DOI:10.19789/j.1004-9398.2015.04.010

手性硫脲催化剂在不对称反应中的应用*

张红英[1,2] 龙 威[1] 颜雪明[1**]
(1. 南华大学化工学院,湖南 衡阳 421001; 2. 衡阳财经工业职业技术学院材料系,湖南 衡阳 421001)

摘 要

手性硫脲衍生物在催化过程中表现出良好的催化活性、优异对映选择性、底物适用范围广、反应条件温和以及功能基相容性好等一系列优点,逐渐成为近年研究较多的一类的有机小分子催化剂,并已广泛应用于催化各种有机反应的不对称合成,如 Michael 反应、Aldol 反应、Mannich 反应、Henry 反应、Baylis-Hilman 反应等. 本文对手性硫脲催化剂的结构及其在不对成反应中的应用进行了综述.

关键词: 手性硫脲催化剂,有机催化,不对称合成.
中图分类号: O643.36, O623.66

有机小分子催化具有催化条件温和、催化效率高、对环境友好等优点,并且有机小分子催化剂可以应用到很多金属催化剂不能够涉猎的催化领域,因此引起了广泛的关注,成为近十年来不对称合成研究的热点领域[1-4]. 各种重要的不对称合成反应如 D-A 反应、Adol 反应、Mannich 反应、Michael 反应、Henry 反应等现在都可以通过小分子催化来实现[5-8]. 通过天然或者合成的手性小分子催化剂的催化,这些反应都可以获得很高的收率和几乎光学纯的产物,而对含有双氢键供体的硫脲小分子催化剂的合成及其应用一直处于有机小分子催化研究的最前列.

人们一直以来利用硫脲衍生物极易形成氢键而将其应用于分子识别研究领域,硫脲衍生物能够采用形成氢键的方式来识别各种无机及有机酸,以及具有特定官能团结构的有机分子如亚胺、醛、酮等[9,10]. 近些年来人们发现硫脲不仅能够识别上述的分子,而且能够通过氢键作用对其进行活化. 早在1994年,Curran 等报道了用脲催化 Claisen 重排反应,通过双氢键脲和氧作用诱导底物实现了重排[11,12]. 1998年,Sigman 和 Jacobsen 报道了脲和硫脲衍生物催化亚胺的不对称氰基化的反应(图1)[13]. 后来他们通过理论计算证明,亚胺底物中的氮原子通过双氢键和硫脲上的质子通过双氢键和亚胺中的氮原子作用,使得底物分子的亲电性增强,而后氰酸亲核进攻发生 Strecker 反应[14].

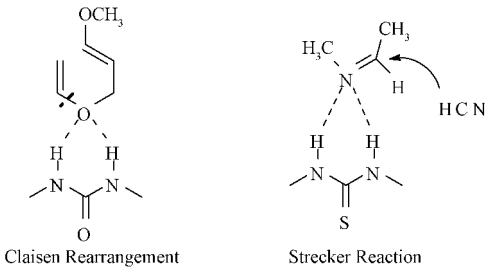


图1 脲和硫脲通过双氢键活化底物

上述发现在不对称合成中有着非常重要的理论和实践意义,从此,脲与硫脲衍生物作为氢键供给体催化剂被许多研究者成功地应用到各种不对称合成中. 然而人们发现如果仅仅只有脲与硫脲官能团,可以催化的反应过于狭窄,而通过加入其它官能团对硫脲催化剂进行修饰,可以扩大催化反应的范围,是硫脲催化剂发展的新方向[15]. 近些年来,各种新型手性硫脲催化剂被设计与合成出来,并参与催化各类有机反应,本文分成几个类型对其进行概述.

收稿日期: 2014-06-27
* 湖南省教育厅科学研究资助项目(14C0157; 11C1084);衡阳市科技发展计划项目(2013KJ06);南华大学高层次人才启动基金项目(2012XQD008)
**通讯作者: 颜雪明,博士,副教授,主要研究方向: 不对称合成,金属催化等.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1　手性环己二胺为骨架的硫脲催化剂及其在不对称反应中的应用

Jacobsen 的研究小组在脲与硫脲催化剂领域做了许多开创性的研究工作. 他们发展了一系列以手性环己二胺为骨架的脲与硫脲催化剂,并成功地催化了许多典型的有机反应,也取得很好的催化效果. 图 2 为 Jacobsen 小组从手性环己二胺出发合成了一类含有 Shiff 碱单元的手性硫脲催化剂.

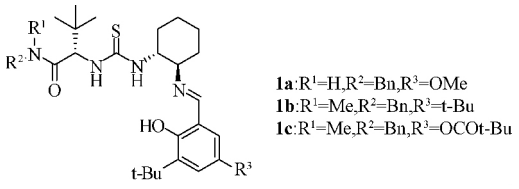


图 2　含有 Shiff 碱单元的手性硫脲催化剂

1998 年,Jacobsen 小组采用合成的催化剂 **1a** 尝试催化不对称 Strecker 反应[13,14],仅用 2 mol% 催化剂催化 N-烯丙基醛亚胺与氢氰酸的不对称 Strecker 反应,取得了 65% ~92% 的产率和 70% ~90% ee 值,而且该催化体系对于芳香族醛亚胺和脂肪族醛亚胺均很有效(图 3).

