金属催化的不对称氢化反应研究进展与展望

谢建华* 周其林*

(南开大学元素有机化学研究所 天津 300071)

摘要 手性过渡金属络合物催化的不对称氢化反应是合成光学活性化合物的重要方法。本文从手性配体及手性催化剂、不对称催化新反应、新方法和新策略三个方面简要评述新世纪以来过渡金属催化的不对称氢化反应研究领域的新进展。从新世纪初至今,手性单磷配体得到了复兴,出现了如 MonoPhos、SiPhos、DpenPhos 等高效单齿亚磷酸酯配体;磷原子手性(*P*-手性)配体也得到了快速发展,如 BenzP*、ZhanPhos、TriFer 等已成为新的高效手性双膦配体;螺环骨架手性配体成为新世纪手性配体设计合成的亮点,除了 SiPhos、SIPHOX、SpinPHOX 等高效手性螺环配体外,手性螺环吡啶胺基磷配体 SpiroPAP 的铱催化剂成为目前最高效的分子催化剂。不对称催化氢化新反应研究也取得了突破,如非保护烯胺、杂芳环化合物及 N-H 亚胺的氢化等反应都实现了高对映选择性。自组装手性催化剂、树枝状手性催化剂、铁磁性纳米负载的可回收手性催化剂,以及“混合”配体手性催化剂等新方法和新策略也在不对称催化氢化反应中得到了应用。然而,手性过渡金属络合物催化的不对称氢化研究仍然充满挑战,也期待新的突破。

关键词 不对称氢化;手性配体;手性催化剂;手性化合物;金属催化剂

New Progress and Prospects of Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation

Xie, Jianhua* Zhou, Qilin*

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

Abstract Chiral transition metal complexes-catalyzed asymmetric hydrogenation is one of the most efficient methods for the synthesis of optically active compounds, and has been intensively investigated in the past decades. This review presents a brief overview on the progress in the transition metal-catalyzed asymmetric hydrogenation since the beginning of this new century from three aspects: (1) chiral ligands and catalysts; (2) new catalytic asymmetric hydrogenations; (3) new methods and new strategies in asymmetric hydrogenations. Chiral monodentate phosphorus ligands have been a renaissance from the beginning of new century, and many efficient chiral monophosphoramidites such as MonoPhos, SiPhos, DpenPhos have been developed. The chiral phosphine ligands with a chirality on the phosphorus atom (*P*-chirality), such as BenzP*, ZhanPhos, and TriFer, have also been explored. Chiral ligands with a spiro skeleton have been a highlight of design and synthesis of chiral ligands. The chiral spiro ligands such as SDP, SiPhos, SIPHOX, and SpinPHOX are very efficient in asymmetric hydrogenations. The iridium complexes of chiral spiro pyridine-aminophosphine ligands SpiroPAP is the most efficient molecular catalysts up to now with a turnover number (ratio of converted substrate to catalyst) over 4500000 in the hydrogenation of acetophenone. A number of breakthroughs have been made in the researches on new catalytic asymmetric hydrogenations. Highly enantioselective hydrogenations of unprotected enamines, heteroaromatic compounds, and N-H imines have been developed. New methods and strategies including self-assembled, dendrimerized, and ferromagnetic nanomaterials-loaded chiral catalysts with recyclability and reusability, the catalysts with “mixed” chiral ligands have also been successfully applied in the catalytic asymmetric hydrogenations. However, the chiral transition metal complexes catalyzed asymmetric hydrogenation still has many challenges and is looking forward to new breakthroughs in the future. In addition to the continuous developments of new chiral ligands and catalysts with high efficiency, high enantioselectivity, and high chemoselectivity, new strategies such as co-operative or relay catalysis are becoming focuses of the asymmetric hydrogenations studies.

Keywords asymmetric hydrogenation; chiral ligands; chiral catalyst; chiral compounds; metal catalysts

1 引言

手性过渡金属络合物催化的含有碳—碳双键(C=C)、碳—氧双键(C=O)以及碳—氮双键(C=N)的不饱和

化合物与氢气分子发生的不对称氢化反应是合成手性化合物的高效、高原子经济性和环境友好的合成方法。经过四十多年的发展,不对称催化氢化已成功应用于包括手性氨基酸、手性醇、手性胺、手性羧酸等多种类型

* E-mail: jhxie@nankai.edu.cn; qlzhou@nankai.edu.cn

Received June 2, 2012; published June 26, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China, the National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2012CB821600), the “111” project (No. B06005) of the Ministry of Education of China.

项目受国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2012CB821600)和教育部“111”引智计划(No. B06005)资助。

手性化合物的不对称合成,并在手性医药、农药、食品添加剂等工业生产方面得到了广泛应用. 2001 年诺贝尔化学奖授予在该研究领域作出杰出贡献的科学家 Knowles 和 Noyori 就是对不对称催化氢化反应为人类社会做出的卓越贡献的充分肯定.

不对称催化氢化反应研究的核心内容是手性配体和手性催化剂,以及在此基础上发现和发展不对称催化氢化新反应、新方法和新策略,提高不对称催化氢化反应的效率和选择性. 进入新世纪以来,不对称催化氢化反应研究在这三方面取得了许多新的进展,并为今后发展新型、高效手性配体及催化剂、高效不对称催化氢化新反应等提供了新的研究思路 and 方向.

2 手性配体及手性催化剂

不对称催化氢化反应的选择性和效率取决于手性配体及手性催化剂. 因此,发展新型、高效的手性配体及其催化剂一直是不对称催化氢化反应研究的关键和核心. 在新世纪初,化学家们突破了只有手性双齿磷配体容易获得高对映选择性的传统思维束缚,发展了一系列易于合成和修饰的单齿手性亚磷酸酯和亚磷酸酯等手性磷配体,并在脱氢氨基酸酯、烯酰胺的不对称催化氢化反应中获得了与手性双齿磷配体相当或更优越的对映选择性,从而导致了手性单齿磷配体的复兴^[1].

