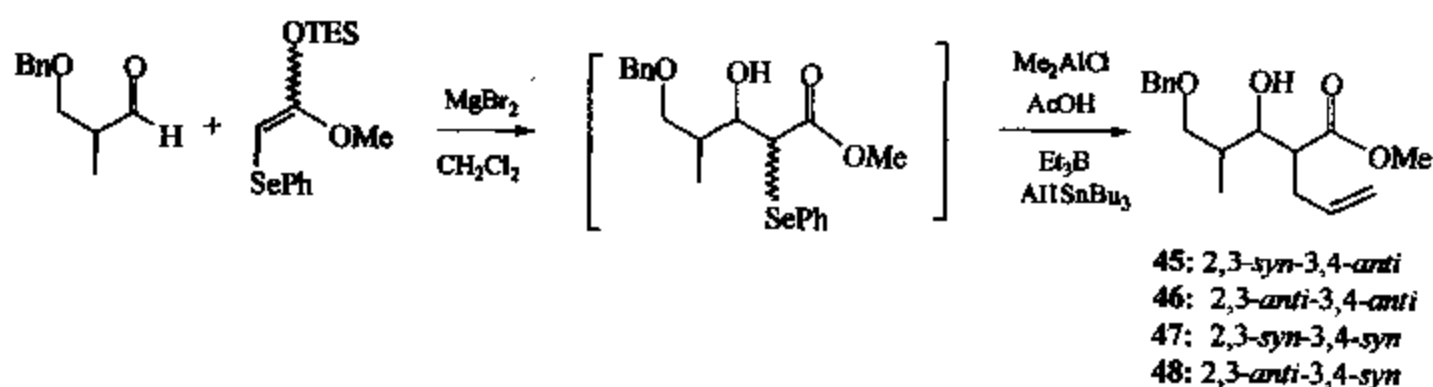


图 6-18 Mukaiyama 反应后进行烯丙基自由基取代反应

### 6.3 Michael 加成反应

Michael 加成是有机合成中常用的反应。不少串联反应也包含了 Michael 加成的步骤。Collin<sup>[22]</sup>和 Giseppone 发现用  $\text{SmI}_2$  可以诱发丙酸酯的酮烯硅醚(ketene silyl acetal)与  $\alpha$ ,  $\beta$ -不饱和酮及醛的 Mukaiyama Michael-aldol 串联反应(图 6-19)。

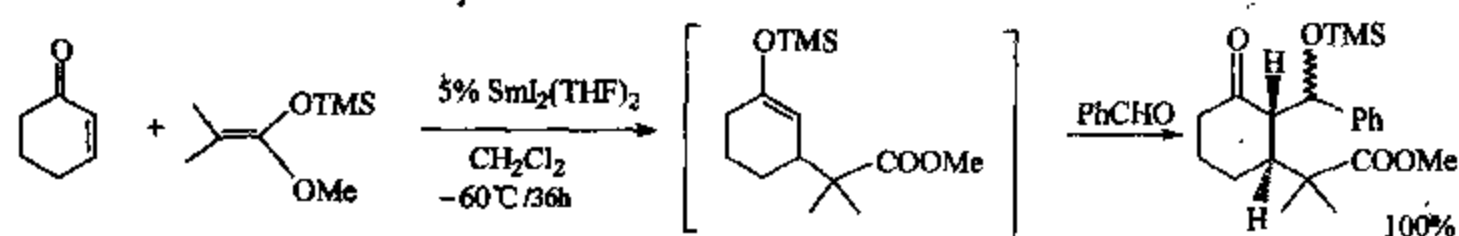
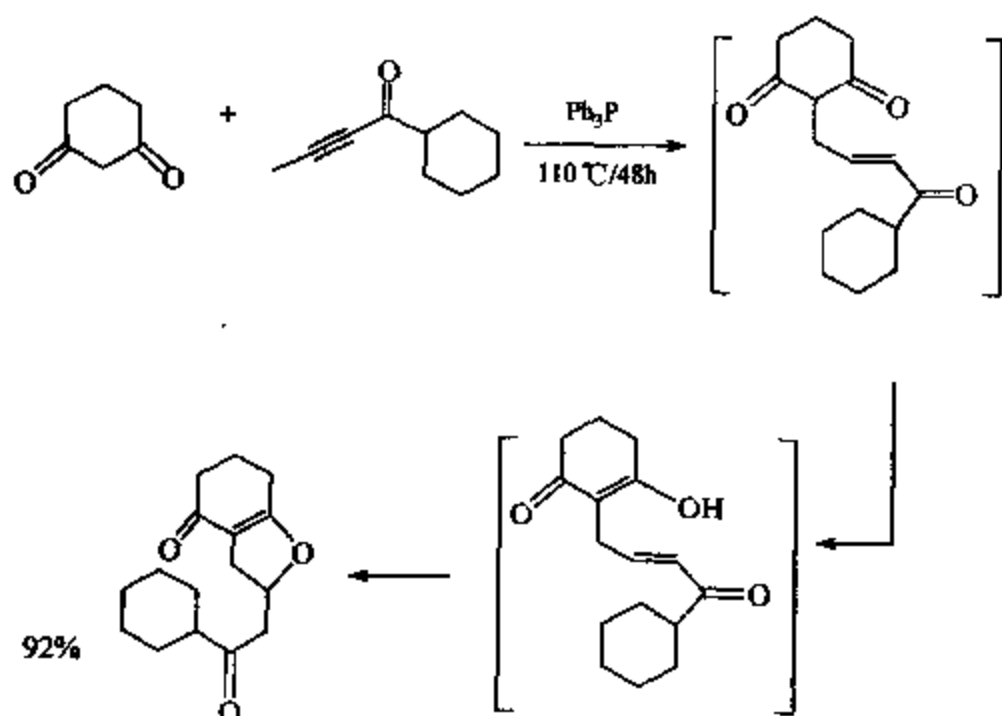


图 6-19 Mukaiyama Michael-aldol 串联反应

陆琤和陆熙炎<sup>[23]</sup>报道了由  $\text{Ph}_3\text{P}$  引发的 umpolung 加成和分子内共轭加成串联反应 (图 6-20)。

图 6-20 由  $\text{Ph}_3\text{P}$  引发的 umpolung 加成和分子内共轭加成串联反应

沈延昌<sup>[24]</sup>等利用串联反应发展了合成含氟烯-炔的新途径, 根据使用的炔负离子的反离子 (锂或镁) 不同, 还可调节双键的构型 (图 6-21)。

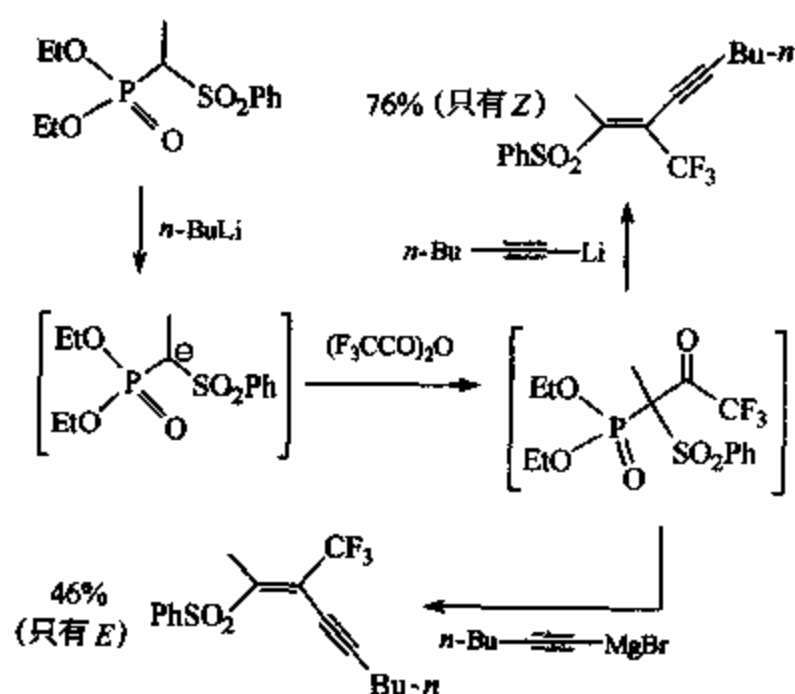


图 6-21 合成含氟烯-炔的新途径

Wendling<sup>[25]</sup> 和 Miesch 发现用 TBAF 将烯醇硅醚 A 转化为相应的酮时, 非但没有预期的酮生成, 反而得到了两个新化合物 49 和 50, 经分析, 他们认为是发生了图 6-22 所示的串联反应。

他们还发现, 如果用 *t*-BuOK 与化合物 51 作用, 则得到 52 (用其他碱如  $\text{NaH}/\text{THF}$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{丙酮}$ 、 $\text{NaOEt}/\text{EtOH}$  等则无反应)。一系列类似的化合物都能发生这些反应 (图 6-23)。

Meijere<sup>[26]</sup> 等 2002 年利用串联 Michael 加成合成了 angular triquinane (图 6-24)。

马大为<sup>[27]</sup>和朱伟采用图 6-25 所示的串联反应为关键步骤高效地合成了天然产物 (–)-lasubine II。

Fujimoto<sup>[28]</sup>等发现, 环状的磷叶立德与肉桂酸酯能发生 Michael-Wittig 串联反应, 形

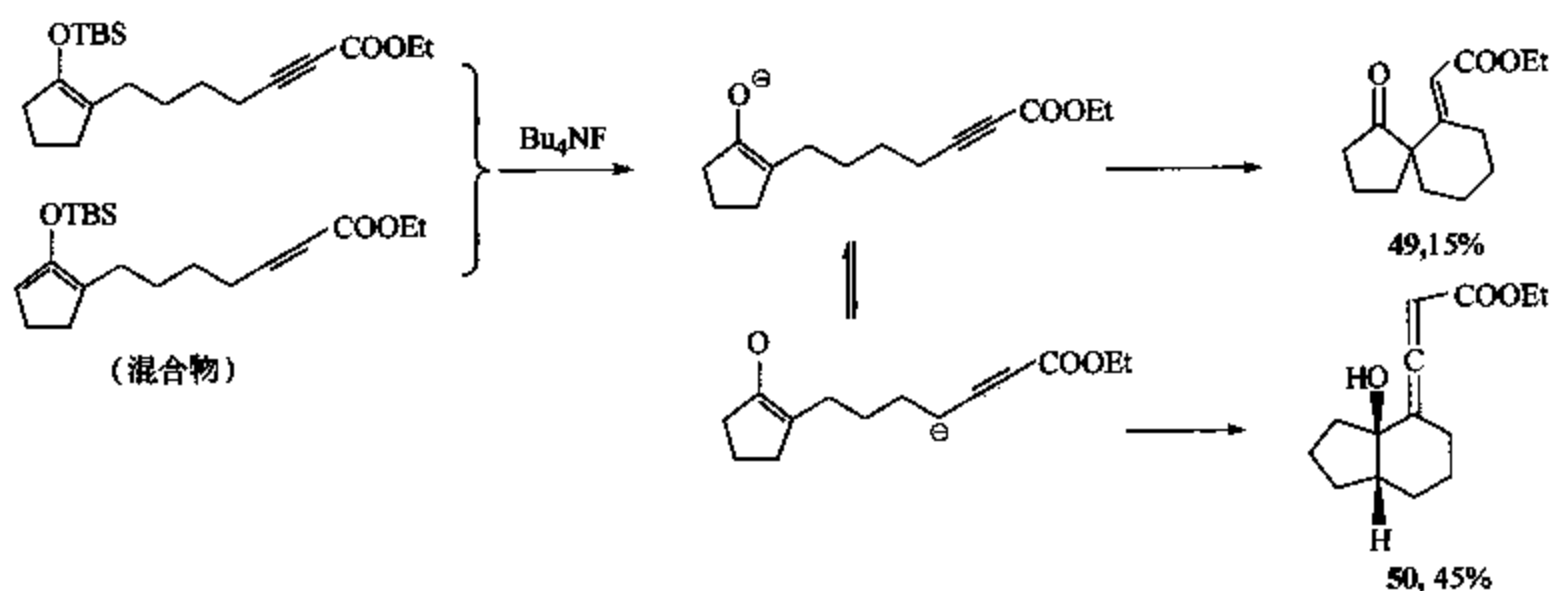


图 6-22 烯醇硅醚 A 转化为相应酮的机理

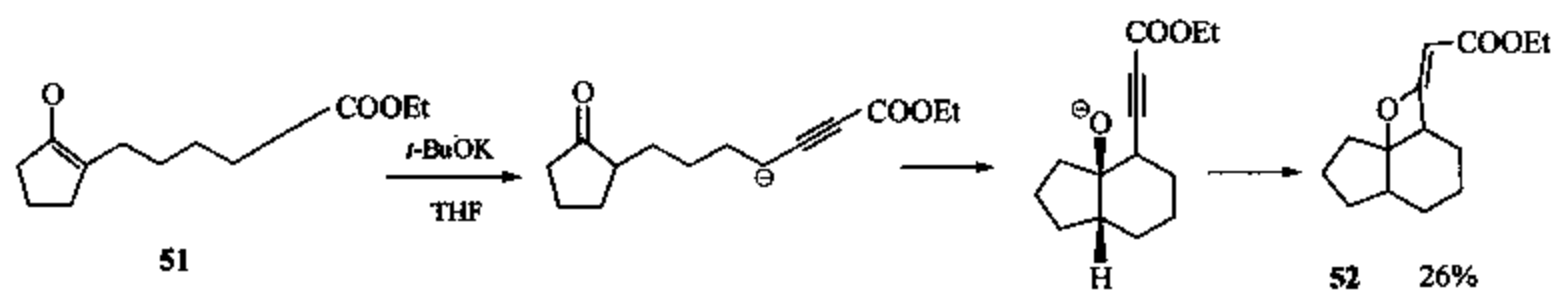
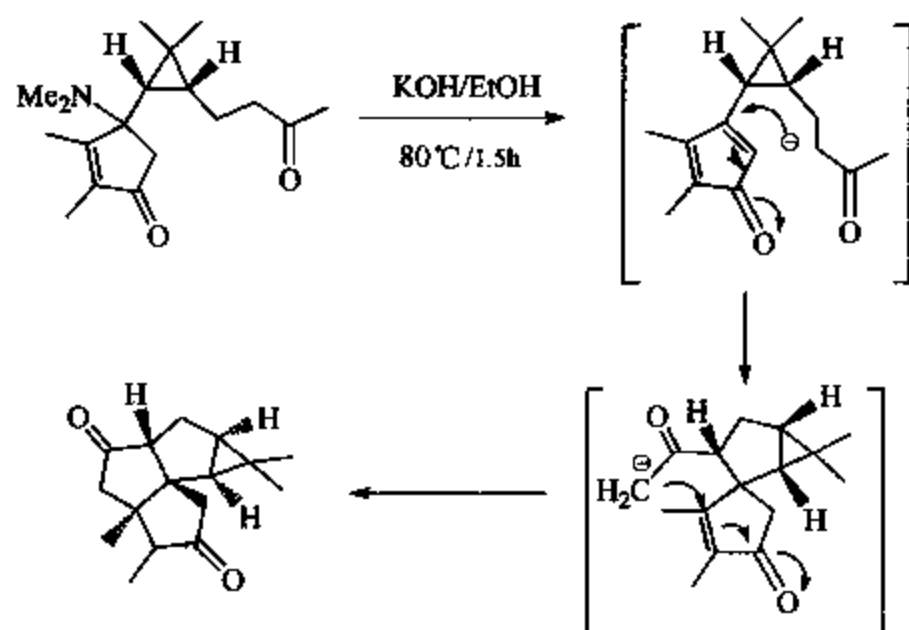
图 6-23  $t\text{-BuOK}$  与化合物 51 作用得到 52

图 6-24 angular triguinane 的合成

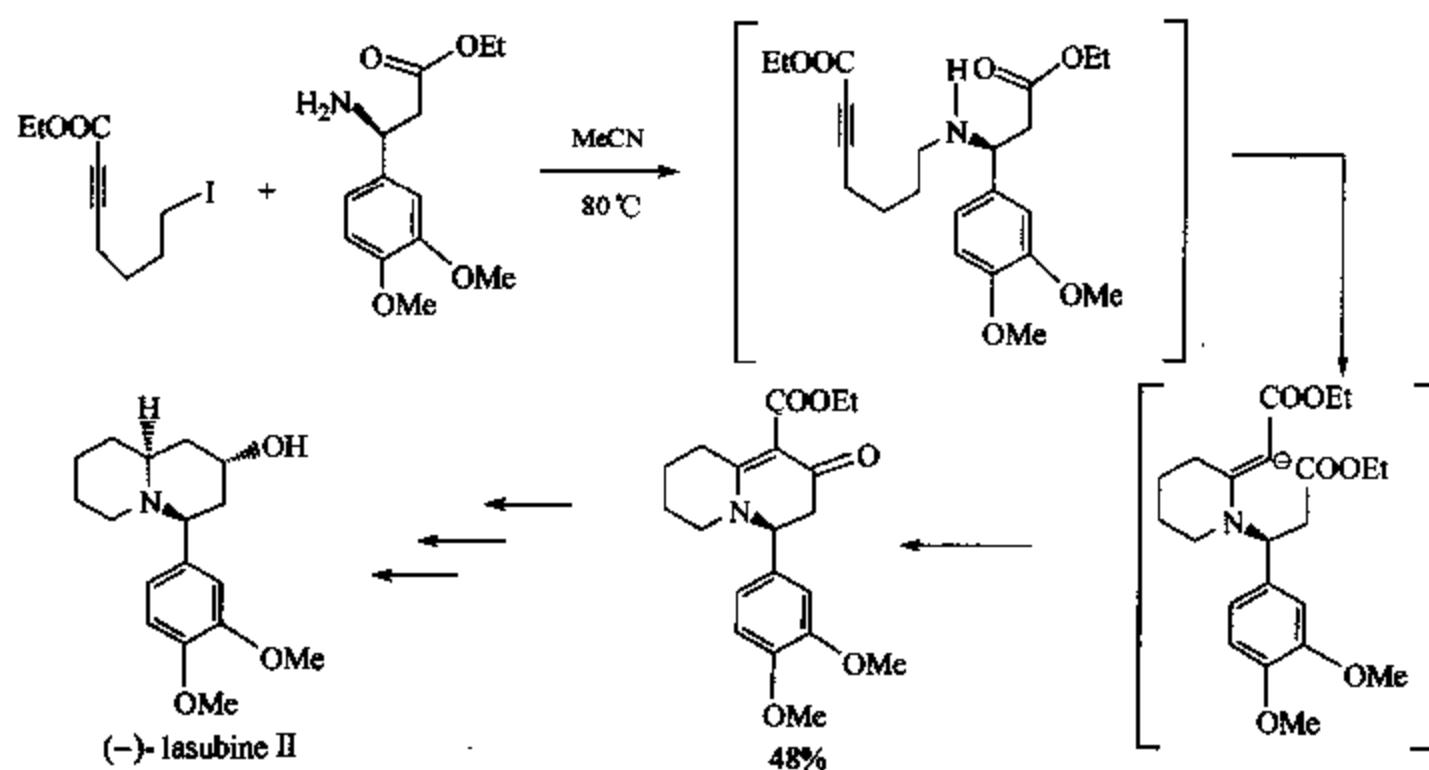


图 6-25 天然产物 (-)-lasubine II 的合成

成较难合成的 7 元环。手性辅基的诱导作用还相当明显 (图 6-26)。

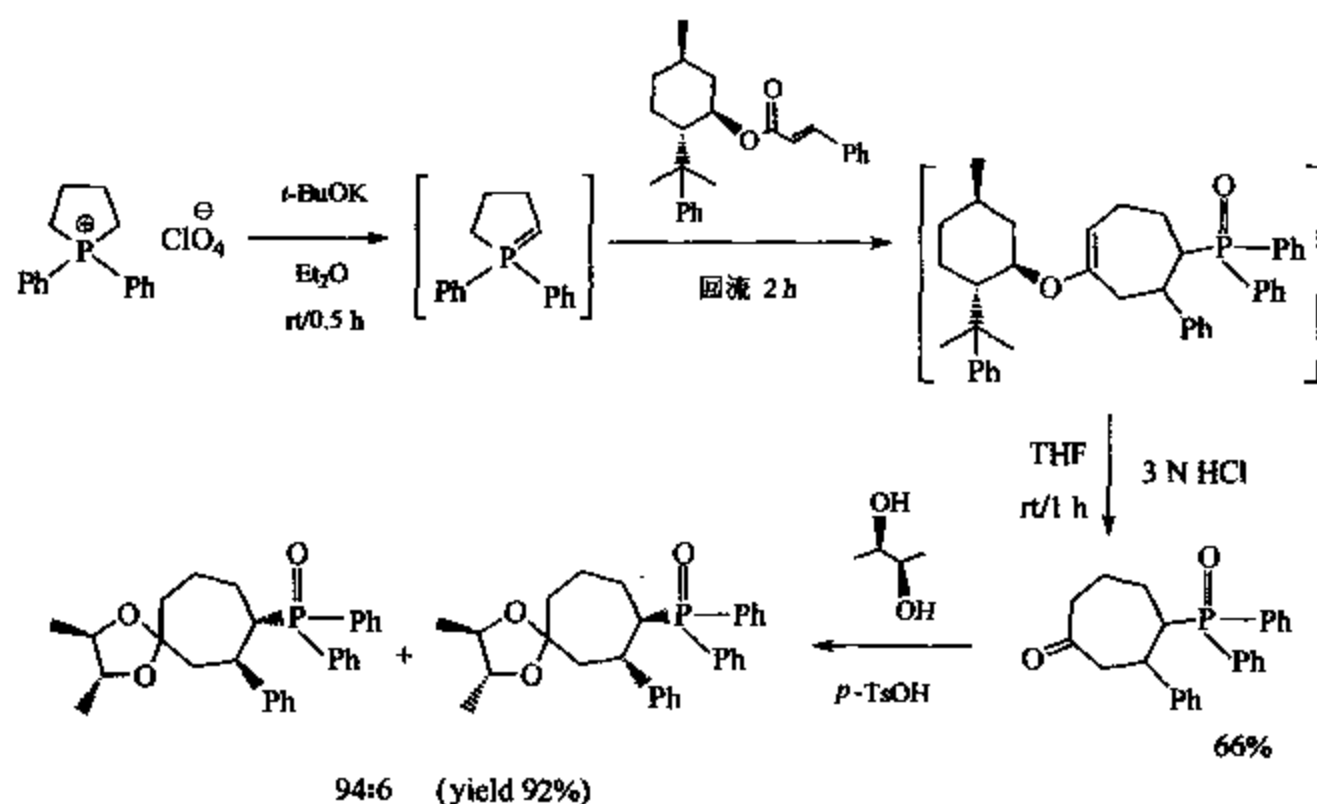


图 6-26 环状的磷叶立德与肉桂酸酯发生 Michael-Wittig 串联反应

黄宪<sup>[29]</sup>小组发展了 Michael-aldol 串联反应, “一步”就可高收率地得到含硒的烯基砷类化合物, 并且双键 97% 是 Z 型的 (图 6-27)。

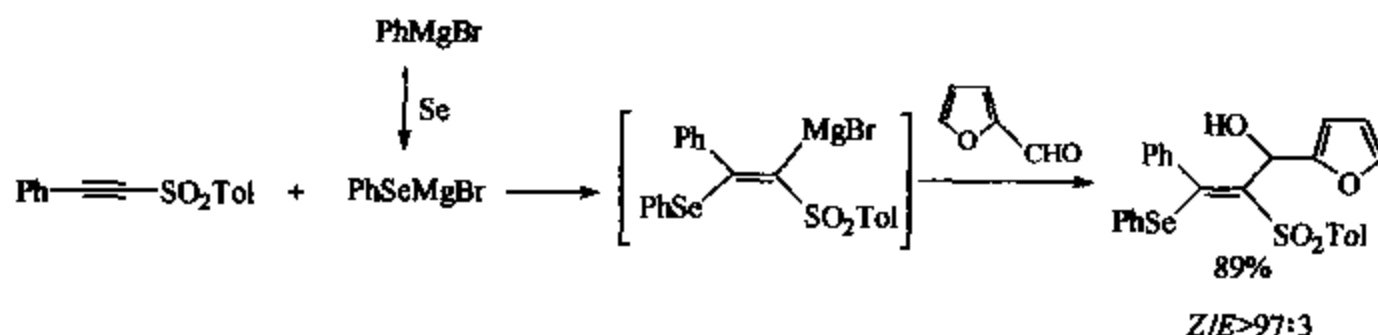


图 6-27 “一步”高效率得到含硒的烯基砷类化合物

Palomo<sup>[30]</sup>等 1998 年报道了合成  $\beta$ -lactam 的新途径。他们利用亚胺来捕获 Michael 加成所形成的碳负离子中间体, 所生成的氮负离子再自发地进攻酰亚胺羰基导致手性辅基离去, 关环生成  $\beta$ -lactam (图 6-28)。

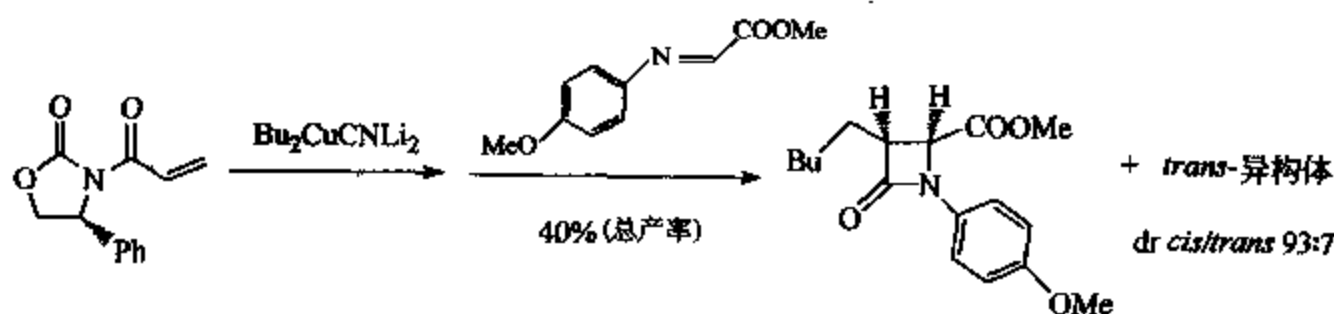
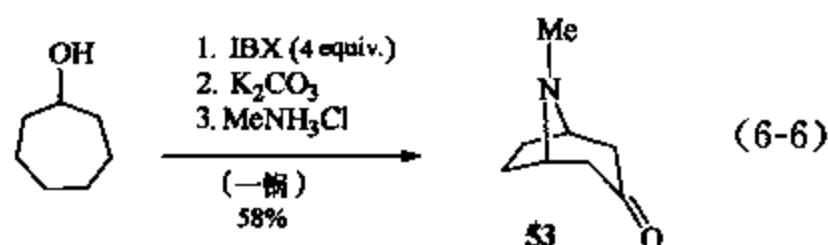


图 6-28 合成  $\beta$ -lactam 的新途径

Nicolaou<sup>[31]</sup>小组在研究 IBX (*o*-iodoxybenzoic acid) 的反应时发现, 该试剂可在将醇氧化成酮的同时进一步形成  $\alpha, \beta$  不饱和结构。当羰基两侧都有可形成双键的条件时, 只要 IBX 的量足够就可在羰基两侧都生成碳-碳双键。更有趣的是, 还可进一步加入甲胺, 通过两次 Michael 加成直接生成托品酮 53 (图 6-29)。

所有这些反应都可不经任何中间体分离, 在“一锅”中完成。



Nicolaou<sup>[32]</sup> 小组及 Corey<sup>[33]</sup> 小组分别在 1999 年和 2000 年报道了 trichodimerol 的全合成。这两个小组不约而同地采用了相同的策略 (图 6-30), 通过串联的 Michael 加成及缩酮化反应得到了 trichodimerol。

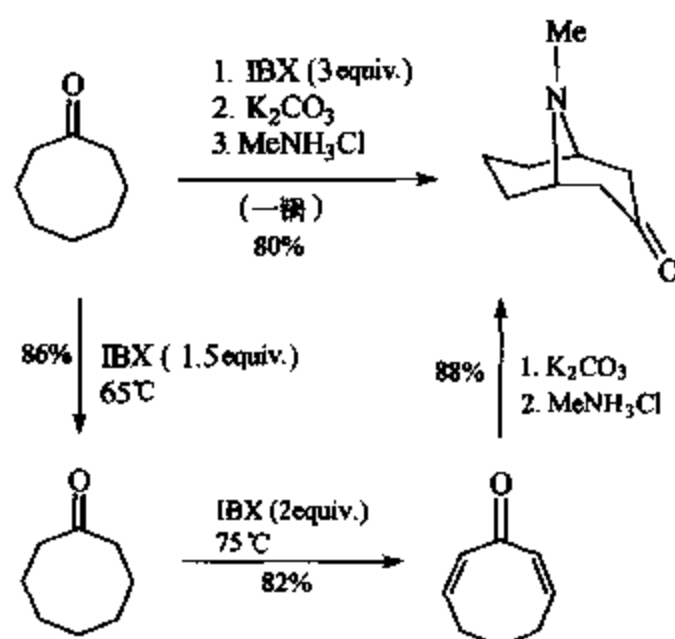


图 6-29 托品酮的合成

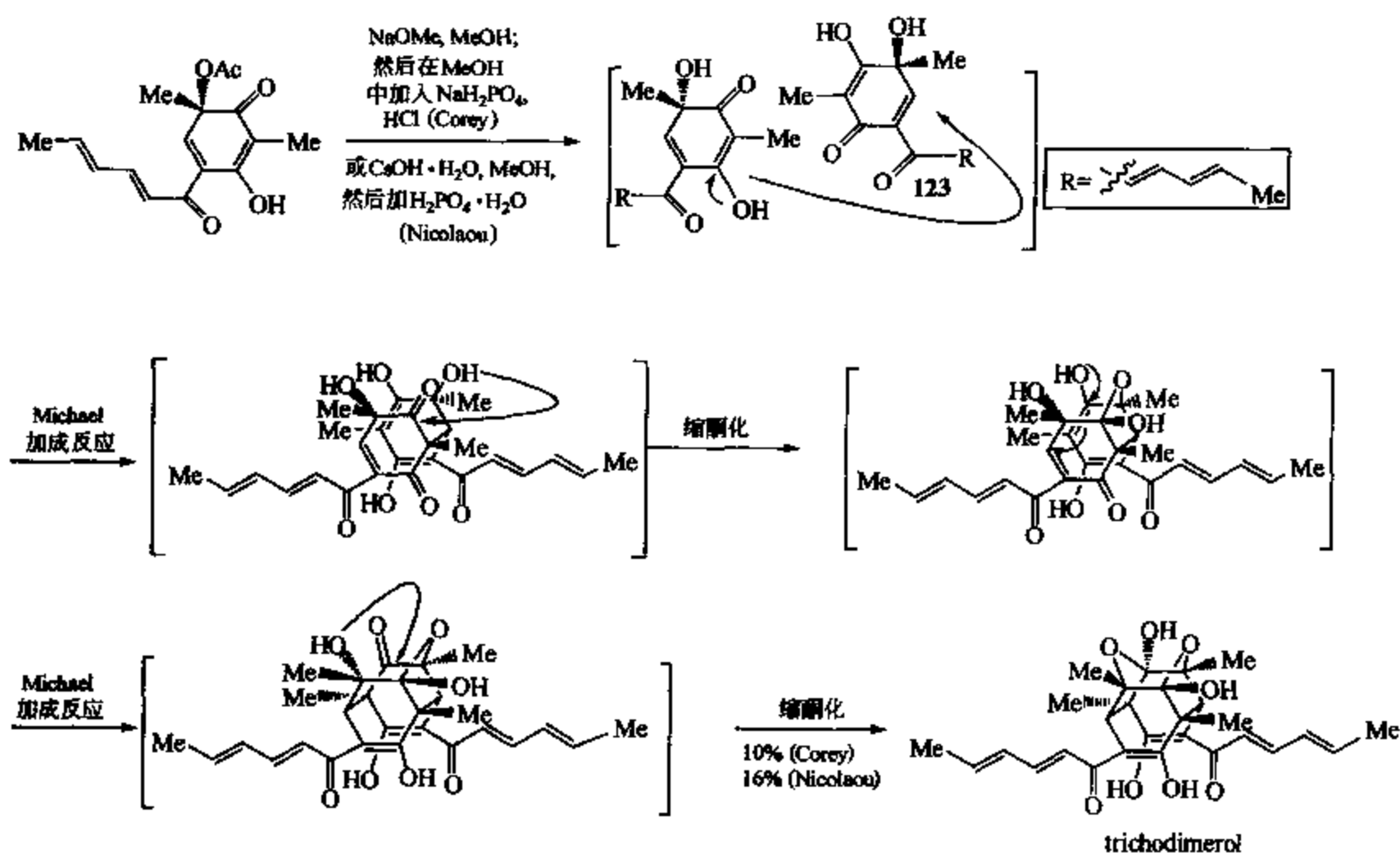


图 6-30 trichodimerol 的全合成

## 6.4 过渡金属催化的反应

过渡金属催化的反应也有不少串联反应的例子。Grigg<sup>[34]</sup> 等使用 bimetallic  $[Pd(0)/Ag(0)]$  催化的分子内 Heck-1,3-偶极串联反应, 一步建立双螺环酰胺 (图 6-31)。

刘国生和陆熙炎<sup>[35]</sup> 发现了二价钯催化的底物 54 的环化及与丙烯醛偶联的串联反应, 一步就可得到醛 55 (图 6-32)。

麻生明<sup>[36]</sup> 和焦宁报道了零价钯催化的三组分双重加成-环化串联反应, 以很高的收率及非对映体选择性得到高度取代的四氢吡咯环。



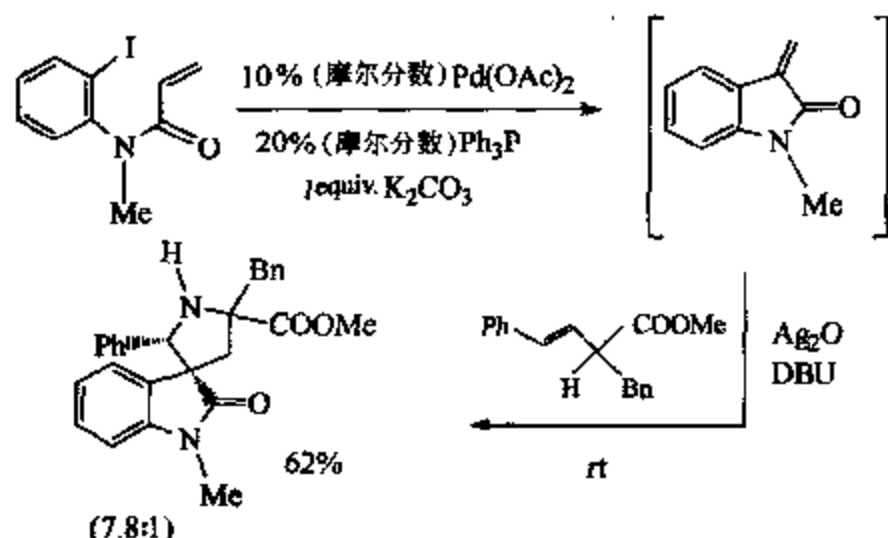
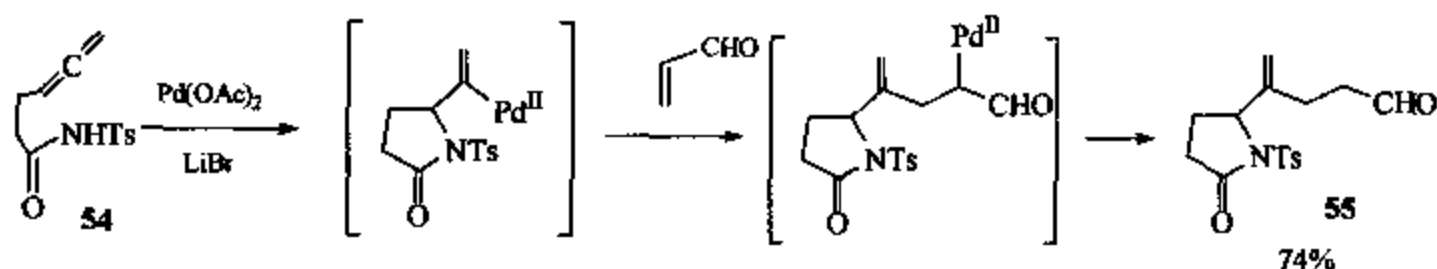
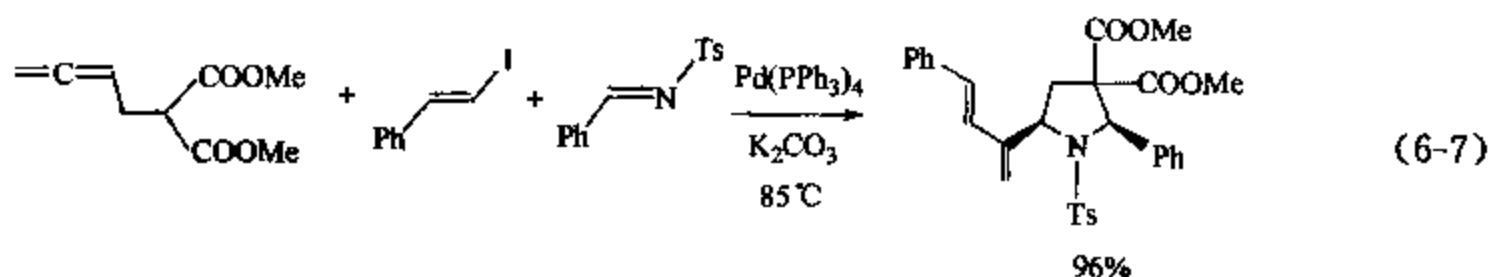
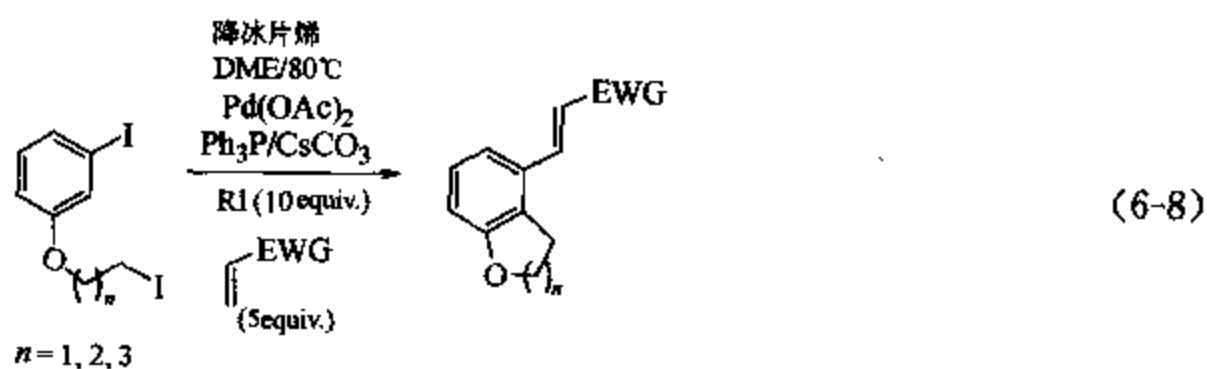
图 6-31 bimetallic  $[Pd(0)/Ag(0)]$  催化的分子内 Heck-1, 3-偶极串联反应

图 6-32 醛 55 的一步合成



Pache<sup>[37]</sup>和 Lautens 发现在零价钯催化下,其给定的底物与烷基卤代物和 Heck 反应受体 (Heck acceptor) 可以进行三元偶联反应,以中等到较好的收率得到杂环化合物。



(6-8)

Breit<sup>[38]</sup>和 Zahn 于 1999 年报道了 hydroformylation-Wittig 串联反应。在铑催化剂作用下,烯烃可甲酰化生成醛,随后与 Wittig 试剂反应。所生成的双键再被氢化饱和,得到碳链延长了 3 个碳,同时含两个手性中心的产物。非对应映异构体选择性  $syn:anti > 9:1$  (图 6-33)。

Evans<sup>[39]</sup>小组发展了一种新的区域和非对映立体选择的串联的铑催化的烯丙基取代/Pauson-Khand 成环反应,可以构建复杂的多环体系,其选择性和收率都不错 (图 6-34)。

该方法也可以用来合成氮杂的并环,通过调节 C2 取代基的大小可以得到非常好的非对映选择性。

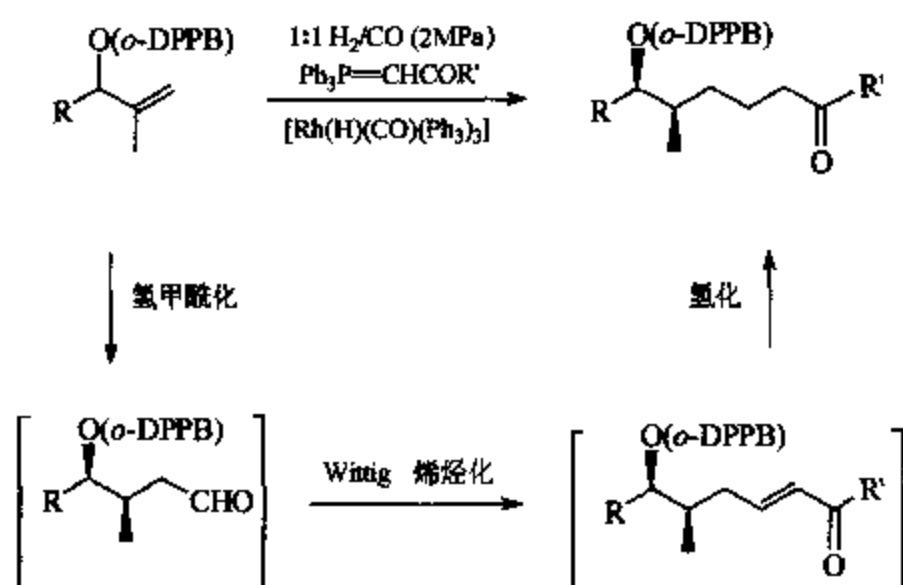


图 6-33 hydroformylation-Wittig 串联反应

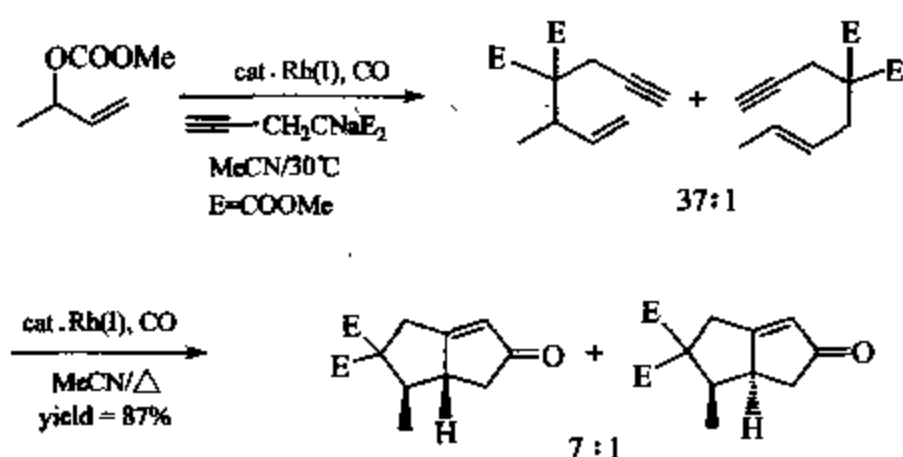
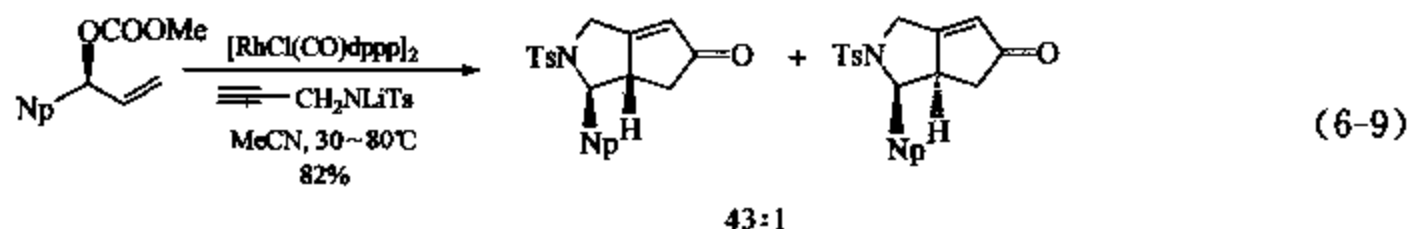
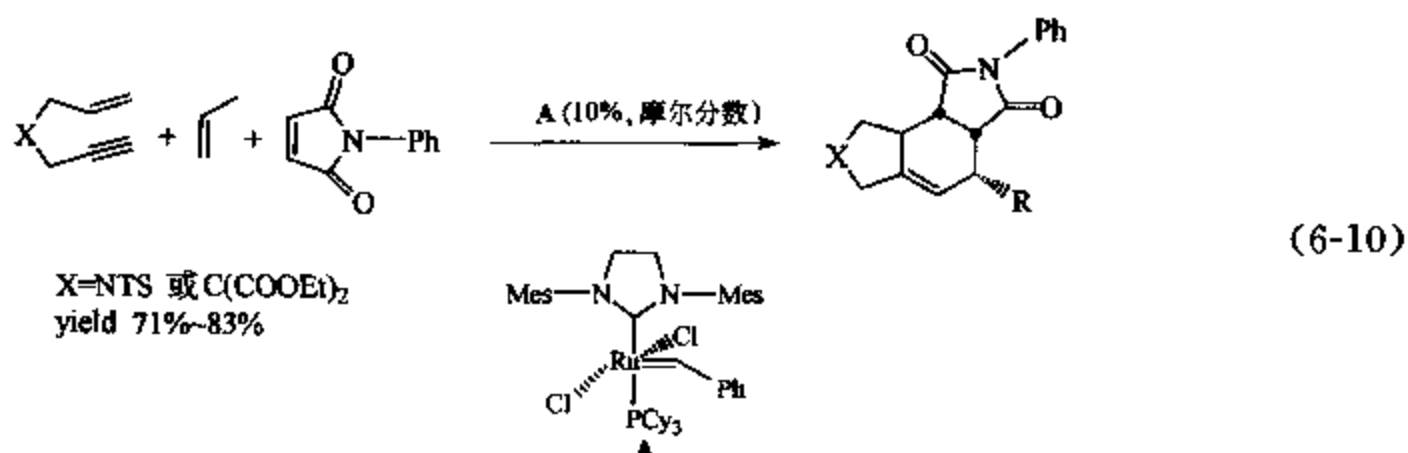


图 6-34 Evans 小组发展的新的反应



复分解和 Diels-Alder 反应的串联在环系的合成中近年来也得到了发展和应用。Lee<sup>[40]</sup> 等用串联的烯-炔，双烯-烯复分解及 Diels-Alder 反应，三组分“一锅”法立体选择性地合成了三环结构。



可能的机理大致如图 6-35 所示。

Grubbs<sup>[41]</sup> 发展的钉卡宾（即 Grubbs 催化剂）通过串联的 RCM（ring-closing metathesis）/ROM（ring-opening metathesis）或卡宾-乙炔复分解（carbene-acetylene metathesis），能合成多种环系（表 6-2）。该多环化的机理是：Grubbs 催化剂首先与线性前体的末端双键形成新的钉卡宾，而后通过乙炔基来接力，进行一系列的分子间烯炔复分解，直到最后一个

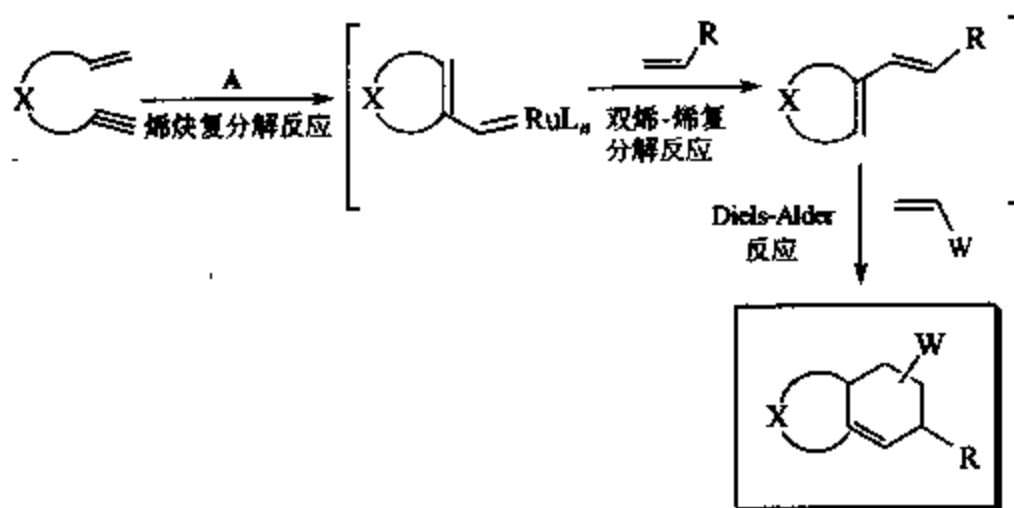


图 6-35 三组分“一锅”法合成三环结构的机理

环关闭。同时，他们也合成含氮的多环体系。该反应的机理与前述的差不多，区别主要是以环戊烯作为串联反应的接力基团，进行一系列的分子间 RCM/ROM。

表 6-2 钌催化的多重环化反应

前 体	产 物	产率/%
		60
		79
		84
		70

## 6.5 Fischer 卡宾配合物的反应

Barluenga 小组对 Fischer 卡宾配合物 (Fischer carbene complex) 的串联应用进行了比较系统和详细的研究。通过串联  $[4+2]$  反应<sup>[42]</sup>，“一步”就可生成 6 根键，得到高度取代的并环/桥环化合物 (图 6-36)。

Barluenga<sup>[43]</sup> 等还报道了 Fischer 卡宾配合物的  $[3+2]$  及随后立即发生的  $[1,3]$  氢迁

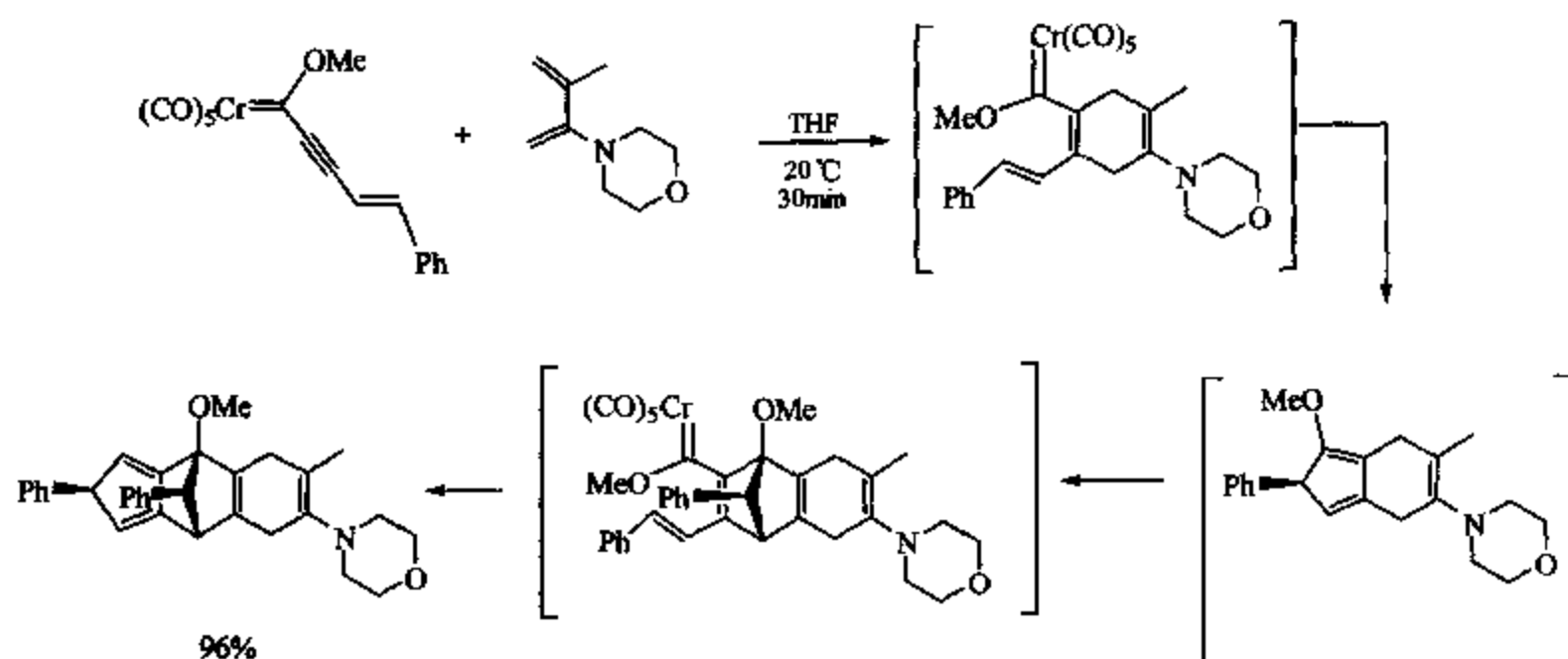
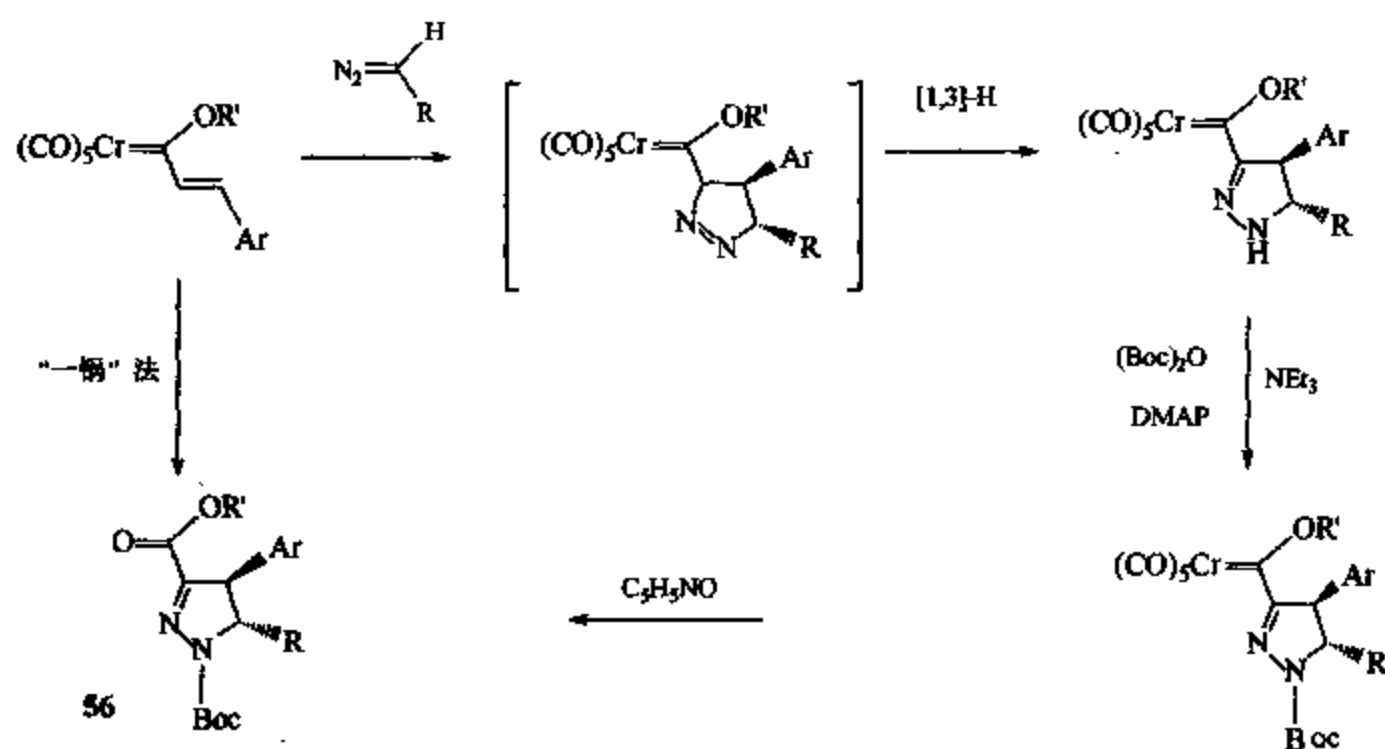
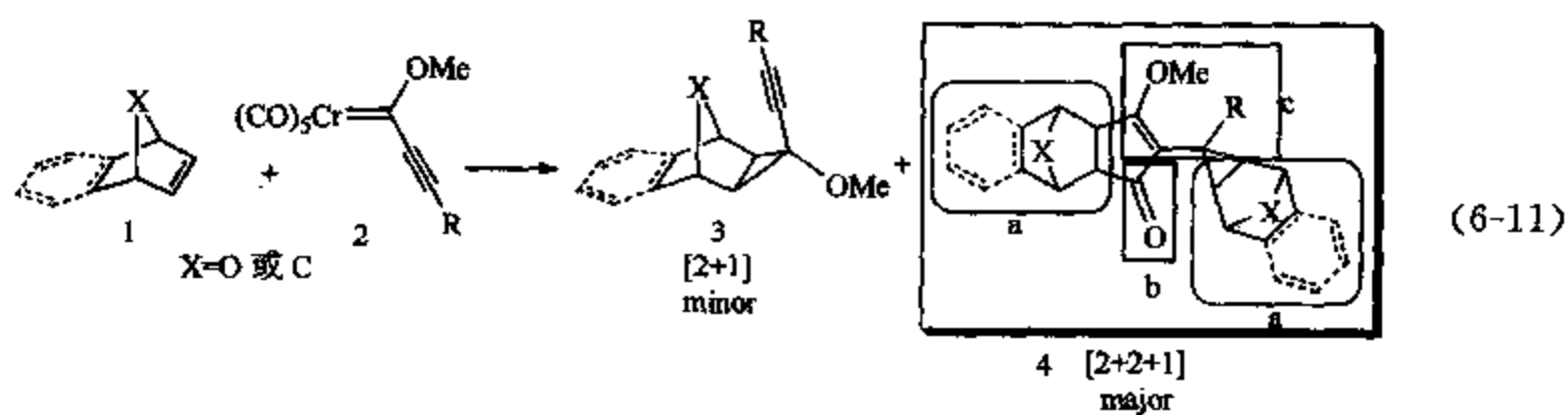


图 6-36 卡宾配合物的串联应用

移串联反应。中间体可进一步修饰得到稳定化合物 **56** (图 6-37)。这些反应还可以在同一反应容器中以“一锅法”方式完成。

图 6-37 化合物 **56** 的合成

用降冰片及其衍生物这类环张力和位阻较大的双环烯类底物和炔基 Fischer 卡宾配合物 (alkynyl Fischer carbene complexes) 进行反应<sup>[44]</sup>, 可“一步”生成 5 个新的  $\sigma\text{C}-\text{C}$  单键、两个新的环。



其可能的机理如图 6-38 所示。**57** 的生成可以简单看成碳卡宾对双键的插入，在通入 CO 的情况下，**57** 的生成得到很好的抑制，中间体 **58** 会发生 CO 插入而后 1,3-金属迁移得到卡宾 **59**，再对 **60** 的双键插入得到 **61**。

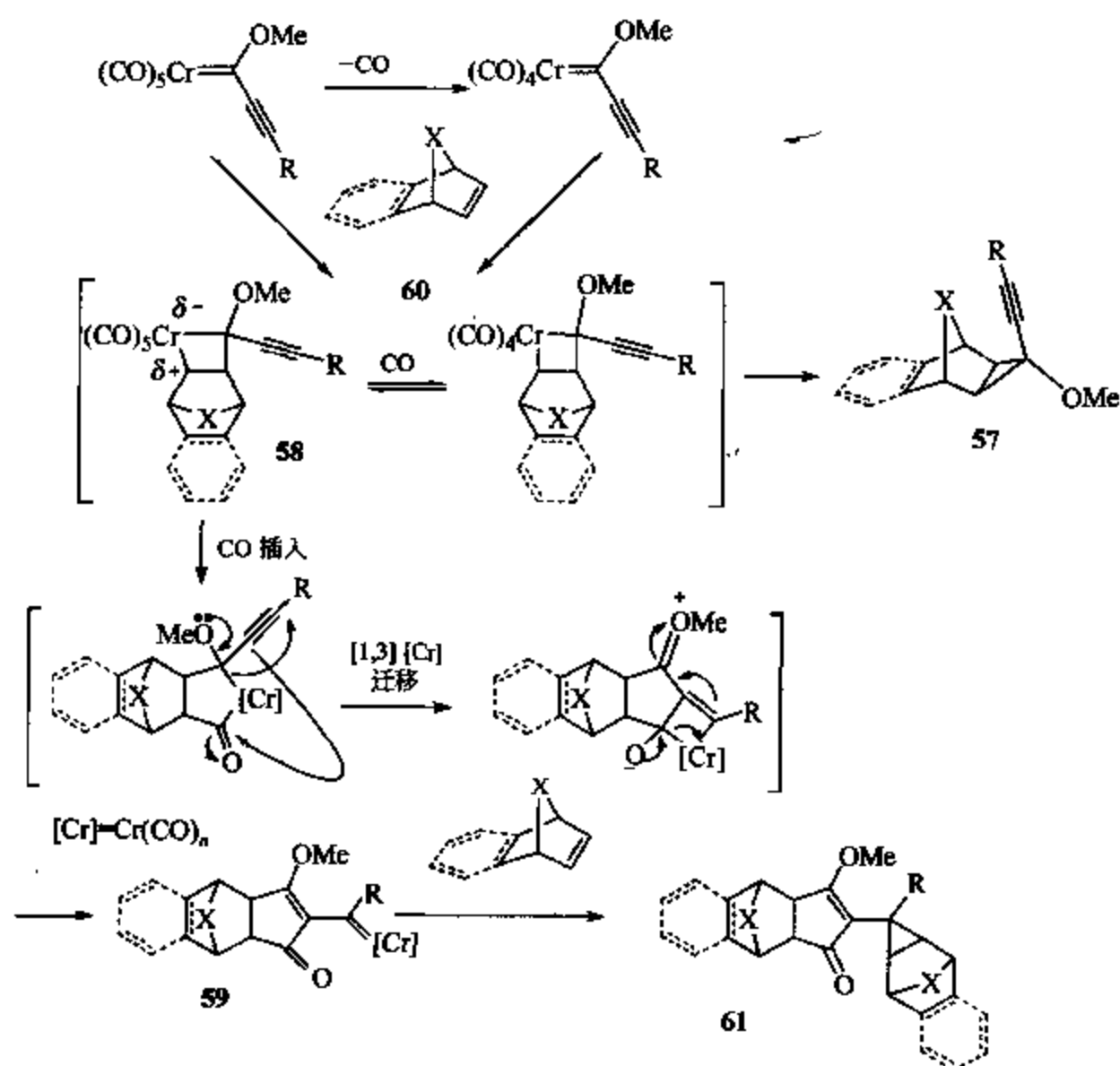


图 6-38 降冰片及其衍生物与炔基 Fischer 卡宾复合物的反应

Reiðig<sup>[45]</sup>等在 1999 年报道了 Fischer 卡宾配合物的表观 [2+1] 环加成与 [3,3] 重排的串联反应 (图 6-39)。

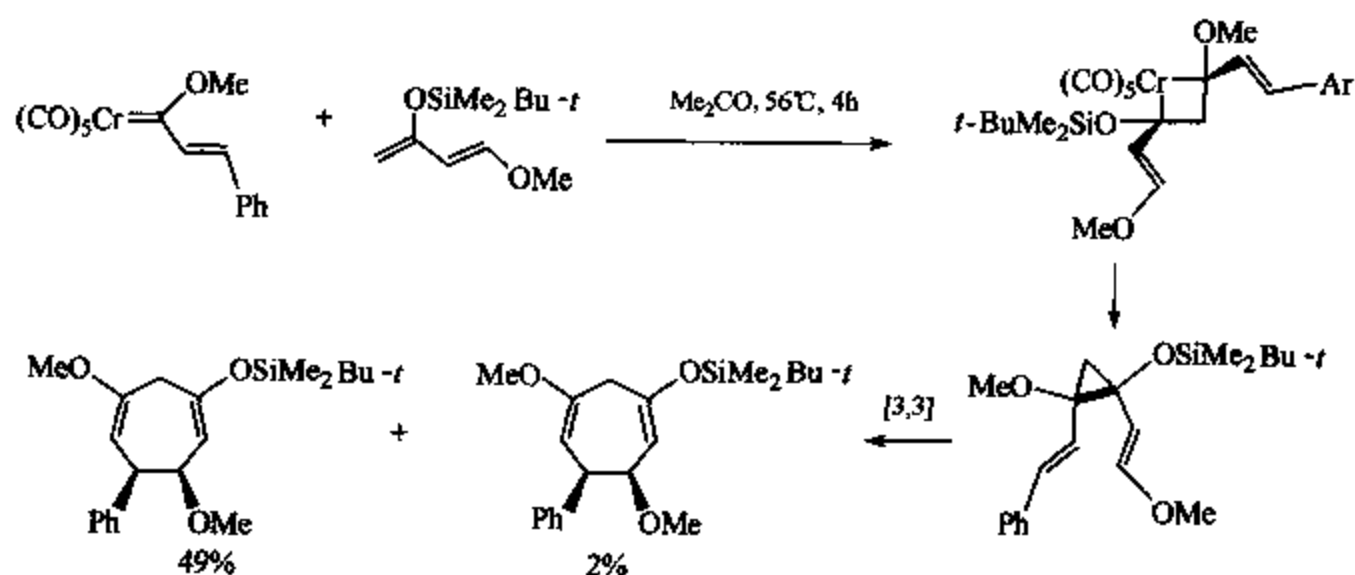


图 6-39 Fischer 卡宾配合物的表观 [2+1] 环加成与 [3,3] 重排的串联反应

## 6.6 周环反应

周环是有机合成中的重要手段之一。反应的原子经济性非常好，在串联反应中也有很多

应用。Tietze<sup>[46]</sup>和 Zhou 利用串联的 Knoevenagel 及杂原子 Diels-Alder 反应高选择性地合成了抗流感病毒 A 的吲哚类生物碱 hirsutine (图 6-40)。

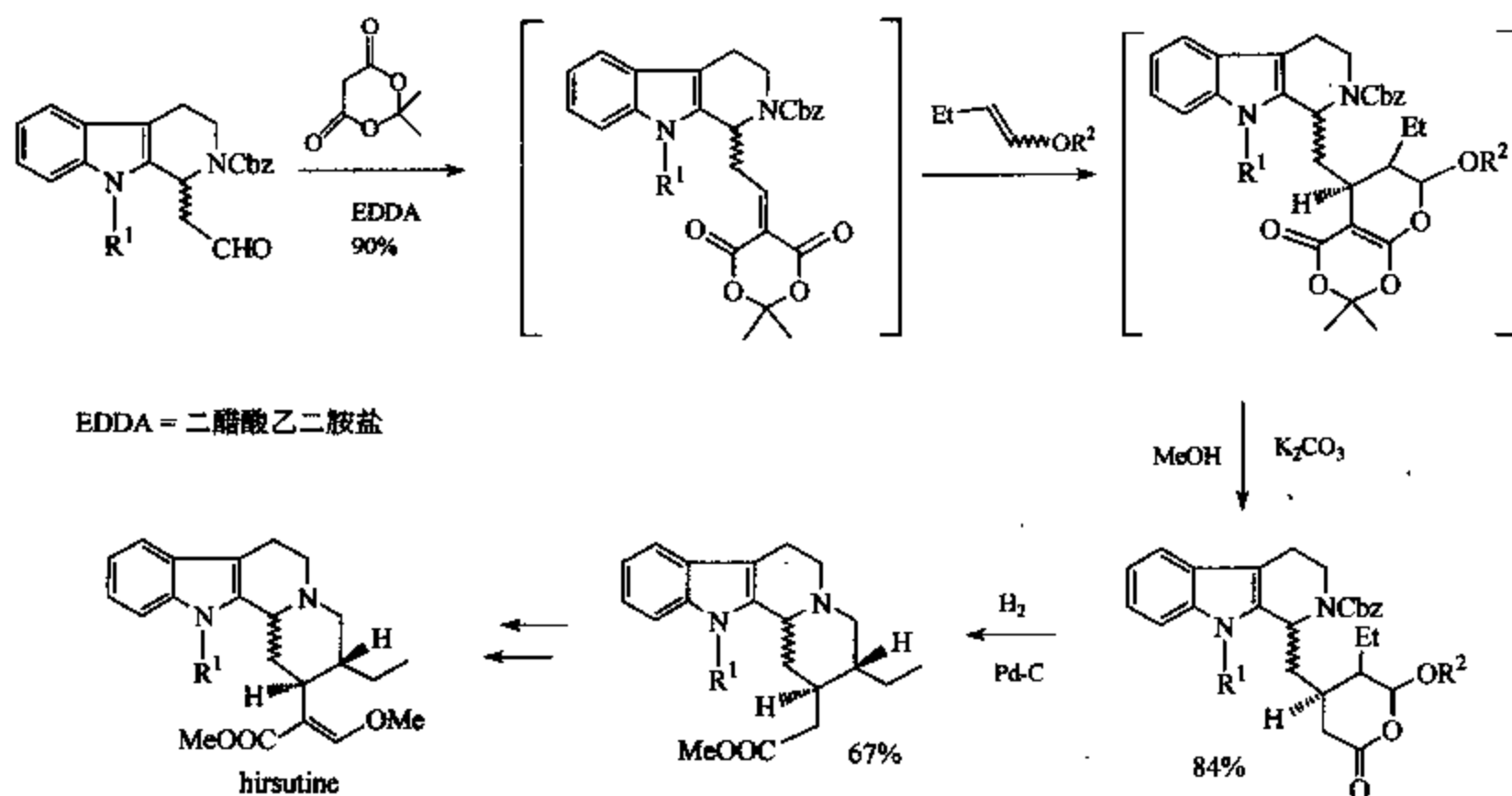


图 6-40 抗流感病毒 A 的吲哚类生物碱 hirsutine 的合成

Knölker<sup>[47]</sup>等发展了用烯丙基硅烷/ $\text{TiCl}_4$  与具有交叉共轭体系的 *exo*-环戊烯酮作用，通过串联的  $[3+2]$  环加成，碳正离子经过 Wagner-Meerwein 重排、Friedel-Crafts 烷化以及消去水分子反应直接形成新颖的五环体系 (图 6-41)。

Rubin<sup>[48]</sup>等 1999 年通过 *N*, *O*-烯酮硅基缩酮 (*N*, *O*-ketene silyl acetal) 与  $\text{C}_{60}$  的亲核取代/Diels-Alder 串联反应合成了一系列新颖的  $\text{C}_{60}$  衍生物 (图 6-42)。

Organ<sup>[49]</sup>等报道了具有烯丙位硅烷结构的丁二烯与丙烯酸酯等的 Diels-Alder 反应生成的环己二烯可随即与醛发生串联反应，而且具有明显的非对映体选择性 (图 6-43)。

Schreiber<sup>[50]</sup>曾使用串联的 Ugi-四组分偶联和分子内的 Diels-Alder 反应，经 4 步反应就合成了结构复杂的  $[7-5-5-7]$  多环化合物，而且将该反应固相化 (图 6-44)。

Sherburn<sup>[51]</sup>等利用拉链式的串联分子内 Diels-Alder 反应，在一前所未有过的串联序列中，“一步”就形成 4 个环、4 根 C—C 键和 8 个相邻的手性中心，合成了甾体类化合物 (图 6-45)。这个非常简捷的合成 4 个环的方法，提供了一种新的手段来制备甾体及其类似物。特别值得一提的是，这种方法可用来合成具有重要生物活性的 18-和 19-去甲甾体类化合物 (该类化合物现在是通过路线很长的多步反应来合成的)。

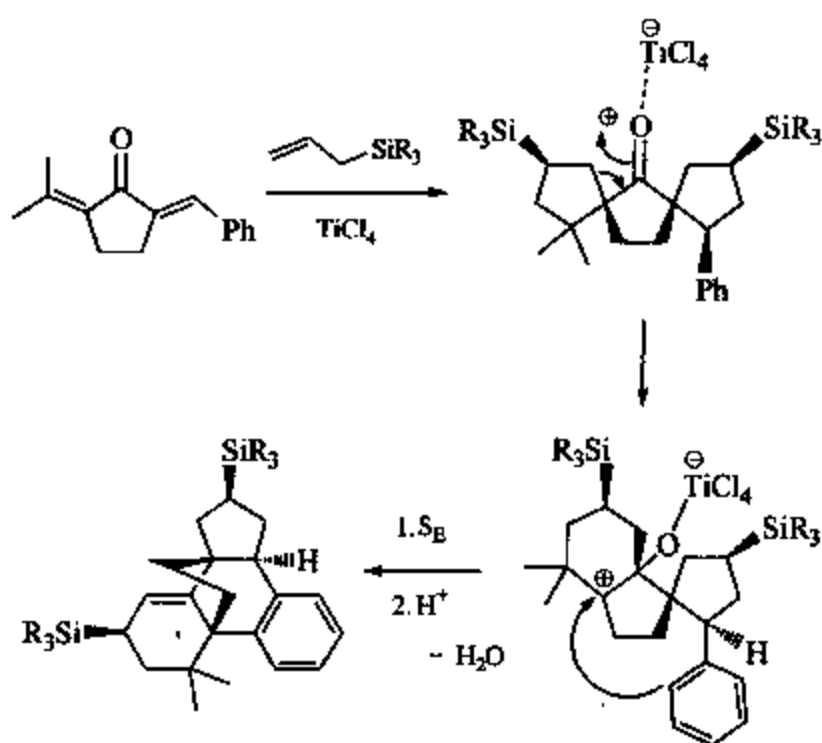


图 6-41 烯丙基硅烷/ $\text{TiCl}_4$  与具有交叉共轭体系的 *exo*-环戊烯酮作用形成新颖的五环体系

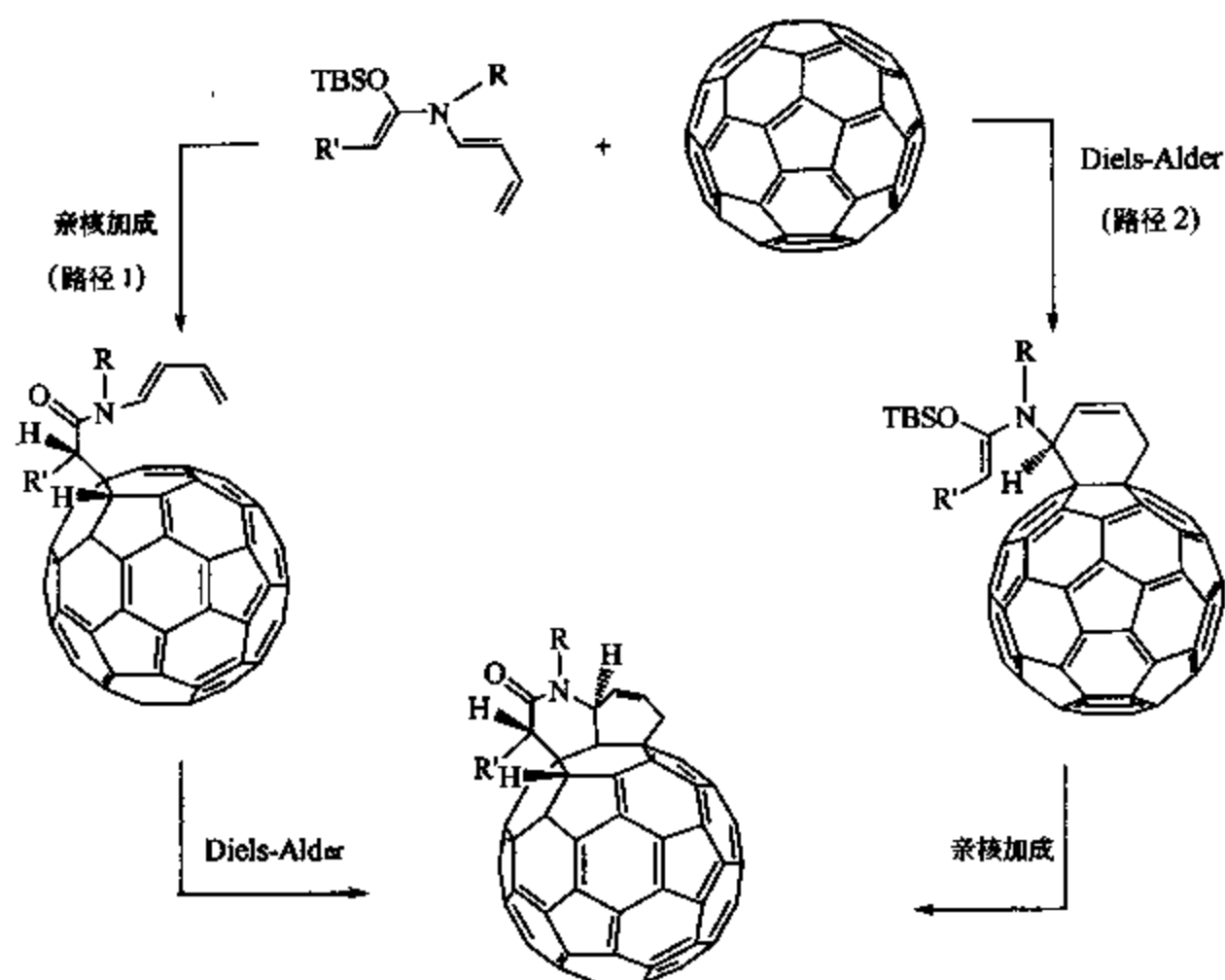
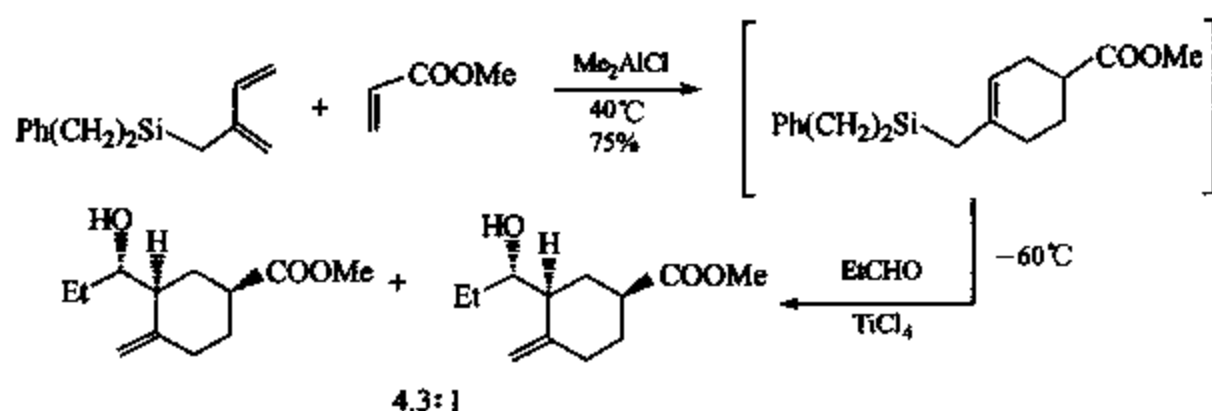
图 6-42 一系列新颖的  $C_{60}$  衍生物的合成

图 6-43 具有烯丙位硅烷结构的丁二烯与丙烯酸酯等的 Diels-Alder 反应生成的环己烯随即与醛发生串联反应

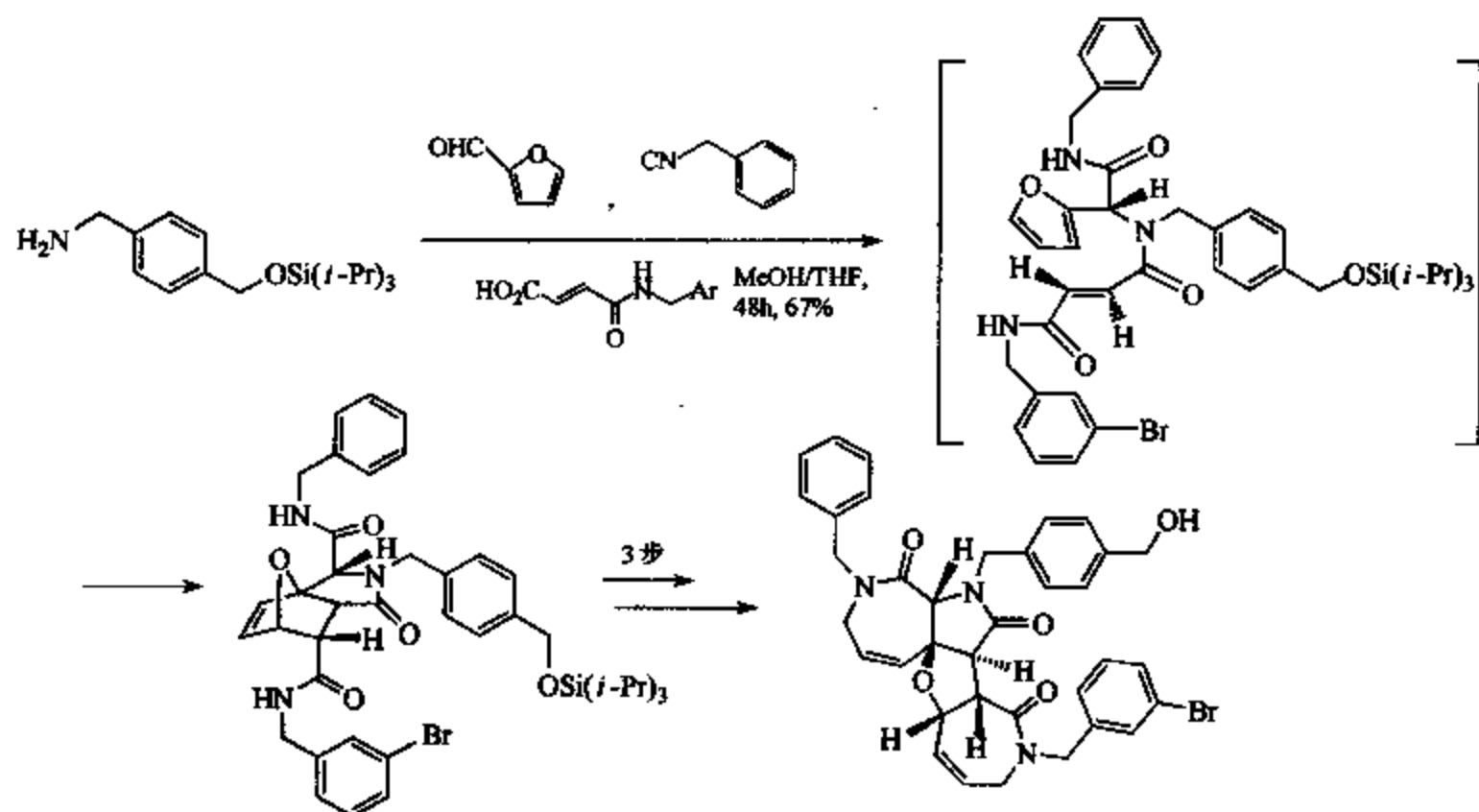


图 6-44 结构复杂的 [7-5-5-7] 多环化合物的合成

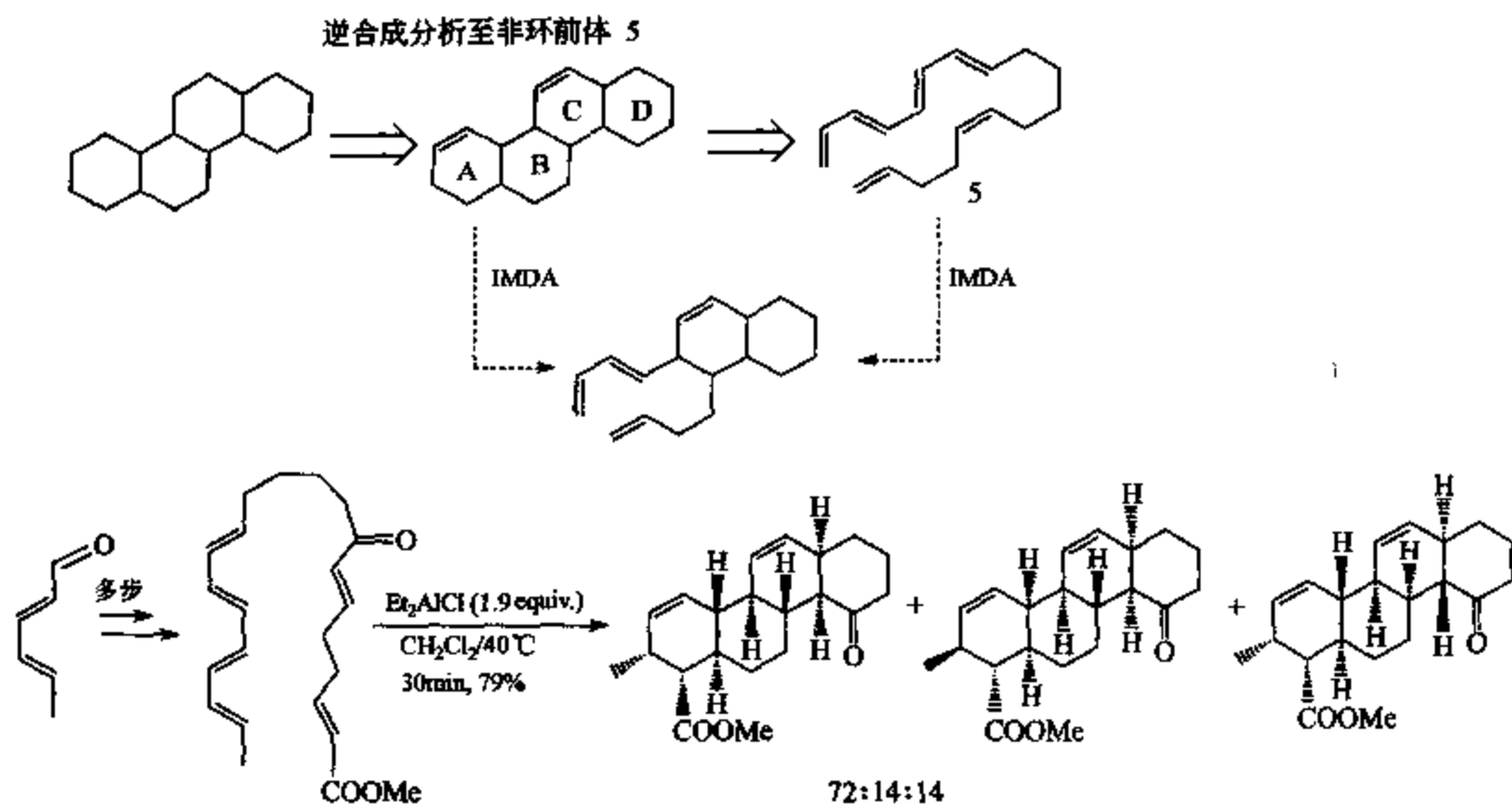


图 6-45 利用拉链式的串联分子内 Diels-Alder 反应合成甾体类化合物

Deslongchamps<sup>[52]</sup>等在 (+)-chatancin 的合成中巧妙地利用加热消去、烯醇化、半缩酮形成及跨环 Diels-Alder 的串联反应，“一步”合成了数个环 (图 6-46)。

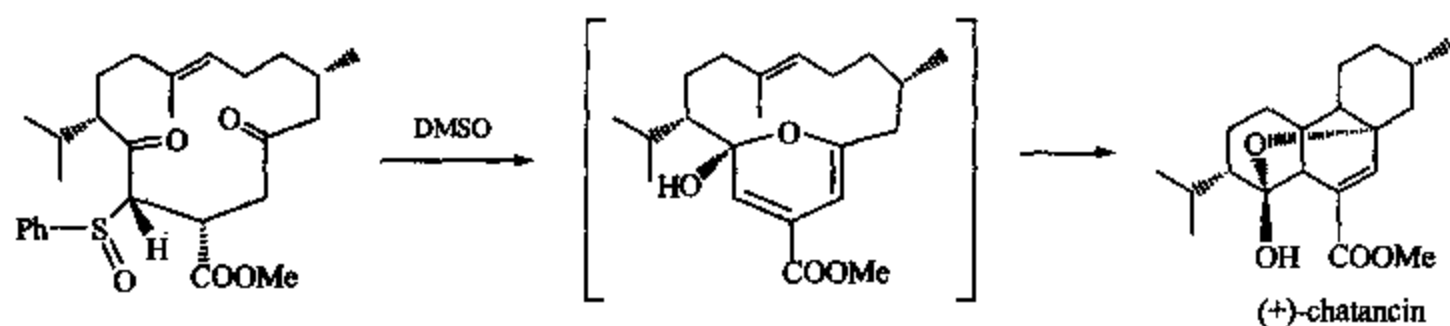


图 6-46 (+)-chatancin 的合成

(+)-FR 182877<sup>[53]</sup>是源自细菌的细胞毒素天然产物，具有很好的抗肿瘤活性。Sorensen<sup>[54]</sup>等提出了其生源合成的可能性并且完成了其全合成。该合成的精彩之处在于第一次用串联的跨环 Diels-Alder 反应 (tandem transannular Diels-Alder reaction) 把 19 元碳环转化成复杂的 6 个并环的结构，同时产生 7 个连续的手性中心 (图 6-47)。在低温 (一

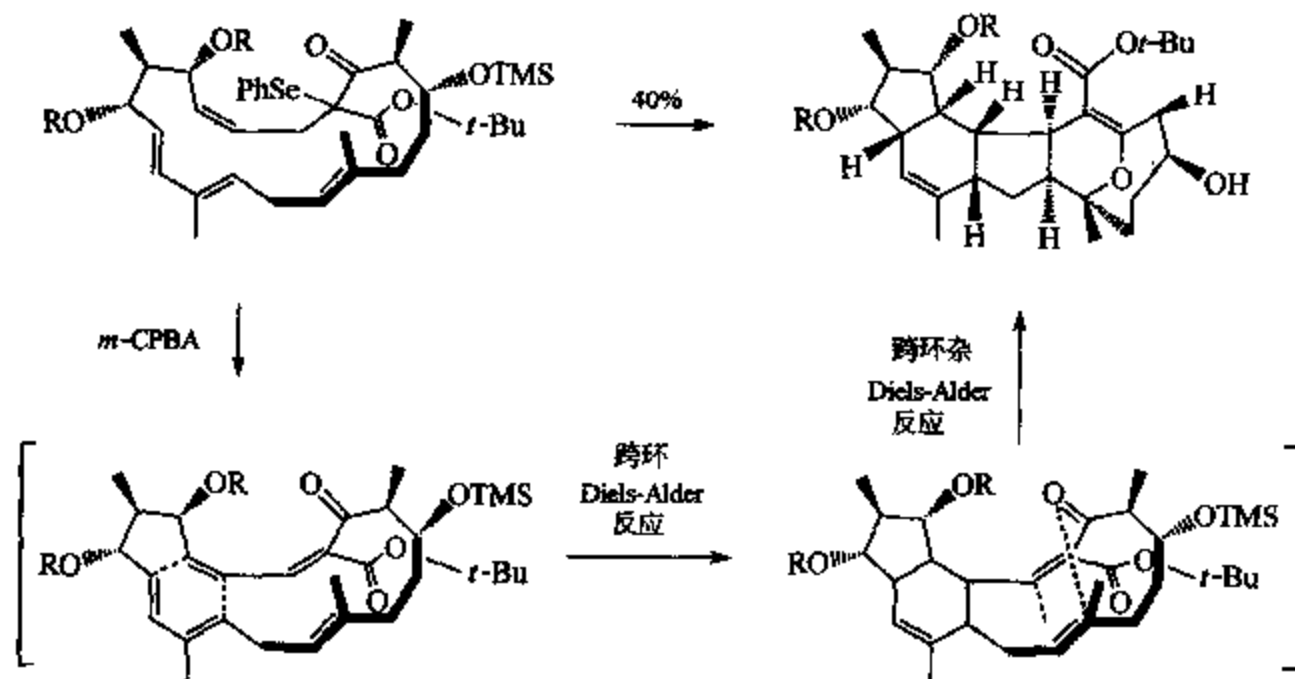


图 6-47 (+)-FR 182877 的全合成



78℃) 下先用间氯过氧苯甲酸 (*m*-CPBA) 把有机硒化物现场氧化成  $\alpha, \beta$ -不饱和烯酮。后者自发地形成后继反应需要的几何构象, 在 40℃ 时发生串联反应, 以 43% 的收率给出所需的 (+)-FR 182877 关键中间体。

Nicolaou<sup>[55]</sup> 等以 Claisen-Diels-Alder 串联反应为关键步骤合成了结构新颖的天然产物 lateriflorone 的甲醚 1-O-methylateriflorone (图 6-48)。

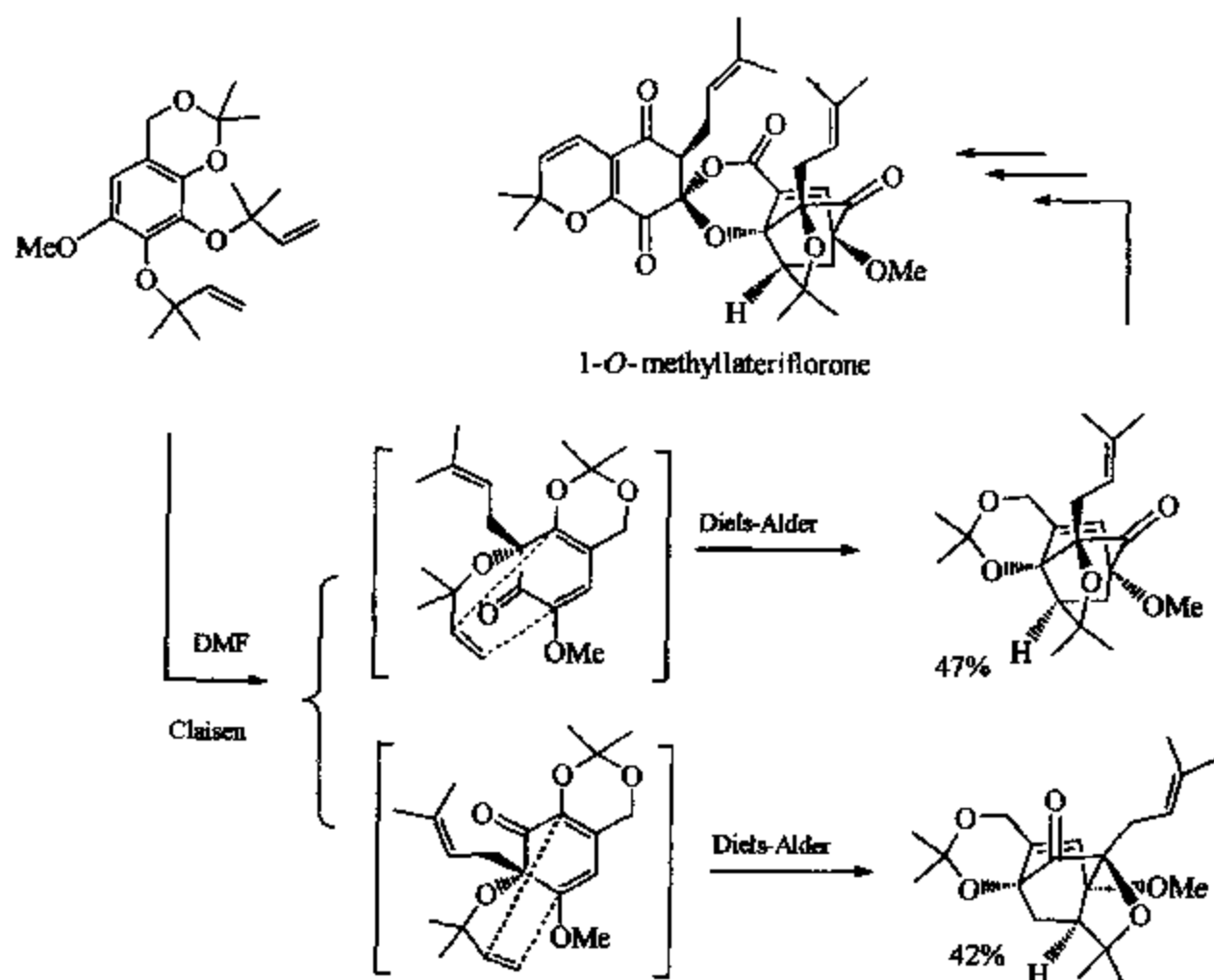


图 6-48 1-O-methylateriflorone 的合成

Paquette<sup>[56]</sup> 小组长期以来在利用氧负离子诱发的 Claisen 重排反应中做了大量的工作。近几年来, 他们巧妙地利用串联反应发展了进入复杂三个五元环并环系统的新途径, 并成功地应用于天然产物 hypnophilin 的全合成 (图 6-49)。

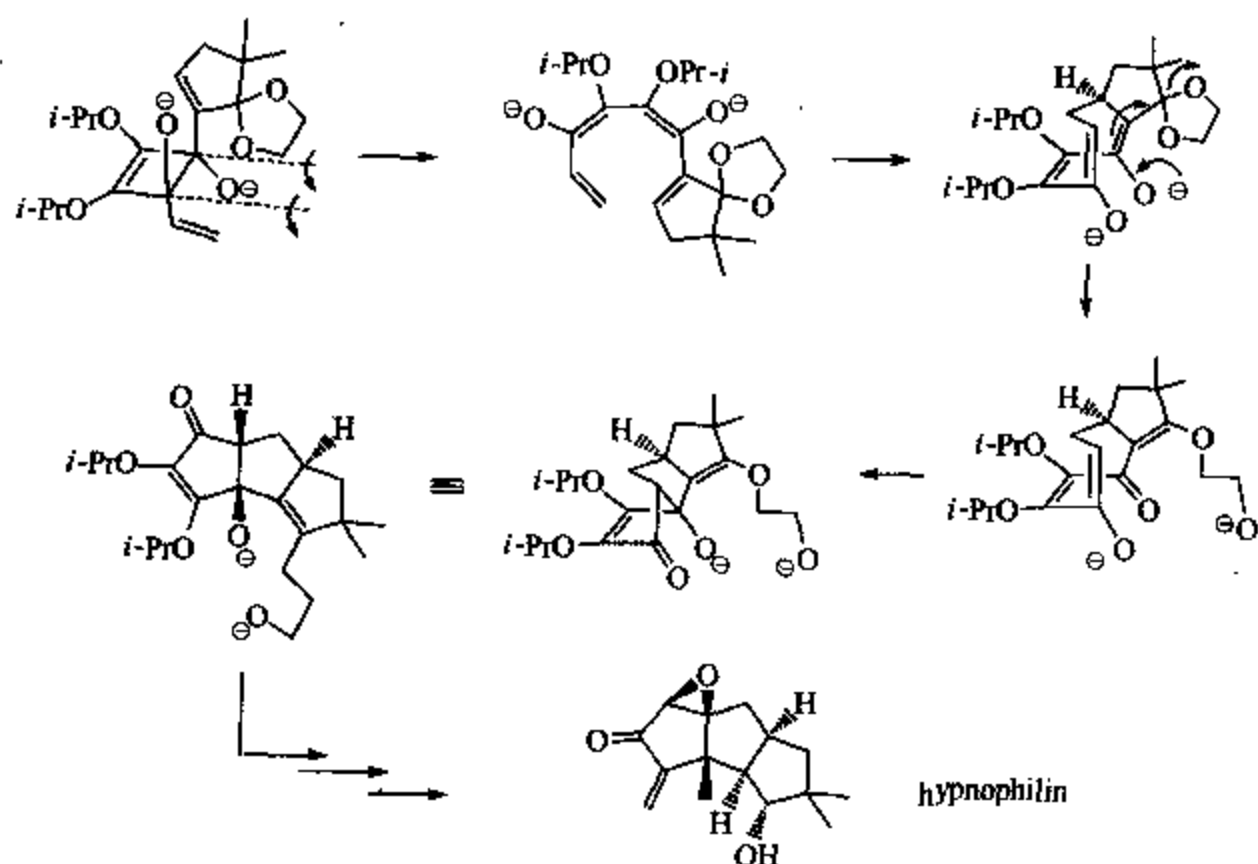


图 6-49 天然产物 hypnophilin 的全合成

manzamine A 具有抗疟疾、抗肺结核活性，是结构很独特的吲哚生物碱，因此在有机合成界吸引了很多的注意。Martin 小组用串联的 Still/Diels-Alder 反应来构建其 ABC 环系，非常漂亮地完成了其全合成。ABC 环系是合成 manzamine A 和相关生物碱类化合物的一个不可跨越的中间体，合成它具有很大的挑战性。Martin<sup>[57]</sup> 小组在优化该环系的合成时考虑到 Stille 偶联和后续的 Diels-Alder 反应都是热促进的，想用“一锅”法从单环前体串联合成这个核心结构。他们成功地把这个设计蓝图转化为实验结果，一步以 68% 的收率得到了三环体系（图 6-50）。这也是首次将 Still 偶联和 [4+2] 环加成串联起来应用在全合成中。

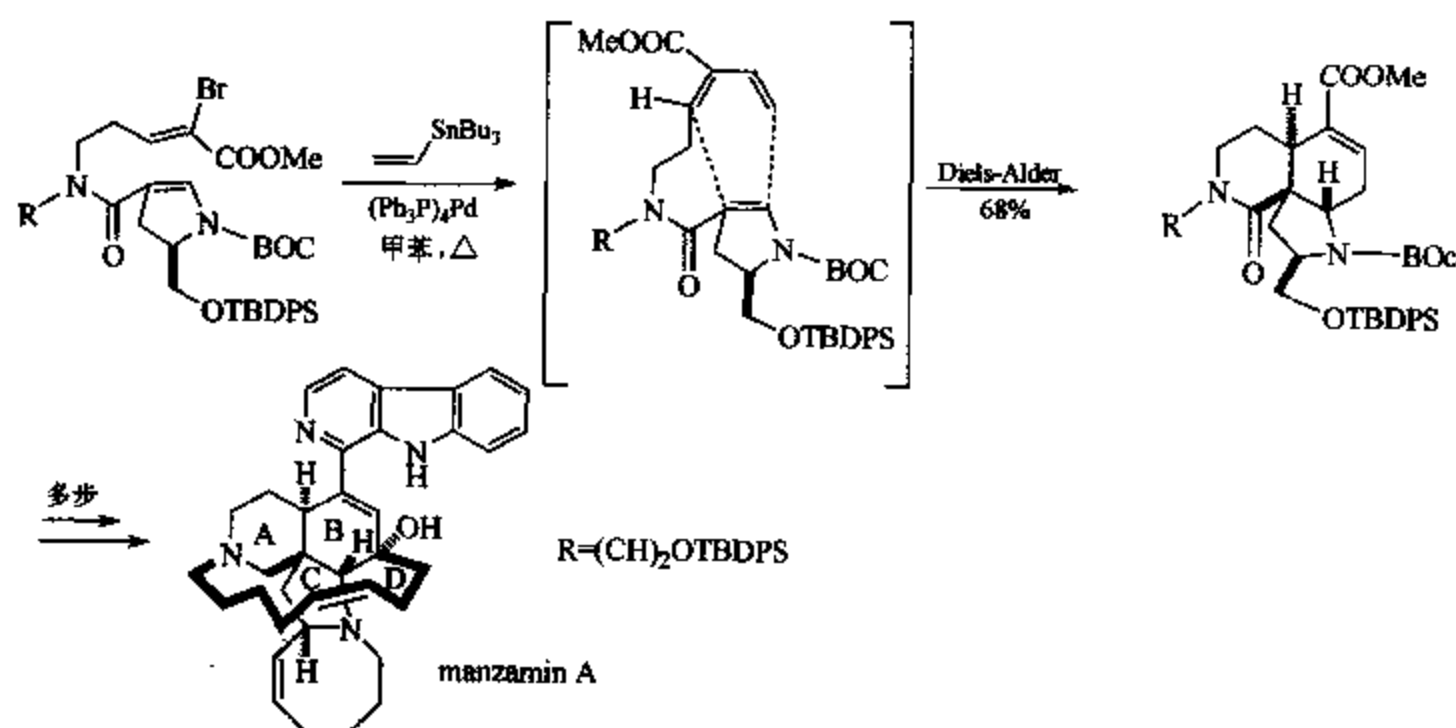


图 6-50 manzamin A 的合成

Evans<sup>[58]</sup> 小组用类似的串联跨环环加成反应也完成了 (–)-FR 182877 仿生全合成（图 6-51）。把 62 氧化成所需的不饱和结构，自发地发生串联的跨环 Diels-Alder 和 Hetro Diels-Alder 反应，以 63% 的收率得到单一的化合物 63。

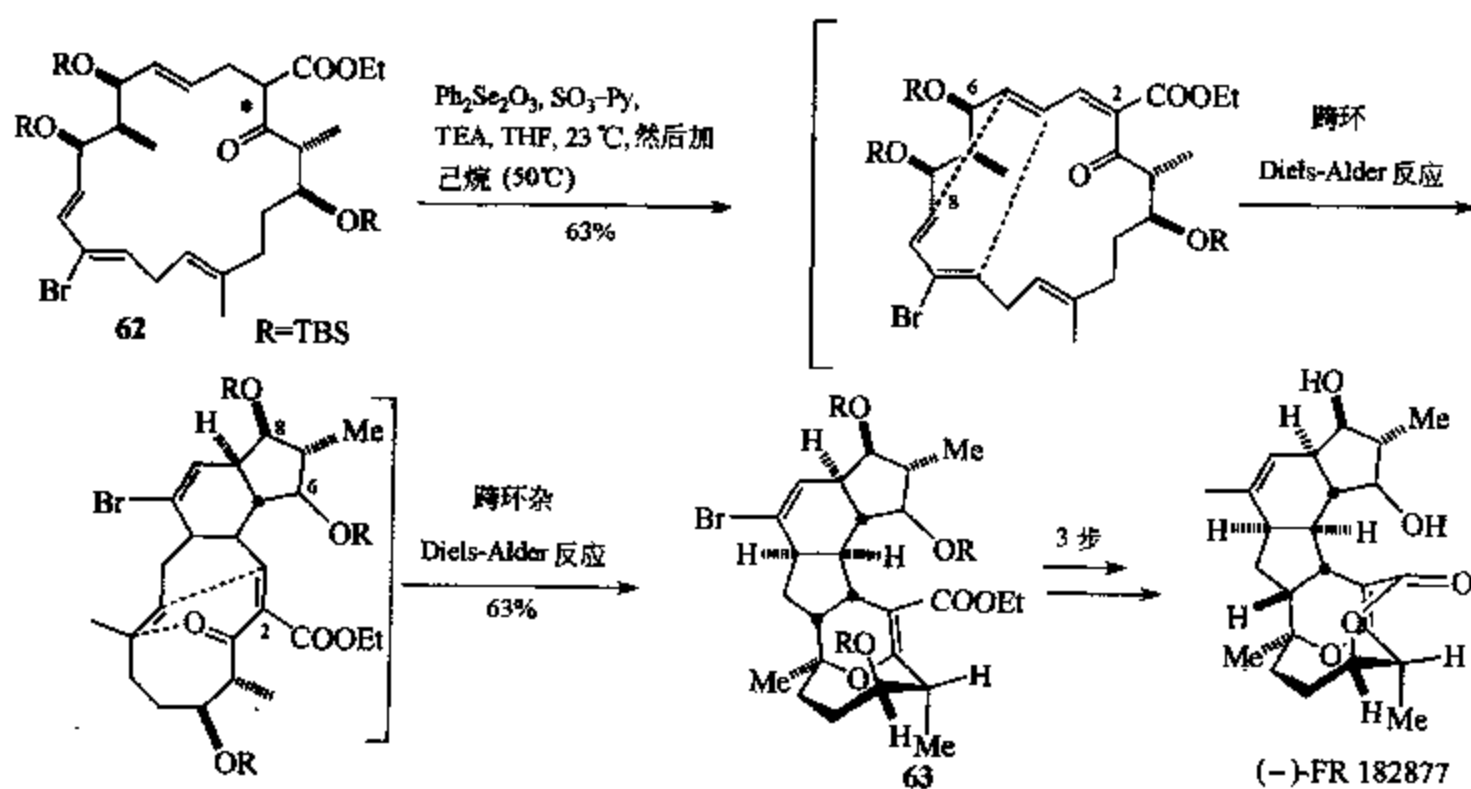


图 6-51 (–)-RF 182877 的仿生全合成

## 6.7 其他

Snieckus<sup>[59]</sup>等巧妙地利用碳负离子与醛加成时产生的烷氧负离子进行分子内酯交换,进而发生分子内的加成-消去(或  $S_N2'$ ) 反应,以 58% 的收率一步形成 plicadin 所含的 A、B 环(图 6-52)。

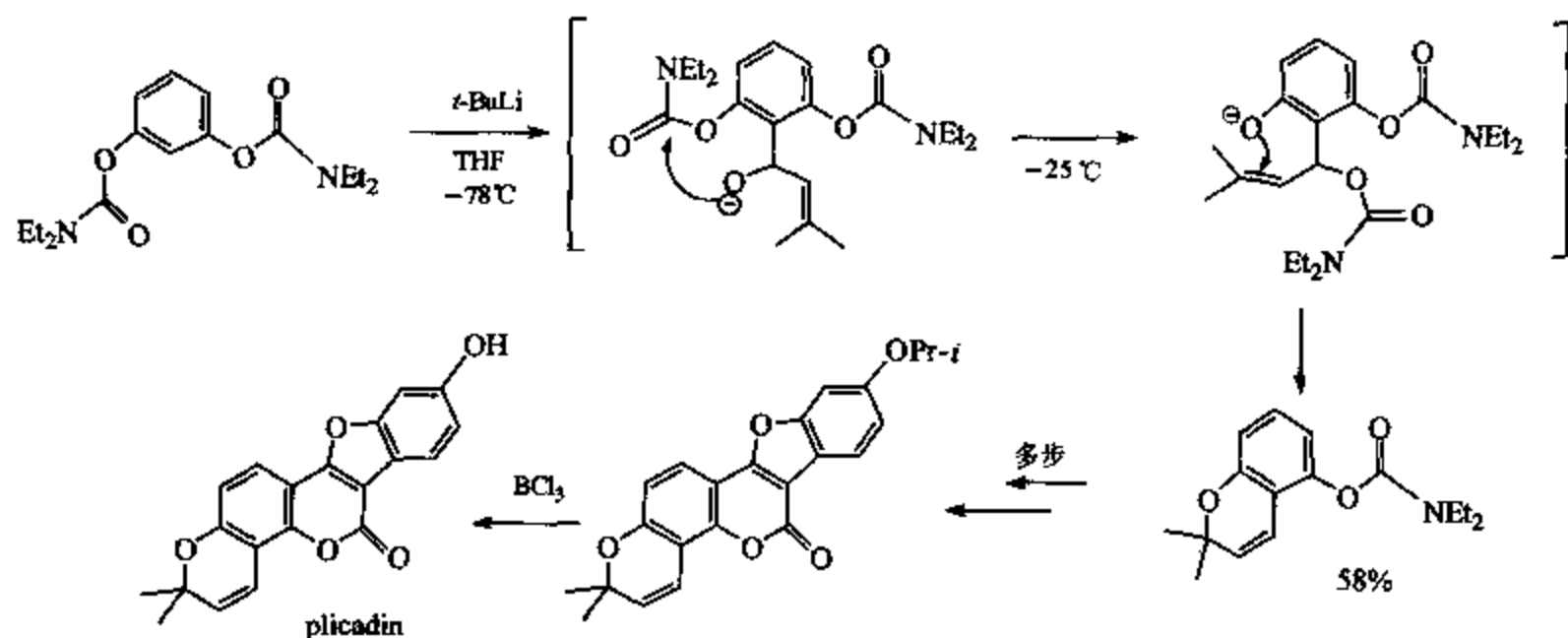


图 6-52 plicadin 所含 A、B 环的形成

Corey<sup>[60]</sup>小组在对映体选择性全合成 glabrescol 的过程中,其所称简捷性来自于酸催化的双向串联开环反应,一步就构建了目标分子中 5 个四氢呋喃环中的 4 个,仅用 10 步就合成了含 5 个四氢呋喃环、10 个手性中心的  $C_2$  对称性的 oxasqualenoid (图 6-53)。

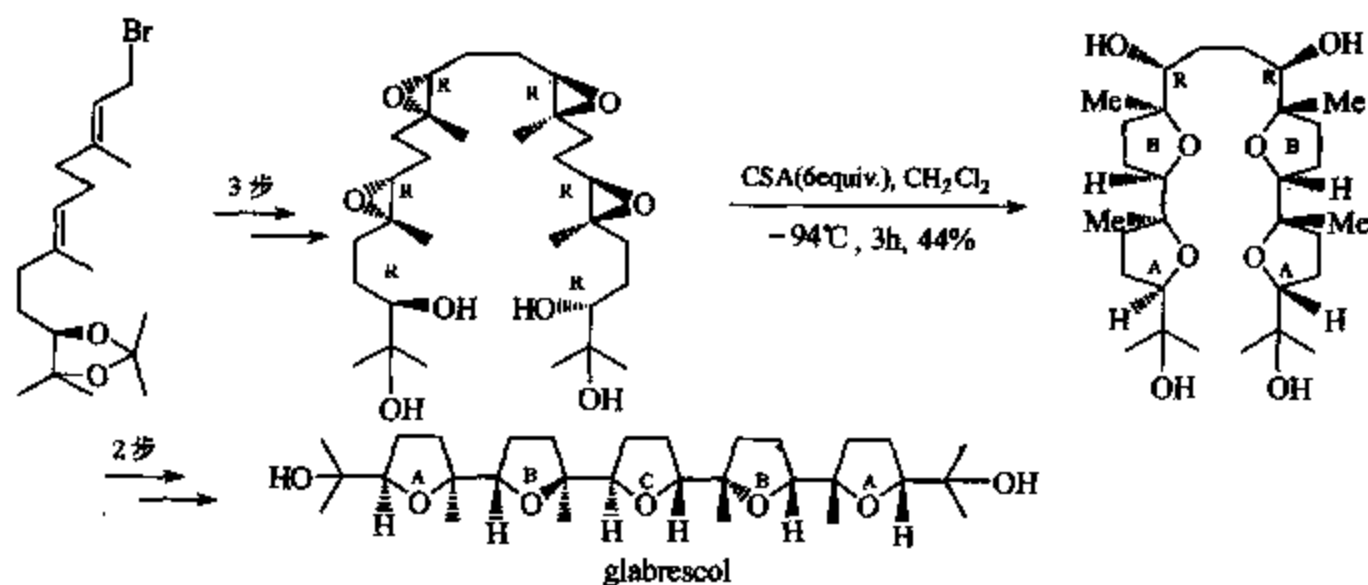
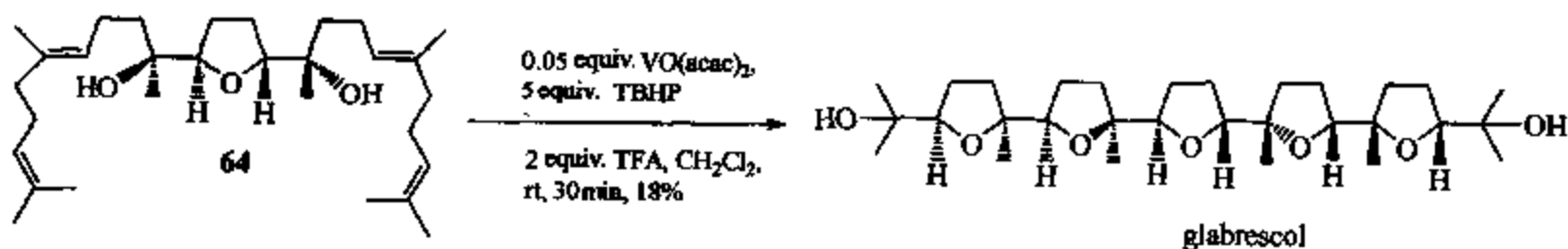


图 6-53 glabrescol 的全合成

Morimoto<sup>[61]</sup>小组在合成 glabrescol 时,从四烯二醇化合物 64 以 18% 的收率一步合成目标产物。该步反应是两方向的双重环氧化,紧随着酸催化的环氧开环形成 4 个 THF 环和 6 个手性中心。



Nicolaou<sup>[62]</sup>小组在合成 thiostrepton 时, 采用了仿生的合成设计, 其中关键的步骤就是氮杂双烯的串联反应, 成功地构建了该分子的刚性三环结构 (图 6-54)。

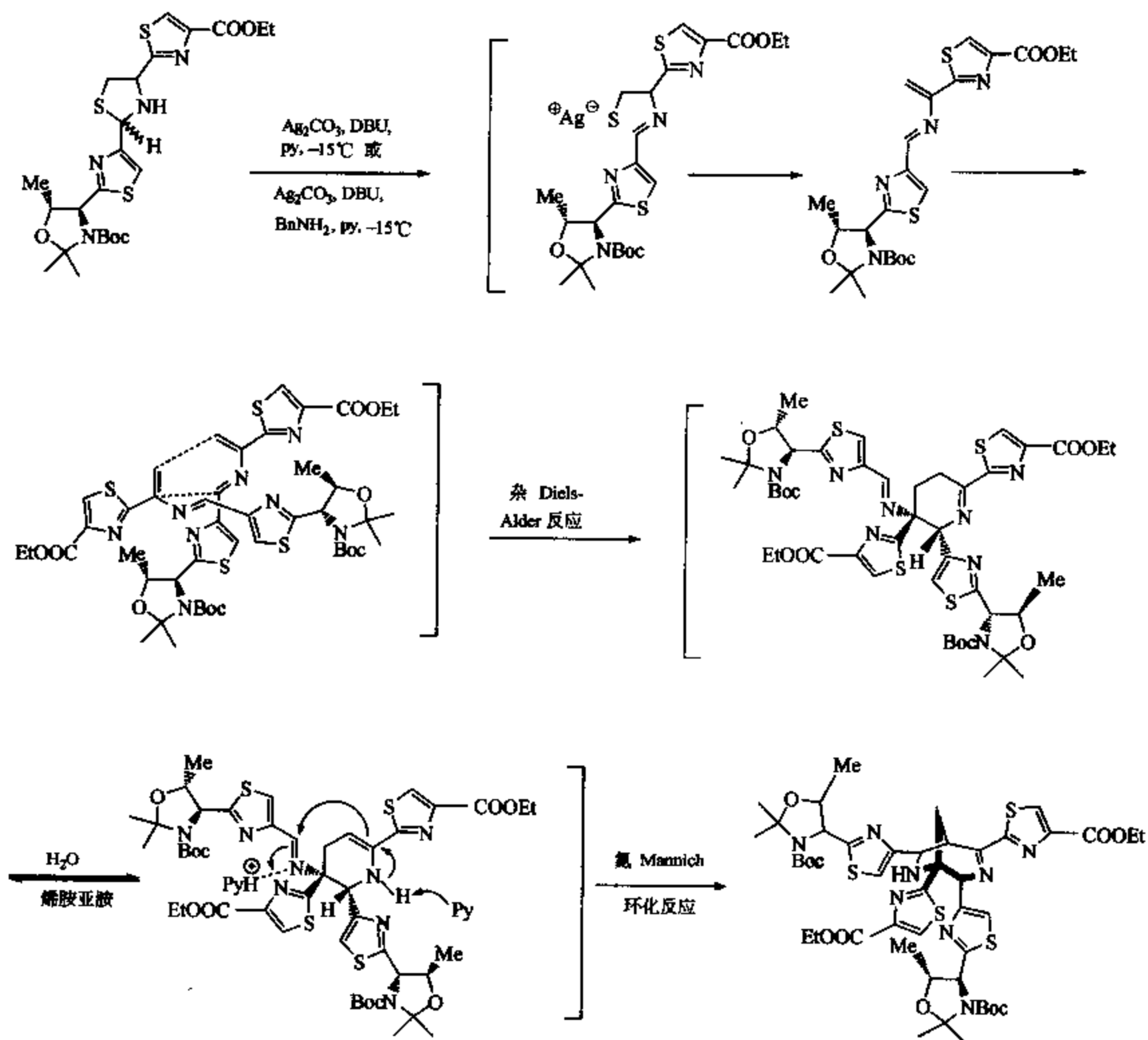


图 6-54 thiostrepton 的合成

该小组在构建<sup>[63]</sup>CP-263, 114 和 CP-225, 917 (CP molecule) 的核心结构时, 利用了长达 8 步的串联反应 (图 6-55) 快速地安装了马来酸酐片段 (installation of fused maleic anhydride moiety), 整个串联反应由活化 65 的伯羟基启动, 在强碱 KH 的作用下, 历经环氧化、 $\beta$ -消除、5-*exo-dig* 环化得 66, 再经互变异构后形成 67, 后者进一步捕捉空气中的三线态氧生成过氧化物 68, 最后消除  $H_2O$  和  $NH_3$  得到 69, 串联反应到此才算结束。值得一提的是, 在采用串联反应之前, 作者曾用过许多其他的方法来合成该目标分子所具有的独特稠环结构, 但始终都未能成功。

俞飏、惠永正等<sup>[64]</sup>在合成刺五加三萜皂苷时, 通过 4 个连续的糖苷化反应, 只需一步分离就以 62% 的收率, 简捷、高效地组装了酰基保护的糖皂苷 70 (图 6-56)。该反应经历了如下的历程: 在 TMSOTf 的催化下, 71 和 72 在低温时糖苷化得到 73。升温到室温, 73

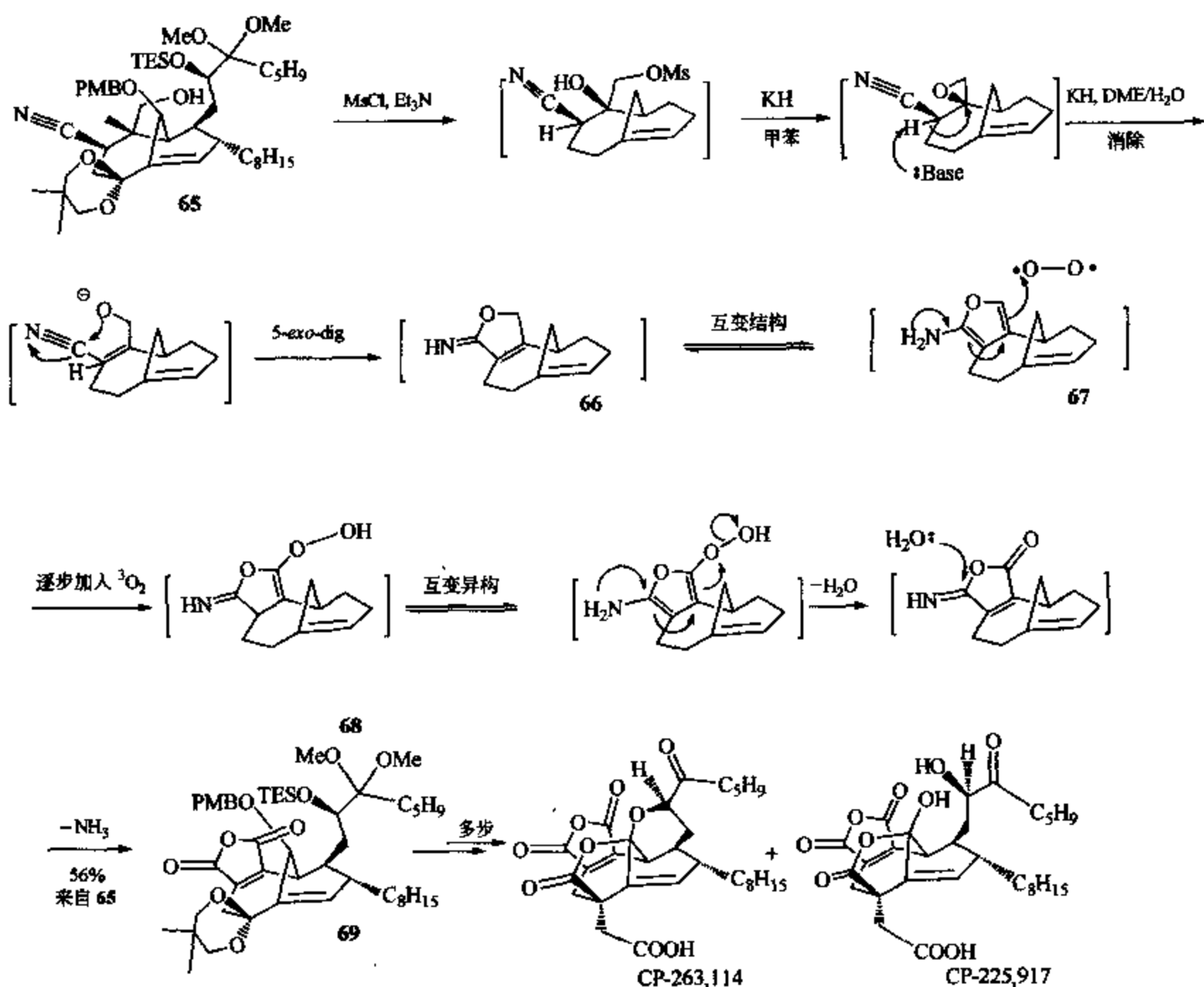


图 6-55 CP-263, 114 和 CP-225, 917 的合成

为了清晰起见, 中间体骨架上的取代基被省略了

的 Tr 保护基很容易脱掉, 得到酸 74。74 再与 75 在冰水浴中糖苷化得到 76。与此同时, 77 和 78 在另外的反应瓶中已经糖苷化得到二糖 79。把该反应液与 76 的反应液混合就得到 70。三苯甲基作为保护基在该连续的糖苷化反应中起到了非常关键的作用。它的惰性——保护基的作用, 可以让所需的糖苷化顺利进行。同时, 其活性——易离去性, 又为后继的糖苷化免除了额外的去保护步骤, 使该“一锅法”才得以实现。

Nicolaou<sup>[65]</sup>等在合成具有很强抗肿瘤活性的海洋天然产物 eleutherobin 时巧妙地设计了一新颖的串联反应, 仅用“一步”反应就立体选择性地合成了 9-5 并环。对炔键进行 Lindlar 氢化后, 羟基所处的位置决定了后继环化的自动发生 (图 6-57)。

Padwa 小组对 Pummerer 反应启动的串联反应进行了较多<sup>[66]</sup>的研究, 并成功地将其应用<sup>[67]</sup>到 (±)-erysotramidine (图 6-58)、(±)-γ-lycorane 和 (±)-1-deoxylycorine 等复杂生物碱的合成中。

Nicolaou 小组在合成 CP 分子时, 意外地发现了 DMP (Dess-Martin peroxyiodinane) 参与的串联反应<sup>[68,2c]</sup> (图 6-59)。他们捕捉到这个意外, 在深入研究后把该反应成功地应用在天然产物 epoxyquinomycin B、elisabethin 和 pseudopterosin A aglycon 的全合成中。

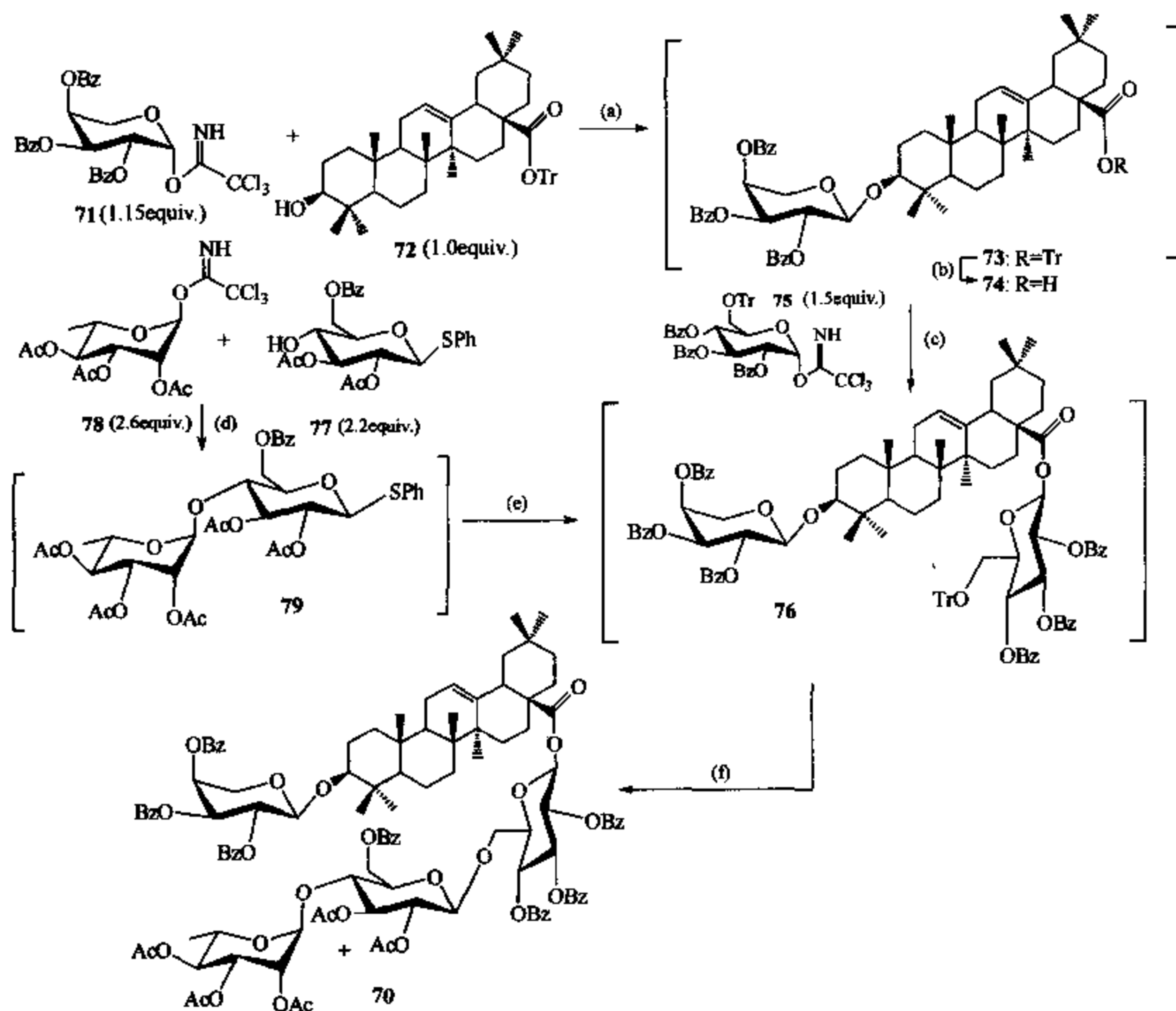


图 6-56 酰基保护的四糖皂苷的组装

底物和试剂的当量均基于糖 72

反应条件: (a) TMSOTf (0.3 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4A 分子筛, -60°C, 20min; (b) rt, 20min; (c) 0°C, 20min; (d) TMSOTf (0.2 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4A 分子筛, -70°C ~ rt; (e) TMSOTf (1.5 equiv.), NIS (3 equiv.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4A 分子筛, -15°C, 15min, 62% (基于 72 的总收率)

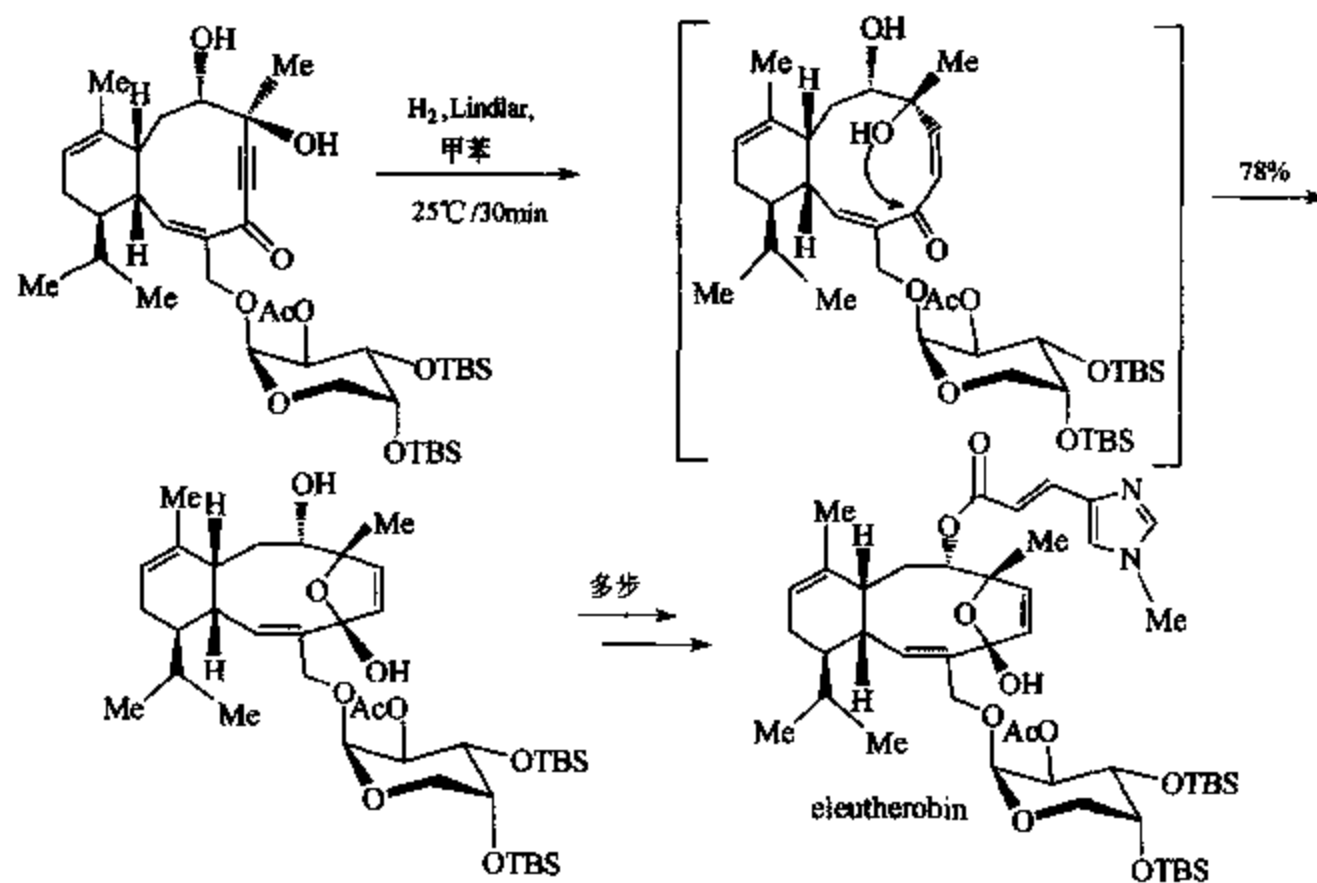


图 6-57 天然产物 eleutherobin 的合成

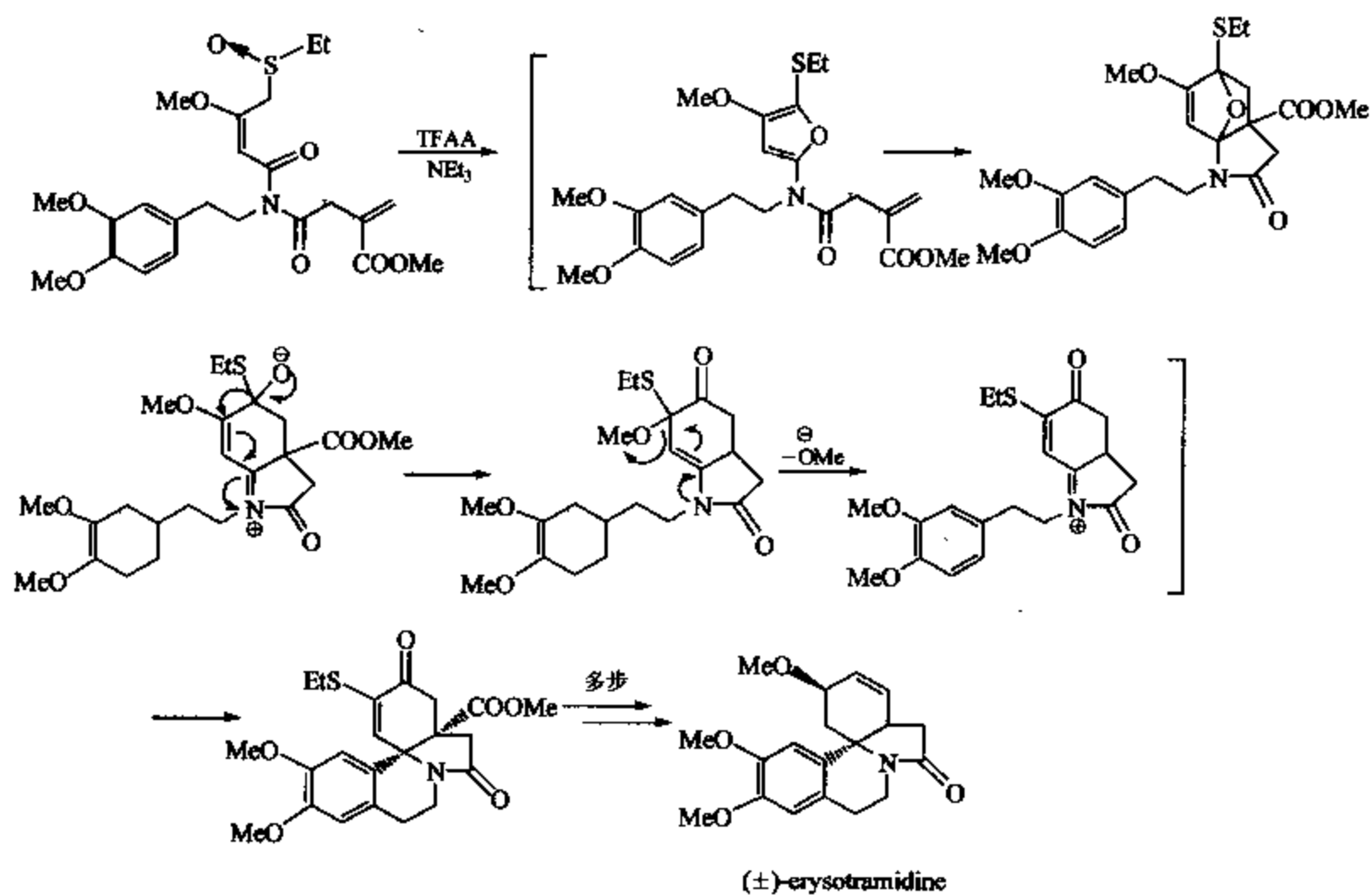


图 6-58 (±)-erysotramidine 的合成

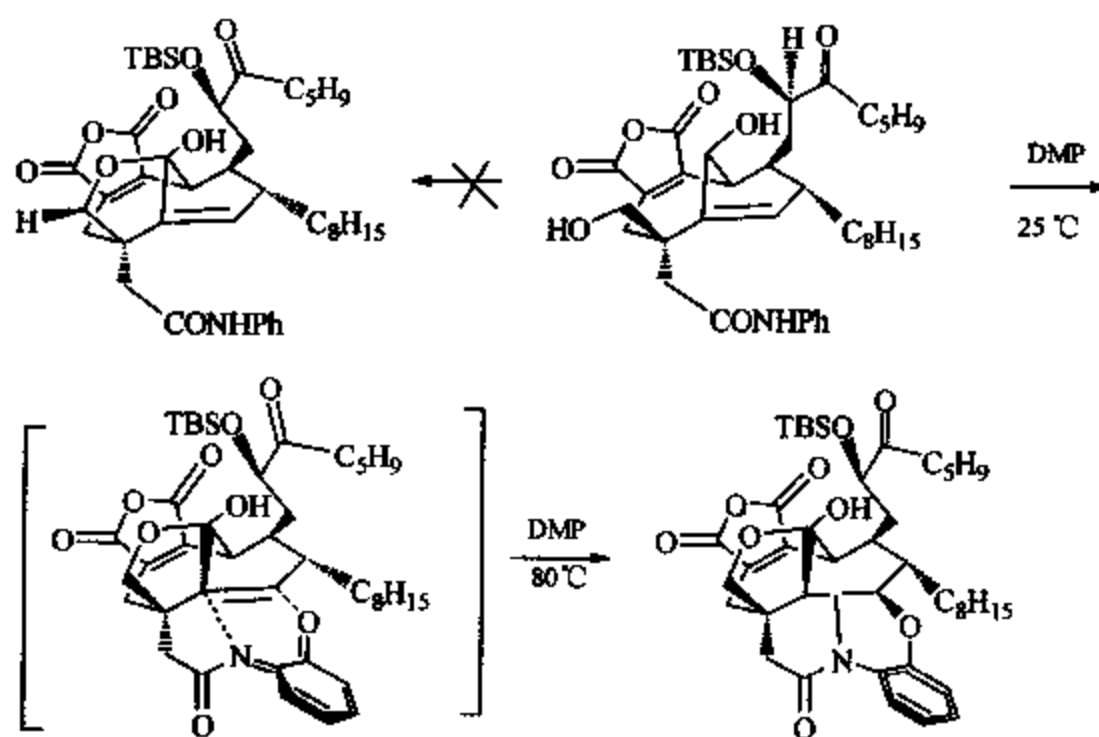
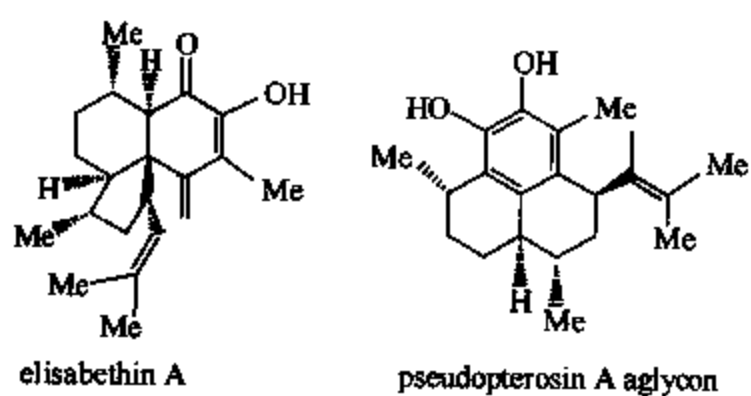


图 6-59 DMP 参与的串联反应



## 6.8 结束语

高效(包括高选择性)、简捷、无污染、无浪费是有机合成所追求的理想境界。就需多步反应才可能合成的复杂目标分子而言,利用串联反应来进行合成无疑具有明显的优越性。确实,在过去的数年中,涉及串联反应的合成报道的数量与十多年前相比已有明显的增长,应用的范围也有显著的拓宽。新的串联反应不断涌现,精彩的实例(特别是在复杂天然产物合成中应用的例子)更是层出不穷。从这些现象不难看出,在新的世纪里,串联反应一定会有更大的发展。

## 参 考 文 献

- 1 Ho Tse-Lok. *Tandem Organic Reactions*. New York: John Wiley, 1993
- 2 (a) Tieze L F. *Chem Rev*, 1996, 96, 115~163 (b) Bunce A. *Tetrahedron*, 1995, 51, 13103~13159 (c) Tieze L F, Beifuss U. *Angew Chem Int Ed*, 1993, 32, 131~163 (c) Nicolaou K C, Montagnon T, Snyder S A. *Chem Commun*, 2003, 551~564
- 3 Hart D J, Magonedov N. *J Org Chem*, 1999, 64, 2990~2991
- 4 (a) Jung M E, van den Heuvel A. *Org Lett*, 2003, 5, 4705~4707 (b) Jung M E, van den Heuvel A. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43, 8169~8172
- 5 Hergueta Antonio R, Moore Harold W. *J Org Chem*, 2002, 67, 1388~1391
- 6 Sarpong R, Su J T, Stoltz B M. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 13624~13625
- 7 Chen Ling, Ding Kai, Tian Wei Sheng. *Chem Commun*, 2003, 838~839
- 8 Yin Biao-Lin, Wu Yikang, Wu Yu-Lin. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2002, 1746~1747
- 9 (a) Wu Y K, Li Y, Wu Y L. *Helv Chim Acta*, 2001, 84, 163~171 (b) Fan J F, Wu Y K, Wu Y L. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1999, 1189~1192
- 10 Peron G L, Kitteringham J, Kilburn J D. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41, 1615~1618
- 11 Chen C, Layton M E, Sheehan S M, Shair M D. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 7424~7425
- 12 Mi Y, Schreiber J V, Corey E J. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 11290~11291
- 13 (a) McCarroll A J, Walton J C. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 2224~2248 (b) Parsons P J, Penkett C S, Shell A. *J Chem Rev*, 1996, 96, 195~206 (c) Malacria M. *Chem Rev*, 1996, 96, 289~306 (d) Snider B B. *Chem Rev*, 1996, 96, 339~364
- 14 Haney B P, Curran D P. *J Org Chem*, 2000, 65, 2007~2013
- 15 Zoretic P A, Fang H, Ribeiro A A. *J Org Chem*, 1998, 63, 7213~7217
- 16 Takasu K, Ohsato H, Kuroyanagi J, Ihara M. *J Org Chem*, 2002, 67, 6001~6007
- 17 Lee E, Lim J W, Yoon C H, et al. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 8391~8392
- 18 Lee E, Yoon C H, Lee T H, et al. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 7469~7478
- 19 (a) Sibi M P, Chen J. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 9472~9473. (b) Sibi M P, Asmul M, Hasegawa H, Subramanian T. *Org Lett*, 2003, 5, 2883~2886
- 20 Ryu I, Niguma T, Minakata S, Komatsu M, Luo Z, Curran D P. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 2367~2370
- 21 Guindon Y, Houde K, Prevost M, et al. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 8496~8501
- 22 Collin J, Giseppone N. *Tetrahedron*, 2001, 57, 8989~8998
- 23 Lu C, Lu X. *Org Lett*, 2002, 4, 4677~4679
- 24 (a) Shen Y, Wang G, Sun J. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2001, 519~522 (b) Shen Y, Wang G, Sun J. *Synthesis*, 2001, 389~392
- 25 Wendling F, Miesch M. *Org Lett*, 2001, 3, 2689~2691
- 26 Milic Jelena, Schirmer Heiko, Flynn Bernard L, et al. *Synlett*, 2002, 875~878



- 27 Ma D W, Zhu W. *Org Lett*, 2001, 3: 3927~3929
- 28 Nagao T, Suenaga T, Ichihashi T, et al. *J Org Chem*, 2001, 66: 890~893
- 29 (a) Huang X, Xie M. *Org Lett*, 2002, 4: 1331~1334 (b) Huang X, Xie M. *J Org Chem*, 2002, 67: 8895~8900
- 30 Palomo C, Aizpurua J M, Gracenea J J, et al. *Eur J Org Chem*, 1998, 2201~2207
- 31 Nicolaou K C, Montgnon T, Baran P S, Zhong Y L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 2245~2258
- 32 Nicolaou K C, Vassilikogiannakis G, Simonsen K B, et al. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 3071~3079
- 33 Barnes-Seeman D, Corey E. *J Org Lett*, 1999, 1: 1503~1504
- 34 Grigg R, Millington E L, Thornton-Pett M. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 2605~2608
- 35 Liu G, Lu X. *Org Lett*, 2001, 3: 3879~3882
- 36 Ma S, Jiao N. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 4737~4740
- 37 Pache S, Lautens M. *Org Lett*, 2003, 5: 4827~4830
- 38 Breit Bernhard, Zahn Stephan K. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 969~971
- 39 Evans P A, Robinson J E. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 4609~4610
- 40 Lee H Y, Tae H, Kim B G, Lee J. *Org Lett*, 2003, 5: 3439~3442
- 41 Zuercher W J, Scholl M, Grubbs R H. *J Org Chem*, 1998, 63: 4291~4298
- 42 (a) Barluenga J, Aznar F, Barluenga S, et al. *Synlett*, 1998, 473~474 (b) Barluenga J, Aznar F, Barluenga S, et al. *Chem Eur J*, 1998, 4: 2280~2298
- 43 (a) Barluenga J, Fernandez-Mari F, Viado A L, Olano B. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1997, 2267~2268 (b) Barluenga J, Fernandez-Mari F, Aguilar E, Viado A L, Olano B. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 4887~4890 (c) Barluenga J, Fernandez-Mari F, Viado A L, et al. *Chem Eur J*, 1999, 5: 883~896
- 44 Barluenga J, Fernández-Rodríguez M A, Andina F, Aguilar E. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 10978~10979
- 45 Hoffmann Matthias, Buchert Matthias, Reißig Hans-Ulrich. *Chem Eur J*, 1999, 5: 876~822
- 46 Lutz F Tietze, Yifa Zhao. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 2045~2047
- 47 Knölker H J, Baum E, Graf R, et al. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 2583~2585
- 48 Rubin Y, Ganapathi P S, Franz A, et al. *Chem Eur J*, 1999, 5: 3162~3184
- 49 Organ M G, Winkle D D, Huffman J. *J Org Chem*, 1997, 62: 5254~5266
- 50 Lee D, Sello J K, Schreiber S L. *Org Lett*, 2000, 2: 709~712
- 51 Nörret M, Sherburn M S. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 4074~4076
- 52 Soucy P, L'Heureux A, Toro' A, Deslongchamps P. *J Org Chem*, 2003, 68: 9983~9987
- 53 (a) Yoshimura S, Sato B, Kinoshita T, Takase S, Terano H. *J Antibiot*, 2000, 53: 615~622 (b) Sato B, Nakajima H, Hori Y, et al. *J Antibiot*, 2000, 53: 204~206 (c) Sato B, Muramatsu H, Miyauchi M, et al. *J Antibiot*, 2000, 53: 123~130
- 54 Vosburg D A, Vanderwal C D, Sorensen E J. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 4552~4553
- 55 Nicolaou K C, Sasmal P K, Xu H, Namoto K, Ritzen A. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 4225~4229
- 56 (a) Paquette L A, Geng F. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 9199~9203 (b) Paquette L A. *Eur J Org Chem*, 1998, 1709~1727
- 57 Humphrey J M, Liao Y, Ali A, et al. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 8584~8592
- 58 (a) Evans D A, Starr J T. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1787~1790 (b) Evans D A, Starr J T. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 13531~13540
- 59 Chauder B A, Kalinin A V, Taylor N J, Snieckus V. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 1435~1438
- 60 Xiong Z, Corey E J. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 9328
- 61 Morimoto Y, Iwai T, Kinoshita T. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 7124~7125
- 62 Nicolaou K C, Nevalainen Marta, Safina Brian S, Zak Mark, Bulat Stephan. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1941~1945
- 63 (a) Nicolaou K C, Baran P S, Zhong Y L, et al. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 1669~1675 (b) Nicolaou K C, Baran P S, Zhong Y L, et al. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 1676~1678

- 64 Yu B, Xie Jianming, Deng Shaojiang, Hui Yongzheng. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 12196~12197
- 65 (a) Nicolaou K C, Xu J Y, Kim S, et al. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 11353~11354 (b) Nicolaou K C, Ohshima T, Hosokawa S, et al. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 8674~8680
- 66 Padwa A. *Pure Appl Chem*, 2003, 75: 47~62
- 67 (a) Padwa A, Hennig R, K ppe C, et al. *J Org Chem*, 1998, 63: 1144~1155 (b) Padwa A, Brodney M A, Satake K, Straub C S. *J Org Chem*, 2001, 66: 1716~1724 (c) Ginn J D, Padwa A. *Org Lett*, 2002, 4: 1515~1517 (d) Padwa A, Heidelbaugh T M, Kuethe J T. *J Org Chem*, 2000, 65: 2368~2378
- 68 (a) Nicolaou K C, Baran P S, Zhong Y L, Sugita K. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 2212~2220 (b) Nicolaou K C, Zhong Y Li, Baran P S, Sugita K. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 41: 2145~2149 (c) Nicolaou K C, Sugita K, Baran P S, Zhong Y L. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 41: 207~210

# 7. 不对称催化研究进展

郭红超 丁奎岭

中国科学院上海有机化学研究所, 金属有机化学国家重点实验室

## 7.1 引言

一般认为, 分子的手性均一性是地球上生命中最基本的方面, 如 DNA 和 RNA 的核糖和脱氧核糖都是 D 型的, 而构成蛋白质的 20 种天然氨基酸除甘氨酸外都是 L 型的。可以说, 没有生物高分子结构单元的手性均一性以及涉及识别和信息处理的手性化合物, 地球上现在的生命形态就不可能存在<sup>[1]</sup>。手性科学的基本问题研究不仅对手性医药和农药化学的发展提供了科学基础和技术支撑, 它还在包括材料和信息在内的其他相关学科领域显示出良好的应用前景, 如手性液晶显示、手性传感、手性分离等。更为重要的是, 手性科学研究有助于人类进一步认识自然进化进程中的若干基本问题, 如手性的起源、传递与放大, 以及手性分子间相互作用的规律等。近年来, 对单一手性的医药、农药、香料、香精、食品添加剂等精细化学品以及电子工业对手性液晶和功能高分子等材料的需求, 无论在数量上还是种类上都越来越多, 适应这一需求的高新技术产业——手性技术 (chirotechnology) 正在兴起<sup>[2]</sup>。

手性物质的获得, 除了来自天然以外, 人工合成是另外一种主要途径。外消旋体拆分、底物诱导的不对称反应和催化不对称反应是以化学手段获得光学活性物质的三种手段, 其中催化不对称反应是最有效的方法, 因为它很容易实现不对称增殖。一个高效率的催化剂分子可以产生成百上千乃至上百万个光学活性产物分子, 达到甚至超过了酶催化的水平。因此, 开发高效率 (efficiency)、高选择性 (selectivity)、高产出率 (productivity) 的手性催化剂已经成为发展手性技术的核心问题。

2001 年, 诺贝尔化学奖授予了三位从事不对称催化研究的科学家 Knowles、Noyori 和 Sharpless, 以表彰他们在这领域的基础和应用研究方面的杰出贡献<sup>[3]</sup>, 同时也说明手性催化研究领域本身的重要意义以及对相关学科如药物、新材料产生的深远影响。

现在, 有关不对称催化方面的文献浩如烟海, 综述和专著也有上百种, 对不对称催化领域进行全面的总结是一个相当有挑战性的任务。本章对近 10 年来在不对称催化研究领域中出现的一些备受关注的热点问题, 如手性配体、新反应、新概念、新方法、面向实用化和绿色化学的新策略等作了简要的回顾, 并展望了不对称催化的未来发展趋势。

## 7.2 不对称催化中的手性配体和有机小分子催化剂

手性配体的设计与合成是不对称催化研究中永恒的主题, 尽管已经有成百上千的优秀手

性配体合成出来,但没有任何一种配体或催化剂是通用的,并且其中一些优秀的、有应用前景的手性配体或催化剂都已经被专利保护,它们的工业应用受到了很大限制,所以合成化学家还在不断地探索设计和合成性能更优异的新配体和催化剂。手性配体和催化剂的设计应遵循的原则是:催化效率和选择性高,适用范围广,结构简单,原料易得,合成方便,容易得到两种对映异构体。本节通过几类有代表性的配体来简要说明手性配体的进步和发展,力图通过引用最新的综述来使读者对各类配体的发展有一个全面的认识。

### 7.2.1 双羟基配体

以配体 1,1'-联-2-萘酚 (BINOL) 修饰的手性 Lewis 酸配合物作为催化剂进行的不对称反应,是不对称催化研究中的热点之一<sup>[4]</sup>。由于 BINOL 在不对称催化反应中的卓越表现,关于它的合成和拆分方法的报道越来越多<sup>[4a]</sup>,而且越来越实用,商品化试剂的价格只有 500~600 美元/kg,国内也有光学纯的商品化试剂生产<sup>[5]</sup>,这样更大大促进了其在不对称催化中的应用研究。

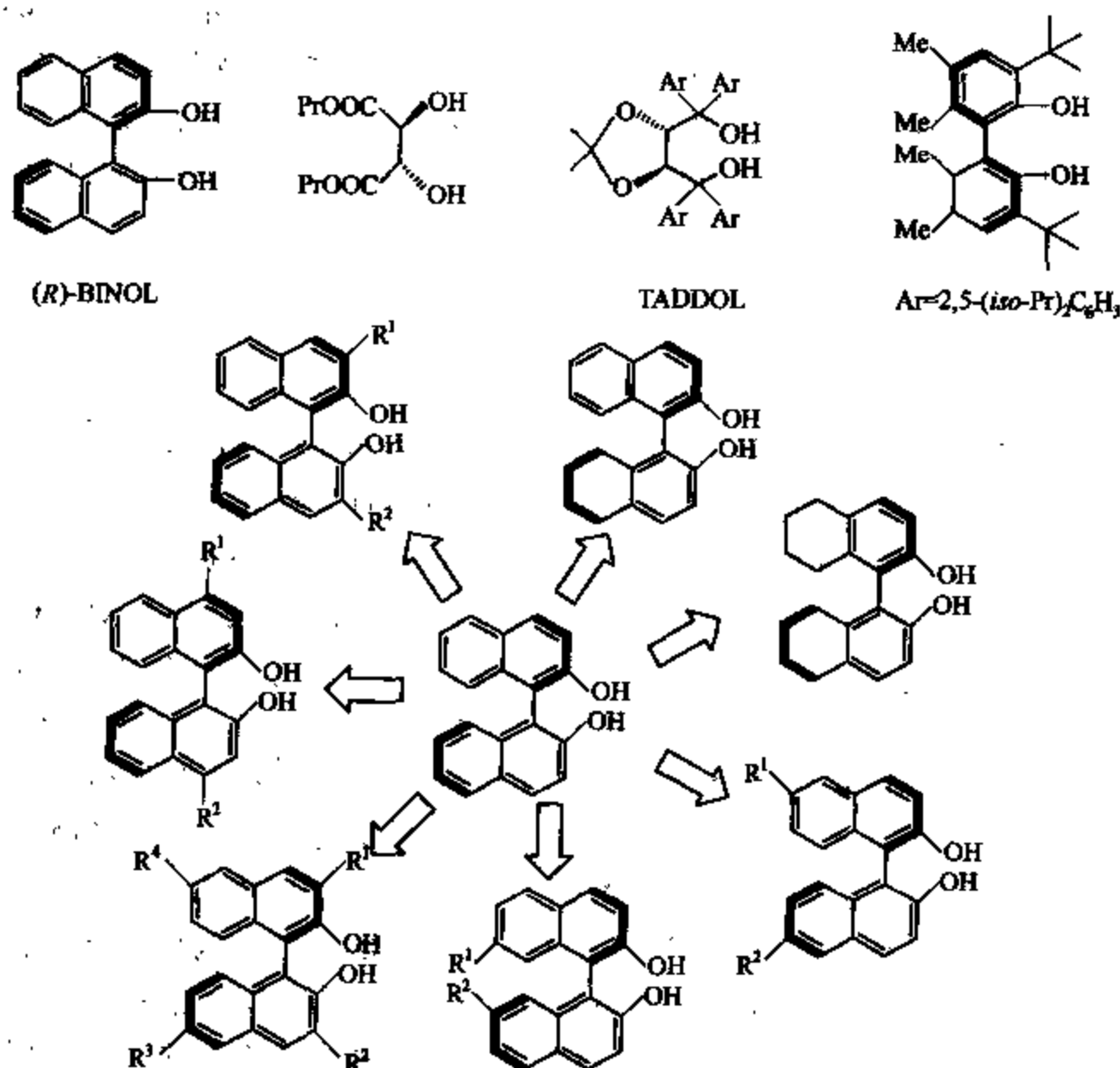


图 7-1 代表性的双羟基配体

BINOL 是在不对称催化反应中应用最为广泛的手性配体之一,它与各种亲氧金属离子形成的配合物如 BINOL-Ti、BINOL-Zr、BINOL-B、BINOL-Al、BINOL-Zn、BINOL-Ln 等体系是重要的手性 Lewis 酸催化剂,应用于不对称烷基化、Ene、Friedel-Crafts、Diels-Alder、Hetero-Diels-Alder、Aldol、Mannich、Michael 加成、环氧化、硅氰化等反应中,取得了巨大成功<sup>[4a~d]</sup>。BINOL 配体的重要应用价值还不仅限于此,还表现在它的可修饰

性,即保持它的手性骨架,通过在BINOL的3,3'-、4,4'-、6,6'-、7,7'-或在3,3'-、6,6'-等位置引入各种取代基对其衍生化(图7-1),以达到精细调控配体的立体环境和电子分布的目的,从而在不对称催化过程中影响和调节Lewis酸催化剂的立体环境和Lewis酸性,这些因素导致修饰过的BINOL所形成的Lewis酸催化剂在各种不同的反应中有着更广泛的应用范围<sup>[4]</sup>。它们在各种碳-碳键形成反应,如Minnich、Strecker、Diels-Alder、亚胺的烯丙基化、Aldol、Reissert、烯烃复分解、Ene、Friedel-Crafts、Michael、Claisen重排、有机金属试剂对醛的加成、醛的氰化和烯丙基化、Simmons-Smith环丙烷化等反应,以及其他如环氧化合物开环、环氧化、1,3-偶极环加成、杂Diels-Alder、Baeyer-Villiger、硫醚氧化成砜、[2+2]-环加成、芳香酮的不对称硼烷还原等反应中均取得了优异的不对称诱导效果。由BINOL出发合成的双BINOL配体同样有很好的应用价值,Shibasaki发展的双金属多功能催化剂就是较为突出的代表,可以催化多种不对称反应<sup>[6]</sup>。以BINOL衍生的高分子催化剂在许多反应中也表现出了优秀的不对称诱导性能,而且手性配体可以回收和循环使用,在催化剂的负载化中成为了一种解决活性物种低负载量的有效策略<sup>[7]</sup>。除了BINOL以外,酒石酸酯类配体也是一类比较常用的双羟基配体,它由天然酒石酸合成得到,是非常廉价的手性配体。它与金属Ti形成的催化剂在烯丙醇的环氧化中具有非常优秀的催化效果,而且在一些医药和农药中间体的合成中已实现了工业化<sup>[8]</sup>。以TADDOL修饰的Ti配合物催化剂在一些反应中也表现出与BINOL相似的高对映选择性<sup>[9]</sup>。轴手性配体修饰的卡宾配合物用于催化金属复分解开环反应也取得了重要进展<sup>[10]</sup>。

### 7.2.2 膦配体

在不对称催化反应中,膦配体的设计和合成一直是一个重要的研究课题<sup>[4a~c, 11]</sup>,在过渡金属催化的不对称反应中扮演着极为重要的角色。迄今为止,已设计和合成了数以千计的膦配体,种类繁多,很难在较短的篇幅内对各种配体进行详尽的论述,这里仅对一些有代表性的膦配体进行较为简要的介绍(图7-2)。早在1975年,Knowles等就发展了双膦DI-PAMP配体<sup>[12]</sup>,并成功用于左旋多巴的工业化生产。这一卓越工作的意义不仅仅在于这一具体的成就,更重要的是树立了一面旗帜,或者说从一开始就为不对称催化的研究建立了一个高标准,极大地推动了膦配体和不对称催化发展。以BINOL衍生的手性配体BINAP是膦配体中的优秀代表,由它构建的BINAP-Ru和BINAP-Rh手性催化剂分别在不对称氢化和不对称异构化反应中实现了工业化<sup>[13]</sup>。这些工业化成就进一步凸显了膦配体在学术研究和工业应用中的重要性,使设计和合成膦配体在不对称催化中成为一个非常活跃的研究领域。Noyori发展的BINAP-RuCl<sub>2</sub>-DPEN催化剂在潜手性酮的催化氢化还原中表现出了极高的反应活性(翻转数 $\text{ton}=2300000$ )和很好的对映选择性,很有可能发展成为手性药物关键中间体合成的工业技术<sup>[13]</sup>。Noyori等发展的另一类非膦配体修饰的手性钌催化剂在潜手性酮不对称催化氢转移还原反应以及手性仲醇的动力学拆分中也表现出出色的对映选择性和催化活性,被认为是清洁还原的典范<sup>[13]</sup>。BINAP与其他金属如Pd、Rh、Cu、Ag等形成的配合物,在众多的不对称反应中都是优秀的催化剂<sup>[4a~d, 13a]</sup>。其他一些典型的双膦配体,如DuPHOS、(R,R)-BICP、(R,S,R,S)-PennPhos、(S)-[2,2][PHANEPHOS]、BisP\*、(R)-spirOP、(R,S)-JosiPhos、SDP、SkewPHOS、MiniPHOS和CHIRAPHOS等与Rh(I)、Ru(II)或Ir(I)形成的配合物是C=C、C=O或C=N键不对称还原的优秀催化剂<sup>[11d, 14]</sup>,其中(R,S)-JosiPhos<sup>[15]</sup>配体形成的铑催化剂已经应用于手性农药异丙甲草胺

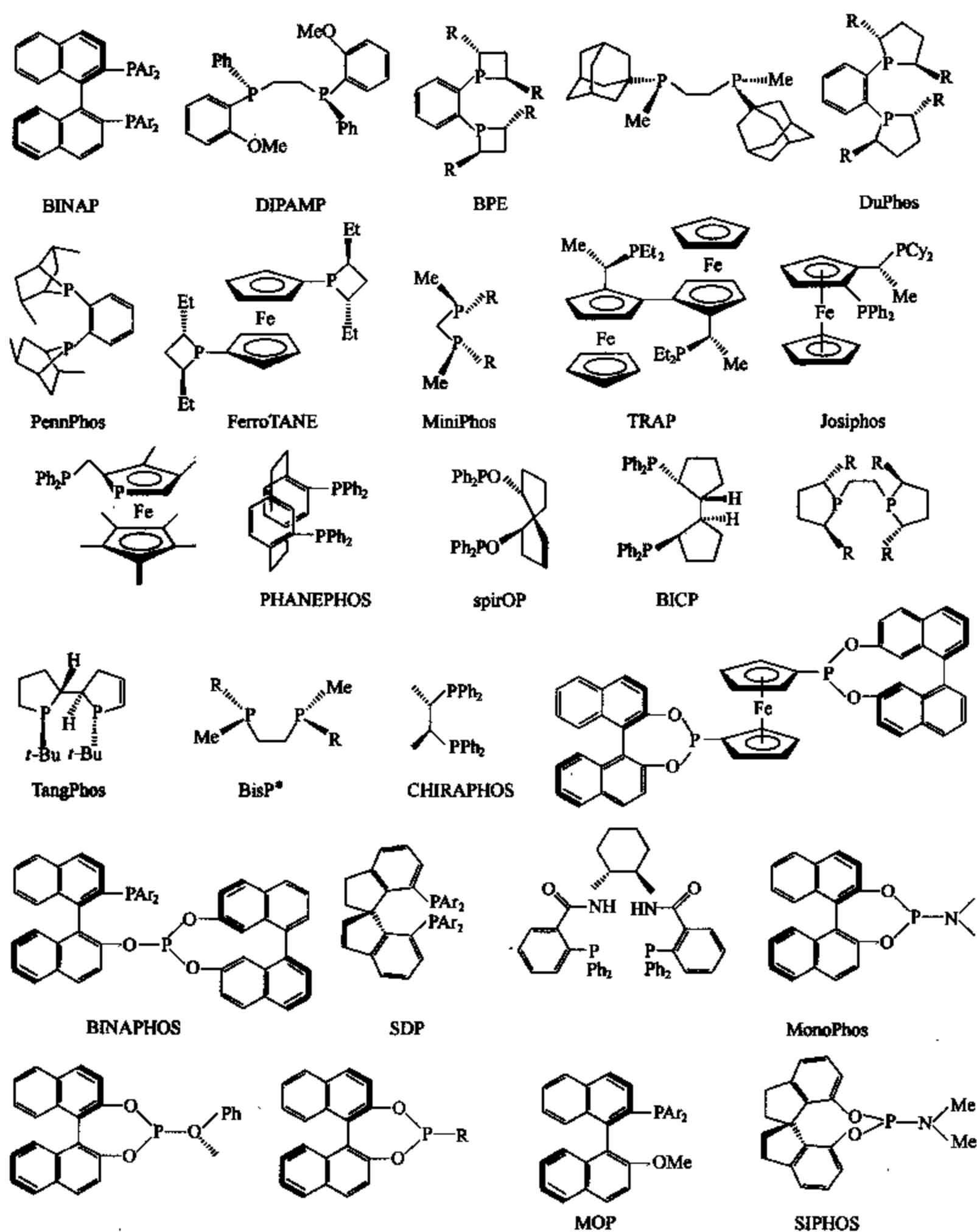


图 7-2 代表性的膦配体

等的关键中间体合成,是目前规模最大的工业化的不对称催化氢化过程,年产 10000t。其他膦配体也在天然或非天然氨基酸、手性药物中间体等的合成中得到了广泛应用。如 Trost 的双膦配体在多种不对称催化反应中都表现出了优秀的催化活性和对映选择性,其 Pd (0) 配合物催化的不对称烯丙基取代反应已被应用于多种天然产物和生理活性化合物的合成<sup>[16]</sup>。尽管(R, S)-BINAPHOS-Rh 配合物在催化烯烃不对称氢甲酰化反应中取得了很好的区域和对映选择性<sup>[17]</sup>,但离实际应用还相距甚远;而(R, S)-BINAPHOS/Pd (II) 配合物则可以很好地催化丙烯与 CO 的共聚,合成手性聚酯,显示了很好的应用前景<sup>[18]</sup>。在沉寂了 30 年

以后,单膦配体的发展已呈现出复苏的迹象<sup>[19]</sup>。最近发现一些单膦配体在催化氢化反应中取得了可与双膦配体相媲美的不对称催化结果,尤其是单齿氨基亚磷酸酯配体在一些底物的不对称氢化中具有比整合双齿膦配体更高的对映选择性,大大推动了单齿膦配体的发展。目前,单膦配体不仅可用于催化不对称氢化反应,而且也可用于其他不对称催化反应<sup>[20]</sup>,单膦配体 MOP 及其类似物在 Pd 催化的不对称硅氢化以及碳酸烯丙酯的不对称还原等反应中的应用是比较突出的例子<sup>[21]</sup>。单膦配体原料易得,制备方法简单,有很好的稳定性,因此显示了很好的工业应用前景。

### 7.2.3 氮膦配体

氮膦配体(图 7-3)修饰的金属配合物催化剂在不对称烯丙基取代、氢化、Michael 加成、硼氢化、氢转移、Heck、偶联、氢化、1,3-偶极环加成等反应中得到广泛应用<sup>[4a~d, 11a, 22]</sup>。Pfaltz 配体(PHOX)是这类配体中的典型代表,在催化不对称烯丙基取代反应中得到了广泛的应用,以此配体作为模型,已经合成了许多其他具有类似结构的高效氮膦配体<sup>[23]</sup>。最近,戴立信和侯雪龙利用他们合成的含有二茂铁骨架的氮膦配体很好地解决

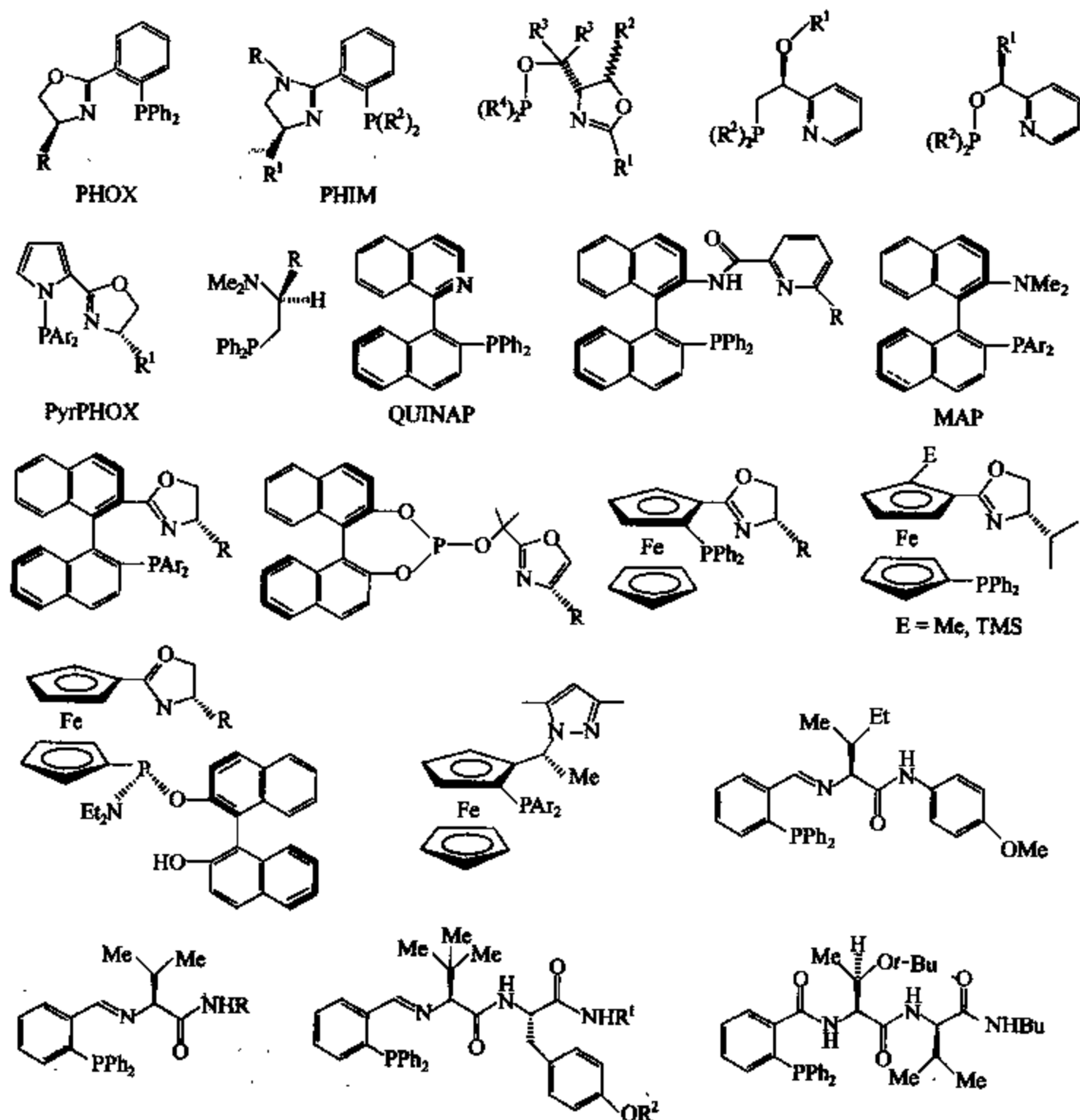


图 7-3 代表性氮膦配体





氧化、环丙烷化、Michael 加成等反应中取得了巨大成功<sup>[4a~c, 29]</sup>。在催化不对称环丙化反应中, 双噁唑啉类配体发挥着重要作用。利用它们催化重氮化合物与烯烃的不对称加成反应是合成光活性环丙烷结构化合物的重要途径<sup>[30]</sup>。Pfaltz 等发展的手性半卟啉配体是这一领域的一个里程碑, 此后, 手性双噁唑啉配体的发展则促进了双噁唑啉-Cu 催化剂在不对称环丙化反应中的广泛应用。这一催化体系被认为是具有工业应用前景的反应之一, 有望在手性菊酯类农药的关键中间体合成中得到应用。Sharpless 等发展的以 (DHQD)<sub>2</sub>PHAL 为手性配体的不对称双羟基化 (AD) 和不对称氨基羟基化 (AA) 反应成为许多天然产物和药物合成的关键步骤<sup>[31]</sup>。Salen 配体修饰的金属配合物催化剂由于在催化环氧化合物的不对称开环反应等方面的成功应用, 成为不对称催化研究的热点。Jacobsen 等发展的 Salen-Co 配合物催化水解环氧化合物动力学拆分过程<sup>[32]</sup>, 可以更廉价地获得多种手性药物关键中间体, 目前已经实现工业化; Salen-Mn 配合物还是烯烃不对称环氧化反应的优秀催化剂<sup>[30f, 33]</sup>, 特别是对于顺式烯烃的环氧化反应, Jacobsen 等将此反应应用于抗高血压药物和抗癌药物紫杉醇侧链的合成。不对称 Strecker 反应在 1998 年以前只有一例<sup>[34]</sup>, 但在近几年已取得了长足的进步, 许多新的催化体系已开发出来<sup>[35]</sup>, 成为发展较快的不对称催化反应之一。Hoveyda 等在 1996 年报道了含有席夫碱单元的二胺手性配体库的固相合成及其钛配合物催化下的 TMSCN 对 *meso*-环氧化合物的不对称加成反应<sup>[36]</sup>, 近几年, 他们又合成了一系列同类配体<sup>[37]</sup>, 并成功地用于不对称催化反应中, 使这些配体成为结构新颖同时又有优异不对称催化效果的一类配体, 在不对称催化领域内独树一帜。目前, 这些配体已在 Ti-催化的酮基与亚胺的不对称加成<sup>[38]</sup>、Zr-催化的二乙基锌对亚胺的不对称加成<sup>[39]</sup>、Al-催化的 TMSCN 对芳香酮和脂肪酮的不对称加成<sup>[40]</sup>、Cu-催化的不对称烯丙基烷基化<sup>[41]</sup>等反应中得到了应用。

### 7.2.5 有机小分子催化剂

近些年来, 以有机小分子作为催化剂的不对称反应得到了很大的发展, 成为不对称催化研究的一个新热点<sup>[42]</sup>。使用有机小分子催化的反应, 一般是通过以下几个途径进行催化的: ①利用催化剂的亲核/亲电性质活化反应, 这与金属配合物的 Lewis 酸/碱活化机制有相通之处。②有机催化剂参与形成一个活性中间体, 催化剂在反应中被消耗, 又在产物生成后循环再生。③作为相转移催化剂参与反应, 手性催化剂与底物分子形成主客体配合物, 在两相之间穿梭, 促进反应完成。④通过识别分子大小和结构特征, 有机催化剂能够选择竞争性的底物, 利用分子孔穴加速不对称转化。这种加速与 Lewis 酸/碱对反应的加速有相似之处, 是不同极性官能团同时参与作用的结果。归纳起来, 使用有机催化剂有以下优点: ①通常情况下, 反应不需要在严格的无水、无氧的环境中进行; ②有机催化剂比较便宜; ③有机催化剂比金属催化剂更容易负载和循环; ④有机催化剂易于负载和回收, 更易使用组合化学和高通量筛选技术进行优化; ⑤一般情况下, 有机催化剂比过渡金属催化剂、酶催化剂以及其他生物催化剂稳定。⑥在有机催化剂催化的反应中, 不使用金属离子, 使反应更清洁, 减少了从产物中分离金属的繁琐操作和对环境的污染, 使不对称催化反应对环境更友好。鉴于有机催化剂的上述优点, 最近几年, 它们的合成和应用受到了高度关注, 得到了快速发展, 图 7-5 中是一些有代表性的有机小分子催化剂。

手性有机分子促进的不对称反应包括 Diels-Alder、Friedel-Crafts、aldol、Baylis-Hillman、Mannich、Michael 加成、烯丙基化、酮的氰化、二级醇的动力学拆分、卤化、氨化、

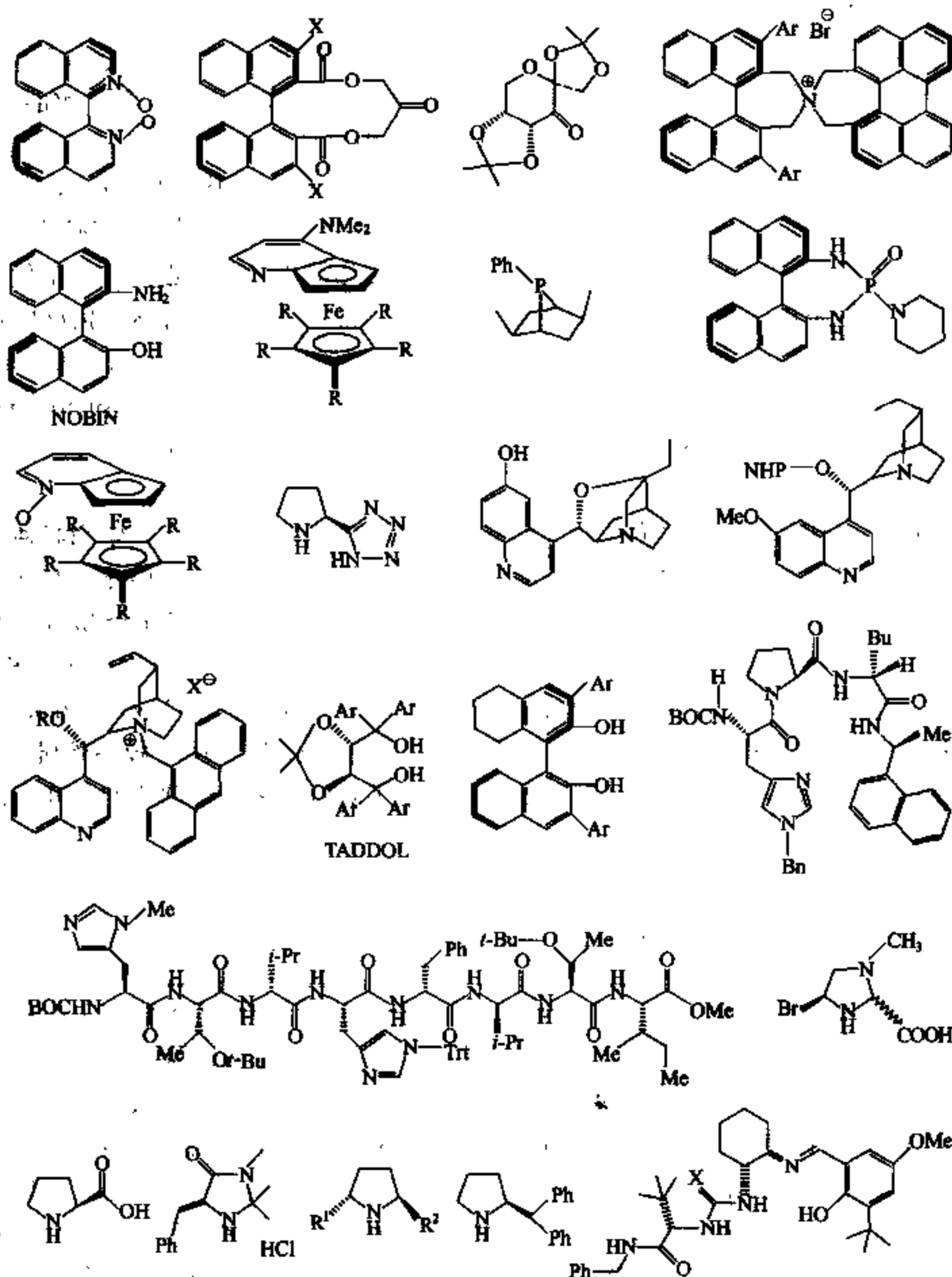


图 7-5 有机小分子催化剂

氨氧化、膦氢化、环氧化以及环氧开环等反应，其中卤化、氨化和氨氧化将在 7.3 节中详细地介绍。目前，有机分子催化反应的范围还在不断地扩展。Yang 和 Shi 运用手性酮催化剂高选择性地实现了非金属催化的烯烃不对称环氧化反应<sup>[43]</sup>；金鸡纳碱季铵盐、联萘骨架的  $C_2$  对称手性季铵盐以及中性分子 NOBIN 是相转移催化剂的优秀代表<sup>[44]</sup>；手性单膦化合物可以促进不对称 [3+2] 环加成<sup>[45]</sup>；喹啉啉衍生物<sup>[46]</sup>用于催化丁酰氯与亚胺的反应合成  $\beta$ -内酰胺衍生物<sup>[47]</sup>，烯酮与醛、酮以及其他烯酮的环化反应<sup>[48]</sup>，内消旋酸酐的去对称化反应<sup>[49]</sup>，Baylis-Hillman 反应<sup>[50]</sup>和不对称卤化反应<sup>[51]</sup>。当然，很多与喹啉啉衍生物具有类似催化效应的其他手性胺也在不对称催化反应中得到了广泛的应用<sup>[52]</sup>。手性硫脲分子用于催

化不对称 Strecker 反应<sup>[53]</sup>、烯醇硅醚与亚胺的 Mannich 型反应<sup>[54]</sup>、丙二酸二酯与硝基烯的 Michael 加成反应<sup>[55]</sup>和亚胺的腈氢化反应<sup>[56]</sup>。简单的多肽分子可以催化  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物的不对称环氧化<sup>[57]</sup>以及与叠氮化合物的不对称共轭加成反应<sup>[42d, 58]</sup>、醇的酰基化<sup>[59]</sup>和磷酸化反应<sup>[60]</sup>以及其他一些反应<sup>[61]</sup>。脯氨酸可以催化醛与酮的直接 Aldol 反应、Mannich 反应、Michael 加成、Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert 反应、Baylis-Hillman 反应、氮化反应、氮氧化反应等<sup>[42]</sup>，被誉为具有高催化活性和选择性的最小的“酶”<sup>[42f]</sup>。含有脯氨酸特征结构单元的一系列手性有机胺分子在许多不对称催化反应中也具有非常优秀的催化作用，如咪唑啉酮类化合物<sup>[62]</sup>、吡咯类化合物<sup>[63]</sup>等。氢键促进的不对称催化反应也得到了发展，例如，BINOL 类有机分子催化的不对称 Motita-Baylis-Hillman 反应<sup>[64]</sup>，TADDOL 催化的不对称杂 Diels-Alder 反应和 Diels-Alder 反应<sup>[65]</sup>，手性 Brønsted 酸催化的 Mannich-type 反应<sup>[66]</sup>以及上文提到的手性硫脲分子催化的不对称 Strecker 反应<sup>[53]</sup>和 Mannich 型反应<sup>[54]</sup>。

一般情况下，有机分子催化剂是高度模型化的，比较容易使用组合化学和高通量筛选技术进行优化，因此利用组合化学和高通量筛选的方法寻找高效有机分子催化剂在最近得到了快速发展。例如 Miller 等筛选了短的多肽催化剂库<sup>[67]</sup>；Cavé 等筛选了聚合物负载的金鸡纳生物碱衍生物库<sup>[68]</sup>；Lygo<sup>[69]</sup>和 Shibasaki<sup>[70]</sup>等筛选了季铵盐相转移催化剂库；Yamamoto 等<sup>[71]</sup>筛选了二胺/质子酸 (protic acid) 体系库；Campbell 等筛选了 *N*-4'-吡啶基- $\alpha$ -甲基脯氨酸衍生物催化剂库<sup>[72]</sup>；Kawabata 等筛选了带有双功能侧链的手性 4-吡咯烷吡啶 (4-pyrrolidinopyridine, PPY) 类似物催化剂库<sup>[73]</sup>，都发现了高对映选择性催化剂，开发出了新的不对称催化反应体系。

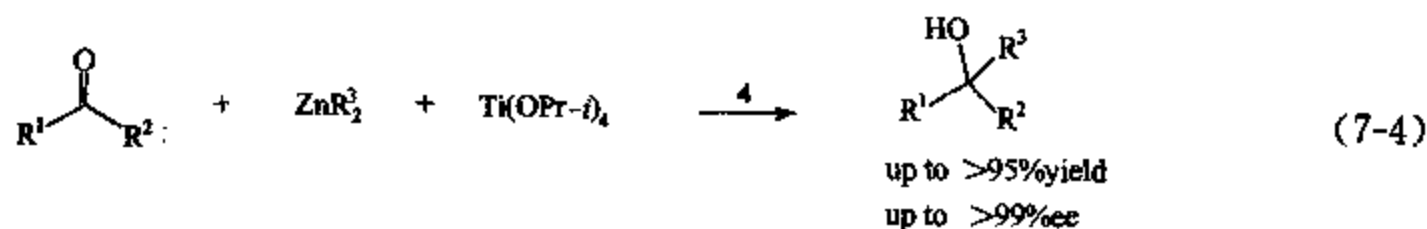
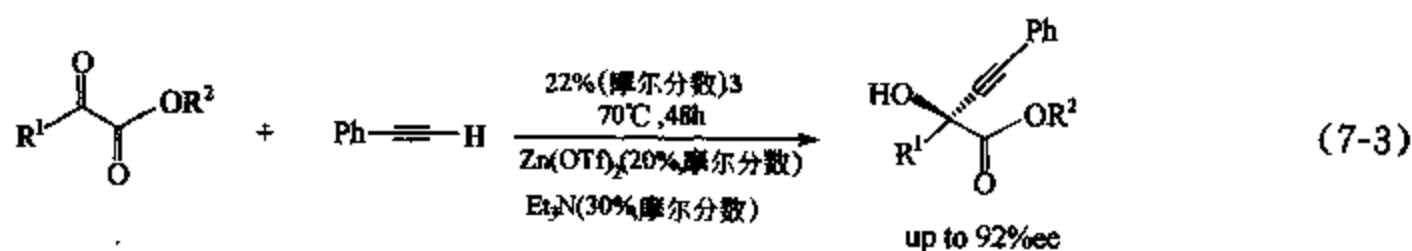
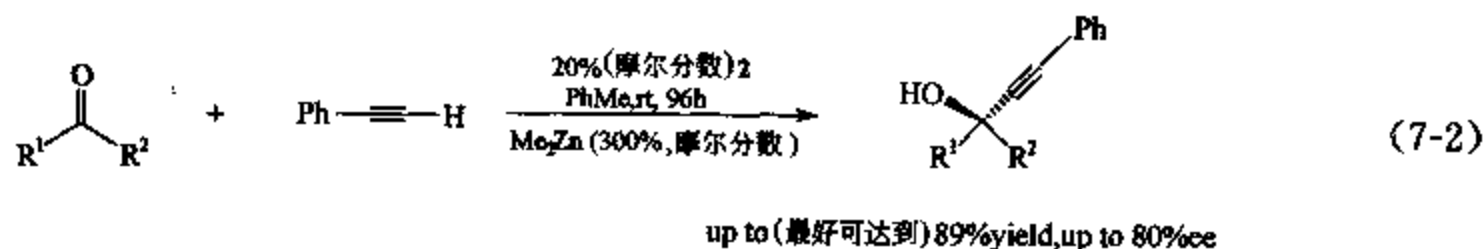
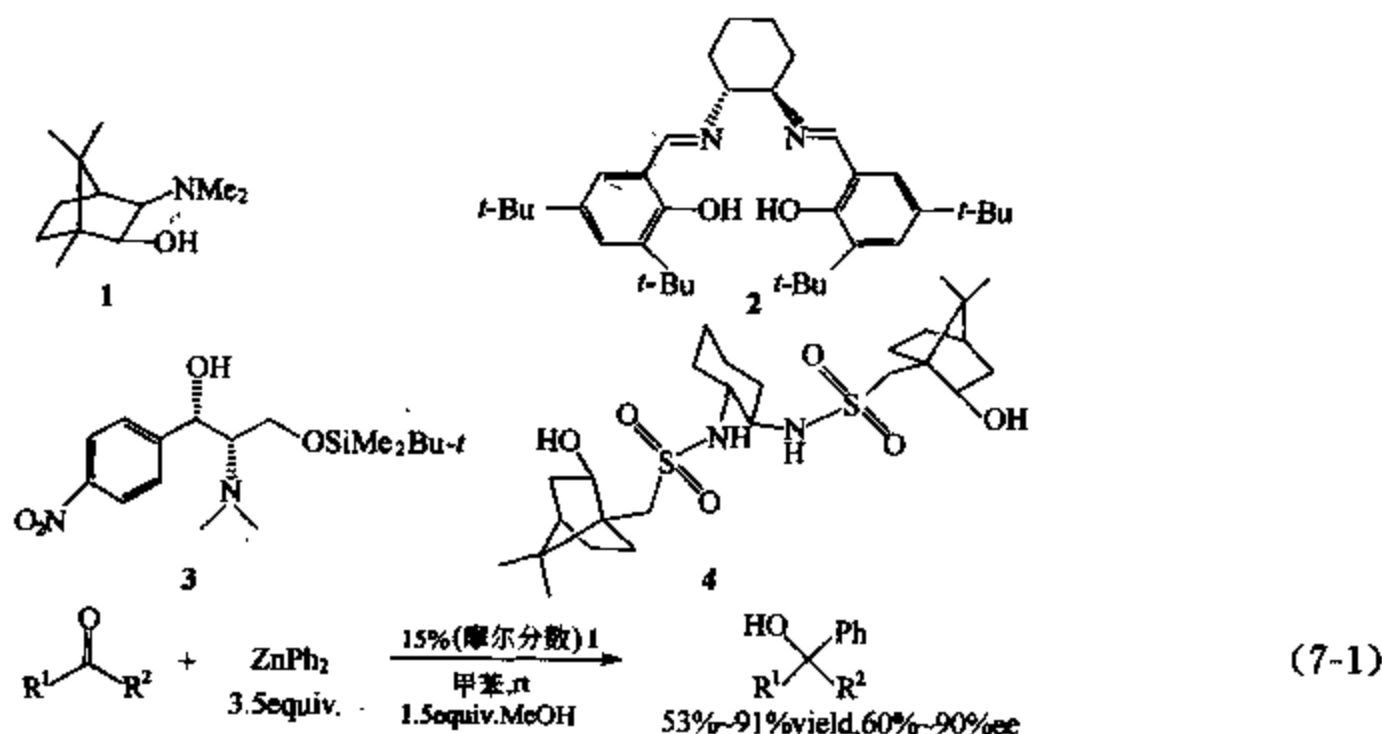
### 7.3 不对称催化反应研究的新发展

迄今为止，许多较为重要的已经实现不对称催化转化的反应过程只解决了部分问题，如对于环氧化反应，虽然已经发展了很多成功的催化体系，但对于末端烯烃的对映选择性环氧化还没有通用的有效体系。对于公认已经发展得非常成熟的不对称催化氢化反应，仍然存在烷基酮的不对称还原问题没有解决，成功的手性金属催化剂的数目相当有限，而且所获得的结果与含有官能团酮的氢化相比，差距很大。不用说整个有机化学领域内的有机反应，仅就不对称 C—C 键形成反应而言，已经开发成功的体系远远少于尚待开发的体系。在大多数已经开发的不对称催化反应体系中，催化剂的效率低是一个普遍性的问题。因此，基于对反应机制的理解和认识，围绕解决催化剂的效率、选择性以及知识产权等问题，进行新型配体与新型催化剂的设计，开发新的不对称催化体系，是未来进行不对称催化研究的一个非常重要的方向。以下简要介绍几个新近开发的不对称催化反应体系，对于这些反应的研究虽然已取得一定进展，但远没有达到成熟的程度，希望这些介绍能起到抛砖引玉的作用。