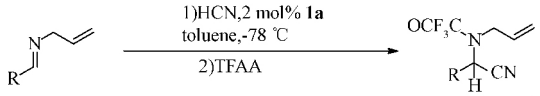


图 3　不对称 Strecker 反应

不对称 Mannich 反应是一种常见的有机反应类型,其特点是利用廉价易得的非手性原料合成具有手性结构单元的 β-氨基羰基化合物. 早在 2002 年,Jacobsen 等人采用上述合成的硫脲催化剂 **1b** 催化烯醇硅酯与 N-叔丁氧羰基亚胺的不对称加成,不仅获得了较高产率的加成产物,而且反应的对映选择性高达 95%[16]. 他们进一步的实验证明,N-叔丁氧羰基亚胺分子中芳环上取代基的种类和位置基本上不会影响该硫脲催化剂的催化活性和反应的对映选择性,但亲电性较差的 N-烯丙基和 N-苄基亚胺不能作为该催化体系的反应底物(图 4).

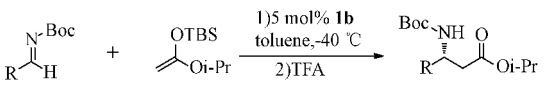


图 4　N-叔丁氧羰基亚胺的不对称 Mannich 反应

另外,Jacobsen 课题组在用硫脲催化剂 **1b** 催化烯醇硅酯与 N-叔丁氧羰基亚胺的不对称催化 Mannich 反应后,又报道了用该催化剂在 DABCO 的存在下,催化 N-对硝基苯磺酰亚胺和丙烯酸甲酯的不对称 aza-Baylis-Hillman 反应[17]. 反应得到了 30% ~49% 的收率,但是产物的对映选择性却是有史以来最高,获得了 95% ~99% ee 值.

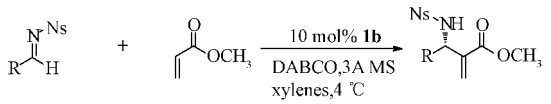


图 5　N-对硝基苯磺酰亚胺的不对称 Mannich 反应

亚磷酸酯和亚胺的对映选择性加成可以得到手性的 α-氨基亚磷酸化合物,而这一化合物在生命科学中有着重要的用途. 在 10 mol% 的硫脲催化剂 **1c** 的催化下,实现了烷基或芳基 N-苄基亚胺和亚磷酸酯高对映选择性加成,得到手性的 α-氨基亚磷酸酯化合物[18],产物经脱苄基并水解得到高收率及高对映选择性的 α-氨基亚磷酸.

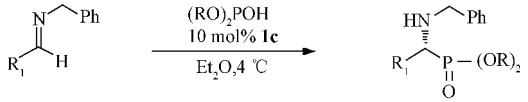
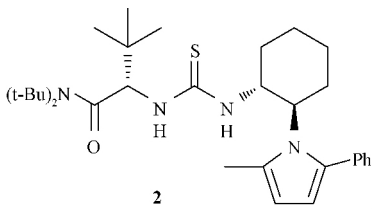


图 6　芳基 *N*-苄基亚胺的不对称 Mannich 反应

一般地,环状芳亚胺由于其共轭结构的稳定性,很难直接作为 Mannich 反应的底物,但如果能对其结构稍作修饰,如在氮原子上先引入酰基使之生成 N-酰基正离子则可以大大提高其反应活性. Jacobsen 小组[19]合成了一系列硫脲类催化剂,对其进行活性筛选优化,最终得到了硫脲类催化剂 **2**,**2** 对异喹啉衍生物与烯醇硅酯的不对称 Acyl- Mannich 反应具有良好的催化活性(图 7).



2

图 7　催化剂 **2** 的分子结构

研究还发现,硫脲催化剂 **2** 中吡咯环上取代基的种类对该反应的对映选择性具有重要的影响,**2** 催化异喹啉与烯醇硅酯的 Acyl-Mannich 反应的较高的对映选择性. 对催化剂 **2** 的晶体结构分析表明,催

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

化剂分子中的苯环的位置与和硫脲形成氢键的距离较近,因此它们之间的相互作用较强,这可能是催化剂 2 具有较好对映选择性的一个主要原因. 需要指出的是,该催化体系仅适用于烯醇型亲核试剂与亚胺底物的不对称反应.

