芳香酮对芳香醛、酮的直接不对称Aldol反应

王佩, 达朝山*

兰州大学生命科学学院, 生物化学与分子生物学研究所, 兰州 730000

* 联系人, E-mail: dachaoshan@lzu.edu.cn

收稿日期: 2017-03-09; 接受日期: 2017-04-23; 网络版发表日期: 2017-08-11

摘要 高效率不对称催化的芳香酮与芳香醛的直接Aldol反应是不对称催化反应面临的一个较长时期的挑战. 近年来, 在不对称金属催化反应和有机不对称催化反应取得巨大进步的推动下, 无论是不对称金属催化还是有机催化条件下, 芳香酮与芳香醛或高活性芳香酮之间的直接不对称Aldol反应均取得了积极的进展. 本文就近年来该反应的进展做一综述, 期望以此为基础, 在这一领域有较快的、更大的发展.

关键词 不对称催化, 直接Aldol反应, 芳香酮, 芳香醛, 活性芳香酮

Aldol反应是有机合成中形成碳-碳键的非常重要的一种方法^[1-3], 反应所得 β -羟基羰基化合物是重要的天然产物和药物前体, 在抗生素和抗寄生虫方面有很重要的应用^[4-6], 如wailupemycin和fluralaner等(图1).

自19世纪发现以来, 消旋的Aldol反应已经有比较长的研究历史, 而不对称的Aldol反应研究历史则相对较短. 1973年, Mukaiyama等人^[8]首次报道了新型的非直接的Aldol反应即Mukaiyama型Aldol反应, 他们使用酮的活化物-酮烯醇硅醚和醛在TiCl₄存在的条件下很容易得到了 β -羟基酮^[7]. 1990年, 他们又利用脯氨酸衍生物为配体与金属Sn的络合物为催化剂首次实现了烯醇硅醚与醛的不对称Aldol反应(I, 图2). 这一发现大大推动了醛酮之间不对称Aldol反应的研究^[9-12]. 之后, Trost和Shibasaki研究组^[13-16]利用手性双锌复合物成功催化了芳香酮和大体积脂肪醛之间的直接不对称Aldol反应(II和III, 图2). 近年来, 也出现了许多利用新型的催化方式来实现不对称的Mukaiyama-aldol反应的报道^[17,18]. 但是芳香酮对芳香醛的直接不对称

图1 含有 β -羟基酮结构的天然产物和药物前体

Aldol催化反应鲜有报道, 依然是一个急需解决的挑战性课题. 与脂肪酮相比较, 芳香酮并不是一个理想的、高活性的亲核试剂, 因为共轭作用和电子的离域效应大大降低了反应过程中产生的芳香酮的亲核中间体烯醇化物或烯胺的亲核性. 在过去的一、二十年里, 脂肪酮对芳香醛和高活性芳香酮直接的不对称加成

引用格式: 王佩, 达朝山. 芳香酮对芳香醛、酮的直接不对称Aldol反应. 中国科学: 生命科学, 2017, 47: 871-876

Wang P, Da C S. Catalytic asymmetric direct aldol reactions of arylketones and arylaldehydes or reactive arylketones (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2017, 47: 871-876, doi: [10.1360/N052017-00009](https://doi.org/10.1360/N052017-00009)

图 2 不对称催化的Aldol反应

I: 首例不对称Mukaiyama型Aldol反应; II和III: 芳香酮和大体积脂肪醛之间的直接不对称Aldol反应

反应取得了巨大的成功^[19-24]. 这些成果也推动了芳香酮对芳香醛和高反应活性芳香酮的直接不对称Aldol加成反应的研究, 并已经取得了一些良好的进展. 本文将综述近年来芳香酮与芳香醛或高活性芳香酮之间直接不对称催化的Aldol反应取得的进展.

1 芳香酮对芳香醛的直接不对称加成反应

1.1 不对称有机催化剂

2008年, Wang研究组^[25]利用(S)-脯氨酸衍生的三氟甲磺酰脒**4**为小分子有机催化剂实现了芳香酮对芳香醛的直接的不对称加成(图3), 并且取得了最高达91% ee的对映选择性. 其局限性在于: 该方法的底物适用范围比较窄, 仅适用于苯环上带有强吸电子基团(如NO₂)的芳香醛, 对于富电子的芳香醛则普遍产率较差. 尽管如此, 这是迄今为止唯一的有机不对称催化剂催化的芳香酮与芳香醛的直接不对称Aldol反应.

