文章编号：1001-3555(2014)03-0282-12

过渡金属/磷配体催化不对称氢化反应研究进展

苗　晓[1,2] 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. 中国科学院大学，北京 100039)

关键词： 手性磷配体；过渡金属/磷配体配合物；不对称氢化；对映选择性
中图分类号： O643.32　　**文献标志码：** A

手性过渡金属配合物催化的不对称氢化是合成手性药物、农药和精细化工中间体的重要方法. 到目前为止，已经有一些过渡金属/配体配合物催化的不对称氢化反应得到工业化应用，典型的实例如孟山都公司采用手性双齿膦配体 DIPAMP 生产 L-多巴(Levodopa)[1]；高砂公司用双齿膦配体(*R*)-BINAP 生产抗生素 Carbapenem[2]；杜邦公司用 DuPHOS 膦配体生产氨基酸[3]；以及 Solvias 公司用 Xyliphos 膦配体生产(*S*)-异丙甲草胺等[4](图 1).

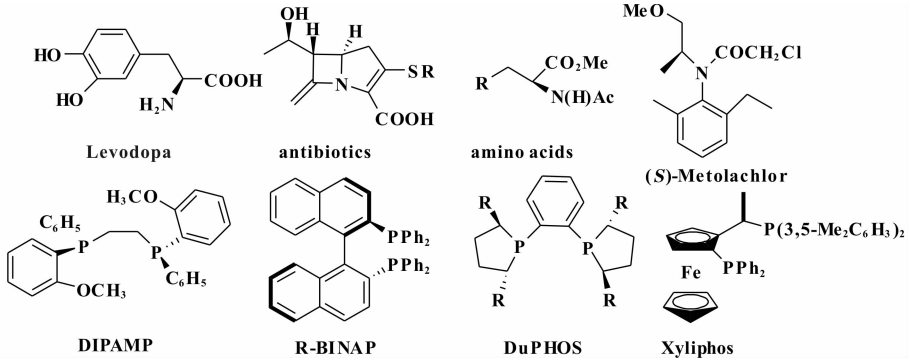

图 1 不对称氢化工业化的产物及反应中应用的手性双齿膦配体

Fig. 1 Industrial-scale products of asymmetric hydrogenations and the corresponding chiral diphosphine ligands used

尽管不对称催化合成得到了长足发展，潜手性烯烃、酮及亚胺等底物的不对称氢化基础研究仍然是目前均相催化的最前沿领域之一. Claver 等[5]以及周永贵等[6]分别综述了近年来手性膦配体与过渡金属形成的配合物在不对称氢化中的应用. 众所周知，在研究过渡金属配合物催化的不对称氢化反应中，结构多样的高效手性磷配体的设计和合成是至关重要的. 在众多的含磷配体中，手性亚磷酸酯配体因合成简单，对空气低敏感，获得了广泛的关注. 现已经出现许多出色的单齿、双齿亚磷酰胺和亚磷酸酯配体. 近年来，具有螺二氢茚骨架的手性配体，在过渡金属配合物催化脱氢氨基酸、烯胺、简单酮的不对称氢化反应中，表现了很高的对映选择性. 随着不对称氢化反应底物范围的日益拓展，大量新型高效手性磷配体应运而生[5-8].

我们从官能化烯烃和非官能化烯烃、链状酮和环状酮、非官能化亚胺等底物出发，综述有代表性的手性磷配体合成，及过渡金属如 Rh、Ru、Ir、Pd、Ni、Co 配合物在不对称氢化中的应用.

1 手性磷配体在不对称氢化中的应用

1.1 烯烃的不对称氢化

官能化和非官能化烯烃的不对称氢化已成为手性精细化工中间体的重要合成方法. 手性磷配体，

收稿日期： 2014-03-18；**修回日期：** 2014-04-14.
基金项目： 国家自然科学基金(20673130, 20773147, 21073211, 21174155).
作者简介： 苗晓(1988-)，女，硕士生.
* 通讯联系人，Tel：0931-4968161，E-mail：wll@licp.cas.cn.

特别是具有联萘或联苯骨架的亚磷酸酯和亚磷酰胺酯配体，稳定性较好，不易被空气氧化，在铑催化官能化烯烃（如衣康酸酯或脱氢氨基酸酯）的氢化反应中表现出很好的催化活性和对映选择性.

我们实验室合成了一系列由葡萄糖甲苷、苯苷以及 D-甘露醇衍生的手性双齿亚磷酸酯配体 **1**–**4**[9-11]，并将这些配体与中心金属铑形成的配合物成功应用于衣康酸二甲酯的不对称氢化反应中（图 2）. 研究结果表明：手性双齿亚磷酸酯配体 **1a**–**1d** 均表现出很好的催化活性和高的对映选择性，其中，配体 **1d** 的催化活性和对映选择性是最好的，获得了高达 96.0% ee 值，配体的联萘酚部分立体构型决定了产物的构型[12].

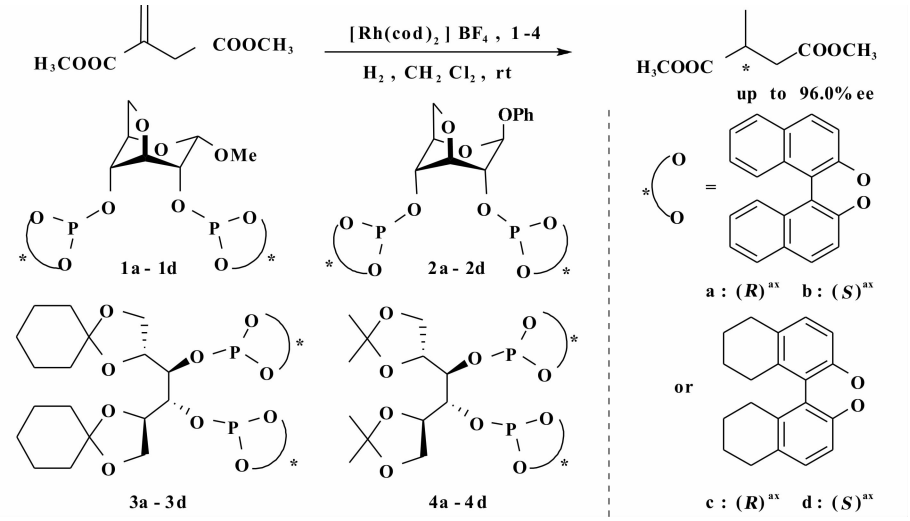

图 2 甘露醇衍生的亚磷酸酯配体用于衣康酸二甲酯的不对称氢化

Fig. 2 D-mannitol derived chiral phosphite ligands in asymmetric hydrogenation of dimethyl itaconate

Vidal-Ferran 等[13]发展了一类具有小咬角的新型的 1,1-P-OP 配体 **5**（图 3），这些配体与 Rh 配合制备的手性催化剂在催化官能化烯烃时，获得了高转化率和高对映选择性，ee 值高达 93.0% ~ 99.0%，配体结构中手性碳的绝对构型显著影响催化剂的活性和选择性. 另一方面，在同样反应条件下，以空间位阻较大的环状烯胺为氢化底物，也能取得较好的对映选择性（88.0% ee）（图 3）.

