

# 手性相转移催化剂的研究进展

## ——以金鸡纳碱与多种骨架手性相转移催化剂为例

田 涛

兰州交通大学化学化工学院, 甘肃 兰州

收稿日期: 2026年3月26日; 录用日期: 2026年6月22日; 发布日期: 2026年6月30日

### 摘 要

手性相转移催化因反应条件温和、操作简便, 已成为不对称合成中构建碳-碳及碳-杂原子键的重要策略。本文综述了以金鸡纳生物碱、联萘酚、酒石酸、胍类、三唑鎓盐、螺环骨架及手性季磷盐为代表的手性相转移催化剂的研究进展。金鸡纳碱衍生催化剂历经四代发展, 通过空间位阻与氢键调控实现高效立体控制; 联萘骨架季铵盐(Maruoka催化剂)凭借C<sub>2</sub>对称性与刚性结构, 可在超低用量下获得优异对映选择性; 酒石酸、胍类、三唑鎓盐及螺环铵盐等新型催化剂通过氢键导向与手性空腔调控拓展了反应类型; 手性季磷盐因极化能力强、热稳定性高, 在亲核加成等反应中展现出独特优势。尽管该领域已取得显著进展, 但在催化剂精准设计、反应类型拓展及工业化应用等方面仍面临挑战。未来结合理论计算与人工智能辅助设计, 发展多功能协同催化体系, 将进一步推动手性相转移催化的广泛应用。

### 关键词

手性相转移催化剂, 不对称合成, 立体选择性

## Recent Advances in Chiral Phase-Transfer Catalysts

### —Taking Cinchona Alkaloids and Multiple Skeleton Chiral Phase-Transfer Catalysts as Examples

Tao Tian

School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou Gansu

Received: March 26, 2026; accepted: June 22, 2026; published: June 30, 2026

## Abstract

Chiral phase-transfer catalysis has emerged as a pivotal strategy in asymmetric synthesis for constructing carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds, owing to its mild reaction conditions and operational simplicity. This article reviews the research progress of chiral phase-transfer catalysts represented by cinchona alkaloids, binaphthols, tartaric acid derivatives, guanidines, triazolium salts, spirocyclic frameworks, and chiral quaternary phosphonium salts. Cinchona alkaloid-derived catalysts have undergone four generations of development, achieving efficient stereocontrol through the modulation of steric hindrance and hydrogen bonding. Binaphthyl-based quaternary ammonium salts (Maruoka catalysts), leveraging  $C_2$  symmetry and rigid structures, deliver excellent enantioselectivity even at ultralow catalyst loadings. Emerging catalysts such as tartaric acid derivatives, guanidines, triazolium salts, and spirocyclic ammonium salts have expanded the scope of reactions through hydrogen-bonding guidance and chiral cavity modulation. Chiral quaternary phosphonium salts, characterized by high polarization ability and thermal stability, exhibit unique advantages in nucleophilic addition reactions. Despite significant progress in this field, challenges remain in the precise design of catalysts, expansion of reaction types, and industrial applications. Future efforts integrating theoretical calculations and artificial intelligence-assisted design to develop multifunctional cooperative catalytic systems will further promote the widespread application of chiral phase-transfer catalysis.

## Keywords

Chiral Phase-Transfer Catalyst, Asymmetric Synthesis, Stereoselectivity

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/>



Open Access

## 1. 引言

手性相转移催化因其反应条件温和、操作简便、环境友好等优势，已成为构建碳-碳及碳-杂原子键的重要策略。自 20 世纪 80 年代以来，以金鸡纳生物碱、联萘酚、酒石酸等为骨架的手性季铵盐相转移催化剂相继被开发，广泛应用于甘氨酸席夫碱的不对称烷基化、Michael 加成等反应。金鸡纳碱衍生物凭借刚性骨架与易修饰性成为最早实现高效不对称相转移催化的体系之一； $C_2$  对称的联萘骨架季铵盐 (Maruoka 催化剂) 进一步推动了手性氨基酸及其衍生物的合成。与此同时，基于酒石酸、胍、1,2,3-三唑鎓盐、螺环骨架及手性季磷盐等新型催化剂不断涌现，通过离子对相互作用、氢键导向及空间位阻调控等机制，实现了对多种不对称转化过程的高效立体控制。催化剂设计呈现出从单功能向双功能、从单一手性元素向多手性协同、从季铵盐向季磷盐及胍盐等多类型发展的趋势，显著拓展了相转移催化的底物适用范围与反应类型。

## 2. 金鸡纳碱与多种骨架手性相转移催化剂的研究进展

### 2.1. 金鸡纳生物碱衍生的手性季铵盐相转移催化剂

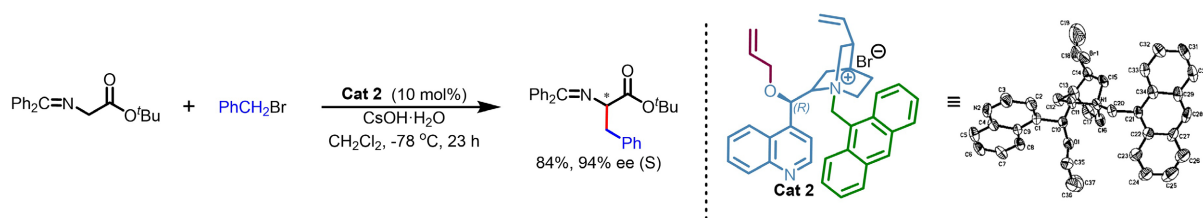
金鸡纳属 (*Cinchona*) 隶属于茜草科，包含约 25 个物种，原产于热带南美洲。自 16 世纪其生物碱成分传入欧洲以来，该属植物的树皮提取物便作为草药广泛应用于多种疾病的治疗 [1]。奎宁作为提取物中主要的金鸡纳生物碱，曾长期用于发热性疾病尤其是疟疾的治疗。依据伪对映体立体结构及官能团的差异，



1984年, Merck公司的Dolling等[3][4]将金鸡纳碱衍生的手性季铵盐成功应用于相转移催化反应。他们通过对金鸡纳生物碱桥环中叔胺单元进行修饰,制备了N-对三氟甲基苄基取代的手性季铵盐相转移催化剂(**Cat 1**)。如图3,在2-芳基茚酮的不对称烷基化反应中,该催化剂表现出优异的立体选择性控制能力,产率可达95%,对映选择性高达92%。研究者提出的立体化学模型表明:催化剂采取喹啉环、C9-O键与N-苄基共平面的优势构象,与平面结构的茚满酮阴离子通过 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用及C(9)位羟基的氢键作用形成有序离子对,使烷基化试剂只能从正面进攻,生成S构型产物。

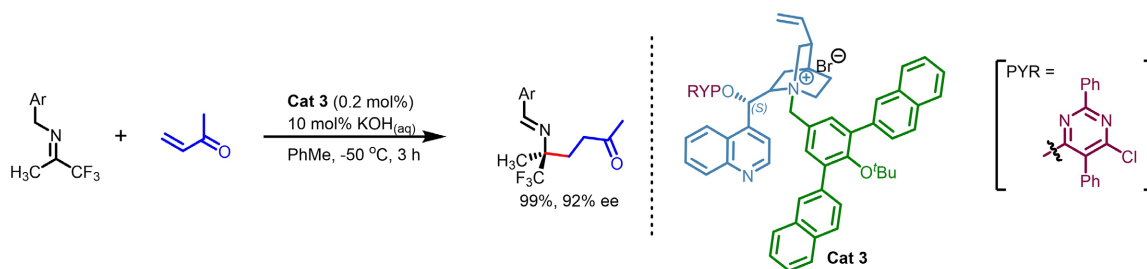
手性氨基酸应用广泛,高效合成是有机合成的重要课题[12]。早期化学计量手性辅基法操作繁琐、成本高;水解与发酵法产物有限、纯化困难。化学合成法路线灵活,尤其适用于非天然手性氨基酸的制备[13],发展高效经济策略具有重要意义。

1997年,Corey课题组[6]设计并合成了O-烯丙基-N-9-亚甲基萹取代的辛可尼丁铵盐**Cat 2**,在不对称苄基化反应中获得高达94%的对映选择性,验证了萹甲基结构单元在提高手性传递效率方面的普适性(如图4)。X射线衍射分析发现,催化剂中N<sup>+</sup>四面体面上空间位阻最小的一面优先与溴离子或对硝基苯酚氧负离子紧密接触;据此推测,烯醇离子也以相同方式选择性配对。在此刚性阳离子骨架、特定反离子接触方向及范德华相互作用的共同影响下,碳亲电试剂只能从空间有利的一侧进攻烯醇离子,从而实现了对映选择性烷基化。