1999 年, Fiaud 等报道了磷杂环戊烷单磷配体 **1**(图 1)在铑催化 α -脱氢氨基酸酯不对称催化氢化反应中获得了 82% *ee* 的对映选择性^[2]. 这一工作唤起了人们重新认识单齿磷配体在不对称催化氢化反应中的应用. 2000 年, Pringle、Feringa 和 Reetz 等相继报道了具有联萘骨架的单齿磷配体在铑催化 α -脱氢氨基酸酯以及衣康酸衍生物不对称氢化反应中的优秀手性诱导结果. Pringle 将磷原子上连有一个烷基的单齿亚磷酸酯配体 **2**应用于脱氢氨基酸酯的氢化反应中获得了高达 92% *ee* 的对映选择性^[3]; Feringa 等则发现磷原子上连有二甲胺基的单齿亚磷酸酯配体 MonoPhos (**3**)对该反应有更高的对映选择性(93.2%~99.8% *ee*)^[4]; Reetz 等将磷原子上含有烷氧基的单齿亚磷酸酯配体 **4**应用到衣康酸酯的不对称氢化反应中,获得了高达 99.2% *ee* 的对映选择性^[5]. 这些研究结果表明单齿手性磷配体在不对称催化氢化反应中可以获得与双齿手性磷配体相当或更优的对映选择性.

2002 年,周其林等发展了螺二氢茚骨架的手性螺环单齿亚磷酸酯配体 SiPhos (**5**)^[6],并发现该配体的铑络合物对于烯酰胺的不对称催化氢化反应具有优秀的催化性能和手性诱导效果,氢化产物的对映选择性达到 91%~99.7% *ee*^[7]. 这是第一例手性单齿磷配体诱导的烯酰胺高对映选择性不对称催化氢化反应,对映选择性与手性双磷配体相当或更好.

此外,具有联萘骨架且含有甘露糖醇的单齿亚磷酸

图 1 手性单齿磷配体及其诱导的不对称催化氢化反应
Figure 1 Chiral monodentate phosphorus ligands and their applications in catalytic asymmetric hydrogenations

图 2 含有其它骨架的手性单齿磷配体
Figure 2 Chiral monodentate phosphorus ligands with other backbones

酯配体 ManniPhos (**6**)^[8],以及具有 1,2-二苯胺基骨架的单齿亚磷酸酯配体 DpenPhos (**7**)^[9](图 2)等手性单齿磷配体在铑催化脱氢氨基酸酯和烯酰胺等的不对称催化氢化反应中均表现出很高的对映选择性^[10].

手性单磷配体的复兴对手性双磷配体的发展也起到了积极的促进作用. 如 2006 年,张绪穆等发展了含有三个磷原子的磷-亚磷酸酯类型的手性双磷配体 **8**^[11](图 3). 该配体的铑催化剂在烯酰胺的不对称催化氢

化中给出了高达 99.4% *ee* 的对映选择性, 并且对 β -取代和芳环上邻位取代的烯酰胺均非常有效, 反应的转化数 (TON, 反应的底物质量与催化剂质量之比) 达到 1000. 2007 年, 胡向平和郑卓等设计合成的膦-亚磷酸酯手性双膦配体 THNAPhos (**9**) 对于铑催化的 β -芳基或烷基取代的 α -氧代 α,β -不饱和磷酸酯的不对称氢化反应非常有效. 反应的对映选择性多数情况下都大于 99% *ee*, 转化数也达到 2000^[12] (图 3).

图 3 膦-亚磷酸酯配体及其诱导的不对称催化氢化反应

Figure 3 Chiral phosphine-phosphoramidite ligands and their applications in catalytic asymmetric hydrogenations

手性在磷原子上的 (*P*-手性) 手性膦配体与中心金属配位后, 手性中心离金属更近, 更加有利于控制反应的对映选择性. Knowles 等发展的 *P*-手性双膦配体 DIPAMP^[13] 已充分证明磷手性膦配体的优越性. 然而, 因 *P*-手性的膦配体的合成和纯化均比较繁琐, 使其发展相对缓慢.

最近, 因采用新的设计思路和新颖合成方法, *P*-手性的富电子手性双膦配体得到了长足的发展. 如 2004 年, Hoge 等在 Imamoto 的 BisP^[14] 配体基础上发展了仅含有一个手性中心的“鸡爪”型 *P*-手性双膦配体 **10** (TrichickenfootPhos)^[15]; 2010 年, Imamoto 等采用硼烷保护的方法一锅法合成了双膦配体 BenzP* (**11**)^[16]; 汤文军等以手性环状氧膦化合物为原料, 经膦化和还原两步合成了双膦配体 MeO-POP (**12**)^[17]; 张绪穆等采用易得的手性环己二酸为起始原料经 6 步反应合成了刚性很强的双膦配体 ZhangPhos (**13**)^[18]. 这些富电子的 *P*-手性双膦配体在脱氢氨基酸酯等的不对称催化氢化反应中均表现出很高的催化活性和对映选择性, 氢化产物的 *ee* 值多数情况下均大于 99% (图 4), 其中手性双膦配体 MeO-POP 的铑络合物催化剂在 α -脱氢氨基酸酯的氢化反应中转化数最高达到 10000^[17].

2007 年, 陈卫平等发展了同时具有 *P*-手性、平面手

图 4 *P*-手性双膦配体及其诱导的不对称催化氢化反应

Figure 4 *P*-Chiral diphosphine ligands and their applications in catalytic asymmetric hydrogenations

图 5 TriFer 配体及其诱导的不对称催化氢化反应

Figure 5 TriFer ligands and their applications in catalytic asymmetric hydrogenations

性和中心手性的手性双膦配体 TriFer (**14**, 图 5)^[19]. 该手性双膦配体的铑络合物催化剂对于 α -烷氧基和烷基取代的 α,β -不饱和羧酸的不对称氢化反应表现出很高的催化活性和对映选择性, 氢化产物的 *ee* 值最高达 99.6%, 转化数可达 2000. 在该不对称催化氢化反应中, 底物中羧基与催化剂中胺基的次级相互作用可能对反应的活性和对映选择性起到了促进作用.

