环状脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化研究

王英杰^a 张振锋^{*,b} 张万斌^{*,a,b}^(a) 上海交通大学化学化工学院 上海 200240^(b) 上海交通大学药学院 上海 200240

摘要 手性环状氨基酸具有独特的结构和特殊的性能,是广泛存在于手性药物和手性催化剂中的一种结构单元.过渡金属催化的不对称氢化具有高效、绿色和经济的优点而成为合成该类化合物的首选方法.对该领域进行了综述,介绍了各种类型环状 α -和 β -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化研究现状,分析了各种类型钌(Ru)、铑(Rh)和铱(Ir)催化剂的优势和不足,并提出了该领域今后的研究重点和发展方向.

关键词 环状氨基酸; 环状脱氢氨基酸; 不对称氢化; 钌催化; 铑催化; 铱催化

Asymmetric Hydrogenation of Cyclic Dehydroamino Acids and Their Derivatives

Wang, Yingjie^a Zhang, Zhenfeng^{*,b} Zhang, Wanbin^{*,a,b}^(a) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240^(b) School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240

Abstract Chiral cyclic amino acids, possessing the unique structure and special properties, can be found in various chiral drugs and chiral catalysts as structural motifs. Transition-metal-catalyzed asymmetric hydrogenation, which has the advantages of high efficiency, environmental friendliness and atom economy, becomes the preferred method for the syntheses of such compounds. The related works on this field are reviewed for the first time in this paper. The catalytic asymmetric hydrogenation of various types of cyclic α - and β -dehydroamino acids and their derivatives is introduced, and the advantages and disadvantages of different kinds of transition-metal catalysts (including complexes of Ru, Rh, and Ir) are discussed. Thus a perspective is proposed for the future development.

Keywords cyclic amino acids; cyclic dehydroamino acids; asymmetric hydrogenation; Ru-catalyzed; Rh-catalyzed; Ir-catalyzed

光学纯的 α -和 β -氨基酸具有广泛而重要的生理活性,不仅是多肽和蛋白质等天然产物分子的主要结构单元,同时也是多种药物和食品添加剂等精细化学品的重要组成部分.正因为氨基酸的重要应用价值,其合成方法一直是有机合成领域的研究重点和前沿,迄今为止在生物和化学技术领域陆续发展了包括手性源合成、消旋体拆分以及不对称催化等多种高效的制备方法.而其中的不对称催化合成尤其是基于脱氢氨基酸及其衍生物不对称催化氢化技术的合成方法更是以其高效、绿色和经济的优势而成为氨基酸工业化制备的首选方法^[1].在该领域中,非环脱氢氨基酸及其衍生物的研究已经获得

了不少很好的结果^[2],而环状脱氢氨基酸及其衍生物则因其结构刚性而导致反应活性和对映选择性普遍较低.理论研究上的挑战性加上实际应用中的需求量使得环状脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化成为了现阶段该领域的研究前沿.图1所示为几个被广泛使用的环状氨基酸类药物.

至今为止,在脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化领域仅有关于 β -脱氢氨基酸及其衍生物方面的综述^[3],在这篇文章中我们将对环状脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化进行综述.介绍各种类型环状 α -和 β -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化研究现状,

* E-mail: wanbin@sjtu.edu.cn

Received February 9, 2015; revised February 28, 2015; published online March 3, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21202096).

国家自然科学基金(No. 21202096)资助项目.

图1 几个被广泛使用的环状氨基酸类药物

Figure 1 Widely-used drugs with the structure of cyclic amino acids and their derivatives

分析各种类型钌(Ru)、铑(Rh)和铱(Ir)等过渡金属与手性配体形成的配合物催化剂的优势和不足,进而提出该领域今后的研究重点和发展方向。

1 环状 α -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化

环状 α -脱氢氨基酸及其衍生物可以根据胺基和烯基是否在环内分为以下4类: (1)胺基在环外而烯基在环内; (2)胺基在环内而烯基在环外; (3)胺基和烯基都在环内; (4)胺基和烯基都在环外。如图2所示。

1.1 环外胺基环内烯基类

1.1.1 钌(Ru)催化

1991年, Buser等^[4]在杀菌剂 CGA 204726 的不对称

图2 α -脱氢氨基酸及其衍生物分类

Figure 2 The classification of α -dehydroamino acids and their derivatives

合成研究中,首次对一个环外胺基环内烯基类五元环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化进行了研究。利用轴手性双膦配体 BINAP 和 Ru 金属的配合物可在 1/4000 的催化剂用量下获得 >95% 的产率和 66% 的对映选择性 (图3)。而中心手性双膦配体 BDPP 和 Rh 金属的配合物则能获得更高的 75% 的对映选择性,可惜反应存在稳定性较差以及催化剂容易失活而无法放大的缺点。

