

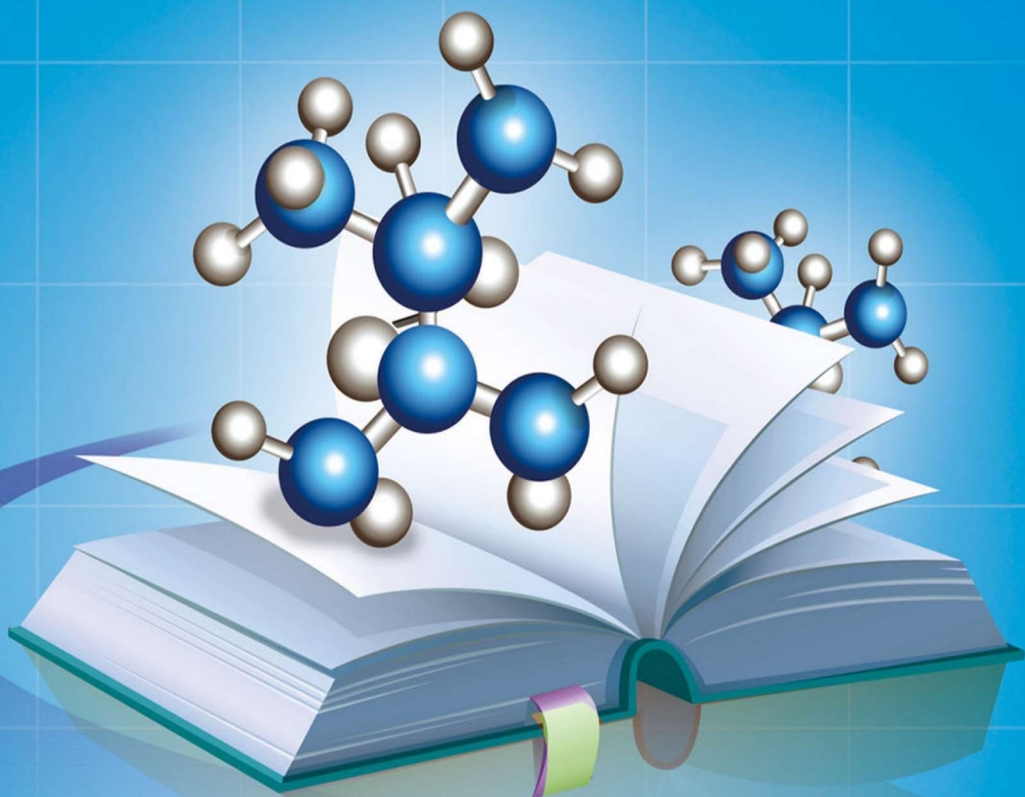
手性修饰负载金属催化剂

催化芳香酮不对称加氢研究

S

HOUXING XIUSHI FUZAI JINSHU CUIHUAJI CUIHUA FANGXIANGTONG
BUDUICHEN JIAQING YANJIU

蒋和雁 杨朝芬 李靖◎著



重庆大学出版社
<http://www.cqup.com.cn>

手性修饰负载金属催化剂催化 芳香酮不对称加氢研究

蒋和雁 杨朝芬 李 靖 著



重庆大学出版社

内容提要

随着人们对手性化合物需求的不断增加,对手性化合物获取的成本提出了新的要求。由于多相不对称催化加氢在催化剂的分离和可循环使用上的优势成为了人们关注的焦点。目前,手性试剂修饰负载金属催化剂表面制备的不对称催化剂用于芳香酮不对称催化加氢的对映选择性还不高,研究成果很少。本专著汇总了我们在过去十多年里在手性修饰负载金属催化剂催化芳香酮不对称加氢领域所取得的成果,在芳香酮多相不对称加氢新型催化剂、修饰剂、稳定剂的开发上开展了大量的探索。本专著可作为相关领域研究和技术人员参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

手性修饰负载金属催化剂催化芳香酮不对称加氢研究/

蒋和雁,杨朝芬,李靖著. —重庆:重庆大学出版社,

2015. 8

ISBN 978-7-5624-9343-3

I. ①手… II. ①蒋…②杨…③李… III. ①酮—芳香族化合物—金属催化剂—催化加氢 IV. ①O643. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 170100 号

手性修饰负载金属催化剂催化芳香酮不对称加氢研究

蒋和雁 杨朝芬 李 靖 著

策划编辑:杨粮菊

责任编辑:陈 力 涂 昀 版式设计:杨粮菊

责任校对:关德强 责任印制:赵 晟

*

重庆大学出版社出版发行

出版人:邓晓益

社址:重庆市沙坪坝区大学城西路 21 号

邮编:401331

电话:(023) 88617190 88617185(中小学)

传真:(023) 88617186 88617166

网址:<http://www.cqup.com.cn>

邮箱:fxk@cqup.com.cn (营销中心)