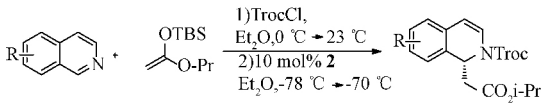


图 8 异喹啉的 Acyl-Mannich 反应

生物碱的合成通常采用 Pictet-Spengler 缩合,Jacobsen 小组[20]在研究 Pictet-Spengler 缩合反应时发现,亚胺直接作为反应底物时反应难以进行,因此,他们利用亚胺生成相应的 N-酰基铵离子以增强亚胺底物的反应活性. 实验表明,N-酰基铵离子是手性硫脲类催化剂较为适合的反应底物,采用硫脲催化剂 2 顺利实现了 N-酰基化的脂肪醛亚胺的不对称 Acyl-Pictet-Spengler 反应,获得了较好的产率和较高的对映选择性(图 9). 该催化体系的局限性是适用的底物范围有限,例如采用芳香醛亚胺或三甲基乙醛亚胺等反应底物则反应活性较差.

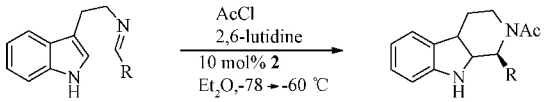


图 9 脂肪醛亚胺的 Acyl-Pictet-Spengler

羰基化合物的不对称硅氰氢化在有机合成化学中的占有十分重要的地位,在手性催化合成的研究中的应用也相当广泛.

Jacobsen 等人[21]设计并合成了硫脲叔胺催化剂 3a 和 3b(图 10),用于催化酮与三甲基硅腈的不对称加成反应,获得了较高的收率 81% ~98% 和优良的对映选择性 86% ~98%. 不仅如此,该催化体系对于脂肪酮、芳酮以及 α,β-不饱和酮都有普遍的适应性.

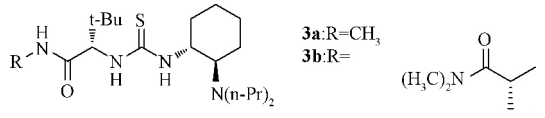


图 10 催化剂 3 的分子结构

硫脲可以通过氢键识别并活化含有硝基的化合物,因此具有手性的硫脲小分子催化剂可以用来催化以硝基烷烃或硝基烯烃为物的不对称反应.

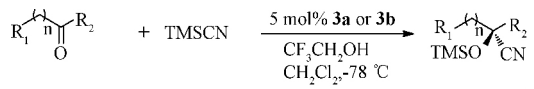


图 11 醛的不对称加成

Jacobsen[22]研究发现含有酰胺基的新型硫脲类催化剂 4(图 12)对 Aza-Henry 反应具有良好的催化效果,获得的对映选择性达最高达 97%,芳亚胺中芳环上取代基的类型和位置并不会影响其催化效果,作者提出了硫脲催化剂同时催化活化硝基烷烃和亚胺的反应机理(图 13).

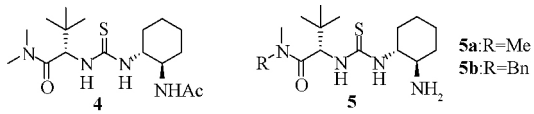


图 12 催化剂 4 和 5 的分子结构

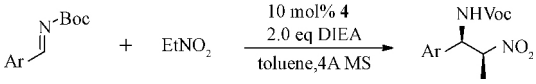


图 13 4 催化的 Aza-Henry 反应

Jacobsen 等[23]发现含有伯胺的硫脲小分子 5a 可以催化酮和硝基烯烃的加成. 对于邻位是亚甲基的酮有很好的催化效果,得到了高对映选择性和顺反选择性的产物,并且对于 β-芳基烯烃和烷基烯烃都得到了很好的结果,得到了 51% ~94% 的收率和 86% ~99% 的 ee 值(图 14). 消旋 α,α-二取代醛在伯胺催化剂 5b 存在下也可以和硝基烯烃进行不对称加成,得到以季碳为手性中心的硝基烷烃化合物[24]. 反应对硝基烯烃或者醛的适用范围非常广泛,并且得到 54% ~87% 的收率和 96% ~99% 的 ee 值(图 14). 在所有伯胺催化加成的例子中,加入少量的水或者酸可以加快催化剂的循环,由此加快反应的速度.

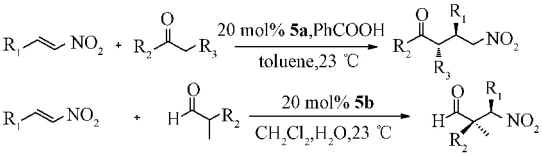


图 14 5 催化的 Michaeal 加成反应

尽管 Jacobsen 小组报道了含有氨基酸骨架的硫脲催化剂具有催化很多不对称反应的能力,但此类催化剂对底物有一定的选择性. 2003 年,Takemoto 小组提出了双活化概念并设计合成了硫脲-叔胺催

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

化剂 6(图 15),并成功将其应用到分子中具有硝基或羰基等强吸电子基团的烯烃的不对称 Michaeal 反应中,并获得了高的对应选择性和反应收率.

