

催化不对称Paal-Knorr反应构建轴手性吡咯杂环的研究进展

马 睿, 谢惠定*

昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南 昆明

收稿日期: 2026年3月20日; 录用日期: 2026年6月17日; 发布日期: 2026年6月26日

摘 要

催化不对称Paal-Knorr反应是近年来轴手性化学领域的重要突破。该经典人名反应历经百余年发展, 直至2017年才由谭斌课题组首次实现其不对称催化版本, 为该领域开辟了全新研究方向。此后, 这一策略被广泛应用于各类轴手性杂环骨架的构建, 取得了长足进展。本文系统综述了催化不对称Paal-Knorr反应在构建轴手性杂环领域的研究进展。本文通过构建C-N轴和N-N轴两种不同轴手性类型为线索, 对本文展开综述。此外, 还讨论了该反应实现立体控制的机理。最后, 对该领域未来发展方向进行了展望。本文旨在为从事轴手性合成和杂环化学研究的人员提供参考。

关键词

催化不对称, Paal-Knorr反应, 轴手性, C-N轴, N-N轴

Research Progress on Catalytic Asymmetric Paal-Knorr Reaction for the Construction of Axially Chiral Pyrrole Heterocycles

Rui Ma, Huiding Xie*

School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: March 20, 2026; accepted: June 17, 2026; published: June 26, 2026

Abstract

The catalytic asymmetric Paal-Knorr reaction represents a significant breakthrough in the field of

*通讯作者。

文章引用: 马睿, 谢惠定. 催化不对称 Paal-Knorr 反应构建轴手性吡咯杂环的研究进展[J]. 有机化学研究, 2026, 14(2): 231-242. DOI: 10.12677/jocr.2026.142021

axial chirality chemistry in recent years. This classic named reaction, after more than a century of development, was first realized in its asymmetric catalytic version by Tan's group in 2017, opening up a new research direction in this field. Since then, this strategy has been widely applied to the construction of various axially chiral heterocyclic frameworks and has achieved considerable progress. This article systematically reviews the research advances in the construction of axially chiral heterocycles via catalytic asymmetric Paal-Knorr reaction. This review is organized based on two different types of axial chirality: C-N axis and N-N axis. In addition, the mechanism of stereo control in this reaction is discussed. Finally, the future development directions in this field are prospected. This review aims to provide reference for researchers engaged in axially chiral synthesis and heterocyclic chemistry.

Keywords

Catalytic Asymmetric, Paal-Knorr Reaction, Axial Chirality, C-N Axis, N-N Axis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 引言

Paal-Knorr 反应是一个有着百余年历史的经典人名反应, 由德国化学家 Carl Paal 和 Ludwig Knorr 于 1884 年分别独立发现[1] [2]。该反应通过 1,4-二酮与伯胺或氨在酸性条件下的脱水环化, 构建重要的五元吡咯杂环。凭借其原料易得、操作简便、原子经济性高等优点, Paal-Knorr 反应长期以来一直是合成化学领域构建吡咯骨架最经典、最常用的方法之一[3] [4]。近年来, 这一经典反应被拓展应用于不对称催化领域, 为构建轴手性杂环化合物提供了新的思路。

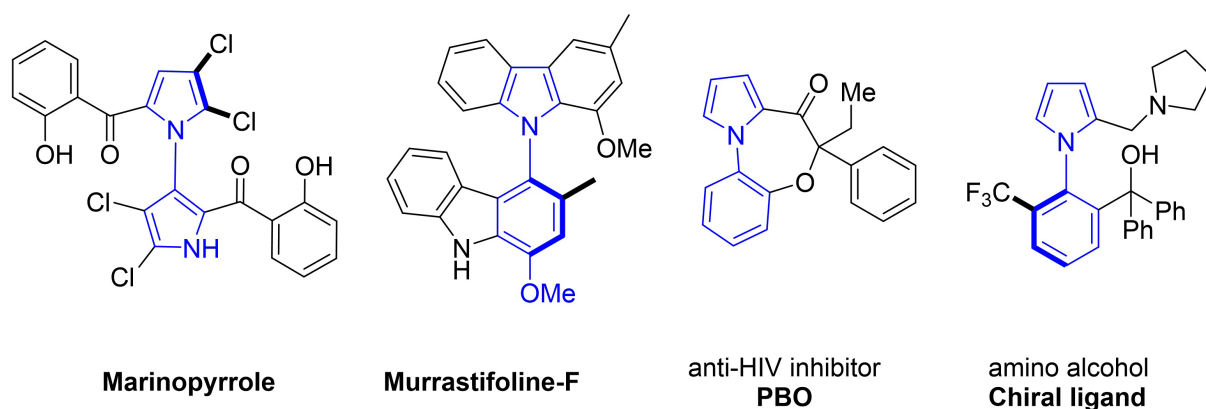


Figure 1. Representative axially chiral pyrrole skeletons

图 1. 代表性轴手性吡咯骨架

轴手性是立体化学中的一个重要分支, 源于分子中某化学键的旋转受限而产生的立体异构现象。轴手性化合物广泛存在于天然产物、生物活性分子、手性配体及有机催化剂中, 在药物研发、材料科学和不对称催化等领域发挥着不可替代的作用[5] [6]。在众多轴手性骨架中, 联芳基类 C-C 轴手性化合物的合成已取得长足进展, 而近年来, C-N、N-N 轴手性等新型轴手性化合物也开始受到广泛关注。相比于较

为成熟的六元 C-C 轴手性联芳基化合物, 五元 C-N、N-N 轴手性化合物的构建面临更大挑战, 主要源于其较低的旋转能垒导致构型稳定性差、立体选择性难以控制[7]-[10]。

吡咯骨架在轴手性化合物中具有独特的优势: 它不仅存在于一些具有重要生物活性的天然产物中(如 *Marinopyrrole*, *Murrastifoline-F* 等), 还可作为手性配体的核心结构(图 1) [11]-[14]。直到 2017 年, 谭斌课题组首次实现了催化不对称 Paal-Knorr 反应, 通过手性磷酸与路易斯酸的协同催化, 成功构建了 C-N 轴手性芳基吡咯, 为该领域开辟了全新的研究方向[15]。该工作突破了 Paal-Knorr 反应不对称催化的长期瓶颈, 为后续研究奠定了重要基础。

此后, 该领域迎来了快速发展, 利用 Paal-Knorr 反应已成功构建出 C-N 轴、N-N 轴等多种新颖的轴手性杂环化合物。本文旨在系统综述催化不对称 Paal-Knorr 反应在构建轴手性杂环领域的研究进展, 分别阐述利用该反应进行 C-N 轴和 N-N 轴手性化合物的构建, 深入讨论反应机理与立体选择性起源, 最后对该领域面临的挑战与未来发展方向进行展望。