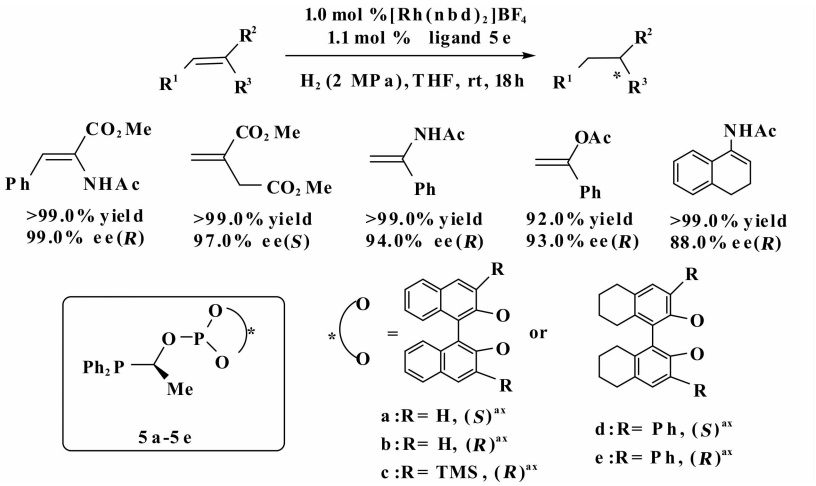

图 3 Rh/P-OP 配合物催化的不对称加氢反应

Fig. 3 Rh/P-OP complex catalyzed asymmetric hydrogenations

基于手性双齿配体在 Rh 催化的不对称氢化中表现出高催化活性，Rocamora 等[14]设计合成了两类新型的双齿二胺亚磷酸酯配体 **6**–**8**（图 4）. 这些配体以光学纯二胺、二醇以及三氯化磷为原料，通过

两步反应合成. 其中，配体**6c**在脱氢氨基酸甲酯和衣康酸二甲酯不对称氢化中，都获得了高于99.0%的ee值，而在诱导环状烯胺氢化时，获得了较好的转化率和中等的对映选择性.

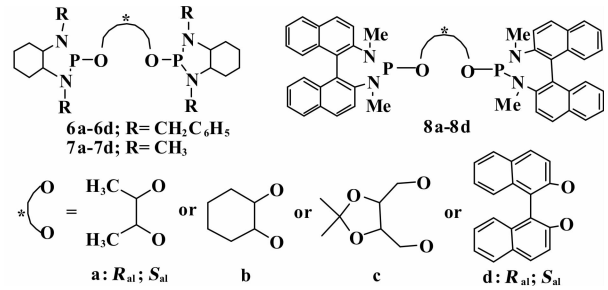

图4 双齿二胺亚磷酸酯配体

Fig. 4 bis(diamidophosphite) ligands

Hsiao等[15]发现二茂铁衍生的手性配体**9**，**10**的铑配合物催化剂对非保护烯胺酯的氢化非常有效(图5)，如对β-脱氢氨基酸酯的氢化反应，产物的ee值高达97.0%. 这一方法首次实现了非保护β-脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应. 值得一提的是，非保护β-脱氢氨基酸酯的直接氢化反应在后续应用时无需去保护等步骤，非常具有实用价值. 郑卓等[16]采用具有二茂铁骨架的膦-亚磷酰胺酯手性双齿配体**11**(图5)，这些配体的铑配合物在烯胺，衣康酸二甲酯等的不对称氢化反应中均表现出很高的催化活性和对映选择性. 手性双齿配体(S_c,R_p,S_a)-**11**的铑配合物催化剂在烯胺的氢化反应中转化数最高达到了10 000,而且给出了99.6%的ee值.

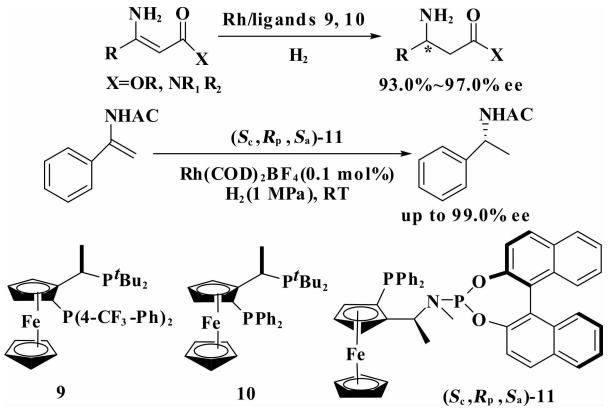

图5 铑/二茂铁基手性配体配合物催化烯胺的不对称氢化

Fig. 5 Rh/chiral ferrocenylphosphine ligands complex catalyzed asymmetric hydrogenations of enamines

硝基烯烃的不对称氢化反应近年来得到了飞跃的发展，张绪穆等[17]首次实现了β-芳基β-烷基硝基烯烃的高对映选择性氢化，在$[Rh(NBD)_2]SbF_6$和配体Josiphos-1的催化下，该氢化反应的ee值最高可达96.0%(图6). 氢化产物硝基烷烃可以进一步转化为一些较难获得的手性胺化合物.

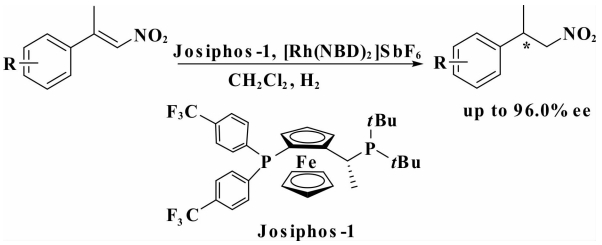

图6 铑/Josiphos-1催化硝基烯烃的不对称氢化

Fig. 6 Rh/Josiphos-1 catalyzed asymmetric hydrogenations of nitroalkenes

Imamoto等[18]设计了一系列以磷原子为手性中心的双齿膦配体(图7)，该类配体以(S)-或者(R)-叔丁基甲基硼氢化膦作为原料，经过几步反应合成. 这些配体与铑形成的配合物，在官能化烯烃的不对称氢化反应中，表现了出色的催化活性和很好的对映选择性，ee值高达99.9%.

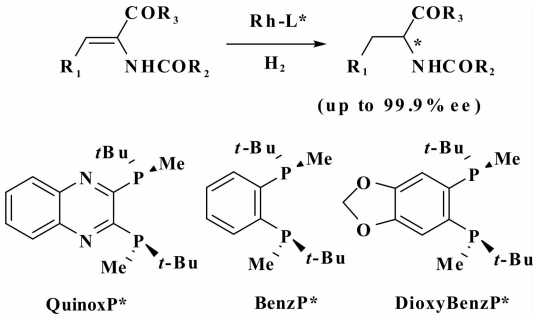

图7 Rh/磷中心手性双齿膦配体催化官能化烯烃的不对称加氢反应

Fig. 7 Rh / P-chiral diphosphine ligands complex catalyzed asymmetric hydrogenations of functionalized olefins

周其林等[19]将具有螺二氢茚骨架的手性单磷配体SIPHOS应用到α-脱氢氨基酸及其衍生物的不对称氢化反应中，获得了高达99.3% ee. 该配体取得与优秀手性双膦和单磷相当的不对称诱导效果. 此外，他们还研究了4,4'-位取代基对于配体诱导能力的影响[20](图8)，结果表明除4,4'-位为甲氧基取代的配体**12c**表现稍低的对映选择性外，溴和苯基取代的手性螺环配体给出与未取代的SIPHOS一样的ee值.

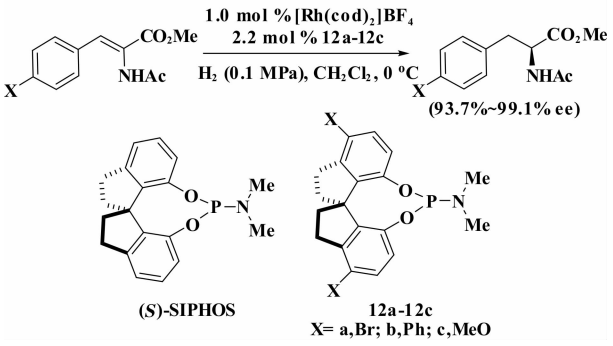

图 8 Rh/SIPHOS 催化 α-脱氢氨基酸酯的不对称氢化

Fig. 8 Rh/SIPHOS catalyzed asymmetric hydrogenations of α-dehydroamino acid esters

周永贵等[21]成功将 Pd/手性双膦配体 **13** 应用于 α, β 不饱和酮的碳碳双键不对称氢化反应中(图 9). 研究结果表明, 当使用 2,2,2-三氟乙醇(TFE)为溶剂, 在温和条件下就可以成功发生碳碳双键不对称氢化反应, 且该反应没有生成烯丙基醇或者饱和醇等氢化副产物. 为了区别 Sodeoka 课题组[22]的催化体系, 他们进行了对比实验. 在没有加入 H_2 的条件下以 TFE 为溶剂, 结果发现该反应没有产生相应的氢化产物, 说明 TFE 并不是氢源.

