

学校编码: 10384

学号: 200425146

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

简单氨基酸催化不对称 Michael 加成的理论研究

Simple Amino Acids Catalyzed Asymmetric Michael

Addition: A Theoretical Exploration

胡一帆

指导教师姓名: 吕 鑫 教授

专业名称: 物理化学

论文提交日期: 2007 年 6 月

论文答辩时间: 2007 年 6 月

学位授予日期:

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2007 年 6 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

兹提交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版,有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅,有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索,有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

1. 保密 ( ), 在年解密后适用本授权书。
2. 不保密 ( )

(请在以上相应括号内打“√”)

作者签名: 日期: 年 月 日

导师签名: 日期: 年 月 日

# 目 录

<b>第一章 研究背景与意义</b> .....	<b>1</b>
§ 1.1 Michael 加成反应在有机合成中的应用 .....	2
§ 1.1.1 Michael 加成合成具有生理活性的化合物 .....	2
§ 1.1.2 高分子合成改性中 Michael 加成 .....	3
§ 1.2 手性催化剂在不对称 Michael 加成反应中的应用 .....	4
§ 1.2.1 手性金属络合物催化不对称 Michael 加成 .....	4
§ 1.2.2 手性冠醚-非手性碱金属烷氧化物络合物催化不对称 Michael 加成 .....	5
§ 1.2.3 其它非主流催化剂催化不对称 Michael 加成 .....	6
§ 1.2.4 生物催化剂: 酶、RNA、抗体及其模拟小分子催化不对称 Michael 加成 .....	6
§ 1.3 理论研究方法 .....	8
§ 1.3.1 密度泛函 (DFT) 及杂化密度泛函 B3LYP 方法 .....	8
§ 1.3.2 溶剂化模型 .....	12
§ 1.4 简单氨基酸催化不对称有机反应理论研究的意义 .....	13
§ 1.5 本论文的工作 .....	13
参考文献 .....	15
<b>第二章 简单氨基酸催化的环己酮与 <math>\beta</math>-硝基苯乙烯的 Michael 加成的反应机理和选择性研究</b> .....	<b>18</b>
§ 2.1 研究背景 .....	19
§ 2.2 计算方法与理论模型 .....	23
§ 2.3 计算结果 .....	23
§ 2.4 讨论 .....	30
§ 2.4.1 立体选择性的由来: .....	30
§ 2.4.2 各种机理的竞争: .....	31
§ 2.4.3 催化剂的设计方向: .....	31
§ 2.5 结论 .....	32

参考文献 .....	33
<b>第三章 简单氨基酸催化的环己烯酮与硝基丙烷的 Michael 加成的反应机理和选择性以及添加剂作用研究 .....</b>	<b>35</b>
§ 3.1 研究背景 .....	35
§ 3.2 计算方法与理论模型 .....	37
§ 3.3 计算结果 .....	38
§ 3.3.1 脯氨酸催化不对称共轭加成路径选择 .....	38
§ 3.3.2 丙氨酸催化不对称共轭加成路径选择 .....	40
§ 3.4 讨论 .....	42
§ 3.5 结论 .....	43
参考文献 .....	44
<b>第四章 脯氨酸催化的 3+3 环加成反应的反应机理和选择性研究 ...</b>	<b>46</b>
§ 4.1 研究背景 .....	46
§ 4.2 计算方法和理论模型 .....	50
§ 4.3 计算结果 .....	50
§ 4.4 讨论 .....	56
§ 4.5 结论 .....	57
参考文献 .....	58
<b>致 谢 .....</b>	<b>59</b>

