

金属络合物催化 不对称加氢反应



陶明 刘洪 熊伟 刘德蓉 编著

JINSHU LUOHEWU CUIHUA
BUDUICHEN JIAQING FANYING



西南交通大学出版社
[Http://press.swjtu.edu.cn](http://press.swjtu.edu.cn)

金属络合物催化不对称加氢反应

陶 明 刘 洪 编著
熊 伟 刘德蓉

西南交通大学出版社
· 成 都 ·

图书在版编目 (C I P) 数据

金属络合物催化不对称加氢反应 / 陶明等编著. — 成都:
西南交通大学出版社, 2007.8
ISBN 978-7-81104-724-0

I. 金… II. 陶… III. 金属络合物—催化加氢 IV.
0641.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 138295 号

金属络合物催化不对称加氢反应

陶明 刘洪 熊伟 刘德蓉 编著

*

责任编辑 张波
特邀编辑 郑江华
封面设计 本格设计

西南交通大学出版社出版发行
(成都二环路北一段 111 号 邮政编码: 610031)
发行部电话: 028-87600564)

<http://press.swjtu.edu.cn>
四川森林印务有限责任公司印刷

*

成品尺寸: 130 mm × 185 mm 印张: 3.812 5

字数: 110 千字

2007 年 8 月第 1 版 2007 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-81104-724-0


定价: 12.00 元

图书如有印装问题 本社负责退换
版权所有 盗版必究 举报电话: 028-87600562

金属络合物催化
不对称加氢反应

责任编辑 / 张 波

特邀编辑 / 郑江华

封面设计 / Design  本格设计

内 容 简 介

不对称合成反应在 20 世纪末引起了科学工作者的极大关注。在 21 世纪，这一领域不可避免地成为化学、生物、医学等领域的研究热点。利用金属络合物催化剂进行的不对称催化加氢，成为近 30 年来化学研究中最热门的领域之一，在理论上和应用上都取得了长足的进步。本书主要对有机膦配体-金属络合物用于均相催化不对称加氢反应和多相不对称加氢反应的发展概况进行了介绍。

前 言

手性是宇宙间的普遍特征，从原子到人类本身都是不对称的。在生命的产生和演变过程中，自然界往往对手性有所偏爱，可以说手性是一切生命的基础，生命现象依赖于手性的存在和手性的识别，一切动植物以及人体对药物等都具有精确的手性识别能力。因此获得高对映纯化合物，已经成为当代化学家所面临的最具有挑战性的任务之一。

长期以来，人们获得手性化合物的途径主要是通过从天然产物中提取或用生物酶合成。不对称化学合成开辟了从非手性物质人工合成手性产物的新途径，随着近些年来它的迅速发展，该方法已经成了人们获得手性纯物质的主要途径之一，并成为有机化学和药物化学研究的一个热点。但是不对称化学合成需要使用化学计量的手性试剂，而手性试剂是很昂贵的。因此科学家们进一步研究了采用不对称催化方法合成手性化合物的途径。

不对称加氢是不对称反应中研究得最为广泛和最深入的领域。而利用过渡金属络合物催化的不对称加氢反应是研究最早、成果最突出的领域之一，它包含均相不对称催化加氢和多相不对称催化加氢。

自从 1968 年发现了手性膦-铑催化剂的不对称催化加氢反应以来，在此后的三十多年里，利用过渡金属络合物催化的不对称加氢反应有了长足的进步，在这期间先后合成并用于不对称加氢反应中的不同结构的手性膦配体近 1 000 多种，这些配体用于各种双键化合物的均相不对称催化加氢反应，得到了高催化活性和高对映选择性的反应结果。

本书主要介绍有机膦配体-金属络合物用于不对称催化加氢反应的发展概况和最新进展。其中第一章、第二章由刘洪撰写；第三章、第五章由陶明撰写；第四章由熊伟撰写；第六章由刘德蓉撰写。

