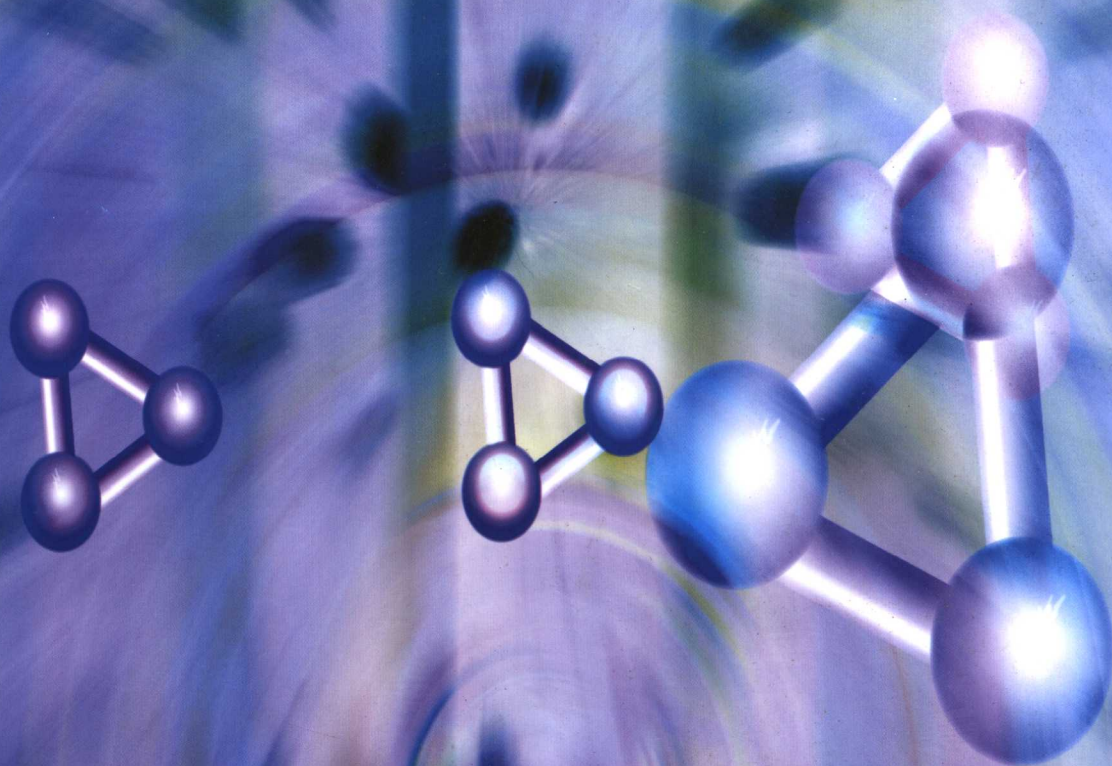


李月明 范青华 陈新滋 主编

# 不对称有机反应



化学工业出版社

# 不对称有机反应

李月明 范青华 陈新滋 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

不对称有机反应 / 李月明, 范青华, 陈新滋主编. —北京: 化学工业出版社, 2004.11

ISBN 7-5025-6222-2

I. 不… II. ①李… ②范… ③陈… III. 不对称有机合成-化学反应 IV. O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 109474 号

---

不对称有机反应

李月明 范青华 陈新滋 主编

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 李 林

封面设计: 于剑凝

\*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

\*

新华书店北京发行所经销

北京永鑫印刷有限责任公司印刷

三河市东柳装订厂装订

开本 880mm×1230mm 1/16 印张 31¼ 字数 1053 千字

2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6222-2/O · 74

定 价: 68.00 元

---

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

# 本书作者

(按拼音顺序)

2001 年诺贝尔化学奖得主

William S. Knowles 博士

K. Barry Sharpless 教授

Ryoji Noyori 教授

- |     |  |                  |
|-----|--|------------------|
| 陈国术 | 香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡                        |                  |
| 陈 华 | 四川大学化学学院 有机金属络合催化研究所, 成都望江路 29 号                   | 610064           |
| 陈建成 | 香港中文大学化学系 药物研究与合成分子技术研究所 手性技术开放实验室, 香港新界沙田         |                  |
| 陈新滋 | 香港理工大学 应用生物及化学科技学系 手性技术开放实验室, 香港九龙 红磡              |                  |
| 陈永康 | 香港浸会大学化学系, 香港九龙九龙塘                                 |                  |
| 陈志勇 | 中国科学院成都有机所 不对称合成与手性技术四川省重点实验室, 成都人民南路四段 9 号        | 610041           |
| 达朝山 | 兰州大学 生命科学学院生物化学与分子生物学系, 兰州                         | 730000           |
| 戴立信 | 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室, 上海枫林路 354 号          | 200032           |
| 戴伟民 | 香港科技大学化学系, 香港九龙清水湾, E-mail: chdai@ust.hk           |                  |
| 邓国军 | 中国科学院化学研究所 化学生物学联合实验室, 北京                          | 100080           |
| 邓金根 | 中国科学院成都有机所 不对称合成与手性技术四川省重点实验室, 成都人民南路四段 9 号        | 610041           |
| 丁奎岭 | 中国科学院上海有机化学研究所, 上海枫林路 354 号                        | 200032           |
| 杜大明 | 北京大学化学与分子工程学院 生物有机与分子工程教育部重点实验室, 北京                | 100871           |
| 范青华 | 中国科学院化学研究所 化学生物学联合实验室, 北京<br>南开大学元素有机化学国家重点实验室, 天津 | 100080<br>300071 |
| 冯小明 | 四川大学化学学院 四川省绿色化学与技术重点实验室, 成都望江路 29 号               | 610064           |
| 付 煜 | 南开大学元素有机化学研究所, 天津市                                 | 300071           |
| 龚流柱 | 中国科学院成都有机化学研究所 不对称合成与手性技术四川省重点实验室, 成都人民南路四段 9 号    | 610041           |
| 郭红超 | 中国科学院上海有机化学研究所, 上海枫林路 354 号                        | 200032           |
| 侯雪龙 | 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室, 上海枫林路 354 号          | 200032           |
| 黄永樑 | 香港城市大学 生物及化学系, 香港九龙達之路                             |                  |
| 黄裕林 | 四川大学化学学院 有机金属络合催化研究所, 成都望江路 29 号                   | 610064           |
| 姬建新 | 香港理工大学应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡                         |                  |