图3 环外胺基环内烯基类五元环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Ru 催化氢化

Figure 3 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of an exocyclic amino and endocyclic vinyl five-membered cyclic α -dehydroamino ester

1994年, Armstrong, III 以及 Eng等^[5]在一个血管紧张素转化酶抑制剂的不对称合成研究中,也将上述 Ru-BINAP 催化体系应用于一个环外胺基环内烯基类七元环状 α -脱氢氨基酰胺的不对称催化氢化,最高获得了 82% 的对映选择性。而利用 Rh-BINAP 和 Rh-中心手性双膦配体催化体系仅能获得 5%~20% 的对映选择性 (图4)。

在该类底物的研究方面,除了这两篇涉及环状 α -脱

图 4 环外胺基环内烯基类七元环状 α -脱氢氨基酰胺的不对称 Ru 催化氢化

Figure 4 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of an exocyclic amino and endocyclic vinyl seven-membered cyclic α -dehydroamino amide

氢氨基内酯和 α -脱氢氨基内酰胺的不对称 Ru 催化氢化的论文, 再没有其它相关的研究报道. 我们课题组最近研究了 α -脱氢氨基酮的不对称 Rh 催化氢化, 利用膦手性双膦配体获得了很好的催化效果, 相关成果即将发表.

1.2 环内胺基环外烯基类

关于该类底物的不对称催化氢化研究尚无报道.

1.3 环内胺基环内烯基类

1.3.1 钌(Ru)催化

1995 年, Comins 等^[6]首次研究了环内胺基环内烯基类六元环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化, 利用 Ru-BINAP 催化体系最高获得了 79% 的对映选择性(表 1, Entry 1). 而利用 Rh-BINAP 和 Rh-DuPhos 催化体系仅能获得 <20% 的对映选择性. 当将 α 位的酰基 COOMe 换成烷基 Me 或 Bu 和芳基 Ph 后, 无论是 Ru 还是 Rh 催化体系均只能获得 <15% 的对映选择性. 说明了 α 位的酰基 COOMe 在手性控制中起到决定性的作用.

2000 年, Beak 等^[7]在手性哌啶生物碱的不对称合成研究中, 对上述环内胺基环内烯基类六元环状 α -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化进行了进一步的研究. 发现 N-Boc 保护的环状 α -脱氢氨基酯在 Ru-BINAP 催化体系作用下可获得 46% 的对映选择性(表 1, Entry 2), 环状 α -脱氢氨基酸以及环状 α -脱氢氨基 N-叔丁基和 N-3, 5-二甲基苯基仲酰胺获得了 92%~96% 的对映选择性(表 1, Entries 3~5), 而酰胺 N 上没有氢的环状 α -脱氢氨基 N-二乙基叔酰胺仅获得了 74% 的对映选择性(表 1,

表 1 环内胺基环内烯基类六元环状 α -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称 Ru 催化氢化

Table 1 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of endocyclic amino and endocyclic vinyl six-membered cyclic α -dehydroamino acids and their derivatives

Entry	R	Acyl	Yield/%	ee/%
1	COOPh	COOMe	82	79
2	Boc	COOMe	66	46
3	Boc	COOH	95	96
4	Boc	CONH <i>t</i> -Bu	99	96
5	Boc	CONH(3,5-Me ₂ C ₆ H ₃)	78	92
6	Boc	CON(C ₂ H ₅) ₂	83	74

Entry 6). 另外利用 Rh-BINAP 和 Rh-DuPhos 催化体系对环状 α -脱氢氨基酸的对映选择性同样较差(分别为 0% 和 42%). 上述结果说明, α 位的酰基上的质子氢在不对称 Ru 催化氢化中对提高对映选择性起到决定性的作用.

2001 年, Beak 等^[8]又将上述 Ru-BINAP 催化体系应用于环内胺基环内烯基类七元环状 α -脱氢氨基酸和酰胺的不对称催化氢化, 仅分别获得了 34% 和 34% 的对映选择性(表 2).