2. C-N 轴手性吡咯衍生物的构建

在催化不对称 Paal-Knorr 反应的探索中, 谭斌课题组于 2017 年取得了里程碑式的突破[15]。该工作的核心挑战在于: 吡咯环本身难以引入手性因素。针对这一问题, 谭斌课题组设计了如下策略: 以大位阻邻位取代的芳香胺和 1,4-二酮为底物, 通过手性磷酸催化分子内环化, 利用形成的 C-N 单键的旋转受限来构建轴手性芳基吡咯(图 2)。

在反应的初期, 模型反应的手性控制非常有限。在受到“联合酸催化”策略启发后, 课题组尝试在反应体系中加入路易斯酸三氟甲磺酸铁(III) $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 作为共催化剂, 显著提升了对映选择性。经过系统的条件优化, 作者发现该反应表现出显著的溶剂效应: 当溶剂从四氯化碳更换为甲醇时, 产物的绝对构型发生翻转, 这一现象为后续的对映发散性合成研究埋下了重要伏笔。

最终确定最佳反应条件为: 手性磷酸催化剂(10 mol%)和 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ (10 mol%)为共催化剂, 四氯化碳/环己烷混合溶剂, 0°C 反应 4 天。在此条件下, 作者系统考察了反应的普适性, 结果表明不同取代的 1,4-二酮和不同取代的芳香胺均能顺利反应, 获得一系列 C-N 轴手性芳基吡咯产物, 最高收率达 95%, 对映选择性高达 98% ee。

从方法学的实用性角度而言, 该反应需要 4 天才能完成, 较长的反应时间为后续研究提出了进一步优化需求。然而, 作为该领域的开山之作, 这篇工作开创了催化不对称 Paal-Knorr 反应这一新兴研究方向, 后续几乎所有相关研究——无论是 C-N 轴还是 N-N 轴手性构建, 都直接或间接受到其启发。

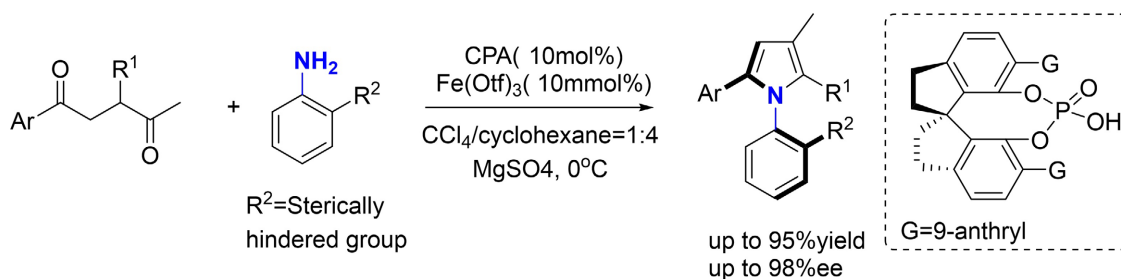


Figure 2. Asymmetric Paal-Knorr reaction for C-N axially chiral arylpyrroles

图 2. 不对称 Paal-Knorr 反应构建 C-N 轴手性芳基吡咯

2024 年, 宋晓晓课题组[16]报道了催化不对称 Paal-Knorr 反应构建吡啶-吡咯 C-N 轴手性骨架的方法。该工作的核心挑战在于: 五元-五元并环体系的轴手性相较于六元联芳基体系具有更低的旋转能

垒, 实现高对映选择性控制更具难度。

针对上述挑战, 宋晓晓课题组设计了如下策略: 以 3-氨基吡咯和 1,4-二酮为底物, 通过手性磷酸催化分子内环化, 利用吡咯 C2 位大位阻取代基与吡咯环之间的空间排斥, 实现 C-N 轴手性的有效控制(图 3)。

在条件优化阶段, 作者发现 SPINOL 骨架衍生的手性磷酸优于传统的 BINOL 骨架催化剂。进一步的溶剂筛选和温度优化表明, 以四氯化碳为溶剂, 添加 4Å 分子筛, 并将反应温度降低至 -20°C, 可将 d 对映选择性提升至 95% ee。

在最优条件下, 作者系统考察了反应的底物适用范围。结果表明: 1,4-二酮的酯基和芳环上的不同取代基均能兼容; 吡咯 C2 位芳环上带有不同电子性质的取代基(甲基、甲氧基、卤素等)均能顺利反应, 以高达 89% 的收率和高达 95% ee 的对映选择性获得一系列 C-N 轴手性产物。值得注意的是, 当 C2 位为 α -萘基且萘基上带有 2-甲氧基时, 可获得含有 C-C 和 C-N 双轴手性的产物, 收率 56%, 对映选择性达 89% ee, 非对映选择性为 3:1 d.r., 展现了该方法在构建复杂轴手性骨架方面的潜力。

为了验证该轴手性骨架的构型稳定性, 作者对产物进行了消旋化实验。结果表明, 在均三甲苯中 140°C 加热 24 小时后, 产物的对映选择性未见明显下降。

与之前谭斌课题组工作相比, 本篇工作无需使用路易斯酸作为共催化剂, 仅靠手性磷酸即可实现高达 95% ee 的立体控制, 简化了催化体系。但反应需要在 -20°C 低温下进行, 且部分产物的收率中等, 为后续研究提出了进一步优化的空间。该研究不仅将催化不对称 Paal-Knorr 反应的应用范围拓展至吡咯杂环体系, 丰富了轴手性化合物的结构类型。而且, 该反应证明了仅靠手性磷酸即可实现五元-五元 C-N 轴手性的高效控制, 为后续其他五元杂环体系的构建提供了重要参考。

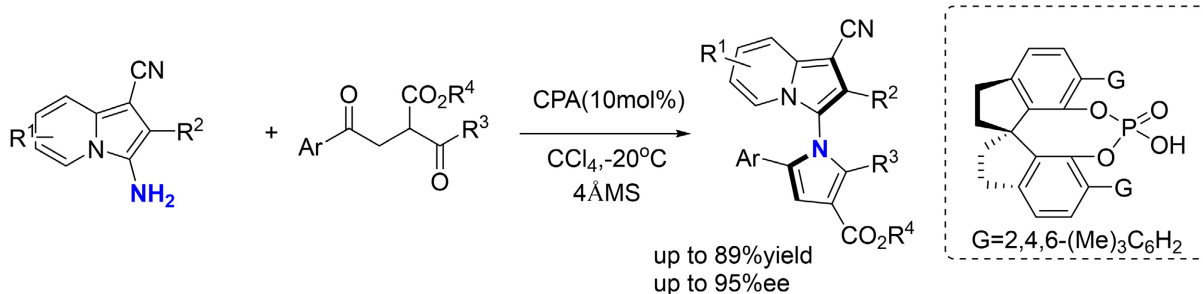


Figure 3. Asymmetric Paal-Knorr reaction for C-N axially chiral indolizinylpyrroles

