

上海交通大学

SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY

学士学位论文

THESIS OF BACHELOR



论文题目：Trans-八氢吡啶酸参与的不对称催化反应的研究

学生姓名：凌 征

学生学号：5091109013

专 业：应 用 化 学

指导教师：谢 芳、张万斌

学院(系)：化学化工学院

Trans-八氢吡啶酸参与的不对称催化反应的研究

摘要

trans-八氢吡啶酸是制备一种抗高血压药物群多普利的关键中间体，同时由于其独特的脯氨酸类结构，又可用作不对称催化反应中的手性小分子催化剂。本文主要工作就是关于该 *trans*-八氢吡啶酸的合成工艺优化及其作为不对称有机小分子催化反应中手性催化剂的研究。

课题组在前期进行群多普利的全合成过程中，已成功探索出 *trans*-八氢吡啶酸的高效合成方法。本课题拟在此基础上开展合成工艺的优化，以进一步提高反应产率及降低合成成本。具体工作之一是利用 NBS 作为催化剂并优化反应物摩尔比，使其合成过程中的第一步(环己烷吡啶的合成)产率由 82% 提高到 94%。具体工作之二是在第四步(伯醇氧化)中，利用 TEMPO 和 TCCA 氧化并选择出 TCCA 最佳当量，其产率可以由 56% 提高到 93%。

另一方面，对于芳香族硝基烯化合物与醛的不对称 Michael 加成反应研究已达到非常好的催化效果，然而却对于脂肪族硝基烯来说却需要进一步地提高。本课题将 *trans*-八氢吡啶酸应用于脂肪族硝基烯化合物与醛的不对称 Michael 加成反应中，并取得了目前最好的不对称催化效果 (85% 产率、97% ee 及 90:10 dr)。

关键词：群多普利，有机小分子催化，*trans*-八氢吡啶酸，不对称 Michael 加成

HIGHLY EFFICIENT ASYMMETRIC REACTIONS USING TRANS-PERHYDROINDOLIC ACID AS A CHIRAL ORGANOCATALYST

ABSTRACT

Trans-perhydroindolic acid is a key intermediate involved in the synthesis of trandolapril (an anti-hypertensive drug). Because of its unique proline-derived structure, it can also be used as an organic chiral catalyst in asymmetric reactions. This article concerns the optimization of the synthesis of *trans*-perhydroindolic acid and the study of this organic chiral catalyst in asymmetric catalytic reactions.

Our group has successfully developed an efficient synthetic method for the synthesis of *trans*-perhydroindolic acid. On the basis of earlier synthetic methods, our aim was to optimize the synthetic process to improve the reaction yield and to reduce costs. As first of the job, our group has successfully increased the yield of the first step (the formation of aziridine cyclohexane) of the synthetic process from 82% to 94% by changing the reactant and the catalysis (NBS) molar ratio. Our next plan involves exploring reaction conditions for the fourth step (the primary alcohol oxidation by TEMPO and TCCA), of which we know the most appropriate reaction condition requires five equivalents of TCCA, giving rise to the yield of desired product from 56% to 93% .

In addition to the above, *trans*-perhydroindolic acid has been successfully employed in asymmetric Michael addition reactions with the aromatic nitroolefins and aldehydes. However, there is considerable room for improvement for the Michael addition of aldehydes to aliphatic nitroolefins. The most promising result concerning Michael addition reactions with the-aliphatic nitroolefins and aldehydes using *trans*-perhydroindolic acid, gave the desired product in 85% yield, 97% *ee* and 90:10 *dr*.

Key words: Trandolapril, organocatalyst, *trans*-perhydroindolic acid, asymmetric Michael addition

目 录

第一章 绪论.....	1
1.1 高血压.....	1
1.2 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI).....	1
1.3 群多普利 (Trandolapril).....	2
1.4 有机小分子催化剂.....	2
1.4.1 不对称催化.....	2
1.4.2 有机小分子催化特点.....	3
1.4.3 有机小分子催化模式.....	3
1.5 脯氨酸及其衍生物催化的不对称 Michael 反应.....	3
1.5.1 不对称 Michael 反应催化机理.....	3
1.5.2 醛类化合物与硝基烯烃不对称 Michael 反应.....	4
1.6 立题思路.....	13
第二章 催化剂的合成以及工艺优化.....	14
2.1 环己烷吡丙啶的合成探索.....	14
2.2 格氏开环.....	15
2.3 双键氧化.....	16
2.4 伯醇氧化.....	16
2.5 脱去 Ts 保护.....	17
2.6 苄酯化.....	18
2.7 <i>trans</i> -八氢吡啶-2-羧酸苄酯的拆分.....	18
2.8 脱苄基.....	19
2.9 本章小结.....	19
第三章 醛和脂肪族硝基烯的不对称 Michael 反应性能比较.....	20
3.1 八氢吡啶酸同系物催化不对称 Michael 加成反应性能比较.....	20
3.2 脯氨酸类催化剂不对称 Michael 加成反应催化性能比较.....	21
3.3 脂肪族硝基烯化合物的拓展.....	22
3.3.1 脂肪族硝基烯化合物的拓展.....	22
3.3.2 反应机理的探讨.....	23
3.4 本章小结.....	24
第四章 实验部分.....	25
4.1 实验通则.....	25
4.2 催化剂合成的操作步骤.....	25
4.2.1 环己烷吡丙啶的合成.....	25
4.2.2 <i>trans</i> -N-Ts-2-(2-丙烯基)-环己胺的合成.....	26
4.2.3 <i>trans</i> -N-Ts-八氢吡啶-2-羟基的合成.....	26
4.2.4 <i>trans</i> -N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸的合成.....	27
4.2.5 <i>trans</i> -N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸甲酯的合成.....	27
4.2.6 <i>trans</i> -八氢吡啶-2-羧酸甲酯的合成.....	27
4.2.7 <i>trans</i> -八氢吡啶-2-羧酸的合成.....	28
4.2.8 <i>trans</i> -八氢吡啶-2-羧酸苄酯的合成.....	28

4.2.9 <i>trans</i> -八氢吡啶-2-羧酸苄酯的重结晶与拆分	28
4.2.10 <i>trans</i> -八氢吡啶-2-羧酸的合成	29
4.3 醛和脂肪族硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应	30
4.3.1 醛和脂肪族硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应的一般操作过程	30
4.3.2 脂肪族硝基烯底物的合成	30
4.3.2 加成产物的表征	30
第五章 总结与展望	34
参考文献	35
谢辞	38

第一章 绪论

1.1 高血压

高血压病长期以来一直是困扰着很多家庭的病种，就目前患病的形势来说，我国患有高血压的病人超过了 1.6 亿。据统计显示，2004 年城市人口患高血压病率与十年前上升了 32%，而农村患病率上升 36%^[1]。并且患高血压的病人人数逐年上升，可以说高血压病已不仅给个人、家庭，乃至社会都带来了沉重的负担。

高血压病，又称原发性高血压，是一种全身性、慢性血管疾病。高血压可能导致冠心病、心力衰竭、肾脏疾病等，常会引起心脑血管、肾脏等器官的并发症，因此，致残率和死亡率非常高^[2]，目前，还未找到一种能够彻底根治或者能够长期稳定维持的药物，所以其已经成为了全球公共卫生领域的一个重大的挑战。

目前已经研究出来的抗高血压药物根据不同的作用机制可分为很多种类型，例如：利尿剂药物：氢氯噻嗪；神经节阻断药：美加明、咪噻吩；肾上腺素能神经元抑制药：利血平、胍乙啶等；肾上腺素受体阻断药：美多洛尔、阿替洛尔、哌唑嗪、多沙唑嗪、拉贝洛尔等；血管平滑肌扩张药：肼屈嗪、硝普钠等；钙离子拮抗剂阻滞剂：地尔硫卓、维拉帕米等；血管紧张素转化酶抑制剂：替普罗肽等。

1.2 血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）

替普罗肽是最早的血管紧张素转化酶抑制剂之一，其在医疗上的效果明显但由于含有巯基^[3]，口服会造成其失活。对其化学结构和性质做了研究之后，设计合成的一系列化合物，发现卡托普利相比替普罗肽而言，其对抑制血管紧张素转化酶的活性较强，而且是能够口服的^[4]。近年来，血管紧张素转化酶抑制剂得到了蓬勃的发展，已有 20 多种临床^[5]治疗各种原发性及肾性高血压病，例如：贝那普利、依那普利、地拉普利、雷米普利、培哚普利、苯那普利、群多普利等。

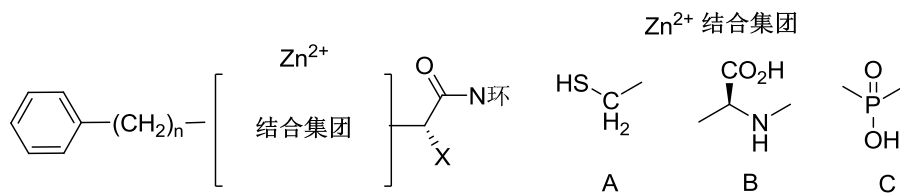


图 1-1 血管紧张素转化酶抑制剂的构效关系

目前，关于血管紧张素转化酶抑制剂的构效关系研究如下(图 1-1)^[6]：

- (1) 在 Zn^{2+} 结合的部位可以分为 A、B、C 三个部分。A 部分的巯基有利于与 Zn^{2+} 的结合；
- (2) B 和 C 部分是模仿肽水解的过渡态，以羧基或者磷酸基与 Zn^{2+} 结合，将羧基或者磷酸基酯化可以得到其口服前的药；
- (3) N-环上必须含有与血管紧张素转化酶底物 C-端羧基相似的羧基；
- (4) N-环上连接有较大的疏水集团有利于增加药效和改变动力学参数；
- (5) X 通常为丙氨酸侧链相似的甲基，在双羧酸衍生物中，当 X 为正丁氨基时，为非前体药物的口服血管紧张素转化酶抑制剂；
- (6) 巯基还会形成二硫化物而减少其作用时间；

(7) 当血管紧张素转化酶抑制剂的立体构型与 L-氨基酸一致时, 可以获得最佳活性。

1.3 群多普利 (Trandolapril)

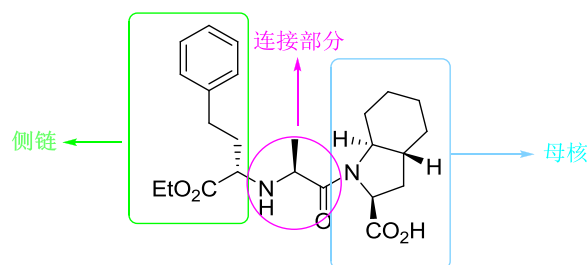


图 1-2 群多普利结构

群多普利最早于 1993 年在法国首次上市。作为血管紧张素转化酶抑制剂, 群多普利作用起效快、疗效长、不良反应少, 原因在于其本身具有很强的血管紧张素转化酶抑制作用, 而进入体内后可以水解产生群多普利酸 (Trandolaprilat), 该作用扩大为原来的 8 倍。实验证明, 群多普利是可以反复给药而且无蓄积作用, 其疗效较、起效快、不良反应较少, 一日一次服药即达到治疗作用的血管紧张素转化酶抑制作用。

从化学结构来看(图 1-2), 群多普利由 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸母核、天然产物连接基团以及左边的侧链构成^[7]。其中由左边的侧链和天然产物基团构成的 ECCPA 已经得到了工业化生产, 得到较为容易、且价格成本较低。而 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸母核的合成却比较困难, 原因在于吡啶氢化得到的主要是顺式的八氢吡啶, 反式的构型难于合成。这 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸的难合成也最终使得群多普利的生产成本增大、销量减小。因此如何高效、简便、低成本地合成 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸成为了群多普利能够走向更广阔的市场、为百姓所接受的重要一步。

而且注意到, *trans*-八氢吡啶-2-羧酸的结构中具有类脯氨酸结构, 一边是脯氨酸的五元环, 另一边则是一个有着大位阻的刚性六元环结构, 这样相当于在原有的脯氨酸骨架上又增加了两个手性中心, 而且两个手性桥头碳上的氢又呈现出独特的反式构型。巨大的刚性六元环结构和桥键两端的反式氢可能会是很好的位阻控制点, 对于控制立体选择性起到作用。*trans*-八氢吡啶-2-羧酸及其同系物有望成为脯氨酸类的有机小分子催化剂, 在醛和硝基烯烃不对称 Michael 加成反应中取得高效不对称催化效果。

1.4 有机小分子催化剂

1.4.1 不对称催化

长期以来, 寻找合适的、高效的手性催化剂一直是不对称催化合成研究中最关键性因素, 目前广泛使用的手性催化剂包括酶、过渡金属配合物和有机小分子催化剂三种类型。

利用相关酶催化的不对称合成虽然反应条件温和, 但其强专一性较强, 限制了其催化底物。此外, 酶催化剂的稳定性也不是很好, 一些环境的改变, 注入有强酸强碱或有机溶剂, 都可以使其失活, 这些也导致了酶催化剂在应用上的局限。

金属有机络合催化剂是研究得最为深入、应用最为广泛的不对称催化剂。但是, 金属有机络合催化剂其昂贵且高污染性的过渡金属的使用, 催化剂的回收难以及反应条件的苛刻等, 也使得其应用存在着一定的局限性。

然而, 有机小分子催化是利用手性有机小分子直接催化反应, 其简便、高效、经济实用和环境友好的优点也使得其在不对称催化领域受到广泛关注与追捧。由于有机小分子催化剂

的作用机理类似于酶反应,因此也被称为人造酶或酶类似物,其中包括:手性膦,手性磷酸,手性胺、手性醇等^[8]。

1.4.2 有机小分子催化特点

自 1971 年, Eder^[9] 研究小组刊文报道了有机小分子 L-脯氨酸催化不对称 Robinson 成环反应以来, 起初三十年, 有机小分子催化发展很缓慢。直到了 2000 年, List^[10] 报道了以 L-脯氨酸参与催化的简单不对称 Aldol 反应并取得了极佳的催化结果。之后有机小分子催化引起了各国研究者的广泛关注, 从而得到了极为快速发展^[11]。有机小分子催化剂与酶催化及不对称金属催化相比, 其在手性药物生产中具有独特的优势, 其具有以下特点:

- (1) 反应简便高效, 可循环使用;
- (2) 对空气和水相对稳定, 实验操作简单;
- (3) 廉价易得, 经济实用。

1.4.3 有机小分子催化模式

(1) 烯胺催化 (Enamine catalysis):

近年来, 不对称烯胺催化领域不断涌现出很多新的催化剂, 其参与反应的底物范围不断地扩大, 催化效果良好^[12]。对于不对称烯胺催化, 主要存在两种反应类型: 一是对醛、亚胺和 Michael 受体等亲电试剂的加成反应; 二是和烷基卤化物发生的亲核取代反应。

(2) 亚胺正离子催化 (Iminium catalysis):

在不对称亚胺正离子催化^[13]反应中, 首先伯胺或仲胺会与 α,β -不饱和醛或酮进行缩合形成亚胺正离子。由于亚胺正离子强的吸电子能力, 使其更易于发生亲核试剂进攻 α,β -不饱和羰基化合物的碳-碳双键的反应。

(3) 氢键催化 (Hydrogen-bonding catalysis):

另一个不对称催化反应中的重要方法是通过含有氢键的手性小分子来活化亲电试剂^[14]。氢键能够有效地降低受体的电子密度, 从而达到活化它的作用, 使其能够更为容易地与亲核试剂发生碰撞。目前, 可在加成反应中提供手性氢键作用的化合物有: 手性脲、硫脲、氨基离子、胍盐、酚、羧酸、二酮和氨基化合物等。

氢键活化不饱和羰基化合物的方式有两种: 一是 Brønsted 酸直接和羰基的氧形成氢键使得碳碳双键拥有更强的亲电性; 二是先和伯胺形成不饱和亚胺, 亚胺和 Brønsted 酸形成亚胺正离子, 使得共轭的碳碳双键活化。

(4) 手性卡宾催化 (Carbene catalysis):

在有机合成领域中, 氮杂环卡宾也是十分重要的一块内容。因为它们既可以作为配体用于金属催化的反应^[15], 同时, 其本身也是一种很好的催化剂, 其可以用于催化有机反应^[16]。

1.5 脯氨酸及其衍生物催化的不对称 Michael 反应

1.5.1 不对称 Michael 反应催化机理

Michael 反应即 Michael 缩合, 是一个典型的亲核加成反应, 其亲核加成是通过一个亲核的碳负离子进攻 α,β -不饱和羰基化合物所形成的亲电性的共轭体系而得以进行的。在有机合成化学中, Michael 加成反应是为复杂化合物构建 C-C 键的重要方法之一, 一直是有机合成化学中的热门研究方向^[17]。

经典的不对称 Michael 反应, 首先是由前体 NuH 去掉质子产生亲核试剂 Nu⁻, 再在 α,β -不饱和受体的 β 位进行加成。然而如果要想实现受体的 β 位碳原子存在对映面, 则需要为进攻的亲核试剂 Nu⁻ 提供手性环境, 这就有两种途径: 一是用手性碱对 NuH 去质子化产生手性离子对; 二是手性相转移催化法。

目前, 脯氨酸及其衍生物已经能够成功催化不对称 Michael 反应。这就为不对称 Michael

反应提供了一条新的、高效的催化途径。

一是 α,β -不饱和羰基化合物与手性仲胺可逆缩合生成 α,β -不饱和亚胺正离子受体, 由于亚胺正离子比相应的羰基的吸电子能力更强, 更易于亲核试剂进攻 α,β -不饱和羰基化合物的碳-碳双键, 致使亲核试剂对其选择性加成产生烯胺, 既可进一步接受亲电试剂进攻后水解, 又可直接水解形成 β -手性羰基化合物(图 1-3)。

二是烯胺法, 羰基化合物首先与手性仲胺可逆地生成手性烯胺, 其取代烯醇负离子为亲核试剂接受亲电试剂进攻(图 1-4)。因此, 近年来关于脯氨酸及其衍生物催化不对称 Michael 反应越来越受到关注与青睐。