贾国成	香港科技大学化学系 香港九龙清水湾	
贾 娴	香港理工大学应用生物及化学科技学系 手性技术开放实验室沈阳药科大学, 沈阳文化路 103 号	110016
蒋耀忠	中国科学院成都有机化学研究所 不对称合成与手性技术四川省重点实验室, 成都人民南路四段 9 号	610041
邝福儿	香港中文大学化学系 药物研究与合成分子技术研究所 手性技术开放实验室, 香港新界沙田	
邝海伦	香港城市大学 生物及化学系, 香港九龙达之路	
黎星术	香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡	
李 灿	中国科学院大连化学物理研究所 催化基础国家重点实验室, <a href="http://www.canli.dicp.ac.cn">http://www.canli.dicp.ac.cn</a>	
李朝军	Department of Chemistry, McGill University, Canada	
李慧明	香港浸会大学化学系, 香港九龙九龙塘	
李贤均	四川大学化学学院 有机金属络合催化研究所, 成都望江路 29 号	610064
李晓红	中国科学院大连化学物理研究所 催化基础国家重点实验室, 大连	116023
李信柱	香港中文大学化学系 药物研究与合成分子技术研究所 手性技术开放实验室, 香港新界沙田	
李詠思	香港城市大学 生物及化学系, 香港九龙达之路	
李志成	香港城市大学 生物及化学系, 香港九龙达之路	
梁 亮	广东工业大学轻化工学院, 广东广州	510090
林振阳	香港科技大学化学系, 香港九龙清水湾	
刘泽甫	香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡	
鲁 桂	香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡	
马红霞	四川大学化学学院 有机金属络合催化研究所, 成都望江路 29 号	610064
宓爱巧	中国科学院成都有机化学研究所 不对称合成与手性技术四川省重点实验室, 成都人民南路四段 9 号	610041
邱立勤	香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡	
申永存	武汉理工大学化工学院 制药工程教研室, 武汉洪山区珞狮路 122 号	430070
施 敏	中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室, 上海枫林路 354 号	200032
时 倩	香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡	
孙 伟	中国科学院兰州化学物理研究所 羧基合成与选择氧化国家重点实验室, 兰州	730000
涂 涛	中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室, 上海枫林路 354 号	200032
王 东	中国科学院化学研究所 化学生物学联合实验室, 北京中关村	100080
王 锐	兰州大学生命科学学院 生物化学与分子生物学系, 兰州	730000
王红旺	中国科学院兰州化学物理研究所 羧基合成与选择氧化国家重点实验室, 兰州	730000
王剑波	北京大学化学与分子工程学院 生物有机与分子工程教育部重点实验室, 北京	100871
	南开大学元素有机化学国家重点实验室, 天津	300071
吴华峰	香港科技大学化学系, 香港九龙清水湾	
吴 静	香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡	

夏春谷	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, 兰州	730000
向松	中国科学院大连化学物理研究所 催化基础国家重点实验室, 大连	116023
谢建华	南开大学元素有机化学研究所, 天津市	300071
谢如刚	四川大学化学学院 四川省绿色化学与技术重点实验室, 成都望江路 29 号	610064
熊伟	四川大学化学学院 有机金属络合催化研究所, 成都望江路 29 号	610064
徐立进	香港理工大学 应用生物及化学科技学系, 香港九龙 红磡	
徐永梅	中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室, 上海枫林路 354 号	200032
鄢明	苏州大学化学化工学院, 江苏苏州	215006
扬嘉妍	香港科技大学化学系, 香港九龙清水湾	
叶涛	香港理工大学 应用生物及化学科技学系 手性技术开放实验室, 香港九龙 红磡	
易兵	中国科学院化学研究所 化学生物学联合实验室, 北京	100080
余孝其	四川大学化学学院 四川省绿色化学与技术重点实验室, 成都望江路 29 号	610064
张洪奎	香港浸会大学化学系, 香港九龙九龙塘	
张殊佳	香港浸会大学化学系, 香港九龙九龙塘	
张晓梅	北京大学化学与分子工程学院 生物有机与分子工程教育部重点实验室, 北京	100871
张晔	香港科技大学化学系, 香港九龙清水湾	
赵刚	中国科学院上海有机化学研究所, 上海枫林路 354 号	200032
赵培庆	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, 兰州	730000
周其林	南开大学元素有机化学研究所, 天津市	300071

# 前 言

手性是自然界的基本属性，构成生命体系生物大分子的基本单元例如碳水化合物、氨基酸等大部分物质都是手性分子。生物体内的酶和细胞表面的受体也是手性的，因而具有生物活性的物质例如香精、香料、农药、医药等，当它们与其受体相互作用时大多以手性方式进行。这种授体与受体之间的手性作用，使得很多手性药物的对映体都以不同方式参与作用并产生不同的效果。由于这些原因，从 20 世纪末开始，发达国家的食品及药品管理部门纷纷制定法律法规，对手性药物进行规范化管理。人们对手性重要性的进一步深入了解及政府部门对手性药物重视程度的增加都促进了手性科技的飞速发展，其直接体现就是手性药物的市场份额从 20 世纪 90 年代起逐年增加，从 90 年代初期的一两百亿美元增加到了现在的一千亿美元以上。

手性科技可以说是学术界在过去三十多年中所取得的重要成就之一，其重要性可以同信息技术相比拟。在过去三十年间，人们对各种化学键的生成反应如 C—H、C—C、C—O、C—N 键的生成反应等都进行了深入系统的研究，并合成了各种各样的手性催化剂。这些催化剂许多都属于含有手性配体的过渡金属配合物，其中大多数催化剂对上面提到的反应都非常有效。

2001 年对从事不对称催化/合成的科学家来说具有特别的意义。在这一年，我们的前辈和同行 Knowles 博士、Noyori 教授和 Sharpless 教授获得了诺贝尔化学奖。这一重大事件是对从事不对称催化/合成的科学家所取得的成就的一种肯定，也是对这些科学家的极大鼓励和鞭策。为了将我国科学家在不对称催化/合成领域的成就做一总结，我们同内地及香港从事不对称催化/合成领域的多位专家学者一起编写了这本《不对称有机反应》，希望它能够对同行们的工作有所启发。

本书共分 29 章，首先是三位大师亲身讲述他们从事不对称催化研究的艰辛历程及成功之道。我们希望读者能够通过这些珍贵的资料领略到不对称合成及不对称催化反应的真谛，并从中得到一些启发。接下来的一章《组合不对称催化》概括介绍了组合化学原理在手性配体筛选中的应用，以及手性化合物对映体组成的快速测定，这些技术为手性配体的高通量筛选及高效高选择性手性配体的设计制备打下了良好基础。从第 5 章开始，我们以各种不对称有机合成反应为线索，介绍了我国化学家在不对称催化反应中所取得的成就。这些反应包括不对称还原反应、不对称氧化反应、不对称 C—C 键生成反应等有机合成中常见的不对称催化/合成反应等，最后还介绍了可回收催化剂在不对称有机反应中的应用。不对称催化反应的手性配体、辅剂及手性催化剂的价格非常昂贵，故而从不对称催化反应开始发展的那一刻，科学家们也同时开始了对催化剂的回收及再利用的研究。这些研究作为我们设计高效高选择性催化剂提供了很多宝贵的经验，我们希望这些成功经验的总结能够为从事不对称催化反应的研究人员提供一些帮助。

在结束本前言之前，编者希望借本书的一角对香港政府大学资助委员会重点支持的“卓越研究领域”以及香港理工大学“战略发展领域”对本书完成所给予的资助表示衷心的感谢，并对化学工业出版社各位同仁表示深深的谢意，感谢他们的大力支持与合作，使得本书得以圆满出版。编者还希望借此机会对各章节的作者表示感谢，感谢他们的辛勤劳动和努力，使得本书的内容如此丰富多彩。最后，编者希望通过本书对瑞典诺贝尔基金会表示衷心的感谢，感谢他们授权翻译出版 2001 年诺贝尔化学奖得主的演讲词。虽然本书已经脱稿，但我们并不感到轻松。对本书中可能出现的任何差错，我们深表歉意，同时也衷心希望读者不吝赐教，以使我们的工作做得更好。