全国新华书店经销

POD:重庆书源排校有限公司

*

开本:787×1092 1/16 印张:9.75 字数:237 千

2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5624-9343-3 定价:48.00 元

本书如有印刷、装订等质量问题,本社负责调换

版权所有,请勿擅自翻印和用本书

制作各类出版物及配套用书,违者必究

前言

芳香酮不对称加氢所获得的光学活性仲醇是合成手性药物、农药及香精的重要中间体,在芳香酮的不对称加氢反应中,大多数均相催化剂表现出了良好的催化活性和对映选择性。但是,由于均相催化剂和产物完全溶解在反应体系中,不能实现两者有效的分离,故使得价格昂贵的均相催化剂不能得到回收循环使用,并且催化剂金属带入产物,造成产品的污染,增加产品纯化的成本。手性化合物修饰的多相催化体系能克服均相催化的这一缺点,且催化剂制备方便,所以近年来备受人们的重视。目前,手性试剂修饰负载金属催化剂表面制备的不对称催化剂用于芳香酮不对称催化加氢的对映选择性还不高,研究成果较少。本书汇总了我们在过去十多年里在手性修饰负载金属催化剂催化芳香酮不对称加氢领域所取得的成果。

第1章介绍了羰基化合物不对称加氢反应的研究进展,为阅读后面的内容提供必要的背景知识。

第2章介绍了负载型铱催化剂催化苯乙酮及其衍生物的不对称加氢。利用手性二胺(*S,S*)-DPEN修饰的负载型金属铱催化苯乙酮及其衍生物进行不对称加氢,并对各种反应条件和催化剂的循环使用进行了考察。

第3章介绍了负载型铱催化剂催化简单芳香酮不对称加氢。由辛可尼定和辛可宁衍生出来的手性二胺化合物在负载铱催化体系上相比DPEN具有更好的手性诱导能力,对苯乙酮不对称加氢的对映选择性最高可达到88%。在底物扩展中,较多的底物都能获得90%以上的对映选择性。

第4章介绍了手性修饰的Ir/SiO₂催化 α , β -不饱和羰基化合物加氢研究。将负载铱催化体系用于 α , β -不饱和羰基化合物的选择性、不对称加氢,在新型手性修饰剂的修饰下,考察负载铱催化体系在 α , β -不饱和羰基化合物化学选择性和羰基不对称加氢性能上的影响。

第5章介绍了不同稳定剂下制备的负载型金属催化剂催化苯乙酮不对称加氢反应。采用含氮或含氧的配体替代膦配体作为稳定剂,制备了一系列负载型金属催化剂,并考察了它们在苯乙酮不对称加氢反应中的催化性能。

第6章介绍了辛可尼定稳定的负载型铱催化剂催化简单芳香酮的不对称加氢反应。利用辛可尼定作为稳定剂制备负载型 Ir 催化剂,在(1*S*,2*S*)-DPEN 修饰后催化简单芳香酮不对称加氢反应,详细考察了催化剂制备条件以及反应条件对催化性能的影响。

第7章介绍了脯氨酸稳定的负载型铱催化剂催化苯乙酮及其衍生物不对称加氢反应。采用脯氨酸作为稳定剂,制备负载型铱催化剂,在没有膦配体的加入下,考察了各种反应条件对催化剂加氢性能的影响。

第8章介绍了手性修饰的 Ir/SiO₂ 催化简单芳香酮不对称加氢反应。在碱性条件下,不添加任何配体作稳定剂,制备出了组成更简单的负载型铱催化剂 Ir/SiO₂,在手性修饰剂作用下,研究其对潜手性羰基化合物的不对称加氢反应,并在详细考察各种反应条件对苯乙酮不对称加氢反应影响的基础上,对其机理进行探索。

第9章介绍了负载型钌催化剂催化简单芳香酮不对称加氢。辛可宁衍生的手性二胺修饰剂在负载钌催化体系对苯乙酮不对称加氢的对映选择性高达83%的 e. e. 值。在底物扩展中,较多的底物都能获得90%左右的对映选择性。邻甲氧基苯乙酮对映选择性高达98%的 e. e. 值。

第10章介绍了氨基酸衍生物修饰的 Ru/ γ -Al₂O₃ 催化芳香酮不对称加氢。将系列具有脯氨酸类似结构的配体用于修饰负载钌催化剂 1.0% Ru/ γ -Al₂O₃-2tpp, 催化芳香酮不对称加氢。

第11章介绍了手性二胺修饰的镍膦配合物催化苯乙酮不对称加氢。考察了手性二胺(*S,S*)-DPEN 修饰的 NiCl₂(PPh₃)₂ 催化剂对苯乙酮的不对称加氢性能,获得了较好的结果,苯乙酮催化加氢生成(*R*)-苯乙醇的对映选择性达到了77.2%的 e. e. 值。

本书是一部关于手性修饰负载金属催化剂催化芳香酮不对称加氢问题的学术专著,内容完全是作者在过去十多年里在手性修饰负载金属催化剂催化芳香酮不对称加氢领域所取得成果的阶段性总结。全书由蒋和雁、杨朝芬、李靖共同撰写。分工如下:第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、第9章、

第10章由蒋和雁、李靖共同撰写,第2章、第5章至第8章、第11章由杨朝芬、蒋和雁、李靖共同撰写。

作者撰写本书,参阅了国内外大量的学术研究成果,在此向有关作者表示诚挚地感谢!