## Table of Contents

<b>Chapter 1 Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>§ 1.1 The applications of Michael addition in organic synthesis .....</b>	<b>2</b>
§ 1.1.1 Synthesis of physiologically active compounds by Michael addition .....	2
§ 1.1.2 Synthesis and property changing of polymers by Michael addition .....	3
<b>§ 1.2 The applications of chiral catalysts in Michael addition .....</b>	<b>4</b>
§ 1.2.1 Chiral metal complex catalyzed asymmetric Michael addition .....	4
§ 1.2.2 Crownether complex catalyzed asymmetric Michael addition .....	5
§ 1.2.3 Other minor catalysts catalyzed asymmetric Michael addition .....	6
§ 1.2.4 Biological catalysts: enzyme, RNA, antibody and small simulative molecules catalyzed asymmetric Michael addition .....	6
<b>§ 1.3 Methods of computation .....</b>	<b>8</b>
§ 1.3.1 DFT and B3LYP .....	8
§ 1.3.2 Solvation Model .....	12
<b>§ 1.4 The meaning of the research of simple amino acids catalyzed asymmetric organic reaction .....</b>	<b>13</b>
<b>§ 1.5 My work in this dissertation .....</b>	<b>13</b>
<b>References .....</b>	<b>15</b>
<b>Chapter 2 Theoretical study of the mechanisms and selectivity of simple amino acids catalyzed Michael addition of cyclohexanone and <math>\beta</math>-nitrostyrene .....</b>	<b>18</b>
<b>§ 2.1 Background .....</b>	<b>19</b>
<b>§ 2.2 Computation methods and theoretical models .....</b>	<b>23</b>
<b>§ 2.3 Results of Computation .....</b>	<b>23</b>
<b>§ 2.4 Discussion .....</b>	<b>30</b>
§ 2.4.1 Origin of stereoselectivity .....	30
§ 2.4.2 Competition of different mechanisms .....	31
§ 2.4.3 Direction of the design of new catalysts .....	31
<b>§ 2.5 Conclusions .....</b>	<b>32</b>
<b>References .....</b>	<b>33</b>
<b>Chapter 3 Theoretical study of the mechanisms, selectivity and usage .....</b>	<b></b>

<b>of additives of simple amino acids catalyzed Michael addition of cyclohexenone and nitropropane.....</b>	<b>35</b>
§ 3.1 Background.....	35
§ 3.2 Computation methods and theoretical models.....	37
§ 3.3 Results of Computation .....	38
§ 3.3.1 Selection of reaction path in proline case .....	38
§ 3.3.2 Selection of reaction path in alanine case .....	40
§ 3.4 Discussion.....	42
§ 3.5 Conclusions .....	43
References .....	44
<b>Chapter 4 Theoretical study of the mechanisms and selectivity of proline catalyzed [3+3] cycloaddition .....</b>	<b>46</b>
§ 4.1 Background.....	46
§ 4.2 Computation methods and theoretical models.....	50
§ 4.3 Results of Computation .....	50
§ 4.4 Discussion.....	56
§ 4.5 Conclusions .....	57
References .....	58
<b>Acknowledgements .....</b>	<b>59</b>

## 摘要

本文对简单天然氨基酸及其衍生物催化的不对称 Michael 加成反应进行了理论研究。使用量子化学方法，在密度泛函 B3LYP/6-31G\*的水平上，对反应中涉及的过渡态及中间体进行了研究。在 B3LYP/6-31+G\*\*的水平上使用 CPCM 溶剂化模型对优化后的结构进行了单点计算以得到更精确的能量。手性对映体过渡态之间的构型差异以及由其导致的能量差异，很好的解释了反应立体选择性的原因及其影响因素，为催化剂的改良与实验条件的改进提供了方向。研究结果如下：

### 1. 简单氨基酸催化的环己酮与 $\beta$ -硝基苯乙烯的 Michael 加成的反应机理和选择性研究

- (1) 在所谓的脯氨酸催化的 Michael 反应中，由于传统的烯胺型机理动力学上不利，脯氨酸是不对 C-C 成键起催化作用的，占主导地位的是在动力学上更为有利的无手性选择性的无催化剂自发机理，所以选择性较差。
- (2) 同脯氨酸四唑与丙氨酸的高选择性来源于它们动力学上有利的烯胺型机理，丙氨酸存在两种烯胺型机理。
- (3) 烯胺型机理的能量由催化剂的柔韧性决定，提高催化剂的柔韧性有利于降低其过渡态的能量，从而提高选择性。
- (4) 延长侧链或者将环型催化剂改为非环型催化剂可作为提高氨基酸及其衍生物类催化剂催化效果的一个发展方向。

