

Vol. 10

第十卷

现代有机反应

还原反应

Reduction

胡跃飞 林国强 主编



化学工业出版社

第十卷

现代有机反应

还原反应
Reduction

胡跃飞 林国强 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是《现代有机反应》(1~10 卷)的其中一个分册,书中精选了目前应用比较广泛和重要的还原反应。对每一种反应都详细介绍了其历史背景、反应机理、应用范围和限制,着重引入了近年的研究新进展,并精选了在天然产物全合成中的应用以及 5 个以上代表性反应实例,参考文献涵盖了较权威的和新的文献。可以作为有机化学及相关专业的本科生、研究生及相关领域工作人员的学习与参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

还原反应/胡跃飞,林国强主编.—北京:化学工业出版社,2012.11

(现代有机反应:第十卷)

ISBN 978-7-122-15398-2

I.①还... II.①胡...②林... III.①有机化合物-还原反应 IV.①0621.25

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 227159 号

责任编辑:李晓红
责任校对:宋夏

装帧设计:尹琳琳

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市万龙印装有限公司

710mm×1000mm 1/16·印张 23¼ 字数 427 千字 2013 年 1 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网 址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:80.00 元

版权所有 违者必究

序 一

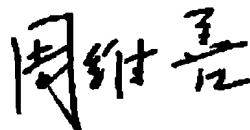
翻开手中的《现代有机反应》，就很自然地联想到 John Wiley & Sons 出版的著名丛书 “*Organic Reactions*”。它是我们那个时代经常翻阅的一套著作，是极有用的有机反应工具书。而手中的这套书仿佛是中文版的 “*Organic Reactions*”，让我感到亲切和欣慰，像遇见了一位久违的老友。

《现代有机反应》第 1~5 卷，每卷收集 10 个反应，除了着重介绍各种反应的历史背景、适用范围和应用实例，还凸显了它们在天然产物合成中发挥的重要作用。有几个命名反应虽然经典，但增加了新的内容，因此赋予了新的生命。每一个反应的介绍虽然只有短短数十页，却管中窥豹，可谓是该书的特色。

《现代有机反应》是在中国首次出版的关于有机反应的大型丛书。可以这么说，该书的编撰者是将他们在有机化学科研与教学中的心得进行了回顾与展望。第 1~5 卷收录了 5000 多个反应式和 8000 余篇文献，为读者提供了直观的、大量的和准确的科学信息。

《现代有机反应》是生命、材料、制药、食品以及石油等相关领域工作者的良师益友，我愿意推荐它。同时，我还希望编撰者继续努力，早日完成其余反应的编撰工作，以飨读者。

此致



中国科学院院士
中国科学院上海有机化学研究所
2008 年 11 月 26 日

序 二

美国的“*Organic Reactions*”丛书自 1942 年以来已经出版了七十多卷，现在已经成为有机合成工作者不可缺少的参考书。十多年后，前苏联也开始出版类似的丛书。我国自上世纪 80 年代后，研究生教育发展很快，从事有机合成工作的研究人员越来越多，为了他们工作的方便，迫切需要编写我们自己的“有机反应”工具书。因此，《现代有机反应》丛书的出版是非常及时的。

本丛书根据最新的文献资料从制备的观点来讨论有机反应，使读者对反应的历史背景、反应机理、应用范围和限制、实验条件的选择等有较全面的了解，能够更好地利用文献资料解决自己遇到的问题。在“*Organic Reactions*”丛书中，有些常用的反应是几十年前编写的，缺少最新的资料。因此，本书在一定程度上可以弥补其不足。

本丛书对反应的选择非常讲究，每章的篇幅恰到好处。因此，除了在科研工作中有需要时查阅外，还可以作为研究生用的有机合成教材。例如：从“科里氧化反应”一章中，读者可以了解到有机化学家如何从常用的无机试剂三氧化铬创造出多种多样的、能满足特殊有机合成要求的新试剂。并从中学习他们的思想和方法，培养自己的创新能力。因此，我特别希望本丛书能够在有机专业研究生的学习和研究中发挥自己的作用。