李月明 范青华 陈新滋  
2004 年 8 月

## 内 容 介 绍

全书共分 29 章。首先是 2001 年诺贝尔化学奖得主 Knowles 博士、Noyori 教授和 Sharpless 教授的诺贝尔演讲,希望读者可以从大师们的演讲中大致领略到从事不对称合成/催化研究的一些真谛。《组合不对称催化》一章概括介绍了组合化学原理在手性配体筛选中的应用,以及手性化合物对映体组成的快速测定,这些技术为手性配体的高通量筛选打下了良好基础。接下来若干章节(5~7)着重介绍不对称催化技术在立体选择性催化氢化反应中的应用,读者可以通过这些章节了解到不对称催化氢化反应的最新发展动态以及高效手性配体的设计思想。随后的章节(8~20)介绍各种不对称 C—C 键生成反应。希望读者通过阅读这些章节对不对称 C—C 键的生成有一个全新的认识,并能够通过阅读这些章节将其中的方法应用到有机化合物的不对称合成反应中。第 21 章介绍不对称环氧化反应及不对称动力学拆分;第 22 章介绍手性辅剂在不对称合成中的应用;第 23 章介绍生物功能体系的分子模拟研究概况和展望;第 24 章介绍天然产物的不对称合成。读者可以通过这些章节了解到不对称催化/合成的具体应用。第 25 章~第 29 章概括介绍环境友好的不对称催化反应及可回收催化剂在不对称合成中的应用。

本书的读者对象是从事不对称有机反应研究的研究生、教师及科研人员,制药工业和精细化工及相关行业的技术人员。



# 目 录

1 不对称氢化.....	William S. Knowles	1
2 不对称催化: 科学与机遇.....	Ryoji Noyori	11
3 寻找新反应.....	Barry K. Sharpless	30
4 组合不对称催化.....	郭红超 丁奎岭	39
5 手性膦配体的合成及其在不对称催化氢化中的应用研究.....	邱立勤 吴 静 陈新滋	92
6 手性单齿膦配体在不对称催化反应中的应用.....	周其林 谢建华 付 煜	109
7 手性配体金属配合物催化烯酰胺的不对称氢化反应.....	贾 娴 黎星术 陈新滋	126
8 酮的催化硅腈化反应研究.....	申永存 冯小明 蒋耀忠	139
9 降冰片二烯分子氢配合物的反应.....	林振阳 贾国成 刘泽甫	147
10 新型手性膦和肼配体的设计、合成及在钨催化不对称 碳—碳成键反应中的应用.....	戴伟民 杨嘉妍 吴华峰 张 晔	160
11 轴手性氮膦混合给电子配体的研究进展: 合成及在均相 不对称催化中的应用.....	邝福儿 李信柱 陈建成	179
12 不对称烯丙基取代反应和不对称 Heck 反应的若干进展.....	侯雪龙 涂 涛 戴立信	212
13 手性含吡啶配体及其在不对称催化反应中的应用.....	李志成 黄永樑 李詠思 邝海伦	231
14 用于几种碳碳键形成反应的配体和催化剂的设计.....	龚流柱 宓爱巧 蒋耀忠	245
15 羰基化合物的不对称炔基加成反应.....	鲁 桂 黎星术 陈新滋	264
16 高效手性配体的设计合成及其在二乙基锌对醛的不对称 加成反应中的应用.....	达朝山 王 锐	275
17 催化不对称共轭加成反应新进展.....	鄢 明 梁 亮 陈新滋	292
18 铑催化的有机硼酸及其衍生物的不对称 1,4-共轭加成反应.....	徐立进 时 倩 陈新滋	306
19 不对称 Baylis-Hillman 反应.....	徐永梅 施 敏	316
20 金属卡宾经由的不对称催化叶立德[2, 3]- $\sigma$ 迁移反应.....	张晓梅 杜大明 王剑波	331
21 手性 Salen-Mn(III)配合物催化醇的氧化动力学拆分反应 研究.....	夏春谷 孙 伟 王红旺 赵培庆	341
22 磺内酰胺手性辅助剂在不对称合成中的应用.....	张殊佳 张洪奎 陈永康 李慧明	348
23 生物功能体系的分子模拟研究概况和展望.....	余孝其 谢如刚	364
24 藻青菌天然产物化学的研究进展.....	陈志勇 邓金根 叶 涛	373
25 负载手性膦金属催化剂及其在不对称氢化反应中的 应用.....	范青华 邓国军 易 兵 陈新滋	398
26 潜手性酮的不对称硼氢化还原.....	赵 刚	422
27 水相不对称形成碳—碳键的反应.....	王 东 李朝军	447
28 氧化物负载的铑纳米簇合物催化丙酮酸酯不对称 加氢.....	马红霞 熊 伟 黄裕林 陈 华 李贤均	456
29 固体表面上和纳米孔道中的不对称催化反应.....	李 灿 李晓红 向 松	469
英文索引.....		493
中文索引.....		494

# 1 不对称氢化

William S. Knowles

姬建新 吴静译

香港理工大学应用生物与化学科技学系

(本文由诺贝尔基金会授权翻译出版)

## 1.1 个人经历的回顾

1917年6月1日我出生在马萨诸塞州的 Taunton，在靠近 New Bedford 的地方长大，并受到了最好的教育。我的家庭传统，更倾向于以商业和海运为职业，众多亲戚中无一人从事科学工作。对父亲来说，从商是最好的职业选择；但对母亲而言医学才是最高的追求，她如果出生在一个更加进步的时代，很有可能选择进医学院。

位于马萨诸塞州西部的波克夏，确实是这个州最美丽的地方，它的秋色令我永远无法忘记，我进入了那里的一所寄宿学校。在体育运动方面我总是很糟糕，未曾参加过任何运动队，但在学业上却很容易取得领先，尤其是数学和自然科学。那时，我养成了节俭的习惯，常常为了能免费获得物理实验所需的冰，而一直等到下雪。

毕业后我很容易地被哈佛大学录取了，父亲在那里陪我一年并转做纺织生意。对于大学生活而言，我在社交方面显得不够成熟，因而又在 Andover 上了一年的寄宿中学。那时，很多学生都是这样做的。在 Andover，我从 Bushy Graham 老师那里接受了最早的化学教育并被化学深深地吸引了。我还记得他试图向我们解释阿佛加德罗常数，并与我们讨论氢气和氧气的危险性。年末，我参加了一个化学竞赛，获得了我的第一笔奖金，50 美金的 Boylston 化学奖。