**Figure 4.** Asymmetric alkylation of glycine schiff base  
**图 4.** 甘氨酸席夫碱的不对称烷基化反应

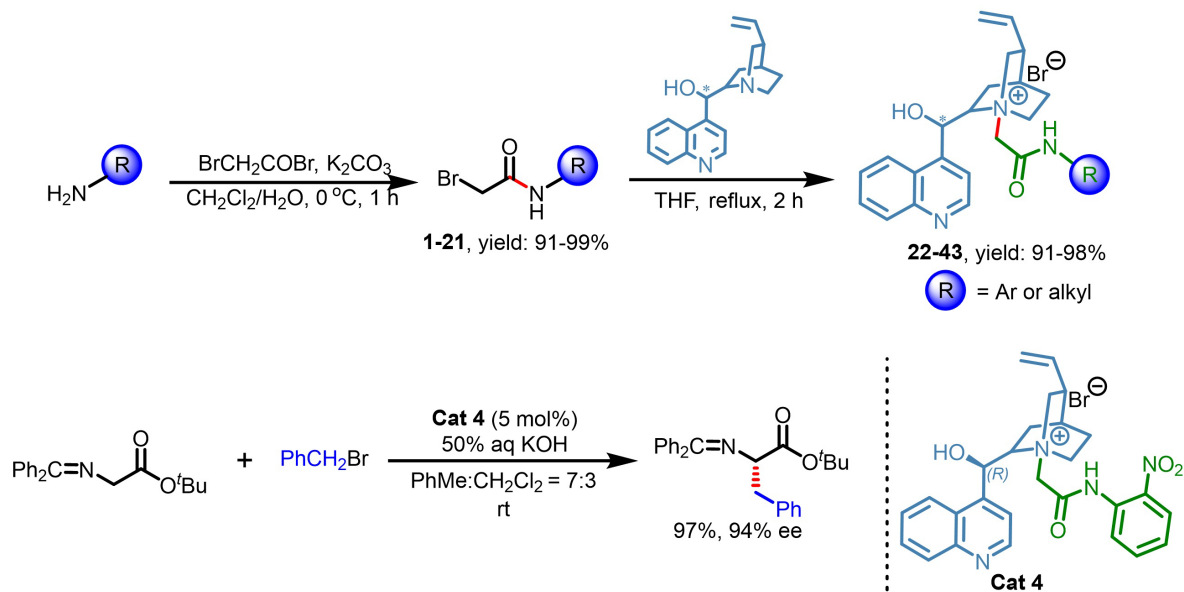
2016年, Hu课题组[14]设计了手性季铵盐相转移催化剂**Cat 3**(含大位阻N-苄基及嘧啶保护的C9羟基)。将其用于亚胺与烯酮的不对称异构化-共轭加成串联反应,可高达99%产率与92% ee值合成 $\gamma$ -氨基酮(如图5)。大体积侧链抑制了三联苯骨架的旋转,增强构象刚性与 $\pi$ - $\pi$ 相互作用,从而精准调控过渡态,获得高对映选择性。



**Figure 5.** Asymmetric isomerization-conjugate addition reaction of imines and enones  
**图 5.** 亚胺与烯酮不对称异构-共轭加成反应

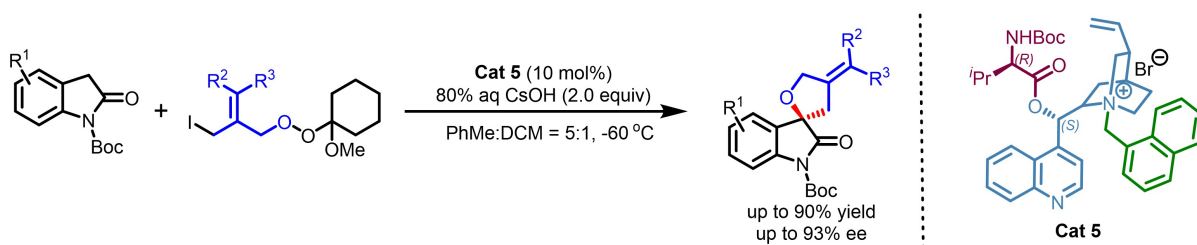
2019年, Majdecki课题组[15]开发了一类基于溴代酰胺结构的金鸡纳碱骨架手性季铵盐相转移催化剂**Cat 4**(如图6)。该催化剂以取代苯胺为原料,经与溴乙酰溴反应制得 $\alpha$ -溴代酰胺中间体,再与辛可尼

丁或辛可宁季铵化获得。在甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中, **Cat 4** 凭借酰胺质子形成的定向氢键精确引导亲电试剂接近手性环境中的亲核位点, 实现了高达 97% 的产率与 94% 的对映选择性。



**Figure 6.** Chiral phase-transfer catalyst derived from amide-based cinchona alkaloid  
**图 6.** 基于酰胺金鸡纳碱衍生的手性相转移催化剂

2021 年, Gao 课题组[16]设计了一类新型金鸡纳碱衍生手性季铵盐相转移催化剂 **Cat 5**, 其 C(9)位羟基采用 N-Boc-D-缬氨酸进行保护(如图 7)。该催化剂成功实现了吡啶酮与过氧化物的不对称(N + 1)成环反应(N = 4, 5), 以 90% 的产率和 93% 的对映选择性获得具有螺环手性中心的吡啶酮衍生物。



**Figure 7.** Asymmetric cyclization of oxindoles with peroxide-derived bis-electrophiles  
**图 7.** 吡啶酮/过氧化物双亲电试剂不对称成环

金鸡纳碱衍生季铵盐相转移催化剂历经四代发展, 在不对称烷基化、加成、串联环化等反应中展现了卓越性能。其成功源于天然手性骨架与可调 N-苄基、C(9)位官能团的协同作用。然而, 低负载量下的高选择性、非活化底物的普适性、催化机制的精确解析以及工业化适配仍是当前面临的主要挑战。未来方向可能包括: 机器学习辅助催化剂设计、动态共价键修饰实现可回收、以及与光/电催化的融合。

## 2.2. 联萘骨架类手性季铵盐相转移催化剂

联萘骨架手性相转移催化剂以廉价易得的 BINOL 为原料制备(如图 8)。20 世纪 90 年代, BINOL [17] 主要作为手性配体用于过渡金属催化。1999 年, Ooi 课题组[18]将其 C<sub>2</sub> 对称骨架引入相转移体系, 设计

合成了联萘基季铵盐催化剂，即“Maruoka 催化剂”。该催化剂虽合成路线长达十余步，但催化活性优异且易于修饰，在随后的二十余年中，由此骨架发展出联萘基季铵盐、季磷盐及手性冠醚三大类相转移催化剂。

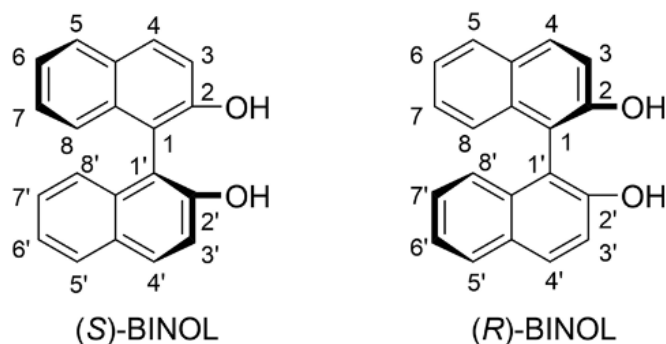


Figure 8. Structural formula of BINOL  
图 8. BINOL 的结构式

为合成具有特定空间与电子性质的手性 N-螺环季铵盐催化剂 **Cat 6** (如图 9)，研究者设计并优化了多条合成路线。最初以(S)-1,1'-联-2-萘酚为起始原料，经五步反应[19][20]制得二级胺中间体 **4**，再通过烷基化获得目标催化剂，但该方法在 3,3'位引入大位阻或吸电子芳香取代基时面临偶联反应活性低、副产物复杂等挑战。为此，开发了一条全新策略，将 3,3'位取代基的引入置于 2,2'位的碳-碳键形成之后，通过锂化、氧化、保护基调控及 Suzuki-Miyaura 偶联等步骤，成功实现了 3,5-二苯基苯基、4-氟苯基及 3,4,5-三氟苯基等多种取代基的兼容。该路线虽经 11 步反应，但各步收率较高，无需特殊实验条件，为构建结构多样化的手性季铵盐催化剂提供了高效途径。