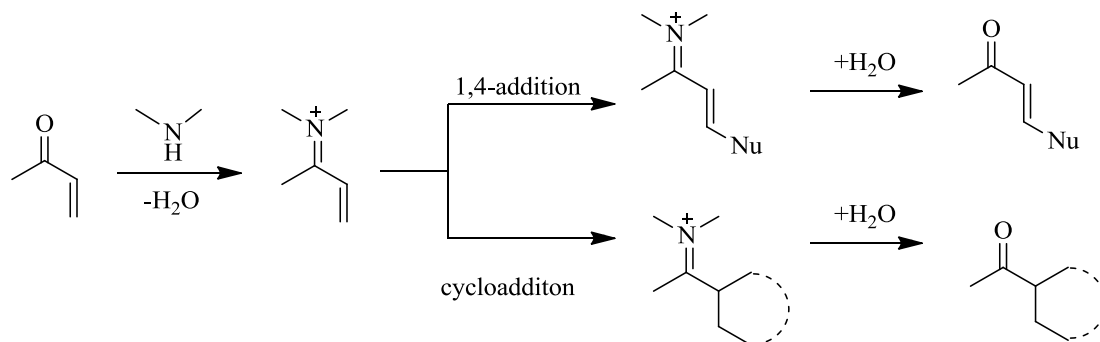


图 1-3 反应机理 1 示意图

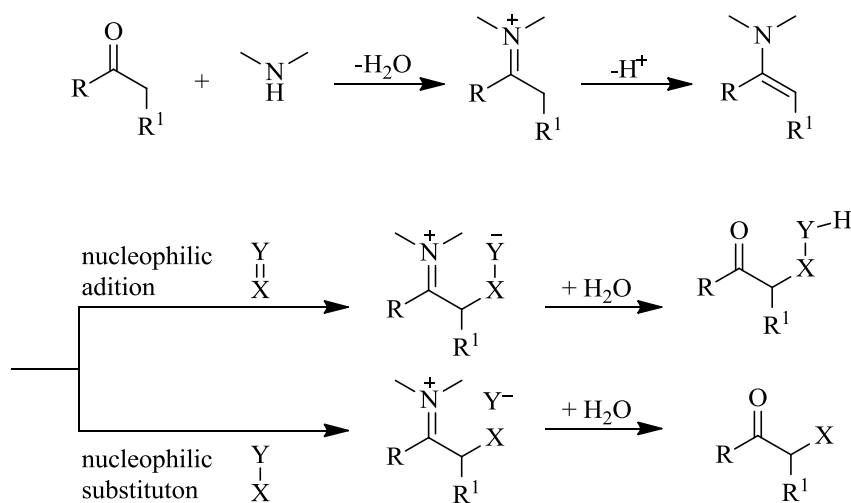


图 1-4 反应机理 2 示意图

1.5.2 醛类化合物与硝基烯烃不对称 Michael 反应

醛类化合物与硝基烯烃的加成反应是有机小分子催化剂开发和应用的重点领域^[18]。由于其加成产物硝基烷烃可以形成多达三个立构中心, 在有机合成中具有重要作用。此外, 其构架衍生开去可以成为很多药物合成中重要的中间体。2001 年 Barbas^[19]研究小组首次开创性地利用脯氨酸及其衍生物对简单醛和硝基烯的 Michael 加成反应进行了不对称催化, 得到了一定的不对称催化效果, 并由此引发了手性化学界的对此催化该反应的研究热潮。近年来, 越来越多该方面的报道层出不穷。

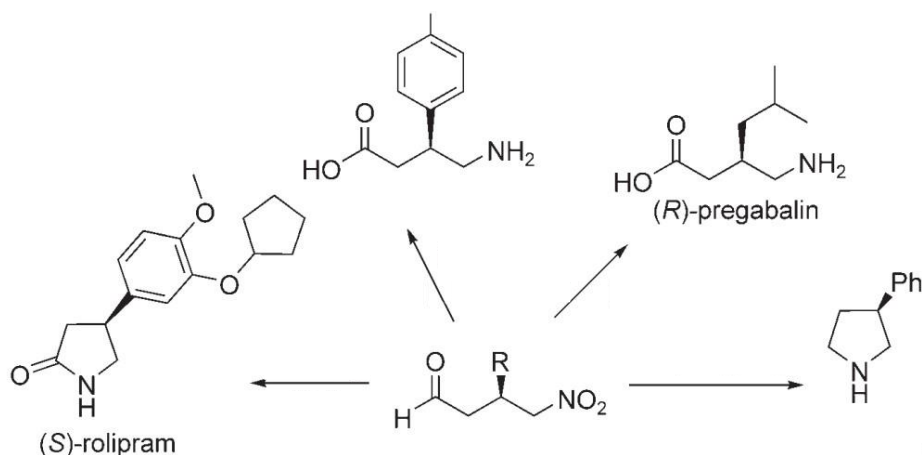
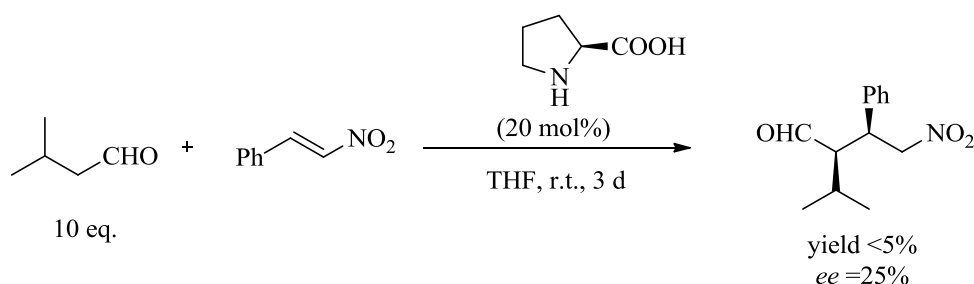


图 1-5 中间体衍生药物关系图

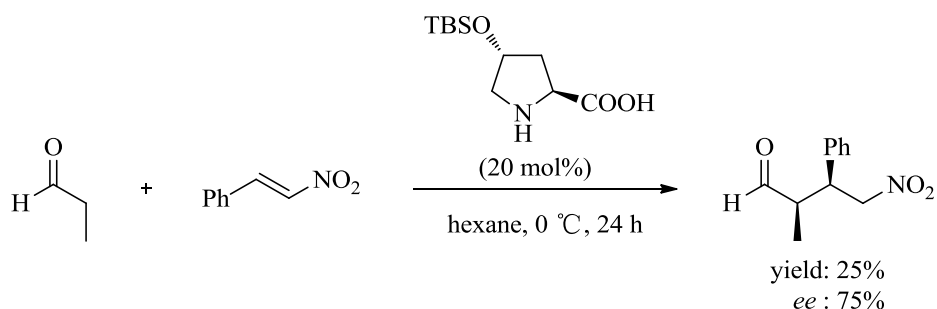
1.5.2.1 脯氨酸类催化剂

2001年Barbas^[19]等人发现将L-脯氨酸应用于醛类和硝基烯化合物不对称加成反应中具有一定的催化效果 (25%的 ee 值), 但是其极低的催化活性, 使其最终仅有小于5%的产率。



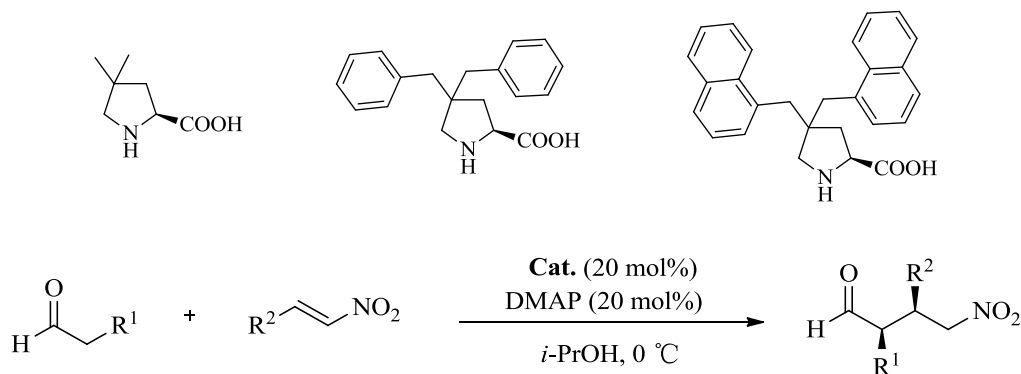
Scheme 1-1

2005年, Hayashi^[20]研究小组发现在L-脯氨酸的骨架上引入叔丁基二甲基硅醚基团之后, 改变了催化剂的溶解性, 使其催化活性得到了极大的提升。也由于此, 大大降低了催化剂的使用量以及反应时间。虽然其获得的产率仅为25%, 但是其 ee 值却提升到了75%。



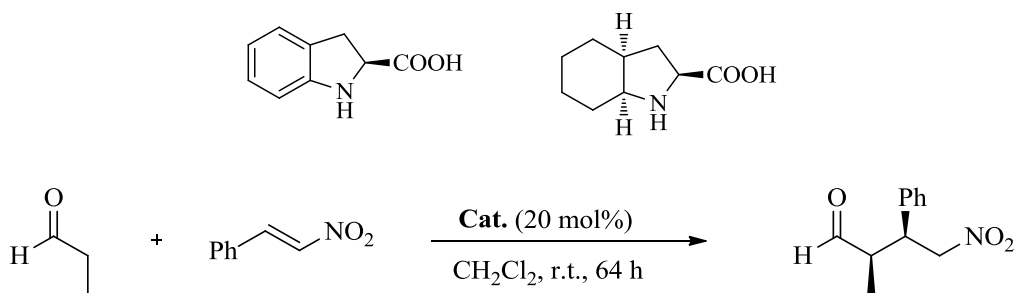
Scheme 1-2

继Hayashi对于脯氨酸进行修饰, 从而取得了较好的效果, Zhao^[21]等人又设计了一系列的4, 4'-取代L-脯氨酸类催化剂。研究表明, 如果引入一个大位阻的基团在L-脯氨酸的4位, 就能够明显提高反应的立体选择性。在其研究中, 催化剂4, 4'-2(萘-1-甲基)-L-脯氨酸的立体选择性要优于其余两者, 反应可以取得95%的 ee 值。



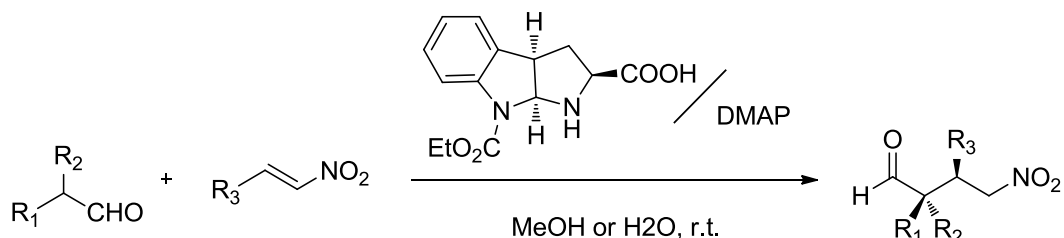
Scheme 1-3

2009年, Chan^[22]等人想到用(*S*)-吡啶-2-羧酸以及其氢化的产物(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-八氢吡啶酸来催化醛和硝基烯的不对称加成反应。由于(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-八氢吡啶酸的骨架能够增加两个立构中心, 从而可能会影响反应中烯胺中间态的转向, 并达到提升反应 ee 值的目的。结果表明, (*S*)-吡啶-2-羧酸不能够催化该合成反应, 而(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-八氢吡啶酸却具有催化活性并获得了68%的 ee 值。而且, 其用了带环己基的硝基烯和带异丁基的硝基烯与丙醛发生反应, 得到了中等的产率, 99%的 ee 值和99:1的 dr 值。



Scheme 1-4

Loh^[23]小组基于Chan等人对于(2*S*, 3*aS*, 7*aS*)-八氢吡啶酸的成功应用以及对于“化学酶”的设想, 设计了一种新型的小分子催化剂。该催化剂具有三元环的刚性结构, 可以形成很稳定的“碗状”, 提供了不对称催化极佳的催化位点。最终实验表明, 达到了他们的设计预想, 当使用催化量的DMAP作为添加剂时, 在甲醇溶液或水溶液中催化醛和硝基烯烃的不对称Michael加成反应, 获得了大于99%的 ee 值和高达99:1的非对映体选择性和极高的产率。其中也催化了环己基硝基烯底物和丙醛的反应, 得到了98%的 ee 值和60:40的非对映选择性。



Scheme 1-5

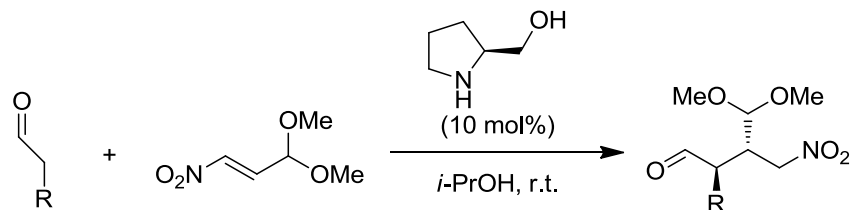
1.5.2.2 含吡咯环手性胺类催化剂

该类小分子催化剂中所具有的吡咯环骨架在对醛和硝基烯烃进行不对称催化反应时起

到了很重要的作用。首先其通过吡咯环上的二胺与醛生成烯胺中间体，随后，硝基烯烃与醛发生共轭加成，最后进行了该反应。根据很多文献中所报道的机理，可以看出，烯胺中间体对最终催化反应的结果起着极为重要的作用。而切吡咯环骨架上一个微小的改变，往往可以通过“位阻效应”或者“电子效应”进而影响到烯胺中间体的合成，最终改变其催化效果。所以，近年来有很多催化剂都是基于吡咯环作为基本骨架修饰和衍生而来的。目前，根据其衍生物的不同类型，可简单地分为脯氨酸、脂肪胺类，磺胺或酰胺类，离子液体类，樟脑丸类，硅醚类，多肽类，金鸡纳碱类。

(1) 脯氨酸

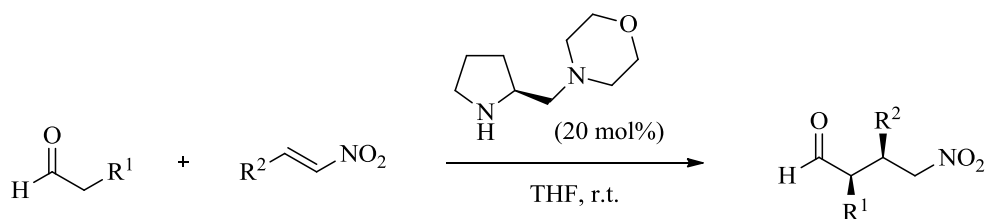
Carrillo^[24]等人以醛和 3, 3-二甲氧基硝基丙烯进行不对称加成反应，并且以不同的脯氨酸衍生物进行催化性能筛选。结果显示：脯氨酸能获得好的催化活性和对映选择性，然后其立体位阻小，也导致了其非对映选择性较差。



Scheme 1-6

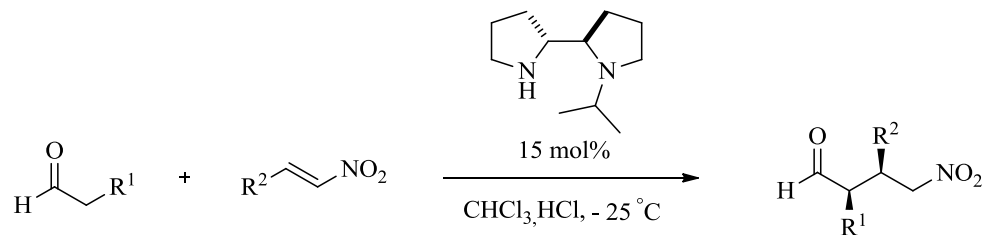
(2) 脂肪胺类

2001年Barbas^[25]小组利用 (S)-1-(2-甲基吗啉)-吡咯作为催化剂，对醛和硝基烯化合物进行不对称加成，取得了中等的对映选择性 (78% ee值)。实验结果表明，无论是醛还是硝基烯化合物取代基的位阻都会影响到实验的结果，此外，醛上取代基位阻的增大有利于提高对映体选择性。然而，苯硝基烯烃底物若在邻位有取代基团，其会使的产率略微的下降，但是却提高了反应的对映体选择性和非对映体选择性。



Scheme 1-7

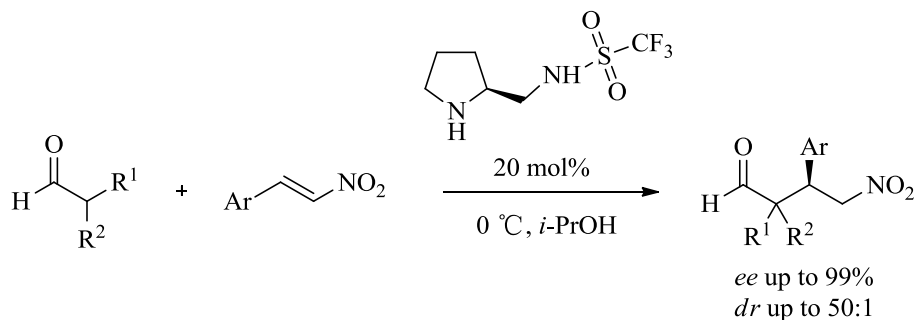
2004年Alexakis^[26]合成了一系列C₂-对称的N-异丙基双吡咯烷作为催化剂，催化该不对称Michael加成反应。结果表明，这一系列的催化剂对于该不对称加成反应，具有良好的催化效果能够得到85%以上的ee值。此外，其对于脂肪族硝基烯底物也能够达到90%以上的ee值。



