

文章编号: 1001-3555(2011)05-0449-18

手性磷酸酯配体的设计合成及其在不对称加氢中的应用研究新进展

张燕^{1,2,3}, 王来来^{1*}

(1. 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

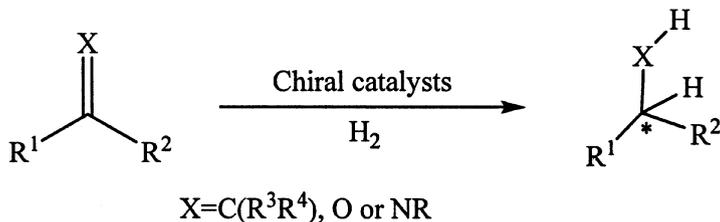
2. 中国科学院研究生院, 北京 100039; 3. 兰州交通大学 交通运输学院, 甘肃 兰州 730070)

关键词: 手性; 磷酸酯配体; 不对称加氢反应

中图分类号: O643.32 文献标识码: A

合成对映体纯的药品、农用化学品及风味调料, 对化学家来说是个巨大的挑战. 目前采用多种不同的方法可以合成这些光学纯化合物, 从工业化生产的角度来看, 不对称催化反应作为获得光学纯化合物的一种手段, 在众多方法中最具经济效益, 同时也最具挑战性. 该领域的大量出版物, 以及

2002年诺贝尔奖获得者 W. S. Knowles、R. Noyori 和 K. B. Sharpless^[1]均反映对映选择性金属催化具有很强的吸引力. 由手性过渡金属配合物催化前手性化合物的不对称氢化已被广泛应用于立体有机合成, 且多个不对称催化氢化过程已经工业化应用(图式1).



图式1 C=C、C=N及C=O双键的不对称加氢反应

Scheme 1 Asymmetric hydrogenation of C=C, C=O, and C=N double bonds

通过不对称催化反应, 含有C=C、C=N及C=O键的各种不同结构的底物都可以转化成相应的手性化合物. 为了在不对称催化反应中获得高反应活性和高对映选择性, 除需优化反应参数外, 最关

键的就是配体的设计^[2]. 而手性磷配体的手性可出现在P原子上, 或位于骨架上, 或所设计的手性配体兼具前两者的特性(图1, 2).

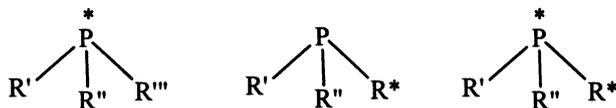


图1 配体的手性中心

Fig. 1 Chiral center of the ligand

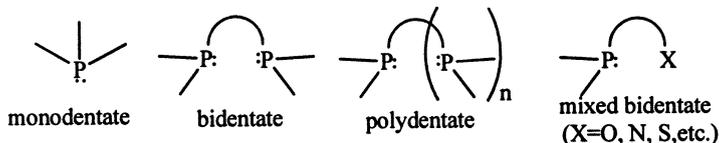


图2 三价磷配体的配位模式分类

Fig. 2 Trivalent phosphorus ligands classified by coordination mode

收稿日期: 2011-06-02; 修回日期: 2011-08-20.

基金项目: 国家自然科学基金(20343005, 20473107, 20673130, 20773147, 21073211).

作者简介: 张燕, 女, 生于1978年, 博士生.

* 通讯联系人, Tel: 0931-4968161; e-mail: wl@licp.cas.cn.

最近不对称催化氢化反应的高效手性磷配体的设计和合成, 已经获得重大进展. 已成功应用的手性配体, 主要是具有 C_1 或 C_2 对称的含磷和氮的配体. 目前, 一些特殊的手性磷配体已经成功地应用于手性化合物的工业生产中^[3]. 多年来, 无论是反应物的范围, 还是反应的催化效率都已逐步提高. 对于烯烃和酮的不对称氢化反应, 最好的催化剂是磷和氮手性配体与铑和钌形成的配合物. 最近数十年来, 脱氢氨基酸、官能化烯烃和酮的不对称氢化反应获得了高活性及高对映选择性. 对于非官能化烯烃和亚胺的加氢反应, 最成功的催化剂是磷、氮配体与铑形成的配合物. 虽然近年来不对称催化氢化反应取得了显著的进展, 但对其中许多底物的不对称加氢反应仍是个挑战.

双磷配体在 P-配体中扮演了重要的角色, 如 DIOP 具有两个 sp^3 不对称碳和 C_2 对称性, DIPAM 具有两个不对称磷原子, 全芳族 BINAP 配体具 C_2 轴手性, 都是具有代表性的手性配体, 在反应中大都表现出很好的不对称诱导能力. 一般认为, BINAP 中萘环的刚性和二面夹角是它在不对称催化反应中显现高不对称诱导的决定因素^[4]. 大多数磷配体中的手性部分和磷部分通过 C-P 键相连(图 1), 近期出现的手性配体中, 也有通过 C-O-P(图 3)或 C-N-P 键相连的手性配体. 这类双磷

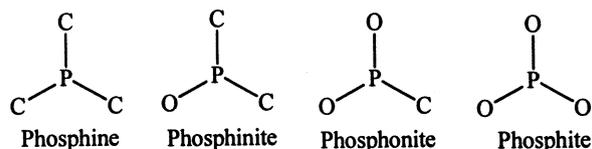


图 3 碳磷和三种磷酸酯配体

Fig. 3 Carbon-phosphorus and three phosphate ligands

配体的设计至今仍是 不对称催化反应中非常活跃的

研究领域^[5], 而潜手性不饱和键 $C = X$ ($X = C, N, O$) 的均相不对称催化氢化反应则是这些不对称催化技术的最重要的应用之一.

20 世纪 90 年代初, 亚磷酸酯配体(图 3)成功应用于不对称铑催化氢甲酰化反应, 和铜催化 1, 4-加成反应. 近年来, 它们的使用已经成功的扩展至其它催化反应. 值得注意的是亚磷酸酯配体在官能化与非官能化烯烃不对称加氢反应、不对称烯丙基取代反应和 Heck 反应, 及其它一些反应中的重要突破. 从现有的醇中可合成一系列手性亚磷酸酯配体, 通过筛选手性配体, 在每一特定不对称催化反应中可获得高活性与高选择性. 亚磷酸酯配体的另一优点是: 对空气和其它氧化成份没有碳磷配体敏感(图 3). 此外, 它们遵循平行合成原则, 即使在固相合成中也是如此, 另一方面, 亚磷酸酯倾向于诸如水解、醇解和 Arbuzov 分解反应, 但是在合成芳基磷酸酯情况下, 这些副反应会被抑制.

我们将总结过去十年亚磷酸酯配体合成及其在不对称氢化中的应用. 以下分别介绍双齿、单齿、和杂环 P, P 配体、杂环 P, N 配体的设计和合成, 以及在不对称催化氢化反应中获得的结果, 并简单进行机理方面的讨论. 对于每个特定的反应, 我们将特别关注反应条件的优化.

1 双齿和单齿亚磷酸酯配体

1.1 双齿亚磷酸酯配体

如图 4 所示, 在不对称加氢中首次应用双齿亚磷酸酯配体的是 Brunner(配体 1)^[6], Kolich^[7](配体 2), Wink(配体 3)^[8], 和 Selke^[9](配体 4) 研究小组, 在烯胺, 2-(4-异丁基苯基)-丙烯酸和 (Z)-2-N-丙酮氨基肉桂酸甲酯的加氢反应中, (Z)-2-N-乙

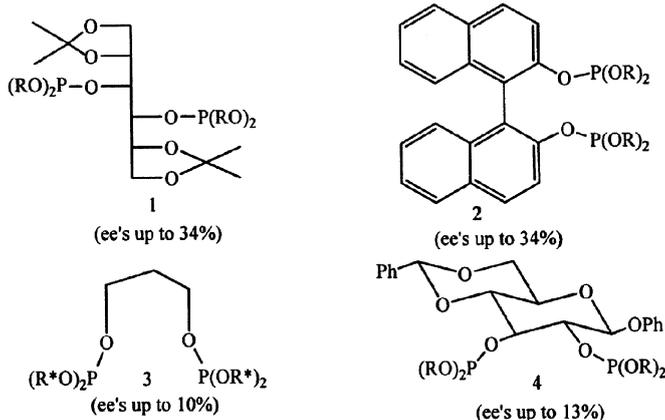


图 4 首次用于不对称氢化反应的亚磷酸酯配体 1-4

Fig. 4 Phosphite ligands 1-4 used in the asymmetric hydrogenation reaction for the first time

酰氨基肉桂酸甲酯产物的对映选择性由较低提高到中等.

在过渡金属络合物催化的不对称反应研究中, 最困难的工作是发现有效的新配体. 如 Noyori 所指出的, BINAP 中萘环的高度扭曲的取向是该配体在不对称催化反应中有效的决定性因素. 因此, 为了

获得有效的手性识别, 就必须有相对刚性的金属配合物结构. Chan 等发展了一类新颖的螺环配体 **5**, 该手性配体在过渡金属配合物催化的脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中显示出很大的潜力^[10]. 另一种手性亚磷酸酯配体 **6** 在过渡金属配合物催化下脱氢氨基酸的不对称催化氢化反应中也表现出与

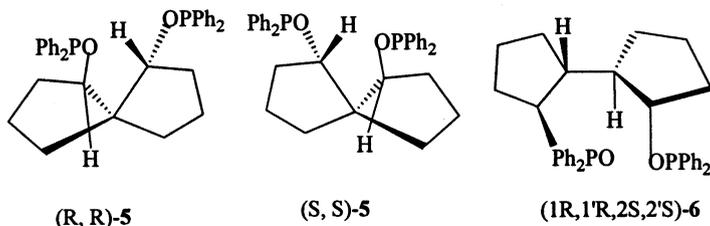
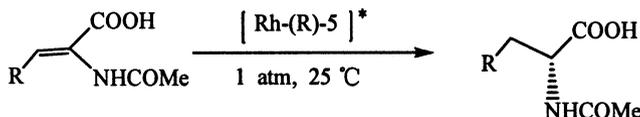


图 5 . 螺环配体 **5**, **6**

Fig. 5 Spiro ligands **5**, **6**

已报道的手性磷配体同等的催化效果^[11].

