

新型联苯噁唑啉配体的合成及其在不对称催化中的应用

摘 要

在不对称催化发展的进程中，设计开发高效手性配体已起到举足轻重的作用，引起了来自工业界和学术界的广泛关注。目前已有上千种具有各种手性元素的配体报道，并被用于多种不对称催化反应中。在这些手性元素中，轴手性是其中非常重要的一种，如 2,2'-二苯基膦基-1,1'-联萘 (BINAP)，联萘二酚 (BINOL)，联萘双噁唑啉 (boxax) 等轴手性配体在过渡金属催化的不对称反应中获得了很好的应用。轴手性是联苯绕联苯轴旋转受阻形成的。为了获得安定的轴手性，联苯轴邻位必须具有三个或三个以上的官能团（非氢原子）。因此轴手性配体传统的设计概念是联苯轴邻位除配位官能团外还有至少一个以上的立体位阻基团，以此来防止轴的消旋。为了开发新颖高效的联苯配体和突破现有设计概念的局限性，本文做了以下几部分工作。

第一，相比于传统的轴手性配体设计概念，本文提出了在联苯轴邻位只含有两个配位基团，通过联苯 5,5' 的桥链来控制联苯的旋转，从而获得安定轴手性的设计概念。基于这种想法，我们设计开发了 5,5'-烷二氧基联苯双噁唑啉配体，通过对配体的消旋研究发现在 60 °C 下仍能保持轴的稳定性，并将该配体应用于钨 (II) 催化的邻烯丙基苯酚衍生物的不对称 Wacker-type 反应中，获得了较高的催化活性和对映选择性。

第二，设计合成了一类不具有轴手性的联苯配体，即在联苯轴邻位上有四个相同的配位基团。由于其分子的对称性，该配体不再具有轴手性。但当它们与单金属或双金属离子配位后，分子的对称性受到破坏，故它们的金属配合物将具有轴手性。而且，如果配位基团上带有手性元素（如手性噁唑啉），它们跟金属配位后得到一对非对映异构体，由于手性元素的影响，形成这一对非对映异构体的能量是有差异的。

在理想情况下，可能只有其中的一个非对映异构体能形成。因此通过金属配位诱导，在配位基团上手性元素的影响下得到轴手性金属配合物。基于这个想法，本文设计开发了 2,2',6,6'-联苯四噁唑啉配体。当它与钯（或铜）离子配位后只得到了轴构型为 *S* 的单金属或双金属配合物，并将该配体应用于钯催化的邻烯丙基苯酚的 Wacker-type 环化反应中，获得了很好催化活性和高达 99% ee。

第三，设计开发了一系列具有不同立体空间位阻和不同电子效应的轴不安定双噁唑啉配体，当它们与金属钯盐配位后只得到轴构型为 *S* 的金属配合物。这些金属配合物在催化邻烯丙基苯酚的 Wacker-type 环化反应中，获得了很好催化活性和高达 98% ee。

关键词：轴手性，联苯配体，不对称催化，Wacker-type 环化反应

Synthesis of Novel Oxazoline Ligands with a Biphenyl Backbone and Their Applications in Asymmetric Catalysis

ABSTRACT

The design and development of effective chiral ligands have played a significant role in advancement of asymmetric catalysis, and have attracted a great deal of attention from both academia and industry. Thousands of ligands with various chiral elements have been developed and applied in many catalytic asymmetric reactions. Among them, axial chirality is one of the important stereogenic elements used in building up chiral ligands such as BINAP, BINOL, and boxax, which have been explored as effective templates for transition metal-catalyzed asymmetric reactions. Axial chirality results from restricted rotation around biaryl axis produced by *ortho* substituents. Generally, enantiomerically stable biaryls require at least three *ortho*-substituents to prevent the racemization. Therefore, for all of the traditional design of atropisomeric biphenyl ligands, there is at least one bulky group at 6- or 6'-position on biphenyls for sake of stable axial chirality. In order to develop more novel and effective biphenyl ligands, three different approaches have been developed.

First, a novel atropisomeric framework in which the biphenyls have only two coordinating groups next to the axis was reported. The axial chirality of biphenyls is expected to be retained by macro-ring strain produced by 5,5'-linkage of biphenyls. Based on this design concept, a new family of atropisomeric bisoxazoline ligands with a bridge across the 5,5'-position of biphenyl have been developed. The axial chirality of this type of ligands can be retained by macro-ring strain produced by 5,5'-linkage of biphenyls even without 6,6'-substituents on biphenyls. The Pd(II)-5,5'-boxax complex showed high catalytic activity and enantioselectivity in asymmetric Wacker-type cyclization of allylphenols.

Second, a new family of biphenyl ligands with four constitutionally identical coordinating groups at the *ortho*-positions of the biaryl axis, in which there is no any axial chirality due to the molecular symmetry was reported. However, the formation of metal chelation at one or two side of biphenyl resulted a pair of enantiomers of monometallic or bimetallic complexes. Moreover, if the coordinating groups have chiral element (e.g., chiral oxazolines), the diastereomeric metal complexes will be formed. Under ideal circumstances, these diastereomers will have sufficiently different energies, so that only one of the two possible diastereomeric metal complexes could be formed. Therefore, the axially chiral monometallic or bimetallic complexes could be formed by the chelation-induction concept upon complexing process of axially achiral ligands. Based on this idea, we have developed a new family of chelation-induced axially chiral palladium complex system by using axially achiral 2,2',6,6'-tetraoxazolanyl biphenyl ligands. The tetraoxazoline ligands only afforded the (*S,aS*)-configuration whether monometallic and/or bimetallic palladium (or copper) complexes were formed upon the complexing process. Using the chelation-induced axially chiral palladium complex as a catalyst, excellent catalytic activities and enantioselectivities in the Wacker-type cyclization of allylphenols with up to 99% ee were gained.

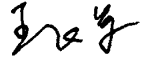
Third, a series of axis-unfixed bisoxazoline ligands with different steric and electronic properties were synthesized. Due to the different steric interactions, the ligands afforded only one of the two possible diastereomeric Pd(II)-complexes upon metal coordination. The palladium complexes showed excellent catalytic activities and enantioselectivities in Wacker-type cyclization of allylphenols with up to 98% ee.

Keywords: Axial chirality, Biphenyl ligands, Asymmetric catalysis, Wacker-type cyclization

上海交通大学

学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。本人完全意识到本声明的法律结果由本人承担。

学位论文作者签名： 

日期： 2007年 11月 2日

上海交通大学

学位论文版权使用授权书


本学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅和借阅。本人授权上海交通大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。


保密 ，在___年解密后适用本授权书。

本学位论文属于

不保密 。

(请在以上方框内打“√”)

学位论文作者签名: 

指导教师签名: 

日期: 2007年 11月 2日

日期: 2007年 11月 2日

第一章 前言

自 1848 年 Louis Pasteur 在研究酒石酸盐晶体结构时发现分子不对称性以来，大量的研究事实证明：手性是自然界的本质属性之一，构成生命体的重要基础物质核苷酸、氨基酸核单糖，以及由它们构成的生物大分子核酸、蛋白质和糖类等，都具有手性特性。

21 世纪的今天，人们已经较全面认识到手性化合物在医药、农药、昆虫激素、信息素以及功能材料等方面都具有重要的作用。药物的手性不同，其生理功能、临床效果、毒副作用、药效发挥及药效时间等可能完全不同。比如治疗前列腺肥大的哈洛，其(*R*)-对映体对肾上腺素 α -受体的拮抗活性是(*S*)-对映体的 320 倍；(*S*)-布洛芬口服 15 分钟后即可起到镇痛作用，而其外消旋体却需要 30 分钟；氯胺酮作为麻醉剂，只有(*S*)-对映体有麻醉作用，(*R*)-对映体却具有兴奋和使心律失常的作用；又如 60 年代抗妊娠反应的镇静药酞胺哌啶酮（反应停，Figure 1-1）的上市，仅在欧洲就造成成千上万的海豹胎，成为震惊国际医药界的药物事故。现在的研究表明，只有(*R*)-对映体是有效的，而(*S*)-对映体却会导致胎儿畸形，然而最近的研究又发现，(*S*)-对映体具有抗肿瘤作用。为此，美国食品医药局（FDI）在 1992 年的政策规定中宣布¹：对于含有手性因素的药物，倾向于发展单一对映体产品。鼓励把销售的外消旋药物转化为手性药物；对于申请新的外消旋药物，则要求对两个对映体都必需提供详细的生理活性和毒理数据，而不得作为相同物质对待。

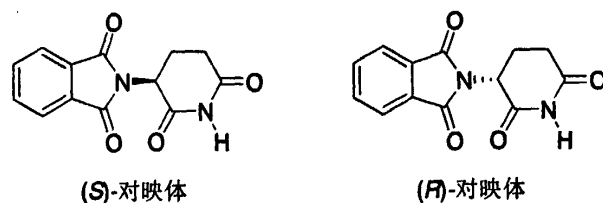


Figure 1-1

在农业化学方面，手性问题同样重要。如除草剂 fluazifopbuty，只有(*R*)-异构体

是有效的。L-四咪唑是驱虫剂，D-四咪唑有毒且不能驱虫。在功能材料方面，手性化合物的介入，能导致材料具有某种特定的功能。如新型液晶材料—铁液晶，它是在通常的液晶分子上再加上一个手性中心的部分，使得分子处在液晶状态时会更为有效地按某种方式有序排列。在外加电场地作用下，这种排列会迅速发生变形，成为另外一种状态。这种状态对应不同的光学性质，因而可以作为快速光开关²。

进入21世纪手性化合物已成为各种医药品、农药、香料、液晶材料等精细化工产品的重要结构单元，仅手性药物产业2002年世界市场就达1590亿美元，并预计每年以13%的增长率逐年增加³，可见掌握手性化合物制备的源泉技术已成为各国精细化工产业竞争的焦点。长期以来人们只是从生物体内提取手性物质，或者用生化方法以及由天然物转化方法制取手性化合物。直到19世纪，Fischer开创了不对称合成反应，从而推动了手性技术的形成和发展，手性技术已经发展成为一门融有生命科学、药学和材料科学等理论于一体的多学科交叉的边缘学科，是一门具有重大理论意义和应用前景的前沿学科⁴。

经过化学家们长期不懈的努力，手性技术法已经有了巨大的发展。目前，主要有以下几种：

- (1) 从天然资源中分离得到：如氨基酸、糖类、萜类化合物和生物碱等；
- (2) 生物酶法合成：酶是一种控制立体合成的生物催化剂，经特定酶的作用，可以产生单一对映异构体；
- (3) 拆分外消旋体：该方法是最经典和常用的方法，包括重结晶和动力学拆分；
- (4) 不对称合成：根据 Morrison 和 Mosher 等人的定义⁵，不对称合成就是将潜手性单元转化为手性单元，使得产生不等量的立体异构体产物的过程，是获得手性化合物最直接的方法。

不对称合成又可分为当量不对称合成和催化不对称合成。其中前者是指用手性底物或试剂合成等摩尔的手性产物；而后者是指从前手性底物出发，用少量手性催化剂合成大量的手性产物。由于自然界的手性化合物和酶的种类十分有限，不对称催化仅用催化量的手性化合物就可以得到大量特定的光学产物，既避免了用一般合成方法得到外消旋体的繁琐拆分，又不象当量不对称合成那样需要大量的手性物质，

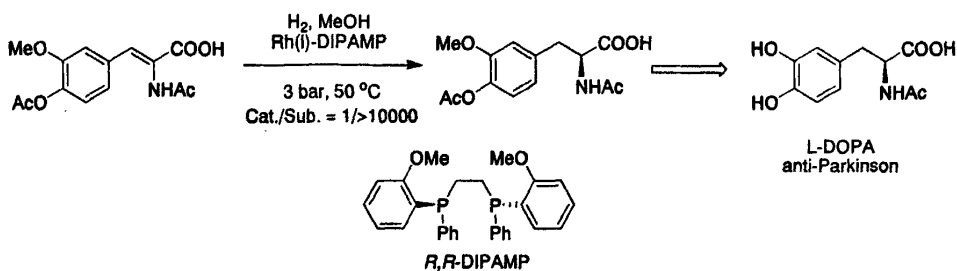
不对称催化以其手性繁殖、高立体选择性、经济性和易于工业化等优点，成为当今有机化学最活跃的研究领域之一⁶。2001年，诺贝尔化学奖授予在不对称催化领域中作出杰出贡献的三位化学家 K. B. Sharpless, W. S. Knowles, R. Noyori，这无疑再次说明了不对称催化在化学中的地位。

1.1 不对称催化

手性催化剂是不对称催化反应能够进行起着主导作用，它是含有手性配体的金属配合物。这些金属配合物的催化活性起源于中心金属，而手性配体则对反应的立体化学起着诱导和控制作用。因此精心设计手性配体是高效不对称催化合成的关键所在。配体必须具备适当的官能性、构型、构象和适当的刚性与柔性才能产生理想的立体选择性⁷。

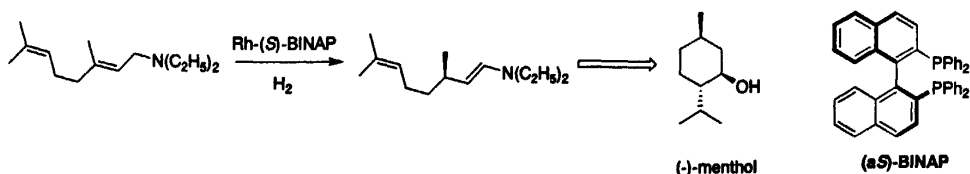
自从1966年Nozaki等⁸用席夫碱铜配合物首次实现了均相不对称催化环丙烷化反应以来，通过金属有机进行的不对称催化已经成为化学研究中最热门的领域之一，并取得了长足的进步，至今为止，已经有数千种配体被开发应用于不对称催化反应中。其中一些优秀的手性配体相继被应用到工业生产中。

20世纪70年代中期，孟山都公司成功将Knowles的不对称催化氢化技术运用于工业合成治疗神经系统帕金森病药物—左旋多巴(L-Dopa) (Scheme 1-1)⁹。



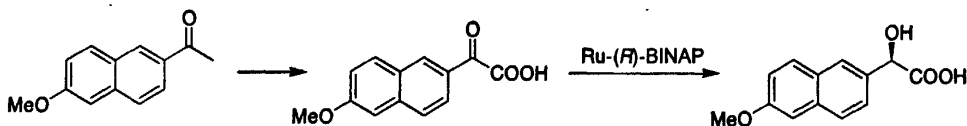
Scheme 1-1

Takasago公司利用BINAP—Rh催化烯丙基异构化反应，在1983—1996年仅消耗250公斤手性配体，就已经生产近3万吨薄荷醇及其中间体 (Scheme 1-2)¹⁰。



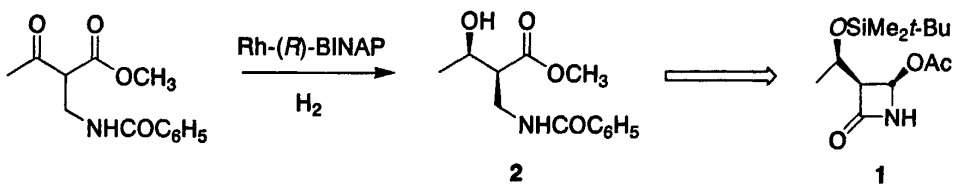
Scheme 1-2

20世纪80年代, 孟山都公司开发了一种非甾体高效消炎解热镇痛药(S)-萘普生, 目前年销售额达10亿美元, 其关键步骤也是不对称催化氢化反应 (Scheme 1-3) ¹¹。



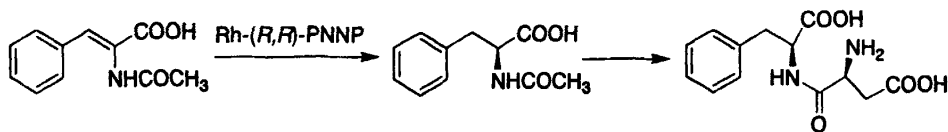
Scheme 1-3

1976 年发现第一个天然的碳青霉烯类抗生素—硫霉素以来, 其抗菌活性极强, 如对革兰氏阳性菌和阴性菌、需氧菌、厌氧菌都有很强抗菌活性, 但却不稳定而且毒性较大, 使临床应用困难。由于碳青霉烯类抗生素具有极强的抗菌特性, 因此这类药物的研究开发成为新药开发的一个重要领域而备受关注, 并且取得了很大的进展。目前已上市和进入临床阶段的碳青霉烯类抗生素已达数十种之多。 β -内酰胺1作为生产碳青霉烯类抗生素重要中间体, 20世纪90年代, 日本高砂公司与美国Merck公司合作, 利用野依良治等的不对称催化氢化专利每年生产120吨 β -内酰胺中间体2 (Scheme 1-4) ¹²。



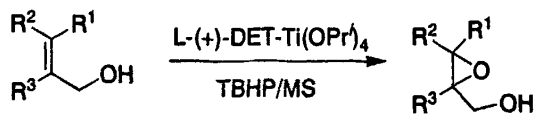
Scheme 1-4

Anic S. P. A公司及埃尼化学公司(Enichem)运用Rh-手性双胺膦催化氢化生产苯丙氨酸, 再与天冬氨酸反应制天冬氨酰苯丙氨酸甲酯, 即阿斯巴甜 (Scheme 1-5) ¹³。



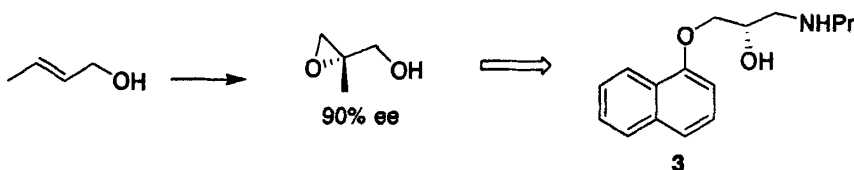
Scheme 1-5

在不对称氢化反应迅猛发展的同时，美国科学家Sharpless开发了不对称氧化反应。Sharpless用过氧叔丁醇(TBHP)为供氧体，四异丙氧基钛和酒石酸二乙酯(DET)为催化剂，对各种烯丙基伯醇进行环氧化反应，得到了大于90% ee的光学产率(Scheme 1-6)¹⁴。



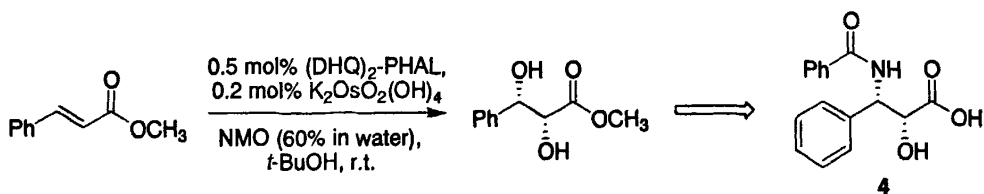
Scheme 1-6

该反应很快就被Acro公司成功用于 β -受体阻断剂(S)-心得安3的工业化生产(Scheme 1-7)¹⁵。



Scheme 1-7

1988年，Sharpless用手性配体金鸡纳碱和四氧化锇的催化体系进行烯烃的不对称双羟基化反应，得到了很高的对映选择性¹⁶。该反应已被成功用于抗癌药物紫杉醇侧链4的不对称合成(Scheme 1-8)¹⁷。



Scheme 1-8

至今为止，已开发了上千种配体，但能象上述配体成功应用于工业化生产手性

化合物的例子却只有少数几个，同时开发的手性配体在底物的适用性，对映选择性，反应活性等方面还存在较多的局限性。因此设计开发新型高效手性配体，研究其金属配合物在不对称催化反应中的反应活性和对映选择性具有重要的学术和现实意义。

1.2 噁唑啉配体

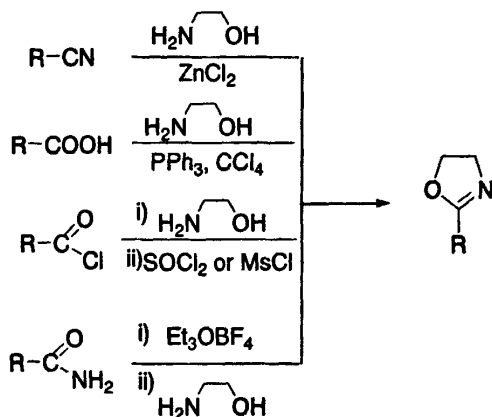
众多的手性配体中，含氮配体的金属配合物在一些反应中越来越显示出其重要性。这是因为相对于其他类型配体，含氮配体容易得到纯手性配体，而且具有更高的稳定性。在含氮配体中，噁唑啉类无疑是其中比较突出的一类。第一，噁唑啉是含有N和O原子的五元杂环化合物，其中的N原子可作为供电子原子能与各种金属离子很好的配位（表1-1）¹⁸。第二，噁唑啉作为手性配体的一个最大优点是易于制备，价格低廉。它可以通过由手性氨基醇为原料制备得到（Scheme 1-9）¹⁹，而自然界广泛存在的手性氨基酸通过加氢还原很容易得到手性氨基醇。第三，噁唑啉作为手性配体的一个最大优点是手性基团离配位中心很近，因此在金属离子催化过程中能起到一个很强并且直接的手性诱导作用。另外，噁唑啉曾作为手性辅助剂用来合成各种手性化合物，并取得了一定的成功，这更使化学家们相信它作为配体在不对称催化方面具有广阔的前景。自20世纪80年代以来，化学家们合成了各种含噁唑啉环的手性配体，用于不对称催化反应，取得了很大的进展²⁰。

表1-1 与噁唑啉配体配位应用于催化不对称反应的金属原子^a

Table 1-1 Oxazoline donor ligands coordinate to a wide range of transition metals

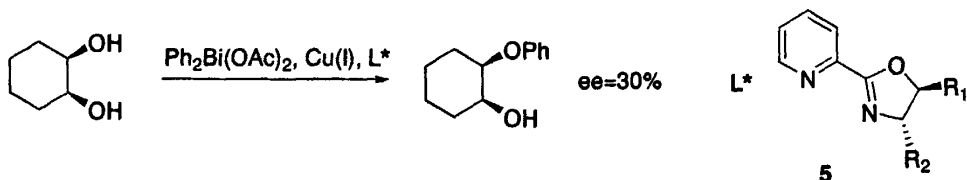
Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd
La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg

^a 斜体表示的金属原子能与噁唑啉配体配位。



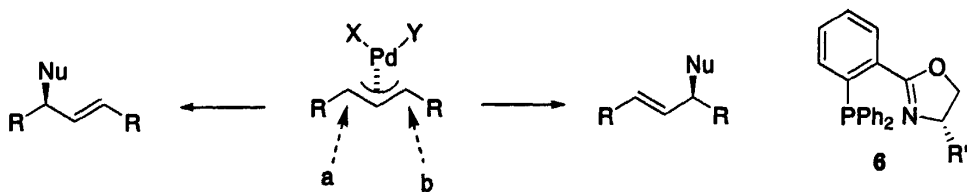
Scheme 1-9

1986年Brunner报道了第一个单噁唑啉手性配体**5**并用于不对称去对称化反应 (Scheme 1-10)²¹。由于单噁唑啉配体中的非对称性因素，立体控制过渡态构象互变的可能性比较大，导致催化剂-底物空间排列比较多，因此也使得反应途径和反应过渡态数目变多，所以利用这类配体在一般情况下很难获得较高的 ee 值。对单噁唑啉手性配体开发研究也显得比较冷门。



Scheme 1-10

然而在1993年，Pfaltz, Helmchen和Williams等小组同时开发了含磷单噁唑啉配体**6**，并成功应用于不对称烯丙基烷基化反应²²。对某些特定反应而言，人们认为含两个配位杂原子的非对称单噁唑啉配体比 C_2 -对称配体具有更有效的对映选择性，其中过渡金属催化的烯丙基烷基化反应就是一个很好的例子 (Scheme 1-11)²³。随着N-P单噁唑啉配体的成功应用，人们重新激发了对含其他杂原子单噁唑啉配体的开发研究，开发了一系列如N-N, N-P, N-S, N-O等单噁唑啉配体，如Figure 1-2所示^{20f}。



Scheme 1-11

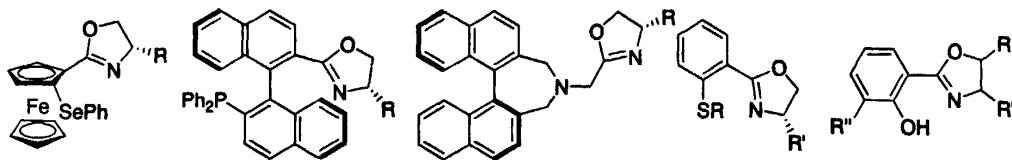


Figure 1-2

人们在研究 C_2 对称结构的配体应用于手性催化时发现：反应物从正反两面进攻均处于相同的手性环境中，可能会减少催化反应中的反应过渡态数目²⁴，故通常能得到良好的不对称催化效果。因此 C_2 对称配体是当前不对称催化研究领域很受注目的一类配体，也是被认为具有实际工业应用前景的一类配体。1986年，Pfaltz 设计开发了具有 C_2 对称性的手性半咕啉配体 **7**，它与一价铜配合物作为手性催化剂应用于苯乙烯的环丙烷化反应时获得了 95% 以上的 ee 值²⁵。虽然手性半咕啉配体 **7** 获得了比较好的不对称催化效果，但由于其合成步骤复杂，且只有一种构型具有好的不对称催化效果，结构类似而且合成方便的双噁唑啉手性配体 **8** 引起了人们的广泛关注。

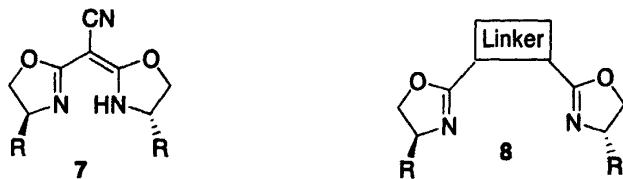
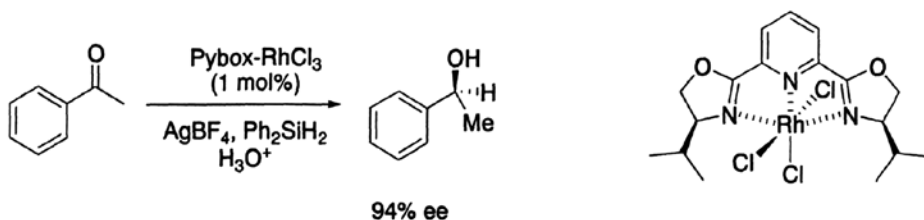


Figure 1-3

1989年Nishiyama首先报道了第一个 C_2 对称性双噁唑啉手性配体 (py-box)，并在羰基的硅氢化反应中获得了高达 94% ee (Scheme 1-12)²⁶。



Scheme 1-12

1991年, Helmchen和Pfaltz同时报道了配体 9^{27} , 并分别用于不对称氢硅化反应和氢转移反应。配体 9 与金属配位可以得到具有五元环的金属配合物, 一些跟金属配位后形成六、七等多元环的配体 (Figure 1-4) 相继开发出来。

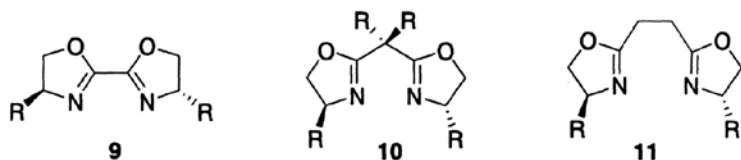
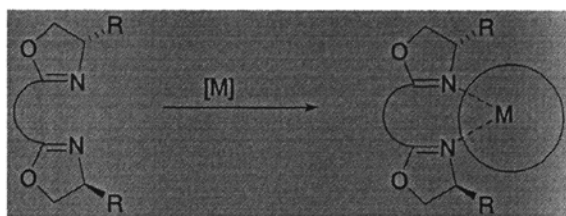


Figure 1-4

人们对双噁唑啉配体的研究集中于噁唑啉环本身的手性, 双噁唑啉环之间的连接基均不带有任何手性, 因此所开发的双噁唑啉配体跟金属配位后, N—金属—N配位面与两个噁唑啉环几乎在同一平面上, 不对称反应空间是由连接基的长短及噁唑啉环上取代基的大小来调节控制的 (Scheme 1-13)。



Scheme 1-13

1995年后, 人们已不仅仅限于对噁唑啉环本身进行修饰, 越来越多具有手性连接基的噁唑啉配体被开发出来。由于在双噁唑啉环间导入了手性连接基, 不对称反应空间的大小不仅由噁唑啉环上取代基的大小决定, 而且与连接基的手性密切相关 (Figure 1-5)。这样, 不对称反应场的调节空间大大增加, 适用的底物类型也大大扩展。根据连接基的手性类型可以分为三类: 中心手性, 轴手性和面手性 (Figure 1-6)。

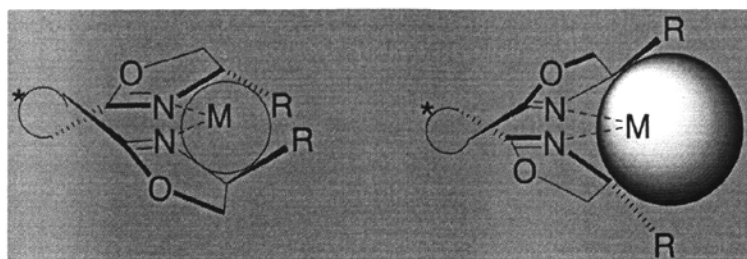


Figure 1-5

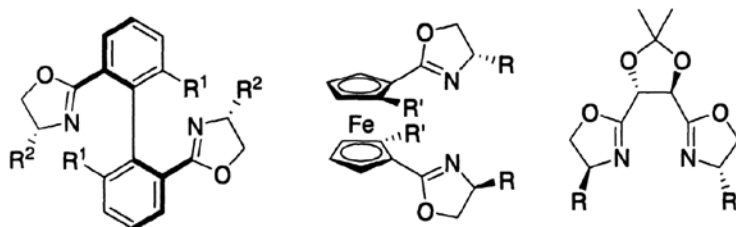


Figure 1-6

1.3 轴手性噁唑啉配体

1980年,日本科学家 Noyori 和 Takaya 从联苯骨架出发设计合成了一个划时代的手性双磷配体 2,2'-二苯基膦基-1,1'-联萘 BINAP。BINAP 为三芳基膦配体,这使得它的磷原子上电子云密度要小于烷基膦配体,故稳定性较好。 C_2 对称性的 BINAP 的联萘骨架具有旋转受阻的轴手性,它的金属配合物刚性很强,构型稳定,在催化反应中的过渡态数目较少,因而具有很好的对映选择性。最初, Noyori 和 Takaya 将 BINAP 的铑配合物应用于 α -脱氢氨基酸酯的氢化反应时,获得了极高的 ee 值。但这未引起太大的关注。当它的金属钌配合物被合成出来并成功用于不对称催化氢化反应以后, BINAP 配体的优异催化性能才得以展现,已在 α -脱氢氨基酸酯、 α,β -不饱和羧酸、烯胺类化合物、烯丙醇、含第二官能团的羰基类化合物、简单酮的不对称催化氢化中获得了极高的对映选择性和催化活性。

受到 BINAP 的启发,在过去二十多年里一大批与 BINAP 类似的具有联芳环骨架的轴手性双磷配体涌现出来 (Figure 1-7)²⁸。

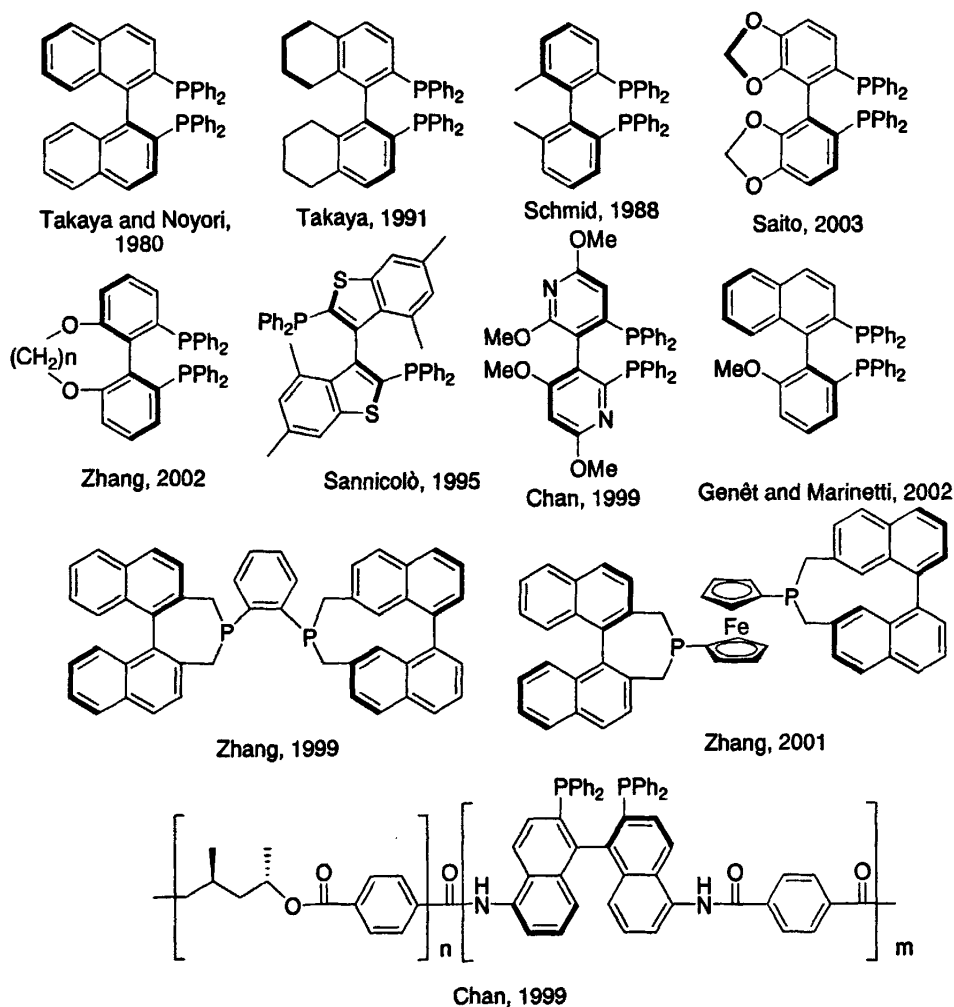
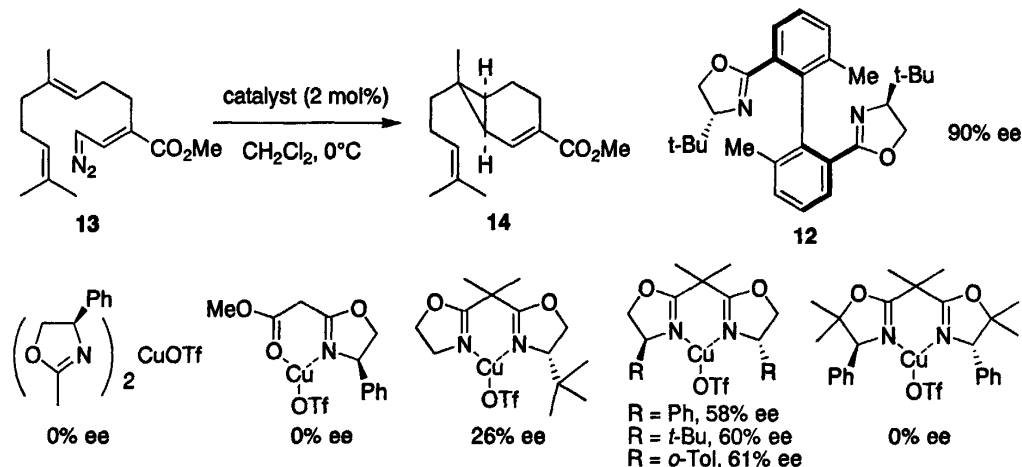


