

第五章 不对称氢化和还原反应

一. 历史的回顾

二. 用于不对称氢化反应的手性配体

1. 手性双膦配体
2. 手性单膦配体
3. 手性N,P-和N,N-配体

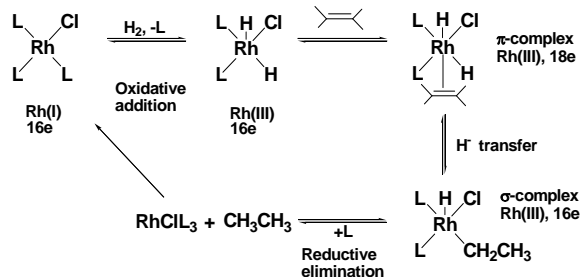
三. 不对称氢化反应的三类底物

1. C=C 双键的不对称催化氢化反应
2. 羰基化合物的不对称氢化反应
3. 亚胺的不对称氢化反应

四. 除氢化反应外的还原体系

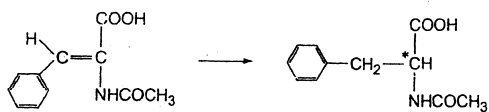
一. 历史的回顾

- 1960年代前, 非均相催化的不对称氢化反应
- 1965年, 发明了可溶催化剂的均相氢化反应: $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$, 1973年, Wilkinson获诺贝尔化学奖

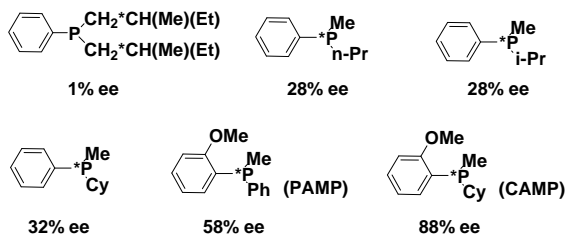
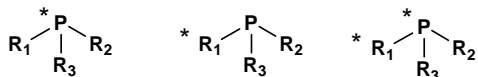


c) 1968年, Knowles以手性膦配体代替三苯基膦

- 以 α -(酰氨基)丙烯酸(酯)的不对称氢化反应为模型反应

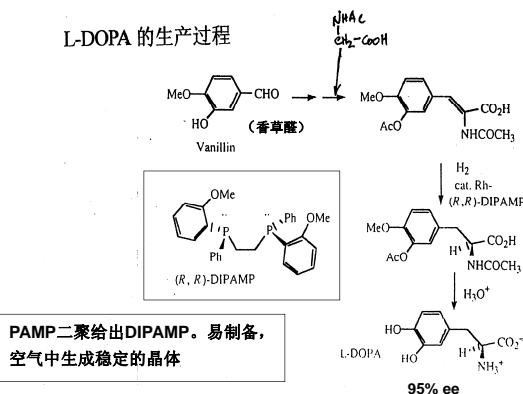


筛选手性膦配体:

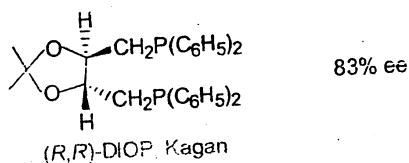


- 磷手性中心配体有很好的不对称诱导。
- “双齿”配体的优越性。
- 取代基的适当位置有第二个配位点, 对映选择性有很大提高。

L-DOPA的生产过程

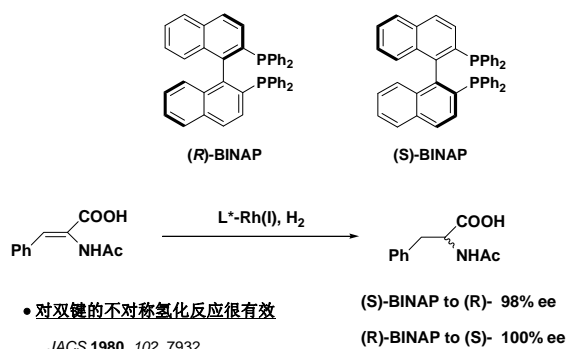


d) 随后Kagan发明了双齿膦配体—DIOP



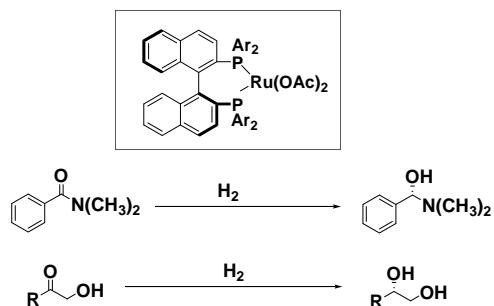
- DIOP-Rh(I)配合物催化 α -(酰氨基)丙烯酸(酯)的不对称氢化反应 e.e.值达到80%以上。
- 手性位于碳骨架上能与金属形成螯合配合物, 发挥手性诱导作用。---Kagan发明的意义

e) 1980年Noyori报道了BINAP-Rh(I)配合物催化的 不对称氢化反应

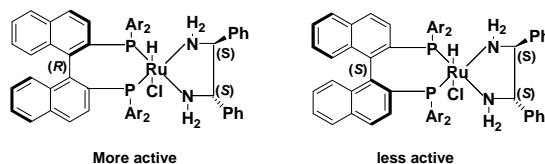
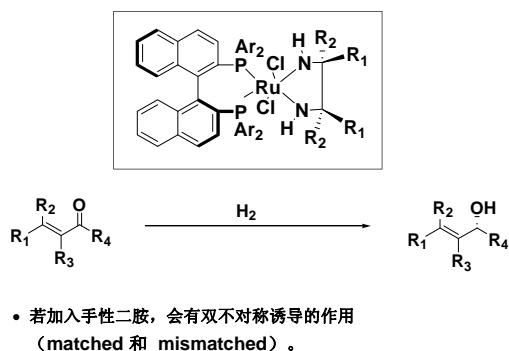