胡宏纹

中国科学院院士

南京大学

2008 年 11 月 16 日

前 言

许多重要的有机反应被赞誉为有机化学学科发展路途上的里程碑，因为它们的发现、建立、拓展和完善带动着有机化学概念上的飞跃、理论上的建树、方法上的创新和应用上的突破。正如我们所熟知的 Grignard 反应 (1912)、Diels-Alder 反应 (1950)、Wittig 反应 (1979)、不对称催化氢化和氧化反应 (2001)、烯烃复分解反应 (2005) 和钯催化的交叉偶联反应 (2010) 等等，就是因为对有机化学的突出贡献而先后获得了诺贝尔化学奖的殊荣。

与有机反应相关的专著和工具书很多，从简洁的人名反应到系统而详细的大全巨著。其中，“*Organic Reactions*” (John Wiley & Sons, Inc.) 堪称是经典之作。它自 1942 年出版以来，至今已经有 76 卷问世。而 1991 年由 B. M. Trost 主编的“*Comprehensive Organic Synthesis*”是一套九卷的大型工具书，以 10400 页的版面几乎将当代已知的重要有机反应类型涵盖殆尽。此外，还有一些重要的国际期刊及时地对各种有机反应的最新研究进展进行综述。这些文献资料浩如烟海，是一笔非常宝贵的财富。在国内，随着有机化学研究的深入及相关化学工业的飞速发展，全面了解和掌握有机反应的需求与日俱增。在此契机下，编写一套有特色的《现代有机反应》丛书，对各种有机反应进行系统地介绍是一种适时而出的举措。本丛书的第 1~5 卷已于 2008 年底出版发行，周维善院士和胡宏纹院士欣然为之作序。在广大热心读者的鼓励下，我们又完成了丛书第 6~10 卷的编撰，适时地奉献给热爱本丛书的读者。

丛书第 6~10 卷传承了前五卷的写作特点与特色。在编著方式上注重完整性和系统性，以有限的篇幅概述了每种反应的历史背景、反应机理和应用范围。在撰写风格上强调各反应的最新进展和它们在有机合成中的应用，提供了多个代表性的操作实例并介绍了它们在天然产物合成中的巧妙应用。丛书第 6~10 卷共有 1954 页和 226 万字，涵盖了 45 个重要的有机反应、4760 个精心制作的图片和反应式、以及 6853 条权威和新颖的参考文献。作者衷心地希望能够帮助读者快捷而准确地对各个反应产生全方位的认识，力求满足读者在不同层次上的特别需求。我们很高兴地接受了几位研究生的建议，选择了一组“路”的图片作为第 6~10 卷的封面。祈望本丛书就像是一条条便捷的路径，引导读者进入感兴趣的领域去探索。

丛书第 6~10 卷的编撰工作汇聚了来自国内外 23 所高校和企业的 45 位专家学者的热情和智慧。在此我们由衷地感谢所有的作者，正是大家的辛勤工作才保证了本丛书的顺利出版，更得益于各位的渊博知识才使得本丛书丰富而多彩。尤其需要感谢王歆燕副教授，她身兼本丛书的作者和主编秘书双重角色，不仅完成了繁重的写作和烦琐的联络事务，还完成了书中全部图片和反应式的制作工作。这些看似平凡简单的工作，却是丛书如期出版不可或缺的一个重要环节。本丛书的编撰工作被列为“北京市有机化学重点学科”建设项目，并获得学科建设经费 (XK100030514) 的资助，在此一并表示感谢。

非常遗憾的是，在本丛书即将交稿之际周维善先生仙逝了，给我们留下了永远的怀念。时间一去不返，我们后辈应该更加勤勉和努力。最后，值此机会谨祝胡宏纹先生身体健康！

胡跃飞
清华大学化学系教授

林国强
中国科学院院士
中国科学院上海有机化学研究所研究员

2012 年 10 月

物理量单位与符号说明

在本书所涉及的所有反应式中，为了能够真实反映文献发表时具体实验操作所用的实验条件，反应式中实验条件尊重原始文献，按作者发表的数据呈现给读者。对于在原文献中采用的非法定计量单位，下面给出相应的换算关系，读者在使用时可以自己换算成相应的法定计量单位。

另外，考虑到这套书的读者对象大多为研究生或科研工作者，英文阅读水平相对较高，而且日常在查阅文献或发表文章时大都用的是英文，所以书中反应式以英文表达为主，有益于读者熟悉与巩固日常专业词汇。

