

目录

第7章 不对称催化氢化及其他还原反应	522
7.1 用于均相不对称催化氢化的手性膦配体	522
7.2 碳碳双键的不对称催化氢化反应	525
7.2.1 α -酰氨基丙烯酸的不对称催化氢化反应	525
7.2.2 取代丙烯酸或烯胺的催化氢化反应	529
7.2.3 烯醇酯的不对称氢化反应	531
7.2.4 非官能化烯烃的不对称氢化反应	533
7.2.5 烯酰胺和烯基羧酸的不对称催化氢化反应	536
7.2.6 烯醇/醚的不对称氢化	540
7.2.7 手性氨基磷酸的制备	541
7.2.8 铜(Cu)-氢催化烯烃的氢烷基化反应	541
7.2.9 一些有用的实例	542
7.2.10 乙烯基硫醚的不对称氢化	544
7.2.11 杂芳烃的不对称催化氢化	545
7.2.12 可回收催化剂用于不对称催化氢化反应	550
7.2.13 烯烃的有机催化不对称还原	553
7.3 羰基化合物的不对称还原反应	556
7.3.1 用 BINAL-H 还原	556
7.3.2 噁唑硼烷催化体系	558
7.3.3 过渡金属络合物催化下羰基化合物的不对称氢化反应	563
7.3.4 双烷基酮的不对称氢化反应	569
7.3.5 酮的不对称氢硅化反应	570
7.3.6 铁催化的不对称氢化反应	573
7.4 亚胺的不对称氢化反应	575
7.5 不对称氢转移反应	582
7.6 羰基的直接不对称还原胺化反应	590
7.7 不对称氢甲酰化及还原氢甲酰化反应	593
7.8 不对称氢羧基化反应	598
7.9 小结	600
参考文献	600

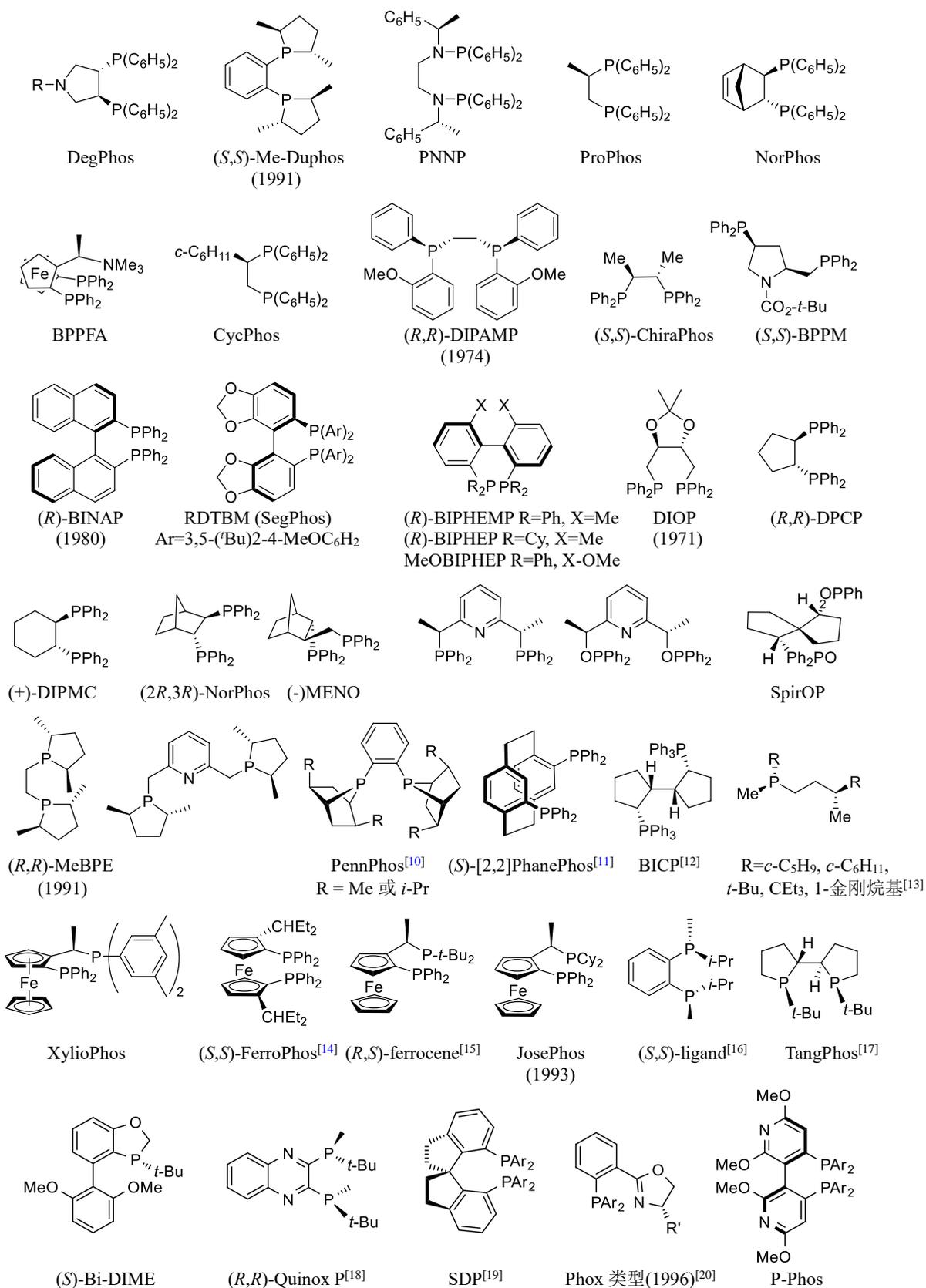
第7章 不对称催化氢化及其他还原反应

不对称还原反应特别是不对称催化氢化反应,其反应体系简单、高效、洁净和原子经济性。仅采用氢气,所用金属也从传统的过渡金属如铑(Rh)、钯(Pd)、镍(Ni)、铱(Ir)和钌(Ru)等到廉价的、更安全的如铜(Cu)-氢和铁(Fe)-氢等络合物催化剂,包括地球上储量丰富的锌(Zn)、钛(Ti)、钴(Co)和锰(Mn)等,是几乎完美的合成化学。本章讨论氢对 sp^2 碳的不对称加成反应,包含烯烃、烯胺(烯酰胺)、羰基及喹啉类杂环的不对称催化氢化和还原反应,手性金属氢化物对酮的还原反应和酮的不对称催化氢转移反应,以及羰基化合物的直接胺化反应等,且已相继成功地应用于各种对映体纯氨基酸、香精/香料原料及对映体纯手性药物、农药的工业制备。发展出极具优秀对映选择性与活性,在空气中稳定以及对各种官能团适应的更高效、易制备的配体/催化剂是反应的关键因素,也是人们一直追求的目标。本章介绍重要和高效的配体/试剂及反应,其中有机小分子如 Brønsted 酸催化的反应是新的关注点。

7.1 用于均相不对称催化氢化的手性膦配体

不对称催化氢化的关键是发展高效高选择性的催化剂。有机膦是具有强亲核性的 Lewis 碱,用于配体与金属络合,作为催化剂有着重要的地位。此外,有机膦也单独用于有机催化反应中。催化剂中的配体有多种,如双膦配体的 Rh、Ru 双膦配体催化剂,是最早被研究的,后来居上者有双胺衍生的氮杂卡宾配体^[1]、磷啶啉类^[2]、磷咪啉类^[3]等,将在本章中收集,供读者参考。先从膦配体开始,首例不对称氢化反应是 1932 年由 Schwab 报道,将手性载体应用于外消旋 2-丁醇的催化脱氢反应。在 20 世纪 50 年代,人们曾尝试非均相催化剂对烯烃的不对称催化氢化反应,但产物的 ee 值仅 10%~15%。直到 20 世纪 60 年代,仍认为非均相催化剂难以在烯烃的催化氢化中成功。直到 60 年代后期出现了催化氢化的新途径。Wilkinson 发明一种均相催化剂 $Rh(PPh_3)_3Cl$,在温和条件下使烯烃氢化。于是人们开始用手性膦配体代替普通的三苯膦,进行催化剂改进。1968 年 Horner^[4]和 Knowles^[5]首次报道均相不对称催化氢化反应,在 Wilkinson 络合物中引入手性叔膦如 $P(C_6H_5)(n-C_3H_7)(CH_3)$ 等进行改良。尽管这类催化剂催化烯烃氢化产物的 ee 值不高,仅为 3~15%,但为均相不对称氢化概念奠定了基础。左旋多巴合成是世界上首例工业化不对称催化氢化反应^[6]。

随后, Kagan 发明了一种由酒石酸得到的 C_2 -手性二膦双齿配体(DIOP),取得突破性的进展^[7]。DIOP- $Rh(I)$ 络合物催化 α -酰氨基丙烯酸/酯的不对称氢化反应,产物氨基酸衍生物的 ee 值高达 80%。该结果激起了人们对手性双齿二膦的研究热情,研发出许多具有 C_2 -对称性的手性配体,一些配体的简称随后会多次提到(图 7-1)。按手性骨架来分,有中心手性、轴手性(包括螺环)及平面手性。如果按含磷原子数目的配体而言,大多数是双膦配体,之后出现了优秀的单膦配体,一些带噁唑、吡啶环的单膦配体是非常有效的。十多年来,三齿配体频频出现,在酮的不对称氢化中成就显著^[8]。近年来,与 Cu、Ni、Fe、Co 和 Mn 配位的磷氮膦(PNP)配体受到关注^[9]。



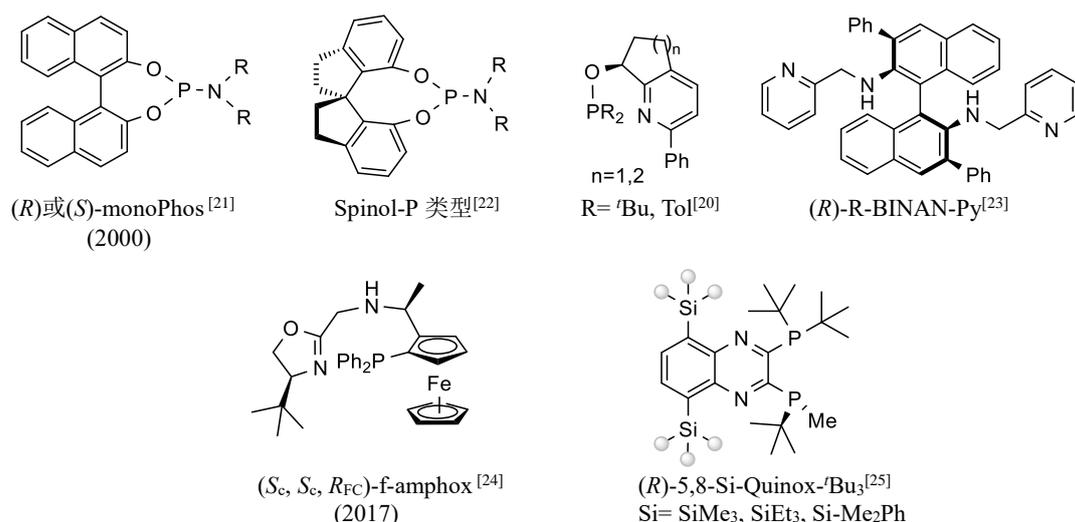


图 7-1 具有代表性的用于不对称催化氢化反应的手性配体

手性双膦在过渡金属如铑(Rh)、钌(Ru)和铱(Ir)等催化的反应中是有效的配体, Tolman 在综述^[26]中用大量的实验和理论数据描述膦配体作为有机均相合成中的位阻和电子效应。Halpern^[27]和 Brown^[28]阐明 Rh 络合物催化的不对称氢化反应机理, 有助于更有效地设计手性配体。随着 Rh 络合物催化的烯酰胺氢化在合成 L-多巴中的成功应用^[29], 不对称催化氢化成为了热点^[30]。例如, Ru-BINAP 催化的 2-芳基丙烯酸的不对称催化氢化反应, 产物手性 2-芳基丙酸是重要的非甾体抗炎药^[31]; 其他还有合成手性 α -氨基酸及农药。值得一提的是, 多数 P-手性配体虽然有效, 但对空气敏感, 不易保存和操作, 因此 Tang 在 TangPhos 基础上发展了一系列易制备的 2,3-双氢苯并[*d*][1,3]氧膦结构, 如(*S*)-BiDIME^[32]。用于许多不对称反应, 如 Suzuki-Miyaura 偶联、钯去对称环化、氢硼化/双硼化反应、镍催化还原偶联、 α -芳基化、Heck 反应等亲核加成反应。

人们先后发展了系列 C_2 -对称性手性双膦 Rh 催化剂, 用于 α -酰氨基丙烯酸即 α -烯酰胺的对映选择性催化氢化反应(图 7-2)^[33]。如图 7-1 所示, DIOP 是具有两个 sp^3 不对称碳的 C_2 -对称性的双齿配体, DIPAMP 具有两个不对称磷原子, BINAP 配体具有 C_2 -轴手性。一般认为, BINAP 中萘环的高度扭曲的形态是它在不对称催化反应中显现高效的决定因素^[34]。大多数膦配体中的手性部分和含膦部分通过 C-P 键相连, 近期出现了一些优秀的手性配体, 其中有通过 C-O-P 或 C-N-P 键相连的, 以及相关的单齿配体。

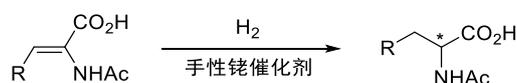


图 7-2

至今, 这类双膦(双齿)和单膦(单齿)配体的设计仍是非常活跃的研究领域^[35], 而潜手性不饱和键 $C=X$ (X 为 C, N, O 等)的均相不对称催化氢化反应是这些不对称催化技术的重要应用之一。在手性膦配体的设计中可采取三种方法: 手性配体的手性可出现在 P 原子上(图 7-1), 但 P-C 键的手性膦配体的制备较困难; 位于骨架上, 或所设计的手性配体兼具前两者的特性的单齿、双齿膦或亚磷酸, 较易制备(图 7-3)。

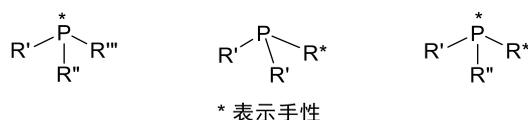
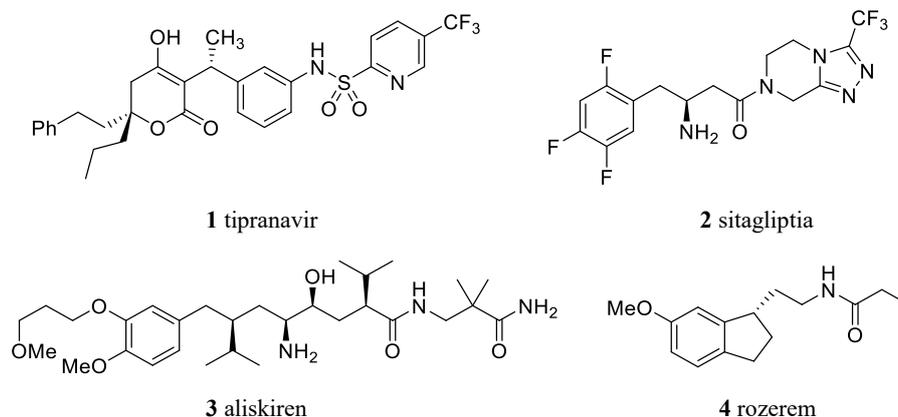


图 7-3

不对称催化氢化反应的高效手性膦配体，有的已成功应用于工业生产中^[36]。目前报道上市的药品中已有不少是应用不对称催化氢化建立的手性^[37]，如 tipranavir (1)、sitagliptin (2)、aliskiren (3)和 rozerem (4)。



不对称催化反应将潜手性底物转变成对映体纯的产物，而不对称催化氢化反应则是这些转化过程中最有效的方法之一，含有 C=C、C=N 及 C=O 键的底物氢化还原成相应的手性化合物。催化剂中常用铑(Rh)、钌(Ru)和铱(Ir)等金属，进入廿一世纪，人们更关注镍(Ni)、铁(Fe)和铜(Cu)等金属催化的不对称还原反应。反应中的产率和对映/非对映选择性不但与所采用的手性配体有关，还同催化剂的抗衡离子有关。反应中所采用的溶剂、温度和时间以及反应中催化剂的用量如底物与催化剂的比例等，均会对反应的结果产生影响。

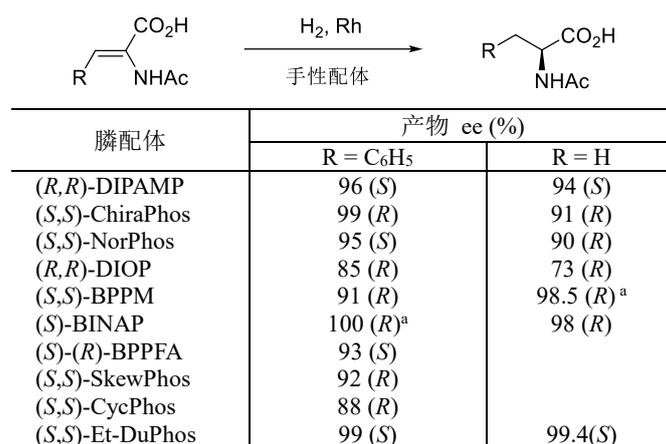
7.2 碳碳双键的不对称催化氢化反应

含官能团烯烃的不对称催化氢化反应是非常重要的，具有广泛的应用前景^[38]。

7.2.1 α -酰氨基丙烯酸的不对称催化氢化反应

过渡金属络合物催化的烯酰胺的均相不对称催化氢化，是合成光学活性 α -氨基酸类化合物有效的方法。

图 7-4 列举了代表性 Rh-膦配体催化 α -酰氨基丙烯酸对映选择性氢化为相应氨基酸的反应^[39]结果。



a. *N*-苯甲酰基衍生物的氢化反应。

图 7-4 烯酰胺的催化氢化反应

Halpern^[40]和 Brown^[28,41]对反应中间产物进行核磁共振和 X 射线衍射以及动力学分析，阐明了膦-铑络合物对烯酰胺催化氢化反应的机理，对多数催化氢化反应是适用的。

图 7-5 是 Halpern 提出的 Rh-络合物催化的氢化反应机理。首先，催化剂前体中的溶剂分子(用 S 表示)

被烯烃底物取代，形成了螯合的铑络合物，其中烯键和羰基氧与 Rh(I)中心相互作用(速率常数 k_1)。然后氢气经氧化加成至金属，形成了 Rh(III)二氢化物中间体(速率常数 k_2)，这一步是整个氢化反应周期中的反应速率决定步骤。然后，在金属上的一个负氢通过五元螯合烷基-Rh(III)中间体的方式转移到配位的烯键的缺电子的 β -位上(速率常数 k_3)。最后，还原消除反应(速率常数 k_4)得到产物同时释放出催化剂，完成整个催化循环。

选择合适的手性膦配体和反应条件，烯胺底物的不对称催化氢化反应有很高的立体选择性。使用具有 C_2 -对称性的双膦配体进行反应时，因为潜手性烯胺底物可以通过 *Re* 或 *Si* 面和金属配位，反应过程中形成的中间体实际上是一对非对映异构体。反应的立体选择性则由这两个底物-金属形成的非对映异构体的相对浓度和反应活性决定。应该指出的是，在大多数的反应中，底物和金属的配位选择面取向并不是决定整个反应的对映选择性的主要因素。决定反应产物对映选择性的主要因素是，金属上的氢分别向两个非对映异构物中间体转移的反应速率差异。令人感到惊奇的是，反应最终的主产物并不是由主要中间体决定，而是由少量的次要中间体决定，因为后者具有更高的反应活性。但是这类 BINAP-Rh 络合物仅适合用在氨基酸的不对称氢化合成。

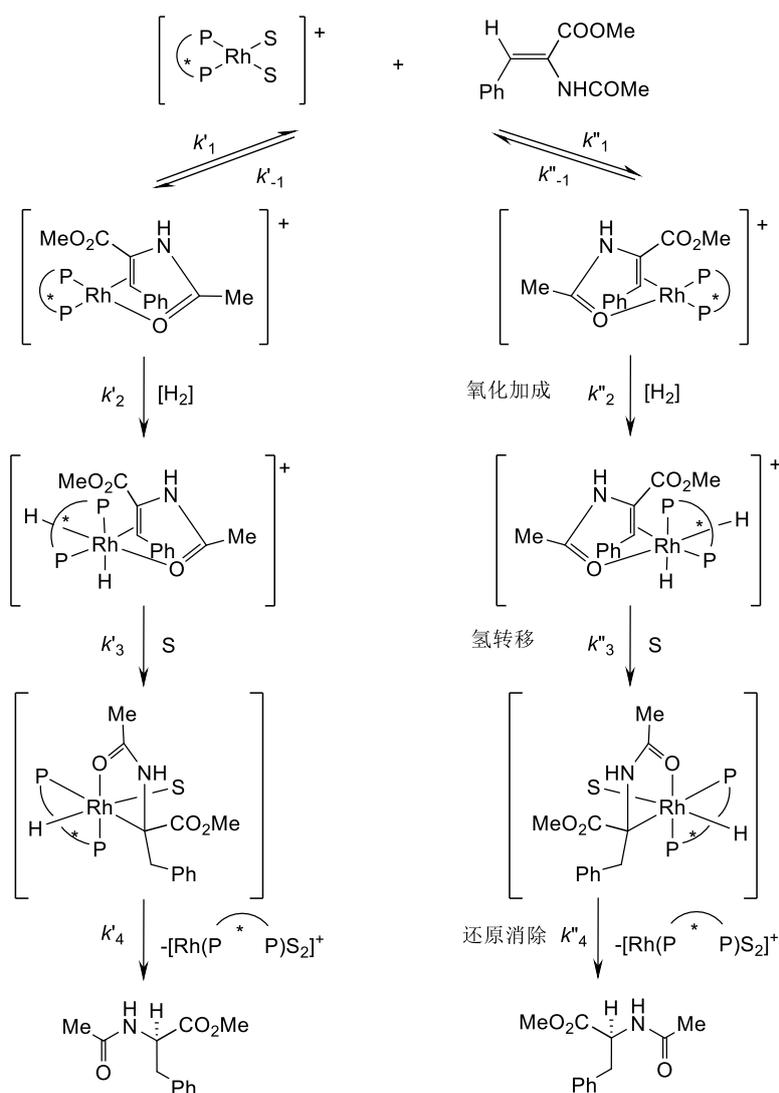


图 7-5 潜手性底物与含二膦配体 P^*P^* 手性催化剂的氢化反应机理(S=甲醇)

如下所述是最初一些不对称催化氢化反应制备光学活性化合物的实例。

不饱和氨基酸是一类非常重要的天然化合物或结构单元^[42]。其中 γ,δ -不饱和氨基酸已被分离得到^[43]，并作为制备结构复杂的氨基酸及多肽的中间体^[44]，可通过不对称催化氢化反应制备。如图 7-6 所示， α,γ -二烯酰胺在 $[\text{Rh}-(R,R)\text{-Et-DuPhos}]^+(\text{Rh-5})$ 催化的不对称氢化反应，产物 γ,δ -不饱和氨基酸有很高的 ee 值^[45]。底物对催化剂的比例 S/C 为 500，氢气的初始压力可在 30~90 psi (1atm=14.7 psi)，反应在 0.5~3 h 完成。分离产率 >95%，反应发生在 α,β -双键上，产物进一步氢化生成饱和氨基酸的比例低于 2%，通过控制反应底物/催化剂的比例、反应时间及氢气的初始压力，可使生成饱和氨基酸的程度减到最低。 (R,R) -5 或 (S,S) -5 分别生成 R-或 S-构型产物。

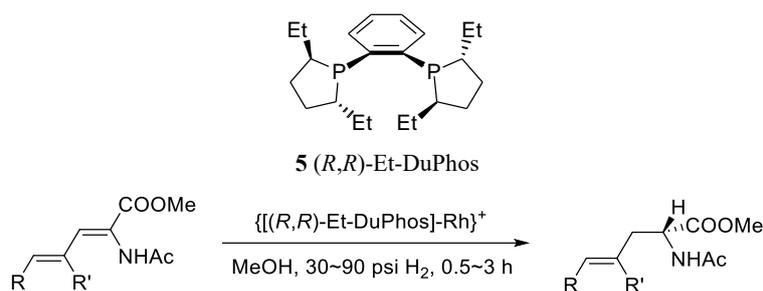


图 7-6

α -氨基亚膦酸在结构上与 α -氨基酸(氨基酸)很相似，某些有除草剂、杀菌剂和抗生素等活性。可用不饱和亚膦酸底物的不对称催化氢化来制备光学活性的 α -氨基亚膦酸物。如图 7-7，使用 (S,S) -BPPM 为配体的铑离子型 **6** 为催化剂，不饱和亚膦酸的不对称催化氢化反应，所得的 α -氨基亚膦酸达到 98%ee^[46]。

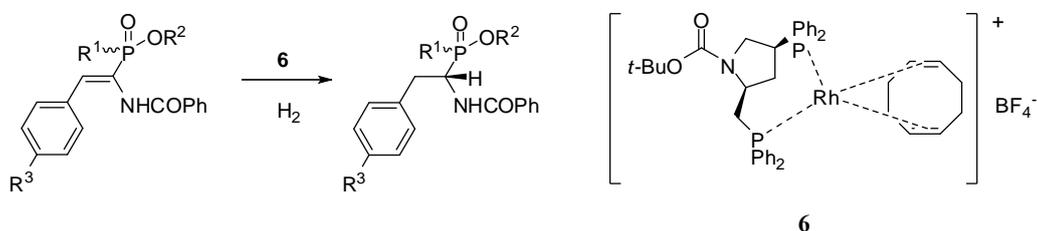
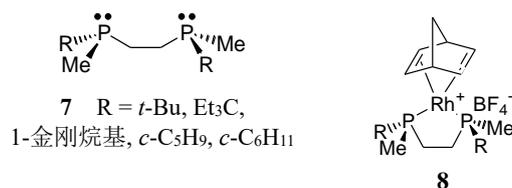


图 7-7

在含磷手性配体中有一类手性磷配体如 **7**，在不对称催化氢化反应初期曾有过报道，后被冷落的原因有二：其一，这类手性磷配体的制备较困难，很难获得高对映体纯的手性磷配体；其二，该类磷手性中心配体的热稳定性差，尤其当磷原子上连接芳基的时候，在较高的温度下磷手性中心会渐渐消旋使手性配体失效。

光学活性的手性三烷基磷配体比较稳定，不易发生消旋化，Imamoto 制备了手性磷配体 **7**，这类手性配体与金属配位后得到五元环的螯合络合物，手性中心直接毗邻反应中心。如图 7-8 所示，铑络合物 **8** 催化不同取代酰胺基丙烯酸的氢化反应，产物最高的 ee 值超过 99.9%^[47]。



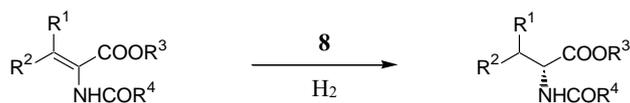


图 7-8

Zhang 设计合成一些新的手性配体, 如 TangPhos (**9**)^[17]和 binaphine (**10**)^[48], 这类配体分子中有两个不对称碳, 或联萘轴手性和两个不对称磷原子。其中, Rh-**10** 催化脱氢氨基酸的不对称氢化反应中的效果突出, 是制备 *Z*-或 *E*- β -芳基(烷基)- β -氨基酸的最好方法之一, 产物的 ee 值高达 99%以上(图 7-9)。

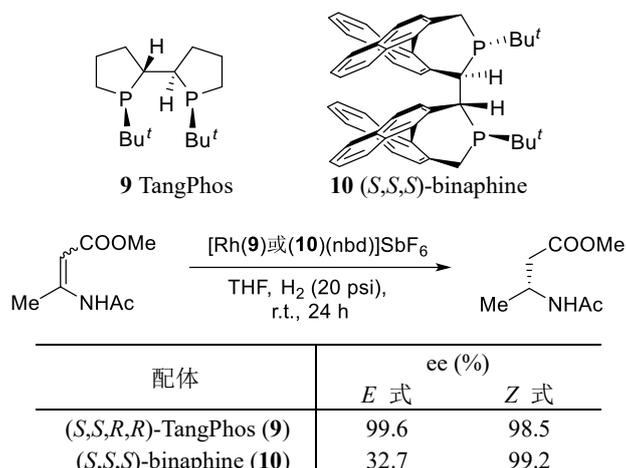
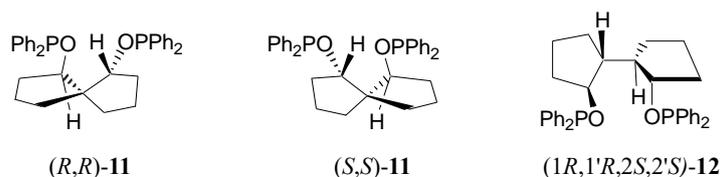
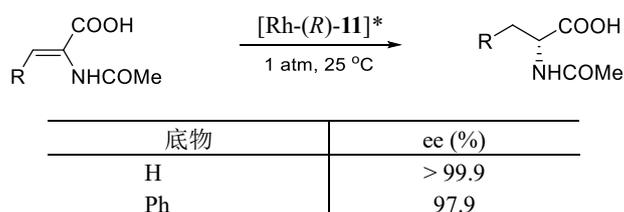


图 7-9

含手性亚膦酸酯和手性亚膦酰胺的配体也用于不对称催化氢化反应中。Selke 用 D-(+)-葡萄糖制备了亚膦酸酯类手性配体, 用于铑(Rh)催化的脱氢氨基酸衍生物的不对称氢化反应^[49]。与膦配体相比, 手性亚膦酸酯类配体的优点是容易制备, 将手性醇与氯代膦反应即可得到手性亚膦酸酯类配体, 应关注其稳定性。Chan 发展了一类新颖的螺环配体 **11**, 在过渡金属络合物催化的脱氢氨基酸的氢化反应中很有效^[50]。另一种手性亚膦酸酯配体 **12** 的过渡金属络合物, 催化脱氢氨基酸的不对称氢化反应, 与手性膦配体有同等的效果^[51]。



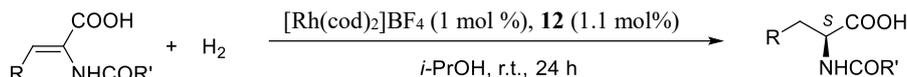
在不对称催化反应研究中, 重要的是发现有效的配体。Noyori 指出 BINAP 中联萘环适度扭曲的构象, 是该配体在不对称催化反应中有效的决定因素。Shibasaki 最近强调, 在金属催化剂的设计中优先考虑持构象刚性的配体, 以便在生成反应的过渡态中形成牢固的骨架^[52]。因此, 更确切地说是动态生成配体与金属的刚性络合, 称为动态手性。在亚膦酸酯配体 **11** 中, 螺环骨架具有类似于 BINAP 能扭曲的刚性结构, 因此它能够补偿由于引入 C—O—P 键所造成的构象柔性。对于烯酰胺的不对称氢化反应, 螺环配体给出的对映选择性优于刚性较小的膦配体及亚膦酸酯配体。代表性结果见图 7-10。



4-ClPh	97.3
2-ClPh	97.3
3-ClPh	97.4
4-NO ₂ Ph	97.0

图 7-10 螺环次膦酸酯催化的氢化反应

Rh-**11** 催化 Z-2-乙酰氨基-3-芳基丙烯酸的不对称氢化反应给出极高的对映选择性, 产物的 ee 值 >99.9%。当使用 (R)-**11** 为手性配体时产物具有 R-构型。同样, 当使用 (S)-**11** 时, 产物的构型都是 S。在进行这类脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中, 不但不饱和酸能以高对映选择性被还原, 其相应的不饱和酯也得到很好的结果。



底物	ee (%)
R = H, R' = CH ₃	94.8
R = Ph, R' = CH ₃	94.7
R = Ph, R' = Ph	89.2
R = <i>m</i> -BrPh, R' = CH ₃	93.5
R = <i>o</i> -ClPh, R' = CH ₃	92.9

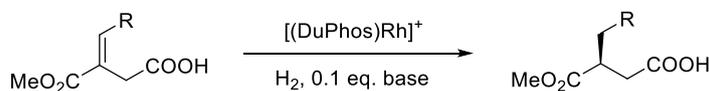
图 7-11

手性配体 **12** 的分子中, 两个环戊烷的“环”限制了所形成的过渡金属络合物中九元环的构象柔性, 配体骨架上的四个手性中心控制了四个 P-苯环的取向。图 7-11 是 Rh-**12** 在脱氢氨基酸不对称氢化反应的结果。

将图 7-10 和图 7-11 的结果比较后可以看出, 由螺环配体 **11** 诱导的结果(图 7-10)通常要比由配体 **12** 诱导的结果好(图 7-11)。这可以用这两种手性配体在刚性上的差别来解释: 螺环手性化合物 **11** 具有高度刚性的结构, 而化合物 **12** 由于能沿着连接两个五元环的 C-C 键自由旋转而稍有比较大的柔性。该结果也支持了 Noyori 的关于适度刚性结构是获得高对映选择性所必需的假说。

7.2.2 取代丙烯酸或烯胺的催化氢化反应

不对称催化氢化反应中经常将衣康酸衍生物作为底物模型, 得到的对映体富集的 2-取代丁二酸类化合物是有机合成、药物合成及农药起始物的重要原料。Burk 使用 [(Et-DuPhos)Rh]⁺(Et-DuPhos 结构见图 7-1, R=Et) 为催化剂催化 β-取代衣康酸类的不对称氢化反应, 有很高的对映选择性。当底物中的 R 为 *i*-Pr 时, 产物中检测不到另一异构体(图 7-12)^[53]。



R	S/C	反应时间 (h)	ee (%)
H	1000	1	97
Et	1000	1	99
<i>n</i> -Bu	1500	2	97
CH ₂ CH ₂ Ph	2000	2	99
(<i>E</i>)-CH=CHPh	1000	20	99
<i>i</i> -Pr	3000	2	99
环丙基	2000	2	99
环己基	1500	3	98
<i>t</i> -Bu	5000	4	99
Ph	3000	12	97

1-萘基	3000	12	98
2-萘基	3000	12	97
3-thienyl	1000	15	99

图 7-12

一般认为, 增强底物官能团与手性配体之间的亲和作用可以提高反应的立体选择性。据此, Hayashi 在手性二茂铁分子中引入氨基, 得到了手性(氨基)烷基二茂铁基膦配体 **13**^[54], 在三取代丙烯酸(四取代烯烃)的氢化中, 有很高的催化活性和立体选择性(图 7-13)。

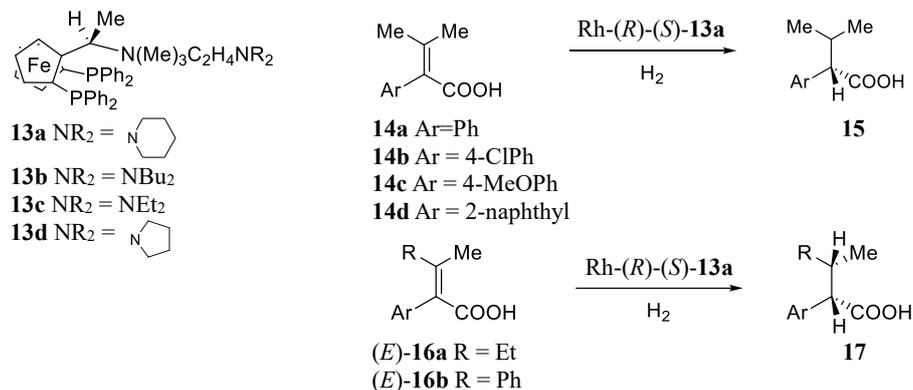


图 7-13

表 7-1 手性二茂铁基膦铑络合物催化的三取代丙烯酸的不对称氢化反应

底物	配体	溶剂	反应时间 (h)	产物	ee (% , 绝对构型)
14a	13a	THF/MeOH (90:10)	30	15a	98.4(<i>S</i>)
14a	13a	THF/MeOH (80:20)	20	15a	97.6(<i>S</i>)
14a	13a	<i>i</i> -PrOH	20	15a	97.0(<i>S</i>)
14a	13a	MeOH	5	15a	95.8(<i>S</i>)
14a	13b	THF/MeOH (80:20)	20	15a	97.9(<i>S</i>)
14a	13c	THF/MeOH (80:20)	30	15a	98.1(<i>S</i>)
14a	13d	THF/MeOH (80:20)	30	15a	98.2(<i>S</i>)
14b	13a	THF/MeOH (80:20)	40	15b	97.4(<i>S</i>)
14c	13a	THF/MeOH (80:20)	40	15c	96.7(<i>S</i>)
14d	13a	THF/MeOH (80:20)	65	15d	97.3(<i>S</i>)
(E)-14a	13a	<i>i</i> -PrOH	100	17a	97.3(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)
(E)-14b	13a	THF/MeOH (80:20)	100	17b	92.1(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)

对四取代的烯烃进行不对称催化氢化反应时, Rh 与 ChiraPhos、PyrPhos 或不含氨基侧链的二茂铁基膦如 BPPFA 络合物的反应活性很低。而带有氨基侧链的二茂铁膦配体 **13a~d** 的 Rh 络合物则表现出很高的活性和选择性(表 7-1)。这一现象可以解释为配体的末端氨基与烯烃底物的羧基形成了羧酸铵, 底物紧密地络合在催化剂的配位位点上, 使氢化反应能高对映选择性地进行。

Kang 报道了对空气稳定的二茂铁基双膦配体, (*pS,pS*)-1,1'-双(二苯基膦基)-2,2'-二-3-戊基二茂铁(**18**) [(*S,S*)-FerroPhos]的合成, 及 Rh(I)-**18** 催化脱氢氨基酸衍生物的氢化反应^[14]。催化剂由[Rh(cod)₂]BF₄ 和 **18** 原位制备, 脱氢氨基酸衍生物的氢化反应在温和条件下如 2 atm, 于 20~30 °C 下进行, 产物的 ee 值高达 99.9%。在 α-乙酰氨基肉桂酸的不对称氢化中, 使用该配体的结果比使用其他对空气稳定的三芳基取代配体的结果要好得多。例如, 用手性 BINAP 进行反应的 ee 值为 84 %^[55]; 2,2-PhanePhos 进行反应的 ee 值为 98%^[56]。这种配体的高对映选择性及对空气的稳定性使它具有工业应用潜力。

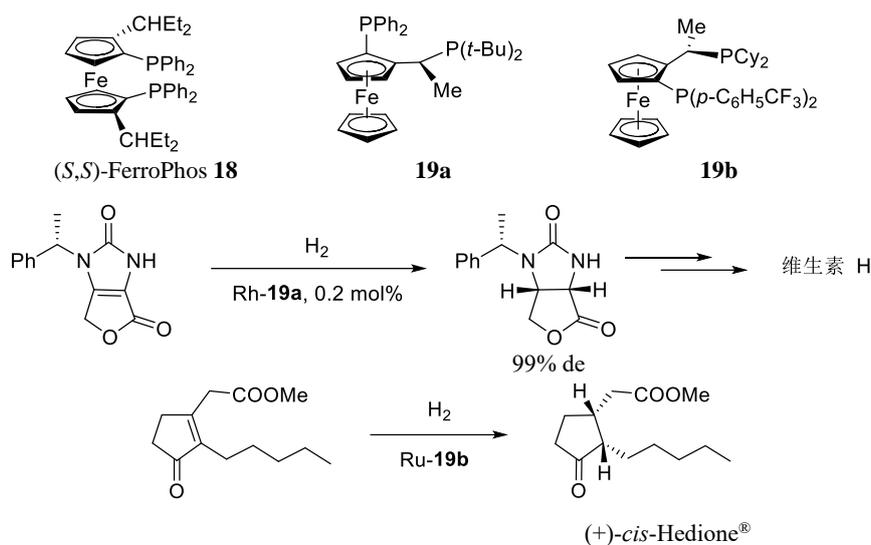
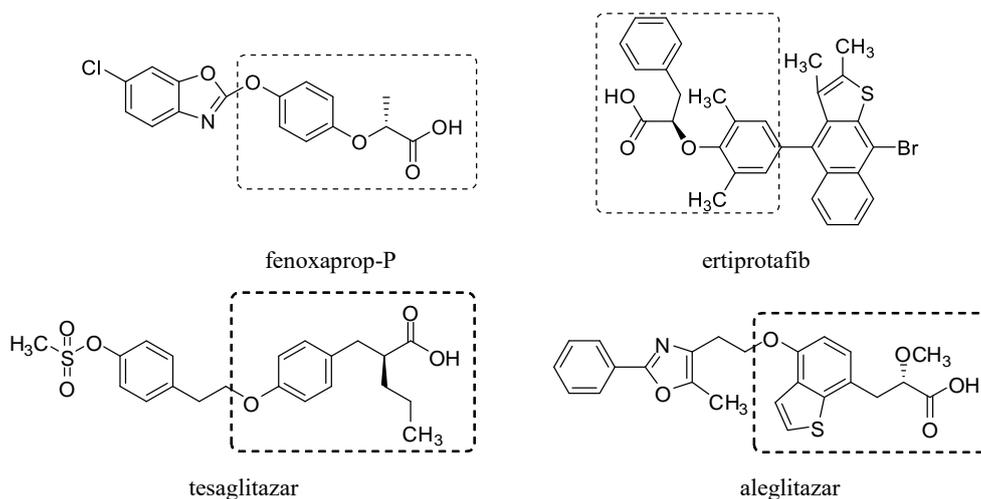


图 7-14

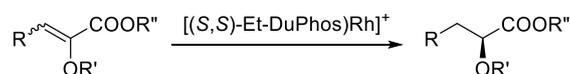
人们还制备了很多具有类似结构的二茂铁类手性膦配体，用于手性药物及手性农药的不对称合成^[57]。例如，Ciba-Geigy 的合作伙伴 Lonza Fine Chemicals 制备了 Rh-19a 并分别将其应用于 (+)-生物素(维生素 H) 的不对称合成^[57b]，Firmenich 用 Ru-19b 的不对称催化氢化反应制备了香料中间体 (+)-cis-Hedione®^[58] (图 7-14)。光学活性二茂铁类手性膦配体及不对称催化反应参见综述^[59]。

7.2.3 烯醇酯的不对称氢化反应

酮是有机合成中的重要底物之一，可转化为相应的手性仲醇。除酮的还原之外，烯醇酯或烯醇(芳/烷)醚的不对称氢化反应也可给出手性仲醇化合物，如药物分子 fenoxaprop-P、ertiprotafib、tesaglitazar 和 aleglitazar 等的制备均涉及烯醇芳(烷)醚的不对称氢化还原。



Burk 使用 Rh-DuPhos 为催化剂进行烯醇酯的对映选择性氢化反应，产物的 ee 值最高超过 99%^[60]，反应底物中的取代基对反应结果有一定的影响，但并不显著。如图 7-15 所示，在 [(S,S)-(Et-DuPhos)Rh]⁺ 存在下将 α-烯醇酯进行催化氢化反应。底物的 Z/E 值对反应的高对映选择性并无显著影响^[61]。



R	R'	R''	Z/E	ee (%)
H	Ac	Et		> 99 (S)
Me	Bz	Et	3	96.0 (S)
<i>n</i> -Pr	Bz	Me	3	98 (S)
<i>i</i> -Pr	Ac	Et	6	96.1 (S)
<i>i</i> -Pr	Bz	Et	6	96.9 (S)
<i>c</i> -Pr	Bz	Me	9	97.5 (S)
CH ₂ - <i>i</i> -Pr	Bz	Et	2.5	> 99 (S)
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Ac	Et	3.5	> 99 (R)
<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Bz	Et	3.5	> 99 (S)
<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	Bz	Me	3	95 (S)
Ph	Ac	Et	9	95.6 (S)
Ph	Bz	Me	10	98 (S)
1-萘基	Bz	Et	3	93.2 (S)
2-噻吩基	Bz	Me	4	97.5 (S)

图 7-15

烯基可官能团化，二烯基酯特别是烯炔基酯的不对称氢化反应产物能再行转化。Boaz 用 Me-DuPhos 的铑络合物催化烯炔基酯和二烯基酯的不对称氢化反应^[62]。图 7-16 中二烯基酯 **20** 的不对称催化氢化反应，产物 **21** 的 ee 值为 94%；相应的烯炔基酯 **22** 进行反应，产物 **23** 的 ee 值超过 98% (图 7-17)。

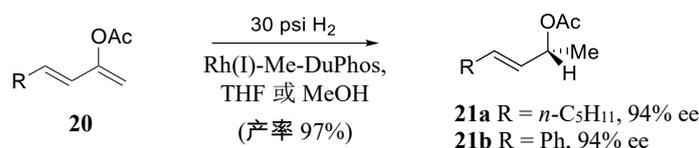


图 7-16 二烯基酯的不对称催化氢化反应

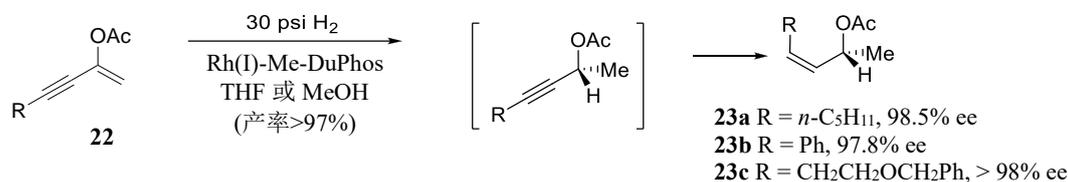
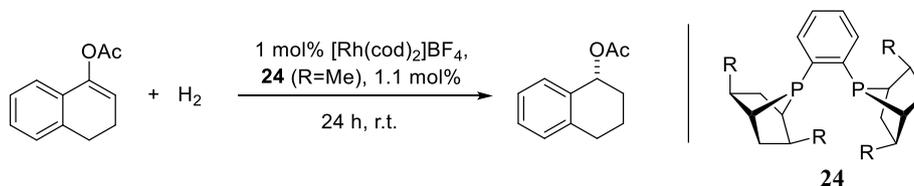


图 7-17 烯炔基酯的不对称催化氢化反应

用 DuPhos 类手性配体进行烯醇酯的不对称氢化反应虽适用于非环状底物，但对环状烯醇酯则不理想。改变配体中的取代基可调控磷原子周围的立体环境和吸推电子性质，使配体的活性有很大的改进。Zhang 对 DuPhos 骨架进行改进，得到了一类新的膦配体 PennPhos (**24**)，在环状烯醇酯的不对称催化氢化反应中得到了较好的结果^[63]。如图 7-18 所示，用 Rh-Me-PennPhos 对乙酸 3,4-二氢-1-萘酚酯催化不对称氢化反应，底物的转化率为 100%，ee 值超过 99%。相比之下，手性 BINAP 或 DuPhos 给出的结果较差。



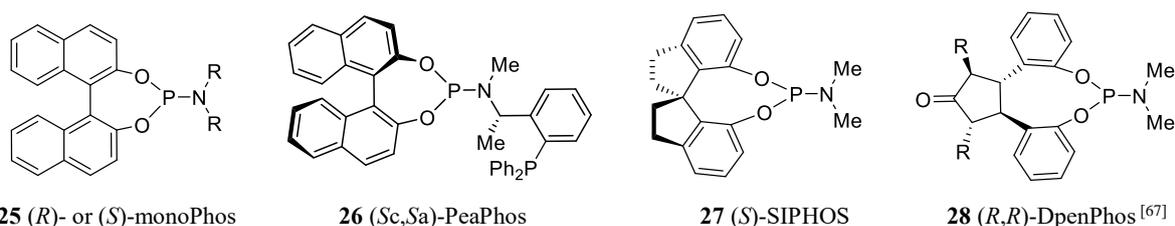
配体	溶剂	转化率 (%)	ee (%)	构型
Me-PennPhos	甲苯	64	98.3	<i>R</i>
Me-PennPhos	CH ₂ Cl ₂	100	86.8	<i>R</i>
Me-PennPhos	THF	100	98.7	<i>R</i>
Me-PennPhos	MeOH	100	99.1	<i>R</i>
(<i>R</i>)-BINAP	THF	2.4	18.0	<i>R</i>