手性配体的骨架对手性催化剂的催化活性和手性诱导效果起着至关重要的作用. 2002 年, 周其林等发展了螺二氢茚骨架的手性单膦配体、双膦配体和膦-噁唑啉配体. 这些手性螺环配体的铑、钯、铱络合物催化剂在许多不对称催化氢化反应中均表现出非常优秀的催化活性和对映选择性^[20]. 如他们发展的手性螺环膦-噁

唑啉配体 SIPHOX (**15**)的铱络合物对多种类型的 α,β -不饱和羧酸的氢化均表现出很高的对映选择性, 催化剂的转化数达到 9700^[21](图 6)。目前, 手性螺二氢茚骨架已被认为是“优势配体结构”^[20b]。

图6 SIPHOX 配体及其诱导的不对称催化氢化反应

Figure 6 SIPHOX ligands and their applications in catalytic asymmetric hydrogenations

丁奎岭等发展的含有螺[4.4]壬二烯骨架的手性螺环磷-噁唑啉配体 SpinPHOX (**16**)是另一类手性螺环配体^[22](图 7)。该配体的铱络合物催化剂对 *N*-烷基取代的链状和环状亚胺的不对称催化氢化反应非常有效, 对映选择性高达 98% ee。

图7 SpinPHOX 配体及其诱导的不对称催化氢化反应

Figure 7 SpinPHOX ligands and their applications in catalytic asymmetric hydrogenations

发展超高效手性催化剂是目前不对称催化氢化领域的又一热点。Noyori 等发展的手性双膦-钌-双胺催化剂 **17** 是目前最高效的手性催化剂之一, 它在简单酮的

不对称氢化中给出了 240 万的转化数^[23], 氢化产物的 ee 值为 80%。该催化剂在催化简单酮的氢化时被认为是经过配体促进的六元环过渡态(图 8)。双胺配体胺基上的一个氢原子参与了反应, 因此这类催化剂又称双功能催化剂^[24]。具有百万以上转化数的超高效手性催化剂还包括 Ir-Xyliphos (**18**), 它在亚胺氢化反应中也给出了 200 万的转化数, 氢化产物的 ee 值为 79%^[25]。这一超高效催化剂已被成功应用于手性除草剂“金朵尔”的生产(图 9)。

图8 RuCl₂[(S)-Tol-BINAP][(S,S,S)-DPEN] 催化剂及苯乙酮的高效不对称催化氢化

Figure 8 RuCl₂[(S)-Tol-BINAP][(S,S,S)-DPEN] catalyst and asymmetric hydrogenation of acetophenone

图9 Ir-Xyliphos 催化剂及金朵尔的不对称合成

Figure 9 Ir-Xyliphos catalyst and its application in asymmetric synthesis of (S)-metolachlor

2011 年, 谢建华和周其林等设计合成了具有螺二氢茚骨架的手性螺环吡啶胺基膦配体 SpiroPAP (**19**)^[26]。这一手性螺环三齿配体的铱络合物能够高效地催化简单酮的不对称催化氢化反应, 催化剂的转化数高达 455 万, 氢化产物的 ee 值也高达 99.9% (图 10)。这是目前最高效的分子催化剂^[27]。此外, 该手性螺环吡啶胺基膦配体的铱络合物催化剂对官能化酮如 β -酮酸酯的氢化也非常有效, 如对 β -芳基- β -酮酸酯的氢化反应转化数高达 123 万, 氢化产物的 ee 值也高达 99.8%^[28]。这一结果代表了 β -酮酸酯不对称催化氢化目前的最好结果。

图 10 SpiroPAP 配体及其羰基化合物的不对称催化氢化
Figure 10 SpiroPAP ligands and their applications in the asymmetric hydrogenation of carbonyl compounds

采用价格便宜、储量丰富、环境友好的金属替代贵金属如铑、铱和钌，发展新的高效手性催化剂是不对称催化氢化反应一个新的研究热点。Morris 等发展了手性四齿双亚胺双膦配体(20)的铁络合物催化剂，但是该催化剂在苯乙酮的氢化反应中仅给出了 27% *ee* 的对映选择性^[29](图 11)。相对而言，铜和钴的手性催化剂较为成功。如 2007 年 Shimizu 等报道了手性双膦配体 BDPP (21)的铜络合物催化剂在叔丁醇钾存在下能够有效地催化简单酮的不对称氢化反应，氢化产物的 *ee* 值达到 91%^[30]。最近，Chirik 等在手性钴催化剂方面取得了突破。他们发现手性双亚胺吡啶类型的钴催化剂(22)能够催化偕二取代烯烃的不对称氢化，并获得了高达 98% *ee* 的对映选择性^[31](图 12)。

图 11 铁和铜催化的简单酮的不对称氢化反应
Figure 11 Iron and copper-catalyzed asymmetric hydrogenation of simple ketones

3 不对称催化氢化新反应

发展高效、高选择性不对称催化氢化新反应可以为手性化合物的不对称合成提供更多的有效方法。在过去

图 12 钴催化烯烃的不对称氢化反应
Figure 12 Cobalt-catalyzed asymmetric hydrogenation of olefins

十年里，不对称催化氢化新反应研究取得了许多新的进展。其中，突出的例子是实现了较难氢化的底物-芳香杂环化合物、非保护烯胺、N-H 亚胺、以及烷基取代烯烃等的高对映选择性不对称催化氢化。