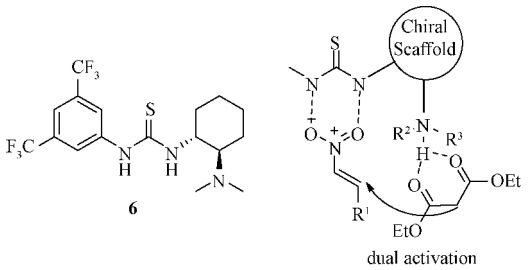


图 15　硫脲-叔胺催化剂 6

硝基能与硫脲形成氢键的相互作用已广为人知,但关于硫脲催化硝基化合物的反应一直未见文献报道. Takemoto 小组[25,26]率先报道了含有叔胺基团的手性硫脲催化剂 6 催化丙二酸二乙酯与硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成,获得了良好的对映选择性(83% ~99%)和收率(71% ~94%)(图 16),并且该催化剂还被用于不对称双 Michael 加成反应中,得到了 92% 的 ee 值和 87% 的收率[27]. 手性硫脲小分子 6 催化 Michael 加成,是一种双催化反应(图 15). 在反应中硫脲通过氢键活化硝基烯烃,而叔胺则活化含有二羰基的丙二酸酯,并且控制了反应底物进攻面的立体选择性.

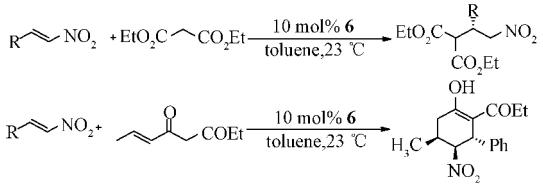


图 16　6 催化的硝基苯乙烯的不对称 Michael 加成反应

Takemoto 催化剂对丙二睛和芳香的 α,β-不饱和酰亚胺的对映选择性 Michael 加成有很好的效果,取得了很好的收率(up to 96%)和对映选择性(up to 91%)[28].

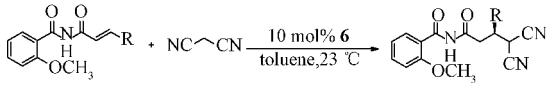


图 17　6 催化的 α,β-不饱和酰亚胺的不对称 Michael 加成反应

如前所述,硫脲可以通过氢键相互作用,活化硝基化合物,而硫脲官能团的 Takemoto 催化剂已经被用来催化硝基烯烃的 Michael 加成,并取得了很好的结果[29]. 对于硝基烷烃这类硝基化合物,Takemoto 课题组设计了和 N-叔丁氧羰基亚胺的 Mannich 反应. 结果证明 Takemoto 硫脲催化剂对于该反应有非常好的顺反选择性(up to 97% dr)和对映选择性(up to 93% ee).

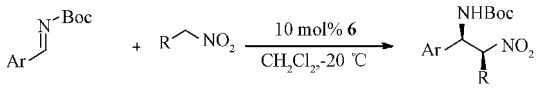


图 18　N-叔丁氧羰基亚胺的不对称 Mannich 反应

2005 年,陈应春小组[30]报道了用 Takemoto 硫脲催化剂催化苯硫酚对环己烯酮和 Michael 加成反应,得到了很好的收率(up to 97%)和较高的对应选择性(up to 85% ee).

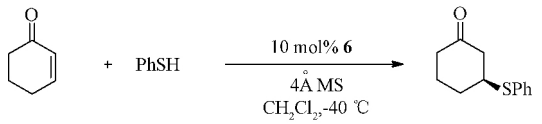


图 19　苯硫酚的 Michael 加成反应

2011 年,Ma 课题组[31]以环己二胺、二苯基乙二胺和糖为原料合成了糖基修饰的己二胺硫脲催化剂 7,并将其应用于催化三氟乙醛甲基半缩醛与芳香酮的不对称 Aldol 反应,得到中等产率(13 ~54%)的 β-羟基-β-三氟烷基酮,对应选择性也只有中等(50% ~68%)(图 20).

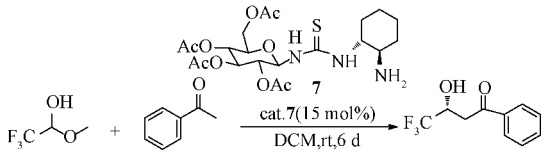


图 20　7 催化的 Aldol 反应

2　天然有机碱为手性骨架的硫脲催化剂及其在不对称反应中的应用

天然的金鸡纳碱如奎宁、奎尼丁、辛可宁和辛可尼丁可作为小分子催化剂催化不对称合成. 2005 年,Soos 小组[32]设计合成了一类新型的双功能奎宁-硫脲催化剂,并报道了该对话及催化的硝基甲烷和烯酮的 Michael 反应(图 21).