压力单位 atm, Torr, mmHg 为非法定计量单位；使用中应换算为法定计量单位 Pa。换算关系如下：

$$1 \text{ atm} = 101325 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ Torr} = 133.322 \text{ Pa}$$

$$1 \text{ mmHg} = 133.322 \text{ Pa}$$

摩尔分数 催化剂的用量国际上多采用 mol% 表示，这种表达方式不规范。正确的方式应该使用符号 x_B 表示。 x_B 表示 B 的摩尔分数，单位 %。如：

1 mol% 表示该物质的摩尔分数是 1%。

eq. (equiv) 代表一个量而非物理量单位。本书中采用符号 eq. (当量粒子) 表示化学反应中不同物质之间物质的量的倍数关系。

目 录

- 烯烃的不对称催化氢化反应 1
(Asymmetric Catalytic Hydrogenation of Olefins)
陈超
清华大学化学系
北京 100084
chenchao01@mails.tsinghua.edu.cn
- 科里-巴克希-柴田还原反应 49
(Corey-Bakshi-Shibata Reduction)
梁峰 陆军*
美国亚利桑那州立大学生物设计研究院
坦佩, 85281
jun.lu.1@asu.edu
- 硅氢化反应 78
(Hydrosilylation Reaction)
朱锐
美国耶鲁大学药理学系
纽黑文, 06520
rui.zhu@yale.edu
- 林德拉和罗森蒙德选择性催化
氢化 122
(Lindlar and Rosenmund Selective
Hydrogenations)
程传杰
江西科技师范学院化工学院
南昌 330013
chengchuanjie@tsinghua.org.cn
- 钯催化的氢解反应 166
(Palladium Catalyzed Hydrogenolysis)
程传杰
江西科技师范学院化工学院
南昌 330013
chengchuanjie@tsinghua.org.cn
- 铝氢化试剂的还原反应 210
(Reduction by Aluminohydrides)
胡跃飞
清华大学化学系
北京 100084
yfh@mail.tsinghua.edu.cn
- 硼氢化试剂的还原反应 246
(Reduction by Borohydrides)
席婵娟* 周逸清
清华大学化学系
北京 100084
cjxi@tsinghua.edu.cn
- 还原性金属及其盐的还原反应 289
(Reduction by Reductive Metals and Their Salts)
胡跃飞
清华大学化学系
北京 100084
yfh@mail.tsinghua.edu.cn
- 还原胺化反应 327
(Reductive Amination)
王歆燕
清华大学化学系
北京 100084
wangxinyan@mail.tsinghua.edu.cn
- 索引 367

烯烃的不对称催化氢化反应

(Asymmetric Catalytic Hydrogenation of Olefins)

陈 超

1	历史背景简述	2
2	烯烃的不对称催化氢化反应的定义和机理	3
2.1	铑催化的烯烃不对称催化氢化反应的机理	3
2.2	钌催化的烯烃不对称催化氢化反应机理	4
3	烯烃不对称催化氢化反应条件综述	6
3.1	反应溶剂、压力、温度和阴离子的选择	6
3.2	各类磷配体的选择	7
4	各类烯烃底物的不对称催化氢化反应综述	24
4.1	酰胺基丙烯酸(脱氢氨基酸)的不对称氢化	24
4.2	烯丙醇的不对称氢化	27
4.3	非官能化丙烯酸和丙烯酸酯的不对称氢化	28
4.4	烯基胺的不对称氢化	31
4.5	烯基酯的不对称氢化	33
4.6	非官能化烯烃的不对称氢化	33
5	烯烃不对称催化氢化反应在天然产物全合成中的应用	35
5.1	(+)-Naseseazine A 和 (+)-Naseseazine B 的全合成	35
5.2	Ecteinascidin 743 (ET 743) 的全合成	36
5.3	替考拉宁糖苷配基 (Teicoplanin Aglycon) 的全合成	38
5.4	免疫抑制剂 Sanglifehrin A 的全合成	38
5.5	Macrocidin A 的全合成	39
5.6	Crispine A 的合成	40
5.7	香茅醇的不对称合成及其应用于皂孢霉素 D 的合成	41
6	烯烃不对称催化氢化反应步骤实例	42
7	参考文献	45