#### 7.3.1 有机锌试剂对酮的加成反应

有机锌试剂对酮的加成反应是最简单的制备叔醇的途径，但由于酮较弱的亲电性，使得开发不对称催化的有机锌对酮加成反应的进程相当迟缓，远远落后于有机锌对醛加成反应的研究<sup>[74]</sup>。直到 1998 年，G C Fu 等使用高反应活性的二苯基锌和手性配体 **1** 才真正实现了催化意义上的加成反应 [式 (7-1)]<sup>[75]</sup>。该反应的成功在于甲氧基负离子的存在活化了锌的

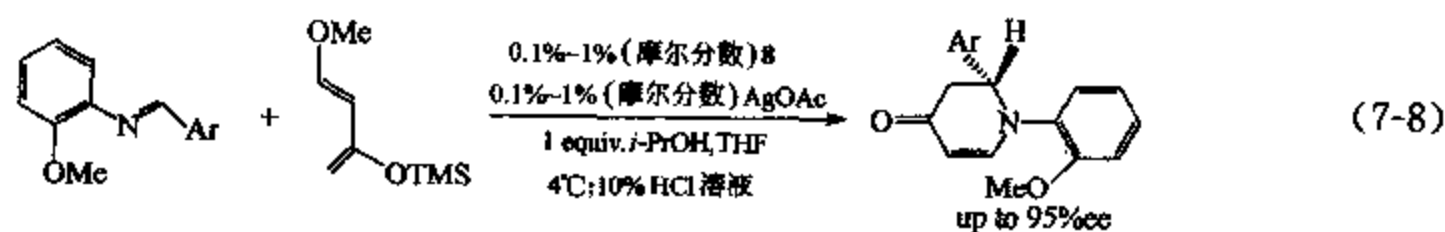
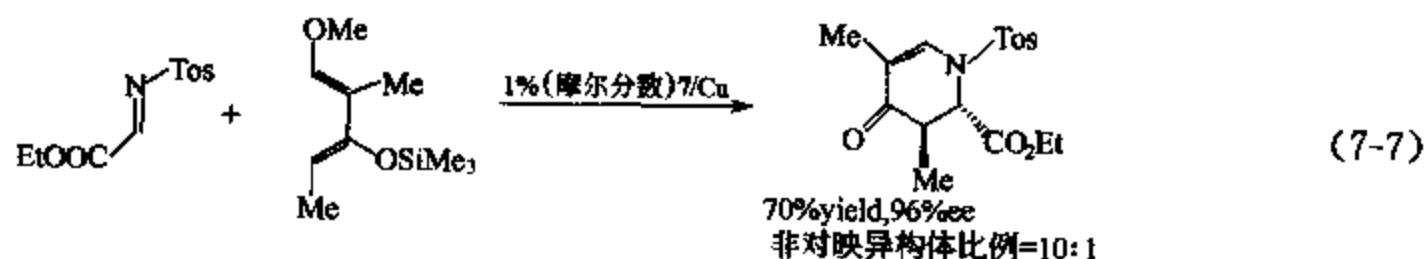
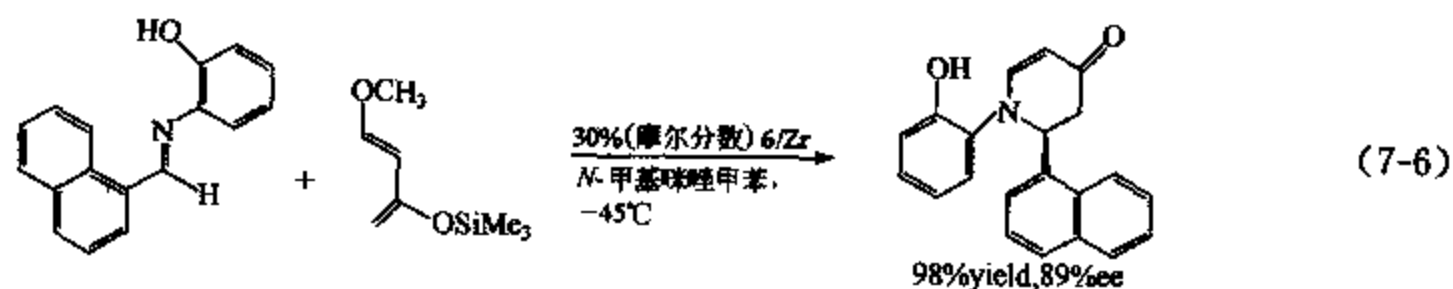
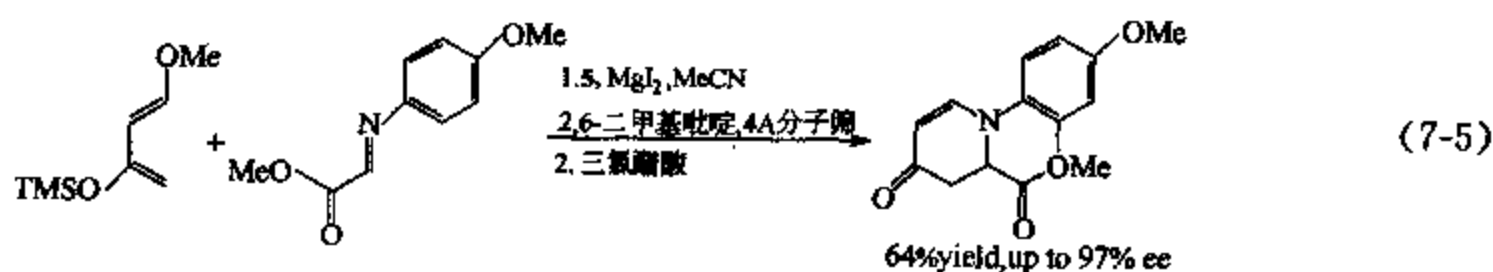
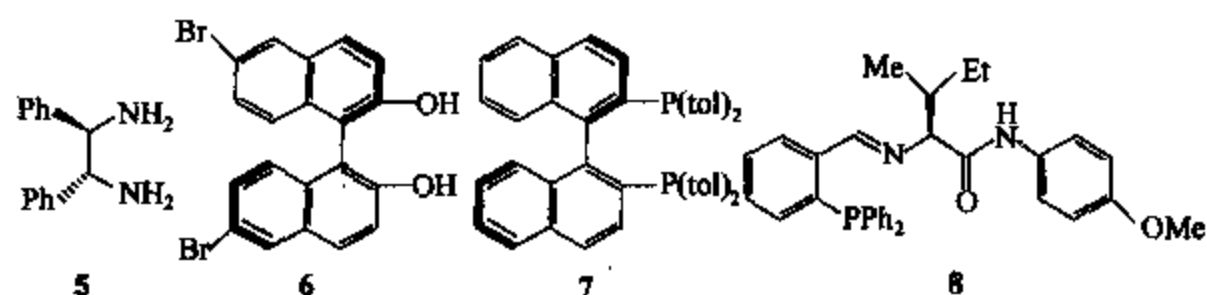
Lewis 酸性以及二苯基锌的高反应活性。根据这种设计策略, Cozzi 等用 Salen 配体 **2** 实现了酮的炔基化, 最高可以 89% 的产率和 80% 的 ee 值得到相应的加成产物 [式 (7-2)]<sup>[76]</sup>, 而姜标等则使用配体 **3** 发展了一个相对比较简单炔基化反应 [式 (7-3)], 但该反应的机制有待深入研究<sup>[77]</sup>。使用 4-Ti 催化剂, Walsh<sup>[78]</sup> 等成功发展了较为高效和高对映选择性的不对称催化体系, 在烷基锌对酮的加成反应中, 产率和对映选择性最高可分别达到 95% 和 99% [式 (7-4)]。应当看到, 尽管实现了锌试剂对酮加成的不对称催化反应, 但有些结果, 如烷基锌对  $\alpha$ -酮酸酯的加成反应, 还远不够理想, 因此, 发展新的配体以及寻找新的 Lewis 酸来促进这个反应仍然是急需解决的问题。



### 7.3.2 氮杂 Diels-Alder 反应

不对称氮杂 Diels-Alder 反应生成的含氮杂环, 可以被转化为功能化的光活性哌啶衍生物, 是相当有用的合成中间体, 因此开发不对称催化的氮杂 Diels-Alder 反应在合成化学领域备受重视, 但目前仅成功开发出 4 个不对称催化体系。几乎都是在 1998 年, Whiting 等用 DPEN/MgI<sub>2</sub> 体系 [式 (7-5)]<sup>[79]</sup>、Kobayashi 等用 BINOL-Zr 体系 [式 (7-6)]<sup>[80]</sup>、Jørgensen 等用 BINAP-Cu 体系 [式 (7-7)]<sup>[81]</sup> 催化亚胺与双烯的不对称环加成反应, 以满意的产率和对映选择性得到相应的产物, 但这些催化剂体系在大多数情况下需要 20%~

40% (摩尔分数) 的催化剂, 而且所用的亚胺底物都含有特殊的官能团, 不具有广泛的底物适应性。2003 年, Hoveyda 等发展了氮膦配体/Ag 不对称催化体系 [式 (7-8)]<sup>[27]</sup>, 这是迄今为止最好的催化体系, 催化剂的用量可以降至 0.1%~1% (摩尔分数), 而且最高可以大于 98% 的产率和 95% 的对映异构体过量得到相应的环加成产物; 与以前的几个体系相比, 具有更广的底物适用性。但在这个体系中, 所用的亚胺都是用邻甲氧基苯胺合成得到的, 按照一般意义上的不对称催化体系的通用性, 这个体系仍然需要进一步完善, 实现真正意义上的底物通用性。

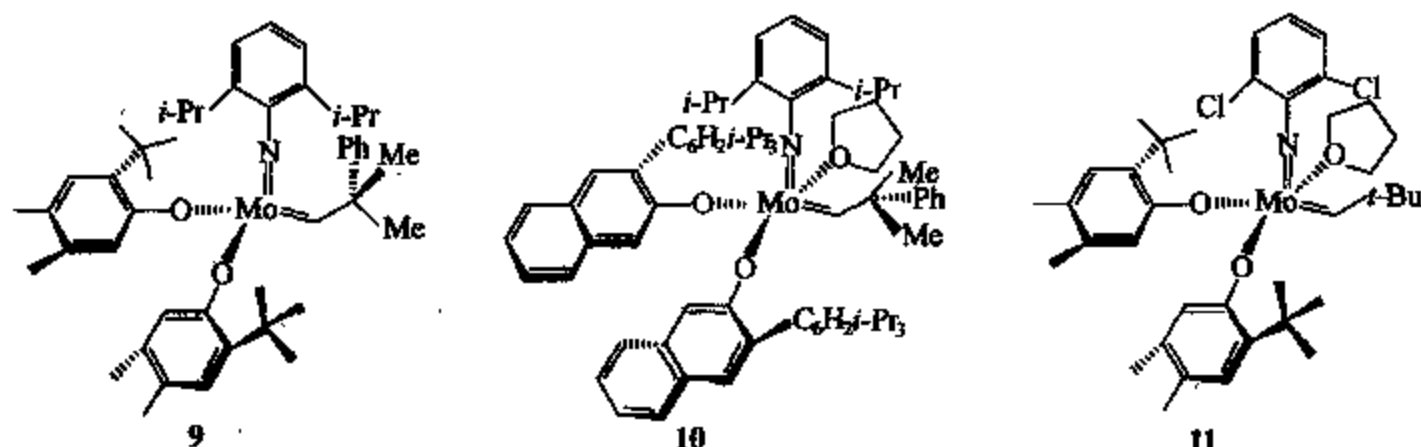


### 7.3.3 烯烃复分解反应

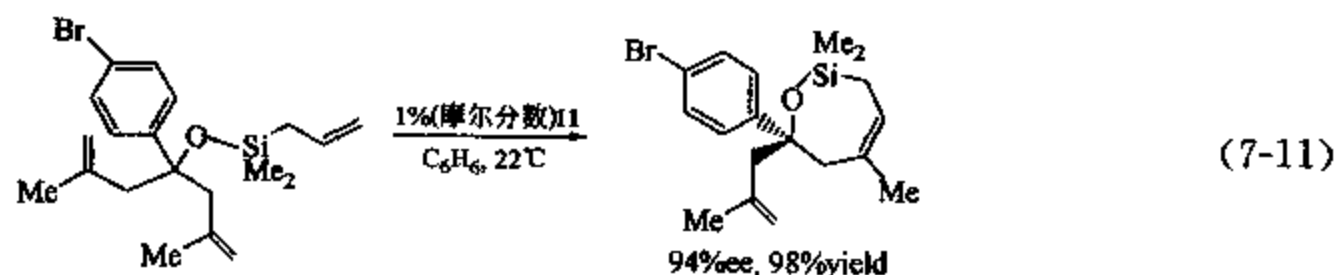
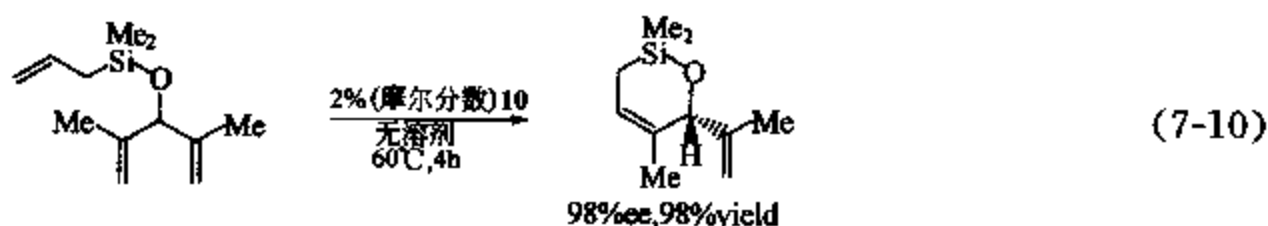
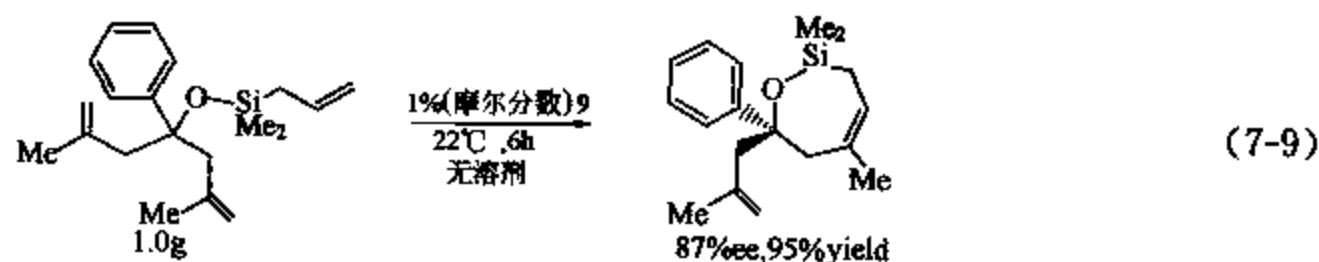
在现代化学合成中, 催化烯烃复分解反应已经成为最经常使用的化学转化之一。通过这种重要的反应, 可以方便、有效、快捷地合成一系列小环、中环、大环碳环或杂环分子。目前, 不对称催化烯烃复分解反应已经获得了成功, 正处于高速发展阶段, 已有综述对此进行了总结<sup>[82]</sup>。在不对称烯烃复分解反应中, 简单的非手性底物可通过骨架重排得到更复杂的手性分子, 通常用其他合成方法需要较长合成路线才能得到的分子可以方便地通过烯烃复分解反应直接得到。按照所使用的过渡金属, 已出现的烯烃复分解不对称催化剂可分为三种, 它们分别是钨催化剂、钼催化剂和钌催化剂, 其中钨催化剂使用较少<sup>[83]</sup>, 以下主要介绍钼

和钨催化剂。

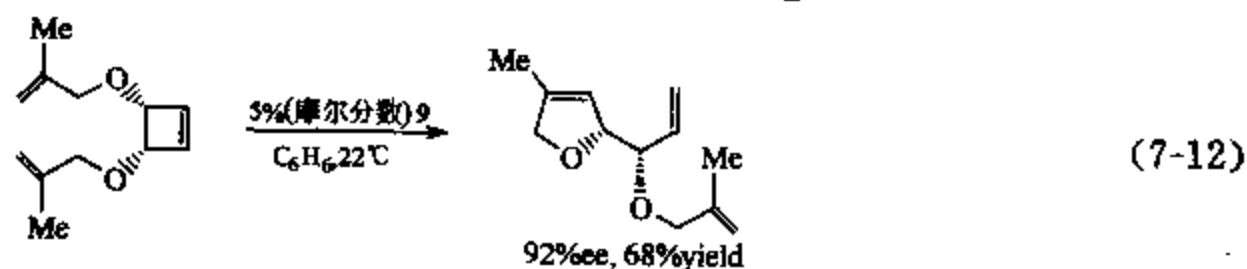
1993年, Schrock等第一次合成了光学纯烯烃复分解催化剂<sup>[84]</sup>, 由此拉开了不对称催化烯烃复分解反应发展的帷幕。在此后, 大量的高效钼催化剂被合成出来。已出现的钼催化剂结构中都含有手性联苯酚或联萘酚单元, 因此, 它们的制备、筛选和优化很容易进行。

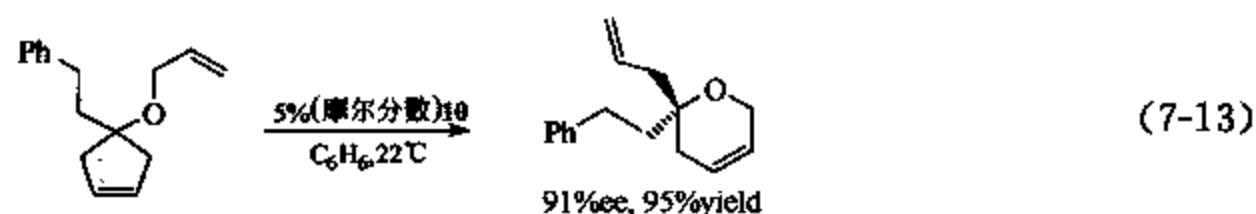


在关环烯烃复分解反应中, 钼催化剂具有良好的催化活性和对映选择性<sup>[85]</sup>。如式(7-9), 使用9可以在低催化剂用量和无溶剂的条件下得到利用其他方法很难合成的对映选择性化合物, 有很好的应用前景。与催化剂9结构类似的催化剂10和11用于不对称烯烃关环复分解反应[式(7-10), 式(7-11)], 可以很好的对映选择性和产率得到中环含硅和含氮杂环。

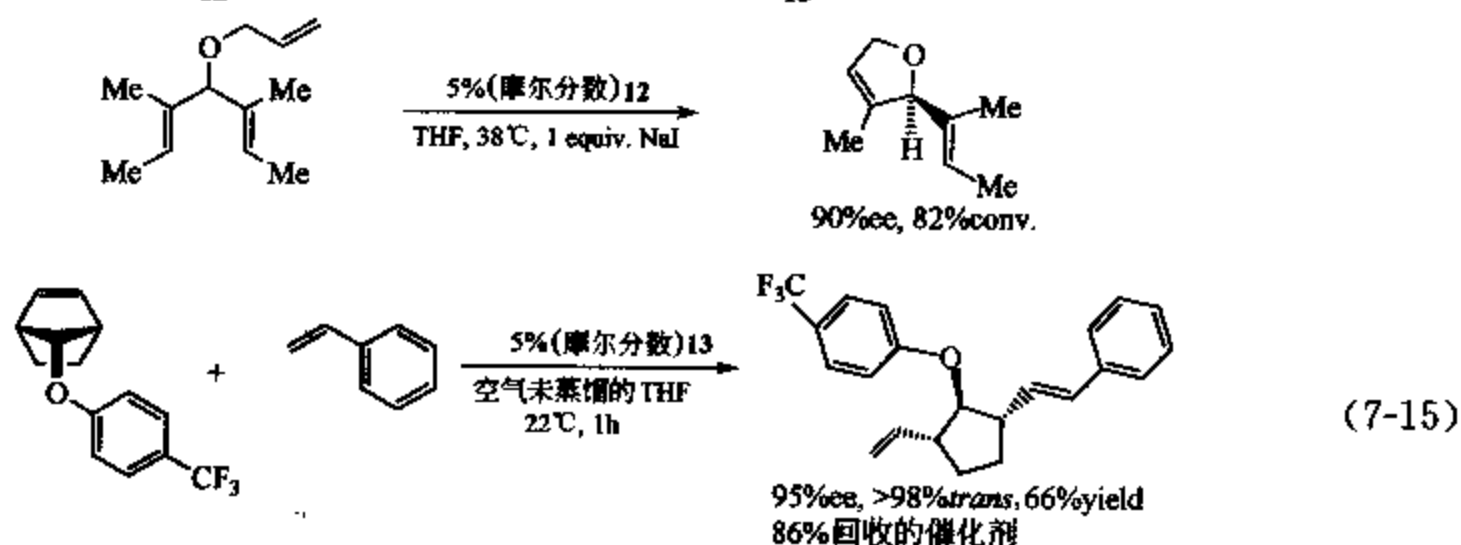
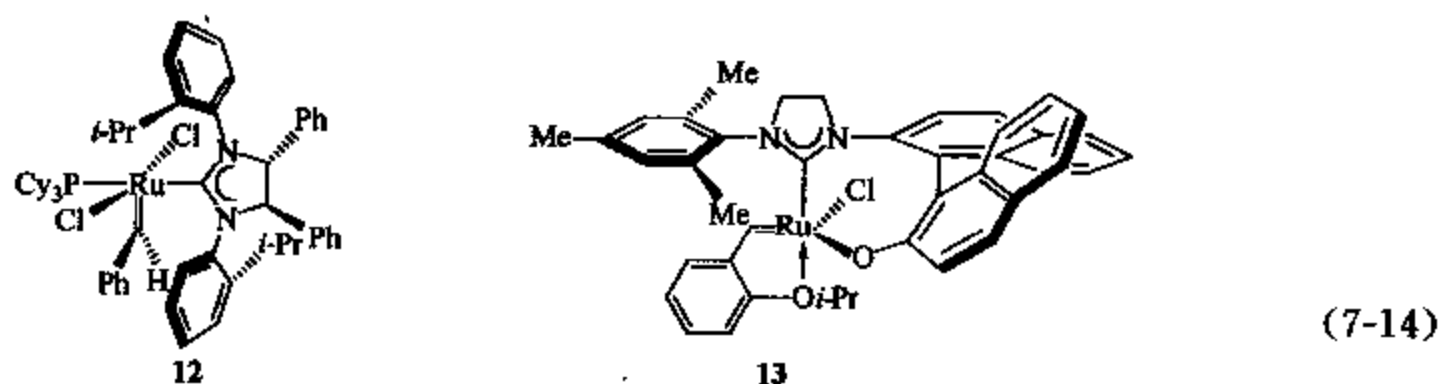


相对于不对称催化的烯烃复分解关环反应, 成功的开环复分解反应体系较少, 但烯烃复分解开环反应能够提供具有特殊结构的反应产物, 因此更多的不对称催化的烯烃开环复分解反应体系必将在不久的将来出现。2000年, Hoveyda等报道了第一例开环复分解反应, 如式(7-12)所示, 反应可能从底物的末端烯开始, 然后进行一个涉及环烷烯的不对称烯烃复分解的关环反应, 使用5% (摩尔分数) 的催化剂9, *meso*-三烯底物可以92% ee和68%的产率得到相应的二氢呋喃衍生物<sup>[86]</sup>。使用5% (摩尔分数) 的催化剂10, 可以91% ee和95%的产率得到含一个叔醚单元的不饱和吡喃杂环分子[式(7-13)]<sup>[87]</sup>。





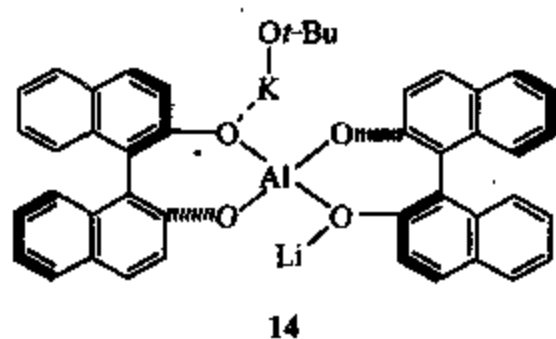
与手性钼催化剂相比,用于不对称烯烃复分解反应的钨催化剂的发展只是在最近才取得了一些成功。2001年, Grubbs 等报道了第一个用于烯烃复分解反应的钨催化剂 **12**, 如式 (7-14) 所示, 在最优化的反应条件下, 可以 90% ee 和 82% 的转化率得到相应的复分解产物, 与钼催化剂相比, 其不对称催化效果要逊色一些<sup>[88]</sup>。最近, Hoveyda 等报道钨卡宾催化剂 **13**, 可以大于 98% 的非对映选择性制备该催化剂, 而且可用不经过纯化的溶剂在柱色谱上纯化<sup>[89]</sup>。如式 (7-15) 所示, 在 0.5% (摩尔分数) 的催化剂 **13** 催化下, 可以 95% ee 和 66% 的产率以及大于 98% *trans* 的选择性得到相应产物。值得一提的是, 催化剂 **13** 在空气中是稳定的, 在未经纯化的溶剂中也能催化反应, 并且可以循环使用, 显示了很好的应用前景。可以预见, 不对称烯烃复分解反应的研究在未来将获得更大的发展<sup>[90]</sup>。



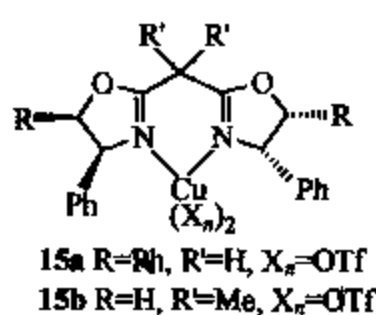
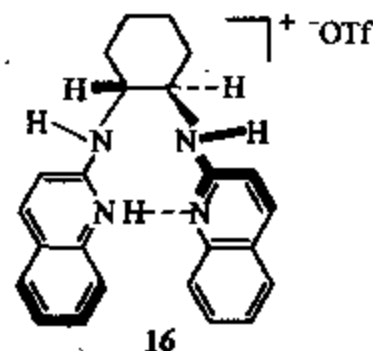
#### 7.3.4 aza-Henry 反应

手性 1,2-二胺是一类重要的化合物, 是合成手性配体和作为不对称合成手性辅剂的关键中间体。aza-Henry 反应是合成邻二胺的一种较好途径, 因此开发不对称催化的 aza-Henry 反应很受人们的青睐<sup>[91]</sup>。1998 年, Anderson 等对该反应进行了有益尝试, 可以高的产率和非对映选择性得到相应产物, 并且观察到亚胺和硝基烷烃可在 Brønsted 酸的存在下进行反应, 后来又发现 Lewis 酸, 如  $\text{BF}_3$  和  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  也可以催化这个反应<sup>[92]</sup>。在这些研究的基础上, Shibasaki 和 Jørgensen 等分别开发成功了不对称催化的 aza-Henry 反应。Shibasaki 等利用杂双金属催化剂 **14** 既有 Brønsted 碱和 Lewis 酸的性质, 成功实现了不对称催化的 aza-Henry 反应<sup>[93]</sup>。如式 (7-16) 所示, 在最优化的反应条件下, 可以 90% 的产率和大于 80% ee 得到相应的产物 (*syn* : *anti* = 6 : 1)。反应完成后, 通过还原硝基和水解就可得到邻二胺。但这个反应体系适用的底物范围太窄, 可以应用的空间有限。Jørgensen 小组发

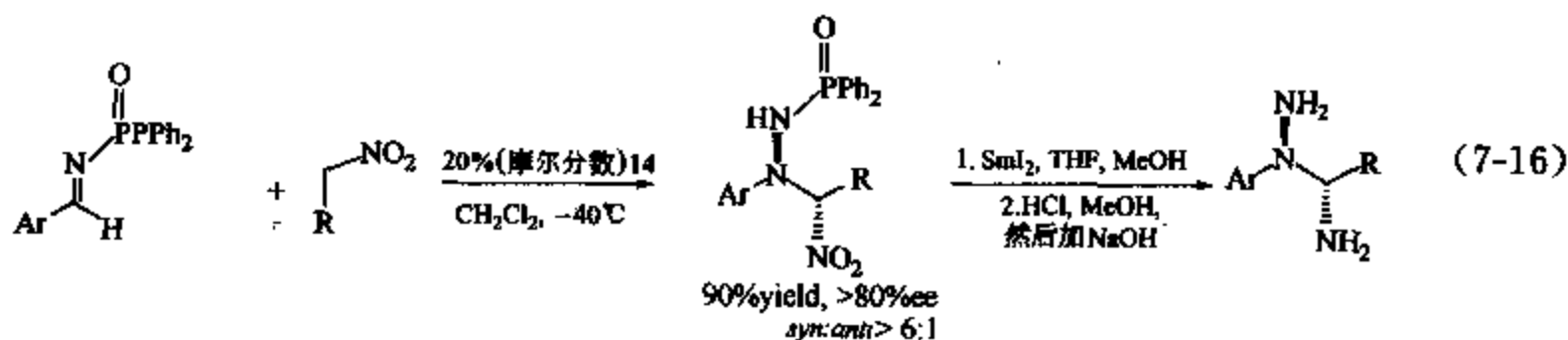
展的不对称催化体系是一个突破性的进展<sup>[94]</sup>。如式(7-17), 他们使用手性 BOX-Cu 催化剂 15, 在  $\text{Et}_3\text{N}$  的存在下, 室温条件下, 可以优秀的产率和立体选择性得到相应产物。赤式产物: 苏式产物 > 92 : 8, 赤式产物的对映异构体过量值大于 93%, 苏式产物的 ee 值大于 80%, 产率在 60%~87% 之间。硝基通过 Raney-Ni 催化还原, 反应产物可方便地被转化为邻二胺衍生物, 进一步转化可以得到非常有价值的合成中间体  $\alpha, \beta$ -二氨基羧酸。最近, Johnston 等成功开发了手性质子 16 催化的不对称 aza-Henry 反应<sup>[95]</sup>, 在  $-20^\circ\text{C}$  条件下, 可以中等的产率和较好的立体选择性得到相应产物, 产物的对映异构体过量值最高可达 95%, 顺反比最高为 19 : 1 [式(7-18)]。



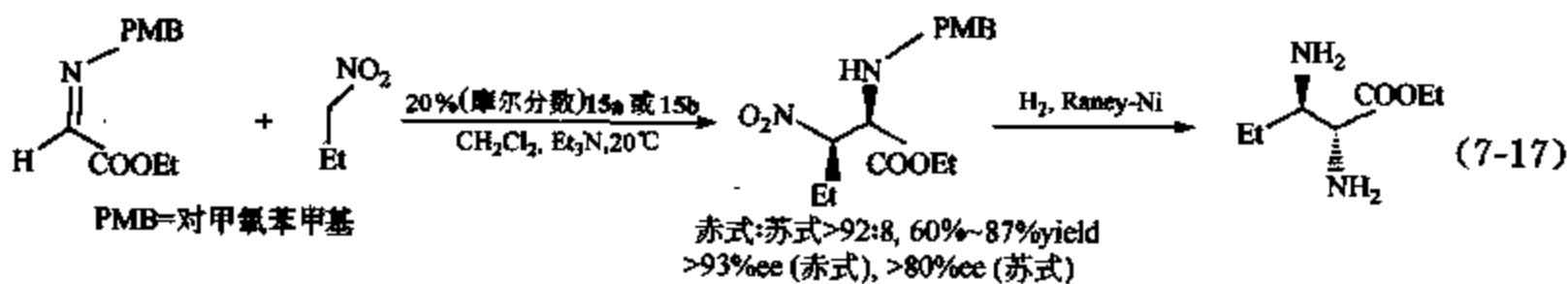
14

15a R=Ph, R'=H, X=OTf  
15b R=H, R'=Me, X=OTf

16

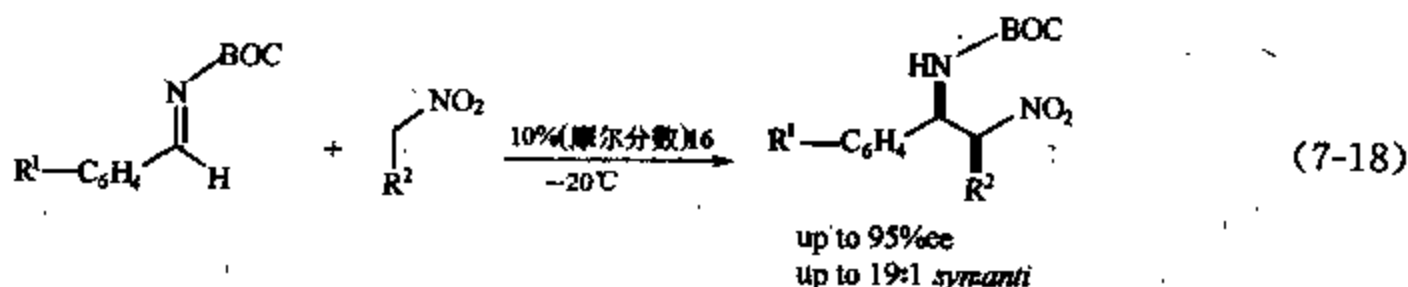


(7-16)



(7-17)

PMB=对甲氧苄基

赤式:苏式>92:8, 60%~87%yield  
>93%ee (赤式), >80%ee (苏式)

(7-18)

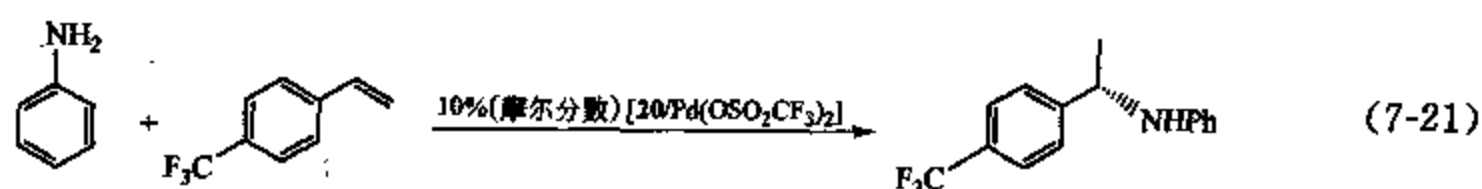
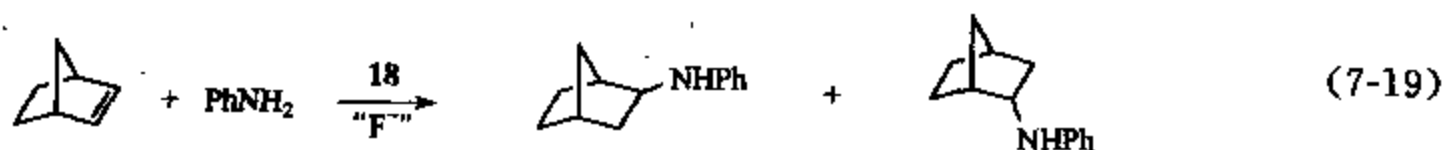
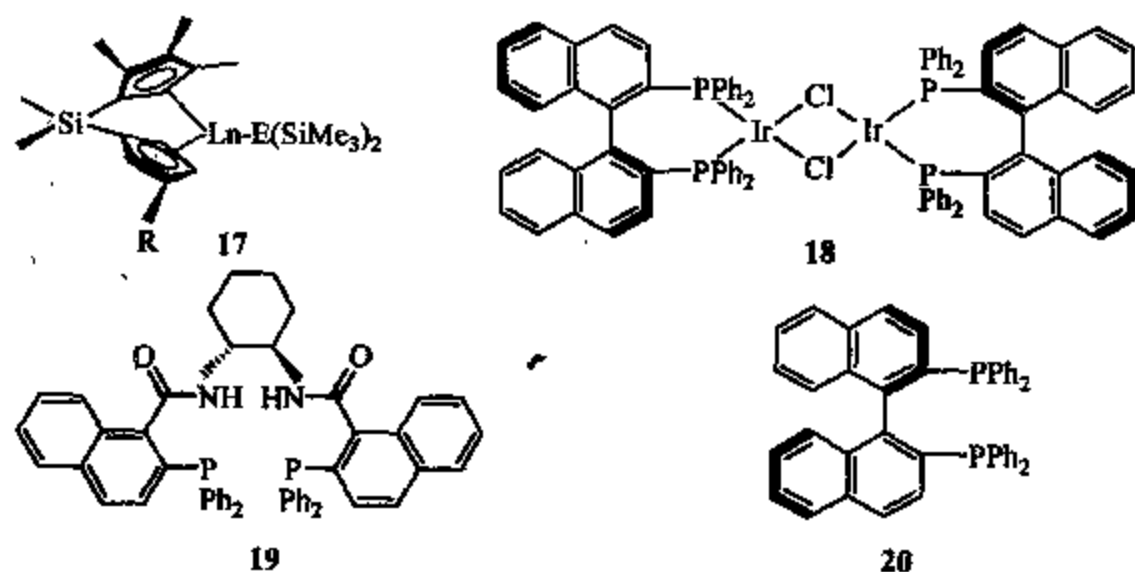
up to 95%ee  
up to 19:1 *syn:anti*

### 7.3.5 烯烃的氢氨化反应

采用一般的化学反应, 胺通常需要多步合成才能得到, 而烯烃的氢氨化反应可直接得到胺, 因此该类反应符合原子经济性原则。发展不对称催化的氢氨化反应更有价值, 可以取代目前所使用的用手性源或手性辅助试剂获得手性胺的途径, 更为简洁、实用和高效<sup>[96]</sup>。Marks 等较早开展了不对称氢氨化的研究, 用催化剂 17, 在  $-30^\circ\text{C}$  下, 催化 2,2-二甲基-1-氨基-戊-4-烯的氢氨化反应可以 74% 的对映异构体过量值得到分子内氨化产物<sup>[97]</sup>。Togni 等使用氯桥联的手性钨催化剂 18, 用氟离子作为共催化剂催化降冰片烯和苯胺的氢氨化反应<sup>[98]</sup>, 可以最高 95% 的对映选择性得到相应的产物 [式(7-19)]。如式(7-20)所示, Hartwig 等发展了 19-钨催化剂催化的 1,3-二烯与苯胺的不对称催化反应, 反应可以最高

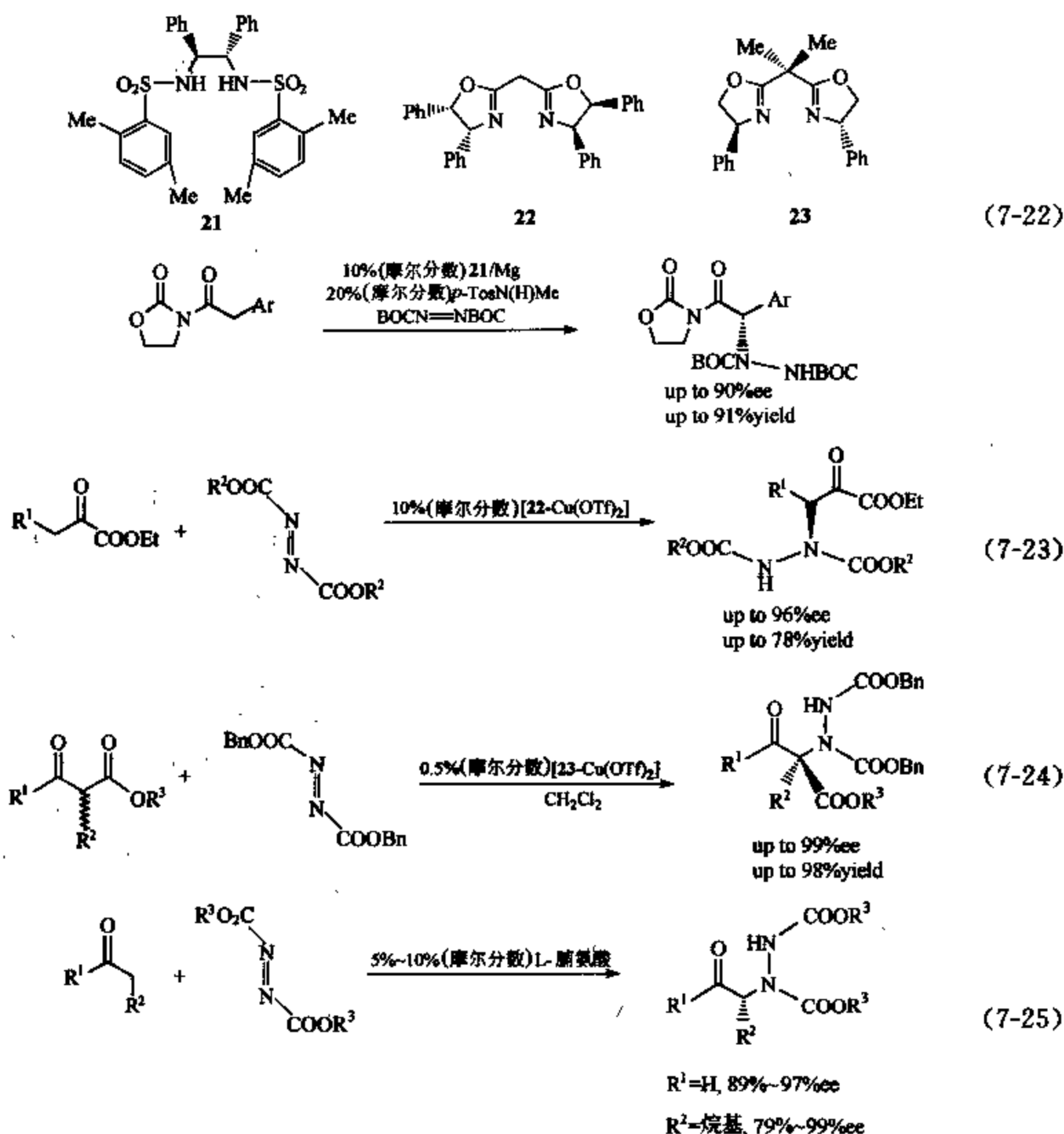


95%的对映异构体过量得到相应的产物<sup>[99]</sup>。此外,钯催化剂催化苯乙烯类化合物和苯胺的不对称催化氢氨化反应也获得了成功,用(S)-BINAP (20)作为手性配体,在三氟甲基苯乙烯和苯胺的氢氨化反应中,室温条件下,可以81%的产率和81%的对映异构体过量值得到相应的加成产物[式(7-21)]<sup>[100]</sup>。不对称催化的氢氨化反应是不对称催化领域最具挑战性的领域之一,目前只有很少数的手性催化剂可以催化这个反应,而且这些催化剂的适用范围有限;作为合成手性胺最具吸引力的途径之一,发展新的不对称催化氢氨化反应体系是迫切需要解决的问题。



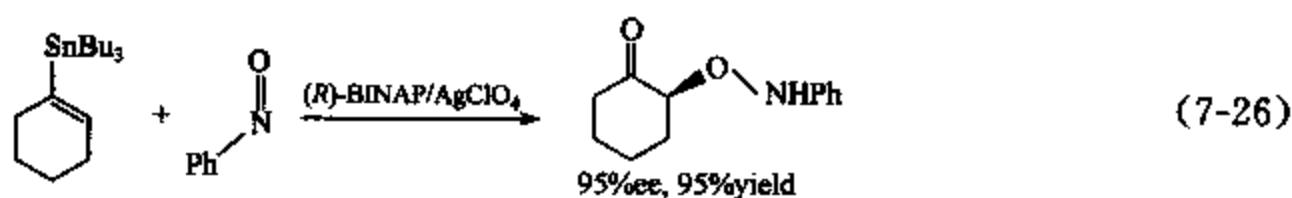
### 7.3.6 羰基 $\alpha$ -位的氨化反应

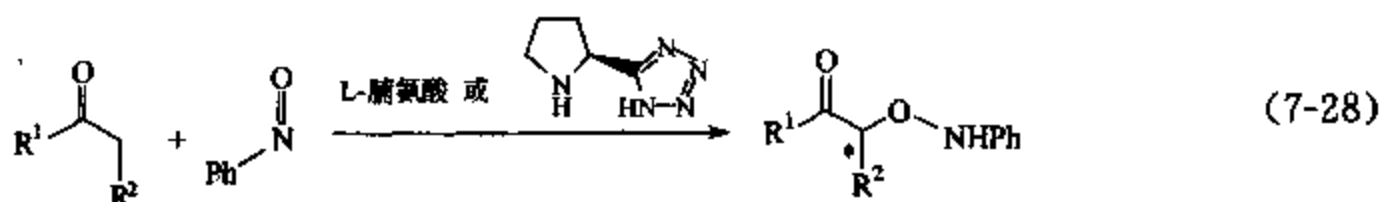
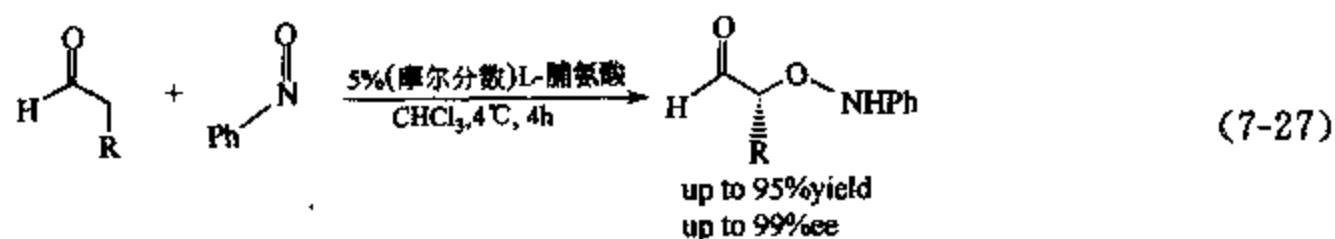
手性含氮化合物是一类重要的合成中间体和生物活性化合物,羰基化合物的 $\alpha$ -位氨化反应是合成含氮化合物非常有效和方便的方法。目前,烯醇、烯醇酯、烯醇硅醚等的不对称氨化反应已经有较大发展,但羰基化合物的直接不对称 $\alpha$ -氨化反应还相当少见<sup>[42g]</sup>。在不对称 $\alpha$ -氨化反应中,最初使用的催化体系一般是金属参与的反应体系。如式(7-22),Evans等使用手性配体21和镁形成的催化剂实现了羰基化合物的直接不对称 $\alpha$ -氨化反应,反应可以最高91%的产率和90%的对映异构体过量值得到相应的产物<sup>[101]</sup>,但这个反应的底物范围相当有限,仅适用于如图22所示的特定结构的底物。Jørgensen等发展的BOX-Cu催化剂则有较宽的底物范围,可用于 $\alpha$ -和 $\beta$ -酮酸酯的直接氨化,能以良好到优秀的对映选择性得到相应的氨化产物[式(7-23),式(7-24)]<sup>[102]</sup>。2002年,Jørgensen<sup>[103]</sup>和List<sup>[104]</sup>几乎同时报道了非常简单和高效的不用金属的有机分子催化的醛的 $\alpha$ -氨化反应[式(7-25)],后来,Jørgensen等又将这种催化体系扩展至酮的氨化反应<sup>[105]</sup>,获得了非常优秀的立体选择性。与前述的金属催化剂相比,这种有机分子催化剂适用的底物范围更广,是获得光学活性 $\alpha$ -氨基羰基化合物较为简单的一条途径。



### 7.3.7 羰基化合物的 $\alpha$ -氨基氧化反应

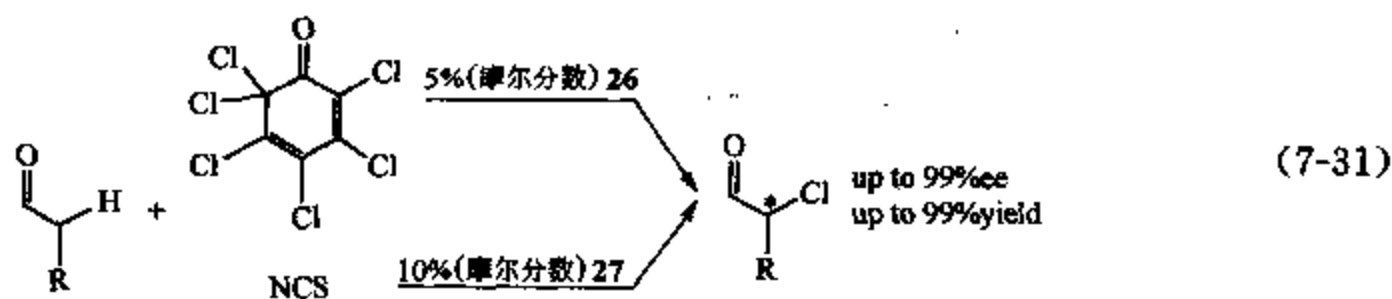
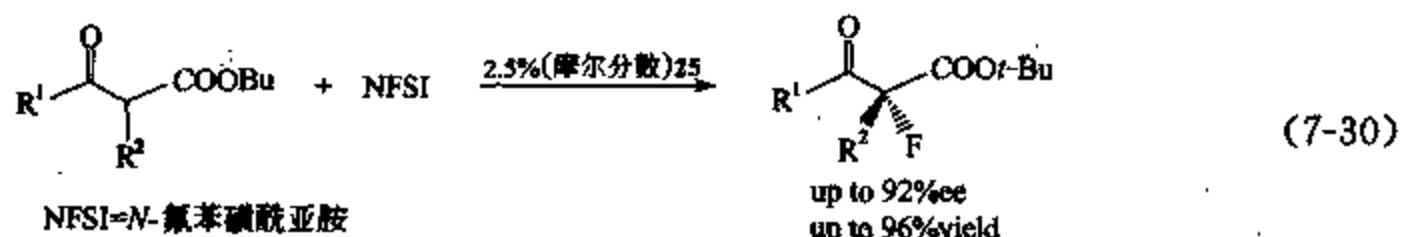
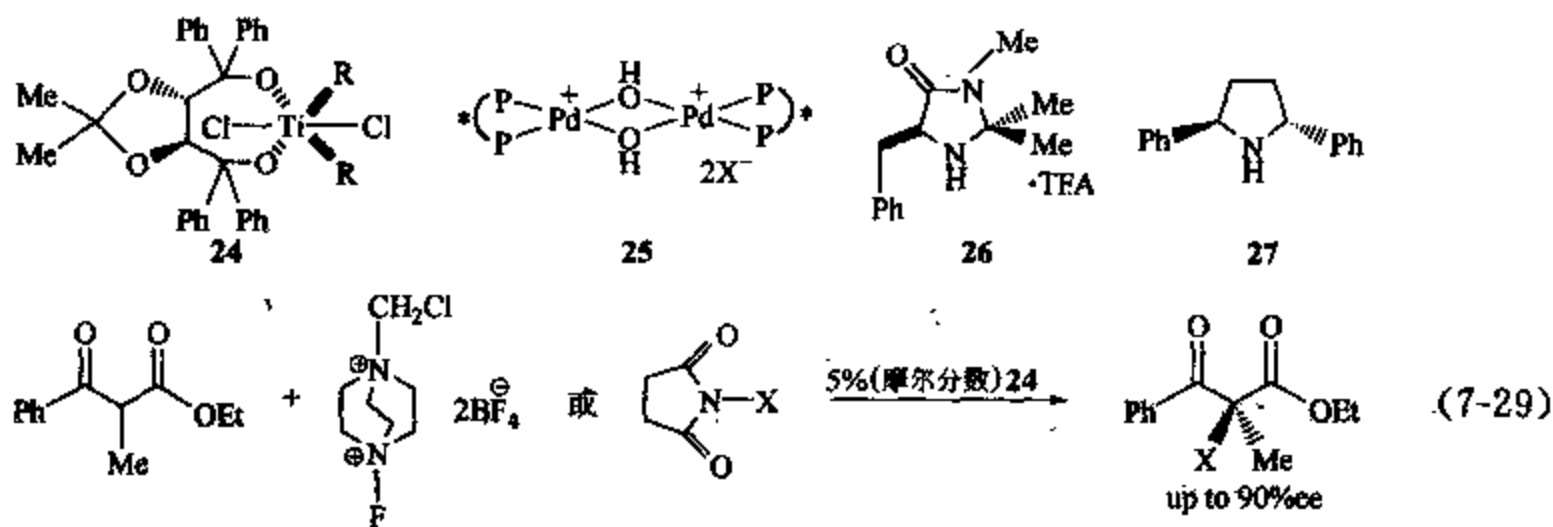
羰基化合物进行氨基氧化反应 (aminooxylation) 生成的手性产物可以进一步被还原成 1, 2-二醇, 而 1, 2-二醇是合成生物活性天然产物和合成药物的一种重要中间体, 因此, 羰基化合物的  $\alpha$ -氨基氧化反应在近两年受到了特别关注, 比较成功的催化体系相继出现<sup>[106]</sup>。Yamamoto 等用 BINAP/Ag 催化剂催化烯醇衍生物与亚硝基化合物的反应, 可以 95% 的产率和 95% 的对映选择性得到酮的  $\alpha$ -氨基氧化产物 [式 (7-26)]<sup>[107]</sup>。2003 年, Zhong<sup>[108]</sup> 和 MacMillan<sup>[109]</sup> 分别报道了 L-脯氨酸催化的醛的  $\alpha$ -氨基氧化反应, 可以最高 95% 的产率和 99% 的对映异构体得到相应的产物 [式 (7-27)]。最近, Bøgevig 等<sup>[110]</sup> 和 Hayashi 等<sup>[111]</sup> 用 L-脯氨酸, Yamamoto 等使用由四氢吡咯衍生得到的四唑催化酮的  $\alpha$ -氨基氧化反应也获得了成功, 可以优秀的对映选择性获得相应产物 [式 (7-28)]<sup>[112]</sup>。





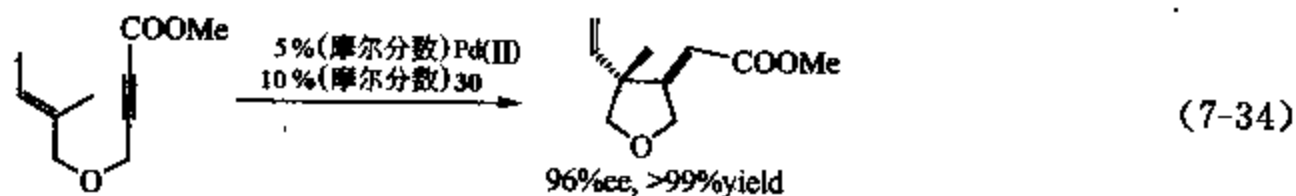
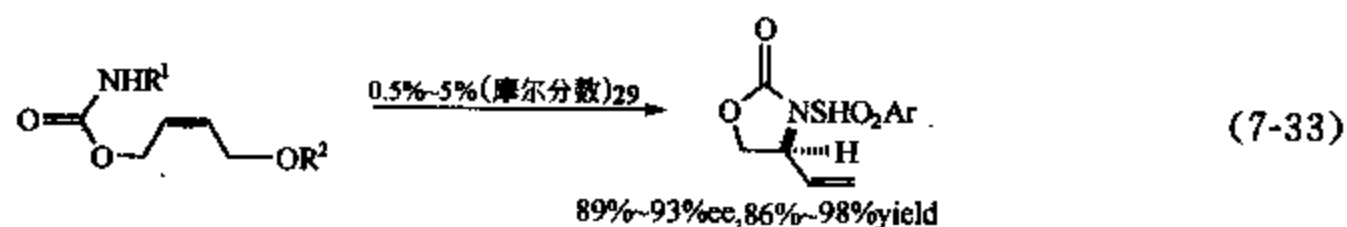
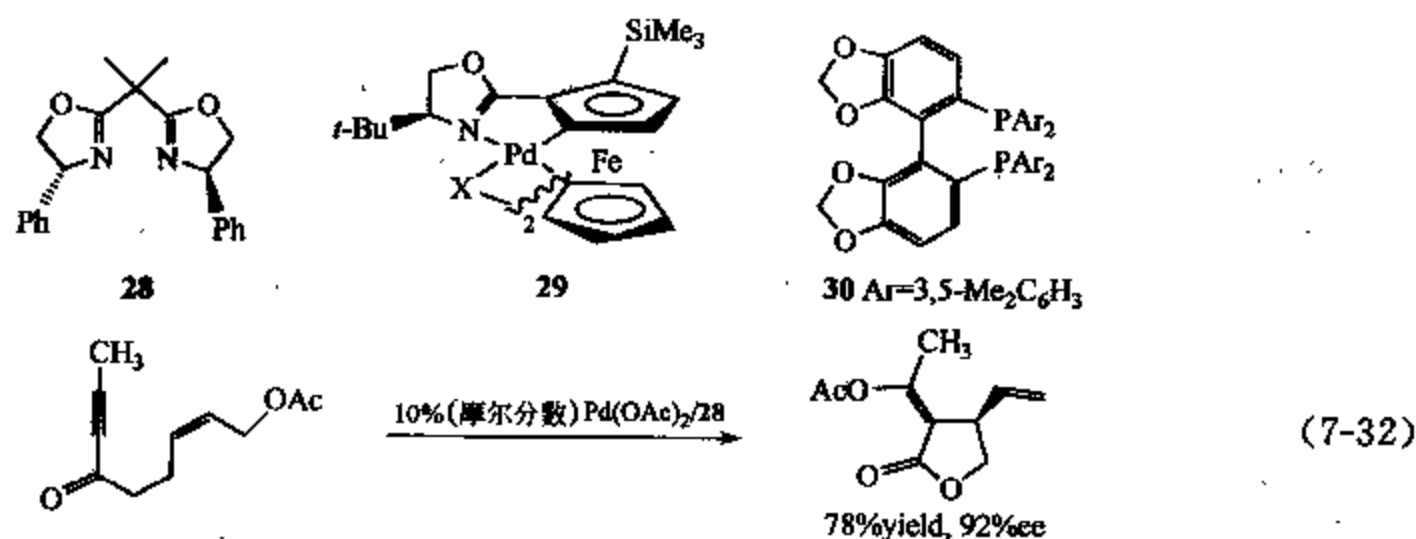
### 7.3.8 不对称卤化反应

含卤化合物在合成化学中是非常重要的合成中间体,因此,研究和发展不对称催化的卤代反应具有重要意义。2000年, Togni 等报道了第一例不对称催化的卤代反应,迈出了研究不对称催化卤代反应的第一步。在  $\alpha$ -烷基-1,3-二羰基化合物的氟化反应中,用 TADDOL-Ti 催化剂可以最高 90% 的对映异构体过量值得到相应产物 [式 (7-29)]<sup>[113]</sup>。2002 年, Sodeoka 等使用类似的策略用 BINAP-Pd (II) 催化剂催化  $\alpha$ -酮酯的不对称氟化,可以最高 96% 的产率和 92% 的对映异构体过量值得到相应的氟化产物 [式 (7-30)]<sup>[114]</sup>。在 Togni 等的研究报道之后, Lectka 等开始了不对称卤化研究,主要是氟化反应<sup>[51]</sup>。他们采取了不同的研究策略,不用金属而直接使用辛可纳生物碱催化反应。在酰氯的不对称氟化反应中,可以良好的产率和最高 99% 的对映异构体过量值得到相应的产物。最近, MacMillian<sup>[62f]</sup> 和 Jørgensen<sup>[63a]</sup> 几乎同时报道了有机分子催化的醛的  $\alpha$ -氟化反应,与 Lectka 等相比,他们使用的催化剂更简单,底物更具有普遍意义。使用 5%~10% 的催化剂,可以 70%~99% 的产率和最高 97% 的对映异构体过量值得到相应产物 [式 (7-31)]。



### 7.3.9 Pd(II) 催化的不对称反应

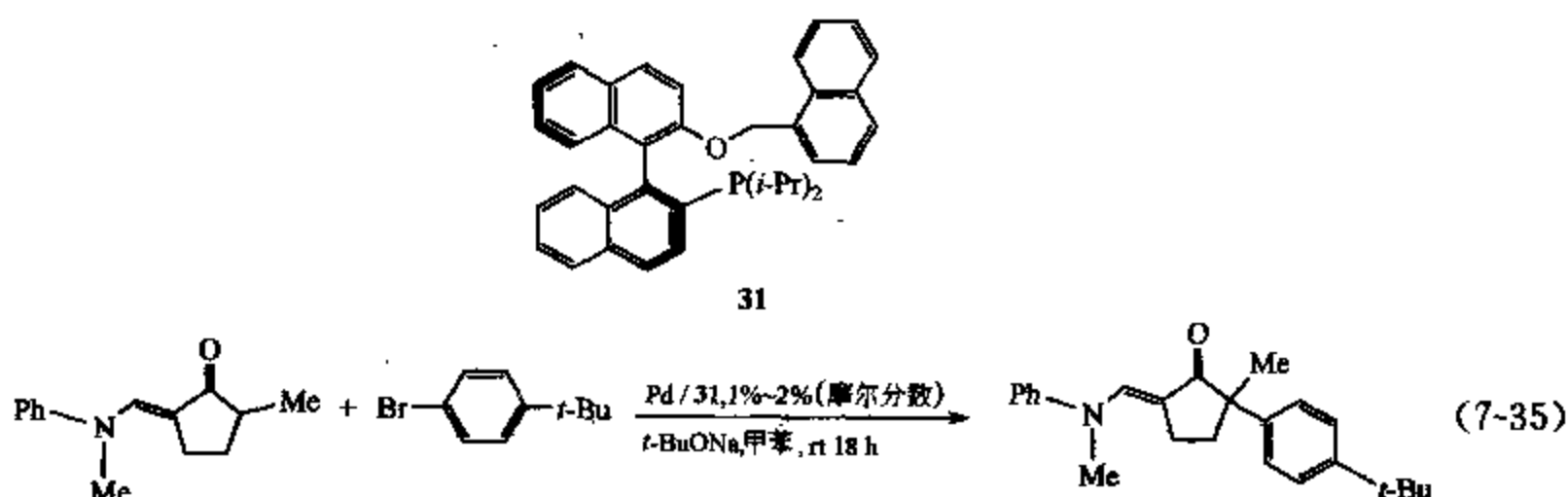
在钯催化的众多不对称反应中, Pd(0) 占据主导地位, 尽管 Pd(II) 配合物也能够催化一系列有用的反应, 而且二十多年前就已报道了 Pd(II) 配合物催化的反应, 但 Pd(II) 催化的不对称反应直到最近几年才受到广泛的关注, 得到了一定的发展。在制备极具合成价值的碳环和杂环化合物的各种方法中, 过渡金属催化的烯和炔的环化反应是一个高效的合成手段。2000 年, 陆熙炎等报道了 Pd(II) 催化的烯炔酯的不对称环化反应, 使用咪唑啉类手性配体, 在优化的条件下, 可以良好的产率得到相应的丁内酯, 对映异构体过量值最高可以达到 92% [式 (7-32)]<sup>[115]</sup>。在后续的研究中, 使用类似的催化剂, 适用的底物范围得到进一步的扩展, 有关偶联反应的机理研究也给予了一定的关注<sup>[116]</sup>。Overman 等使用环钯催化剂, 催化(Z)-2-丁烯-1,4-二醇衍生物的环化反应, 可以 89%~93% 的对映选择性和 86%~98% 的产率得到烯基取代的 2-咪唑啉酮类化合物, 而且该方法还适用于烯基取代的 2-咪唑啉酮类和 2-吡咯啉酮类化合物的合成 [式 (7-33)]<sup>[117]</sup>。Mikami 等报道了 Pd(II) 催化的 1,6-烯炔的烯型碳环化反应, 可以大于 99% 的产率和 96% 的对映选择性得到五元杂环 [式 (7-34)]<sup>[118]</sup>。



### 7.3.10 酮的 $\alpha$ -芳基化反应

许多天然产物、潜在的药物分子以及合成中间体等在羰基的  $\alpha$ -位都有一个芳基基团, 因此通过偶联反应直接在羰基的  $\alpha$ -位引入芳基具有重要的意义<sup>[119]</sup>。酮的  $\alpha$ -芳基化反应是获得目标分子的有效途径, 但目前不对称催化的酮的  $\alpha$ -芳基化反应还处在发展的初期阶段, 只有很少数的报道。1998 年, Buchwald 等首次报道了 BINAP-Pd 催化的酮的芳基化反应, 在最优化的条件下, 可以 98% 的对映异构体过量值得到相应产物。但是这种偶联方法有一定的缺点, 例如反应温度太高 (100℃), 催化剂用量过大 [一般需要 10%~20% (摩尔分数) 的催化剂], 产物中的亚苄基保护基很难脱掉等<sup>[120]</sup>。后来, 该组报道了另一个改进的

催化体系，用如式 (7-35) 所示底物和 MOP 型手性配体 **31**，反应在室温下就可进行，催化剂用量也降至 1%~2% (摩尔分数)，最高可以 93% 的对映异构体过量值得到产物<sup>[121]</sup>。很显然，上述催化体系存在很大一个问题，即它们的底物适用范围太窄，只适用于特定结构的底物，因此，研究和发 展能够用于简单羰基化合物  $\alpha$ -位芳基化的催化体系仍是一个具有挑战性的课题。



## 7.4 不对称催化领域中的若干新概念和新方法

一个新概念的提出所产生的影响远比发现一个新的催化剂或催化反应体系重要得多，如何在系统和深入的研究工作基础上提出新的概念乃至新的理论来指导未来的研究工作，是一项极富挑战性的工作。同时利用已经提出的一些新概念作为理论指导，进行新型手性催化剂和新的不对称催化反应的设计，也将是十分有意义的工作。两个方向的发展是相互促进的。

### 7.4.1 非线性效应与不对称放大

在不对称催化反应中，产物的对映异构体过量通常情况下与催化剂中配体的对映异构体过量成正比。但是在某些情况下，二者之间并非线性关系 (图 7-6)，Kagan 将这种现象称为非线性效应 (non-linear effect)<sup>[122]</sup>。例如在氨基醇 DAIB 催化的二乙基锌对苯甲醛的反应中，使用光学纯的手性配体可以获得 98% ee 值的产物，而使用 15% ee 值的 DAIB 催化此反应，产物的 ee 值就可达到 95%，即存在 (+)-非线性效应，Noyori 和 Oguni 称之为不对称放大 (asymmetric amplification)<sup>[123]</sup>。这种现象通常归因于金属配合物的簇集或聚集，而真正的催化活性物种可能为单体<sup>[124]</sup>。这种现象在许多催化体系中都是存在的<sup>[125]</sup>。对于催化体系的非线性效应的研究，不但能够提供关于反应机理的深入认识<sup>[126]</sup>，还可以根据对反应机理的理解，利用外消旋配体通过加入光学活性添加物的策略设计新的催化剂体系<sup>[127]</sup>。

### 7.4.2 不对称毒化与不对称活化

一般说来，对于催化不对称反应，为了获得高光学纯度的产物，通常使用光学纯的催化剂。光学纯的催化剂由光学纯的手性配体和金属制备，而消旋配体一般都比对映纯的配体便宜，因此使用消旋的配体进行不对称催化将是一个非常理想的降低反应成本的策略。Brown、Yamamoto 和 Faller 提出了一种称为“不对称毒化” (chiral poisoning) 的方法<sup>[128]</sup>，即在外消旋催化剂中，加入光学活性分子作为毒化剂，通过分子识别，使外消旋催化剂中的一种对映体失去活性，而另一种对映异构体成为催化反应的活性成分，因而生成光学活性产

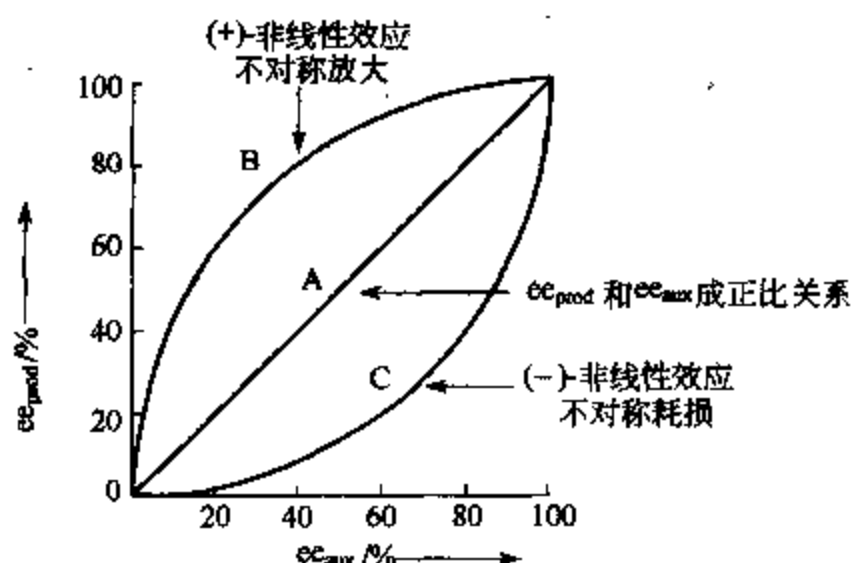


图 7-6 不对称反应中的线性和非线性效应

物（图 7-7）。在理想状态下，毒化剂选择性地和配体中的一种异构体结合，剩下的另一种对映异构体催化反应。实际情况下，这种完全选择性地结合是不可能的，在催化反应中，两种对映异构体同时被毒化，但是一种异构体被抑制的程度要远超过另一种异构体，从而使反应的对映选择性得到提高，但该方法的局限性是所得产物的光学纯度不可能超过使用光学纯催化剂时所得产物的光学纯度，总的转化数也将降低。Mikami 提出了在策略上与不对称毒化相对应的“不对称活化”（asymmetric activation）的概念<sup>[129]</sup>，采用不对称活化策略，一种外消旋或者光学纯催化剂可以被另外一种手性活化试剂（chiral activator）通过分子识别对映选择性地活化，从而催化反应生成光学活性产物。不对称活化策略较不对称毒化方法的优点是使用活化的催化剂能够较单独使用光学纯催化剂时生成更高对映异构体过量的产物。

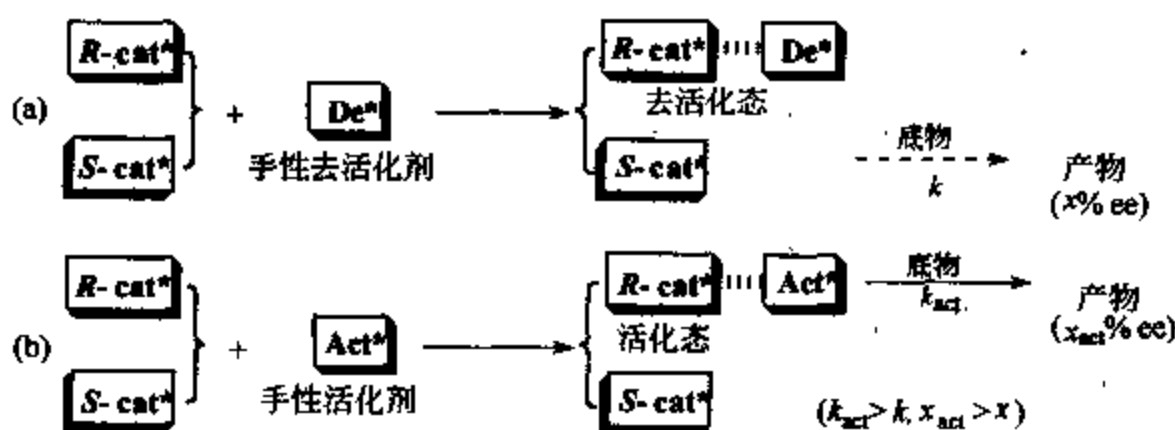


图 7-7 不对称毒化与不对称活化

不对称毒化和不对称活化概念的提出，为不对称催化的设计提供了一条更经济的途径，因为获得外消旋催化剂比光学纯催化剂要容易得多，而光学活性添加剂（毒化剂或活化剂）通常也是价廉易得的手性化合物。这些策略已经在许多体系中被证明是可行的，已经成为指导设计不对称反应催化剂的重要方法学<sup>[127, 130]</sup>。

#### 7.4.3 不对称自催化

“不对称自催化”（asymmetric auto-catalysis）是指产物本身作为手性催化剂促进的反应<sup>[131]</sup>。在不对称自催化反应中，由于手性配体和产物是相同的，因此在反应后无需分离产物和配体。如果在不对称自催化过程中同时存在手性放大效应（正非线性效应），反应初

期只需要很低光学纯度的产物（催化剂）存在，最后即可以获得极高 ee 值的产物。1995 年，Soai 等发表了该领域中里程碑式的工作，第一次例证了通过手性放大的不对称自催化反应<sup>[132]</sup>。Soai 等最近的报道充分说明了这种不对称自催化过程的手性放大作用，用约 0.00005% ee 的催化剂催化不对称反应，生成的产物作为自催化剂催化反应，经过三次不对称放大，就可以得到大于 99.5% ee 的嘧啶基烷醇产物（图 7-8）<sup>[133]</sup>。

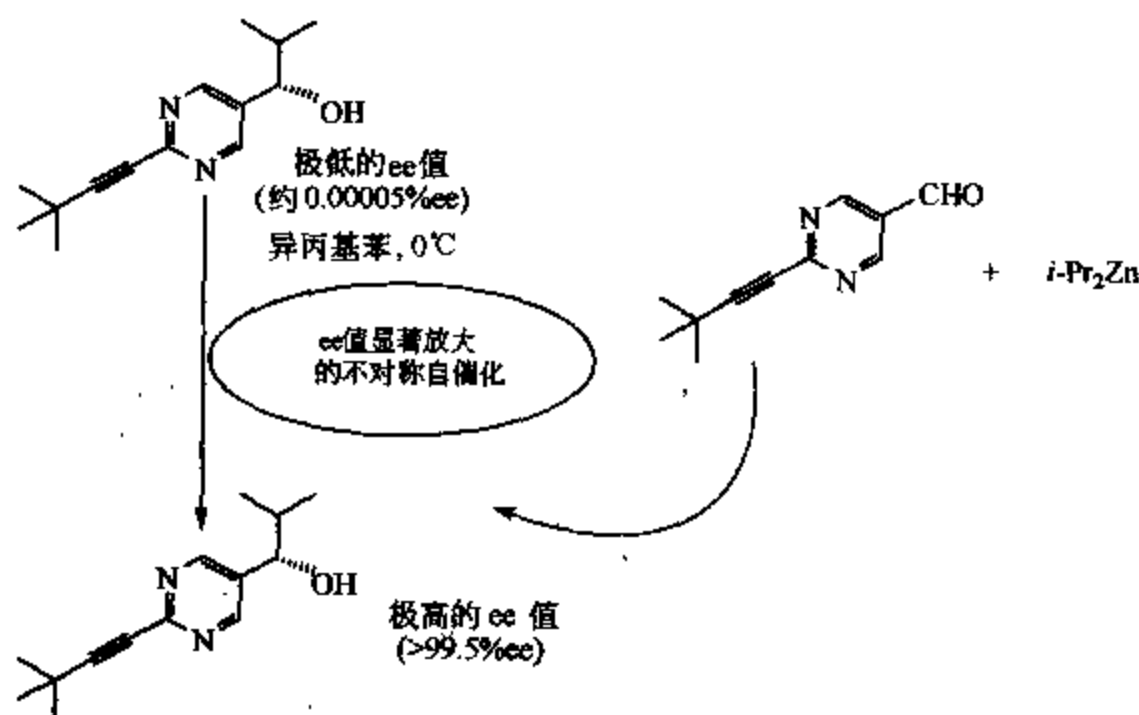
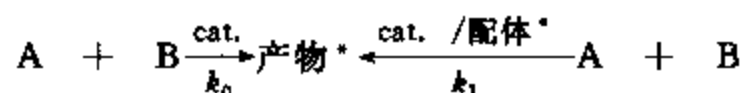


图 7-8 手性放大的不对称自催化

生物分子，如天然氨基酸和糖类化合物都以单一对映异构体的形式存在，因此探索自然界中手性分子是如何产生，也就是手性起源问题成为一个重要的研究课题。不对称自催化作用被认为与手性起源有关，因为用具有极低 ee 值 ( $<0.5\%$ ) 的手性引发剂（如亮氨酸等）足以对嘧啶-5-甲醛与二异丙基锌产生手性诱导，生成微小对映体过量的嘧啶基烷醇，然后嘧啶基烷醇作为不对称自催化剂，通过反复不对称放大，最后可以获得几乎光学纯的嘧啶基烷醇产物<sup>[134]</sup>。另外还发现，非手性的无机化合物如石英、氯酸钠等形成的手性晶体也可以作为手性引发剂，诱导上述反应而获得几乎光学纯的嘧啶基烷醇产物<sup>[135]</sup>。可以相信，类似的不对称放大和自催化现象也存在于其他化学反应和生物进化过程中，这些过程可能对自然界手性均一性的成因给予某种解释。

#### 7.4.4 配体加速的催化反应

配体加速的催化 (Ligand-accelerated catalysis, LAC) 是 K B Sharpless 等提出的一个重要概念<sup>[136]</sup>。它是指一个现有的催化过程，由于配体的介入，反应速率明显提高，即配体加速了反应。配体加速的催化过程与原有的催化过程是同时进行并相互竞争的。如图 7-9 所示，配体加速过程提供了提高反应效率的有效模式。特别需要指出的是，加速催化反应的配体不仅能提高反应速率，而且还能影响反应的对映选择性。如果当配体与中心金属结合后，立体选择性的催化过程支配了整个反应过程，那么即使同时存在几种不同的催化物种（选择性的与非选择性的共存于溶液中），也会对映选择性地得到产物。如在 Sharpless 环氧化反应中，烷氧基钛 (IV) 与配体发生快速交换，使得反应混合物结构难以确定，但是，在酒石酸酯-Ti 配合物催化下的烯丙醇环氧化反应中，溶液中存在的主要催化物种 ( $\text{Ti}_2\text{L}_2$ ) 不仅具有最高的反应活性，而且对映选择性也最好。

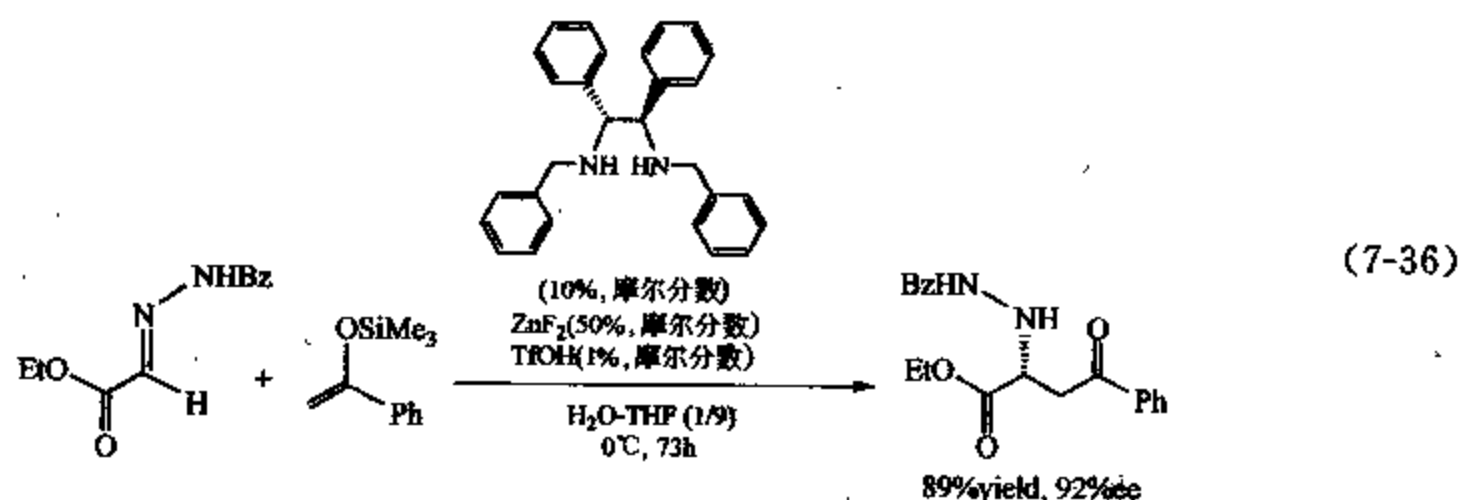


$u_{ML}/u_M > 1$ ,  $u_M$  和  $u_{ML}$  分别为配体存在和没有配体情况下生成产物的速率

图 7-9 配体促进的不对称催化

配体加速的催化现象已经在许多不对称催化体系中被证明是存在的, 通过配体加速的策略进行手性催化剂的设计, 将成为解决不对称催化反应效率低问题的重要途径之一。Mikami 等提出的不对称活化的概念实际上也是基于配体加速催化现象的<sup>[129]</sup>。

最近, Kobayashi 等发展的不对称 Mannich 型反应就是一个配体加速的不对称催化过程<sup>[137]</sup>, 如式 (7-36) 所示, 在反应中, 酰基化脒代替亚胺和烯醇硅醚反应, 使用 100% (摩尔分数) 的  $\text{ZnF}_2$ , 可以 34% 的产率得到相应的产物。而在 10% (摩尔分数) 的手性配体存在下, 使用 50% (摩尔分数) 的  $\text{ZnF}_2$ , 反应就可以 89% 的产率和 92% 的对映异构体过量值得到相应的手性胺。很显然, 配体可以显著地改善催化剂的催化活性, 提高反应的产率。



#### 7.4.5 化学酶

化学酶 (chemzyme) 是 E J Corey 在 20 世纪 80 年代后期提出的重要概念<sup>[138]</sup>。化学酶具有类似于酶的高效和高选择性催化作用, 但是又不同于一般意义上的酶, 实质上是一种人工合成的手性催化剂, 即金属催化剂或有机催化剂 (图 7-10), 它们一般具有较广谱的底物适应性。如 E J Corey 硼杂噁唑烷 CBS 催化剂, 在硼烷对酮的不对称还原反应中, 使用 5%~10% (摩尔分数) 的 CBS, 产物的对映体过量值超过 95%。K A Jørgensen 等在研究杂 Diels-Alder 反应的过程中发现, 即使使用 0.05% (摩尔分数) 的双噁唑啉- $\text{Cu}(\text{BOX}-\text{Cu})$  配合物作为催化剂, 仍以高达 99.8% ee 值得到杂 Diels-Alder 反应产物。就催化剂的低用量而言, 这是第一例使用手性 Lewis 酸催化剂所获得的真正意义上类似于酶催化的不对称化学反应<sup>[139]</sup>。使用  $\text{H}_4$ -BINOL、 $\text{H}_8$ -BINOL 和  $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-pr})_4$  形成的配合物催化 2-呋喃醛与 Danishefsky's diene 的不对称杂 Diels-Alder 反应, 用 0.005% (摩尔分数) 的催化剂仍可以 96.2% ee 得到相应的产物<sup>[140]</sup>。最近, Hashimoto 等报道了一个催化剂用量更低的用于不对称杂 Diels-Alder 反应的催化体系, 催化剂用量只有 0.002% (摩尔分数)<sup>[141]</sup>。在末端环氧化物的水解动力学拆分中, Jacobsen 等使用 0.0004% (摩尔分数) 的环状低聚 Salen-Co 催化剂就能得到对映异构体过量大于 99% 的相应产物<sup>[142]</sup>。该催化剂可以说是超高效的, 很好地诠释了“化学酶”的含义。L-脯氨酸被认为是一个高活性和高对映选择性的具有最小结构和功能单元的化学酶, 它的一个显著特点是不用金属, 而且具有较广的底物适应性, 与酶极强的专一性有所不同, 可以催化多种不对称反应, 如 Aldol 反应、Mannich 反应、不对称共



轭加成反应和亚胺的加成反应等<sup>[42]</sup>。

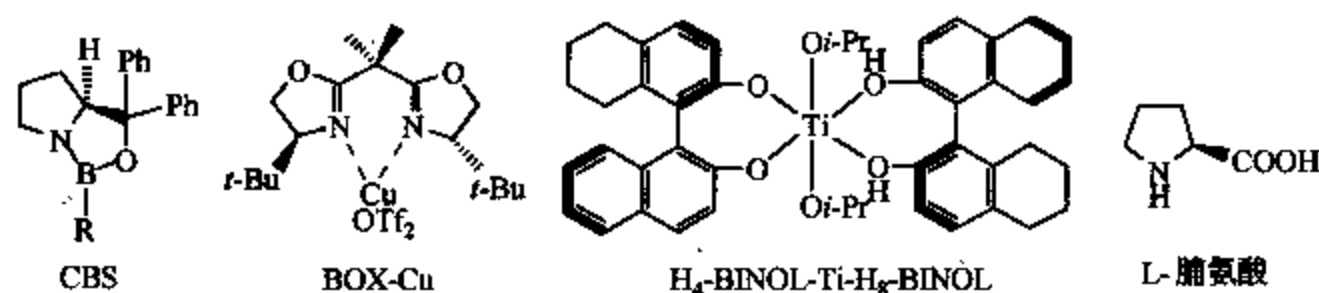


图 7-10 化学酶催化剂

#### 7.4.6 双金属多功能催化剂

大多数不对称催化反应体系只存在一个催化中心，通过底物或试剂与之配位而达到活化，在配体的手性环境影响下，形成热力学稳定的过渡态，并最终实现不对称诱导。最近，Shibasaki 提出了双金属多功能催化剂（heterobimetallic multifunctional catalysts）的概念，这一概念是基于 BINOL 修饰的稀土金属配合物催化剂提出的，如图 7-11 所示，催化剂分子含有两类不同的金属离子（Ln、M），Ln 和 M 之间依靠 3 个两齿的 BINOL 配体相连。中心金属 M<sub>1</sub> 表现出 Lewis 酸的性质，由于外围的金属离子的存在，与之平衡的酚氧配阴离子则具有 Lewis 碱的特性。两个金属协调地发挥功能，一个中心活化底物或试剂，另一中心则引导试剂或底物的进攻方向，如图 7-11 所示是双金属催化不对称反应的一般概念。这种双金属催化体系对很多反应都提供极好的化学选择性和对映选择性，这些反应包括 Aldol 反应、Henry 反应、Sharpless 环氧化反应、酰亚胺的氢化腈酰化、内消旋环氧化合物的去对称化反应、Michael 加成、Strecker 等反应<sup>[143]</sup>。

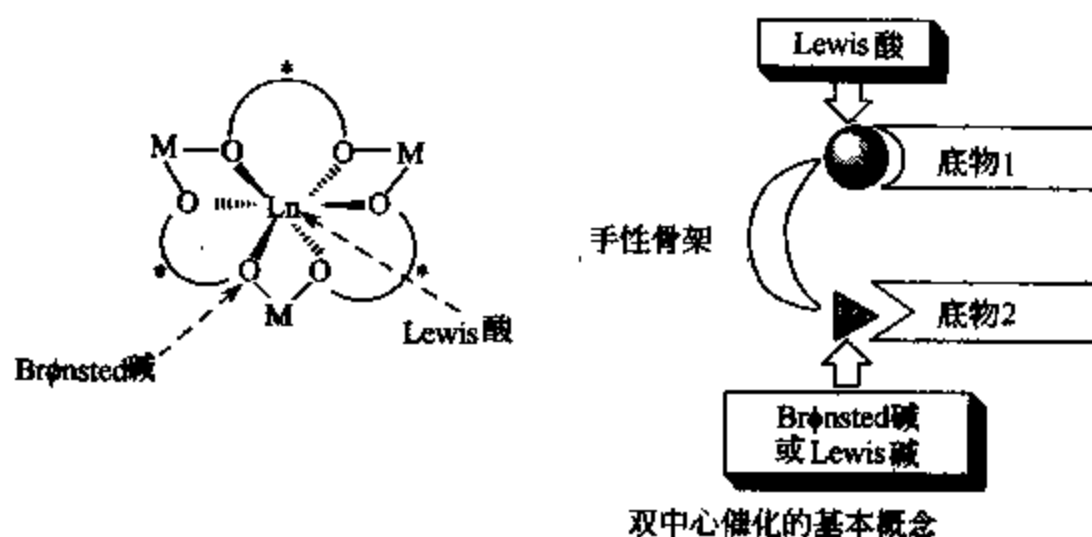


图 7-11 双金属多功能催化剂及其催化原理

#### 7.4.7 LBA 和 BLA 催化剂

LBA（Lewis 酸协助的手性 Brønsted 酸）和 BLA（Brønsted 酸协助的手性 Lewis 酸）催化剂是 H Yamamoto 发展起来的高效催化剂<sup>[144]</sup>，这两类催化剂同时存在 Lewis 酸和 Brønsted 酸部分，如图 7-12 所示。

(R)-LBA 是潜手性硅基烯醇醚的对映选择性质子解反应的有效催化剂，其本质上属于手性质子酸，一般情况下，仅用结构简单的手性 Brønsted 酸很难获得高对映选择性的硅基烯醇醚的质子解产物，主要原因是质子与它的手性配阴离子之间的成键是柔顺而不固定的，

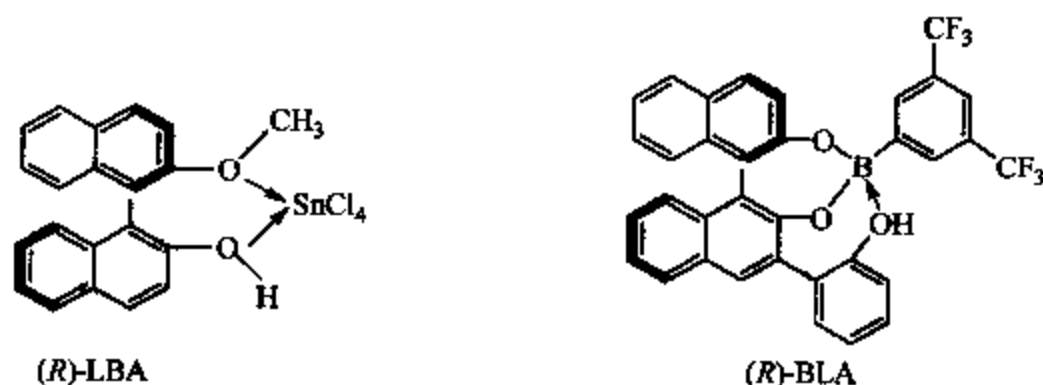


图 7-12 LBA 和 BLA 催化剂

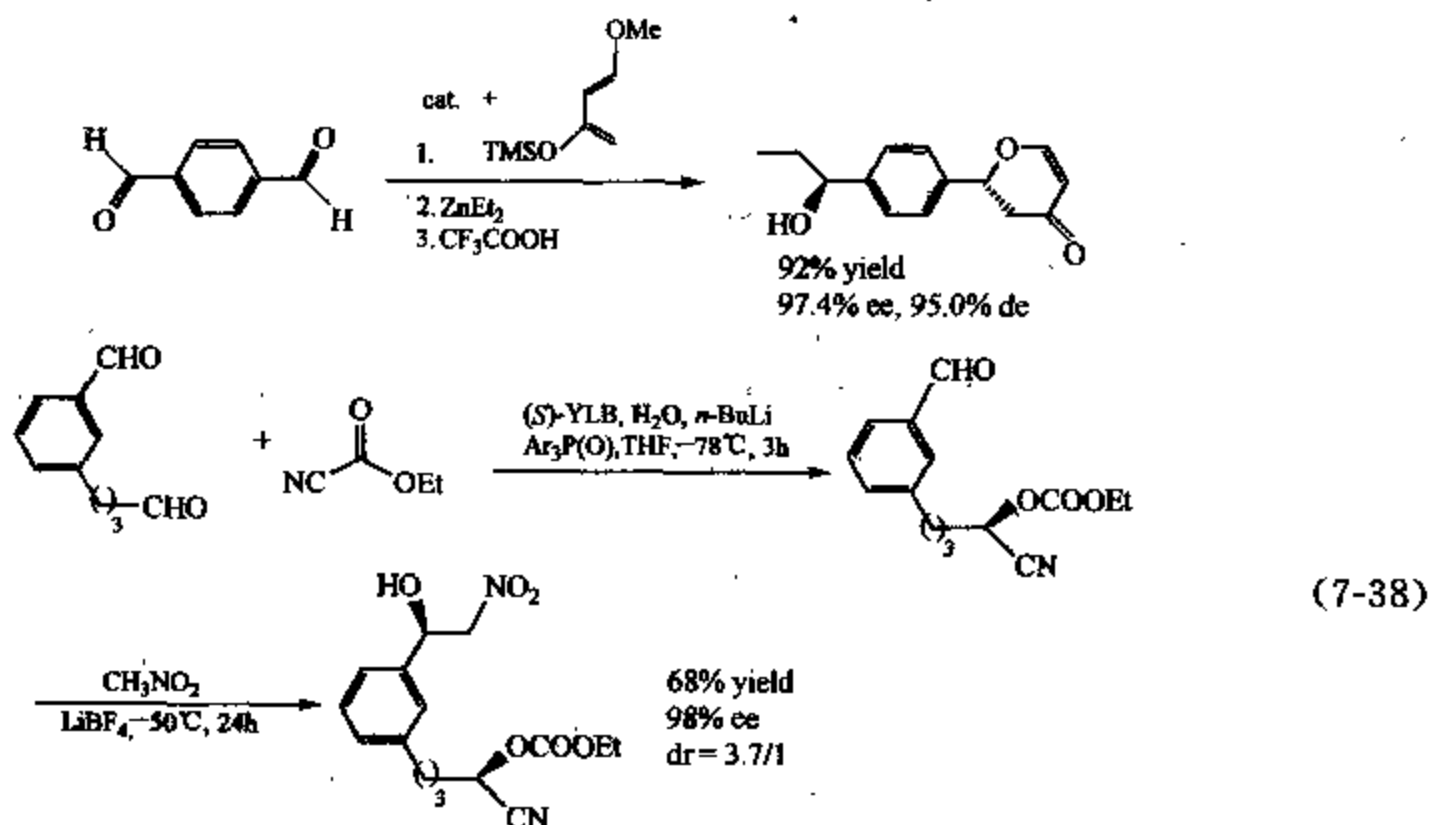
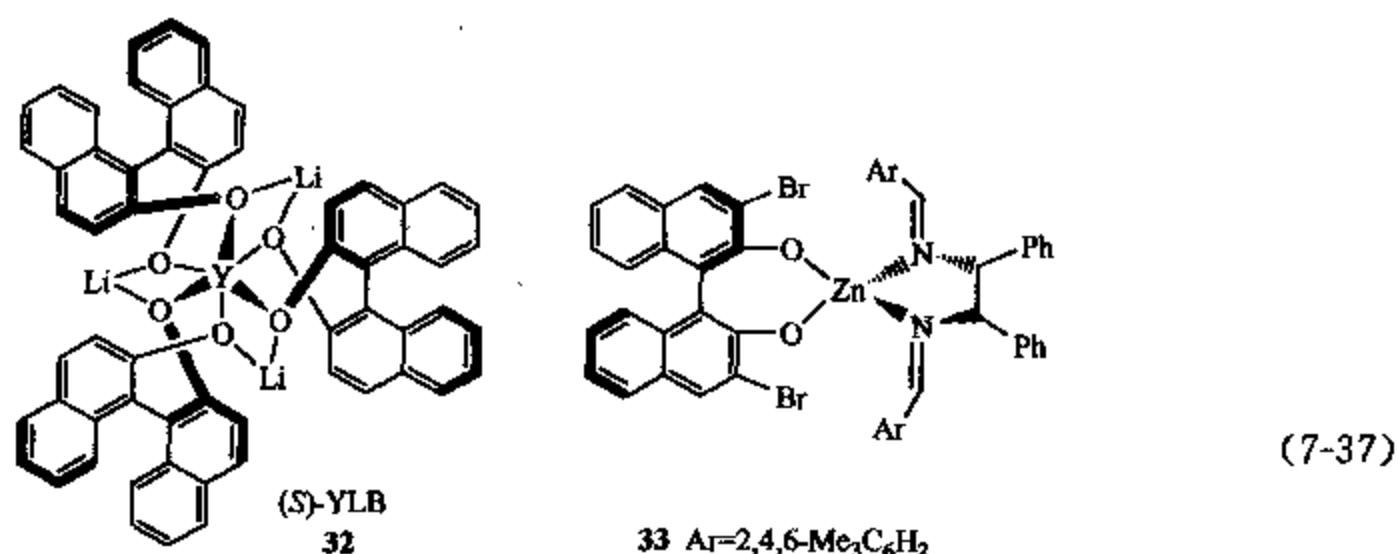
很难形成占优势的面选择性过渡态，面与 Lewis 酸配位后限制了质子的取向并提高了质子的酸度，这样当 Lewis 酸与硅基烯醇醚接近时，它们会采取合适的排列方式以减小空间阻碍，位阻较小的过渡态与位阻大的过渡态间能量差异显著。(R)-BLA 催化剂是由取代的联萘酚与 3,5-二(三氟甲基)苯基硼酸形成的硼酸酯，其中两个羟基形成 B—O 键，另一个 3-位苯基上的羟基与硼原子配位，并具有 Brønsted 酸的特性。在这类催化体系中，底物分子在与 Lewis 酸中心配位的同时，还通过氢键与酚羟基作用，同时底物与酚羟基芳环还存在通过  $\pi$ - $\pi$  堆积所产生的相互作用，三种相互作用同时对反应的立体化学进行控制，使得这类催化剂在不对称 Diels-Alder 反应中具有极高的选择性。

#### 7.4.8 单一催化剂促进的不对称串联反应——一石二鸟

用单一催化剂同时催化两个不同的反应进而实现串联反应被形象地称为“一石二鸟”<sup>[145]</sup>。在不对称催化反应中，有一部分催化剂可以催化两个或多个机理相似甚至机理完全不同的反应，这为发展用单一催化剂同时催化两个不同的反应实现一锅法的串联反应提供了机会。近年来，利用有机金属催化剂催化的不对称反应得到了迅猛的发展，但通常情况下，一种催化剂一般只催化某一种机理的反应。如果能够利用单一催化剂一锅法地实现两种不同反应机理的串联反应，那么有可能会为手性催化剂的设计提供一个新的方向。目前，这种一石二鸟的手性催化剂还相对较少<sup>[145]</sup>。

2000 年，Pu 等通过聚合将 BINOL 和 BINAP 巧妙地组合在同一个聚合物链上，两种不同结构单元分别与 Zn 和 Ru 形成不同的催化中心，应用此聚合物催化剂成功地实现了醛的烷基化和酮的氢化的不对称串联反应，以定量的收率、94% 的对映选择性以及 87% 的非对映选择性得到了相应的串联产物<sup>[146]</sup>。Shibasaki 等报道了利用单一手性催化剂 YLB (32) 实现的一锅法的串联反应<sup>[147]</sup>。首先在 -78℃ 条件下进行醛的氰基化反应，产物不经分离，直接进行 Nitro-aldol 反应，以 68% 的收率和 98% 的对映选择性得到了串联产物 [式 (7-37)]。丁奎岭等利用非手性双亚胺活化的 BINOL-Zn 配合物催化剂 33 实现了二醛、Danishefsky's 二烯和二乙基锌一锅法的不对称串联反应，反应过程中不需要改变任何条件，反应中间体也不需进行分离，以高达 92% 的收率、97.4% 的对映选择性以及 95.0% 的非对映选择性得到了串联产物 [式 (7-38)]<sup>[148]</sup>。

使用单一反应构建的分子，其复杂程度总是非常有限，而使用单一催化剂同时进行多个转化的反应将形成复杂程度更高的分子，同时也将简化整个合成过程。很显然，设计和合成这种“一石二鸟”的催化剂无论在学术研究和工业生产中都具有很大的意义。可以预计，这种催化剂将是一个非常重要的研究方向，而且必将出现越来越多的这类催化剂。



## 7.5 新型配体和新型催化剂的设计与筛选策略

发展新型手性配体，除了出于催化剂适用范围、专利限制和工业应用的考虑，从基础研究的角度，新型手性配体的设计、合成及其在某些催化不对称反应中的应用研究，可以提供有关反应不对称诱导和立体选择性方面的信息，从而揭示不对称诱导的可能机制，为新一代手性配体和催化剂的设计提供指导。在不对称催化研究中，新型配体、新型催化剂和新反应的设计和开发是相互关联和影响的三个方面；一个方面的突破常常能促进另两个方面的进步。在研究过程中，除了理性设计、直观经验、坚持不懈的努力和好的运气之外，还有一些可供利用的策略可以帮助研究者提高发现的成功概率和速度。一般可遵循的有效设计策略包括以下几个方面。

### 7.5.1 先导优化

在不对称催化反应中，尽管存在多种多样、错综复杂的影响因素，但对一个对各种反应类型都适用，具有广泛用途的优秀配体结构而言，它们具有一定的共同特征，例如，优秀的配体通常都具有刚性结构，含有多个氧、氮、磷等官能团，这些官能团可以促使配体与金属离子紧密键合。另外，C<sub>2</sub>对称性通常是这些配体的一个共同的结构特征，这一特征的存在使得不对称催化过程中非对映反应中间体和过渡态的数目大大减少，有利于取得高对映选择

性的催化结果。但是，这些可循的规律都是相对的。有些优秀配体并不具有上述的一些要素，同时拥有这些要素的配体并不都能成为一个优秀配体。因此，发现一个优秀配体是相当有挑战性的，常常需要坚持不懈的努力和好的运气。但是一旦获得了一个优秀配体，就可以按照先导优化的原则来研究和发展许多其他配体，发现新的不对称催化剂和新的不对称催化反应<sup>[149]</sup>。

先导优化策略在医药和农药的设计和合成中是一个经常使用的原则，在不对称催化领域，虽然这个原则没有被明确提出来，但是有机化学家在发展手性配体和不对称催化剂的过程中常常不自觉地使用了这一原则。在实践中，常常是先对一个优秀结构进行系统筛选，获得一个先导结果，接着通过配体结构和反应条件的优化开发新的手性催化体系。一个优秀配体或催化剂的发现不应被看作是一项研究的终点，而应该作为一个有用的平台去发现新的配体、催化剂和反应。在已报道的不对称催化反应中，通过这种途径开发的不对称催化反应在已知的不对称催化体系中占据着相当大的比例。

在前文所列出的各种配体中，许多都可以称之为优秀配体，如 BINOL、TADDOL、Salen、BOX、PHOX 等，由它们出发通过先导优化发现了一系列新的不对称催化反应，这些不对称催化反应的发现过程都可以称作是不对称催化研究中的经典范例。下面以金鸡纳生物碱为例来说明这一策略（图 7-13）。

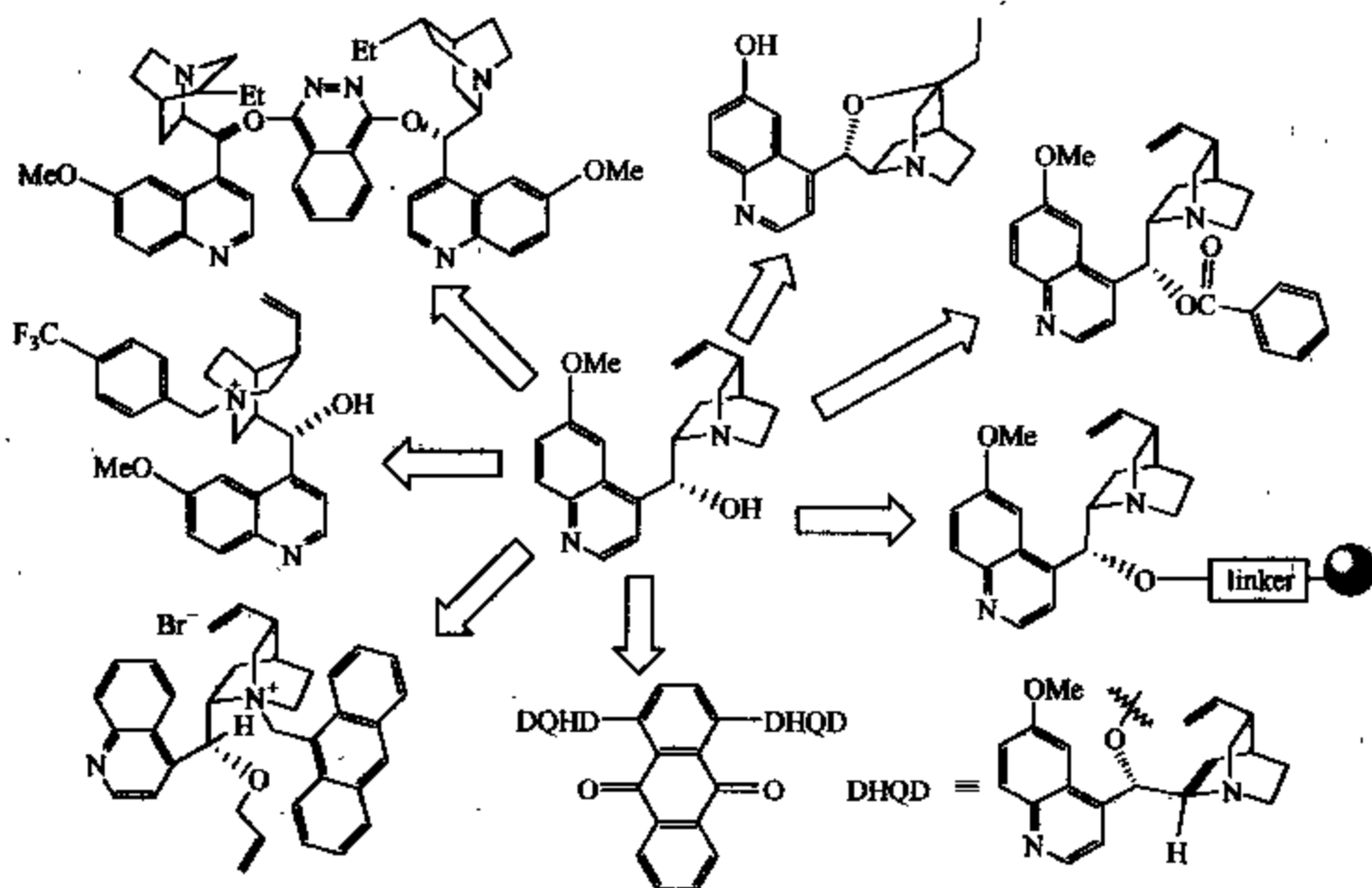


图 7-13 先导优化策略

在所有可称之为优秀催化剂的结构中，金鸡纳碱类化合物是较为突出的例子。金鸡纳碱是一种天然物质，用于生物研究领域，最初与不对称催化没有任何关系。但是在化学家们的努力下，它们却成为在各种重要的不对称催化反应中最为有效的配体种类之一<sup>[46]</sup>。在这类化合物的结构中都含有一个叔奎宁环氮（tertiary quinuclidine nitrogen），这种碱性官能团在各种不对称反应中起着关键性的作用，它使得金鸡纳碱类化合物在各种金属催化或有机分子催化的不对称反应中都是非常有效的手性配体。在这些生物碱催化的反应中，比较著名的反应如 2001 年化学诺贝尔奖得主 Sharpless 等发展的钨催化的烯的不对称双羟基化反应<sup>[150]</sup>。

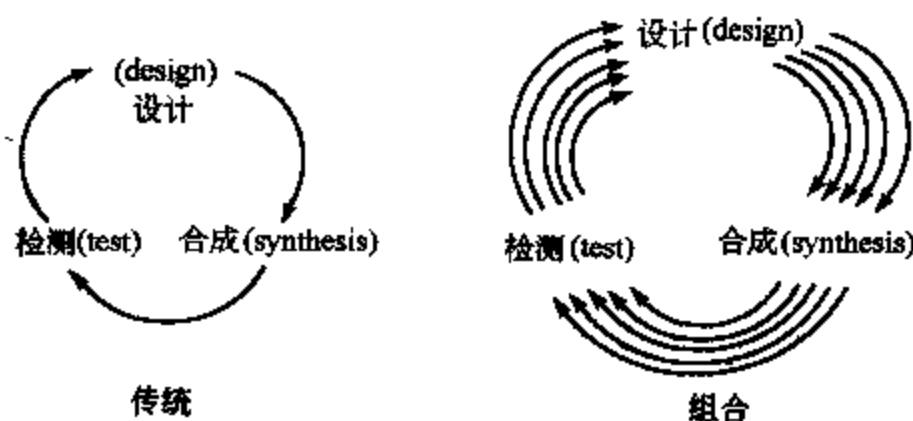
这个氧化反应可以用来合成各种有用的手性双羟基中间体,并用于某些复杂分子的全合成,对合成化学领域的发展产生了深远的影响。对这个催化体系的深入优化导致了辛可纳生物碱二聚体配体的发现,用这个配体构建的催化体系具有很强的底物适应性,可高对映选择性地催化多种烯的双羟基化反应,得到光学活性的二醇。紧接着这个不对称催化体系的发现,Sharpless 等用这些配体又成功开发出了钨催化的烯的不对称氢羟基化反应<sup>[150]</sup>。

基于奎宁环氮的各种功能,研究者还将金鸡纳碱类化合物用于其他不对称催化反应。例如,利用奎宁环氮具有极强的金属键合性质,可将生物碱配体吸附在金属表面<sup>[151]</sup>。依靠这种作用,将 9-O-甲基辛可尼丁作为手性调控子吸附在 Pt 表面可以形成非常有效的非均相催化剂;用于  $\alpha$ -酮酯的不对称氢化反应,即使用很少量的手性调控子,也可高对映选择性地和高催化活性地催化反应。亲核奎宁环氮除了可用于与金属配位外,也可直接作为反应活性中心催化不对称反应,例如用它作为手性亲核试剂,喹啉啉可促进烯酮与羰基化合物<sup>[152]</sup>、亚胺<sup>[47]</sup>和其他烯酮<sup>[153]</sup>的环化反应。通过亲核作用,二聚体衍生物也可以用来催化内消旋酸酐与甲醇的去对称化反应<sup>[49]</sup>。奎宁环氮也可与氢苄或其他衍生化试剂作用形成季铵盐,用作不对称相转移催化剂催化烷基化反应<sup>[154]</sup>和羟醛缩合反应<sup>[155]</sup>等,在这些反应中,阳离子铵盐和亲核负离子形成一个紧密的离子对,两种带电物种的紧密联系产生了高效的对映选择性识别。目前,以金鸡纳碱类化合物为基础合成的季铵盐催化剂已成为有机分子催化的不对称反应中的重要一类。

在这类化合物中,不能忽视的另外两个官能团是羟基和烯基,虽然在不对称催化过程中,羟基或烯基可能不参与对映选择性过程,但是它们提供了一个对该类配体进行进一步修饰的另一个反应位点。在以金鸡纳碱类化合物为模板构建的催化剂的回收和循环使用设计中,羟基或烯基常常作为该类化合物与其他载体连接的桥梁<sup>[156]</sup>。

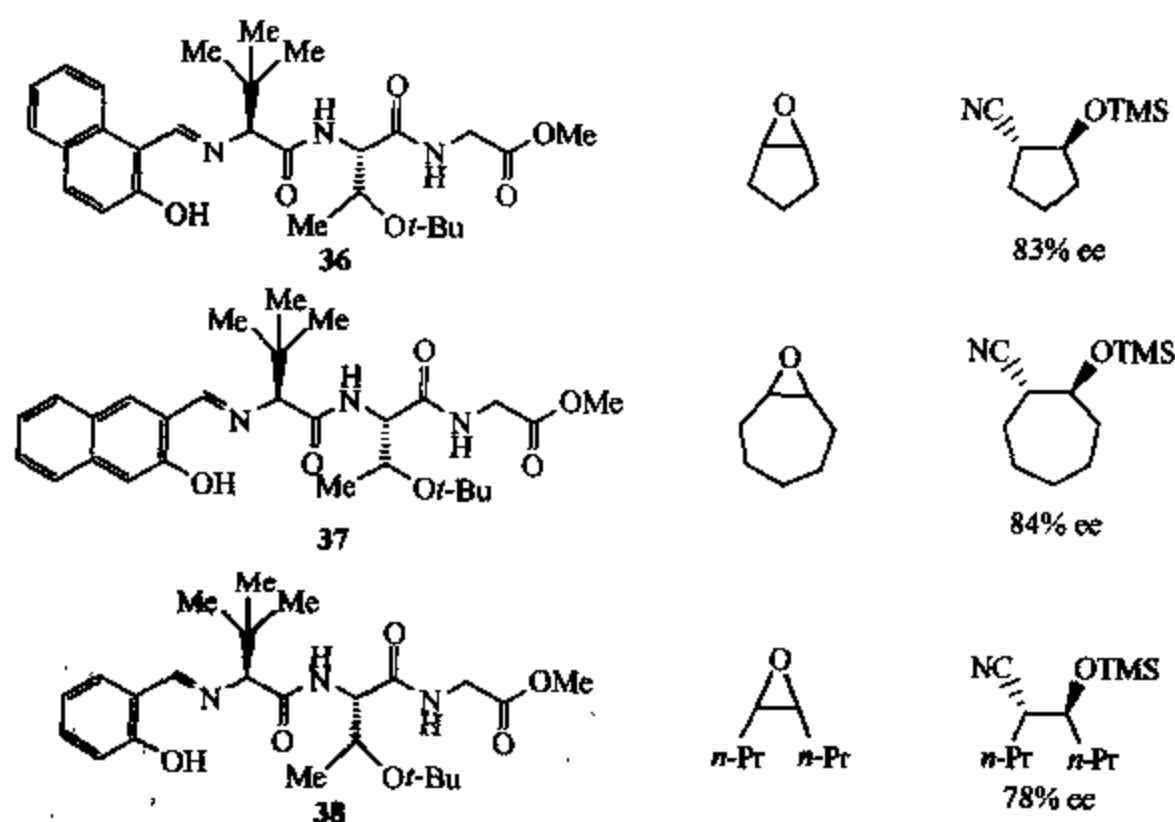
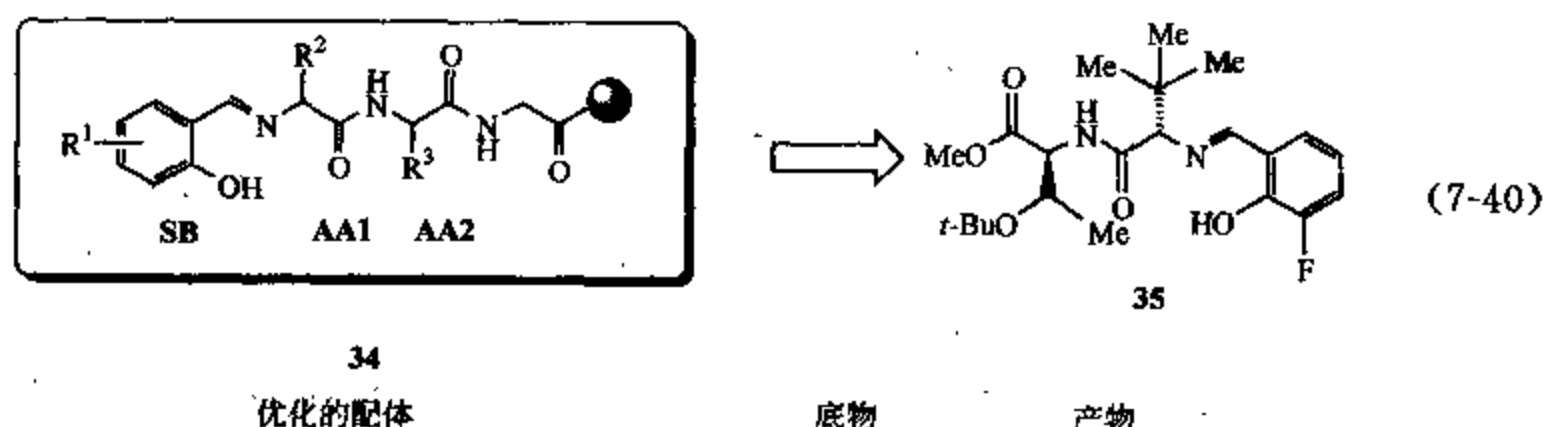
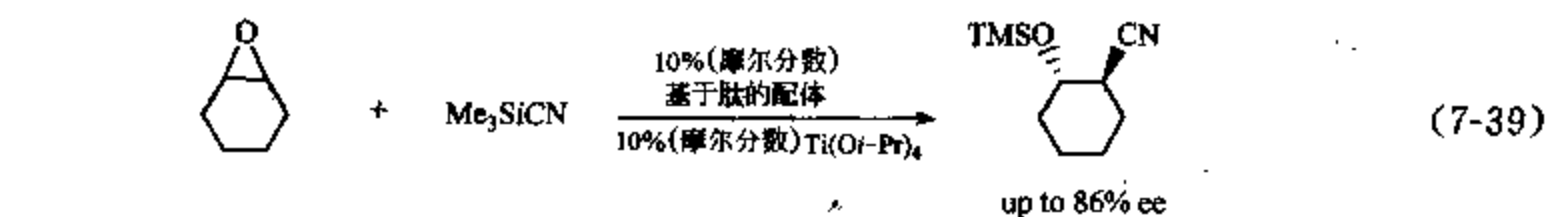
### 7.5.2 组合化学与高通量筛选技术

一个有效的不对称催化剂的发现依赖于大量相关因素的成功组合,这样使得优秀催化剂的发现很大程度上是经验性的,而且是低效率的。实现催化不对称反应的高效率、高对映选择性,其关键在于选择合适的手性催化剂和反应条件。传统方法合成、评价和筛选手性催化剂通常是一个一个地进行的,效率比较低,难于对“配体-金属离子-反应条件-底物”的所有可能组合进行考察。由于组合化学方法具有简单、快速、高效、易于实现多样性和自动化等特点,因此组合化学技术将成为解决上述问题的有效方法<sup>[157]</sup>。最近,组合化学技术引起了不对称合成化学家的重视<sup>[130, 157, 158]</sup>,被广泛地应用于不对称催化领域。这两个领域研究方法的结合被称为组合不对称催化 (combinatorial asymmetric catalysis)。目前,组合不对称催化已成为研究不对称催化反应的重要方法。



手性配体是构成手性催化剂的重要组成部分,因此实现手性催化剂多样性的方法之一是

通过手性配体的多样性。而多步组合合成技术 (multiple-step combinatorial synthesis) 是建立小分子化合物库非常方便和高效的方法, 因此不对称合成化学家在组合不对称催化领域将该技术广泛用于手性配体的结构修饰, 获得多种多样的手性配体。

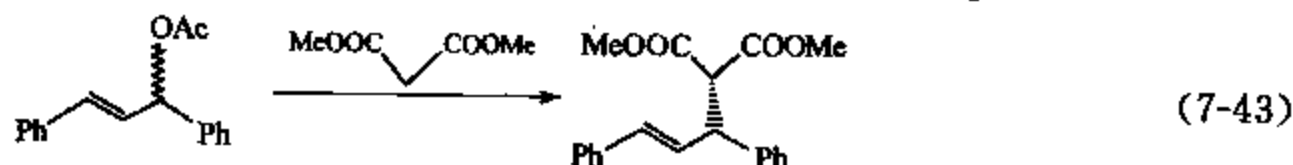
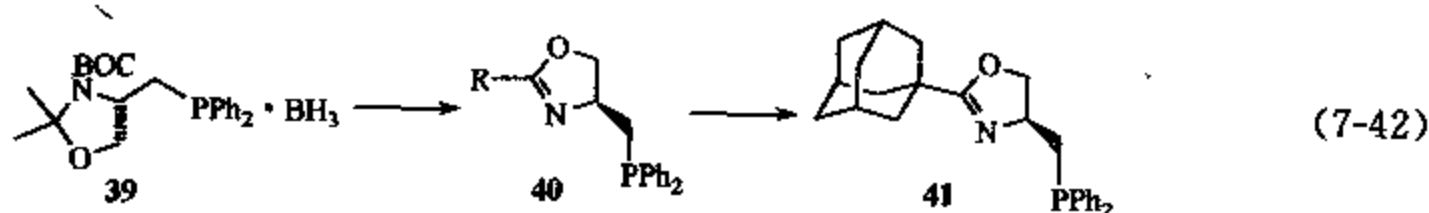


Hoveyda 与 Snapper 在 1996 年报道了含有席夫碱 (SB) 单元的二肽手性配体库的固相合成及其钛配合物催化下的 TMSCN 对 *meso*-环氧化合物的不对称加成反应 [式 (7-39)]<sup>[36a]</sup>。他们在 SB 位置选择了 13 种水杨醛衍生物, AA1 位置包括 10 种氨基酸, AA2 位置包括 16 种氨基酸, 但并没有合成全部 2080 种可能的手性配体, 而是采取“位置筛选策略”对配体进行优化。首先保持 AA2 和 SB 单元恒定不变, 变化 AA1 单元, 选出最佳结构之后, 再按照同样的策略依次对 AA2 和 SB 进行优化; 采取分步 (AA1→AA2→SB) 优化的策略, 作者共合成了 37 种含有席夫碱 (SB) 单元的二肽手性配体 (34), 大大减少了需要优化的配体数量。对从载体上解离后的配体进行筛选, 结果表明, 用 35 的钛配合物催化反应时对映选择性最高, ee 值达 86%。作者还进一步考察了手性催化剂对不同底物的适应性, 用组合化学方法优化出了适用于不同底物的高选择催化剂 36~38<sup>[36b]</sup>。这是组合化学方法在催化不对称反应研究应用中较为成功的典范之一。

在后续的研究中, 基于这类配体库, 运用组合策略和高通量筛选技术, 结合以反应机制为基础的反应条件优化策略, 成功筛选出了多种高效和高对映选择性催化剂, 充分证明了组

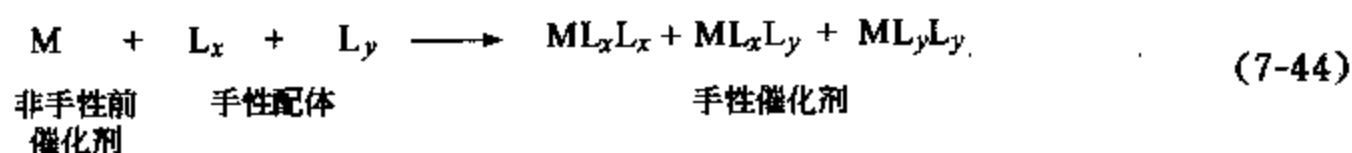
合策略和高通量筛选技术在催化不对称研究中的重要作用<sup>[37]</sup>。Hoveyda 和 Snapper 研究了基于上述配体库通过在 SB、AA1、AA2 三个位置官能团的调控筛选出的新配体及在不对称催化反应中的应用, 反应的类型涉及 Ti-催化的氨基与亚胺的不对称加成反应<sup>[38]</sup>、Zr-催化的二乙基锌对亚胺的不对称加成反应<sup>[39]</sup>、Cu-催化的  $\alpha, \beta$ -不饱和酮的不对称共轭加成反应<sup>[25]</sup>、Cu-催化的烷基锌对环状  $\alpha, \beta$ -不饱和硝基化合物的不对称共轭加成反应<sup>[26]</sup>、Al-催化的 TMS-CN 对芳香酮和脂肪酮的不对称加成反应<sup>[40]</sup>、Ag-催化的芳香亚胺与 Danishefsky's Diene 的不对称环加成反应<sup>[27]</sup>、Cu-催化的不对称烯丙基烷基化反应<sup>[41]</sup>等。

与固相合成技术能够快速、大量合成手性配体库相比, 虽然液相平行合成技术不能在短时间内创造大批量的手性配体, 但通过发散策略构建小的配体库更有针对性, 而且根据直觉、经验、反应机理等有目的地构建模型配体骨架, 使系统改善和优化配体结构变得更容易。在配体合成中, 一旦获得了足量的关键中间体, 就能很快合成多个配体, 构建配体库 [式 (7-41)]。这种策略与前文所论述的先导优化策略有非常接近之处。尽管由这种方法合成的配体在结构上一般非常接近, 但仍可通过配体结构的微调影响催化反应的结果。



Burgess 等利用平行合成策略, 通过一个膦-噁唑啉配体库的构建例证了液相合成策略和发散策略的重要性<sup>[159]</sup>。如式 (7-42) 所示, 由关键中间体 39, 通过三种不同的合成路线, 合成了含 13 个 N、P 配体的小库 40。运用高通量筛选技术对其 Pd 配合物催化的不对称烯丙基取代反应 [式 (7-43)] 进行了评价, 反应以平行的方式在 34 个放在温度可控的铝制反应板中的 1:1 mL 聚苯丙烯微量管中进行, 同时考察了溶剂效应、配体中取代基的电子和空间位阻效应以及盐效应等。根据比较结果, R 为对位供电子基团 (Me 或 MeO) 取代的芳香环时, 配体的对映选择性要高于 R 为对位吸电子基团 (4-NO<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 取代的芳香环的配体。配体为 41 时, 在优化的反应条件下, 产物的对映体过量值最高达 94%。

通过手性配体、非手性配体以及添加物多样性构建手性催化剂库是组合不对称催化中另一个常用的策略, 其基本内容就是选用两个配体 (当然还包括存在更多配体的情况) 和一个金属离子配位, 以平行方式来构建自组装的手性催化剂 [加式 (7-44) 所示]。当使用多个不同的手性或非手性配体平行组合时, 将产生催化剂库。一般情况下, 同一种配体以 LLM 方式形成金属配合物。但是, 当两种配体不同时, 现场制备催化剂, 两种配体在反应体系中同时与金属离子作用, 最终达到一个平衡。在这种情况下, 至少存在三种络合方式, 两种相同配体组合 (L<sub>x</sub>L<sub>x</sub>M, L<sub>y</sub>L<sub>y</sub>M) 和一种异种配体组合 (L<sub>x</sub>L<sub>y</sub>M)。如果 L<sub>x</sub>L<sub>y</sub>M 催化剂的催化活性和选择性比 L<sub>x</sub>L<sub>x</sub>M 或 L<sub>y</sub>L<sub>y</sub>M 的高, 那么这三种催化剂混合物的催化活性可能得到提高。



	$L_0$	$L_1$	$L_2$	...	$L_y$	...
$L_0$	$L_0L_0M$	$L_0L_1M$	$L_0L_2M$	...	...	
$L_1$		$L_1L_1M$	$L_1L_2M$	...	...	
$L_2$			$L_2L_2M$	...	...	
$\vdots$				...	...	
$L_x$					$L_xL_yM$	...
$\vdots$					...	...

依据这种组合策略,丁奎岭等对醛与 Danishefsky's diene 的不对称杂 Diels-Alder 反应以及 Carbonyl-ene 反应<sup>[140]</sup>、Reetz 等对烯的不对称催化氢化反应进行了研究,成功筛选出了高效率和高对映选择性催化剂<sup>[160]</sup>,有关综述参看参考文献 [130]。

高通量筛选(简称 HTS)是组合化学的核心技术之一,是对研究对象进行高效率评价和优化的关键所在。对于催化不对称反应而言,反应的效率及选择性受多种因素(如配体结构、金属离子、反应溶剂、温度以及添加物等)的影响,而高效地考察和评价这些影响因素并最终优化出最佳反应条件和催化剂正是不对称合成化学家所期望做到的。

手性催化剂库的评价与筛选以及催化反应条件的优化,如果不再用传统的方法一个一个地进行,那么一个高效率评价技术的建立就显得极为重要。对手性催化剂库的高效率评价不外乎解决两个方面的问题:一是催化反应如何同步进行,二是反应的对映选择性如何评价。使用目前已经商品化的组合化学合成仪或配有摇床和外循环控温系统的多孔板反应器<sup>[159]</sup>,第一个问题很容易得到解决;解决第二个问题的关键是如何高效率地测定产物的对映体过量值(ee 值)。在组合不对称催化领域,对对映体过量值的测定速率直接决定着对催化剂筛选的效率,它已成为制约组合不对称催化快速发展的瓶颈问题。目前,已有多种成熟的以及正处于探索阶段的测定对映异构体过量值的方法<sup>[161]</sup>,但并不是每种方法都适用于各种类型反应产物的高通量筛选。在实际的操作中,具体选择何种筛选技术取决于具体的测定不对称催化反应产物对映异构体过量值的方法。

目前,手性 HPLC 和 GC 法、HPLC-CD 技术、CD 法、阵列毛细管电泳法、红外热谱法、拉曼光谱法、荧光法、紫外/可见光谱系统、pH 指示剂法、酶方法、酶免测定法(enzyme immunoassays)、液晶法、分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIP)测定法、质谱测定法、核磁共振法等都能用于测定对映异构体过量值<sup>[161]</sup>。尽管在严格意义上说,其中一些方法并不是高效率的筛选技术,但是结合一些组合策略和先进反应装置的应用,对手性催化剂和反应条件的优化仍然能够实现高效率。

随着对高效率和高对映选择性金属催化剂和酶催化剂需要的不断增加,人们不得不从几百种甚至上千、上万种金属催化剂或酶催化剂中筛选出少数几个真正符合要求的催化剂。在筛选过程中,要求考虑多种参数,如配体、溶剂、溶剂浓度、温度、反应时间、催化剂用量、添加物、底物、底物浓度等,这使得筛选的工作量越来越大,对高通量筛选技术的要求越来越高。因此,有时借助单一的技术或策略是无法实现快速筛选的,多种技术和策略的结合是筛选技术的必然发展趋势。



### 7.5.3 计算机辅助设计

计算化学正作为一个辅助工具被用于不对称催化系统的设计和优化,通过计算来分析和理解同一家族的配体其几何构型的差别对催化剂对映选择性的影响<sup>[162]</sup>,从而更有针对性地进行。目前,利用计算机辅助设计的配体进行不对称催化已经有一些成功的实例<sup>[163]</sup>。但是,计算机计算所用的模型通常都是在假定的理想状态下建立的,通过计算所得的结果可能与实际条件下进行反应得到的结果相差很大,也就是说,通过计算说明是高对映选择性的配体在实际条件下可能很差,低对映选择性的配体在实际条件下也可能是很好的配体,单一通过计算的方法来设计和筛选催化剂可能会错过一些优秀催化剂的发现机会,因此,计算机设计只能作为一个辅助工具来指导配体的设计和优化,传统的合成和筛选方法(包括组合方法)在不对称催化中仍然起着主要作用。

## 7.6 面向绿色化和实用化的不对称催化

研究不对称催化的一个重要目的就是实现工业应用,大批量生产光学活性分子,造福于社会和人类。如前面所述,真正可以应用的对映选择性催化剂相当有限,用于工业化过程的反应更是屈指可数。因此,在不对称催化研究中,未来研究工作的主要重点之一应放在如何使已知的反应实用化。涉及不对称催化反应实用化的具体问题也需要解决,如催化过程需要高度稀释或低温会使大规模制备变得极为困难或成本很高,从产物中除去催化剂,尤其是有毒的重金属也是非常关键的。为此,Noyori教授提出100%收率和100% ee的完美化学将是合成化学家努力的目标之一,为了解决实用性问题,他提出在许多方面都应以提高至少两个数量级作为当前合成化学需要实现的具体目标,如将已有反应的速度和生产效率提高100倍,价高的贵金属催化剂的用量减少至原来的1%,不能不用的有毒物质的用量也减至原来的1%等。达到这些要求,不仅可以解决催化剂实用化的问题,也符合绿色化学的发展要求。绿色化学的觀念是指在源头上减少,甚至消除污染的产生。通过研究和改进化学化工过程及相应的工艺技术,从根本上降低,以至消除副产品或废弃物的生成,从而达到保护和改善环境的目的。随着人们环境意识的增强和社会可持续发展的需要,发展绿色化学,开发绿色不对称催化体系成为化学研究中的重要目标。实现上述目标,与其说是技术的改良与进步,不如归结为科学的基本问题。提出新的概念,发现新的方法学,并灵活运用其基本原理是实现这些目标的关键。以下简要介绍朝着这个目标努力的几个策略。

### 7.6.1 催化剂负载

均相不对称催化在各种制备光学活性物质的方法中具有高效、高对映选择性和反应条件温和等特点。但在大多数的情况下,催化剂的用量都在1%~10%(摩尔分数),由于所用手性催化剂一般都很昂贵,而且在均相催化中难于回收和循环使用,因此如此高的催化剂使用量是不具有实用性的。此外,在均相反应过程中从催化剂中流失的痕量有害物质如重金属也是一个问题,尤其在药物中间体的制备和生产中是不能接受的。因此,围绕解决手性催化剂的稳定性、催化效率以及实用性等问题,催化剂负载化是一个关键技术。均相催化剂的负载化不仅可以实现高对映选择性的不对称催化,而且可以使催化剂易于回收和循环使用,从而有可能解决这些问题。为了达到实用化的目的,不对称催化剂的负载化一般应满足以下要

求<sup>[164]</sup>：①催化剂制备要简单、高效。②负载催化剂的催化性能要可比于甚至优于均相不对称催化剂。③负载催化剂的分离手段要简单，易于操作，最好通过简单的过滤就可实现回收，回收量要超过95%。④在进行非均相催化过程中，催化剂活性成分的损失要降至最低。⑤催化剂可以循环使用，在循环过程中催化剂的活性和对映选择性要基本保持不变。⑥负载均相催化剂的载体应当具有机械、热和化学稳定性，对于自负载催化剂而言，则是指催化剂作为一个整体具有这些稳定性。

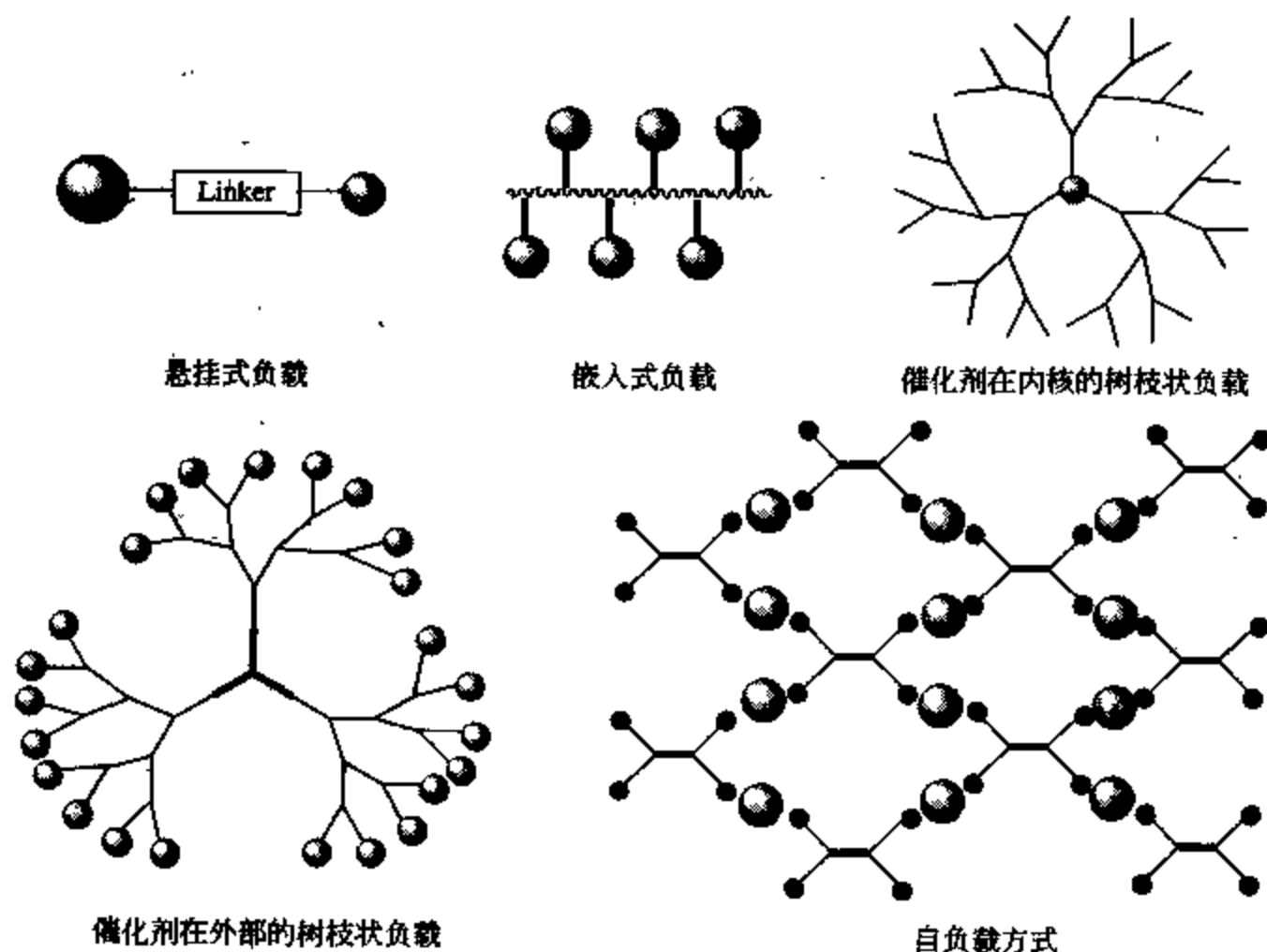


图 7-14 手性催化剂的几种负载方法

目前，已有多种策略应用于手性催化剂的负载，如使用无机材料<sup>[165]</sup>、有机聚合物<sup>[156b, 166]</sup>，树枝状化合物<sup>[167]</sup>以及膜<sup>[168]</sup>作为载体来负载均相催化剂，另外，也可使用离子液和两相系统的非均相催化策略<sup>[169]</sup>。图 7-14 中是用无机材料、不溶性有机聚合物以及可溶性有机聚合物（经常采用悬挂式或嵌入式负载）、树枝状分子负载手性催化剂（图 7-14 中的负载方式是常用的其中两种）以及自负载的策略。用无机材料和不溶性有机聚合物负载的催化剂有相似之处，它们在反应中都以非均相的形式进行，反应完成后，通过简单的过滤即可以回收催化剂，而可溶性聚合物和树枝状分子负载的催化剂可在均相条件下进行，反应完成后，通过加入一种难溶的溶剂或通过反应体系温度的升降将催化剂沉淀，再通过过滤将催化剂回收和循环使用，实现了一相反应、两相分离的目的，与不溶性载体负载的催化剂相比有一定的优势。但在这些负载策略中，催化剂活性中心的负载量一般较低，这导致在催化剂的使用中，用相同物质的量的催化剂，负载催化剂的质量要远超过使用均相小分子催化剂的情况，而且催化剂的活性和对映选择性与均相催化剂相比大多呈下降趋势。为了解决这个问题，Pu 等利用功能化的连接臂将手性配体共聚起来<sup>[7]</sup>，在聚合物的主链上引入手性配体，极大地提高了活性和单位负载量，这种刚性的具有规则立体空间结构的聚合物与聚合单体一样具有良好的催化活性和对映选择性，但合成这些聚合物比较繁琐。发展新的负载策略势在必行。

随着金属-有机自组装材料的深入发展<sup>[170,171]</sup>，化学家们从中获得了灵感。是否可以用手性配体和金属离子的组装材料进行非均相的不对称催化呢？最近，Lin<sup>[172]</sup>、Sasai<sup>[173]</sup>和丁奎岭<sup>[174]</sup>等的研究工作对此做了肯定的回答。在这些研究工作中，手性桥联配体和金属离子形成组装催化剂时，手性配体可以提供对反应进行对映选择性控制的手性环境，而金属则起着催化活性中心的作用。在这些组装催化剂的骨架结构中，具有稳定的多孔结构，在组装体内部或表面可以吸附机客体分子，因此不对称催化反应可以在这些多孔材料的孔穴中进行，也可以在这些材料的表面进行。由于在这些催化剂中不需使用其他载体，因此又被称为自负载的手性催化剂（图 7-15）。虽然没有载体，但这些金属-有机组装催化剂在许多有机溶剂中都具有极低的溶解性，可以方便地通过过滤进行回收，并循环使用。这些组装催化剂不仅易于制备，而且结构稳定，催化活性单元的密度高，回收简单。可以预见，这种自负载策略将是不对称均相催化剂负载化的一个新方向，在未来将引起更多研究者的重视。

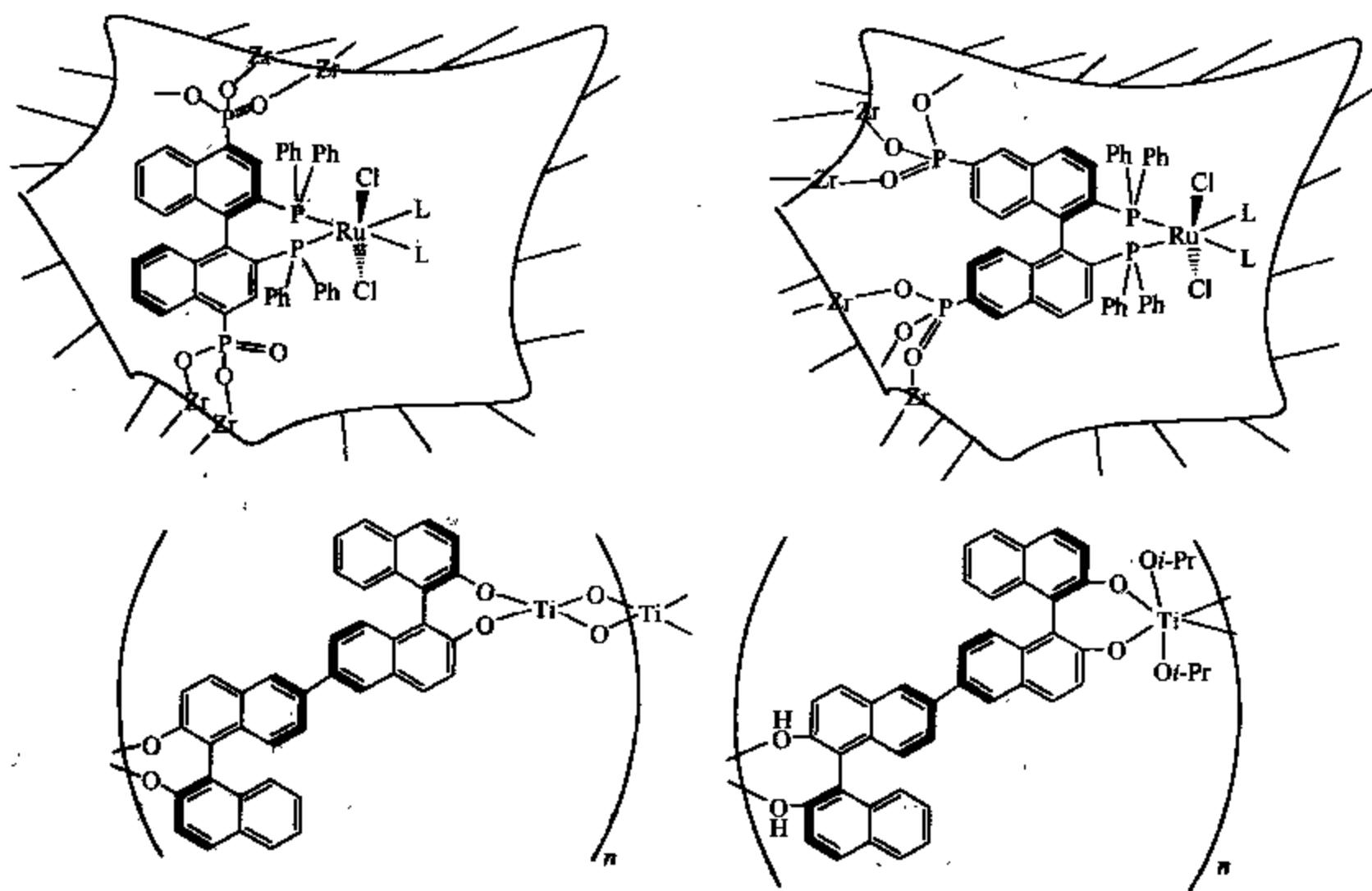
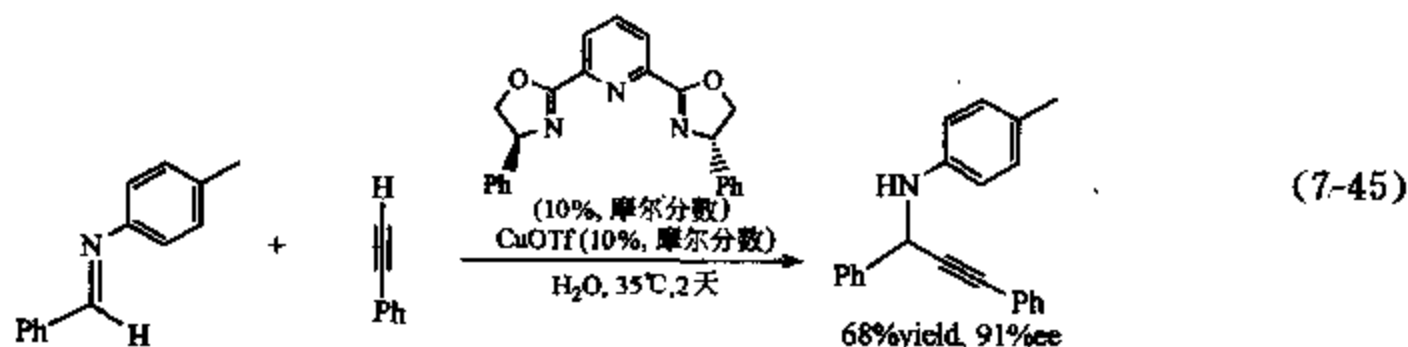


图 7-15 自负载型手性催化剂

### 7.6.2 环境友好介质中的不对称催化反应

环境污染有很大一部分来自于化学反应过程中所用的有机溶剂，因此发展环境友好介质中的不对称催化反应是一个重要研究课题。目前，已发展出来的在环境友好介质中进行的反应包括使用超临界二氧化碳的反应<sup>[175]</sup>，如不对称氢化<sup>[176]</sup>、环氧化反应<sup>[177]</sup>，氟碳相的反应<sup>[169b, 178]</sup>，如不对称碳-碳键形成反应<sup>[179]</sup>、环氧化反应<sup>[180]</sup>等，离子液相中的反应<sup>[169a, 181]</sup>，如不对称氢化<sup>[182]</sup>、氢转移<sup>[183]</sup>、环氧化<sup>[184]</sup>、环氧化物开环反应<sup>[185]</sup>以及水相中进行的反应。相比其他环境友好介质，水具有得天独厚的优势，因此以下主要介绍用水作为溶剂或共溶剂的反应。近年来，该领域日益引起合成化学家的重视，这个方向的研究正成为不对称催化领域中的一个值得关注的研究方向<sup>[186]</sup>，已开发出来多个用水作溶剂或共溶剂

的不对称催化反应体系, 如钨催化的烯丙基取代反应、铑催化的硼酸对  $\alpha, \beta$ -不饱和羰基化合物的 1,4-加成反应、Lewis 酸催化的 Diels-Alder 反应、Aldol 反应、Mannich 型反应、炔对亚胺的加成反应、烯丙基化反应、Michael 加成反应、不对称氧化和还原反应等。最近李超军等发展的不对称催化的炔对亚胺的加成反应就是一个很好的例子<sup>[187]</sup>, 如式 (7-45) 所示, 使用 10% (摩尔分数) 的  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  和 10% (摩尔分数) 的手性配体, 在水中苯乙炔和亚胺反应, 可以 68% 的产率和 91% 的对映异构体过量值得到相应的手性胺。

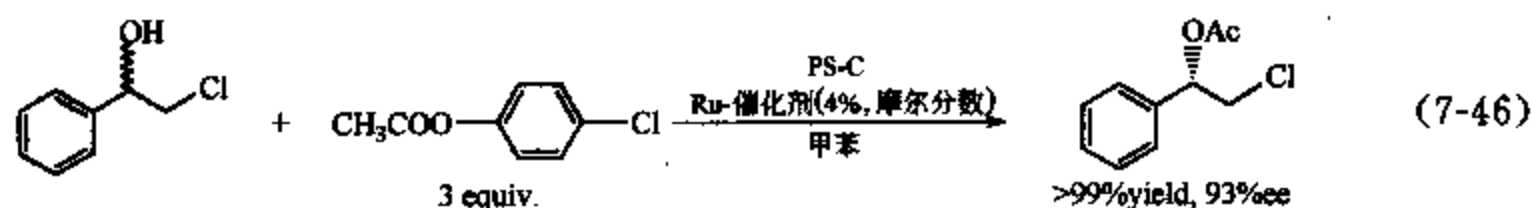


### 7.6.3 无溶剂条件下的不对称催化反应

使用环境友好介质代替一般性的有机溶剂进行反应, 符合绿色化学的要求, 但即使如此, 仍将不可避免地引入诸如回收和处理等其他问题。因此, 最好的策略是不使用溶剂。无溶剂条件下的不对称催化体系更符合绿色化学的要求, 可以大大减少使用溶剂带来的回收、处理和污染等问题。而且进行无溶剂条件的不对称催化, 也可能成为解决催化剂效率问题的途径之一, 因为通常情况下溶剂的加入使得催化剂的浓度降低 1~2 个数量级, 而不用溶剂进行反应, 催化剂的用量就可以相应地减少, 并能极大地提高反应器单位体积的产出率, 但是通常不对称催化反应受反应条件的影响特别是溶剂的影响较大, 因此实现无溶剂催化反应是一个有挑战性的工作。到目前为止, 只有为数不多的关于无溶剂催化反应的报道, 如 Jacobsen 发展的 Salen-Co 配合物催化水解环氧化合物动力学拆分过程就是在无溶剂条件下进行的<sup>[32]</sup>, 涉及的其他反应如 Ti 配合物催化的 Diels-Alder 反应<sup>[140]</sup>、Carbonyl-ene 反应<sup>[188]</sup>、Rh 配合物催化的 Pauson-Khand 型反应<sup>[189]</sup>、Michael 加成反应<sup>[190]</sup>、Mo 配合物催化的烯烃复分解反应<sup>[191]</sup>、炔对醛的加成反应<sup>[192]</sup>等。

### 7.6.4 酶与金属催化剂的组合应用

随着生物技术的发展, 通过基因工程技术, 已经能够实现酶 (主要是脂肪酶) 的大规模生产, 因此利用酶来进行光学活性化合物的制备具有巨大的实用化前景<sup>[193]</sup>。在催化不对称合成中, 酶的主要应用领域之一是动力学拆分, 这种制备光活性物质方法的主要缺点是最高也只能将一半的初始原料转化为所要的光活性物质, 而另一半对映异构体不能被转化, 这是一个相当大的浪费。但是, 如果将另一半不能转化的对映异构体在动力学拆分的过程中持续消旋化, 所有消旋的原料都会转化为一种对映异构体, 无疑将大大提高目标手性分子的产率, 这种拆分称为动态动力学拆分 (dynamic kinetic resolution, DKR)。各种对映异构体消旋化策略中, 金属催化的消旋化是较为有效的措施。利用酶催化的动力学拆分, 结合金属催化的消旋化反应, 将成为将来生产手性化合物的重要途径之一。在如式 (7-46) 所示的动态动力学拆分过程中, 负载化的酶 PS-C 作为不对称催化剂, 对乙酸氯苯酯作为酰基化供体, 钌配合物作为外消旋化反应的催化剂, 在  $\beta$ -氯- $\alpha$ -苯乙醇的拆分中, 可以大于 99% 的产率和 93% 的 ee 值得到相应的产物<sup>[194]</sup>。



## 7.7 不对称催化研究的发展趋势

在过去的 20 世纪里, 合成复杂天然产物的杰作屡见不鲜, 但是实用的和高效的合成方法学研究还处于初期阶段, 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, 化学家需要为“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不产生废物。对于不对称催化研究也是如此, 目前许多不对称催化反应的对映选择性都可以达到很高的水平 (ee 值 > 95%), 但是 1%~10% 的催化剂用量通常情况下是没有实用价值的, 因此, 催化剂的活性和效率是今后不对称催化研究中需要解决的关键问题之一。

实现催化剂的高效率、高选择性是实现不对称催化反应实用性与工业化的关键, 在未来的研究中, 只有更多的不对称催化反应真正得到应用, 才能使学科的发展更具活力。但是, 解决催化剂的高效率、高选择性从根本上仍然需要从基础的研究着手, 基于传统的认识, 通过理论、概念、方法的创新, 解决这一挑战性问题。另外, 以不对称催化为核心的手性技术的另外一个发展趋势是学术界与企业界的合作, 这种合作无疑会进一步促进学术界更深入的研究工作。

从学术研究和工业应用两个方面考虑, 围绕促进不对称催化理论研究和应用研究的共同进步, 实现制造有用光学活性物质的最终目标, 未来不对称催化的发展方向可以归纳为以下几个非常具有挑战性的中心研究课题:

- ① 发展新不对称催化反应和新的不对称催化体系。
- ② 提出新的概念和策略, 以指导催化剂的设计。
- ③ 实现已知重要有机反应的不对称催化, 例如 Grignard 反应的不对称催化。
- ④ 不对称催化碳-碳键和碳-杂原子键形成反应的实用化。
- ⑤ 开发实用化的环境友好的不对称催化反应, 如无溶剂反应、以水作为溶剂的反应、催化剂的回收和循环使用以及提高非均相催化反应的催化活性和对映选择性。
- ⑥ 开发不使用金属的有机小分子催化的反应。
- ⑦ 开发使用单一催化剂同时催化多个反应机现完全不同的不对称催化体系以及多个催化剂一锅同时催化多个转化从而获得具有多个手性中心的不对称催化反应。这两类不对称催化体系的成功开发, 有望应用在多手性中心复杂分子的合成中, 可有效减少繁琐的合成步骤, 提高反应的收率。
- ⑧ 研究不对称催化的反应机理, 并以此为基础开发新的不对称催化反应。

## 7.8 结束语

不对称催化经过了三十多年的发展, 逐步从实验室里的科学研究走向工业技术, 一个新的高新技术产业——手性技术正在兴起, 同时人们也认识到手性技术对于人类健康、生态环

境以及社会可持续发展的重要意义, 因此可以相信, 不对称催化研究在新的世纪里将取得更大的发展, 随着学术界和工业界的更多合作, 对于手性技术的基础研究和工业化研究都会更加深入, 将更多地造福于人类社会。

### 参 考 文 献

- 1 Feringa B L, van Delden R A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38, 3418
- 2 (a) 戴立信, 陆熙炎, 朱光美. 化学通报, 1995, (6), 15. (b) Collins A N, Sheldrake G N, Crosby J Eds. *The Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*. Chichester, Wiley, 1992 (c) Collins A N, Sheldrake G N, Crosby J Eds. *Developments in the Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*. Chichester, Wiley, 1997 (d) Sheldon R A. *Chirtechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*. New York, Dekker, 1993
- 3 (a) Knowles W S. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 1998 (b) Noyori R. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 2008 (c) Sharpless K B. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 2024.
- 4 (a) Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York, Wiley, 1994 (b) Ojima I Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, VCH, 2000 (c) Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Berlin, Springer-Verlag, 1999 (d) Lin G Q, Li Y M, Chan A S C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*. New York, Wiley, 2001 (e) Pu L. *Chem Rev*, 1998, 98, 2405 (f) Chen Y, Yekta S, Yudin A K. *Chem Rev*, 2003, 103, 3155 (g) Wang Y, Sun J, Ding K. *Tetrahedron*, 2000, 56, 4447
- 5 <http://www.kelybiopharm.com>
- 6 (a) Rowlands G J. *Tetrahedron*, 2001, 57, 1865 (b) Shibasaki M, Yoshikawa N. *Chem Rev*, 2002, 102, 2187 (c) Matsunaga S, Ohshima T, Shibasaki M. *Adv Synth Catal*, 2002, 344, 3 (d) Shibasaki M, Kanai M, Funabashi K. *Chem Commun*, 2002, 1989
- 7 Pu L. *Chem Eur J*, 1999, 5, 2227
- 8 Johnson R A, Sharpless K B. In: Ojima I Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York, VCH, 2000. 231~280
- 9 Seebach D, Beck A K, Heckel A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40, 92
- 10 (a) Hoveyda A H, Schrock R R. *Chem Eur J*, 2001, 7, 945 (b) Schrock R R, Hoveyda A H. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 4592
- 11 (a) Ansell J, Wills M. *Chem Soc Rev*, 2002, 31, 259 (b) Brunel J M, Buono G. *Topics in Current Chemistry*, 2002, 220, 79 (c) 徐利文, 夏春谷, 孙伟, 李福伟, 王红旺. *有机化学*, 2003, 23, 919 (d) Tang W, Zhang X. *Chem Rev*, 2003, 103, 3029. (e) Crépy K V L, Imamoto T. *Adv Synth Catal*, 2003, 345, 79
- 12 (a) Knowles W S, Sabacky M J, Vineyard B D, Weinkauff D J. *J Am Chem Soc*, 1975, 97, 2567 (b) Vineyard B D, Knowles W S, Sabacky M J, Bachman G L, Weinkauff D J. *J Am Chem Soc*, 1977, 99, 5946 (c) Knowles W S. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 1998
- 13 (a) Ohkuma T, Kitamura M, Noyori R. In: Ojima I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York, VCH, 2000. 1~110 (b) Noyori R, Ohkuma T. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 40 (c) Noyori R. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 2008
- 14 (a) Pfaltz A, Blankenstein J, Hilgraf R, et al. *Adv Synth Catal*, 2003, 345, 33 (b) Crépy K V L, Imamoto T. *Adv Synth Catal*, 2003, 345, 79 (c) Blaser H U, Malan C, Pugin B, Spindler F, Steiner H, Studer M. *Adv Synth Catal*, 2003, 345, 103
- 15 Togni A, Spindler F. *J Am Chem Soc*, 1994, 116, 4062
- 16 (a) Trost B M, van Vranken D L. *Chem Rev*, 1996, 96, 395 (b) Trost B M, Crawley M L. *Chem Rev*, 2003, 103, 2921 (c) Trost B M. *J Org Chem*, 2004, 69, 5813
- 17 Sakai N, Mano S, Nozaki K, Takaya H. *J Am Chem Soc*, 1993, 115, 7033
- 18 Nozaki K, Komaki H, Kawashima Y, Hiyama T, Matsubara T. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 534
- 19 (a) Komarov I V, Börner A. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 1197 (b) van den Berg M, Minnaard A J, Schudde E

- P, et al. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 11539 (c) Reetz M T, Mehler G. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39, 3889 (d) Hu A G, Fu Y, Xie J H, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 2348 (e) Peña D, Minnaard A J, de Vries J G, Feringa B L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 14552 (f) Reetz M T, Shell T, Meiswinkel A, Mehler G. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 790 (g) van den Berg M, Minnaard A J, Haak R M, et al. *Adv Synth Catal*, 2003, 345, 308
- 20 (a) Lagasse F, Kagan H B. *Chem Pharm Bull*, 2000, 48, 315 (b) Boiteau J G, Imbos R A, Minnaard J, Feringa B L. *Org Lett*, 2003, 5, 681 (c) Boiteau J G, Minnaard A J, Feringa B L. *J Org Chem*, 2003, 68, 9481 (d) Imbos R, Minnaard A J, Feringa B L. *Dalton Transactions*, 2003, 2017 (e) Duursma A, Hoen R, Schuppan J, et al. *Org Lett*, 2003, 5, 3111 (f) Zanoni G, Gladiali S, Marchetti A, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43, 846
- 21 (a) Hayashi T. In: Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. Berlin: Springer-Verlag, 1999. 319~333 (b) Hayashi T. *J Organomet Chem*, 1999, 576, 195 (c) Hayashi T. *Acc Chem Res*, 2000, 33, 354
- 22 Chelucci G, Orru G, Pinna G A. *Tetrahedron*, 2003, 59, 9471 (b) Gavrilov K N, Bondarev O G, Korostylev A V, et al. *Chirality*, 2003, 15 (Suppl), S97
- 23 (a) Helmchen G, Pfaltz A. *Acc Chem Res*, 2000, 33, 336 (b) Drury III W J, Zimmermann N, Keenan M, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43, 70
- 24 (a) You S L, Zhu X Z, Luo Y M, Hou X L, Dai L X. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 7471 (b) Dai L X, Tu T, You S L, Deng W P, Hou X L. *Acc Chem Res*, 2003, 36, 659
- 25 (a) Degrado S J, Mizutani H, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 755 (b) Mizutani H, Degrado S J, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 779 (c) Degrado S J, Mizutani H, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 13362 (d) Hird A W, Hoveyda A H. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 1276
- 26 Luchaco-Cullis C A, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 8192
- 27 Josephsohn N S, Snapper M L, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 4018
- 28 Josephsohn N S, Snapper M L, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 3734
- 29 (a) Fonseca M H, Koenig B. *Adv Synth Catal*, 2003, 345, 1173 (b) Malkov A V, Kocovsky P. *Curr Org Chem*, 2003, 7, 1737 (c) Desimoni G, Faita G, Quadrelli P. *Chem Rev*, 2003, 103, 3119 (d) Zhou J, Tang Y. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 9030
- 30 (a) Singh V K, DattaGupta A, Sekar G. *Synthesis*, 1997, 137 (b) Doyle M P, Protopopova M N. *Tetrahedron*, 1998, 54, 7919 (c) Doyle M P, Forbes D C. *Chem Rev*, 1998, 98, 911 (d) Tye H. *J Chem Soc Perkins Trans 1*, 2000, 275 (e) 姚小泉, 陈惠麟, 郑卓. *化学进展*, 2000, 12, 282 (f) Katsuki T. *Adv Synth Catal*, 2002, 344, 131 (g) Lebel H, Marcoux J F, Molinaro C, Charette A B. *Chem Rev*, 2003, 103, 977
- 31 Johnson R A, Sharpless K B. In: Ojima I Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: VCH, 2000. 357~398
- 32 Tokunaga M, Larrow J F, Kakiuchi F, Jacobsen E N. *Science*, 1997, 277, 936
- 33 Katsuki T, Ojima I Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: VCH, 2000. 287~325
- 34 Iyer M S, Gigstad K M, Namdev N D, Lipton M. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 4910
- 35 Groeger H. *Chem Rev*, 2003, 103, 2795
- 36 (a) Cole B M, Shimizu K D, Krueger C A, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35, 1668 (b) Shimizu K D, Cole B M, Krueger C A, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36, 1704
- 37 Hoveyda A H. In: Nicolaou K C, Hanko R, Hartwig W Ed. *Handbook of Combinatorial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH, 2002. 991~1016
- 38 (a) Krueger C A, Kuntz K W, Dzierba C D, et al. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 4284 (b) Porter J R, Wirschn W G, Kuntz K W, et al. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 2657 (c) Josephsohn N S, Kuntz K W, Snapper M L, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 11594
- 39 (a) Porter J R, Traverse J F, Hoveyda A H, Snapper M L. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 984 (b) Porter J R, Traverse J F, Hoveyda A H, Snapper M L. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 10409
- 40 Deng H, Isler M P, Snapper M L, Hoveyda A H. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 1009
- 41 (a) Luchaco-Cullis C A, Mizutani H, Murphy K E, Hoveyda A H. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 1456 (b) Mur-

- phy K E, Hoveyda A H. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 4690
- 42 (a) Groger H, Wilken J. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 529 (b) Dalko P I, Moisan L. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 3726 (c) List B. *Synlett*, 2001, 1675 (d) Jarvo E R, Miller S J. *Tetrahedron*, 2002, 58: 2481 (e) List B. *Tetrahedron*, 2002, 58: 5573 (f) Movassaghi M, Jacobsen E N. *Science*, 2002, 298: 1904 (g) Duthaler R O. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 975 (h) Kouk K N, List B. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 487 (i) (j) Tang Z, Jiang F, Yu L T, et al. *J Am Chem Soc* 2003, 125, 5262 (k) List, B *Acc Chem Res*, 2004, 37, 548 (b) Saito, S, *Acc Chem Res*, 2004, 37, 570 (l) Notz W, Tanaka F, Barbas III C F. *Acc Chem Res*, 2004, 37, 580 (m) Halland N, Braunton A, Bachmann S, Marigo M, Jørgensen K A. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 4790 (n) Halland N, Aburel P S, Jørgensen K A. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 1272 (o) Paras N A, MacMillan D W C. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 7894 (p) Harmata M, Ghosh S K, Hong X, Wacharasindhu S, Kirchhoefer P. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 2058 (q) Brown S P, Goodwin N C, MacMillan D W C. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 1192
- 43 (a) Yang D. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 497 (b) Shi Y. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 488
- 44 (a) Nelson A. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 3415 (b) Dai L X, Tang Y. *Chemtracts*, 2000, 13: 606 (c) Thompson A, Belakon Y N, Kochetkov K A, et al. *Chemtracts*, 2001, 14: 650 (d) Sasson Y, Rothenberg G. In: Clark J, Macquarrie D Ed. *Handbook of Green Chemistry and Technology*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2002. 206~257 (e) Maruoka K, Ooi T. *Chem Rev*, 2003, 103: 3013 (f) Maruoka K, Ooi T. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 526
- 45 Zhu G, Chen Z, Jiang Q, et al. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 3836
- 46 Kacprzak K, Gawronski J. *Synthesis*, 2001, 961
- 47 France S, Weatherwax A, Taggi A E, Lectka T. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 592
- 48 (a) Wynberg H, Staring E G J. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 166 (b) Calter M A. *J Org Chem*, 1996, 61: 8006
- 49 Tian S K, Chen Y, Hang J, et al. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 621
- 50 (a) Iwabuchi Y, Nakatani M, Yokoyama N, Hatekeyama S. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 10219 (b) Shi M, Xu Y M. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 4507
- 51 (a) Wack H, Taggi A E, Hafez A M, Drury III W J, Lectka T. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 1531 (b) France S, Wack H, Taggi A E, et al. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 4245
- 52 (a) Petrowitsch T, Eilbracht P. *Synlett*, 1997, 287 (b) Denmark S E, Stavenger R A. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 432 (c) Derdau V, Laschat S. *J Organomet Chem*, 2002, 642: 131 (d) France S, Guerin D J, Miller S J, Lectka T. *Chem Rev*, 2003, 103: 2985
- 53 (a) Sigman M S, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 4901 (b) Sigman M S, Vachal P, Jacobsen E N. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 1279 (c) Vachal P, Jacobsen E N. *Org Lett*, 2000, 2: 867 (d) Su J T, Vachal P, Jacobsen E N. *Adv Synth Catal*, 2001, 343: 197 (e) Vachal P, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 10012
- 54 (a) Wenzel A G, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 12964 (b) Vachal P, Lalonde M P, Jacobsen E N. *Synlett*, 2003, 1919
- 55 Okino T, Hoashi Y, Takemoto Y. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 12672
- 56 Joly G D, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 4102
- 57 Julia S, Guixer J, Masana J, et al. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1982, 1317
- 58 (a) Horstmann T E, Guerin D J, Miller S J. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3635 (b) Guerin D J, Miller S J. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 2134
- 59 (a) Evans C A, Miller S J. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6: 333 (b) Miller S J. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 601
- 60 (a) Pirrung M C. *Chemtracts*, 2001, 14: 802 (b) Sculimbrene B R, Morgan A J, Miller S J. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11653 (c) Sculimbrene B R, Morgan A J, Miller S. *J Chem Commun*, 2003, 1781
- 61 (a) Imbriglio J E, Vassbinder M M, Miller S. *J Org Lett*, 2003, 5: 3741 (b) Bentley P A, Flood R W, Roberts S M, Skidmore J, Smith C B, Smith J A. *Chem Comm*, 2001, 1616 (c) Kofoed J, Nielsen J, Reymond J L. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003, 13: 2445
- 62 (a) Selkälä S A, Tois J, Pihko P M, Koskinen A M P. *Adv Synth Catal*, 2002, 344: 941 (b) Paras N A, MacMillan D W C. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 7894 (c) Harmata M, Ghosh S K, Hong X, Wacharasindhu S, Kirchhoefer P.