Figure 1-7

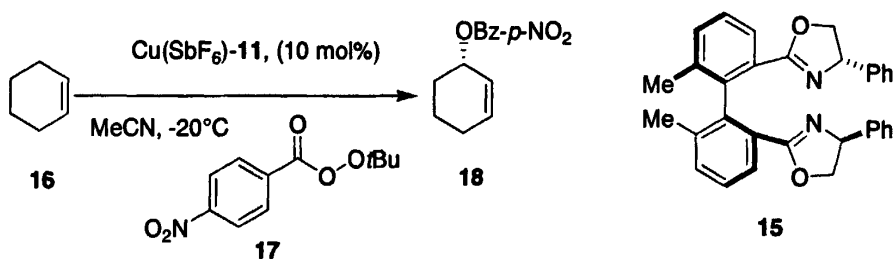
随着轴手性双膦配体的成功应用，人们对具有联苯骨架的双噁唑啉配体有了更多的期待，希望与传统的双噁唑啉配体相比，在一些催化反应的反应性、催化效果等方面具有意想不到的优势。1995年 Corey 首次报道了具有轴手性连接基的联苯双噁唑啉配体 **12**，并研究它在 Cu(I)催化下对底物 **13** 的分子内不对称环丙烷化反应 (Scheme 1-14)²⁹。反应催化剂通过配体 **12** 与 Cu(OTf)制备，发现所得的铜-双噁唑啉配合物在溶液和空气中都十分稳定。根据 X 射线衍射的研究，发现这种配合物固态时的 N-Cu-N 夹角为 134°，而其不同寻常的稳定性就归功于九元螯合环的 134°

N-Cu-N 角。在分子内环丙烷化反应中，产物 **14** 的 ee 值达到了 90%，而其它配体在制备该化合物时不对称催化选择性均非常差。



Scheme 1-14

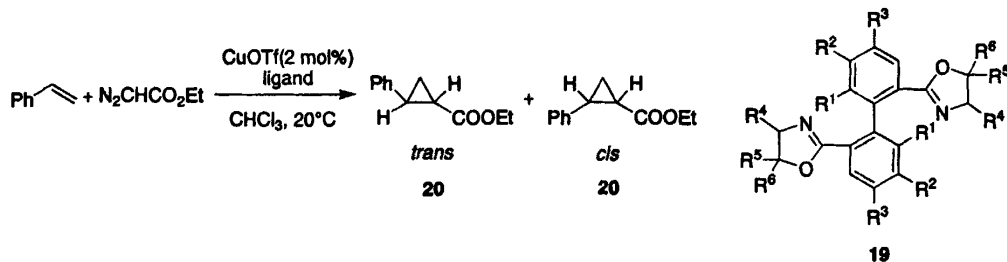
1997年, Andrus 等报道了具有联苯结构连接基的配体 **15**³⁰, 研究它与 $\text{Cu}(\text{SbF}_6)$ 的配合物对环己烯的烯丙基氧化反应的不对称催化作用。研究发现, 以对硝基过氧化苯甲酸叔丁酯为氧化剂, 在 -20°C 乙腈溶液中反应 5 天后, 氧化产物 **18** 的收率达 76%、ee 值为 73% (Scheme 1-15)。



Scheme 1-15

Rippert 等制备了一系列在噁唑啉环和苯环上带有各种不同取代基的轴手性联苯双噁唑啉配体 **19**, 研究了这些配体与亚铜离子配位, 催化重氮乙酸乙酯和苯乙烯的不对称环丙烷化反应 (Scheme 1-16)³¹。研究表明, 随着噁唑啉环 5 位上取代基的位阻效应和苯环上取代基的供电子效应的增加, 不对称反应的 ee 值会随之提高。当 R_1 、 R_2 、 $\text{R}_3 = \text{OMe}$, $\text{R}_4 = (S)\text{-}t\text{-Bu}$, R_5 、 $\text{R}_6 = \text{H}$ 时, 配体 **19** (轴构型为 *S*) 的位阻效应

及苯环上电子密度最大，因此它的对映选择性也最好，其结果为：反式产物**20**的 ee 值为88%，顺式产物**20**的 ee 值为89%，反式与顺式的比例为67:33。



Scheme 1-16

Ikeda 等报道了轴不固定的联苯结构双噁唑啉配体 **21** (Figure 1-8)³²。核磁共振研究显示，由于联苯骨架能绕轴转动，这些配体在溶液中是以非对映体混合物形式存在的。而当配体与 $Cu(I)$ 配位时，由于噁唑啉环上取代基 R 的手性诱导作用，只获得其中一种非对映异构金属配合物 (S, aS)-**22**；而当金属离子为 $Pd(II)$ ， $Zn(II)$ 时，主要生成一种联苯轴为 S 型的非对映金属配合物。配体 **21** 在 $Cu(I)$ 催化下不对称诱导苯乙烯的环丙烷化反应时，主要生成反式产物，而顺式产物的 ee 值高于反式产物。

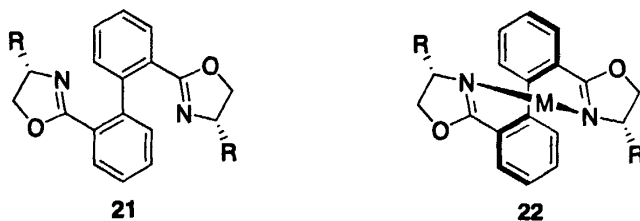


Figure 1-8

Uozumi 和 Hayashi 小组报道了轴手性联萘双噁唑啉配体 **23**、**24** (Figure 1-9) 在苯乙烯的环丙烷化反应中获得了很好的不对称催化效果，对映选择性高达 97%³³。

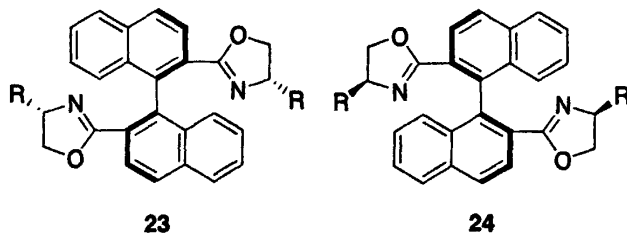
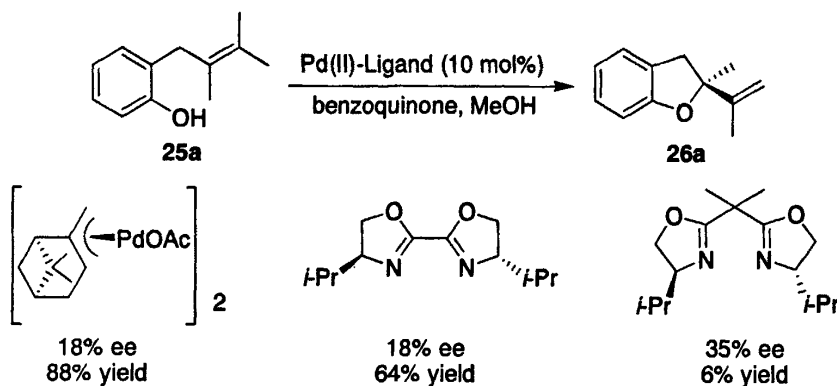


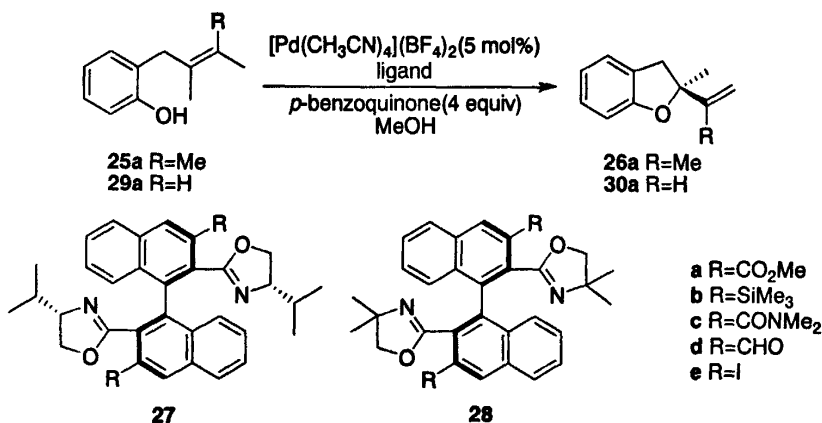
Figure 1-9

随后，他们又研究了轴手性联萘双噁唑啉配体在 Pd(II)催化下的分子内不对称 Wacker-type 环化反应³⁴。以酚 **25** 为底物，Pd(II)-配体 **23** 的配合物为催化剂，苯醌为氧化剂，在甲醇中进行 Wacker-type 环化反应 (Scheme 1-17)。使用轴手性催化剂 **23**/PdCl₂/2AgBF₄ 时，产物 **26** 收率 91%，ee 值 98%。而在相同条件下，非轴手性双噁唑啉配体的不对称催化效果就很差，只得到了 18%–35% 的对映选择性。可见，联萘结构的轴手性连接基对反应的不对称诱导结果起着关键性的作用。此外，噁唑啉环上取代基的空间取向对于反应的催化活性和对映选择性也有着十分重要的影响。



Scheme 1-17

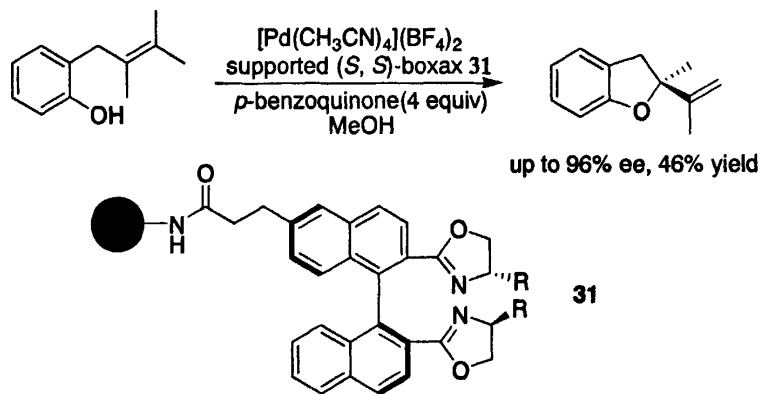
通过对具有联萘骨架配体 **23** 进行修饰，他们又设计合成了联萘 3、3' 位上带有官能团的轴手性联萘双噁唑啉配体 **27**, **28** (Scheme 1-18)³⁵。



Scheme 1-18

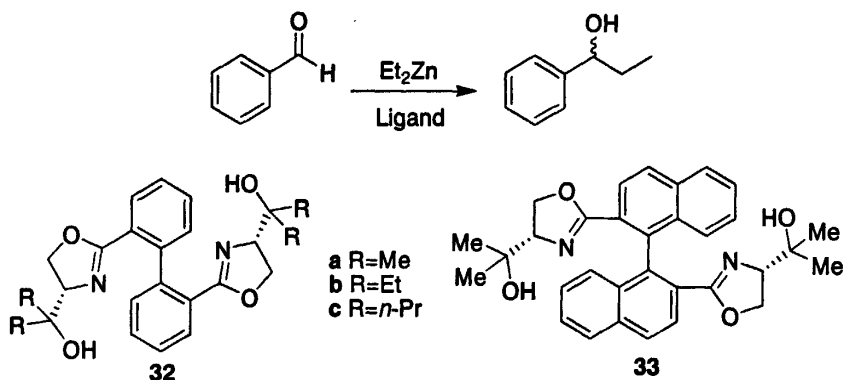
配体 **27**, **28** 被用于 Pd(II) 催化下, 以苯醌为氧化剂, MeOH 为溶剂, 不对称催化底物 **25**、**29** 的 Wacker-type 环化反应。值得注意的是, 噁唑啉环无手性且在联萘骨架上 3、3' 位有羧基的配体 **28a** 在催化底物 **29** 时效果最好, 产物 **30** 收率为 90%, 60 °C 时 ee 值 67% (*S*)。当反应温度降为 20 °C, 配体和 Pd 的比例提高到 3:1 时, ee 值进一步上升到 96%, 使用此配体催化环化底物 **25**, 反应的催化活性和对映选择性却都很差(产率 30%, 4% ee); 当使用配体 **23** 催化底物 **25** 时, 可以得到 ee 值 97% 的产物 **26**, 而它对底物 **29** 的对映选择性只有 9% ee, 两者的结果恰好可形成互补。

2003 年, Uozumi 又将轴手性联萘双噁唑啉配体接到高分子材料上 (Scheme 1-19), 进行了对 Wacker-type 环化反应的非均相催化³⁶。研究发现反应性较差, 产率较低, 但对映选择性仍能高达 96%。



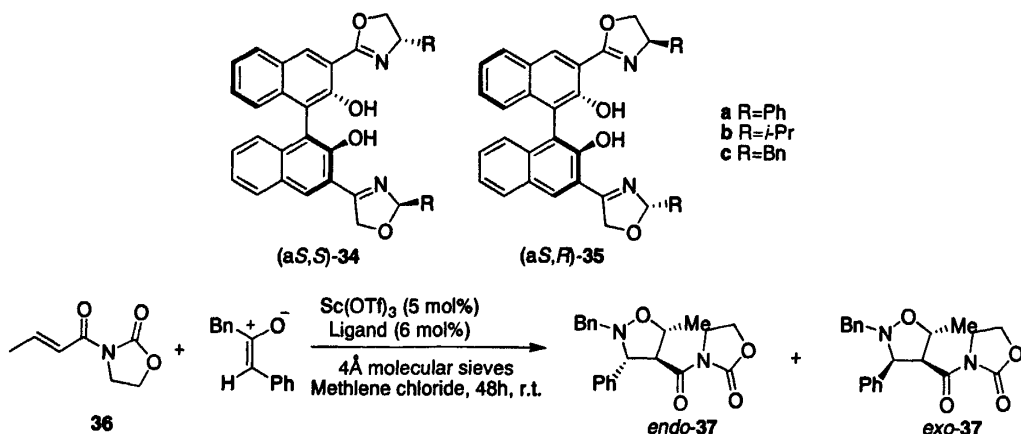
Scheme 1-19

2000 年, Ikeda 等进一步开发设计了在噁唑啉环 4 位取代基上带有羟基的联萘骨架配体 **32** 和联萘骨架配体 **33**, 它们分别具有轴不安定和轴安定的连接基³⁷。这些配体被用于 Et₂Zn 对苯甲醛加成反应中 (Scheme 1-20)。对于轴不固定的配体 **32**, 甲基取代的配体 **32a** 效果最好, 产物收率 93%、ee 为 78% (*R*); 相比于配体 **32**, 轴安定联萘配体 **33** 获得了最好的效果, 产物收率 92%、ee 值 88% (*R*)。此外, 研究还证明: 配体骨架的轴手性对于对映选择性有着十分重大的影响, 轴构型为 *R* 的联萘配体 **33** 在反应中只获得 37% ee。



Scheme 1-20

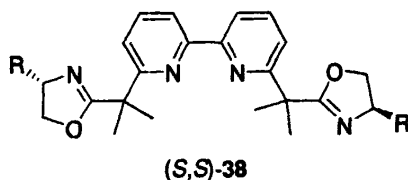
Ohta 报道了在轴手性 1,1'-联萘二酚上进行修饰, 在联萘骨架 3,3' 位上带有手性噁唑啉环, 所形成的 BINOL-Box 配体是一类四配位基团的配体 **34**, **35**, 研究了在镧系元素催化下对底物 **36** 的 1,3-二偶极环加成反应 (Scheme 1-21)³⁸。在分子筛存在条件下, 配体 **34a** 与 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5 mol%) 使反应获得了出色的非对映选择性和良好的对映选择性 (*endo/exo*=97:3, *endo*-**38** 的 *ee* 值为 87%)。反应的不对称诱导效果尤其依赖于所用的三氟甲磺酸镧盐、噁唑啉环上取代基的性质以及添加物 (如分子筛、水、硫酸镁和醇等), 这种依赖性是由于配体通过两个羟基在镧系中间体中产生不同的配位模式所造成的。



Scheme 1-21

Chan 开发了四配位联吡啶环双噁唑啉配体 **38**³⁹。当该配体与亚铜离子配位后形

成了 C_2 -对称的螺旋状金属配合物，并在钌催化的苯乙烯不对称环丙烷化反应中获得了很好的应用。虽然对映选择性不是很高，但显示了该配体在不对称催化中的潜在应用价值。



1.4 立题思路

迄今为止，已开发了上千种配体，但能成功应用于工业化生产手性化合物的例子却寥寥无几，同时开发的手性配体在底物的适用性，对映选择性，反应活性等方面还存在较多的局限性。另一方面，包括美国，欧洲，日本等发达国家已将不对称催化技术应用于工业化生产中。但在我国手性化合物的制备主要依赖于传统的手性源合成和对映异构体拆分等方法，利用手性催化剂的不对称催化反应还没有应用于工业化生产上。所以设计开发新型高效手性配体、确立具有知识产权的源泉技术、研究其金属配合物在不对称催化反应中的反应活性和对映选择性具有重要的学术和现实意义。

鉴于此，本博士学位文提出一些新的轴手性催化剂的设计概念，根据这些概念设计合成新颖结构的配体，并将之用于金属催化的不对称催化反应中。本文主要做了以下三个方面的工作：

1、提出了由联苯 5, 5' 位的桥链控制联苯轴手性的新型设计概念，设计并合成了 5, 5' 位烷二氧基联苯双噁唑啉配体，并将之应用于不对称催化反应中。

2、提出了由金属配位诱导得到轴手性催化剂的新型设计概念，设计并合成了 2, 2', 6, 6'-联苯四噁唑啉，在金属配位诱导下得到双核和单核轴手性催化剂，并将之应用于不对称催化反应中。

3、针对轴手性双噁唑啉配体在 Wacker-type 环化反应中应用的局限性，设计并合成了一系列具有不同立体空间位阻和联苯上不同电子属性的轴不安定联苯双噁唑

啉配体，并将之应用于 Wacker-type 环化反应中。

参考文献:

1. R. A. Vello, G. J. Koomen. Synthesis of enantiomerically pure (S)-(-)-propranolol from sorbitol. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 2401-2406.
2. J. W. Goodby. Optical activity and ferroelectricity in liquid crystals. *Science* **1986**, *231*, 350-353.
3. A. M. Rouhi, Chiral business. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45-55.
4. J. Seyden-Penne. Chiral auxiliaries and ligands in asymmetric synthesis. John Wiley & Sons. New York, **1995**.
5. (a) W. E. L. Eliel, S. H. Wilen, N. Mander. Ed. Stereochemistry of organic compounds. John Wiley & Sons. New York. **1994**; (b) J. D. Morrison. Asymmetric synthesis. academic Press. New York. **1985**.
6. I. Ojima. Catalytic asymmetric synthesis. Ed. New York, 1993. R. Noyori. *Science* **1990**, *248*, 1194-1197.
7. R. Noyori, H. Takaya. "Binaphthyls-the beauty and chiral uses". *Chemica Scripta* **1985**, *25*, 83-89.
8. H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori. Asymmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate. *Tetrahedron Lett* **1966**, *7*, 5239-5244.
9. W. S. Knowies. Asymmetric hydrogenation. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.
10. R. Noyori. Chiral metal complexes as discriminating molecular catalysts. *Science* **1990**, *248*, 1194-1199.
11. A. S. C. Chan. A novel synthesis of 2-aryllactic acids via electrocarboxylation of methyl aryl ketones. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 742-744.
12. (a) R. Noyori, H. Takaya. BINAP: an efficient chiral element for asymmetric catalysis. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350; (b) K. Mashima. Y. Matsumura, K. Kusano, H. Kumobayashi, N. Sayo, Y. Hori, T. Ishizaki, S. Akutagawa, H. Takaya. Highly stereoselective asymmetric hydrogenation of 2-benzamidomethyl-3-oxobutanoate catalysed by cationic binap-ruthenium(II) complexes. *Chem.*

- Commun.* **1991**, 609-610; (c) R. Noyori. Asymmetric catalysis in organic synthesis. *Chem. Tech.* **1992**, *22*, 360-367.
13. 钱延龙, 陈新滋. 金属有机化学与催化[M]. 北京: 化学工业出版社, **1997**.
14. (a) T. Katsuki, K. B. Sharpless. The first practical method for asymmetric epoxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976; (b) Y. Gao, K. B. Sharpless. Catalytic asymmetric epoxidation and kinetic resolution: modified procedures including in situ derivatization. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.
15. J. M. Klunder, T. Onami, K. B. Sharpless. Arenesulfonate derivatives of homochiral glycidol: versatile chiral building blocks for organic synthesis. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1295-1304.
16. E. N. Jacobson, I. Marko, W. S. Mungall, G. Schreider, K. B. Sharpless. Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970.
17. Z. M. Wang, C. K. Hartmuth, K. B. Sharpless. Large-scale and highly enantioselective synthesis of the taxol C-13 side chain through asymmetric dihydroxylation. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5104-5105.
18. P. Braunstein, F. Naud, Hemilability of hybrid ligands and the coordination chemistry of oxazoline-based systems. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 680-699.
19. (a) M. Reuman, A. I. Meyers, The synthetic utility of oxazolines in aromatic substitution. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 837-860; (b) T. G. Gant, A. I. Meyers, The chemistry of 2-oxazolines. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297-2360.
20. (a) A. K. Ghosh, P. Mathivanan, J. Cappiello, C_2 -Symmetric chiral bis(oxazoline)-metal complexes in catalytic asymmetric synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1-45; (b) M. Gómez, G. Muller, M. Rocamora, Coordination chemistry of oxazoline ligands. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *193-195*, 769-835; (c) C. Jönsson, K. Hallman, H. Andersson, G. Stemme, M. Malkoch, E. Malmström, A. Hult, C. Moberg, Immobilized oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis - a review. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1857-1861; (d) D. Rechavi, M. Lemaire, Enantioselective catalysis using heterogeneous bis(oxazoline) ligands: which factors influence the enantioselectivity. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467-3494; (e) G. Desimoni, G. Faita, P. Quadrelli, Pyridine-2,6-bis(oxazolines), helpful ligands for asymmetric catalysts. *Chem. Rev.* **2003**, *103*,

- 3119-3154; (f) H. A. McManus, P. J. Guiry, Recent developments in the application of oxazoline-containing ligands in asymmetric catalysis. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151-4202.
21. H. Brunner, U. Obermann, P. Wimmer, Enantioselective phenylation of *cis*-1, 2-cyclohexanediol and meso-2,3-butanediol. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *316*, C1- C3.
22. (a) P. V. Matt, A. Pfaltz, Chiral phosphinoaryldihydrooxazoles as ligands in asymmetric catalysis: Pd-catalyzed allylic substitution. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 566-568; (b) J. Sprinz, G. Helmchen, Phosphinoaryl- and phosphinoalkyloxazolines as new chiral ligands for enantioselective catalysis: very high enantioselectivity in palladium catalyzed allylic substitutions. *Tetrahedron Lett* **1993**, *34*, 1769-1772; (c) G. J. Dawson, C. G. Frost, J. M. J. Williams, S. J. Coote, Asymmetric palladium catalysed allylic substitution using phosphorus containing oxazoline ligands. *Tetrahedron Lett* **1993**, *34*, 3149-3150.
23. G. Helmchen, A. Pfaltz, Phosphinooxazolines—a new class of versatile, modular P,N-ligands for asymmetric catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336-345.
24. J. K. Whitesell, C_2 symmetry and asymmetric induction. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590.
25. A. Pfaltz, Chiral semicorrins and related nitrogen heterocycles as ligands in asymmetric catalysis. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 339-345.
26. H. Nishiyama, H. Sakaguchi, T. Nakamura, M. Horihata, M. Kondo, K. Itoh, Chiral and C_2 -symmetrical bis(oxazolinylypyridine)rhodium(III) complexes: effective catalysts for asymmetric hydrosilylation of ketones. *Organometallics* **1989**, *8*, 846-848.
27. (a) G. Helmchen, A. Krotz, K. T. Ganz, D. Hansen, C_2 -Symmetric bioxazolines and bithiazolines as new chiral ligands for metal ion catalyzed asymmetric syntheses: asymmetric hydrosilylation. *Synlett*, **1991**, *4*, 257-259; (b) D. Muller, G. Umbricht, B. Weber, A. Pfaltz, C_2 -Symmetric 4,4',5,5'-Tetrahydrobi(oxazoles) and 4,4',5,5'-Tetrahydro-2,2'-methylenebis [oxazoles] as Chiral Ligands for Enantioselective Catalysis Preliminary Communication. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232-240.
28. (a) W. Tang, X. Zhang, New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070; (b) K. M. Pietrusiewicz, M. Zablocka, Preparation of scalemic P-chiral phosphines and their derivatives. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1375-1411; (c) A. Marinetti, D. Carmichael,

- Synthesis and properties of phosphetanes. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 201-230.
29. T. G. Gant, M. C. Noe, E. J. Corey, The first enantioselective synthesis of the chemotactic factor sirenin by an intramolecular [2 + 1] cyclization using a new chiral catalyst. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745-8748.
30. M. B. Andrus, D. Asgari, J. A. Sclafani, Efficient synthesis of 1,1'-binaphthyl and 2,2'-bi-*o*-tolyl-2,2'-bis(oxazoline)s and preliminary use for the catalytic asymmetric allylic oxidation of cyclohexene. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9365-9368.
31. A. J. Rippert, New axially chiral bis(dihydrooxazoles) as ligands in stereoselective transition-metal catalysis. *Helv. Chim. Acta.* **1998**, *81*, 676-687.
32. (a) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Novel axial chiral catalyst, derived from biphenyl ligand bearing only two *ortho*-substituents. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2681-2684; (b) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Novel chiral bisoxazoline ligands with a biphenyl backbone: preparation, complexation, and application in asymmetric catalytic reactions. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326-3333.
33. Y. Uozumi, H. Kyota, E. Kishi, K. Kitayama, T. Hayashi, Homochiral 2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyls as ligands for copper(I)-catalyzed asymmetric cyclopropanation. *Tetrahedron:Asymmetry* **1996**, *7*, 1603-1606.
34. (a) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, Catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063-5064; (b) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, Cationic Palladium/boxax complexes for catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071-5075.
35. Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, Design and preparation of 3,3'-disubstituted 2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyls (boxax): new chiral bis(oxazoline) ligands for catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620-1625.
36. H. Hocke, Y. Uozumi, A simple synthetic approach to homochiral 6- and 6'-substituted 1,1'-binaphthyl derivatives. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 619-630.
37. W. Zhang, H. Yoshinaga, Y. Imai, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Oxazolinylferrocene ligands for the addition of diethylzinc to benzaldehyde: effects of the symmetry and the substituent on the

- oxazoline ring of the ligands on asymmetric catalysis. *Synlett*, **2000**, *10*, 1512-1514.
38. K. Hidehiko, I. Junji, N. Aiichiro, O. Tetsuo, F. Isao, Enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes catalyzed by 3,3'-bis(2-oxazolyl)-1,1'-bi-2-naphthol (BINOL-Box) ligands derived from 1,1'-bi-2-naphthol. *Appl. Organomet. Chem.*, **2000**, *14*, 709-714.
39. Y. Z. Zhu, Z. P. Li, J. A. Ma, F. Y. Tang, L. Kang, Q. L. Zhou, A. S. C. Chan, Synthesis of chiral bis(oxazoliny)l)bipyridine ligands and related helical metal complexes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 161-165.

第二章 5,5'位连接的 1,1'-联苯类轴手性配体的开发及应用

具有转动受阻异构现象的手性联芳基类化合物在不对称催化反应中是一类非常重要的手性配体。近 30 年来,设计并合成具有优秀不对称催化性能的配体一直是极具挑战性的课题之一。

自 1980 年 Noyori 成功合成了 BINAP¹ 并在不对称氢化中获得了成功,此后以 BINAP 衍生物为主的联萘类配体研究的较多 (Figure 2-1)。相比于刚性较强的联萘类配体,联苯类配体也具有优异的不对称催化诱导性能,而且比联萘类配体更易于修饰,可引入位阻较大或具有电子效应的基团。自 1983 年 Schmidt 等陆续合成了一些联苯类配体以来,已经有许多不同取代基结构的联苯类配体 **39** 被应用于多种不对称催化反应的研究²。

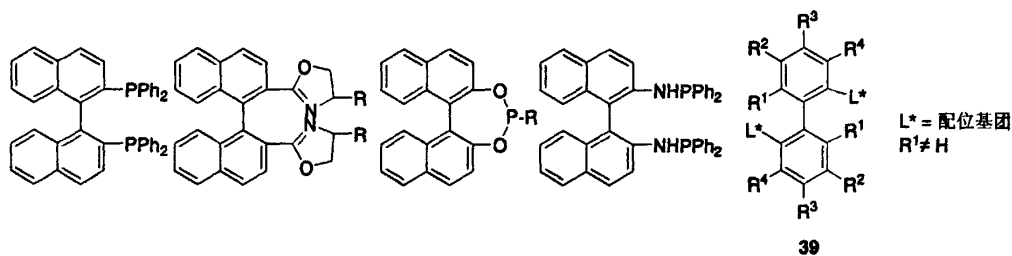


Figure 2-1 轴手性配体

Figure 2-1 Axial ligands

2.1 新型轴手性配体的设计

自 Noyori 发明 BINAP 以来,轴手性配体以其优异的性能而受到科学家们广泛地关注,并在此领域取得了许多杰出的成果³。但是,仔细分析所有联苯配体[(aR)-**40**和(aS)-**40**],我们不难发现:迄今为止所有的轴手性类配体都是通过连接轴邻位取代基之间的空间位阻来限制轴的转动性,从而实现安定的轴手性,即 6,6' 位取代基控制轴手性⁴。这种轴手性配体与金属离子配位后形成的两个芳环平面之间二面角 θ (**41**,

Figure 2-2), 它的大小直接与连接轴邻位6, 6' 位的取代基的大小有关。

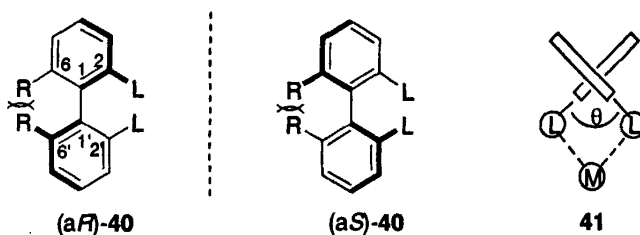


Figure 2-1

时至今日, 对轴手性配体的设计开发积累了一些成功的经验, 主要是考虑电子因素和空间因素。对于联芳基为骨架的 C_2 轴双齿磷配体, 迄今为止对两个芳环间二面角大小对于反应的立体选择性的影响进行了深入细致的研究 (Figure 2-3)。

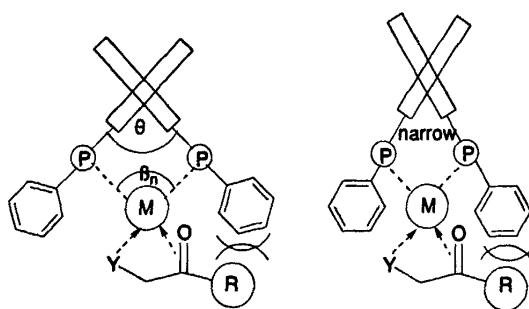
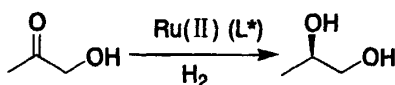


Figure 2-3

Saito⁵以羟基丙酮的不对称氢化为例 (表 2-1), 研究配体二面角对于对映选择性的影响, 得出结论为二面角越小, 对映选择性越高。显而易见的是, Saito 的结论不是非常可靠: 因为用来做对照的 BINAP、BIPHEMP、MeO-BIPHEP、SEGPhos 虽然都可以归于 C_2 轴的手性双磷配体, 但是它们的电子与空间因素有不可忽略的差异, 而电子与空间因素对立体选择性都有很重要的影响, 它们与二面角共同诱导出产物的手性, 导致最后的实验结果很难归因于某一因素, 所谓的“二面角越小, 对映选择性越高”的结论, 显然是有其局限性的。

表 2-1 金属配合物二面角对立体选择性的影响
Table 2-1 Influence of Dihedral Angle in Enantioselectivity

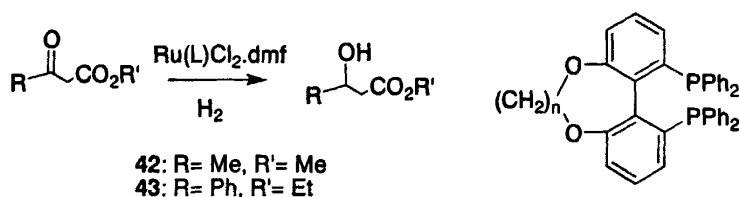


ligand	BINAP	BIPHEMP	MeO-BIPHEP	SEGPPOS
T	73.49	72.07	68.56	64.99
ee (%)	89.0	92.5	96.0	98.5

注：用 CACHE MM2 计算得到 Ru 络合物中配体的二面角 θ

2000年,张绪穆教授小组合成了具有不同二面角的 TunePhos 系列配体⁶(表 2-2),并应用于 β -酮酸酯的不对称催化氢化反应。张的最成功之处在于建立了一个合适的模板: TunePhos 系列配体仅仅二面角有差异,电子与空间因素几乎完全相同,因而研究结果更为准确。研究证明:具有不同二面角的配体对反应的对映选择性有一定影响,没有一个配体能够对所有底物在同等条件下取得最优的结果。温度、压力、溶剂等条件完全相同的情况下,底物或配体结构的微小改变都会引起立体选择性的较大改变,且其中无明显规律可循。所以只能得出结论:手性配体二面角与底物匹配时才能获得最高的对映选择性而不是简单的二面角越小对映选择性越高。这一实验事实还告诉我们,虽然很难预测配体二面角与底物在何种情况下才能匹配,但二面角的大小对对映选择性有影响,这是一个不争的事实。

表 2-2 C_n -Tunephos 配体二面角对催化氢化对映选择性的影响
Table 2-2 Influence of Dihedral Angle of C_n -Tunephos in Enantioselectivity



膦配体	n = 1	n = 2	n = 3	n = 4	n = 5	n = 6	MeO-BIPHEP	BINAP
二面角	60	74	77	88	94	106	87	87
Ee (%) 42	90.9	90.8	97.7	99.1	97.1	96.5	97.9	98.4
Ee (%) 43	76.8	71.4	72.0	82.3	78.5	60.5	74.8	78.4

注: 其中二面角为 CACHE MM2 计算得到游离配体自身的二面角

如前所述,二面角的大小是影响不对称催化效果的重要因素之一。因此在保持

轴手性的前提下二面角 θ 的大小是轴手性配体设计的关键。从理论上讲,联苯的 6,6' 位取代基为氢原子时,二面角 θ 具有最大的变化范围,即 θ 可以变得最小或最大。但为了保持分子的轴手性,联苯类化合物的连接轴的四个邻位氢原子中至少应有三个被取代⁴。

能否在 6,6' 位为氢原子的情况下,在联苯上其他位置引入基团实现控制轴手性的目的? 如果成功,将能开辟轴手性配体设计的全新领域,具有重大的科研及现实意义。基于这种想法,我们试图在 5,5' 位引入取代基来控制联苯配体的轴手性,希望通过在 5,5' 位连接一定长度的碳链来限制轴的自由转动[(aR)-44 和 (aS)-44, Figure 2-4], 以实现此类联苯配体的轴手性。也就是说,通过碳链的牵扯及碳链中各原子在空间的位阻作用,这样就可以达到与 6,6' 位取代基相似的位阻控制作用。