Scheme 1-8

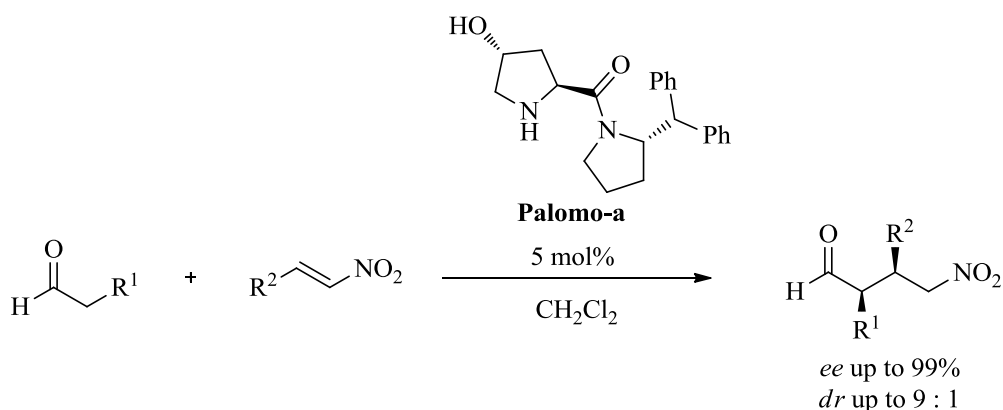
(3) 酰胺或磺胺衍生物类

2005年, Wang^[27]等人设计合成了吡咯烷磺胺类催化剂, 催化醛和硝基烯烃的不对称加成反应。从设计的反应模型中来看, 吡咯烷骨架上的磺酰胺取代基具有两方面的作用: 一是引入该基团相当于提供了一个很大的位阻, 对于立体选择性有很好的控制; 二是基团其上的酸性氢能与硝基烯烃上的硝基氧和吡咯环上的氮形成氢键, 这也对反应立体选择性的控制十分有利。实验结果表明, 当使用异丙醇作为溶剂时, 其对映体选择性和非对映体选择性都表现优异, *ee*值达到99%, *dr*值达到50:1。然而, 2006年, 该小组将溶剂换成水, 重复不对称催化反应, 结果获得了高达95% *ee*值和50:1的非对映体选择性^[28]。



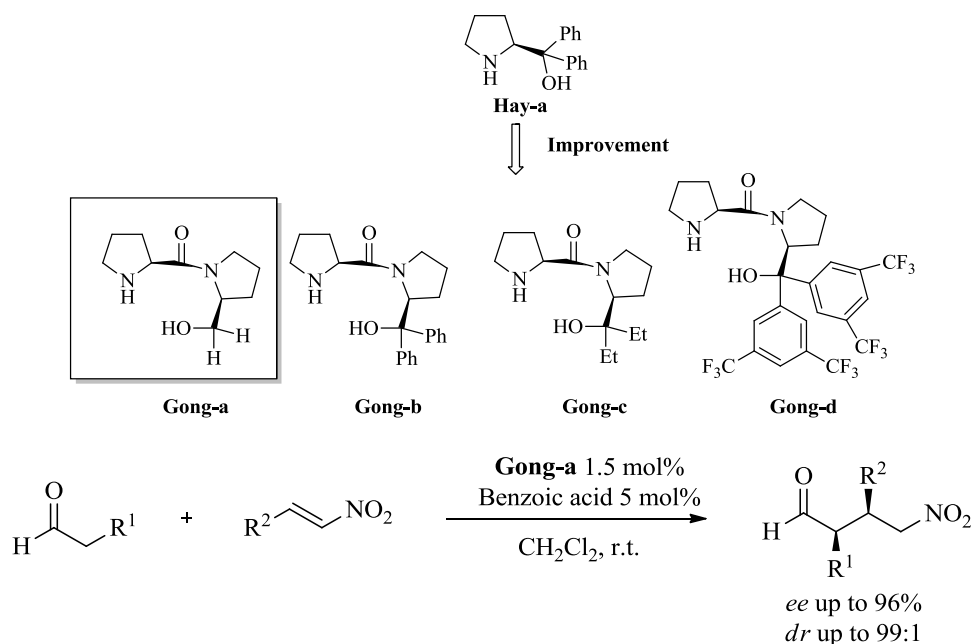
Scheme 1-9

Palomo^[29]在2006年利用一系列的吡咯烷酰胺衍生物类作为催化剂, 将其应用到醛和硝基烯烃的不对称Michael加成反应中。该反应结果显示, 即使催化剂用量降至5 mol%, 该反应依然能够得到不错产率和很好的立体选择性 (*ee*值大于99%, *dr*值大于99:1)。



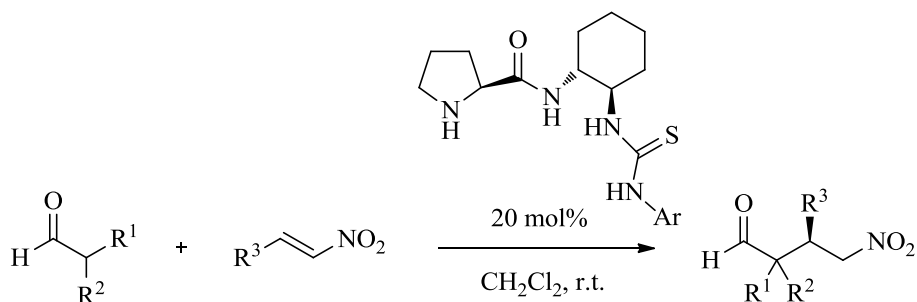
Scheme 1-10

2010年, 华中科技大学的Gong^[30]等人基于前人对于催化醛类和硝基烯化合物反应的研究, 认为: Hayashi^[20]使用氨基醇类催化剂之所以催化活性不高是因为吡咯环上的仲胺与其2位上的醇羟基靠得太近, 容易形成稳定的半酰胺, 从而影响到了反应的进行。Gong等为了提高该催化剂的活性, 设计合成了一种具有长支链的氨基醇催化剂并将其应用到该类反应中。在1.5 mol%的催化剂条件下, 取得很好的立体选择性, *ee*值达到96%, *dr*值达到99:1。



Scheme 1-11

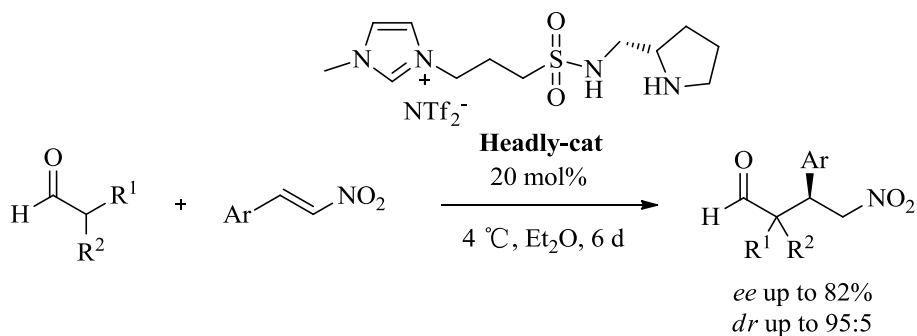
2010年, Wang^[31]等人利用吡咯环骨架和手性硫脲结合,生成了一种新型的催化剂。但该催化剂只得到中等的产率, 并且其催化反应活性也不是很高。



Scheme 1-12

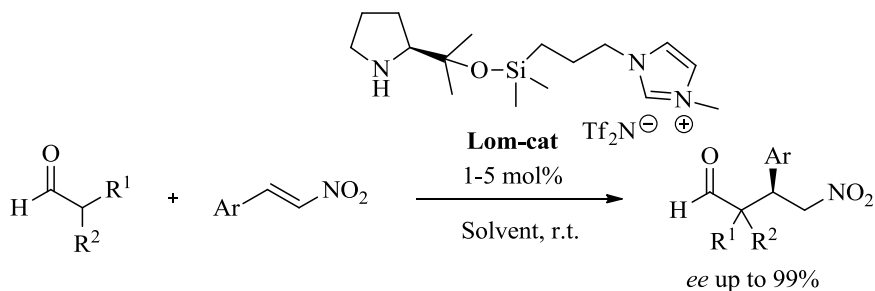
(4) 离子液体类

2007年, Headly^[32]等人设计合成了带有离子液体支链的吡咯环手性催化剂 **Headly-cat**, 并将其应用于硝基烯化合物和醛类的不对称催化反应中, 取得了较好的立体选择性, 达到了95%的 ee 值。



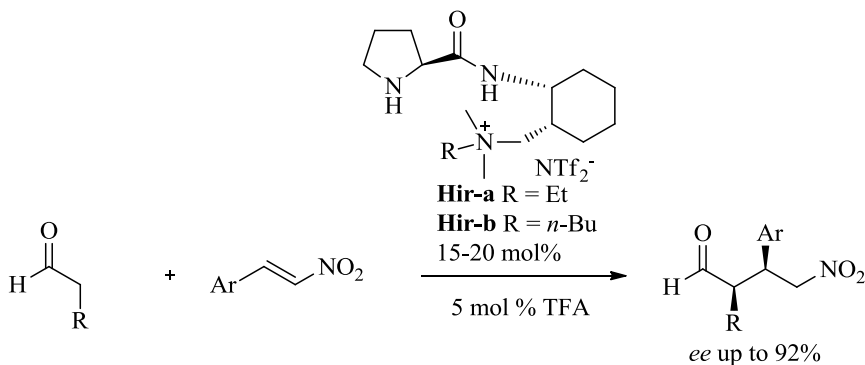
Scheme 1-13

2009年, Lombardo^[33]小组合成了带有离子液体支链的催化剂 **Lom-cat**。在1 mol%催化剂量和2个当量醛的条件下, 其最高能获得99%的*ee*值, 不过, 其非对映体选择性不是很好, 需进一步提高。其对于脂肪族硝基烯底物有良好的催化效, 能够达到98%以上的*ee*值。



Scheme 1-14

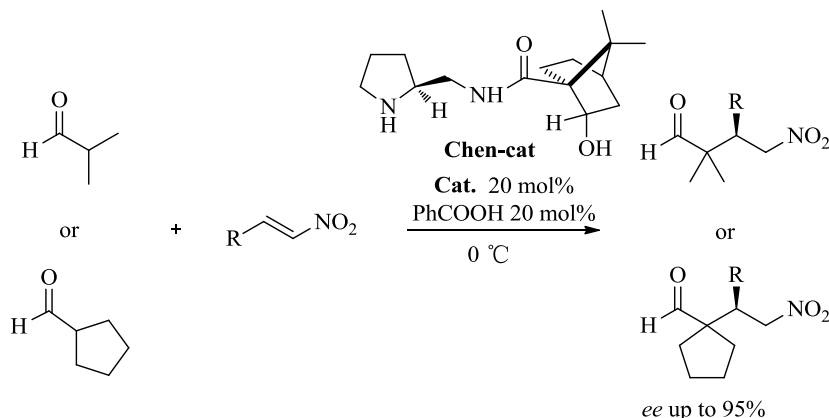
Hirose^[34]在2010年合成新型的催化剂 **Hir-a**, **Hir-b**, 在15-20 mol%的催化剂量下, 该催化反应的*ee*值可以达到92%, 但是其非对映体选择性不是非常理想。



Scheme 1-15

(5) 樟脑丸类

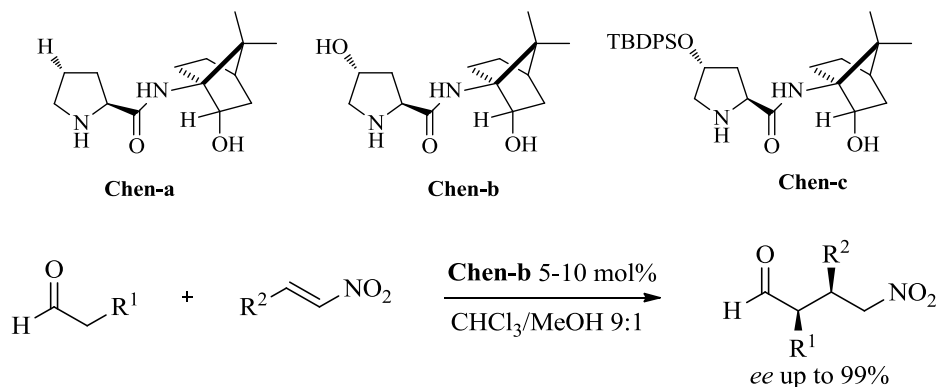
Chen^[35]等人设计了一种含吡咯环樟脑丸衍生类小分子的催化剂 **Chen-cat**, 将其用于对醛和硝基烯的不对称Michael加成反应。该反应的对映选择性可以达到95%的*ee*值。



Scheme 1-16

2009年, 该小组又重新设计优化, 形成了一系列的樟脑丸衍生类催化剂 **Chen-a**, **Chen-b**, **Chen-c**^[36]。实验结果显示, 催化剂 **Chen-b**是这一系列催化剂中表现最为优异的。扩展出不

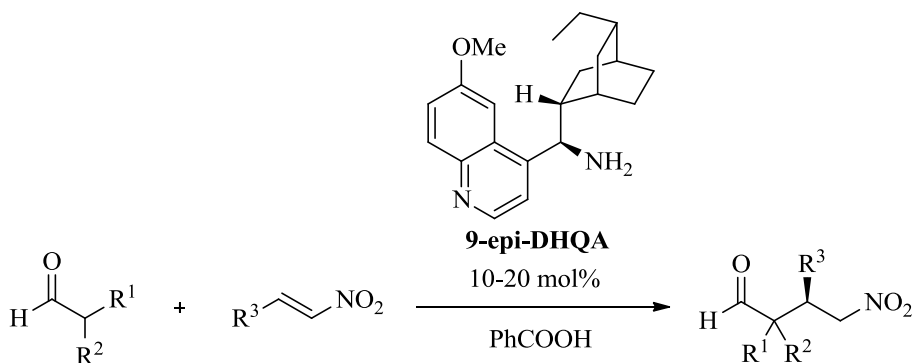
同的底物进行反应，在5-10 mol%的催化剂量催化下，也表现出了不错的催化效果，得到了从中等到高的产率以及立体选择性，其中 ee 值最高可达99%。



Scheme 1-17

(6) 金鸡纳碱类

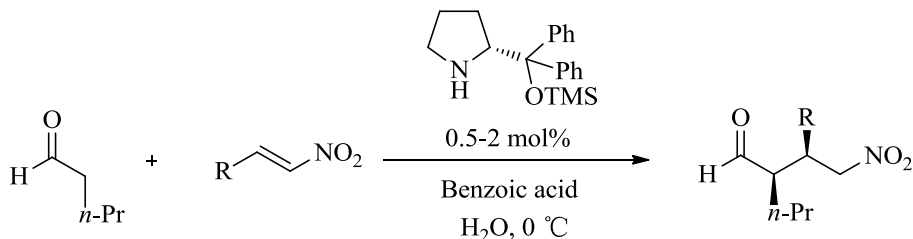
Conon^[37]研究小组以天然手性的金鸡纳碱作为模板，合成出了各种不同类型的手性生物碱催化剂。经过筛选之后，结果发现 9-*epi*-DHQA具有很好的催化效果。随后他们又扩展了醛供体以及底物，都取得了很好的实验结果。在2-3 h内，该类生物碱催化剂就能催化反应得到90%以上的产率，最高的 ee 值能够达到95%。不过，该催化剂在对反应所得到的非对映体选择性不是很好。



Scheme 1-18

(7) 硅醚类

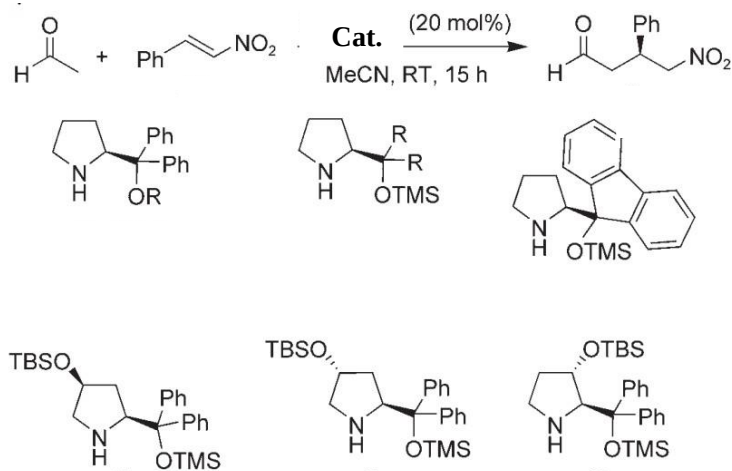
2008年，Ma^[38]等人使用D型硅醚催化剂对以上反应条件进行了更为深入的研究。他们发现在水溶液的反应条件下，当加入5-20 mol%的苯甲酸后，可以把反应催化剂的使用量降至0.5-2 mol%，而且仍然能够在2-60 h 获得高产率的催化产物。而且这些催化产物经测定，都具有极高的立体选择性， ee 值为99%且 dr 值也高达98:2。



Scheme 1-19

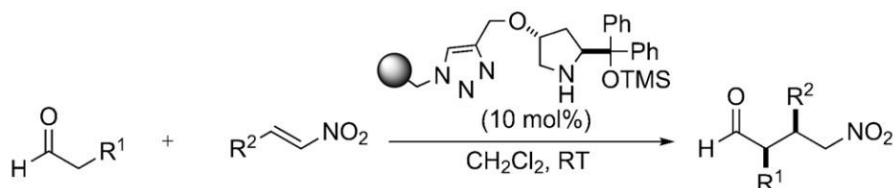
2008年，Ben^[39]等人使用硅醚类催化剂对于该反应进行了一系列研究，结果发现，他们

在0 °C下, 以乙腈作为溶剂, 反应了62-73 h, 或者以DMF为溶剂, 反应24-40 h, 反应取得中等的产率, 90%以上的*ee*值。而且, 对于脂肪族硝基烯产率中等, 能达到92%以上的*ee*值。