- J Am Chem Soc, 2003, 125, 2058 (d) Brown S P, Goodwin N C, MacMillan D W C. J Am Chem Soc, 2003, 125, 1192 (e) Takasu K, Maiti S, Ihara M. Heterocycles, 2003, 59, 51 (f) Brochu M P, Brown S P, MacMillan D W C. J Am Chem Soc, 2004, 126, 4108
- 63 (a) Halland N, Braunton A, Bachmann S, Marigo M, Jørgensen K A. J Am Chem Soc, 2004, 126, 4790 (b) Halland N, Aburel P S, Jørgensen K A. Angew Chem Int Ed, 2004, 43, 1272 (c) Aggarwal V K, Lopin C, Sandrinelli F. J Am Chem Soc, 2003, 125, 7596
- 64 McDougal N T, Schaus S E. J Am Chem Soc, 2003, 125, 12094~12095
- 65 (a) Huang Y, Unni A K, Thadani A N, Rawal V H. Nature, 2003, 424, 146 (b) Thadani A N, Stankovic A R, Rawal V H. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101, 5846
- 66 (a) Akiyama T, Itoh J, Yokota K, Fuchibe K. Angew Chem Int Ed, 2004, 43, 1566 (b) Uraguchi D, Terada M. J Am Chem Soc, 2004, 126, 5356
- 67 (a) Miller S J, Copeland G T, Papaioannou N, Horstmann T E, Ruel E M. J Am Chem Soc, 1998, 120, 1629 (b) Jarvo E R, Vasbinder M M, Miller S J. Tetrahedron, 2000, 56, 9773 (c) Jarvo E R, Evans C A, Copeland G T, Miller S J. J Org Chem, 2001, 66, 5522 (d) Papaioannou N, Evans C A, Blank J T, Miller S. J Org Lett, 2001, 3, 2879 (e) Sculimbrene B R, Miller S J. J Am Chem Soc, 2001, 123, 10125 (f) Sculimbrene B R, Morgan A J, Miller S J. J Am Chem Soc, 2002, 124, 11653 (g) Papaioannou N, Blank J T, Miller S J. J Org Chem, 2003, 68, 2728
- 68 Alvarez R, Hourdin M A, Cavé C, d'Angelo J, Chaminade P. Tetrahedron Lett, 1999, 40, 7091
- 69 Lygo B, Andrews B I, Crosby J, Peterson J A. Tetrahedron Lett, 2002, 43, 8015
- 70 Shibuguchi T, Fukuta Y, Akachi Y, Sekine A, Ohshima T, Shibasaki M. Tetrahedron Lett, 2002, 43, 9539
- 71 (a) Saito S, Nakadai M, Yamamoto H. Synlett, 2001, 1245 (b) Nakadai M, Saito S, Yamamoto H. Tetrahedron, 2002, 58, 8167
- 72 Priem G, Pelotier B, Macdonald S J F, Anson M S, Campbell I B. J Org. Chem, 2003, 68, 3844
- 73 Kawabata T, Stragies R, Fukaya T, Nagaoka Y, Schedel H, Fuji K. Tetrahedron Lett, 2003, 44, 1545
- 74 Ramón D J, Yus M. Angew Chem Int Ed, 2004, 43, 284
- 75 Dosa P I, Fu G C. J Am Chem Soc, 1998, 120, 445
- 76 Cozzi P G. Angew Chem Int Ed, 2003, 42, 2895
- 77 Jiang B, Chen Z, Tang X. Org Lett, 2002, 4, 3451
- 78 (a) García C, LaRochelle L K, Walsh P J. J Am Chem Soc, 2002, 124, 10970 (b) Jeon S J, Walsh P J. J Am Chem Soc, 2003, 125, 9544 (c) Garcia C, Walsh P. J Org Lett, 2003, 5, 3641
- 79 Bromidge S, Wilson P C, Whiting A. Tetrahedron Lett, 1998, 39, 8905
- 80 (a) Kobayashi S, Komiyama S, Ishitani H. Angew Chem Int Ed, 1998, 37, 979 (b) Kobayashi S, Kusakabe K, Komiyama S, Ishitani H. J Org Chem, 1999, 64, 4220
- 81 Yao S, Johannsen M, Hazell R G, Jørgensen K A. Angew Chem Int Ed, 1998, 37, 3121
- 82 (a) Hoveyda A H, Schrock R R. Chem Eur J, 2001, 7, 945 (b) Schrock R R, Hoveyda A H. Angew Chem Int Ed, 2003, 42, 4592
- 83 Tsang W C P, Hultsch K C, Alexander J B, et al. J Am Chem Soc, 2003, 125, 2591
- 84 (a) McConville D H, Wolf J R, Schrock R R. J Am Chem Soc, 1993, 115, 4413 (b) Totland K M, Boyd T J, Laovie G G, Davis W M, Schrock R R. Macromolecules, 1996, 29, 6114
- 85 (a) La D S, Alexander J B, Cefalo D R, et al. J Am Chem Soc, 1998, 120, 9720 (b) Kiely A F, Jernelius J A, Schrock R R, Hoveyda A H. J Am Chem Soc, 2002, 124, 2868
- 86 Weatherhead G S, Ford J G, Alexanian E J, Schrock R R, Hoveyda A H. J Am Chem Soc, 2000, 122, 1828
- 87 Cefalo D R, Kiely A F, Wuchrer M, et al. J Am Chem Soc, 2001, 123, 3139
- 88 Seiders T J, Ward D W, Grubbs R H. Org Lett, 2001, 3, 3225
- 89 (a) van Veldhuizen J J, Garber S B, Kingsbury J S, Hoveyda A H. J Am Chem Soc, 2002, 124, 4954 (b) van Veldhuizen J J, Gillingham D G, Garber S B, Katoka O, Hoveyda A H. J Am Chem Soc, 2003, 125, 12502
- 90 (a) Aeilts S L, Cefalo D R, Bonitatebus P J, et al. Angew Chem Int Ed, 2001, 40, 1452 (b) Hultsch K C, Jernelius J A, Hoveyda A H, Schrock R R. Angew Chem Int Ed, 2002, 41, 589

- 91 Westermann B. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 151
- 92 (a) Adams H, Anderson J C, Peace S, Pennell A M K. *J Org Chem*, 1998, 63, 9932 (b) Anderson J C, Peace S, Pih S. *Synlett*, 2000, 850
- 93 (a) Yamada K, Harwood S J, Gröger H, Shibasaki M. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38, 3504 (b) Yamada K, Moll G, Shibasaki M. *Synlett*, 2001, 980
- 94 (a) Knudsen K R, Risgaard T, Nishiwaki N, Gothelf K V, Jørgensen K A. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 5843 (b) Nishiwaki N, Knudsen K R, Gothelf K V, Jørgensen K A. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 2992
- 95 Nugent B M, Yoder R A, Johnston J N. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 3418
- 96 Roesky P W, Müller T E. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 2708
- 97 (a) Giardello M A, Conticello V P, Brard L, et al. *J Am Chem Soc*, 1994, 116, 10212 (b) Giardello M A, Conticello V P, Brard M R, Gagne M R, Marks T J. *J Am Chem Soc*, 1994, 116, 10241
- 98 (a) Dorta R, Egli P, Zürcher F, Togni A. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 10857 (b) Bieler N, Egli P, Dorta R, Togni A, Eyer M, Lonza A G, EP 0909762A2, 1999 (c) Fadini L, Togni A. *Chem Commun*, 2003, 30
- 99 Lober O, Kawatsura M, Hartwig J F. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 4366
- 100 Kawatsura M, Hartwig J F. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 9546
- 101 Evans D A, Nelson S G. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 6452
- 102 (a) Juhl K, Jørgensen K A. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 2420 (b) Marigo M, Juhl K, Jørgensen K A. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 1367 (c) Knudsen K R, Bechmann S, Jørgensen K A. *Chem Commun*, 2003, 2602
- 103 Bøgevig A, Juhl K, Kumaragurubaran N, Zhuang W, Jørgensen K A. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 1790
- 104 (a) List B. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 5656 (b) Vogt H, Vanderheiden S, Bräse S. *Chem Commun*, 2003, 2448
- 105 Kumaragurubaran N, Juhl K, Zhuang W, Bøgevig A, Jørgensen K A. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 6254
- 106 Merino P, Tejero T. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43, 2995
- 107 (a) Momiyama N, Yamamoto H. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 6038 (b) Momiyama N, Yamamoto H. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 5360
- 108 Zhong G. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 4247
- 109 Brown S P, Brochu M P, Sinz C J, MacMillan D W C. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 10808
- 110 Bøgevig A, Sundén H, Córdova A. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43, 1109
- 111 Hayashi Y, Yamaguchi J, Sumiya T, Shoji M. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43, 1112
- 112 Momiyama N, Torri H, Saito S, Yamamoto H. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101, 5374
- 113 (a) Hintermann L, Togni A. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39, 4359 (b) Hintermann L, Togni A. *Helv Chim Acta*, 2000, 83, 2425
- 114 Hamashima Y, Yagi K, Takano H, Tamás L, Sodeoka M. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 14530
- 115 Zhang Q, Lu X. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 7604
- 116 (a) Zhang Q, Lu X, Han X. *J Org Chem*, 2001, 66, 7676 (b) Lu X, Zhang Q. *Pure Appl Chem*, 2001, 73, 247
- 117 Overman L E, Remarchuk T P. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 12
- 118 (a) Hatano M, Terada M, Mikami K. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 249 (b) Hatano M, Mikami K. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 4704
- 119 (a) Culkin D A, Hartwig J F. *Acc Chem Res*, 2003, 36, 234 (b) Miura M, Nomura M. *Top Curr Chem*, 2002, 219, 211 (c) Ehrentauf A, Zapf A, Beller M. *Adv Synth Catal*, 2002, 344, 209 (d) Bolm C, Hildebrand J P, Muniz K, Hermanns N. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 3284 (e) Lloyd-Jones G C. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 953
- 120 Ahman J, Wolf J P, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 1918
- 121 Hamada A, Chieffi A, Ahman J P, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 1261
- 122 (a) Girard C, Kagan H B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37, 2923 (b) Kagan H B. *Synlett*, 2001, 888 (c) Kagan H B. *Adv Synth Catal*, 2001, 343, 227
- 123 (a) Oguni N, Matsuda Y, Kaneko T. *J Am Chem Soc*, 1988, 110, 7877 (b) Kitamura M, Okada T, Suga S, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1989, 110, 4028

- 124 Kitamura M, Suga S, Niwa M, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 9800
- 125 Mikami K, Yamanaka M. *Chem Rev*, 2003, 103: 3369
- 126 (a) Yuan Y, Long J, Sun J, Ding K. *Chem Eur J*, 2002, 8: 5033 (b) Yuan Y, Li X, Sun J, Ding K. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 14866
- 127 Long J, Ding K. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 544
- 128 (a) Maruoka K, Yamamoto H. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 789 (b) Faller J W, Sam D W, Liu X. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 804 (c) Faller J W, Sam D W, Liu X. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 1217 (d) Faller J W, Lavoie A R, Parr J. *Chem Rev*, 2003, 103: 3345
- 129 (a) Mikami K, Matsukawa S. *Nature*, 1997, 385: 613 (b) Mikami K, Terada M, Korenaga T, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3532 (c) Mikami K, Terada M, Korenaga T, Matsumoto Y, Matsukawa S. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 391 (d) Mikami K, Yamanaka M. *Chem Rev*, 2003, 103: 3369
- 130 Ding K, Du H, Yuan Y, Long J. *Chem Eur J*, 2004, 10: 2872
- 131 (a) Soai K, Shibata T, Sato I. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 382 (b) Todd M H. *Chem Soc Rev*, 2002, 31: 211
- 132 Soai K, Shibata T, Morioka H, Choji K. *Nature*, 1995, 378: 767
- 133 (a) Sato I, Urabe H, Ishiguro S, Shibata T, Soai K. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 315 (b) Lutz F, Sato I, Soai K. *Org Lett*, 2004, 6: 1613
- 134 Shibata T, Morioka H, Hayase T, Choji K, Soai K. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 471
- 135 (a) Soai K, Osanai S, Kadowaki K, Yonekubo S, Shibata T, Sato I. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 11235 (b) Sato I, Kadowaki K, Soai K. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 1510
- 136 Berrisford D J, Bolm C, Sharpless K B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1995, 34: 1059
- 137 Kobayashi S, Hamada T, Manabe K. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 5640
- 138 Corey E J, Reichard G A. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30: 5207
- 139 Yao S, Johannsen M, Audrain H, Hazell R G, Jørgensen K A. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 8599
- 140 (a) Long J, Hu J, Shen X, Ji B, Ding K. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 10 (b) Bianchini C, Giambastiani G. *Chemtracts*, 2002, 15: 672
- 141 Anada M, Washio T, Shimada N, Kitagaki S, Nakajima M, Shiro M, Hashimoto S. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 2665
- 142 Ready J M, Jacobsen E N. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1374
- 143 (a) Shibasaki M, Sasai H, Arai T. *Angew Chem Int Ed*, 1997, 36: 1236 (b) Shibasaki M, Yoshikawa N. *Chem Rev*, 2002, 102: 2187 (c) Matsunaga S, Ohshima T, Shibasaki M. *Adv Synth Catal*, 2002, 344: 3 (d) Shibasaki M, Kanai M, Funabashi K. *Chem Commun*, 2002, 1989
- 144 (a) Yanagisawa A, Ishihara K, Yamamoto H. *Synlett*, 1997, 411 (b) Ishihara K, Kurihara H, Matsumoto M, Yamamoto H. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 6920
- 145 Ajamian A, Gleason J L. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 2
- 146 Yu H B, Hu S, Pu L. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 6500
- 147 Tian J, Yamagiwa N, Matsunaga S, Shibasaki M. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 3636
- 148 Du H F, Ding K L. *Org Lett*, 2003, 5: 1091
- 149 Yoon T P, Jacobsen E N. *Science*, 2003, 299: 1691
- 150 (a) Kolb H C, van Nieuwenhze M S, Sharpless K B. *Chem Rev*, 1994, 94: 2483 (b) Sharpless K B. In: Beller M, Bolm C Eds. *Transition Metal for Organic Synthesis*. Weinheim: Wiley-VCH, 1998. 243
- 151 (a) Blaser H U. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1991, 2: 843 (b) Blaser H U. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 7048
- 152 Wynberg H, Staring E G J. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 166
- 153 Calter M A. *J Org Chem*, 1996, 61: 8006
- 154 Dolling U H, Davis P, Grabowski E J J. *J Am Chem Soc*, 1984, 106: 446
- 155 Corey E J, Xu F, Noe M C. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 12414
- 156 (a) Bolm C, Gerlach A. *Eur J Org Chem*, 1998, 21 (b) Dickerson T J, Reed N N, Janda K D. *Chem Rev*, 2002, 102: 3325

- 157 Shimizu K D, Snapper M L, Hoveyda A H. *Chem Eur J*, 1998, 4, 1885
- 158 (a) Borman S. *Chem Eng News*, 1996, 74 (45): 37 (b) Gennari C, Nestler H P, Piarulli U, Salom B. *Liebigs Ann/Recueil*, 1997, 637 (c) Hoveyda A H. *Chem Biol*, 1998, 5, R187 (d) Francis M B, Jamison T F, Jacobsen E N. *Curr Opin Chem Biol*, 1998, 2, 422 (e) Kagan H B. *J Organomet Chem*, 1998, 567, 3 (f) Whiting A. *Chem Br*, 1999, 3, 31 (g) Reetz M T, Jaeger K E. *Chem Eur J*, 2000, 6, 407 (h) Gilbertson S R. In: Carlin K Ed. *Progress in Inorganic Chemistry*. New York, Wiley, 2001 (i) Dahmen S, Bräse S. *Synthesis*, 2001, 1431 (j) Reetz M T. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 284 (k) Reetz M T. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 1335 (L) Gennari C, Piarulli U. *Chem Rev*, 2003, 103, 3071
- 159 Porte A M, Reibenspies J, Burgess K. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 9180
- 160 (a) Reetz M T, Shell T, Meiswinkel A, Mehler G. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 790 (b) Guo H, Ding K, Dai L. *Chemtracts*, 2004, 17, 57
- 161 (a) Tsukamoto M, Kagan H B. *Adv Synth Catal*, 2002, 344, 453 (b) Finn M G. *Chirality*, 2002, 14, 534
- 162 (a) Lipkowitz K B, Scheffzick S. *Chirality*, 2002, 14, 677 (b) Gao D, Scheffzick S, Lipkowitz K B. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 9481 (c) Lipkowitz K B, Scheffzick S, Avnir D. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 6710 (d) Lipkowitz K B, D'Hue C A, Sakamoto T, Stack J N. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 14255
- 163 (a) Kozlowski M C, Waters S P, Skudlarek J W, Evans C A. *Org Lett*, 2002, 4, 4391 (b) Kozlowski M C, Panda M. *J Mol Graphics Model*, 2002, 20, 399 (c) Panda M, Phuan P W, Kozlowski M C. *J Org Chem*, 2003, 68, 564 (d) Vidal-Ferran A, Moyano A, Pericas M A, Riera A. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 8773
- 164 De Vos D E, Vankelecom I F J, Jacobs P A Eds. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*. Weinheim, Wiley-VCH, 2000
- 165 Song C E, Lee S. *Chem Rev*, 2002, 102, 3495
- 166 (a) Berghreiter D E. *Chem Rev*, 2002, 102, 3345 (b) Fan Q, Li Y M, Chan A S C. *Chem Rev*, 2002, 102, 3385 (c) Hu J B, Zhao G, Ding Z D. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 1109 (d) Fan Q H, Ren C Y, Yeung C H, Hu W H, Chan A S C. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 7407
- 167 van Heerbeek R, Kamer P C J, van Leeuwen P W N M, Reek J N H. *Chem Rev*, 2002, 102, 3717
- 168 van Kelecom I F. *J Chem Rev*, 2002, 102, 3779
- 169 (a) Dupont J, de Souza R F, Suarez P A Z. *Chem Rev*, 2002, 102, 3667 (b) Yoshida J, Itami K. *Chem Rev*, 2002, 102, 3693
- 170 (a) Yaghi O M, O'Keeffe M, Ockwig N W, Chae H K, Eddaoudi M, Kim J. *Nature*, 2003, 423, 705 (b) Seidel S R, Stang P. *J Acc Chem Res*, 2002, 35, 972 (c) Evans O R, Lin W. *Acc Chem Res*, 2002, 35, 511 (d) Fujita M. *Acc Chem Res*, 1999, 32, 53 (e) Sun W Y, Yoshizawa M, Kusukawa T, Fujita M. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6, 757
- 171 Fujita M Ed. *Molecular Self-assembly - Organic versus Inorganic Approaches*. Berlin, Springer-Verlag, 2000
- 172 (a) Hu A, Ngo H L, Lin W. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 11490 (b) Hu A, Ngo H L, Lin W. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 6000
- 173 Takizawa S, Somei H, Jayaprakash D, Sasai H. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42, 5711
- 174 (a) Guo H, Wang X, Ding K. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45, 2009 (b) Wang X, Ding K. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 10524
- 175 Jessop P G, Ikariya T, Noyori R. *Chem Rev*, 1999, 99, 475
- 176 (a) Burk M J, Feng S, Gross M F, Tumas W. *J Am Chem Soc*, 1995, 117, 8277 (b) Xiao J L, Neffkens S C A, Jessop P G, Ikariya T, Noyori R. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37, 2813 (c) Brown R A, Pollet P, McKoon E, Eckert C A, Liotta C L, Jessop P G. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 1254
- 177 Pesiri D R, Morita D K, Glaze W, Tumas W. *Chem Commun*, 1998, 1015
- 178 Horváth I T. *Acc Chem Res*, 1998, 31, 641
- 179 Tian Y, Yang Q C, Mak T C W, Chan K S. *Tetrahedron*, 2002, 58, 3951
- 180 Cavazzini M, Manfredi A, Montanari F, Quici S, Pozzi G. *Chem Commun*, 2000, 2171
- 181 Welton T. *Chem Rev*, 1999, 99, 2071

- 182 Guernik A, Wolfson A, Herskowitz M, Greenspoon N, Geresh S. *Chem Commun*, 2001, 2314
- 183 Geldbach T J, Dyson P J. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 8114
- 184 Song C E, Roh E. *J Chem Commun*, 2000, 837
- 185 Song C E, Oh C R, Roh E J, Choo D. *J Chem Commun*, 2000, 1743
- 186 (a) Kobayashi S, Manabe K. *Acc Chem Res*, 2002, 35: 209 (b) Manabe K, Kobayashi S. *Chem Eur J*, 2002, 8: 4095 (c) Lindström U M, *Chem Rev*, 2002, 102: 2751
- 187 Wei C, Li C J. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 5638
- 188 Yuan Y, Zhang X, Ding K. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 5478
- 189 Shibata T, Toshida N, Takagi K. *J Org Chem*, 2002, 67: 7446
- 190 Perrard T, Plaquevent J C, Desmurs J R, Hebrault D. *Org Lett*, 2000, 2: 2959
- 191 Dolman S J, Sattely E S, Hoveyda A H, Schrock R R. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 6991
- 192 Anand N K, Carreira E M. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 9687
- 193 Pàmies O, Bäckvall J E. *Chem Rev*, 2003, 103: 3247
- 194 Pàmies O, Bäckvall J E. *J Org Chem*, 2002, 67: 9006

# 8. 复杂分子全合成研究进展

姚祝军

中国科学院上海有机化学研究所

## 8.1 引言

自 1828 年德国化学家 Wöhler 实现自氰酸铵合成尿素<sup>[1]</sup> (图 8-1) 开始, 有机分子的合成在过去的 175 年间获得了极大的发展, 已经被作为一门代表性的科学而广为人之。今天, 从简单的化学原料出发最终获得具有复杂结构的化学分子, 不仅可以在实验室得以实现, 而且很多具有工业价值的物质可以成吨规模地在工厂进行生产。从人类健康需要的医疗物质, 生活中衣食住行所需的各种材料, 到人类征服各种自然科学问题的方法手段与工具, 有机合成作为一个不可缺少的环节, 得到了广泛的价值体现。早期, 对于复杂分子有机合成的主要应用多数局限在天然来源的许多化学物质的结构归属方面, 特别是在 1960 年以前缺乏现代谱学工具的年代, 这是最为有利的结构论证依据。随着时间的推移, 科学技术不断发展, 各种仪器设备不断被发明并商品化, 多数对于复杂结构的归属不再需要工作量极大的有机合成来完成。但是, 自然界进化造成的以及人类自身的科学兴趣提出的各种新颖结构一直支持着有机合成科学的持续发展。直至今天, 复杂分子的有机合成<sup>[2]</sup> 依旧被认为是有机化学中各

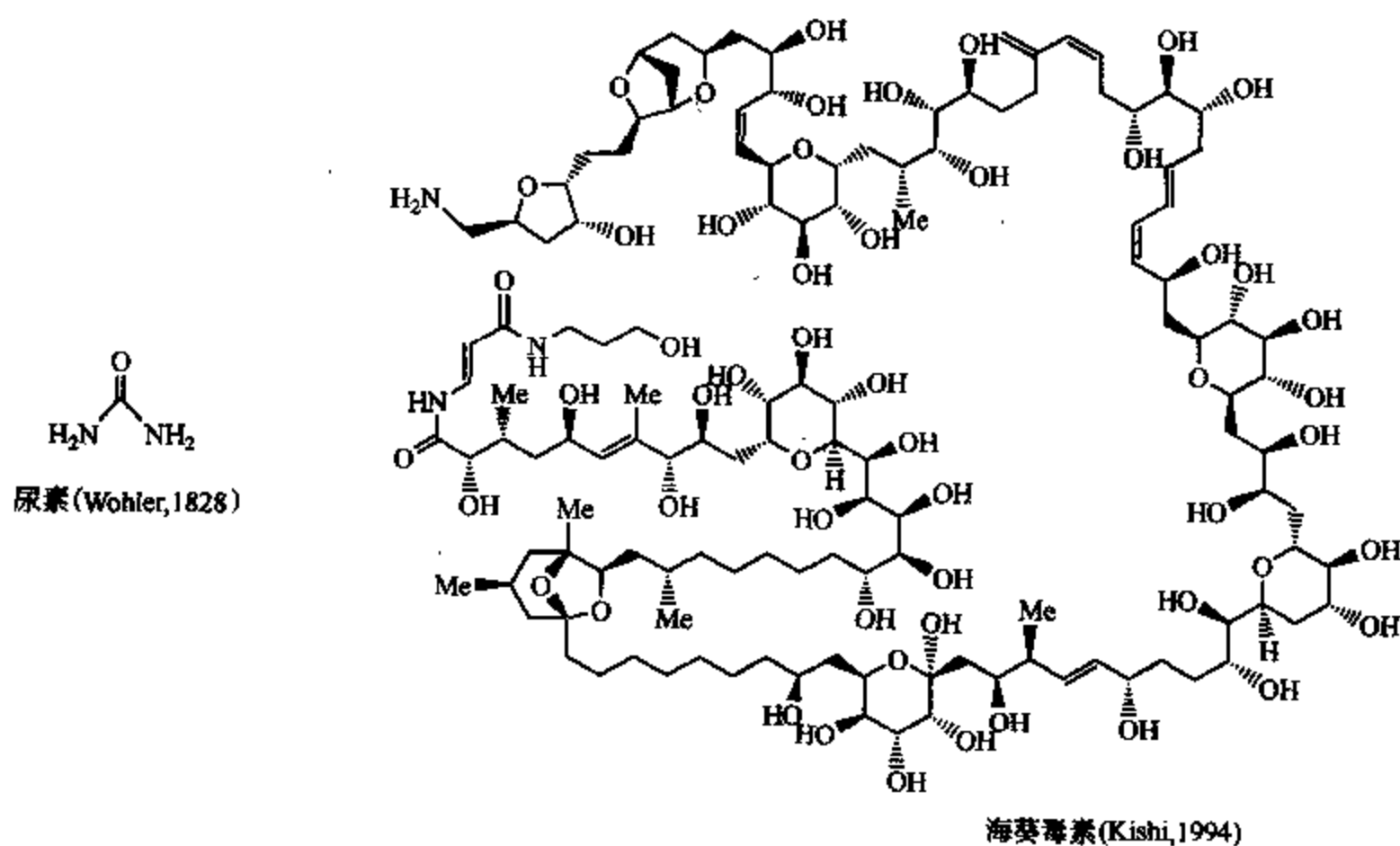


图 8-1 尿素与海葵毒素的化学结构

种科学问题捕捉以及解决这些问题的有效展示平台；更为可喜的事，我们已经具备解决诸如海葵毒素 (palytoxin) 复杂结构 (图 8-1) 的化学合成<sup>[3]</sup> 的能力。《京都宣言》提出要为多达数十万计的人类基因产物中的每一个分别寻找一个抑制剂和一个激动剂，充分体现了今天从事有机合成的科学工作者的雄心壮志。对于这样一个时代，有机合成的科学任务自然得到了很大的扩充。最近，美国著名的合成化学家、美国国家科学院院士 Larry Overman 撰文<sup>[4]</sup> 总结了今天有机合成的科学使命，包括确定天然产物的生物活性、筛选新的药物先导化合物、引导结构-功能关系研究、探索生理过程的机制、制备具有独特性质的化学物质、研究有机化学中的理论概念问题以及生产具有应用前景的化学商品等等。这些总结为今天在复杂结构分子有机合成领域的研究者提供了新的思想与研究方向。

世纪之交，与其他科学一样，在复杂分子有机合成领域也发生了许多成功的故事，从而使这一领域获得了新的发展。本章将着重介绍 1998 年至今的 5 年时间里在复杂分子的有机合成方向上的若干典型例子，并希望能够体现这一领域发展的现状与概况。

## 8.2 合成设计理念与概念、合成方法与策略的发展

跟许多学科一样，复杂分子的有机合成在发展过程中，既体现了艺术的一面，同时也体现着科学的一面。在最近的 5 年时间里，除了继续关注合成目标的应用背景之外，有机合成相关的科学概念和方法、理念和策略也都有了更深层次的发展和进步。

首先，对于一个结构比较复杂的分子的合成，不仅仅局限于全合成的成功路线的建立，而且追求能够通过发展的路线获得一定数量的样品。1999 年，美国宾夕法尼亚大学 Amos Smith 等发展的天然产物 (+)-discodermolide 的克级量的合成路线<sup>[5]</sup> 就得到了广泛的关注与好评。(+) -discodermolide 具有与抗癌活性药物 taxol 类似的作用机制，不仅活性程度可以与 taxol 相比 (对乳腺癌细胞的  $IC_{50}$  为 2.4 nmol/L, Taxol 为 2.1 nmol/L)，而且对具有多种药物抗药性 (MDR) 的细胞也显示强烈的活性作用。为了提高合成效率，Smith 等将整个分子进行了有效的分割，并设计出一条三重会聚式的路线来提高整体的合成效率 (图 8-2)。同时，经过反合成分析获得的三个主要片断 A、B 和 C 都可以通过同一个前体转化 CP 获得。经过这样的处理，对于原料的积累显然具有很大的优势，使整条路线最终能够获得克级量的最终产物。

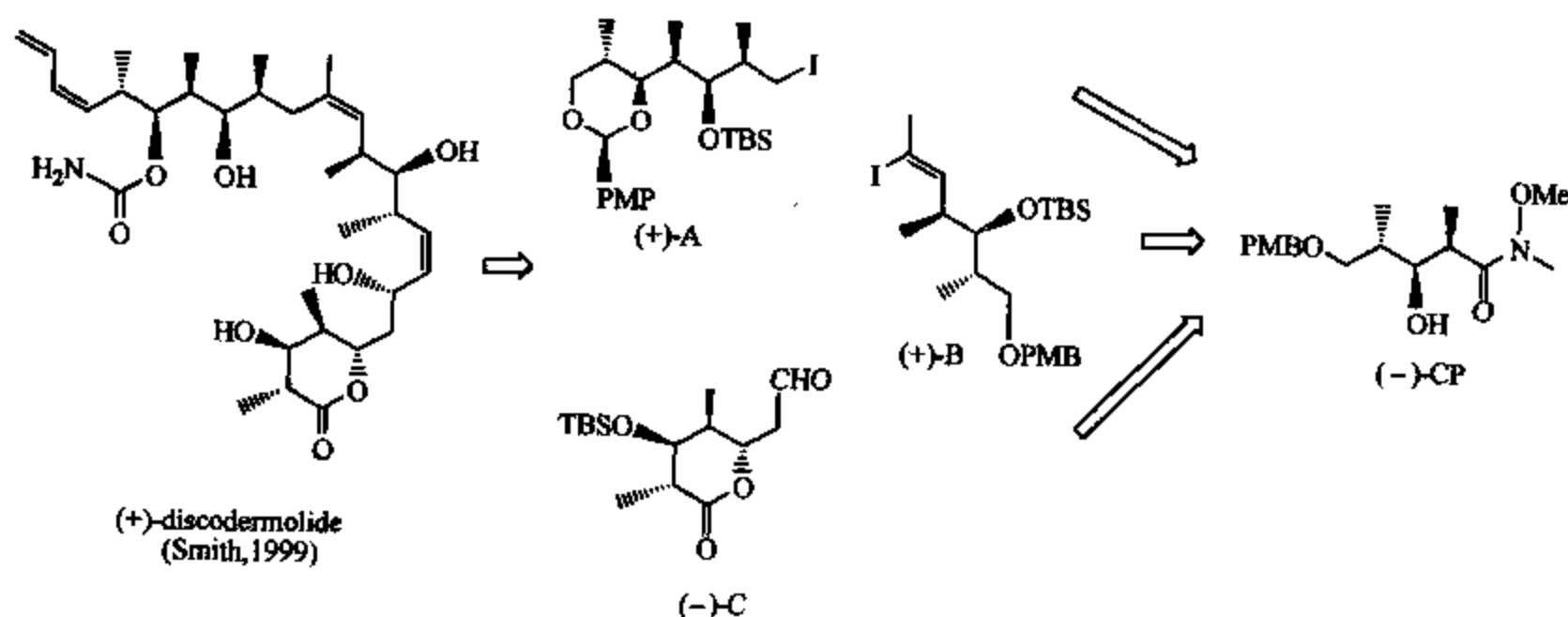


图 8-2 三重会聚式的 (+)-discodermolide 的克级合成路线分析

以往, 在实验室中获得较大量的复杂结构糖类化合物是一个较为艰难的目标。最近, 我们在对重要的高碳糖物质神经氨酸 Neu5Ac 的研究中, 通过对原料的优化以及某些关键步骤的优化, 第一次在实验室利用有机合成方法实现克级量以上的 Neu5Ac 的合成<sup>[6]</sup> (图 8-3)。在这一新发展的路线中, 我们使用了价廉易得的葡萄糖酸内酯作为原料, 使得原料的积累非常容易。同时在过程中发展了两个经济的, 而且易于实际操作反应。其一, 利用锌粉引发的炔丙基溴对 *N*-保护的  $\alpha$ -氨基醛的非对映选择性加成反应 (步骤 a), 而且需要的优势产物与少量立体异构体的分离可以通过结晶方法纯化; 其二, 通过 pH 控制发展了  $\text{KMnO}_4$  对于末端炔基的氧化反应, 直接获得需要的  $\alpha$ -酮酸酯 (步骤 e) 结构。通过上述几个方面的努力, 使最终产品能够在实验室一次获得几克的量。

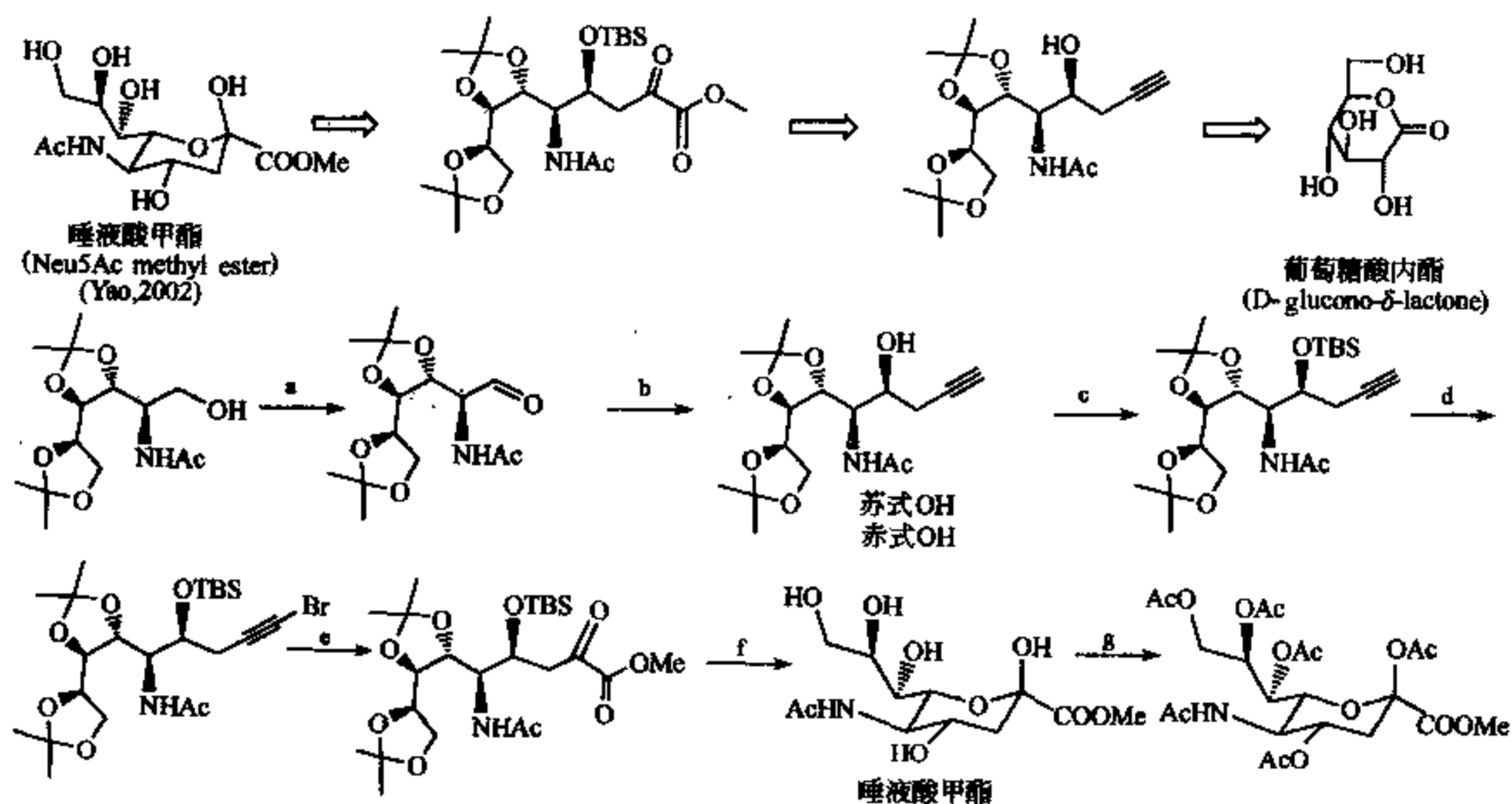


图 8-3 从葡萄糖酸内酯出发的 Neu5Ac 的克级合成路线分析

正如我们在以上例子中提及的那样, 为了完成新的合成路线, 一方面可以发展一些新的反应和方法; 另一方面, 这 5 年来在复杂分子的合成中, 我们也可以发现相当数量有价值的新反应和方法获得了成功的应用, 这也是复杂分子合成被认为是“科学发现平台”的一个典型方面。可以这么说, 烯烃复分解反应 (ring-closing metathesis, RCM) 之所以能够成为 20 世纪 90 年代最为著名的反应, 一个重要的方面是, 这一反应使各种环状化合物的合成设计发生了革命性的变化, 使合成这类化合物的方法和操作更加简单, 合成设计更加丰富。最近, 由日本千叶大学 Atsushi Nishida 等<sup>[7]</sup>完成的生物碱 nakadomarin A 的合成中就是一个成功的例证 (图 8-4)。在关键的八元环和大环中都利用了 RCM 反应进行了骨架断裂, 使之容易进行后续的反合成分析 (Mannich 反应、金属催化的交叉偶联反应以及分子内的 Michael 加成等)。遵照这一分析, 最后他们完成了对 (–)-nakadomarin A 的首次全合成。

在复杂结构分子的合成中巧妙利用高效的合成方法不仅可以使合成的路线具有特色, 多姿多彩, 而且高效率的化学转化可以提升总体合成路线的实际可操作性, 以及对于其他的合成工作具有广泛的借鉴作用。频哪醇重排终止的 Prins 环化反应<sup>[8]</sup> (pinacol-terminated prins cyclization) 就是一个典型的例子。由法国化学家 1969 年发现的这一反应在 20 世纪 90



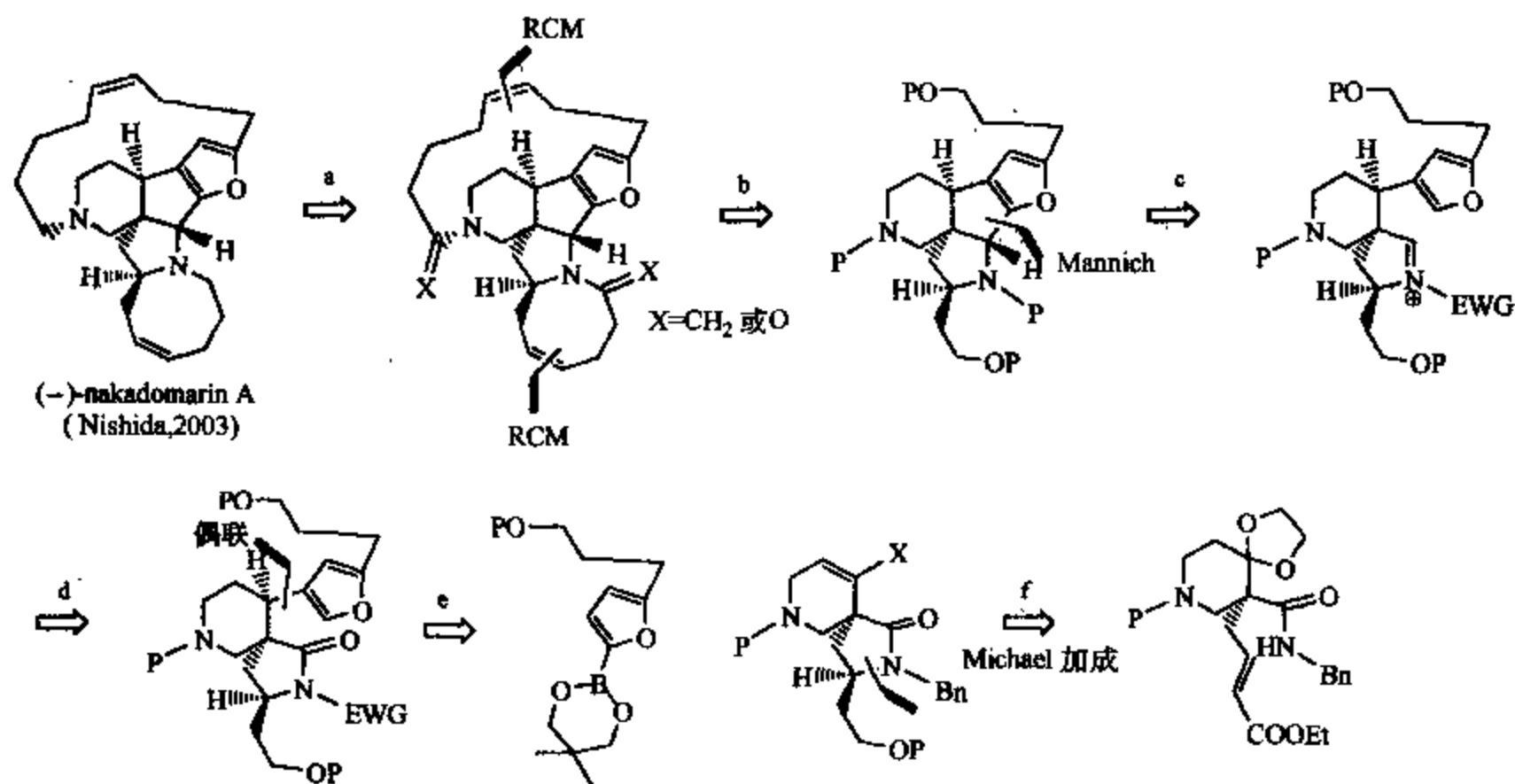
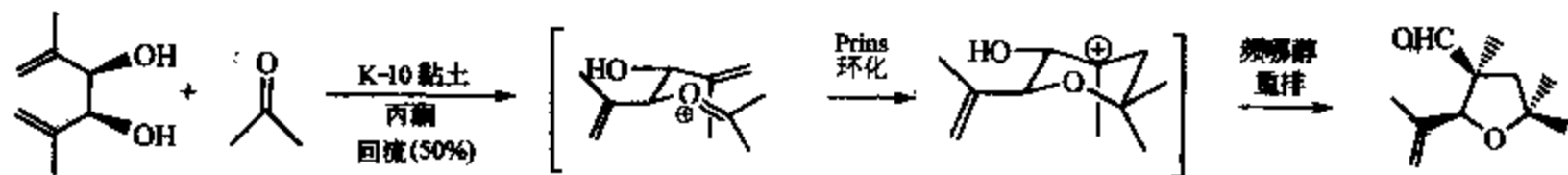


图 8-4 利用 RCM 反应的 nakadomarin A 的合成分析

年代再次被 Larry Overman 等<sup>[9,10]</sup>深度发展, 并成功用于多种天然化合物的高效合成之中(图 8-5)。这一反应经过发展, 不仅效率提高, 而且在反应条件、立体控制等方面都有了极大的改进, 完全适用于一些结构复杂的底物。



第 1 例 频哪醇重排终止的 Prins 环化反应 (Mousset, 1996)

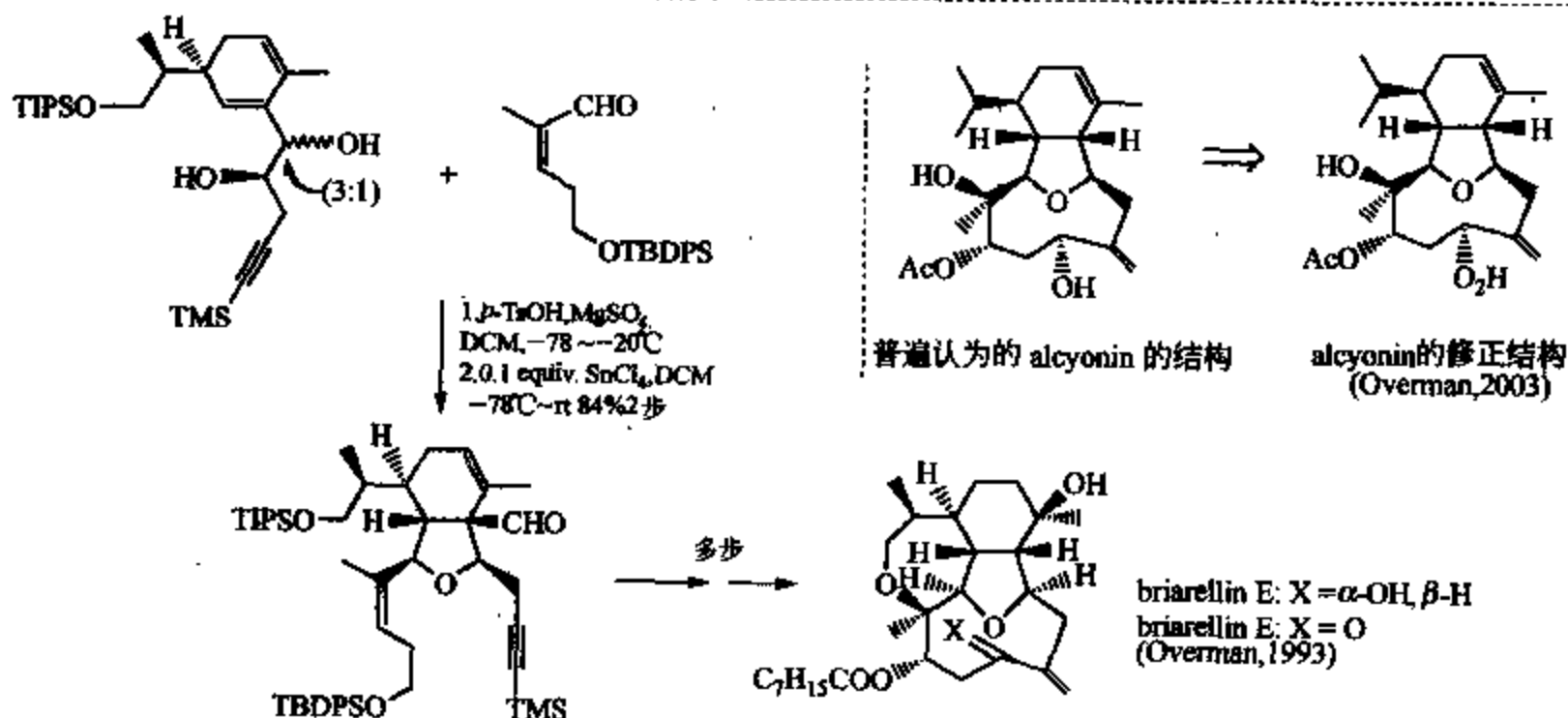


图 8-5 应用频哪醇重排终止的 Prins 环化反应的天然产物合成

此外, 追求高效率的合成不仅需要获得好的最终结果, 更重要的是要将绿色化学的思想贯穿于整个路线设计之中, 对合成反应有充分的了解与认识并进行精巧的路线设计, 通过尽

量少的操作完成尽可能多的化学转化。天然产物 salvadione A 是 1999 年被分离得到的萜类化合物, 其多环系的结构可以称得上具有相当的复杂性。最近, 美国佐治亚大学 George Majetich 等<sup>[11]</sup>通过四步反应完成了全合成工作(图 8-6), 其中体现的设计思想非常成熟而精巧。

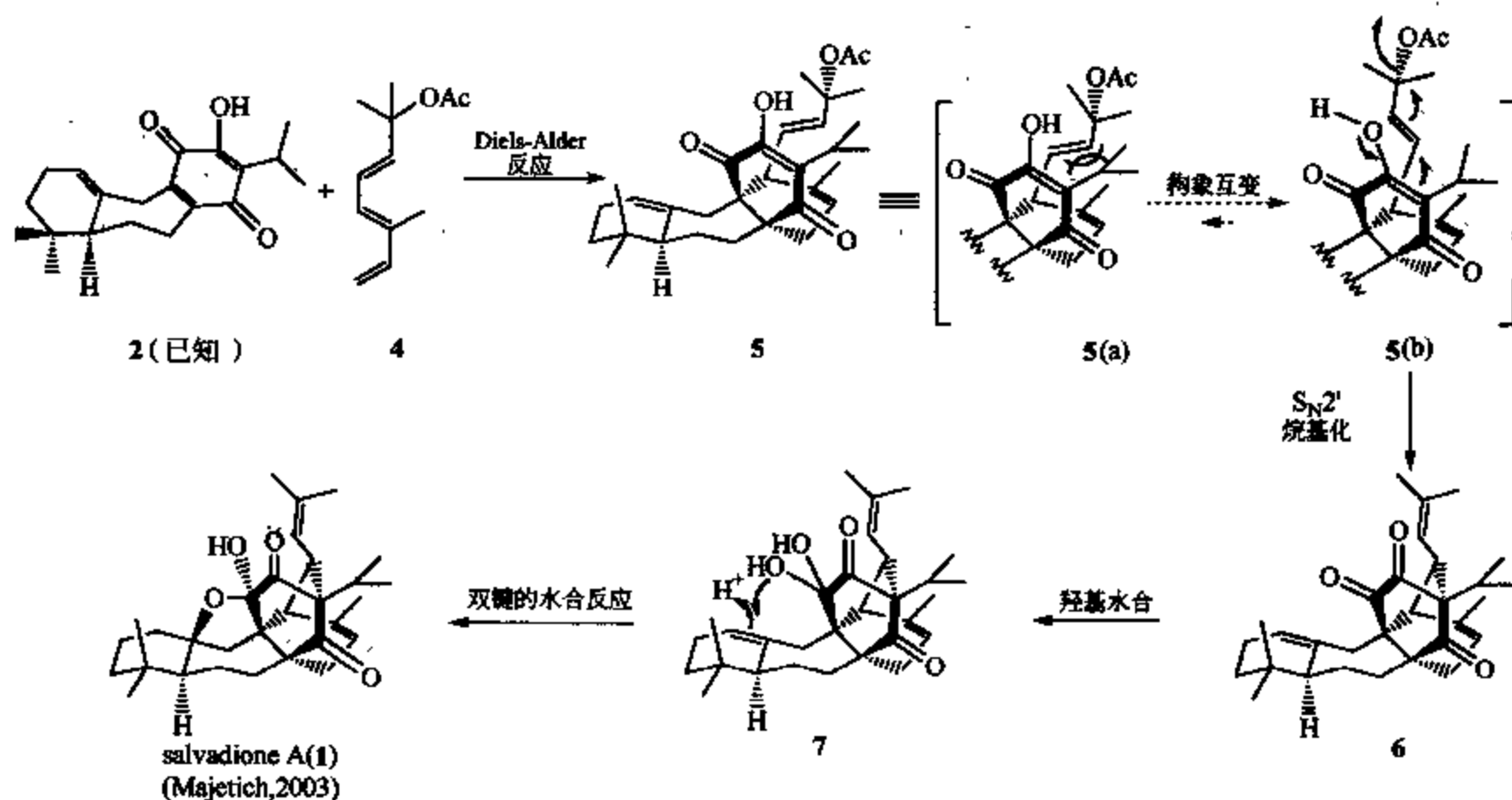


图 8-6 四步法快速合成 salvadione A 的技术分析

复杂结构分子的有机合成在近年来还有一个发展趋势值得关注, 就是分子多样性导向的有机合成。一方面, 这样的思维符合现代生物学问题的研究需求, 另一方面, 对于有机合成本身, 无论在设计思想和合成策略方面<sup>[12]</sup>都有不同于过去的方面, 提出了新的发展方向和要求。尽管许多天然生理活性物质的结构都相当复杂, 不能完全采纳组合化学的一些基本工具, 但是经过化学家的努力, 近年来在许多个例上都有精彩的表现。这些立足于复杂结构的工作, 基本上通过两种方式得以实现: 其一是通过分子结构合成策略设计上的弹性, 通过平行合成建立需要的聚焦性小型分子文库<sup>[13]</sup> (small focused libraries); 其二是通过固相化载体, 使用普通组合化学的策略与手段建立较大量化合物的组合文库<sup>[14]</sup> (combinatorial libraries)。由于本书的其他章节还将讨论这些内容, 这里将不再具体、深入讨论。

### 8.3 复杂分子全合成研究进展

复杂化学分子的类型很多, 其中很大一部分是自然界中经过成千上万年进化过程而存在的生物体通过无数的合成酶制造出来的化学品。这些天然产物又被化学家根据性质分成许多不同的种类, 如萜类化合物、糖类化合物、肽类化合物、生物碱、聚酮类物质、多醚类海洋毒素等。由于各类化合物之间性质差异巨大, 所以在化学合成方面有一些不同的策略和方法, 如生物碱的合成中经常使用 Mannich 反应等。1998 年以来, 有机合成在天然产物方面又增加了许多成功的例子。但是限于篇幅, 作者根据掌握的材料, 分别就每类化合物列举个别例子, 希望通过这些例子能够反映天然产物合成化学在这些年取得的种种进步。

## 8.3.1 merrilactone A

merrilactone A (8, 图 8-7) 是 2000 年刚刚从 *Illicium merrillianum* 中分离获得的萜类化合物。这一化合物虽然只有 15 个碳原子, 但是由于其非常复杂的稠环特点, 绝大多数碳原子都具有立体化学性质, 而且包括很多季碳中心。该化合物在老鼠的实验中呈现明显的神经方面的活性, 对于 Alzheimer's 和 Parkinson's 综合症具有潜在的应用前景。最近, 日本东北大学化学家 Masahiro Hirama 领导<sup>[15]</sup>的研究组完成了对 merrilactone A 消旋体的全合成, 这是继 Danishefsky 等<sup>[16]</sup>于 2002 年之后的第二次合成。但是, 这次的新合成路线较前者更加成熟, 高效率而且灵活性强。从图 8-7 可以看出, 他们巧妙利用了内消旋双酮 3-1-3 的去对称化反应, 从而建立了核心的五元环与五元环的并环结构 9, 为后续的合成建立了十分有利的基础。

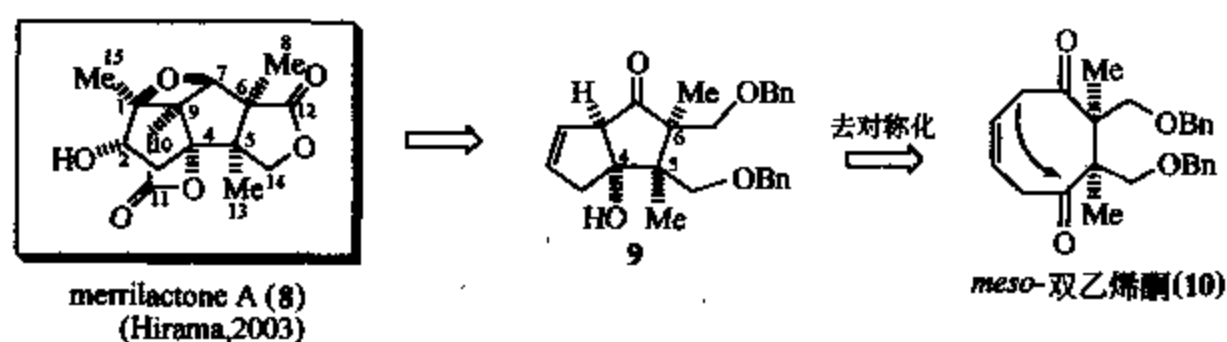


图 8-7 Hirama 对 merrilactone A 消旋体的全合成分析

为了完成上述合成意图, 他们首先通过一系列的有效转化获得了内消旋双酮 10 (图 8-8)。从简单的原料 1,2-二氯乙烯和二甲基丁二酸酐出发, 通过 [2+2] 光化学加成顺式双环 [3.3.0] 辛烷骨架 13。随后通过两次还原反应获得脱卤化合物 14, 该二醇经过苄基保护, 双羟基化转化为新的二醇 15。经过当场的 Swern 氧化之后随即与烯丙基格氏试剂反应获得以化合物 17 为主产物的结果 ( $\alpha\alpha : \beta\beta : \alpha\beta = 15 : 2.6 : 1$ )。末端烯烃经烯烃复分解反应顺利成为环己烯衍生物 18, 随即利用四醋酸铅氧化断裂邻二醇, 以高产率得到需要的内消旋双酮 10。从这一前提的制备过程可以明显看出, 使用的各种反应都非常现代, 而且效率很高。

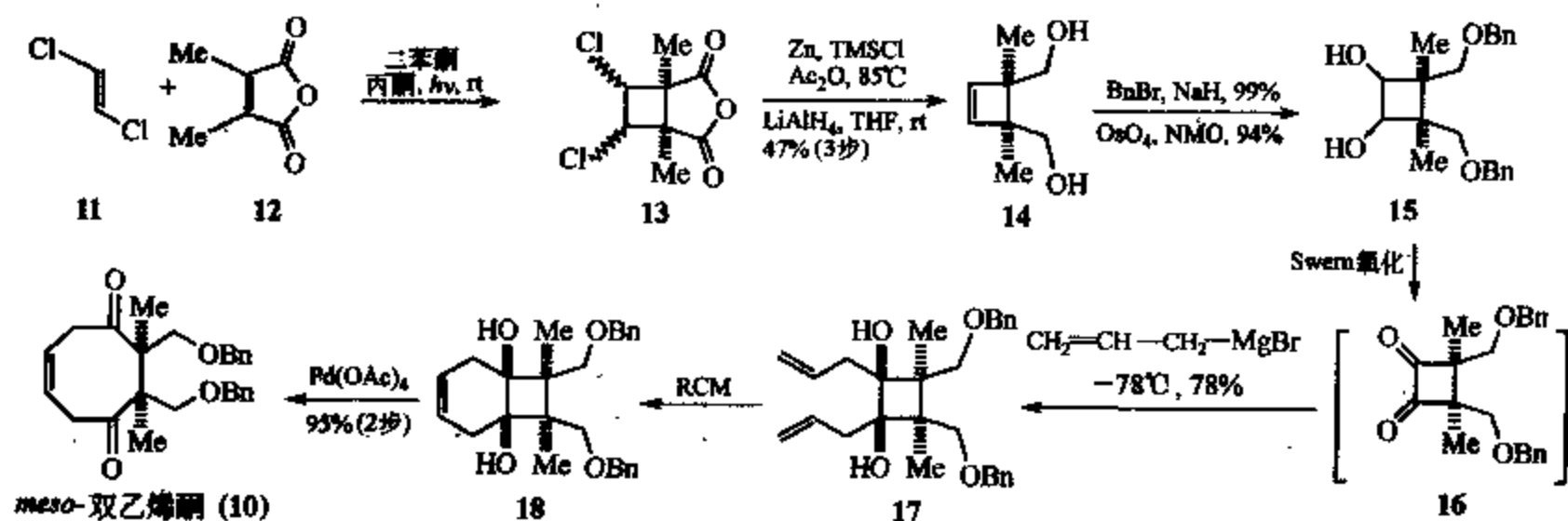


图 8-8 内消旋双酮 10 的获得过程

与多数的去对称化反应一样, 对可能形成的产物的比例控制成为最关键的因素。他们通过一系列条件的比较后发现, 在低温下利用 LiHMDS 进行单边烯醇化并发生分子的 aldol 缩

合获得以 9 为主要产物的结果 (图 8-9, 约占全部产物的 75%)。

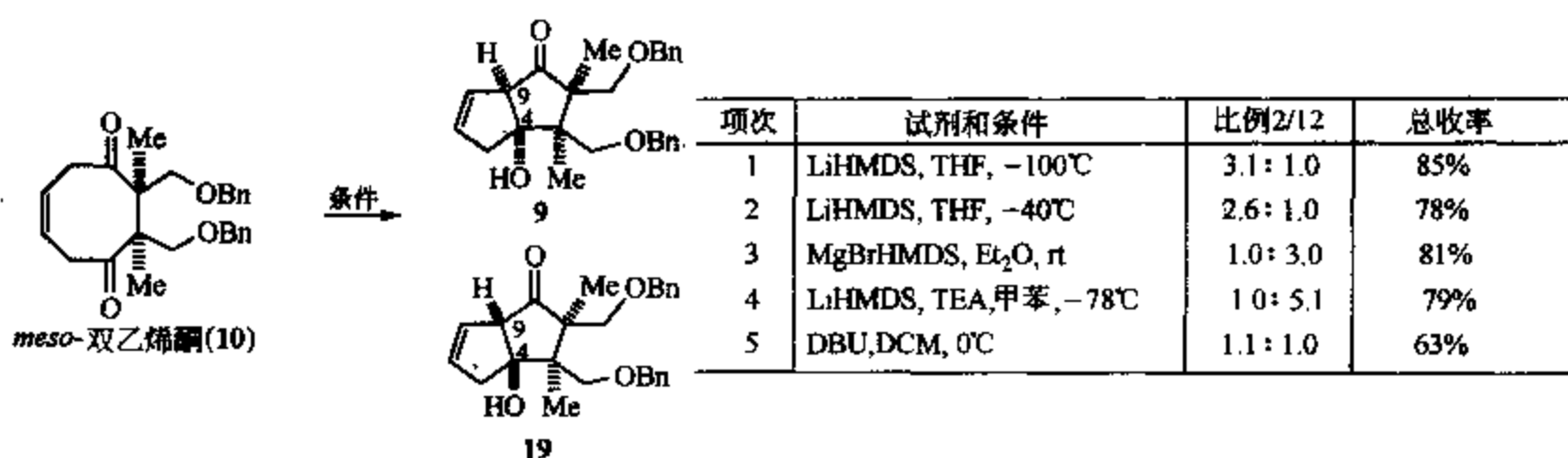


图 8-9 内消旋双酮 10 的去对称化反应

首先间氯过苯甲酸 (MCPBA) 环氧化的产物 20 经过 DBU 处理发生  $\beta$ -消除和高碘化合物氧化生成环戊烯酮衍生物 21 (图 8-10)。该产物在自由羟基处进行 O-烷基化反应引入官能团化的 C10 和 C11, 经过三乙基硼引发自由基反应, 在三丁基锡氢存在下发生分子内的自由基共轭加成, 形成新的五元环, 在经过酸催化的异构体平衡后获得 24。接着, 在羰基的  $\alpha$  位发生 Eschenmoser 反应引入一环外双键。获得的化合物 25 经过两步反应转化为二氢呋喃结构 26, 接着共轭双键经 L-selectride 化学还原并用 2-Tf<sub>2</sub>N-5-Cl-吡啶捕获为烯醇的三氟磺酸酯, 并经过 Pd 催化的还原转化为稳定双烯 27。利用低温下 DIBAL 还原反应将此化合物中的羰基立体选择性地转化为  $\alpha$ -羟基, 并利用钠氨还原除去所有的苄基保护。活性较高的烯基醚经酸催化发生水合生成半缩醛, 然后经过碳酸银的氧化一次操作形成所有两个内酯环 30。这时, 底物中存在的唯一双键被过氧

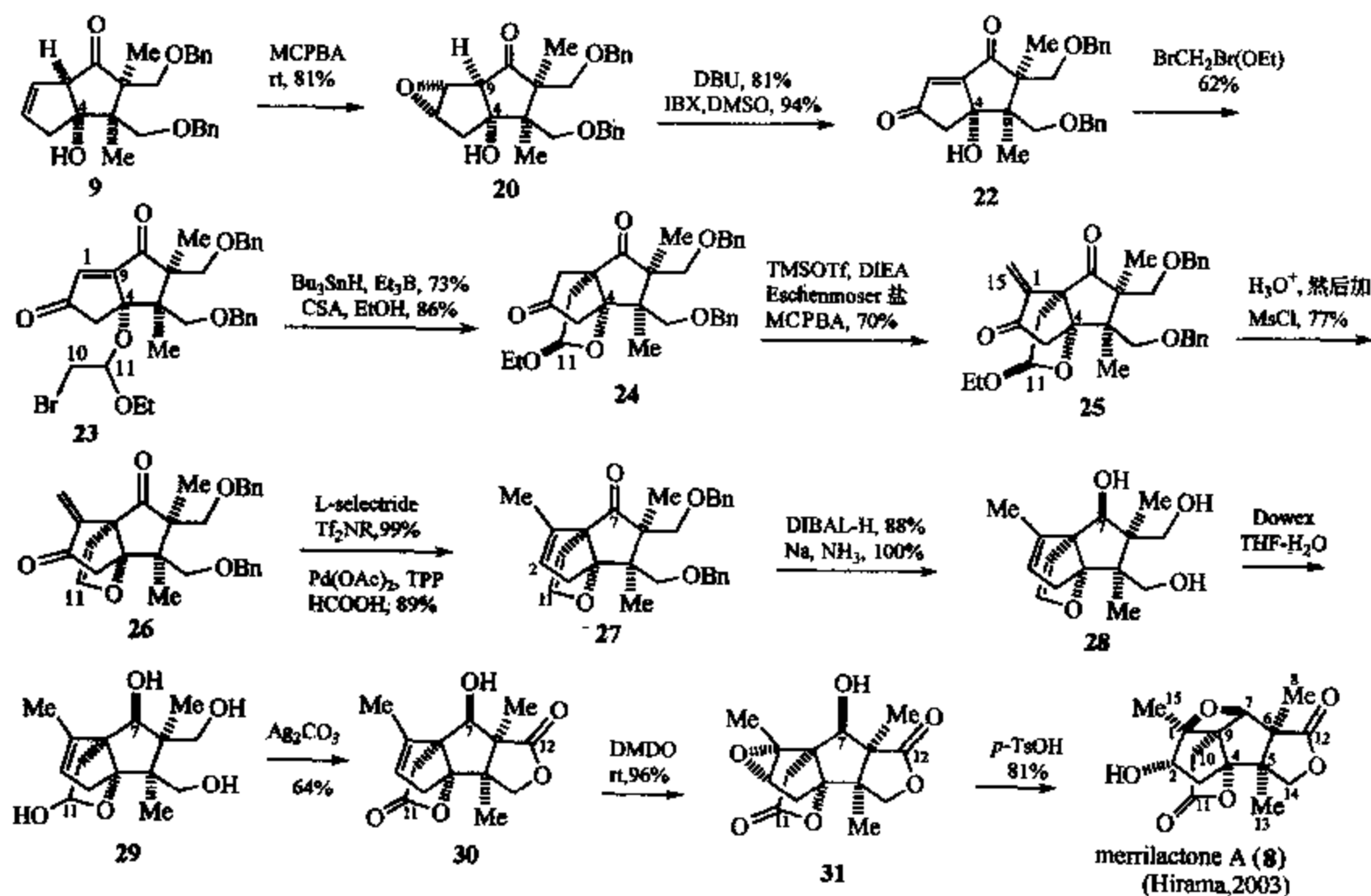


图 8-10 对中间体 9 的进一步转化以及 merrilactone A 全合成

丙酮氧化为环氧化合物，最后在酸催化条件下发生分子内的环氧开环反应，形成需要的天然产物 merrilactone A。

总体上，对于 merrilactone A 这样一个高度手性中心密集且具有相当高张力（能量）的天然产物，Hirama 等的合成显然具有相当高的学术价值。合成过程中每个中间体的转化反应，以及关键中间物质的分析和获取方式都体现了今天有机合成追求立体控制和高效率的特点。

### 8.3.2 phomoidrides

phomoidride A 和 B（图 8-11）自 1995 年首次报道分离与鉴定<sup>[17]</sup>之后，吸引了众多有机合成化学家的目光，成为一个热门的合成目标。这些分子不仅具有独特的分子结构，同时可以有效抑制角鲨烯合成酶（SQS）的活性，对于心血管疾病的药物治疗具有发展前景。之后，又分离发现了其他一些结构类似物，如 C7 位置绝对构型相反的异构体 phomoidride C 和 D。在一系列生物合成途径推测和研究的基础上，最近，几个课题组相继完成了这些分子的合成，从中也发明了许多有价值的创造性反应与构建复杂骨架的方法。下面我们选取其中的代表性合成进行分析。

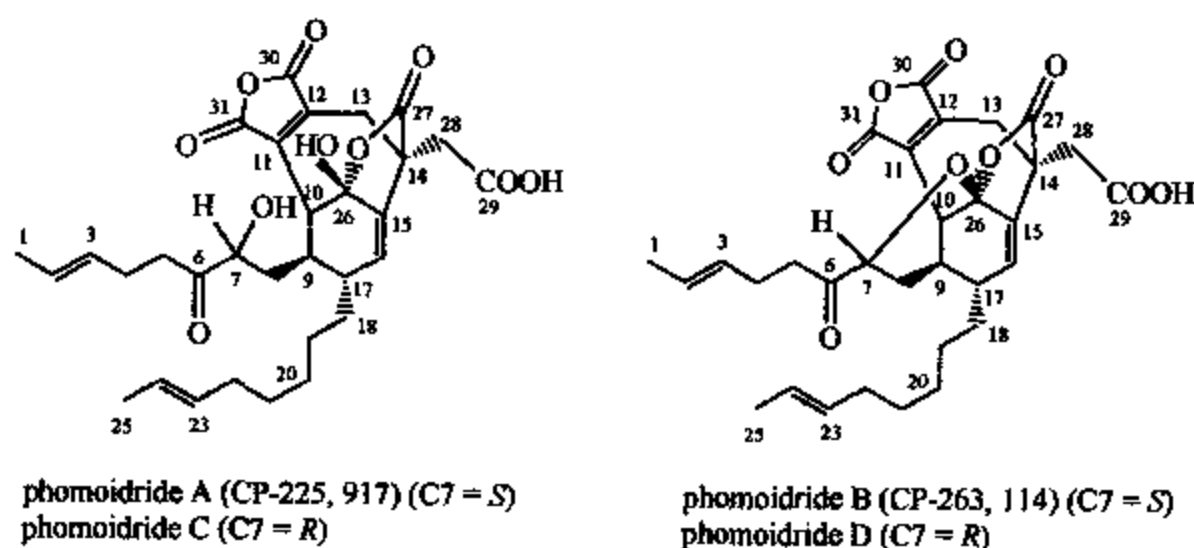


图 8-11 phomoidrides 的化学结构式

第一次完成对 phomoidride A 和 B 全合成的是著名的 Scripps 研究所的 K. C. Nicolaou 研究组，他们<sup>[18]</sup>利用分子内的 Diels-Alder 反应形成 phomoidride 关键的双环 [4.3.1] 萜烷核心结构（图 8-12）。在完成这一反应之后，他们先后对侧链进行了官能团化改造，并在 C11-C12 位置引入需要的酸酐结构单元。

在建立核心骨架之后，他们接着又通过一系列的化学转化逐步增加需要的其他官能团。首先释放桥上的羟基（DDQ 氧化），并对其他官能团进行合理的保护基调整（图 8-13）。然后，通过两次氧化反应（PDC 和 Dess-Martin），在桥的同一面形成环状半缩醛结构。在质子的催化下形成螺环状的 THF 环，并通过氧化反应将处于下侧的伯醇氧化为酸（Dess-Martin 和  $\text{NaClO}_2$ ）。此酸转化为酰氯后与重氮甲烷发生反应，形成新的重氮化合物，在  $\text{Ag}_2\text{O}$  的存在下发生重排（Arndt-Eistert 反应），生成增加了一个碳的羧酸。该羧酸通过酰胺形式保护，然后将剩余的半缩醛氧化为内酯。最后，经过简单的碱处理除去羧基保护，再经酸处理环合生成目标产物 phomoidride B。在整个合成中，他们成功运用了增加一个碳原子的方法，也发明了一种新的利用高价碘化合物的氧化反应。

第二例合成则是由日本化学家 Fukuyama 领导的研究人员完成<sup>[19]</sup>。他们设计的路线虽

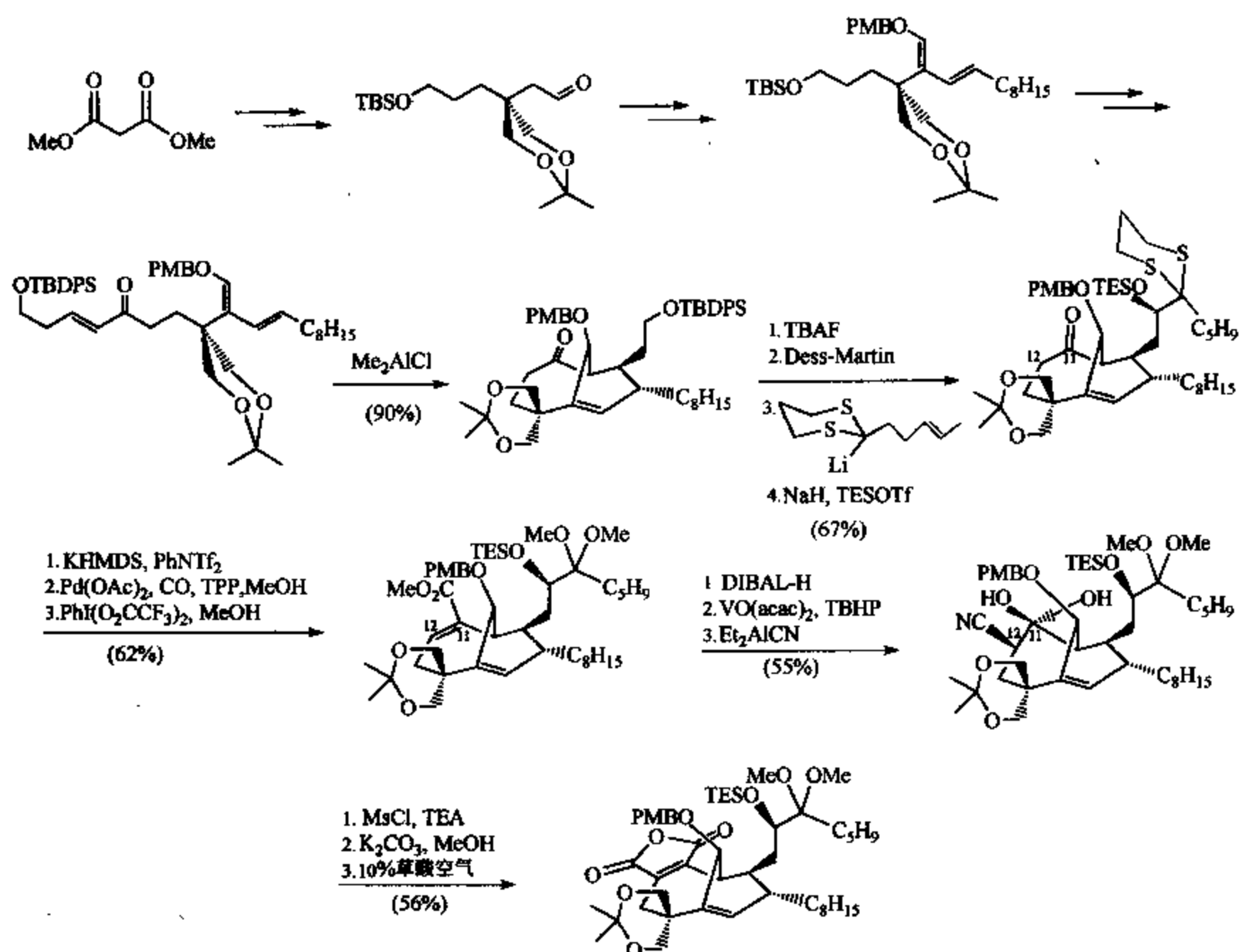


图 8-12 Nicolaou 利用分子内 Diels-Alder 反应形成 phomoidride B 的核心结构

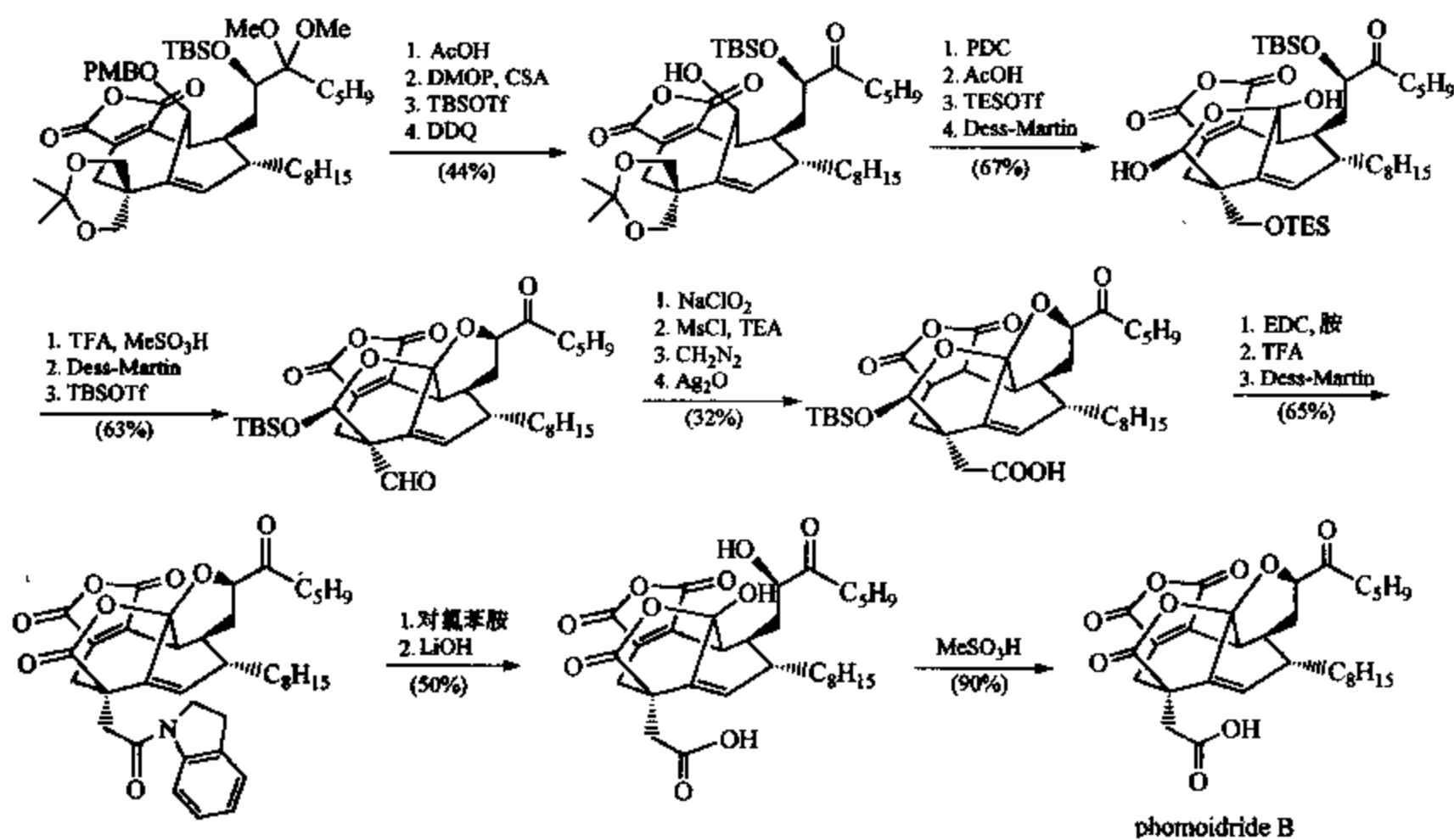


图 8-13 Nicolaou 完成 phomoidride B 的全合成

然也通过分子内的 Diels-Alder 反应来实现核心六元环的构建, 但与 Nicolaou 的路线在具体的实现过程中存在显著的区别 (图 8-14)。首先, 他们通过数步反应合成了简单的双烯体, 然后通过引入另一个羧基活化已经存在的羧酸酯; 这样经过弱碱的作用与带有 Evans 手性辅基的 Michael 加成受体连接。由于手性辅基的存在, 使之之后的 aldol 类型烷基化 (引入亲双烯体) 具有立体控制效果。生成的羟基经过氧化成为羰基, 从而活化此亲双烯体。在路易斯酸的催化下, 该化合物发生分子内的 Diels-Alder 反应形成核心骨架, 然后羰基与  $\alpha$ -硫代乙酸烯丙基酯的烯醇锂盐反应形成硫代内酯环。此中间体经过脱羧、消除等转化为硫代酸酐。分子中存在的双取代丙二酸酯经水解获得单酸, 转化为酰氯与重氮甲烷反应, 再经过 Ag 离子催化的重排得到增加一个碳原子的羧酸叔丁基酯。残存的乙硫基经过 *m*-CPBA 氧化、酸处理等步骤形成多环的缩酮结构。最后, 经过 Jones 氧化将侧链的剩余羟基氧化为酮, 再经甲酸处理除去叔丁基酯保护, 得到目标分子 phomoidride B。

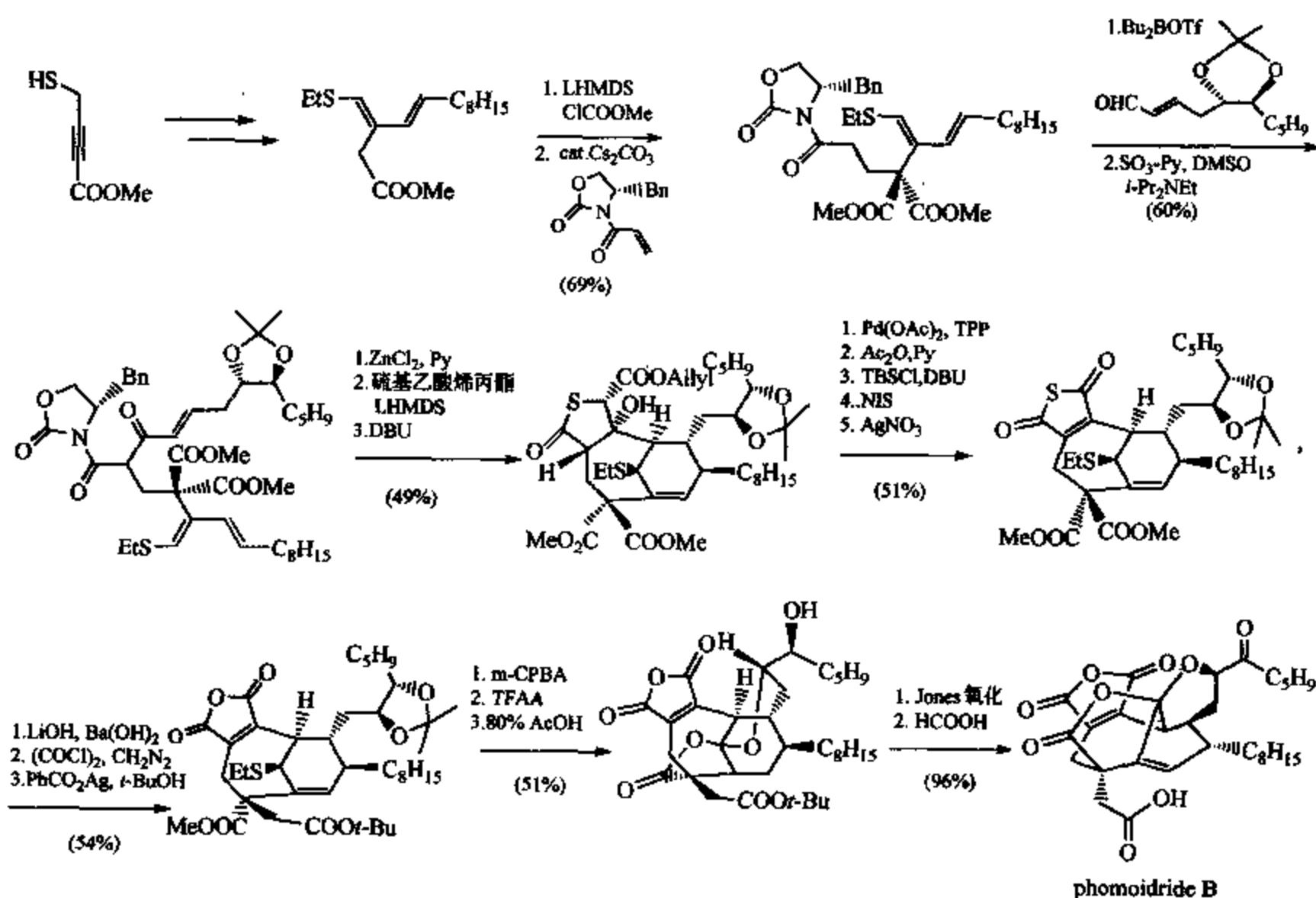


图 8-14 Fukuyama 完成的 phomoidride B 的全合成路线

第三条路线是由哈佛大学 Shair 教授领导的研究组<sup>[20,21]</sup>完成。与前面的两条路线相比, Shair 的路线在最初步骤的处理上有很大的不同, 这一条路线不是通过分子内的 Diels-Alder 反应形成主要的环系。他们用碘代环戊烯酮作为起点, 通过 Pd 催化的偶联反应先在  $\alpha$  位置延伸预先制备的碳链, 然后经铜锂试剂共轭加成在  $\beta$  位置也引入官能团, 经过现场捕获烯醇, 接着再在  $\alpha$  位置引入一个羧基。得到的化合物经过拆分获得光学异构体。最重要的是接下来的串联反应, 由格氏试剂对羰基的加成引发, 最终形成分子的主要骨架 (图 8-15)。后续的官能团改造、一个碳的延伸以及缩酮结构的形成、保护基的去除与前面有很多类似之处, 这里不再详细分析。

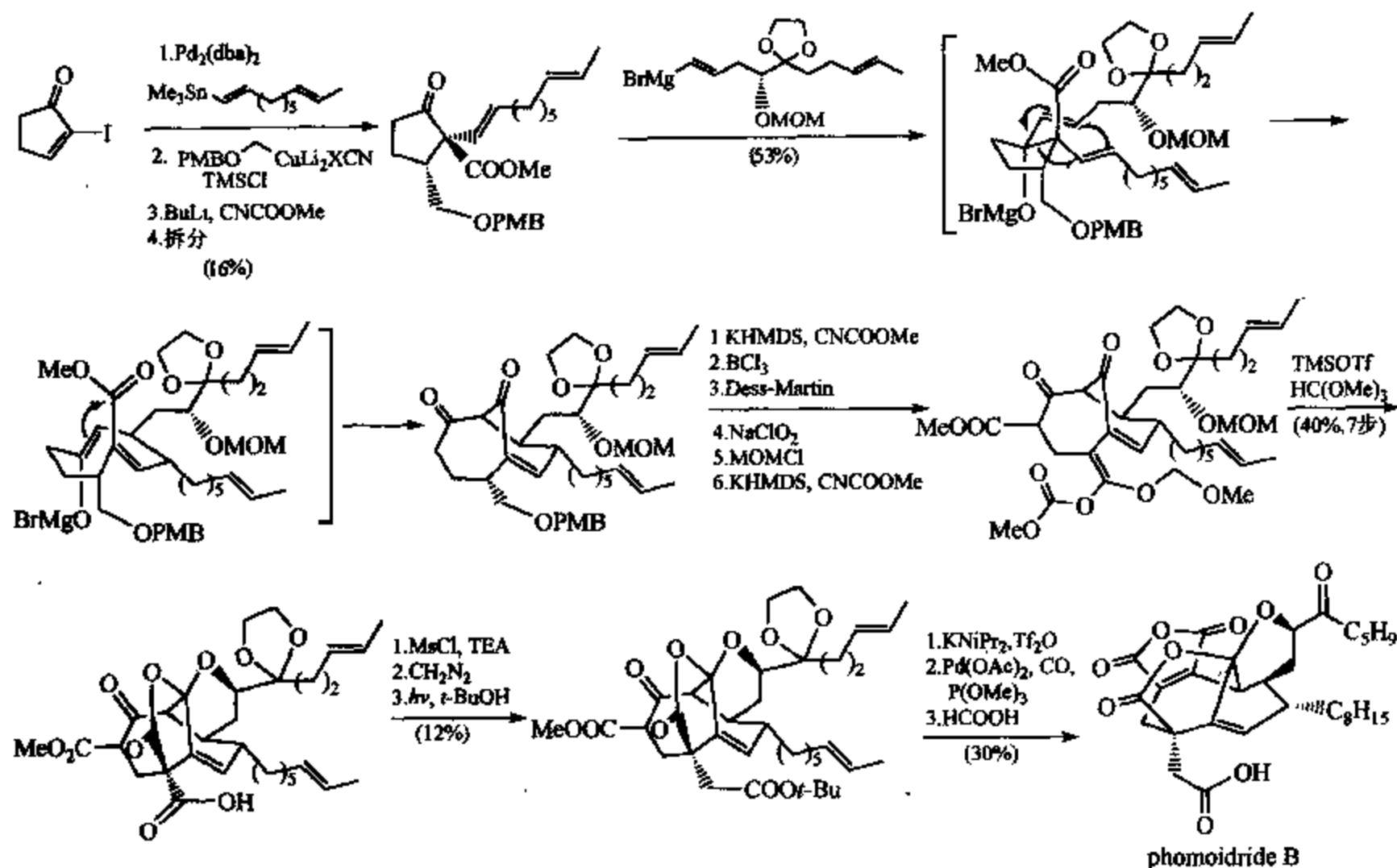


图 8-15 Shair 完成的 phomoidride B 的全合成路线

最后一条路线是由 Danishefsky 研究组<sup>[22]</sup>完成的对 phomoidride A 的全合成，他们的工作也有许多独具特色之处（图 8-16，图 8-17）。我们从图示的路线可以清楚地看到，在合成的开始他们就将经过改造的呋喃衍生物作为目标分子酸酐单元的潜在官能团引入（图 8-16）。他们利用分子内的 Heck 反应建立分子中核心的碳环结构，利用烷基硼的 Suzuki-Miyaura 交叉偶联反应和 Sakurai 类烯丙基化反应分别导入需要的边链结构，通过 Tebbe 烯基化形成的烯烃和当场生成的二氯烯酮发生化学选择性的 [2+2] 环加成反应形成螺环季碳中心，再通过 Baeyer-Villiger 反应将环丁酮转化为两个羧酸单元，从而基本完成了骨架的建立和官能团化。

在此基础上，他们首先完成了边链的修饰和加工，分别通过格氏试剂和  $\text{CrCl}_2$  介导的反应实现。然后，借助单线态氧和呋喃单元的 [4+2] 反应以及随后的氧化反应建立了需要的酸酐结构。最后，通过开环-闭环的转化以及相应的氧化还原反应获得了目标分子 phomoidride A。

对于 phomoidrides 如此复杂的结构，上述的几条路线<sup>[23]</sup>都通过各自的思路和各具特色的设计获得了实现。尽管采用的技术手段各异，但是关键的合成技术和重点突破基本上都集中在这几处：①碳环核心和桥头烯烃的建立；②马兰酸酐结构单元的建立；③C14 季碳中心的建立；④C7 的立体化学问题的解决。

### 8.3.3 phorboxazoles

最近完成全合成的一些复杂结构中，还有一类具有 oxazole 结构单元的比较有特色的天然产物，称为 phorboxazoles。phorboxazole 是 1995 年报道的一种新型结构的海洋天然产物，由 Molinski 等<sup>[24]</sup>从印度洋的海绵中提取分离获得。phorboxazole A 和 B 在化学结构上



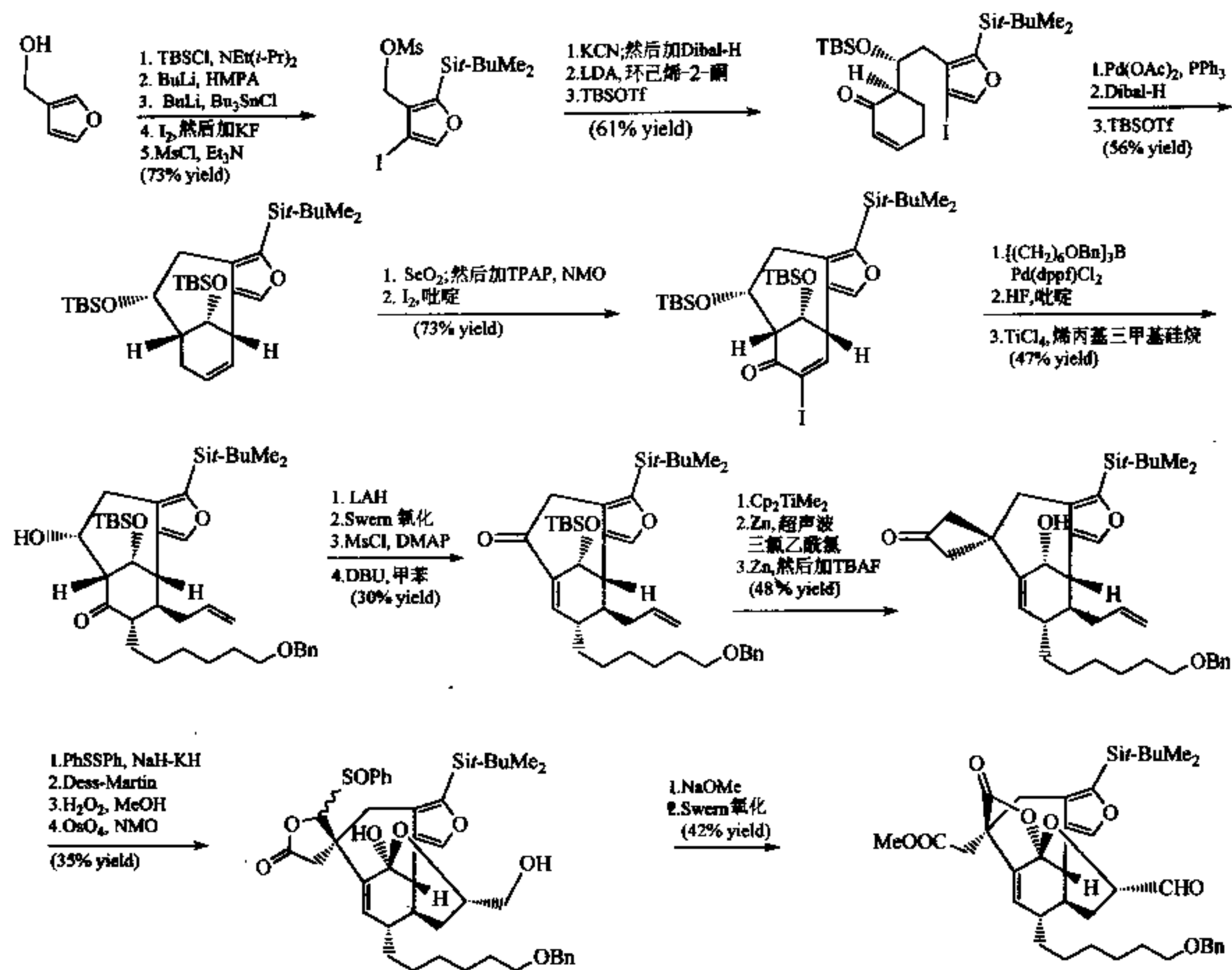


图 8-16 Danishefsky 等对于 phomoidrides 碳环核心的构建以及边链和季碳的引入

的唯一区别是 C13 位置的立体化学不同 (图 8-18)。

phorboxazole A 和 B 在美国 NCI 60 种癌症细胞实验中发现具有非常强烈的抗肿瘤活性, 对于肿瘤细胞的细胞生长的半抑制浓度小于  $1.6 \times 10^{-9}$  mol/L。phorboxazole A 可以在细胞周期的 S 阶段终止细胞生长, 而且并不抑制微管蛋白聚合以及与微管蛋白相作用。这些生理活性以及新型的化学结构使这两个分子成为合成化学家广泛感兴趣的目标。我们选取了 1998~2003 年之间的五例全合成来分析不同的合成策略所产生的不尽相同的全合成效果。

第一例关于 phorboxazole A 的全合成报道于 1998 年, 由 Forsyth 等<sup>[25]</sup>完成。反合成分析将整个分子分成三个部分, 即 C3~C17, C18~C30 以及 C31~C46。在整个合成中, 他们使用了丰富多彩的合成策略、反应与方法 (图 8-19), 包括使用苹果酸、丝氨酸、甘油醛等为手性源引入 C35、C29、C16、C5 等处的手性中心; 使用 CBS 还原等试剂控制的反应引入 C42 的手性; 使用 Nozaki-Kishi 反应、aldol 缩合、硼氢或铝氢试剂的还原、1,4-共轭加成等底物控制的反应获得 C38、C9、C26、C13、C22 等位置的立体化学等。尤其是他们成功地利用 Wipf 等先前发展的方法非常高效地获得了需要的、带有手性边链的 oxazole 结构单元。

两年之后, Evans 等<sup>[26]</sup>报道了 phorboxazole B 的首次全合成。他们采用的反合成分析

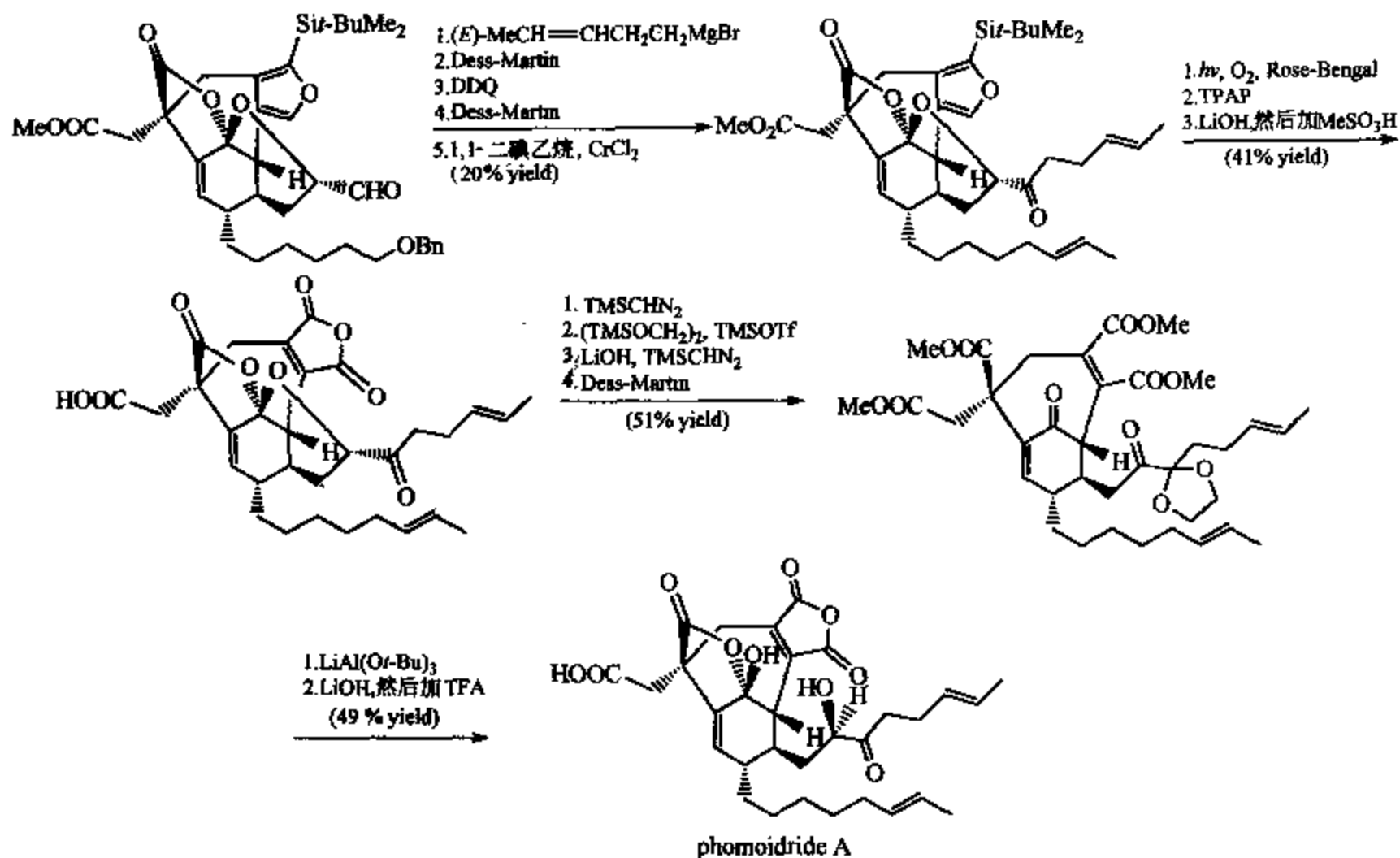


图 8-17 Danishefsky 等对 phomoidride A 的全合成中最后的官能团展示处理

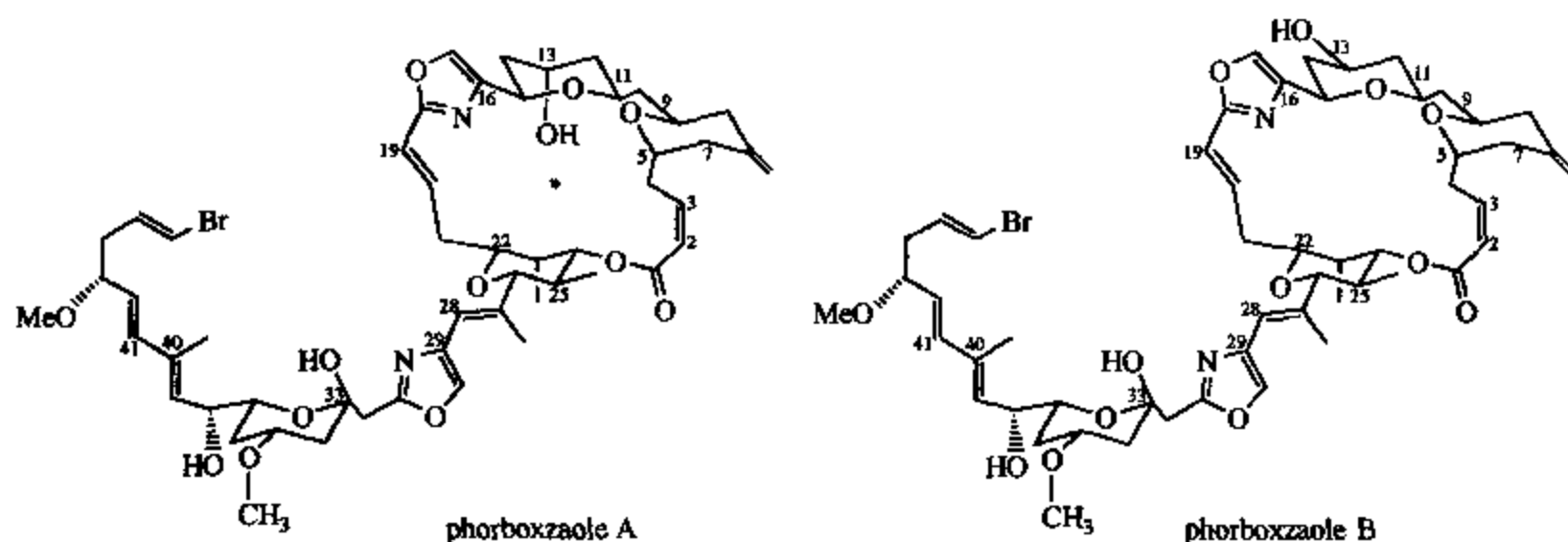


图 8-18 海洋天然产物 phorboxazole A 和 B 的化学结构

与 Forsyth 有明显的不同, 整个分子只被分割成两个具有相近复杂程度的片断 ( $\text{C1}\sim\text{C19}$  和  $\text{C20}\sim\text{C39}$ ), 而边链  $\text{C39}\sim\text{C46}$  是在后而的阶段被装配到分子上的。与前者相比, 我们可以很容易看出, Evans 等采用了较多的催化型反应 (图 8-20), 并取得了很好的效果, 如  $\text{C15}$ 、 $\text{C5}$  以及  $\text{C37}$  等位置的立体化学的建立。片断之间的连接采用 Wittig 反应形成  $\text{C19}\text{-C20}$  双键, 以及 Yamaguchi 内酯化反应形成大环内酯。 $\text{C39}\sim\text{C46}$  之间的边链则是通过化学选择性的卤素与金属的交换反应以及随后的对醛的加成反应与主体结构进行连接。 $\text{C38}$  羟基的立体化学最后通过转金属 (锂试剂转化为镁试剂), 由配位效应获得优异的非对映选择性 ( $>20:1$ ) 而建立。在形成  $\text{C32}\text{-C33}$  化学键时, 他们还发现 oxazole 衍生物的锂化存在热力学和动力学控制的区别, 碱的不同产生不同的锂化中间体 (图 8-20)。

2001 年, Smith 等<sup>[27]</sup> 也完成了 phorboxazole A 的全合成 (图 8-21)。这一全合成的一

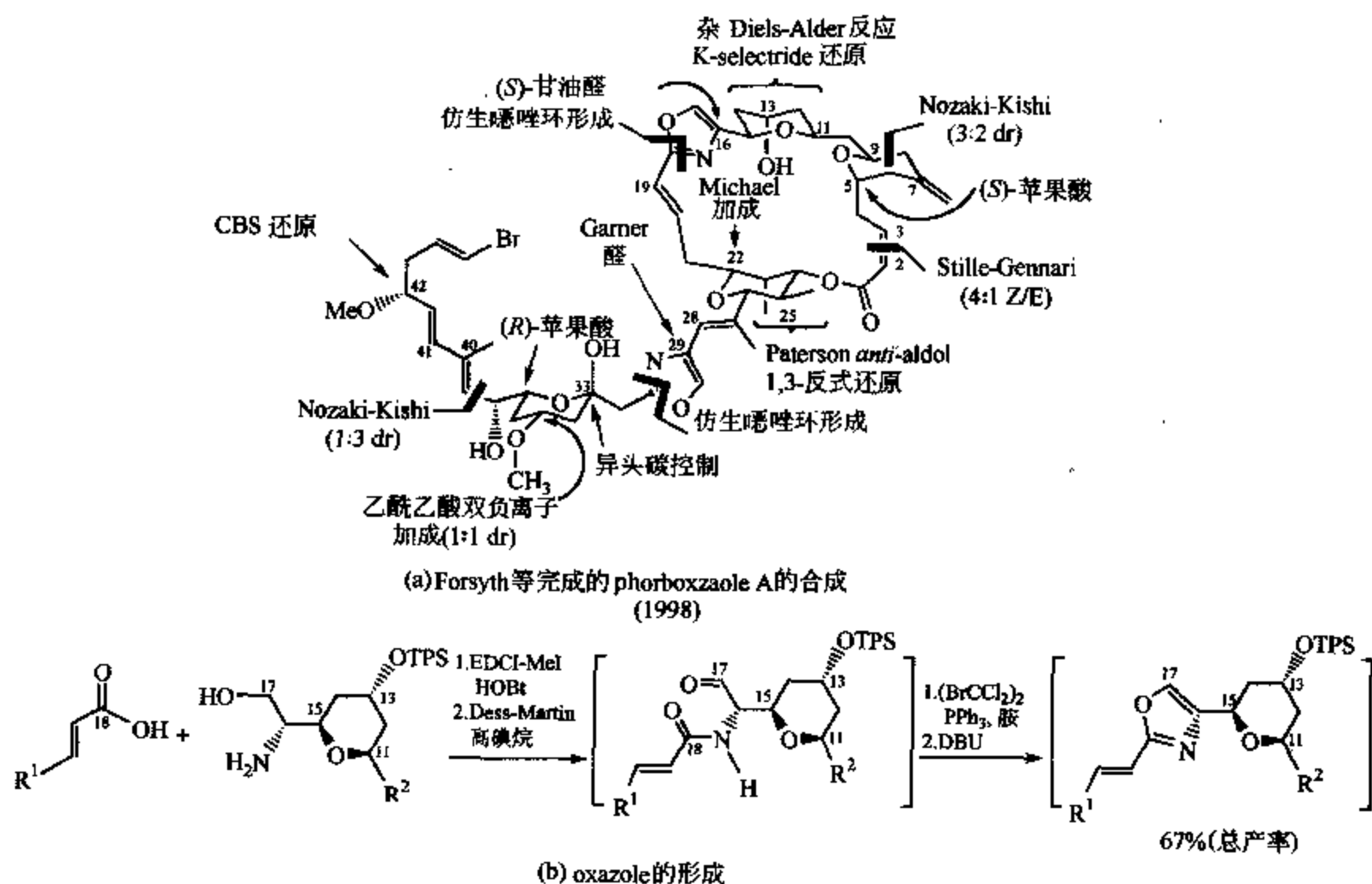


图 8-19 Forsyth 等完成的 phorboxazole A 的全合成中使用的策略和反应一览  
以及 oxazole 的形成方法

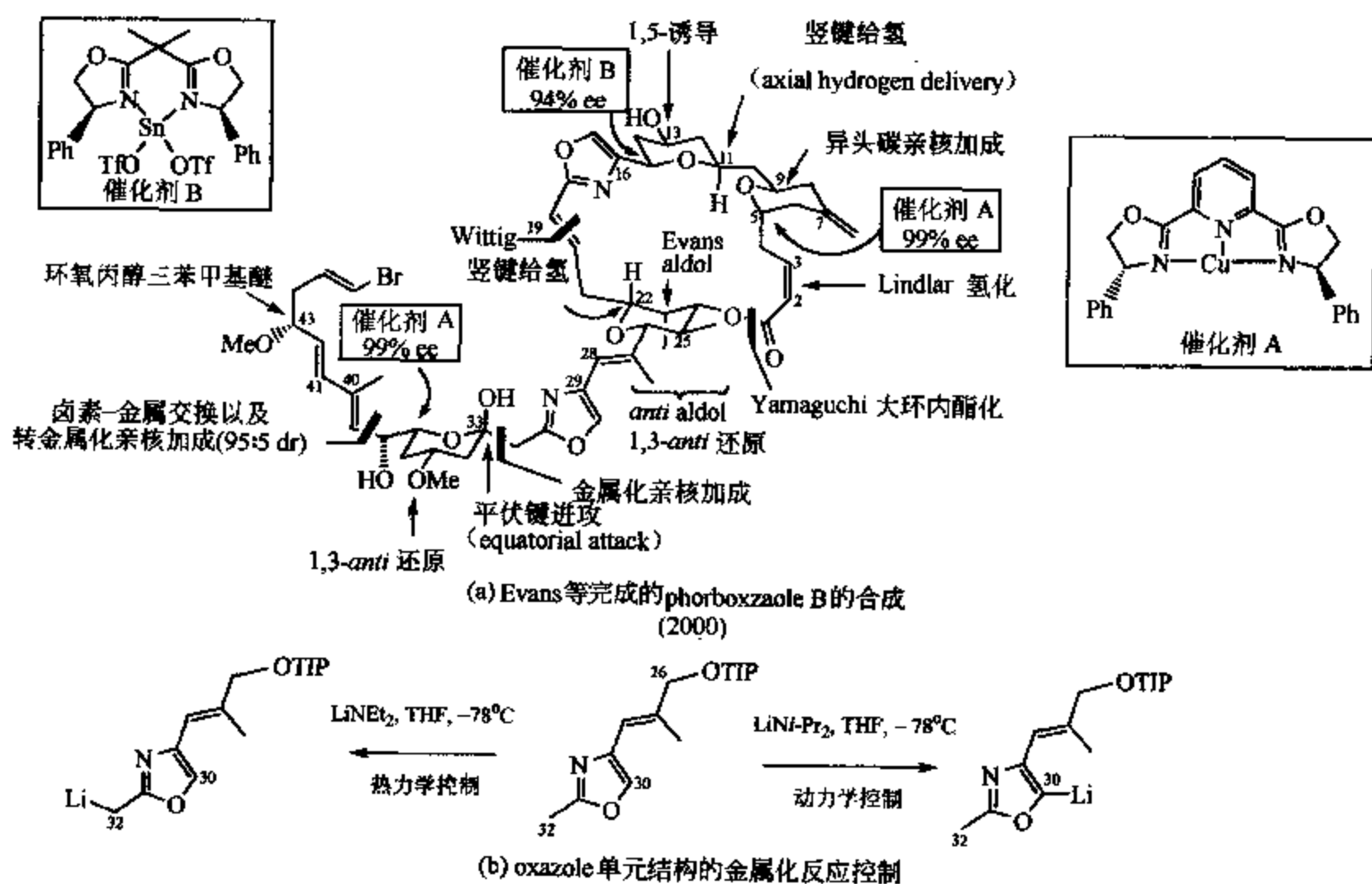


图 8-20 Evans 真空炉的 *sharhavesole* D 的  $\Delta$  点由抽出的等温曲线和点 收

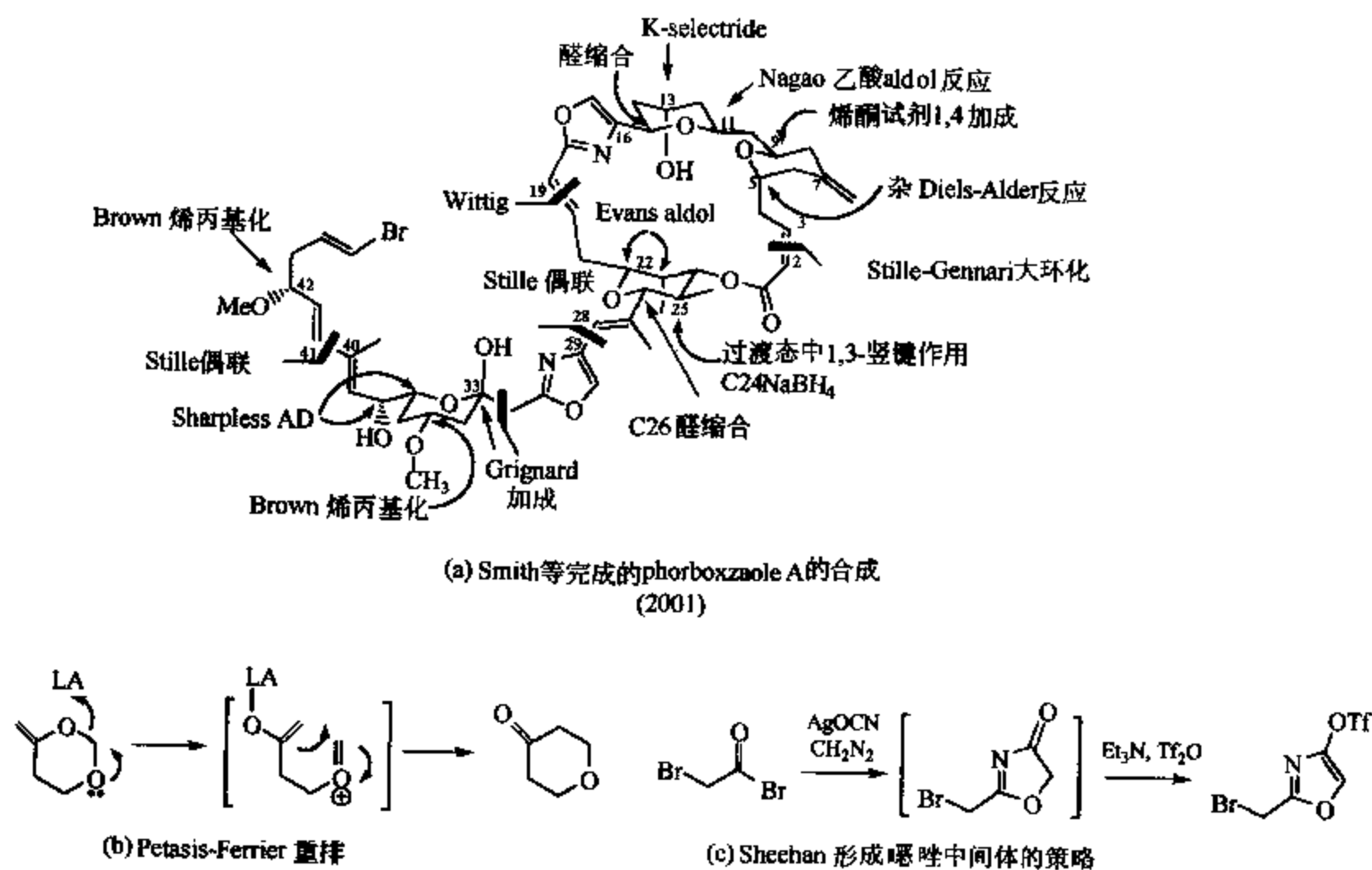


图 8-21 Smith 等完成的 phorboxazole A 的全合成中使用的策略和反应一览  
以及 oxazole 单元结构和六氢吡喃单元结构的合成方法

个特色就是使用 Petasis-Ferrier 重排构建分子中的两个六氢吡喃单元（一共有四个六氢吡喃单元），这是一个形式上的  $[3, 3]$  重排；同时，oxazole 中间体的制备则利用了 Sheehan 等于 1949 年发展的策略使该中间体可以在两个方向上进行延伸；而最后大环体系的形成使用了 Stille-Gennari 烯炔化反应，获得了 95% 的产率，顺反比例为 4:1。其他在合成中使用的反应也与前面的路线有很大的不同，并且在立体化学的控制方面都比较出色。

2003 年，Pattenden 等<sup>[28]</sup>也完成了 phorboxazole A 的全合成，成为第四条关于 phorboxazoles 的合成路线。它的特色是在片段的组装方面将 Evans 和 Forsyth 合成的特色加以组合。与 Evans 路线不同的是，这种组装首先从金属化的 C20~C32 oxazole 中间体对 C33~C46 内酯的非对映选择性加成开始；然后通过 Wittig 反应获得 C19-C20 之间的双键；最后的大环形成则是通过分子内的 Stille-Gennari 烯基化反应实现。这一路线将分子切割成三个复杂程度近似的片断，即 C3~C19、C20~C32 和 C33~C46，有利于进一步开展构效关系的研究。

对于 phorboxazole A 的第四次全合成是由 Williams 等<sup>[29]</sup>在 2003 年完成的，特色之一是多次使用了不对称烯丙基化反应（图 8-22）。这一不对称烯丙基化反应应用了由 Corey 等发展的、曾经用于对映选择性 Diels-Alder 反应和烯丙基化的催化剂，在本反应中形成的 B 物种显然与烯丙基锡试剂发生了  $S_E2'$  机理的现场转金属过程，使硼原子成为过渡态中的一员，产物的非对映选择性由导入的手性辅助基团决定。这一反应使得目标分子中 C5~C15 之间的两个六氢吡喃单元结构的立体化学很容易建立，在此基础上通过磺酸酯化反应以及  $S_N2$  取代关环成为 THP 结构；第三次不对称烯丙基化反应则应用于 C37 立体化学的建立。因此，目标分子的四个六氢吡喃结构单元中有三个是由这一不对称烯丙基

化反应建立的。

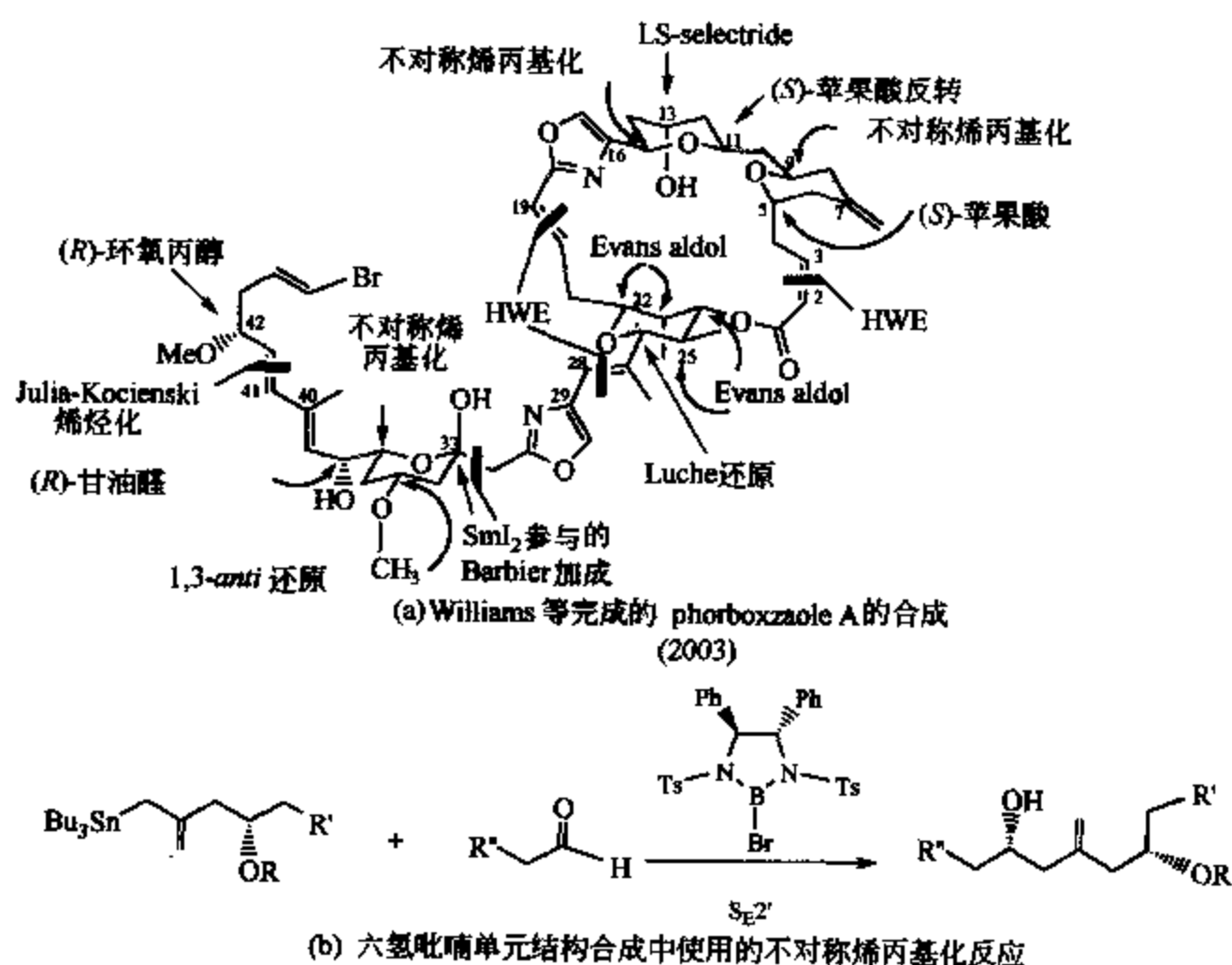


图 8-22 Williams 等完成的 phorbaxazole A 的全合成中使用的策略和反应一览  
以及六氢吡喃单元结构合成中使用的不对称烯丙基化反应

对于 phorbaxazoles 这样在生物学方面表现优异的分子,除了上述的全合成研究之外,还有不少对于构效关系的研究报道,获得了一些对于抗癌活性必要的结构因素的信息。无论如何,以上五例特色各异的全合成<sup>[30]</sup>为今后开展更广泛的生物学相关研究工作提供了更好的基础。

### 8.3.4 海洋毒素

20 世纪 90 年代以来,复杂天然产物的合成化学中海洋毒素 (tetrodotoxin) 的全合成也是一个热门的领域,如赤潮毒素 brevetoxin B 的合成 (1995 年) 就曾经让 Nicolaou 研究组进行了 13 年的努力, Nicolaou 称之为一次对于复杂结构的“征服”;而 2001 年由日本科学家完成的 ciguatoxin CTX3C 的全合成则发表于美国《科学》周刊,可见其重要性和工作难度。这些物质普遍具有比较独特的结构,而且与神经系统的许多生理行为有密切的关系。在这些分子的全合成研究方面,日本和美国给予了特别的重视。最近完成的两例对于鱼毒 tetrodotoxin (TTX) 的全合成就是这方而重要的工作。TTX 是目前在自然界发现的毒性最强的化学物质之一,是选择性钠离子通道的抑制剂 (图 8-23)。TTX 的第一次合成是 30 年前由 Kishi 等人<sup>[31]</sup>完成的。2003 年,日本的 Isobe 小组<sup>[32]</sup>和美国的 Du Bois 小组<sup>[33]</sup>分别完成了 TTX 的对映选择性合成。本章将对这两条路线进行一些分析和介绍。

两条路线具有一些共同点,那就是分别从手性源出发进行合成,并导入最初的手性中心。从结构上看,TTX 分子量不是很大,但是氧化程度很高,几乎每个碳原子都接有氧原子或者氮原子;显然,这一分子的水溶性很好。但是,这也为合成带来一定的困难,因为溶剂的选择显得尤其重要,而且有些溶剂不能很好地溶解中间体。另外,结构中原酸酯的 OH

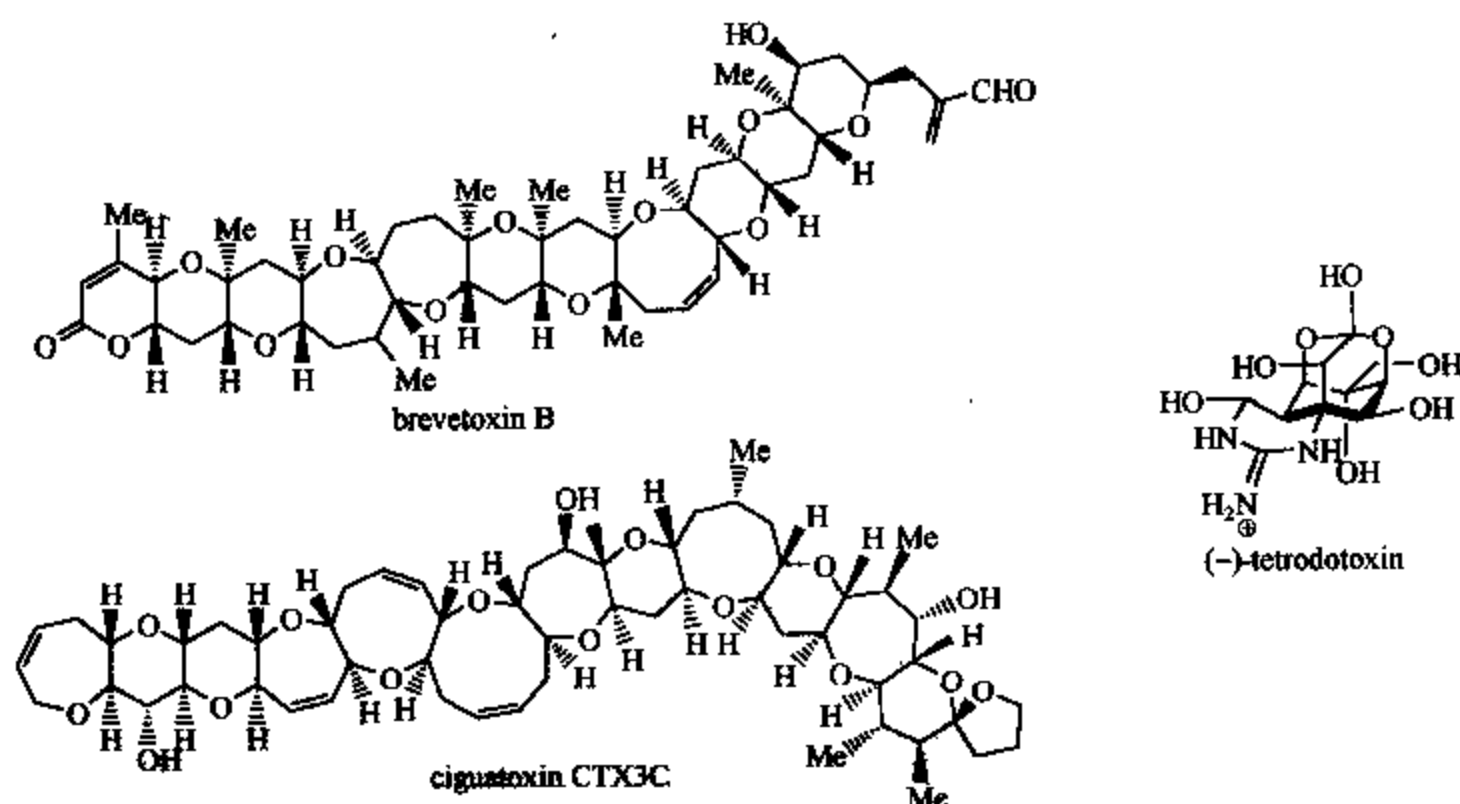


图 8-23 海洋毒素 brevetoxin B、ciguatoxin CTX3C 和 tetrodotoxin 的化学结构

具有很强的酸性 ( $pK_a=8.7$ )，真实存在的 TTX 是三种结构的平衡 (图 8-24)。

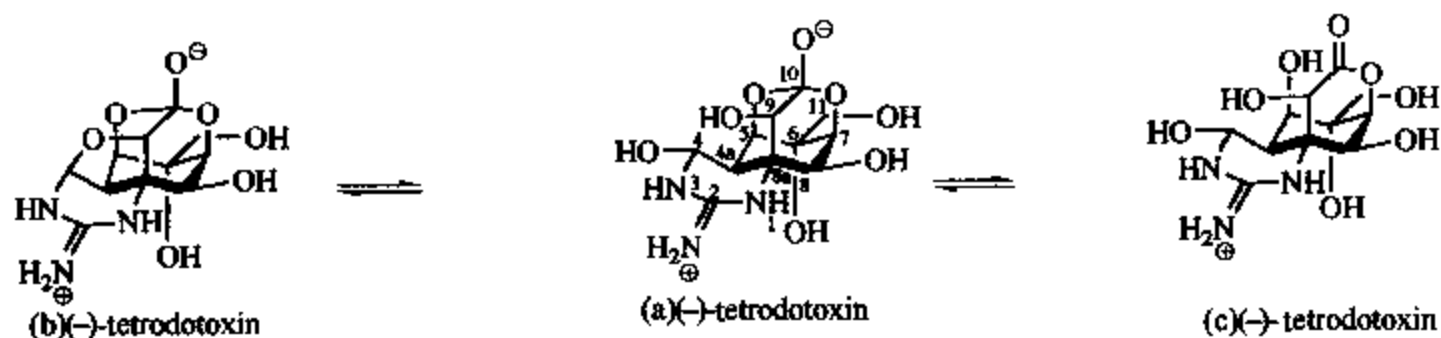


图 8-24 TTX 存在的三种平衡结构

Isobe 等从葡萄糖的衍生物出发，经过一系列步骤在烯烃上引入一个碘原子，从而可以利用钨催化的反应引入一个炔烃，再在 2 位羟基上引入烯基醚，经过加热条件下的 Claisen 重排得到中间体甲基酮 (图 8-25)。该甲基酮经过烯醇化、四醋酸铅氧化、水解末端醋酸酯、末端伯醇氧化为醛得  $\alpha$ -羟基丙烯醛衍生物。接着，经过一系列反应进行多个羟基的不同保护。然后，经过一步分子内的缩合反应给出环己烯酮中间体。最后，经过氧化还原反应和保护基更替形成需要的 *exo*-烯烃。

到这一阶段，分子中还没有任何氮的官能团。接下来，他们试图将氮原子引进到分子之中 (图 8-26)。从图示的过程可以看出，这一过程的实现是通过酰胺 NH 负离子对于  $\alpha, \beta$ -不饱和酯的共轭加成实现的，这一反应由于形成六元环，因此是立体专一性的反应。随后，通过 N 原子上再次引入 Boc 保护并水解破环获得稳定的 N-Boc 保护的中间体。

接下来主要的任务就是构建主要的桥环系统 (图 8-27)。首先，通过烯丙醇的邻基参与立体选择性地引入环氧；接着进行仲羟基的立体化学翻转；然后将支链的羟基裸露并氧化为醛；在较高温度下，该醛基形成烯醇并随即发生分子内的环氧开环，形成四氢吡喃环；最后，烯基醚被氧化为  $\alpha$ -酮酸内酯。

在接近全合成之际，还有一项重要的任务就是将胍基引入分子之中 (图 8-28)。 $\alpha$ -酮酸内酯中间体经过还原以后，除去 O-Ac 保护，这时分子内部自动形成原酸酯结构；接着将游

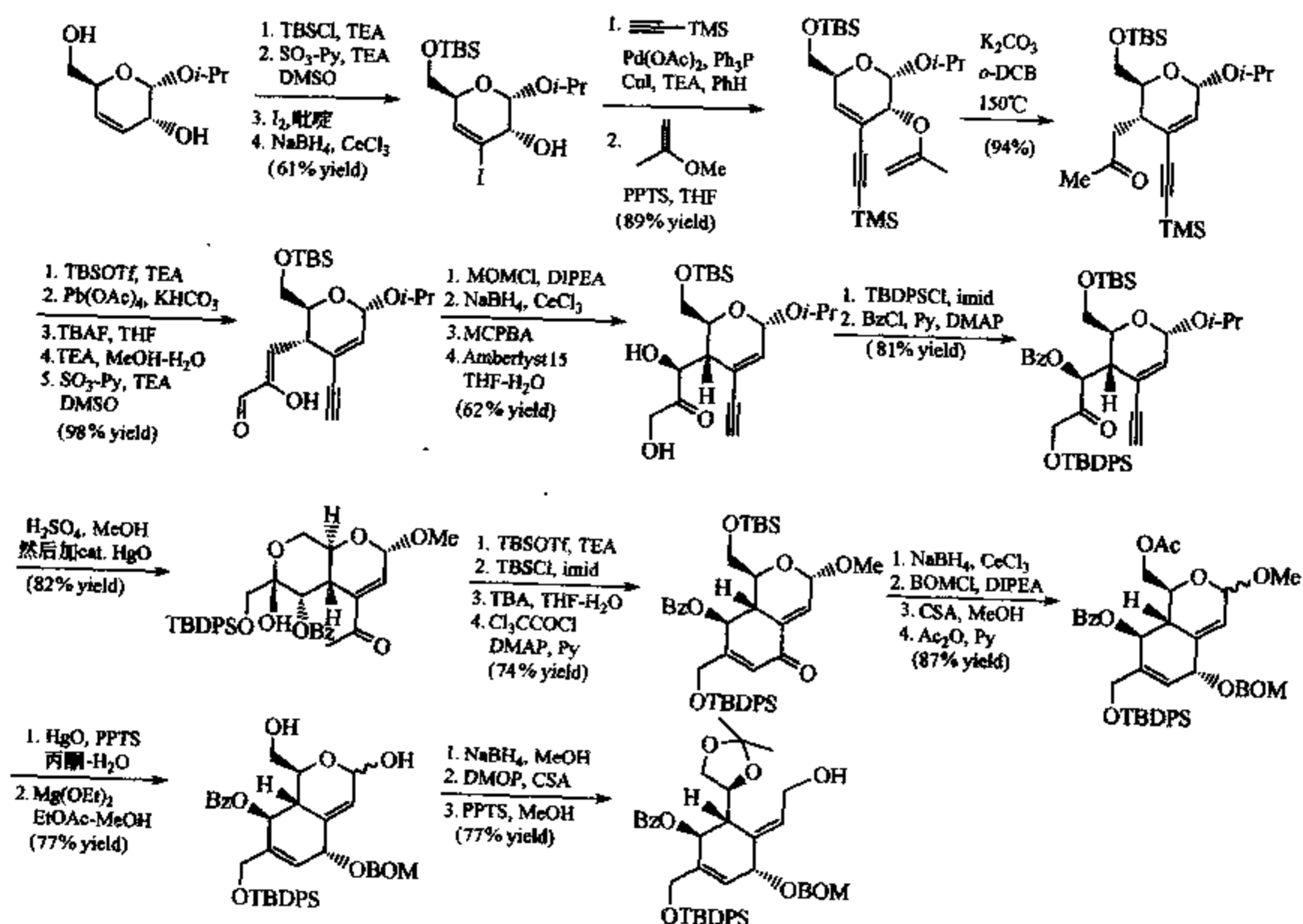
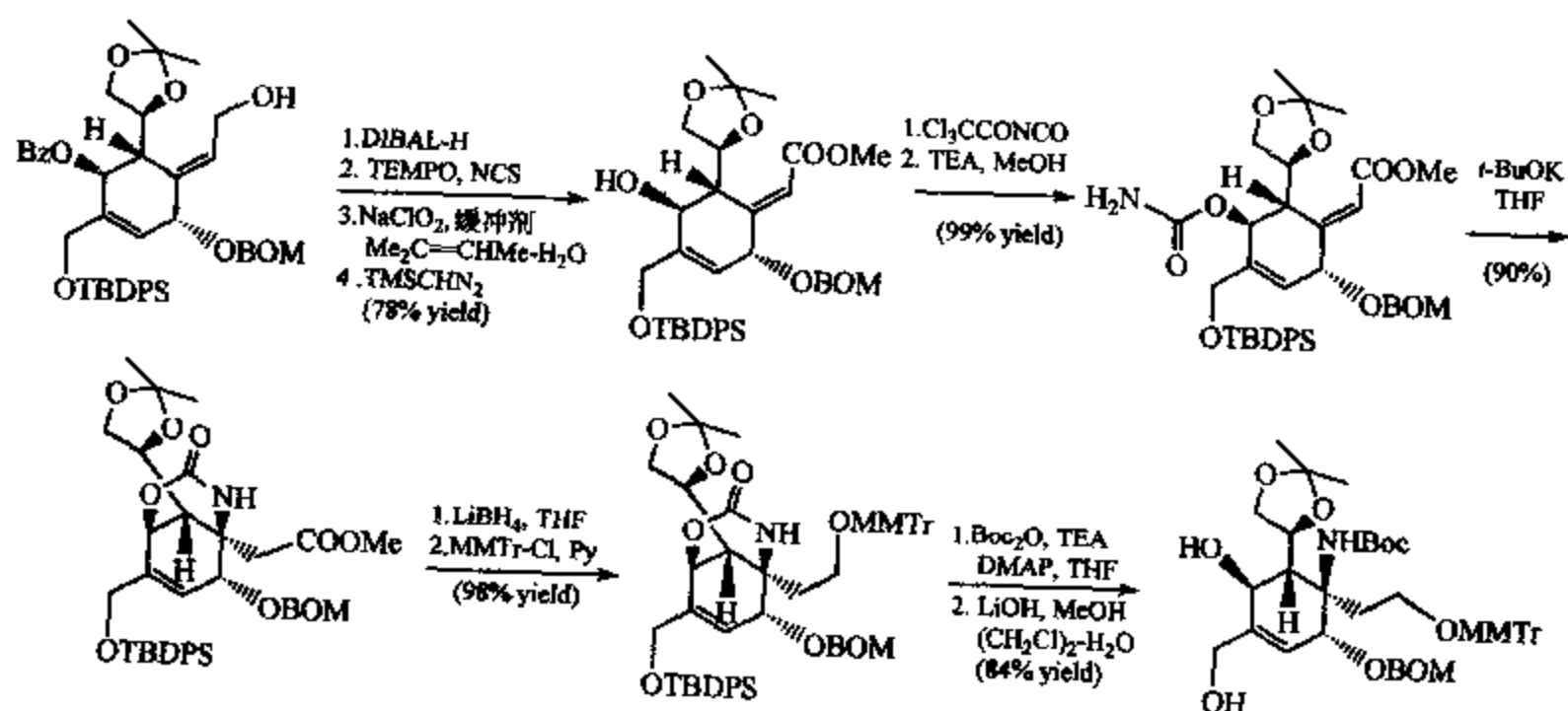
图 8-25 Isobe 路线中对于 *exo*-烯烃中间体的合成

图 8-26 Isobe 路线中利用酰胺的分子内 Michael 加成引入氮原子

离的羟基分别用苯甲酸酯和醋酸酯保护；O-BOM 保护也转化为 O-Ac 保护。经过 TFA 处理，分子中的亚丙酮基保护和 N-Boc 保护被除去，而裸露的氨基与胍试剂在 Hg 离子存在下发生选择性反应引入需要的胍基团。接着，邻二醇经  $\text{NaIO}_4$  氧化断裂为醛，并在 TFA 甲醇体系中形成环状的半缩醛；此时，基本的结构已经形成。下面就是内部修饰的过程。在盐酸存在下除去 N-Boc 保护形式，所有的羟基和氨基均用醋酐封闭，并获得纯化；最后在甲醇中经过三乙胺处理获得需要的结构形式 TTX (b)。TTX (b) 在三氟醋酸和水溶液中可以

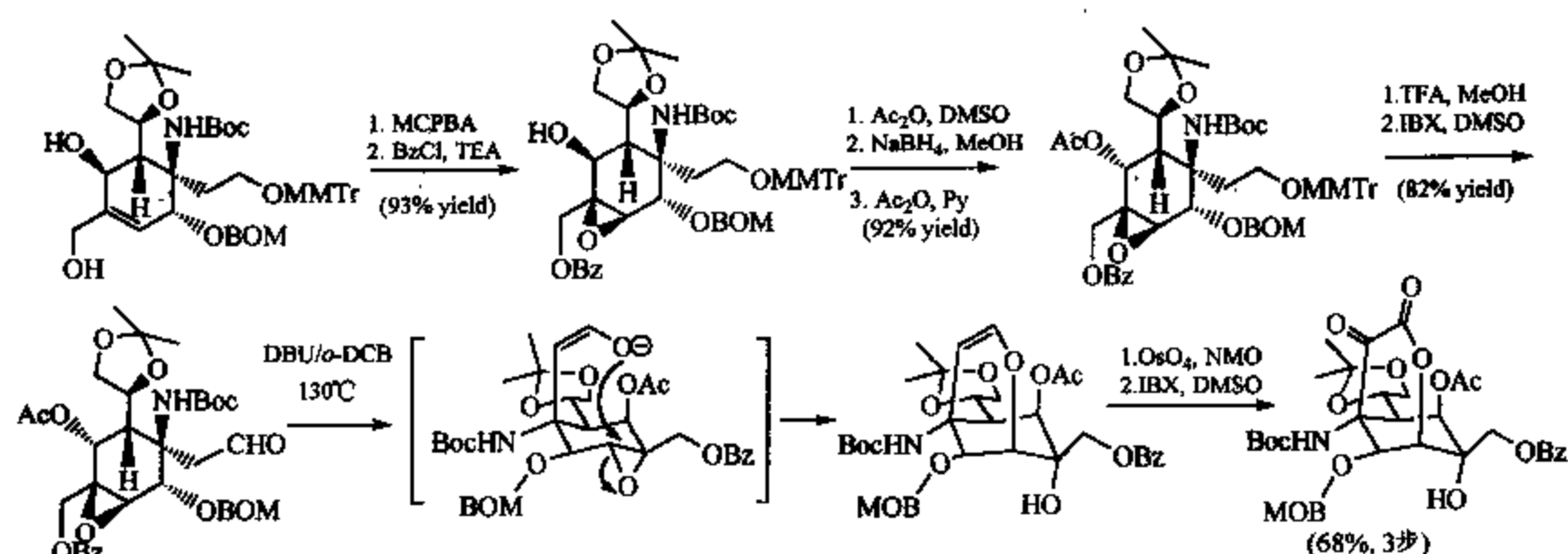


图 8-27 Isobe 路线中利用烯醇对于分子内环氧开环构建桥环体系

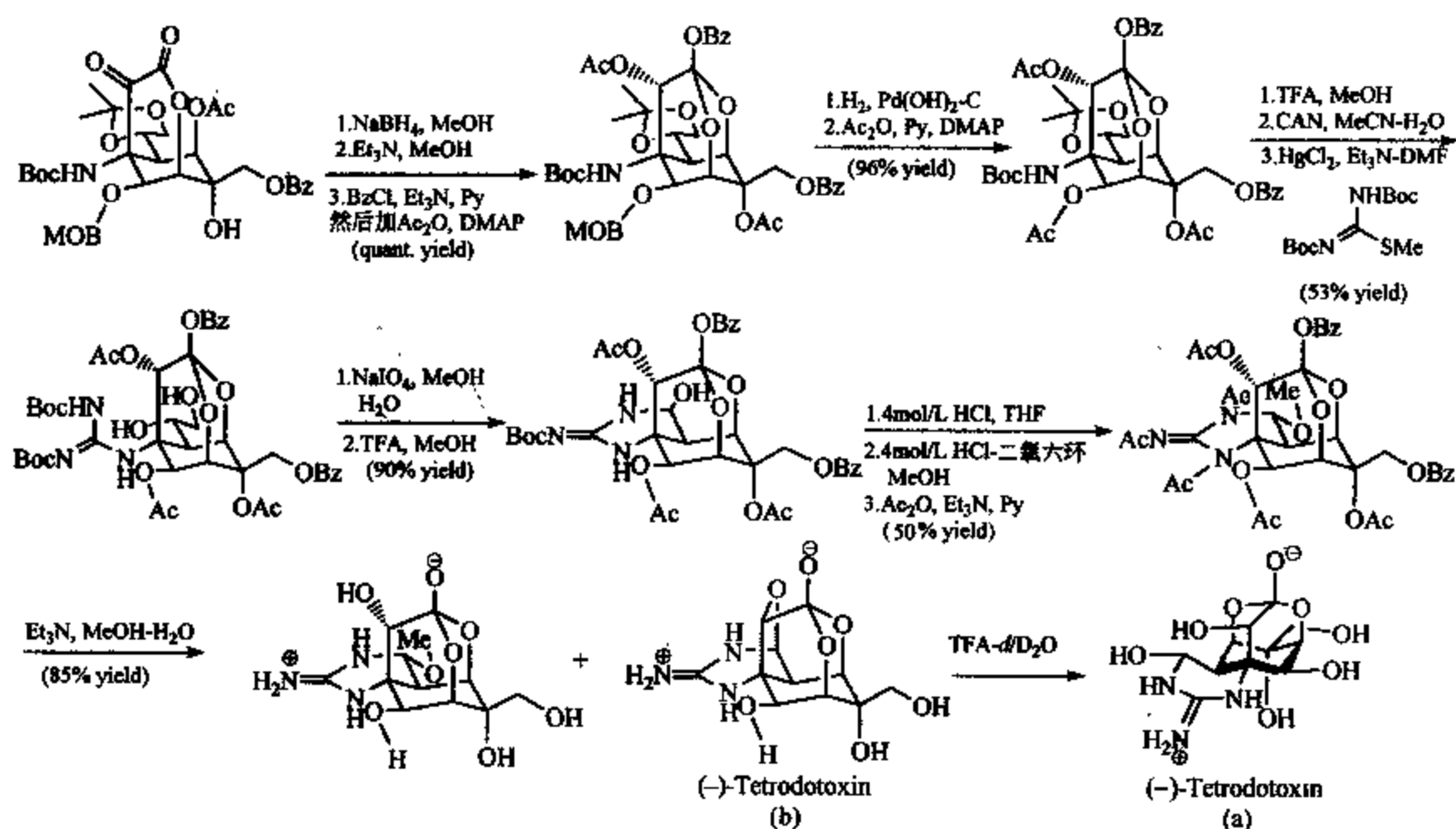


图 8-28 Isobe 路线中引入胍基的方法和 TTX 全合成

转变为 TTX (a) 形式。由此, Isobe 等<sup>[32]</sup>最终完成了 TTX 的全合成, 并论证了 TTX 不同的平衡结构的存在。

关于 TTX 的另一条合成路线也是于 2003 年完成的。这一由 Du Bios 等<sup>[33]</sup>发表的工作相对于 Isobe 的路线比较简洁, 他们的特点之一是将原酸酯的形成和胍基的导入放在最后阶段。因此, 全合成工作的前面阶段主要是建立高度官能团化的环己烷体系。在该环己烷体系的合成中, 先后两次 Rh 催化的卡宾或乃春 (nitrene) 对 C—H 键的立体专一性插入反应成为最关键的部分。

该全合成以 D-异坏血酸 (D-isoascorbic acid) 为原料制备的手性源出发 (图 8-29)。酰胺经过 DIBAL-H 还原得到醛, 并与  $\beta$ 酮酸酯发生羰基加成, 新生成的羟基随即与另一端的羧酸酯形成不饱和五元环内酯; 其产物中的苯酯经氢化游离为自由羧酸, 然后转化为酰肼并



随即与重氮甲烷反应生成  $\alpha$ -重氮甲基酮中间体；该中间体在催化量的 Rh 作用下发生 Rh-卡宾的碳氢插入反应形成环己烷酮结构。该酮经过还原反应、双键氢化饱和，再经酸催化发生内酯重构。内酯在二甲胺作用下被打开，游离的羟基氧化为酮，随后在 C-4a 位置形成末端双键。此时，烯丙基位置的  $\text{CH}_2$  单元在  $\text{Ph}_2\text{Se}_2$  以及  $\text{PhIO}_2$  作用下转变为羰基，成为  $\alpha, \beta$ -不饱和酮的结构。

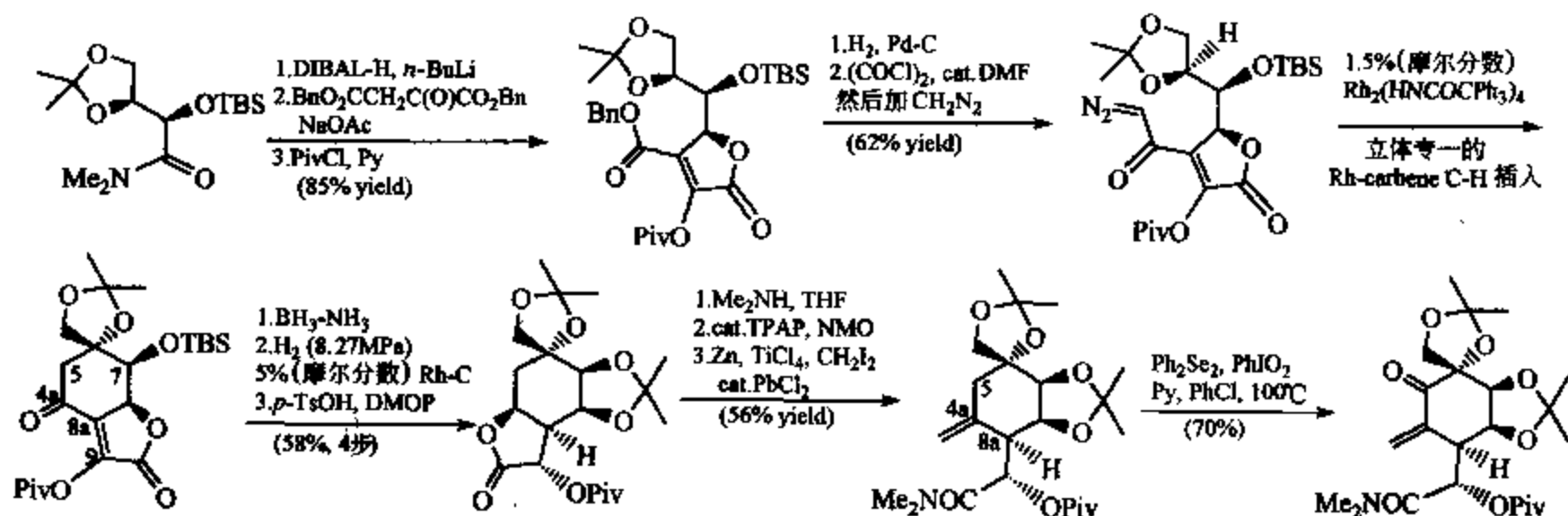


图 8-29 Du Bios 等对于高度官能团化的环己烷体系的合成和修饰

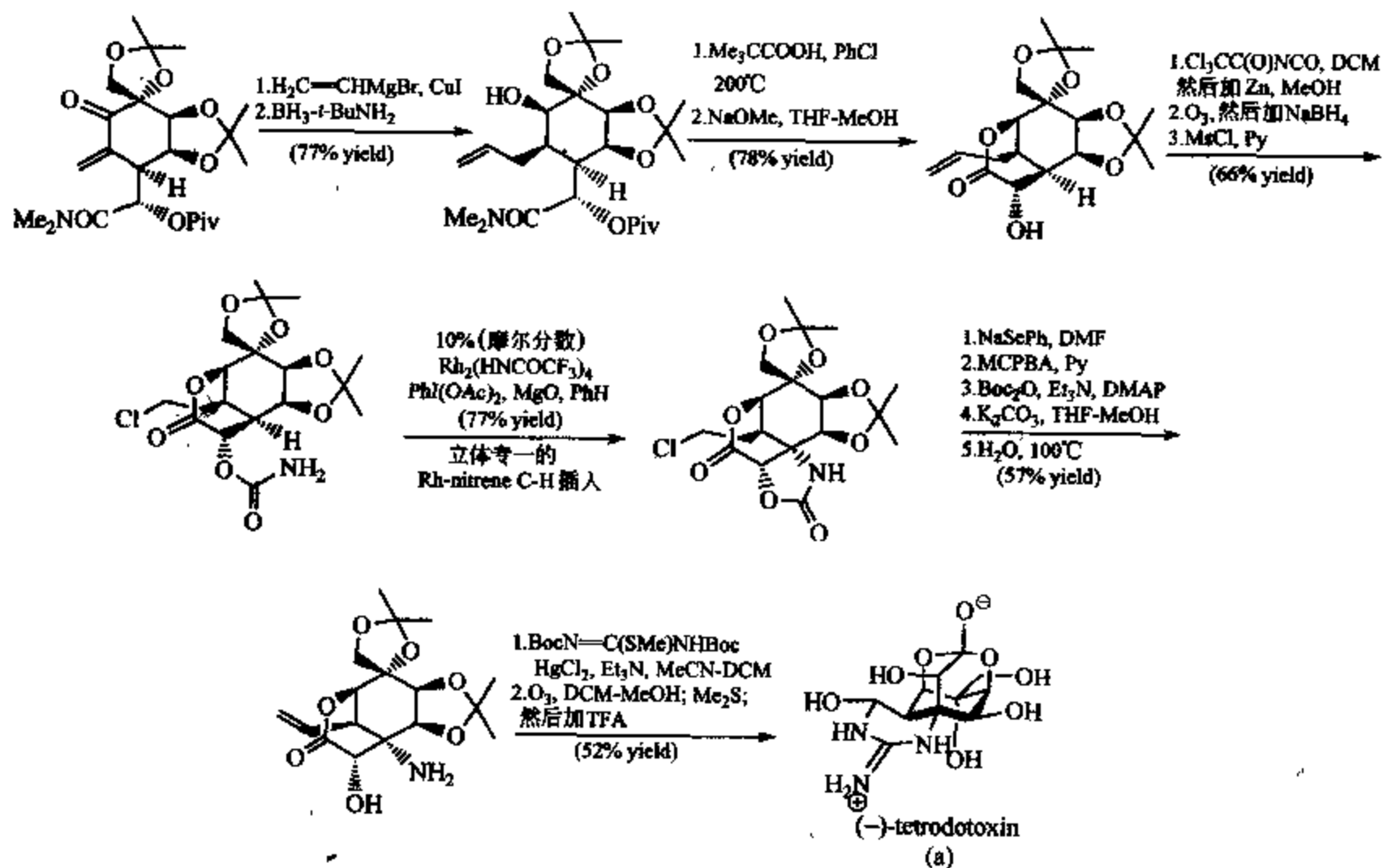


图 8-30 Du Bios 等在环己烷体系上引进含氮官能团和 TTX 全合成

$\alpha, \beta$ -不饱和酮在  $\text{CuI}$  催化下可与乙烯基格氏试剂发生 Michael 加成，随后酮的羰基被立体选择性地还原为羟基（图 8-30）。经过弱酸催化的高温反应，酰胺与羟基形成六元环内酯结构，后  $\text{O-Piv}$  保护被  $\text{NaOMe}$  除去，新生成的羟基被转化为碳酸酰胺，此方法与 Isobe 的方法相同。此时，分子中的乙烯基被臭氧氧化断裂、还原、氯化。接下来又是一步优美的 Rh-乃春对 C—H 键的立体专一性插入反应建立叔胺结构；随后，氯原子取代的乙基通过两步反

应消除为末端双键，经过  $\text{Boc}_2\text{O}$  的作用，水解打破五元环碳酰胺，生成  $\alpha$ -羟基- $\beta$ -氨基六元环内酯中间体。这时，作者才将胍基按照 Isobe 报道的相同方法引入到氨基所在位置；最后，末端烯烃经过氧化断裂成为醛，再经 TFA 进行化合物平衡处理得到 TTX (a)。

尽管 TTX 的分子量不算大，但是其结构的高度官能团化以及化合物的敏感性使之成为一个极具挑战性的目标。在 1972 年 Kishi 的合成之后，我们看到的这两例新的 TTX 全合成充分体现了化学在合成方法学和立体化学控制等方面过去 30 年里的巨大发展。

### 8.3.5 C60

对于复杂结构的有机分子的化学合成，除了来自于自然界产生的化学结构的挑战，还有一个重要的方面是人们对于理论性的分子，以及具有几何结构的化学分子的合成，如过去对于四方烷的合成等。近年来，这方面的工作虽然比较少，但是在 C60 的化学合成方面却取得了巨大的进展。2002 年，Scott 等<sup>[34]</sup>完成了 C60 的首次化学全合成。下面进行简要介绍。

由于 C60 具有高度的对称性，因此该全合成中也充分体现了这一点（图 8-31），从一个苯环的三根双键为基础构建 C3 对称的前体。

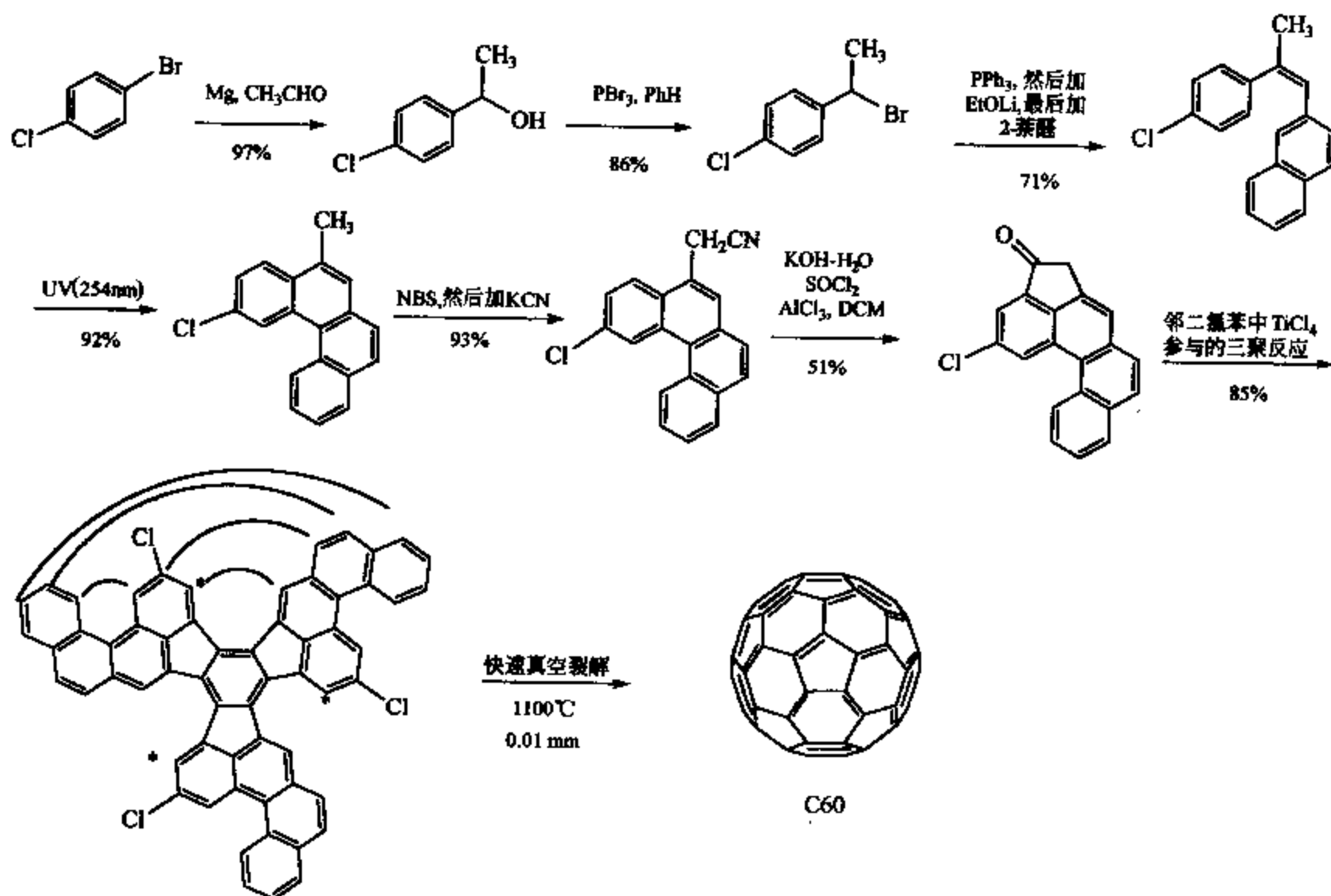


图 8-31 Scott 等对于 C60 的全合成路线

整个合成路线从简单的对氯溴苯开始，经过格氏试剂的生成以及与乙醛的加成反应；产物中苄位的羟基转化为溴原子，并用于制备 Wittig 试剂。该磷盐经乙氧基锂处理形成叶立德，与  $\beta$ -萘甲醛发生缩合；然后，经紫外光照射生成稠芳环体系；接着苄位的甲基经自由基溴化、氰化钠取代生成芳基乙腈。腈基水解后发生分子内的 Friedel-Crafts 反应给出五元环

酮。此时, 该化合物在  $\text{TiCl}_4$  作用下可以发生三分子化反应, 形成具有  $C_3$  对称性的最后中间体。最终的一步反应是在极端的  $1100^\circ\text{C}$  高温以及  $1.33\text{Pa}$  ( $0.01\text{mmHg}$ ) 真空条件下发生的, 产生的  $\text{C}_{60}$  经过了 HPLC 的鉴定, 并证明没有  $\text{C}_{70}$  等其他异构体的形成。但是, 最后的反应产率很低。尽管如此, Scott 等证明了纯粹的有机化学合成途径也可以创造  $\text{C}_{60}$ , 而且形成的产物比较容易在色谱上进行分离。而且,  $\text{C}_{60}$  化学全合成的成功也为我们今后发展更多和更加丰富的  $\text{C}_{60}$  带来了可能。

## 8.4 展望

在过去的五年时间里, 复杂分子的全合成领域创造了许许多多的成就, 我们在本章中列举的内容只是很小的一部分。由于篇幅所限, 我们不能一一介绍。正如 Overman<sup>[4]</sup> 在他的论述中提及的那样, 对于复杂分子, 特别是具有生理活性的复杂天然产物的挑战, 一直是有机合成, 乃至整个有机化学学科发展的动力; 我们今天更加关注分子的性质对于我们的衣食住行可能带来的巨大影响与潜在价值。今天, 科学的发展对于全合成提出了许多新的要求, “结构挑战合成” 的主题正渐渐被 “合成创造功能” 的旋律所进一步充实。我们深信, 在这一具有高度挑战性和体现高度创造力的领域将会有更进一步的发展, 谱写更多被人类 “征服” 的故事。

## 参 考 文 献

- 1 Wohler F. *Ann Phys Chem*, 1828, 12: 253
- 2 Nicolaou K C, Vourloumis D, Winssinger N, Baran P S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 45
- 3 Suh E M, Kishi Y. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 11205
- 4 Overman L E, Pennington L D. *J Org Chem (Perspective)*, 2003, 68: 7143
- 5 Smith A B, Kaufman M D, Beauchamp T J, LaMarche M J, Arimoto H. *Organic Letters*, 1999, 1: 1823
- 6 (a) Liu K G, Yan S, Wu Y L, Yao Z J. *J Org Chem*, 2002, 67: 6758 (b) Liu K G, Zhou H B, Wu Y L, Yao Z J. *J Org Chem*, 2003, 68: 9828
- 7 Nagata T, Nakagawa M, Nishida A. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 7484
- 8 (a) Martinet P, Mousset G, Michel M C R. *Acad Sci Paris Ser C*, 1969, 268: 1303 (b) Martinet P, Mousset G. *Bull Soc Chim Fr*, 1970, 1071
- 9 Corminboeuf O, Overman L E, Pennington L D. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 6650
- 10 Corminboeuf O, Overman L E, Pennington L D. *Organic Letters*, 2003, 5: 1543
- 11 Majetich G, Wang Y, Li Y, et al. *Organic Letters*, 2003, 5: 3847
- 12 Schreiber S L. *Science*, 2000, 287: 1964
- 13 (a) Jiang S, Li Y, Chen X G, et al. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, 43 (b) Nicolaou K C, Sasmal P K, Rassias G, et al. *Angew. Chem Int Ed Engl*, 2003, 42: 3515 (c) Breinbauer R, Vetter I R, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 2878 (d) Arya P, Joseph R, Chou D T H. *Chem Biol*, 2002, 9: 145 (e) Hall D G, Manku S, Wang F. *J Comb Chem*, 2001, 3: 125
- 14 (a) Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, et al. *Nature*, 1997, 387: 268 (b) Dragoli D R, Thompson L A, O'Brien J, Ellman J A. *J Comb Chem*, 1999, 1: 534 (c) Lee K J, Angulo A, Ghazal P, Janda K D. *Organic Letters*, 1999, 1: 1859 (d) Lindsley C W, Chan L K, Goess B C, Joseph R, Shair M D. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 422 (e) Pelish H E, Westwood N J, Feng Y, Kirchhausen T, Shair M D. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 6740 (f) Nicolaou K C, Winssinger N, Vourloumis D, et al. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 10814 (g) Meseguer B, Alonso-Diaz Griebenow N, Herget T, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38: 2902 (h) Brohm D, Metzger S, Bhargava A, Muller O, Lieb F, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41: 307

- 15 Inoue M, Sato T, Hirama M. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 10772
- 16 Birman V B, Danishefsky S J. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 2080
- 17 Dabrah T T, Harwood H J, Huang L H, Kaneko T. Pfizer Inc U S Patent 5430055, 1995. 7
- 18 Nicolaou K C, Harter M W, Boulton L, Jandeleit B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1997, 36: 1194
- 19 Waizumi N, Itoh T, Fukuyama T. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 7825
- 20 Chen C, Layton M E, Shair M D. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 10784
- 21 Chen C, Layton M E, Sheehan S M, Shair M D. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 7424
- 22 Tan Q, Danishefsky S J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 4509
- 23 Spiegel D A, Njardarson J T, McDonald I M, Wood J L. *Chem Rev*, 2003, 103: 2691
- 24 Searle P A, Molinski T F. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 8126
- 25 (a) Forsyth C J, Ahmed Cink R D, Lee C S. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 5597 (b) Lee C S, Forsyth C J. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 6449 (c) Cink R D, Forsyth C J. *J Org Chem*, 1997, 62: 5672 (d) Ahmed F, Forsyth C J. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 183
- 26 (a) Evans D A, Fitch D M, Smith T E, Cee V J. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 10033 (b) Evans D A, Cee V J, Smith T E, Fitch D M, Cho P S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 2533 (c) Evans D A, Fitch D M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 2536
- 27 (a) Smith III A B, Minbirole K P, Veroest P R, Schelhaas M. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 10942 (b) Smith III A B, Veroest P R, Minbirole K P, Schelhaas M. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 4834 (c) Smith III A B, Minbirole K P, Veroest P R, Beauchamp T J. *Org Lett*, 1999, 1: 909
- 28 Gonzalez M A, Pattenden G. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42: 1255
- 29 Williams D R, Kiryanov A A, Emde U, Clark M P, Berliner M A, Reeves J T. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42: 1258
- 30 Haustedt L O, Hartung I V, Hoffmann H M R. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42: 2711
- 31 (a) Kishi Y, Aratani M, Fukuyama T, et al. *Am Chem Soc*, 1972, 94: 9217 (b) Kishi Y, Fukuyama T, Aratani M, et al. *Am Chem Soc*, 1972, 94: 9219
- 32 (a) Ohyabu N, Nishikawa T, Isobe M. *Am Chem Soc*, 2003, 125: 8798 (b) Nishikawa T, Urabe D, Yoshida K, et al. *Pure Appl Chem*, 2003, 75: 251
- 33 Hinman A, Du Bois J. *Am Chem Soc*, 2003, 125: 11510
- 34 Scott L T, Boorum M M, McMahon B J, et al. *Science*, 2002, 295: 1500

# 9. 组合化学与多样性导向的合成

项征 崔佳悦 陈家华 杨震  
北京大学化学与分子工程学院

## 9.1 概述

### 9.1.1 组合化学及其发展简史

有机合成作为有机化学的重要分支，在 20 世纪的科学发展中扮演着非常重要的角色，为人类社会的发展做出了巨大贡献。现在，无论是从自然界中提取出的复杂天然产物，还是根据生物体内作用机制设计的具有生物活性的小分子，抑或是具有各种不同理化性质的有机功能分子，都可以在实验室中合成出来。有机合成化学家们凭借他们对各种反应机理和立体化学的理解，合成策略的领悟和实验室中辛勤的工作，在合成这些天然与非天然分子的同时，向人们展示着有机合成的艺术与魅力。然而到了 20 世纪 90 年代，由于制药业中加速新药开发的压力和高通量筛选（high-throughput screening）的发展，有机化学家们遇到了新的挑战，那就是如何以更高的效率来合成有机分子以供筛选。在这样的背景下，“组合化学”这一概念产生了，就是以一批分子为目标，由一批合成砌块（building block）通过组合的方式同时合成一个分子库而不是一个分子<sup>[1]</sup>。

然而，同很多其他科学原理一样，这样一个目前已被广泛接受的概念在其产生初期也遇到了很大的阻力。甚至到了 20 世纪 90 年代，人们还没有完全接受构建化合物库并从中筛选感兴趣的分子这样一种概念。Lebl 在《组合化学杂志》(Journal of Combinatorial Chemistry) 创刊后的第一篇综述中回忆道：“就在七年前（1992 年），在一个大的制药公司演讲之后，人们的反应不仅仅是怀疑，而是认为这种技术是根本不可能的，而且无法在制药业中应用。”<sup>[2]</sup>到了 90 年代中期，组合化学开始得到迅猛的发展。现在，任何一家大的制药公司都有专门从事组合化学研究的部门，而且组合化学也已经摆脱了初期阶段仅局限于新药筛选的应用局面，而被广泛地应用于化学生物学、材料科学、不对称催化，甚至无机化学领域。

事实上，组合这一概念很早就产生了，这个概念最早的提出者和实现者便是伟大的自然界。在整个自然界的进化过程中，数以万计的有机分子在各种动植物体内产生，由于这些分子的复杂性和多样性，即便是目前最出色的组合化学家也难以合成这个庞大的化合物库。科学家们正是从这个库中筛选出了各种药物、染料、材料，为人类的文明和进步做出了巨大贡献，而这样的筛选时至今日仍在进行。

今天被广泛接受的组合化学产生于 20 世纪 80 年代，而那时从事这个领域研究的化学家们并未意识到他们正在进行的先驱性工作是如此的重要，也未意识到这些工作将对今天的科

学发展和社会进步产生如此重要的影响,这种影响将在 21 世纪的科学发展中展现得更加淋漓尽致。要探讨组合化学的产生,首先要追溯到很多组合合成所依赖的固相合成(solid phase synthesis, SPS)。自 Merrifield 提出固相合成以来<sup>[3]</sup>,这个概念很快被应用在多肽(peptide)和寡聚核酸(oligonucleotide)的合成中。随后,Leznoff、Frechet、Camps、Patchornik 和 Rapoport 等人报道了非多肽和寡聚核酸化合物的固相合成。Camps 的小组于 1974 年报道了巴比妥(benzodiazepine)类化合物的固相合成<sup>[5]</sup>,由于这类化合物的生理活性,他们的工作在固相合成的发展中具有重要的意义。

组合化学的研究则是在几个实验室中同时开展起来的。德国的 Frank 等人在纤维素纸上合成了低聚核苷酸,后来又合成了多肽<sup>[6]</sup>。澳大利亚的 Geysen 等人通过将官能化的聚丙烯探针顺序地浸入含有各种不同活化氨基酸的微量滴定板池中合成了多肽库<sup>[7]</sup>。美国的 Houghten 小组通过将聚苯乙烯树脂装在聚丙烯网袋中合成了一个含 260 种多肽的库,这种技术后来被称为“茶叶袋(tea-bag)”方法<sup>[8]</sup>。这些方法都在后来得到了广泛的应用,并被商品化。不仅如此,这些先驱性的工作为后来组合化学的发展打下了坚实的基础。

Bunin、Ellman、Chiron 的小组和 Parke-Davis 的研究小组的工作成为组合化学进入高速发展的标志,小分子的组合合成开始成为组合合成中的主角<sup>[9]</sup>。1992 年, Bunin 与 Ellman 报道了苯并二氮杂革类化合物的组合合成<sup>[10]</sup>。1993 年, Parke-Davis 的研究小组报道了巴比妥类化合物和乙内酰脲(hydantoin)类化合物的组合合成<sup>[11]</sup>。Chiron 的小组报道了寡聚 N-取代甘氨酸的组合合成<sup>[12]</sup>。

与此同时,组合合成的合成策略、方法和相关技术也在迅速发展。Furka 等人于 1988 年首先提出了“均分合成(split synthesis)”的方法<sup>[13]</sup>。1991 年,他们又报道了应用“分份混合(portioning mixing)”和“均分合成”法合成 27 个四肽和 180 个五肽<sup>[14]</sup>。Lam 和 Houghten 也发展了“均分合成”的方法,并意识到了“一珠一物”的概念<sup>[15]</sup>,这成为组合化学中一个最重要的概念。同时,编码和解码技术也随之发展起来。为了更好地进行小分子库的合成,固相载体(solid-phase support)<sup>[16]</sup>、连接臂(linkers)<sup>[17]</sup>得到了很大发展,随后又出现了可溶性高分子(soluble polymer)<sup>[18]</sup>、氟相组合化学(fluorous-phase combinatorial chemistry)<sup>[19]</sup>、固载化试剂和清除剂(solid-supported reagents and scavengers)<sup>[20]</sup>等技术。

但对于组合化学来说,仅仅是技术方面的提高还不足以推动组合化学如此快速的发展。组合化学作为从有机合成中衍生出的新的领域,必然强烈地依赖于有机合成的发展。过去 20 年中,有机合成方法学和天然产物全合成相互促进,两者都得到了很大发展,这使组合化学从中受益匪浅。各种碳碳键形成反应被广泛地应用在固相合成中<sup>[21]</sup>,多组分反应作为近几年的研究热点,在组合化学中也有很重要的应用<sup>[22]</sup>。天然产物全合成的发展同样促进着组合化学的发展,基于各种天然产物的组合库被陆续构建成功<sup>[23]</sup>。

现在,组合化学不仅可以应用于寻找新药<sup>[24]</sup>,还可以应用于寻找新的催化体系,以及化学生物学、材料科学等领域。正是在应用组合化学进行化学生物学的研究过程中,有机化学的又一个新概念——“多样性导向的合成(DOS)”逐渐产生了。

### 9.1.2 多样性导向的合成

小分子很早就被应用于与生命过程有关的研究中,但这种方法缺乏普适性<sup>[25]</sup>。1994 年,哈佛大学的 Rebecca Ward 教授在《化学与生物学》(Chemistry & Biology)创刊时首次提出了“化学基因组学”(chemical genetics)这一概念。Stuart L. Schreiber 和 Tim

Mitchison等人随后开始尝试应用小分子来系统地研究生命过程。

传统的将有机小分子应用于生命过程的研究有两种方式。第一种是合成单一的化合物，通常是已知其结构和功能的天然产物；第二种是应用组合化学手段来合成一个先导化合物的一系列类似物。这两种方法都可以归结为“目标导向的合成(target-oriented synthesis)”。第一种方式相当于在化学空间中寻求特定的一点<sup>[26]</sup>，而第二种方式相当于在化学空间中围绕特定的一点寻求一个高密度的区域(图9-1)。这两种方法在过去的研究中都取得了成功，但想通过这两种方法来系统地研究生命过程几乎是不可能的，至少效率不够高。因此，Schreiber等人提出了“多样性导向的合成”这一概念，试图解决化学基因组学研究过程中的小分子合成方面的问题<sup>[27]</sup>。

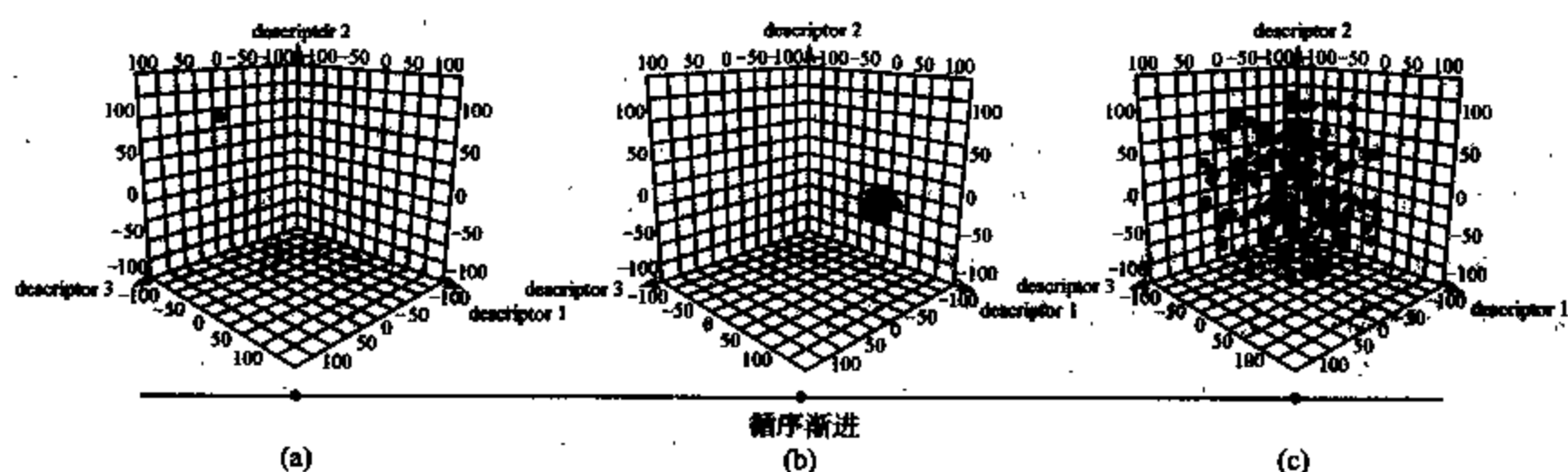
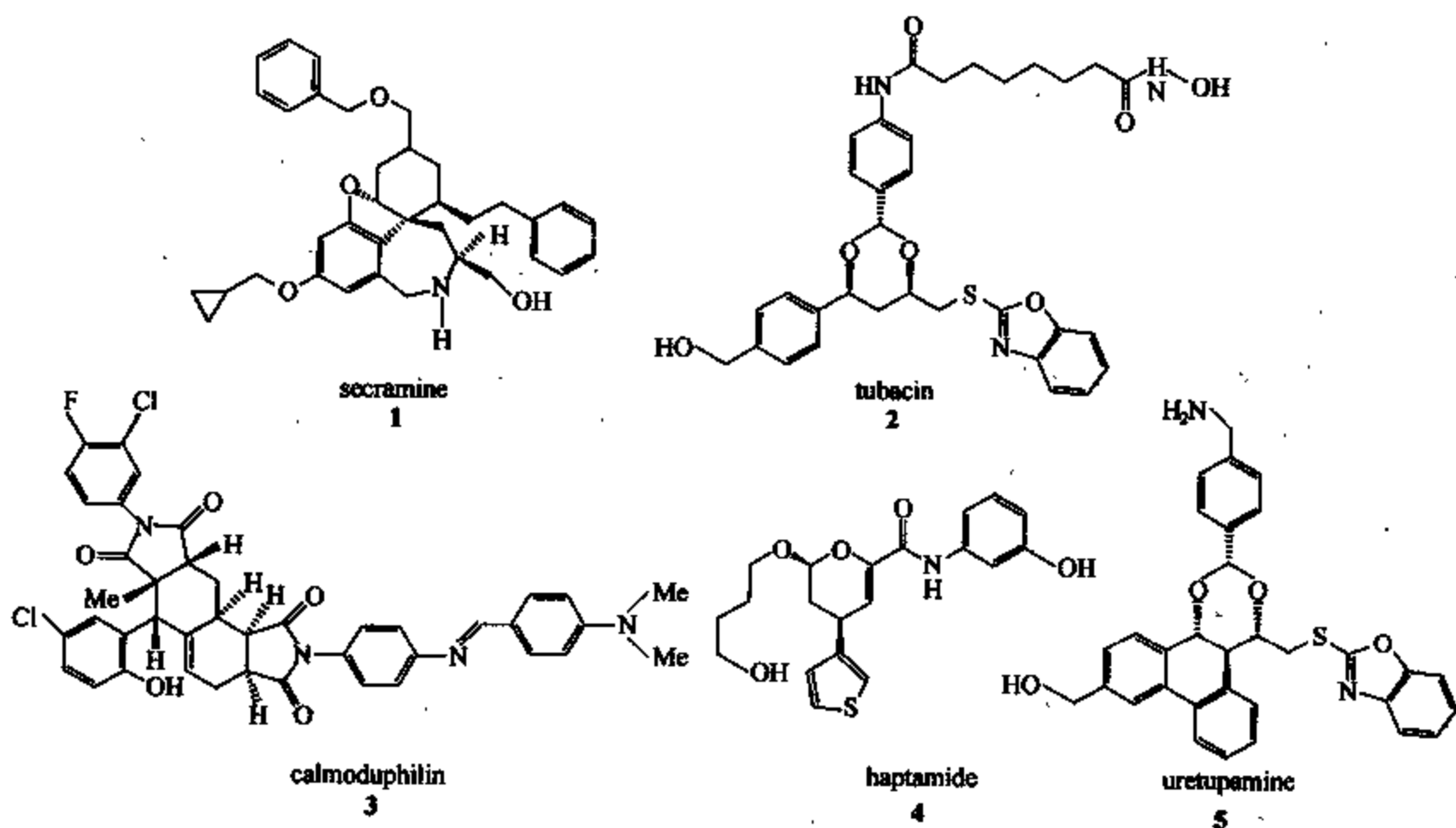
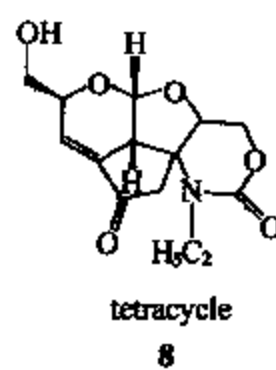
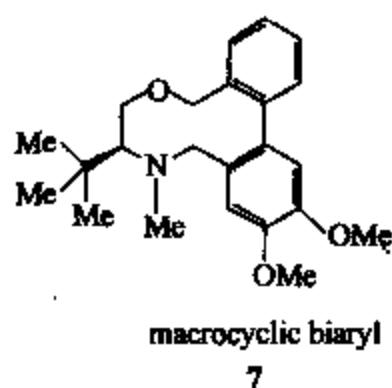
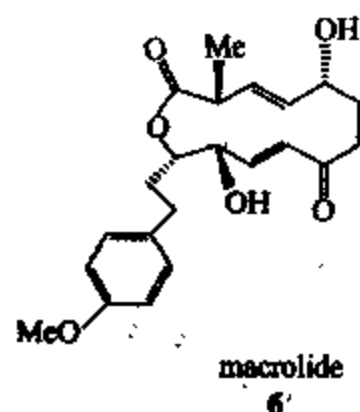


图 9-1 目标导向的合成

区别于前两种方法，DOS所追求的是合成的化合物在化学空间中的广泛分布，其中包括那些未知的化学结构区域。因此，我们可以看出，组合化学的目的在于“优化(optimization)”，而DOS的目的则在于“发现(discovery)”。

相比于组合化学，DOS在20世纪末刚刚开始起步，Schreiber等人提出了正向合成分析并应用它合成了一系列结构复杂多样的小分子库，从中筛选到了一些具有新的生理活性的化合物(1~8)<sup>[28]</sup>。





DOS 不仅可以用来进行化学基因组学方面的研究, 还可以用来发现新的催化体系, Scott J. Miller 和 Eric N. Jacobsen 等人在这一领域都做出了重要的贡献。

## 9.2 组合化学的基本原理与方法

### 9.2.1 组合合成中的固相载体

#### 9.2.1.1 早期的固相载体

如前所述, 组合合成最早是由固相多肽合成 (solid phase peptide synthesis, SPPS) 发展而来的, Merrifield 在其第一篇关于固相多肽合成概念的论文中最早提出并使用了氯甲基化的, 以二乙烯基苯 (DVB) 为交联剂的微孔交联聚苯乙烯作为固载第一个氨基酸的载体, 并以此为基础合成了 Leu-Ala-Gly-Val 四肽, 因此这种固相载体称为 Merrifield 树脂<sup>[29]</sup>。Merrifield 还指出, 高分子化合物作为固相载体必须具备以下几个特性: 不溶于大多数溶剂, 且应具有稳定的物理状态和机械强度以保证过滤分离时的方便; 化学性质稳定, 可以经受大多数反应条件; 至少含有一个活性基团, 以连接第一个片断或第一个氨基酸, 而且这种连接必须是稳定的 (一般为共价键)。应具有一定的溶胀特性, 以保证溶剂和反应物的自由扩散以及底物和反应物的充分接触。

满足上述条件的高分子概括说来有以下几种: 交联聚苯乙烯类、聚酰胺类、聚乙二醇类等。这些高分子不同的物理化学特性决定了其不同的应用范围 (见表 9-1)。

表 9-1 各种高分子的物理化学特性和应用范围

种 类	特 性 描 述	应 用
交联聚苯乙烯类	憎水性环境, 化学稳定性和机械强度高, 形状一般为球形, 均匀度好, 在常见非极性溶剂中溶胀性能很好	SPPS、寡聚核苷酸固相合成、SPOS (固相有机合成)
交联聚酰胺类	极性环境, 有利于 SPPS 中多肽链的伸展, 但化学稳定性较低, 不能广泛适应 SPOS 的反应条件, 在常见极性溶剂中溶胀性能较好	主要应用于 SPPS 和寡聚核苷酸固相合成
交联聚乙二醇类	化学稳定性比交联聚酰胺类高分子高, 在几乎所有溶剂中都有很好的溶胀性能	主要应用于 SPPS 及寡聚核苷酸的固相合成, 但其在 SPOS 中的应用尚未被广泛研究

鉴于篇幅所限, 这里将主要讨论在 SPOS 中广泛使用的交联聚苯乙烯类树脂, 以及在 SPOS 中十分有应用前景的交联聚乙二醇类树脂, 有关 SPPS 以及其他固相载体的内容, 读者可参考相关文献。



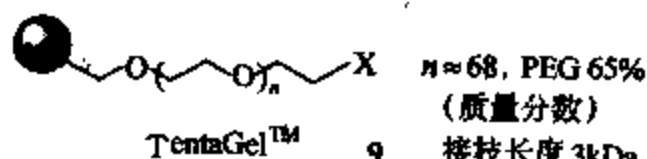
## 9.2.1.2 固相载体——从 SPPS 到 SPOS

Merrifield 等人在固相多肽合成上取得的巨大成功引起了有机化学家的关注。随着组合化学的研究重心逐渐从多肽合成向小分子合成转移,固相载体也必须得到发展。相对 SPOS 来说, SPPS 是一个十分简单的过程,它的底物是有限数目的氨基酸,反应也仅限于酰胺键的形成以及各种保护基的脱除(如 Fmoc、Boc 等)。而且,这些反应也不十分复杂,一般说来在较低温度( $< 100^{\circ}\text{C}$ )下,在极性溶剂中回流较长时间(约 48h)即可完成<sup>[29]</sup>。由于有机反应的复杂性, SPOS 中所使用的试剂、催化剂、溶剂极性以及反应条件都十分广泛,因此对于固相载体也提出了更高的要求,通用性(versatility)和适应性(compatibility)成为新的固相载体设计的准则。

## (1) 基于传统 DVB 交联聚苯乙烯的改进

a. PS-PEG 类接枝高分子(PEG-grafted resins) 由于微孔交联聚苯乙烯类树脂(如 Merrifield 树脂)在极性溶剂中溶胀特性很差,而某些极性溶剂(如水、醇类)为一些反应所必需,所以,一种聚苯乙烯-聚乙二醇接枝高分子被设计并应用于极性溶剂中的 SPPS 和 SPOS。由于聚乙二醇长链的柔性,使得固载在其末端的底物具有类似溶液的微环境<sup>[30]</sup>,从而更加具有溶液反应的动力学特性<sup>[31]</sup>。

在这类 PEG-PS 类接枝树脂中, TentaGel<sup>TM</sup> 是早期比较成功的例子之一。



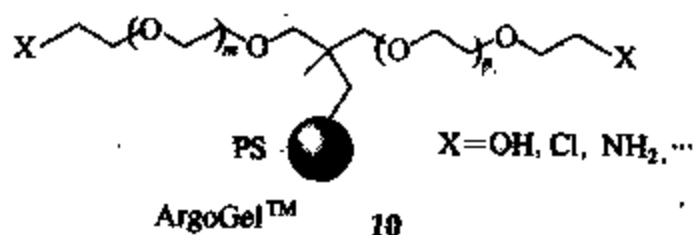
但是 Porco 等人认为, TentaGel<sup>TM</sup> 及其他一些早期的 PS-PEG 类树脂都具有一些共同的缺点:首先,负载量(loading capacity)较低,所谓负载量是指每克树脂中所含有的可连接位点的数量,通常以微摩尔/克( $\mu\text{mol/g}$ )来表示。较低的负载量决定了其不适于大量合成库中某些化合物。其次,聚乙二醇链有可能会络合某些 Lewis 酸,根据 Janda 等人的推测,聚乙二醇长链在溶剂中会形成螺旋结构,从而络合金属离子,使得金属盐类及一些有机金属化合物不能应用于以这种树脂为基础的合成<sup>[32]</sup>。第三,聚乙二醇长链本身具有不稳定性,当反应中需要使用强酸(如脱保护,或将产物从树脂上脱除)时,这些强酸(如三氟乙酸 TFA)有可能会将苯位的碳-氧键渐开,从而切下部分线性聚乙二醇,这种现象被称作 Bleeding,它不仅会严重降低树脂的负载量,而且产物的纯度也会受到影响。最后,随着反应的进行,使用这种树脂作为固相载体的反应体系很有可能变得十分黏稠,不利于反应的后处理。

为了弥补这些缺陷,拓宽其在 SPOS 中的适用范围,一系列具有全新拓扑结构的 PS-PEG 类接枝高分子陆续被合成和表征,这在一定程度上改善了其作为固相合成载体的性能。

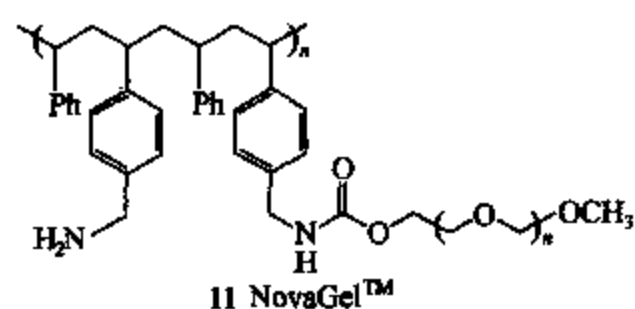
b. ArgoGel<sup>TM</sup> 美国加州 Argonaut 公司(Argonaut Technologies)的 Gooding 和 Porco 等人发展了 ArgoGel<sup>TM</sup> 树脂<sup>[33]</sup>。可以看到,在这种树脂中,对强酸敏感的苄醚结构已经被脂肪族的连接所取代,因此其对强酸性试剂的承受能力有了很大的提高。另外,由于在 ArgoGel<sup>TM</sup> 中使用了二叉结构,使得其理论上的负载量在相同 PEG 质量分数的条件下达到 TentaGel<sup>TM</sup> 的 2 倍。

经过 Gooding 等人的测试, ArgoGel<sup>TM</sup> 的负载量约为  $0.4 \sim 0.5 \text{ mmol/g}$ , 比 TentaGel<sup>TM</sup> 稍有提高(TentaGel<sup>TM</sup>  $0.15 \sim 0.40 \text{ mmol/g}$ )。

c. NovaGel<sup>TM</sup> 与此同时, Adams 等人设计了



NovaGel<sup>TM</sup>[34]。与 TentaGel<sup>TM</sup> 和 ArgoGel<sup>TM</sup> 不同, NovaGel<sup>TM</sup> 并不是将用于连接的活性基团置于聚乙二醇长链的末端, 而是将其直接连于聚苯乙烯碳链骨架上。换句话说, 聚乙二醇的长链起到的只是调节树脂亲水性的作用 (modifier), 而不是连接的作用 (linker)。这样的设计使得树脂的负载量不受聚乙二醇长链的影响, 比 ArgoGel<sup>TM</sup> 略有提高 (约 0.7 mmol/g), 同时也避免了传统 PS-PEG 类树脂中 Bleeding 对负载量的影响。但是由于底物的连接脱离了柔性的 PEG 长链, 所以失去了溶液动力学效应, 同时由于聚苯乙烯骨架本身的刚性, 也使得一些可以应用于 TentaGel<sup>TM</sup> 和 ArgoGel<sup>TM</sup> 的检测分析手段不再适用 (如 On-bead NMR)。



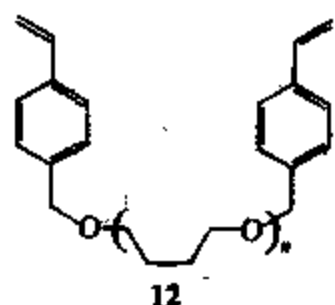
综上所述, ArgoGel<sup>TM</sup> 和 NovaGel<sup>TM</sup> 从一定程度上解决了这类接枝高分子负载量以及 Bleeding 的问题。同时, 我们从上面的这些讨论也可以看到, PS-PEG 的亲水性实际上是由 PEG 长链引入的, 而这个长链存在的必要性也决定了这样一个事实: 其对金属离子及有机金属化合物敏感的问题不可能通过拓扑结构的简单改变而得到解决, 于是, 科学家们开始考虑在分子本身的结构上做文章, 来提高固相合成的效率。

## (2) 对聚苯乙烯载体本身结构的重新设计

a. 大孔聚苯乙烯树脂 在对载体高分子进行重新设计时, 人们很自然地想到了大孔交联聚苯乙烯树脂, 这种树脂一般交联度大于 5% (常用的微孔树脂交联度一般为 1%~2%)。由于在聚合过程中使用了发泡剂 (porogen), 所以其内部具有很多互相连接、大小不等的空穴, 这使得水、乙醇等对于聚苯乙烯的非溶胀性溶剂 (bad solvents) 也可以自由流动于这些微孔之间。此外, 由于大孔树脂交联度很高, 所以具有很高的刚性 (rigidity), 对溶剂的变化很不敏感, 且在有机溶剂中基本不溶胀, 因此增加了固相合成中溶剂选择的范围。

我们可以看到, 大孔交联聚苯乙烯树脂并不是通过溶胀来实现固载化试剂与溶液中反应物的接触, 因此其作为载体几乎可以适用于各种溶剂, 但它也具有一些明显的缺点: 由于固载化程度高, 因此其负载量较低, 一般情况下只有 0.1 mmol/g 左右。

b. 基于载体微环境的设计——JandaJel<sup>TM</sup> 美国 Scripps 研究所 (the Scripps Research Institute) 的 Janda 等人从另一个角度改进了传统的 DVB 交联聚苯乙烯树脂。他们的设计理念是: 通过在分子合成中模拟出类似于溶剂物理性质的微环境来提高固相载体在溶剂中的适应性<sup>[35]</sup>。受到 Pillai 等人使用聚乙二醇衍生的乙烯基苯作为聚苯乙烯交联剂来增强交



聚四氢呋喃衍生的交联剂

联聚苯乙烯树脂亲水性能的启发<sup>[36]</sup>, Janda 与其合作者设计了 JandaJel<sup>TM</sup>, 在这种树脂中, 他使用了聚四氢呋喃的衍生物替代传统的 DVB 作为微孔聚苯乙烯的交联化试剂, 模拟出类似四氢呋喃溶液的环境。此外, 由于聚四氢呋喃链的亲水性, 使得其这种树脂也适用于极性溶剂。更重要的是, JandaJel<sup>TM</sup> 并不像 Pillai 等人使用聚乙二醇衍生的乙烯基苯作为交联剂的 PS-TTEGDA 类树脂那样对金属具有很强的络合作用, 相反, 正是由于 THF 是很多金属催化的金属有机反应的

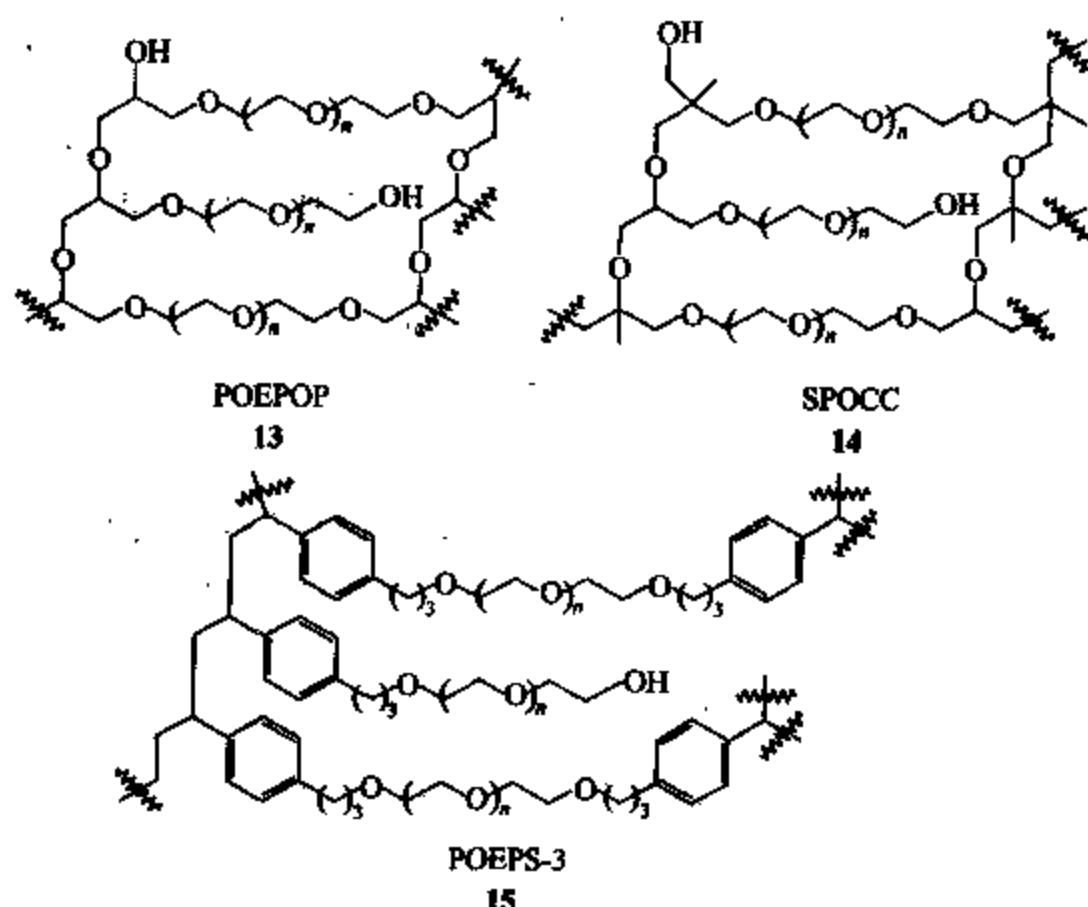
介质, 所以 JandaJel<sup>TM</sup> 对金属的存在具有很强的适应性。

## (3) 其他非聚苯乙烯类载体的设计

a. 聚乙二醇交联树脂 (PEG-cross-linked resins) 由于聚酰胺类树脂中的酰胺键不稳定

性, 使得其无法广泛应用于 SPOS 中, 于是人们考虑使用交联的聚乙二醇 (含有稳定的醚键) 作为载体来实现亲水环境中的固相合成。这类树脂包括 PEGA<sup>[37]</sup>、POEPOP<sup>[38]</sup>、SPOCC<sup>[39]</sup>、POEPS-3<sup>[40]</sup>。

经过 Grøtli 等人对 PS-PEG 接枝树脂、交联聚苯乙烯树脂以及这种聚乙二醇交联树脂的比较<sup>[41]</sup>, 发现这种全新的固相载体具有很多优势: 首先, 在三类树脂中, 它具有最高的负载量; 其次, 它对很多溶剂都表现出很好的溶胀特性 (包括水); 第三, 它的核磁共振谱具有更少的杂峰以及更弱的谱带展宽, 从而更有利于对反应的监测。从这个角度来讲, 这种新高分子将很有可能发展成为一类全新的 SPOS 载体。



b. 无机物载体 硅胶是 SPOS 中最为广泛应用的无机物载体, 另外, 可控孔径玻璃微球 (controlled-pores glass, CPG) 在 SPOS 中也常被使用。它们的共同特点是化学惰性以及较好的机械强度, 但是其较低的负载量 (0.1 mmol/g 左右) 限制了其应用的范围。

### 9.2.1.3 对聚苯乙烯类 SPOS 树脂上载量性能的改进

通常, 高的负载量可以有助于提高载体的效率, 降低成本, 在中等或大规模合成中使用更少的载体来得到更多的产物, 但传统的 PS 类和 PS-PEG 接枝树脂的负载量一般都不会超过 1 mmol/g, 这为基于这些树脂的改进提供了很大的空间。

a. Rasta 树脂 Hodges 等人最近设计并合成了 Rasta 树脂<sup>[42]</sup>, 这种树脂使用“活的自由基” (如 TEMPO) 引发自由基聚合, 形成了具有全新的放射状拓扑结构的高分子。由于这种结构中底物或连接桥相连的部分并不是在交联聚苯乙烯内部, 而是在具有更多自由度, 且溶剂扩散更加自由的外臂, 所以底物上载时受聚苯乙烯骨架以及刚性交联臂的影响很小, 从而大大提高了上载量, 同时也克服了非均相动力学效应。

一个对 SPOS 具有重要意义的 Rasta Silane 树脂最近由 Lindsley 等报道<sup>[43]</sup>, 它是通过对溴代 Rasta 树脂进行锂卤交换及随后二烷基取代的氯硅烷猝灭而得。它的负载量可达 1.6~3.8 mmol/g, 通过对 Rasta Silane 的简单修饰, 可以用于醇类、酚类的固载化。实际上, 这也是一种典型的将连接桥兼容于高分子上的固相载体。

b. 树枝状伸展的接枝聚苯乙烯类树脂 顾名思义, 这类树脂是一种具有多分叉结构的高分子。它一般是由一个中心 PS 核出发, 经过逐步可控的聚合或偶联得到具有类似树枝状几何结构的高分子。可以想像, 每个小球上的结合位点数将随着树枝代数 (generation) 的增多而呈现几何增长。基于这种考虑, Mahaja 等人于 1999 年报道了他们使用天然赖氨酸衍生的具有多个氨基连接位点的化合物 16 (见图 9-2) 与胺甲基化的微孔交联聚苯乙烯树脂相连, 然后再与 16 连接, 并在每个氨基上连接 Rink 连接桥以用于底物的固载, 得到第二代树枝, 依此往复, 得到呈树枝状的接枝 PS 树脂。经过测试, 第二代树枝连接前后的负载量分别为 0.9 mmol/g 和 1.17 mmol/g, 考虑到增加树枝代数所引入的质量, 这应是一个显著的提高 (图 9-2)<sup>[44]</sup>。

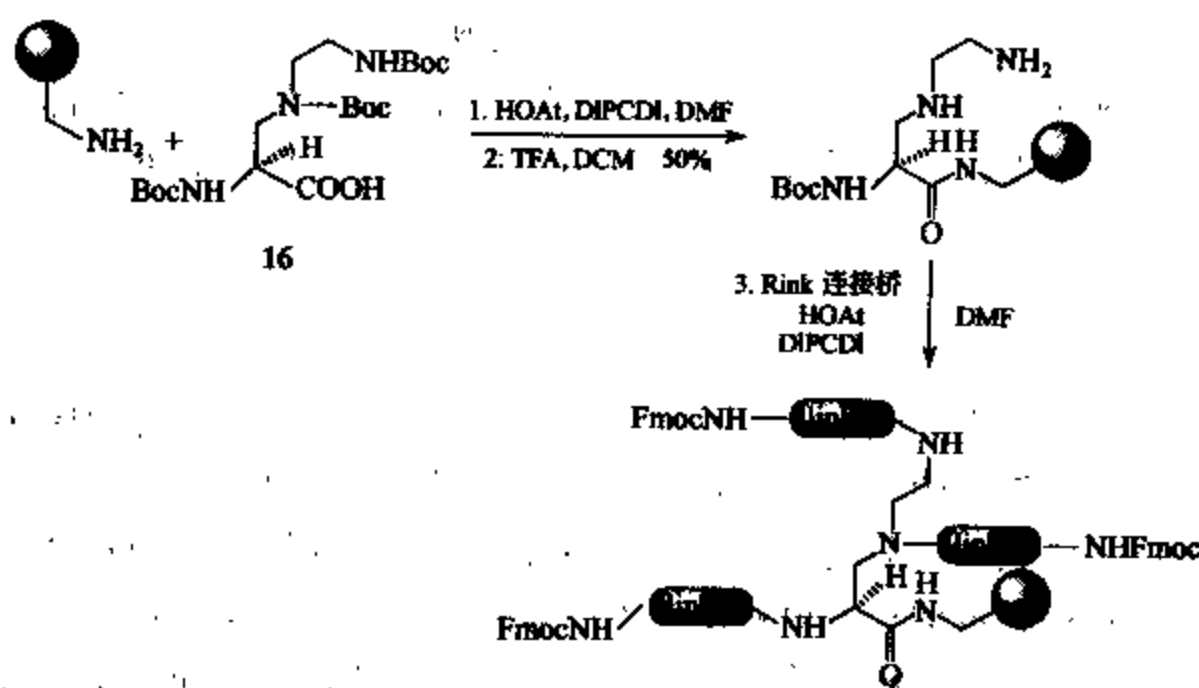
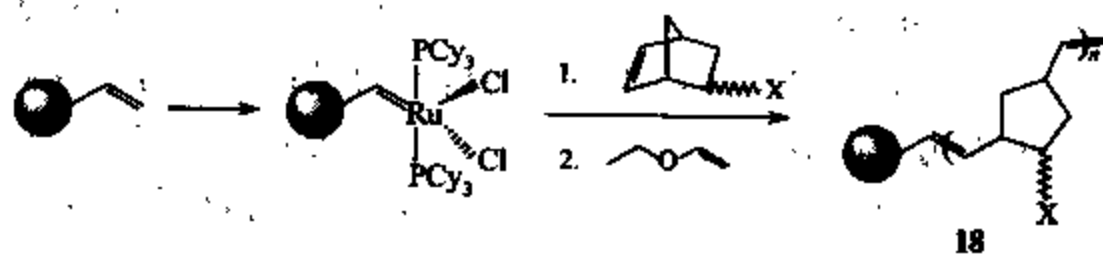
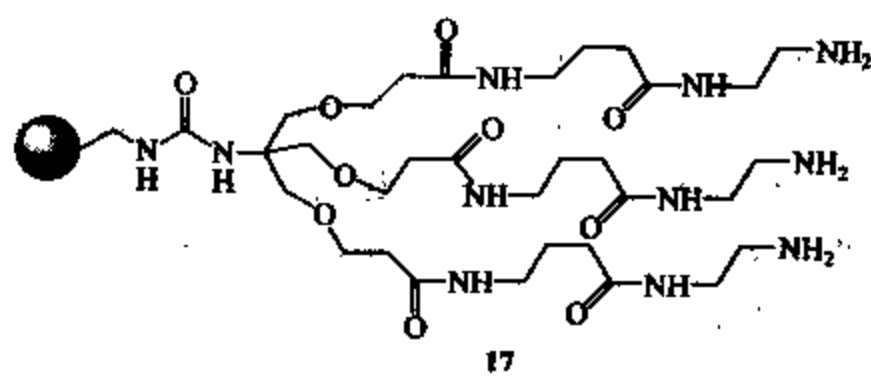


图 9-2 使用天然赖氨酸衍生的具有多个氨基连接位点的化合物

随后, Fromont 和 Bradley 于 2000 年设计了一种对称结构的树枝状接枝 PS 树脂 (17)<sup>[45]</sup>。这种树脂平均每个小球的负载量为 200 nmol, 负载量约为 0.8 mmol/g。

c. ROMPGel: 开环烯烃复分解聚合物 (ring opening metathesis polymer) Barrett 等人创造性地将开环烯烃复分解反应应用于聚合反应, 得到一类具有全新结构的 PS 嫁接树脂 [式 (9-1)]<sup>[46]</sup>。他们先将 Grubbs 催化剂固载于微孔交联聚苯乙烯树脂上, 随后与过量的取代降冰片烯进行开环复分解, 得到产物高分子。由于每个单体上都可以引入用于连接的活性基团, 所以其负载量相对较高, 大约在 3 mmol/g 左右, 但是它的溶胀性能并不很好, 如 ROMPGEL 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的溶胀系数 (树脂在某溶剂中的体积与干态体积的比值) 约为 2.2 (0.5~1.1), 而 Merrifield 树脂在相同溶剂中的溶胀系数为 8.3, TentaGel 为 6.3, 这说明 ROMPGEL 的性能仍有待改进。



(9-1)

## 9.2.2 组合合成中的可溶性高分子载体 (soluble polymer supports for combinatorial synthesis)

### 9.2.2.1 可溶性高分子载体

固相合成相对于传统的溶液合成具有很多的优势,如分离方便、易于自动化等等。但是它却有着许多不可忽视的缺点:首先,由于非均相的反应体系,使得许多在溶液中广泛应用且十分高效的有机反应不能应用于固相合成。其次,反应会呈现出非线性的动力学效应。再次,在大多数情况下,人们很难像传统的液相合成那样,对反应进程以及固载化产物纯度进行严格的评价。针对这些问题,人们不禁要想:能不能设计出一种策略,使得固相合成既可以免去繁琐的后处理步骤,又可以克服掉自身的缺点呢?