(<i>R,R</i>)-Me-DuPhos	THF	1.3	12.3	<i>S</i>
(<i>R,R</i>)-Me-DuPhos	MeOH	不反应	不反应	

图 7-18

其他从氨基酸衍生的手性配体也可催化烯醇酯的不对称氢化反应，但立体选择性一般都不很理想^[64]。

一个突破是手性单齿膦配体能高对映选择性地诱导不对称氢化反应，打破了双齿膦配体的单一思维。具有代表性的是“monophos”(25)^[21]。这种 P-O-C 连接的磷酸配体较容易制备，其催化氢化活性也高。另一相似的是 PeaPhos(26)^[65]，优点是在空气中稳定，易于制备。PeaPhos (26)的 Rh 催化剂已成功用于脱氢氨基酸或乙烯基胺、羧酸的氢化反应，ee 值高达 99.9 %。应指出是螺环配体 SIPHOS (*N*上联两个甲基) 27。Rh-27 对脱水氨基酸的催化氢化反应在常压 H₂ 下进行，ee 值高达 99.3%^[66]。28 也是优秀的配体。



7.2.4 非官能化烯烃的不对称氢化反应

在不对称催化氢化反应中，较为成功的催化剂是使用 Rh 或 Ru 作为中心金属、手性膦为配体的金属有机络合物。对某些底物的立体选择性高达 99%以上。局限的是大多数催化剂只适用于烯烃中存在酰胺或酯等极性基团的底物，通过极性基团与催化剂中心金属的配位，实现从催化剂到产物的手性传导。而对那些碳碳双键上不含有极性基团的底物，即非官能化烯烃底物，大多数催化剂都未能给出高的立体选择性。况且从总的趋势看，与羰基、亚胺等极性不饱和双键相比，金属铱(Ir)的不对称催化更适宜于碳碳双键的不对称氢化反应。

最早，Crabtree 发现铱络合物 {Ir(Pyrr)(PCy₃)CCOD}PF₆ 是非官能化烯烃的有效催化剂，随后人们发展了一系列 Ir (P、N)和 Ir (P、O)催化剂^[68]。Pfaltz 制备了一系列含有手性噁唑啉基团的膦配体 29 (PHOX 类型)，与过渡金属铱配位得到离子型手性络合物 30。这些手性 Ir 催化对非官能化烯烃的对映选择性氢化反应取得了很好的结果^[69]，举例见表 7-2。

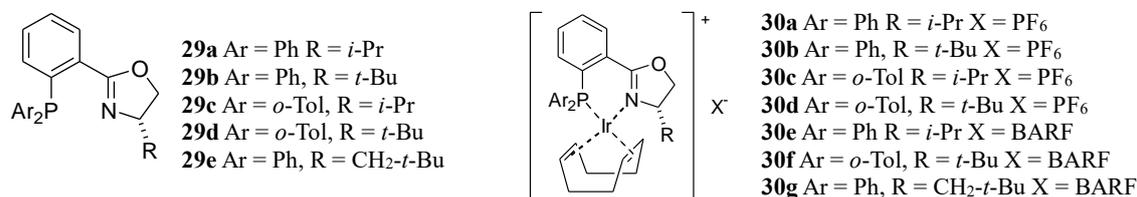


表 7-2 手性催化剂 30 存在下非官能化烯烃的不对称催化氢化反应

底物	催化剂 (mol %)	产率 (%)	ee (%)
	30d (4)	96	84
	30d (1)	95	96

	30f (0.1)	> 99	97
	30f (0.5)	98	95
	30f (0.3)	97	95
	30f (0.3)	> 99	61
	30f (1)	97	42
	30f (0.5)	> 99	91
	30g (2)	> 99	81

Pfaltz^[20]又合成了几个含吡啶的新化合物 **31**、**32a** 和 **32b**，制成铱催化剂后对于下述烷基取代的烯烃氢化反应获得极好的结果，如图 7-19 下半部分产物的催化剂通用结构，在右上角的框内所示。

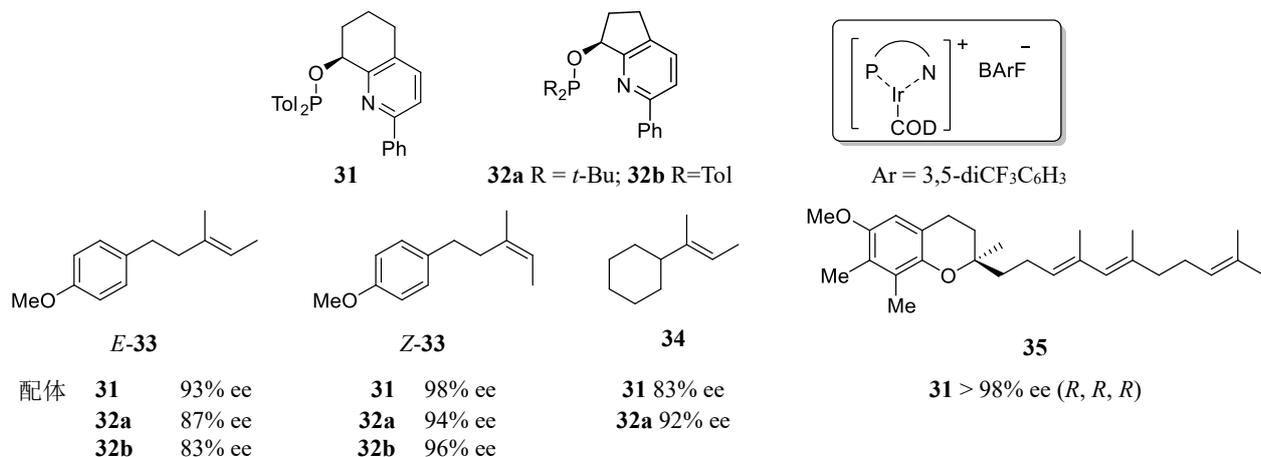
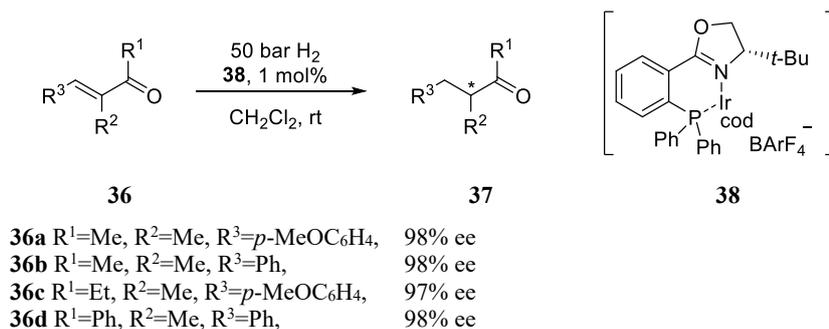


图 7-19 用 **31**、**32a** 或 **32b** 配体的烯烃氢化反应结果

不对称氢化制备 α -位取代的酮也是一个有挑战性的课题，因为产物中的 α -位手性易通过烯醇化消旋。后续(7.2.12节)的有机催化还原反应将提供解决问题的另一种方法。



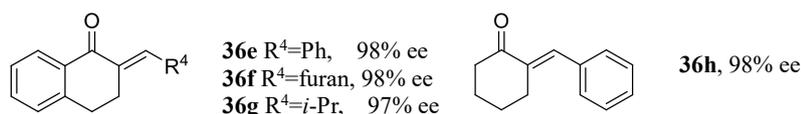


图 7-20

Hou 发现 Ir-PHOX 配体(**38**)^[70], 配体的噁唑啉上有 *t*-Bu 或 *i*-Pr 取代, 可以有效地催化 α,β -不饱和酮的氢化, 得到 α -取代酮(图 7-20)。反应在 50 bar (1 bar = 10^5 Pa)的 H_2 和室温下 1 天完成。产物的 ee 值最高达 99%以上。

1,1-双芳/烷基烯炔的氢化是有挑战性的。Crabtree 发现非手性铱络合物催化烯炔的氢化反应^[71]后, 前述 Pfaltz 报道的手性 Ir(P, N)或 Ir(P, O)络合物作为前体, 成功地催化非官能团化的烯炔氢化反应^[72]。通常的策略是在烯炔的取代芳基上连接一个极性导向基团, 以便同催化剂络合。Zhou^[73]报道的方法如图 7-21, 通过羧基的远程导向作用, 催化剂 **39a** 的高对映选择性将双芳(烷)基烯炔氢化还原。

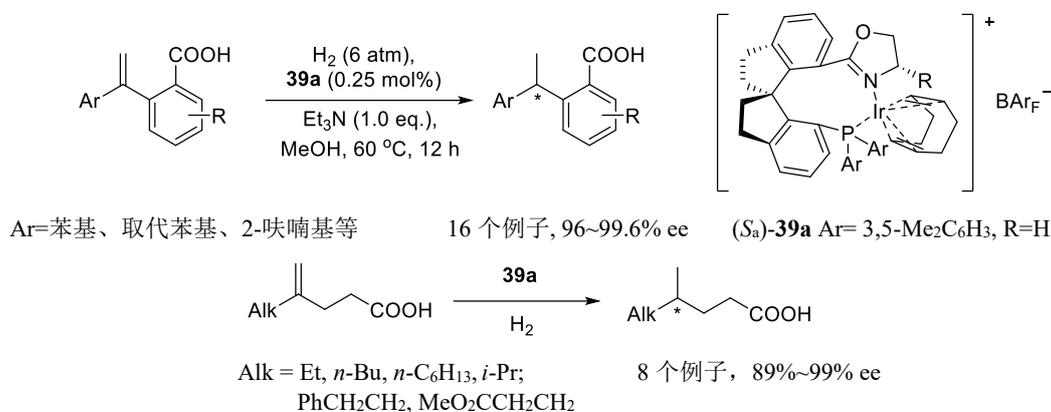


图 7-21

Zhou 报道 α,β -不饱和羧酸的不对称氢化反应^[74], 同样采用螺环骨架的 Ir 催化剂 **39b**。反应在 6 个大气压的氢气下进行, S/C 达到 400, 用 NEt_3 或 Cs_2CO_3 为碱, ee 值为 94%~99%。Zhou 又设计了一个稳定的, 可通过柱层析分离及易保存的、更有效的中性 Ir 复合物催化剂(*S*)-**39c**^[75](图 7-22)。

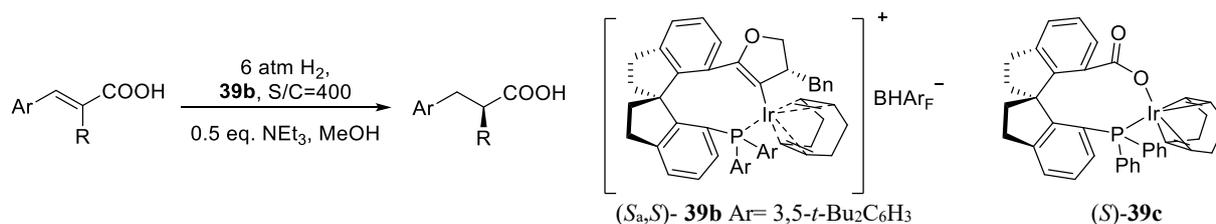
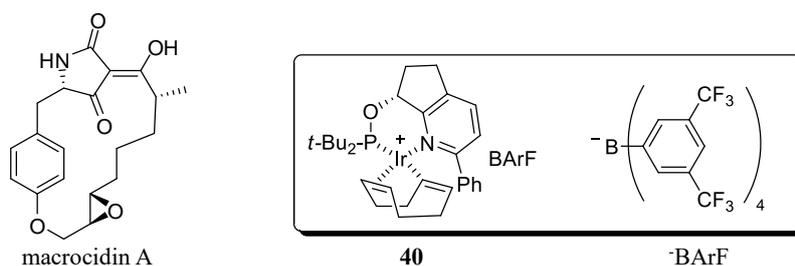
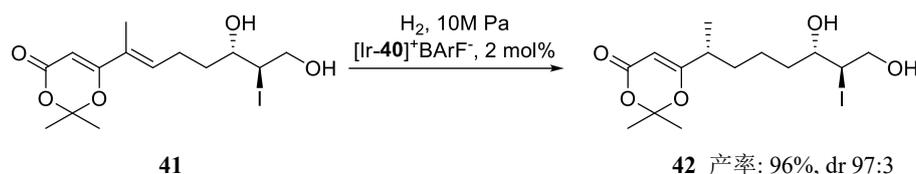


图 7-22

Zhou 还用 **39b** 不对称氢化还原烯醇芳(烷)醚, 得到了相当出色的产率和 99.8%的对映选择性, TON 高达 10000^[76]。这可能是迄今最好的结果。**39b** 中的螺环骨架被誉为“明星螺旋骨架分子”。





Pfaltz 已将 $40 \cdot \text{BARF}^-$ (Ar 为 3,5- $\text{diCF}_3\text{C}_6\text{H}_3$) 用于合成天然产物 macrocidin A。其中有一步是将 **41** 中三取代烯烃氢化得到关键中间体 **42**，产率为 96%，dr 为 97:3^[77]。

其他例子有，Buchwald^[78]制备的具夹心结构的手性钛(Ti)化合物 **43**，用于三取代烯烃的不对称氢化反应。在 0 °C 将 1.95 eq. 的正丁基锂加入到 Ti 化合物 **43** 的 THF 溶液中得到相应的催化剂。反应在氢气(2000 psi)中进行，底物/催化剂的值为 20:1，需加入一定量的苯基硅烷作为稳定剂。非官能化的三取代烯烃可以被氢化，有很高的产率及立体选择性(表 7-3)。

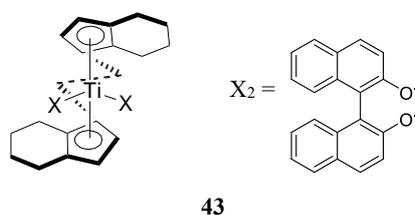


表 7-3 手性钛化合物 **43** 用于非官能化三取代烯烃的不对称催化氢化反应

底物	反应时间 (h)	产率 (%)	ee (%)
	48	91	> 99
	48	79	95
	44	77	92
	132	70	93
	184	70	83
	169	87 (转化率)	83

α,β -不饱和羧酸的不对称氢化能制备如手性布洛芬、萘普生等非甾体抗炎药物骨架，进而又能转化为其它一类手性醇、酰胺等化合物。前述，Zhou^[79]应用手性螺环-噁唑铱催化体系，在催化一系列链状和环状 α,β -不饱和羧酸底物中有优异的活性和对映选择性，达到大于 99% 的 ee 值和 10000 TON。Ding^[80]应用手性螺环磷-噁唑啉配体在 Ir 催化下，也获得 96% 的 ee 值。

7.2.5 烯酰胺和烯基羧酸的不对称催化氢化反应

与合成光活氨基酸类化合物的成功相比，不对称催化反应在手性胺类的合成相对较少。该类反应的一个进展是，芳基烯酰胺用含 DuPhos 和 BPE 配体的铑催化剂的不对称氢化^[81]。此外，比较容易制备的亚膦酰胺也是催化氢化的有效配体^[82]。Chan 制备了联萘骨架相应的亚膦酰胺类手性配体 **44** 和 **45**，该类手性配体

在手性胺衍生物的不对称合成中是有效的^[83]。反应于 5 °C 和常压下进行，使用 Rh-44 或 45 进行 α -芳基烯酰胺的不对称催化氢化，在 30 分钟内定量完成，产物的 ee 值高达 99% (图 7-23)。

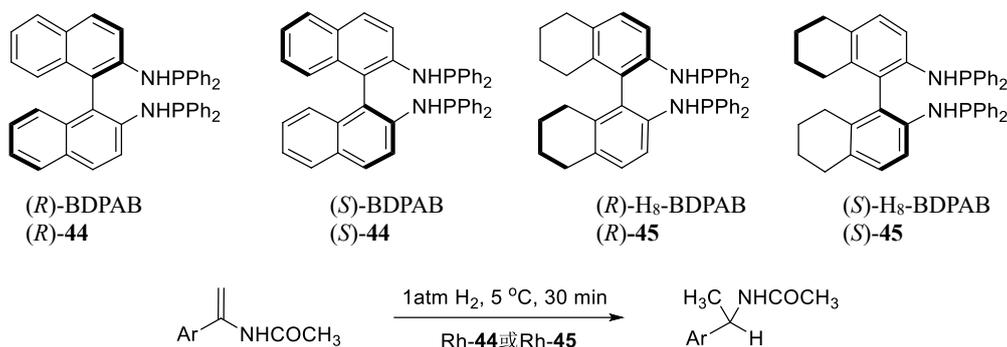
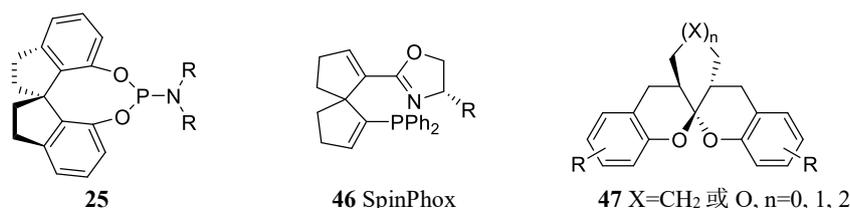


图 7-23 Rh-44 或 Rh-45 催化烯酰胺的不对称氢化反应

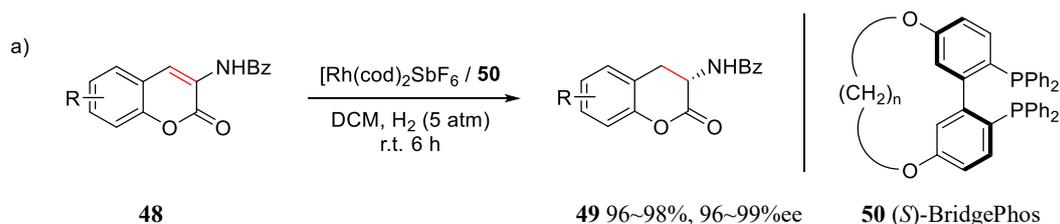
Zhou 报道新型的螺环类手性配体 **25**，用于 Rh 催化的不对称氢化。其前体螺环的手性二酚(spinol)^[22]经拆分后与亚膦酰胺作用给出相应的手性配体^[84]，与金属配位后得到的催化剂在脱氢氨基酸、衣康酸酯及烯酰胺的不对称氢化反应中均获得了高对映选择性^[85]。**25** 的螺旋骨架除了在过渡金属催化氢化反应中有用外^[86]，在其他杂原子与氢成键反应中也很有用^[87]。Ding 的两个螺环配体 **46** 和 **47** 很优秀^[88]。



近年来生物催化发展迅速，值得在此提及。与将要讲述的酮不对称还原为醇、胺的方法相同，生物催化如烯胺还原酶(IREDs)^[89]已广泛用于烯胺的还原，成为与金属催化氢化反应相媲美的方法。

通过非环状的烯胺不对称氢化反应制备 α -氨基酸已有很多报道，与此不同，环状烯胺不对称氢化成功的实例并不多见。先分别举两个实例：

Zhang^[90]报道的带有烯氢的香豆素类和苯并吡喃类不对称氢化反应(图 7-24)，要在手性金属催化剂与底物之间建立合适的配位环境，这些均是新的挑战。常用的是 C₂ 轴向手性双芳基膦配体，需要关注配体中与过渡金属配位后，二个芳基环两面角的角度在反应中的重要影响^[91]。其设计的以金属 Pd 和 Rh 对桥连接的新配体 BridgePhos(**50**)，显示出较稳定的轴手性，2 个芳基环的夹角可通过 5,5'链长并且可调。当 n=10 时，似乎所得氢化产物 **49** 的 ee 值选择性最高可达 99%^[92]。在香豆素类型(图 7-24a)**48** 中也得到证实。X-衍射证明，C₁₀-BridgePhos-Ru 的二个苯基之间的两面夹角呈现最大值，有最佳的 π - π 作用效果。



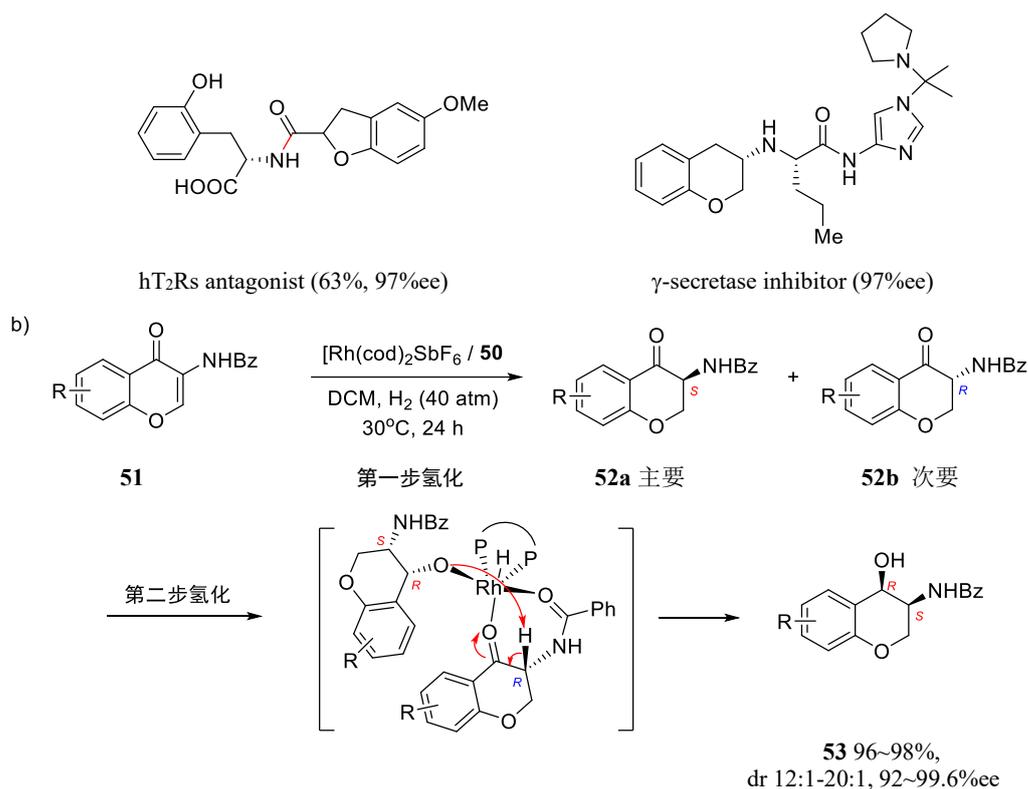
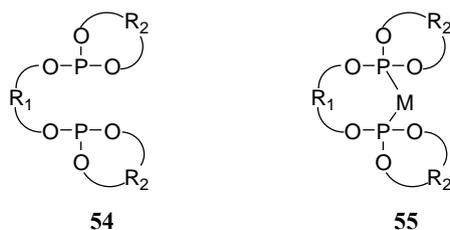


图 7-24

图 7-24b 中所示的是 Rh 催化的 2-氨基吡啉类酮的不对称氢化反应,产物 **53** 是手性邻位胺醇类化合物。通过动态动力学拆分过程进行。反应对反应物的浓度、H₂ 压力和温度不敏感,但对微量水和氧气敏感,可在克级规模下进行。反应机理应该先是酰胺中的双键被氧化,得到主产物是 *S*-构型的胺基酮 **52a**,然后在第二步酮的氢化过程中,作为少量的(*R*)-构型的氨基酮 **52b** 在 Rh 配位中,邻近酮基的 C-N 键通过烯醇式发生了构型转换,同时烯醇式中的氢被另一个氧捕获,生成高 ee 值的产物 **53a**。这些都经过实验,能量和 DET 计算所证实。

前述的手性催化剂中须存在一个有效的手性配体,如 BINAP 或 DuPhos 等,但手性的传导并不仅限于此。Reetz 发现一个直接诱导能力较弱的手性化合物可以动态地诱导出另一个手性,这种动态手性诱导策略在不对称催化反应中屡见报道。例如,从光学纯的手性二醇 HO-R₁-OH 出发,制备结构如 **54** 所示的双齿亚磷酸酯手性配体。虽然手性二醇 HO-R₁-OH 并不是很好的手性配体。但是,这种手性配体与金属 M 通过配位形成 **55**,O-R₁-O 骨架可以动态地诱导出 O-R₂-O 的手性,通过动态手性使 **55** 在催化反应中表现出高对映选择性^[93]。



Reetz 所使用的作为手性骨架的二醇是 1,4,3,6-二缩水甘露糖醇 **56**。将该二醇与二芳氧基氯化磷作用得到相应的亚磷酸酯 **57**(图 7-25)。他们将这些亚磷酸酯用于衣康酸二甲酯的催化氢化反应。当 R 基团为 β -萘

基时，反应的对映选择性只有 21%，说明该手性二醇骨架的手性诱导能力较差。而当所使用的 R 基团是(*S*)-或(*R*)-联萘酚时，反应的对映选择性分别为 88%和 95%，对应于联萘的手性与骨架手性之间的匹配关系。当二者不匹配时反应的对映选择性略低些；而二者的手性相匹配时，反应的对映选择性高。

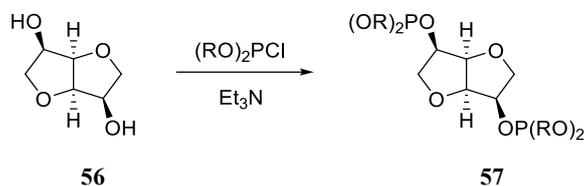
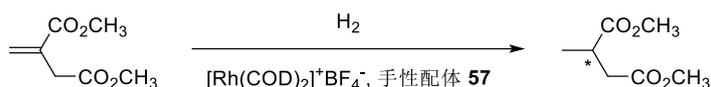


图 7-25

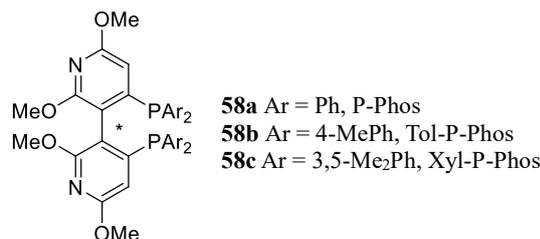
当手性配体 **57** 中磷上的二醇为无手性的联苯二酚时，得到意想不到的好结果。所使用的二酚为 2,2'-二羟基-3,3'-二甲基-1,1'-联苯时，反应的对映选择性竟高达 98.2%，造成这一结果的原因应是动态诱导手性。尽管 2,2'-二羟基-3,3'-二甲基-1,1'-联苯本身并不具有手性，但却在缩水甘露糖醇骨架诱导下动态地产生了手性。这种动态手性使得反应表现出极高的对映选择性(图 7-26)。对于两个联苯基团，它们与金属配位后共可能有三种非对映异构体形式，即 *R/R*、*S/S* 及 *R/S*。苯基绕联苯轴向的旋转能垒较低，使这些异构体之间在温度较高时更容易相互转化，但其中一个异构体的能量低于另外两个。在较低的温度下，该异构形式占据主导地位，表现出高对映选择性，通过配位的动态诱导催化反应具有重要意义。



57 中(OR) ₂ 基团	反应温度 (°C)	转化率 (%)	ee (%)	产物绝对构型
2-萘基	20	65	21.0	<i>S</i>
(<i>S</i>)-BINOL	20	> 99	87.8	<i>S</i>
(<i>R</i>)-BINOL	20	> 99	94.5	<i>R</i>
(<i>R</i>)-BINOL	-10	> 99	96.2	<i>R</i>
2,2'-二羟基-联苯	20	74	38.9	<i>S</i>
2,2'-二羟基-3,3'-二甲基联苯	20	> 99	96.8	<i>R</i>
2,2'-二羟基-3,3'-二甲基联苯	-10	> 99	98.2	<i>R</i>

图 7-26

前述的联芳基类手性膦配体一般指联苯或联萘类手性配体，而含有联杂芳环如联吡啶类的手性配体则很少，含有吡啶基团的手性膦配体应该是有特色的。但是在早期，大多数含有吡啶基团的膦配体在不对称催化反应中的结果不尽如意，原因是这类配体在与金属配位时，吡啶基团中的氮原子也参加了配位，中心金属被配位而达到饱和，降低了过渡金属络合物的催化活性。Chan 认为，在吡啶基团的氮原子两侧引入一定的取代基后可阻止氮原子参加配位，得到的手性配体与过渡金属配位后应表现出好的对映选择性。他们首先制备联吡啶类手性配体 **58a**[Ar = Ph, 4,4',6,6'-四甲氧基-2,2'-二(二苯基膦基)联吡啶, P-Phos]，并用于 2-芳基丙烯酸的不对称催化氢化反应中。结果是，**58a** 配位的手性催化剂在反应中有很高的对映选择性，有时甚至高于 BINAP 类催化剂^[94]。他们又改变膦上所连基团的空间位阻，得到 **58b** (Tol-P-Phos)和 **58c** (Xyl-P-Phos)。



增大连接磷的芳基位阻后的手性配体与过渡金属 Ru 或 Rh 配位得到的催化剂, 在各种底物如脱氢氨基酸、潜手性的酮及 β -酮酸酯等的催化氢化反应中, 都有很高的对映选择性^[95]。尤其是, 这类手性配体的催化剂对空气、水都不敏感, 又便于回收, 简化了催化剂的制备及使用, 使催化剂的工业应用成为可能。

手性磷配体的制备通常要求比较苛刻的反应条件, 还需对相应的外消旋产物进行拆分, 因此磷配体价格昂贵。Chan 发现, 采用底物控制的不对称合成方法可以容易地制得高纯度的手性磷配体^[96]。例如, 手性磷配体 **59** 可从相应的手性起始物通过偶联制备, 得到的磷氧化物经三氯硅烷还原即可得到相应的手性磷配体。这类手性配体在过渡金属催化的不对称氢化反应中的结果较好, 产物的 ee 值大于 90%。其他含有杂原子的手性配体 **60**~**62** 在不对称催化氢化反应中也有好的结果。例如, 手性配体 **61** 与 Ru 配位后在 β -酮酸酯的催化氢化反应中给出大于 99%的 ee 值。**62** 由 Bayer 公司制备, 用于制备(*S*)-酮洛芬(ketoprofen)(图 7-27)^[97]。

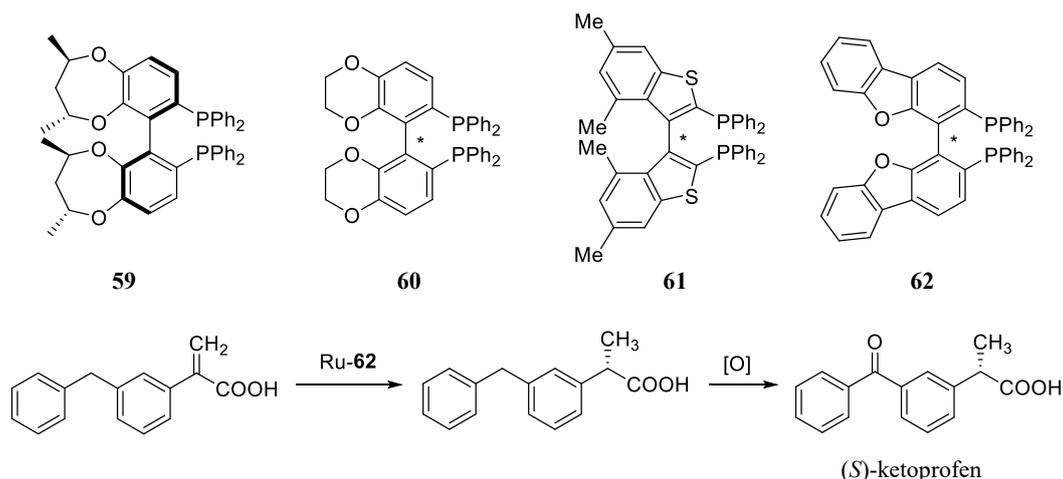


图 7-27

7.2.6 烯醇/醚的不对称氢化

前面介绍了烯醇/氨类的不对称氢化的一些研究实例, 现在介绍烯醇醚的实例, 该氢化产物是重要的农药和医药上有用的活性分子模块。由于烯醇醚对酸的敏感性, 在反应中往往需要碱性物质的存在。Zhou^[98]报道了利用手性铱(Ir)的螺环磷-噁唑啉催化剂(**63**), 对链状烯醚羧酸酯的不对称氢化, TON 高达 10000, 对映选择性 > 99.9%(图 7-28)。

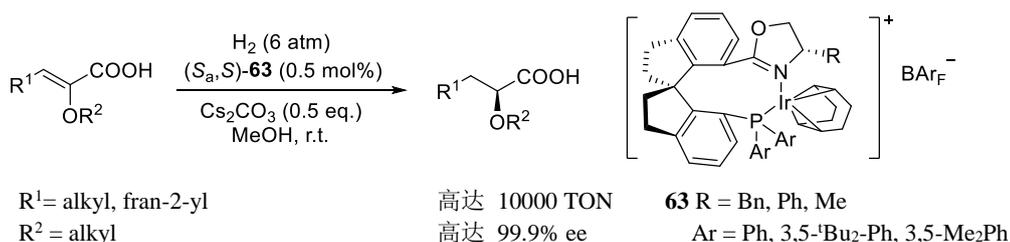


图 7-28

Ding^[99]报道另一种手性 Ir 螺环磷-噁唑啉(**64**)催化环状烯醚的不对称氢化, 合成的手性苯并呋喃酮类化合物, 最高接近 100%产率和 98%ee。如图 7-29 所示, NBP、(R)-chuangxinol 和(R)-typhaphthalide 分别是芹菜甲素、川芎酚和香蒲苯酞等天然产物。

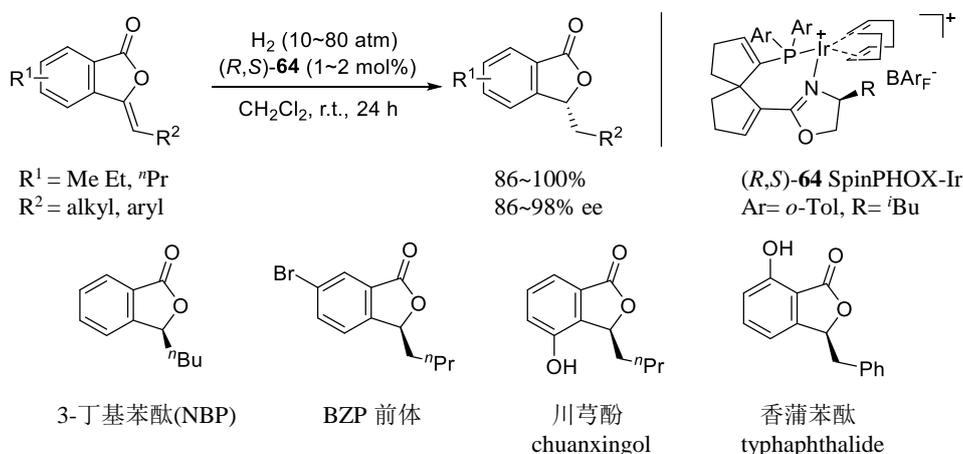


图 7-29

7.2.7 手性氨基磷酸的制备

与氨基酸类似, 手性 α -或 β -氨基磷酸的不对称合成也值得关注。在诸多方法中, 无疑不对称氢化反应是最受青睐的, 通常采用铑(Rh)或铱(Ir)-双膦催化剂^[100]。除前述 Ding 报道的两个螺环配体 **46** 和 **47** 外, 又报道一类成功的单膦酰胺催化剂^[101], 实现 β -取代- α -烯酰氨磷酸酯和 β -烯酰胺酸酯的不对称氢化反应, 单膦酰胺 **28a** 和 **28b** 是最有效的。以 β -取代- α -烯酰氨磷酸酯为底物, 室温, 1 atm 氢和 1 mol% 催化剂的条件下, 27 个例子几乎以 97~99% ee 得到 α -氨基磷酸(**66**)。底物 **65** 的几何异构体对反应产物的影响不大。对 β -烯酰磷酸酯的情况也相近, 氢气压力在 5~45 atm, 反应时间为 1 天 (图 7-30)。类似的工作有用到离子型的 Rh-磷酸酯-膦配体, 不对称催化 β -乙酰氧- α,β -不饱和磷酸酯或 β -苯甲酰- α,β -不饱和磷酸酯的不对称氢化反应, 制备得到手性氨基(羟基)磷酸, 有很好的 ee 值^[102]。

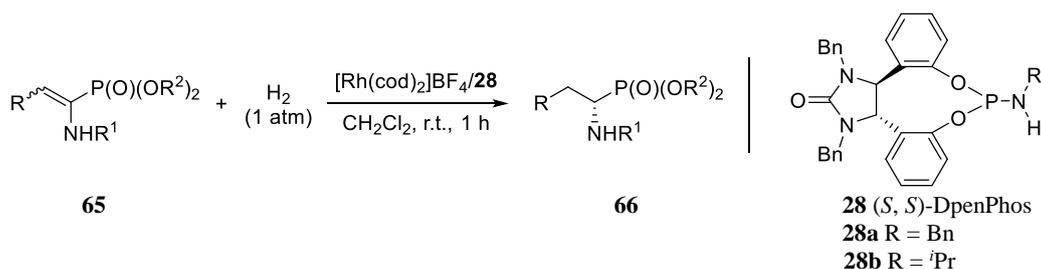


图 7-30

7.2.8 铜(Cu)-氢催化烯烃的氢烷基化反应

Cu-H 催化的氢烷基化不对称反应是将烯烃的还原成环反应, 通过 C-C 键 sp^3 构建制备碳环和杂环分子。Buchwald 报道分子内的氢烷基化反应^[103], 基础是有机铜试剂和烷基卤代物成键的 Corey-Posner-Whitesides-House 反应^[104]。配体 **68** 络合的 $L^*\text{CuH}$ 物种(**I**)还原性反式加成到卤素取代的烯烃(**II**), 得到(**III**)。然后脱去 $L^*\text{CuX}$ (**V**), 同时 C-C 成键生成环加物(**IV**); $L^*\text{CuX}$ 经过配体交换以及与质子源(**VI**)交换后, 又使还原催化剂 $L^*\text{CuH}$ 重生(图 7-31), **IV** 是通过 $Csp^3\text{-C}sp^3$ 构建的, 可以是四~六元环物。

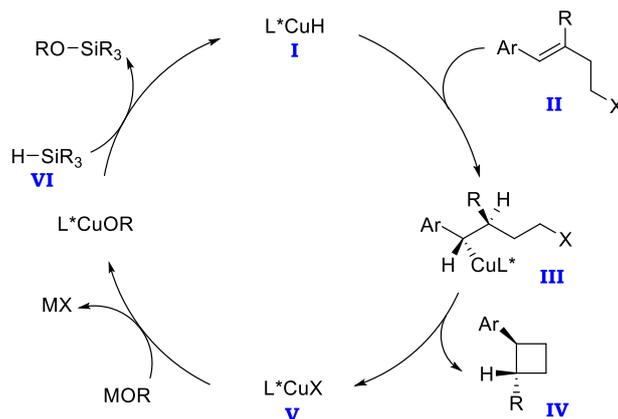
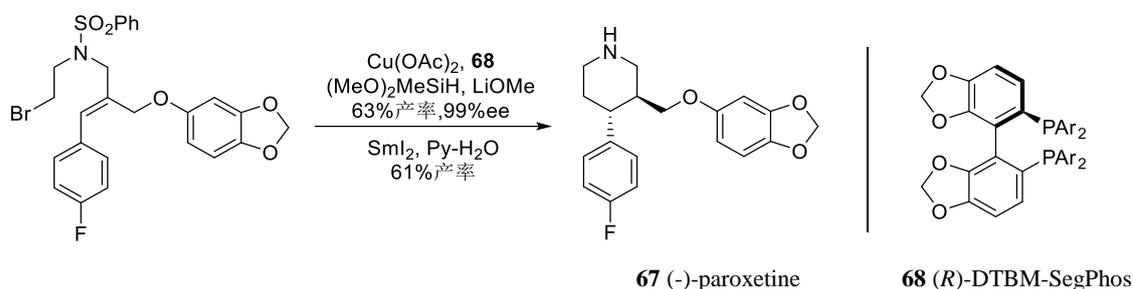


图 7-31

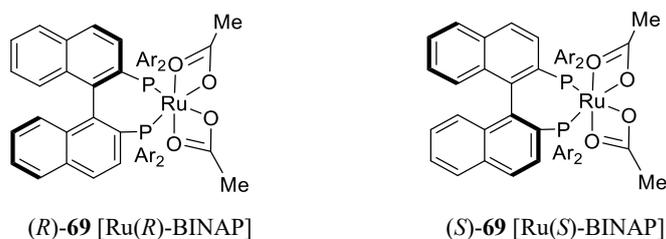
该生成杂环的方法有应用价值，例如可合成(-)-paroxetine (**67**)。



7.2.9 一些有用的实例

在官能团化烯烃的不对称催化氢化反应中，早期优秀事例是，1986年报道的二羧酸 BINAP-钌(II)络合物 **69** 作为催化剂^[31]。含有二羧酸的 BINAP-Ru(II)络合物，能高对映选择性催化含有各种官能团的烯烃的氢化反应。首先将(R)-或(S)-BINAP 和三乙胺在甲苯中于 110°C 与 RuCl₂(COD)_n 反应，然后在叔丁醇中在 80 °C 用乙酸钠处理；该催化剂也可更方便地通过用 BINAP 在 DMF 中于 100 °C 与 RuCl₂(C₆H₆)₂ 反应，随后用过量的乙酸钠处理，反应机理是经过 Ru 络合物氢解后形成的钌单氢化合物中间体，Ru 在催化过程中始终是处于+2价状态^[105]。

Noyori 发现 BINAP-Ru(II)二羧酸络合物(S)-**69** 或(R)-**69** 是牻牛儿醇(2Z-**70**)和橙花醇(2E-**70**)的对映选择性氢化反应的有效催化剂，以 96%~99%的 ee 值和接近定量的产率得到(R)-或(S)-香茅醇 **71**。反应中，2Z-**70** 和 2E-**70** 中的非烯丙基双键(C-6 位)保留，既未发生双键移位也不发生 E/Z 异构化。产物的 S/C 极高，同时催化剂可回收(图 7-32)。这个方法已应用于维生素 E 的中间体的不对称合成^[106]。



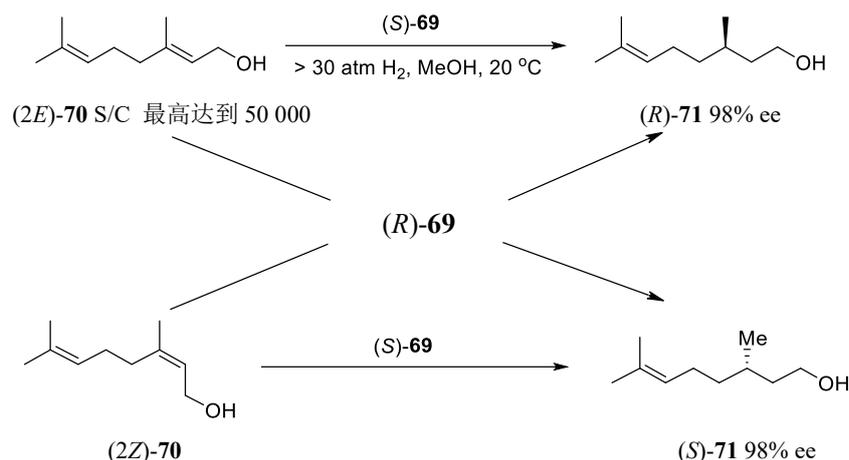


图 7-32

在 0.5~1 mol%的(*R*)-BINAP 和(*R*)-BINAP-Rh 催化氢化下, *Z*-烯酰胺 **72** 在乙醇和二氯甲烷 5:1 的混合液中及 1~4 atm H₂, 以定量产率和大于 99.5% ee 值转变为 **73**。在同样条件下对 *E*-异构体却无还原作用。该反应成为合成多种生物碱的途径之一(图 7-33)^[107]。

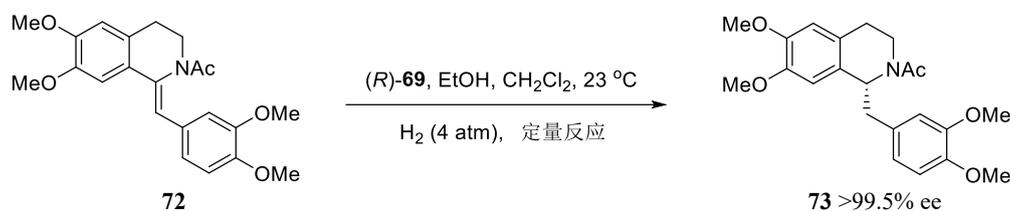


图 7-33

萘普生(**75**)是一种非甾体抗炎药,体外试验中其 *S*-型的活性比 *R*-型高 40~70 倍。底物 **74** 在 BINAP-Ru(II) 络合物催化的不对称氢化反应, 为制备 *S*-型药物 **75** 开辟了新途径(图 7-34)^[31a]。

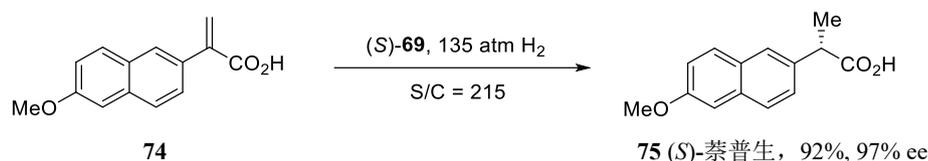


图 7-34

萘普生(**75**)及该类 α -芳基丙酸一度是不对称催化氢化反应的目标分子。Chan 发现, 使用 BINAP 为配体的反应其立体选择性为 93%~94%^[31b], 常温反应得出较高的 ee 值。尽管很多催化剂在脱氢氨基酸的不对称催化氢化中都给出了很好的结果, 但在制备萘普生的底物催化氢化反应中, 只有 Ru-BINAP 催化剂给出好结果。Chan 还发现, 使用含有吡啶基团的手性膦配体 **58a** 与钌配位, 在萘普生前体的催化氢化反应中有很好的结果。在 0 °C 及 1000 psi 氢气下反应, 产物的 ee 值为 96.2%; 而在相同的条件下用 BINAP 反应的 ee 值则为 94.8%。

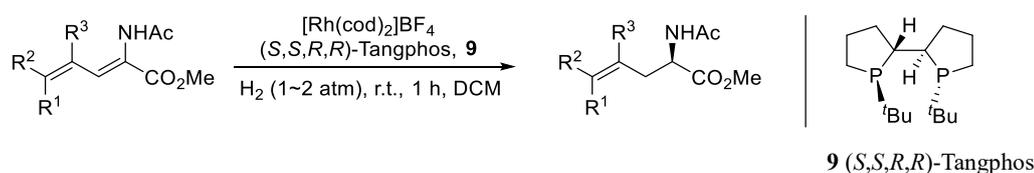


图 7-35

Zhang 和 Lü 报道 Rh/TangPhos(**9**)催化 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不饱和双烯胺基酸酯的部分氢化, 得到 γ,δ -不饱和氨基酸^[108]。其反应不仅产物的 ee 值高, 可在 H₂ 常压下进行, 且 TON 高达 80000。12 个底物例子, ee 值完美地高达 99%, 产率也达到 99% (图 7-35)。

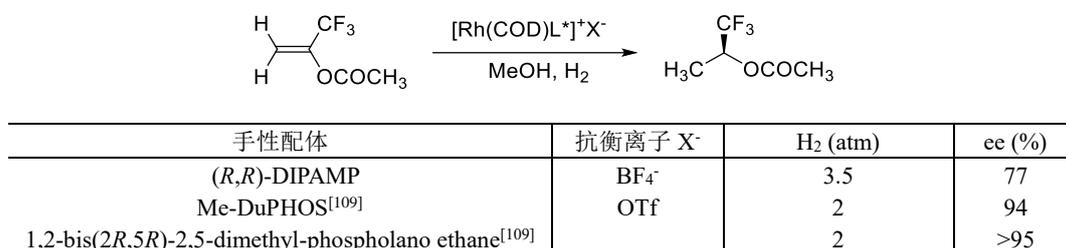
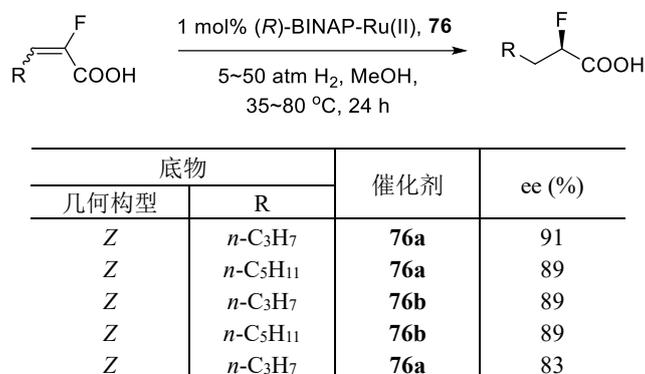