f) 1986年, 使用BINAP-Ru(II)-(OAc)₂又是一个重大的突破

(I) 以Ru(II)/BINAP配合物作催化剂可以扩展到官能化的酮



(II) Ru-BINAP/diamine体系对非官能化的酮很有效



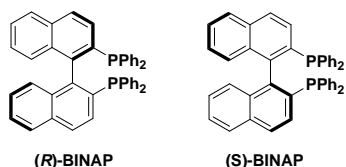
特点: • 适于非官能化的酮的氢化反应

- 对 α,β -不饱和酮有很高的化学选择性和立体选择性。只氢化羰基而保留双键, ee值可高达100%。
- 催化剂中的苯基换成大位阻基团给出更好的选择性。

二. 用于不对称氢化反应的手性配体

2.1. 手性双膦配体

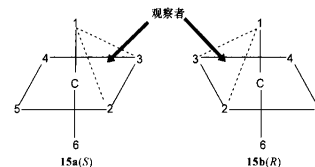
(1) 联芳环类配体



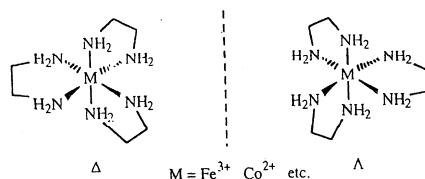
A) 联萘类双膦配体

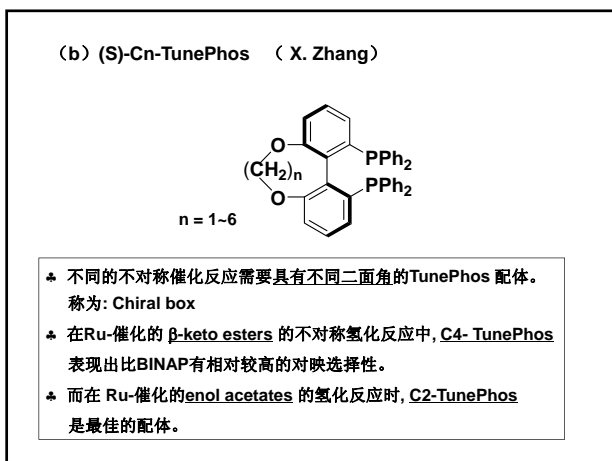
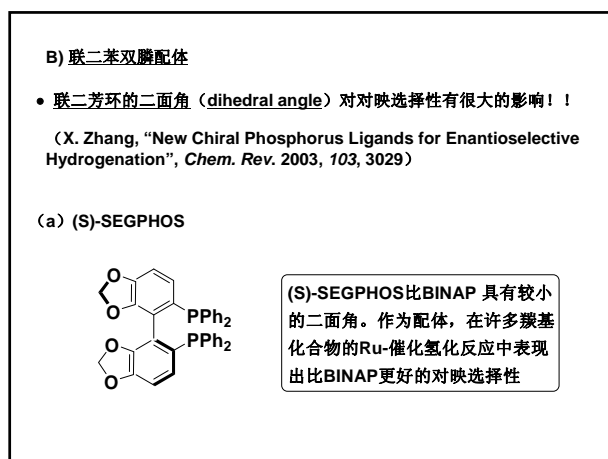
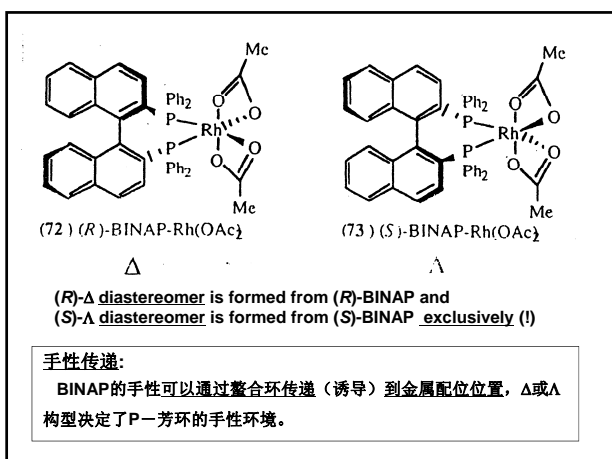
- 采用有C₂对称轴的手性配体可减少过渡态立体构型的数目, 而有利于立体控制;
- 两个萘环的高度扭曲的趋势是不对称诱导的决定性因素, 同时, 二面角可调节;
- 结构刚性, 旋转位垒高, 不易外消旋。形成结构明确的只具有sp²碳原子的七员螯合环。

八面体手性



- 过渡金属与双齿配体的八面体络合物有两种构型: Δ 和 Λ , 显示出手性。

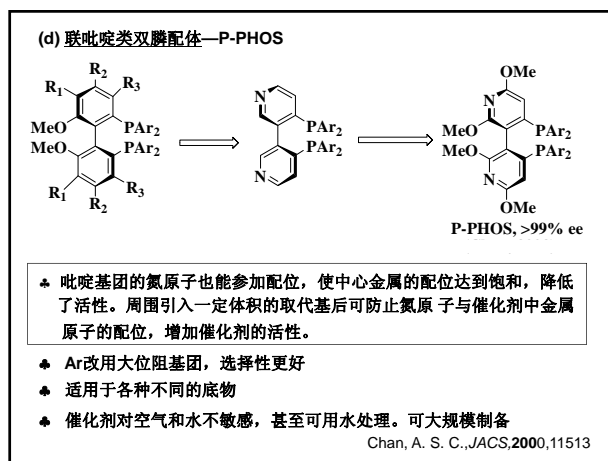
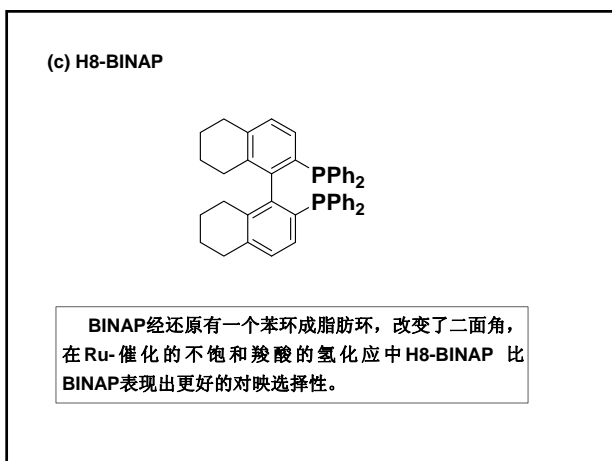


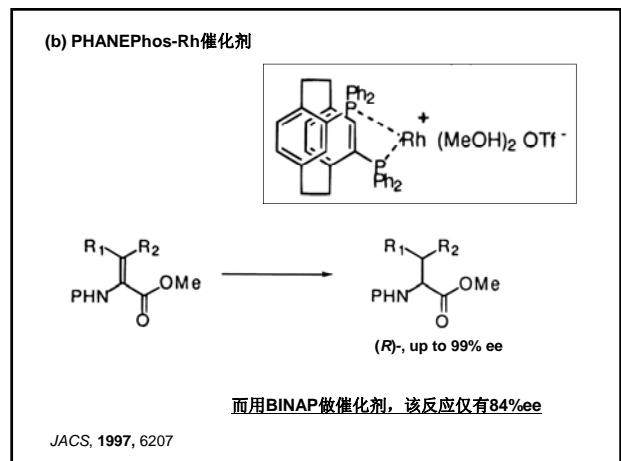
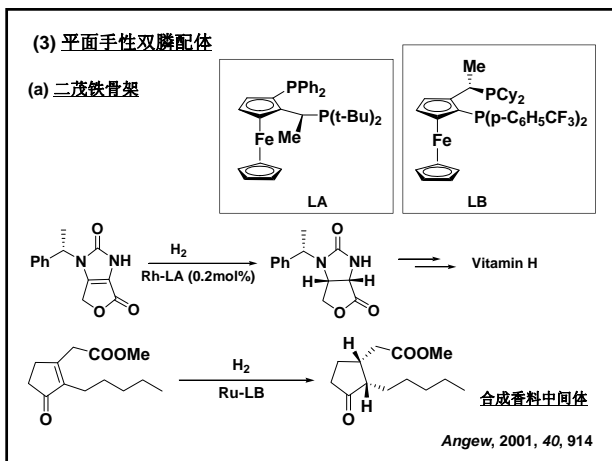
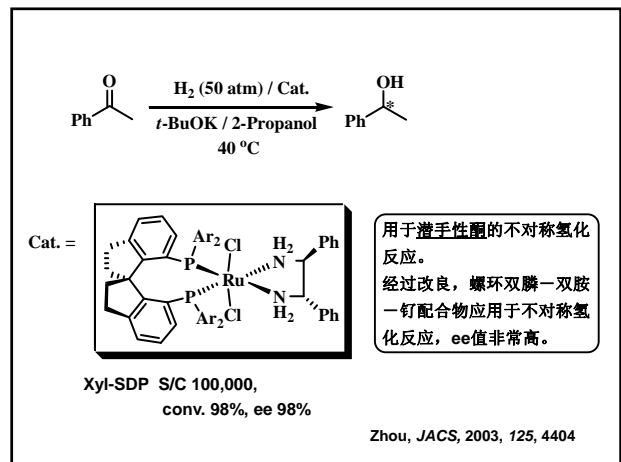
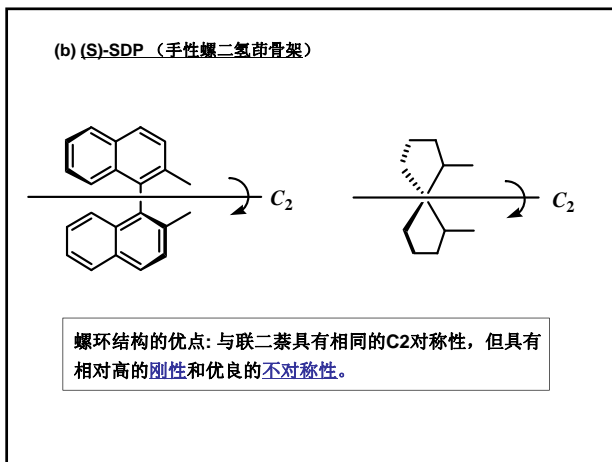
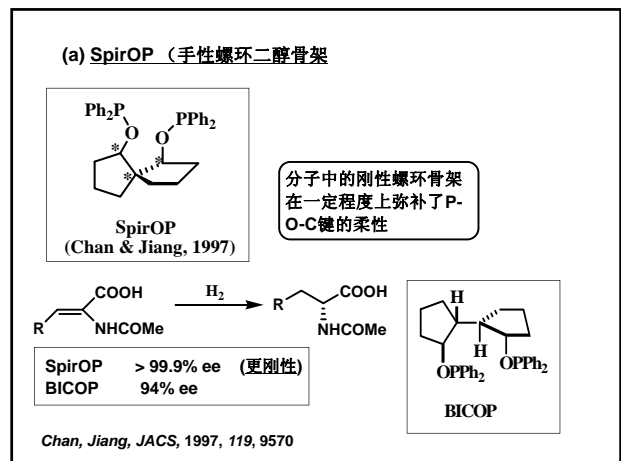
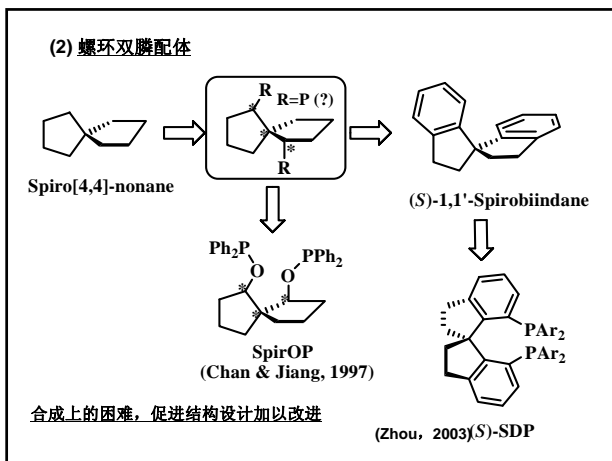