可溶性高分子载体的产生在传统的溶液合成与固相合成间架起了一座桥梁,它使得有机反应既能在均相体系中进行,又可以保证分离纯化上一定的方便。而可溶性高分子载体的研究也在近年来逐渐兴起。

### 9.2.2.2 有关可溶性高分子载体的一些基本问题

可溶性高分子载体毕竟不同于前面讨论的固相载体,载体与溶剂更加密切的联系也预示着其物理性质将会发生较大的改变,在这里也有一些问题值得讨论。

(1) 可溶性高分子载体的分离 首先是产品分离纯化的问题。与固相合成类似,在可溶性高分子载体上进行的合成同样需要从反应液中分离出载体,但是其均相的反应体系决定了其产品的纯化过程不可能像固相载体那样仅需几步过滤和洗涤的操作。基于可溶性高分子的物理特性,组合化学家们设计出了各种不同的方法用于这种载体的分离。而沉淀法 (precipitation) 和重结晶法 (recrystallization) 是最简单也是最常用的方法。沉淀法通常在反应所得的单相混合液中加入可以诱导载体沉淀的溶剂 (如极性差别较大的溶剂) 来达到沉淀载体的目的。另外,由于一些高分子具有容易结晶的性质 (如线性聚乙二醇),选用合适的条件进行重结晶,也可以分离得到固载在高分子上的产物。除了这两种方法之外,透析法、离心分离法、凝胶渗透色谱法和吸附色谱法等也可应用于可溶性载体的分离。

尽管这些手段已经可以比较有效地解决可溶性载体分离的问题,但要真正广泛地应用于有机合成中却仍然有两个瓶颈需要突破:分离的产率和纯度。

需要指出的是,上述的这些分离方法,包括固相合成中的过滤洗涤,都仅限于反应体系中可溶性杂质的去除,换句话说,这些操作只能除去存在于溶液中的小分子副产物或过量的原料,能除去可能存在的固载在高分子上的某些杂质。同样也是困扰固相合成的一个问题,是在多步合成中,某些副产物或杂质在一步反应中固载在载体上而不能被除去,可能会严重影响产品的纯度和产率。对于组合合成来说,不可能通过改进分离方法的手段而得到解决,这就要求化学家们通过不断优化应用在合成中的各种反应,得到尽可能少的副产品和尽可能高的转化率。

(2) 可溶解能力 (solubilizing power) 与负载量 另一个值得讨论的基本问题就是可溶性高分子的可溶解能力与负载量之间的矛盾。可溶解能力描述的是可溶性高分子载体在反应介质中保持均相状态的能力,固载化的底物不溶于反应溶剂时,此值就显得尤为重要。基于可溶性高分子载体的合成,要求尽量保持均相的反应环境,可溶解能力越大越好。从另外一个角度来讲,可溶解能力又是与负载量密切相关的,负载量越大,高分子-底物的联合体就

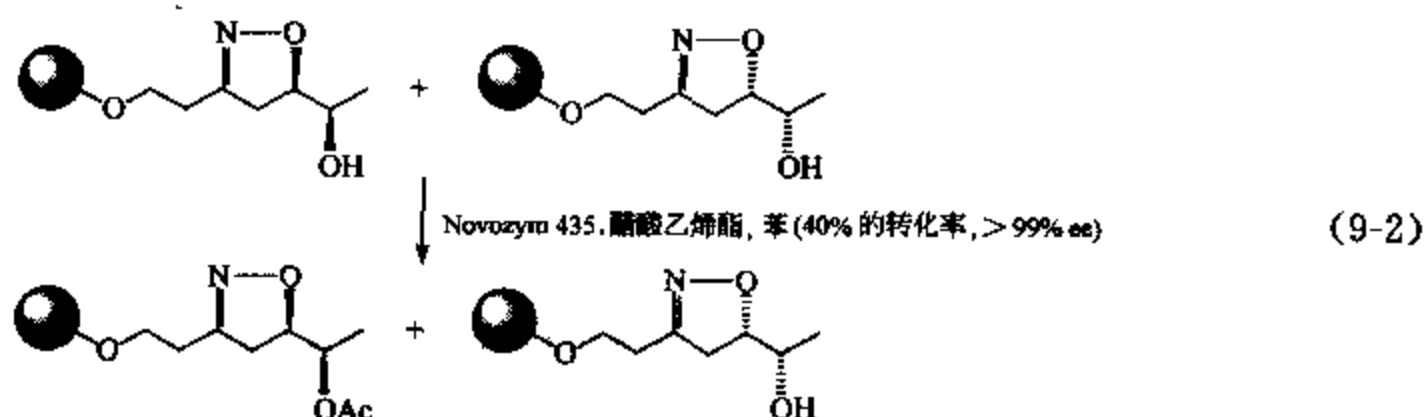
越表现出类似底物的溶解特性,底物在介质中溶解性不好时就会降低其可溶解能力。在实际合成中应尽量使用一个合适的上载量,使反应的产率和溶液动力学特征得到保证。

### 9.2.2.3 可溶性高分子载体的发展

可溶性载体的概念早在1971年就已经被提出,并实际应用于多肽合成<sup>[47]</sup>。但真正基于可溶性高分子载体的小分子有机合成研究却直到20世纪90年代才开始,Scripps研究所的Kim D Janda在这个领域中的杰出贡献开创了一种全新的组合合成模式。

(1) 线性聚乙二醇类可溶性载体 1995年,Janda等人首先报道了使用线性的,羟基甲基化的线性聚乙二醇(MeO-PEG)作为可溶性载体,完成了一个五肽库和一个简单小分子库(苯磺酰胺类)的合成(PNAS 1995 92 6419)。实际上,应用于多肽合成的可溶性载体也是这类线性聚乙二醇。它们仅可溶于大多数有机溶剂,化学稳定性高。重要的是,它们可以在一些非极性溶剂(如乙醚、正己烷、叔丁基甲醚等)中沉淀析出,为其分离创造了有利的条件。

PEG类载体的另一个优点是:酶促反应都可以作用于PEG固载化的底物,由其长链的亲水性以及线性的拓扑结构所决定,也是传统的聚苯乙烯类载体所不具备的。Janda小组在2000年成功地将固载化的乙酰化酶试剂Novozym 435应用于以PEG为载体的天然产物bryostatin中C21~C27片段的合成,一对对映异构体中的一个选择性地乙酰化,体现了其优势所在[式(9-2)]<sup>[48]</sup>。

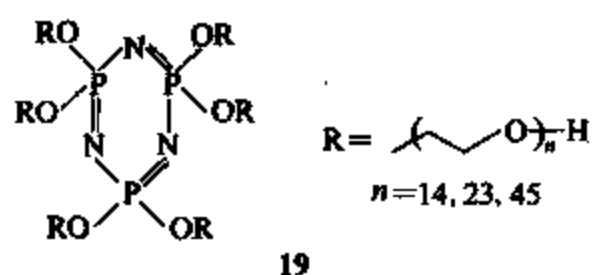


但是,由于每个分子中只含有一个羟基,MeO-PEG的负载量很低,尽管两个端基均为羟基的PEG理论上应当有两倍于MeO-PEG的负载量,值也仍然不超过0.5mmol/g。此缺点不仅仅影响到线性PEG的应用范围,由于谱图的信噪比很低,使得对产物的鉴定分析变得十分困难,此缺陷也很大程度上限制了PEG类可溶性载体的应用。

(2) 具有特殊拓扑结构可溶性载体 为了改进线性聚乙二醇载体负载量较低的缺点,具有树枝状结构的聚酯类(Polyester)和聚醚类(polyether)载体被设计并应用于合成之中。如Haag等人在2002年报道的可直接用于羰基类化合物固载的聚醚类载体<sup>[49]</sup>,以及Ellman报道的聚酯类载体,其分离过程可以通过透析法来实现<sup>[50]</sup>。

这些载体的负载量可达3.5mmol/g,但是,其繁琐的制备过程(为达到可透析的水平,其相对分子质量至少应超过1500)和在树梢端可能存在的位点-位点相互作用限制了其广泛应用。

最近,Janda小组设计了一类可溶性的隐形星状高分子(stealth star polymers)19作为合成载体,将传统线性PEG的负载量提高到1mmol/g左右<sup>[51]</sup>。此外,这种星形高分子具有很好的化学稳定性,而且由于母核结构中不含有碳、氢原子,所以其NMR谱中表现出十



分类似线性 PEG 的特性, 排除了杂峰的干扰, 更有利于产物以及中间体的分析鉴定。

(3) 线性聚苯乙烯类可溶性载体 线性非交联聚苯乙烯 (non-crosslinked polystyrene, NCPS) 作为载体曾经被应用于固载化的多肽合成中<sup>[52]</sup>。1997 年, Janda 在其综述中提出了 NCPS 可溶性有机合成载体的可能性, 随后不久, 他们的小组报道了使用 NCPS 与 Ellman 的二氢吡喃连接桥配合, 成功实现了天然产物——甲酯化前列腺素 (prostaglandin E2 methyl ester) 中三个关键片段的偶联, 并最终得到这种哺乳动物体内广泛存在的非蛋白类小分子, 同时也将大大加快其类似物合成的速度和效率 (图 9-3)<sup>[53]</sup>。

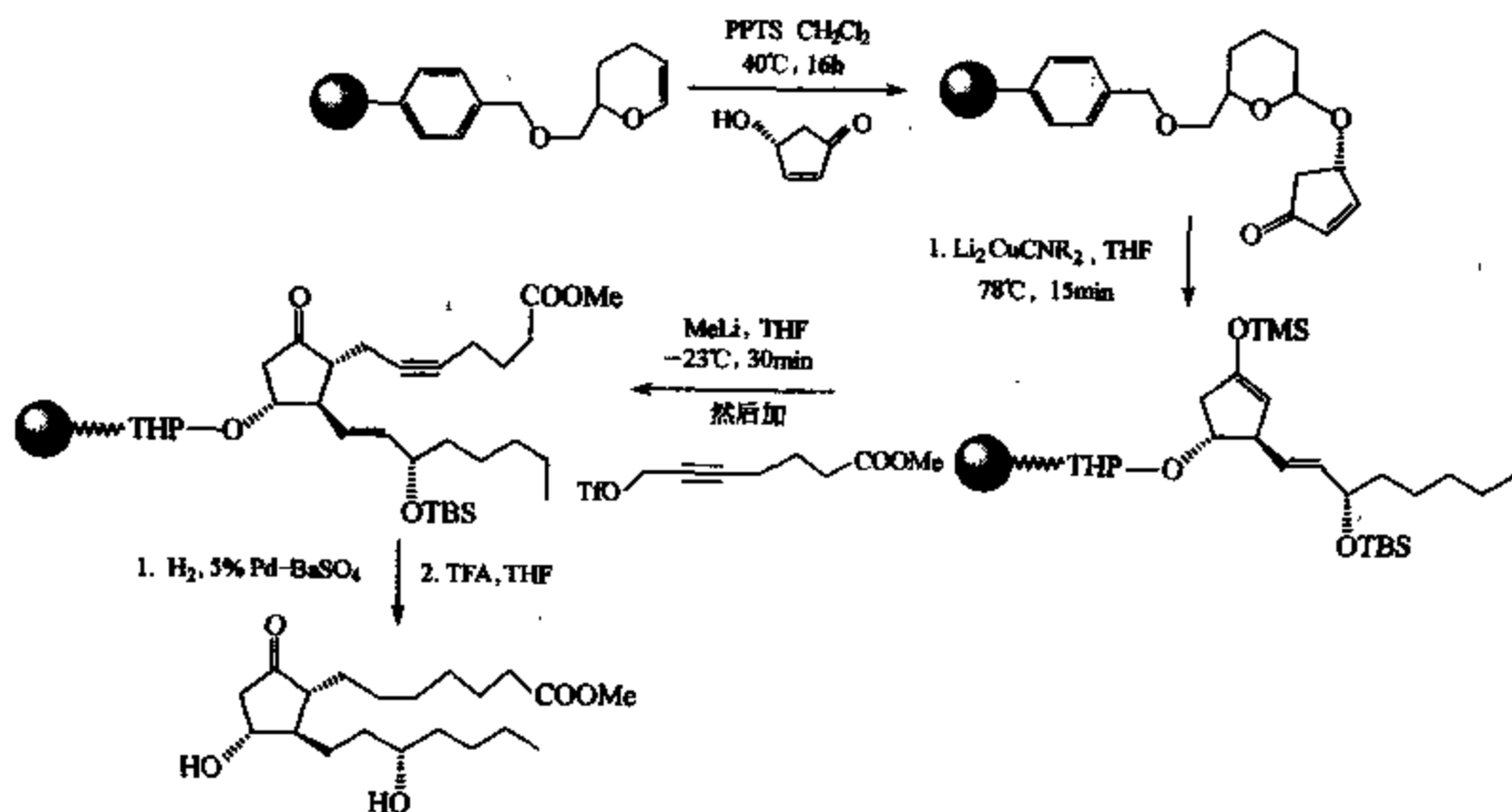


图 9-3 甲酯化前列腺素的合成

在合成中使用的 NCPS 是苯乙烯与对氯甲基苯乙烯 (3%, 摩尔分数) 在 AIBN 的引发下在苯中聚合得到的, 其负载量约为 0.3 mmol/g。从这个角度来说, 通过调节对氯甲基苯乙烯在聚合底物中的含量, 这种载体的负载量在一定程度上是可以人为控制的。另外, 由于这种载体是由十分廉价的底物制得, 所以也十分具有应用前景。但是可以想到, 当这种载体应用于可溶性载体上的有机合成时, 尤其是在合成含有苯环结构的化合物时, 其载体本身可能会给反应中间体的结构鉴定带来一定的难度。如在 NMR 谱图上产物苯环上的质子 (或碳原子) 很可能被 NCPS 苯环上的大峰所淹没。另一个需要解决的问题是: 当溶液中 NCPS 的浓度很高或在低温时, 整个反应体系将变得十分黏稠, 给分离带来许多不便。而下文提到的交联聚苯乙烯 (MicroGel) 的出现为解决这些问题提供了一种途径。

(4) 其他可溶性载体 除去以上介绍的各种可溶性高分子载体, ROMP 和 MicroGel 也是近年来出现并得到广泛关注的固载化高分子。在这里将对这两类载体的特性以及应用作一简单介绍。

a. MicroGel 根据 Wulff 等人的定义, MicroGel 是指“在合适的溶剂中形成稳定溶液的分子内交联的高分子”<sup>[54]</sup>, 或者说是一种以高分子为溶质的溶胶。这种 MicroGel 可以通过在表面活性剂存在的条件下聚合生成, 也可以通过低浓度的溶液聚合来实现。由于胶体特

殊的物理性质, MicroGel 具有很多可贵的优点, 如在高浓度或低温下也保持很低的黏性, 可以使用 NMR 对反应进行实时监测等等<sup>[55]</sup>。Janda 小组讨论了交联聚苯乙烯 (MicroGel) 的制备条件及其应用于钉卡宾催化的 N-H 键插入反应的实例<sup>[56]</sup>。

b. ROMP 类载体 前文中已提到使用降冰片烯的衍生物进行开环烯烃复分解反应 (ring opening olefin metathesis) 聚合, 得到 ROMP (ring opening metathesis polymers) 与聚苯乙烯的接枝高分子。而线性的 ROMP 本身也可以作为可溶性载体应用于 LPOS (溶液相有机合成) 中。

### 9.2.3 组合合成中的连接桥 (linkers for combinatorial chemistry)

#### 9.2.3.1 概述

连接桥 (linkers) 是一种双官能团分子, 用于将一种化合物与固相或可溶性载体相连接。连接桥的作用决定了其特有的化学性质, 归纳起来主要有列三点: 连接桥的连接过程必须是可逆的, 这不仅要求用于连接的部分具有一定的活性, 可以与待固载化的试剂进行偶联, 而且要求这种连接对特定的切除条件具有敏感性。连接桥的连接过程必须是专一的。连接桥的连接必须是相对稳定的。

除了这些基本的性质, 有时候还要求连接桥具有一些特殊的性质, 譬如为了满足组合合成中检测产品的需要而设计出的带有一定光学性质的连接桥, 另外有的连接桥还可以诱导立体选择性等等。

#### 9.2.3.2 连接桥的分类

根据不同的分类标准, 连接桥可以有不同的分类方法:

按照切除策略来分, 可分为“安全捕捉”连接桥 (safety catch linkers)、环化切除连接桥 (cyclization-cleavage linkers)、分裂切除连接桥 (fragmentation/ cycloreversion-cleavage linkers)、无痕连接桥 (traceless linkers)、单导向连接桥 (monofunctional linkers)、多导向连接桥 (multidirectional linkers)。

按照切除的反应类型来分, 可分为亲电取代、亲核取代、光解、金属参与切除、氧化还原切除等反应类型。

按照连接基团的化学结构来分, 可分为苄基类、烯丙基类、缩醛 (酮) 类等。

按照连接桥与载体之间的关系来分, 可以分为整体连接 (integral linkers) 和非整体连接 (nonintegral linkers)<sup>[57]</sup>。

另外, 还可以按照对不同的官能团的连接来进行分类。

鉴于对合成的指导意义, 这里将主要以第二种方法对近年来出现的连接桥作一小结。另外, 在下面的篇幅中将主要从应用的角度来讨论近几年来 (1996 年至今) 出现的实例, 有关早期连接桥的发展, 请读者参考相关文献。

#### 9.2.3.3 近年来发展的连接桥

(1) 亲电切除的连接桥 在亲电切除的连接桥中, 以质子 ( $H^+$ ) 为亲电试剂的酸可切除类连接桥 (acid cleavable linkers) 是应用最为广泛、数量最为庞大的一类连接桥。实际上, Merrifield 在其首创的固相多肽合成中使用的氯甲基化的交联聚苯乙烯就可以视为这类



连接桥的雏形<sup>[3]</sup>。从另一个角度来说, Merrifield 也开创了苄基类连接桥这一全新领域的发展。

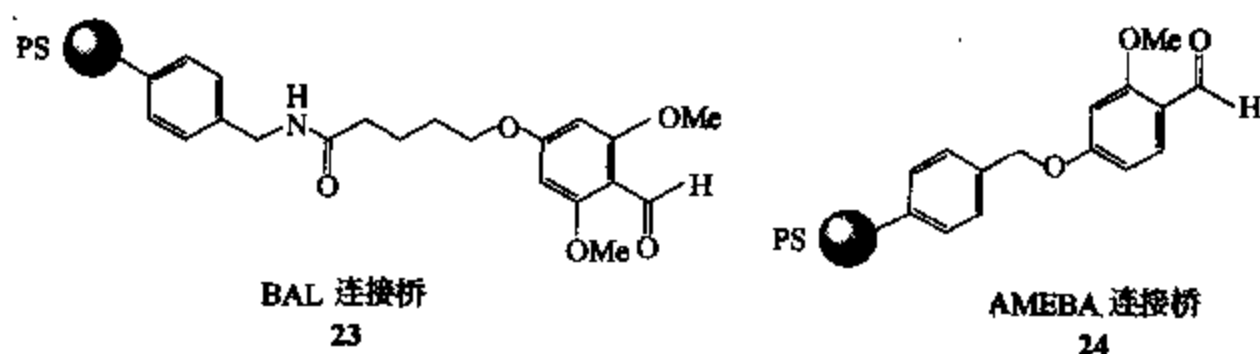
a. 苄基类连接桥 苄基类连接桥通常用于羧酸类、醇类、胺类、酰胺类、酯类以及硫醇类化合物的固载化, 通过这些物质在碱的作用下对 Merrifield 树脂苄位碳的亲核进攻, 形成在大多数条件下稳定, 而只对酸敏感的苄基碳氧、碳氮以及碳硫键, 达到负载的目的; 而在酸切除时的中间产物——苄位碳正离子的相对稳定性决定了切除时所使用的酸的强弱。

① Wang 类连接桥 苄基类连接桥首先被 Wang 等人发展, 并用于合成羧酸类物质的固载化。著名的 Wang 连接桥 (20) 是早期发展的一类真正意义上的连接分子, 用于 Fmoc 保护的多肽合成策略, 同时也被应用于 SPOS 羧酸类、醇类物质的连接。随后, 基于 Wang 连接桥的改进一直在进行, 这包括增强其与交联聚苯乙烯载体连接的稳定性 (PAM、PAL) 及其酸敏感性的调控 (SASRIN)。



② BAL 类连接桥 虽然最早是为 SPPS 中羧酸的固载化而设计, 苄基类连接桥在近年来还是更多地被用于 SPOS 中的酰胺类化合物的合成。其中主要的一种连接策略是通过苯甲醛类片断与一级胺进行还原氨化, 所得的二级胺再进行酰化, 得到固载化的酰胺类化合物, 然后通过强酸催化下苄位的碳-氮键切除得到酰胺类分子。BAL (backbone amide linker, 骨架酰胺连接桥) 是 Jensen 和 Barany 等人发展的一类连接桥<sup>[58]</sup>, 主要用于子酰胺键以及碳端有特殊修饰的多肽的合成, 在室温下使用 19:1 的三氟乙酸 (TFA) / 水可以选择性地将苄位的碳氮键切除, 从而达到分离产品的目的。从这以后, 一系列具有单烷氧基 (AMEBA、MALDRE、AHB)、双烷氧基 (HAL、extended HAL)、alkoxyhydroxylbenzyl 等类似结构的 BAL 陆续出现, 并应用于小分子的酰胺、芳香胺、嘌呤以及氮杂环类有机小分子的合成<sup>[59]</sup>。

最近, Ley 与其合作者使用碳-13 标记的 BAL 连接桥, 辅以凝胶相核磁共振技术 (Gel phase NMR) 来检测固相反应的进程<sup>[60]</sup>。Boas 和 Jensen 等人改进了传统 BAL, 将醛基对位固载化的烷基长链放到了邻位, 尽管这种结构在性质上比传统的 BAL 连接桥并没有显著的改善, 但是在其文中提到的一种全新的切除体系 [TFA-PhOH-H<sub>2</sub>O-*i*-Pr<sub>3</sub>SiH (88:5:5:2)] 却提高了原有的切除效率 (82%~>95%)<sup>[61]</sup>。



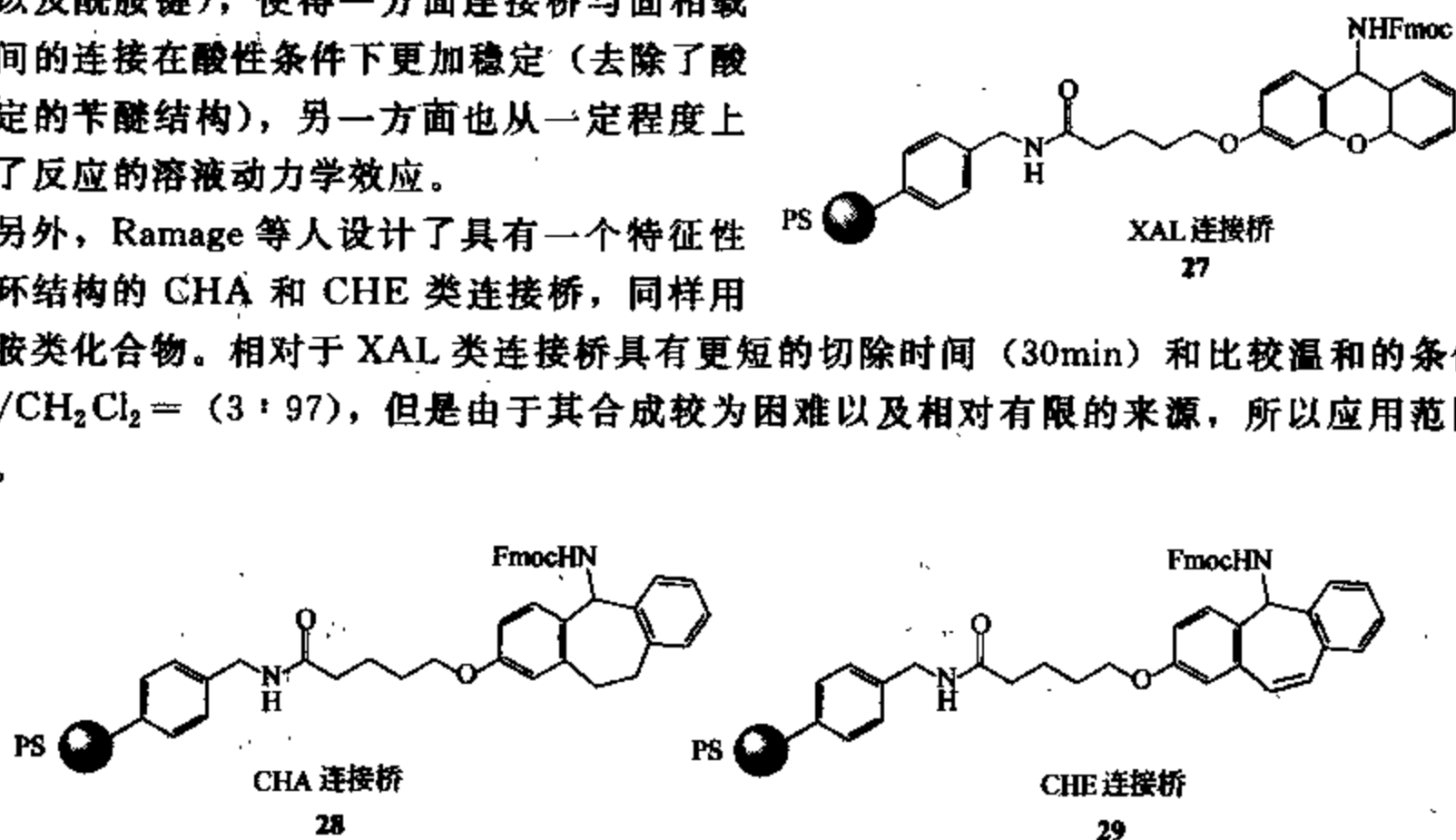
③ 二苯甲基类连接桥 Rink 连接桥是现在广泛使用的用于一级酰胺类、酸类合成的

连接桥, 由于第二个芳环的引入, 使得切除反应中产生的碳正离子中间体进一步被稳定, 因此切除条件相当温和 ( $10\%$  AcOH/DCM,  $20^\circ\text{C}$ ,  $1.5\text{h}$ )。Sieber 连接桥也是早期设计的一类应用于 SPPS 的连接桥, 由于这种连接桥的刚性骨架, 所以亲电试剂在对其形成的亚胺进攻时会比 Rink 连接桥具有更小的空间位阻, 因此也被应用于 SPOS 中二级酰胺的合成。

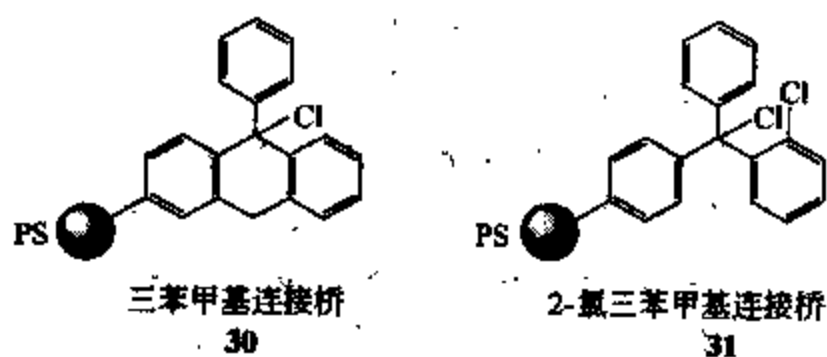


Barany 小组 1996 年报道了其设计的 XAL 类连接桥 27, 用于酰胺类化合物的合成。这种连接桥的设计实际上是 Sieber XAN 连接桥的改进, 由于使用了类似 PAL 的结构 (长链烷烃以及酰胺键); 使得一方面连接桥与固相载体之间的连接在酸性条件下更加稳定 (去除了酸不稳定的苄醚结构), 另一方面也从一定程度上增强了反应的溶液动力学效应。

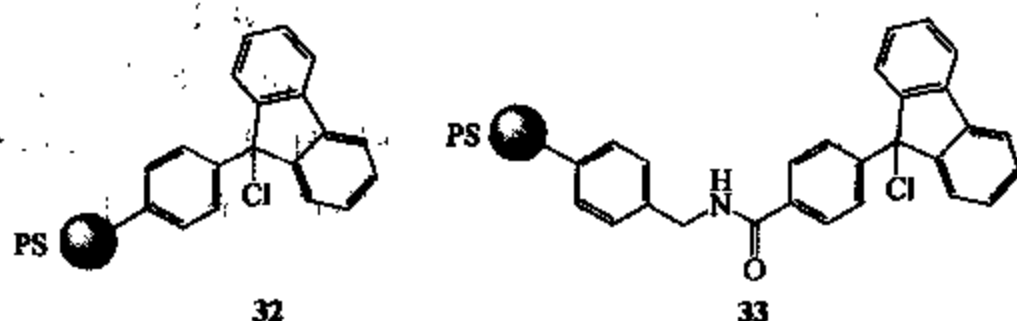
另外, Ramage 等人设计了一个特征性七元环结构的 CHA 和 CHE 类连接桥, 同样用于酰胺类化合物。相对于 XAL 类连接桥具有更短的切除时间 ( $30\text{min}$ ) 和比较温和的条件  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = (3:97)$ , 但是由于其合成较为困难以及相对有限的来源, 所以应用范围很小。



④ 三苯甲基类连接桥 (trityl linkers) 三苯甲基类连接桥最早是由 Lanzoff 等人发展起来的, 由于三苯甲基碳正离子的特殊稳定性, 所以这种连接桥对酸十分敏感, 甚至在多肽合成中加入的 HOBT 也会使得其与底物的连接发生部分断裂。Barlos 通过在邻位引入一个氯原子, 减弱了其酸敏感性, 但在合成中仍需要少量的碱 (如 DIPEA 等) 来防止底物或中间产物从载体上脱除。

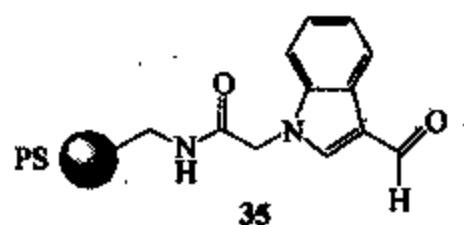
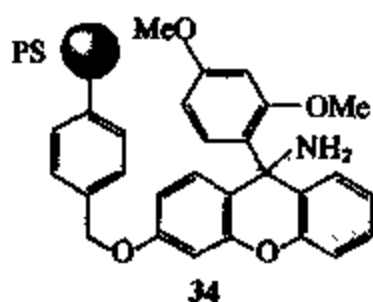


1998 年, Bleicher 与 Wareing 报道了一种全新结构的三苯甲基类连接桥 (32, 33), 它将两个苯基以平面性更好的茚基代替, 增大了共轭体系, 进一步减弱了三苯甲基正离子的稳定性, 使其至少需要  $20\%$  的 TFA 才能将产物切下<sup>[62]</sup>。



Voelter 等人结合了 Sieber 连接桥与三苯甲基类连接桥结构上的特点,设计了一类新的连接分子 (34),并最初应用于 Fmoc 保护的 SPPS。这种新的连接桥由于更强的酸敏感性,相对 XAL (30min, 1% TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 具有更快的切除速度 (1% TFA-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10min),但其更大的空间位阻却可能成为合成中一个潜在的问题<sup>[63]</sup>。

⑤ 其他苄基类连接桥 前面介绍的基于各种基本连接桥的改进一般都是通过在该连接桥上引入一个新的官能团,调节其电子效应和空间效应而达到的。而美国辉瑞制药 (Pfizer Pharmaceuticals) 的 Este 等人通过对苄基类连接桥基本结构的改变——将苯环换为更富电子的吡啶环——设计了一类全新的连接分子 (35),由于从切除机理上十分类似于苄基类连接桥,所以也归于这一类中<sup>[64]</sup>。这种吡啶类连接桥可以被用于含氮,尤其是酰胺类、磺酰胺类、尿素类以及胍类、苯胺类化合物的合成,其典型的切除条件为 2%~5% TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4h),十分温和。



通过以上的讨论可以看到,酸切除的苄基类连接桥具有很多优点,如制备方便 (可以通过简单的有机反应进行合成,与载体的连接一般也并不困难),连接在一定条件下十分稳定 (只在特定的酸性条件下断开),产品切除方便 (TFA 和 DCM 等有机溶剂可以轻易除去),等等。但它的许多缺陷 (如酸不稳定性、烷基化副反应等) 却限制了其应用范围,同时这些缺陷也是人们改进其性质的主要目标和靶点。

b. 缩醛 (酮) 类连接桥 苄基连接桥虽然是发展最早的一类连接桥,但其应用范围毕竟还是有限的。羰基类化合物,尤其是醛酮类化合物的固载化合成很少可以通过这类连接桥而完成。由于缩醛 (酮) 类在传统的溶液合成中经常用于保护羟基或羰基类化合物,所以人们很容易想到将这种方法使用到 SPOS/LPOS 中来,用于醛酮类化合物以及醇类、硫醇类的固载化与合成。

#### ① 单羟基化合物的固载

A. THP 类连接桥 四氢吡喃 (THP) 是溶液合成中常用的羟基保护基团,而这类连接桥也是最早使用的一类缩醛类连接桥,它最早是由 Thompson 和 Ellman 设计的,其目的是为了保护和具有较大空间位阻的二级醇,并建立一个在碱性反应环境下稳定的连接<sup>[65]</sup>。其负载是通过底物与带有这种连接桥的载体在催化量的 PPTS 作用下反应较长时间而得。切除反应一般使用三氟乙酸溶液,然而,为了避免醇羟基与三氟乙酸发生酯化反应,有时也使用 PPTS/BuOH/DCE、氢氟酸或对甲苯磺酸的二氯甲烷溶液作为切除体系<sup>[66]</sup>。

Janda 等人将这种 THP 连接桥应用到了实际的合成中, 正如前文所述, 在可溶性非交联聚苯乙烯载体上引入这种连接桥, 实现了前列腺素  $E_2$  甲酯 (prostaglandin  $E_2$  methyl ester) 三个关键片断的连接<sup>[53]</sup>。

中国科学院上海有机化学研究所的麻生明等人将 (碘代苯基) 脂肪醇类通过 THP 连接桥固载在树脂上, 随后在四 (三苯基膦) 钯的催化下与丙二烯酸类化合物进行偶联, 同时关环形成了不饱和内酯环 (图 9-4)<sup>[67]</sup>。

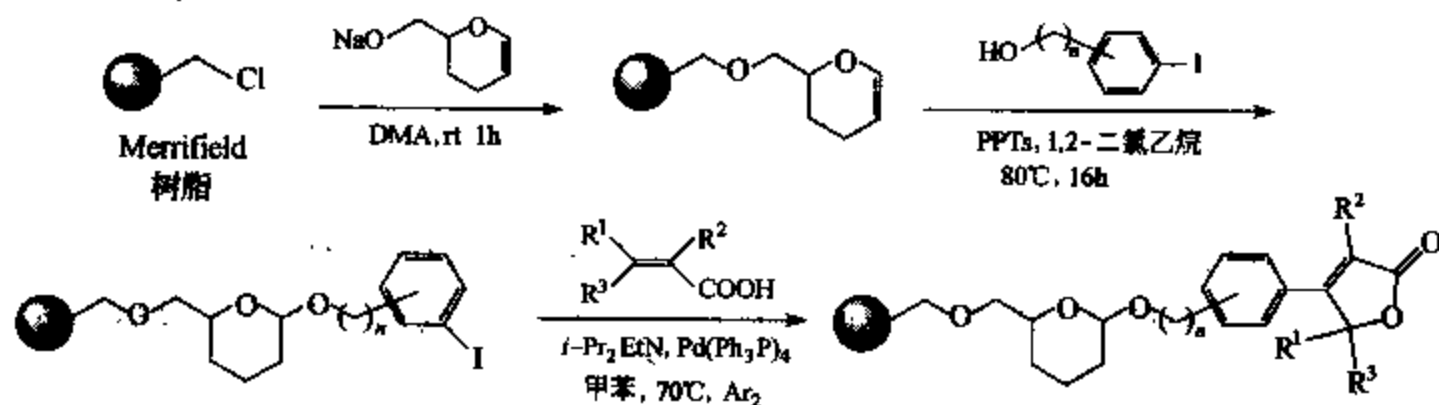
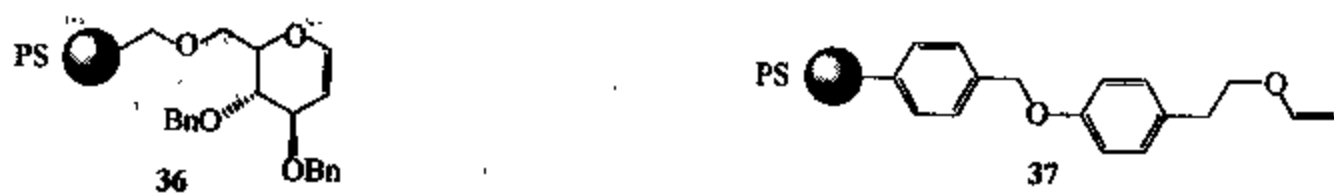


图 9-4 不饱和内酯环的形成

最近 Dahl 和 Finney 报道了一种新的 THP 类连接分子 (36), 它可以由葡萄糖的衍生物——葡萄糖糖 (glucal) 通过两步简单的反应来制备, 并可以成功地固载一级、二级和三级醇类化合物, 得到了较好的产率 (70%~92%)。其负载使用缩醛 (酮) 类连接桥常用的 PPTS/DCE 体系, 而产物的脱除使用的是 10% 的 TFA 在 DCM/MeOH=9/1 的混合溶液。由于相对便宜的原料来源, 所以十分具有应用前景。

B. 烯丙醚类连接桥 Sung-eun Yoo 的小组于 2000 年报道了一类全新的烯丙醚类连接桥 (37), 从连接上来说仍然属于缩酮类连接桥<sup>[68]</sup>。Yoo 等人将一系列具有羟基结构的溴代芳基化合物通过这种连接桥固载在 Merrifield 树脂上, 并与芳基硼酸类化合物进行了钯催化的 Suzuki 偶联, 得到了较好的产率 (60%~70%)。另外, 这种连接桥还可以其他原子 (如氮) 反应生成混合缩酮 (mixed acetals), 从而固载化如咪唑类、四唑类化合物。其负载是通过与 THP 连接桥类似的 TFA 或 PPTS 为催化剂而实现, 而负载的树脂在 3% HCl/MeOH 中 5h 即可将固载化的底物脱除。

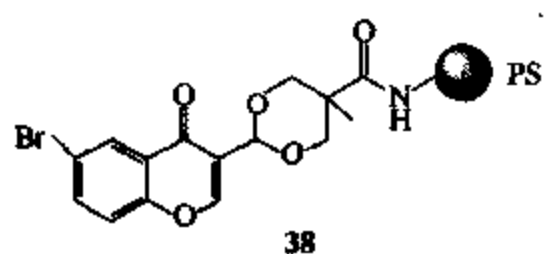


② 双羟基化合物的固载 邻二羟基类化合物和 1,3-二羟基类化合物在传统的溶液合成中通常使用酮类 (如丙酮) 来进行保护, 而在 SPOS/LPOS 中仍然可以使用这种方法对这类化合物进行固载化。很容易想到, 这通过将羟基 Wang 连接桥氧化成醛, 再与这些二羟基类化合物缩合即可实现, 而实际上这种形式的连接桥也被设计并应用于实际的合成中。

③ 羰基化合物的固载 既然羰基类化合物可以作为连接桥来固载双羟基类化合物, 那么能否将双羟基化合物作为连接桥用来固载羰基化合物呢? 答案是肯定的, 实际上, Lenzoff 早在组合化学发展的初期就提出了邻二醇类作为连接桥固载羰基 (尤其是醛) 类化合物的概念<sup>[69]</sup>。

最近, Snieckus 等人使用邻二醇类连接桥固载了溴代芳醛类化合物, 并与其他芳基以及

杂芳基的硼酸衍生物进行了固相上的 Suzuki 偶联反应, 得到了很好的收率<sup>[70]</sup>。Metz 等人使用商业上易得的 DMPA [2, 2-bis(hydroxymethyl) propionic acid] 作为连接分子, 通过 Preloading 策略, 实现了一系列醛类化合物的连接<sup>[71]</sup>。而这也为这类连接桥提供了一个相对可靠的来源。



硫缩醛(酮)类化合物同样可以应用于醛酮类物质的固载化, 但是由于其难闻的气味, 所以长期被人们所回避。但是从理论和实践上来说, 这类连接仍然是醛酮类化合物固载化的一种可行的手段。1998 年, Bertini 等人率先报道了这类连接桥<sup>[72]</sup>, 他们通过将 Merrifield 树脂与丙二酸酯偶联、还原、磺酰化、聚合, 经过 6 步反应得到这种二硫醇类连接分子(图 9-5)。过量的树脂与待固载化的醛酮在三氟化硼-乙醚的催化下, 在 0℃ 的氯仿中 2h, 随后加入丙酮反应掉过量的二硫醇基团即可实现固载。Bertini 随后通过缩醛羰基碳的烷基化反应, 证明了这种连接对亲核试剂(如正丁基锂)的稳定性, 同时也提供了一种多样性导向的“醛→酮”的转换方法<sup>[73]</sup>。

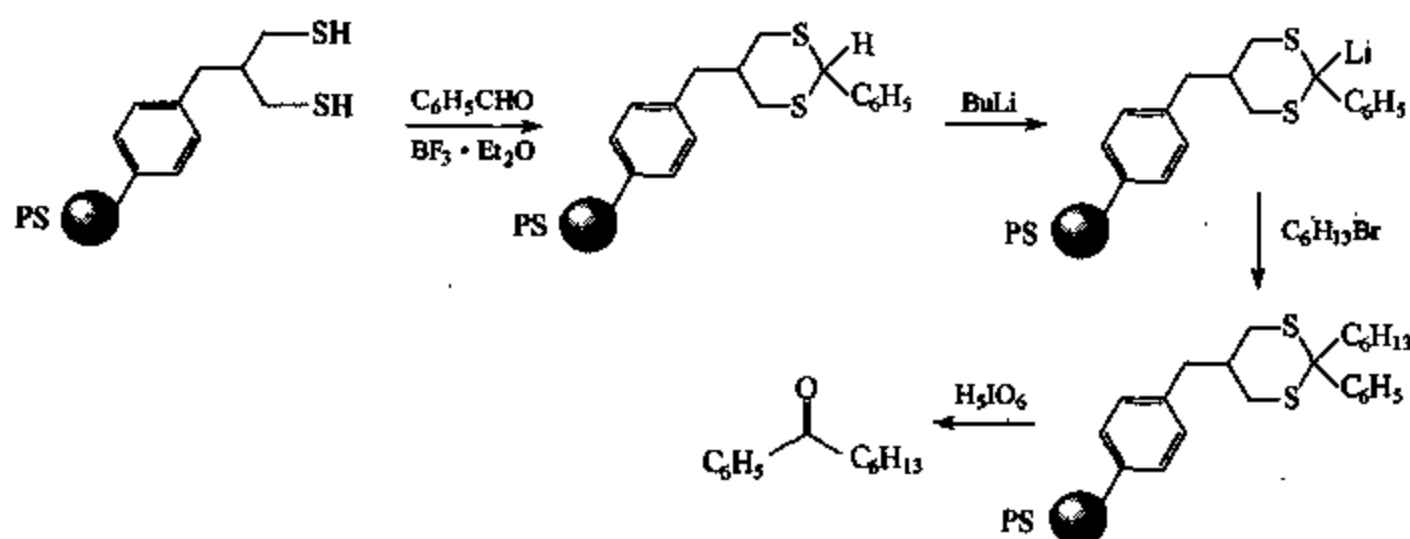


图 9-5 硫缩醛(酮)类化合物应用于醛酮类物质的固载化

Huwe 与 Künzer 同时设计了另一种硫缩醛(酮)类连接桥。它是通过商业上易得的(±)-α-硫辛酸还原形成二硫醇后与底物缩合, 形成 Preloaded 连接桥, 然后与胺甲基聚苯乙烯树脂进行缩合, 达到固载的目的(图 9-6)<sup>[74]</sup>。其切除一般是二(三氟乙酰基)碘苯(2.5equiv.) 在 DCM/EtOH/H<sub>2</sub>O (4.5/4.5/1) 的混合溶剂中与待切除的树脂室温下反应 30min 即可。Huwe 与 Künzer 将对溴苯乙酮以及对羟基苯乙酮固载后分别与不同的反应物进行了一系列 Suzuki 偶联以及 Mitsunobu 反应, 得到了较为满意的产率(29%~59%)。由于原料易得以及合成方便, 所以这种连接桥应该是对 Bertini 硫缩醛(酮)连接桥的一个很好的改进。

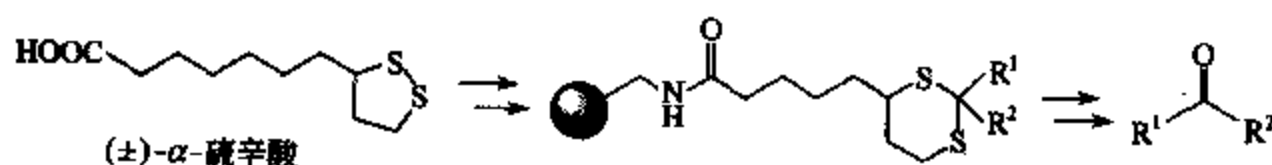


图 9-6 Huwe 与 Künzer 设计的硫缩醛(酮)类连接桥

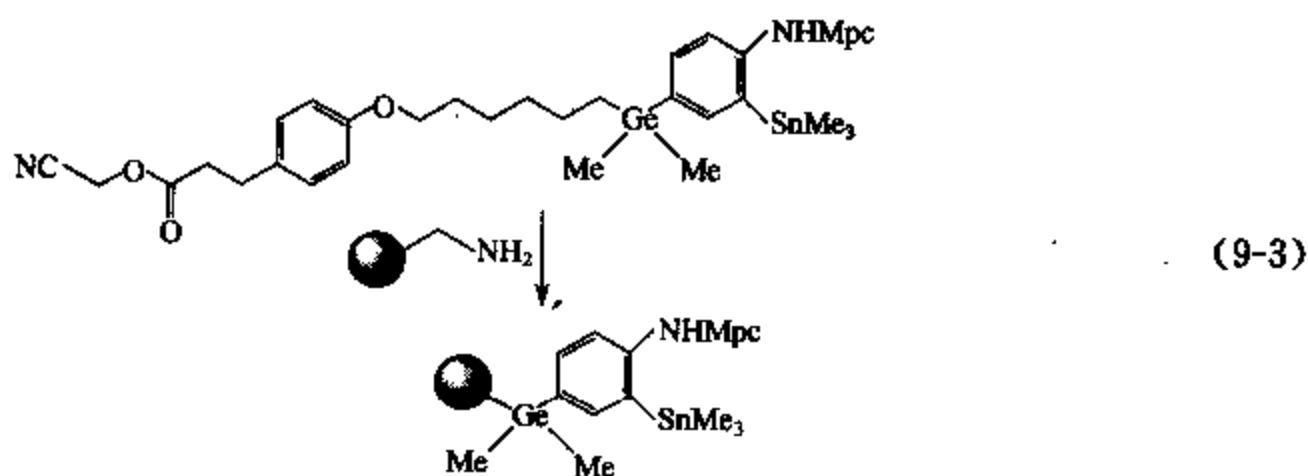
综上所述, 缩醛(酮)类连接桥的优点主要是它可以经受住碱性以及亲核试剂存在的环境。但需要指出的是, 由于形成缩醛(酮)反应的可逆性, 这种连接桥在负载时需要过量的醇或醛酮才能达到较好的产率, 而 Ellman 在率先引入这个概念时也使用了 5equiv. 的醇以使得反应完全。因此使用这类连接桥时经常使用 Preloading 的策略以保证负载反应进行完

全。而从另一个角度来说,当价钱较高或商业上不易得的醇或醛酮需要固载化时,是否使用这类连接桥无疑将是一个值得权衡的问题。

c. “无痕连接”与酸切除的硅、锗、锡类连接桥 Ellman 在对著名的苯并二氮杂革(1,4-benzodiazepine)类化合物库固相合成的拓展研究中率先设计并使用了酸切除的碳-硅类连接桥,用于芳基化合物的“无痕(traceless)”连接。所谓“无痕”,就是指在产物分子从连接桥上切除后,连接处没有可供连接的官能团留下,没有与连接桥连接过的痕迹。

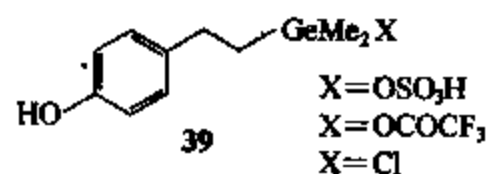
Ellman 最先使用的这类硅连接桥是经过 6 步反应合成的,最终通过酰胺键连接于 Merrifield 树脂上<sup>[75]</sup>,并以其为基础,成功地重现了苯并二氮杂革及其类似物组合库的合成。然而 Ellman 等人同时发现,尽管 TFA/二甲硫醚/水的切除体系对大多数的芳环都具有很好的效果,但对于像苯并二氮杂革中的苯环这样的缺电子芳环来说,这种硅-碳间的连接对普通的 TFA 体系十分不敏感,必须要通过 HF 才能够切断,而如此强的切除条件足以将产物中的某些键打开(如库中  $R^2$  为苄基的一类化合物有可能在脱除过程中同时脱掉苄基),所以很明显,这种连接桥必须经过改进才能够广泛地被应用于 SPOS/LPOS 中。

考虑到第四主族元素递增的  $\beta$  效应( $\beta$ -effect,金属通过超共轭作用稳定碳正离子中间体的效应),该效应越强,质子化去金属反应(protodemetalation)的活化能越低,反应速率越快<sup>[76]</sup>。Ellman 尝试在连接桥中使用锗代替硅增强连接的酸敏感性,以使其能够应用于常用的 TFA 切除体系中<sup>[77]</sup>。于是连接桥[式(9-3)]被合成并同样以苯并二氮杂革类化合物的合成为例进行了测试。令人满意的是,合成不仅得到了较好的产率,而且芳环碳与锗之间的连接在 60℃ 的纯 TFA (neat TFA) 中就可以切除,而在这个条件下  $R^2$  位为苄基的产物中并没有明显的苄基脱除。同时 Ellman 发现,这种连接还具有另外一个优点,即通过使用非质子的亲电试剂(如  $Br_2$ 、 $ICl$  等)切除时,可以在切除位点处引入一个新的基团(一般为卤原子),增加了化合物库的容量以及产物的多样性。而这也可以被认为是早期多导向性连接桥(multidirectional linkers)的一个成功实例。



最近,考虑到 Ellman 锗连接桥较为繁杂的合成步骤,Spivey 等人设计了一类新的锗连接桥(39)并将其应用于杂环类化合物 Pyrazole 组合库的合成。这种连接桥可以经过 4 步简单、高产率的反应合成,是一个很成功的改进<sup>[76]</sup>。

同样地,同属于第 14 族的锡类化合物也可以用于这类“无痕”连接。1998 年, Nicolaou 的小组报道了使用二正丁基-烯基锡类连接桥经过酸解得到非取代的烯烃的工作<sup>[77]</sup>, 同时, Nicolaou 在这篇文章中还提到,如果底物中含有一些活化的键(加碳-碘键、triflate 等),通过分子内的 Stille 偶联,可以实现环化切除的策略(cyclative cleavage strategy)。



d. 三氮烯 (triazene) 类连接臂 三氮烯类连接臂是近年来连接桥领域发展的一个亮点。由于重氮盐在传统的溶液合成中的巨大成功, 化学家们开始考虑如何将这类重要的合成中间体固载在载体上, 并应用于组合合成中。1998 年, Brase 小组开创了这一全新领域的研究, 他们报道了通过芳基重氮盐与固载化的二级胺形成稳定的三氮烯连接, 并在酸催化下实现重氮盐的重新释放的实验结果, 以此实现了连接臂的功能<sup>[78]</sup>。一年之后, Brase 等人使用了相反的连接策略, 通过固载化的芳胺重氮盐实现脂肪族二级胺的连接<sup>[79]</sup>。而这两类不同结构的连接臂也被分别命名为 T1 类和 T2 类。

由于 T1 类连接实际上是固载化的芳基重氮盐, 所以在切除步时或切除步后可以很容易地实现许多与重氮盐相关的官能团的转化与修饰。这种三氮烯类连接桥可以用于芳基化合物的无痕连接 (THF/超声波或三氯硅烷)、苯环上的亲核取代、重氮盐邻位的活化以及杂环化合物的合成。但其中最具有吸引力的应该是 Brase 提出的切除-偶联反应策略<sup>[80]</sup>。

## (2) 亲核切除的连接臂

a. 酯类、氨基甲酸酯类连接臂 除了醚键外, 底物与树脂间同样可以通过酯键以及酰胺键相连, 从而达到固载化的目的, 而这类连接可以通过碱或亲核试剂进行切除。大体上来说, 根据所需固载化底物的不同, 这类连接臂可以分为两类: 第一类通常用于醇类、胺类固载, 而第二类一般用于羧酸类、酯类以及酰胺类化合物的合成。

实际上, 在 Merrifield 最早的固相多肽合成中就使用了第一类连接, 用来从碳端固载第一个氨基酸; 反应结束后使用氢氧化钠的乙醇溶液将整条多肽链从载体上切除。而近年来, 随着组合化学的重心从 SPPS 到 SPOS 的转移, 这类连接臂也逐渐广泛地被应用于醇类、硫醇类以及羧酸类及其衍生物的组合合成中来。

由于可以从 Merrifield 以及 Wang 类树脂较为方便地合成, 所以苄醇类基团是首先被使用的亲核切除的连接臂之一。它通过酯键与羧基相连, 并可以经碱催化的水解反应将羧酸从树脂上切下, 或使用其他亲核基团进攻, 在切除的同时得到羧酸衍生物 (如使用烷氧基负离子进攻可以得到酯, 以胺类进攻可以得到酰胺, 以肼进攻可以得到酰肼类化合物)<sup>[81]</sup>。

图 9-7 所示的是这类连接臂中最简单的一种, 它可由 Merrifield 树脂与羧酸盐反应制得, 切除是通过 70℃ 时在四丁基铵的四氢呋喃/甲醇溶液中反应 24h 而实现。Gennari 等人通过这种连接实现了固相上的 Mukaiyama 羟醛缩合反应<sup>[82]</sup>。早期的这类亲核切除的连接臂还包括 HMBA 和 PAM 类连接臂<sup>[83]</sup>。

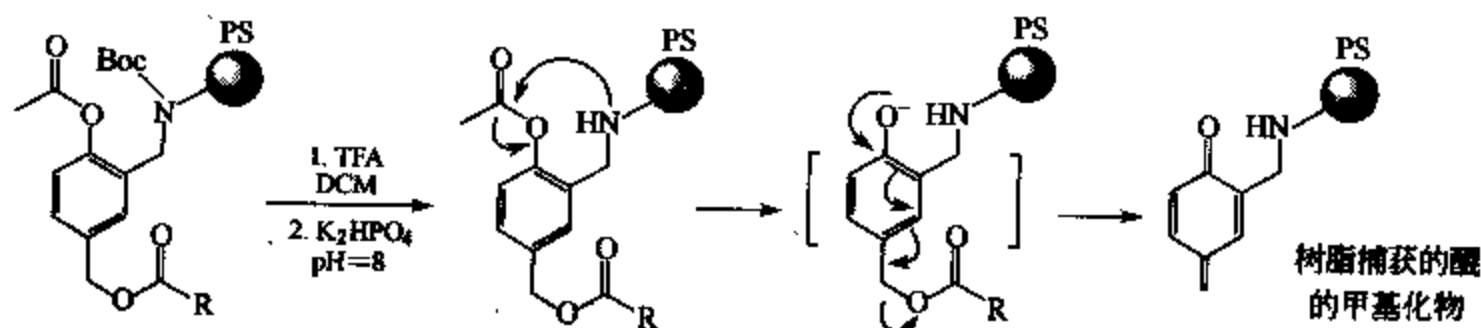


图 9-7 Bradley 等设计的酯类连接臂

1997 年, Bradley 等人设计了一类温和的, 可以通过调节 pH 来实现水解切除的酯类连接臂 (生物兼容的连接臂, bio-compatible linkers), 这为组合合成后的筛选以及生物活性的测试提供了有利的条件。脱掉 Boc 保护基后, 在活化的氨基诱导下, 具有对位苄酯结构的酚酯在 pH = 8 的磷酸缓冲溶液中进行 1,6-消除, 释放出羧酸根负离子, 如果固载的酸为氨基

甲酸类化合物, 其产物还可经脱羧得到一级胺(图 9-7)。随后该小组又对这类连接臂进行了改进, 通过芳环直接与载体连接使得副产物 Methide 被树脂所固载, 而不会影响其后的筛选<sup>[84]</sup>。

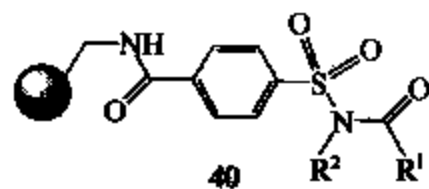
在种类繁多的这类亲核切除的连接臂中, 另一类值得一提的是一类含有硅烷基的, 使用氟离子作为亲核试剂切除的连接臂。与前面所讨论的 Ellman 硅连接臂不同的是, 这类连接臂并不通过硅原子与底物直接相连, 在 Flitsch 和 Turner 等人设计的连接臂中<sup>[85]</sup>, 处于苄位的硅烷基在氟离子的作用下脱去, 经过一系列电子转移, 最后实现酯基的断裂。但是这种连接臂的一个严重缺点限制了它在 SPOS 中的应用, 即对氟离子同样敏感的硅类保护基不能在这种条件下使用。

如果使用胺类化合物作为亲核试剂来进行酯键的亲核切除, 则同样可以得到酰胺类化合物。而这种切除的过程也十分简单, 一般通过胺与固载化的底物长时间反应即可(少数情况下需要加入 Lewis 酸)<sup>[86]</sup>。Merck 研究实验室的 Yang 等人在通过传统的 Pictet-Spengler 反应合成四氢-β-咔啉(tetrahydro-β-carboline)类化合物时使用了这类连接臂, 通过与乙胺在 THF 中的胺解反应而将载体与产物之间的酯键变成了二级酰胺键, 同时达到了切除的目的。在使用类似的方法合成同样一类化合物时, Yager 与 Fantauzzi 使用了对(烷基硫基)酚酯类化合物作为连接臂, 不仅实现了二级酰胺类衍生物的合成, 而且通过切除前在分子内引入另一个脂肪胺的侧链, 实现了环化切除的策略, 得到结构更为复杂的四氢-β-咔啉类化合物<sup>[87]</sup>。

此外, 对于这类亲核切除的连接臂来说, 与酯基相连的基团具有吸电子效应时会很大程度上促进反应的进行。而鉴于底物羧酸上与羧基相连取代基的不可变性, 一系列基于醇端(连接臂)电子效应的改进也被报道, 如使用四氟酚酯类化合物<sup>[88]</sup>、NHS 酯类<sup>[89]</sup>、硝基苄酯类化合物<sup>[90]</sup>以及对(磺酰基)酚酯类化合物作为连接臂等等。从另一个角度来说, 这些连接臂, 包括上面所讨论的未经氧化的对(烷基硫基)酚酯类化合物, 都被证明是亲核取代切除中很好的离去基团。

b. 亲核切除的“安全捕捉”连接臂 “安全捕捉”连接臂(safety-catch linkers)是指这样一类连接臂, 它在切除时需要先通过一步反应将连接臂活化, 然后才能将产物切下, 即通过“先活化, 再切除”的策略。Kenner 早在 1971 年就提出了这个概念, 并设计了磺酰胺类化合物作为“安全捕捉”连接桥, 其基本原理是通过磺酰胺类化合物固载羧酸, 形成在大多数反应条件下稳定的酰基磺胺键, 在反应结束时通过加入重氮甲烷对氮烷基化形成具有更好离去性能的氮-甲基磺胺类化合物, 达到活化的目的。Ellman 等人在其环氧化酶(cyclooxygenase)抑制剂的合成研究中使用了这类连接臂<sup>[91]</sup>, 而随后又对其活化过程进行了改进: 通过在活化时引入具有强吸电子性质的氰甲基代替原有的甲基, 使得磺酰胺部分具有更好的离去性能, 而这也同样令一些具有较弱亲核性的基团(如芳胺类)得以在切除反应中使用, 从而增加了产物的多样性<sup>[92]</sup>。Ellman 的这种设计也在近年来被应用于酰胺类<sup>[93]</sup>以及酮类<sup>[94]</sup>化合物的合成。另外, 反向的 Kenner/Ellman 磺酰胺类“安全捕捉”连接臂也被使用于 SPOS 中, 用于磺胺类化合物的合成<sup>[95]</sup>。

c. 脲类连接臂 固载化的脲类化合物也被应用于 SPOS/LPOS 中, 通过对其羟基的酰基化, 可以实现酰胺类化合物的合成。现在广泛应用于合成中的 Kaiser 连接臂就是最早的脲类连接桥。另外, 固载化的 HOBt (1-hydroxybenzotriazole, 1-羟基苯



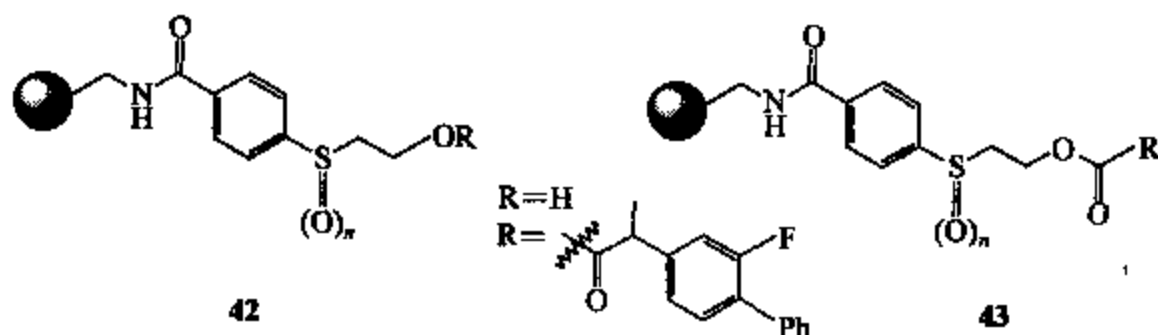


并三唑)也可以作为连接臂用于羧酸类的固载以及酰胺类化合物的合成。如 Kalivretenos 等人将羧酸通过 DCC 连接到固载化的 HOBt 上,随后用 NHS 与其进行酯交换,得到了在 SPPS 中十分有用的 NHS 酯类化合物,并且克服了该化合物在传统溶液合成中不易纯化的缺点<sup>[95]</sup>。

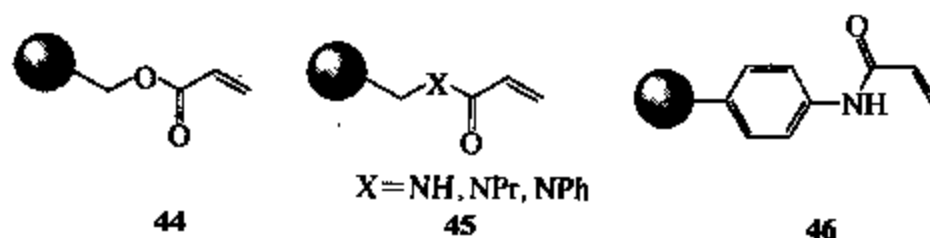
d.  $\beta$ -消除切除的连接臂与 REM 类连接臂 在多肽合成中经常使用的 Fmoc 保护基为人们设计新的碱切除的连接分子提供了启示,在 Fmoc 中与酸形成酯的醇  $\beta$ -位由于连有苄基这一吸电子基团,所以  $\beta$ -氢具有一定的酸性,而这种酸性使得这种酯很容易在碱的作用下发生  $\beta$ -消除反应,释放出羧酸根负离子。人们根据这种性质设计了用于羧酸固载化的苄基类连接臂。HMFS{N-[(9-hydroxymethyl)-2-fluorenyl]succinamic acid} 就是其中一种。Giralt 等人将其应用于 SPPS 中,使用 Boc 保护的策略,经吗啉/DMF 切除,得到了高纯度的多肽链<sup>[97]</sup>。



除  $\beta$ -苄基之外, $\beta$ -磺酰基的强吸电子作用也可以使得羧酸酯类发生  $\beta$ -消除。这里的磺酰基可以通过硫醚的氧化得到,因此也提供了一种“安全捕捉”的策略。Wade 等人于 2000 年报道了一类基于  $\beta$ -消除切除的连接臂 (42, 43),用于羧酸类、一级胺以及三级胺的合成<sup>[98]</sup>。

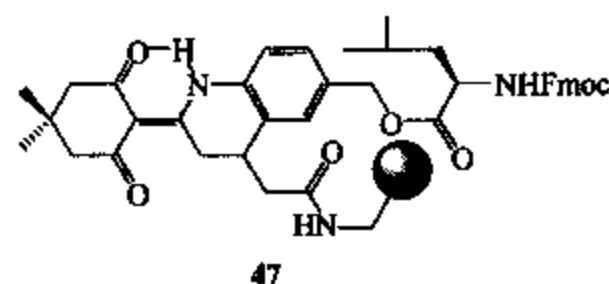


Morphy 等人基于同属  $\beta$ -消除的 Hoffmann 消除反应设计了 REM (regenerated Michael) 连接臂,并成功地将其应用于固相上三级胺的合成<sup>[99]</sup>。其基本思想是,通过树脂上的未负载 (unloaded) 连接臂与二级胺进行 Michael 加成,得到的三级胺再与卤代烷反应得到四级铵盐,经 Hoffmann 消除切下产物。随后 Plater 和 Morphy 又共同将这类连接臂进行了改进,将酯键以更加稳定的酰胺键来代替,使得到的树脂对酸、金属有机化合物 (加格氏试剂) 以及金属氢化物都具有很好的稳定性<sup>[100]</sup>。根据这些结果, Morphy 等人以这种 REM 连接臂为基础合成了一个 3042 个化合物的组合库<sup>[101]</sup>,同时使用了 Mitsunobu、Suzuki、酰化、磺酰化、甲胺酰化 (carbamoylation) 等五种反应,并首次在固相上将 Triflate 作为 Suzuki 偶联的底物。随后该小组又发现季铵化反应可以以水为溶剂在 PS-PEG 树脂上进行<sup>[102]</sup>。这些结果充分显示了这种连接臂的发展潜力。



e. Dde 类连接臂 Dde{1-[(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohexylidene)ethy]} 是一类应用于 SPPS 中的氨基保护基,由于两个羰基的强吸电子作用以及分子内氢键作用,使得其可以以烯醇结构稳定地存在,并可以与一级胺形成在酸性 (如 TFA) 以及哌啶条件下都十分稳

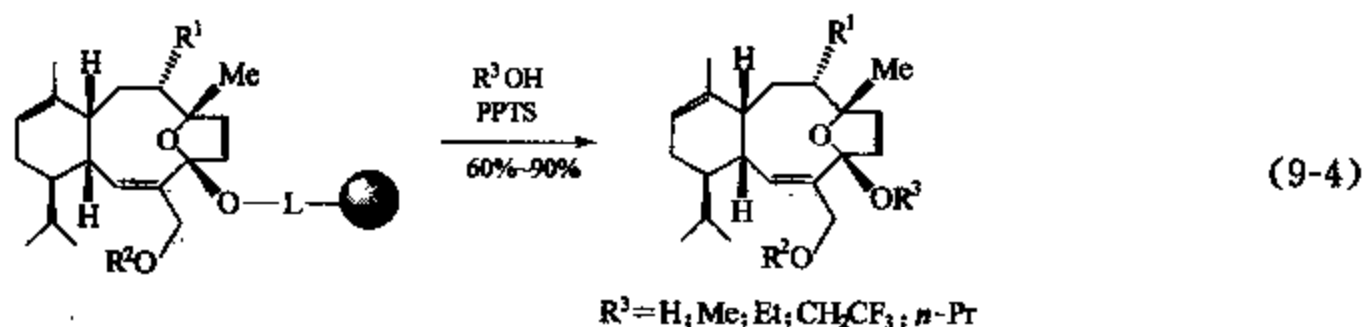
定, 而只在肼解条件下断开的烯胺类连接。根据这种特性, Kellam 等人设计了 Dde 类连接臂 (47)<sup>[103]</sup>, 可以同时应用于 Boc 保护以及 Fmoc 保护的多肽合成策略。该连接臂的负载是通过预负载 (preload) 策略完成的, 即羧酸类化合物先与连接分子以苄酯键连接, 随后再通过酰胺键连接到树脂上。经过一系列修饰和转化后, 可通过肼解 ( $\text{N}_2\text{H}_4/\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ , 40min) 将产物切除, 但同时产生的苯胺类副产物会增加产物纯化的难度。



从上面的讨论中可以看到, 使用亲核试剂进行切除的连接臂与亲电试剂切除的连接臂相比具有一个很大的优势, 那就是可以在切除的同时实现对切除位点的修饰, 而这个特性对于产物结构的多样化具有很大的意义。但是, 也正是由于在切除时所使用的亲核试剂的多样性, 使得反应的后处理较为复杂 (如许多难挥发的切除试剂很难在反应后除去)。另外, 在使用这类连接臂时, 反应条件也比较严格, 如有时树脂中存在的少量水会引入少量羧酸杂质, 很大程度上影响酯类、酰胺类产品的纯度。而这些也限制了这类连接臂的发展。

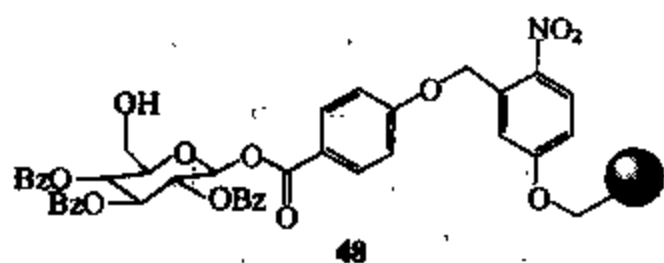
f. 转缩酮化 (transketalization) 类连接臂 所谓转缩酮化, 就是指一种羟基化合物取代已形成缩醛 (酮) 的另一种羟基化合物, 将其游离出来, 从而达到切除的目的。

Nicolaou 小组在天然产物 Sarcodictyin 及其类似物的组合库中率先使用了这类连接的概念<sup>[104]</sup>, 通过对 C4 的 transketalization, 不仅可以将 Sarcodictyin 骨架从树脂上切除, 而且通过使用不同的醇, 可以很容易地实现该位点的多样性。在 PPTS [ $\text{PPTS}$  (3.0equiv.),  $\text{ROH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 24h] 或 CSA [ $\text{CSA}$  (3.0equiv.),  $\text{ROH}$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 15h] 条件下均可实现产物的高产率 (60%~90%) 切除。



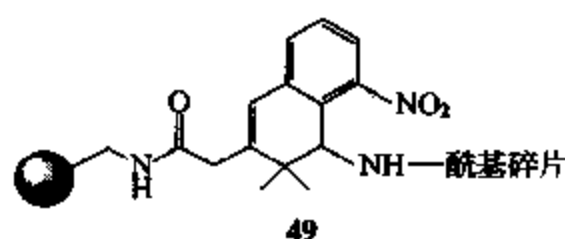
(3) 光敏感的连接臂 光敏感的连接臂最早是由 Rich 引入并应用于 SPOS 中。作为一种切除手段, 光切除的连接臂由于不加入任何切除试剂, 所以对产物的污染很少, 产品纯度很高。理论上来说, 在切除反应中所使用的光应当只被用于连接的键所吸收, 面对产物没有影响。

a. 硝基苄基类连接臂 硝基苄基类连接臂是最早发展的一类光敏感的连接分子。Rich 在 1973 年引入这个概念时使用的就是邻硝基苄基作为连接臂, 并实现了中等产率 (65%) 的三肽的合成。而 1997 年 Nicolaou 小组使用了邻硝基-对烷氧基苄醇类连接臂, 成功地实现了七糖化合物 (heptasaccharide phytoalexin elicitor, HPE) 的固相合成, 在合成中, 连接臂通过  $\beta$ -糖苷键与保护的葡萄糖基的 C1 相连, 经过一系列缩合反应后, 产品在  $25^\circ\text{C}$  时的



THF 中经过光解从树脂上切下<sup>[105]</sup>。而随后, Nicolaou 等人又通过在连接臂与底物之间引入一个间隔的 Spacer (对羟基苯甲酸), 克服了切除时所产生的 C1 羟基异构化作用<sup>[106]</sup>。

Pillai 曾经报道了通过在邻硝基苄基类连接臂的



苄位引入一个甲基，消除了其在切除羧酸后二聚形成偶氮化合物而对反应产率的影响。而这种改进在其后发展的这类连接臂中也较多地被使用，如 Geysen 等人设计的可用于固相多糖合成的连接臂 (THF/水 365nm 切除)，以及 Schreiber 和 Sternson 设计的连接臂，它同时还可以防止在

碱性条件下可能发生的  $\beta$ -消除反应，提高了连接的稳定性以及切除的产率。

另外，Holmes<sup>[107]</sup>通过对一系列未负载的硝基苄基类连接臂的光切除反应动力学研究发现，苯环上烷氧基的引入可以显著地提高切除反应的速率。这也为该类连接臂的发展提供了新的方向，而带有烷氧基结构的硝基苄基连接臂也开始被设计并报道<sup>[108]</sup>。

b. 其他光敏感连接臂 最近，剑桥大学的 Balasubramanian 等人发展了一类全新的基于“安全捕捉”概念的光敏感连接臂<sup>[109]</sup>。从其切除机理可以看到，这种连接臂在切除时先通过脱除羰基的 Corey-Seebach 保护基得到活化的中间体，由于可以产生相对稳定的自由基，因此光切除反应可以十分顺利地进行，在释放产物酸的同时，也得到了固载化的苯并呋喃类化合物 (图 9-8)。

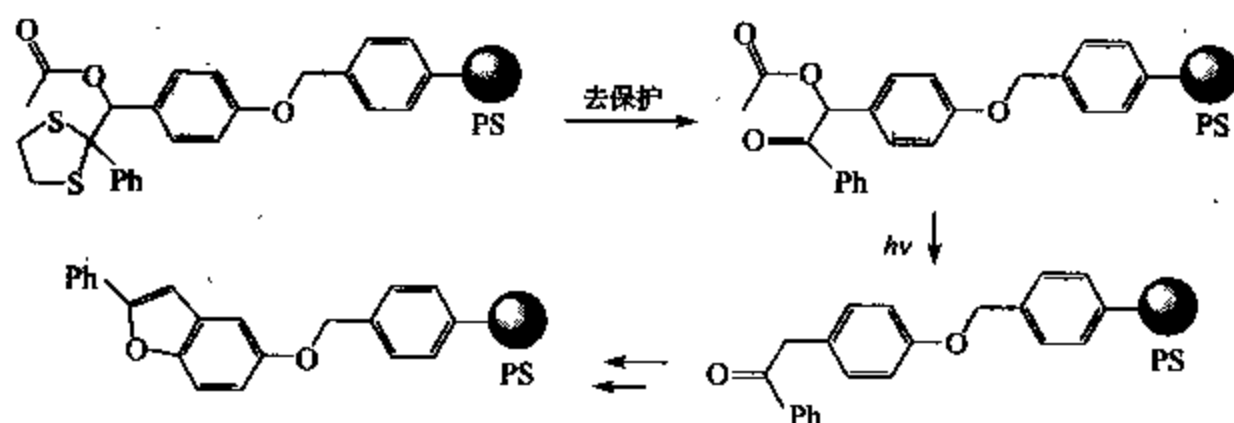
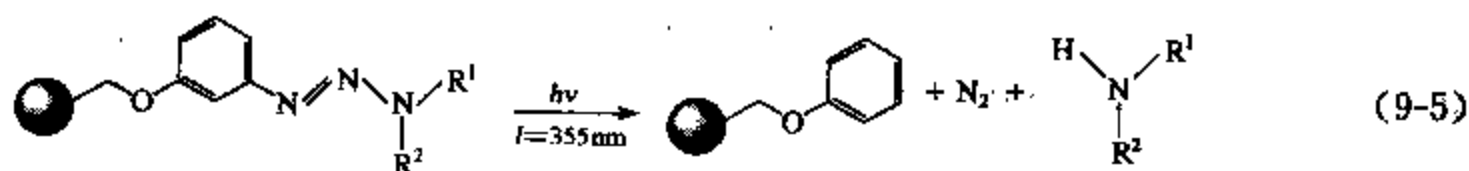


图 9-8 基于“安全捕捉”概念的光敏感连接臂的切除机理

Enders 等人<sup>[110]</sup>报道了通过紫外激光器 [UV laser irradiation ( $3\omega$  Nd-YAG)] 实现 T2 类三氮烯类连接臂的切除 [式 (9-5)]。在甲醇/乙醚体系中，通过 355nm 不同光强 ( $0.5 \sim 1.7 \text{ W/cm}^2$ ) 激光的激发，仅需 1~30min 就可以实现产物二级胺的高产率脱除，而这不论从效率上还是从切除条件上都是一个很大的提高。

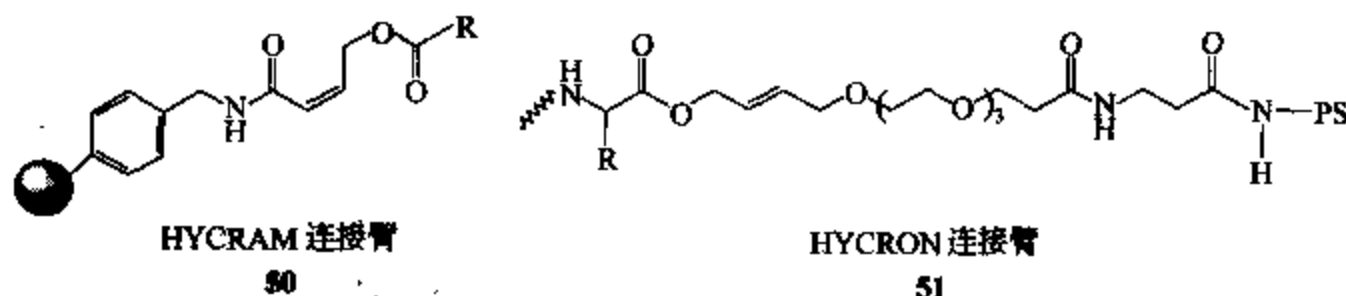


虽然光切除的连接臂从概念上来讲具有很多的优点，但较低的切除产率却是人们一直试图改进的问题。除此之外，由于产物中的某些键在切除时所使用的激光激发下并不是十分稳定，所以在使用这种连接臂进行 SPOS 时仍需仔细考虑。

#### (4) 金属催化切除的连接臂

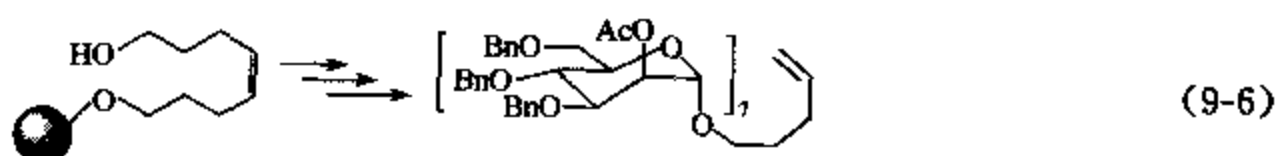
a. 烯丙基类连接臂 (allyl linkers) 烯丙基连接臂一般用于羧酸类化合物的固载化，最早的例子是由 Kunz 等人<sup>[111]</sup>设计并合成的 HYCRAM (hydroxycrotonylamide) 连接臂。它具有一个烯丙酯的结构，通常使用金属催化对烯丙基进行活化，使其更易被亲核进攻。Kunz 等人使用的是以  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  作为催化剂，以四氢呋喃为溶剂，以吗啉为亲核试剂，将羧酸从树脂上切下。随后，Kunz 等人在 HYCRAM 基础上发展了 HYCRON 连接臂，增长

了连接臂的长度,提高了多肽合成中切除反应的产率<sup>[112]</sup>,并且克服了 HYCRAM 树脂在使用 Fmoc 保护基进行合成时产率较低的问题。在 HYCRON 中,由于连接臂的增长,使得在切除时钯催化剂可以更好地与切除位点接触,根据 Kunz 等人的推测,在使用 Fmoc 保护基时较低的产率可能与 HYCRAM 中具有的  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基结构有关,而 HYCRON 中连接臂的引入破坏了这种结构,从而提高了这类树脂的普适性。HYCRON 已经被用于多肽核酸 (peptide nucleic acids) 的固相合成<sup>[113]</sup>。

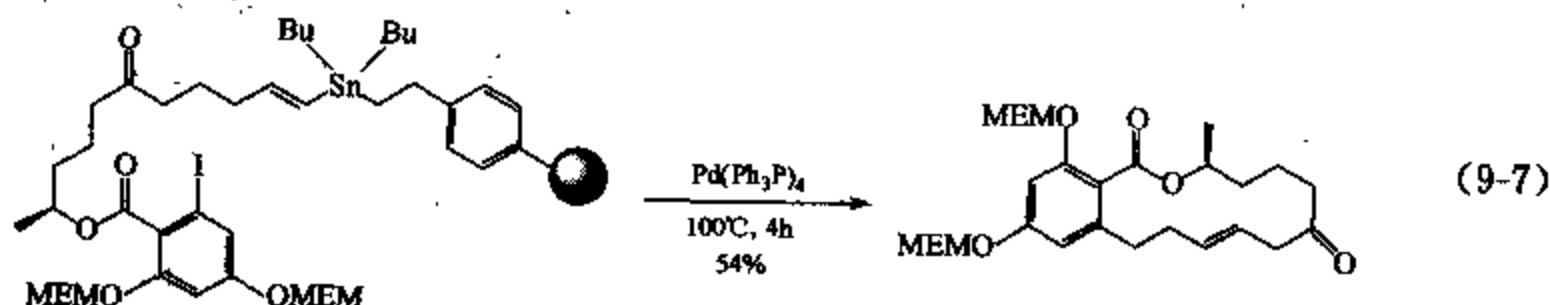


b. 烯烃复分解反应切除的连接臂 钌 (Ru)、钼 (Mo) 卡宾配合物催化的烯烃复分解反应 (olefin metathesis) 是近年来广泛应用于有机合成中的一类高效反应,作为切除反应它也具有很多的优点,如可以使用不同的烯烃引入更多的多样性,或实现“环化切除”的策略等等。Nicolaou 小组著名的 epothilone A/B 的固相全合成研究中就使用了烯烃复分解反应,在关环的同时将产物从树脂上切除<sup>[114]</sup>。

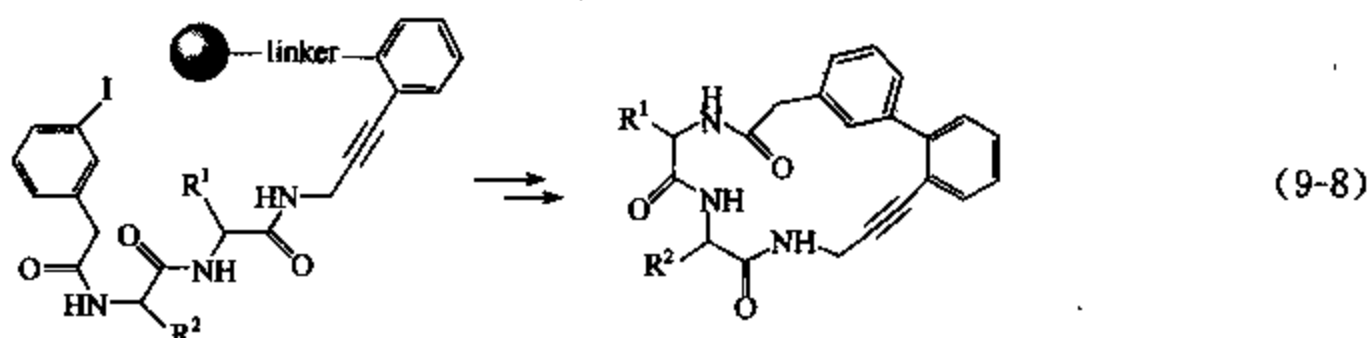
Seeberger 等人设计了一种基于烯烃交叉复分解 (cross-metathesis) 切除的连接臂,用于使用 glycosyl trichloroacetimidate 和糖基磷酸酯 (glycosyl phosphate) 作为连接片断的多糖合成<sup>[115]</sup>,并以其为基础发展了一种多糖的自动合成技术<sup>[116]</sup>。随后,为了将其应用于以碘琥珀酰亚胺 (N-iodosuccinimide, NIS) 和 trimethylsilyl triflate (TMSOTf) 等亲电性更强的基团作为活化剂的体系,Seeberger 等又设计了一类“安全捕捉”连接桥,在这种设计中使用了 4,5-二溴癸烷的连臂,在切除前先通过一步消除反应成烯,随后再与乙烯在 Grubbs 催化剂存在下发生交叉复分解 (cross-metathesis),从而实现切除,同时也保证了反应中连接的稳定性<sup>[117]</sup>。



c. 钯催化的环化切除策略 钯催化的偶联反应是另一类近年来在合成中经常使用的高效反应,它包括使用锡试剂的 Stille 反应,使用硼酸类试剂的 Suzuki 反应,以及分别用来偶联双键和三键的 Heck 反应和 Sonogashira 反应,等等。Nicolaou 小组在使用固相方法合成 (S)-zearalenone 前体的工作中,使用了锡烷类连接臂,通过在  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  催化下的 Stille 反应实现了产物的环化切除<sup>[118]</sup>。



美国德州农机大学 (Texas A&M University) 的 Li 和 Burgess 在合成多肽中的  $\beta$  转角模拟物时, 通过邻二醇类连接臂与芳基硼酸类化合物形成固载化的硼酸酯, 随后经过钯催化的 Suzuki 偶联, 同样在一步反应中实现了关环与切除。



(5) 酶切除的连接臂 Herbert Waldmann 为这一类生物环境可适性的酶切除连接臂的发展做出了较大的贡献。2000 年, 他与 Gether 报道了一种对酶敏感的“安全捕捉”类连接臂, 通过青霉素 G 酰化酶 (penicilline-G-acylase) 将连接桥上的苯乙酰基选择性地切除, 得到活化的连接臂, 随后通过分子内酰胺键的形成释放出固载化的苯醇类化合物<sup>[119]</sup>, 合成中使用了可溶性的、具有较好的酶适应性的 PEG6000 作为载体 (图 9-9)。在这种连接臂中, 酶作为生物催化剂的许多优势都被展现出来, 如反应条件的温和性 ( $37^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{pH} = 7$ )、反应的专一性 (反应中只切除一个特定的酰胺键, 而对其他酯键、酰胺键都没有影响) 等等<sup>[120]</sup>。

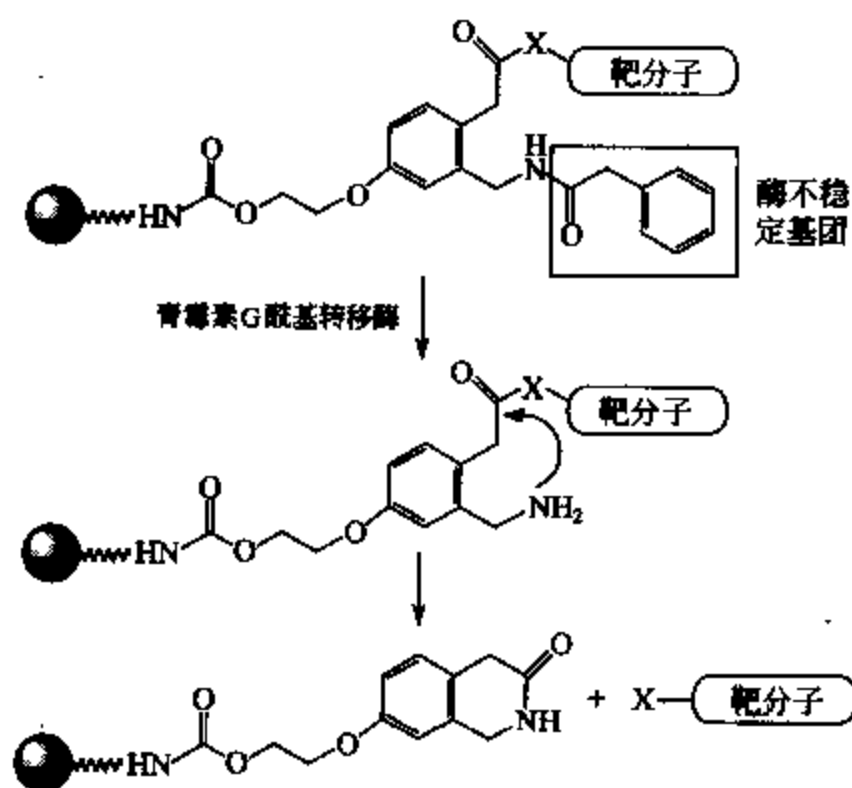


图 9-9 对酶敏感的“安全捕捉”类连接臂的合成

(6) 氧化、还原切除的连接臂——硒类连接臂 硒类连接臂是 Ruhland<sup>[121]</sup> 于 1998 年最先设计出来的, 由于碳-硒键相对较弱, 使得它很容易在自由基引发剂 (如 AIBN) 的存在下发生均裂, 从而实现切除。Nicolaou 小组同年也报道了这类全新的连接臂<sup>[122]</sup> 并首先将其应用于抗生素 everninomicin 的固相全合成<sup>[123]</sup> 及其苯并吡喃类化合物库的组合合成中<sup>[124]</sup>。通常这种碳-硒键的连接在适当的还原剂以及 AIBN 存在下, 在甲苯中加热较长时间即可断裂, 从而实现烷烃的无痕连接。另外在氧化剂 (如  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 存在时, 这种连接在室温下可以发生消除反应, 得到烯烃的产物。

### 9.2.3.4 小结

随着组合化学以及固相有机合成技术的迅猛发展,各种具有不同结构,不同特性以及不同应用范围的连接分子在近年来不断地出现,并被广泛地应用于合成中来。鉴于篇幅的原因,这里所介绍的连接臂仅仅是很小的一部分。但是从这些比较有代表性的实例中,我们也可以看到这一领域发展的几个趋势:

① 从固相反应本身的角度来看,连接臂在大多数反应条件应有较强的稳定性,并且连接桥需要具有更加专一、温和的切除条件,而安全捕捉类连接臂已经成为近年来发展的热点。

② 从切除策略上来说,连接臂要具有一些特殊的性能,如实现产物的无痕切除,增强产物多样性的多导向切除以及同时实现产物的关环与切除的环化切除等等。

③ 从功能的角度来说,连接臂不仅要实现底物与载体间简单的连接,而且还应实现一些特定的功能,如手性诱导,引入特定基团以辅助产物分析等等。

④ 从经济意义上讲,连接臂应通过商业易得的原料经过更为简单的步骤实现合成及负载,在特定的条件下还应该可以实现回收或再利用。

另外,从上面的讨论中我们还可以看到,尽管很多连接臂都被冠以“普适”的定语,事实上却不断地有针对这种连接臂的改进出现,这从另一个侧面说明了在实际合成中,要根据底物的不同来调整连接臂和选择载体,必要的改进对合成起到十分积极的作用。

## 9.2.4 “一珠一物”组合合成法 (one-bead one-compound combinatorial method)

### 9.2.4.1 概述

1991年,Lam等人在著名的《自然》杂志上发表文章,率先提出了“一珠一物”法实现固相组合库的合成<sup>[125]</sup>。这种方法基于 Furka 等人提出的“混合-均分”合成法,保证了在反应充分完全的条件下,库中的每个树脂珠上都只有一种化合物。另外,这种方法通过化合物的“在珠”筛选 (on bead screening),大大提高了检测活性化合物的效率。大体上说,这种“一珠一物”合成法包括以下内容:

① 通过“混合-均分”的方法实现空间上可分离的大量化合物的合成;

② 通过在珠筛选或液相筛选得到具有特殊生物、化学以及其他特异活性的化合物 (可以通过在珠筛选或通过切除实现液相筛选);

③ 分离活性产物,进行必要的结构鉴定。

Lam 等人在最初的实验中合成了由 19 种氨基酸 (为防止非可预测性的二硫键形成,未使用半胱氨酸) 组成的所有五肽的一珠一物组合库,并测试了其作为单克隆抗体元对内啡肽 ( $\beta$ -endorphin) 的亲合作用,通过仅仅一个下午的时间就完成了全部约 200 万个化合物的筛选,又经过两天完成了对全部 6 个活性五肽氨基酸序列的测定,得到了比使用传统的噬菌体展示 (phage display) 方法所得的单克隆抗体活性高 50 倍的五肽序列。另外,该小组通过对同一个五肽库对靶点链亲和素 (streptavidin) 的结合作用的筛选,证明了 HPQ 序列与链亲和素 (streptavidin) 的天然配体——生物素具有相同的结合位点 (binding sites)。这些工作充分体现了这种组合库的优势及其广阔的发展前景。

## 9.2.4.2 “混合-均分”组合合成法

混合-均分法是 OBOC 的核心概念, Lam 等人正是通过这种方法实现了“一珠一物”组合库的概念。其基本原理如图 9-10 所示。首先将树脂珠平均分成  $n$  份, 每份分别与  $n$  种化合物 ( $A_1 \sim A_n$ ) 中的一种反应, 实现第一个片段的连接。随后将  $n$  份中的所有树脂珠混合均匀, 再平均分为  $m$  份 (此时每份中都含有等量的  $P-A_1 \sim P-A_n$ ,  $P$  代表树脂珠), 每一份再分别与另外  $m$  种化合物 ( $B_1 \sim B_m$ ) 进行第二次反应, 实现了第二个片断的连接。此时每份中都含有  $n$  种化合物 (如第  $i$  份中含有的化合物为  $P-A_1B_i \sim P-A_nB_i$ ), 其结构如图 9-10 所示,  $m$  组中共含有  $n \times m$  个结构各不相同的化合物。再将这  $m$  组中所有的树脂珠混合, 平均分为  $k$  组, 每一组与第三个片断连接 ( $C_1 \sim C_k$ ), 则总共可以得到  $n \times m \times k$  个化合物。如此继续, 可以看到, 随着步骤的增多以及每种片断中化合物数量的增加, 可以得到的化合物的总量将以惊人的速度上升。从下面简单的计算可以看到, 当每次引入的底物为 19 种氨基酸 (半胱氨酸除外) 时, 仅需三次简单的混合-均分就可以得到上千种不同序列的多肽, 而这种优势在使用传统的合成手段进行化合物制备时是不可想像的。

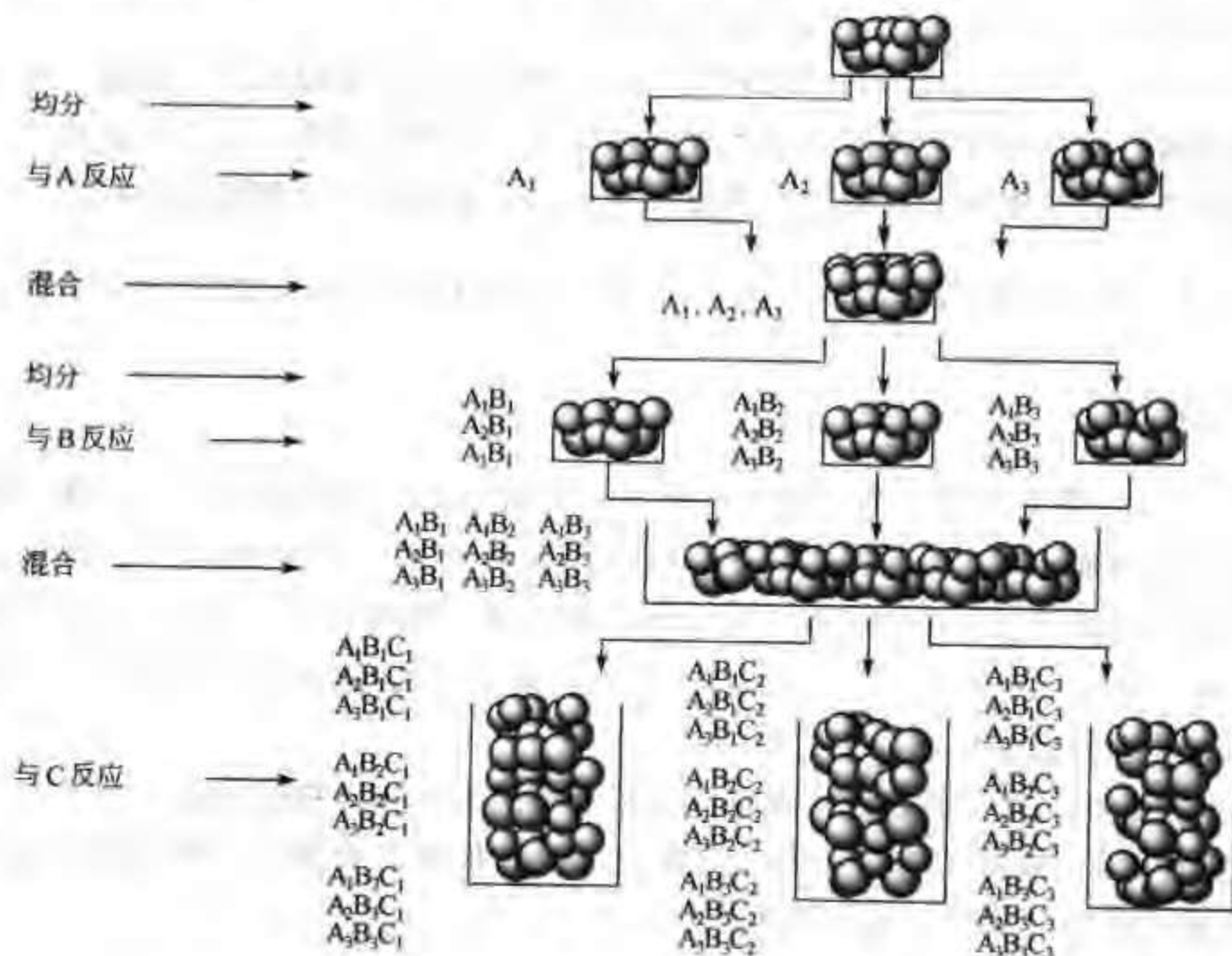


图 9-10 混合-均分法的基本原理

项 次	3	4	5	6	7	19
第一次	3	4	5	6	7	19
第二次	9	16	25	36	49	361
第三次	27	64	125	216	343	6859
第四次	81	256	625	1296	2401	130321
第五次	243	1024	3125	7776	16807	2476099
.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

在混合均分法出现之后, Lam 等人注意到, 这种混合-均分法除了可以在短时间内合成

大量不同结构的化合物之外, 还具有很多优点。首先, 在反应进行充分完全的前提下, 库中每种化合物的量都是相等的, 而这为随后的筛选提供了有利的保证。其次, 产物库中的各种化合物在空间上是分离的, 这使得筛选时既可以保证化合物之间的互不干扰, 又保证了测试的同时性。第三, 一旦库中某个化合物被确定具有活性, 它可以很轻易地通过人工方法从库中被取出, 进而通过一系列方法对其进行表征 (如多肽测序、质谱分析等)。

#### 9.2.4.3 OBOC 中常用的固相载体和连接臂

由于 OBOC 中经常使用“在珠”筛选, 所以对树脂珠以及连接臂的要求也较为严格。对固相载体 (树脂珠) 来说应具有几个特性: 首先应当具有适当的大小, 相对较高的负载量以及较好的取代性能, 以保证产物结构的均一性以及分析鉴定的方便。其次应具有较小的成团 (cluster) 趋势, 以保证在混合-均分时统计规律的成立。此外, 树脂珠还应在极性以及非极性溶剂中都有较好的溶胀特性, 使得筛选时可适用于生物体系中的亲水性环境。大体上说, 以 TentaGel 为代表的 PEG-PS 类树脂是小分子和多肽 OBOC 库中最为广泛使用的一类固相载体, 它具有较为均一的颗粒大小, 但颗粒间可负载容量的差别却是一个值得注意的问题<sup>[126]</sup>。另外, 聚二甲基丙烯酰胺 (polydimethylacrylamide / Pepsyn-K) 树脂也被应用于 OBOC 组合库的合成中, 它具有较为均一的负载容量, 但颗粒大小不一且十分黏稠, 还很容易在反应中成团, 从而限制了它的应用范围。

由于在一些情况下需要将固载在树脂上的化合物切下而进行表征或筛选, 所以连接臂对于 OBOC 组合库也具有十分重要的意义。除了传统应用于 SPOS 中的连接桥之外 (见 9.2.3 节), OBOC 中还经常使用一种“多切除连接桥” (multiply cleavable linkers), 这种连接臂的结构可以由图 9-11 表示<sup>[126]</sup>, 通过不同的切除条件, 可以实现不同化合物以及标记有其结构的标签的选择性切除, 也可以通过不同的切除条件来实现同一化合物的分步释放, 就是这类连接臂中较为常用的一种。另外, 在为 OBOC 库选择连接臂时, 应最好选择无痕连接, 以避免引入新的官能团对筛选有影响。

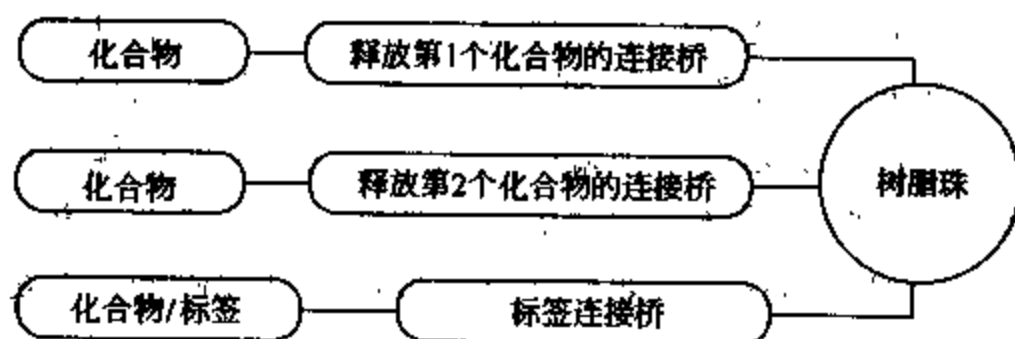


图 9-11 “多切除连接桥”的结构

#### 9.2.4.4 OBOC 中的筛选方法

对 OBOC 组合库中活性分子的筛选总体上有两种方法, 一种是直接使用固载化的化合物进行“在珠筛选” (on-bead screening), 另一种是通过将产物从树脂珠上切下, 进行“溶液相筛选”。

(1) 在珠筛选 Lam 等人最初提出 OBOC 组合库的概念, 并对其五肽库进行筛选时使用的就是这种方法。

(2) 溶液相筛选 相对于在珠筛选, 溶液相筛选显得不那么直接。但是由于液相筛选的一些优点 (如准确性等), 使之也被广泛应用于组合库的筛选。对于 OBOC 化合物库来说,



最常用的溶液相筛选方法就是使用 96 孔微量滴定板进行的“两步释放”策略，通过使用“双切除”的连接臂可以实现相同产物在不同条件下的两步释放，所以可以将库中约 100~500 个树脂珠分装在 96 孔微量滴定板的每个孔中；随后进行第一步切除，每个孔的滤液置于一块新的滴定板中与其对应的位置，并以其为样本进行第一轮筛选，阳性的滤液所对应的孔中的树脂珠随后又被平均分到另外一块滴定板中，每孔一个树脂珠，再进行第二轮切除，同样收集滤液并进行筛选，得到最终的筛选产物。

另外一种溶液相筛选方法是由 Lam 和 Salmon<sup>[127]</sup> 等人提出的，并于后来被应用于筛选与促黑激素 (melanocyte stimulating hormone, MSH) 受体蛋白作用的配体结构<sup>[128]</sup>。这种方法先将 OBOC 库以琼脂固载于聚乙烯薄膜上，随后在三氟乙酸蒸气的存在下切下产物，并随即将其置于一块充满黑色素细胞的琼脂块上，由于扩散作用，对 MSH 有抑制作用的底物所在的位置周围将很快出现一个黑晕，而根据这个黑晕面积的大小也可以初步判定库中哪些化合物具有较高的活性，这是一种十分巧妙的筛选手段。

#### 9.2.4.5 应用于 OBOC 中的编码技术

对活性产物结构的鉴定一直是 OBOC 组合库，尤其是小分子库发展的瓶颈。由于每个树脂珠上的产物量很小（一般只有几十个皮摩尔），所以很难将普通的谱学方法应用到组合库的结构鉴定中来。近年来，由于一系列编码技术的发展，使组合化学家们可以通过一系列物理、化学的方法来标记库中每个产物的结构，继而通过对编码的解读实现活性产物结构的鉴定。

应用于组合化学的编码技术有很多，这些技术中很多可以应用于 OBOC 组合库中。“分子标签”技术是其中使用最为广泛的一种，例如上面介绍过的二元编码技术 (binary encoding technologies)。但是，有两个问题限制了传统的化学标签技术的发展，其一是多肽标签对产物筛选可能会有潜在的影响；其二是化合物库的构建将会更加复杂。Lam 等人近年来对多肽类编码分子的成功改进克服了这两个缺点<sup>[129]</sup>。他们使用了前文提到的“拓扑隔离”的固相载体，在同一个树脂珠上将编码区与化合物合成区从空间上分隔开，合成区在树脂的外层，编码区在内层，从而几乎消除了标签分子对筛选的影响。其次，Lam 等人将一个预先设计好的，连有各种条件保护基的“预编码多肽”连接在树脂的编码区，随后，通过对骨架上的保护基团与预编码片断上同样保护基的同时切除，以及对新片断的同时引入，得到具有同样新片断结构的底物和编码片断。如此往复，最后将已编码的多肽链从树脂上切下并进行测序，得到化合物的结构信息。

除了分子标签技术之外，基质辅助激光/解吸离子化质谱 (matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry)<sup>[130]</sup>、高分辨魔角核磁共振技术 (high-resolution magic angle spinning NMR)<sup>[131]</sup> 等一系列全新的仪器分析技术的发展也使得直接从活性树脂珠上获得产物结构成为可能。

#### 9.2.5 组合合成中的固载化试剂 (polymer supported reagents in combinatorial synthesis)

##### 9.2.5.1 简介

SPOS 相对于传统的溶液合成法具有很大的优势，但是同时也应当看到，这种全新的合成方法也存在着不少的缺点。Janda 等人对可溶性高分子载体的引入从一定程度上克服了反

应的异相动力学效应以及反应过程不易监测的缺点。而另外一些缺点,如反应中需要额外的负载、切除步骤,载体的容量有限,对传统溶液反应条件较为繁杂的优化过程,以及由于非特异性切除而可能引入的杂质等却仍未被彻底解决。针对这些问题,Curran 等人提出了以含氟试剂作为反应物以及捕捉剂,应用于溶液相反应以辅助分离的技术<sup>[132]</sup>。除此之外,另一种新的合成理念——固载化试剂合成法也开始逐渐成为近年来研究的热点。

所谓固载化试剂,就是指固载在高分子载体上,可以参与有机反应的活性化合物<sup>[133]</sup>。根据功能的不同分为两类:固载化的反应物(催化剂)与固载化的捕捉剂。固载化反应物可以在溶液中与底物反应,反应后可以通过简单的过滤操作除去过量的反应物及其转变产物;而固载化的捕捉剂主要是为产物的纯化过程而设计,通过对杂质的捕捉或对产物的直接俘获,简化了传统溶液合成中繁琐的反应后处理步骤。可以看到,这种新型的溶液反应模式充分保留了传统溶液合成的优势:反应进程易于监测,易于扩大合成规模等,同时也保留了固相合成中的一些优点,如可以使用大大过量的反应物来使得反应进行彻底,产物分离纯化简便,易于自动化等等。

#### 9.2.5.2 参与反应的固载化试剂——固载化的反应物与固载化的催化剂

(1) 固载化的反应物 固载化反应物很早就应用于溶液合成中,除了过量反应物或生成物分离上的方便以外,使用这种方法进行的有机合成还具有许多独特的优势。首先,在合成步骤中先后加入的、具有不相容特性的几种反应物(如氧化剂和还原剂)可以同时使用,从而实现“一锅煮”(one-pot transformation)的概念,简化了合成步骤。而固相合成中不适用汇聚式合成的概念也可以被应用,以替代传统的线性策略,提高多步合成的总产率。此外,一些具有毒性、危险性的试剂及其副产物可以被固载在载体上,从而增加了产物纯化过程中的安全性。

固载化试剂的高分子载体的溶胀性质使得在其内部产生的多孔环境成为了反应进行的实际场所,而位点特异的分隔(site-specific isolation)效应也降低了底物在这些反应场所中的浓度,而这种低浓度的微环境正是一些反应必需的(如环化反应)。因此,在使用固载化试剂进行这些反应时可以不再需要极稀的溶液,而相应的产率也会有所提高。

(2) 固载化的催化剂 固载化的催化剂相对于固载化反应物来说更具有应用前景。首先由于较小的用量,它并不需要树脂具有很高的负载量,另外,一定程度上的可再生性也使反应的经济性得以提高<sup>[134]</sup>,适用于大规模的生产。而由于被固载在树脂上,许多催化剂中含有的重金属对随后活性筛选的影响也被大大减小。

近年来,一系列高效反应的应用有力地促进了合成有机化学的发展,而对固载化催化剂的研究为将这些反应应用于固载化试剂合成创造了有利的条件。在应用固载化催化剂的催化反应中,典型的例子包括钯催化的偶联反应,例如 Suzuki、Sonogashira、Heck、Stille 等反应中。其他的应用实例还包括 Grubbs 类催化剂的固载,用于烯烃复分解反应中; Sharpless/Jacobsen 催化剂的固载,用于不对称环氧化反应中; Evans 手性助剂的固载,用于不对称 Aldol 反应中;催化具有对映选择性的 D-A 反应以及其他环加成反应的固载化催化剂等等。若读者有兴趣,可以参考其他文献<sup>[135]</sup>,这里由于篇幅有限就不作详细介绍了。

#### 9.2.5.3 辅助产物纯化的固载化试剂——固载化的捕捉剂

使用固载化的捕捉剂作为溶液相反应中产物分离纯化的最大优点就是简单方便。在大多

数情况下并不需要传统的液液分离或色谱的方法就可以得到较纯的产物。从策略上说,这类捕捉剂包括用于非产物杂质捕捉的捕捉剂以及直接通过捕捉产品而达到纯化目的的一类捕捉剂。

(1) 用于非产物杂质捕捉的捕捉剂 基于捕捉剂与杂质相反的反应性能而设计的固载化捕捉剂是这一类捕捉剂中最基本的一种,如利用固载化的酸来除去碱性副产物,或通过亲核试剂来捕捉亲电杂质等等。另外一种常用的杂质捕捉剂是通过螯合作用来实现对金属离子杂质的去除,与之具有类似功用的还有一类源于污水处理的离子捕捉树脂。近年来,在固载化捕捉剂领域又提出一些新的概念,如“标签试剂”以及“活化捕捉”的概念。所谓“标签试剂”,就是指通过在溶液反应试剂分子上引入一个在反应条件下稳定存在的官能团,在反应结束后,可以利用对该官能团有特异反应活性的固载化试剂实现其副产物的去除。而“活化捕捉”则是指反应后通过对惰性副产物的活化,实现固载化捕捉剂与其共价连接,达到纯化产物的目的。

(2) 用于产物捕捉的捕捉剂 这类捕捉剂通过“捕捉-释放”(catch and release)的概念来实现产物的纯化。在反应后的溶液中加入可与产物产生物理或化学(通常为共价键)作用的固载化捕捉剂而使产物从溶液相中分离,随后通过类似固相合成中的“切除”步骤重新将产物释放。而“安全捕捉”类连接臂也被认为十分适合于这种策略,并已应用于实际合成中。

“相转换”(phase-switching)技术是近年来 Ley 等人发展的一类全新的概念,他集合了“捕捉-释放”与“标签试剂”两种设计的优点,在反应底物上通过连接臂连上一个具有特异化学活性的“标签”,随后进行传统的溶液合成,得到带有“标签”的产物分子,随后通过加入对标签具有特殊活性的固载化捕捉剂,将产物从溶液相中分出,随后将连接臂与产物的连接断开,实现分离的目的。典型的“标签”包括具有螯合作用的基团(通过固载化的金属离子捕捉)、冠醚类基团(通过阳离子交换树脂捕捉)等等<sup>[136]</sup>。

固载化试剂中使用最广泛的载体还是在 SPSP/SPOS 中广泛使用的微孔交联聚苯乙烯树脂,其优点前已述及。其他应用于试剂固载化的载体还包括前面介绍的 Rasta 树脂<sup>[137]</sup>、ROMP 类高分子<sup>[138]</sup>、多孔硅胶(porous silica)等等。但是,使用基于这些固相载体的固载化试剂却仍然不能避免传统固相合成中非均相反应体系的缺点,虽然使用微波升温的手段可以从一定程度上减小这种效应,但是这种方法并不具有普遍意义。为此, Janda 等人发展了可溶性高分子载体,将其应用于试剂的固载化中。使用这种载体的固载化试剂可以与反应物在溶液中以均相形式共存,从而避免了非均相的动力学效应,同时也很大程度上保留了固相固载化试剂反应中分离简便的优势(可溶性高分子载体可以通过沉淀法从均相溶液中析出,通过过滤实现分离),因此一系列基于可溶性的 PEG 类以及 NCPS 类高分子的试剂也逐渐被设计并应用于合成中<sup>[139]</sup>。

#### 9.2.5.4 使用固载化试剂的合成新技术

随着有机化学以及材料科学的发展,固载化试剂合成的概念也有了許多全新的诠释,同时也使得这种技术更加适用于大规模、自动化的生产。“胶囊技术”是近年来出现的一种新颖的固载化方法,它通过半透膜形式的外壁将试剂封装在胶囊中。对半透膜的设计可以使得溶液中的小分子自由通过胶囊壁,而胶囊内的催化剂或反应物却不能渗出,反应后对胶囊过滤回收,并在可能的条件下实现再生。另外,这种胶囊还可以被设计成具有多层结构的,每

层中包含一种由其所在层的非渗透性外壁所固载的反应物，并可通过一定条件控制其释放的多层小球，实现“一锅”进行的多步反应。此外，同样应用固载化试剂概念的“微流”（microfluidic）技术、叠式反应器（stacked reactors）技术在多步合成中也都具有十分广阔的应用前景。有关这部分的内容，请读者参阅其他文献。

### 9.3 合成策略与合成反应

#### 9.3.1 组合合成和多样性导向合成中的合成策略

##### 9.3.1.1 组合库的分类

组合库基本上可分为两类：聚焦库（focused libraries）和预期库（prospecting libraries）<sup>[140]</sup>。聚焦库是由一种先导化合物的类似物组成，用来寻找这个结构的替代物并进行构效关系研究（structure-activity relationships），因此又称为靶标库（targeted）、定向库（directed）。这种先导化合物可以是天然产物或已知的药物，也可以是根据生物大分子的晶体结构和/或作用机制设计的化合物<sup>[141]</sup>。一般通过将已知的合成路线进行修改就可以进行这种库的合成。然而，随着将小分子应用于生物体系研究的不断深入，合成化学家们面临的任务是如何合成更多的、结构复杂且多样的组合库，而这些库中的分子的作用靶点并不明确，因此有人将这种库称为随机库（random libraries）。这种说法从化学角度来看并不确切，原因在于这种库的合成必须包含重要的设计原则，而不是漫无目的的，因此很多人将其称为预期库（prospecting libraries）。通过对预期库的筛选得到各种潜在的先导物，再通过限定合适的聚焦库来进行优化循环。聚焦库的合成属于目标导向的合成（target-oriented synthesis, TOS），而预期库的合成属于多样性导向的合成（diversity-oriented synthesis, DOS）<sup>[142]</sup>。

##### 9.3.1.2 聚焦库的合成策略

由于聚焦库的合成属于目标导向的合成，因此合成设计可以采用逆合成分析<sup>[143]</sup>，通常是利用已知的合成路线。在具体合成过程中，需要解决两个问题：如果合成采用的是固相组合合成，那么需要选择合适的树脂和连接臂，使原来在液相中进行的反应也能在固相上以较高的产率进行。因此，首先将已知的合成路线在固相上重新尝试，成功后再进行组合合成。要解决的第二个问题是多样性的问题。尽管聚焦库的合成不属于多样性导向的合成，但所合成的库的多样性仍然至关重要<sup>[144]</sup>。由于很多聚焦库是在一个固定骨架上的各个位点进行不同的修饰所得，因此采用不同的反应物与骨架进行偶联是提高多样性的最简单的方法，比如萧晓毅等人合成的紫杉醇类似物的组合库（详见 9.4 节）<sup>[145]</sup>。如果合成路线是汇聚式的，那么在合成化合物骨架过程中通过使用不同的合成砌块也可以提高多样性，合成砌块之间可以是取代基不同，也可以是碳链长短不同，还可以是立体化学不同，比如 Takanishi 等人合成的 macrophelide 类似物的组合库（详见 9.4 节）<sup>[146]</sup>。

##### 9.3.1.3 多样性导向合成中的策略

在多样性导向的合成中，由于没有目标结构，因此无法采用逆合成分析来设计合成路线。哈佛大学的 Schreiber 等人在逆合成分析的基础上，结合聚焦库合成中采用的方法，提

出了一种新的基于反应的合成设计方法,称为正向合成分析(forward-synthetic analysis)<sup>[147]</sup>。这种方法是从起始原料出发,通过选择合适的反应来设计合成路线,从而提高产物的多样性(diversity)<sup>[148]</sup>和复杂性(complexity 详见表 9-2)<sup>[149]</sup>。下面将结合实例来从这两个方面介绍正向合成分析。

表 9-2 逆合成分析与正向合成分析的比较

逆合成分析	正向合成分析	逆合成分析	正向合成分析
从复杂到简单	从简单到复杂	线形、汇聚式	枝状、发散式
从目标分子到起始原料	从起始原料到目标分子	适用于聚焦库	适用于预期库

(1) 提高产物复杂性的方法 很多生物过程都强烈地依赖于蛋白-蛋白之间相互作用,而很多已知的能够干扰这些相互作用的小分子都是结构复杂的天然产物<sup>[150]</sup>,因此在多样性导向合成中尽量提高产物的复杂性显得尤为重要。

与天然产物全合成相比,多样性导向的合成要求合成步骤较短(3~5步),因此在合成过程中要尽量使用那些产生复杂性的反应(complexity-generating reaction; CGR),尤其是能够快速成环、产生手性中心、碳碳键形成的反应,比如环加成反应、多组分反应、过渡金属催化的碳碳键形成等反应。在设计合成路线时要尽量使前一步 CGR 的产物能够直接进行下一步的 CGR,同时尽量避免官能团的保护和脱保护,这样可以用最少的反应来构建最复杂的分子。

Schreiber 等人首先使用 Ugi 反应、分子内 Diels-Alder 反应、烯烃复分解反应三个 CGR 合成了一种 [7-5-5-7] 多环体系(图 9-12)<sup>[150]</sup>。

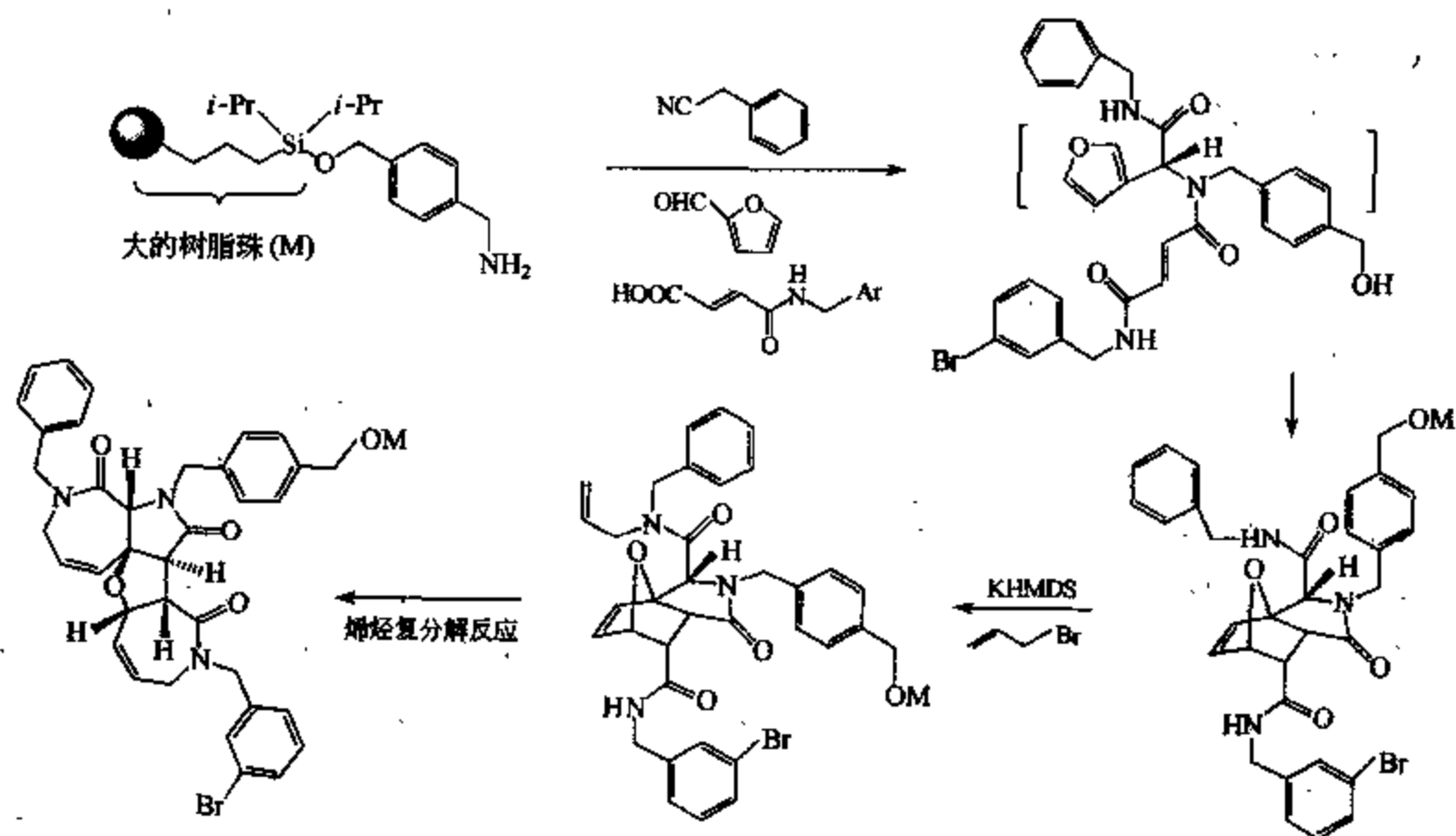


图 9-12 Schreiber 等合成的 [7-5-5-7] 多环体系

(2) 产生产物多样性的方法 在多样性导向合成的研究过程中, Schreiber 等人提出了从附件、立体化学和骨架三个方面来提高产物多样性的方法。

a. 附件多样性(appendage diversity) 提高附件的多样性是最简单的一种提高产物多

多样性的方法，即通过在骨架上引入不同的附件来提高产物的多样性。这种方法是从聚焦库的合成策略中演变而来，相当于提高合成砌块的多样性。

Schreiber 等人由莽草酸 (shikimic acid) 出发<sup>[151]</sup>，将莽草酸固载后通过环加成反应构建四环骨架，通过 Sonogashira 反应将 30 种不同的端炔与骨架偶联，再与 62 种一级胺发生亲核取代反应使产物结构进一步多样化。最后通过缩合反应将 62 种羧酸与前一步反应产物偶联，合成了一个超过 200 万个化合物的小分子库 (图 9-13)。

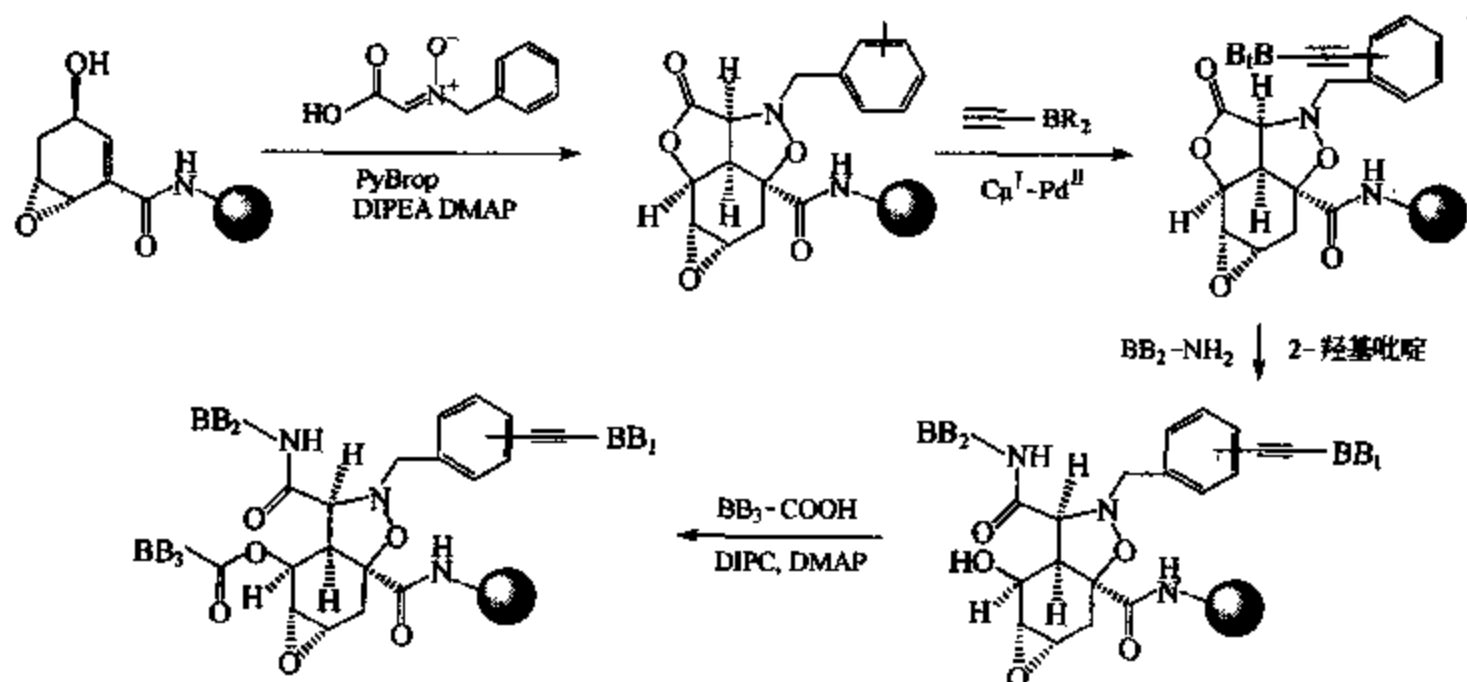
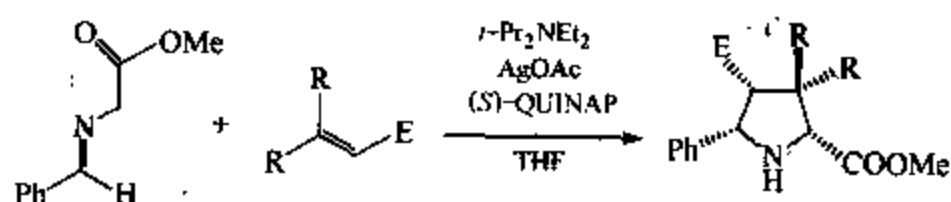


图 9-13 Schreiber 等合成的超过 200 万个化合物的小分子库

从上面的例子可以看出，附件多样性的提高是从一个多反应位点的骨架出发，通过使用同一类型但结构不同的附件，逐步提高产物的多样性。这种方法与聚焦库中提高合成砌块多样性的方法类似，合成一般以“混合-均分”的方式进行。但这种引入多样性的方法是基于同一骨架的，因此合成的化合物尽管在化学结构上具有多样性，但其空间结构相似，因此从其与生物大分子相互作用的角度来看其多样性是有限的。为了解决这一问题，Schreiber 等人又提出了产生立体化学多样性和骨架多样性的方法。

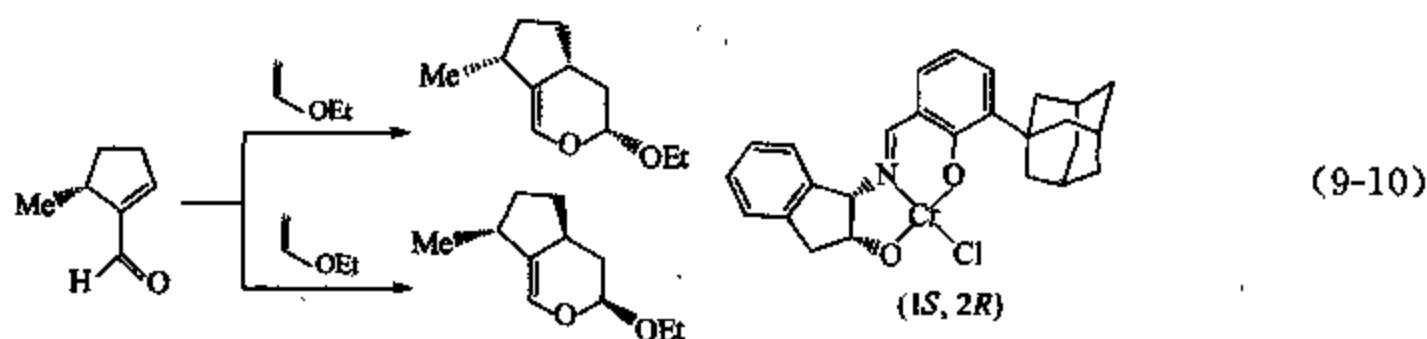
b. 立体化学多样性 (stereochemical diversity) 立体化学多样性的产生可以通过两种方式进行：一种是采用对映选择性或非对映选择性的反应来构建产物骨架，另一种是采用立体化学不同的合成砌块来构建产物骨架。采用对映选择性或非对映选择性的反应来构建产物骨架是提高立体化学多样性最好的方法，比如通过不对称 Diels-Alder 反应、不对称醇醛缩合等在碳碳键形成构建产物骨架的同时产生新的手性中心。近年来在不对称合成方法学领域的发展使这种方法变得更加容易。

Schreiber 等人报道了使用 (S)-QUINAP 配体来进行银催化的不对称 [3+2] 环加成反应来产生立体化学多样性，由于这一反应可以同时产生 4 个手性中心，因此对提高产物的立体化学多样性极为有用<sup>[152]</sup>。



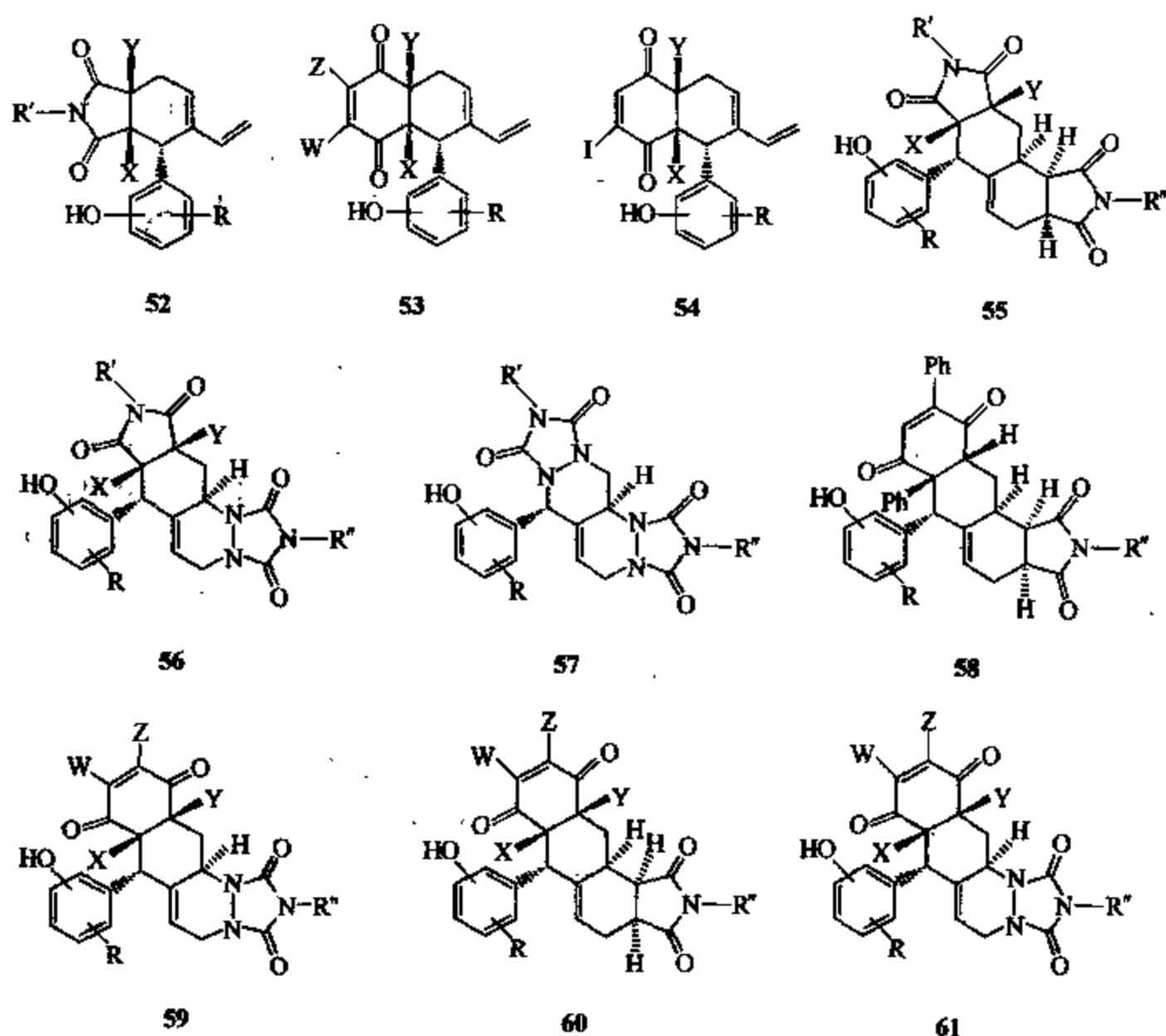
(9-9)

例如 Jacobsen 等人报道采用催化剂或其对映体催化不对称杂 Diels-Alder 反应可以很高的对映体选择性或非对映体选择性生成目标产物<sup>[153]</sup>。



产生立体化学多样性的另一种方法是采用立体化学不同的合成砌块来构建产物骨架，这种策略与聚焦库的合成策略中立体化学多样性的产生方法相似。

c. 骨架多样性 产生骨架多样性有两种方法，第一种是利用底物反应性的多样性与不同的反应物进行反应来得到不同的骨架结构。Schreiber 等人应用这种方法，合成了一个含 29400 个多环化合物的组合库，其中包含了 10 种不同的骨架 (52~61)<sup>[154]</sup>。



他们合成了 40 种固载在 macrobead 上的 Fallis 型三烯<sup>[155]</sup>，再与不同类型的亲双烯体发生 Diels-Alder 反应，合成各种具有不同骨架的多环化合物。

Schreiber 等人于 2003 年提出了另一种产生骨架多样性的方法<sup>[156]</sup>。他们设想在同一骨架上引入不同的附件生成不同的化合物，如果这些化合物能够在相同的条件下转化为不同的骨架，那么就可以产生骨架多样性。这个附件被称为  $\sigma$  元素 ( $\sigma$  element)，将不同的  $\sigma$  元素组合使用，骨架的多样性能够更大。在此基础上进一步提高附件多样性和立体化学多样性，可以使合成的化合物多样性达到最大。根据这一想法，他们合成了一个含 1260 个化合物的组合库。他们在呋喃骨架上引入 7 种不同的附件  $BB_1$  后，又引入 3 种  $\sigma_1$  元素。产物经过 Evans 醇醛缩合反应进一步引入 15 种附件  $BB_2$ ，再引入 2 种  $\sigma_2$  元素，在氧化条件下可以得

到 1260 ( $3 \times 2 \times 7 \times 15 \times 2$ ) 个化合物, 分属于 6 种骨架 (图 9-14)。

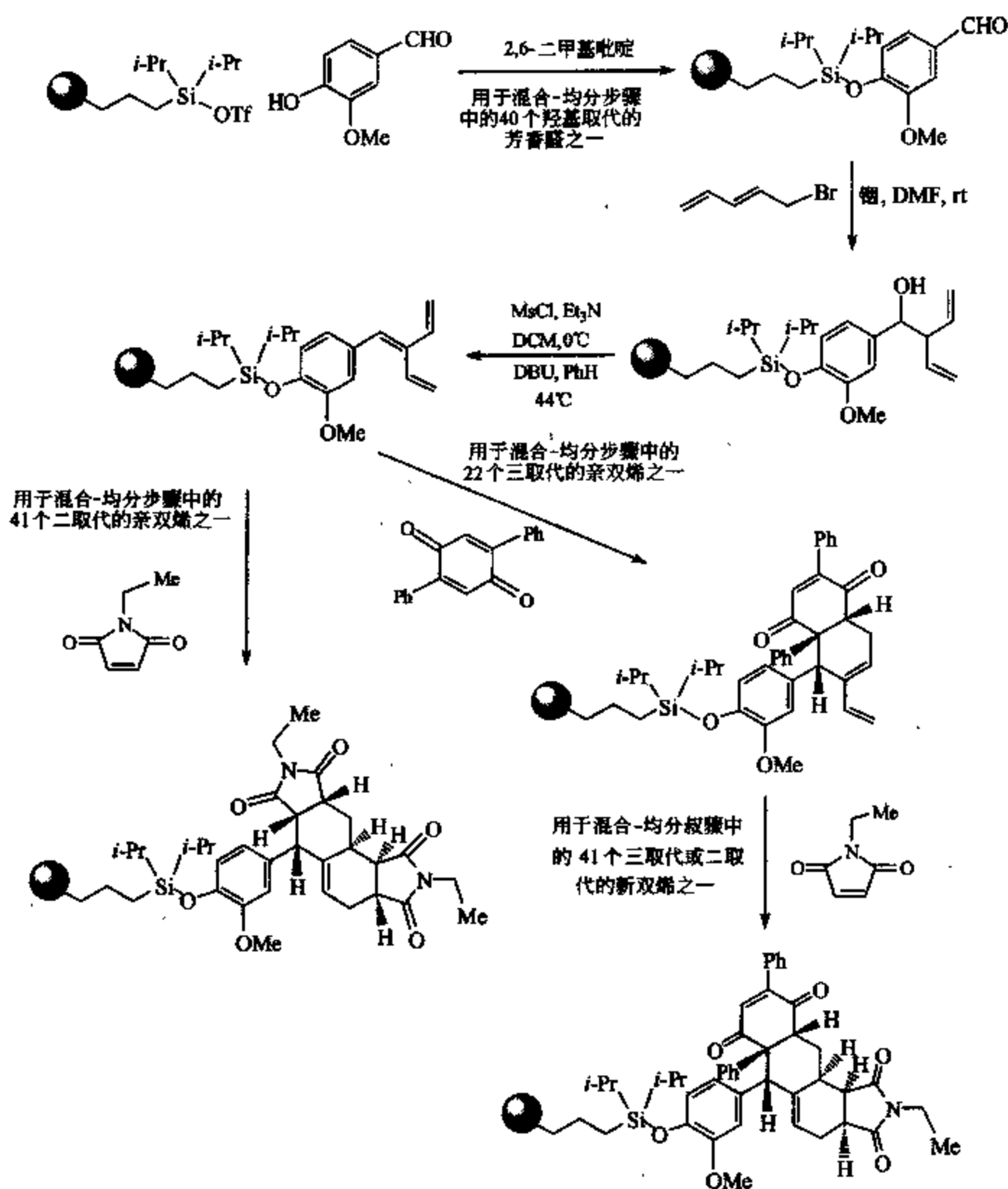


图 9-14 Schreiber 等合成的含有 1260 个化合物的组合库

### 9.3.2 组合合成和多样性导向合成中的重要反应

#### 9.3.2.1 烯烃的复分解反应 (olefin metathesis)

(1) 概述 烯烃复分解反应 (olefin metathesis) 是一类在金属卡宾配合物作用下碳碳双键 (或三键) 发生重排的反应<sup>[157]</sup>。在最近十几年中, 随着对此反应机理和催化剂的研究不断深入, 这个反应已成为一类非常重要的碳碳键形成反应, 在有机合成中得到了广泛的应用。

一般认为, 烯烃复分解反应可分为以下三类: 关环复分解反应 (ring-closing metathesis, RCM)、开环聚合复分解反应 (ring-opening metathesis polymerization, ROMP) 和非环交叉复分解反应 (acyclic diolefin metathesis, ADMET) (图 9-15)。本节将根据反应类型分别探讨这三类复分解反应在组合合成和多样性导向合成中的应用。



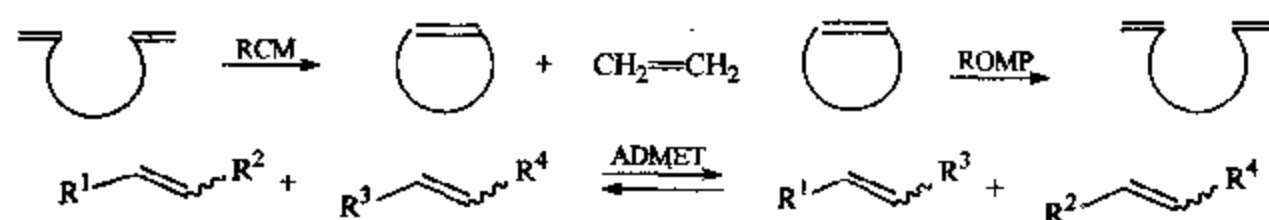


图 9-15 烯烃复分解反应

(2) 关环复分解反应 (Ring-closing metathesis, RCM) 从反应机理可以看出, 关环复分解反应是一个熵驱动的反应。如果产物之一的烯烃 (如乙烯、丙烯等) 很容易从体系中移走, 将有利于反应向关环方向进行。如果关环产物热力学不稳定, 则很容易生成聚合产物, 反应产率与底物、催化剂和反应条件都有关。如果产物是一个大环结构时, 则产物双键构型有顺反两种可能 (图 9-16)。

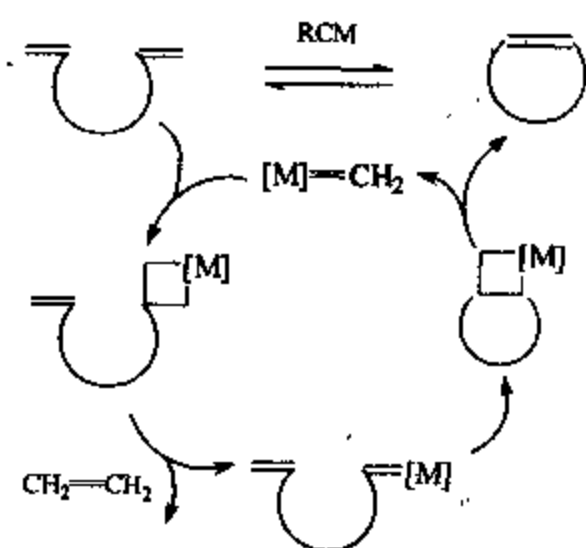


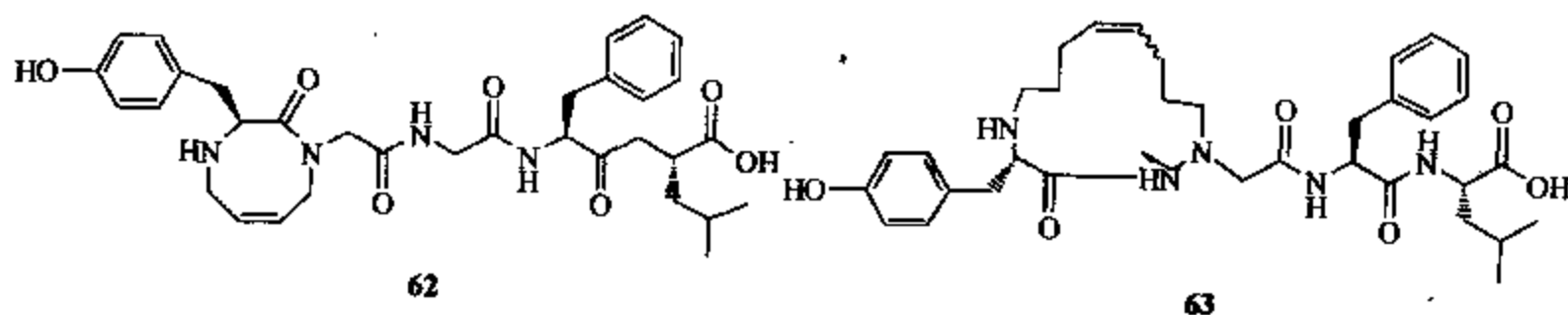
图 9-16 关环复分解反应机理

近年来, 关环复分解反应已经成为有机合成中最重要的环化反应之一, 在天然产物全合成中, 尤其是各种大环内酯和内酰胺类化合物的合成中应用极为广泛。但对于组合合成和 DOS 来说, 这个反应的缺点在于它是一个分子内反应, 因此只是从一个库合成了另一个库, 而化合物的数目并没有增加。此反应的优点是对各种官能团的耐受性较好, 可以避免其他关环方法的问题, 使合成步骤减少,

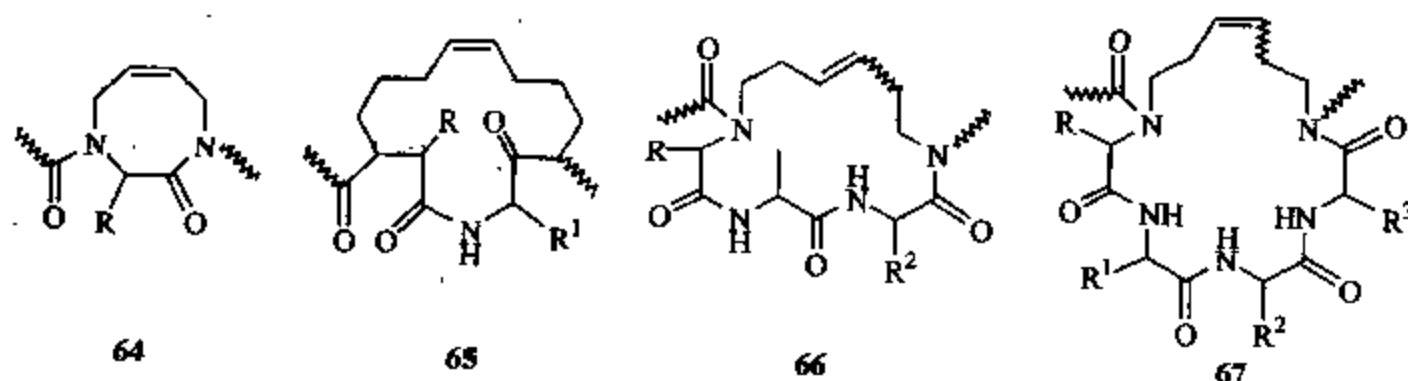
有利于组合合成和 DOS。同时, 由于产物具有环状结构, 刚性更好, 因此与生物大分子之间的相互作用增强, 选择性提高, 在新药开发和化学生物学研究中具有重要意义。

Liskamp 等人为了降低多肽的柔性 (flexibility), 从而减少其与受体结合时的熵损失, 将关环复分解反应应用于环肽组合库的合成, 他们选择了合成环状的亮氨酸-脑啡肽 (Leu-enkephalin) 类化合物。

关环前体通过 Fmoc 策略在固相上合成后从固相上切割下来, 关环复分解反应在液相中进行, 产物脱保护后通过制备型 HPLC 分离, 最终合成了 10 种 Leu-enkephalin 的环状物。关环复分解反应产率在 50%~70% 之间, 部分可以达到 80% 以上。由于使用 RCM 反应作为关环反应, 减少了侧链的保护和脱保护<sup>[158]</sup>。



他们又应用这一策略合成了其他的环肽类化合物库<sup>[159]</sup>。





Nicolaou 等人将第二种策略应用在 epothilone A 的固相合成中。通过醇醛缩合和 DCC 缩合生成关环前体后, 在 Grubbs 催化剂作用下发生关环反应, 环氧化得到 epothilone A (图 9-18)<sup>[161]</sup>。

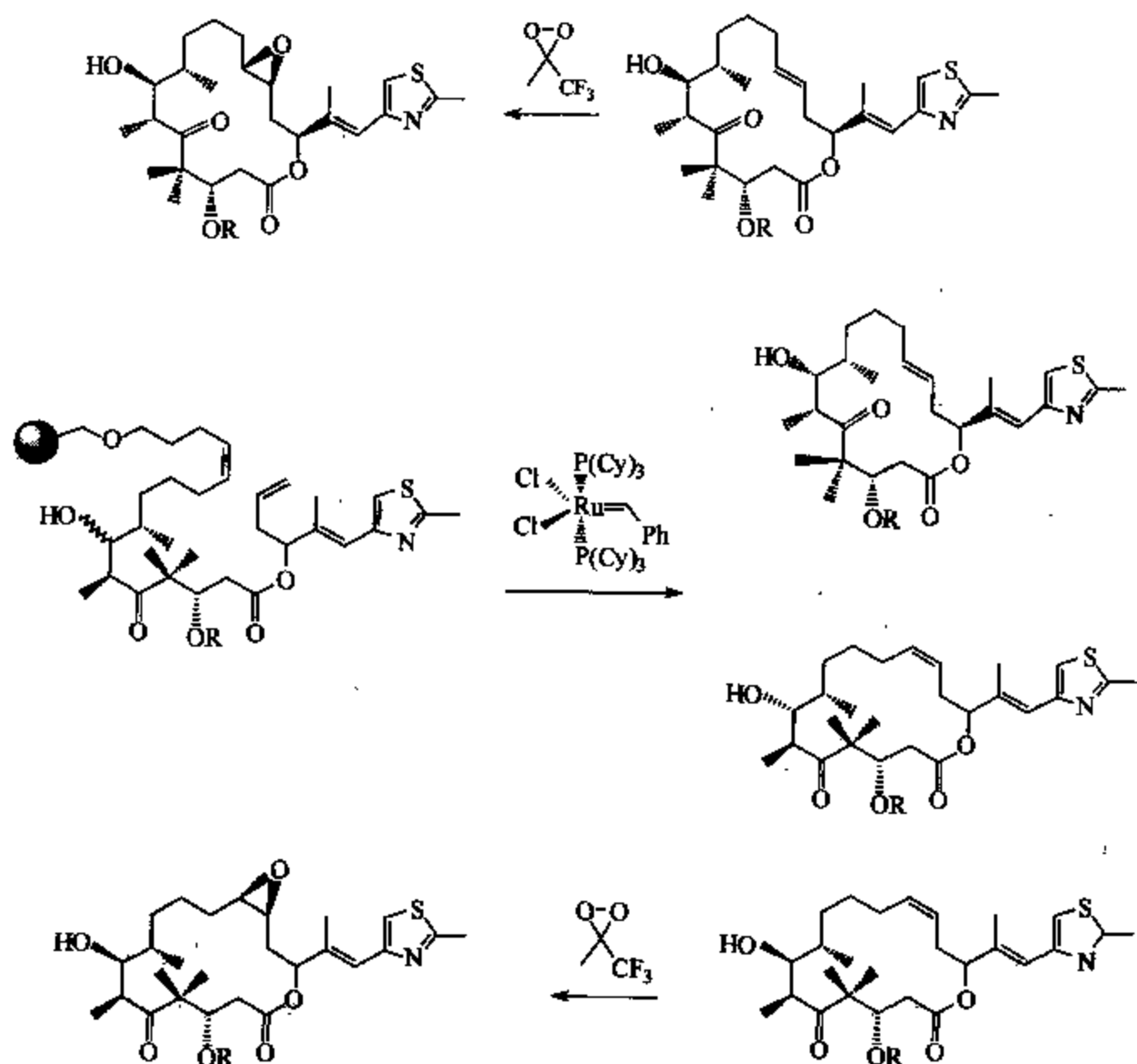


图 9-18 epothilone A 的合成

(3) 开环聚合复分解反应 (ring-opening metathesis polymerization, ROMP) 开环聚合复分解是最早被应用于合成中的烯烃复分解反应。当双键处于三、四、八元或更大的环上时, 开环聚合复分解在热力学上非常有利; 当分子内有桥环结构时, 比如是二环化合物时, 开环聚合的  $\Delta G$  负得更多<sup>[162]</sup>。

Kiessling 等人利用这一特点将 ROMP 应用在官能化的碳水化合物的寡聚体的合成上, 以探讨其与细胞表面受体之间的相互作用。他们通过“合成后修饰” (post-synthetic modification, PSM) 的方法, 将化合物在 Grubbs 催化剂作用下发生开环聚合复分解反应, 用乙烯基醚来封住一端, 产物与甘露糖的衍生物发生亲核取代反应, 再经过几步转换后生成了含有多个甘露糖的序列 (图 9-19)。这种方法的优点在于其具有很好的普适性, 可以根据抗原决定部位来使用不同的糖类化合物进行衍生<sup>[163]</sup>。

为了研究细胞表面受体与配体间的相互作用, 他们选择了细胞表面的 L-selectin 作为研究对象, 将应用上述方法合成的化合物与荧光素 (fluorescein) 衍生物相连接, 合成了一系列化合物, 该类化合物可以与白细胞表面的 L-selectin 专一性结合。这一结果连同前面的研究证明, 应用开环聚合复分解反应可以合成各种含多个活性位点的序列, 以进行其与细胞表面蛋白之间相互作用的研究<sup>[164]</sup>。

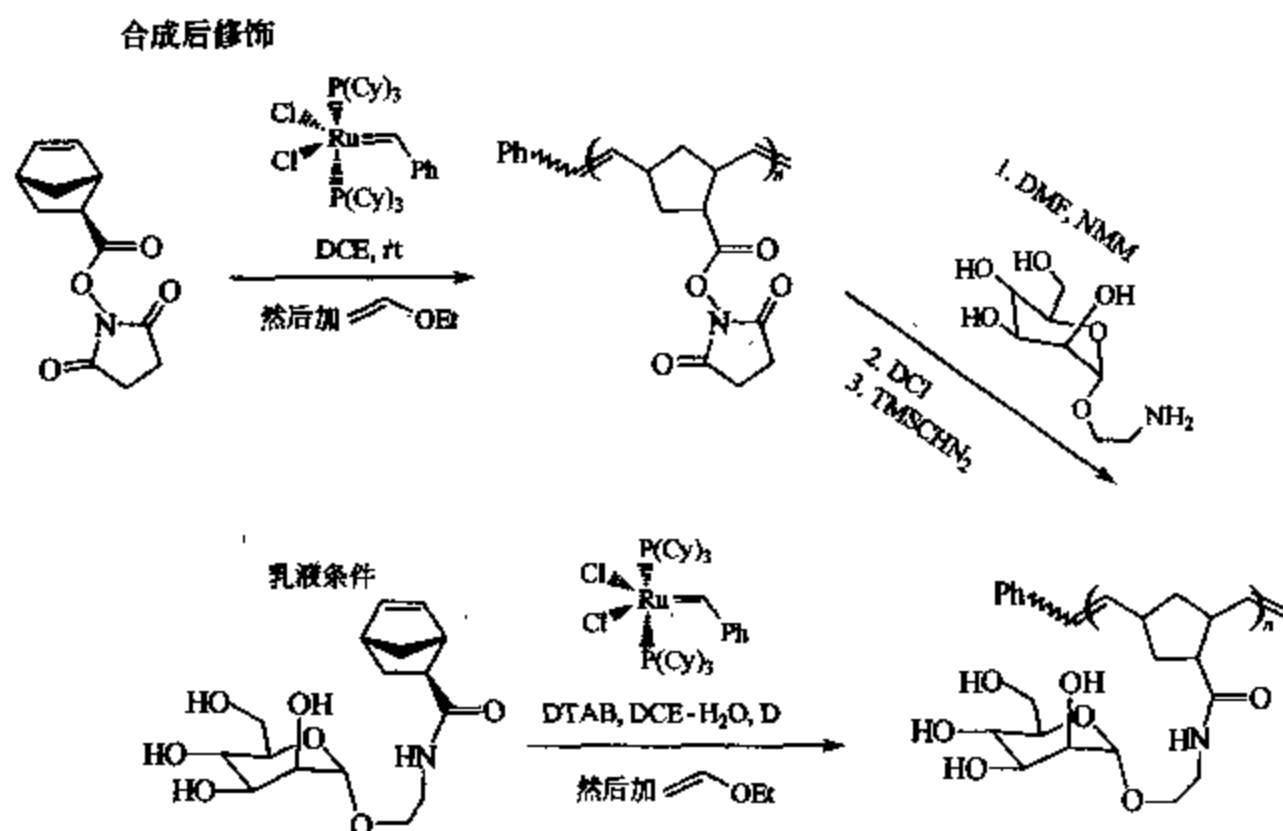
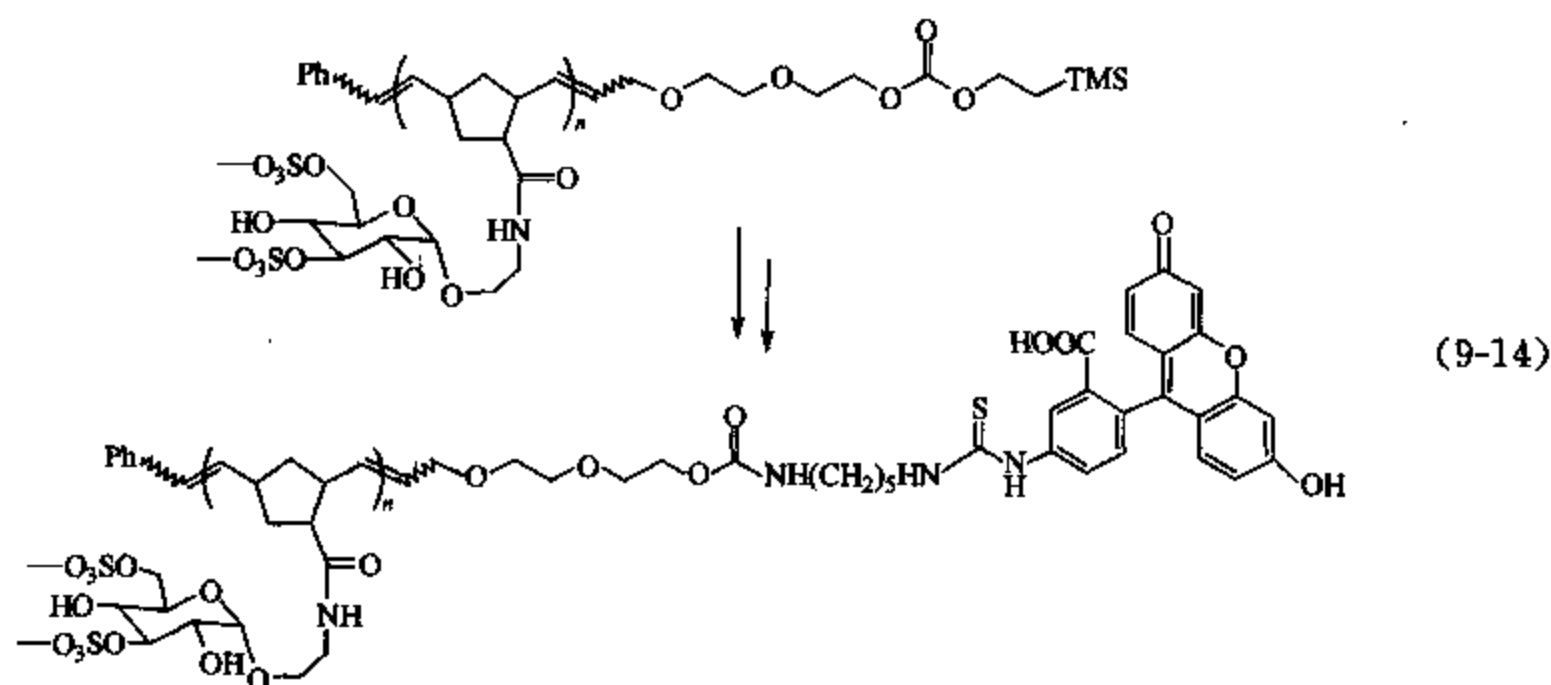
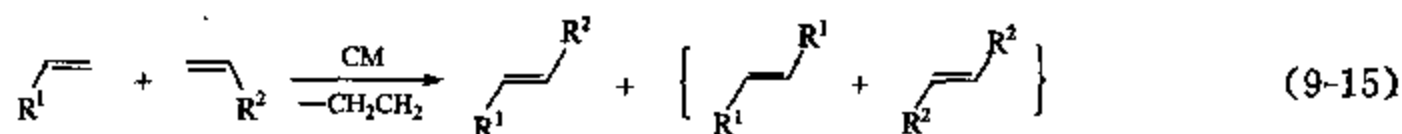


图 9-19 通过“合成后修饰”的方法合成含有多个甘露糖的序列



(4) 非环交叉复分解反应 (acyclic diolefin metathesis, ADMET) 最常见的非环交叉复分解反应是将两种端烯进行交叉复分解反应。该反应主要解决两个问题，一个是端烯自身二聚的问题，另一个是双键构型的问题。解决第一个问题可以在反应中使用过量的易得烯烃，尽量减少二聚体的生成。而双键构型的问题则与反应物、浓度、催化剂、反应条件等有关。



Nicolaou 等人将 Lehn 等人提出的“靶标促进的组合合成 (target-accelerated combinatorial synthesis, TACS)”的概念应用于万古霉素 (vancomycin) 类化合物二聚体组合库的合成中<sup>[165]</sup>，以寻找能够对万古霉素耐受细菌起作用的更有效的抗生素。根据万古霉素的作用机理，他们设计合成了两类组合库，都是将两个万古霉素类化合物的糖环连接起来形成二聚体。其中一种就是通过交叉复分解反应来合成二聚体，结果表明，通过复分解反应合成的二聚体库中有 3 种二聚体对万古霉素耐受和万古霉素敏感的细菌具有很好的活性 (图 9-20)<sup>[166]</sup>。

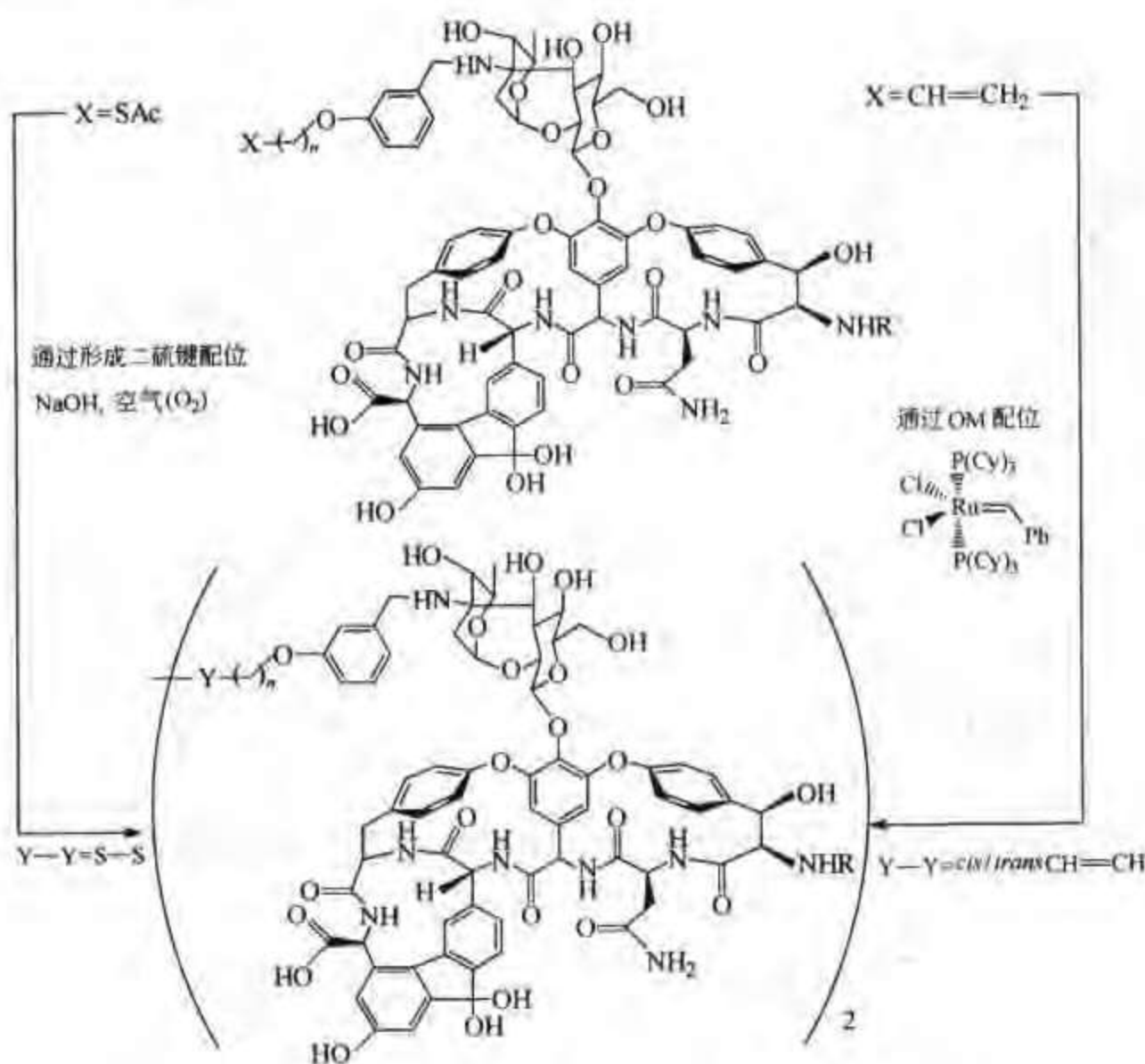
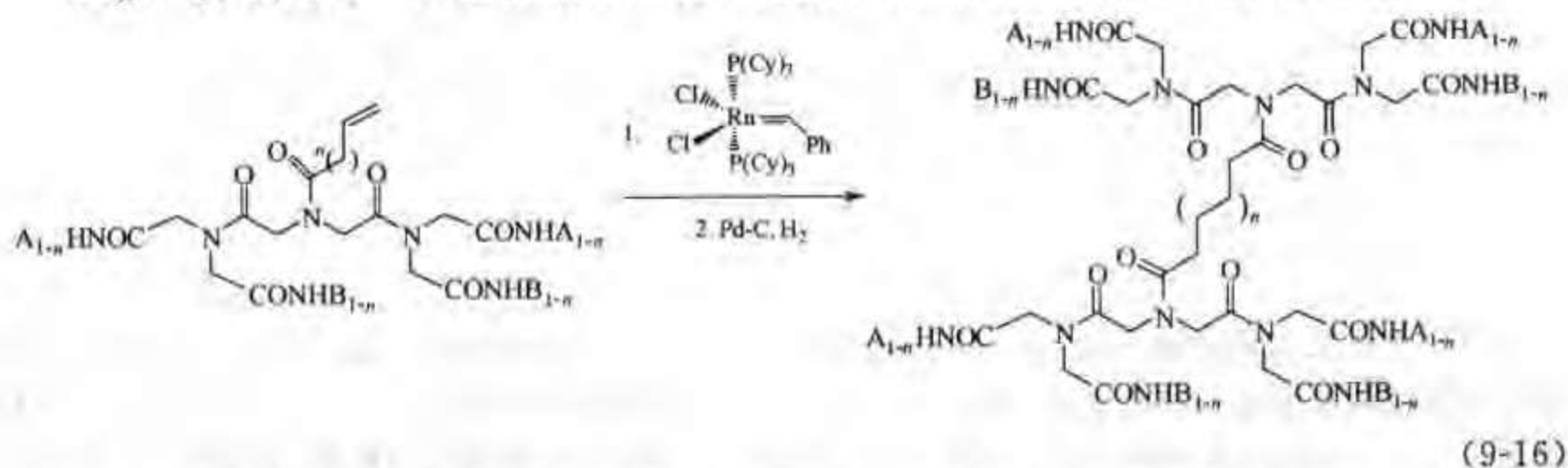


图 9-20 万古霉素类化合物二聚体组合库的合成

Boger 等人采取了一种汇聚式策略将交叉复分解反应应用于液相组合库的合成<sup>[167]</sup>。



以上介绍的是用液相交叉复分解反应来合成各种二聚体组合库的例子, Schreiber 等人则在其对 FK506 二聚体研究的基础上, 提出了固相上进行 intra-site 反应的策略, 用以合成各种二聚体 (图 9-21)<sup>[168]</sup>。

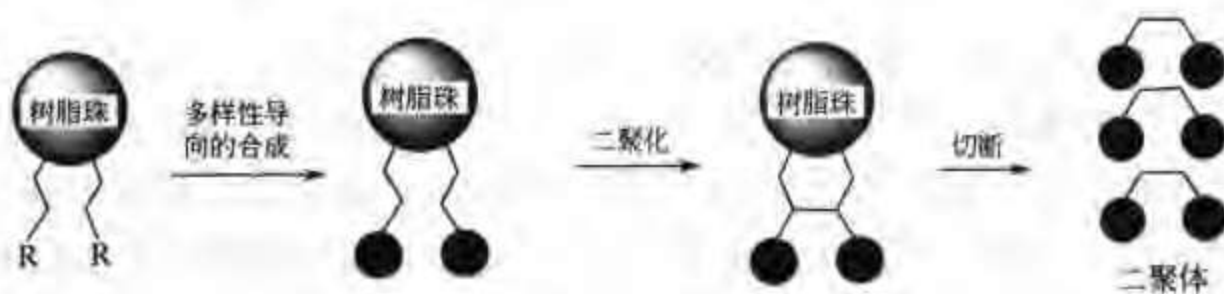
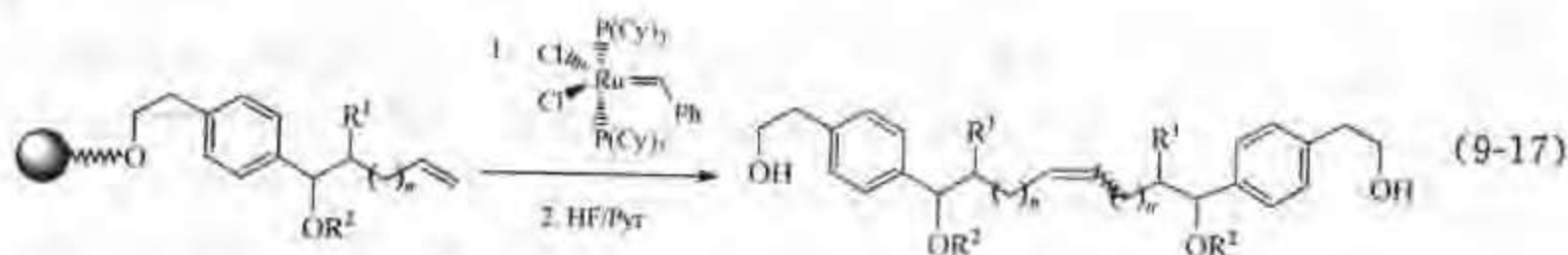


图 9-21 固相上进行 intra-site 反应

他们通过对树脂上反应位点之间相互作用的研究,在高容量 (1~2mmol/g)、低交联性 (1% DVB)、500~600 $\mu$ m 的聚苯乙烯树脂上合成了一个含 11 种结构相似的端烯化合物库,在 5% 的 Grubbs 催化剂的作用下发生复分解反应,从树脂上切割下来得到了一系列的二聚体。



Zhen Yang 和 Liao Yun 等人将这一想法应用于对称的苯并咪唑类化合物二聚体的合成,在已有的苯并咪唑类化合物组合库的合成方法的基础上,通过使用不同的不饱和醇,采用“混合-均分策略”合成一系列固载在高容量 (1~2mmol/g)、低交联性 (1% DVB)、500~600 $\mu$ m 的聚苯乙烯树脂上合成苯并咪唑类化合物二聚体的组合库<sup>[169]</sup>。

### 9.3.2.2 异氰的多组分反应 (isocyanide multicomponent reactions, IMCR)

(1) 概述 与目标分子导向的有机合成相似,大多数组合合成采用的也是线性 (这里的线性与逆合成分析中所说的线性是不同的,这里的线性是相对于多组分反应而言,同一时间只生成一个化合物)、多步的策略,库的多样性是通过在每步反应中根据需要使用不同的反应物来实现。另一种策略则是将多组分反应应用在多样性导向的有机合成中,使得库的合成步骤减少,更容易引入多样性<sup>[170]</sup>。

多组分反应是指在同一个反应器中有三个或三个以上的原料参与反应,生成的产物结构中包含所有反应物中的结构片段。但所有的反应物并不是在一步中同时参与反应,而是以一定顺序通过几步基元反应来进行。如果这些基元反应中包含不可逆的反应,将驱动整个反应向产物方向移动,使反应进行得更加完全 (图 9-22)<sup>[171]</sup>。

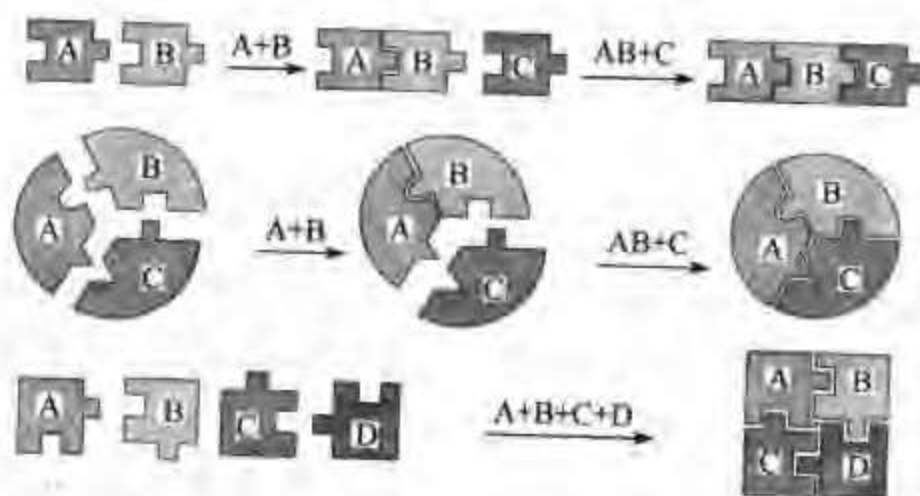


图 9-22 多组分反应原理

与线性、多步的合成策略相比,应用多组分反应具有以下优点:首先,多组分反应比线性、多步的方法花费的时间更少,效率更高;其次,多组分反应合成的组合库纯度更高,避免了多步反应所产生的杂质积累;多组分反应可以避免很多保护和去保护的步骤,并且容易实现自动化合成,比如可以在 96 孔反应器中进行平行合成和纯化;可以根据具体需要选择在液相或固相上进行合成。

由于上述优点,多组分反应在过去10年内得到了迅猛的发展,各种应用多组分反应的组合合成屡见不鲜。其中异氰的多组分反应是被研究得最广泛和最深入的。本节将主要介绍异氰的多组分反应在组合化学和DOS中的应用。

异氰(isocyanide)具有非常特殊的反应性,具体表现在以下三个方面:异氰的 $\alpha$ 位具有酸性,可以发生 $\alpha$ 加成,容易形成自由基。其中可以发生 $\alpha$ 加成这一性质尤为重要,它使异氰可以在一个反应中与亲核试剂和亲电试剂发生反应,因此通过使用不同的亲核试剂和亲电试剂可以设计出各种多组分反应。正是由于其特殊的反应性,使异氰的多组分反应成为一类非常重要的反应,在多样性导向的有机合成和组合合成中具有广泛的应用。

(2) Ugi反应 1959年,Ugi等人报道了一类将酸、胺、醛(或酮)、异氰4个组分进行缩合的反应<sup>[172]</sup>,这个反应被认为是异氰的多组分反应中最重要的一类反应,后来被称为Ugi四组分反应(U-4CR)。目前被人们普遍接受的反应机理如图9-23所示,醛与胺形成的席夫碱被质子化后被异氰亲核进攻,形成的中间体中异氰的碳原子再被羧酸负离子亲核进攻,即发生所谓的 $\alpha$ 加成。加成的产物可以被看做是氮杂酸酐的结构,羰基碳原子可以被所形成的二级胺分子内亲核进攻,发生Mumm重排<sup>[173]</sup>,即生成Ugi反应的产物。

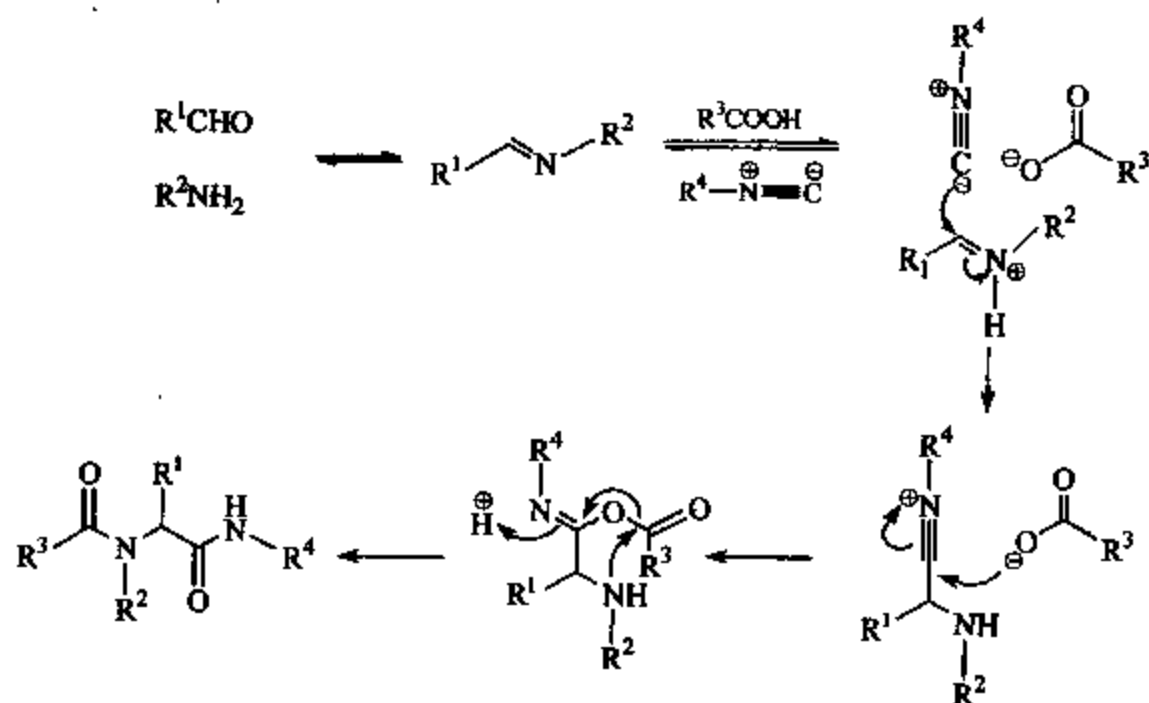
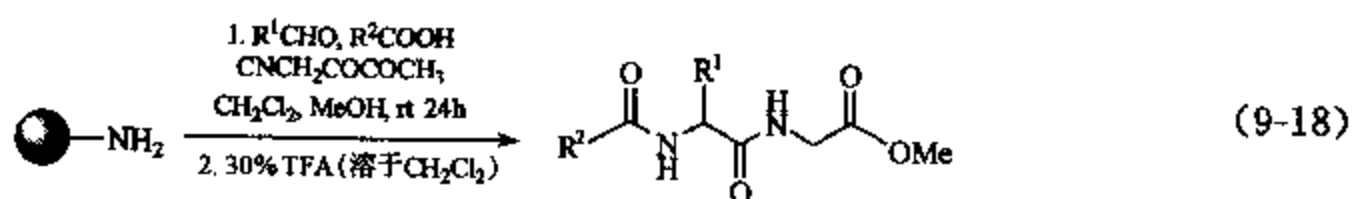


图 9-23 Ugi 四组分反应机理

Ugi反应一经发现便被广泛研究,各种Ugi反应的变体不断出现,在有机合成尤其是多肽合成和杂环合成中被广泛应用。但直到组合化学开始发展后,尤其是DOS的概念被提出后,Ugi反应的魅力才真正体现出来。

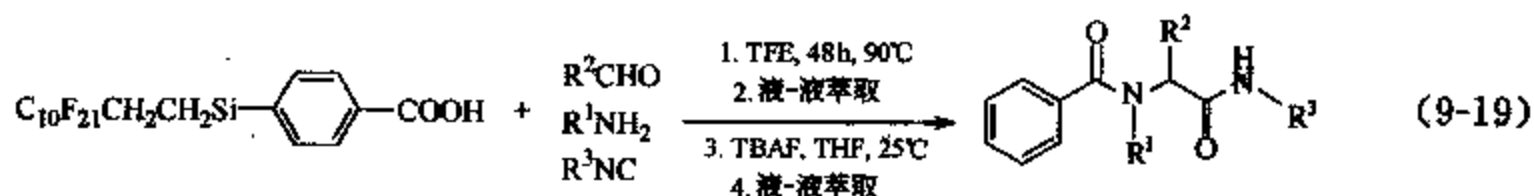
将4种组分中的任意一种通过共价键连接在固相载体上,就可以在固相上实现Ugi反应。Armstrong的小组首先实现了这一想法,他们使用Rink-amine、12种不同的酸、8种不同的醛和一种异氰,在96孔板(microtiter plate)中实现了固相的Ugi反应。反应结束后用三氟乙酸将产物从树脂上切下,可以得到纯度大于90%的Ugi产物<sup>[174]</sup>。



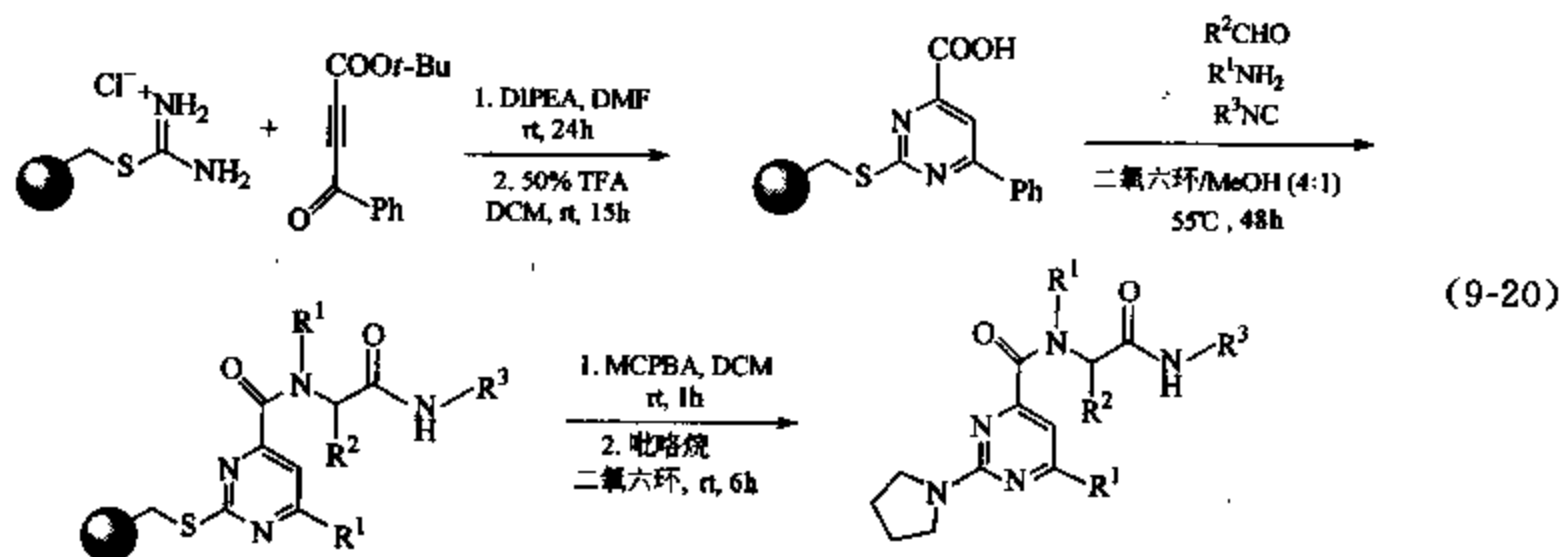
在此基础上, Armstrong 等人合成了四种异氰, 使用三种醛、三种酸和一种胺, 合成了一个含 36 个化合物的库。

接下来他们将这种方法应用于作用于 sialyl Lewis X (1 个四聚寡糖) 受体的模拟物库的合成。他们使用 8 种二酸、6 种固载在树脂上的胺和 2 种异氰, 与果糖醛进行反应, 生成了 192 种化合物, 纯度大于 95%<sup>[175]</sup>。

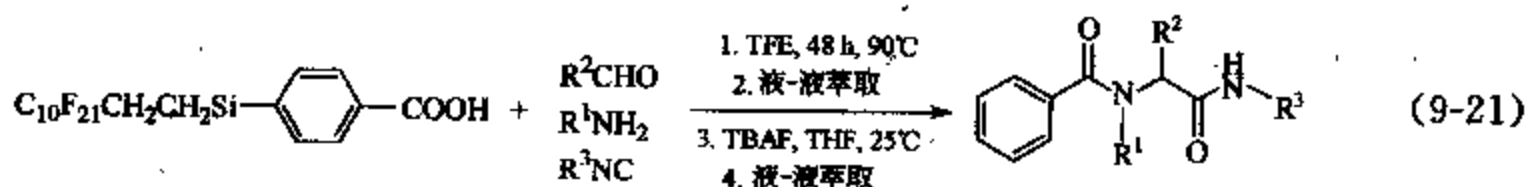
Curran 和 Wipf 等人将氟相有机合成与 Ugi 反应相结合, 使用多氟羧酸与其他三个组分进行反应, 通过选择合适的溶剂和使用大大过量的胺和异氰, 以比较理想的产率得到 Ugi 反应的产物 [式 (9-19)]。通过简单的萃取将产物与过量的反应物分离后, 使用 TBAF 脱去硅烷基, 再经萃取分离得到 Ugi 反应的产物。这种方法相比于固相合成方法, 克服了非均相反应的缺点, 因此反应产率更高<sup>[176]</sup>。



罗氏制药公司的 Obrecht 等人将 Ugi 反应应用在嘧啶类化合物的合成中。首先通过缩合反应生成固载在分子载体上的嘧啶酸, 再与其他三个组分发生 Ugi 反应, 生成的产物氧化后被胺取代, 最后将产物从固相上切割下来<sup>[177]</sup>。

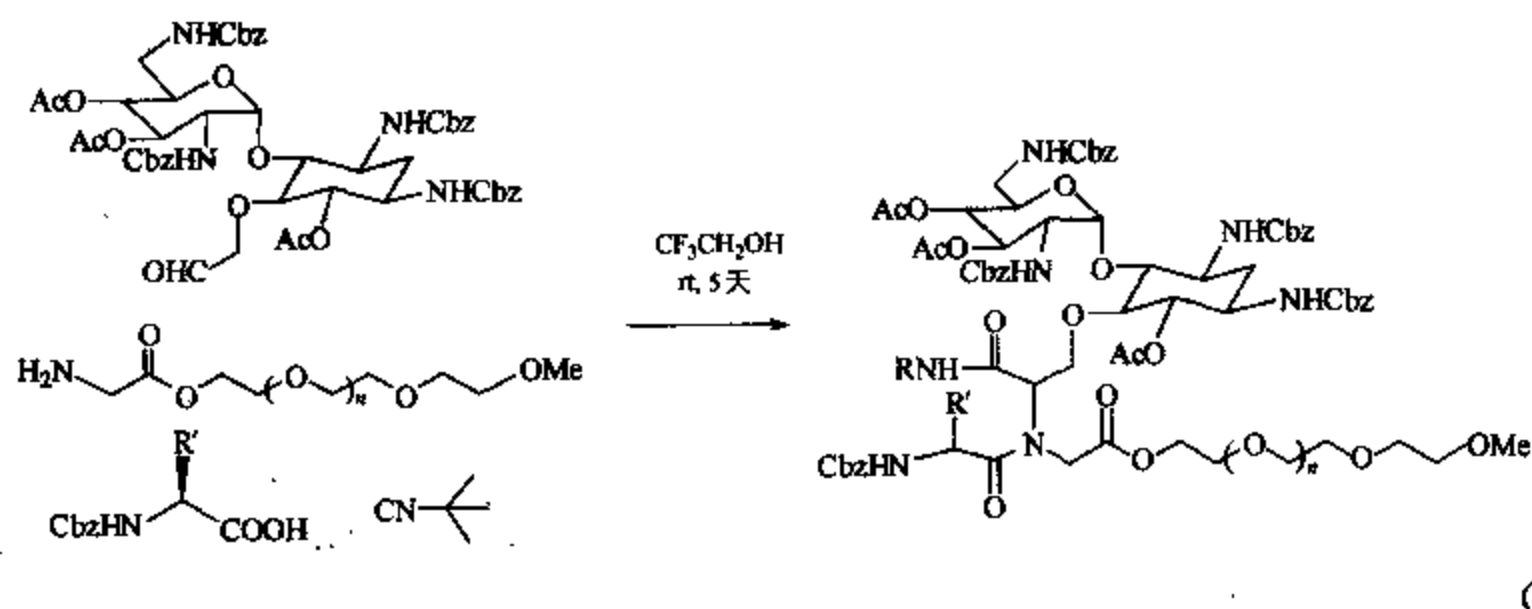


Curran 和 Wipf 等人将氟相有机合成与 Ugi 反应相结合, 使用多氟羧酸与其他三个组分进行反应, 通过选择合适的溶剂和使用大大过量的胺和异氰, 以比较理想的产率得到 Ugi 反应的产物 [式 (9-21)]。通过简单的萃取将产物与过量的反应物分离后, 使用 TBAF 脱去硅烷基, 再经萃取分离得到 Ugi 反应的产物。这种方法相比于固相合成方法, 克服了非均相反应的缺点, 因此反应产率更高<sup>[177]</sup>。



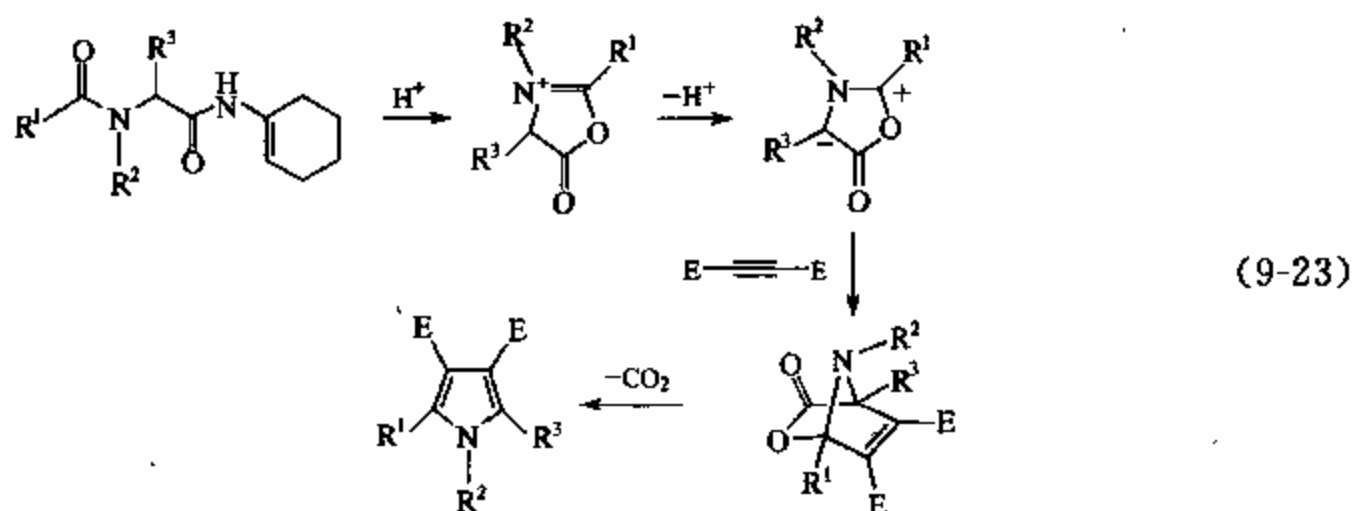
Wong Chi-Huey 的小组将氨基乙酸连接在 PEG 上, 再与 neamine 的衍生物醛、2 种异氰和 13 种氨基保护的氨基酸发生 Ugi 反应, 产物从 PEG 上切下进行筛选<sup>[178]</sup>。



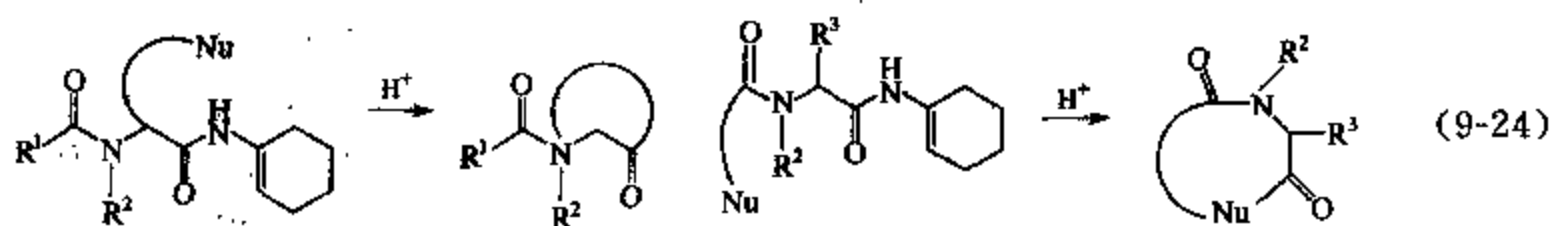


尽管 Ugi 反应具有两组分、三组分反应所不具备的优点,但由于商业可得的异氰种类有限,以及异氰的毒性、气味和不易操作,很大程度上限制了 Ugi 反应的应用。Armstrong 等人将 Ugi 发现的环己烯基异氰应用在 Ugi 反应中,反应后再通过一步反应脱去环己烯基胺,不但解决了异氰种类少的问题,而且拓宽了 Ugi 反应的应用 [式 (9-23)]<sup>[179]</sup>。

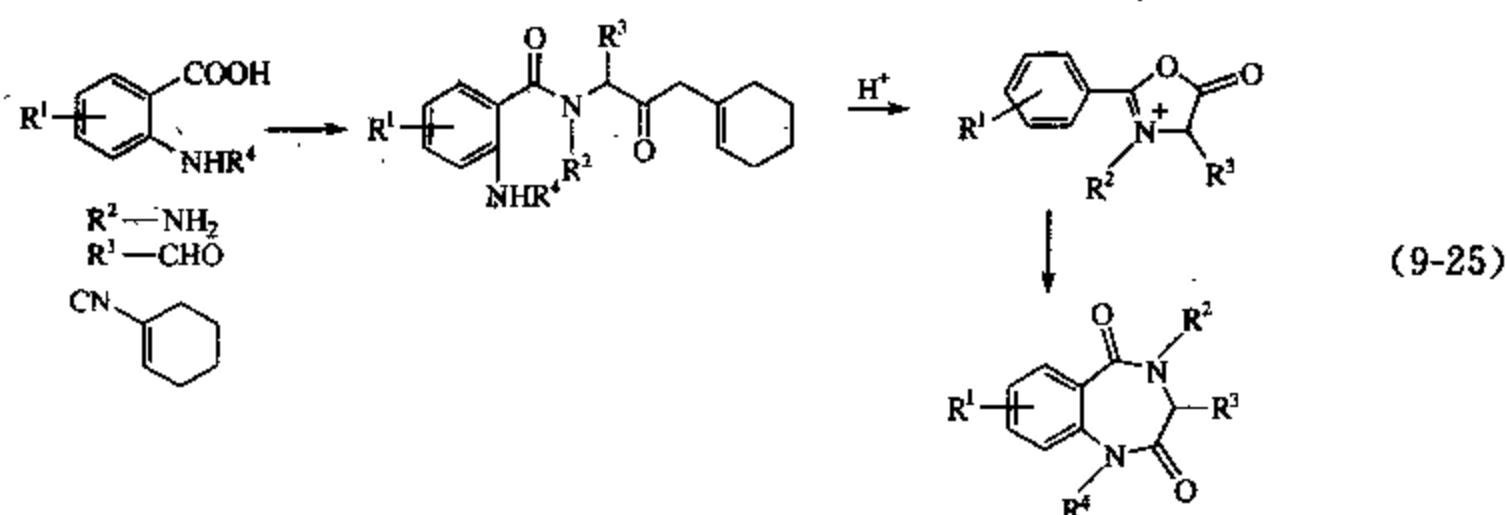
反应的中间体可以与二取代的炔烃发生 1,3-偶极环加成反应,生成的中间体脱去一分子二氧化碳后生成四取代吡咯的衍生物。



如果反应物中的某个组分具有亲核取代基,生成的 Ugi 产物可以发生分子内的亲核取代反应,生成环状化合物。



Armstrong 等人将这一想法应用在了 1,4-benzodiazepine-2,5-diones (BZDs) 类化合物的合成中。1,4-benzodiazepine-2,5-diones 类化合物是研究最广泛的一类 [7-6] 并环化合物,很多具有这一结构的化合物都具有抗惊厥 (anticonvulsant)、抗焦虑 (anxiolytic)、抗肿瘤 (antitumor) 作用,有的是 CCK 受体 (cholecystokinin receptor)、鸦片制剂受体 (opiate receptor) 和血小板糖蛋白 II b-II a 的拮抗剂。对这一类化合物的组合库的研究尽管已有报道,但都具有反应步骤多、条件苛刻、产率低的缺点。Armstrong 通过应用 Ugi 反应,使这类化合物库的合成变得更加容易,产率更高 [式 (9-25)]。Hulme 等人又将 Armstrong 的这种方法进行了改进,使产率进一步提高<sup>[180]</sup>。



Kennedy 等人则在 Ugi 等人的工作基础上, 发展了一种新的可替换的连在树脂上的异氰 (CCI resin), 并将其应用在 1,4-benzodiazepine-2,5-diones 类化合物的合成中。同时, 这种方法还可以用来合成 2,5-diketopiperazine 类化合物<sup>[181]</sup>。

以上所介绍的都是基于 Ugi 四组分反应所进行的组合合成的研究, 如果将其中两个组分合并为一个组分的话, 即参与反应的一个组分中含有两个 Ugi 反应中心, 那么 Ugi 反应将变为 Ugi 四中心三组分反应。尽管这样在一定程度上降低了产物的多样性, 但产物的复杂性却提高了。

Zhang Jundong 等人使用分子内同时含有醛基和羧基的化合物, 与胺、异氰发生三组分反应, 可以合成各种结构不同的组合库 (图 9-24)<sup>[182]</sup>。

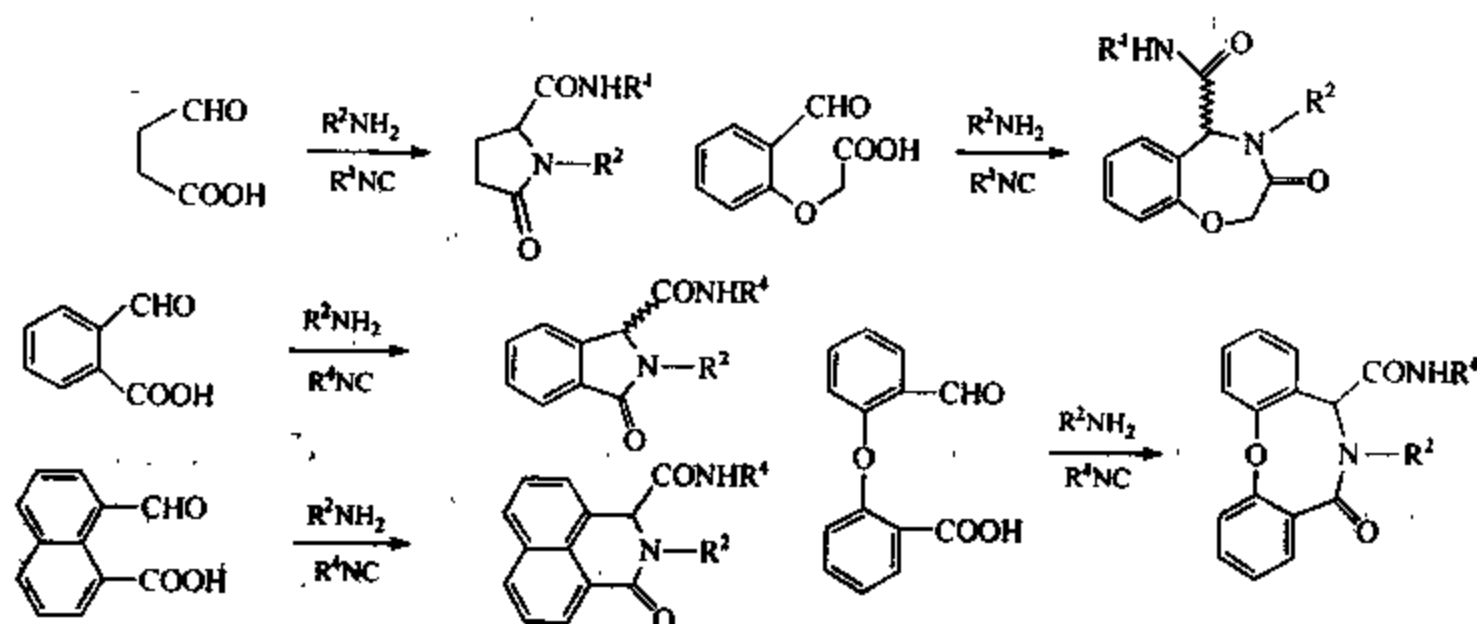
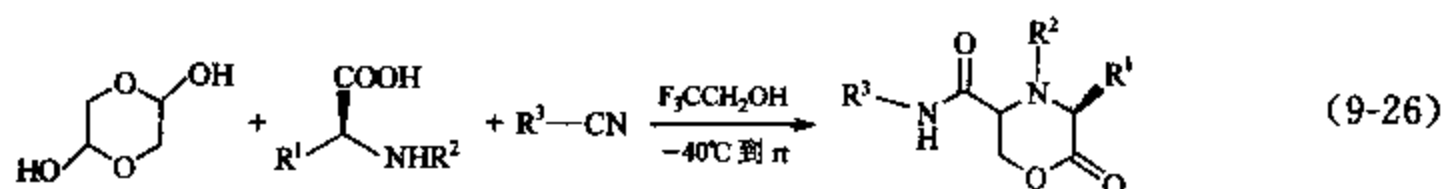
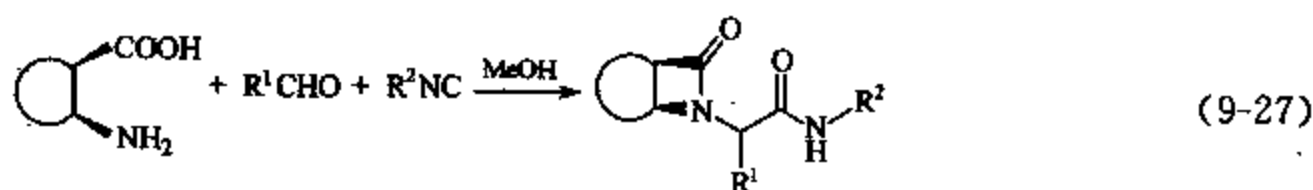


图 9-24 Zhang Jundong 等合成各种结构不同的组合库

Kim 等人则巧妙地将羟基也引入反应中, 设计了一个 Ugi 五中心三组分反应 (U-5C-3CR), 其中氨基酸和乙醇醛的二聚体各含有两个反应中心<sup>[183]</sup>。

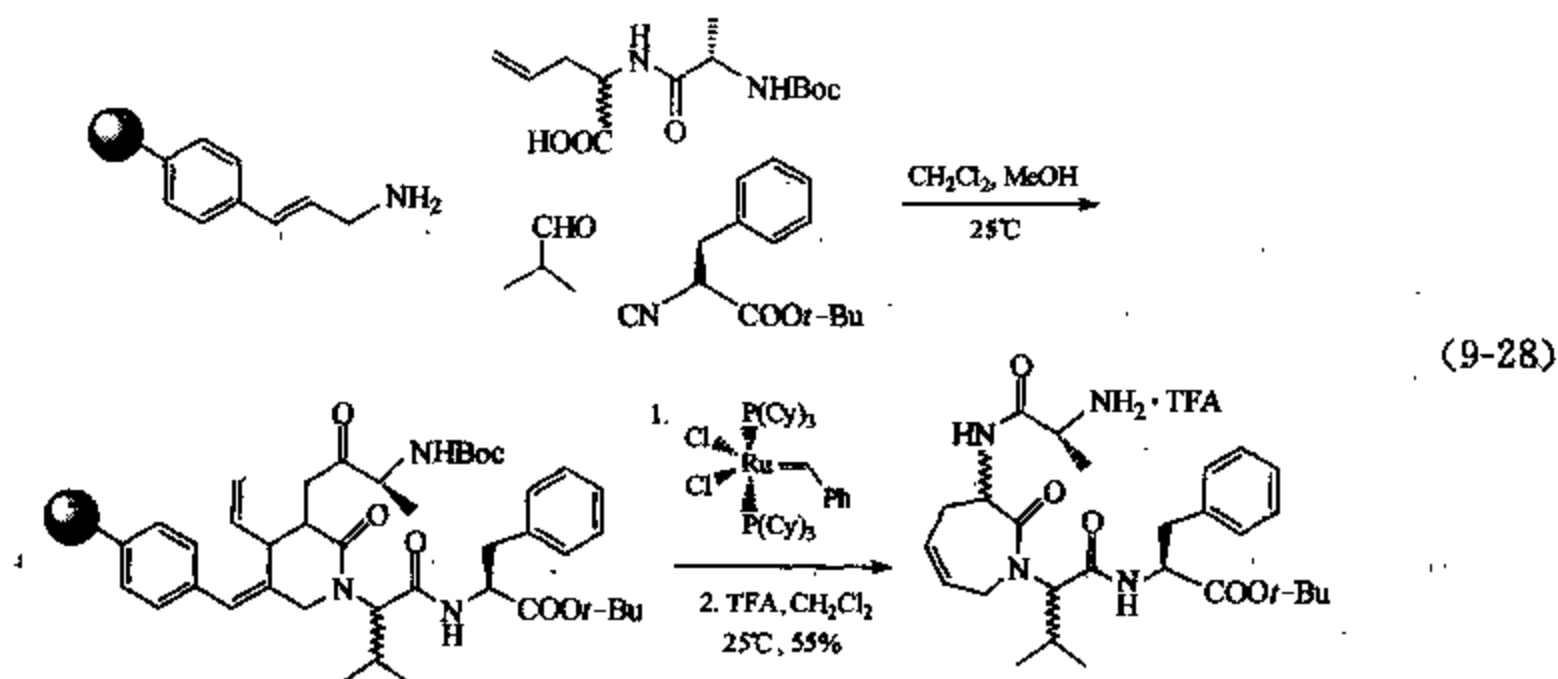


Fülöp 等人用环状氨基酸作为酸和胺的组分, 与异氰和醛进行反应, 将 Ugi 四组分反应改造成 Ugi 四中心三组分反应 (U-4C-3CR), 合成了一个  $\beta$ -内酰胺库<sup>[184]</sup>。