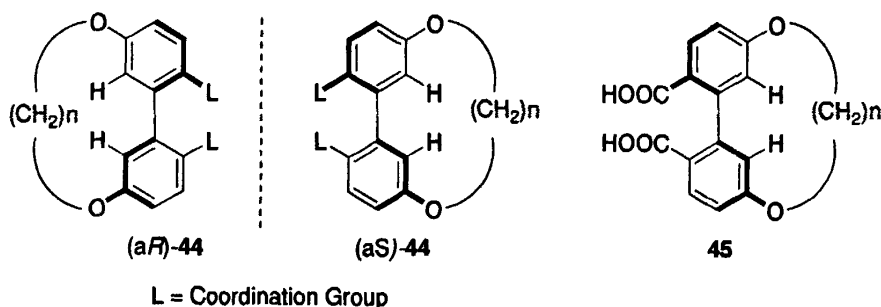
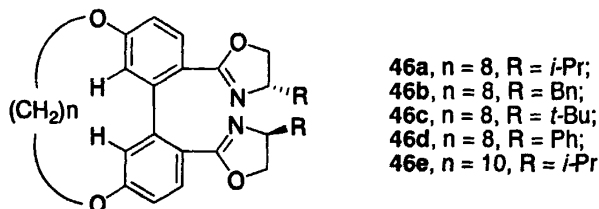


Figure 2-4

通过文献检索,我们发现确实曾有人做过这方面的探索和尝试⁷。1941年,Roger 和 Nathan 详细研究了 5,5' 位具有一定长度碳链的联苯二酸 45 的转动受阻情况。研究发现:通过控制 5,5' 位碳链的长度,确实能使此类结构具有转动能垒,可以起到控制转动受阻的效果。虽然化合物 45 在 6,6' 位为氢原子,但用适当长度的碳链将 5,5' 位连接起来仍能保持联苯的轴手性。但至今为止还没有将这种轴手性的概念应用于轴手性配体的开发中。如果将该二酸的两个羧基替换为空间位阻大的配位基团,可更有利于抑制轴手性的消旋,而且 6,6' 位的氢原子已达到理论上的最小,可将二面角 θ 缩小到理论上的最小或最大。另外,通过控制 5,5' 位碳链的长度,也可实现控制两个苯环形成的二面角 θ 的大小。可见,此类轴手性配体的开发,将是轴手性配体设计概念的一个突破,合成这种轴手性配体,研究其与金属离子形成的配合物,

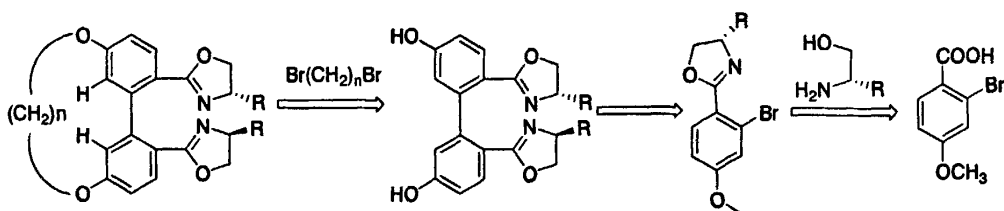
并用于不对称催化反应，具有重要的学术及现实意义。

鉴于噁唑啉所形成的金属配合物具有极高的稳定性和催化活性，可抵抗各种亲核试剂如醚、水、醇、酸和胺的进攻，可敞置于空气中数月都不失其催化活性并在很多不对称反应中获得很好的应用。基于轴手性配体设计的新型理念，因此我们设计了 5,5' 位连接的 1,1'-联苯双噁唑啉配体 **46**。



2.2 新型轴手性配体的合成

通过对所设计配体**46**的结构进行逆合成分析 (Scheme 2-1)，可以看出配体合成中主要有以下三个关键步骤：（一）碳链的导入，即可通过威廉逊合成法 (Williamson Synthesis) 得到芳醚化合物；（二）联苯的形成，即可通过乌尔曼偶联反应 (Ullman Reaction) 得到；（三）噁唑啉环的合成，即可通过天然氨基酸衍生物合成而得。通过以上分析，我们主要设计了以下二条路线，并进行了尝试合成。

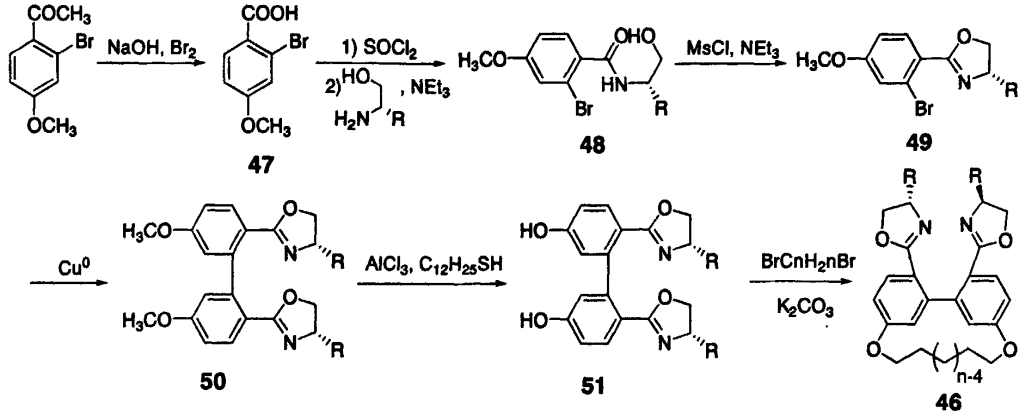


Scheme 2-1 配体 **46** 的逆合成分析

Scheme 2-1 Retrosynthetic analysis of ligands **46**

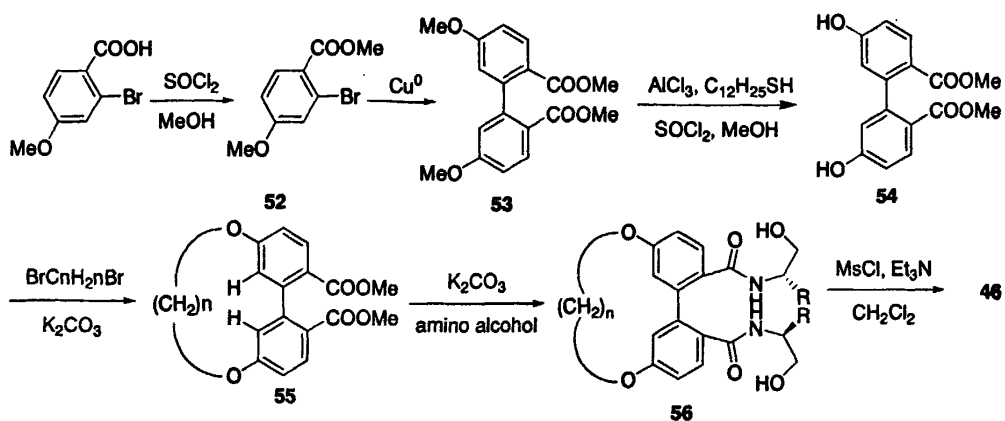
首先我们提出了合成路线一 (Scheme 2-2)。2-溴-4-甲氧基苯甲酮在次溴酸钠存在下，以95%的产率转化为2-溴-4-甲氧基苯甲酸**47**。在DMF催化下酸与二氯亚砷反应得到酰氯，再在三乙胺的存在下与手性氨基醇反应得到酰胺类化合物**48**，在三乙胺存在下与甲基磺酰氯反应得到噁唑啉化合物**49**。化合物**49**在活化铜粉作用下得

到偶联产物**50**。用十二硫醇和三氯化铝配位得到的试剂进行对**50**脱甲基得到酚类衍生物**51**，再与烷基二溴进行威廉逊反应得到目标产物**46**。

Scheme 2-2 配体**46**的合成Scheme 2-2 Synthesis of ligands **46**

考虑到手性氨基醇价格较为昂贵，而且酚类衍生物**51**溶解性较差，故我们也尝试把噁唑啉环的形成放在最后一步，其合成路线如Scheme 2-3所示。在甲醇溶液中二氯亚砷存在下，化合物**47**以91%的产率转化为2-溴-4-甲氧基苯甲酸甲酯**52**。化合物**52**利用铜粉偶联得到5,5'-二甲氧基-1,1'-联苯-2,2'-二甲酸甲酯**53** (61%)。在二氯甲烷中乙硫醇存在下，化合物**53**与三氯化铝作用得到去脱甲基产物，其中脱去酯基的产物，故将该脱甲基混合物在二氯亚砷作用下与甲醇反应得到5,5'-二羟基-1,1'-联苯-2,2'-二甲酸甲酯 (**54**) (81%)。化合物**54**与二卤代烷烃反应可制得5,5'-相联的5,5'-烷二氧基-1,1'-联苯-2,2'-二甲酸甲酯**55**。**55**与各种手性氨基醇在碳酸钾存在下反应可得到酰胺类化合物**56**。在二氯甲烷溶液中三乙胺和甲基磺酰氯存在下，酰胺类非对映异构体化合物**56**可转化为化合物**46**。

配体**46a**的轴绝对构型有圆二色谱的主科顿效应 (*CE*) 决定。配体**46a**的一种非对映异构体在328.6和271.4 nm处显示了较强的负峰 (Figure 2-5)，参照文献报道的轴手性联苯双噁唑啉衍生物的CD光谱⁸，确定这是轴构型为*S*的特征峰。其他的几种配体的轴绝对构型通过与**46a**的核磁谱图对比得出。



Scheme 2-3 配体46的合成
Scheme 2-3 Synthesis of ligands 46

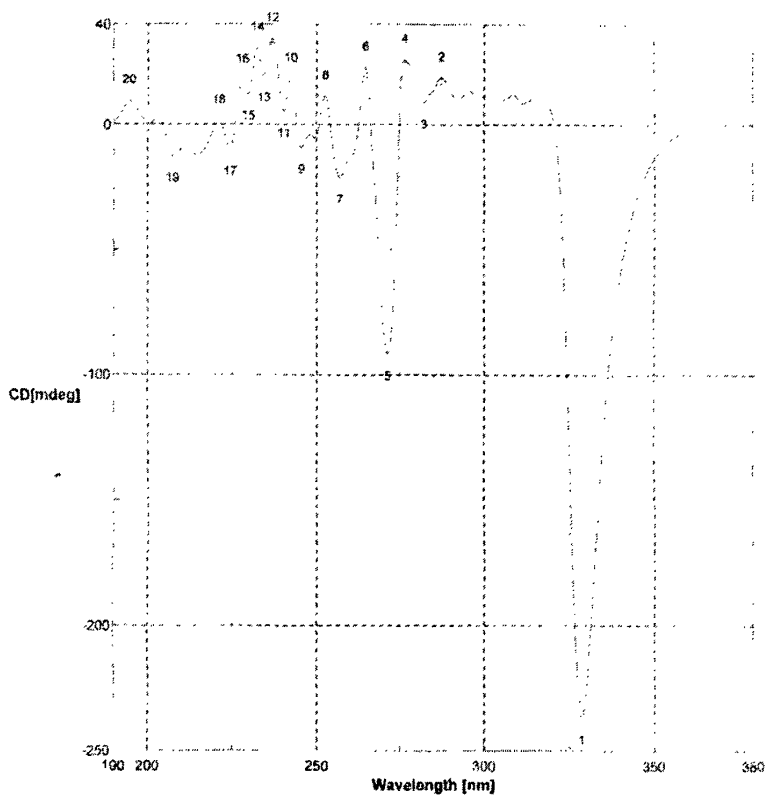


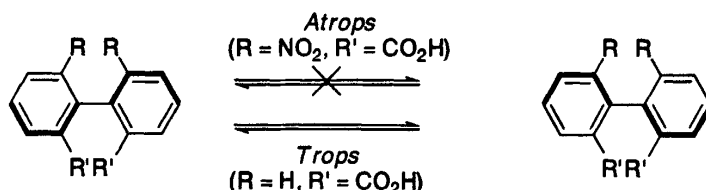
Figure 2-5 (*S,aS,S*)-46a 的 CD 光谱
Figure 2-5 CD spectrum of (*S,aS,S*)-46a

2.3 配体的消旋研究

如果一类分子沿着其中的一根轴不可自由旋转,则人们称它为轴安定 (*Atropos*) 的分子,即具有安定的轴手性;而如果它能自由旋转,则人们称它为轴不安定 (*tropos*) 的分子,即具有不安定的轴手性。

Kuhn⁹首先提出了轴消旋 (*Atropisomerism*) 的概念,它的含义是异构体是由于绕着一根轴旋转受阻所产生的。这个概念的提出要比构型 (*Conformation*)¹⁰的概念和乙烷的旋转障碍¹¹的发现早好多年。

早在1920年代人们就获得了拆分后的轴对映异构体2,2'-二硝基-6,6'-联苯二酸 (Scheme 2-4)¹²。从图中可以看出,如果R与R'之间的立体空间位阻足够大,联苯绕着联苯轴的旋转将受到阻碍 (如图中的R = NO₂, R' = CO₂H), 它们在室温下就能以两种轴对映异构体的形式稳定存在;而如果R不能产生足够大的空间位阻 (如图中的R = H, R' = CO₂H), 则绕着联苯轴的旋转只受到很小的阻碍,这两种对映异构体之间可通过旋转而不能分离得到。



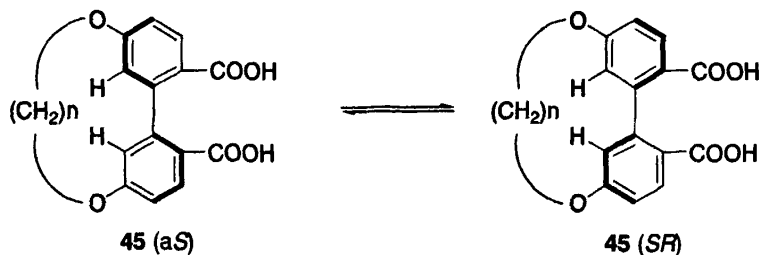
Scheme 2-4 联苯化合物的消旋

Scheme 2-4 Racemation of biphenyls

Oki¹³讨论了轴安定与轴不安定的界限,并认为联苯化合物的半衰期超过 16.7 分钟 (1000 秒) 即为轴安定化合物。为了在室温下分离得到,则室温下这个自由活化能则必须大于 93.3 千焦/摩尔。

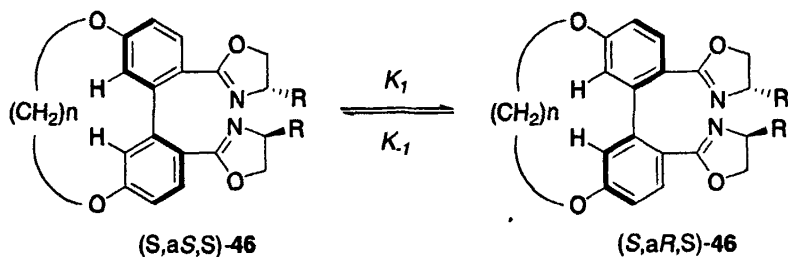
早期文献报道⁷的6,6'位无取代基,2,2'位为羧基取代联苯二酸用适当长度的碳链将5,5'位连接起来,虽然能保持一定的轴手性,但在室温下容易消旋 (Scheme 2-5)。在23 °C时,1,8-辛二烷氧基苯二甲酸的半衰期为1955分钟,1,10-癸二烷氧基苯二甲酸为1491分钟;在43 °C时,1,8-辛二烷氧基苯二甲酸的半衰期为170分钟,1,10-

癸二烷氧基苯二甲酸为120分钟。当它们在碱性溶液中时,则消旋更容易发生,在34.5 °C时,1,8-辛二烷氧基苯二甲酸的半衰期为19.1分钟,1,10-癸二烷氧基苯二甲酸为22分钟。



Scheme 2-5 联苯二酸45的消旋

Scheme 2-5 Racemization of diphenic acids having many-membered bridges across the 5,5'-positions

表 2-3. 配体 46 在 DMSO- d_6 中的消旋研究^aTable 2-3 Racemization research for atropisomeric bisoxazolines 46 in DMSO- d_6 

Entry	Ligand	t , h	T , °C	K_1 , h ⁻¹	K_{-1} , h ⁻¹	K_C	$t_{1/2}$, h ⁻¹
1	(<i>S,aS,S</i>)-46e	24	25	-	-	-	-
2	(<i>S,aS,S</i>)-46e	24	60	-	-	-	-
3	(<i>S,aS,S</i>)-46e	18	80	0.01381	0.01524	0.9061	23.86
4	(<i>S,aS,S</i>)-46e	5	100	0.04858	0.09436	0.5148	4.85
5	(<i>S,aS,S</i>)-46a	5	100	0.01813	0.01976	0.9175	18.29
6	(<i>S,aS,S</i>)-46c	24	100	0.006033	0.008091	0.7456	49.07

^a 通过 ¹H NMR 分析测定。

为了证明所设计轴手性配体的轴手性稳定性,我们对双噁唑啉配体 46 进行了轴消旋研究。首先将(*S,aR,S*)-46a 和(*S,aS,S*)-46a、(*S,aR,S*)-46e 和(*S,aS,S*)-46e 分别溶于

各种氘代试剂（氯仿、丙酮、甲醇和二甲亚砜）中，在室温下搅拌 48 小时，然后通过一维核磁氢谱检测发现两对非对映异构体之间没有互相转变（表 2-3）。然后将它们在不同温度下进行消旋研究，发现当温度升至 60 °C 时，仍能够保持轴的稳定性。然而当温度升至 100 °C 时，它们之间开始互相转变。从表 2-3 数据可以发现配位基团噁唑啉上的取代基的大小和碳链的长度对配体 46 的轴手性的稳定性有很大的影响。对取代基为异丙基的配体而言，它的消旋能量为 129.9 KJ mol⁻¹，半衰期为 18.29 小时，而当取代基为叔丁基时，它的半衰期延长到 49.07 小时。对具有同样的取代基异丙基的配体而言，碳链长度变长，它的半衰期又迅速减少至 4.85 小时，消旋能量为 126.8 KJ mol⁻¹。通过上述的研究发现：具有较大位阻的基团和具有合适的碳链长度能够得到轴手性更加稳定的化合物。这跟我们事先假设的结论一致。

2.4 钼盐催化的分子内 Wacker-type 环化反应

自然界存在的含 2-异丙烯基-2,3-二氢苯并呋喃骨架化合物是一类已被证实具有生理活性的化合物（Figure 2-6）¹⁴。例如 4-hydroxytrematone 具有显著的抑制植物生长的效果，它对抑制双子叶植物种子（如 *P. ixocarpa* 和 *T. pretense*）生长有效，而且对这些植物的根生长也具有相同的抑制效果¹⁵；Deoxy-psorospermin 是从热带非洲植物 *Psorospermum febrifugum* 中提取而来，它在患有白血病的 P388 老鼠身上呈现了具有细胞毒素作用，并在体内有一定的抗肿瘤活性¹⁶。

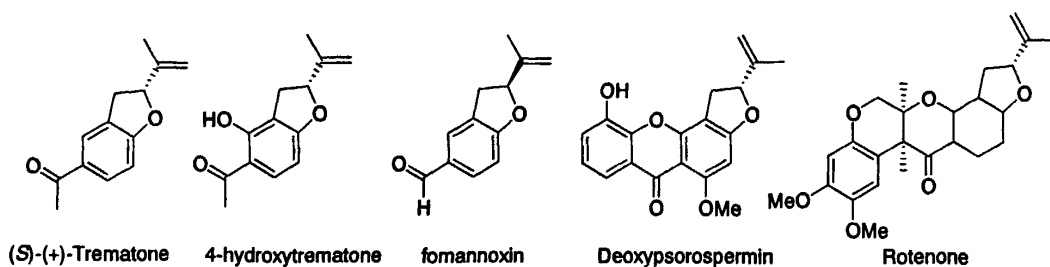
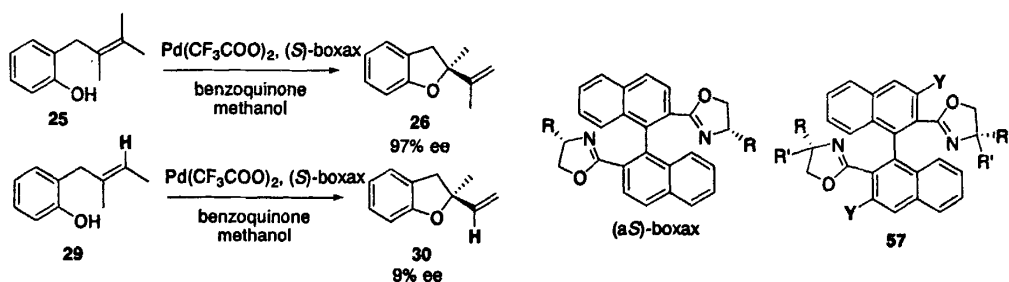


Figure 2-6 一些手性 2,3-二氢苯并呋喃骨架化合物

Figure 2-6 Some nature products contained chiral 2,3-dihydrobenzofuran backbone

钼盐催化的 Wacker-Type 环化反应已被证实是使烯烃官能化的最有效的方法之

一，是合成杂环（如含二氢苯并呋喃骨架、吡喃类化合物）方法之一，是具有原子经济性的一个反应¹⁷。最早研究不对称Wacker-Type反应是Hosokawa 和Murahashi。他们在醋酸铜的存在下，使用手性*p*-烷基钯化合物作为催化剂实现了对邻烯丙基苯酚的分子内环化反应，仅获得了29% ee¹⁸。1997年Uozumi等采用轴手性萘基双噁唑啉配体[(*aS*)-boxax]，在催化该反应上获得了突破性的进展¹⁹。其中底物结构对对映选择性有着重要的影响。目前在以噁唑啉配体催化体系下，四取代烯烃底物获得了很好的对映选择性，然而在催化三取代烯烃底物时却获得了很差的对映选择性。为此Uozumi小组开发了配体57²⁰，在(*aS*)-boxax的3, 3'位增加了位阻基团，使得噁唑啉环与萘环之间的扭曲增加，相应跟金属钯盐配位后的二面角变小。他们使用该配体催化三取代烯烃底物获得了较好的对映选择性（最高达到96% ee），但同样配体57对底物的适用范围相当有限。在用该配体催化四取代烯烃底物时只获得了4% ee。因此解决Wacker-Type环化反应中的底物适用问题，开发高效的轴手性噁唑啉配体研究具有重要的学术价值和应用意义。

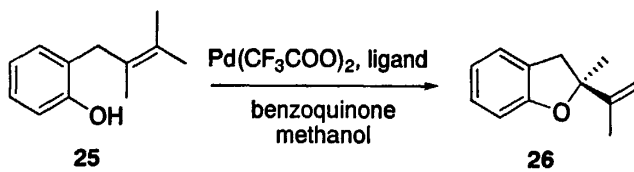


Scheme 2-12

为了筛选出催化效果比较好的配体，我们以 2-(2,3-二甲基-丁烯基)苯酚 **25** 作为模型底物进行分子内 Wacker-Type 环化反应。该反应以 10% 摩尔的钯盐作为催化剂，以对苯醌作为氧化剂，60 °C 下在甲醇溶液中进行。催化反应结果如表 2-4 所示。我们首先考察了轴手性对反应的影响，研究发现轴手性为 *R* 型的配体具有很好的催化效果，获得了 83% 的 ee，然而 *S* 型的几乎没有产生不对称催化效果。同时考察噁唑啉上不同取代基对催化反应的影响，研究发现取代基具有较大的影响，其不对称催化效果随苄基、异丙基、苯基依次增加。考虑到碳链长度对轴的消旋有较大影响，

同时也控制着联苯的二面角，因此碳链的长短对催化效果也会有一定的影响，实验结果显示碳链长度为 8 个亚甲基时比 10 个亚甲基具有较好的不对称催化效果。同时我们考察了不同温度对催化反应的影响，做了 35 °C 下反应 3 天的催化反应，研究发现其 ee 值比 60 °C 提高了两个百分点 (87% ee)，但收率降低了很多 (45% yield)。

表 2-4. 钯(II)-催化的不对称 Wacker-type 环化反应^a
Table 2-4 Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization^a



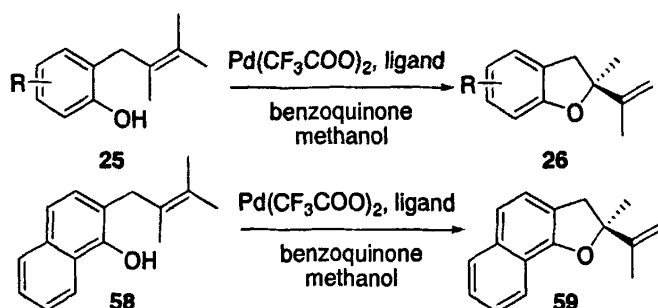
编号	配体	收率 (%) ^b	Ee (%) ^c
1	(S,aS,S)-46a	8	6
2	(S,aR,S)-46a	87	83
3 ^d	(S,aR,S)-46a	39	84
4	(S,aR,S)-46b	85	75
5	(S,aR,S)-46d	82	85
6 ^d	(S,aR,S)-46d	45	87
7	(S,aR,S)-46e	86	79

^a 反应是在 10% 摩尔的钯盐催化基 (配体过量一倍), 4 摩尔的对苯醌的存在下, 在 60 °C 下反应 24 小时进行的不对称反应; ^b 通过柱层析分离得到的产率; ^c 不对称催化效果是由气相色谱或液相色谱测得; ^d 该反应是在 35 °C 下反应 3 天。

通过对上述条件的考察, 我们得出了催化反应的较优条件: 碳链长度为 8 个亚甲基、噁唑啉上取代基为苯基、反应温度为 60 °C、反应 24 小时。因此我们以这样的反应条件做了苯环上具有不同取代基的邻烯丙基苯酚的分子内环化反应 (表 2-5)。对于苯环上分别在 4 位、5 位和 6 位甲基取代的底物 25b-25d 比较发现, 6 位甲基对反应的环化具有最大的位阻, 产生了最好的不对称催化效果, 但同时催化转化率很低。对苯上 4 位上的不同取代基 (氟、苯基、甲基、甲氧基) 的比较发现, 不同的电子属性对催化反应没有明显的影响。环化反应 1-萘酚衍生物 58 得到了 93% ee 的

相应的环化产物 **59**。通过对 Wacker-Type 环化反应催化的研究, 发现我们提出的新型配体具有较好的不对称催化效果。

表 2-5. 钯(II)-催化的不对称 Wacker-type 环化反应^a
Table 2-5 Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization^a

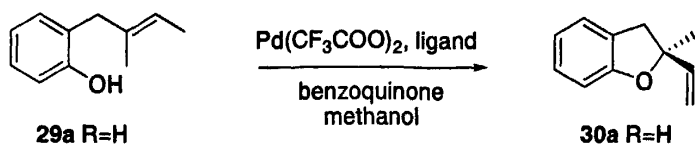


编号	配体	底物	R	收率 (%) ^b	Ee (%) ^c
1	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	25b	4-Me	74	88
2	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	25c	5-Me	81	89
3	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	25d	6-Me	41	91
4	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	25e	4-OMe	73	86
5	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	25f	6-OMe	55	85
6	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	25g	4-F	80	86
7	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	25h	4-Ph	62	87
8	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46d	58	-	53	93

^a 反应是在 10% 摩尔的钯盐催化基 (配体过量一倍), 4 摩尔的对苯醌的存在下, 在 60°C 下反应 24 小时进行的不对称反应; ^b 通过柱层析分离得到的产率; ^c 不对称催化效果是由气相色谱或液相色谱测得。

为了考察配体对三取代烯烃底物的适用性, 研究了配体 **46** 在三取代烯烃 **29a** 中的应用, 结果如表 2-6 所示。从表中可以看出, 配体轴手性为 *R* 的催化活性和对映选择性均明显好于轴手性为 *S* 的配体, 得到了与催化四取代烯烃底物时一样的结论。同样通过对不同碳链长度的 **46a** 和 **46e** 的比较可以看出, 碳链长度为 8 的催化效果获得较好的不对称催化效果, 但也只能达到 27% ee, 显然该对映选择性明显差于 **46a** 在催化四取代烯烃时对映选择性 (83% ee)。因此可以看出, 配体 **46** 在不同取代烯烃底物的适用性仍然很差, 未能获得理想的结果。

表 2-6. 钯(II)-催化三取代烯烃 **29a** 的不对称 Wacker-type 环化反应^a
 Table 2-6 Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization of **29a**^a



编号	配体	收率 (%) ^b	E _c (%) ^c
1	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46a	94	27
2	(<i>S</i> , <i>aS</i> , <i>S</i>)- 46a	12	2
3	(<i>S</i> , <i>aR</i> , <i>S</i>)- 46e	91	23
4	(<i>S</i> , <i>aS</i> , <i>S</i>)- 46e	10	10

^a 反应是在 10% 摩尔的钯盐催化基 (配体过量一倍), 4 摩尔的对苯醌的存在下, 在 60 °C 下反应 24 小时进行的不对称反应; ^b 通过柱层析分离得到的产率; ^c 不对称催化效果是由液相色谱 (OD-H) 测得。

参考文献

- (a) A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis(triaryl)phosphine, and its use in the rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -(acylamino)acrylic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934; (b) For review, see: R. Noyori, Asymmetric catalysis: science and opportunities. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
- (a) H. Jendralla, C. H. Li, E. Paulaus, Efficient synthesis of (*R*)- and (*S*)-(6,6'-difluorobiphenyl-2,2'-diyl) bis(diphenylphosphine); electron-poor biphenyl-type ligands for transition metal catalysts. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1297-1320; (b) M. Murata, T. Morimoto, K. Synthesis of atropisomeric biphenylbisphosphine, 6,2'-bis(diphenylphosphino)-3-methoxy-2, 4-dimethyl-4',6'-bis(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl (FUPMOP) and its use in ruthenium(II) -catalyzed asymmetric hydrogenation of a 3-oxo ester. Achiwa. *Synlett* **1991**, 827-829; (c) R. Schmid, J. Foricher, M. Cereghetti, P. Schonholzer, Axially dissymmetric diphosphines in the biphenyl series: synthesis of

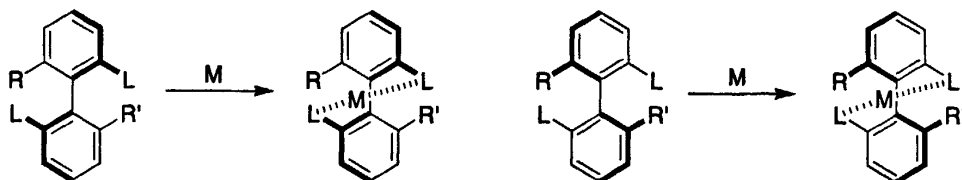
- (6,6'-dimethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine)('MeO-BIPHEP') and analogues via an *ortho*-lithiation/iodination ullmann-reaction approach. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 370-389; (d) W. Yamamoto, M. Murata, S. Morimoto, K. Achiwa, Process for preparing optically active trimethylactic acid and its esters. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 1085-1087; (e) R. Schmid, M. Ceregheti, B. Heiser, P. Schonholzer, H. J. Hansan, Axially dissymmetric bis(triaryl)phosphines in the biphenyl series: Synthesis of (6,6' -dimethylbiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphine) ('BIPHEMP') and analogues, and their use in Rh(I)-catalyzed asymmetric isomerizations of N,N-diethylnerylamine. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 897-929.
- (a) M. Mary, J. G. Patrick, Axially chiral bidentate ligands in asymmetric catalysis. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809-3844; (b) W. Tang, X. Zhang, New chiral phosphorus ligands for mantioselective hydrogenation. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070.
 - (a) A. I. Meyers, R. J. Himmelsbach, An enantioselective synthesis of 2,2',6-trisubstituted biphenyls. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682-685; (b) A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, A highly stereoselective synthesis of axially chiral biaryls. Application to the synthesis of a potential chiral catalysts. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853-856.
 - T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, New vhiral fiphosphine ligands designed to have a narrow dihedral angle in the biaryl backbone. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264-267.
 - Z. Zhang, H. Qian, J. Longmire, X. Zhang, Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of β -ketoesters. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6223-6226.
 - A. Roger, K. Nathan, Stereochemistry of biphenyls. LI. Resolution of diphenic acids having many-membered bridges across the 5,5'-positions: A novel type of restricted rotation. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 188-200.
 - K. Mislow, E. Bunnenberg, R. Records, K. Wellman, C. Djerassi, Inherently dissymmetric chromophores and circular dichroism. II. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1342-1349.
 - R. Kuhn. *Molekulare asymmetrie in stereochemie*. Franz, Deutike: Leipzig-Wien, **1933**, 803.

10. W. H. Haworth. *The constitution of the sugars*. Edward Arnold & C. London, 1929, 90.
11. J. D. Kemp, K. S. Pitzer, The entropy of ethane and the third law of thermodynamics. Hindered rotation of methyl groups. *J. Am. Chem. Soc.* 1937, 59, 276-279.
12. G. H. Christie, J. Kenner, The molecular configurations of polynuclear aromatic compounds. Part I. The resolution of γ -6,6'-dinitro- and 4,6,4',6'-tetranitro-diphenic acids into optically active components. *J. Chem. Soc.* 1922, 121, 614-620.
13. M. Oki, Recent advances in atropisomerism. *Top. Stereochem.* 1983, 14, 1-81.
14. S. C. Pelly, S. Govender, M. A. Fernandes, H. -G. Schmalz, C. B. de. Koning, Stereoselective syntheses of the 2-isopropenyl-2,3-dihydrobenzofuran nucleus: Potential chiral building blocks for the syntheses of tremetone, hydroxytremetone, and rotenone. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2857- 2864.
15. C. L. Cespedes, A. Uchoa, J. R. Salazar, F. Perich, F. Pardo, Plant growth inhibitory activity of *p*-hydroxyacetophenones and tremetones from chilean endemic *baccharis* species and some analogous: a comparative study. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 2283-2292.
16. A. M. Habib, David K. Ho, S. Masuda, T. McCloud, K. S. Reddy, M. Aboushoer, A. McKenzie, S. R. Byrn, Ching Jer Chang, John M. Cassady, Structure and stereochemistry of psorospermin and related cytotoxic dihydrofuranoxanthenes from *Psorospermum febrifugum*. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 412-418.
17. (a) J. Tsuji. *Palladium reagents and catalysts*, John Wiley & Sons: Chichester, 2004; pp 27-103; (b) T. Hosokawa, S.-I. Murahashi, New aspects of oxypalladation of alkenes. *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 49-54; (c) M. Rönn, J. E. Bäckvall, P. G. Andersson, Palladium(II)-catalyzed cyclization using molecular oxygen as reoxidant. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7749-7752; (d) Y. Hirai, J. T. Watanabe, N. H. Yokoyama, S. Yamaguchi, Transition metal-mediated stereocontrolled cyclization of urethanes leading to versatile fused piperidines and its application to the synthesis of (+)-prosopinine and (+)-palustrine. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 776-777; (e) T. Pei, X. Wang, R. A. Widenhoefer, Palladium-catalyzed intramolecular oxidative alkylation of unactivated olefins. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 648-649; (g) K. Muñiz, Palladium-carbene catalysts for aerobic, intramolecular wacker-type cyclisation reactions. *Adv. Synth. Catal.* 2004, 346, 1425-1428.

18. (a) T. Hosokawa, T. Uno, S. Inui, S.-I. Murahashi, Palladium(II)-catalyzed asymmetric oxidative cyclization of 2-allylphenols in the presence of copper(II) acetate and molecular oxygen. Study of the catalysis of the wacker-type oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2318-2323; (b) T. Hosokawa, C. Okuda, S.-I. Murahashi, Substituent effects on palladium(II)-catalyzed enantioselective cyclization of a series of 2-(2-butenyl)phenols. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1282-1287.
19. (a) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, Catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5063-5064; (b) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, Cationic Palladium/boxax complexes for catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5071-5075; (c) T. Hayashi, K. Yamasaki, M. Mimura, Y. Uozumi, Deuterium-labeling studies establishing stereochemistry at the oxypalladation step in wacker-type oxidative cyclization of an *o*-allylphenol. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3036-3037.
20. Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, Design and preparation of 3,3'-disubstituted 2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyls (boxax): New chiral bis(oxazoline) ligands for catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620-1625.