二面角影响ee的实例

Ligand	C _n -TunePhos						MeO-BIPHEP	BINAP
	C1	C2	C3	C4	C5	C6		
Dihedral Angle (°)	60	74	77	88	94	106	87	88
Substrate	E.e.(%)						Compare E.e.(%)	
	91.3	90.3	98.5	95.1	95.3	90.7	96.1	94.3

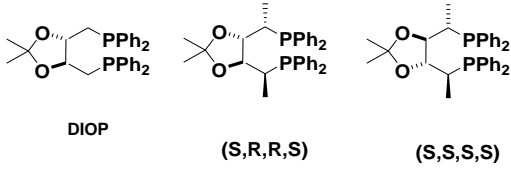
Optimal Ligand





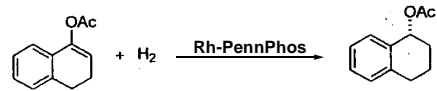
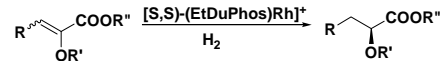
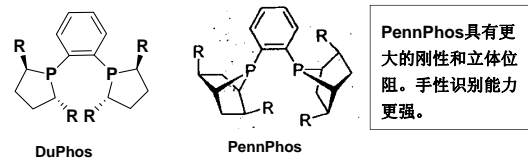
(4) 脂肪族双膦配体 (DIOP 和 DuPhos)

(a) 酒石酸衍生双膦配体 (DIOP)

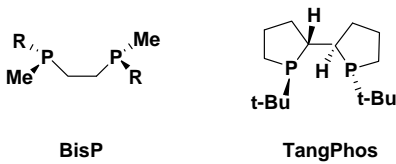


- 使较柔软的DIOP更刚性, 引入甲基.....
- 在Rh-催化的芳烯胺的氢化反应中, (S,R,R,S)-DIOP 给出优异的对映选择性, 而 (S,S,S,S)-DIOP 则给出很低的对映选择性。

(b) DuPhos—杜邦公司 (Burk)



(5) 磷手性中心的手性双膦配体



磷手性中心的手性双膦配体的优点:

- 1) 手性三烷基膦配体中有位阻大的较稳定, 不易消旋。
- 2) 与金属生成五员环的螯合物。
- 3) 手性中心邻近反应中心。

磷手性中心的手性双膦配体的问题:

- 1) 制备困难;
- 2) 较高温度下消旋。

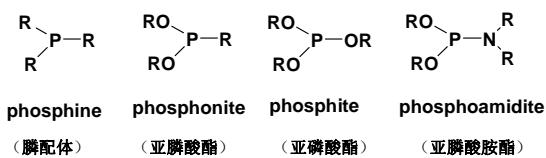
2.2. 手性单膦配体

(1) 手性单膦配体的特点:

- 1) 新型的单膦配体易于合成、价格便宜、稳定性高。
- 2) 当中心金属离子只能提供一个配位轨道时, 单膦配体就能够以一个配体同中心金属离子配位, 进而催化反应, 在这种情况下, 双膦配体往往对反应没有活性。
- 3) 单膦配体也能以多个配体和中心离子配位, 但没有螯合作用, 催化剂的柔性较大, 在催化反应时能通过构型的微调以适应不同底物的要求, 获得更好的选择性。

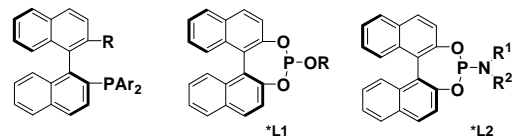
(2) 单膦配体的类型:

(I) 按磷原子成键的类型分类

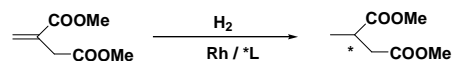


(II) 按配体的骨架分类

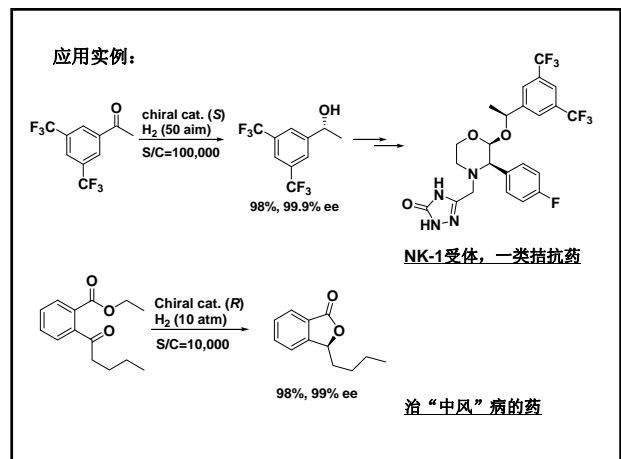
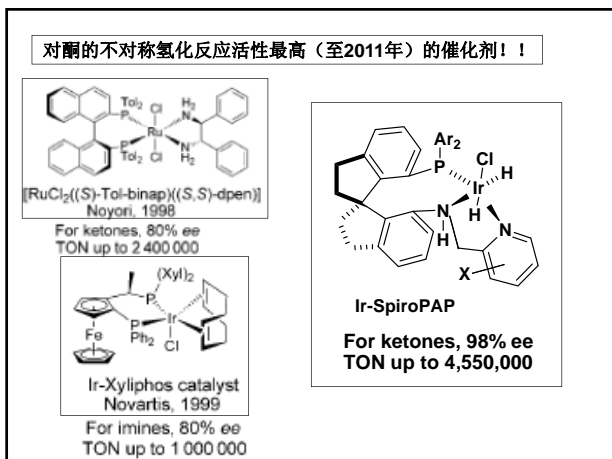
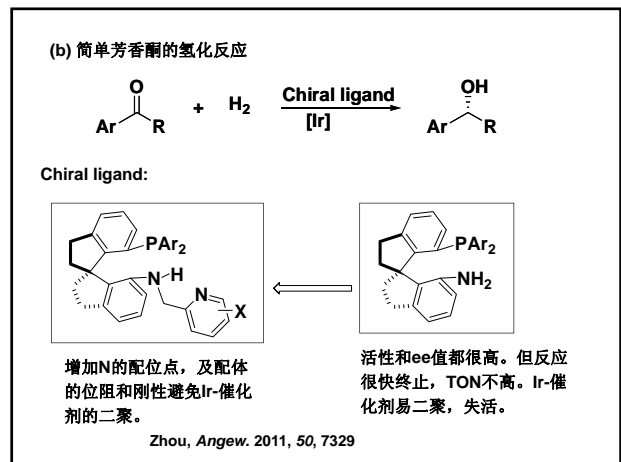
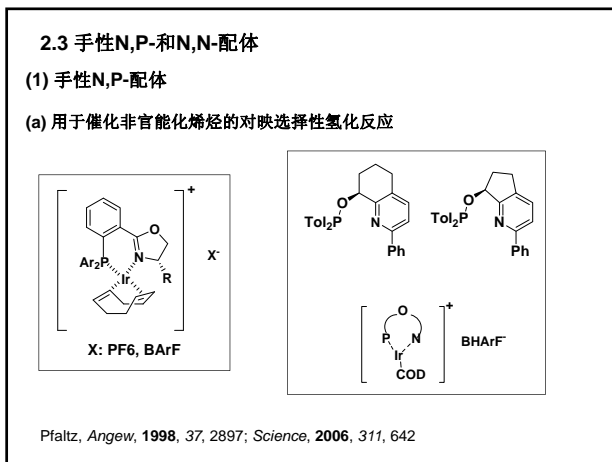
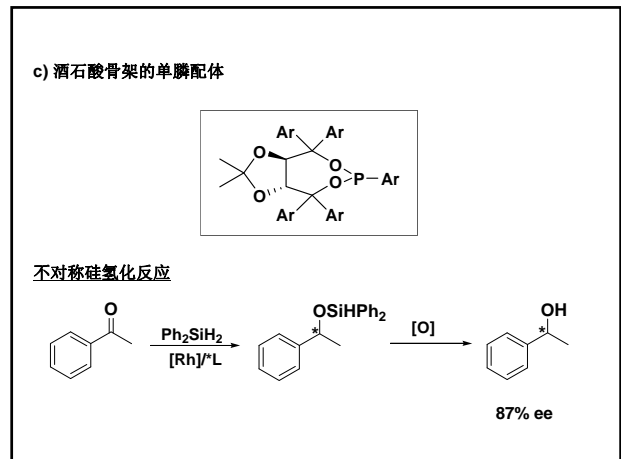
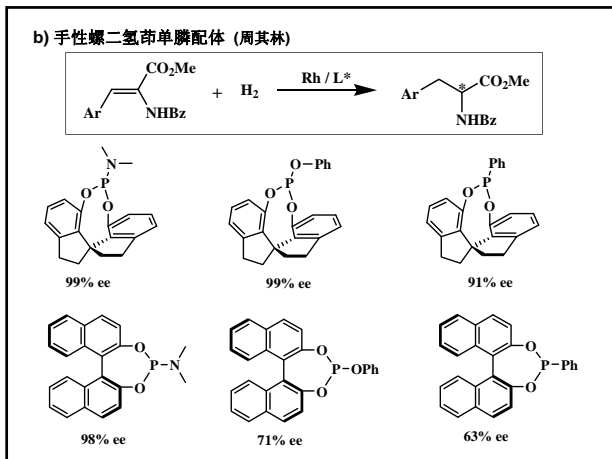
(a) 含联芳环骨架的轴手性单膦配体