由于编者水平有限，加之时间仓促，书中存在的疏漏和错误在所难免，敬请读者不吝指教。

陶 明 刘 洪
熊 伟 刘德蓉
2007 年 5 月

目 录

第一章 引言	1
一、手 性	1
二、获得纯对映异构化合物的手段	4
三、不对称加氢反应的应用	6
第二章 手性膦配体简介	11
一、手性碳单膦配体	16
二、手性碳双膦配体	17
三、 C_2 对称的配体	18
第三章 手性膦络合物均相不对称催化加氢反应	19
一、 $C=C$ 双键的不对称加氢反应	19
二、 $C=O$ 双键的不对称加氢反应	37
第四章 多相不对称加氢反应	49
一、过渡金属络合物催化剂“固定化”	50
二、均相手性催化剂的多相化	59
三、手性修饰的负载型金属催化剂	60
四、芳香酮的多相不对称加氢	67
第五章 非手性膦络合物催化不对称加氢反应	72
一、非手性双膦配体在不对称加氢反应中的应用	72

二、非手性单膦配体在不对称加氢反应中的应用	75
第六章 离子液体体系中钌膦配合物催化芳香酮的不对称加氢反应	79
一、不同特性的离子液体对苯乙酮不对称加氢反应的影响	80
二、不同钌配合物对反应的影响	81
三、不同芳香酮的加氢	83
四、离子液体[BMIM] ⁺ [p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₃ ⁻]中添加水对反应的影响	84
五、KOH 和 (1S, 2S) -DPENDS 浓度对反应的影响	85
六、温度和压力对反应的影响	87
七、苯乙酮与钌 (S/C) 摩尔比和膦与钌 (P/Ru) 摩尔比变化的影响	88
八、催化循环	89
主题索引	92
参考文献	98

第一章 引言

一、手性

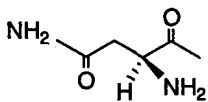
手性是指物质的一种不对称性，就像人的左手与右手的关系一样，它们互为镜像不能重合。一些有机化学分子也具有这种性质，即它们的两种存在形式互为镜像不能重合，具有这种性质的分子称为手性分子。手性分子两种彼此互为镜像的不同存在形式，称为对映异构体。

在人类生存的自然界中，有机化学分子具有手性是一种普遍现象，如生命的一些基本物质分子：蛋白质和 DNA 双链的螺旋构型是右旋的，构成蛋白质的 20 种天然氨基酸都是 L-型的，而构成 DNA 和 RNA 主链的糖都是 D-型的。在机体的代谢和调控过程中涉及的物质（如酶和细胞表面的受体）一般也都具有手性，在生命过程中发生的各种生物-化学反应过程中许多与手性的识别和变化有关。化学物质的手性对于生命的产生与发展以及人类生存空间的改善都具有极其重要的意义。

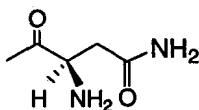
手性分子的互成镜像的两个对映体在非手性环境中具有相同的物理化学性质如熔点、溶解度等。而在手性环境中往往表现出不尽相同，有时甚至截然相反的性质。例如，生物体内的酶和细胞表面的受体具有手性，在手性环境中手性分子的两个对映体往往具有不同的生物活性。例如，(S) -

天冬酰胺<1>是一种甜味的，(R)-天冬酰胺<2>却是苦味的；(R)-柠檬油精 (Limonene) <3>是橙味的，(S)-柠檬油精<4>却是柠檬味的。香芹酮的 (S)-异构体<5>有芫荽的香味，而其(R)-异构体<6>有留兰香的香味。对于手性药物来说，了解不同对映体性质的差异就更为重要。例如，消炎镇痛药物萘普生，其 S-构型<7>的药效为 R-构型<8>的 28 倍。

(-)-Benzomorpha<9>具有止痛、不成瘾的特点，而 (+)-Benzomorpha<10>只有弱止痛且易成瘾。再如氯霉素消旋体中(R, R)-氯霉素有活性，而对映体(S, S)-氯霉素则无活性。普萘洛尔是一种肾上腺素 β -阻滞剂，其手性药物(S)-普萘洛尔的活性是其对映体(R)-普萘洛尔的 100 倍以上。特别值得注意的是，对于有些药物来说，其两个对映体具有不同的作用，使用不当会造成严重的后果。如：20 世纪 60 年代在欧洲发生的“沙利度安 (Thalidomide)”的悲剧：(S)-Thalidomide<11>具有镇静和止吐的作用，而其对映体(R)-Thalidomide<12>却有强烈的致畸作用。不少孕妇服用了外消旋的沙利度安后，产下畸形的婴儿。治疗帕金森氏综合症的 L-多巴，在人体内可以被酶催化脱梭，产生活性药物，而 D-多巴则不能被催化脱梭，造成在体内的累积。氨基酸 Penicillamine，其 D-异构体可以用作将重金属排出体外的螯合剂，可以用为铅、汞、金等重金属中毒的解毒剂，然而 L-异构体却导致视力衰退（上述分子式参见图 1.1）。