图 7-36

很多含氟化合物具有特殊的性质。这类产物可通过含 F 取代烯烃的不对称催化氢化反应制备。如图 7-36 所示, 含三氟甲基的烯醇酯的不对称催化氢化反应, 给出相应的酯, 产物的 ee 值高达 95% 以上^[110]。



76a: Ru₂Cl₄[(*R*)-BINAP]₂NEt₃, **76b**: Ru(OCOCMe₃)₂[(*R*)-BINAP]₂。

图 7-37

Saburi 报道了 BINAP 配体的 Ru 络合物 **76**, 催化 2-F-2-脂肪烯酸的不对称氢化反应, 能获得较高的对映选择性(图 7-37)^[111]。

7.2.10 乙烯基硫醚的不对称氢化

直接在烯烃(乙烯基)上接 N、O、F^[112]、Si^[113]、P^[114]和 B^[115]的杂原子片段, 即 α -脱氢氨基酸、丙烯酸酯、烯基酰胺、烯胺、烯醇、乙烯基磷酸酯和乙烯基硼酸酯等的不对称氢化已多有报道(图 7-38), 但含硫(C-S 键)乙烯基的不对称氢化反应鲜有报道, 而有机硫化物在药物分子中却占 20% 的比重。如图 7-38 所示, 硫西新(tiazesim)和地尔硫卓(diltiazem)这类 1,5-苯并硫杂庚烷(1,5-benzothiazepine)的七元环化合物分别是抗抑郁和与 Ca²⁺离子通道相关的抗高血压药物^[116]。



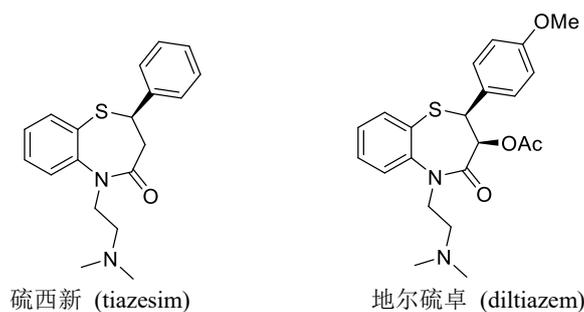
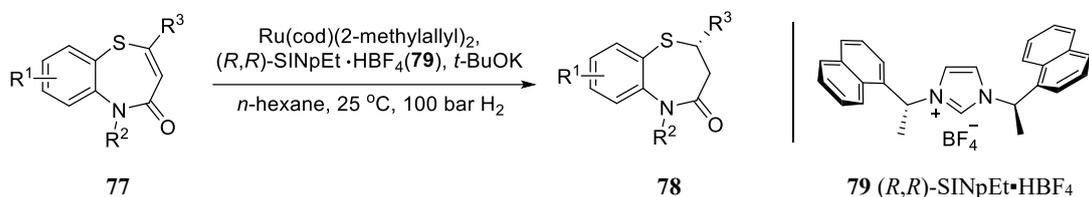


图 7-38

乙烯基硫醚氢化的难点在于，硫原子与催化剂中的金属配位，造成催化剂失活。比较好的解决办法是用 Ru(II)-NHC 催化剂 **79**，于低温和 100 bar H₂ 条件下完成(图 7-39)。催化剂 **79** 需现场制备，底物 **77** 上的 N 保护基(R²)也很重要，无保护则不行。此外，若 R² 为 Boc，由于能垒高，反应也不进行；若 R² 为甲基或改为更有利于保护的 4-甲氧基苄基(R²=BMP)，能得到满意的反应产率和高对映选择性^[17]。



产物 **78** 的部分产率和 ee 值:

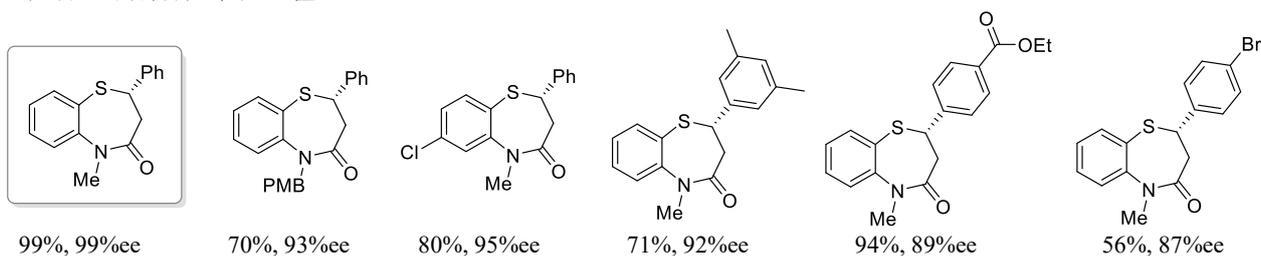
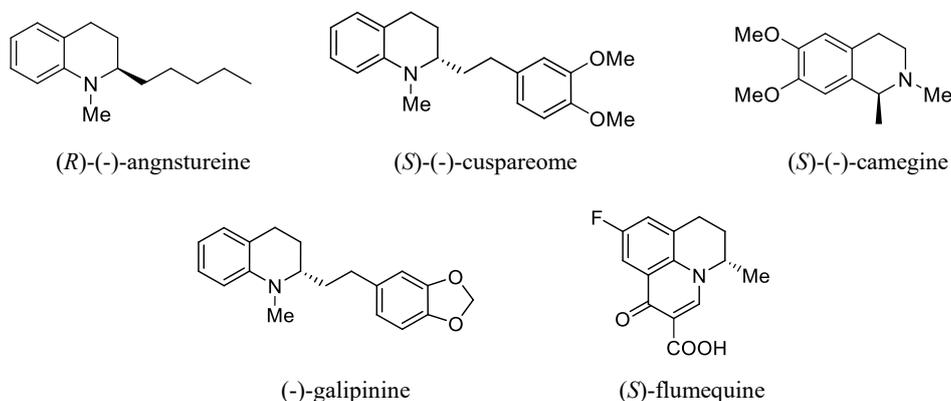


图 7-39

7.2.11 杂芳烃的不对称催化氢化

杂芳烃化合物的不对称氢化反应是直接制备手性杂环化合物的方法，目前已报道的有吲哚、苯并咪唑、喹啉及苯并噻吩等。

四氢喹啉或异喹啉是重要的生理活性生物碱组成部分，如下是一些举例。



过渡金属催化和有机催化的不对称氢化反应，对制备光学活性四氢喹啉或异喹啉是有效的。但对于像喹

喹啉、异喹啉这样的杂芳烃来说，却是一个挑战性的难题。首先，喹啉和异喹啉分子中 π 电子通过共轭稳定性强，阻碍了还原反应；其次，芳烃中存在的 *N*, *S* 杂原子对催化剂有毒化作用。归根结底是杂环芳烃的低活性，有效方法是将杂环成盐而活化。Zhou 首次报道^[118]催化量 Ir-MeO-Biphep 络合物 **82**，在 I_2 添加剂存在下，能选择性地喹啉化合物 **80** 氢化得到光学活性的四氢喹啉 **81**，*ee* 值最高达 96%，并用该方法高效地制备得到(*R*)-anynstrueine 等四氢喹啉生物碱。但是该方法在同样条件下，对异喹啉类无效(图 7-40)。

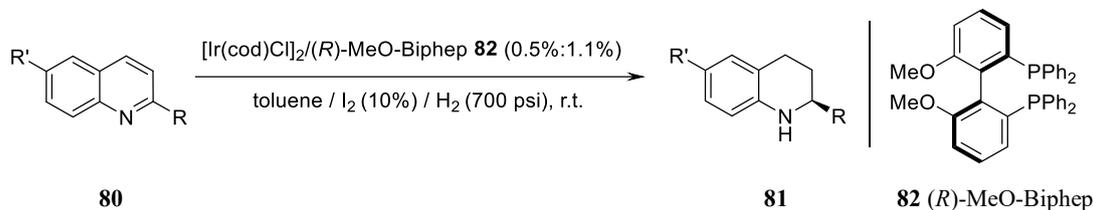


图 7-40

随后发现，添加氯代甲酸酯，能通过去芳构化活化喹啉与异喹啉。反应时需加入一些碱，如 Li_2CO_3 以中和氢化反应中生成的 HCl。在筛选的双膦配体中，**68** 与铱(Ir)生成的络合物的催化活性最高(图 7-41)，能将喹啉或异喹啉对映选择性地催化氢化还原，得到光学活性四氢喹啉或二氢异喹啉^[119](表 7-4 和表 7-5)。

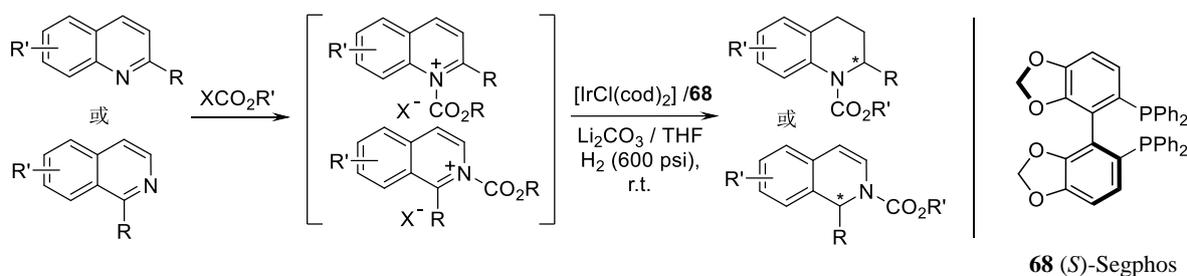


图 7-41

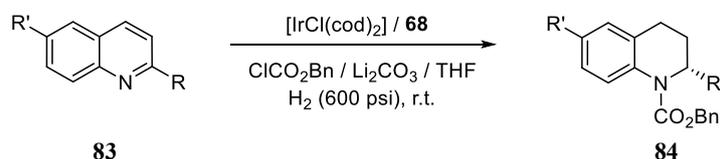


表 7-4 68 对喹啉的催化氢化反应

R'	R	产率 (%)	ee % (构型)
H	Me	90	90 (<i>S</i>)
H	Et	85	90 (<i>S</i>)
H	<i>n</i> Pr	80	90 (<i>S</i>)
H	<i>n</i> Bu	88	89 (<i>S</i>)
H	<i>n</i> -pentyl	91	89 (<i>S</i>)
Me	Me	90	89 (<i>S</i>)
F	Me	83	89 (<i>S</i>)
MeO	Me	92	90 (<i>S</i>)
H	Ph	41	80 (<i>R</i>)
H	Phenethyl	86	90 (<i>S</i>)
H		80	90 (<i>S</i>)

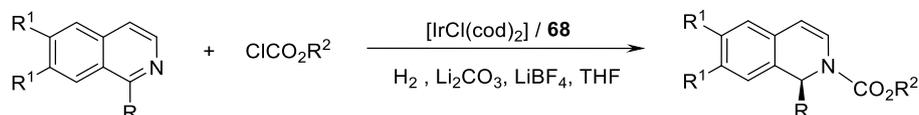


表 7-5 SegPhos (68) 对异喹啉的催化氢化反应

R ¹	R	R ²	产率 (%)	ee (%)
H	Me	Me	90	80 (S)
H	Me	Bn	85	83 (S)
H	Et	Me	80	62 (S)
H	<i>n</i> -Bu	Me	88	60 (S)
H	<i>Bn</i>	Me	91	10 (S)
H	Ph	Me	90	82 (S)
H	Ph	Bn	83	83 (S)
MeO	Me	Me	92	63 (S)
MeO	Me	Bn	41	65(R)

Zhou 还实现了在强 Brønsted 酸存在去芳构化效应, Pd-双膦将 2,5-双取代吡咯部分催化氢化到 1-位取代的二氢吡咯, 产率和 ee 值均可^[120]。同样, 将取代吡啶转变为 *N*-苄基吡啶溴盐后, 可通过 Ir[(*R*)-Synphos] 催化氢化(600 psi), 有很高的产率和 ee 值^[121]。

此外报道的一种含二茂铁双膦(*S,S*)-(*R,R*)-phTrap 催化取代萘的不对称催化氢化反应^[122], 其催化剂用量为 2.0%, 20%的 TMG (tetramethyl guanidine), 在 20 atm 的 H₂ 及 100 °C 下, 反应 48 h。

目前, 芳烃如喹啉、喹啉啉(quinoxaline)、吡啶、吡咯、咪唑、咪唑、噻吩及其他多环芳烃的不对称氢化反应有许多不错的报道^[123], 关键是要找到合适的催化剂。

氮杂环卡宾能在温和条件下, 以高的区域和对映选择性将取代吡啶类杂环合成到有用的生物碱^[124], 如图 7-42 所示。通常, Ru 源(1.0 eq.)和 **79** (2 eq.)及 KO^tBu (3 eq.)于 70 °C 下搅拌 12 h, 制备成氮杂卡宾催化剂。**79** 中的 BF₄⁻是常用的较弱的亲核性抗衡离子。然后加入底物 **85**, 在 100 bar 的氢气下反应 24 h, 得到 99%的产率和高对映选择性的 **86**。反应中未发现有完全被氢化还原的副产物。

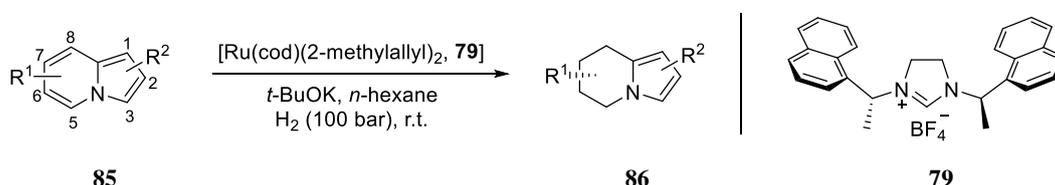


图 7-42

吡啶的不对称氢化还原较困难, 因为其 Lewis 碱性强, 易与金属元素结合。Kuwano 报道 4-取代吡啶 **87** 的不对称氢化^[125], 考虑到铱(Ir)常被用于氢化含六元环的杂芳烃化合物, 因此用二茂铁双膦(Josiphos, **89**)-Ir 催化 **87**, 制备 1,4,5,6-四氢吡啶 **88**。反应中需要 50 mol%的 Yb(OTf)₃ 作为添加剂, 其 Lewis 酸性能激活含氮的底物, 氢气压力为 5.0 MPa (图 7-43)。

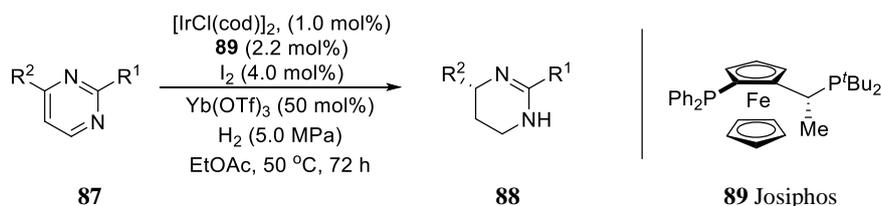


图 7-43

此外, 吡啶类杂环的还原条件较苛刻, 但还是有无金属的有机催化还原包括 1,4-氢硼化反应, 串联氢硅化反应以及氢转移反应等被报道^[126]。

Zhou 完成了具尿素类结构的手性 2-羟基嘧啶酮和嘧啶酮的不对称氢化反应^[127]。其关键设想是有 α -或 γ -羰基的吡啶类化合物会发生互变异构，有利于减弱其芳香性，因而便于后续的氢化反应。Brønsted 酸如苯甲酸会促进反应，筛选后的最佳条件对 **90** 来说是，3 mol%的 $\text{Pd}(\text{OCOCF}_3)_2$ 、3.3 mol%的(*R,S*)-PPF-P^tBu₂ (**91**)、10 mol%的 PhCO_2H 和 1000 psi 的 TFE/ H_2 以及加热至 80°C；对 **92** 来说将苯甲酸改为(*S*)-CPA(**93**)即可。当 $\text{R}=3\text{-CH}_3\text{Ph}$ -时，反应有优秀的产率和高达 96%的 ee 值(图 7-44a)。图 7-44b 在有多取代情况下，当 $\text{R}^1=\text{R}^3=3\text{-MePC}_6\text{H}_4$ 时，也得到高达 99%的 ee 值。

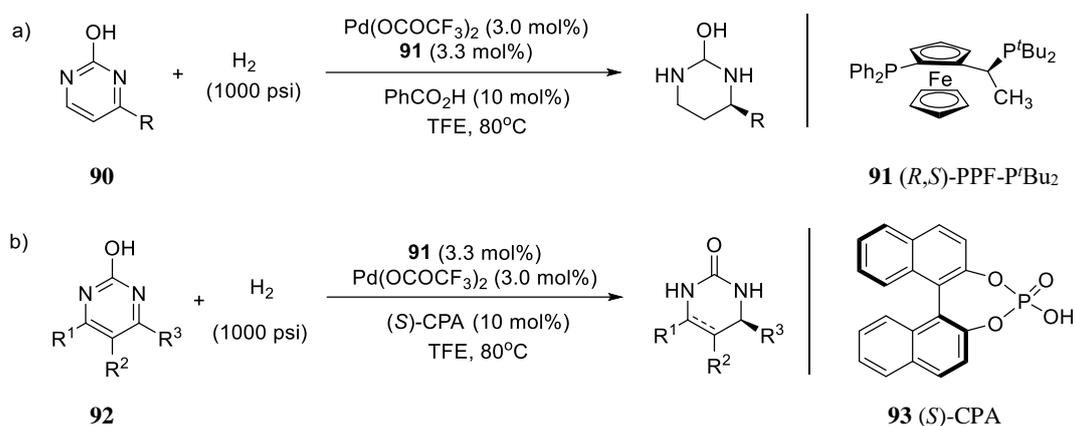


图 7-44

Fan 报道了金属催化的分子间串联不对称还原型胺化及氢化反应，得到手性邻二胺(可以是位阻的)，用来制备氮杂卡宾^[128]。类似的串联反应若用在分子内进行，则可制备喹啉、咪唑类含氮多环化合物^[129]。如图 7-45 所示，反应步骤首先经过醛到烯胺，然后烯胺还原及含氮芳烃的还原过程。

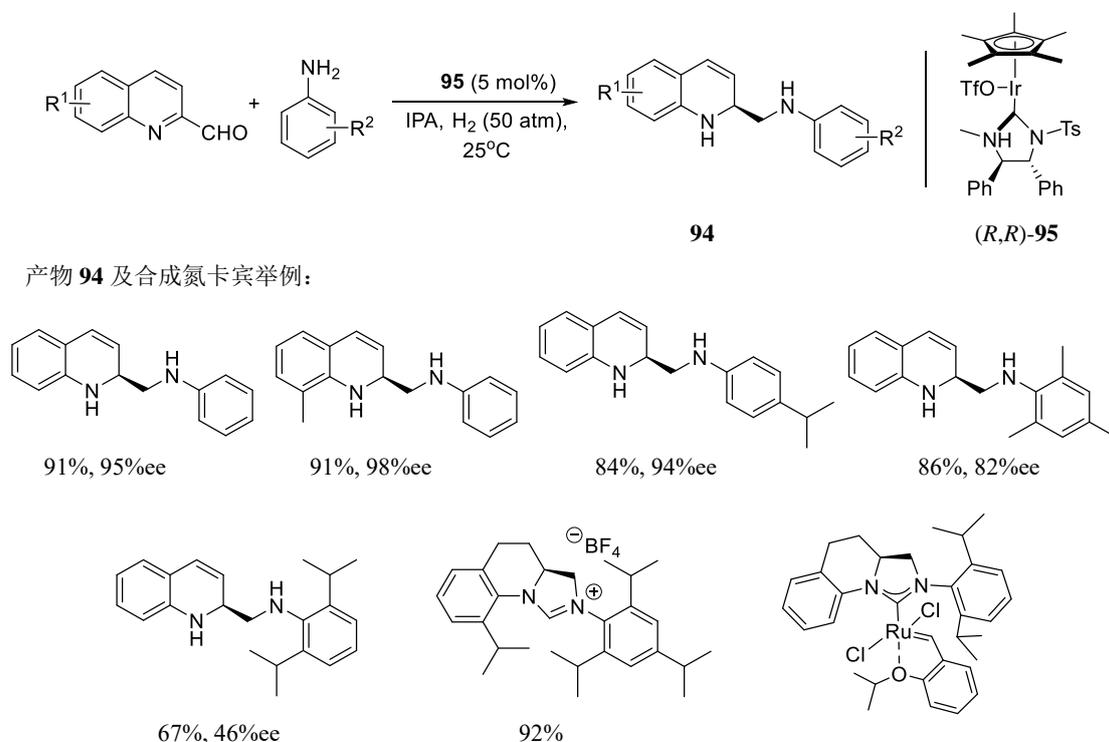


图 7-45 铱催化制备双烷基含氮卡宾

杂芳烃的不对称氢化反应参见综述^[130]。

下述是亚胺的不对称氢化例子，这方面的研究仍有很大的发展空间。如图 7-46 所示，对亚胺及烯胺实施氢化(式 1)^[131]； α -烷烯基琥珀酰亚胺的 Ir 催化反应(式 2)^[132]；1,5-二氮杂萘的 Ru 催化不对称氢化反应(式 3)^[133]。

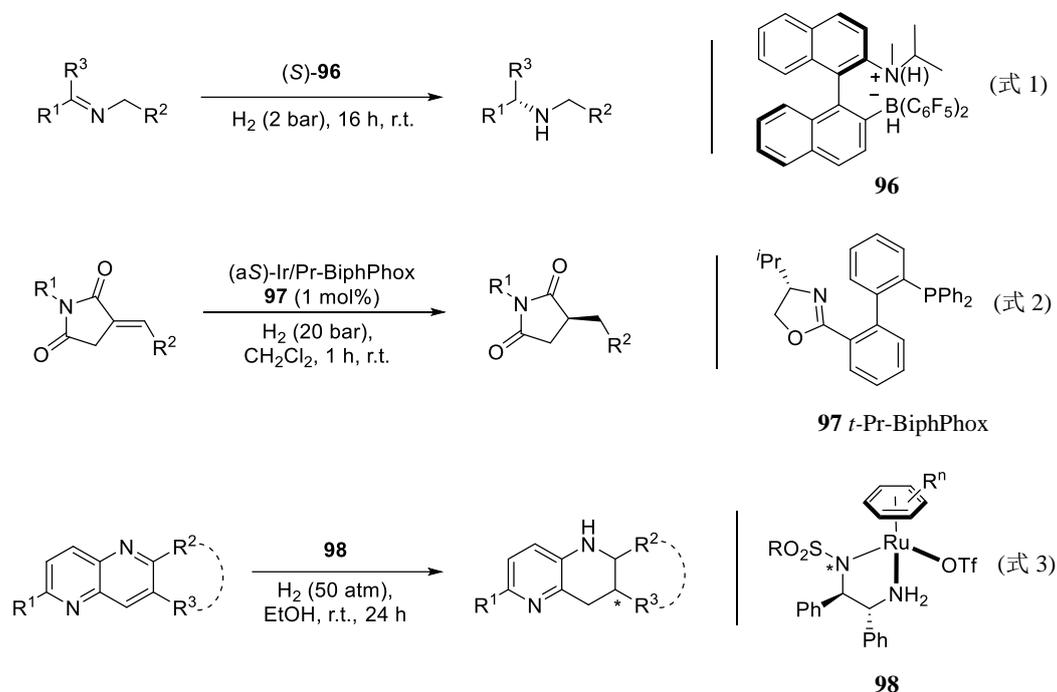


图 7-46

Akiyama 报道^[134]手性磷酸催化的取代吲哚类通过自身氧化还原反应的动力学拆分方法。胺(0.3 eq.)先原位与作为拆分试剂的醛生成亚胺正离子，此过程中生成一对对映体。各对映体处于与相应手性原料平衡的状态。催化剂手性磷酸 **99a** 有识别作用，手性磷酸的 3,3'-位取代基的立体及电子效应对反应的对映选择性有很大影响。前提是：①某一对映体的亚胺正离子的还原作用快于另一对映体；②另一对映体是活性对映体，在酸性手性催化剂作用下，会发生分子内氢转移，生成富集的对映体和被氧化的亚胺。最终结果是动力学拆分生成手性胺，通过层析分离。手性取代吲哚在手性药物中占重要地位^[135]，该方法概念较新，但产率和 ee 值有进一步深入的空间(图 7-47)，所用催化量芳醛在邻位需有羟基的存在。

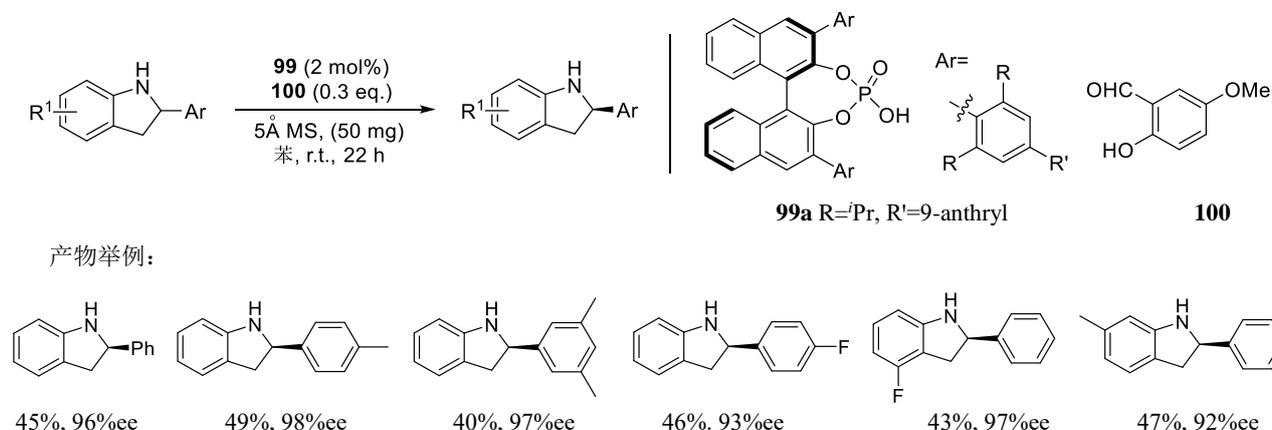


图 7-47

Pfaltz 在 Ir、NP 络合物不对称催化氢化方面有很成功的结果^[136]，将苯并噻吩二氧化物的不对称氢化反应。化合物 **101** 的芳香性较弱，缺乏硫的孤对电子，因此会减弱硫对催化剂的配位，有利于氢化反应的进行，得到产物 **102**，经过 LAH/THF 氢化，得到了苯并二氢噻吩，并且 ee 值不变(图 7-48)。

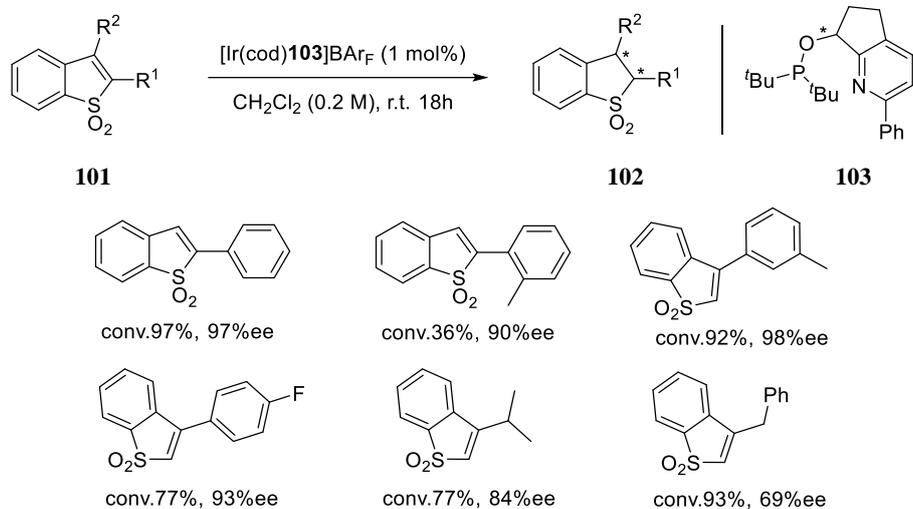
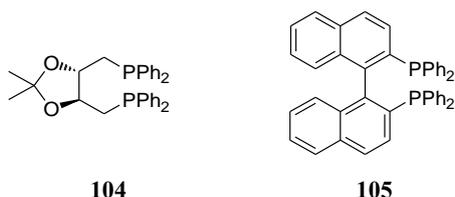


图 7-48

7.2.12 可回收催化剂用于不对称催化氢化反应

不对称催化氢化反应是工业上实现的第一个不对称催化反应，研究得较深入。Kagan 发明的 C_2 -对称性的手性膦配体 DIOP(酒石酸衍生物类手性配体，**104**)在不对称催化氢化的历史中有一定地位^[137]，为后来设计制备具有 C_2 -对称性的手性膦配体 BINAP(**105**)打下了基础^[138]。继 BINAP 之后，含有 C_2 -对称性骨架的双膦配体和联萘酚的亚膦酰胺，及噁唑吡啶类单膦配体成为手性膦配体的主流。

含铑(Rh)、钌(Ru)和铱(Ir)的手性膦络合物在不对称催化氢化反应中都有优异的性能。但这些手性催化剂价格昂贵，绝大多数对空气敏感，回收和再利用比较困难。因此，催化剂的回收也是一种选择。但是随着活性卓越的催化剂的发现，催化剂的再生问题也就不怎么突出了。



最初，Kagan 将手性膦配体 DIOP(**104**)固载到交联的聚苯乙烯小球上^[139]，进行 C=C 的不对称催化氢化，如 α -甲基苯乙烯的不对称催化氢化反应，但产物的 ee 值只有 1.5%。Stille 认为 Kagan 固载催化剂的性能差的原因是由于载体引起的负面影响。该 Merrifield 类载体在极性溶剂中较难溶胀，底物的传质受到影响。他们认为在载体中引入极性质子性溶剂的环境会提高载体可溶胀的程度，提高固载的 DIOP 类催化剂的催化活性^[140]。于是，Stille 在固载催化剂的载体中引入手性醇官能团^[141]。酒石酸衍生物 **106** 与甲基乙烯基酮共聚，在骨架中引入酮羰基。固载 DIOP 的制备完成后，这些酮羰基通过不对称硅氢化反应转化为 R-或 S-构型的仲醇，得到了骨架中含有手性仲醇的固载手性配体 **107**(图 7-49)，用于脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应，结果与用非固载 DIOP 的相当。

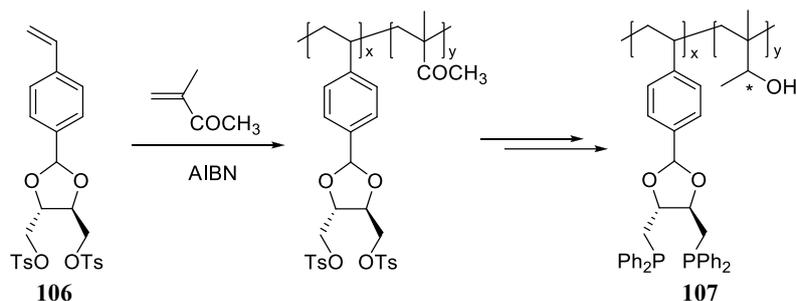


图 7-49

Lemaire 在 BINAP(105)的 6,6'-两个位置引入两个氨基,再与异氰酸酯加成得到含有手性膦配体骨架的聚合物 **108**^[142](图 7-50)。该聚合物的 Ru 络合物催化 β -酮酸酯^[143]和芳基酮^[144]的氢化反应,活性及选择性均与 BINAP 相当,转化率为 100%, ee 值为 99%。对脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应取得了与 BINAP 相当的结果^[145]。

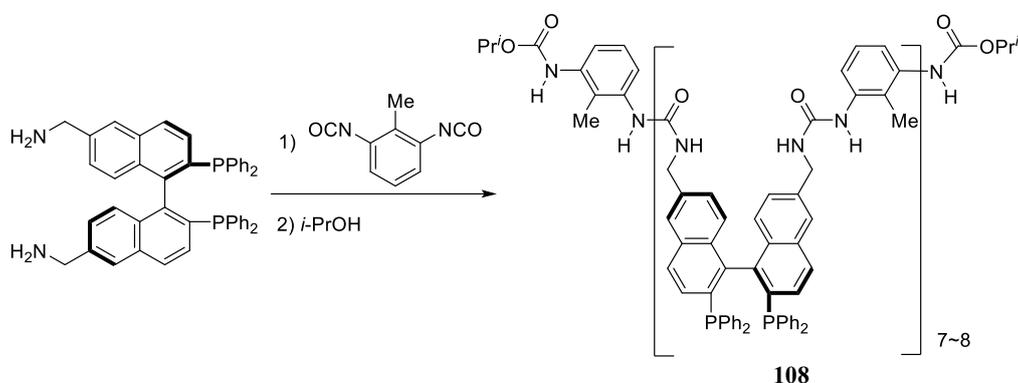
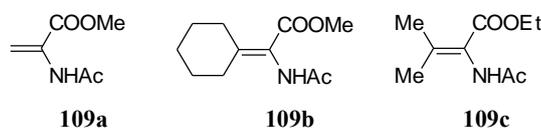


图 7-50

1. 无机载体固载的催化剂用于不对称催化氢化反应

中孔分子筛 MCM-41, 孔径大小可调控, 有较大的比表面积, 常作为固载催化剂的载体。Ten de Rege 发现^[146], 手性催化剂[(*R,R*)-Me-DuPhos]Rh(cod)OTf 的二氯甲烷溶液中加入 MCM-41, 被吸附到分子筛的表面, 用于脱氢氨基酸 **109a**~**109c** 的不对称催化氢化反应, 其结果与相应的非固载催化剂相当, 回收催化剂的催化活性及立体选择性均无明显降低(表 7-6)。

表 7-6 固载及非固载催化剂[(*R,R*)-Me-DuPhos]Rh(cod)OTf 催化的 α -脱氢氨基酸不对称催化氢化反应

底物	载体	溶剂	反应温度 (°C)	抗衡离子	转化率(%)	ee (%)
109a	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	99
109a	无	正己烷	室温	OTf	>99	87
109a	无	甲醇	室温	OTf	>99	>99
109b	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	98
109b	无	正己烷	室温(50 psi)	BAr _F	92	93
109b	无	甲醇	室温(90 psi)	OTf	>99	96
109c	MCM-41	正己烷	室温	OTf	>99	98
109c	无	正己烷	室温(40 psi)	BAr _F	26	85
109c	无	甲醇	室温(90 psi)	OTf	99	96

2. 手性可溶性大分子用于不对称催化氢化反应

Fan 合成了一个嵌入聚酯链中的 BINAP 配体, 用于 2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸, 即消炎药萘普森的前体不对称催化氢化反应中^[147]。固载配体 **110** 通过 BINAP 衍生物、对苯二甲酸及手性醇(*S,S*)-2,4-戊二醇共聚得到。该固载手性配体可溶于甲苯、四氢呋喃及二氯甲烷等非极性(弱极性)有机溶剂, 但不溶于甲醇等极性有机溶剂。反应后加入甲醇, 固载手性配体(催化剂)定量地沉淀出来。采用 3:2 (体积比, 下同)的甲醇-甲苯为溶剂, 在 0.5 mol% 的 Ru[(*R*)-**110**]及 69 atm 氢气于室温下进行反应, 2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸在 4 h 后的转化率为 95.5%, 产物萘普森的 ee 值为 87.7%; 但当使用甲醇-甲苯(9:1)为溶剂时, 虽然其他条件都相同, 60 h 后的反应转化率低至 37.5%, ee 值为 80.5%。这是因为固载催化剂在甲醇溶剂中的低溶解性所致。由此说明固载催化剂溶解性对反应结果的重要性。在相同反应条件下, 可溶性固载催化剂的活性高于相应的非固载催化剂 Ru-BINAP(表 7-7)。回收的催化剂重复使用 10 次, 仍保持催化活性及产物的 ee 值。

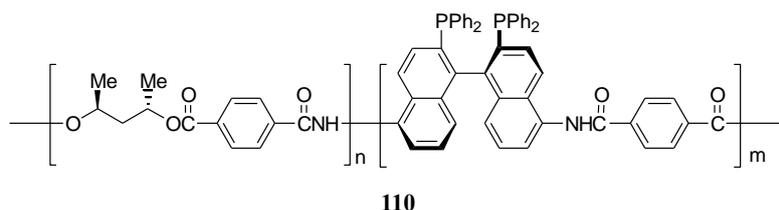
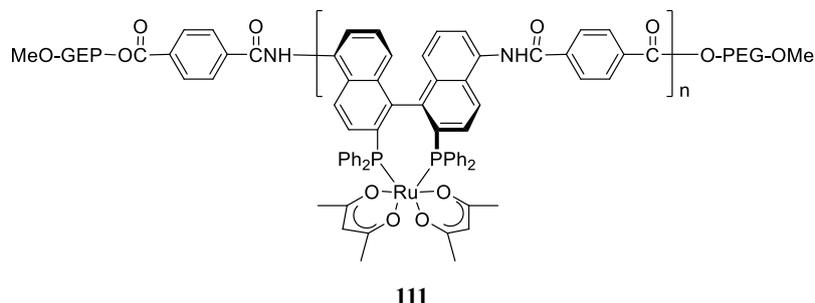


表 7-7 2-(6-甲氧基-2-萘基)丙烯酸不对称催化氢化反应中的高分子效应^a

催化剂(原位制备)	反应时间 (h)	反应温度 (°C)	转化率 (%)	ee (%)
(<i>S</i>)-BINAP + [RuCl ₂ (cymene)] ₂	48	1~2	94.7	93.5
110 + [RuCl ₂ (cymene)] ₂	12	1~2	97.4	93.6
(<i>S</i>)-BINAP + [RuCl ₂ (cymene)] ₂	4	室温	56.5	88.7
110 + [RuCl ₂ (cymene)] ₂	4	室温	95.4	87.7

^a 反应条件: 溶剂: 甲醇:甲苯 = (2:3, 体积比);
底物:催化剂 = 200 (摩尔比); NEt₃/底物 = 1:1 (物质的量比);
H₂ 压力: 前两项为 110 atm; 后两项为 69 atm。

Fan 还合成了与聚乙二醇共聚的固载 BINAP 手性配体, 形成的固载催化剂 Ru-PEG-(BINAP)(acac)₂(**111**) 溶于甲醇, 加入乙醚后被沉淀回收^[148]。**111** 与相应的非固载催化剂有同样的催化活性及立体选择性[**111**:10 min 反应, 100%转化率, 90% ee; Ru-BINAP(acac)₂: 15 min, 98%转化率, 89% ee]。降低反应温度及增加氢气的压力有助于提高反应的立体选择性, 产物的 ee 值最高达到 96%。回收的催化剂可多次反复使用。



在不对称反应中, 均相催化剂虽然非常有效, 但限于催化剂的稳定性、催化剂与产物的分离以及催化剂的重复使用等方面的问题, 虽将催化剂进行固载化, 但在实际应用上仍有不少困难。Ding^[149]提出自组装催化剂的概念, 将催化剂的配体活性部分与金属配体通过自组装配位的方式连接到高分子或有机-无机复合物上, 使催化剂的活性得以保留, 又可重复使用。含金属 Rh 和 monophos 配体(**25**)与有机高分子的 **112**, 在催化不对称氢化反应中效果极佳。如图 7-51 式 1 中, 脱氢氨基酸 **113** 的氢化反应基本上完成, ee 值为 94~96%,

催化剂可循环使用 12 次。自组装催化剂还用到流动相氢化反应中^[150]，有工业应用的价值。

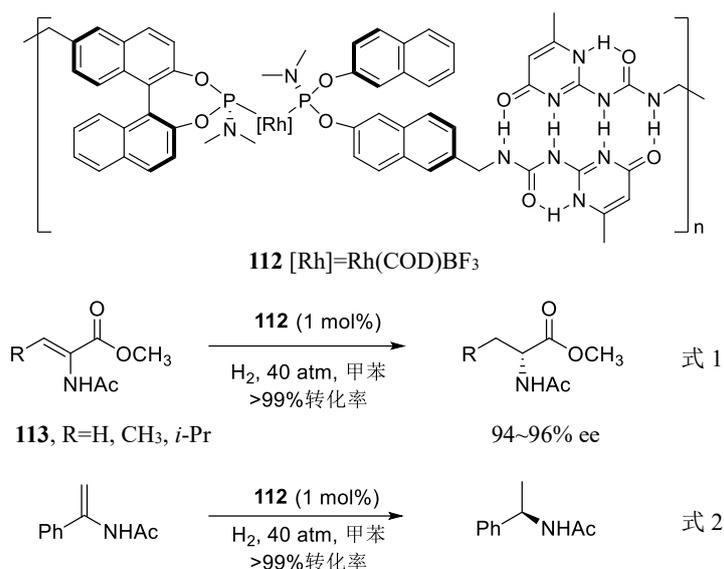


图 7-51

7.2.13 烯烃的有机催化不对称还原

不对称催化氢化反应的研究在过去的半个世纪中进展很快，使用的是洁净的氢气以及含金属的催化剂。但人们也注意到在生物体系还有一种含金属酶促的氧化还原过程，涉及负氢还原的辅酶 NADH 系统^[151]或黄素腺嘌呤二核苷酸(FDA)的串激反应还原体系。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸[NAD⁺(P)]及其还原态二氢吡啶辅酶(NADH, nicotinamide adenine dinucleotide)是一类重要氧化还原辅酶，成为能量存储和释放的必要手段。在该辅酶作用下，负氢离子在生物体系中传递，将羰基、烯烃或亚胺基团还原(图 7-52)。

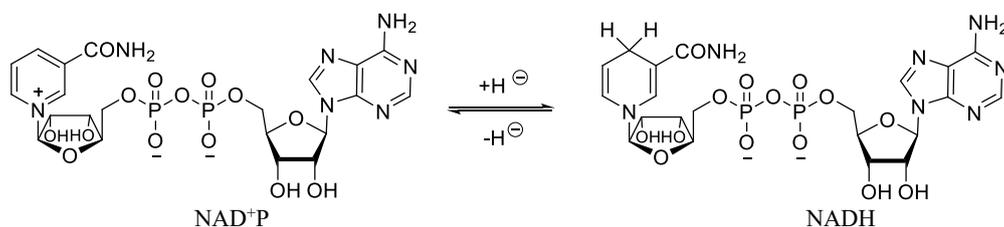


图 7-52

MacMillan^[152]和 List^[153]分别报道用有机小分子催化剂及二氢吡啶化合物模拟酶与辅酶完成化学还原。在这过程中，用胺如咪唑酮的铵盐 **114** 作为催化剂，以及二氢吡啶即 Hantzsch 酯(**115a**)作为负氢源，将负氢选择性地转移到烯醛 **I** 的双键中，得到饱和的β-取代的醛 **II**(图 7-53)。Hantzsch 酯(**115a**)作为氢供体被应用于 C=C、C=N 及 C=O 键的仿生不对称氢转移还原反应中。催化剂有金属催化剂，而有机催化剂有诸如手性胺、硫脲^[154]和手性 Brønsted 酸^[155]等。有机催化氢化还原反应综述见文献^[156]。

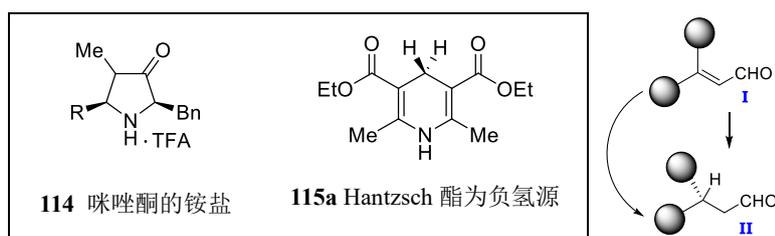


图 7-53

反应优化后发现, Hantzsch 酯 **115a** 中以二乙酯最好。**115a** 提供一个氢负离子后, 自身变为取代吡啶。而对于作为催化剂的胺而言, L-脯氨酸无效; **114** ($R = t\text{-Bu}$) 则效果较好。反应特点是, 如图 7-54 所示的 2 个反应, 烯醛的几何构型与反应产物的立体化学是无关系的。原因是在氢转移前发生 *Z* 与 *E* 异构体的几何异构化, 这点与用金属催化的一些 *E* 和 *Z* 烯醛不对称氢化反应得到的是一对对映体的结果正好是不同的^[152]。

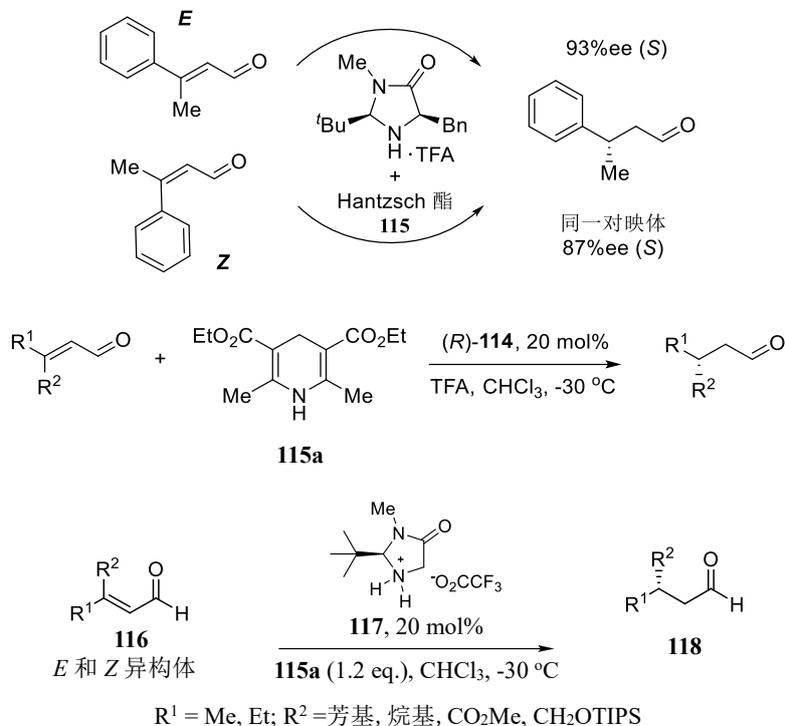


图 7-54

List^[157]报道 **120** 的三氯乙酸盐(10 mol%)催化一系列 β,β -芳基、甲基取代的 α,β -不饱和醛的不对称氢转移反应。用略微过量(1.02 eq.)的 Hantzsch 酯 **115b** 作为氢供体, **121** 的产率为 77%~90%, 对映选择性高达 96% (图 7-55)。

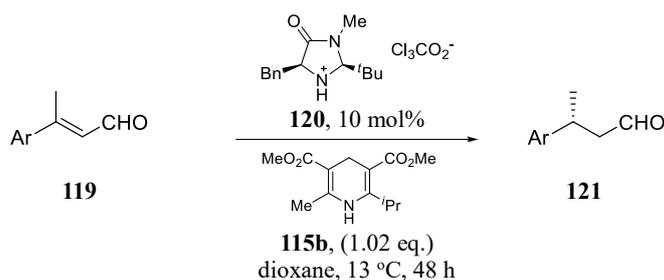


图 7-55

反应机理如图 7-56 所示。 α,β -不饱和醛 **116** 与催化剂 **117** 生成亚胺盐 **120**, 其中 *Z*-**116** 与 *E*-**116** 在负氢进攻前的反应过程中, 生成的 **120a** 与 **120b** 相互快速转化, 而 *E* 异构体形成的 **120a** 由于位阻小更有利于负氢的进攻, 因此主要产物为 **118a**。目前, 上述不对称氢转移反应仅对 α,β -不饱和醛有效。

