

不對稱相轉移催化劑在有機合成的應用

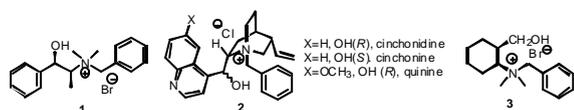
台灣大學化學系 汪根權

一、前言

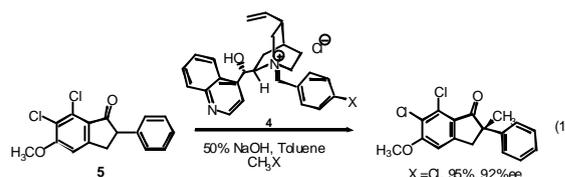
近年來，隨著特用化學品(fine chemicals)市場的蓬勃發展，進而刺激了學術界與工業界前仆後繼地投入更多的人力與資源，從事更有效率之合成方法的開發與最佳化。其中不對稱合成(asymmetric synthesis)更是其中發展最為快速且其成果也最值得令人激賞的領域。在過去的十年中，不對稱合成幾乎主導整個有機合成化學領域，許多具有極佳超鏡像選擇性(enantioselectivity)的新合成方法不斷地被推陳出新，這股熱潮仍方興未艾，相信這些合成方法仍會隨著時間而有所精進。

這些具有超鏡像選擇性的合成方法中大多是利用過渡金屬(transition metal)與掌性基團(chiral ligand)所形成之化合物作為反應之催化劑，從而進行相關的不對稱反應，由於其高效率與高選擇性，未來於特用化學品合成上之應用性將更為廣泛。在這些不對稱催化合成反應中，利用四級銨鹽(quaternary ammonium salt)所進行的不對稱相轉移催化反應則較少引起注意，由於此類催化劑不需含有過渡金屬以作為催化反應中心，因此在醫藥與生化特用化學品合成上的應用深具發展潛力。但直至目前為止，具有良好超鏡像選擇性之掌性四級銨鹽(chiral quaternary ammonium salt)催化劑的相關研究報告仍極為有限，這為此領域的後續進展預留許多的增進空間與機會。

回顧此領域的發展，早在1975年Hiyama[1]及Fiand[2]先後分別發表利用天然之ephedrine衍生之銨鹽1進行不對稱環氧化(epoxidation)及烷化(alkylation)反應的研究為此領域揭開了序幕，隨後又有Juliá[3]及Saigo[4]分別發表利用銨鹽2及3所進行的烷化反應。然而這些掌性四級銨鹽會在反應進行中緩慢的分解，因此使得分離後的產物中仍含有微量因四級銨鹽分解後的掌性分子，使得這些早期利用旋光度測量超鏡像選擇性的方法受到相當的質疑。



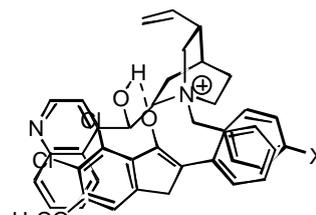
因此較為成功的研究一直延續到1984年才由Merck實驗室的Dolling等人[5a]利用Cinchona銨鹽4所進行的烷化反應(式1)中所發現，此結果的發表也奠定了以Cinchona為主架構所衍生的四級銨鹽在不對稱相轉移催化反應中之地位。



二、掌性四級銨鹽之合成應用：

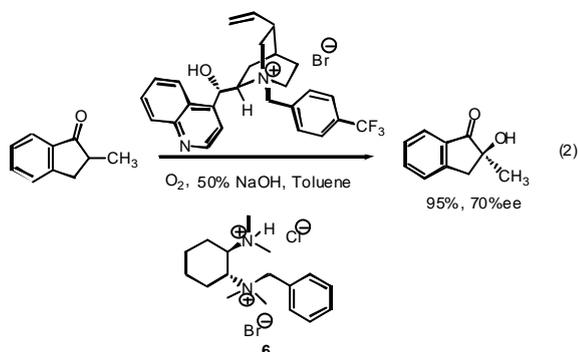
1. 烷化反應(Alkylation)