表 2 环内胺基环内烯基类七元环状 α -脱氢氨基酸及酰胺的不对称 Ru 催化氢化

Table 2 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of endocyclic amino and endocyclic vinyl seven-membered cyclic α -dehydroamino acid and amide

Entry	Acyl	Yield/%	ee/%
1	COOH	90	34
2	CONH(3,5-Me ₂ C ₆ H ₃)	98	34

1.3.2 铑(Rh)催化

1998 年, Nicolaou 等^[9]利用 Rh-Et-DuPhos 催化体系对一系列的环内胺基环内烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化进行了研究(表 3). 研究显示, 对映选择性先随着环的增大而增加. 对五元和六元环底物对映选择性较差, 对六元环底物反应活性也很低, 氢化需要在较高的氢气压力和温度条件下才能完成. 对七元环以上的底物对映选择性相对较好, 其中八元环底物获得了最高的 97% 的对映选择性. 之后对映选择性又随着环的增大而略有降低. 上述结果说明环状底物的刚性越大, 越难与金属螯合配位从而导致了较低的反应活性和对映选择性. 文献^[9]通过变温核磁技术也证实了这一点.

表 3 一系列环内胺基环内烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化(Et-DuPhos)

Table 3 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of a series of endocyclic amino and endocyclic vinyl α -dehydroamino esters (Et-DuPhos)

Entry	<i>n</i>	Yield/%	ee/%
1	0	84	0
2	1	95	27
3	2	96	95
4	3	96	97
5	4	97	96
6	8	96	91
7	11	86	86

2001 年, Beak 等^[8]又将上述 Rh-Et-DuPHOS 催化体系应用于环内胺基环内烯基类七元环状 α -脱氢氨基酸和酰胺的不对称催化氢化, 分别获得了 90%和 94%的对映选择性(表 4)。

表 4 环内胺基环内烯基类七元环状 α -脱氢氨基酸及酰胺的不对称 Rh 催化氢化

Table 4 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of endocyclic amino and endocyclic vinyl seven-membered cyclic α -dehydroamino acid and amide

Entry	Acyl	Yield/%	ee/%
1	COOH	98	90
2	CONH(3,5-Me ₂ C ₆ H ₃)	90	94

1999 年, Ito 等^[10]将其开发的 Rh-TRAP 催化体系应用于环内胺基环内烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯和酰胺的不对称催化氢化. 不仅对七元环底物获得了较好的 87%的对映选择性(表 5, Entries 1~3), 而且对刚性较大的普通六元环和五元环底物同样可获得 93%和 86%的对映选择性(表 5, Entries 4~9). 另外, 该催化体系对苯并、 β -O 取代和 β -N 取代的六元环底物分别获得了 97%、73%和 97%的对映选择性, 前者可被用于合成 HIV 蛋白酶抑制剂及杀菌剂(图 5)。

2000 年, Kuwano 以及 Ito 等^[11]将上述 Rh-TRAP 催化体系应用于环内胺基环内烯基类苯并五元环状 α -脱氢氨基酸酯(*N*-酰基吡咯甲酸酯)的不对称催化氢化, 在

表 5 一系列环内胺基环内烯基类环状 α -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称 Rh 催化氢化(TRAP)

Table 5 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of a series of endocyclic amino and endocyclic vinyl α -dehydroamino acids and their derivatives (TRAP)

Entry	<i>n</i>	R	Acyl	Conv./%	ee/%
1	2	Boc	COO <i>i</i> -Bu	86	87
2	2	Boc	CONH <i>t</i> -Bu	100	83
3	2	Cbz	COO <i>i</i> -Bu	100	11
4	1	Boc	COO <i>i</i> -Bu	100	35
5	1	Boc	COOMe	100	85
6	1	Boc	CONH <i>t</i> -Bu	100	93
7	1	Cbz	COO <i>i</i> -Bu	100	92
8	1	Bz	COO <i>i</i> -Bu	100	73
9	0	Ac	COOMe	96	86

碱作为添加剂条件下, 对 *N*-Ac 和 *N*-Boc 保护的吡咯甲酸酯分别获得了 95%和 78%的对映选择性(表 6, Entries 1~2). 他们认为以 Cs₂CO₃ 为代表的碱的作用在于将催化循环由相对低活性的 Rh(III)H₂⁺ 转化为高活性的 Rh(I)H.