1.2 不对称金属复合物催化剂

也是在2008年, Da研究组^[26]首次报道了手性金属Zn复合物催化的芳香酮对芳香醛的直接不对称Aldol

反应. 在该报道中, 他们以(*R*)-BINOL和*L*-脯氨酸的衍生物**5**与金属Zn原位形成的双锌复合物作为催化剂, 成功催化了芳香酮与芳香醛之间的直接不对称Aldol反应, 并取得了较高的产率(36%~97%)和较好的对映选择性(32%~80%)(图4). 该方法底物适用性比较广, 几乎适用于所有芳香醛, 唯一的不足就是对映选择性不够理想.

2013年, Ding与其合作者^[27]设计并合成了一系列以螺[4,4]-1,6-壬二烯为骨架的手性螺环氧化膦(*R*)-**6**, 并将这些手性化合物作为Lewis碱与Lewis酸SiCl₄络合首次成功地催化了同一芳香酮和两分子醛之间的双Aldol反应, 高产率高立体选择性地获得了相应的双Aldol反应产物(图5). 然后将他们得到的产物用NaBH₄很容易地还原为手性三醇, 产物的ee值没有降低.

图3 有机小分子催化的芳香酮对芳香醛的直接不对称 Aldol 反应

图 4 手性金属Zn复合物催化的芳香酮对芳香醛的直接不对称Aldol反应

图5 手性螺环氧化磷与SiCl₄催化的不对称双Aldol反应

2016年, Li研究组^[28]在Da研究组工作的基础上, 利用手性的Zn/Al杂双金属复合物催化了苯乙酮和各种芳香醛之间的不对称Aldol反应. 通过在手性配体5中依次加入Me₃Al和Et₂Zn(1:1.2), 使其形成Zn/Al杂双金属复合物7(图6). 和双金属Zn催化剂相比较, 杂双金属手性催化剂明显提高了芳香酮与芳香醛之间的Aldol反应的对映选择性, ee最高达到了90%.

2 有机催化剂催化的芳香酮对活性芳香酮的直接不对称加成反应

2.1 芳香酮与靛红的直接不对称Aldol反应

芳香酮与高活性芳香酮之间的直接不对称Aldol反应在形成C-C键的同时还可以构筑一个手性季碳中心, 这对于含有手性β-叔基酮骨架的化合物的合成具有重要的意义. Zhao研究组^[29]在2009年报道了第一例的芳香酮与活性芳香酮之间的直接不对称Aldol加成反应. 在该报道中, 他们使用手性双功能硫脲8作为催化剂, 以靛红作为亲电受体, 芳基乙酮作为亲核试剂, 以四氢呋喃作为溶剂, 成功实现了芳香酮之间的Aldol反应(图7), 产率最高达到了99%, ee最高达到了97%. Zhao等人还对不对称催化的反应机制进行了探讨.

2.2 芳酰基乙酸与三氟芳基乙酮的直接不对称Aldol反应

由于氟原子独特的性质, 手性三氟甲基化合物的合成成为了当前有机合成的一个热点. 一般来说, 由于共轭效应和电子的离域效应, 芳香酮并不是一个理想的电子供体. 为了解决这一问题, 2012年, Ma研究

组^[30]报道了β-羧酸和三氟甲基酮之间的不对称的Aldol反应. 在该反应过程中并没有发生Aldol加成产

R=Ph, 4-Me-C₆H₄, 3-Me-C₆H₄, 2-Me-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄, 3-NO₂-C₆H₄, 2-NO₂-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 2-Cl-C₆H₄, 3-MeO-C₆H₄, 2-MeO-C₆H₄, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 2-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, Isopentyl, n-Butyl

图6 Zn/Al杂双金属复合物催化的不对称Aldol反应

图7 芳香酮对活性芳香酮之间的直接不对称Aldol反应

图8 β -羰基酸和三氟甲基酮之间的不对称Aldol反应

物的分子内脱水反应,而是发生了脱羧反应,其结果等同于芳香酮与芳香醛的不对称Aldol反应.该反应是逐步进行的,首先是 β -羰基酸对三氟甲基酮进行亲核加成,然后加成产物脱羧,最终得到含三氟甲基的手性 β -叔羟基酮(图8).该过程在双金鸡纳碱**9**的催化下完成,催化剂简单易得,反应条件温和,而且产率和立体选择性比较理想(up to 98% yield, up to 90% ee).