第三章 2,2',6,6'-四噁唑啉-1,1'-联苯配体的开发及应用

综观近几十年来轴手性催化剂的开发，人们设计开发的轴手性催化剂均是轴手性配体和过渡金属配位得到的 (Scheme 3-1)。为了使联苯化合物具有一个安定的轴手性，联苯轴邻位必须具有三个以上的官能团³，目前人们开发的联苯配体是在联苯轴的邻位加入配位官能团 (L) 和位阻基团 (R, R'; 其中可以 R = R')，位阻基团的引入使联苯配体具有安定的轴手性。然而这样设计的配体从原子经济性的观点来看，具有两个比较明显的局限性：一、获得光学纯轴手性配体比较困难，往往需要大量的手性拆分试剂对外消旋配体进行拆分，或者需要用到复杂的分离手段；二、在不对称催化反应中，对于轴手性噁唑啉配体而言，由于立体构型上匹配和不匹配效应，轴手性配体的两种非对映异构体中只有其中一种对映异构体能够催化获得手性的目标产物，因此势必会造成另一种对映异构体轴手性配体的浪费。因此，从目前设计联苯配体的局限性可以看出，发展具有新型设计概念的联苯配体变得极为重要。



Scheme 3-1 轴手性金属配合物的制备
Scheme 3-1 Preparation of axial chiral complexes

3.1 配体的设计

3.1.1 联苯 D_{2d} 对称结构化合物的开发应用

在分子中，原子固定在其平衡位置上，其空间排列是对称的图象，利用对称性原理探讨分子的结构和性质，是人们认识分子的重要途径，是了解分子结构和性质的重要方法。分子对称性是联系分子结构和分子性质的重要桥梁之一。

在化学研究中，我们经常要确定一个分子、离子或原子簇所属的对称点群。如果分子M所具有的对称元素的所有对称操作形成一个完全集合G，我们就说分子M的对称性属于点群G。由于群论原理制约，某个分子具有的对称元素和可能进行的对称操作是有限的，所以分子点群大致可分为几类 C_n 、 C_{nv} 、 C_{nh} 、 D_n 、 D_{nh} 、 D_{nd} 及高阶群。

其中我们注意到有一类结构较为特殊的联苯的2,2',6,6'位具有相同官能团的联苯类化合物 (Figure 3-1)⁴，它属于 D_{2d} 对称结构，即它有有一个主旋转轴 C_2 ，2个垂直于主轴的二次轴 C_2 ，还有一个垂直于主轴 C_2 的水平对称 D_{2d} 。由于它自身的高度对称性，故联苯分子的轴没有手性。

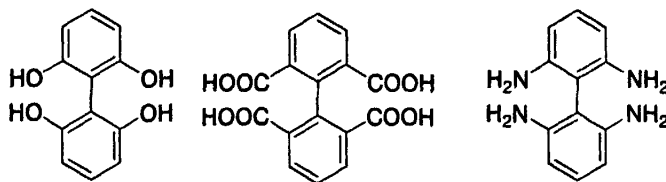


Figure 3-1 2,2',6,6'-四取代联苯化合物

Figure 3-1 2,2',6,6'-Tetrasubstituted biphenyls

然而在1964年，Mislow等⁵研究了用两个相同桥链将联苯类化合物60的四个相同官能团分别连接起来合成得到了新的具有 D_2 对称结构的联苯化合物，它具有一个主旋转轴 C_2 和2个垂直于 C_2 轴的二次轴 C_2 ，研究发现它们的联苯轴具有手性[(aR)-61和(aS)-61]。又或者通过把其中两个用一个桥链连接起来，联苯轴同样具有手性[(aR)-62和(aS)-62] (Figure 3-2)。

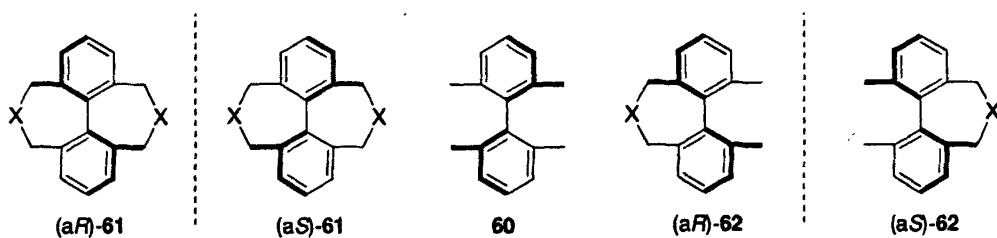


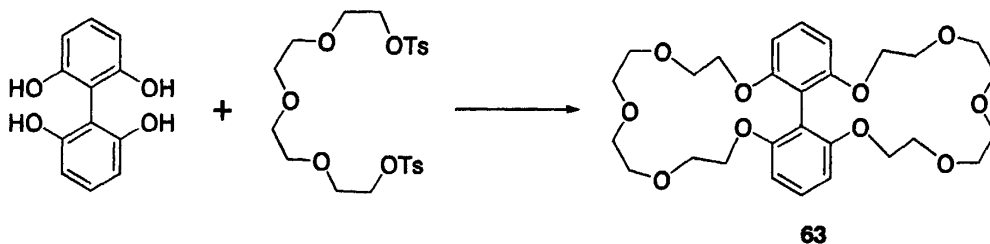
Figure 3-2

D_{2d} 对称结构化合物具有可衍生得到轴手性联苯化合物的性质，因此人们对 D_{2d}

对称结构化合物的开发应用进行了较为广泛的研究。

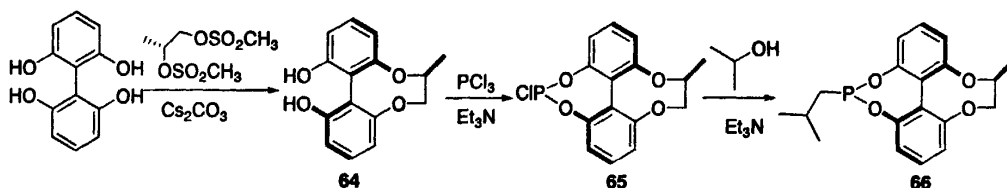
一. 四羟基联苯化合物

1987年, Lindsten等⁶首先合成得到了联苯双冠醚**63**(Scheme 3-2), 用三乙酰纤维素拆分得到了轴手性产物, 并研究了它的轴消旋化, 研究发现轴消旋的活化能至少在100kJ以上, 也就说明它在室温下是轴稳定的结构。



Scheme 3-2 冠醚**63**的合成
Scheme 3-2 Synthesis of **63**

Harada教授研究了以联苯四酚为原料, 提出了利用手性试剂辅助合成轴手性化合物的方法⁷。为此, 他们合成了一系列轴手性二酚及轴手性衍生物。Rampf教授则以Harada教授报道的合成轴手性化合物的方法合成了新型单膦配体**66**(Scheme 3-3), 并将它用于不对称氢化, 获得了较好的不对称催化效果(96% ee)⁸。



Scheme 3-3 配体**66**的合成
Scheme 3-3 Synthesis of ligand **66**

二. 四羧酸联苯化合物

由于氢键具有稳定性、方向性和饱和性, 分子间氢键相互作用在材料科学和生命科学倍受关注, 在决定复合物性质和新型复合物的设计中至关重要⁹。基于的氢键自组装超分子体系是超分子体系中相对较新颖和引人注目的领域, 它在化学和生物体系中都占据非常重要的位置¹⁰。

通过自组装构建网状化合物引起了人们的兴趣, 人们首先研究了四乙酸甲烷化

合物67在氢键作用下自组装成类似钻石结构超分子68 (Figure 3-3)¹¹。为了自组装成类似方格形超分子69, Závada课题组⁴和Rebek课题组¹²研究了2,2',6,6'-联苯四酸70在氢键作用下的自组装体系, 发现自组装可生成具有轴手性的超分子71 (空白方格代表轴为*S*型, 有阴影的方格代表轴为*R*型)。

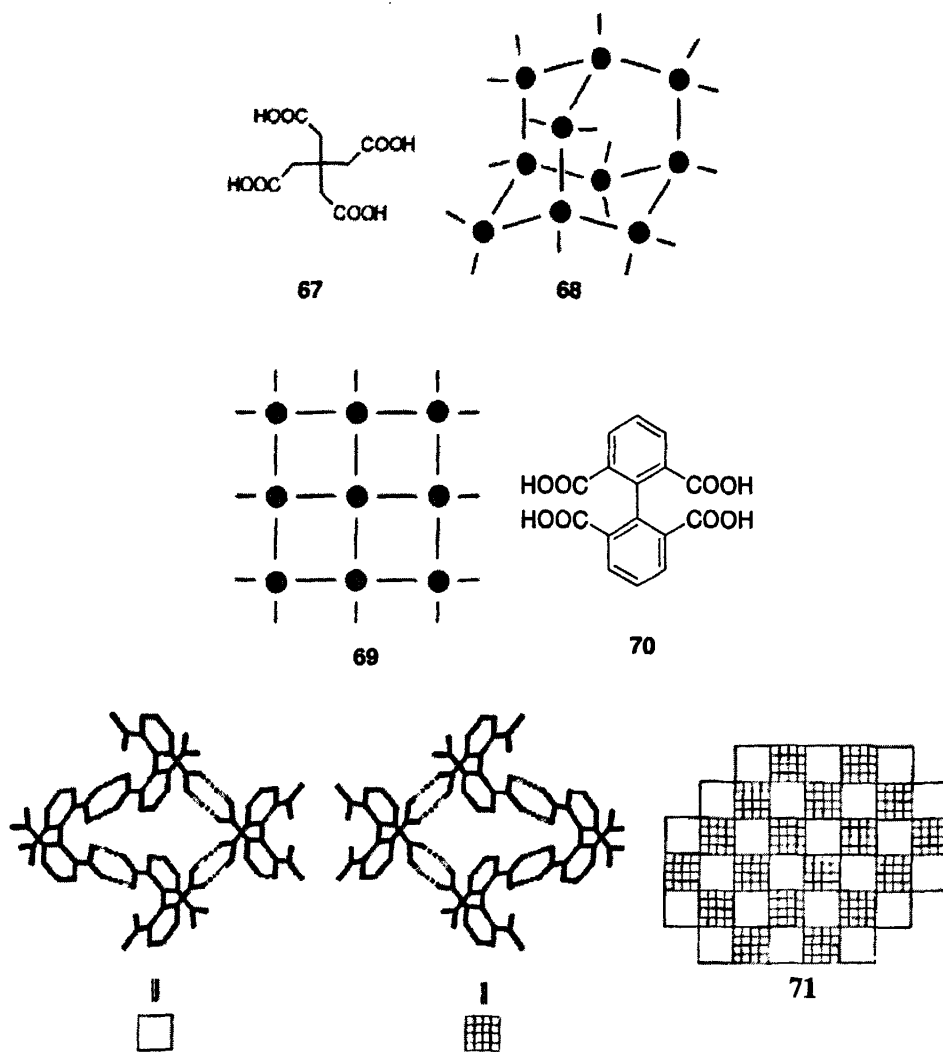
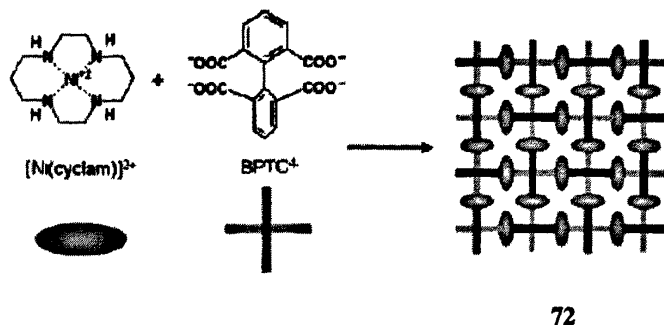


Figure 3-3

有机多羧酸化合物也是构筑金属-有机配位聚合物体系的较好配体, 它与金属构筑的超分子具有丰富的配位结构类型¹³。Suh等¹⁴以联苯四羧酸作为骨架研究了与

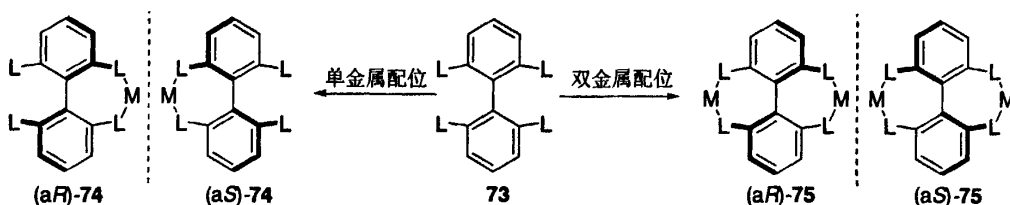
$\text{Ni}(\text{cyclam})]^{2+}$ 在配位作用下生成的金属超分子聚合物72 (Scheme 3-4)。



Scheme 3-4

3.1.2 新型 D_2d 对称配体的设计

轴手性催化剂的广泛应用开发,及联苯 D_{2d} 对称化合物在构建桥链后能形成轴手性联苯化合物的特性给发展新的联苯配体和联苯催化剂引入了新的设计概念。然而至今为止,还没有将这种概念应用于联苯配体的开发中。当联苯轴邻位都被配位基团代替时,与金属离子配位就能非常容易地构建桥链,从而诱导产生一类新型的轴手性催化剂。从 Scheme 3-5 可以看出:当配体 73 与等摩尔的金属离子配位后将形成单金属核催化剂 74;当配体 73 与 2 摩尔的金属离子配位后将形成双金属核催化剂 75,而双金属核催化剂也是目前研究不对称催化剂的一个热点方向,并且在一些反应中获得了很好的应用¹⁵。



Scheme 3-5 金属配位诱导得到轴手性金属配合物

Scheme 3-5 Chelation-Induced Axially Chiral Metal Complexes

另一方面,如果在配位基团上带有手性中心,例如手性噁唑啉配位基团,当他们跟金属配位时可以形成两对非对映异构体 (Figure 3-4): 单配位金属配合物 [(*S,aR*)-76 和 (*S,aS*)-76] 和双配位金属配合物 [(*S,aR*)-77 和 (*S,aS*)-77]。由于噁唑啉环上

中心手性的影响，在形成(*S,aR*)-76 或(*S,aR*)-77 时，两个噁唑啉环上的取代基之间产生较大的立体位阻，但在形成(*S,aS*)-76 或 (*S,aS*)-77 时，两个噁唑啉环上的取代基之间的立体位阻较小。因此在配位基团上带有手性中心，当配体跟金属配位后有可能选择性地立体位阻小的金属配合物，甚至可达到专一的选择性，进而可将获得的轴手性催化剂应用于重要的不对称催化反应中。

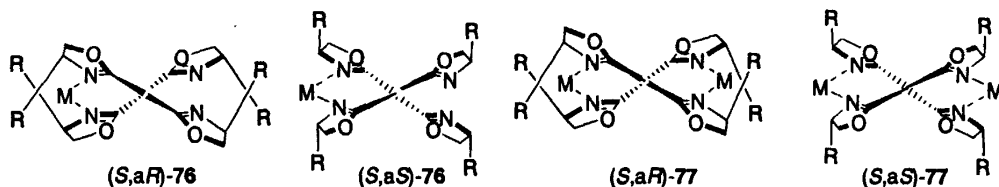
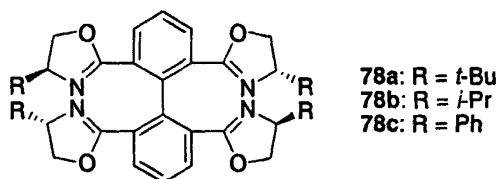


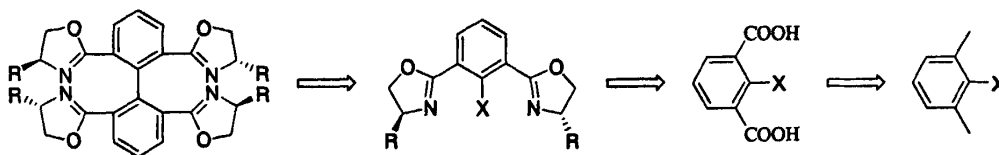
Figure 3-4 四个噁唑啉配体跟金属离子的配位行为
Figure 3-4 Complexation behavior of tetraoxazoline ligands with metals

鉴于噁唑啉配体在烯丙基取代反应，烯丙基氧化反应，烯烃及亚胺的环丙化反应，Diels-Alder 反应，自由基加成反应，Makaiyama aldol 反应，亚胺及醛的亲核加成反应，以及硅氢化还原反应等反应的广泛应用，因此我们设计了以下 D_2 对称四噁唑啉配体 78。



3.2 配体的合成

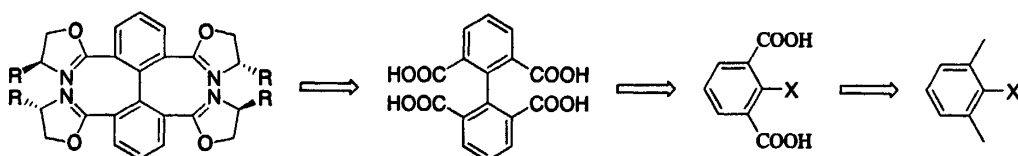
根据对目标配体的逆合成分析，我们知道联苯可通过 Ullmann 偶联得到反应得到，而噁唑啉环可由酸和手性氨基醇反应得到。通过上述分析，我们逆推得到了总的合成路线图 (Scheme 3-6)，其中 2-卤代间苯二酸是重要的反应中间体。



Scheme 3-6 配体 78 的逆合成分析

Scheme 3-6 Retrosynthetic analysis of ligands 78

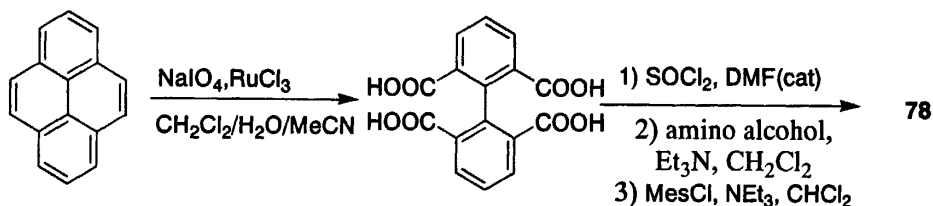
由于手性氨基醇价格较贵，过早参与到反应中，将使得合成目标配体的成本增加。因此我们根据对目标配体的结构特性设计了另一条逆合成路线图 (Scheme 3-7)。根据该合成路线逆推图，2,2',6,6'-联苯四酸则是合成目标配体的重要反应中间体。



Scheme 3-7 配体 78 的逆合成分析

Scheme 3-7 Retrosynthetic analysis of ligands 78

根据逆合成路线图 (Scheme 3-7)，我们发现联苯四酸可由芘为原料经氧化一步得到¹²，文献报道芘在三氯化钌的催化下，在二氯甲烷、乙腈和水的溶剂体系下由高碘酸钠氧化可得到联苯四酸。因此我们得到了合成目标配体的最终合成路线图 (Scheme 3-8)。



Scheme 3-8 配体 78 的合成

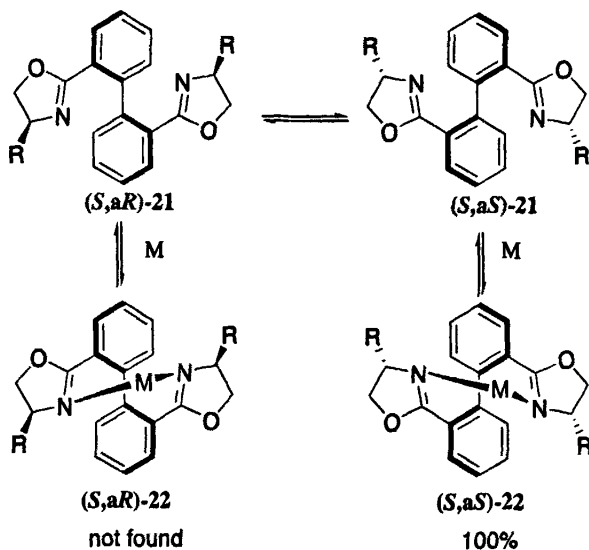
Scheme 3-8 Synthesis of ligands 78

因此，我们以芘为作为起始原料，在三氯化钌的催化下，在二氯甲烷、乙腈和水的溶剂体系下由高碘酸钠氧化合成得到联苯四酸。联苯四酸在 DMF 的催化下，在二氯甲烷中与二氯亚砷在回流下反应过夜，得到中间产物酰氯，然后在冰浴下将酰氯缓慢滴入氨基醇的二氯甲烷溶液中，加入三乙胺，室温反应过夜得到酰胺化合物，再在上述反应液中冰浴下加入三乙胺和磺酰氯，搅拌反应过夜得到目标配体。78a, 78b 和 78c 从联苯四酸开始一步合成产率分别为 45%，39%和 47%。

3.3 配体的配位研究

3.3.1 与碘化亚铜配位研究

Ikeda、张万斌研究小组¹⁶研究了 2,2'-双噁唑啉基联苯的配位情况。(S,aS)-**21** 和(S,aS)-**21** 在溶液中相互转变, 存在一个平衡 (Scheme 3-9)。当它们与金属离子配位后, 可以得到一对非对映异构体(S,aS)-**22** 和(S,aR)-**22**。研究发现, 2,2'-双噁唑啉配体 **21** 与亚铜离子配位后, 由于噁唑啉环上手性中心的诱导, 可以非对映异构选择性地得到一种具有固定轴手性为 *S* 的双噁唑啉金属配位化合物。



Scheme 3-9 配体 **21** 与金属离子的配位研究

Scheme 3-9 Complexation behavior of ligands **21** with Metals

从Ikeda、张万斌研究小组的研究知道当金属离子为亚铜离子时, 能以非对映选择性地得到轴手性为*S*型的金属配位化合物。因此我们首先研究了四噁唑啉配体跟亚铜离子配位的配位情况。

在氮气下, 将等摩尔的四噁唑啉配体**78b**和碘化亚铜溶于氘代丙酮中, 室温下搅拌半小时, 抽取清液进行核磁测试。对噁唑啉环上同一位置的氢质子而言, 由于四噁唑啉配体**78b**和碘化亚铜是等摩尔的, 在核磁氢谱中将出现配位的噁唑啉环和未配

位的噁唑啉环，即核磁图上至少出现2种峰。但核磁图上只观察到了一种噁唑啉环上的氢质子图 (Figure 3-5)。之所以出现这样的结果，我们认为四个噁唑啉环之间可能比较拥挤，配位上一个亚铜离子后，空间变得更拥挤，而亚铜离子不够的配位数则由丙酮溶剂配位来满足。而且所配位上的亚铜离子在噁唑啉环间迅速交换，使得没配位和配位的噁唑啉环质子出现平均化，只出现一种质子峰。

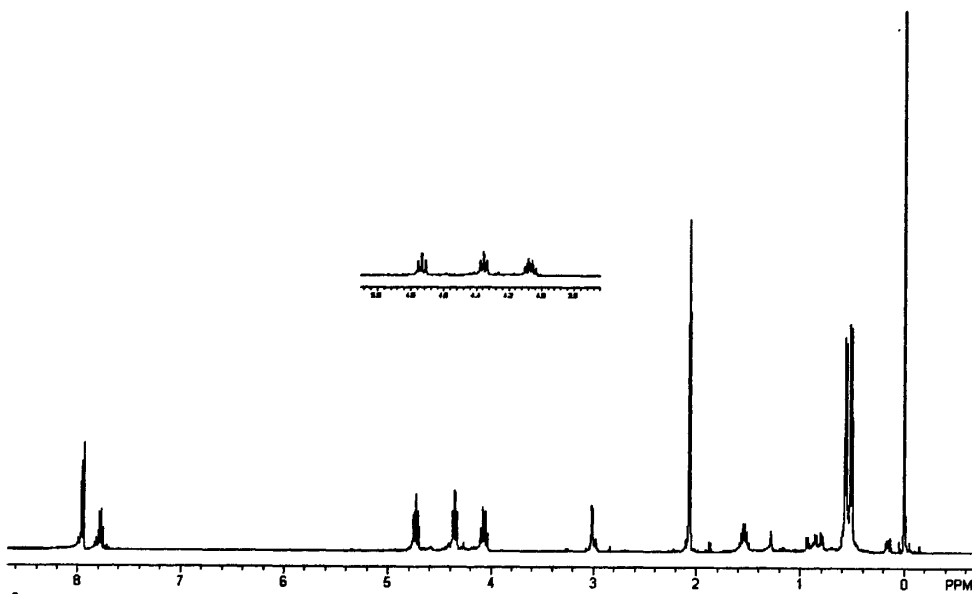


Figure 3-5 氘代丙酮溶剂中等摩尔的四噁唑啉配体**78b**和碘化亚铜配位核磁图
Figure 3-5 ^1H NMR spectrum of complexation of **78b** with one equiv. of CuI in $\text{acetone-}d_6$

为了证明是否存在这种亚铜离子的交换，考虑到降低温度能降低交换速度，当速度足够慢时，我们就能通过核磁观测到没有配位的噁唑啉环，因此我们做了低温核磁。对配位好的金属化合物，我们首先做了室温的氢谱核磁图，接着逐渐降低温度(0°C , -10°C , -20°C , -40°C , -50°C , -60°C , -75°C)，每一个温度下测一个氢谱核磁图，看能否检测到没配位的噁唑啉环。然而令人失望的是直到温度为 -75°C ，噁唑啉环上的氢质子仍然是一种峰，没有观测到没配位的氢质子 (Figure 3-6)。因为仪器的温度限制，我们没法做得更低的温度。因此通过所测的低温核磁，仍然不能确定是否存在这种交换情况。

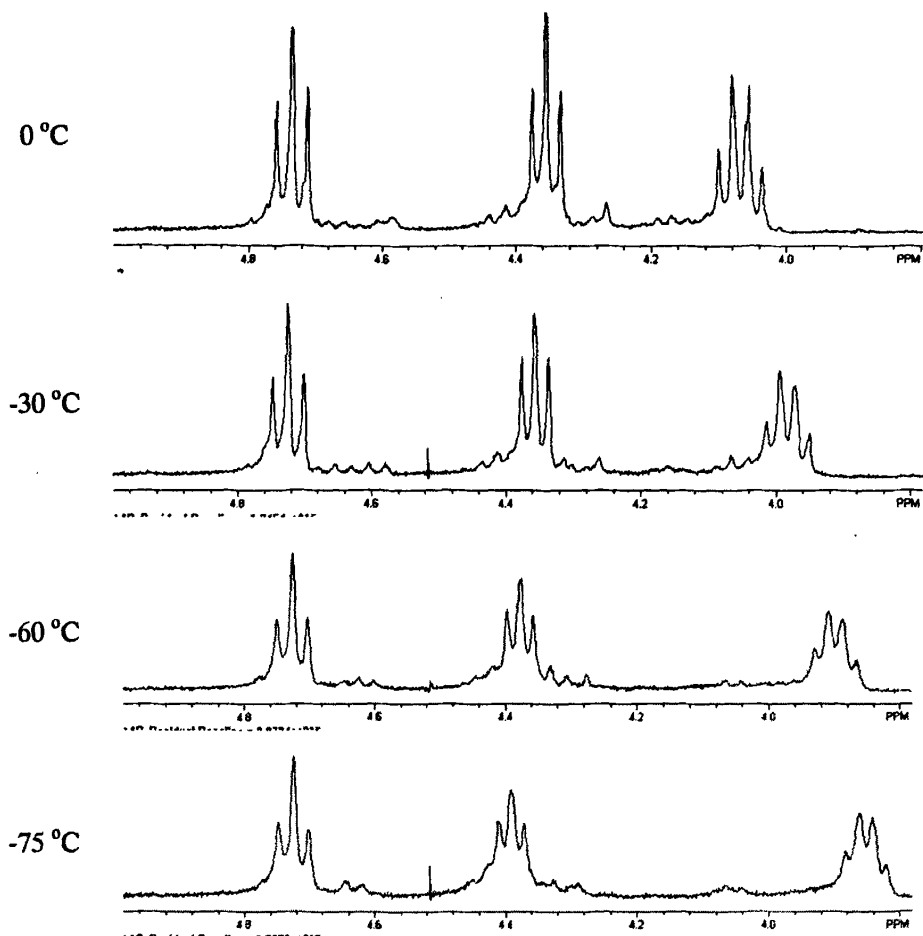


Figure 3-6 氘代丙酮溶剂中等摩尔的四噁唑啉配体**78b**和碘化亚铜配位的低温核磁图

Figure 3-6 ^1H NMR spectrum of complexation of **78b** with one equiv. of CuI in $\text{acetone-}d_6$ measured at different temperature

当我们再加入1摩尔的碘化亚铜时，发现碘化亚铜剩余，即使加热回流。所得的核磁图跟前面的一样。通过对亚铜离子的配位发现并没有得到所预期的结果。

同时我们考虑到氘代丙酮溶剂可能参与了配位，那也就是说不同的溶剂可能对配位也造成影响，因此我们选择了氘代氯仿作为溶剂。同样，我们在氮气下，研究了在氘代氯仿溶剂中四噁唑啉配体 **78c** 和碘化亚铜的配位现象。

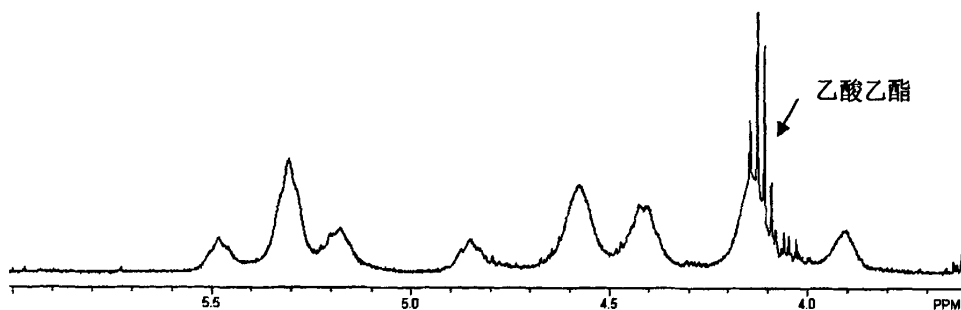


Figure 3-7 氘代氯仿溶剂中等摩尔的四噁唑啉配体 **78c** 和碘化亚铜配位的低温核磁图
Figure 3-7 ^1H NMR spectrum of complexation of **78c** with one equiv. of CuI in CDCl_3

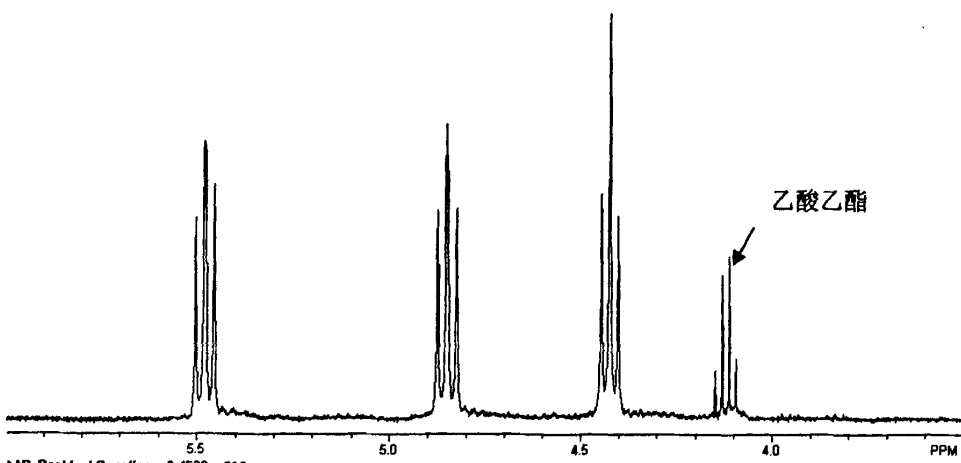


Figure 3-8 氘代氯仿溶剂中四噁唑啉配体 **78c** 和 2 摩尔碘化亚铜配位的低温核磁图
Figure 3-8 ^1H NMR spectrum of complexation of **78c** with two equiv. of CuI in CDCl_3

从 Figure 3-7 看出, 当 1 摩尔的四噁唑啉配体 **78c** 和 1 摩尔的碘化亚铜在氘代氯仿中配位时, 显示了比较复杂的核磁氢谱, 意味着体系里生成了单配位的金属配合物、双配位的金属配合物和没配位的配体。但由于谱图较为复杂, 看不出其非对映

选择性如何,即无法判断是生成轴手性为 *R*, 还是为 *S* 的金属配合物。然而从四噁唑啉配体 **78c** 和 2 摩尔的碘化亚铜的配位图 (Figure 3-8) 可以清晰得看到生成了一种构型的双金属配合物。CD 光谱可以确认手性化合物的绝对构型,因此对双金属亚铜配合物做了圆二色光谱仪 CD, 发现在 391.4 nm 波长处有一个很强的负吸收 (Figure 3-9)。但这个测试结果并不有助于确认轴的绝对构型。另外, 鉴于生成 (*S,aR*)-**76** 或 (*S,aR*)-**77** 时, 根据 Ikeda 小组的研究结果, 两个噁唑啉环上的取代基之间产生较大的立体位阻, 因此可推断只配位生成了轴构型为 *S* 的双金属配合物。

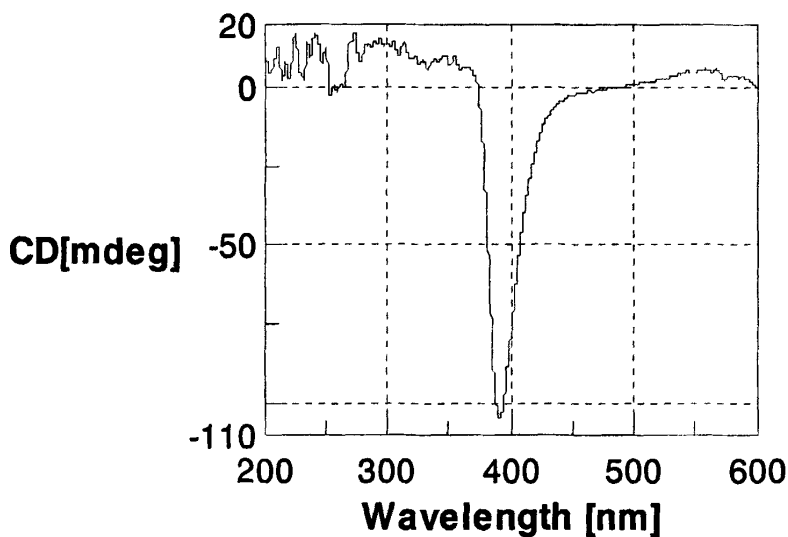


Figure 3-9 (*S,aS*)-**77c** 铜配合物的 CD 图

Figure 3-9 CD spectrum of **77c**-Cu

3.3.2 与三氟乙酸钯配位研究

在以噁唑啉为配体进行地不对称催化反应中, 如烯丙位取代反应¹⁷, Suzuki 反应¹⁸等, 金属钯离子是已被广泛应用的一种金属离子。因此我们也考察了二价钯盐与四噁唑啉配体的配位情况。

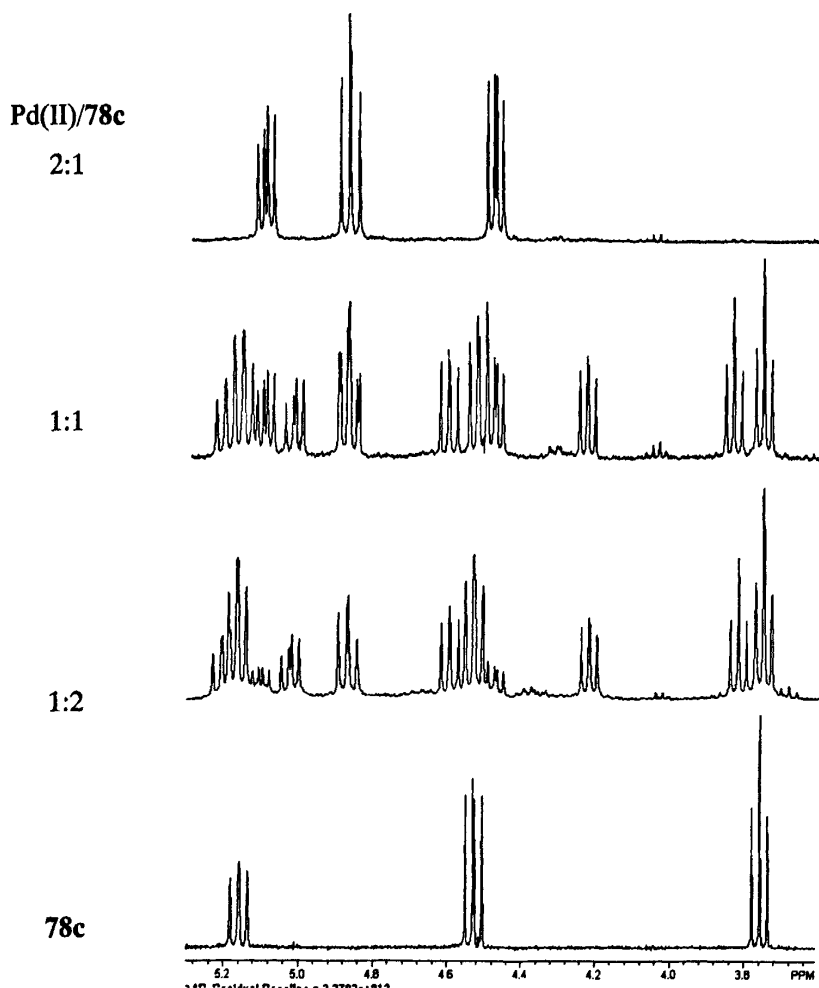


Figure 3-10 钯(II)跟78c的配位核磁图

Figure 3-10 ^1H NMR spectrum of complexation of 78c with $\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2$ in $\text{acetone-}d_6$