作者将奎宁的 9-OH 代替增强了奎宁的酸性,而反应的结果表明酸性的硫脲基团和奎宁的叔胺碱对催化都是必需的. 用 10 mol% 的手性硫脲催化剂催化查耳酮和硝基烷烃的 Michael 加成得到了期望的加成产物,并且获得了较好的收率(up to 93%),

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

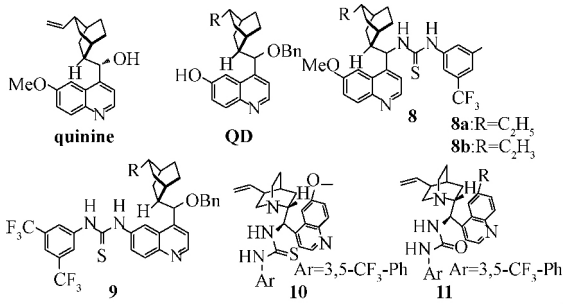


图 21 天然有机碱为手性骨架的硫脲催化剂的结构

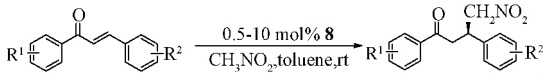


图 22 查耳酮的不对称 Michael 加成

对映选择性(up to 98%).

不久,Li Deng 等人报道了由奎宁/奎尼丁衍生的硫脲催化剂 8b 催化 N-叔丁氧羰基亚胺和丙二酸二乙酯的不对称 Mannich 反应(图 23)[33],得到了 99% 的 ee 值和高达 99% 的收率. 之后又采用 8b 催化 N-叔丁氧羰基亚胺和吲哚的不对称 F-C 反应,也获得了很好的催化效果[34].

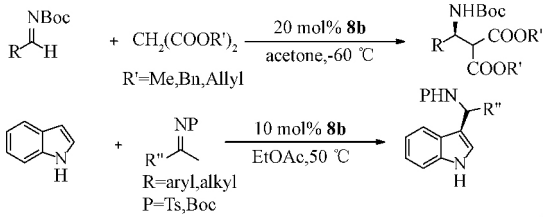


图 23 8 催化的不对称 Mannich 反应

2006 年,Wang Wei 组报道了奎宁-硫脲催化剂 8a 催化的一系列的双羰基化合物和查耳酮的 Michael 加成(up to 98% ee, up to 97% yield)[35].

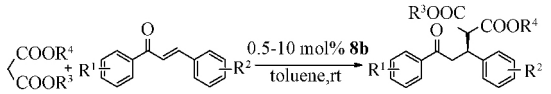


图 24 双羰基化合物和查耳酮的 Michael 加成

Hiemstra 课题组报道了 6 位取代的硫脲-金鸡纳碱双功能催化剂 9 催化硝基烷烃和羰基化合物的 Henry 反应[36]. 在 10 mol% 的手性硫脲催化下,硝基和芳基醛的不对称 Henry 反应得到了很高的对映选择性(up to 92% ee)和收率(up to 91%). 而不含有硫脲官能团的金鸡纳碱衍生催化剂 QD 催化该反应只得到了 6% 的 ee 值,因此可以推断硫脲基团在催化该反应时起着非常重要的作用.

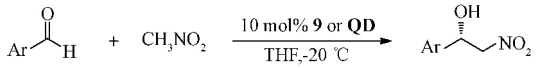


图 25 硝基烷烃和羰基化合物的 Henry 反应

2010 年,Xiaoqian Liu 等人[37] 利用奎宁-硫脲催化剂 10 催化合成手性喹诺酮类化合物,而且是一类分子内的环加成反应,反应产物的对应选择性可以达到 98%. 他们提出了相应的反应机理,认为是硫脲的两个氢键与 1,4-二酮的结构结合,从而活化羰基,而催化剂上呈碱性的三级胺部分会与底物 N-H 键上的氢原子形成氢键,而使氮原子上的电子云密度大大增大,因而使亲核反应更容易进行.

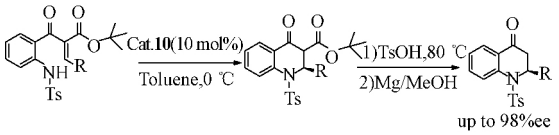


图 26 手性喹诺酮的催化合成

2011 年 Surresh Allu 等[38] 金鸡钠碱结构的催化剂 11 催化不活泼酮与吲哚酮发生不对称 D-A 反应,产物的产率达到 98%,对映选择性可达 92%.

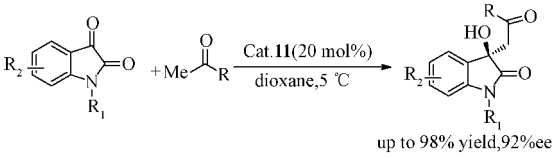


图 27 11 催化的不对称 D-A 反应

3 其它胺为手性骨架的硫脲催化剂及其在不对称反应中的应用

除了常见的手性环己二胺和金鸡纳碱作为骨架的硫脲催化剂外,近些年的研究表明其它的手性胺也可以合成相应的硫脲催化剂并在不对称反应中表现出良好的催化活性(图 28).