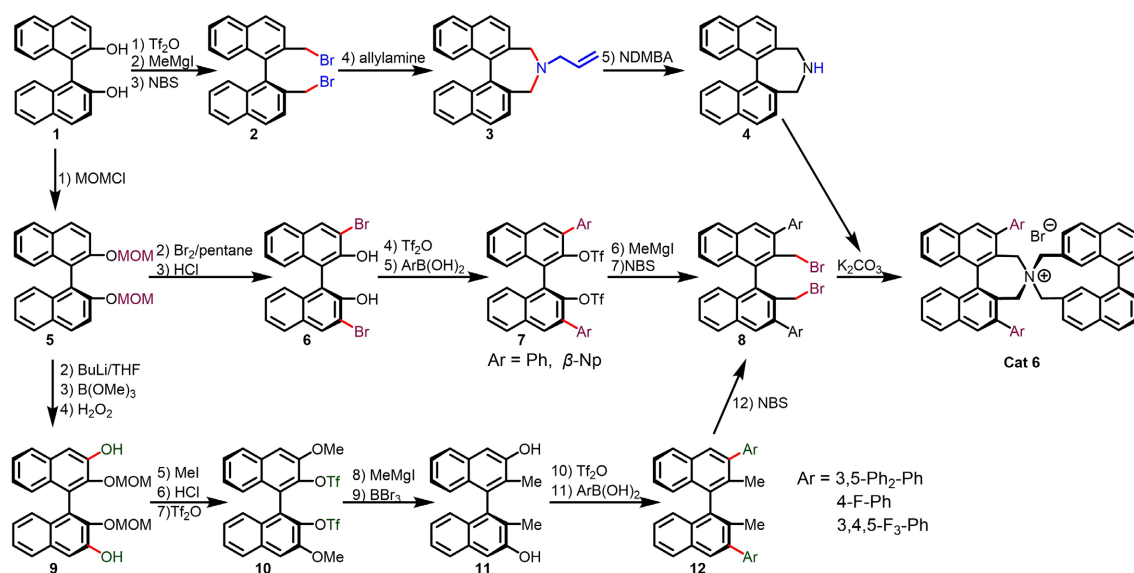
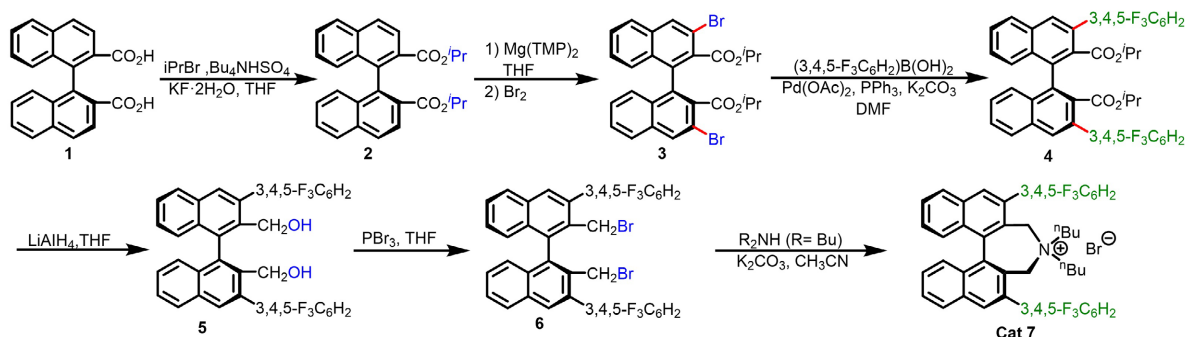


Figure 9. Synthesis of binaphthyl-based chiral quaternary ammonium phase-transfer catalysts  
图 9. 联萘基手性季铵盐相转移催化剂的合成

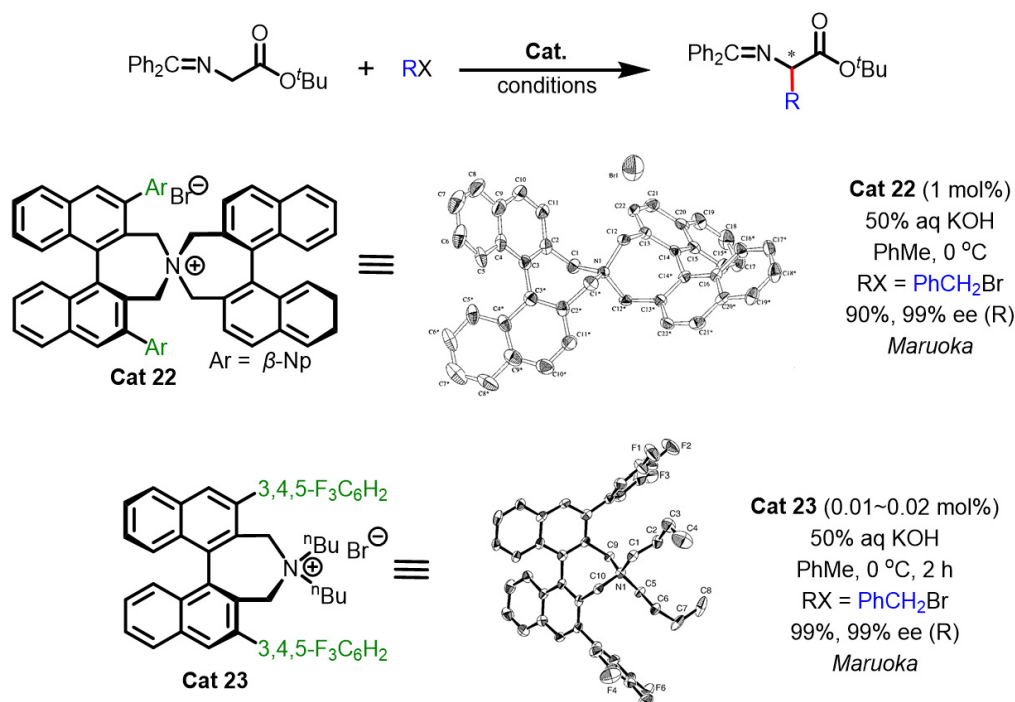
2005 年，Kitamura 课题组[20]简化了催化剂合成路线(如图 10)，目标催化剂 **Cat 7** 可由市售(S)-1,1'-

联萘-2,2'-二甲酸经六步反应制得：经酯化、溴化、与 3,4,5-三氟苯硼酸的 Suzuki-Miyaura 偶联、还原、溴代，最后与二级胺反应，以 64%~99%的产率得到目标产物。

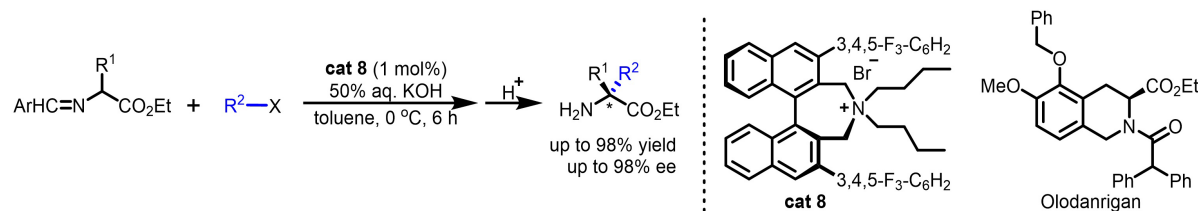


**Figure 10.** Synthesis of monobinaphthyl quaternary ammonium phase-transfer catalysts  
**图 10.** 单联萘骨架季铵盐相转移催化剂的合成

1999 年, Ooi 课题组[18]将  $C_2$  对称的联萘骨架引入相转移催化体系(如图 11), 设计合成了联萘基手性季铵盐催化剂 **Cat 6**, 实现了甘氨酸席夫碱的高效对映选择性烷基化。在固体一水合氢氧化铯存在下, 由手性季铵盐催化剂催化。催化剂通过其刚性骨架和特定芳香基团(如联萘、 $\beta$ -萘基)在  $N^+$ 周围形成一个立体受限的“分子空穴”。底物烯醇盐(E-构型)进入该空穴后, 其 Si-面被催化剂的芳香环系有效屏蔽, 而 Re-面则暴露于外部。卤代烷亲电试剂只能从位阻较小的 Re-面接近烯醇盐, 从而高对映选择性地生成 R-构型烷基化产物。2005 年, 他们[20]进一步简化合成路线, 开发了催化剂 **Cat 7**, 在 0.01~0.05 mol% 的超低用量下即可获得高达 99% 的对映选择性。



**Figure 11.** Application of binaphthyl quaternary ammonium phase-transfer catalysts  
**图 11.** 联萘骨架季铵盐相转移催化剂的应用



**Figure 12.** Asymmetric phase-transfer alkylation of Schiff bases of amino acid ethyl esters  
**图 12.** 氨基酸乙酯席夫碱的不对称相转移烷基化反应

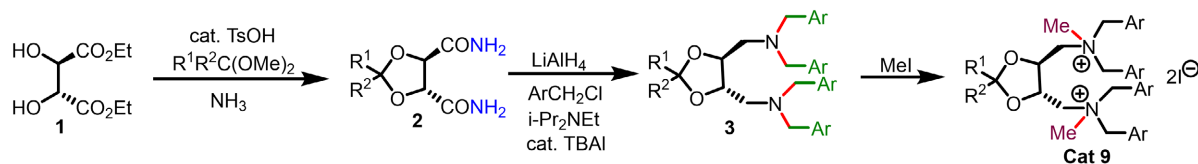
2024年, Lu 课题组[21]报道了一类相转移催化体系, 用于实现以廉价乙酯为底物的不对称伯烷基化反应(如图 12)。该工作采用简化的 Maruoka 催化剂 **Cat 8**, 高效催化了 N-芳基- $\alpha$ -烷基氨基酸乙酯的苯基化过程, 产物对映选择性普遍超过 90%。值得注意的是, 该方法被成功应用于血管收缩素受体拮抗剂 Olodanrigan 的不对称合成, 并顺利完成了公斤级规模生产, 彰显了其在工业化应用方面的良好前景。

联萘骨架手性季铵盐相转移催化剂(Maruoka 型)以其  $C_2$  对称性、高刚性和优异的超低负载量性能, 在不对称相转移催化领域占据重要地位。其核心设计理念包括螺环结构刚性化、疏水效应增强以及多氟取代基调控离子对相互作用。然而, 合成路线的冗长、原料成本较高以及对特定底物的依赖仍是其广泛应用的主要障碍。未来突破方向可能包括: 发展汇聚式合成策略、探索非 BINOL 来源的联萘骨架、结合人工智能辅助取代基筛选, 以及与流动化学技术联用实现规模化生产。