1 历史背景简述

烯烃的不对称催化氢化反应是指烯烃 (主要包括含有官能团的烯烃, 例如: 脱氢氨基酸、烯胺、烯醇酯和烯酸等) 经过不对称氢化反应得到一系列具有高附加值的手性化合物的过程 (例如: 光学活性的氨基酸、胺、醇和酸等)。官能化烯烃的不对称氢化反应以高产率、高对映选择性、原子经济性和对环境影响极小为特征, 因此该方法更具有广阔的发展前景。自美国 Monsanto 公司的研究员威廉·诺尔斯 (W. S. Knowles) 最早将不对称催化氢化方法工业化用于生产 L-多巴 (L-DOPA) 后^[1], 该方法也已经被其它公司 (例如: ChiroTech、ChiRex、Catalytica、Takasago 和 Roche 等) 用于生产多种高附加值的精细化学品。

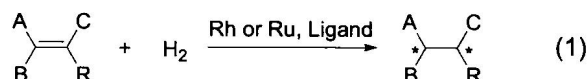
Knowles (1917-) 于 1942 年获得美国哥伦比亚大学博士学位。1968 年, 他在美国圣路易斯孟山都公司时, 使用 (-)-甲基正丙基苯基膦替代威尔金森催化剂中的三苯基膦得到了具有手性的配合物, 并以此催化氢化 α -苯基丙烯酸得到了具有 15% ee 的氢化产物。虽然该反应的对映选择性相对于目前的研究水平是非常一般的结果, 但在不对称氢化研究初期却是一个突破性的成果。后来, 他使用手性磷化合物 DIPAMP 作为配体发现了高效对映选择性催化氢化的新反应, 并迅速将其应用于一种治疗帕金森症药物 L-DOPA (95% ee) 的生产。此后, DIPAMP 配合物在 L-DOPA 合成中的立体选择性优势保持了很多年, 直到 20 世纪 90 年代杜邦公司 Burk 等人报道的手性双磷配体 DuPhos 与铑的配合物^[2] (对映选择性高达 99%) 才打破其纪录。

在该研究领域的另一位重要贡献者是日本名古屋大学教授野依良治 (Ryoji Noyori)。Noyori (1938-) 于 1967 年获得日本京都大学博士学位, 1969-1970 年在美国哈佛大学留学。1972 年, 他在 33 岁时成为名古屋大学教授, 并担任该校研究生院理学研究科主任。Noyori 进一步发展了对映选择性氢化催化剂, 他发现和发展的手性磷配体 BINAP 和钌催化剂体系对学术研究和新药研制都具有非常重要的意义^[3]。自 20 世纪 80 年代起, Noyori 的科研成果在日本被大规模用于生产香料和香味薄荷脑。1983 年, Noyori 和高砂香料工业公司合作建立了选择性生成左旋薄荷脑的制造方法。目前, 高砂公司 (Takasago) 已成为世界上最大的薄荷脑生产厂家, 年产 1000 t 的产量可满足全世界 1/3 的需求。

Knowles、Noyori 和 Sharpless 三位科学家也因此分享了 2001 年诺贝尔化学奖。

2 烯烃的不对称催化氢化反应的定义和机理

本文所综述的烯烃不对称催化氢化反应被限定和定义为：在铑或钌等贵金属和手性膦配体的催化作用下，取代烯烃和氢气发生催化氢化反应得到光学活性产物的过程（式 1）。



其中的烯烃主要包括含有官能团的烯烃，例如：脱氢氨基酸、烯胺、烯醇酯和烯酸等，经过不对称氢化反应可以生成具有光学活性的氨基酸、胺、醇和酸等。近年来，利用铑催化剂体系也可以使无官能团的四取代烯烃成功地进行不对称氢化反应。

2.1 铑催化的烯烃不对称催化氢化反应的机理

在不对称氢化反应机理研究中，铑催化的脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应被研究的最为完善。Halpern 等人通过深入研究铑催化的脱氢苯丙氨酸酯的反应动力学和过渡态中间体的单晶衍射，结合前人的研究结果提出了被广泛接受的机理（图 1）^[4]。这个机理说明：可以捕捉到的量多的过渡态中间体通常并不是反应主产物的前体。而那些量少和不稳定的过渡态中间体，由于反应速率很快反而是主产物的真正来源。他们获得了底物与催化剂配合物生成的主要非对映体和单氢配合物中间体的单晶，并确证了这些过程。现在，该反应机理中只有双氢配合物中间体尚未被捕获到。