早在 2001 年,List 就报道了脯氨酸催化的酮与硝基烯烃的不对称 Michael 加成,随后的研究发现仲氨有机分子也能与羰基作用形成烯胺进而催化 Michael 反应,同时硫脲分子也可以通过氢键作用活化硝基烯烃. 受到上述研究思路的启发,唐勇课题组研究了脯氨酸衍生的硫脲催化剂 12 催化酮和硝基烯烃的 Michael 加成(up to 97% ee)[39]. 作者通过对反应机理的研究认为,分子中的四氢吡咯和羰基

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

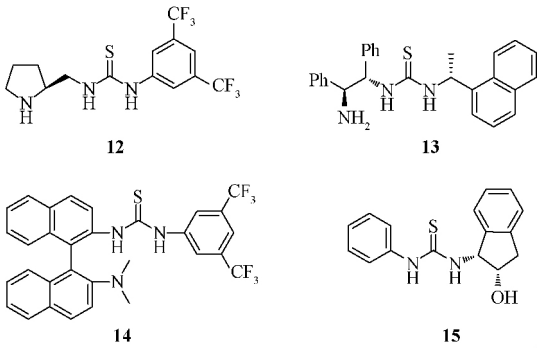


图 28　其它胺为手性骨架的硫脲催化剂

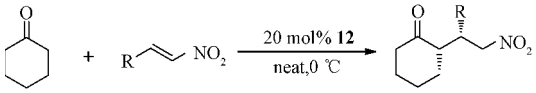


图 29　12 催化的不对称 Michael 加成

缩合形成烯胺,同时硫脲通过氢键活化硝基烯烃,并控制反应底物进攻面的立体选择性.

Jacobsen 基于自己的催化体系曾报道了伯胺催化剂 5a 或 5b 可以用来催化酮或醛和硝基烯烃的不对称 Michael 加成. Tsogoeva 等[40] 设计了一种基于手性 1,2-二苯乙二胺为手性骨架的硫脲催化剂 13,并用于酮和硝基烯烃的不对称 Michael 加成(up to 98% yield, up to 99% ee) . 其中以环己酮为底物进行的 Michael 加成得到了顺式构型的产物,而其它酮如 2-丁酮为底物得到了反式构型的产物.

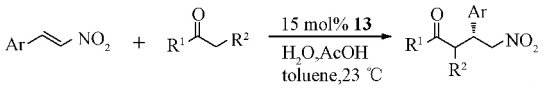


图 30　13 催化的不对称 Michael 加成

手性联萘是小分子催化中常用的手性骨架,一些常用的手性小分子催化剂如手性磷酸催化剂常采用联萘的结构. Wang Wei[41] 用手性联萘酚胺合成了催化剂 14 并将其用于催化环己烯酮和脂肪醛和芳香醛的 MBH 反应(up to 90% ee, up to 83% yield) . 作者分析是由催化剂中的硫脲通过氢键活化环己烯酮,使得叔胺和烯酮加成得到烯醇中间体,而后者亲核进攻醛得到 MBH 反应的产物.

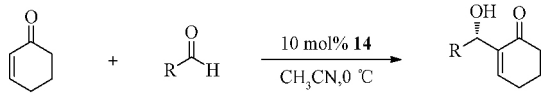


图 31　14 催化的不对称 MBH 加成

Ricci 课题组设计了含有 α-羟基的双功能硫脲催化剂 15,用于催化吲哚和硝基烯烃的 F-C 反应,获得了很好的效果(up to 85% ee, 88% yield) . 作者发现,如果吲哚的 N 原子被保护起来,则反应的效果就会很差. 由此作者推测,羟基的作用是通过氢键活化吲哚增强它的亲核进攻性,而硫脲活化硝基烯烃,通过双功能催化 F-C 反应.

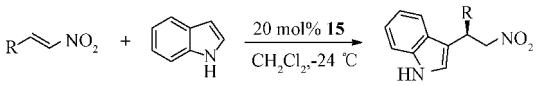


图 32　15 催化的不对称 F-C 反应

4　结束语

硫脲类化合物的分子结构中含有两齿的氢键给体能催化许多常用的不对称合成反应,如 Strecker 反应、Henry 反应、Mannich 反应、Michael 加成等,硫脲类分子已发展成为各种亲核试剂对亚胺、醛、缺电子烯烃等的加成反应的常用有机催化剂. 利用简单易得的天然手性源来合成新的硫脲催化剂是近年来研究的热点,虽然关于硫脲催化的研究很多,但这些硫脲催化剂的骨架一般都是环己二胺、金鸡纳碱、脯氨酸衍生物等一些常见的结构. 此类催化剂结构中微小的改变往往会引起催化活性或对映选择性的显著变化,因此,对该类催化剂的研究空间还很大,许多工作也亟待开展,例如开发新的催化反应、提高现有催化剂的催化效率与选择性以及发展适合工业化生产的催化反应体系等等.