同年夏天我参加了一次航海，乘坐一艘 75ft (1ft=0.3048m) 长的帆船从马萨诸塞州的格洛斯特到挪威。我们环绕着波罗的海航行，最后停在斯德哥尔摩。真想不到，我们在北大西洋上航行了将近 3 个星期，这期间与外部世界没有任何联系。然而在今天，一个人即使身处南极或远在月球，也总能与家人取得联络。在爱沙尼亚的首都塔林有一次因为误会我被拘捕，随后又在无任何解释的情况下获释，这次航海令我至今记忆犹新。没有想到，多年以后的今天，我会重返斯德哥尔摩来分享诺贝尔化学奖。

在哈佛，我主修化学，但依然对数学有强烈的兴趣，并尽量少地选修了人文科学。大家认为我在物理化学方面具有天赋，但跟随 Louis Fieser 学习有机化学的经历决定了我的选择，就在那时我获得了关于光学异构和碳四面体结构的知识。在哈佛这样一个竞争激烈的地方，对我的大多数同学而言，能获得“C”已经是体面的事了，而我却一直能得到“B”。

1939年从哈佛毕业后，大家建议我去别的学校读研究生，于是我进入哥伦比亚大学师从 Elderfield 教授，从事简单类似物的合成工作，这些化合物的活性测试是在 Eli Lilly 公司进行的。与诺贝尔类似，我也有过一次爆炸的经历，那是在蒸馏重氮甲烷时发生的，所幸无人受伤，但我数月辛苦制备的一瓶中间体被毁掉了。

在那些日子里，Elderfield 教授有很多时候都外出为军方进行抗疟药物的研究，而我们则独立开展工作。伊利诺斯州大学的 Nelson Leonard 教授当时在我们的研究小组里工作，后来他成了 Monsanto 公司的顾问。

战争年代的纽约是个令人激动的地方，当地征兵局迫使哥伦比亚大学采取比平常更快的速度让我离开，因为那时工业界对化学家有极大的需求。1942年，我在俄亥俄州代顿市的 Thomas and Hock Walt 实验室开始工作，该实验室刚并入了 Monsanto 公司不久。当时分配给我的大部分都是常规工作，比如制备超纯的乌洛脱品用于制作高性能炸药。

1944年，我调到了圣路易斯工作，我们制备了大量的苯甲酸苄酯作为军服的防虫剂。随后我又参加

了有关 DDT 的项目,直到战争结束这个项目才投入生产。与此同时,我们又投入大量精力生产了 10000~15000lb (1lb=0.4536kg) 的氯霉素,该药后来撤出了市场,因为少数患者服用它而导致了再生障碍性贫血。有趣的是,那时我家的一条小狗胸部皮肤发炎无法医治,我将氯霉素做成膏剂涂擦在它的伤口上,两天后就痊愈了,它一直活到了 17 岁。

战争结束后不久,因发现可的松可能成为需求量极大的药品, Monsanto 公司聘请了 Woodward 教授,希望将其关于可的松的合成工业化,我因类固醇方面的研究背景而被选入参与该项目。有 9 个月的时间我一直在 Woodward 教授哈佛的实验室进行可的松的全合成,与知名专家共同工作的经历令我终身难忘,在最初的 3 个月里,他时常中午来到实验室说:“我们去餐厅吧!”。我们会花上一个小时或更多的时间在餐桌上涂画分子结构, Woodward 记忆力惊人,那段时间他从不保存文件或记下一篇文献,而只是说:“去看 Beilstein 吧,在某某页你会找到……”。后来困扰他的是,这种惊人的记忆力在年老时逐渐衰退了。他希望 Monsanto 可以将他的类固醇合成工业化,但是一种富含薯蓣皂苷的墨西哥山药的发现断送了他的努力,事实上我们的可的松项目进行得非常好,我们得到了几毫克的消旋产物,并成功地拆分了一个合成路线前期的中间体,然而复杂的步骤最终使得化学合成方法无法与廉价的墨西哥山药抗衡。

50 年代末我参与了动力学的研究工作,我的数学功底在这里派上了用场,这些研究导致许多过程的生产效率成倍增加。那时,化学品的需求量极大,工业界投入了很大的努力试图在原有的设备基础上获得更大的产出。

Monsanto 公司为使那些热衷技术的人士获得发展而设立了专门的团队,在关注不对称氢化之前我已在这个团队中居于领导位置。我喜欢手脑并用,实验室的化学研究对这个愿望而言是非常理想的。始于 60 年代中期的不对称合成研究正是我今天演讲的主题,我一直活跃在这个领域直到 1986 年退休<sup>[1]</sup>,并在此后的多年间发挥顾问的作用。

25 年前我在怀俄明州的 Jackson Hole 购买了一间小木屋,有很多夏天和适合滑雪的冬季我们都在那里度过,我的 4 个孩子和 4 个孙儿经常在那里聚会。有几次, Kagan 教授到那里看望我们,其间我们常常会讨论起不对称氢化。我热爱户外运动,比如钓鱼、徒步旅行和骑自行车。不顺心的时候,我发现砍柴是很好的治疗方法。

## 1.2 手性膦配体的发展

实际上今天我要讲的是一个发明如何产生的故事,虽然这个发明的过程尚未被清晰地理解,但看起来至关重要的一点就是必须具有天真无邪的好奇心。这就是为什么在很多情况下,有些专家可以进入已经建立的领域里开展进一步的工作,而无法成为真正的拓荒者的原因,我们的工作就是对这种现象的一个极好说明。

在生命过程中手性物质是非常重要的,以往化学家不得不借助于生物过程或通过消旋体的制备及繁琐的拆分来获得手性物质。大量的循环步骤和重结晶过程本来就十分昂贵,这对工业生产来说是一个严重的问题,因此像 L-谷氨酸钠, L-赖氨酸或 L-薄荷醇这些产品需要大量生产时,即使它们的消旋体的化学合成非常容易,传统上仍采用生物过程。

20 世纪 60 年代初期,我们在一篇有关评估谷氨酸钠制备过程的文章中就意识到了这个问题。消旋体是容易制备的,但是拆分过程事倍功半,即使我们将 D-型异构体回收并消旋化。要解决这个问题,就需要有一种有效的催化剂可以控制反应使得手性中心形成时所需的异构体占据优势。

这时我想到了 Akabori 在 50 年代中期开始的研究工作,他们用手性试剂修饰非均相催化剂(如 Raney 镍和钨),但因反应的对映选择性太低而在制备上没有意义,所以一直未受重视。

在这期间,我开始参与一些探索性的研究,一位博士生在进入更紧张的工作之前在我这里接受为期一年的训练,常常困扰工业界实验室的一个问题是有很多途径去实现同一个目标,而其中的某一途径需要在全新的领域里开展工作,那么是否值得在这样的途径上花费精力呢?在我的一些研究计划停止之时,我注意到了 Wilkinson 教授发现的  $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ ,它是一种可溶性均相催化剂,可以催化氢化简单烯烃。尽管均相催化剂在这之前已有报道,但这是第一个可以在反应速度上与当时具有无可争辩地位的非均相催化剂相媲美的催化剂。