### 2.3. 酒石酸骨架类手性季铵盐相转移催化剂

在有机化学领域, 酒石酸具有重要地位: 1848年, 巴斯德通过手工分离酒石酸钠铵对映体晶体, 开创了立体化学研究; 在现代合成化学中, 酒石酸凭借廉价易得的手性骨架, 衍生出 TADDOL 等经典配体与拆分试剂, 成为不对称催化与手性合成领域的核心工具之一。

以 L-酒石酸二乙酯(1)为原料, 经五步[22]常规廉价试剂的温和反应合成催化剂 **Cat 9** (如图 13): 先将酮转化为二甲氧基缩醛, 与酒石酸二乙酯反应得缩醛化合物; 其甲醇溶液通氨气、重结晶得二酰胺 **2**; 经氢化铝锂还原为二胺, 芳甲基化得二叔胺 **3**; 最后经碘甲烷处理得到目标二铵盐 **Cat 9**。



**Figure 13.** Tartaric acid-based dicationic chiral phase-transfer catalyst  
**图 13.** 基于酒石酸结构的双阳离子手性相转移催化剂

2002年, Shibuguchi 课题组[22]以酒石酸为骨架开发了双阳离子相转移催化剂 **Cat 10a**, 在甘氨酸酯席夫碱的烷基化反应中(如图 14), 苯基化产物产率 87%、ee 值 93%, 烯丙基化产物产率 79%、ee 值 91%。2004年, 该课题组将抗衡阴离子换为四氟硼酸根得到催化剂 **Cat 10b**, 进一步提高了烯丙基化反应性能。2005年, Kowtoniuk 课题组[23]将不同手性元素整合于同一分子骨架, 开发了双阳离子催化剂 **Cat 11a** 和 **Cat 11b**, 在甘氨酸亚胺酯的不对称烷基化中获得良好产率与中等对映选择性。

2006年, Shibuguchi 课题组[24]在酒石酸骨架基础上通过引入螺环结构进行进一步修饰, 成功开发了螺环型双阳离子手性相转移催化剂 **Cat 12** (如图 15)。该催化剂以环己酮为起始原料, 经与苯甲醛缩合、氢气还原以及与酒石酸衍生物缩合等步骤生成非对映异构体混合物中间体, 随后通过手性拆分得到对映

体富集产物，再经季铵化反应及与四氟硼酸银的阴离子交换，最终获得目标催化剂。在甘氨酸酯席夫碱的共轭加成反应中，**Cat 12** 实现了 84% 的产率与 82% 的对映选择性。该转化的关键意义在于：仅需六步反应(包括 Michael 加成与串联环化)，即可实现(+)-cylindricine C 的合成——该化合物是合成重要抗生素的关键中间体，充分体现了该催化方法在复杂天然产物合成中的应用潜力。

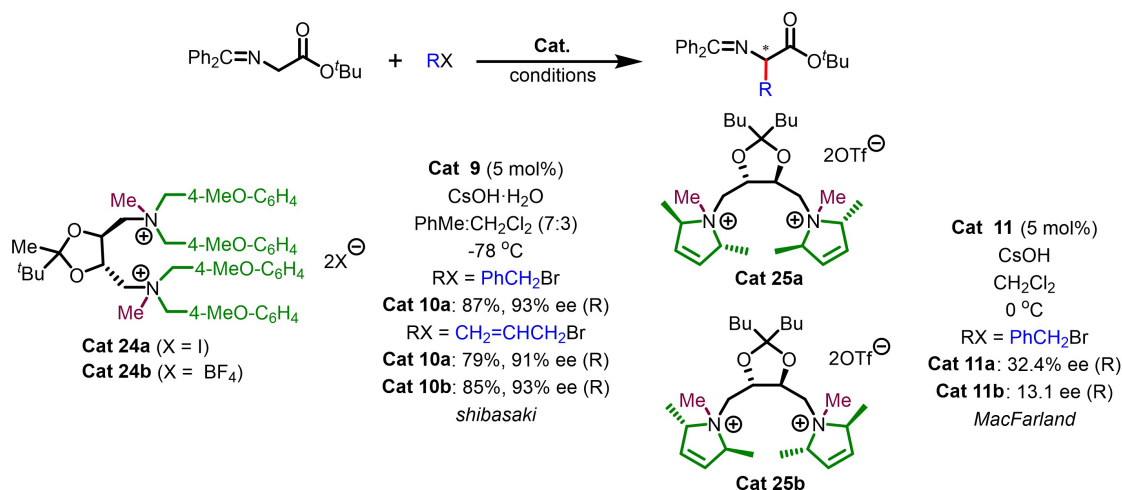


Figure 14. Applications of tartaric acid-derived phase-transfer catalysts

图 14. 酒石酸衍生的相转移催化剂的应用

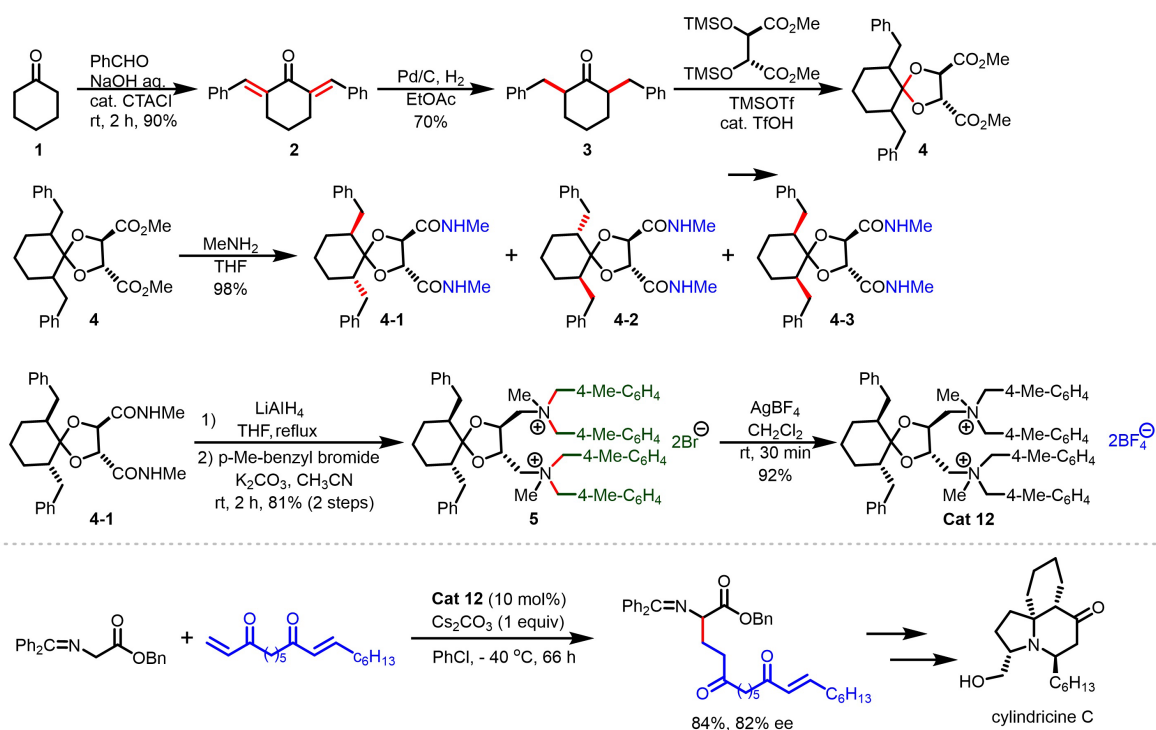


Figure 15. Synthesis and application of spiro-type dicationic chiral phase-transfer catalysts

图 15. 螺环型双阳离子手性相转移催化剂的合成与应用

2012 年, Gratzer 课题组<sup>[25]</sup>报道了一种酒石酸骨架衍生的 N-螺环相转移催化剂 **Cat 13**, 其合成路线如

图 16. 以酒石酸衍生的 TADDOL (1) 为起始原料, 经二氯亚砷氯化得到二氯化物 2。在催化量  $\text{SnCl}_4$  存在下, 2 经  $\text{TMSCN}$  进行氰基取代反应得到二腈 3。然而, 3 的反应活性较低, 通过皂化、DIBAL-H 还原或  $\text{LiAlH}_4$  处理均未能有效制备仲胺 4, 仅在剧烈条件下观察到分解。优化条件后, 将 3 与 20 当量的  $\text{LiAlH}_4$  在均三甲苯中回流 30~45 分钟, 以 37% 的分离收率获得 4, 该反应可顺利放大至克级规模。最后, 4 与二溴化物在乙腈中回流, 成功实现季铵化反应, 得到目标 N-螺环相转移催化剂 Cat 13。该催化剂在甘氨酸席夫碱的不对称烷基化反应中实现 81% 的产率与 87% 的对映选择性。需指出, 其合成路线主要适用于电中性芳香取代基底物, 季铵化步骤仅能以分子内方式与特定二卤代亲电试剂反应, 位阻较大或分子间反应均难以进行。