在亚磷酸酯配体 **5** 中, 螺环骨架具有类似于



图式 2 Rh/螺环次磷酸酯配体 **5** 的催化氢化反应

Scheme 2 Catalytic hydrogenation reaction of Rh/Spiro Second phosphate ligand **5**

BINAP 的高度刚性结构, 它能够补偿引入 C - O - P 键所造成的结构柔性. 对潜手性烯酰胺的不对称氢化反应研究表明, 这些螺环配体给出的对映选择性要优于目前已知的任何刚性较小的碳磷配体及亚磷酸酯配体, 其代表性的结果见表 1. 以 Rh/配体 **5**

中的应用结果列于表 2 中.

对表 1 和表 2 给出的结果进行比较后可以看出, 由螺环配体 **5** 诱导的结果通常要比由配体 **6** 诱导的结果好. 这可用两种手性配体在刚性上的差别来解释: 螺环手性化合物 **5** 具有高度刚性的结构,

表 1 Rh/螺环次磷酸酯配体 **5** 的催化氢化反应结果

Table 1 The result of Spiro Second phosphate ligand **5** catalytic hydrogenation reaction

Substrate	ee (%)
H	>99.9
Ph	97.9
4-ClPh	97.3
2-ClPh	97.3
3-ClPh	97.4
4-NO ₂ Ph	97.0

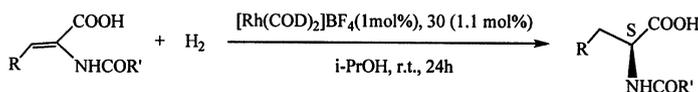
表 2 Rh/螺环次磷酸酯配体 **6** 的催化氢化反应结果

Table 2 The result of spiro second phosphonate ligand **6** catalytic hydrogenation reaction

Substrate	ee (%)
R = H, R' = CH ₃	94.8
R = Ph, R' = CH ₃	94.7
R = Ph, R' = Ph	89.2
R = m-BrPh, R' = CH ₃	93.5
R = o-ClPh, R' = CH ₃	92.9

为催化剂, Z-2-乙酰氨基-3-芳基丙烯酸的不对称氢化反应, 得到极高的对映选择性, 其产物 ee 值 > 99.9%. 而 Rh/配体 **6** 在脱氢氨基酸不对称氢化反

而化合物 **6** 由于有可能沿着连接两个五元环的 C—C 键自由旋转, 而具有稍大的柔性. 这些结果也支持 Noyori 关于刚性结构对于获得良好的对映选择性所必需的假说^[12].



图式 3 Rh/螺环次磷酸酯配体 **6** 的催化氢化反应

Scheme 3 Catalytic hydrogenation reaction of Rh/spiro second phosphate ligand **6**

在不对称氢化反应中, Reetz 等在亚磷酸酯配体应用的工作中具有重要突破, 他们合成了系列来

源于双脱水(D)-甘露醇的亚磷酸酯 C₂ 配体 7(a-e) (图6). 并将该类配体有效应用于衣康酸二甲酯和

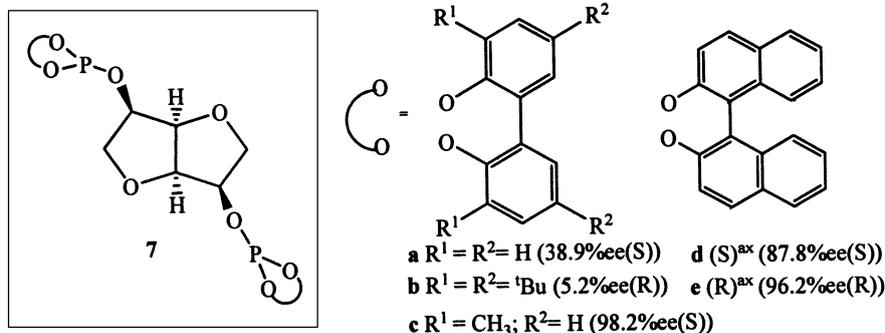


图6 D-甘露醇衍生的双齿亚磷酸酯配体

Fig. 6 Diphosphite ligands based on D-Mannitol

N-乙酰氨基丙烯酸甲酯的铑催化氢化反应, ee 值分别高达 98.2% 和 88.7%. 衣康酸二甲酯不对称加氢的对映选择性显示在括号中(图6). 结果表明联萘基的构型控制了对映选择性. 配体骨架的手性中心与手性联萘基之间存在协同效应, 因此, 采用配体 7e 能得到较好的结果, ee 值高达 96.2%. 配体 7c 具有灵活的构象, 易于形成差向异构体的联萘取

代基, 对映选择性明显优于具有固定构象的手性联萘取代基, ee 值高达 98.2%. 这些优秀的开创性工作促使了其它双齿亚磷酸酯配体合成工作的开展^[13].

由此, 近年来, 设计和合成了系列来自 D-(+)-木糖和 D-(+)-葡萄糖具有呋喃糖苷骨架高模块化的 C₁-双亚磷酸酯配体(8-17)(图7), 并成

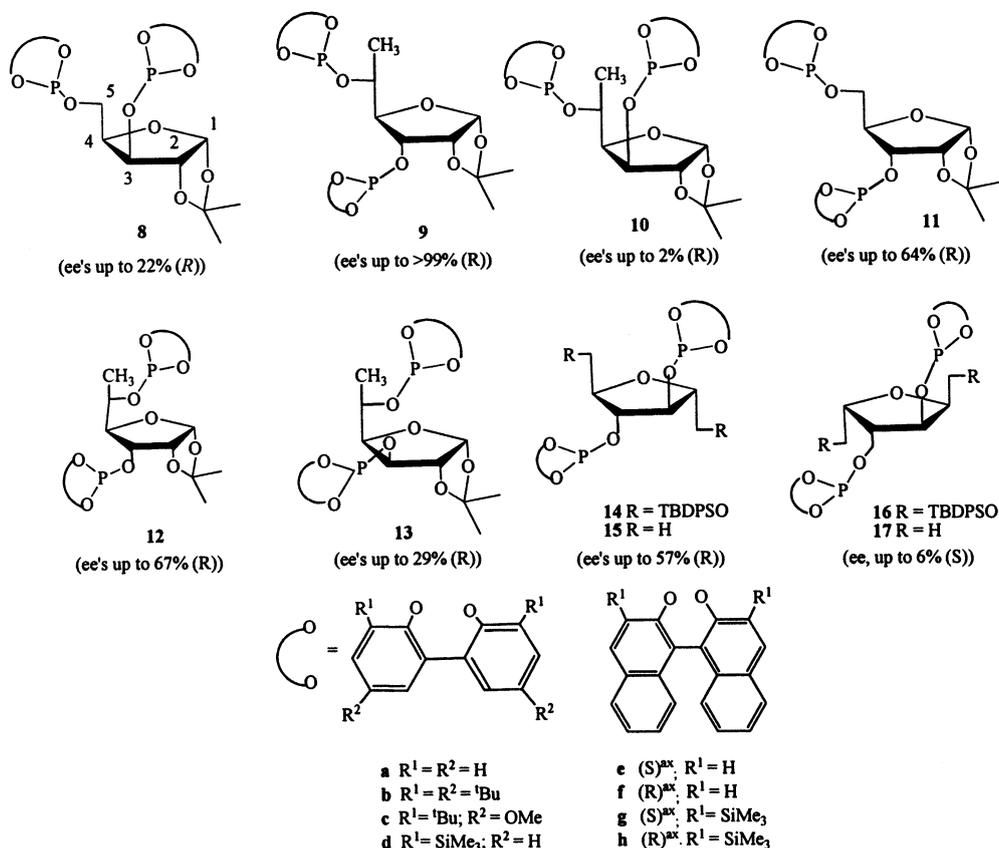


图7 呋喃糖苷骨架双齿亚磷酸酯配体 8-17

Fig. 7 Furanoside diphosphite ligands 8-17

功应用于几种脱氢氨基酸衍生物的铈催化氢化反应^[13a]. 且获得高对映选择性(*ee* 值高达 99%) 和高活性. **N**-乙酰氨基丙烯酸甲酯的对映选择性显示在括号中(图 7). 而单纯依赖 **C**-3 绝对构型, **C**-5 构型的配体对对映体过量值影响不大. 配体 **9d** 是同时具有 **C**-3 和 **C**-5 立体中心的(*R*) 构型, 故获得了最好的对映选择性. 配体 **8** 用于亚胺的铈催化不对称氢化反应, 对映体过量值达到中等水平, *ee* 值为 46%^[13b]. 配体 **8** 与钇形成的手性纳米催化剂应

用于芳烃的不对称氢化反应, 活性和区域选择性都很好, 但对映选择性不高^[13c]. 最近, 合成了来源于 **D**-葡萄糖胺和 **D**-山梨醇的 **C**₂ 对称的呋喃糖苷骨架双齿亚磷酸酯配体 **14**–**17**(图 7), 用于 **N**-乙酰氨基丙烯酸甲酯的氢化反应, 对映选择性为 57%^[13d].

Beller^[13e], Vogt^[13f], 和 Lyubimov^[13g] 研究组最近报道了铈和双齿亚磷酸酯配体 **18**–**21** 催化脱氢氨基酸加氢的反应(图 8), (*Z*)-**2**-**N**-丙酮氨基肉

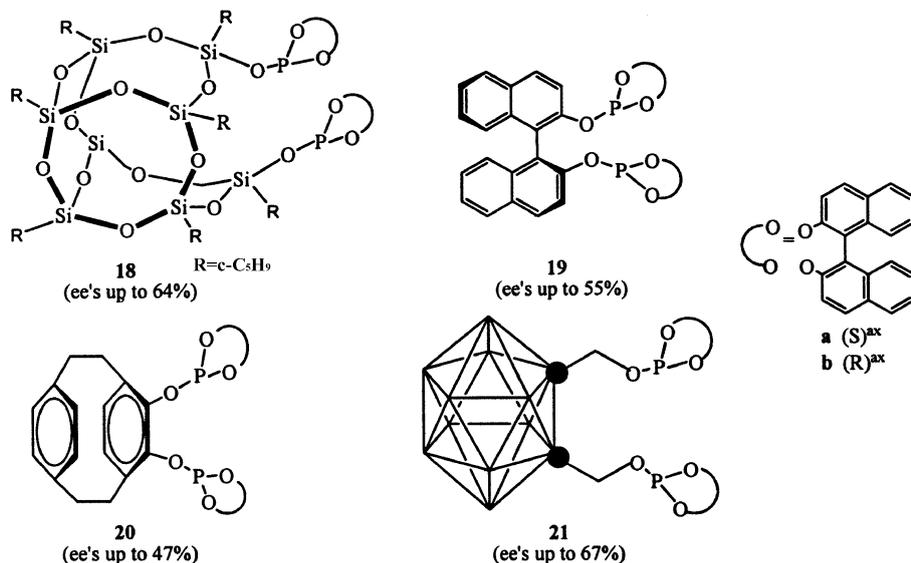


图 8 双齿亚磷酸酯配体 **18**–**21**

Fig. 8 Diphosphite ligands **18**–**21**

桂酸甲酯不对称加氢的对映选择性显示在括号中, 对映选择性中等. Takacs 和其同事用点击化学法 (click chemistry) 开发了大环螯合双齿亚磷酸酯配体 **22**–**25**^[13h], 并成功用于烯胺和衣康酸酯的不对