20 世纪 60 年代中期的另一个重要进展是 Mislow 和 Horner 等发现了制备有机手性磷化合物的方法，磷原子和碳一样，也具有四面体的空间构型，当它被 4 个不同的取代基取代时也以 D 和 L 形式存在。在有机磷分子中，磷原子上的孤对电子也可当作取代基。早期人们认为有机磷像它的氮类似物一样容易发生构型反转，但 Mislow 和 Horner 发现磷在室温时是稳定的，但在 115 °C 时它们有几个小时的半衰期，而对于我们预期的氢化反应来说，这样的稳定性足够了。于是我们的基本思路就是用手性磷配体代替 Wilkinson 催化剂中的三苯基磷来催化氢化潜手性的烯烃。实验采用已知的手性甲基丙基苯基磷做配体来氢化  $\alpha$ -苯基丙烯酸，光学选择性为 15% ee (图 1-1)。

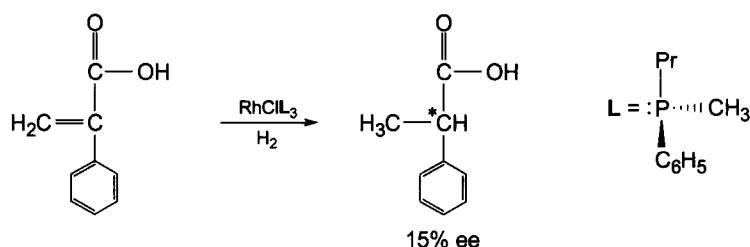


图 1-1 在烯烃的不对称氢化中首次使用的手性配体

上述反应的对映选择性虽然很低，无任何实际应用意义，但这类反应奠定了均相不对称催化氢化这一概念的基础。在这一不对称过程中，氢原子、配体和底物必须同时和金属结合。这一方法的特性为寻找与底物相匹配的高效催化剂提供了无限的机会。

某些小组具有相同的思路，但我们首先报道了这一结果。Wilkinson 曾经在 Welch 基金会的研讨会上报道了他的可溶性氢化反应催化剂，我想就是在那次报告后的提问部分，我们讨论到了不对称均相催化氢化。就在我们的论文发表不久，Horner 采用相同的磷配体以取代的苯乙烯为底物获得的结果更为一般，而以其他手性磷为配体的工作都未取得有意义的结果。看起来我们似乎是惟一的以近乎天真的执著将这一研究深入下去的小组。机理研究表明有两个配体参与配位，而不是像 Wilkinson 催化剂中与金属配位的有三个配体。 $\alpha$ -苯基丙烯酸的三乙胺盐做底物对反应更加有利，但即便如此，我们仍未取得理想的结果。

当我们在这个领域探索的时候，出现了另一个看似不相干的发现在这个研究项目中起了重要的作用。这就是人们发现使用大剂量的 L-DOPA (L-多巴) 对治疗帕金森综合症非常有效，这引起了对这种稀有氨基酸的大量需求。Monsanto 公司在生产香兰素方面的有利地位使我们想到香兰素能提供 3,4-二羟基苯部分，它能进一步合成消旋 DOPA 的中间体，这个中间体经拆分和去保护即可得到 L-DOPA，这就是生产 L-DOPA 的 Hoffman-LaRoche 过程。这一过程与 Erlenmeyer 的  $\gamma$ -内酯过程类似，经历一个潜手性的烯胺，氢化后即可得到保护的消旋 DOPA (图 1-2)，这一烯胺底物为当时处于萌芽状态的不对称氢化技术的商业化提供了极好的机会。随后我们发现烯胺作为  $\alpha$ -氨基酸的前体，其氢化速度远远超过人们对多取代烯烃氢化速度的估计。虽然反应的对映选择性很低，只有 28%，但是这一现象仍然启发我们对不同结构底物的氢化反应活性进行研究。我们以简单的苯丙胺酸作为底物进行了一个很好的结构-活性关系测试 (图 1-3)。

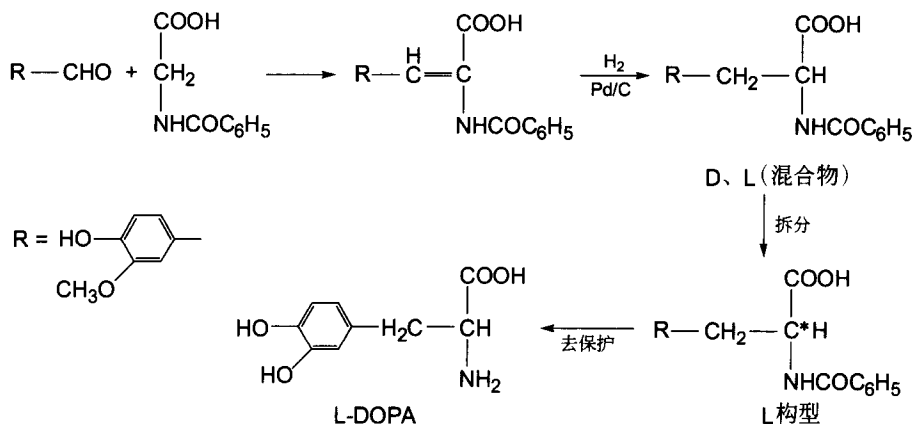


图 1-2 Hoffman-LaRoche L-DOPA 生产过程

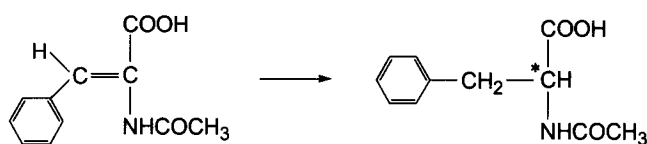


图 1-3 研究构效关系的测试反应

我们的首要工作是寻找具有合适结构的配体，早期尝试了具有手性烷基侧链的磷，*ee* 值几乎为零。我们强烈的感觉到如果想要获得高的对映选择性，必须将手性置于磷原子上。

起初，我们尝试改变磷原子上的烷基，将正丙基改变为位阻更大的异丙基或环己基，但 *ee* 值仍停留在 28%~32%。第一个产生突破的结构改造是引入了邻甲氧基苯基，这提供了更大的空间位阻和产生氢键的可能，同时醚键在合成磷配体所需的剧烈反应条件下足够稳定。在那段时间里我们这个小组一直保持着密切的交流，我们对决定做的事情都能达成一致。尽管我不愿承认，但事实是经费不足的小的研究组更容易产生发明，贫穷和饥饿有利于创造。

我们制备了甲基苯基邻甲氧基苯基磷（PAMP）作为氢化反应的配体，*ee* 值达到 58%。进一步结构改造后制备的甲基环己基邻甲氧基苯基磷配体（CAMP）产生了高达 88% 的对映选择性（图 1-4）。