(S)-天冬酰胺<1>



(R)-天冬酰胺<2>

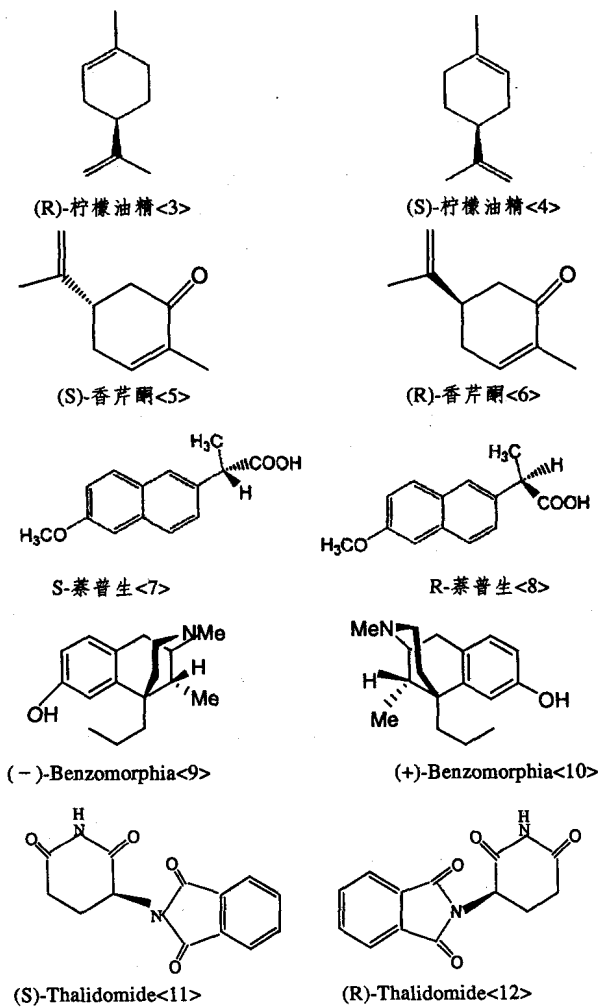


图 1.1

注：手性环境具有不同特性的对映异构体。

由于人们对手性药物的对映异构体的不同药理和生理效能的逐渐认识,使得手性化学产品的市场需求极大增加。因此获得高对映纯化合物,已经成为当代化学家所面临的最具有挑战性的任务之一^[1~3]。美国孟山都生物技术公司的威廉·诺尔斯博士,日本名古屋大学的野依良治教授,美国斯克里普斯研究所的巴里·夏普莱斯教授,因为他们在手性催化氢化反应和手性催化氧化反应研究领域所作出的重大贡献而获得了2001年度诺贝尔化学奖。

除了医药行业外,在液晶、农用化学品、香料等精细化工品方面,对手性化合物的需求也越来越普遍。一个新兴的高新技术产业——手性技术(Chirotechnology)正在悄然兴起。

二、获得纯对映异构化合物的手段

目前,获取纯对映异构化合物的方法主要有四种:

1. 从天然产物中提取单一对映体

在天然产物中,生物本身的特定生物化学反应会产生单一异构体,如氨基酸、糖、萜类化合物、生物碱等。

2. 生物酶合成法

酶是一种控制立体合成的生物催化剂,经特定酶的作用,可以产生单一对映体化合物。

3. 拆分外消旋体

通过外消旋体的拆分来制备单一对映体是目前获得手性纯化合物最常用的也是最经典的方法；但此方法最多只能以 50% 的收率得到单一构型的对映体。

4. 不对称合成

通过不对称反应把非手性原料立体定向合成为单一对映体，是获得单一手性化合物最直接的方法，它开辟了从非手性物质人工合成手性产物的新途径，随着近些年来它的迅速发展，该方法已经成了人们获得手性纯物质的主要途径之一，并成为有机化学和药物化学研究的一个热点。本法又包括以下几种方式：