相似地利用Cinchona四級銨鹽作為催化劑，不同於Juliá的研究，Dolling等人幸運地選擇利用化合物5作為反應之起始物，相似的反应也被利用來進行Robinson環化反應之起始物製備[5b]。經由詳細的反應機構之研究發現[6]，Cinchona之N上之苯甲基團(benzyl group)與5之 π - π 重疊(π - π stacking)效應以及Cinchona 9號位置之OH與5之enolate的鉗合作用(chelation)導致了此反應的超鏡像選擇(圖一)，因此Cinchona之N上所具有之不同電性的苯甲基團也會影響此反應的超鏡像選擇性，較缺電性之苯甲基團會具有較高的選擇性。Merck實驗室也針對式1中所使用的不同烷化試劑(X=Br, I)對相轉移催化劑4於反應進行中的分解之影響，以及催化劑分解後之分子對反應之選擇性的影響做了詳細的研究。

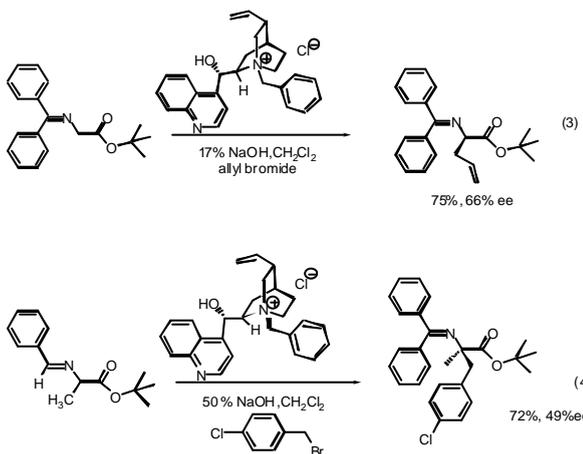


圖一

隨著時間的進展，Shioiri 等人將 Dolling 的研究成果應用於 C-O 鍵的合成(式 2)[7]，相同的反應如利用 1 或 6 之銨鹽作為催化劑則僅能有 4-7 % ee。

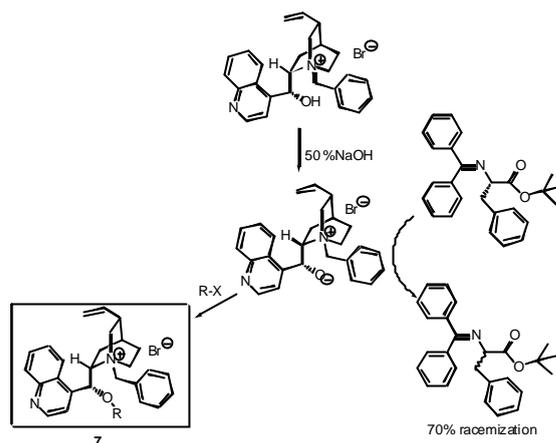


O' Donnell 等人則首先將此類型之 *Cinchona* 相轉移催化劑應用於胺基酸之合成(式 3, 4)[8,9]。



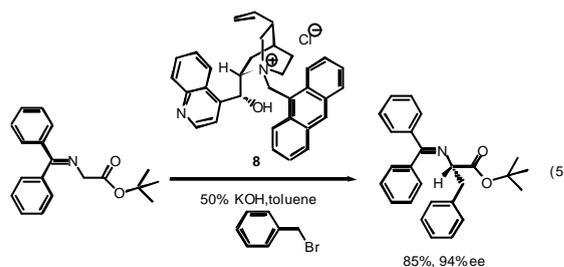
O' Donnell 同時也利用分子辨識技術 (molecular recognition technique) 企圖對此反應之反應機制做更深入詳細的研究[10]。經由 O' Donnell 對催化劑分解機制以及反應產物於反應中之消旋(racemization)現象得知，*Cinchona* 之 8 號位置之 OH 基團與反應試劑中之鹼性物質作用後會對反應產物進行明顯的消旋作用，因此加入反應活性較高的烷化試劑，使之於反應初期先對此 OH 基團進行保護或直接先將此基團進行烷化後所得到的衍生物 7 則具有較高的選擇性，此為以 *Cinchona* 為主架構之相轉移催化劑之第二代衍生(圖二)。

