

烯醇酯的不对称催化氢化研究进展

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

摘要 手性醇具有重要而广泛的应用价值,其不对称制备一直是有机合成领域的研究重点和热点。其中,不对称催化尤其是不对称催化氢化,以其高效、绿色和经济等优势正逐渐在手性醇的工业化制备中显示出巨大的潜能。首次对烯醇酯不对称催化氢化合成手性醇领域进行了综述,全面地介绍了各种结构类型和取代形式烯醇酯的不对称催化氢化研究现状,系统地分析了不同手性配体的过渡金属配合物催化剂的优势与不足,进而从新底物、新配体以及新金属等方面对该领域的发展方向进行了探讨。

关键词 烯醇酯;手性醇;不对称氢化;钌催化;铑催化

Development of the Asymmetric Hydrogenation of Enol Esters

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

Abstract Chiral alcohols are an important class of compounds and possess a broad array of applications, thus their asymmetric preparation is an important area of research in the field of organic synthesis. Amongst methodologies for the preparation of such compounds, catalytic asymmetric hydrogenation has gained widespread interest due to its efficiency, environmentally friendliness and economic advantages, and is gradually becoming a technology with great potential for the industrial preparation of chiral alcohols. This review provides the first overview for the catalytic asymmetric hydrogenation of enol esters for the synthesis of chiral alcohols. A comprehensive and up-to-date introduction are given for a number of different substrates. A thorough analysis is provided concerning the advantages and disadvantages of different chiral ligands and their transition-metal complexes. Finally, a brief discussion relating to developments and potential areas of further research concerning new substrates, new ligands and new catalytic metals, is presented.

Keywords enol esters; chiral alcohols; asymmetric hydrogenation; Ru-catalyzed; Rh-catalyzed

作为最具代表性的骨架单元之一,手性醇不仅普遍地存在于葡萄糖、维生素 C 和紫杉醇等各类天然产物分子中,同时也广泛地出现在依折麦布、瑞舒伐他汀和立普妥等多种合成药物结构中(图 1)。因此,手性醇的不对称制备一直是有机合成领域的研究重点和热点,至今为止已发展了包括拆分、当量合成和催化合成等在内的多种生物和化学方法。其中,不对称催化尤其是不对称催化氢化,以其高效、绿色和经济等优势正逐渐在手性醇的工业化制备中显示出巨大的潜能^[1]。不对称催化氢化合成手性醇主要通过前手性酮或烯醇酯这两种底物的

还原实现。其中,前者研究较为广泛和充分,但是对烷基取代酮、容易烯醇化的酮以及存在区域选择性问题的二酮等底物往往催化效果欠佳^[2]。后者可以利用羰基氧原子的螯合配位作用,对手性控制和催化活性都能起到明显的促进作用,所以不仅可获得很好的对映选择性,而且能实现较低的催化剂用量,因此也具有较好的工业化应用前景。

烯醇酯的不对称催化氢化领域的研究源于 20 个世纪 70 年代,累计共发表了期刊论文七十余篇,但是至今为止尚无相关综述对这方面的工作进行归纳总结。基于

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

Received December, 7, 2015; revised January 6, 2016; published online January 15, 2016.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21572131) and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 14XD1402300).