衣康酸酯的不对称氢化反应



Reetz: *L1, R=PhEt, 99.2% ee
Feringa: *L2, R¹=R²=Me, 96.6% ee



(2) 手性N,N-配体 (非磷配体)

(a) 不对称氢转移反应

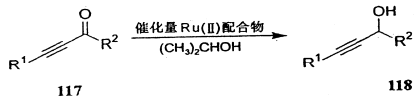
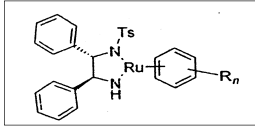


图 7-61



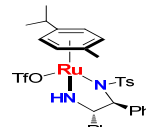
119a η^6 -arene = mesitylene

119b η^6 -arene = methylisopropylbenzene

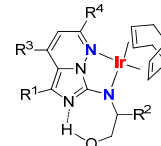
但该催化剂不适于氢化反应，需转化为离子型催化剂，才能用于氢化反应。

Noyori, *JACS*, 1997, 119, 8738; *Angew.*1997, 36, 285.

(b) N,N-手性配体应用于C=O的不对称氢化反应



Hydrogenation of C=O
Noyori, R. *et al.*,
JACS, 2006



Hydrogenation of C=O
Kempe, R. *et al.*,
ACIE, 2011

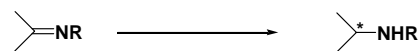
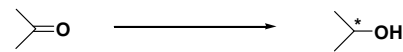
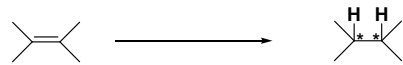
2.4. 中心金属

- 除了上述的Rh和Ru外，Ir为中心金属的催化剂也很普遍
- 价格: Rh > Ir > Ru
- Ir催化剂活性高，相对稳定，有发展前景
较多的例子集中在“非官能化双键”和“亚胺”的不对称氢化反应。

综述见: *Chem.Eur.J.* 2013,19,7274

三. 不对称氢化反应

- 在不对称合成工艺中，>70%是不对称氢化反应
- 高效、高选择性、高“原子经济性”、高“绿色”
- 制备化学药的首选方法
- 不对称氢化反应底物的三个主要类型



3.1. C=C双键的不对称催化氢化反应

3.1.1 烯酰胺的不对称氢化反应

3.1.2 烯胺的不对称氢化反应

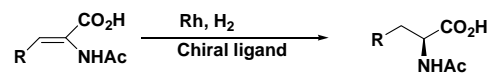
3.1.3 丙烯酸(酯)的不对称氢化反应

3.1.4 非官能化烯烃的不对称氢化反应

3.1.1 烯酰胺的不对称氢化反应

a) 反应举例

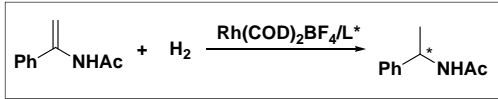
- 含 α -羧基(酯基)的烯酰胺



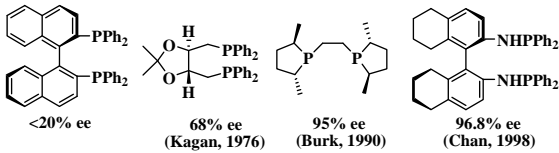
Chiral ligand	R = Ph	R = H
BINAP	100	98
DIOP	85	73
DIPAMP	96	94
DuPhos	99	99.4

• 简单烯酰胺的不对称氢化反应

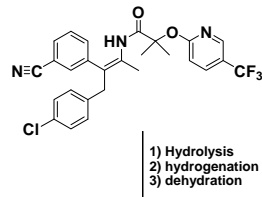
—底物分子中不含 α -羧基(酯基)的烯酰胺



配体和反应的ee值



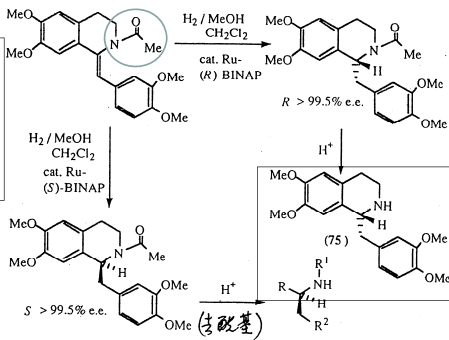
应用实例 Merck's Tarababant 的合成—抗肥胖症药



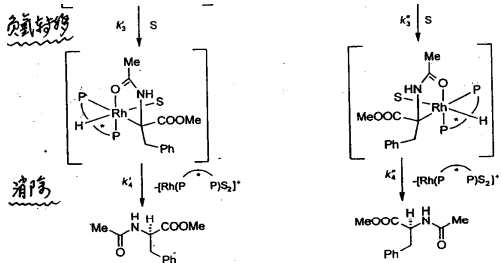
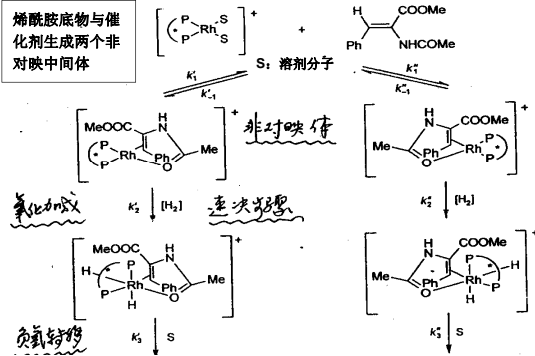
six steps, overall yield: 54%, 96% ee.