### 2. 简单氨基酸催化的环己烯酮与硝基丙烷的 Michael 加成的反应机理和选择性以及添加剂作用研究。

- (1) 脯氨酸催化的共轭加成以 R 构型对映产物为主，加入哌嗪类添加剂有利于提高其手性选择性。
- (2) 丙氨酸体系的产物也以 R 构型为主，虽然反应较脯氨酸体系容易但选择性较差，加入哌嗪类添加剂可有效提高其选择性。
- (3) 哌嗪类添加剂通过双氨基形成双氢键使 R 构型对映过渡态能量降低以提高选择性，并且对此类氨基酸及其衍生物催化的亚胺型机理 Michael 反应具有通用性。

### 3. 脯氨酸催化的 3+3 环加成反应的反应机理和选择性研究



- (1) 脯氨酸与醛形成亚胺型和烯胺型中间体使其二者并存的 Michael 加成反应的能垒较无脯氨酸时大大降低。[3+3]反应通过类 MBH 路线进行。
- (2) [4+2]反应中 Hong 所猜测的 Mannich 路径由于两脯氨酸环的过于接近是极其不利的，我们提出的先脱去一分子脯氨酸的羟醛缩合路径较为合理。
- (3) 2-甲基巴豆醛由于其中间体的甲基位阻原因导致其无法进行[3+3]环加成反应。巴豆醛由于中间体水解能垒较高因而基本不进行[4+2]反应。
- (4) 反应过程中的 Michael 反应与羟醛缩合反应是决定产物立体选择性的决定性步骤。

**关键词：**氨基酸；不对称 Michael 加成；密度泛函理论

## Abstract

The dissertation is devoted to the theoretical study on asymmetric Michael addition catalyzed by simple amino acids and their derivatives. We employed the hybrid density functional, B3LYP, in combination with the standard 6-31G\* basis sets (denoted B3LYP/6-31G\*), as implemented in GAUSSIAN 03. To obtain more realistic energetics, single-point calculations were performed using the larger 6-31+G\*\* basis sets in combination with the CPCM model to include solvent effects. Through the differences of conformation and energy among the enantiomers of transition states, the origins of stereoselectivities and main factor of these reactions were explained very well. It could be employed as a trend of designing new catalysts in future experimental studies. The following conclusions can be drawn:

1. Michael addition of cyclohexanone and  $\beta$ -nitrostyrene catalyzed by simple amino acids: reaction mechanism and selectivity
  - (1) In the so-called proline catalyzed reaction, the classical enamine mechanism is kinetically unfavorable, therefore the proline does not affect the C-C bond forming. The major pathway is the uncatalyzed mechanism without enantioselectivity, which is kinetically more favorable, thus the poor selectivity of proline catalyzed Michael reaction can be explained.
  - (2) In the proline derivative (tetrazole or homoproline) case, the major way is enamine mechanism, which is kinetically more favorable. In the alanine case the major ways are two different enamine mechanisms.
  - (3) A trend was concluded that the flexibility of catalysts determines the viability of enamine pathway of proline-like catalysts.
  - (4) A new way to enhance the enantioselectivities of amino acids and their derivatives could be developed by simply increasing the length of side chain or transforming cyclic catalysts to acyclic catalysts.
2. Michael addition of cyclohexenone and nitropropane catalyzed by simple amino