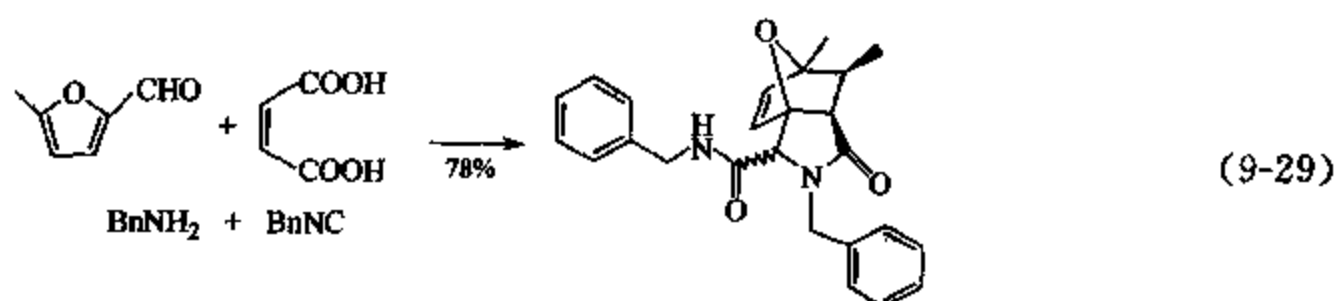


自从提出多样性导向的有机合成以来,人们希望仅应用三到五步反应就可以合成多样性、结构复杂的小分子库,因此很多化学家开始考虑如何将 Ugi 反应与其他能够产生复杂结构的反应串联使用,通过 Ugi 反应来实现多样性,通过后续反应使合成的分子结构复杂。

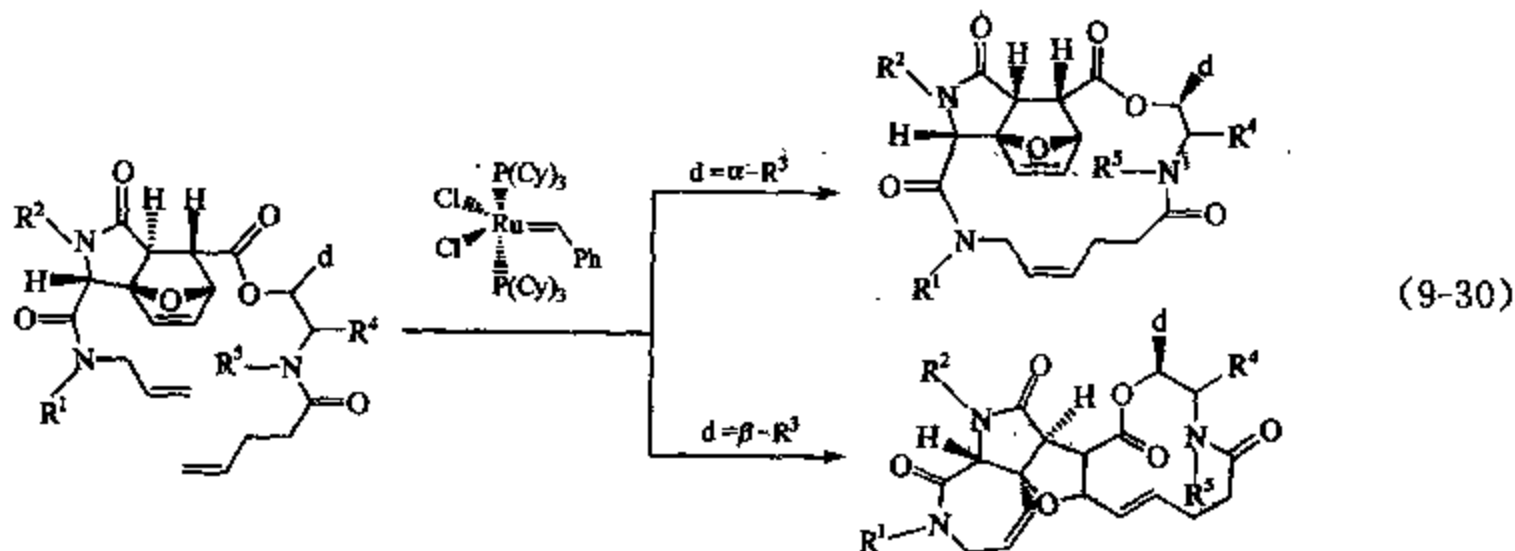
Piscopio 等人将 Ugi 反应与烯烃复分解反应串联使用,通过两步反应在固相上合成  $\beta$ -折叠模拟物的化合物库<sup>[185]</sup>。



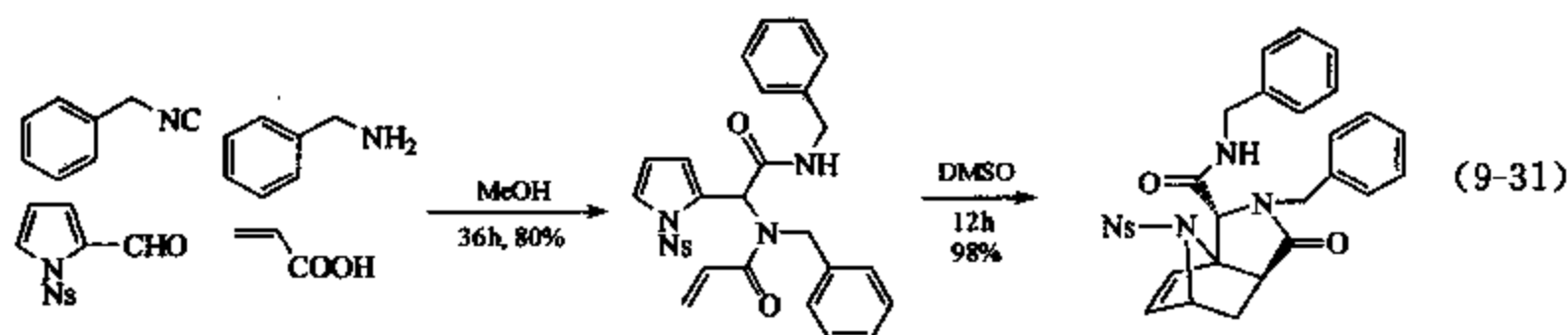
Paulvannan 使用取代呋喃甲醛和  $\alpha,\beta$ -不饱和酸与胺和异氰进行 Ugi 反应,产物接下来发生分子内 Diels-Alder 反应,生成刚性的三环内酰胺结构<sup>[186]</sup>。



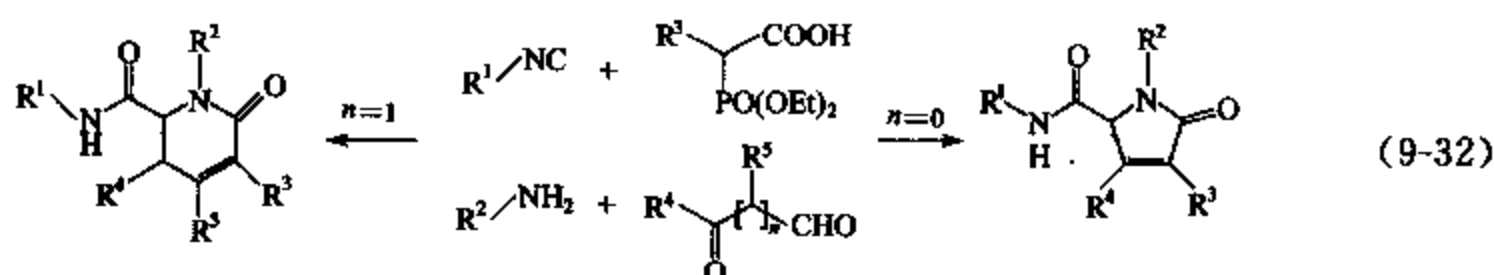
Schreiber 在此基础上通过使用合适的酸组分,在 Ugi 反应、IMDA 反应结束后在产物结构中引入两个烯丙基,随即在 Grubbs 催化剂作用下发生关环-开环-关环的烯烃复分解反应,生成了 [7-5-5-7] 多环结构<sup>[150]</sup>。在此基础上, Schreiber 小组又通过立体化学的控制进行不同的烯烃复分解反应,来实现结构的多样化<sup>[187]</sup>。



Paulvannan 于 2004 年报道使用吡咯甲醛进行 Ugi 反应,在加热条件下进行 IMDA 反应<sup>[188]</sup>。



其他的碳碳键形成的反应也可以应用在 Ugi-X 策略中。Dömling 的小组通过使用磷酰乙酸和醛酮, 将 Ugi 反应与 HWE 反应串联使用, 可以合成各种吡咯烷酮和嘧啶酮的小分子<sup>[189]</sup>。



(3) Passerini 反应 Passerini 反应是另一类非常重要的异氰多组分反应 (IMCR), 由 Passerini 首先报道<sup>[190]</sup>。该反应是将羧酸、羰基化合物和异氰混合后进行三组分缩合, 生成  $\alpha$ -酰氧基酰胺。反应机理如图 9-25 所示。

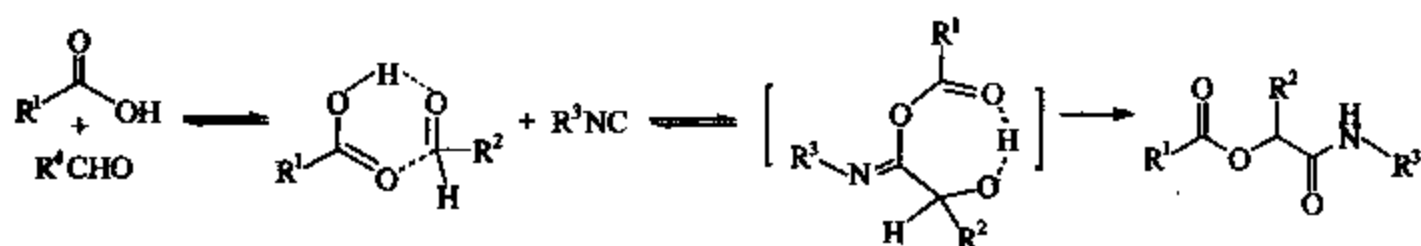
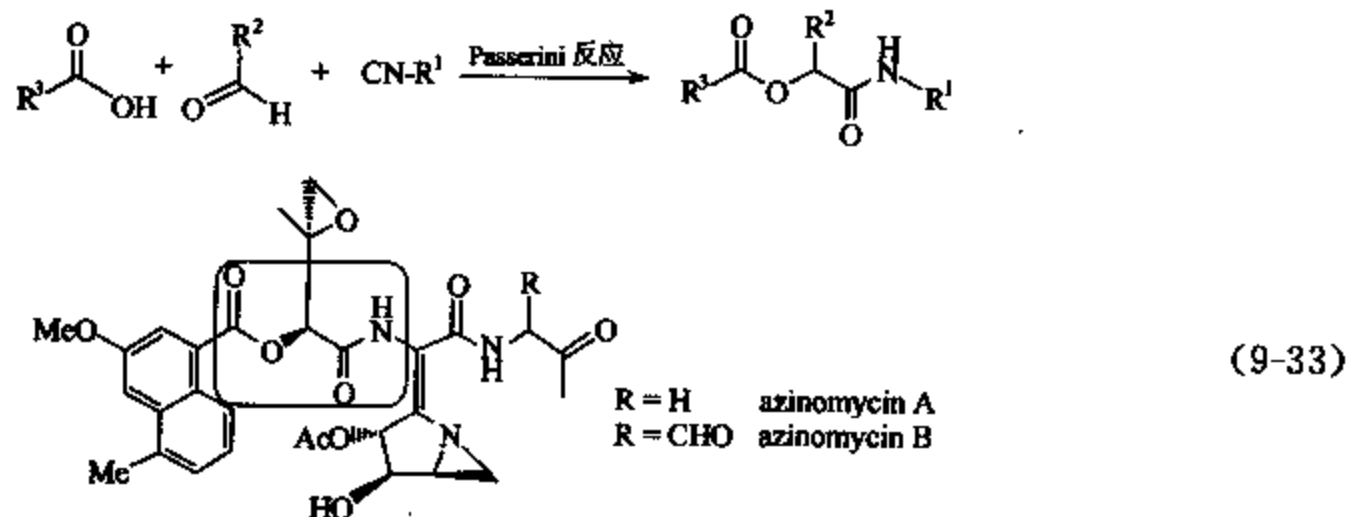


图 9-25 Passerini 反应的机理

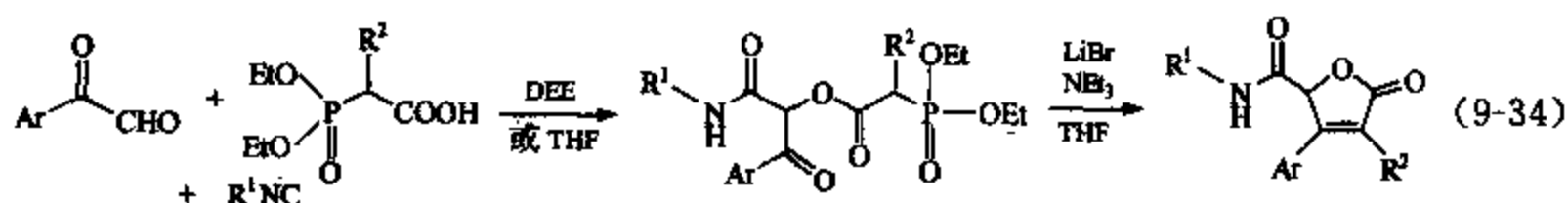
Passerini 反应的应用没有 Ugi 反应广泛, 其变体也没有 Ugi 反应多。但随着组合化学和 DOS 的发展, 这个反应在合成库时也得到了很好的应用。

Armstrong 等人应用 Passerini 反应进行了 azinomycin 类似物库的合成。从 azinomycin A 和 azinomycin B 的结构中发现其含有  $\alpha$ -酰氧基酰胺这个骨架结构。因此 Armstrong 等人首先进行了固相 Passerini 反应的研究。他们使用了 6 种异氰、5 种醛、1 种羧酸进行反应, 平行合成了一个含 26 个化合物的库。其中大部分产物的总产率都大于 70% [式 (9-33)]。随后他们合成了一些 azinomycin 的类似物并进行了筛选。

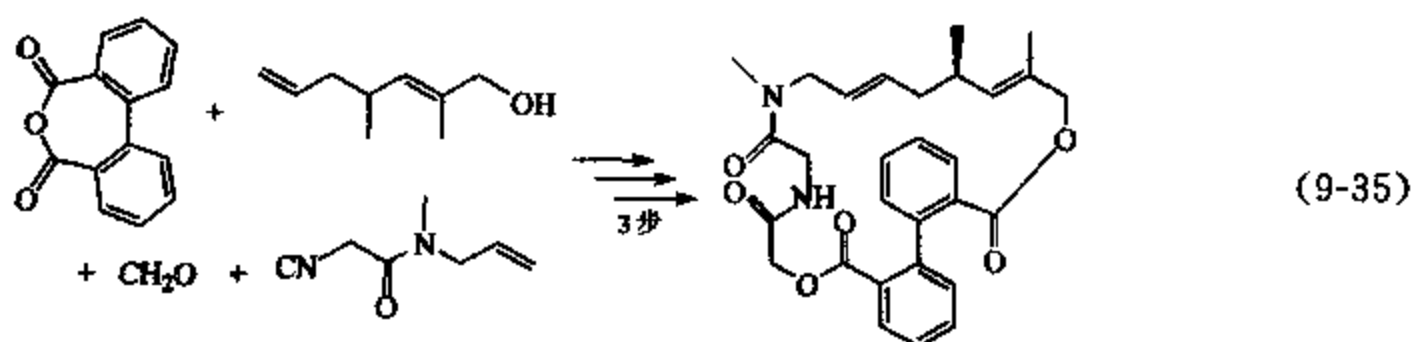


Passerini 反应产物的结构决定了其单独使用时在组合合成中具有很大的局限性, 因此人们更多的考虑是如何将其与其他重要反应串联使用, 以得到具有多样性和复杂性的化合物

库。很多具有生理活性的天然产物中都具有丁烯酸内酯 (butenolide) 的结构, Dömling 小组将 Passerini 反应和 Wittig 反应串联使用, 用以合成各种丁烯酸内酯 (butenolide) 类化合物<sup>[191]</sup>。



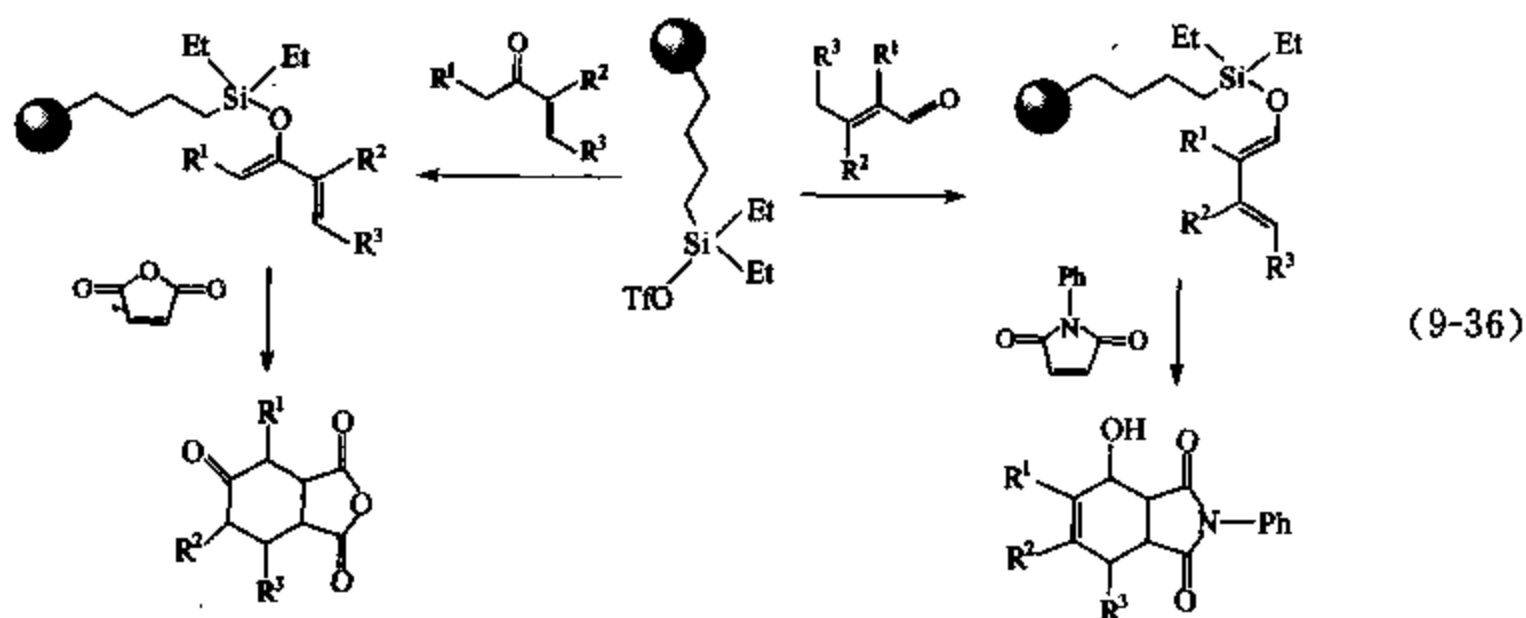
Dömling 他们还将 Passerini 反应与烯烃复分解反应联用, 可以合成各种天然产物的大环内酯类化合物<sup>[192]</sup>。



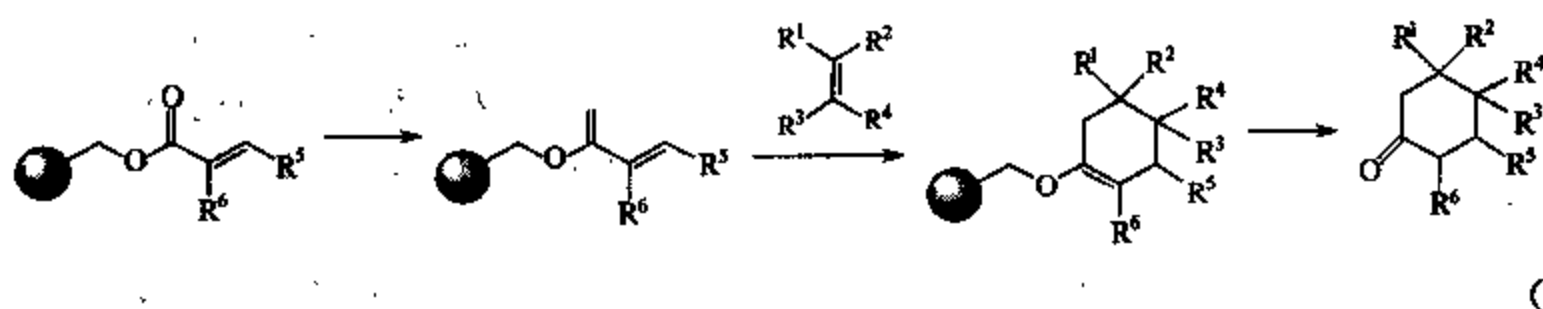
### 9.3.2.3 Diels-Alder 反应 (Diels-Alder reaction)

Diels-Alder 反应是最重要的一类环加成反应, 其成键和手性中心产生的高效性使其在有机合成尤其是天然产物全合成中得到了广泛的应用<sup>[193]</sup>。这一特点对组合合成和 DOS 来说也同样重要。比如对于由天然产物类似物组成的集中库来说, 其合成路线往往与全合成路线相同或相似, 因此全合成中 Diels-Alder 反应的广泛应用决定了其在组合合成中的应用也必不可少。而对于预期库来说, 化学家们更喜欢合成具有各种环状结构的化合物, 因此 Diels-Alder 反应对于 DOS 来说也同样必不可少。

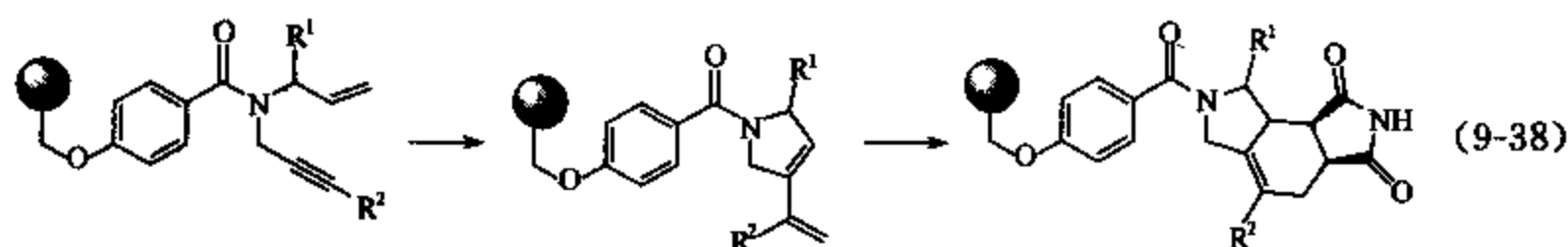
Smith 等人将 PS-DES 三氟甲磺酰基树脂在 DIPEA 作碱的条件下与不饱和醛或酮进行反应, 生成固载的 Danishefsky 双烯体, 与各种亲双烯体发生 Diels-Alder 反应, 用三氟乙酸将产切割下来后可以较好的产率和纯度得到 Diels-Alder 反应的产物<sup>[194]</sup>。



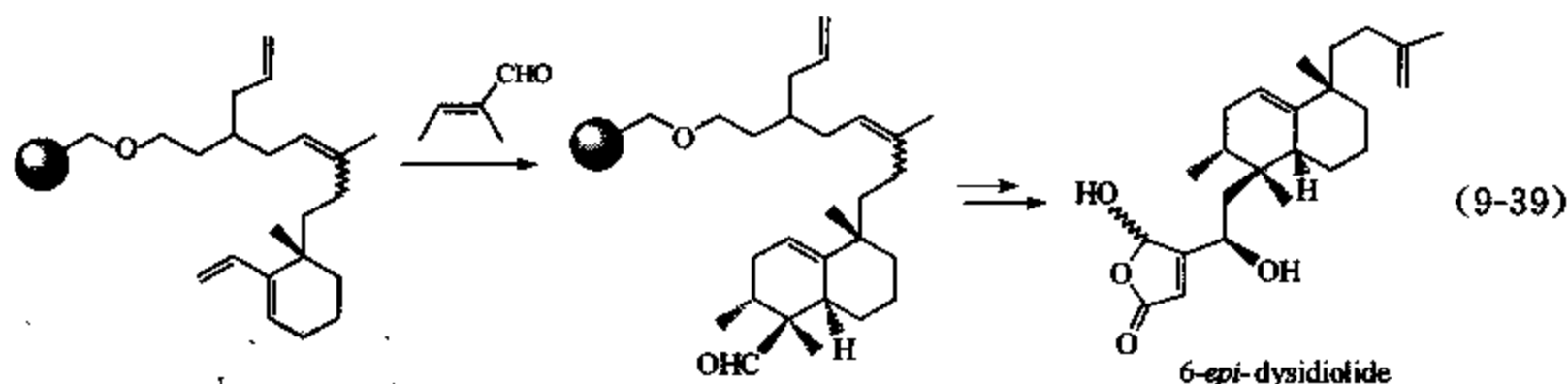
Barrett 和 Commercon 等人则应用 Tebbe 试剂, 与连在树脂上的酯进行反应, 生成不同取代的双烯后, 与亲双烯体发生 Diels-Alder 反应。产物在酸性条件下从树脂上被切割下来, 生成取代环己酮的库<sup>[195]</sup>。



Heeding 等人则将烯炔复分解反应与 Diels-Alder 反应串联使用, 通过复分解反应形成双烯后与亲双烯体发生 Diels-Alder 反应, 产物在酸性条件下切割下来, 得到六氢异吲哚类化合物。他们采用“混合-均分”策略将这一方法应用在异吲哚组合库的合成中, 得到一个含  $10 \times 4 \times 5 \times 16$  个分子的库<sup>[196]</sup>。



Waldmann 等人在 dysidiolide 类似物库的合成中也应用了 Diels-Alder 反应<sup>[197]</sup>。



Schreiber 等人则设计得更为巧妙, 他们合成了 40 种不同的固载在树脂上的交叉共轭三烯后, 与不同的亲双烯体进行 Diels-Alder 反应, 产物又具有共轭双烯的结构, 可以再发生一次 Diels-Alder 反应, 生成含有 29400 个复杂的多环化合物的库<sup>[156]</sup>。

分子内 Diels-Alder 反应也可以应用在组合合成中。Murray 等人将其应用在氢化异吲哚类化合物的合成中<sup>[198]</sup>。

Barluenga 等人则报道了应用固相的杂 Diels-Alder 反应来合成多取代哌啶类化合物。他们将固载在 Merrifield 树脂或 Wang 树脂上的席夫碱与取代的 2-氨基-1,3-丁二烯在路易斯酸催化下发生杂 Diels-Alder 反应, 产物经过水解或还原后在 TMSOTf 作用下从树脂上切割下来, 生成各种多取代哌啶类化合物 (图 9-26)<sup>[199]</sup>。

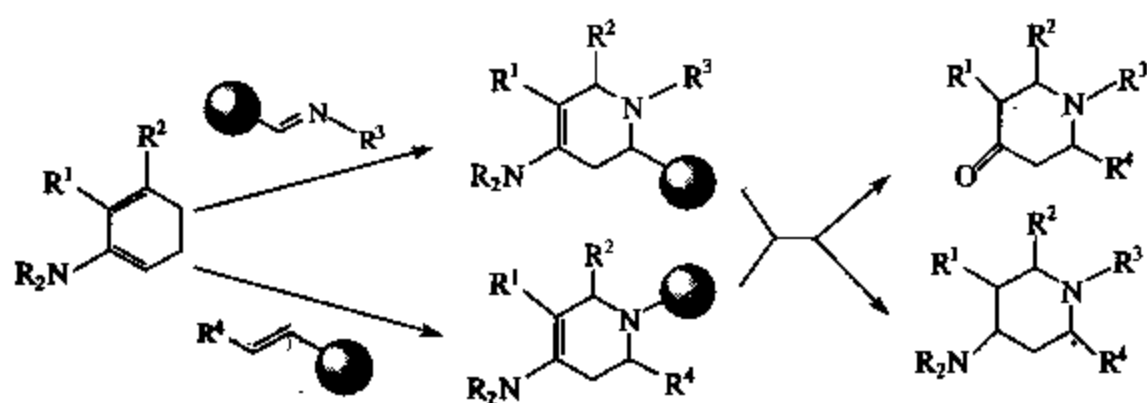
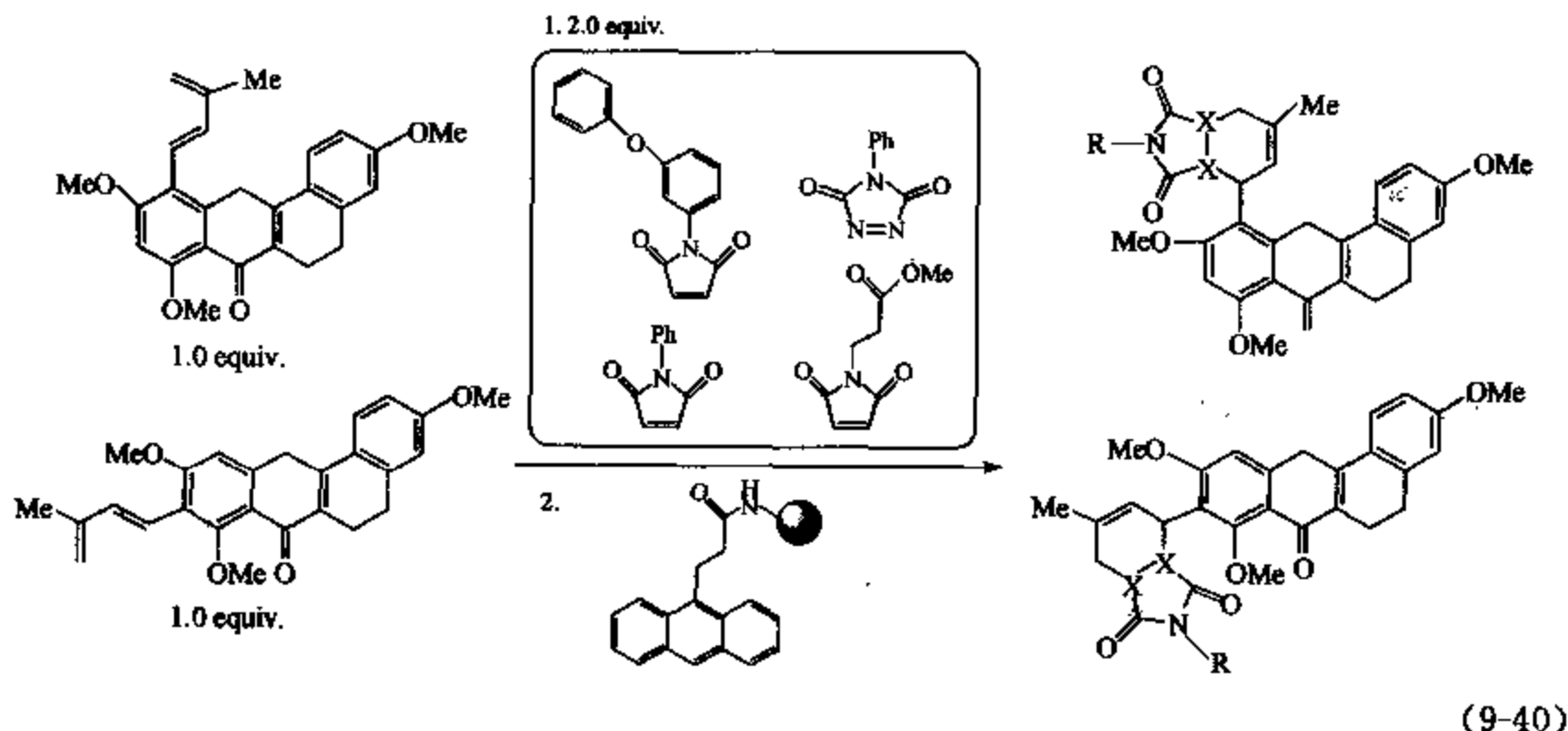


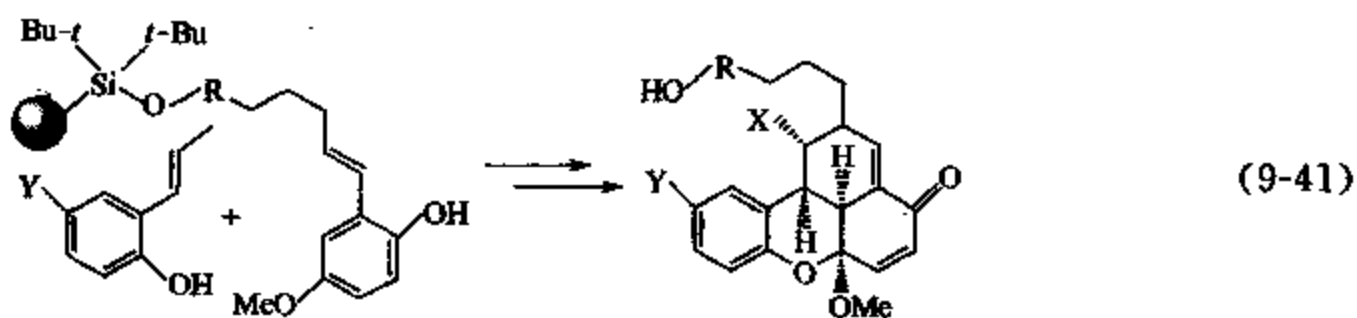
图 9-26 用固相的杂 Diels-Alder 反应合成多取代哌啶类化合物

Schreiber 等人将路易斯酸催化的不对称杂 Diels-Alder 反应应用于二氢吡喃烯胺库的合成。他们将 14 种亲双烯体固载在树脂上进行编码, 与 12 种双烯体在不对称路易斯酸催化下进行杂 Diels-Alder 反应, 产物与 25 种胺发生亲核取代反应后从树脂上切割下来, 合成的库纯度和立体选择性都非常好<sup>[200]</sup>。

Porco 等人则合成了一种固载在树脂上的蒽类化合物, 作为亲双烯体的净化剂。他们将这一方法应用在黄酮类化合物库的合成中, 将 1equiv. 的具有黄酮结构的双烯体与 2equiv. 的亲双烯体在加热或微波条件下进行 Diels-Alder 反应, 反应结束后再加入亲双烯体的净化剂除去过量的亲双烯体, 使得合成的库产率和纯度都非常好<sup>[201]</sup>。



Shair 等人则将 Chapman 合成 carpanone 的想法应用于 carpanone 类化合物的固相仿生合成, 他们将固载在树脂上的一分子邻羟基苯乙烯类化合物与另一分子邻羟基苯乙烯类化合物在二乙酰基碘苯作用下发生氧化偶联, 产物经过逆电子流的 Diels-Alder 反应后在酸性条件下从树脂上切割下来, 得到 Carpanone 类化合物<sup>[202]</sup>。



## 9.4 组合库的合成与应用

### 9.4.1 天然产物组合库的合成及其应用

#### 9.4.1.1 概述

将组合化学应用于新药开发始于 20 世纪 90 年代, 然而化学家们很快就发现这种被寄予厚望的技术并没有发挥出预期的作用。合成出的各种组合库并没有提供足够多的先导化合物, 甚至有些库中几乎找不到任何有生理活性的化合物, 造成这种结果的原因在于这些化合

物都不是生物相关的 (biologically relevant)<sup>[203]</sup>。因此, 化学家们意识到一个库的质量并不完全取决于这个库中所含化合物的数目, 而是这个库的多样性 (diversity) 和类药性 (drug-likeness), 这两个因素目前被认为是库的设计中最重要的两个因素。

基于以上想法, 化学家们将目光重新投向了天然产物 (这里所说的天然产物是指由生物体合成的低分子量的化合物, 不包括各种天然存在的寡聚物), 从已知的具有生理活性的天然产物出发进行组合库的设计与合成。这种概念相比于以前库的设计具有如下优点: 首先, 天然产物具有很大的结构和化学多样性, 多个手性中心尤其引人注目<sup>[204]</sup>。其次, 天然产物与合成分子相比三维结构更为复杂。由于很多生物靶标都具有三维的结合部位 (3-D binding sites) 以容纳球状化合物, 因此很多球状天然产物与那些几乎为平面结构的合成分子相比, 更容易与生物靶标结合。近年来还有一种观点认为, 在天然产物的合成过程中, 天然产物分子与合成酶中的一些已知蛋白区域进行反复的结合和解离, 这种相互作用对合成过程至关重要, 使天然分子的结构得以根据靶蛋白的结构不断调整, 这一点通过天然产物与蛋白的结合能力已经很好地证明了。因此, 天然产物曾经被成功地应用于新药开发中, 目前最畅销的药物中有 45% 来源于天然产物或它们的衍生物。

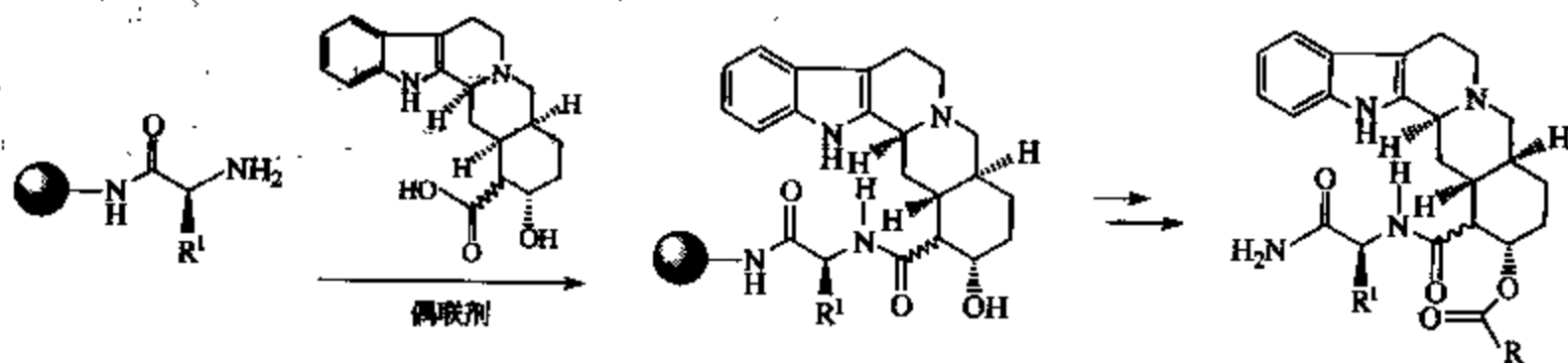
除了天然产物在新药开发中的应用, 随着化学生物学的发展, 天然产物还被广泛地应用于各种复杂的生物过程的研究中, 比如信号传导 (signal transduction) 和细胞周期的调控 (cell cycle regulation)<sup>[205]</sup>。

因此, 越来越多的化学家们开始从天然产物出发, 进行组合库的设计、合成和筛选<sup>[206]</sup>。这些工作基本上可归纳为三个方面: 固定天然产物骨架的衍生组合库, 天然产物的固相合成与组合全合成, 类天然产物组合库的合成。本节将着重介绍前两个方面的研究进展。

#### 9.4.1.2 固定天然产物骨架的衍生组合库

固定天然产物骨架的衍生组合库是研究得最早的一类天然产物组合库, 其原理是将天然产物骨架固载后通过平行合成或者混合均分的方式在骨架的不同位置进行衍生化, 因此也可被认为是组合半合成。这种方法合成出的库属于集中库, 主要用于构效关系的研究和新药开发中的高通量筛选。

Jacobs 等人较早地进行了这方面的研究, 他们以萝芙藤碱 (Rauwolfia alkaloids) 的五环骨架为模板进行组合衍生化。萝芙藤碱是自然界中常见的一类具有多种生理活性的生物碱, 有抗高血压 (antihypertensive)、抗心律失常 (anti-arrhythmics) 的作用, 还可以作为肾上腺受体的拮抗剂 (adrenoceptor antagonist)。这类化合物的另一优点是很容易从自然界得到, 保证了这类化合物骨架的衍生可以具有足够多的原料。此外, 这类化合物 E 环上的酯基水解成羧基后很容易连接在固相载体上, 化合物骨架比较稳定, 在衍生和从固相上切割下来的过程中不易分解。Jacobs 等人首先采用混合均分法, 在育亨宾酸 (yohimbinic acid) E 环的羧基和羟基处进行衍生, 合成了一个未编码的含 792 个化合物的库<sup>[207]</sup>。

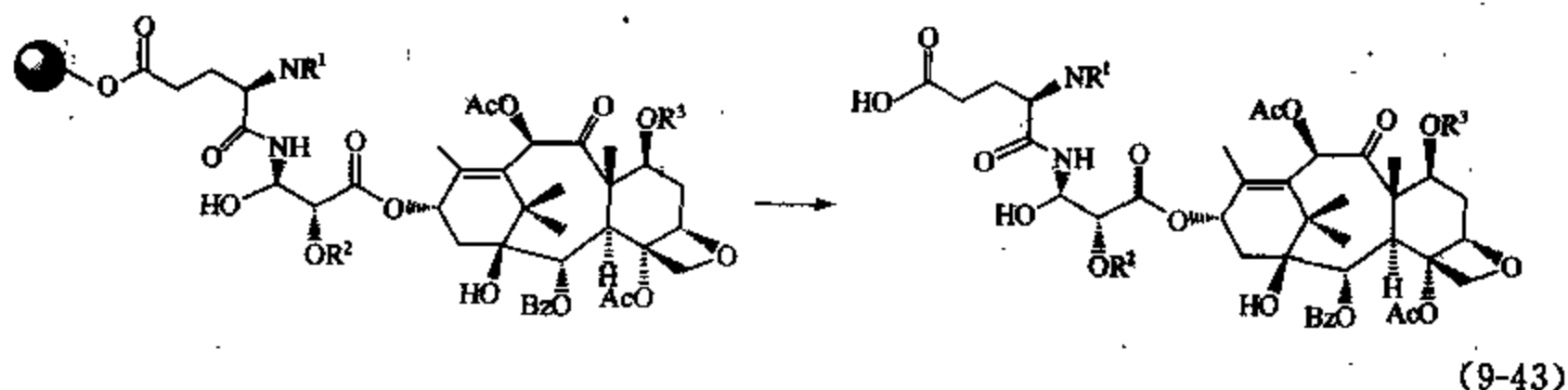


(9-42)



在此基础上,他们在萝芙酸 (rauwolscinic acid) E 环的羧基和羟基处进行衍生,通过缩合引入化学惰性的分子标签 (chemically inert molecular tags) 进行编码,合成了一个含 792 个化合物的库,分布在 22 个池中,如果从固相上切割下来的产物具有生物活性,则可以通过标签所提供的信息和产物的分子量推算出其结构。

萧晓毅等人则采用射频编码组合 (radiofrequency encoded combinatorial, REC) 策略首次合成了一个含 400 个紫杉醇 (paclitaxel, Taxol™) 类化合物的集中库<sup>[208]</sup>。紫杉醇是从太平洋红豆杉 (Pacific yew, *Taxus brevifolia*) 的树皮中提取出的一种二萜类化合物,由于其抗癌活性和独特的作用机制,成为 20 世纪 90 年代的一个“明星分子”<sup>[209]</sup>。但由于其水溶性不好和多重抗药性等原因限制了它在癌症治疗方面的应用,因此众多的化学家开始尝试对紫杉醇进行修饰以增加水溶性,提高活性,降低副作用。萧晓毅等人首先将组合化学的方法应用于紫杉醇类化合物库的合成,他们从商业可得的紫杉素 III (baccatin III) 出发,经过几步反应固载在树脂上,分配在 400 个微反应器 (microreactor) 中,通过混合均分策略在三个位置引入不同的取代基,合成过程中每个反应器都进行射频编码,合成结束后解码,将树脂重新分配在 400 个玻璃小瓶中并根据射频编码进行标记,在酸性条件下将产物从树脂上切割下来,得到一个含 400 个紫杉醇类化合物的库,每个化合物得到 2~4mg,纯度在 50%~100%,在进行生理活性的比较时可以通过 HPLC 进一步纯化。



Georg 等人和 Kingston 等人随后也报道了紫杉醇类似物库的合成<sup>[210]</sup>。

Sarcodictyin 是另一类具有抗肿瘤活性的天然产物, Pietra 等人从地中海的一种珊瑚 (Mediterranean stoloniferan coral, *Sarcodictyon roseum*) 中陆续提取出了 sarcodictyin A~F<sup>[211]</sup>。这类化合物与紫杉醇、埃坡霉素 A 和 B (epothilone A and B)、艾榴塞洛素 (eleutherobin)、eleuthosides A 和 B 等化合物的作用机制相同,都是通过微管的稳定化 (microtubule stabilization) 来实现抑制癌细胞的增殖。Nicolaou 等人在 sarcodictyin A 和 B 全合成的基础上<sup>[212]</sup>,进行 sarcodictyin 类化合物组合库的合成 [式 (9-4)]<sup>[104]</sup>。

从上述三个库的合成我们可以发现,进行这种面定天然产物骨架的衍生组合库的合成时,需要解决如下几个问题:首先,用来衍生的这种天然产物骨架最好可以天然得到或者可以通过简单的方法合成得到;其次,所选的天然产物骨架最好能够在多个位置进行衍生化,以实现库的多样性最大化;而且,骨架上最好有合适的部位用来与树脂连接并能够从树脂上方便地切割下来。总之,固定天然产物骨架的衍生组合库的合成与天然产物的固相合成和组合全合成相比更容易一些,有关这方面的工作不在此一一列举,有兴趣的读者可参考 Abreu 和 Branco 于 2003 年发表的综述<sup>[213]</sup>。

#### 9.4.1.3 天然产物的固相合成和组合全合成

固定天然产物骨架的衍生组合库具有一定的局限性,具体表现在很多天然产物由于其结

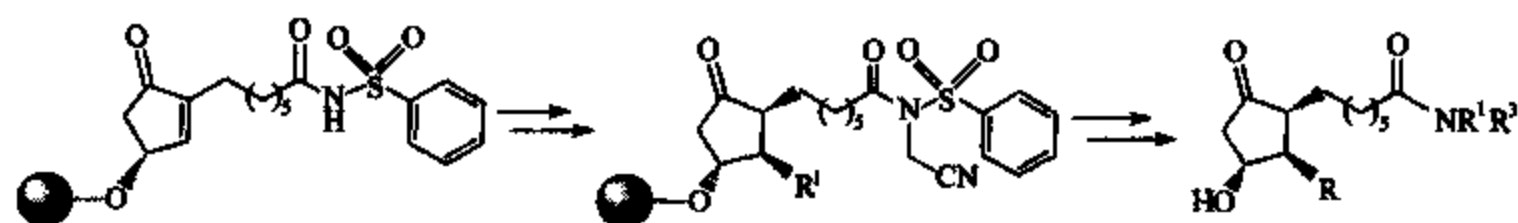
构特点无法进行这种组合合成,同时,由于这种库是建立在一个固定骨架上的,因此多样性的引入有一定的限制。近年来,随着固相组合合成和结构表征技术的不断发展<sup>[214]</sup>,越来越多的有机化学家将固相合成应用于天然产物的全合成中,并在此基础上进行组合全合成(combinatorial total synthesis)的研究。

一般来说,进行组合全合成之前首先要进行固相全合成,通过固相全合成选择合适的载体、连接臂和合适的反应条件等。在此基础上,再采用不同的合成砌块(building block)来实现天然产物库的组合全合成。

Janda 等人首先将可溶的非交联氯甲基化聚苯乙烯(soluble non-cross-linked chloromethylated polystyrene, NCPS)应用于前列腺素 E<sub>2</sub>(prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)甲酯的合成中(图 9-3)<sup>[53]</sup>。

在此基础上,他们合成了一个前列腺素类化合物的组合库,并进行了细胞巨化病毒(cytomegalovirus, CMV)的抑制实验,从中发现一个活性很高的先导化合物<sup>[215]</sup>。

Ellman 等人则通过另一种方法合成了前列腺素类化合物的组合库<sup>[216]</sup>。



(9-44)

Nicolaou 等人也较早地开始了组合全合成方面的研究,他们首先实现了埃坡霉素 A(epothilone A)的固相全合成,在此基础上进行了这类化合物组合库的合成。他们将 Merrifield 树脂制成叶立德后,与醛发生 Wittig 反应,产物脱去 TBS 保护后氧化得到醛,再与酮酸发生醇醛缩合反应,产物与醇缩合生成酮。最后,在 Grubbs 催化剂作用下,发生烯烃关环复分解反应(ring-closing metathesis),同时从树脂上切割下来,环氧化后得到埃坡霉素 A(图 9-18)<sup>[161]</sup>。

通过埃坡霉素 A 的固相合成我们可以发现,合成路线是汇聚式的,从 Wittig 反应到烯烃关环复分解反应总共只有 6 步。同时,三个合成砌块都可以通过手性中心和取代基的改变而实现产物的多样性。复分解反应生成的双键具有顺反异构,也增加了产物的多样性。因此,这条路线十分适合埃坡霉素类化合物组合库的合成。Nicolaou 等人使用 Merrifield 树脂的 SMART(single or multiple addressable radiofrequency tag)微反应器,应用射频编码技术,通过上述合成路线,合成了一个含 180 个埃坡霉素类化合物的组合库<sup>[217]</sup>。

Takahashi 等人于 2003 年发表了 macrophelide 类似物的组合合成。macrophelide A 和 B 是由 Omura 等人从 *Macrospora sp.* FO-5050 的培养基中分离出来的一种大环内酯类化合物,可以有效地抑制人白血病 HL-60 细胞(human-leukemia HL-60 cells)与人的脐静脉内皮细胞(human-umbilical-vein endothelial cell, HUVEC)的黏合。因此,这个化合物作为寻找新的抗癌药物的先导物得到了极大的重视,几个小组陆续报道了这个化合物的全合成。Takahashi 等人设计了通过把催化羰基插入酯化和酯缩合的方法将 A、B、C 三种砌块偶联成环,来合成一个含 128 个 macrophelide 类似物的组合库。三种砌块都可以在液相中很容易合成,组合合成采用混合均分策略在 128 个微反应器中进行,并进行射频编码。合成结束后将产物从固相上切割下来,通过制备型高效液相色谱进行纯化,以比较好的纯度得到 122 个 macrophelide 类化合物(图 9-27)<sup>[218]</sup>。

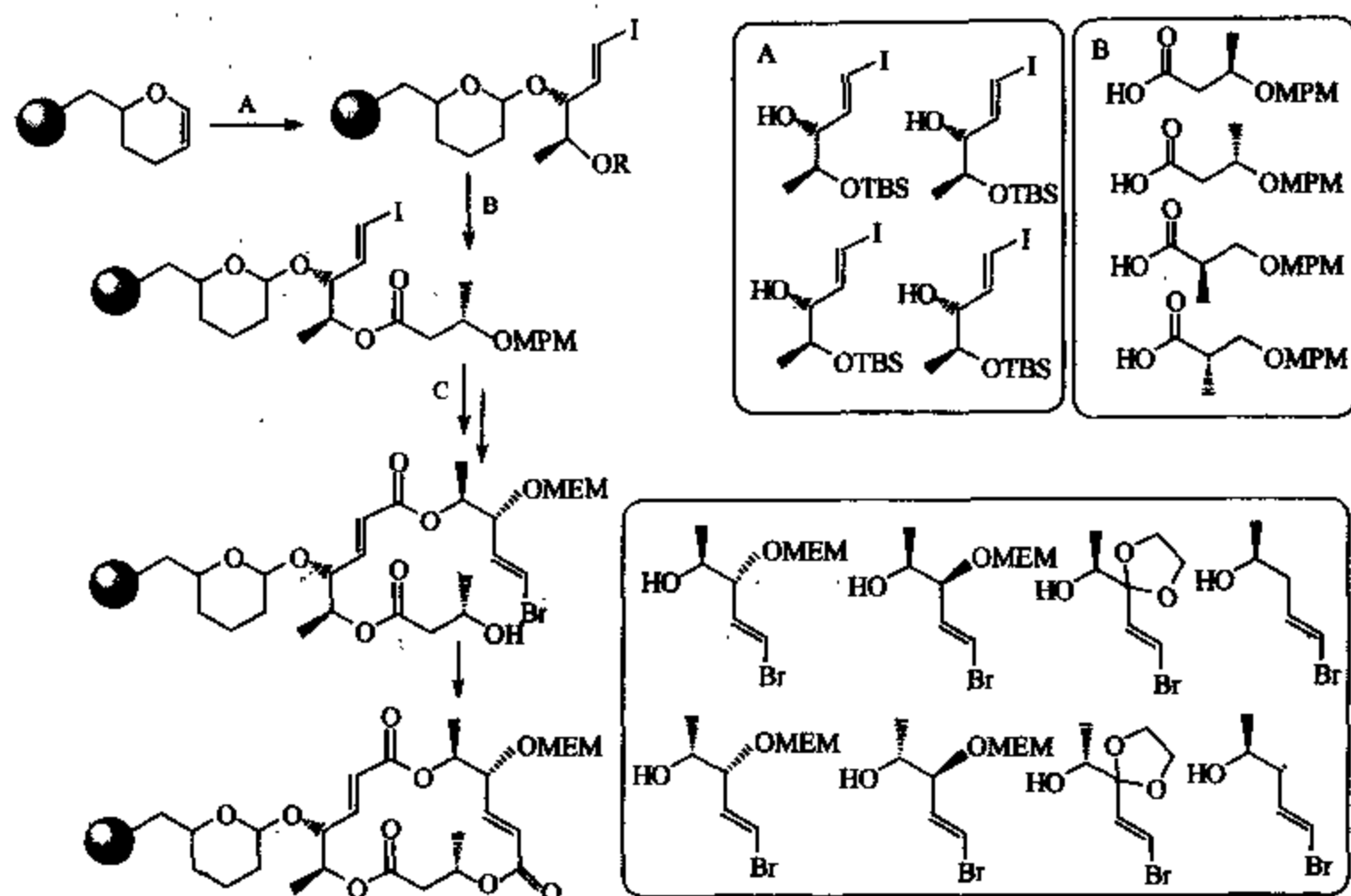


图 9-27 macrophelide 类似物的组合合成

Waldmann 等人合成了一个只含 9 个 dysidiolide 衍生物的组合库，并研究了它们对磷酸酶 cdc25c 的抑制作用。双重特异的 cdc25 蛋白磷酸酶家族对细胞周期的调控起着至关重要的作用，dysidiolide 是所发现的第一个对这类酶有抑制作用的天然产物，因此吸引了很多化学家、生物学家和药理学家们的兴趣。Waldmann 等人通过 11 步反应合成了一个 dysidiolide 衍生物的组合库，这一组合合成的最大特点在于在众多截然不同的反应条件下，固载在树脂上的反应物均未受到影响，顺利地进行了各种反应，而且平均收率达到 84% [式 (9-39)]。随后的研究表明，合成的几种类似物对 cdc25 蛋白磷酸酶有很好的抑制作用，其中有的化合物还可以对 cdc25 家族中的 cdc25A、cdc25B、cdc25C 进行选择性的抑制。这一结果为从天然产物出发进行组合库的设计和合成的理念做了很好的证明<sup>[197]</sup>。

从上面的例子可以看出，要进行天然产物的组合全合成，首先要选择一条适合固相合成的合成路线，并选择合适的固相载体和连接臂，在固相合成成功后进行组合库的合成。合成路线最好是汇聚式的，这样既有利于缩短合成步骤，又有利于多样性的引入。合成砌块尽量多样化，可以通过采用不同的立体构型、不同的官能团以及各种长度的碳链来实现。近年来，有机合成方法学和天然产物全合成的发展极大地推动着组合全合成的发展。图 9-28 列举的是其他一些天然产物的组合全合成库，有兴趣的读者可查阅所列的文献，由于篇幅关系，在此不再详述。

## 9.4.2 糖类化合物组合库

### 9.4.2.1 概述

信息传递是生命过程的重要组成部分，蛋白质、核酸和糖缀合物 (glycoconjugate) 这三种生物高分子在此过程中起着关键作用。随着组合化学的发展，寡核苷酸与多肽的组合合

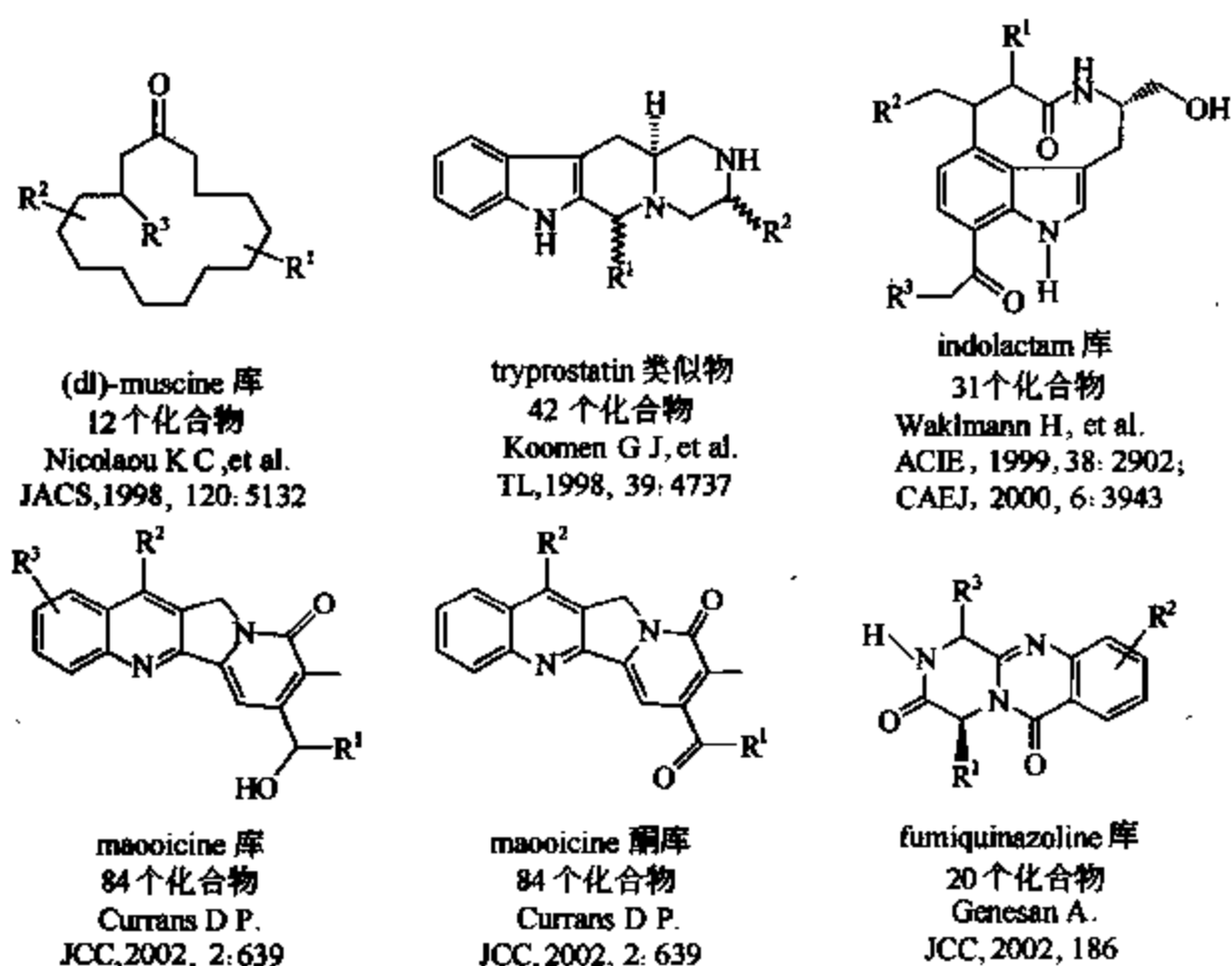


图 9-28 其他一些天然产物的组合全合成库

成和自动化合成取得了很大进展。相比之下，糖类化合物的组合合成则起步较晚，其原因在于糖类化合物合成过程中的官能团保护繁琐，糖化反应对区域选择性和立体选择性有较高的要求，合成过程中中间体的分离纯化繁琐。尽管如此，由于糖类化合物具有众多的官能团和手性中心，吸引着化学家们不断地进行其合成方法和组合合成的研究。近年来在这一领域中，寡糖库的组合合成和自动合成、以糖类化合物为骨架的组合合成、基于糖的抗生素的组合合成得到了一定的发展。本节拟从这几个方面就此领域的经典工作和最新进展进行简要的介绍，其他组合合成的实例可参考相关的综述<sup>[219]</sup>。

#### 9.4.2.2 寡糖库的组合合成

(1) 寡糖库的液相组合合成 寡糖库的液相组合合成领域中最显著的工作当属 Wong Chi-Huey 等人提出的“可编程的一锅煮连续糖基化”(programmable one-pot sequential glycosylation)策略(图 9-29)<sup>[220]</sup>。20 世纪 90 年代初，为了更快速地合成各种寡糖，化学家们提出了一种新的化学选择性的糖基化策略——“一锅煮连续糖基化(one-pot sequential

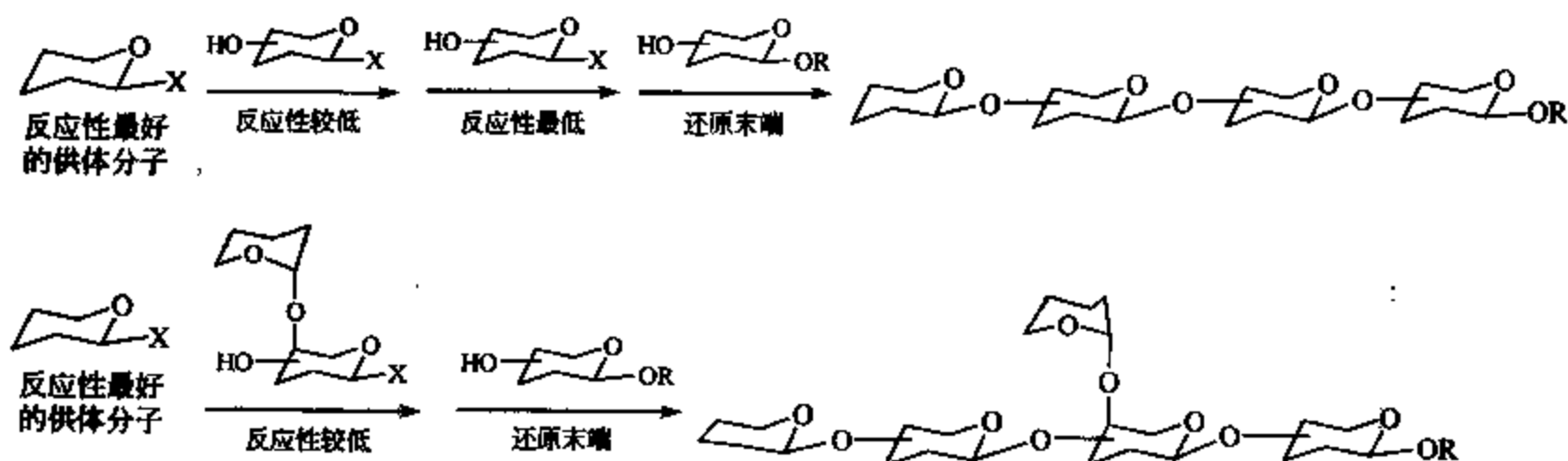


图 9-29 “可编程的一锅煮连续糖基化”策略

glycosylation)”策略<sup>[221]</sup>。应用这一策略，一些研究小组成功地合成了一些复杂的寡糖类化合物<sup>[222]</sup>。

然而，由于缺乏对糖基给体和受体反应性的精确了解，这种方法无法被广泛地应用。Wong Chi-Huey 等人发展了一种方法，能够对各种糖基给体和受体的相对反应性进行定量测量。应用这一方法，他们对 50 种不同的给体和受体分子进行了测量，得到了它们的相对反应活性值 (relative reactivity value, RRV)。他们又开发了一种叫做 Optimizer 的程序，与给体反应活性数据库结合使用，输入目标分子的序列后，就可以得到合成这一分子的最优路线。应用这一方法，叶新山和 Wong Chi-Huey 合成了一个含 33 个寡糖的组合库，部分或完全脱保护后得到一个含 29 个寡糖的组合库<sup>[223]</sup>。此外，Wong Chi-Huey 等人还应用这一方法合成了 globo H 中的六聚糖部分<sup>[224]</sup>。

东京理工学院的 Takahashi 等人则通过选择活化的办法，进行一锅煮的连续组装，合成了一个含有 72 个三聚糖的组合库，其中 54 个为线性结构，18 个为分枝结构 (图 9-30)<sup>[225]</sup>。

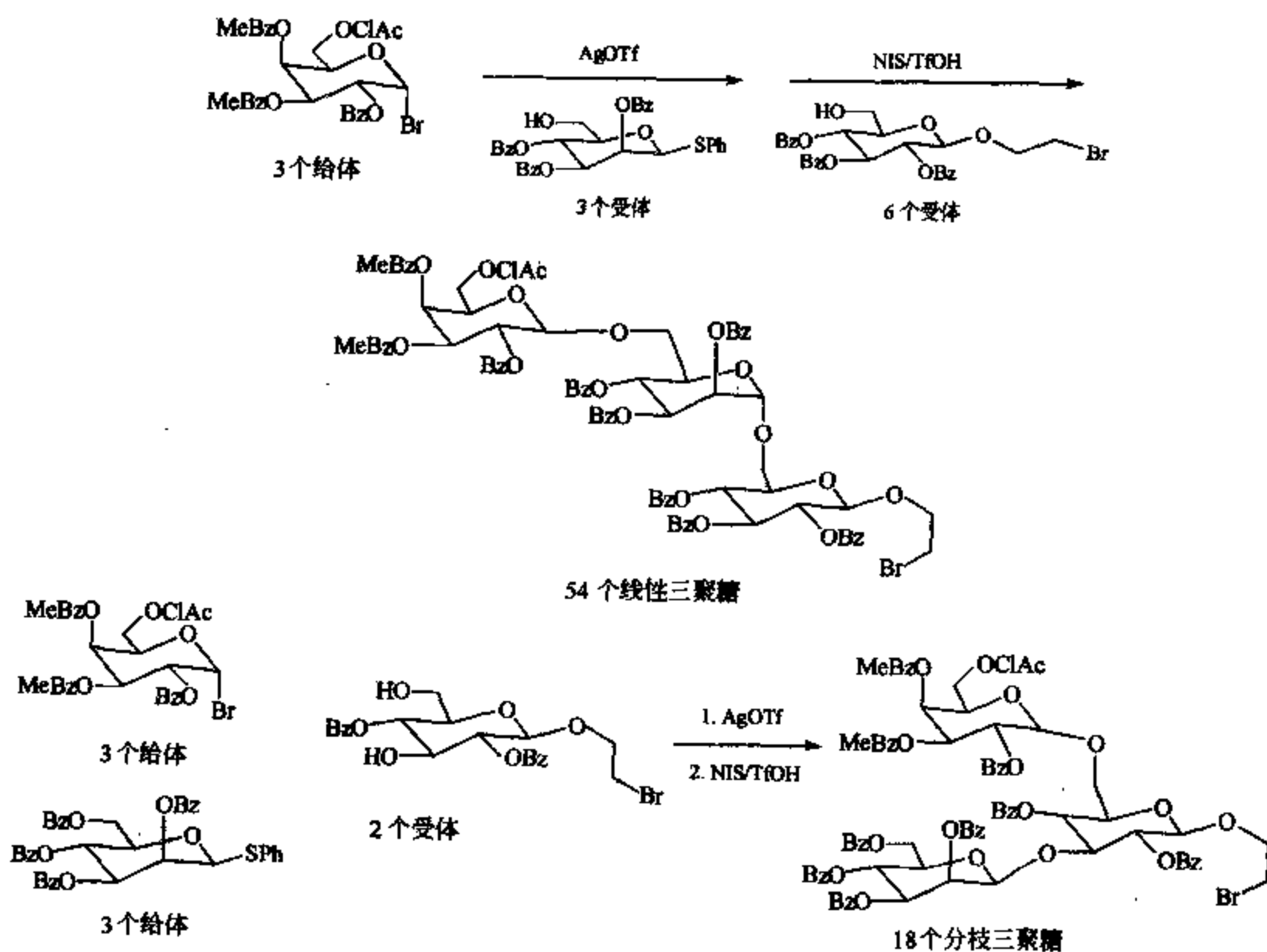


图 9-30 Takahashi 等合成的含有 72 个三聚糖的组合库

(2) 寡糖库的固相组合合成 Kahne 等人于 1996 年首次报道了寡糖库的固相组合合成，他们使用化学标签，应用混合均分策略，合成了一个含 1300 个二聚和三聚糖的组合库，并从中找到了两种化合物，与 *Bauhinia purpurea* 凝集素的结合比已知的 Gal- $\beta$ -1,3-GalNAc 更强<sup>[226]</sup>。

Zhu 和 Boons 随后发表了通过双向糖基化策略来进行寡糖库的固相组合合成，固载化的糖既用作给体，又用作受体，他们合成了一个含 12 个三聚糖的组合库，证明了这种方法的可行性<sup>[242]</sup>。Boons 的小组和 Schmidt 的小组还报道了其他的寡糖固相合成策略<sup>[227]</sup>。

麻省理工学院的 Seeberger 等人为这一领域的发展做出了巨大贡献, 他们于 2001 年报道了第一台固相寡糖自动合成仪 (automated solid-phase oligosaccharide synthesizer)<sup>[228]</sup>。这台仪器是由 ABI 433A 多肽合成仪改装而成, 合成过程中的糖基化、脱保护等过程都可以自动进行, 通过使用过量的试剂可以提高产率。他们应用这台仪器在 17h 内合成了一个  $\beta$ -十二葡聚糖, 可以作为植物抗毒素诱体 (phytoalexin elicitor, PE)。他们还首次应用这种自动合成仪合成了具有分枝的四聚糖, 这个四聚糖是利什曼寄生虫 (*Leishmania parasite*) 细胞表面磷脂多糖 (lipophosphoglycan, LPG) 的一部分<sup>[229]</sup>。Seeberger 等人还于 2004 年报道了 Lewis X 五聚糖、Lewis Y 六聚糖和 Lewis Y-Lewis X 九聚糖的固相自动合成<sup>[230]</sup>。关于寡糖固相自动合成的其他应用, 有兴趣的读者可阅读这方面的综述。

#### 9.4.2.3 基于糖类化合物骨架的组合库

由于单糖具有刚性骨架、多个手性中心, 而且自然界中富含各种结构不同的单糖, 因此它们被认为是很好的“优先结构” (privileged structure)。Hirschmann 与他的合作者们首次以几种单糖为骨架, 合成了几种不同的单糖衍生物, 可以与不同的受体进行结合, 很好地证明了这一概念<sup>[231]</sup>。随后, 很多研究小组陆续报道了基于糖类化合物骨架的各种衍生物的合成。

Chapleur 等人于 2001 年首次报道了基于立体多样性概念的以糖类化合物为骨架的多肽序列模拟物组合库的合成, 用以筛选  $\alpha_V \beta_3$  黏合素的拮抗剂 (图 9-31)<sup>[232]</sup>。黏合素 (integrin) 是一个膜受体家族, 此家族的黏附分子主要介导细胞与细胞外基质的黏附, 使细胞得以附着而形成整体 (integration)。此外, 黏合素家族的黏附分子还介导白细胞与血管内皮细胞的黏附。黏合素分子在与配体结合时所识别的只是配体分子中由数个氨基酸组成的短肽序列, 其中  $\alpha_{IIb} \beta_3$  和  $\alpha_V \beta_3$  黏合素识别的是 RGD 序列 (Arg-Gly-Asp)。在黏合素与配体中的 RGD 序列的识别过程中, RGD 序列的构象至关重要, 因此 Chapleur 等人基于已经报道的几种  $\alpha_V \beta_3$  黏合素受体的拮抗剂, 建立了  $\alpha_V \beta_3$  黏合素识别的 RGD 序列可能构象的理论模型。为了寻找 RGD 序列模拟物, 他们以 D-木糖 (D-xylose) 为骨架, 在不同的位置引入酸性和碱性官能团, 以达到高度的立体多样性, 合成了一个含 126 个化合物的集中库, 从中他们筛选到一个与已知的多肽类抑制剂活性相当的 RGD 模拟物。

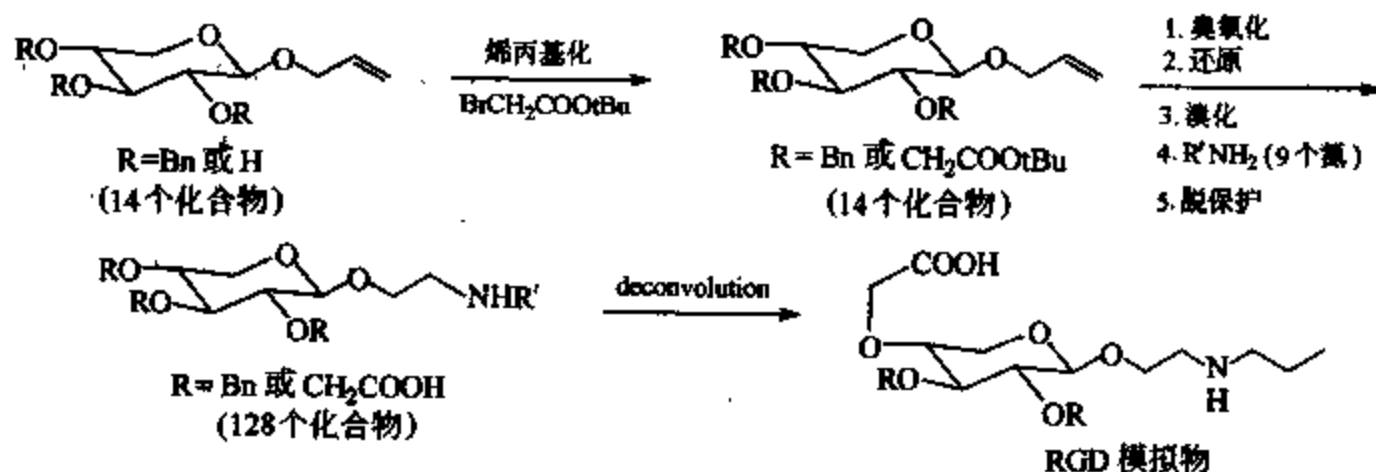
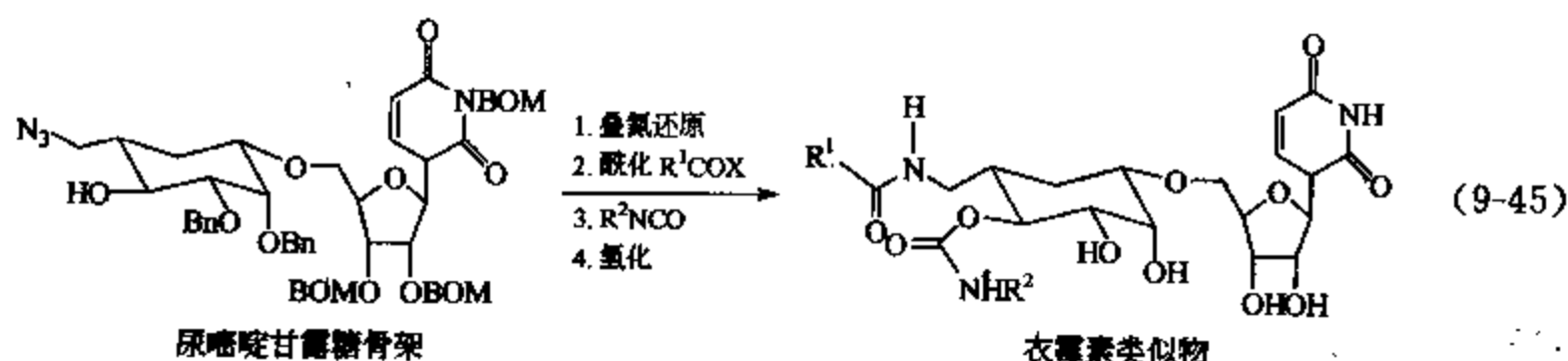


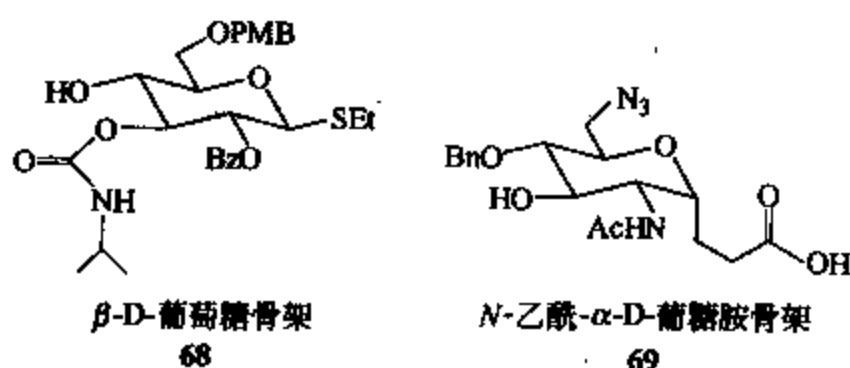
图 9-31 基于立体多样性概念的以糖类化合物为骨架的多肽序列模拟物组合库的合成

Silva 等人则基于衣霉素 (tunicamycin) 合成了一个二糖骨架, 从这个二糖骨架出发, 可以合成一系列衣霉素的类似物 [式 (9-45)]<sup>[233]</sup>。衣霉素可以抑制多种脂载体依赖的蛋白 (lipid carrier-dependent protein) 的糖基化, 可以抑制细菌细胞壁的生物合成从而导致细菌

死亡。然而由于其对哺乳动物的细胞也具有毒性，可以抑制寡糖的生物合成，因此无法作为药物使用。衣霉素的类似物则有可能专一地抑制真核与原核细胞 (eukaryotic and prokaryotic cells)，从而可能作用于致病细胞 (pathogenic cells) 而不是哺乳动物的细胞。Silva 等人应用 Crich 发展的方法将 L-甘露糖 (L-mannose) 与 D-尿苷 (D-uridine) 偶联后在酸性条件下脱去亚苄基保护基，产物中的一级醇羟基经对甲苯磺酰化后与叠氮化钠发生亲核取代，可以得到二糖骨架。这个二糖骨架上具有羟基和叠氮基，因此可以进行进一步修饰以合成衣霉素类似物的组合库。



Hirschmann 和 Smith 的小组还报道了将 D-葡萄糖作为骨架进行修饰的方法，他们以 D-葡萄糖为骨架合成了一个很小的库来证明这种方法的可行性<sup>[234]</sup>。Ghosh 等人则报道了以 N-乙酰- $\alpha$ -D-葡萄糖胺为骨架进行衍生化的方法，可以用来合成高度官能化的组合库<sup>[235]</sup>。



#### 9.4.2.4 基于糖的抗生素的组合库

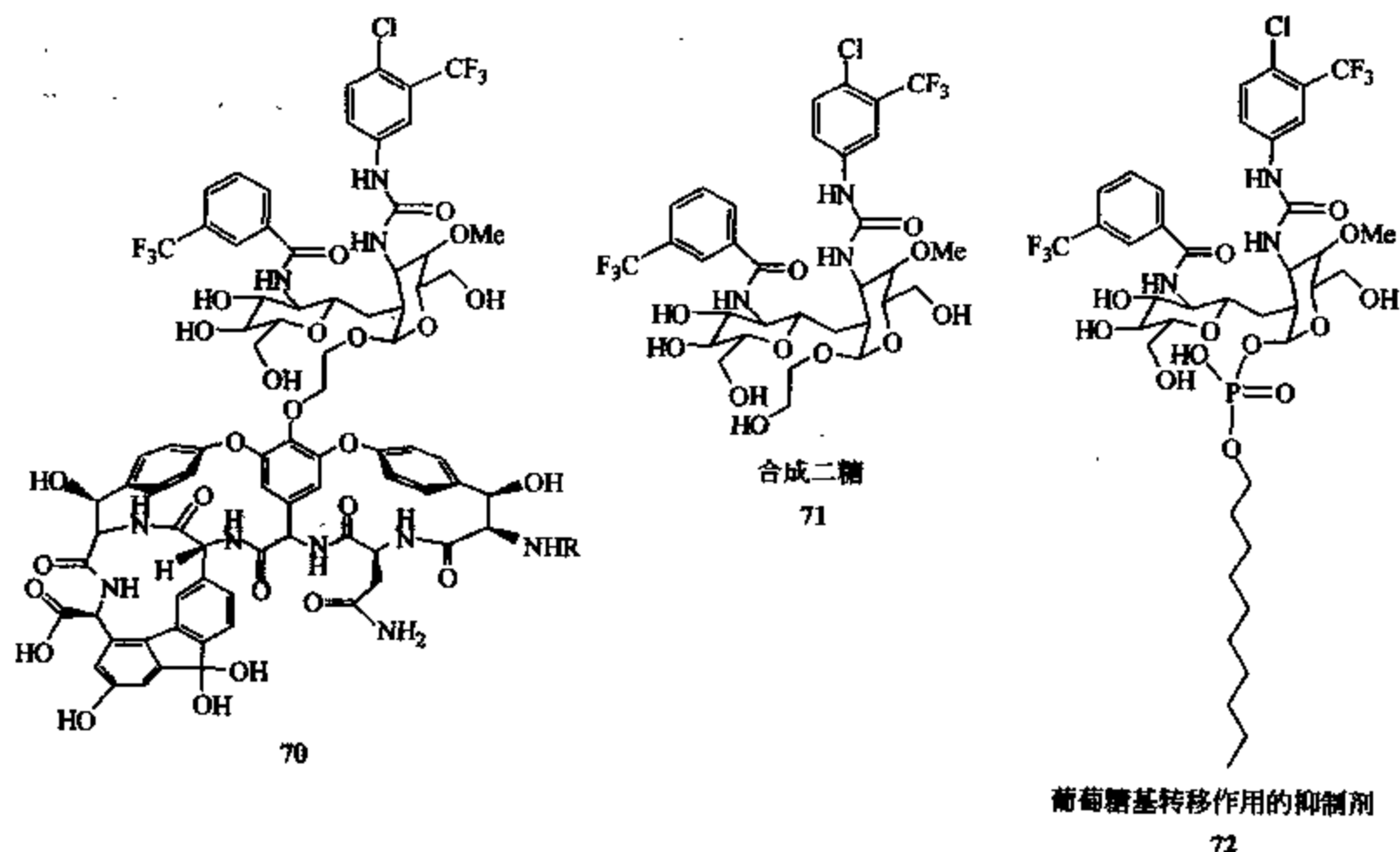
抗生素是指由细菌、真菌或其他微生物在生活过程中所产生的具有抗病原体或其他活性的一类物质。然而，由于抗生素的滥用，很多细菌都通过基因突变或者交换的方式产生了抗药性。因此，化学家不得不开始尝试合成新的抗生素来提高其生理活性<sup>[236]</sup>。由于很多已知的抗生素如新霉素 (neomycin)、卡那霉素 (kanamycin)、链霉素 (streptomycin)、万古霉素 (vancomycin) 等都含有多糖部分，因此基于糖的抗生素组合库的合成显得尤为重要。

万古霉素 (vancomycin) 是由 Eli Lilly 公司于 20 世纪 50 年代中期提取的一种糖肽类抗生素，对耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 有很好的抗菌作用<sup>[237]</sup>。然而，随着耐万古霉素肠球菌 (vancomycin-resistant *Enterococci*, VRE)<sup>[238]</sup> 和耐万古霉素金黄色葡萄球菌 (vancomycin-intermediate resistant *Staphylococcus aureus*, VISA) 的发现<sup>[239]</sup>，基于万古霉素的结构进行改造以寻找更好的抗生素显得尤为重要<sup>[240]</sup>，Nicolaou 的小组和 Kahne 的小组在这方而进行了很多研究。

Nicolaou 等人首先发展了一种基于硒的连接臂，在此基础上实现了万古霉素的固相半合成<sup>[241]</sup>。随后，他们对糖环部分、氨基酸部分和碳端部分进行多样化合成，构建了几个万古霉素类化合物的组合库。他们将万古霉素的二糖部分换成各种单糖，结果表明，单糖类似物的活性没有万古霉素高。于是他们将研究重点转向在原有的二糖骨架上进行修饰，通过与各

种取代的苯甲醛进行还原胺化, 得到了一个万古霉素类似物的组合库, 从中筛选到了一些对耐万古霉素菌株有作用的万古霉素类似物<sup>[242]</sup>。Nicolaou 等人还将 Lehn 等人提出的“靶标促进的组合合成 (target-accelerated combinatorial synthesis, TACS)”的概念<sup>[243]</sup>应用于万古霉素类似物组合库的合成中, 他们通过二硫键和交叉复分解反应构建的碳碳双键将两个万古霉素分子连接成二聚体, 合成了一个万古霉素二聚体的组合库, 结果表明, 一些二聚体对万古霉素耐受和万古霉素敏感的细菌具有很好的活性 (图 9-20)<sup>[244]</sup>。

Kahne 等人则在万古霉素构效关系研究的基础上合成了另一类万古霉素类似物<sup>[245]</sup>。构效关系的研究结果表明, 万古霉素的糖脂类衍生物对敏感的和耐受的肠球菌株的活性比万古霉素更高<sup>[246]</sup>, Kahne 等人认为原因在于这类衍生物的两个活性部分可以与不同的靶点发生作用, 从而对耐万古霉素的菌株也有活性<sup>[247]</sup>。基于这种假设, 他们将万古霉素的糖苷配基部分通过烷基化与一个已知的二糖相连, 这个二糖是从转糖基酶抑制剂默诺霉素 (moenomicin) 类似物的组合库中筛选得到的<sup>[248]</sup>。这个杂化分子显示出的抗菌活性远高于其中的任一组分。同时, 应用这种方法可以很容易地合成更多的万古霉素类似物以寻找新的抗生素。



Wong Chi-Huey 等人从 neamine 出发, 设计并合成了以 neamine 为骨架的氨基糖苷类抗生素 (aminoglycoside antibiotics) 组合库, 并进行了其与 RNA 结合能力的测试和抗菌活性的测试<sup>[249]</sup>。

### 9.4.3 动态组合化学

#### 9.4.3.1 概述

动态组合化学 (dynamic combinatorial chemistry, DCC) 是近几年中发展起来的一种通过自组装来产生组合库的方法。在传统的组合合成中, 无论是采用“混合-均分”策略还



是平行合成法，组合库中的分子都是被单独合成出来，相互之间没有作用，对环境的改变亦不敏感，筛选过程也是针对每种分子单独进行的。这种合成与筛选的过程可以被认为是一种静态的过程。如果库的合成在同一个反应器中进行，并使产物分子处于一种动态平衡状态下，向反应器中加入靶标可使活性分子与靶标结合，同时原有的平衡被破坏并向生成活性分子的方向移动，这种移动又使筛选信号得以放大，有利于检测和表征。这样的一种合成与筛选过程可以看做是一种动态过程，产生的组合库被称为动态组合库（dynamic combinatorial library, DCL）。

动态组合化学的概念一经提出便引起了很多组合化学家们的兴趣，针对各种受体的动态组合库被陆续报道。本节将对动态组合化学的基本原理、方法和这个领域的最新进展作简要介绍，更详细的内容可参考已发表的综述和研究论文<sup>[250]</sup>。

#### 9.4.3.2 动态组合化学的基本原理与方法

(1) 动态组合化学的基本原理 动态组合化学的基本原理可以用 Fischer 的“锁钥模型”（lock-and-key model）来理解<sup>[251]</sup>。通过选择合适的合成砌块，使它们之间能够发生可逆的相互作用，在合适的反应条件下生成一个动态的化合物库，化合物之间可以通过平衡相互转换。这些生成的化合物可以看做是一把把“钥匙”，当向体系中加入“锁”也就是受体时，如果受体与动态库中的某个分子发生相互作用而结合的话，则可以破坏原有的平衡，使平衡向生成这种分子的方向移动（图 9-32）。

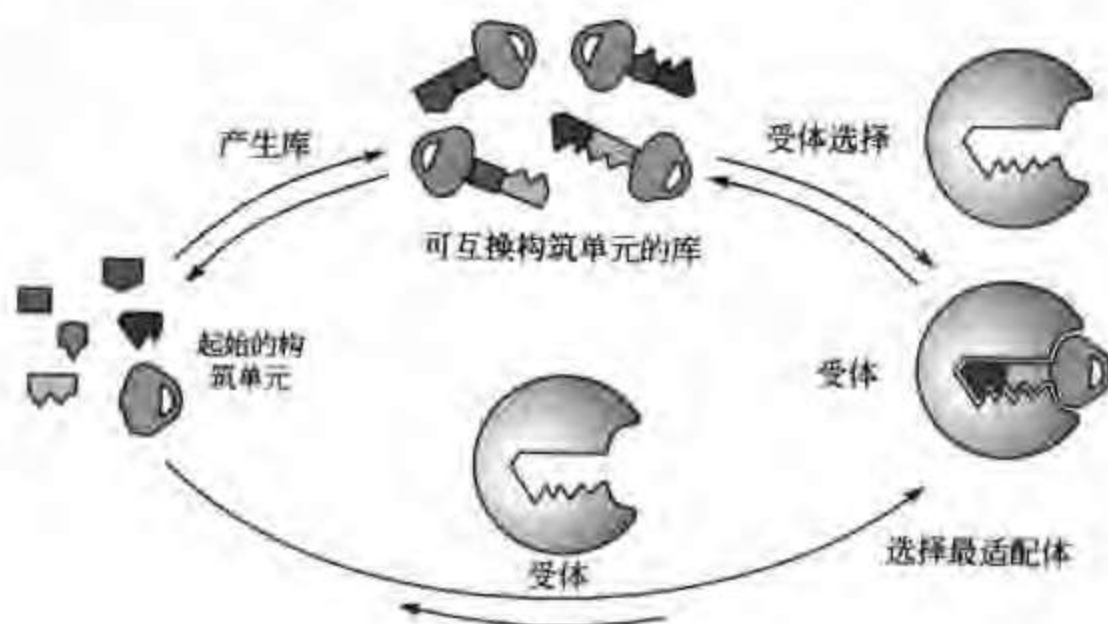


图 9-32 锁钥模型

(2) 动态组合库的分类 上面介绍的仅是动态组合化学的最基本的原理，在实际研究过程中，由于所形成的动态组合库和受体的性质方面的原因，采用的方法有所不同，据此可以大致分为三类：自适应库（adaptive DCLs）、预平衡库（pre-equilibrated DCLs）和反复库（iterative DCLs）。

自适应库是最简单的一种动态组合库，这种组合库要求靶标和产物分子对体系的温度、pH 值、电势等因素的改变具有自适应能力，即靶标不会因为环境的改变而失活，靶标与活性分子之间的相互作用亦不受影响。在这种情况下，动态平衡可以使识别信号得以放大，从而筛选到与靶标结合的活性分子。

如果靶标对环境十分敏感或者靶标在动态平衡的条件下丧失活性，则可以采用预平衡的

办法来进行合成和筛选。这种方法是先不加入靶标, 在可逆条件下产生动态组合库后, 通过改变条件将反应淬灭, 使之成为一个静态库, 在此条件下进行筛选。筛选可以采用经典方法或者重叠合法进行。

第三种方法是反复法, 动态库产生后加入靶标, 然后将与活性分子结合的靶标和未结合的靶标分开, 未与活性分子结合的靶标重新加入动态库中进行筛选。这样的过程反复进行, 就可以对累计的与活性分子结合的靶标进行分析。

(3) 可逆相互作用 由于动态组合化学的概念部分来源于对超分子可逆识别体系的研究, 通过早期的关于金属配合体系<sup>[252]</sup>、蛋白酶催化的转酰胺化反应<sup>[253]</sup>、磷酸酯交换<sup>[254]</sup>、转酯大环内酯化<sup>[255]</sup>的研究, 化学家们意识到金属配合相互作用和可逆共价键是合成动态组合库最有效的工具。近年来, 随着动态组合化学的不断发展, 各种可能利用的可逆过程都受到广泛的研究, 其中最主要的如图 9-33 所示。

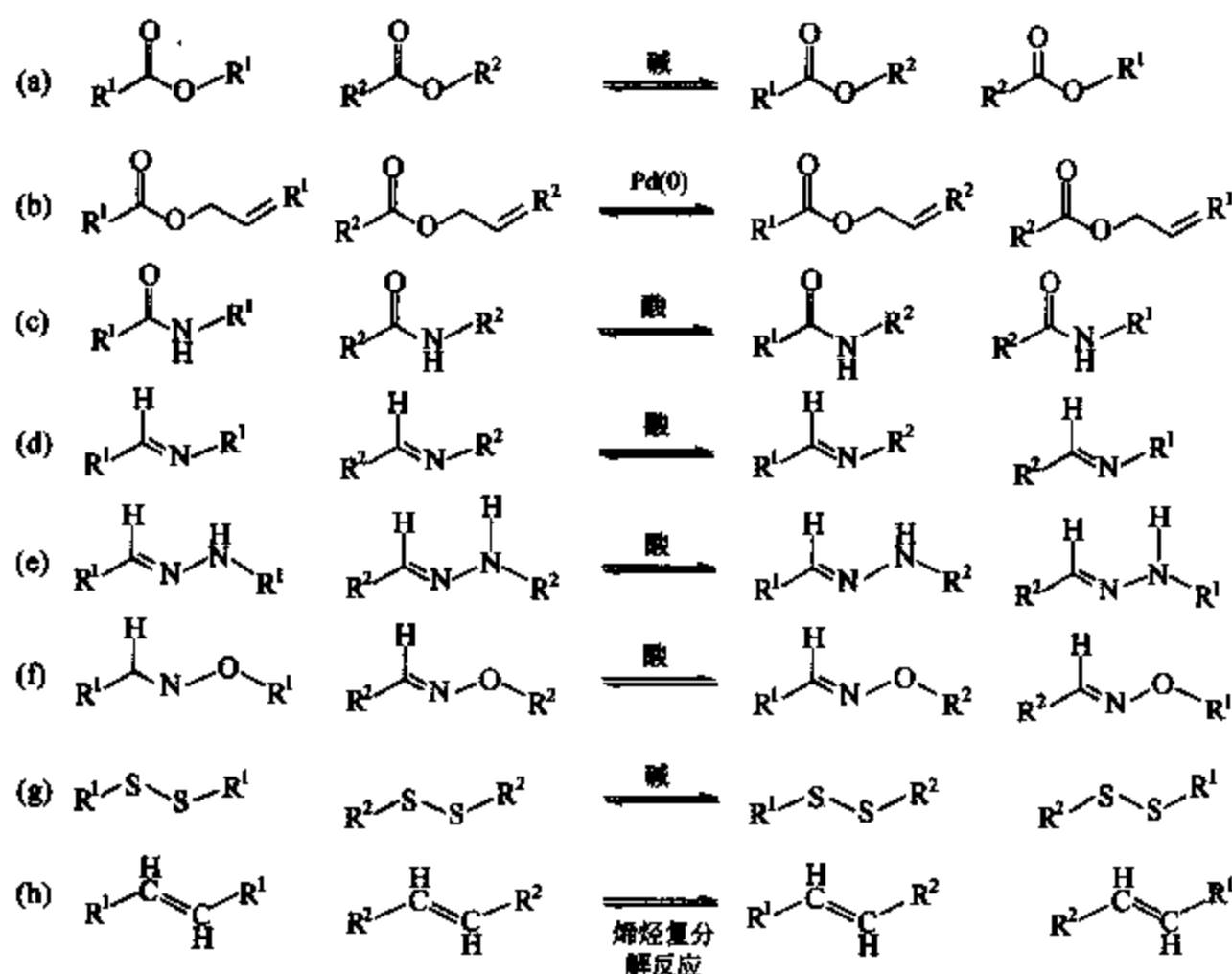


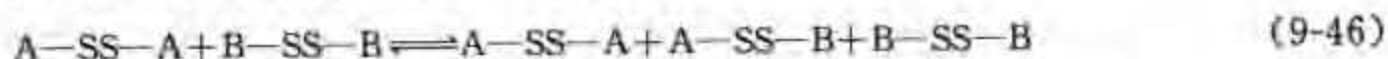
图 9-33 各种可能利用的可逆过程

#### 9.4.3.3 动态组合库的合成与应用

动态组合化学的概念提出后, 一些研究小组陆续报道了这方面的工作。本节将按反应类型分类, 简要介绍以生物大分子为模板, 进行动态组合库合成和筛选的应用。对于那些仅涉及动态组合库的产生, 而没有进行筛选的研究工作, 这里将不进行介绍。还有一部分动态组合库主要是从自组装的角度进行研究, 采用的模板也不是生物大分子, 这里也不进行介绍<sup>[256]</sup>。

(1) 二硫键交换反应 二硫键交换反应是动态组合库合成中非常重要的一类反应, 具有以下优点: 首先, 二硫键交换反应在  $\text{pH} \geq 7$  的溶液中交换速率较快, 而在  $\text{pH} < 5$  时二硫键比较稳定。这样可以通过控制溶液的  $\text{pH}$  值来使动态组合库达到平衡或者处于静态。其次, 非芳香的二硫化合物的反应活性相似, 平衡常数接近。此外, 交换反应还可以在水溶液中在

比较温和的条件下进行, 而且具有高度的化学选择性。



Lehn 等人于 2000 年报道了将二硫键交换反应应用于与伴刀豆球蛋白 A (concanavalin A, Con A) 结合的糖类动态组合库的合成与筛选<sup>[257]</sup>。伴刀豆球蛋白 A 是研究得最多的一种植物凝血素 (plant lectin), 可以与枝状三甘露糖专一地结合。X 射线晶体学研究表明, 结合主要发生在外围的两个甘露糖苷上, 中间的甘露糖苷仅起一个连接臂的作用。Lehn 等人因此设想将两个糖苷通过可逆共价键连接起来, 通过使用不同的连接臂和不同的糖苷, 可以产生一个可逆的动态组合库, 来模拟枝状三甘露糖与伴刀豆球蛋白 A 之间的相互作用, 并进行筛选。他们首先合成了 6 种不同的二聚体, 在微碱性 (pH=7.4) 条件下产生了 21 种  $[6 \times (6+1)/2]$  由二硫键连接的二聚体, 通过固载的伴刀豆球蛋白 A 筛选出与其相结合的二糖化合物。由于伴刀豆球蛋白 A 本身不含二硫键, 因此在交换过程中不受影响。对于含二硫键的蛋白比如乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase), 由于其二硫键处于蛋白的内部, 不易与低浓度溶液中的二硫化合物接触, 因此也不会受到影响 (图 9-34)。

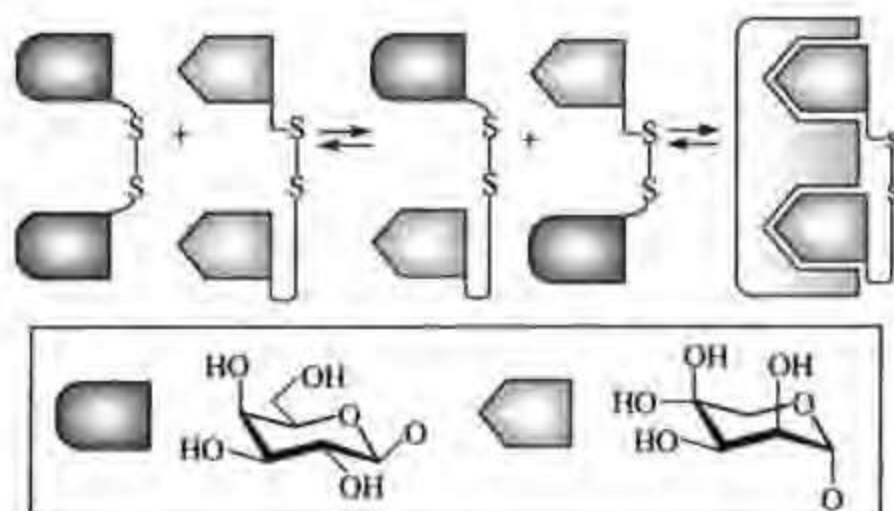
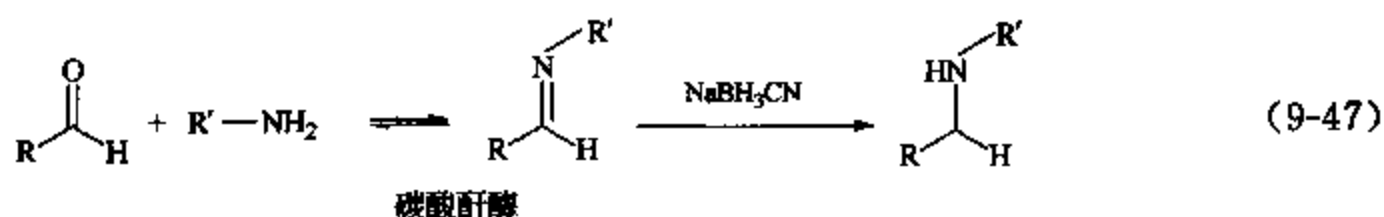


图 9-34 二硫键交换反应应用于伴刀豆球蛋白 A 结合的糖类动态组合库的合成与筛选

Nicolaou 等人将二硫键交换反应应用于 psammaphin A 类耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 抑制剂的组合合成中。psammaphin A 是从 *Psammaphysilla* sponge 中提取出的一种二硫化合物, 对金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, SA) 和 MRSA 具有很好的抑制作用, 但其构效关系和作用机理还不清楚。Nicolaou 等人设计并合成了 88 种对称二聚体, 在动态条件下合成了 3828 种  $(88 \times 87/2)$  杂二聚体并进行筛选, 得到了 6 种对 MRSA 有抑制作用的杂二聚体<sup>[258]</sup>。

(2) 生成 C=N 双键的可逆过程 生成 C=N 双键的可逆过程是动态组合库合成中另一类非常重要的反应, 其中亚胺的形成反应和酰肼的形成反应已经被很好地应用。

Lehn 等人首先将亚胺的形成应用于碳酸酐酶 II (carbonic anhydrase II, CA II) 抑制剂的动态合成和筛选的研究中<sup>[259]</sup>。对位取代的苯磺酰胺对碳酸酐酶 II 具有很好的抑制作用<sup>[260]</sup>, Lehn 等人因此设计了一个含 12 个类似结构化合物的组合库。他们使用 3 种醛和 4 种胺, 在含酶和不含酶两种条件下产生亚胺的动态库, 加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  将亚胺还原。不含酶体系的还原在 24h 内反应完全, 含酶体系在 25℃ 下反应了 14 天。将含酶体系升温至 80℃ 使酶失活后分离出来, 通过反相 HPLC 分离后与不含酶的体系相比较, 再对比标准化合物的保留时间, 从而判断出与碳酸酐酶 II 相结合的化合物结构。



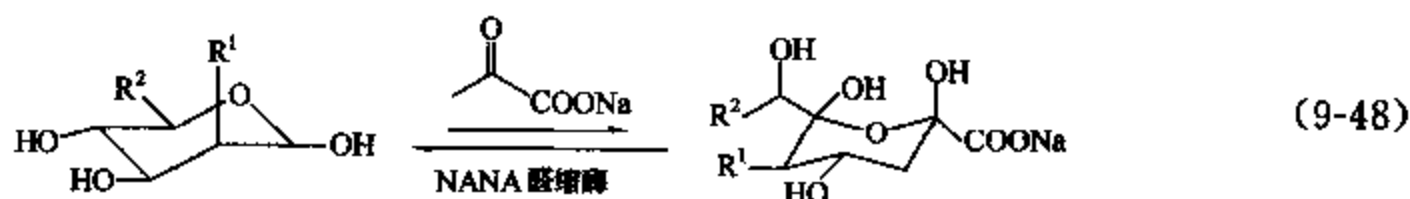
Eliseev 等人将亚胺的形成应用于神经氨酸苷酶抑制剂的合成和筛选中<sup>[261]</sup>。神经氨酸苷酶在流感病毒的增殖过程中起着非常重要的作用，可以催化唾液酸 (sialic acid) 从糖蛋白和糖脂上切割下来<sup>[262]</sup>。研究表明，已经商品化的药物 tamiflu 中的羧基和乙酰胺基在抑制神经氨酸苷酶的过程中有重要的作用<sup>[263]</sup>，在神经氨酸苷酶活性位点的旁边还有一个大的疏水口袋 (hydrophobic pocket)，tamiflu 中的烃基链就占据着这个口袋<sup>[264]</sup>。根据这些信息，Eliseev 等人设计在乙酰胺基旁边通过亚胺还原来引入一个疏水基团。他们使用底物与各种醛在 pH=8 的条件下形成亚胺后还原，反应混合物通过 HPLC-MS 进行分析。结果表明，在神经氨酸苷酶存在的条件下，放大效应最高可达 120 倍，并从中筛选到了 3 种对酶抑制作用最强的化合物，单独合成这三种化合物后进行的  $K_i$  测定，结果与动态组合所得的结果一致。在此基础上，他们又用各种酮与底物生成亚胺并还原，进行了放大效应和  $K_i$  的测定<sup>[265]</sup>。

醛与一级胺生成亚胺的反应交换很快，但其缺点是亚胺不稳定，因此经常需要将其还原为二级胺后进行分析。而酰肼与醛生成酰腙的反应恰好相反，酰腙比较稳定，但反应速率较慢。因此，经常采用的方法是在 pH 较低条件下使反应快速达到平衡，再改变条件进行筛选，即采用预平衡的方法。

Lehn 将这种方法应用在乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase) 抑制剂动态组合库的合成中<sup>[266]</sup>。他们采用 4 种酰肼、4 种单醛和 5 种二醛，在 pH=4 的条件下以较快的速率达到平衡，得到一个含 66 个化合物的组合库，在 pH=7 的条件下检测其对乙酰胆碱酯酶的抑制活性，然后采用动态重叠合法，筛选出活性最高的化合物。

Lehn 等人还将这种方法应用于枯草杆菌 HPr 激酶/磷酸酶 (*Bacillus subtilis* HPr kinase/phosphatase) 抑制剂的组合合成中。他们使用 16 种酰肼和 5 种醛合成了一个含 440 个化合物的动态库，通过动态重叠合法筛选到一个有效的抑制剂<sup>[267]</sup>。

(3) 酶催化的醇醛缩合反应 酶催化的有机反应非常适合于生理条件下的动态组合库的合成和筛选<sup>[268]</sup>，但这方面的研究并不多<sup>[269]</sup>。Turner 和 Flitsch 等人首先将酶催化的醇醛缩合反应应用于动态组合化学中<sup>[270]</sup>。他们使用 *N*-乙酰甘露糖胺、*D*-甘露糖 (*D*-mannose)、*D*-来苏糖 (*D*-lyxose)，与丙酮酸钠、NANA 醛缩酶 (NANA alcolase) 和小麦胚芽凝集素 (wheat germ agglutinin, WGA) 在 pH=7.5 的条件下进行反应，由于 *N*-乙酰甘露糖胺和丙酮酸钠在 NANA 醛缩酶作用下生成的唾液酸可以与体系中的小麦胚芽凝集素相结合，因此可以观察到生成唾液酸的放大效应，同时 *D*-甘露糖与丙酮酸钠发生醇醛缩合的反应受到抑制。



(4) 烯烃复分解反应 烯烃复分解反应是非常重要的一类碳碳键形成反应，也可以用来进行动态组合库的合成。Nicolaou 等人将这一反应应用于万古霉素 (vancomycin) 类化合物



二聚体组合库的合成中<sup>[271]</sup>。他们通过交叉复分解反应合成了 36 种二聚体, 从中筛选到 3 种对万古霉素耐受和万古霉素敏感的细菌具有很好的活性。

## 9.5 结束语

组合化学作为有机合成化学中新的重要分支在提高人类的科研能力, 特别在生物学研究、医药开发和材料科学等方面, 起到极其重要的作用。随着生活水平的不断提高, 人们开始思考如何多、快、好、省地改善自己的生活质量。今天, 人们已经将化学的进步与人们的生活水平紧密地联系起来了。我们已经看到, 组合化学已经渗透到科学的各个领域, 特别是在生物、农业、医药、纺织业等方面的需求是促进开发更有效的组合合成方法的强大推动力。事实上, 人们现实生活中的衣食住行的改善都离不开合成化学所提供的新化合物和新的材料。然而, 保持新化合物和新的材料不断地被发现和发展需要合成化学家们不断辛勤地努力。为此, 系统地总结组合化学的合成反应和合成战略是非常必要的。我们确信组合化学将会极大地促进化学家们不断地创造新的合成策略, 设计更为复杂的反应, 寻求新的知识来合成新的物质。所有这一切将大大强化我们利用自然和改造自然的能力。

## 参 考 文 献

- 1 Maclean D, Baldwin J J, Ivanov V T, et al. *J Comb Chem*, 2000, 2: 562
- 2 Lebl M. *J Comb Chem*, 1999, 1: 3
- 3 Merrifield R B. *J Am Chem Soc*, 1963, 85: 2149
- 4 (a) Leznoff C C, Wong J Y. *Can J Chem*, 1972, 50: 2892 (b) Leznoff C C. *Acc Chem Res*, 1978, 11: 327 (c) Frechet J M. *J Tetrahedron*, 1981, 37: 663 (d) Camps F, Castells J, Ferrando M J, Font J. *Tetrahedron Lett*, 1971, 20: 1713 (e) Patchornik A, Kraus M A. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 7587 (f) Crowley J I, Rapoport H. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 6363 (g) Crowley J I, Rapoport H. *J Acc Chem Res*, 1976, 9: 135
- 5 Camps F, Castells J, Pi J. *An Quim*, 1974, 70: 848
- 6 Frank R, Heikens W, Heisterberg-Moutsis G, Blocker H. *Nucl Acid Res*, 1983, 11: 4365
- 7 Gey H M, Meloen R H, Barteling S. *J Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81: 3998
- 8 Houghten R A. *Proc Natl Acad USA*, 1985, 82: 5131
- 9 Balkenhohl F, von dem Bussche-Hünnefeld C, Lansky A, Zechel C. *Angew Chem Int Ed*, 1996, 35: 2288
- 10 Bunin B A, Ellman J A. *J Am Chem Soc*, 1992, 114: 10997
- 11 Dewitt S H, Kiely J S, Stankovic C J, Schroeder M C, Cody D M R, Pavia M R. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 6909
- 12 Simon R J, Kaina R S, Zuckermann R N, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 9367
- 13 Furka A, Sebestyen F, Asgedom M, Dibo G. In: *Highlights of Modern Biochemistry. Proceedings of the 14th International Congress of Biochemistry*. Utrecht: VSP, 1988. 47
- 14 Furka A, Sebestyen F, Asgedom M, Dibo G. *Int J Pept. Protein Res*, 1991, 37: 487
- 15 (a) Lam K S, Salmon S E, Hersh E M, Hruby V J, Kazmierski W M, Knapp R J. *Nature*, 1991, 354: 82 (b) Houghten R A, Pinilla C, Blondelle S E, et al. *Nature*, 1991, 354: 84
- 16 Labadie J W. *Curr Opin Chem Biol*, 1998, 2: 346
- 17 Bradley M, et al. *Chem Rev*, 2000, 100: 2091
- 18 Cravert D J, Janda K D. *Chem Rev*, 1997, 97: 489
- 19 Studer A, Hadida S, Ferritto R, Kim S Y, Jeger P, Wipf P, Curran D P. *Science*, 1997, 275: 823
- 20 (a) Ley S V, et al. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2000, 3815 (b) Ley S V, et al. *Nature Reviews*, 2002, 1: 573 (c) Ley S V. *The Chemical Record*, 2002, 2: 377

- 21 (a) Lorschach B A, Kurth M. *J Chem Rev*, 1999, 99, 1549 (b) Sammelson R E, Kurth M. *J Chem Rev*, 2001, 101, 137 (c) Ojima I Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. New York: VCH, 1993 (d) Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H Eds *Comprehensive Asymmetric Catalysis*. New York: Springer, 1999
- 22 Bienaymé H, Hulme C, Oddon G, Schmitt P. *Chem Eur J*, 2000, 6, 3321
- 23 Nicolaou K C, Vourloumis D, Winssinger N, Baran P S. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39, 44
- 24 刘刚, 萧晓毅等著. 寻找新药中的组合化学. 北京: 科学出版社, 2003
- 25 (a) Hinterding K, Alonso-Diaz D, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37, 688 (b) Hung D T, Jamison T F, Schreiber S L. *Chem Biol*, 1996, 3, 623
- 26 Burke M D, Schreiber S L. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43, 46
- 27 (a) Schreiber S L. *Science*, 2000, 287, 1964 (b) Schreiber S L. *Chem Eng News*, 2003, 81 (9), 51
- 28 (a) Kuruvilla F G, Shamji A F, Sternson S M, Hergenrother P J, Schreiber S L. *Nature*, 2002, 416, 653 (b) *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 6740; Kwon O, Park S B, Schreiber S L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 13402 (c) Stavenger R A, Schreiber S L. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40, 3417 (d) Kubota H, Lim J, Depew K M, Schreiber S L. *Chem Biol*, 2002, 9, 265 (e) Sternson S M, Wong J C, Grozinger C M, Schreiber S L. *Org Lett*, 2001, 3, 4239 (f) Spring D R, Krishnan S, Schreiber S L. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 5656 (g) Spring D R, Krishnan S, Blackwell H E, Schreiber S L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 1354
- 29 Merrifield R B. *J Am Chem Soc*, 1963, 85, 2149
- 30 Gooding O W, Baudart S, Deegan T L, Heisler K, Labadie J W, Newcomb W S, Porcom Jr J A, van Eikeren P. *J Comb Chem*, 1999, 1, 113
- 31 Bayer E, Rapp W. *Poly (Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* New York: Plenum Press, 1992, 325
- 32 McAlpine S R, Lindsley C W, Hodges J C, Leonard D M, Filzen G F. *J Comb Chem*, 2001, 3, 1
- 33 (a) Gooding O, Hoeprich P D J, Labadie J W, Porco J A J, van Eikeren P, Wright P. In: Chaiken I M, Janda K D Eds. *Molecular Diversity and Combinatorial Chemistry Libraries and Drug Discovery*. Washington: American Chemical Society, 1996, 199
- 34 Aldams J H, Cook R M, Hudson D, Jammalamadaks V, Lytle M H, Songster M F. *J Org Chem*, 1998, 63, 3706
- 35 (a) Toy P H, Janda K D. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 6329 (b) Vaino A R, Goodin D B, Janda K D. *J Comb Chem*, 2002, 2, 333
- 36 Kumar K S, Rajasekharan Pillai V. *Tetrahedron*, 1999, 55, 10437
- 37 Auzanneau F I, Meldal M, Bock K. *J Pept Sci*, 1995, 1, 31
- 38 Renil M, Meldal M. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37, 6185
- 39 Rademann J, Grotli M, Meldal M, Bock K. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 5459
- 40 Buchardt J, Meldal M. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 8695
- 41 Grotli M, Gotfredsen C H, Rademann J, Buchardt J, Clark A J, Duus Jø Meldal M. *J Comb Chem*, 2000, 2, 108
- 42 Hodges J C, Harikrishnan L S, Ault-Justus S. *J Comb Chem*, 2000, 2, 80
- 43 Lindsley C W, Hodges J C, Fredrick Filzen G, Watson B M, Geyer A G. *J Comb Chem*, 2000, 2, 550
- 44 Mahajan A, Chhabra S R, Chan W. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 4909
- 45 Fromont C, Bradley M. *Chem Commun*, 2000, 283
- 46 Barrett A G M, Cramp S M, Roberts R S. *Org Lett*, 1999, 1, 1083
- 47 *Angew Chem Int Ed Engl*, 1971, 10, 811
- 48 López-Pelegrín J A, Wentworth Jr P, Sieber F, Metz W A, Janda K D. *J Org Chem*, 2000, 65, 8527
- 49 Haag R, Sunder A, Hebel A, Roller S. *J Comb Chem*, 2002, 4, 112
- 50 (a) Woolard F X, Paetsch J, Ellman J A. *J Org Chem*, 1997, 62, 6102 (b) Plunkett M J, Ellman J A. *J Org Chem*, 1997, 62, 2885
- 51 Reed N N, Janda K D. *Org Lett*, 2000, 2, 1311
- 52 Chen S, Janda K D. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 8724

- 53 Chen S, Janda K D. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 3943
- 54 Schunicht C, Biffis A, Wulff G. *Tetrahedron*, 2000, 56, 1693
- 55 Spanka C, Clapham B, Janda K D. *J Org Chem*, 2002, 67, 3045
- 56 (a) Shimomura O, Clapham B, Spanka C, Mahajan S, Janda K D. *J Comb Chem* 2002, 4, 436 (b) Lee S H, Clapham B, Koch G, Zimmermann J, Janda K D. *Org Lett*, 2003, 5, 511
- 57 Guillier F, Orain D, Bradley M. *Chem Rev*, 2000, 100, 2091
- 58 Jensen K J, Alsina J, Songster F M, Vágner J, Albericio F, Barany G. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 5441
- 59 Shannon S K, Peacock M J, Kates S A, Barany G. *J Comb Chem*, 2003, 5, 860
- 60 Jamieson C, Congreve M S, Hewitt P R, Scicinski J J, Ley S V. *J Comb Chem*, 2001, 3, 397
- 61 Boas U, Brask J, Christensen J B, Jensen K J. *J Comb Chem*, 2002, 4, 223
- 62 (a) Bleicher K H, Wareing J R. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 4587 (b) Bleicher K H, Wareing J R. *Tetrahedron Lett*, 1998, 9, 4591 (c) Gosselin F, Betsbrugge J V, Hatam M, Lubell W D. *J Org Chem*, 1999, 64, 2486
- 63 Guillier F, Orain D, Bradley M. *Chem Rev*, 2000, 100, 2091
- 64 Estep K G, Neipp C E, Stephens Stramiello L M, Adam M D, Allen M P, Robinson S, Roskamp E J. *J Org Chem*, 1998, 63, 5300
- 65 Liu G, Ellman J A. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35, 9333
- 66 Liu G, Ellman J A. *J Org Chem*, 1995, 60, 7712
- 67 Ma S, Duan D, Wang Y. *J Comb Chem*, 2002, 4, 239
- 68 Yoo S, Gong Y D, Vhoi M Y, Deo J S, Yang Yi K. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41, 6415
- 69 Leznoff C C, Wong J Y. *Can J Chem*, 1973, 51, 3756
- 70 Chamoin S, Houldsworth S, Kruse C G, Bakker W I, Snieckus V. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 4179
- 71 Metz W A, Jones W D, Ciske F L, Peet N P. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8, 2399
- 72 Bertini V, Lucchesini F, Pocci M, De Munno A. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 9263
- 73 Bertini V, Lucchesini F, Pocci M, De Munno A. *J Org Chem*, 2000, 65, 4839
- 74 Huwe C M, Künzer H. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 683
- 75 Plunkett M J, Ellman J A. *J Org Chem*, 1995, 60, 6006
- 76 (a) Dallaire C, Brook M A. *Organometallics*, 1990, 9, 2873 (b) Dallaire C, Brook M A. *Organometallics*, 1993, 12, 2332
- 77 Plunkett M J, Ellman J A. *J Org Chem*, 1997, 62, 2885
- 78 Spivey A C, Diaper C M, Adams H, Rudge A J. *J Org Chem*, 2000, 65, 5253
- 79 Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, Murphy F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37, 2534
- 80 Bräse S, Enders D, Köbberling J, Avemaria F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 3413
- 81 Bräse S, Köbberling J, Enders D, Lazny R, Wang M. *Tetrahedron Lett*, 1999, 2105
- 82 Bräse S, Schroen M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 1071
- 83 Pon R T, Yu S. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 3327
- 84 (a) Atrash B, Bradley M. *Chem Comm*, 1997, 1397 (b) Chitkul B, Atrash B, Bradley M. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42, 6211
- 85 Routledge A, Stock H T, Flitsch S L, Tumer N. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38, 8287
- 86 (a) Barn D R, Morphy J R, Rees D C. *Tetrahedron Lett*, 1996, 3213 (b) Synlett, 1997, 325
- 87 Fantauzzi P P, Yager K M. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 1291
- 88 (a) Salvino J M, Kumar N V, Orton E, et al. *J Comb Chem*, 2000, 2, 691 (b) Gong Y, Becker M, Choi-Sledeski Y M, Davis R S, Salvino J M, Chu V, Brown K D, Pauls H W. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, 10, 1033
- 89 Adamczyk M, Fishpaugh J R, Mettingly P G. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 463
- 90 Sun S, Murray W V. *J Org Chem*, 1999, 64, 5941
- 91 Backes B J, Ellman J A. *J Am Chem Soc*, 1994, 116, 11171
- 92 Backes B J, Virgilio A A, Ellman J A. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 3055
- 93 Golisade A, Bressi J C, Calenbergh S V, Gelb M H, Link A. *J Comb Chem*, 2000, 2, 537

- 94 Overleef H S, Bos P R, Hekking B G, Gordon E J, Ploegh H L, Kessler B M. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 6005
- 95 Maclean D, Hale R, Chen M. *Org Lett*, 2001, 3: 2977
- 96 (a) Dendrinou K G, Kalivretanos A G. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 1321 (b) Pop I E, Deprez B P, Tartar A L. *J Org Chem*, 1997, 62: 2594
- 97 Ranbanal F, Pastor J J, Nicolas E, Albericio F, Giralt E. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 8093
- 98 Wade W S, Yang F, Sowin T J. *J Comb Chem*, 2000, 2: 266
- 99 Brown A R, Rees D C, Rankovic Z, Morphy J R. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 3288
- 100 Plater M J, Murdoch A M, Morphy J M, Rankovic Z, Rees D C. *J Comb Chem*, 2000, 2: 508
- 101 Barn D, Caulfield W, Cowley P, Dickins R, Iwema Bakker W, McGuire R, Richard Morphy J, Rankovic Z, Thorn M. *J Comb Chem*, 2001, 3: 534
- 102 Cameron K S, Morphy J R, Rankovic Z, York M. *J Comb Chem*, 2002, 4: 199
- 103 Chhabra S R, Parekh H Khan A N, Bycroft B W, Kellam B. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 2189
- 104 Nicolaou K C, Winssinger N, Vourloumis D, Ohshima T, Kim S, Pfefferkorn J, Xu J Y, Li T. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 10814
- 105 Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, DeRoose F. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 449
- 106 Nicolaou K C, Watanabe N, Li J, Pastor J, Winssinger N. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 1559
- 107 Holmes C P. *J Org Chem*, 1997, 62: 2370
- 108 Peukert S, Giese B. *J Org Chem*, 1998, 63: 9045
- 109 (a) Routledge A, Abell C, Balasubramanian S. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 1227 (b) Lee H B, Balasubramanian S. *J Org Chem*, 1999, 64: 3454
- 110 Enders D, Rijksen C, Bremus-Kobberling E, Gillner A, Kobberling J. *Tetrahedron Lett*, 2004, 45: 2839
- 111 Kunz H, Dombo B. *Angew Chem, Int Ed*, 1988, 12: 711
- 112 Seitz O, Kunz H. *J Org Chem*, 1997, 62: 813
- 113 Seitz O. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 4161
- 114 Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, Ninkovic S, Sarabia F, He Y, Vourloumis D, Yang Z, Li T, Giannakakou P, Hamel E. *Nature*, 1997, 387: 268
- 115 Andrade R B, Plante O J, Melean L G, Seeberger P H. *Org Lett*, 1999, 1: 1811
- 116 Plante O J, Palmacci E R, Seeberger P H. *Science*, 2001, 1523
- 117 Melean L G, Haase W C, Seeberger P H. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 4329
- 118 Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, Murphy F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37: 2534
- 119 Grether U, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 1629
- 120 Grether U, Waldmann H. *Chem Eur J*, 2001, 7: 959
- 121 Ruhland T, Andersen K, Pedersen H. *J Org Chem*, 1998, 63: 9204
- 122 Nicolaou K C, Pastor J, Barluenga S, Winssinger N. *Chem Comm*, 1998, 1947
- 123 Nicolaou K C, Rodríguez R M, Mitchell H J, Suzuki H, Fylaktakidou K C, Baudoin O, van Delft F L. *Chem Eur J*, 2000, 6: 3095
- 124 Nicolaou K C, Pfefferkorn J A, Roecker A J, Cao G Q, Barluenga S, Mitchell H J. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 9939
- 125 (a) Lam K S, Salmon S E, Hersh E M, Hruby V J, Kazmierski W M, Knapp R J. *Nature*, 1991, 354: 82 (b) Houghten R A, Pinilla C, Blondelle S E, Appel J R, Dooley C T, Cuervo J H. *Nature*, 1991, 354: 84
- 126 Lam K S, Lebl M, Krchňák V. *Chem Rev*, 1997, 97: 411
- 127 Lam K S, Salmon S E, Hruby V J, Hersh E M, Al-Obeidi F. *WO PCT 92/00091*, 1992
- 128 Jayawickreme C K, Graminski G F, Quillan J M, Lerner M R. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 1614
- 129 Liu R, Marik J, Lam K S. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 7678
- 130 Franz A H, Liu R, Song A, Lam K S, Lebrilla C B. *J Comb Chem*, 2003, 5: 125
- 131 Yao N H, He W Y, Lam K S, Liu G. *J Comb Chem*, 2004, 6: 214
- 132 Zhang W. *Tetrahedron*, 2003, 59: 4475



- 133 Ley S V, et al. *Nature Reviews*, 2002, 1, 573
- 134 McNamara C A, Dixon M J, Bradley M. *Chem Rev*, 2002, 102, 3275
- 135 (a) Dickerson T J, Reed N N, Janda K D. *Chem Rev*, 2002, 102, 3325 (b) Ley S V, Baxendale I R, Bream R N, et al. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 2000, 3815~4195
- 136 Zhang S Q, Fukase K, Kusumoto S. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 7479
- 137 Hodges J C, Harikrishnan L S, Ault-Justus S. *J Comb Chem*, 2000, 2, 80
- 138 Barrett A G M, Hopkins B T, Köbberling J. *Chem Rev*, 2002, 102, 3301
- 139 Dickerson T J, Reed N N, Janda K D. *Chem Rev*, 2002, 102, 3325
- 140 Spaller M R, Burger M T, Fardis M, Bartlett P A. *Curr Opin Chem Biol*, 1997, 1, 47
- 141 Burke M D, Schreiber S L. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, 43, 46
- 142 Schreiber S L. *Science*, 2000, 287, 1964
- 143 (a) Corey E J. *Angew Chem Int Ed*, 1991, 30, 455 (b) Corey E J, Cheng X M. *The Logic of Chemical Synthesis*, New York, John Wiley & Sons, 1989
- 144 Balkenhohl F, von dem Bussche-Hünnefeld C, Lansky A, Zechel C. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35, 2288
- 145 Xiao X Y, Parandoosh Z, Nova M P. *J Org Chem*, 1997, 62, 6029
- 146 (a) Doi T, Hijikuro I, Takahashi T. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 6749 (b) Takahashi T, Kusaka S, Dio T, Sunazuka T, Omura S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42, 5230
- 147 Burke M D, Schreiber S L. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2004, 43, 46
- 148 Mason J S, Hermsmeider M A. *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3, 342
- 149 Bertz S H. *J Am Chem Soc*, 1981, 103, 3599
- 150 Lee D, Sello J K, Schreiber S L. *Org Lett*, 2000, 2, 709
- 151 Tan D S, Foley M A, Shair M D, Schreiber S L. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 8586
- 152 Chen C, Li X, Schreiber S L. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 10174
- 153 (a) Dossetter A G, Jamison T F, Jacobsen E N. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38, 2398 (b) Joly G D, Jacobsen E N. *Org Lett*, 2002, 4, 1795 (c) Gademann K, Chavez D E, Jacobsen E N. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41, 3059 (d) Chavez D E, Jacobsen E N. *Org Lett*, 2003, 5, 2563
- 154 Kwon O, Park S B, Schreiber S L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 13402
- 155 Woo S, Squires N, Fallis A G. *Org Lett*, 1999, 1, 573
- 156 Burke M D, Berger E M, Schreiber S L. *Science*, 2003, 302, 613
- 157 (a) Fürstner A. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39, 3013 (b) Grubbs R H, Chang S. *Tetrahedron*, 1998, 54, 4413 (c) Armstrong S K. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1998, 371
- 158 Reichwein J F, Wels B, Kruijtz J A W, Versluis C, Liskamp R M. *J Angew Chem Int Ed*, 1999, 38, 3684
- 159 (a) Reichwein J F, Versluis C, Liskamp R M J. *J Org Chem*, 2000, 65, 6187 (b) Reichwein J F, Liskamp R M. *J Eur J Org Chem*, 2000, 2335
- 160 Koide K, Finkelstein J M, Ball Z, Verdine G L. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 398
- 161 Nicolaou K C, Winssinger N, Pastor J, et al. *Nature*, 1997, 387, 268
- 162 Grubbs R H, Chang S. *Tetrahedron*, 1998, 54, 4413
- 163 Strong L E, Kiessling L L. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 6193
- 164 Gordon E J, Gestwichi J E, Strong L E, Kiessling L L. *Chem Biol*, 2000, 7, 9
- 165 (a) Huc I, Lehn J M. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94, 2106 (b) Lehn J M. *Chem Eur J*, 1999, 5, 2455
- 166 (a) Nicolaou K C, Hughes R, Cho S Y, Wissinger N, Smethurst C, Labischinski H, Endermann R. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39, 3823 (b) Nicolaou K C, Hughes R, Cho S Y, Wissinger N, Labischinski H, Endermann R. *Chem Eur J*, 2001, 7, 3824
- 167 (a) Boger D L, Chai W, Ozer R S, Andersson C M. *Bioorg Med Chem Lett*, 1997, 7, 463 (b) Boger D L, Chai W, Jin Q. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 7220 (c) Boger D L. *Tetrahedron*, 1998, 54, 3955
- 168 Blackwell H E, Clemons P A, Schreiber S L. *Org Lett*, 2001, 3, 1185
- 169 Liao Y, Fathi R, Yang Z. *J Comb Chem*, 2003, 5, 79

- 170 Armstrong R W, Combs A P, Tempest P A, Brown S D, Keating T A. *Acc Chem Res*, 1996, 29: 123
- 171 (a) Bienayme H, Hulme C, Oddon G, Schmitt P. *Chem Eur J*, 2000, 6: 3321 (b) Dömling A, Ugi I. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 3168 (c) Armstrong R W, Combs A P, Tempest P A, Brown S D, Keating T A. *Acc Chem Res*, 1996, 29: 123 (d) Dömling A. *Curr Opin Chem Bio*, 2000, 4: 318
- 172 (a) Ugi I, Meyr R, Fetzer U, Steinbrückner C. *Angew Chem*, 1959, 71: 386 (b) Ugi I, Steinbrückner C. *Angew Chem*, 1960, 72: 267
- 173 (a) Mumm O. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1910, 43: 887 (b) Mumm O, Hesse H, Volquartz H. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1915, 48: 379
- 174 Tempest P A, Brown S D, Armstrong R W. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35: 640
- 175 Sutherlin D P, Stark T M, Hughes R, Armstrong R W. *J Org Chem*, 1996, 61: 8350
- 176 (a) Studer A, Jeger P, Wipf P, Curran D P. *J Org Chem*, 1997, 62: 2917 (b) Studer A, Hadida S, Ferritto R, Kim S Y, Jeger P, Wipf P, Curran D P. *Science*, 1997, 275: 823
- 177 Ohrecht D, Abrecht C, Grieder A, Villalgorido J M. *Helv Chim Acta*, 1997, 80: 65
- 178 Park W K C, Auer M, Jaksche H, Wong C H. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 10150
- 179 (a) Keating T A, Armstrong R W. *J Org Chem*, 1996, 61: 8935 (b) Keating T A, Armstrong R W. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 2574 (c) Keating T A, Armstrong R W. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 7842
- 180 Hulme C, Peng J, Tang S Y, Burns C J, Morize I, Labaudinière R. *J Org Chem*, 1998, 63: 8021
- 181 (a) Lindhorst T, Bock H, Ugi I. *Tetrahedron*, 1999, 55: 7411 (b) Kennedy A L, Fryer A M, Josey J A. *Org Lett*, 2002, 4: 1167
- 182 Zhang J D, Jacobson A, Rusche J R, Herlihy W. *J Org Chem*, 1999, 64: 1074
- 183 Kim Y B, Choi E H, Keum G, Kang S B, Lee D H, Koh H Y, Kim Y. *Org Lett*, 2001, 3: 4149
- 184 Gedey S, van der Eycken J, Fülöp F. *Org Lett*, 2002, 4: 1967
- 185 Piscopio A D, Miller J F, Koch K. *Tetrahedron*, 1999, 55: 8189
- 186 Paulvannan K. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 1851
- 187 Sello J K, Andreana P R, Lee D, Schreiber S L. *Org Lett*, 2003, 5: 4125
- 188 Paulvannan K. *J Org Chem*, 2004, 69: 1207
- 189 Beck B, Picard A, Herdtweck E, Dömling A. *Org Lett*, 2004, 6: 39
- 190 Passerini M. *Gazz Chim Ital*, 1921, 51: 126; Passerini M. *Gazz Chim Ital*, 1921, 51
- 191 Beck B, Magnin-Lachaux M, Herdtweck E, Dömling A. *Org Lett*, 2001, 3: 2875
- 192 Beck B, Larbig G, Mejat B, Magnin-Lachaux M, Picard A, Herdtweck E, Dömling A. *Org Lett*, 2003, 5: 1047
- 193 Nicolaou K C, Snyder S A, Montagnon T, Vassilikogiannakis G. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41: 1668
- 194 Smith E M. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40: 3285
- 195 Bell C P, Barrett A G M, Commercon A, Compère D, Kuhn C, Roberts R S, Smith M L, Venier O. *Chem Commun*, 1998, 2019
- 196 Heerding D A, Takata D T, Kwon C, Huffman W F, Samanen J. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 6815
- 197 Brohn D, Philippe N, Metzger S, Bhargava A, Müller O, Lieb F, Waldmann H. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 13171
- 198 (a) Sun S G, Murray W V. *J Org Chem*, 1999, 64: 5941 (b) Sun S G, Turchi I J, Xu D W, Murray M W. *J Org Chem*, 2000, 65: 2555
- 199 Barluenga J, Meteos C, Aznar F, Valdés C. *Org Lett*, 2002, 4: 3667
- 200 Stavenger R A, Schreiber S L. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 3417
- 201 Lei X G, Porcao J A. *Org Lett*, 2004, 6: 795
- 202 Lindsley C W, Chan J K, Goess B C, Joseph R, Shair M D. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 422
- 203 Breinbauer R, Vetter I R, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 2878
- 204 Henkel T, Brunne R M, Müller H, Reichel F. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 643
- 205 (a) Hinterding K, Alonso-Díaz D, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 688~749 (b) Hung D T, Jamison T F, Schreiber S L. *Chem Biol*, 1996, 3: 623

- 206 (a) Nielsen J. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6: 297 (b) Breinbauer R, Vetter I R, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41: 2878 (c) Abreu P M, Branco P S. *J Braz Chem Soc*, 2003, 14: 675 (d) Hall D G, Manku S M, Wang F J. *Comb Chem*, 2001, 3: 125 (e) Waldmann H. *Bioorg Med Chem*, 2003, 11: 3045
- 207 Atuegbu A, Maclean D, Nguyen C, Gordon E M, Jacobs J W. *Bioorg Med Chem*, 1996, 4: 1097
- 208 Xiao X Y, Parandoosh Z, Nova M P. *J Org Chem*, 1997, 62: 6029
- 209 (a) Nicolaou K C, Dai W M, Guy R K. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1994, 33: 45 (b) Nicolaou K C, Guy R K, Potier P. *Sci Am*, 1996, 6: 94
- 210 (a) Bhat L, Liu Y, Victory S F, Himes R H, Georg G L. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8: 3181 (b) Jagtap P G, Baloglu E, Barron D M, Bane S, Kingston D G L. *J Nat Prod*, 2002, 65: 1136
- 211 (a) D' Ambrosio M, Guerriero A, Pietra F. *Helv Chim Acta*, 1987, 70: 2019 (b) D' Ambrosio M, Guerriero A, Pietra F. *Helv Chim Acta*, 1988, 71: 964
- 212 (a) Nicolaou K C, Xu J Y, Kim S, Ohshima T, Hosokawa S, Pfefferkorn J. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 11353 (b) Nicolaou K C, Xu J, Kim S, Pfefferkorn J, Ohshima T, Vourloumis D, Hosokawa S. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 8661
- 213 Abreu P M, Branco P S. *J Braz Chem Soc*, 2003, 14: 675
- 214 (a) Keifer P A. *Curr Opin Chem Biol*, 2003, 7: 388 (b) Corcoran O, Spraul M. *Drug Discovery Today*, 2003, 8: 624
- 215 (a) Chen S, Janda K D. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 8724 (b) Lee K J, Angulo A, Ghazal P, Janda K D. *Org Lett*, 1999, 1: 1859
- 216 (a) Thompson L A, Moore F L, Moon Y C, Ellman J A. *J Org Chem*, 1998, 63: 2066 (b) Dragoli D R, Thompson L A, O'Brien J, Ellman J A. *J Comb Chem*, 1999, 1: 534
- 217 Nicolaou K C, Vourloumis D, Li T H, et al. *Angew Chem Int Ed*, 1997, 36: 2097
- 218 (a) Doi T, Hijikuro I, Takahashi T. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 6749 (b) Takahashi T, Kusaka S, Dio T, Sunazuka T, Omura S. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 5230
- 219 (a) Kahne D. *Curr Opin Chem Biol*, 1997, 1: 130~135; Sofia M. *J Mol Diversity*, 1998, 3: 75 (b) Schweizer F, Hindsgaul O. *Curr Opin Chem Biol*, 1999, 3: 291 (c) St Hilaire P M, Meldal M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 1162 (d) Seeberger P H, Haase W C. *Chem Rev*, 2000, 100: 4349 (e) Barkley A, Arya P. *Chem Eur J*, 2001, 7: 555 (f) Marcaurelle L A, Seeberger P H. *Curr Opin Chem Biol*, 2002, 6: 289 (g) Meutermans W. *Drug Discov Today*, 2003, 8: 701
- 220 Zhang Z, Ollmann I R, Ye X S, Wischnat R, Baasov T, Wong C H. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 734
- 221 (a) Fraser-Reid B, Udodong U E, Wu Z, Ottosson H, Merritt J R, Rao C S, Roberts C. *Synlett*, 1992, 927 (b) Raghavan S, Kahne D. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 1580 (c) Yamada H, Harada T, Miyazaki H, Takahashi T. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 3979 (d) Yamada H, Harada T, Takahashi T. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 7919 (e) Chenault H K, Castro A. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 9145 (f) Ley S V, Priepke H W M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1994, 33: 2292 (g) Grice P, Ley S V, Pietruszka J, Priepke H W M, Walther E P E. *Synlett*, 1995, 781 (h) Geurtsen R, Holmes D S, Boons G J. *J Org Chem*, 1997, 62: 8145 (i) Grice P, Ley S V, Pietruszka J, Osborn M I, Henning W M, Priepke H W M, Warriner S L. *Chem Eur J*, 1997, 431
- 222 Green L, Hinzen B, Ince S J, Langer P, Ley S V, Warriner S L. *Synlett*, 1998, 4: 440
- 223 Ye X S, Wong C H. *J Org Chem*, 2000, 65: 2410
- 224 Burkhart F, Zhang Z, Wacowich-Sgarbi S, Wong C H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40: 1274
- 225 Takahashi T, Adachi M, Matsuda A, Doi T. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 2599
- 226 Liang R, Yan L, Loebach J, et al. *Science*, 1996, 274: 1520
- 227 Zhu T, Boons G J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1998, 37: 1898
- 228 (a) Zhu T, Boons G J. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 10222 (b) Knerr L, Schmidt R. *Eur J Org Chem*, 2000, 2803 (c) Roussel F, Knerr L, Schmidt R. *Eur J Org Chem*, 2001, 2067
- 229 Plante O J, Palmacci E R, Seeberger P H. *Science*, 2001, 291: 1523
- 230 (a) Hewitt M C, Seeberger P H. *Org Lett*, 2001, 3: 3699 (b) Love K B, Seeberger P H. *Angew Chem Int Ed*

Engl, 2004, 43: 602

- 231 (a) Hirschmann R, Nicolaou K C, Pietranico S, et al. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 12550 (b) Hirschmann R, Hynes J, Jr Cichy-Knight M A, et al. *J Med Chem*, 1998, 41: 1382
- 232 Moitessier N, Dufour S, Chretien F, Thierry J P, Maigret B, Chapleur Y. *Bioorg Med Chem*, 2001, 9: 511
- 233 Silva D J, Sofia M. *J Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 855
- 234 Hirschmann R, Ducry L, Smith A B. *J Org Chem*, 2000, 65: 8307
- 235 Ghosh M, Dulina R G, Kakarla R, Sofia M J. *J Org Chem*, 2000, 65: 8387
- 236 Ritter T K, Wong C H. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 3508
- 237 (a) Williams D H, Bardsley B. *Angew Chem Int Ed*, 1999, 38: 1172 (b) Nicolaou K C, Boddy C N C, Bräse S, Winssinger N. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38: 2096
- 238 Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P N. *Engl. J Med*, 1988, 319: 157
- 239 Hiramatsu K. *Drug Resist Updates*, 1998, 1: 135~150; Levy S B. *Sci Am*, 1998, 3: 46
- 240 Walsh C. *Nature*, 2000, 406: 775
- 241 Nicolaou K C, Winssinger N, Hughes R, Smethurst C, Cho S Y. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 1084
- 242 Nicolaou K C, Cho S Y, Hughes R, Winssinger N, Smethurst C, Labischinski H, Endermann R. *Chem Eur J*, 2001, 7: 3798
- 243 Huc I, Lehn J M. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 2106; Lehn J M. *Chem Eur J*, 1999, 5: 2455
- 244 (a) Nicolaou K C, Hughes R, Cho S Y, Winssinger N, Smethurst C, Labischinski H, Endermann R. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 3823 (b) Nicolaou K C, Hughes R, Cho S Y, Winssinger N, Labischinski H, Endermann R. *Chem Eur J*, 2001, 7: 3824
- 245 Sun B Y, Chen Z, Eggert U S, et al. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 12722
- 246 Nagarajan R. *J Antibiot*, 1993, 46: 1181
- 247 (a) Ge M, Chen Z, Onishi H R, Kohler J, Silver L L, Kerns R, Fukuzawa S, Thompson C, Kahne D. *Science*, 1999, 284: 507 (b) Kerns R, Dong S D, Fukuzawa S, Carbeck J, Kohler J, Silver L, Kahne D. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 12608
- 248 Sofia M J, Allanson N, Hatzenbuehler N T, et al. *J Med Chem*, 1999, 42: 3193
- 249 (a) Greenberg W A, Priestley E S, Sears P S, Alper P B, Rosenbohm C, Hendrix M, Hung S C, Wong C H. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 6527 (b) Sucheck S J, Greenberg W A, Tolbert T J, Wong C H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 1080
- 250 (a) Ganesan A. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 2828 (b) Lehn J M. *Chem Eur J*, 1999, 5: 2455 (c) Cousins G R L, Poulsen S A, Sanders J K M. *Curr Opin Chem Biol*, 2000, 4: 270 (d) Karan C, Miller B L. *Drug Discov Today*, 2000, 5: 67 (e) Lehn J M, Eliseev A V. *Science*, 2001, 291: 2331 (f) Otto S, Furlan R L E, Sanders J K M. *Drug Discov Today*, 2002, 7: 117 (g) Ramström O, Lehn J M. *Nat Rev Drug Discov*, 2002, 1: 26 (h) Ramström O, Bunyapaiboonsri T, Lohmann S, Lehn J M. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1572: 364
- 251 Fischer E. *Chem Ber*, 1894, 27: 2985
- 252 (a) Kramer R, Lehn J M, Marquis-Rigault A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993, 90: 5394 (b) Hasenknopf B, Lehn J M, Boumediene N, Dupont-Gervais A, van Dorsselaer A. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 10956 (c) Hasenknopf B, Lehn J M, Kneisel B O, Baum G, Fenske D. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35: 1838
- 253 Swann P G, Casanova R A, Desai A, Freuenhoff M M, Urbancic M, Slomczynska U, Hopfinger A J, Le Breton G C, Venton D L. *Biopolymers*, 1996, 40: 617
- 254 Katz B A, Finer-Moore J, Mortezaei R, Rich D H, Stoud R M. *Biochemistry*, 1995, 34: 8264
- 255 Brady P A, Bonar-Law R P, Rowan S J, Suckling C J, Sanders J K M. *Chem Commun*, 1996, 319
- 256 (a) Calama M C, Hulst R, Fokkens R, Nibbering N M M, Timmerman P, Reinhoudt D N. *J Chem Soc Chem Commun*, 1998, 1021 (b) Cardullo F, Calama R C, Snellink-Ruel B H M, et al. *J Chem Soc Chem Commun*, 2000, 367 (c) Polyakov V A, Nelen M I, Nazarpak-Kandlousy N, Ryabov A D, Eliseev A V. *J Phys Org Chem*, 1999, 12: 357 (d) Cousins G R L, Poulsen S A, Sanders J K M. *J Chem Soc Chem Commun*, 1999, 1575 (e) Ro S, Rowan S J, Pease A R, Cram D J, Stoddart J F. *Org Lett*, 2000, 2: 2411 (f) Star A, Goldberg I, Fuchs

- B. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39, 2685 (g) Brady P A, Bonar-Law R P, Rowan S J, Suckling C J, Sanders J K M. *J Chem Soc Chem Commun*, 1996, 319 (h) Rowan S J, Brady P A, Sanders J K M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35, 2143 (i) Rowan S J, Hamilton D G, Brady P A, Sanders J K M. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 2578 (j) Rowan S J, Sanders J K M. *J Chem Soc Chem Commun*, 1997, 1407 (k) Rowan S J, Lukeman P S, Reynolds D J, Sanders J K M. *New J Chem*, 1998, 22, 1015 (l) Monvisade P, Hodge P, Ruddick C L. *J Chem Soc Chem Commun*, 1999, 1987 (m) Giger T, Wigger M, Audetat S, Benner S A. *Synlett*, 1998, 668 (n) Otto S, Furlan R L E, Sanders J K M. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 12063 (o) Case M A, McLendon G L. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 8089
- 257 Ramstrom O, Lehn J M. *Chem Bio Chem*, 2000, 1, 41
- 258 Nicolaou K C, Hughes R, Pfefferkorn J A, Barluenga S, Roecker A J. *Chem Eur J*, 2001, 7, 4280
- 259 Huc I, Lehn J M. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94, 2106
- 260 (a) Mann T, Keilin D. *Nature*, 1940, 146, 164 (b) Dogson S J, Tashian R E, Gros G, Carter N D, et al. *The Carbonic Anhydrases, Cellular Physiology and Molecular Genetics*, 1991
- 261 Eliseev A V. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99, 3382
- 262 Air G M, Laver W G. *Proteins*, 1989, 6, 341
- 263 Lew W, Chen X W, Kim C U. *Curr Med Chem*, 2000, 7, 663
- 264 Kim C U, Chen X W, Mendel D B. *Antivir Chem Chemother*, 1999, 10, 141
- 265 Eliseev A V. *J Med Chem*, 2003, 46, 356
- 266 Bunyapaiboonsri T, Ramstrom O, Lohmann S, Lehn J M, Peng L, Goeldner M. *Chem Bio Chem*, 2001, 2, 438
- 267 Bunyapaiboonsri T, Ramstrom H, Ramstrom O, Halech J, Lehn J M. *J Med Chem*, 2003, 46, 5803
- 268 Lins R J, Flitsch S L, Turner N J, Irving E, Brown S A. *Tetrahedron*, 2004, 60, 771
- 269 Swann P G, Casanova R A, Desai A, Fraunhofer M M, Urbancic M, Slomczynska U, Hopfinger A J, Le Breton G C, Venton D L. *Biopolymers*, 1996, 40, 617
- 270 (a) Lins R J, Flitsch S L, Turner N J, Irving E, Brown S A. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41, 3405 (b) Lins R J, Flitsch S L, Turner N J, Irving E, Brown S A. *Tetrahedron*, 2004, 60, 771
- 271 (a) Nicolaou K C, Hughes R, Cho S Y, Wissinger N, Smethurst C, Labischinski H, Endermann R. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39, 3823 (b) Nicolaou K C, Hughes R, Cho S Y, Wissinger N, Labischinski H, Endermann R. *Chem Eur J*, 2001, 7, 3824

# 10. 光电材料导向的有机合成——二 极体有机共轭分子材料

汪根欉 梁文杰 陆天尧

台湾大学化学系

## 10.1 引言

用于光电材料的有机分子，可以说是包罗万象，种类极多，视其目的所在，可以是具导电性质的共轭小分子，也可以是用于包装 (packaging) 的透明高分子，由于化学结构各异，性质各有所长，其合成的方法也就各不相同。本文有限的篇幅，不可能涵盖所有具光电应用性的化合物，我们将局限于具光电性质的共轭小分子，毕竟，这类化合物的光电性质是许多光电器件 (devices) 的基础 (在这里，我们并未丝毫贬抑器件设计的重要性，由于本文的目的在于这些具光电性质的化合物的合成，所以这些分子材料、器件的设计则非本文讨论的范畴)。

自从聚乙炔 (polyacetylene) 被发现具导电性质<sup>[1~3]</sup>，研究共轭高分子的合成、物理及化学性质随之成为蓬勃发展的新兴领域。这些共轭高分子具有许多有趣及有用的电、光及非线性光学性质，使之成为一些电子器件的主要成分。尤其是 20 世纪 90 年代初，利用 poly phenylenevinylene (PPV) 作为发光二极管器件的材料，促使了对于共轭分子的光电性质的积极研究。

共轭有机分子有较高的 HOMO 及较低的 LUMO 的能阶，共轭的长度愈长，HOMO 及 LUMO 的能量差愈小，这就是共轭有机分子具有特殊光电性质的基础，其吸收或荧光的波长，随着共轭基团的长度、杂环原子的种类以及其上取代基的不同而异<sup>[4]</sup>。但是当共轭长度到达一定极限时，即使改变共轭的长度，HOMO 及 LUMO 的能量差也不再变化<sup>[5]</sup>。

一般而言，共轭有机分子的能量差恰好落在半导体的导电带 (conducting band) 及价带 (valence band) 的能量差，所以共轭有机分子的电性，可以用半导体的能带理论 (band theory) 来解释。再者，这些分子的吸收波长刚好在可见光的范围，这是共轭有机分子可以用作光电材料的基础<sup>[6]</sup>。

光电分子材料是由数以兆计的分子所组装的薄膜或单晶，因此它们的性质是以宏观的尺度来衡量，例如薄膜晶体管 (thin film transistor, TFT)、液晶显示器 (liquid crystal display) 及有机发光二极管 (organic light emitting diode, OLED) 等都是利用分子材料的电子组件。这是结合化学、物理、材料科学、工程以及计算机等领域智慧的结晶，可视为一种技术平台。

分子电子 (molecular electronics 或 moletronics) 是一门新兴的领域，与光电分子材料不同的是，分子电子是利用单一或一小簇 (数以千计) 的分子，作为电子组件的基本单元，

以制成线路 (circuit)、开关 (switch)、内存 (ram) 等。值得一提的是,《科学》杂志在 2001 年将分子连接到功能性的线路上视为当年重大的突破。例如 Pentium 4 的芯片 (chips), 约几个平方厘米含有 4200 万个晶体管, 是一个典型的有机分子, 可占有的空间约  $1\sim 3\text{nm}$ , 这时每平方厘米可容纳  $10^{14}$  个分子, 其密度是目前半导体的 100 万倍以上; 比起半导体预估的极限, 分子电子可能还要小数十万倍。可是到目前为止, 如何将这  $10^{14}$  个分子串联起来, 仍是最大的瓶颈, 这就不只是化学家的工作了<sup>[7]</sup>。

无论是分子电子还是光电分子材料, 绝大多数的分子都是具有半导体性质的共轭有机分子, 其用途不同, 分子上所具有的官能基团亦相异, 使得在分子设计上更是多姿多彩。本领域牵涉极广, 分子的种类也极多, 限于篇幅, 本文无法作全面完整的回顾, 仅盼介绍一些新兴发展中的领域, 尤其以有机发光材料为主, 合成的观点为辅, 作重点式的介绍。至于章节的取舍、范例的选择、文献的引用, 挂一漏万, 纯属著者才疏学浅, 当负全责。

## 10.2 材料的设计

设计共轭有机寡聚物的先决条件, 需考虑其可塑性 (processibility), 换句话说, 化合物在有机溶剂的溶解度以及形成薄膜或自组装的难易度, 决定了材料适用与否。一般而言, 共轭寡聚物具有刚性及平面的结构, 引入烷基的取代基, 可以增加其在有机溶剂中的溶解度。

共轭化合物的电子性质, 随共轭途径或几何图形的变化而改变, 当然引入拉电子或推电子基团, 可以影响到分子轨道的能量, 因而可以微调其性质。绝大多数的光电分子材料是共轭有机寡聚物, 这些分子多含有重复的单体, 因此从合成的观点, 这类化合物的制备远较天然产物要简单。毕竟材料的用量较大, 因此材料的设计与合成, 在反应底物要容易取得, 合成步骤要少, 产物分离方法要简单。除非是学术上的探讨, 多步的合成以及繁杂的分离方法, 实际应用的价值不大。正是由于这一理念, 光电分子材料的合成所用的反应都很简单, 合成的策略相对面言也较直接。

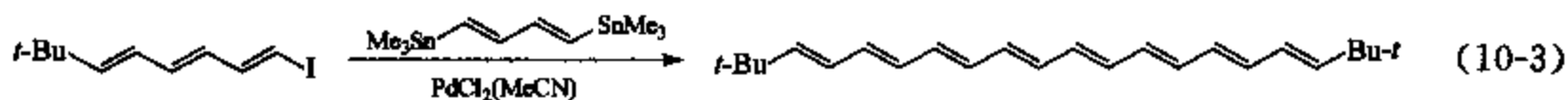
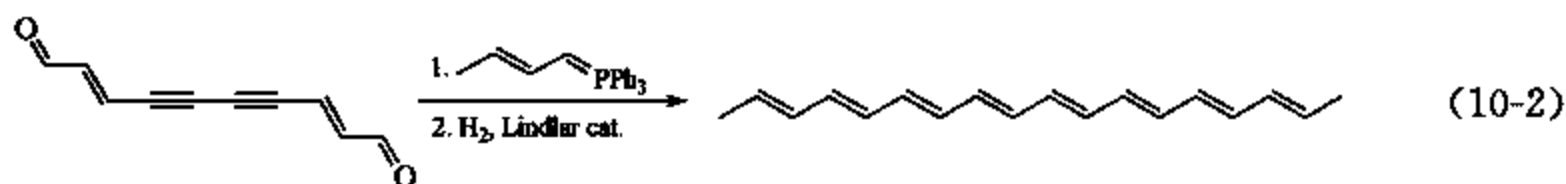
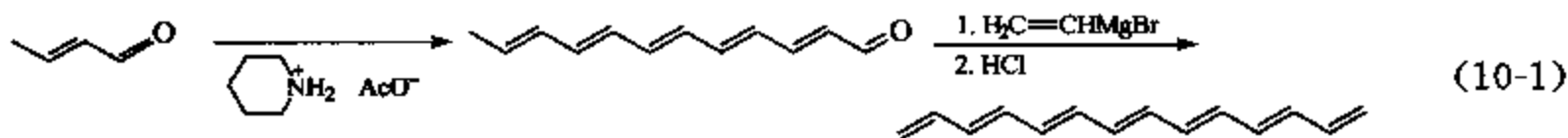
近年来, 由于金属有机催化剂的蓬勃发展, 钯或镍等催化的偶合反应<sup>[8]</sup>可以有效促进  $\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{C}_{\text{sp}^2}$  及  $\text{C}_{\text{sp}^2}-\text{C}_{\text{sp}}$  键的形成, 因此, 具有精确共轭长度及组成的寡聚物分子可以很容易地用这些方法来合成。一些有机光电分子材料因而被很容易地合成出来, 间接助长了这一领域的迅速发展。

如前节所述, 虽然共轭分子材料可具有半导体性质, 甚至经由掺杂 (doping) 可为导体, 但是如何利用这些分子材料, 将之组合排列起来, 是一个极具挑战的课题<sup>[7]</sup>。直到最近, 这些分子才可以经由巯基 (thiol) 基团, 自组装地 (self-assembly) 排列在如金等金属的晶体表面上, 由此可以测量一些分子的电性<sup>[8]</sup>。以这种方法所得到的结果是否真正属于分子的电性, 也就是说, 电性的改变是经由分子的共轭系统, 还是由于外加电场的改变, 导致分子构象的改变, 而造成所谓电流的变化, 仍有争议<sup>[9,10]</sup>。换句话说, 固态薄膜的电性所涉及的问题极为复杂, 这也是分子电子学困难之处, 这些具有争议的结论并非本文讨论的对象。然而, 围绕这些测量的工作, 各种类型的共轭寡聚物分子被设计及合成出来, 本章将从合成的观点, 综述利用有机分子在光电材料的发展。首先, 针对一般共轭有机分子的基本合成方法, 作一回顾性的讨论, 细节及应用则以发光材料为例, 作一综合性的讨论。

### 10.3 共轭有机分子的基本合成方法

### 10.3.1 多烯

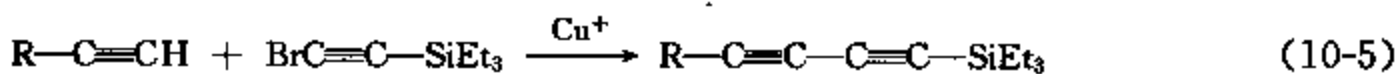
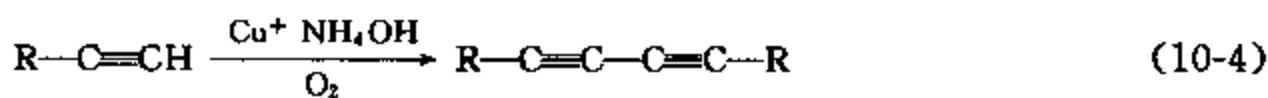
许多共轭多烯寡聚物往往被当作聚乙炔的模式化合物，这类化合物的合成早期利用醛醇缩合反应<sup>[11]</sup>，或 Wittig 或 Wittig-Horner 反应<sup>[12]</sup>。Stille 偶合反应也是常用到的反应，形成  $C_{sp^2}-C_{sp^2}$  键<sup>[13]</sup>。



### 10.3.2 多快

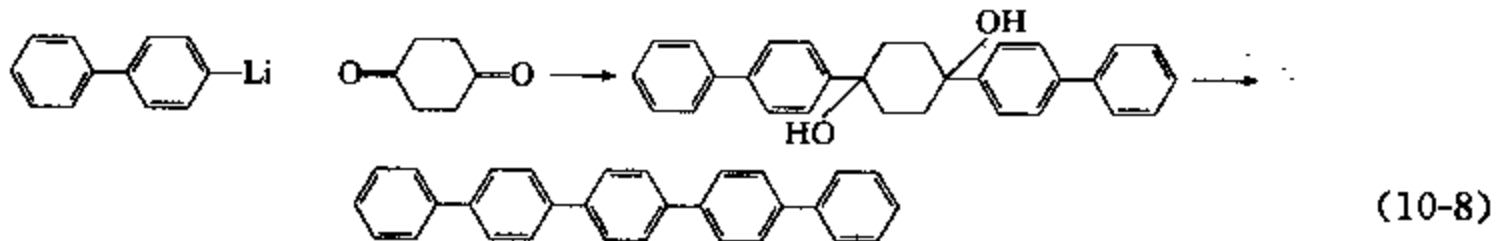
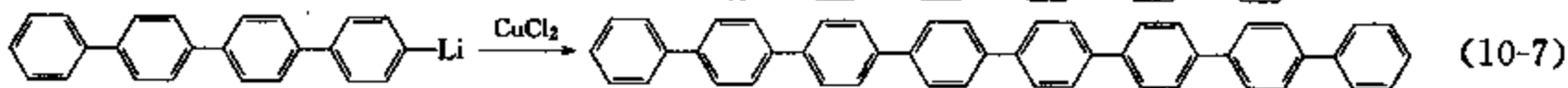
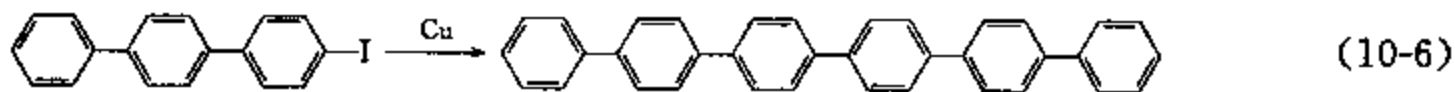
共轭多炔寡聚物可以被视为纯碳的修饰物，在主链上呈三键及单键交替的结构，这些多炔化合物统称碳炔 (carbynes)，应当具有一些有趣的电性<sup>[14,15]</sup>。

合成碳炔的方法最常见的为 Glaser 偶合反应<sup>[16]</sup>，此外，Cadiot-Chodkiewicz 偶合反应利用一价铜试剂促进卤代炔与终端的炔类化合物偶合，可以生成相对应的不对称多炔化合物<sup>[17]</sup>。



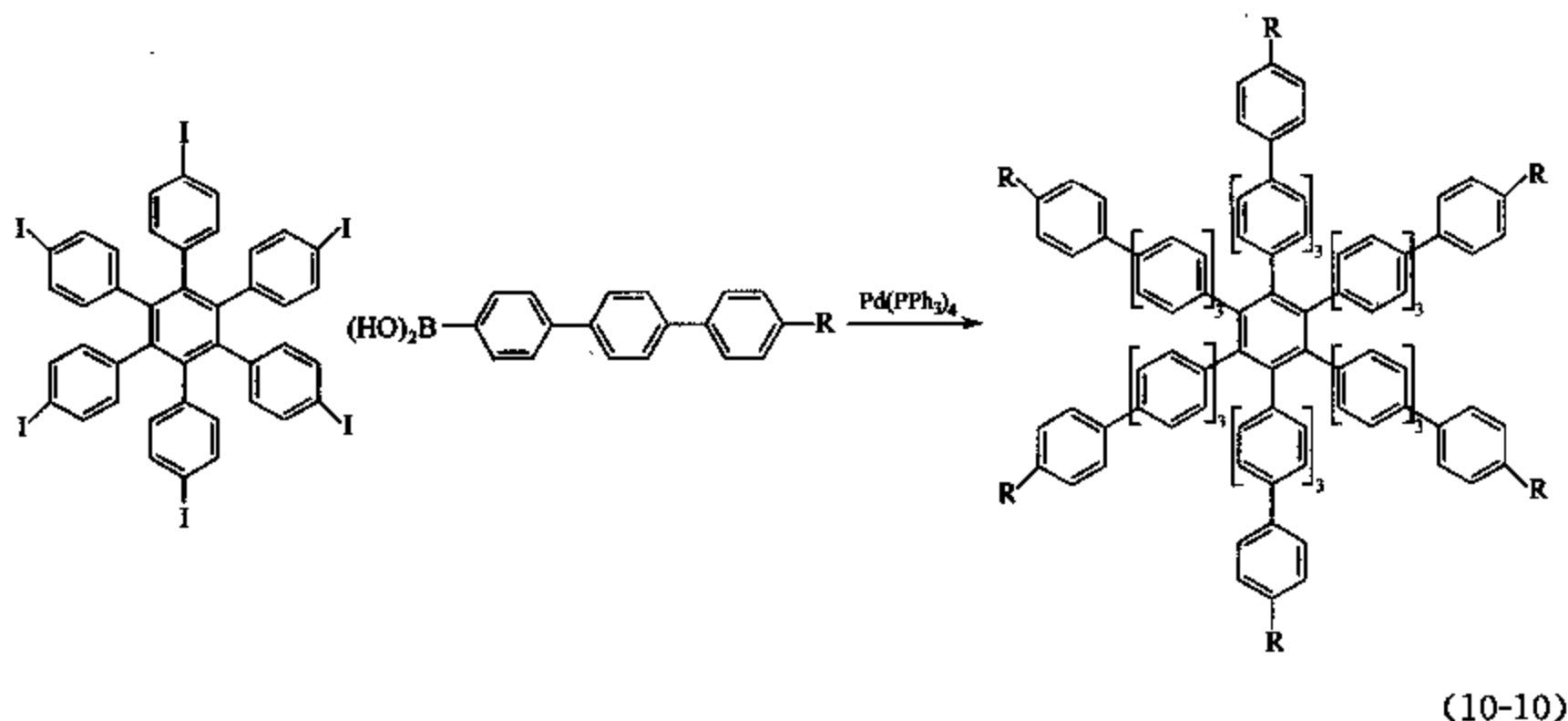
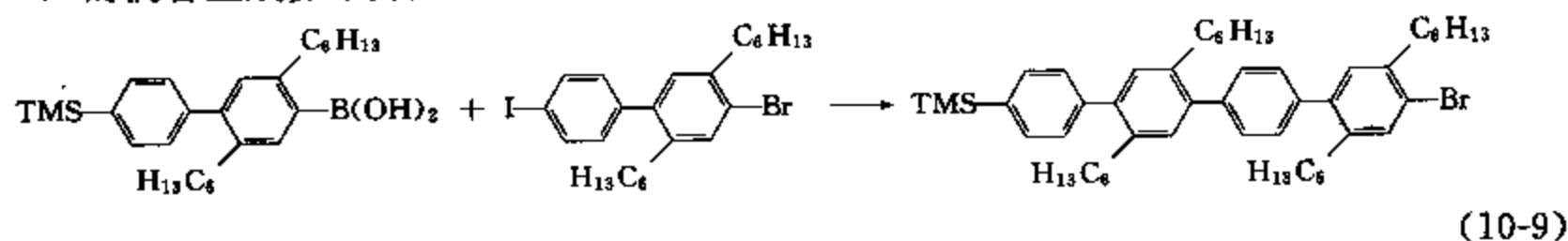
### 10.3.3 寡聚芳烃 (oligoarylene)

一般而言，寡聚芳烃具有一定的化学稳定性，呈现出许多有用的光电性质，使得这类化合物可以用作发光二极管或非线性光学材料。为了增加化合物的溶解度，在苯环上引入烷基基团是为解决之道。Ullmann 反应是常见的偶合反应，相对应的锂的金属有机化合物也可以  $\text{CuCl}_2$  氧化<sup>[18]</sup>，生成寡聚芳烃。此外，金属有机试剂与环己二酮作用后，经脱水及氧化可得相对的寡聚芳烃<sup>[19]</sup>。

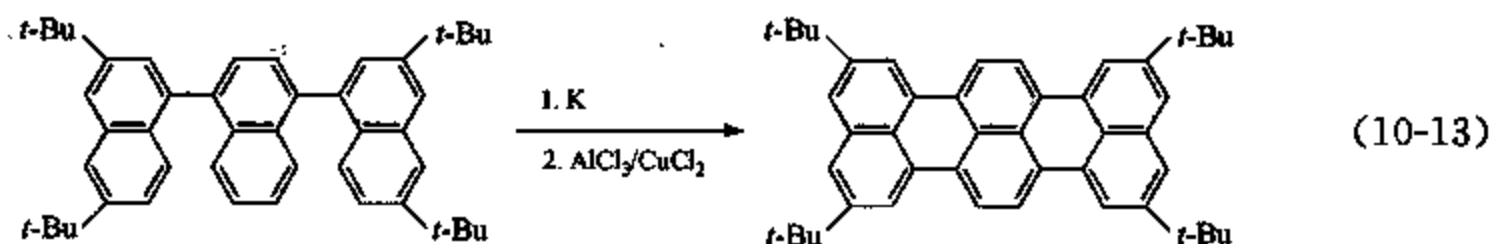
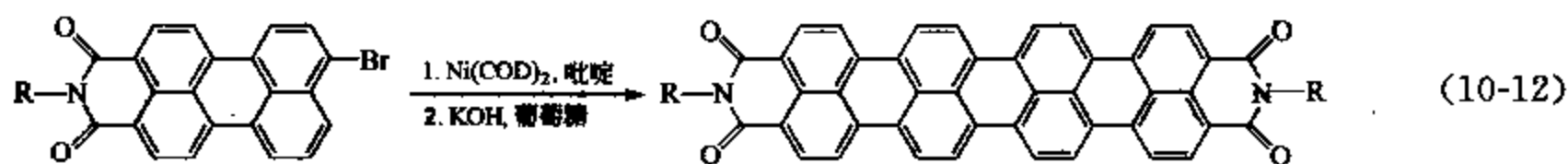
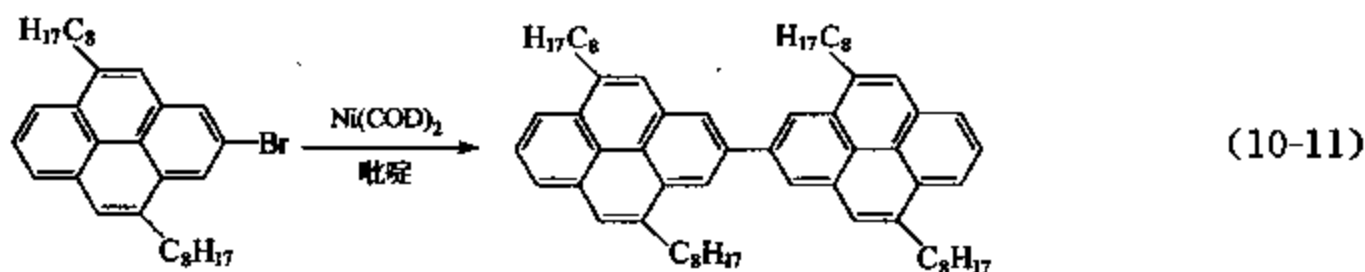




利用 Suzuki 偶合反应, 可以由钯催化芳基硼酸 (arylbionic acid) 与芳基卤化物 (aryl halide) 的偶合生成寡聚芳烃<sup>[20]</sup>, 一些星状化合物可由这一反应得到<sup>[21]</sup>。



$\text{Ni}(\text{COD})_2$  在 2,2'-联吡啶配位体存在下, 可将芳基溴化物 (aryl bromide) 偶合成寡聚物<sup>[22]</sup>, 二萘嵌苯四羧酸二酰亚胺 (perylene tetracarboxdiimides) 是极为稳定, 高荧光量子产率的化合物, 其合成途径如下<sup>[23]</sup>;

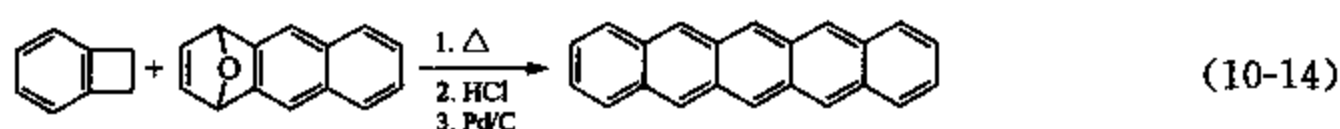


这一反应包括了上述的二聚反应, 以及利用熔融的碱性葡萄糖, 可得相对应的关环产物。类似的脱氢反应也可以用  $\text{AlCl}_3/\text{CuCl}_2$  等金属卤化物<sup>[24]</sup>。

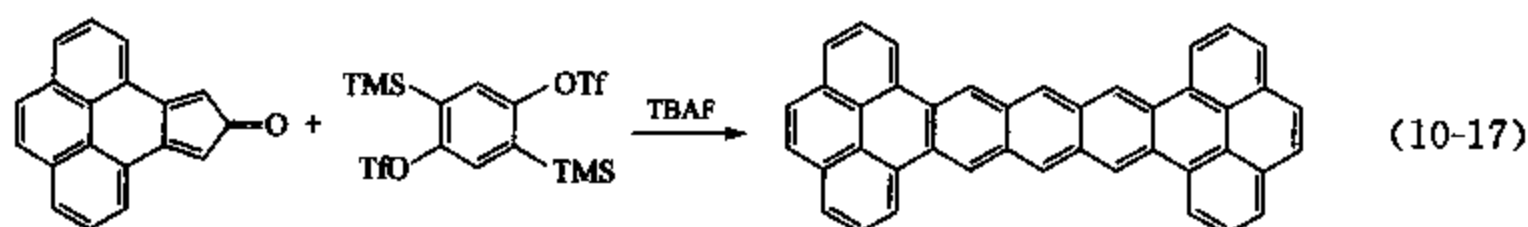
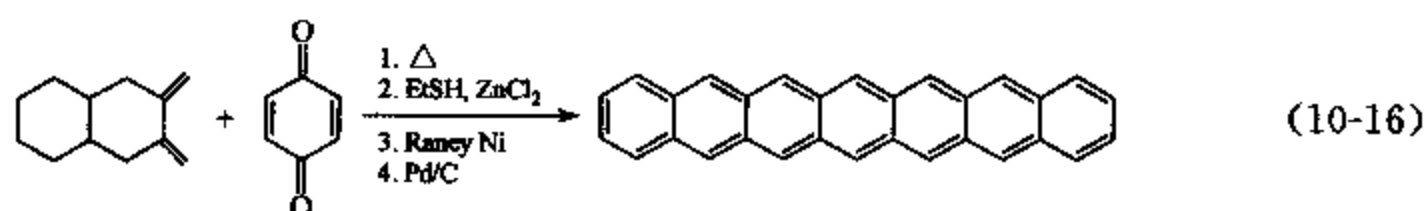
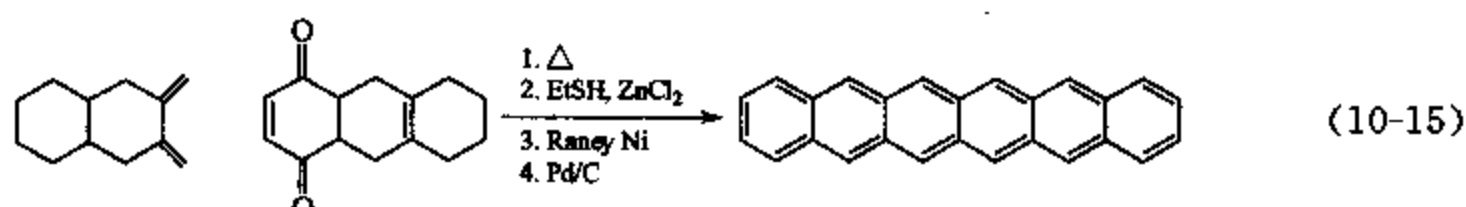
#### 10.3.4 寡聚并苯 (oligo [ $n$ ] acenes)

寡聚并苯是另一系列的重要光电材料, 这类化合物具线型楼梯状的寡聚物, 两两苯环共享一个碳碳键而融合在一起, 其中对五并苯 (pentacene) 的研究较多, 其合成途径不外乎

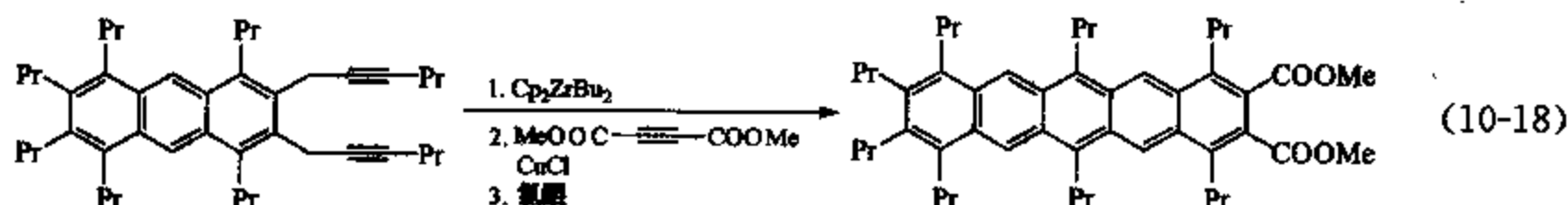
是用 Diels-Alder 反应以及脱氢反应<sup>[25]</sup>。



六并苯 (hexacene) 及七并苯 (heptacene) 的合成方法亦类似以 Diels-Alder 反应以及脱氢反应来完成<sup>[26]</sup>。双苯炔 (benzyne) 也可以进行 Diels-Alder 反应, 以生成并苯 (acene)<sup>[27]</sup>。至于八并苯 (octacene)、九并苯 (nonacene) 以至更长的同系物, 则由于其稳定性不够, 尚属未知。

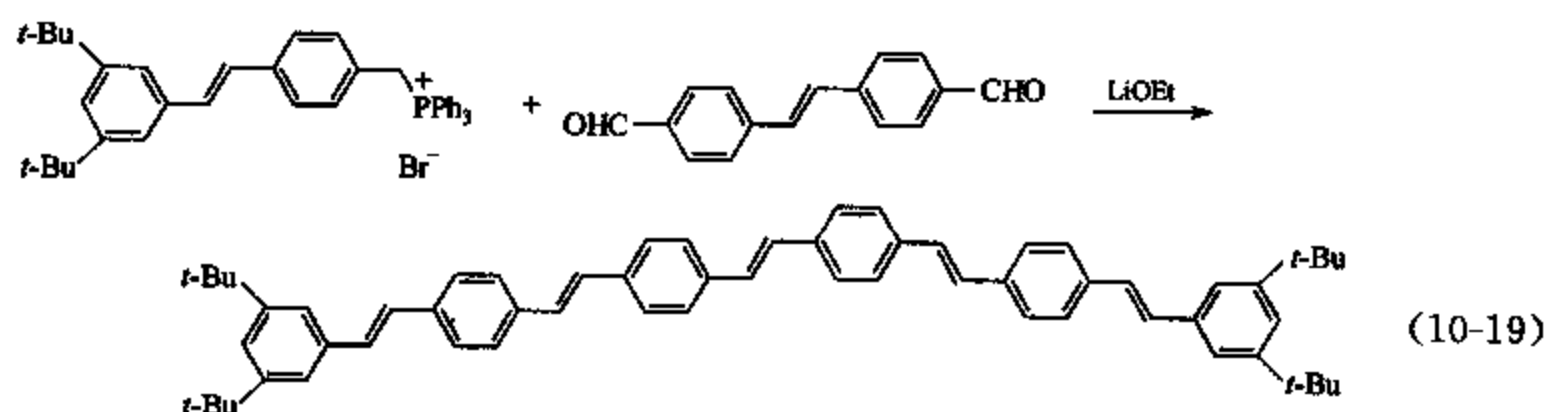


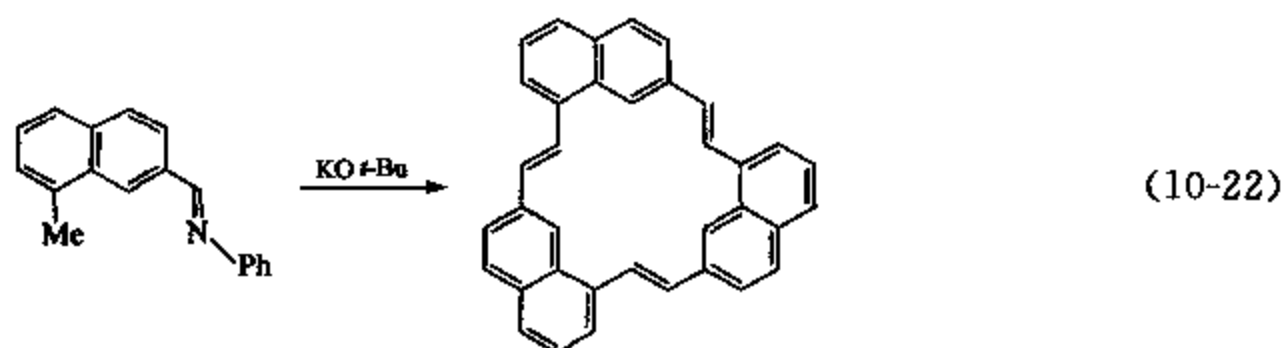
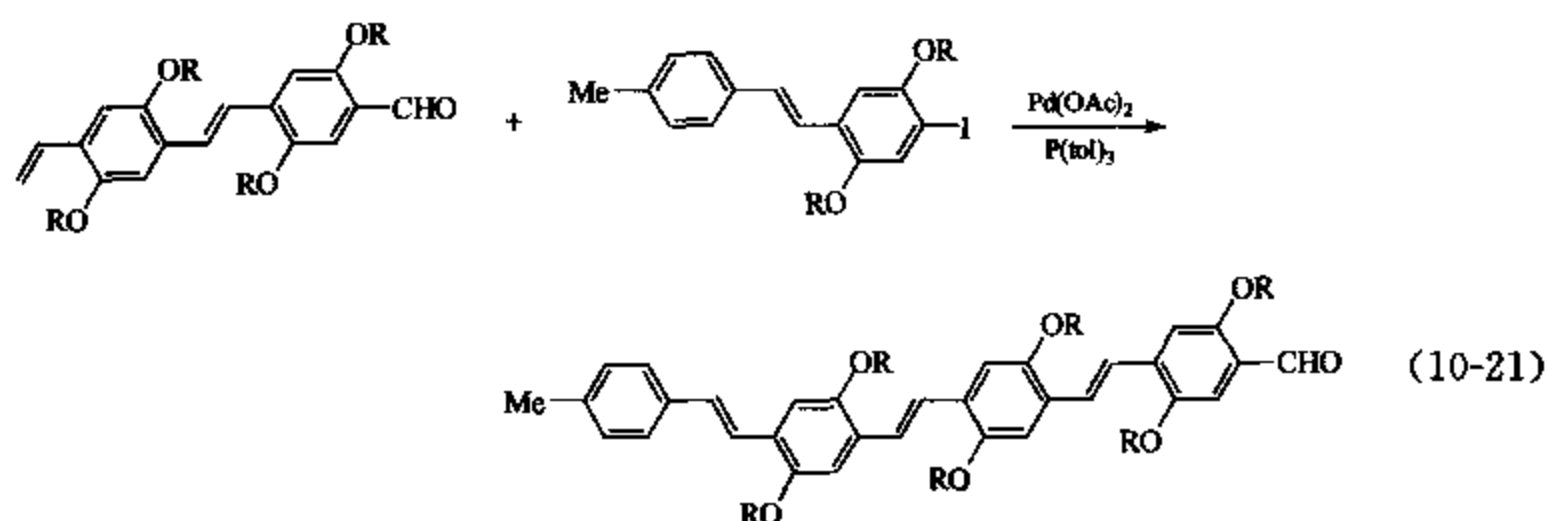
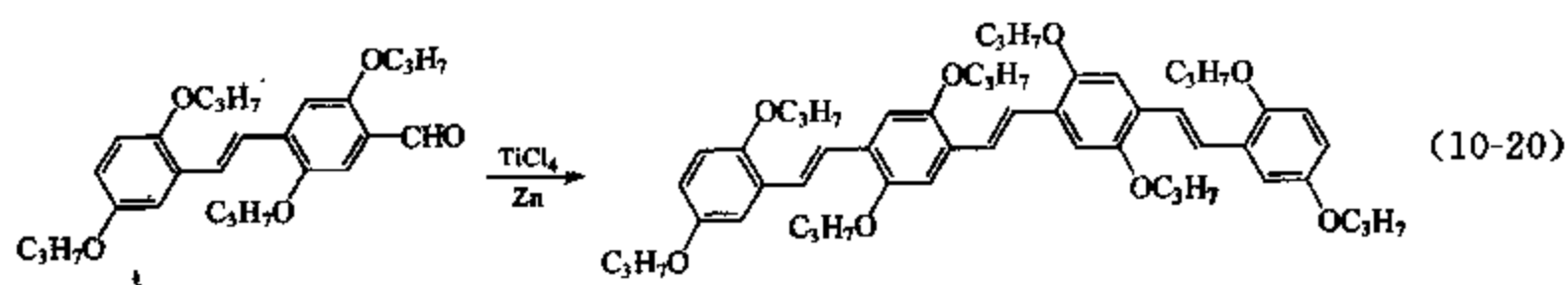
利用有机锗的化合物, 三分子的炔化合物可以进行成环反应, 形成芳香环, 利用这一反应可以合成含取代基的五并苯<sup>[28]</sup>。



### 10.3.5 寡聚芳乙烯 (oligoarylenevinylenes)

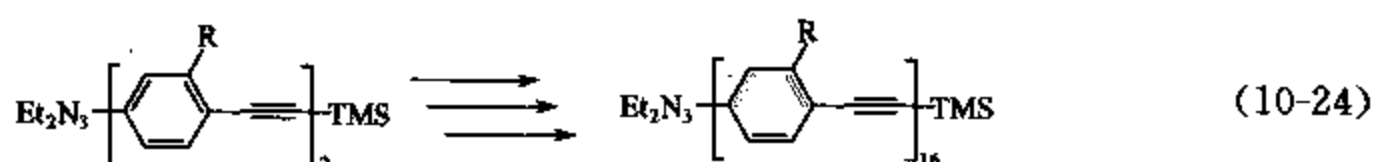
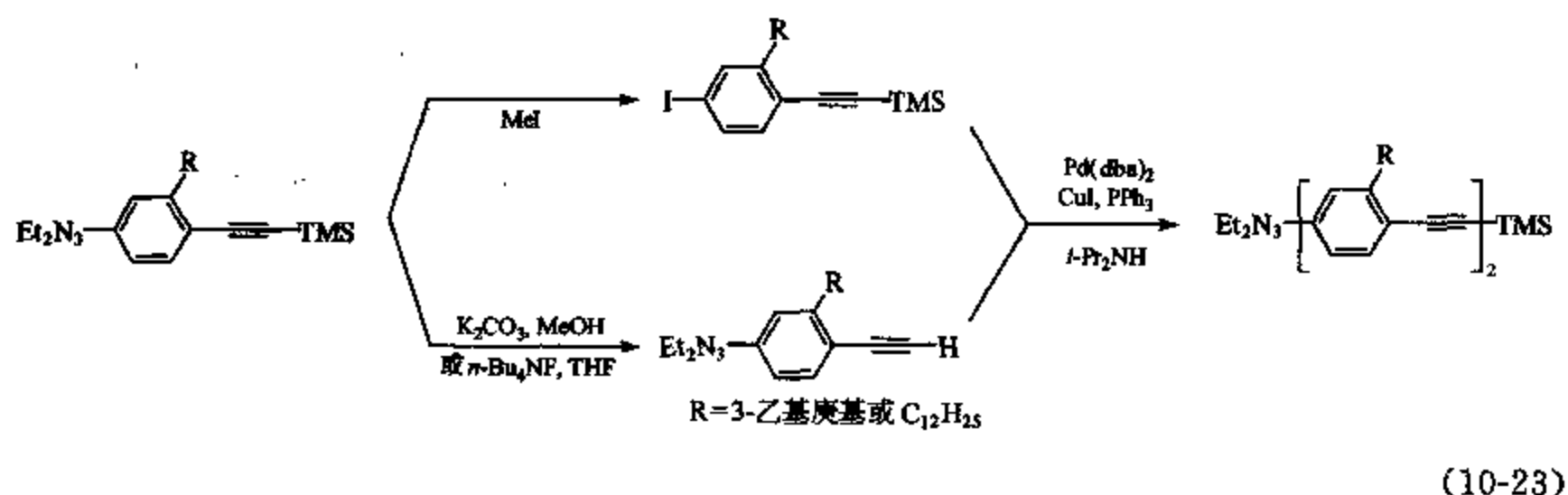
自从剑桥的研究团队发现 PPV 的电致发光性质, 对于寡聚芳乙烯 (oligoarylenevinylene) 的研究蓬勃发展, 其合成的方法不外乎 Wittig 反应<sup>[29]</sup>、McMurry 反应<sup>[30]</sup>、Heck 反应以及 Stille 偶合反应<sup>[31]</sup>。亚胺 (imines) 可与芳香环上的甲基进行缩合反应 (Siegrist 反应) 生成环状的寡聚萘乙烯 (oligonaphthylenevinylenes)<sup>[32]</sup>, 调节芳香环上取代基可以生成 thermal discotic mesophases 的液晶。

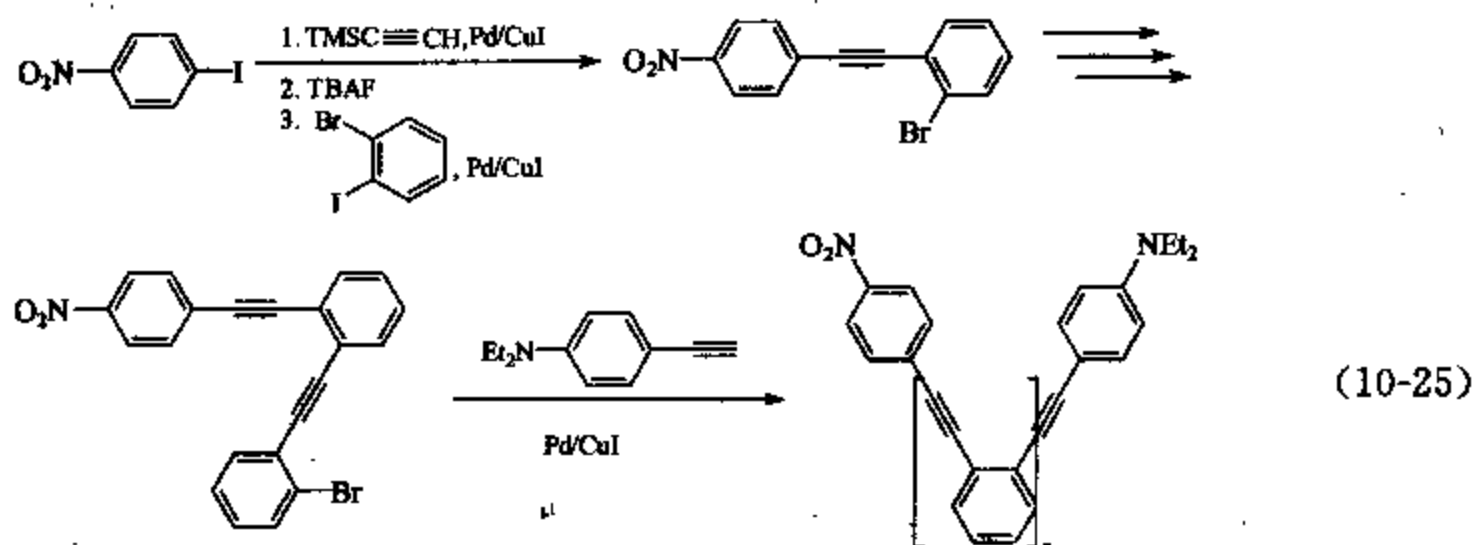




### 10.3.6 寡聚芳乙炔 (oligoarylene-ethynyls)

这类化合物的合成主要依赖 Sonogashira 反应, 以得到  $C_{sp}-C_{sp^2}$  键, 而合成各种不同的 oligoarylene-ethynyls<sup>[33]</sup>。值得一提的是, 该反应可以引入终端的巯基 (mercapto) 基团, 同时也可以在其共轭系统两端分别引入推电子及拉电子基团, 这些分子具二阶非线性光学性质<sup>[34]</sup>。





### 10.3.7 五元杂环共轭寡聚物

含五元杂环共轭寡聚物分子如芳香环的噻吩 (thiophenes)、呋喃 (furans) 或吡咯 (pyrroles), 非芳香环的如 silole 等, 是一系列广泛应用于有机材料的重要杂环。由于这些杂环分子轨道的 HOMO 及 LUMO 能阶各不相同 (图 10-1)<sup>[36]</sup>, 因而可以各尽其能, 从事不同的应用。例如 silole 有较低的 LUMO 能阶, 很容易接受电子, 所以可以用作电子传递材料; 又如噻吩有较高的 HOMO 能阶, 较易失去电子, 可用作空穴传输材料。

含五元杂环共轭寡聚物分子如噻吩、呋喃或吡咯, 由于其结构使然, 这些分子均不是直线型结构, 将之与金表面结合时, 分子可能无法直立于金的表面, 而是横躺于金的表面, 对于这些分子在固态薄膜的电性, 仍有待进一步的研究结果。