图 5 苯并和 β -O 取代的六元环状 α -脱氢氨基酰胺的不对称 Rh 催化氢化

Figure 5 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of benzo- and β -O-substituted six-membered cyclic α -dehydroamino amides

2010 年, Minnaard、Feringa 以及 de Vries 等^[12]首次

表 6 *N*-酰基吲哚甲酸和酯的不对称 Rh 催化氢化Table 6 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of *N*-acyl indole-2-carboxylic acids and esters

Entry	L	R	Acyl	Conv./%	ee/%
1	TRAP	Ac	COOMe	95	95
2	TRAP	Boc	COOMe	86	78
3	PipPhos	Ac	COOMe	100	74
4	PipPhos	Ac	COOH	54	37
5	PipPhos	Boc	COOMe	48	4
6	WalPhos	Boc	COOMe	87	77
7	WalPhos	Boc	COOEt	26	85
8	WalPhos	Boc	COOt-Bu	27	83

将手性单膦配体应用于 *N*-酰基吲哚甲酸酯的不对称 Rh 催化氢化。同样在碱作为添加剂条件下, 利用其开发的轴手性亚膦酰胺配体 PipPhos 最高获得了 74% 的对映选择性(表 6, Entry 3)。而对 *N*-乙酰基吲哚甲酸对映选择性就降低到 37%(Entry 4), 对 *N*-Boc 吲哚甲酸酯的对映选择性仅为 4%(表 6, Entry 5), 对 *N*-H 吲哚甲酸酯则没有催化活性。由此, 他们提出了如图 6 所示的机理, 认为在碱 Cs₂CO₃ 作用下催化循环以 Rh(I)H 为关键中间体。

2010 年, Agbossou-Niedercorn 等^[13]则是将其它类型的双膦配体应用于 *N*-Boc 吲哚甲酸酯的不对称 Rh 催化氢化, 利用面手性的 WalPhos 系列配体对甲酯、乙酯和叔丁酯最高分别获得了 77%、85% 和 83% 的对映选择性(表 6, Entries 6~8), 可惜该催化体系常常导致底物 *N*-Boc 吲哚甲酸酯脱 Boc 副产物以及酯交换副产物的产生。

1.3.3 铱(Ir)催化

2010 年, Pfaltz 等^[14]将其开发的膦/噁唑啉配体 **L1** 和 膦/吡啶配体 **L2** 应用于 *N*-酰基吲哚甲酸酯的不对称 Ir 催化氢化。对 *N*-Boc、*N*-Ac 和 *N*-Ts 保护的吲哚甲酸乙酯最高分别获得了 93%、99% 和 99% 的对映选择性(表 7)。

图 6 *N*-酰基吲哚甲酸及其衍生物的不对称 Rh 催化氢化假设机理Figure 6 Proposed mechanism of Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of *N*-acyl indole-2-carboxylic acids and their derivatives表 7 *N*-酰基吲哚甲酸乙酯的不对称 Ir 催化氢化Table 7 Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of ethyl *N*-acyl indole-2-carboxylates

Entry	L	R	Conv./%	ee/%
1	L1	Boc	88	93
2	L1	Ac	96	94
3	L2	Ac	97	99
4	L2	Ts	95	99

1.4 环外胺基环外烯基类

1.4.1 铑(Rh)催化

1998 年, Ohashi 以及 Imamoto 等^[15]首次研究了环外

胺基环外烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化, 利用富电子的磷手性双膦配体 BisP*, 对五元环和六元环底物最高分别获得了 91% 以及 98% 的对映选择性(表 8, Entries 1~2). 2004 年, Imamoto 等^[16]将磷手性/中心手性双膦配体 DiSquareP* 应用于该反应, 对五元环底物仅获得了 1% 的对映选择性(表 8, Entry 3). 2006 年, Imamoto 以及 Gridnev 等^[17]将基于类似磷手性的四膦配体 L3 应用于该反应, 对五元环和六元环底物最高分别获得了 34% 以及 80% 的对映选择性(表 8, Entries 4~5). 2008 年, Gridnev、Imamoto 以及 Hoge 等^[18]将非 C₂ 对称磷手性双膦配体 TCFP 应用于该反应, 对五元环底物获得了 99% 的对映选择性(表 8, Entry 6).

另一方面, 2004 年, Imamoto 等^[19]将基于二芳基膦基团的磷手性双膦配体 DiPAMP 衍生物 L4 应用于环外胺基环外烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化, 对六元环底物最高获得了 89% 的对映选择性(表 8, Entry 7). 2009 年, Stephan 及其合作者^[20]将类似的 DiPAMP 衍生物 SMS-Phos 应用于该反应, 对六元环底物获得了 99% 的对映选择性(表 8, Entry 8).