称铈催化氢化反应, *ee* 值高达 97%, 括号中所示为 **N**-[1-(4-氯苯基)乙烯基]乙酰胺还原反应的对映选择性(图 9). 通过光谱和质谱分析, 及相应的单齿亚磷酸酯配体获得的结果, 都证实缺乏非线性效

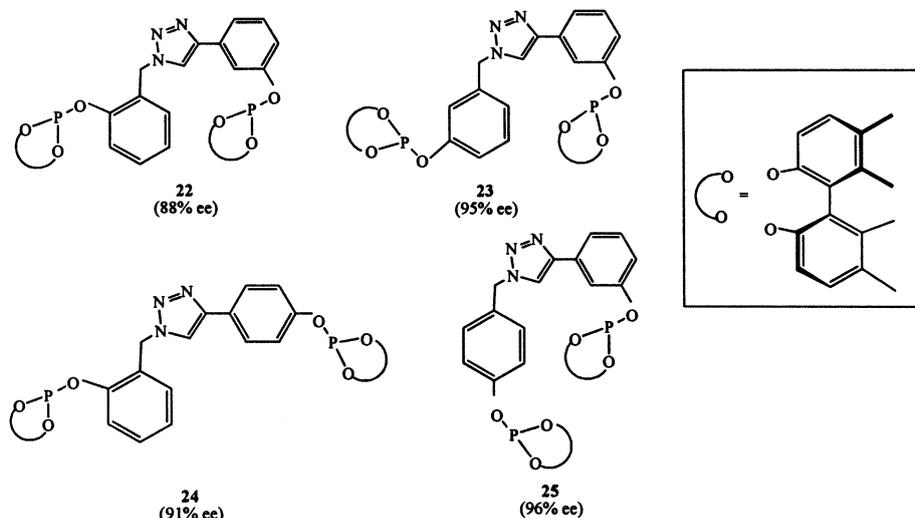


图 9 大环双磷配体 **22**–**25**

Fig. 9 Macrocyclic diphosphite ligands **22**–**25**

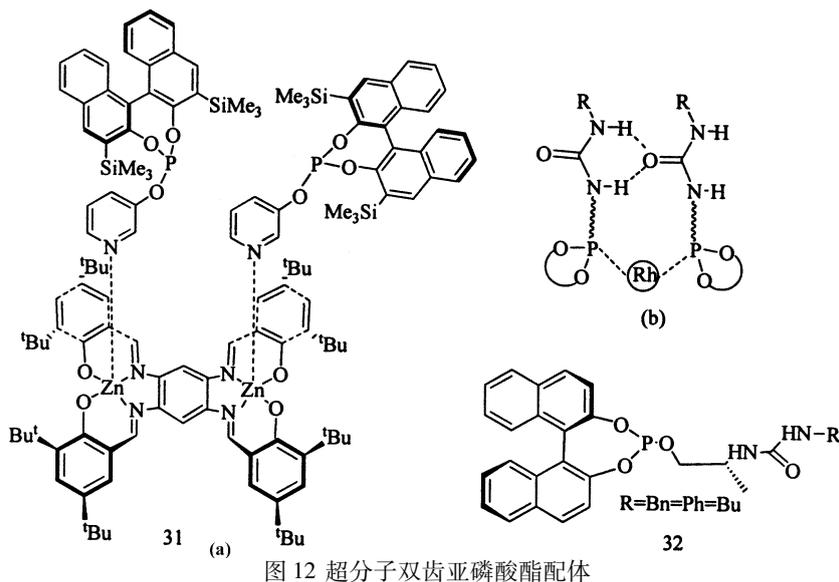


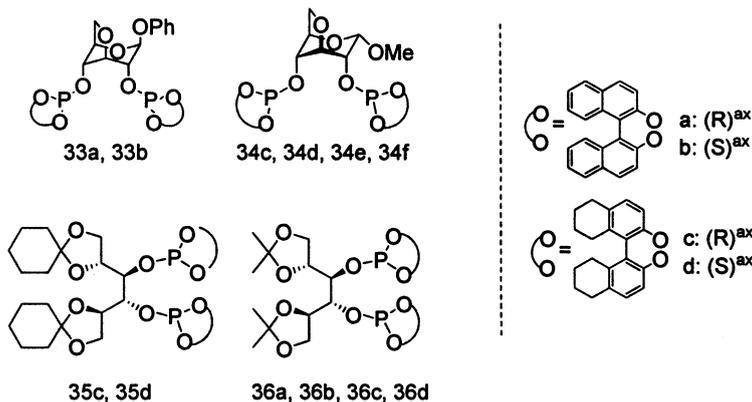
图 12 超分子双齿亚磷酸酯配体

(a) Zn- template-assisted phosphite ligand; (b) Urea self-assembled phosphite ligand

化 α -肉桂酸甲酯的对映选择性达到 89%，这一新理念已被成功用于不对称氢化反应，在烯胺、丙烯酸酯和 α -与 β -脱氢氨基酸的氢化反应中获得高对映选择性。

最近，我们将苯基葡萄糖苷衍生的手性双齿亚磷酸酯配体 **33a** 和 **33b**^[14]，葡萄糖甲苷衍生的双齿

亚磷酸酯配体 **34c** – **34f**^[15]，以甘露醇衍生物和联萘酚或 H_8 -联萘酚衍生的亚磷酰氯为原料，合成六个新型手性双齿亚磷酸酯配体(配体 **35** – **36**)，上述配体与 Rh 原位形成催化剂，在催化衣康酸二甲酯的氢化反应中，获得较好的结果^[16]。研究结果表

图 13 手性双齿亚磷酸酯配体 **33** – **36**Fig. 13 The chiral diphosphite ligands **33** – **36**

明：通过化学修饰，将配体分子中的 (*R*)-联萘基团进行部分还原得到 H_8 -联萘基团，进而调变该类亚磷酸酯配体的立体结构和电子效应，在一定程度上可以提高配体的手性诱导能力。

1.2 单齿亚磷酸酯配体

在金属催化不对称氢化反应中，多年来双齿配体被认为优于单齿配体，因为双齿配体形成的螯合物有足够的刚性。但最近，单齿手性亚磷酸酯配体在几种官能化潜手性底物的不对称氢化反应中获得

较好的结果。

Reetz 和其同事发现单齿手性亚磷酸酯 **37a** 和 **37b** 在衣康酸二甲酯氢化反应中得到了较好的结果，图中显示还原衣康酸二甲酯所得对映选择性(图 14)与上述甘露醇基的双齿手性亚磷酸酯配体相比，对映选择性相差不大(图 14, ee 值高达 97.8%)。故 Reetz 等的工作为进一步研究单齿配体奠定了基础。

已知一个大的联萘酚基单齿磷配体库(图 15)，

其中多数是基于对配体 **38** 中醇单元立体构型的改变^[17], 这些配体已经成功用于 α -和 β -脱氢氨基酸

衍生物的加氢, 以及衣康酸酯和烯胺的不对称铑催

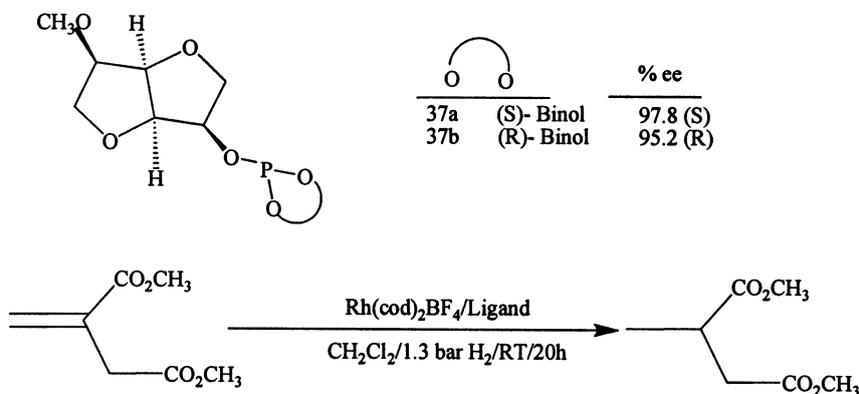
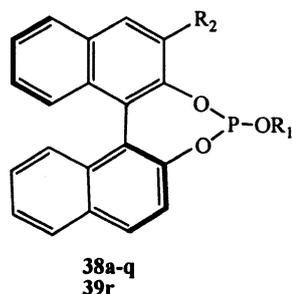


图 14 单齿磷配体 **37**

Fig. 14 Monophosphite ligand **37**



- a $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$
- b $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{H}$
- c $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R_2 = \text{H}$
- d $R_1 = 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{H}$
- e $R_1 = 2,6\text{-(CH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$, $R_2 = \text{H}$
- f $R_1 = 2,6\text{-(C}_6\text{H}_5)_2\text{-C}_6\text{H}_3$, $R_2 = \text{H}$
- g $R_1 = 3,4\text{-(OMe)}_2\text{-C}_6\text{H}_3$, $R_2 = \text{H}$
- h $R_1 = 3,5\text{-(OMe)}_2\text{-C}_6\text{H}_3$, $R_2 = \text{H}$
- i $R_1 = 3,4,5\text{-(OMe)}_3\text{-C}_6\text{H}_2$, $R_2 = \text{H}$
- j $R_1 = \text{C}_6\text{F}_5$, $R_2 = \text{H}$
- k $R_1 = (\text{R})\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{H}$
- l $R_1 = (\text{S})\text{-CH}(\text{CH}_3)(\text{C}_6\text{H}_5)$, $R_2 = \text{H}$
- r $R_1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{CH}_2\text{OBn}$

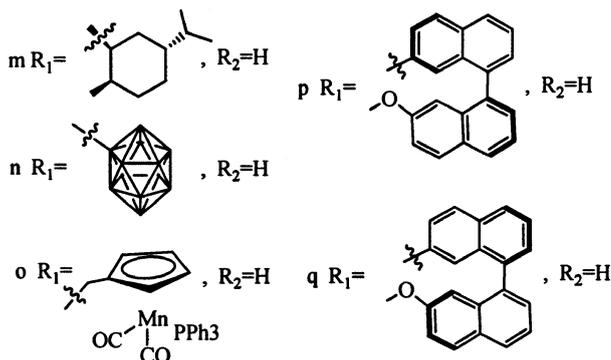


图 15 联萘酚单磷配体 **38**, **39**

Fig. 15 Binol-based monophosphite ligands **38**, **39**

化氢化反应. 如果选择适当的醇单元, 每一种底物的对映选择性都很优秀. 机理研究表明: 二个单齿亚磷酸酯配体与铑形成了配位键, 并且支持锁匙机制. 其中, 铑/烯炔及配体形成的主次非对映异构中间体配合物决定产物的立体构型. 而主要非对映异构中间体有利于对映体的生成^[18]. 配体 **39** (图 15) 是在联萘酚的邻位上引入取代基. 在 2-乙酰氨基丙烯酸甲酯的铑催化氢化反应中, 对映选择性高达 97%^[19].