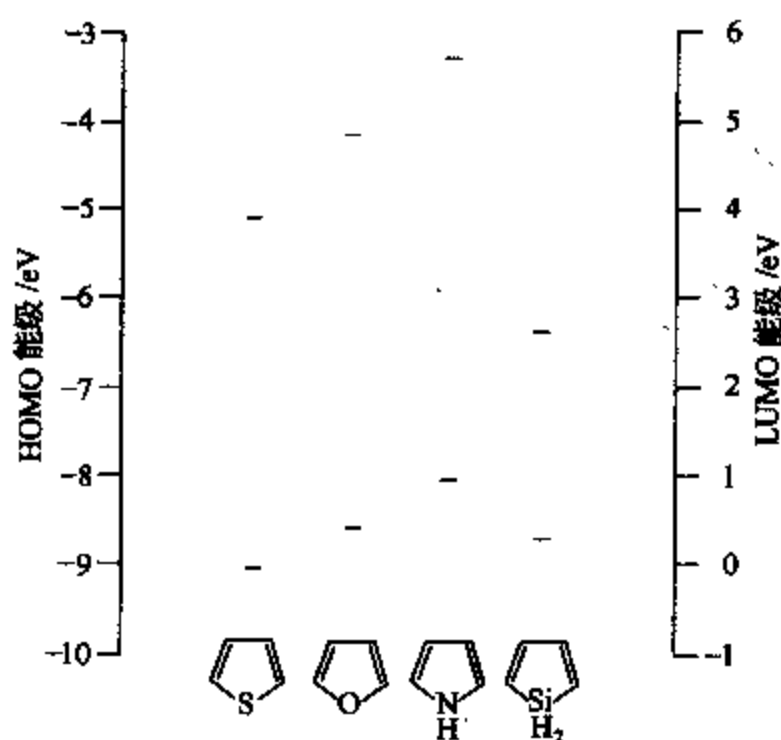
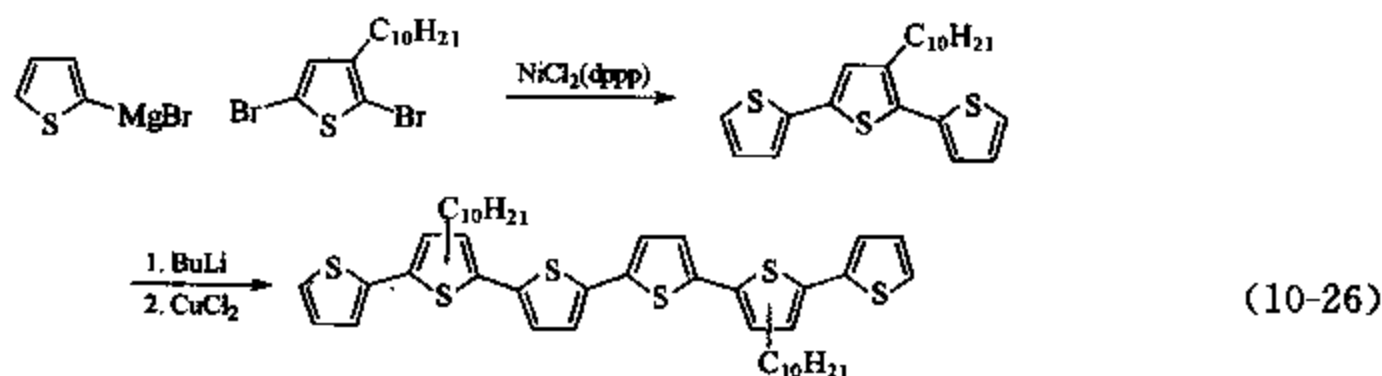


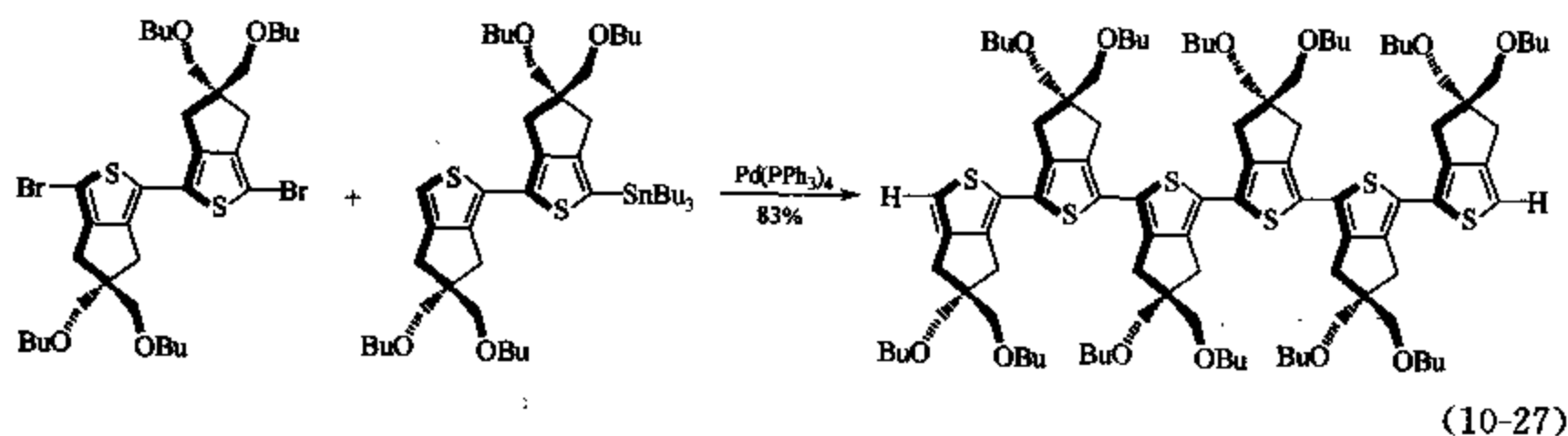
图 10-1 含五元杂环共轭寡聚物分子的 HOMO 及 LUMO 能阶

#### 10.3.7.1 寡聚噻吩 (oligothiophenes)

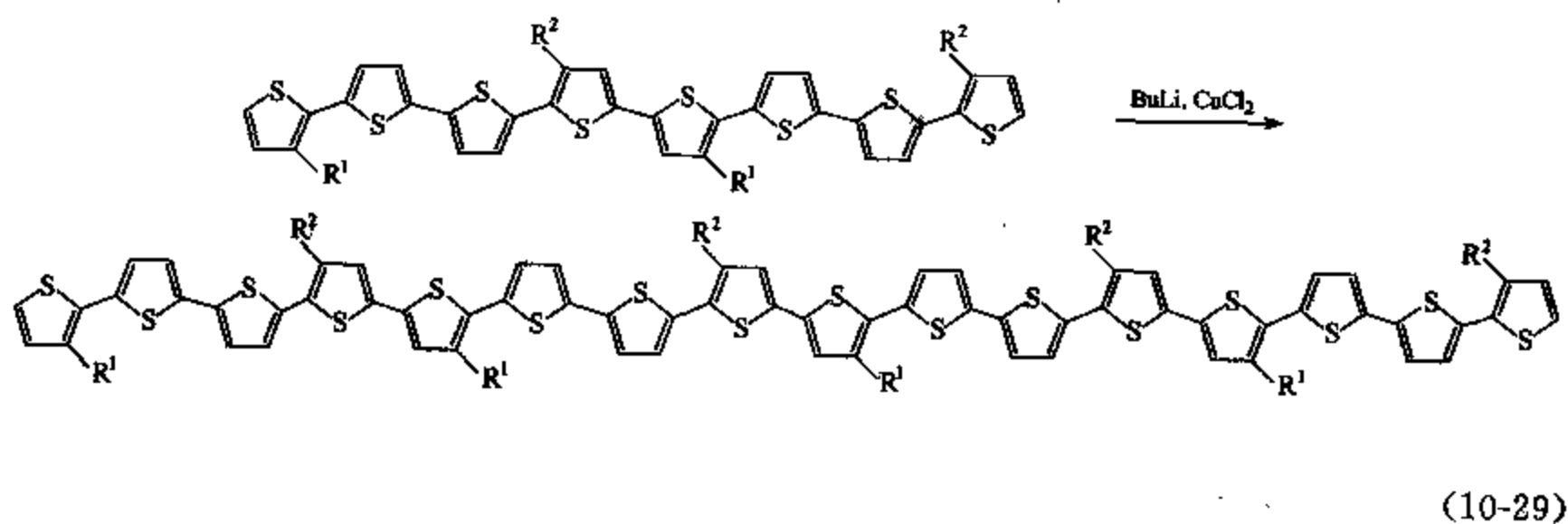
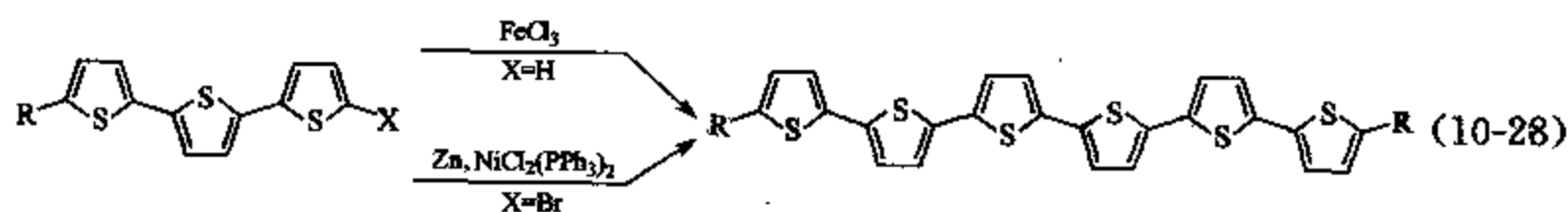
噻吩的寡聚物在光电材料的应用极广, 其中六聚物最为突出, 有非常良好的电荷传输性质, 其合成的途径基本上是利用偶合反应。例如噻吩的二聚反应可以由相对的锂化合物经二价铜氧化而得, 而 Kumada-Corriu 反应则可以用来合成三聚噻吩 (terthiophenes)<sup>[36]</sup>。



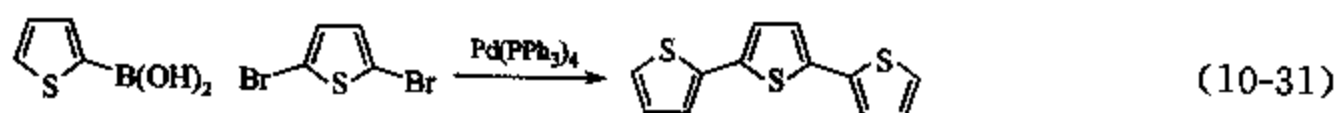
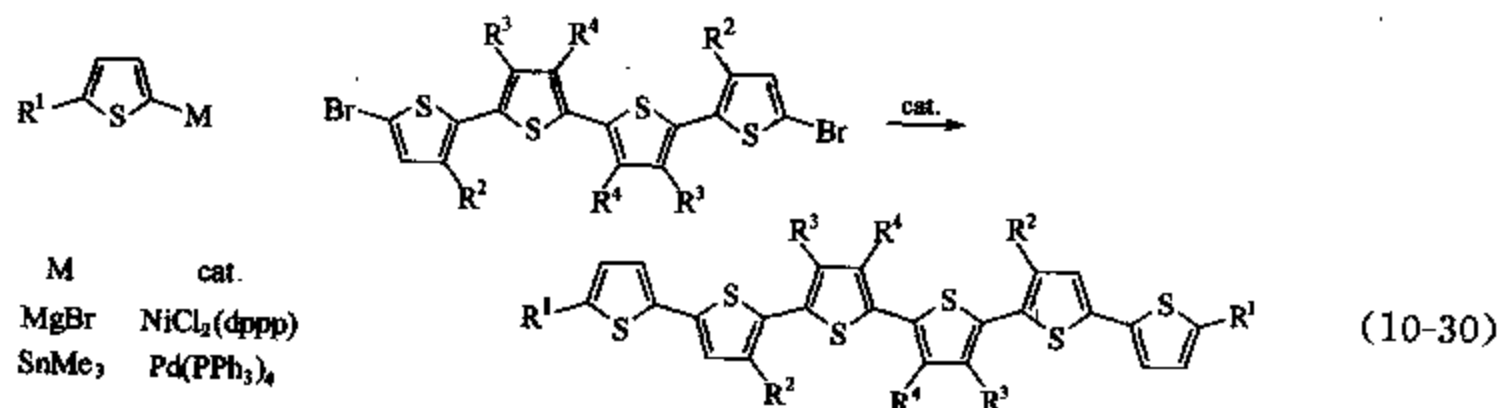
利用 Stille 反应也可以合成各种不同的噻吩寡聚物,  $\text{FeClO}_4$  的氧化偶合反应可得相对应寡聚物的混合物。该方法可以得到长达 96 个噻吩环以 2,5-位置相联, 其相对分子质量已达 28000 多, 可以算是单一分子量的高分子有机合成<sup>[37]</sup>。可惜的是, 该反应所得到的是混合物, 需经柱色谱 (column chromatography) 分离。这种利用有机合成的方法来合成单一分子量的高分子, 可以说是一个有待开发的新兴领域<sup>[38]</sup>。



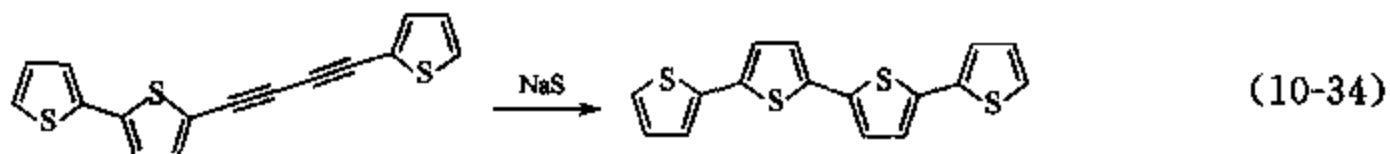
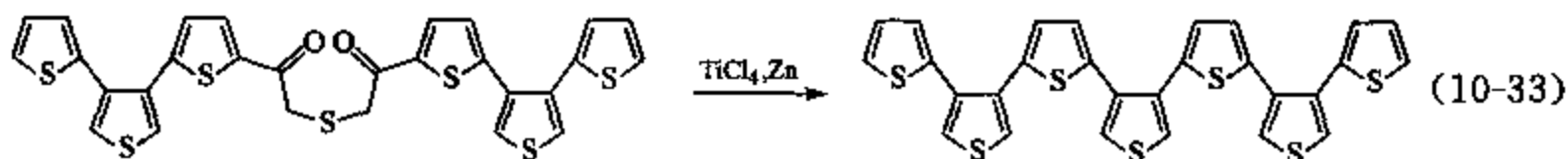
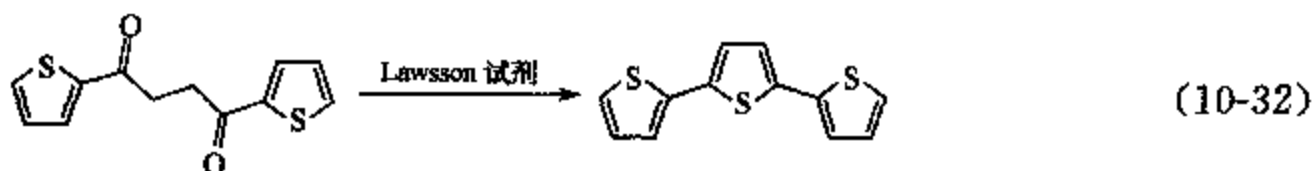
噻吩的寡聚物可以由相对应的溴化物, 在镍催化剂的存在下, 以锌来还原, 也可以直接用  $\text{FeCl}_3$  来氧化二聚噻吩<sup>[39]</sup>。相对应的锂衍生物可以用二价铜来氧化<sup>[40]</sup>。



镍催化的偶合反应<sup>[41]</sup>、Stille 反应<sup>[42]</sup>以及 Suzuki 反应<sup>[43]</sup>是合成寡聚噻吩的有效途径。



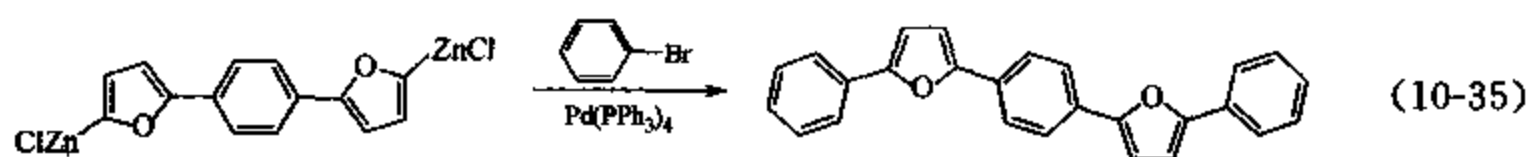
1,4-双酮的环化反应可以有效地合成各种不同的寡聚噻吩, Lawesson 试剂是最常用来合成噻吩环的试剂<sup>[44]</sup>。含硫的双酮可以进行 McMurry 反应生烯, 经 DDQ 氧化后可以得到噻吩<sup>[45]</sup>。双炔可以与硫化氧或硫化钠反应生成噻吩环<sup>[46]</sup>。



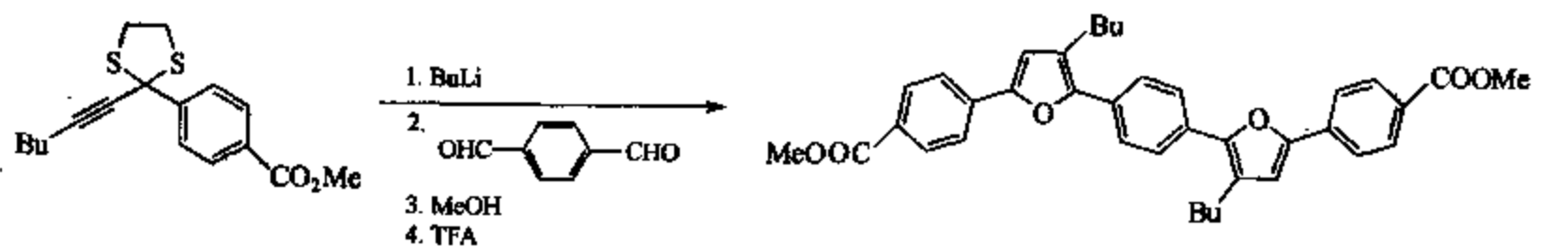
### 10.3.7.2 呋喃 (furan)

含呋喃环的化合物易与单线态氧进行反应<sup>[47]</sup>, 由于在氧气及光照的同时存在下, 呋喃环极不稳定, 以致鲜见有利用呋喃衍生物来做材料<sup>[48]</sup>。然而在氮气等惰性气体下, 一些含呋喃的共轭寡聚物并不发生化学变化<sup>[49]</sup>; 由于大部分器件 (devices) 都在密封的条件下操作, 所以近年来开始有人利用呋喃衍生物来从事光电材料的研究。

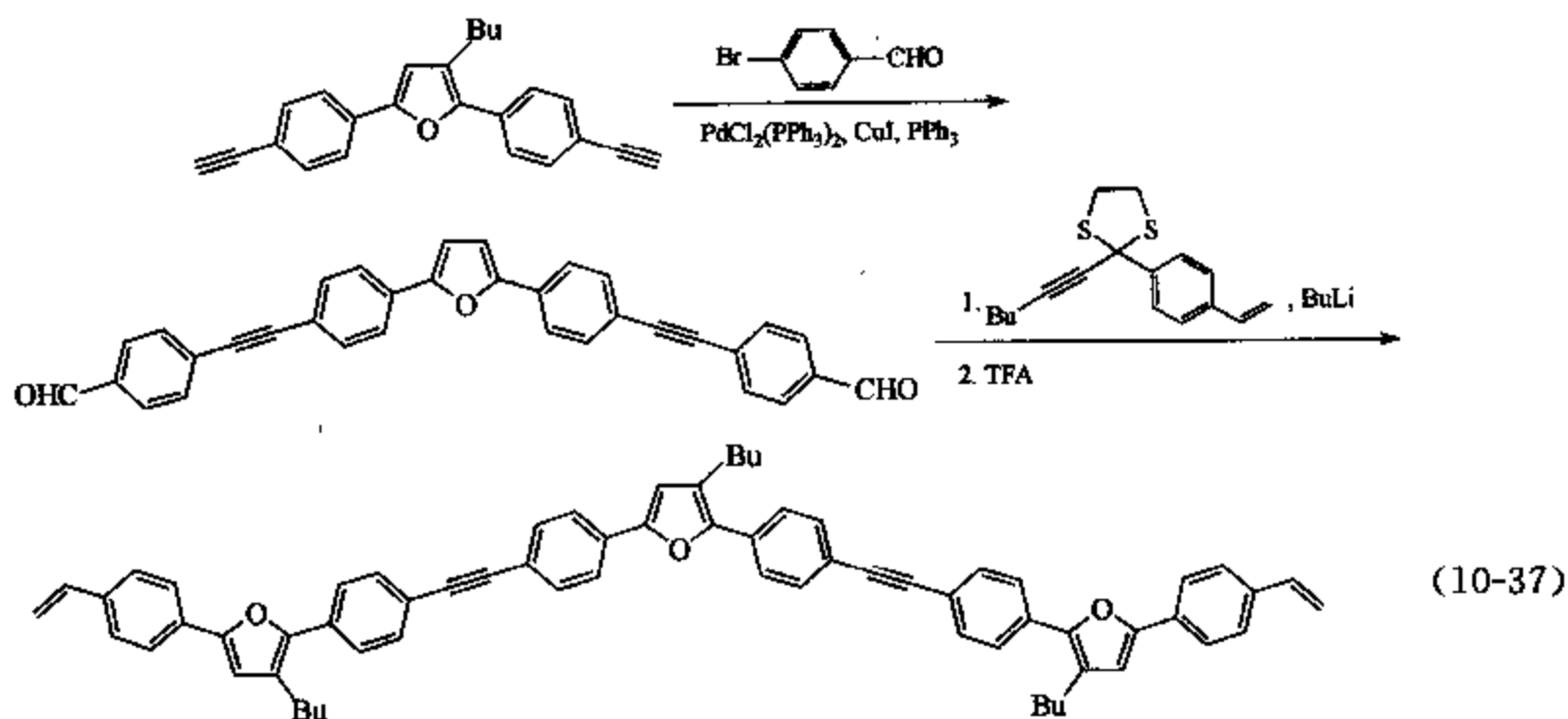
呋喃环的合成方法很多<sup>[50]</sup>, 但很少可以用这些反应来合成含呋喃环的共轭寡聚物, 这些共轭化合物的合成, 多利用偶合反应<sup>[51]</sup>, 如前所述, 引入烷基团可以增加产物的溶解度, 可是会增加合成的困难度。



利用碳与硫的电负性相近, 炔丙醛的二硫缩醛 (propargyl dithioacetal) 与丁基锂反应, 丁基锂可以选择性进攻硫原子, 生成丙二烯锂, 再与醛反应, 经过三氟乙酸处理, 生成三取代呋喃环。值得一提的是, 这一合成方法所得到的呋喃, 当三键上含烷基取代基, 硫缩醛上为芳香基取代基, 与芳香醛反应后, 则可以一步生成三联芳烃 (teraryl)<sup>[52]</sup>, 同时在呋喃环上引入烷基。当以双醛来进行这种反应, 则可以一步合成含对称的两个呋喃环的五联芳香环 (pentaaryls), 尤其在该反应条件下, 酯基可以存活, 不与丙二烯锂反应, 因此, 含两个酯基取代基的五联芳香环可以由此得到。经过官能基的转换, 酯基可以变成醛基, 由此可以再与由炔丙醛的二硫缩醛得到的丙二烯锂反应, 可以一步同时引入 4 个芳香环 (两个呋喃环、两个苯环), 由此可以得到长链的苯环及呋喃环相互间隔的寡联芳香环<sup>[53]</sup>。



该反应也可以与 Heck 及 Sonogashira 反应结合起来, 有效地合成一些含烯或炔基团的呋喃的衍生物<sup>[54]</sup>。



### 10.3.7.3 siloles and phospholes

silole 的芳香寡聚物是一种非常好的电子传输材料, 其合成方法可以由硅代的双炔与锂萘 (lithium naphthalide) 反应生成含硅五元环的双负离子, 经由金属的交换, 所得的锌化合物可以以钯催化剂催化, 偶合生成含芳香环取代基的寡聚物<sup>[35]</sup>。相对应的 phosphole 环可由锍促进的成环反应得到<sup>[55]</sup>。

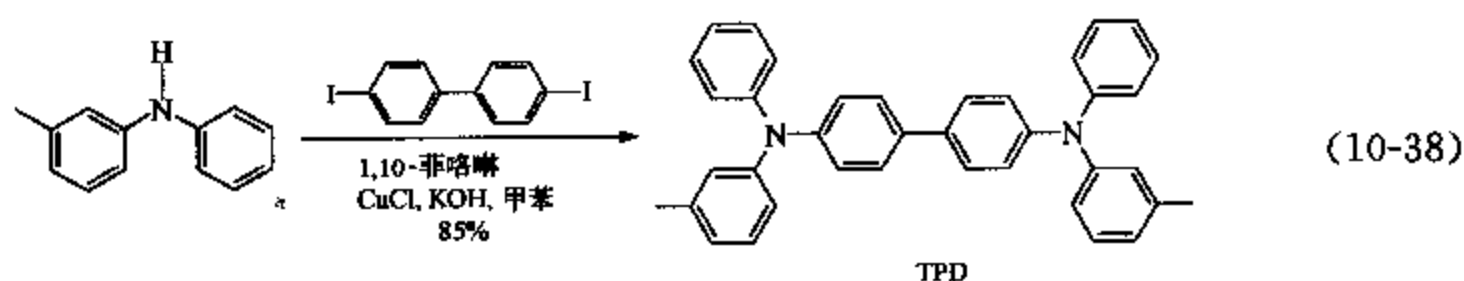
## 10.4 有机发光二极管 (organic light emitting diodes, OLED)

OLED 是一多层的薄膜器件, 多由电子, 空穴传输材料 (electron and hole transporting materials) 及发光材料所组成。发光的机理是在外加电场下, 在发光层形成激发态, 以发光的形式释放能量, 该过程即为电发光 (electroluminescence, EL)。此复杂的 device 结构与多样性的材料需求, 提供了有机化学家极佳的参与契机, 透过缜密的分子设计与合成技术创新, 有机化学家提供了许多关键性的贡献, 兹将各层材料的特性需求与合成方法整理如下。

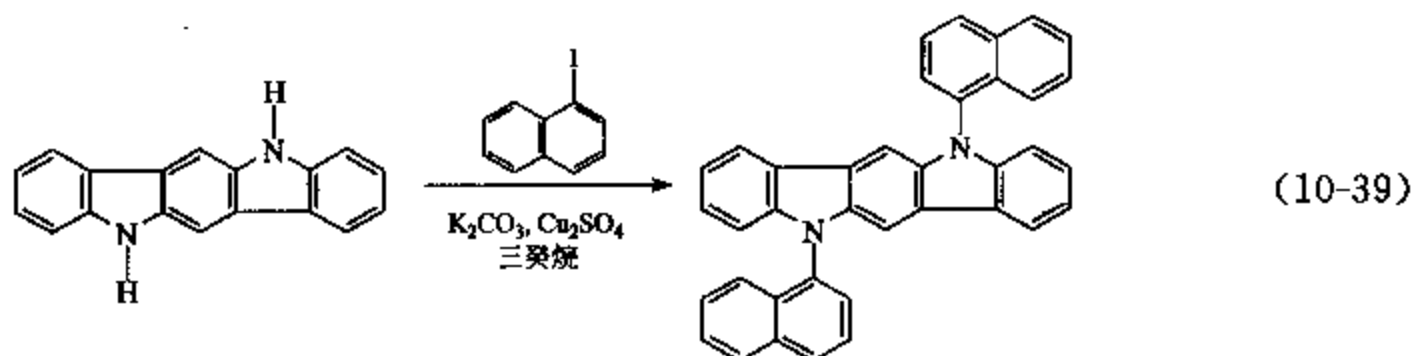
### 10.4.1 空穴传输材料 (hole transporting material, HTM)

空穴传输材料介于正极与发光层之间, 目的在于帮助空穴的传导并使其注入到发光层, 所以其分子特性为: 其 HOMO 能阶需接近正极的电位, 并高于发光层。为了将电子有效地局限于发光层中, 空穴传输材料的 LUMO 能阶需高于发光层的 LUMO 能阶, 目前常见的空穴传输材料大多为高电子密度的含三个芳香环的胺类化合物 (triarylamine)。其中  $\alpha$ -NPD 因其合成及纯化方便, 属于最为广泛被使用来作为空穴传导材料的化合物, 但其所具有的 98°C 的玻璃态温度 ( $T_g$ ) 并不够高, 新的 HTM 设计与合成的着眼点便在于核心结构的创新。

若以三芳香基胺类化合物的核心结构部分作区分, 大致可归纳为三大类型: ①联苯类; ②星状放射类 (starburst); ③螺环结构类 (spiro)。其中联苯类 HTM 化合物的合成有许多是利用 Cu 促进的 Ullmann 偶合反应所达成<sup>[56]</sup>。

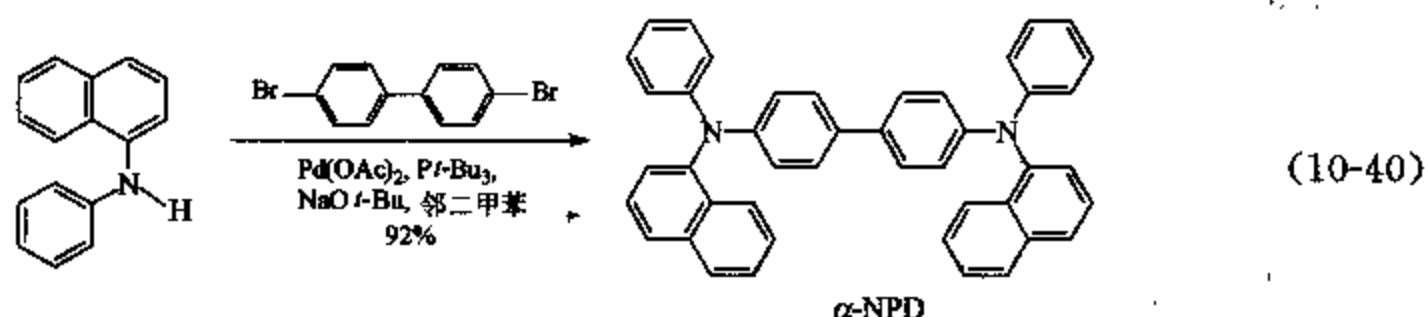


含双咔唑 (carbazole) 环的 HTL 化合物则是利用 Ullmann 反应所完成<sup>[57]</sup>。

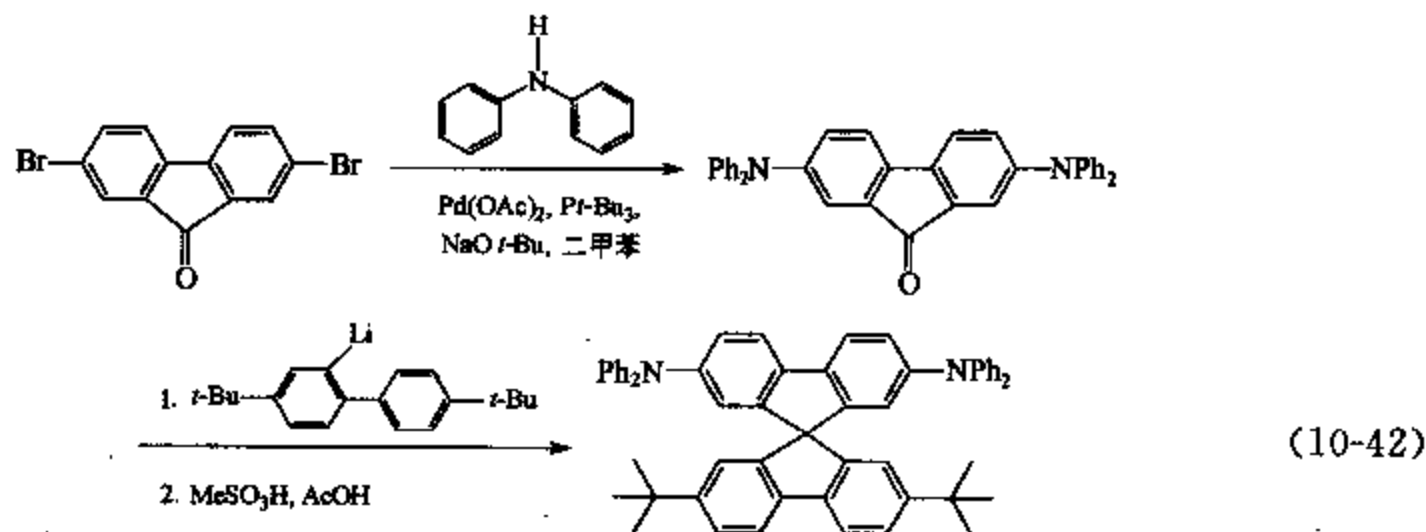
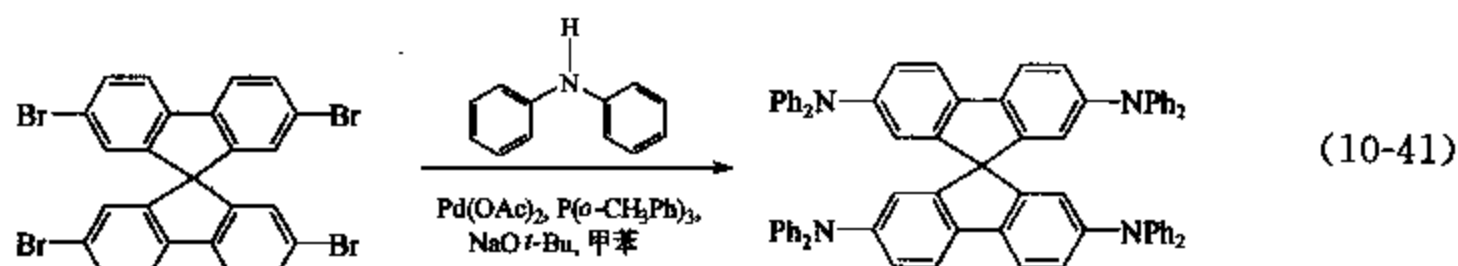


#### 10.4.1.1 C—N 键的形成——Buchwald-Hartwig 反应

利用 Pd 催化的 C—N 键生成反应，即所谓的 Buchwald-Hartwig 反应被广泛地应用于三芳香基胺的合成<sup>[58~60]</sup>。

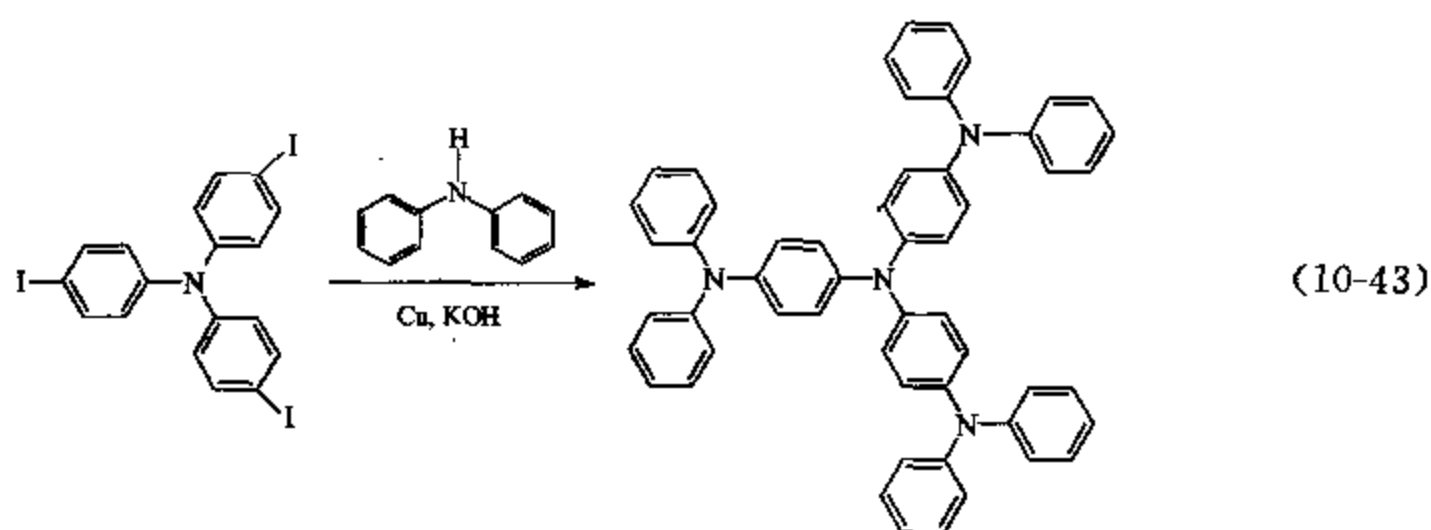


螺环的 HTL 化合物合成的关键仍在于核心结构的建立，基本上仍是以含溴的螺环结构为核心，利用 Pd 催化的 C—N 键反应所制备而成<sup>[61,62]</sup>。不对称的螺环类 HTL 化合物则是以含溴取代的茚酮为起始进行 Pd 催化的 C—N 键反应后再进行合环反应而成。

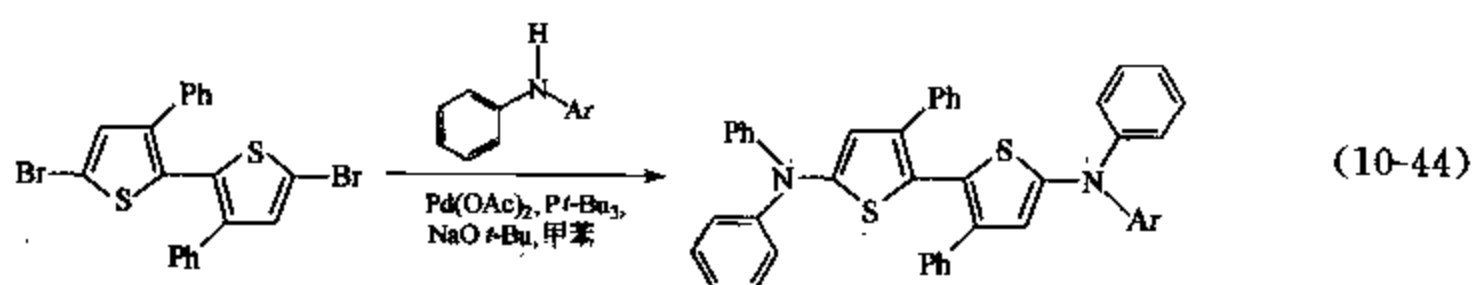


星状放射型 HTL 化合物具有非常高的应用潜力，其合成的关键仍在于利用金属促进的 C—N 键生成上<sup>[63]</sup>。





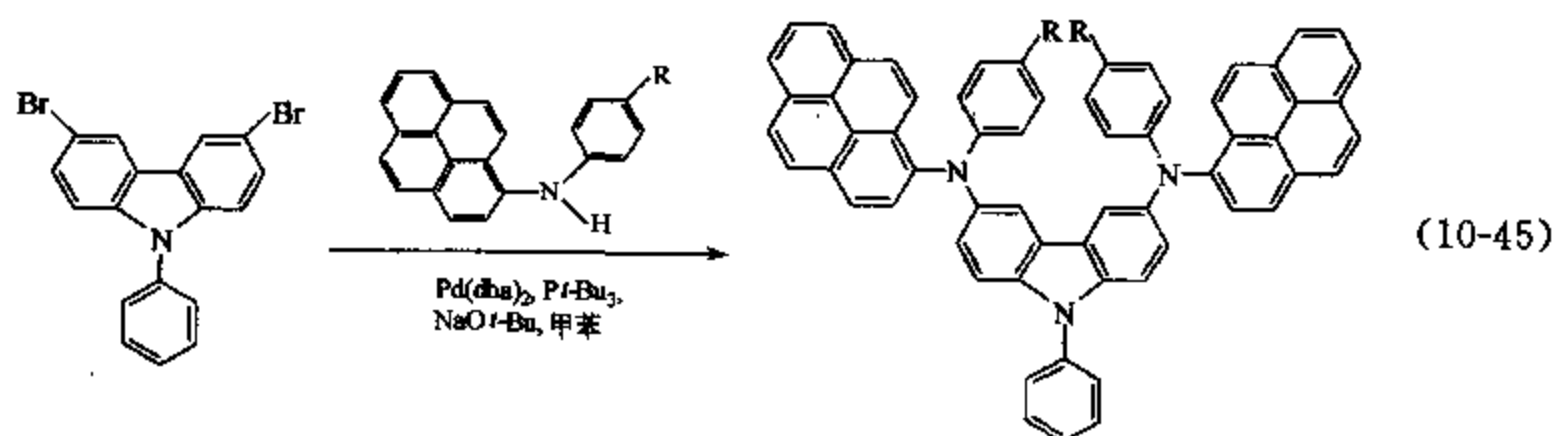
另外, 结合噻吩类的高电子密度特性利用 Pd 催化所进行合成的多芳香基胺类化合物也具有用来作为 HTL 用途的潜力<sup>[64]</sup>。



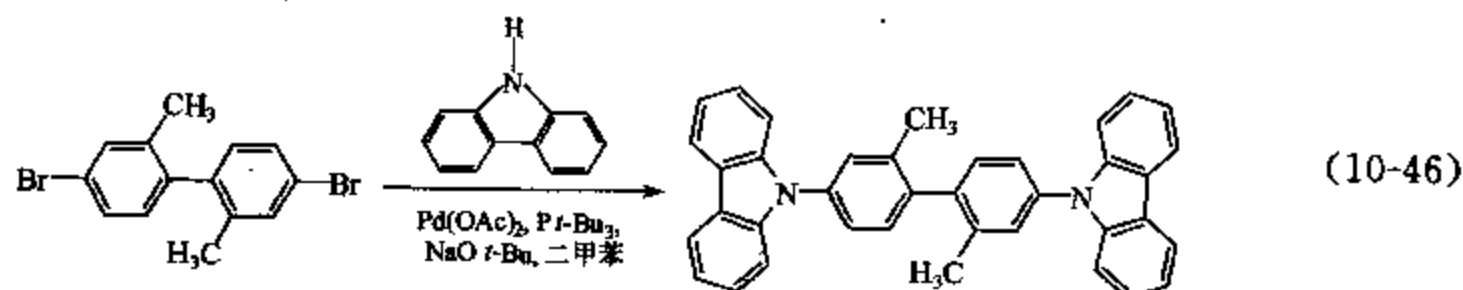
含咪唑类的化合物也是另一类具有空穴传导性的分子材料, 以此为核心结构的 HTL 材料可以分为两大类。

#### 10.4.1.2 4,7-双取代类

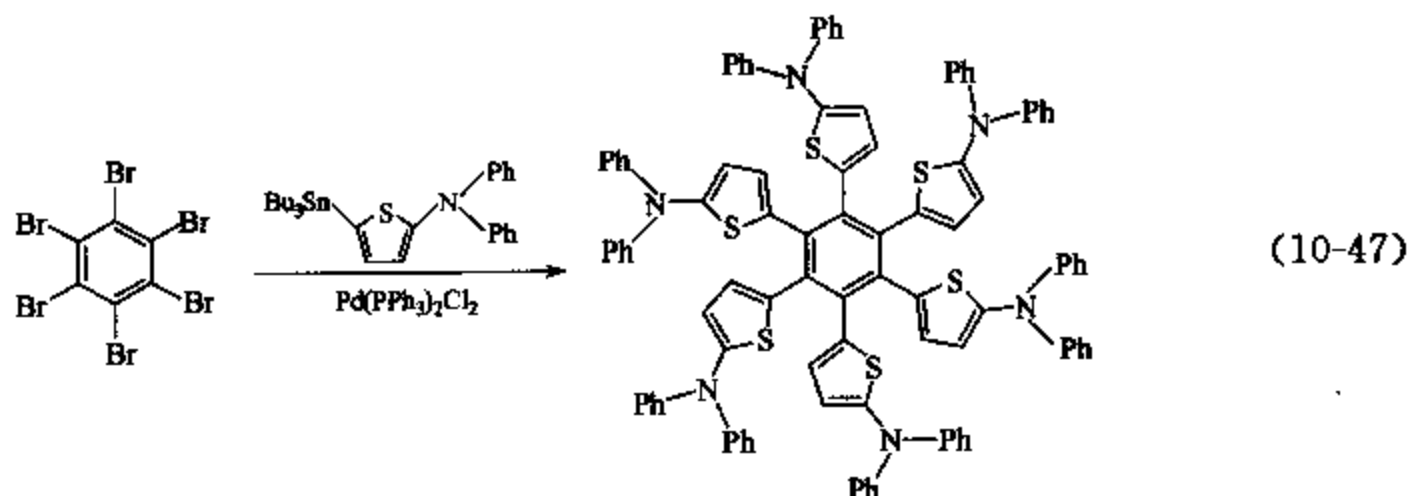
咪唑的 4,7 位置易进行溴化反应, 所得的 4,7-双溴衍生物可以再进行过渡金属试剂催化的 C—N 键合成进而得到具有放光特性的 HTL 材料<sup>[65]</sup>。



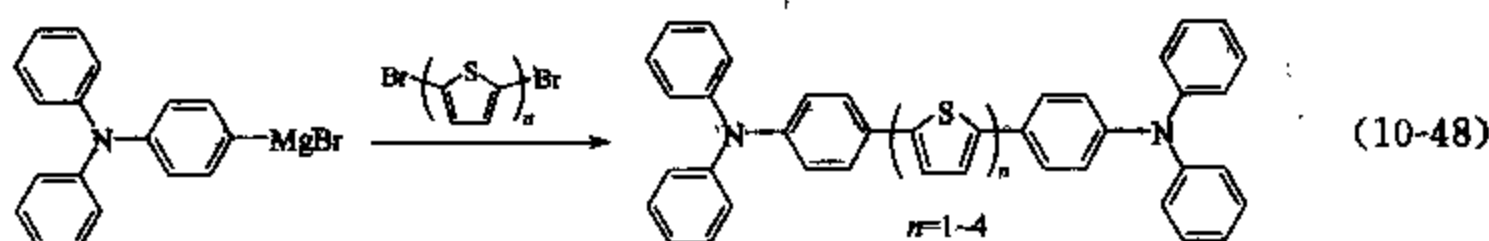
1-取代类衍生的 HTL 具有较高的三重态能阶, 最近的一些应用则在于磷光的主体材料, 其合成方法仍是利用过渡金属试剂催化的 C—N 键生成反应<sup>[66]</sup>。



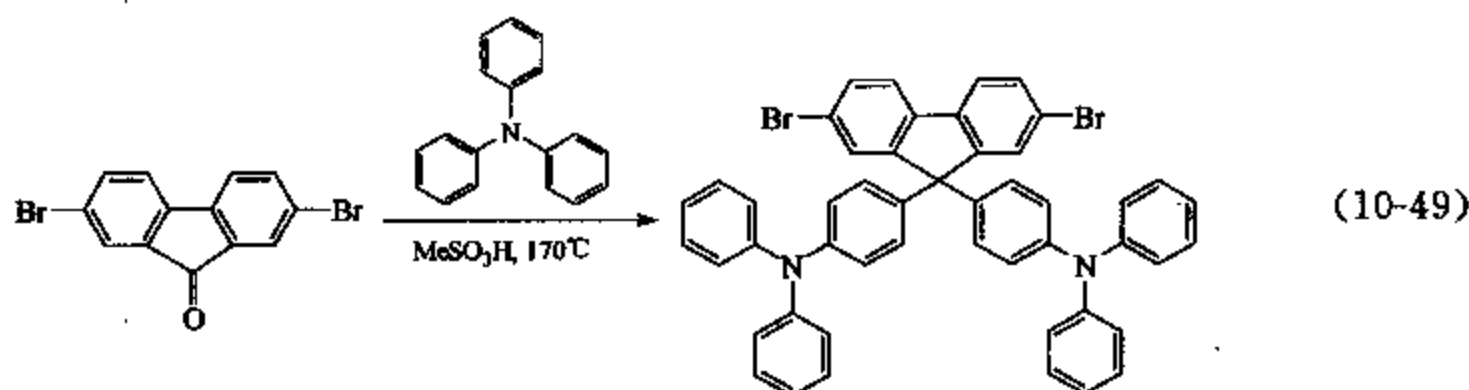
星状放射型 HTL 化合物另一合成策略则是利用其他过渡金属试剂催化的偶合方法, 将已建构完成的三芳香基胺类化合物的金属衍生物与具有卤素的核心结构进行收敛式合成 (例如利用 Stille 反应完成星状放射类化合物<sup>[67]</sup>)。



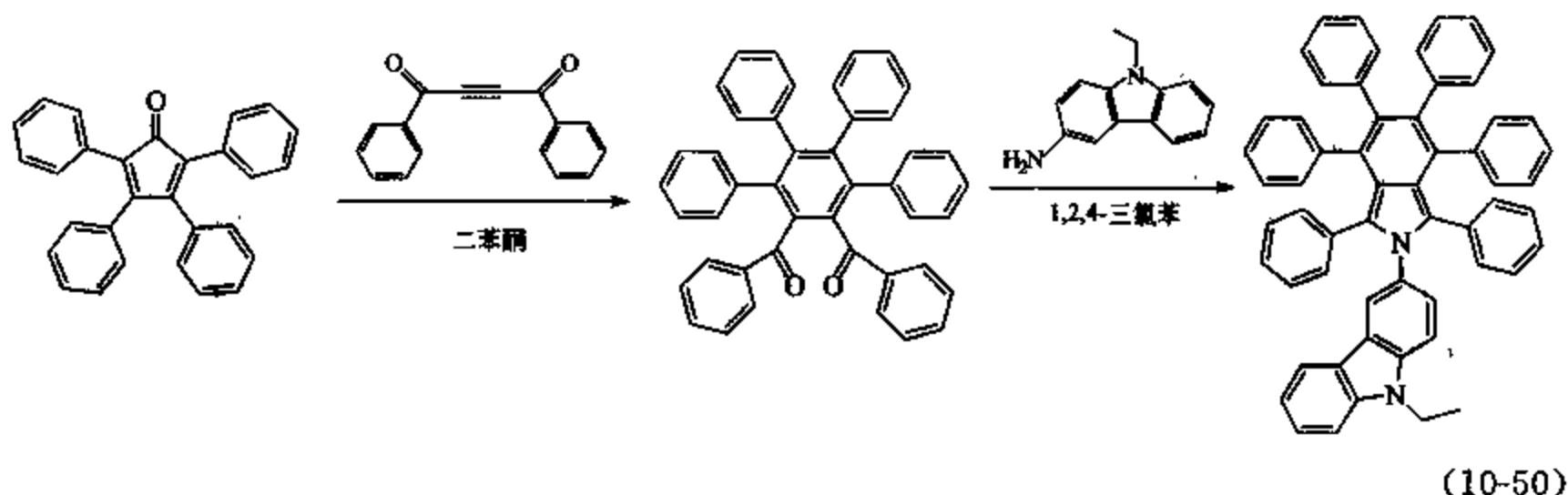
含噻吩类为中心结构的同系物 (homologue) 则是利用 Kumada 偶合反应所得到<sup>[68]</sup>。



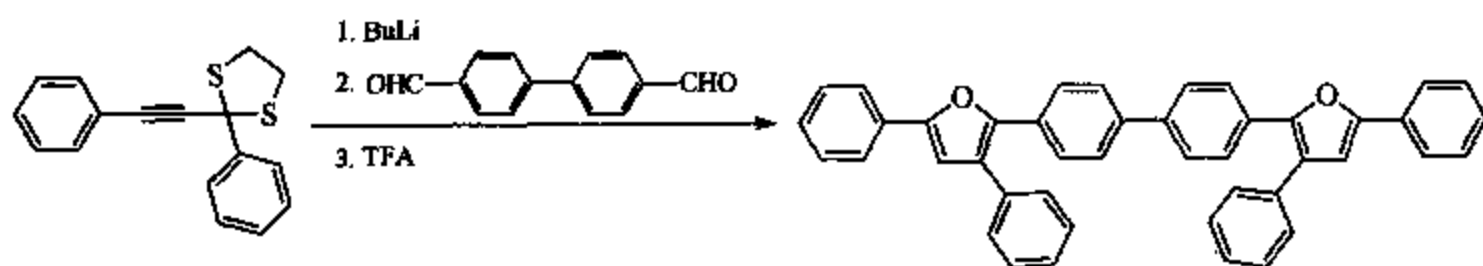
胺类化合物的合成也可以经由亲电性芳香取代反应来完成<sup>[69]</sup>。



另一类多电子特性的杂环-异吲哚与咔唑结合而成为一种高热稳定性的 HTL 材料, 其异吲哚环合成的关键步骤在于利用 Diels-Alder 合环反应生成双酮化合物后再与 3-胺基咔唑 (3-aminocarbazole) 进行缩合成环反应<sup>[70]</sup>。



非胺类的多电子密度杂环化合物也具有空穴传输的特性, 可以用来作为 HTL, 其中以寡聚噻吩类最为常见, 其合成方法一般均是利用过渡金属试剂所催化的 C—C 键生成反应。与噻吩环相类似的呋喃类共轭化合物的特殊电子特性已被证实具有极佳的空穴携带流动性 (hole carrier mobility)<sup>[71]</sup>, 其呋喃环的合成方法是利用有机锂试剂对硫缩醛进行开环, 所得的有机金属中间体与醛类反应之后再进行酸性环化所建构而成<sup>[49]</sup>。



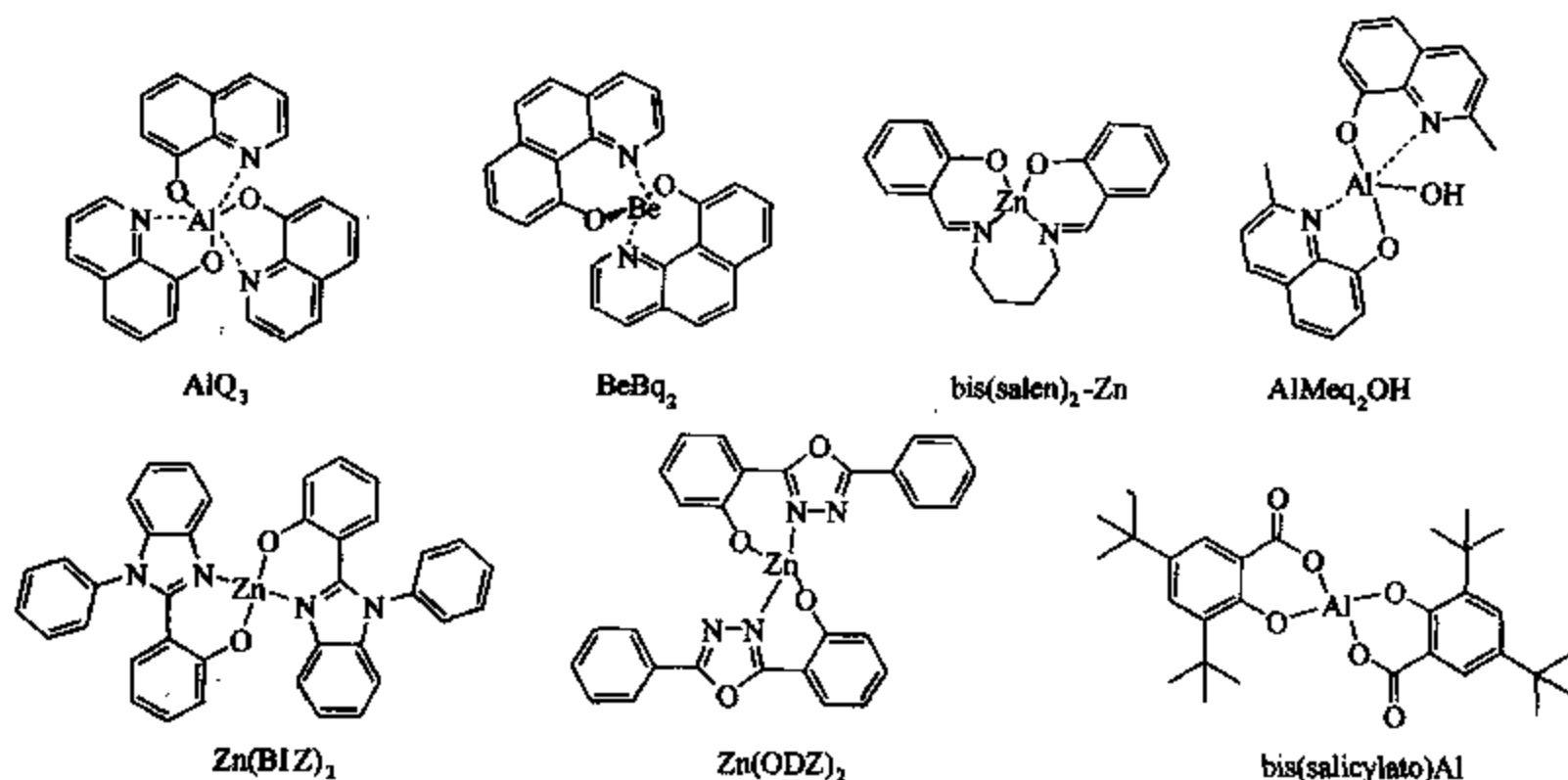
(10-51)

### 10.4.2 电子传输材料

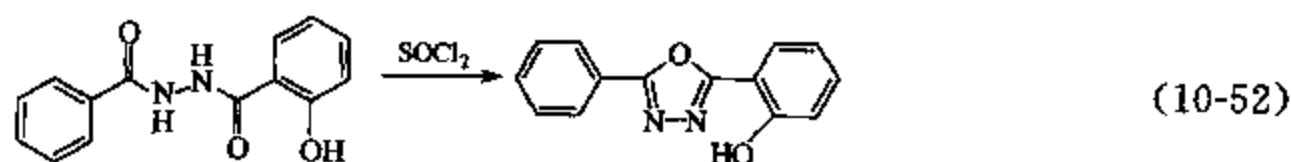
电子传输材料 (electron transporting material, ETL) 一般需具有较大的电子亲和力 (低 LUMO 能阶), 使电子较易由负极导入, 并与发光层的 LUMO 能阶相互搭配, 以增进电子进入发光层的效率。另外, 电子传输材料需具有较大的游离能 (低 HOMO 能阶), 可将空穴限制在发光层与 ETL 界面上。为达上述功能, 电子传输材料于分子设计上常会引入拉电子基团或金属离子, 致使电子更容易注入 LUMO。而目前较为常见的电子传输材料大致可分为两大类。

#### 10.4.2.1 金属螯合物

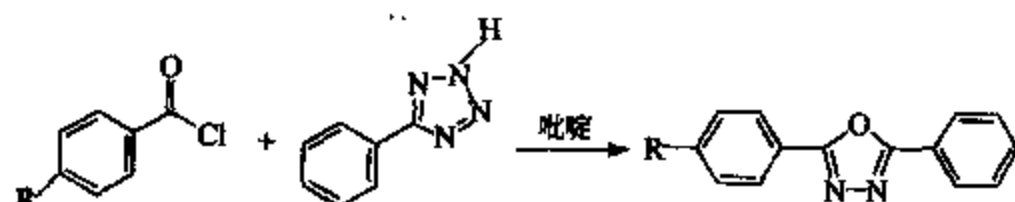
一些 OLED 应用中常见的金属螯合物如下, 这些化合物仰赖配位基团 (大多是含有氮的芳香杂环) 的合成设计。



可用作配位基的杂环芳香基中以 1,3,4-噁二唑 (1,3,4-oxadiazole) 最为常见, 其可由肼 (hydrazine) 基团直接进行缩合环化而生成<sup>[72,73]</sup>。



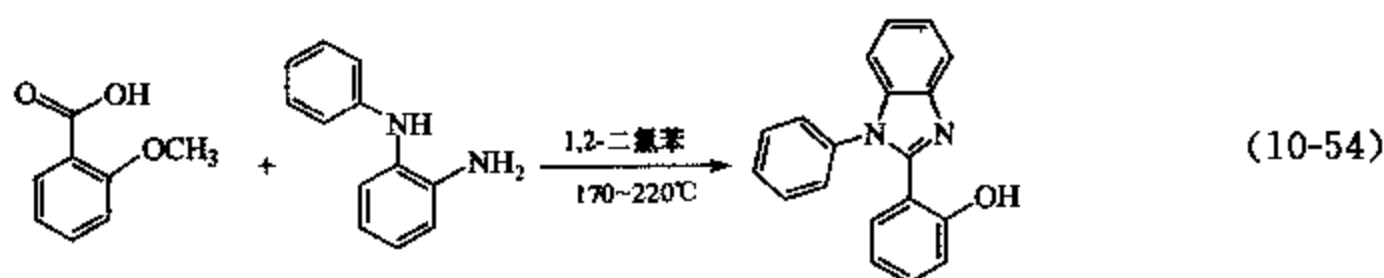
(10-52)



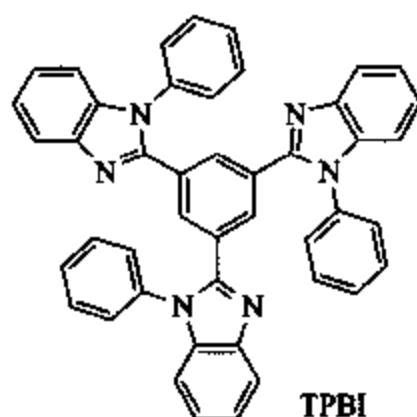
(10-53)

含苯并咪唑 (benzimidazole) 环的配位基则是苯甲酸衍生物与双苯胺衍生物经由高温

缩合脱水而成<sup>[74]</sup>。

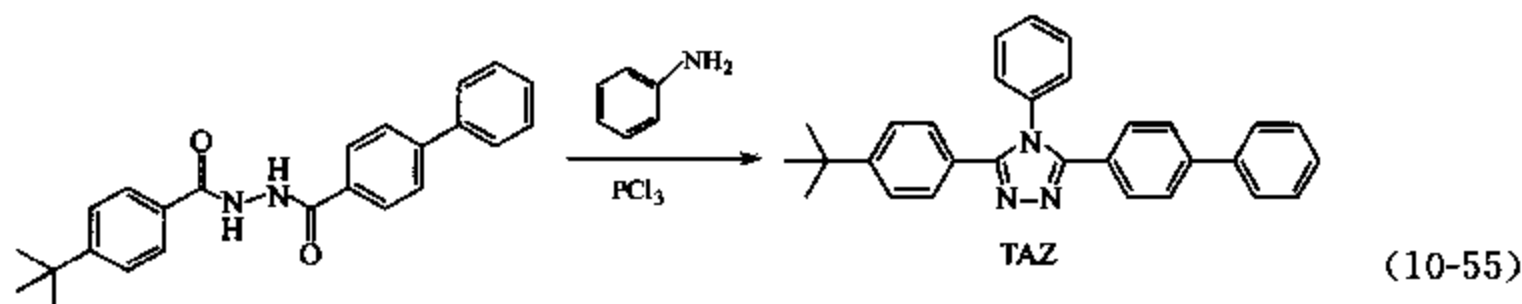


含有苯并咪唑的 TPBI 也具有相当好的电子传输特性，其可以利用类似方法合成。

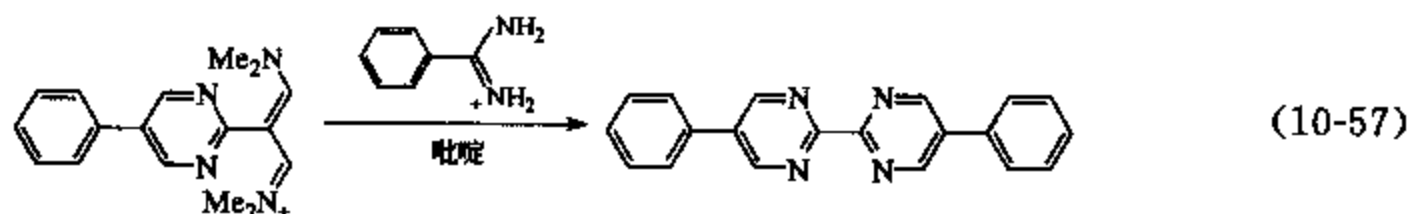
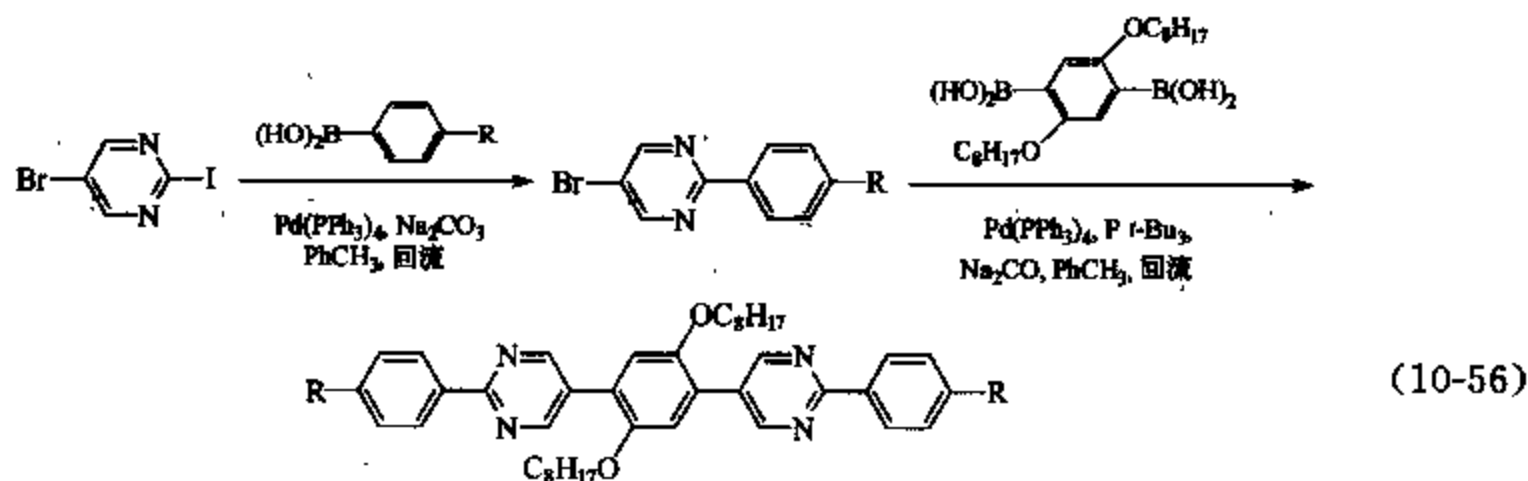


#### 10.4.2.2 非金属螯合物

另一类可以作 ETL 的有机化合物中多含有高电子亲和力的芳香杂环，例如含 1,2,4-三唑的 TAZ，其 1,2,4-三唑环的合成方法可以利用苯胺与肼于  $\text{PCl}_3$  存在下进行脱水缩合反应<sup>[75]</sup>。

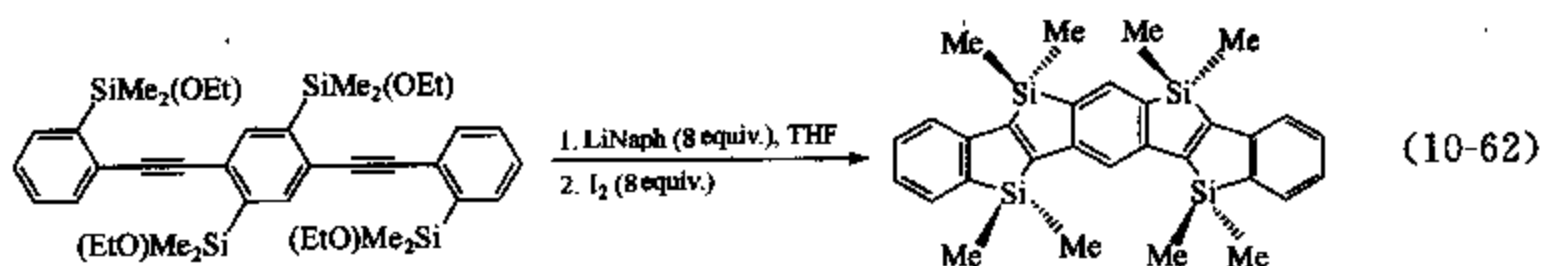


嘧啶 (pyrimidine) 环具有非常好的电子亲和力，因此含嘧啶环的共轭化合物可以作为良好的 ETL 材料，其合成方法可以利用已建构好的嘧啶环进行 Suzuki 偶合反应来制备<sup>[76]</sup>，或是利用关环反应进行嘧啶环的合成<sup>[77]</sup>。

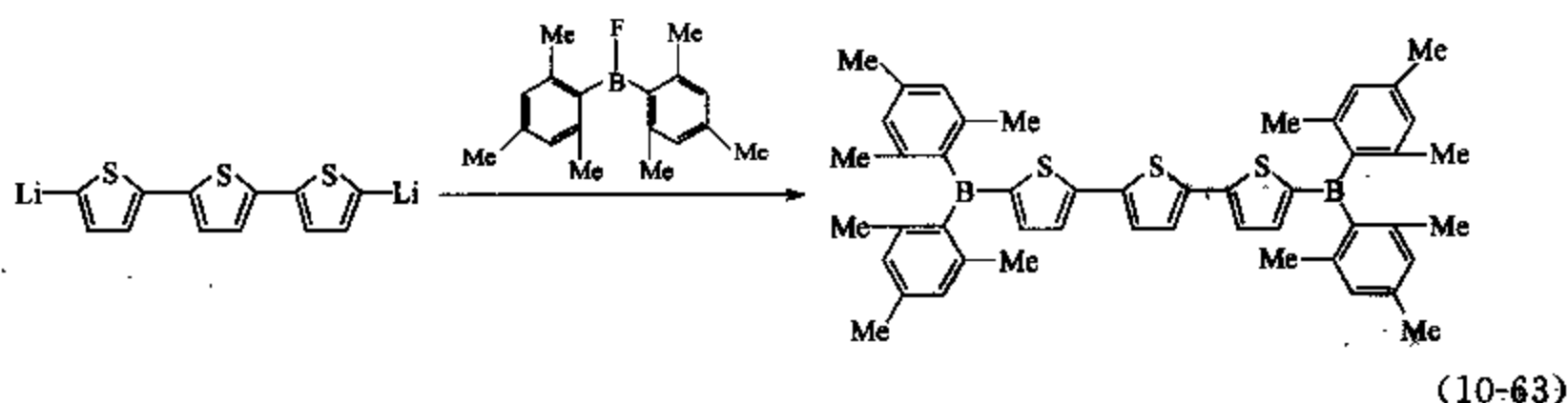


含有高电子亲和性的三嗪 (triazene) 为核心结构的有机化合物也具有有良好的电子传输

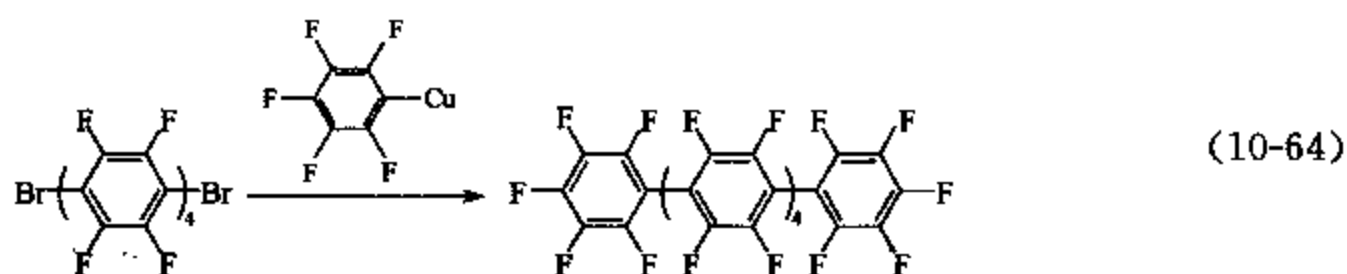




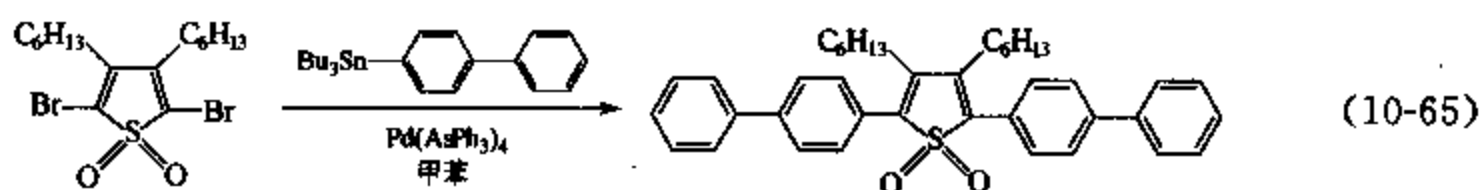
以三芳香基硼类化合物作为 ETL 也具有持续发展的潜力, 其合成方法是直接进行有机金属取代反应, 以芳香基锂试剂与含卤素的双芳香基硼化物进行加成反应<sup>[85]</sup>。



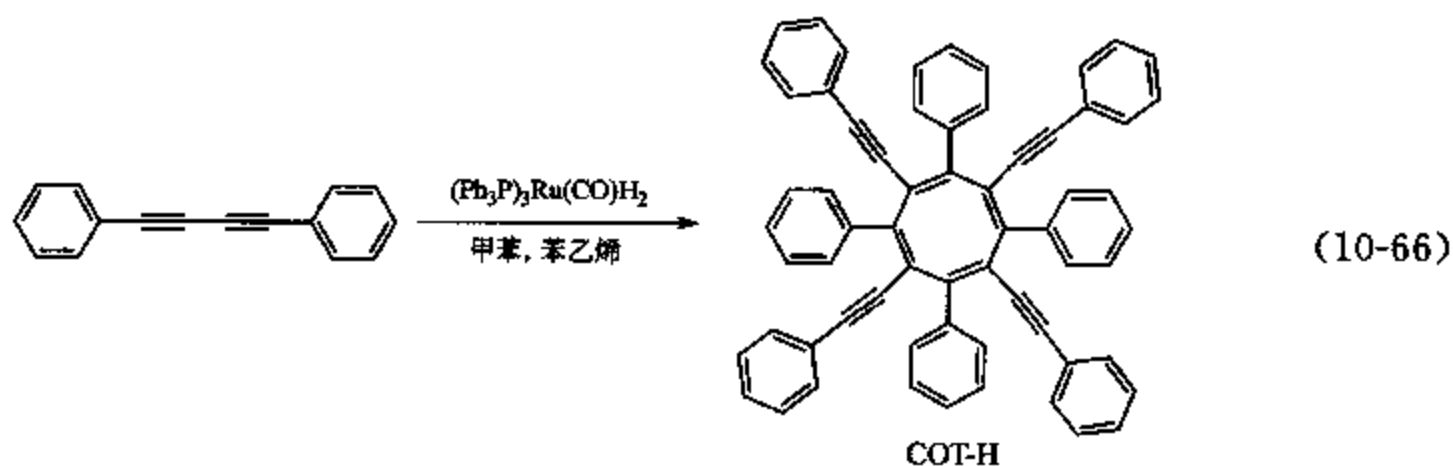
利用氟原子的高电负性, 将其作为芳香类共轭化合物的取代基, 可以形成多氟芳香类化合物, 此类型的化合物可作为有效的 ETM, 可利用 Ullmann 偶合反应而制成<sup>[86]</sup>。



将噻吩中的硫原子以 mCPBA 进行氧化而形成 thiophenesulfones, 此部分的结构体将原先噻吩的多电子特性反转成为缺电子性, 其经由偶合反应所建构的共轭化合物亦可以用来作为电子传输层<sup>[87]</sup>。

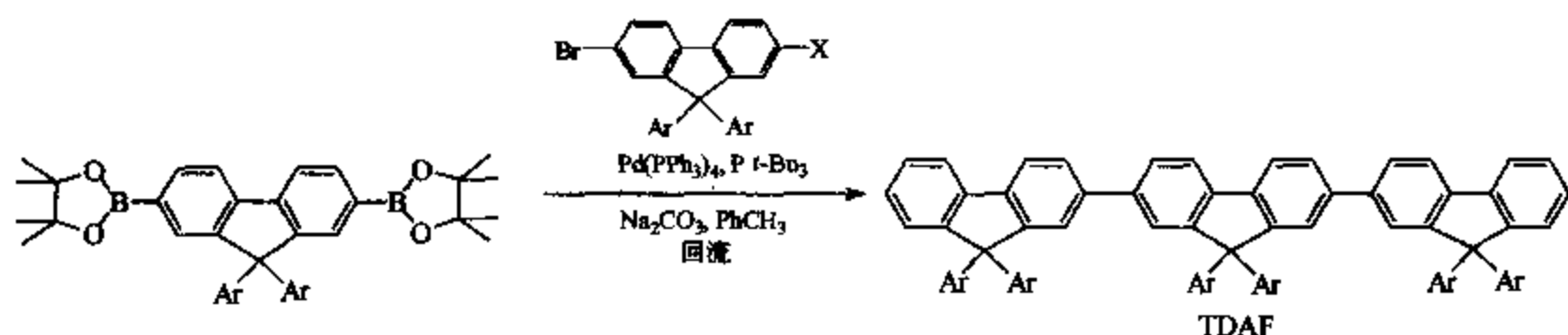


单纯的碳氢共轭化合物不具有电子载子的传输能力, 但 8 元环类型化合物环辛四烯 (cyclooctatetraene) 具有电子传输特性, 可以作为 ETL, 其合成方法是利用 Ru 催化的四聚环化反应 (cyclotetramerization) 所制备<sup>[88]</sup>。



9,9-双芳香基三芴化合物 (TDAF) 近年来被证实具有高电子传输效率<sup>[89]</sup>, 此纯碳

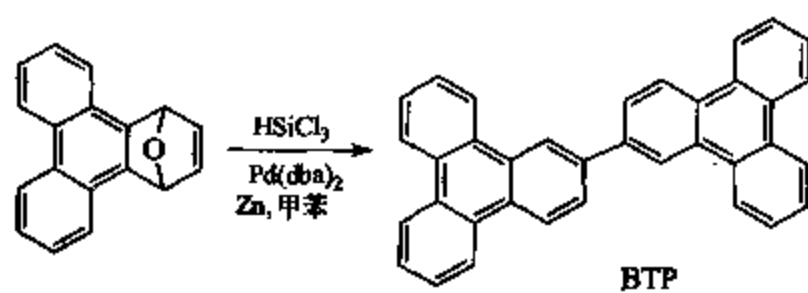
氢化合物以可以作为 OLED 组件中的 ETM, 其建构分子化合物的方法为 Suzuki 偶合反应<sup>[90]</sup>。



(10-67)

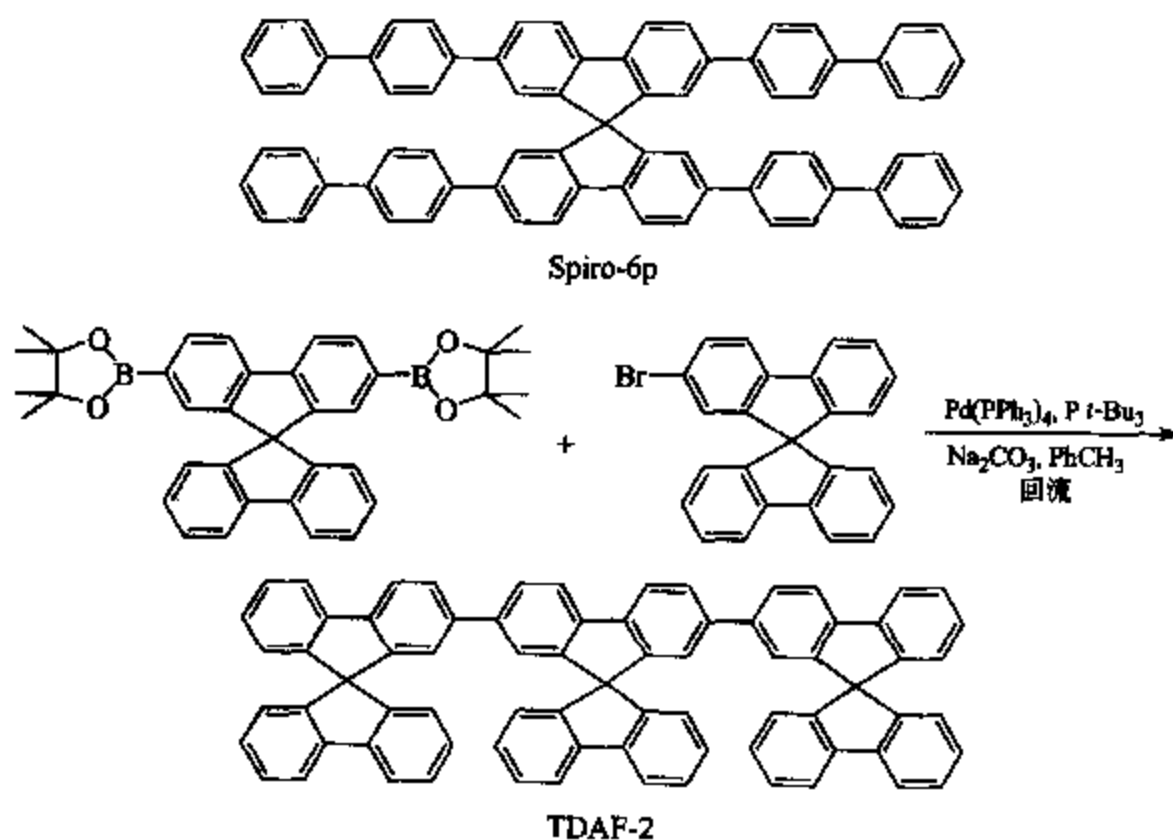
### 10.4.3 蓝色发光材料

由于蓝光的波长较短、能量较高, 可以利用能量转移方式将蓝光转换为绿光或红光, 因此效率高的蓝光材料在发展全彩 OLED 面板显示器时扮演极重要的角色。单纯的碳氢芳香性化合物如 BTP 具有非常好的蓝光发光特性<sup>[91]</sup>, 其合成方法是利用钯金属试剂进行开环双聚化反应而得到<sup>[92]</sup>。

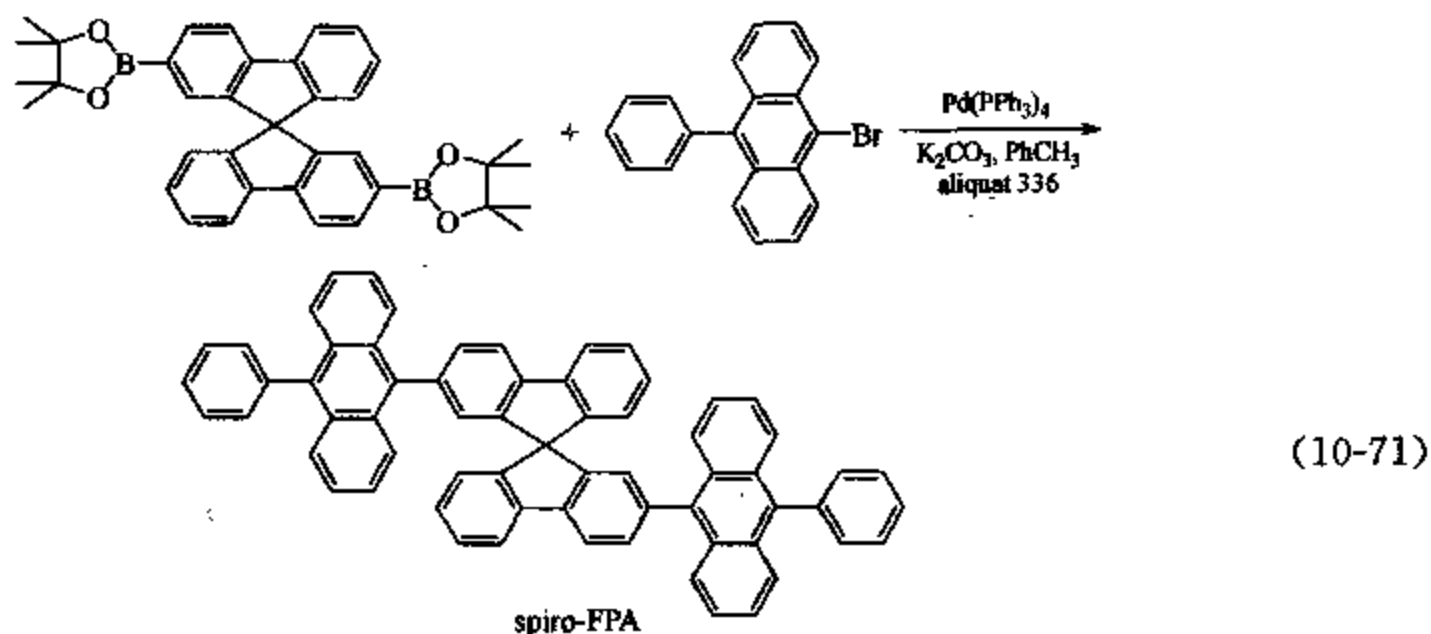
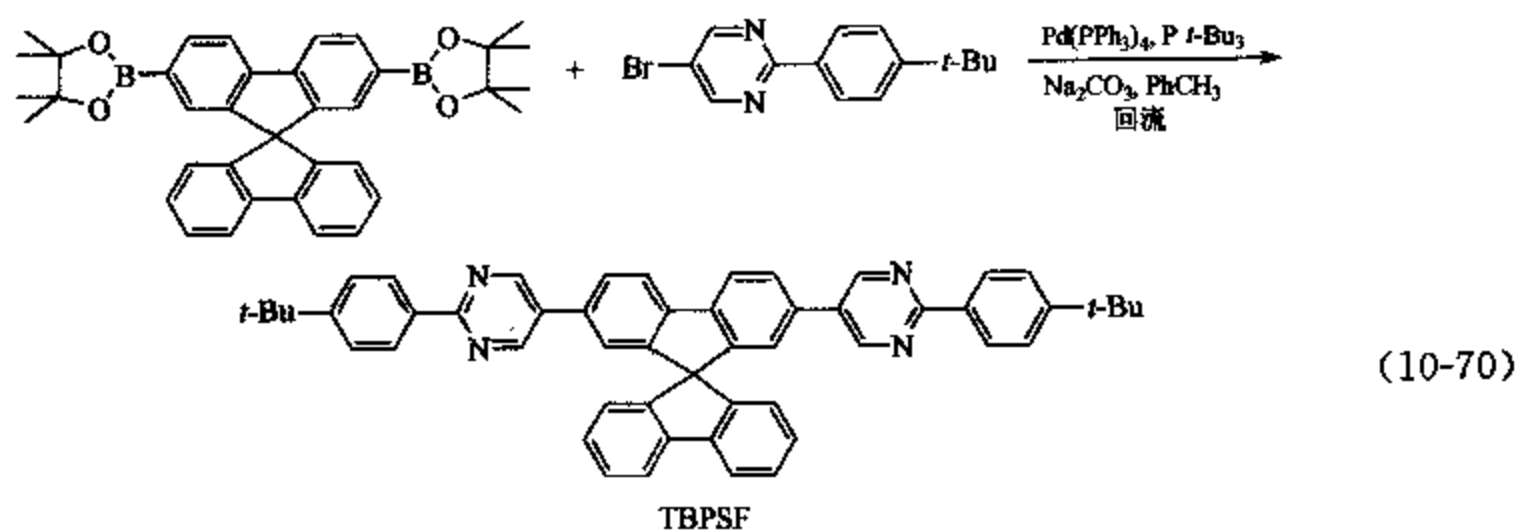


(10-68)

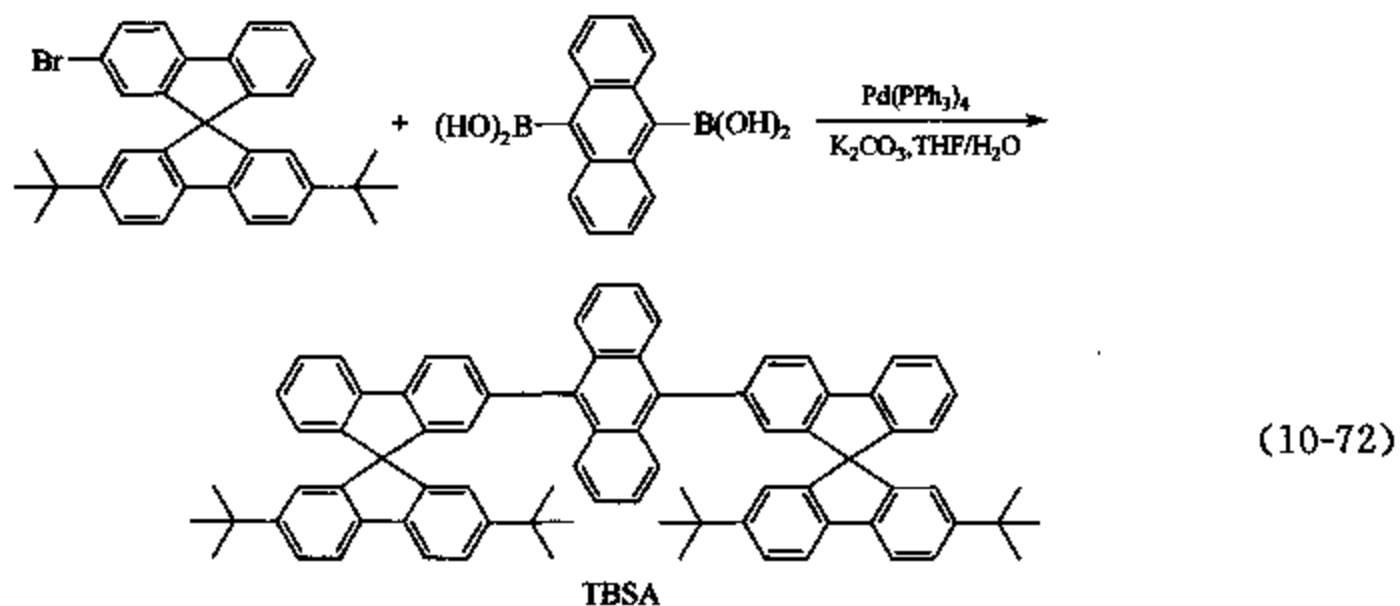
蓝光材料中以螺环双芴 (spirobifluorene) 为主要骨干结构的相关化合物具有较高的荧光量子产率, 其刚硬且共平面的结构特性是主要的原因, 其合成的方法是以建构螺环双芴为核心, 进行卤化反应后再以过渡金属试剂催化进行偶合反应向外延伸分子的共轭长度<sup>[93]</sup>。其取代形式可分为 2,2',7,7'-4 取代, 如 (spiro-6)<sup>[94]</sup>; 2,7-双取代类型, 如 TDAF<sup>[95]</sup>及 TBPSF<sup>[96]</sup>; 2,2'型双取代化合物 spiro-PFA<sup>[97]</sup>。其中延伸分子共轭长度主要合成的路径以 Pd 金属试剂所催化的 Suzuki 反应为主。



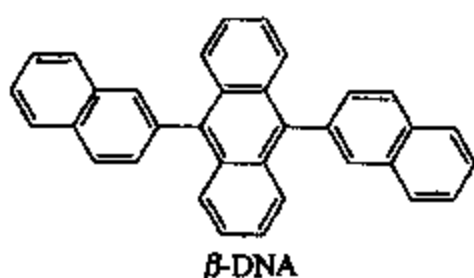
(10-69)



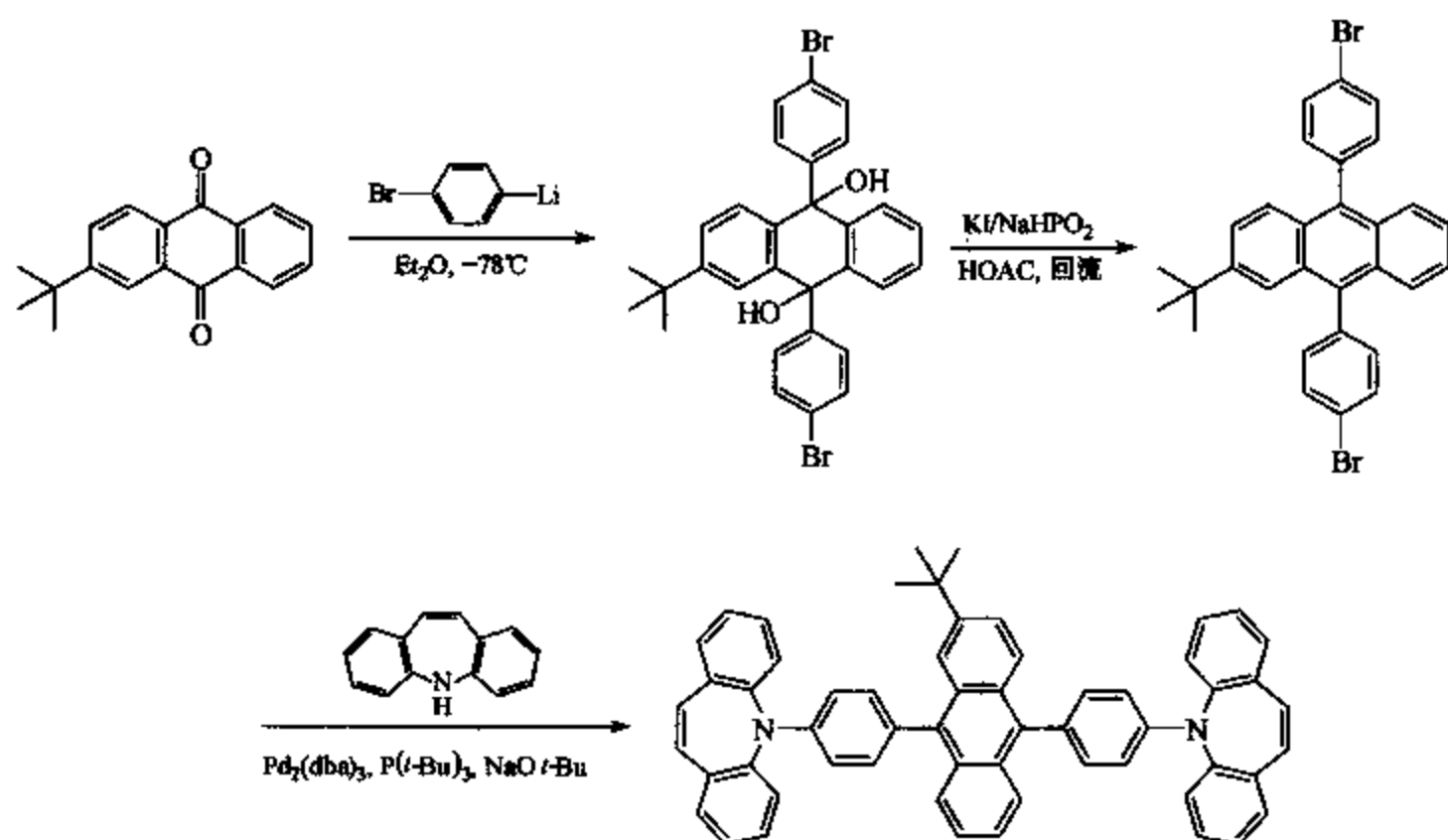
螺环双芴因具有极大的立体阻碍，可以防止分子间的相互堆砌，可以用来作为终端基团，依此概念，可于蒽的 9,10 位置利用 Suzuki 反应引入芴基团，所得到的蓝光材料具有极佳的组件特性<sup>[98]</sup>。



另一个以蒽 (anthracene) 为核心的纯碳蓝光材料  $\beta\text{-DNA}$  也有许多的应用报道<sup>[99]</sup>，在蒽 9,10 位置上引入其他芳香性基团所建构的特殊立体障碍结构有利于组件的发光特性，其合成方法则是利用 Grignard 试剂加成至蒽醌 (anthraquinone)，再进行脱水反应而制成<sup>[100]</sup>。

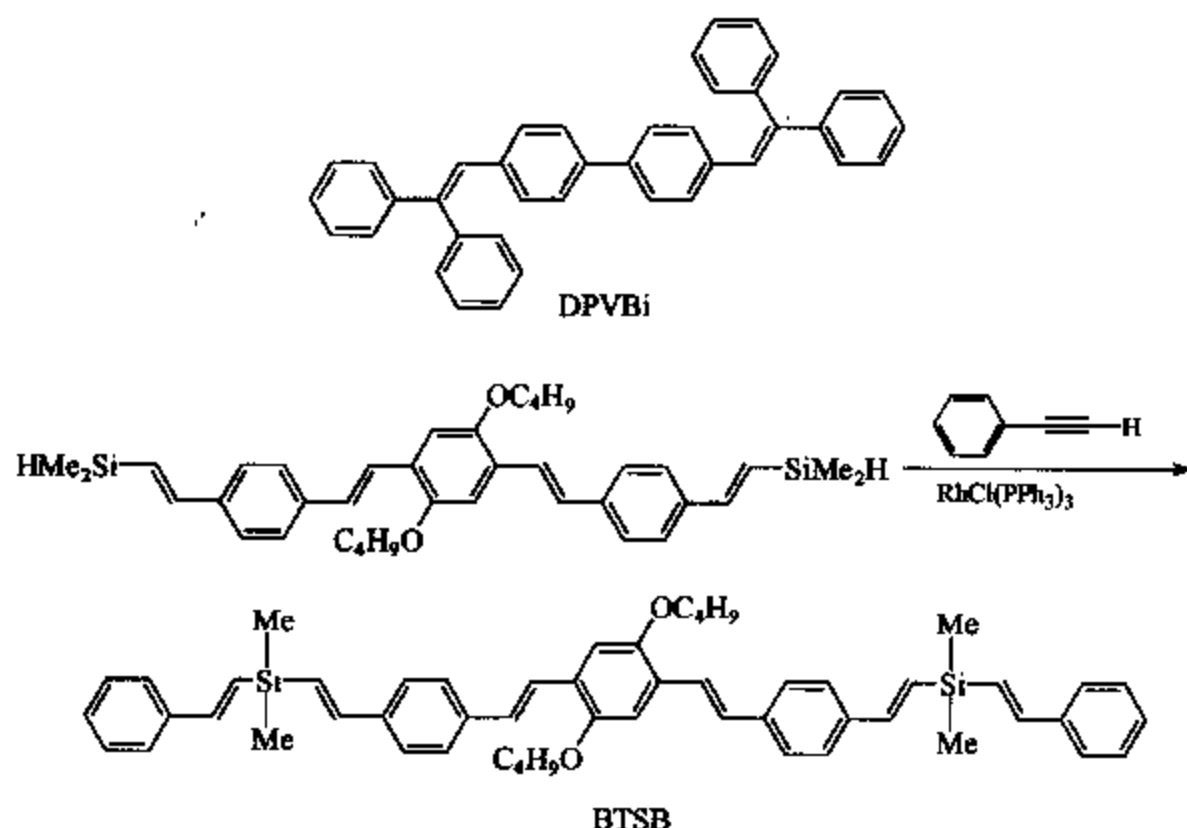






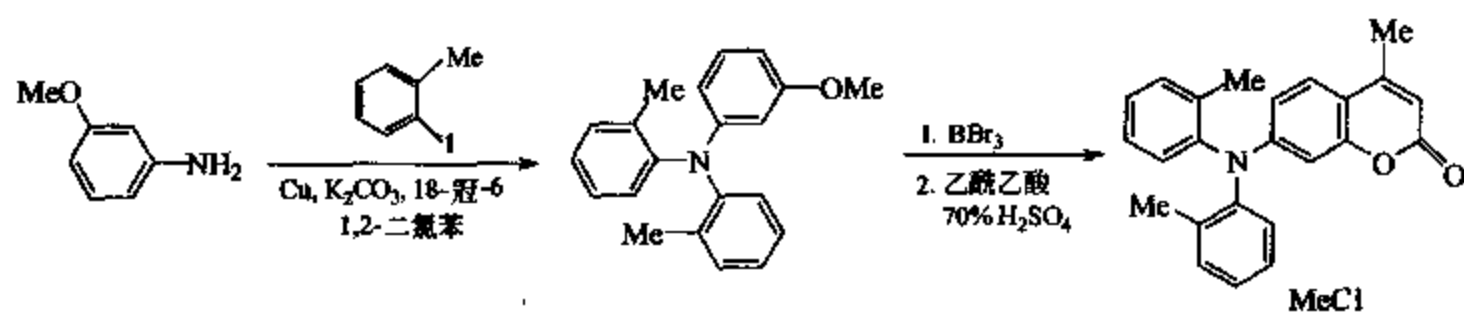
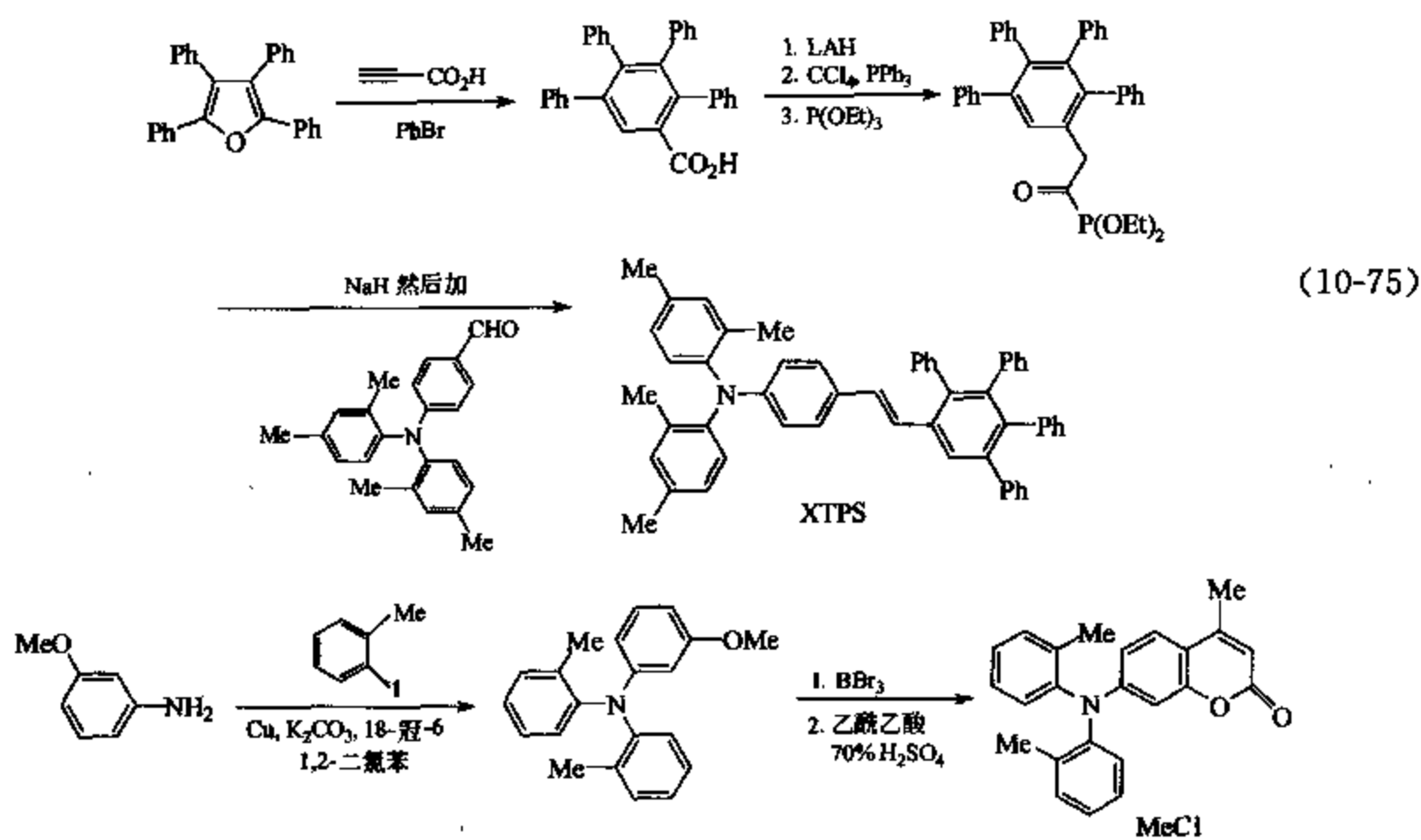
(10-73)

含有 C=C 双键的 1,2-二苯乙烯 (stilbene) 类型发光化合物亦有相当不错的蓝光组件效率, 其中以 DPVBi 系列化合物最具有代表性<sup>[101]</sup>。含硅取代基的共轭系也呈现蓝光, 其合成方法主要是利用硅氢化反应 (hydrosilylation) 生成 C—Si 键<sup>[102]</sup>。

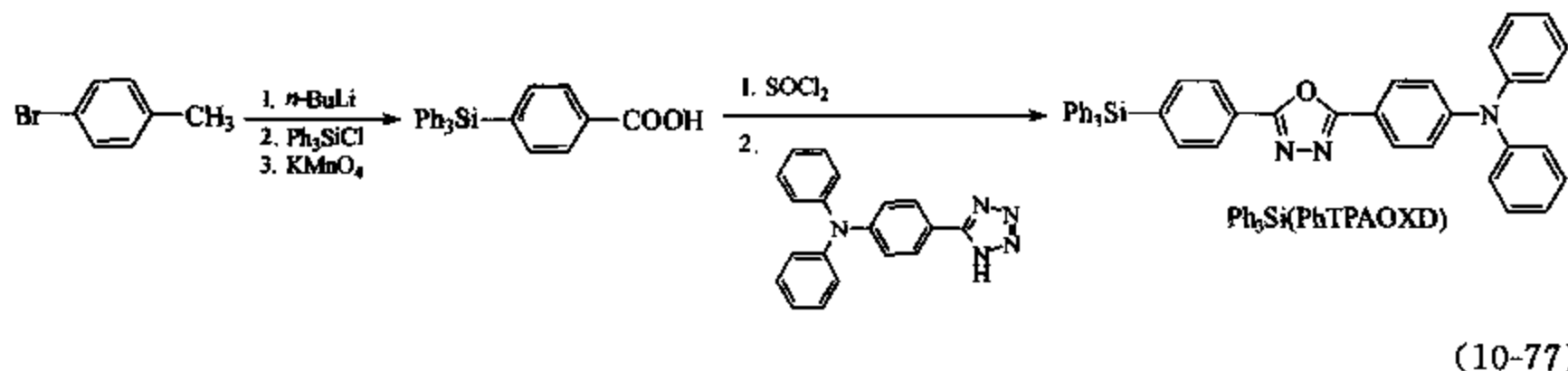


(10-74)

终端具有 4 个苯基取代的含三芳香基胺的二苯乙烯 (stilbene) 衍生物 XTPS<sup>[103]</sup> 最近被发现具有良好的蓝光发光特性, 其尾端的基团是以 Diels-Alder 反应所建构, C=C 双键则是利用 Horner-Wadsworth-Emmons 反应达成。一些含有杂环的有机共轭化合物也具有良好的蓝光量子产率, 可以作为 OLED 器件中的发光体。其中含香豆素 (coumarin) 骨架结构的化合物 MeCl, 其合成方法是以 Ullmann 反应进行 C—N 键生成, BBr<sub>3</sub> 去保护后再进行缩合环化反应达成。

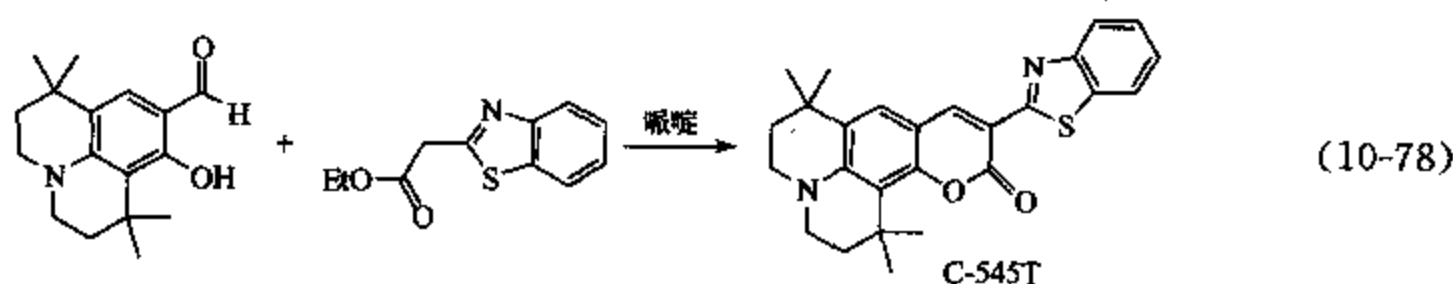


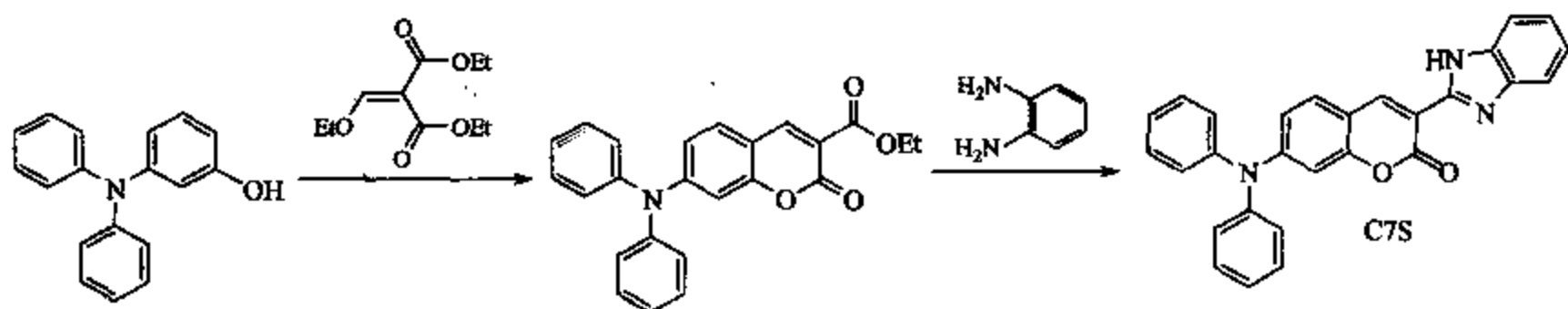
含有缺电性 1,3,4-噁二唑 (1,3,4-oxadiazole) 环的化合物  $\text{Ph}_3\text{Si}(\text{PhTPAOXD})^{[104]}$ , 因其结构中另含有多电性三芳香氨基, 使得分子内可进行电荷转移 (charge transfer), 致使荧光放射波长到达蓝光, 此种双极性分子设计有助于电子与空穴的结合较平衡, 有利于组件效能的提升, 其合成路径的关键在于噁二唑的合环反应。



#### 10.4.4 绿色发光材料

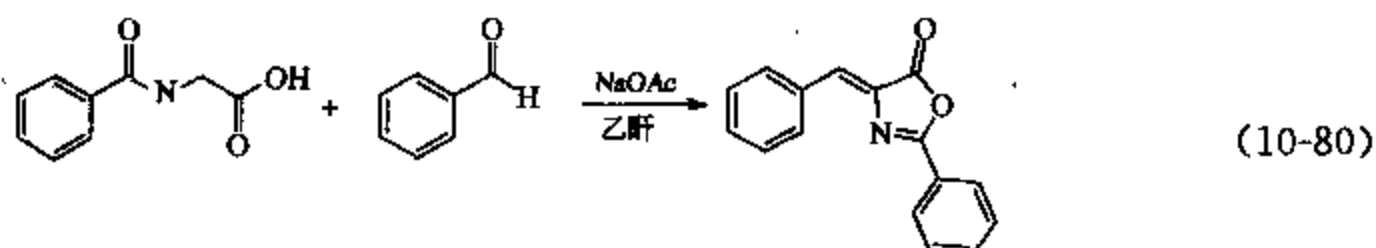
具有高绿光荧光量子产率的染料中以香豆素系列化合物最为著名, 有许多后续的结构修正用来进一步提升其放光效率, 其中主要是引入 julolidine 刚性胺作为香豆素的结构组成单元, 再加上所引入 4 个甲基所造成的立体阻隔效果, 可使化合物如 C-545T 具有非常好的绿光放光效率<sup>[105]</sup>。香豆素衍生物的合成重点集中于核心环结构的建立, 具有功能性的特殊结构单元可以先行建构后再进行合环反应<sup>[106]</sup>。含苯并咪唑 (benzimidazole) 的香豆素衍生物中 C7S 也具有非常好的绿光放光特性, 其合成方法首先在于建构香豆素环, 再与 1,2-苯双胺缩合而成<sup>[107]</sup>。





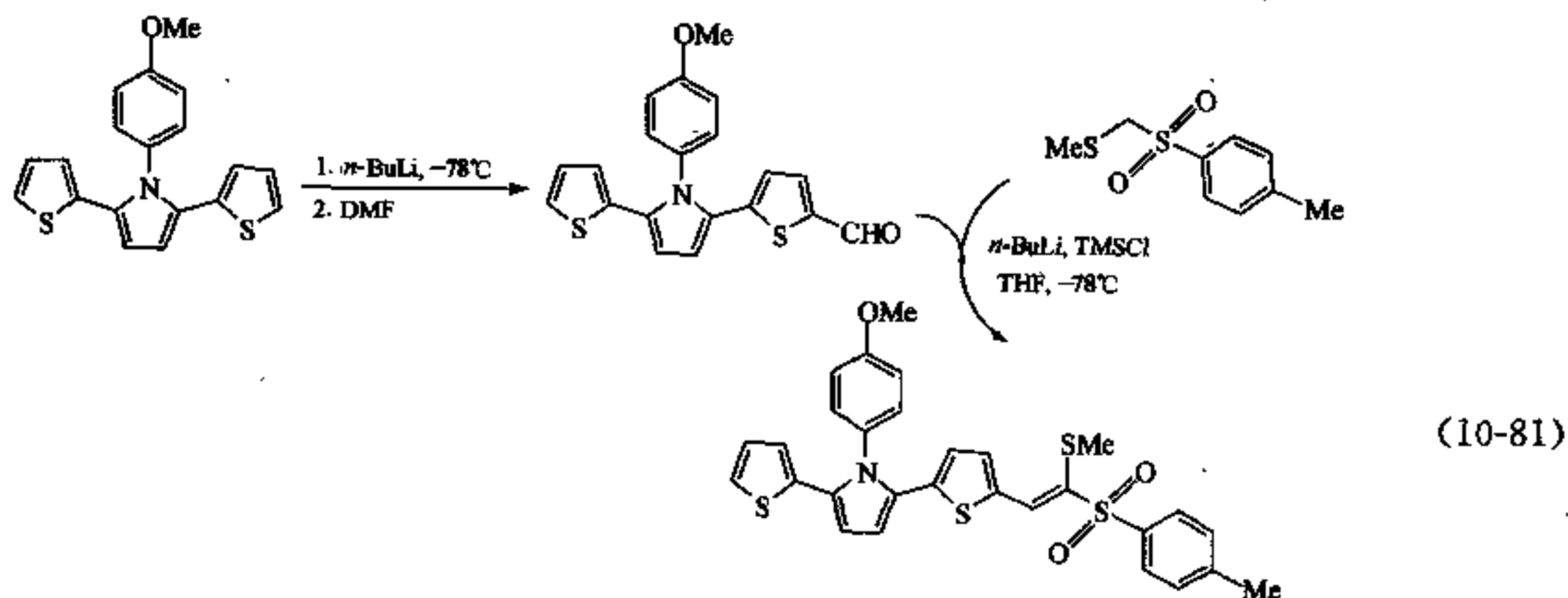
(10-79)

许多有机发色团的结构可以从自然界中学习模拟而来, 例如由绿色荧光蛋白质 *aequorea* 蛋白质所衍生出来的噻唑啉酮也具有非常高的绿色荧光效率, 其合成方法是利用 hippuric acid 与苯甲醛缩合而得<sup>[108]</sup>。



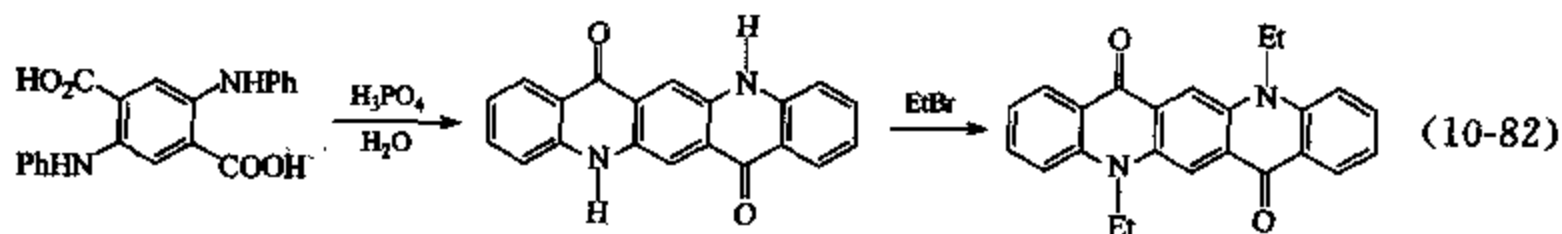
(10-80)

含有吡咯环作为中心主体结构也可作为 OLED 的绿色掺杂剂 (dopant), 具有相当高的绿光发光效能, 其合成方法是以建构好的吡咯-噻吩核心结构, 先引入醛基, 在进行双键合成的过程中将拉电子基团引入<sup>[109]</sup>。



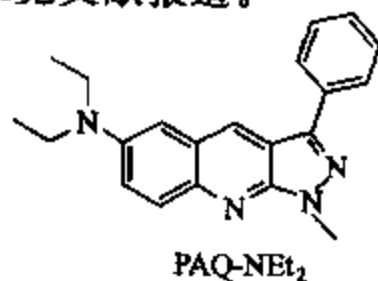
(10-81)

*N,N'*-二己基噻吡啶酮 (*N,N'*-diethylquinacridone) 也有相当不错的潜力作为 OLED 中的绿光染料, 其合成主要是先以强酸合环建构核心的噻吡啶酮环<sup>[110]</sup>, 再进行烷化反应而得<sup>[111]</sup>。

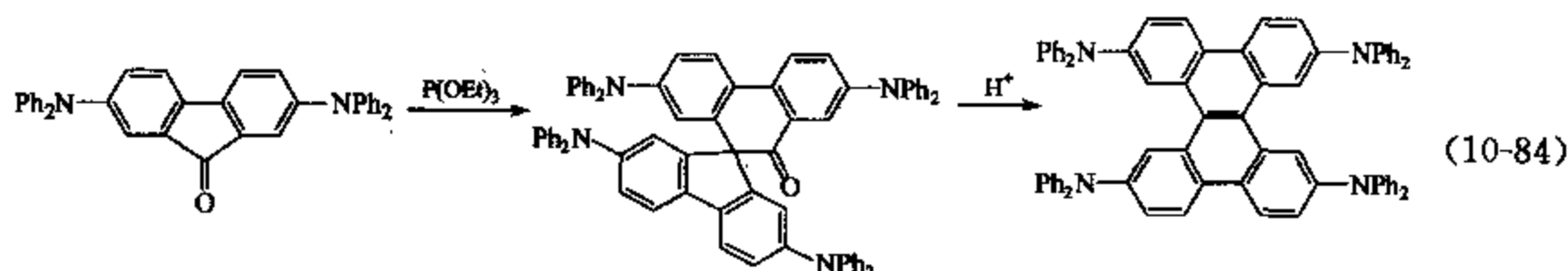
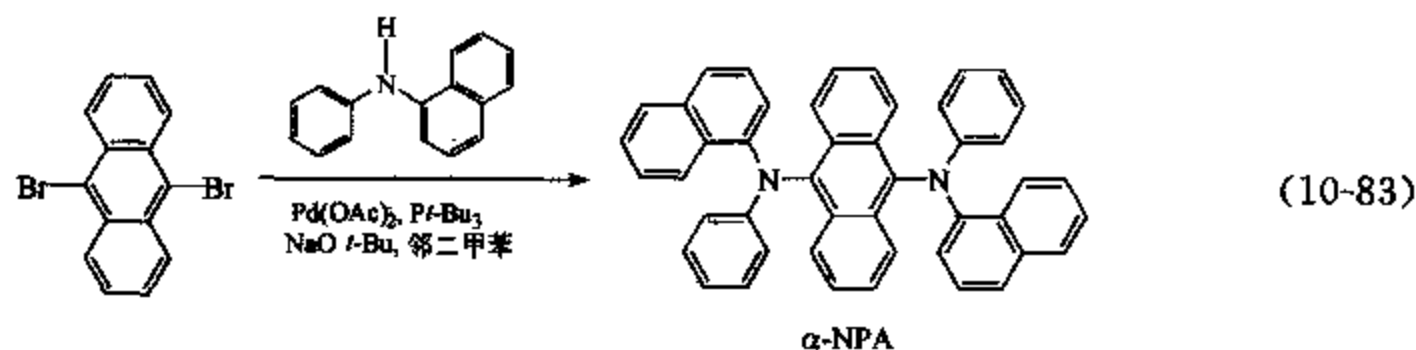


(10-82)

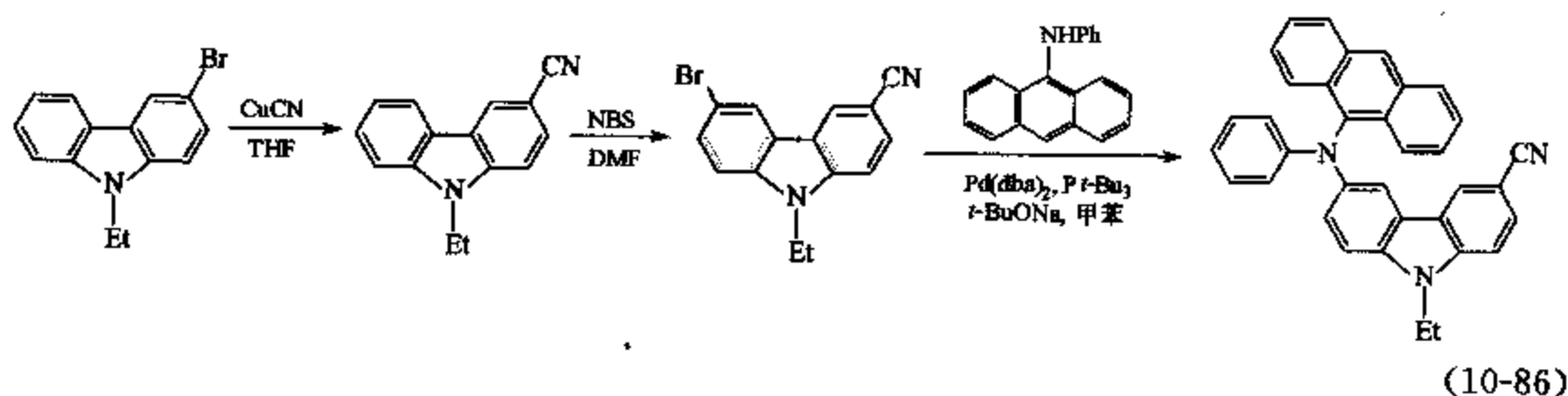
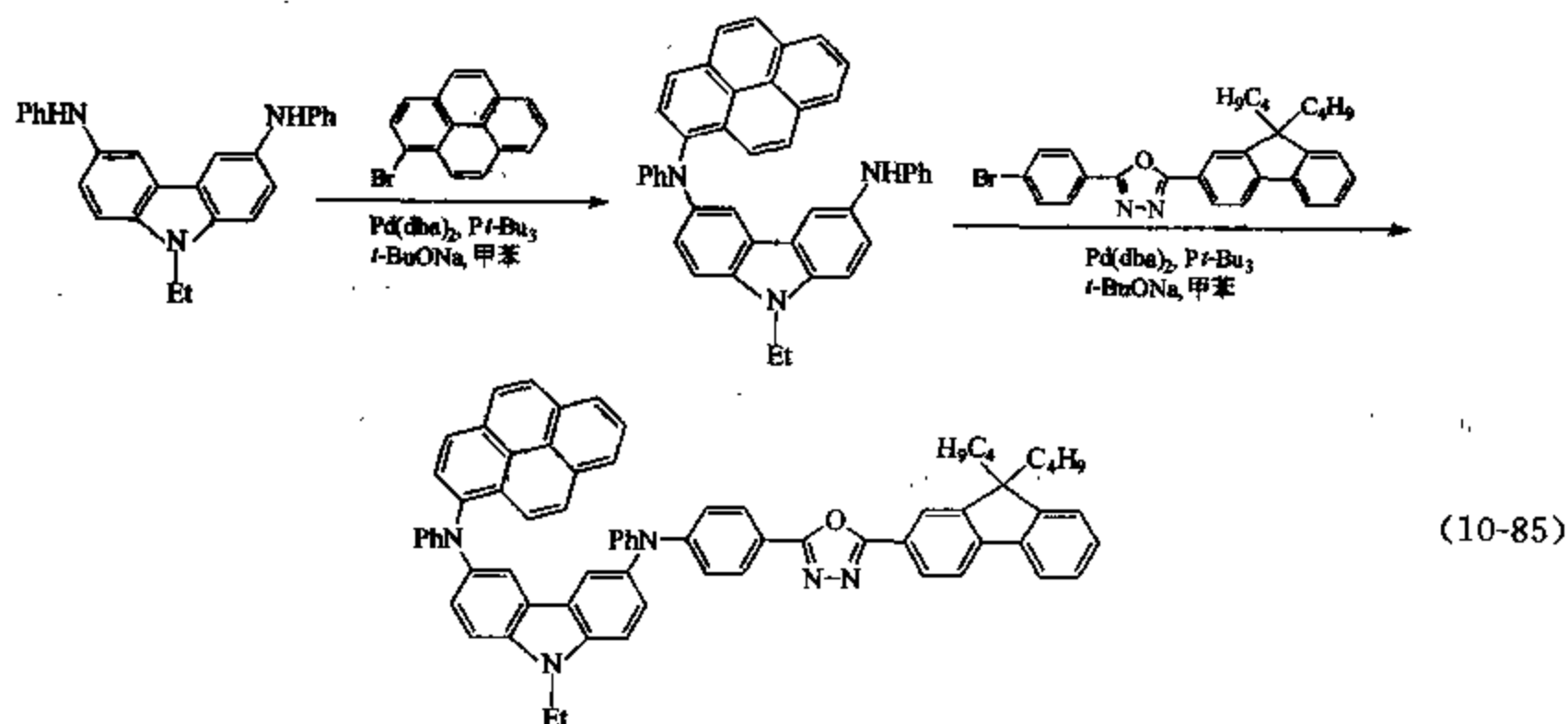
此外, 如 PAQ-NEt<sub>2</sub> 类的吡唑噻啉 (pyrazoloquinonline) 衍生物也具有非常强的绿光 OLED 效能<sup>[112]</sup>, 可惜其合成方法未见文献报道。

PAQ-NEt<sub>2</sub>

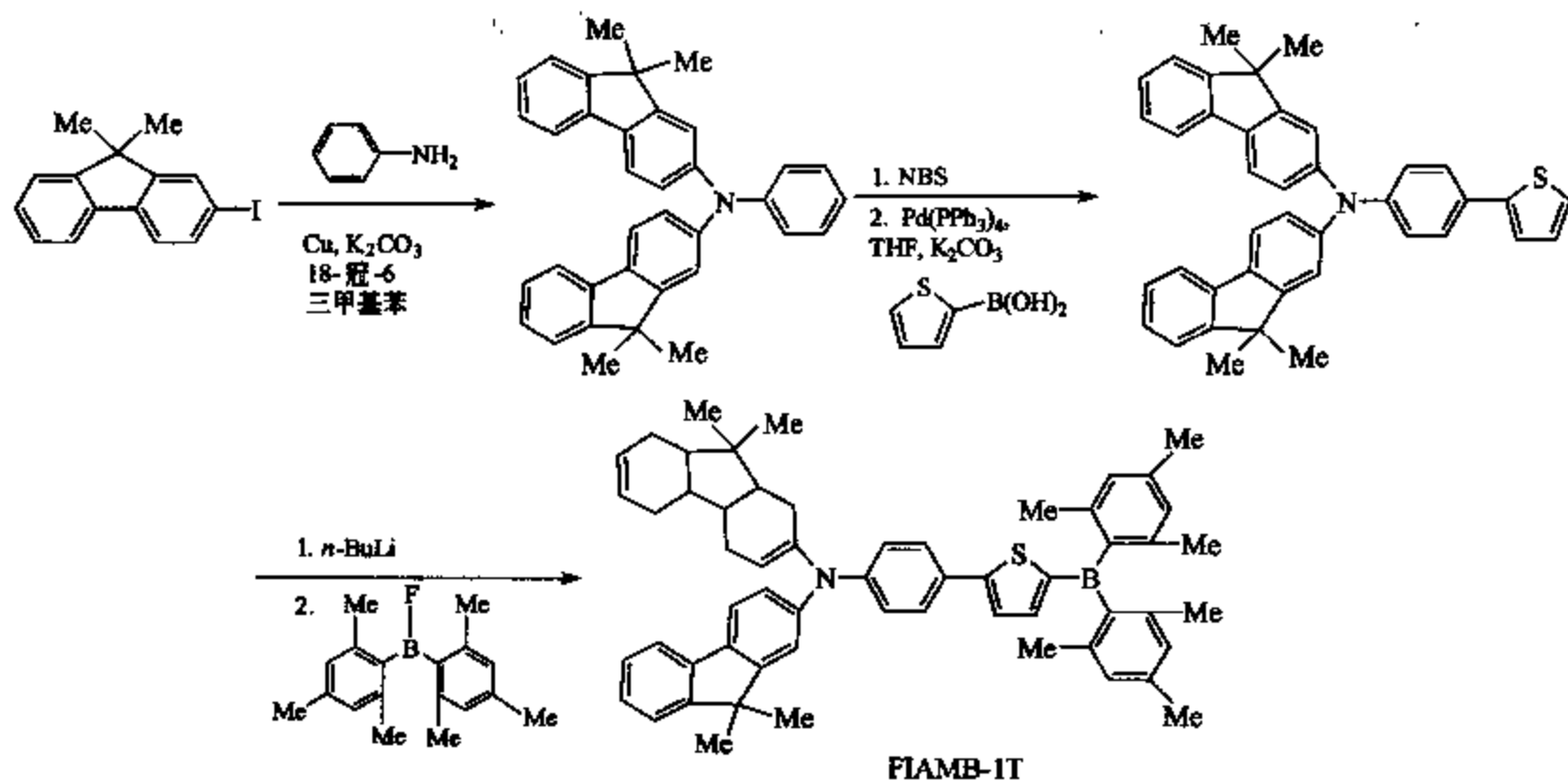
结合蒽的高荧光量子产率特性与三芳香胺类化合物的空穴传导性, 9,10 含有二芳香基胺取代的化合物  $\alpha$ -NPA 则是不错的绿光材料, 其合成方法与一般 HTL 材料合成方法相似, 利用 Pd 催化 C—N 键生成反应所构成<sup>[113]</sup>。相类似的策略也可以运用于作为发展具有空穴传导性含 dibenzochrysene 的新型绿光发光材料, 其合成是经由茛酮的 pinacol 偶合反应与重排反应生成螺环酮胺 (spiroketonic amine)<sup>[114]</sup>, 再经由扩环脱水而成<sup>[115]</sup>。



为平衡电子-空穴 (electron-hole) 的组合 (recombination) 效率, 可于发色团中引入适当的结构体, 例如以咔唑 (carbazole) 为核心的双极性分子, 当引入噁二唑 (oxadiazole) 环后, 可以增强其放光特性<sup>[116]</sup>。以咔唑为核心的双极性分子可作为单纯的绿光放光材料并在咔唑中先引入拉电子 CN 基团作为基团, 再引入给电子氨基, 其合成关键仍在于利用钯金属试剂所催化的 C—N 键反应<sup>[117]</sup>。



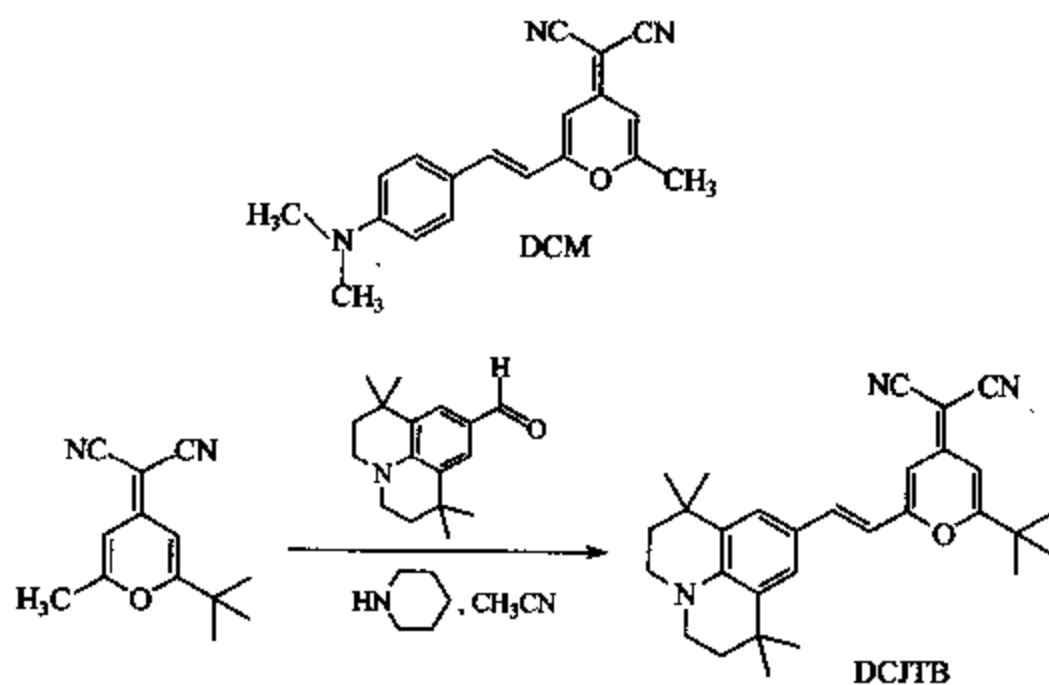
为平衡电子与空穴的结合所使用的双极性分子设计的策略也可应用于其他颜色发光体材料的开发, 例如 FIAMB-1T<sup>[118]</sup>, 其合成方法中的关键步骤是利用 Cu 促进的 Ullmann 反应, 形成 C—N 键, 以 Suzuki 反应将噻吩环接入, 最后再以锂试剂进行去质子化后与硼试剂加成反应得到双极性发光分子材料。



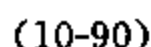
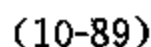
(10-87)

#### 10.4.5 红色发光材料

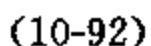
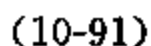
红光材料的分子设计中常利用分子内能量转移现象, 致使放射波长有效延伸至红光区域。此类型的 D-A 形式分子具有极强的分子偶极, 若以单纯材料层作为发光层时常因分子间强烈的作用力而导致荧光淬息现象, 因此 D-A 形式的红光材料大多以掺混物方式作成发光组件。此类材料中以 DCM<sup>[119]</sup> 或 DCJT<sup>[120]</sup> 较为常见, 利用含氨基的苯醛衍生物作为电子给予体与电子受体结构单元进行缩合即可以顺利制得。值得注意的是, 合成 DCM 时在进行缩合反应时常会因反应的条件控制不良而生成双缩合产物。改变电子受体结构成为异佛尔酮 (isophorone) 则可以避免生成副产物, 形成一系列具有相当不错性质的红光发光材料<sup>[121]</sup>, 结构类似的 DCDDC 也是非常好的红光染料<sup>[122]</sup>。与此类型化合物类似的化合物是以苯并吡喃 (chromene) 作为电子受体单元并以 julolidine 作为电子给予体可以形成效率不错的红光材料<sup>[123]</sup>。

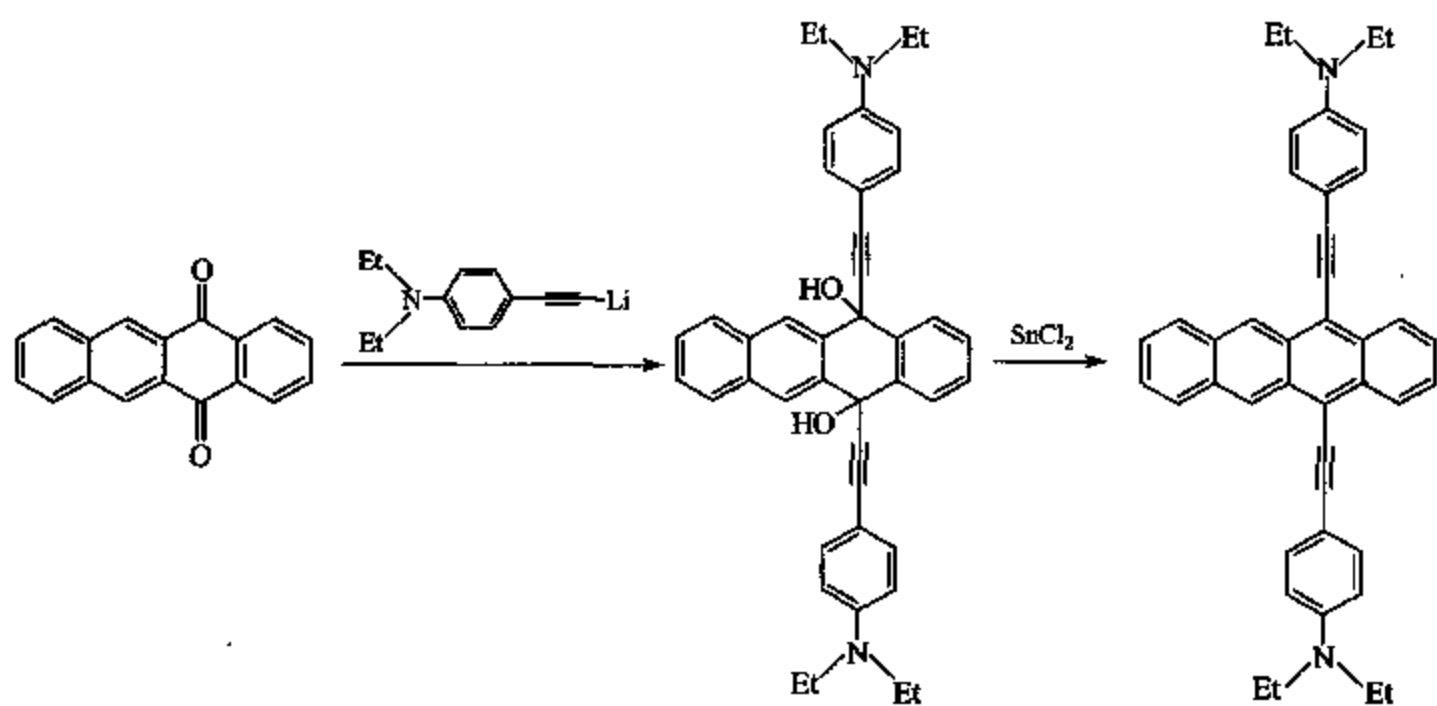


(10-88)



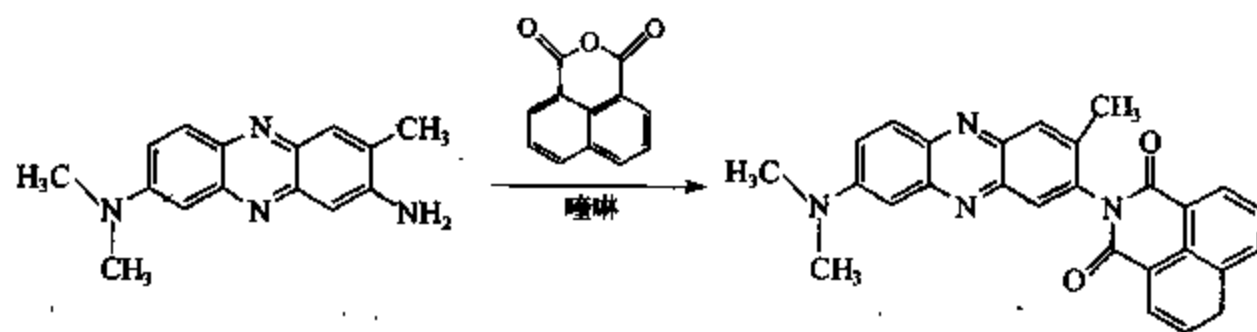
单纯的碳氢化合物中以多并苯 (polyacene) 的分子共轭性较好, 因此可以作为放射红橘光至红光的染料掺混物。其中 6,13-二苯基五并苯 (6,13-diphenylpentacene, DPP) 可以作为红光放光材料<sup>[124]</sup>, 其合成是利用 Grignard 试剂与相关醌进行加成反应, 再进行脱水而成<sup>[125]</sup>。rubrene 则是另一个可以作为红橘光的多并苯衍生物, 其合成步骤是利用炔丙基氯 (propargyl chloride) 在喹啉下直接进行合环反应而成<sup>[126]</sup>。与 rubrene 类似的化合物也具有放射红光的特性, 其合成路径则是利用加成反应将含有三键的结构单元引入四并苯 (tetracene) 中作为取代基, 再以  $\text{SnCl}_2$  进行脱水而得<sup>[127]</sup>。





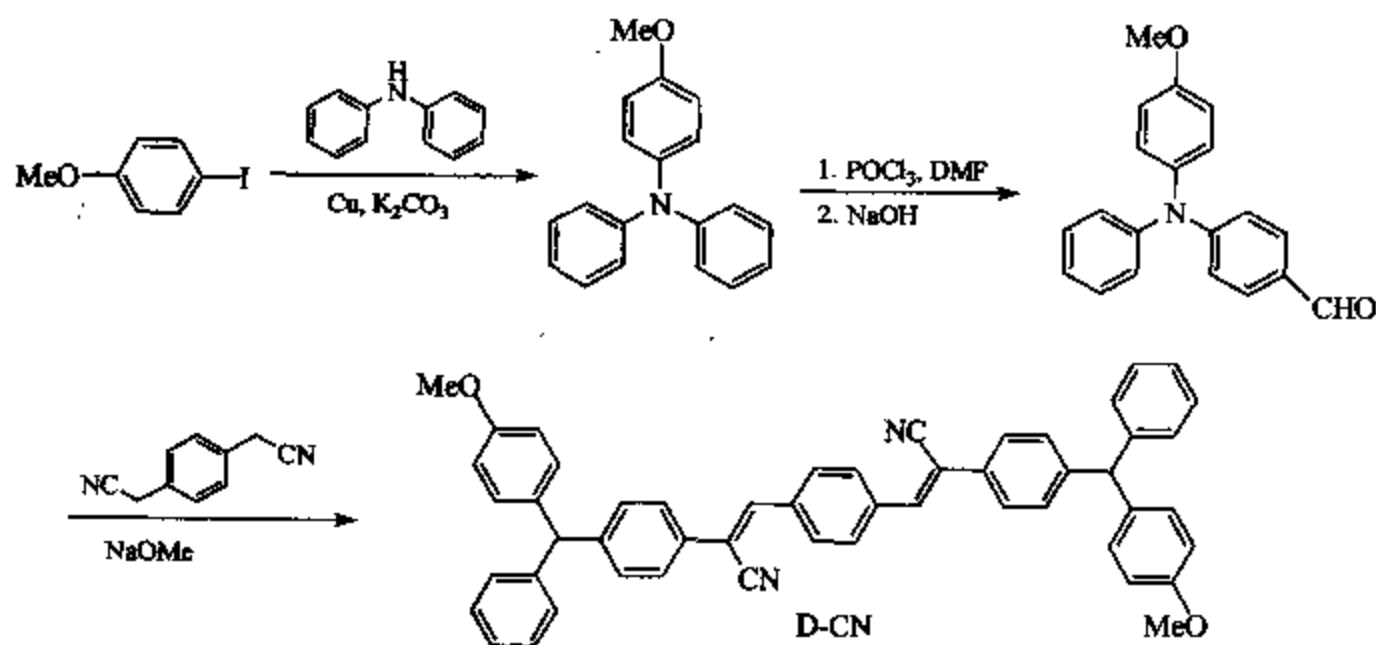
(10-93)

以天然红 (neutral red) 为核心, 与萘二酸酐 (naphthalic anhydride) 结合可以生成具有高荧光活性的红光材料, 可以作为红光掺混物制成红光组件<sup>[128]</sup>。



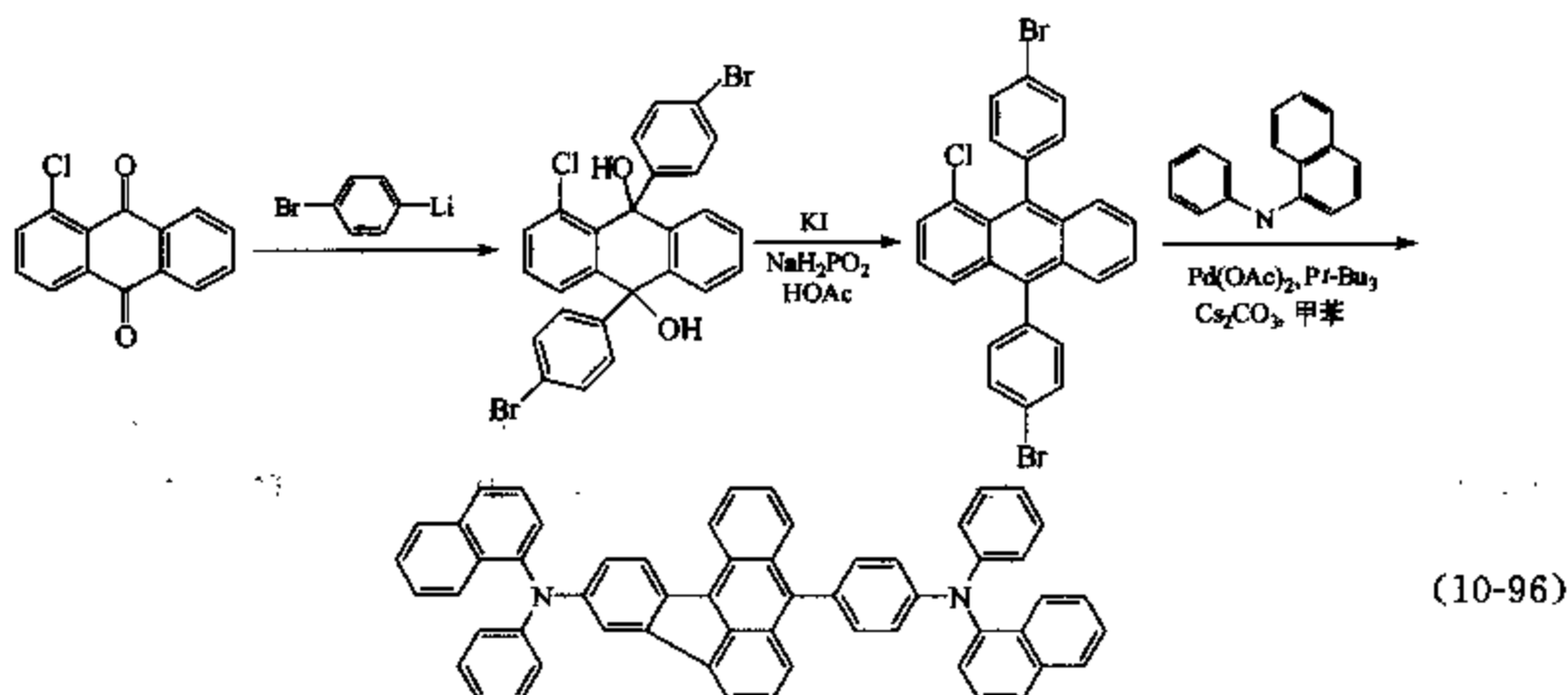
(10-94)

在红光材料的分子设计中巧妙地引入适合的具有电子传导或空穴传导的结构单元, 可以平衡电子及空穴的再结合效率, 一些具有此特质的材料可以纯薄膜形式作为组件的放光层。以下几种作为纯红光放光层的材料: 二苯乙烯形成的化合物中若引入 CN 结构单元作为电子受体, 再以三芳香基胺作为电子给予体单元, 则可以生成 D-A 形式的红光放光材料, 其合成路径中三芳香基胺先以 Vilsmeier 反应引入醛基后再与苯二腈 (benzylidene) 进行缩合反应制备双键<sup>[129]</sup>。

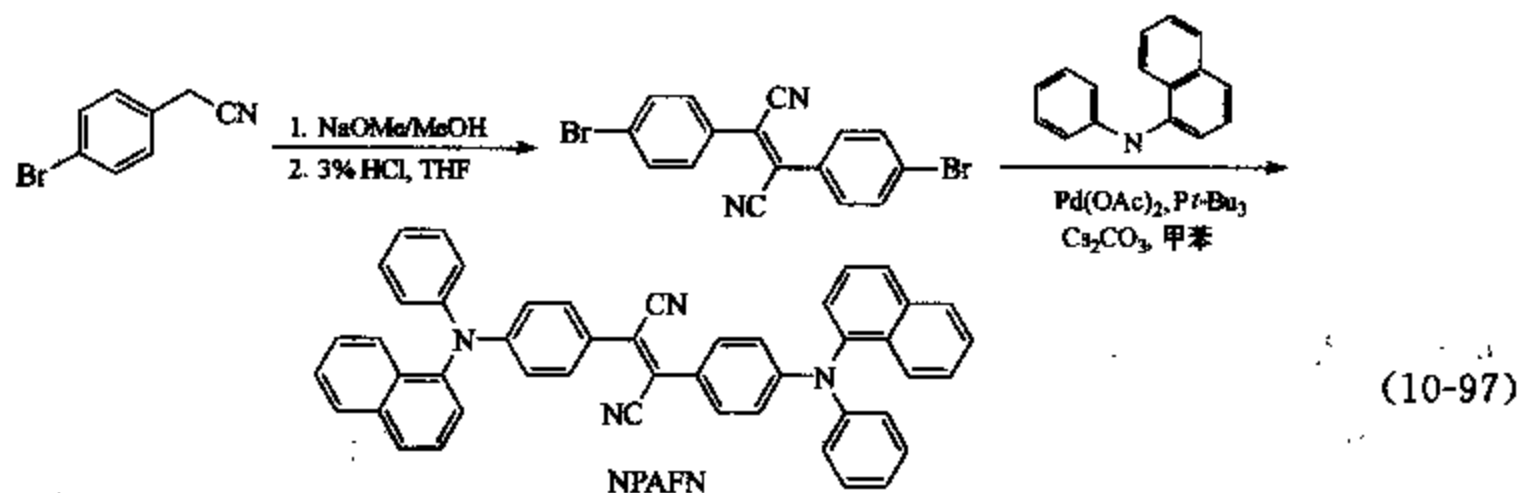


(10-95)

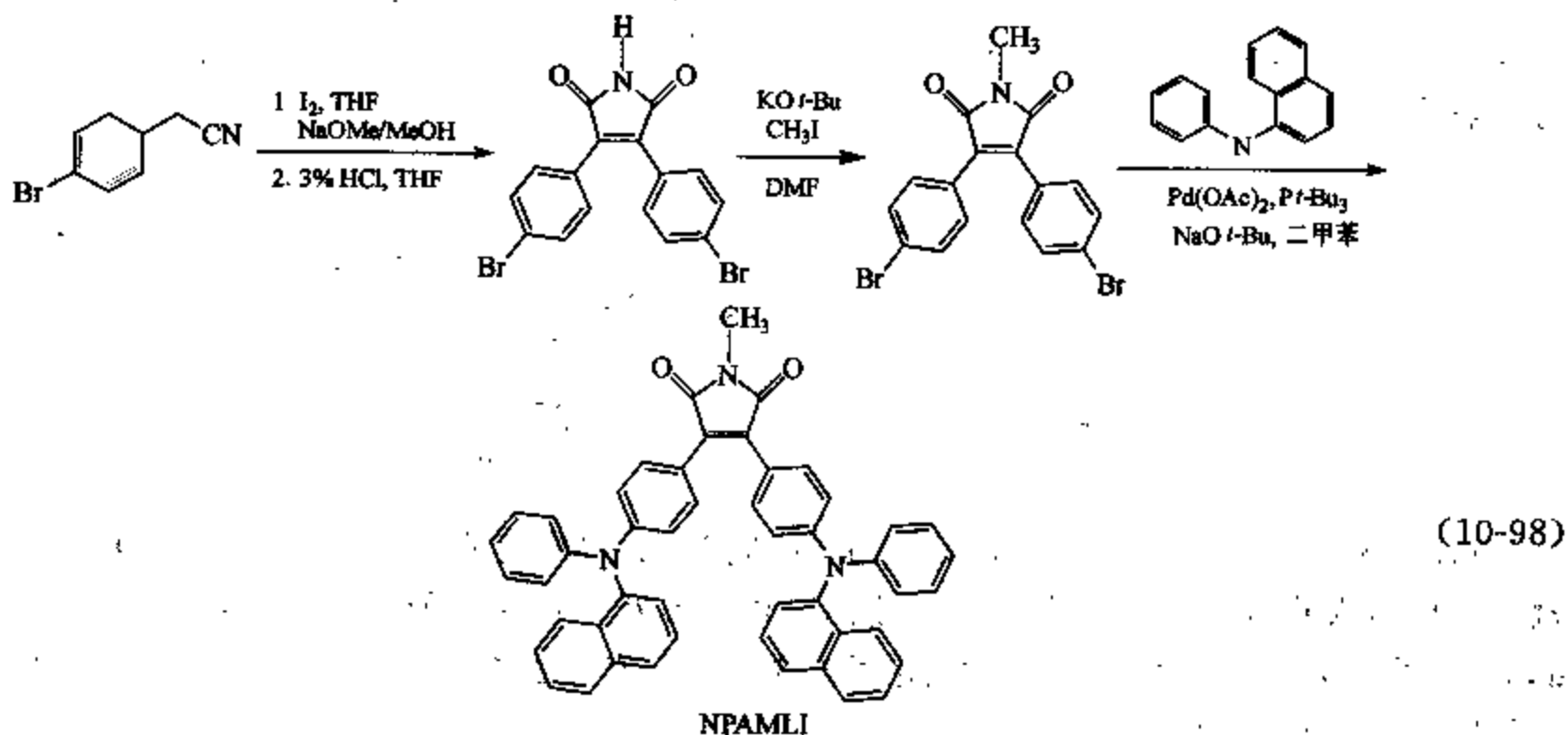
结合多芳香环特性与三芳香氨基的空穴传导特性所形成的苯并酞蒽 (benzo [a] acenanthrylene) 衍生物可以作为单纯的放光层, 其合成的关键步骤在于对酞蒽 (anthraquinone) 的加成及脱水反应, 再用 Pd 催化进行 C—N 键生成反应的同时进行合环反应而得到所需产物<sup>[130]</sup>。



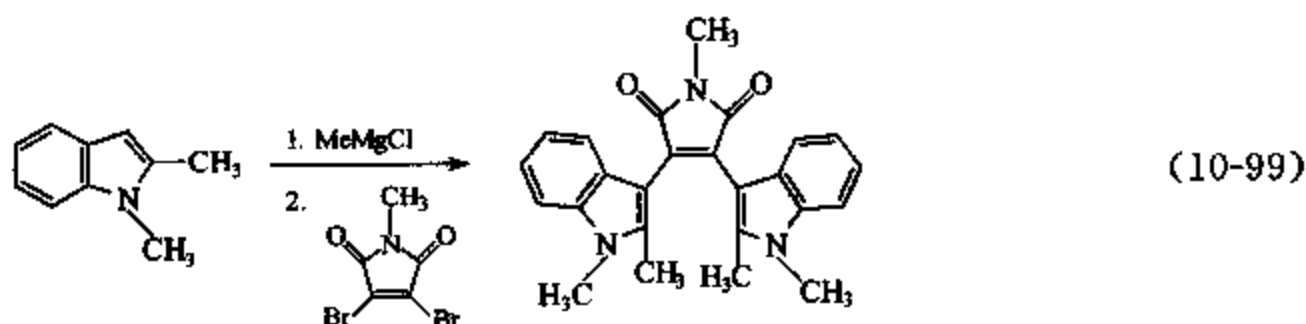
同时在双键上引入两个 CN 基团作为电子受体, 并以三芳香氨基作为电子给予体所生成的 arylamino fumaronitrile, 是相当有应用潜力的红光材料, 其合成方法极为简单, 在碱性条件下将苯乙腈进行双聚化再以 Pd 催化反应引入芳香胺基团<sup>[131]</sup>。



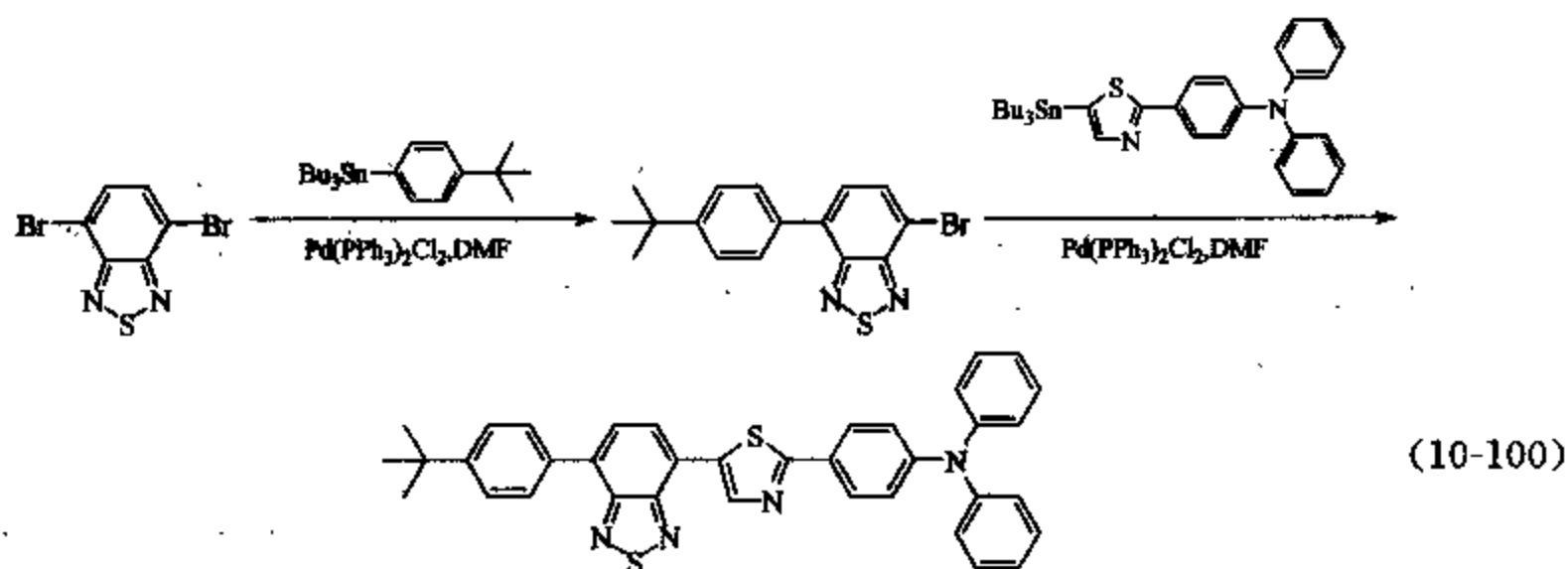
以马来酰亚胺 (maleimide) 作为电子受体结构单元于 2,3 位置引入芳香氨基作为电子给予体可以形成一系列可作为单层放红光的材料。其合成路径是以苯乙腈作为起始物, 在碱性条件下与  $I_2$  的存在进行酰亚胺环的生成, 烷化后再以 Pd 催化进行芳香胺的制备<sup>[132]</sup>。相类似的结构中也可以引入多电子的吲哚环作为电子给予体, 所生成的双吲哚马来酰亚胺 (bisindolylmaleimide) 材料也具有单层放红光的特性<sup>[133]</sup>。





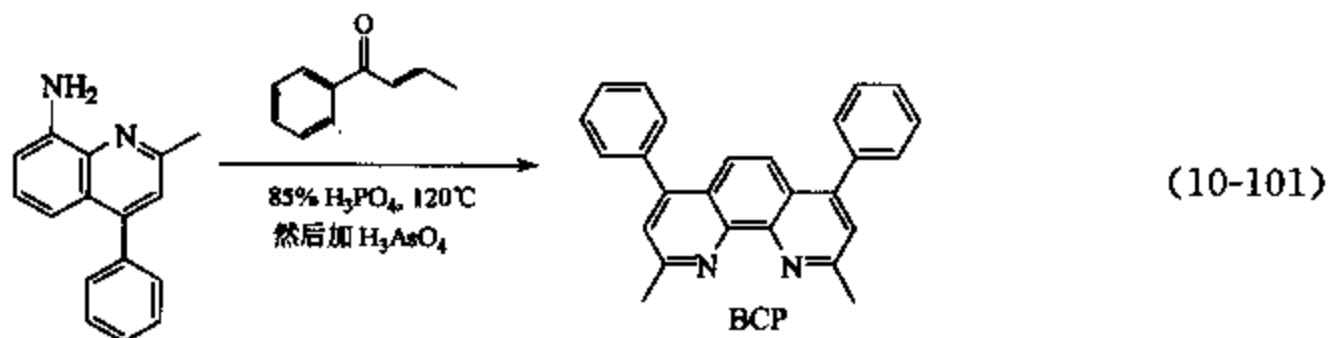


结合苯并噻唑 (benzothiazazole) 的高电子亲和性与噻吩及三芳香胺的多电子特性所形成的 D-A 形式材料, 可作为单纯的放光层, 其合成路径中的关键步骤则为 Pd 催化的 Stille 反应<sup>[134]</sup>。

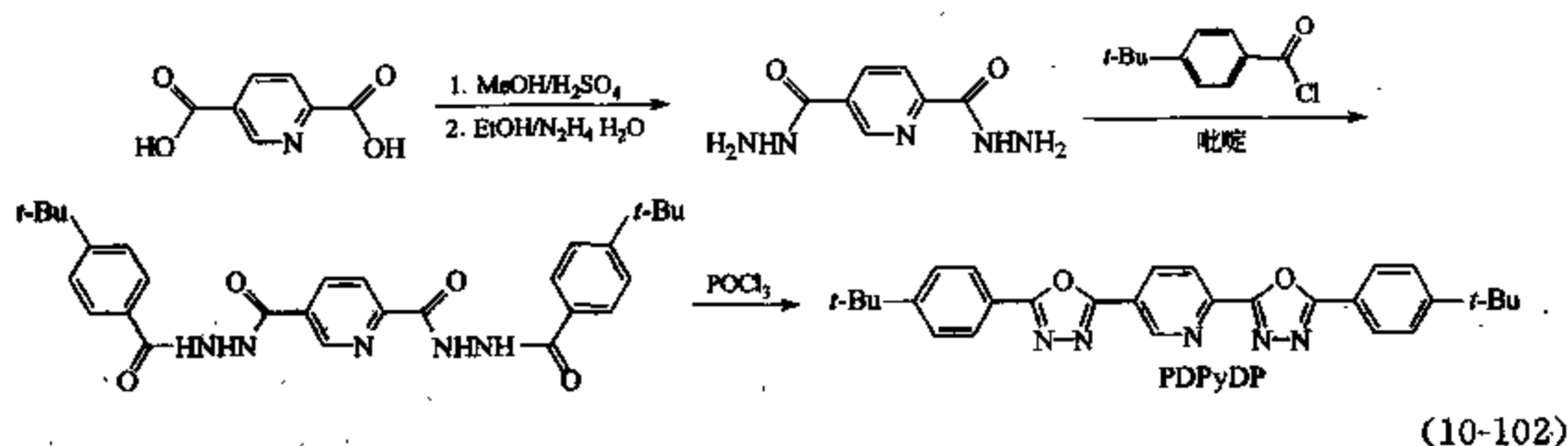


#### 10.4.6 空穴阻挡材料 (hole blocking materials)

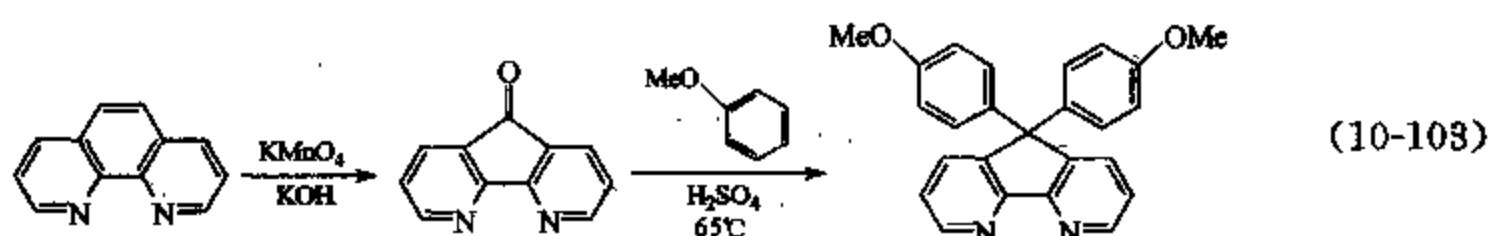
为能有效控制电子空穴对 (exciton) 的结合区域, 在组件结构的设计上常需引入一些特殊的材层以作为携带电荷 (charge carrier) 的阻挡层 (blocking layer), 目前使用较为普遍的材料是空穴阻挡材料。为了能有效地将空穴局限在电子传导材层之前, 空穴阻挡材料须具有较低的 HOMO 能阶, 因此于材料的分子设计之中常须引入具有高电子亲和力的基团, 例如芳香性杂环或以氟来取代氢的有机共轭化合物, 因为引入这些具有电子亲和力基团的同时亦将使分子具有较低的 LUMO 能阶, 因此好的空穴阻挡材料也同时具有好的电子传输及电子注入特性。空穴阻挡材料中以 BCP 的使用最为常见<sup>[135]</sup>, 其合成是以噻啉衍生物与苯基丙烯基酮 (phenyl propenyl ketone) 进行加成后再以  $\text{H}_3\text{AsO}_4$  所促进的合环脱水反应所建构出来的<sup>[136]</sup>。



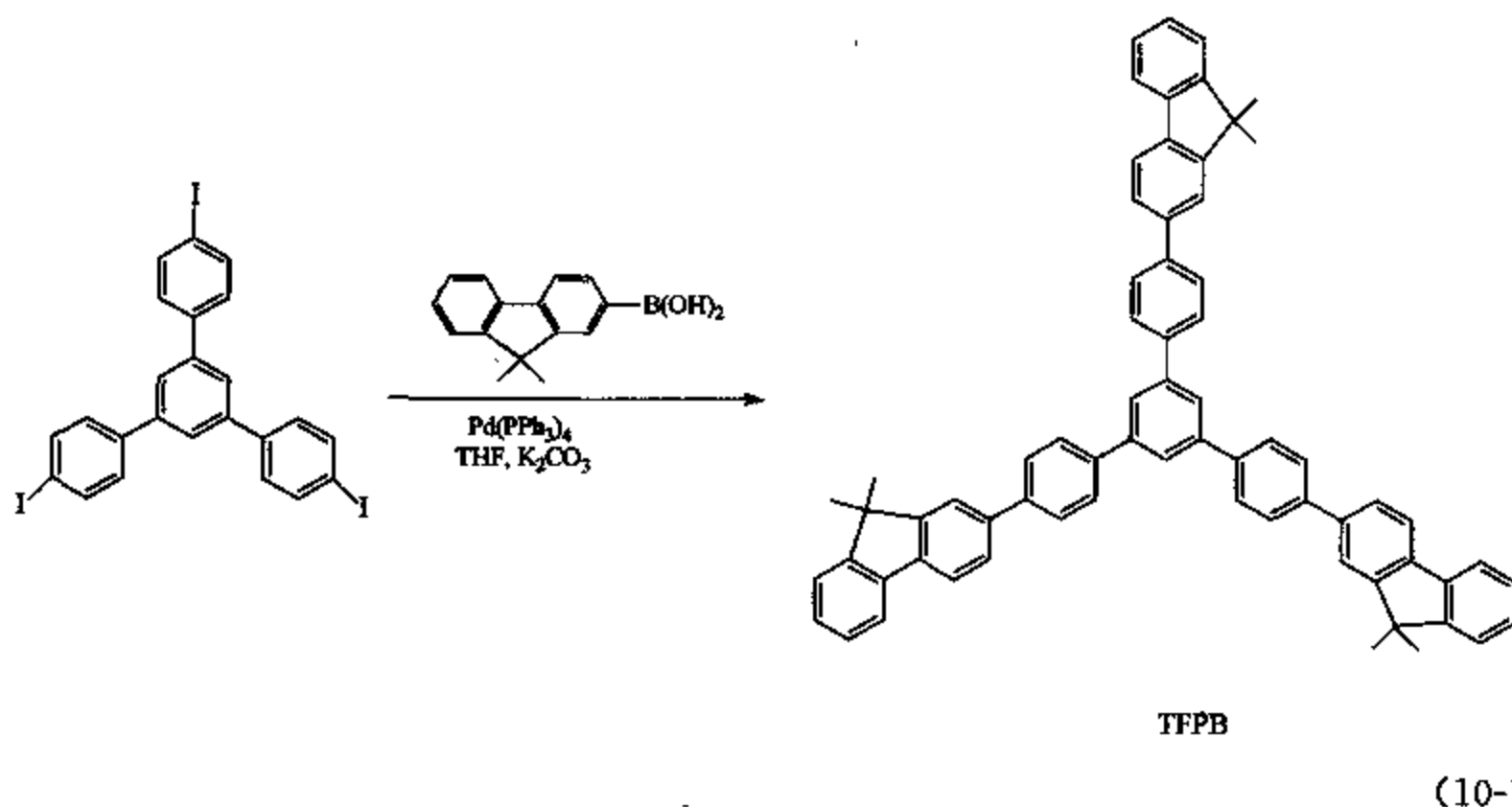
1,3,4-噻二唑 (1,3,4-oxadiazole) 由前所述, 是一种高缺电子的杂环, 在 OLED 中已被广泛地引入共轭体系中以作为 ET 材料, 将其与另一个缺电子结构单元, 如吡啶 (pyridine) 相联结便成为一种有效的空穴阻挡材料; 其合成方法均是典型的官能基间的转换, 最后是以  $\text{POCl}_3$  作为脱水剂环化生成 1,3,4-噻二唑杂环<sup>[137]</sup>。



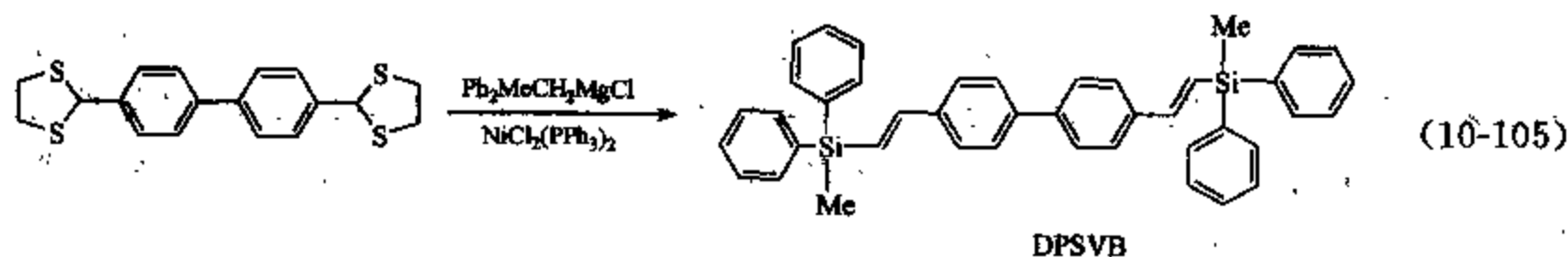
含有共平面的双吡啶衍生物也具有良好的电子传输及空穴阻挡效果<sup>[138]</sup>，其合成方法是利用强酸促进 4,5-二氮杂-9-芴酮 (4,5-diazafluoren-9-one) 与茴香醚衍生物的 Friedel-Craft 反应所达成<sup>[139]</sup>，而起始的 4,5-二氮杂-9-芴酮则是由 1,10-二氮杂菲 (1,10-phenanthroline) 利用  $\text{KMnO}_4$  氧化所制成<sup>[140]</sup>。



较短碳链的共轭化合物也具有作为好的空穴阻挡能力的材料，例如 TFPB，此放射状的分子形状能有效地限制分子共轭性的延伸，使此分子具有较低的 HOMO 能阶，可以作为空穴阻挡材料。其合成是以 Suzuki 反应作为建构 C—C 键的主要工具<sup>[141]</sup>。



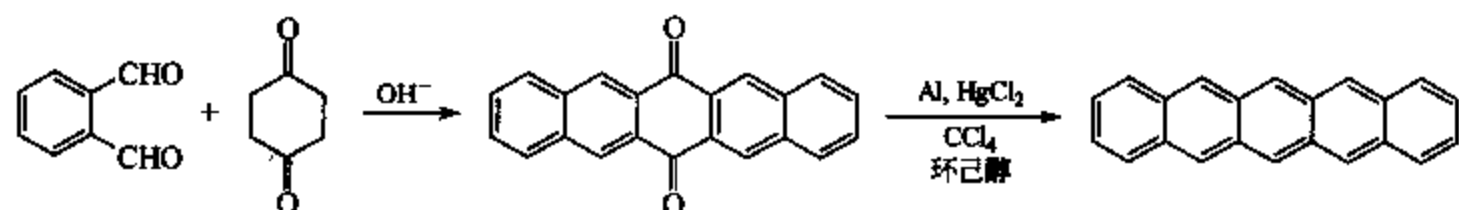
另一个分子设计策略可以  $\sigma$  键作为分子共轭延伸的阻隔单元，例如 DPSVB 便是以硅作为间隔而将分子共轭长度有效地局限在中心共轭单元而成为一个好的空穴阻挡材料<sup>[142]</sup>。其合成是以 Ni 金属试剂催化硫缩醛与含硅的 Grignard 试剂偶合反应直接生成<sup>[143]</sup>。



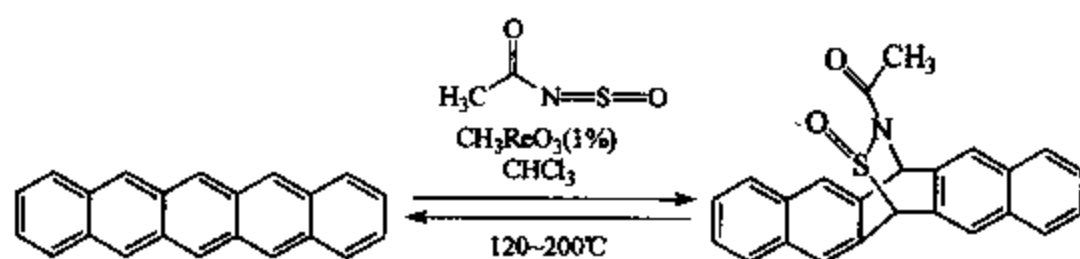
## 10.5 有机薄膜场效晶体管

有机薄膜场效晶体管 (organic field effect transistor, OTFT) 是组成有机电路的重要器件, 随着合成技术的进步, 以及对分子材料性质与结构关联性的更深入了解, 有机场效晶体管材料近年的发展极为迅速, 也为有机合成化学家们开创了另一个新的研究领域<sup>[144]</sup>。为使有机材料具有高载子传递性 (charge carrier mobility), 有机场效晶体管材料的分子设计便必须使最终的材料有规律地分子间排列, 甚至形成晶体结构, 这与 OLED 材料所需的非定形 (amorphous) 形态有着显著的差异<sup>[145]</sup>。

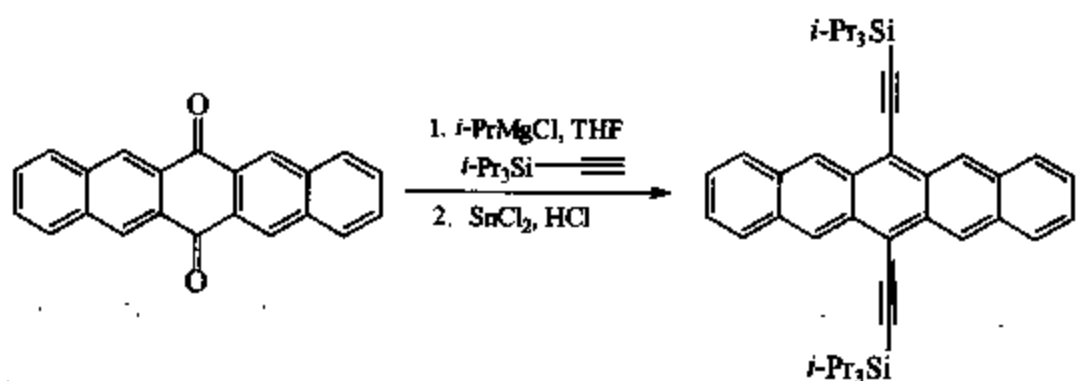
有机晶体材料中以五并苯这种多并苯具有最佳的场效载子传递性, 其相关的研究也较为详细, 后续的相关应用性非常具有潜力。合成五并苯可以利用邻苯二醛与 1,4-环己双酮进行缩合反应合成醌中间体, 再以金属进行还原反应及芳香化成为五并苯<sup>[146]</sup>。五并苯的溶解度不佳, 使得后续的纯化步骤或组装产生困难, 经过精心的设计, 可以将五并苯与  $\text{CH}_3\text{CON}=\text{S}=\text{O}$  形成加成物, 此加成物在高温下可以再度回到五并苯, 可使其纯化及组件制程更为简化<sup>[147]</sup>。另外, 于五并苯的主结构上进行相关衍生也是相当有趣的研究主题, 利用 Grignard 试剂对醌加成, 再进行脱水所得到的含三键硅基的衍生物仍具有相当好的载子传递性<sup>[148]</sup>。



(10-106)

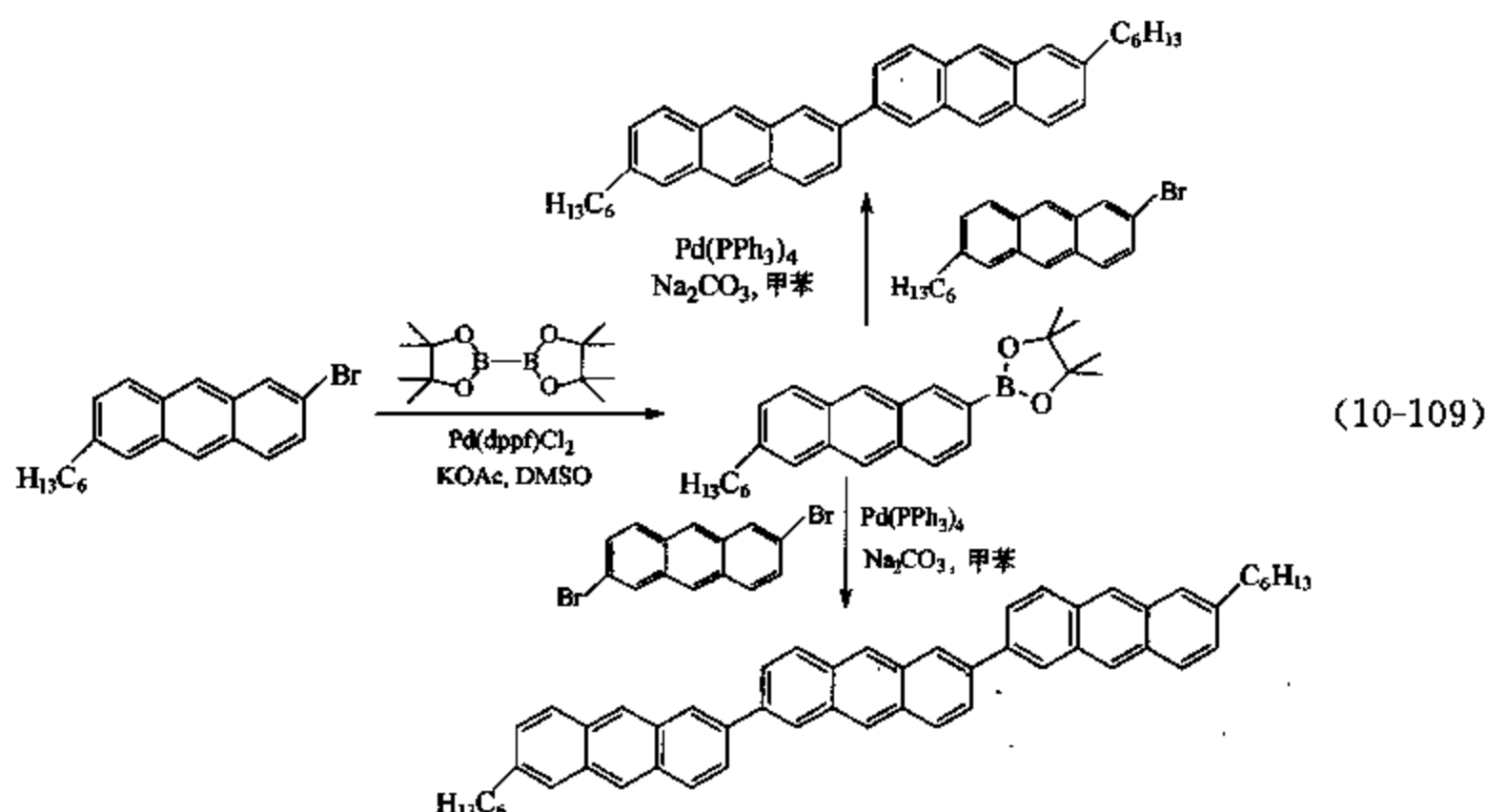


(10-107)

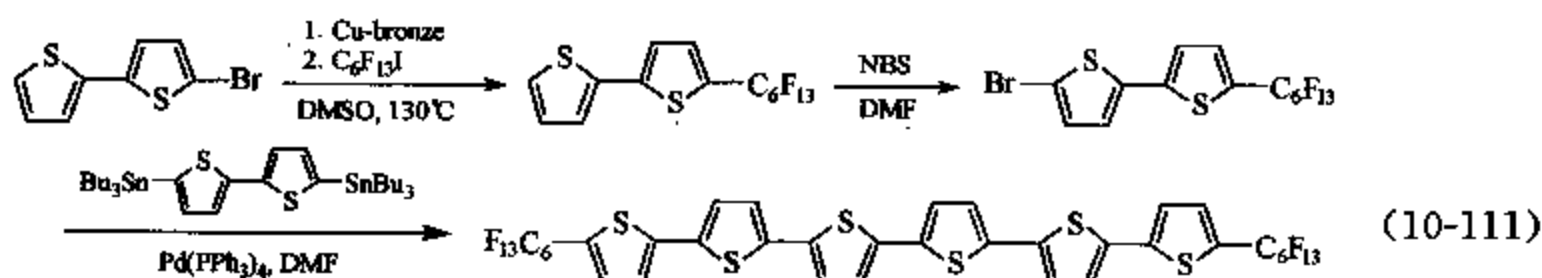
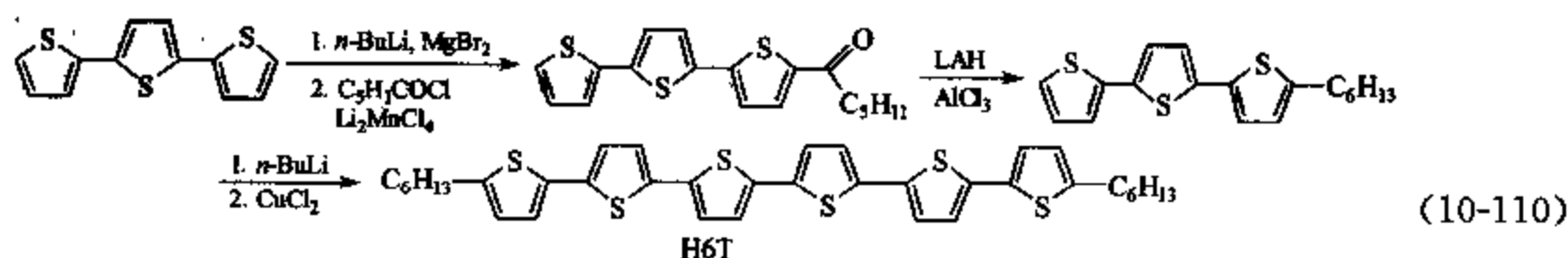


(10-108)

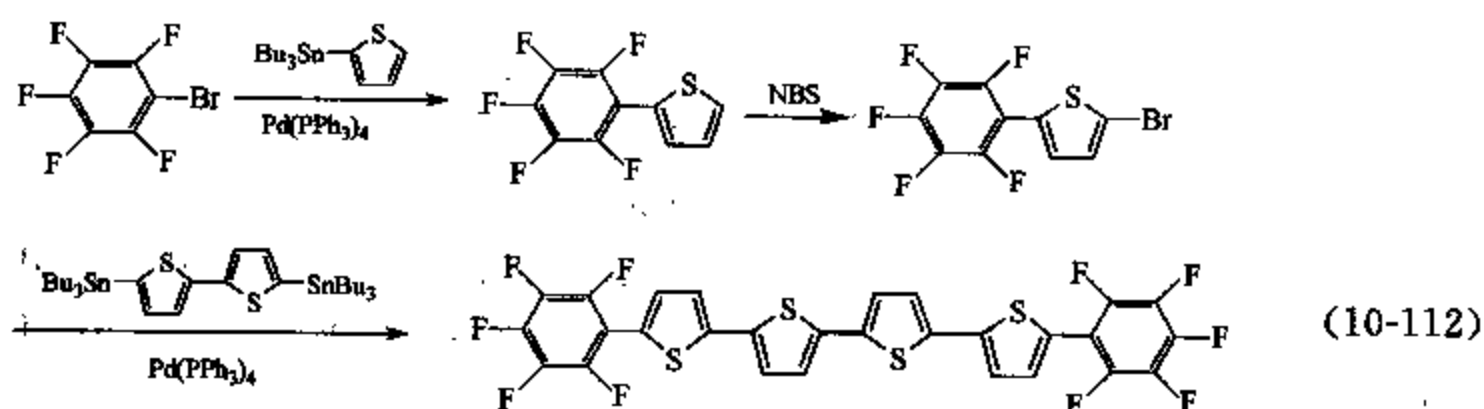
纯的碳氢化合物除了五并苯具有相当好的有机晶体管应用外, 最近也有一些报道是利用蒽作为材料骨架, 为延伸其分子的紧密堆积性, 于蒽的 2,6 位置进行共轭性的延伸具有极佳的效果。除了中心刚性的骨架结构外, 终端基团的长碳链的相互作用也在载子传输性上扮演一些特定的角色, 此化合物的合成关键步骤在于利用 Pd 催化的硼酯化反应及其后续进行共轭性延伸所使用的 Suzuki 偶合反应<sup>[149]</sup>。

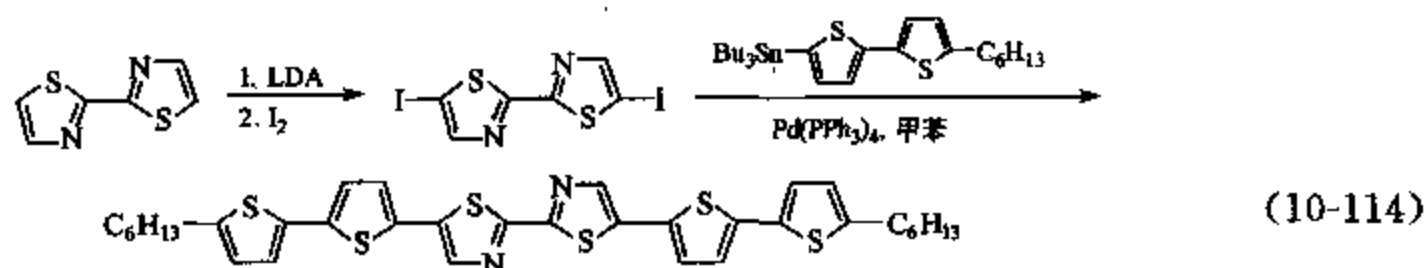
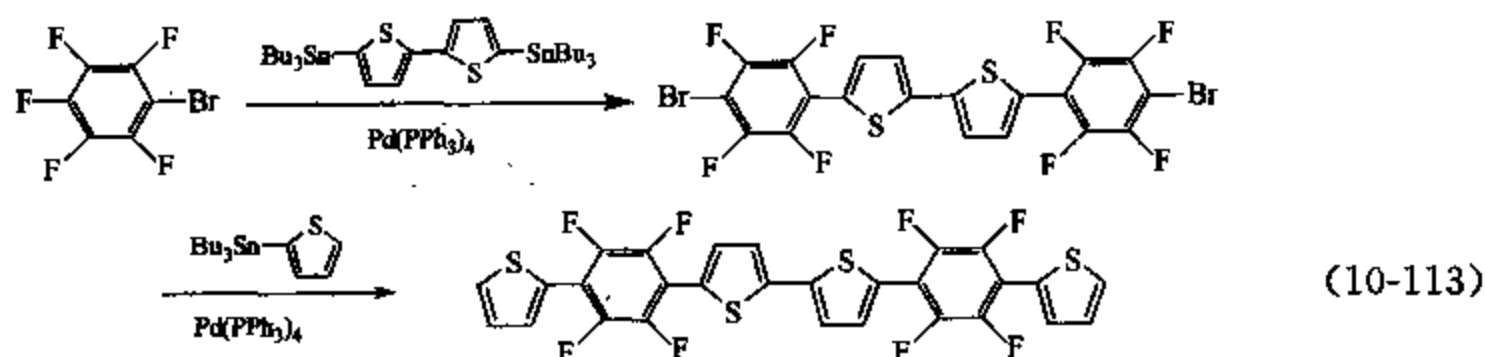


有机晶体管材料中仍以噻吩的寡聚物 (oligothiophene) 及含噻吩的共轭寡聚物的相关场效载子传递性的研究较充实。其中以六噻吩的表现最为突出, 其合成路径的关键步骤在于利用  $\text{CuCl}_2$  所促进的双聚化反应, 末端的  $\text{C}_6\text{H}_{13}$  烷链对载子的传输性也具有非常重要的影响<sup>[150]</sup>。末端的碳氢链也可以改变成为含氟的长链, 所形成的寡聚噻吩 (oligothiophene) 具有较高的热稳定度, 并增加寡聚噻吩的电子亲和力使之成为第一个具有 *n*-type 性质的寡聚噻吩, 其合成的关键在于利用 Stille 偶合反应来进行分子共轭主链的延伸<sup>[151]</sup>。

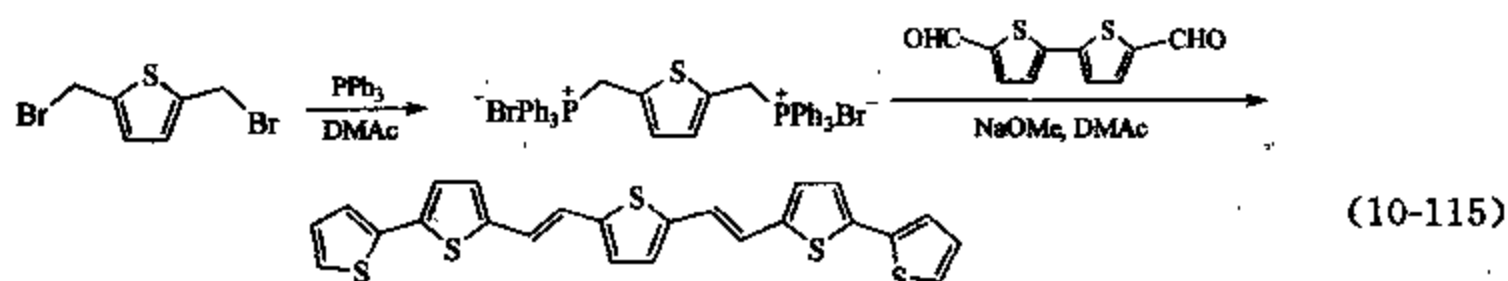


另一类含噻吩结构的有机材料则是企图利用引入不同电子特性的共轭环改变载子的传输特性, 利用 Stille 反应可以将含氟苯环插入共轭链中, 有趣的是, 含氟苯环于分子共轭主链的相对位置对后续的载子传输性有着显著的影响<sup>[152]</sup>。另外也可以将联噻唑 (bithiazole) 引入作为连接双噻吩的中间连接基团<sup>[153]</sup>。

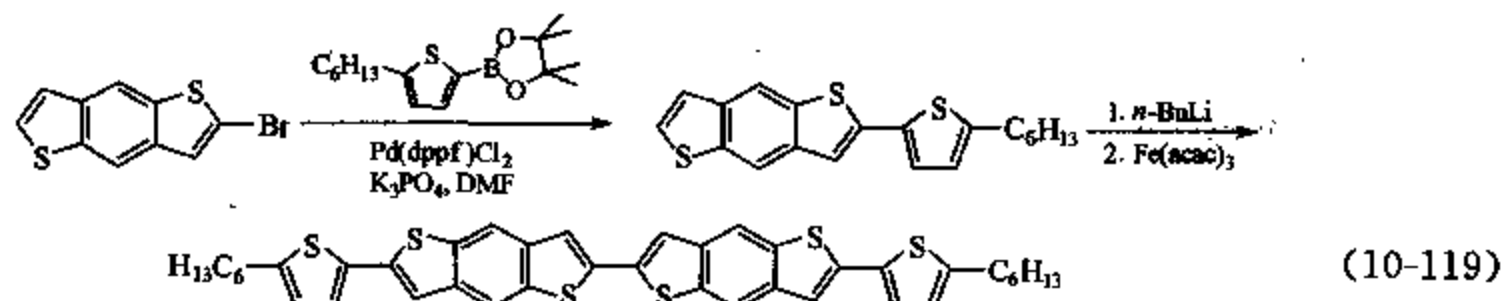
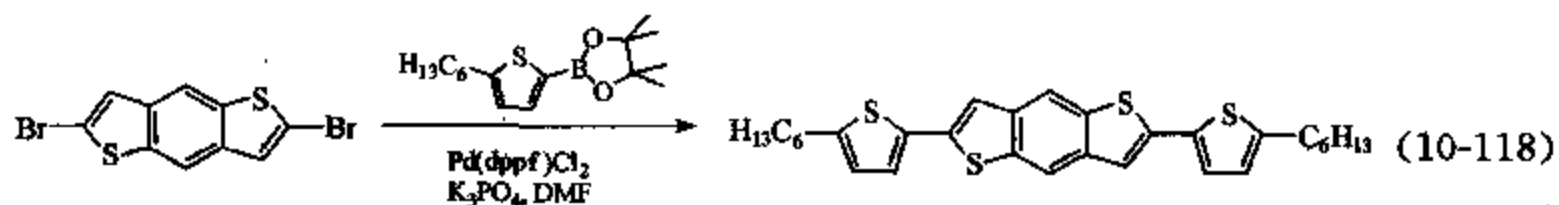
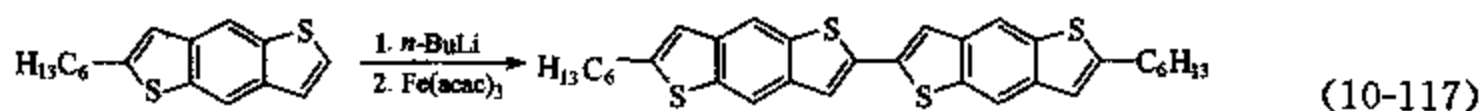
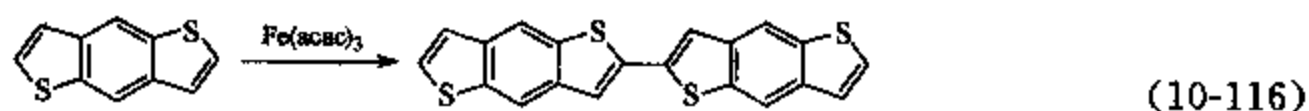