2013 年, Pizzano 等[23]合成了 C_2 对称的含 *N* 双齿膦配体 **14-16**(图 10), 起始原料是较易合成的(*R*, *R*)-1,2-环己二胺. 这些配体与中心金属 Rh 形成配合物, 由于存在 *N* 差向异构化, 表现出了不同的非对映异构体. 在不对称氢化 2-乙酰氨基丙烯酸甲酯时, 配体 **15** 与金属 Rh 的配合物, 给出了高达 96.0% 的对映选择性.

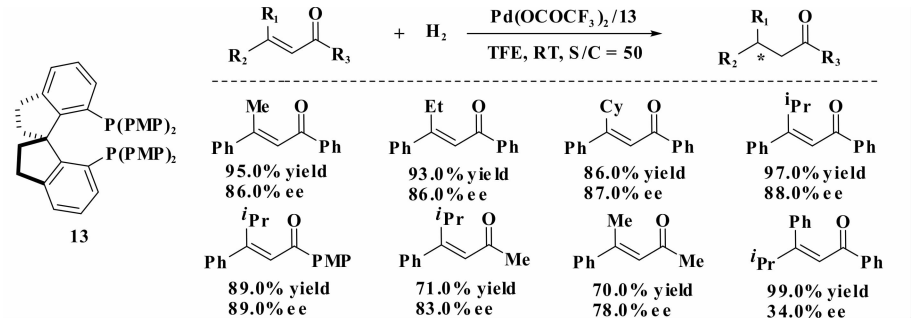

图 9 Pd 催化 α, β 不饱和酮的不对称氢化

Fig. 9 Pd-catalyzed asymmetric hydrogenations of α, β-unsaturated enones

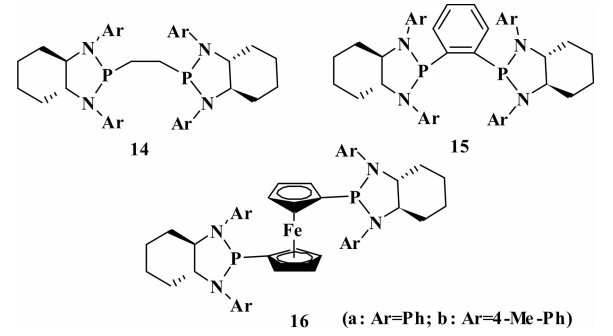

图 10 双齿 N-P 配体

Fig. 10 Bis(diazaphospholidines) ligands

采用价格便宜的金属结合新的高效手性配体作为催化剂一直是研究热点. 但一直以来, 含有 Co 的金属催化剂在不对称氢化反应中应用较少[24-25]. 最近, Friedfeld 等[26]采用高通量法筛选得到一些优秀双齿含磷配体, 将这些配体的 Co 配合物催化剂应用在官能化及非官能化烯烃的不对称氢化中, 表现了很好的活性和对映选择性. 其中, 在 2-乙酰氨基丙烯酸甲酯(MAC)的不对称氢化中, 对映选择性高达96.4%(图11). 到目前为

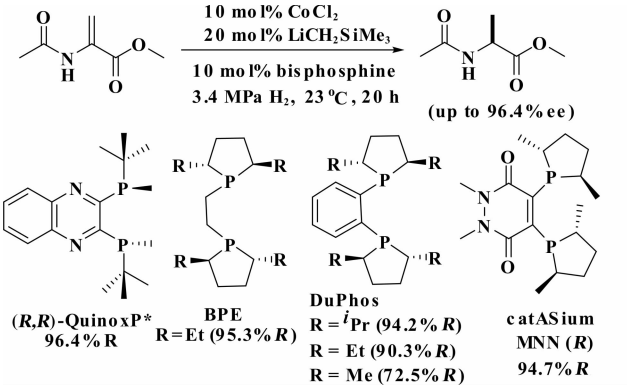

图 11 Co/双齿膦配体配合物催化 MAC 的不对称氢化反应

Fig. 11 Co/bidentate phosphines catalyzed asymmetric hydrogenation of MAC

止，对于没有螯合位点的非官能化底物，有效催化剂比较少. Friedfeld 课题组将 Co/双齿膦配体配合体系应用于非官能化烯烃的不对称氢化反应，获得相对高的产率和对映选择性(图 12).

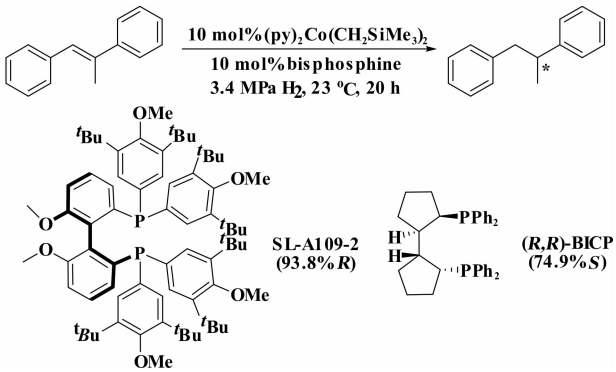

图 12 Co/双齿膦配体配合物催化非官能化烯烃的不对称氢化反应

Fig. 12 Co/bidentate phosphines catalyzed asymmetric hydrogenation of unfunctionalized olefins

1.2 酮的不对称氢化

潜手性酮的不对称还原产物光学活性仲醇，是合成手性药物如碳青霉烯类抗生素和左氧氟沙星抗菌剂等的中间体[27-28]. 已有的不对称催化氢化以 Ru(Ⅱ)或者 Rh(Ⅲ)配合物作为催化剂前体，氢气、*iso*-PrOH/KOH 或 HCOOH/Et_3N 作为氢源[29]. 近来，Ni、Pd、Ir-的配合物催化剂在潜手性酮的不对称氢化中表现出高活性和高对映选择性；对于非官能化酮和环状胺基酮等底物，也获得了很好的对映选择性.

在不对称氢化中，含有 BINOL 骨架的单齿手性配体被证明有很好的立体诱导能力. Feringa[30] 报道的 Monophos **2** 与过渡金属铑形成的配合物，有效应用于烯烃的不对称氢化，获得很好的对映选择性(89.0% ee). Wills 等[31]设计合成了配体 **17**(图 13)，该配体与[$RuCl_2$(benzene)]$_2$ 和(*S*,*S*)-DPEN 制备的配合物[(ligands **17**)$_2$$RuCl_2$(DPEN)]，在催化芳基、烷基取代酮的不对称氢化反应中，表现很高的对映选择性(ee 值可达 99.0%).

2003 年，Chan 和 Yeung 等[32]设计合成出催化剂 **C1**(图 14)，该配合物成功用于芳香杂环酮、不同取代的二苯基甲酮等各种简单酮的不对称氢化中，底物适用范围较广. 此外，手性催化剂 **C1** 对各种取代苯乙酮的不对称氢化表现出很高的催化活性和对映选择性，氢化产物的 ee 值最高达 99.9%，

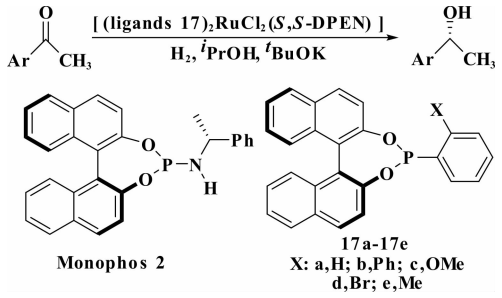

图 13 Ru/单齿磷配体催化芳香酮的不对称氢化反应

Fig. 13 Ru/Chiral monophosphite ligands catalyzed asymmetric hydrogenation of aromatic ketones

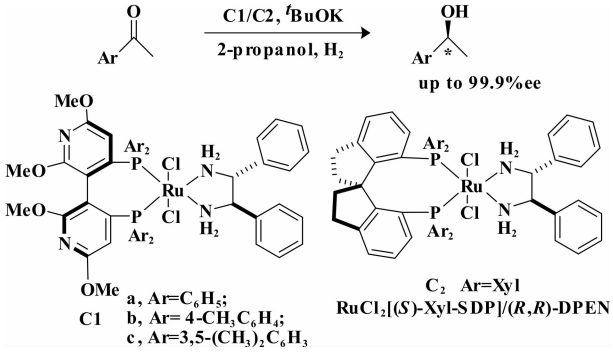

图 14 钌/手性双膦/双胺配合物催化芳香酮的不对称氢化反应

Fig. 14 Ru-complex catalyzed asymmetric hydrogenation of aromatic ketones

S/C 可达 100 000. 周其林等[33-34]设计合成的手性螺环双膦配体(*S*)-Xyl-SDP，与中心金属钌配合形成的催化剂 C**2**(图 14)，在简单酮的氢化反应中同样表现出很高的催化活性和对映选择性，产物的 ee 值均高于 98.0%.