限于著者水平,书中缺点及欠妥之处在所难免,恳请专家和读者批评指正。

编 者

2015年4月

目 录

第 1 章 羰基化合物不对称加氢反应研究进展	1
1.1 引言	1
1.2 不对称催化加氢反应研究进展	2
1.3 羰基化合物的均相不对称催化加氢	6
1.4 前手性羰基化合物的多相催化加氢	8
第 2 章 负载型铱催化剂催化苯乙酮及其衍生物不对称加氢	33
2.1 引言	33
2.2 实验部分	34
2.3 结果与讨论	36
2.4 小结	44
第 3 章 负载型铱催化剂催化简单芳香酮不对称加氢 ...	45
3.1 引言	45
3.2 实验部分	46
3.3 结果与讨论	51
3.4 小结	62
第 4 章 手性修饰的 Ir/SiO ₂ 催化 α,β -不饱和羰基化合物 加氢研究	65
4.1 引言	65
4.2 实验部分	65
4.3 结果与讨论	67
4.4 小结	72
第 5 章 不同稳定剂下制备的负载型金属催化剂催化苯乙 酮不对称加氢反应	74
5.1 引言	74
5.2 实验部分	74
5.3 结果与讨论	76
5.4 小结	80

第 6 章 辛可尼定稳定的负载型铱催化剂催化简单芳香酮 不对称加氢反应	82
6.1 引言	82
6.2 实验部分	83
6.3 结果与讨论	84
6.4 小结	93
第 7 章 脯氨酸稳定的负载型铱催化剂催化苯乙酮及其衍 生物不对称加氢反应	95
7.1 引言	95
7.2 实验部分	95
7.3 结果与讨论	96
7.4 小结	101
第 8 章 手性修饰的 Ir/SiO ₂ 催化简单芳香酮不对称加氢 反应	103
8.1 引言	103
8.2 实验部分	104
8.3 结果与讨论	105
8.4 小结	113
第 9 章 负载型钌催化剂催化简单芳香酮不对称加氢	115
9.1 引言	115
9.2 实验部分	116
9.3 结果与讨论	119
9.3 小结	129
第 10 章 氨基酸衍生物修饰的 Ru/ γ -Al ₂ O ₃ 催化芳香酮不 对称加氢	132
10.1 引言	132
10.2 实验部分	133
10.3 结果与讨论	134
10.4 小结	138
第 11 章 手性二胺修饰的镍膦配合物催化苯乙酮不对称 加氢	139
11.1 引言	139

11.2	实验部分	140
11.3	结果与讨论	141
11.4	小结	144

第 1 章

羰基化合物不对称加氢反应研究进展

1.1 引言

手性是自然界的基本属性之一,是构成生命体系的生物大分子的基本单元,例如大部分碳水化合物、氨基酸等都是手性分子。手性存在和手性识别广泛存在于生命现象中。在生命科学中,生命现象所对应的化学过程多数是在手性环境中进行的,生物体内的酶和细胞表面的受体也是手性分子。因此,外消旋香精、香料、农药、医药等的两个对映体与体内的受体是以手性相互作用的方式进行的,这种受体与受体之间的的手性作用使得很多香精、香料、农药、医药等的对映体都以不同的方式产生作用并得到不同的结果(图 1.1)。作为一个被广泛引用的实例:20 世纪 60 年代,一种用作治疗孕妇妊娠反应的药物——“反应停”(thalidomide)在欧洲出售,但此后人们不幸地发现部分服用该药物的孕妇产下了畸形的婴儿。由于一连串悲剧的发生,科学家深入地研究了 this 化合物对映异构体的生理性质,结果发现,正是由于它们分子的立体结构不同,因而在生物体内引起不同的分子识别,造成了人们在服用外消旋体药物治病的同时,也将会引起严重副作用的部分送入体内。因此随着人们对手性药物的不同对映异构体的不同药理和生理效能的逐渐认识,使得手性纯化学产品的市场需求快速增加。正是基于以上这些原因,不对称有机合成在各个领域中越来越受到人们的重视^[1-3]。

通常,单一异构体可通过以下 5 种方法获得^[4]:①生物化学法;②手性源法;③消旋体拆分法;④手性合成;⑤不对称催化法。前两种方法由于生物催化剂(酶和天然产物)种类的限制,难以满足人类对手性化学品的多样化需求。而消旋体拆分不经济,单一构型产物的最大收率仅为 50%,且工艺上还需分步结晶、多次循环才能得到比较纯的对映体,成本相对较高。因此,手性合成和不对称催化法是目前最有前景的对映体合成方法,尤其以不对称催化法最具发展潜力。不对称催化是一个手性增量过程,使用少量手性催化剂即可获得大量手性化合物,此外还具有反应条件温和、高效、高选择性等酶的特性,是符合原子经济性原则的环境友好过程。

近年来快速发展的不对称催化技术是利用手性催化剂来诱导非手性底物与非手性试剂

间的反应,完成向光学活性产物的转化。不对称催化是手性合成中最具有挑战性的研究领域,因为一个优良的手性催化剂分子能像酶在生物体系中的作用一样,可导致上百万手性产物分子的生成。手性实体可以是简单的化学催化剂(手性酸或碱类化合物,也可以是金属络合物)或生物催化剂。