聚合物负载的联萘酚型配体有利于催化剂与产

物分离, 同时能保持高的活性与对映选择性^[20]. 已经合成手性离子液体^[21a], 季铵盐^[21b]联萘酚基单磷配体, 并且通过离子相互作用负载在阴离子载体上, ee 值高达 99%^[21]. 联萘酚单磷配体用于衣康酸二甲酯的不对称氢化反应, 用 ScCO_2 作为绿色溶剂, 成本略低于有机体系不对称合成^[22]. 其它研究小组也探索用于碳-碳双键不对称氢化反应的单磷配体. 特别是 Dreisbach 小组和 Ojima 小组最近合成联苯基单齿磷配体 **40** (图 16)^[23], 并发现联苯基取代基 ($R_1\text{-}R_4$) 有协同效应, 采用不同结构的醇单元

与联苯合成的配体在几种脱氢氨基酸衍生物及衣康

酸酯的铑催化氢化反应中, 获得优秀的对映异构体

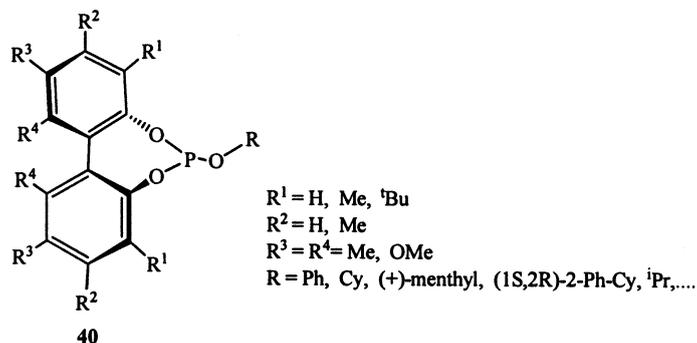


图 16 手性联苯单齿亚磷酸酯配体 **40** 的结构

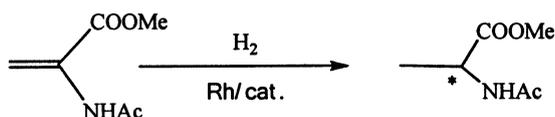
Fig. 16 The structure of chiral biphenyl monophosphite ligand **40**

选择性(*ee* 值达 99.6%)。

必含铑)后配体的活性及对映选择性比单独的每一种配体都高(图式4)。这个理念被Gennari和其同

最近 Reetz 等报道组合化学应用于不对称催化新概念^[24]。不同手性单齿配体组合(其中两种配体

必含铑)后配体的活性及对映选择性比单独的每一种配体都高(图式4)。这个理念被Gennari和其同



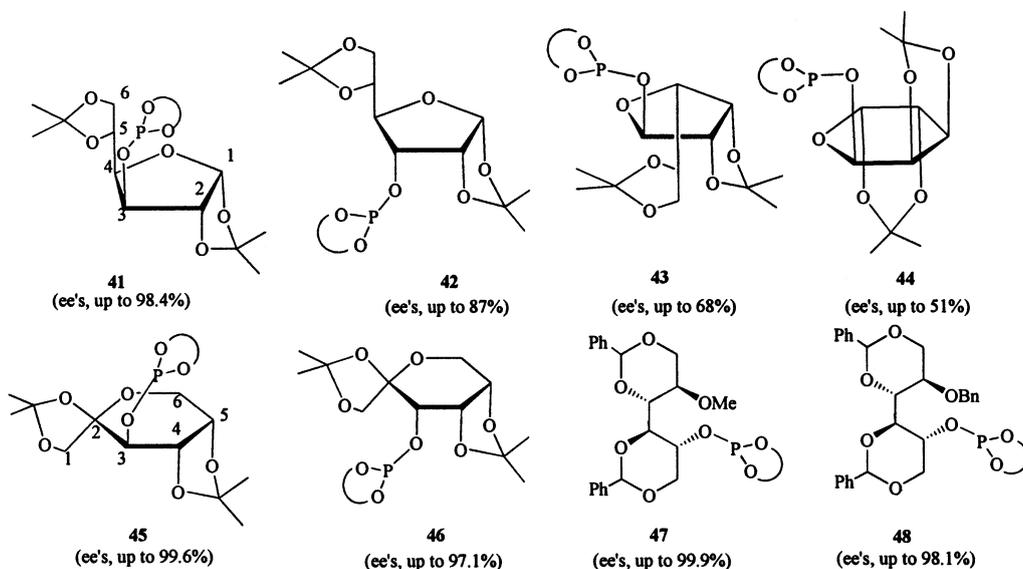
L	% <i>ee</i>
38a	76.7
38e	32.4
38a/38e	84.6

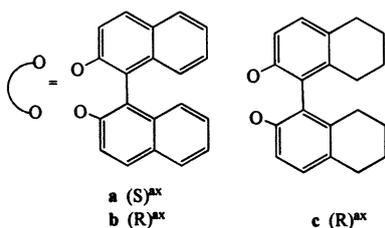
图式4 衣康酸二甲酯的铑催化不对称氢化反应中传统和组合方法对比

Scheme 4 Comparison of the traditional and the combinatorial approaches in the Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of dimethyl itaconate

事采用^[25]。Reetz 等, 通过手性单齿磷配体与非手性单齿磷配体如三苯基磷 PPh_3 组合, 同样可以获得高对映选择性^[26]。

其它的设计新的单磷配体的工作集中于筛选糖骨架配体 **41** – **48** (图 17), 用于乙烯基羧酸, 脱氢氨基酸, 和烯胺的铑催化不对称氢化反应^[27]。



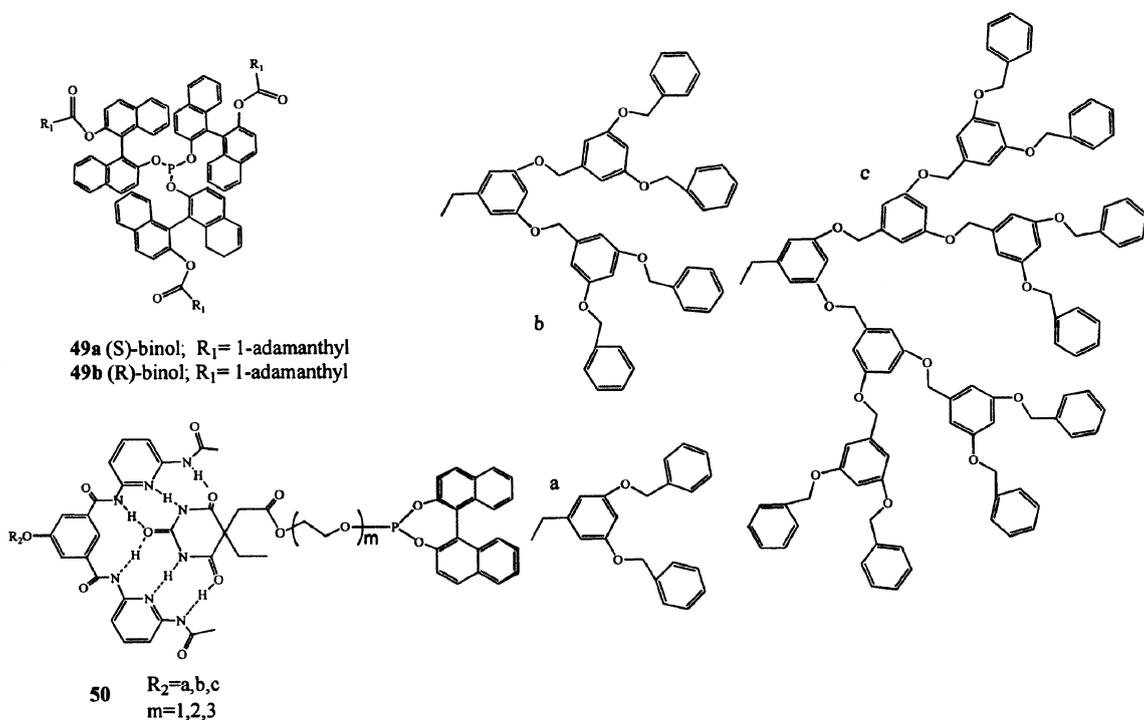
图 17 糖衍生的单齿亚磷酸酯配体 **41** - **48**Fig. 17 Monophosphite ligands **41** - **48** derived from sugar

Reetz 等报道的配体 **41** - **43**, 用于乙烯基羧酸的铈不对称氢化反应^[27a], 结果表明联萘基构型与糖骨架构型具有协同作用. 因此, 对映选择性最好的是由 (*R*)-联萘酚和 D-(+)-葡萄糖衍生物制备的磷配体 **41b**, ee 值达 94%.

Chen 和其同事也成功应用配体 **41** - **42** 和 **45** - **47** 于脱氢氨基酸 (ee 值达 98.4%) 和烯胺 (ee 值达 99.9%) 的铈催化氢化反应中^[27b-e], 氢化反应表明对映体过量值非常依赖 C-3 的构型. 因此, 具有 *R* 构型配体 **42** 和 **46**, 能比具有相反构型的配体 **43** 和 **47** 产生更高的对映选择性; 研究结果还表明联萘

基构型与糖骨架构型具有协同效应. 因此, 对映选择性最高的是配体 **46b**, ee 值达 99.6%, 配体 **47** 和 **48** 在脱氢氨基酸和烯胺的氢化反应中提供高的对映选择性, ee 值达 99.9%, 和较高活性, TON 达 5 000^[27d].

