

文章编号: 1001-3555(2011)04-0354-32

亨利反应的不对称催化研究进展

冯根锋, 高宁, 王元元, 李辉辉, 肖亚平¹⁾
(南京师范大学 化学与材料科学学院, 江苏 南京 210097)

关键词: 亨利反应; 不对称合成; 催化剂

中图分类号: O643.32 文献标识码: A

在有机合成中, 亨利反应是一个非常有效的构造碳碳键的反应^[1], 1895年, Henry首先发现了此反应^[2], 它主要是硝基烷烃(提供亲核试剂)与醛或者酮类(作为亲电试剂)反应生成 β -硝基醇类化合物, 此产物可以作为重要的中间原料, 能用来制备多种多样有机物, 特别是通过不对称亨利反应并

进一步还原得到的手性 β -氨基醇类化合物, 它有多种用途并且可以用它合成许多具有生物活性的药物^[3], 因此亨利反应的不对称合成也就显得尤为重要. 亨利反应的产物可以进行一系列的转化^[4], 包括如下一些反应(如图1).

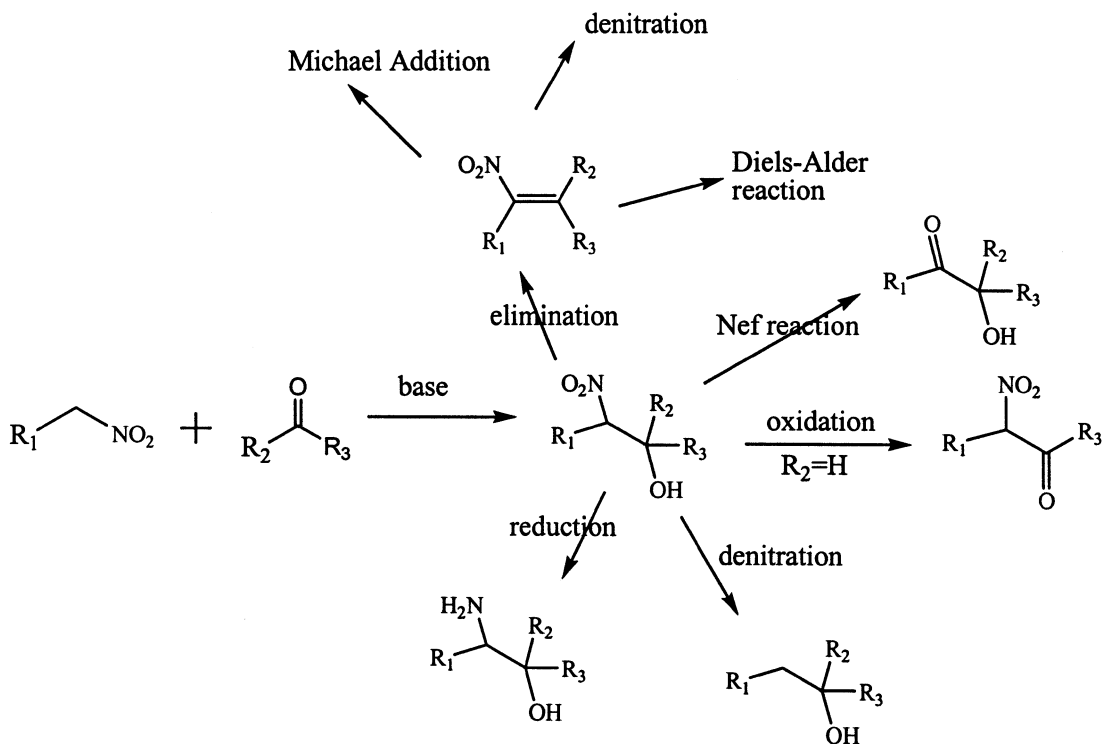


图1 亨利反应产物的转化

Fig. 1 The conversion of the products of Henry reaction

此外反应还能作为检验不对称催化剂催化效果的一个有效平台^[5]. 因此近些年, 亨利反应的不对

称合成引起了国内外很多课题组的广泛关注, 下面我们根据不同类型的催化剂对亨利反应的不对称催

收稿日期: 2011-06-24; 修回日期: 2011-07-22.

作者简介: 冯根锋, 男, 生于1987年, 硕士生.

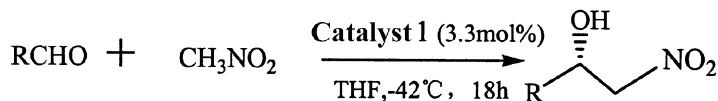
1) 通讯联系人, e-mail: xiaoyaping@njnu.edu.cn.

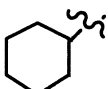
化进行分类介绍.

1 稀土催化剂

Masakatsu Shibasaki 等在 1992 年首先报道了亨利反应的不对称合成^[6], 从而使得亨利反应的不对

称催化首先实现了突破性进展. $\text{La}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ 与 S -(-)-BINOL 合成对映选择性的催化剂, 用此催化剂催化硝基甲烷与环己醛、2-甲基丙醛、苯丙醛反应得到 R 构型手性化合物并且具有较高的 ee 值(如图 2). 另外反应需要在 LiCl 和 H_2O 的存在下进行,



R	Yield (%)	ee (%)
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	79	73
$i\text{-Pr}$	80	85
	91	90

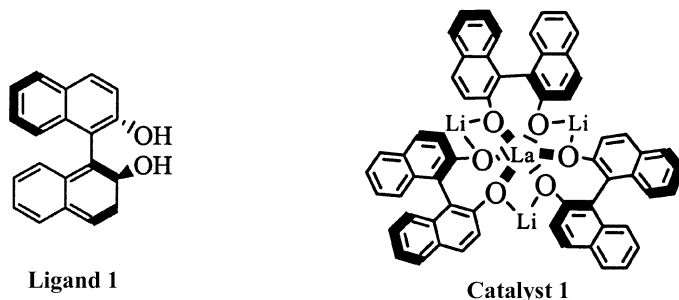


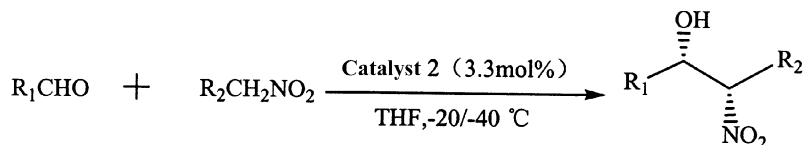
图 2 镧-锂-BINOL 催化剂及其在不对称亨利反应中的应用

Fig. 2 The catalyst of lanthanum-lithium-BINOL (LLB) and its application to enantioselective Henry reaction

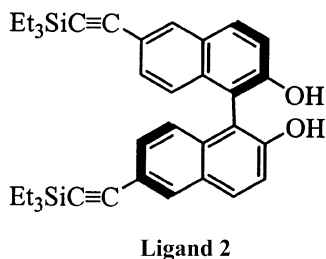
水对产物的 ee 值有重要的影响^[7]. 在这个催化剂中, 不对称中心的 La 是作为路易斯酸与硝基的氧结合, Li 起到了布伦斯惕碱的作用^[8].

随后, Masakatsu Shibasaki 等又对催化剂配体进行了改善^[9], 将 R -(+)-BINOL 骨架中 6、6' 位置用一系列取代基进行修饰. 其中用 $\text{C} \equiv \text{CPh}$ 、 $\text{C} \equiv \text{CSiMe}_3$ 、 $\text{C} \equiv \text{CSiEt}_3$ 、 $\text{C} \equiv \text{CTBS}$ 、 $\text{C} \equiv \text{CMe}_2\text{Ph}$ 对 R -(+)-BINOL 修饰之后进行反应得到产物的 ee 都比

未修饰的催化剂要高, 效果最好的配体是 $\text{C} \equiv \text{CSiEt}_3$ 修饰的 R -(+)-BINOL. 将 $\text{La}(\text{O}-i\text{-Pr})_3$ 、 BuLi 、 H_2O 、 R -(+)-BINOL 衍生物按照摩尔比 1: 3: 1: 3 的比例合成催化剂, 此催化剂不仅仅对硝基甲烷能有很好的催化效果, 对硝基乙烷、硝基醇类也能得到很好的结果, 扩大了对反应底物硝基烷烃的适用范围(如图 3).



R_1	R_2	syn/anti	ee[syn] (%)
PhCH_2CH_2	CH_3	89: 11	93
	CH_3CH_2	93: 7	95
	CH_2OH	92: 8	97
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$	CH_2OH	92: 8	95
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}$	CH_2OH	91: 9	97



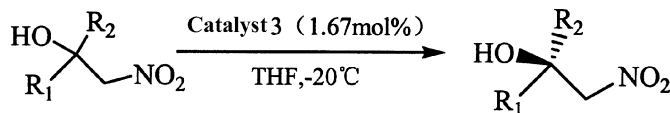
Catalyst 2 (mol ratio): $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3 : \text{BuLi} : \text{H}_2\text{O} : \text{Ligand 2} = 1:3:1:3$

图3 改进的 LLB 催化剂及其对不对称 Henry 反应的应用

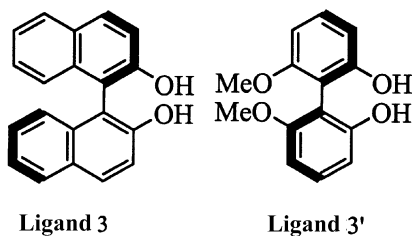
Fig. 3 The improved LLB and its application to enantioselective Henry reaction

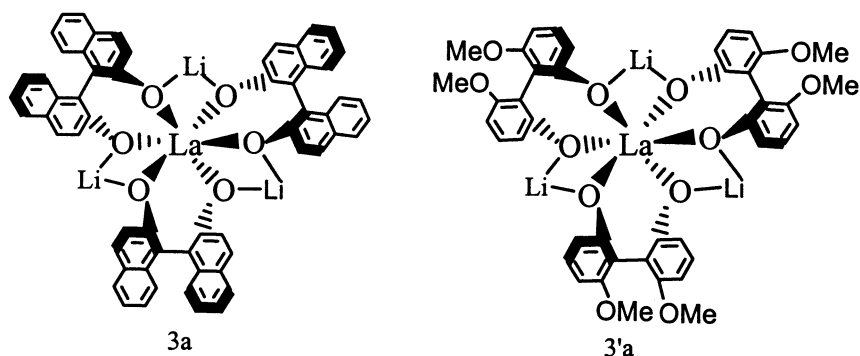
如果选酮作为反应底物当作亲电试剂,以前只是能对 α 酮酯进行不对称的亨利反应,在 2006 年, Masakatsu Shibasaki 等又用镧锂催化剂从动力学上对酮类的不对称亨利反应的进行了解决^[10]. 首先设想当发生亨利反应生成外消旋的产物时,催化剂能通过逆亨利反应将一种构型的产物转化生成起始的

反应底物,这样另一种构型的产物就会留下来,通过不断的反应从而使得这种构型的产物不断得到积累最后得到较高的 ee 值. 以下两种配体(如图 4 中的配体 3 和 3')与镧锂合成 3a 和 3a',以摩尔比 3a: 3a' = 2: 1 为最佳比例配置成的催化剂 3 用于亨利反应效果最佳,结果如图 4.