• 环状的烯酰胺

必须有酰胺基存在, 才能使反应进行和高的选择性。



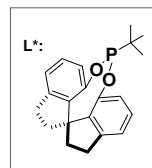
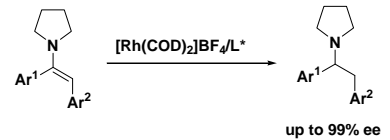
b) Rh-配合物催化的氢化反应的机理 (Halpern and Brown)



- 反应最终的主流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速率。
- 在大多数反应中, 底物与金属的配位方式并不是决定整个反应立体选择性的主要因素。主要因素是金属-氢向非对映异构体中间体转移过程中的反应速率的差异-动力学控制。

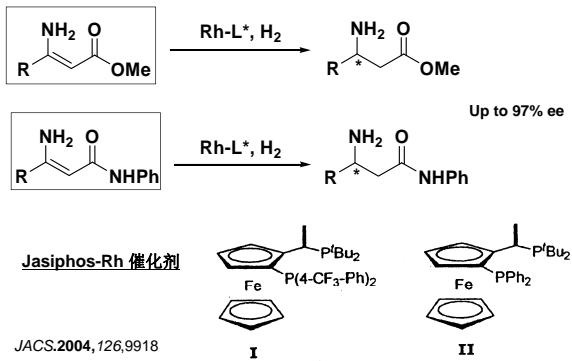
3.1.2 烯胺(不含酰胺基)的不对称氢化反应

a) 烯(叔)胺的不对称氢化反应 (Qilin Zhou)

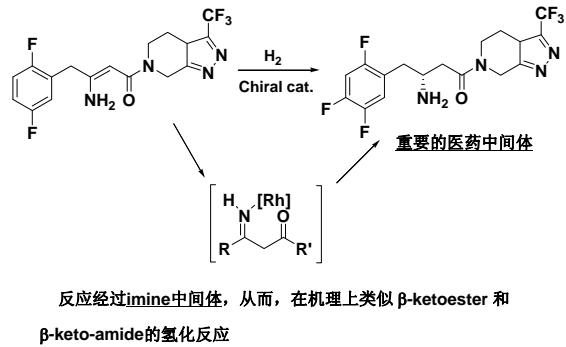


- 底物中苯环上取代基的电子效应对 ee 值影响很大
- 必须有添加剂: I_2/AcOH , 选择性才能提高

b) 烯(伯)胺的不对称氢化反应 (Y. Hsiao)

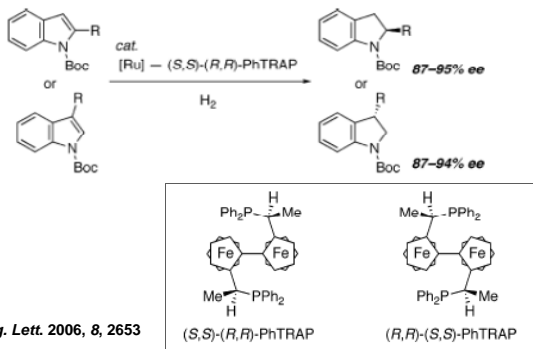


应用于β-氨基酸的合成

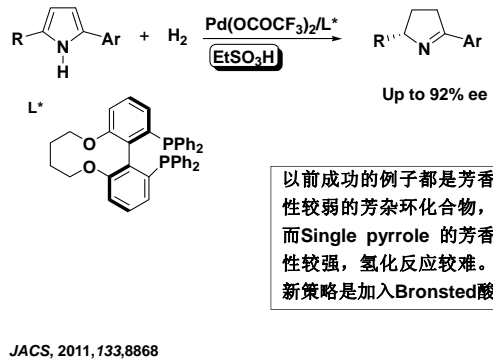


c) 环状烯胺的不对称氢化反应

- 环内, 特别是五员氮杂环内, 的双键

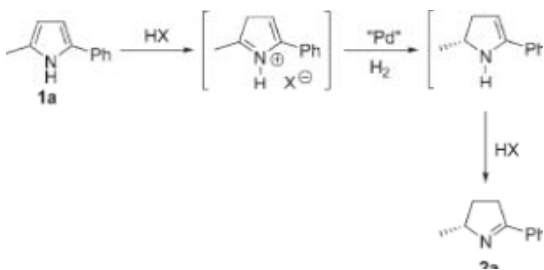


• Asymmetric hydrogenation of Single pyrrole



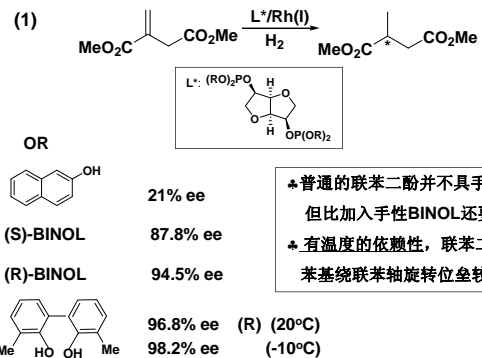
以前成功的例子都是芳香性较弱的芳杂环化合物, 而Single pyrrole 的芳香性较强, 氢化反应较难。新策略是加入Bronsted酸。

反应机理:

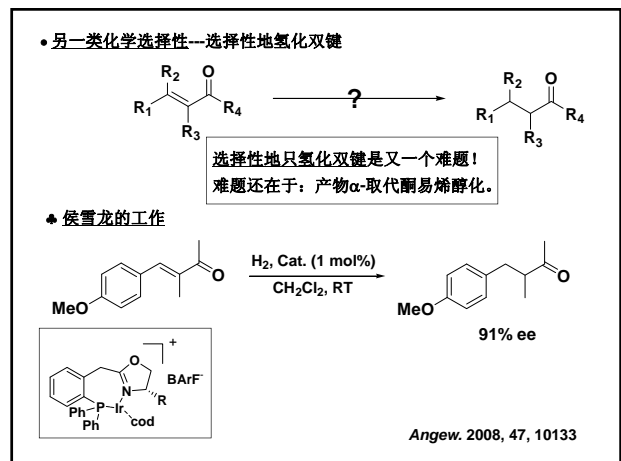
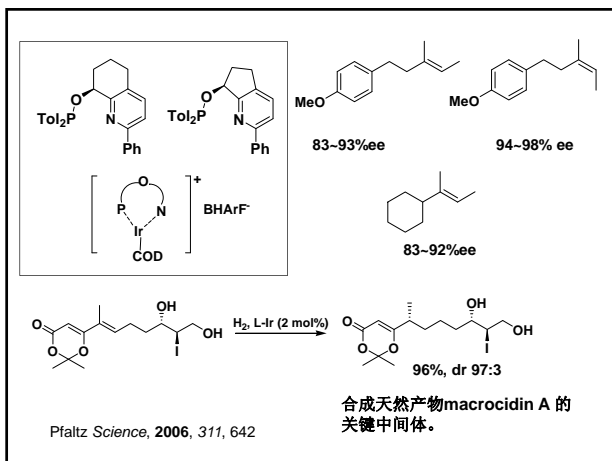
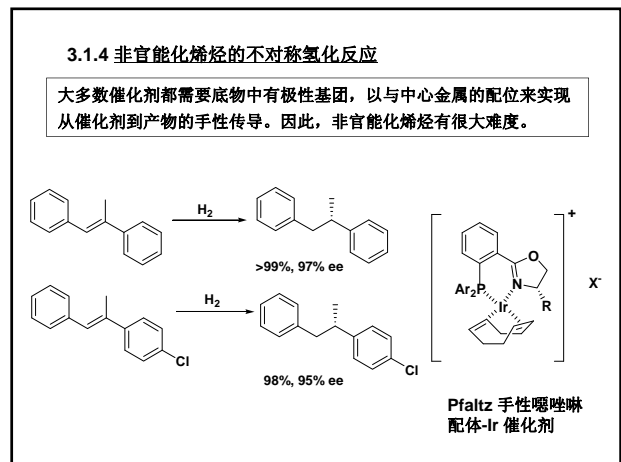
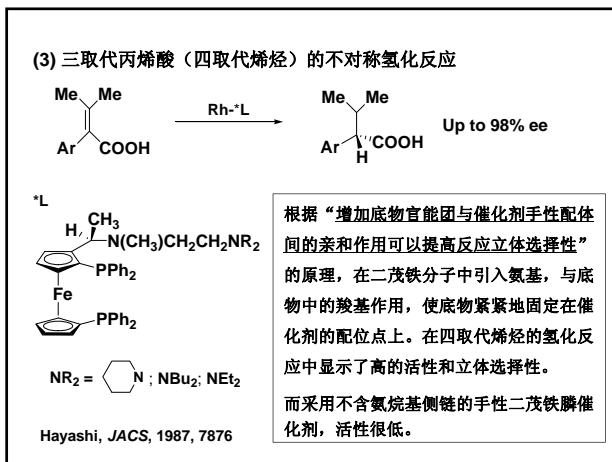
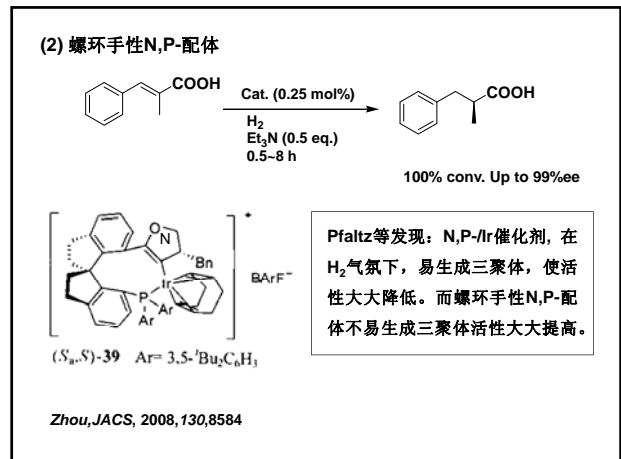
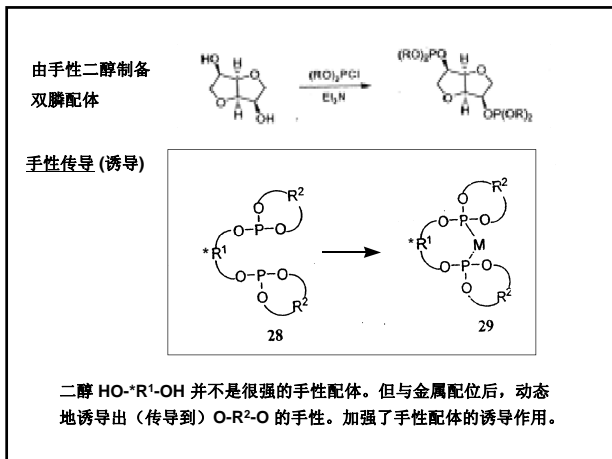