首先，催化剂前体中的溶剂分子（用 S 表示）被烯烃底物取代，烯键和羰基氧与 Rh^{I} 中心相互作用（速率常数 k_1 ）形成了两个稳定性不同的铑配合物的非对映体 **I** 和 **I'**。然后， H_2 经氧化加成形成了 Rh^{III} 的二氢化物中间体（速率常数 k_2 ），这一步是整个氢化反应循环中的速度限制步骤。接着，在金属上的一个负氢以五元螯合烷基- Rh^{III} 中间体的方式相继转移到配位烯键缺电子的 β -位上（速率常数 k_3 ）。最后，配合物通过还原消除反应（速率常数 k_4 ）分别生成 (*R*)-产物和 (*S*)-产物。该机理的中间体反应动力学研究表明，不稳定的非对映异构体加成物 **I'** 和 H_2 的氧化加成反应速度比稳定的非对映异构加成物 **I** 的反应速度快（ $k_2'' > k_2'$ ）。因此，氢化反应的主要产物 (*S*)-对映体就是由不稳定的非对映异构体加成物 **I'** 生成的。这也解释了反应的对映选择性随氢气压

力的增大而降低和随反应温度的升高而降低的依赖关系。同时, Brown 在这方面也做了类似的报道^[4b]。

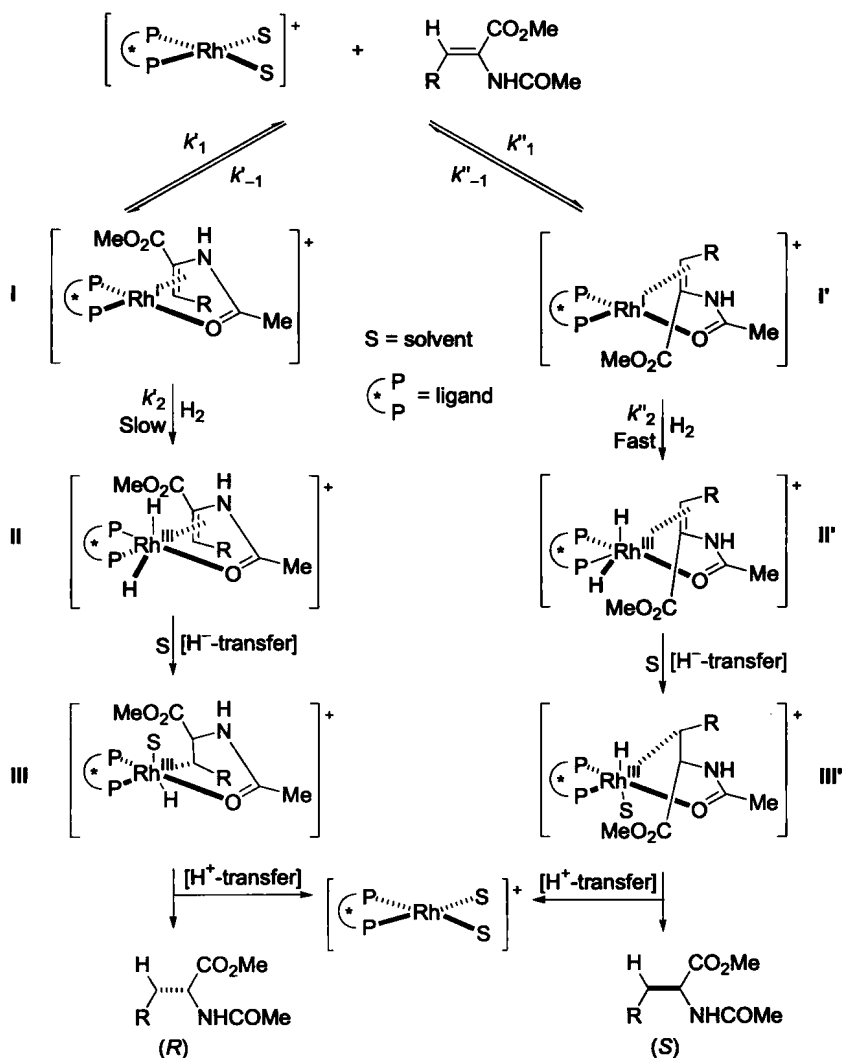


图 1 Halpern 等人提出的铑催化脱氢氨基酸不对称氢化机理

2.2 钌催化的烯烃不对称催化氢化反应机理

1991 年, Halpern 等人提出了钌催化取代丙烯酸的不对称氢化机理 (图 2)。铑催化的不对称氢化中间体是二氢化物, 而钌催化的不对称氢化中间体是个单氢化物。研究发现: 如果使用 MeOD 作为溶剂, 钌催化的 α -甲基巴豆酸的氢化反应产物 2-甲基丁酸中的 α -位是 H (来源于氢气), 而 β -位是 D