R_1	R_2	Yield (%)	ee (%)
Cyclohexyl	Me	47	90
<i>i</i> -Bu	Me	40	97
$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CH}$	Me	41	85
Cyclohexylmethyl	Me	40	95
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	Me	40	80
Ph	Me	30	88
<i>i</i> -Bu	Et	33	88





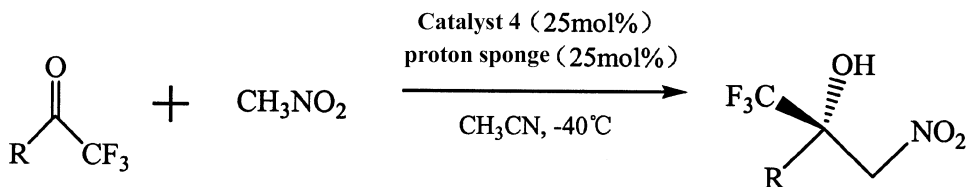
Catalyst 3(mol ratio):3a:3'a=2:1

图4 混合的LLB催化剂及其对酮的不对称亨利反应催化

Fig.4 The catalyst of mixed LLB and its catalysis to enantioselective Henry reaction of ketones

Fernando Tur 等在07年报道了三氟甲基酮的亨利反应^[11],采用的催化剂是用修饰的BINOL(如5图中的配体4)和La配位合成的.此催化体系能催

化一些三氟甲基酮与硝基甲烷反应,获得较高的ee值(如图5),但是所需催化剂的量有一些大(25%).



R	Yield (%)	ee (%)
Et	55	85
Bn	93	92
Ph	78	96
3-CF ₃ C ₆ H ₄	55	67
4-FC ₆ H ₄	68	97
4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	50	98
PhC≡C	82	80

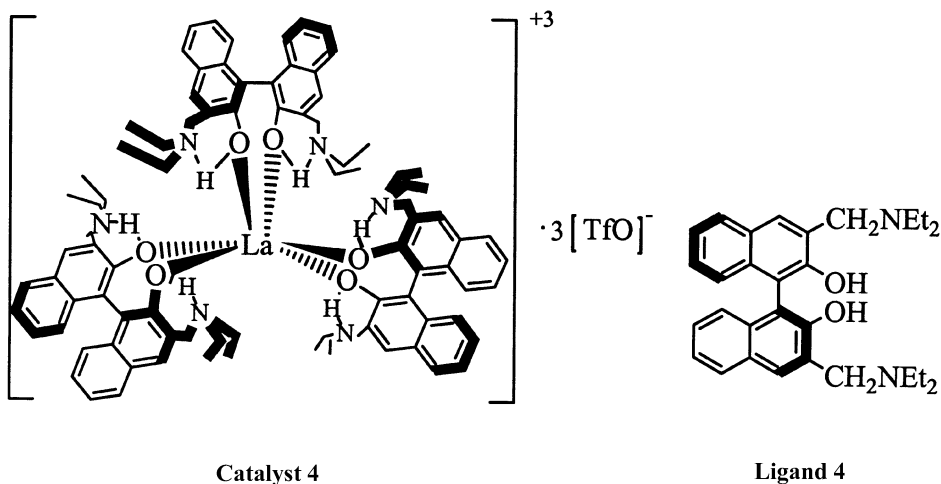
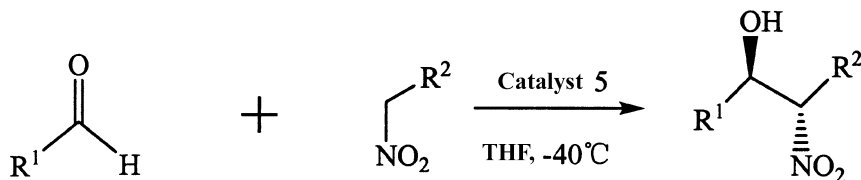


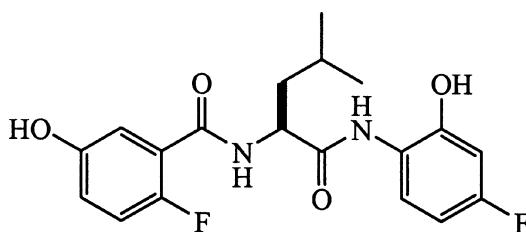
图5 单金属的镧三氟甲磺酸盐催化剂及其对三氟甲基酮的亨利反应的催化

Fig.5 The catalyst of monometallic lanthanum triflate salt and its catalysis to enantioselective Henry reaction of trifluoromethyl ketones

2009年, Masakatsu Shibasaki 等报道了一种用于非均相催化剂的配体^[12](如图6中的配体5). 在



R ¹	R ²	Yield (%)	ee[anti] (%)
Ph	Me	95	93
2,4-Me ₂ Ph	Me	99	98
4-BnOC ₆ H ₄	Me	89	97
4-BrC ₆ H ₄	Me	95	94
4-FC ₆ H ₄	Me	99	97
4-NO ₂ C ₆ H ₄	Me	99	86
4-CNC ₆ H ₄	Me	88	94
4-MeO ₂ CC ₆ H ₄	Me	96	89
2-furyl	Me	99	82
trans-PhCH=CH	Me	96	97
PhCH ₂ CH ₂	Me	99	77
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Me	92	95
<i>n</i> -C ₈ H ₁₁	Me	93	87
Ph	Et	99	90
4-FC ₆ H ₄	Et	93	90
Ph	TBSOCH ₂	85	90
Ph	BnOCH ₂	75	95



Ligand 5

Catalyst 5 (mol ratio): Nd₅O(OiPr)₃ : Ligand 5 : NaHMDS=1:2:2

图6 Nd/Na 双杂金属催化剂及其对不对称亨利反应的应用

Fig. 6 The Nd/Na heterobimetallic catalyst and its application to asymmetric Henry reaction

四氢呋喃中按照摩尔比 1: 2: 2 混合 Nd₅O(OiPr)₃、配体 5 和 NaHMDS, 离心得到的沉淀物即可作为催化剂, 它能高效地催化亨利反应得到反式

的产物, 并且产物的 ee 也很高. 此催化剂还能催化醛类与较为复杂些的硝基烷烃反应(如图 6).

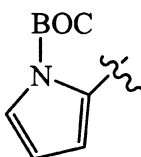
2 过渡金属催化剂

过渡金属催化剂主要是含有 Zn、Cu、Cr、Co 的金属配合物.

2.1 金属 Zn 催化剂

Trost 等在 2002 年首先设计出了含 Zn 的可以

用来催化不对称亨利反应的催化剂^[13], 催化剂中手性配体与 2 个 Zn 配位, 呈半冠状. 用 5% ~ 10% 的催化剂量就能得到很好的结果, 芳香族的和脂肪族的醛类都有一定的适用性, ee 值 78% ~ 93% (如图 7). 用此催化剂进行反应时, 催化剂中的两个 Zn 分

$\text{RCHO} + \text{CH}_3\text{NO}_2 \xrightarrow[\text{THF, -35}^\circ\text{C}]{\text{Catalyst 6 (5mol\%)}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-NO}_2$		
<i>R</i>	Yield (%)	ee (%)
Ph	75	91
Ph(CH ₂) ₂	56	85
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	84	87
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	75	85
(CH ₃) ₂ CH	58	88
(CH ₃) ₃ C	88	93
(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	90	92
BnO(CH ₂) ₂	56	86
1-naphthyl	71	93
2,3-(MeO) ₂ C ₆ H ₄	69	78
	79	90

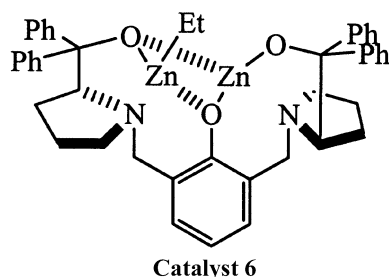


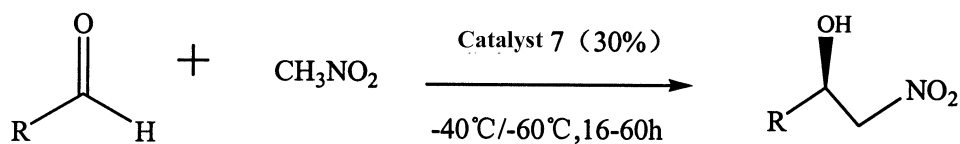
图 7 双金属 Zn 催化剂及其对不对称 Henry 反应的催化

Fig. 7 The dinuclear Zn catalyst and its performance in asymmetric Henry reaction

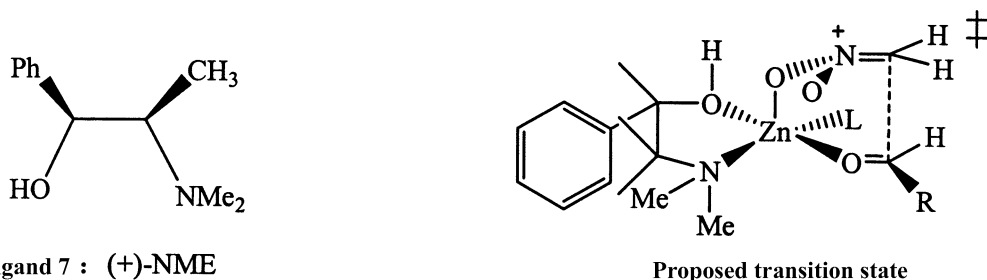
别与硝基部分和醛基部分结合, 从而在反应中使立体结构得到控制.

Claudio Palomo 等用甲基麻黄碱 (+)-NME (如图 8 中的配体 7) 与 Zn(OTf)₂ 配位合成催化剂, 在

i-Pr₂EtN 存在的环境下催化亨利反应^[14]. Zn(OTf)₂/*i*-Pr₂EtN/(+)-NME 按照摩尔比 1: 1: 1.5 合成催化剂. 此催化体系对于脂肪醛即使是多支链高位阻的醛类进行反应时最后得到产物的 ee 值也



R	Yield (%)	ee (%)
PhCH ₂ CH ₂	90	90
Me(CH ₂) ₅	81	94
Me(CH ₂) ₂	92	92
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	75	92
(CH ₃) ₂ CH	78	98
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	74	94
(CH ₃) ₃ C	71	96
PhCH ₂ O(CH ₂) ₂	82	97
Ph	82	92
4-FC ₆ H ₄	68	89
4-NO ₂ C ₆ H ₄	77	84



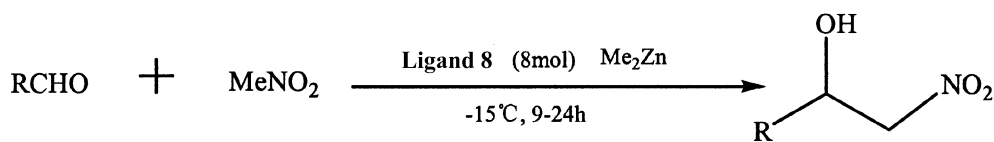
Ligand 7 : (+)-NME

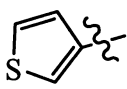
Catalyst 7 (mol ratio): Zn(OTf)₂:*i*-Pr₂EtN:(+)-NME=1:1:1.5

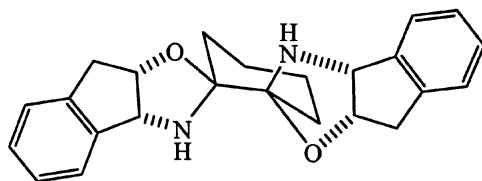
图8 含手性氨基醇的 Zn 催化剂及其在不对称亨利反应中的应用(包括过渡态)
Fig. 8 The Zn catalyst containing chiral amino alcohol and its application in asymmetric Henry reaction (including the transition)

大于 90%, 催化芳香醛需要在 -60°C 才能达到高的 ee 值. 在反应过程中, 醛和硝基部分都与催化剂中的 Zn 配位, 醛处于配体和中心 Zn 形成的平面内, 硝基部分从平面的轴线方向与 Zn 配位, 从而使得反应过程的立体选择性得到控制(如图 8).