图 3. 不对称 Paal-Knorr 反应构建 C-N 轴手性吡咯基吡咯

2026 年, 石枫课题组[17]报道了催化不对称 Paal-Knorr 反应构建吡唑基吡咯 C-N 轴手性骨架的新方法。吡唑作为一类重要的药物杂环骨架, 是否能将其应用于 Paal-Knorr 反应中尚缺乏系统研究。

石枫课题组设计了如下策略: 以 5-氨基吡唑和 1,4-二酮为底物, 通过手性磷酸催化分子内环化, 利用吡唑 N 位大位阻取代基与吡唑环之间的空间排斥, 实现 C-N 轴手性的有效控制。反应经过条件筛选确定手性磷酸催化剂类型, 乙酸乙酯为溶剂, 0°C 反应 72 小时(图 4)。

在最优条件下, 作者系统考察了反应的底物适用范围。先考察了 1,4-二酮的底物范围, 结果表明: 芳环上带有不同电子性质和取代位置(邻、间、对)的底物均能顺利反应。随后, 作者考察了 5-氨基吡唑的底物范围。结果表明: 吡唑 N 位芳环上带有不同电子性质(甲基、甲氧基、卤素等)和取代位置(邻、间、对)的底物均能顺利反应, 获得的一系列产物收率高达 89%, 92% ee 的对映选择性。

为了验证该轴手性骨架的构型稳定性, 作者对产物进行了消旋化实验。结果表明, 在 120°C 和 150°C

下分别加热 7 小时后, 产物均以近乎定量的收率回收, 且 ee 值完全保持, 证明该 C-N 轴手性骨架具有优异的化学稳定性和构型稳定性。

与宋晓晓课题组的工作相似, 该体系仅靠手性磷酸即可实现高达 97% ee 的立体控制, 无需路易斯酸参与, 简化了催化体系; 其次, 反应需要在 0°C 下进行 72 小时, 部分底物的收率中等, 这为后续研究提出了进一步优化的空间。该工作将催化不对称 Paal-Knorr 反应的应用范围拓展至吡唑这一重要的药物杂环骨架, 为药物化学研究提供了新的手性构建模块, 进一步证明了手性磷酸单独催化即可实现五元-五元 C-N 轴手性的高效控制, 巩固了该类催化体系在轴手性构建领域的普适性。同时, 作为该领域的最新进展, 该工作展示了 Paal-Knorr 反应在构建新型轴手性杂环方面的持续活力。

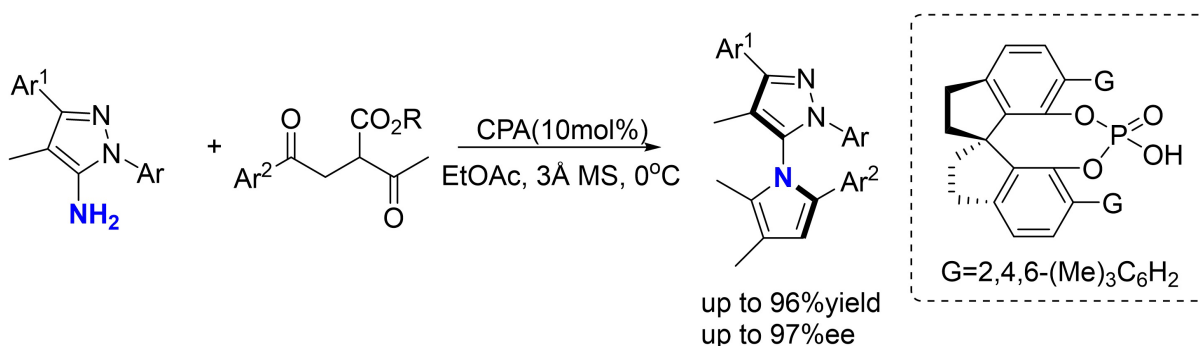


Figure 4. Asymmetric Paal-Knorr reaction for C-N axially chiral pyrazolopyrroles

图 4. 不对称 Paal-Knorr 反应构建 C-N 轴手性吡唑基吡咯

3. N-N 轴手性吡咯衍生物的构建

2022 年, 在谭斌组开创性工作[15]的启发下, 赵宇课题组报道了催化不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性 1,1'-联吡咯的新方法[18]。该工作的核心挑战在于, N-N 轴手性化合物的研究长期处于空白状态, 其较低的键能、未知的旋转能垒以及催化不对称构建的难度是该领域面临的主要障碍。

赵宇课题组设计了如下策略: 以 1,4-二酮和经第一次 Paal-Knorr 反应预制的 N-氨基吡咯为底物, 通过手性磷酸催化第二次 Paal-Knorr 环化, 利用两个吡咯环之间的空间排斥实现 N-N 轴手性的有效控制(图 5)。

在反应初期, 作者以 N-氨基吡咯和 1,4-二酮为模板底物, 在无催化剂存在下即可获得收率较低的外消旋产物, 表明存在明显的背景反应。随后, 作者筛选了一系列手性磷酸催化剂。在手性磷酸单独催化下, 能以中等收率和较高的对映选择性获得目标产物。在尝试进一步提高反应效率的过程中, 作者发现了一个引人注目的现象: 当加入路易斯酸作为共催化剂时, 产物的绝对构型发生了翻转, 得到(S)-构型产物。为了探究对映发散性的起源, 作者进行了控制实验。他们合成了由所使用的手性磷酸催化剂衍生的铁磷酸盐, 并将其作为催化剂进行测试。结果显示, 尽管效率较低, 但催化得到的仍然是(R)-构型产物, 与手性磷酸单独催化时的构型一致。这一结果排除了铁磷酸盐作为活性物种导致构型翻转的可能性, 揭示对映发散性可能源于 Fe(OTf)₃ 与手性磷酸之间的协同作用对反应路径的影响。

在完成条件筛选后, 确定了反应的最佳条件为: 手性磷酸为催化剂, 环己烷为溶剂, 并添加 5 Å 分子筛。在最优条件下, 作者系统考察了反应的底物适用范围。结果表明, 一系列 N-氨基吡咯与相同的 1,4-二酮在手性磷酸和 Fe(OTf)₃ 协同催化下顺利反应, 获得相应的对称 N-N 轴联吡咯, 产率高达 94%, 对映选择性高达 95% ee。