2.3 芳香酮与三氟芳基乙酮的不对称Aldol反应

2016年, Ikemoto研究组^[31]报道了芳基乙酮与三氟甲基芳香酮之间的直接不对称Aldol反应.在该报道中,经典的手性双功能硫脲催化剂**10**顺利催化了芳基乙酮对三氟甲基芳香酮的加成反应并取得了较好的对映选择性(图9).其局限性在于,三氟芳基乙酮的芳环上有吸电子取代基时反应可以顺利进行,并能表现出较好的催化效果,但是对于富电子的三氟芳基乙酮,反应的活性比较差. Ikemoto等人还在之前报道的基

图9 手性双功能硫脲催化的芳基乙酮与三氟甲基芳香酮之间的不对称Aldol反应

础上对反应中手性产生的机制进行了讨论.

综上所述,针对芳香酮对于芳香醛和高活性芳香酮的直接不对称Aldol加成反应,采取的方法有不对称金属催化和有机催化两种类型,已经取得了较为高效的对映选择性催化效果,但是局限性依然存在.例如,在经典的芳香酮对芳香醛的直接不对称Aldol反应方面,反应的对映选择性还有很大的提升空间,反应的底物类型也有很大的拓展空间.此外,线性的活性芳香酮与供电子的芳香酮之间的Aldol反应的对映选择性依然没有超过90%,反应的底物类型同样需要大力拓展.因此,新催化剂的设计与应用是这个反应取得更大进展所必需的.

参考文献

- Mahrwald R. Modern Aldol Reactions, Vol. I-II. Weinheim: Wiley-VCH, 2004
- Trost B M, Brindle C S. The direct catalytic asymmetric aldol reaction. *Chem Soc Rev*, 2010, 39: 1600-1632
- Schetter B, Mahrwald R. Modern aldol methods for the total synthesis of polyketides. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 7506-7525
- Northrup A B, MacMillan D W C. Two-step synthesis of carbohydrates by selective aldol reactions. *Science*, 2004, 305: 1752-1755
- Northrup A B, Mangion I K, Hettche F, et al. Enantioselective organocatalytic direct aldol reactions of α -oxaldehydes: step one in a two-step synthesis of carbohydrates. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 2152-2154