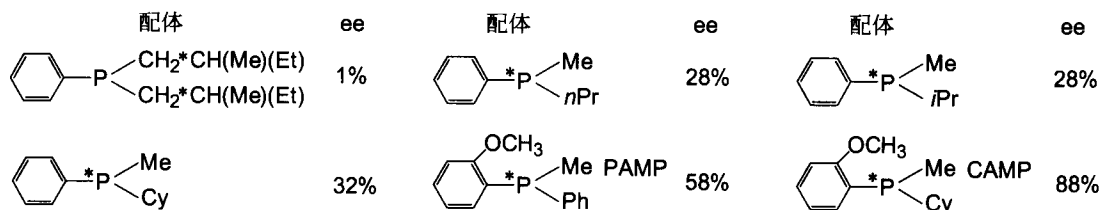


图 1-4 用于氢化的一些磷配体

这看起来非常简单和容易，但这确实是第一次用人工催化剂取得了可以和酶的作用接近的对映选择性。我们从未想到结构改造的研究可以如此迅速的使一个产品产生商业价值。CAMP 是我们的第六个结构改造的化合物。当回首这段经历的时候，我感到当时即便我们自己对所完成的工作也没有心理准备。用 CAMP 这样一个最简单的分子解决了一个最艰巨的合成问题。在过去的一百多年中，化学家们都认为只有自然界的酶才能发挥这样的作用。

专利部门总是认为我们的发明仅仅是利用了与铑配位的手性磷，当然，如果没有 PAMP 和 CAMP 的发现，我们本应该采取一个新的途径来实现以前完成的工作。律师们认为首次取得的结果并不算多，但我们能在对映选择性上获得如此迅速的提高却是始料不及的。

从严格意义上讲，我们称这些催化剂为人工催化剂并不确切，你不得不借助于天然的手性分子来获得所需的手性化合物。我们合成的磷配体是通过(-)-薄荷醇来建立手性的，但作为一个催化剂，少量的薄荷醇即可获得大量的手性产物。无论采用苯甲酰基还是乙酰基作为 L-DOPA 前体的保护基，CAMP 都能取得好的结果。

这时，我们强烈希望建立一个 L-DOPA 的商业化生产过程（图 1-5），真是罕见，对一个化学品的需求和它的新的制备方法的发明竟如此同步。我们的管理者极不情愿地给我们增加了人力，但他们始终不肯相信我们能做到，直到氢化反应在 50gal (1gal=3.78541dm<sup>3</sup>) 的规模上平稳运行。

由于 CAMP 已经足够好，我们就不再继续开发磷配体，而将精力集中到这一惟一的均相氢化过程的工业化上。另一个偶然事件帮助了这一过程的实现，当时 Monsanto 决定放弃糖精的生产，从而为我们的生产过程提供了一套闲置的设备，这些事情共同促成了我们建立以香兰素为原料的生产的简化过程。

不对称氢化是这一过程中最简单的一步，从潜手性烯的醇水混合溶液开始，产生的手性产物可通过过滤得到，而催化剂和未反应的底物则留在母液中。我们可使用原位制备的催化剂，但如果用固体的空气稳定的 [Rh(1,5-COD)L<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> (COD=环辛二烯) 则更加方便。底物和催化剂的物质的量之比可达 20000:1，因此，即使是如此昂贵的催化剂也不必考虑回收。

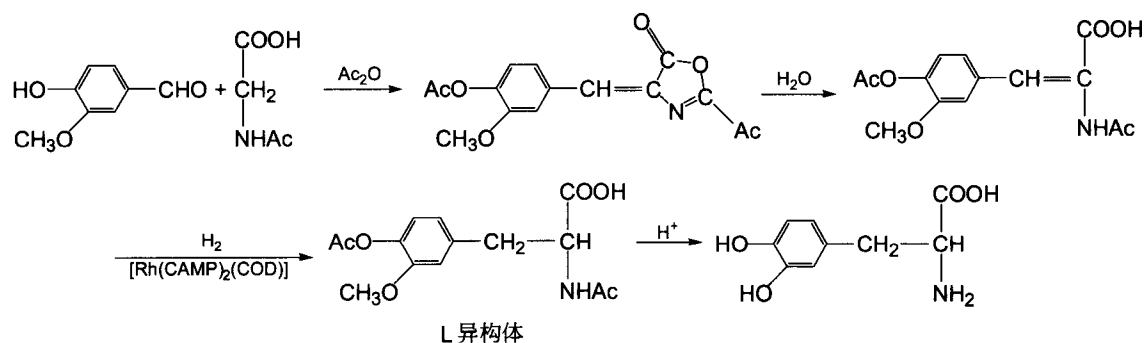
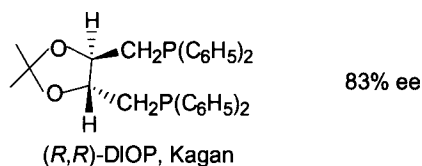


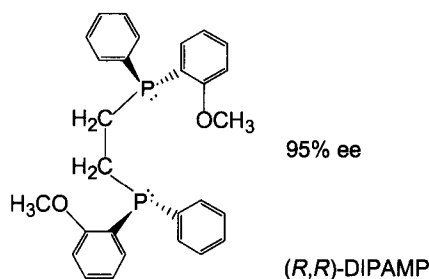
图 1-5 Monsanto L-DOPA 生产过程

即使在最理想的情况下，仍会产生少量的消旋产物，需要进行分离。这个分离过程的难易取决于消旋产物的性质，如果消旋体具有和光学纯异构体不同的晶型，那么通过结晶来进行分离是无效的。如过已经获得具有 90% ee 的产物，那么可以容易地以 75%~80% 产率得到光学纯产品。对于比较低的 ee 值，损失则不可避免。对这样的体系，必须采用一个高效的催化剂。遗憾的是对大多数化合物而言，其消旋体不能以纯的 D-或 L-形式同时结晶。从另一方面讲，如果消旋体能以 D-和 L-等量或聚结的方式结晶，那么过量的 L-型异构体就可以没有损失地分离得到。因为 L-型异构体和消旋体不是分别溶解的，90% ee 的产物可以很容易以 90% 产率给出光学纯的异构体。在我们的 L-DOPA 合成过程中，中间体就是上述的聚结体系，因而分离提纯是有效的。回想起来，我们的工作和 150 年前 Pasteur 关于酒石酸的分离是同样幸运的。

在工业化工作的初期，我们注意到了 Kagan 发明的一个新型有效的配体 DIOP，这是一个从酒石酸制备的双膦螯合配体，其手性位于碳骨架上。此配体给出和 CAMP 类似的结果。我们曾经认为，手性直接在磷原子上是取得好结果的必要条件。但是，Kagan 的工作表明我们完全错了。看起来，这一应用酒石酸的发明本来就出自法国人，因为正是同为法国人的 Louis Pasteur 的工作导致了这一切的发现。Kagan 的发明带动了其后一系列具有不对称碳骨架手性双膦配体的研究<sup>[2]</sup>。



稍后不久，我们通过另一个 Mislow 过程将 PAMP 二聚得到了自己的螯合双膦配体 DIPAMP，其手性依然在磷原子上。在 L-DOPA 体系中，DIPAMP 给出了 95% 的 ee 值并很快应用在工业化过程中。促使我们作出改变的部分原因是 DIPAMP 比 CAMP 容易制备，而且是很好的空气稳定的晶状固体。