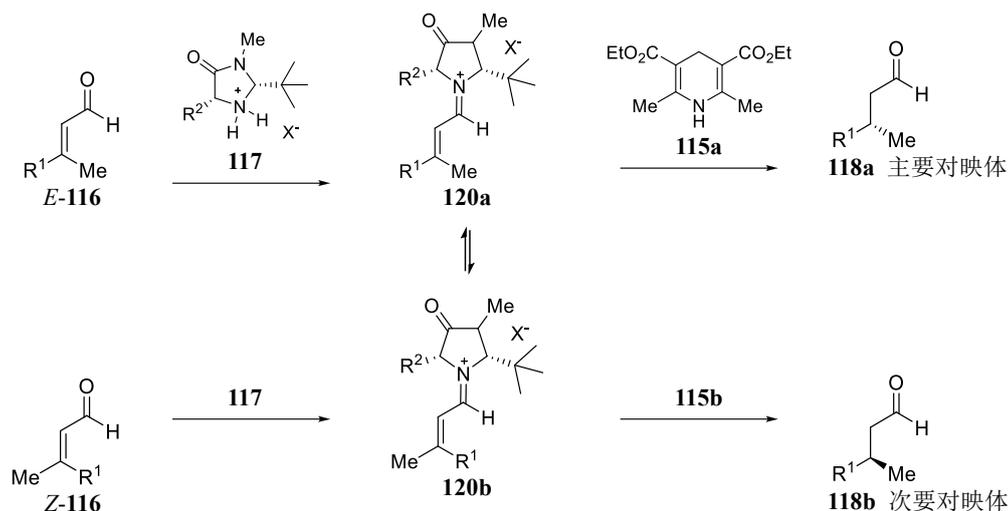


图 7-56

MacMillan^[158]和 List^[159]分别报道了对 α,β -不饱和酮的有机催化还原，以 Hantzsch 酯为负氢供体。前者用咪唑酮的 TCA 盐 **122**，该试剂曾被成功地用于环状烯酮的 Diels-Alder 反应^[160]。氢源 **115b** 获得最好的结果，反应在 24 h 完成。当用 **122** 时，与环烯酮形成 *cis*-亚胺正离子过渡态 **123**，负氢从 *Si* 面进攻，得到高对映选择性的酮 **124**，最高 ee 值达 98% (式 1)；后者用 TRIP 类磷酸氨基酸酯盐 **99**，**99** 中用氨基酸酯(缬氨酸叔丁酯)作为活化剂，是最佳的匹配离子对，氢源为 **115a**，反应需 2 天(式 2)。

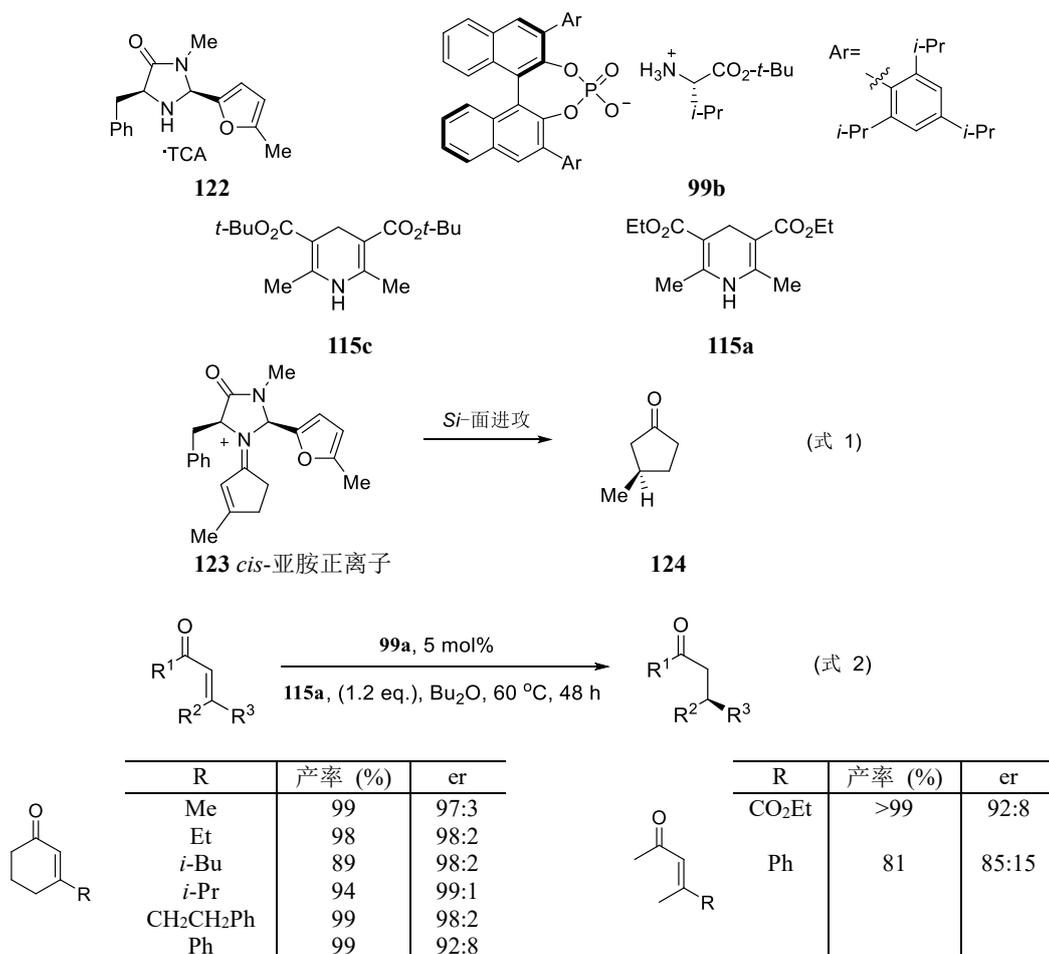


图 7-57

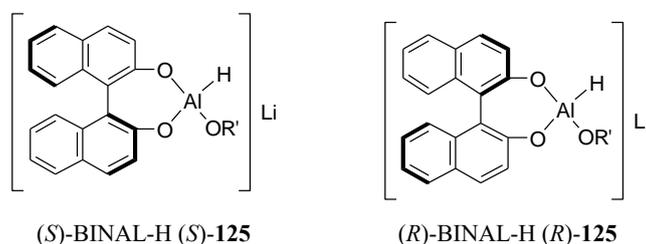
List 的报道结果见图 7-57, 底物为非环状的 α,β -不饱和酮。目前, 虽然作为催化剂的有机分子是催化量的, 但是大多数报道中仍需用到至少等物质的量的氢源分子 Hantzsch 酯(**115a**)。

7.3 羰基化合物的不对称还原反应

手性仲醇的制备可通过亲核试剂对醛的选择性加成或非对称酮的不对称还原反应来实现, 羰基化合物的不对称还原反应有金属氢化物还原和羰基的直接催化氢化。需要指出的是, 羰基的催化氢化还原需考虑化学选择性问题, 要求在分子中的其他不饱和官能团(例如 C=C)不受羰基还原反应的影响。

7.3.1 用 BINAL-H 还原

四氢铝锂(LiAlH_4 , LAH)具有很强的还原性, 和其他金属氢化物相比, 它的化学活性高但选择性低。通过用烷氧基取代 LiAlH_4 中的某些氢原子, 可将其改造成反应性较温和, 但选择性高的试剂。为了实现负氢立体选择性地对酮的还原, 采用手性配体修饰 LiAlH_4 、 NaBH_4 和 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 等还原试剂参见综述^[161]。



在使用手性化合物修饰的金属氢化物试剂还原酮时, 须将活泼氢的数目减至最少以期获得高化学选择性, 手性配体的引入提供了反应的对映选择性。虽然在 1951 年已有报道用手性配体改造四氢铝锂的尝试^[162], 但直到 1979 年 Noyori 发展联萘酚修饰的氢化铝试剂 **125** (简称为 BINAL-H), 才成功地实现了金属氢化物对非对称酮的对映选择性还原反应^[163]。BINAL-H 是将 LAH 与等物质的量的(*S*)-(-)-/(*R*)-(+)-联萘酚和另一个羟基组分 $\text{R}'\text{OH}$ 原位生成的。与金属以双齿方式键合的手性 BINOL 能够在底物的两个潜手性面之间进行优选。带有简单烷氧基如 R' 为 MeO 或 EtO 的 **125**, 显示出高对映选择性, 将反应温度降低到 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 或 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 还能进一步提高对映选择性。

使用(*R*)-**125** 对潜手性酮的还原反应优先生成 *R*-构型的醇, 而使用(*S*)-**125** 则主要产生 *S*-对映体 (图 7-58)。

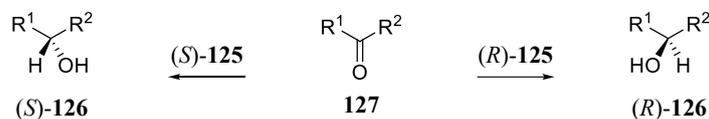


图 7-58

可通过反应的过渡态解释该结果。如图 7-59 所示, (*S*)-BINAL-H 与底物形成一个六元环过渡态。修饰基团中 $\text{R}'\text{O}$ 基团和底物的氧原子均与锂(Li)络合, 而铝上的氢则与羰基的碳络合构成反应的过渡态。使用(*S*)-BINAL-H 有两个反应过渡态 **128a** 和 **128b**。其中, 过渡态 **128a** [它产生(*S*)-醇]比其非对映体 **128b** [它产生(*R*)-醇]有利, 因为后者带有竖键 R' 基团和平键 R 基团, 在竖键取向的萘氧基氧和 R' 基团中不饱和部分之间产生的 $n\text{-}\pi$ 电子排斥使 **128b** 稳定性较低, 呈不利过渡态。应指出, 占主导地位的动力学优势由连接在羰基上的 R 和 R' 的电子性质的差异决定。尽管空间因素也很重要, 但相比较而言, 电子因素更重要。

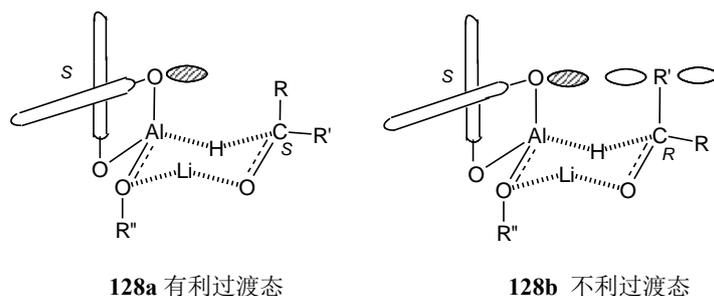


图 7-59

用 **125** 还原芳基烷基酮一般能得到满意的结果。在如图 7-60 所示的反应中，对映选择性最高可达到 100%。表 7-8 列出了具有代表性的的结果。

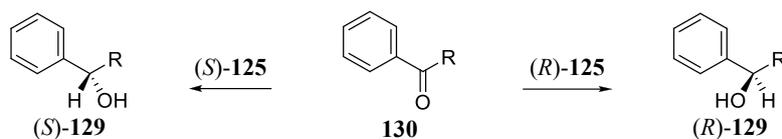


图 7-60

表 7-8 BINAL-H(R'O = EtO)对芳基烷基酮的对映选择性还原

酮 130	构型 BINAL-H	产物		
		产率 (%)	ee (%)	构型
C ₆ H ₅ COCH ₃	<i>R</i>	61	95	<i>R</i>
C ₆ H ₅ COC ₂ H ₅	<i>S</i>	62	98	<i>S</i>
C ₆ H ₅ CO- <i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>S</i>	78	100	<i>S</i>
C ₆ H ₅ CO- <i>n</i> -C ₄ H ₉	<i>S</i>	64	100	<i>S</i>
C ₆ H ₅ COCH(CH ₃) ₂	<i>S</i>	68	71	<i>S</i>
C ₆ H ₅ COC(CH ₃) ₃	<i>R</i>	80	44	<i>R</i>
α-tetralone	<i>R</i>	91	62	<i>R</i>

同样，炔基酮或烯基酮的还原也表现出较高的对映选择性(图 7-61)。

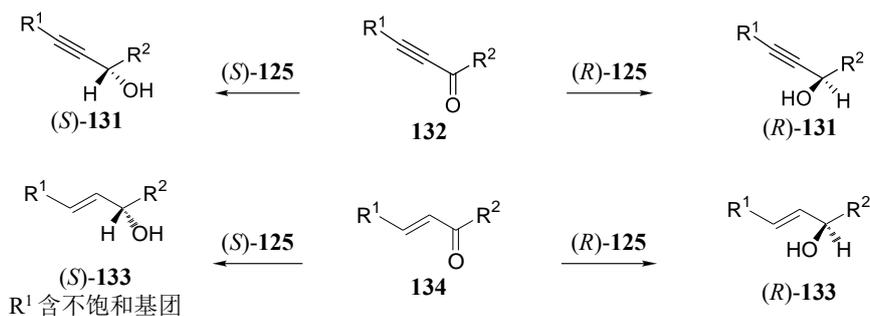
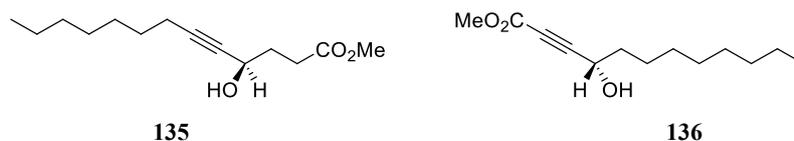


图 7-61

反应得到的光学活性炔丙醇及烯丙醇是制备昆虫信息素、前列腺素、前列环素和其他许多生物活性化合物的重要中间体(图 7-62)^[163]。



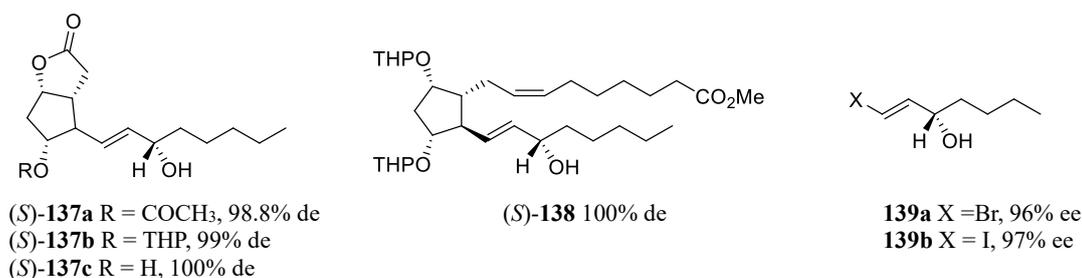


图 7-62 一些重要化合物的制备及其对映选择性

BINAL-H(**125**)对于二烷基酮还原的对映选择性不太有效^[163]。例如,用(*S*)-**125**还原苄基甲基酮产生(*S*)-1-苯基-2-丙醇,产物的 ee 值仅为 13%,产率为 71%;用(*R*)-**125**还原 2-辛酮时产物(*S*)-2-辛醇的 ee 值为 47%,产率为 24%^[163]。这可以解释为,反应过程中缺少上述的还原剂与底物(二烷基酮)之间的 $n-\pi$ 电子排斥,有利过渡态 **128a** 和不利过渡态 **128b** 之间的能量差别不显著,因而造成了产物 ee 值的下降。

如下实例说明 $n-\pi$ 电子排斥对于获得高对映选择性的重要性。用(*S*)/(*R*)-**125**对 1-氘代醛的还原反应中,虽然 H 和 D 之间只有很小的空间差异,但含有芳基或不饱和基团的 1-氘代醛的反应仍能得到好的结果。虽然对映选择性不像炔基酮或烯基酮那样高,但仍比二烷基酮反应的结果好得多(图 7-63,表 7-9)。也从另一方面佐证图 7-59 所示的反应机理。

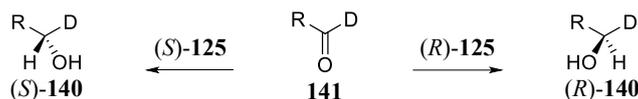


图 7-63

表 7-9 用 BINAL-H(R'O = EtO)对氘标记的醛的对映选择性还原

醛 141	BINAL-H 的构型	醇产物 140		
		产率 (%)	ee (%)	构型
香茅醛-1- <i>d</i>	<i>S</i>	91	91 或 84	<i>S</i>
橙花醛-1- <i>d</i>	<i>S</i>	90	72	<i>S</i>
<i>E,E</i> -法尼醛-1- <i>d</i>	<i>R</i>	91	88	<i>R</i>
<i>Z,E</i> -法尼醛-1- <i>d</i>	<i>R</i>	93	82	<i>R</i>
苯甲醛- α - <i>d</i>	<i>R</i>	75	82	<i>R</i>

7.3.2 噁唑硼烷催化体系

在修饰的金属氢化物还原剂中,除了 BINOL(**105**)修饰的四氢铝锂外,手性配体修饰的硼烷对羰基物的不对称还原也是成功的。Kagan 在 1969 年报道了用手性配体苯异丙胺修饰的硼烷,或去氧麻黄碱修饰的硼烷对苯乙酮进行还原^[164]。遗憾的是产物 1-苯基乙醇的 ee 值很低($\leq 5\%$)。后来发现噁唑硼烷先由 Hirao 于 1981 年报道^[165],后由 Itsuno 和 Corey^[166]改进,成功用于进行羰基化合物(即使是在烷基羰基化合物的情况下)的不对称还原反应。

噁唑硼烷兼有 Lewis 酸(B)和 Lewis 碱(N)功能,将酮和硼烷通过配位拉近致使发生反应,反应后再释放出来。噁唑硼烷催化剂的行为与酶相类似,因此又称该催化剂为“化学酶”(chemzyme),即分子虽小却具有酶的行为。噁唑硼烷催化羰基的对映选择性还原也是有机催化还原的例子,图 7-64 是一些硼杂噁唑烷是把酮不对称还原为仲醇的代表性例子^[167],加入 Et₃N 能显著提高反应的对映选择性,在二烷基酮的还原中尤其明显^[168]。

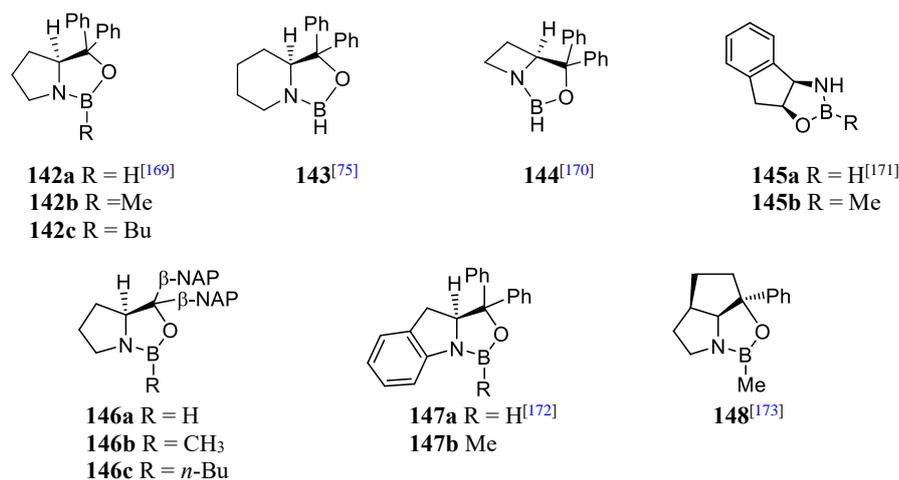
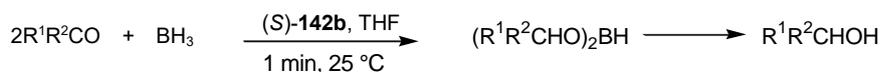


图 7-64 用于潜手性酮不对称还原的噁唑硼烷

1987 年 Corey 报道, 噁唑烷衍生物 **142a** 在硼烷对酮的催化不对称还原中有优异的对映选择性, 产物的 *ee* 值 >95%^[174]。Corey 将该类噁唑硼烷催化剂命名为 CBS 催化剂, 以发明人名字 Corey-Bakshi-Shibata 的第一个字母组成。不久, Corey^[175]又报道了 B-甲基噁唑硼烷 **142b**。与 **142a** 相比, **142b** 更容易制备, 操作也更简便。由 **142b** 催化的反应的对映选择性可与 **142a** 相媲美。 β -萘基衍生物 **146** 在反应中也能给出高对映选择性^[167]。反应一般是在无水条件下以化学计量的硼烷或邻苯二酚硼烷为还原剂进行, 噁唑硼烷催化剂的用量为 5~10 mol%^[176]。图 7-65 是 (*S*)-**142b** 催化硼烷对芳基烷基酮的不对称还原结果。



酮	BH ₃ (eq.)	(<i>S</i>)- 142b (eq.)	产物构型 (<i>ee</i> %)
C ₆ H ₅ COCH ₃	2.0	1	<i>R</i> (97)
C ₆ H ₅ COCH ₃	1.0	0.1	<i>R</i> (97)
C ₆ H ₅ COCH ₃	1.2	0.025	<i>R</i> (95)
C ₆ H ₅ COC ₂ H ₅	1.2	0.05	<i>R</i> (86)
C ₆ H ₅ COC ₂ H ₅	1.0	0.05	<i>R</i> (88)
C ₆ H ₅ COC ₂ H ₅	0.6	0.05	<i>R</i> (90)
<i>t</i> -BuCOCH ₃	0.6	0.05	<i>R</i> (88)
<i>t</i> -BuCOCH ₃	0.6	0.1	<i>R</i> (92)
α -四氢化萘	0.6	0.05	<i>R</i> (89)
C ₆ H ₅ COCH ₂ Cl	0.6	0.05	<i>S</i> (97)

图 7-65 (*S*)-**142b** 催化下硼烷对芳香酮的还原反应

(*S*)-**142b** 催化下硼烷对芳香酮的还原反应的机理见图 7-66^[174,177]。先由具 Lewis 酸性的硼烷从稠合双环体系空间位阻较小的一侧与噁唑硼烷 **142b** 的碱性的氮原子配位, 生成 **149**; 噁唑硼烷部分的硼原子从 BH₃ 分子的顺式方向与酮的羰基结合。Lewis 酸(硼原子)和酮分子中较大的取代基 R_L 处于反式的位置。这种酮-硼烷-噁唑硼烷络合物可快速并可逆地形成。分子内负氢经过六元椅型过渡态发生转移, 用 (*S*)-对映体催化剂时对羰基的 *Re* 面有利。这一步是不可逆的过程, 也是反应速率决定步骤。图中的 R_S、R_L 指酮羰基上所连基团的空间体积大小。

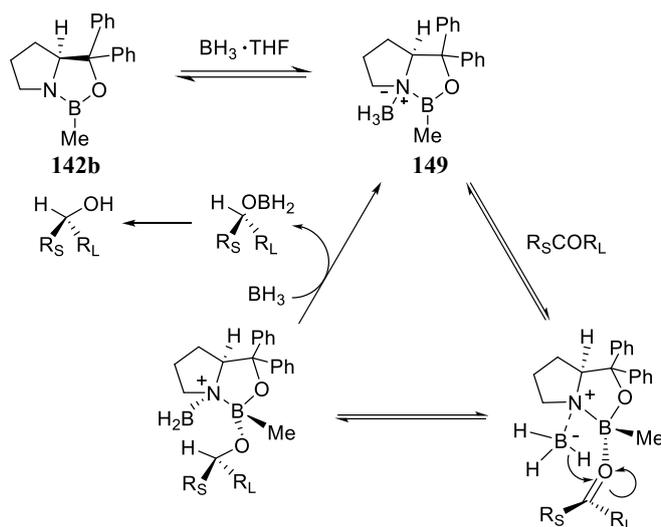


图 7-66

使用 CBS 催化剂对酮羰基进行还原反应的对映选择性高，使用方便。例如在前列腺素合成中，手性酮内酯 **150** 的酮基在 **142b** 催化下，还原生成(15*R*)-**151** 和其(*S*)-对映体，比例为 91:9 (图 7-67)^[175b]，为前列腺素合成中控制 C-15 立体化学提供了方法。该反应也用于制备(*R*)-氟西汀[(*R*)-fluoxetine, **154**]^[178]，一种 5-羟色胺摄入抑制剂。反应的关键步骤是β-氯代苯丙酮 **152** 在 CBS 催化下进行对映选择性还原，给出能结晶的 **153**，产率几近定量，ee 值达 94% (图 7-67)。其他应用的例子还有银杏苦内酯(ginkgolide A、B)^[179]、毛茛菪(forskolin)中间体 **155** (图 7-69)^[180]和抗血小板聚集因子(*anti*-PAF)反-2,5-二芳基咪喃^[181]的合成等。

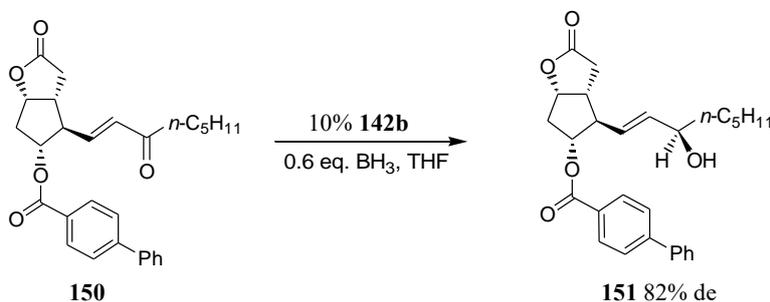
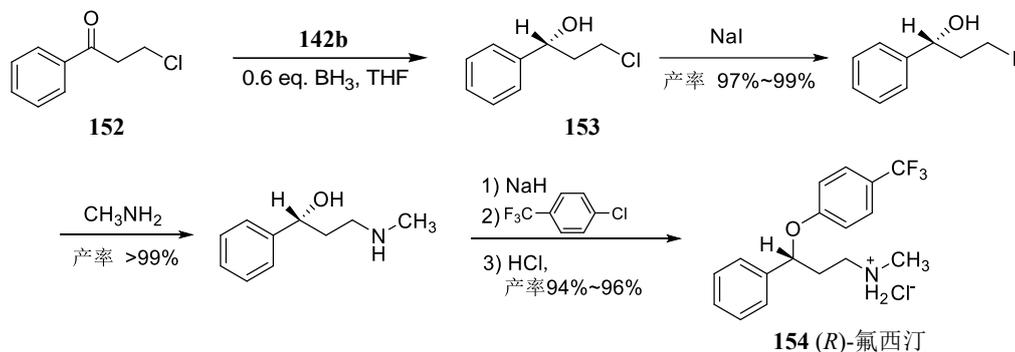
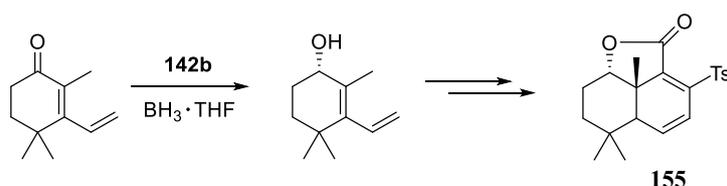


图 7-67 前列腺素中间体的制备

图 7-68 (*R*)-氟西汀(**154**)的制备

图 7-69 毛猴菇中间体 **155** 的制备

由光学纯 α -蒎烯的两个对映体出发,分别得到新的手性噁唑硼烷(+)(-)**156**。它们在硼烷对酮的不对称还原中给出很好的结果^[182]。(+)(-)-**156**具刚性结构,硼烷和芳基酮与其配位后形成椅式六元环过渡态(图 7-70 左下角)。芳基烷基酮发生分子内负氢对映选择性转移,但对脂肪族酮还原的对映选择性较差(表 7-10)。

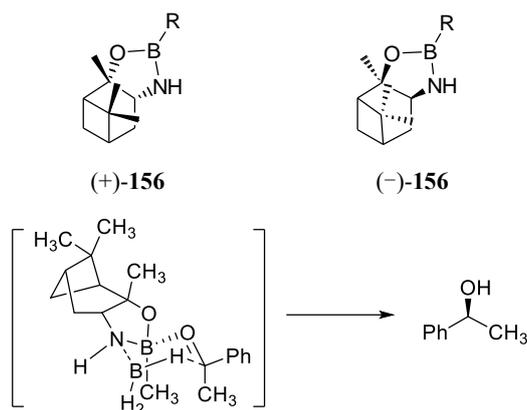
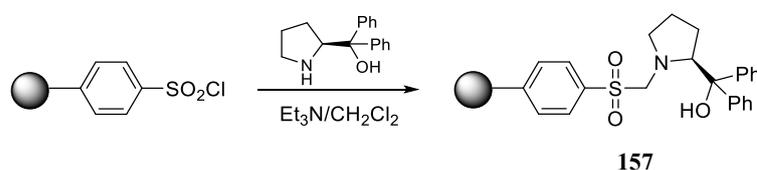


图 7-70

表 7-10 (+)-**156** 对潜手性酮的不对称还原(催化剂用量 10 mol%)

底物	产物	温度 (°C)	时间 (h)	产率 (%)	ee (%)
		0~5	4	95	92
		25~30	4	93	81
		0~5	1	93	76
		25~30	1	96	90
		0~5	6	65	59
		0~5	2	> 90	93
		0~5	2	> 90	37

在 CBS 类催化还原反应中,使用硼烷为还原剂。但还可通过 NaBH_4 与 Lewis 酸作用,原位产生的硼烷对羰基进行还原。Jiang 用 CBS 为催化剂, $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ 为还原剂进行酮的还原反应,产物仲醇的 ee 值高达 98%^[183]。此外,Zhao 报道了将 CBS 催化剂固载化的方法^[184],将固载化的苯磺酰氯与脯氨酸制备得到的二苯取代醇反应,成为固载化的苯磺酰胺 **157**。然后以 $\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ 在 THF 回流下,将酮还原为手性醇,获得高的对映选择性。催化剂配体用量为 15~25 mol%。高分子固载的 **157** 可回收重复使用。



自从发现 CBS 催化剂以来, 人们制备了许多手性 β -氨基醇化合物, 大都具有噁唑硼烷的结构特征。化合物 **158a** 和 **158b** 由 L-半胱氨酸制得^[185], 氮丙啶甲醇 **159a** 和 **159b** 可分别由 L-丝氨酸和 L-苏氨酸制备^[186]。将这些手性氨基醇用于硼烷对酮的还原也可以得到较高的对映选择性(图 7-71)。

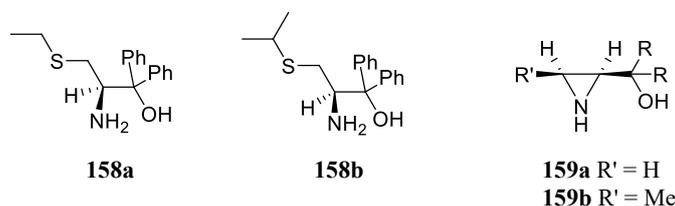


图 7-71

Brown 报道从 α -蒎烯制备的 Ipc_2BH 是第一个不对称硼氢化试剂^[187], 在顺式烯烃的硼氢化反应中有很高的立体选择性^[188]。但该类硼氢化试剂对反式烯烃或三取代烯烃的反应选择性却不好。1985 年, Masamune 将反-2,5-二甲基硼杂环戊烷(DMB)用于顺式/反式-二取代烯烃和三取代烯烃的不对称硼氢化反应, 取得了较好的结果, 但制备较困难^[189]。手性硼烷如 Ipc_2BH 、 IpcBH_2 和三烷基硼烷以及氯代物也是性能优良的手性还原剂。例如, 在三乙胺存在下, (+)- Ipc_2BCl (**160**)能将 α -羰基羧酸还原为相应的 α -羟基羧酸, 反应有高对映选择性(图 7-72)。可以认为反应是通过刚性双环过渡态以分子内的方式进行^[190]。

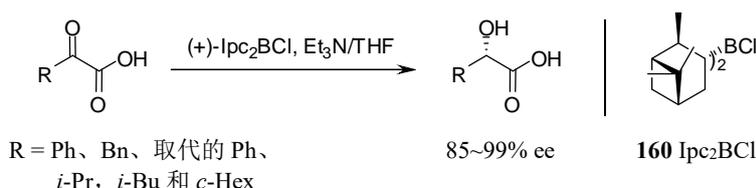


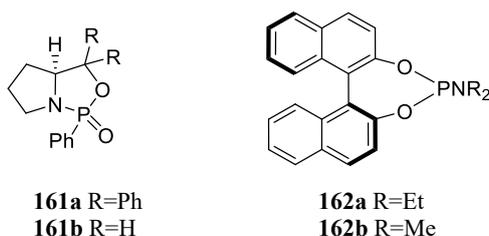
图 7-72

含氟的手性仲醇可以通过相应的酮发生还原来制备。如表 7-11 所示, 在 10 mol%噁唑硼烷类催化剂(*S*)-CBS **142c** 存在下使用邻苯二氧基硼烷为还原剂, 产物的 ee 值最高可达 100%^[191]。

表 7-11

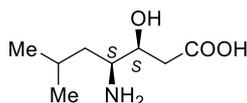
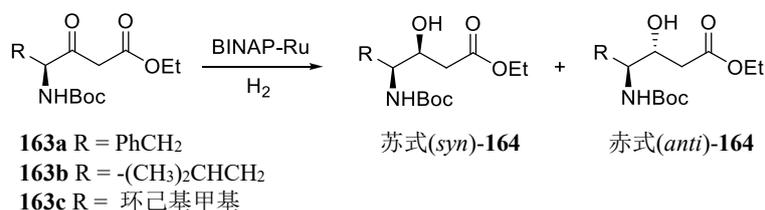
底物	产率 (%)	ee (%)	绝对构型
	> 95	94	R
	100	100	R
	> 95	99.7	R

硼烷对酮不对称还原的其他有效催化剂还有膦酰胺 **161a**, **161b**^[192]和联萘基亚膦酰胺 **162a** 和 **162b**^[193]。在 1 mol% **161a** 催化下, ω -氯代苯乙酮被 BH_3/THF 还原, 产物的 ee 值为 96%; 用 **161b** 催化, 产物 ee 值为 94%^[192], 其机理与 CBS 的反应相似。硼烷分子与 P=O 上的氧原子配位, 使得磷原子的亲电性得以补偿, 更易与酮配位。6 mol%的 **162a** 还原苯乙酮, 产物 ee 值>98%。用 5 mol%的 **162b** 催化还原, ee 值为 96%^[193]。



7.3.3 过渡金属络合物催化下羰基化合物的不对称氢化反应

酮的不对称氢化反应是制备手性仲醇的最有效方法之一。其中 BINAP-Ru(II)络合物在这类反应中高度有效,如可用于抗生素碳青霉烯(carbapenems)^[194]和抗菌药左氟沙星^[195]的中间体的不对称合成。另一例是从 **163b** 天冬氨酸蛋白酶抑制剂(statine, **165**), R 为异丁基及其类似物(图 7-73)^[196]。RuBr₂-(R)-BINAP 催化底物 **163** 的氢化反应生成苏式体 **164** 为主产物(表 7-12)。



165 天冬氨酸蛋白酶抑制剂的结构片段(statine)

图 7-73

表 7-12 **163** 的不对称氢化反应

底物	催化剂	产物 164		苏式- 164 ee (%)
		产率(%)	苏式:赤式	
163a	RuBr ₂ -(R)-BINAP	97	> 99 : 1	99
163a	RuBr ₂ -(S)-BINAP	96	9:91	> 99
163b	RuBr ₂ -(R)-BINAP	99	> 99:1	97
163c	RuBr ₂ -(R)-BINAP	92	> 99:1	100

手性二醇是制备手性试剂、催化剂和其他手性配体的有用的中间体。例如,对映体纯 1,2-, 1,3-和 1,4-二醇是制备手性双膦配体如 ChiraPhos^[197]、SkewPhos^[198]和 DuPhos^[199]等的重要原料。通常,这些二醇可由相应的二酮通过不对称氢化^[195,200]、硼烷还原^[201]、硅氢化^[202]或酶催化还原^[203]等反应制备。

从获得高产率和高对映选择性的实用角度看,1,3-二酮的不对称催化氢化是制备手性 1,3-二醇的优选方法。Chan 通过优化反应条件得到了 98%产率和 >99% ee 的 1,3-二醇^[204]。如在盐酸存在下,由 Ru-BINAP 络合物催化 2,4-戊二酮的不对称氢化得到相应的 2,4-戊二醇,产率大于 95%, ee 值大于 99.9%(图 7-74)^[204]。

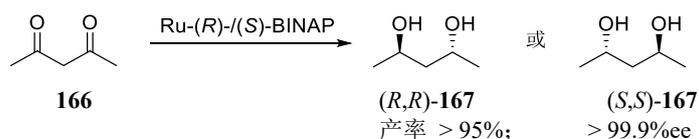


图 7-74

虽然 BINAP-Ru(II)二乙酸络合物对酮的对映选择性氢化反应有效,但对β-酮酸酯(如 3-氧代丁酸甲酯 **168**)的氢化反应却不成功,催化剂的反应活性和产物的对映选择性均不够。将 Ru 络合物中的乙酸根阴离子配体

换成其他阴离子则改善了反应的选择性^[205]。在反应体系中加入 2 eq. 三氟乙酸或高氯酸水溶液, 将乙酸根负离子替换成三氟乙酸根或高氯酸根等, 可极大地提高催化剂的催化活性, 但对映选择性还只能达到中等水平; 而加入盐酸则可显著改善催化剂的效果^[195,206]。在如图 7-75 所示的反应中, 含有卤离子的 $\text{RuX}_2\text{-BINAP}$ 在 β -酮酸酯 **168** 的催化氢化反应中给出很好的结果。在底物对催化剂的比例(S/C)为 10^3 甚至 10^4 的情况下, 3-氧代丁酸甲酯的氢化反应仍可很好地进行, 产物的光学纯度接近 100% (表 7-13)。

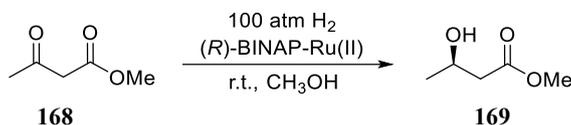


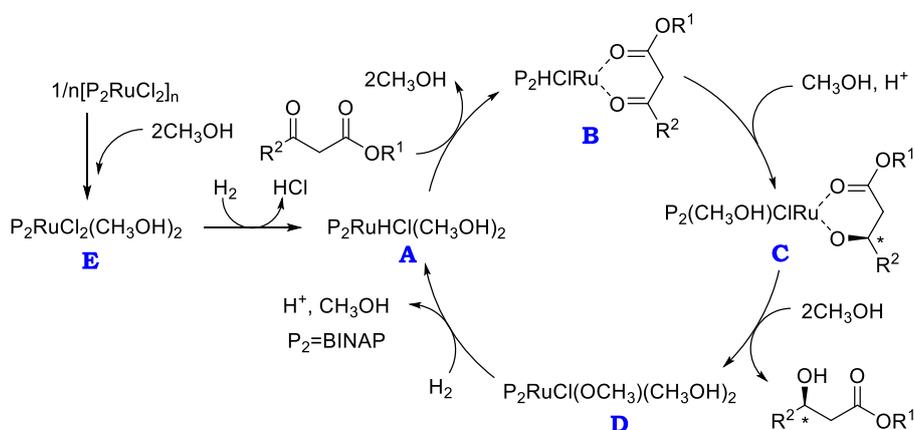
图 7-75

表 7-13 Ru(II)-BINAP 催化下 3-氧代丁酸甲酯 **168** 的对映选择性氢化反应

催化剂体系	S/C	时间(h)	产率(%)	ee (%)
$\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\text{BINAP}$	1400	60	1	--
$\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)\text{BINAP} + 2\text{CF}_3\text{COOH}$	1620	32	99	15
$\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\text{BINAP} + 2\text{HClO}_4$	1620	32	99	51
$\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\text{BINAP} + 2\text{HCl}$	1800	32	99	51
$\text{Ru}(\text{OCOCH}_3)_2\text{BINAP} + 2\text{HCl}$	10000	64 ^a	98	96
$\text{RuCl}_2\text{BINAP}$	2000	36	99	99
$\text{RuBr}_2\text{BINAP}$	2100	40	99	99
RuI_2BINAP	1400	40	99	99

a. 在 100 °C 反应。

使用 P-Phos 类催化剂进行 β -酮酸酯的不对称氢化反应也取得了较好的结果。在底物对催化剂的比例为 400:1 时, $\text{Ru}(\text{R})\text{-Xyl-Phos}$ (**Ru-58c**)对 β -酮酸酯进行氢化反应, 产物的 ee 值最高达到 97%^[95b,e]。

图 7-76 BINAP-Ru 催化下 β -酮酸酯氢化反应的催化循环

BINAP-Ru 催化下 β -酮酸的氢化反应通过单氢化物机理进行(图 7-76)。通过 H_2 的作用, Ru 络合物 **E** 中失去的一个氯原子生成了强酸 HCl 和 RuHCl (中间体 **A**), 这有利于氢原子从 RuHCl 中间体向羰基部分的转移。因为后者可逆地形成酮酸酯络合物 **B**, 底物中的酯部分与 Ru 中心的配位作用对氢化反应的高活性和高选择性是必需的, 然后 **B** 中的氢从 Ru 上移向配位酮羰基上形成 **C**, 接着 **D** 与氢气反应, 完成了催化循环, **B**→**C** 中氢的转移取决于手性 $\text{C}_2\text{-BINAP}$ 与 Ru 在 **B** 中形成的结构的优势态的低能量^[207,203]。

如图 7-77 所示, 带官能团的酮都可高对映选择性地生成相应的手性仲醇, 底物中需有各种官能团存在。官能团的作用是在反应过程中协同羰基与中心金属配位, 形成一个五至七元环配位的中间体, 使反应表现出高对映选择性^[207]。

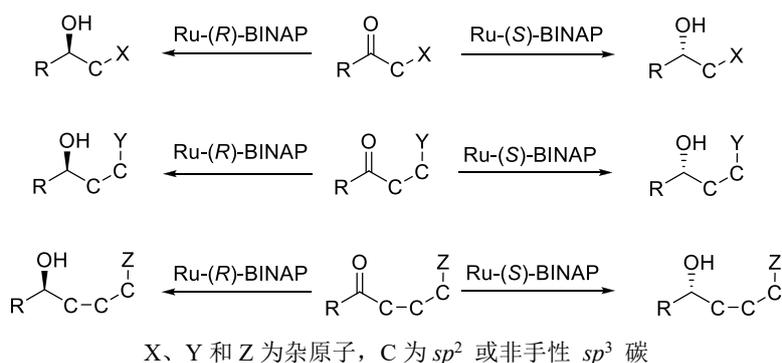


图 7-77

与带官能团的酮的不对称氢化反应相比, BINAP-Ru 催化剂对于简单酮得不到满意的结果, 原因是这些底物中缺少能与 Ru 金属稳定配位的杂原子, 在反应中无法形成类似于官能化酮的配位过渡态^[208]。不过 Noyori 发现, 在二胺-KOH-异丙醇体系中, 使用 Ru(II) 催化剂也可实现简单酮的氢化反应, 采用适当的手性二胺络合, 可得到较高 ee 值的产物(图 7-78)^[209]。

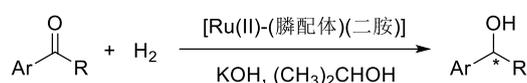
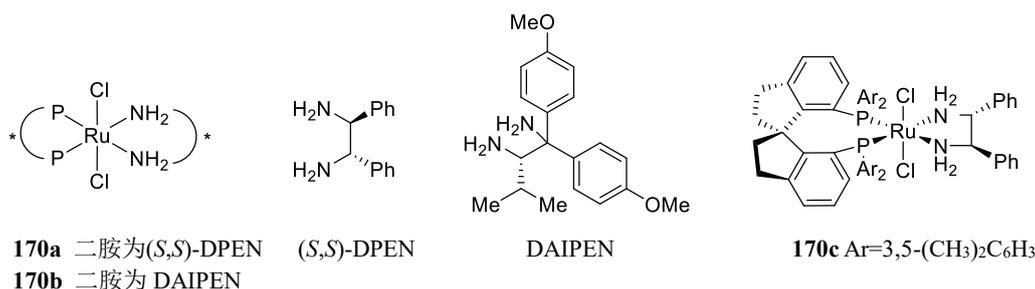


图 7-78

例如, $\text{RuCl}_2\text{-(S)-BINAP}(\text{DMF})_n$ 、(S,S)-1,2-二苯基乙二胺和 KOH(1:1.2, 物质的量比)在异丙醇中形成的催化剂体系可对 1-萘乙酮进行氢化反应($S/C = 500$, 4 atm H_2 , 28 °C, 6 h), 产物(R)-1-(1-萘基)-乙醇的 ee 值达到 97%, 产率则高于 99%^[210]。

在使用 Ru 络合物、手性 1,2-二胺和无机碱成功地对简单酮进行催化氢化之后, Noyori 又设计了一类能够稳定储存的手性催化剂^[211]。这类催化剂用于酮立体选择性催化氢化反应, 反应具有快速及高立体选择性等特点。用 1.1 eq. 的手性二胺(DPEN 或 DAIPEN)在 DMF 中在 25 °C 下与低聚钌络合物 $[\text{RuCl}_2(\text{二膦})(\text{DMF})_n]$ 反应 3 h, 得到络合物 **170a** 和 **170b**。这些催化剂一度是所报道的均相催化氢化中反应性最好的^[212]。在苯乙酮的氢化反应中转化数(TON)高达 2,400,000^[213]。后来 Zhou 又将螺旋结构代替联萘得到 **170c**。



用 **170** 为(前)催化剂可实现简单酮的快速、高产率的不对称氢化还原。例如, 用 **170** 对相应的酮进行不对称催化氢化得到 **171**, 反应只在羰基上发生(碳碳双键保留完好), 产物的 ee 值最高达到 99%, 产率达 100% (图 7-79)^[214]。产物 **171** 是各种由类胡萝卜素、萜类和香料合成的中间体, 该方法具有工业意义。应该说, **163** 中被还原的羰基 α -位取代基是可能消旋的。事实上, 有 α -取代的环酮化合物可通过动态动力学拆分(DKR)方式的不对称氢化, 高对映选择性地合成邻位取代伯醇^[215]。Zhou 用螺环双膦-Ru-双胺催化 **170c**^[216]催化 α,α -双取代环酮的 DKR 氢化方法制得高产率和高对映纯的 α,α -双取代环醇 **172**。

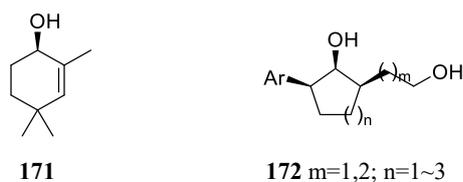


图 7-79

这是一个清洁、温和、有效的氢化新方法，为手性醇的合成提供了实用的新途径。Ru 络合物 **170** 对空气和潮气都很稳定，可长时间保存。与那些原位制备的催化剂相比，由 **170** 催化的不对称氢化在反应速率和催化效率上提高了 2 个数量级。该氢化反应过程不同于前述机理，Ru-配体催化剂具双功能。首先在碱性条件和氢源(H₂ 以及少量的异丙醇)存在下 **173** 转化为 **174a** (X=H 或 OR)，强碱(相当于 Ru 的 2 倍 eq.)的主要作用是中和在反应中产生的 HCl。催化周期有两个基态 **174a** 和 **174b**，**174a** 中的 NH 质子起着关键作用，将质子转移到酮中，**174a** 中 18 电子的 Ru-H 酮底物的反应经过六元环过渡态 T_{S1} 然后得到醇产物和 16 电子配合物 **174b**。最后通过碱、H₂ 的作用(过渡态 T_{S2})，经过 **174c**，**174d** 又回到 **174a** 这样一个循环过程。在此酮的还原中，Ru 中心的配位不饱和状态无需发生变化，仅是 18 电子态 **174a** 的外层配位状况发生变化，因此该氢化反应能够以高反应速率发生^[214a]。2014 年 Dub 对上述外圈机理做了修正^[217]，认为在催化过程中配体通过 N-H···O 的氢键作用，稳定了反应的决速步骤。而不是后来想象的 H⁺转移，在循环中保持化学上的原形产物或主要在化学上保持原样。随后又进一步撰文^[218]，通过计算揭示，关键的转化步骤是多步相扣的，比原想象的要复杂得多。