强Bronsted 酸的作用是使底物分子质子化, 减弱 (破坏) pyrrole 的芳香性。

3.1.3 丙烯酸(酯)的不对称氢化反应



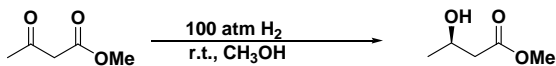
普通的联苯二酚并不具手性! 但比加入手性BINOL还要好。有温度的依赖性, 联苯二酚中苯基绕联苯轴旋转位垒较低。



3.2. 羰基化合物的不对称氢化还原反应

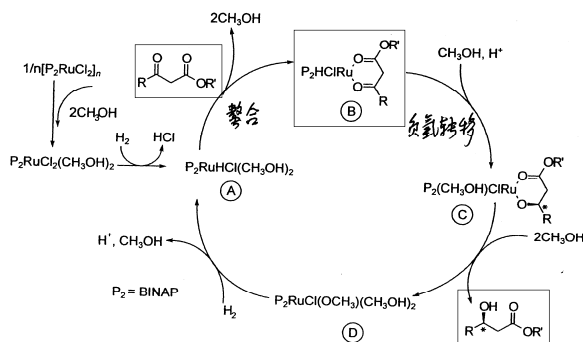
3.2.1 酮的不对称氢化反应

(1) β -酮酯的不对称氢化反应



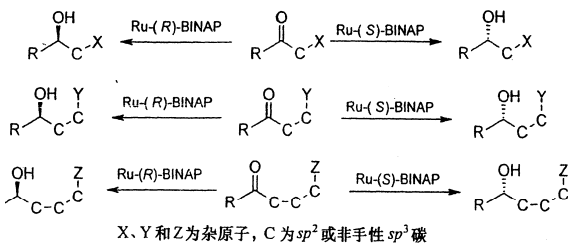
	S/C	ee%
RuCl ₂ (BINAP)	2000	99
RuBr ₂ (BINAP)	2100	99
RuI ₂ (BINAP)	1400	99

酮酯的催化不对称氢化反应的机理



- 催化剂A (RuHCl) 的生成有利于氢向羰基的转移。
- 中间体B中酯基与Ru的螯合作用对反应的高活性和高选择性非常重要。

(2) 含杂原子的酮的不对称氢化反应



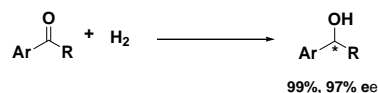
官能团的作用是在反应过程中同羰基一起与中心金属配位, 形成一个五至七元环螯合配合物的中间体, 使得反应表现出较高的立体选择性。

(3) 简单酮的不对称氢化反应

对于简单酮的反应, BINAP-Ru 催化剂就不能得到满意的结果。这是因为, 底物中缺少能与 Ru 金属配位的杂原子, 使得反应过程中未能形成螯合过渡态。

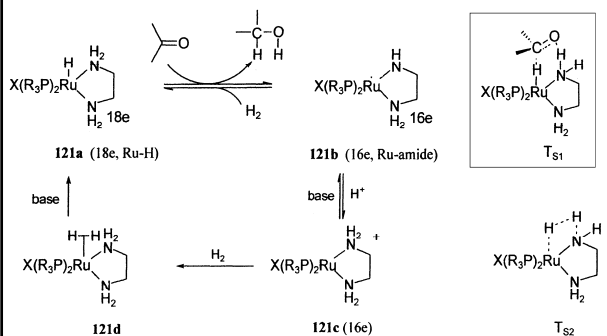
• Noyori 的突破性进展:

BINAP/二胺-KOH-异丙醇体系中的 Ru(II) 催化剂

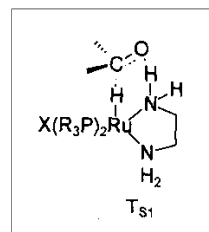


Noyori, JACS, 1995, 2675

• 简单酮催化氢化反应机理

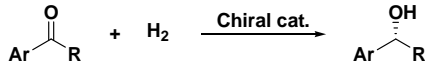
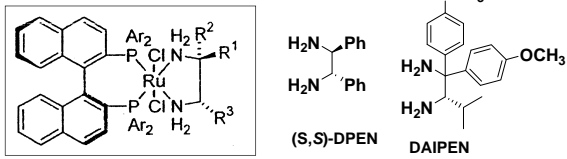


121a 经过过渡态 (TS1) 转化为 121b, 实现氢对羰基的转移。催化循环中, 在 H₂ 和碱性条件下, 催化剂 121b 经过过渡态 (TS2) 又生成 121a。



其中 N-H 起着关键的作用, 形成六元环过渡态, 是一个协同反应过程, 金属-配体催化剂具有双功能。即: 能实现 Ru-H 的氢转移, 又能形成螯合环。

- 适当的手性二胺能达到较高的ee



- 以(S)-XylBINAP/(S)-DAIPEN结合的体系最佳
- 催化剂对潮气和空气都很稳定，与原位制备的催化剂比较反应速度和催化效率上都高2个数量级。

3.3. 亚胺的不对称氢化反应

亚胺的不对称氢化反应非常重要!

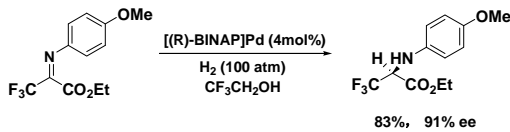
- 手性胺和手性含氮杂环是手性药物或医药中间体的重要构筑基块!

C=O, C=C Vs C=N

- ▶ 存在多种异构体：亚胺与烯胺、Z-式和E-式
- ▶ 亚胺不稳定，容易分解；芳香杂环太稳定
- ▶ 底物和产物（含N化合物）的毒化作用

3.3.1 不同类型的亚胺

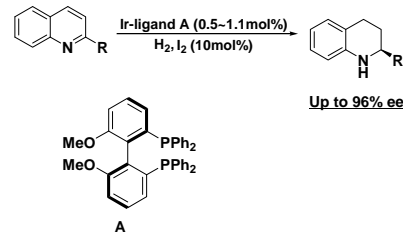
(a) 非环N-芳基亚胺



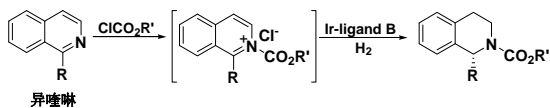
- 1) N-芳基亚胺较稳定，合成含氟氨基酸的有效方法
- 2) 溶剂效应很明显：EtOH中仅30%ee