acids: reaction mechanism, selectivity and the usage of additives

- (1) The major adduct of proline catalyzed conjugate addition is R-enantiomer, the addition of piperazine-like additives can enhance the enantioselectivity.
  - (2) The major adduct of alanine catalyzed conjugate addition is also R-enantiomer, although the original selectivity is not very good, the addition of piperazine-like additives can enhance the enantioselectivity effectively.
  - (3) The double hydrogen bonding effect of piperazine-like additives can lower the energies of transition states of R-enantiomer, thus can enhance the enantioselectivity, and it is applicable among amino acids and their derivatives catalyzed Michael reactions which undergo through imine mechanism.
3. [3+3] cycloaddition catalyzed by proline: reaction mechanism and selectivity
- (1) The simultaneous existences of imine and enamine intermediates formed by proline and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehyde can greatly lower the energy barrier of the Michael reaction of first step. The [3+3] reaction undergoes through the MBH-like mechanism.
  - (2) In the [4+2] reaction, the indirect Mannich pathway proposed by Hong is unfavorable because of its very high energy barrier caused by the two excessively close proline rings. The aldol pathway which releases one molecule of proline by hydrolyzation is reasonable.
  - (3) 2-methylcrotonaldehyde can not undergo [3+3] cycloaddition because of the steric blockage of the methyl in its intermediate. The major pathway of crotonaldehyde is not [4+2] cycloaddition because of the high energy barrier of hydrolyzation of its intermediate.
  - (4) The key steps to determine the stereoselectivity of products are the Michael reaction step and aldol reaction step.

**Keywords:** Amino Acids; Asymmetric Michael Addition; Density Functional Theory.

## 第一章 研究背景与意义

在有机合成中，碳碳单键的形成是基本的有机合成步骤，是有机合成方法中最重要的部分之一。常见的形成碳碳单键的有机反应有羟醛缩合(Aldol)反应、胺甲基化(Mannich)反应、狄尔斯-阿德(Diels-Alder)环加成反应、氨基化(Amination)反应、氨基氧化(Aminooxylation)反应等<sup>[1]</sup>。其中 Michael 加成反应<sup>[2]</sup>是尤为经典的方法之一，它是烯醇盐(或类似物)负离子对  $\alpha,\beta$ -不饱和醛、酮、酯或羧酸衍生物的碳碳双键的亲核加成反应，也是进行活泼亚甲基化合物烷基化反应的一种方法。通常，Michael 加成反应应用催化量的碱催化剂即可催化完成，常用的碱包括二乙胺、六氢吡啶、氢氧化钠(钾)、乙醇钠、*t*-丁醇钾、氨基钠、四级铵碱等。其一般式如图 1.1 所示：

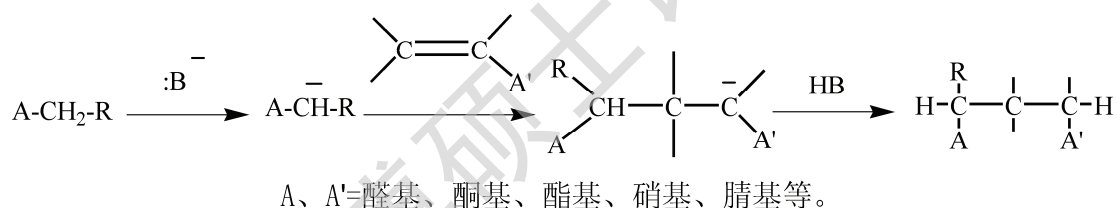


图 1.1 Michael 加成反应<sup>[3]</sup>

自 1887 年 Michael 反应被发现以来，科学家们对 Michael 反应的研究一直没有间断。除上述同核 Michael 加成反应外，人们还发展了由氮、硫、氧等亲核试剂作为给体的异核 Michael 加成反应。现在，Michael 反应已经成为用来形成 C-C, C-O, C-N, C-S 键的重要方法之一，在有机合成中占有重要的地位<sup>[3-5]</sup>。

近年来，人们对 Michael 反应的研究方向主要集中在不对称加成、具有生理活性化合物的合成、新型催化剂及催化机理的研究等几个方面。为此各种新型的催化剂如金属盐、有机金属络合物、冠醚和生物碱等陆续被发现和应用于 Michael 加成反应的研究中。