芳香杂环化合物是一类重要的含杂原子的不饱和化合物，大量存在于自然界的煤炭、石油和生物体内。芳香杂环化合物的不对称催化氢化可以为手性杂环化合物的不对称合成提供简捷方法。与简单烯烃、酮、亚胺等前手性底物相比，芳香杂环化合物，特别是含氮杂芳环化合物的不对称催化氢化更加困难。在氢化过程中，除需要破坏芳香杂环化合物的芳香性以外，氮杂芳环及其氢化产物对催化剂还有毒化作用^[32]。早期芳香杂环化合物的不对称催化氢化主要集中在取代喹啉等含氮杂芳环化合物上，但成功的例子很少。最好的结果是 Ito 等在 2000 年报道的铑催化 *N*-乙酰基保护吡啶类杂芳环化合物的不对称氢化，对映选择性达到 95% *ee*^[33]。

2003 年，周永贵等采用添加碘活化催化剂的方法，首次实现了喹啉类含氮杂芳环化合物的高对映选择性不对称催化氢化。他们在添加 10 mol% 碘的条件下，采用 MeO-Biphep (23) 为手性配体，实现了一系列 2-烷基取代喹啉的不对称氢化，获得了高达 96% *ee* 的对映选择性^[34](图 13)。2006 年，他们采用酰氯活化芳香杂环底物的方法，用手性双膦配体 SegPhos (24) 的铱催化剂，实现了喹啉和异喹啉的不对称催化氢化，得到烷氧甲酰基保护的手性含氮杂环化合物，反应的对映选择性达到 90% *ee*^[35]。

最近，周永贵等又采用 Brønsted 酸活化底物的方法实现了非保护吡啶和吡咯的高对映选择性氢化。在吡啶的氢化反应中，他们采用手性樟脑磺酸(*L*-CSA) 为 Brønsted 酸，手性双膦配体 H₈-BINAP (25) 的钯络合物为催化剂，实现了一系列非保护 2-取代吡啶和 2,3-双取代吡啶的不对称氢化，反应的对映选择性最高达到 96% *ee*^[36](图 14)。在 2,5-二取代吡咯的不对称氢化反应中，他们采用乙基磺酸为 Brønsted 酸，C₄-TunePhos (26) 的钯络合物为催化剂，也获得了高达 92% *ee* 的对映选择性^[37]。

2009 年，徐立进等报道了喹啉的高效、高对映选择性的催化氢化反应^[38]。在反应中，他们采用手性双膦配体 H₈-BINAP (27) 的铱络合物为催化剂，在添加碘

图 13 喹啉和异喹啉的不对称催化氢化

Figure 13 Catalytic asymmetric hydrogenations of quinolines and isoquinolines

图 14 取代吲哚和吡咯的不对称催化氢化

Figure 14 Catalytic asymmetric hydrogenations of substituted indoles and pyrroles

活化催化剂的反应条件下实现了一系列 2-烷基或芳基取代喹啉的不对称催化氢化, 获得了高达 96% *ee* 的对映选择性(图 15). 该手性铱催化剂的活性很高, 转化数和转化频率分别达到 18140 和 5620 h⁻¹. 这是杂芳环化合物不对称催化氢化反应中少见的例子.

此外, 2005 年 Charette 等报道了 *N*-亚胺吡啶叶立德的不对称催化氢化. 他们采用添加碘活化催化剂的方法, 用 Pfaltz 类型的膦-噁唑啉配体 PHOX 的铱络合物(28)

为催化剂, 获得了高达 90% *ee* 的对映选择性^[39](图 16). 2006 年, Pfaltz 等报道了呋喃和苯并呋喃的不对称催化氢化反应. 他们采用含吡啶基团的膦-氮配体的铱络合物催化剂(29), 获得了 >99% *ee* 的对映选择性^[40].

图 15 喹啉的不对称催化氢化

Figure 15 Catalytic asymmetric hydrogenations of quinoxalines

图 16 *N*-亚胺吡啶叶立德和呋喃的不对称催化氢化Figure 16 Catalytic asymmetric hydrogenations of *N*-iminopyridinium ylides and furans

非保护烯胺和亚胺的不对称催化氢化也是不对称催化氢化研究领域的一个挑战. 一般而言, 氮原子上含有酰基保护基的烯胺因酰基可以与金属催化剂配位形成稳定的螯合物而有利于提高氢化反应的对映选择性. 非保护烯胺化合物由于不能与金属催化剂形成螯合物导致其氢化反应的对映选择性通常较低. 然而, 非保护烯胺的不对称催化氢化更受欢迎, 因为它不需要在氢化之前引入酰基保护基, 在氢化反应之后再除去酰基保护基等步骤. 1994 年, Buchwald 等采用手性钛催化剂对非保护烯胺进行不对称催化氢化, 获得了高达 98% *ee* 的对映选择性. 但是, 该反应的条件比较苛刻, 需要加入当量的丁基锂试剂以及硅烷试剂等^[41]. 随后, 虽然也有一些非保护烯胺不对称催化氢化的文献报道, 但研究进展非常缓慢. 真正的突破直到最近几年才出现.

2004 年, Hsiao 等采用具有二茂铁骨架的手性配体 30 的铱络合物为催化剂实现了首例非保护 β -脱氢氨基酸酯及酰胺的不对称催化氢化^[42]. 在 β -脱氢氨基酸酯的

氢化中, 配体 **30a** 给出较高的对映选择性(93.3%~96.1% *ee*), 但需要用酸性较强的三氟乙醇(TFE)为溶剂; 而在相应的 β -脱氢氨基酸酯的不对称氢化中, 只需在甲醇溶剂中就可取得较高对映选择性(74.3%~97.1% *ee*)(图 17). 目前, 这一不对称催化氢化新方法已成功应用于治疗糖尿病的新药物西他列汀(Sitagliptin)的合成^[43]. 2010 年, 张绪穆等采用手性双膦配体 f-Binaphane (**31**)的铱催化剂实现了 β -脱氢氨基酸酯的盐酸盐的高效不对称催化氢化, 反应的对映选择性高达 97% *ee*, 转化率也可达到 8700^[44].