酒石酸骨架手性相转移催化剂以其天然廉价、结构独特(双阳离子、可螺环化)和合成路线温和为主要特点, 在甘氨酸衍生物的不对称烷基化和共轭加成中展现出一定潜力, 并成功应用于天然产物合成。然而, 其对映选择性普遍低于金鸡纳碱和联萘骨架体系(80~93% vs. 90~99%), 双阳离子设计的协同效应缺乏明确验证, 螺环构建步骤收率偏低, 底物范围局限于甘氨酸衍生物。未来突破方向可能包括: 发展模块化、高收率的螺环构建策略; 通过理论计算指导结构优化以提升 ee 值; 探索非甘氨酸底物的适配性; 以及将酒石酸骨架与光/电催化等新兴模式融合, 弥补其本征刚性不足的问题。总体而言, 酒石酸骨架在相转移催化领域处于“成本优势明显但性能中游”的地位, 距离工业化应用仍有较大距离。

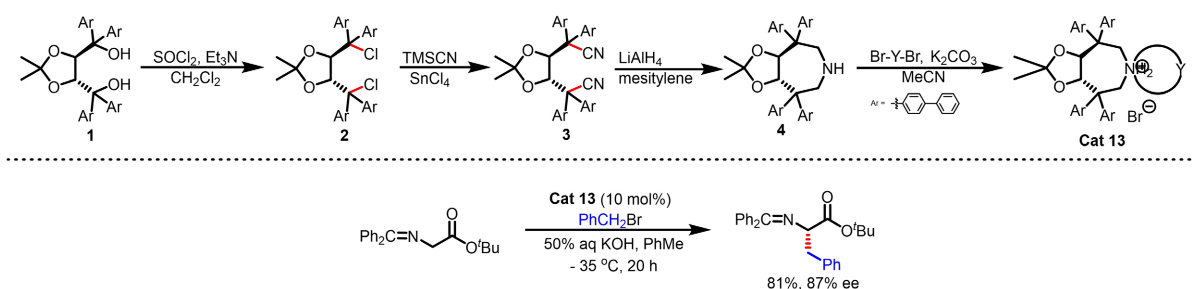


Figure 16. Synthesis and application of N-spiro phase-transfer catalysts

图 16. N-螺环相转移催化剂的合成与应用

## 2.4. 胍类手性相转移催化剂

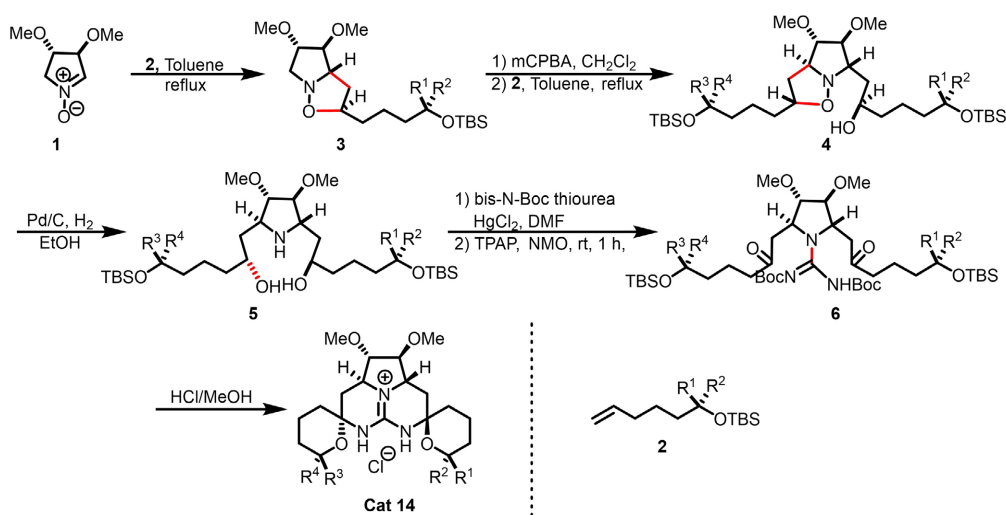


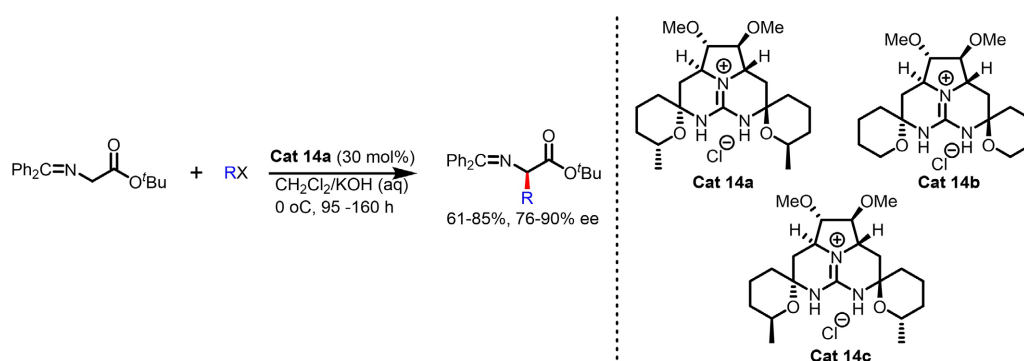
Figure 17. Synthesis of  $C_2$ -symmetric chiral pentacyclic guanidine phase-transfer catalysts

图 17.  $C_2$  对称手性五环胍相转移催化剂合成

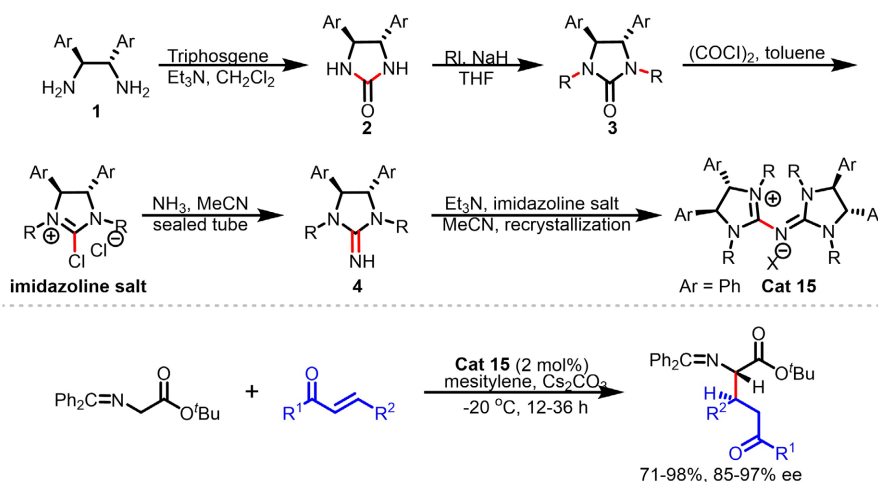
自 20 世纪 80 年代以来, 研究者设计了一系列胍基化合物作为特异性阴离子受体。手性胍衍生物利用其高碱性及质子化后的双氢键供体能力, 在不对称催化中作为有机催化剂得到广泛应用。

2001 年, Nagasawa 课题组[26]以 L-(+)-酒石酸衍生的手性硝酮为原料, 经两次[3+2]环加成、还原、胍基化及脱保护等多步反应, 合成了手性胍盐相转移催化剂 **Cat 14** (如图 17), 总收率为 30%~50%。

2002 年, Kita 课题组[27]将手性胍盐相转移催化剂 **Cat 14a** 应用于甘氨酸酯席夫碱的不对称烷基化反应中(如图 18)。该催化剂表现出良好的催化活性和对映选择性, 目标产物的最高产率可达 85%, 对映选择性最高可达 90%。然而, 该反应通常需要较长的反应时间(95~160 小时)。进一步考察催化剂的对称性与取代基效应后发现, 环醚单元无甲基取代的催化剂 **Cat 14b**, 以及缺乏对称性的催化剂 **Cat 14c**, 均导致立体选择性显著下降(ee 值仅为 12%~13%)。研究表明, 这主要归因于其手性空腔尺寸小于 **Cat 14a**, 从而削弱了立体识别能力。



**Figure 18.** Applications of  $C_2$ -symmetric chiral pentacyclic guanidine phase-transfer catalysts  
**图 18.**  $C_2$  对称手性五环胍相转移催化剂的应用

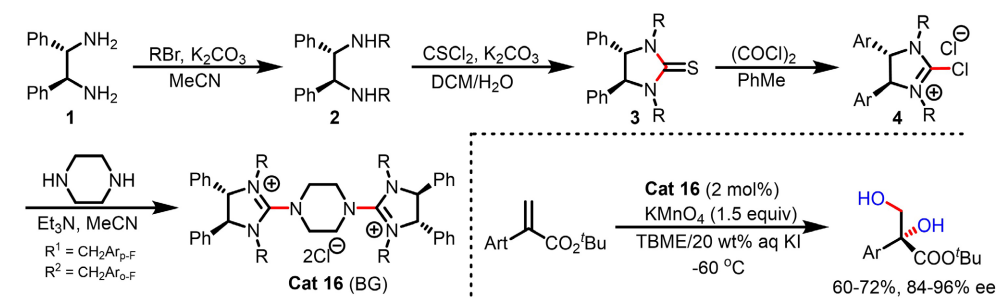


**Figure 19.** Synthesis and application of guanidine-type “pentazanium” phase-transfer catalysts  
**图 19.** 胍型的“盘扭五氮盐”相转移催化剂的合成与应用