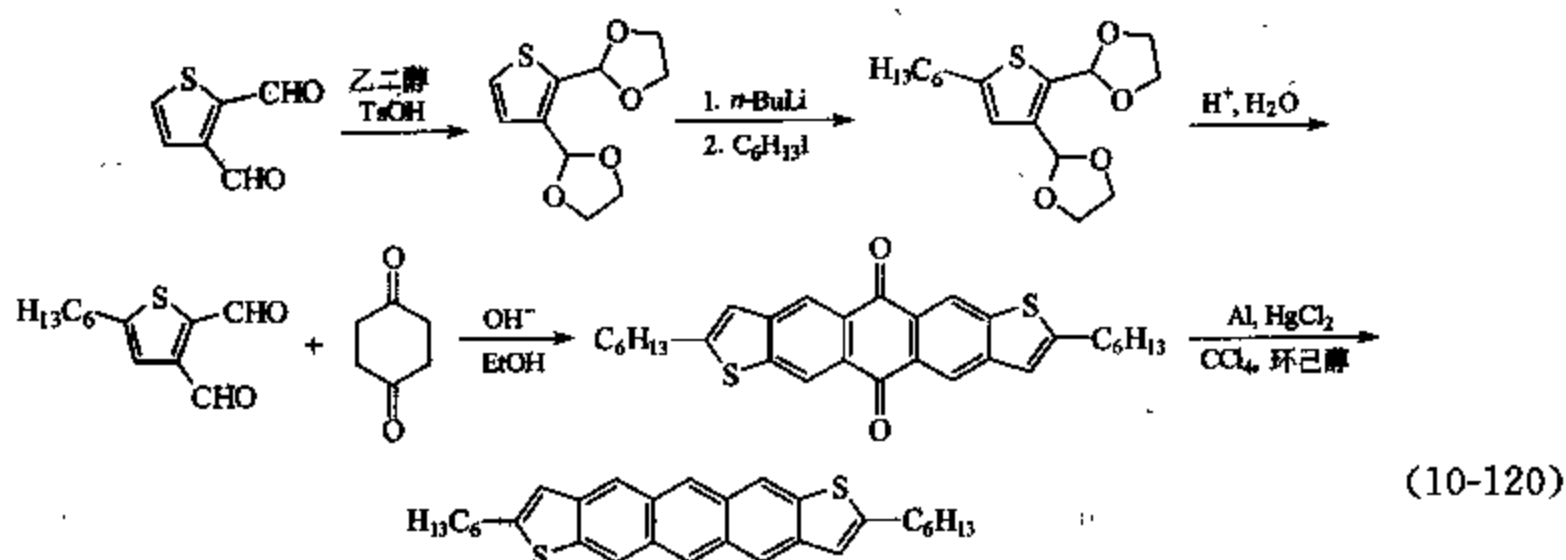
双键也可以成为连接噻吩的结构单元，其合成路径主要是以 Wittig 反应将双键引入以作为分子共轭骨架的单元<sup>[154]</sup>。



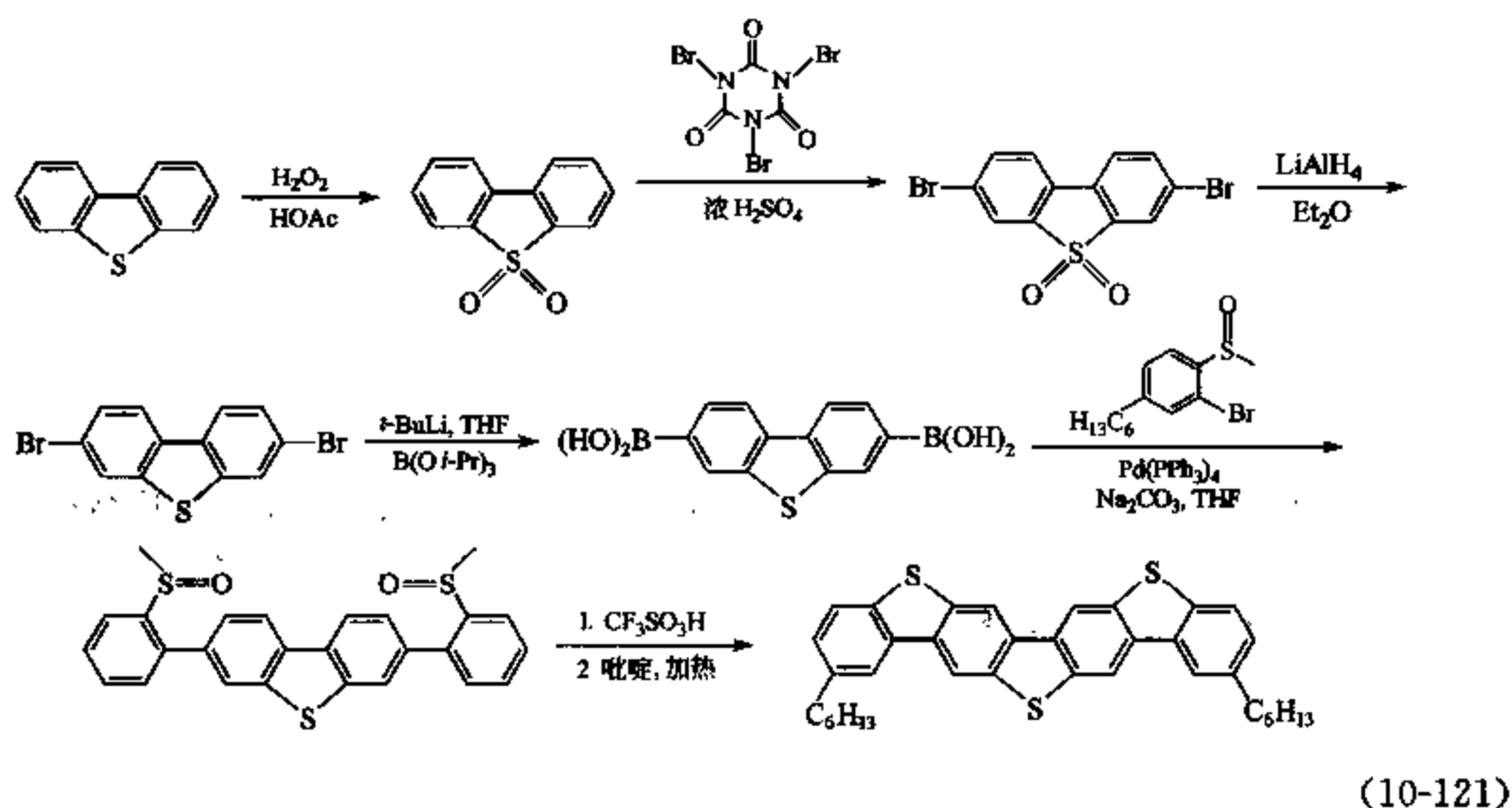
另一种促进分子间相互作用的分子设计是将噻吩与芳香环稠合，形成苯并噻吩类的化合物，如苯并二噻吩 (benzodithiophene)<sup>[155]</sup>，引入长碳链不仅可以增加最终产物的溶解度，有助于材料的纯化，以苯并二噻吩为核心所形成的分子材料。这些化合物的合成仍仰赖钯所催化的 Suzuki 反应，或金属试剂所促进的双聚化反应作为延伸分子共轭性的主要合成工具<sup>[156]</sup>。



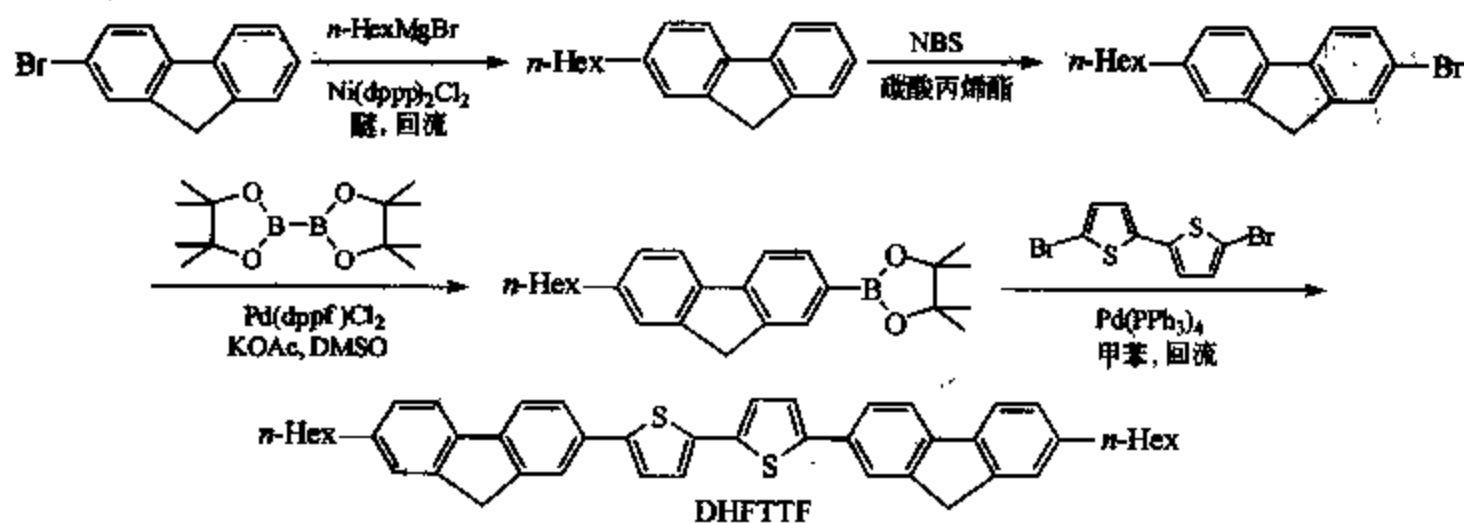
可以利用合成的方法将噻吩嵌入多并苯的结构中，使分子成为一完全共平面结构，以增加分子堆积时的规律性，增加材料的载子传输性，例如 anthradithiophene，其合成方法是仿效五并苯的合成，将含有双醛基的噻吩与 1,4-环己双酮进行缩合，再以 Al/HgCl<sub>2</sub> 进行还原与芳香化反应而制得<sup>[157]</sup>。



利用酸性条件下所促进的合环反应，可以将硫原子引入成为相邻苯环的连接基团，生成二苯并噻吩 (dibenzothiophene)，使分子成为一全共平面结构，所生成的材料也具有载子传输性。其合成方法是利用氧化先将硫原子进行保护后再进行后续的衍生化步骤，C—C 键的生成也是利用 Suzuki 反应所达成<sup>[158]</sup>。

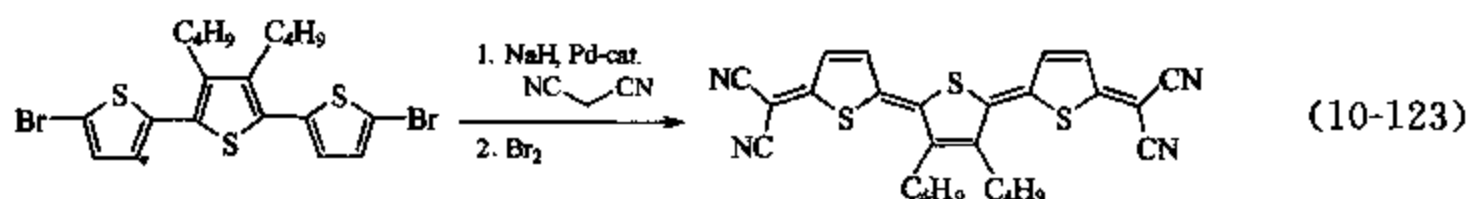


为使分子间的排列更具有规律性，用以提升载子的传输性，可于分子骨架中引入共平面结构单元，例如利用 Suzuki 反应将茚基 (fluorene) 引入成为分子的共轭骨架单元，使得所生成的材料具有极佳的载子传输特性<sup>[159]</sup>。

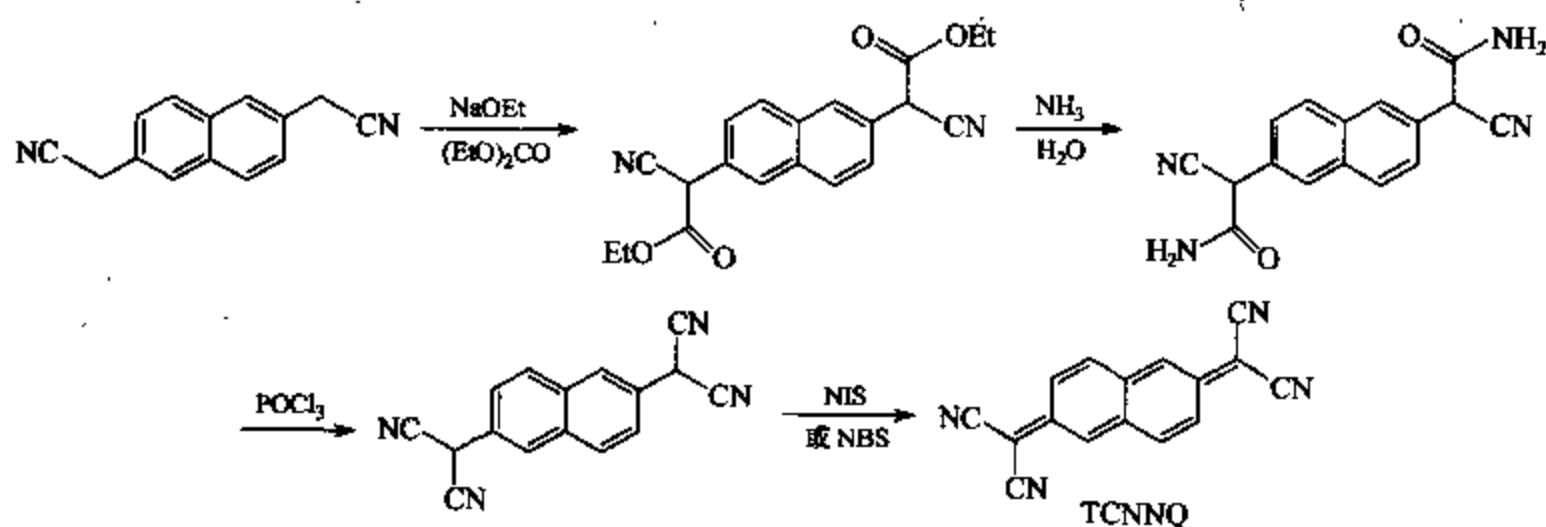


寡噻吩共轭性化合物一般认为氧化后会形成一全共平面的醌型 (quinonoid) 结构，若

在噻吩共轭骨架的末端引入丙二腈作为拉电子基团, 并直接以  $\text{Br}_2$  进行氧化后所得到的全共平面醌型分子化合物, 其中因为引入高电子亲和力的基团, 使得原先只具有  $p$ -通道载子传输性 ( $p$ -channel carrier mobility) 的噻吩骨架改变性质进而具有特殊的  $n$ -通道载子传输性 ( $n$ -channel carrier mobility) 特性<sup>[160]</sup>。

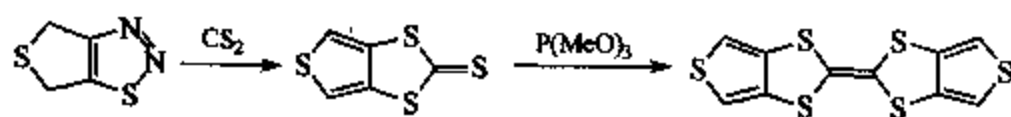


类似醌型的材料, 如 TCNNQ (11,11,12,12-tetracyanonaphtho-2,6-quinodimethane) 也具有共平面分子特性, 结晶性相当高, 其载子传输率也相当不错<sup>[161]</sup>。其合成方法较为传统, 主要在于羧酸基团的官能基转换, 最后的氧化步骤则是利用 NIS、NBS 等试剂达成<sup>[162]</sup>。



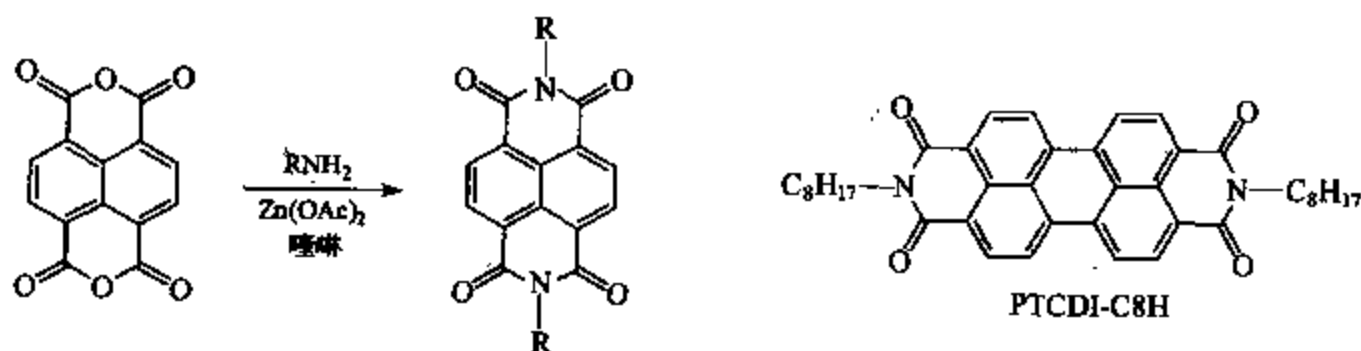
(10-124)

另外, 利用四硫富瓦烯 (tetrathiafulvalene) 的多电子特性再结合噻吩结构所生成的 DT-TTF 结晶性材料也具有相当优良的载子传输率<sup>[163]</sup>, 其合成路径的关键在于反应最终步骤是以  $\text{P}(\text{OCH}_3)_3$  促进的双聚化反应<sup>[164]</sup>。



(10-125)

利用萘酚与二萘嵌苯 (perylene) (PTCDI- $\text{C}_8\text{H}$ ) 的四羧基二酰亚胺 (tetracarboxylic diimide) 衍生物分子所具有的共平面特性与二酰亚胺的拉电子特性<sup>[165]</sup>, 此类分子材料具有特殊的电子载子传输率, 是一系列相当好的  $n$ -通道晶体管材料, 其合成方法多从其四羧基酸酐与相关的伯胺直接反应而成<sup>[166]</sup>, 如同许多晶体管材料, 其长碳链的特性对其载子传输性有着极为显著的影响。



## 参 考 文 献

- 1 Shirakawa H. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 2574
- 2 MacDiarmid A G. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 2581
- 3 Heeger A J. *Angew Chem Int Ed*, 2001, 40: 2591
- 4 Müllen K, Wegner G Eds. *Electronic Materials; The Oligomer Approach*. Weinheim: Wiley-VCH, 1998
- 5 Schumm J S, Pearson D L, Tour J M. *Angew Chem Int Ed*, 1994, 33: 1360
- 6 Kittel C. *Introduction to Solid State Physics*. 7<sup>th</sup> Ed. Wiley, 1996
- 7 Tour J M. *Molecular Electronics*. New Jersey: World Scientific, 2003
- 8 Diederich F, Stang P Eds. *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*. Wiley-VCH, 1998
- 9 Ramachandran G K, Hopson T J, Rawlett A M, Nagahara L A, Primak A, Lindsay S M. *Science*, 2003, 300: 1413
- 10 Fan F R F, Lai R Y, Cornil J, Karzazi Y, Bredas J L, Cai L, Cheng L, Yao Y, Price D W, Jr Dirk S M, Tour J M, Bard A J. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 2568
- 11 Kuhn R. *Angew Chem*, 1937, 50: 703; Snyder R, Arvidson E, Foote C, Harrigon L, Christensen R L. *J Am Chem Soc*, 1985, 107: 4117
- 12 Bohlmann F, Mannhardt H. *Chem Ber*, 1956, 89: 1307
- 13 Stille J K. *Angew Chem Int Ed*, 1986, 25: 208
- 14 Heimann P B, Kleimann J, Salensky N M. *Carbon*, 1984, 22: 147; *Nature*, 1983, 306: 164
- 15 Kudryavstev Yu P, Evsyukov S, E, Babaev V G, Guseva M B, Khvistov V V, Krechko L M. *Carbon*, 1992, 30: 213
- 16 Glaser C. *Ann*, 1870, 154: 137
- 17 Eastmond R, Walten D R M. *Tetrahedron*, 1972, 28: 4591
- 18 Heitz W, Ulrich R. *Makromol Chem*, 1966, 98: 29
- 19 Kern W, Seibel M, Wirth H O. *Makromol Chem*, 1959, 29: 164
- 20 Liess P, Hensel V, Schluetter A D. *Ann*, 1996: 1037
- 21 Keegstra M A, De Feyter S, De Schryver F C, Müllen K. *Angew Chem Int Ed*, 1996, 35: 774
- 22 Krevenschmidt M, Baumgarten M, Tyutyulkov N, Müllen K. *Angew Chem Int Ed*, 1994, 33: 1957
- 23 Quante H, Müllen K. *Angew Chem Int Ed*, 1995, 34: 1323; Holtrup K, Mueller G, Quante H, De Feyter S, De Schryver F, Müllen K. *Chem Eur J*, 1997, 3: 219
- 24 Bohnen A, Koch K H, Luettker W, Müllen K. *Angew Chem Int Ed*, 1990, 29: 525; Koch K H, Müllen K. *Chem Ber*, 1991, 124: 2091
- 25 Luo J, Hart H. *J Org Chem*, 1987, 52: 4833
- 26 Bailey W J, Liao C W. *J Am Chem Soc*, 1954, 77: 992
- 27 Duong H M, Bendikov M, Steiger D, Zhang Q, Sonmez G, Yamada J, Wudl F. *Org Lett*, 2003, 5: 4433
- 28 Takahashi T, Kitamura M, Shen B, Nakajima K. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 12876
- 29 Schenck R, Gregorius H, Müllen K. *Adv Mater*, 1991, 3: 492
- 30 Stahlmach U, Kolshorn H, Brehm I, Meier H. *Ann*, 1996, 1449
- 31 Bao Z, Chan W K, Yu L. *J Am Chem Soc*, 1995, 117: 12426
- 32 Meier H. *Angew Chem Int Ed*, 1992, 31: 1399; Meier H, Müllen K. *Angew Chem Int Ed*, 1995 34: 1437
- 33 Grubbs R H, Kratz D. *Chem Ber*, 1993, 126: 149
- 34 Wong M S, Nicoud J F. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 6113
- 35 Yamaguchi S, Tamao K. *J Chem Soc Dalton Trans*, 1998, 3693
- 36 Delabouglise D, Hmyene M, Horowitz G, Yassar A, Garnier F. *Adv Mater*, 1992, 4: 107
- 37 Izumi T, Kobashi S, Takimiya K, Aso Y, Otsubo T. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 5286
- 38 Yang J, Gitlin I, Krishnamurthy V M, Vazquez J A, Costello C E, Whitesides G M. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 12392
- 39 Parakash J P, Cava M P. *Tetrahedron*, 1995, 51: 2229
- 40 Bäuerle P, Fischer T, Bidlingmaier B, Stabel A, Rabe J P. *Angew Chem Int Ed*, 1995, 34: 303



- 41 Herrema J K, Wiledemann H, van Bolhuis F, Hadziioannou G. *Synth Met*, 1993, 60, 239
- 42 Barbarella G, Zambianchi M, DiToro R, Colonna M, Antolini L, Bongini A. *Adv Mater*, 1996, 8, 327
- 43 Gronowitz S, Peters P. *Heterocycles*, 1990, 30, 645
- 44 ten Hoeve W, Wynberg H, Havinga E E, Meijer E W. *J Am Chem Soc*, 1991, 113, 5887
- 45 Nakayama J, Murabayashi S, Hoshino M. *Heterocycles*, 1987, 26, 2599
- 46 Perrine D M, Kagan J. *Heterocycles*, 1986, 24, 365
- 47 Heaney H, Ahn J S. In: Katritzky A R, Rees C W, Scriven E F V Eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*. Oxford: Pergamon, 1996. 206
- 48 Saadeh H, Goodson T, Yu L. *Macromolecules*, 1997, 30, 4608
- 49 Zhang L Z, Chen C W, Lee C F, Wu C C, Luh T Y. *Chem Commun*, 2002, 2336
- 50 Hou X L, Cheung H Y, Hon T Y, Kwan P L, Lo T H, Tong S Y, Wong H N C. *Tetrahedron*, 1998, 54, 1955
- 51 Pelter A, Rowlands M, Jenkins I H. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28, 5213
- 52 Lee C F, Yang L M, Hwu T Y, Feng A H, Tseng J C, Luh T Y. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 4992
- 53 Lee C F, Liu C Y, Song H C, Luo S J, Tseng J C, Tso H H, Luh T Y. *Chem Commun*, 2002, 2824
- 54 Liu C Y, Luh T Y. *Org Lett*, 2002, 4, 4305
- 55 Fave C, Cho T Y, Hissler M, Chen C W, Luh T Y, Wu C C, Réau, R. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 9254
- 56 (a) Belfield K D, Schafer K J, Mourad W, Reinhardt B A. *J Org Chem*, 2000, 65, 4475 (b) Goodbrand H B, Hu N X, *J Org Chem*, 1999, 64, 670 (c) Goodbrand H B, Hu N X. *J Org Chem*, 1999, 64, 670
- 57 Hu N X, Xie S, Popovic Z D, Ong B, Hor A M. *Synth Met*, 2000, 111~112, 421
- 58 (a) Antilla J C, Klapars A, Buchwald S L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124, 11684. (b) Kwong F Y, Klapars A, Buchwald S L. *Org Lett*, 2002, 4, 581
- 59 (a) Hartwig J F. *Acc Chem Res*, 1998, 31, 852 (b) Hartwig J F. *Synlett*, 1997, 329 (c) Yang B H, Buchwald S L. *J Organomet. Chem*, 1999, 576, 125 (d) Buchwald S L. *Acc Chem Res*, 1998, 31, 805
- 60 Yamamoto T, Nishiyama M, Koie Y. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 2367
- 61 (a) Salbeck J, Weissörtel F, Yu N, Bauer J. *Bestgen Synth Met*, 1997, 91, 209 (b) Spreitzer H, Kreuder W, Becker H, Neumann U. *Ger Offen*, 1973, 8860; 1999
- 62 Kimura M, Inoue S I, Shimada K, Tokito S, Noda K, Taga Y, Sawaki Y. *Chem Lett*, 2000, 29, 192
- 63 (a) Shirota Y. *J Chem Mater*, 2000, 10, 1 (b) Shirota Y, Kobata T, Noma N. *Chem Lett*, 1989, 7, 1145
- 64 Wong K T, Hung T S, Kao S C, Chou C H, Su Y O. *Chem Commun*, 2001, 1628
- 65 Thomas K R J, Lin J T, Tao Y T, Ko C W. *Adv Mater*, 2000, 12, 1949 (b) Thomas K R J, Lin, J T, Tao Y T, Ko C W. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 9404
- 66 Tokito S, Iijima T, Suzuri Y, Kita H, Tsuzuki T, Sato F. *Appl Phys Lett*, 2003, 83, 569
- 67 Wu I Y, Lin J T, Tao Y T, Balasubramaniam E. *Adv Mater*, 2000, 12, 668
- 68 (a) Noda T, Imae I, Noma N, Shirota Y. *Adv Mater*, 1997, 9, 239 (b) Noda T, Ogawa H, Noma N, Shirota, Y. *J Mater Chem*, 1999, 9, 2177
- 69 Ego C, Grimsdale A C, Uckert F Yu G, Srdanov G, Müllen K. *Adv Mater*, 2002, 14, 809
- 70 Mi B X, Wang P F, Liu M W, Kwong H L, Wong N B, Lee C S, Lee S T. *Chem Mater*, 2003, 15, 3148
- 71 Wu C C, Hung W Y, Liu T L, Zhang L Z, Luh T Y. *Appl Phys Lett*, 2003, 93, 5465
- 72 (a) Doroshenko A O, Posokhov E A, Verezhbova A A, Pityagina L M. *J Phys Org Chem*, 2000, 13, 253 (b) Cha S W, Jin J L. *J Mater Chem*, 2003, 13, 479 (c) Park Y D, Kim J J, Chung H A, Kweon D H, Cho S D, Lee S G, Yoon Y J. *Synthesis*, 2003, 4, 560 (d) Huisgen R, Sauer J, Sturm H. *J Angew Chem*, 1958, 70, 272
- 73 Chien Y Y, Wong K T, Chou P T, Cheng Y M. *Chem Commun*, 2002, 2874
- 74 Tanaka H, Tokito S, Taga Y, Okada A. *J Mater Chem*, 1998, 8, 1999
- 75 Yu L S, Chen S A. *Adv Mater*, 2004, 16, 744
- 76 Wong K T, Hung T S, Lin Y, Wu C C, Lee G H, Peng S M, Chou C H, Su Y O. *Org Lett*, 2002, 4, 513
- 77 Gampper R, Mair H J, Polborn K. *Synthesis*, 1997, 696
- 78 Fink R, Heischkel Y, Thelakkat M, Schmidt H W. *Chem Mater*, 1998, 10, 3620

- 79 Wortmann R, Glania C, Kraemer P, Matschiner R, Wolff J J. *Chem Euro J*, 1997, 3: 1765
- 80 Pang J, Tao Y, Freiberg S, Yang X P, D' Iorio M, Wang S. *J Mater Chem*, 2002, 12: 206
- 81 Tamao K, Uchida M, Izumizawa T, Furukawa K, Yamaguchi S. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 11974
- 82 Murata H, Kafafi Z H. *Appl Phys Lett*, 2002, 80: 189
- 83 Yamaguchi S, Endo T, Uchida M, Izumizawa T, Furukawa K, Tamao K. *Chem Eur J*, 2000, 6: 1683
- 84 Yamaguchi S, Xu C, Tamao K. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 13662
- 85 (a) Noda T, Shirota Y. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 9714 (b) Branger C, Lequan M, Lequan R M, Barzoukas M, Fort A. *J Mater Chem*, 1996, 6: 555
- 86 Heidenhain S B, Sakamoto Y, Suzuki T, Miura A, Fujikawa H, Mori T, Tokito S, Taga Y. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 10240
- 87 (a) Barbarella G, Favaretto L, Sotgiu G, Zambianchi M, Bongini A, Arbizzani C, Mastragostino M, Anni M, Gigli G, Cingolani R. *J Amer Chem Soc*, 2000, 122: 11971 (b) Barbarella G, Favaretto L, Sotgiu G, Zambianchi M, Antolini L, Pudova O, Bongini A. *J Org Chem*, 1998, 63: 5497
- 88 Lu P, Hong H, Cai G, Djurovich P, Weber W P, Thompson M E. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 7480
- 89 Wu C C, Liu T L, Hung W Y, Lin Y T, Wong K T, Chen R T, Chen Y M, Chien Y Y. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 3710
- 90 Wong K T, Chien Y Y, Chen R T, Wang C F, Lin Y T, Chiang H H, Hsieh P Y, Wu C C, Chou C H, Su Y O, Lee G H, Peng S M. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11576
- 91 Shih H T, Lin C H, Shih H H, Cheng C H. *Adv Mater*, 2002, 14: 1409
- 92 Shih H T, Shih H H, Cheng C H. *Org Lett*, 2001, 3: 811
- 93 Wu R, Schumm J S, Pearson D L, Tour J M. *J Org Chem*, 1996, 61: 6906
- 94 Spehr T, Pudzich R, Fuhrmann T, Salbeck J. *Org Elec*, 2003, 4: 61
- 95 Wong K T, Chien Y Y, Chen R T, et al. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 11576
- 96 Wu C C, Lin Y T, Chiang H H, et al. *Appl Phys Lett*, 2002, 81: 577
- 97 Shen W J, Dodda R, Wu C C, et al. *Chem Mater*, 2004, 16: 930
- 98 Kim Y H, Shin D C, Kim S H, et al. *Adv Mater*, 2001, 13: 1690
- 99 Shi J, Tang C W. *Appl Phys Lett*, 2002, 80: 3201
- 100 Danel K, Huang T H, Lin J T, Tao Y T, Chuen C H. *Chem Mater*, 2002, 14: 3860
- 101 Tokailin H, Matsuura M, Higashi H, Hosokawa C, Kusumoto T. *Proceed SPIE*, 1993, 1910: 38
- 102 (a) Gao Z, Lee C S, Bello I, et al. *Appl Phys Lett*, 1999, 74: 865 (b) Chen R M, Chien K M, Wong K T, et al. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 11321
- 103 Chen C T, Chiang C L, Lin Y C, et al. *Org Lett*, 2003, 5: 1261
- 104 Chan L H, Yeh H C, Chen C T. *Adv Mater*, 2001, 13: 1637
- 105 Chen C H, Tang C W. *Appl Phys Lett*, 2001, 79: 3711
- 106 Chen C H, Tang C W, Shi J, Klubek K P. *US Patent No 6 020 078*, 2000
- 107 Swanson S A, Wallraff G M, Chen J P, Zhang W, Bozano L D, Carter K R, Salem J R, Villa R, Scott J C. *Chem Mater*, 2003, 15: 2305
- 108 You Y, He Y, Burrows P E, Forrest S R, Petasis N A, Thompson M E. *Adv Mater*, 2000, 12: 1678
- 109 Yanai H, Yoshizawa D, Tanaka S, Fukuda T, Akazome M, Ogura K. *Chem Lett*, 2000, 29: 238
- 110 Stengel-Rutkowski B, Boehmer M. *Euro Coat J*, 2002, 11: 40
- 111 Liu P, Chang C P, Tian H. *Procee SPIE*, 2002, 4464: 299
- 112 Tao Y T, Balasubramaniam E, Danel A, Jarosz B, Tomasik P. *Appl Phys Lett*, 2000, 77: 1575
- 113 Yu M X, Duan J P, Lin C H, Cheng C H, Tao Y T. *Chem Mater*, 2002, 14: 3958
- 114 Kimura M, Inoue S I, Shimada K, Tokito S, Noda K, Taga Y, Sawaki Y. *Chem Lett*, 2000, 29: 192
- 115 Tokito S, Noda K, Fujikawa H, Taga Y, Kimura M, Shimada K, Sawaki Y. *Appl Phys Lett*, 2000, 77: 160
- 116 Justin Thomas K R, Lin J T, Tao Y T, Chuen C H. *Chem Mater*, 2002, 14: 3852
- 117 Justin Thomas K R, Lin J T, Tao Y T, Chuen C H. *Adv Funct Mater*, 2004, 14: 387

- 118 Shirota Y, Kinoshita M, Noda T, Okumoto K, Ohara T. *J Am Chem Soc*, 2000, 112: 11021
- 119 (a) Lemke R. *Synthesis*, 1974, 359 (b) Tang C W, Van Slyke S A, Chen C H. *J Appl Phys*, 1989, 65: 3610
- 120 (a) Chen B, Lin X, Cheng L, Lee C S, Gambling W A, Lee S T. *J Phys D: Appl Phys*, 2001, 34: 30 (b) Lee S T, Hung L S, Lee C S, Lin X Q, Zhang X H. *US Pat*, 2003099861
- 121 Li J, Liu D, Hong Z, Tong S, Wang P, Ma C, Lengyel O, Lee C S, Kwong H L, Lee S. *Chem Mater*, 2003, 15: 1486
- 122 Tao X T, Miyata S, Sasabe H, Zhang G J, Wada T, Jiang M H. *Appl Phys Lett*, 2001, 78: 279
- 123 Zhang X H, Chen B J, Lin X Q, et al. *Chem Mater*, 2001, 13: 1565
- 124 Picciolo L C, Murata H, Kafafi Z H. *Appl Phys Lett*, 2001, 78: 2378
- 125 Allen C F H, Bell A. *J Am Chem Soc*, 1942, 64: 1253
- 126 Bowen E J, Steadman F. *J Chem Soc*, 1934, 1098
- 127 Odom S A, Parkin S R, Anthony J E. *Org Lett*, 2003, 5: 4245
- 128 Wang P, Xie Z, Tong S, Wong O, Lee C S, Wong N, Hung L, Lee S. *Chem Mater*, 2003, 15: 1913
- 129 Kim D U, Paik S H, Kim S H, Tsutsui T. *Synth Met*, 2001, 123: 43
- 130 Huang T H, Lin J T, Tao Y T, Chuen C H. *Chem Mater*, 2003, 15: 4854
- 131 Yeh H C, Yeh S J, Chen C T. *Chem Commun*, 2003, 2632
- 132 Wu W C, Yeh H C, Chan L H, Chen C T. *Adv Mater*, 2002, 14: 1072
- 133 Chiu C W, Chow T J, Chuen C H, Lin H M, Tao Y T. *Chem Mater*, 2003, 15: 4527 (a) Faul M M, Sullivan K A, Winneroski L. *Synthesis* 1995, 1511 (b) Brenner M, Rexhausen H, Steffan B, Steglich W. *Tetrahedron*, 1988, 44: 2887
- 134 Justin Thomas K R, Lin J T, Velusamy M, Tao Y T, Chuen C H. *Adv Funct Mater*, 2004, 14: 83
- 135 Baldo, M A, Lamansky S, Burrows P E, Thompson M E, Forrest S R. *Appl Phys Lett*, 1999, 75: 4
- 136 Case F H, Brennan J A. *J Org Chem*, 1954, 19: 919
- 137 Wang C, Jung G Y, Hua Y, Pearson C, Bryce M R, Petty M C, Batsanov A S, Goeta A E, Howard J A K. *Chem Mater*, 2001, 13: 1167
- 138 Ono K, Yanase T, Ohkita M, Saito K, Matsushita Y, Naka S, Okada H, Onnagawa H. *Chem Lett*, 2004, 33: 276
- 139 Yamada M, Sun Y, Suda Y, Nakaya T. *Chem Lett*, 1998, 1055
- 140 Henderson L J, Fronczek Jr F R, Cherry W R. *J Am Chem Soc*, 1984, 106: 5876
- 141 Okumoto K, Shirota Y. *Chem Mater*, 2003, 15: 699
- 142 Wu C C, Chen C W, Lin Y T, et al. *Appl Phys Lett*, 2001, 79: 3023
- 143 Luh T Y, Basu S, Chen R M. *Curr Sci*, 2000, 78: 1352
- 144 Dimitrakopoulos C D, Malenfant P R L. *Adv Mater*, 2002, 14: 99
- 145 Katz H, Bao Z, Gilat S L. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 359
- 146 Goodings E P, Mitchard D A, Owen G. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1972, 11: 1310
- 147 Afzali A, Dimitrakopoulos C D, Breen T L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 8812
- 148 Anthony J E, Brooks J S, Eaton D L, Parkin S R. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 9482
- 149 Ito K, Suzuki T, Sakamoto Y, Kubota D, Inoue Y, Sato F, Tokito S. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 1159
- 150 (a) Fichou D, Horowitz G G, Garnier F. *Eur Pat Appl EP*, 402269, 1990 (b) Fichou D, Teulade-Fichou M P, Horowitz G, Demanze F. *Adv Mater*, 1997, 9: 75
- 151 Facchetti A, Deng Y, Wang A, Koide Y, Sirringhaus H, Marks T J, Friend R H. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 4547
- 152 Facchetti A, Yoon M H, Stern C L, Katz H E, Tobin J Marks. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42: 3900
- 153 Li W, Katz H E, Lovinger A J, Laquindanum J G. *Chem Mater*, 1999, 11: 458
- 154 Dimitrakopoulos C D, Afzali-Aradakani A, Furman B, Kymissis J, Purushothaman S. *Synth Met*, 1997, 89: 193
- 155 Laquindanum J G, Katz H E, Lovinger A J, Dodabalapur A. *Adv Mater*, 1997, 9: 36
- 156 Katz H, Bao Z, Gilat S L. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 359

- 157 Laquindanum J G, Katz H E, Lovinger A J. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 664
- 158 Sirringhaus H, Friend R H, Wang C, Leuninger J, Müllen K. *J Mater Chem*, 1999, 9: 2095
- 159 Meng H, Zheng J, Lovinger A J, Wang B C, Van Patten P G, Bao Z. *Chem Mater*, 2003, 15: 1778
- 160 Pappenfus T M, Chesterfield R J, Frisbie C D, Mann K R, Casado J, Raff J D, Miller L L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 4184
- 161 Brown A R, de Leeuw D M, Lous E J, Havinga E E. *Synth Met*, 1994, 66: 257
- 162 Diekmann J, Hertler W R, Benson R E. *J Org Chem*, 1963, 28: 2719
- 163 Mas-Torrent M, Durkut M, Hadley P, Ribas X, Rovira C. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 984
- 164 Rovira C, Veciana J, Santaló N, Tarrés J, Cirujeda J, Molins E, Llorca J, Espinosa E. *J Org Chem*, 1994, 59: 3307
- 165 (a) Katz H E, Johnson J, Lovinger A J, Li W. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 7787 (b) Malenfant P R L, Dimitrakopoulos C D, Gelorme J D, Kosbar L L, Graham T O, Curioni A, Andreoni W. *Appl Phys Lett*, 2002, 80: 2517
- 166 Rademacher A, Maerke S, Langhals H. *Chem Ber*, 1982, 115: 2927

# 11. 微反应器控制的选择性化学反应

佟振合 吴疆珠

中国科学院理化技术研究所

## 11.1 概述

提高化学反应的选择性是合成化学永恒的主题。在诸多提高反应选择性的方法中,利用微反应器控制反应方向,提高化学反应的选择性,已经显示出良好的应用前景<sup>[1~11]</sup>。微反应器是指能够提供空腔或表面来容纳底物分子的有序介质;通常为几十埃或者更大一些,又被称为纳米反应器。常见的微反应器可分为以下四类。

(1) 环状配体化合物的空穴 冠醚,环糊精,杯芳烃的空腔以及具有几个埃、能够识别客体分子的人工合成和自然界本来存在的大环主体分子。这些微反应器能够显著影响反应速率和反应产物的比例。

(2) 分子聚集体 胶束,微囊,囊泡,液晶,枝状物,单分子层,L-B膜,它们有几十埃或者更大。

(3) 微孔和无孔固体中的空腔和表面 沸石,硅胶,氧化铝,黏土和其他多孔固体,这些介质相对惰性,具有大的表面积和/或大量空腔,能够提供有序环境;比均一溶液更有效地影响和控制光化学反应过程。相比之下,半导体的表面,例如 $\text{TiO}_2$ 和 $\text{CdS}$ 的表面却能够直接参与光化学反应,它们通过吸收入射光子,将电荷传递给吸附的分子,或者通过猝灭分子的激发态来传递电荷。

(4) 设计合成的新型微反应器 为了提高特定反应的选择性,修饰已经存在的微反应器或设计合成新的微反应器等。

许多情况下,微反应器中进行的化学反应和均相溶液中进行的反应不同;均相溶液中进行的反应是反应物分子某一活泼基团无规则地、无选择性地进攻分子中的其他部位(分子内反应)或另一反应物分子的任一部位(分子间反应),反应的选择性是由分子其他部位本身的反应活性和空间位阻决定的;在微反应器中,反应物在分子水平上有一定的取向并有序排列,与此同时,微反应器限制反应物分子和反应中间体的运动,这种取向、排列和限制作用将影响和决定反应的方向和速率。

通常,微反应器有可能在以下几个方面影响化学反应的选择性。

(1) 尺寸选择效应 许多情况下,微反应器具有严格的形状和尺寸,可以对所容纳的反应物分子和反应中间体进行筛选,导致生成和均相溶液中不同的产物。

(2) 局部浓度效应 在微反应器中,底物的局部浓度很大,有利于双分子反应。

(3) 笼壁效应 在很小的反应空间内,两个反应中间体(如一对自由基或一对离子)将更长时间地保持在一起,增大它们互相碰撞反应的机会。

(4) 小室效应 微反应器可以将底物分子隔离, 有利于发生分子内反应。

(5) 极性效应 微反应器中的极性往往与溶液本体不同, 影响受极性控制的反应。

(6) 有序效应 某些情况下, 反应物分子在微反应器中有某种形式的排列, 这种排列方式决定化学反应的方向。

(7) 静电效应 某些微反应器局部电场可以很高, 这种局部电场可以影响某些反应的过渡态。

(8) 自绕曲效应 在某种情况下, 长链分子发生自绕曲, 有利于分子内反应。

在过去的几十年里, 人们利用有序介质作为微反应器研究了许多化学反应过程。本章不再综述过去利用微反应器控制化学反应途径所取得的巨大成就, 而是结合我们在大环化合物的合成和烯烃的光敏氧化反应中, 利用微反应器特殊的结构特点控制化学反应选择性的工作, 谈谈我们粗浅的认识和体会。

首先将本文所涉及的微反应器的基本特点作一简单介绍。

### 11.1.1 沸石

沸石最早是在 1756 年由瑞典的一个矿物学家 Cronstedt 发现的<sup>[12]</sup>, 它在不损失晶格完整性的情况下, 内部具有连续分布的微孔结构, 能够可逆地失水和吸水<sup>[13]</sup>, 吸收液体<sup>[14]</sup>和气体<sup>[15]</sup>等。1925 年, Weigel 和 Steinhoff 报道了第一例沸石的分子筛效应<sup>[16]</sup>; 1932 年, McBain 正式用“分子筛”(molecular sieve)这个术语来定义那些可以筛选不同形状/大小分子的孔状固体材料<sup>[17]</sup>; 1954 年, 沸石开始被用作工业纯化和分离的吸附剂。与其他无机氧化物材料相比, 沸石具有如下特点: ① 具有严格孔穴尺寸的微孔结构, 它可以在分子形状和大小的基础上选择性吸附一些烃类分子; ② 具有离子交换性质, 可以和各种不同的离子进行离子交换; ③ 内部具有酸性, 这使沸石可以催化有机化学反应; ④ 具有很高的稳定性。

沸石依据来源不同分为两种: 天然沸石和合成沸石。由于许多天然沸石混杂在矿石里面, 无法进行大量开采。20 世纪 30 年代以来, 合成沸石发展很快, 各种具有特定性质的沸石不断涌现, 使得沸石这门科学充满活力。

沸石是一种结晶型的硅铝酸盐<sup>[18]</sup>, 具有开放式的网状结构 (如图 11-1 所示)。 $[\text{SiO}_4]^{4-}$ 和 $[\text{AlO}_4]^{5-}$ 四面体角原子相连构成分子筛的基本骨架, 它的内部具有不同尺寸的通道、笼或孔穴。在这种连接中没有任何两个铝原子共享一个氧原子, 当用其他一些成分代替沸石框架中的 $[\text{SiO}_4]^{4-}$ 和/或 $[\text{AlO}_4]^{5-}$ , 也可合成类似沸石结构的材料<sup>[19]</sup>, 所以

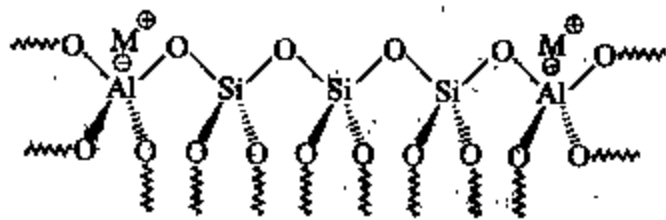


图 11-1 沸石的化学结构

“分子筛”通常是用来描述任何由无机氧化物 (通常是四面体结构) 组成的任何三维结构的材料。由于 $[\text{SiO}_4]^{4-}$ 和/或 $[\text{AlO}_4]^{5-}$ 价态的差别, 含铝沸石的整个框架结构带有负电荷, 必须由阳离子来平衡, 典型的阳离子是碱金属离子或碱土金属离子。从化学的角度上讲, 沸石可以用 $M_{2/n} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{SiO}_2 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ 来表示。式中,  $n$  是金属离子  $M$  的价态 (通常是 Na、Ca、Mg 等),  $x=2\sim\infty$ ,  $y=0\sim10$ 。沸石体系中的阳离子和水分子位于沸石的笼、孔穴和通道中。阳离子是移动的, 通常可以进行离子交换, 水分子可以在加热的条件下除去。沸石结构中笼、孔穴和通道的体积大约占整个晶体体积的 50%。在沸石框架内, 阳离子的位置、大小和数目及水分子的位置和数目严重影响着沸石的性质。为保持电中性, 沸石结构

中 Al 含量和阳离子提供的正电荷数目的比例必须为 1:1。[SiO<sub>4</sub>]<sup>4-</sup> 四面体单元的多少决定着沸石框架结构的亲水性，即 Si/Al 比例愈小，沸石骨架的亲水性愈强，反之，疏水性愈强。

在众多不同类型的沸石中，Pentasil 和 Faujasite 系列沸石是两个非常突出的代表。在中等孔径尺寸的沸石中，研究最多的是 Pentasil 沸石，包括 ZSM-5 (silicalite)<sup>[20]</sup> 和 ZSM-11 (silicalite-2)<sup>[21]</sup>。这些沸石具有三维的微孔结构，由两个交错的通道组成，如图 11-2 所示。这两个交错的通道中一个是垂直通道，另一个呈正弦曲线的通道。垂直通道的尺寸约为 0.54nm×0.56nm，另一个呈正弦曲线通道的尺寸约为 0.51nm×0.55nm。

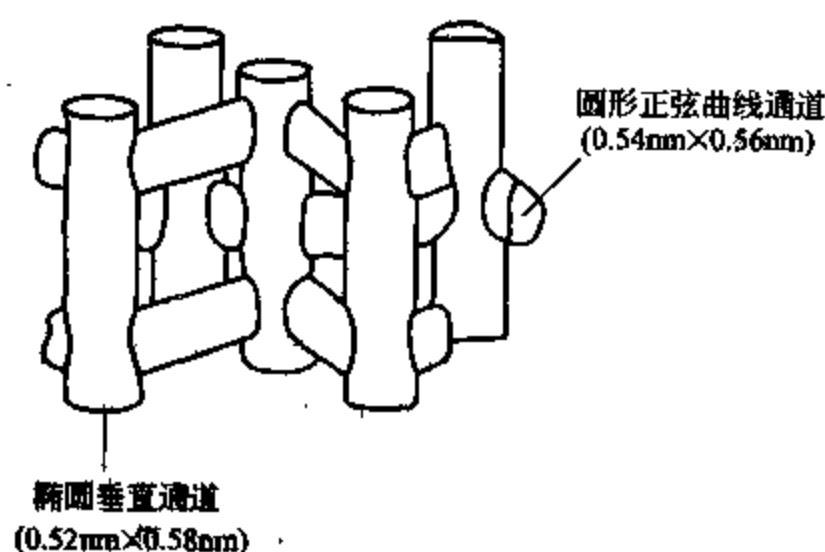


图 11-2 ZSM-5 型沸石内部通道的管状示意图

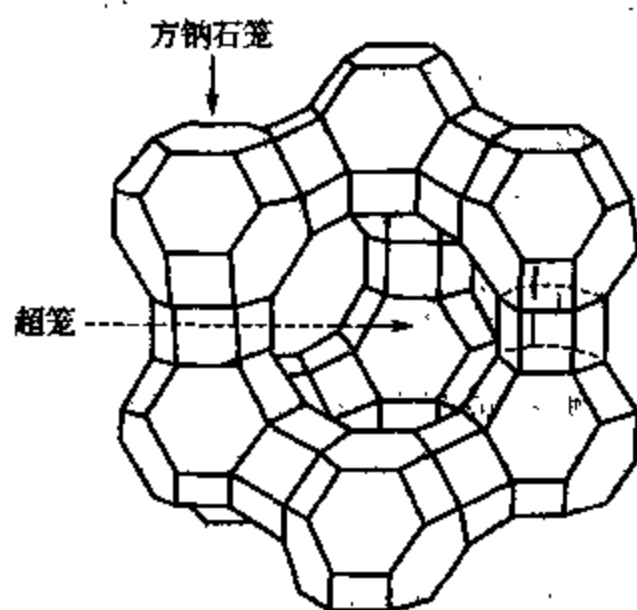
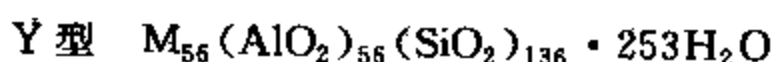
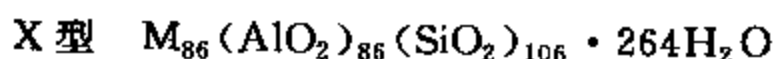


图 11-3 Na-Y 型沸石结构示意图

在大孔径沸石中，Faujasite 系列沸石引起了人们的极大关注。其中的两种合成沸石为 X 型和 Y 型沸石，它们的单元晶胞组成为<sup>[22]</sup>：



其中 M 是一价阳离子。Faujasite 系列沸石的结构如图 11-3 所示，每个超笼和其他 4 个超笼通过 12 元环组成的开口互相连接，组成一个三维的网络结构。这种类型沸石的超笼里能容纳有机分子的空间取决于其中阳离子的数目和尺寸。有机分子通过氢键、静电作用和  $\pi$ -氧离子相互作用能够有效地吸附在沸石上。实验表明，它能容纳 28 个水分子、5.4 个苯分子或 2.1 分子的全氟二甲基环乙烷。它们最大孔的开口是由 12 个四面体组成的环，尺寸约为 0.74nm。超笼中的自由体积随阳离子的大小从 Li 到 Cs 逐渐降低<sup>[23]</sup>。

尽管一个世纪以前沸石的吸附特性已经被发现，但是直到 1952 年，当首批人工沸石被制备出来，它们才被应用于化学反应。近 20 年来，新分子筛组成、类型和结构的不断发展，推动了分子筛在催化领域的应用。今天，它作为一种良好的择形催化剂被大量应用于石油炼制与石油化学工业中。

### 11.1.2 低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜

聚乙烯薄膜在人们的日常生活中几乎随处可见，具有十分广泛的应用。由于聚乙烯中不含发色团，所以在近紫外区几乎是透明的。聚乙烯薄膜根据其结晶度的不同，可分为“低密

度”、“中密度”和“高密度”聚乙烯。在低密度聚乙烯薄膜内部结构中，存在着结晶微区与非晶微区两个部分（如图 11-4），非晶微区被结晶微区隔开，但又彼此相连通，通常非晶微区的尺寸在几至几十个纳米。无定形区的玻璃态转换温度接近  $-30^{\circ}\text{C}$ ，而熔融态转换温度大于  $100^{\circ}\text{C}$ <sup>[24]</sup>。通过 LDPE 浸入含有客体分子的溶剂中溶胀，很多种有机分子都能够被吸附在 LDPE 中。研究表明，在低于熔融态转换温度时，客体分子被 LDPE 中的晶区排斥在外，吸附它们的主要区域是无定形区和晶区与无定形区之间的交界区域<sup>[25,26]</sup>。这些客体分子的吸附位点不必与聚合物本身位点的排列相一致。当溶胀的时候，客体分子插入到无定形区和交界区的由聚亚甲基链组成的“开放”网络中，当溶胀的溶剂被移走时，那些留在后边的活性客体分子与周围的主链发生范德瓦尔斯（van der Waals）接触。这样，反应位点上的空体积就可以足够大<sup>[27~29]</sup>来接受客体分子。这些空穴大小和形状都不固定，空穴的周围也随之变动。

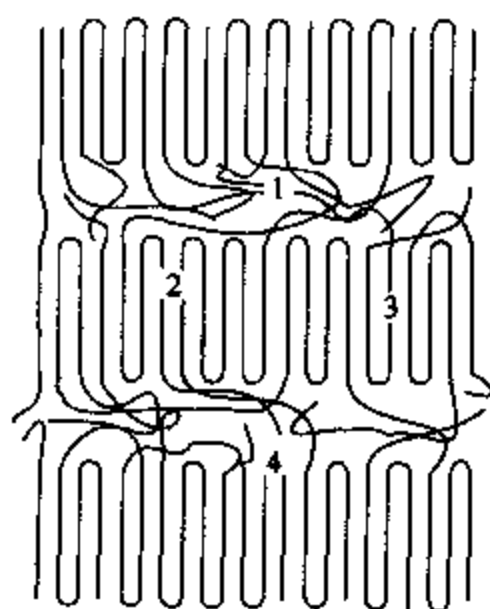


图 11-4 聚乙烯结构示意图

1—非晶微区；2—晶区内部；  
3—晶区侧面；4—折叠链侧面

根据它的各向异性，LDPE 已经用作反应介质来控制各种客体分子的反应路径<sup>[5,6,30,31]</sup>。Coppering 和 Bell<sup>[32]</sup> 最早将聚乙烯薄膜应用到光化学反应的研究。Cui 和 Weiss<sup>[33]</sup> 以 2-萘酚的乙酸酯或十四酸酯为底物，研究了在拉伸与未拉伸 LDPE 中的光 Fries 重排反应。他们发现，底物分子所处的反应空腔的形状、大小对反应产物的分布有着很大的影响，LDPE 中的产物分布与溶液中的产物分布有明显不同。

### 11.1.3 Nafion 薄膜

Nafion 是杜邦公司生产的一种全氟磺酸阴离子型聚合物。20 世纪 60 年代初，出于美国和前苏联在开发宇宙空间时对载人宇航器的主要能源之一——氢燃料电池的需要，高聚物固体电解质作为氢燃料电池的隔膜受到广泛的关注。Nafion 就是在这时产生的。它是一类新型的离子交换树脂，可以被加工成膜、颗粒以及中空管等多种形态。对于 Nafion 膜来说，有单一膜和复合膜之分，如 100、300、400、900 等多种系列。其中，100 系列为通用膜，例如 Nafion 117 属于 100 型，为最常见的膜。

Nafion 是由疏水的碳氟主链和末端带有亲水的磺酸基的支链构成，其结构如图 11-5 所示。Nafion 膜不含发色团，在近紫外区几乎是完全透明的。疏水的碳氟骨架所占比例较大，因此保证了 Nafion 膜具有类似聚四氟乙烯的热稳定性和机械稳定性。由于磺酸基的存在，Nafion 可以吸附大量的水或极性溶剂，其结构特点在于高度的有序性。由于磺酸基强的亲水性和碳氟骨架强的疏水性，当体系中有水存在时，末端磺酸基将簇集形成离子簇，Nafion 膜内部形成类似反胶束的结构。就 Nafion 117 而言，水溶胀后离子簇直径约为  $4.0\text{nm}$ ，彼此之间由直径约为  $1.0\text{nm}$  的通道相连。被通道相连的离子簇连续分布在 Nafion 碳氟相内，如图 11-6 所示。目前比较赞同“the Yeager Three Phase Model”，即认为 Nafion 中存在三相：A 相：碳氟主链组成；B 相：有一个相对大的空腔，其中包括碳氟侧链、一部分水、磺酸根以及不包含在“cluster”中的抗衡离子；C 相：离子交换位点、抗衡离子及吸附的水分子所在的“cluster”。不同化合物在 Nafion 中位于不同的区域，因而性质会有所不同。



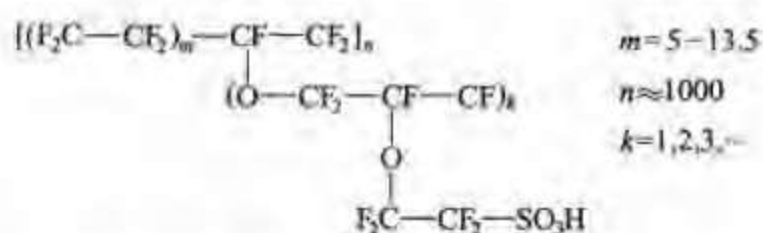


图 11-5 Nafion 的结构

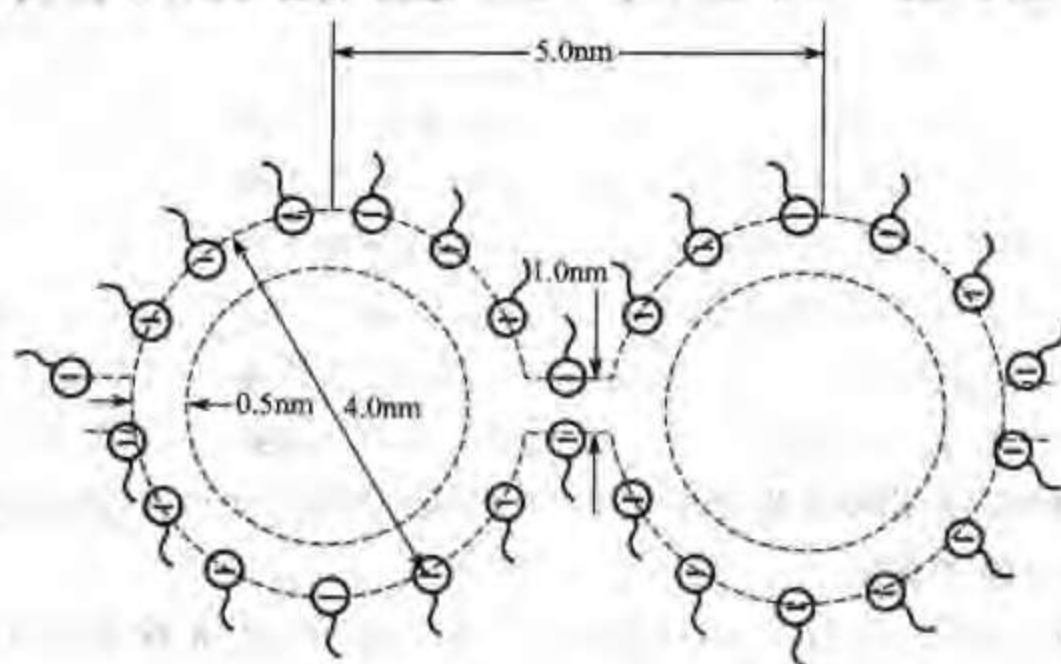


图 11-6 Nafion 溶胀后的反胶束结构

Nafion 不仅在水或甲醇溶胀的情况下呈现反胶束的结构特点,而且具有相当好的热稳定性、化学稳定性、透光性、导电性,离子交换能力强,在有机合成化学、电化学、光电转换等方面有着广泛的应用前景。

#### 11.1.4 囊泡

囊泡 (脂质体) 是一种自组装体系, 是磷脂或人工合成的表面活性剂分子形成的双分子

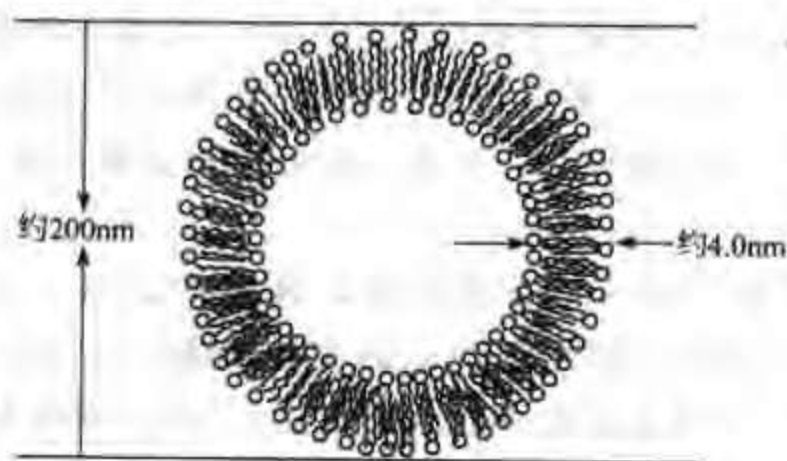


图 11-7 单室囊泡结构示意图

层, 具有球形或椭圆球形单室或多室囊泡结构。无论化学结构如何 (图 11-7<sup>[34,35]</sup>), 它都是封闭的双层结构, 这种集合体被定义为三个部分: 壳内包藏的微水相, 疏水双分子层外壳和均一的水相。与其他的自组装结构如胶束相比, 囊泡具有更高的有序性和更长的寿命。根据不同的制备方法, 可以获得不同大小的囊泡<sup>[36,37]</sup>, 通常小的囊泡直径在 20~50nm 之间, 大的囊泡直径在 50~500nm 之间。

一般说来, 由于相对较大的亲水端基, 一个简单的单尾表面活性剂不能形成囊泡。但是, 近年来有研究表明, 稳定的囊泡可以由混合商业化的单尾阳离子和阴离子表面活性剂简单制备<sup>[38~43]</sup>, 强的静电相互作用将大大降低单尾表面活性剂端基的亲水性, 从而使这种离子配对产生的伪双尾两性离子表面活性剂能够形成稳定的囊泡。它的大小、电荷或渗透性都可以很容易地由两种表面活性剂的比例和链长来调节。

囊泡可以选择性地溶解或捕捉很多不同的反应底物。这方面的研究主要起源于生物体系中的某些现象与这一过程的相似之处<sup>[44~49]</sup>。在囊泡中两亲的双层和含水的隔间共存, 囊泡

具有一个“微异体”体系，这与一个细胞的具体情况很相似。大部分带电荷的或极端亲水性的底物不可能渗透到囊泡，它能够被囊泡内部的水相捕捉或分散在大水相中。其他底物在双层相中有一定的溶解度，能够以合理的速率穿过双层结构。作为细胞的基本模型，囊泡因其结构简单、制备方便而备受化学家和生物学家的关注。

## 11.2 大环化合物的合成

20 世纪 20~30 年代，Ruzicka 首先发现了自然界中大环化合物麝香酮与灵猫酮<sup>[50]</sup>的存在，很快，发明新的合成方法、设计合成新的大环化合物成为有机合成化学的研究热点。经过多年研究的积累，人们已经设计、合成了多种不同结构、不同功能的大环化合物，并发展了许多合成大环化合物的研究方法。在众多的合成策略中，利用双官能团柔性链分子发生分子内反应合成大环化合物是最成功、有效的途径之一。双官能团柔性链分子既可以发生分子内反应生成大环化合物，也可以发生分子间反应生成二聚体、低聚物或聚合物，如图 11-8 所示，X、Y 分别代表长链末端的双官能团，它们之间反应生成官能团 Z。

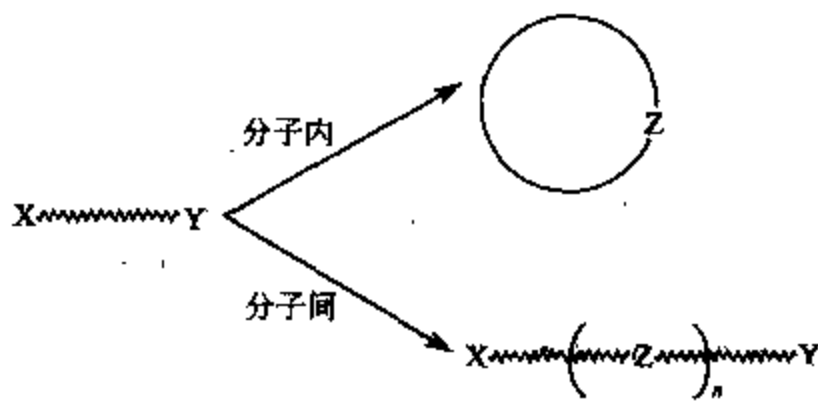


图 11-8 双官能团柔性链分子的反应

根据过渡态理论，环化反应的活化能是由长链化合物的结构和过渡态的结构决定的。一般说来，活化能的大小反映了长链的交错排布而使键与键之间产生相互排斥的张力、化合物键角改变而产生的张力、在多环化合物中跨环原子相互靠近时产生的排斥力等等，张力的主要与环的大小有关<sup>[51]</sup>。从熵学角度来看，杂乱的长链分子改变其构象，使两末端官能团相互靠近形成环状过渡态的过程是一个熵不利的过程。随着链长的增加，两末端官能团相互靠近、相互碰撞发生反应的概率明显下降。因此，由一个柔软的长链化合物合成大环化合物需要付出很大的熵代价，产率很低<sup>[52]</sup>。

为了解决大环化合物合成中的系列难题，科学家们发明了多种方法来提高大环化合物的合成效率。早在 1912 年，Ruggli<sup>[53]</sup> 发现当反应物浓度较高时，分子间的反应占优势；如果降低反应物浓度，使分子间相互碰撞的概率减少，就可以大大提高分子内反应的概率。这是由于双官能团分子的分子间反应是一个两级反应，反应速率随反应物的浓度增大而增大；而分子内反应是一级反应，反应速率不随浓度变化而变化。Zielger 最早应用这种高度稀释方法合成了大环化合物<sup>[54]</sup>。这种方法并非简单地应用大量体积的溶剂来稀释反应体系，而是在反应容器中建立一个平衡：一个足够低的浓度来保证分子内反应占优势，并且任一时刻反应物的加入量与产物的生成量相等<sup>[55]</sup>。直到现在，高度稀释法仍是大环化合物合成中最常用的一种方法。但是需要大量的溶剂和很长的反应时间是这种方法很难回避的问题。

Corey-Nicolaou 在大环内酯的合成中首先提出了双活化 (double activation) 的概念，即同时使分子内的羧基和羟基都有很高的活性。其过程如图 11-9 所示： $\omega$ -羟基羧酸先形成 2，2 中羟基上的质子很容易转移给氮原子而形成 3，进一步环合得到 4，4 易于转变为大环内酯 1，在较短时间达到了较高的产率<sup>[56]</sup>。后来，Mukaiyama、Gerlack 和 Thalmann<sup>[57]</sup> 分别

对 Corey-Nicolaou 方法进行了改进, 找到了更好的活化剂, 使产率达到 90% 左右。这些方法的特点是利用反应高度有利的焓变抵消不利的熵变, 使反应以较高的产率进行。

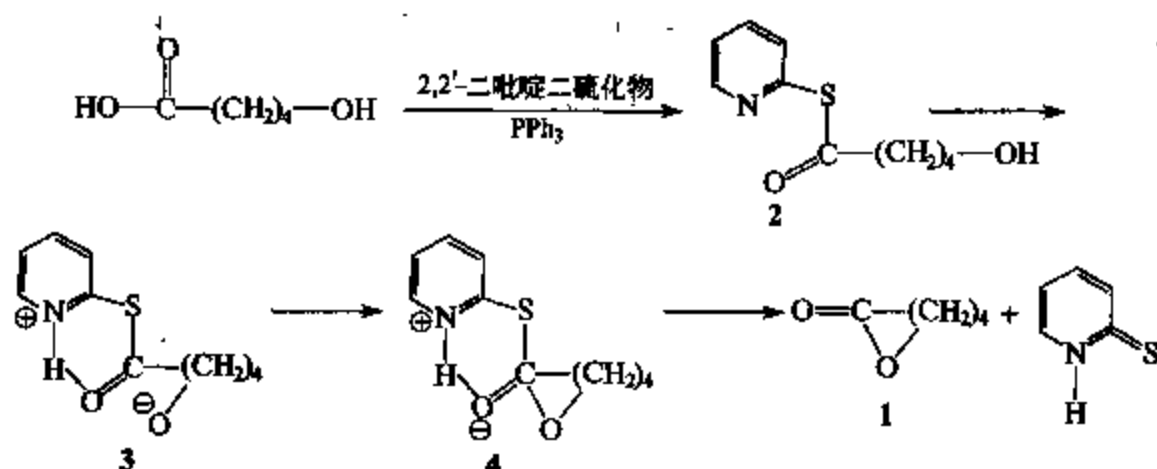


图 11-9 大环内酯 1 的合成

值得一提的是, 自 1979 年 Pedersen 发现冠醚以及冠醚与金属离子的络合作用后, 金属离子就被广泛用作“模板剂”来提高大环冠醚合成反应的效率<sup>[58]</sup>。在 Williamson 反应中, 加入的金属离子不仅起着催化剂的作用, 同时它与聚醚链中氧原子通过离子-偶极作用缔合, 促进两末端官能团靠近, 提高环化反应的效率。图 11-10 给出了一个典型的反应<sup>[58a]</sup>。

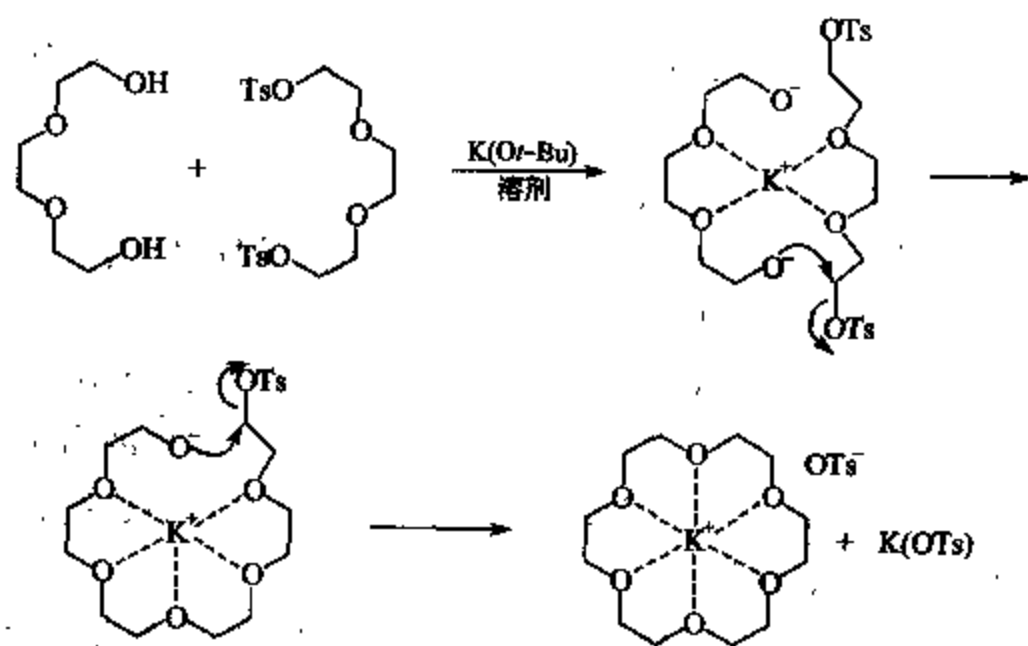


图 11-10 金属离子大环冠醚合成反应中的作用

由于不同大小的冠醚与不同尺寸的金属离子的络合能力不同, 因此, 选择与目的产物相匹配的模板离子可以有效地提高产率。如果金属离子的尺寸过大, 反而会减少末端官能团碰撞的概率, 使产率降低。

由于在元素周期表中的特殊位置, 铯离子具有非常大的极性, 因此在溶剂中不易形成溶剂化离子; 同时, 它又具有最大的离子半径, 易于形成三离子对“ $RX-Cs^+-X^-$ ”。这种电中性的紧密离子对更易于进行分子内的反应形成大环化合物, 如图 11-11 所示<sup>[59]</sup>。1977 年, Gisin<sup>[60]</sup>报道了利用氨基酸铯盐, 可以在比较温和的条件下完成烷基化反应; 而后, 铯盐( $Cs_2CO_3$ 、 $CsF$ 、 $CsOH$ )在大环化合物合成中得到极其广泛的应用<sup>[61]</sup>, 特别是在合成一些张力较大的环状化合物时, 铯离子的这种特性能够起到“预定位”的作用, 促进环合反应的发生, 其他一些半径小的碱金属离子起不到这种作用。如图 11-12 所示<sup>[62]</sup>, 铯离子可以与化合物形成过渡态分子 10, 进一步发生分子内环合反应; 而尺寸较小的钠离子不能够与化

合物有效络合，由于分子的张力，更易发生分子间反应

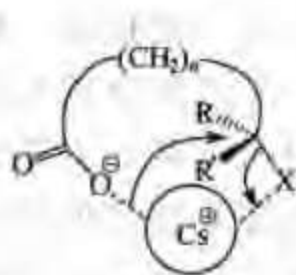


图 11-11 铯离子形成三离子对示意图

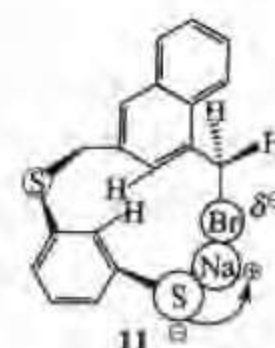
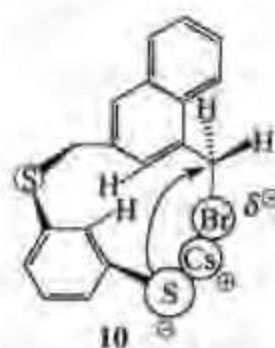
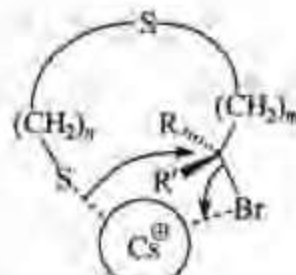


图 11-12 铯离子效应示意图

蒋熙夔先生等<sup>[63]</sup>研究了在水-有机两相混合溶剂中，1,10-dicinnamoxydecane 分子受疏水作用驱使发生分子内环化反应，得到 16 元环的大环化合物，产率 90%。Nishimura 等人<sup>[64]</sup>使用 0.1mol/L 甲醇或乙腈溶液中用高产率光化学合成 29 元环的大环化物。Desvergne 等人<sup>[65]</sup>在苯中用末端标记 9 位蒽基的聚乙烯醇合成了一个 21 元环的大环化合物。我们<sup>[66~68]</sup>也曾利用长链极性分子在非极性溶剂中受疏脂作用的驱使发生自绕曲，使两末端官能团相互靠近，增加了相互碰撞的概率，使环化过程变为熵有利的过程，合成了一系列的大环化合物。

最近，我们发现利用多孔体系孔隙或界面作为微反应器能够在高底物浓度的情况下，高产率地合成大环化合物。这种多孔体系类似于蜂巢（图 11-13），每个孔隙只能包结一个底物分子，孔隙和孔隙互不相通，这样可以完全避免分子间反应的发生，只能发生分子内反应。由于孔隙的浓度很大，因此可以在底物浓度很高的情况下，合成大环化合物。NaY 沸石的超笼孔隙和低密度聚乙烯薄膜的非晶区可以作为这样的微反应器，在此作重点讨论。

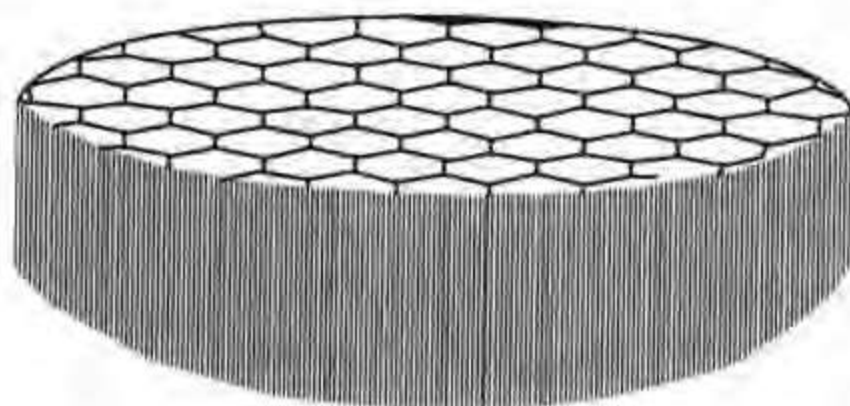
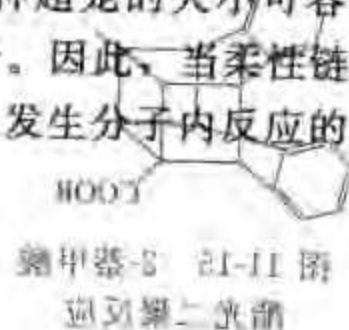


图 11-13 类蜂巢的多孔体系示意图

### 11.2.1 NaY 沸石作为微反应器

NaY 沸石的结构如图 11-3 所示，它具有固定尺寸和形状的超笼，每个超笼的直径为 1.3nm，超笼与超笼之间通过直径为 0.74nm 的窗口相连接<sup>[69]</sup>。这种超笼的大小可容纳一个一般尺寸的底物分子，例如 5 个苯分子、两个萘分子或两个芘分子。因此，当柔性链连接的双官能团分子被包结在同一个超笼中时，两末端官能团相互碰撞、发生分子内反应的概率明显增加。另外，根据泊松（Poisson）分布：

$$P(n) = \lambda^n \exp(-\lambda) / n!$$



式中,  $\lambda$  代表底物分子与超笼数目的比值;  $P(n)$  是  $n$  个分子在一个超笼中同时出现的概率。当每 10 个超笼中有一个底物分子, 即  $\lambda = 0.1$  时,  $P(1) = 0.09$ ,  $P(2) = 4.5 \times 10^{-3}$ , 也就是说, 每个超笼中存在 1 个底物分子的概率是同时存在 2 个底物分子概率的 20 倍, 意味着两个分子在一个超笼中出现的概率低于 5%, 因此, 分子间反应被有效地阻止。NaY 型沸石晶体的晶胞组成是:  $\text{Na}_{53}[(\text{AlO}_2)_{53}(\text{SiO}_2)_{139}] \cdot 250\text{H}_2\text{O}$ , 其立方体的边长为 2.5nm, 一个典型的直径为  $1\mu\text{m}$  的沸石包含有几千个相互连接的超笼, 超笼的密度大约为  $500\mu\text{mol/g}$ -沸石<sup>[70]</sup>。假设每 10 个超笼包容一个底物分子能完全阻止分子间反应的发生, 而环化反应依然进行, 每摩尔的底物分子只需要  $2 \times 10^4\text{g}$  沸石, 按底物的相对分子质量为 500 计算, 每克底物分子需要 40g NaY 沸石。但是, 在均相溶液合成大环化合物的反应必须在非常稀的溶液中进行, 一般要求底物的浓度低于  $10^{-5}\text{mol/L}$ , 相当于 1mol 的底物分子, 至少需要  $10^5\text{L}$  的溶剂。显而易见, 反应所需的溶剂量远远大于利用沸石作为微反应器所需的沸石量, 近乎  $10^4$  倍。

我们利用 NaY 沸石超笼孔隙作为微反应器进行了一系列柔性链连接的双芳基化合物的分子内光二聚反应, 结构如图 11-14 所示。

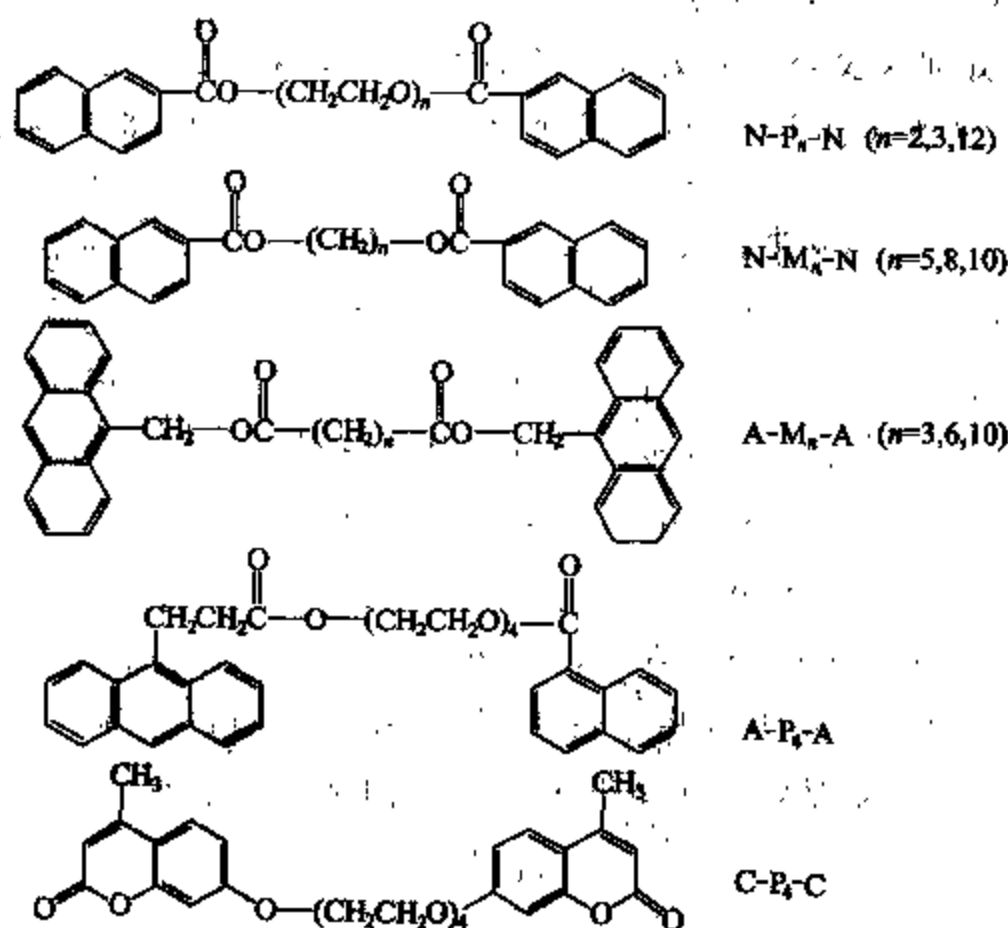


图 11-14 柔性链连接双芳基化合物的结构  
N—发色团萘; A—发色团蒽; C—发色团香豆素;  $n$ —柔性链节的数目

#### 11.2.1.1 N-P<sub>n</sub>-N 和 N-M<sub>n</sub>-N 的光环化加成反应

虽然萘在低温下表现激基缔合物的荧光, 但它本身并不能发生光二聚反应。只有某些特

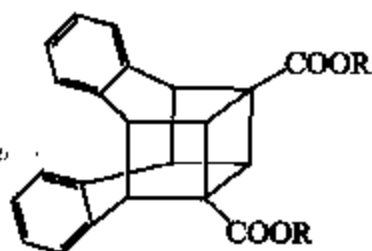


图 11-15 2-萘甲酸酯光二聚反应

定位置上的萘衍生物在光照下形成二聚体, 例如 2-萘甲酸酯在光照时发生光二聚反应生成类似立方烷结构的产物 (图 11-15)。尽管理论上有 6 种可能的异构体, 但是实验中只得到一种产物。大量研究工作证明, 这个反应的选择性遵从两个基本原则: ①光二聚反应只发生在取代的萘环上; ②二聚体取代基采取头-尾构型<sup>[71]</sup>。

我们详细地研究了以聚醚或多亚甲基相连的双萘甲酸酯化合物  $N-P_n-N$  或  $N-M_n-N$  在均相溶液中或 NaY 沸石中的光二聚反应, 发现在有机溶液中光照  $N-P_n-N$  或  $N-M_n-N$ , 既可以发生分子内反应, 也可以发生分子间反应, 当浓度高于  $10^{-3} \text{ mol/L}$  时, 主要生成分子间光环化加成产物 (图 11-16)。

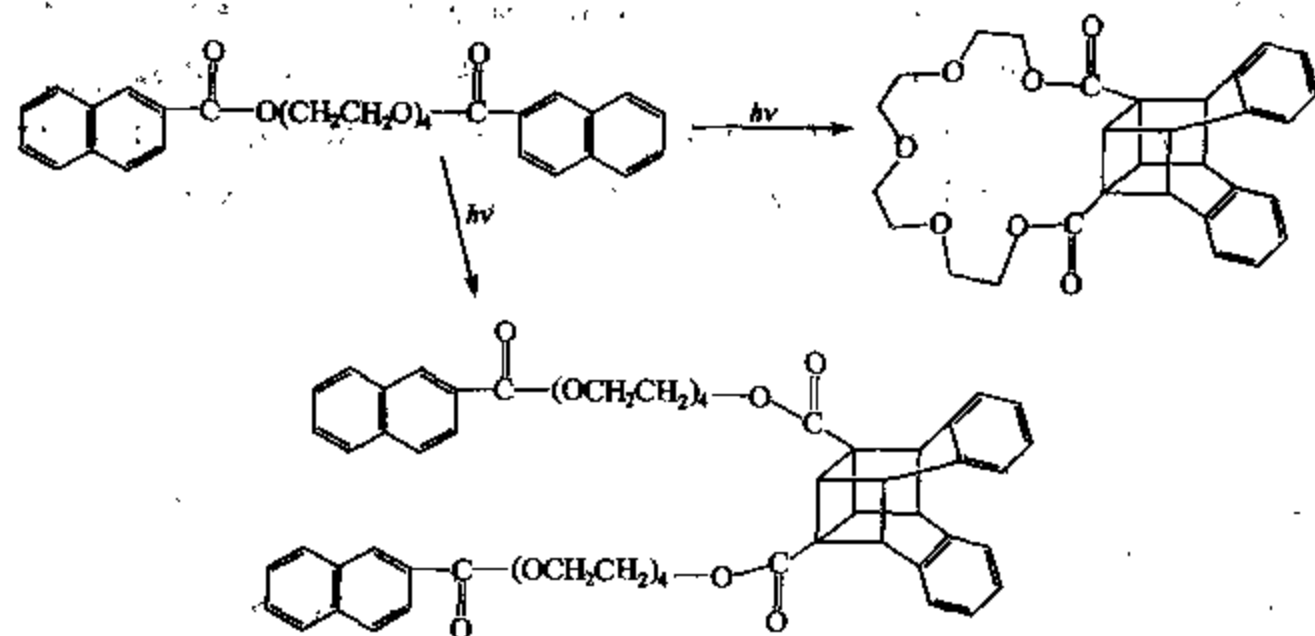


图 11-16 双萘甲酸酯化合物在均相溶液中的反应

若将其放入 NaY 沸石中, 保证一个孔腔只包含一个底物分子, 只得到单一的分子内反应产物, 完全没有分子间产物生成。通常实验过程如下: 配制底物的环己烷溶液, 加入活化后的 NaY 型沸石, 底物的用量大约是  $50 \mu\text{mol/g}$  沸石 (吸附比 1:10)。充分振荡 12h 以后, 抽干溶剂, 得到了吸附在 NaY 型沸石上的底物样品。由于沸石内表面积远远大于外表面积, 所以底物大部分被吸附在沸石的内表面上。将吸附了底物的沸石转移到石英容器中, 抽气密封后, 用波长大于 280nm 的光照样品, 使用荧光光谱监测反应的进行。图 11-17 是  $N-P_4-N$  在沸石中的荧光光谱随光照时间的变化。可以看出, 荧光强度随光照的进行而减弱, 而光谱其他特征没有变化。一般来讲, 反应进行 4h 后, 转化率接近 100%。

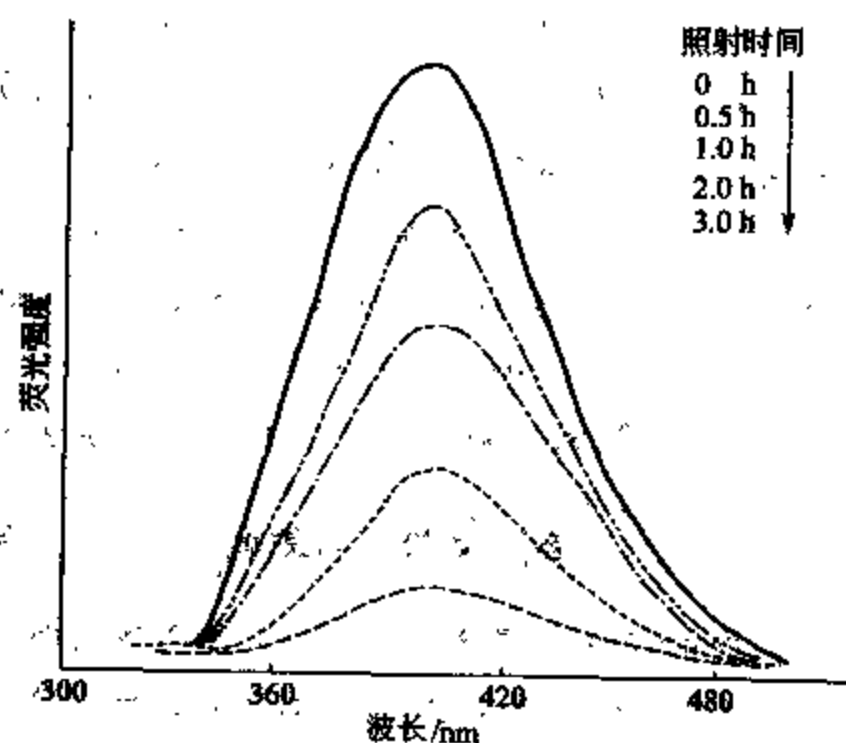


图 11-17  $N-P_4-N$  在沸石中的荧光光谱随光照时间的变化

我们利用 PcModel 6.0 软件对光环化加成产物的尺寸进行了计算, 以  $N-P_4-N$  为例, 它的关环产物大小为  $0.66 \text{ nm} \times 0.82 \text{ nm} \times 1.25 \text{ nm}$ , 这个尺寸大于 NaY 型沸石窗口的尺寸, 但



却能够被容纳在超笼中。所以,光加成产物一旦形成,就很难从超笼中逃逸出来。另外,酸性条件下沸石的硅铝骨架结构可以被破坏<sup>[54]</sup>,所以在停止反应后,首先用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  或环己烷将未反应的底物洗出,然后用盐酸破坏沸石,乙醚萃取产物,干燥,旋干,就可以得到分子内关环产物(图 11-18)。利用这种处理方法可以得到纯度很高的产物。我们用高效液相色谱(HPLC)检测反应产物,并与溶液中得到标准产物进行对比发现,只有分子内关环产物,而无分子间产物的生成。此外,质谱中分子离子峰的大小与所用的原料一致,说明这是一个分子内的反应;在核磁谱图中没有发现对应于萘环的氢原子峰,二聚体的核磁数据与文献报道的一致<sup>[52a,52d,56]</sup>,说明这个方法具有高效、产物专一的特点。

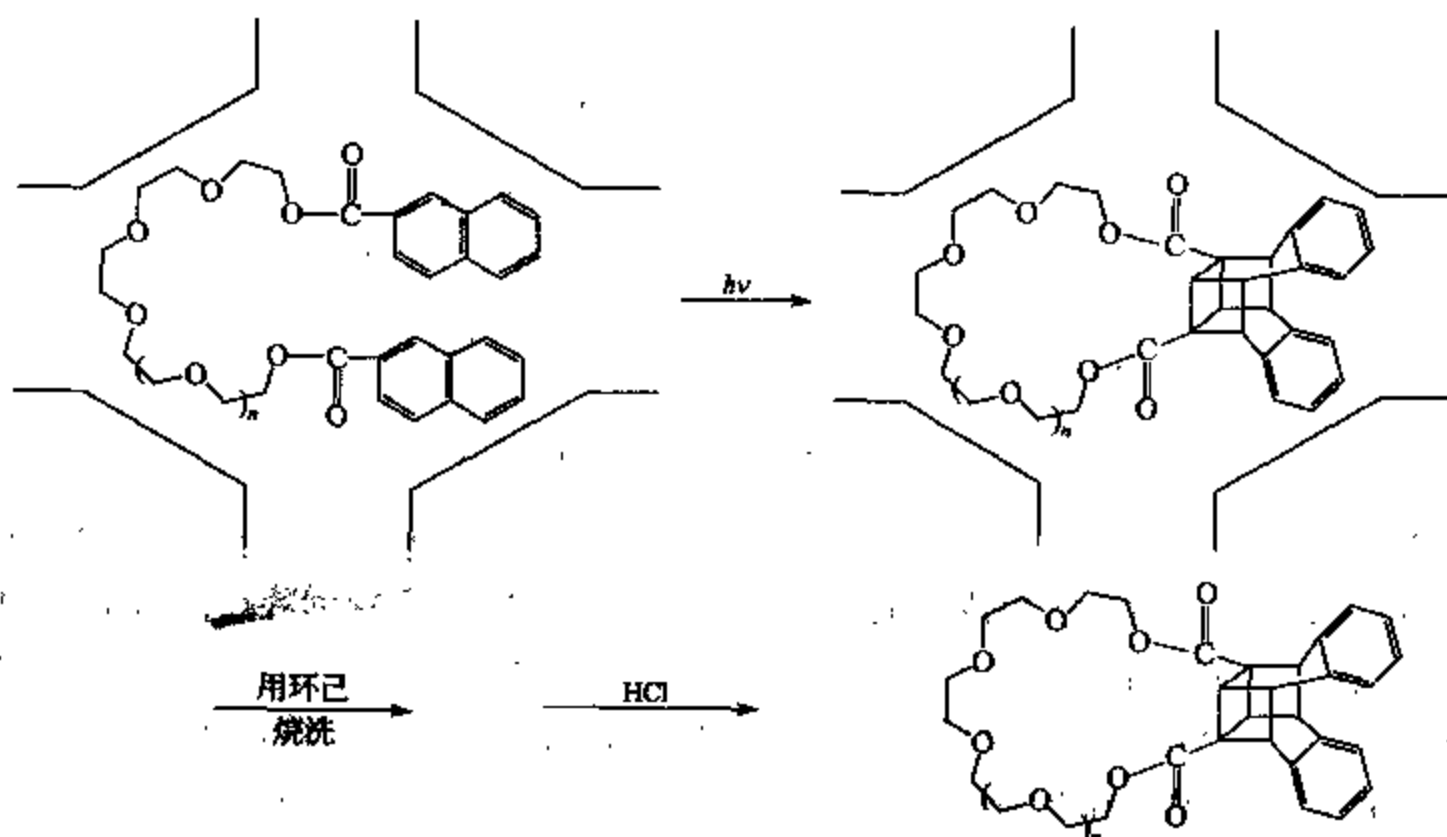


图 11-18 利用 NaY 型沸石合成大环化合物

我们发现,在吸附量  $\leq 50 \mu\text{mol/g}$  沸石的情况下,底物分子之间被沸石的超笼彼此分隔,而且每个底物分子末端的两个萘基团在同一个超笼内,被占据的超笼里已没有足够的空间提供给其他底物分子;另外,由于吸附比小子 1:10,在相邻的超笼中出现另一个底物分子的可能性很小。所以,分子间的反应被有效地排除了。

为了更深入地了解  $\text{N-P}_n\text{-N}$  分子在 NaY 型沸石超笼中的行为,我们研究了  $\text{N-P}_n\text{-N}$  分子在沸石中的荧光光谱。图 11-19 是  $\text{N-P}_4\text{-N}$  分子及模型化合物  $\text{N-P}_4$  在沸石及甲醇溶液中的荧光光谱。可以看出,在浓度小于  $1 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  的甲醇溶液中,  $\text{N-P}_4\text{-N}$  分子同时表现单体的发射 ( $\lambda_{\text{max}} = 360 \text{ nm}$ ) 和激基缔合物的发射 ( $\lambda_{\text{max}} = 400 \text{ nm}$ ),激基缔合物与单体发射强度的比值不随浓度变化而变化,说明形成的是分子内的激基缔合物;吸附在 NaY 型沸石中的  $\text{N-P}_4\text{-N}$  分子的荧光光谱与溶液中的明显不同,在吸附量低于  $50 \mu\text{mol/g}$  沸石时,  $\text{N-P}_4\text{-N}$  只表现激基缔合物的发射 ( $\lambda_{\text{max}} = 400 \text{ nm}$ ),而模型化合物  $\text{N-P}_4$  则表现出单体的发射 ( $\lambda_{\text{max}} = 370 \text{ nm}$ ),而且  $\text{N-P}_4\text{-N}$  比模型化合物  $\text{N-P}_4$  的激发光谱明显红移(图 11-20),说明在基态时  $\text{N-P}_4\text{-N}$  分子的两个发色团之间存在着相互作用。其他链长  $\text{N-P}_n\text{-N}$  的分子与  $\text{N-P}_4\text{-N}$  具有相同的行为,表明在沸石中,每个  $\text{N-P}_n\text{-N}$  分子都单独占据着一个超笼,使两末端的萘发色团在基态相互作用,受光激发后产生激基缔合物的荧光,并能够发生分子内的光二聚反应生成大环化合物。

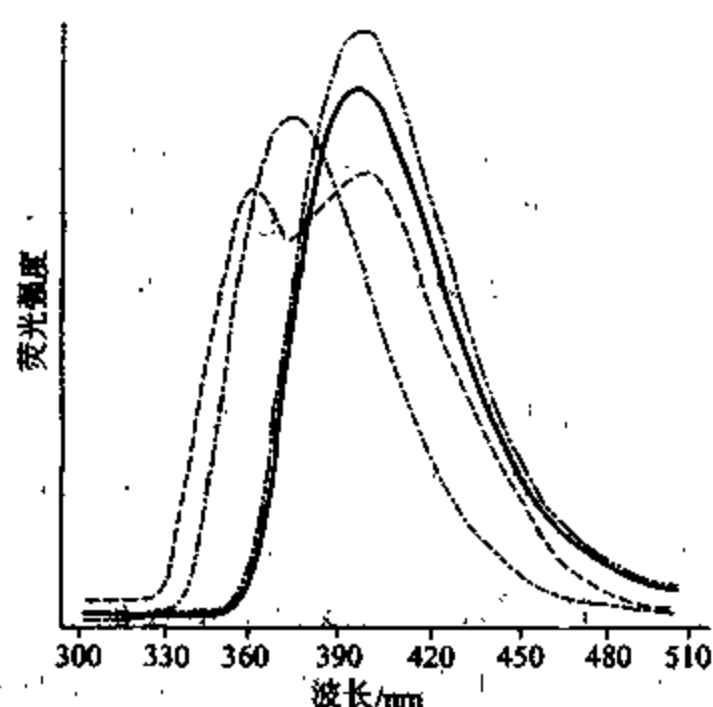


图 11-19 N-P<sub>4</sub>-N 在甲醇溶液中 (--- $1 \times 10^{-4}$  mol/L)、  
吸附在 NaY 沸石中 (— $10 \mu\text{mol/g}$ ; - - $50 \mu\text{mol/g}$ )  
和 N-P<sub>4</sub> 在 NaY 沸石中 (- · -  $10 \mu\text{mol/g}$ )  
的荧光光谱 (激发波长  $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$ )

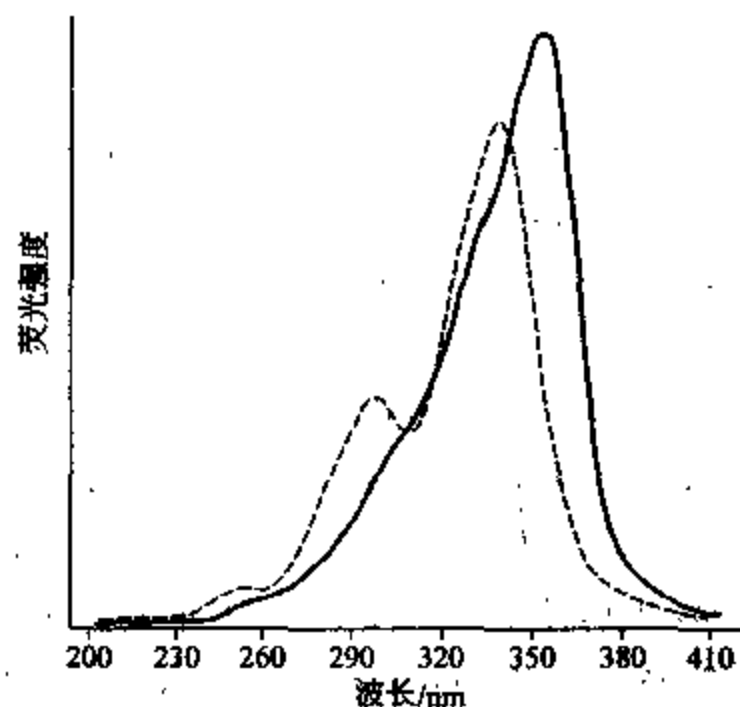


图 11-20 N-P<sub>4</sub>-N ( $\lambda_{\text{em}} = 400 \text{ nm}$ , —)  
及 N-P<sub>4</sub> ( $\lambda_{\text{em}} = 370 \text{ nm}$ , ---) 吸附在 NaY 沸  
石中的激发光谱

### 11.2.1.2 A-M<sub>n</sub>-A 的光环加成反应

早在 1867 年, 人们就发现了蒽的光二聚反应 (图 11-21)<sup>[72]</sup>, 它是通过蒽单线态激基缔合物中间体<sup>[73]</sup>, 以  $4\pi_s + 4\pi_s$  环加成方式形成光二聚体。研究发现, 蒽单体的取代基对激基缔合物的荧光和二聚反应有重要影响<sup>[74,75]</sup>。例如 1-甲基蒽和 2-甲基蒽, 尽管激基缔合物的荧光十分微弱, 但其二聚反应却非常有效; 对 9,10-二甲基蒽来说, 尽管不能有效地进行光二聚反应, 却呈现出高效的激基缔合物的荧光发射; 9-烷基和 9-乙酰基蒽则既可发射激基缔合物的荧光, 又很容易地进行光二聚反应。

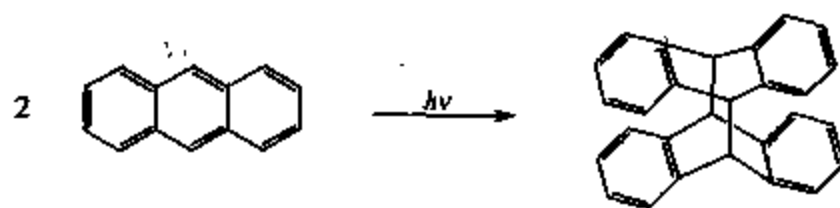


图 11-21 蒽的光二聚反应

正如 N-P<sub>n</sub>-N 和 N-M<sub>n</sub>-N 在 NaY 沸石中发生高效的分子内关环反应一样, 当负载量小于  $50 \mu\text{mol/g}$  沸石, 即保证一个 NaY 沸石的超笼中只包结一个底物分子时, A-M<sub>n</sub>-A 分子两个芳香端基包结在一个沸石超笼里。光照 A-M<sub>n</sub>-A 的沸石包结物, 发生分子内  $[4\pi + 4\pi]$  环化反应。计算模拟显示, A-M<sub>10</sub>-A 光二聚体最稳定构型的大小约为  $0.81 \text{ nm} \times 0.90 \text{ nm} \times 1.13 \text{ nm}$ 。所以 A-M<sub>n</sub>-A 光二聚体不能通过沸石  $0.74 \text{ nm}$  的孔道, 但是仍能够被包在沸石的超笼里。用盐酸溶解沸石, 用乙醚萃取可分离 A-M<sub>n</sub>-A。物料平衡高于 90%。HPLC 检测无分子间产物的生成。光照长链的 A-M<sub>10</sub>-A 生成头-头和头-尾光环加成产物, 而且后者是主要产物 ( $h-t/h-h=4$ )。短链连接的二芳基化合物的光环加成与链长较长的 A-M<sub>10</sub>-A 有所不同, 只得到头-头分子内光环化产物。当负载量高于  $100 \mu\text{mol/g}$  时, 有分子间产物生成。例如, 负载量是  $100 \mu\text{mol/g}$  时, 分子间产物约占总产物的 5%。



11.2.1.3 N-P<sub>n</sub>-A 的光环加成反应

虽然蒽-蒽<sup>[57]</sup>、萘-萘<sup>[58]</sup>之间的光二聚加成反应已被人们广泛地研究,但蒽-萘之间的交叉加成反应却报道得很少。主要的原因是蒽-萘交叉加成的量子产率和蒽-蒽加成量子产率之间的巨大差异,所以,两末端分别以蒽、萘标记的长链分子更易于发生分子间的蒽-蒽加成反应,而非分子内的蒽-萘交叉加成。

1972年,Chandross和Schiebel<sup>[76]</sup>研究了1-(9-蒽基)-3-(1-萘基)丙烷(ANP)的光化学反应,发现在 $2 \times 10^{-5}$  mol/L浓度下光照可以得到分子内 $[4\pi+4\pi]$ 二聚体,当浓度高于 $10^{-3}$  mol/L时,则发生分子间蒽与蒽的 $[4\pi+4\pi]$ 二聚反应。后来,Ferguson、Mau和Puza更加详细地研究了ANP的光二聚反应,并用NMR谱及X射线衍射谱表征了光二聚体的结构<sup>[28]</sup>。Bouas-Laurent等人研究了9-(1-萘基甲氧基)甲基蒽的分子内光二聚反应,发现它的光加成量子效率是ANP的10倍<sup>[60]</sup>。Albini等人利用9-氰基蒽与萘、2-氰基萘与蒽之间的电荷转移合成了蒽、萘交叉二聚体<sup>[53]</sup>。我们发现,若将链长大于3的N-P<sub>n</sub>-A分子吸附到NaY型沸石中进行光二聚反应,能够有效克服蒽、萘交叉加成反应中所遇到的困难。

图11-22是吸附到沸石中的N-P<sub>4</sub>-A及模型化合物A-M的荧光光谱。与N-P<sub>4</sub>化合物类似,当用365nm的光激发A-M分子时,只表现出单体蒽的荧光发射(395nm, 420nm, 440nm)。当用280nm的光选择性地激发N-P<sub>4</sub>-A分子中发色团萘时,主要表现发色团蒽的荧光及很弱的萘发色团的荧光,对应于蒽发射的激发光谱则同时表现发色团蒽与萘的吸收,表明N-P<sub>n</sub>-A存在着由发色团萘到蒽的能量传递过程。此外,N-P<sub>4</sub>-A的荧光除单体蒽的荧光发射外,还在长波方向呈现很长的拖尾。因为发色团蒽在395nm的发射部分覆盖了发色团萘的发射( $\lambda_{\max}=375\text{nm}$ ),所以我们在420nm第二个荧光发射峰对A-M和N-P<sub>4</sub>-A的荧光光谱进行归一化处理,在长波460nm处得到了激基复合物的发射,其特征与Chandross<sup>[76]</sup>、Ferguson<sup>[77]</sup>和Bouas-Laurent<sup>[60]</sup>等人报道的一致。在吸附量更低的情况下,N-P<sub>4</sub>-A同样表现激基复合物的荧光发射,说明吸附到NaY沸石中的N-P<sub>4</sub>-A分子的两个发色团蒽和萘被包结在一个超笼中,从而促进了分子内能量传递的发生及激基复合物的形成。

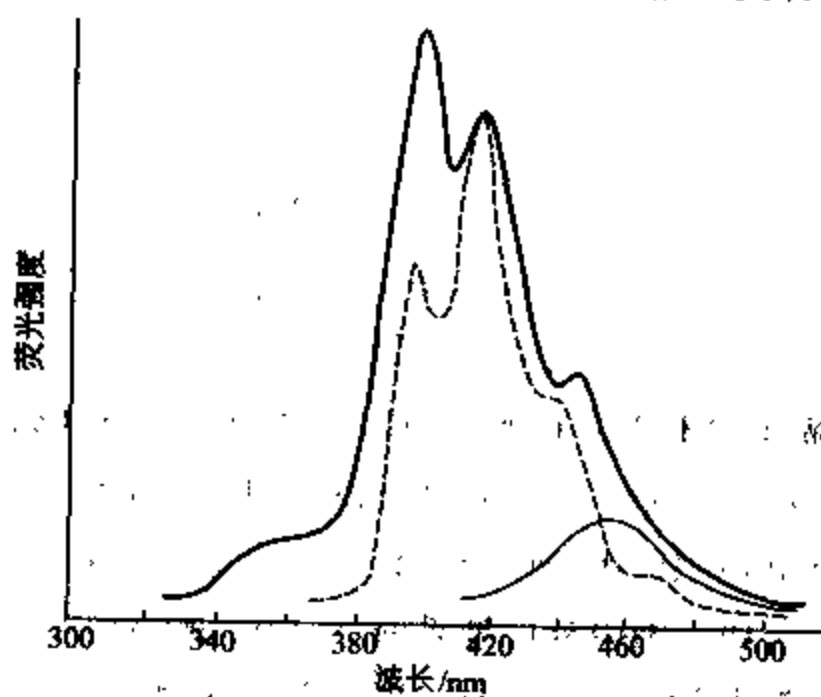


图 11-22 N-P<sub>4</sub>-A ( $\lambda_{\text{ex}}=280\text{nm}$ , —) 及 A-M ( $\lambda_{\text{ex}}=365\text{nm}$ , ---) 吸附在 NaY 沸石中的荧光光谱  
420nm 处归一化后, 从 N-P<sub>4</sub>-A 发射中去除 A-M 的发射得到激基复合物的荧光光谱。吸附量为  $10\mu\text{mol/g}$  沸石。

光照  $N-P_n-A$  的乙腈溶液 ( $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ), 只得到分子间的蒽-蒽光二聚反应产物; 当浓度低于  $1 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$  时, 光照得不到任何产物。这可能是因为蒽(或萘)的单重态寿命很短, 不足以与长链的另一末端发色团相遇发生分子内反应, 或与其他分子的发色团相遇发生分子间反应。与此相反, 光照吸附到沸石中的  $N-P_n-A$  样品, 当吸附量在  $50 \mu\text{mol/g}$ -沸石以下时, 我们能够得到分子内的蒽-蒽光二聚体。反应过程如图 11-23 所示。我们利用 Pc-Model 6.0 对  $N-P_4-A$  分子进行计算, 其大小为  $0.83 \text{ nm} \times 0.88 \text{ nm} \times 1.13 \text{ nm}$ , 表明所形成的二聚体分子不能从沸石超笼逃逸出来。与  $N-P_n-N$  在 NaY 沸石光反应类似,  $N-P_n-A$  光二聚体很容易分离得到; 其  $^1\text{H NMR}$  数据与 Ferguso、Mau 和 Puza 报道的一致<sup>[77]</sup>。

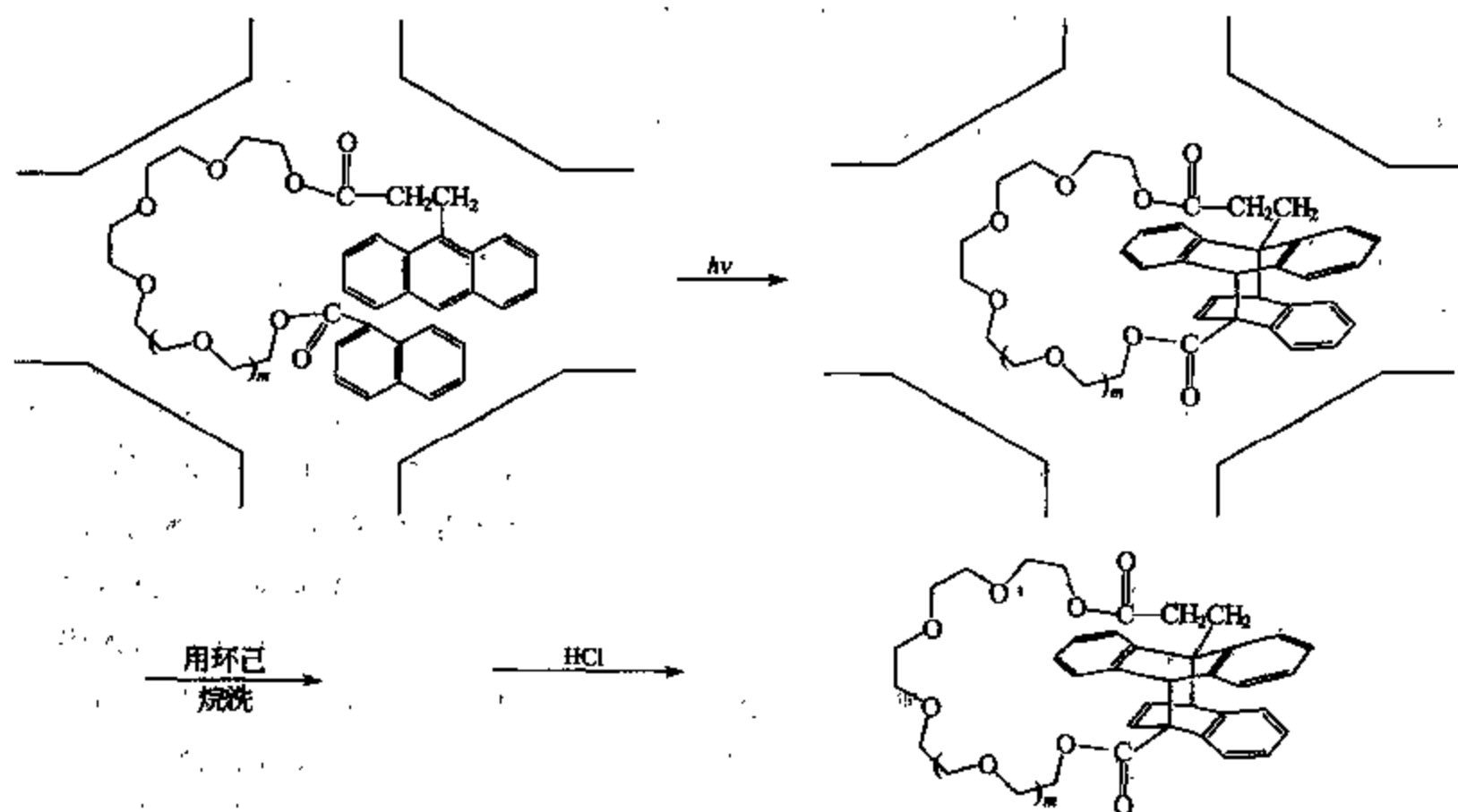


图 11-23 利用 NaY 型沸石合成大环化合物

以上的研究结果再次表明, NaY 型沸石的超笼能够吸附、容结两末端带有萘或蒽的聚醚链分子。在吸附量小于 10 个超笼中有 1 个分子的情况下, 相邻的两个超笼中存在两个分子的概率很小。当 1 个分子占据了 1 个超笼后, 没有更多的空间来容纳第 2 个分子, 因此, 吸附的底物分子彼此间被超笼相隔, 不能相互接触。超笼中每个分子的两个发色团相互作用, 光照得到纯度很高的分子内光二聚关环产物。因此, NaY 型沸石可以用作微反应器, 在较高的底物浓度下高效率、专一地合成大环化合物。

### 11.2.2 低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜作为微反应器

在熔融温度下, 低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜是由结晶相与非结晶相组成, 两者各占约 50%。非晶微区的尺寸在几至几十个纳米, 无规则地分布在晶区周围。非晶微区能够被有机溶剂 (如  $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  等) 溶胀, 而晶区则不能。如果把反应底物溶于溶胀的溶剂, 并将聚乙烯 (LDPE) 薄膜浸泡在溶液中, 反应物分子可以随溶剂扩散到非晶区, 溶胀溶剂挥发后, 反应物分子则留在非晶区中, 并且被非晶区彼此隔离。若将双官能团柔性链分子吸附在低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜的非晶区, 并控制每个非晶区只包含一个底物分子, 分子间的反应将被阻止, 分子内环合反应的概率将大大提高。

11.2.2.1 N-P<sub>n</sub>-N 在低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜中的光加成反应

配制底物 N-P<sub>n</sub>-N 在 CHCl<sub>3</sub> 中的浓溶液 (约 0.2 mol/L), 将低密度聚乙烯薄膜浸泡在溶液中。在扩散吸附达到平衡后, 将膜取出, 用甲醇快速冲洗表面, 然后用 N<sub>2</sub> 气吹干, 底物分子就留在薄膜之中。通过紫外吸收光谱可以测定底物在膜中的浓度。将薄膜转移至石英容器中, 充入 N<sub>2</sub> 气, 进行光照反应, 用紫外吸收光谱监测反应的进行。反应结束后, 用 CHCl<sub>3</sub> 浸泡薄膜, 即可将产物转移至 CHCl<sub>3</sub> 中, 可以进行鉴定。

在 LDPE 薄膜中, N-P<sub>n</sub>-N 的浓度可达  $10^{-3}$  mol/L 左右。在这样高的浓度下, 溶液中的光反应大部分生成分子间二聚体; 而在 LDPE 薄膜中, 只生成分子内二聚体。N-P<sub>4</sub>-N 反应过程中的紫外吸收变化如图 11-24 所示, 随反应的进行, 化合物的吸收逐渐下降, 5h 后反应基本完成。我们对产物进行了高效液相色谱 (HPLC) 分析, 并与溶液中得到的产物进行比较, 发现只有分子内的二聚体, 而没有分子间的产物生成。图 11-25 是 N-P<sub>4</sub>-N 光二聚反应产物的 HPLC 谱图。进一步对产物的质谱及 <sup>1</sup>H NMR 的分析, 证实了产物是分子内二聚体。

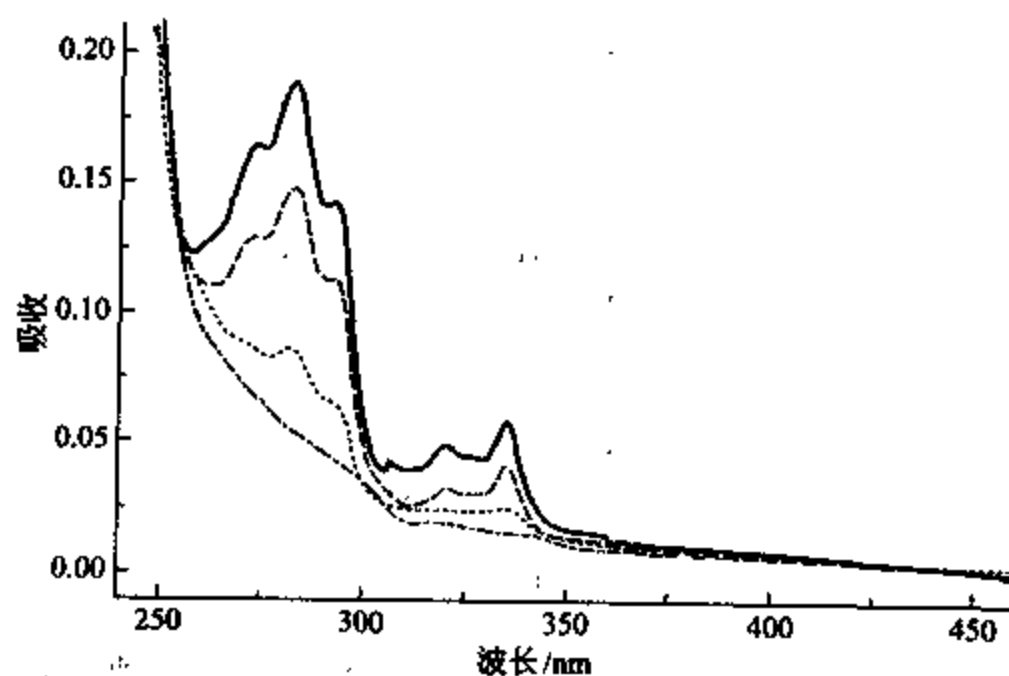


图 11-24 吸附在 LDPE 薄膜中的 N-P<sub>4</sub>-N 的紫外吸收随光照时间的变化 (吸附量  $1 \times 10^{-3}$  mol/g-薄膜)  
— 0h; --- 1h; ··· 2h; -·- 5h

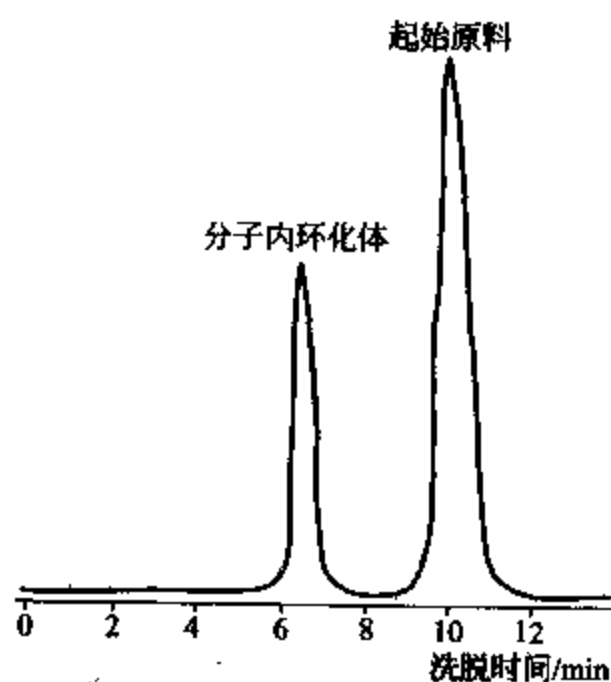


图 11-25 N-P<sub>4</sub>-N 在 LDPE 薄膜中光照 2h 后的 HPLC 谱图  
流动相: 甲醇/水 = 85/15

由于底物的聚醚链与聚乙烯链的不相容性, 实验中 N-P<sub>4</sub>-N 在 LDPE 中所能达到的最大吸附浓度是  $1.2 \times 10^{-3}$  mol/g-薄膜。我们使用的 LDPE 薄膜结晶度是 42%, 底物分子可能占据的体积只占总体积的 60% 左右。所以, 底物分子在非晶微区的真实浓度至少在  $2.0 \times 10^{-3}$  mol/g-薄膜。因此, 利用 LDPE 薄膜, 即使在高的底物浓度下, 也保证了一个反应空腔中只容纳了一个底物分子, 从而有效地促进了分子内反应的发生。

为了更清晰地了解底物分子在反应空腔中的状态, 我们测定了 N-P<sub>n</sub>-N 在 LDPE 薄膜中的荧光光谱。在吸附量为  $1 \times 10^{-3}$  mol/g-薄膜的情况下, N-P<sub>n</sub>-N 表现单体的荧光发射及很弱的激基缔合物的发射, 而且激基缔合物与单体荧光强度的比值不随吸附量的变化而变化, 说明所形成的是分子内激基缔合物。在相同条件下, 单官能团的模型化合物 N-P<sub>4</sub> 只表现单体的荧光发射。相对激发态的衰减速率而言, 羧基基团在 LDPE 薄膜中的扩散移动是很慢的<sup>[78]</sup>, 因此, 这些激基缔合物是在基态时就处于类似于激基缔合物构型的发色团分子形

成的。由于激基缔合物的荧光量子产率比单体荧光的量子产率小很多, 因此, 尽管激基缔合物的发射强度很弱, 在基态时, 处于激基缔合物构型的  $N-P_n-N$  分子的比例并不小, 况且, 在光照的时间范围内 (一般为 5h), 不相互重叠的两个羰基基团还可以扩散到比较接近的位置。此时, 如果一个基团受激发, 分子内的二聚反应就会发生。

我们把吸附底物的薄膜分割成几片, 其中的一半拉伸为原长的 4.5 倍, 然后在相同的条件下照射样品, 通过监测紫外吸收的变化来研究拉伸对反应的影响。结果如表 11-1 所示, 拉伸薄膜中底物的光二聚效率是未拉伸薄膜中样品的 1.4 倍, 与相关文献报道的一致<sup>[79]</sup>, 说明拉伸作用使构成反应空腔的聚乙烯链进一步取向排列, 容纳底物分子的反应空腔的自由体积因此而变小, 迫使两个反应官能团相互靠近, 因此反应效率得到提高。

表 11-1  $N-P_n-N$  在拉伸与未拉伸薄膜中的转化率比较

项 目	转化率/%		
	1h	1.5h	2h
拉伸薄膜	24.7	37.9	48.3
未拉伸薄膜	17.6	27.4	33.5
转化率之比, 拉伸/未拉伸	1.40	1.38	1.44

注: 5 片薄膜取平均值, 误差  $\leq 5\%$ 。吸附量为  $1 \times 10^{-2} \text{ mol/g-薄膜}$ 。

#### 11.2.2.2 $C-P_n-C$ 在 LDPE 薄膜中的光二聚

香豆素是一种存在于许多植物, 特别是一些水果中的天然化合物, 因为具有光敏性, 很早就引起了人们的注意。1902 年, Ciamician 和 Silber<sup>[59]</sup> 首次报道了它在乙醇和液体介质中的光二聚行为。随后许多化学家对香豆素的光环化加成反应进行了研究 (图 11-26)<sup>[62]</sup>。在溶液中光照香豆素, 光二聚效率很低, 主要产物是顺式头-头及少量的顺式头-尾二聚体。在三重态敏化剂作用下, 二聚效率大大提高, 主要产物是反式头-头构型<sup>[62]</sup>。De Schryver<sup>[58]</sup> 等人研究了以聚亚甲基相联的香豆素的光二聚反应, 发现在低浓度下只有顺式头-头及顺式头-尾产物生成。在香豆素 4 位引入甲基, 由于立体因素影响, 产物主要是顺式头-尾二聚体。

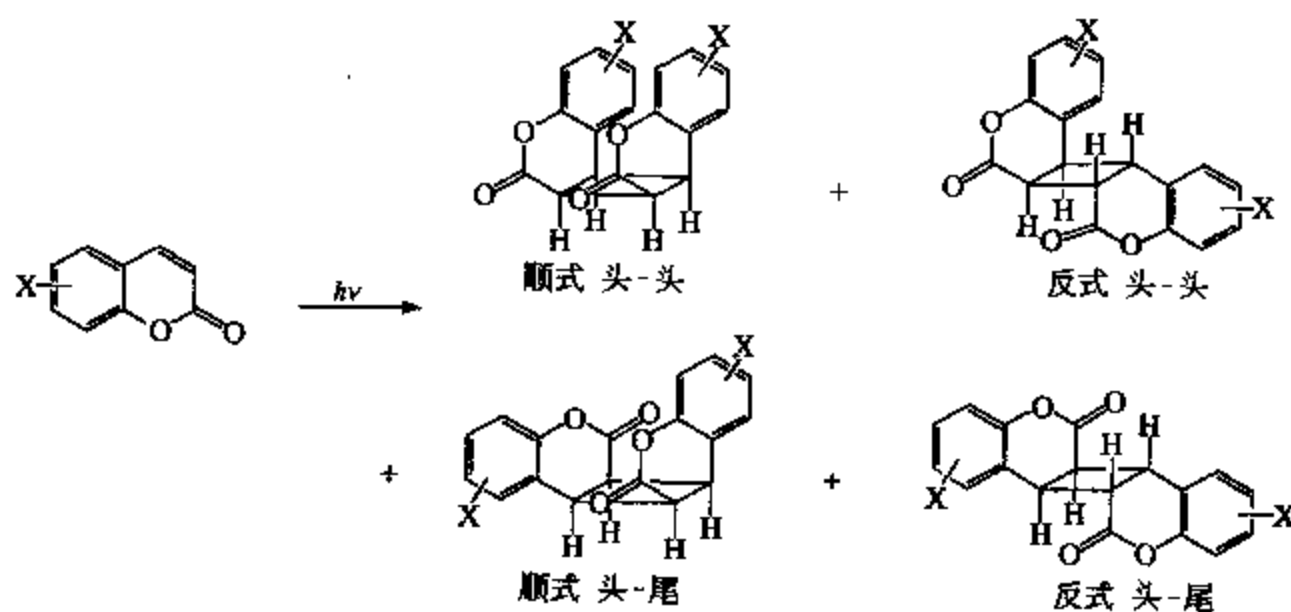


图 11-26 香豆素的光二聚反应

我们的研究发现, 当浓度低于  $5 \times 10^{-4} \text{ mol/L}$  时,  $C-P_n-C$  在苯溶液中发生分子内光二聚反应, 生成顺式头-尾二聚体; 与  $N-P_n-N$  在 LDPE 薄膜中的反应类似, 在吸附量达  $1 \times 10^{-2} \text{ mol/g-薄膜}$  的情况下, 光照吸附了  $C-P_n-C$  的 LDPE 薄膜, 底物分子发生了分子内光二

聚反应。通常,光照 10h 后,反应基本结束。将产物萃取出来后,用 HPLC 进行检测,并与溶液中的标准产物进行比较,发现只有顺式头-尾产物生成。因此,在吸附量小于  $1 \times 10^{-2} \text{ mol/g}$  薄膜时,可以保证每个反应空腔内只有一个底物分子,分子间的反应被完全避免,从而大大提高了分子内反应的效率。

将一片吸附了底物的薄膜分割为几片,一部分拉伸为原长的 4.5 倍,与另一部分同时进行光照反应。与 N-P<sub>n</sub>-N 的结果类似,拉伸薄膜同样促进了 C-P<sub>4</sub>-C 分子内反应的进行,速率为未拉伸薄膜中的 1.2 倍,再一次证明拉伸薄膜使反应空腔的体积缩小,促使两末端发色团相互靠近,提高反应速率。

以上研究结果表明,低密度聚乙烯薄膜可以吸附两末端以官能团标记的聚醚链化合物;在吸附量为  $1 \times 10^{-2} \text{ mol/g}$  薄膜以下,每个底物分子可以单独地占据一个反应空腔,彼此隔离,光照吸附底物的 LDPE 薄膜,可以专一地生成分子内关环产物,而没有分子间产物生成,与“拉伸 LDPE 薄膜缩小反应空腔自由体积”的假设一致,拉伸薄膜可以促使两官能团靠近,从而提高反应速率,缩短反应时间。

虽然 LDPE 所固有的空腔并不足以容纳任何的客体分子进入<sup>[80]</sup>。但是,我们使用溶剂未溶胀聚合物结构中的非晶区部分,从而扩大了聚合物内部的空间,足以使底物分子进入。当溶剂被选择性挥发后,底物分子就被留在了空腔之中,而空腔的“墙壁”就包在底物分子周围,与底物分子保持着范德瓦尔斯作用力。底物分子的引入,打破了 LDPE 内部的聚乙烯链的秩序;同时,体积较大的底物分子对聚乙烯长链具有一定的增塑作用,使底物分子所处的环境相对于 LDPE 的主体环境具有更大的柔性。这样,底物分子能够进行缓慢的分子运动,使分子末端的两个官能团相互靠近;在激发态的寿命内发生反应。在任一时刻,能够发生反应的活性分子的数目可能很小,但最后所有的分子都能够形成必要的构型以发生反应,其关键在于分子构型改变的速度远远大于两个分子扩散到一个反应空腔中的速度。

在这里必须注意的是,如果使用的聚乙烯薄膜种类不同,所得到的结果不可能完全相同。但这种方法的基本设想,即在较高的底物浓度下使双官能团分子彼此完全隔离,是对所有类型的聚乙烯薄膜都适用的。相对于聚乙烯薄膜,沸石的超笼具有严格的形状、尺寸以及坚硬的“墙壁”,两者各有优点。所以,我们可以根据不同的环合反应来选择更适合的微反应器。

### 11.3 烯烃的光敏氧化反应

选择性氧化烯烃分子是有机合成化学中具有挑战性的研究课题。在众多的氧化剂中,利用分子氧作为氧化剂引起了化学家们的广泛关注。然而,基态氧分子与大多数烯烃分子反应自旋禁阻,极大地限制了它的应用。光敏氧化反应能够有效克服这一瓶颈问题。相对于很多热化学反应,光敏氧化反应通常在室温进行,不仅节约了能源,并且避免了高温下的副反应。最重要的是作为光敏氧化反应中主要原料的光和氧不仅价格低廉,而且代替了工业生产中热氧化中常用的高锰酸钾、二氧化锰、浓硫酸等氧化剂,具有污染小、成本低等优点,在这里,光和氧都可以被看做是参与反应的“纯洁试剂”。正因为这些优点,光敏氧化反应在有机合成、生物及医学研究、大气化学、环境科学等方面有着广阔的应用前景<sup>[81~87]</sup>。

Footo 将光敏氧化反应划分为两种机制：电子转移光敏氧化和能量传递光敏氧化，如图 11-27 所示。电子转移机制光敏氧化 (Type I) 是指敏化剂分子受光激发与底物分子发生电子转移，生成敏化剂负离子自由基和底物正离子自由基；然后敏化剂负离子自由基与基态氧发生电子转移形成超氧负离子 ( $O_2^-$ )； $O_2^-$  再与底物正离子自由基作用生成氧化产物。能量传递机制 (Type II) 是敏化剂分子吸收光子到达激发单重态，然后系间穿越到达激发三重态，三重态的敏化剂分子再与三重态的基态氧发生能量传递生成单重态氧，单重态氧再与底物作用生成单重态氧的氧化产物。虽然这两种反应机制完全不同，但实际上许多光敏氧化的反应是非常复杂的，两种机制可能同时发生，也可能衍生出其他的氧化机制。

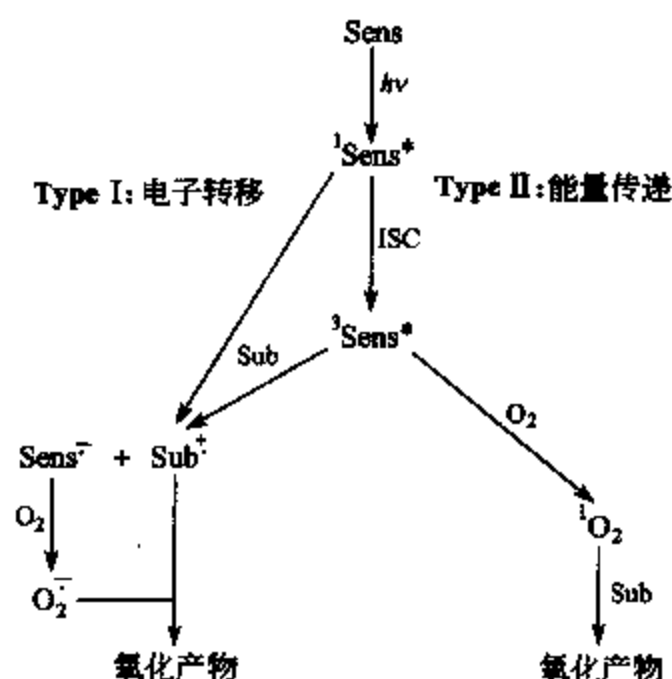


图 11-27 光敏氧化反应的两种机制

### 11.3.1 能量传递光敏氧化反应

在 19 世纪以前，氧气还没有被发现和定义的时候，“燃素”的概念一直被使用并被用来解释金属的氧化以及有机物的燃烧。在 19 世纪，氧气的一些基本性质逐渐为人们所认识。1928 年，Mulliken 发现氧分子最外层轨道的两个电子为自旋平行，从而确证了氧分子的最低能态为三重态 ( $^3\Sigma_g^-$ )<sup>[88]</sup>，是顺磁性的。几年后，氧分子的两个更高能态陆续被 Childe 及 Mecke<sup>[89]</sup> ( $^1\Sigma_g^+$ , 1931 年) 和 Herzberg<sup>[90]</sup> ( $^1\Delta_g$ , 1934 年) 用光谱的手段发现。这两种氧分子的能态都是单重态的，它们相对于基态氧分子的能量分别为 157.42 kJ/mol (37.6 kcal/mol) 和 94.62 kJ/mol (22.6 kcal/mol) (如图 11-28)。

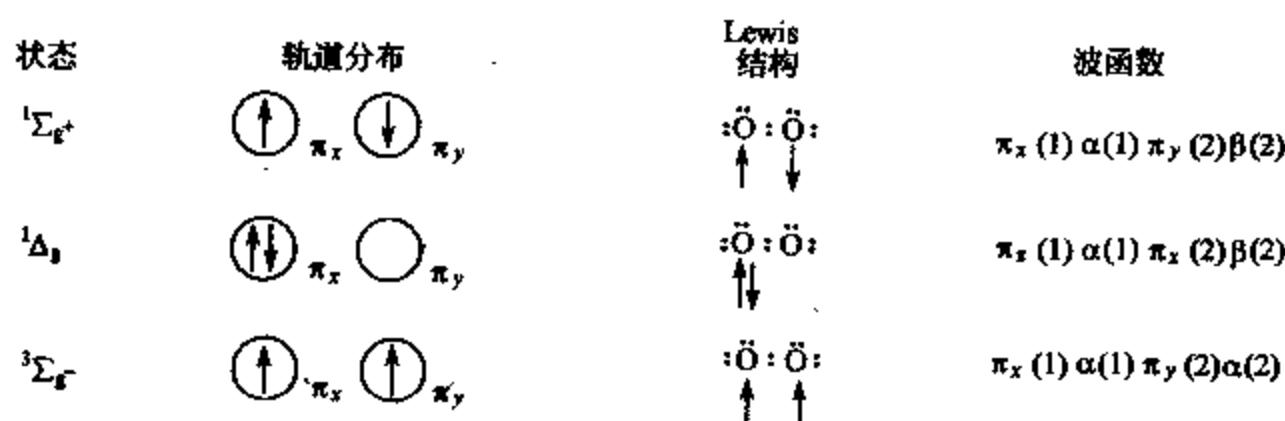
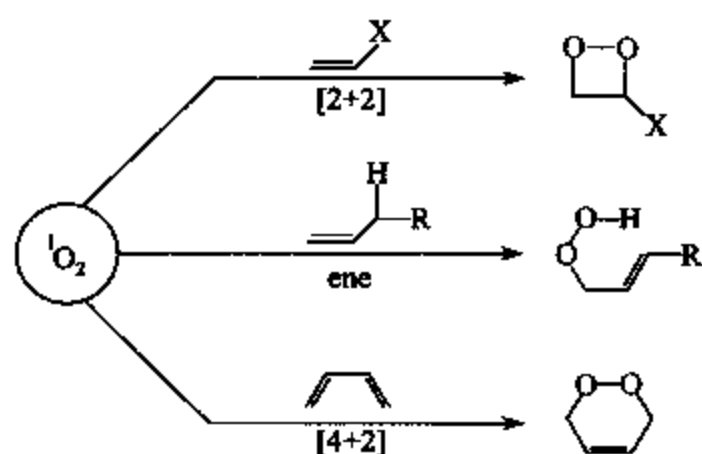


图 11-28 氧分子基态及激发态示意图

氧分子的这些性质引起了德国海德堡大学 Hans Kautsky 博士的注意，他在研究卟啉等染料分子在溶液中的发光过程时发现，当这些染料被光激发后，可以通过发射荧光或磷光重新回到基态。氧气的存在可以有效地猝灭其中一些染料的发光，他认为这是激发态的染料分子将能量传递给了基态氧；同时他还发现一些不与基态氧反应的化合物却可以被新产生的高能“单重态氧”所氧化<sup>[91]</sup>。尽管 Kautsky 的发现和一些基本理论即使在今天来看仍是正确的，可在当时却被束之高阁达 25 年之久，原因是单重态氧在通常条件下寿命非常短暂，使得人们忽略了它在许多化学过程中所起的重要作用。单重态氧研究的再度兴起是在 1964 年，Footo 和 Wexler<sup>[92]</sup>，以及 Corey 和 Taylor<sup>[93]</sup> 等人分别研究了光诱导条件下氧与双键及烯丙

基氢的反应,从此,关于单重态氧的研究重新被拉回到化学家们的视野中,并且有了突飞猛进的发展,成为光化学的一个重要组成部分。

与呈现双自由基结构的基态 $^3\text{O}_2$ 分子不同, $^1\text{O}_2$ 的电子自旋已配对,呈现类似烯烃类化合物的反应特性。单重态氧与烯烃的加成反应大致可分为以下三种(图 11-29)。首先, $^1\text{O}_2$ 可以与负电子或



有空阻的烯烃进行[2+2]环加成生成1,2-环氧丁烷(dioxetane)<sup>[94]</sup>,类似烯烃的反应底物还有乙烯酮<sup>[95]</sup>、丙二烯<sup>[96]</sup>、硫化物<sup>[97]</sup>、肟<sup>[98]</sup>、硫酮<sup>[99]</sup>和磷叶立德试剂<sup>[100]</sup>;其次,它可以与含有烯丙基氢的烯烃发生1,3加成反应,生成烯丙基氢过氧化物,此反应中烯烃双键发生位移,与烯烃的Alder ene反应十分类似;

最后一种 $^1\text{O}_2$ 与烯烃的反应涉及共轭双烯体系,此时 $^1\text{O}_2$ 与双烯发生类Diels-Alder环加成反应,生成桥环过氧化物(endoperoxide)。

### 11.3.1.1 [2+2] 环加成

1970年,Bartlett<sup>[101]</sup>和 Foote<sup>[102]</sup>分别用单重态氧加成的方法合成了3,4-二乙氧基-1,2-二氧环丁烷和四甲氧基-1,2-二氧环丁烷,从此开辟了用光化学方法合成1,2-二氧环丁烷的新途径。在他们的反应中,单重态氧和烯烃分子发生[2+2]环加成反应,得到1,2-二氧环丁烷化合物。它在合成上有着重要的应用价值<sup>[103,104b]</sup>。四元过氧环状化合物,由于其不稳定而容易热解或光解为两个羰基化合物,并伴随有化学发光过程<sup>[104a,105]</sup>(如图 11-30)。

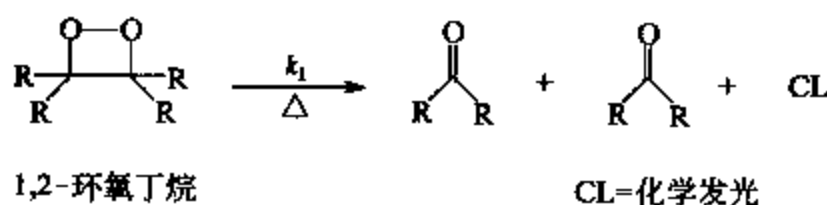


图 11-30 二氧环丁烷的分解及化学发光过程

### 11.3.1.2 “ene” 反应

1943年,Schenck发现,当单重态氧与带有活泼烯丙基氢的烯烃反应时,可以很容易地生成氢过氧化物<sup>[106]</sup>。生成的氢过氧化物可以进一步转化,生成羟基化合物<sup>[107]</sup>、环氧化合物<sup>[108]</sup>以及羰基化合物<sup>[109]</sup>(图 11-31所示)。同时烯烃上不同的取代基还可以使得“ene”反应具有一定的位置选择性和空间构型选择性,被广泛地应用于不对称光化学合成的研究中<sup>[110,111]</sup>。

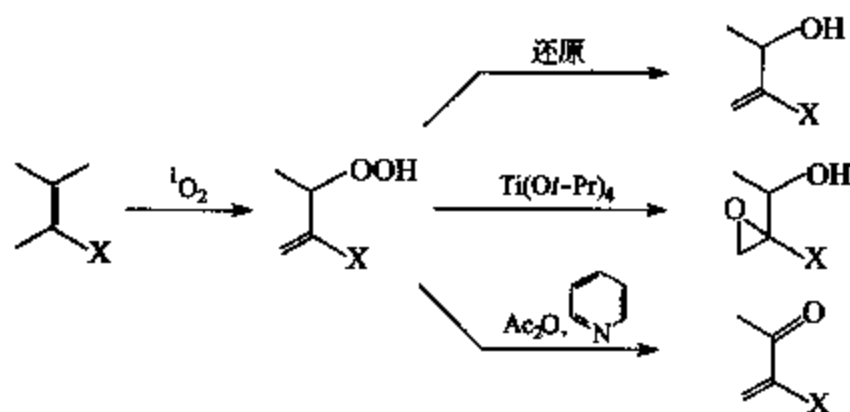


图 11-31 氢过氧化物的生成与转化

## 11.3.1.3 [4+2] 环加成

单重态氧在与1,3-二烯反应时,发生1,4-环加成反应,得到桥环过氧化物。例如, Ein-daus 和 Brunken<sup>[112]</sup>发现,麦角甾醇能与 $^1\text{O}_2$ 反应得到1,4-环加成产物(图11-32)。后来, Schenck 和 Ziegler<sup>[113]</sup>报道了 $\alpha$ -萜品烯同单重态氧的反应(图11-33),并首先使用“桥环过氧化物”(endoperoxide)来描述单重态氧与1,3-二烯的[4+2]环加成产物。该类反应生成的桥环过氧化物在还原剂存在时很容易还原得到顺式二醇化合物,这在药物合成和有机合成中占重要地位,如合成前列腺素药物的重要化合物——顺式二醇环戊烯就可以由环戊二烯与单重态氧发生[4+2]反应得到桥环过氧化物后还原得到(图11-34)<sup>[114]</sup>。

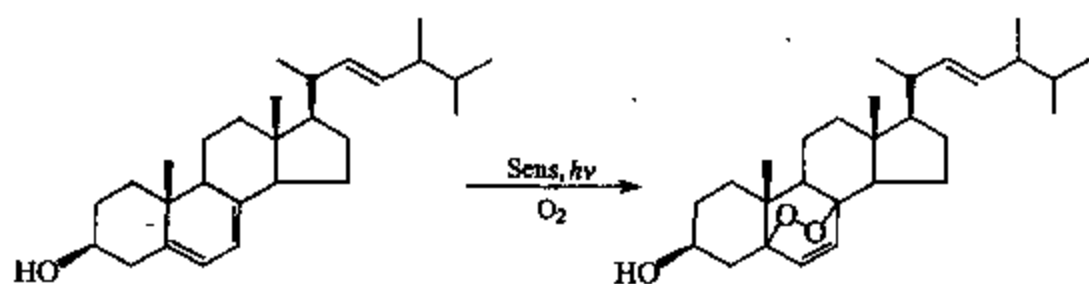
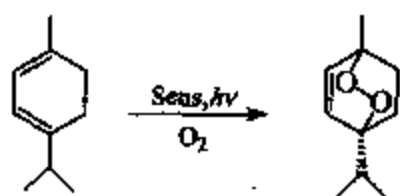
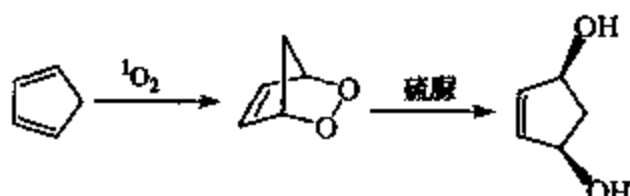
图 11-32 麦角甾醇与 $^1\text{O}_2$ 的[4+2]反应图 11-33  $\alpha$ -萜品烯与 $^1\text{O}_2$ 的[4+2]反应

图 11-34 环戊二烯的单重态氧化反应

[2+2]、ene、[4+2]反应分别要求反应物分子中有较为孤立的双键、烯丙基和1,3-二烯结构,因此当某一反应物分子中同时具备一个以上的功能结构时,便会出现[2+2]、ene、[4+2]反应的竞争(图11-35)。一般来讲,如果1,3-二烯处于稳定的顺式构象时,[2+2]和ene不能与[4+2]反应有效地竞争。这是因为[4+2]反应的活化能非常低,其活化焓也是一个负值,然而,如果1,3-二烯结构存在顺反异构平衡时,就会有竞争反应发生<sup>[113]</sup>。

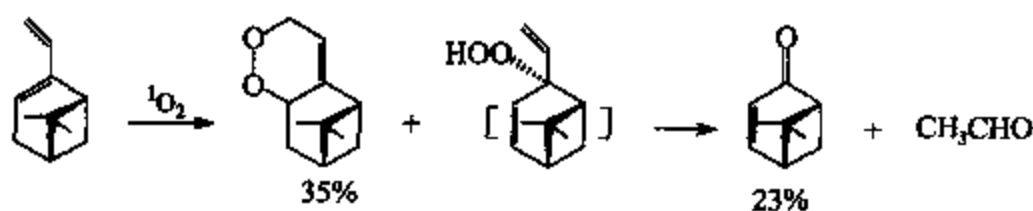


图 11-35 [4+2]、ene反应的竞争

也就是说,1,3-二烯结构的顺反比例决定了[4+2]反应是否主导单线态氧与底物分子的加成。类似地,在反应体系中[2+2]反应也会与[4+2]有效地竞争,因为两个甲氧基之间的空间效应使1,3-二烯的顺式结构发生了扭曲。然而,一旦两个甲氧基的位置发生了变化,1,3-二烯的扭曲顺势构象便不复存在,[4+2]加成变得十分容易(图11-36)<sup>[115]</sup>。

[4+2]反应与ene、[2+2]反应的竞争能力不仅取决于1,3-二烯结构的顺反比例,也十分依赖于其C1和C4之间的距离( $R_{1-4}$ )。已经发现[4+2]反应速率的对数与 $R_{1-4}$ 呈现线性关系<sup>[116]</sup>,如表11-2列出了 $R_{1-4}$ 对[4+2]反应的影响<sup>[117]</sup>。



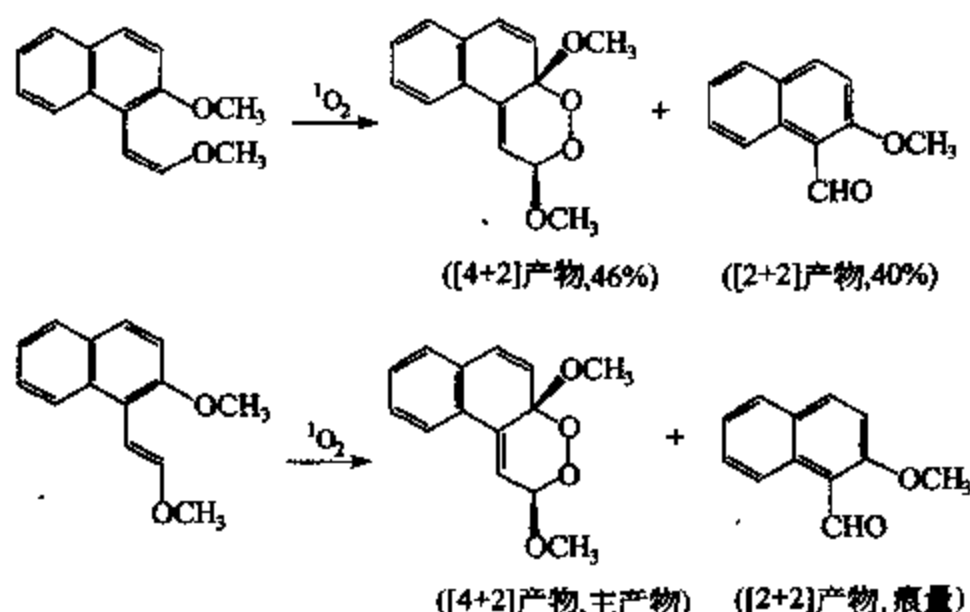


图 11-36 [2+2] 与 [4+2] 反应的竞争

表 11-2 [4+2] 反应速率的对数与  $R_{1,4}$  的线性关系

$1 \times 10^8$	$7.1 \times 10^6$	$1.1 \times 10^8$	$1 \times 10^4$

另外, 各功能团的电离势 (IP) 的相对值即决定相应反应的竞争能力<sup>[118]</sup>, 因为单线态氧是一个亲电试剂, 底物分子的富电子程度越高, 反应越容易进行 (图 11-37)。

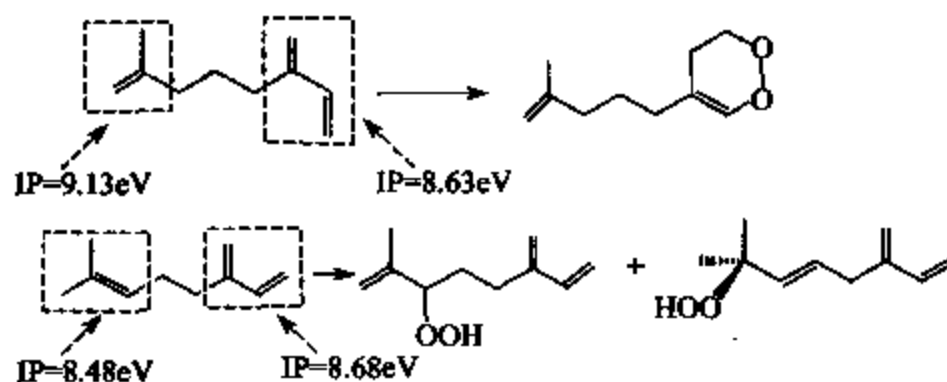


图 11-37 电离势对反应选择性影响

对环己烯来说, 在 2 位上添加供电子取代基将会大大增加 ene 反应速率, 但对 [4+2] 却影响不大 (表 11-3)<sup>[117]</sup>。空间效应也会影响 [4+2] 反应的发生, 在图 11-38 的反应中, 由于甲基的空阻, 单线态氧必须从甲基的一侧进攻, 因此只生成一种 [4+2] 产物及 ene 产物<sup>[119]</sup>。然而, 在图 11-38 第二例中, 无论从 1, 3-二烯的哪一面, 单线态氧都不能有效地进攻, 因此只生成 ene 产物<sup>[120]</sup>。

表 11-3 取代基环己二烯 ene 反应速率的影响

速率常数		
$K_{[4+2]}$	$2.2 \times 10^6$	$2.0 \times 10^6$
$K_{ene}$	$< 2.2 \times 10^5$	$6.5 \times 10^6$

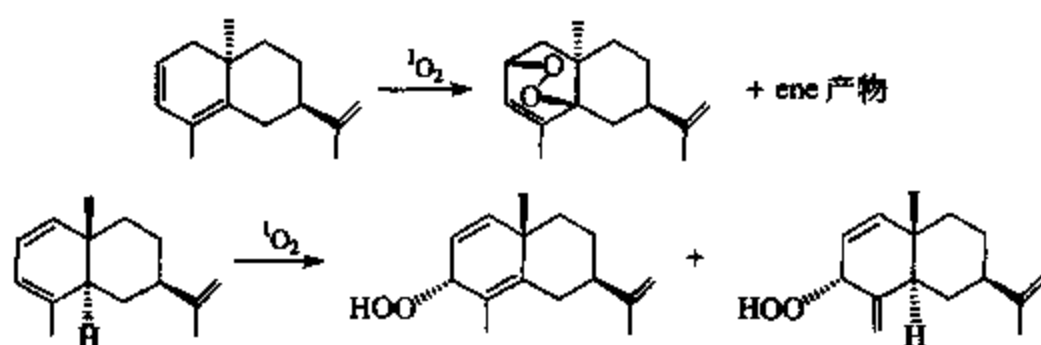


图 11-38 空间效应对反应选择性的影响

如果反应底物分子中既有烯丙基氢，又有 1,3-二烯结构，与单线态氧的反应将十分复杂<sup>[121]</sup>。含有烯丙基氢的烯醇醚，常常可以看到 ene 和 [2+2] 反应的竞争<sup>[122]</sup>（图 11-39）。虽然单重态氧的反应机理较为复杂，但其应用十分广泛。特别值得一提的是在有机合成中的应用，单线态氧的 ene 和 [4+2] 反应常常被巧妙地应用于不对称合成中，在分子中立体选择性地引入羟基及其衍生官能团，对于合成某些天然产物具有重要的应用价值<sup>[123]</sup>。

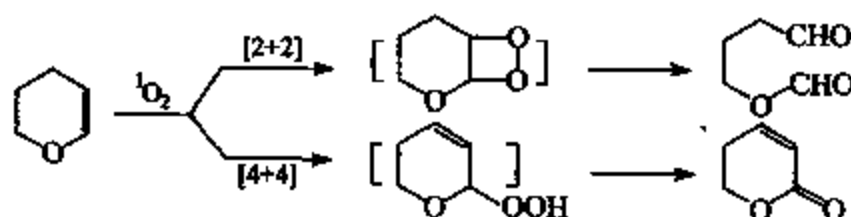


图 11-39 烯醇醚的 ene 和 [2+2] 反应竞争

### 11.3.2 电子转移光敏氧化反应

1977 年，Foote<sup>[124,125]</sup>在乙腈溶液中用缺电子敏化剂 9,10-二氰基蒽（DCA）光敏氧化四苯乙烯时得到 57% 的二苯酮、14% 的三苯甲醇、8% 的四苯基环氧乙烷及其他副产物（图 11-40）。

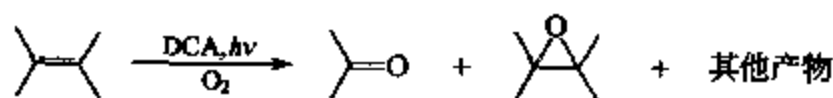


图 11-40 DCA 敏化四苯乙烯的反应

这是 Foote 对光敏氧化反应所做的具有开创性的工作，他因此把这类区别于单重态氧（能量传递机制）的 Type II 型反应称为 Type I 型反应，其反应活性物种不是单重态氧而是超氧负离子自由基。它的作用机制是敏化剂 DCA 分子受光激发，首先与底物分子发生电子转移形成电子转移复合物。在极性溶剂中此复合物迅速解离，生成敏化剂负离子自由基和底物正离子自由基。然后敏化剂负离子自由基与基态氧发生电子转移形成超氧负离子自由基，超氧负离子自由基再与底物正离子自由基作用生成氧化产物（图 11-41）。

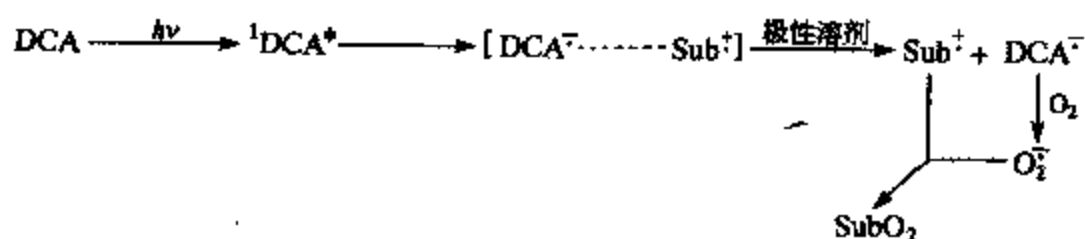


图 11-41 电子转移光敏氧化反应机制

自从四苯乙烯的 DCA 光敏化反应被发现以后, Schaap<sup>[126]</sup> 首先用 ESR 谱观测到了照射 DCA 和二苯乙烯的乙腈溶液(已除氧)产生的 DCA<sup>-</sup> 的 ESR 信号, Foote<sup>[127]</sup> 则采用闪光光解技术观测到了敏化剂负离子以及底物正离子的瞬态吸收。这些事实都充分证明了电子转移机制的存在<sup>[128]</sup>。

### 11.3.3 能量传递机制和电子转移机制的竞争

光敏氧化反应的两种机制决定了光敏氧化产物的复杂性。一个在溶液中进行的敏氧化反应究竟是遵循电子转移机制还是能量传递机制, 依赖于具体的反应类型、敏化剂的性质、反应溶剂以及反应底物的浓度。一般来讲, 亚甲基蓝(MB)、劳氏紫(Thionin)、亚甲基绿(methylene green)、尼罗蓝 A(Nile blue A)、噁嗪-170(oxazine-170)、噁嗪-1(oxazine-1)、焦宁 Y(pyronin Y)、吖啶橙(acridine orange)、结晶紫(crystal violet)、罗丹明 6G(rhodamine 6G)、藏红 O(safranin-O)、玫瑰红(rose bengal)、某些光致变色化合物<sup>[129]</sup>、黄酮类化合物<sup>[130]</sup>, 等等, 通常敏化产生单重态氧。容易以电子转移机制进行的光敏氧化体系所采用的敏化剂绝大多数是缺电子的氨基芳香取代物, 如 DCA 和 9-氟基蒽(CAN)以及类氟苯醌化合物(fluoroquinolone)等, 应该引起注意的是这类反应体系中单重态氧也是完全可能存在的<sup>[131~135]</sup>(图 11-42)。Foote<sup>[136]</sup> 在 DCA 乙腈溶液中用敏化氧化 2-甲氧基-1,1-二苯乙烯的同时得到了单重态氧和超氧负离子的氧化产物, 而且还观测到了敏化剂 DCA 激发三重态的 T-T 吸收<sup>[137]</sup> 以及 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> 在 1270nm 处的发射<sup>[138]</sup>; Santamaria<sup>[139]</sup> 利用 DCA 敏化氧化 1,4-二甲基萘时得到的却是单重态氧的氧化产物; Santamaria 和曹怡等人<sup>[140~142]</sup> 认为 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> 是 DCA 负离子自由基与底物正离子自由基发生逆电子传递的结果(图 11-43), 这与图 11-36 所反映的生成 <sup>1</sup>O<sub>2</sub> 的机理不同。

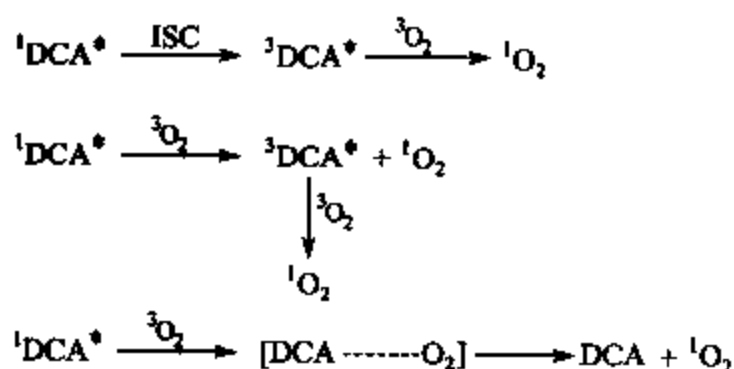


图 11-42 DCA 敏化生成单重态氧

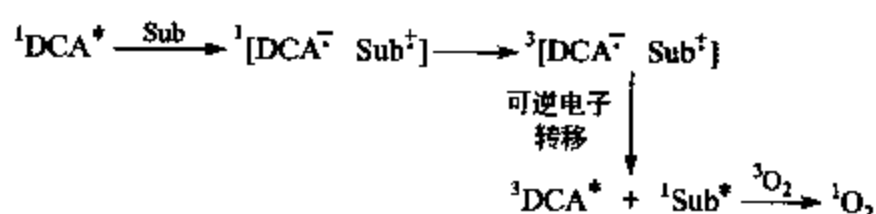


图 11-43 DCA 可逆电子转移生成单重态氧机制

此外, 以下因素有利于超氧负离子机制而不利子单线态氧机制<sup>[143]</sup>: ①强极性溶剂; ②低的氧浓度; ③高浓度底物; ④富电子底物; ⑤较高的温度。一个光敏氧化反应体系尤其是以 DCA 或 CAN 为光敏剂的反应体系中往往存在单线态氧和超氧负离子反应的竞争。为了提高反应的选择性, 人们进行了很多的尝试, 诸如改变溶剂、选择合适的敏化剂等, 然而近年来利用有序介质和受限制体系作为微反应器进行光敏氧化反应备受注目。

### 11.3.4 微反应器控制的光敏氧化反应的选择性

与均相溶液中进行反应不同, 微反应所提供的特殊孔隙和界面允许反应物在分子水平上有一定的取向和排列, 与此同时, 微反应器限制反应物分子和反应中间体的运动。这种取向、排列和限制作用将影响和决定反应的方向和速度。Whitten 较早在胶束和单分子膜中研究了原卟啉 IX 的光敏氧化, 这是一个自敏氧化反应, 涉及到单重态氧 [2+2] 与 [4+2] 反应的竞争, 如图 11-44 所示。

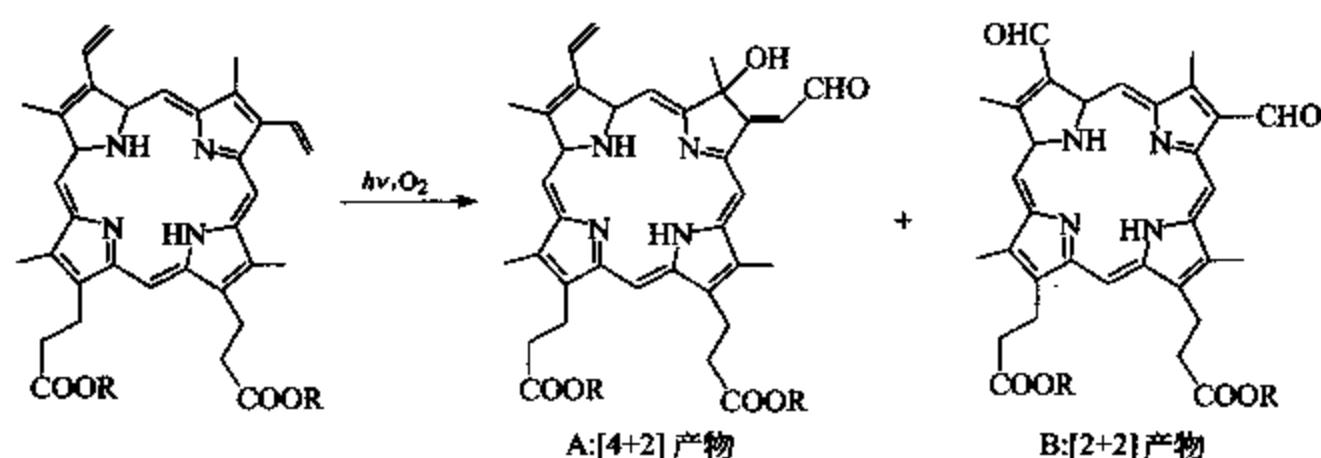


图 11-44 原卟啉 IX 的光敏氧化：[4+2]和[2+2]反应的竞争

反应机制如图 11-45 所示。

任何一种介质中光照原卟啉 IX (PPP) 都会导致其吸收的降低，并伴随产物 A 和 B 的吸收的增强，然而，相对速率却大不相同。以 PPP 在甲苯中的反应为参比（相对速率定为 1），PPP 在单分子膜和胶束中的相对速率分别为 0.35 和 0.004~0.061。更引人注目的是产物分布的变化，在均相溶液（CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中，[4+2] 加成产

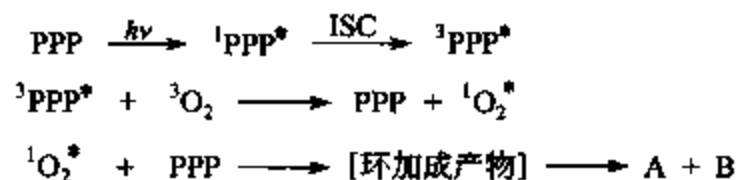


图 11-45 原卟啉 IX 的光敏氧化反应机制

物 A 是主要产物，B/A 仅为 0.24；在单分子膜和胶束中，B/A 要高得多，[2+2] 加成产物占据主导地位。Whitten 认为介质的有序性和高的微观黏度阻碍了 [4+2] 反应所需的空

间几何构型的形成。

再如在均相溶液中，用 10-甲基吩噻嗪 (MPT) 敏化氧化硫醚时，除生成硫醚的氧化产物亚砜外，往往还会有 MPT 的氧化产物并伴随其他副产物。如果将此反应置于胶束介质中进行，由于胶束 Stern 层的高电荷密度会引起 MPT 离子化势的降低（气相中 6.5eV，SDS 胶束中 3.57eV）<sup>[144]</sup>，因此大大提高了 MPT 自由基正离子的稳定性（图 11-46）。基于此，Hovey<sup>[145]</sup> 研究了一系列硫醚在胶束中的光敏氧化，发现其反应机理与均相溶液不同。尽管 Hovey 不能确定这些反应的详细历程，但有几点是可以肯定的：①单重态氧是反应的活性物种。②反应机制是电子转移机制，单线态氧是逆电子传递的结果（图 11-43）。ESR 证实在 SDS 胶束中确实有 MPT 自由基正离子的 ESR 信号，该胶束溶液呈现 MPT 自由基正离子特征的深红色。在 SDS 胶束中超氧负离子形成后可扩散到本体相中，但由于 SDS 胶束的负电性，超氧负离子不可能返回胶束，使得 MPT 正离子自由基得以较长时间存在并表现出特征颜色。相反，如果反应在 CTAB 胶束中进行，由于 CTAB 胶束表面的正电性，超氧负离子将不能逃离胶束，由于电子回传速度如此之快，以至于溶液不再表现出 MPT 正离子自由基的颜色。

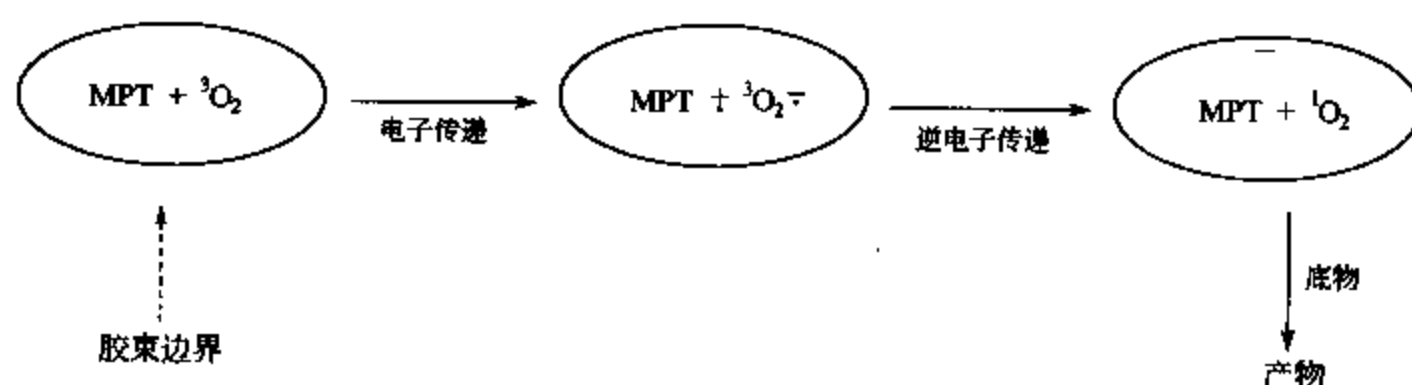


图 11-46 胶束介质中敏化氧化

Brown 则于 1987 年研究了 MPT 被 RB 敏化光氧化的反应<sup>[146]</sup>。结果发现, 与均相溶液相比, MPT 的光敏氧化反应在 O/W 微乳中较快, 而在 W/O 微乳中较慢。这是因为在 O/W 微乳体系中, MPT 的局部浓度较高, 存在于水相的 RB 敏化产生的单重态氧, 能够以较快的速度与 MPT 反应。在 W/O 微乳体系中, RB 的局部高浓度导致了 RB 分子的簇集, 导致了敏化剂分子的 T-T 湮灭的失活过程, 从而影响了单重态氧的产生。将 MPT 基团连接到表面活性剂分子的疏水基尾部, 当该表面活性剂分子形成胶束后, MPT 的光敏化在 O/W 微乳液中反应速率较高。这个体系利用了 O/W 和 W/O 微乳的组成特点, 将敏化剂和反应底物分子分开, 利用局部浓度效应, 有效地调控了反应速率。Fox<sup>[147]</sup>等则把  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  分子装进沸石的空腔作为敏化剂, 来敏化产生单重态氧。产生的单重态氧扩散至本体溶液中氧化 1-甲基-1-环己烯。尽管反应的收率和产物分布较均相溶液中没有明显的变化, 但是 Fox 的工作向人们说明了可以利用沸石作为敏化剂的载体把敏化剂固载化, 大大简化了溶液中反应产物与敏化剂的分离与操作。

综上所述, 我们不难看出, 在光敏氧化反应中, 通常存在能量传递和电子转移机制的竞争; 涉及能量传递机制, 又存在  $[2+2]$ 、 $[4+4]$  和 ene 反应的竞争。在均相溶液控制反应的选择性是困难的, 然而, 利用微反应器特殊的结构特点控制光敏氧化反应的方向, 提高反应的选择性已经显示出良好的应用前景。

#### 11.3.4.1 微反应器控制的电子转移机制或能量传递机制的光敏氧化反应

烯烃的光敏氧化包括电子转移机制 (Type I) 光敏氧化和能量传递机制 (Type II) 光敏氧化。涉及单重态氧的反应途径遵循能量传递机制, 它是敏化剂分子吸收光子到达激发单重态, 然后系间穿越到达激发三重态, 三重态的敏化剂分子再与三重态氧发生能链传递生成单重态氧, 单重态氧再与底物作用生成单重态氧的氧化产物; 涉及超氧负离子的反应途径遵循电子转移机制, 它是激发态的敏化剂分子与底物发生电子转移, 生成敏化剂负离子自由基和底物正离子自由基, 敏化剂负离子自由基与基态氧作用生成超氧负离子, 超氧负离子再与底物正离子自由基反应生成氧化产物。通常, 在均相溶液中, 两种机制的光敏氧化反应同时发生, 反应的选择性很差。

仔细分析图 11-41, 我们不难发现, 电子转移机制要求敏化剂分子与底物密切接触, 以保证高效的电子转移过程的发生, 然而能量传递机制并不要求敏化剂分子与底物接触。因此, 如果利用微反应器将底物与敏化剂分子隔开, 底物与敏化剂分子不能发生电子转移, 但单重态氧仍然能够生成, 由于单重态氧体积小, 电中性, 寿命较长, 可以扩散较长距离与底物分子相遇, 因此只可能得到能量传递机制, 即单重态氧的氧化产物, 没有电子转移机制即超氧负离子氧化产物生成; 相反, 如果选择将底物与敏化剂分子同时置于同一微反应器中, 高的底物浓度与敏化剂的密切接触, 保证了敏化剂分子激发单重态与底物之间的电子转移过程高效快速进行, 而敏化剂分子激发单重态系间跃迁到达敏化剂分子激发三重态的速度远远不能与之相比, 因此, 没有单重态氧生成, 只得到电子转移机制即超氧负离子氧化产物。

符合上述光敏氧化反应的微反应器的种类很多。在这里我们以沸石 Nafion 薄膜和囊泡为例描述如何利用微反应器来控制光敏氧化反应的方向。

##### (1) 沸石作为微反应器

沸石是由  $[\text{AlO}_4]^{5-}$  和  $[\text{SiO}_4]^{4-}$  等四面体构成的骨架, 每个  $\text{AlO}_4$  单位带有一个净负电荷, 这个负电荷由阳离子如  $\text{H}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  等来平衡。它们以离子键嵌于沸石的 Si-Al-O

结构中, 所以可以利用离子交换的方法使沸石具有不同的阳离子。ZMS-5 沸石具有双向交叉孔道, 一组走向平行于单细胞的  $a$  轴, 呈“Z”字形, 具有近似于圆形的开口, 其尺寸为  $0.54\text{nm} \times 0.56\text{nm}$ ; 另一组走向平行于  $b$  轴, 为椭圆形开口 ( $0.52\text{nm} \times 0.58\text{nm}$ ) 的直形通道。它允许苯或其他大小相近的有机分子进入, 但阻止更大尺寸的分子吸附在其内表面。

我们研究小组以 NaZMS-5 的内部通道作为微反应器, 控制烯烃分子的光敏氧化方向。选择反式-1,4-二苯基-1,3-丁二烯 (DPB) 和反式茈 (TS) 作为底物, 9,10-二蒽基蒽 (DCA) 和竹红菌甲素 (HA) 作为敏化剂, 异辛烷和季戊四醇二甲醚 (PTE) 作为溶剂。首先将底物吸附于 NaZSM-5 的内部通道, 由于敏化剂 DCA 或竹红菌甲素和溶剂异辛烷或季戊四醇二甲醚的尺寸远远大于 ZMS-5 的通道大小, 因此不能进入其通道内部, 从而避免了敏化剂和底物分子接触 (图 11-47)。由于敏化剂 DCA 和竹红菌甲素既能敏化产生单重态氧, 又能产生超氧负离子, 因此在均相溶液中总是存在着超氧负离子和单重态氧反应的竞争。例如, 在敏化剂 DCA 或竹红菌甲素的存在下, 光照氧气饱和的 1,4-二苯基-1,3-丁二烯 (DPB) 的季戊四醇二甲醚的溶液, 生成 6 种氧化产物: 苯甲醛 (1), 肉桂醛 (2), 环氧化合物 (3), 臭氧化合物 (4), 桥环过氧化物 (6) 和少量的 1-苯基萘化合物 (5) (图 11-48)。显然, 化合物 6 是单重态氧和 1,4-二苯基-1,3-丁二烯的环加成产物, 其他产物则源于电子转移机制。与之相应, 以 DCA 或竹红菌甲素为敏化剂, 光照 DPB 负载 ZMS-5 沸石颗粒的异辛烷溶液, 得到惟一的氧化产物——桥环过氧化物, 产率为 100%。桥环过氧化物是 1,4-二苯基-1,3-丁二烯与单重态氧经过 [4+2] 反应得到的, 说明单重态氧能够扩散进入沸石, 与只能以顺式构象存在的 DPB 反应得到桥环过氧化物。与均相溶液不同, ZMS-5 沸石中进行光敏氧化反应只能得到能量传递机制的氧化产物。以上的结果进一步得到了光谱实验的证实。在均相溶液 PTE 中, 敏化剂 DCA 或竹红菌甲素的荧光能够被 DPB 明显猝灭; 当将 DPB 吸附在 ZMS-5 沸石内部, 敏化剂 DCA 或竹红菌甲素溶解在 PTE 中, 没有观测到荧光猝灭的现象, 说明敏化剂与 DPB 之间的电子转移过程由于敏化剂与底物的分离而被有效阻断。

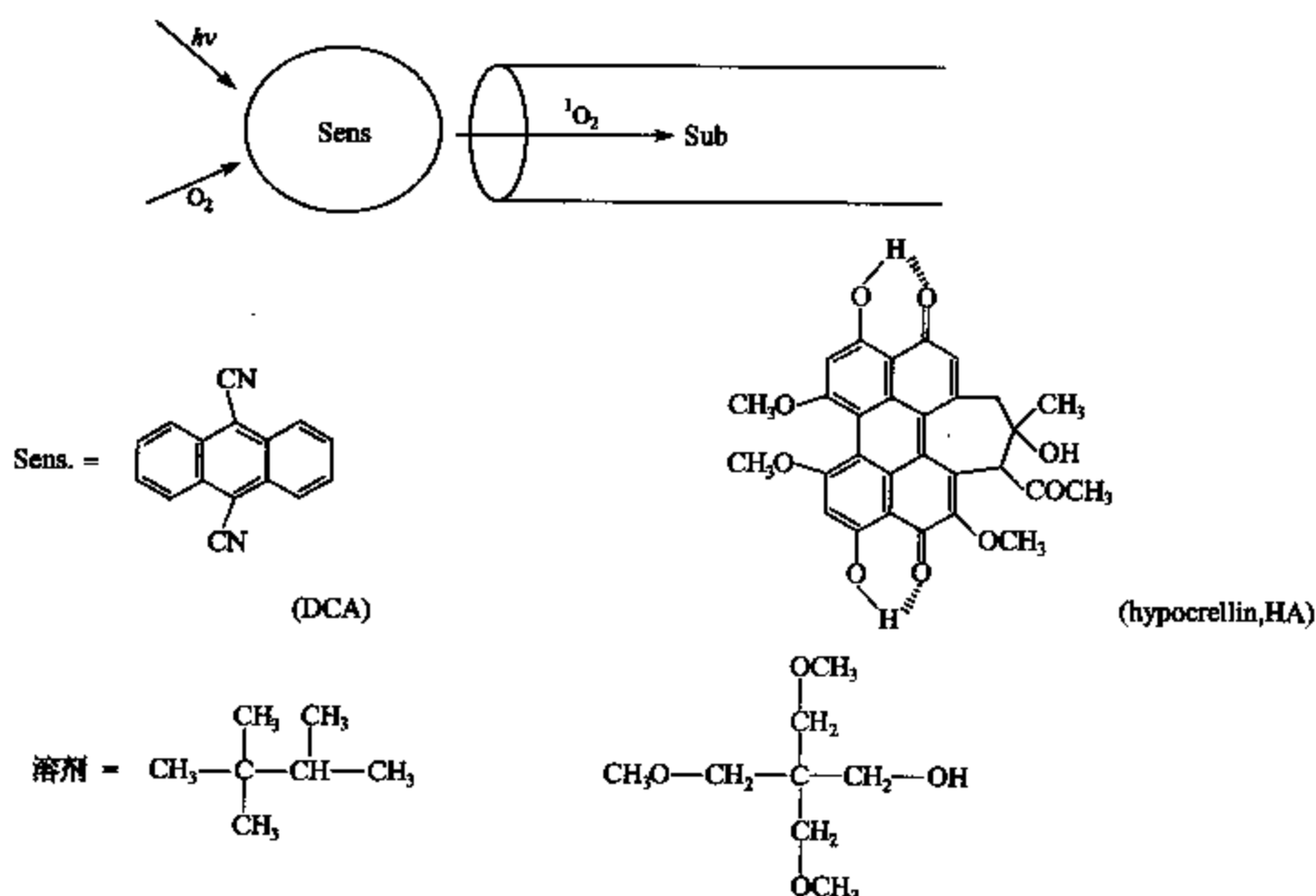


图 11-47 ZMS-5 沸石中的烯烃分子光敏氧化

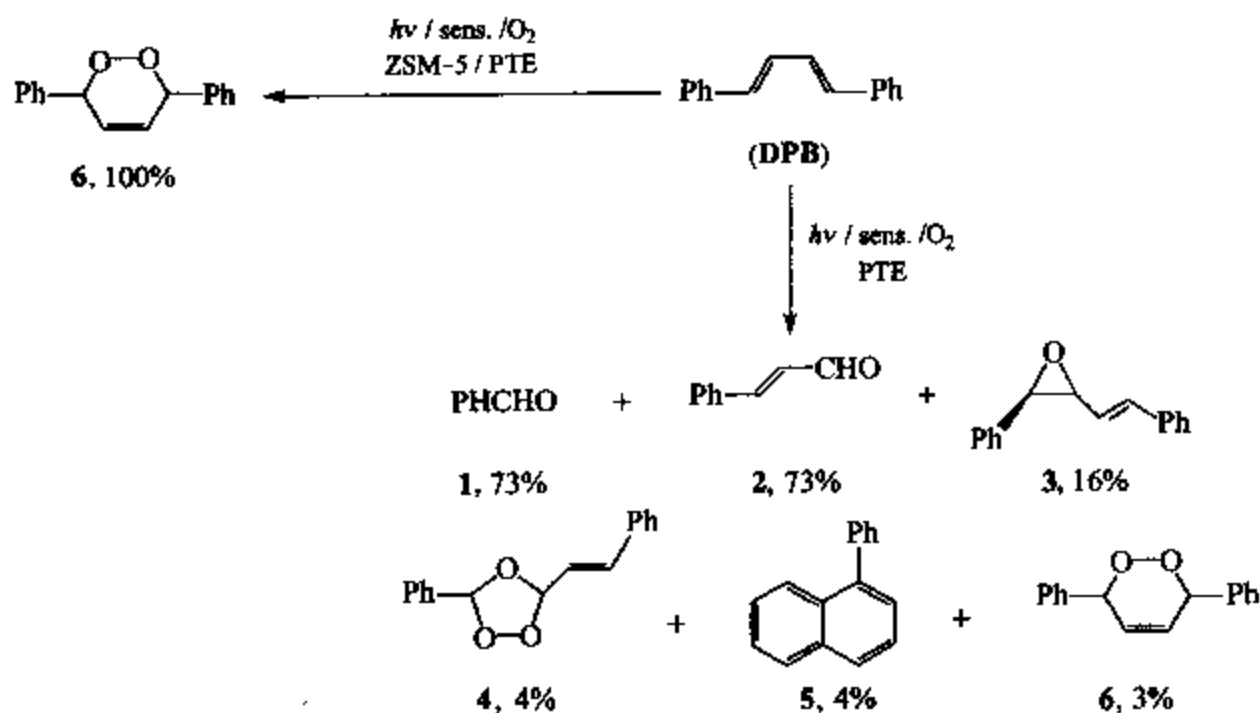


图 11-48 反式, 反式-1,4-二苯基-1,3-丁二烯在溶液中的光敏氧化

与 1,4-二苯基-1,3-丁二烯类似, DCA 或竹红菌甲素敏化的反式芪的氧化反应在 ZMS-5 沸石和均相溶液中明显不同。敏化剂、溶剂以及反应条件极大地影响着均相溶液中氧化产物的分布。Erikson 和 Foote 曾报道<sup>[148]</sup>在乙腈中以 DCA 为敏化剂时, 反式芪氧化产物是苯乙醛 (1)、顺式芪 (7)、反式-2,3-二苯基环氧乙烷 (8) 和偶苯醌 (9) (图 11-49), 所有的产物都是通过电子转移途径产生的。然而, Matsumoto 报道<sup>[149~151]</sup>在室温下,  $\text{CCl}_4$  溶液中, 以四苯基卟啉作为敏化剂时, TS 发生光敏氧化反应主要生成双桥环过氧化物 (10) (图 11-49), 产率为 16% (根据反应了的初始原料进行计算), 另一个主要产物是苯乙醛 (1), 产率为 80%, 并推测反应是通过能量转移机制进行的。我们发现<sup>[152]</sup>, 在 PTE 中用 DCA 作敏化剂, 反式芪光敏氧化的产物同 DCA 敏化 TS 的乙腈溶液产物相同, 但是产物的分布有少许改变。在同样的溶剂中, 以 HA 作为敏化剂, 仅得到氧化产物 10。当把 TS 吸附到 ZSM-5 沸石 ( $\text{Si}/\text{Al}=55$  或 25) 的内部通道, 敏化剂溶解在 PTE 溶剂中时, 光敏氧化 TS 得到唯一的产物苯甲醛 (1) (图 11-49)。物料平衡都接近 100%。所不同的是溶剂、敏化剂对沸石 ZMS-5 反应产物的分布没有影响。与 DPB 一样, 沸石内 TS 与溶液中敏化剂分子的分离阻止了底物与敏化剂之间的电子转移的发生, 显然, 苯甲醛 (1) 是通过能量转移机制产生的。溶液中激发三重态的敏化剂与基态氧之间的能量传递所产生的单重态氧能够扩散到 ZSM-5 沸石的内部孔隙, 与 TS 反应生成 3,4-二苯基-1,2-二环氧乙烷, 在反应条件下分解生成苯甲醛。值得注意的是, ZSM-5 沸石内 HA 敏化光敏氧化的产物没有双桥环过氧化物 (10) 的生成, 这可能是由于 10 分子太大, 不能被容纳在 ZSM-5 沸石的狭窄通道内。

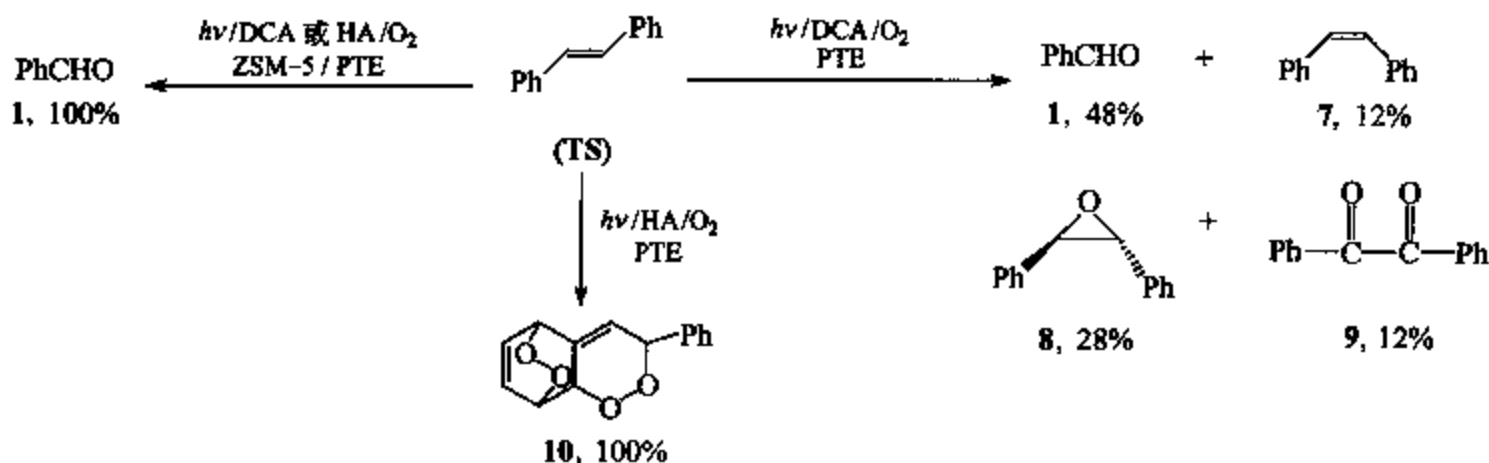


图 11-49 反式芪在溶液和沸石中的光敏氧化

Ramamurthy<sup>[153]</sup>研究了在 X 和 Y 沸石中, 以噻嗪、亚甲基蓝或亚甲基绿为敏化剂, TS 和反式-4,4'-二甲氧基芪 (TDHS) 的光敏氧化 (图 11-50), 发现在均相溶液中光敏氧化反应是按能量转移机制进行的, 生成桥环过氧化物 (12)。相反, 在氧气氛围下进行光照负载烯烃和敏化剂沸石的正己烷浆状液, 得到产物苯甲醛 (11), 并证明氧化反应是通过电子转移机制进行的, 沸石超笼中烯烃的局部高浓度有效地猝灭了敏化剂的激发单重态, 使敏化剂激发单重态到激发三重态的系间穿越速率不能与电子转移过程相竞争, 因此, 只得到电子转移机制控制的氧化产物。

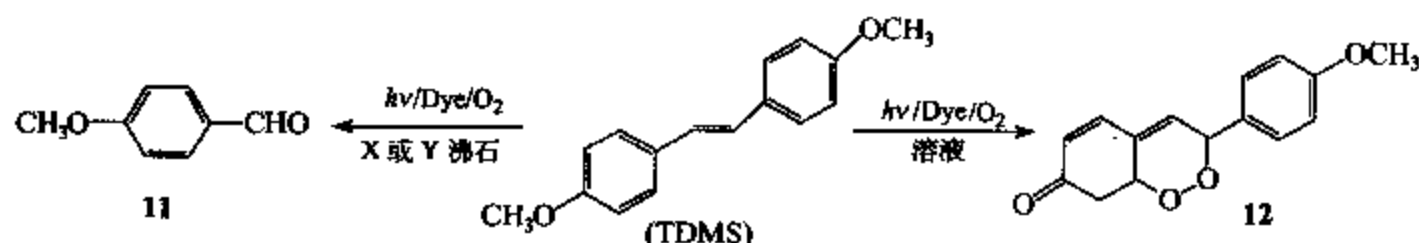


图 11-50 反式-4,4'-二甲氧基芪在亚甲基蓝/甲醇溶液 X-和 Y-沸石中的光敏氧化

## (2) Nafion 薄膜作为微反应器

Nafion 膜不含发色团, 在近紫外区几乎完全透明, 是由疏水的碳氟主链和末端带有亲水的磺酸基的支链构成, 其结构如图 11-6 所示。疏水的碳氟骨架所占比例较大, 保证了 Nafion 膜具有类似聚四氟乙烯的热稳定性和机械稳定性。由于磺酸基的存在, Nafion 可以吸附大量的水或极性溶剂。当这种聚合物的薄膜在水或甲醇中溶胀时, 支链末端的磺酸根相互聚集形成类似反胶束的结构<sup>[154]</sup>, 生成许多纳米尺寸的水 (或甲醇) 的小池子, 小池子周围是氟烃的疏水相, 疏水相与水 (或甲醇) 相的界面为磺酸根及其抗衡离子生成的双离子层, 这些反胶束彼此相通。水或甲醇溶胀的 Nafion 膜可以高浓度地吸纳有机分子和无机离子, 是一种非常理想的用于光化学反应的反应器。