参 考 文 献

[1] Houk K N, List B. Asymmetric Organocatalysis [J] . Acc Chem Re, 2004, 37: 487.

[2] List B. Introduction: Organocatalysis [J] . Chem Rev, 2007, 107: 5413.

[3] Doyle A G, Jacobsen E N. Small-Molecule H-Bond Donors in Asymmetric Catalysis [J] . Chem Rev, 2007, 107: 5713.

[4] Barbas C F. Organocatalysis Lost: Modern Chemistry, Ancient Chemistry, and an Unseen Biosynthetic Apparatus [J] . Angew Chem Int Ed, 2007, 47(1): 42.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[5] Gaunt M J, Johansson C C C. Recent Developments in the Use of Catalytic Asymmetric Ammonium Enolates in Chemical [J]. Chem Rev, 2007, 107: 5596.

[6] Hashimoto T, Maruoka K. Recent Development and Application of Chiral Phase-Transfer Catalysts [J]. Chem Rev, 2007, 107: 5656.

[7] Enders D, Niemeier O, Henseler A. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes [J]. Chem Rev, 2007, 107, 5606.

[8] Marcelli T, Maarseveen J H, Hiemstra H. An Emerging Class of Bifunctional Cinchona Organocatalysts [J]. Angew Chem Int Ed, 2006, 45(45): 7496.

[9] Scmidtchen F P, Berger M. Artificial Organic Host Molecules for Anions [J]. Chem Rev, 1997, 97: 1609.

[10] Linton B R, Goodman M S, Hamilton A D. Nitronate Anion Recognition and Modulation of Ambident Reactivity by Hydrogen-Bonding Receptors [J]. Chem Eur J, 2000, 6: 2449.

[11] Schreiner P R, Wittkopp A. H-Bonding Additives Act Like Lewis Acid Catalysts [J]. Org Lett, 2002, 4: 217.

[12] Wittkopp A, Schreiner P R. Metal-Free, Noncovalent Catalysis of Diels-Alder Reactions by Neutral Hydrogen Bond Donors in Organic Solvents and in Water [J]. Chem Eur J, 2003, 9: 407.

[13] Sigman M S, Jacobsen E N. Schiff Base Catalysts for the Asymmetric Strecker Reaction Identified and Optimized from Parallel Synthetic Libraries [J]. J Am Chem Soc, 1998, 120: 4901.

[14] Vachal P, Jacobsen E N. Structure-Based Analysis and Optimization of a Highly Enantioselective Catalyst for the Strecker Reaction [J]. J Am Chem Soc, 2002, 124: 10012.

[15] Okina T, Hoashi Y, Takemoto Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125: 12672.

[16] Wenzel A G, Jacobsen N. Asymmetric Catalytic Mannich Reactions Catalyzed by Urea Derivatives: Enantioselective Synthesis of β-Aryl-β-Amino Acids [J]. J Am Chem Soc, 2002, 124: 12964.

[17] Raheem I T, Jacobsen E N. Highly Enantioselective Aza-Baylis-Hillman Reactions Catalyzed by Chiral Thiourea Derivatives [J]. Adv Synth Catal, 2005, 347: 1701.

[18] Joly G D, Jacobsen E N. Thiourea-Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Practical Access to Enantiomerically Enriched α-Amino Phosphonic Acids [J]. J Am Chem Soc, 2004,126: 4102.

[19] Taylor M S, Tokunaga N. Jacobsen, E. N. Enantioselective Thiourea-Catalyzed Acyl-Mannich Reactions of Isoquinolines [J]. Angew Chem In Ed, 2005, 44: 6700.

[20] Taylor M S, Jacobsen E N. Highly Enantioselective Catalytic Acyl-Pictet Spengler Reactions [J]. J. Am Chem Soc, 2004, 126: 10558.

[21] Fuerst D E, Jacobsen E N. Thiourea-Catalyzed Enantioselective Cyanosilylation of Ketones [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127: 8964.

[22] Yoon T P, Jacobsen E N. Highly Enantioselective Thiourea-catalyzed Nitro-Mannich Reactions [J]. Angew Chem Int Ed, 2005, 44(3): 466.

[23] Huang H, Jacobsen E N. Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of Ketones to Nitroalkenes Promoted by a Chiral Primary Amine Thiourea Catalyst [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128: 7170.

[24] Lalonde M P, Chen Y, Jacobsen E N. A Chiral Primary Amine Thiourea Catalyst for the Highly Enantioselective Direct Conjugate Addition of α,α-Disubstituted Aldehydes to Nitroalkenes [J]. Angew Chem Int Ed, 2006, 45: 6366.