为了进一步展示这类新型 N-N 轴手性联杂芳基化合物的应用潜力, 作者对产物进行了多样的官能团

衍生化研究。值得注意的是, 当双官能团还原为二酸后, 作者将该产物用于催化醛的不对称烯丙基化反应。虽然对映选择性尚不理想, 但这一尝试为后续催化剂设计和应用研究指明了方向。

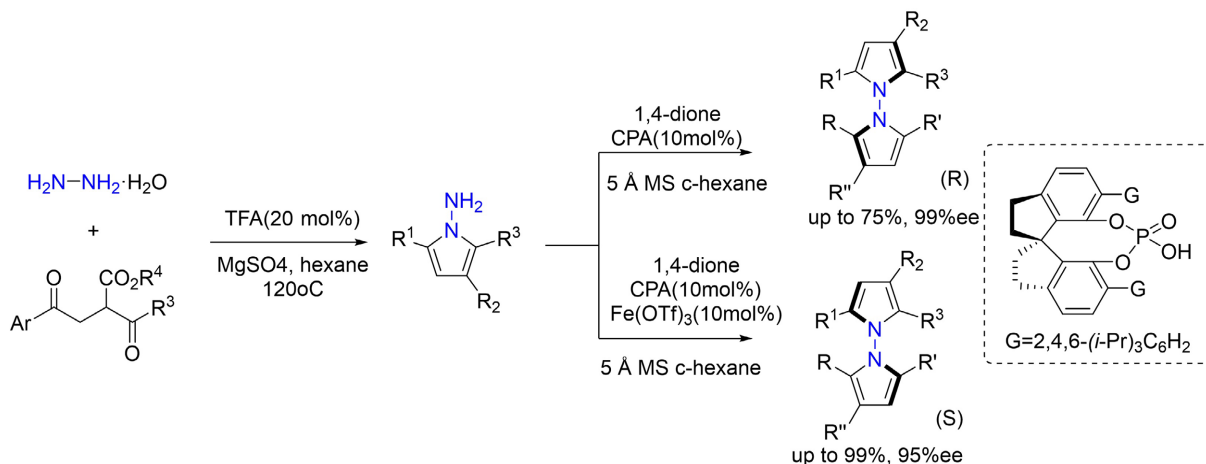


Figure 5. Asymmetric Paal-Knorr reaction for N-N axially chiral bipyrroles

图 5. 不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性联吡咯

机理研究中, 虽然通过控制实验排除了铁磷酸盐作为活性物种的可能性, 但 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 诱导构型翻转的确切机制当时尚未完全阐明。然而, 该工作首次将 Paal-Knorr 反应应用于 N-N 轴手性化合物的构建, 进一步拓展了轴手性化学的研究领域。

2023 年, 洪亮课题组^[19]报道了手性磷酸催化不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性酰胺-吡咯骨架的新方法。该工作的核心挑战在于, 与联杂芳基 N-N 轴手性化合物相比, 单杂芳基 N-N 轴手性体系具有更低的旋转能垒、更高的旋转自由度和构象灵活性, 实现高对映选择性控制的难度显著增加; 同时, 酰胺骨架在药物分子中广泛存在, 将其引入轴手性体系对于药物化学研究具有重要意义。

洪亮课题组设计了如下策略, 以芳基胍酰胺和 1,4-二酮为底物, 通过手性磷酸催化 Paal-Knorr 环化反应, 利用酰胺的平面结构提高构象稳定性, 在吡咯环与酰胺氮原子之间构建受阻的 N-N 单键, 从而实现单杂芳基 N-N 轴手性的有效控制(图 6)。

在条件优化阶段, 作者以酰胺苯胍和 1,4-二酮为模板底物进行条件筛选, 确定最佳反应条件为: 手性磷酸催化剂(10 mol%), 甲苯和环己烷混合溶剂, -30°C 下反应 48 小时。在最优条件下, 作者系统考察了反应的底物适用范围。结果表明: 苯环对位或间位带有不同电子性质取代基的 1,4-二酮均能顺利反应; 一系列带有不同芳基的胍酰胺同样兼容, 获得 N-N 轴手性产物收率最高达 98% d 对映选择性最高达 97% ee。值得注意的是, 作者从(S)-布洛芬和吉非罗齐制备了药物分子衍生的 1,4-二酮, 成功获得了含有药物骨架的 N-N 轴手性产物。

机理研究方面, 作者系统研究了旋转能垒与分子结构之间的构效关系, 取代基对旋转能垒具有显著影响。理论计算为未来 N-N 轴手性相关产物的设计与研究提供了重要参考。

与赵宇组 2022 年的工作相比^[18], 该体系构建的是单杂芳基 N-N 轴手性体系, 而非传统联杂芳基体系, 在构型稳定性控制上面临更大挑战; 其次, 该体系仅靠手性磷酸即可实现高达 97% ee 的立体控制, 无需路易斯酸参与, 简化了催化体系; 此外, 反应需要在 -30°C 低温下进行 48 小时, 部分底物的收率中等, 这为后续研究提出了进一步优化的空间。该工作将催化不对称 Paal-Knorr 反应的应用范围拓展至单杂芳基 N-N 轴手性体系, 通过系统的构效关系研究, 揭示了 N-N 轴手性分子旋转能垒与取代基结构之间

的内在联系, 为该类化合物的理性设计提供了重要指导。同时, 该方法展示了药物分子衍生物的兼容性, 为手性药物研发提供了新的构建模块。

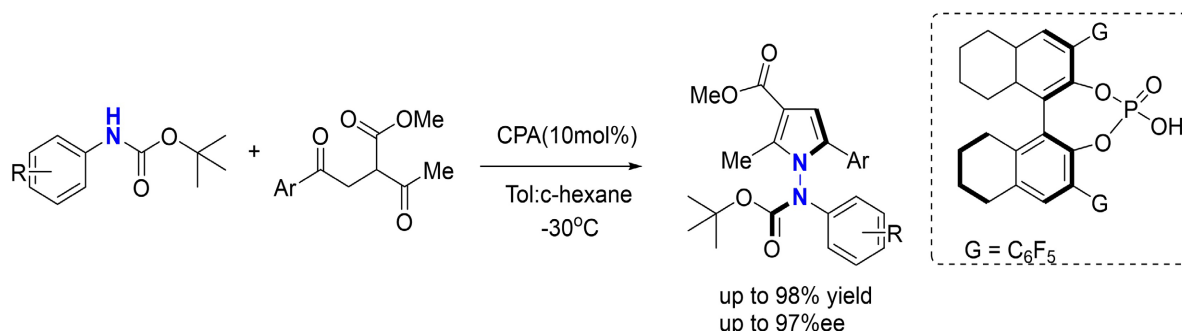


Figure 6. Asymmetric Paal-Knorr reaction for N-N axially chiral amide-pyrroles

图 6. 不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性酰胺-吡咯

2025 年, 熊小东课题组在洪亮工作的基础上, 进一步将研究拓展至更具挑战性的烷基取代脒酰胺体系[20]。该工作的核心挑战在于烷基取代的单杂芳基 N-N 轴手性化合物在药物化学中具有重要意义, 但由于烷基的位阻相较于芳基小, 轴手性化合物的合成难度更大。