环状胺基酮的不对称氢化反应报道较少，周其林等[35]将[$RuCl_2$(SDP)(dpen)](C**3**)配合物应用于环状酮的不对称氢化反应中(图 15)，反应底物与催化剂的比率升高到 30 000 时，ee 值高达 99.9%；在动力学拆分下得到了光学活性的 α-胺基环烷基醇，其顺反异构体选择性很高(cis/trans > 99∶1). 该氢化产物为合成 κ-阿片受体激活剂 U-(-)-50488 提供了反应原料.

周其林和谢建华等[36-39]设计合成双齿 SpiroAP 配体 **18**(图 16)，该配体的铱配合物在温和条件下，有效催化了芳基酮、α, β-不饱和酮的不对称氢化反应. 他们又探索发展具有手性螺环吡啶结构的三齿 SpiroPAP 配体 **19**(图 16)，该配体的铱配合物已分别成功用于简单酮和 δ-芳基-δ-酮酯的不对

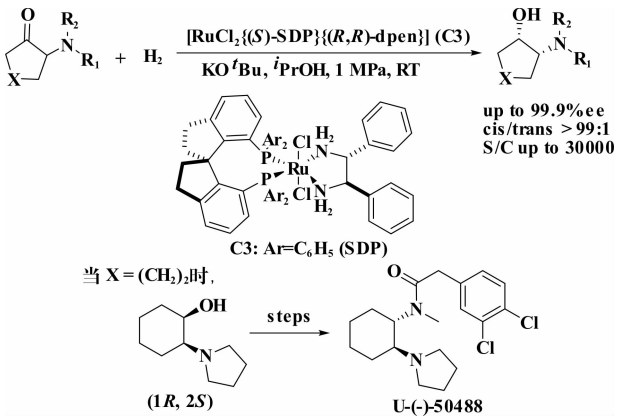

图 15 C3-[$RuCl_2$(SDP)(dpen)]配合物催化环状酮的不对称氢化反应及 U-(-)-50488 的合成

Fig. 15 C3-[$RuCl_2$(SDP)(dpen)] complex catalyzed asymmetric hydrogenation of racemic dialkylaminocycloalkanones (dpen = trans-1,2-diphenylethylenediamine) and the synthesis of U-(-)-50488

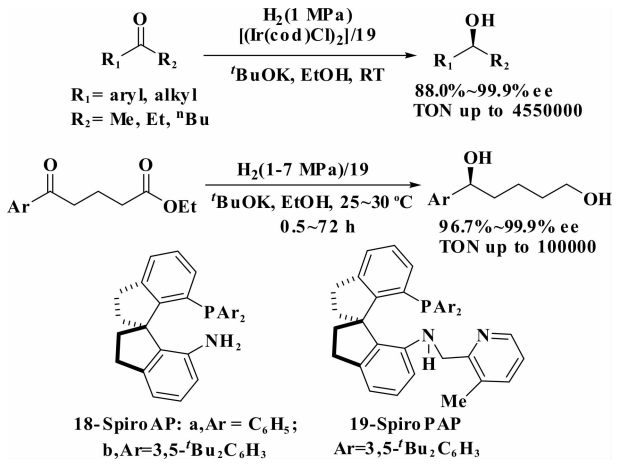

图 16 配合物 Ir/ **19** 催化简单酮、δ-芳基-δ-酮酯的不对称氢化反应

Fig. 16 Ir /**19** complex catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketones and δ-aryl-δ-ketoesters

称氢化反应，对映选择性都高达 99.9%．在 δ-芳基-δ-酮酯的不对称催化氢化中，酯基也可以同时被还原，最终得到 1,5-二醇.

张绪穆等[40]首次设计合成系列具有可调二面角的手性双膦配体(*R*)-CnTunaPhos，并成功用于 Ru 催化不对称氢化 β-酮酯类反应中(图 17)．研究结果发现，Ru-C4TunaPhos 催化剂比其它的 Ru-TunaPhos 催化剂效果要好，此外，该催化剂相当或优于 Ru-BINAP 和 Ru-MeO-BIPHEP 配合物，这可能因为 C4TunaPhos 与 Ru-BINAP 和 Ru-MeO-BIPHEP 有相似的二面角.

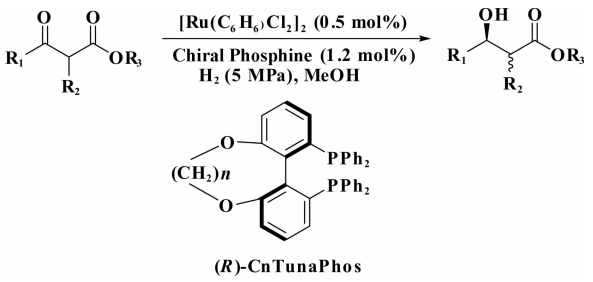

图 17 钌催化 β-酮酯的不对称氢化反应及(*R*)-CnTunaPhos 配体

Fig. 17 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of β-ketoesters and ligands (*R*)-CnTunaPhos (n=1-6)

2005 年，Wang 等[41]首次成功将过渡金属钯与双齿膦配体形成的配合物，应用于酮的不对称氢化反应中，结果发现催化剂前体对反应的活性影响很大，Pd 与阴离子 OTf^- 和 $CF_3CO_2^-$ 形成的催化剂前体在酮催化氢化反应中，转化率达 95.0%．当将 Pd($OCOCF_3$)/(*R*, *R*)-Me-DuPhos 催化体系应用于一系列芳香基、烷基取代的 α-苯邻二甲酰亚胺酮的不对称氢化时，ee 值最高可达 92.2%(图 18)．近年来，Zhou 等[42]在催化量的 Brønsted 酸作用下，将(*R*)-C4TunaPhos 配体用于非官能化酮的钯催化不对称氢化反应，ee 值达到 88.0%(图 18)．研究结果表明酸性较强的三氟乙酸或对甲苯磺酸大大降低了反应的转化率；为提高反应活性和对映选择性，水杨酸是最佳 Brønsted 酸选择.