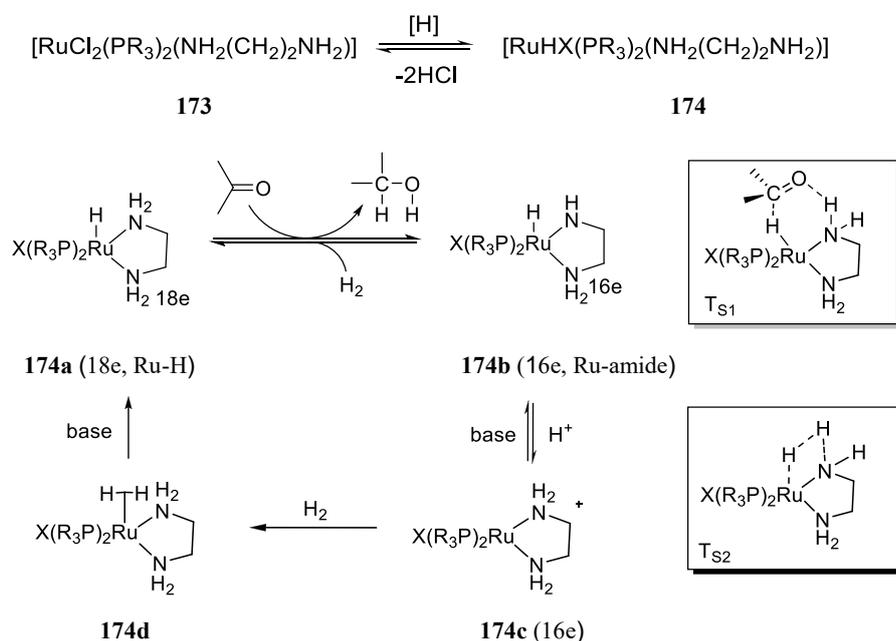
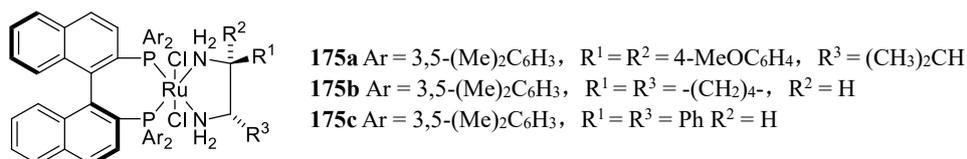


图 7-80 酮(X=H, OR)的氢化反应的金属-配体双功能机理

Noyori 发现将 BINAP 中的苯基换成其他位阻较大的基团，如 3,5-二甲基苯基后得到的手性配体 Xyl-BINAP，与金属配位后得到催化剂 **175**，在酮的催化氢化反应中给出了更好的对映选择性^[219]。使用 **175a~175c** 为催化剂可对各种底物进行不对称氢化反应，对羰基还原反应有极好的化学选择性。例如， α,β -不饱和酮进行反应时，仅得到相应的烯丙醇类化合物，C=C 则不发生反应；非手性的环丙基甲基酮发生反应得到相应的仲醇，而环丙基不受影响；对芳香酮进行氢化反应，有极佳的对映选择性，ee 值高达 100%^[219]。



手性配体 Xyl-P-Phos (**58c**) 在简单芳香酮的不对称氢化反应中也有极好的表现。与手性二胺 DPEN 相结合, 苯乙酮的不对称氢化反应可在较高的底物对催化剂比例(10⁵)下进行, 产物的 ee 值高达 99%^[95d,e]。Ding 在 **175** 的基础上, 用自组装概念催化氢化酮的反应获得了成功^[220]。芳基甲酮的还原产物, ee 值为 94%~98%, 自组装催化剂可重复使用 7 次。

Zhang 的 PennPhos (**24**) 配体在简单酮的不对称催化氢化反应中取得了很好的结果。与铑配位后得到的催化剂可用于芳基烷基酮和二烷基酮的高对映选择性氢化反应^[10]。与前面的联芳(杂芳)类手性膦配体不同, PennPhos 类催化剂在弱碱(如 2,6-二甲基吡啶)存在下, 就能高效催化简单酮的氢化反应(图 7-81)。

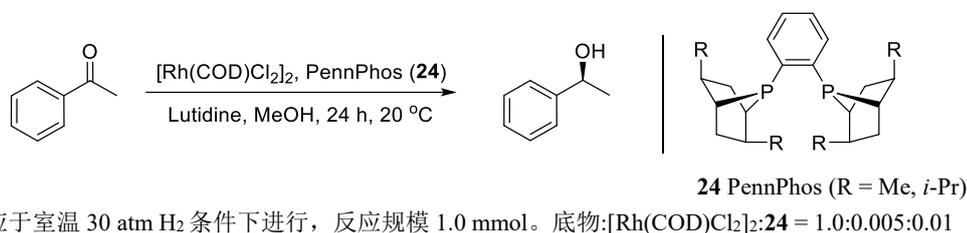


图 7-81

弱碱条件下 Rh-**24** 催化简单酮的不对称氢化机理如图 7-82 所示: 将配体 **24** 加入 Rh(COD)Cl₂ 的甲醇溶液, 生成 [Rh(COD)(**24**)]Cl (**176a**)。然后是 **176a** 被氢气加成生成六配位 Rh(III) 络合物 **176b**。此时发生配体的交换作用, 酮羰基参与配位, 置换掉溶剂分子得中间体 **176c**。酮羰基对 Rh-H 迁移插入形成 Rh(III)-烷氧基络合物。在中间体 **177** 中氢与烷氧基互为反式位置, 因此由 **177** 还原消除再生催化剂 **176a** 得靠外加碱的力量。外加碱的主要作用是使 **177** 去质子化, 其共轭酸则能使烷氧基配体质子化, 从而完成整个催化循环。

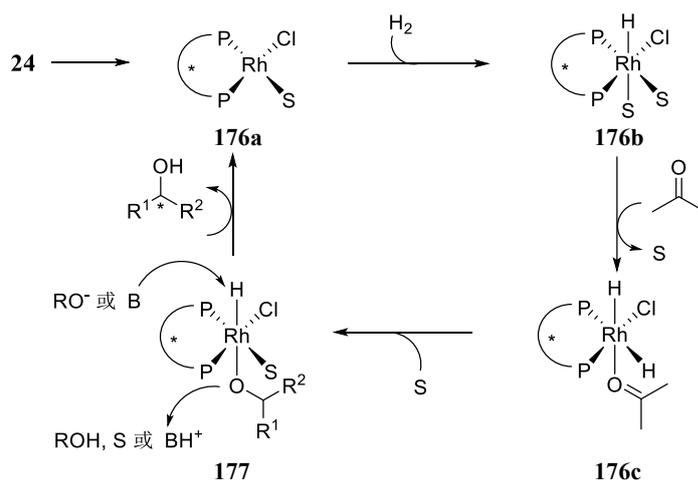
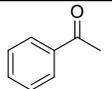
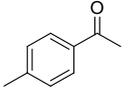
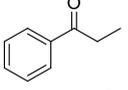
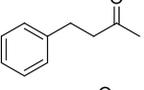
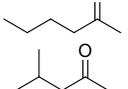


图 7-82

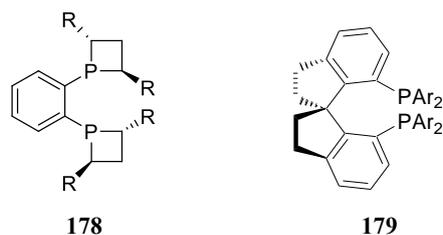
如表 7-14, 多数甲基芳基酮发生催化氢化反应得到产物有 93~96% 的 ee 值。异丙基甲基酮和异丁基甲基酮(表中第 6 和第 7 项)的 ee 值分别是 84% 和 85%。即使是直链烷基酮进行反应, 产物的 ee 值仍达到 73% (苯乙基甲基酮, 第 4 项) 和 75% (正丁基甲基酮, 第 5 项), 说明这类催化剂对简单酮的不对称氢化反应是有效的。

表 7-14 Rh-PennPhos(**24**)催化的简单酮的不对称氢化

酮	lutidine (eq.)	KBr (eq.)	时间 (h)	产率 (%)	ee (%)
	0.4	-	24	97	95
	0.4	-	53	94	95
	0.8	1.0	88	95	93
	0.8	1.0	56	99	73
	0.8	1.0	48	96	75
	0.8	1.0	75	66	85
	0.8	1.0	94	99	84
	0.8	1.0	106	90	92
	0.8	1.0	96	51	94

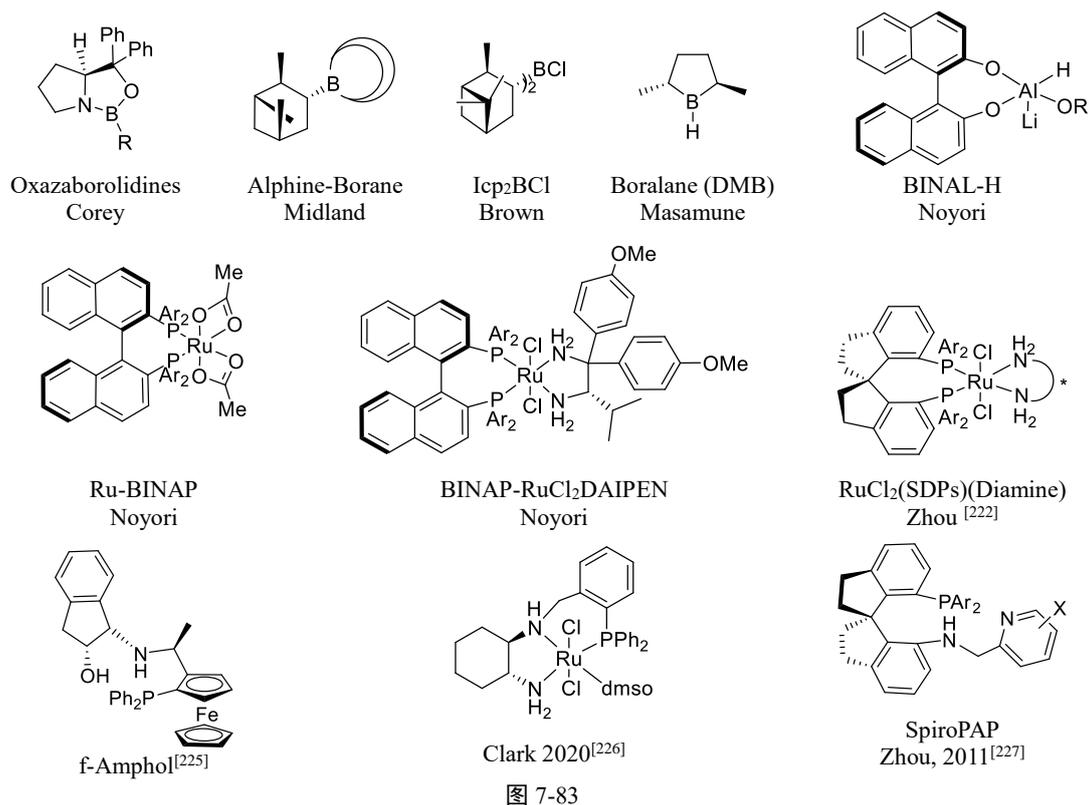
配体 **24**(PennPhos)和 DuPhos 一样, 在磷上都带有给电子的烷基, 但与 DuPhos 相比, **24** 具有更大的空间屏蔽及刚性, 能更好地对底物的潜手征面进行识别。这类催化剂的高反应活性应该与其有给电子性质的烷基有关, 而反应的高立体选择性则源于其相对刚性的结构。另外, **24** 有较好的空气稳定性。

Marinetti 制备了配体 **178**, 该配体具有与 DuPhos 类似的结构特征, 在官能化的羰基化合物的不对称氢化反应中有较好的对映选择性。在 β -二酮的不对称氢化反应中也给出了较好的结果, 产物是反式 1,3-二醇 [221]。



在成功地用螺环手性单磷配体 **25** 进行烯烃的不对称催化氢化反应后, Zhou 又合成了相应的螺环双磷配体 **179**, 用于羰基的不对称催化氢化反应。在碱性条件下, **179** 的钌(Ru)络合物有很高的催化活性。多数酮的还原都可在较短的时间内完成, 产物的 ee 值大于 98%, 最高 TON 达 4 550 000 [19]。Zhou 还用 **179** 的 Ru 手性二胺络合物有效地进行 α 取代醛的动力学氢化还原反应, 制备手性 α -取代醇[222]。

前面介绍的非对称酮的还原反应基本上代表了不对称还原的不同发展阶段。早期使用化学计量改良的四氢铝锂(LAH)作为还原剂进行反应, 噁唑硼烷的使用使手性催化剂的用量由化学计量减少到 10 mol%; 而手性配体配位的过渡金属络合物催化的不对称氢化反应则使催化剂的用量大大减小。图 7-83 列出一些酮的对映选择性还原有代表性的催化剂和还原剂, 读者可从综述中找到它们的应用[167, 223, 224]。



在过去十年中，三齿配体如 NNN、PNN、PNS、PAP 和 PND 等的不对称氢化反应研究有了很大的发展，其中 PND 配体用到胺醇化合物。Zhang 发展了连手性二茂铁骨架的三齿配体 PND 如 **180**、**181** 和 **182**，对简单的酮和 α -酮酰胺的不对称氢化反应，甚至消旋的 α -胺基酮的 Ir 催化不对称动态动力学拆分(DKR)的氢化反应，取得了堪称完美的对映选择性和高达 500 000 的 TON 值^[228]，且反应条件相当温和。更有利的是这些配体很容易从邻胺醇或邻位取代氨基酸制备得到。用该方法^[229]可制备 **183**，一个进入临床前的抗肿瘤药物(图 7-84)。

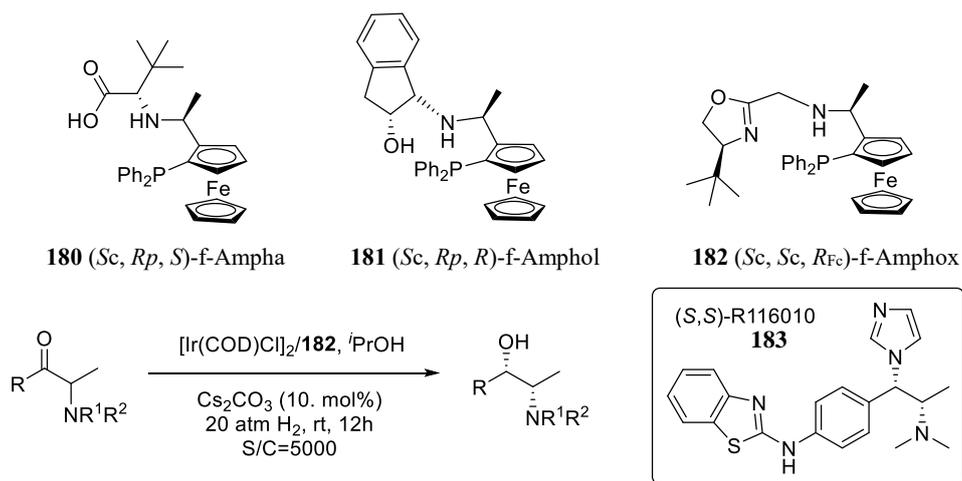


图 7-84

7.3.4 双烷基酮的不对称氢化反应

酮两侧的取代基如果带有相似的电性及位阻，如两边均是烷基取代，则找到合适的催化剂来实施其还原反应极具挑战。师从自然，于是人们想到模拟在生物催化情况下，酶对底物分子的电性(极性)作用，蛋白

质中芳基的 π - π 堆积作用,以及蛋白质大小空腔的动态变化对于分子如同锁与钥匙那样嵌入作用等各因素^[230]。因此需设计特殊的催化剂——某种拥挤的、狭小的手性空腔,精准区分酮两侧相似的烷基取代基,从催化剂与双烷基酮的作用模型上也的确可区分酮的两侧。

Zhou 报道^[231]的三齿型螺环膦胺吡啶配体(**184**, Ir-SpiroPNP),成功地实施对二烷基酮的不对称氢化反应(图 7-85),对一系列链状酮或五元、六元环酮的氢化还原都是成功的。

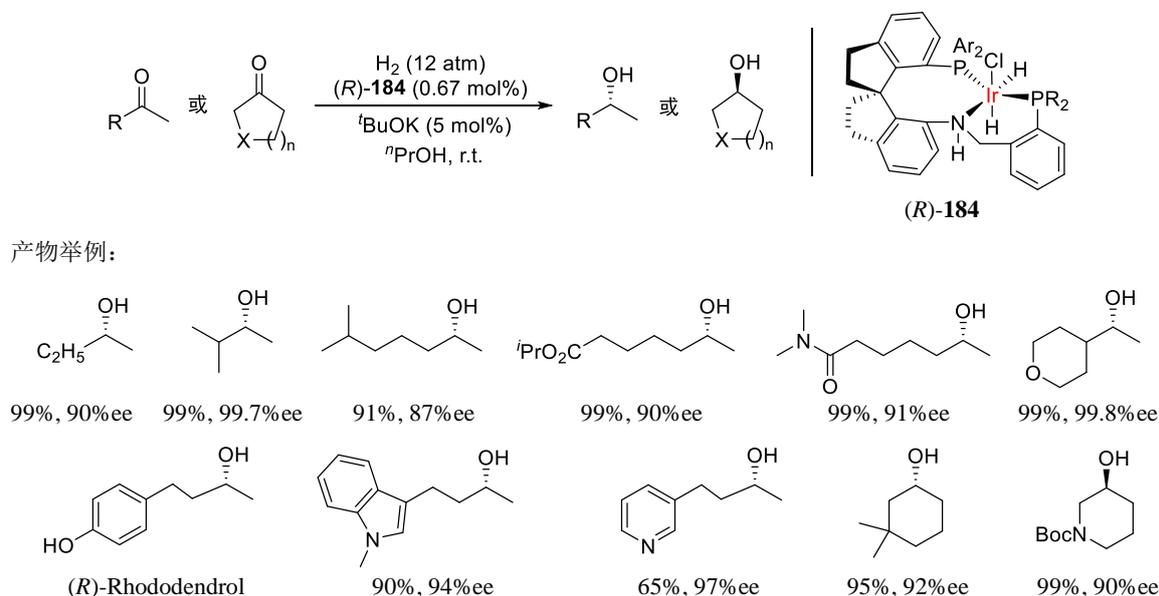
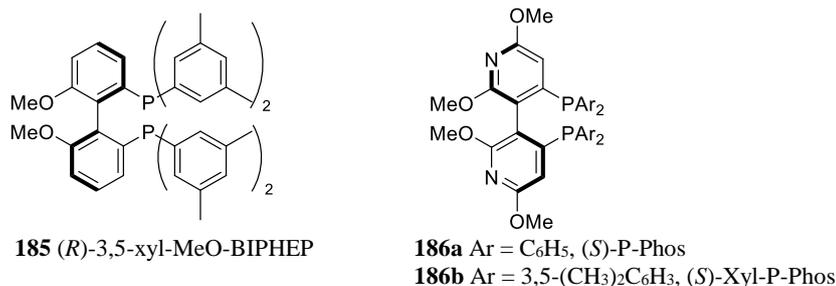


图 7-85

全烷基醇制备的另一个途径是从非活性的烷基烯出发,一是通过催化 wacker 氧化反应得到烷基酮,然后通过不对称氢化反应得到。Liu 报道了烷基末端烯烃的 Pd(II)催化不对称氢氧化反应的方法,直接从烷基烯得到烷基醇^[232]。

7.3.5 酮的不对称氢硅化反应

碳-碳及碳-杂原子双键的氢硅化反应可视为不对称氢化反应的补充^[233]。Cu 催化的芳烃羰基不对称硅氢还原始于 1984 年,反应的对映选择性仅为 37% 的 ee 值^[234]。Lipshutz 在 2001 年用 Cu-双膦 **185** 催化,将反应的对映选择性大幅度提高,反应 TON 值为 20 000^[235]。一系列芳基酮还原成相应的仲醇,有高产率及约 95% ee。用 3 mol% 的 CuCl/NaO^tBu, 聚甲基氢硅烷(PMHS)为氢源,与 CuCl 原位生成 Cu-H。反应在-78 ~ -50 °C 下进行 12~18 h,筛选到优秀的双膦配体 **186**,其用量可低至 0.005 mol%。但反应需低温及无氧操作,实用上受限制。



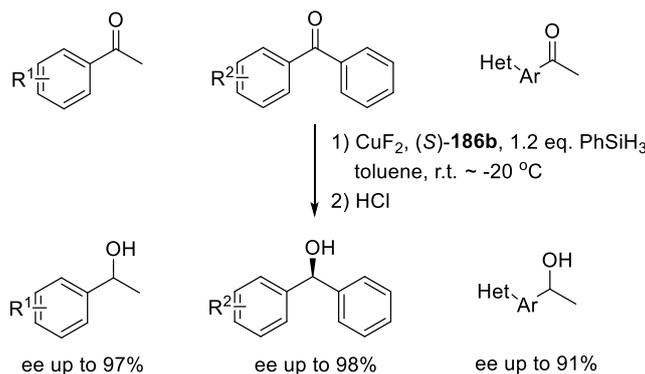


图 7-86

Wu 和 Chan 发现的手性联吡啶双膦配体，用 2 mol% 的 **186b** 与 CuF_2 及 1.2 eq. 的 PhSiH_3 ，在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 和空气中，对芳基烷基酮、取代二苯基酮和芳杂环酮的催化不对称硅氢化反应，得到极好的反应活性和对映选择性(图 7-86)^[236]，被评价为“应用廉价金属不对称硅氢化制备手性醇的最有效体系之一，有商业应用前景”^[237]。该反应的报道参见文献^[238]。除对酮基外， Cu-H 对芳基/杂芳基烯炔可进行马氏氢硅化反应^[239]。

通过动力学拆分已是制备手性联芳烃的一个有效手段，其中有金属催化的 C-H 活化、C-P 偶联和醇解等方法，应用有机催化可通过相转移催化、氮杂卡宾催化及 Brønsted 酸催化、*N*-烯丙基化、*N*-酰化、还原性胺化及溴化等方法。

Zhou 首次报道^[240]用不对称氢转移对轴手性杂芳烃实施动力学拆分，如图 7-87 所示选择轴手性联苯中某一边连上一个杂环作为底物，关键是需要找到一个合适的催化剂活化高度共轭稳定的含氮杂环，同时又能对映选择面地将该含氮杂环通过氢转移还原，成为被还原后的对映体；处于另一对映体面的杂环则保留，也成为对映富集体。筛选到的优化条件是手性磷酸 CPA (**99c**)为催化剂，通过氢键活化底物，略为过量的 Hantzsch 酯 **115d** 为氢源， CH_2Cl_2 为最佳溶剂，将消旋体(\pm)-**187** 通过 Lewis 酸催化，可拆分到几乎定量的还原体 **188** 和未被还原的 **187** 均有很高的 ee 值，取代基 R^1 、 R^2 和 R^3 几乎不受影响。

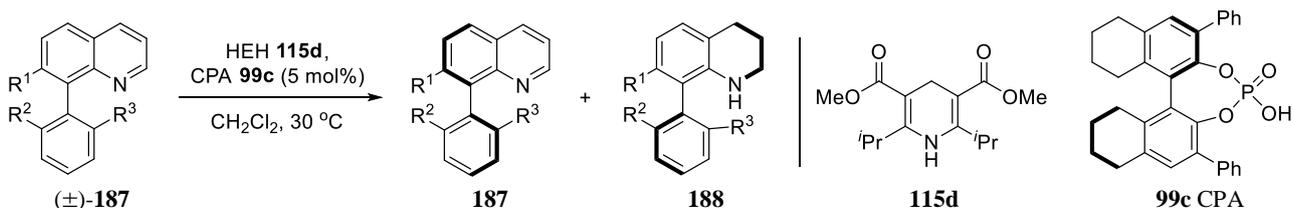
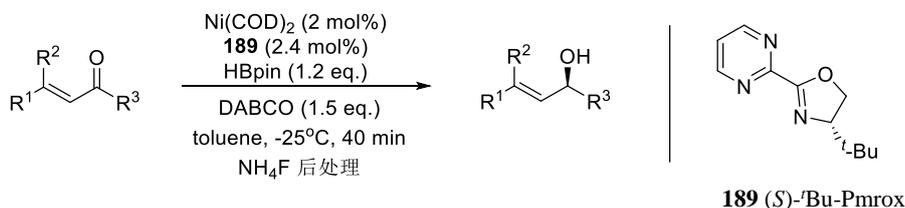


图 7-87

对 α,β -不饱和羰基物的 1,4-还原反应，可用前述的 CBS 方法和催化氢化反应。但欲进行选择性的催化 1,2-还原生成手性烯丙醇，仍是有挑战性的，特别是用到廉价的金属如 Ni、Cu 和 Fe 等^[241]。

Zhu 报道用 Ni-H 催化 α,β -不饱和酮的还原^[242]配体(*S*)-*t*-Bu-Pmrox (**189**)易得，在空气中稳定，且用量仅为 2.4 mol%。其他配体如(*S,S*)-PhBox 或(*S*)-DTBM-Segphos 的催化效果均不理想(图 7-88)。



产物举例:

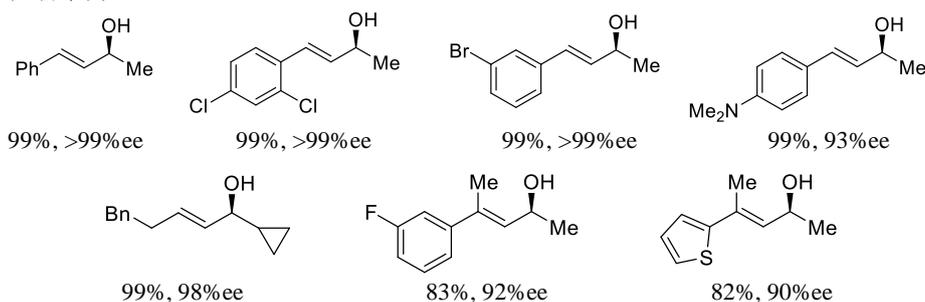


图 7-88

Pier 在 1966 年首次用硼 Lewis 酸 $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_3)_3$ 催化羰基的硅氢化反应^[243]。这时的硼作为 Lewis 酸不是活化羰基而是活化了 Si-H 键, 生成硅正离子与氢硼负离子的离子对, 类似于受阻 Lewis 离子对 (FLPs、frustrated Lewis pair) 能活化 H-H 键的机理^[244]。Du 用该缺电子硼烷与烯烃原位结合作为无金属催化剂, 成功地在吡啶^[245]及亚胺^[246]的基础上, 用同样的策略实施了 α -羰基酯/酮的氢硅化反应^[247], 得到 52~98% 的产率和 86~99% 的 ee 值。用到的双烯 **192** 而不是相应的制备成硼 Lewis 酸催化剂。用不同烯的双烯实验包括反应活性及对映选择性的结果均较差(图 7-89)。在反应中还需添加 Lewis 碱磷化物, 且反应的机理尚未明晰。

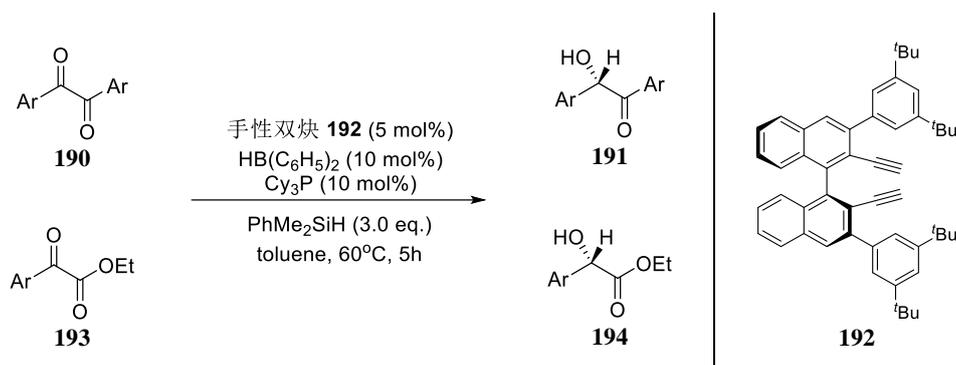


图 7-89

Speed^[248]发展了一个新的手性偶氮磷 **197** 催化剂, 进行不对称氢硼化反应, 还原亚胺。**197** 的制备比较容易, 将相应的亚胺与 PI_3 处理得到磷盐, 经过 $\text{LiH}/\text{Et}_2\text{O}$ 和相继的 $^t\text{BuCH}_2\text{OH}/\text{NEt}_3$ 处理, 直接得到 **197**。**197** 再经过 $\text{HB}(\text{pin})$ 处理就产生了 P-H 试剂, 如同手性底物控制还原剂, 诱导了亚胺 **195** 的还原。用片呐醇硼烷为还原剂, 而此时 Hantzsch 酯不能作为还原剂。产物 **196** 上 N 的保护基对产物的对映选择性有很大影响, 但鉴于催化剂和还原剂易得, 对烷基亚胺的氢硼化反应来说还是不错的。该反应有发展的空间。

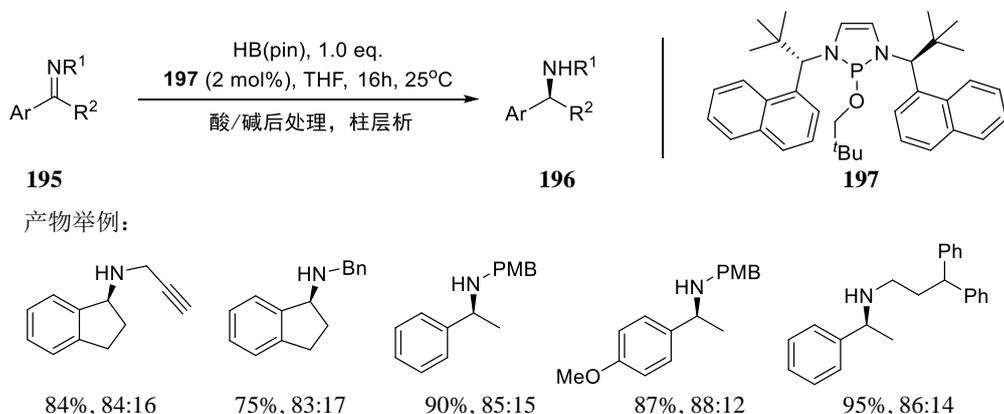


图 7-90

7.3.6 铁催化的不对称氢化反应

金属催化的不对称氢化反应主要用 Rh、Ru、Ni 和 Ir 为金属源。最近人们更关注资源丰度高、廉价、低毒及环境友好的铜(Cu)和铁(Fe)络合物的催化还原。如图 7-91 所示的 Fe 和 Mn 络合物或配体已用于催化酮或亚胺、烯烃、硝基烯烃等的氢转移反应，氢硅化反应及氢化反应。值得一提的是，Morris 用到的双阳离子络合物即四齿型 P_2N_2 配体及之后 Kirchner 和 Morris 发展的 Pincer 配体。

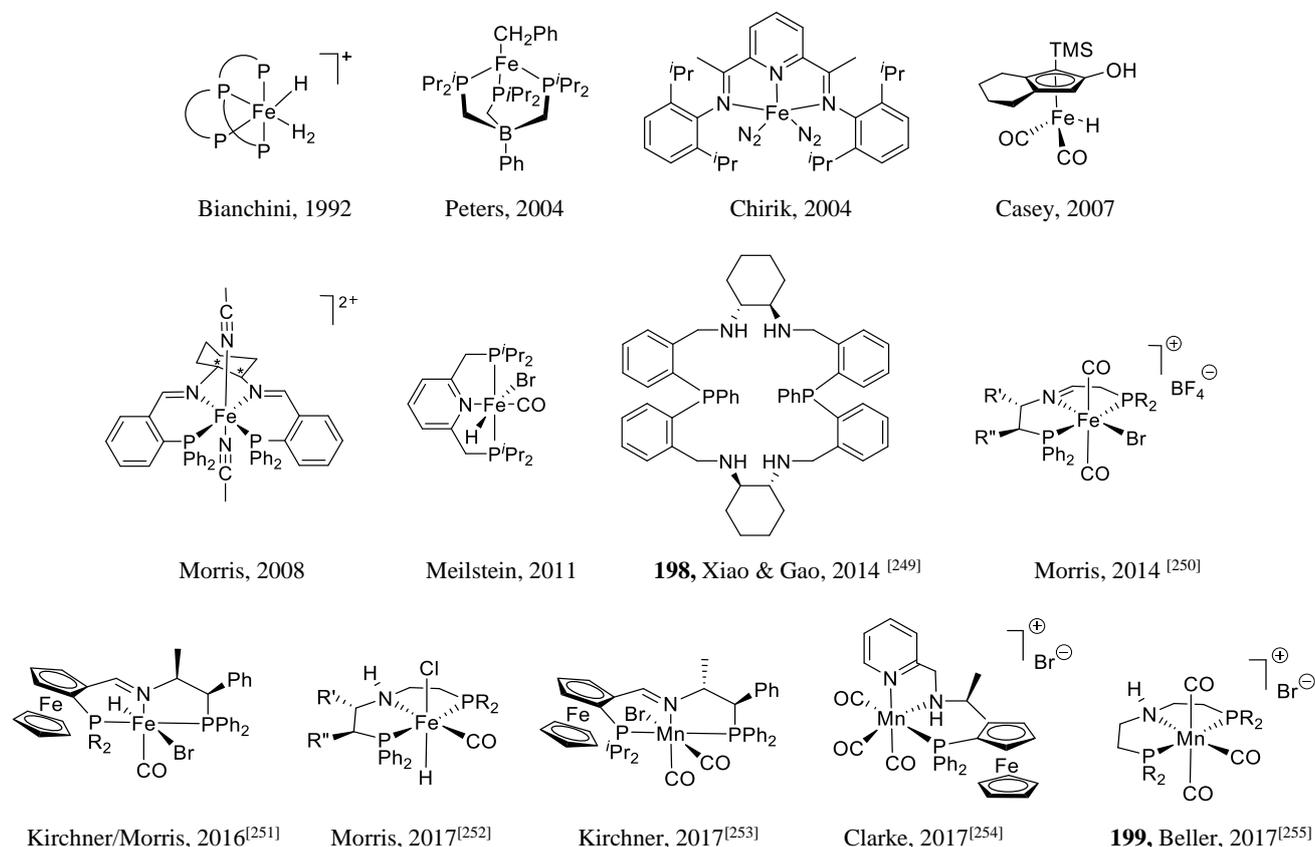


图 7-91

从 Fe 络合物均为多齿络合物型的结构可看出，意在克服铁络合物的低稳定性。目前，以 P-N-P 三齿 (Pincer 配体) 或 P-N-N-P 四齿配体最有效^[250, 256]。这与贵金属络合物仅需双齿或单齿络合物是不同的。也许可参考的是 Morris 提出的反应机理^[257] (图 7-92)。

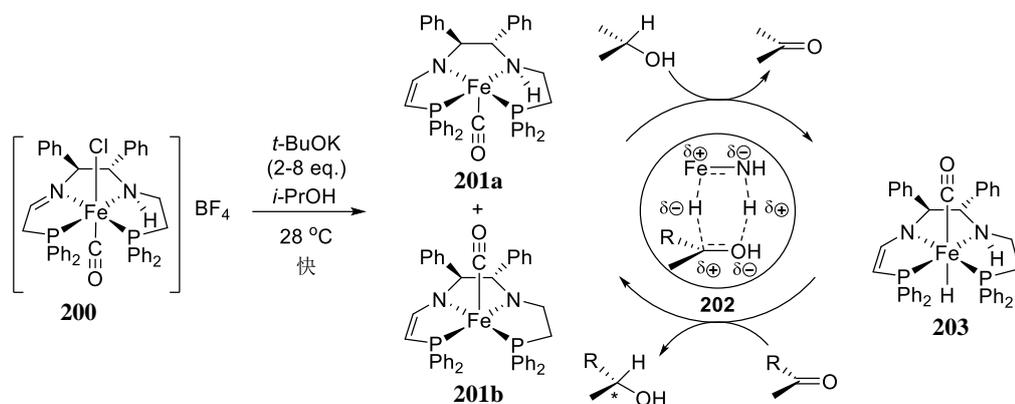


图 7-92

前述催化剂 **200** 经碱(KO^tBu)处理, 现场制备到铁(II)络合物, 再经异丙醇半还原得到中性和活性的催化剂 **201a** 与 **201b** 混合物。在底物未加入前还有经氢化的 **203** 生成。混合物 **201** 与 **203** 须立即使用, 极化的带络合双氢键的 **202** 相当于催化剂转子。在催化循环系统中, 异丙醇被消耗转化为丙酮, 而底物酮生成手性仲醇, 需要过量的 KO^tBu 增加 TNO(turnover frequency), 这些均与 Noyori 提出的氢化反应或氢转移机理(图 7-80)是类似的。该试剂也可还原亚磷酰活化的亚胺, 这类催化剂原则上也用于氢转移反应。

Gao、Xiao 及 Morris 相继报道了三齿(**204**)和六齿(**198**)配位的 Fe 催化酮(亚胺)还原, 有工业应用前景^[249, 258], 对各种芳酮(亚胺)还原有很高的产率和对映选择性, 但催化效率仍需提高。

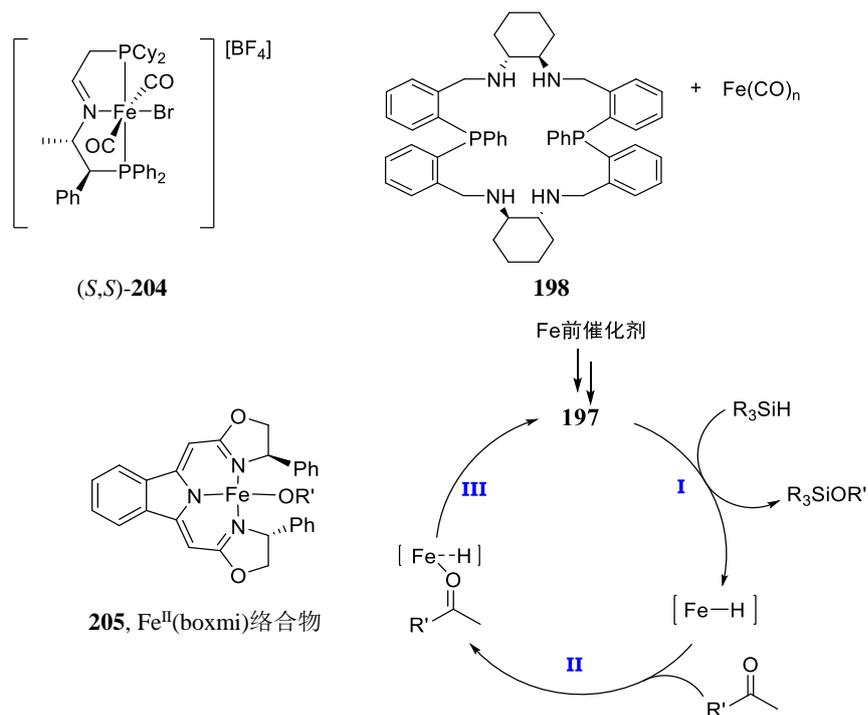


图 7-93 芳基酮的氢硅化还原反应推测机理

据报道^[259] Fe-boxmi 配体(**205**)催化还原反应所得对映选择性和产率等方面已接近贵金属催化反应, 芳基酮氢硅化还原反应的推测机理如图 7-93 所示。含 Fe 的前催化剂活化后, 在前催化剂生成的烷氧复合物 **205** 与硅烷之间发生 σ 键复分解, 生成硅醚(I), 余下的氢络合物与酮快速络合(II), 及随后的酮插入 Fe-H 键(III)。该步骤决定了产物的立体化学以及催化剂的复原, 与贵金属催化的 2 电子转移还原不同的是, Fe 的氧化态未变, 是单电子的转移过程。

Beller 的锰催化剂(**199**)^[255]属手性 PNP Piner 配体类型, 容易制备。克服了以往铁络合物仅适用于催化芳基酮的氢化反应, 而对于烷基酮的氢化反应对映选择性低的不足, 无论是芳基酮或烷基酮都得到极高的对映选择性。反应机理类同 Fe 的催化氢化反应, 但反应须在 30bar 的氢气压力下进行。如图 7-94 所示, 反应在中性 PNP 胺络合物 A 及相应的活性催化剂亚胺络合物 B 的外层氢迁移。酮基以垂直平面方向顺式接近 N-H 与 Mn-H。左右两边的能量差决定优势产物的绝对构型是 R 或 S。

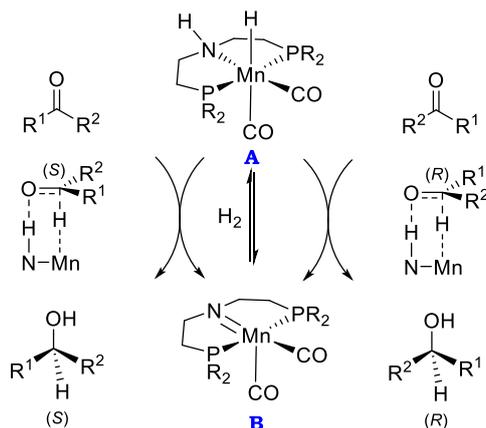


图 7-94 锰络合物催化氢化的推测机理

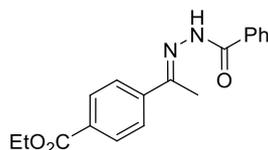
铁催化的不对称合成反应参见综述^[260]。

7.4 亚胺的不对称氢化反应

据美国 2014 年统计的 FDA 批准药物中, 手性胺化合物占比高达 40%^[261]。与酮不对称还原相对应的是亚胺不对称氢化反应, 产物为手性仲胺, 是非常重要的有机合成中间体。C=N 键的不对称氢化反应研究有了很大的进展^[262], 其中手性中心有 β -位取代的胺催化型制备尚在发展中^[263]。常用过渡金属中钛(Ti)、铑(Rh)、钌(Ru)和铱(Ir)的含膦络合物被用于研究亚胺的不对称氢化反应, 目前已能在常压下进行氢化反应。其中手性铱(Ir)-催化剂对亚胺的氢化反应更为突出, Ir 与 N-P 配体的络合物催化剂具有催化活性高, 易制备, 对温度和空气稳定的优点。较有名的例子是手性 **Ir-Xyliphos** 用于除草剂(*S*)-Metrolachor 的合成^[264]。更简捷的方法是不经亚胺阶段, 直接从前体羰基化合物来制备手性胺。关于酮/醛直接胺化对映选择性反应见 7.6 节。

Kagan^[265]率先尝试用 Rh(I)手性膦催化剂对潜手性亚胺进行催化氢化反应, 但仅得到中等程度 ee 值的手性胺。目前, 亚胺的不对称氢化和不对称氢化硅烷化反应已有好的结果^[266]。不对称氢化硅烷化得到 *N*-硅烷基胺类化合物, 经甲醇或水处理而脱去硅基, 得到相应的胺, 或经酸酐处理转化为相应的酰胺。

Burk 使用 $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DuPhos})]^+ \text{OTf}^-$ 催化剂对 *N*-芳酰肼 **206** 进行氢化反应, 实现了 C=N 基团的对映选择性氢化^[266a]。磺酸化的 BDPP 与 Rh(I)配位后得到的催化剂也可用于亚胺 $\text{ArC}(\text{Me})=\text{NCH}_2\text{Ph}$ 的催化氢化反应。在水-有机两相体系中的对映选择性高达 96%。用 Ru(II)催化剂来催化 C=N 键不对称还原的成功例子不断出现^[267]。



206

一个亚胺氢化的成功例子见图 7-95。左氟沙星(**210**)是对革兰氏阳性菌及阴性菌均有强力杀菌活性的有效抗菌剂。分子中含氧环的 C-3 为 *S*-构型, 该手性中心可通过环状烯胺底物 **208** 的不对称催化氢化反应来构建。在碘化铯(III)存在下, 使用(*2S,4S*)-BPPM-Ir(**207**)催化 **208** 的氢化反应, 得到重要中间体的手性仲胺 **209**, 产率为 96%, ee 值为 90%^[268]。从 **209** 出发再经 6 步反应得到左氟沙星 **210**。

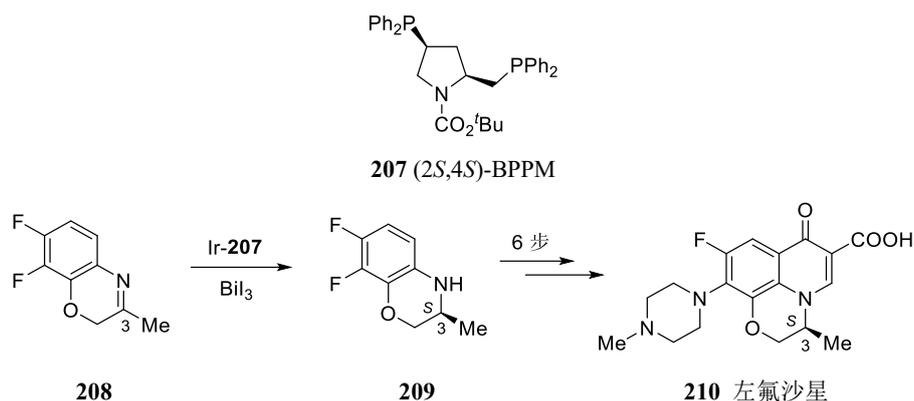


图 7-95

Buchwald 使用二茂钛(Ti)类催化剂进行亚胺的氢化, 取得了较好的对映选择性^[269]。值得指出的是, 新型催化剂 **211**^[270]是催化活性极高的结晶状橙黄色固体, 对空气稳定^[271]。在较大氢气压力范围内对环状或开链亚胺的不对称氢化硅烷化反应, 获得了很高的对映选择性(图 7-96)。

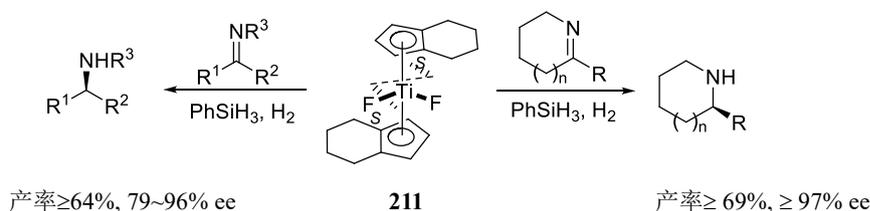
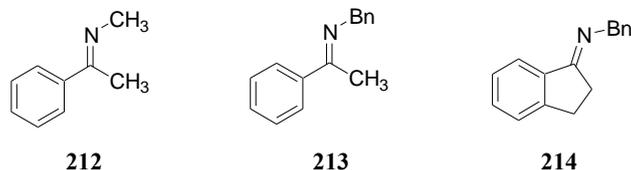


图 7-96 二茂钛催化的亚胺不对称氢化硅烷化反应

211 在亚胺的催化氢化硅烷化反应中是前催化剂。经苯基甲硅烷处理, 产生的活性催化剂可用于亚胺的氢化硅烷化。该研究是从观察到向 Cp_2TiF_2 加入苯基甲硅烷可引起亚胺的氢化硅烷化开始的。当用苯基甲硅烷处理 **211** 时, Ti-F 键断裂, 产生高活性的 Ti-H 物质。接下来的过程和氢化反应类似, 通过亚胺对 Ti-H 键的迁移插入完成手性传递过程^[269c], 得到相应的硅烷化的胺。经酸处理, 转化为光学活性的手性胺。例如, 在 **211** 存在下, *N*-甲基亚胺 **212** 于室温下在 12 h 内完成氢化硅烷化, 催化转化数高达 5000, ee 值为 97%^[270]。反应操作简易是其特点^[272]。通常的氢化反应要求高温高压, 而该反应却能在室温下在惰性气体中进行。催化剂可在加入底物前活化, 甚至更方便地在底物存在下活化。结束后经酸处理, 可高产率地得到较高光学纯度的仲胺。



该反应对氮上取代基敏感。例如, 底物 **213** 虽具有和 **212** 类似的结构, 氮上所连的基团由甲基变成苄基。当底物 **213** 在类似的氢化硅烷化条件下反应时, 在较长的反应时间(96 h)之后也仅达到 55%转化和 47% ee 值。其原因可能是氮上带有中等至大的取代基的亚胺底物, 反应过程中 Ti-N 键的裂解极慢。解决的办法是用亲核催化剂将中间体转化为更高反应活性的物质。发现伯胺作为添加剂对反应有显著的促进作用。例如, 于 60 °C 将 4 eq.正己胺缓慢加入氢化硅烷化反应中, **214** 的还原反应在 2 h 内完成, 产物的 ee 值为 85% (图 7-97)^[271]。