首先将 0.5 摩尔的三氟乙酸钯和 1 摩尔的配体 78c 在氘代丙酮中搅拌 10 分钟，通过核磁分析发现双配位金属化合物含量较少，主要生成了单金属配位化合物，同时有大量的配体存在， $(S,aS)\text{-}77c:(S,aS)\text{-}76c:78c$ 为 1:6:9。当钯盐与配体的比例提高到 1:1 时，双金属配合物含量增加， $(S,aS)\text{-}77c:(S,aS)\text{-}76c:78c$ 为 1:1.4:1。当钯盐的含量继续提高到金属钯与配体摩尔比为 2:1 时，则完全生成双金属配合物 77c。通过对双金属钯配合物进行圆二色光谱仪 CD 分析，发现在 402.8 nm 波长处有一个很强的正吸收 (Figure 3-11)，但这个测试结果并不有助于确认轴的绝对构型。我们也

考察了双金属配合物的 NOE 效应。通过 CPK 模型可以清楚地看到 (Figure 3-12), 当轴构型为 *S* 时, 叔丁基上 Hc 与苯环上 Ha, Hb 之间空间距离较近; 而当轴构型为 *R* 时, 叔丁基上 Hc 与苯环上 Hb 之间空间距离较远。通过对双金属配合物的一维核磁差谱上检测得到了 Ha-Hb, Ha-Hc 的 NOE 值分别为 3.4%, 3.9%。同时结合轴不安定配体 **21** 跟金属离子的配位结果, 可以推断四噁唑啉配体跟金属配位后得到了轴构型为 *S* 的金属配合物。

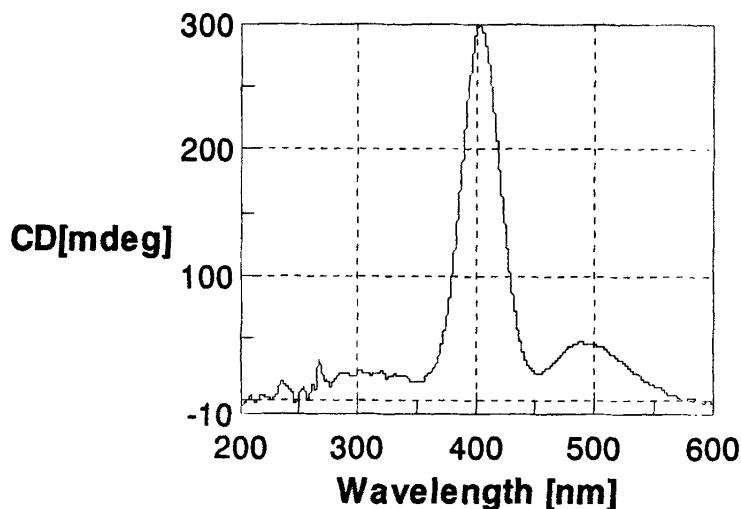


Figure 3-11 77c-钯的 CD 图

Figure 3-11 CD spectrum of 77c-Pd

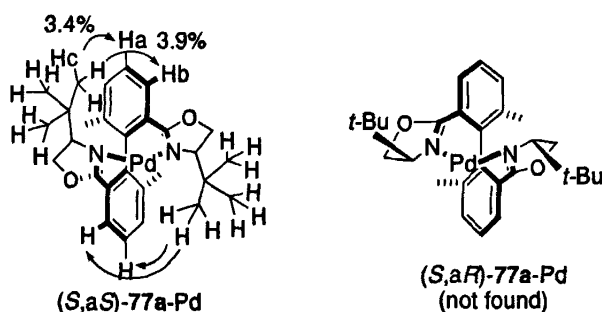


Figure 3-12 77a-钯的 NOE 分析

Figure 3-12 NOE analysis of 77a-Pd

考虑到氘代溶剂对亚铜离子的配位结果有很大影响, 因此在氘代甲醇中考察了

四噁唑啉配体和钯盐的配位现象，发现钯盐和配体也能专一的配位生成轴构型为 *S* 的金属配合物。但在氘代氯仿中，发现钯盐不能跟配体很好的配位，发生了跟亚铜离子在氘代丙酮一样的结果。通过对配位的研究，发现不同的溶剂对配位结果能造成很大的影响，因此在不对称催化反应中不同溶剂也可能对不对称催化效果造成很大的影响。

轴不安定双噁唑啉配体跟不同金属盐阴离子配位有着不同的非对映选择性 (*(S,aR)*-**22**/*(S,aS)*-**22**)。因此，考察了在氘代氯仿溶剂中四噁唑啉配体 **78c** 与 2 摩尔 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ 配位。通过核磁检测，发现阴离子 Cl^- 仍然得到专一的非对映选择性 (Figure 3-13)。

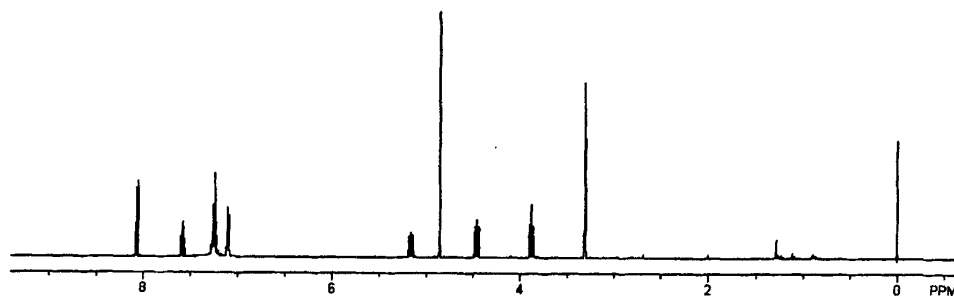


Figure 3-13 配体 **78c** 与 2 摩尔 $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$ 配位核磁图

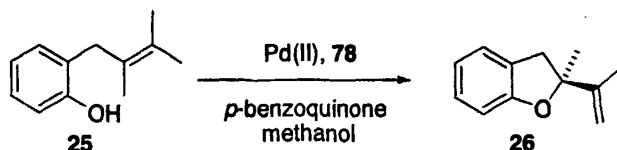
Figure 3-13 ^1H NMR spectrum of complexation of **78c** with two equiv. of $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})\text{Cl}_2$

3.4 钯盐催化的分子内 Wacker-type 环化反应

3.4.1 四取代烯烃的钯催化 Wacker-type 环化反应

为了考察四噁唑啉配体催化体系的效果和摸索最佳的不对称催化条件，研究了

以2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-苯酚 (**25a**) 为模型底物在该反应中的情况 (Scheme 3-10)。以甲醇为溶剂, 在4摩尔的对苯醌氧化剂的存在下, 在60 °C用10%摩尔钯盐和四噁唑啉配体形成的不对称催化剂催化模型底物**25a**, 催化结果如表3-1所示。



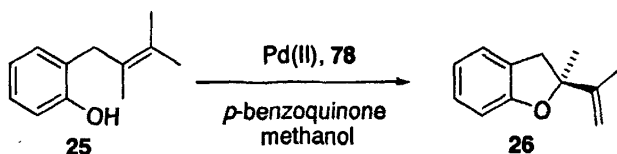
Scheme 3-10

通过对不同双配位金属催化剂的催化性能研究, 结果发现噁唑啉环上不同取代基对催化效果起着决定性的作用 (entries 1-3), 研究发现较小位阻的苯基具有最好的对映选择性 90%, 而位阻很大的叔丁基则产率和对映选择性都很差。同时, 对不同的钯金属盐阴离子的考察, 研究发现醋酸根阴离子有着跟三氟乙酸根离子相似的不对称催化效果 (entry 4), 而四氟化硼酸氟基钯具有较好的催化活性, 但其对映选择性相对较差, 二氯氟基钯则具有最差的不对称催化效果。

温度的降低能增加不对称催化效果, 因此我们考察了以噁唑啉环上取代基为苯基, 三氟乙酸钯为金属盐, 配体与钯盐比例为 1: 2, 在反应温度为 35 °C 下获得了 91% ee, 但产率只有 68% (entry 7)。

其次考察了钯盐与配体不同比例对 Wacker-type 环化反应的影响。研究发现随着配体含量的增加, 对映选择性也随之增加, 当钯盐与配体比例达到 1: 2 时, 对映选择性为 97% (entry 10)。

表 3-1 考察不同条件对钯催化四取代烯烃的分子内 Wacker-type 环化反应得影响^a
 Table 3-1 Optimized reaction conditions for Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization^a



编号	Pd/78 (mol %/mol%)	(S,aS)-77:	产率 (%) ^a	Ee (%) ^b
		(S,aS)-76:78 ^b		
1	Pd(CF ₃ COO) ₂ /78a (10/5)	1:0:0	43	38

2	$\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2/78\text{b}$ (10/5)	1:0:0	87	80
3	$\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2/78\text{c}$ (10/5)	1:0:0	89	90
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2/78\text{c}$ (10/5)	1:0:0	85	90
5	$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2/78\text{c}$ (10/5)	1:0:0	39	55
6	$\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2(\text{BF}_4)_2/78\text{c}$ (10/5)	1:0:0	92	75
7	$\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2/78\text{c}$ (2/1)	1:0:0	68	91
8	$\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2/78\text{c}$ (10/7.5)	1:0.5:0.4	85	93
9	$\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2/78\text{c}$ (10/10)	1:1.4:1	86	96
10	$\text{Pd}(\text{CF}_3\text{COO})_2/78\text{c}$ (10/20)	1:6:9	85	97

^a 所有反应是在手性催化剂和 4 摩尔对苯醌的存在下, 以甲醇作为溶剂, 在 60 °C 反应 24 小时;
^b 由 ¹H NMR 分析决定; ^c 分离产率; ^d 对映选择性由气相色谱分析决定。

在对模型底物不同催化条件的考察后, 发现噁唑啉环上取代基为苯基, 三氟乙酸钯为金属盐, 配体与钯盐比例为 1: 1, 在反应温度为 60 °C 下催化该反应能获得较佳的不对称催化效果。因此用这个反应条件考察了不同四取代烯烃衍生物的分子内 Wacker-type 环化反应, 结果如表 3-2 所示。

表 3-2 钯催化四取代烯烃衍生物的分子内 Wacker-type 环化反应得影响
 Table 3-2 Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization of *o*-allylphenols

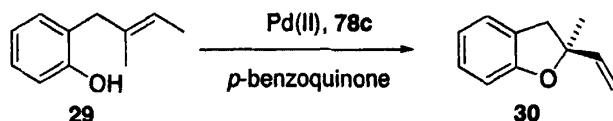
编号	底物	R	产率 (%) ^a	Ee (%) ^b
1	25a	H	86	96
2	25b	4-Me	84	98
3	25c	5-Me	63	94
4	25d	6-Me	69	99
5	25e	4-OMe	81	98
6	25f	6-OMe	54	95

7	25g	4-F	79	98
8	25h	4-Ph	65	97
9	58	1-naphthol	67	97

^a 分离产率; ^b 对映选择性由气相色谱或高效液相色谱分析决定。

3.4.2 三取代烯烃的钯催化 Wacker-type 环化反应

为了考察四噁唑啉配体的底物适用性, 我们考察了对三取代烯烃底物的 Wacker-type 环化反应 (Scheme 3-11)。以 2-(2-甲基-2-丁烯基)-苯酚(29a)为模型底物, 在以甲醇为溶剂和 4 摩尔的对苯醌氧化剂的存在下, 在 60 °C 用 10% 摩尔三氟乙酸钯和四噁唑啉配体形成的不对称催化剂催化该反应获得了 82% ee 和 94% 的收率。



Scheme 3-11

在用双金属钯催化时, 无论在甲醇还是丙酮溶剂中都只获得了较差的不对称催化效果, 而在用钯/配体比例为 1: 1 时, 发现获得了较高的对映选择性 (表 3-3)。

表 3-3 不同钯/配体比例对催化 Wacker-type 环化反应的影响

Table 3-3 The influence of different Pd(II) /Ligands ratios in Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization of *o*-allylphenols

编号	溶剂	Pd: L	产率 (%) ^a	Ee (%) ^b
1	methanol	1: 1	94	82
2	methanol	2: 1	92	23
3	acetone	1: 1	93	83
4	acetone	2: 1	94	6

^a 分离产率; ^b 对映选择性由高效液相色谱分析决定。

从四噁唑啉配体跟金属离子配位的配位研究中发现溶剂对配位效果影响较大。

因此溶剂效应可能也会对催化反应造成较大的影响。不同溶剂（甲醇、四氢呋喃、甲苯、丙酮、三氟乙醇）的催化结果如表 3-4所示。极性溶剂如甲醇和丙酮显示了相似的不对称催化结果，但三氟乙醇却显示了最差的对映选择性；非极性溶剂如四氢呋喃和甲苯反应产率很低，ee值也非常不理想，分别为68%和49%。

在甲醇体系中加入5%的水作为反应溶剂，发现反应也具有较好的催化效果，其对映选择性略为降低，为77%。这意味着该催化体系在水存在下也较为稳定。

表 3-4 不同溶剂对催化三取代烯烃衍生物Wacker-type环化反应的影响

Table 3-4 The influence of different solvents in Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization

编号	溶剂	温度 (°C)	产率(%) ^a	Ee (%) ^b
1	Methanol	60	94	82
2	THF	60	27	68
3	Toluene	60	39	49
4	Acetone	reflex	93	83
5	TEF	60	78	16
6	95% methanol + 5% water	60	91	77

^a 分离产率；^b 对映选择性由高效液相色谱分析决定。

对不同的金属盐阴离子研究发现跟在四取代烯烃底物有相似的结果（表 3-5）。发现醋酸钯有着跟三氟乙酸钯一样的活性，而氯化钯则具有最差的活性。

表 3-5 不同金属盐阴离子对催化Wacker-type环化反应的影响

Table 3-5 The influence of different anions in Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization

编号	PdX ₂	溶剂	Pd: L	Mol %	产率(%) ^a	Ee (%) ^b
1	Pd(CF ₃ COO) ₂	methanol	1 : 1	10	94	82
2	Pd(AcO) ₂	methanol	1 : 1	10	95	79
3	2AgBF ₄	methanol	1 : 1	10	95	37

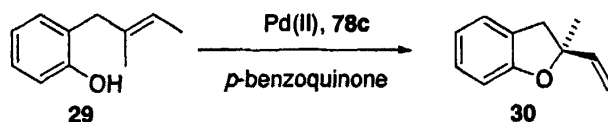
/Pd(CH ₃ CN) ₂ Cl ₂						
4	PdCl ₂	methanol	1 : 1	10	35	4

^a 分离产率; ^b 对映选择性由高效液相色谱分析决定。

另外我们考察了不同的反应温度在甲醇或丙酮溶剂中的反应情况。随着反应温度的降低,对映选择性均有明显的提高,但反应活性却降低很多,因此需要较长的反应时间(3天)。在20 °C时在丙酮溶剂中达到了在催化底物**29**中获得了最高的对映选择性94% ee (表 3-6)。

表 3-6 不同温度对催化Wacker-type环化反应的影响

Table 3-5 The influence of different temperatures in Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization



编号	温度 (°C)	t (h)	溶剂	Pd: L	Mol %	产率 (%) ^a	Ee (%) ^b
1	60	24	methanol	1 : 1	10	94	82
2	20	72	methanol	1 : 1	10	79	93
3	58	24	acetone	1 : 1	10	93	83
4	20	72	acetone	1 : 1	10	87	94

^a 分离产率; ^b 对映选择性由高效液相色谱分析决定。

参考文献

1. A. Miyashita, A. Yasuda, H. Takaya, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis(triaryl)phosphine, and its use in the rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of .alpha.-(acylamino)acrylic acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7932-7934.
2. (a) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*; (2nd Ed.) VCH: New York, 2000. (b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Ed. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Vol. I-III, Springer: Berlin, 1999. (c) W. Tang, X. Zhang, New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation.

- Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3070.
3. (a) A. I. Meyers, R. J. Himmelsbach, An enantioselective synthesis of 2,2',6-trisubstituted biphenyls. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 682-685; (b) A. I. Meyers, A. Meier, D. J. Rawson, A highly stereoselective synthesis of axially chiral biaryls. Application to the synthesis of a potential chiral catalysts. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 853-856.
 4. P. Holý, J. Závada, I. Císarova, J. Podlaha, Self-assembly of 1,1'-biphenyl-2,2',6,6'-tetracarboxylic acid: Formation of an achiral grid with chiral compartments. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 381-383.
 5. K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon, G. H. Wahl, Jr, The stereochemistry of doubly bridged biphenyls: Synthesis, spectral properties, and optical stability. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1710-1733.
 6. G. Lindsten, O. Wennerström, R. Isaksson, Chiral biphenyl bis(crown ethers): synthesis and resolution. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 547-554.
 7. (a) T. Harada, S. Ueda, T. Yoshida, A. Inoue, M. Takeuchi, N. Ogawa, A. Oku, Asymmetric synthesis of 6,6'-dialkoxy-2,2'-biphenyldiols by using menthone as a chiral template. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7575-7576; (b) T. Harada, T. Mai, T. Tuyet, A. Oku, Asymmetric desymmetrization of 2,2',6,6'-tetrahydroxybiphenyl through annulation with enantiomerically pure bis(mesylate). *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1319-1322; (c) T. Mai, T. Tuyet, T. Harada, K. Hashimoto, M. Hatsuda, A. Oku, Asymmetric synthesis of axially chiral biaryls via desymmetrization of 2,2',6,6'-tetrahydroxybiphenyl using 1,4-di-O-benzyl-L-threitol as a chiral template. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1335-1343.
 8. P. Hannen, H. -C. Militzer, E. M. Vogl, F. A. Rampf, New monodentate chiral phosphite ligands for asymmetric hydrogenation. *Chem. Commun.* **2003**, 2210-2211.
 9. T. Kato, J. M. J. Frechet, A new approach to mesophase stabilization through hydrogen bonding molecular interactions in binary mixtures. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8533-8534.
 10. D. C. Sherrington, K. A. Taskinen, Self-assembly in synthetic macromolecular systems via multiple hydrogen bonding interactions. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 83-93.

11. O. Ermer, A. Aling, Distorted triple-diamond structure of 3,3-bis(carboxymethyl)glutaric acid (“methanetetraacetic Acid”). *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 829-833.
12. K. E. Pryor, G. W. Jr. Shipps, D. A. Skyler, J. Jr. Rebek, The activated core approach to combinatorial chemistry: A selection of new core molecules. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4107-4124.
13. Y. M. Dai, E. Ma, E. Tang, Paratactic assembly of two distinct units into a unique 3D architecture. *Crystal Growth and Design.* **2005**, *5*, 1313-1315.
14. M. P. Suh, H. R. Moon, E. Y. Lee, S. Y. Jang, A redox-active two-dimensional coordination polymer: preparation of silver and gold nanoparticles and crystal dynamics on guest removal. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4710.
15. (a) W. Zhang, T. Hirao, I. Ikeda, Interesting and effective P,N-chelation of ferrocene ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylic substitution. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4545-4548; (b) M. Shibasaki, H. Sasai, T. Arai, Asymmetric catalysis with heterobimetallic compounds. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236-1356; (c) E. Hagiwara, A. Fujii, M. Seodeoka, Enantioselective addition of enol silyl ethers to imines catalyzed by palladium complexes: A novel way to optically active acylalanine derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474-2475; (d) Z. B. Luo, Q. Z. Liu, L. Z. Gong, X. Cui, A. Q. Mi, Y. Z. Jiang, Novel achiral biphenol derived diastereomeric oxovanadium IV complexes for highly enantioselective oxidative coupling of 2-naphthols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4532-4535; (e) K. Mikami, S. Kataoka, K. Aikawa, *Tropos* or *atropos* nature of rhodium complexes bearing a tetrakis(phosphanyl)terphenyl ligand: highly enantioselective catalysis of ene-type cyclization. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5777-5780.
16. (a) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, Novel axial chiral catalyst derived from biphenyl ligands bearing only two *ortho*-substituents. I. Ikeda. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2681-2684; (b) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Novel chiral bisoxazoline ligands with a biphenyl backbone: Preparation, complexation, and application in asymmetric catalytic reactions. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326-3333. (c) W. Zhang, F. Xie, S. Matsuo, M. Imahori, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Bisoxazoline ligands with an axial-unfixed biaryl backbone: the effects of the biaryl backbone and the substituent on oxazoline ring on Cu-catalyzed asymmetric cyclopropanation.

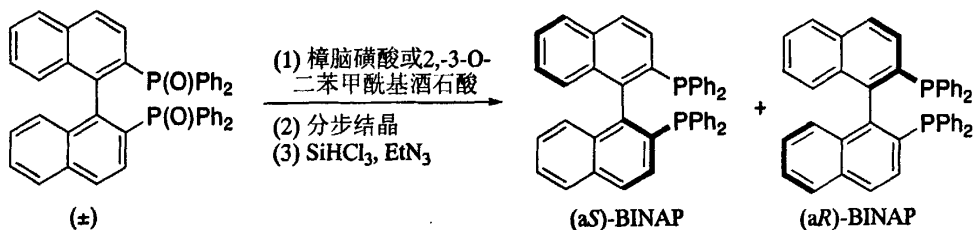
Tetrahedron: Asymmetry **2006**, *17*, 767-777.

17. (a) G. J. Dawson, J. M. J. Williams, Palladium catalysed allylic substitution reactions of prochiral and racemic allyl acetates. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 461-462; (b) Y. Imai, W. B. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Diphenylphosphinoxazoline ligands with a chiral binaphthyl backbone for Pd-catalyzed allylic alkylation. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4343-4346; (c) Y. Imai, S. Matsuo, W. B. Zhang, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Novel C_2 -symmetric chiral oxazolinyli biaryl ligands bearing a hydroxyl group. *Synlett*, **2000**, *2*, 239-241.
18. T. E. Pickett, C. J. Richards, Synthesis of a C_3 -symmetric ferrocenylphosphine and its application to the Suzuki reaction of aryl chlorides. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3767-3769.
19. Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, Design and preparation of 3,3'-disubstituted 2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyls (boxax): new chiral bis(oxazoline) ligands for catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1620-1625.

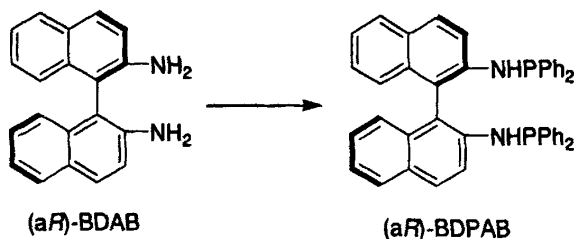
第四章 轴不安定联苯双噁唑啉的开发及其应用

自从轴安定手性配体 BINAP 获得成功应用以来,近 20 年来报道了大量的轴安定手性配体 (*Atropos* 配体)。将具有单一轴手性构型的光学纯轴手性配体与金属配位得到相应的安定轴手性的金属配位化合物即轴手性不对称催化剂,并将其应用于不对称催化。然而从原子经济性的观点来看,这样设计的配体具有两个比较明显的局限性。

一、获得光学纯轴手性配体比较困难。制备单一轴手性的光学纯轴手性配体主要有两种方法。一种是通过对外消旋配体进行拆分得到光学纯轴手性配体。例如轴手性双膦配体的合成,往往需经过外消旋的(±)-BINAP以酒石酸类衍生物进行拆分,得到光学纯的(a*R*)-BINAP和(a*S*)-BINAP (Scheme 4-1)¹。在拆分过程中,拆分溶剂和手性拆分试剂的选择至关重要,往往需要花费大量的时间和精力来进行各种尝试,却未必总能在最后找到令人满意的结果。另一种是从光学纯的轴手性前体化合物进行衍生合成得到。例如Hashimoto小组在合成到轴手性联萘双亚膦酰胺配体时使用轴手性联萘二胺作为原料² (Scheme 4-2)。但光学纯手性原料的来源有限,且价格不菲。无论是通过拆分还是从光学纯手性原料合成,都会使所得光学纯的手性配体价格较为昂贵,对手性催化剂的开发及应用有所限制。



Scheme 4-1 (±)-BINAP 的拆分
Scheme 4-1 Resolution of (±)-BINAP



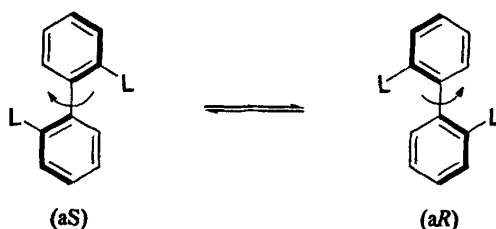
Scheme 4-2 以(aR)-BDAB 为原料合成(aR)-BDPAB
Scheme 4-2 Synthesis of (aR)-BDPAB from (aR)-BDAB

二、对轴手性双噁唑啉配体而言，当它们跟金属配位后形成非对映异构体，在不对称催化反应中，由于立体构型上匹配和不匹配效应，轴手性配体的两种对映异构体中只有其中一种对映异构体能够获得很好的不对称催化效果，因此势必会造成另一种对映异构体轴手性配体的浪费。

综上所述，从目前设计联苯配体的局限性可以看出，发展具有新型设计概念的联苯配体变得极为重要。

4.1 轴不安定配体的研究开发

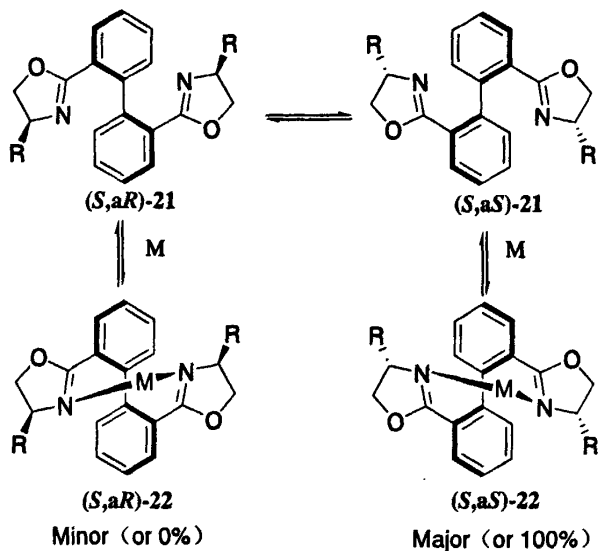
所谓轴不安定配体是指联苯轴的邻位没有足够大的位阻基团，使得联苯可以绕着联苯轴自由旋转（Scheme 4-3），使得该轴具有潜在的轴手性。鉴于该配体具有制备简单及含有潜在的轴手性等优点，能否通过诱导得到具有轴安定的轴手性催化剂引起了很多科学家的关注和研究。



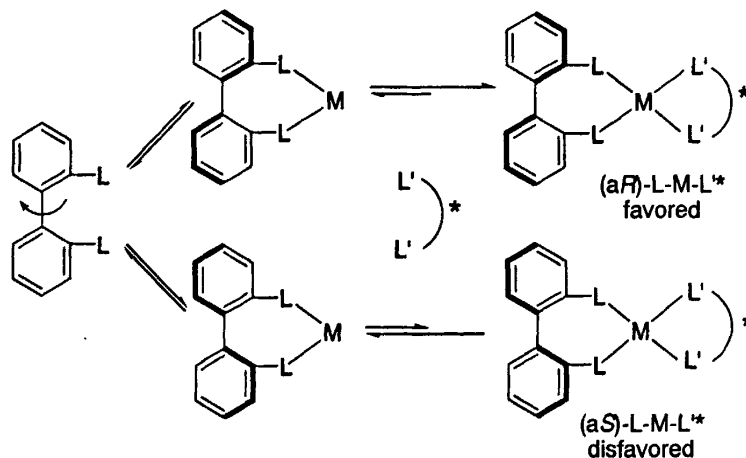
Scheme 4-3 轴不安定配体的消旋
Scheme 4-3 Racemization of *trots* ligands

首先，Ikeda、张万斌研究小组于 1997 年研究了 2,2'-双噁唑啉基联苯的配位情况，提出了在配位基团上手性基团诱导产生安定轴手性催化剂的设计理念（Scheme

4)³。研究发现, 2,2'-双噁唑啉配体 **21** 与金属离子 ($M = \text{ZnX}_2, \text{PdCl}, \text{CuOTf}, \text{AgOTf}; \text{X} = \text{I}, \text{Cl}, \text{OTf}$) 配位后, 由于噁唑啉环上手性中心的诱导, 可以非对映异构体选择性地得到一种或者一种为主的具有固定轴手性的双噁唑啉金属配位化合物。

Scheme 4-4 配体 **21** 与金属离子的配位研究Scheme 4-4 Complexation behavior of ligands **21** with Metals

而Mikami也于2001年提出了另一种新型轴手性催化剂设计概念 (Scheme 4-5), 提出了在外加手性二胺配体的诱导下产生安定轴手性催化剂⁴。



Scheme 4-5 手性试剂诱导得到轴手性金属配合物

Scheme 4-5 Axial chiral complexes induced by chiral reagents

借助于上述设计思想，人们设计了一系列的轴不安定配体 (Figure 4-1)⁵，并在不对称环丙烷化反应，不对称氢化，醛的甲基化反应，不对称亚胺的氢化，烯丙位烷基化反应，羰基的不对称氢化反应，烯烃的不对称氢化，迈克尔加成反应，萘酚的氧化偶联反应等反应中获得了较好的不对称催化效果。

在轴不安定配体的开发获得较大成功后，面手性不安定配体、中心手性不安定配体的开发也受到了广泛关注 (Scheme 4-6)⁶，并在不对称氢化等反应中获得较为理想的结果。

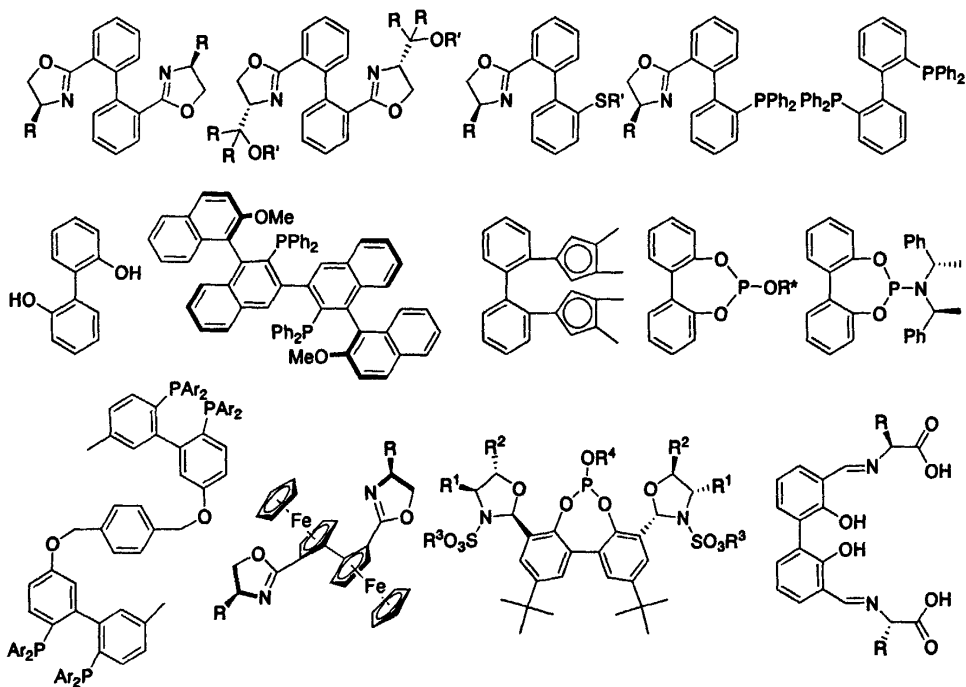
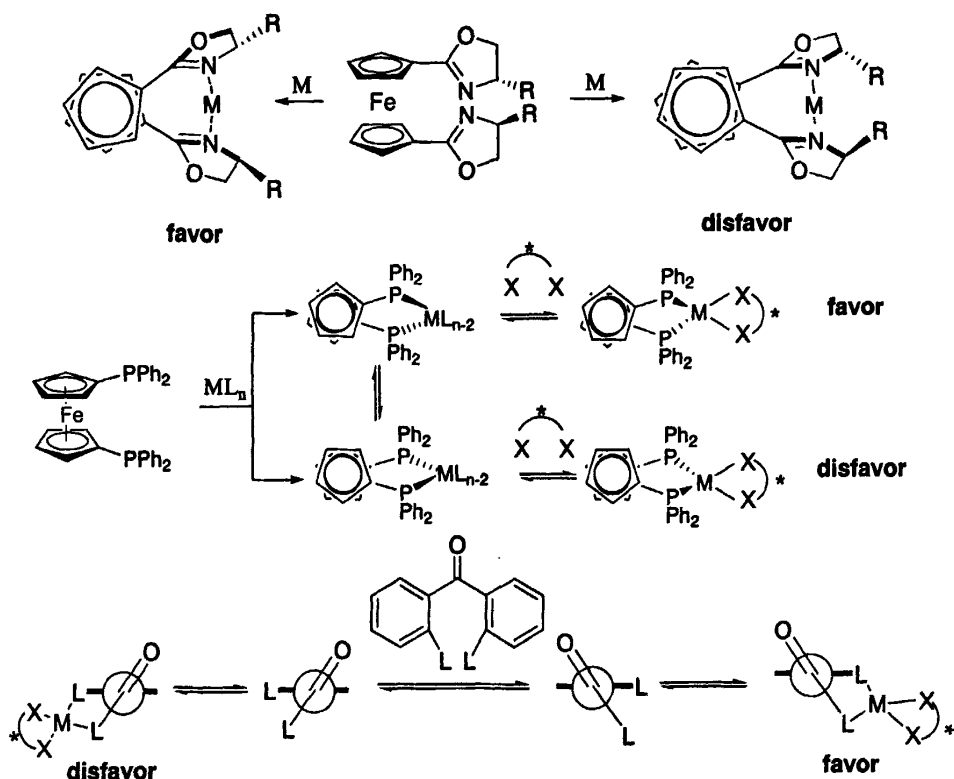


Figure 4-1 轴不安定配体
Figure 4-1 *Trops* ligands

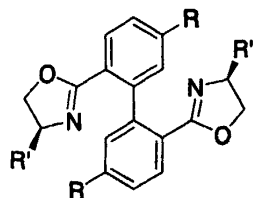


Scheme 4-6 不安定手性配体诱导得到安定的手性金属配合物

Scheme 4-6 Chiral complexes induced from *trops* ligands

4.2 轴不安定配体的合成

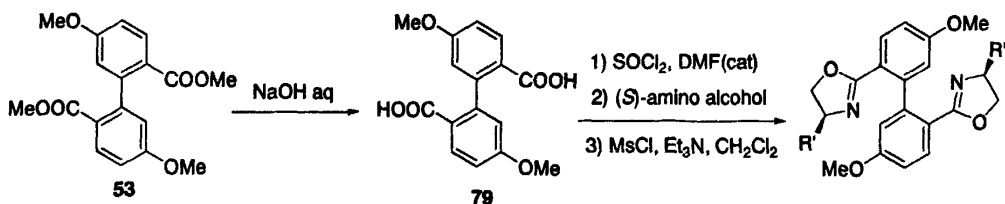
为了考察配体的空间、电子属性对不对称催化反应的反应活性及对映选择性的影响，我们合成了一系列具有不同电子属性和空间位阻属性的轴不安定联苯双噁唑啉配体 (Figure 4-2)。