2000 年, Sawamura 以及 Ito 等^[21]将面手性/中心手性双膦配体 TRAP 应用于环外胺基环外烯基类六元环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化, 获得了 78% 的对映选择性(表 8, Entry 9).

另外, 2003 年, Evans 等^[22]将中心手性膦/硫配体 L5 应用于环外胺基环外烯基类六元环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化, 最高获得了 95% 的对映选择性(表 8, Entry 10). 2005 年, Reetz 等^[23]将轴手性单膦配体 L6 应用于环外胺基环外烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化, 对五元环和六元环底物最高分别获得了 97% 以及 95% 的对映选择性(表 8, Entries 11~12).

1.4.2 铱(Ir)催化

2004 年, Minnaard、Feringa 以及 de Vries 等^[24]将手性单膦配体 L7 应用于 α -脱氢氨基酸或酯的不对称 Ir 催化氢化, 其中对环外酰胺基环外烯基类五元和六元环状 α -脱氢氨基酸酯分别获得了 15% 和 85% 的对映选择性(图 7).

图 7 环外胺基环外烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Ir 催化氢化

Figure 7 Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of exocyclic amino and exocyclic vinyl α -dehydroamino esters

表 8 环外胺基环外烯基类环状 α -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化

Table 8 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of exocyclic amino and exocyclic vinyl α -dehydroamino esters

Entry	<i>n</i>	L	Conv./%	ee/%
1	0	BisP*	100	91
2	1	BisP*	100	98
3	1	DiSquareP*	100	1
4	0	L3	100	34
5	1	L3	100	80
6	0	TCFP	100	99
7	1	L4	100	89
8	1	SMS-Phos	100	99
9	1	TRAP	100	78
10	1	L5	100	95
11	0	L6	100	97
12	1	L6	100	95

2 环状 β -脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化

与环状 α -脱氢氨基酸及其衍生物类似, 环状 β -脱氢氨基酸及其衍生物同样可以根据胺基和烯基是否在环内分为以下 4 类: (1) 胺基在环外而烯基在环内; (2) 胺基在环内而烯基在环外; (3) 胺基和烯基都在环内; (4) 胺基和烯基都在环外。区别在于 β 类还存在胺基和酰基之间的顺反异构, 具体如图 8 所示。

图 8 β -脱氢氨基酸及其衍生物分类Figure 8 The classification of β -dehydroamino acids and their derivatives

2.1 环外胺基环内烯基类

2.1.1 钌(Ru)催化

2003 年, 张绪穆等^[25]首次研究了顺式环外胺基环内烯基类环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化(表 9). 对不同配体的研究发现轴手性双膦配体效果较好, 对五元环底物获得了最高 99% 的对映选择性. 以连接基为 3 个碳的 C3-TunaPhos 为优选配体, 对不同底物的研究发现, 随着环的增大对映选择性不断降低.

2012 年, Kajiwa 等^[26]将类似的轴手性双膦配体应用于一个顺式 *N*-芳甲酰基六元环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Ru 催化氢化. 通过添加酸性物质 HBF_4 , 然后利用 Ru-dtbm-BINAP 催化体系, 最高获得了 95% 的对映选择性(图 9). 反应可放大到公斤级, 产物经过重结晶过程后 *ee* 值可提高到 99%.

2014 年, 张绪穆等^[27]首次研究了反式环外胺基环内烯基类环状 β -脱氢氨基酸酮的不对称催化氢化. 对不同催化体系的研究发现轴手性双膦配体和 Ru 金属的配合物效果较好. 其中利用 Ru-TunaPhos 催化体系对五元环和六元环底物最高分别获得了 61% 和 94% 的对映选择性(表 10).

2.1.2 铑(Rh)催化

2004 年, Hoge 等^[28]将其开发的 Rh-TCFP 催化体系应用于 β -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化, 其中对顺式环外胺基环内烯基类五元环状 β -脱氢氨基酸酯获得了

表 9 顺式环外胺基环内烯基类环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Ru 催化氢化Table 9 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of *cis* exocyclic amino and endocyclic vinyl β -dehydroamino esters

Entry	L	n	R	R'	Conv./%	ee/%
1	DIOP	0	Ac	Et	100	34
2	Me-DuPhos	0	Ac	Et	100	67
3	TangPhos	0	Ac	Et	100	59
4	BINAP	0	Ac	Et	100	99
5	MeO-Biphep	0	Ac	Et	100	99
6	TunaPhos	0	Ac	Et	100	99
7	TunaPhos	0	Ac	Me	100	99
8	TunaPhos	0	Boc	Me	100	98
9	TunaPhos	1	Ac	Et	100	92
10	TunaPhos	2	Ac	Me	100	80
11	TunaPhos	3	Ac	Me	100	44