Christian Wolf 等合成一种双恶唑烷配体(如图 9 配体 8), 此配体与二甲基锌混合作为催化剂, 能有效催化亨利反应不对称合成^[15]. 反应时配体与二甲基锌混合之后, 即可向此混合液中加入反应底物. 催化芳香族的醛能得到很好的效果, ee 值能达到



<i>R</i>	Yield (%)	ee (%)
Ph	92	92 (<i>R</i>)
1-naphthyl	92	90 (<i>R</i>)
2-naphthyl	95	92 (<i>R</i>)
4-BrPh	96	94
4-NO ₂ Ph	88	95 (<i>R</i>)
4-CNPh	85	92 (<i>R</i>)
4-FPh	89	94 (<i>R</i>)
4-MeOPh	97	95 (<i>R</i>)
2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₄	84	88
	96	91
PhCH ₂ CH ₂	99	85 (<i>R</i>)
PhCH ₂ OCH ₂	93	75 (<i>R</i>)
CH ₃ (CH ₂) ₅	90	84
PhCH=CH	98	82 (<i>R</i>)
(CH ₃) ₃ C	92	86
Cyclohexyl	94	83
(CH ₃) ₂ CH	90	81



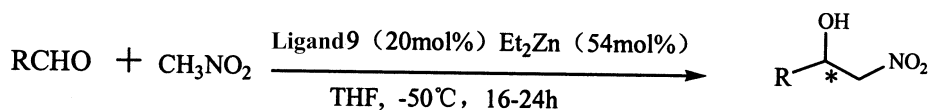
Ligand 8: bisoxazolidine ligand

图9 双恶唑烷配体及其与 Me₂Zn 对不对称亨利反应的催化

Fig. 9 The bisoxazolidine ligand and the corporate catalysis of bisoxazolidine and Me₂Zn to asymmetric Henry reaction

88% ~ 95%, 包括高位阻的脂肪族醛也能起到很好的效果. 并且此催化剂还能催化硝基乙烷和醛反应. 在立体选择性的控制当中, 催化剂起到双活化的作用, 分别与醛和硝基部分配位, 使醛和硝基部分在催化剂平台中进行反应, 从而得到不对称合成产物.

Adnan Bulut 等合成四种含有二茂铁的三元氮杂环的手性配体 (Ferrocenyl-substituted aziridinyl-methanol 即 Fam), 其中用下面这种配体 (如图 10 中的配体 9) 与二乙基锌配位合成的催化剂效果最佳^[16]. 进行反应时反应的底物加到手性配体和二



RCHO	Yield (%)	ee (%)
PhCHO	83	87
4-MePhCHO	77	87
4-MeOPhCHO	92	75
4-NO ₂ PhCHO	84	82
4-BrPhCHO	79	91
4-CF ₃ PhCHO	77	90
3-MeOPhCHO	84	88
2-MeOPhCHO	82	82
2-ClPhCHO	75	83
1-naphthaldehyde	77	90
2-naphthaldehyde	78	86
cyclohexanecarbaldehyde	84	80
CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	88	73
(CH ₃) ₂ CHCHO	71	87
PhCH ₂ CH ₂ CHO	81	74
PhCH=CHCHO	72	81
furan-2-carbaldehyde	72	85
thiophene-2-carbaldehyde	64	86
CH ₃ COCOOEt	88	86
PhCOCOOEt	85	82

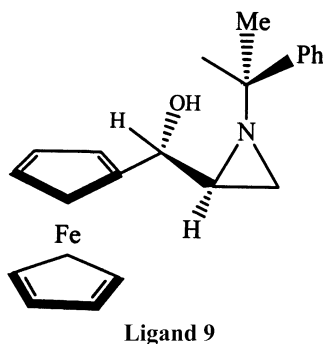


图 10 Fam 配体及其与 Et₂Zn 对不对称亨利反应的催化

Fig. 10 The Fam ligand and the corporate catalysis of Fam and Et₂Zn to asymmetric Henry reaction

乙基锌的混合溶液中即可。对反应的底物适用性较好,能有效催化脂肪族或芳香族的醛进行亨利反应,并且反应结束之后配体能以 90% 的收率进行回收,再次使用活性仍然不减弱。此催化体系还能催化酮

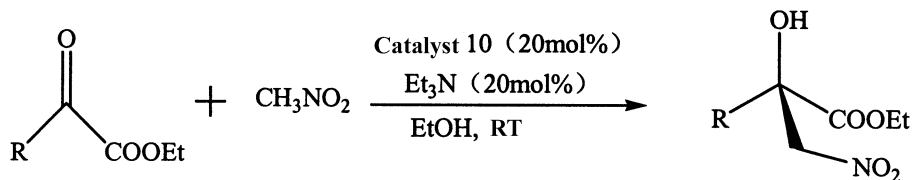
酯与硝基甲烷进行反应(如图 10)。

2.2 金属 Cu 催化剂

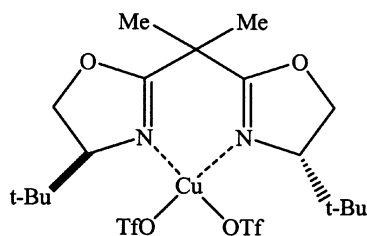
Karl Anker Jørgensen 等首先报道了双恶唑啉类 (BOX) 配体在此方面的应用^[17]。用 Cu(OTf)₂ 和双

恶唑啉类配体配位得到催化剂 10 (Cu - BOX) 用来催化 α 酮酯和硝基甲烷的反应, 反应依赖于碱性因此需要加 Et_3N , 室温环境下就能顺利进行反应. 对

于脂肪族或者缺电子芳香族的醛反应时产物的 ee 值会很高, 但是对于富电子的芳香醛来说产物的 ee 值偏低 (如图 11).



R	Yield (%)	ee (%)
Me	95	92
Et	46	90
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	47	77
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5$	91	93
$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{CH}_2$	97	94
$\text{CH}_2 = \text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	92	94
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2$	90	94
<i>i</i> -Bu	99	92
Ph	81	86
4-ClC ₆ H ₄	91	88
4-NO ₂ C ₆ H ₄	99	93
4-MeOC ₆ H ₄	68	57



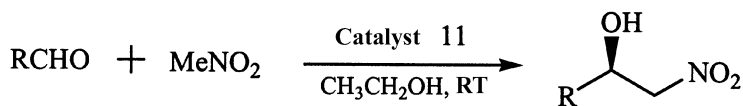
Catalyst 10

图 11 催化剂 Cu-BOX 及其在 α -酮酯的不对称亨利反应中的应用

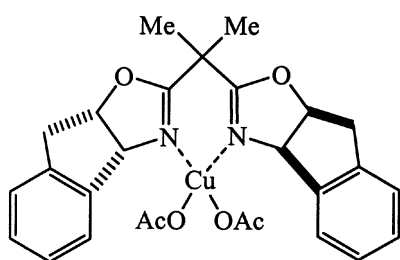
Fig. 11 The catalyst of Cu-BOX and its application in asymmetric Henry reaction of α -ketoesters

Evans 等在 2003 年用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 与双恶唑啉类配体配位合成了不对称亨利反应的催化剂^[18]. 最初催化剂设计的构想是选择一种具有弱酸性的路易斯金属和中等碱性的配体进行配位, 从而得到催化

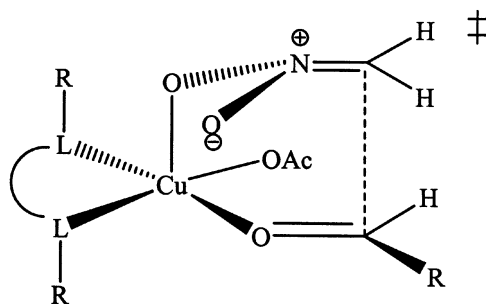
剂 11. 用这种催化剂, 在反应时只需 1 ~ 5 mol %, 以乙醇作溶剂室温下 ee 值就能达到 89% ~ 91%, 并且对芳香族和脂肪族的醛都有很好的适用性 (如图 12). 文献中还从此种铜催化剂配合物的 Jahn -



<i>R</i>	Yield (%)	ee (%)
Ph	76	94
2-CH ₃ C ₆ H ₄	72	93
2-CH ₃ OC ₆ H ₄	91	93
2-NO ₂ C ₆ H ₄	86	89
2-ClC ₆ H ₄	88	91
1-naphthyl	66	87
4-FC ₆ H ₄	70	92
4-ClC ₆ H ₄	73	90
4-PhC ₆ H ₄	70	91
PhCH ₂ CH ₂	81	90
<i>i</i> -Bu	86	92
<i>t</i> -Bu	83	94
<i>i</i> -Pr	86	94
<i>n</i> -Bu	87	93
cyclohexyl	85	93



Catalyst 11



Plausible transition structures

图 12 双功能的 Cu(OAc)₂-BOX 催化剂及其在不对称亨利反应中的应用,包括可能的过渡态

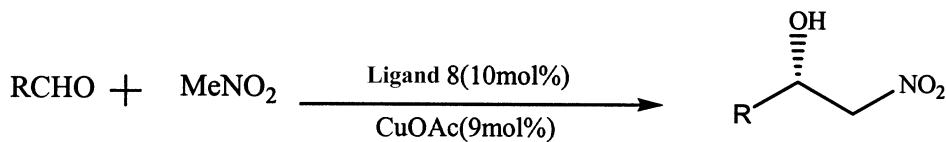
Fig. 12 Bifunctional Cu(OAc)₂-BOX catalyst and its application in asymmetric Henry reaction, including the plausible TS model

Teller 效应来说明可能的过渡态从而对立体选择性进行解释,亲核试剂从配体平面的垂直方向与中心离子配位,亲电试剂被放置到配体平面内的位置,此处更具有路易斯酸性从而反应性更高.所以下图中

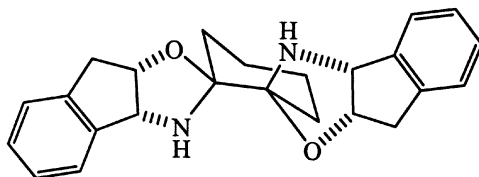
的过渡态是设想的一个最佳的过渡态.

Christian wolf 等在 2009 年还是用他们在 2008 报道的一种配体即双恶唑烷配体(如图 13 配体 8)和 CuOAc 进行配位,从而生成了一价铜盐的催化

剂^[19]. 反应时向双恶唑烷配体和 CuOAc 的混合溶液中加入反应底物. 在这里用 CuOAc 代替了容易



R	Yield (%)	ee (%)
Ph	93	89
2-naphthyl	91	88
4-FPh	95	84
4-CNPh	90	78
4-BrPh	93	86
4-NO ₂ Ph	88	74
4-MeOPh	67	84
Cyclohexyl	87	93
CH ₃ CH(CH ₃)	85	91
CH ₃ (CH ₂) ₄	91	93
CH ₃ (CH ₂) ₇	92	93
CH ₃ CH(CH ₃)CH ₂	91	93
(CH ₃) ₃ C	85	92
PhCH ₂ CH ₂	97	97
PhCH=CH	90	88



Ligand 8: bisoxazolidine ligand

图 13 双恶唑烷与 CuOAc 催化的亨利反应

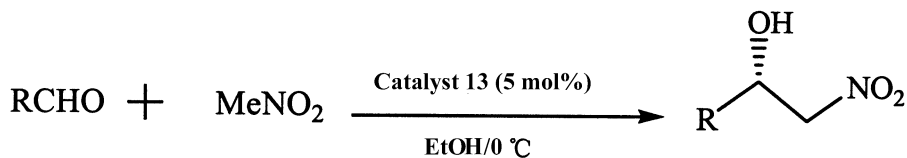
Fig. 13 Henry reaction catalyzed by bisoxazolidine and CuOAc

自燃的二甲基锌,最后得到的产物与用二甲基锌得到的产物相比,构型正好相反.用这种一价铜盐配合物催化亨利反应,对芳香族和脂肪族醛都有很广泛的适用性,尤其是对脂肪族的醛来说结果非常令人满意(如图 13).