图 17 非保护 β -脱氢氨基酸酯/酰胺的不对称催化氢化
Figure 17 Catalytic asymmetric hydrogenations of unprotected β -dehydroamino acid esters/amides

周其林等研究了非保护烯胺的不对称催化氢化直接合成相应的手性叔胺。在研究 1-(1,2-二芳基乙烯基)四氢吡咯的不对称催化氢化时, 他们发现在同时添加碘和醋酸条件下手性螺环单齿亚膦酰胺配体 ^tBu-FuP(**32**)的铑催化剂给出最好的结果, 氢化反应的对映选择性高达 99.9% *ee*^[45](图 18). 随后, 他们研究了环状烯胺的不对称催化氢化, 并发现手性螺环单齿亚膦酰胺配体 SIPHOS-pe (**33**)的铱催化剂给出最好的结果. 在添加碘以及常压氢化反应条件下, 一系列 2-芳基取代二氢吡咯可以被手性螺环铱催化剂 Ir-(*R_a*,SS)-**33** 氢化为相应的手性四氢吡咯, 反应对映选择性可达 97% *ee*^[46]. 最近的研究结果表明, 手性螺环铱催化剂 Ir-(*R_a*,SS)-**33** 对具有环外双键的环状烯胺的不对称氢化也非常有效. 如对 *N*-烷基-1-亚烷基四氢异喹啉的不对称催化氢化, 在常压及添加碘的反应条件下, 手性螺环铱催化剂 Ir-(*R_a*,SS)-**33** 给出了高达 98% *ee* 的对映选择性^[47]. 这为手性 *N*-烷基-1-烷基四氢异喹啉生物碱的不对称合成提供了新的有效合成方法. 此外, 他们在研究简单非保护

烯胺的不对称催化氢化时还发现氮原子上含有两个苯基的手性螺环亚膦酰胺酯配体 Ph-SIPHOS (**34**)给出了高达 90% *ee* 的对映选择性. 这表明手性螺环单齿膦配体中, 磷原子上的取代基对烯胺氢化具有显著影响^[48].

图 18 非保护烯胺的不对称催化氢化
Figure 18 Catalytic asymmetric hydrogenations of unprotected enamines

N-H 亚胺的不对称催化氢化最近也取得了突破. 张绪穆等采用手性双膦配体 f-Binaphane (**31**)的铱催化剂催化简单芳基烷基酮衍生的 N-H 亚胺盐酸盐的不对称氢化, 获得了 80%~95% *ee* 的对映选择性^[49](图 19). 这是第一例 N-H 亚胺的不对称催化氢化合成手性伯胺的例子. 然而, 该铱催化体系对双芳基 N-H 亚胺类底物仅给出较低的对映选择性. 他们进一步的研究发现单齿亚膦酰胺酯配体 **35** 的铱催化剂对这类底物非常有效, 给出了高达 98% *ee* 的对映选择性^[50].

非官能化烯烃的不对称催化氢化也是合成手性化合物的重要方法. 多数情况下, 能够获得高对映选择性的底物往往仅限于芳香烯烃底物. 对于脂肪烯烃, 由于缺少能与金属催化剂形成 π - π 等弱相互作用而使氢化反应的对映选择性控制变得更加困难. 2006 年, Pfaltz 等采用含吡啶基团的膦-氮配体的铱催化剂 **36** 实现了这类挑战性非官能化烯烃底物的不对称催化氢化, 反应的对映

选择性最高达到 98% *ee*, 且不同构型的烯烃底物均可被氢化为相应的手性化合物, 但产物的构型恰好相反^[51] (图 20). 在此基础上, 他们实现了 γ -生育三烯酯醋酸酯 (γ -tocotrienyl acetate) 的不对称氢化合成 (*R,R,R*)-构型的生育酚 (*(R,R,R)*-tocopherol). 该氢化反应的转化率大于 99%, *ee* 值达到 99%.

图 19 N-H 亚胺的不对称催化氢化
Figure 19 Catalytic asymmetric hydrogenations of N-H imines

图 20 简单烯烃的不对称催化氢化及生育酚的不对称合成
Figure 20 Catalytic asymmetric hydrogenation of simple alkenes and its application in the synthesis of (*R,R,R*)-tocopherol

手性氨基磷酸具有很好的抗菌和抗肿瘤等生物活性, 是氨基酸生物学意义上的电子等排体. 最近, 丁奎岭等采用 DpenPhos 类型的手性单齿亚磷酸酯 **7a** 或 **7b** 的铑催化剂实现了一系列 α -或 β -氨基取代的 α,β -不饱和磷酸酯的高效、高对映选择性不对称催化氢化, 这为光学活性氨基磷酸的不对称催化合成提供了高效方

法^[52]. 反应的对映选择性多数情况下均大于 98% *ee*. 反应的活性也很高, 转化数和转化频率分别可达 10000 和 1800 h^{-1} (图 21). 在该氢化反应中, 底物的构型对反应的对映选择性影响不大, 该手性铑催化剂可将 *Z/E*-构型混合物高对映选择性地转化为相应氢化产物.

图 21 α,β -不饱和氨基磷酸酯的不对称催化氢化
Figure 21 Catalytic asymmetric hydrogenations of α - and β -enamido phosphonates

4 新方法和新策略

不对称催化反应的效率和选择性除可以通过改变手性催化剂的结构和添加一定的添加剂等来实现以外, 近年来化学家们还发展了一些新的方法和策略来提高催化剂的效率和选择性.