当开始这些工作的时候，我们预计这些人工的体系具有底物和配体间的高度匹配性，类似于酶的作用。但是通常，在我们的工作以及其后的继承性工作中，一个好的配体往往具有相当广泛的应用范围，这一特征大大提高了这些配体在合成中的应用价值。这里需要指出的是这些潜手性的烯胺可以以 Z-或 E-两种形式存在，而 Z-式的氢化效率高于 E-式，两者给出相同的产物<sup>[3]</sup>。幸运的是，在制备烯胺中的碱缩合步骤只给出了我们所希望的 Z-式，图 1-6 中的 R 集团可以是除羧基外的任何基团，因为如果底物中含

有两个较接近的羧基，将会影响铑催化剂的效率。因此像天冬氨酸，最好还是通过酶的过程来制备。

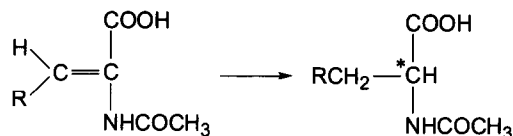
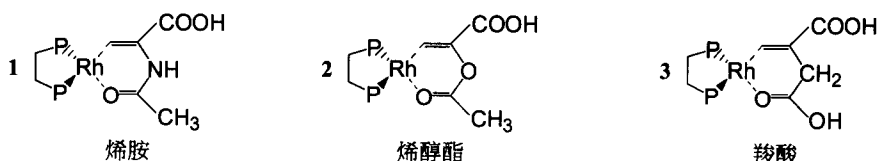


图 1-6 Z-烯胺的适用性

几乎所有已知的 $\alpha$ -氨基酸都可以通过我们的方法来制备，从理论上说，至少以烯胺为前体是可行的。显然，在极性的羧基和酰胺的存在下，R 基团的变化可以被忽略，而且羧基和氮的保护基团可以有很大的改变。我们又是如此幸运，实在找不到比制备 $\alpha$ -氨基酸更能发挥我们催化剂用途的了，因为 $\alpha$ -氨基酸是构成蛋白质最重要的片断。



我们在 Hoffman LaRoche 公司的同事利用 DIPAMP 合成了一系列非芳香的氨基酸，底物的范围可扩展到烯醇酯和衣康酸衍生物，显然，关键是底物必须具有与金属配位的能力。因而，氮原子可以被氧原子或亚甲基代替（1~3）。

我们的体系对 $\alpha$ -苯基丙烯酸效果不好，许多这样的芳基丙烯酸都是重要的非甾体抗炎药，通常这类化合物只有一个异构体具有生理活性，因此需要建立直接获得这些异构体的过程。为解决这个问题我们做了很大的努力，但即使使用金属钌也未能成功。Noyori 教授的 Ru-BINAP 体系解决了这一难题<sup>[4]</sup>。这大概印证了发明史上的一种现象，即作出第一个重要发现的人很难再取得同样的成功，所以很少有人能两次获得诺贝尔奖。

就在 DIOP 和 DIPAMP 出现后不久，相当数量的具有手性碳骨架的双膦配体被合成出来，这些配体对烯胺和相关的烯醇酯类似物都取得了好的结果。图 1-7 给出了一些例子<sup>[5]</sup>。

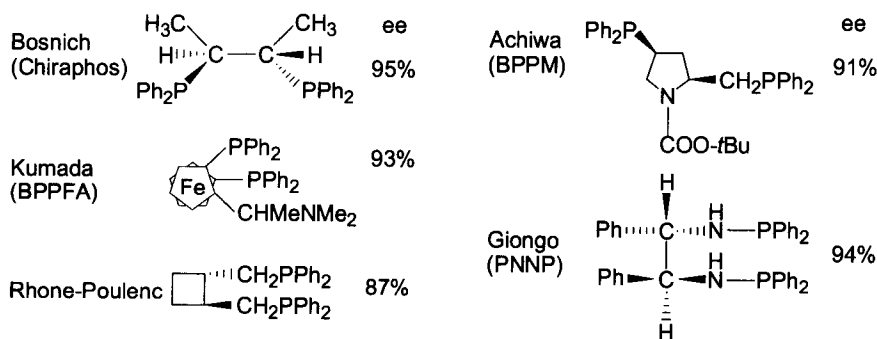
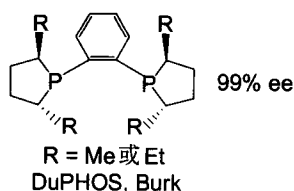


图 1-7 具有手性骨架的双膦配体

有趣的是，过去的很多年中我们制备了大量的手性配体，但没有一个配体是不具备邻甲氧基苯基而可以取得好的结果的。其他人在他们的双膦配体中采用了邻甲氧基苯基，但没有显示出特别的优越性。看来具有合适结构配体的设计是带有很大偶然性的。



在我们所设计的配体中，DIPAMP 是迄今为止应用最为广泛的一个，它对烯胺的优势保持了很多年，

直至 20 世纪 90 年代杜邦公司的 Burk 报道了一个新的双膦配体，命名为 DuPHOS<sup>[6]</sup>。

这个配体与铑配位可以快速氢化烯胺，对映选择性高达 99%。对于不能通过重结晶来纯化的手性化合物而言，这样高的 ee 值是非常重要的。

### 1.3 膦配体的合成和性质

不对称氢化的关键是手性配体的结构，手性膦配体需经多步反应才能得到，代价昂贵，但幸运的是 1mol 催化剂能够催化产生成千上万摩尔的产物。即使这样，这些配体也必须从廉价的起始物制得。起初，CAMP 是从苯基二氯化膦通过 Mislow 的方法获得的，最后引入邻甲氧基苯基，但是所需的异构体在产物中只占少部分，为了改变这一状况，就必须改变引入芳基的次序，图 1-8 和图 1-9 介绍了这一从三甲氧基膦开始的合成路线。