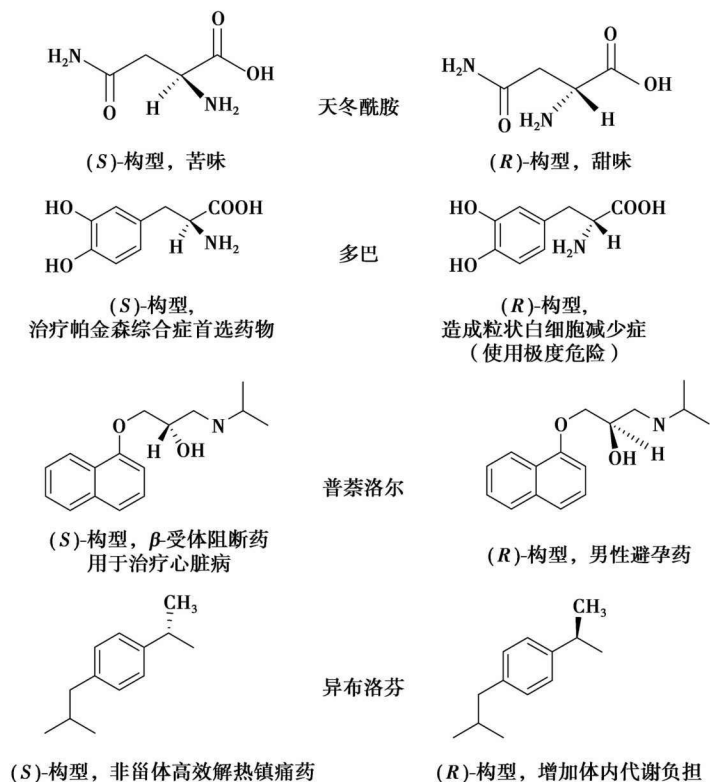


图 1.1 异构体的不同药效

1966年, Noyori 设计了以席天碱与铜合成的络合物催化剂, 进行均相不对称催化环丙烷化反应, 开创了均相不对称催化反应的先河。近半个世纪来, 不对称催化合成得到了快速的发展。2001年, 诺贝尔化学奖授予在不对称催化技术领域做出杰出贡献的 Noyori 等^[5] 3位科学家。目前该领域是最吸引人, 也是最激励人心的研究领域之一。

1.2 不对称催化加氢反应研究进展

不对称氢化反应是工业上第一个不对称催化反应, 也是目前研究最深入、最广泛的专题之一。不对称氢化反应的发展可追溯到 20 世纪 60 年代末, 1968 年, Horner^[6] 和 Knowles^[7] 等分别独立地用手性膦配体取代 Wilkinson 催化剂中的 PPh_3 配体催化烯烃的氢化反应, 虽然所获得的不对称选择性很低, 对映异构体过量 (e. e. 值) 为 3% ~ 15%, 但这些结果奠定了均相不对称催化氢化反应这一概念的基础。在 Knowles 等^[8] 的后续研究中, 使用手性单齿膦配体 1 的 Rh 络合物催化脱氢氨基酸, 但以 28% 的 e. e. 值得到产品, 当膦上苯环的邻位引入甲氧基

后(2),由于空间位阻的变化^[9],e. e. 值可以提高到 58%,当用环己基代替 2 中的苯取代基后(3),e. e. 值提高到 90% (图 1.2)。1975 年,Knowles 等^[10-11]发展了双膦 DIPAMP 配体(4),并用于左旋多巴的工业化生产(图 1.3),产物 e. e. 值高达 95%,创造了极大的经济效益,Knowles 也因此而获得了 2001 年的诺贝尔化学奖。

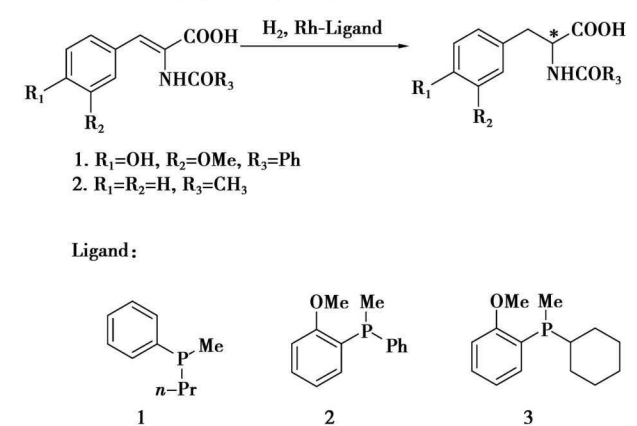
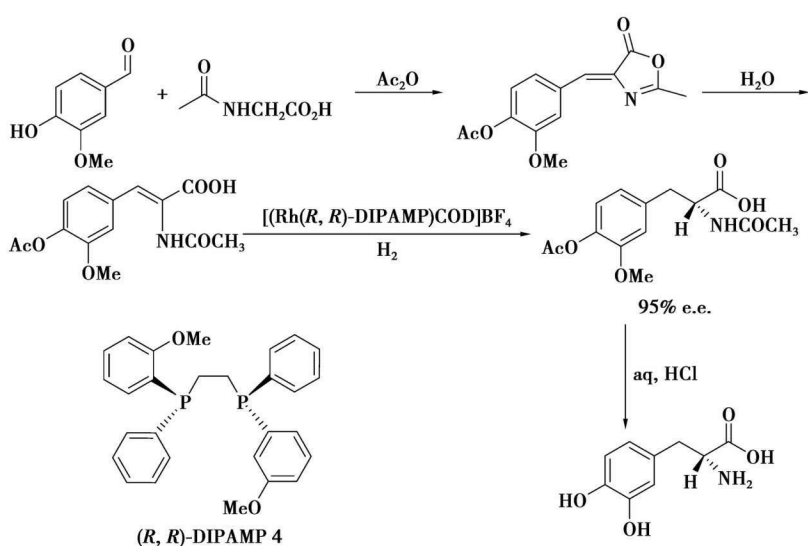
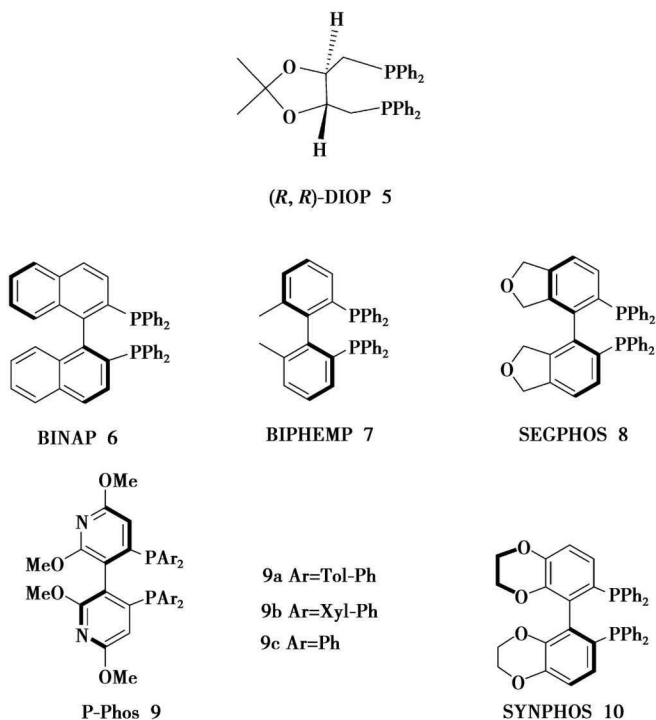
图 1.2 α -脱氢氨基酸的不对称加氢