[25] Okino T, Hoashi Y, Takemoto Y. Enantioselective Michael Reaction of Malonates to Nitroolefins Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts [J]. J Am Chem Soc, 2003, 125: 12672.

[26] Okino T, Hoashi Y, Furukawa T, et al. Enantio-and Diastereoselective Michael Reaction of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroolefins Catalyzed by a Bifunctional Thiourea [J]. J Am Chem Soc, 2005, 127:119.

[27] Hoashi Y, Yabuta T, Takemoto Y. Bifunctional Thiourea-catalyzed Enantioselective Double Michael Reaction of γ,δ-unsaturated β-Ketoester to Nitroalkene: Asymmetric Synthesis of (-)-Epibatidine [J]. Tetrahedron Lett, 2004,45: 9185.

[28] Inokuma T, Hoashi Y, Takemoto Y. Thiourea-Catalyzed Asymmetric Michael Addition of Activated Methylene Compounds to α,β-Unsaturated Imides: Dual Activation of Imide by Intra-and Intermolecular Hydrogen Bonding [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128: 9413.

[29] Okino T, Nakamura S, Furukawa T, et al. Enantioselective Aza-Henry Reaction Catalyzed by a Bifunctional

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

Organocatalyst [J]. Org Lett, 2004, 6: 625.

[30] Li B J, Jiang L, Liu M, et al. Asymmetric Michael Addition of Arylthiols to α,β-Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by Bifunctional Organocatalysts [J]. Synlett, 2005, 603.

[31] Nie J, Li X J, Zheng D H, et al. Chiral Bifunctional Thiourea-catalyzed Enantioselective Aldol Reaction of Trifluoroacetaldehyde Hemiacetal with Aromatic Ketones [J]. Journal of Fluorine Chemistry, 2011, 132: 468.

[32] Vakulya B, Varga S, Csampai A, et al. Highly Enantioselective Conjugate Addition of Nitromethane to Chalcones Using Bifunctional Cinchona Organocatalysts [J]. Org Lett, 2005, 7: 1967.

[33] Song J, Wang Y, Deng L. The Mannich Reaction of Malonates with Simple Imines Catalyzed by Bifunctional Cinchona Alkaloids: Enantioselective Synthesis of β-Amino Acids [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128: 6048.

[34] Wang Y Q, Song J, Hong R, et al. Asymmetric Friedel Crafts Reaction of Indoles with Imines by an Organic Catalyst [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128: 8156.

[35] Wang J, Hao L, Zu L, et al. Organocatalytic Enantioselective Conjugate Additions to Enones [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128: 12652.

[36] Marcelli T, Haas R. Asymmetric Organocatalytic Henry Reaction [J]. Angew Chem Int Ed, 2006, 45: 929.

[37] Liu X, Lu Y. Asymmetric Synthesis of 2-Aryl-2,3-dihydro-4-quinolones via Bifunctional Thiourea-Mediated Intramolecular Cyclization [J]. Org Lett, 2010, 12(23): 5592.

[38] Suresh A, Nagaraju M, Ramachandrarao P, et al. Enantioselective Organocatalytic Aldol Reaction of Unactivated Ketones with Isatins [J]. Tetrahedron Lett, 2011, 52(32): 4080.

[39] Tsogoeva S B, Wei S. Highly Enantioselective Addition of Ketones to Nitroolefins Catalyzed by New Thiourea-amine Bifunctional Organocatalysts [J]. Chem Commun, 2006: 1451.

[40] Wang J, Li H, Yu X, et al. Chiral Binaphthyl Derived Amine-Thiourea Organocatalyst Promoted Asymmetric Morita Baylis Hillman Reaction [J]. Org Lett, 2005, 7: 4293.

[41] Herrera R P, Sgarzani V, Bernardi L, et al. Catalytic Enantioselective Friedel-Crafts Alkylation of Indoles with Nitroalkenes by Using a Simple Thiourea Organocatalyst [J]. Angew Chem Int Ed, 2005, 44: 6576.

The Application of Chiral Thiourea Catalyst in Asymmetric Reactions

Zhang Hongying[1,2]　Long Wei[1]　Yan Xueming[1]

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, University of South China, Hengyang　421001;
2. Hengyang Finace Economics and Industry Polytechnic, Hengyang　421001)

Abstract

The chiral thiourea catalysts have a series of advantages such as good catalytic activity, excellent enantioselectivity, wide application of substrates, mild reaction conditions and functiona lgroup compatibility. In recent years, they have become the most important organocatalysts in the asymmetric synthesis, and has been widely used in asymmetric reaction, such as the Michael reaction, Aldol reaction, Mannich reaction, Henry reaction, Baylis-Hilman reaction etc. Their structure and their application in Asymmetric synthesis of chiral thiourea derivatives were reviewed in this paper.

Key words: chiral thiourea catalyst, organocatalysis, asymmetric synthesis.

(C)1994-2020 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net