实现催化剂的回收再利用是提高手性催化剂效率的方法之一. 在过去的研究中, 化学家们往往通过将手性催化剂固载在聚合物或无机材料等载体上实现催化剂的回收再利用. 但这些方法的缺点是催化剂的活性明显降低、反应的对映选择性也有所下降. 2004 年, 丁奎岭等通过共价键连接的方式将手性单齿亚磷酸酯配体 MonoPhos (**3**) 连接而成双磷配体 **37a**, 然后再通过与铑金属前体 $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ 络合形成自组装的手性铑催化剂 **38a**^[53] (图 22). 该手性铑催化剂在 α -脱氢氨基酸酯等的不对称氢化中获得与 MonoPhos 相当的反应活性和对映选择性 (达到 97% *ee*), 且可以回收再利用 7 次. 随后, 他们发展了通过氢键、配体与金属原子形成配位键的连接方式, 得到自组装的手性铑催化剂 **38b** (氢键)^[54] 和 **38c** (配位键)^[55]. 这些新的自组装手性催化剂在 α -脱氢氨基酸酯等的不对称氢化反应中也给出了高对映选择性 (96% *ee* 和 97% *ee*), 且可以回收再利用 10 次. 2005 年, 丁奎岭等通过共价键方式首先制备了桥链的双 BINAP 手性膦配体和桥链的双 DPEN 手性胺配体, 随后基于这两种配体发展了程序自组装的手性双膦-钌-双胺催化剂 **39**^[56] (图 23). 这一自组装的手性钌催化剂在芳

图 22 自组装手性铑催化剂及脱氢氨基酸酯的不对称氢化
Figure 22 Self-assembled chiral rhodium catalysts and their catalyzed asymmetric hydrogenation of dehydroamino acid esters

基烷基酮的不对称氢化中给出了高达 98% *ee* 的对映选择性, 并且能回收再利用 7 次, 反应的对映选择性基本不变。同年, 林文斌等发展了负载在磁性纳米材料上的手性双膦-钌-双胺催化剂 **40**^[57]。该催化剂在芳基烷基酮的不对称氢化中给出了高达 98% *ee* 的对映选择性, 并且可通过外加磁场的方式回收再利用 14 次。

含氮杂芳环的不对称催化氢化反应的催化剂用量较高, 一般均大于 1 mol%。2007 年, 范青华等将树枝状的手性双膦配体 GnDenBINAP (**41**)用于铱催化的喹啉的不对称氢化反应中, 结果发现该树枝状手性双膦配体的铱催化剂能够高效、高对映选择性催化喹啉的氢化^[58] (图 24)。反应的对映选择性达到 93% *ee*, 转化数和转化频率分别达到 43000 和 3450 h⁻¹。此外, 该树枝状手性铱催化剂还可以回收再利用 6 次。这是目前芳香杂环不对称催化氢化的最高效催化剂。2008 年, 他们采用 Ts-

图 23 可回收的手性双膦-钌-双胺催化剂及简单酮的不对称氢化
Figure 23 Recyclable chiral diphosphine-ruthenium-diamine catalysts and asymmetric hydrogenation of simple ketones

图 24 喹啉的不对称催化氢化及催化剂的回收再利用
Figure 24 Catalytic asymmetric hydrogenation of quinolines and the recycling of catalyst

DPEN 类型的手性钌催化剂 **42** 进一步将该氢化反应的对映选择性提高到 99% *ee*. 且因反应在离子液体 ([BMIM]PF₆: 1-丁基-3-甲基咪唑的六氟磷酸盐) 中进行, 催化剂可以回收再利用 8 次, 氢化反应的对映选择性等基本保持不变^[59].

基于手性单磷配体合成方便, 配位灵活等特点发展的“混合”配体催化剂以及通过氢键等次级相互作用“自组装”为手性双磷配体及其催化剂在不对称催化氢化反应中也得到成功的应用, 并促进了高通量筛选高效、高选择性手性配体及催化剂的快速发展^[60]. 2003 年, Reetz^[61]、Feringa 和 de Vries^[62] 等先后发现在脱氢氨基酸酯等的不对称催化氢化反应中采用不同单磷配体“混合”的手性催化剂, 可以取得比含同种单磷配体的手性催化剂更高的对映选择性. 2005 年, Feringa 和 de Vries 将这一“混合”配体催化剂的方法应用于铑催化肉桂酸类型的 α,β -不饱和羧酸的不对称催化氢化^[63]. 在该不对称催化氢化反应中, 他们采用手性单齿亚磷酸酯配体 **43** 与非手性的三芳基磷配体的“混合”, 获得了高达 99% *ee* 的对映选择性(图 25). 随后, 这一不对称催化氢化反应被 DSM 公司成功应用于抗高血压新药阿利克伦 (Aliskiren) 的关键手性中间体的不对称合成^[64].

图 25 混合配体手性铑催化剂催化的不饱和羧酸的不对称催化氢化
Figure 25 Chiral rhodium catalysts with mixed-ligands and asymmetric hydrogenations of unsaturated carboxylic acids

2006 年, Reek 等通过配位键的方式将手性单磷配体与非手性的磷配体在铑金属前体的协助下自组装为手性铑催化剂 Rh-SupraPhos (**44**)^[65](图 26). 该自组装手性铑催化剂在环状烯酰胺的不对称氢化中给出了 94% *ee* 的对映选择性. 同年, Breit 等则通过氢键的方式将含氢供体手性单磷配体和含氢受体手性单磷配体自组装为手性铑催化剂 **45**, 并成功将该手性催化剂用于 α -脱氢氨基酸酯的不对称氢化, 获得了高达 99% *ee* 的对映选

图 26 配位键和氢键组装的手性铑催化剂催化的不对称催化氢化反应

Figure 26 Coordination and hydrogen-bonding assembled chiral rhodium catalysts for asymmetric hydrogenations

择性^[66]. 2010 年, Breit 等发展了手性单磷配体的多样性合成、氢键自组装以及迭代组合筛选相结合的策略, 通过 17 个氢化反应从 120 个自组装手性铑催化剂中筛选

出包括 **46a** 和 **46b** 在内的 3 个高活性手性催化剂, 并在 α -脱氢氨基酸酯的氢化中获得了高达 99% *ee* 的对映选择性^[67].