(b) 环状亚胺

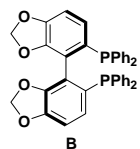
- 喹啉的不对称氢化制备光活性的四氢喹啉



ZhouYG, JACS, 2003,125,10536



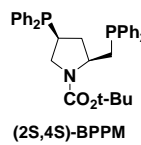
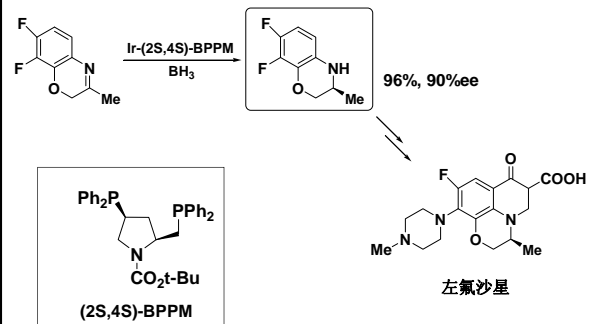
异喹啉



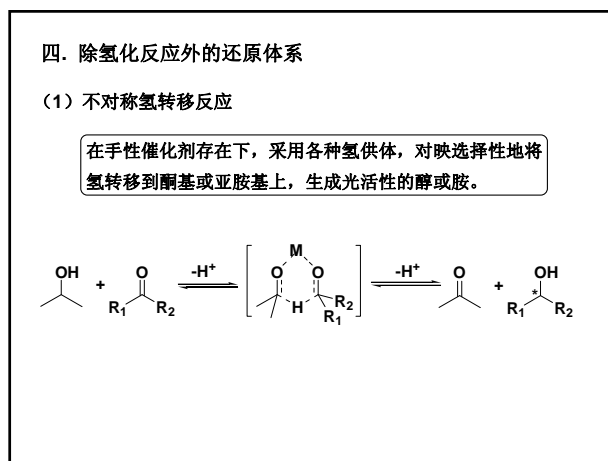
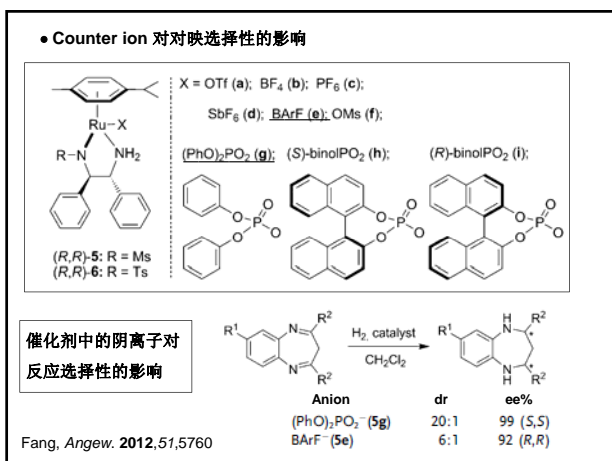
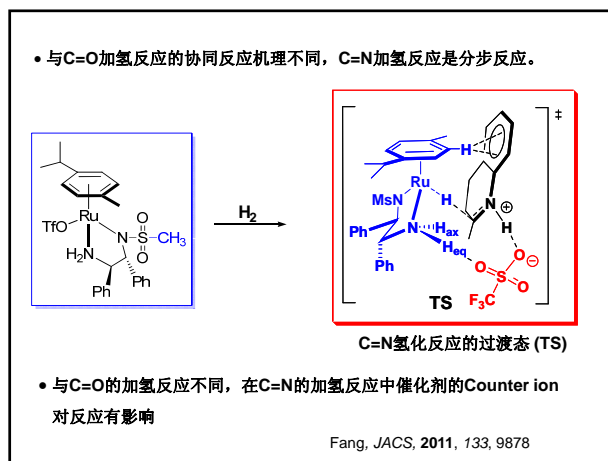
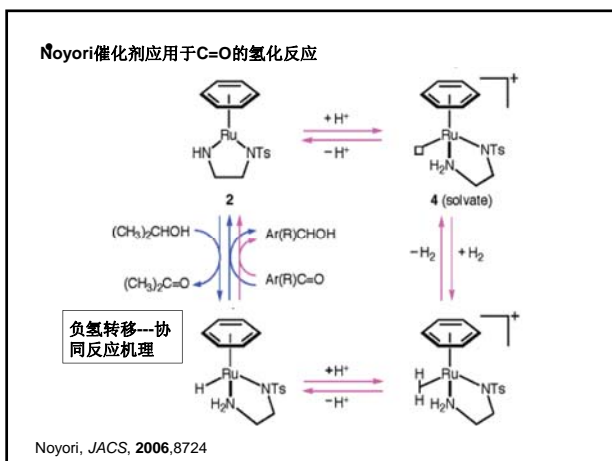
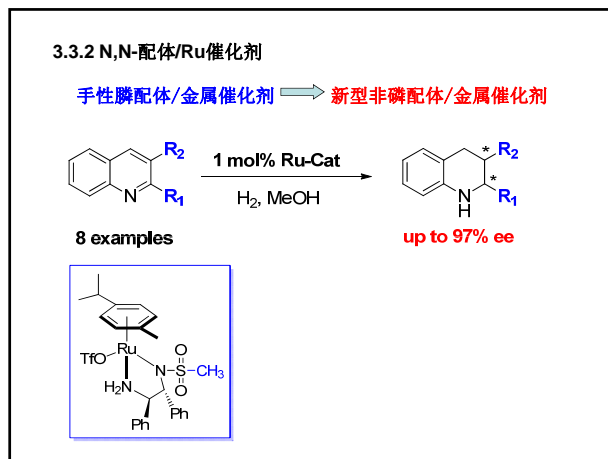
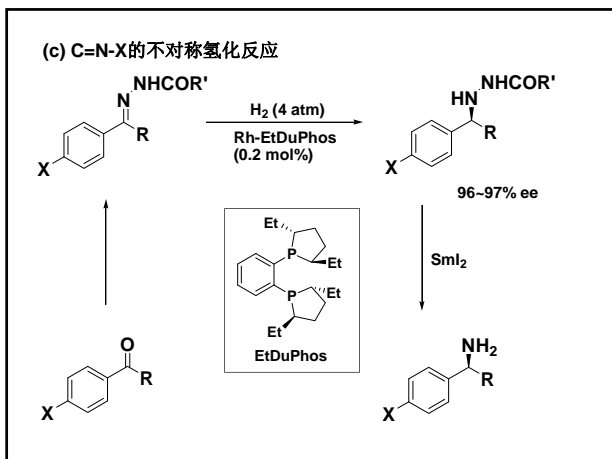
为什么加入ClCOOR' ?

破坏“芳香性”，更易被氢化。这是使共轭C=N键活化的一个方法。但强酸又不利于氢化反应。

- 左氟沙星药物的制备

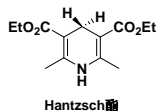


左氟沙星



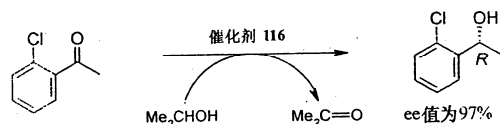
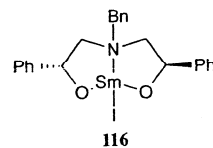
除H₂外, 其他的氢源:

- 1) 以异丙醇为氢源 产生丙酮, 反应易操作, 不用MHn和H₂。
缺点: 催化剂需加强碱活化。反应的可逆性使反应不能进行彻底。
- 2) 以甲酸/三乙胺为氢源 生成氢气和二氧化碳, 反应不可逆。但酸性太强。
- 3) 以二氢吡啶酮为氢源 更多用于(有机分子催化的)还原反应, 主要是亚胺的还原。



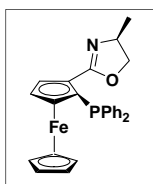
手性催化剂

(a) 手性钐试剂 (Evans)

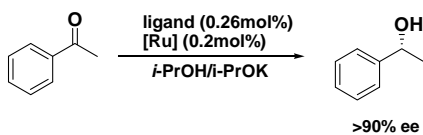


报道的结果可与钯选择性还原媲美。适用于一些特殊的底物。

(b) 含二茂铁骨架的平面手性配体



不对称氢转移反应



(c) 手性非膦配体-Ru(II)催化剂 (Noyori)

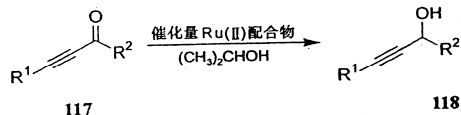
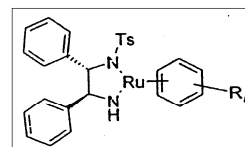