图 1.3 DIPAMP 催化的 L-DOPA 不对称合成

1971 年,Kagan 等^[12]合成了在不对称氢化史上占有非常重要地位的由酒石酸衍生的第一个具有 C_2 -对称性的手性双齿膦配体(*R, R*)-DIOP(5),在与金属 Rh 配合后用于 α -氨基酸丙烯酸/酯的催化加氢反应中,可在极短的时间内实现定量转化,产物丙氨酸 e. e. 值高达 80%。这一结果说明构成催化氢化催化剂重要组成部分的手性配体磷原子上的手征性对反应的立体选择性并非必要的。DIOP 结构的特殊性为后来设计制备具有 C_2 -对称性的手性膦配体 BINAP^[13-14](6)打下了基础。继 BINAP 之后,含有 C_2 -对称性骨架的膦配体已经成为手性膦配体的主流,如 BIPHEMP^[15-17](7),SEGPPOS^[18](8),P-Phos^[19-21](9),SYNPHOS^[22](10)等(图 1.4)。

图 1.4 常用的 C_2 -对称双膦配体

含有 C_2 -对称性骨架的双膦配体的优势在于:首先,双膦配体易于控制配位数和立体构型,易于提高中心金属原子的碱性,并且易于降低配合物分子间或分子内的交换过程。双膦配体与中心金属的络合增加了配合物的稳定性,在 Knowles 制备 L-多巴的催化体系中,双膦配体阻碍了 Rh-P 键的随意转动,因而增强了手性诱导和传递的能力。进而, C_2 对称性又可以进一步减少反应过渡态的构象数目,并且对称性也使得配体的合成更容易实现。

在不对称加氢反应中,除使用手性膦配体外,手性二胺类配体在芳香、烷基酮的不对称加氢反应和不对称氢转移反应中也得到了广泛的应用(图 1.5)。常用的有:1,2-二苯基乙二胺(DPEN, 11)^[23]、1-二对甲氧基苯-2-异丙基-乙二胺(DAIPEN, 14)^[24]、环己二胺(DACH, 13)^[25]和联萘二胺(DABN, 15)^[26]及其衍生物等。

中心金属与手性配体一样在反应中起到了至关重要的作用。在均相不对称加氢反应中,催化剂的中心金属常为第Ⅷ族贵金属元素,其中以钌、铑、铂和钯研究较多。在少数加氢反应中,铱也有一定的应用。膦-铑催化剂在用于脱氢氨基酸和一些有前手性碳-碳双键的底物的还原是极为成功的,L-多巴及(S)-苯丙氨酸的工业化生产就是两个典型实例^[27-28],但它用于加氢反应的底物范围很狭窄。1985年 Ikariya 和 Saburi 等^[29]合成出了催化剂 $[(\text{BINAP})\text{RuCl}]_2(\text{NEt}_3)$,将它用于脱氢氨基酸的加氢时,获得了 92% 的 e. e. 值,该催化剂没有表现出比膦-铑催化剂更优越的效果。双膦-钌催化剂能够引起人们的关注,主要是因为 Noyori 和 Takaya^[30]在 1986 年合成出了催化剂 $[\text{Ru}(\text{BINAP})(\text{OCOR})_2]$,并成功用于包括脱氢氨基酸在内的多种含前手性 C=C、C=O、C=N 双键化合物的不对称加氢反应后,成为最有效的手性催化剂。但该催化剂在用于催化简单酮的不对称加氢反应时效果并不好,直到 1995 年, Noyori 等^[31]发现了由 Ru-BINAP-手性二胺-KOH 组成的三元催化体系,才使各种不具有官能团的芳