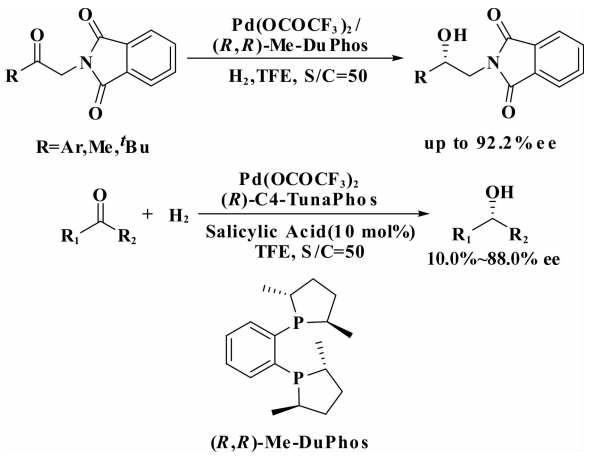

图 18 Pd 配合物催化酮的不对称氢化

Fig. 18 Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones

过渡金属镍因其含量丰富，价格便宜，逐渐受到大家的关注．Hamada 等[43]制备的手性二茂铁双

膦配体(R,S)-**20** 和醋酸镍(5 mol%)的配合物催化剂，应用于 α-胺基-β-酮酯盐酸盐的不对称氢化反应中，获得好的催化活性和对映选择性，ee 值可达 92.0%(图 19)．通过动力学拆分氢化产物得到的(反)-β-羟基-α-胺基酯是合成许多天然产物和药物的重要中间体[44]．

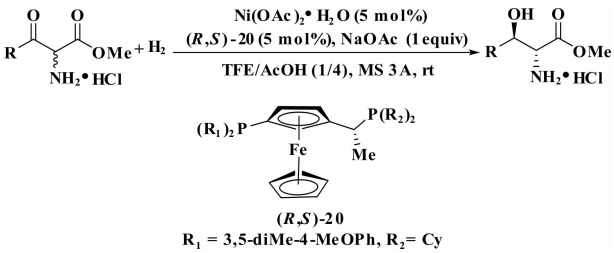

图 19 Ni 配合物催化 β-酮-α-胺基酯的不对称氢化

Fig. 19 Ni-catalyzed asymmetric hydrogenation of β-hydroxy-α-amino acid esters

2013 年，Baratta 等[45]报道 $Ru(OAc)_2(PPh_3)_2$ 与配体 P-NHC/HBr 反应，高产率获得双官能化含 P，N-杂环卡宾 Ru(Ⅱ)的配合物 **C4**(图 20)．在该配合物催化简单酮的不对称加氢反应体系中加入乙二胺，可以大大提高催化性能，TOF 高达 140 000 h^{-1}．研究发现，**C4** 与乙二胺反应，形成的新配合物 **C5** [$Ru(OAc)(PPh_3)$(P-aNHC)-($H_2NCH_2CH_2NH_2$)]是直接促进反应的活性催化剂(图 20)．

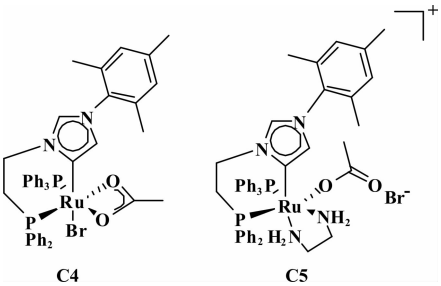

图 20 N-杂环卡宾 Ru(Ⅱ)配合物

Fig. 20 N-heterocycliccarbene ruthenium(Ⅱ) complex

1.3 亚胺的不对称氢化

尽管潜手性烯烃和酮的不对称氢化已经得到很好结果，但是与之相比，亚胺的不对称氢化反应发展较缓慢[46]．近年来，N-芳基亚胺、杂环亚胺和喹啉及其衍生物的还原逐渐受到关注．

2003 年，Claver 和 Castillón 等[47]将具有糖苷骨架的系列配体 **21**，**22** 分别用于铱催化亚胺的不对称氢化反应中，获得中等的对映选择性(57.0% ee)(图 21)．实验表明，联苯邻位取代基为大位阻叔丁基时，可以显著提高产物的对映选择性．他们[48]又设计合成来源于葡萄糖胺的 C_1 对称亚磷酸酯配体 **23**(图 21)，实验表明：配体 **23a** 在铱催化亚胺的氢化反应中效果最好，ee 值达 73.0%．

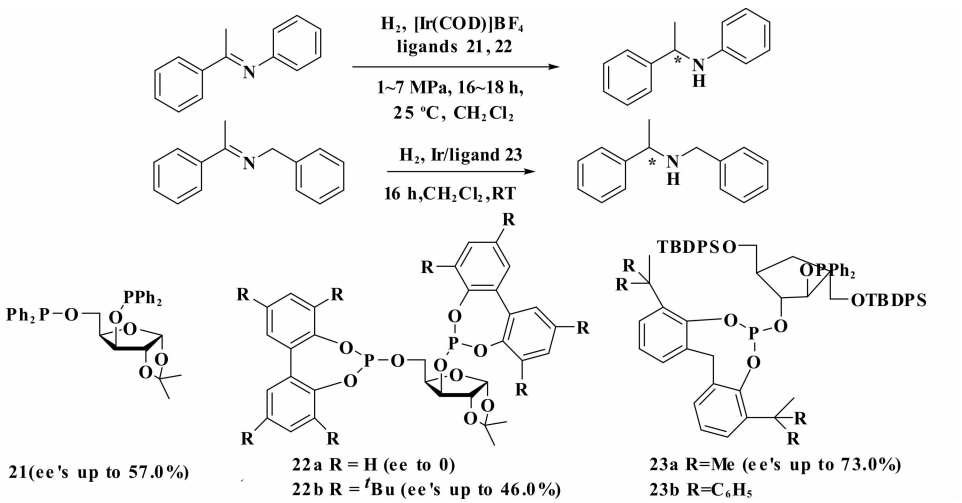

图 21 Ir 配合物催化亚胺的不对称氢化

Fig. 21 Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of imines

Pizzano 等[49]设计合成系列含有 C-C-O 骨架的高模块化 P-OP 配体 **24**(图 22)，并成功用于铱催化亚胺的不对称氢化反应中．研究表明反应对映选择性极大程度上依赖于配体的结构，在配体与铱形成的六元环螯合物中，含有亚乙基氧片段的配体 **24b** 与配体 **24a** 相比较，对映选择性提高到 81.0%．

丁奎岭等[50]设计合成了系列含 P，N 的手性膦-恶唑啉配体SpinPHOX，这些配体的铱配合物

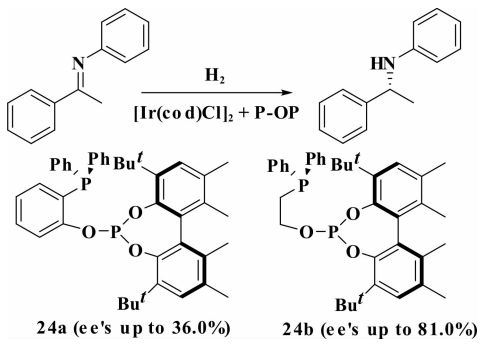

图 22 Ir/P-OP 催化亚胺的不对称氢化

Fig. 22 Ir/P-OP complex catalyzed asymmetric hydrogenation of imines

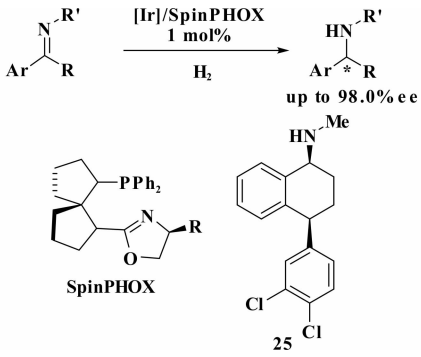

图 23 Ir/SpinPHOX 催化亚胺的不对称氢化

Fig. 23 Ir/SpinPHOX complex catalyzed asymmetric hydrogenation of imines

催化剂对于 N-芳基或 N-烷基亚胺的不对称氢化反应表现出很高的催化活性和对映选择性，氢化产物的 ee 值最高可达 98.0%．这一高效催化剂已被成功应用于抗抑郁剂手性药物 **25** 的合成(图 23)．