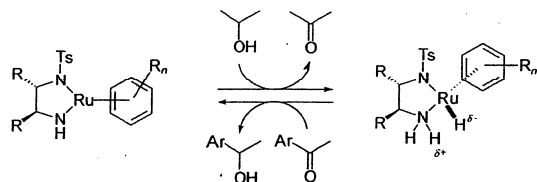
图 7-61



非膦钌催化剂

119a η⁶-arene = mesitylene (1,3,5-trimethylbenzene)
119b η⁶-arene = methylisopropylbenzene

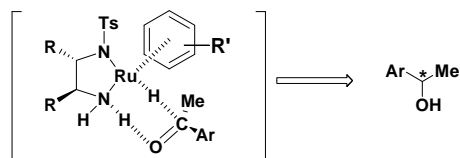
• Noyori催化剂是邻二胺-钌型双功能催化剂



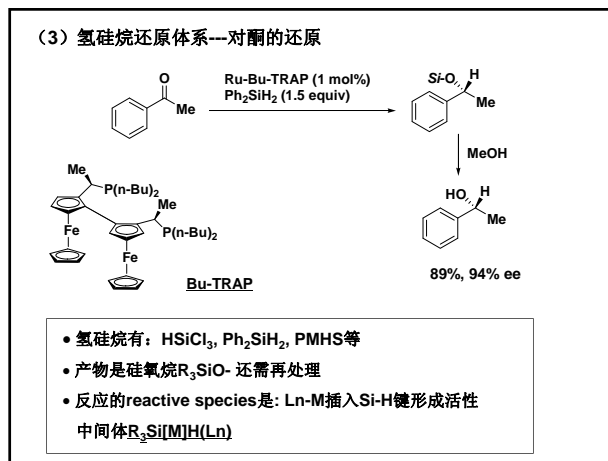
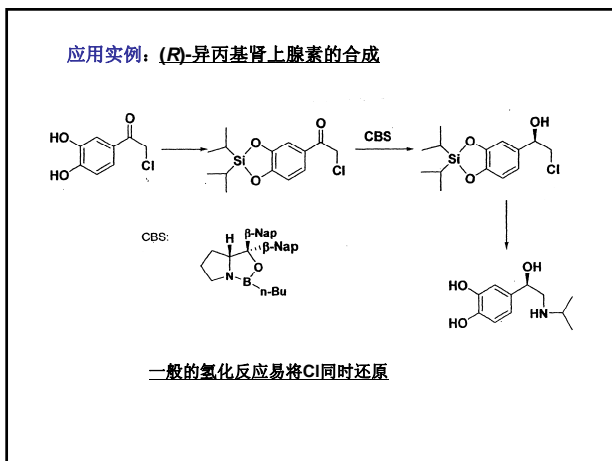
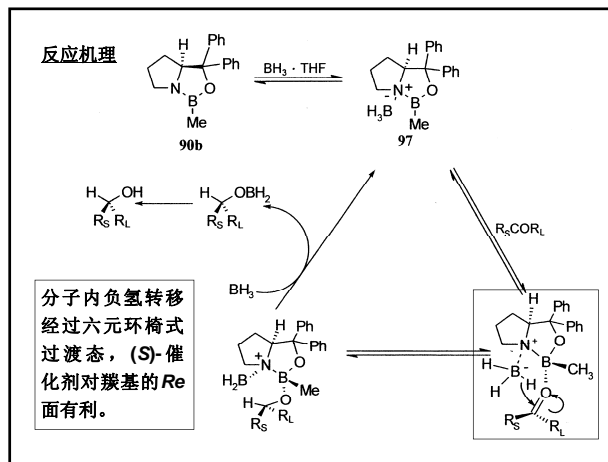
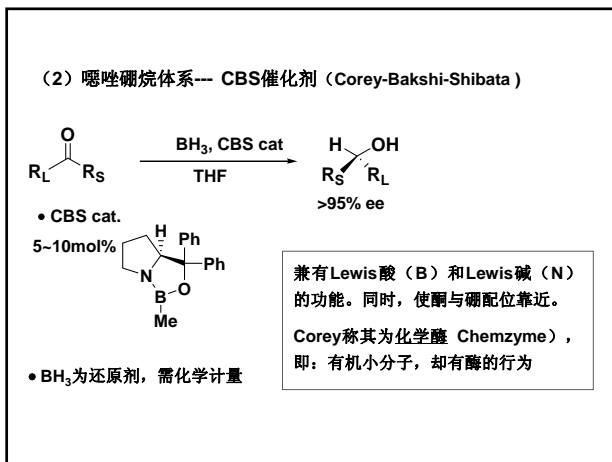
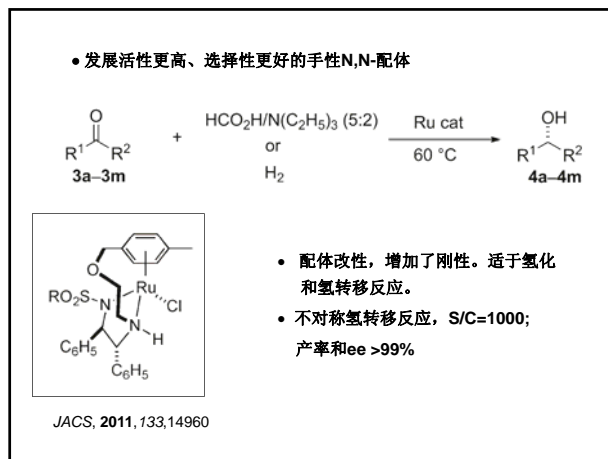
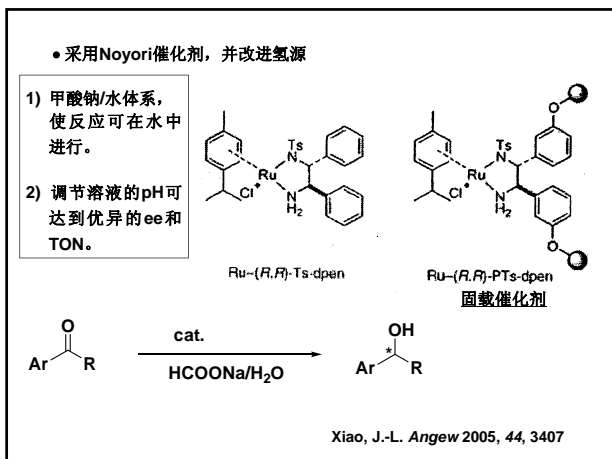
酰胺络合物
N: Lewis 碱性部分
Ru: Lewis 酸性部分

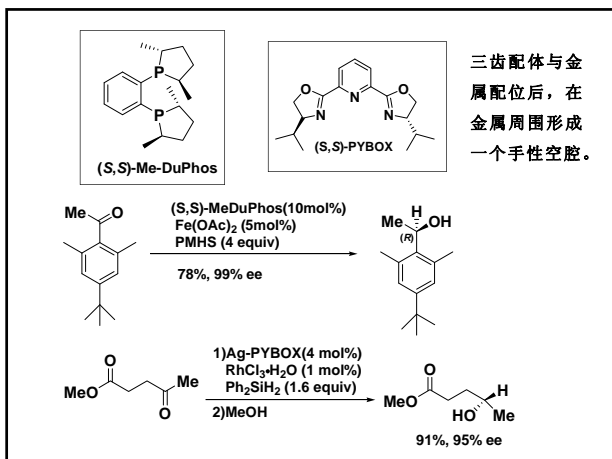
胺络合物
NH: 质子部分
RuH: 负氢部分

底物是芳基乙酮,
异丙醇为氢源, 反应中被氧化成丙酮。



反应时, 手性酰胺金属络合物形成手性胺-金属负氢络合物, 参与在一起作为催化剂, 具有双功能协同效应的作用。





- 小结:**
- 1) 催化剂的中心金属: Rh用于双键, Ru用于羰基, 也有用Ir
 - 2) 手性配体的刚性(二面角、螺环结构)和可调性
 - 3) 氢化反应的三个步骤: 氧化加成、负氢转移、还原消除
 - 4) 对映选择性控制:
 - a) 烯酰胺(双键)氢化反应的动力学控制;
 - b) 含配位基团(杂原子)的酮形成螯合环;
 - c) 简单酮的催化剂, 加二胺, 双功能催化剂, 协同作用。
 - 5) 两个“手性传导”的例子:
 - a) Noyori的BINAP-Rh催化剂;
 - b) Reetz的二醇配体-磷催化剂