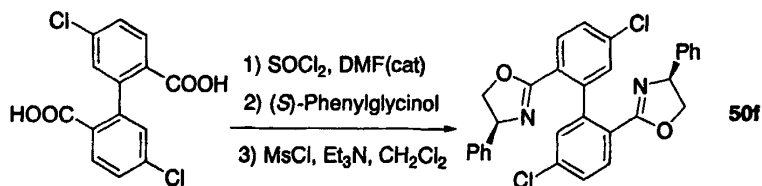
- 50a: R = OCH₃, R' = *i*-Pr
- 50b: R = OCH₃, R' = Bn
- 50c: R = OCH₃, R' = *t*-Bu
- 50d: R = OCH₃, R' = Ph
- 50e: R = H, R' = Ph
- 50f: R = Cl, R' = Ph

配体50a-d可由Scheme 2-2路线合成得到，但由于手性氨基醇过早的参与合成路

线，为合成任何一个配体都需要复杂的步骤，且价格昂贵。然而Scheme 2-3路线中的5,5'-二甲氧基-1,1'-联苯-2,2'-二甲酸甲酯**53**方便易得，它在氢氧化钠水溶液中加热反应得到联苯产物**79**，收率为95%。联苯二酸在DMF的催化下，在二氯甲烷中与二氯亚砷在回流下反应过夜，得到中间产物酰氯，然后在冰浴下将酰氯缓慢滴入氨基醇的二氯甲烷溶液中，加入三乙胺，室温反应过夜得到酰胺化合物，再在上述反应液中冰浴下加入三乙胺和磺酰氯，搅拌反应过夜得到目标配体**50a**，**50b**和**50d**，产率分别为50%，60%和54%。

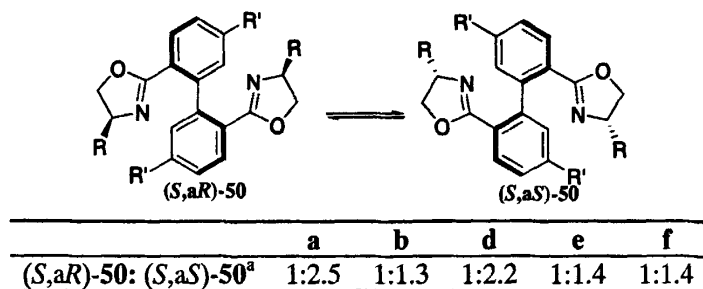
Scheme 4-7 配体**50a-d**的合成Scheme 4-7 Synthesis of ligands **50a-d**

以5,5'-二氯-1,1'-联苯二酸为原料，根据已报道文献^{5f}，三步合成**50f**，总收率为63%(Scheme 4-8)。

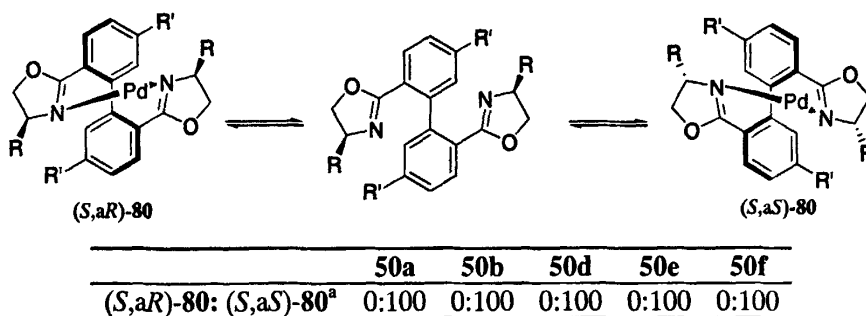
Scheme 4-8 配体**50f**的合成Scheme 4-7 Synthesis of ligands **50f**

4.3 轴不安定配体配位研究

为考察配体**50**的两种非对映异构体在溶液中存在的比例平衡情况，我们对配体**50**进行了氢谱测定。如表4-1所示，(*S,aS*)-**50**和(*R,aS*)-**50**在溶液状态时相互转变，同时数据显示(*S,aS*)-**50**相对较为稳定，在溶液中含水量要明显高于(*R,aS*)-**50**。它们在溶液中非对映异构体的比例取决于噁唑啉环上取代基的大小和苯环上5,5'位取代基的大小。

表4-1 (*S,aS*)-**50**和(*R,aS*)-**50**在溶液中的平衡情况Table 4-1 The behavior of ligands **50** in solution^a: 16 °C 中测定核磁氢谱

为了进一步考察了配体与二价钯盐的配位情况，在室温下，将1摩尔的配体**50**和1摩尔的Pd(II)在氘代乙腈中配位得到均相溶液，在16 °C中测定核磁氢谱。如预期所想的的结果一样，所有的配位溶液在核磁氢谱中只出现一种峰(表4-2)。根据Ikeda、张万斌小组的研究报道^{3, 5e, 5f}，配体**50**跟Pd(II)配位只生成了轴构型为*S*的金属配位化合物**79**。因此可将配体**50**和金属钯盐的配合物直接用于不对称催化反应中。

表 4-2 配体 **50** 的配位情况Table 4-2 The complexation behavior of ligands **50**^a: 16 °C 中测定核磁氢谱

4.4 钯盐催化的分子内 Wacker-type 环化反应

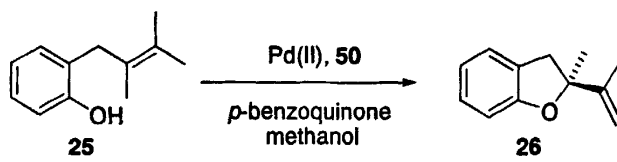
通过上述对二价钯盐离子配位的考察，轴不安定双噁唑啉配体可专一的得到轴手性为*S*的金属配位化合物。这些金属配合物就可作为不对称催化剂使用在不对称催化反应中。钯盐催化的分子内 Wacker-type 环化反应已作为合成杂环化合物的一种重

要方法之一，因此考察了，轴不安定双噁唑啉配体该反应中的应用。

为了考察轴不安定双噁唑啉配体催化体系的效果和摸索最佳的不对称催化反应条件，研究了以2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-苯酚 (**25a**) 为模型底物在该反应中的情况。以甲醇为溶剂，在4摩尔的对苯醌氧化剂的存在下，在60°C用10%摩尔钯盐和配体**50**形成的不对称催化剂催化模型底物**25a**。催化结果如表4-3所示。

表 4-3 不同配体对钯(II)催化的分子内 Wacker-type 环化反应的影响^a

Table 4-3 The influence of different ligands in Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization^a



编号	配体	底物	产率 (%) ^a	Ee (%) ^b
1	50a	25a	81	53
2	50b	25a	89	80
3	50d	25a	92	94
4	50e	25a	86	92
5	50f	25a	67	84

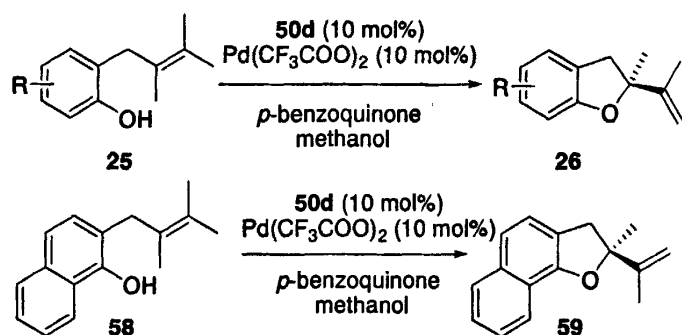
^a 所有反应是在 4 摩尔对苯醌存在下，在 60 °C 由 10 mol % 的 Pd(II)-**50** 金属配合物 (Pd: **6**=1:2) 催化，反应进行 24 小时得到；^b 分离产率；^c 对映选择性由手性气相色谱柱 CP-Chirasil-Dex CB 分析决定。

研究发现，不对称催化效果取决于噁唑啉环上的取代基，同时也取决于苯环上取代基的电子效应。如表 4-3 所示，用已报道的配体 **50e** 在催化 2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-苯酚底物时获得了 92% ee 和 86% 的收率。然而当苯环上 5,5' 位为氯取代基时，收率和对映选择性均有明显下降。将氯取代基换成具有较强供电子效应的甲氧基时，配体 **50d** 不对称催化效果明显提高，其收率和对映选择性也相应高于配体 **50e**。改变噁唑啉环上的取代基为异丙基或者苄基时，它们的收率和对映选择性也均有明显下降。

筛选配体 **50a**—**50e** 对 Wacker-type 环化反应中应用可以发现，**50d**-Pd(CF₃COO)₂ 是最有效的催化体系。因此将该催化体系应用于一系列 2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-苯酚

衍生物 **25b-25h** 和邻烯丙基萘酚 **58** 中 (表 4-4)。当在邻烯丙基苯酚上分别有 4, 5 或者 6 位有甲基取代时, 甲基的空间位阻显著地影响着不对称催化效果。6 位甲基取代邻烯丙基苯酚具有比最高的对映选择性, 但其分离产率相对较低。同样的现象发生在 4 位或 6 位甲氧基取代的邻烯丙基苯酚的催化反应中。当在邻烯丙基苯酚上 4 位分别有不同电子属性的氟基或苯基取代时, 也获得了很好的分离产率和对映选择性。而且对 β -烯丙基萘酚而言也获得了较好的对映选择性和分离产率。

表 4-4 钯(II)催化的分子内 Wacker-type 环化反应^a
Table 4-4 Pd(II)-catalyzed asymmetric Wacker-type cyclization^a



编号	配体	底物	R	产率(%) ^a	Ee (%) ^b
1	50d	25a	H	92	94
2	50d	25b	4-Me	92	90
3	50d	25c	5-Me	83	93
4	50d	25d	6-Me	74	98
5	50d	25e	4-OMe	80	90
6	50d	25f	6-OMe	79	98
7	50d	25g	4-F	65	94
8	50d	25h	4-Ph	73	91 ^d
9	50d	58	1-naphthol	75	92 ^e

^a 所有反应是在 4 摩尔对苯醌存在下, 在 60 °C 由 10 mol % 的 Pd(II)-50 金属配合物 (Pd: 50=1: 2) 催化, 反应进行 24 小时得到; ^b 分离产率; ^c 对映选择性由手性气相色谱柱 CP-Chirasil-Dex CB 分析决定; ^d 对映选择性由手性液相色谱柱 OD-H 分析决定; ^e 对映选择性由手性液相色谱柱 AD-H 分析决定。

参考文献

1. H. Takayama, K. Mashima, K. Koyano, M. Yagi, H. Kumobayashi, T. Taketomai, S. Akutagawa, R. Noyori, Practical synthesis of (*R*)- or (*S*)-2,2'-bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthyls (BINAPs). *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 629-635.
2. S. Miyano, M. Nawa, H. Hashimoto, Asymmetric hydrogenation of α -(acylamino) acrylic acids and esters with axially dissymmetric bis(aminophosphine)-rhodium complexes. *Chem. Lett.* **1980**, 729-730.
3. Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Novel axial chiral catalyst derived from biphenyl ligands bearing only two *ortho*-substituents. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2681-2684.
4. K. Mikami, Y. Matsumoto, M. Terada, T. Okuma, T. Pham, R. Noyori, Conformationally flexible biphenyl-phosphane ligands for Ru-catalyzed enantioselective hydrogenation. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 495-497.
5. (a) S. Jeulin, de Paule, S. Duprat, V. V. Ratovelomanana, J.-P. Genêt, N. Champion, P. Dellis, Difluorophos, an electron-poor diphosphane: a good match between electronic and steric features. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 320-325; (b) T. Saito, T. Yokozawa, T. Ishizaki, T. Moroi, N. Sayo, T. Miura, H. Kumobayashi, New chiral diphosphine ligands designed to have a narrow dihedral angle in the biaryl backbone. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 264-267; (c) J.-P. Genêt, Asymmetric catalytic hydrogenation. design of new Ru catalysts and chiral ligands: from laboratory to industrial applications. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918; (d) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Novel chiral bisoxazoline ligands with a biphenyl backbone: preparation, complexation, and application in asymmetric catalytic reactions. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3326-3333; (e) W. Zhang, F. Xie, S. Matsuo, Y. Imahori, Y. Kida, Y. Nakatsuji, Y. Ikeda, Bisoxazoline ligands with an axial-unfixed biaryl backbone: the effects of the biaryl backbone and the substituent at oxazoline ring on Cu-catalyzed asymmetric cyclopropanation. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 767; (f) Y. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, Novel axial chiral sulfur-oxazoline ligands with a biphenyl backbone. *Synlett* **1999**, *8*, 1319-1321; (g) W. Zhang, F.

Xie, H. Yoshinaga, T. Kida, Y. Nakatsuji, Y. Ikeda, A novel axially chiral phosphine-oxazoline ligand with an axis-unfixed biphenyl backbone: preparation, complexation, and application in an asymmetric catalytic reaction. *Synlett* 2006, 8, 1185-1189; (h) R. Shintani, K. Yashiro, T. Nakamura, K. Okamoto, T. Shimada, T. Hayashi, Rhodium-catalyzed asymmetric synthesis of indanones: development of a new "axially chiral" bisphosphine ligand. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 2772-2773; (i) M. T. Reetz, T. Neugebauer, New diphosphite ligands for catalytic asymmetric hydrogenation: the crucial role of conformationally enantiomeric diols. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1999, 38, 179-181; (j) D. G. Blackmond, T. Rosner, T. Neugebauer, M. T. Reetz, Kinetic influences on enantioselectivity for non-diastereopure catalyst mixtures. *Angew. Chem., Int. Ed.* 1999, 38, 2196-2199; (k) W. Chen, J. Xiao, Enantioselective hydrogenation with inexpensive, easily available monodentate phosphite ligands. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2897-2899. (l) W. Chen, J. Xiao, Influence of N-substituted lactams on acyclic free radical based hydrogen transfer. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 6041-6044; (m) A. Alexakis, S. Rosset, J. Allamand, S. March, F. Guillen, C. Benhaim, Novel biphenol phosphoramidite ligands for the enantioselective copper-catalyzed conjugate addition of dialkyl zincs. *Synlett* 2001, 1375-1378; (n) X. Rathgeb, S. March, A. Alexakis, One-pot asymmetric conjugate addition-trapping of zinc enolates by activated electrophiles. *J. Org. Chem.* 2006, 71, 5737-5742; (o) S. Wunnemann, R. Frohlich, D. Hoppe, Catalytic hydroamination of alkynes and norbornene with neutral and cationic tantalum imido complexes. *Org. Lett.* 2004, 6, 2519-2522; (p) Z. Luo, Q. Liu, L. Gong, X. Cui, A. Mi, Y. Jiang, Novel achiral biphenol-derived diastereomeric oxovanadium(IV) complexes for highly enantioselective oxidative coupling of 2-naphthols. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4532-4535; (q) M. Chavarot, J. J. Byrne, P. Y. Chavant, G. J. Pardillos, Y. Vallee, Self-organization of ligands in multi-component titanium catalysts for the enantioselective ene reaction of glyoxylates. *Tetrahedron: Asymmetry*. 1998, 9, 3891-3894; (r) K. Mikami, K. Aikawa, T. Korenaga, General synthetic route to chiral flexible biphenylphosphine ligands: the use of a chiral additive enables the preparation and observation of metal complexes incorporating the enantiopure form. *Org. Lett.* 2001, 3, 243-245; (t) M. Ueki, Y. Matsumoto, J. J. Jodry, K. Mikami, Chirally flexible

- biphenol-titanium complexes: efficient catalysts for asymmetric methylation. *Synlett*. 2001, 1889-1892; (u) Y. Liang, Z. Wang, K. Ding, Generation of self-supported noyori-type catalysts using achiral bridged-BIPHEP for heterogeneous asymmetric hydrogenation of ketones. *Adv. Synth. Catal.* 2006, 348, 1533-1538; (v) T. Ooi, Y. Uematsu, M. Kameda, K. Maruoka, Conformationally flexible, chiral quaternary ammonium bromides for asymmetric phase-transfer catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 1551-1554; (w) L. Vial, J. Lacour, Conformational preference and configurational control of highly symmetric spirobi[dibenzazepinium] cation. *Org. Lett.* 2002, 4, 3939-3942; (x) M. Ringwald, R. Sturmer, H. H. Brintzinger, Asymmetric thermal transformation, a new way to enantiopure biphenyl-bridged titanocene and zirconocene complexes: efficient catalysts for asymmetric imine hydrogenation. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1524-1527.
6. (a) S. Kim, C. Cho, K. Ahn, Synthesis of chiral bis(oxazoliny)liferrocene ligands and their application to Cu(I)-catalyzed asymmetric cyclopropanation. *Tetrahedron Asymmetry*. 1997, 7, 1023-1026; (b) S. Kim, C. Cho, K. Ahn, Chiral ferrocene-based bis(oxazolines): Ligands for Cu(I)-catalyzed asymmetric cyclopropanations of ene-diazoacetates. *Tetrahedron*. 1999, 55, 10079-10086; (c) I. Imai, W. Zhang, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikda. *Chem Lett*. 1999, 243. (d) K. Mikami, K. Aikawa, Dynamic asymmetric catalysis by diphenylphosphinoferrocene (DPPF)-nickel complexes through control of axial chirality by chiral diamines. *Org. Lett.* 2002, 4, 99-101; (e) K. Mikami, K. Wakabayashi, K. Aikawa, "Achiral" benzophenone ligand for highly enantioselective Ru catalysts in ketone hydrogenation. *Org. Lett.* 2006, 8, 1517-1519.
7. (a) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, Catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 5063-5064; (b) Y. Uozumi, K. Kato, T. Hayashi, Cationic palladium/boxax complexes for catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 5071-5075; (c) Y. Uozumi, H. Kyota, K. Kato, M. Ogasawara, T. Hayashi, Design and preparation of 3,3'-disubstituted 2,2'-bis(oxazolyl)-1,1'-binaphthyls (boxax): New chiral bis(oxazoline) ligands for catalytic asymmetric wacker-type cyclization. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 1620-1625; (d) T. Hayashi, K. Yamasaki, M. Mimura, Y. Uozumi, Deuterium-labeling studies establishing stereochemistry at the oxypalladation step in wacker-type oxidative cyclization of an *o*-allylphenol.

J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 3036-3037.

8. R. W. Hartmann, O. H-D. Vom, H. Schoenenberger, Antiestrogene N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1,1,1-trifluor-2-propyl)-4-hydroxybenzamide: Beeinflussung der Wirkung durch hydrophobe Reste in ortho-Position des Benzamidfragments. *Archiv der Pharmazie* 1990, 323, 73-78.

第五章 全文总结

本论文以开发新型联苯配体为目的，针对传统联苯配体设计概念的局限性设计开发新颖的联苯配体设计理念。为此，本文主要做了以下三方面的工作：

1. 设计并合成了 5,5'-烷二氧基联苯双噁唑啉配体，通过核磁研究它们的消旋情况发现 5,5'位连接基能在一定程度上控制联苯的自由旋转，从而实现了 6,6'位为氢原子的联苯配体具有安定的轴手性。研究了这些配体在钪(II)催化的邻烯丙基苯酚衍生物的不对称 Wacker-type 反应中的应用，催化结果显示配体的轴手性、连接基长度和噁唑啉环上取代基对催化活性和对映选择性有着一定的影响。

2. 设计并合成了 2,2',6,6'-联苯四噁唑啉配体，通过核磁研究它们跟金属离子的配位情况发现 2,2',6,6'-联苯四噁唑啉配体跟金属离子配位后能诱导得到轴手性为 S 的金属配合物。从而首次实现了由不具有轴手性的 2,2',6,6'-联苯四噁唑啉配体诱导得到轴手性金属化合物。

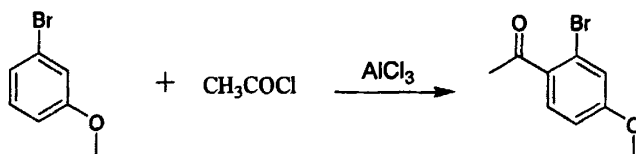
研究了 2,2',6,6'-联苯四噁唑啉配体在钪(II)催化的邻烯丙基苯酚衍生物的不对称 Wacker-type 反应中的应用，催化结果显示配体与金属离子摩尔比噁唑啉环上取代基对催化活性和对映选择性有着一定的影响。发现配体与金属离子摩尔比为 1 和噁唑啉环上取代基为苯基时是一个比较有效的催化体系，不仅在四取代烯烃苯酚衍生物中获得很好的应用，获得了高达 99% ee，而且在三取代烯烃苯酚衍生物中也获得很好的应用，获得了高达 94% ee，从而解决了传统配体 boxax 在 Wacker-type 反应底物的适用性问题。

3. 设计并合成了一系列具有不同立体空间位阻和不同电子效应的轴不安定双噁唑啉配体，通过核磁研究它们跟金属离子的配位情况发现当它们与金属钪盐配位后只得到轴构型为 S 的金属配合物。研究了轴不安定双噁唑啉配体在钪(II)催化的邻烯丙基苯酚衍生物的不对称 Wacker-type 反应中的应用，结果显示联苯上含有供电子基的联苯双噁唑啉配体比含吸电子基联苯双噁唑啉配体具有更高的不对称催化效果，这些金属配合物在催化邻烯丙基苯酚的 Wacker-type 环化反应中，获得了很好催化活性和高达 98% ee。

第六章 实验部分

除特别注明外，溶剂均以标准纯化和干燥方法处理。熔点在XT-4双目显微熔点测定仪测定，温度计未经校正。 ^1H NMR谱和 ^{13}C NMR谱在MERCURY plus 400型核磁共振仪上测定， ^1H NMR的内标TMS (δ 0.0 ppm) 或 CDCl_3 (δ 7.26 ppm)， ^{13}C NMR谱的内标为 CDCl_3 (δ 77.16 ppm)。元素分析(PE 2400 II型)是在上海交通大学分析测试中心测试，高分辨质谱(LCTM)是在华东理工大学分析测试中心测试。对映选择性是在高效液相色谱(OD-H 和 AD-H手性柱)和气相色谱(Chirasil-DEX CB柱)上测定。比旋光值(Perkin—Elmer 241型旋光仪)在上海有机所测定。柱层析是在100-200目硅胶上进行。

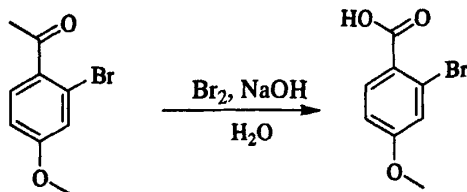
2-溴-4-甲氧基苯甲酮



在二口 100mL 烧瓶中，室温下将乙酰氯(6.60 g, 0.084 mol)加入三氯化铝(11.20 g, 0.084 mol)的二氯甲烷(100 mL)溶液中，搅拌至三氯化铝溶解，再将间溴苯甲醚(15.00 g, 0.080 mol)的二氯甲烷(30 mL)逐滴加入至上述反应液中，室温下反应至原料消失为止。

反应结束后，将反应液倒入冰水浴中，用二氯甲烷萃取。有机相用水洗，饱和食盐水洗，减压浓缩，残留液用柱层析分离得到目标产物 9.42 g，收率为 51%。

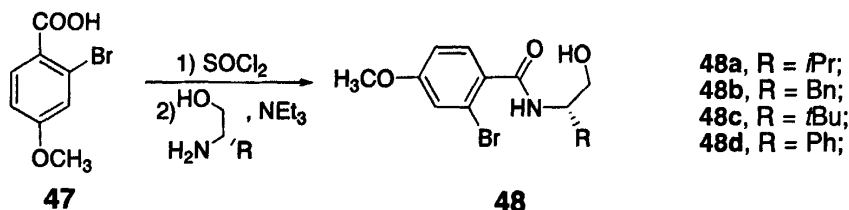
2-溴-4-甲氧基苯甲酸 47



在冰浴下，将溴（2.8 mL，35.1 mmol）缓慢滴至 NaOH（4.50 g，111.4 mmol）水溶液（10 mL）中，搅拌 10 min，再将 2-溴-4-甲氧基苯甲酮（2.10 g，9.2 mmol）滴至上述反应液中，在室温下搅拌 15 h。反应结束后，加入亚硫酸钠水溶液，以消灭未反应的次溴酸钠。用乙酸乙酯萃取，分离出中性化合物，再用 6 N 盐酸在冰浴下酸化水相，出现大量白色固体。抽滤得到白色固体 **47**（2.00 g，95%）。熔点 197-198 °C。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ArH), 6.90 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 3.87 (s, 3 H, OCH_3).

N-(1'S)-(1'-异丙基-2'-羟乙基)-3-甲氧基-2-溴苯甲酰胺 **48a**



在冰浴下，将二氯亚砷（3.6 mL，0.049 mmol）滴加到 2-溴-4-甲氧基苯甲酸 **47**（2.32 g，0.010 mol）中，加热回流 5 小时，蒸除过量二氯亚砷，用二氯甲烷（5 mL）溶解酰氯。在冰浴下，将酰氯的二氯甲烷溶液缓慢滴加至三乙胺（2.8 mL，0.020 mol）、*L*-缬氨酸（1.25 g, 0.012 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中。加完后升至室温搅拌 4 小时。反应液用二氯甲烷稀释，用水洗，饱和食盐水洗，无水硫酸镁干燥，过滤，减压蒸除溶剂，残留物用硅胶柱分离提纯，用乙酸乙酯作淋洗剂。得到无色固体 **48a**（2.63 g，0.0083 mol），收率 83%。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.19 (s, 1 H, ArH), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, NH), 4.58 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H, NCH), 3.79 (s, 3 H, OCH_3), 3.45 (t, $J = 5.6$ Hz, 2 H, OCH_2),

1.90 (m, 1 H, CH), 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, CH₃), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H, CH₃): ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 167.1, 160.1, 132.1, 130.0, 119.8, 117.7, 113.2, 61.4, 56.2, 55.8, 28.4, 19.9, 18.1.

N-(1'S)-(1'-苄基-2'-羟乙基)-3-甲氧基-2-溴苯甲酰胺 48b

收率 85%。¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, NH), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.21 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.01 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 4.98 (dd, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1 H, NCH), 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 3.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, OCH₂): ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 166.7, 160.3, 141.1, 131.3, 130.2, 128.1, 127.2, 126.9, 120.0, 117.9, 113.3, 64.7, 55.8.

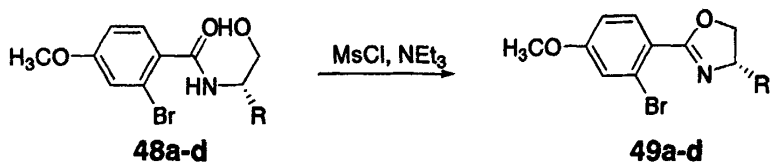
N-(1'S)-(1'-叔丁基-2'-羟乙基)-3-甲氧基-2-溴苯甲酰胺 48c

收率 80%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 6.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 1 H, ArH), 6.75 (dd, $J = 3.2, 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 6.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, NH), 3.92-4.00 (m, 1 H, OCH₂), 3.82 (dd, $J = 11.6, 3.2$ Hz, 1 H, NCH), 3.76 (s, 3 H, OCH₃), 3.52-3.64 (m, 1 H, OCH₂), 0.97 (s, 9 H, CH₃): ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.3, 160.9, 131.2, 129.8, 119.9, 118.5, 113.2, 77.5, 77.2, 76.8, 62.6, 60.1, 55.6, 34.0, 27.2.

N-(1'S)-(1'-苄基-2'-羟乙基)-3-甲氧基-2-溴苯甲酰胺 48d

收率 87%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.22-7.34 (m, 5 H, ArH), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ArH), 6.82 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 6.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, NH), 4.30-4.45 (m, 1 H, OCH₂), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 3.74-3.82 (m, 1 H, OCH₂), 3.69 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1 H, NCH), 2.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, CH₂): ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.8, 161.3, 137.6, 131.2, 129.5, 128.8, 126.9, 120.2, 118.7, 113.5, 77.5, 77.2, 76.8, 64.1, 55.8, 53.7, 37.0.

3-甲氧基-2-溴-(4'S)-异丙基噁唑啉苯 49a



在冰浴下，将甲基磺酰氯（0.75 mL，0.0096 mol）缓慢滴加到三乙胺（2.45 mL，0.0176 mol）、**48a**（2.51 g，0.0079 mol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中。加完后升至室温搅拌 12 小时。反应液用水洗，饱和食盐水洗，用无水硫酸镁干燥，减压蒸除溶剂。残留物用硅胶柱分离提纯，用乙酸乙酯和石油醚作淋洗剂。得到淡黄色液体 **49a**（2.00 g，0.0068 mol），收率 86%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, ArH), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, ArH), 6.83 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1 H, ArH), 4.33-4.40 (m, 1 H, OCH₂), 4.08-4.15 (m, 2 H, OCH₂ and NC-H), 3.78 (s, 3 H, OCH₃), 1.80-1.90 (m, 1 H, CH), 1.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH₃), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.6, 161.3, 132.4, 122.7, 122.1, 119.1, 113.1, 72.9, 70.1, 55.7, 32.8, 18.9, 18.3.

3-甲氧基-2-溴-(4'S)-苄基噁唑啉苯 **49b**

收率 82%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.65 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, ArH), 7.21-7.33 (m, 5 H), 7.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, ArH), 6.85 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1 H, ArH), 4.56-4.64 (m, 1 H, NCH), 4.32 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H, OCH₂), 4.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, OCH₂), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 3.23 (dd, *J* = 5.6, 14.0 Hz, 1 H, CH₂), 2.77 (dd, *J* = 8.4, 13.6 Hz, 1 H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 161.4, 137.9, 132.4, 129.4, 128.6, 126.6, 122.7, 121.8, 119.2, 113.2, 71.7, 68.2, 68.0, 55.7.

3-甲氧基-2-溴-(4'S)-叔丁基噁唑啉苯 **49c**

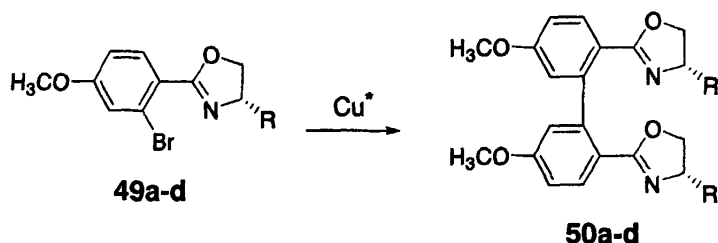
收率 79%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H, ArH), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H, ArH), 6.85 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1 H, ArH), 4.33 (dd, *J* = 9.6, 8.4 Hz, 1 H, OCH₂), 4.22 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1 H, OCH₂), 4.07 (dd, *J* = 10.0, 7.6 Hz, 1 H, NCH), 3.81 (s, 3 H, OCH₃), 0.97 (s, 9 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 162.528, 161.333,

132.386, 122.772, 122.230, 119.152, 113.184, 76.693, 68.781, 55.720, 34.157, 26.033.

3-甲氧基-2-溴-(4'S)-苯基噁唑啉苯 49d

收率 88%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, ArH), 7.32-7.44 (m, 5 H, ArH), 7.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, ArH), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H, ArH), 5.57 (dt, *J* = 5.2, 8.0 Hz, 1 H, NCH), 3.95-4.04 (m, 2 H, OCH₂), 3.83 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.5, 161.5, 138.2, 131.8, 128.9, 128.8, 128.3, 127.0, 120.3, 118.9, 113.6, 77.5, 77.2, 76.8, 55.8, 54.5, 47.8.

2,2'-双[(4'S)-异丙基噁唑啉]-5,5'-甲氧基-1,1'-联苯 50a



在氮气下, 将 **49a** (2.01 g, 0.0068 mol)、活化铜粉 (2.29 g, 0.036 mol)、DMF (10 mL) 加热回流 24 小时。冷却反应液, 用二氯甲烷稀释, 用氨水洗, 用水洗, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸除溶剂。残留物用硅胶柱分离提纯, 用乙酸乙酯和石油醚作淋洗剂。得到淡黄色液体 **50a** (1.19 g, 0.0027 mol), 收率 81%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -92.31$ (*c* 1.75, CHCl₃)。核磁显示两种峰。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 主要产物: δ 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, ArH), 6.82-6.86 (m, 2 H, ArH), 6.79 (br, 2 H, ArH), 4.05 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, OCH₂), 3.65-3.85 (m, 10 H, OCH₂, OCH₃ and NCH), 1.50-1.70 (m, 2 H, CH), 0.65-0.82 (m, 12 H, CH); 次要产物: δ 7.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, ArH), 6.82-6.86 (m, 2 H, ArH), 6.70 (br, 2 H, ArH), 4.04 (t, *J* = 12.0 Hz, 2 H, OCH₂), 3.65-3.85 (m, 10 H, OCH₂, OCH₃ and NCH), 1.50-1.70 (m, 2 H, CH), 0.65-0.82 (m, 12 H, CH); ¹³C NMR (100 M, CDCl₃): δ 164.017, 163.728, 160.670, 160.354, 143.508, 143.143, 131.138, 130.913, 120.474, 119.994, 115.379, 115.032, 112.761, 112.561, 72.527, 72.469, 72.370, 70.229, 70.110, 55.484, 55.419, 55.338, 33.135, 32.942, 32.823, 32.638, 19.039, 18.941, 18.825, 18.623, 18.507,

18.412, 18.313, 18.106. ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 18.1, 18.4, 18.9, 19.0, 32.6, 32.9, 55.3, 70.2, 72.4, 72.5, 112.6, 112.8, 115.0, 115.4, 120.0, 120.5, 130.9, 131.1, 143.1, 143.5, 160.4, 160.6, 163.7, 164.0; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: 436.2362; Found: 436.2358.