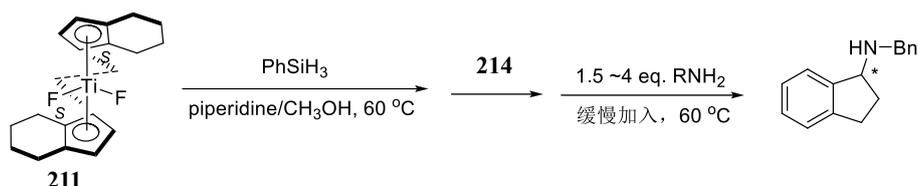


图 7-97

亚胺发生不对称氢化硅烷化反应，产物手性胺的 *ee* 值 91~99%。重要的是，产物的 *ee* 值和原料亚胺的 *E/Z* 值无关，不需要使用纯的 *E*-或 *Z*-几何异构体进行反应。例如，亚胺底物 **215** 和 **216** 进行反应，它们的 *E/Z* 值分别为 2.5:1 和 18:1，经二茂 Ti 催化还原后单一产物的 *ee* 值分别达到 93% 和 97%^[272]。

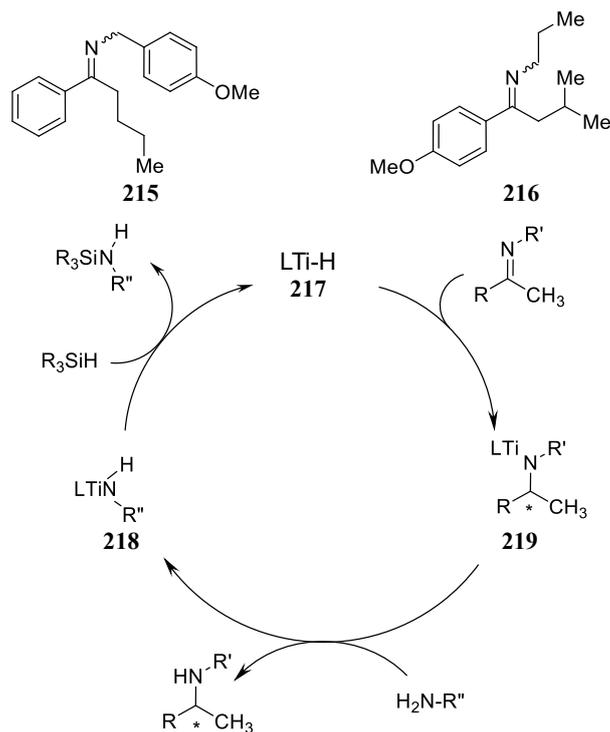
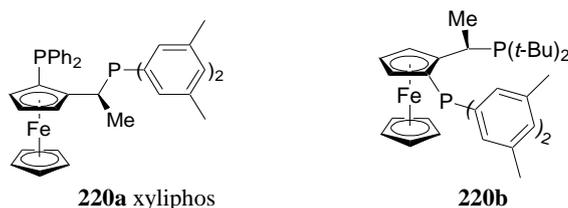


图 7-98 伯胺对反应的促进作用

伯胺对反应的促进作用可通过图 7-98 来表示^[272]。加入的伯胺转化为 *N*-硅烷胺，后者可能与钛中心配位后发生 σ 键易位作用，使关键中间体 **219** 中 Ti-N 的断裂变得容易。这种胺交换为分子间过程，因而更容易进行。胺交换的产物是 **218**，它能迅速转化为硅化的胺并释放出活性催化剂 **217**，因而完成整个催化循环。

也有报道二茂铁类手性膦配体用于亚胺的不对称氢化反应^[273]。例如，Ciba-Geigy(现名 Novatis)制备了一系列的手性二茂铁膦配体 **220** 并将其应用于除草剂(-)-metolachlor(精多灵)中间体的制备^[273a,c]。合成的关键步骤是 **220a** 配位的 Ir 络合物催化下亚胺的不对称催化氢化反应(TON 达到 2 000 000)。Ciba-Geigy 的合作伙伴 Lonza Fine Chemicals 制备的 Ir-**220b**，可用于止咳药物右美沙芬(dextromethorphan)中间体^[273b]的不对称合成(图 7-99)。



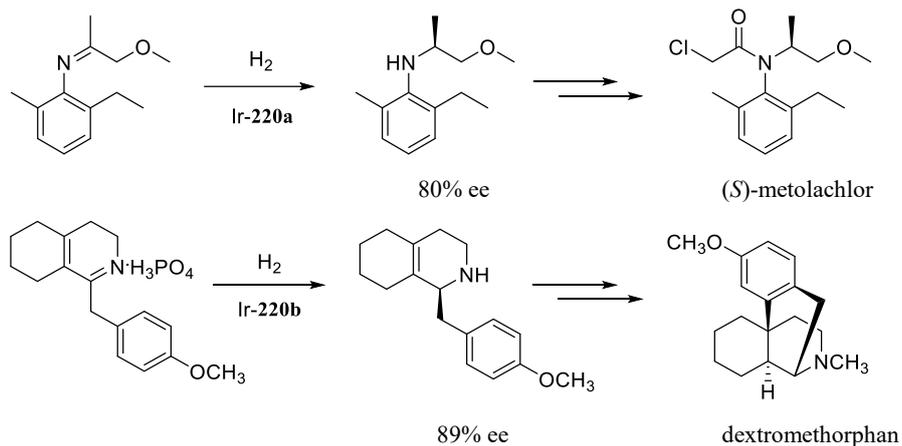


图 7-99

如 7.2.11 中所述, 喹啉与异喹啉用 SegPhos-Ir 络合物在 I_2 存在下的氢化反应也可称为亚胺不对称氢化反应^[115]。

从报道看, 铵的含磷络合物被研究得很多, 得到的结果也较成功。例如, 在这一研究领域, PHOX 和 SIPHOX 类含磷的铵离子型络合物, 作为一种新型的 P-N 配体被深入研究。Pfaltz 报道^[274]的配体 **38** 被称为 Crabtree 催化剂^[275]类似物。这类配体的 Ir 催化剂稳定、易制备, 对亚胺氢化的活性高, 但对映选择性仅为中等^[276]。而 Zhou 发现的 **39** 由于结构的特殊优势, 抑制了由于形成三聚物的失活情况, 仅需 1 mol% 的催化量, 在常压、10 °C 和 20 h 的条件下, 对 *N*-芳基非环状酮亚胺的氢化, 得到高至 97% 的 ee 值(图 7-100)^[276d]。

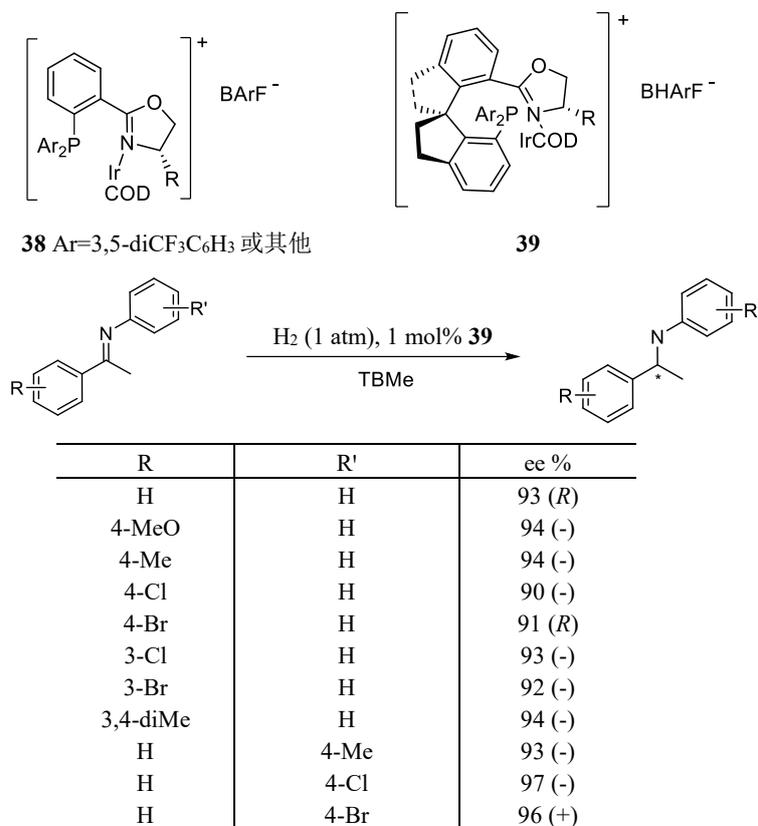
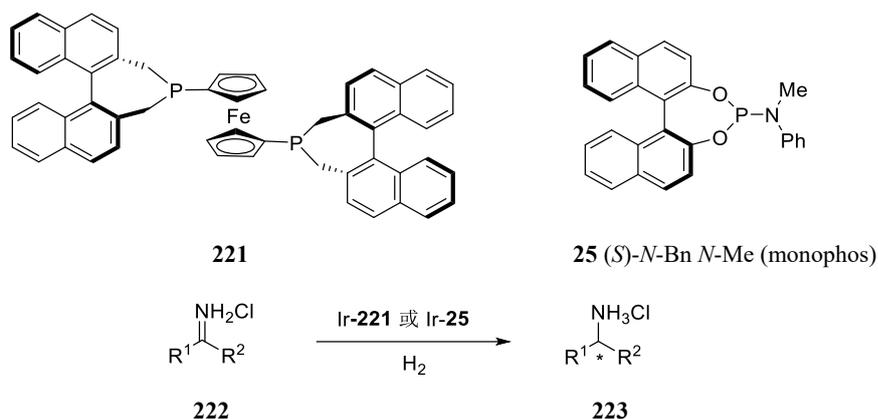


图 7-100

前述, 酮亚胺的不对称催化氢化是有挑战性的, DuanPhos、BINAP(**105**)、Me-DuPhos 和 TangPhos(**9**)对

酮亚胺氢化的效果均不理想。Zhang^[277]认为刚性的富电子配体应有利于酮亚胺的不对称氢化,发现 Ir-**221** 相当有效。反应条件是 Ir/配体/底物=2.5/3.5/100, 100 atm 的 H₂ 于室温下, 1 天内即可完成, ee 值最高达 95%。当 R¹ 为 4-MeC₆H₄, R² 为 Me 时, 构型为 *R*; 但当 R¹、R² 均为烷烃或芳烃时, 对映选择性差(R¹=*t*-Bu, R²=Me, 17% ee, *R* 构型; R¹=4-MeC₆H₄, R²=Ph, 23% ee, *R* 构型为主)。为此, Zhang 又发现(*S*)-*N*-Bn-*N*-Me monophos(**25**) 是更有效的配体^[278]。Ir-**25** 催化亚胺 **222** 的氢化, 在室温和 500 psi 下进行。当 R¹=2-Cl-Ph, R²=Ph 时, 产物 **271** 的产率为 94%, ee 值为 87%; 当 R¹=2-CF₃Ph, R²=Ph 时, **271** 的产率和 ee 值分别为 95%和 98%。



通过环亚胺氢化制得手性取代吡咯烷, 哌啶烷是经济的方法, 要克服的难点是分子中氮对金属的强配位力, 会降低催化剂的活性。图 7-101^[279]采取在环亚胺邻位有取代基的策略, 降低了氮对金属的配位, 并首次报道他们发展的手性螺旋膦-噁唑啉配体-铱的不对称催化氢化反应, 用于制备得到一系列烟碱衍生物。

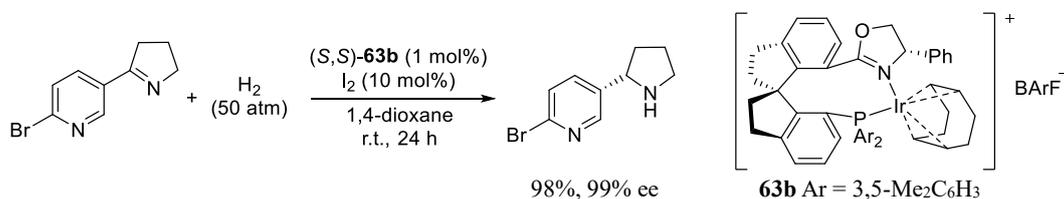


图 7-101

采用铁而不是贵金属催化不对称氢化反应一直是人们所追求的^[280]。从概念上讲, 含铁的氢化酶是通过 Brønsted 酸与有机金属结合的协同作用, 进行催化反应^[281], 并在一些过渡金属催化反应的实例中获得成功^[282]。但实际上, 有机铁络合物以及 Brønsted 酸的活性不够, 要进行如图 7-102 所述的氢化反应并非易事。

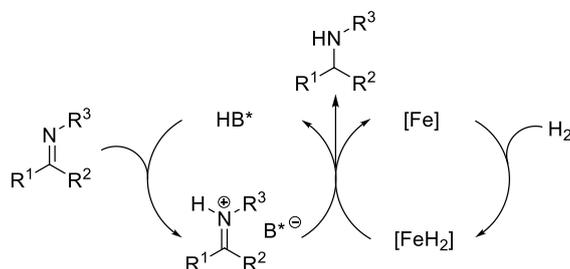


图 7-102 铁/Brønsted 酸催化体系将亚胺还原为胺

Beller^[283]发现将铁络合物 **224** 与 Brønsted 酸(*S*)-TRIP(**225**)结合起来, 可高产率和高对映选择性地将亚胺还原为胺(图 7-103)。该反应的局限性是 N 上需一定的保护基团。

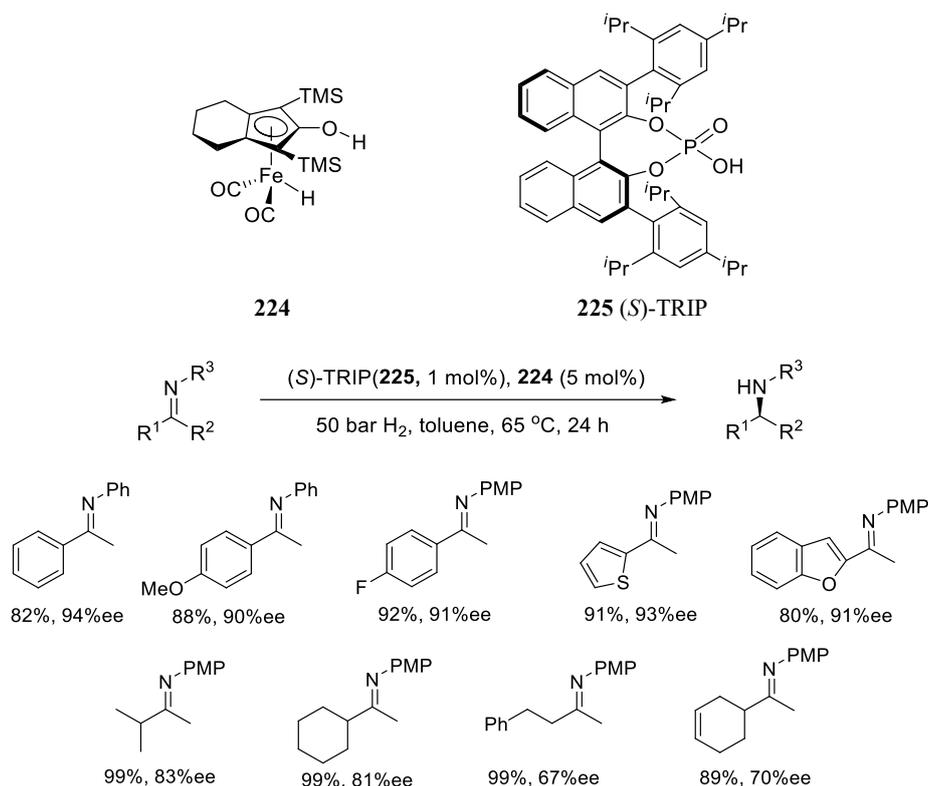


图 7-103 各种底物还原后产物的产率和 ee 值

含两个或两个以上杂原子芳香环如取代的咪唑、噁唑类化合物 **226a**、**227a** 和 **228a** 的不对称氢化还原是很有意义的。还原后的产物依次为 **226b**、**227b** 和 **228b**，经 1 mol/L HCl 水解后，成为合成手性邻二胺或醇胺的一条新途径^[284]。反应中用到催化剂为 2.5 mol% 的 $\text{Ru}(\eta^3\text{-methallyl})_2(\text{cod})$ 和 **229a** 或其对映体 2.8 mol% 的 **229b**，在 50 atm 的氢气条件下；对于 **226a** 的还原来讲，添加剂为 25% 的 Et_3N ， EtOAc ， 80°C 下反应 20 h；对 **227a** 还原用到 25% 的 N,N,N',N' -四甲基胍(TMG)，在 $t\text{-BuOH}$ ， 80°C 下反应 4 h；对 **228a** 还原用到甲苯， 80°C ，多数情况下，产率在 90% 以上，ee 值高达 98% (图 7-104)。

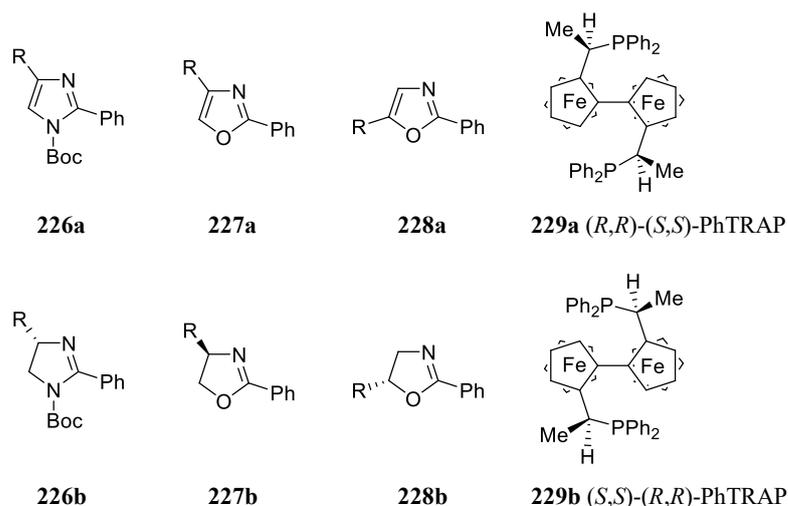


图 7-104

非手性 Brønsted 酸与手性 Lewis 碱配对也是研究双功能催化剂体系的一个内容^[285]。Chen^[286]报道了取代吡啶的不对称直接还原方法，用 HSiCl_3 为还原剂，在少量水存在下，产生的 HCl 作为 Brønsted 酸与 Lewis

酸相结合，活化取代吲哚化合物。通过手性 Lewis 碱作用活化了 HSiCl_3 ，然后生成的 HCl 与吲哚生成吲哚杂离子，这样相继在 C-2 位质子化，再通过氢负离子转入 C-3 位(图 7-105)。反应中用到 16 mol% 的 Lewis 碱 **230** 或 **231**, 1 eq. 的 H_2O 及 3 eq. 的 HSiCl_3 ，于 CHCl_3 ， -20°C 下反应 3 天。在 21 个实例中产率为 78%~92%，有高的 ee 值。例如，当 **231** 为催化剂， R^1 为 Pr， R^2 为 Me 时，产率为 80%，ee 值为 88%。

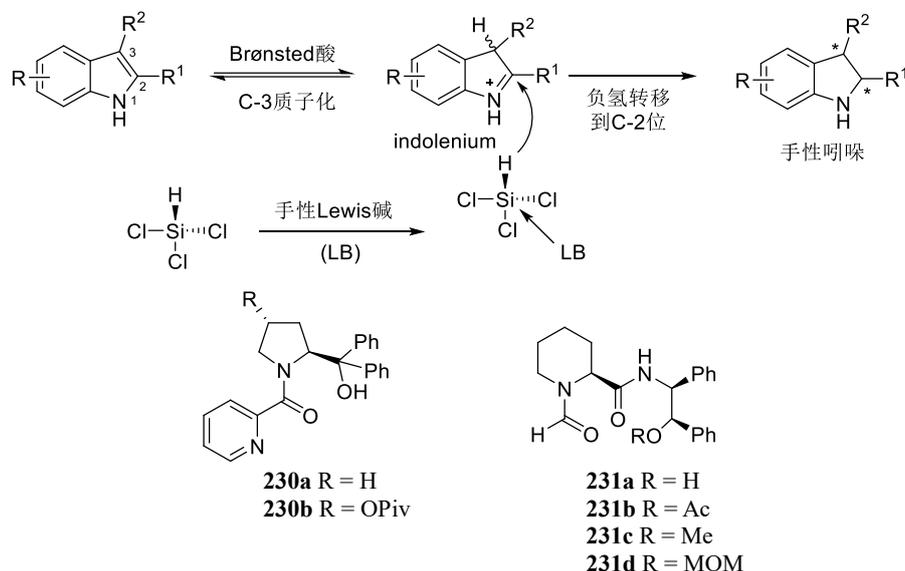


图 7-105

考虑到 Hantzsch 酯(**115a**)在还原反应中自身被氧化成取代吡啶，因此须使用至少化学计量的 **115a**。理想的状态是用催化量的 **115a** 或其他有机负氢源，而最终结果是用 H_2 为还原源。Zhou^[287]发现，可将金属催化氢化还原与有机催化还原结合起来，即通过催化剂 $\text{Ru(II)}/\text{H}_2$ 取代吡啶部分还原到 **115**(k_1)，再将取代苯并噁嗪酮还原，有大于 95% 的转化率及高达 98% 的 ee 值。反应条件为金属 Ru 源 2.5 mol%，联萘磷酸 **225** (2 mol%)，在 600 psi 氢气、 50°C 及反应 16 h。选择苯并噁嗪酮的原因是，该底物通常是不活泼的，在没有 Hantzsch 酯 **115a** 的条件下，在 Ru 催化氢化时本底反应低，即 $k_2 > k_3$ (图 7-106)。有赞誉该反应为“转驳催化”(relay catalysis)^[288]。之后，该小组又发现可用 9,10-二氢菲啉(氧化态 DHPD, **232**)替代 **115a** 作为可再生的氢源(图 7-107)^[289]。

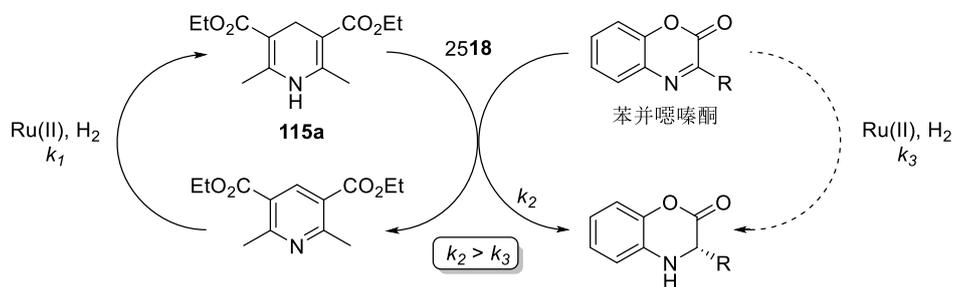


图 7-106 苯并噁嗪酮的还原反应

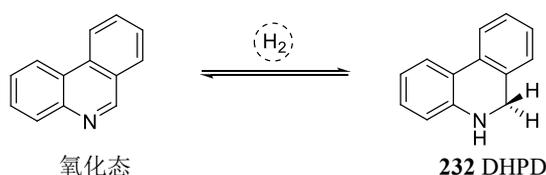


图 7-107

除了不用氢气直接还原的催化氢化反应外,手性受阻 Lewis 酸离子对被用于亚胺的氢还原生成胺。如上述烯胺的有机催化 Hantzsch 酯(**115a**)还原中,还遗留一个问题是该方法仅适用于 *N*-芳基亚胺,而对于 *N*-烷基亚胺 **233** 则不容易。因为烷基亚胺呈较强碱性,须更强的 Lewis 酸催化。List^[290]发现用他们发展的双磺酰胺 **234** (DSI)催化可解决此问题,同时用 Boc 保护反应生成产物的 NH,克服由于产物强碱性会与催化剂结合而使催化剂失活的问题。产物有很出色的产率和 er/dr 值(图 7-108)。

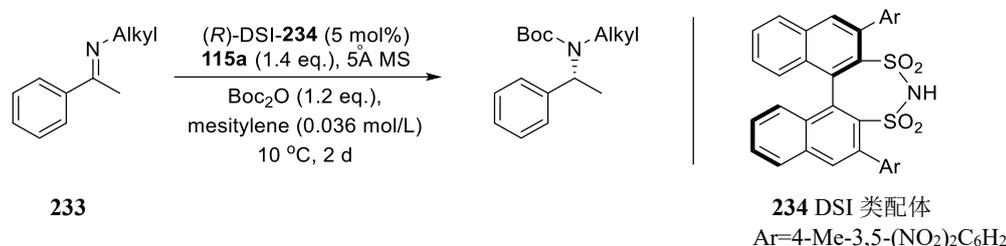
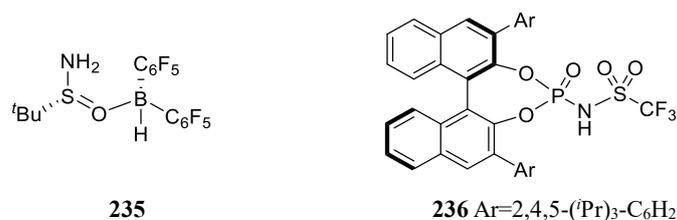


图 7-108

此外, Du 报道用 Ellman 的手性胺与 Piers 硼烷复合物(10%, **235**)为催化剂,以氨+硼烷为还原剂还原亚胺^[291]; Enders 报道的用手性 Brønsted 酸(**236**)的方法,将儿茶酚硼烷(catechoborane)还原亚胺,在芳基- α -亚胺基酯的情况下得到了最佳的结果^[292]。



7.5 不对称氢转移反应

酮或亚胺的还原还可以通过不对称氢转移(ATH)反应来实现。前述 Hantzsch 酯还原也是氢转移反应。在手性催化剂存在下,用异丙醇、甲酸或甲酸钠等作为氢供体,对映选择性地氢转移到酮基或亚胺基上,生成光学活性的醇或胺。Meerwein-Ponndorf-Verley 反应是酮羰基化合物还原的经典方法,该反应使用化学计量的烷氧基铝促进剂,氢从异丙醇分子中迁移到醛/酮等底物的羰基上,也可看作是氢转移反应。目前认为金属催化的氢转移过程主要有以下两种机理^[293]:一种是由金属参与的协同过程,直接一步完成氢转移(图 7-109),主族金属参与的反应是按照该机理进行的;另外一种是由活性金属氢物种参与的多步循环过程,这是过渡金属参与反应的机理(图 7-110)。由于活性金属氢物种比较不稳定,虽然曾经分离得到,但关于金属活性氢物种的性质和作用机理还存在着争议^[293]。虽然如此,共识是氢键辅助的氢转移反应。

氢转移反应中,异丙醇^[294]、甲酸/三乙胺共沸物^[295]是常用的氢源。Xiao 发展了甲酸钠和水体系^[296]。

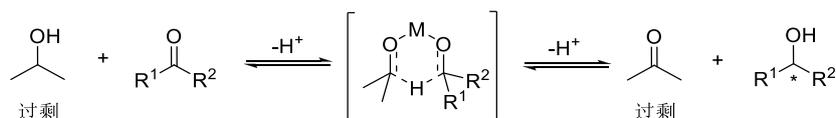


图 7-109

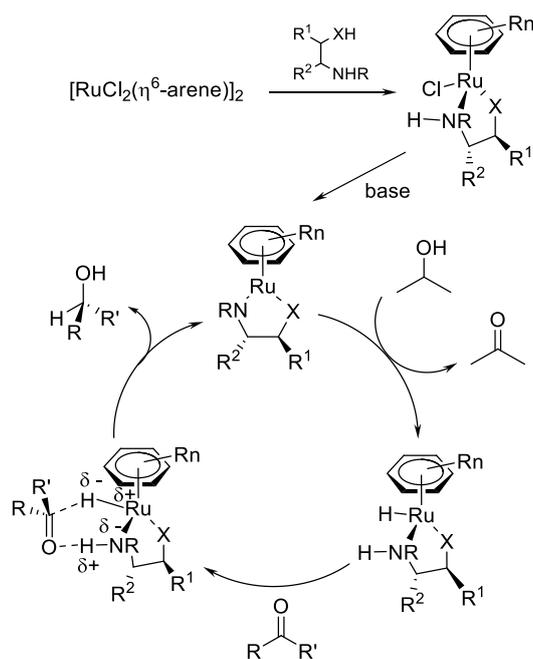


图 7-110

异丙醇是比较常见的工业原料，沸点低，对环境污染小。在异丙醇体系中它既是氢源也是溶剂，通过不断地把异丙醇氧化为丙酮，而将羰基还原成产物。众多的金属活性催化剂在异丙醇中都有很长的寿命，即使是在回流下也是如此。反应达到很高的转化率，但需要加入强碱对催化剂进行活化。由于该反应的可逆性，反应不可能进行彻底；并且当反应达到较高转化率时，由于受热力学控制，选择性有所下降。而甲酸/三乙胺(5:2)的共沸物是常用的还原剂，在 20~50 °C 与许多有机溶剂互溶。该体系中甲酸经反应生成氢气和二氧化碳，使反应不可逆地彻底进行，产物也不会消旋。但是一些底物会由于对酸性敏感而分解，一些催化剂在该体系中也会丧失活性。Xiao 发展的甲酸钠和水的体系中，反应速率得到了很大的提高，而反应的选择性仅略有下降^[297]。这是目前在氢转移反应中比较成功的体系(图 7-111)。

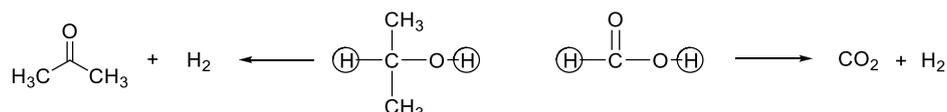
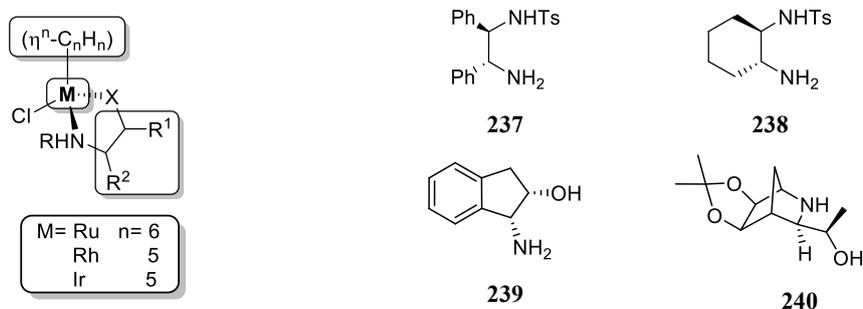


图 7-111 异丙醇和甲酸分别作为氢供体的情况

目前在底物适用性以及选择性上取得比较成功的是单 Ts 取代的二胺类配体 **237**、**238** 和 1,2-氨基醇类 **239**、**240**，以及噁唑啉类配体 **241** 和四齿型的配体 **242**、**243**^[298]，其通式见图 7-112 左上角。



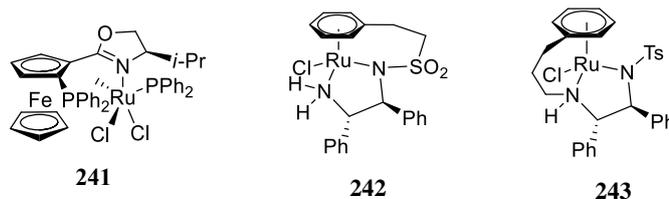


图 7-112

以 Ru 络合物为催化剂、异丙醇为氢源，进行酮的不对称氢转移操作简单，无需活性的金属氢化物或氢气，适用于多种底物。采用不对称氢转移的方法可容易地将 α,β -炔基酮转化为相应的手性炔基仲醇。Chowdhury 发现，在 2% 氢氧化钠存在下， $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 可以催化羰基化合物的不对称氢转移反应^[299]。很多含有手性膦配体的 Ru 络合物都被用来进行不对称氢转移反应^[300]。

手性炔基醇类化合物是制备很多具有生物活性化合物的重要原料，既可以采用化学计量的还原剂将相应的炔基酮还原得到，也可以通过其他不对称合成的方法制备^[301]。Noyori 使用手性 Ru(II) 络合物 **246** 为催化剂、异丙醇为氢源进行非对称炔基酮的不对称氢转移反应取得了成功(图 7-113)^[302]。

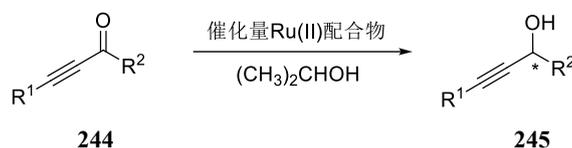
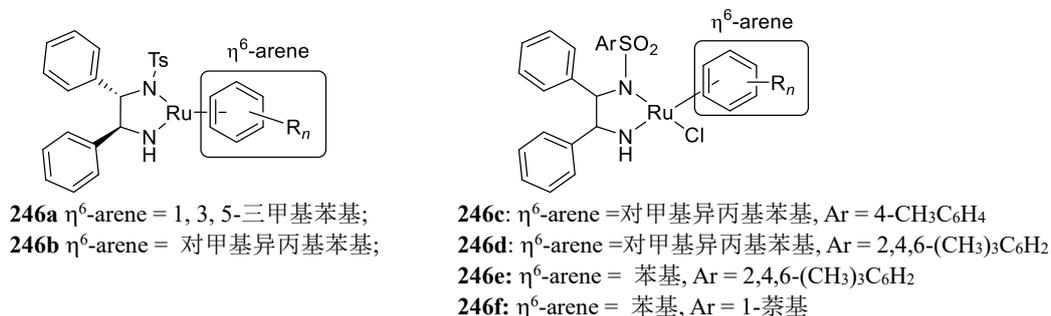


图 7-113



使用 **246a** 或 **246b** 为催化剂，反应可顺利进行，产物炔基醇的 ee 值最高达到 99%。即使在 **244** 中的 R^2 的体积较大时，反应仍可在室温下顺利进行，底物对催化剂的比例可达到 100~200 甚至更高。例如，将 **244** 中的 R^2 从甲基改为叔丁基，反应仍有很高的立体选择性。该类反应似乎不受底物中已经存在的手性中心的影响。例如，使用 (*R,R*)-**246a** 为催化剂进行底物 (*S*)-**247** 的不对称氢转移反应，产物 (*3S,4S*)-**248** 的 de 值为 99%，产率为 97%。用 (*S,S*)-**246a** 为催化剂对 (*S*)-**247** 进行不对称氢转移反应，产物 (*3R,4S*)-**248** 的产率超过 97%，de 值超过 99% (图 7-114)，邻近反应中心的手性碳原子对反应的选择性影响不显著。

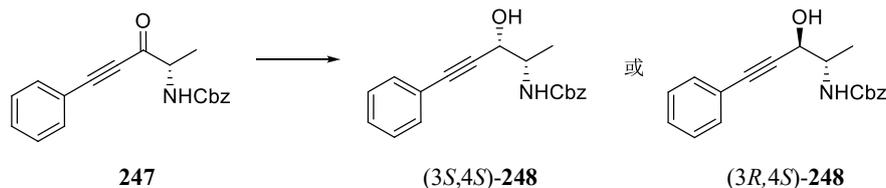


图 7-114

催化剂 **246** 还可用于亚胺的不对称氢转移反应，产物胺也具有较高的 ee 值^[303]。反应中使用非质子性溶剂如 DMF、DMSO 或 CH_2Cl_2 等，但不能在醚或醇溶剂中进行。使用纯的甲酸/三乙胺为反应介质时反应速

	10	42	95
	2 (5)	72 (98)	96 (94)
	2 (7)	55 (91)	96 (92)

虽然不对称氢转移反应已成功地应用于酮、亚胺的还原，但 Xiao 报道喹啉不对称氢转移还原的还是首次，并且是在水相中进行的^[305]。用到(Rh-Ts-dpen), HCOONa-H₂O 催化剂体系, S/C 为 100, 起初产率很低。反应在底物转化至半时停止。考虑到可能的原因是喹啉的氢化反应是通过离子机理进行的, 于是发现调控 pH 到 5 时为最佳, 反应顺利进行。通过选用 HOAc/NaOAc, HOAc 的 pK 值在 4.5 时, 可使 pH 保持在 5 左右(图 7-115)。

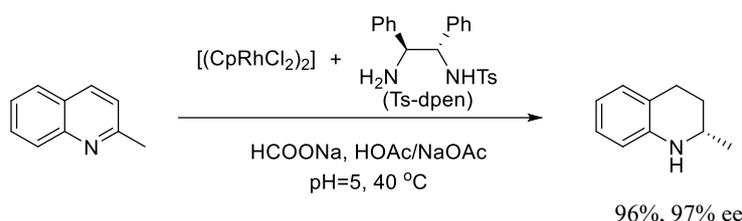
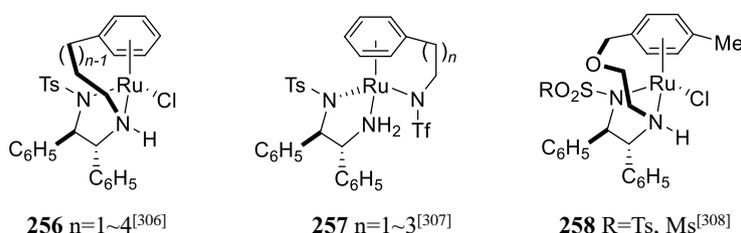


图 7-115

寻找更具活性的、高对映选择性的配体研究仍在进行。人们发现, 增加胺配位或形成稳定的正离子铵络合物, 可用于不对称氢转移或不对称氢化反应。例如, **256**、**257** 和 **258**, 用 **258** 作为配体, 15 个例子的对酮进行的不对称氢转移 HCOOH/Et₃N, 最高 S/C 可达 1000, 产率和 ee 值均大于 99%。



通过不对称氢化反应, 例如将酮转变成仲醇, 常用到 Ru、Ir 和 Rh 等贵金属催化剂。近来人们重视用 Fe 做催化剂, 进行氢转移、氢化、硅氢化和交叉偶联等反应, 其难点在于如何解决 Fe 催化剂的不稳定性。Mezzetti 报道了含异腈铁(II)的 N₂P₂ 大环 **259** 催化酮的对映选择性氢转移反应^[309], 反应前需经 NaO^tBu 处理活化, 其中 R¹ 为各种苯基, R² 为烷基, 有高至 98% 的产率和 96% 的 ee 值(图 7-116)。Mezzetti^[310] 又从相应的溴化物通过 NaBHET₃ 处理得到 Fe-HCl 物 **260**, 用 **260** 进行氢转移反应可完全在非碱性条件下进行, TOF 也大幅提高。因此可将对碱高度敏感的取代二苯乙二酮(Bezile)还原为取代的二苯乙醇酮(bezoins)。

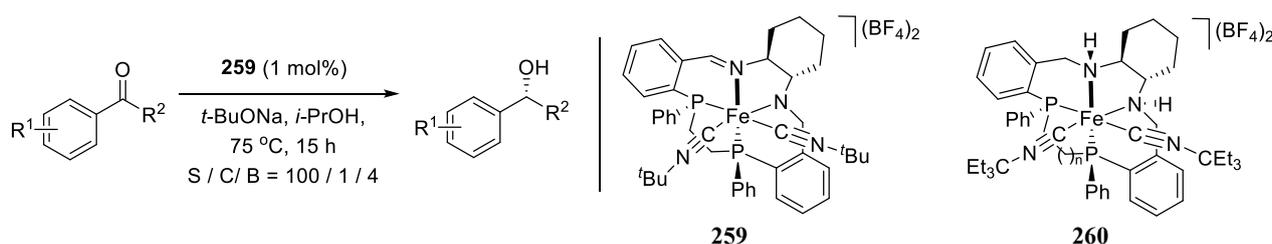


图 7-116

Zhou 和 Hirao 报道的镍(Ni)催化不对称氢转移反应也是有意义的^[311]，由于酮亚胺的还原较困难，因此用脞替代，以 2:2 物质的量比的 HCOOH 和 Et₃N 为氢源，筛选后发现 Ni 与配体(S)-binapine-**263** 合用催化效果最好(图 7-117)。如果用 BINAP 及磷原子上有多个芳基取代的作配体，不是没有活性就是效果很差。反应中需要加分子筛，用以脱水，避免副反应。产物 **262** 很容易通过 SmI₂ 或 Ni 氢化断裂 N-N 键生成胺类物质。

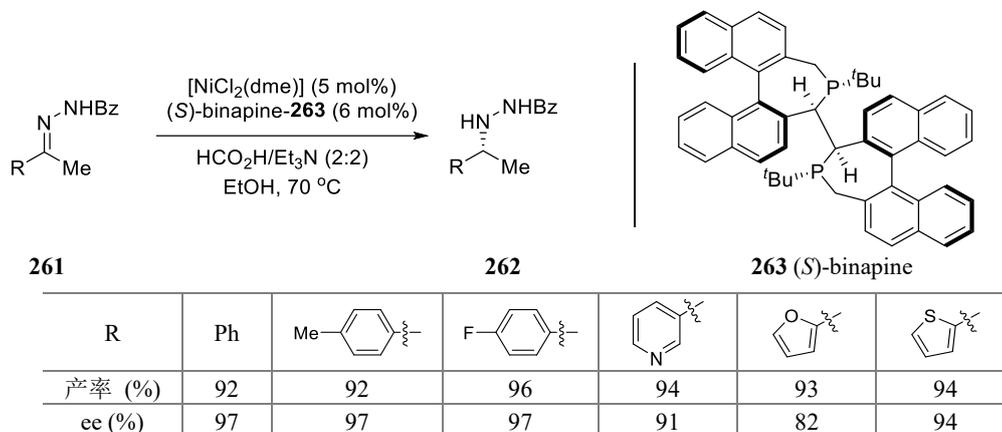
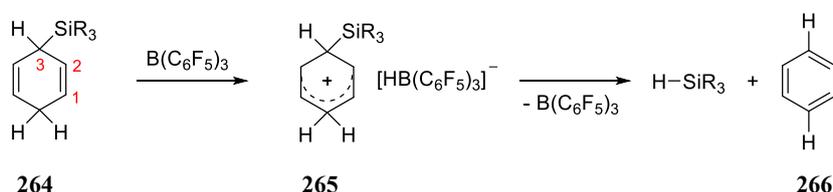
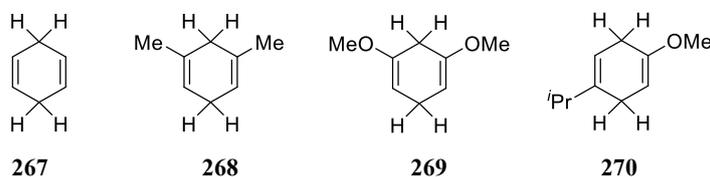


图 7-117

从方法上讲，氢转移反应是氢化还原反应的补充。如前所述，Hantzsch 酯(**115a**)、环己二烯之类可作为氢源供体。Oestreich 曾发现^[312]在强 Lewis 酸 B(C₆F₅)₃ 作用下，3-位 Si 取代的环己二烯 **264** 可作为负氢供体。此时 B(C₆F₅)₃ 摄取 **264** 中的氢生成 **265**，**265** 称为 Wheland 中间体，[HB(C₆F₅)₃]⁻ 是抗衡离子，且由于 3-位硅的存在，是稳定的，最终结果是在室温下，**265** 释放出硅氢烷和苯，因此 B(C₆F₅)₃ 可催化烯烃或亚胺的硅氢化反应。



同样，环己二烯 **267** 也被考虑作为还原剂。由于生成的 Wheland 中间体能垒数高，因此反应的温度要提提高至 125°C。B(C₆F₅)₃ 催化醛(酮)亚胺的氢转移反应中，发现 **268**、**269**、**270** 等几个环己双烯，其中以 **268** 为最佳。期待上述氢转移反应可在不对称模式下进行。



已知在生物体内辅酶 NADH 催化了亚胺的还原^[313]，为仿生的有机催化提供了思路。Rueping^[314]在 Akiyama 研究手性 Brønsted 酸催化剂^[315]的基础上，发展了 Brønsted 酸催化亚胺的不对称氢转移还原方法，用到 Hantzsch 酯 **115** 为负氢源。随即，List 以类似策略用手性磷酸进行催化亚胺的氢转移还原^[316]，手性磷酸 X*H(**225**)与亚胺 **271** 先生成亚胺离子对，该离子对通过氢键得到稳定。然后与 Hantzsch 酯 **115** 反应得到光学活性的胺 **272** 及吡啶 **273**(图 7-118)，得到非常高的立体选择性和催化效率。与此同时，McMillan 也有类似的报道^[317]。至于手性磷酸催化不对称反应包括亚胺的还原机理，有人认为通过磷酸对亲核体和亚胺的

双氢键作用以及手性磷酸本身的空间位阻作用构成了“三点接触模式”，造成反应的高对映选择性^[318]，并通过计算得到了证明。

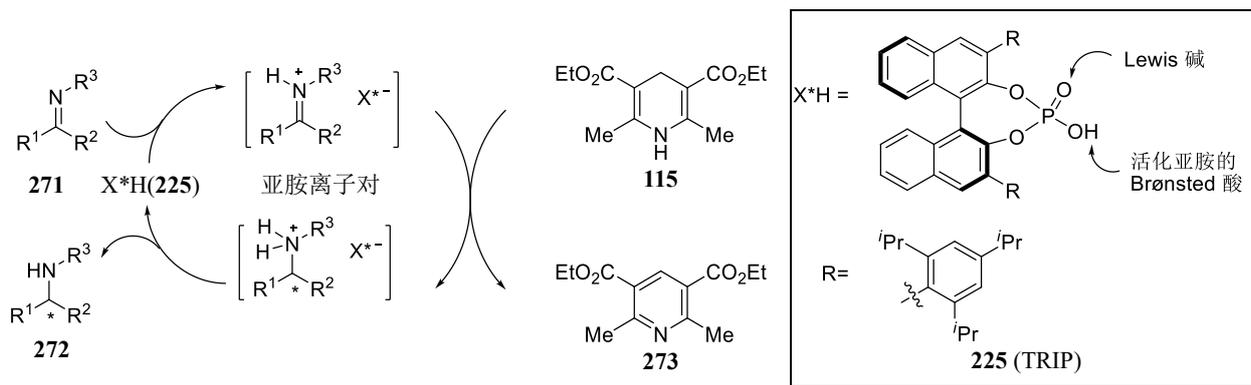


图 7-118

对一系列手性萘氧磷酸 **225** 的筛选发现，邻位 R 有空间位阻的取代磷酸对反应的选择性至关重要，并以 TRIP (**225**) 最佳 (表 7-17)。

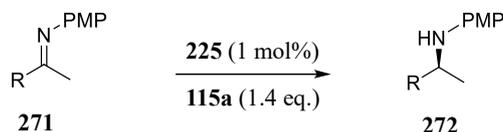
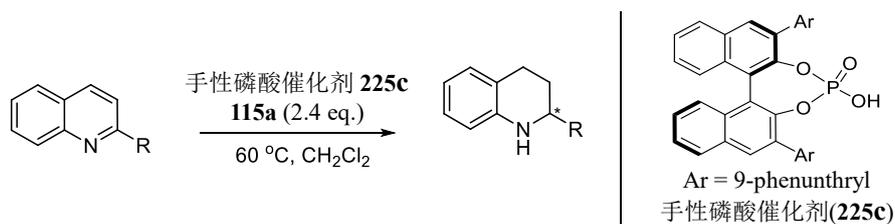


表 7-17 225 催化亚胺 271 的负氢转移反应

R	时间 (h)	产率 (%)	ee (%)
Ph	45	96	88
<i>p</i> -CNPh	42	87	80
2-naphthyl	42	85	84
<i>o</i> -FPh	45	95	85
<i>p</i> -NO ₂ Ph	42	96	80
<i>p</i> -CH ₃ Ph	42	98	88
<i>o</i> -CH ₃ OPh	45	92	80
<i>i</i> Pr	60	80	90

Rueping 报道了手性磷酸催化的取代喹啉氢转移还原^[319]，是有机催化用于杂芳烃的不对称氢转移反应的首例(图 7-119)，该方法在生物碱合成上有应用。



R	反应时间(h)	产率 (%)	ee (%)
Ph	12	92	97
2-F-C ₆ H ₄	30	93	98
2-Me-C ₆ H ₄	38	54	97
2,4-diMe-C ₆ H ₃	60	65	97
2-naphthyl	12	93	>99
3-Br-C ₆ H ₄	18	92	98
4-Me-C ₆ H ₄	30	91	>99
4-MeO-C ₆ H ₄	12	90	98
<i>n</i> -butyl	12	97	87
<i>n</i> -pentyl	12	88	90
2-phenylethyl	12	90	90