如前所述，*Cinchona* 之 N 上的基團對反應之立體選擇性具有相當的決定性，因此 Lygo 等人[11]即對此位置進行較大幅度的結構改變，以 *Cinchona* 衍生物為相轉移催化劑之第

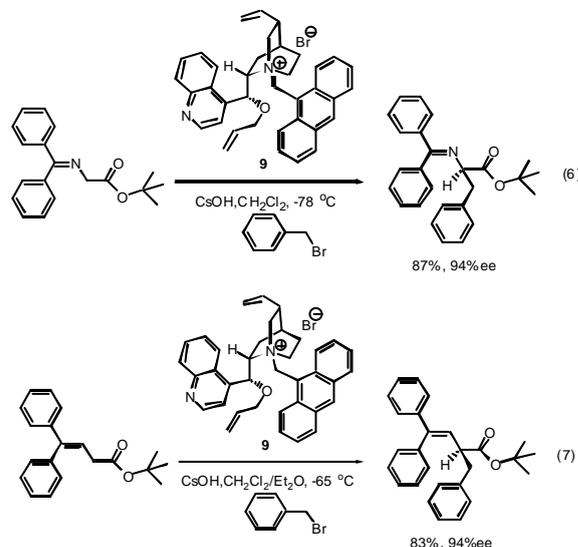


圖二

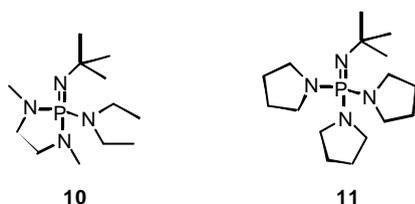
三代衍生物 8 於是應運而生，同時將其運用於合成胺基酸衍生物之超鏡像選擇性也獲得明顯的提升(式 5)。



Corey 等人則再更进一步地綜合 O' Donnell 及 Lygo 等人的研究成果，以 *Cinchona* 衍生物 9 作為相轉移催化劑，並利用 CsOH 作為反應之鹼性試劑於低溫下進行一系列具有極高超鏡像選擇性之有機合成反應，如式 6[12]及 7[13]之烷化反應。

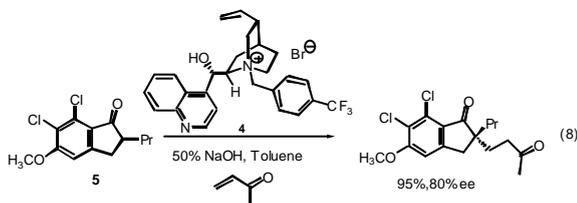


為使相轉移反應更趨於均勻化，O' Donnell 報導利用 Schwesinger base **10**, **11** 作為反應之鹼性試劑並以 **9** 作為催化劑進行如式 6 之烷化反應有相當不錯的結果[14]。另外 Lygo 等人則發表利用 K_2CO_3/KOH 作為反應之鹼性試劑並以 **8** 作為催化劑進行固液相之相轉移烷化反應 [15]。

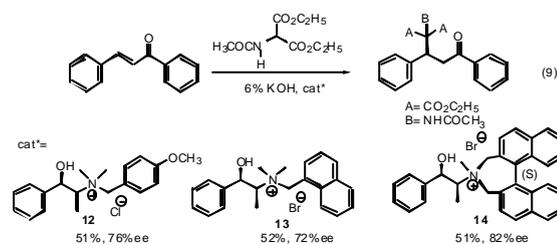


2. Michael 加成反應(Michael Addition)

將 *Cinchona* 衍生物運用於進行 Michael 加成反應的先趨仍然是 Merck 實驗室的研究人員(式 8)[16]。但與天然 Cinchonine 之鏡像極為類似的 Cinchonidine 化合物之四級銨鹽則無法進行具有高鏡像選擇性的 Michael 加成反應(最高為 52% ee)。