2011 年, Ma 课题组[28]以(S,S)-1,2-二芳基乙二胺为手性原料, 开发了一类新型胍盐相转移催化剂——Pentanidium (五氮盐) **Cat 15** (如图 19)。该催化剂中的季铵氮原子以  $sp^2$  杂化形式形成亚胺鎓盐结构, 合成路线仅需五步, 操作简便。在甘氨酸叔丁酯-二苯甲酮席夫碱的迈克尔加成反应中, 以 2.0 mol% 催化剂量, 可获得 71%~98% 的产率和 85%~97% 的对映选择性, 并适用于乙烯基酮、丙烯酸酯及查尔酮等

多种迈克尔受体。

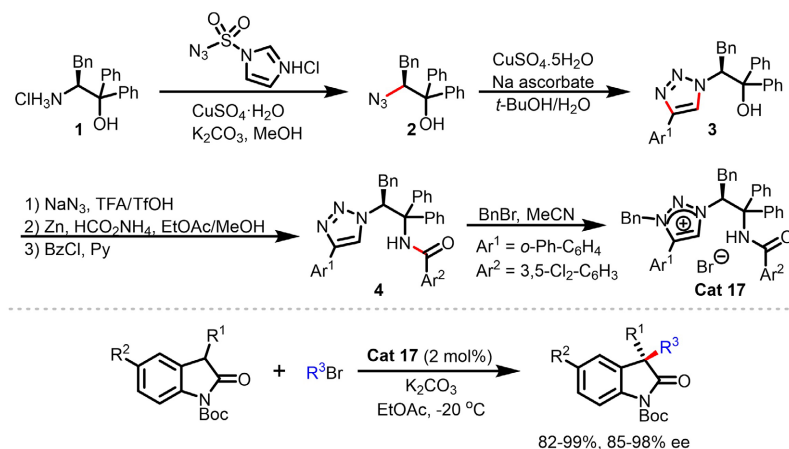
Wang 课题组[29]从市售手性二胺出发,经四步简洁合成开发了一类新型双阳离子双胍盐相转移催化剂 **Cat 16** (如图 20)。该催化剂正电荷密度高度集中,有利于与阴离子试剂发生强相互作用。将其应用于烯烃的不对称双羟化反应中,可获得 62%~72%的产率与 84%~96%的对映选择性,立体选择性的速率加速效应使目标反应路径在能量上更具优势。



**Figure 20.** Synthesis and application of novel dicationic biguanide salts  
**图 20.** 新型双阳离子双胍盐的合成与应用

胍基手性相转移催化剂以双氢键供体能力、高碱性和刚性环状手性空腔为核心设计,在甘氨酸席夫碱的迈克尔加成、烷基化及烯烃双羟化等反应中可实现最高 97%的对映选择性。然而,该类催化剂存在反应时间过长(通常 95~160 小时)、手性空腔结构极度敏感(微小取代基变化即可使 ee 值从 90%骤降至 12%)、底物范围主要局限于甘氨酸衍生物以及合成路线相对复杂等局限性,制约了其与金鸡纳碱和联萘骨架催化剂的竞争力。未来突破方向包括:借助计算化学指导手性空腔的理性设计、发展更简洁模块化的合成路线、探索与光/电催化的协同模式,以及通过固载化或水相体系提升实用性与可持续性。

## 2.5. 1,2,3-三唑鎓盐类催化剂

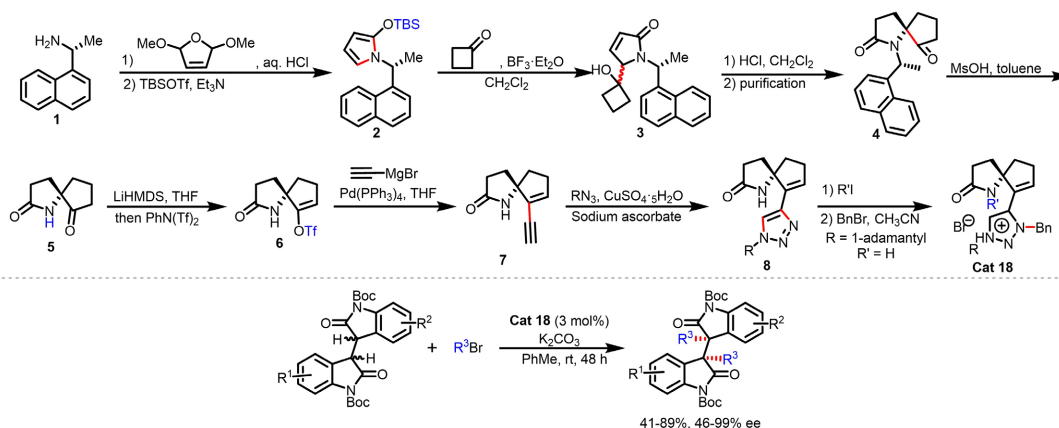


**Figure 21.** Synthesis and application of 1,2,3-triazolium salt catalysts  
**图 21.** 1,2,3-三唑鎓盐催化剂的合成与应用

2011 年, Ohmatsu 课题组[30]开发了一类新型手性 1,2,3-三唑鎓盐相转移催化剂 **Cat 17** (如图 21)。该催化剂以苯乙炔和 L-苯丙氨酸衍生的叠氮醇为原料,经简便操作合成,其结构高度可修饰,三唑鎓阳离子可通过静电相互作用及双氢键与阴离子紧密结合。基于其独特的阴离子结合能力,该催化剂在 3-取代

羟吲哚的不对称烷基化反应中实现了 82%~99%的产率与 85%~98%的对映选择性。

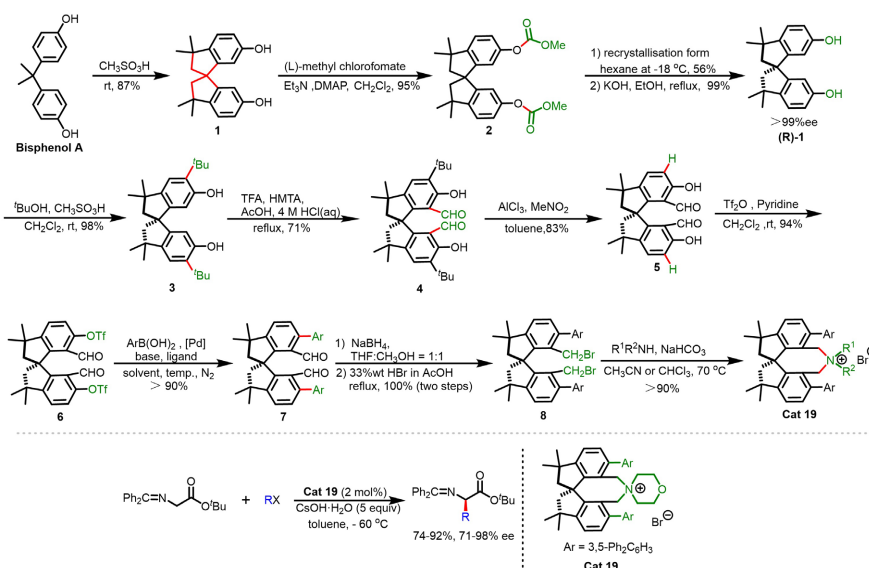
2018 年, Chen 课题组[31]以(S)-1-(1-萘基)乙胺为起始原料, 经插烯 Mukaiyama 羟醛反应、螺环化、铜催化叠氮-炔环加成及成盐等多步反应, 设计合成了一类新型螺环酰胺-三唑鎓阳离子有机催化剂 **Cat 18** (如图 22)。该催化剂在双羟吲哚的不对称同型及异型双烷基化反应中表现出优异的立体控制能力, ee 值高达 99%。



**Figure 22.** Synthesis and application of novel spirocyclic amide-triazolium cation catalysts  
**图 22.** 新型螺环酰胺-三唑鎓阳离子催化剂的合成与应用

上述两类手性 1,2,3-三唑鎓盐催化剂的共性设计在于利用三唑鎓阳离子通过静电与双氢键作用紧密结合阴离子, 并引入手性源实现不对称诱导, 合成简便且结构可调。其优势包括高对映选择性、高产率及模块化修饰能力。局限性主要体现在底物范围较窄, 反应类型单一。仍未解决的关键问题包括: 如何拓展底物普适性、获得双氢键作用的直接结构证据。

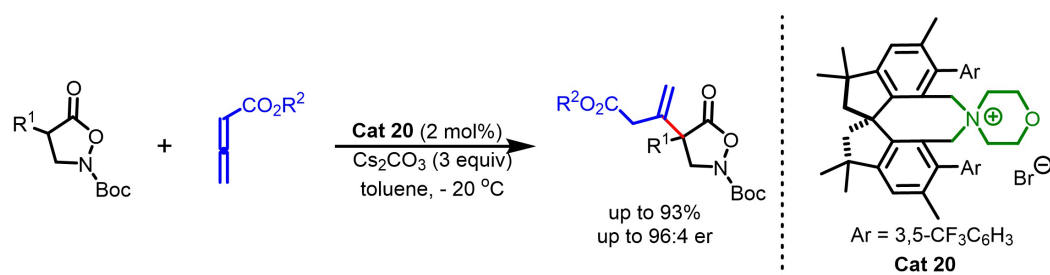
## 2.6.1,1-螺二茛苕骨架类手性相转移催化剂



**Figure 23.** Synthesis and application of novel C<sub>2</sub>-symmetric spirocyclic phase-transfer catalysts  
**图 23.** 四甲基螺二茛苕 C<sub>2</sub> 对称螺环相转移催化剂合成与应用