图 9 一个顺式环外胺基环内烯基类六元环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Ru 催化氢化

Figure 9 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of a *cis* exocyclic amino and endocyclic vinyl six-membered cyclic β -dehydroamino esters

表 10 反式环外胺基环内烯基类环状 β -脱氢氨基酸酮的不对称 Ru 催化氢化

Table 10 Ru-catalyzed asymmetric hydrogenation of *trans* exocyclic amino and endocyclic vinyl β -dehydroamino ketones

Entry	M-L	n	R	Yield/%	ee/%
1	Rh-TangPhos	1	H	90	61
2	Rh-DuanPhos	1	H	86	44
3	Rh-BINAPINE	1	H	68	35
4	Rh-Me-BPE	1	H	76	52
5	Ru-BINAP	1	H	70	92
6	Ru-TunaPhos	1	H	73	94
7	Ru-TunaPhos	1	Me	36	67
8	Ru-TunaPhos	0	Me	45	61

85%的对映选择性(表 11, Entry 1).

表 11 顺式环外胺基环内烯基类环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化

Table 11 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of *cis* exocyclic amino and endocyclic vinyl β -dehydroamino esters

Entry	L	R	Conv./%	ee/%
1	TCFP	Et	100	85
2	L8	Me	100	76

2007 年, Gladiali 以及 Beller 等^[29]将手性单膦配体 **L8** 应用于 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Rh 催化氢化, 其中对顺式环外胺基环内烯基类五元环状 β -脱氢氨基酸酯最高获得了 76%的对映选择性(表 11, Entry 2).

2.2 环内胺基环外烯基类

2.2.1 钌(Ru)催化

2004 年, Pousset 等^[30]首次将多种手性双膦配体应用于反式环内胺基环外烯基类五元环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化. 利用 BINAP 和 MeO-Biphep 分别获得了 94%和 97%的对映选择性(表 12, Entries 1~2). 研究还发现 Ru 催化体系不适用于六元环底物, 原因是容易发生开环反应.

2011 年, Börner 等^[31]将轴手性双膦配体 BINAP 应用于反式环内胺基环外烯基类六元环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Ru 催化氢化, 获得了 90%的对映选择性(表 12, Entry 3).

2.2.2 铑(Rh)催化

2004 年时, Pousset 等^[30]针对 Ru 催化条件下反式环内胺基环外烯基类六元环状 β -脱氢氨基酸酯会产生开环副反应的问题, 转而利用 Rh 催化体系来实现该底物的不对称催化氢化. 经过配体筛选, 发现利用枝手性双膦配体 Me-DuPhos 和 FerroTANE 可获得最高的 93%和

表 12 反式环内胺基环外烯基类环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称催化氢化

Table 12 Asymmetric hydrogenation of *trans* endocyclic amino and exocyclic vinyl β -dehydroamino esters

Entry	M-L	<i>n</i>	R	Conv./%	ee/%
1	Ru-BINAP	0	Ac	100	94
2	Ru-MeO-Biphep	0	Ac	100	97
3	Ru-BINAP	1	COOMe	100	90
4	Rh-Me-DuPhos	1	COOMe	100	93
5	Rh-Et-FerroTANE	1	COOMe	100	95
6	Rh-BINAP	1	COOMe	100	85
7	Rh-MeO-Biphep	1	COOMe	100	91
8	Rh-JosiPhos	1	COOMe	100	14
9	Rh-Me-DuPhos	0	Ac	70	82
10	Rh-Et-FerroTANE	0	Ac	95	80
11	Rh-BDPMI	0	Ac	100	96
12	Ir-JosiPhos	1	COO <i>t</i> -Bu	80	4
13	Ir-BINAP	1	COO <i>t</i> -Bu	100	79
14	Ir-Tol-BINAP	1	COO <i>t</i> -Bu	100	86

95%的对映选择性(表 12, Entries 4~8). 同时这两个配体的 Rh 配合物催化五元环底物也分别可获得 82%和 80%的对映选择性(表 12, Entries 9~10).