Scheme 1-20

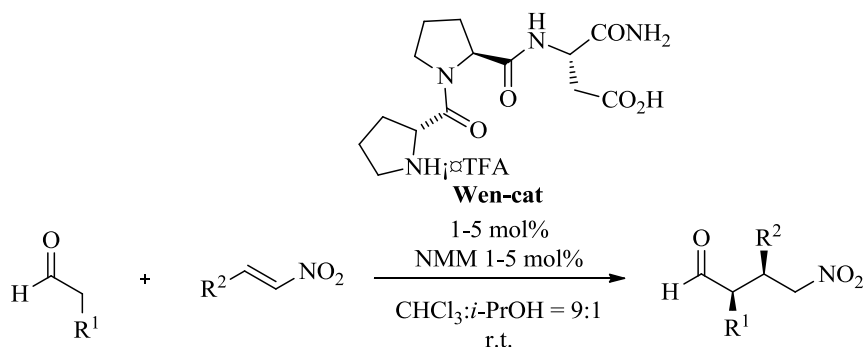
2011年, Alza^[40]等人在二氯甲烷作为溶剂的条件下, 催化醛类和硝基烯化合物不对称加成。结果发现, 其除了对于乙醛反应之外, 其余的都获得了很好的产率, 以及95%~99%不等的*ee*值。其对于带异丙基的硝基烯与丙醛进行反应, 得到了84%的产率, 99%的*ee*值和70:30的*dr*值。



Scheme 1-21

(8) 多肽类

Wennemers^[41]研究小组在2008年用多肽类手性催化剂 H-D-Pro-Pro-Asp-NH₂ 对醛和硝基烯化合物进行了不对称催化加成反应, 其最终取得了非常好的实验效果, 大大的超过了预期。他们经过实验发现, 该催化剂不仅对于芳香族硝基烯化合物能够达到90%以上的*ee*值。2009年该小组将肽链中的Asp换成Glu, 进行反应并发现其能获得很好的催化效果, 与芳香族硝基烯化合物反应的*ee*值能达到95%以上, 而且对于脂肪族硝基烯能够达到90~98%的*ee*值。



Scheme 1-22

1.6 立题思路

课题组在前期进行群多普利的全合成过程中,已成功探索出 *trans*-八氢吡啶酸的高效合成方法,然而有几步反应仍有着较大的优化空间。而本课题的目的在于,在此基础上开展合成工艺的探索优化,以进一步提高反应收率及降低合成成本。

另一方面,课题组利用 *trans*-八氢吡啶酸对于芳香族硝基烯化合物与醛的不对称 Michael 加成反应研究,已达到非常好的催化效果,然而对于脂肪族硝基烯来说,其在产率和立体选择性上,还要进一步地提高,需进行进一步研究。

因此,本论文的主要工作有两方面:

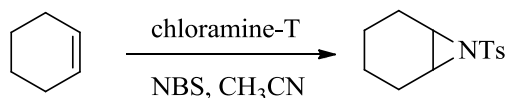
一是对于合成 *trans*-八氢吡啶酸催化剂路线进行进一步地优化,希望能够提高其中几步反应的产率,达到高效、方便、工业化的目标;

二是利用 *trans*-八氢吡啶酸类化合物在醛类和脂肪族的硝基烯化合物中进行不对称 Michael 加成反应研究,寻找出一个能够催化反应的条件,对条件进行优化、筛选。之后,控制脂肪族硝基烯上的取代基团的大小(即空间位阻效应),研究其对于该反应立体选择性的影响。希冀能够取得令人较为满意的实验结果。

第二章 催化剂的合成以及工艺优化

2.1 环己烷吡丙啉的合成探索

方法一：



Scheme 2-1

本课题使用 NBS 为催化剂在乙腈作为溶剂的条件下催化环己烯和三水合氯胺 T^[42]，从而合成环己烷吡丙啉。此时，得到的环己烷吡丙啉是顺式结构，这也为后面的反式开环打下基础。该产物可以利用柱层析或者重结晶的方法分离得到目标产物，达到了 60%的产率。可能机理如下^[43]：

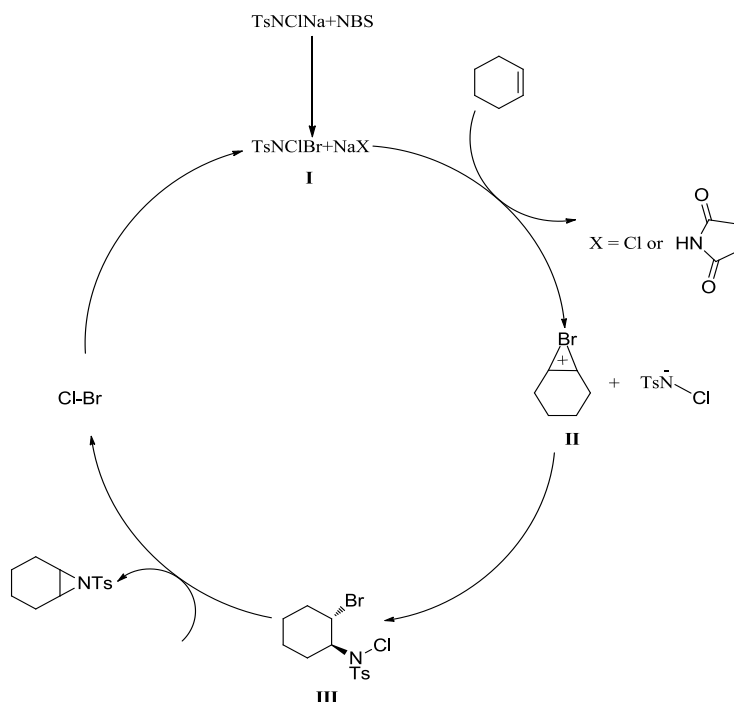
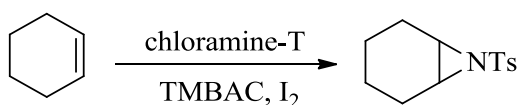


图 2-1 NBS 催化环己烷吡丙啉的合成机理

由所提供的机理可以看出：NBS 首先与氯胺-T 反应生成物种 I，之后环己烯与之反应生成溴鎓离子 II，而之后 TsNCl^- 对于中间体 II 进行立体选择性地开环得到成反式结构的 III，继而 III 中氮上的孤对电子进攻邻位进而发生分子内的亲核取代反应生成环己烷吡丙啉。

方法二：



Scheme 2-2

根据方法二，以环己烯和三水合氯胺 T 为原料，参照文献^[44]加入相转移催化剂和单质碘催化该反应，所得到的化合物利用甲醇重结晶可以得到无色棱形晶体，产率可以达到 58%。

从两条路线上分析，都可达到中等的产率，因此，需要对于反应进行优化，希冀产率能够有所提高。本课题选择了产率相对较高的方法一进行优化。通过改变环己烯和三水合氯胺 T 的摩尔比、改变催化剂 NBS 的量来进行研究，结果如下(表 2-1)。

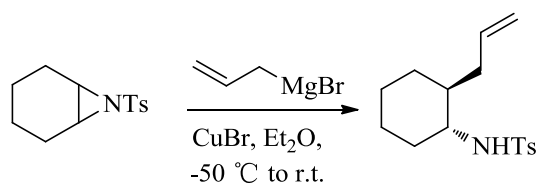
表 2-1 不同摩尔比对于反应产率的影响

Entry	Cyclohexene: Chloramine T	NBS [mol%]	T [h]	Yield [%]
1	1:1	20	11	60
2	1:2	20	11	68
3	2:1	20	11	87
4	2:1	10	11	51
5	2:1	30	11	94
6	2:1	40	11	92

从表 2-1 可以看出，当环己烯：三水合氯胺 T 的摩尔比为 2:1 时，反应的产率明显地提高，而环己烯：氯胺-T 的摩尔比为 1:2 时，反应产率也会提高，不过增幅较少。这个可以从机理中可以看出，物种 A 和环己烯一方过量时，有利于反应的进行，由于三水合氯胺 T 在乙腈中的溶解性一般，所以它要融入反应需要一定的推动力，所以令环己烯过量能够促使反应正向进行，进而提高了反应产率。而且，环己烯沸点第易挥发，其过量有利于三水合氯胺 T 反应完全。而通过改变 NBS 加入量的实验，可以看出，当加入量为 10 mol%，其产率大大减少，而催化剂用量在 30 mol%、40 mol%的量时，其产率相当，用量为 30 mol%时所得到的产率最高，提高到了 94%。从机理中可以看出，这个结果是合理的，因为 NBS 充当溴源，需要产生 Br⁺物种，因此当 NBS 的量稍提高后对于反应产率是有提高作用的。

因此可以得出，当环己烯：三水合氯胺 T：NBS 摩尔比对反应产率有着显著的影响，当其摩尔比为 2:1:0.3 时，产率最高，与之前的方法相比，产率提高到了 94%。

2.2 格氏开环



Scheme 2-3

为了便于后续合成，最好选择具有立体选择性的试剂去开环，经查阅文献得知，Muller^[43]等人用甲基格氏试剂对氮杂环进行不对称开环反应，ee值达到了91%，但是这个反应只有用甲基格氏试剂才具有较高的对映选择性，而且产率也不高。

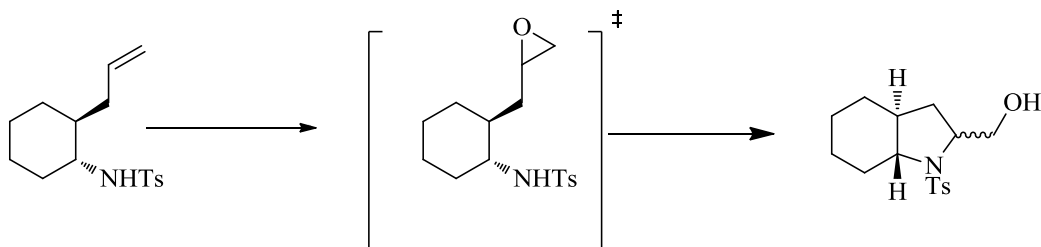
最后，对于整个路线进行综合考虑后，采用了常规的非立体选择性开环得到反式构型的消旋体产物。将烯丙基溴化镁的乙醚溶液在-50 °C 条件下滴加到环己烷吡丙啶的乙醚溶液中，在溴化亚铜的催化下，得到trans-N-Ts-2-(2-丙烯基)-环己胺，产率达到90%。实验发现，反应中加入铜盐可以有效地抑制溴或者氯会进攻氮杂环而形成亲核取代反应。同时，反应温

度必须控制在0℃以下，以防止会有格氏试剂发生自身偶联，从而产率降低。此外，格式试剂的用量也会影响该反应的产率(表 2-2)，从数据中可以看出，当格式试剂的当量在2.5 以上时，其反应的产率能够得到90%以上，不过，相差不大，考虑到节约资源、保护环境等因素，故选择使用2.5个当量。

表2-2 格式试剂对于反应的产率的影响

Entry	Grignard Reagent [eq.]	T [h]	Yield [%]
1	1.5	14	29
2	2.0	12	64
3	2.5	12	90
4	3.0	12	91

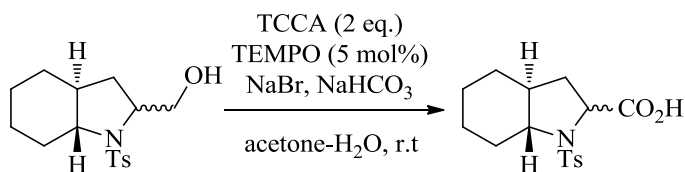
2.3 双键氧化



Scheme 2-4

间氯过氧化苯甲酸 (*m*-CPBA)是一种常用的氧化剂，其在氧化的过程中较为温和，而且比较安全，在反应完成后，可以加入硫代硫酸钠溶液或者碱溶液进行后处理。比起其他的氧化成环的方法，本课题选择使用 *m*-CPBA^[7]进行过氧化反应，更为地便捷、有效。按照反应机理的推测，当中会经过环氧的中间体，进而再开环得到所需要的目标产物。但是，实验结果出乎预计，其实际上直接生成了最终产物(即所需要的五元环结构)，而没有经过环氧的中间体。分析原因，可能是因为三元环张力过大，其极不稳定，很容易被具有强亲核性的氮所进攻形成较为稳定五元环，从而形成了最终所需要的产物。该反应的产率较高，可以达到87%。不过，值得注意的是，在此所得到的 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羟基是两对对映异构体的混合物。

2.4 伯醇氧化



Scheme 2-5

通过查阅文献，发现有很多种伯醇氧化成酸的方法，张万斌^[7]等人使用琼斯试剂进行氧化取得了 56%的产率。然而实验中发现该反应操作困难，需要及时地去除析出来的铬，同时后处理也相对繁琐。又考虑到铬是重金属，其对于环境的影响很大，不满足绿色化学的要

求。最后，经过筛选，最终使用 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物 (TEMPO)与三氯异氰尿酸 (TCCA)组合^[46]，对于伯醇进行了氧化。实验证明，该方法可以将产率提高到 93%。TEMPO+TCCA 组合氧化剂氧化伯醇至酸的机理如下^[36]：

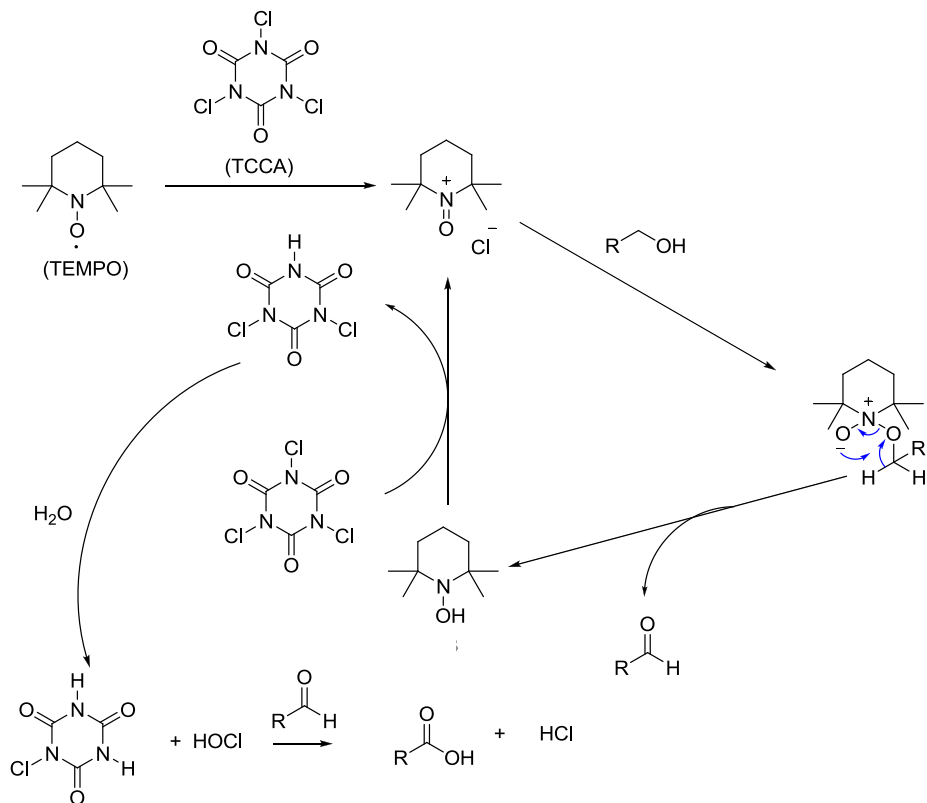


图 2-2 TEMPO+TCCA 氧化反应的机理

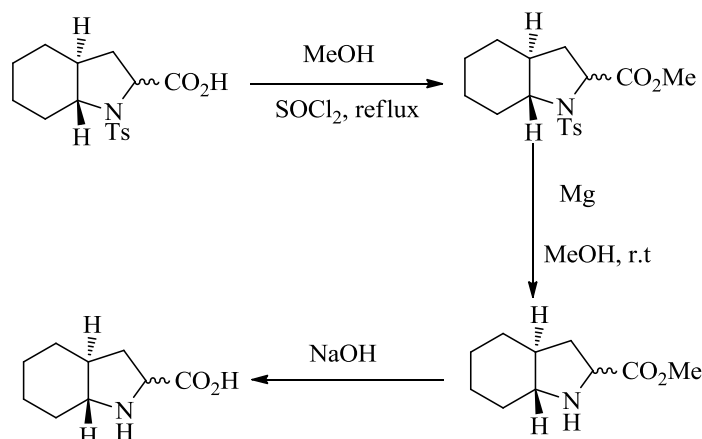
通过对于机理的研究，发现如果反应中没有水存在，则只能将伯醇氧化成醛，当有水存在后，TCCA 与水作用生成次氯酸，从而将醛进一步氧化，然而，TEMPO 在该步骤中并不发挥作用。所以在这个反应中，需要增加至少两个当量的 TCCA，而在反应中加入催化量的溴化钠对于反应进行是有利的。

此外，也对于 TCCA 的用量对反应产率的影响(表 2-3)进行了研究。最后发现，同样的 6 h 反应时间下，最后发现当 TCCA 为 5 个当量时，其产率最大为 93%，当超过 5 个当量时，产率则会趋于稳定(产率大于 90%)，所以得出结论，当利用 TCCA 进行氧化反应时，最佳条件 TCCA 为 5 个当量。

表 2-3 考察 TCCA 的用量对产率的影响

Entry	1	2	3	4	5
TCCA [eq.]	2	3	4	5	6
Yield [%]	69	78	88	93	91

2.5 脱去 Ts 保护



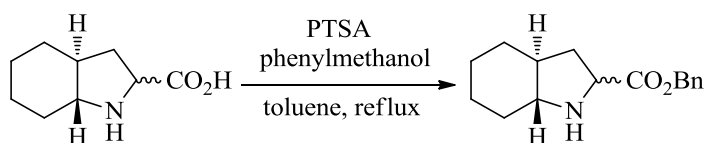
Scheme 2-6

查阅文献, 选择利用镁/甲醇^[47]的方法脱去 Ts, 然而 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸上有一个游离的羧基, 在镁/甲醇的条件下很容易被金属试剂还原, 因此需要用酯基将羧基保护起来。于是考虑用苄基将羧基做成苄酯后再进行脱除对甲苯磺酰基, 结果发现这样会导致产率的大大下降。原因有可能在于在镁/甲醇条件下, 会发生酯交换。所以最后使用甲酯来保护游离的羧基。利用二氯亚砷在加热回流的条件下进行该酯化反应。原因在于使用二氯亚砷作为催化剂其产率较高, 除此之外, 二氯亚砷的沸点低, 可以在常温下蒸出, 产物较为的纯净。也考虑过用浓硫酸作为催化剂在加热回流的条件下反应, 但浓硫酸后处理比较麻烦。不过, 需要指出的是, 二氯亚砷使用也是比较危险的, 需要尤其的关注安全。