Xu 课题组[32]以廉价双酚 A 为原料,经 12 步反应以 22%~25%的总收率合成了基于四甲基-1,1'-螺二茛苕骨架的 C<sub>2</sub> 对称螺环季铵盐相转移催化剂 **Cat 19** (如图 23)。在 2 mol%用量下催化甘氨酸叔丁酯席夫碱的不对称烷基化反应,收率高达 92%,对映选择性高达 98%。

2022 年, Waser 课题组[33]以双酚 C 为原料,经螺环化反应获得外消旋螺环化合物,再经手性拆分得到光学纯二醇中间体,随后依次通过双醛中间体、三氟甲磺酸酯化、Suzuki-Miyaura 偶联、还原及溴代等步骤,最终经季铵化反应合成了一类新型螺二茛苕骨架季铵盐相转移催化剂 **Cat 20** (如图 24)。该催化剂成功实现了异噁唑烷-5-酮与联烯酸酯  $\beta$ -碳的对映选择性加成反应,在经典液-固相转移条件下,以良好的对映选择性和高产率获得了一系列高官能团化的  $\beta$ -氨基酸衍生物,并对其进行了进一步的衍生化研究。



**Figure 24.** Synthesis and application of spirocyclic ammonium salts  
**图 24.** 螺环铵盐的合成与应用

螺二茛苕骨架手性季铵盐相转移催化剂以廉价双酚 A/双酚 C 为原料,通过构建 C<sub>2</sub> 对称螺环核心,在甘氨酸席夫碱烷基化及异噁唑烷-5-酮与联烯酸酯的  $\beta$ -加成等反应中展现出优异性能。其设计核心在于利用螺环刚性骨架构建结构明确的手性空腔。然而,合成路线冗长、手性拆分效率低下、底物范围有限等问题严重制约了其与金鸡纳碱和 Maruoka 催化剂的竞争力。未来突破方向包括:发展不对称螺环化策略避免拆分;系统研究螺环骨架各位置的构效关系;拓展至更广泛的底物类型;以及探索与其他催化模式的协同应用。该类催化剂有望成为手性相转移催化领域的重要补充。

## 2.7. 反应条件对催化行为的影响

手性季铵盐相转移催化剂的催化行为受反应条件(溶剂、碱、抗衡离子、温度、含水量)的显著影响,这些条件通过调控催化剂-底物离子对的聚集状态、手性空腔构象及氢键网络来最终决定反应的产率与对映选择性。一般而言,非极性芳香溶剂(如甲苯)有利于维持紧密的离子对结构和  $\pi$ - $\pi$  堆积作用,极性过强则会导致有序过渡态被破坏;碱的种类和形态至关重要,固体或高浓度强碱(如 CsOH·H<sub>2</sub>O 或 50% KOH)可高效去质子化并避免过量水干扰,但碱当量过大会引发背景反应或外消旋化;弱配位抗衡离子(如 BF<sub>4</sub><sup>-</sup>、PF<sub>6</sub><sup>-</sup>)能“裸露”阳离子、增强与底物阴离子的结合,而原位阴离子交换有时可显著提升性能;低温(-20 至 -60 °C)通常能通过降低背景反应和产物外消旋化速率来提高对映选择性,但需平衡反应速率;含水量则存在“适度最优”规律——少量水促进相转移,过量水会竞争性破坏氢键作用。

## 3. 总结与展望

手性相转移催化是不对称合成的关键分支,核心在于设计高选择性催化剂以实现立体化学精准控制。本文系统梳理了以金鸡纳生物碱、联萘、酒石酸、胍类、1,2,3-三唑鎓盐及 1,1-螺二氢茛苕骨架为代表的手性季铵盐相转移催化剂的发展与结构优化策略。金鸡纳碱衍生催化剂历经四代演进,通过调控位阻、电子效应及氢键作用,在甘氨酸席夫碱烷基化等反应中实现优异产率与对映选择性。联萘催化剂凭借 C<sub>2</sub> 对

称性、刚性与易修饰性，在超低用量下实现高效转化。酒石酸骨架衍生出双阳离子、螺环型等催化剂，胍类、三唑鎓盐、螺环铵盐等则通过引入氢键或刚性骨架拓展反应类型。

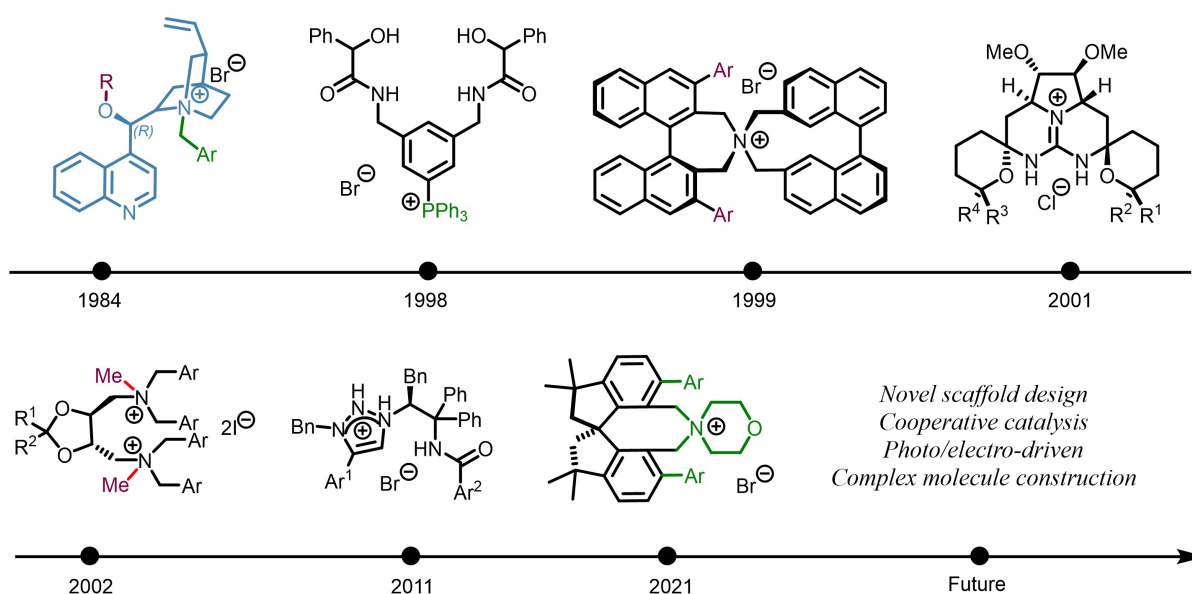


Figure 25. Future development roadmap

图 25. 未来发展路线图

尽管进展显著，仍面临催化剂精准设计、底物范围与反应类型拓展、机制理解等挑战。未来应结合理论计算与 AI 辅助设计，实现构效关系的定量预测；开发适用于非活化烷基化试剂、杂环底物及多组分串联反应的新型体系。深化对离子对、 $\pi$ - $\pi$  堆积、氢键及手性空腔微环境的协同机制认识，实现过渡态精准调控。发展低用量、温和条件、可回收催化剂，推动在药物中间体及天然产物合成中的规模化应用。同时，将手性季铵盐与其他手性单元整合，构建多功能协同催化体系，有望高效构筑复杂手性分子。通过跨学科融合与机制创新，手性相转移催化将为手性物质的绿色、高效、精准合成提供更强工具(如图 25)。

## 参考文献

- [1] Hoffmann, H.M.R. and Frackenhohl, J. (2004) Recent Advances in *Cinchona* Alkaloid Chemistry. *European Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 4293-4312. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200400294>
- [2] 许双花, 陈俊, 陈加荣, 等. 金鸡纳生物碱及其衍生物在不对称催化中的研究进展[J]. 有机化学, 2020, 40(11): 3493-3516.
- [3] Dolling, U.H., Davis, P. and Grabowski, E.J.J. (1984) Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 1. Enantioselective Synthesis of (+)-Indacrinone via Chiral Phase-Transfer Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, **106**, 446-447. <https://doi.org/10.1021/ja00314a045>
- [4] Hughes, D.L., Dolling, U.H., Ryan, K.M., Schoenewaldt, E.F. and Grabowski, E.J.J. (1987) Efficient Catalytic Asymmetric Alkylations. 3. a Kinetic and Mechanistic Study of the Enantioselective Phase-Transfer Methylation of 6,7-Dichloro-5-Methoxy-2-Phenyl-1-Indanone. *The Journal of Organic Chemistry*, **52**, 4745-4752. <https://doi.org/10.1021/jo00230a017>
- [5] Lygo, B. and Wainwright, P.G. (1997) A New Class of Asymmetric Phase-Transfer Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids—Application in the Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *Tetrahedron Letters*, **38**, 8595-8598. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(97\)10293-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(97)10293-3)
- [6] Corey, E.J., Xu, F. and Noe, M.C. (1997) A Rational Approach to Catalytic Enantioselective Enolate Alkylation Using a Structurally Rigidified and Defined Chiral Quaternary Ammonium Salt under Phase Transfer Conditions. *Journal of the American Chemical Society*, **119**, 12414-12415. <https://doi.org/10.1021/ja973174y>