## § 1.1 Michael 加成反应在有机合成中的应用<sup>[6]</sup>

### § 1.1.1 Michael 加成合成具有生理活性的化合物

目前有机合成化学的热点之一是合成具有生理活性的化合物。在复杂生理或药理活性分子的合成过程中，存在着很多涉及到 Michael 加成反应的步骤，且往往是生理或药理活性得以实现的最为关键的步骤<sup>[7-13]</sup>。

对于生命体中的关键物质核酸来说，其类似物大多具有较高的抗病毒活性，如鸟嘌呤衍生物阿昔洛韦(acyclovir **1** 图 1.2)具有抗 HSV-I 和 HSV-2 活性，甘昔洛韦(ganciclovir **2**)具有潜在的抗巨细胞病毒活性，芬昔洛韦(penciclovir **3**)具有与阿昔洛韦相似的生理活性；HPMPC(胞嘧啶衍生物)、HPMPA(腺嘌呤衍生物)等能不同程度的提高艾滋病患者的存活率，可有效抑制 HIV 等病毒的危害。

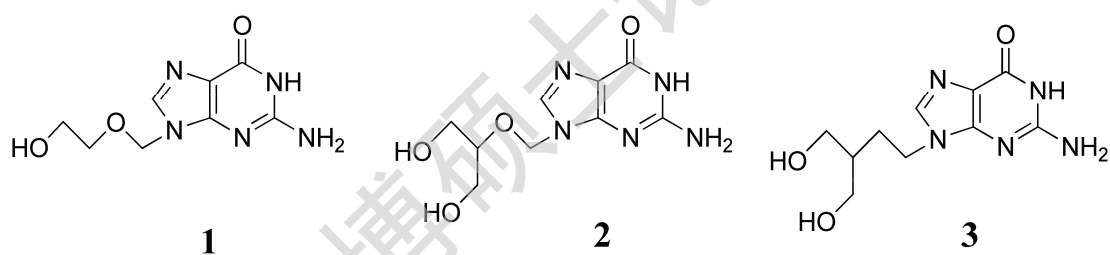


图 1.2 含鸟嘌呤的抗病毒化合物<sup>[6]</sup>

N-9 烷基化的嘌呤是合成具有药理活性的开链核苷类似物如含鸟嘌呤的抗病毒化合物阿昔洛韦、昔昔洛韦、芬昔洛韦等的重要前体，因此这种烷基化反应就成为了一个相当重要的关键步骤，但是此反应的区域选择性非常差，尤其是 2-氨基嘌呤的烷基化反应更是只得到 N-9 位烷基化与 N-7 位烷基化的混合产物(其中 N-9 位产物所占比较高)，分离时需要柱色谱及分次结晶。目前唯一可以完全得到 N-9 位烷基化的合成是 6-氯嘌呤与丙烯腈的 Michael 加成反应，以及腺嘌呤与另外四种 Michael 受体的 Michael 加成反应。

Geen 等<sup>[14]</sup>用  $K_2CO_3$  催化嘌呤与丙烯酸酯类受体的 Michael 加成反应时，发现受体的结构对嘌呤的转化率以及化学选择性都有一定的影响。当使用甲基丙烯酸酯和丁烯酸酯作为受体时，一开始得到的是 N-9 位和 N-7 位加成产物的混合物，

而随着反应过程的进行,产物有向完全 N-9 位加成产物转化的现象。他们认为这些发现可以用 Michael 加成的可逆性解释,反应的热力学决定了 N-9 产物是热力学上最有利的,因而可以被专一的合成。

另一方面,提高选择性的加成反应也可以通过控制反应条件、改变受体结构来实现。Jiang 等<sup>[15]</sup>用  $K_2CO_3$  催化腺嘌呤与甲基异丙基酮在 DMSO 中的 Michael 加成,产物为 N-9 位加成,产率达到 66.6%。陈庆华等<sup>[16,17]</sup>用三乙胺催化嘌呤、嘧啶与手性冰片的 Michael 加成反应,得到了一系列带有手性侧链的核苷类似物。DBU 也是嘌呤、嘧啶高选择性 Michael 加成反应的一个良好催化剂<sup>[18]</sup>。大量研究工作<sup>[19-29]</sup>证明在适当的 Michael 受体与合适的反应条件下,对于嘌呤、嘧啶的高选择性 Michael 加成反应是完全可行的。