在条件优化阶段, 作者发现, 加入 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 作为共催化剂, 可大幅提高立体控制。这一结果与洪亮体系中仅靠手性磷酸即可实现高选择性的情况形成鲜明对比, 揭示了烷基取代底物对路易斯酸协同催化的特殊需求。通过控制实验和 NMR/HRMS 分析, 作者证实了手性磷酸与 $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ 形成了活性络合物, 排除了铁磷酸盐作为活性物种的可能性(图 7)。

在底物适用范围方面, 该体系对烷基取代脒酰胺表现出优异的兼容性: 甲基、乙基、丙基取代的脒酰胺均能获得对映选择性高达 93% ee 的产物。值得注意的是, 当尝试芳基取代脒酰胺时, 在标准条件下对映选择性有所下降, 但切换至无路易斯酸体系可获得良好结果。这一互补性现象说明: 芳基取代底物更适合手性磷酸单独催化, 而烷基取代底物则需要路易斯酸协同催化才能实现高效立体控制。

该工作在之前工作的基础上, 进一步攻克了更具挑战性的烷基取代体系, 并通过联合酸催化策略实现了高效立体控制, 同时揭示了芳基与烷基底物对催化体系的不同需求。两篇工作共同丰富了 N-N 轴手性化学的研究内涵, 为该领域的深入发展提供了重要支撑。

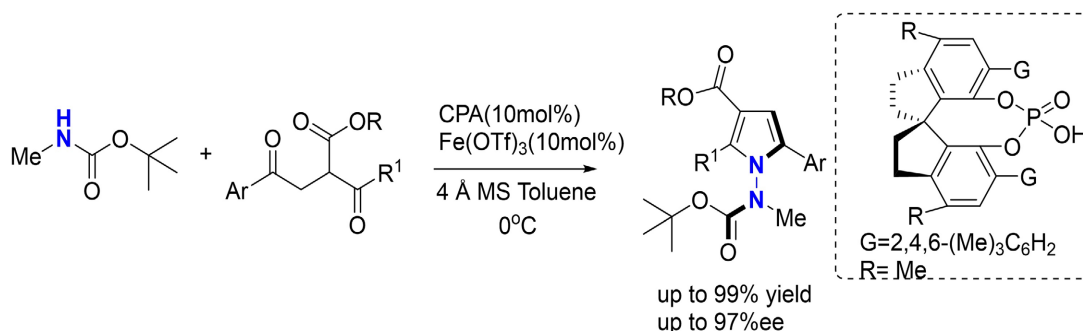


Figure 7. Cooperative asymmetric Paal-Knorr reaction for N-N axially chiral amide-pyrroles

图 7. 协同催化不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性酰胺-吡咯

2024 年, 郇鑫耀课题组[21]报道了手性磷酸催化不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性吡咯基氮杂

喹啉酮衍生物的新方法。该工作将不对称 Paal-Knorr 反应的应用范围拓展至喹啉酮体系。

郦鑫耀课题组设计了如下策略：以 N-氨基氮杂喹啉酮和 1,4-二酮为底物，通过手性磷酸催化 Paal-Knorr 环化，利用酰胺羰基与吡咯环之间的空间排斥，构建含有五元-六元并环结构的 N-N 轴手性吡咯基氮杂喹啉酮新骨架。经过系统的条件优化，确定最佳反应条件为：手性磷酸催化剂(10 mol%)，四氯化碳为溶剂，无水硫酸镁为添加剂，25℃反应 5~15 天(图 8)。

在最优条件下，作者系统考察了反应的底物适用范围。结果表明，1,4-二酮芳环对位带有不同电子性质取代基(氟、氯、溴、甲基、甲氧基等)的底物均能顺利反应。随后，作者将底物拓展至 N-氨基氮杂喹啉酮。初步实验表明，在标准条件下，产物的对映选择性虽能高达 96% ee，但收率仅 28%。推测可能是由于氮杂环上氮原子的碱性影响了反应效率。通过添加 20 mol% 的苯甲酸作为酸添加剂中和碱性，收率提升至 80%。在此优化条件下，作者考察了一系列 N-氨基氮杂喹啉酮与 1,4-二酮的反应，所获得的产物具有良好收率和高对映选择性。

与赵宇组 2022 年的联吡咯体系和洪亮组 2023 年的酰胺-吡咯体系相比，该工作构建的是含有五元-六元并环的新型 N-N 轴手性骨架，进一步丰富了 N-N 轴手性化合物的结构类型。然而，反应需要在室温下进行 5~15 天，部分底物的反应时间较长，这为后续研究提出了进一步优化的空间。

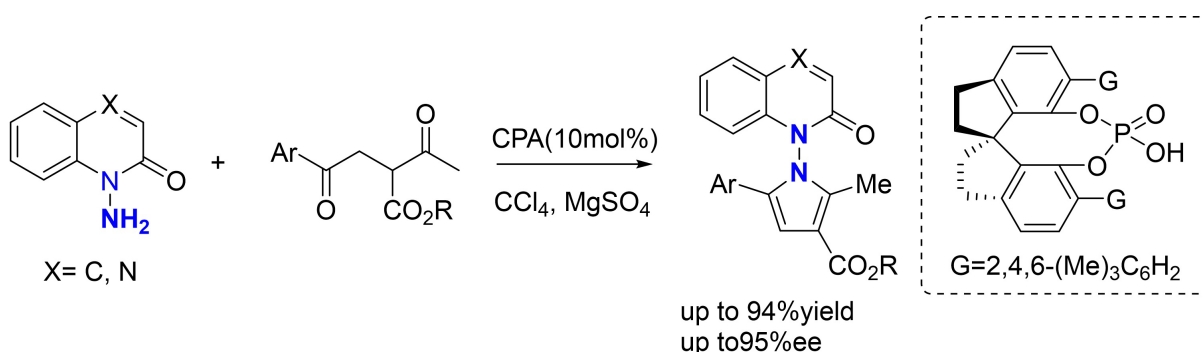


Figure 8. Asymmetric Paal-Knorr reaction for N-N axially chiral pyrrolylquinolones