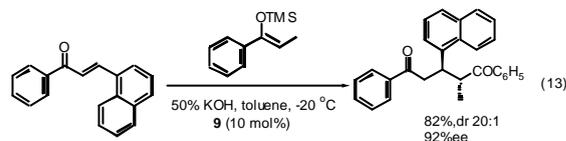
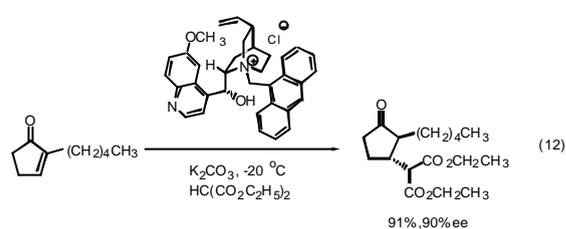
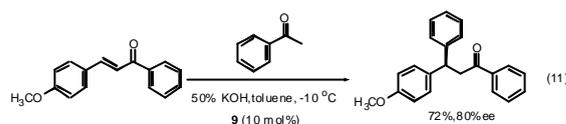
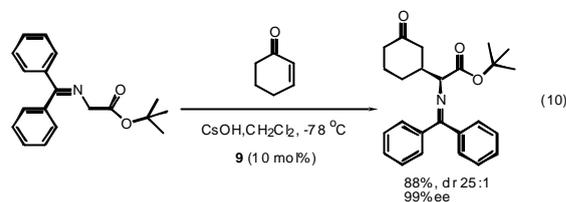


隨後 Loupy 等人則分別利用 ephedrine 衍生物 **12**, **13**, **14** 及 *Cinchona* 衍生物 **4** 作為催化劑進行不對稱 Michael 加成反應(式 9) [17]的研究,在此 Loupy 等人發現以 ephedrine 之衍生物所進行的催化反應具有較好之反應立體選擇性。



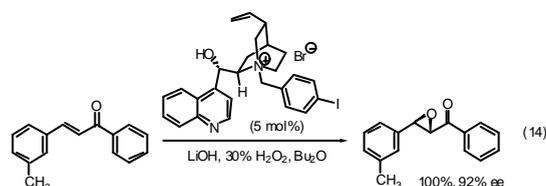
然而隨著 Corey 等人對 *Cinchona* 骨架所進行的修正與反應條件的控制得宜,因此利用 *Cinchona* 衍生物 **9** 所進行之不對稱 Michael 加

成反應已有非常不錯的結果(式 10[18], 11[19], 12[20])。以 *Cinchona* 衍生物作為催化劑, Silyl enol ether 也可以用來作為不對稱 Michael 加成反應之起始試劑(式 13[21])。

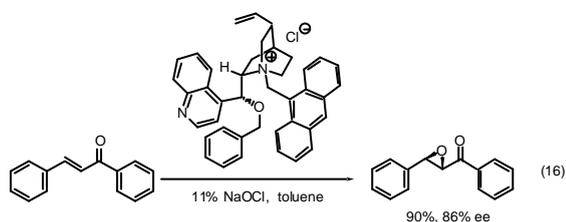
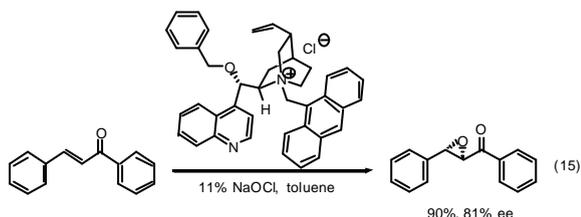


3. 環氧化反應(Epoxidation)