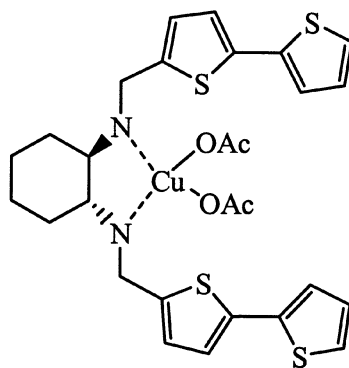
Marco Bandini 等报道了含有噻吩基的二元胺配体(DAT2),用这种配体与 Cu(OAc)₂ 配位合成的催化剂 13 能有效地对亨利反应进行不对称催化^[20].此催化剂催化的效率很高,即使只加 0.1% 量的催化剂也能得到较好的结果(ee 值 84%),并

且对反应底物醛类也有比较广的适用性(如图14).

Gonzalo Blay等报道了两种优化得到的含有亚



<i>R</i>	Yield (%)	ee (%)
<i>p</i> -MePh	75	90
<i>p</i> -ClPh	68	92
<i>p</i> -FPh	71	94
<i>o</i> -OMePh	88	94
<i>o</i> -NO ₂ Ph	92	94
<i>p</i> -NO ₂ Ph	81	81
C ₆ F ₅	62	90
PhCH = CH	71	92
<i>t</i> -Bu	71	97
C ₇ H ₁₅	78	99
Cyclohexyl	72	93
Ph(CH ₂) ₂	53	87
BnOCH ₂	62	84 (<i>R</i>)



Catalyst 13

图14 催化剂 $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-DAT2}$ 及其在不对称亨利反应中的应用

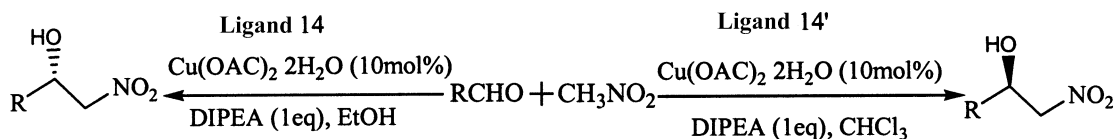
Fig. 14 The $\text{Cu}(\text{OAc})_2\text{-DAT2}$ catalyst and its application in asymmetric Henry reaction

胺结构的吡啶配体(如图15中的配体14和14'),用这两种配体和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 配位可以合成亨利反应的催化剂^[21]. 反应要在二异丙基乙胺的存在

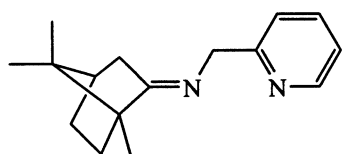
下分别以乙醇和氯仿做溶剂的条件下进行,反应时向配体和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 的混合液中加入反应底物即可. 催化芳香族的醛类时会有不错的结果

(如图 15). 用这两种配体合成的催化剂进行反应分别得到了构型相反的产物, 在反应的过渡态中硝基

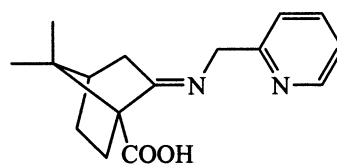
部分和醛都与催化剂的中心金属离子进行配位, 只是空间的位阻影响到了它们所处的位置, 从而使得



ee (%)	Yield (%)	RCHO	Yield (%)	ee (%)
72	81	PhCHO	84	80
85	90	2-MeOPhCHO	98	84
85	97	2-BnOPhCHO	96	83
79	89	2-MeSPhCHO	83	83
82	95	2-MePhCHO	97	83
84	80	2-EtPhCHO	82	84
65	54	2-ClPhCHO	90	75
68	65	2-BrPhCHO	98	78
71	75	2-IPhCHO	95	77
78	75	4-MeOPhCHO	80	78
73	81	4-MePhCHO	80	81
56	76	4-ClPhCHO	90	74
76	81	3-MeOPhCHO	83	75
72	88	3-MePhCHO	91	72
51	84	3-ClPhCHO	95	63



Ligand 14



Ligand 14'

图 15 亚胺吡啶配体及其与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 在不对称 Henry 反应中的应用Fig. 15 The iminopyridine ligands and their application in asymmetric Henry reaction together with $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

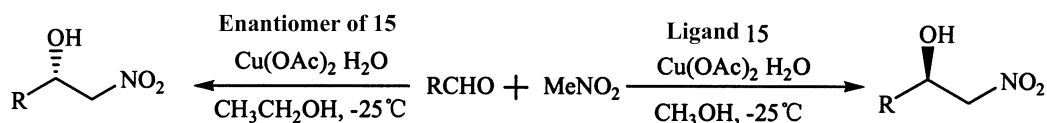
从硝基部分从不同的方向进攻羰基.

Artur Noole 等报道了以联吡啶作为配体的不对称亨利反应催化剂^[22]. 配体 15 与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 按摩尔比 1: 1 配位作为催化剂, 10% 催化剂外加 5

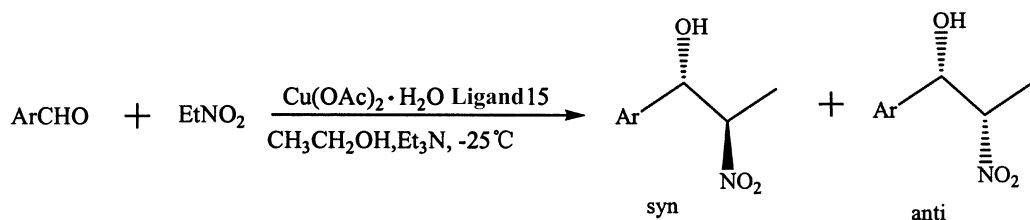
% 的 Et_3N (能有效加速反应) 以乙醇作为溶剂能有效进行不对称亨利反应. 催化芳香族的醛类得到较高的 ee 值, 脂肪族的需要的反应时间长一些, α, β 不饱和醛也能较好地反应. 有趣的是, 以 15 的对映

体作为配体进行催化反应得到的产物与用配体 15 进行反应得到的产物相比,它们正好是对映体. 另外

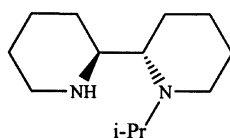
此催化体系还能催化醛类和硝基乙烷进行反应,结果非对应选择性并不高,但是 ee 值较高(如图 16).



ee (%)	Yield (%)	R	Yield (%)	ee (%)
96	97	Ph	93	94
83	91	<i>o</i> -NO ₂ Ph	79	81
71	97	<i>p</i> -NO ₂ Ph	60	71
93	93	<i>p</i> -CH ₃ OPh	26	81
95	97	<i>p</i> -BrPh	94	85
93	90	2-naphthyl	92	85
88	70	PhCH = CH	67	80
92	43	cyclohexyl	52	84



Ar	Yield (%)	syn/anti	ee [anti] (%)
2-naphthyl	86	31: 69	88
Ph	86	19: 81	96
<i>o</i> -NO ₂ Ph	88	25: 75	89
<i>p</i> -NO ₂ Ph	95	18: 82	94
<i>p</i> -CH ₃ OPh	96	20: 80	92
1-naphthyl	74	28: 72	93



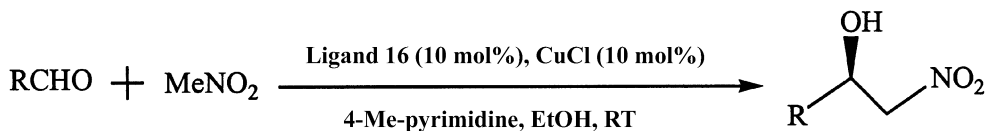
Ligand 15

图 16 联哌啶配体以及由联哌啶和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 催化的不对称亨利反应

Fig. 16 The ligand of bipiperidine and enantioselective Henry reaction catalyzed by $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ and bipiperidine

Steurer 等报道了用氨基修饰的 sulfonimidamide 配体合成的催化剂催化不对称亨利反应的文献 [23]. 他们描述了两种有效合成配体的方法, 效果最好的配体是 16 其次是 16', 将其分别与 CuCl 配位得到催化剂, 用配体 16 的催化剂进行反应得到的是

R 型构型的产物, 配体 16 得到的是 S 型构型的产物. 反应时以 CH₂Cl₂ 为溶剂混合 CuCl 和配体, 除去溶剂得到绿色的固体, 用 EtOH 进一步溶解之后, 即可向此体系加入反应底物. 优化得到的最优条件是: 配体与 CuCl 摩尔比 1: 1, 进行亨利反应时以乙



R	Yield (%)	ee (%)
<i>p</i> -NO ₂ Ph	82	88
Ph	79	95
<i>p</i> -ClPh	61	90
<i>o</i> -CH ₃ OPh	83	95
<i>o</i> -CH ₃ Ph	72	92
1-naphthyl	70	93

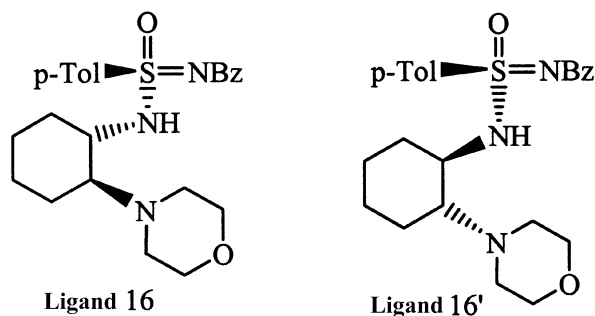
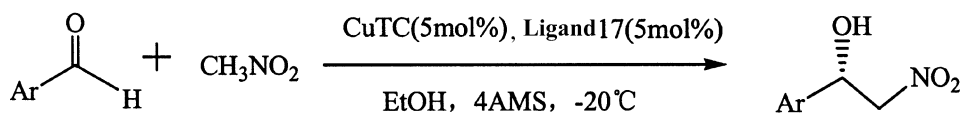


图 17 氨基修饰的 sulfonimidamide 配体以及由它和 CuCl 催化的不对称亨利反应

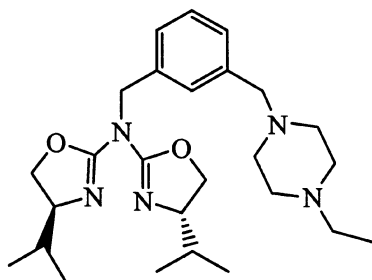
Fig. 17 The ligand of amino-functionalized sulfonimidamide and enantioselective Henry reaction catalyzed by the ligand and CuCl 醇作溶剂, 4-甲基-嘧啶作为碱, 室温条件下进行反应. 但是这个催化体系只对芳香族醛类起作用.