向 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸的甲醇溶液分批加入镁粉, 超声引发反应, 可以高效地脱去 Ts 并且甲酯没有被破坏。此反应与本组之前选择使用萘/钠^[48]催化, 其产率基本相当, 但是相比之前的方法, 其操作以及后处理方便许多。

最后在 NaOH 的条件下, 以水和甲醇作为溶剂将甲酯水解, 最终高效地得到了目标产物。整个脱去 Ts 的反应, 一共进行了三步, 看似路线比较麻烦, 但实际上, 产物的后处理简化了很多, 在一定程度上节约了时间和成本, 更加适合工业化生产。值得注意的是, 到此为止, 已经形成了反式八氢吡啶酸的母核, 其并环的桥头氢原子处于所预计的反式结构, 不过, 仍然是混合型的 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸, 需要下一步进行拆分。

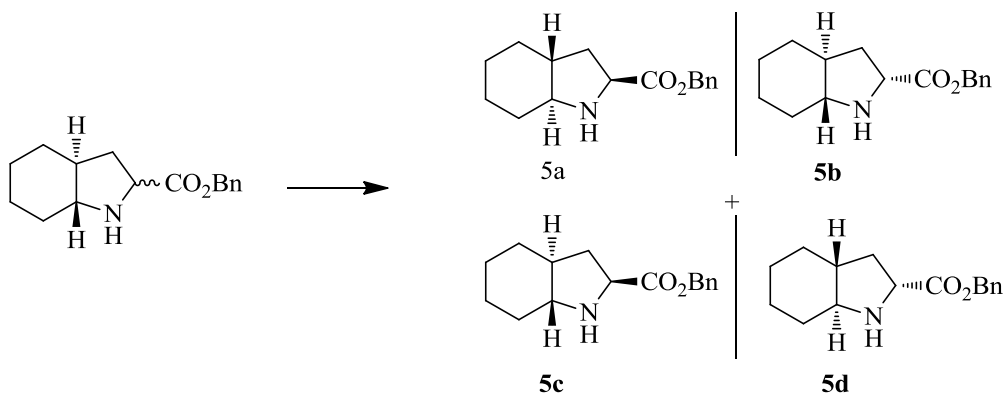
2.6 苄酯化



Scheme 2-7

将上述所得到的 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸做成苄酯, 其目的在于为下一步拆分到理想的异构体。这样无论下一步进行重结晶拆分还是制备柱拆分, 都可以得到纯净的中间体。最后选用对甲苯磺酸作为催化剂, 在甲苯溶剂^[7]中加热回流分水得到目标产物, 其产率可到 40%。

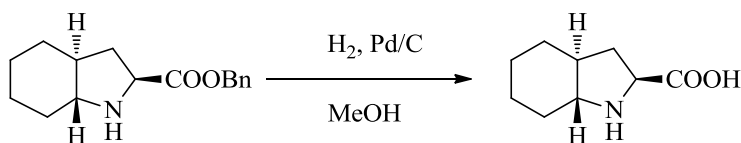
2.7 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸苄酯的拆分



Scheme 2-8

通过利用乙醇溶剂重结晶的方法将两对对映异构体 (5a, 5b 和 5c, 5d) 分离。然而, 在低温时有利于晶体的析出, 但温度过低又会导致分离效果的下降, 因此最后将重结晶的温度控制在 0 °C 较为的适宜。该混合物通过多次低温重结晶, 可分别得到两对对映异构体。每对异构体可以通过手性拆分剂进行拆分得到光学纯的化合物, 也可以通过手性制备柱分离得到光学纯的化合物。

2.8 脱苄基



Scheme 2-9

利用 Pd/C 作为催化剂发生氢化反应, 以到达脱去苄基的目的, 从而得到所需要的单一构型的 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸。这样, 就能够顺利地得到四种 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸的同系物, 进而可以用于下一步不对称催化反应的研究中。

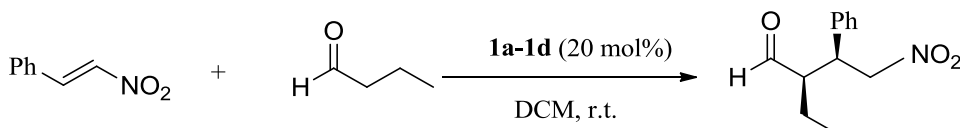
2.9 本章小结

通过十步反应, 从环己烯为起始原料合成了最终单一构型的 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸, 进而对于下一步由 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸催化醛类和硝基烯化合物不对称 Michael 加成反应打下坚实的基础。相比原先合成的路线, 本课题对于其中的两步反应(环己烷吡丙啶的合成、伯醇氧化)进行了优化。使用 NBS 作为催化剂并且通过参与反应的反应物用量、催化剂量的变化等, 找到更好的反应条件, 第一步反应(环己烷吡丙啶的合成)产率从 82% 提高到了 94%, 第四步(伯醇氧化)使用 TEMPO 和 TCCA 氧化醇, 并探索出当 TCCA 用量在 5 个当量时, 其产率最高在 93%。

第三章 醛和脂肪族硝基烯的不对称 Michael 反应性能比较

3.1 八氢吡啶酸同系物催化不对称 Michael 加成反应性能比较

通过上述合成拆分出了四种单一构型的 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸，而手性催化剂上的微小变化可以使得的催化效果发生巨大的不同。同样，虽然这四种构型的 *trans*-八氢吡啶酸只存在着手性的差别，但是可以预测其最终会获得完全不同的催化效果。所以，对这四种构型的 *trans*-八氢吡啶酸催化效果进行研究比较是非常有必要的。本课题组之前就利用丁醛和苯硝基烯，对于八氢吡啶酸同系物催化不对称 Michael 加成反应的性能进行了比较实验^[49]。



Scheme 3-1

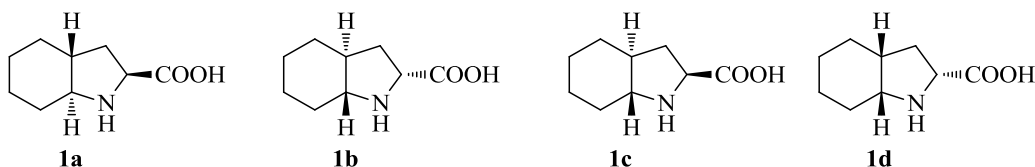


图 3-1 八氢吡啶酸同系物

表 3-1 八氢吡啶酸 a-d 催化正丁醛和硝基烯烃的性能比较^[49]

Entry	Catalyst	T [h]	Yield [%] ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> [%] ^c
1 ^d	1a	72	Trace	—	—
2 ^d	1b	72	Trace	—	—
3	1c	72	93	91/9	-86
4	1d	72	95	92/8	86

^a 柱层析分离得到; ^b 粗产物 ¹H NMR 分析而得, 产物的绝对构型通过与已知文献的对比而得^[22,23]; ^c 手性 HPLC 分离分析而得. ^d 无反应。

表 3-1 中的结果显示, 使用互为对映异构体的手性八氢吡啶酸 **1a** (Entry 1)和 **1b** (Entry 2)催化该反应最终只能生成痕量的产物; 不同的是使用互为对映异构体手性八氢吡啶酸 **1c** (Entry 3)和 **1d** (Entry 4)催化反应则取得了很好的效果, 产率分别为 93%和 95%。而且, 其对映体选择性和非对映体选择性都表现得不错。然而, 对于手性八氢吡啶酸 **1c** 和 **1d** 在催化性能上进行比较, 发现两者的性能差异不大, 都表现出了优秀的催化性能。

研究证明, *trans*-八氢吡啶酸的确能够对于醛类和硝基烯不对称 Michael 加成反应有催化作用。然而微小的结构改变导致了只有手性八氢吡啶酸 **1c** 和 **1d** 对反应有着很好的催化效果, 而八氢吡啶酸 **1a** 和 **1b** 则催化性能低。究其缘由, 应该是其催化过渡态的不同而导致

的催化效果不同，以催化剂手性八氢吡啶酸 **1b** 和 **1d** 为例，手性八氢吡啶酸 **1b**，其六元环结构上直立的 α -H 与活化的苯硝基烯烃的苯环之间有一定的空间位阻，导致烯胺的双键与苯硝基烯烃双键难以相互接近发生亲电加成反应；相反，手性八氢吡啶酸 **1d** 的 α -H 为平伏键，从而减小了与活化的苯硝基烯烃的苯环之间有一定的空间位阻，从而为之后的亲电加成反应提供了方便。当然，需要指出的是，Zhao^[49]等人用的是芳香族硝基烯底物，然而，如果硝基烯底物换为脂肪族的，其有可能催化的结果会不同，这样是本课题研究的内容。

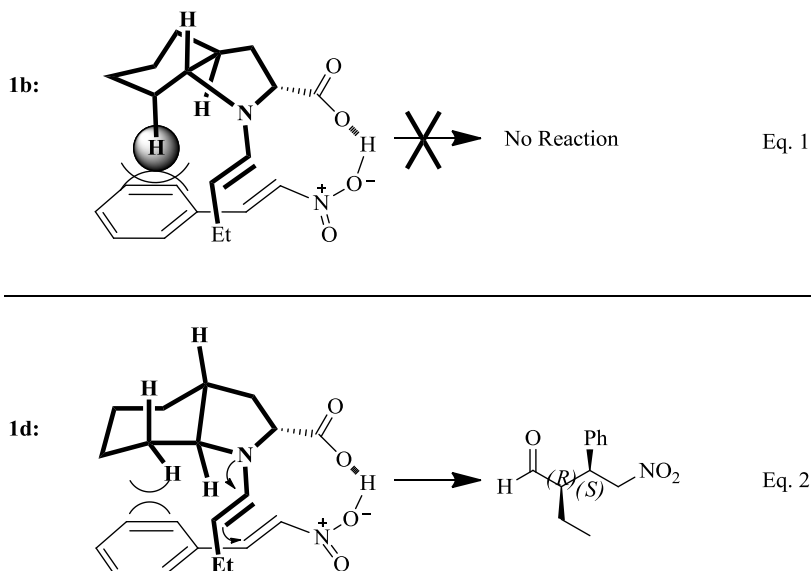


图 3-2 催化剂 **b** 和 **d** 催化反应可能机理

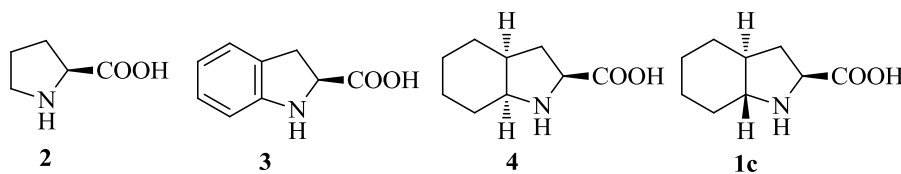
3.2 脯氨酸类催化剂不对称 Michael 加成反应催化性能比较

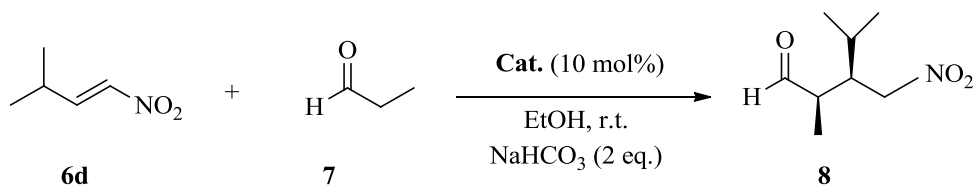
Zhao^[49]等人，在用 *trans*-八氢吡啶酸催化环己基硝基烯底物和丁醛的不对称 Michael 加成反应，得到了较低的产率。然而，An^[50]等人使用 *trans*-八氢吡啶酸催化脂肪族硝基烯底物和共轭醛酯类的不对称 Double-Michael 加成反应却取得了成功，反应获得了很好的产率及立体选择性。究其原因，可能是反应所用的条件不同，导致结果截然不同。故最后选择按照 An^[50]的反应条件对于醛和脂肪族硝基烯化合物的进行催化反应。

在选择模板反应时，本课题考虑到需要选择带有中等位阻大小的基团的硝基烯底物做反应物，这样对最终的催化效果有着较好地把握。此外，参考了做醛和脂肪族硝基烯化合物不对称催化的文献，最终选择了以丙醛和硝基化合物 **6d** 为模板反应，进行不对称催化反应。

实验结果令人欣喜，最终得到了较好的产率 (85%) 和立体选择性 (97% 的 *ee* 值，90:10 的 *dr* 值)。该催化反应的产率比文献报道^[40]的有所提高，*dr* 值也由 70:30 提高到了 90:10，而且 *ee* 值与其所报道的相当。总的来说，其催化效果要优于其文献所报道的结果。

此外，课题组先前利用了四种不同的手性催化剂，对于丙醛和硝基烯化合物 **6d** 进行了不对称 Michael 加成反应的研究(表 3-2)。





Scheme 3-2

表 3-2 不同催化剂催化丙醛和硝基烯烃的性能比较

Entry	Catalyst	T [h]	Yield [%] ^a	<i>dr</i> ^b	<i>ee</i> [%] ^c
1	2	2	58	71/29	3
2 ^d	3	72	Trace	—	—
3	4	2	66	78/22	18
4	1c	2	85	90/10	97

^a 柱层析分离得到; ^b 粗产物 ¹H NMR 分析而得, 产物的绝对构型通过与已知文献的对比而得^[52]; ^c 手性 HPLC 分离分析而得; ^d 无反应。

从表 3-2 可以看出, 相比其他催化剂而言, *trans*-八氢吡啶酸对于丙醛和异丙基硝基烯化合物催化有着很好的效果, 不仅反应时间短, 而且产率、*ee* 值和 *dr* 值都有很好的结果。综合其原因, 可能是由于 *trans*-八氢吡啶酸的并环的刚性平面和其反式结构的桥头氢做到了很好的空间位阻效应, 所以相比起 *L*-脯氨酸、*cis*-八氢吡啶酸来说, 其立体选择性显著提高。此外, 由于吡啶酸的活性低, 其没有发生该催化反应, 结果与 Chan^[22]小组所做的相同。

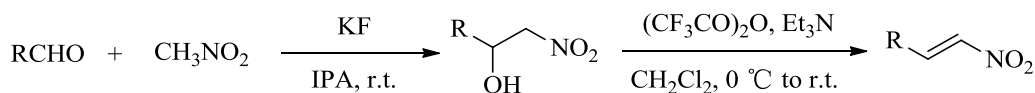
3.3 脂肪族硝基烯化合物的拓展

3.3.1 脂肪族硝基烯化合物的拓展

由于硝基烯化合物和醛类发生的不对称 Michael 反应是一个可以构建起两个不对称中心的反应。该反应所能够取得非对映选择性和对映选择性的高低, 一方面是取决于手性催化剂的结构, 如课题中所使用的 *trans*-八氢吡啶酸, 它具有两个环构建起的刚性平面, 同时独特的呈现出反式位置的桥头氢, 使其在催化过程中具有良好的手性控制; 另一方面, 反应物硝基烯 2 位上的基团形成的“空间位阻”也大大的影响着该反应的产率和立体选择性。

基于此考虑, 拓展脂肪族硝基烯底物时按照硝基烯 2 位上的基团所形成的“空间位阻”由小到大, 合成了一系列底物, 并依次用以进行不对称 Michael 加成反应, 希冀能够获得较好的产率以及很好的非对映选择性和对映选择性。

通过查阅文献, 最终选用了以下合成路线来合成一系列硝基烯化合物^[51] (Scheme 3-3)。原因在于该催化剂不仅能够使第一步催化反应达到 95% 以上的产率, 还由于催化剂 KF, 其价格低廉、较容易得到, 此外其为无机盐, 相比与其他催化剂对于环境的影响小, 符合当今绿色化学的理念。



Scheme 3-3

本课题合成了 11 种带有不同基团的硝基烯化合物，其结构如下：

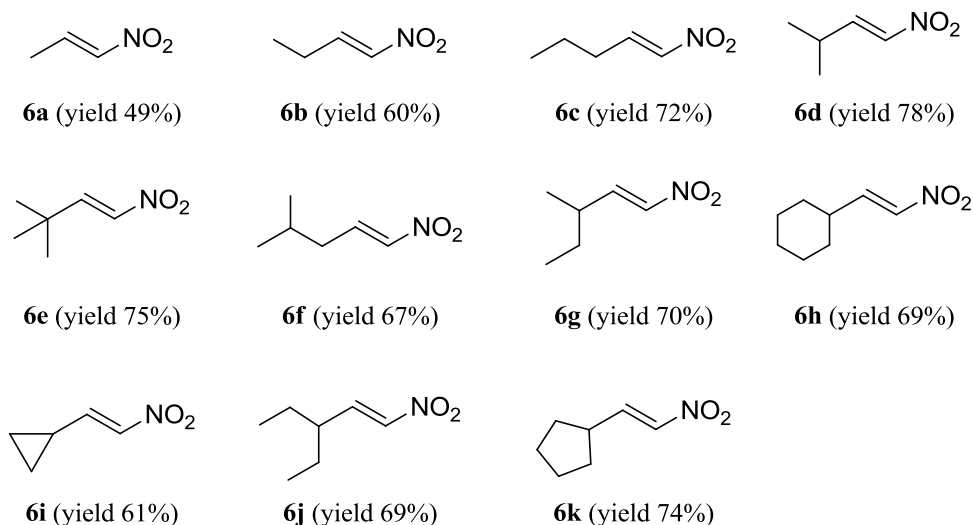


图 3-3 合成的硝基烯底物

从图 3-3 中可以看出，利用该方法合成硝基烯底物的产率在 60%~70%，而其中 **6a** 产率偏低，原因在于 **6a** 的沸点较低，而且反应物乙醛容易发生自身缩合，所以产率低。而在这个合成路线中，对于第一步生成硝基醇的反应来说产率都很高，可以达到 95%以上，而第二步反应则尤为的关键，其决定了最终产率的高低。对此，进行了讨论分析。