(来源于甲醇)^[5]。

如图 2 所示：首先，催化剂中 **IV** 的乙酸根被甲基巴豆酸取代形成中间体 **V**。然后，**V** 促使 H_2 异裂形成了 Ru^{II} 单氢化物中间体 **VI** (速率常数 k_1)，这一步是整个氢化反应循环中的速度限制步骤。紧接着在金属原子上的氢转移到烯键的 α -位上形成中间体 **VII**。之后，溶剂中的质子使中间体 **VII** 的 $Ru-C$ 键断开，烯键被还原。最后，还原产物 α -甲基丁酸被甲基巴豆酸从 Ru -中间体上交换下来，催化剂获得再生。

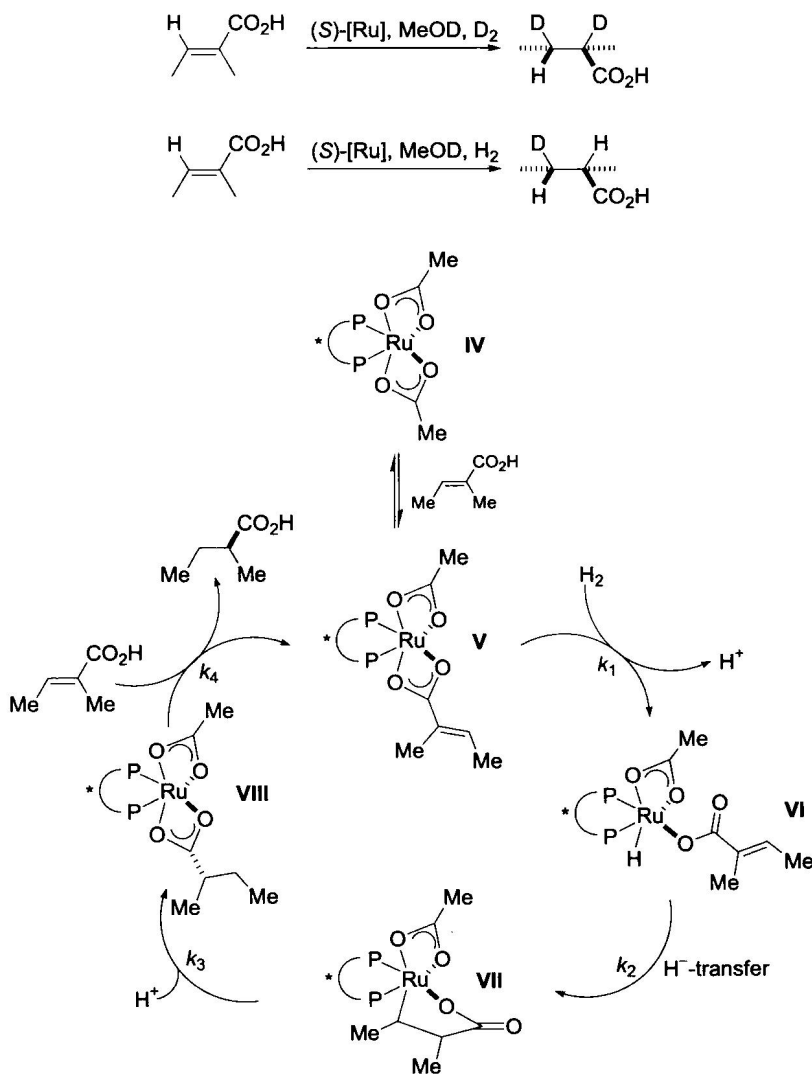


图 2 Halpern 等人提出的钌催化取代丙烯酸的不对称氢化机理

3 烯烃不对称催化氢化反应条件综述

在烯烃不对称催化氢化反应中，反应溶剂、压力、温度和阴离子的选择对催化剂的活性、底物转化率和转化速度影响较大。但是，对映选择性主要受到中心金属和配体的影响。由于中心金属的可选择余地非常有限，因此对映选择性主要受到所使用配体的影响。可以说，烯烃不对称催化氢化反应的历史实际就是发展手性配体尤其是发展手性磷配体的历史。