图 8. 不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性吡咯基喹啉酮

Table 1. Comparative analysis of Catalysed asymmetric Paal-Knorr reactions

表 1. 催化不对称 Paal-Knorr 反应的对比分析

课题组	催化剂骨架	3,3'-取代基	有无共催化剂	实验条件	优点	局限性
谭斌(2024)	(R)-SPINOL-CPA	9-anthryl	Fe(OTf) ₃	CCl ₄ /环己烷, 0℃, 4 days	开创性工作	反应时间长
宋晓晓(2024)	(R)-SPINOL-CPA	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂	/	CCl ₄ , -20℃, 4 Å MS	无需共催化剂	需低温反应
石枫(2026)	(R)-SPINOL-CPA	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂	/	EtCOOEt, 0℃, 3 days	构型稳定	反应时间长
赵宇(2022)	(R)-SPINOL-CPA	2,4,6-(i-Pr) ₃ C ₆ H ₂	Fe(OTf) ₃	环己烷, 5 Å MS, 24~48 h	对映发散性	底物依赖 β-酮酸酯
洪亮(2023)	(R)-H8-BINOL-CPA	C ₆ F ₅	/	甲苯/环己烷, -30℃, 48 h	单杂芳基体系的突破	需低温反应

续表

熊小东(2025)	(S)-SPINOL-CPA	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂	Fe(OTf) ₃	甲苯, 0°C, 8 h	烷基底物突破	芳基底物需切换体系
郇鑫耀(2024)	(R)-SPINOL-CPA	2,4,6-(Me) ₃ C ₆ H ₂	/	CCl ₄ , MgSO ₄ , 25°C, 5~15 days	新颖并环骨架	反应时间长

经表 1 对比, 我们可归纳出以下规律, SPINOL 骨架衍生的手性磷酸在绝大多数催化体系中表现出优于 BINOL 骨架的对映选择性控制能力; 对于轴手性的构建, 路易斯酸的引入普遍能提高反应效率和对映选择性, 芳基取代脒酰胺底物(洪亮 2023)通常仅需手性磷酸即可实现高效立体控制, 而烷基取代脒酰胺底物(熊小东 2025)由于烷基较芳基具有更小的空间位阻和更高的构象自由度, 可通过借助路易斯酸的协同配位作用来“锁定”底物构象, 来获得优异的对映选择性。

4. 机理研究

2024 年, 郇鑫耀课题组通过 DFT 计算对催化不对称 Paal-Knorr 反应构建 N-N 轴手性化合物的机理进行了系统研究[22], 文献中首先提出了一个通用的不对称 Paal-Knorr 反应可能的催化机制(图 9), 含氨基底物(1)与 1,4-二酮(2)在反应体系中发生缩合, 首先生成亚胺中间体 A。手性磷酸通过氢键与亚胺中间体中的氨基和酮羰基形成双氢键相互作用(B)。在双氢键的导向和活化下, 亚胺中间体 B 发生分子内亲核加成反应, 形成一个同时含有中心手性和轴手性的环化中间体 C, 环化中间体 C 进一步发生脱水反应, 失去一分子水, 形成芳香化的吡咯环, 最终生成目标轴手性吡咯产物 3。同时, 手性磷酸催化剂得以再生, 进入下一个催化循环。

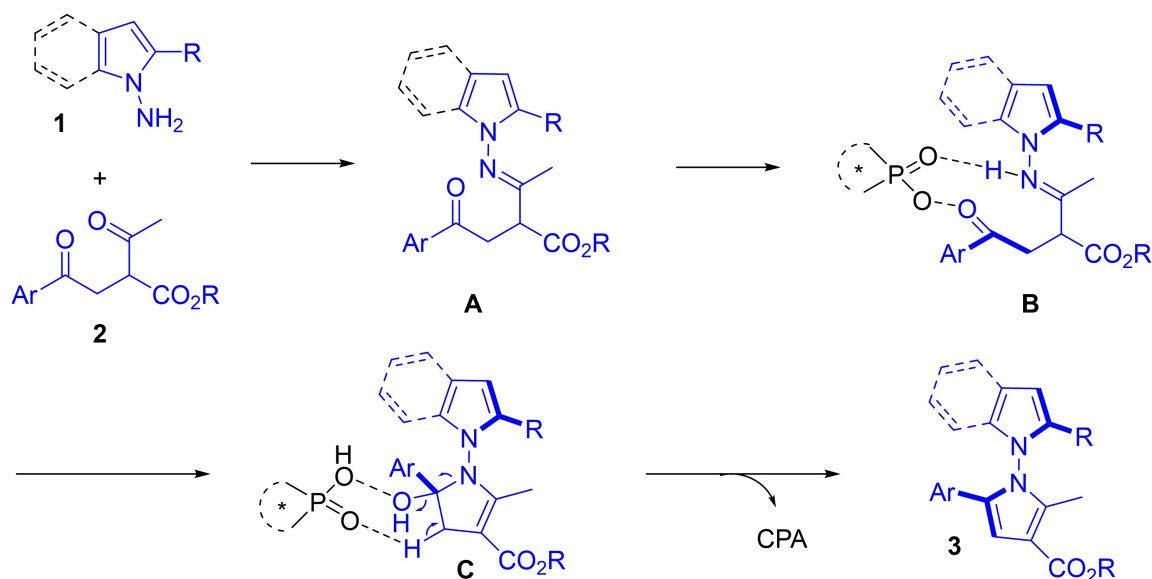


Figure 9. Plausible mechanism of Paal-Knorr reaction
图 9. 不对称 Paal-Knorr 反应可能的催化机制

同时该课题组聚焦于赵宇组 2022 年报道的路易斯酸诱导对映发散性现象[18]。通过计算, 绘制出路易斯酸参与的势能对比图(图 10)。在无路易斯酸参与时, (S)-构型与(R)-构型的吡咯轴手性产物路径的决速步存在差异: (S)-构型路径的决速步为环化步骤, 而(R)-构型路径的决速步为脱水步骤, 两者能垒差决