3.3.2 反应机理的探讨

对于以 KF 为催化剂催化硝基甲烷和醛类生成硝基烯的具体机理不得而知。但是根据实验结果，第一步生成硝基醇的反应表现良好，能够达到 95%以上的产率。需要指出的是，对于第二步反应从硝基醇脱水形成硝基烯的控制需要进行一定的研究讨论。实验过程中发现当形成硝基烯化合物后，如果不及时处理反应，会有副产物出现，并且产物逐渐减少。其第二步脱水反应的机理是明确的，如图所示(图 3-4)。

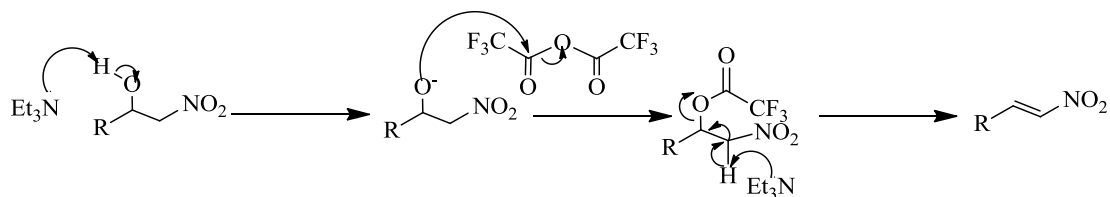


图 3-4 脱水反应机理

然而，推测当反应时间过长而产生副产物是由于发生类似 Baylis-Hillman 的反应。其具体产生过程可能是三乙胺的孤对电子进攻硝基烯 2 位上的氢，使其成为烯胺结果，再通过硝基的共振作用，形成了碳负离子。而碳负离子作为亲核试剂进攻三氟醋酸酐的羰基，使其酯基脱落，形成了副产物(图 3-5)。从推测的机理可以看出，如果将三氟醋酸酐的量严格控制在与硝基醇为 1:1 或者加入三乙胺与三氟醋酸酐的比大于 2:1，严格控制滴加三乙胺和三氟醋酸酐的速度，则能够有效的控制该反应的进程。实验事实证明，当三氟醋酸酐量略低于硝基醇的量时，缓慢滴加三氟醋酸酐和三乙胺，其反应副产物出现的量明显减少。

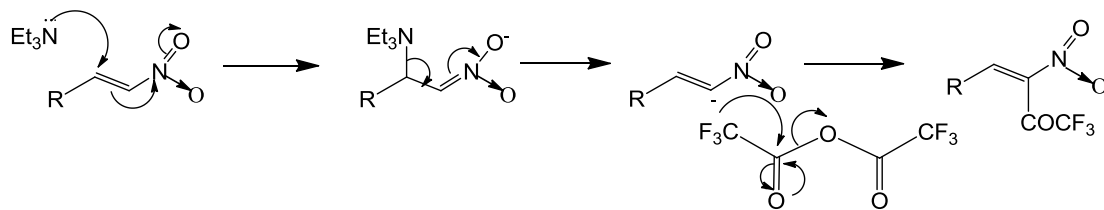


图 3-5 可能产生的副产物

3.4 本章小结

本章中，对于 *trans*-八氢吡啶酸及其同系物对于醛类和硝基烯化合物不对称 Michael 加成反应进行了分析，得知只有 *trans*-八氢吡啶酸 **1c** 和 **1d**，对于反应有着很好的催化效果。然而经过分析探讨，利用 *trans*-八氢吡啶酸 **1c** 在乙醇为溶剂，NaHCO₃ 做添加剂的条件下，很好地催化了丙醛和硝基烯化合物 **6d** 的不对称 Michael 加成反应，得到了较好的产率 (85%) 和立体选择性 (97% 的 *ee* 值，90:10 的 *dr* 值)。与其他催化剂催化效果相比，与文献所报道过的该反应的催化效果相比，该催化剂的产率、*ee* 值和 *dr* 值都更好。

为了进行更为系统地研究，进行了扩展硝基烯底物，合成了 **6a-6k**，试图得出硝基烯底物所带基团对反应产率、立体选择性上的影响。查阅文献，最终选择了一条简单、高效、原料易得、对环境污染少的路线合成硝基烯底物。然而，在硝基烯化合物合成过程中，发现了该反应有时候会产生大量副产物从而使需要的产物减少这现象。因此，本课题对从硝基醇变为硝基烯这一步反应的机理进行了分析、研究，推测出了其可能的机理。

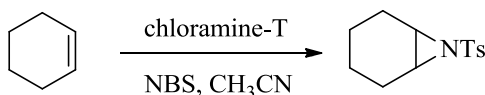
第四章 实验部分

4.1 实验通则

实验结构表征中的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 均在 MERCURY plus 400 型核磁仪上测定, 其中 ^1H NMR 的内标为 TMS (δ 0.0 ppm) 或 CDCl_3 (δ 7.26 ppm)。 ^{13}C 的内标为 CDCl_3 (δ 77.16 ppm)。催化反应的 *ee* 值通过高效液相色谱 (AD-H) 测定, 流动相溶剂为正己烷和异丙醇。柱层析是利用 100-200 目的硅胶进行的。实验中所使用的有机试剂, 均已在反应前进行过核磁检测确认无误; 除含水反应或者后处理外, 溶剂和各种醛在反应前均已得到精制。硝基烯底物与文献^[51]所对照, 确认无误。

4.2 催化剂合成的操作步骤

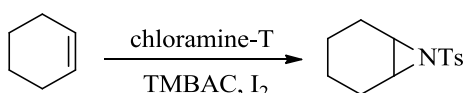
4.2.1 环己烷吡丙啉的合成



Scheme 4-1

方法一:

在 50mL 的圆底烧瓶中加入三水合氯胺 T (282.2 mg, 1 mmol)、NBS (35.6 mg, 20 mol%) 和乙腈 (5 mL), 在室温搅拌下, 再加入环己烯 (82.0 mg, 1 mmol)。TLC 点板检测, 大约 11 h 反应完全后。向反应体系中加入乙酸乙酯稀释, 之后旋去溶剂, 进行硅胶柱柱层析操作 (石油醚: 乙酸乙酯=8:1) 得到白色固体 (151.1 mg, 60%)。其余不同三水合氯胺 T、环己烯、NBS 配比的反应, 均按照此操作进行。



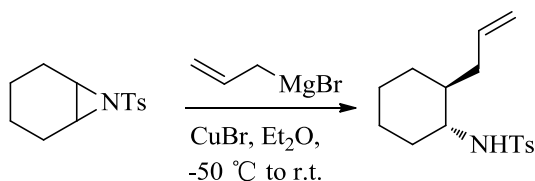
Scheme 4-2

方法二:

在 50mL 的三口烧瓶中依次加入三水合氯胺 T (282.2 mg, 1 mmol)、碘 (50.8 mg, 0.2 mmol)、苄基三甲基溴化铵 (23.2 mg, 0.1 mmol)、加入乙腈 (5 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶剂, 室温下搅拌下, 加入环己烯 (82.0 mg, 1 mmol), TLC 检测反应, 大约 24 h 反应完全后。体系中加入过量 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 的水溶液, 搅拌 30 min 淬灭 I_2 , 减压蒸去溶剂。用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并所有有机相, 用饱和 NaCl 溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压旋蒸除去溶剂, 最终得灰褐色固体 (146.7 mg, 58%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.78 – 1.74 (m, 4H), 1.42 – 1.32 (m, 2H), 1.26 – 1.12 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 136.0, 129.8, 127.8, 40.0, 23.0, 21.8, 19.6.

4.2.2 *trans*-N-Ts-2-(2-丙烯基)-环己胺的合成



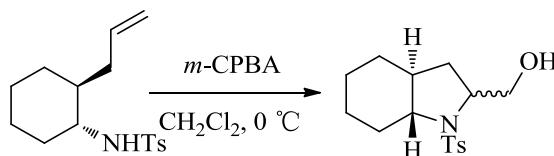
Scheme 4-3

在 500 mL 的三口瓶中加入镁屑 (6.10 g, 0.25 mol), 在无水无氧和氮气保护下, 通过恒压滴液漏斗缓慢向其中加入 3-溴-1-丙烯 (24.12 g, 0.2 mol) 的乙醚 (200 mL) 溶液, 并不断用吹风机加热使其引发反应。引发后, 控制适当的回流速度。在 3-溴-1-丙烯的乙醚溶液滴加完毕后继续搅拌 2 h 后, 可以看见体系呈现澄清透明的褐色溶液, 该格式试剂制成。

另取 500 mL 三口烧瓶, 在氮气保护下, 向其中加入丙基溴化镁 (29.20 g, 0.2 mol) 的乙醚溶液和溴化亚铜 (2.23 g, 0.01 mol)。将化合物环己烷丙吡啶 (25.10 g, 0.1 mol) 溶于乙醚溶液中 (100 mL), 并且通过恒压滴液漏斗缓慢滴加至三口瓶中, 反应体系保持 -50 °C。滴加完毕后, 将体系自然升至室温。用 TLC 检测, 完全反应后, 用饱和 NH_4Cl 水溶液用水淬灭反应。溶液转移至分液漏斗用乙酸乙酯 (250 mL $\times$ 3) 萃取, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压旋蒸除去溶剂, 得到白色固体 (18.91 g, 64 %), 粗产物无需进一步纯化可直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.69 – 5.57 (m, 1H), 4.92 – 4.88 (m, 2H), 4.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.86 – 1.56 (m, 4H), 1.27 – 0.79 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.3, 138.9, 136.8, 129.8, 129.8, 127.1, 127.1, 116.4, 55.5, 43.0, 37.1, 34.5, 30.4, 25.4, 25.2, 21.7.

4.2.3 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羟基的合成

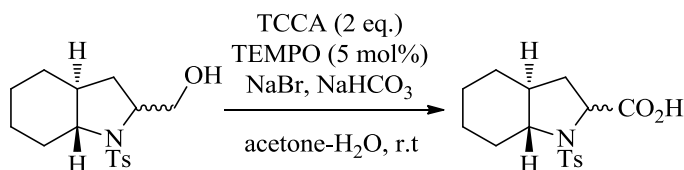


Scheme 4-4

在 500 mL 的三口瓶中加入 *trans*-N-Ts-2-(2-丙烯基)-环己胺 (29.52 g, 0.1 mol) 的二氯甲烷溶液 (200 mL)。在冰盐浴下, 向体系缓慢地滴加间氯过氧苯甲酸 (20.71 g, 0.12 mol) 的二氯甲烷溶液 (100 mL)。滴加完毕后, 使其自然升温至室温, 继续搅拌约 8 h。TLC 检测, 完全反应, 此时体系可能会有大量白色固体析出, 在体系中加入过量的硫代硫酸钠水溶液, 继续搅拌 30 min, 再向其中加入碳酸钾固体。之后, 用二氯甲烷 (200 mL $\times$ 3) 萃取, 合并所有有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压旋蒸除去溶剂, 得到橙黄色油状物 (27.04 g, 87%), 该产物无需纯化可直接用于下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.69 (td, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 3.63 – 3.50 (m, 2H), 2.79 – 2.42 (m, 1H), 2.33 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.26 – 1.94 (m, 1H), 1.73 – 1.51 (m, 4H), 1.38 – 0.75 (m, 5H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.0, 143.3, 133.0, 129.9, 129.9, 128.1, 127.2, 67.3, 66.7, 66.52, 7.06, 62.8, 62.2, 44.8, 43.6, 33.8, 32.8, 32.7, 30.0, 29.9, 29.5, 25.4, 25.3, 25.2, 24.8, 21.7, 21.7.

4.2.4 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸的合成

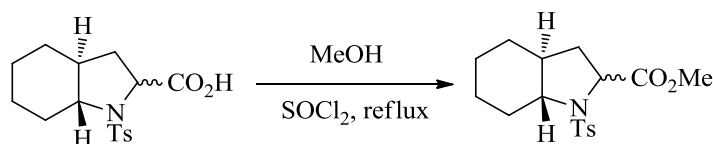


Scheme 4-5

取 500 ml 单口瓶，将上述制得的 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羟基 (6.20 g, 20 mmol) 溶于丙酮 (220 mL) 中，加入 NaHCO₃ 饱和溶液 (100 mL)、NaBr (1.00 g, 10 mmol)、TEMPO (156.7 mg, 1 mmol)，随后向体系加入 TCCA (23.30 g, 100 mmol)，在室温下反应约 4 h，TLC 监测，反应结束后，向体系中加入离子水淬灭。旋去溶剂后，剩余的水相用乙醚萃取，萃取出来的有机相用 1 M 氢氧化钠洗涤。合并所有的水相，用 6 M 盐酸调节 pH 3.0，之后再用乙醚萃取。合并所有有机相，用无水硫酸钠干燥，抽滤，旋去乙醚溶剂，得到淡黄色固体 (6.01 g, 93%)，该固体无需进一步纯化，可直接用于下一步。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.65 – 2.42 (m, 1H), 2.41 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 2.35 – 2.20 (m, 1H), 2.15 – 2.13 (m, 1H), 1.83 – 1.50 (m, 5H), 1.47 – 1.30 (m, 1H), 1.17 – 0.82 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 179.2, 176.8, 144.4, 143.6, 143.5, 139.5, 134.0, 130.1, 130.0, 129.8, 128.1, 127.4, 127.1, 68.9, 65.6, 65.3, 60.9, 60.8, 46.0, 44.2, 36.1, 34.4, 32.1, 29.9, 29.5, 25.2, 25.2, 24.7, 24.6, 21.9, 21.8.

4.2.5 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸甲酯的合成

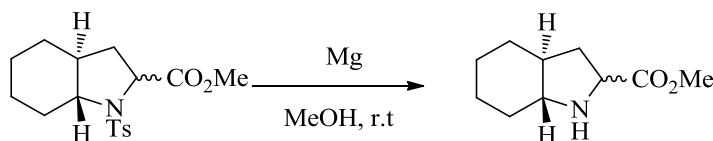


Scheme 4-6

将 *trans*-N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸 (6.46 g, 0.02 mol) 溶于甲醇 (30 mL) 中，再滴加二氯亚砷 (3.0 mL, 0.04 mol)，在油浴下加热回流 2 h，TLC 板检测，反应结束后，将反应体系旋干，得到黄色油状物 (6.04 g, 90%)，无需纯化，可直接进行下一步反应。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.10 (dd, J = 21.6, 14.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.59 (dd, J = 16.4, 5.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.76 – 1.47 (m, 5H), 1.34 – 0.82 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 143.3, 138.9, 129.8, 127.0, 57.8, 51.9, 40.4, 38.4, 34.4, 32.4, 25.5, 25.3, 21.8, 21.0.

4.2.6 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸甲酯的合成

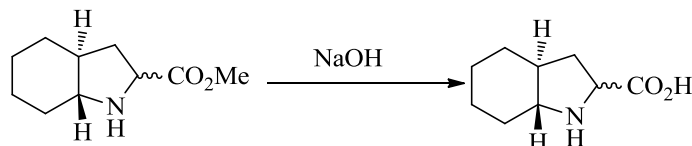


Scheme 4-7

将 $trans$ -N-Ts-八氢吡啶-2-羧酸甲酯 (6.74 g, 0.02 mol)溶于100 mL甲醇中, 向其中加入镁屑 (1.96 g, 0.08 mol)中, 放在超声清洗器中超声, 看到气泡大量生成后, 撤出超声, 在室温下继续搅拌, 期间不断补加镁屑。TLC板确认反应完全后, 用硅胶助滤, 旋去溶剂, 得到黄色油状物 (3.08 g, 84%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4.51 – 3.59 (m, 5H), 2.54 – 2.12 (m, 3H), 2.10 – 1.90 (m, 1H), 1.80 – 1.30 (m, 7H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.0, 171.3, 60.6, 59.2, 58.5, 57.7, 54.8, 52.5, 38.5, 32.1, 31.4, 26.0, 25.9, 25.6, 25.2, 24.8, 23.7, 22.7, 21.2.

4.2.7 $trans$ -八氢吡啶-2-羧酸的合成

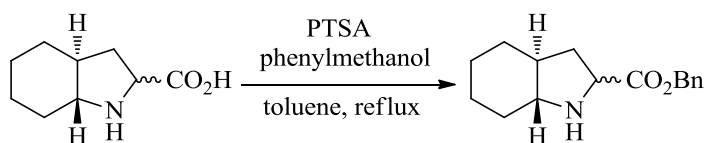


Scheme 4-8

将 $trans$ -八氢吡啶-2-羧酸甲酯 (3.62 g, 0.02 mol)溶于甲醇 (40 mL)和水 (10 mL)的混合溶剂中, 向体系加入NaOH (1.61 g, 0.04 mol), 室温搅拌, 用TLC监测反应。反应完全后, 旋干溶剂后, 用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干溶剂, 得到白色固体 (2.52 g, 75%), 该固体无需纯化, 可直接进行下一步反应。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.30 (dt, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 2.29 – 2.16 (m, 1H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.93 – 1.90 (m, 1H), 1.80 – 1.75 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.06 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.4, 64.2, 59.8, 42.2, 34.6, 29.0, 28.7, 24.7, 24.5.