粘土类催化剂也被用于催化 Michael 加成反应,它们易得且对环境友好,并表现出了不错的化学选择性。Shaikh<sup>[30]</sup>等应用高岭土和商用蒙脱石 K10<sup>9</sup> 的酸性粘土,合成了一系列的胺的 Michael 加成产物。在该反应体系中,催化剂只催化脂肪胺的 Michael 加成反应,而不能催化芳香族胺的反应。其主要优点是反应时间较短(3-6h),且大部分加成反应产率超过了 80%。

### § 1.1.2 高分子合成改性中 Michael 加成

Michael 加成反应也可以应用于高分子合成和改性。在一篇对聚乙烯醇(PVA)进行改性的报导中<sup>[31]</sup>提到在 DMSO 中丙烯酸酯与 PVA 上的羟基进行 Michael 加成,接枝率可高达 30%。随着高分子化学的发展,Michael 反应的应用开始渗入到新型结构的高分子、功能高分子和构建高分子链的研究中,新型结构和功能性的高分子通过 Michael 反应的应用得到了很大发展,如卓仁禧等<sup>[32]</sup>利用 Michael 加成反应合成了一种星型的载药高分子,随着分子量的增加,其端氨基增加,对 5-氟尿嘧啶的负载量随之增加。Hobson 等<sup>[33]</sup>合成了一种发散型树枝状高分子,每个节点均为氮原子,通过 C-N 键的 Michael 加成反应将高分子链向外发散。Liu 等<sup>[34]</sup>通过 Michael 加成反应对聚合物进行接枝改性,Xu 等<sup>[35]</sup>合成了可以进行紫外光照射固化的聚合物。

Michael 加成反应除能进行接枝聚合、改性外,还可以构建直链高分子。例如 Watanabe 等<sup>[36]</sup>通过 Michael 加成反应的应用,实现了苯磺酸和甲基丙烯酸甲

酯的聚合; Hulubei 等<sup>[37]</sup>用 Michael 加成聚合得到了新型的聚(二马来酰亚胺-醚); Patel 等<sup>[38]</sup>合成了端氨基的寡聚亚胺; Gaina 等<sup>[39]</sup>通过 C-S 键的 Michael 加成反应合成了一种新的聚硫醚。

## § 1.2 手性催化剂在不对称 Michael 加成反应中的应用<sup>[6]</sup>

应用合适的催化剂,能大大缩短反应时间,提高产率,使反应容易进行,因而,在有机合成领域,催化剂的研究一直是一个热点。

作为经典的有机反应之一,大部分 Michael 加成反应对催化剂的要求并不苛刻,但对于某些特定的 Michael 反应如不对称 Michael 加成来说,要使反应向着期待的方向比如高立体选择性的单一产物进行,需要选择特殊的催化剂例如手性催化剂。因此,在不对称合成领域,手性催化剂的研究就显得尤为重要。

因而,近年来对 Michael 加成反应的研究除构筑新的分子结构外,催化剂的研究亦是重要组成部分。

在 Michael 加成反应过程中,通过亲核试剂(给体)对受体  $\beta$  位的加成使得  $\beta$ -碳由  $sp^2$  杂化转变为  $sp^3$  杂化,这种转变导致了对映选择性的发生<sup>[40]</sup>。由于不对称 Michael 加成反应的反应产物是合成许多功能化合物的重要光学活性中间体,且高光学纯度的手性化合物在有机合成、医药中间体等方面的应用也得到越来越广泛的关注,人们对催化不对称 Michael 加成反应领域有着极大的兴趣。