2009 年, Reetz 等又建立了一种新的合成手性配体理念, 合成具有三足螺旋结构的 C₃ 对称单齿磷配体 **49**, 其螺旋性不会相互转换 (图 18)^[28], 这一螺旋状化合物衍生于轴手性 (*R*) 或 (*S*)-联萘酚,

图 18 手性三足螺旋单齿亚磷酸酯配体 **49** 和树枝状超分子单齿亚磷酸酯配体 **50**Fig. 18 Chiral triskelion monophosphite ligand **49** and the structure of dendritic supramolecular monophosphites ligand **50**

以及具有较大空间位阻的金刚烷羧酸. 这些配体用于前手性烯丙基醇的铈催化不对称氢化, 具有较好的对映选择性 (ee 值 78% ~ 98%).

范青华等最近开发了可通过氢键组装的超分子树枝状手性单磷配体 **50** (图 18)^[29], 在烯胺和脱氢氨基酸衍生物不对称氢化反应中, 获得的结果与单

齿亚磷酸酯配体的结果(ee 值 91%) 相当, 且该配体可以循环使用。

2 亚磷酸-杂环配体

几种杂环亚磷酸酯配体已经应用于不对称氢化反应, 特别是亚磷酸酯-碳磷, 亚磷酸酯-氮磷和亚磷酸酯-噁唑啉都得到很好的结果。

2.1 杂环 P, P 配体

手性联萘和联苯类磷配体在不对称催化反应中的成功应用, 使人们意识到 C_2 对称性的阻转异构磷配体具有很大的研究潜力。自 90 年代中期以来, 联杂环类磷配体的合成研究取得了一定的进展, 已合成出一些不对称催化性能优异的联杂环类磷配体,

包括对称的即同一杂环偶联而成的磷配体, 及一分子杂环和苯环或萘环偶联而成的手性磷配体。近年来, 铑和铱的亚磷酸酯-碳磷配体已用于几种底物催化氢化反应^[30], 第一个用于不对称氢化反应的亚磷酸酯-碳磷配体是基于 D-木糖呋喃糖苷骨架的配体 **51a**, (图 19), 这些配体在温和的反应条件下, 已成功用于几种 α - 和 β -不饱和羧酸衍生物的手性催化不对称氢化反应^[30a, b]。 ee 值大于 99%。图 20 显示了这些配体中最具代表性的配体。

结果表明: 联萘基磷酸酯的邻位和对位同时具有大取代基的配体, 能获得优秀的对映选择性。因此, 对映选择性最好的是配体 **51b**。而对映选择性

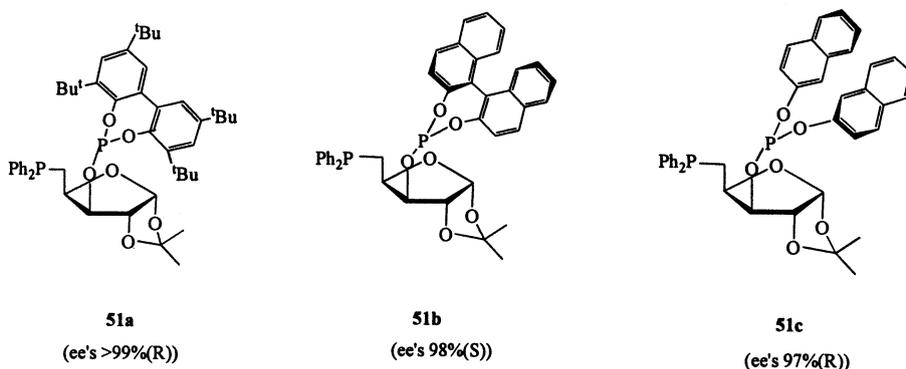
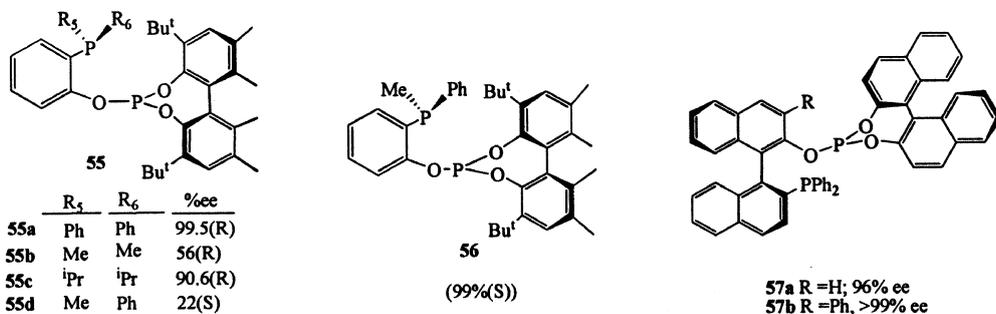
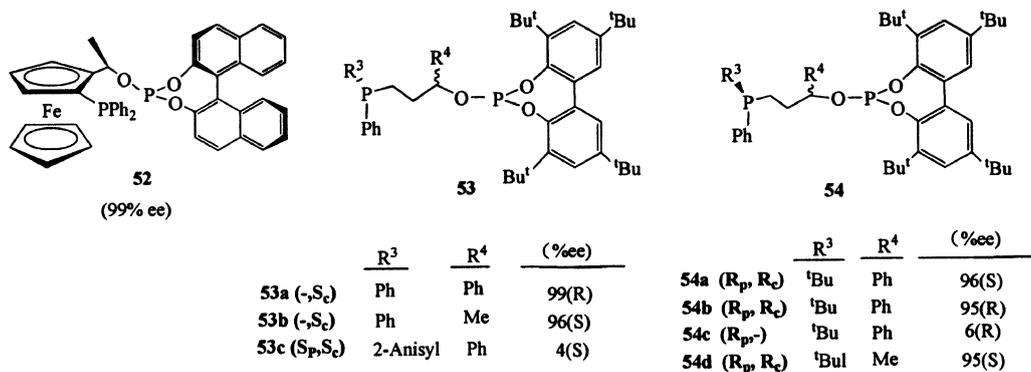


图 19 基于 D-木糖呋喃糖苷骨架的亚磷酸酯-碳磷配体 **51**

Fig. 19 Phosphite-phosphine ligands based on a D-xylofuranoside backbone



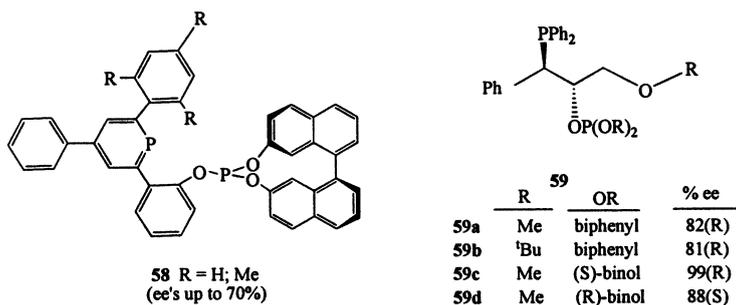


图20 亚磷酸酯-碳磷配体 52 - 59

Fig. 20 Phosphite-phosphine ligands 52 - 59

识别受控于亚磷酸酯基的构型。³¹P-¹H NMR 以及动力学研究表明: 形成中间体 [Rh(39)(烯胺)] BF₄, 对于铑和氢气, 是一级反应, 对烯胺是零级反应. 基于这一开创性的工作, 几个研究小组合成了新的亚磷酸酯-碳磷配体. Chan 等开发了用于(Z)-(N)-乙酰氨基肉桂酸甲酯^[30c]铑不对称氢化的二茂铁基亚磷酸酯-碳磷配体 **52**, 最高对映选择性显示在图中(图20), 获得 99.9% 的 ee 值.

VanLeeuwen 等也用了含一个 P 手性中心的一系列模块化的亚磷酸酯-碳磷配体(配体 **53**, **54**, 图20), 在温和的反应条件下, 脱氢氨基酸衍生物^[30d]的铑催化氢化获得了优秀的对映选择性, ee 值大于 99%. 表明对映选择性取决于骨架上碳的手性. 虽然碳磷基不影响对映选择性, 但一个给电子碳磷提高了反应速率, 研究表明形成了 [Rh(39)(烯胺)]⁺ 中间体, 烯胺配位在磷配体的反位, 故亚磷酸酯基决定了反应的对映选择性.

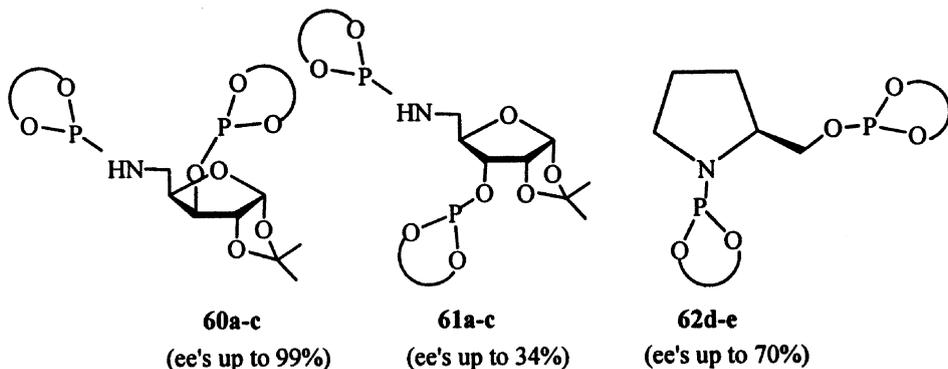
Pizzano 等成功合成亚磷酸酯-碳磷配体 **55** 和 **56**, (图20)最初用于脱氢氨基酸, 衣康酸酯, 和烯醇的磷酸酯的铑催化氢化反应, ee 值达 99%^[30e-h]. 配体 **55** 和 **56** 也是高度模块化的, 同时含碳磷和亚磷酸酯基. 研究发现: 需要适当调整两个官能团, 才能获得高的对映选择性. 正如以前所

观察, 当研究 [Rh(41)(烯胺)] 阴离子化合物时, 手性配体支配底物的协调模式, 控制处于相对亚磷酸酯基的顺式位置的烯键. 最近, 他们将工作延展到 N-芳胺的铑催化氢化反应, 得到优秀的结果, ee 值达 84%^[30i, j].