定了以(*S*)-构型产物为主; 当加入路易斯酸后, 脱水步骤能垒大幅降低, 环化步骤成为唯一决速步, 导致(*R*)-构型路径占优, 从而实现了产物构型的翻转。该工作从理论上揭示了对映发散性的本质——决速步的反转, 并通过 NCI 和 AIM 分析量化了非共价相互作用在立体选择性控制中的关键作用, 为理解手性磷酸催化不对称 Paal-Knorr 机制和后续实验设计提供了重要理论依据。

5. 总结和展望

催化不对称 Paal-Knorr 反应经历了从经典人名反应到现代不对称催化的重要转变。自 2017 年谭斌课题组首次实现该反应的不对称版本以来, 这一领域在短短数年间取得了长足进展, 已成为构建轴手性杂环化合物的重要工具。从方法经历了从 C-N 轴到 N-N 轴的拓展: 谭斌组开创了 C-N 轴手性芳基吡咯的构建[15], 宋晓晓组和石枫组分别将其拓展至吡啶[16]和吡唑[17]体系; 在 N-N 轴手性领域, 赵宇组实现了联吡咯的合成并发现对映发散性现象[18], 洪亮组和熊小东组分别攻克了芳基和烷基取代的单杂芳基酰胺-吡咯体系[19][20], 郇鑫耀组则构建了 N-N 轴手性吡咯基氮杂喹啉酮新骨架[21]。

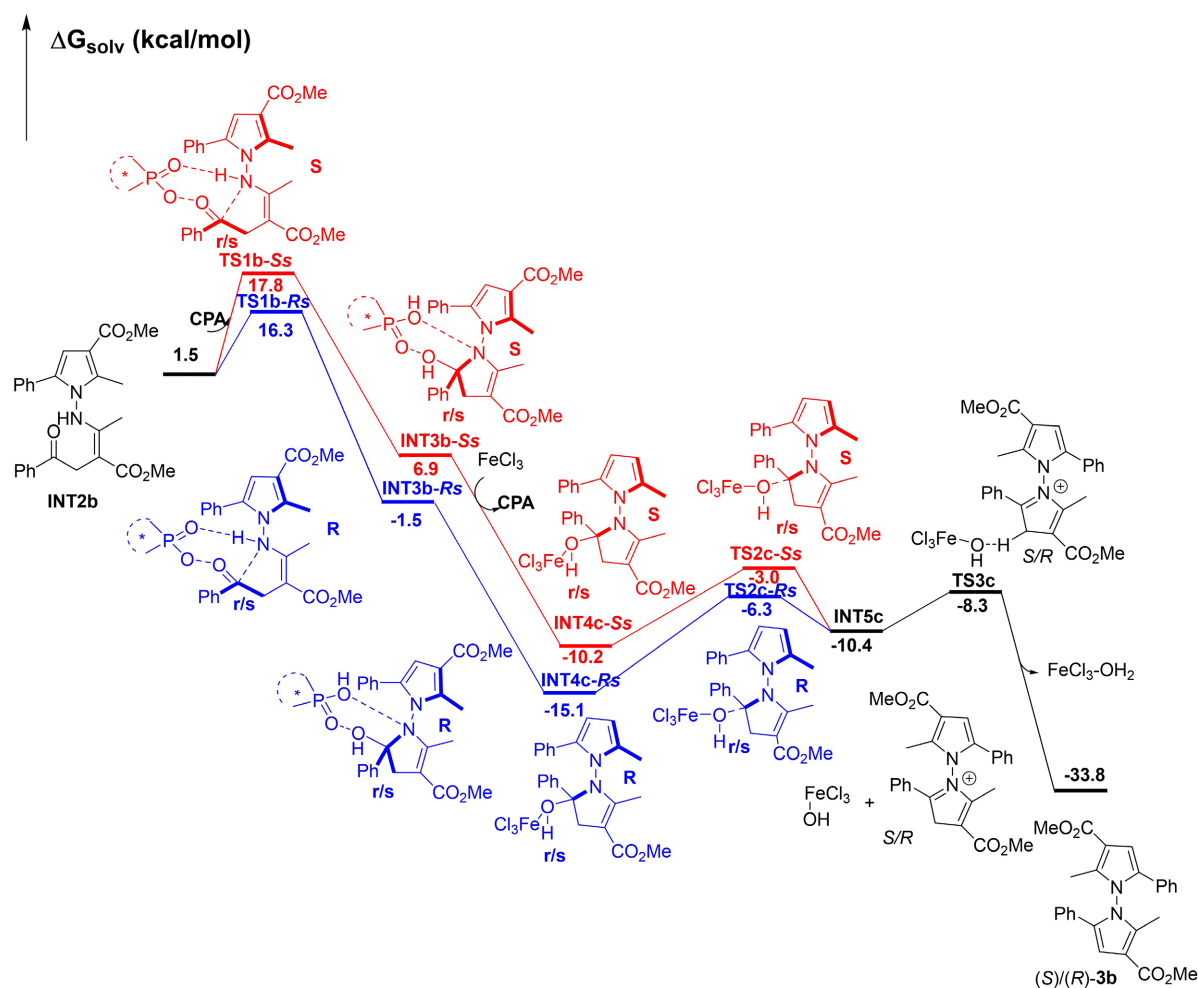


Figure 10. Comparative diagram of energy barriers
图 10. 对比性能量势垒图

展望未来, 目前成功构建的轴手性骨架主要集中于两类体系: 一是五元吡咯与苯环、吡啶、吡唑等

芳香杂环形成的 C-N 轴手性化合物; 二是吡咯与吡咯、酰胺等结构单元构成的 N-N 轴手性化合物。然而, 仍有一系列具有较高挑战性的骨架尚未被攻克, 包括: 与吡咯直接相连的更大共轭体系(如茈、茈等多环芳烃)所构筑的轴手性分子、含有多个吡咯单元的寡聚吡咯轴手性体系, 以及立体构型更为拥挤的四取代吡咯轴手性分子。发展具有更广泛底物适应性的催化体系以应对上述挑战, 是推动该领域持续发展的重要方向。

尽管现有研究已展示了轴手性吡咯产物的衍生化潜力, 但将其应用于复杂天然产物或药物分子的后期结构修饰仍属空白。能否利用该反应模块化地合成含有轴手性吡咯片段的海洋天然产物(如 *Marinopyrrole A*), 并系统开展构效关系研究, 是值得探索的重要方向。此类应用导向的研究将显著提升该方法的实用价值, 并拓展其在药物化学与化学生物学领域的影响力。