活化的亨利反应不对称催化剂^[24]. 配体结构如图 18 配体 17 所示, CuTC (TC = thiophene-2-carboxylate) 与配体 1: 1 进行配位在 4 Å 分子筛存在下以

Lang 等用叔胺类物质修饰双恶唑啉设计出双



Ar	Yield (%)	ee (%)
<i>p</i> -FPh	81	93
<i>m</i> -CH ₃ OPh	99	92
1-naphthyl	83	90
<i>o</i> -FPh	86	93
<i>p</i> -CH ₃ OPh	80	95
<i>o</i> -ClPh	88	95
2-naphthyl	86	93



Ligand 17

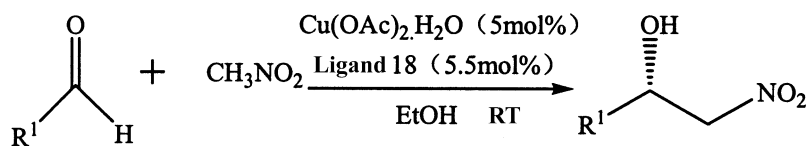
图 18 氮杂双恶唑啉配体及其与 CuTC 在不对称亨利反应中的应用

Fig. 18 The aza-bis(oxazoline) ligand and the application of the ligand and CuTC in enantioselective Henry reaction

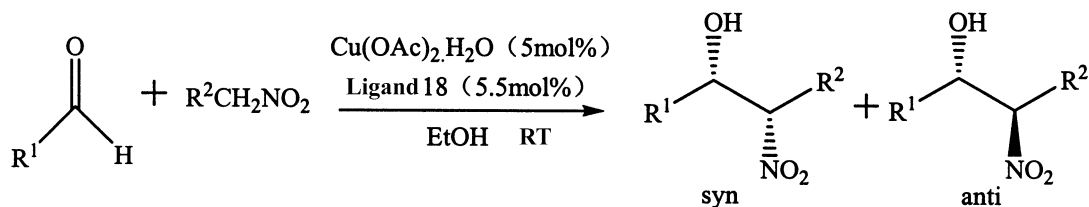
乙醇作溶剂进行反应,比未修饰的双恶唑啉外加 1-苄基-4-苯基哌嗪,反应速率明显加快,ee 值也明显提高(如图 18). 反应时混合 CuTC 和配体后,依次加入 4 Å 分子筛、硝基甲烷和醛类进行反应即可.

Guo 等设计出含有联萘基的氨基醇配体 18,得到了铜-氨基醇催化剂^[25]. 通过实验优化得到:最合

适的铜盐为水合醋酸铜,最理想的溶剂为乙醇,外加碱类将不利于产物的 ee 值. 利用此催化体系催化亨利反应,芳香族、脂肪族的醛类与硝基甲烷反应能得到相当不错的 ee 值;某些醛类与硝基乙烷反应时,产物的非对映选择性和 ee 仍然是不错的(如图 19).



R	Yield (%)	ee (%)
C ₆ H ₅	80	89
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	88	87
<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	83	92
<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	8	82
<i>o</i> -OMeC ₆ H ₄	52	91
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	74	90
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	65	88
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	76	89
<i>m</i> -BrC ₆ H ₄	66	83
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	71	88
<i>p</i> -PhC ₆ H ₄	44	91
1-naphthyl	70	92
<i>i</i> -Pr	65	95
<i>i</i> -Bu	62	91
<i>n</i> -Bu	80	94
Cyclohexyl	79	97
PhCH ₂ CH ₂	70	96



Aldehyde	R ² CH ₂ NO ₂	Yield (%)	dr[ayn/anti]	ee[syn] (%)
Isobutyraldehyde	EtNO ₂	77	95: 5	95
2-Methylbutyraldehyde	EtNO ₂	75	91: 9	93
Cyclohexanecarboxaldehyde	EtNO ₂	78	94: 6	93
3-Phenylpropionaldehyde	EtNO ₂	73	80: 20	91
Isobutyraldehyd	PrNO ₂	67	61: 39	94
3-Phenylpropionaldehyde	PrNO ₂	58	80: 20	92

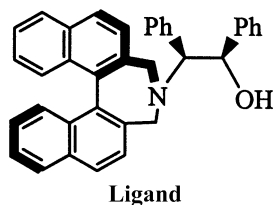
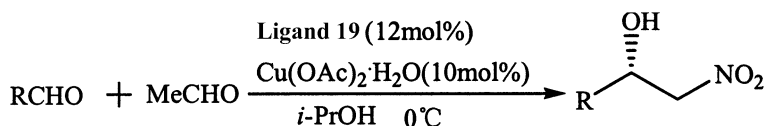


图 19 联萘基修饰的氨基醇配体及其与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 在不对称亨利反应中的应用

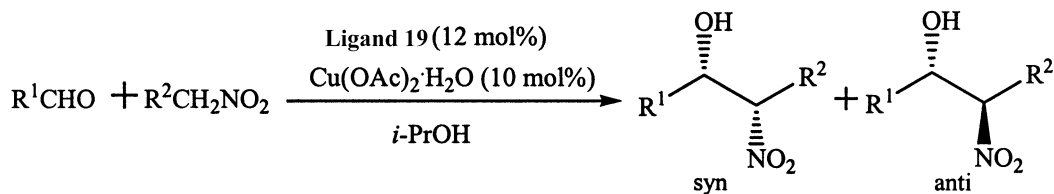
Fig. 19 Binaphthyl - modified amino alcohol ligand and its application with $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ in asymmetric Henry reaction

Mariola Zielinska-Błajet 等利用金鸡纳属生物碱作为主要的备选配体进行筛选, 通过实验证明最理想的配体为奎宁^[26], 反应时在 *i*-PrOH 中混合配体与 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 之后得到蓝绿色, 之后向蓝色溶

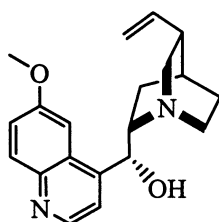
液中加入反应底物反应即可. 奎宁: 水合醋酸铜的最佳混合摩尔比为 1.2: 1. 此催化体系能有效催化芳香族、脂肪族醛类与硝基甲烷或硝基乙烷的反应 (如图 20).



R	Yield (%)	ee (%)
Ph	87	86
<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	86	15
<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	88	67
9-anthryl	50	68
PhCH = CH	17	61
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	63	72
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	62	71
iso-C ₄ H ₉	57	83
tert-C ₄ H ₉	52	75



R ¹	R ²	Yield (%)	dr[syn/anti]	ee[syn] (%)
Ph	CH ₃	98	76: 24	94
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₃	60	91: 9	94
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₃ CH ₂	39	86: 14	88
9-anthryl	CH ₃ CH ₂	87	81: 19	82



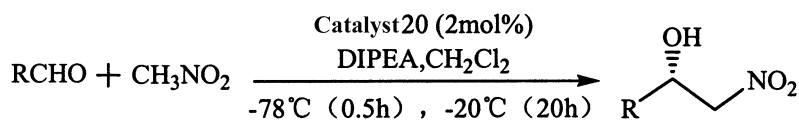
Ligand 19: quinine

图20 奎宁配体以及 Cu(OAc)₂·xH₂O-奎宁对不对称亨利反应的催化Fig. 20 The ligand of quinine and the performance of Cu(OAc)₂·xH₂O-quinine in asymmetric Henry reaction

2.3 金属 Cr, Co 催化剂

Rafał Kowalczyk 等报道了以修饰的 Salen 和 Cr 配位作为亨利催化剂的文献^[27], 将 salen 配体用大取代基进行修饰之后和 Cr 配位得到催化剂 20. 反

应时只需 2% 量的催化剂, 催化连有吸电子取代基芳香醛类反应时有较好的 ee 值(80% ~ 93%), 连有给电子取代基的芳香醛类结果稍差些, 对杂环芳香醛类反应时得到的结果也不错(如图 21).



R	Yield (%)	ee (%)
Ph	77	93
<i>p</i> -PhC ₆ H ₄	82	94
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	76	85
<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	68	85
<i>p</i> -CNC ₆ H ₄	65	80
<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	74	84
<i>o</i> -FC ₆ H ₄	84	83
<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	81	75
2-naphthyl	92	91
1-naphthyl	51	70
2-furyl	56	86 (<i>R</i>)
PhCH = CH	25	80
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	38	90

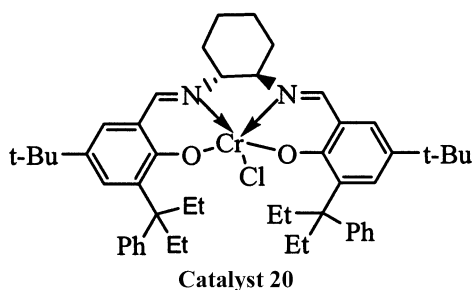
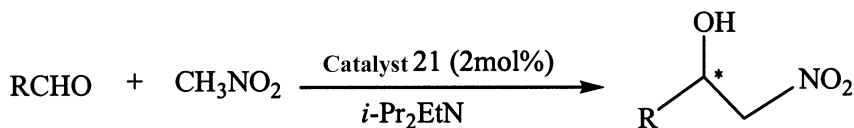


图 21 修饰的 salen-Cr 催化剂以及由其催化的不对称亨利反应

Fig. 21 Modified salen-chromium catalyst and enantioselective Henry reaction catalyzed by the catalyst Anaïs Zulauf 等也是用 salen 与 Cr 进行配位做 催化剂,他们将噻吩基引入salen中得到催化剂 21,



<i>R</i>	solvent	Temperature (°C)	Yield (%)	ee (%)
Ph	DCM	20	39	25
	MTBE	-40	62	62
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	DCM	20	42	25
	MTBE	-40	43	64
<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	MTBE	20	77	36
	MTBE	-40	81	40
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	DCM	20	13	18
	MTBE	-40	29	65
Cyclohexyl	DCM	20	92	64
	MTBE	-40	59	80
C ₆ H ₁₃	DCM	20	63	59
	MTBE	-40	72	83

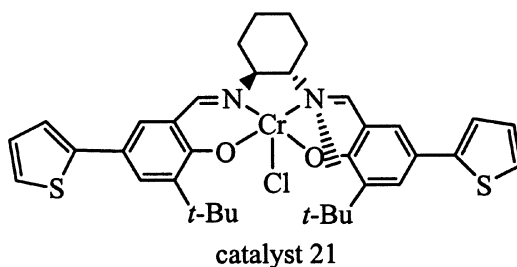


图 22 噻吩基 salen 铬催化剂及其催化的不对称亨利反应

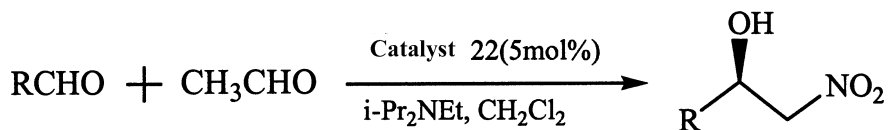
Fig. 22 Thiophene-salen Chromium catalyst and asymmetric Henry reaction catalyzed by the catalyst

通过实验筛选出最理想的配体^[28]. 将配合物应用到亨利反应中, -40°C 要比 20°C 反应时产物的 ee 值要有明显的提高. 并且他们还将此催化剂制成高聚物,

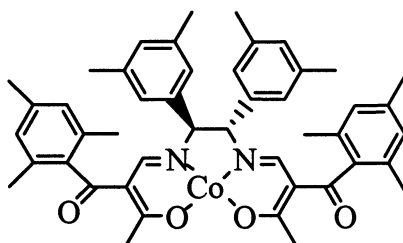
以此作为非均相催化剂仍然能起到不对称催化的作用, 循环使用 6 次时产物的 ee 值还算可以.