近年来, 将有机小分子催化剂与手性金属催化剂结合发展高效、高选择性不对称催化氢化反应已取得了一些进展. 2008 年, 肖建良等将 Ts-DPEN 类型的手性铱催化剂 **47** 与手性磷酸 **48** 结合实现了 *N*-芳基取代亚胺的高对映选择性不对称氢化, 反应的对映选择性达到 99% *ee*^[68](图 27). 在该不对称氢化反应中, 手性磷酸 **48** 既做底物活化试剂参与亚胺底物的活化, 又做手性金属催化剂和活化底物的抗衡离子参与手性诱导. 在此基础上, 他们直接使用酮为底物, 并在芳胺存在下实现了芳基烷基酮和双烷基酮的高对映选择性(87%~95% *ee*)还原胺化得到手性胺^[69]. 在该反应中, 手性磷酸 **48** 首先催化了酮和芳胺反应生成亚胺, 随后协助手性铱催化剂 **47** 完成亚胺的不对称氢化.

图 27 手性磷酸促进的铱催化亚胺的不对称催化氢化及酮的还原胺化

Figure 27 Asymmetric hydrogenations of imines and reductive amination of ketones catalyzed by iridium and phosphoric acid

5 总结与展望

综上所述, 自 Knowles 和 Noyori 于 2001 年获得诺贝尔化学奖以来, 不对称催化氢化反应研究又取得许多新进展. 手性单磷配体的复兴, 磷手性双磷配体的快速发展, 以及新颖手性螺环优势骨架配体的出现进一步促进了不对称催化氢化反应的发展; 杂芳环化合物、非保护烯胺、*N*-H 亚胺等底物的不对称催化氢化反应的实现为手性含氮杂环化合物、手性胺等手性化合物的不对称合成开辟了新的、高效、高对映选择性合成方法; 旨在提高催化剂效率和选择性的不对称催化氢化新方法、新策略等的出现, 以及新型超高效手性催化剂的诞生更为不对称催化氢化反应研究增添了新的活力. 然而, 目前仍然有许多不对称催化氢化反应缺少高效的手性催化剂, 还有许多潜在的不对称催化氢化反应仍期待发现和建

立. 因此, 发展新颖高效甚至超高效的手性配体及催化剂, 以及高效不对称催化氢化新反应仍然是不对称催化氢化领域今后的研究重心.

最近, 不对称催化氢化反应研究又出现了一些新的发展趋势. 如周永贵等将非手性金属催化剂与手性有机小分子结合, 实现了喹啉的高对映选择性不对称催化氢化^[70]; 他们还采用仿生不对称催化氢化的新策略将钌催化剂与手性磷酸结合实现了苯并噁嗪酮类化合物的高效不对称催化氢化^[71]. 这些新的发展趋势为不对称催化氢化反应研究提供了更多的发展模式和空间. 此外, 多官能化底物和底物导向的不对称催化氢化将成为不对称催化氢化反应研究新的切入点; 催化剂和底物具有次级相互作用的手性配体及催化剂也将成为未来手性配体及催化剂发展的一个新方向.

因此, 可以预计今后不对称催化氢化反应研究将会有更多的突破, 将会为手性化合物提供更多高效、高选择性、原子经济、环境友好的不对称合成方法.

作者简介

谢建华, 1968 年出生, 博士, 南开大学化学学院教授. 1992 年在四川师范学院化学系获得学士学位, 1997 年在南开大学元素有机化学研究所获得硕士学位. 2003 年在南开大学元素有机化学研究所获得博士学位, 导师周其林教授, 随后留校工作至今. 2007 年至 2008 年在美国马里兰大学 Doyle 教授课题组做博士后研究. 2008 年入选教育部“新世纪优秀人才支持计划”. 目前已发表学术论文 50 余篇, 被他人引用 1200 余次. 主要研究领域为不对称催化反应、手性药物及天然产物合成及应用研究.

周其林, 南开大学化学学院教授. 1982 年在兰州大学化学系获得学士学位, 1987 年在中科院上海有机化学研究所获得博士学位, 导师黄耀曾研究员. 1988 年至 1996 年先后在华东理工大学、德国 Max-Planck 研究所、瑞士 Basel 大学和美国 Trinity 大学做博士后研究. 1996 年加入华东理工大学, 任副教授、教授, 1999 年受聘教育部“长江学者”计划特聘教授, 任南开大学元素有机化学研究所教授. 2009 年被增选为中国科学院院士, 2010 年当选中国化学会副理事长. 主要研究领域为金属有机化学、有机合成方法学、不对称催化等.