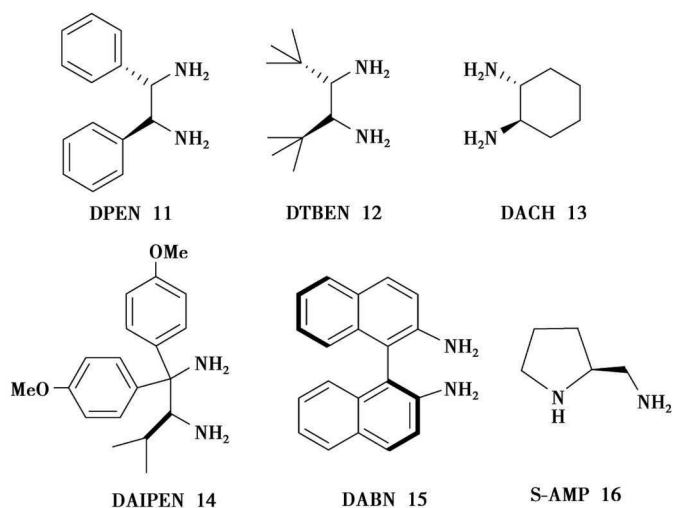


图 1.5 常用的手性二胺配体

香酮的不对称加氢获得了高的催化活性和对映选择性 ($\geq 95\%$ e. e. 值)。由于 Ru-BINAP 催化剂体系克服了膦-铑催化剂对底物的局限性,可以说它的开发是 20 世纪 80 年代以来不对称催化加氢领域最富有成果的突破,推动了不对称加氢研究的发展。

本章所关注的是前手性羰基化合物的不对称加氢。它们的加氢产物手性仲醇是许多手性药物、香料和精细化工材料的中间体或最终产品。例如:

① 抗生素类手性药物——Carbapenem 的合成^[32-24]: 20 世纪 90 年代,日本高砂公司与美国 Merck 公司合作,利用 Noyori 等的不对称催化氢化专利每年生产 120 t β -内酰胺中间体,然后用于合成新的抗生素 Carbapenem,其关键合成路线如图 1.6 所示。

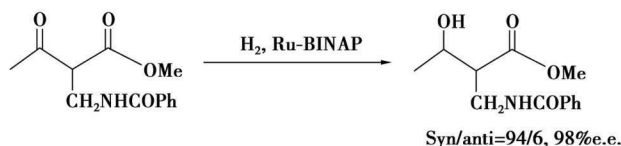


图 1.6 Carbapenem 中间体合成

② 心血管类手性药物——(S)-普萘诺尔(Propranolol)的合成^[35]: 普萘诺尔是一类芳氧丙醇胺类药物,适用于对心绞痛、窦性心跳过速、心房扑动及颤动等室上性心跳过速的治疗,也可以用于对房性或室性早搏及高血压的治疗,或在化疗中用作 β -受体阻断药。(S)-普萘诺尔比其(R)-异构体的活性高 98 倍^[36]。关键合成路线如图 1.7 所示。

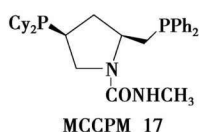
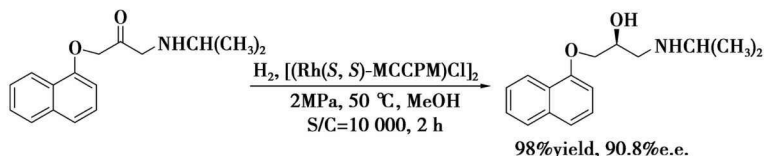


图 1.7 Propranolol 的合成

③维生素类手性药物—— B_T 的合成^[37]: 维生素 B_T (Carnitine), 又称 L-肉碱, 能够促进脂肪的分解, 在长链脂肪酸的代谢中起着重要作用。它还用作体育运动营养剂, 提高机体在剧烈运动时的能量、耐力及精力。在运动力竭时补偿机体的损失, 增加对疲劳的对抗力, 有效、迅速恢复体力, 也是国际公认的功能性食品添加剂。通常化学合成得到外消旋体, 但 D-构型非但没有生理活性, 而且是 L-肉碱的拮抗体。不对称合成的关键步骤如图 1.8 所示。