尽管理论计算已揭示了对映发散性现象的宏观机制——即决速步的反转, 但路易斯酸在分子层面的精确作用模式仍缺乏直接的实验证据。具体而言, 路易斯酸如何与手性磷酸和底物发生相互作用形成活性催化络合物, 以及如何通过这种协同作用选择性地降低特定反应路径的能垒, 仍是待解决的关键科学问题。未来的机理研究应综合运用高精度 DFT 计算、在线反应动力学分析及时间分辨光谱学等手段, 对反应过程中关键活性中间体进行捕捉与表征, 从而为理性催化剂设计提供更坚实的理论基础。

参考文献

- [1] Paal, C. (1884) Ueber die Derivate des Acetophenonacetessigesters und des Acetylacetessigesters. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **17**, 2756-2767. <https://doi.org/10.1002/cber.188401702228>
- [2] Knorr, L. (1884) Synthese von Furfurderivaten aus dem Diacetbernsteinsäureester. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **17**, 2863-2870. <https://doi.org/10.1002/cber.188401702254>
- [3] Estévez, V., Villacampa, M. and Menéndez, J.C. (2014) Recent Advances in the Synthesis of Pyrroles by Multicomponent Reactions. *Chemical Society Reviews*, **43**, 4633-4657. <https://doi.org/10.1039/c3cs60015g>
- [4] Xuan, D.D. (2020) Recent Progress in the Synthesis of Pyrroles. *Current Organic Chemistry*, **24**, 622-657. <https://doi.org/10.2174/1385272824666200228121627>
- [5] Bringmann, G., Gulder, T., Gulder, T.A.M. and Breuning, M. (2011) Atroposelective Total Synthesis of Axially Chiral Biaryl Natural Products. *Chemical Reviews*, **111**, 563-639. <https://doi.org/10.1021/cr100155e>
- [6] Cheng, J.K., Xiang, S.H., Li, S., Ye, L. and Tan, B. (2021) Recent Advances in Catalytic Asymmetric Construction of Atropisomers. *Chemical Reviews*, **121**, 4805-4902. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c01306>
- [7] LaPlante, S.R., Fader, L.D., Fandrick, K.R., Fandrick, D.R., Hucke, O., Kemper, R., et al. (2011) Assessing Atropisomer Axial Chirality in Drug Discovery and Development. *Journal of Medicinal Chemistry*, **54**, 7005-7022. <https://doi.org/10.1021/jm200584g>
- [8] Basilaia, M., Chen, M.H., Secka, J. and Gustafson, J.L. (2022) Atropisomerism in the Pharmaceutically Relevant Realm. *Accounts of Chemical Research*, **55**, 2904-2919. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00500>
- [9] Bonne, D. and Rodriguez, J. (2017) Enantioselective Syntheses of Atropisomers Featuring a Five-Membered Ring. *Chemical Communications*, **53**, 12385-12393. <https://doi.org/10.1039/c7cc06863h>
- [10] Bonne, D. and Rodriguez, J. (2018) A Bird's Eye View of Atropisomers Featuring a Five-Membered Ring. *European Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 2417-2431. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800078>
- [11] Mei, G.J., Koay, W.L., Guan, C.Y. and Lu, Y. (2022) Atropisomers Beyond the C-C Axial Chirality: Advances in Catalytic Asymmetric Synthesis. *Chem*, **8**, 1855-1893. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2022.04.011>
- [12] Centonze, G., Portolani, C., Righi, P. and Bencivenni, G. (2023) Enantioselective Strategies for the Synthesis of N-N Atropisomers. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202303966. <https://doi.org/10.1002/anie.202303966>
- [13] Schneider, P. and Schneider, G. (2017) De-Orphaning the Marine Natural Product (±)-Marinopyrrole a by Computational Target Prediction and Biochemical Validation. *Chemical Communications*, **53**, 2272-2274. <https://doi.org/10.1039/c6cc09693j>
- [14] Chen, Y.B., Yang, Y.N., Huo, X.Z., Liu, J. and Zhang, W. (2023) Recent Advances in the Construction of Axially Chiral Arylpyrroles. *Science China Chemistry*, **66**, 2480-2491. <https://doi.org/10.1007/s11426-023-1671-y>
- [15] Zhang, L., Zhang, J., Ma, J., Cheng, D. and Tan, B. (2017) Highly Atroposelective Synthesis of Arylpyrroles by Catalytic

- Asymmetric Paal-Knorr Reaction. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 1714-1717. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b09634>
- [16] Zhan, W., Hu, J., Chen, X., Luo, G. and Song, X. (2024) Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Indolizinylpyrroles by Catalytic Asymmetric Paal-Knorr Reaction. *Chemical Communications*, **60**, 14984-14987. <https://doi.org/10.1039/d4cc04678a>
- [17] Chen, Y.Y., Xue, J., Shi, Q., Zhang, X.M. and Wang, Z.Y. (2026) Catalytic Atroposelective Synthesis of C-N Axially Chiral Pyrazolyl Pyrroles via *de Novo* Construction of a Pyrrole Ring. *Organic Letters*, **28**, 1481-1486. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c05409>
- [18] Gao, Y., Wang, L.Y., Zhang, T., Yang, B. and Xu, M.H. (2022) Atroposelective Synthesis of 1,1'-Bipyrrroles Bearing a Chiral N-N Axis: Chiral Phosphoric Acid Catalysis with Lewis Acid Induced Enantiodivergence. *Angewandte Chemie International Edition*, **61**, e202200371. <https://doi.org/10.1002/anie.202200371>
- [19] Wei, Y., Sun, F., Li, G., Xu, S., Zhang, M. and Hong, L. (2024) Enantioselective Synthesis of N-N Amide-Pyrrole Atropisomers via Paal-Knorr Reaction. *Organic Letters*, **26**, 2343-2348. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c03280>
- [20] Chen, Z., Chen, Q., Tu, G. and Xiong, X. (2025) Atroposelective Synthesis of N-N Axially Chiral Pyrrolylamides by Combined-Acid Catalytic Paal-Knorr Reaction. *Chemical Communications*, **61**, 5007-5010. <https://doi.org/10.1039/d4cc06721e>
- [21] Huang, Q., Li, Y., Yang, C., Wu, W., Hai, J. and Li, X. (2024) Atroposelective Synthesis of N-N Axially Chiral Pyrrolyl(aza)-Quinolinone by *de Novo* Ring Formation. *Organic Chemistry Frontiers*, **11**, 726-734. <https://doi.org/10.1039/d3qo01877f>
- [22] Li, Y. and Li, X. (2024) Theoretical Insights into the Enantiodivergence Induced by Chiral Phosphoric Acid Catalysis with a Lewis Acid for the Synthesis of N-N Axially Chiral Atropisomers. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **22**, 1654-1661. <https://doi.org/10.1039/d3ob02011h>