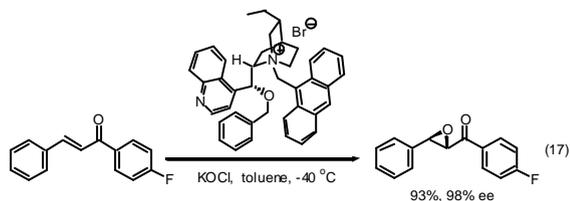
直到 1998 年才分別由 Arai 及 Lygo 等人報導將具掌性之四級銨鹽應用來作為進行不對稱環氧化反應之相轉移催化劑。然而此反應目前最大的限制在於反應物的結構必須為 α,β -不飽和之酮類化合物(α,β -unsaturated ketone), 但進行環氧化所需的氧化劑則可以有較多的選擇。例如 H_2O_2 , $NaOCl$, $t-BuOOH$ 等, 其中以 H_2O_2 及 $NaOCl$ 作為氧化試劑有較好之立體選擇性。Arai 等人使用 cinchonine 之衍生物作為催化劑並將其苯甲基部分作修正以達到最佳立體選擇性(式 14)[22]。Arai 等人認為 9 號位置之 OH 基團與氧化劑(H_2O_2)之間之鉗合作用對立體選擇性扮演關鍵角色。



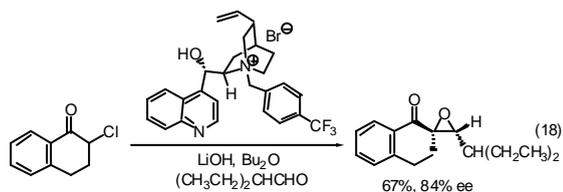
Lygo 等人則成功地利用 cinchonine 及 cinchonidine 的衍生物並以 NaOCl 作為氧化劑成功地控制環氧化反應之立體選擇性(式 15, 16)。由於與 Arai 等人所使用之氧化劑不同, Lygo 認為 9 號位置之 OH 基團與氧化劑(NaOCl)之間之鉗合作用降低了選擇性因此先將其以苯甲基保護後可以有效提昇立體選擇性。



Corey 使用 KOCl 作為反應氧化劑並以其實驗室開發之催化劑(還原雙鍵後)進行環氧化反應得到極佳的立體控制(式 17)[24], 同時也對此反應之立體選擇性做詳細之探討。



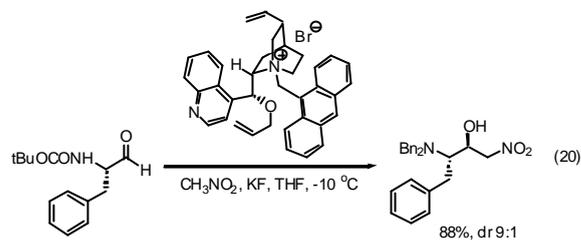
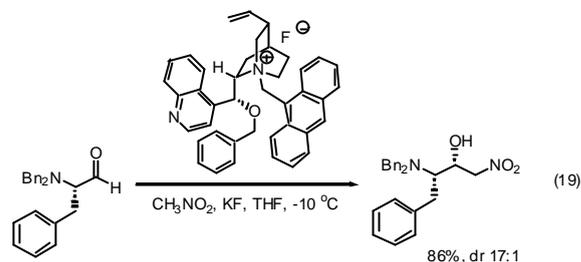
相似於前述環氧化所得的產物也可以利用 Darzens 縮合反應(Darzens condensation)製得, 在這一方面 Arai 及 Shioiri 實驗室則有不錯的成績(式 18)[25]。



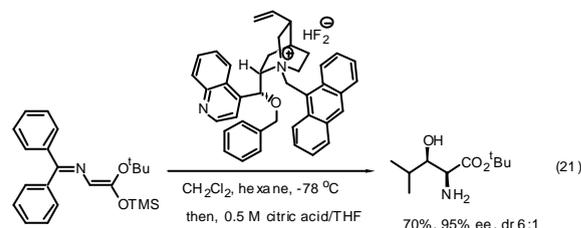
4. Aldol 反應

直至目前為止只有 Corey 實驗室報導利用掌性四級銨鹽作為相轉移催化劑催化進行不對

稱 Aldol 反應。利用相轉移催化劑, 經由反應物結構的修正 Corey 等人可以成功地控制產物之立體選擇性(式 19, 20)[26], 同時也對此立體選擇性之控制提出合理之解釋。