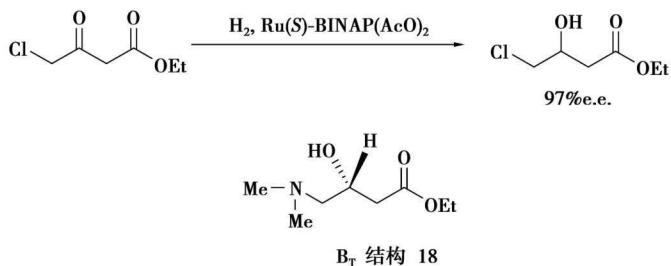


图 1.8 维生素 B_T 中间体的合成

因此本章主要对羰基化合物的不对称加氢的研究进展进行介绍。

1.3 羰基化合物的均相不对称催化加氢

1.3.1 含辅助官能团的羰基化合物的均相催化不对称加氢

带有官能团的光学活性仲醇是合成具有生物活性化合物的重要中间体, 通过前手性酮的不对称加氢反应是获得具有光学活性仲醇的重要途径。在人们对带有手性配体的 Rh 和 Ru 络合物对酮的不对称加氢反应进行了大量研究后发现, 对带有官能团的酮的不对称加氢反应中, 含有卤素的 Ru-BINAP 络合物要优于含有二羧酸酯的 Ru-BINAP 络合物^[38-40]。这一发现, 使羰基的不对称加氢大为改观。1987 年, Noyori 报道了首例以 $[RuX_2(BINAP)]$ 配合物在温和的条件下催化 β -酮酸酯加氢, 产物的光学纯度接近 100%, 产率几乎是定量的, 这为它的实际应用提供了非常有利的条件。随后的研究发现, 带有烷氧基、烷氧羰基(包括磷酸酯基)、卤素、羟基、胺基和酰胺基等官能团的酮在催化加氢反应中, 大多数在转化率为 100% 时, 产物的对映选择性都在 90% 以上, 甚至接近 100% (图 1.9)。产生这种高对映选择性的原因是这些官能团在催化加氢中能起到导向作用, 立体识别的关键因素是它们具有辅助基团的杂原子, 这些杂原子和羰基氧原子能与中心金属钌络合形成五元环至七元环的螯合环, 从而使得多数功能化的酮都以高对映选择性和可预见构型的方式被加氢^[40-43]。在这些官能团化的酮的不对称加氢反应中, 除了最有效的 Ru(II)-BINAP 催化剂外, Ru(II)-AMPP、Rh(I)-BAMP、Ru(II)-BAMP、Ru(II)-AMPCP、Ru(II)-Xyl-P-Phos 和 Ru(II)-Meo-BIPHEP 等^[44-50] 络合物也是常用的催化剂。值得一提的是 Ru(II)-BINAP 型络合物在催化含有一个不对称中心的酮的外消旋体(α -取代 β -酮酯, 例如 α -异丙基环己酮)时是有效的动力学拆分手段, 这种拆分方法被称为二级动力学拆分^[51-53]。

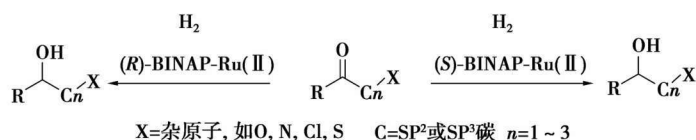


图 1.9 功能化酮的不对称加氢

近年来,在外消旋催化剂中加入手性抑制剂来达到不对称合成的目的也有很多的报道^[54-55]。Mikami, K 等^[56]利用外消旋化的钌络合物 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-XylBINAP}](\text{DMF})_n$ 通过加入手性抑制剂(*S*)-3,3'-二甲基-2,2'-联萘二胺((*S*)-DM-DABN)用于乙酰乙酸甲酯的不对称加氢反应时,发现(*S*)-DM-DABN 可以选择性的活化(*S*)-XylBINAP-Ru, 获得了(*R*)构型产物和 99.3% e. e. 值的高对映选择性。当仅用光学活性的(*S*)-XylBINAP-Ru 为催化剂时,对映选择性为 99.7%。可见,使用廉价的外消旋钌络合物 $\text{RuCl}_2[(\pm)\text{-XylBINAP}](\text{DMF})_n$ 在手性二胺(*S*)-DM-DABN 的存在下和光学活性纯的(*S*)-XylBINAP-Ru 作催化剂时的结果是相近的。虽然不是所有的手性二胺都能起到选择性活化某一对映体的作用,但它的成功应用为对映体催化剂的识别和不对称催化剂的选择性活化提供了有利的理论指导。

1.3.2 不含官能团的酮的均相不对称催化加氢

不含官能团的芳基烷基酮,由于除酮羰基外不具有和催化剂中心金属进行配位的辅助功能基,通常用钌-膦配合物作催化剂时加氢的对映选择性不高^[57,58]。因此,设计和合成用于这类酮不对称加氢反应的高催化活性和高对映选择性催化剂一直备受化学家的关注。直到 1995 年, Noyori 等^[31]发现由 Ru-BINAP-手性二胺-KOH 组成的三元催化体系后,这类酮的不对称加氢才取得了重大突破。它在催化芳香酮、杂芳族酮和 α, β -不饱和酮时,通常底物可以定量转化和得到大于 95% 的 e. e. 值。对不饱和酮的加氢除具有高对映选择性外还具有极高的化学选择性,即在加氢过程中仅选择性还原羰基, $\text{C}=\text{C}$ 双键不受影响^[56-57]。