Youichi Kogami 尝试了多种含有羰基和亚胺结

构的配体与 Co 配位作为催化剂的实验^[29],发现催 化剂 22(如图 23 所示)的效果最佳,在 2.5 当量的



<i>R</i>	Yield (%)	ee (%)
Ph	quant.	81
<i>p</i> -ClPh	quant.	85
<i>o</i> -ClPh	quant.	91
<i>o</i> -FPh	98	92
<i>o</i> -CF ₃ Ph	93	90
<i>o</i> -BrPh	85	84
<i>p</i> -MeOPh	11	53
<i>o</i> -MeOPh	quant.	90
2-Naphthyl	quant.	84
PhCH = CH	72	79
Ph(CH ₂) ₂	83	81
BnOCH ₂	83	81
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	91	73



Catalyst 22

图 23 酮亚胺-Co 催化剂及其催化的不对称亨利反应

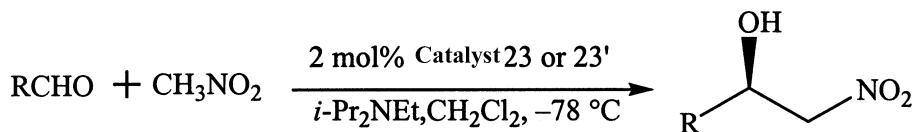
Fig. 23 Ketoiminatocobalt catalyst and enantioselective Henry reaction catalyzed by ketoiminatocobalt catalyst

碱 *i*-Pr₂NE、5% 的催化剂存在下催化芳香族和 αβ 不饱和的醛类与硝基甲烷反应都能有不错的结果,

ee 值 53% ~ 92% (如图 20).

Youichi Kogami 等接着又用两种 salen-Co 催化

剂对亨利反应进行不对称催化^[30], 两种催化剂如图 24 所示, 其中催化剂 23, 商业上就可以直接购买到.



Aldehyde	catalyst	Yield (%)	ee (%)
PhCHO	23'	36	62
<i>p</i> -ClPhCHO	23	45	88
<i>o</i> -ClPhCHO	23	quant	92
<i>o</i> -ClPhCHO	23'	quant	95
<i>o</i> -FPhCHO	23	91	94
<i>o</i> -FPhCHO	23'	quant	98
<i>o</i> -BrPhCHO	23	94	90
<i>o</i> -BrPhCHO	23'	quant	94
<i>o</i> -CF ₃ PhCHO	23'	86	79
2,3-dichlorobenzaldehyde	23'	quant	81
2,4-dichlorobenzaldehyde	23	quant	87
2,3,5-trichlorobenzaldehyde	23	quant	77
PhCH ₂ CH ₂ CHO	23	64	93

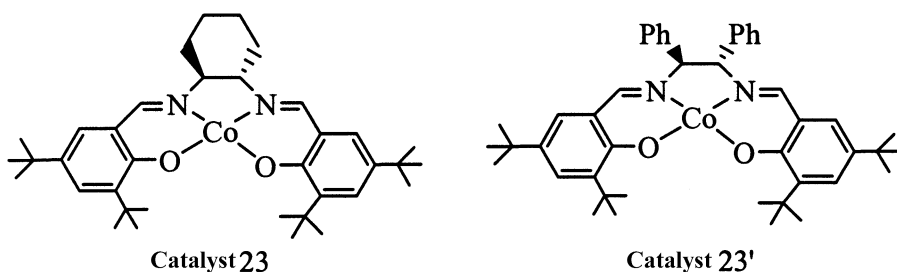


图 24 两种 salen-Co 催化剂及其在不对称亨利反应中的应用

Fig. 24 Two types of salen-Co catalyst and their applications in enantioselective Henry reaction

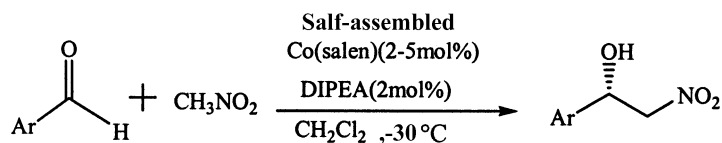
用它们进行催化反应时, 需要在低温 -78°C 的环境, 以二氯甲烷作溶剂 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 为碱, 对芳香族的醛类单取代的或者多取代的, 反应得到的结果比较理想.

但此催化剂仅局限于芳香族的醛类.

Jongwoo Park 等用修饰的 salen 和 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 合成 Co 化合物, 然后用此含 Co 化合

物进行分子自组装成含有双分子金属 Co 的化合物,自组装之后的化合物能高效地不对称催化亨利

反应^[31]. 此催化体系对芳香族的醛类能得到较高的 ee 值(如图 25).



Ar	Yield (%)	ee (%)
<i>o</i> -MeOC ₆ H ₄	89	96
<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	97	93
<i>o</i> -FC ₆ H ₄	97	94
<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	99	82
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	65	90
<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	77	81
1-naphthyl	92	91
2-naphthyl	88	87

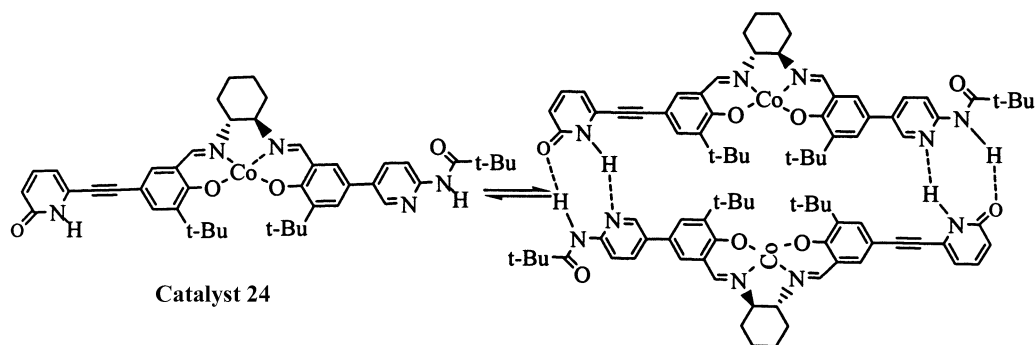


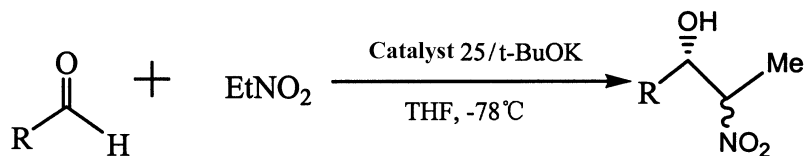
图 25 分子自组装的 Co-salen 催化剂及其在不对称亨利反应中的应用

Fig. 25 Self-assembled Cobalt-salen catalyst and its application in asymmetric Henry reaction

3 有机催化剂

Daisuke Uraguchi 等用季磷盐做催化剂为亨利

反应不对称催化提供了一个平台^[32], 此季磷盐的结构如图 26 中的催化剂 25 所示. 硝基部分能与它进行双齿配位, 从而实现立体控制, 有选择性地生成



R	Yield (%)	dr(anti/syn)	ee[anti] (%)
<i>o</i> -FC ₆ H ₄	94	>19: 1	96
<i>p</i> -FC ₆ H ₄	91	>19: 1	97
<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	95	>19: 1	97
<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	90	>19: 1	97

1-naphthyl	84	> 19: 1	96
2-furyl	96	> 19: 1	97
(E)-PhCH = CH	74	> 19: 1	99
Ph(CH ₂) ₂	76	4: 1	93
Me(CH ₂) ₇	77	4: 1	94

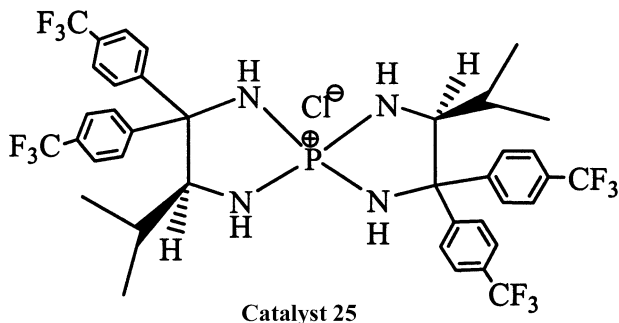


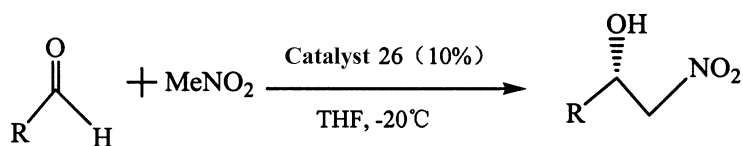
图 26 手性四氨基季磷盐催化剂及其催化的不对称亨利反应

Fig. 26 Chiral tetraaminophosphonium salt catalyst and asymmetric Henry reaction catalyzed by the catalyst

单一旋光性化合物。对于反应底物,多种醛类包括脂肪族的、芳香族的、 $\alpha\beta$ 不饱和的醛类和杂环芳香醛类,都有很好的适用性;对于硝基烷,不仅仅硝基甲烷可以,硝基乙烷(如图 22)、硝基丙烷,都可以进行

反应,最后的结果 ee 都很高(大于 93%)。

Tommaso Marcelli 等从奎宁中衍生出一种有机催化剂(如图 27 中的催化剂 26)^[33],用此化合物作为亨利反应的催化剂时,醛类被分子中的硫脲部分



R	Yield (%)	ee (%)
Ph	90	92
<i>o</i> -CH ₃ Ph	97	91
<i>p</i> -CH ₃ OPh	94	89
<i>p</i> -FPh	99	85
<i>p</i> -NO ₂ Ph	91	86
1-naphthyl	99	92
	91	86
	99	91

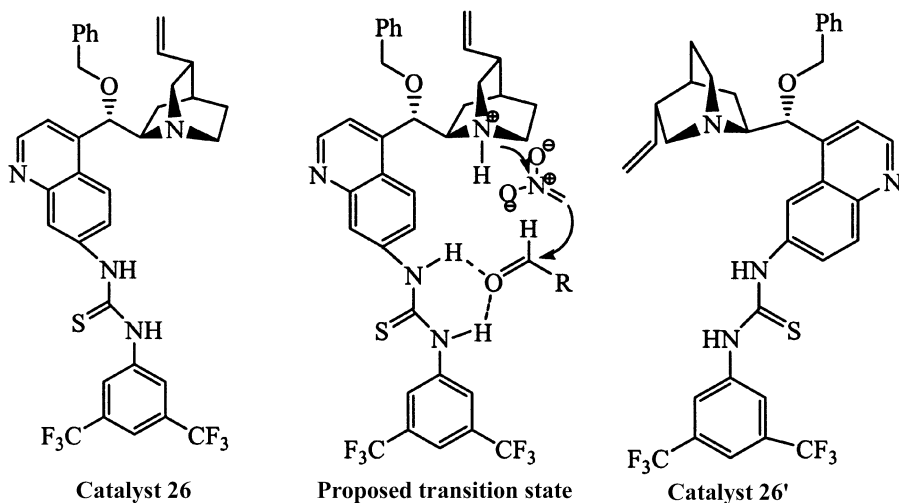


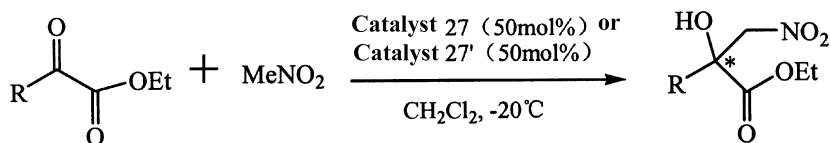
图 27 金鸡纳属生物碱衍生的催化剂及其中之一在不对称亨利反应中的应用

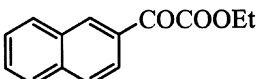
Fig. 27 Cinchona alkaloid derived catalysts and the application of one of the catalysts in asymmetric Henry reaction

通过 2 个氢键作用活化,硝基甲烷被奎宁环中的氮原子活化从而使反应的立体效应得到控制. 此催化体系,脂肪族和杂环芳香族醛类都有很好的效果 (ee 值 85% ~ 92%),但对脂肪族的醛类反应一周结果也不理想 ee < 20% (如图 24). 另外,采用催化剂 26

得到的结果也很好,不过最后得到的产物与用催化剂 26 进行反应得到的产物相比它们互为对映体.