- [7] Jew, S., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Huh, H. and Park, H. (2001) Synthesis and Application of Dimeric Cinchona Alkaloid Phase-Transfer Catalysts: A,  $\alpha'$ -Bis[o(9)-Allylcinchonidinium]-O, M, or P-Xylene Dibromide. *Chemical Communications*, **2001**, 1244-1245. <https://doi.org/10.1039/b102584h>
- [8] Elango, S., Venugopal, M., Suresh, P.S. and Eni, (2005) Contrast Performance in Catalytic Ability—New Cinchona Phase Transfer Catalysts for Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *Tetrahedron*, **61**, 1443-1447. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.12.005>
- [9] Park, H.G., Jeong, B.S., Yoo, M.S., Lee, J., Park, M., Lee, Y., *et al.* (2002) Highly Enantioselective and Practical Cinchona-Derived Phase-Transfer Catalysts for the Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids. *Angewandte Chemie International Edition*, **41**, 3036-3038. [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020816\)41:16<3036::aid-anie3036>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020816)41:16<3036::aid-anie3036>3.0.co;2-3)
- [10] Lee, J., Yoo, M., Jung, J., Jew, S., Park, H. and Jeong, B. (2007) Polymeric Chiral Phase-Transfer Catalysts Derived from Cinchona Alkaloids for Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *Tetrahedron*, **63**, 7906-7915. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.05.076>
- [11] Jew, S., Yoo, M., Jeong, B., Park, I.Y. and Park, H. (2002) An Unusual Electronic Effect of an Aromatic-F in Phase-Transfer Catalysts Derived from Cinchona-Alkaloid. *Organic Letters*, **4**, 4245-4248. <https://doi.org/10.1021/ol0267679>
- [12] Shao, Z. and Zhang, H. (2009) Combining Transition Metal Catalysis and Organocatalysis: A Broad New Concept for Catalysis. *Chemical Society Reviews*, **38**, 2745-4248. <https://doi.org/10.1039/b901258n>
- [13] Cativiela, C. and Diaz-de-Villegas, M.D. (1998) Stereoselective Synthesis of Quaternary  $\alpha$ -Amino Acids. Part 1: Acyclic Compounds. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3517-3599. [https://doi.org/10.1016/s0957-4166\(98\)00391-7](https://doi.org/10.1016/s0957-4166(98)00391-7)
- [14] Hu, L., Wu, Y., Li, Z. and Deng, L. (2016) Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral  $\gamma$ -Amino Ketones via Umpolung Reactions of Imines. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 15817-15820. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b09754>
- [15] Majdecki, M., Niedbala, P. and Jurczak, J. (2019) Amide-Based cinchona Alkaloids as Phase-Transfer Catalysts: Synthesis and Potential Application. *Organic Letters*, **21**, 8085-8090. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03065>
- [16] Gao, M., Luo, Y., Xu, Q., Zhao, Y., Gong, X., Xia, Y., *et al.* (2021) A Unified Catalytic Asymmetric (4+1) and (5+1) Annulation Strategy to Access Chiral Spirooxindole-Fused Oxacycles. *Angewandte Chemie International Edition*, **60**, 19813-19820. <https://doi.org/10.1002/anie.202105282>
- [17] Shibasaki, M., Matsunaga, S. (2011) BINOL. In Zhou, Q.-L., Ed., *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley, 295-332.
- [18] Ooi, T., Kameda, M. and Maruoka, K. (1999) Molecular Design of a  $C_2$ -Symmetric Chiral Phase-Transfer Catalyst for Practical Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society*, **121**, 6519-6520. <https://doi.org/10.1021/ja991062w>
- [19] Ooi, T., Kameda, M. and Maruoka, K. (2003) Design of *N*-Spiro  $C_2$ -Symmetric Chiral Quaternary Ammonium Bromides as Novel Chiral Phase-Transfer Catalysts: Synthesis and Application to Practical Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society*, **125**, 5139-5151. <https://doi.org/10.1021/ja021244h>
- [20] Kitamura, M., Shirakawa, S. and Maruoka, K. (2005) Powerful Chiral Phase-Transfer Catalysts for the Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Alkyl- and  $\alpha,\alpha$ -Dialkyl- $\alpha$ -Amino Acids. *Angewandte Chemie International Edition*, **44**, 1549-1551. <https://doi.org/10.1002/anie.200462257>
- [21] Lu, J., Huang, L., Liang, H., Wang, Z., Kato, T., Liu, Y., *et al.* (2024) Asymmetric Phase-Transfer Alkylation of Readily Available Aryl Aldehyde Schiff Bases of Amino Acid Ethyl Esters. *Organic Letters*, **26**, 4163-4167. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c04290>
- [22] Shibuguchi, T., Fukuta, Y., Akachi, Y., Sekine, A., Ohshima, T. and Shibasaki, M. (2002) Development of New Asymmetric Two-Center Catalysts in Phase-Transfer Reactions. *Tetrahedron Letters*, **43**, 9539-9543. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(02\)02416-4](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(02)02416-4)
- [23] Kowtoniuk, W.E., MacFarland, D.K. and Grover, G.N. (2005) Combining Chiral Elements: A Novel Approach to Asymmetric Phase-Transfer Catalyst Design. *Tetrahedron Letters*, **46**, 5703-5705. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.06.084>
- [24] Shibuguchi, T., Mihara, H., Kuramochi, A., Sakuraba, S., Ohshima, T. and Shibasaki, M. (2006) Short Synthesis of (+)-cylindricine C by Using a Catalytic Asymmetric Michael Reaction with a Two-Center Organocatalyst. *Angewandte Chemie International Edition*, **45**, 4635-4637. <https://doi.org/10.1002/anie.200601722>
- [25] Gratzer, K. and Waser, M. (2012) Investigations Concerning the Syntheses of Taddol-Derived Secondary Amines and Their Use to Access Novel Chiral Organocatalysts. *Synthesis*, **44**, 3661-3670. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1316804>
- [26] Nagasawa, K., Georgieva, A., Takahashi, H. and Nakata, T. (2001) Acceleration of Hetero-Michael Reaction by Symmetrical Pentacyclic Guanidines. *Tetrahedron*, **57**, 8959-8964. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)00907-3](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)00907-3)
- [27] Kita, T., Georgieva, A., Hashimoto, Y., Nakata, T. and Nagasawa, K. (2002)  $C_2$ -Symmetric Chiral Pentacyclic Guanidine: A Phase-Transfer Catalyst for the Asymmetric Alkylation of Tert-Butyl Glycinate Schiff Base. *Angewandte Chemie International Edition*, **41**, 2832-2834.

- 
- [https://doi.org/10.1002/1521-3773\(20020802\)41:15<2832::aid-anie2832>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020802)41:15<2832::aid-anie2832>3.0.co;2-q)
- [28] Ma, T., Fu, X., Kee, C.W., Zong, L., Pan, Y., Huang, K., *et al.* (2011) Pentanidium-Catalyzed Enantioselective Phase-Transfer Conjugate Addition Reactions. *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 2828-2831. <https://doi.org/10.1021/ja1098353>
- [29] Wang, C., Zong, L. and Tan, C.-H. (2015) Enantioselective Oxidation of Alkenes with Potassium Permanganate Catalyzed by Chiral Dicationic Bisguanidinium. *Journal of the American Chemical Society*, **137**, 10677-10682. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b05792>
- [30] Ohmatsu, K., Kiyokawa, M. and Ooi, T. (2011) Chiral 1,2,3-Triazoliums as New Cationic Organic Catalysts with Anion-Recognition Ability: Application to Asymmetric Alkylation of Oxindoles. *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 1307-1309. <https://doi.org/10.1021/ja1102844>
- [31] Chen, S.K., Ma, W.Q., Yan, Z.B., Zhang, F., Wang, S., Tu, Y., *et al.* (2018) Organo-Cation Catalyzed Asymmetric Homo/Heterodialkylation of Bisoxindoles: Construction of Vicinal All-Carbon Quaternary Stereocenters and Total Synthesis of (-)-Chimonanthidine. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 10099-10103. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b05386>
- [32] Xu, C., Qi, Y., Yang, X., Li, X., Li, Z. and Bai, L. (2021) Development of C<sub>2</sub>-Symmetric Chiral Spirocyclic Phase-Transfer Catalysts: Synthesis and Application to Asymmetric Alkylation of Glycinate Schiff Base. *Organic Letters*, **23**, 2890-2894. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00535>
- [33] Waser, M., Zebrowski, P., Röser, K., Chrenko, D. and Pospíšil, J. (2022) Enantioselective  $\beta$ -Selective Addition of Isoxazolidin-5-Ones to Allenates Catalyzed by Quaternary Ammonium Salts. *Synthesis*, **55**, 1706-1713. <https://doi.org/10.1055/a-1948-5493>