2,2'-双[(4'S)-苜基噻唑啉]-5,5'-甲氧基-1,1'-联苯 50b

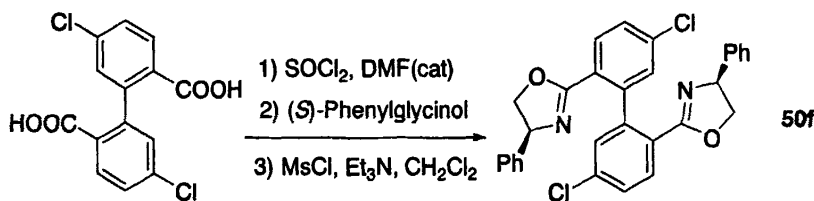
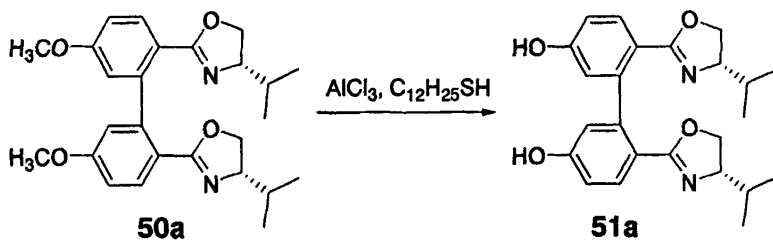
收率 75%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -147.86 (c 1.71, CHCl_3)。核磁显示两种峰。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 主要产物: δ 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 7.06-7.30 (m, 10 H, ArH), 6.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.85-6.89 (m, 2 H, ArH), 4.26-4.38 (m, 2 H, NCH), 4.05 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.86 (s, 6 H, OCH_3), 3.70-3.90 (m, 2 H, OCH_2), 2.98 (dd, $J = 4.8, 13.6$ Hz, 2 H, CH_2), 2.51-2.60 (m, 2 H, CH_2); 次要产物: δ 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 7.06-7.30 (m, 10 H, ArH), 6.85-6.89 (m, 2 H, ArH), 6.78 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 4.26-4.38 (m, 2 H, NCH), 3.97 (t, $J = 8.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.81 (s, 6 H, OCH_3), 3.70-3.90 (m, 2 H, OCH_2), 3.07 (dd, $J = 4.8, 13.6$ Hz, 2 H, CH_2), 2.51-2.60 (m, 2 H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 41.7, 41.8, 55.6, 68.1, 72.1, 112.7, 113.0, 115.5, 115.8, 126.4, 126.5, 128.6, 128.7, 129.3, 129.5, 131.1, 131.5, 138.6, 143.5, 161.1, 164.6; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$: 533.2440; Found: 533.2434。

2,2'-双[(4'S)-叔丁基噻唑啉]-5,5'-甲氧基-1,1'-联苯 50c

收率 71%。核磁显示两种峰。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 主要产物: δ 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 6.82-6.89 (m, 2 H, ArH), 6.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, ArH), 3.92 (t, $J = 9.2$ Hz, 2 H, NCH), 3.75-3.85 (m, 4 H, OCH_2), 3.81 (s, 6 H, OCH_3), 0.78 (s, 18 H, OCH_3); 次要产物: δ 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 6.82-6.89 (m, 2 H, ArH), 6.71 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 4.03 (t, $J = 11.6$ Hz, 2 H, NCH), 3.75-3.85 (m, 4 H, OCH_2), 3.78 (s, 3 H, OCH_3), 0.77 (s, 18 H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.1, 163.5, 160.5, 160.3, 143.7, 143.3, 131.1, 120.4, 120.1, 115.7, 115.0, 112.9, 112.7, 76.0, 76.0, 68.8, 68.4, 55.4, 34.0, 33.8, 25.9, 25.8。

2,2'-双[(4'*S*)-苯基噁唑啉]-5,5'-甲氧基-1,1'-联苯 50d

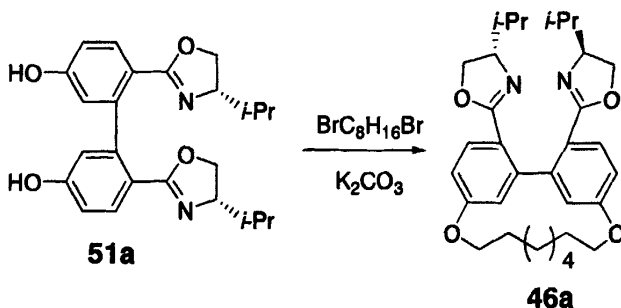
收率 76%, $[\alpha]_D^{25} -187.48$ (c 0.88, CHCl_3)。核磁显示两种峰。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 主要产物: δ 7.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 7.15-7.35 (m, 10 H, ArH), 7.08-7.13 (m, 2 H, ArH), 6.90-6.96 (m, 2 H, ArH), 5.15-5.24 (m, 2 H, NCH), 4.48 (dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.85 (s, 6 H, OCH_3); 次要产物: δ 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 7.15-7.35 (m, 10 H, ArH), 6.90-6.96 (m, 2 H, ArH), 6.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H, ArH), 5.15-5.24 (m, 2 H, NCH), 4.42 (dd, $J = 10.0, 8.8$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 2 H, OCH_2), 3.82 (s, 6 H, OCH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 55.5, 69.8, 69.9, 74.5, 75.2, 112.9, 115.5, 120.4, 126.7, 126.8, 127.3, 127.5, 128.5, 128.7, 131.5, 142.8, 142.9, 143.2, 143.9, 161.1, 166.0; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$: 505.2127; Found: 505.2135.

2,2'-双[(4'*S*)-苯基噁唑啉]-5,5'-二氯-1,1'-联苯 50f2,2'-双[(4'*S*)-异丙基噁唑啉]-5,5'-二羟基-1,1'-联苯 51a

在室温下, 将十二硫醇 (28.9 mL) 滴加至三氯化铝 (8.00 g, 60.00 mmol) 的二氯甲烷溶液 (40 mL) 中, 搅拌至三氯化铝溶解, 形成均相溶液。再将冰浴下, 将 50a (4.37 g, 10.01 mmol) 的二氯甲烷溶液 (20 mL) 滴至上述溶液中, 室温搅拌

15 h。反应液用冰水淬灭，液相用乙酸乙酯萃取，固相用甲醇溶解，合并乙酸乙酯和甲醇相，用无水硫酸美干燥，蒸除溶剂，用乙酸乙酯和石油醚过柱，得到 **51a** (3.89 g)，收率 95%。核磁显示两种峰。¹H NMR (400 MHz, DMSO) 主要产物: δ 9.88 (s, 1 H, OH), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.68-6.78 (m, 2 H, ArH), 6.54 (br, 2 H, ArH), 3.95-4.08 (m, 2 H, NCH), 3.60-3.75 (m, 4 H, CH), 1.40-1.52 (m, 2 H, CH), 0.65-0.76 (m, 12 H, CH); 次要产物: δ 9.88 (s, 1 H, OH), 7.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.68-6.78 (m, 2 H, ArH), 6.48 (br, 2 H, ArH), 3.95-4.08 (m, 2 H, NCH), 3.60-3.75 (m, 4 H, CH), 1.40-1.52 (m, 2 H, CH), 0.65-0.76 (m, 12 H, CH), ¹³C NMR (100 MHz, DMSO): δ 162.5, 158.7, 143.8, 143.6, 130.8, 130.5, 118.0, 117.5, 116.9, 116.8, 113.7, 113.6, 71.8, 69.5, 32.5, 32.4, 18.7.

2,2'-双[(4'*S*)-异丙基噁唑啉]-5,5'-辛二烷氧基-1,1'-联苯 **46a**



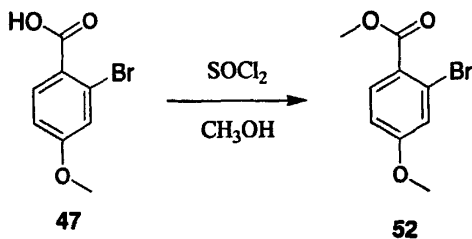
将 **51a** (0.44 g, 1.08 mmol)、无水碳酸钾 (1.08 g, 7.81 mmol) 和 1,8-辛二溴 (0.25 mL, 1.08 mmol) 在乙腈 (200 mL) 溶液中，加热回流下，搅拌 4 天。过滤，减压蒸除乙腈，用二氯甲烷溶解，5% NaOH 水洗，饱和食盐水洗，用无水硫酸美干燥，蒸除溶剂，用乙酸乙酯和石油醚过柱，得到轴手性为 *R* 和 *S* 型产物 **46a** 分别为 60.5 mg 和 91.3 mg，收率为 10% 和 15%。

(*S,S,S,S*)-**46a**: $[\alpha]_D^{25} -185.20$ (c 2.51, CHCl_3); ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 2 H, ArH), 6.90 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.88 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 4.41 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 12.0$ Hz, 2 H, OCH), 4.18-4.10 (m, 2 H, OCH), 4.08 (ddd, $J = 5.2, 8.4, 12.4$ Hz, 2 H, OCH), 3.88-3.78 (m, 4 H, OCH and NCH), 2.02-1.90 (m, 2 H, CH),

1.50-1.76 (m, 6H, CH), 1.36-1.46 (m, 4 H, CH), 1.26-1.36 (m, 2 H, CH), 0.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 12 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.9, 160.0, 143.4, 131.0, 120.4, 116.7, 113.2, 72.5, 70.4, 66.0, 32.7, 28.5, 27.6, 24.6, 19.1, 18.2; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for C₃₂H₄₃N₂O₄: 519.3223; Found: 519.3203.

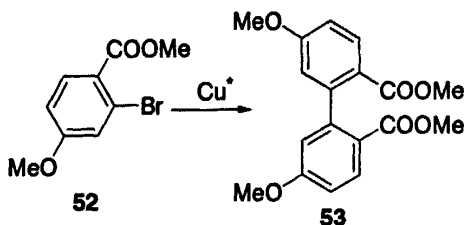
(*S,aR,S*)-**46a**: $[\alpha]_D^{25} +9.42$ (c 0.16, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 6.85 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.82 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, ArH), 4.38 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 12.4$ Hz, 2 H, OCH), 4.11-4.03 (m, 4 H, OCH), 3.74-3.65 (m, 4 H, OCH and NCH), 1.98-1.86 (m, 2 H, CH), 1.68-1.54 (m, 4 H, CH), 1.52-1.42 (m, 2 H, CH), 1.40-1.32 (m, 4 H, CH), 1.30-1.20 (m, 2 H, CH), 0.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H, CH₃), 0.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 6 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.7, 159.9, 144.1, 131.0, 120.0, 116.6, 113.6, 73.1, 70.7, 66.0, 33.1, 28.7, 28.1, 24.8, 19.7, 18.7.

2-溴-4-甲氧基苯甲酸甲酯 **52**



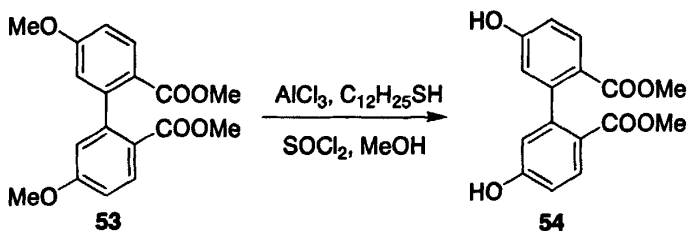
在冰浴下，将二氯亚砷（13.5 mL，0.18 mol）缓慢滴加至 2-溴-4-甲氧基苯甲酸 **47**（4.5 g，19.3 mmol）的甲醇（10 mL）溶液中，升至室温并加热回流，TLC 监控反应。在 2 h 时反应完毕，蒸除过量二氯亚砷和甲醇，用乙酸乙酯稀释，用水洗，再用饱和碳酸钠洗，有机相用无水硫酸镁干燥得产物 **52**（4.3 g，91%）。熔点 25-26 °C。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H, ArH), 6.86 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 3.89 (s, 3 H, OCH₃), 3.84 (s, 3 H, OCH₃); ¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 162.1, 133.1, 123.4, 123.0, 119.7, 112.7, 55.5, 52.0.

5,5'-二甲氧基联苯二甲酸甲酯 **53**



在氮气下，将 2-溴-4-甲氧基苯甲酸甲酯 **52** (7.3 g, 29.6 mmol) 和活化铜粉 (7.0 g, 0.1 mol) 加热至 160-170 °C 搅拌反应 15 h。冷却后加入乙酸乙酯，过滤，用热的二氯甲烷溶液洗涤铜粉，蒸除溶剂，用乙酸乙酯和石油醚重结晶得到产物 **53** (3.0 g, 61%)。熔点 166-167 °C；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, ArH), 6.91 (dd, *J* = 2.8, 9.2 Hz, 2 H, ArH), 6.69 (d, *J* = 3.2 Hz, 2 H, ArH), 3.84 (s, 6 H, OCH₃), 3.61 (s, 6 H, OCH₃)；¹³C NMR: (100 MHz, CDCl₃) δ 165.6, 162.1, 133.1, 123.4, 123.0, 119.7, 112.7, 55.5, 52.0; Anal. Calcd for C₁₈H₁₈O₆: C, 65.45; H, 5.49. Found: C, 65.21; H, 5.90.

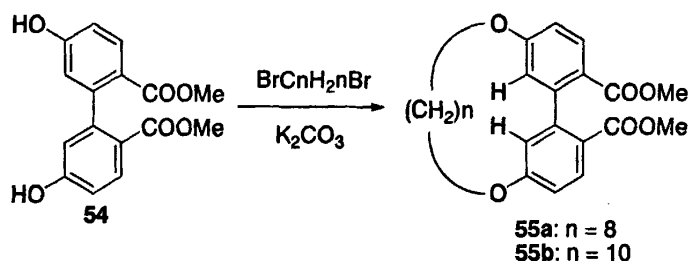
5,5'-二羟基联苯二甲酸甲酯 **54**



在冰浴下，将乙硫醇 (40.48 g, 0.20 mol) 滴加至三氯化铝 (13.41 g, 0.10 mol) 的 50 mL 二氯甲烷溶液中，搅拌溶解。在冰浴下将化合物 **53** (10.00 g, 0.03 mol) 的 20 mL 二氯甲烷溶液滴加至上述溶液中，室温下搅拌过夜。用冰水淬灭，用二氯甲烷萃取，有机相用水洗，再用 3*N* 氢氧化钠水溶液碱化，用乙酸乙酯洗涤，将获得的水相用浓盐酸酸化，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸镁干燥，浓缩，真空干燥。将残留物溶于甲醇 50 mL，并置于冰浴下，滴加二氯亚砷 (22 mL, 0.30 mol)，加热回流 14 小时，蒸除过量二氯亚砷和甲醇，残留物用乙酸乙酯溶解，水洗，无水硫酸镁干燥，浓缩，用乙酸乙酯和石油醚重结晶得到产物 **54** (7.41 g, 81%)。熔点: 224-225 °C。

^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6): δ 9.02 (s, 2 H, OH), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 6.88 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 6.64 (d, $J = 3.2$ Hz, 2 H, ArH), 3.52 (s, 6 H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6): δ 167.1, 160.9, 147.0, 132.9, 121.8, 117.8, 114.5, 51.4; Anal. Calcd for C₁₆H₁₄O₆: C, 63.57; H, 4.67. Found: C, 63.23; H, 4.87.

5,5'-烷二氧基联苯二甲酸甲酯 55



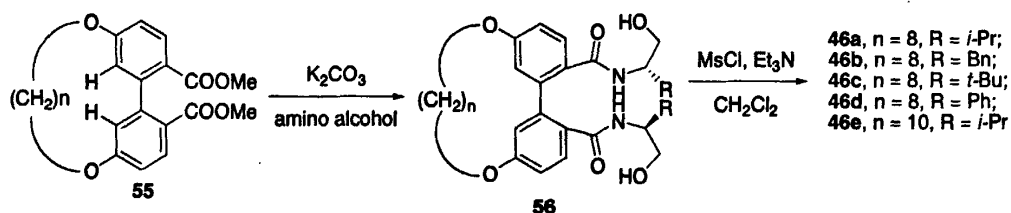
将化合物 **54** (1.00 g, 3.3 mmol)、无水碳酸钾 (4.60 g, 33.1 mmol) 和 1,8-辛二溴 (0.60 mL, 3.3 mmol) 加至 200 mL DMF 溶液中, 在室温下搅拌 72 h。将反应液过滤, 减压整除 DMF, 用乙酸乙酯和石油醚过柱得到产物 5,5'-(1,8-辛二烷氧基)-联苯二甲酸甲酯 **55a** (0.80 g, 55%)。熔点: 124-125 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.90 (dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.76 (d, $J = 2.4$ Hz, 2 H, ArH), 4.38 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 12.0$ Hz, 2 H, OCH), 4.10 (ddd, $J = 4.8, 7.2, 12.8$ Hz, 2 H, OCH), 3.62 (s, 6 H, OCH₃), 1.97-1.92 (m, 2 H, CH), 1.62-1.53 (m, 2 H, CH), 1.47-1.25 (m, 8 H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.1, 161.6, 146.1, 132.1, 121.7, 116.8, 113.6, 66.1, 51.8, 28.8, 28.5, 24.8; Anal. Calcd for C₂₄H₂₈O₆: C, 69.88; H, 6.84. Found: C, 69.83; H, 6.28.

5,5'-(1,8-癸二烷氧基)-联苯二甲酸甲酯 55b

产率: 39%; 熔点: 104-105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2 H, ArH), 6.89 (dd, $J = 3.2, 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H, ArH), 4.24 (ddd, $J = 6.0, 8.0, 11.2$ Hz, 2 H, OCH), 4.09 (ddd, $J = 6.4, 7.2, 13.6$ Hz, 2 H, OCH), 3.61 (s, 6 H, OCH₃), 1.87-1.80 (m, 2 H, CH), 1.70-1.63 (m, 2 H, CH), 1.42-1.25 (m, 12 H, CH); ^{13}C

NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0, 161.4, 146.2, 132.1, 121.7, 115.7, 115.0, 68.2, 51.8, 28.7, 28.6, 27.8, 25.2; Anal. Calcd for C₂₆H₃₂O₆: C, 70.89; H, 7.32. Found: C, 70.85; H, 7.22.

2,2'-双噁唑啉-5,5'-烷二氧基-1,1'-联苯 46



将化合物 55a (2.13 g, 5.16 mmol)、无水碳酸钾 (2.18 g, 15.77 mmol)、缬氨醇 (1.60 g, 15.51 mmol) 和 10 mL 甲醇加入至 5 mL 二口烧瓶中, 加热回流反应 36 小时, TLC 跟踪反应。等反应结束后用二氯甲烷稀释, 水洗有机相, 用无水硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 用石油醚和乙酸乙酯过柱得酰胺化合物 56a (1.80 g, 3.24 mmol)。

将上述产物 56a (1.80 g, 3.24 mmol) 溶于 15 mL 二氯甲烷中, 并加入三乙胺 (2.20 mL, 16.52 mmol)。在冰浴下加入甲基磺酰氯 (0.60 mL, 7.65 mmol), 在室温下反应过夜, TLC 几乎不变。加二氯甲烷稀释, 用水洗, 饱和食盐水洗, 用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂, 用乙酸乙酯和石油醚过柱得到两个非对映异构体 2,2'-双[(4'*S*)-异丙基噁唑啉]-5,5'-辛二烷氧基-1,1'-联苯产物(*S,aS,S*)-46a (0.77 g, 29%) 和(*S,aR,S*)-46a (0.43 g, 16%)。

2,2'-双[(4'*S*)-苄基噁唑啉]-5,5'-辛二烷氧基-1,1'-联苯 46b

(*S,aS,S*)-46b: 产率为 26%; $[\alpha]_D^{25}$ -189.21 (*c* 0.06, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 4 H, ArH), 7.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H, ArH), 7.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 4 H, ArH), 6.92-6.88 (m, 4 H, ArH), 4.46-4.37 (m, 2 H, OCH), 4.35-4.30 (m, 2 H, OCH), 4.13-4.06 (m, 4 H, OCH), 3.88 (dd, *J* = 7.2, 8.0 Hz, 2 H, NCH), 2.96 (dd, *J* = 6.0, 14.0 Hz, 2 H, CHPh), 2.62 (dd, *J* = 6.0, 14.0 Hz, 2 H, CHPh), 2.01-1.95 (m, 2 H, CH), 1.66-1.53 (m, 4 H, CH), 1.43 (br, 4 H, CH), 1.31 (br, 2 H, CH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.4, 160.3, 143.4, 138.5, 131.1, 129.4, 128.4, 126.3, 120.3, 116.9, 113.1, 71.9, 67.9, 66.0, 41.4, 28.5, 27.7, 24.6; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_4$: 615.3223; Found: 615.3223.

(*S,aR,S*)-**46b**: 产率为 15%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +12.45 (*c* 0.77, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (dd, *J* = 2.8, 6.4 Hz, 2 H, ArH), 7.13-7.26 (m, 10 H, ArH), 6.90 (dd, *J* = 2.8, 6.4 Hz, 2 H, ArH), 6.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 2 H, ArH), 4.40 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 12.4 Hz, 2 H, OCH), 4.31 (ddd, *J* = 5.6, 9.6, 14.8 Hz, 2 H, OCH), 4.11-4.05 (m, 4 H, OCH), 3.73 (dd, *J* = 8.4, 9.2 Hz, 2 H, NCH), 3.21 (dd, *J* = 9.2, 13.2 Hz, 2 H, CHPh), 2.60 (dd, *J* = 5.6, 14.0 Hz, 2 H, CHPh), 2.02-1.90 (m, 2 H, CH), 1.68-1.58 (m, 2 H, CH), 1.56-1.47 (m, 2 H, CH), 1.46-1.34 (m, 6 H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.5, 160.2, 143.9, 138.5, 131.1, 129.1, 128.6, 126.4, 119.9, 116.8, 113.4, 72.4, 68.0, 66.0, 41.7, 28.6, 27.9, 24.7.

2,2'-双[(4'*S*)-叔丁基噁唑啉]-5,5'-辛二烷氧基-1,1'-联苯 **46c**

(*S,aS,S*)-**46c**: 产率为 35%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -158.58 (*c* 0.11, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (dd, *J* = 2.8, 6.0 Hz, 2 H, ArH), 6.88 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 4 H, ArH), 4.40 (ddd, *J* = 7.2, 7.2, 12.8 Hz, 2 H, OCH), 4.06 (ddd, *J* = 5.2, 8.0, 12.8 Hz, 2 H, OCH), 4.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 2 H, OCH), 3.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H, OCH), 3.77 (dd, *J* = 7.2, 10.0 Hz, 2 H, NCH), 2.02-1.90 (m, 2 H, CH), 1.68-1.58 (m, 2 H, CH), 1.58-1.47 (m, 2 H, CH), 1.45-1.36 (m, 4 H, CH), 1.34-1.26 (m, 2 H, CH), 0.81 (s, 18 H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.3, 160.0, 143.4, 131.4, 120.5, 116.8, 113.5, 76.0, 69.1, 66.1, 34.0, 28.6, 27.8, 26.0, 24.7; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$: 569.3355; Found: 569.3364.

2,2'-双[(4'*S*)-苯基噁唑啉]-5,5'-辛二烷氧基-1,1'-联苯 **46d**

(*S,aS,S*)-**46d**: 产率为 32%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ +194.51 (*c* 0.11, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H, ArH), 7.32-7.16 (m, 10 H, ArH), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 2 H, ArH), 6.95 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2 H, ArH), 5.20 (dd, *J* = 10.4, 7.2 Hz, 2 H, NCH), 4.49

(dd, $J = 10.4, 8.0$ Hz, 2 H, OCH), 4.43 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 12.0$ Hz, 2 H, OCH), 4.11 (ddd, $J = 5.2, 8.0, 12.4$ Hz, 2 H, OCH), 3.96 (dd, $J = 8.4, 7.6$ Hz, 2 H, OCH), 2.06-1.96 (m, 2 H, CH), 1.72-1.54 (m, 4 H, CH), 1.50-1.40 (m, 4 H, CH), 1.38-1.30 (m, 2 H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 166.2, 160.5, 143.3, 142.9, 131.7, 128.7, 127.5, 126.8, 120.3, 117.2, 113.1, 75.4, 69.8, 66.2, 28.6, 27.7, 24.7; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for $\text{C}_{38}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$: 587.2916; Found: 587.2910.

(*S,aR,S*)-46d: 产率为 12%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10.23$ (c 0.45, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 7.24-7.15 (m, 10 H, ArH), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.87 (d, $J = 3.2$ Hz, 2 H, ArH), 5.15 (t, $J = 10.0$ Hz, 2 H, NCH), 4.40-3.72 (m, 4 H, OCH), 4.13-4.06 (m, 2 H, OCH), 3.91 (dd, $J = 8.0, 8.8$ Hz, 2 H, OCH), 2.00-1.90 (m, 2 H, CH), 1.66-1.56 (m, 2 H, CH), 1.52-1.44 (m, 2 H, CH), 1.42-1.34 (m, 4 H, CH), 1.32-1.22 (m, 2 H, CH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 165.0, 160.2, 144.2, 142.5, 131.3, 128.6, 127.3, 126.8, 119.7, 116.8, 113.8, 74.4, 69.9, 65.9, 28.7, 28.3, 24.8.

2,2'-双[(4'*S*)-异丙基噁唑啉]-5,5'-癸二烷氧基-1,1'-联苯 46e

(*S,aS,S*)-46e: 产率为 27%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -109.03$ (c 7.30, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (dd, $J = 3.6, 6.0$ Hz, 2 H, ArH), 6.86 (dd, $J = 6.4, 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.85 (d, $J = 0.8$ Hz, 2 H, ArH), 4.26 (ddd, $J = 5.6, 8.0, 11.2$ Hz, 2 H, OCH), 4.13-4.02 (m, 4 H, OCH), 3.86-3.78 (m, 4 H, OCH and NCH), 1.88-1.80 (m, 2 H, CH), 1.76-1.64 (m, 4 H, CH), 1.48-1.36 (m, 8 H, CH), 1.30 (br, 4 H, CH), 0.82 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H, CH_3), 0.79 (d, $J = 6.4$ Hz, 6 H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.2, 160.1, 143.4, 131.0, 120.5, 115.7, 115.1, 72.4, 70.4, 68.2, 32.8, 28.7, 28.4, 27.7, 25.3, 19.1, 18.1; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_4$: 547.3536; Found: 547.3520.

(*S,aR,S*)-46e: 产率为 14%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +10.38$ (c 1.16, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 6.85 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 2 H, ArH), 6.75 (d, $J = 2.8$ Hz, 2 H, ArH), 4.24 (ddd, $J = 6.0, 7.2, 11.6$ Hz, 2 H, OCH), 4.14-4.03 (m, 4 H, OCH), 3.78-3.69 (m, 4 H, NCH and OCH), 1.86-1.76 (m, 2 H, CH), 1.68-1.56 (m, 4 H, CH),

1.42-1.18 (m, 12 H, CH), 0.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H, CH₃), 0.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 159.7, 144.1, 130.9, 120.1, 115.7, 115.1, 72.8, 70.4, 68.1, 33.0, 28.60, 28.56, 27.7, 25.1, 19.4, 18.6.

钨催化的不对称Wacker-Type 反应的实验步骤.

在室温下, 向三氟乙酸钨(9.9 mg, 0.030 mmol)和配体**46a** (34.3 mg, 0.066 mmol)的甲醇(1.0 mL)溶液中加入对苯醌(128.8 mg, 1.19 mmol), 并滴加2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)苯酚 (**25a**) (52.5 mg, 0.30 mmol)的甲醇(0.5 mL)溶液, 该反应在60°C下搅拌反应24小时, 浓缩, 用乙酸乙酯和石油醚过柱, 得到无色溶液, (*S*)-2-异丙烯基-2-甲基-2,3-二氢苯并呋喃**26a** (45.1 mg, 87%, 83% ee), $[\alpha]_D^{26} -70.8$ (c 1.45, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (s, 3 H, CH₃), 1.83 (dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz, 3 H, CH₃), 3.02 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CH), 3.26 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, CH), 4.84 (m, 1 H, CH), 5.09 (m, 1 H, CH), 6.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 6.83 (m, 1H, ArH), 7.10-7.15 (m, 2H, ArH), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 158.9, 147.7, 128.0, 126.5, 124.9, 120.0, 109.9, 109.4, 89.7, 41.3, 26.0, 18.7. 对映体过量值ee是由带有Chirasil-DEX CB 手性柱的气相色谱分离决定的(温度为恒温110°C)。

(*S*)-2-异丙基-2,5-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃 **26b**

无色溶液, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.54 (s, 3 H, CH₃), 1.81 (br, 3 H, CH₃), 2.27 (s, 3 H, CH₃), 2.97 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CH), 3.22 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH), 4.83 (m, 1 H, CH), 5.07-5.08 (m, 1 H, CH), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.89-6.96 (m, 2 H, ArH), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 156.8, 147.8, 129.3, 128.3, 126.5, 125.5, 109.8, 108.8, 89.6, 41.4, 26.0, 20.7, 18.9. 对映体过量值ee是由带有Chirasil-DEX CB 手性柱的气相色谱分离决定的(温度为恒温110°C)。

(*S*)-2-异丙烯基-2,6-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃 **26c**

无色溶液, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, ArH), 6.65 (s, 1 H, ArH), 5.11 (br, 1 H, CH₂), 4.85 (br, 1 H, CH₂), 3.23 (d, $J =$

15.2 Hz, 1 H, CH₂), 2.98 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, CH₂), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 1.84 (br, 3 H, CH₃), 1.56 (br, 3 H, CH₃), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 159.3, 147.9, 138.2, 124.7, 123.6, 120.9, 110.3, 110.0, 90.1, 41.3, 29.8, 26.2, 18.9. 对映体过量值ee是由带有Chirasil-DEX CB 手性柱的气相色谱分离决定的(温度为恒温110 °C)。

(S)-2-异丙烯基-2,7-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃 26d

无色溶液, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.57 (s, 3 H, CH₃), 1.83 (s, 3 H, CH₃), 2.24 (s, 3 H, CH₃), 3.03 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH), 3.26 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH), 4.84 (br, 1 H, CH), 5.10 (br, 1 H, CH), 6.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 2 H, ArH), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 157.4, 147.9, 129.1, 125.7, 122.2, 119.9, 119.5, 109.7, 89.2, 41.7, 26.2, 18.7, 15.3. 对映体过量值ee是由带有Chirasil-DEX CB 手性柱的气相色谱分离决定的(温度为恒温100 °C)。

(S)-2-异丙烯基-2-甲基-5-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃 26e

无色溶液, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.65-6.73 (m, 3 H, ArH), 5.08 (br, 1 H, CH₂), 4.84 (br, 1 H, CH₂), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 3.23 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CH₂), 2.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH₂), 1.82 (br, 3 H, CH₃), 1.54 (s, 3 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 153.3, 147.9, 127.7, 113.0, 111.5, 110.1, 109.4, 90.0, 56.2, 42.0, 26.2, 18.9. 对映体过量值ee是由带有Chirasil-DEX CB 手性柱的气相色谱分离决定的(温度为恒温125 °C)。

(S)-2-异丙烯基-2-甲基-7-甲氧基-2,3-二氢苯并呋喃 26f

无色溶液, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.66-6.82 (m, 3 H, ArH), 5.11 (br, 1 H, CH₂), 4.84 (br, 1 H, CH₂), 3.88 (s, 3 H, OCH₃), 3.27 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH₂), 3.03 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, CH₂), 1.83 (br, 3 H, CH₃), 1.59 (s, 3 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 147.54, 147.49, 144.7, 127.8, 120.7, 119.4, 117.3, 111.3, 110.2, 90.7, 42.0, 26.2, 18.9. 对映体过量值ee 是由带有Chirasil-DEX CB 手性柱的气相色谱分离决定的(温度为恒温125 °C)。

(S)-5-氟-2-异丙烯基-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃 26g

无色溶液, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.77-6.86 (m, 2 H, ArH), 6.69 (dd, $J = 4.4$, 8.8 Hz, 1 H, ArH), 5.09 (br, 1 H, CH_2), 4.86 (br, 1 H, CH_2), 3.24 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, CH_2), 3.00 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_2), 1.83 (br, 3 H, CH_3), 1.55 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.6, 156.3, 155.06, 155.05, 147.6, 128.0, 127.9, 114.3, 114.1, 112.3, 112.1, 110.3, 109.6, 109.5, 90.6, 41.71, 41.69, 26.1, 18.9. 对映体过量值ee 是由带有Chirasil-DEX CB 手性柱的气相色谱分离决定的 (温度为恒温120 °C)。

(S)-2-异丙烯基-2-甲基-5-苯基-2,3-二氢苯并咪喃 26h

无色溶液, $[\alpha]_D^{26}$ -5.38 (c 0.72, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.57 (m, 2 H, ArH), 7.37-7.44 (m, 4 H, ArH), 7.29-7.33 (m, 1 H, ArH), 6.89 (dd, $J = 1.6$, 8.8 Hz, 1 H, ArH), 5.15 (br, 1 H, CH_2), 4.90 (br, 1 H, CH_2), 3.34 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_2), 3.09 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, CH_2), 1.88 (br, 3 H, CH_3), 1.62 (s, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 147.8, 141.5, 133.9, 128.8, 127.4, 127.3, 126.9, 126.6, 124.0, 110.2, 109.7, 90.5, 41.5, 26.3, 18.9. 对映体过量值ee是由带有Daicel Chiralcel OD-H手性柱的液相色谱分离决定的 (正己烷: 异丙醇=99.7: 0.3, 流速为0.5毫升/分钟)。

(S)-2-异丙基-2-甲基-2,3-二氢萘并[1,2-*b*]咪喃 59

无色溶液, $[\alpha]_D^{26}$ -30.60 (c 0.94, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, ArH), 7.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H, ArH), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1 H, ArH), 7.49-7.53 (m, 1 H, ArH), 7.33-7.37 (m, 1 H, ArH), 7.20 (dd, $J = 2.8$, 11.6 Hz, 1 H, ArH), 5.23 (br, 1 H, CH), 4.94 (br, 1 H, CH), 3.56 (d, $J = 14.8$ Hz, 1 H, CH_2), 3.33 (d, $J = 15.2$ Hz, 1 H, CH_2), 1.93 (br, 3 H, CH_3), 1.70 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 156.5, 148.0, 131.1, 129.23, 129.16, 128.9, 126.7, 122.8, 122.7, 117.9, 112.4, 110.1, 90.8, 40.5, 26.5, 18.8. 对映体过量值ee是由带有Daicel Chiralcel AD-H手性柱的液相色谱分离决定的 (正己烷: 异丙醇=99.9: 0.1, 流速为0.5毫升/分钟)。

(S)-2-乙基基-2-甲基-2,3-二氢苯并咪喃 30a

无色溶液, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.11-7.16 (m, 2 H, ArH), 6.76-6.88 (m, 2 H, ArH), 6.05 (dd, $J = 17.6, 11.2$ Hz, 1 H, CH), 5.31 (dd, $J = 17.2, 0.8$ Hz, 1 H, CH), 5.10 (dd, $J = 10.4, 0.8$ Hz, 1 H, CH), 3.18 (d, $J = 14.2$ Hz, 1 H, CH_2), 3.06 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_2), 1.56 (s, 3 H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.8, 141.8, 128.2, 126.6, 125.2, 120.4, 113.0, 109.6, 87.7, 42.2, 26.3. 对映体过量值ee是由带有Daicel Chiralcel OD-H手性柱的液相色谱分离决定的 (正己烷: 异丙醇=99.0: 1.0, 流速为0.5毫升/分钟)。

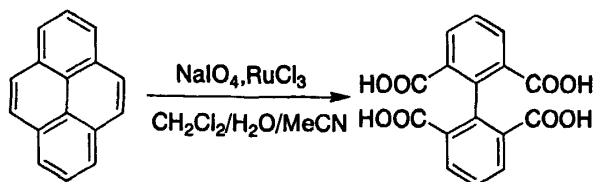
(S)-2-乙基-2-甲基-5-苯基-2,3-二氢苯并咪喃 30b

无色溶液, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.50-7.57 (m, 2 H, ArH), 7.27-7.41 (m, 5 H, ArH), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 6.08 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1 H, CH), 5.34 (dd, $J = 17.2, 0.8$ Hz, 1 H, CH), 5.11 (dd, $J = 10.8, 0.8$ Hz, 1 H, CH), 3.23 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_2), 3.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_2), 1.58 (s, 3 H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 158.6, 141.7, 141.5, 134.0, 128.8, 127.3, 127.2, 126.9, 126.6, 124.1, 113.1, 109.8, 82.2, 42.2, 26.3. 对映体过量值ee是由带有Daicel Chiralcel OD-H手性柱的液相色谱分离决定的 (正己烷: 异丙醇=99.7: 0.3, 流速为0.5毫升/分钟)。

(S)-2-乙基-2-甲基-5-氟基-2,3-二氢苯并咪喃 30c

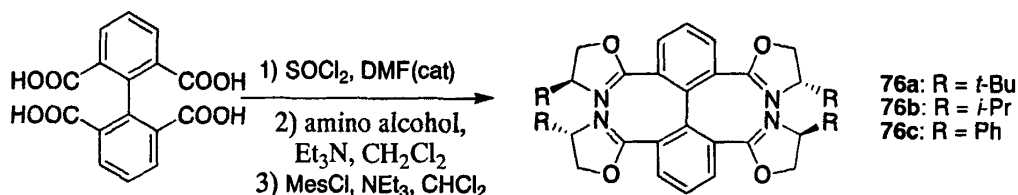
无色溶液, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.77-6.85 (m, 2 H, ArH), 6.68 (dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 6.02 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1 H, CH), 5.30 (dd, $J = 17.2, 0.8$ Hz, 1 H, CH), 5.10 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1 H, CH), 3.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1 H, CH_2), 3.04 (d, $J = 15.6$ Hz, 1 H, CH_2), 1.54 (s, 3 H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 141.5, 114.3, 114.1, 113.1, 112.4, 112.1, 109.7, 109.6, 88.4, 42.3, 26.2. 对映体过量值ee是由带有Daicel Chiralcel OD-H手性柱的液相色谱分离决定的 (正己烷: 异丙醇=99.5: 0.5, 流速为0.5毫升/分钟)。

2,2',6,6'-联苯四酸 70¹



将芘 (3.00 g, 14.90 mmol) 溶于二氯甲烷 (60 mL)、乙腈 (60 mL) 和水 (100 mL) 的溶液中, 并加入高碘酸钠 (29.94 g, 140 mmol) 和三氯化钌 (120.31 g, 0.58 mmol)。将反应液加热至 40 °C, 搅拌 16 h, 有黄色沉淀生成。过滤得到的固体用丙酮 (200 mL) 溶解, 过滤除去不溶物。滤液旋蒸浓缩后得到白色粉末 **70** (2.30 g, 47%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 4 H, ArH), 6.77 (t, *J* = 7.6 Hz, 2 H, ArH)。

2,2',6,6'-四[(4'*S*)-叔丁基噁唑啉]-联苯 **78a**



在冰浴下将二氯亚砷 (10 mL, 0.14 mol) 滴加至 2,2',6,6'-联苯四酸 **70** (2.15 g, 6.51 mmol) 和 DMF (2 滴) 的二氯甲烷溶液 (30 mL) 中, 室温搅拌 3 小时, 再加热回流反应 8 小时, 蒸除过量二氯亚砷和溶剂, 浓缩干燥, 并将其溶于 20 mL 二氯甲烷溶液中。在冰浴下, 将该溶液逐滴滴加至叔丁基氨基醇 (3.43 g, 29.27 mmol) 和三乙胺 (4.91 mL, 37.11 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 室温搅拌 20 小时后再加入三乙胺 (10.74 mL, 81.17 mmol), 并将该反应液置于冰浴中, 逐滴加入甲基磺酰氯 (2.53 mL, 32.23 mmol), 在室温下反应 16 小时。反应液用二氯甲烷稀释, 冷水洗, 饱和食盐水洗, 二氯甲烷相用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 用硅胶柱层析得到淡黄色粘稠液体 **78a** (1.66 g, 39%)。[α]_D²⁵ -73.44 (c 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H, ArH), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 3.92 (dd, *J* =

12.0, 13.2 Hz, 4 H, NCH), 3.74-3.68 (m, 8 H, OCH), 0.67 (s, 36 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.3, 140.4, 130.9, 129.2, 126.4, 76.3, 68.3, 33.8, 25.9; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for C₄₀H₅₅N₄O₄: 655.4223; Found: 655.4221.