Hongming Li 等通过修饰奎宁和奎尼丁得到能有效催化 α 酮酯进行亨利反应的催化剂^[34]. 催化剂结构如图 28 中的催化剂 27 和催化剂 27' 所示, C6'



R	Yield (%)	ee (%)
CH ₃ CH = CH	92	96
BnOCH ₂ CH = CH	98	94
Ph	96	95
4-MeOPh	86	94
4-MeSPh	86	96
4-ClPh	98	97
4-CNPh	96	94
3-ClPh	91	95
	96	94
Me	89	95
n-Pr	90	93
PhCH ₂	88	95
EtO ₂ C(CH ₂) ₃	87	94

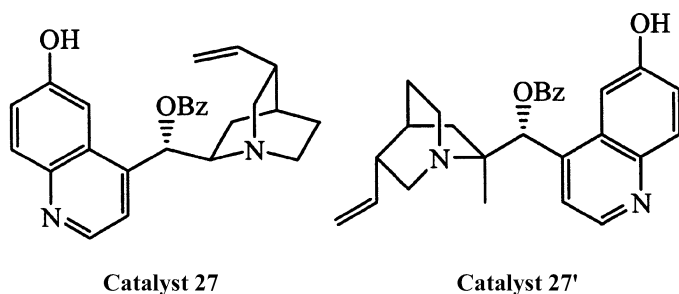
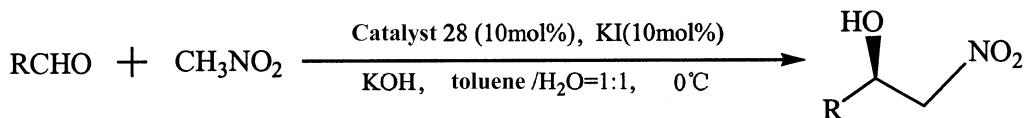
图 28 金鸡纳属生物碱衍生物催化剂及其对 α 酮酯的不对称亨利反应的催化

Fig. 28 Catalysts of cinchona alkaloid derivatives and their catalysis to asymmetric Henry reaction of α -ketoesters

位置上为羟基时要比 C6 位置被氧甲基取代时反应效果有明显的改善,同时 C9 位置对不对称选择性也有重要的影响,从这两方面入手进行设计催化剂从而得到了理想的催化剂. 此催化剂能催化芳香族、脂肪族以及 $\alpha\beta$ 不饱和酮酯与硝基甲烷反应并且能获得较高的 ee 值(如图 28).

Yoshihiro Sohtome 等用含有胍结构和硫脲结构的有机催化剂催化亨利反应^[35]. 不对称催化剂 28 应用于硝基甲烷与醛类的亨利反应,得到 R 构型的产物 ee 值为 82% ~ 88% (如图 29). 随后他们又改进得到催化剂 28',此催化剂并且不仅仅可以催化硝基甲烷进行亨利反应,对硝基乙烷等一些较复杂的



RCHO	Yield (%)	ee (%)
	76	82
	85	88
	88	83
	70	88
	79	55

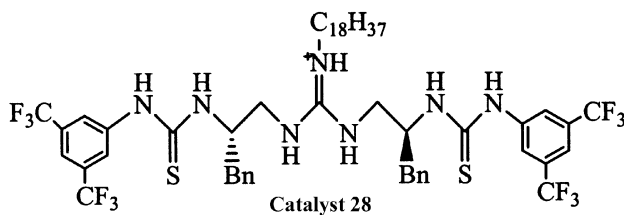
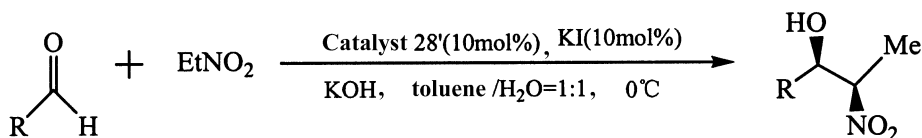


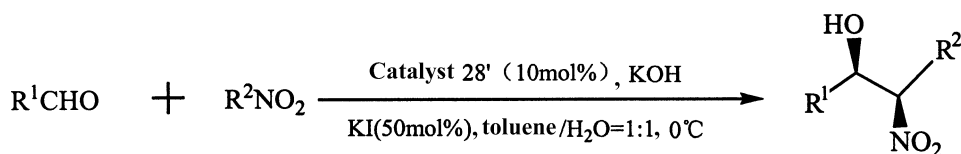
图 29 第一种胍-硫脲催化剂及其在不对称亨利反应中的应用

Fig. 29 The first type of guanidine-thiourea catalyst and its application in asymmetric Henry reaction

硝基烷烃也能起到很好的催化效果(如图 30). 这两种催化剂的反应条件是一样的. 用此类催化剂反应



<i>R</i>	Yield (%)	syn/anti	ee[syn] (%)
CH ₃ CH ₂ CH ₂	91	87: 13	84
(CH ₃) ₂ CH	50	97: 3	90
Et ₂ CH	52	99: 1	91
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	77	99: 1	93
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	58	93: 7	99
TBSOCH ₂	63	86: 14	98
TBSOCH ₂ CH ₂	50	90: 10	92



<i>R</i> ¹	<i>R</i> ²	Yield (%)	syn/anti	ee[syn] (%)
CH ₃ CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₂ CH ₂	63	90: 10	85
CH ₃ CH ₂ CH ₂	TBSOCH ₂ CH ₂	51	93: 7	87
CH ₃ CH ₂ CH ₂	TIPSOCH ₂ CH ₂	58	92: 8	87
CH ₃ CH ₂ CH ₂	PhCH ₂	70	91: 9	87
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	CH ₃ CH ₂ CH ₂	61	99: 1	95
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	TBSOCH ₂ CH ₂	63	99: 1	90
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	TIPSOCH ₂ CH ₂	60	99: 1	90
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	PhCH ₂	67	99: 1	95

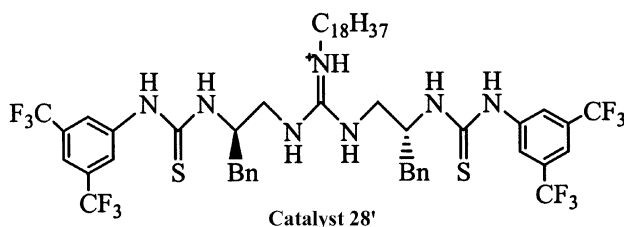


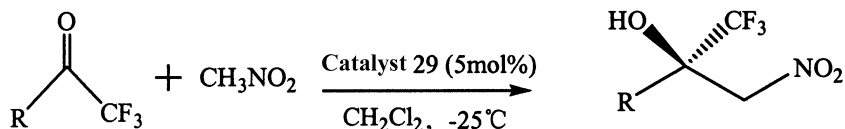
图 30 第二种胍-硫脲催化剂及其在不对称亨利中的应用

Fig. 30 The second type of guanidine-thiourea catalyst and its application in asymmetric Henry reaction

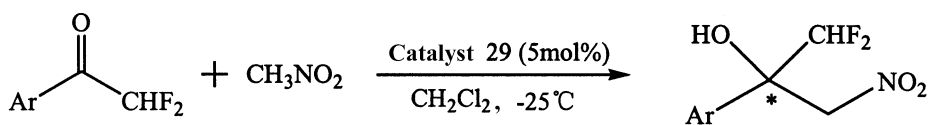
时硝基甲烷和醛类分别与胍和硫脲部分结合,从而
实现立体选择性的控制.

Marco Bandini 等从辛克宁结构出发,在 C6 和

C9 位置进行修饰,得到一系列催化剂^[26],并通过实
验筛选得到最优的催化剂为 29. 在 -25°C 以二氯甲
烷做溶剂,5% 的催化剂就能很好的催化一些芳香



R	Yield (%)	ee (%)
Bn	70	92
4-ClC ₆ H ₄	80	92
3-CF ₃ C ₆ H ₄	86	96
4-PhC ₆ H ₄	99	97
Ph	85	99
4-FC ₆ H ₄	85	95
4-tolC ₆ H ₄	85	90
thienyl	79	76
Et	67	93



R	Yield (%)	ee (%)
Ph	77	99
2-naphthyl	71	92

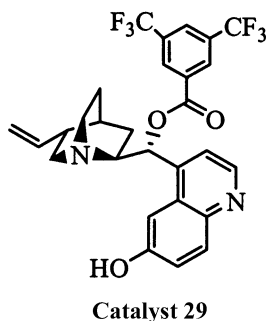


图 31 修饰的金鸡纳属生物碱催化剂及其在不对称亨利反应中的应用

Fig. 31 Modified cinchona alkaloid catalyst and its application in asymmetric Henry reaction

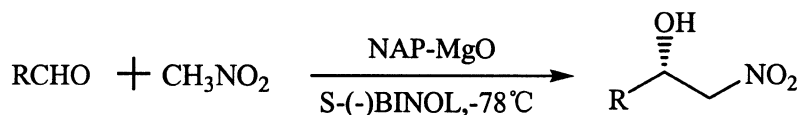
族的三氟甲基酮、脂肪族的三氟甲基酮与硝基甲烷
进行反应;在此催化体系下,硝基甲烷还能与二氟甲
基酮与硝基进行亨利反应.但对二氟甲基酮底物的
适用性还有待于进行扩大实验.

4 其它催化剂

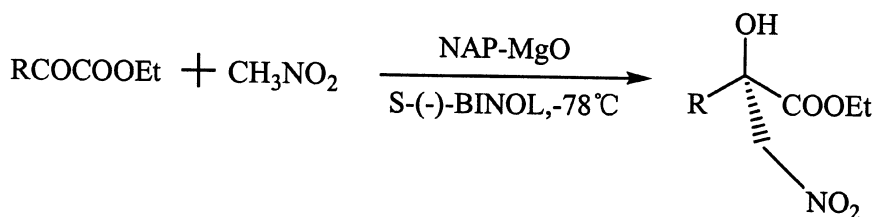
这里介绍两种催化剂,一种是纳米氧化镁另一
种是腈裂解酶.

Boyapati M. Choudary 等采用气凝胶纳米 MgO (NAP-MgO) 作为催化剂催化亨利反应^[37], 纳米材料具有三维的立体结构、确定的尺寸大小, 因而能单方向的引入反应底物, 从而使最后反应产物的立体构型得到控制. 此催化体系需要 (*S*)-(-)-BINOL

作为辅助配体, 这是由于辅助配体的羟基和 MgO 之间氢键的作用对于产物的 ee 值也是至关重要的. 另外 NAP-MgO 还能有效地对 α 酮酯进行不对称催化 (如图 32).