2004 年, Lee 等^[32]对反式环内胺基环外烯基类五元环状 β -脱氢氨基酸酯进行了不对称 Rh 催化氢化研究. 其中枝手性双膦配体 Me-DuPhos 对甲酯虽然获得了 99%的对映选择性, 但转化率只有 37%. 而利用其开发的中心手性双膦配体 BDPMI 则对甲酯或者乙酯均可获得 100%的转化率以及 96%的对映选择性(表 12, Entry 11).

2.2.3 铱(Ir)催化

2004 年时, Pousset 等^[30]同时研究了反式环内胺基

环外烯基类六元环状 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Ir 催化氢化. 针对环内含 O 原子的底物, 利用 Tol-BINAP 获得了最高 86%的对映选择性(表 12, Entries 12~14).

2.3 环内胺基环内烯基类

2.3.1 铑(Rh)催化

2006 年, 雷爱文和张绪穆等^[33]首次研究了反式环内胺基环内烯基类六元环状 β -脱氢氨基酸酯和酮的不对称催化氢化, 其中利用 Rh-TangPhos 催化体系最高可获得 99%的对映选择性. 研究发现, 对映选择性受 N 上保护基和酰基影响较大(表 13). 而 Rh-BINAPINE 和 Ru-TunaPhos 催化体系对该反应几乎没有活性.

表 13 反式环内胺基环内烯基类六元环状 β -脱氢氨基酸酯和酮的不对称催化氢化

Table 13 Asymmetric hydrogenation of *trans* endocyclic amino and endocyclic vinyl six-membered cyclic β -dehydroamino esters and ketones

Entry	R	Acyl	Conv./%	ee/%
1	COPh	COOEt	100	66
2	CO <i>t</i> -Bu	COOEt	100	48
3	COOMe	COOEt	100	91
4	COOBn	COOEt	100	90
5	COO <i>t</i> -Bu	COOEt	29	99
6	COOMe	COMe	100	69
7	COOMe	COPh	100	66

2.4 环外胺基环外烯基类

2.4.1 铑(Rh)催化

2012 年, Wills 等^[34]首次对一个顺式环外胺基环外

烯基类六元环状 β -脱氢氨基酰亚胺的不对称催化氢化进行了研究. 研究发现该底物在不同催化体系作用下会产生两种手性产物, 如用 Rh-Et-DuPhos 作为催化剂时, 室温下, 完全生成了预期产物, 对映选择性为 90%. 若将温度升至 30 °C 时, 就会有 11% 过度还原副产物, 而产物的对映选择性则增加到 95%. 若用 Rh-TaniaPhos 作为催化剂时, 则完全转化为过度还原副产物, 对映选择性为 98% (图 10).

图 10 一个顺式环外胺基环外烯基类六元环状 β -脱氢氨基酰亚胺的不对称 Rh 催化氢化

Figure 10 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of a *cis* exocyclic amino and exocyclic vinyl six-membered cyclic β -dehydroamino imide

2.4.2 铱(Ir)催化

2008 年, Beller 等^[35]将单膦配体 **L9** 应用于 β -脱氢氨基酸酯的不对称 Ir 催化氢化, 其中对一个环外胺基环外烯基类六元环状 β -脱氢氨基米氏酸只得到了痕量的产物 (图 11).

图 11 一个环外胺基环外烯基类六元环状 β -脱氢氨基米氏酸的不对称 Ir 催化氢化

Figure 11 Ir-catalyzed asymmetric hydrogenation of an exocyclic amino and exocyclic vinyl six-membered cyclic β -dehydro-amino Meldrum's acid

3 结论与展望

环状脱氢氨基酸及其衍生物的不对称催化氢化已经取得了一些很好的成果, 为许多光学纯环状氨基酸的高效合成提供了新的方法, 但仍有许多环状脱氢氨基酸及其衍生物的底物并没有获得理想的结果, 甚至尚未被研究. 随着环状氨基酸及其衍生物的需求不断增加, 对该领域的研究必将受到进一步的重视. 在进一步深入研究相关反应机理的基础上, 设计开发高效易得的新型手性配体及催化剂, 拓展易得稳定的新型环状脱氢氨基酸及其衍生物底物, 优化已报道底物的氢化结果, 最终实现该方法学在相关手性功能分子产业化中的应用, 将是今后的研究重点和发展方向.