2004 年, Zhang 等在几种 α -脱氢酸衍生物的不对称氢化反应中, 用 Binaphos 型亚磷酸酯-碳磷配体 **57** (图20), 获得优秀的对映选择性, ee > 99%^[30k], Vogt 等开发了与其类似配体, 用(S)-联萘酚磷配体与几个苯基相连(配体 **58**, 图20), 用于脱氢氨基酸衍生物的铑催化氢化, 在温和的反应条件下, 取得 70% 的 ee 值^[30l].

最近, Vidal-Ferran 等合成一种新的亚磷酸酯-碳磷配体 **59** (图20), 用于几种烯胺、脱氢氨基酸, 和烯醇的磷酸酯^[30m, n]的不对称铑催化氢化反应. 这些配体是高模块化的, 易从不对称的 Sharpless 环氧醚经两步合成. 对映选择性最好的是配体 **59c** (ee 值达 99%), 它结合 CH₂OR 链周围的优化立体位阻, 联萘基和配体骨架构型的手性中心具有协同作用.

成功用于氢化反应的杂环配体是亚磷酸酯-氮磷配体(图21)^[31], 首先应用的是配体 **60** - **61**, 它们衍生于D-木糖和相关的双亚磷酸^[31a], 在 C-5 引



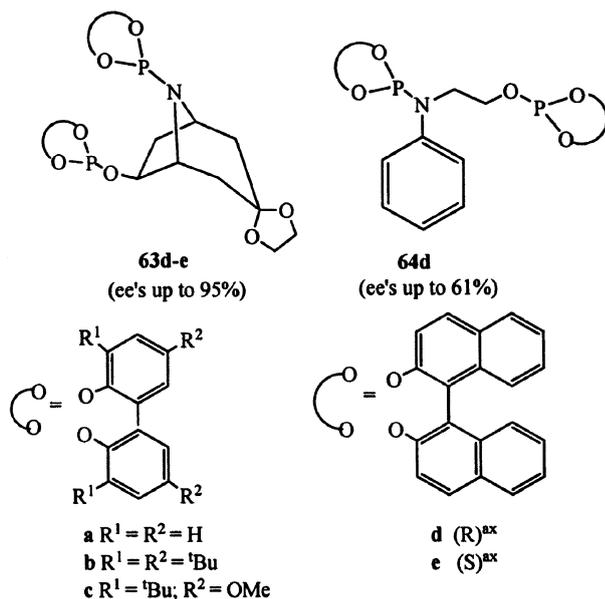


图 21 氮磷配体 60 - 64

Fig. 21 Phosphite-phosphoramidite ligands 60 - 64

入磷酸胺, 应用于脱氢氨基酸的铑催化氢化反应中, 获得高对映选择性, 如: 配体 **60b**, ee 值高达 99%.

2003 年 Cessaroti 等合成基于脯氨酸的亚磷酸酯-氮磷配体 **62** (图 21), 用于脱氢氨基酸衍生物的铑催化不对称氢化反应, ee 值为 70%^[31b].

最近, 基于托烷骨架的亚磷酸酯-氮磷配体 **63** (图 21), 分别用于衣康酸二甲酯, 乙酰氨基肉桂酸甲酯的铑催化不对称氢化反应, ee 值分别为 85% 和 95%^[31c]. 2008 年, 由 2-苯胺乙醇和 (*R*)-联萘酚为原料合成的亚磷酸酯-氮磷配体 **64**, 用于几种 α -和 β -脱氢氨基酸衍生物和衣康酸酯的不对称氢化反应, ee 值为 61%^[31d]. 其它的杂环亚磷酸酯包括 P, P' 的配体, 是亚磷酸酯-氧磷配体 **65** (图 22) 和亚磷酸酯-氮磷配体 **66** (图 23)^[32], 配体 **65b** 在酮亚胺的铱催化氢化反应中效果好, ee 值为 73%^[32a], 2008 年, Kamer 等通过一种平行合成方法, 合成一个聚合物负载的亚磷酸酯-氨基磷配体 (配体 **66**, 图 23), 配体 **66** 在氢化反应中具有高的催化活性, 在脱氢氨基酸为底物时, 显示中等至良好的对映选择性, ee 值为 89%^[32b].

2.2 杂环 P, N 配体

最近报道几种亚磷酸酯-噁唑啉配体. 由 Pfaltz 等合成的用于低官能化烯烃的铱催化氢化反应^[33], 这类型配体第一例成功应用的代表是基于 Taddol 基的亚磷酸酯-噁唑啉配体 **67**, (图 24). 这些配体在

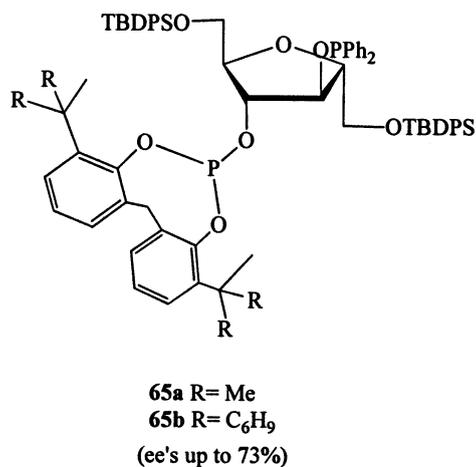


图 22 亚磷酸酯-氧磷配体 65

Fig. 22 Phosphite-phosphinite ligand 65

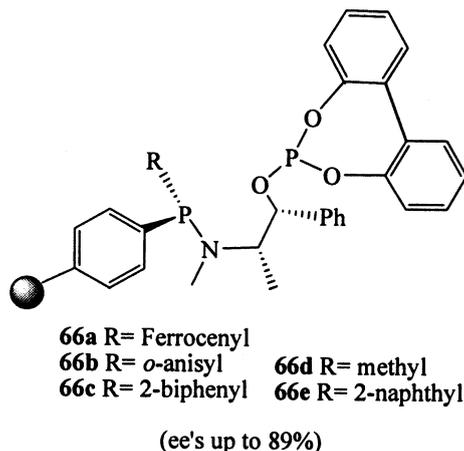
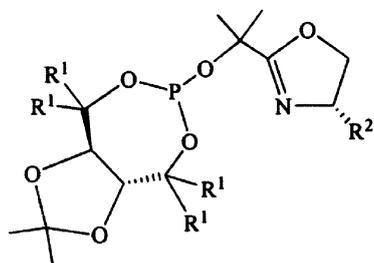


图 23 亚磷酸酯-氮磷配体 66

Fig. 23 Phosphite-aminophosphine ligand 66

几种 E 和 Z-三取代烯烃的氢化反应中对映选择性为 95% (图 24) [33a]。

已知两个高模块化的衍生于羟基氨基酸(配体



67a R¹ = Ph; R² = ^tBu
 67b R¹ = Ph; R² = Ph
 67c R¹ = 2-naphthyl R² = ^tBu

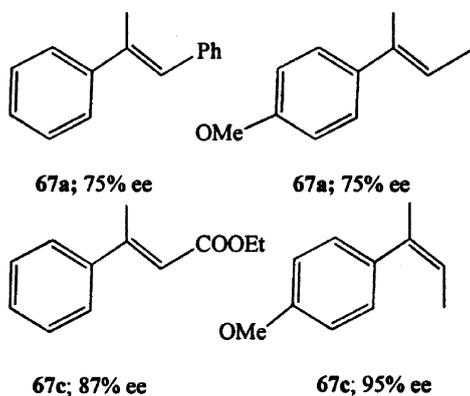
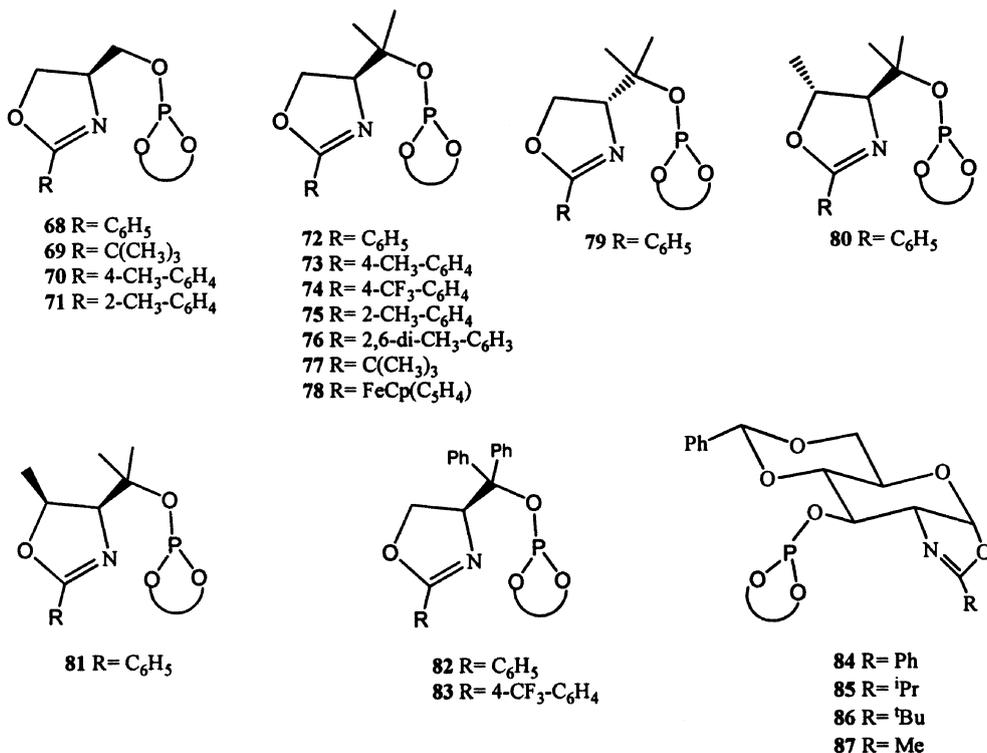