近来,大量对  $\alpha,\beta$ -不饱和底物的催化不对称 Michael 加成反应的新方法被研究出来。而碳负离子、硫醇、胺和硝基烷烃对  $\alpha,\beta$ -不饱和羰基化合物的不对称 Michael 加成反应的新方法亦已经开发出来。新类型的手性催化剂如手性镧系金属络合物、手性过渡金属络合物、呈手性 Lewis 酸性络合物和手性冠醚、非手性碱金属烷氧化物络合物、生物碱等都得到了广泛的运用。

### § 1.2.1 手性金属络合物催化不对称 Michael 加成

近年来,不对称 Michael 加成反应中占据主导地位的催化剂是手性金属络合物。由 Shibasaki 等<sup>[41,42]</sup>发展起来的杂双金属多功能手性催化剂和其他金属如镁、铜、铝、锌等手性络合物催化剂是其中具有代表性、效率较高的催化剂,不同过渡金属的催化剂对各种 Michael 受体和给体是互相补充的。Shibasaki 在 1995 年

[41]用  $\text{La}(\text{O-}i\text{-Pr})_3$ 、(R)-BINOL (3mol)和  $\text{NaOBu-}t$  (3mol)合成了光学活性的镧-钠-联萘酚络合物(LSB)。它可催化丙二酸酯与环烯酮或查尔酮的各种不对称 Michael 加成反应。

而扩展“杂双金属概念”到非稀土金属中心则可以发展出具有新特性的杂双金属手性络合物催化剂。据 Shibasaki 报道[42]从二异丁基氢化铝, (R)-BINOL 和  $\text{LiBu}$ 、 $\text{NaOBu-}t$ 、 $\text{KN}(\text{TMS})_2$  和(或) $\text{Ba}(\text{OBu-}t)_2$  制备的手性催化剂对 Michael 加成反应也是有效的。Shibasaki 等还合成了其它含镧的杂双金属络合物, 如镧-锂-联萘酚络合物、镧-钾-联萘酚络合物[43], 它们皆可催化不对称 Michael 加成。

同一时期, Bonadies 报道[44]在催化量(10mol%)的三[(三氟甲基羟亚甲基)-D-樟脑]钬(III)  $[\text{Eu}(\text{tfc})_3]$ 存在的情况下, 1,3-二羰基化合物对丙烯酸甲酯的共轭加成会对映选择地产生 Michael 加成产物。其后 Belokon[45]发现了由(4R, 5R)-TADDOL 的二钠盐协助的一个甘氨酸合成子对丙烯酸甲酯的不对称 Michael 加成反应。之后发展起来的其它手性金属络合物如手性过渡金属络合物[46,47]、呈手性 Lewis 酸性的金属络合物[48]、铜(II)双噁喹啉[49]、铑-BINAP 催化剂[50]等可分别对不同的 Michael 加成反应起到很好的催化作用。

### § 1.2.2 手性冠醚-非手性碱金属烷氧化物络合物催化不对称 Michael 加成

作为具有独特结构及性质的较大有机分子, 手性冠醚不仅可以通过形成络合物来区别外消旋底物中的对映异构体, 也可以在合适底物的对映体选择反应中作为手性试剂或催化剂。虽然许多光学活性的冠醚已经合成出来, 但仅有少数作为催化剂成功的用在不对称反应中。2001年, Bako 等[51,52]合成了结合葡萄糖单元的手性单氮冠醚, 并用于作为 2-硝基丙烷对查尔酮的不对称 Michael 加成的相转移催化剂, 其在固-液相相转移条件(SL-PT)下产生的加合物有利于产生 S-对映异构体产物。目前通过实验对比已经证明氮冠醚环上 N 原子上的取代基对化学产率和对映选择性具有重要影响。N 原子上具有磺酰基的冠醚表现出低化学产率和很差的选择性, 这可能是由于冠醚环中 N-Ts 酰胺基团降低了络合物的形成, 且它的立体位阻效应也可能起到较大的阻碍作用。在具有自由 NH 基的催化剂存在下, 催化活性和对映选择性明显提高。相应加合物的 ee 值 (enantiomer excess 对映异构体过量)可达 90% (产率 82%), 研究者推测可能是在其过渡态结构中包



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库