References

- [1] (a) de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2007**.
(b) Ma, Y.; Zhang, Y. J.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, *27*, 289 (in Chinese).
(马元辉, 张勇健, 张万斌, 有机化学, **2007**, *27*, 289.)
(c) Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2010**.
(d) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1427 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, *70*, 1427.)
(e) Etayo, P.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728.
- [2] (a) Dydio, P.; Rubay, C.; Gadzikwa, T.; Lutz, M.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17176.
(b) van Leeuwen, P. W. N. M.; Rivillo, D.; Raynal, M.; Freixa, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18562.
(c) Imamoto, T.; Tamura, K.; Zhang, Z.; Horiuchi, Y.; Sugiyama, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Gridnev, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1754.
(d) Wang, Q.; Huang, W.; Yuan, H.; Cai, Q.; Chen, L.; Lv, H.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16120.
(e) Yang, P.; Xu, H.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 12210.
(f) Molinaro, C.; Scott, J. P.; Shevlin, M.; Wise, C.; Ménard, A.; Gibb, A.; Junker, E. M.; Lieberman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 999.
(g) Gao, M.; Meng, J.-J.; Lv, H.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1885.
- [3] Bruneau, C.; Renaud, J.-L.; Jerphagnon, T. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 532.
- [4] Buser, H. P.; Pugin, B.; Spindler, F.; Sutter, M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5709.
- [5] Armstrong, III, J. D.; Eng, K. K.; Keller, J. L.; Purick, R. M.; Hartner, Jr., F. W.; Choi, W.-B.; Askin, D.; Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3239.
- [6] Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2656.
- [7] Wilkinson, T. J.; Stehle, N. W.; Beak, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 155.
- [8] Lim, S. H.; Ma, S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9056.
- [9] Nicolaou, K. C.; Shi, G.-Q.; Namoto, K.; Bernal, F. *Chem. Commun.* **1998**, 1757.
- [10] (a) Kuwano, R.; Karube, D.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 9045.
(b) Kuwano, R.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1232.

- [11] Kuwano, R.; Sato, K.; Kurokawa, T.; Karube, D.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614.
- [12] Mršić, N.; Jerphagnon, T.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 7.
- [13] Maj, A. M.; Suisse, I.; Mèliet, C.; Agbossou-Niedercorn, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2010.
- [14] Baeza, A.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2036.
- [15] (a) Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
(b) Ohashi, A.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 373.
(c) Ohashi, A.; Kikuchi, S.-I.; Yasutake, M.; Imamoto, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2535.
(d) Oohara, N.; Katagiri, K.; Imamoto, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2171.
- [16] Imamoto, T.; Oohara, N.; Takahashi, H. *Synthesis* **2004**, 1353.
- [17] Imamoto, T.; Yashio, K.; Crépy, K. V. L.; Katagiri, K.; Takahashi, H.; Kouchi, M.; Gridnev, I. D. *Organometallics* **2006**, *25*, 908.
- [18] Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, G.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560.
- [19] Wada, Y.; Imamoto, T.; Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Gridnev, I. D. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 777.
- [20] (a) Stephan, M.; Šterk, D.; Mohar, B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2779.
(b) Zupančič, B.; Mohar, B.; Stephan, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1296.
(c) Zupančič, B.; Mohar, B.; Stephan, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3022.
- [21] Kuwano, R.; Sawamura, M.; Ito, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2571.
- [22] Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3534.
- [23] Reetz, M. T.; Li, X. *Synthesis* **2005**, 3183.
- [24] Jiang, X.-B.; van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2223.
- [25] Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9570.
- [26] Kajiwar, T.; Konishi, T.; Yamano, M. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 2146.
- [27] Huang, K.; Guan, Z.-H.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1686.
- [28] Wu, H.-P.; Hoge, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3645.
- [29] Enthaler, S.; Erre, G.; Junge, K.; Holz, J.; Börner, A.; Alberico, E.; Nieddu, I.; Gladiali, S.; Beller, M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2007**, *11*, 568.
- [30] Pousset, C.; Callens, R.; Marinetti, A.; Larchevêque, M. *Synlett* **2004**, 2766.
- [31] Karamé, I.; Nemra-Baydoun, G.; Abdallah, R.; Kanj, A.; Börner, A. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 583.
- [32] Zhang, Y. J.; Park, J. H.; Lee, S.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2209.
- [33] Lei, A.; Chen, M.; He, M.; Zhang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4343.
- [34] Bisset, A. A.; Shiibashi, A.; Desmond, J. L.; Dishington, A.; Jones, T.; Clarkson, G. J.; Ikariya, T.; Wills, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11978.
- [35] Enthaler, S.; Erre, G.; Junge, K.; Schröder, K.; Addis, D.; Michalik, D.; Hapke, M.; Redkin, D.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3352.

(Qin, X.)