References

- [1] Guo, H.-C.; Ding, K.-L.; Dai, L.-X. *Chin. Sci. Bull.* **2004**, *49*, 1575. (郭红超, 丁奎岭, 戴立信, 科学通报, **2004**, *49*, 1575.)
- [2] Guillen, F.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2939.
- [3] Claver, C.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Marell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961.
- [4] van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539.
- [5] Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889.
- [6] Fu, Y.; Xie, J.-H.; Hu, A.-G.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2002**, 480.
- [7] Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348.
- [8] Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2355.
- [9] Liu, Y.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10488.
- [10] (a) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713; (b) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- [11] Zhang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5515.
- [12] Wang, D.-Y.; Hu, X.-P.; Huang, J.-D.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Duan, Z.-C.; Xu, X.-F.; Zheng, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7810.
- [13] Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
- [14] Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
- [15] (a) Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966; (b) Wu, H.-P.; Hoge, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3645.
- [16] Tamura, K.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4400.
- [17] Tang, W.; Capacci, A. G.; White, A.; Ma, S.; Rodriguez, S.; Qu, B.; Savoie, J.; Patel, N. D.; Wei, X.; Haddad, N.; Grinberg, N.; Yee, N. K.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1104.
- [18] Zhang, X.; Huang, K.; Hou, G.; Cao, B.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6421.
- [19] Chen, W.; McCormack, P. J.; Mohammed, K.; Mbafor, W.; Roberts, S. M.; Whittall, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4141.
- [20] (a) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 581; (b) Ding, K.; Han, Z.; Wang, Z. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 32.
- [21] (a) Li, S.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Song, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8584; (b) Li, S.; Zhu, S.-F.; Xie, J.-H.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1172.
- [22] Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5345.
- [23] Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703.
- [24] Sandoval, C.; Ohkuma, T.; Muñoz, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13490.
- [25] Blaser, H. U.; Buser, H. P.; Coers, K.; Hanreich, R.; Jalett, H. P.; Jelsch, E.; Pugin, B.; Schneider, H. D.; Spindler, F.; Wegmann, A. *Chimia*, **1999**, *53*, 275.
- [26] Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329.
- [27] Arai, N.; Ohkuma, T. *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 284.
- [28] Xie, J.-H.; Liu, X.-Y.; Yang, X.-H.; Xie, J.-B.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 201.
- [29] Sui-Seng, C.; Freutel, F.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 940.
- [30] Shimizu, H.; Igarashi, D.; Kuriyama, W.; Yusa, Y.; Sayo, N.; Saito, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1655.
- [31] Monfette, S.; Turner, S. R.; Semproni, S. P.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4561.
- [32] Zhou, Y.-G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1357.
- [33] Kuwano, R.; Sato, K.; Kurokawa, T.; Karube, D.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614.
- [34] Wang, W.-B.; Lu, S.-M.; Yang, P.-Y.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10536.
- [35] Lu, S.-M.; Wang, Y.-Q.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2260.
- [36] Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Li, W.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8909.
- [37] Wang, D.-S.; Ye, Z.-S.; Chen, Q.-A.; Zhou, Y.-G.; Yu, C.-B.; Fan, H.-J.; Duan, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8866.
- [38] Tang, W.; Xu, L.; Fan, Q.-H.; Wang, J.; Fan, B.; Zhou, Z.; Lam, K.-H.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9135.
- [39] Legault, C. Y.; Charette, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8966.
- [40] Kaiser, S.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194.
- [41] Lee, N. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5985.
- [42] Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Krska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.; Armstrong, J. D., III.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9918.
- [43] Hansen, K. B.; Hsiao, Y.; Xu, F.; Rivera, N.; Clausen, A.; Kubryk, M.; Krska, S.; Rosner, T.; Simmons, B.; Balsells, J.; Ikemoto, N.; Sun, Y.; Spindler, F.; Malan, C.; Grabowski, E. J. J.; Armstrong, J. D., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798.
- [44] Hou, G.; Li, W.; Ma, M.; Zhang, X.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12844.
- [45] Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11774.
- [46] Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1366.
- [47] Yan, P.-C.; Xie, J.-H.; Hou, G.-H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3243.
- [48] Yan, P.-C.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1736.
- [49] Hou, G.; Gosselin, F.; Li, W.; McWilliams, C.; Sun, Y.; Weisel, M.; O'Shea, P. D.; Chen, C.-Y.; Davies, I. W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882.
- [50] Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124.
- [51] Bell, S.; Wüstenberg, B.; Kaiser, S.; Menges, F.; Netscher, T.; Pfaltz, A. *Science* **2006**, *311*, 642.
- [52] Zhang, J.; Li, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11743.
- [53] Wang, X.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10524.
- [54] Shi, L.; Wang, X.; Sandoval, C. A.; Li, M.; Qi, Q.; Li, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4108.
- [55] Xu, L.; Wang, Z.; Wu, J.; Tu, S.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3627.
- [56] Liang, Y.; Jing, Q.; Li, X.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7694.
- [57] Hu, A.; Yee, G. T.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12486.
- [58] Wang, Z.-J.; Deng, G.-J.; Li, Y.; He, Y.-M.; Tang, W.-J.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1243.
- [59] Zhou, H.; Li, Z.; Wang, Z.; Wang, T.; Xu, L.; He, Y.; Fan, Q.-H.; Pan, J.; Gu, L.; Chan, A. S. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8464.
- [60] Jäkel, C.; Paciello, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1912.
- [61] Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1433.
- [62] Peña, D.; Minnaard, A. J.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1087.
- [63] Hoen, R.; Boogers, J. A. F.; Bernsmann, H.; Minnaard, A. J.; Meetsma, A.; Tiemersma-Wegman, T. D.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4209.
- [64] Boogers, J. A. F.; Felfel, U.; Kotthaus, M.; Lefort, L.; Steinbauer, G.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 585.
- [65] Jiang, X.-B.; Lefort, L.; Goudriaan, P. E.; de Vries, A. H. M.; van Leeuwen, P. W. N. M.; de Vries, J. G.; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223.
- [66] Weis, M.; Waloch, C.; Seiche, W.; Breit, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4188.
- [67] Wieland, J.; Breit, B. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 832.
- [68] Li, C.; Wang, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450.
- [69] Li, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6967.
- [70] Chen, Q.-A.; Wang, D.-S.; Zhou, Y.-G.; Duan, Y.; Fan, H.-J.; Yang, Y.; Zhang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6126.
- [71] Chen, Q.-A.; Chen, M.-W.; Yu, C.-B.; Shi, L.; Wang, D.-S.; Yang, Y.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16432.

(Yang, X.)

Graphical Abstract

Review

New Progress and Prospects of Transition Metal-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation

Xie, Jianhua*; Zhou, Qilin*

Acta Chim. Sinica **2012**, 70(X), XXX-XXX

This review presents a brief overview on the progress in the transition metal-catalyzed asymmetric hydrogenation achieved since the beginning of this new century from three aspects: (1) chiral ligands and catalysts; (2) new catalytic asymmetric hydrogenations; (3) new methods and new strategies.

* E-mail: jhxie@nankai.edu.cn; qlzhou@nankai.edu.cn

Received June 2, 2012; published June 26, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China, the National Basic Research Program of China (973 Program) (No. 2012CB821600), the "111" project (No. B06005) of the Ministry of Education of China.

项目受国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划(973 计划)(No. 2012CB821600)和教育部 "111" 引智计划(No. B06005)资助。