(1) 芳香酮的不对称加氢

不含官能团的酮的不对称加氢一直是困扰化学家的一个难题。在 1995 年以前人们一直没有找到好的解决办法,用于苯乙酮的不对称加氢的手性双膦-铑络合物 DIOP-Rh^[59] 和 DBPP-Rh^[60] 在叔胺存在的条件下只能得到中等的对映选择性(分别为 80% 和 87% 的 e. e. 值)。Zhang^[61]合成的 Me-PennPhos-Rh 铑络合物用于芳香酮的不对称加氢反应,获得了 96% 的高 e. e. 值,但 2,6-二甲基吡啶和 KBr 的存在是获得高对映选择性所必需的,其原因目前尚不清楚,这一发现说明弱碱能加速酮的不对称加氢反应并能提高 e. e. 值。铑为中心金属的络合物 $[\text{Ir}\{(\text{S})\text{-BINAP}\}(\text{COD})]\text{BF}_4 + \text{PPh}(2\text{-NMe}_2\text{Ph})$ 对四氢萘酮、2,3-二氢-2-茛酮和一些含有杂原子的环酮的加氢有很好的效果,可以达到 96% e. e. 值^[62],但它对芳香酮不对称加氢反应的效果仍然不好。直到 Noyori^[31,57]发现 $\text{trans-}[\text{RuCl}_2(\text{bisphosphin})-(1,2\text{-diamine})]\text{-KOH}$ (或 *t*-BuOK) 的三元催化体系后,芳香酮的不对称加氢问题才得到有效解决。此催化剂体系活性高(2.2 mg 的催化剂能催化 601 g 的苯乙酮加氢),对映选择性一般都大于 95%,甚至近 100%^[63-64]。在该体系中手性膦配体除了 BINAP 外,其他的手性双膦配体^[65-69](如 TolBINAP, XylBINAP, BICP, Xylyl-PHANEPHOS 和 Xyl-P-phos 等)以及许多至少含有一个 N-H 基团的二胺(通常是 DPEN 和 DAIPEN)都可以形成这类催化剂,从而使催化剂的种类得到扩展,可以有效地催化不同羰基化合物的加氢。在使用手性双膦和手性二胺时,发现二者间存在极其

明显的手性匹配效应,相匹配的手性双膦和手性二胺催化剂要比手性不匹配的催化剂活性高120倍以上,而且产物 e. e. 值很高。2002年, Noyori 等^[70]报道了用 $trans$ -[RuH(η^1 -BH₄)(S)-BINAP][(S,S)-DPEN]作催化剂,在无碱的条件下也可以有效的还原简单酮,在 S/C = 100 000时, e. e. 值可达到 99%。另外 Zhang 等^[71]报道了由 BICP 形成的 RuCl₂((R,R)-BICP)(diamine)催化剂体系,它对简单芳香酮及其芳基烷基酮也同样具有良好的催化活性和较好的对映选择性。特别是在 2-乙酰基噻吩的不对称加氢反应中得到了 100% 产率和 93% 的 e. e. 值。

(2) 脂肪酮的不对称加氢

简单的脂肪酮的不对称加氢由于需要手性催化剂必须有效地区分两个不同烷基的差别,所以至今还没得到有效的解决。Me-PennPhos-Rh 铑络合物在 2,6-二甲基吡啶和 KBr 的存在下分别用于正丁基、异丁基、异丙基、环己基和叔丁基的甲基酮的加氢,得到的 e. e. 值在 75% ~ 94%^[61]。钌络合物 $trans$ -RuCl₂[(S)-Xyl-BINAP][(S)-DAIPEN]在 KOH 存在下对环丙基和环己基甲基酮的不对称加氢分别得到了 95% 和 85% 的 e. e. 值^[72]。另外一些 BINAP-Ru-二胺催化体系还能够有效对外消旋的 2-异丙基环己酮加氢和动力学拆分^[70,73]。

(3) 不饱和酮的不对称加氢

由于还原 C = C 双键在热力学上比 C = O 双键容易,所以长期以来选择性还原不饱和酮的羰基一直是个困难的问题。目前报道的高选择性还原羰基的成功例子还不多。Ir-DIOP^[74]和 [Ir(BINAP)(COD)]BF₄^[75]对还原羰基有好的选择性,但仅得到中等的对映选择性。1998年 Noyori 等^[72]报道了 Ru-XylBINAP/DAIPEN-K₂CO₃ 体系,用 K₂CO₃ 代替强碱(KOH 和 *t*-BuOK)后,拓宽了可催化底物的范围。在 α , β -不饱和酮的加氢反应中,既可保持高的转化率又可以高选择性还原羰基(>99%),还可以得到高的对映选择性(e. e. 值 >90%)。对碱高度敏感的 3-壬烯-2-酮用 $trans$ -[RuH(η^1 -BH₄)(S)-BINAP][(S,S)-DPEN]作催化剂在无碱的条件下,也可高选择性的还原羰基,且产物的 e. e. 值达到了 99%^[70]。

1.4 前手性羰基化合物的多相催化加氢

1.4.1 均相不对称催化加氢与多相不对称催化加氢对比

多相催化和均相催化是催化领域的两大类型,均相不对称催化加氢的优点是催化剂中的配位基可以适当选择和所有金属原子均能发挥催化活性,因而具有高催化活性、高对映选择性,结果容易重复,反应条件温和和容易控制等优点。但目前仅有极少数均相催化体系作为成熟的工艺应用于工业生产中。造成这种现象的原因很多,其中有由于不对称催化反应的催化剂的价格比较昂贵,而且目前工业生产中还缺乏有效的方法来实现这些贵重的催化剂的回收与再利用以及残留在反应体系中的金属催化剂引起的产品污染。

与均相不对称催化加氢相比,多相不对称催化加氢也有自身的缺点。主要是人们对多相催化剂的表面活性中心认识不够完整,对催化剂的设计或改进比较困难;催化剂表面不均一,造成表面活性组分的利用率较低;反应的方向不易控制;催化活性和对应选择性不如均相不对称催化加氢反应的高。但是多相不对称催化体系又有着均相不对称催化体系无可比拟的