图 7-119 手性磷酸对不同喹啉底物的氢转移反应

Terada 报道的不对称氢转移反应^[320]，通过炔基芳酮的银(Ag)-手性磷酸 **276** 环化，得到 1H-异苯吡喃 **275**，有优秀的产率和 ee 值(图 7-120)。该反应突出点在于利用 Ag-手性磷酸 **277** 与底物 **274** 原位生成空气稳定的氧铕盐和离子对的反应活性，及手性抗衡离子弱亲核性，又起到对映选择性的导向作用。**277** 中异苯吡喃氧铕正离子是具芳香性的 10 π 电子体系，具有高反应活性。

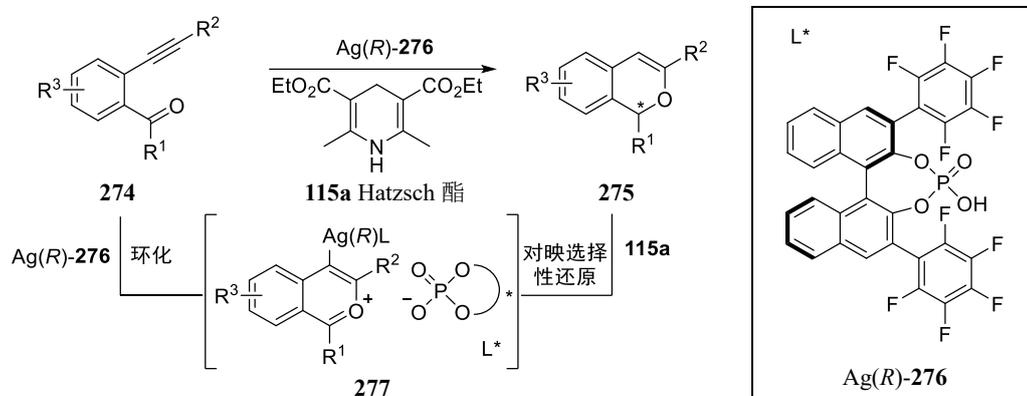


图 7-120

Deng^[321]采用辛可宁季氮盐 **281** 作为催化剂，可实施氢的转移。将三氟甲基酮的亚胺 **278** 通过异构化 **279**，高对映选择性地异构化为手性胺 **280** (图 7-121)，催化剂用量少至 0.02~0.1%。当 R 为 Me、Ph 或环己烷取代时，产率为 96~97%，ee 值为 90~94%。该反应方法实际上是 7.6 节羰基的直接不对称胺化反应。

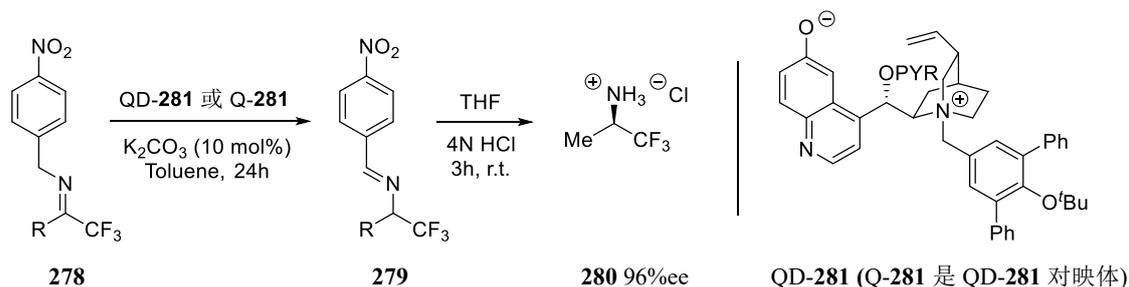


图 7-121

278→**279** 的过程实际上是通过辛可宁季氮盐 **281** 催化的质子转移。如图 7-122a 所示，氢从苄基上转移到亚胺，由辛可宁结构中的 π 部分与硝基苯基的 π 电子相互作用，营造出质子迁移的手性环境。该方法还可用到环丁内烯酯的异构化上去，从 **282** 得到光学活性的 **283** ^[322]。

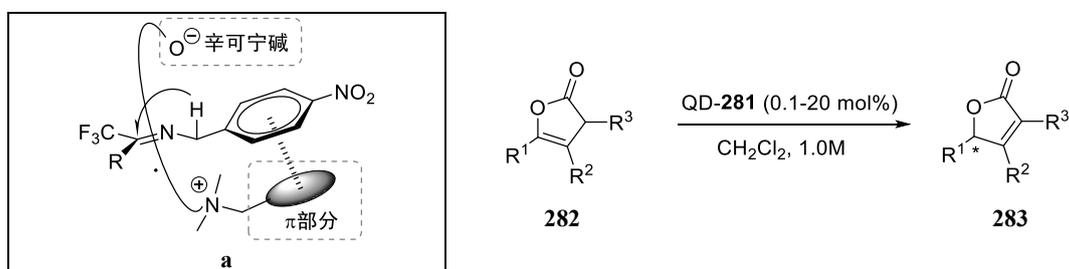


图 7-122

关于酮羰基的不对称氢转移反应参见综述^[323]。

7.6 羰基的直接不对称还原胺化反应

图 7-123 所示, 将羰基化合物 **B** 一步直接还原胺化成手性胺 **D** 是个值得探索的课题。其过程 **I** 是一个非直接胺化的方法, 通过过渡金属的含磷手性络合物、有机催化或协同催化的还原方法, 对亚胺或烯胺 **C** 进行不对称氢化反应, 而亚胺或烯胺均需预先经过羰基化合物或其他化合物的制备。过程 **II** 将羰基化合物(酮/醛)**B** 与胺一步还原为手性胺 **D**, 省去一步反应^[324], 称为直接还原胺化反应。值得一提, 醇的胺化反应又称为氢自转移方法(过程 **III**), 也就是从醇 **A** 部分借一个氢转到产物胺 **D** 的三步合一方法: 将消旋的醇经脱氢成酮, 又缩合为酮(醛)胺, 然后亚胺氢化, 此刻用到醇中的氢为质子源, 是高度原子经济性的催化反应^[325], 副产物仅仅是水。应该指出, 由于近年来合成生物学的发展, 生物催化合成手性胺的研究也发展迅猛, 尤其是在双烷基酮的直接胺化方面突显优势。通过胺脱氢酶又称胺化还原酶(AmDHs)将酮直接胺化, 使用氨作为氨源, 副产物仅为水, 反应条件温和, 产物的 ee 值大于 99%^[326]。金属催化反应和生物催化反应均有一个需要克服的底物普适性问题。

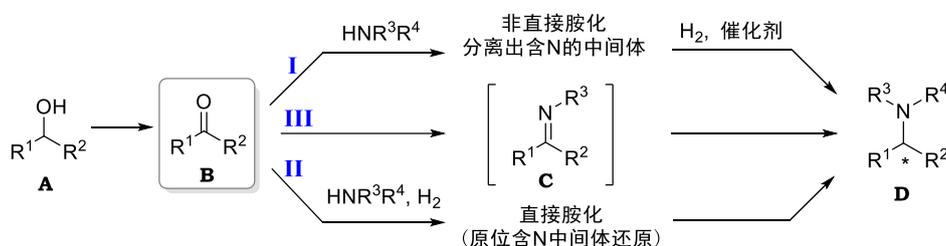


图 7-123

由于过程 **I** 是从羰基化合物出发, 先转化为亚胺或烯胺, 而亚胺的氢化还原或氢转移反应已有表述, 本节着重介绍直接有机催化的不对称胺化反应。这也是模拟生物体内转化的例子, 用生成氢键的有机小分子和提供负氢的 NADH 类似物(Hantzsch 酯, **115**)替代酶和辅酶, 将羰基化合物一步对映选择性地胺化。MacMillan 首次报道^[327]联萘型磷酸 **225c** 能有效地实施芳基酮、烷基酮的不对称胺化反应, 见表 7-18。

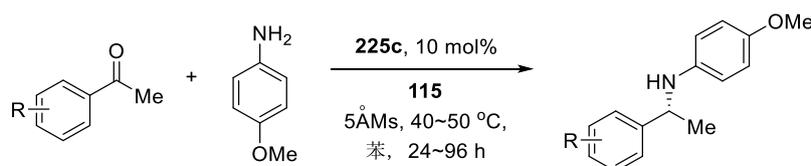
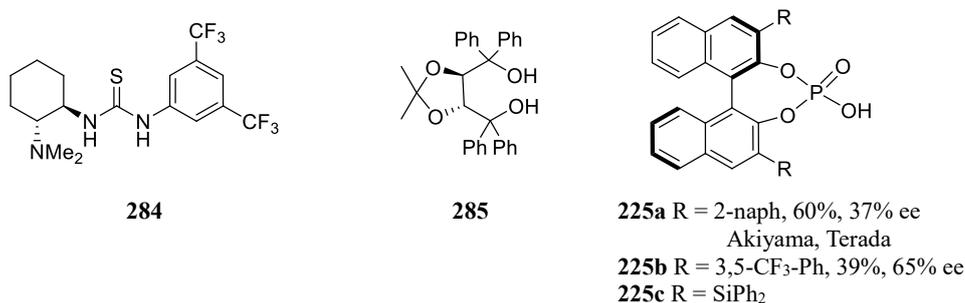


表 7-18

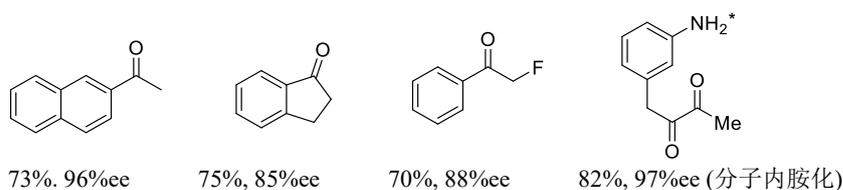
R	产率 (%)	ee (%)
H	87	94
<i>p</i> -Me	79	91
<i>p</i> -OMe	77	90
<i>p</i> -Cl	75	95
<i>p</i> -F	75	94
<i>m</i> -F	81	95
<i>o</i> -F	60	83

用苯乙酮和对甲氧基苯胺作为模型反应, 在 5Å 分子筛存在下, 加热到 80 °C 反应 24 h。加入分子筛是减少反应中生成的水的干扰。筛选了一系列有氢键作用的有机分子 **284**、**285** 和 **225a**, 发现 **284** 和 **285** 均无作用, 而采用联萘型磷酸 **225a**, 有 37% 的 ee 值和 6% 的产物形成。改用 **225b** 最高可达到 65% 的 ee 值。可

喜的是, 将 **225** 的结构变成用邻位二苯基硅取代联萘 **225c** 后反应, 得到了 87%产率和 94%ee 的好结果(表 7-18)。



其他类型的芳酮与对甲苯胺反应也有好的结果如下:



通常烷基-烷基的亚胺不太稳定, 但从图 7-124 可看出, 该方法对烷基胺的制备特别有利, 而且芳胺上的取代基对该反应影响不大。

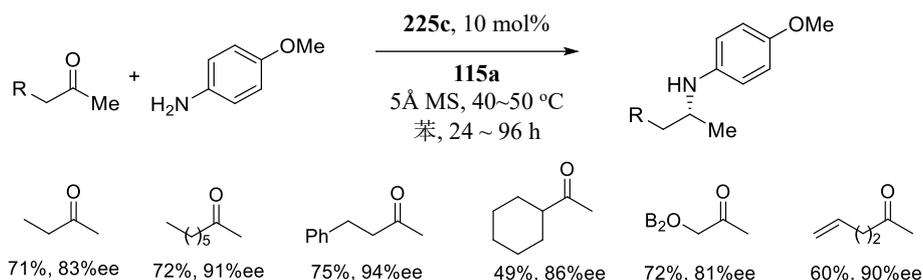


图 7-124 **225c** 催化的酮直接胺化反应

图 7-125 中(式 1)的酮直接胺化反应生成的是手性仲胺或 α -取代胺。但是在醛分子中已有 α -取代时, 直接胺化生成的应是 β -取代的仲胺(图 7-125 式 2)。List 设想实现消旋 α -取代醛 **286** 的不对称直接胺化反应, 须经过一个动态的动力学拆分(dynamic kinetic resolution)过程, 即通过 α -取代醛的烯胺化后 **288a**→ **288b**→ **288c** (图 7-126), 实现反应的不对称模式。其成功之处同样是以 Hantzsch 酯(**115a**)为氢源, 联萘型磷酸 **225** 为 Brønsted 酸^[328]。

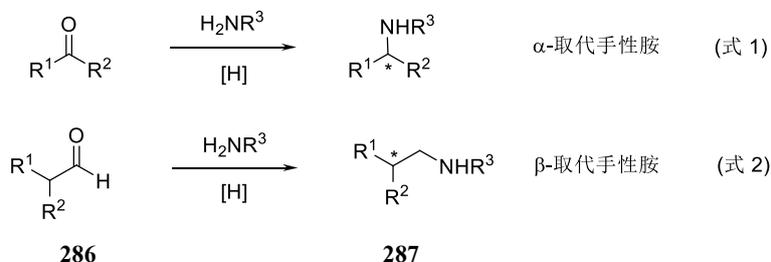


图 7-125

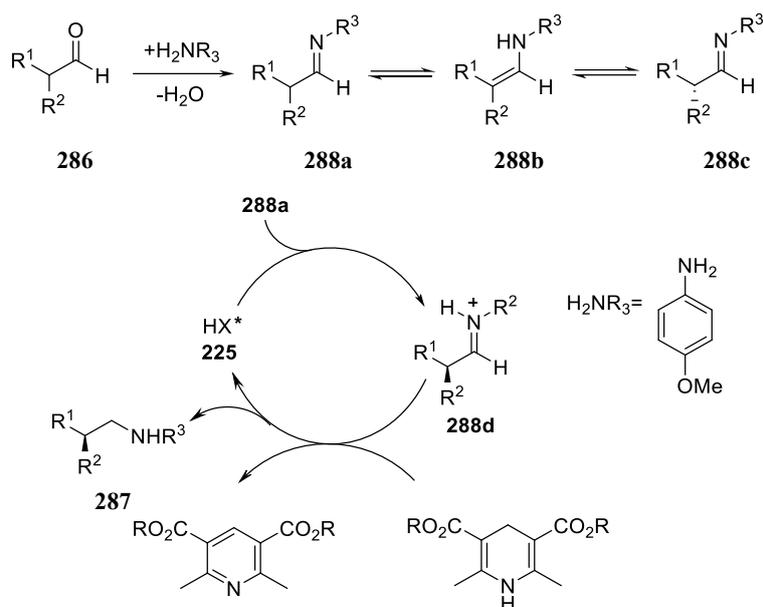


图 7-126

225 又称 TRIP, 是筛选后发现的最好的 Brønsted 酸。反应在 50 °C 下进行, 加入 5 Å 分子筛以去除反应中少量的水, 提高对映选择性。该方法对 α -取代的芳基取代醛和烷基取代醛均适用, 而对直链烷基取代的产率和对映选择性较差。例如, 当 R^1 、 R^2 、 R^3 分别为 Ph、Me 和 PMP 时, 产率和 dr 则分别是 87% 和 98:2。

对醛的直接胺化和芳基硼酸加成反应称为 **Petasis-borono Mannich 反应**^[329]。Yuan 报道^[330]采用结构上由联萘酚与硫脲合并的 **290** 为催化剂, 催化取代苯甲醛、伯胺与芳基硼酸的反应(图 7-127)。23 个例子中有高达 95% 的 ee 值。反应机理也是通过伯胺与醛生成亚胺正离子的过程(参见 1.6.3 节图 1-61 不对称胺催化反应的模式)。**289** 中邻位酚羟基存在很有必要, 有利于经过脱水后亚胺正离子的生成。

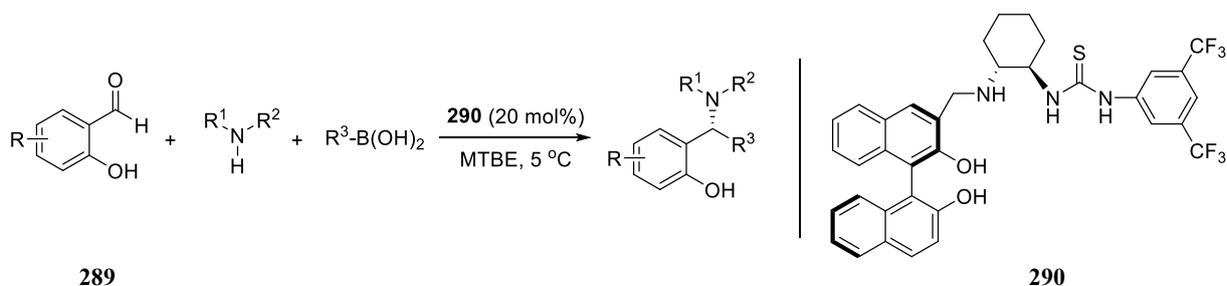
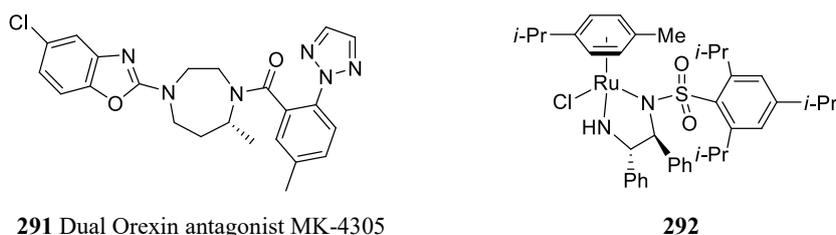


图 7-127

临床 III 期药物先导化合物 **291** 的前体 **294**, 可通过酮的分子内直接胺化制备。化合物 **293** 在 Ru-**292** 催化下, 通过不对称氢转移生成 **291** 的前体 **294**^[331](图 7-128)。



291 Dual Orexin antagonist MK-4305

292

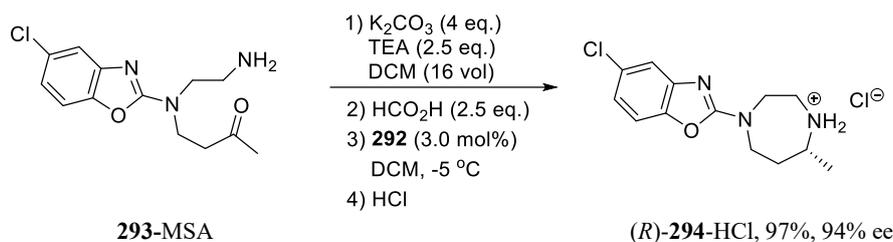


图 7-128

如图 7-129 所述的借氢自转移方法^[325a]最为原子经济性。反应中添加剂为 TRIP(**225**)，当 $R^1=n\text{Bu}$ ， $R^2=\text{Me}$ 时，产率和 ee 值分别为 90%和 93%。

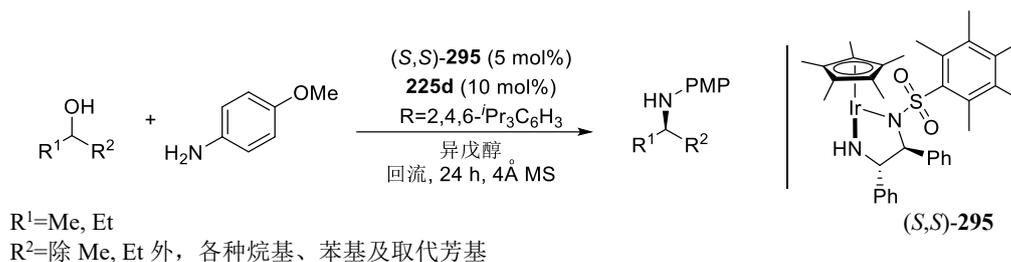


图 7-129

关于金属催化的酮直接不对称胺化反应参见文献^[332]。

7.7 不对称氢甲酰化及还原型氢甲酰化反应

本节介绍过渡金属络合物催化烯烃的不对称氢甲酰化反应(AHF)，AHF 反应是非常高效制备手性醛的有用方法^[333]。Otto 在 1938 年^[334]发现的烯烃氢甲酰化反应，是指烯烃在催化剂作用下与一氧化碳和氢气的合成气作用生成醛的反应。烯烃发生氢甲酰化反应得到直链及支链的醛，进一步氢化则得到相应的醇。该反应被广泛应用于增塑剂、肥皂及其他清洁剂的生产。在氢甲酰化反应中，丙烯氢甲酰化的反应已实现工业化生产，目前通过丙烯氢甲酰化制备的丁基辛醇年产量已超过 500 万吨^[335]。铑(Rh)催化的 AHF 反应由于其完美的原子经济性、高速率及转化数已成为非均相金属催化的重要生产工程。但其不对称催化模式研究得不多。手性醛还是有机合成的重要中间体，合成可生物降解高分子材料及液晶材料的起始物，以及合成诸多解热镇痛药物的原料。不对称氢甲酰化反应，从简单的原料出发，在催化剂的作用下得到光学活性的醛，吸引了人们的注意^[336]。

钴(Co)及铑(Rh)络合物是烯烃不对称氢甲酰化反应的主要催化剂。Co 络合物进行氢甲酰化反应的条件比较苛刻，通常需要在高温、高压(如 190°C、250 atm)条件下进行，因而实验室研究中对 Rh 络合物更为青睐。使用 Rh 络合物的另一个优势是，可以借助不对称催化氢化反应中各种手性膦配体的有利条件，对反应的立体/对映选择性进行优化。比较有效的是膦及其他元素的原子杂化配体，如膦-磷酰胺、膦-亚磷酸酯等。使用 Rh-膦配体催化的氢甲酰化反应早在 20 世纪中就由 Wilkinson 报道^[337]，目前该类反应仍是有吸引力的研究领域。

Rh 络合物催化的氢甲酰化反应机理如图 7-130 所示。在 Rh-H 对 C=C 双键插入过程中，**299** 对双键加成，将五配位 Rh 的反应中间体 H(alkene)-Rh(CO)L₂ **300** 转为四配位的中间体(alkyl)Rh(CO)L₂ **296**。这步烷

基既可以是伯烷基 **297** 也可是仲烷基 **301**，且这步反应直接决定了反应的区域选择性。在较高的 CO 压力及适当的温度下，直链烷基铑中间体的形成是不可逆的，因此反应中间体 $\text{H(alkene)-Rh(CO)L}_2$ **300** 对控制反应的区域选择性起到了关键作用^[338]。

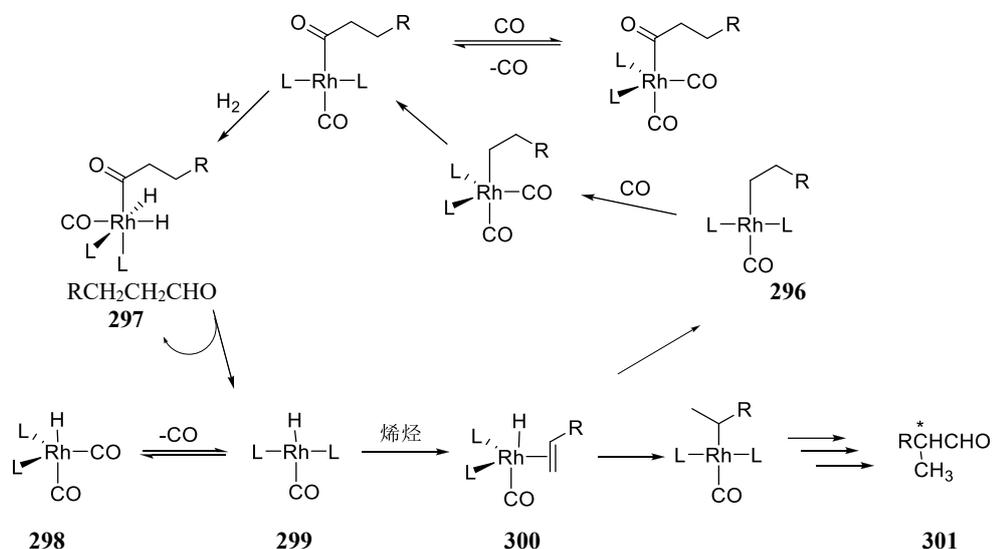


图 7-130 Rh-催化的氢甲酰化反应机理

最早的高立体选择性不对称氢甲酰化反应是以苯乙烯为底物的^[339]。Consiglio 用 PtCl_2 与手性双膦配体形成催化剂进行苯乙烯的不对称氢甲酰化反应，在 SnCl_2 存在下，产物的光学纯度达到 96%^[340]。但该反应有它的不足，如反应速率较慢，在该反应条件下底物易发生氢化反应，以及反应的支链/直链值较低等。

之后发现，使用手性双膦配体与 Rh(I) 的络合物为催化剂，可以获得较高的催化活性及较好的支链/直链值，但产物的 *ee* 值一般不很理想^[341]。使用 Rh(I) 络合物为催化剂进行不对称氢甲酰化反应时，不含手性配体的 Rh(I) 比配位的中间体具有更高的催化活性，因此在反应中须加入足够多的手性配体(4~6 eq.)来抑制前者的催化活性，以获得较好的立体/对映选择性^[341a]。

与含有膦配体的 Rh 络合物相比，亚膦酸酯配体的 Rh 络合物通常都具有更高的催化活性。因而，亚膦酸酯配位的 Rh 络合物也被用于氢甲酰化反应^[342]。直链烯烃底物进行不对称氢甲酰化反应时，含有大取代基的双亚膦酸酯配体给出直链醛，同样的配体用于苯乙烯的氢甲酰化反应则倾向于给出支链的产物。与三芳基膦 Rh 络合物相比，使用双(三芳基亚膦酸酯) Rh 络合物的 AHF 反应给出与前者相当的立体选择性，但反应活性则较前者高得多。使用亚膦酸酯类手性配体反应的优点是，无需使用过量的手性配体即可给出较好的立体选择性^[343]。

迄今研究得比较多的是 1,2-或 1,1-双取代烯烃，*ee* 值可达 90%(图 7-131a)。用的催化剂配体有 BinaPhos^[344]、bis-diazaphos^[345]、Ph-BPE^[346]、Yanphos^[347]、Bobphos^[348]、Bettiphos^[349] 和 BenzP^[350] 等。采用芳基烯烃如取代苯乙烯或取代萘乙烯等的 AHF 反应，可制备非甾类抗炎药如(*S*)-异布洛芬或(*S*)-萘普森(**75**)等(图 7-131b)，因而这些底物的不对称氢甲酰化反应具有应用前景，关注点是提高产物的支链/直链值和对映选择性。

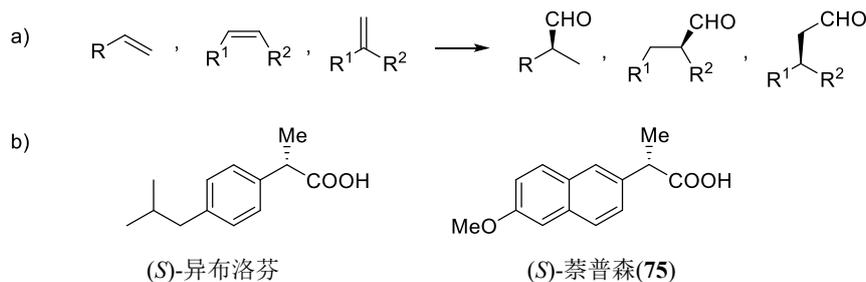


图 7-131

Takaya 的手性配体 **302** 在芳香烯烃的 AHF 反应中有很好的结果^[351], 手性配体以联萘为骨架, 其中既含有磷配体又含有亚磷酸酯配体。其 Rh 络合物用于苯乙烯底物的 AHF 反应, 产物不但有高的支链/直链值, 同时还有较高的 ee 值。**303** 是反应中唯一的优势活性中间体, 磷配体占据铑络合物的平伏键位置, 而亚磷酸酯配体则占据 Rh 络合物的直立键位置。该特殊结构应该是反应有高区域和立体选择性的主要原因。

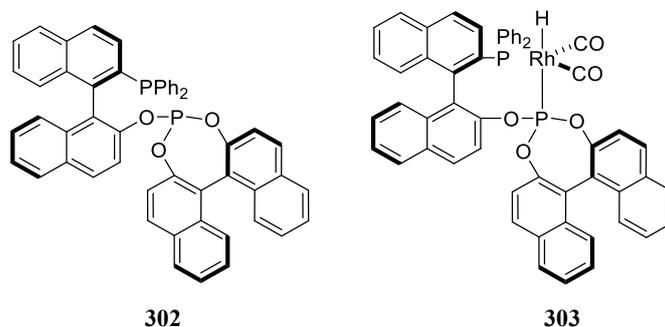


表 7-19 列出了用 **302** 手性配体的苯乙烯类底物发生 AHF 反应的结果(图 7-132), 结果与所使用的溶剂、温度、时间以及磷配体的绝对构型有关。产物的绝对构型主要由磷配体的骨架所决定, 但亚磷酸酯侧链的手性对反应的对映选择性也有一定的影响。该催化剂是目前芳香烯烃不对称氢甲酰化反应有效的催化剂之一。

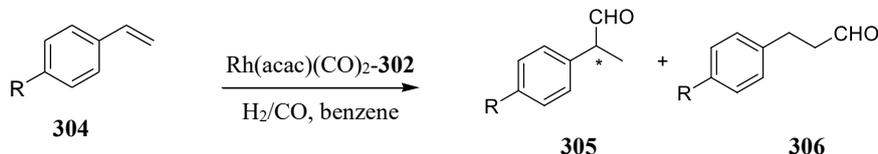


图 7-132

表 7-19 **305** 为手性配体的不对称氢甲酰化反应

R	CO/H ₂ atm/atm	溶剂	配体	反应温度(°C)	反应时间 (h)	转化率 (%)	305/306	ee (%)
H	50/50	C ₆ H ₆	(<i>S,R</i>)- 302	60	43	> 99	88/12	94 (<i>S</i>)
H	50/50	C ₆ H ₆	(<i>R,S</i>)- 302	80	16	> 99	86/14	89 (<i>R</i>)
H	50/50	C ₆ H ₆	(<i>R,S</i>)- 302	rt	39	24	92/8	95 (<i>R</i>)
H	50/50	C ₆ H ₆	(<i>R,S</i>)- 302	60	59	> 99	90/10	45 (<i>R</i>)
H	50/50	C ₆ H ₆	(<i>R,R</i>)- 302	60	38	> 99	86/14	25 (<i>R</i>)
H	63/8	C ₆ H ₆	(<i>R,S</i>)- 302	60	40	93	88/12	92 (<i>R</i>)
H	10/90	C ₆ H ₆	(<i>R,S</i>)- 302	60	40	> 99	88/12	92 (<i>R</i>)
H	50/50	<i>c</i> -C ₆ H ₁₂	(<i>R,S</i>)- 302	60	40	> 98	87/13	89 (<i>R</i>)
H	50/50	CH ₂ Cl ₂	(<i>R,S</i>)- 302	60	41	> 99	89/11	84 (<i>R</i>)
H	50/50	THF	(<i>R,S</i>)- 302	60	41	> 99	92/8	41 (<i>R</i>)
H	50/50	MeOH	(<i>R,S</i>)- 302	60	98	98	92/8	25 (<i>R</i>)
CH ₃	50/50	C ₆ H ₆	(<i>S,R</i>)- 302	60	20	97	86/14	95 (+)
OMe	50/50	C ₆ H ₆	(<i>S,R</i>)- 302	60	34	> 99	87/13	88 (+)
Cl	50/50	C ₆ H ₆	(<i>S,R</i>)- 302	60	34	> 99	87/13	93 (+)
<i>i</i> -PrCH ₂	50/50	C ₆ H ₆	(<i>S,R</i>)- 302	60	66	> 99	88/12	92 (<i>S</i>)

Klosin 报道了用 2,5-双取代膦杂环戊烷配体诱导 AHF 反应，得到高的区域与对映选择性^[352]。

Landis^[353]报道的 **307a** 和 **307b** (BDP)是不对称氢甲酰化反应中双膦偶氮型的极好配体。Rh-**307a** 或 Rh-**307b** 催化反应得到完全转化，极好的区域选择性、高对映选择性及低的催化剂用量，并被用于制备 Garner's 醛(图 7-133)^[354]。从杂环烯 **309** 出发，分别用 **307a** 或 **307b** 以 13:1→20:1 的区域选择性，70%左右的分离产率，ee 值达 94~97%，得到(R)/(S)-**308**。图 7-133 后半部分是由 *N*-保护的胺乙烯或烯丙基胺、烯丙基醚的 AHF 反应，均很成功，最高 ee 值达 99%， α : β 为 51:1。

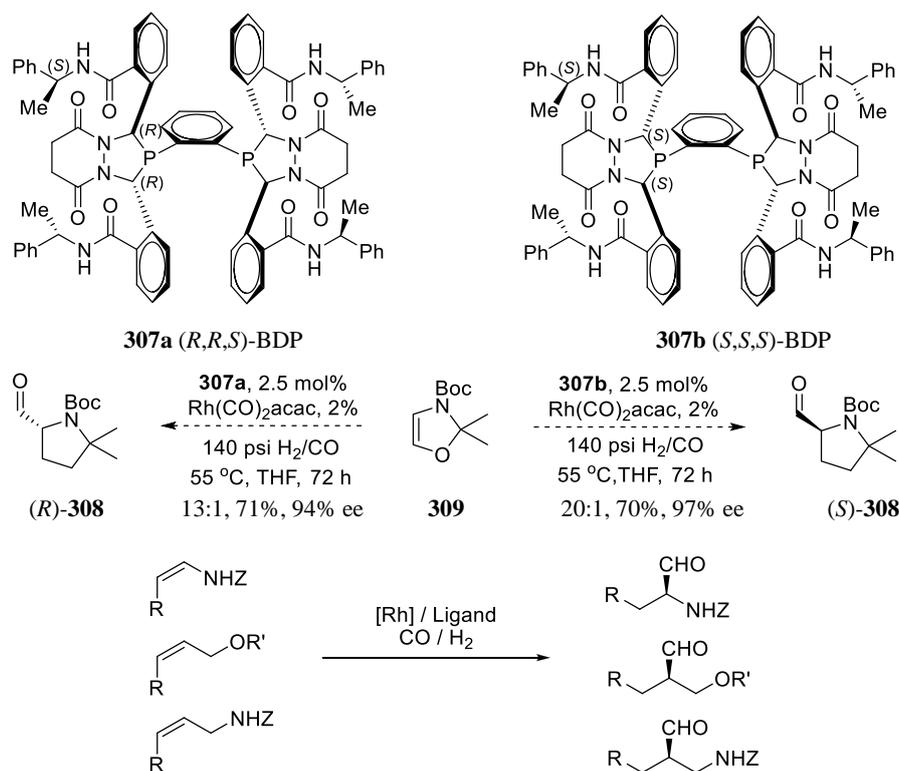


图 7-133

Carreira 报道了用催化量螺环氧磷双苯胺氮杂**312**作为配体，催化剂为[Rh(C₂H₄)₂Cl₂]，正离子型 Rh 催化的分子内氢羰基化反应^[355]。从 **310** 合成到 **311**，10 个例子中最高产率为 80%，最高 ee 值为 97%。反应需用到富电子和高位阻的三价膦配体，以提高反应的对映选择性，乙烯的存在稳定了离子型 Rh 催化剂(图 7-134)。

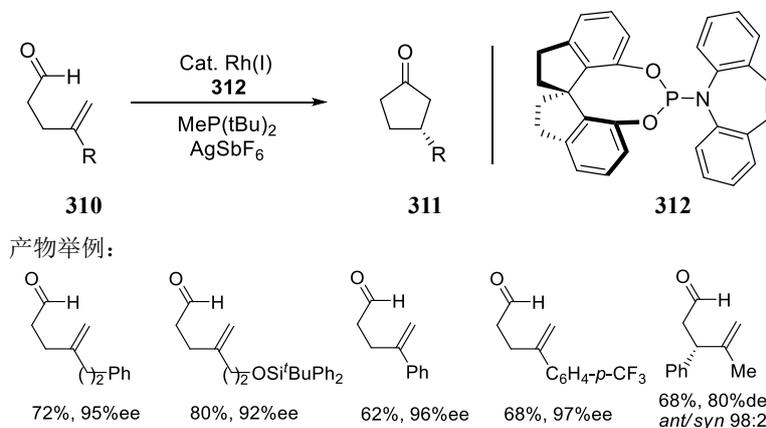


图 7-134

较实用的不对称 AHF 方法是 Zhang 和 Lv 报道^[356]的 4-位取代环戊烷的反应，可用于碳环核苷的合成。在 Rh-(*S,R*)-*N*-Bn-YanPhos (**313**)催化下，反应产物有 97%的 ee 值和>99:1 的 dr 值 (图 7-135)。该方法用 3 步以克级制备 carbocyclic-ddA (**314**)，一种抗肿瘤活性分子。

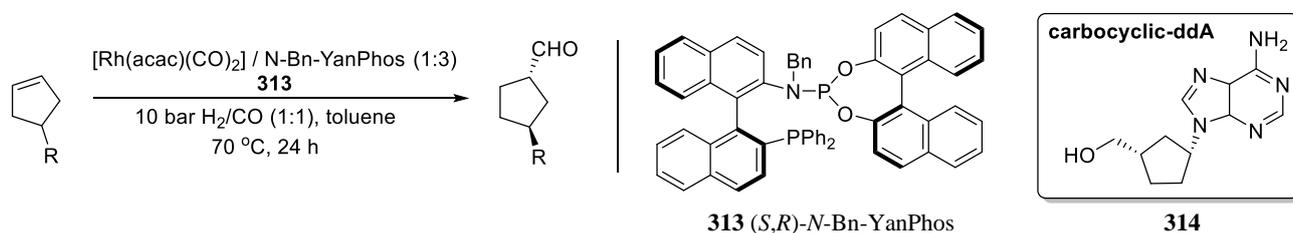


图 7-135

另外，不对称氢转移反应及不对称氢甲酰化反应的最近一个亮点是 Ru-NHC 对非氮杂环的催化氢化反应，得到取代苯并二氢呋喃，产率和 ee 值均很高^[357]。

三取代甚至四取代烯烃的 AHF 反应鲜有报道。Zhang^[358]报道含烯丙基烯烃的 AHF 反应，用 Rh 催化，DTBM-YanPhos 为配体(**315**)，催化剂量为 S/C 1500，有不错的产率和高 ee 值(图 7-136)。

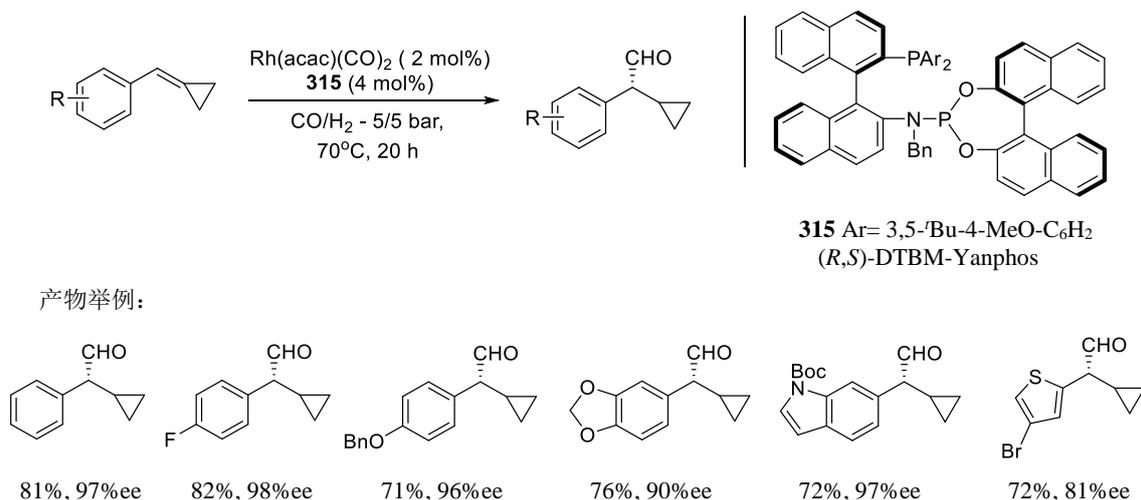
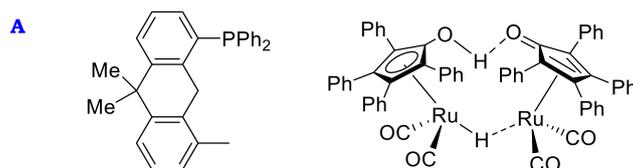


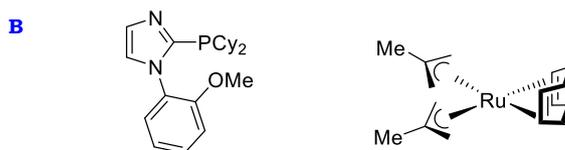
图 7-136

关于不对称甲酰化反应可参见综述^[359]。

还原型氢甲酰化反应指过渡金属催化下，CO 和 H₂ 加成到烯烃双键中的反应，具有原子经济性，得到增加一个碳的醇，即先生成醛，后续转变到醇的串联反应。该反应从钴(Co)催化起始，转到使用 Rh 和 Ru 催化，以提高选择性和更温和的反应条件^[360]。之后，Nozaki 用 Rh 和 Ru 的双催化剂^[361]得到直链醇产物，其与生成的支链醇之比高达 50:1。反应中用[Rh(COD)Cl]₂ 和 XantPhos 及 Shvo 的 Ru 催化剂^[362](图 7-137A)。



反应条件: Rh+Ru, 1:1 CO/H₂ (20 atm), 120°C

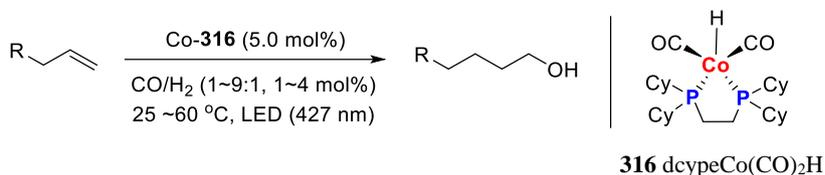


反应条件: Ru 1:5 CO/H₂ (66 atm), 130°C

图 7-137 Nozaki 和 Beller 催化体系

Nozaki 与 Beller^[363]又合作开发了单组分的 Rh 催化剂(图 7-137B), 用于中间及末端烯烃的还原氢甲酰化反应, 直链/支链的选择性高达 11.5:1。

无独有偶, Chirik^[364]发展了一个光照还原氢甲酰化反应方法, 适用于 1,1-双取代烯烃, 其直链醇与侧链醇产物之比高达 >99:1(图 7-138)。按其发现, 双膦配体有利于消除烯烃的双聚物产生, 因此用 dcype (dicyclohexyl-phosphinoethane)的 Co-H 催化剂, 即(dcype)Co(CO)₂H (**316**)。该催化剂对空气稳定, 因此可预先制备。X-衍射分析可见, Co 呈现五配位的三角锥形结构; 在 ¹H 核磁上明显观察到 δ -11.2(C₆-H)以及 ³¹P 核磁位移在 δ 102.5。



产物举例:

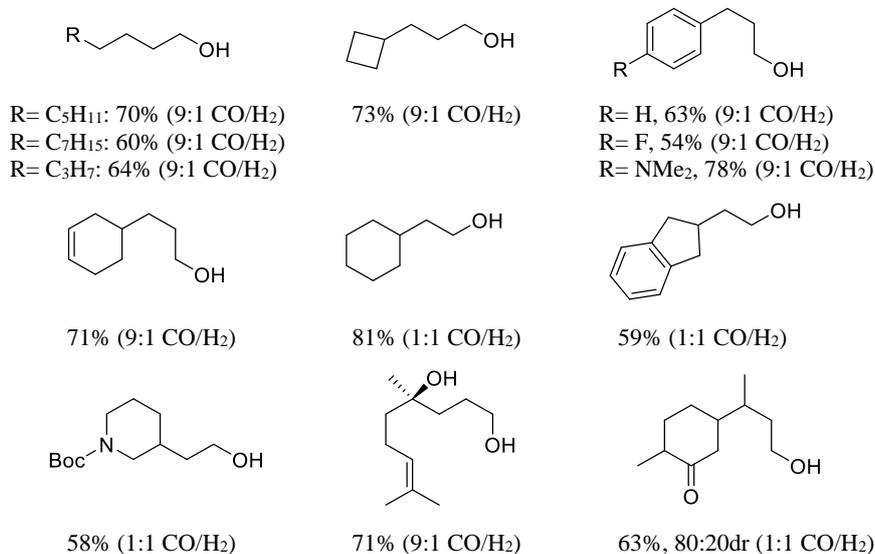
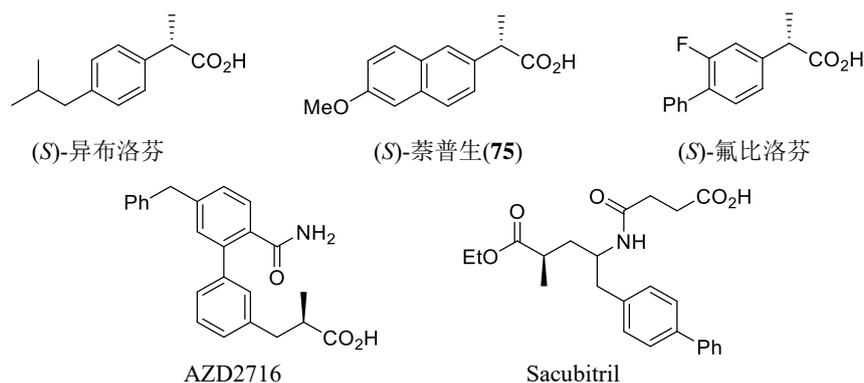


图 7-138

7.8 不对称氢羧基化反应

手性羧酸在自然界及药物中存在, 如前述的非甾体抗炎药(S)-异布洛芬[(S)-ibuprofen]、(S)-萘普生[**75**, (S)-naproxen]、(S)-氟比洛芬[(S)-flurbiprofen]、AZD2716 和 Sacubitril 等, 如图 7-139 所示。

图 7-139 手性 α -取代羧酸药物举例

手性羧酸及其衍生物的合成方法有如下几种，起始原料从烯烃的金属/配体催化直接羧酸化^[365][图 7-140(a)]; α,β -不饱和羧酸的金属催化氢化反应(图 7-140b)^[366]; 到炔烃的氢羧基化反应(图 7-140c 和图 7-140d)。方法(a)中需要用到高压的 CO，产物有支链和直链，因此有立体选择性问题；方法(b)用到对 α,β -不饱和酸或酯的金属催化，也可以是酶催化的对映选择性氢化反应，目前已可实施工业化制备，所用金属有钌(Ru)、铑(Rh)、铱(Ir)和钴(Co)等；方法(c)中，从炔烃出发，用到一碳元、CO₂、CO 或 CO₂H 等，经过渡金属催化实施的氢羧基化反应，其中有产生支链或直链的选择性问题。然后一步对映选择性氢化得到支链或直链的手性羧酸^[367]；方法(d)是串联法直接生成手性 α -甲基取代羧酸，避免了使用 CO₂ 及经过 α,β -不饱和羧酸，及其它的副反应，将氢羧基化反应和 HCO₂H/Et₃N 还原反应串联起来，合二为一^[368]。

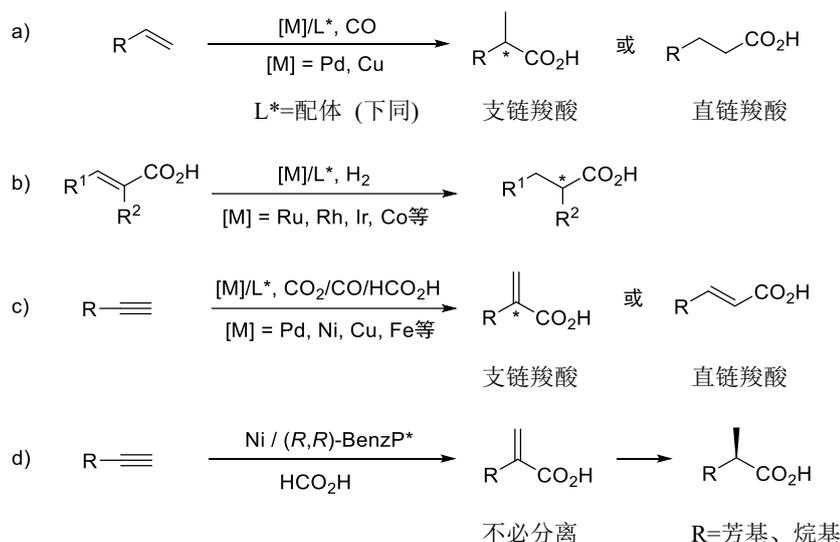
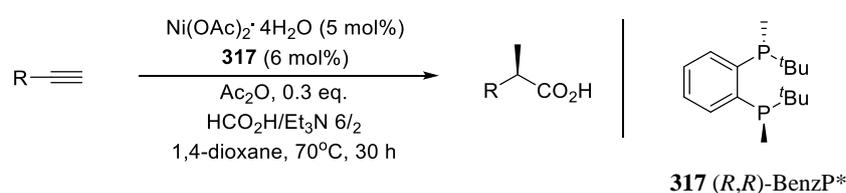


图 7-140 合成手性羧酸及衍生物的四种方法

因此如图 7-141 所示，Tang、Zhou 和 Ma 等报道在与手性膦配体协同上，用镍(Ni)催化完成方法(d)反应。合成手性 α -甲基芳基或烷基羧酸，ee 值在 90%左右。可用该方法合成(S)-氟比洛芬，产率 94%，ee 值 99%；合成(S)-萘普生，产率 85%，ee 值 91%。



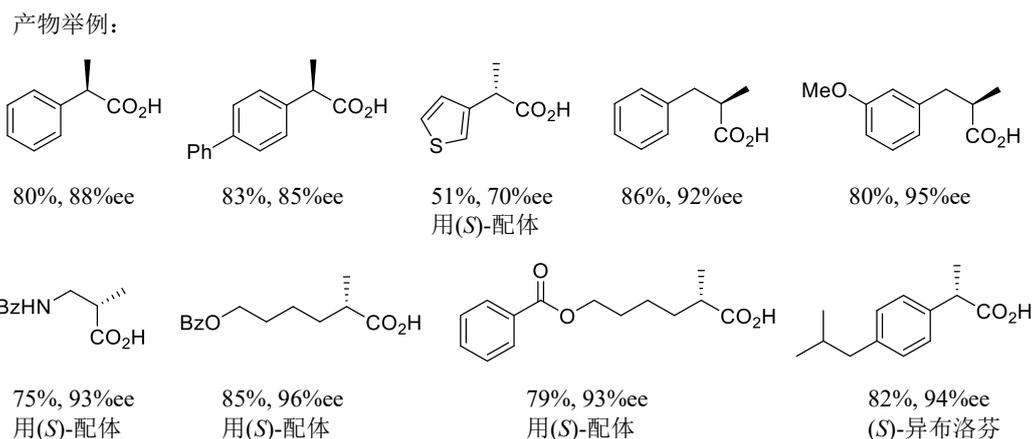


图 7-141 串联法氢羧基化-氢化反应

7.9 小结

不对称催化氢化反应是将双键转化成手性产物的最有效、有发展前景的方法之一。将合适的金属与适当的手性配体相结合、或手性有机小分子催化剂，对 C=C、C=N 及 C=O 键的不对称还原反应都可以获得高效能及高立体选择性。不对称催化反应中常用的金属是 Rh、Pd、Ru 和 Ir，近年来 Cu 和 Fe 的使用更受青睐。Fe 作为不对称合成催化剂的报道参见综述^[369]。官能化 C=C 的不对称还原，如烯酰胺类底物的不对称还原给出光学活性的氨基酸类化合物，是制药工业或有机合成化学中的重要中间体。非对称酮的不对称氢化反应得出产物光学活性的手性仲醇及直接胺化也是精细化工(如香料香精)、制药工业及农药化学中的重要中间体。烯炔的胺基化等反应见第 6 章。不对称氢化反应在手性药物上的重要性显而易见^[370]。

不对称催化氢化反应中所使用的反应介质对反应结果也可能产生显著的影响。造成这种结果的原因之一可能是反应介质本身有时也可参与催化循环。对于某一特定的底物来说，为了获得较高的转化率及对映选择性，通常需要对反应的各种条件，如所使用的手性配体、络合物中的抗衡离子、中心金属、反应介质、氢气压力及反应温度等进行优化。

参考文献

- Li W, Wagener T, Hellmann L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7100.
- a) Yang J, Massaro L, Krajangsri S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 21594; b) Mazuela J, Norrby P O, Andersson P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13634.
- Powell M T, Hou D R, Perry M C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878.
- Horner L, Siegel H, Büthe H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 942.
- Knowles W S, Sabacky M J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun. (London)* **1968**, 22,1445.
- a) Knowles W S, Sabacky M J, Vineyard B D. *J. Chem Soc., Chem. Commun.* **1972**, 10; b) Knowles W S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- a) Dang T, Kagan H B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481; b) Dumont W, Poulin J, Dang T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8295.
- a) Li W, Sun X, Zhou L, et al. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1397; b) Yu J F, Duan M, Wu W L, et al. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 970; c) Yu J F, Long J, Yang Y H, et al. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 690.
- Garbe M, Junge K, Walker S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11237.
- Jiang Q, Jiang Y, Xiao D, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1100.
- Pye P J, Rossen K, Reamer R A, et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4441.
- Zhu G, Cao P, Jiang Q, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1799.
- Imamoto T, Watanabe J, Wada Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
- Kang J, Lee J, Ahn S, et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5523.