RCHO	Yield (%)	ee (%)
PhCHO	95	90
4-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	95	98
2-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	95	80
4-ClC ₆ H ₄ CHO	90	98
2-ClC ₆ H ₄ CHO	90	77
4-MeOC ₆ H ₄ CHO	80	85
2-MeOC ₆ H ₄ CHO	95	70
4-MeC ₆ H ₄ CHO	90	70
2-MeC ₆ H ₄ CHO	90	60
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁ CHO	80	86
<i>t</i> -BuCHO	70	70
<i>n</i> -BuCHO	70	60



RCOCOOEt	Yield (%)	ee (%)
CH ₃ COCOOEt	75	98
C ₂ H ₅ COCOOEt	70	98

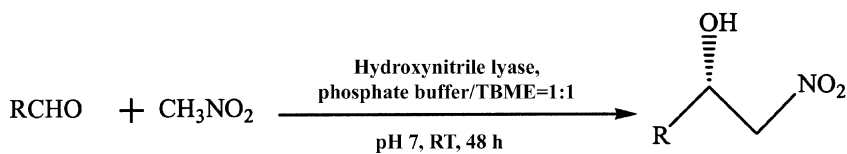
图 32 纳米氧化镁在不对称亨利反应中的应用

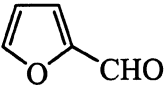
Fig. 32 Asymmetric Henry reaction catalyzed by nanocrystalline MgO

Herfried Griengl 等报道了一种来源于三叶胶的脲裂解酶, 用这种酶作催化剂对有些醛类能有效催化亨利反应获得高 ee 值的产物^[38]. 不仅仅对硝基

甲烷能起到催化作用, 催化硝基乙烷时也能得到较好的非对应选择性和较高的 ee 值 (如图 33).

接着 Herfried Griengl 等又对脲裂解酶催化体系



RCHO	Yield (%)	ee (%)
C ₆ H ₅ CHO	63	92
2-HOC ₆ H ₄ CHO	46	18
4-NO ₂ C ₆ H ₄ CHO	77	28
	57	72
CH ₃ (CH ₂) ₅ CHO	25	89

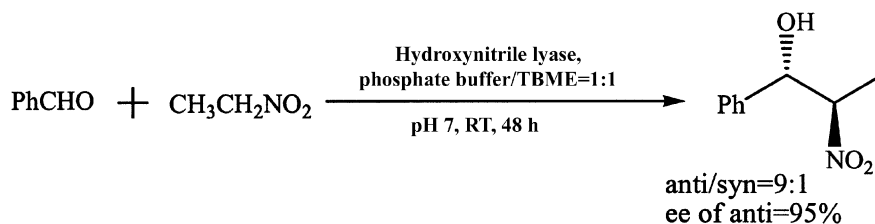
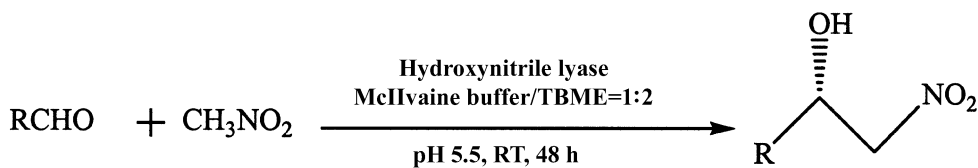


图33 腈裂解酶催化不对称亨利反应

Fig. 33 Henry reaction catalyzed by hydroxynitrile lyase

作了进一步的研究^[39]. 将 pH 调到 5.5 时, 产物的 ee 值会有普遍的提高; 缓冲剂与有机相最适比例为 1: 2, 缓冲溶剂的水相有利于保持酶的生物活性, 有

机相有利于反应的速率、产率和产物的 ee 值. 进一步优化得到的催化体系对底物醛类有了很大的扩展, 还可以催化硝基乙烷进行反应.



R	Yield (%)	ee (%)
Ph	32	97
4-NO ₂ C ₆ H ₄	57	64
n-hexyl	34	96
Ph(CH ₂) ₂	13	66
2-furyl	43	88
2-thienyl	29	98
3-furyl	16	89
2-ClC ₆ H ₄	23	95
3-ClC ₆ H ₄	36	98
4-ClC ₆ H ₄	25	97
4-MeOC ₆ H ₄	20	99
cyclohexyl	18	99

图34 改进的腈裂解酶催化体系催化亨利反应

Fig. 34 Asymmetric Henry reaction catalyzed by improved catalyst system of hydroxynitrile lyase catalyze

5 结论与展望

近些年, 亨利反应的不对称催化已经有了很大的发展^[40], 相继出现了高效、反应条件温和、对底物适用范围也很广的催化剂, 主要包括金属催化剂和有机催化剂. 但仍然有很多的不足需要去弥补: 在反应底物的层面上说, 参与反应的硝基烷烃的类型相对还是比较单一, 主要是针对硝基甲烷; 对羰基化合物来说大多数是醛类, 即使是酮类也要在羰基 α 位有活化基团; 另外对催化反应的立体选择的机理有些研究的不够透彻. 相信在接下来的时间里, 这些问题将会不断得到解决.

参考文献:

- [1] Frederick A, Luzzio. *Tetrahedron* [J], 2001, **57**: 915 - 945
- [2] (a) Henry L, Hebd C R. *Seances Acad. Sci.* [J], 1895, **120**: 1 265 - 1 267
(b) Henry L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* [J], 1895, **13**: 999 - 1 004
- [3] (a) Farina V, Reeves J T, Senanayake C H, *et al.*, *Chem. Rev.* [J], 2007, **107**: 2 734 - 2 793
(b) Ager D J, Indra Prakash, David R. *Schaad. Chem. Rev.* [J], 1996, **96**: 835 - 876
(c) Corey E J, Zhang F-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* [J], 1999, **38**: 1 931 - 1 934
(d) Barry M, Trost, Vince S C, Yeh, Hisanako Ito, *et al. Org. Lett.* [J], 2002, **4**: 2 621 - 2 623
(e) Anne Cochi, Thomas-Xavier Me'tro, Domingo Gomez Pardo, *et al. Org. Lett.* [J], 2010, **12**: 3 693 - 3 695
- [4] (a) Ono Noboru. *The Nitro Group in Organic Synthesis* [M]. Wiley-VCH, New York, 2001
(b) Watanabe M, Murata K, Ikariya T. *J. Org. Chem.* [J], 2002, **67**: 1 712 - 1 715
(c) Chikasita H, Morita Y, Itoh K. *Synth. Commun.* [J], 1987, **17**: 677 - 17 683
(d) Anbazhagan M, Kumarana G, Sasidharanb M. *J. Chem. Research (S)* [J], 1997, 336 - 337
(e) Tamura R, Kamimura A, Ono N. *Synthesis* [J], 1991, 423 - 434
- [5] Kai Lang, Jongwoo Park, Sukwon Hong. *J. Org. Chem.* [J], 2010, **75**: 6 424 - 6 435
- [6] Hiroaki Sasai, Takeyuki Suzuki, Masakatsu Shibasaki, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 1992, **114**: 4 418 - 4 420
- [7] Hiroaki Sasai, Takeyuki Suzuki, Masakatsu Shibasaki, *et al. Tetrahedron Lett.* [J], 1993, **34**: 851 - 854
- [8] Hiroaki Sasai, Takeyuki Suzuki, Masakatsu Shibasaki, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 1993, **115**: 10 372 - 10 373
- [9] Hiroaki Sasai, Teruhisa Tokunaga, Masakatsu Shibasaki, *et al. J. Org. Chem.* [J], 1995, **60**: 7 388 - 7 389
- [10] Shin-ya Tosaki, Keiichi Hara, Masakatsu Shibasaki, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2006, **128**: 11 776 - 11 777
- [11] Fernando Tur, José M. Saú. *Org. Lett.* [J], 2007, **9**: 5 079 - 5 082
- [12] Tatsuya Nitabaru, Akihiro Nojiri, Masakatsu Shibasaki, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2009, **131**: 13 860 - 13 869
- [13] Barry M, Trost, Vince S C. *Yeh. Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2002, **41**: 861 - 863
- [14] Claudio Palomo, Mikel Oiarihide, Antonio Laso. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2005, **44**: 3 881 - 3 884
- [15] Shuanglong Liu, Christian Wolf. *Org. Lett.* [J], 2008, **10**: 1 831 - 1 834
- [16] Adnan Bulut, Ayhan Aslan, özdemir Dogan. *J. Org. Chem.* [J], 2008, **73**: 7 373 - 7 375
- [17] (a) Christina Christensen, Karsten Juhl, Karl Anker Jørgensen. *Chem. Commun.* [J], 2001, 2 222 - 2 223
(b) Christina Christensen, Karsten Juhl, Karl Anker Jørgensen, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2002, **67**: 4 875 - 4 881
- [18] Evans D A, Seidel D, Rueping M, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2003, **125**: 12 692 - 12 693
- [19] Kimberly Yearick Spangler, Christian Wolf. *Org. Lett.* [J], 2009, **11**: 4 724 - 4 727
- [20] Marco Bandini, Fabio Piccinelli, Simona Tommasi, *et al. Chem. Commun.* [J], 2007, 616 - 618
- [21] Gonzalo Blay, Estela Climent, Isabel Fernández, *et al. Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2007, **18**: 1 603 - 1 612
- [22] Artur Noole, Kristin Lippur, Andrus Metsala, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2010, **75**: 1 313 - 1 316
- [23] Marianne Steurer, Carsten Bolm. *J. Org. Chem.* [J], 2010, **75**: 3 301 - 3 310
- [24] Kai Lang, Jongwoo Park, Sukwon Hong. *J. Org. Chem.* [J], 2010, **75**: 6 424 - 6 435
- [25] Zong-Liang Guo, Shi Zhong, Yong-Bo Li, *et al. Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2011, **22**: 238 - 245
- [26] M. Zielińska-Błajet, J. Skarżewski. *Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2011, **22**: 351 - 355
- [27] Rafal Kowalczyk, Piotr Kwiatkowski, Jacek Skarżewski, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2009, **74**: 753 - 756
- [28] Anaïs Zulauf, Mohamed Mellah, Emmanuelle Schulz. *J.*

- Org. Chem.* [J], 2009, **74**: 2 242 - 2 245
- [29] Youichi Kogami, Takahiro Nakajima, Tomoko Ashizawa, *et al. Chemistry Letters* [J], 2004, **33**: 614 - 615
- [30] Youichi Kogami, Takahiro Nakajima, Taketo Ikeno, *et al. Synthesis* [J], 2004, **12**: 1 947 - 1 950
- [31] Jongwoo Park, Kai Lang, Sukwon Hong, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2008, **130**: 16 484 - 16 485
- [32] Daisuke Uraguchi, Sawako Sakaki, Takashi Ooi. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2007, **129**: 12 392 - 12 393
- [33] Tommaso Marcelli, Richard N. S. van der Haas, Jan H. van Maarseveen, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2006, **45**: 929 - 931
- [34] Hongming Li, Baomin Wang, Li Deng. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2006, **128**: 732 - 733
- [35] (a) Yoshihiro Sohtome, Yuichi Hashimoto, Kazuo Nagasawa. *Adv. Synth. Catal.* [J], 2005, **347**: 1 643 - 1 648
(b) Yoshihiro Sohtome, Yuichi Hashimoto, Kazuo Nagasawa. *Eur. J. Org. Chem.* [J], 2006, 2 894 - 2 897
- [36] Marco Bandini, Riccardo Sinisi, Achille Umani-Ronchi. *Chem. Commun.* [J], 2008, 4 360 - 4 362
- [37] Boyapati M, Choudary, Kalluri V S, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**: 13 167 - 13 171
- [38] Thomas Purkardhofer, Karl Gruber, Herfried Griengl, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2006, **45**: 3 454 - 3 456
- [39] Mandana Gruber-Khadjawi, Thomas Purkardhofer, Herfried Griengl, *et al. Adv. Synth. Catal.* [J] 2007, **349**: 1 445 - 1 450
- [40] (a) Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Antonio Laso. *Eur. J. Org. Chem.* [J], 2007, 2 561 - 2 574
(b) Claudio Palomo, Mikel Oiarbide, Antonia Mielgo. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2004, **43**: 5 442 - 5 444
(c) Joshodeep Boruwa, Naminata Gogoi, Partha Pratim Saikia, *et al. Tetrahedron: Asymmetry* [J], 2006, **17**: 3 315 - 3 326