图 24 Taddol 基噁唑啉磷配体 67

Fig. 24 Taddol-based phosphite-oxazoline ligand 67

68-83) [33b, c] 和 D-葡萄糖胺(配体 84-87) [33d] 的亚磷酸酯-噁唑啉配体库, 在催化过程中通过优化反应条件, 精心选择配体, 能在几种 E 和 Z-三取代和 1, 1-二取代烯烃的氢化反应中获得高活性和高对映选择性(图 25)。值得指出的是, 在配体设计中引入一个磷酸基联苯取代基, 有利于不对称诱导, 因此, 这些配体比 Taddol 基磷酸酯-噁唑啉配体 53 对映选择性高。

一个磷酸酯-噁唑啉/噁唑啉配体库(配体 88-94, 图 26)已成功应用于 E 和 Z-三取代和 1, 1-二取代端烯烃的铱催化不对称氢化反应 [33e]。这个配体库具有噁唑啉/噁唑啉基和磷酸基的优势, 他们比与其对等的噁唑啉稳定, 对空气和其它氧化成分没有磷和磷酸酯敏感, 容易由现成的醇合成, Diéguez 等也发现通过调整配体中的组成, 能有效传递产物的手性信息。通过这种方法, 能够将底物的对映选择性最大化。因此, E 和 Z-三取代, 和 1, 1-二取代端烯烃对映选择性都达到优秀, ee 值 > 99% [33e]。其它用于不对称氢化反应的杂环亚磷酸酯-氮磷配体是二茂铁亚氨基磷酸酯配体 95 (图 27), 这些配体在 α -脱氢氨基酸衍生物的铑不对称氢化反应中, 得到中等到良好的对映选择性 [33f], 钯催化还原酮反应中得到较低 ee 值。 [33g]。



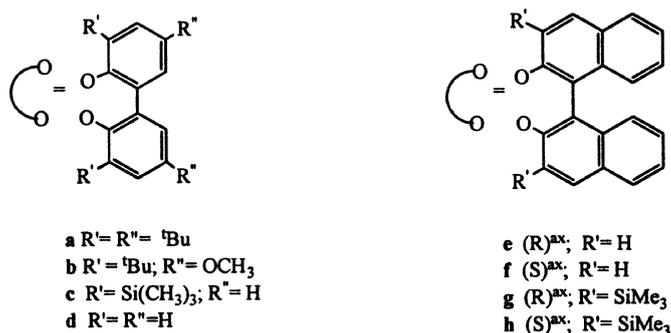


图 25 衍生于羟基氨基酸的配体库 68 – 83 和衍生于 D-葡萄糖胺的配体 84 – 87

Fig. 25 Phosphite-oxazoline ligand libraries 68 – 83 derived from hydroxylaminoacid derivatives and ligands 84 – 87 based on D-glucosamine

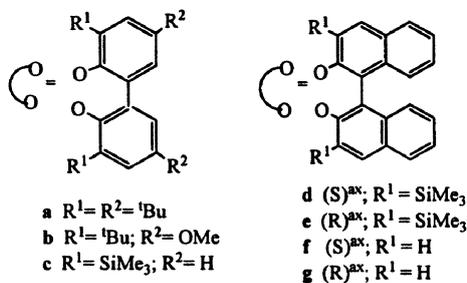
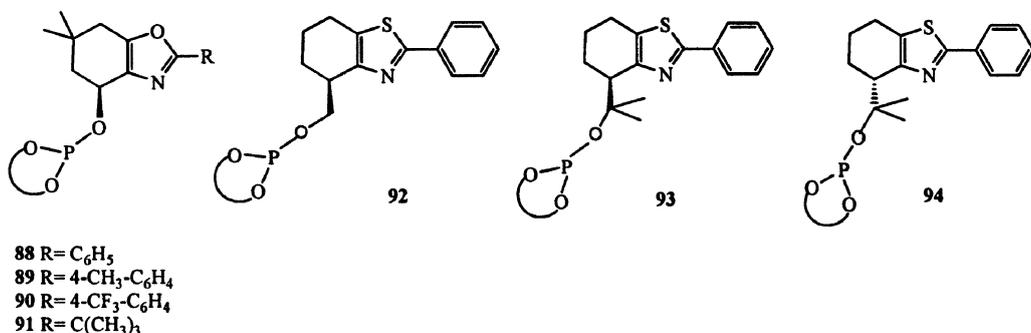


图 26 噁唑/噻唑磷配体库

Fig. 26 Phosphite-oxazole/thiazole ligand library

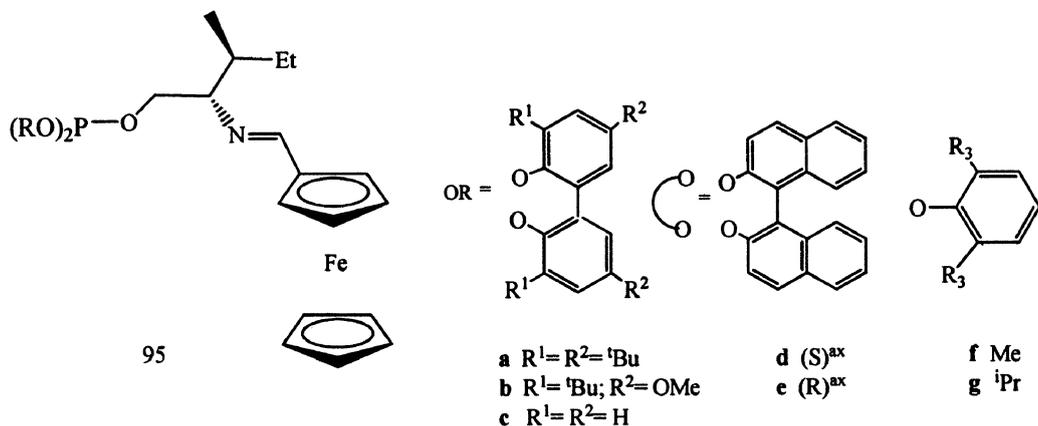


图 27 二茂铁基氮磷配体 95

Fig. 27 Ferrocenyl imino phosphite ligand 95

2.3 其它的杂环配体

亚磷酸酯-硫醚配体在加氢反应中研究较少,

只有一种亚磷酸酯-硫醚配体用于不对称氢化反应^[34], 即呋喃糖苷骨架亚磷酸酯-硫醚配体 96 在衣

康酸铑和铈催化不对称氢化反应中,对映选择性为51% (图28)。

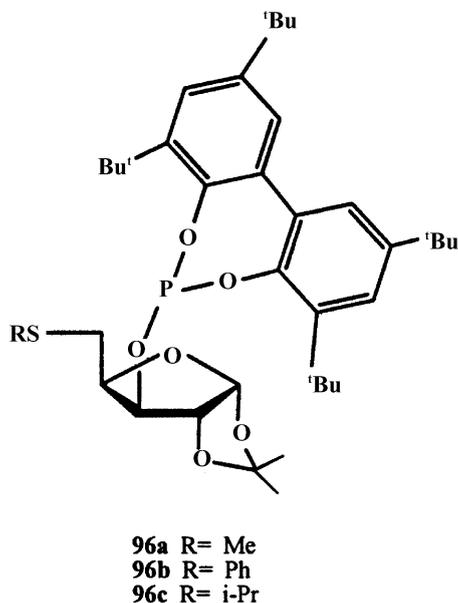


图28 硫醚-亚磷酸酯配体 **96**

Fig. 28 Phosphite-thioether ligand **96**

3 结 论

最新的研究结果表明:对于低官能化烯烃的氢化反应,包含杂环亚磷酸酯-N 配体(亚磷酸-噁唑啉/噁唑/噻唑)的铈配合物,是最好的催化剂。

具有联苯基团的单齿、双齿亚磷酸酯,和杂环磷酸酯-碳磷/氮磷配体,已成功用于铑催化官能化烯烃的氢化反应. 已有研究表明,具有光学纯阻转异构联萘或联苯基的亚磷酸酯配体,通常能获得高对映选择性. 然而,采用合适手性骨架,以及廉价的,大体积的非阻转异构联苯衍生物合成的配体,也能获得高对映选择性,这归因于手性骨架与金属中心作用,形成一个阻转异构的对映体. 不对称加氢反应的许多例子表明:一个联萘酚(或 Taddol 醇)单元就足以获得高效对映选择性. 尽管联萘酚单元具有较大的立体位阻是决定因素,联萘酚取代基的立体结构对反应的影响尚未深入研究。

参考文献:

[1] (a) Noyori R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley: New York. [M], 1994
 (b) Ojima I, *Catalytic Asymmetric Synthesis*. Wiley: Hoboken, NJ. [M], 2010
 (c) Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H. *Comprehen-*

sive Asymmetric Catalysis. Springer: Berlin. [M], 1999
 (d) Blaser H U, Schmidt E. *In Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*. Wiley: New York. [M], 2004

- [2] Börner A. *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis*; Wiley-VCH: Weinheim. [M], 2008
- [3] (a) Kagan H B, *Chiral Ligands for Asymmetric Catalysis in Morrison J D, ed. Asymmetric Synthesis. Vol. 5, Chapter I*. New York: Academic Press. [M], 1985
 (b) Kagan H B, 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*. New York: John Wiley & Sons. [M], 1990
- [4] (a) Ohta T, Takaya H, Noyori R. *Inorg. Chem.* [J], 1988, **27**(3): 566-569
 (b) McCarthy M, Guiry P J. *Tetrahedron*. [J], 2001, **57**(18): 3 809-3 844
- [5] Pye P J, Rossen K, Reamer R A, et al. *Tetrahedron Lett.* [J], 1998, **39**(25): 4 441-4 444
- [6] Brunner H, Pieronczyk W. *J. Chem. Res. (S)*. [J], 1980, (3): 74-75
- [7] Kolich C H. US[P] 5210243, 1993
- [8] Wink D J, Kwok T J, Yee A. *Inorg Chem.* [J], 1990, **29**: 5 006-5 008
- [9] Kadyrov R, Heller R, Selke R. *Tetrahedron Asymmetry*. [J], 1998, **9**(230): 329-340
- [10] (a) Chan A S C, Lin C C, Sun J, et al. *Tetrahedron Asymmetry*. [J], 1995, **6**(12): 2 953-2 959
 (b) Chan A S C, Hu W H, Pai C C, et al. *J. Am. Chem. Soc.* [J], 1997, **119**(40): 9 570-9 571
- [11] Zhu G X, Zhang X M. *J. Org. Chem.* [J], 1998, **63**(9): 3 133-3 136
- [12] Lin Guo-Qiang (林国强), Chen Yao-Quan (陈耀全), Li Yue-Ming (李月明), et al. *Asymmetric Reaction of Chiral Synthesis and Its Applications (third edition)*. (手性合成不对称反应及其应用(第三版))[M], Science Press (科学出版社), 2007, 435-236
- [13] (a) Diéguez M, Ruiz A, Claver C. *Dalton Trans.* [J], 2003, 2 957-2 963
 (b) Guiu E, Muñoz B, Castellón S, et al. *Adv. Synth. Catal.* [J], 2003, **345**(1-2): 169-171
 (c) Gual A, Axet M R, Philippot K, et al. *Chem. Commun.* [J], 2008, (24): 2 759-2 761
 (d) Axet M R, Benet-Buchholz J, Claver C, et al. *Adv. Synth. Catal.* [J], 2007, **349**(11-12): 1 983-1 998
 (e) Junge K, Hagemann B, Beller M, et al. *ARKIVOC*.