喹啉底物的不对称氢化反应为光学活性四氢喹啉生物碱的不对称合成提供了新的方法．周永贵等[51]将手性(*R*)-MeO-Biphep 的铱配合物用于喹啉衍生物的不对称氢化反应中(图 24)，在加入碘时，反应对映选择性高达 96.0%，该反应可以用来合成(+)-angustureine，(-)-galipinine 和(-)-cuspareine 3 类生物碱．随后又将手性(*S*)-MeO-Biphep 的铱/I_2 催化体系应用于 2-位取代喹啉和 2,3-双取代喹啉及衍生物的不对称催化氢化反应，该体系表现出很高的对映选择性(图 24)，机理研究发现，Ir(Ⅲ)与氯化物、碘化物形成的配合物为反应催化活性物种[52]．他们[53]还尝试将氯甲酸酯作为添加剂，通过形成喹啉鎓盐来活化底物，$[Ir(COD)Cl]_2$/(*S*)-SegPhos/$ClCO_2Bn$/$LiCO_3$ 是这类底物有效的催化体系，不对称氢化反应可以获得 88.0% ~90.0% 的对映选择性(图 25)．

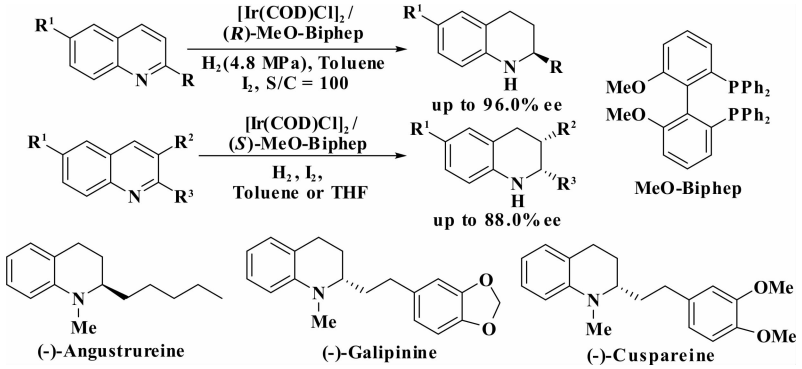

图 24 铱配合物催化喹啉及其衍生物的不对称氢化

Fig. 24 Ir complex catalyzed asymmetric hydrogenation of quinoline derivatives

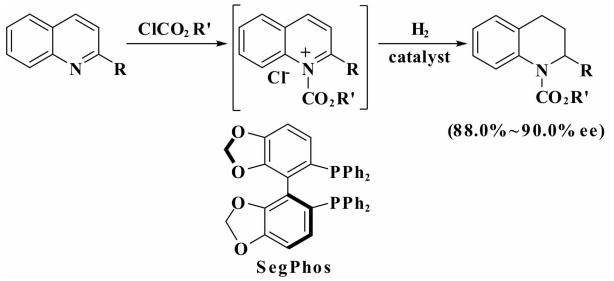

图 25 氯甲酸盐活化的喹啉的不对称氢化

Fig. 25 Asymmetric hydrogenation of quinoline activated by chloroformates

尽管这些催化剂在喹啉的不对称氢化中取得了很好的对映选择性，但催化剂用量较高，一般底物与催化剂的比率为 100．2007 年，范青华等[54]将基于 BINAP 的手性树状双膦 GnDenBINAP 配体用于铱催化喹啉的不对称氢化反应中(图 26)，结果发现反应对映选择性高达 93.0% ee，TON 和 TOF 分别达到 43 000 和 3 450 h^{-1}．并且树枝状手性配体 G_3DenBINAP 的铱催化剂还可以回收再利用 6 次．

2010 年，Vidal-Ferran 等[55]也探索出结构多样

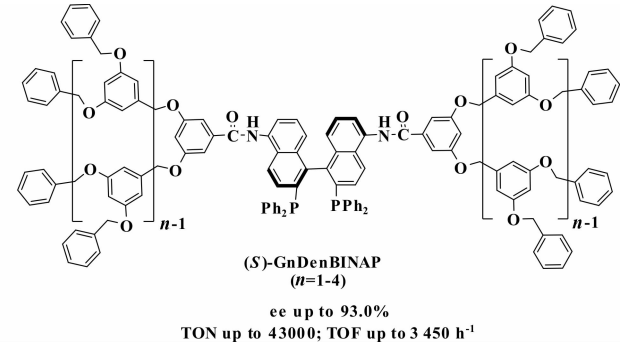

图 26 手性树状 GnDenBINAP 配体

Fig. 26 Chiral dendritic GnDenBINAP ligands

的高模块化 P-OP 配体 **26-28**(图 27)，并应用于铱催化的喹啉衍生物的不对称氢化反应，获得了很好的对映选择性(高达 93.0%). 实验结果发现，与应用于铑催化不对称氢化结果有些不同[56-57]，反应的对映选择性不受配体结构影响.

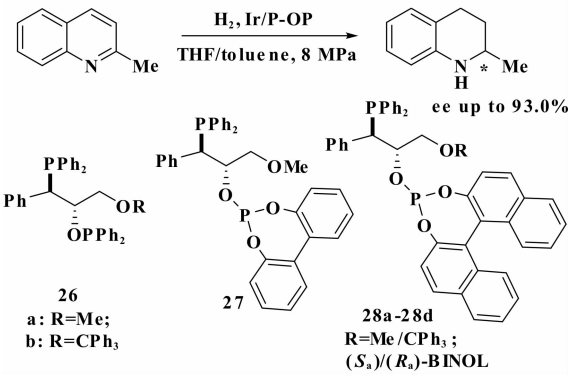

图 27 Ir/ P-OP 配合物催化喹啉的不对称氢化

Fig. 27 Ir/ P-OP complex catalyzed asymmetric hydrogenation of quinoline

Nunez 等[58]又将配合物[Ir(Cl)(cod)(P-OP)]成功应用于各种杂环亚胺的不对称氢化中，对映选择性高达 99.0%，且底物与催化剂的比率达到 2000∶1(图28). 为了探索2-甲基喹啉的氢化

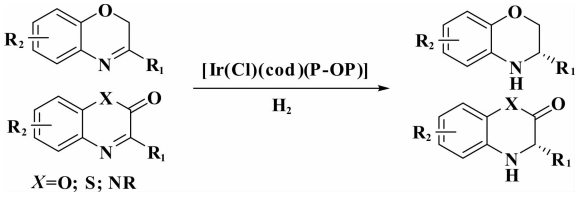

图 28 杂环亚胺的不对称氢化反应

Fig. 28 Asymmetric hydrogenation of heterocyclic imines

反应历程，采用同位素标记法分别在 H_2/10% DCl、D_2/10% HCl、D_2/10% DCl 条件下做对比实验(图 29)，研究发现：C_2、C_3、C_4 以及喹啉甲基碳的氘代原子发生异构化；在所有的还原反应中，当加入 D_2，底物的 C_2 全被标记，有力地说明不对称诱导反应发生在亚胺部位.

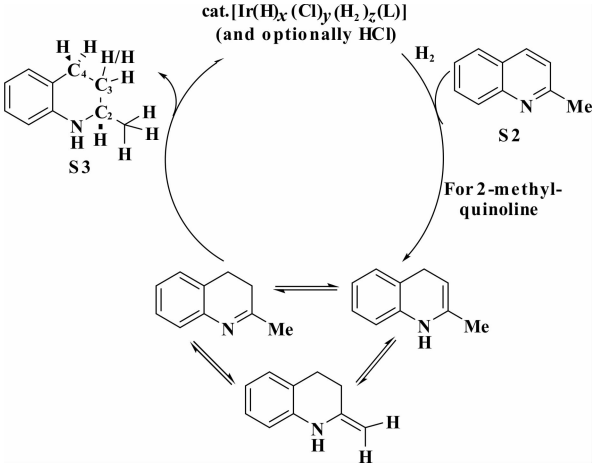

图 29 喹啉的不对称氢化反应可能路径

(红色标记的 H 原子即氘代位置)

Fig. 29 Possible pathways for the hydrogenation of quinoline

(all red H atom are deuterated position)

周永贵等[59]以催化量 Brønsted 酸作为辅助剂，将配体(*R*)-C_4TunaPhos 成功应用于 Pd 催化非官能化亚胺的不对称氢化反应(图 30). 结果表明，加入 Brønsted 酸，降低了底物对钯催化剂的抑制作用，对底物活化起到很大促进作用，有效提高了催化剂的反应活性和对映选择性.