(1) 转化。

用不改变原有手性的反应把原料转化为手性产物。即：手性源 S^* 经不对称反应进入新的手性化合物 P^* 中。该方法要求使用具有手性的原料，因此，具有局限性。

(2) 分子内手性传递。

借助于手性助剂 A^* ，与反应底物 S 作用生成手性中间体 $P-A^*$ ，得到新的手性化合物 P^* ， A^* 可以回收利用。

(3) 不对称催化合成手性化合物。

分子间手性传递：在不同手性催化剂的作用下，从同一种原料化合物分子可以产生多种产物手性化合物分子，它们的结构和原料化合物完全不同。它是利用手性催化剂生产大量的对映异构体过量的产物。它具有手性增殖，高立体选择性，经济性和易于工业化的优点，是发展前景和经济效益最

好的获得手性化合物的方法，因而不对称催化反应成为当前有机化学和催化化学的一个前沿领域。

不对称催化反应主要有不对称加氢、不对称氢甲酰化、不对称氢氰化、不对称硅氢化、不对称(环)氧化、不对称环丙烷化和不对称碳-碳偶联等研究领域。其中不对称加氢是不对称反应中研究得最为广泛和最深入的领域。它包含均相不对称催化加氢和多相不对称催化加氢。

不对称催化反应中的催化方式有酶催化的不对称合成、有机金属催化不对称合成及有机小分子催化的不对称合成。由于有机金属催化的反应条件温和，应用范围广，催化效率高以及选择性高等特点，使得有机金属催化的不对称反应成为近些年来化学研究中最热门的领域之一。

有机金属催化的不对称催化加氢的对映选择性源自于手性催化剂产生的不对称诱导。原则上，催化剂的手性中心可以是金属原子，也可以是过渡金属配合物中的配体。实际上，合成前者比后者更困难，所以人们选择了合成手性配体的方法。优良的手性配体应该有适当的配位能力，在生成过渡金属配合物时手性中心应尽可能地靠近中心金属。手性配体可以是手性磷、手性胺、手性硫化物等。到目前为止，研究最多、应用最广泛的是手性磷配体。

三、不对称加氢反应的应用

在所有的不对称催化反应中，催化加氢反应是产生手性化合物的最为有效的方法之一。通过对潜手性亚胺、烯(包括

简单烯烃、多取代烯烃和官能团烯烃)或酮(简单酮、官能团化酮)的还原反应,可以制备手性醇、手性胺以及手性氨基酸等化合物。在短短的 30 年里,这一领域取得了很多重大的突破,主要表现在:催化剂的种类及结构越来越多样化;反应体系的不断优化完善;底物的适应范围不断扩大。总的来说,不对称催化加氢反应的优点主要有:① 适用范围广泛,很多官能团可以被还原;② 高活性;③ 高选择性;④ 高转化率;⑤ 操作简便,容易工业化。

因具备上述优点,在过渡金属络合物催化的均相不对称合成反应中,不对称加氢反应是研究最早、成果最突出的领域之一,也是世界上第一个应用于工业上的不对称催化反应^[4]。1965年,科学家 G. Wilkinson 催化剂 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ 被用于简单烯烃的催化加氢反应,它在温和条件下于有机溶剂中表现出极高的活性。三年后的 1968 年, Knowles^[5] 和 Horner^[6] 分别报道了用手性膦[如: $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)(n-\text{C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_3)$ 等]代替 $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ 配合物中的三苯基膦制成的催化剂用于前手性化合物的加氢反应,获得了 3%~15% e.e. 的对映选择性。这些结果奠定了均相不对称加氢的基础^[7]。到 20 世纪 70 年代中期, Monsanto 公司经过对手性膦配体不断改进,用铑 (I) 和手性双膦配体 DIPAMP<24> 形成的手性铑膦络合物催化剂,使加氢反应的对映选择性达到 95% e.e. 以上,终于实现了不对称催化加氢反应的工业化过程,生产出治疗帕金森病的特效药 L-多巴 (L-DOPA), 成为世界上第一个在工业上使用的不对称催化反应[见式(1-1)]^[8]。