3.1 反应溶剂、压力、温度和阴离子的选择

在烯烃的不对称氢化反应中，使用非极性溶剂（例如：二氯甲烷或甲苯）往往能够获得较高的转化率和对映选择性。尤其是对于那些配位能力较差的底物（例如：非官能化烯烃）而言，极性溶剂会和底物竞争配位到催化剂上而影响不对称氢化反应的进行。对于配位能力较强的底物而言，甲醇和乙醇等溶剂是更好的选择。因为它们对催化剂的溶解能力较强，可以降低催化的用量而不影响对映选择性。近年来，随着绿色化学的发展，一些非常规溶剂【例如：离子液体、超临界二氧化碳（sCO₂）和水】也被用作不对称加氢反应的溶剂。1995年，Burk等人报道：使用 Rh-DuPHOS 催化体系在超临界二氧化碳中对 α -脱氢氨基酸的不对称氢化选择性高达 99.5% ee，对 β,β -二取代脱氢氨基酸选择性也高于 92% ee。在当时，这些研究结果是这类反应底物最好的结果^[6]。

使用较高的氢气压力可以加快反应速度，但对反应的对映选择性影响很小，一般会略微降低反应的对映选择性。低温有利于提高对映选择性，但同时也降低了反应速度。

在铑催化的官能化烯烃的不对称氢化反应中，常用铑的氯化物作为催化剂。当反应活性不高时，也可以尝试使用配位能力较弱的阴离子 PF₆⁻ 或者 BF₄⁻。最初使用的 Ru-BINAP 催化剂是由 Saburi 等人合成的一个结构明确的配合物 [RuCl₂(S-BINAP)]₂·NEt₃，但这个催化剂因在甲醇中溶解度不好而给使用带来了许多不便^[7]。Noyori 等人将此催化剂和醋酸钠反应得到了相应的醋酸盐 Ru(S-BINAP)(OAc)₂，该催化剂不仅在有机溶剂中具有很好的溶解度，而且在不对称氢化和其它不对称催化反应中都表现出非常好的立体选择性^[8]。

在铑催化的非官能团化烯烃的不对称氢化反应中，催化活性明显受到配体和阴离子的影响。Pfaltz 等人研究了 [Al(OC(CF₃)₃)₄]⁻、[B(3,5-(CF₃)₂-Ph)₄]⁻

(BARF⁻)、[B(C₆F₅)₄]⁻、PF₆⁻、BF₄⁻ 和 CF₃SO₃⁻ 六种阴离子对催化剂的活性和稳定性, 研究发现: 带有阴离子 [Al(OC(CF₃)₃)₄]⁻ 和 [B(3,5-(CF₃)₂-Ph)₄]⁻ 的催化剂活性最好; 带有 PF₆⁻ 和 BF₄⁻ 的催化剂具有相对较弱的催化活性; 带有 CF₃SO₃⁻ 的催化剂几乎没有催化活性, 这可能是由于 CF₃SO₃⁻ 与铑金属催化中心形成配位而导致催化剂失活所造成的^[9]。

3.2 各类磷配体的选择

除了催化剂的中心金属外, 配体的类型和结构是另一个最重要的影响因素。现在, 已经有数量众多的手性配体用于不对称催化氢化反应, 而研究最早和最广泛的手性配体则是手性磷配体。1966 年, Wilkinson 等人报道了一种现在被称为“Wilkinson 催化剂”的磷配体高效均相催化剂 Rh(PPh₃)₃Cl。1968 年, Horner^[10] 和 Knowles^[11] 等人分别将手性单磷配体 **1** (图 3) 引入到 Wilkinson 催化剂中, 并使用生成的手性配合物完成了首例金属催化的不对称催化氢化反应。虽然这些反应得到的对映选择性不高 (< 15% ee), 但他们的开创性工作开启了不对称催化反应的大门。随后, Knowles 等人合成了新的手性单磷配体 PAMP (**2**) 和 CAMP (**3**), 并将它们应用在脱氢氨基酸的氢化反应中取得了高达 90% ee 的结果^[12]。由于以上手性磷配体的手性中心均在磷原子上, 因此它们有以下几个共同的缺点: (1) 必须经过外消旋体的拆分来制备; (2) 可调节的分子结构空间较小, 不能适应种类繁多的不对称反应; (3) 反应条件剧烈时, 配体会发生消旋化; (4) 这些手性单磷配体在其它底物的不对称催化氢化反应中表现出来的对映选择性依然不高。