- 15 Hilt G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6390.
- 16 Miura T, Imamoto T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4833.
- 17 Tang W J, Zhang X M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612.
- 18 Shibata Y, Tanaka K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12552.
- 19 a) Xie J H, Wang L X, Fu Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4404; b) Xie J H, Liu X Y, Xie J B, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329.
- 20 Bell S, Wüstenburg B, Kaiser S, et al. *Science* **2006**, *311*, 642.
- 21 a) Komarov I V, Börner A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197; b) Peña D, Minnaard A J, de Vries J G, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14552.
- 22 a) Birman V B, Rheingold A L, Lam K C. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 125; b) Li S Y, Zhang J W, Li X L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16561.
- 23 Huang H M, Okuno T, Tsuda K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8716.
- 24 Gu G, Yang T, Yu O, et al. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5920.
- 25 Iwamoto H, Ozawa Y, Hayashi Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10483.
- 26 Tolman C A. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 313.
- 27 a) Chan A S C, Halpern J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 838; b) Chan A S C, Pluth J J, Halpern J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952; c) Halpern J. *Science* **1982**, *217*, 401; d) Landis C R, Halpern J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746.
- 28 Brown J M, Chaloner P A, Morris G A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1987**, *11*, 1583.
- 29 Knowles W S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106.
- 30 Noyori R, Ohkuma T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- 31 a) Ohta T, Takaya H, Kitamura M, et al. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174; b) Chan A S C. US Patent 4 994 607 (Feb. **1991**); c) Chan A S C, Laneman S A. US Patent 5 144 050 (Sep. **1992**); d) Chan A S C. *Chemtech*. Mar. **1993**, *23*, 46.
- 32 Xu G, Senanayake C H, Tang W J. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1101.
- 33 Burk M J, Gross M F, Martinez J P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375 and the references cited therein.
- 34 a) Ohta T, Takaya H, Noyori R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566; b) McCarthy M, Guiry P J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809.
- 35 a) Pye P J, Rossen K, Reamer R A, et al. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4441; b) 综述见 Roseblade S J, Pfaltz A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402; c) Ding K L and Uozumi Y "Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis". Ed. Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, ISBN: 978-3-527-31913-8.
- 36 a) Kagan H B. "Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis" in Morrison J D. ed. *Asymmetric Synthesis* Vol. 5, Chapter 1, Academic Press: New York, **1985**; b) Kagan H B and Sasaki M. "Optically Active Phosphines: Preparation, Uses and Chiroptical Properties" in Hartley F R ed. *The Chemistry of Organo Phosphorous Compounds* Vol. 1, Chapter 3, John Wiley & Sons: New York, **1990**; 不对称氢化反应综述: c) Noyori R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 79; d) Etayo P, Vidal-Ferran A. *Chem. Soc. Res.* **2013**, *42*, 728; e) Chen Q A, Ye Z S, Duen Y, et al. *Chem. Soc. Res.* **2013**, *42*, 497; 工业应用综述: f) Blaser H U, Pedersel H J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale II*, Wiley-VCH, **2010**; g) Magano J, Dunetz J R. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1156.
- 37 Johnson N B, Lennon I C, Moran P H, et al. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291.
- 38 综述: a) Massaro L, Zheng J, Margarita C, et al. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 2504; b) Zhu S F, Zhou Q L. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 988; c) Verendel J J, Pàmies O, Diégues M, et al. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2130.
- 39 节选自 Koenig K E, "Asymmetric Hydrogenation of Prochiral Olefins" in Kosak J R ed. *Catalysis of Organic Reactions* Chapter 3, Marcel Dekker: New York, **1984**.
- 40 不对称催化氢化反应的机理: Halpern J, "Asymmetric Catalytic Hydrogenation: Mechanism and Origin of Enantioselection" in Morrison J D ed. *Asymmetric Synthesis* Vol 5, Academic Press: New York, **1985**.
- 41 a) Brown J M, Maddox P J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1276; b) Brown J M, Chaloner P A, Morris G A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 664; c) Brown J M, Chaloner P A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 344; d) Brown J M, Chaloner P A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 321; e) Brown J M, Chaloner P A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1877; f) Brown J M, Parker D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 342.
- 42 a) Shimohigashi Y, English M L, Stammer C H, et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1982**, *104*, 583; b) Jung G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1051; c) Freund S, Jung G, Gutbrod O, et al. *Biopolymers* **1991**, *31*, 803; d) Jain R, Chauhan V S. *Peptide Sci.* **1996**, *40*, 105.
- 43 a) Drinkwater D J, Smith P W G. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1305; b) Letham D S, Young H. *Phytochemistry* **1971**, *10*, 23; c) Davis A L, Cavitt M B, McCord T J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6800; d) Gellert E, Halpern B, Rudzats R. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 802; e) Cramer U, Rehfeldt A G, Spener F. *Biochemistry* **1980**, *19*, 3074; f) Baldwin J E, Adlington R M, Basak A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1284; g) Tsubotani S, Funabashi Y, Takamoto M, et al. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8079.
- 44 a) Bartlett P A, Tanzella D J, Barstow J F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 619; b) Kurokawa N, Ohfuné Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6041; c) Ohfuné Y, Hori K, Sakaitani M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6079; d) Madau A, Porzi G, Sandri S. *Tetrahedron: Asym.* **1996**, *7*, 825; e) Graziani L, Porzi G, Sandri S. *Tetrahedron: Asym.* **1996**, *7*, 1341; f) Wang Y, Izawa T, Kobayashi S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6465; g) Takano S, Iwabuchi Y, Ogasawara K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1527; h) Hirai Y, Terada T, Amemiya Y, et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7893; i) Burk M J, Martinez J P, Feaster J E, et al. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399.
- 45 Burk M J, Allen J G, Kiesman W F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 657.
- 46 Dwars T, Schmidt U, Fischer C, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2851.
- 47 Imamoto T, Watanabe J, Wada Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
- 48 a) Tang W J, Wang W M, Chi Y X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3509; b) Chen J, Zhang W C, Geng H L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 800.
- 49 a) Selke R, Schwarze M, Baudisch H, et al. *J. Mol. Catal.* **1993**, *84*, 223; b) Kumar A, Oehme G, Roque J P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2197.

- 50 a) Chan A S C, Lin C, Sun J, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 2953; b) Chan A S C, Hu W, Pai C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9570.
- 51 Zhu G, Zhang X. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3133.
- 52 Kumagai N, Shibasaki M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 223.
- 53 Burk M J, Bienewald F, Harris M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931.
- 54 Hayashi T, Kawamura N, Ito Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7876.
- 55 Miyashita A, Yasuda A, Takaya H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- 56 Pye P J, Rossen K, Reamer R A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6207.
- 57 a) Imeinkelried R. *Chimia* **1997**, *51*, 300; b) Dobbs D A, Van Hessche K P M, Rautenstrauch V. WO 98/52687, **1998**.
- 58 a) Dobbs D A, Vanhessche K P, Brazi E, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1992; b) Jason A, Steven H B, Koenrad P M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 914.
- 59 Richards C J, Locke A J. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 2377.
- 60 Burk M J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.
- 61 Burk M J, Kalberg C S, Pizzano A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345.
- 62 Boaz N W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5505.
- 63 Jiang Q, Xiao D, Zhao Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 516.
- 64 Broger E A, Burkart W, Hennig M, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 4043.
- 65 Huang J D, Hu X P, Duan Z C, et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4367.
- 66 a) Fu Y, Xie J H, Hu A G, et al. *Chem Commun.* **2002**, 480; b) Fu Y, Guo X X, Zhu S F, et al. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4648; 螺环单齿配体的综述: c) Xie J H, Zhou Q L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581.
- 67 Liu Y, Sandoval C A, Yamaguchi Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14212.
- 68 Crabtree R H, Felkin H, Morris G E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205.
- 69 Lightfoot A, Schneider P, Pfaltz A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2897.
- 70 Lu W J, Chen Y W, Hou X L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133.
- 71 Crabtree R H, Felkin H, Morris G E. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 205.
- 72 综述见: Roseblade S J, Pfaltz A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1402.
- 73 Song S, Zhu S F, Yu Y B, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1556.
- 74 Li S, Zhu S F, Zhang C M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584.
- 75 Yang S, Che W, Wu H L, et al. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1977.
- 76 Li S, Zhu S F, Xu J H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172.
- 77 Yashnari T, Ohmori K, Scbreos M G, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 881.
- 78 Broene R D, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12569.
- 79 a) Li S, Zhu S F, Zhang C M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584; b) Song S, Zhu S F, Pu L Y, et al. *Angew. Chem Int. Ed.* **2013**, *52*, 6072; c) Li Z Y, Song S, Zhu S F, et al. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 783.
- 80 Zhang Y, Han Z, Li F, et al. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 156.
- 81 Burk M J, Wang Y, Lee J R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142.
- 82 a) Fiorini M, Giongo G M. *J. Mol. Catal.* **1979**, *5*, 303; b) Fiorini M, Giongo G M. *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 411; c) Onuma K, Ito T, Nakamura A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2016; d) Miyano S, Nawa M, Hashimoto H. *Chem. Lett.* **1980**, 729; e) Miyano S, Nawa M, Mori A, et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2171.
- 83 Zhang F, Pai C, Chan A S C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5808.
- 84 Zhang J H, Liao J, Cui X, et al. *Tetrahedron: Asym.* **2002**, *13*, 1363.
- 85 a) Fu Y, Xie J H, Hu A G, et al. *Chem. Commun.* **2002**, 480; b) Hu A G, Fu Y, Xie J H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348.
- 86 Zie J H, Zhou Q L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581.
- 87 Zhu S F, Zhou Q L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1365.
- 88 a) Han Z, Wang Z, Zhang X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345; b) Wang X, Han Z, Wang Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 936.
- 89 Zhang Y H, Chen F F, Li B B, et al. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3367.
- 90 a) Xu Y, Liu D, Deng Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23602; b) Xu Y, Luo Y, Ye J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20078.
- 91 Shimizu H, Nagasaki I, Matsumura K, et al. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385.
- 92 Li C, Chen J, Fu G, et al. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6839.
- 93 Reetz M T, Neugebauer T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 179.
- 94 a) Chan A S C, Chen C C, Cao R, et al. *Organometallics* **1997**, *16*, 3469; b) Chan A S C, Pai C C. US Patent 5 886 182 (Mar. **1999**); c) Pai C C, Lin C W, Lin C C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11513.
- 95 a) Pai C C, Lin C W, Lin C C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11513. b) Wu J, Chen H, Zhou Z Y, et al. *Synlett* **2001**, 1050; c) Wu J, Chen H, Kwok W H, et al. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1539; d) Wu J, Chen H, Kwok W H, et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7908; e) Wu J, Ji J X, Guo R W, et al. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2963; f) Wu J, Chen X H, Guo R W, et al. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2490; g) Wu J, Pai C C, Kwok W H, et al. *Tetrahedron: Asym.* **2003**, *14*, 987.
- 96 Qiu L Q, Qi J Y, Pai C C, et al. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4599.
- 97 Benincori T, Brenna E, Sanniccolo F, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 6, 685.
- 98 Li S, Zhou S F, Xie J H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172.
- 99 Ge Y, Han Z, Wang Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 13324.
- 100 a) Kadyrov R, Holz J, Schalfnor B, et al. *Tetrahedron Asym.* **2008**, *19*, 1189; b) Doherty S, Knight J G, Bell A L, et al. *Tetrahedron Asym.* **2009**, *20*, 1439; c) Lyubimov S E, Ratorgnev E A, Verbitskaya T A, et al. *Russ. J. Phyto. Chem. B.* **2010**, *8*, 1241.

- 101 Zhang J Z, Li Yang, Wang Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11743.
- 102 Chavez M A, Vargas S, Suarez A, et al. *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 2775.
- 103 Wang Y M, Bruno N C, Placeres A L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10524.
- 104 a) Corey E J, Posner G H. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3911; b) Whitesides G M, Fischer W P, San F J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4871.
- 105 a) Kitamura M, Tokunaga M, Noyori R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053; b) Ohta T, Takaya H, Noyori R, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7189.
- 106 Takaya H, Ohta T, Sayo N, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1596.
- 107 Noyori R, Ohta M, Hsiao Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117.
- 108 Gao M, Meng J J, Lv H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1885.
- 109 a) Burk M J, Feaster J E, Harlow R L. *Organometallics* **1990**, *9*, 2653; b) Burk M J, Harlow R L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1462; c) Burk M J, Feaster J E. *Tetrahedron: Asym.* **1991**, *2*, 569.
- 110 Koenig K F, Bachman G L, Vineyard B D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2362.
- 111 Saburi M, Shao L, Sakurai T, et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7877.
- 112 Ponra S, Yang J, Kerdphong S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9282.
- 113 Wang A, Bernasconi M, Pfaltz A. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2523.
- 114 Cheruku P, Paptchikhine A, Church T L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8285.
- 115 Ganic A, Pfaltz A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6724.
- 116 Bariwal J B, Upadhyay K D, Manvar A T, et al. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2279.
- 117 Li W, Schlepffhorst C, Daniliuc C, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3300.
- 118 Wang W B, Lu S M, Yang P Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536.
- 119 a) Lu S M, Wang Y Q, Han X W, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2260; b) Lu S M, Han X W, Zhou Y G, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 909; c) Moessner C, Bolm C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7564.
- 120 Wang D S, Ye Z S, Chen Q A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8866.
- 121 Ye Z S, Chen M W, Chen Q, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10187.
- 122 Kuwano R, Morioka R, Kashiwabara M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4136.
- 123 Ye Z S, Guo R N, Cai X F, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3685.
- 124 Ortega N, Tang D T D, Urban S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9500.
- 125 Kuwano R, Hashiguchi Y, Ikeda R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2393.
- 126 a) Mahdi T, del Castillo J N, Stephan D W. *Organometallics*, **2013**, *32*, 1971; b) Liu Y, Du H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12968; c) Eisenberger P, Bestvater B P, Keske E C, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2467; d) Fan X, Zheng J, Li Z H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4916; e) Gandhamsetty N, Park S, Chang S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15176; f) Zhou Q, Zhang L, Meng W, et al. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5189; g) Liu Z Y, Wen Z H, Wang X C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5817.
- 127 Feng G S, Chen M W, Shi L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5853.
- 128 Chen Y, Pan Y, He Y M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16831.
- 129 Chen Y, He Y M, Zhang S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3809.
- 130 芳烃的氢化反应综述: a) Zhou Y G. *Acc. Chem. Rev.* **2007**, *40*, 1357; b) Kuwano R. *Heterocycles* **2008**, *76*, 909; c) Wang D S, Chen Q A, Lu S M, et al. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557.
- 131 Lindqvist M, Borre K, Axenov K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4036.
- 132 Liu Y, Zhang W B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2203.
- 133 Zhang J, Chen F, He Y M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4622.
- 134 Saito K, Akiyama T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3148.
- 135 Anas S, Kagan H B. *Tetrahedron: Asym.* **2009**, *20*, 2193.
- 136 Tosatti P, Pfaltz A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4579.
- 137 a) Dang T P, Kagan H B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481; b) Dumont W, Poulin J C, Dang T P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8295.
- 138 Noyori R, Takaya H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- 139 Dumont W, Poulin J C, Dang T P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8295.
- 140 Takaishi N, Imai H, Bertelo C A, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 264.
- 141 Masuda T, Stille J K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 268.
- 142 Ter Halle R, Colasson B, Schulz E, et al. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 643.
- 143 Lamouille T, Saluzzo C, ter Halle R, et al. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 663.
- 144 Halle R, Schulz E, Spagnol M, et al. *Synlett* **2000**, 680.
- 145 Halle R, Schulz E, Spagnol M, et al. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3323.
- 146 Ter de Rege F M, Morita D K, Ott K C, et al. *Chem. Commun.* **2000**, 1797.
- 147 a) Fan Q H, Ren C Y, Yeung C H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7407; b) Chan A S C, Fan Q H. US Patent 5990318, **1999**.
- 148 Fan Q H, Deng G J, Lin C C, et al. *Tetrahedron: Asym.* **2001**, *12*, 1241.
- 149 Wang Z, Chen G, Ding K L. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 322.
- 150 Shi L, Wang X W, Sandoval C A, et al. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9855.
- 151 Murakami Y, Kikuchi J, Hisaeda Y, et al. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 121.
- 152 Quellet S G, Tuttle J B, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- 153 Yang J W, Fonseca H M T, List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6660.
- 154 a) Zehani S, Gelbard G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 1162; b) Yang J W, List B. *Org. Chem.* **2006**, *8*, 5653.
- 155 Haffmann S, Seayad A M, List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424.
- 156 有机催化氢化还原综述: Adolfsson H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3340.
- 157 Yang J W, Fonseca M T H, Vignola N, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108.
- 158 Tuttle J B, Quellet S G, MacMillan W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12662.

- 159 Martin N J A, List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.
- 160 Northrup A B, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7894.
- 161 a) Midland M M. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1553; b) Srebnik M. *Aldrichimica Acta.* **1987**, *20*, 9.
- 162 Bothner-By A A. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 846.
- 163 a) Noyori R. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2315; b) Noyori R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4259.
- 164 Fiaud J C, Kagan H B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742.
- 165 a) Hirao A, Itsuno S, Nakahama S, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 315; b) Itsuno S, Hirao A, Nakahama S, et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1983**, 1673.
- 166 综述: Wallbaum S, Martens J. *Tetrahedron: Asym.* **1992**, *3*, 1475.
- 167 Corey E J, Link J O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275.
- 168 Cai D, Tschaen D, She Y J, et al. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3243.
- 169 Rama Rao A V, Gurjar M K, Sharma P A, et al. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2341.
- 170 a) Behnan W, Dauelsberg C H, Wallbaum S, et al. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 2143; b) Rao A V R, Gurjar M K, Kaiwar V. *Tetrahedron: Asym.* **1992**, *3*, 859.
- 171 Hett R, Senanayake C H, Wald S A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1705.
- 172 a) Youn I K, Lee S, Pak C S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4453; b) Martens J, Dauelsberg C H, Behnen W, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1992**, *3*, 347.
- 173 Corey E J, Chen C, Reichard G A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547.
- 174 Corey E J, Bakshi R K, Shibata S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551.
- 175 a) Corey E J, Shibata S, Bakshi R K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2861; b) Corey E J, Bakshi R K, Shibata S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.
- 176 Corey E J, Bakshi R K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611.
- 177 a) Corey E J, Link J O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4141; b) Nevalainen V. *Tetrahedron: Asym.* **1991**, *2*, 1133; c) Corey E J, Link J O, Sarshar S, et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7103; d) Corey E J, Link J O, Bakshi R K, et al. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 107; e) Jones D K, Liotta D C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 799.
- 178 Corey E J, Reichard G A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5207.
- 179 a) Corey E J. *Chem. Soc. Rev.* **1988**, *17*, 111; b) Corey E J, Gavai A V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3201.
- 180 Corey E J, Jardine P D S, Mohri T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6409.
- 181 Corey E J, Chen C, Parry M J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2899.
- 182 Masui M, Shirori T. *Synlett* **1996**, 49.
- 183 Jiang B, Feng Y, Zheng J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10281.
- 184 Hu J B, Zhao G, Ding Z D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1109.
- 185 Mehler T, Martens J. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, *4*, 2229.
- 186 Willems J G H, Dommerholt F J, Hammink J B, et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 603.
- 187 Brown H C, Zweifel G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 486.
- 188 Brown H C, Singaram B. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 879.
- 189 Masamune S, Kim B M, Peterson J S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549.
- 190 Wang Z, La B, Fortunak J M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5501.
- 191 a) Corey E J, Bakshi R K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 611; b) Corey E J, Cheng X M, Cimprich K A, et al. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6835.
- 192 a) Peter V, Martens J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8351; b) Chiodi O, Fotiadu F, Syluerstre M, et al. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 39.
- 193 a) Ma M F P, Li K, Zhou Z, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1999**, *10*, 3259; b) Müller P, Nury P, Berrardinelli G. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 843.
- 194 a) Noyori R. *Chemtech.* **1992**, *22*, 360; b) Noyori R, Ikeda T, Ohkuma T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9134.
- 195 Kitamura M, Ohkuma T, Inoue S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 629.
- 196 Nishi T, Kitamura M, Ohkuma T, et al. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6327.
- 197 Fryzuk M D, Bosnich B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.
- 198 MacNeil P A, Roberts N K, Bosnich B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2273.
- 199 Burk M J, Feaster J E, Harlow R L. *Organometallics* **1990**, *9*, 2653.
- 200 Kawano H, Ishii Y, Saburi M, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 87.
- 201 Chong J M, Clarke I S, Koch I, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 409.
- 202 Kuwano R, Sawamura M, Shirai J, et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5239.
- 203 Short R P, Kennedy R M, Masamune S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1755.
- 204 Fan Q, Yeung C H, Chan A S C. *Tetrahedron: Asym.* **1997**, *8*, 4041.
- 205 Mashima K, Hino T, Takaya H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 2099.
- 206 Noyori R, Ohkuma T, Kitamura M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- 207 a) Bennet M A, Matheson T W. "Catalysis by Ruthenium Compounds" in Wilkinson G, Stone F G A, Abel E W. ed. *Comprehensive Organometallic Chemistry* Vol. 4, chapter 329, Pergamon Press: Oxford, **1982**; b) Jardine F. *Prog. Inorg. Chem.* **1984**, *31*, 265; c) Noyori R. "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis" John Wiley & Sons Inc. **1994**, 65.
- 208 a) Masamune S, Kennedy R M, Peterson J S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7404; b) Brown H C, Ramachandran R V. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 16.
- 209 Ohkuma T, Ooka H, Hashiguchi S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2675.
- 210 Kitamura M, Tokunaga M, Ohkuma T, et al. *Org. Syn.* **1993**, *71*, 1.
- 211 Doucet H, Ohkuma T, Murata K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703.
- 212 a) 综述: Herrmann W A, Cornils B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1048; 相关的反应: b) Ohkuma T, Ishii D, Takeno H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6510; c) Ohkuma T, Koizumi M, Yoshida M, et al. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1749.

- 213 Doucet H, Ohkuma T, Murata K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1703.
- 214 不对称氢化综述: a) Noyori R, Ohkuma T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40; b) Tang W, Zhang X M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029.
- 215 a) Gent J P. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 908; b) Pellissier H. *Tetrahedron* **2011**, 67, 3769.
- 216 Liu C, Xie J H, Li L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 593.
- 217 Dub, P A, Henson N J, Martin R L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3505.
- 218 Dub P A, Gordon J C. *ACS Catalysis* **2017**, 7, 6635.
- 219 Ohkuma T, Koizumi M, Doucet H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13529.
- 220 Liang Y, Jing Q, Li X, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7694.
- 221 Marinetti A, Genêt J, Jus S, et al. *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 1160.
- 222 Xie J H, Zhou Z T, Kong W L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1868.
- 223 a) Singh V K. *Synthesis* **1992**, 605; b) 关于羰基化合物还原的综述: Corey E J, Helal C J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1986.
- 224 a) Xie J H, Zhou Q L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 581; b) Zhang W C, Chi Y X, Zhang X M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1278.
- 225 Yu J, Duan M, Wu W, et al. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 970.
- 226 Phillips S D, Fuentes J A, Clarke M L. *Chem Eur J.* **2010**, 16, 8002.
- 227 Xie J H, Liu X Y, Xie J B, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7329.
- 228 a) Yu J, Long J, Yang Y, et al. *Org. Lett.* **2017**, 19, 690; b) Wu W, You C, Yin C, et al. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2548; c) Gu G, Yang T, Yu O, et al. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5920.
- 229 Aelterman W, Lang Y, Willemsens B, et al. *Org. Process. Res. Dev.* **2001**, 5, 467.
- 230 生物催化酮还原羟基反应: a) Morre J C, Pollard D J, Kosjek B, et al. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1412; b) Nealon C M, Nusa M M, Patel J M, et al. *ACS Catal.* **2015**, 5, 2100.
- 231 Zhang F H, Zhang F J, Li M L, et al. *Nature Catal.* **2020**, 3, 621
- 232 Yang X, Li X, Chen P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 7972.
- 233 综述: Jones X, Warner C J A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 2189.
- 234 Brunner H, Michling W. *J. Organomet Chem.* **1984**, 275, C17.
- 235 Lipshutz B H, Noson K, Chrisman W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12917.
- 236 Wu J, Ji J X, Chan A S C. *PNAS* **2005**, 102, 3570.
- 237 Science Concentrates. *Chem. & Eng. New.* Feb. 28, **2005**, Vol 83, p.46
- 238 a) Yu F, Zhou J N, Zhang X C, et al. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14234; b) Zhang X C, Wu F F, Li S J, et al. *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 3457.
- 239 Gribbe Jr M W, Pirmot M T, Bandar J S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2192.
- 240 Wang J, Chen M W, Ji Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10413.
- 241 综述: a) Greenhalgh M D, Jones A S, Thomas S P. *ChemCatChem.* **2015**, 7, 190; b) Crassley S W M, Obradors C, Martinez R M, et al. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8912; c) Pirmot M T, Wang Y M, Buchwald S L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 48.
- 242 Chen F, Zhang Y, Yu L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2022.
- 243 Parks D J, Piers W E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9440.
- 244 Welch G C, Juan R R S, Masuda J D, et al. *Science* **2006**, 314, 1124.
- 245 Liu Y B, Du H F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12968.
- 246 Liu Y B, Du H F. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 6810.
- 247 Ren X Y, Du H F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 810.
- 248 Adams M R, Tien C H, McDonald R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 16660.
- 249 Li Y, Yu S, Wu X, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4031.
- 250 a) Lagaditis P O, Sues P E, Sonnenberg J F, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1367; b) Sonnenberg J F, Lough A J, Morris R H. *Organometallics*, **2014**, 33, 6452.
- 251 Zirakzadeh A, Kirchner K, Roller A, et al. *Organometallics* **2016**, 35, 3781.
- 252 Smith S A M, Lagaditis P O, Lüpke A, et al. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 7212.
- 253 Zirakzadeh A, de Aguiar S R M M, Stöger B, et al. *ChemCatChem* **2017**, 9, 1744.
- 254 Widegren M B, Harkness G J, Slawin A M Z, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5825; *Angew. Chem.* **2017**, 129, 5919.
- 255 Garbe M, Junge K, Walker S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11237.
- 256 a) Mikhailine A, Lough A J, Morris R H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1394.
- 257 Zou W W, Lough A J, Li Y F, et al. *Science*, **2013**, 342, 1080.
- 258 Lagaditis P O, Sues P E, Sonnenberg J F, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1367.
- 259 Bleith T, Wadepoh I, Gade L H. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2456.
- 260 Gopalaiah K. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 3248.
- 261 Jarvis L M. *C&EN.* **2014**, January 27, PP.10.
- 262 关于亚胺的不对称催化氢化反应: a) Bakos J, Tóth I, Heil B, et al. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279, 23; b) Becalski A G, Cullen W R, Fryzuk M D, et al. *Inorg. Chem.* **1991**, 30, 5002; c) Bakos J, Orosz Á, Heil B, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1684; d) Chan Y, Ng C, Osborn J A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 9400; e) Morimoto T, Achiwa K. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, 6, 2661; f) Tani K, Onouchi J, Yamagata T, et al. *Chem. Lett.* **1995**, 955; 综述: g) Tararov V I, Börner A, *Synlett* **2005**, 2, 203; h) Ager D J, de Vries A H M, de Vries J G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3340; i) Abdine R A A, Hedouin G, Colobert F, et al. *ACS Catal.* **2021**, 11, 215.
- 263 a) Kim S W, Zhang W, Krische M J. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 2371; b) Zhang J, Liu C, Wang X, et al. *Chem. Commun*, **2018**, 54, 6024; c) Cabré A, Verdagner V, Riera A. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 4196; d) Xu W, Arienö M, Low H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 8774; e) Jung W O, Mai B K, Spinello B J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 9343.
- 264 Blaser H N, Buser H P, Loers K, et al. *Chimia*, **1999**, 53, 275.

- 265 a) Kagan H B. *Pure Appl. Chem.* **1975**, 43, 401; b) Levi A, Modena G, Scorrano G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 1, 6; c) Kagan H B, Langlois N, Dang T P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.
- 266 关于不对称催化氢化反应: a) Burk M J, Feaster J E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6266; b) Buriak J M, Osborn J A. *Organometallics* **1996**, 15, 3161; 关于不对称硅氢化反应: c) Tillack A, Lefebvre C, Peulecke N, et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1533; d) Becker R, Brunner H, Mahboobi S, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 995; e) Yurovskaya M A, Karchua A V. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, 9, 3331.
- 267 a) Oppolzer W, Wills M, Starkemann C, et al. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4117; d) Bolm C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 232.
- 268 Satoh K, Inenaga M, Kanai K. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, 9, 2657.
- 269 a) Willoughby C A, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7562; b) Willoughby C A, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8952; c) Willoughby C A, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11703.
- 270 Verdaguer X, Lange U E W, Reding M T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6784.
- 271 Chin B, Buchwald S L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5650.
- 272 Verdaguer X, Lange U E W, Buchwald S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1103.
- 273 a) Blaster H U, Spindler F. *Top. Catal.* **1997**, 4(3-4), 275; b) Togni A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1475; c) Blaster H U, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17.
- 274 a) Schnider P, Koch G, Pretot R, et al. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 887; b) Kainz S, Brinkmann A, Leitner W, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6421.
- 275 Crabtree R H. *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 331.
- 276 a) Trifonova A, Diesen J S, Anderson P G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2318; b) Legault C Y, Charett A B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8966; c) Solinas M, Pfaltz A, Cozzi P G, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16142; d) Zhu S F, Xie J B, Zhang Y Z, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12886.
- 277 Hou G, Gosselin F, Li W, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9882.
- 278 Hou G H, Tao R, Sun Y K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2124.
- 279 Guo C, Sun D W, Yang S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 90.
- 280 a) Morris R H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2282; b) Sherry B D, Furstner A. *Acc. Chem.* **2008**, 41, 1500; c) Junge K, Wendi B, Shaikh N, et al. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1769.
- 281 Shima S, Pilak O, Vogt S, et al. *Science* **2008**, 321, 2999.
- 282 a) HamiHon G L, Kang E J, Mba M, et al. *Science* **2007**, 311, 496; b) Zhong C, Shi X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2999.
- 283 Zhao S, Fleischer S, Junge K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5120.
- 284 Kuwano R, kameyama N, Ikeda R. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7312.
- 285 a) 酸碱组合催化剂综述: Ishihara K, Sakakura A, Hatano M. *Synlett.* **2007**, 686; b) Chen F T, Du H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 135, 6810; c) Lindqvist M, Borre K, Axenor K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 4038.
- 286 Xiao Y C, Wang C, Yao Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10661.
- 287 Cheng Q A, Chen M W, Yu C B, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16432.
- 288 Shi F, Gong L Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 11423.
- 289 Chen Q A, Gao K, Duan Z S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2442.
- 290 Wakchaure V N, Kaib P S J, Leutzsch M, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11852.
- 291 Li S, Li G, Meng W, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12956.
- 292 Enders D, Rembiak A, Stöckel B A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1937.
- 293 Samec J S M, Backvall J E, Anderon P G, Brandt P, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 237.
- 294 Hashiguchi S, Fujii A, Takehara J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 7562.
- 295 Fujii A, Hashiguchi S, Uematsu N, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521.
- 296 Wu X F, Li X G, Hems W, et al. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1818.
- 297 Wu X F, Li X G, King F, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3407.
- 298 Hayes A M, Morris D J, Clarkson G J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7318.
- 299 Chowdhury R L, Bäckvall J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1063.
- 300 a) Zassinovich G, Mestroni G, Gladiali S. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1051; b) Gladiali S, Pinna L, Delogu G, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1990**, 1, 635; c) Müller D, Umbricht G, Weber B, et al. *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232; d) Krasik P, Alper H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4347; e) Yang H, Alvarez M, Lugan N, et al. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1721; f) Langer T, Helmchen G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1381; g) Langer T, Janssen J, Helmchen G. *Tetrahedron: Asym.* **1996**, 7, 1599; h) Jiang Y, Jiang Q, Zhu G, et al. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 215.
- 301 a) Ishihara K, Mori A, Arai I, et al. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 983; b) Mukaiyama T, Suzuki K, Soai K, et al. *Chem. Lett.* **1979**, 447; c) Mukaiyama T, Suzuki K. *Chem. Lett.* **1980**, 255; d) Tombo G M R, Didier E, Loubinoux B. *Synlett* **1990**, 547; e) Niwa S, Soai K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 937; f) Corey E J, Cimprich K A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 3151.
- 302 a) Matsumura K, Hashiguchi S, Ikariya T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8738; b) Haack K, Hashiguchi S, Fujii A, et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 285.
- 303 a) Uematsu N, Fujii A, Hashiguchi S, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4916; 关于不对称氢转移的其他工作, 参见: b) Koike T, Murata K, Ikariya T. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3833.
- 304 Jiang Y, Jiang Q, Zhang X. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3817.
- 305 Wang C, Li C Q, Wu X F, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 6524.
- 306 Hannedonobe J, Clarkson G J, Wills M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 986.
- 307 Ito M, Endo Y, Ikariya T. *Organomet.* **2008**, 27, 6053.
- 308 a) Togue T, Hakamata T, Nara H, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 14960; b) Togue T, Nara H, Fujiwhara M, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10084.
- 309 Bigler R, Mezzetti A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 6460.

- 310 Luca L D, Mezzetti A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11949.
- 311 Xu H, Yang P, Chuanpravit P, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5112.
- 312 a) Chatterjee I, Oestreich M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1965; b) Hemeke J, Mewald M, Oestreich M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17537.
- 313 Sanwal B D, Zink M W. *Arch Biochem. Biophys.* **1961**, *94*, 430.
- 314 Rueping M, Sugiono E, Azap C, et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781.
- 315 a) Akiyama T, Itoh J, Yokota K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566; b) Akiyama T, Morita H, Itoh J, et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2583.
- 316 a) Hoffmann S, Seayad A M, List B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424; b) Storer R, Carrera D E, Ni Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- 317 Ouellet S G, Tuttle J B, MacMillan D W C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32.
- 318 Simon L, Goodman J M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8741.
- 319 Rueping M, Antonchick A P, Theissmann T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683.
- 320 Terada M, Li Feng, Roda Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 235.
- 321 Zhou X, Wu Y W, Deng L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12297.
- 322 Wu Y W, Singh R P, Deng L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12458.
- 323 a) Roucoux A, Devocelle M, Carpentier J, et al. *Synlett* **1995**, 358; b) Zhang X, Taketomi T, Yoshizumi T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318; c) Mashima K, Akutagawa T, Zhang X, et al. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *428*, 213; d) Zhang X, Kumobayashi H, Takaya H. *Tetrahedron: Asym.* **1994**, *5*, 1179; e) Everaere K, Carpentier J, Mortreux A, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 2971; f) de Bellefon C, Tanchoux N. *Tetrahedron: Asym.* **1998**, *9*, 3677; g) Bernard M, Guiral V, Delbecq F, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1441; h) Murata K, Ikariya T, Noyori R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186; i) Zhang B, Wang H, Lin Q, et al. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4205; 可在水相中进行的文献: j) Ma Y, Liu H, Cui X, et al. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2103; k) Koike J, Murada K, Ikariya T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3833; l) Casey J, Eustache F, Dalko P I. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5005; 综述: m) Everaere K, Mortreux A, Capentier J F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 67; n) Blaser H-U, Malan C, Pugin B, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103; o) Bäckvall J E. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *652*, 105; p) Ito S, Nishivama H, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3133; 综述: Wang D, Astrue D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621.
- 324 综述: Tararov V I, Börner R. *Synlett* **2005**, *2*, 203.
- 325 a) Zhang Y, Lim CS, Sim DSB, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1399; b) Li J Q, Anderson P G. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 6131; c) Monrada R N, Madsen R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 610; d) Shi F, Tse M K, Cui X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5912.
- 326 a) Mayol O, Bastard K, Beloti L, et al. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 324; b) Abrahamson M, Vazquez-Figueroa E, Woodall N B, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3969; c) Wang D H, Chen Q, Yin S N, et al. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14274.
- 327 Storer R I, Carrera D E, Ni Y K, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84.
- 328 Hoffmann S, Nicoletti M, List B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13074.
- 329 综述: Candias N R, Montalbano F, Cai P M S D, et al. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6169.
- 330 Han W Y, Wu Z J, Zhang X M, et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 976.
- 331 Strotman N A, Baxter C A, Brands K M J, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8362.
- 332 Kadyrov R, Riermeier T H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5472.
- 333 Ning Y, Ohwada T, Chen F, et al. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 247.
- 334 Roelen O. *Chem. Abstr.* **1994**, *38*, 550.
- 335 a) 金子林等: “水溶性膦配体与两相(水/有机)羧基合成”; 钱延龙, 陈新滋主编, 《金属有机化学与催化》。化学工业出版社, 北京, 1997年, 第808页; b) Frohling C D, Kohlpaintner C W. in “*Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*” Cornils B, Herrmann W A. ed., VCH: Weinheim, **1996**, p. 27; c) Van Leeuwen P N W M, Claver C. “*Rhodium Catalysed Hydroformylation*” Kluwer: Dordrecht, **2000**.
- 336 a) Agbossou F, Carpentier J F, Mortreux A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485; b) Gladiali S, Bayón J C, Claver C. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 1453; c) Consiglio G. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ojima I. Ed. VCH Publishers Inc. New York, **1993**, p 273; d) Botteghi C, Paganelli S, Schionato A, et al. *Chirality* **1991**, *3*, 355; e) Stille J K. In *Comprehensive Organic Synthesis*. Trost B M, Fleming I, Semmelhack M F, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, Vol. 4, p 927; f) Ojima I, Hirai K. In *Asymmetric Synthesis*. Morrison J D, Ed, Academic Press: Orlando, **1985**, Vol. 5, p 126; g) Consiglio G, Pino P. *Top. Curr. Chem.* **1982**, *105*, 77; h) Pino P, Consiglio G, Botteghi C, et al. *Adv. Chem. Ser.* **1974**, *132*, 295.
- 337 Evans D, Osborn J A, Wilkinson G. *J. Chem. Soc. A.* **1968**, *12*, 3133.
- 338 a) Casey C P, Whiteker G T, Melville M G, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5535; b) Casey C P, Petrovich L M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6007.
- 339 Agbossou F, Carpentier J, Mortreux A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485.
- 340 Consiglio G. in Ojima I., ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH Publishers Inc.: New York, **1993**, p273.
- 341 关于一价铑络合物的反应: a) Hobbs C F, Knowles W S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4422; b) Rao A V, Gurjar M K, Joshi S V. *Tetrahedron: Asym.* **1990**, *1*, 693; c) Gladiali S, Pinna L. *Tetrahedron: Asym.* **1991**, *2*, 623; d) Becker Y, Eisenstadt A, Stille J K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2145; e) Delogu G, Faedda G, Gladiali S. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *268*, 167; f) Lee C W, Alper H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 499; g) Stanley G. In *Catalysis of Organic Reactions*; Scaros M G, Prunier M L, eds, Marcel Dekker, Inc., New York, **1995**, p 363.
- 342 关于非手性亚膦酸酯配位的一价铑络合物的反应: a) van Leeuwen P W N M, Roobeek C F. (Shell). *Eur. Pat. Appl.* 54986, **1982**; b) van Leeuwen P W N M, Roobeek C F. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 343; c) Billig E, Abatjoglou A G, Bryant D R. (Union Carbide), U. S. Patent 4769498, **1988**; d) Cuny G D, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2066; e) van Rooy A, Orij E N, Kamer P C J, et al. *Organometallics* **1995**, *14*, 34.
- 343 关于手性亚膦酸酯配位的一价铑络合物的反应: a) Wink D J, Kwok T J, Yee A. *Inorg. Chem.* **1990**, *29*, 5006; b) Kwok T, Wink D J. *Organometallics* **1993**, *12*, 1954; c) Sakai N, Nozaki K, Mashima K, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1992**, *3*, 583; d)

- Buisman G J H, Kamer P C J, van Leeuwen P W N M. *Tetrahedron: Asym.* **1993**, *4*, 1625; e) Babin J E, Whiteker G T. PCT Pat. Appl. WO 93/03839, **1993**; US. Patent 911518, **1992**, *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 159872h. f) Buisman G J H, Martin M E, Vos E J, et al. *Tetrahedron: Asym.* **1995**, *6*, 719; g) Buisman G J H, Vos E J, Kamer P C J, et al. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1995**, 409.
- 344 a) Sakai N, Mano S, Nozaki K, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7033; b) Nozaki K, Nanno T, Takaya H. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 103; c) Sakai N, Nozaki K, Takaya H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 395.
- 345 a) Clark T P, Landis C R, Freed S L, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5040; b) Abrams M L, Foarta F, Landis C R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 14583; d) Brezny A C, Landis C R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2778.
- 346 a) Axtell A T, Cobley C J, Klosin J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5834; b) Zheng X, Cao B, Liu T L, et al. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 679.
- 347 Yan Y, Zhang X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7198.
- 348 a) Noonan G M, Fuentes J A, Cobley C J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2477; b) Fuentes J A, Janka M E, Rodgers J, et al. *Organometallics*, **2021**, *40*, 3966.
- 349 a) Schmitz C, Holthusen K, Leitner W, et al. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1584.
- 350 Wang X, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19080.
- 351 Nozaki K, Sakai N, Nanno T, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4413.
- 352 Axtell A T, Cobley C J, Klosin J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5834.
- 353 McDonald R I, Wong G W, Neupane R P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14027.
- 354 Clemens A J L, Burke S D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2983.
- 355 Carreira E M, Hoffman T J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10670.
- 356 You C, Wei B, Li X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6511.
- 357 Orterga N, Urban S, Beiring B, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1710.
- 358 Li S, Zhang D, Zhang R, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206577.
- 359 a) Breit B. *Acc. Chem. Rev.* **2004**, *36*, 264; b) Diéguez M, Pàmies O, Claver C. *Tetrahedron: Asym.* **2004**, *15*, 2113; c) Gual A, Godard C, Castillon S, et al. *Tetrahedron: Asym.* **2010**, *21*, 1135.
- 360 a) Beller M, Cornils B, Frohning C D, et al. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *104*, 17; b) Franke R, Selent D, Borner A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675.
- 361 Takahashi K, Yamashita M, Ichihara T, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4488.
- 362 Shvo Y, Czarkie D, Rahamin Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7400.
- 363 Takahashi K, Yamashita M, Nozaki K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18746; b) Wu L, Fleischer I, Jackstell R, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14306.
- 364 MacNeil C S, Mendelsohn L N, Pabst T P, et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 19219.
- 365 a) Yao Y H, Zou X J, Wang Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 23117; b) Tian D, Xu R, Zhu J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6305.
- 366 a) Zhong H, Shevlin M, Chirik P J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5272; b) Du X, Xiao Y, Yang Y, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 11384.
- 367 a) Jiang J, Fu M, Li C, et al. *Organometallics*, **2017**, *36*, 2818; b) Peng J B, Wu F P, Wu X F, et al. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2090; c) Wang M M, Lu S M, Paridala K, et al. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 1230.
- 368 Yang P, Sun Y, Fu K, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202111778
- 369 Gopalaih K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248.
- 370 综述: a) Rh 催化氢化: Etayo P, Vidal-Ferran A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728; b) 酶催化: Goto V, Alfonso I, Garcia-Urdiales E, Ed. *Asymmetric Organic Synthesis with Enzymes*, **2008**, Wiley-VCH.