我们小组将烯烃的光敏氧化反应的研究扩展到 Nafion 膜, 选择 DCA 为敏化剂, 1,4-二苯基-1,3-丁二烯 (DPB) 和反式芪 (TS) 作为底物, 策划反应按照两种模式进行: ①将底物和 DCA 置于甲醇或水溶胀 Nafion 膜和二氯甲烷溶液中, 由于二氯甲烷不能溶胀 Nafion 膜, 也不溶于水, 故敏化剂只能存在于膜外, 使底物和敏化剂分离, 在通氧光照的条件下, 只得到单重态氧的氧化产物; ②将底物和敏化剂 DCA 同时吸附于 Nafion 膜的反胶束结构中, 由于底物分子高的局部浓度和敏化剂与底物分子之间的紧密接触, 使敏化剂分子的激发单重态与底物分子相互作用, 发生电子转移, 产生的敏化剂负离子自由基与基态氧反应, 生成超氧负离子, 超氧负离子进一步反应生成氧化产物。图 11-51 给出了底物 DPB 在 DCA 的敏化作用下, 按照上述两种模式进行的反应。当底物 DPB 被吸附在水溶胀 Nafion 薄膜中, 敏化剂 DCA 溶解在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液中时, 由于敏化剂与底物相互分离, 与 ZSM-5 沸石相同<sup>[152]</sup>, 光敏氧化反应只有源于能量转移机制的产物 6 生成。若将光敏氧化反应按照第二种模式进行, 光照负载了敏化剂 DCA 和底物 DPB 的 Nafion 薄膜, 由于每个敏化剂 DCA 分子被大量的烯烃分子 DPB 包围, 烯烃的局部高浓度和 DCA 与烯烃分子的紧密接触使得 DCA 的激发单重态可以与底物分子发生有效的电子转移, 产生 DCA 负离子自由基和 DPB 正离子自由基, 与此同时, 从 DCA 激发单重态到激发三重态之间的系间穿越不能与电子转移过程相竞争, DCA 负离子自由基进一步与比有机溶剂中高出 10 倍浓度<sup>[155]</sup>的  $\text{O}_2$  反应产生超氧负离子, 得到源于电子转移机制的氧化产物 1, 2, 3, 和 4, 没有检测到单重态氧产物 6 (图 11-52), 物料平衡接近 100%。



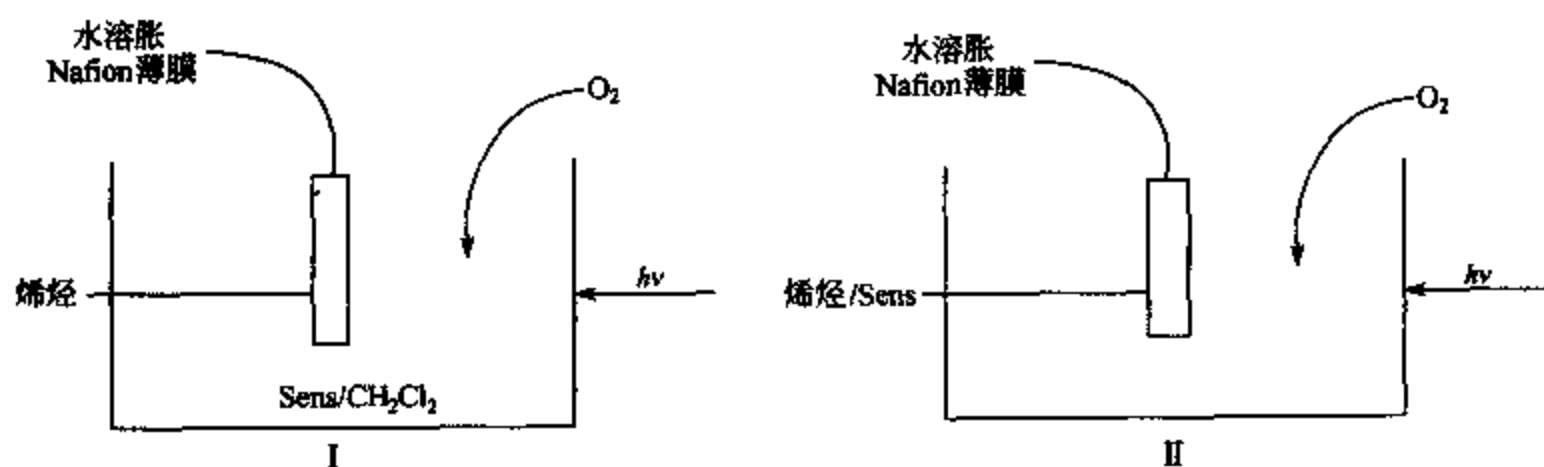


图 11-51 Nafion 膜中光敏氧化的两种模式

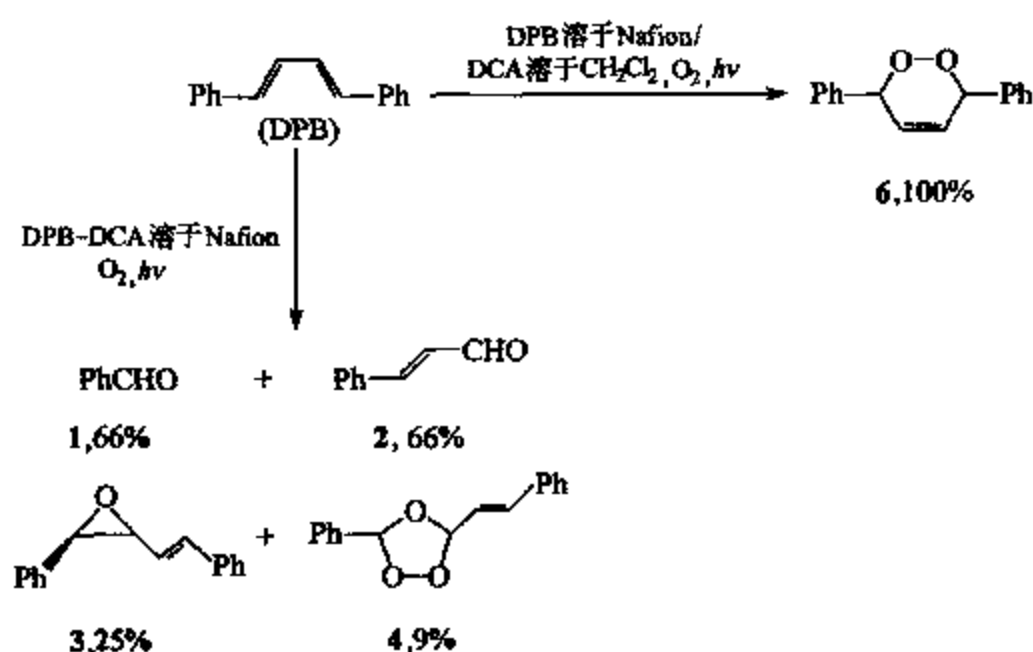


图 11-52 DPB 在 Nafion 中两种模式的光敏氧化

同样，在 Nafion 中，TS-DCA 的光敏氧化只产生电子转移机制的氧化产物 1, 7, 8 和 9 (图 11-53)；若将反式芪吸附在水溶胀 Nafion 薄膜中，敏化剂 DCA 溶于二氯甲烷溶液中，只得到单重态氧的氧化产物双桥环过氧化物 10 和 13。这种氧化产物与溶液中 HA 或四苯基卟啉敏化的产物相同，但是与 ZSM-5 沸石中惟一的产物苯甲醛 (1) 不同，说明水溶胀 Nafion 薄膜的反胶束空间可以容纳分子双桥环化合物 10 和 13。

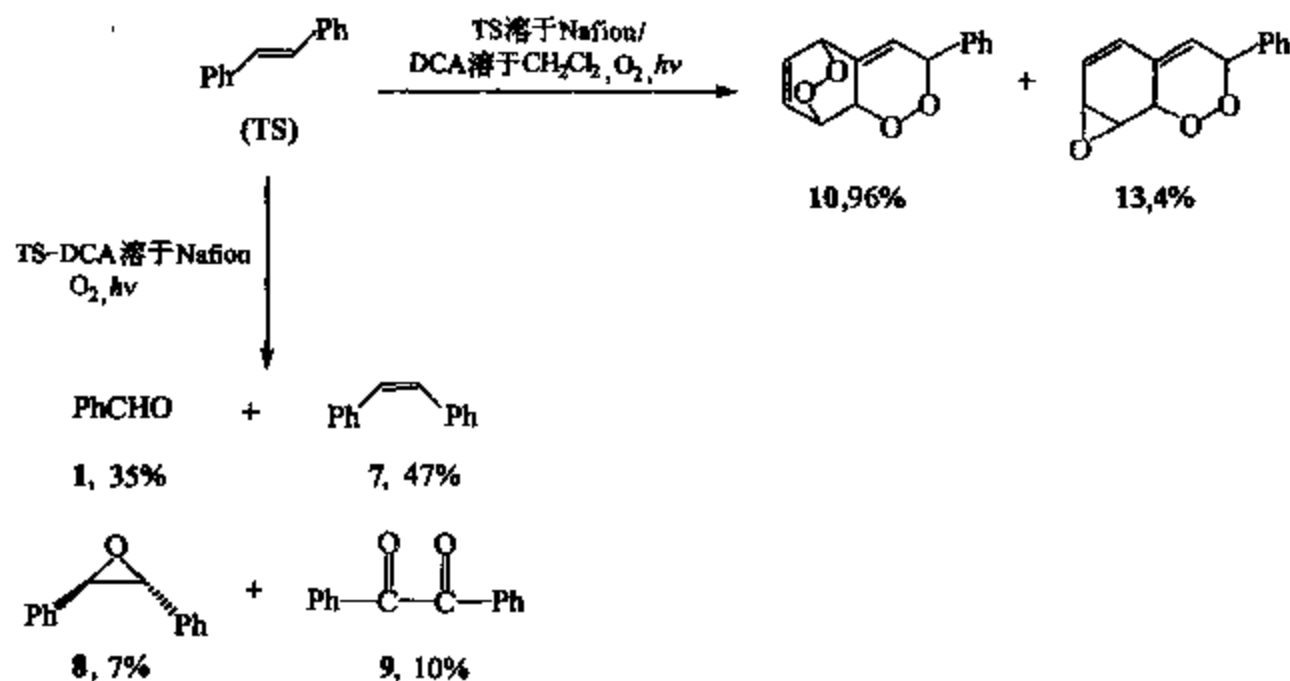


图 11-53 反式芪在 Nafion 膜中两种模式的光敏氧化

### (3) 囊泡作为微反应器

在通过底物与敏化剂的分离或近距离接触来控制烯烃的光敏氧化反应途径的研究中, 囊泡被再一次证明是一种非常有效的反应介质<sup>[156~158]</sup>。我们利用等物质的量的阳离子表面活性剂(三甲基辛基溴化铵,  $8.2 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ )和阴离子表面活性剂(月桂酸钠,  $8.2 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ )的混合物在缓冲溶液中超声制备稳定的囊泡, 其直径为 200nm, 双分子的厚度为 4nm (图 11-7)。将 1,2-二甲氧基-1,2-二苯乙烯(DMOS)、反式 1,2-二苯乙烯和 2,2,6,6-四甲基哌啶(TMP)溶于一组囊泡的双分子膜中, 疏水敏化剂四苯基卟啉(TPP)(或亲水的正离子型染料——亚甲基蓝)溶于另一组囊泡的双分子膜中或内部水相中, 两组囊泡溶液混合后进行烯烃光敏氧化, 通过产物鉴定、ESR 试验及敏化量子产率的测定, 证明在一个囊泡的双分子层或内部水相中产生的单重态氧可以通过水悬浮液扩散进入其他囊泡的双分子层, 与目标分子进行反应。

在混合表面活性剂制备的囊泡体系中, 光敏氧化 PE、DHP、TS 的 DPB 氧化产物与均相溶液中明显不同, 而且不同的反应模式所得的氧化产物不同(图 11-54)。若将底物溶于一组囊泡的双分子膜中, 敏化剂溶于另一组囊泡的双分子膜中, 底物和敏化剂的隔离阻止了它们之间的电子转移, 然而敏化剂所在的囊泡产生的单重态氧可以扩散到底物所在的囊泡, 并发生氧化反应, 得到单重态氧的氧化产物, 即反应模式 I; 相反, 若将底物和敏化剂溶于同一组囊泡中, 在有限的疏水双分子膜中, 底物和敏化剂的紧密接触, 加快了底物和敏化剂之间的电子转移, 减慢了敏化剂激发单重态到激发三重态的系间穿越, 只能得到电子转移的氧化底物, 即反应模式 II。例如: 在均相溶液中, 光照氧气饱和的 DCA,  $\alpha$ -蒎烯的乙腈溶液, 用亚硫酸钠还原反应混合物后生成 ene 产物松香芹醇(14)和非-ene 产物桃金娘烯醛(15), 环氧化合物 16 和醛 17 如图 11-55 所示, ene 产物和非-ene 产物分别是通过能量转移机制和电子转移机制产生的<sup>[159~163]</sup>。与均相溶液相比, PE 在囊泡中的光敏氧化产物的分布有很大的不同, 而且取决于反应的模式。当 PE 溶于一组囊泡的双分子膜中, 而 DCA 溶于另一组囊泡的双分子膜中(方式 I)时, 光敏氧化后用亚硫酸钠还原反应只生成 ene 产物 3。底物和敏化剂相互隔离, 阻止了它们之间有效的电子转移, 但敏化剂 DCA 所在囊泡能够产生的单重态氧, 由于体积小、电中性、寿命长, 可以扩散到底物所在的囊泡中并发生氧化反应。这个反应所用囊泡的聚集数(一个囊泡中所具有的表面活性剂分子数)在  $10^5 \sim 10^6$  之间, 平均聚集数为  $7.2 \times 10^5$ , 因此表面活性剂的浓度为  $8.2 \times 10^2 \text{ mol/L}$ 、囊泡的浓度为  $1.0 \times 10^7 \text{ mol/L}$  时, 所对应的囊泡之间的平均扩散大约为 134nm。单重态氧在水溶液中的扩散距离大约为 780nm, 远远大于囊泡之间的距离, 故单重态氧能扩散到底物分子所在的囊泡并发生反应。因此只得到单重态氧的氧化底物——ene 产物 3。另外, 当采用 PE 和 DCA 溶于同一个囊泡双分子膜中时(方式 II), 当 PE 宏观浓度为  $1.0 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$  时, 根据囊泡的体积可以算出 PE 的局部浓度为  $3.5 \times 10^{-2} \text{ mol/L}$ , 这样, 每个 DCA 分子的周围就存在许多 PE 分子, 有效地提高了底物分子和敏化剂分子之间电子转移的效率, 从而阻止了由敏化剂激发单重态到激发三重态的系间穿越, 抑制了单重态氧的氧化底物的生成, 但是, 产生的 DCA 阴离子自由基可以与基态氧发生电子转移产生超氧负离子, 然后超氧负离子再与处于同一囊泡的 PE 阳离子自由基反应生成 non-ene 产物 4~6, 说明通过控制底物和敏化剂在囊泡中的分布可以有效地控制反应的方向(图 11-55)。

同样, 在囊泡体系中按反应模式 I, DCA 与 DPB 处于不同的囊泡中敏化氧化 DPB 仅生成单重态氧的氧化产物 7 和 12 (图 11-56)。相反, 在囊泡体系中按反应模式 II, 敏化氧化 DPB 得到电子转移的产物 7、12、13 和 16, 没有单重态氧的氧化产物的生成。

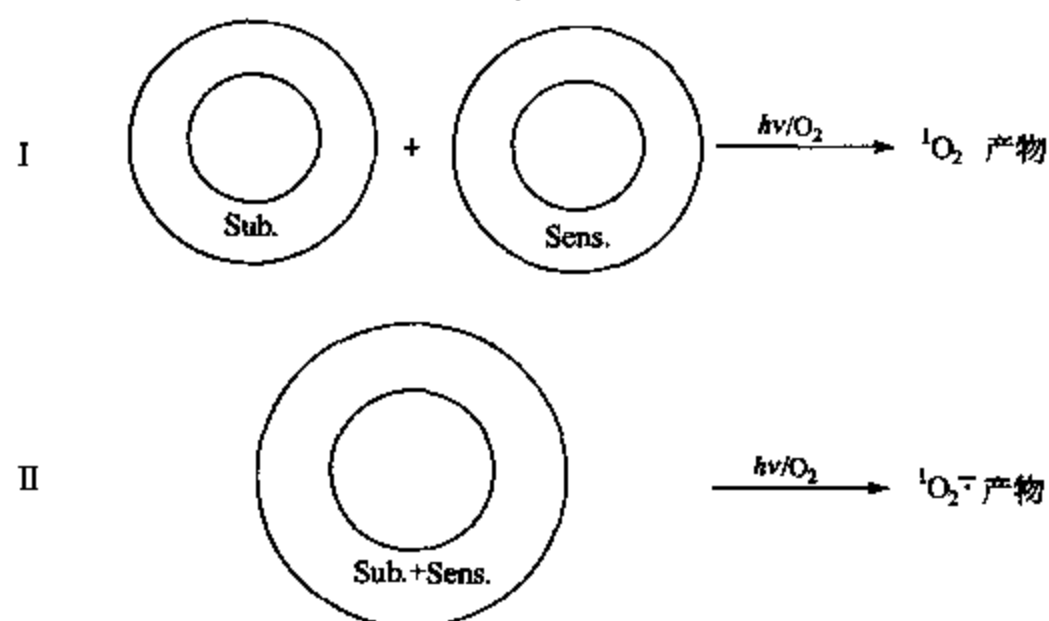


图 11-54 囊泡中光敏氧化反应的两种模式

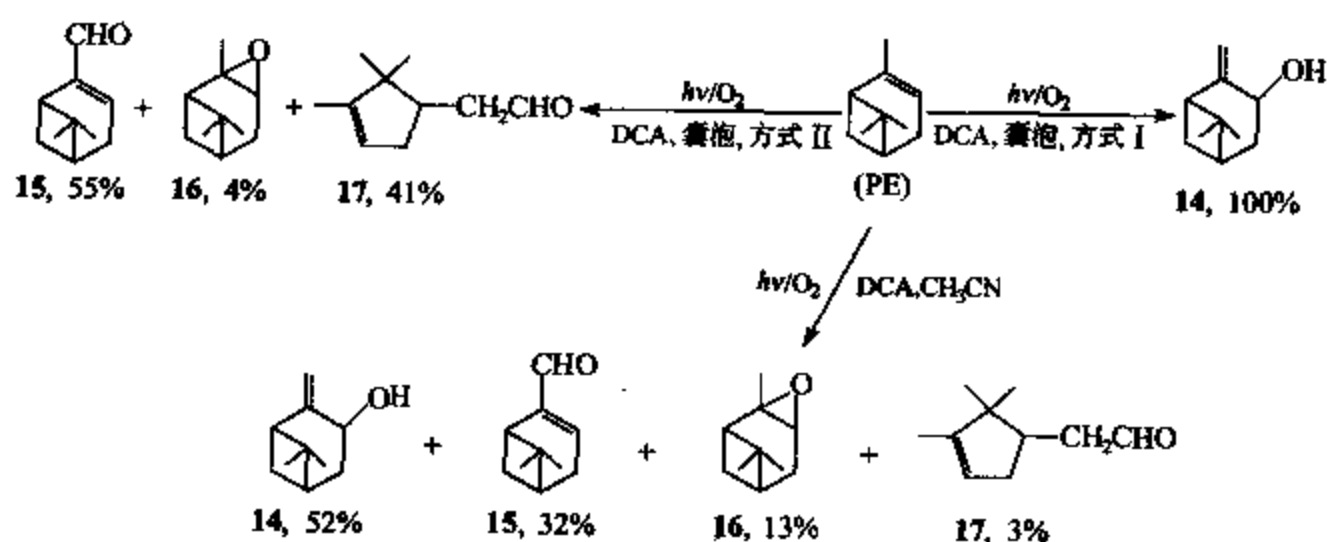
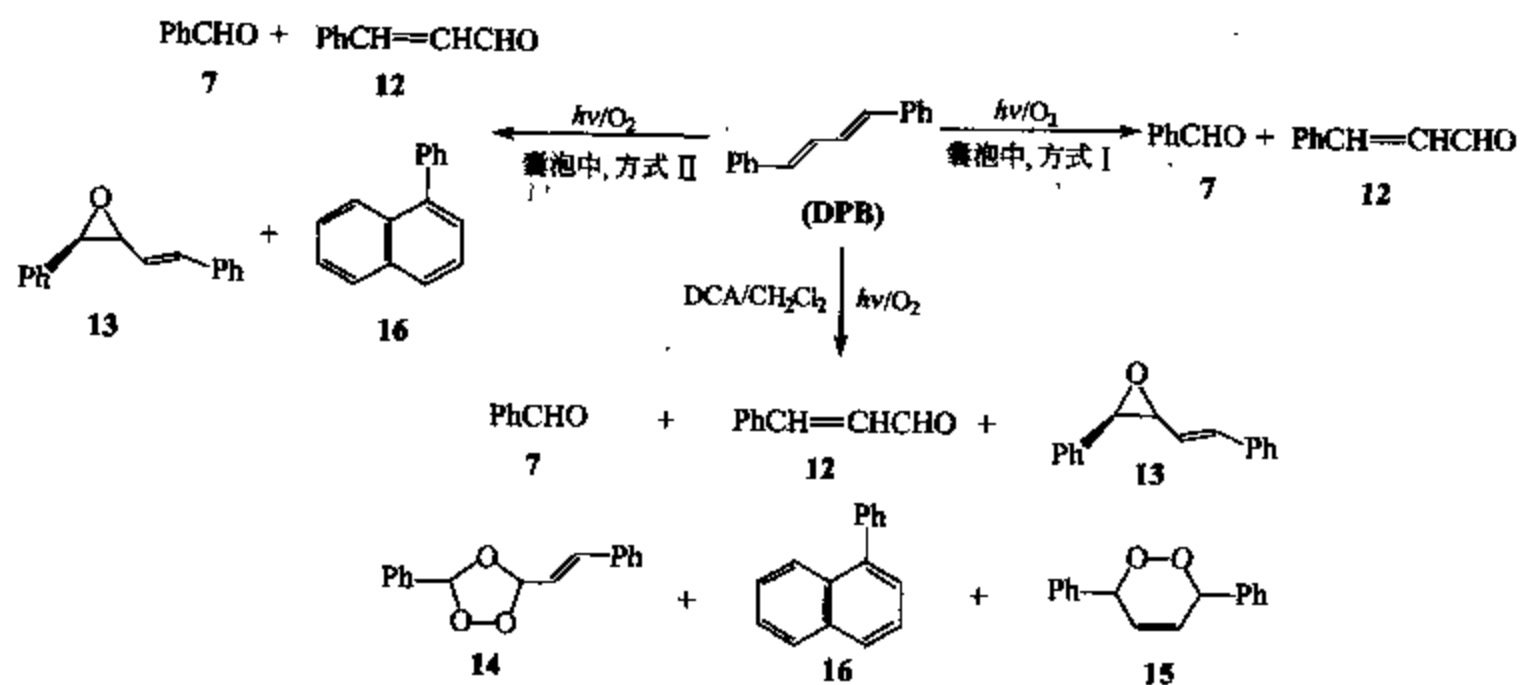
图 11-55  $\alpha$ -藏烯在  $CH_3CN$  中和囊泡悬浮液中的光敏氧化

图 11-56 不同模式的囊泡溶液中 DPB 的光敏氧化反应

值得注意的是，在囊泡中 DPB 与单重态氧反应的产物与在均相溶液中完全不同。在均相溶液中，DPB 与单重态氧发生 [4+2] 反应生成桥环化合物 15。与此相反，在囊泡体系溶液中，DPB 与单重态氧发生 [2+2] 反应得到苯甲醛 (7) 和肉桂醛 (12)。显然，反应介质的不同有可能影响单重态氧的反应类型。DPB 在溶液中以两种构象存在：顺式和反式。在构象平衡的条件下，DPB 主要以反式构象存在，占大约 99%，而

顺式构象仅占 1%。顺式的 DPB 分子可以与单重态氧发生类似于 Diels-Alder 反应的  $[4+2]$  环加成反应, 产生桥环化合物 15。在此反应过程中需要形成六元环过渡态, 只有顺式构象才能满足此要求, 故 DPB 要与单重态氧发生  $[4+2]$  环加成反应就必须首先从反式构象转化为顺式构象。由于溶液中两种构象处于动态平衡, 所有的反式构象都可以转化为顺式构象, 并和单重态氧发生  $[4+2]$  环加成反应。显然囊泡有序的半刚性疏水双分子膜阻碍了 DPB 分子构象的转变, 从而只得到了 DPB 与单重态氧发生  $[2+2]$  环加成反应 (如图 11-57)。

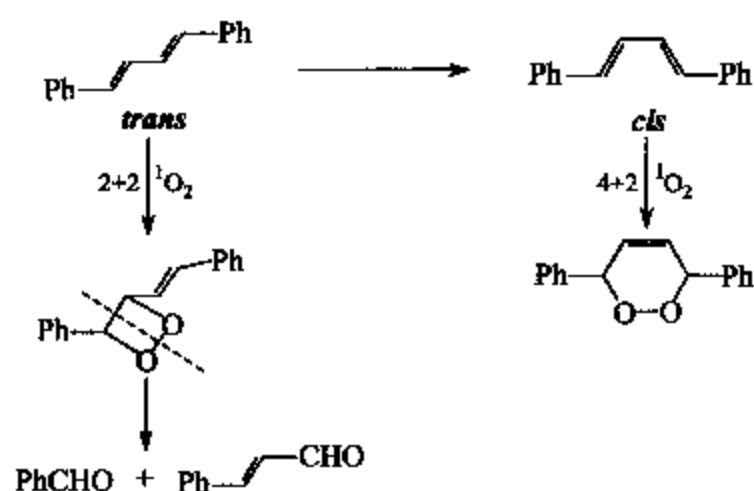


图 11-57 DPB 的  $[4+2]$  与  $[2+2]$  环加成反应的竞争

#### 11.3.4.2 微反应器中烯烃的单重态氧的氧化反应

如上所述, 单重态氧与烯烃可以发生三种类型的反应 (图 11-29)<sup>[164~166]</sup>: ①与共轭双烯发生  $[4+2]$  环加成生成桥环过氧化物; ②与含有烯丙基氢的烯烃发生“ene”反应生成烯丙基过氧化氢化合物, 进一步反应可以生成酮或者还原生成醇; ③与富电子烯烃进行  $[2+2]$  环加成生成 1,2-二氧杂环丁烷。许多情况下, 三种类型的反应同时发生, 产物的选择性很低。在上述控制反应机制的描述中, 我们注意到在微反应器中进行的单重态氧氧化反应与均相溶液中不同, 如当 TS 与  $^1\text{O}_2$  在均相溶液中反应时, 生成双桥环过氧化物 10—— $[4+2]$  产物 (图 11-53), 当 TS 包含在 ZSM-5 沸石中时, 由于 ZSM-5 沸石的通道过于狭窄, 不能容纳双桥环过氧化物分子 10, 只生成  $[2+2]$  产物苯甲醛 1<sup>[152]</sup>。在均相溶液中, DPB 与  $^1\text{O}_2$  发生  $[4+2]$  反应生成桥环过氧化物 6 (图 11-56)。形成鲜明对比的是, 在囊泡中氧化 DPB 发生  $[2+2]$  反应生成等量的醛 7 和 12, 这可能是在囊泡有序的介质中, 获得  $[4+2]$  环加成所需的构型较为困难。我们知道, DPB 在溶液中以两种构象异构体存在: 顺式和反式<sup>[167,168]</sup>。构象平衡的条件下, DPB 反式构象占大约 99%, 顺式构象大约只有 1%。顺式构象的 DPB 可以与单重态氧发生类似 Diels-Alder  $[4+2]$  环加成反应生成桥环化合物, 在此过程中需要一个六元环过渡态, 而只有顺式构型能够满足需要, 故 DPB 要与单重态氧发生  $[4+2]$  环加成反应就必须首先从反式构象转化为顺式构象。由于溶液中两种构象处于动态平衡, 所有的反式构象都可以转化为顺式构象, 并和单重态氧发生  $[4+2]$  环加成反应。显然囊泡有序的半刚性疏水双分子膜阻碍了 DPB 分子构象的转变, 从而只得到了 DPB 与单重态氧发生  $[2+2]$  环加成反应。不同的是, 在 Nafion 膜中 DPB 与  $^1\text{O}_2$  反应仅生成 1,4-环加成产物, 说明水溶胀的 Nafion 反胶束结构允许 DPB 分子的构型转化。

在 ZSM-5 沸石中, 光敏氧化 DPB 生成桥环过氧化物 6 (图 11-48), 转化率达到 100%。而在硅胶表面上, DPB 构型的变化被限制, 不能得到桥环过氧化物。AM1 计算表明, 顺式的 DPB 分子宽约 0.51nm, 而反式大约 0.55nm (图 11-58)。可以想像, 顺式 DPB 的形状和尺寸更易进入并存在于 ZSM-5 的内部通道。因此, 在溶液中反式构象的 DPB 首先异构化成顺式构象, 再进入 ZSM-5 的内部通道。所有 DPB 分子在 ZSM-5 通道内都以顺式构象存在。ZSM-5 沸石如此显著的尺寸效应还有多处体现<sup>[169,170]</sup>, 例加, 反式芪很容易嵌入沸石的通道内, 而较大体积的顺式芪被严格排除在外。

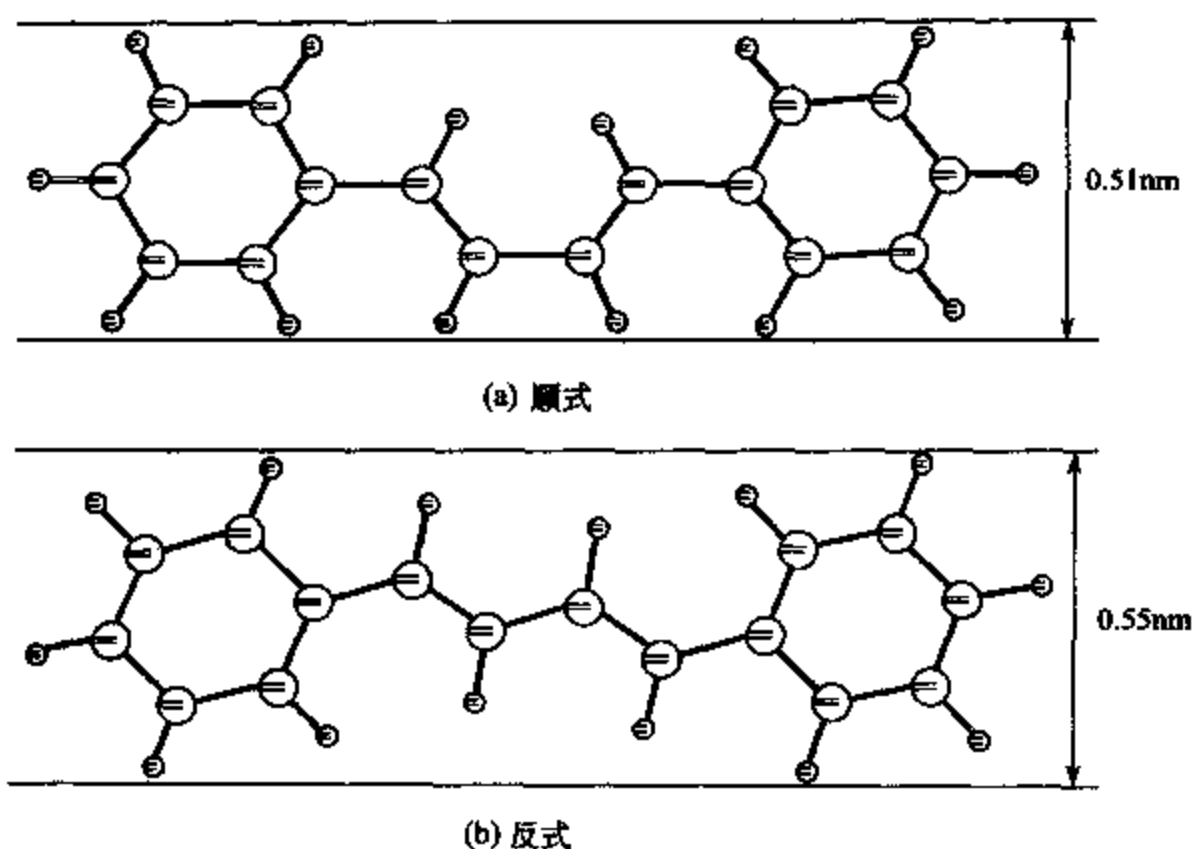


图 11-58 AMF 优化的反式, 反式-1,4-二苯基-1,3-丁二烯的立体构型

最近, Ramamurthy 研究小组报道利用沸石的内部孔隙能够显著提高 ene 反应的区域选择性<sup>[171,172]</sup>。他们研究了大量含有两个不同的烯丙基氢原子类似于 2-甲基-2-戊烯结构的烯烃, 发现在均相溶液中生成三种过氧化氢化合物, 其中抽取甲基氢生成的过氧化氢化合物的产率最低。令人惊奇的是, 在 NaY 沸石中, 则倾向于形成单一的过氧化氢化合物, 而且得到的主要产物为均相溶液反应中的少量组分, 如图 11-59 所示, 相关的烯烃如 2-甲基-1,4-芳基-丁烯也观察到了类似的选择性, 1-甲基环烯则观察到了更好的选择性 (图 11-60)。

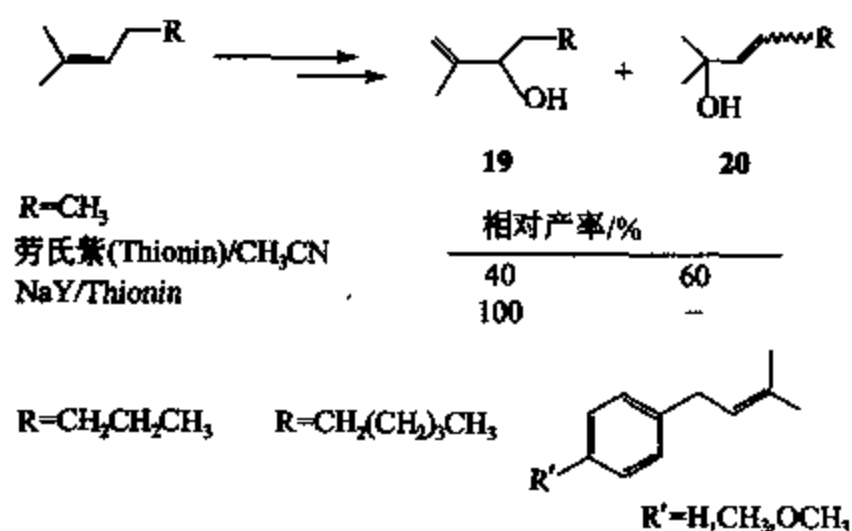


图 11-59 溶液和 NaY 沸石中具有两种不同烯丙基氢的烯烃的光敏氧化

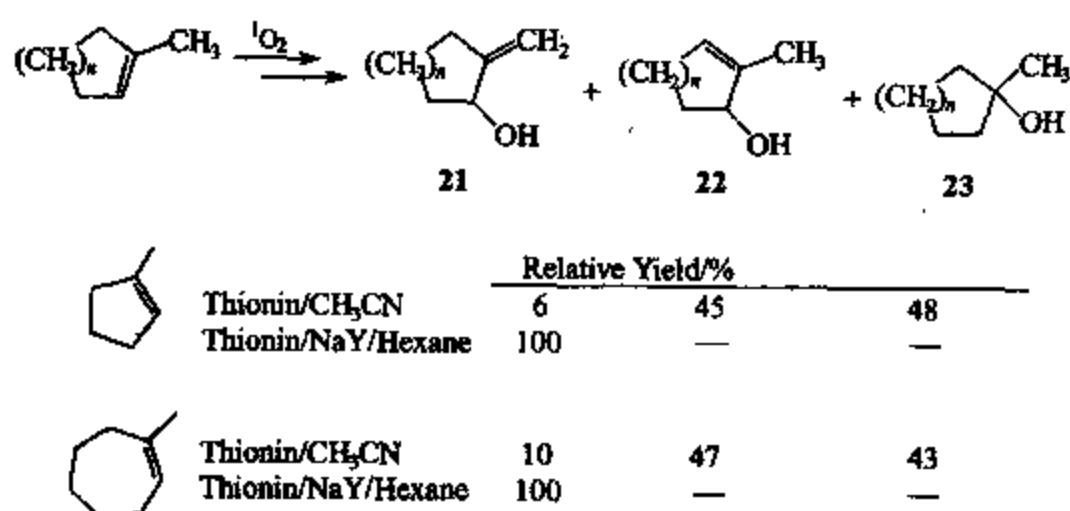


图 11-60 溶液和 NaY 沸石中 1-甲基环烯烃的光敏氧化

为了理解 NaY 沸石高选择性控制 ene 反应产物的分布, 我们不妨利用以下两个模型来设想反应发生的过程。在溶液中, 单重态氧从烯烃 2-甲基-2-戊烯的右上侧进攻, 如图 11-61 所示, 过渡态被氧与烯丙基氢之间的二级作用所稳定, 最有利的构象是将甲基氢或亚甲基氢置于易于攫氢的立体结构。相反, 在沸石中, 烯烃通过阳离子- $\pi$  的相互作用被吸附到沸石的内表面。在这种情况下, C3—C4 键将旋转以缓解较大体积 R 基团与表面的空间相互作用, 使亚甲基氢远离稳定 ene 反应过渡态所在的位置 (图 11-61), 从而阻止化合物 20 的形成。沸石表面与 R 基团空间相互作用的程度取决于基团与沸石表面之间的距离, 换句话说, 它是由阳离子的大小和结合能控制的。离子半径较大的阳离子如  $\text{Cs}^+$  的反应将比包含较小  $\text{Na}^+$  的反应选择性低。

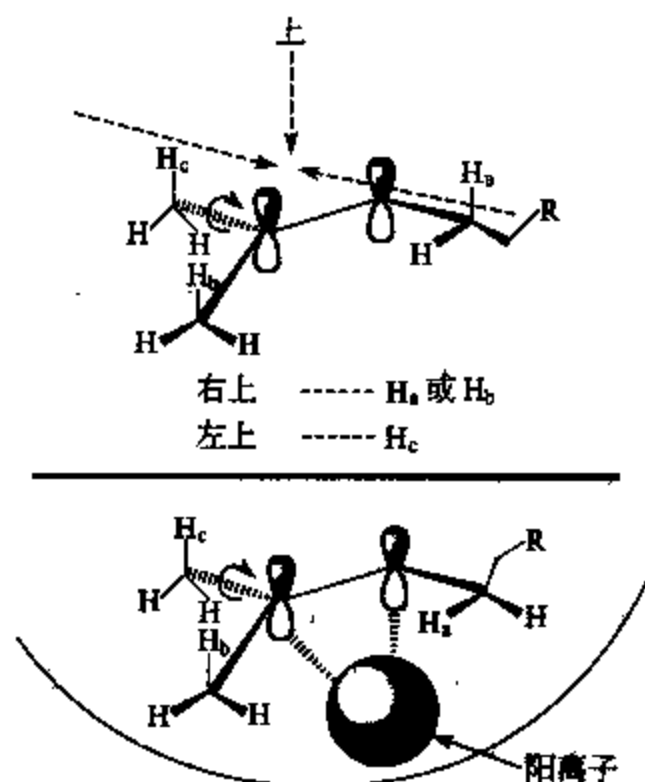


图 11-61 阳离子交换的 Y 沸石超笼中阳离子-烯烃相互作用可以控制烯丙基氢的构象对于烯丙基氢的抽取,  $\text{H}_a$  和  $\text{H}_b$  应平行于  $\pi$  轨道

当然, 利用沸石高选择性地控制 “ene” 反应也可以理解为源于阳离子对烯烃的极化作用。如图 11-62 所示, 当烯烃是非对称的, 与之作用的阳离子可以使有较多烷基取代基的碳分担部分正电荷 ( $\delta+$ ) 从而极化烯烃。单重态氧是亲电的, 会进攻富电子碳 ( $\delta-$ ), 导致 ene 反应中抽取氢选择性地发生在与  $\delta+$  碳连接的烷基基团上。极化的程度取决于阳离子的电荷密度。离子半径较小的阳离子如  $\text{Li}^+$  更有效地极化烯烃分子。在这个模型中, 选择性应该是从  $\text{Li}^+$  到  $\text{Cs}^+$  递减。与上述两个模型相符, ene 反应选择性的确随阳离子大小递减 ( $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ )<sup>[172,173]</sup>。

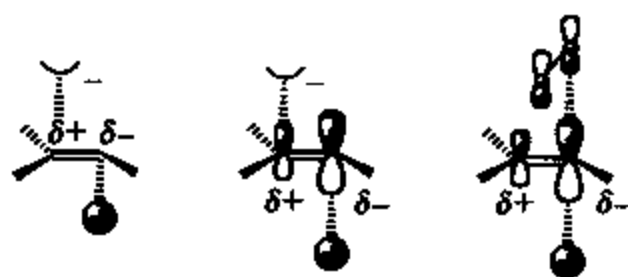


图 11-62 按轨道大小表示的阳离子-烯烃相互作用极化烯烃示意图

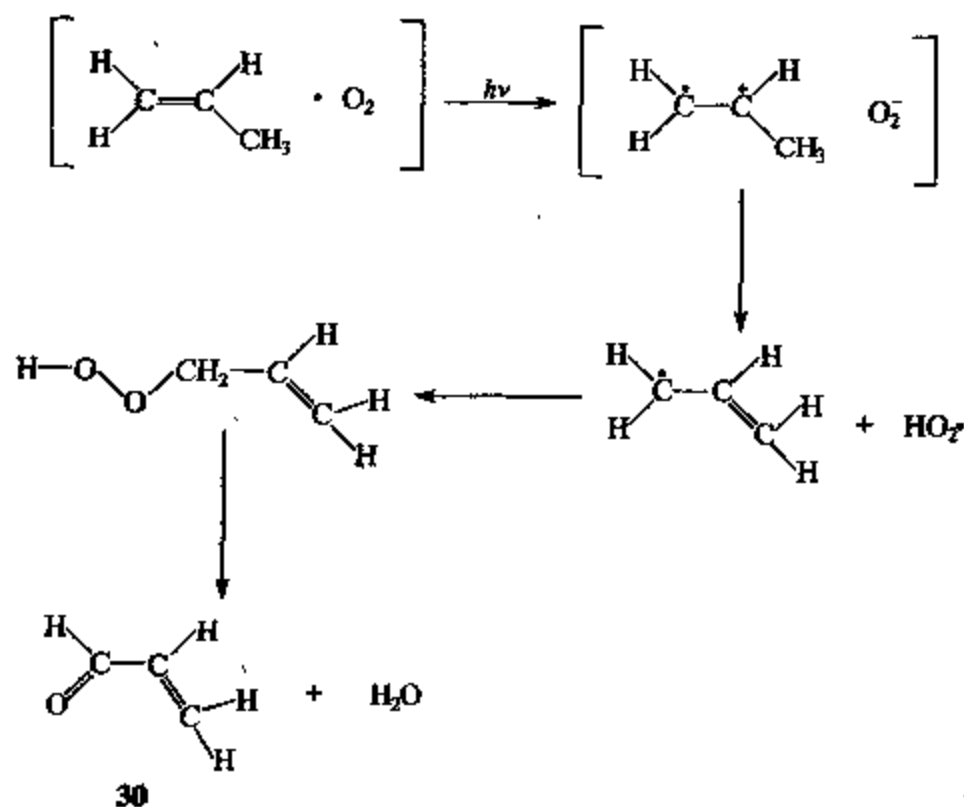
Ramamurthy 进一步将上述单重态氧氧化反应的研究扩展到如柠檬烯等烯烃分子, 在均相溶液中得到的产物非常复杂 (图 11-63)<sup>[173]</sup>, 在 NaY 沸石中烯烃的氧化反应 (在吡啶存在下) 则可以无任何副反应地进行。这些研究说明, 微反应器可以为选择性地氧化烯烃分子提供前所未有的机会。

相对产率/%						
反应条件	24	25	26	27	28	29
玫瑰红/ $\text{CH}_3\text{CN}$	20	21	34	10	5	10
NaY/Thionin/吡啶	only					

图 11-63 吡啶存在下柠檬烯在溶液和 NaY 沸石中的光敏氧化

11.3.4.3 沸石中烯烃-O<sub>2</sub> 电荷转移分离态的光化学反应

有机分子-O<sub>2</sub> 能够相互作用导致电荷转移分离态的吸收和光化学反应<sup>[174~187]</sup>。化学家们已经在氧气饱和的溶液<sup>[174]</sup>、固态氧<sup>[176~178]</sup>和沸石<sup>[188,179~187,189]</sup>中观察到了这样的光谱和化学行为。最近, Frei 研究小组<sup>[188,179~186,189]</sup>的工作表明, 烯烃·O<sub>2</sub> 电荷转移分离态能在 Y 沸石中得到很好的稳定。这种稳定的作用归因于沸石孔隙内强的静电作用。当烯烃和氧在-50℃负载于 NaY 沸石中时, 2,3-二甲基-2-丁烯·O<sub>2</sub> 电荷转移态的吸收可以红移到 760nm。用可见光光照, 分别负载在 BaY 和 NaY 沸石中丙烯和 2-丁烯分子时, 分子氧能够在近-100℃的低温下选择性地氧化烯烃生成烯丙基氢或 3-过氧化氢-1-丁烯<sup>[187,180]</sup>。加热到 0℃, 这些产物可以分别进一步转化为丙烯醛和甲基乙烯基酮, 水也是反应的产物之一, 如图 11-64 所示。他们进一步研究了碱和碱土金属交换的 Y 沸石中的甲苯-O<sub>2</sub> 和环己烯-O<sub>2</sub> 复合物的氧化反应, 并成功利用这一方法实现了饱和烷烃 C-H 键选择性的氧化<sup>[181,183,186,189]</sup>。利用能量较低的可见光代替高能量的紫外光照射排除了许多二级光反应的过程, 提高了反应选择性。同时沸石骨架高度空间限制作用在提高反应选择性上发挥着重要作用。

图 11-64 烯烃-O<sub>2</sub> 电荷转移态形成不饱和羰基化合物的可能机理

## 参 考 文 献

- 1 Turro N. J Pure Appl Chem, 1986, 58, 1219
- 2 Ramamurthy V, Eaton D F, Caspar J V. Acc Chem Res, 1992, 25, 299
- 3 Ramamurthy V. In: Ramamurthy V. Photochemistry in Organized and Constrained Media. New York, VCH, 1991
- 4 Ramamurthy V. In: Anpo M Ed. Surface Photochemistry. Now York, John Wiley, 1996. 65
- 5 Weiss R. G, Ramamurthy V, Hammond G S. Acc Chem Res, 1993, 26, 530
- 6 Ramamurthy V, Weiss R G, Hammond G S. Adv Photochem, 1993, 18, 69
- 7 Tung C H, Wu L Z, Zhang L P, Chen Bin. Acc Chem Res, 2003, 36, 39
- 8 Ito Y. In: Ramamurthy V and Schaze K S Ed. Molecular and Supramolecular Photochemistry. Vol 3. New York, Marcell Dekker, 1999
- 9 Schneider H J, Dürr H Eds. Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry. Weinheim, VCH, 1991

- 10 Vaughan D E W. In: *Comprehensive Supramolecular Chemistry*. New York: Pergamon, 1996. 379~388
- 11 Balzani V, Scandola F. *Supramolecular Photochemistry*. New York: Prentice-Hall, 1991
- 12 Cronstedt A F. *Kongl Vetenskaps Acad Handl Stockholm*, 1756, 17: 120
- 13 Damour A. *Ann Mines*, 1840, 17: 191
- 14 Friedel G. *Bull Soc Fr Mineral Cristallogr*, 1896, 14: 96
- 15 Grandjean F C R. *Seances Aca Sci*, 1909, 149: 866
- 16 Weigel O, Steinfoff E Z. *Kristallogr*, 1925, 61: 125
- 17 McBain J W. *The Sorption of Gases and Vapors by Solids*. London: Rutledge and Sons, 1932
- 18 Breck D W. *Zeolite Molecular Sieves, Structure, Chemistry and Use*. New York: John Wiley & Sons Inc, 1974
- 19 Szostak R. *Molecular Sieves Principles of Synthesis and Identification*. New York: Van Nostrand, 1989, 3
- 20 Kokotailo G T, Lawton S L, Olson D M, Meier W M. *Nature*, 1978, 272: 437
- 21 Fyfe C A, Gies M, Kokotailo G T, Pasztor C, Strobl H, Cox D E. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 2470
- 22 Breck D W. *Zeolite Molecular Sieves: Structure, Chemistry and Use*. New York: John Wiley and Sons, 1974
- 23 (a) Calculations of polyhedral volumes were performed using a modification of the POLYVOL Program [Swanson D, Peterson R C. *The Canadian Mineralogist*, 1980, 18 (2): 153; Swanson D K, Peterson P C. "POLYVOL Program Documentation", Virginia Polytechnic Institute. Blacksburg, VA] assuming the radius of the  $\text{TO}_2$  unit to be 208 Å (equivalent to that of quartz) (b) Ramamurthy V, Corbin D R, Eaton D F. *J Org Chem*, 1990, 55: 5269
- 24 Quirk R P, Alsamarraie M A A. In: Brandup J, Immergut E H Eds. *Polymer Handbook*. New York: Wiley, 1989. V/15
- 25 Phillips P. *J Chem Rev*, 1990, 90: 425
- 26 Jang Y T, Phillips P J, Thulstrup E W. *Chem Phys Lett*, 1982, 93: 66
- 27 Jenkins R M, Hammond G S, Weiss R G. *J Phys Chem*, 1992, 96: 496
- 28 He Z, Hammond G S, Weiss R G. *Macromolecules*, 1992, 25: 1568
- 29 Zimmerman O E, Weiss R G. *J Phys Chem*, 1998, 102A: 5364
- 30 Weiss R G. *Spectrum*, 1994, 7 (4): 1
- 31 Weiss R G, Ramamurthy V, Hammond G S. *Acc Chem Res*, 1993, 26: 530
- 32 Coppinger G M, Bell E R. *J Phys Chem*, 1966, 70: 3479
- 33 Cui C, Weiss R G. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 9820
- 34 Fendler J H. *Membrane Mimetic Chemistry*. New York: Wiley, 1981
- 35 Furhop J H, Mathieu J. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1984, 23: 100
- 36 Deamer D, Bangham A D. *Biochim Biophys Acta*, 1976, 443: 629
- 37 Carmona R A M, Chaimovich H. *Biochim Biophys Acta*, 1983, 733: 172
- 38 Kaler E W, Murthy A K, Rodriguez B E, Zasadzinski J A. *Science*, 1989, 245: 1371
- 39 Oberdisse J. *Langmuir*, 1996, 12: 1212
- 40 Hoffman H, Thunig C, Schmiedel P, Munkert U. *Langmuir*, 1994, 10: 3972
- 41 Talhout R, Engberts J B. *Langmuir*, 1997, 13: 5001
- 42 Duque D, Tarazona P, Chacón E. *Langmuir*, 1998, 14: 6827
- 43 Söderman O, Herrington K L, Kaaler E W, Miller D D. *Langmuir*, 1997, 13: 5531
- 44 Lissi E A, Encinas M V, Lemp E, Rubio M A. *Chem Rev*, 1993, 93: 699
- 45 Song X D, Geiger C, Farahat M, Perstein J, Whitten D G. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 12481
- 46 Khairutdinov R F, Hurst J K. *J Phys Chem B*, 1999, 103: 3682
- 47 Nassar P M, Almeida L E, Tabak M. *Langmuir*, 1998, 14: 6811
- 48 Nascimento D B, Rapuano R, Lessa M M, Carmona-Ribeiro A M. *Langmuir*, 1998, 14: 7387
- 49 Jain A, Xu W Y, Demas J N, Degraff B A. *Inorg Chem*, 1998, 37: 1876
- 50 Ruzicka L, Stoll M, Schinz H. *Helv Chim Acta*, 1926, 9: 249
- 51 (a) Priel Z, Silberberg A J. *Polym Sci*, 1970, 8: 689, 713 (b) Liebman J F, Greenberg A. *Chem Rev*, 1976, 76: 311
- 52 (a) Ruzicka L, Brugger W, Pfeiffer M, Schinz H, Stoll M. *Helv Chim Acta*, 1926, 9: 499 (b) Ruzicka L. *London: Chem Ind*, 1985. 54, 2 (c) Celmer W D. *Pure & Appl Chem*, 1971, 28: 413 (d) Nicoláou K C. *Tetrahedron*,



- 1977, 33, 683
- 53 Ruggli P, Liebigs Ann Chem, 1912, 392, 92
  - 54 Ziegler K. In: Müller E Ed. Method der Organischen Chemie. Vol 4/2. Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Houben-Weyl, 1955
  - 55 (a) Ziegler K. In: Thieme G. Methoden der Organischen Chemie. 4. Aufl, Bd IV/2, Stuttgart; Houben-Weyl-Müller, 1955. 73 (b) Vögtle F. ChemZtg, 1972, 96, 396
  - 56 (a) Corey E J, Nicolaou K C. J Am Chem Soc, 1974, 96, 5614 (b) Back T G. Tetrahedron, 1977, 33, 3041
  - 57 (a) Mikaiyama T, Usui M, Saigo K. Chem Lett, 1976, 49 (b) Mikaiyama T, Narazaka K, Kikuchi K. Chem Lett, 1977, 441 (c) Narasaka K, Murayama K, Mukaiyama T. Chem Lett, 1978, 885
  - 58 (a) Bowsher B R, Rest A J. J Chem Soc Dalton, 1981, 1157 (b) Mandolini L, Masci B. J Am Chem Soc, 1977, 99, 7709 (c) Ercolani G, Mandolini L, Masci S. J Am Chem Soc, 1981, 103, 2780 (d) Kypa E P, Helgeson R C, Madan K G W, Gokel T L, Tarnowski S S, Moore D J, Cram J. Am Chem Soc, 1977, 99, 2564 (e) van Keulen B J, Kellogg R M, Piepers O. J Chem Soc Chem Commun, 1979, 285
  - 59 (a) Kruizinga W H, Kellogg R M. J Am Chem Soc, 1981, 103, 5183 (b) Piepers O R, Kellogg M. J Chem Soc Chem Commun, 1978, 383
  - 60 Wang S S, Gaisn B F, Winter D P, Makofske R, Kulesha I D, Tzougraki C, Meienhofer J. J Org Chem, 1977, 42, 1286
  - 61 (a) Vögtle F, Kißener W. Chem Ber, 1984, 117, 2538 (b) Vriesema B K, Butter J, Kellogg R M. J Org Chem, 1984, 49, 100 (c) Dietrich B, Hosseini M W, Lehn J M, Session R B. Helv Chim Acta, 1985, 68, 289 (d) Kruizinga W H, Kellogg R M. J Chem Soc Chem Commun, 1979, 286 (e) Reinhoudt D N, de Jong F, Tomassen H P M. Tetrahedron Lett, 1979, 2067 (f) Buter J R, Kellogg M. J Chem Soc Chem Commun, 1980, 466
  - 62 Meurer K, Luppertz F, Vögtle F. Chem Ber, 1985, 118, 4433
  - 63 Jiang X K, Hui Y Z, Fei Z X. J Chem Soc, Chem Commun, 1988, 689
  - 64 Inokuma S, Sakai S, Nishimura J. Topics Curr Chem, 1994, 172, 87
  - 65 Desvergne J P, Bouas-Laurent H, Isr J. Chem, 1979, 18, 220
  - 66 Tung C H, Li Y, Yang Z Q. J Chem Soc Faraday Trans, 1994, 90 (7), 947
  - 67 Tung C H, Wang Y M. J Am Chem Soc, 1990, 112, 6322
  - 68 Tung C H, Xu C B. In: Photochemistry and Photophysics. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991. 177
  - 69 (a) Jacobs P A, Beyer H K, Valyon J. Zeolites, 1981, 1, 161 (b) Meier W M, Olson D H. Atlas of Zeolites, Structure Types, Structure Commission of IZA. Pittsburgh: Polycrystal Book Service, 1978 (c) Smith V J. In: Rabo J A Ed. Zeolites Chemistry and Catalysis, ACS Monograph 171, Washington: American Chemical Society, 1976
  - 70 (a) Broja M, Dutta P K. Nature, 1993, 362, 43 (b) Laine P, Lanz M, Calzaferri G. Inorg Chem, 1996, 35, 3514 (c) Dutta P K, Trubeville, W. J Phys Chem, 1992, 96, 9410
  - 71 Teitel T, Wells D, Spurling T H, Sasse W H F. Aus J Chem, 1978, 31, 85
  - 72 Fritsche J. J Prakt Chem, 1867, 101, 333
  - 73 Cowan D O, Drisko R L. In: Elements of Organic Photochemistry. New York, Plenum, 1976
  - 74 Castellan A, Lapouyade R, Bouas-Laurent H, Bull Soc Chim Fr, 1976, 210
  - 75 Bouas-Laurent H, Castellan A, Desvergne J P. Pure Appl Chem, 1980, 52, 2633
  - 76 Jiang X K, Hui Y Z, Fei Z X. J Chem Soc Chem Commun, 1988, 689
  - 77 (a) Tung C H, Wang Y M. J Am Chem Soc, 1990, 112, 6322 (b) Tung C H, Li Y J. Chem Soc Faraday Trans, 1994, 90 (7), 947
  - 78 (a) Regen S L, Kimura Y. J Am Chem Soc, 1982, 104, 2064 (b) Trost B M, Warner R W. J Am Chem Soc, 1982, 104, 6112 (c) Kimura Y, Regen S L. J Org Chem, 1983, 48, 1533 (d) Gonzalez A, Holt S L. J Org Chem, 1981, 46, 2594 (e) Singh P A, Jain, Indian J Chem, Sect B, 1988, 27, 937 (f) Singh H, Kumar M, Singh P, Kumar S. J Chem Res, 1988, 132
  - 79 Sendhoff N, Weißbarth K H, Vögtle F. Angew Chem Int Ed Engl, 1987, 26, 777
  - 80 (a) Jurczak J, Ostaszewski R, Salanski P. J Chem Soc Chem Commun, 1989, 184 (b) Kohnke F H, Slawin A M,

- Stoddart Z J, Williams D. *J Angew Chem Int Ed Engl*, 1987, 26: 892 (c) Kohnke F H, Mathias J P, Stoddart J F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1989, 28: 1103 (d) Ashton P R, Isaacs N S, Kohnke F H, Alcontres G, Stoddart J F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1989, 28: 1261
- 81 Sheldon R A, Kochi J K. *Metal-Catalyzed Oxidation of Organic Compounds*. New York: Academic Press, 1981
- 82 Hill C L. *Activation and Functionalization of alkenes*. New York: Wiley, 1989
- 83 Sheldon R A, van Santen R A. *Catalytic Oxidation, Principles and Application*. Singapore: World Scientific Publishing, 1995
- 84 Szmant H H. *Organic Building Blocks of the Chemical Industry*. New York: Wiley, 1989
- 85 (a) Tung C H, Wang H W, Ying Y M. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 5179~5186 (b) Schenck G O. *Angew Chem*, 1952, 64: 12 (c) Bartlett P D, et al. *Ann N Y Acad Sci*, 1970, 1717: 79 (d) Frimer A A, Paul D B, Andre F B, John G J, *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 7977~7986 (e) Cao Y, et al. *Acta Chim Sinica*, 1985, 43: 761
- 86 Tung C H, Guan J Q. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 11874~11879
- 87 Tung C H, Li H R, Wu L Z. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 2446~2451
- 88 Mulliken R S. *Nature*, 1928, 122: 505
- 89 Childe W H J, Mecke R Z. *Physik*, 1931, 68: 344
- 90 Herzberg G. *Nature*, 1934, 133: 759
- 91 (a) Kautsky H, Bruijn H. *Naturwissenschaften*, 1931, 19: 1043 (b) Kautsky H, Bruijn H, Neuwirth R, Baumeister W. *Chem Ber*, 1933, 66B: 1588 (c) Kautsky H. *Trans Faraday Soc*, 1939, 35: 216
- 92 Foote C S, Wexler S. *J Am Chem Soc*, 1964, 86: 3879~3880
- 93 Corey E J, Taylor W C. *J Am Chem Soc*, 1964, 86: 3881~3882
- 94 (a) Bartlett P D, Landis M E, In: Wasserman H H, Murray R W. *Singlet Oxygen*, New York: Academic Press, 1979. 244~286 (b) Baumstark A L. In: Frimer A A, *Singlet Oxygen*. Vol II. Boca Raton: CRC Press, 1985. 1~35 (c) Baumstark A L, Rodriguez A, In: Horspool W M, Song P S. *CRC Handbook of Organic Photochemistry of photobiology*. CRC Press, 1995. 335~345
- 95 (a) Turro N J, Ito Y, Chow, M F, Adam W, Rodriguez O, Yang F. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 5836 (b) Bollyky L. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 3230
- 96 Clennan E L. *Sulfur Rep*, 1996, 19: 171
- 97 Zwanenberg B, Wagenaar A, Stratting J. *Tetrahedron Lett*, 1970, 4683
- 98 Wamser C C, Herring J W. *J Org Chem*, 1976, 41: 1476
- 99 Ishibe N, Odani M J, Sunami M. *Chem Commun*, 1971, 118
- 100 Jefford C W, Baarchietto G. *Tetrahedron Lett*, 1977, 4531
- 101 Bartlett P D, Schaap A P. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 3223~3225
- 102 Mazur S, Foote C S. *Chemistry of singlet oxygen IX Stable dioxetane from photooxygenation of tetramethoxyethylene*. *J Am Chem Soc*, 1970, 92: 3225
- 103 (a) Otsuji Y, Ohmura N, Nakanishi S, Mizuno K. *Chem Lett*, 1972, 1197 (b) Ninomiya I, Naito T, In: *Photochemical Synthesis*. New York: Academic Press, 1989. 196 (c) Sundararaman P, Dierassi C. *J Org Chem*, 1977, 42: 3633
- 104 (a) Bartlett P D, Landis M E, In: Wasserman H H and Murray R W. *Singlet Oxygen*. New York: Academic Press, 1979, 244~286 (b) Baumstark A L. In: Frimer A A. *Singlet Oxygen*. Vol. II. Boca Raton: CRC Press, 1985. 1~35 (c) Baumstark A L, Rodriguez A. In: Horspool W M, Song P S, *CRC Handbook of Organic Photochemistry of photobiology*. CRC Press, 1995. 335~345
- 105 (a) Wilsonk T. In: *Singlet Oxygen*, Vol II. Frimer A Ed. CRC Press, Uniscience, Boca Raton, FL, 1985 (b) Adam, W. in *The Chemistry of Peroxides*, Patai, S, Ed, New York: Wiley, 1982. 829 (c) Schuster G B, Schmdie S P. *Adv Phys Org Chem*, 1982, 18: 187 (d) Kopecky K R. in *Chemical and Biological Generation of Excited States*, Adam W and Cilento Eds, New York: Academic Press, 1982, 85 (f) Baumstark A L. *Advances in Oxygenated Processes*, Vol I, Baumstark A L Ed. JAI Press, Greenwich, C T, 1988
- 106 Schenck G O. DE-8933925, 1943

- 107 (a) Ohloff F. *Pure Appl Chem*, 1975, 43: 481 (b) Wasserman H H, Ives J L. Singlet oxygen in organic synthesis. *Tetrahedron*, 1981, 37: 1825 ~ 1852 (c) Porter N A. in *Organic Peroxides*. Ed Ando W. Chichester: Wiley, 1992. 157
- 108 (a) Adam W, Brauni M, Griesbeck A, Lucchini V, Staab E, Will B. *J Am Chem Soc*, 1989, 111: 203~212 (b) Adam W, Richter M. *J Acc Chem Res*, 1994, 27: 57
- 109 Mihelich E D, Eickhoff D J. *J Org Chem*, 1983, 48: 4135 (b) Adam W, Richter M. *J Synthesis*, 1994, 176~180 (c) Adam W, Klug P. *Synthesis*, 1994, 557
- 110 Stratakis M, Kosmas G. *Tetrahedron Lett*, 2001, 42: 6007 (b) Stratakis M, Katatzakis D, Stavroulakis D. *Org Lett*, 2003, 5: 3471
- 111 Joy A, Pitchummani K, Ramamurthy V. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 8825
- 112 Windaus A, Brunken J. *Justus Liebigs Ann Chem*, 1928, 460: 225
- 113 Schenck G O, Ziegler K. *Naturwissenschaften*, 1944, 32: 157 (b) Schenck G O. in *Field Information Agencies Technical Review of German Science*, vol 37, Part II, Ziegler K Ed. Office of Military Government for Germany, Wiesbaden, 1948. 167 (c) Schenck G O. *Angew Chem*, 1949, 61: 434
- 114 Corey E J, Penning P L. *J Am Chem Soc*, 1972, 94: 4014~4015
- 115 Matsumoto M, Kuroda K, Suzuki Y. *Tetrahedron Lett*, 1981, 3253
- 116 Sustmann R, Bohn M, Sauer J. *Chem Ber*, 1979, 112: 883
- 117 Wilkinson F, Brummer J G. *J Phys Chem Res Data*, 1981, 10: 809
- 118 (a) Paquette L A, Liotta D C, Baker A D. *Tetrahedron Lett*, 1976, 2681 (b) Matsumoto M, Kondo K. *J Org Chem*, 1975, 40: 2259 (c) Atkins R, Carless H A. *J Tetrahedron Lett*, 1987, 6093
- 119 Barrett H C, Buchi G. *J Am Chem Soc*, 1967, 89: 5665
- 120 Sasson I, Labovita J. *J Org Chem*, 1975, 40: 3670
- 121 Adam W, Staab E. *Tetrahedron Lett*, 1988, 531
- 122 (a) Blossey E C, Neckers D C. *J Am Chem Soc*, 1973, 95: 5820 (b) Ando W, Watanabe K, Suzuke J, Migita T. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 6766 (c) Bartlett P D, Schaap A P. *J Am Chem Soc*, 1969, 91: 409 (d) Frimer A A, Bartlett P D, Boschung A F, Jewett J G. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 7927
- 123 (a) Adam W, Renze J, Wirth T. *J Org Chem*, 1998, 63: 226 (b) Salanci E, Secen H, Sutbeyaz Y, Balci M. *J Org Chem*, 1997, 62: 2453 (c) Grossi V, Rontani J F. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 3141
- 124 Eriksen J, Foote C S, Parker T L. *J Am Chem Soc*, 1977, 99: 6455
- 125 Eriksen J, Foote C S. *J Phys Chem*, 1978, 82: 2659
- 126 Schaap A P, Zaklika K A, Deskar B, Fung L W. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 389
- 127 Spada L T, Foote C S. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 391
- 128 Eriksen J, Foote C S. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 6083
- 129 Salemi-Delvaux C, Luccioni-Houze B, Baillet G, Guglielmetti R. *Tetrahedron Lett*, 1996, 37: 5127
- 130 Venedictov E A, Tokareva O G. *Mendeleev Commun*, 1997, 84
- 131 Foote C S. *Tetrahedron*, 1985, 41: 2221
- 132 Darmanyan A P. *Chem Phys Lett*, 1982, 91: 396
- 133 Wu K C, Trozzolo A M. *J Phys Chem*, 1979, 83: 2823
- 134 Stevens B, Marsh K L, Bartrop J J. *J Phys Chem*, 1981, 84: 3079
- 135 Stevens B, Perez S R, Ors J A. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 6846
- 136 Steinchen D S, Foote C S. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 1855
- 137 Manring L E, Go C L, Foote C S. *J Phy Chem*, 1983, 87: 40
- 138 Dobrowoiski D C, Ogilby P R, Foote C S. *J Phy Chem*, 1983, 87: 2261
- 139 Santamaria J. *Tetrahedron Lett*, 1981, 22: 4511
- 140 Zhang B W, Ming Y F, Cao Y. *Potochem Photobiol*, 1984, 40: 581
- 141 Cao Y, Zhang B W, Ming Y F, Chen J X. *J Potochem*, 1987, 38: 131
- 142 (a) 张宝文 明阳福 曹怡. *中国科学 (B辑)*, 1985, 799 (b) 曹怡 陈建新 张宝文 明阳福. *化学学报*, 1985, 43: 761

- (c) 曹怡 陈建新 张宝文 明阳福. 感光科学与光化学, 1985, 49 (d) 陈建新 曹怡 张宝文 明阳福. 化学学报, 1985, 43: 601 (e) 张宝文, 明阳福, 曹怡. 感光科学与光化学, 1985, 56 (f) 张宝文, 明阳福, 曹怡, 陈建新. 科学通报, 1985, 30: 1879 (g) 王向东, 张宝文, 曹怡. 感光科学与光化学, 1990, 273
- 143 Clennan E L. *Tetrahedron*, 1991, 47: 1343
  - 144 Moroi Y, Braun A M, Gratzel M. *J Am Chem Soc*, 1979, 101: 567
  - 145 Hovey M C. *J Am Chem Soc*, 1982, 104: 4196
  - 146 Oliveros E, Pheulpin P, Braun A M. *Tetrahedron*, 1984, 43: 1713
  - 147 Pettit T L, Fox M A. *J Phys Chem*, 1986, 90: 1353~1354
  - 148 Erikson J, Foote C S. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 6083
  - 149 Matsumoto M, Dobashi S, Kondo K. *Tetrahedron Lett*, 1977, 2329
  - 150 Matsumoto M, Dobashi S, Kuroda K. *Tetrahedron Lett*, 1977: 3361
  - 151 Matsumoto M, Kondo K. *Tetrahedron Lett*, 1975, 3935
  - 152 Tung C H, Wang H W, Ying Y M. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 5179
  - 153 Li X, Ramamurthy V. *Tetrahedron Lett*, 1996, 5235
  - 154 Collin P J, Roberts D B, Sugowdz G, Wells D, Sasse W H F. *Tetradron Lett*, 1972, 321
  - 155 Ogumi Z, Kuroe T, Takehara Z. *J Electrochem Soc*, 1985, 132: 2601
  - 156 Tung C H Li, H R Wu, L Z. *J Am Chem Soc*, 2000, 121: 2446
  - 157 Li H R, Wu L Z, Tung C H. *Chem Commun*, 2000, 12: 1085~1086
  - 158 Li H R, Wu L Z, Tung C H. *Tetrahedron*, 2000, 56: 7437
  - 159 Gollnick K, Schenck G O. *Pure Appl Chem*, 1964, 9: 507
  - 160 Foote C S, Wexler S S, Ando W. *Tetrahedron Lett*, 1965, 4111
  - 161 Jefford C W, Boschung A F, Moriarty R M, Rimbault C G, Laffer M H. *Helv Chim Acta*, 1973, 56: 2649
  - 162 Gollnick K, Kuhn H J. In: Wasserman H H, Murray R W Eds. *Singlet Oxygen*. New York: Academic Press, 1979. 287
  - 163 Zhang B W, Ming Y F, Cao Y. *Photochem Photobiol*, 1984, 40: 581
  - 164 Wasserman H H, Murray R W Eds. *Singlet Oxygen*. New York: Academic Press, 1979
  - 165 Matsumoto M. In: Frimer A A Ed. *Singlet O<sub>2</sub>*. Boca Raton: CRC Press, 1985. 205~272
  - 166 Foote C S. *Photochem Photobiol*, 1991, 54: 659
  - 167 Rio G, Berthelot J. *Bull Soc Chem Fr*, 1969, 5: 1664
  - 168 Cao Y, Zhang B W, Ming Y, F, Chen J X. *J Photochem*, 1987, 38: 131
  - 169 Baldoví M V, Corma A, García H, Martí V. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35: 9447
  - 170 Gessner F, Scaiano J C. *J Photochem Photobiol A: Chem*, 1992, 67: 91
  - 171 Li X, Ramamurthy V. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 10666
  - 172 Robbins R J, Ramamruthy V. *Chem Commun*, 1997, 1071
  - 173 Ramamurthy V, Lakshminarasimhan P, Grey C P, Johnston L. *J Chem Commun*, 1998, 2411
  - 174 Onodera K, Furusawa G, Kojima M, Tsuchiya M, Aihera S, Akaba R, Sakuragi H, Tokumaru K. *Tetrahedron*, 1985, 41: 2215
  - 175 Aronovitch C, Mazur Y. *J Org Chem*, 1985, 50: 149
  - 176 Hashimoto S, Akimoto H. *J Phys Chem*, 1986, 90: 529
  - 177 Hashimoto S, Akimoto H. *J Phys Chem*, 1987, 91: 1347
  - 178 Hashimoto S, Akimoto H. *J Phys Chem*, 1989, 93: 571
  - 179 Blatter F, Frei H. *J Am Chem Soc*, 1993, 115: 7501
  - 180 Blatter F, Moreau F, Frei H. *J Phys Chem Soc*, 1994, 98: 13403
  - 181 Blatter F, Sun H, Frei H. *Catal Lett*, 1995, 35: 1
  - 182 Frei H, Blatter F, Sun H. *CHEMTECH*, 1996, 24
  - 183 Sun H, Blatter F, Frei H. *J Am Chem Soc*, 1994, 116: 7951
  - 184 Sun H, Blatter F, Frei H. *Catal Lett*, 1997, 44: 247
  - 185 Blatter F, Sun H, Vasenkov Frei H. *Catal Today*, 1998, 41: 297

- 186 Blatter F, Sun H, Frei H Chem Eur J, 1996, 2, 385
- 187 Xiang Y, Larsen S C, Grassian V H. J Am Chem Soc, 1999, 121, 5063
- 188 Blatter F, Frei H. J Am Chem Soc, 1994, 116, 1812
- 189 Sun H, Blatter F, Frei H. J Am Chem Soc, 1996, 118, 6873

# 12. 有机合成反应和计算化学—— 不对称催化反应机理的理论研究

张欣豪<sup>①</sup> 吴云东<sup>②</sup>

① 香港科技大学化学系

② 北京大学化学与分子工程学院

自然界中一个重要的因素是分子手性，生命体系的基本大分子蛋白质、核糖核酸、糖类分子、纤维素及聚酯都是手性的大分子。生命的许多过程也都是由手性识别而决定的，大部分天然产物也是手性的。不对称合成在有机化学中已成为一个非常重要的领域，而发展高效不对称催化反应对有机合成化学家来说也是一个大的挑战<sup>[1]</sup>。

近几十年来，不对称合成领域取得了长足的发展，不仅出现了越来越多的不对称催化剂和不对称反应，更令人鼓舞的是，越来越多的催化不对称合成的成果已经成功地投入了工业化应用。尽管如此，更高选择性和更高活性的不对称催化剂仍然是研究人员一直探索的目标。目前，发展新型不对称催化剂主要通过组合化学和理性设计两条途径。组合化学作为一门新兴的学科，已在药物开发方面发挥了积极的作用，大大地加快了发现药物先导化合物的速度。其高通量筛选 (high through-put) 技术同样应用于新型不对称催化剂的开发<sup>[2]</sup>。但是，知其然不知其所以然，组合化学无法解释催化剂催化机理。通过理解不对称催化剂的反应机理，对原有催化剂进行改良，是另一条事半功倍的催化剂设计路径。

在探索化学反应机理的过程中，计算化学起着相当重要的作用。通过理论计算，对不同反应过程势能面的扫描比较，我们可以预测主要的反应产物；对优化的决速步过渡态结构分析，我们可以对催化剂有更好的理解与改良思路。计算化学在不对称合成机理研究方面发展迅速，不可能面面俱到地提及，本文将通过对近年来几个不对称催化机理研究的例子，介绍计算化学在不对称合成中所扮演的角色。

## 12.1 不对称氢化反应

不对称氢化反应是不对称催化反应中研究最早、最有成效的反应。1968年，Knowles<sup>[3]</sup>和 Horner<sup>[4]</sup>报道了含有手性膦配体的 Wilkinson 类型铑膦配合物对烯烃的不对称催化氢化反应。该工作不仅开创了不对称均相催化氢化反应的先河，也使人们认识到不对称催化反应的关键——手性配体。相关综述已有不少<sup>[5]</sup>，这里主要介绍双齿二膦配体铑配合物催化烯烃氢化机理研究的发展。

不对称催化氢化反应的一个重要应用就是通过脱氢氨基酸的不对称氢化制备手性氨基酸。现在普遍接受的双齿二膦配体铑配合物催化烯烃氢化机理 (如图 12-1)，也正是由

Halpern 及其合作者利用实验方法 (X 射线分析、NMR、反应动力学研究) 对脱氢氨基酸——(Z)- $\alpha$ -乙酰胺基肉桂酸乙酯不对称氢化反应的研究提出的<sup>[6]</sup>。Brown 在同时也做了相似的报道<sup>[7]</sup>。

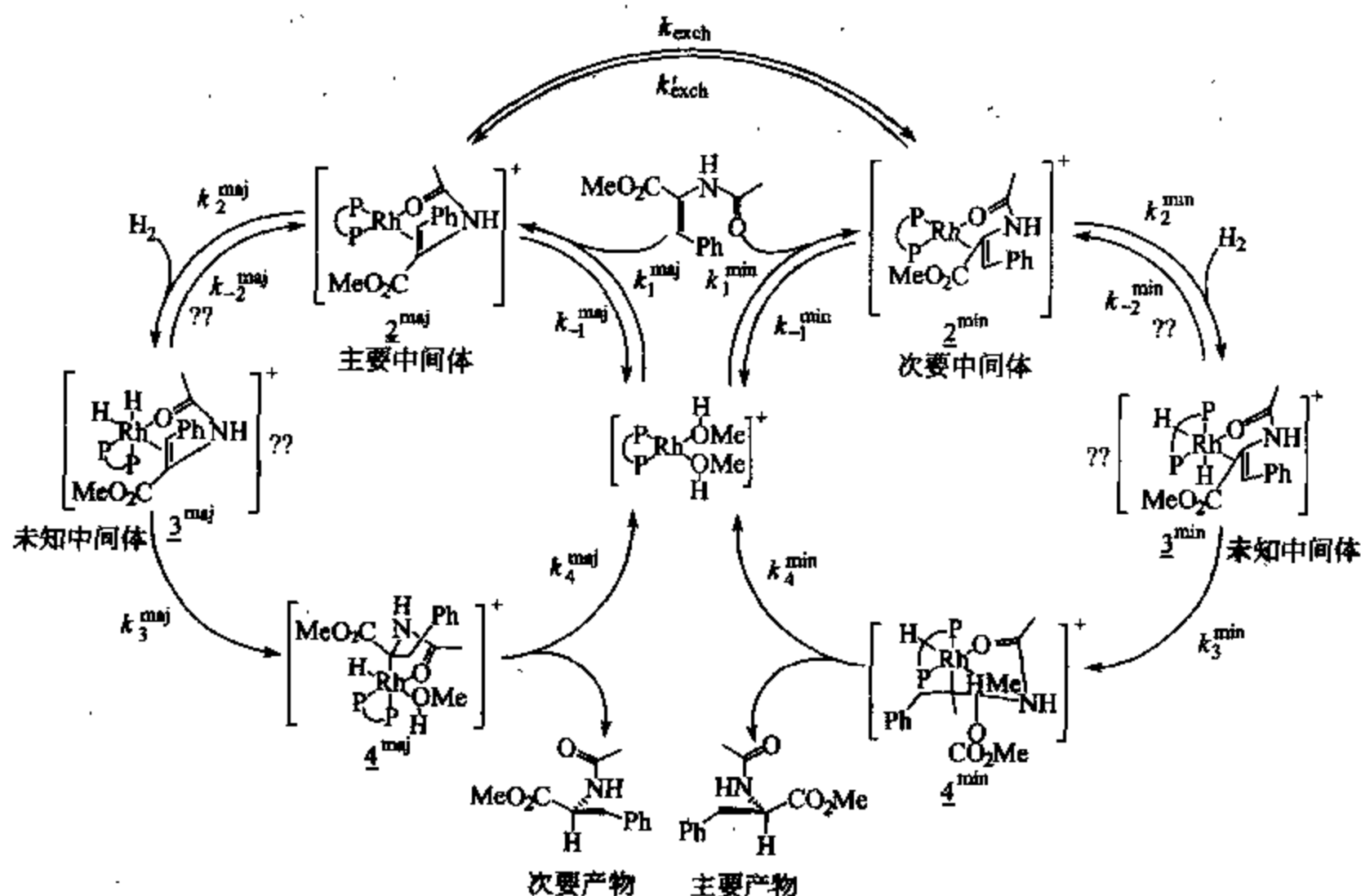
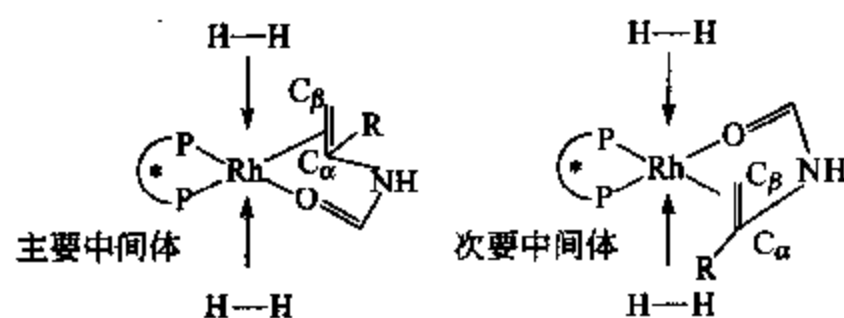
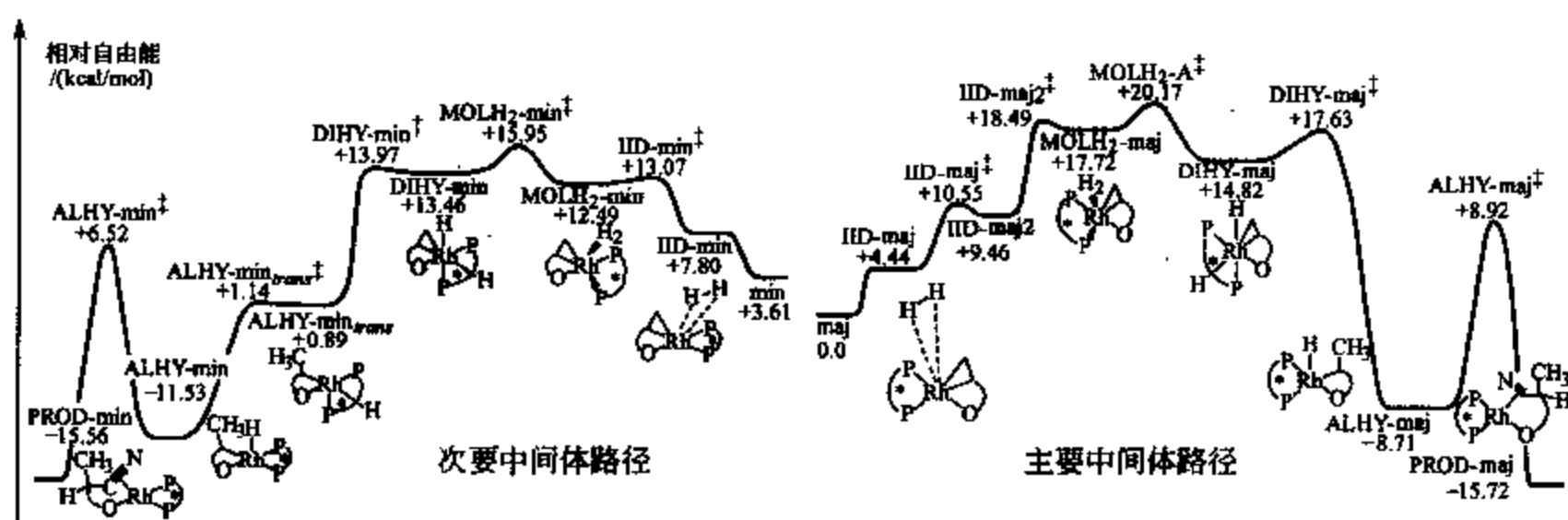
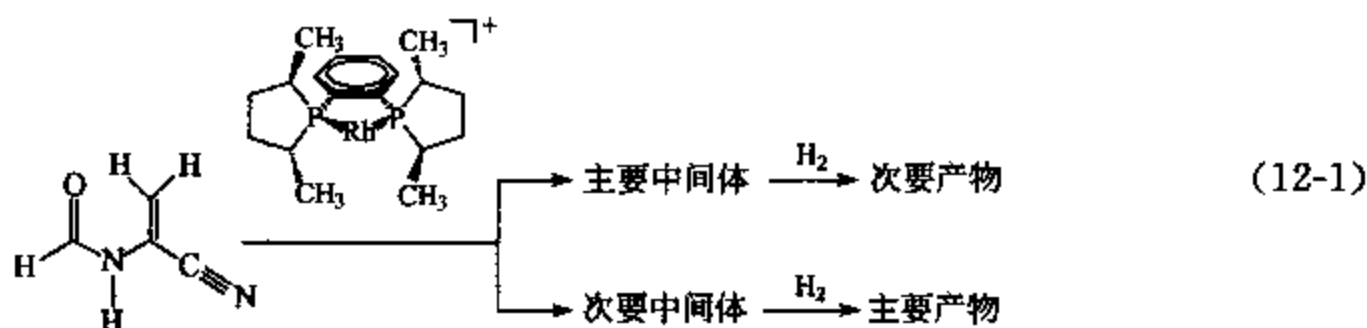


图 12-1 双齿二膦配体铑配合物催化烯烃不对称氢化反应机理

双齿二膦配体铑配合物催化烯烃不对称氢化反应机理如图 12-1, 底物与催化剂结合生成催化剂-底物配合物 (catalyst-substrate complex)  $2^{maj}$  和  $2^{min}$ , 这是一对非对映异构体, 其中  $2^{maj}$  为主要中间体。 $2^{maj}$  和  $2^{min}$  与  $H_2$  的氧化加成反应、插入反应和还原消除反应生成一对异构体。有趣的是, 主要产物来自于次要中间体  $2^{min}$ , 这打破了人们习惯认为主要中间体构型决定产物构型的想法。虽然 Halpern 等人的反应动力学研究表明, 次要中间体  $2^{min}$  在随后的  $H_2$  氧化加成反应速率较快, 从而解释了这一催化剂的立体选择性, 但是该反应立体选择性的本质并没有得到理解, 为什么这个反应要以“反锁钥”机理进行<sup>[8]</sup>, 为什么占次要成分的催化剂-底物配合物中间体具有更高的反应活性?

最近几年, Landis 大量的计算化学研究使人们得以更深入地了解这一反应选择性的根源<sup>[9]</sup>。由于反应选择性决定于  $H_2$  氧化加成或其后的反应, 而第一步  $H_2$  加成到催化剂-底物配合物中间体将通过 4 种不同的方式进行, 即四配位平面的上方或下方, 与 P-Rh-C<sub>α</sub> 共平面, 或与 P-Rh-O 共平面, 从而得到 8 种立体异构体 (如图 12-2), 而这 8 种异构体又将引出 8 条不同的反应路径, 这些都是实验中难以确定的。Landis 利用 ONIOM (B3LYP; HF; UFF)<sup>[10]</sup> 对反应式 (12-1) 中所有中间体和过渡态的优化, 确定了 8 条反应路径的势能面。通过比较, 排除了反应能垒过高的反应路径, 其中生成主要产物和次要产物活化自由能最低的两条路径列于图 12-3。在这两条路径中, H-H 加成都发生在 P-Rh-C<sub>α</sub> 面上, 且都是在上方 (C<sub>β</sub> 的同一方向)。

图 12-2  $\text{H}_2$  加成到催化剂-底物配合物中间体的不同方式图 12-3 反应式 (12-1) 生成主要产物和次要产物活化自由能最低的两条路径的势能面图<sup>[86]</sup>

1 kcal/mol = 4.1868 kJ/mol

从图 12-3 可知, 反应的决速步为  $\text{H}_2$  氧化加成反应, 由 min 开始的路径活化自由能 [66.78 kJ/mol (15.95 kcal/mol)] 要低于从 maj 开始的路径, 能垒差也重现了实验中 R-产物大于 99% ee 的结果。二氢中间体的不稳定性也揭示了几十年来实验中无法观测到它的原因。计算所得的各过渡态结构更令我们了解到“反锁钥”机理产生的原因。

由势能图可见, min 和 maj 的相对稳定性在  $\text{H}_2$  结合过程中发生了逆转, 分子氢配合物  $\text{MOLH}_2\text{-min}$  要比  $\text{MOLH}_2\text{-maj}$  更稳定, Landis 通过四分图 (quadrant map)<sup>[5a]</sup> (图 12-4) 展示当这一关键过程发生时空间位阻变化的作用。在催化剂-底物配合物中, 主要中间体的  $\text{C}_\beta$  (朝上) 占据了一个空间位阻小的象限, 而 min 双键中的  $\text{C}_\beta$  受迫于位阻象限中配体甲基的空间位阻,  $\text{C}_\beta\text{—C}_\alpha$  必须向下移动, 这种扭曲造成了底物与铑络合环的张力, 这就是次要中间体 min 不稳定的原因。然而, 随着氢分子的结合, 当氢分子从上面进攻 Rh 时, maj 中的  $\text{C}_\beta\text{—C}_\alpha$  也被压进了位阻象限, 而原来处于位阻象限外  $\text{C}_\alpha$  位取代基团也随之被“挤”进了位阻象限, 造成了很大的不稳定性, 从而使随后氧化加成的反应活性大大降低。而次要中间体 min 的上方较空, 当氢分子从上方进攻时,  $\text{C}_\beta\text{—C}_\alpha$  只需向下稍作调整, 而造成最大排斥作用的  $\text{C}_\alpha$  位取代基团仍处在非位阻象限, 使得次要中间体分子氢加成的过渡态和分



子氢配合物更加稳定。从四分图的分析可以看出, 所谓的“反锁钥”机理实际上还是符合“锁钥”规则, 关键是看决速步中过渡态的结构, 而不是看中间体结构。

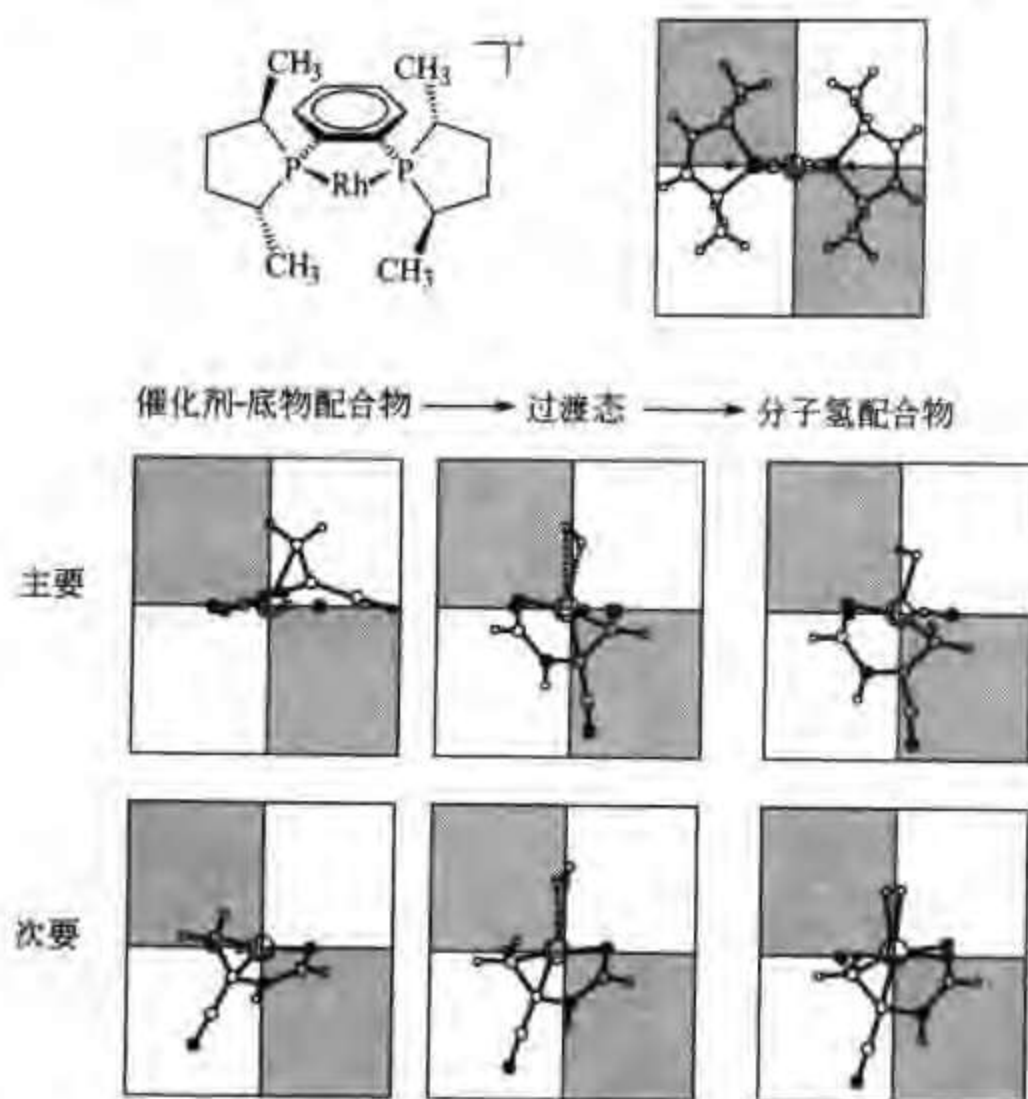
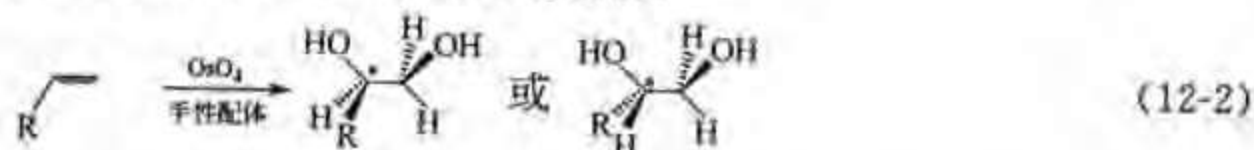


图 12-4 催化剂-底物配合物, 分子氢加成过渡态及分子氢配合物的四分图分析<sup>[96]</sup>

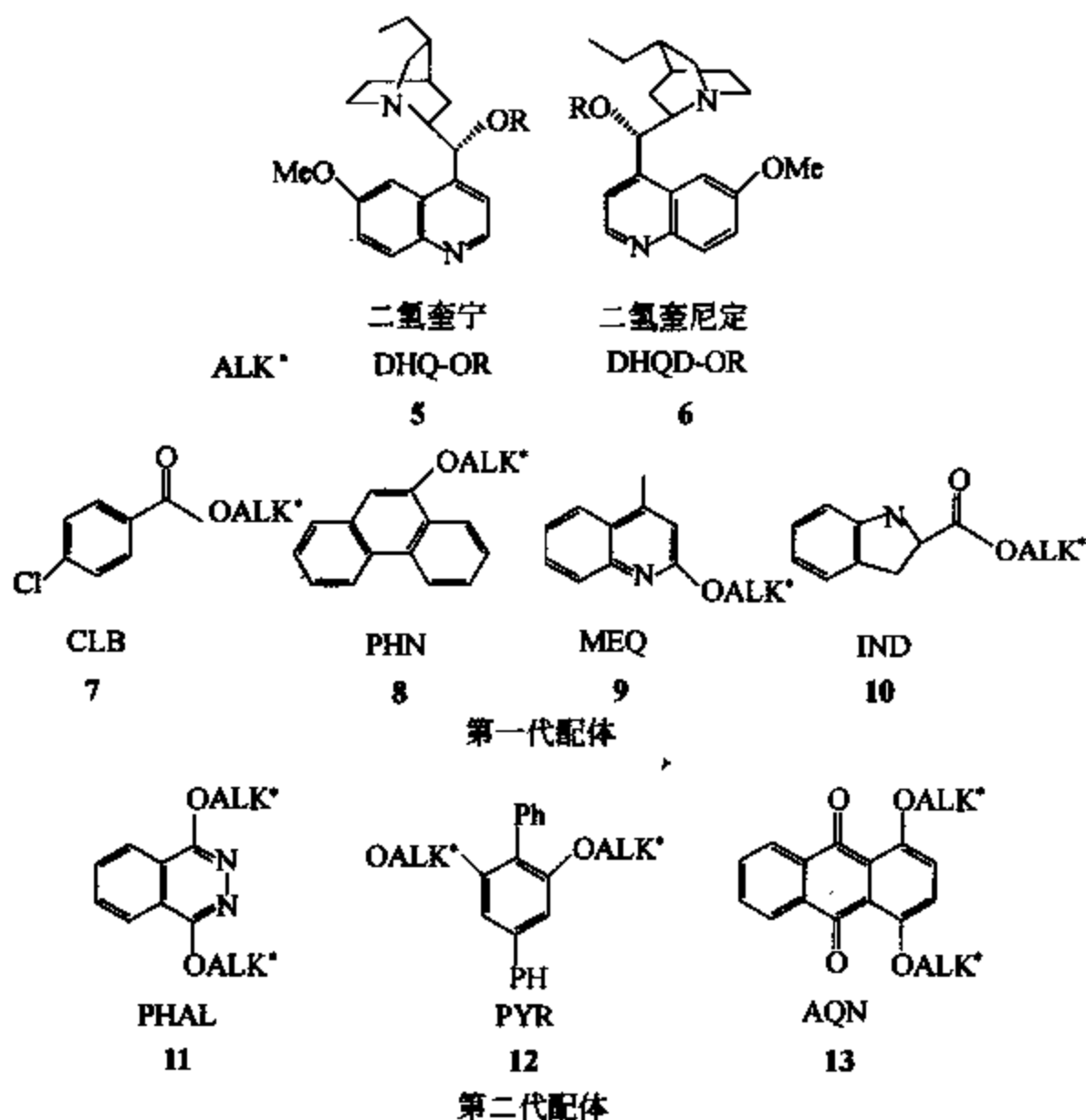
最近还有许多围绕铑磷配合物的实验与计算研究<sup>[11]</sup>, 其中 Gridnev 和 Imamoto 对手性磷配体的改良, 第一次观测到催化剂-双氢配合物, 从而提出了稍微修饰的催化机理<sup>[12]</sup>。此外, 还有不少对不同底物<sup>[13]</sup>, 不同金属<sup>[14]</sup>的催化双键不对称氢化机理的理论计算研究。

## 12.2 不对称双羟基化反应

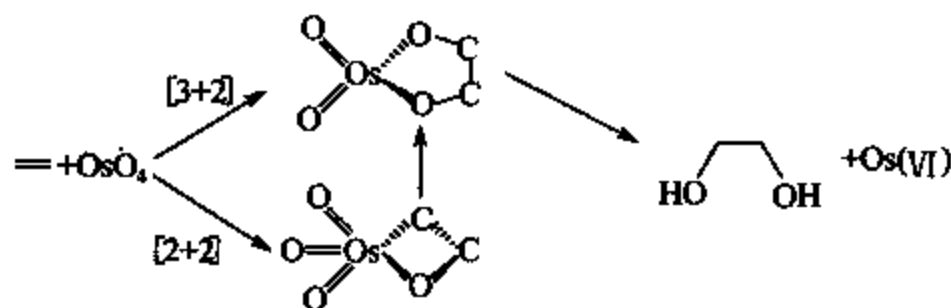
多元醇在有机合成中起着相当重要的作用, 手性多元醇更是合成手性天然产物和药物的重要原料。催化烯烃双羟基化反应 (asymmetric dihydroxylation, AD) 是合成 1,2-二醇的重要方法之一<sup>[15]</sup>。AD 反应可以根据目标选择不同的手性配体 (图 12-5), 产生不同的手性产物, 受原料限制较小, 基本上各种烯烃均可作为反应底物。



1912 年, Hofmann 首次报道了  $\text{OsO}_4$  可以催化烯烃的双羟基化<sup>[16]</sup>, 然而有关其催化机理的争论却是到近年来才告一段落<sup>[17]</sup>。1922 年, Böeseken 提出  $\text{O}=\text{Os}=\text{O}$  与  $\text{C}=\text{C}$  加成的协同  $[3+2]$  机理<sup>[18]</sup>。后来, Sharpless 根据  $\text{CrO}_2\text{Cl}_2$  与烯烃的反应提出先  $\text{Os}=\text{O}$  与  $\text{C}=\text{C}$   $[2+2]$  加成, 再重排的分步机理<sup>[19]</sup> (详见图 12-6)。而 Corey 通过动力学研究支持

图 12-5  $\text{OsO}_4$  不对称催化烯烃双羟基化反应的手性配体

[3+2] 机理<sup>[20]</sup>。这个争论最后由理论计算得到了解决。1996 年和 1997 年, Frenking<sup>[21]</sup>、Morokuma<sup>[22]</sup>、Ziegler<sup>[23]</sup> 三个不同的小组报道了对这个问题的计算工作, 结论一致支持 [3+2] 机理。

图 12-6  $\text{OsO}_4$  催化烯烃的双羟基化两种假设机理: [3+2] 和 [2+2]

Houk、Sharpless 和 Singleton 通过实验与计算的 KIE 也证实了 [3+2] 机理<sup>[24]</sup>。图 12-7 为 Houk 计算所得的过渡态结构及反应活化焓, 其中 [3+2] 机理的反应活化焓 [约  $12.56 \text{ kJ/mol}$  ( $3 \text{ kcal/mol}$ )] 远低于 [2+2] 机理的反应活化焓 [ $167.47 \text{ kJ/mol}$  ( $40 \text{ kcal/mol}$ )]。另外, [3+2] 与 [2+2] 的讨论还扩展到其他金属氧化物 (钨、钼等) 之上<sup>[25]</sup>。

然而, 以上计算解决了  $\text{OsO}_4$  催化烯烃双羟基化的机理, 而  $\text{OsO}_4$  配合物 AD 反应立体选择性的问题仍然有待回答。由于用于催化烯烃 AD 反应  $\text{OsO}_4$  配体二氢奎尼定 (DHQD) 和二氢奎宁 (DHQ) (图 12-5) 较大, 应用量子力学 (quantum mechanics, QM) 方法计算量过大。早期对于烯烃双羟基化的立体化学主要是应用分子力学 (molecular mechanics,

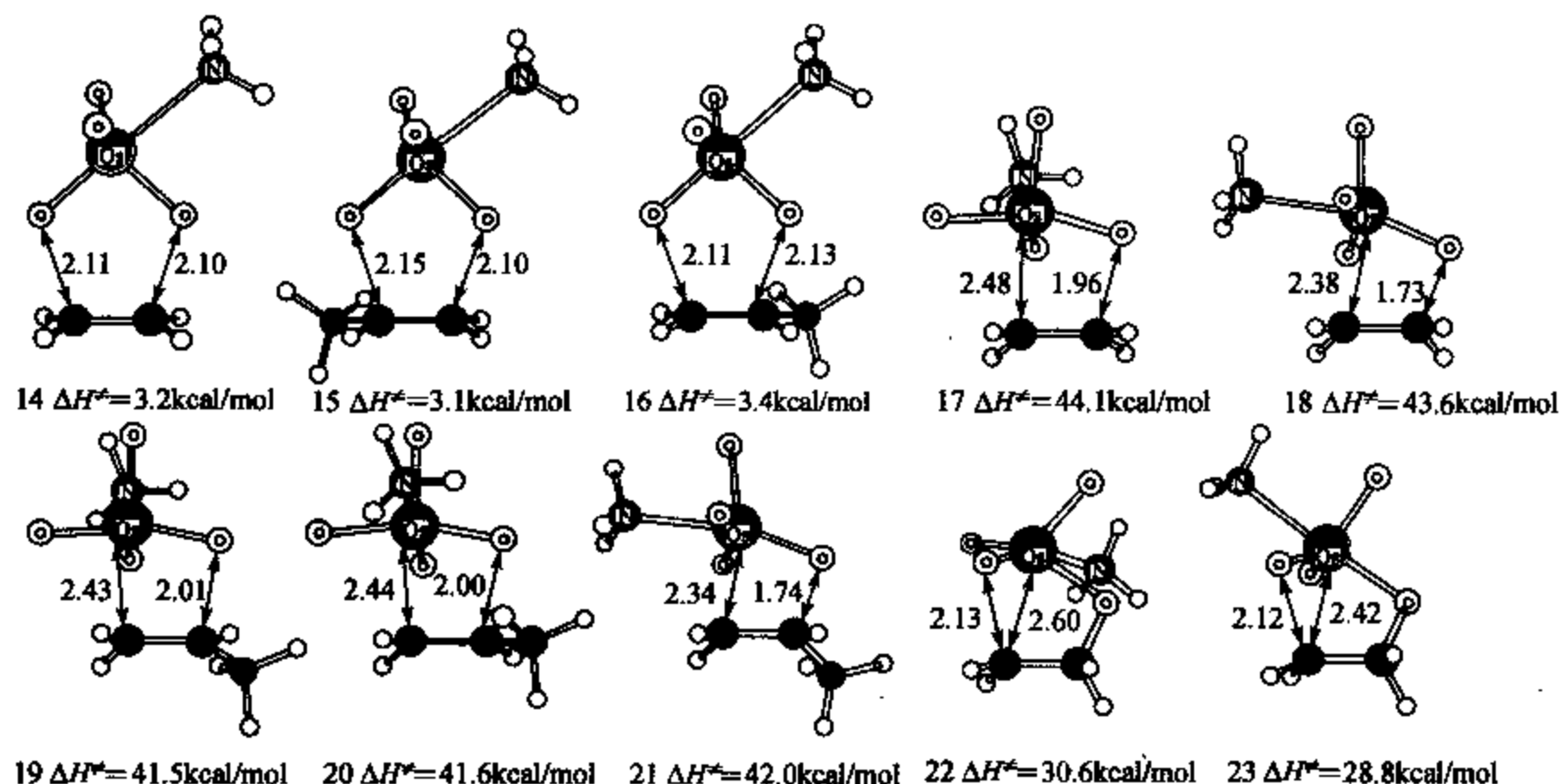


图 12-7  $\text{OsO}_4$  催化烯烃的双羟基化 [3+2] 机理和 [2+2] 机理的过渡态及反应活化能<sup>[24]</sup>

1kcal/mol=4.1868kJ/mol

MM) 方法, Houk 等利用 MM2 对  $\text{OsO}_4$  手性二胺配合物进行了立体化学研究<sup>[26]</sup>。而相关的量子力学计算只是建立在非常简化的模型  $\text{OsO}_4(\text{NH}_3) + \text{C}_2\text{H}_4$  之上<sup>[27]</sup>, 无法表现配体的“口袋”。

随着理论计算方法的发展, 量子力学/分子力学 (QM/MM) 方法使对真实配体  $\text{OsO}_4$  配合物的模拟计算得以实现。QM/MM 方法, 采用量子力学方法计算核心区域 (如反应发生区域), 用分子力学方法计算非核心区域 (如配体取代基等)。这样, 反应在方法上得到较准确的描述, 而周围环境在空间位阻等方面的影响也得到体现。Maseras 等利用 IMOMM (integrated molecular orbital molecular mechanics)<sup>[28]</sup> 方法研究  $(\text{DHQD})_2\text{PYDZ} \cdot \text{OsO}_4$  [ $(\text{DHQD})_2\text{PYDZ} = 3, 6\text{-bis}(\text{dihydroquinidine})\text{pyridazine}$ ] 与苯乙烯的反应<sup>[29]</sup>。利用 IMOMM (Becke3LYP; MM3) 优化得到可能的 12 种反应路径, 如图 12-8, 苯乙烯从三个不同区域(A, B, C)与催化剂配合物结合, 每个区域分别有四种不同的结合方向 (I, II, III, IV)。过渡态能量列于表 12-1, 其中底物从 B 区域 (空间效应最大的区域) 上与催化剂结合的路径比 A 和 C 要稳定, 这与实验观测吻合。Sharpless 发现, DHQD 上  $\text{C}_4$  的取代基团, 尤其是  $\text{O}_t$  (图 12-8) 对反应速率影响很大<sup>[30]</sup>。这一结果也说明了底物在配体 B 区域中的空间效应是一种相互吸引的作用。而 B 区域中, 不同方向上, B-I 和 B-III 途径为活化能最低的路径, B-IV 次之, 高出 11.1kJ/mol, B-II 相对很不稳定, 可忽略不计。从过渡态结构 (图 12-9), B-I 和 B-III 将生成 (R)-产物, 而从能量差可以算出通过该反应路径的比例分别为 53.5% 和 45.9%, 而 B-IV 将生成 (S)-产物, 比例为 0.6%。也就是说, 反应将生成 99.4% (R)-产物, 这一计算结果很好地重现了 96% ee 的实验结果<sup>[20]</sup>。这一计算工作不仅很好地解释了催化剂的立体选择性, 其过渡态的结构 (图 12-9) 还证实了 Sharpless 提出的影响选择性的重要因素——芳香环之间的相互作用<sup>[30]</sup>, 此例中为喹啉 A 与苯取代基之间的面-面作用。

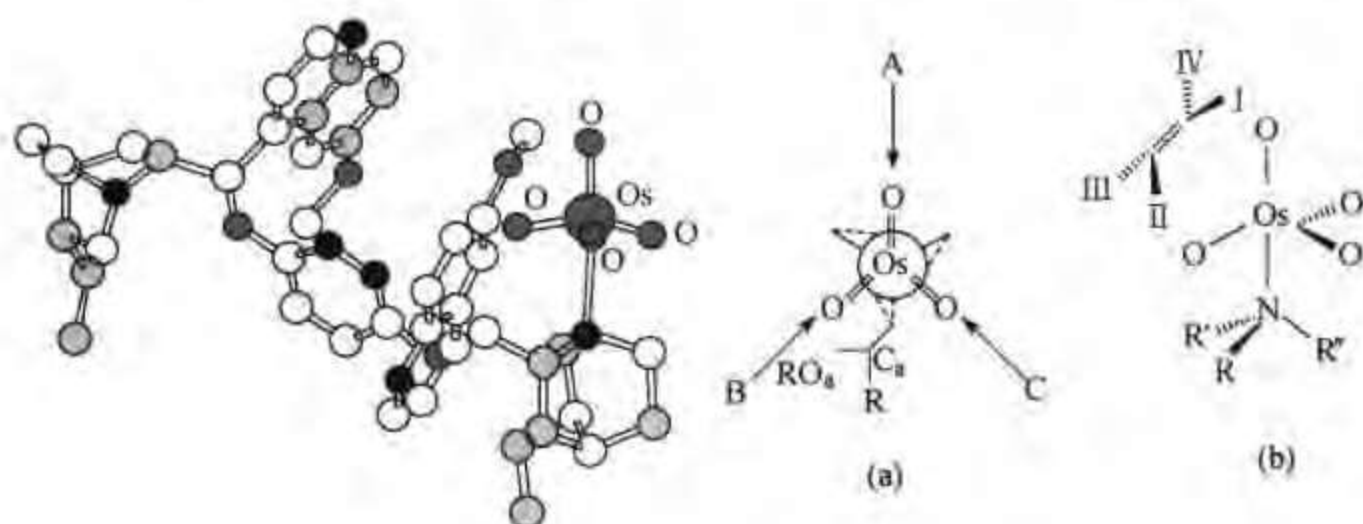


图 12-8  $(\text{DHQD})_2\text{PYDZ} \cdot \text{OsO}_4$  [ $(\text{DHQD})_2\text{PYDZ} = 3,6$ -  
双(二氢奎尼定)吡嗪]与苯乙烯的反应  
苯乙烯进攻的不同区域(A, B和C)以及不同方向(I, II, III, IV)<sup>[29b]</sup>

表 12-1 12条可能路径过渡态的能量/(kJ/mol)<sup>[29b]</sup>

方 向	方 法	A	B	C
I	QM	-3.0	0.00	-0.2
	MM	23.3	0.00	27.5
	总计	20.3	0.00	27.3
II	QM	-1.7	-0.4	1.2
	MM	28.7	22.9	19.5
	总计	27.0	22.5	20.7
III	QM	-2.4	-2.7	3.9
	MM	26.9	3.1	35.2
	总计	24.5	0.4	39.1
IV	QM	-1.7	-1.5	1.1
	MM	21.3	12.6	19.2
	总计	19.6	11.1	20.3

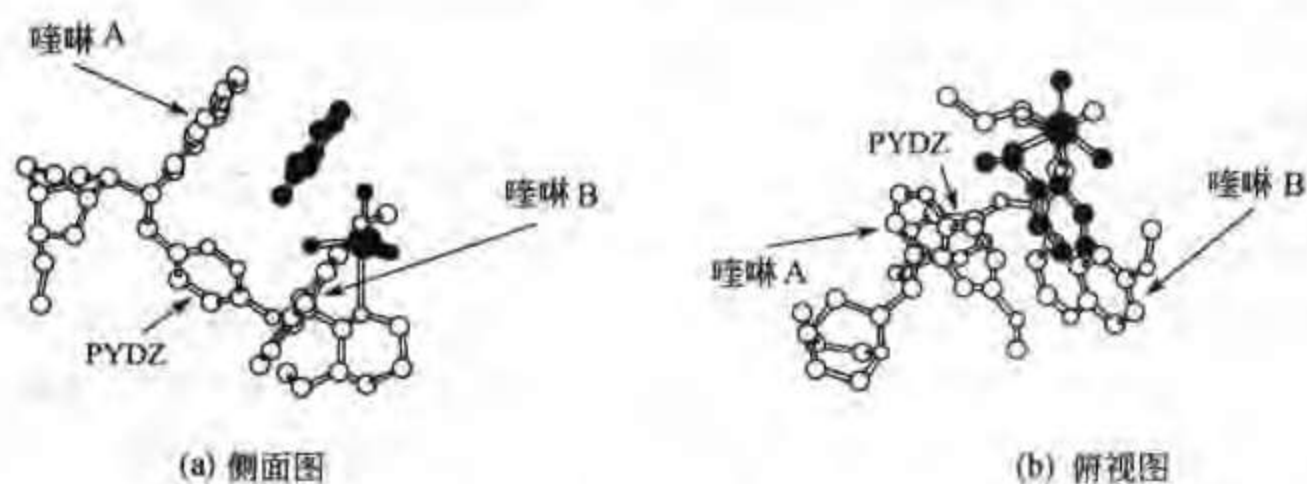


图 12-9 B-I反应路径的过渡态结构<sup>[29b]</sup>

与此同时, Norrby 和 Houk 将自己为 AD 反应过渡态发展的力场(force field)参数嵌入 MacroMdel 程序中的 MM3 力场,用以研究 AD 的机理<sup>[31]</sup>。他们优化得到不同烯烃在不同 DHQD 配体反应中的过渡态,理论计算的 ee 值与实验非常吻合(见表 12-2),还验证了 Sharpless<sup>[30]</sup>和 Corey<sup>[32]</sup>提出来的“口袋”模型。而且该工作自身发展的参数,以及所使用力场与程序的广泛性,令其容易被从事有机合成的化学工作者预测反应的工具,可以针对不同的底物,验证实验中配体的选择与改进。

表 12-2 理论计算的 ee 值与实验值的比较<sup>[31]</sup>

烯 烃	DHQP 配体	ee <sub>calc</sub> /%	ee <sub>exp</sub> /%	口袋
1-phenyl-cyclohexene	CLB	91	91	C(3)
苯乙烯	CLB	70	74	S(1)
$\beta,\beta$ -二甲基苯乙烯	CLB	72	74	S(7)
$\beta$ -烯基萘	CLB	94	88	S(2)
trans-二苯乙烯	CLB	98	99	总和
tert-丁基乙烯	CLB	70	44	S(3)
$\alpha$ -甲基苯乙烯	CLB	65	62	平均
cis- $\beta$ -甲基苯乙烯	CLB	78	35	S(6)
苯乙烯	MEQ	94	87	C(7)
苯乙烯	PHN	98	78	C(4)
tert-丁基乙烯	PHN	89	79	S(1)
$\beta$ -烯基萘	PHAL	100	98	C(9)
苯乙烯	PHAL	97	97	C(3)
$\alpha$ -甲基苯乙烯	PHAL	99	94	C(7)
trans-二苯乙烯	PHAL	100	100	总和

注：S 表示 Sharpless 模型，C 表示 Corey 模型。

此外，值得注意的是，分子动力学 (molecular dynamics)<sup>[33]</sup> 和基因算法 (genetic algorithm)<sup>[34]</sup> 也开始被引入对这一反应的立体选择性研究。

### 12.3 不对称环氧化反应——Sharpless 不对称环氧化反应

环氧乙烷结构不仅广泛存在于天然产物中，而且由于三元杂环的张力特点，使其成为有机合成中一个重要的中间体。目前合成不对称环氧乙烷的方法已有多种<sup>[35]</sup>，然而 20 世纪 80 年代初被发现的 Sharpless 环氧化反应，堪称不对称合成环氧乙烷，乃至不对称催化领域发展的里程碑<sup>[36]</sup>。如图 12-10 所示，在叔丁基过氧化氢、四价钛及手性酒石酸的存在下，一系列的烯丙基醇可以被立体专一性地氧化成环氧化物，此反应有以下特点<sup>[37]</sup>：①如图 12-10，当手性配体是天然酒石酸 L-(+) 时，环氧化反应从平面底部发生；而当配体是非天然酒石酸 D-(-) (24) 时，反应则发生在平面的上方。②二级酒石酸酐 (25) 也可以给出很高的立体选择性，但一级酒石酸酯 (26) 则不行；酒石酸酯的一个酯基可以被一个大的烷基 (27) 或苯基 (28) 所取代，但不能是氢 (29)，而当两个酯基都被取代后 (30)，则立体选择性几乎消失。另外，当酒石酸酯的构象被一个六元环锁住时 (31)，则 1:1 的 Ti-31 复合物几乎没有催化活性。③氧化剂烷基过氧化氢的烷基必须是一个大的基团，如叔丁基、三苯甲基，才能达到高的立体选择性，而当烷基是一级烷基时，立体选择性则很低<sup>[38]</sup>。

1:1 的 Ti-Tartrate 复合物主要以二聚体的形式存在，反应动力学表明，反应速率对反应底物和氧化剂表现为一级而对于醇抑制剂表现为二级反应。所以基于 1:1 的 Ti-Tartrate 二聚体的晶体结构，Sharpless 等提出了二聚体活性催化剂模型<sup>[39]</sup>。在 Ti-Tartrate 二聚体晶体结构 (32) 中，两个 Ti 原子中心都为六配位，并被两个氧桥相连接，每个 Ti-中心还有两个烷氧基分别在竖键和横键位置，另外，每个 Ti 还被一个酒石酸酯的酯基从竖键方向配位<sup>[39]</sup>。环氧化反应在其中的一个 Ti-中心发生，两个烷氧基分别被底物及氧化物所取代，最稳定的过渡态为 33 (图 12-11)。这个模型基本上可以解释实验观察到的立体选择性，然而

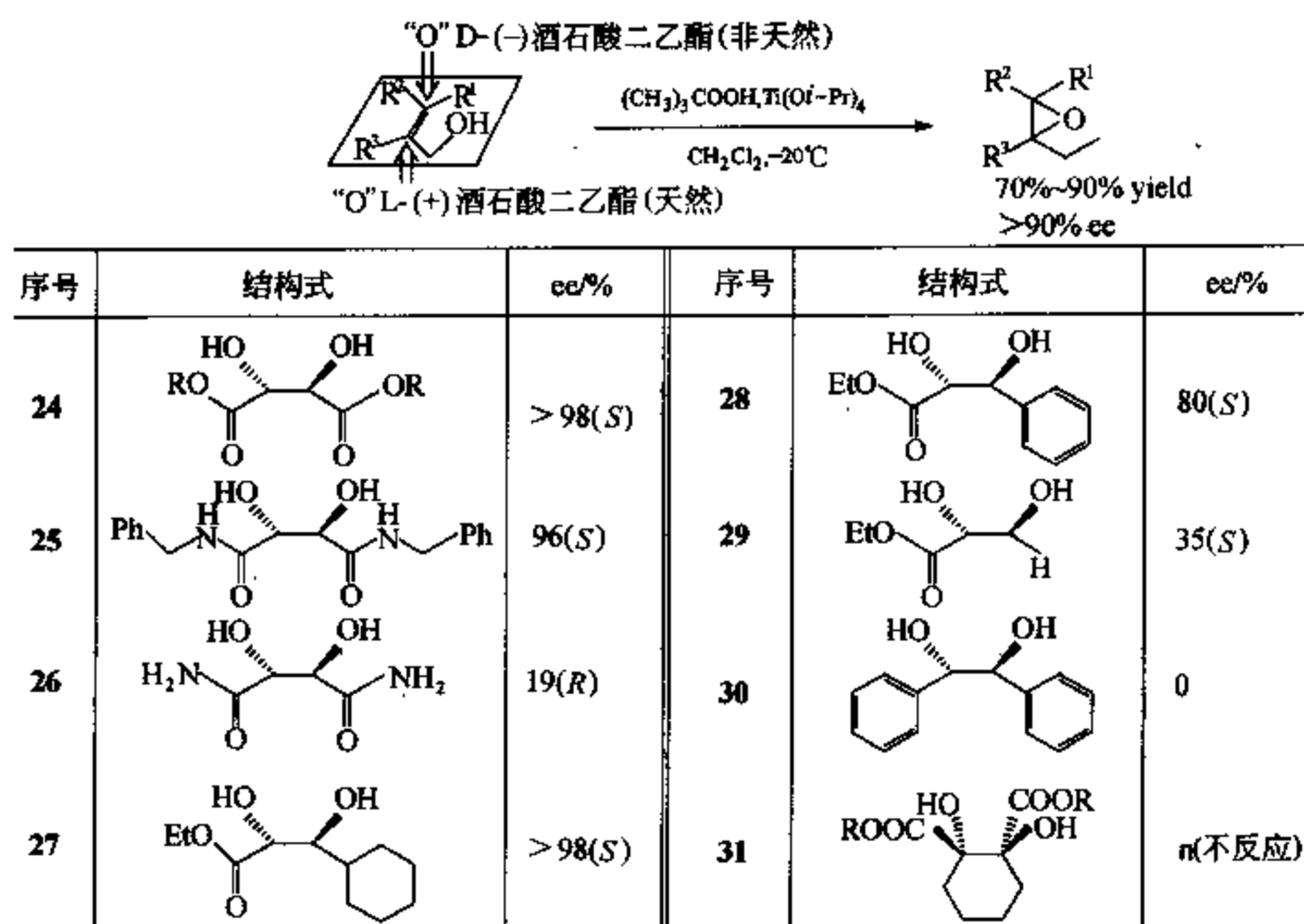


图 12-10 Sharpless 环氧化反应

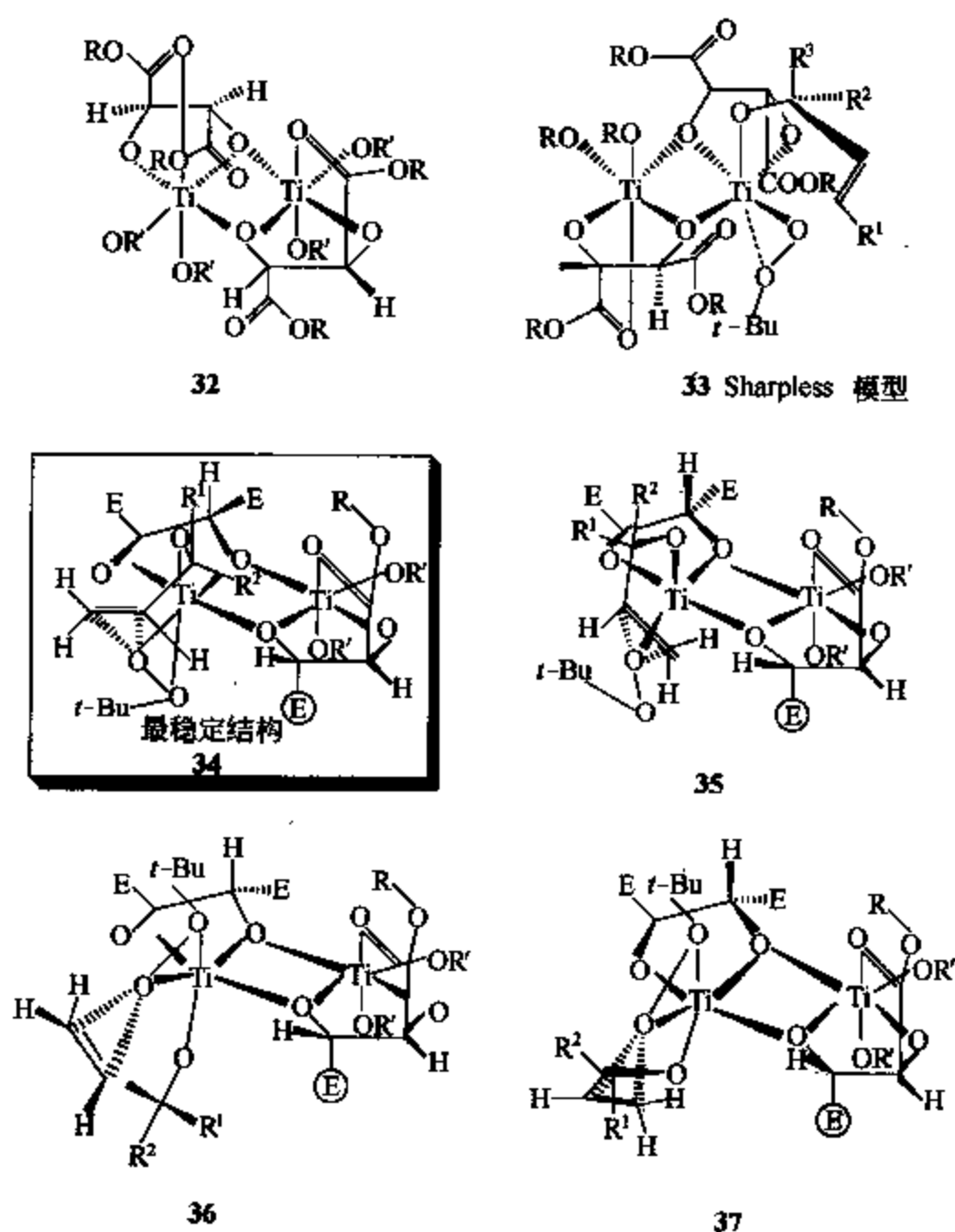


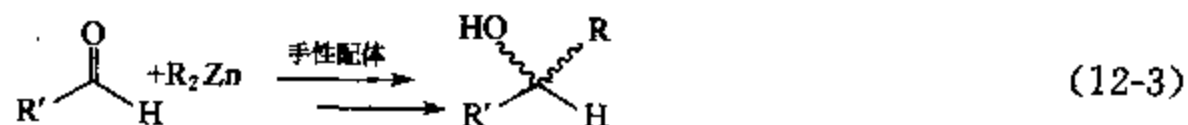
图 12-11 晶体结构 (32)、Sharpless 模型 (33) 及计算优化过渡态结构 (34~37)

没有解释为什么空间位阻大的烷基过氧化物对高立体选择性的决定性作用。Corey 也曾提出过单体活性催化剂模型<sup>[40]</sup>，然而这个模型不能解释为什么反应速率与抑制剂醇的浓度平方成反比<sup>[41]</sup>。Jørgensen 和 Hoffmann 早期作了一些 Hückel 分子轨道理论计算<sup>[42]</sup>，由于模型过于简单，并没能很好地理解实验的现象。

我们基于 Sharpless 的二聚体模型进行了一系列的电子密度泛函理论计算，这些结果支持 Sharpless 的二聚体模型，并对反应过渡态得到了较详细的信息，提出了一个改进的二聚体模型。这个模型可以解释所有已知的实验现象。在这个模型中有 4 个环氧化过渡态，其中 34 和 37 给出主要产物，而 35 和 36 给出次要产物<sup>[43]</sup>，这个模型可以总结如下：①环氧化反应的过渡态是交叉型的，我们的计算发现交叉型的过渡态比平面型的过渡态稳定约 12.56 kJ/mol (3 kcal/mol)<sup>[44]</sup>。②烷基过氧化氢的烷基必须远离桥氧基团，以增大立体电子效应而减少空间位阻。③当烷基过氧化氢的烷基是叔丁基时，过渡态 34 和 35 比 36 和 37 分别要稳定，因为烯丙基的 C—O 键在 34 和 36 中是与一个 Ti—O 桥键处于 gauche 状态，而当烷基过氧化氢的烷基是甲基时，则过渡态 34 与 35 的能量相近，从而失去高对映选择性。④在反应过程中，反应中心 Ti 上的酒石酸酯的两个酯基，在反应物中是在竖键上的，而在过渡态中它们必须是在横键上，这样才不至于对过渡态的六配位造成位阻。这就要求这个五元环在反应过程中发生翻转，这就解释了当 31 配位时，Ti-31 完全失去催化活性的原因，因为 31 的构象被六元环锁住了。⑤非反应 Ti 中心上的酒石酸酯的两个酯基总是在竖键上，远离反应 Ti 中心的酯基与 Ti 中心配位，而靠近反应 Ti 中心的酯基 E 则对过渡态 36 和 37 造成空间位阻，这对反应的高立体选择性具有决定性意义。这个酯基显然也可以被一个大的烷基 (27) 或苯基 (28) 所取代，而不影响立体选择性，而如果这个基团只是氢原子 (29) 时，则过渡态 34 和 36 的稳定性相近，从而失去立体选择性。⑥这个模型还可以很好地解释反应的非对映立体选择性和动力学拆分<sup>[43]</sup>。

此后，还有其他一些关于环氧化反应的理论工作<sup>[45]</sup>，其中 Jacobsen 环氧化反应还处在起步阶段<sup>[46]</sup>。

## 12.4 烷基化反应——二烷基锌和醛不对称加成反应



合成手性仲醇的一个有效方法就是利用有机锌试剂在手性配体存在的条件下与醛的加成反应<sup>[47]</sup>。目前使用较多的手性配体主要是手性氨基醇，如图 12-12，配体分子中相近的氮与氧配位能力强，可与烷基锌络合形成不对称催化剂。

现在被广泛接受的关于烷基锌与醛反应机理模型最早是由 Noyori 提出的<sup>[48]</sup>，如图 12-13，随后他又用 RHF 和 RMP2 等量子化学计算进行了验证<sup>[49]</sup>。

机理确定之后，焦点便落在了反应的立体选择性上。Noyori 等又通过量子化学计算解释了 (2S)-DAIB 烷基锌配合物与苯甲醛反应的对映选择性<sup>[50]</sup>。立体选择性取决于醛与催化剂的络合方式 [Zn(R)面或 Zn(S)面] 与过渡态结构，当醛与催化剂的络合方式确定后，通常情况下，主要产物由空间位阻最小的 *anti-trans* 过渡态得到 (见图 12-14)。但由于反应的立体选择性往往决定于催化剂配合物各基团与底物基团的空间位阻效应，而手性氨基醇配

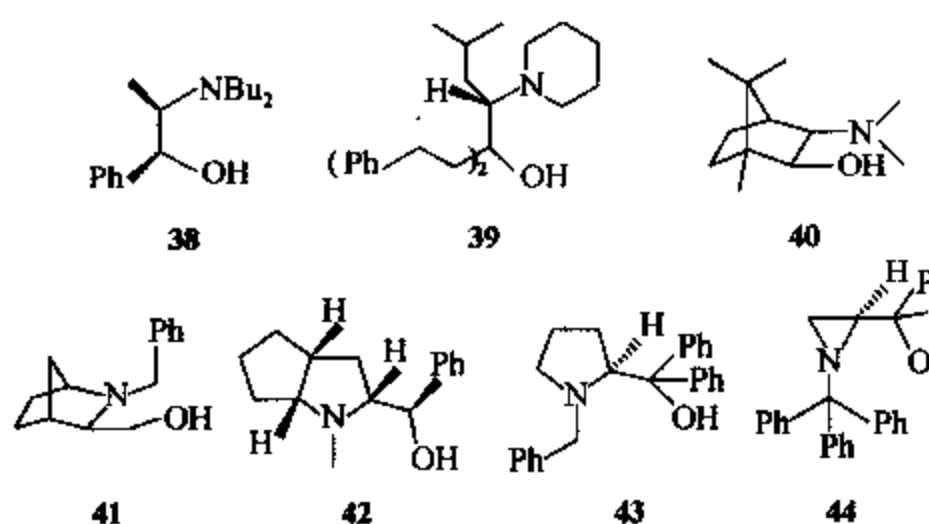


图 12-12 有机锌试剂与醛反应的常用手性配体

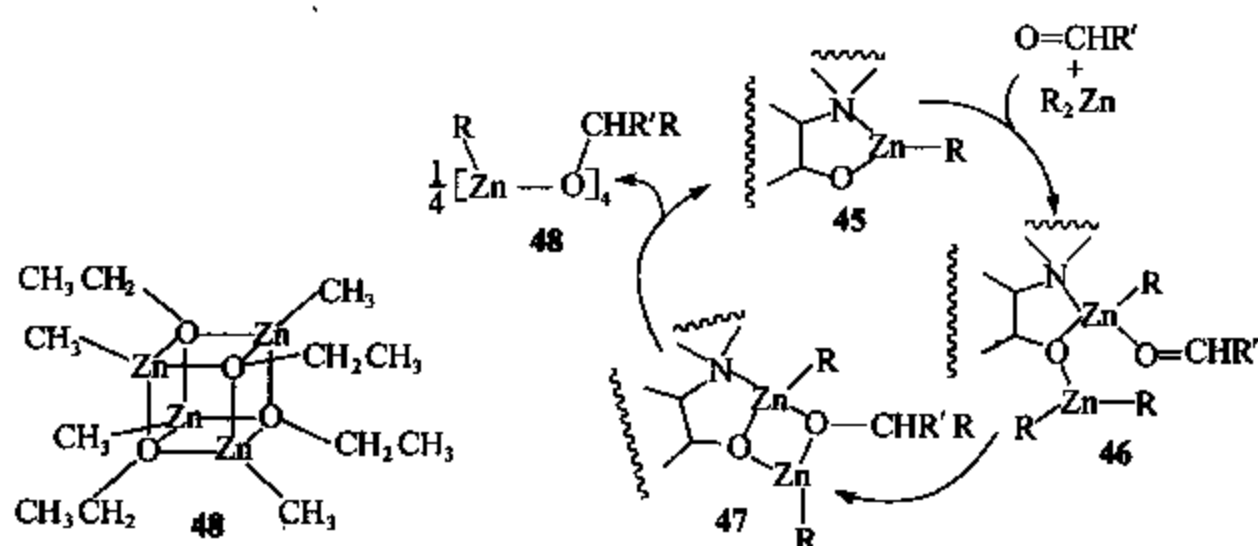
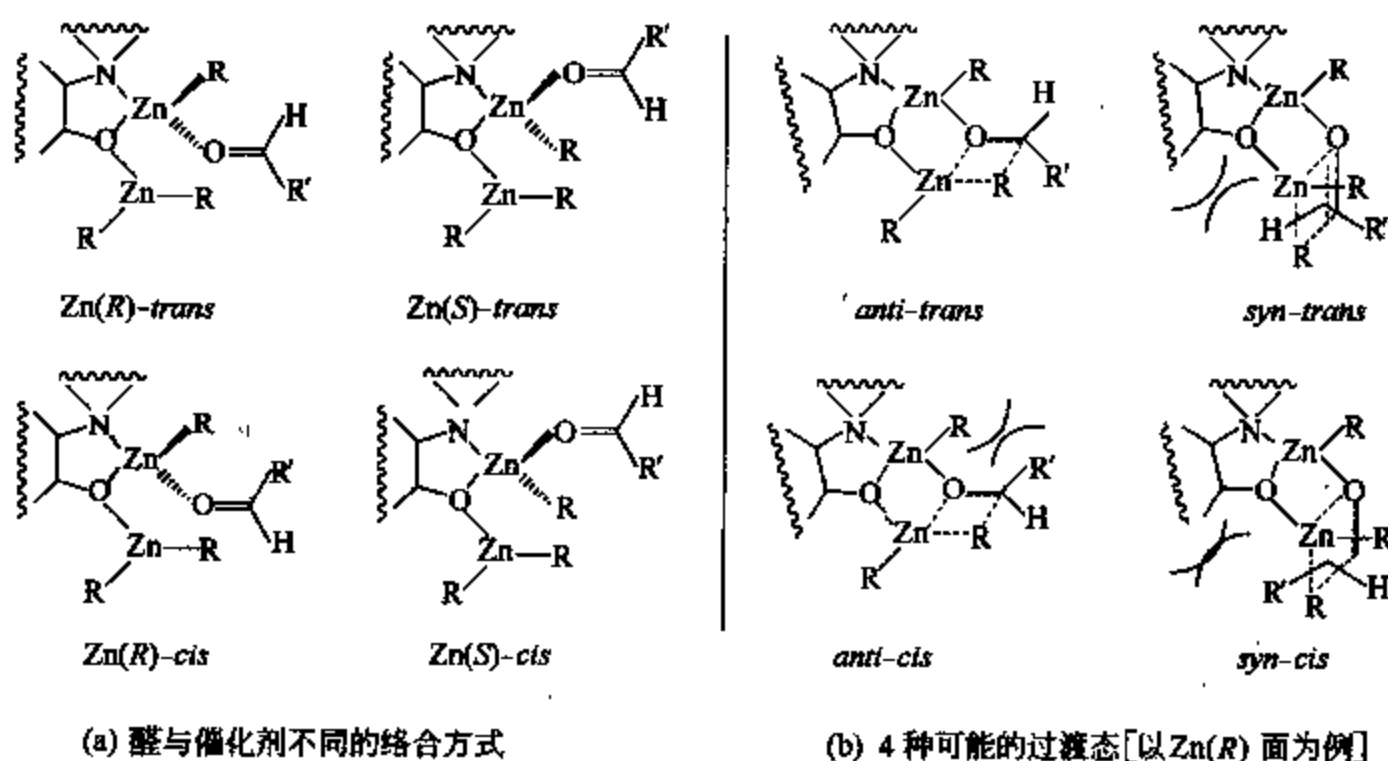


图 12-13 烷基锌与醛反应机理模型

图 12-14 醛与催化剂不同的络合方式和 4 种可能的过渡态 [以  $\text{Zn(R)}$  面为例]

体的结构相差较大, 当所使用的手性氨基醇类型不同, 立体选择性的作用机理也可能不同。某一类型配体的量子化学计算结果难以应用于其他类型, 有鉴于此, Norrby 等发展了使用分子力学快速寻找过渡态的方法。他们的工具就是嵌入这一反应过渡态参数的 Q2MM 力场<sup>[51]</sup>。这一方法的便捷使得人们可以较低的计算成本获得过渡态的结构, 并通过过渡态结



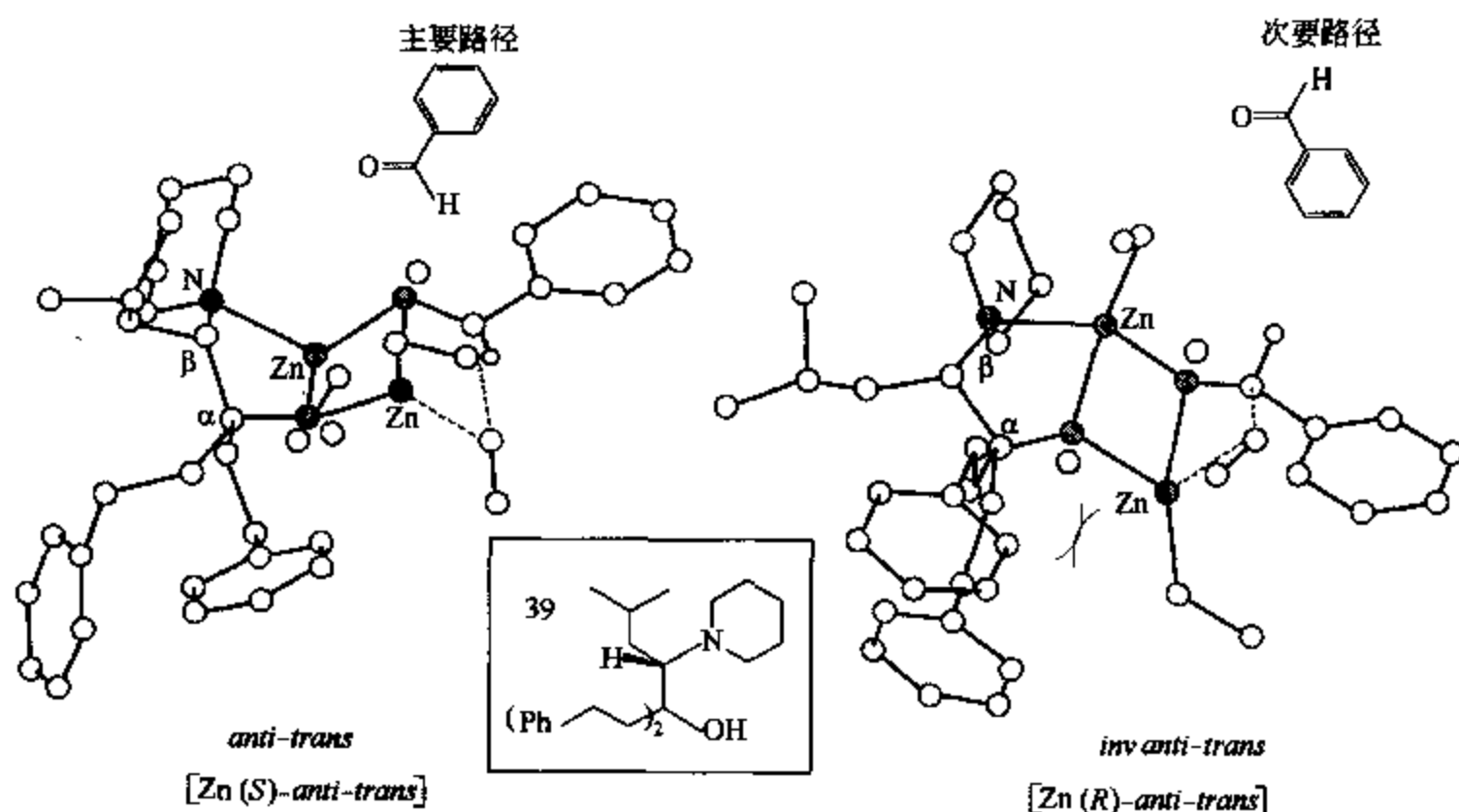


图 12-15 采用配体 39 的烷基锌催化剂与苯甲醛的反应的主要路径和次要路径的过渡态结构<sup>[51]</sup>

构直观地判断反应的选择性和配体的改良方向。如图 12-15, 采用配体 39 的烷基锌催化剂与苯甲醛的反应, 底物与催化剂形成 Zn (S) 面的络合方式, 主要路径过渡态为 *anti-trans*; 在次要路径 (生成对映异构体产物能量中最低的过渡态), 过渡态结构仍然是 *anti-trans*, 不同的是底物与催化剂采用 Zn (R) 面的络合, 从其结构可以看出, 配体 C<sub>α</sub> 上一个取代基与锌上的反应物乙基有较大的空间位阻。从两个过渡态的能量差预测 ee 值 96.9%, 与实验值 97% ee 相当吻合。

## 12.5 不对称环丙烷化反应——Kulinkovich 羟基丙烷化反应

环丙烷结构存在于天然产物分子、药物分子、农药分子当中, 也是有机合成中一个重要的中间体。最近有一期 “Chemical Reviews” 的主题就是讨论环丙烷及其立体化学<sup>[52]</sup>。目前, 用得较多的不对称环丙烷化反应是烯烃与金属卡宾体 (carbenoid) 的反应。金属卡宾体由重氮化合物与过渡金属 (铜、铈) 作用生成, 立体选择性由过渡金属络合的手性配体引入。格氏试剂 (Grignard reagent) 与酯的反应是制备三级醇的有效方法, 然而, Kulinkovich 在 1989 年发现同样的反应在有  $\text{XTi}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$  ( $\text{X}=\text{O}-i\text{-Pr}, \text{Cl}$ , 或  $\text{Me}$ ) 的存在下, 有效地生成了环丙烷醇 (图 12-16)<sup>[53]</sup>。这个反应被命名为 Kulinkovich 反应, 不同于传统的卡宾 + 烯烃 [1+2] 反应, 为不对称环丙烷醇<sup>[54]</sup> 合成提供了一条新的路径, 得到了广泛的研究<sup>[55,56]</sup>。

这个反应可以被看成是两分子的格氏试剂与  $\text{XTi}(\text{OR})_3$  反应, 生成了一个不稳定的 Ti-环丙烷中间体。这个中间体可以被看成是一个碳二负离子, 与酯发生二次亲核反应而得到最后的产物 (图 12-17)。虽然这样的中间体并没有晶体结构的支持, 而它的存在可以得到如图 12-18 中一系列有用反应的支持<sup>[57]</sup>, 一个新的产生 Ti-环丙烷中间体的机理最近提出<sup>[58]</sup>。

Kulinkovich 反应的一个有意思的特征是: 它通常给出的是顺式的环丙烷醇<sup>[55a,59]</sup>。如图 12-19 所示, 当  $\text{R}^1$  是甲基和乙基时, 无论  $\text{R}^2$  是什么基团, 只有顺式产物生成, 而只有当

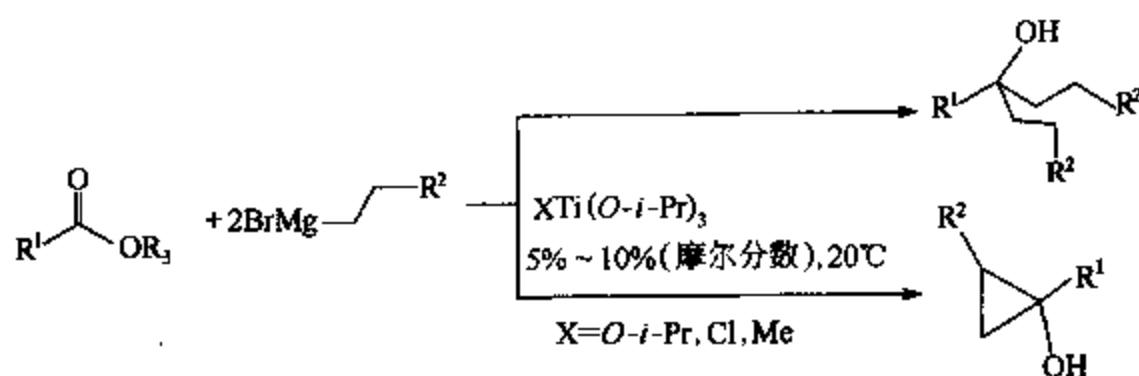


图 12-16 Kulinkovich 反应

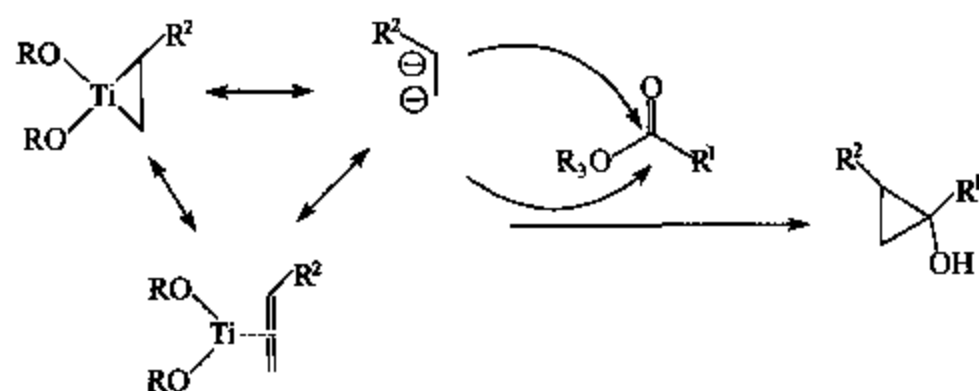


图 12-17 产生 Ti-环丙烷中间体的可能机理

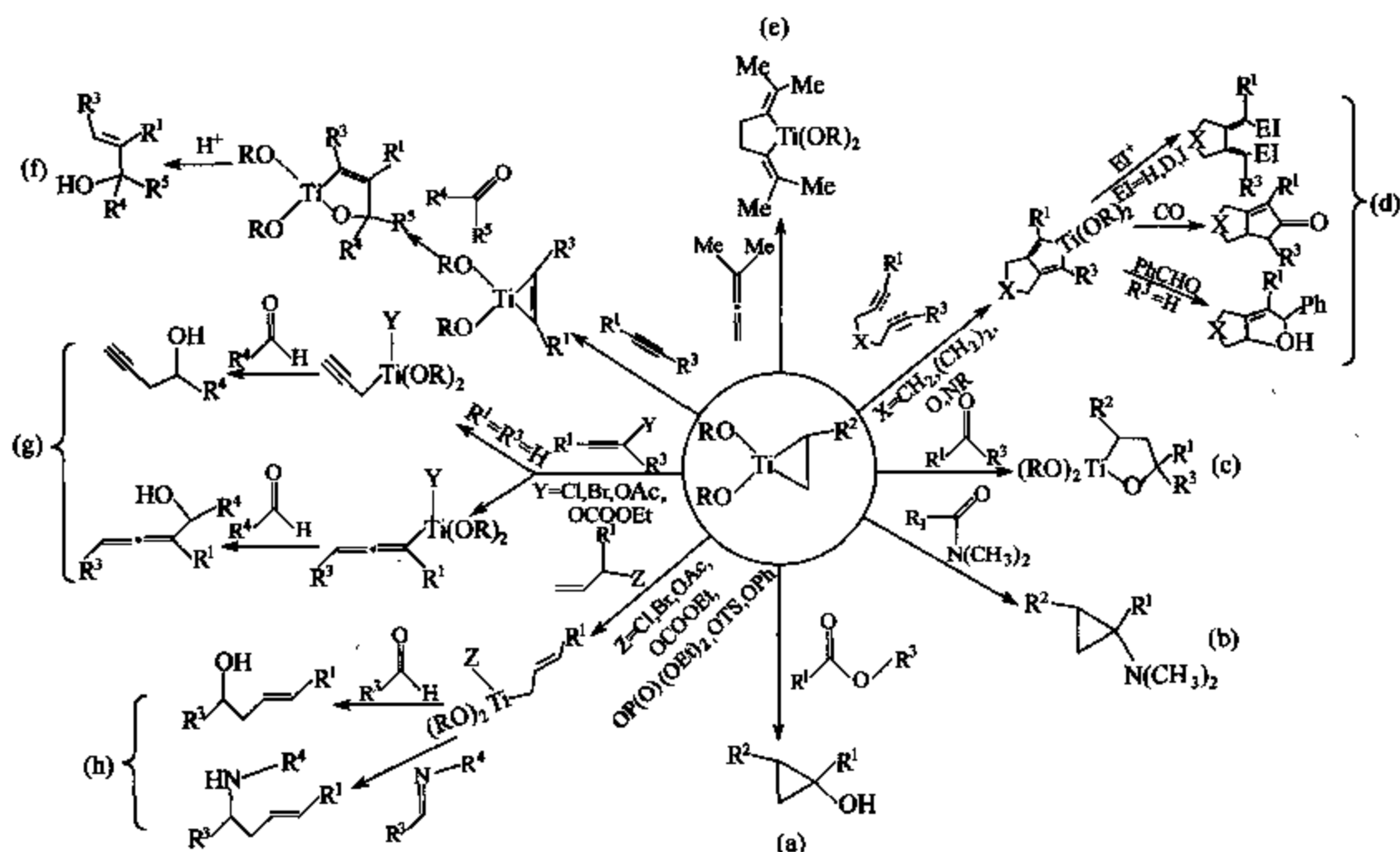


图 12-18 涉及 Ti-环丙烷中间体的反应

$R^1$  是异丙基或叔丁基时, 产物才变成顺式和反式的混合物。

为了解这个反应的立体选择性, 我们对其反应机理开展了计算研究工作<sup>[60]</sup>。结合 Kulinkovich<sup>[55a, 59a, b, 61]</sup>和 Corey<sup>[59d]</sup>的假设, 我们研究的反应机理如图 12-20 所示。活性催化剂为 Ti 环丙烷, 催化反应起始于钛环丙烷与酯的配合物 COM, 经过不可逆的环插入 (cycloinsertion) 反应形成氧钛环戊烷 (oxatitanapentane) 中间体 (IN1), 然后, 酯上的甲氧基转移到钛上生成羰基络合中间体 (IN2), 再经过关环反应形成三元环。

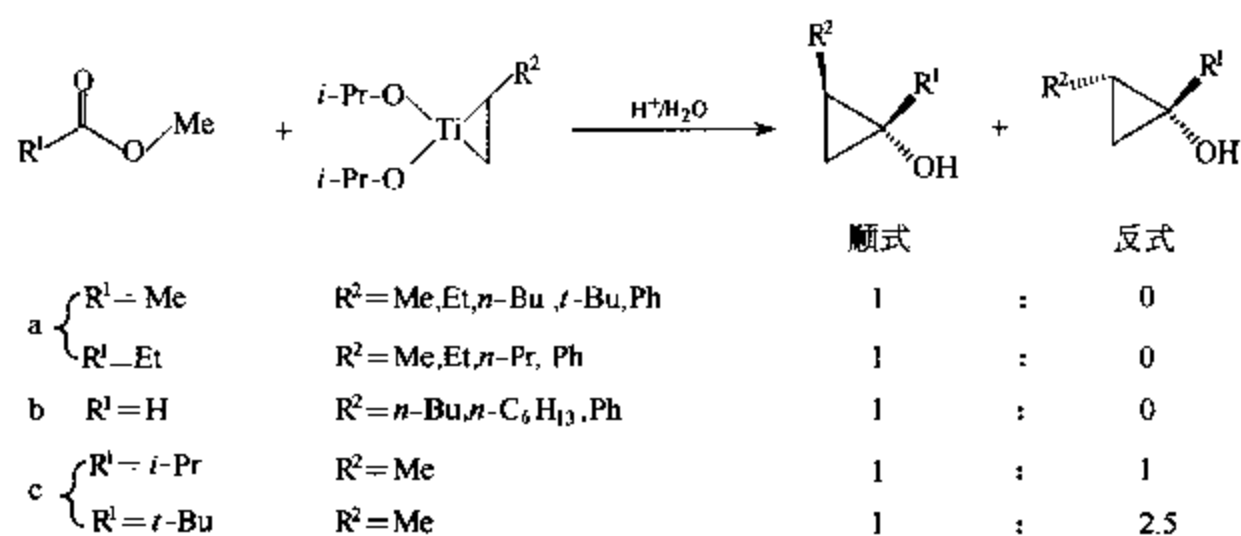


图 12-19 Kulinkovich 反应的立体选择性

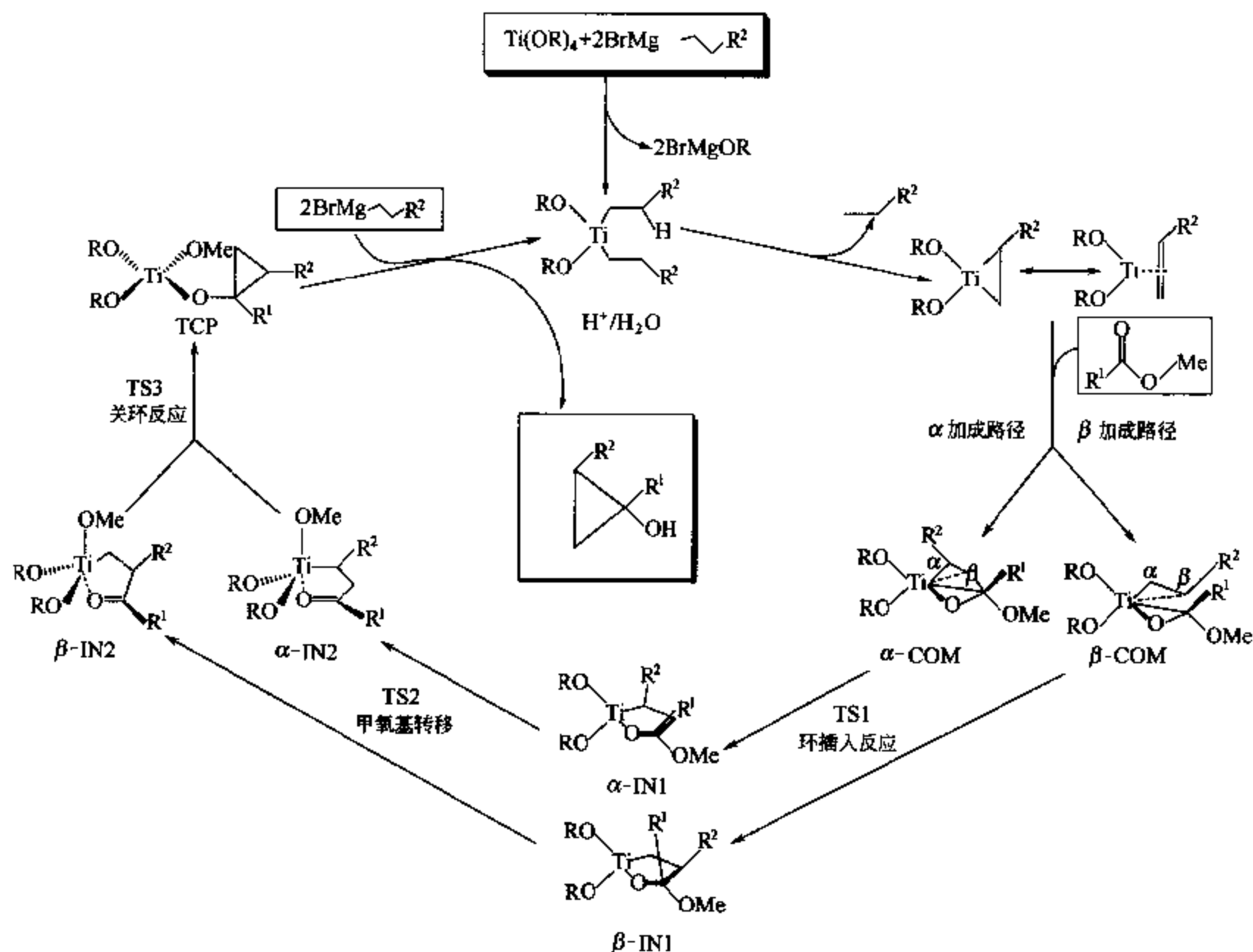


图 12-20 Kulinkovich 反应机理

图 12-21 是计算反应势能图，这里， $R^1$  和  $R^2$  都为甲基。计算结果显示该反应有以下几个特点：①环插入反应、甲氧基转移反应和关环反应，每步反应的活化能都比较低 [小于  $75.36 \text{ kJ/mol}$  ( $18 \text{ kcal/mol}$ ) ]，且均为放热反应，就是说每一步反应都很快且是不可逆的。这样的反应当然可以达到催化的效果。②反应的区域选择性由形成 IN1 的步骤所决定，而  $\alpha$ -加成明显要比  $\beta$ -加成来得快，能量差为  $6.28 \text{ kJ/mol}$  ( $1.5 \text{ kcal/mol}$ )。也就是说，反应是以  $\alpha$ -加成进行的，如图 12-22 所示， $\beta$ -加成环插入反应的过渡态由于  $R^2$  (甲基) 与甲氧基或  $R^1$  (甲基) 之间的空间位阻作用而不稳定。而相应  $\alpha$ -加成的过渡态则不受这一空间位阻影响。

③对于 $\alpha$ -加成来说, 产物的立体选择性由关环反应过渡态 TS3 所决定。计算发现, 顺式的过渡态要比反式的过渡态稳定 12.14 kJ/mol (2.9 kcal/mol)。这是一个很有趣的结果, 如图 12-23, 在顺式 TS3 中  $R^1$  和  $R^2$  有明显的空间位阻 (最近的 H/H 距离为 0.225 nm), 而反式 TS3 则没有这个问题。那么为什么顺式的 TS3 会更稳定呢? 我们发现, 在顺式 TS3 中,  $H_1-C_1-Ti$  的角度只有  $83^\circ$ ,  $H_1-Ti$  的距离只有 0.244 nm, 且 Ti 和  $H_1$  之间的键级为 0.015, 反映出  $H_1$  和 Ti 之间存在着较强的 agostic 作用, 这一稳定作用克服了顺式的 TS3 中  $R^1$  和  $R^2$  空间位阻的负面影响。而在反式 TS3 中,  $H_1-C_1-Ti$  的角度为  $112^\circ$ ,  $H_1-Ti$  的距离为 0.296 nm, Ti 和  $H_1$  之间并没有 agostic 作用。同时反式 TS3 中  $R^2$  与 Ti 中心之间有空位阻, 这样就导致了顺式 TS3 比反式 TS3 稳定。

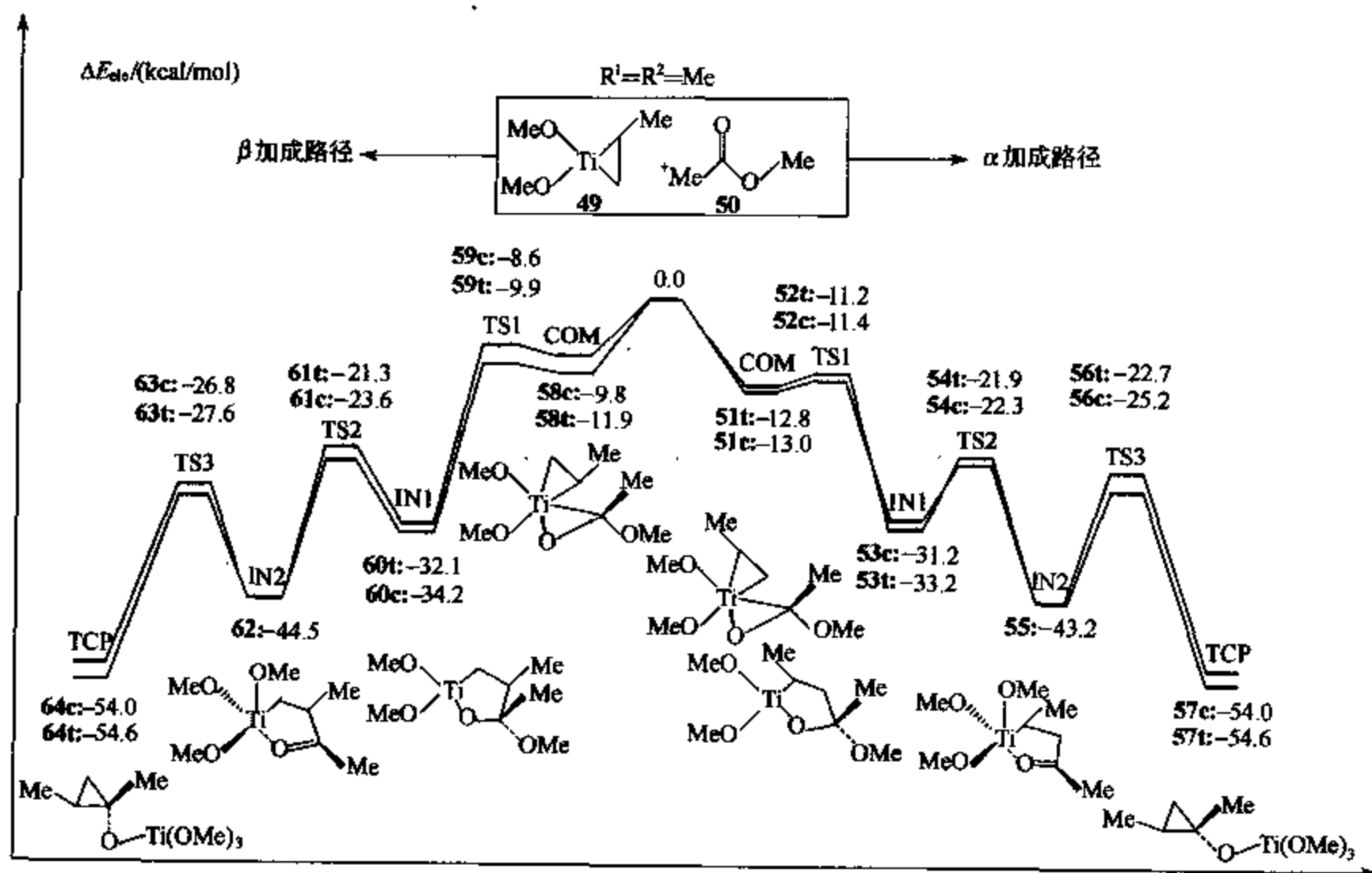
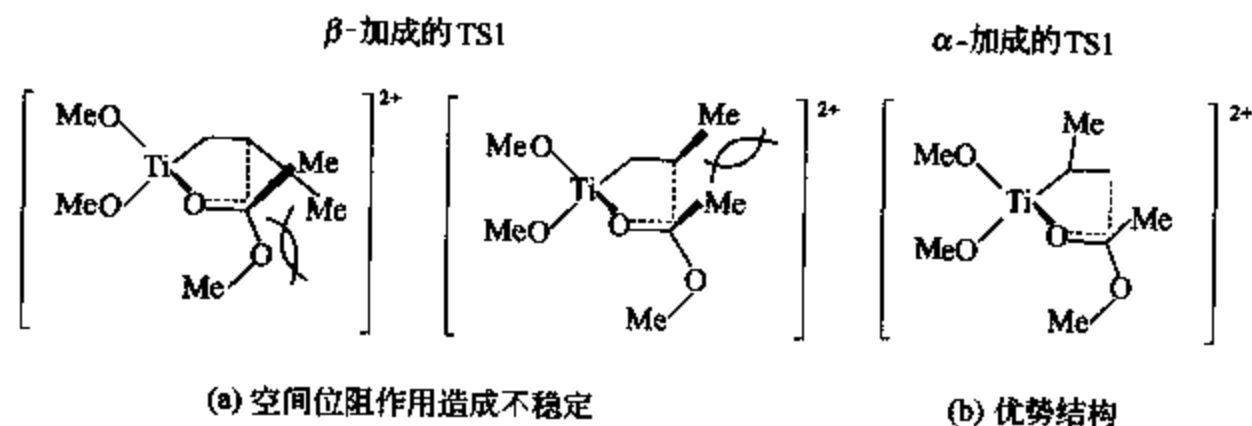
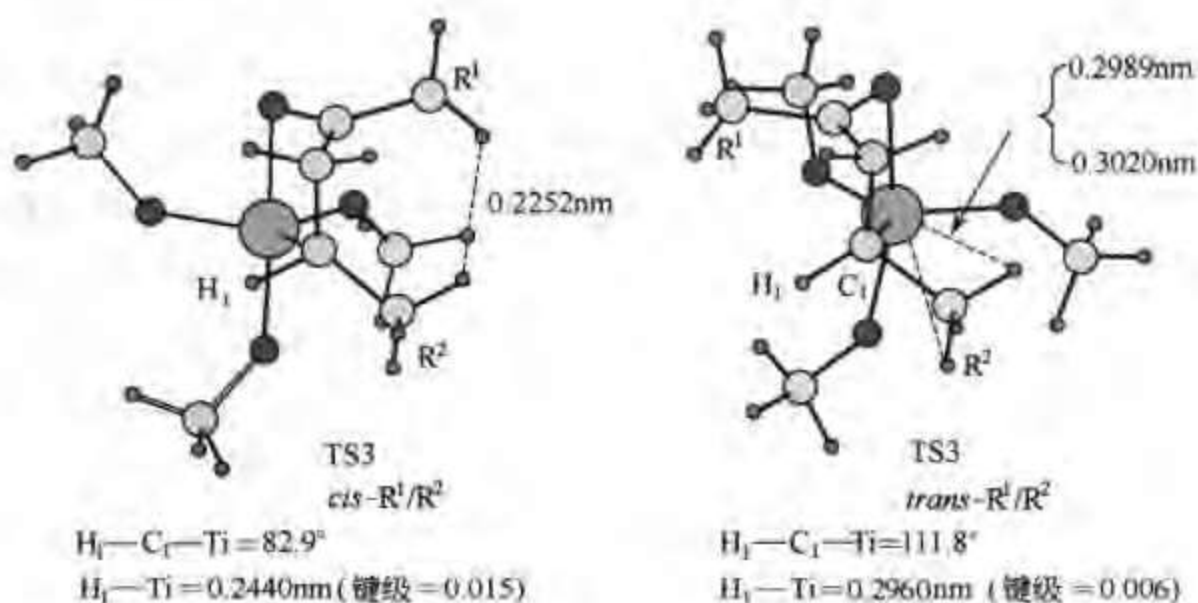


图 12-21 Kulinkovich 反应势能图

1 kcal/mol = 4.1868 kJ/mol

图 12-22  $\alpha$ -加成路径与  $\beta$ -加成路径环插入反应过渡态 TS1 的分析

当  $R^1$  是叔丁基时, 我们也对其进行了计算, 结果显示, 反式 TS3 变得比顺式 TS3 更稳定, 因为顺式 TS3 中  $R^1$  (叔丁基) 与  $R^2$  之间空间位阻效应增大, agostic 作用已不足以

图 12-23  $\alpha$ -加成路径关环反应过渡态 TS3 的结构

抵消其负面影响。这样，我们的计算揭示 Kulinkovich 反应的区域选择性及顺反选择性，并很好地解释了当 R<sup>1</sup> 是不同基团时对反应选择性的影响。

最近关于铜、铑催化不对称环丙烷化反应的理论计算研究可参看另外一些文献 [62]。

## 12.6 烯烃金属复分解反应 (olefin metathesis reaction)

作为一种能形成不同碳-碳键的反应 (图 12-24)，烯烃金属复分解反应引起了越来越广

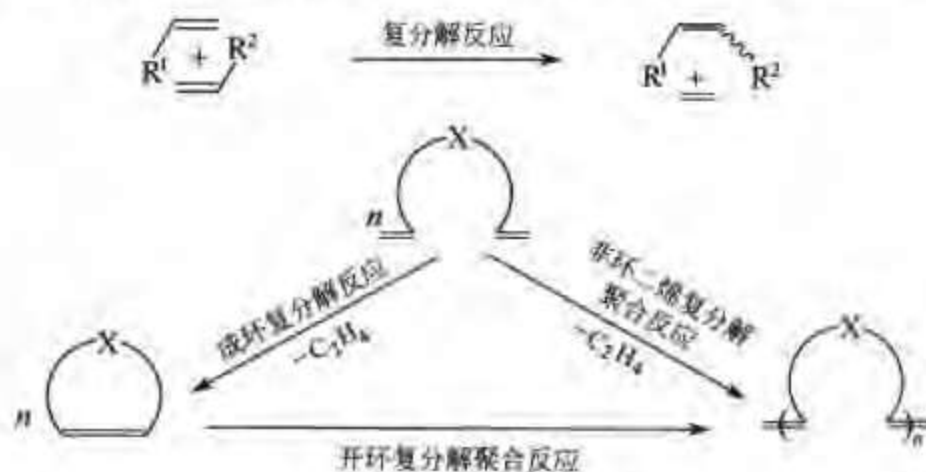


图 12-24 不同的烯烃金属复分解 (olefin metathesis) 反应

泛的兴趣，而其中最受人关注的便是 Grubbs 催化剂<sup>[63]</sup>。“第一代”<sup>[64]</sup>和“第二代”<sup>[65]</sup>催化剂的代表如图 12-25 所示，分别为 (PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>Ru=CHPh 和 (NHC)(PCy<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub>Ru=CHPh

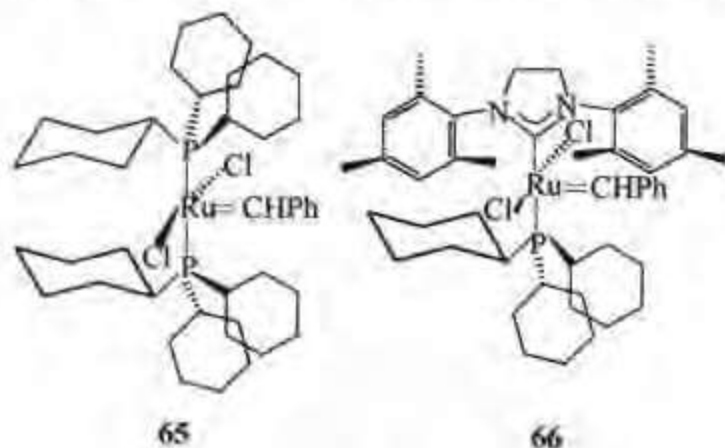
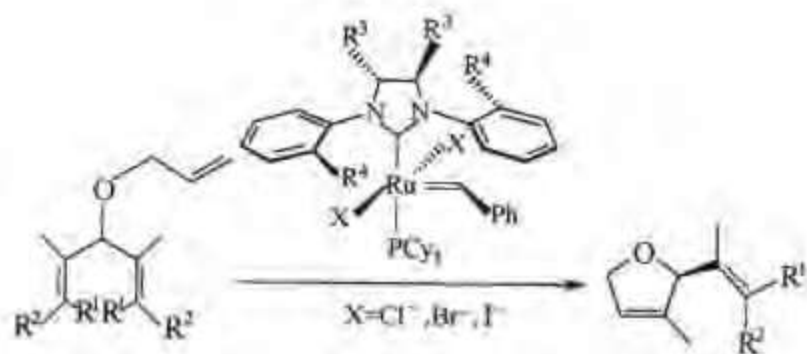


图 12-25 Grubbs 催化剂

图 12-26 引入手性配体的 Grubbs 催化剂  
催化不对称烯烃金属复分解反应

(NHC=N-杂环卡宾)。关于  $L_2X_2Ru=CHR$  催化烯烃反应机理的理论计算研究已得到相当多的报道,既有分子动力学<sup>[66]</sup>,也有分子轨道分析<sup>[67]</sup>;既有 QM/MM<sup>[68]</sup>,也有 DFT 的全优化<sup>[69]</sup>;在此不作过多的介绍,本章主要介绍这一反应不对称催化的选择性研究。当手性被引入 NHC 之后,Grubbs 催化剂可以用作不对称催化烯烃金属复分解反应,而且有很好的效果,ee 值大于 90%<sup>[70]</sup> (图 12-26)。

Cavallo 对这一手性 Grubbs 催化剂进行了 QM/MM 的理论计算研究<sup>[71]</sup> (图 12-27)。

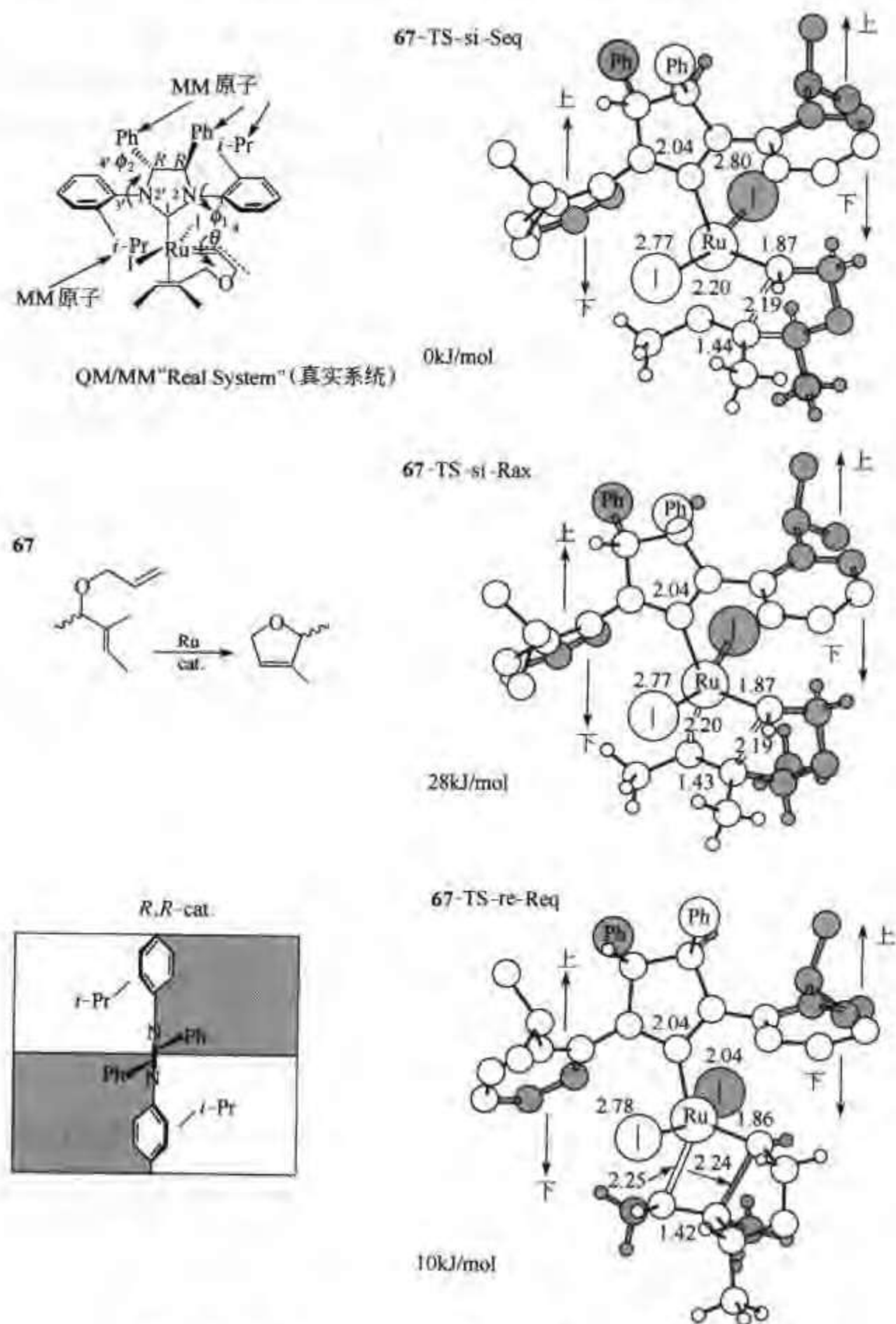


图 12-27 Cavallo 所进行 QM/MM 的理论计算研究的模型及反应过渡态结构<sup>[71]</sup>

结果很好地解释了实验的对映选择性,更重要的是揭示了影响产物手性的几个因素:①底物

烯烃与 NHC 配体处在对位关系；②NHC 配体的两个手性 C 是手性的来源，其上的苯基迫使 N 上的苯基向一定方向转动  $\theta$  角度，从而形成了图 12-27 中的象限图；③在中间体中，卡宾  $\text{Ru}=\text{CHR}$  与  $\text{NHC}-\text{Ru}$  共面以减少 NHC 取代基与卡宾上取代基的位阻，在过渡态中， $\theta$  角转动  $90^\circ$ （向前+，向后-）与底物双键形成轨道重叠， $\theta$  角向前（+）或向后（-）转动取决于 NHC 配体上苯基的空间位阻，而  $\theta$  角转动的方向将决定 *re* 或 *si* 面；（4）如果在此类关环反应中，环上与双键接近的取代基团（如 67 中的甲基）倾向于占据“假横键”的位置（见图 12-27 中过渡态结构）。

从以上几个例子可以看出，计算化学已逐渐深入到不对称催化反应研究中，其突出的作用是：①研究手性催化反应的机理，揭示手性催化反应的选择性；②从决定选择性的根源上改良手性配体，以得到更高选择性的催化效果。随着计算方法的发展和运算速度的提高，可以预期，计算化学在不对称催化反应研究中发挥的作用将越来越多。

### 参 考 文 献

- 1 (a) Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. New York: John Wiley & Sons, 1994 (b) Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I, II, III*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999 (c) 殷元祺, 蒋耀忠. 不对称催化反应进展. 北京: 科学出版社, 2000 (d) Lin G Q, Li Y M, Chan A S C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*. John Wiley & Sons Inc, 2001 (e) 张生勇, 郭健权. 不对称催化反应——原理及在有机合成中的应用. 北京: 科学出版社, 2002
- 2 (a) Sigman M, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 4901 (b) Fagan P J, Hauptman E, Shapiro R, Casanovo A. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 5043 (c) Porter J R, Traverse J F, Hoveyda A H, Shapiro M L. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 984
- 3 Knowles W S, Sabacky M J. *J Chem Soc Chem Commun*, 1968, 1445
- 4 Horner L, Siegel H, Huthe H. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1968, 7: 942
- 5 (a) Knowles W S. *Acc Chem Res*, 1983, 16: 106 (b) Knowles W S (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41: 1998 (c) Noyori R (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41: 7183 (d) Gridnev I D, Imamoto T. *Acc Chem Res*, 2004, 37: 533
- 6 (a) Chan A S C, Pluth J J, Halpern J. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 5952 (b) Landis C, Halpern J. *J Am Chem Soc*, 1987, 109: 1746
- 7 Brown J M, Chaloner P A. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 3040
- 8 Halpern J. *Science*, 1982, 217: 401
- 9 (a) Landis C R, Hilfenhaus P, Feldgus S. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 8741 (b) Landis C R, Feldgus S. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39: 2863 (c) Feldgus S, Landis C R. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 12714 (d) Feldgus S, Landis C R. *Organometallics*, 2001, 20: 2374
- 10 Svensson M, Humbel S, Foresi R D J, et al. *J Phys Chem*, 1996, 100: 19357
- 11 Rossen K. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40: 4611
- 12 (a) Gridnev I D, Higashi N, Asakura K, Imamoto T. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 7183 (b) Gridnev I D, Higashi N, Imamoto T. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 10486 (c) Gridnev I D, Higashi N, Imamoto T. *J Am Chem Soc* 2001, 123: 4631 (d) Gridnev I D, Yasutake M, Higashi N, Imamoto T. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 5268 (e) Gridnev I D, Yasutake M, Higashi N, Imamoto T, Beletskaya I P. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101: 5385
- 13 Guiral V, Delbecq F, Sautet P. *Organometallics*, 2001, 20: 2207
- 14 Yamakawa M, Yamada I, Noyori R. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2001, 40: 2818
- 15 (a) Kolb H C, van Nierwenhze M S, Sharpless K B. *Chem Rev*, 1994, 94: 2483 (b) Sharpless K B (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41: 2024
- 16 Hofmann K A. *Chem Ber*, 1912, 45: 3329
- 17 Deubel D V, Frenking G. *Acc Chem Res*, 2003, 36: 645

- 18 Böseken J. *Rec Trav Chim Pays-Bas*, 1922, 41, 199
- 19 (a) Sharpless K B, Teranishi A Y, Bäckvall J E. *J Am Chem Soc*, 1977, 99, 3120 (b) Göbel T, Sharpless K B. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1993, 32, 1329
- 20 (a) Corey E J, Noe M C. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 319 (b) Corey E J, Noe M C. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 11038
- 21 Pidun U, Boehme C, Frenking G. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1996, 35, 2817
- 22 Dapprich S, Ujaque G, Maseras F, Lledós A, Musaev D G, Morokuma K. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 11660
- 23 Torrent M, Deng L, Ziegler T. *Organometallics*, 1997, 16, 13
- 24 DelMonte A J, Haller J, Houk K N, Sharpless K B, Singleton D A, Strassner T, Thomas A A *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 9907
- 25 (a) Deubel D V, Frenking G. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 2021 (b) Gisdakis P, Rösch N. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 697 (c) Deubel D V, Schlecht S, Frenking G. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 10085
- 26 Wu Y D, Wang Y, Houk K N. *J Org Chem*, 1992, 57, 1362
- 27 Haller J, Strassner T, Houk K N. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 8031
- 28 (a) Maseras F, Morokuma K. *J Comput Chem*, 1995, 16, 1170 (b) Maseras F. *Chem Commun*, 2000, 1821
- 29 (a) Ujaque G, Maseras F, Lledós A. *J Org Chem*, 1997, 62, 7892 (b) Ujaque G, Maseras F, Lledós A. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 1317
- 30 Kolb H C, Andersson P G, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1994, 116, 1278
- 31 Norrby P O, Rasmussen T, Haller J, Strassner T, Houk K N. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 10186
- 32 (a) Corey E J, Noe M C, Sarshar S. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35, 2861 (b) Corey E J, Noe M C, Grogan M. *J Tetrahedron Lett*, 1994, 35, 6427
- 33 Moitessier N, Maignet B, Chrétien F, Chapleur Y. *Eur J Org Chem*, 2000, 995
- 34 Moitessier N, Henry C, Len C, Chapleur Y. *J Org Chem*, 2002, 67, 7275
- 35 (a) Groves J T, Myers R S. *J Am Chem Soc*, 1983, 105, 5791 (b) Zhang W, Loebach J L, Wilson S R, Jacobsen E N. *J Am Chem Soc*, 1990, 112, 2801 (c) Yang D, Yip Y C, Tang M W, Wong M K, Zheng J H, Cheung K K. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 491 (d) Li A H, Dai L X, Aggarwal V K. *Chem Rev*, 1997, 97, 2341
- 36 Katsuki T, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1980, 102, 5974
- 37 (a) Finn M G, Sharpless K B. In: Morriso J D. *Asymmetric Synthesis*. New York: Academic Press, 1986. 247 (b) Rossiter B E. In: Morriso J D Ed. *Asymmetric Synthesis*. New York: Academic Press, 1986. 193 (c) Johnson R A, Sharpless K B. In: Trost B M Ed. *Comprehensive Organic Synthesis*. New York: Pergamon Press, 1991
- 38 Gao Y, Hanson R M, Klunder J M, Ko S Y, Masamune H, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1987, 109, 5765
- 39 (a) Williams I D, Pedersen S F, Sharpless K B, Lippard S J. *J Am Chem Soc*, 1984, 106, 6430 (b) Pedersen S F, Dewan J C, Eckman R R, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1987, 109, 1279
- 40 Corey E J. *J Org Chem*, 1990, 55, 1693
- 41 Woodard S S, Finn M G, Sharpless K B. *J Am Chem Soc*, 1991, 113, 106
- 42 Jørgensen K A, Wheeler R A, Hoffmann R. *J Am Chem Soc*, 1987, 109, 3240
- 43 Wu Y D, Lai D K W. *J Am Chem Soc*, 1995, 117, 11327
- 44 Wu, Y D, Lai, D K W. *J Org Chem*, 1995, 60, 673
- 45 (a) Wu Y D, Sun J. *J Org Chem*, 1998, 63, 1752 (b) Valentin C D, Gandolfi R, Gisdakis P, Rösch N. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 2365 (c) Cui M, Adam W, Shen J, Luo X M, Tan X J, Chen K X, Ji R Y, Jiang H L. *J Org Chem*, 2002, 67, 1427
- 46 (a) Linde C, Åkemark B, Norrby P O, Svensson M. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 5083 (b) Abashkin Y G, Collins J R, Burt S K. *Inorg Chem*, 2001, 40, 4040 (c) Khavrutskii I, Musaev D G, Morokuma K. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 5743
- 47 (a) Noyori R, Kitamura M. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1991, 30, 49 (b) Soai K, Niwa S. *Chem Rev*, 1992, 92,



- 833 (c) Pu L, Yu, H B. *Chem Rev*, 2001, 101, 757
- 48 Kitamura M, Okada S, Suga S, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1989, 111, 4028
- 49 Yamakawa M, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 1995, 117, 6327
- 50 Yamakawa M, Noyori R. *Organometallics*, 1999, 18, 128
- 51 (a) Rasmussen T, Norrby P O. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 2464 (b) Rasmussen T, Norrby P O. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 5130
- 52 de Meijere A. *Chem Rev*, 2003, 103, 931
- 53 Kulinkovich O G, Sviridov S V, Vasilevshi D A, Pritytskaya T S. *Zh Org Khim*, 1989, 25, 2244
- 54 Salaun, J. *Top Curr Chem*, 1988, 144, 1
- 55 (a) Kulinkovich O G, de Meijere A. *Chem Rev*, 2000, 103, 2789 (b) Sato F, Urabe H, Okamoto S. *Chem Rev*, 2000, 103, 2835 (c) Sato F, Urabe H, Okamoto S. *Synlett*, 2000, 753 (d) Sato F, Urabe H, Okamoto S. *Pure Appl Chem*, 1999, 71, 1511
- 56 (a) Larquetoux L, Kowalska J A, Six Y. *Eur J Org Chem*, 2004, 3517 (b) Limbach M, Dalai S, de Meijere A. *Adv Syn Cat*, 2004, 346, 760 (c) Masalov N, Feng W, Cha J K. *Org Lett*, 2004, 6, 2365 (d) Casey C P, Strotman N A. *J Am Chem Soc*, 2004, 126, 1699 (e) Quan L G, Kim S H, Lee J C, Cha J K. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41, 2160 (f) de Meijere A, Kozhushkov S I, Savchenko A I. *J Organomet Chem*, 2004, 689, 2033
- 57 (a) Negishi E, Montchamp J L, Zirconocene. In: Togni A, Halterman R L Eds. *Metallocenes, Synthesis, Reactivity, Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 1998, 241 (b) Beckhaus, R. *Titanocenes*. In: Togni A, Halterman R L, Eds. *Metallocenes, Synthesis, Reactivity, Applications*. Weinheim: Wiley-VCH, 1998, 153 (c) Rosenthal U, Pellny P L, Kirchbauer F G, Burlakov V. *Acc Chem Res*, 2000, 33, 119 (d) Johnson E S, Balaich G J, Rothwell I P. *J Am Chem Soc*, 1997, 119, 7685 (e) Okamoto S, Livinghouse T. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 1223 (f) Suzuki D, Urabe H, Sato F. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2000, 39, 3290 (g) Okamoto S, Subburaj K, Sato F. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 11244 (h) Hamada T, Mizojiri D, Urabe H, Sato F. *J Am Chem Soc*, 2000, 122, 7138
- 58 Eisch J J, Adeosun A A, Gitua J N. *Eur J Org Chem*, 2004, 4721
- 59 (a) Kulinkovich O G, Sviridov S V, Vasilevshi D A, Savchenko A I, Pritytskaya T S. *Zh Org Khim*, 1991, 27, 1428 (b) Kulinkovich O G, Vasilevshi D A, Savchenko A I, Sviridov S V. *Zh Org Khim*, 1991, 27, 294 (c) Kulinkovich O G, Savchenko A I, Sviridov S V, Vasilevshi D A. *Mendeleev Commun*, 1993, 230 (d) Corey E J, Rao S A, Noe M C. *J Am Chem Soc*, 1994, 116, 9345 (e) Lee J, Kang C H, Kim H, Cha J K. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 291 (f) Epstein O L, Savchenko A I, Kulinkovich O G. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 5935
- 60 Wu, Y D, Yu Z X. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 5777
- 61 (a) Kulinkovich O G, Bagustskii V V. *Zh Org Khim*, 1997, 33, 830 (b) Kulinkovich O G, Vasilevshi D A, Savchenko A I, Sviridov S V. *J Org Chem USSR (Engl Transl)*, 1991, 27, 1249
- 62 (a) Fraile J M, arcia J I, Martínez-Merino V, Mayoral J A, Salvatella L. *J Am Chem Soc*, 2001, 123, 7616 (b) Rasmussen T, Jensen J F, Stergaard N, Tanner D, Ziegler T, Norrby, P O. *Chem Eur J*, 2002, 8, 178 (c) Nowlan III D, Gregg T M, Davies H M L, Singleton D A. *J Am Chem Soc*, 2003, 125, 15902
- 63 Trnka T M, Grubbs R H. *Acc Chem Res*, 2001, 34, 18
- 64 Nguyen S T, Johnson L K, Grubbs R H, Ziller J W. *J Am Chem Soc*, 1992, 114, 3974
- 65 (a) Scholl M, Ding S, Lee C W, Grubbs R H. *Org Lett*, 1999, 1, 953 (b) Scholl M, Trnka T M, Morgan J P, Grubbs R H. *Tetrahedron Lett*, 1999, 40, 2247 (c) Huang J, Stevens E D, Nolan S P, Peterson J L. *J Am Chem Soc*, 1999, 121, 2674 (d) Weskamp T, Kohl F J, Hieringer W, Gleich D, Herrmann W A. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1999, 38, 2416
- 66 Aagaard O M, Meier R J, Buda F. *J Am Chem Soc*, 1998, 120, 7174
- 67 Suresh C H, Koga N. *Organometallics*, 2004, 23, 76
- 68 Adlhart C, Chen P. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2002, 41, 4484

- 69 (a) Vyboishchikov S F, Bühl M, Thiel W. *Chem Eur J*, 2002, 8: 3962 (b) Cavallo L. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 8965 (c) Bernardi F, Bottoni A, Miscione G P. *Organometallics*, 2003, 22: 940 (d) Adlhart C, Chen P. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 3496
- 70 Seiders T J, Ward D W, Grubbs R H. *Org Lett*, 2001, 3: 3225
- 71 Costabile C, Cavallo L. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 9592

# 索引

(按条目汉语拼音字母顺序排序)

- aza-Henry 反应 186  
Brook 重排 147  
Buchwald-Hartwig 反应 323  
C60 236  
 $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  35  
Diels-Alder 反应 224, 288  
(+)-discodermolide 17, 218  
Fischer 卡宾配合物 158, 160  
merrilactone A 222  
Nafion 薄膜 355, 379  
nakadomarin A 219  
Nozaki-Hiyama-Kishi 反应 42  
Passerini 反应 119, 287  
phomoidrides 224  
phorboxazoles 227  
Suzuki 反应 74~77, 316, 320  
tetrodotoxin 232  
Ugi 反应 119, 272, 282  
Ugi-四组分偶联 161  
Ullmann 反应 315  
不对称催化 174  
不对称催化反应 393  
不对称毒化 192  
不对称放大 192  
不对称合成 9  
不对称环丙烷化反应 404  
不对称环氧化反应 400  
不对称活化 192  
不对称卤化反应 190  
不对称铝烷基化 35  
不对称氢化反应 393  
不对称双羟基化反应 396  
不对称自由基反应 109  
串联反应 143  
Claisen-Diels-Alder 串联反应 164  
Heck-1, 3-偶极串联反应 155  
hydroformylation-Wittig 串联反应 156  
Michael-Wittig 串联反应 151  
跨环 Diels-Alder 的串联反应 163  
串联 Wolff-Cope 重排 144  
催化的不对称 Wittig 反应 63  
催化的偶联反应 70, 72  
大环化合物的合成 357  
单重态氧 369~371, 383  
氮杂 Diels-Alder 反应 183  
低密度聚乙烯 (LDPE) 薄膜 354  
底物设计 137  
点击化学 21  
电子传输材料 326  
电子转移 373, 374, 376  
动态组合化学 299  
多步反应 4  
多氟代烷基磺酰氟 144  
多样性导向的合成 20, 241  
多组分反应 5, 6, 118  
二茂锆配合物正离子 37  
发光材料 330, 333, 336  
番荔枝内酯 17  
沸石 353, 376  
分子力学方法 398  
分子内的 Friedel-Crafts 反应 146  
分子内光二聚反应 360  
分子内自由基串联反应 148  
负载量 244

主族元素金属有机化学 61

自由基环合反应 94

自由基机理 125

自由基介导的合成反应 3

组合化学 240

组合原则 137

## 后 记

在本书最终结集付印之际，我们愿借此机会向为本书的各位作者再一次表示诚挚的谢意，我们清楚各位作者都是有机合成科研和教育前沿的专家，在繁忙的工作之余为本书做出贡献，诚属不易，因此在阅读各章节时我们不仅可以领略到有机合成各领域蓬勃发展的现状，而且还能体会到作者们弘扬学术的热情。

胡泰山博士协助对全书的文字和化学结构图式作了最后的校订，并选择了全书的索引用词，在此谨表深切的感谢。

编者 2005.1

[ G e n e r a l   I n f o r m a t i o n ]

书名 = 现代有机合成化学进展

作者 =

页数 = 4 1 7

S S 号 = 1 1 4 4 3 4 5 1

出版日期 =