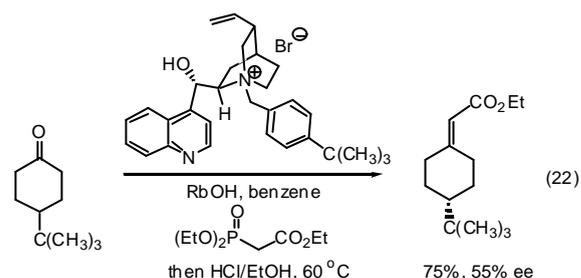


Silyl enol ether 也可以在掌性四級銨鹽催化下與醛基進行 Aldol 反應, 此催化劑系統已可以有效地控制此反應之鏡像選擇性, 但目前為止其非鏡像選擇性(diastereoselectivity)仍無法達到較好之控制(式 21)[27]。



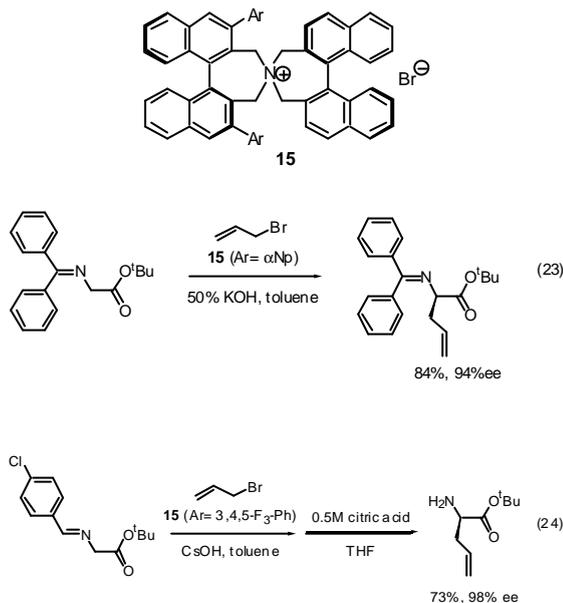
5. 其他應用

Arai 等人企圖將 Cinchona 所衍生之四級銨鹽應用於進行 Wittig-Horner 反應之相轉移催化劑, 但至目前為止其立體控制性則有待進一步提昇(式 22)[28]。



三、非天然物衍生掌性四級銨鹽

如前所討論的掌性四級銨鹽皆以天然物為骨架進行結構修正，利用非天然骨架所製備的掌性四級銨鹽作為不對稱相轉移催化劑之應用則在文獻中非常的少見，較為成功的應用實例是由 Maruoka 等人利用 BINAP 為骨架所製備的掌性四級銨鹽 **15** 所進行的烷化反應(式 23, 24)[29]。



四、結語

利用掌性四級銨鹽作為不對稱相轉移催化劑雖有相當的歷史，但直至最近幾年相關反應的立體選擇性才有明顯的突破，由於相轉移反應的反應條件一般都較為溫和，也無使用過渡金屬等問題，其後續之工業應用應該可以期待，由本文的討論中可以清楚看出目前所使用之掌性四級銨鹽大多是以天然物為骨架，因此如何跳脫此一限制，利用有機合成設計更有效率的相轉移催化劑並將這些催化劑應用於更多樣化的不對稱有機合成反應中將成為下一個挑戰，此一領域的後續進展值得化學界各位前進與後輩加以注意。

參考資料

- [1] T. Hiyama, T. Mishima, H. Sawada, and H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1626 (1975).
- [2] J.-C. Fiaud, and *Tetra. Lett.*, 3495 (1975).
- [3] (a) S. Julia, A. Ginebreda, and J. Guixer, *J.*

Chem. Soc., Chem. Commun., 742 (1978). (b) S. Julia, A. Ginebreda, J. Guixer, and A. Tomas, *Tetra. Lett.*, **21**, 3709 (1980).