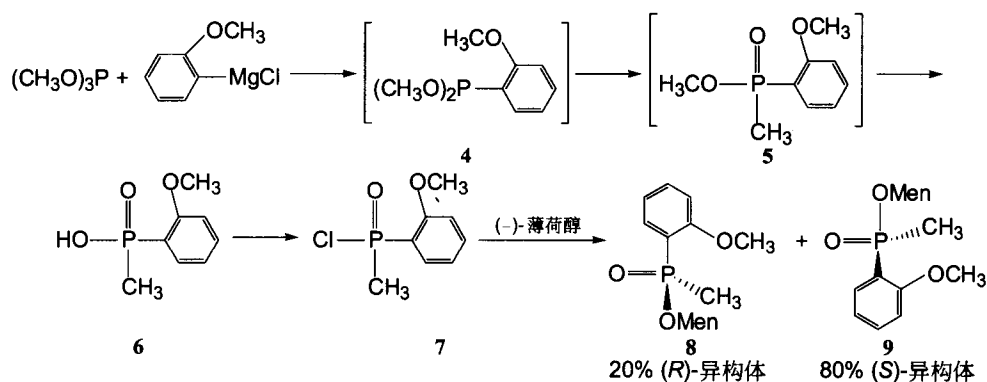


图 1-8 薄荷醇酯的合成和拆分

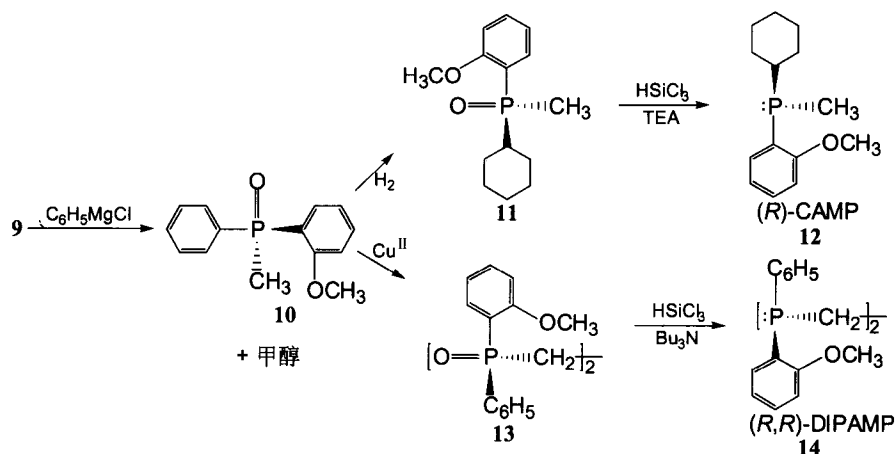


图 1-9 CAMP 和 DIPAMP 的改进合成

为了以高产率得到氮取代的化合物 4，三甲氧基膦必须大大过量，从 4 至 6，只有 6 分离得到，7 能够转化为 20 : 80 的 (R) 和 (S) 构型异构体的混合物，这说明薄荷醇 (menthol) 优先与一种构型的异构体发生反应，而另一种构型的异构体则迅速地消旋化。这使得催化剂的制备大大简化。

这一路线的另一优点是 CAMP 和 DIPAMP 可以从一个共同的中间体获得，这对于其他改造的配体，无论合成还是应用，都可以带来最大的方便。

CAMP 是利用 Rh/C 非均相催化剂将化合物 10 选择性氢化得到。必须严格监控反应，使之在甲氧基苯基被氢化之前停止。在三氯硅烷和三乙胺 (TEA) 的存在下，11 被还原为 (R)-CAMP 12，且构型翻转。如果最后一步采用纯的三氯硅烷作还原剂，则 (R)-8 也可以用在在这个过程中，但构型保持不变。

在 DIPAMP 的合成过程中，铜偶联这一步用的是二异丙基胺基锂和 CuCl<sub>2</sub>，产物的立体化学不受影



响。但是，只有碱促进的三氯硅烷还原反应才能得到双构型翻转的产物。经验表明，使用三丁基胺可以最大限度的减少内消旋体的形成。

理论上讲，图 1-9 中的薄荷醇在反应结束后是可以回收的，这可以减少手性天然试剂的用量。但事实上这么做并不值得。而图 1-8 中将化合物 **8** 水解得到 **6** 更有意义。

与 CAMP 相反，DIPAMP 是个稳定的固体，熔点是 102 °C。将它 100 °C 加热，半衰期为 3~5h。这一消旋化速度比 Mislow 的膦配体快，后者只在 110~115 °C 时才略微消旋化。如果考虑到 DIPAMP 中任一端的构型反转都会破坏手性，那么这种速度差别就可以理解了。DIPAMP 与铑配位必须以较慢速度构型反转，因为有效的不对称氢化反应必须在 95~100 °C 进行。为了更加方便，特别是在大规模生产中，配体和  $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  以 2:1 的比例在乙醇中反应得到固体配合物，这一空气稳定的橙色固体  $[\text{RhL}_2(\text{COD})]^+ \text{BF}_4^-$  是一个最好的催化剂前体。

我们利用了拆分后得到的化合物 **9** 制备了一系列的膦配体，最初和最显著的应用是将 DIPAMP 转换为 DICAMP。大家应该记得，在单膦配体系列中，当用环己基来代替苯基时，反应的对映选择性得到了显著提高。而 DICAMP 的结果并非如此，在烯胺体系中仅给出了 60%~65% 的 ee 值。但是在具有较大位阻的氨基酸——缬氨酸的制备中，DICAMP 的效果最好，其他配体的结果则很不理想（图 1-10）。

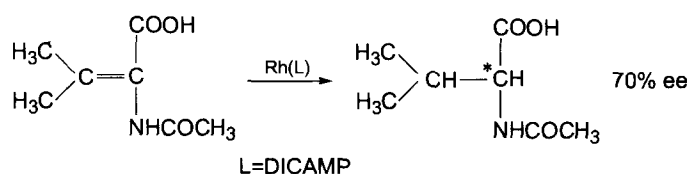
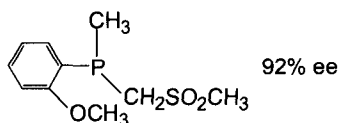


图 1-10 缬氨酸的制备

在单膦配体系列中，我们只发现一个配体比 CAMP 效果稍好，好的单膦配体是如此稀少，而我们却如此幸运，几乎是在刚开始的实验中就找到了一个有效的配体。我们从未发现一个不具有邻甲氧基苯基的配体能得到好结果，相反，其他实验室的工作却从未从这个官能团获益。



我们可以将 DIPAMP 磺化制成水溶性催化剂，反应的对映选择性仅为 85%，用现在的标准来看，是太低了。一天早晨，当发现被浓硫酸处理后的 DIPAMPO 仍能发挥催化作用时，我惶惑了。这一探索性的努力足够证明，催化剂的性能对配体的结构非常敏感，以至于我们很难从理论上作出预测。

## 1.4 不对称催化的机理

既然我们已经获得了这种烯催化剂并将其应用于工业化生产中，我们当然希望知道它的反应机理。让我们来看看能量的计算，2kcal (1cal=4.1868J) 的能量差别即可获得 90% 的 ee 值，这正好和乙烷的旋转能垒相当，因此对映选择性可能是由很微妙的因素引起的。

图 1-11 中的球棍模型展示了一个典型的潜手性烯，氢原子从 *Si* 面进攻得到 D-异构体产物，从 *Re* 面进攻则得到 L-型异构体，在现代命名法中，则对应为 (*R*) 构型和 (*S*) 构型。这两个异构体互为镜像，我们的催化剂必须能区别它们。催化剂前体  $[\text{Rh}(\text{DIPAMP})(\text{COD})]^+ \text{BF}_4^-$  的晶体结构的研究表明，4 个芳环呈边-面 (edge-face) 方式排列，苯基处于边位，而邻甲氧基则处在面位，图 1-12 描述了这一结构。为清楚起见，图中略去了 COD 配体和抗衡离子并简化了结构。在这张图中，大家注意 P-Rh-P 这个平面，可以推测底物是从平坦的面位而非位阻大的边位来接近催化剂的。四象限图 (图 1-13) 可以更容易说明这个问题，图中阴影部分代表边位，我们推测潜手性烯更倾向于处在位阻小的象限，你会发现图 1-7 中所有的双膦配体都具有类似的晶体结构，虽然没有绝对的说服力，但亚甲基确实总是靠近面位。