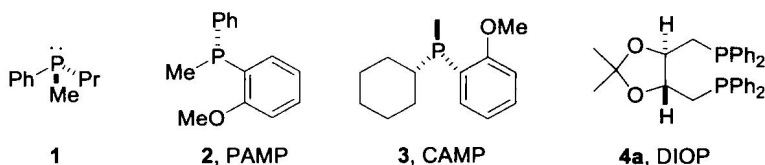


图 3 早期报道的一些磷配体

1971 年 Morrison 提出: 作为手性配体, 磷原子上的手性不是必需的, 配体碳骨架上的手性也能有效地进行手性诱导^[13]。这个论断很快被 Kagan 等人的研究所证实, 他们从天然的石酒酸出发制得了碳手性的双磷配体 DIOP (**4a**)。使用 DIOP (**4a**) 配体, Kagan 等人在 (*Z*)- α -乙酰氨基肉桂酸的不对称催化氢化反应中得到了 88% ee 的产物。该范例还实现了从使用手性单磷配体到手性双磷配体的转变^[14], 这是不对称均相催化氢化反应研究的一个新飞跃, 已经成为均相催化反应研究中的一个极为重要的里程碑。由于碳手性配体比磷手性配体的制备更容易且结构的变化性更大, 因而含有碳手性的双磷配体得到了快速的发展。不

久, Knowles 等人又合成出高效的配体 DIPAMP (5), 并很快在 L-DOPA 的工业化生产中得到应用^[1,15]。在此之后的 30 多年中, 结构新颖的手性双磷配体如雨后春笋般不断地被合成出来。由于手性配体不断得以丰富和手性空间结构的多样化, 使得反应底物的适用范围不断扩大。现在, 使用官能化或非官能化底物的催化氢化反应都能够实现较高的对映选择性。

3.2.1 双磷配体的发展^[16]

3.2.1.1 以 DIOP 和 DIPAMP 为导向的双磷配体

自从 DIOP (4) 和 DIPAMP (5) 配体成功地打开双磷配体研究大门之后, 许多新颖的新配体被合成出来。如图 4 所示: 这些配体的手性部分主要集中在连接磷原子的季碳上或者在磷原子上。

双齿配体可以与金属形成螯合环来增加催化剂的稳定性和刚性, 从而有利于对映选择性的提高。它们在氢化反应中具有较强的手性诱导能力, 氢化产物往往能够获得卓越的对映选择性。许多配体所需的手性源可以由自然界中广泛存在的糖、薄荷醇、酒石酸和氨基酸等手性化合物来提供, 但不足之处是这些配体的合成一般具有相当大的难度。

3.2.1.2 以 BINAP 配体为基础的手性双磷配体

1980 年, Noyori 等人发展了一个具有 C_2 -轴手性的双磷配体 BINAP (27, 图 5)。该配体不含有手性原子, 分子的手性是由两个相连的萘环旋转受阻而产生的^[17]。使用该配体对 α -乙酰氨基肉桂酸的不对称氢化反应得到了 100% ee, 这一成果在不对称催化领域产生了极其轰动的影响。从此, 人们认识到配体的手性并不一定局限在季碳原子或磷原子上。

BINAP 的出现和应用拓宽了人们的研究思路, 在之后的 20 余年中人们合成了众多的 C_2 -轴手性双磷配体。如图 5 所示: BIPHEMP、SEGPhose (29) 和 TunaPhos (34) 便是其中的代表。时至今日, C_2 -轴手性双磷配体已经发展成为最重要和应用最广泛的一类手性配体。

3.2.1.3 以 DuPbos 和 BPE 配体引申的手性双磷配体

1990 年, Burk 等人合成了两种含磷双环手性配体 DuPhos (45) 和 BPE (57) (图 6)。这类配体上的磷原子连接有两个烷基, 与 BINAP 相比其磷原子上的电子密度更大。因此, 它们显示出不同的诱导性能, 具有更广泛的底物普适性^[2]。类似的配体也被大量开发出来, 例如: BasPhos (47)、Binaphane (50) 和 PennPhos (53) 等。这类配体有极其广泛的底物适应性, 在官能化烯烃、官能化酮和亚胺的不对称氢化反应中都获得了优异的结果。