- 6 Enders D, Grondal C. Direct organocatalytic *de novo* synthesis of carbohydrates. *Angew Chem Int Ed*, 2005, 44: 1210–1212
- 7 Mukaiyama T, Narasaka K, Banno K. New aldol type reaction. *Chem Lett*, 1973, 2: 1011–1014
- 8 Mukaiyama T, Kobayashi S, Uchiro H, et al. Catalytic asymmetric aldol reaction of silyl enol ethers with aldehydes by the use of chiral diamine coordinated Tin(II) triflate. *Chem Lett*, 1990, 19: 129–132
- 9 Cheon C H, Yamamoto H. *N*-triflylthiophosphoramidate catalyzed enantioselective mukaiyama aldol reaction of aldehydes with silyl enol ethers of ketones. *Org Lett*, 2010, 12: 2476–2479
- 10 Ishihara K, Kondo S, Yamamoto H. Scope and limitations of chiral *B*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]oxazaborolidine catalyst for use in the mukaiyama aldol reaction. *J Org Chem*, 2000, 65: 9125–9128
- 11 Kiyooka S, Hosokawa S, Tsukasa S. Dicationic (BINAP)palladium-catalyzed enantioselective aldol reaction of aldehydes with a silyl enol ether: a simplified practical procedure. *Tetrahedron Lett*, 2006, 47: 3959–3962
- 12 Sai M, Yamamoto H. Chiral brønsted acid as a true catalyst: asymmetric mukaiyama aldol and Hosomi-Sakurai allylation reactions. *J Am Chem Soc*, 2015137: 7091–7094
- 13 Trost B M, Ito H. A direct catalytic enantioselective aldol reaction via a novel catalyst design. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 12003–12004
- 14 Trost B M, Ito H, Silcoff E R. Asymmetric aldol reaction via a dinuclear zinc catalyst: α -hydroxyketones as donors. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 3367–3368
- 15 Yoshikawa N, Kumagai N, Matsunaga S, et al. Direct catalytic asymmetric aldol reaction: synthesis of either *syn*- or *anti*- α,β -dihydroxy ketones. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 2466–2467
- 16 Kumagai N, Matsunaga S, Yoshikawa N, et al. Direct catalytic enantio- and diastereoselective aldol reaction using a Zn-Zn-linked-BINOL complex: a practical synthesis of *syn*-1,2-diols. *Org Lett*, 2001, 3: 1539–1542
- 17 Jiang J, Meng Y, Zhang L, et al. Self-assembled single-walled metal-helical nanotube (M-HN): creation of efficient supramolecular catalysts for asymmetric reaction. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 15629–15635
- 18 Gil-Ramírez G, Hoekman S, Kitching M O, et al. Tying a molecular overhand knot of single handedness and asymmetric catalysis with the corresponding pseudo-*D*₃-symmetric trefoil knot. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 13159–13162
- 19 Qiu L H, Shen Z X, Shi C Q, et al. Proline catalyzed asymmetric aldol reaction between methyl ketones and 1-aryl-2,2,2-trifluoroethanones. *Chin J Chem*, 2005, 23: 584–588
- 20 Hara N, Tamura R, Funahashi Y, et al. *N*-(heteroarenesulfonyl)prolinamides-catalyzed aldol reaction between acetone and aryl trihalomethyl ketones. *Org Lett*, 2011, 13: 1662–1665
- 21 Kokotos C G. Construction of tertiary alcohols bearing perfluoroalkyl chains catalyzed by prolinamide-thioureas. *J Org Chem*, 2012, 77: 1131–1135
- 22 Duangdee N, Harnying W, Rulli G, et al. Highly enantioselective organocatalytic trifluoromethyl carbinol synthesis—a caveat on reaction times and product isolation. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 11196–11205
- 23 Yang W, Cui Y M, Zhou W, et al. Enantioselective primary amine catalyzed aldol-type construction of trifluoromethylated tertiary alcohols. *Synlett*, 2014, 25: 1461–1465
- 24 Zong H, Huang H, Bian G, et al. Fine-tuning the structures of chiral diamine ligands in the catalytic asymmetric aldol reactions of trifluoromethyl aromatic ketones with linear aliphatic ketones. *J Org Chem*, 2014, 79: 11768–11773
- 25 Mei K, Zhang S, He S, et al. (*S*)-pyrrolidine sulfonamide catalyzed asymmetric direct aldol reactions of aryl methyl ketones with aryl aldehydes. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49: 2681–2684
- 26 Li H, Da C S, Xiao Y H, et al. Direct asymmetric aldol reaction of aryl ketones with aryl aldehydes catalyzed by chiral BINOL-derived zincate catalyst. *J Org Chem*, 2008, 73: 7398–7401
- 27 Zhang P K, Han Z B, Wang Z, et al. Spiro [4,4]-1,6-nonadiene-based diphosphine oxides in lewis base catalyzed asymmetric double-aldol reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 11054–11058
- 28 Li X, Zhang L, Xiao Y H, et al. Direct asymmetric aldol reaction of acetophenones with aromatic aldehydes catalyzed by chiral Al/Zn hetero-bimetallic compounds. *Russ J Gen Chem*, 2016, 86: 1922–1930
- 29 Guo Q, Bhanushali M, Zhao C G. Quinidine thiourea-catalyzed aldol reaction of unactivated ketones: highly enantioselective synthesis of 3-alkyl-3-hydroxyindolin-2-ones. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 9460–9464
- 30 Zheng Y, Xiong H Y, Nie J, et al. Biomimetic catalytic enantioselective decarboxylative aldol reaction of β -ketoacids with trifluoromethyl ketones. *Chem Commun*, 2012, 48: 4308–4310
- 31 Lutete L M, Miyamoto T, Ikemoto T. Tertiary amino thiourea-catalyzed asymmetric cross aldol reaction of aryl methyl ketones with aryl trifluoromethyl ketones. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57: 1220–1223

Catalytic asymmetric direct aldol reactions of arylketones and arylaldehydes or reactive arylketones

WANG Pei & DA ChaoShan

Institute of Biochemistry and Molecular Biology, School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

It has been a long-standing challenge in organic chemistry to achieve highly efficient direct enantioselective aldol reactions of aromatic ketones and aldehydes under asymmetric catalytic conditions. Recently, with significant developments in metal-catalyzed and organocatalyzed enantioselective transformations, the goal of direct asymmetric aldol reactions of aromatic aldehydes or highly reactive aromatic ketones seems achievable; several improvements have been reported for chiral metal complex-based catalysts and organocatalysts. This article reviews the recent reports of catalytic asymmetric direct aldol reactions between arylketones and arylaldehydes or reactive arylketones.

asymmetric catalysis, direct aldol reaction, aromatic ketone, aromatic aldehyde, reactive aromatic ketone

doi: [10.1360/N052017-00009](https://doi.org/10.1360/N052017-00009)