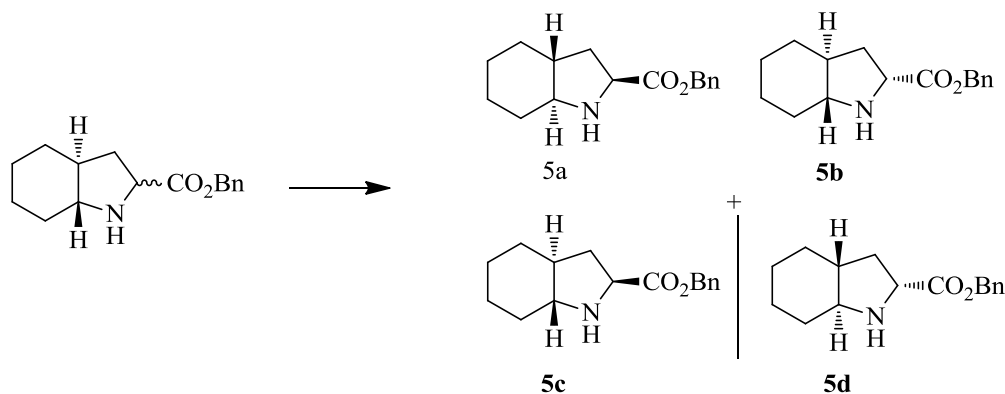
4.2.8 $trans$ -八氢吡啶-2-羧酸苄酯的合成



Scheme 4-9

将 $trans$ -八氢吡啶-2-羧酸 (2.40 g, 14.1 mmol)加入到 50 mL 的单口瓶中, 然后依次加入一水合对甲苯磺酸 (2.68 g, 14.1 mmol), 苯甲醇 (2.65 g, 28.2 mmol) 和甲苯 (25 mL)。加热分水回流溶液 6 h, 中间补加甲苯 2-3 次, 温度缓慢降至室温再反应 2 h, 加入乙醚置于冰箱重结晶, 有白色固体析出。将其抽滤, 然后在零度下将此白色固体溶于二氯甲烷后缓慢滴加饱和碳酸氢钠溶液。继续搅拌 1 h 后, 用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3)萃取, 合并所有有机相, 用饱和食盐水洗涤, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 旋干溶剂, 进行柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到淡黄色油状物 (1.47 g, 40%)。

4.2.9 $trans$ -八氢吡啶-2-羧酸苄酯的重结晶与拆分



Scheme 4-10

将 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸苄酯混旋化合物用乙醇重结晶，从而分离得到两对对映异构体。将其中的某一对 (**5c**, **5d**) (802.9 mg, 3.1mmol)，利用手性制备柱进行手性制备。手性制备: Chiral-OD-H; 溶剂: Hexane: IPA = 92 : 8; 流速: 8 mL / min; 波长: 230 nm; 在该条件下可制备得到单一构型的化合物，此适合小量产物分离。由于采用连续进样分离制备，出峰时间不断变化，因此不给出具体出峰时间。最终得到 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸苄酯 **5c** (320.2 mg, 40%)。

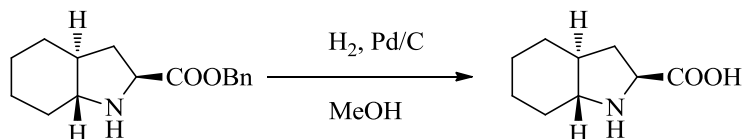
化合物 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸苄酯-5a, 5b

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.15 – 4.99 (m, 2H), 3.89 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.34 – 2.18 (m, 1H), 1.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.79 – 1.62 (m, 2H), 1.47 – 0.91 (m, 8H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 136.0, 128.8, 128.8, 128.5, 128.3, 128.3, 66.9, 63.8, 57.7, 45.8, 36.5, 32.4, 30.2, 26.1, 24.8.

化合物 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸苄酯-5c, 5d

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.28 (m, 5H), 5.17 – 5.04 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 10.6, 2.6 Hz, 1H), 2.23 (td, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.73 – 1.67 (m, 3H), 1.36 – 0.93 (m, 5H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 176.5, 136.0, 128.8, 128.6, 128.4, 110.0, 67.0, 65.4, 58.1, 45.7, 36.7, 31.7, 29.6, 26.2, 25.3

4.2.10 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸的合成



Scheme 4-11

取 10 mL 氢化瓶将单一构型的化合物 *trans*-八氢吡啶-2-羧酸苄酯 **5c** (310.8 mg, 1.2 mmol)和 10% Pd/C (22 mg, 0.1 eq.)放入其中，滴加甲醇 (3 mL)溶液溶解，置于高压釜中，充入 20 atm 氢气，室温下搅拌反应 24 h。反应完全后，抽滤，减压旋干溶剂，得白色固体 **1c** (187.0 mg, 98%)。

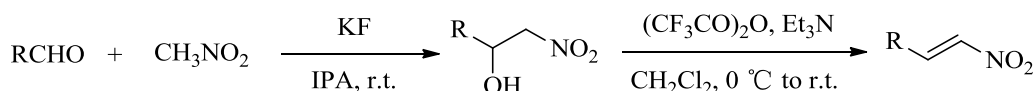
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.30 (dt, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.53 – 2.45 (m, 1H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 2H), 1.52 – 1.06 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 173.3, 64.2, 59.8, 42.2, 34.6, 29.0, 28.7, 24.7, 24.4.

4.3 醛和脂肪族硝基烯烃的不对称 Michael 加成反应

4.3.1 醛和脂肪族硝基烯的不对称 Michael 加成反应的一般操作过程

室温下, 在 5 mL 的反应瓶中依次加入甲醇 (1 mL), *trans*-八氢吡啶酸 **1c** (3.4 mg, 0.02 mmol), NaHCO₃ (3.3 mg, 0.4 mmol) 和醛 (2 mmol)。体系搅拌 5 min 后加入硝基烯烃底物 (0.2 mmol)。在室温下继续搅拌, TLC 监控反应直至反应完毕。反应结束后, 加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (25 mL × 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压旋蒸去除溶剂。旋干后, 进行柱层析分离 (PE:EA = 20:1), 最终得到产物。产物的非对映体选择性通过粗产物核磁 ¹H NMR 的分析得到。而产物的 *ee* 值通过柱层析产物的 HPLC 分析而得。其绝对构型则通过与已报道的文献比较而得^[40]。

4.3.2 脂肪族硝基烯底物的合成



Scheme 4-12

在 100 mL 单口瓶中加入乙醛 (10.3 mL, 1.84 eq.) 和硝基甲烷 (20 mL, 0.37 mol), 加入异丙醇 (30 mL), 在室温下搅拌, 再加入 KF (1.40 g, 24 mmol), 继续搅拌 15 h, TLC 检测, 反应完全后, 加入水 (50 mL), 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相, 用硫酸钠干燥, 抽滤, 减压旋蒸得到 (17.82 g, 92%) 硝基醇化合物。该步无需纯化直接用于下步反应。

在 100 mL 单口瓶中加入硝基醇 (12.6 g, 0.12 mol)、二氯甲烷 (60 mL), 在冰水浴下缓慢滴加三氟醋酸酐 (17.3 mL, 0.13 mol), 同时滴加三乙胺 (35.2 mL, 0.25 mol), 滴加完之后, 自然升至室温, 继续搅拌, TLC 检测反应, 反应结束后加入二氯甲烷 (40 mL) 和水 (20 mL), 然后用二氯甲烷 (50 mL × 3), 合并有机相, 用硫酸钠干燥, 抽滤。带乙基、甲基硝基烯底物用加热蒸馏的方法制得, 其余的脂肪族硝基烯底物得粗产物之后, 进行柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 得到目标产物。

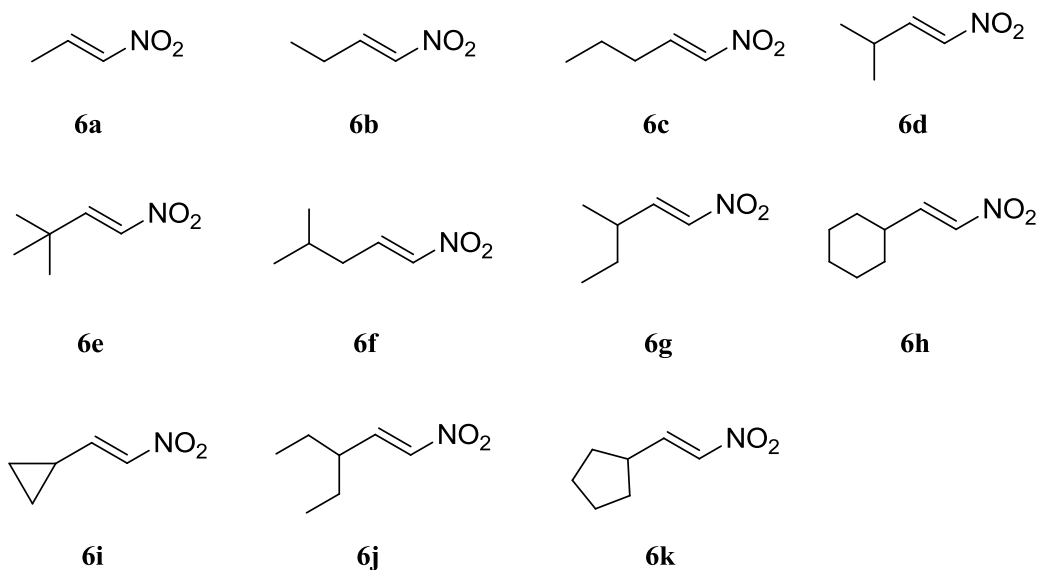
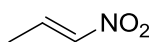


图 4-1 脂肪族硝基烯底物

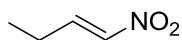
4.3.3 加成产物的表征



6a

(E)-1-nitro-1-propylene

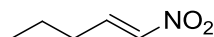
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (dq, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 13.2, 1.8$ Hz, 1H), 1.91 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 138.1, 13.5.



6b

(E)-1-nitro-1-butene

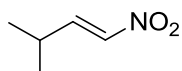
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 – 7.25 (m, 1H), 7.38 – 7.23 (m, 1H), 6.96 (dt, $J = 13.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (dt, $J = 13.4, 1.6$ Hz, 1H), 2.36 – 2.25 (m, 2H), 1.18 – 1.08 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 144.3, 139.4, 22.2, 12.1.



6c

(E)-1-nitro-1-pentene

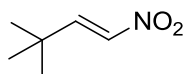
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 (dt, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (dt, $J = 13.6, 1.6$ Hz, 1H), 2.23 (qd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 3H), 1.53 (dq, $J = 13.4, 7.6$ Hz, 1H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 142.1, 139.2, 30.5, 20.9, 13.2.



6d

(E)-3-methyl-1-nitro-1-butene

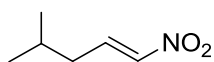
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (dd, $J = 13.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.60 – 2.44 (m, 1H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 137.7, 28.0, 20.9.



6e

(E)-3, 3-dimethyl-1-nitro-1-butene

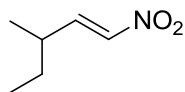
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 151.1, 137.1, 32.2, 27.9.



6f

(E)-4-methyl-1-nitro-1-pentene

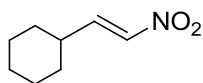
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15 – 7.04 (m, 1H), 6.84 (dt, J = 13.4, 1.2 Hz, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.75 – 1.61 (m, 1H), 0.80 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 141.9, 139.8, 37.0, 27.6, 21.9.



6g

(E)-3-methyl-1-nitro-1-pentene

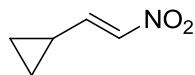
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (dd, J = 13.4, 8.4 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 13.6, 1.1 Hz, 1H), 2.25 – 2.14 (m, 1H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.5, 138.8, 35.0, 27.6, 28.4, 18.4, 11.5.



6h

(E)-2-cyclohexyl-1-nitro-1-ethylene

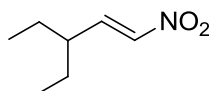
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (dd, J = 13.4, 7.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 13.4, 1.2 Hz, 1H), 2.30 – 2.14 (m, 1H), 1.81 – 1.04 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.6, 137.9, 37.2, 31.5, 25.2, 25.0, 24.8.



6i

(E)-2-cyclopropyl-1-nitro-1-ethylene

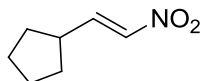
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 13.2, 10.8 Hz, 1H), 1.70–1.50 (m, 1H), 1.19–1.02 (m, 1H), 0.83–0.63 (m, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.8, 138.7, 40.8, 29.8.



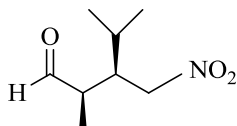
6j

(E)-3-ethyl-1-nitro-1-pentene

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 13.5, 2.3 Hz, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.62 – 1.51 (m, 2H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 0.89 – 0.84 (m, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 146.6, 139.7, 42.8, 26.8, 11.7.

**6k****(E)-2-cyclopentyl-1-nitro-1-ethylene**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.12 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 13.4, 1.0 Hz, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.05 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.59 (m, 4H), 1.52 – 1.33 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 147.0, 138.5, 39.6, 32.7, 25.5.

**8****2,4-Dimethyl-3- (nitromethyl) pentanal**

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.90 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 12.4, 10.2 Hz, 1H), 3.89 – 3.84 (m, 1H), 2.85 – 2.80 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H). HPLC (Chiralcel AD-H), Hexane / IPA = 99:1, UV = 210nm, flow rate = 0.5 mL / min, $t_{\text{R}1}$ = 29.59 min (major) and $t_{\text{R}2}$ = 32.96 min (minor).

第五章 总结与展望

trans-八氢吡啶酸及其同系物是群多普利生产过程中的中间体，本课题组对于其合成过程进行了探索，但是其中的几步产率仍需进一步优化。此外，其独特的并环结构及呈出反式构型的桥头氢，能在不对称催化反应中取得很好的催化效果。

课题组之前利用 *trans*-八氢吡啶酸 **1c** 和 **1d** 对于芳香族硝基烯化合物与醛类不对称 Michael 加成反应进行了研究，取得了很好的催化效果。然而，对于脂肪族硝基烯为底物的反应其效果则需要进一步地研究。而且，目前其他组所做的脂肪族硝基烯化合物与醛类不对称 Michael 加成反应的文献中，所报道的产率、*ee* 值和 *dr* 值不甚理想。

因此，本课题主要做了两方面的工作，一是对于课题组探索出的 *trans*-八氢吡啶酸合成路线中的两步进行了优化；二是利用 *trans*-八氢吡啶酸对于脂肪族硝基烯化合物与醛类进行不对称 Michael 加成反应的催化研究。

研究表明，在 *trans*-八氢吡啶酸合成路线的第一步形成环己烷吡丙啉中，其如果以 NBS 为催化剂，并将环己烯、三水合氯胺 T、NBS 的摩尔比调整成 2:1:0.3，则其产率能够从 82% 提高到 94%。而在伯醇氧化步骤中，利用 TCCA 与 TEMPO 作为氧化剂，产率能极大提高。同时，对于 TCCA 的量进行了探索，表明：当 TCCA 为 5 个当量时，其产率可达到 93%，之后随着其当量的增大，产率略有下降。考虑到生产成本和工业化需求，最终，控制 TCCA 用量为 5 个当量时，其反应效果最好。

利用 *trans*-八氢吡啶酸，在 0 °C 下，以 DIPEA 作为碱性添加剂、DCM 作为反应溶剂对与环己基硝基烯和丁醛进行不对称 Michael 加成反应，结果产率较低。而在以 NaHCO₃ 作为碱性添加剂、乙醇作为反应溶剂的条件下，用 *trans*-八氢吡啶酸催化了脂肪族的硝基烯与共轭醛酯类的 Double-Michael 加成反应，得到了很好的催化效果。通过分析，选择了后一种反应条件对于丙醛和硝基烯化合物 **6d** 的不对称 Michael 加成反应进行了催化，最终，取得了 85% 的产率，97% 的 *ee* 值以及 90:10 的 *dr* 值，比文献报道^[40]的同样的模板反应来说，*trans*-八氢吡啶酸所达到的催化性能更好，其产率和立体选择性都较优秀。与其他催化剂：*L*-脯氨酸、*cis*-八氢吡啶酸、吡啶酸相比，其产率、*ee* 值和 *dr* 值也是非常不错的。

然而，目前该催化反应仍存在着反应条件不成熟、未进行底物扩展等等问题，对于此，需要更为深入地研究和探索。相信，在不久的将来，有关于该催化剂对于脂肪族硝基烯化合物与醛类不对称 Michael 加成反应的研究报道会呈现在大家的视野之中。

参考文献

- [1] 彭夫松. 高血压的分级与危险分层. *中国临床医生* [J], **2008**, 36(6), 78-80.
- [2] 尉奇. 社区高血压病防控护理体会. *中外健康文摘* [J], **2012**, 9(6), 329
- [3] 向利琳, 许树梧. 血管紧张素转化酶抑制药临床应用. *药物流行病学杂志* [J], **2003**, 12, 237-240.
- [4] 郭胜才, 冯友根. 抗高血压药物研究新发展. *中国药学杂志* [J], **2001**, 36, 583-58
- [5] 谢和辉, 苏定冯. 国际高血压治疗新药研究现状和展望. *世界临床药物* [J], **2003**, 24, 265-269.
- [6] 尤启东. *药物化学* [M]. 北京. 化学工业出版社, **2004**, 289.
- [7] Shen, J.; Liu, D.; An, Q. et al. The Synthesis of *trans*-Perhydroindolic Acids and their Application in Asymmetric Domino Reactions of Aldehyde Esters with β , γ -Unsaturated α -Keto Esters. *Adv. Synth. Catal.*[J], **2012**, 354, 3311-3325.
- [8] MacMillan, D. W. C. *Nature*. [J], **2008**, 455, 304-308.
- [9] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*[J], **1971**, 10, 496-497.
- [10] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-catalyzed direct asymmetric aldol reactions. *J. Am. Chem. Soc.*[J], **2000**, 122, 2395-2396.
- [11] (a) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis*. [M], Wiley-VCH, Weinheim, **2005**. (b) Dalko, P. I. *Enantioselective Organocatalysis* [M], Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. (c) List, B.; Yang, J. W. *Science*. [J], **2006**, 313, 1584-1586. (d) MacMillan, D. W. C. *Nature*. [J], **2008**, 455, 304-308. (e) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* [J], **2008**, 47, 4638-4660.
- [12] (a) Rappoport, Z. *The Chemistry of Enamines*. [M], Weinheim. Wiley-VCH, **2005**. (b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S. *Chem. Rev.* [J], **2007**, 107, 5471-5569.
- [13] (a) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Comprehensive Organic Synthesis*. [M], Oxford: Pergamon, **1991**. (b) Knoevenagel, E. *Chem. Ber.* [J], **1894**, 27, 2345-2346. (c) Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* [J], **2007**, 107, 5416-5470.
- [14] (a) Igau, A.; Grutzmacher, H.; Baceiredo, A. *J. Am. Chem. Soc.* [J], **1988**, 110, 6463-6466. (b) Arduengo, A. J. III.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* [J], **1991**, 113, 361-363.
- [15] Crabtree, R. H. *Coord. Chem. Rev.* [J], **2007**, 251, 595-896.
- [16] (a) Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. Recent advances in catalytic enantioselective Michael additions. *Synthesis*. [J], **2001**, 171-196. (b) Leonard, J.; Diez-Barra, E.; Merino, S. Control of asymmetry through conjugate addition reactions. *Eur. J. Org. Chem.* [J], **1998**, 10, 2051-2061. (c) Perlmutter, P. "*Conjugate Addition Reactions*" in *Organic Synthesis* [M], Pergamon: Oxford, **1992**.
- [17] (a) Barbas, C. F.; Notz, W.; Tanaka, F. Enamine-based organocatalysis with proline and diamines: The development of direct catalytic asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alder reactions. *Acc. Chem. Res.* [J], **2004**, 37, 580-591. (b) Alexakis, A.; Sulzer-Mosse, S. Chiral amines as organocatalysts for asymmetric conjugate addition to nitroolefins and vinyl sulfones via enamine activation. *Chem. Commun.* [J], **2007**, 3123-3135. (c) Alonso, D. A.; Almasi, D.; Najera, C. Organocatalytic asymmetric conjugate additions. *Tetrahedron: Asymmetry* [J], **2007**, 18, 299-365.
- [18] Enders, D.; Berner, O. M.; Tedeschi, L. Asymmetric Michael additions to nitroalkenes. *Eur. J. Org. Chem.* [J], **2002**, 1877-1894.