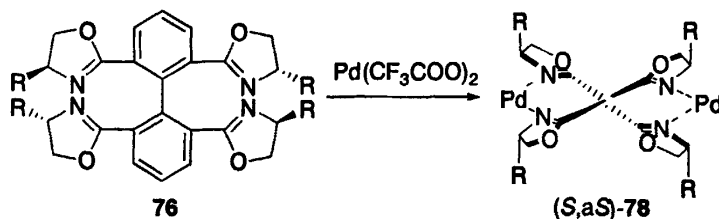
2,2',6,6'-四[(4'*S*)-异丙基噁唑啉]-联苯 78b

淡黄色粘稠液体, 收率为 45%。[α]_D²⁵ -125.65 (c 0.76, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H, ArH), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H, ArH), 3.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 4 H, NCH), 3.76 (dd, *J* = 8.0, 14.8 Hz, 4 H, OCH), 3.70 (dd, *J* = 8.0, 15.6 Hz, 4 H, OCH), 1.52-1.60 (m, 4 H, Me₂CH), 0.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 12 H, CH₃), 0.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 12 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.6, 139.9, 131.0, 129.2, 126.7, 72.7, 70.4, 32.8, 19.1, 18.4; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for C₃₆H₄₇N₄O₄: 599.3597; Found: 599.3611.

2,2',6,6'-四[(4'*S*)-苯基噁唑啉]-联苯 78c

淡黄色固体, 收率为 47%。[α]_D²⁵ -143.43 (c 0.93, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 4 H, ArH), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H, ArH), 7.27-7.21 (m, 12 H, ArH), 7.11 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 8 H, ArH), 5.18 (dd, *J* = 8.4, 10.4 Hz, 4 H, OCH), 4.40 (dd, *J* = 8.4, 10.4 Hz, 4 H, OCH), 3.91 (t, *J* = 8.4 Hz, 4 H, NCH); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.5, 142.4, 139.5, 131.9, 129.2, 128.6, 127.4, 127.2, 126.9, 75.2, 69.9; HRMS (Micromass LCT) Calcd. for C₄₈H₃₉N₄O₄: 735.2971; Found: 735.2975.

2,2',6,6'-四[(4'*S*)-叔丁基噁唑啉]-联苯的三氟乙酸钯金属配合物 77a



向 2,2',6,6'-四[(4'*S*)-叔丁基噁唑啉]-联苯 78a (6.6 mg, 10.08 μmol) 的氘代丙酮溶液中加入 2 摩尔的三氟乙酸钯 (6.7 mg, 20.15 μmol), 室温下搅拌几分钟, 通过核

磁分析得到双配位金属配合物 **77a**. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ 8.32 (d, $J = 3.6$ Hz, 4 H, ArH), 8.18 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 2 H, ArH), 4.53 (t, $J = 9.2, 4$ H, NCH), 4.45 (dd, $J = 5.2, 9.2$ Hz, 4 H, OCH), 3.95 (dd, $J = 5.6, 10.0$ Hz, 4 H, OCH), 0.83 (s, 36 H, CH_3).

2,2',6,6'-四[(4'*S*)-异丙基噁唑啉]-联苯的三氟乙酸钡金属配合物 **77b**

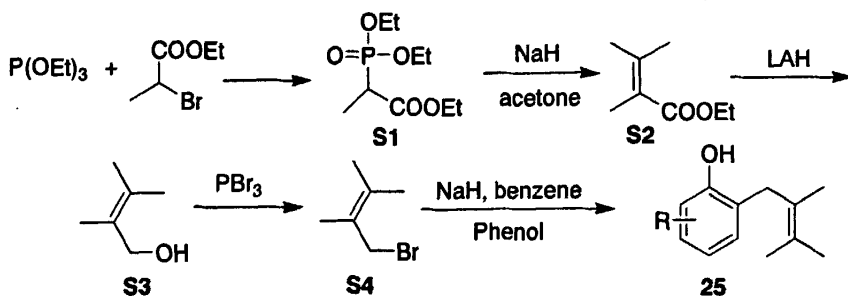
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ 8.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 4 H, ArH), 8.21 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 2 H, ArH), 4.57 (t, $J = 9.2, 4$ H, NCH), 4.26 (dd, $J = 6.0, 8.8$ Hz, 4 H, OCH), 3.65-3.71 (m, 4 H, OCH), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 12 H, CH_3), 1.03-1.12 (m, 4 H, CH), 0.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 12 H, CH_3).

2,2',6,6'-四[(4'*S*)-苯基噁唑啉]-联苯的三氟乙酸钡金属配合物 **77c**

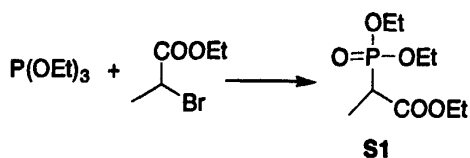
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, acetone- d_6): δ 7.90-8.00 (m, 6 H, ArH), 7.35-7.39 (m, 12 H, ArH), 7.01-7.04 (m, 8 H, ArH), 5.11 (dd, $J = 7.2, 10.8$ Hz, 4 H, OCH), 4.88 (dd, $J = 9.2, 10.4$ Hz, 4 H, NCH), 4.49 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 4 H, OCH).

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)苯酚衍生物 **25**

2-溴代丙酸乙酯与亚磷酸三乙酯反应生成 2-亚磷酸二乙酯丙酸乙酯 **S1**, 之后在 NaH 作用下与无水丙酮反应生成 2,3-二甲基-2-丁烯酸乙酯 **S2**; 2,3-二甲基-2-丁烯酸乙酯再分别经 LiAlH_4 和 PBr_3 处理, 生成 1-溴-2,3-二甲基-2-丁烯 **S3**; 最后该溴代物在 NaH 作用下与苯酚反应生成催化产物 **4**.

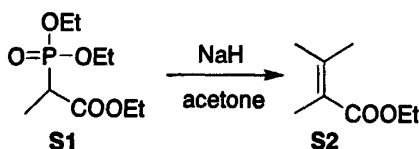


2-亚磷酸二乙酯丙酸乙酯 **S1**



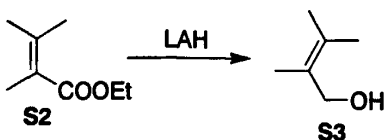
2-溴丙酸乙酯 (5.43 g, 30 mmol) 先加热到 140 °C, 然后向其中缓慢加入亚磷酸三乙酯 (4.99 g, 32 mmol), 并升温至 180 °C, 回流过夜。次日, 减压蒸馏收集到产物 2-亚磷酸二乙酯丙酸乙酯 (5.11 g, 22.78 mmol, 76%)。

2,3-二甲基-2-丁烯酸乙酯 S2



在冰浴下, 将 2-亚磷酸二乙酯丙酸乙酯 **S1** (78.11 g, 0.33 mol) 滴加到氢化钠 (16.55 g, 55-65% 的含量) 的苯 (300 mL) 悬浊液中, 搅拌半小时。丙酮 (17.5 g, 0.30 mol) 逐滴加入到上述混合液中, 升至室温, 并搅拌 1 小时, 接着缓慢升温至 50 °C, 并在该温度下搅拌 1 小时, 然后降至室温, 搅拌过夜。将反应液倾倒入水中, 用乙醚萃取三边, 萃取液用无水硫酸镁干燥, 浓缩, 减压蒸馏得到无色液体 25.31 g, 收率为 56%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.80 (s, 6 H), 2.00 (s, 6 H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H)。

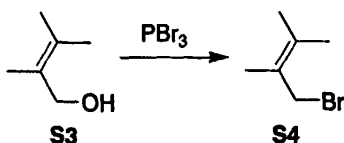
1-羟基-2,3-二甲基-2-丁烯 S3



在冰浴下, 将 2,3-二甲基-2-丁烯酸乙酯 (25.20 g) 缓慢滴加到四氢锂铝 (5.50 g) 的乙醚溶液中, 室温下搅拌过夜, 然后加热回流 2 小时。冷却后用饱和硫酸钠溶液淬灭过量的四氢锂铝, 过滤, 用乙醚洗涤滤渣, 滤液用无水硫酸镁干燥, 浓缩得到产物 16.50 g, 收率为 93%, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69 (s, 3 H), 1.75 (s, 6 H),

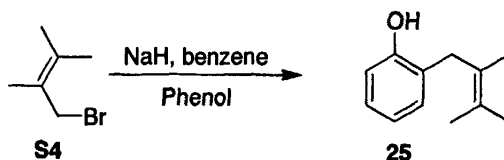
4.13 (s, 2 H)。

1-溴-2,3-二甲基-2-丁烯 S4



在冰盐浴下，将三溴化磷（10 mL，0.11 mol）溶于 20 mL 干的乙醚中，缓慢滴加到 1-羟基-2,3-二甲基-2-丁烯（10.11 g，0.10 mol）的乙醚 20 mL 溶液中，室温搅拌 4 小时，将反应液倒至冰水中，用乙醚萃取，萃取液用水洗，饱和碳酸钠溶液洗，用无水硫酸镁干燥，浓缩，减压蒸馏得到产物 12.72 g，收率为 78%， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.73 (s, 3 H), 1.80 (s, 6 H), 3.98 (s, 2 H)。

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)苯酚 25a



将含有 NaH（77.4 mg，1.94 mmol）的苯悬浊液（3 ml）冷却至 0 °C，向其中加入含有苯酚（155.4 mg，1.651 mmol）的苯溶液（3 ml），之后加入 1-溴-2,3-二甲基-2-丁烯（306.2 mg，1.878 mmol）。将反应体系升温至 25 °C，TLC 监控，直至反应结束。蒸去多余的苯，加入水（18 ml）和石油醚（18 ml）。所得混合液用 20% NaOH（7 ml \times 3）和克莱森碱（4 ml；5 ml 含有 6 g KOH 的水用 25 ml 甲醇稀释而成）萃取。碱液用 6N H_2SO_4 酸化并用无水乙醚（15 ml \times 3）萃取，有机相用无水硫酸镁干燥，柱色谱分离（乙酸乙酯/石油醚 = 1/20）得到产物 2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)苯酚 **12**（101.9 mg，0.58 mmol，35%）。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.16-6.98 (m, 2 H), 6.83 (td, $J = 7.4, 1.1, 1$ H), 6.62(d, $J = 7.7, 1$ H), 4.79(s, 1 H), 3.35 (s, 2 H), 1.63 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.52 (s, 3 H)。

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-4-甲基苯酚 25b

无色液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, ArH), 6.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 6.58 (s, 1 H, ArH), 5.31 (br, 1 H, OH), 3.30 (s, 2 H, CH_2), 2.20 (s, 3 H, CH_3), 1.81 (br, 3 H, CH_3), 1.72 (br, 3 H, CH_3), 1.55 (br, 3 H, CH_3).

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-5-甲基苯酚 25c

无色液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, ArH), 6.66 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 6.62 (s, 1 H, ArH), 5.34 (br, 1 H, OH), 3.39 (s, 2 H, CH_2), 2.27 (s, 3 H, CH_3), 1.85 (br, 3 H, CH_3), 1.75 (br, 3 H, CH_3), 1.58 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 154.9, 137.6, 130.4, 127.7, 126.2, 122.5, 121.4, 116.5, 35.5, 21.1, 21.0, 20.6, 17.9.

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-6-甲基苯酚 25d

无色液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H, ArH), 6.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1 H, ArH), 6.60 (s, 1 H, ArH), 5.43 (br, 1 H, OH), 3.37 (s, 2 H, CH_2), 2.25 (s, 3 H, CH_3), 1.83 (br, 3 H, CH_3), 1.75 (br, 3 H, CH_3), 1.55 (br, 3 H, CH_3).

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-4-甲氧基苯酚 25e

无色液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.64-6.73 (m, 3 H, ArH), 5.12 (br, 1 H, OH), 3.75 (s, 3 H, OCH_3), 3.40 (s, 2 H, CH_2), 1.83 (br, 3 H, CH_3), 1.75 (br, 3 H, CH_3), 1.59 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.6, 148.9, 128.0, 117.1, 125.6, 116.3, 116.2, 111.9, 55.8, 35.8, 20.9, 20.6, 18.0.

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-6-甲氧基苯酚 25f

无色液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.65-6.82 (m, 3 H, ArH), 5.72 (s, 1 H, OH), 3.88 (s, 3 H, OCH_3), 3.41 (s, 2 H, CH_2), 1.76 (br, 3 H, CH_3), 1.74 (br, 3 H, CH_3), 1.62 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 146.4, 143.9, 126.6, 126.2, 125.8, 121.7, 119.2, 108.3, 56.1, 33.4, 20.8, 20.7, 18.5.

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-4-氟苯酚 25g

无色液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.70-6.81 (m, 3 H, ArH), 5.20 (br, 1 H, OH), 3.39 (s, 2 H, CH_2), 1.83 (br, 3 H, CH_3), 1.76 (br, 3 H, CH_3), 1.59 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 158.4, 156.1, 150.85, 150.83, 128.6, 127.5, 127.4, 125.1, 116.7, 116.5, 116.4, 116.3, 113.7, 113.5, 35.61, 35.59, 20.9, 20.6, 18.0.

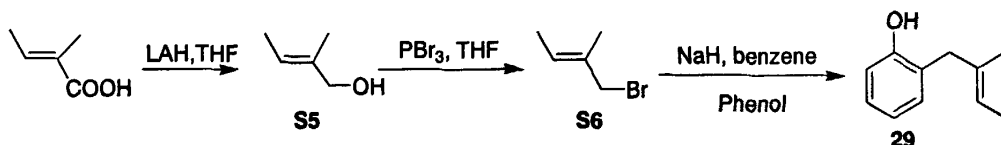
2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-4-苯基苯酚 25h

白色结晶, 熔点 66.0-67.0 $^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.53-7.56 (m, 2 H, ArH), 7.37-7.43 (m, 2 H, ArH), 7.35 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 7.28-7.31 (m, 2 H, ArH), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1 H, ArH), 5.44 (br, 1 H, OH), 3.51 (s, 2 H, CH_2), 1.90 (br, 3 H, CH_3), 1.78 (br, 3 H, CH_3), 1.63 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 154.8, 141.3, 133.9, 129.4, 128.9, 128.3, 127.0, 126.7, 126.4, 126.1, 125.9, 116.2, 36.1, 21.1, 20.7, 18.1.

2-(2,3-二甲基-2-丁烯基)-萘酚 58

红色液体, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.77 (dd, $J = 0.8, 8.0$ Hz, 1 H, ArH), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.46 (ddd, $J = 1.6, 7.2, 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.31 (ddd, $J = 1.6, 7.2, 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H, ArH), 6.07 (s, 1 H, OH), 3.88 (s, 2 H, CH_2), 1.99 (br, 3 H, CH_3), 1.78 (br, 3 H, CH_3), 1.51 (br, 3 H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 153.018, 134.011, 129.477, 128.819, 128.281, 128.082, 126.658, 126.460, 123.030, 122.810, 118.420, 116.944, 30.326, 21.113, 20.669, 17.184.

2-[(E)-2-甲基-2-丁烯基]苯酚衍生物 29



(E)-2-甲基-2-丁烯酸在THF中用 LiAlH_4 还原到(E)-1-羟基-2-甲基-2-丁烯S5, 该醇

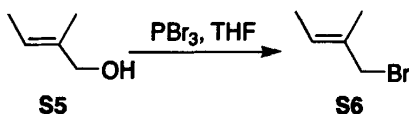
用 PBr_3 处理生成(*E*)-1-溴-2-甲基-2-丁烯 S6^5 ，此溴代物在 NaH 作用下与苯酚反应，分离得到催化底物 16^4 。

(*E*)-1-羟基-2-甲基-2-丁烯 S5



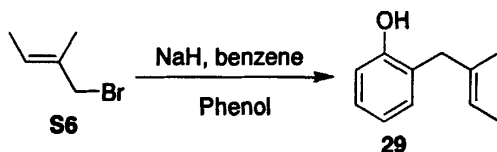
向装有 LiAlH_4 (11.81 g, 311.2 mmol) 的烧瓶注入无水 THF (80 mL)，将(*E*)-2-甲基-2-丁烯酸 (10.19 g, 101.75 mmol) 溶于无水 THF (20 mL)，缓慢滴加至 LiAlH_4 悬浊液中，反应过夜。次日，用饱和 Na_2SO_4 淬灭，过滤得黄褐色液体。常压蒸馏，收集 136-136.5 °C 的馏分，即为产物(*E*)-1-羟基-2-甲基-2-丁烯 (7.98 g, 92.60 mmol, 91%)， $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57 (s, 3 H), 1.60 (s, 3 H), 3.91 (s, 2 H), 5.42 (m, 1 H)。

(*E*)-1-溴-2-甲基-2-丁烯 S6



PBr_3 (4.83 ml, 50.80 mmol) 在冰盐浴条件下，缓慢滴加到(*E*)-2-甲基-2-丁烯-1-醇 (8.61 g, 99.93 mmol) 的无水乙醚溶液 (100 mL)，反应继续搅拌 2 小时。之后用饱和碳酸钾溶液、饱和食盐水洗涤，有机层用无水 Na_2SO_4 。过滤除去干燥剂，常压蒸去溶剂，残余物即为(*E*)-1-溴-2-甲基-2-丁烯 (9.94 g, 66.72 mmol, 76%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.63 (br s, 3 H), 1.76 (br s, 3 H), 3.98 (s, 2 H), 5.69 (m, 1 H)。

2-[(*E*)-2-甲基-2-丁烯基]苯酚衍生物 29a



在 0 °C 下，向含有 NaH (493.8 mg, 12.34 mmol) 的苯悬浊液 (20 ml) 加入含

苯酚 (1.06 g, 11.29 mmol) 的苯溶液 (10 ml), 之后向其中再加入(E)-1-溴-2-甲基丁-2-烯 (1.85 g, 12.41 mmol), 然后升温到 25 °C, TLC 监控。反应结束后, 减压蒸去多余苯, 加入水 (40 ml) 和石油醚 (40 ml)。混合液用 20% NaOH (15 ml × 3)、克萊森碱 (15 ml; 5 ml 含有 6 g KOH 的水用 25 ml 甲醇稀释而成) 萃取。所有碱液用 6N H₂SO₄ 酸化, 并用无水乙醚 (40 ml × 3) 萃取。有机相用无水硫酸镁干燥, 柱色谱分离 (乙酸乙酯/石油醚 = 1/20) 得到产物(E)-2-(2-甲基丁-2-烯基)苯酚 **11** (1.56 g, 9.60 mmol, 85%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19-7.07(m, 2 H), 6.91-6.83(m, 2 H), 5.51(m, 1 H), 5.42(br s, 1 H), 3.34(s, 2 H), 1.66(d, *J* = 6.6, 3 H), 1.61(d, *J* = 1.1, 3 H)。

2-[(E)-2-甲基-2-丁烯基]-4-苯基苯酚 **29b**

无色液体, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H, ArH), 7.30-7.46 (m, 6 H, ArH), 6.93 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1 H, ArH), 4.13-4.19 (m, 1 H, CH), 3.45 (br s, 2 H, CH₂), 1.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH₃), 1.67 (br s, 3 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 154.9, 141.0, 135.0, 130.0, 128.8, 126.82, 126.67, 126.64, 121.5, 116.4, 42.0, 15.7, 13.6。

2-[(E)-2-甲基-2-丁烯基]-4-氟苯酚 **29c**

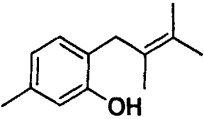
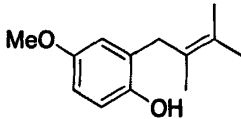
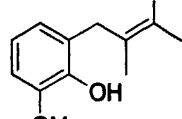
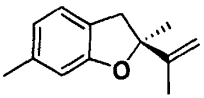
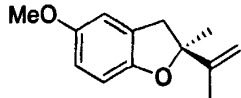
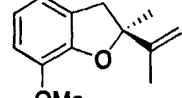
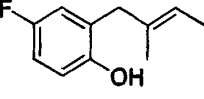
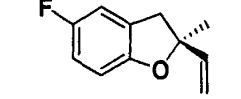
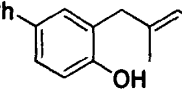
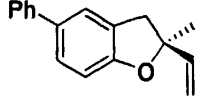
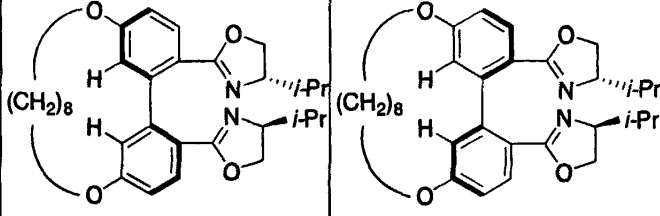
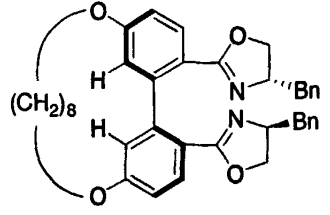
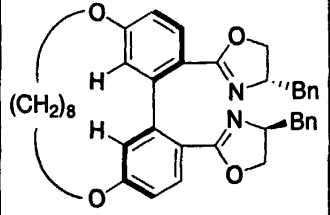
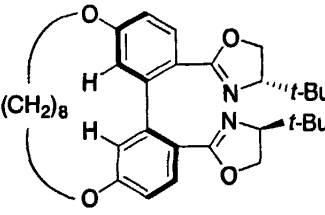
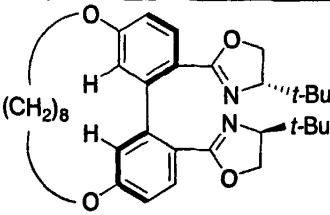
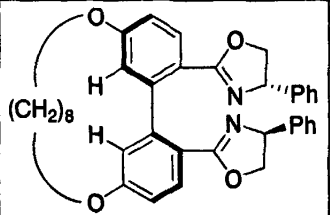
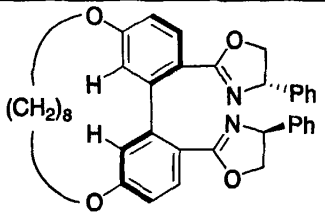
无色液体, ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 6.75-6.85 (m, 3 H, ArH), 5.26-5.33 (m, 1 H, CH), 3.29 (s, 2 H, CH₂), 1.55-1.62 (m, 6 H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆): δ 158.4, 156.0, 152.18, 152.15, 134.9, 129.2, 129.1, 120.9, 117.0, 116.7, 116.5, 116.4, 113.7, 113.5, 39.54, 39.52, 15.8, 13.5。

参考文献:

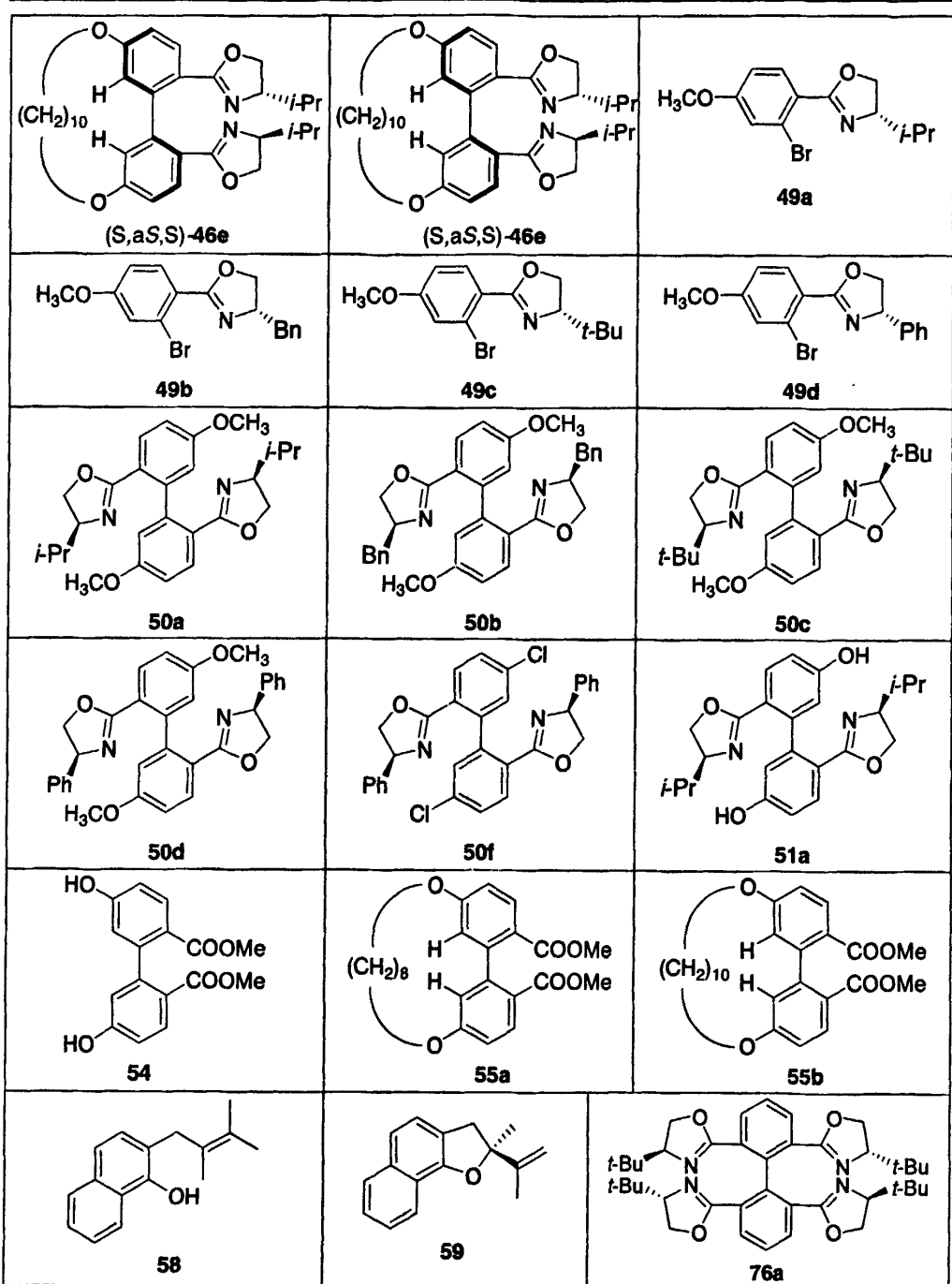
1. K. E. Pryor, G. W. Shipps, Jr, D. A. Skyler, J. Rebek, Jr, The activated core approach to combinatorial chemistry: A selection of new core molecules. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4107-4124.
2. K. Borszeczy, T. Mallat, A. Baiker, Enantioselective hydrogenation of α,β-unsaturated

- acids. Substrate-modifier interaction over cinchonidine modified Pd/Al₂O₃. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3745-3753.
3. Okada K, Kiyooka F, Nakanishi E, Hirano M, Ohno I, Matsuo N, Matsui M. Synthesis of some novel carboxylic acids and insecticidal activity of their esters. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 2595-2599.
 4. R. M. Trend, Y. K. Ramtohul, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, Palladium-Catalyzed Oxidative Wacker Cyclizations in Nonpolar Organic Solvents with Molecular Oxygen: A Stepping Stone to Asymmetric Aerobic Cyclizations. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2892 – 2895.
 5. B. M. Trost, J. P. N. Papillon, T. Nussbaumer, Ru-Catalyzed Alkene-Alkyne Coupling. Total Synthesis of Amphidinolide P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17921-17937.

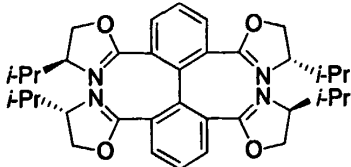
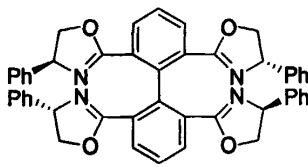
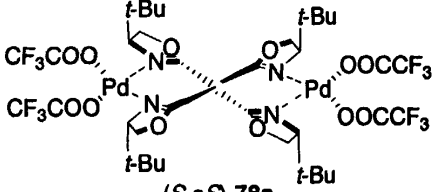
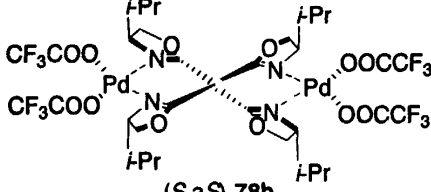
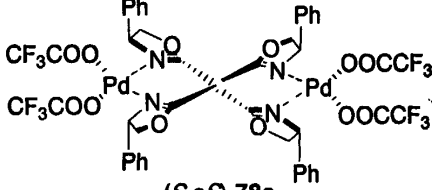
附录一 新化合物一览表

 <p>25c</p>	 <p>25e</p>	 <p>25f</p>	
 <p>26c</p>	 <p>26e</p>	 <p>26f</p>	
 <p>29b</p>	 <p>30b</p>	 <p>29c</p>	
 <p>30c</p>	 <p>(S,aS,S)-46a</p>		
 <p>(S,aS,S)-46b</p>		 <p>(S,aR,S)-46b</p>	 <p>(S,aS,S)-46c</p>
 <p>(S,aR,S)-46c</p>		 <p>(S,aS,S)-46d</p>	 <p>(S,aR,S)-46d</p>

附录一 新化合物一览表



附录一 新化合物一览表

 <p style="text-align: center;">76b</p>	 <p style="text-align: center;">76c</p>
 <p style="text-align: center;">(S,aS)-78a</p>	 <p style="text-align: center;">(S,aS)-78b</p>
 <p style="text-align: center;">(S,aS)-78c</p>	

致 谢

本论文是在我的导师张万斌教授的悉心指导下完成的。在我攻读博士学位期间，张老师从论文选题、实验方案制定到学术论文撰写，都给予我许多细致指导与启发。张万斌教授以他渊博的知识、坚实的学术造诣、朴实认真的工作作风、严谨的治学态度以及孜孜以求的科研精神给我留下了深刻的印象，终将成为今后工作、生活的楷模，值得我一生“饮水思源”。

我要特别感谢张勇健老师在实验及论文写作过程中给予的耐心指导与支持。非常感谢谢芳老师在实验和生活上给予的帮助。

本论文的分析测试工作得到了化学化工学院分析测试中心陈燕老师、张斌老师等给予的帮助，在此深表谢意。也非常感谢本课题组的刘德龙博士和华东理工大学赵敏教授在分析测试上提供的帮助。同时也特别感谢本课题组的核磁测试小组，他们坚持每天给实验室同学们进行核磁测试服务。

特别感谢本课题组的陈东辉师兄和魏浩博士在生活和工作中的无私帮助和关心。非常感谢跟我一起学习的师弟师妹们（李海兴，高琪，程鹏和杨国强），你们的辛勤劳动给我博士论文的完成提供了很大帮助。非常感谢化学楼 132 和建工楼 531 一起实验，一起生活，相互帮助的师兄师弟们；非常感谢实验室的师弟师妹们，是你们陪伴我度过了愉快的博士学习。同时也感谢张兆国教授及其课题组成员在实验方面所给予的帮助。

最后，还要将我的博士文献给我的家人，献给一直关爱着我、支持我的人，感谢他们多年来在物质和精神上对我始终如一的支持与鼓励。

王飞军

攻读博士学位期间已发表或录用的论文和专利

- [1] Feijun Wang, Yong Jian Zhang, Guoqiang Yang, Wanbin Zhang, Highly enantioselective Pd(II)-catalyzed Wacker-type cyclization of 2-allylphenols by use of bisoxazoline ligands with axis-unfixed biphenyl backbone. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4179-4182.
- [2] Feijun Wang, Yong Jian Zhang, Hao Wei, Jiaming Zhang, Wanbin Zhang, Atropisomeric bisoxazoline ligands with a bridge across the 5,5'-position of biphenyl for asymmetric catalysis. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4083-4086.
- [3] Yong Jian Zhang, Feijun Wang, Wanbin Zhang, Chelation-Induced Axially Chiral Palladium Complex System with Tetraoxazoline Ligands for Highly Enantioselective Wacker-Type Cyclization. *J. Org. Chem.* Accepted.
- [4] Feijun Wang, Guoqiang Yang, Yong Jian Zhang, Wanbin Zhang, Highly enantioselective Pd(II)-catalyzed Wacker-type cyclization of *ortho* trisubstituted-allyl phenols by use of 2,2',6,6'-tetraoxazolonyl biphenyl ligands. *Tetrahedron*. In preparation.
- [5] Hao Wei, Yong Jian Zhang, Feijun Wang, Wanbin Zhang, Development of Novel Atropisomeric Bisphosphine Ligands with a Bridge across the 5,5'-Position of Biphenyl and their application in Rh(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation. *Tetrahedron Lett.* Submitted.
- [6] 王飞军, 张勇健, 张万斌, 金属离子配位诱导轴手性催化剂的设计合成及其应用. 有机化学(增刊), **2007**, *27*, 543.
- [7] 王飞军, 魏浩, 张勇健, 张万斌, 5,5'位连接的1,1'-联苯类轴手性配体的设计、合成及应用. 有机化学(增刊), **2007**, *27*, 544.
- [8] 张万斌, 张勇健, 王飞军, 2,2',6,6'-四噁唑啉联苯配体及其制备方法. 中国发明专利, CN179313.
- [9] 张万斌, 张勇健, 王飞军, 5,5'位连接的1,1'-联苯类轴手性配体. 中国发明专利, CN1793140.
- [10] 张万斌, 张勇健, 王飞军, 5,5'位连接的1,1'-联苯类轴手性配体的合成方法. 中国发明专利, CN1793141.