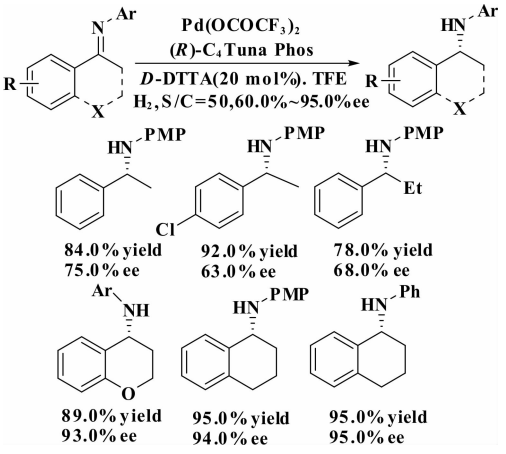

图 30 简单亚胺的不对称氢化

Fig. 30 Asymmetric hydrogenation of simple ketimines

2 结论与展望

综上所述，不对称催化氢化反应已经在合成光学纯化合物方面展现了突出优势，而手性过渡金属/含磷配体配合物催化剂在其中发挥着重要作用. 以磷为手性中心的双齿膦配体，近来在烯烃不对称氢化反应中表现高对映选择性；螺环手性双膦配体在 α,β-不饱和酮的不对称氢化反应中，具有高活性和高对映选择性；高模块的 P-OP 配体在催化大位阻亚胺氢化时，获得较好的对映选择性. 但是，过渡金属配合物在催化不对称氢化反应中，存在如何实现手性催化剂的循环使用、成本降低以及开展特殊底物的拓展等问题，设计及合成高效过渡金属/含磷配体配合物将会面临更多的机遇和挑战. 相信将来会有更经济高效的配体合成出来并应用于工业生产而造福人类.

参考文献：

[1] Knowles W S. Asymmetric hydrogenation [J]. *Acc Chem Res*, 1983, **16**(3): 106-112.

[2] Noyori R. Asymmetric catalysis by chiral metal complexes [J]. *Chem Tech*, 1992, **22**: 360-367.

[3] Fauchère J L, Thurieau C. Evaluation of the stability of peptides and pseudopeptides as a tool in peptide drug design [J]. *Adv Drug Res*, 1992, **23**: 127-159.

[4] Spindler F, Pugin B, Jalett H P, *et al*. Catalysis of organic reactions [M]. New York: Marcel Dekker Inc, 1996.

[5] van Leeuwen P W, Kamer P C, Claver C, *et al*. Phosphite-containing ligands for asymmetric catalysis [J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(3): 2077-2118.

[6] Duan Zheng-chao(段正超), Wang Lian-zhi(王联芝), Hu Xiang-ping(胡向平), *et al*. Chiral bis(1-ferrocenylethyl) amine-derived monophosphoramidite ligands for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation(衍生于手性双二茂铁乙胺的单齿亚磷酰胺配体在不对称催化氢化中的应用)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2012, **26**(4): 328-332.

[7] Wang D S, Chen Q A, Lu S M, *et al*. Asymmetric hydrogenation of heteroarenes and arenes [J]. *Chem Rev*, 2012, **112**(4): 2557-2590.

[8] Hu Juan (胡 娟), Wang Dao-yong(王道永), Zheng Zhuo(郑 卓), *et al*. Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of α-enol ester phosphonates with 1-phenylethylamine-derived phosphine-phosphora-midite ligand(苯乙胺衍生的手性膦-亚磷酰胺酯配体在 Rh-催化 α-烯醇酯膦酸酯的不对称氢化反应中的应用)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2012, **26**(6): 487-492.

[9] Zhao Q L, Wang L L. Synthesis of novel chiral bidentate-phosphite ligands derived from the pyranoside backbone of monosaccharides and their application in the Cu-catalyzed conjugate addition of dialkylzinc to enones [J]. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2011, **22**(20/22): 1885-1890.

[10] Zhao Q L, Wang L L, Xing A P. Synthesis of novel diphosphite ligands derived from D-mannitol and their application in Cu-catalyzed enantioselective conjugate addition of organozinc to enones [J]. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2010, **21**(24): 2993-2998.

[11] Zhao Q L, Tse M K, Wang L L, *et al*. Synthesis of diphosphite ligands derived from glucopyranoside and their application in the Cu-catalyzed asymmetric 1,4-addition of organozinc to enones [J]. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2010, **21**(23): 2788-2793.

[12] Zhao Q L, Miao X, Wang L L. Enantioselective hydrogenation of functionalized olefins catalyzed by Rh-chiral bidentatephosphite complexes [J]. *Tetrahedron-Asymmetry*, 2013, **24**(2/3): 104-107.

[13] Fernandez-Perez H, Benet-Buchholz J, Vidal-Ferran A. Small bite-angle P-OP ligands for asymmetric hydroformylation and hydrogenation [J]. *Org Lett*, 2013, **15**(14): 3634-3637.

[14] Bravo M J, Ceder R M, Muller G, *et al*. New enantiopure P,P-bidentate bis(diamidophosphite) ligands. application in asymmetric rhodium-catalyzed hydrogenation [J]. *Organometallics*, 2013, **32**(9): 2632-2642.

[15] Hsiao Y, Rivera N R, Rosner T, *et al*. Highly efficient synthesis of β-amino acid derivatives via asymmetric hydrogenation of unprotected enamines [J]. *J Am Chem Soc*, 2004, **126**(32): 9918-9919.

[16] Hu X P, Zheng Z. Unsymmetrical hybrid ferrocene-based phosphine-phosphoramidites: a new class of practical ligands for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Org Lett*, 2004, **6**(20): 3585-3588.

[17] Li S K, Huang K X, Cao B N, *et al*. Highly enantioselective hydrogenation of β,β-disubstituted nitroalkenes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(34): 8573-8576.

[18] Imamoto T, Tamura K, Zhang Z, *et al*. Rigid P-chiral phosphine ligands with tert-butylmethylphosphino groups forrhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of functionalized alkenes [J]. *J Am Chem Soc*, 2012, **134**(3): 1754-1769.

[19] Fu Y, Xie J H, Hu A G, *et al*. Novel monodentate spiro

phosphorus ligands for rhodium-catalyzed hydrogenation reactions [J]. *Chem Commun*, 2002, (**5**): 480-481.

[20] Zhu S F, Fu Y, Xie J H, *et al*. Synthesis of chiral 4,4′-disubstituted 1,1′-spirobiindane-7,7′-diols and related phosphoramidites: the substituent effect of SIPHOS ligands in Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**(20): 3219-3224.

[21] Zhou Y G, Wang D S, Wang D W. Pd-catalyzed asymmetric hydrogenation of C=C bond of α,β-unsaturated ketones [J]. *Synlett*, 2011, **2011**(7): 947-950.

[22] Tsuchiya Y, Hamashima Y, Sodeoka M. A new entry to Pd-H chemistry: catalytic asymmetric conjugate reduction of enones with EtOH and a highly enantioselective synthesis of warfarin [J]. *Org Lett*, 2006, **8**(21): 4851-4854.

[23] Arribas I, Álvarez E, Pizzano A. Novel bis(1,3,2-diazaphospholidine) ligands for asymmetric catalysis [J]. *Organometallics*, 2013, **32**(9): 2497-2500.

[24] Knijnenburg Q, Horton A D, van der Heijden H, *et al*. Olefin hydrogenation using diimine pyridine complexes of Co and Rh [J]. *J Mol Catal A*, 2005, **232**(1/2): 151-159.

[25] Nindakova L O, Lebed F M, Zamazei Z Y, *et al*. New C_2-symmetric optically active salen ligands and their cobalt(II) complexes. hydridoborate reduction of prochiral C=O and C=C bonds [J]. *Russ J Org Chem*, 2007, **43**(9): 1322-1329.

[26] Friedfeld M R, Shevlin M, Hoyt J M, *et al*. Cobalt precursors for high-throughput discovery of base metal asymmetric alkene hydrogenation catalysts [J]. *Science*, 2013, **342**(61/62): 1076-1080.