- [19] Barbas, C. F.; Betancort, J. M. Catalytic direct asymmetric Michael reactions: Taming naked aldehyde donors. *Org. Lett.* [J], **2001**, 3, 3737-3740.
- [20] Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. Diphenylprolinol Silyl Ethers as Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes and Nitroalkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.*[J], **2005**, 44, 4212-4215.
- [21] Gu, L. Q.; Zhao, G. 4,4'-disubstituted-L-proline catalyzes the direct asymmetric Michael addition of aldehydes to nitrostyrenes. *Adv. Synth. Catal.*[J], **2007**, 349, 1629-1632.
- [22] Luo, R.-S.; Weng, J.; Ai, H.-B. et al. Highly Efficient Asymmetric Michael Reaction of Aldehydes to Nitroalkenes with Diphenylperhydroindolinol Silyl Ethers as Organocatalysts. *Adv. Synth. Catal.*[J], **2009**, 351, 2449-2459.
- [23] Xiao, J.; Xu, F. X.; Lu, Y. P. et al. Chemzymes: A New Class of Structurally Rigid Tricyclic Amphibian Organocatalyst Inspired by Natural Product. *Org. Lett.*[J], **2010**, 12, 1220-1223.
- [24] Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badia, D. *Org. Lett.*[J], **2006**, 8, 6135-6138.
- [25] Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.*[J], **2007**, 107, 5713-5743.
- [26] Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, A. et al. The Use of N-Alkyl-2,2'-bipyrrolidine Derivatives as Organocatalysts for the Asymmetric Michael Addition of Ketones and Aldehydes to Nitroolefins. *Adv. Synth. Catal.*[J], **2004**, 346, 1147-1168.
- [27] Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*[J], **2005**, 44, 1369-1371.
- [28] Zu, L. S.; Wang, J.; Li, H.; et al. *Org. Lett.*[J], **2006**, 8, 3077-3079.
- [29] Palomo, C.; Vera, S.; Mielgo, A. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* [J], **2006**, 45, 5984-5987.
- [30] Lu, D.; Gong, Y.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.*[J], **2010**, 352, 644-650.
- [31] Wang, L. X.; Bai, J. F.; Xu, X. Y. et al. *Tetrahedron Lett.*[J], **2010**, 51, 2803-2805.
- [32] Ni, B.; Zhang, Q.; Headley, A. D. *Green Chemistry*. [J], **2007**, 9, 737-741.
- [33] Lombardo, M.; Chiarucci, M.; Quintavalla, A. et al. *Adv. Synth. Catal.* [J] , **2009**, 351, 2801-2806.
- [34] Wang, W.-H.; Wang, X.-B.; Kodama, K. et al. *Tetrahedron*. [J], **2010**, 66, 4970-4976.
- [35] Chang, C.; Li, S.-H.; Reddy, R. J. et al. *Adv. Synth. Catal.*[J], **2009**, 351, 1273-1278.
- [36] Reddy, R. J.; Kuan, H.-H.; Chou, T. Y. et al. *Chem. Eur. J.*[J], **2009**, 15, 9294-9298.
- [37] Connon, S. J.; McCooey, S. H., Readily accessible 9-epi-amino cinchona alkaloid derivatives promote efficient, highly enantioselective additions of aldehydes and ketones to nitroolefins. *Org. Lett.*[J], **2007**, 9, 599-602.
- [38] Zhu, S.; Yu, S.; Ma, D. Highly Efficient Catalytic System for Enantioselective Michael Addition of Aldehydes to Nitroalkenes in Water. *Angew. Chem. Int. Ed.*[J], **2008**, 47, 545-548.
- [39] Garca-Garca, P.; Ladpêche, A.; Halder, R. et al. Catalytic Asymmetric Michael Reactions of Acetaldehyde, *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], **2008**, 47, 4719-4721.
- [40] Alza, E.; Sayalero, S.; Kasaplar, P. et al. Polystyrene-Supported Diarylprolinol Ethers as Highly Efficient Organocatalysts for Michael-Type Reactions, *Chem. Eur. J.* [J], **2011**, 17, 11585-11595.
- [41] (a) Wennemers, H.; Wiesner, M.; Revell, J. D. Tripeptides as efficient asymmetric catalysts for 1,4-addition reactions of aldehydes to nitroolefins-A rational approach. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], **2008**, 47, 1871-1874. (b) Wiesner, M.; Neuburger, M.; Wennemers, H. Tripeptides of the Type H-d-Pro-Pro-Xaa-NH₂ as Catalysts for Asymmetric 1,4-Addition Reactions: Structural Requirements for High Catalytic Efficiency, *Chem. Eur. J.* [J], **2009**, 15, 10103-10109.
- [42] Thakur, V. V.; Sudalai, A. N-Bromoamides as versatile catalysts for aziridination of olefins

- using chloramine-T. *Tetrahedron Lett.*[J], **2003**, 44, 989–992.
- [43] Muller, P.; Nury, P. Copper-Catalyzed Desymmetrization of *N*-Sulfonylaziridines with Methylmagnesium Halides. *Org. Lett.*[J], **1999**, 1, 439–442. (b) Pattenden, L. C.; Wybrow, R. A. J.; Smith, S. A. et al. A [3+3] Annulation Approach to Tetrahydropyridines, *Org. Lett.*[J], **2006**, 8, 3089–3091.
- [44] Daisuke, K.; Satoshi, M.; Komatsu, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*[J], **2001**, 3186–3188.
- [45] (a) Wang, Z. X.; Tu, Y.; Frohn, M. et al. An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method. *J. Am. Chem. Soc.*[J], **1997**, 119, 11224–11235. (b) Wang, Z. X.; Miller, S. M.; Anderson, O. P. et al. Asymmetric Epoxidation by Chiral Ketones Derived from Carbocyclic Analogues of Fructose. *J. Org. Chem.*[J], **2001**, 66, 521–530.
- [46] Luca, L. D.; Giacomelli, G.; Masala, S. et al. Trichloroisocyanuric/TEMPO Oxidation of Alcohols under Mild Conditions: A Close Investigation. *J. Org. Chem.*[J], **2003**, 68, 4999–5001.
- [47] Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. Mild, efficient cleavage of arenesulfonamides by magnesium reduction. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*[J], **1997**, 1017–1018.
- [48] Parsons, A. F.; Pettifer, R. M. A radical approach to desulfonylation. *Tetrahedron Lett.*[J], 37, **1996**, 37, 1667–1670.
- [49] Zhao, L.; Shen, J.; Liu, D. et al. Highly Efficient Asymmetric Michael Addition of Aldehyde to Nitroolefin using Perhydroindolic Acid as a Chiral Organocatalyst, *Org. Biomol. Chem.*[J], **2012**, 10, 2840–2846.
- [50] An, Q.; Shen, J.; Butt, A. N. et al. Asymmetric Domino Double Michael Addition of Nitroolefins and Aldehyde Esters with *trans*-Perhydroindolic Acid as an Organocatalyst, *Synthesis*[J], **2013**, 45, 1612–1623.
- [51] Xia, X.; Shu, X.; Ji, K. et al. Platinum-Catalyzed Michael Addition and Cyclization of Tertiary Amines with Nitroolefins by Dehydrogenation of α,β -sp³ C-H bonds, *J. Org. Chem.* [J], **2010**, 75, 2893–2902.
- [52] Patora-Komisarska, K.; Benohoud, M.; Ishikawa, H. et al. Organocatalyzed Michael Addition of Aldehydes to Nitro Alkenes -Generally Accepted Mechanism Revisited and Revised, *Helvetica Chimica Acta*. [J], **2011**, 94, 719–745.

谢辞

转眼间就要毕业了,在课题组做毕设的一年中,我要向所有给予我帮助的人以真挚的谢意。在谢芳副教授的悉心指导下,我完成了这篇毕业论文。谢老师热忱宽厚的为人以及严谨的治学态度令我深受感动与崇敬。在谢老师的关心教导下,使我不仅学到了知识,学会了如何分析及解决问题,更学到了做人的道理。在此,我想向谢老师表达我深深的谢意。

同时,我还想感谢课题组长张万斌教授,正是张老师的博学睿智、平易近人和其高超的教学水平与理论水平,让我对于有机化学产生了浓厚的兴趣,并且指引我找到了人生新的目标与追求。

此外,衷心感谢刘德龙老师在我做毕业设计期间对我的帮助。刘老师从课题的开展到最后课题的完成都非常关注,有时还亲自询问指导,让我倍感温馨、亲切。

特别感谢安前进师兄在实验上给予的帮助,让我学会了很多基本操作、应急处理的能力和思考问题的方法。我也要感谢实验室老师丁伟,博士后 Nicholas、师兄杨泽华、王彦兆,师姐韦萱等在实验上给予我的帮助与支持。

最后,我要特别感谢我的家人和朋友,无论何时何地你们总是我最坚强的后盾,让我有勇气和力量去追求和奋斗!

凌 征

2013年6月8日

HIGHLY EFFICIENT ASYMMETRIC REACTIONS

USING TRANS-PERHYDROINDOLIC ACID AS A

CHIRAL ORGANOCATALYST

Nowadays, many families have been plagued by the diseases of high blood pressure for a long time. In the current situation, the number of patients in our country who are suffering from high blood pressure is more than 160 million. According to statistics, in 2004, the rate of urban population suffering from high blood pressure has risen by 32 percent than a decade ago. While the rate in rural areas were rising prevalence of 36 percent. And on present tends, the number of patients suffering from high blood pressure is increasing year by year. We can say high blood pressure has brought a heavy burden to individuals, families, and society.

At present, we have found out many kinds of antihypertensives through continuous research and development. According to different mechanisms of antihypertensives, they can be divided into a variety of types, such as: diuretic drugs, ganglion blockers, adrenergic neuron inhibitors, adrenergic receptor blockers, blood smooth muscle vasodilators, calcium antagonists blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors.

However as early as 1993, the trandolapril, which is one of angiotensin-converting enzyme inhibitors, was first listed in France. As angiotensin-converting enzyme inhibitors, trandolapril has many advantages, for instant, rapidly action, long efficacy, fewer untoward effect. The reason for these advantages is its inherently strong angiotensin converting enzyme inhibition, and when enter into the body it can be hydrolyzed to produce Trandolapril acid, which can strengthen the effect more than eight-fold. Experiments show that repeated administration of trandolapril is no accumulation effect and its efficacy compared with rapid onset, fewer adverse reactions. It can achieve therapeutic effect of angiotensin converting enzyme inhibition by taking medicine once a day.

From the trandolapril's chemical structure, we can find that the structure is consist of the *trans*-perhydroindolic acid, a linking group of natural products as well as the chain composition. The linking group of natural products and the chain composition is called ECCPA, which can be produced in the factory. However, compared with ECCPA, the *trans*-perhydroindolic acid is more difficult to synthesize, because to hydrogenate the indole acid can only achieve the *cis*-perhydroindolic acid, and the *trans*-perhydroindolic acid can't be synthesized by hydrogenating. The difficulty in the synthesis of *trans*-perhydroindolic acid ultimately makes the production cost more and get less. Therefore, how to developing a route to synthesize *trans*-perhydroindolic acid in efficient, simple, low-cost became an important step for trandolapril moving toward a broader market for the people accepted.

Currently, our study group has carried out the process development of *trans*-perhydroindolic acid synthesis ,and we have achieved a efficient synthetic route of the vascular disease drugs ---trandolapril. We use cyclohexene as a raw material, and by these steps, such as constructing ring, using Grignard reagent open the ring, oxidation of the alcohol to the acid, protecting the carboxy, getting ride of tosyl protecting group, making the hydrolysis reaction, benzyl esterification,

obtaining four kinds of chiral configuration of the *trans*-perhydroindolic acid benzyl ester.,at last, getting ride of benzyl ester and forming *trans*-perhydroindolic acid. However, in this synthetic route, yield in some steps are still moderate, so it need be optimized.

From what has been expressed above, in the large-scale synthesis of trandolapril in the industry, we can easily achieve an important intermediate --- *trans*-perhydroindolic acid. Then we know that the *trans*-perhydroindolic acid is a series of mixtures of isomers. As a result, they need chiral resolution. After the chiral separation, there is only one kind of *trans*-perhydroindolic acid can participate in the preparation of synthetising the trandolapril. And the remaining isomers can not participate in other industrial production, finally, they are discarded. This not only causes a great waste, but also pollutes the environment.

Analyzing the structure of *trans*-perhydroindolic acid, we feel it is very special. We can find that the compound has a ring structure. It includes the structure of proline, and the other side is a rigid six-membered ring structure which has a large steric effect. As a result, in the skeleton of the original proline added two chiral centers, and the two bridgehead carbon chiral hydrogen presents a unique *trans*-configuration. We summarize a large number of literature findings, and find that there are two main types of catalysts to catalyze the aldehyde and nitroolefin, one is the prolines type catalyst, the other is the catalyst containing a pyrrole ring. The two types of the catalyst have the common that contains a pyrrole ring. Because the secondary amine on the pyrrole ring can form an enamine intermediate with an aldehyde, and then nitroolefins take the conjugate addition reaction. And the *trans*-perhydroindolic acid has such potential. Moreover, the structure of the six-membered rings shows great rigidity, the *trans*-hydrogen bond across the bridges may has the impact on good steric control. To sum up, the *trans*-perhydroindolic acid probably play a role in the control of stereoselectivity. Therefore, we can speculate the *trans*-perhydroindolic acid and its homologues may obtain efficient asymmetric catalytic effect in the asymmetric Michael addition reaction with aldehydes and nitroolefin.

Based on what has been expressed above, we conducted the first task, which optimized and explored the synthetic route of *trans*-perhydroindolic acid. The results showed, in the first step of the formation of aziridine cyclohexane, if we use NBS as the catalysis and adjust the molar ratio of cyclohexene, trihydrate chloramine T, NBS to 2:1:0.3, the yield of this step can reach 94 percent, which improves almost 12 percent comparing with the original ratio. However, we used the TEMPO and TCCA to oxidate the primary alcohol, which its yield was increased largely. We find the amount of TCCA is important for this step. If it is too large, the dispose of TCCA is complex, on the contrary, it will reduce the yield. So we studied the effect of the amount of TCCA, and the results are carried out that when the TCCA is 5 equivalents, its production rate can reach 93%. By increasing its equivalent, the yield will decreased slightly. There is only a little difference. From what has expressed above, we know that the effect of this reaction is best when the amount of TCCA is 5 equivalents.

The second task is to testify that the *trans*-perhydroindolic acid can catalyze the asymmetric Michael addition of aliphatic nitroolefin and aldehyde. Our research group have tried to use *trans*-perhydroindolic acid to take the asymmetric Michael addition reaction of the butyraldehyde and nitroolefins with cyclohexyl, under DIPEA as an alkaline additive, DCM as the reaction solvent, at 0 centigrade. As a result of it, we got the trace substances. In addition, under NaHCO₃ as the alkaline additive, ethanol as reaction solvent conditions, with the *trans*-perhydroindolic acid, we can successfully catalyze the Double-Michael addition reaction with the conjugated aldehydes

ester substance and nitroolefins. Based on this study, we choose the latter reaction conditions for taking asymmetric Michael addition reaction of propionaldehyde and nitroolefins with isopropyl. In the end, we achieved 85 percent yield and good stereoselectivity, which the *ee* reached 97 percent, the *dr* reached 90:10. The result is better than what have reported in the literature. Compared with other catalysts, such as: *L*-proline, *cis*-perhydroindolic acid, indole acid, its yield, *ee* and *dr* are better.

In addition, according to literature, we chose a synthetic route to synthesize nitroolefins substrate, which is simple, efficient, and less environmental pollution. Then, based on the idea of different nitro groups will make difference in the asymmetric Michael addition reaction with the aldehyde and nitroolefins, we have done a series expansion of the nitroolefins substrate. Meanwhile, we also analyzed the mechanism of the synthesis process by nitro alcohols into nitroolefins. We explain this phenomenon that byproducts sometimes will increase, with a amounts of the product reducing.

Unfortunately, due to the time, we have not done more in-depth research in this catalytic reaction. There are still many problems in it, for example, immature reaction conditions, the substrate not extending for the catalytic reaction and so on. But, I believe that, in the future, the research reports about this catalyst for asymmetric Michael addition reaction of aliphatic nitroolefinic compounds and aldehydes will be presented.