- [4] K. Saigo, H. Koda, and H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 3119 (1979).
- [5] (a) U.-H. Dolling, P. Davis, and J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 446 (1984). (b) A. Bhattacharya, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, S. Karady, K.M. Ryan, and L. M. Weinstock, *Angew. Chim.*, **25**, 476 (1986).
- [6] D. L. Hughes, U.-H. Dolling, Ryan, K. M.; Schoenewaldt, E. F.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.*, **52**, 4745 (1987).
- [7] Masui, M.; Ando, A.; Shioiri, T. *Tetra. Lett.*, **29**, 2835 (1988).
- [8] M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, and S. J. Wu, *Am. Chem. Soc.*, **111**, 2353 (1989).
- [9] (a) M. J. O'Donnell, and S. Wu, *Tetrahedron: Asymm.*, **3**, 591 (1992). (b) M. J. O'Donnell, S. Wu, and J. C. Huffman, *Tetrahedron*, **50**, 4507 (1994).
- [10] K.B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, and M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.*, **56**, 5181 (1991).
- [11] B. Lygo, and P. G. Wainwright, *Tetra. Lett.*, **38**, 8595 (1997). B. Lygo, J. Crosby, and J. A. Peterson, *Tetra. Lett.*, **40**, 1385 (1999). B. Lygo, *Tetra. Lett.*, **40**, 1389 (1999).
- [12] E. J. Corey, F. Xu, and M.C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12414 (1997).
- [13] E. J. Corey, Y. Bo, and J. Busch-Petersen, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 13000 (1998).
- [14] M. J. O'Donnell, F. Delgado, C. Hostetler, and R. Schwesinger, *Tetra. Lett.*, **39**, 8775 (1998).
- [15] B. Lygo, J. Crosby, and J. A. Peterson, *Tetra. Lett.*, **40**, 8671 (1999).
- [16] R. S. E. Conn, A. V. Lovell, S. Karady, L. M. Weinstock, *J. Org. Chem.*, **51**, 4710 (1986).
- [17] (a) A. Loupy, J. Sansoulet, A. Zaparucha, and C. Mertenne, *Tetra. Lett.*, **30**, 333 (1989). (b) A. Loupy, and A. Zaparucha, *Tetra. Lett.*, **34**, 473 (1993). (c) M. Mirza-Aghayan, G. Etemad-Moghadam, A. Zaparucha, J. Berlan, A. Loupy, and M. Koenig, *Tetrahedron*.

- Asymm.*, **6**, 2643 (1995).
- [18] E. J. Corey, M. C. Noe, and F. Xu, *Tetra. Lett.*, **39**, 5347 (1998).
- [19] F.-Y. Zhang, and E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2**, 1097 (2000).
- [20] T. Perrard, J.-C. Plaquevent, J.-R. Desmurs, and D. Hebrault, *Org. Lett.*, **2**, 2959 (2000).
- [21] F.-Y. Zhang, and E. J. Corey, *Org. Lett.*, **3**, 639 (2001).
- [22] S. Arai, H. Tsuge, and T. Shioiri, *Tetra. Lett.*, **39**, 7563 (1998).
- [23] (a) B. Lygo, and P. G. Wainwright, *Tetra. Lett.*, **39**, 1599 (1998). (b) B. Lygo, and P. G. Wainwright, *Tetrahedron*, **55**, 6289 (1999).
- [24] E. J. Corey, and F. Y. Zhang, *Org. Lett.*, **1**, 1287 (1999).
- [25] (a) S. Arai, and T. Shioiri, *Tetra. Lett.*, **39**, 2145 (1998). (b) S. Arai, Y. Shirai, T. Ishida, and T. Shioiri, *Chem. Commun.* **49**, (1999).
- [26] E. J. Corey, and F.-Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1931 (1999).
- [27] M. Horikawa, J. Busch-Petersen, and E. J. Corey, *Tetra. Lett.*, **40**, 3843 (1999).
- [28] S. Arai, S. Hamaguchi, and T. Shioiri, *Tetra. Lett.*, **39**, 2997 (1998).
- [29] (a) T. Ooi, M. Kameda, and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519 (1999). (b) T. Ooi, M. Takeuchi, M. Kameda, and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5228 (2000).