[27] Jiang He-yan(蒋和雁), Chen Hua(陈 华). Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by cinchona-and PPh_3-modified Ru /γ-Al_2O_3(金鸡纳碱衍生物修饰的负载钌催化剂催化芳香酮不对称加氢)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2013, **27**(2): 99-106.

[28] Yang Chao-fen(杨朝芬), Yang Jun(杨俊), Zhu Yan-qin(朱艳琴), *et al*. Asymmetic hydrogenation of acetophenone and its derivatives catalyzed by L-proline modified Ir /γ-Al_2O_3(L-脯氨酸修饰的铱催化苯乙酮及其衍生物不对称加氢反应)[J]. *J Mol Catal (China)* (分子催化), 2013, **27**(6): 507-514.

[29] Palmer M J, Wills M. Asymmetric transfer hydrogenation of C=O and C=N bonds [J]. *Tetrahedron-Asymmetry*, 1999, **10**(11): 2045-2061.

[30] Peña D, Minnaard A J, de Vries A H M, *et al*. Monoversus bidentate ligands in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation. a comparative rate study [J]. *Org Lett*, 2003, **5**(4): 475-478.

[31] Xu Y, Alcock N W, Clarkson G J, *et al*. Asymmetric hydrogenation of ketones using a ruthenium(II) catalyst containing BINOL-derived monodonor phosphorus-donor ligands [J]. *Org lett*, 2004, **6**(22): 4105-4107.

[32] Wu J, Ji J X, Guo R W, *et al*. Chiral [$RuCl_2$(dipyridylphosphane)(1,2-diamine)] catalysts: applications in asymmetric hydrogenation of a wide range of simple ketones [J]. *Chem Eur J*, 2003, **9**(13): 2963-2968.

[33] Xie J H, Wang L X, Fu Y, *et al*. Synthesis of spiro diphosphines and their application in asymmetric hydrogenation of ketones [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(15): 4404-4405.

[34] Liu C, Xie J H, Li Y L, *et al*. Asymmetric hydrogenation of α,α'-disubstituted cycloketones through dynamic kinetic resolution: an efficient construction of chiral diols with three contiguous stereocenters [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(2): 593-593.

[35] Liu S, Xie J H, Wang L X, *et al*. Dynamic kinetic resolution allows a highly enantioselective synthesis of *cis*-α-aminocycloalkanols by ruthenium-catalyzed asymmetric hydrogenation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2007, **46**(39): 7506-7508.

[36] Xie J H, Liu X Y, Xie J B, *et al*. An additional coordination group leads to extremely efficient chiral iridium catalysts for asymmetric hydrogenation of ketones [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2011, **50**(32): 7329-7332.

[37] Xie J B, Xie J H, Liu X Y, *et al*. Highly enantioselective hydrogenation of α-arylmethylene cycloalkanones catalyzed by iridium complexes of chiral spiro aminophosphine ligands [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, **132**(13): 4538-4539.

[38] Xie J B, Xie J H, Liu X Y, *et al*. Chiral iridium spiro aminophosphine complexes: asymmetric hydrogenation of simple ketones, structure, and plausible mechanism [J]. *Chem Asian J*, 2011, **69**(3): 899-908.

[39] Yang X H, Xie J H, Liu W P, *et al*. Catalytic asymmetric hydrogenation of δ-ketoesters: highly efficient approach to chiral 1,5-diols [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(30): 7833-7836.

[40] Zhang Z G, Qian H, Longmire J, *et al*. Synthesis of chiral bisphosphines with tunable bite angles and their applications in asymmetric hydrogenation of β-ketoesters [J]. *J Org Chem*, 2000, **65**(19): 6223-6226.

[41] Wang Y Q, Lu S M, Zhou Y G. Palladium-catalyzed

asymmetric hydrogenation of functionalized ketones [J]. *Org Lett*, 2005, **7**(15): 3235-3238.

[42] Zhou X Y, Wang D S, Bao M, *et al*. Palladium-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketones activated by brønsted acids [J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(22): 2826-2829.

[43] Hamada Y, Koseki Y, Fujii T, *et al*. Catalytic asymmetric hydrogenation of α-amino-β-keto ester hydrochlorides using homogeneous chiral nickel-bisphosphine complexes through DKR [J]. *Chem Commun*, 2008, **46**: 6206-6208.

[44] Makino K, Hamada Y. Asymmetric synthesis of β-hydroxy-α-amino acid [J]. *J Synth Org Chem*, 2005, **63**(12): 1198-1208.

[45] Witt J, Pöthig A, Kühn F E, *et al*. Abnormal N-heterocyclic carbene-phosphine ruthenium (II) complexes as active catalysts for transfer hydrogenation [J]. *Organometallics*, 2013, **32**(15): 4042-4045.

[46] Xie J H, Zhu S F, Zhou Q L. Transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamines and imines [J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(3): 1713-1760.

[47] Guiu E, Munoz B, Castillon S, *et al*. Iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of imines with xylose diphosphite and diphosphinite ligands [J]. *Adv Synth Catal*, 2003, **345**(1/2): 169-171.

[48] Guiu E, Aghmiz M, Díaz Y, *et al*. New C_2- and C_1-symmetric phosphorus ligands based on carbohydrate scaffolds and their use in the iridium-catalysed hydrogenation of ketimines [J]. *Eur J Org Chem*, 2006, **2006**(3): 627-633.

[49] Vargas S, Rubio M, Suárez A, *et al*. Iridium complexes with phosphine-phosphite ligands. structural aspects and application in the catalytic asymmetric hydrogenation of N-aryl imines[J]. *organometallics*, 2006, **25**(4): 961-973.

[50] Han Z B, Wang Z, Zhang X M, *et al*. Spiro[4,4]-1,6-nonadiene-based phosphine-oxazoline ligands for iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of ketimines [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**(29): 5345-5349.

[51] Wang W B, Lu S M, Yang P Y, *et al*. Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of heteroaromatic compounds, quinolones [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, **125**(35): 10536-10573.

[52] Wang D W, Wang X B, Wang D S, *et al*. Highly enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of 2-benzylquinolines and 2-functionalized and 2,3-disubstituted quinolines [J]. *J Org Chem*, 2009, **74**(7): 2780-2787.

[53] Lu S M, Wang Y Q, Han X W, *et al*. Asymmetric hydrogenation of quinolines and isoquinolines activated by chloroformates [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45**(14): 2260-2263.

[54] Wang Z J, Deng G J, Li Y, *et al*. Enantioselective hydrogenation of quinolines catalyzed by Ir(BINAP)-cored dendrimers: dramatic enhancement of catalytic activity [J]. *Org Lett*, 2007, **9**(7): 1243-1246.

[55] Núñez-Rico J L, Fernández-Pérez H, Benet-Buchholz J, *et al*. Asymmetric hydrogenation of heteroaromatic compounds mediated by iridium-(P-OP) complexes [J]. *Organometallics*, 2010, **29**(24): 6627-6631.

[56] Fernández-Pérez H, Donald S M A, Munslow I J, *et al*. Highly modular P-OP ligands for asymmetric hydrogenation: synthesis, catalytic activity, and mechanism [J]. *Chem Eur J*, 2010, **16**(22): 6495-6508.

[57] Donald S M A, Vidal-Ferran A, Maseras F. A DFT/MM analysis of the effect of ligand substituents on asymmetric hydrogenation catalyzed by rhodium complexes with phosphine-phosphinite ligands [J]. *Can J Chem*, 2009, **87**(10): 1273-1279.

[58] Nunez-Rico J L, Vidal-Ferran A. [Ir(P-OP)]-catalyzed asymmetric hydrogenation of diversely substituted C=N-containing heterocycles [J]. *Org Lett*, 2013, **15**(8): 2066-2069.

[59] Zhou X Y, Bao M, Zhou Y G. Palladium-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketimines using a brønsted acid as activator [J]. *Adv Synth Catal*, 2011, **353**(1): 84-88.