- [J], 2007, (5): 50–66
- (f) Ionescu G, van der Vlugt J I, Vogt I I, *et al. Tetrahedron Asymmetry*. [J], 2005, **16**(24): 3 970–3 975
- (g) Lyubimov S E, Safronov A S, Tyutyunov A A, *et al. Russ. Chem. Bull.* [J], 2008, **57**(2): 345–348
- (h) Zhang Q, Takacs J M. *Org. Lett.* [J], 2008, **10**(4): 545–548
- (i) Engeldinger E, Armspach D, Matt D, *et al. Comptes Rendus Chem.* [J], 2002, (5): 359–372
- (j) Slagt V F, Kaiser P, Berkessel A, *et al. Eur. J. Inorg. Chem.* [J], 2007, 4 653–4 662
- (k) Kuil M, Goudriaan P E, Kleij A W, *et al. Dalton Trans.* [J], 2007, 2 311–2 320
- (l) Slagt V F, van Leeuwen P W N M, *et al. Dalton Trans.* [J], 2007, 2 302–2 310
- [14] Zhao Qing-lu(赵庆鲁), Man Kin Tse, Wang Lai-lai(王来来), *et al. Tetrahedron Asymmetry*. [J], 2010, **21**(23): 2 788–2 793
- [15] Zhao Qing-lu(赵庆鲁), Wang Lai-lai(王来来), Xing Ai-ping(邢爱萍). *Tetrahedron Asymmetry*. [J], 2010, **21**(24): 2 993–2 998
- [16] Zhao Qing-lu(赵庆鲁). Doctoral Dissertation of Lan Zhou Institute of Chemical Physics(兰州化学物理研究所博士学位论文). [D], 2010
- [17] (a) Reetz M T, Mehler G, Meiswinkel A, *et al. Tetrahedron Lett.* [J], 2002, **43**(44): 7 941–7 943
- (b) Reetz M T, Meiswinkel A, Mehler G, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**(29): 10 305–10 313
- (c) Jerphagnon T, Renaud J L, Demonchaux P, *et al. Adv. Synth. Catal.* [J], 2004, **346**(1): 33–36
- (d) Lyubimov S E, Davankov V A, Loim N M, *et al. J. Organomet. Chem.* [J], 2006, **691**(26): 5 980–5 983
- (e) Hekking H F W, Lefort L, de Vries A H M, *et al. Adv. Synth. Catal.* [J], 2008, **350**(1): 85–94
- (f) Gavrilov K N, Lyubimov S E, Zheglov S V, *et al. Adv. Synth. Catal.* [J], 2007, **349**(7): 1 085–1 094
- (g) Lynikaite B, Cvengroš J, Piarulli U, *et al. Tetrahedron Lett.* [J], 2008, **49**(5): 755–759
- (h) Lyubimov S E, Kuchurov I V, Tyutyunov A A, *et al. Catal. Commun.* [J], 2010, **11**(5): 419–421
- (i) Lyubimov S E, Kalinin V N, Tyutyunov A A, *et al. Chirality*. [J], 2009, **21**(1): 2–5
- (j) Reetz M T, Mehler G. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2000, **39**(21): 3 889–3 890
- [18] Reetz M T, Meiswinkel A, Mehler G, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2005, **127**(29): 10 305–10 313
- [19] Reetz M T, Ma J A, Goddard R. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2005, **44**(3): 412–415
- [20] Chen W, Roberts S M, Whittall J. *Tetrahedron Lett.* [J], 2006, **47**(25): 4 263–4 266
- [21] (a) Gavrilov K N, Lyubimov S E, Bondarev O G, *et al. Adv. Synth. Catal.* [J], 2007, **349**(4–5): 609–616
- (b) Lyubimov S E, Dakankov V A, Valetskii P M, *et al. Russ. Chem. Bull.* [J], 2006, **55**(8): 1 448–1 451
- [22] Lyubimov S E, Said-Galiev E E, Khokhlov A R, *et al. J. Supercrit. Fluids*. [J], 2008, **45**(1): 70–73
- [23] (a) Dreisbach C, Meseguer B, Prinz T, *et al. Eur. Pat. Appl.* [P], 1298136–A2, 2003. 534 065
- (b) Ojima I, Takai M, Takahashi T, PCT Int. Appl. WO[P], 2004078766-A1, 2004. 677 093
- [24] Reetz M T, Sell T, Meiswinkel A, *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2003, **42**(7): 790–793
- [25] (a) Pignataro L, Lynikaite B, Colombo R, *et al. Chem. Commun.* [J], 2009, 3 539–3 541
- (b) Gennari C, Monti C, Piarulli U, *Pure Appl. Chem.* [P], 2006, **78**: 303
- [26] Reetz M T, Bondarev O. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2007, **46**: 4 523
- [27] (a) Reetz M T, Goosen L J, Meiswinkel A, *et al. Org. Lett.* [J], 2003, **5**: 3 099
- (b) Huang H M, Zheng Z, Luo H L, *et al. Org. Lett.* [J], 2003, **5**(22): 4 137–4 139
- (c) Huang H M, Liu X C, Chen S, *et al. Tetrahedron Asymmetry*. [J], 2004, **15**(13): 2 011–2 019
- (d) Huang H M, Zheng Z, Luo H L, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2004, **69**(7): 2 355–2 361
- (e) Huang H M, Liu Xn C, Chen H L, *et al. Tetrahedron Asymmetry*. [J], 2005, **16**(3): 693–697
- [28] Reetz M T, Guo H C, Ma J A, *et al. J. Am. Chem. Soc.* [J], 2009, **131**(11): 4 136–4 142
- [29] Li Y, He Y M, Fan Q H, *et al. Org. Biomol. Chem.* [J], 2009, **7**: 1 890–1 895
- [30] (a) Pàmies O, Diéguez M, Net G, *et al. Chem. Commun.* [J], 2000, 2 383–2 384
- (b) Pàmies O, Diéguez M, Net G, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2001, **66**(25): 8 364–8 369
- (c) Jia X, Li X S, Lam W S, *et al. Tetrahedron Asymmetry*. [J], 2004, **15**(14): 2 273–2 278
- (d) Deerenberg S, Pàmies O, Diéguez M, *et al. J. Org. Chem.* [J], 2001, **66**(5): 7 626–7 631
- (e) Suárez A, Pizzano A. *Tetrahedron Asymmetry*. [J],

- 2001, **12**(18): 2 501 – 2 504
- (f) Suárez A, Méndez-Rojas M A, Pizzano A. *Organometallics*. [J], 2002, **21**(22): 4 611 – 2 621
- (g) Rubio M, Suárez A, Álvarez E, *et al.* *Chem. Commun.* [J], 2005, 628 – 630
- (h) Rubio M, Vargas S, Suárez A, *et al.* *Chem. Eur. J.* [J], 2007, **13**: 1 821 – 1 833
- (i) Vargas S, Rubio M, Suárez A, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 2005, **46**(12): 2 049 – 2 052
- (j) Vargas S, Rubio M, Suárez A, *et al.* *Organometallics*. [J], 2006, **25**(4): 961 – 973
- (k) Yan Y J, Chi Y X, Zhang X M. *Tetrahedron Asymmetry*. [J], 2004, **15**(14): 2 173 – 2 175
- (l) Müller C, López L G, Kooijman H, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 2006, **47**(12): 2 017 – 2 020
- (m) Fernández-Pérez H, Pericàs M A, Vidal-Ferran A. *Adv. Synth. Catal.* [J], 2008, **350**(13): 1 984 – 1 990
- [31] (a) Diéguez M, Ruiz A, Claver C. *Chem. Commun.* [J], 2001, 2 702 – 2 703
- (b) Cessaroti E, Araneo S, Rimoldi I, *et al.* *Mol. Catal. A*[J], 2003, 204 – 205, 211
- (c) Cramer N, Laschat S, Baro A. *Organometallics*. [J], 2006, **25**(9): 2 284 – 2 291
- (d) Kostas I D, Vallianatou K A, Holz J, *et al.* *Tetrahedron Lett.* [J], 2008, **49**(2): 331 – 334
- (e) Boeda F, Beneyton T, Crevisy C. *Mini-Rev. Org. Chem.* [J], 2008, **5**(2): 96 – 127
- [32] (a) Guiu E, Aghmiz M, Díaz Y, *et al.* *Eur. Org. Chem.* [J], 2006, (3): 627 – 633
- (b) den Heeten R, Swennemhuis B H G, van Leeuwen P W N M, Kamer P C J. *Angew. Chem. Int. Ed.* [J], 2008, **47**: 6 602
- [33] (a) Hilgraf R, Pfaltz A. *Adv. Synth. Catal.* [J], 2005, **347**(1): 61 – 77
- (b) Diéguez M, Mazuela J, Pámies O, *et al.* *Chem. Commun.* [J], 2008, 3 888 – 3 809
- (c) Mazuela J, Verendel J J, Coll M, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2009, **131**(34): 12 344 – 12 353
- (d) Diéguez M, Mazuela J, Pámies O, *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* [J], 2008, **130**(23): 7 208 – 7 209
- (e) Mazuela J, Paptchikhine A, Pámies O, *et al.* *Chem. A-Eur. J.* [J], 2010, **16**(15): 4 567 – 4 576
- (f) Gavrilov K N, Marksimova M G, Zheglov S V, *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* [J], 2007, (29): 4 940 – 4 947
- (g) Goulioukina N S, Bondarenko G N, Bogdanov A V, *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* [J], 2009, (4): 510 – 515
- [34] Pámies O, Diéguez M, Net G, *et al.* *Organometallics*. [J], 2000, **19**(8): 1 488 – 149 6