国家自然科学基金(No. 21572131)和上海市科学技术委员会(No. 14XD1402300)资助项目。

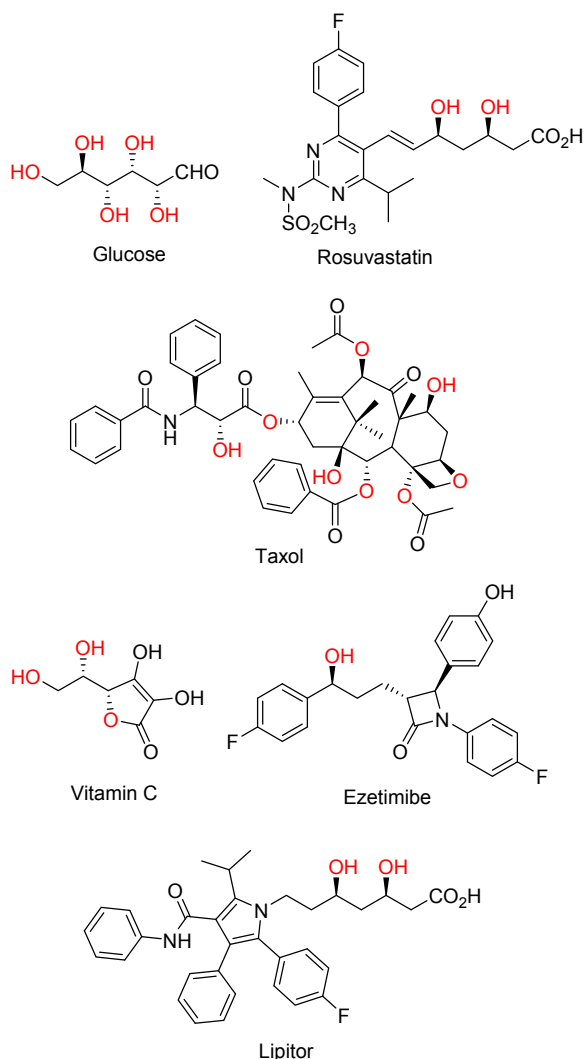


图1 几个含有手性醇骨架的天然产物和合成药物

Figure 1 Some natural products and synthetic drugs possessing a skeleton of chiral alcohol

此, 我们希望利用这篇综述全面地介绍一下各种结构类型和取代形式烯醇酯的不对称催化氢化研究现状, 系统地分析一下不同手性配体的过渡金属配合物催化剂的优势与不足, 进而从新底物、新配体以及新金属等方面探讨一下该领域的发展方向。

1 酯酰基取代烯醇酯

本文将按照烯醇酯的碳碳双键上的不同取代基类型依次进行介绍, 包括酯酰基、芳基、烷基和磷酰基等取代的烯醇酯。其中酯酰基取代烯醇酯的不对称催化氢化产物手性羟酸可以看作是手性氨基酸的类似物, 同样也是一类重要的手性骨架, 所以其研究受关注最早。根据碳碳双键上取代基数不同, 可以将这类底物分为二取代、三取代和四取代三种(图2)。

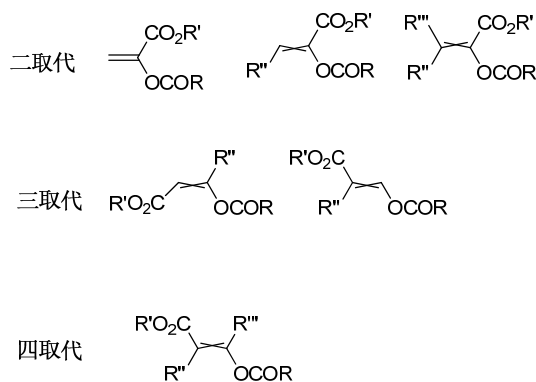


图2 酯酰基取代烯醇酯分类

Figure 2 The classification of acyl-substituted enol esters

1.1 二取代烯醇酯

该类底物即 α -酰氧基丙烯酸酯可通过丙酮酸酯在酸催化条件下和酸酐一步反应简单地制备^[3]。其不对称氢化目前仅有铑催化一种类型, 所采用的配体包括双膦配体和单膦配体两类(Eq. 1)。

1.1.1 双膦配体

1978年, Bosnich等^[3]首次报道了 α -酯酰基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 利用 C_1 和 C_2 对称中心手性双膦配体的铑配合物 $[\text{Rh}(\text{Prophos})(\text{nbd})]\text{ClO}_4$ 和 $[\text{Rh}(\text{Chira-phos})(\text{nbd})]\text{ClO}_4$, 对 α -乙酰氧基丙烯酸乙酯分别获得了 81% 和 84% 的对映选择性, 该氢化产物可作为前体进一步合成上述手性配体 Prophos。

1980年, Koenig等^[4]利用多种手性膦配体, 首次较为系统地研究了 α -取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化。其中磷手性双膦配体的铑配合物 $[\text{Rh}(\text{DiPAMP})(\text{cod})]\text{BF}_4$ 对 α -乙酰氧基丙烯酸乙酯获得了最高 89% 的对映选择性。上述实验结果以及相关的机理研究^[5]说明, 和烯酰胺中氮上取代的乙酰基类似, 烯醇酯中氧上取代的乙酰基起到同样关键的螯合配位作用(图3)。

该领域的标杆性结果出现在 1991 年。Burk等^[6]将其开发的侧链中心手性双膦配体应用于 α -酯酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 其中 Et-DuPHOS 获得了最高 >99% 的对映选择性。上述配体的富电子性和刚性是获得高对映选择性的主要原因。

1999年, Knochel等^[7]将其开发的 C_2 对称面手性双膦配体 FERRIPHOS 应用于 α -酯酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 其中 *i*-Pr-FERRIPHOS 对 α -乙酰氧基丙烯酸甲酯获得了 95% 的对映选择性。2002 年, Knochel等^[8]又开发了一类 C_1 对称面手性双膦配体 Taniaphos 并将其应用于上述底物的不对称 Rh 催化氢化, 其中 MeO-Taniaphos 获得了最高 99% 的对映选择性, 而类似的 Me₂N-Taniaphos 仅能获得 72% 的对映选择性。

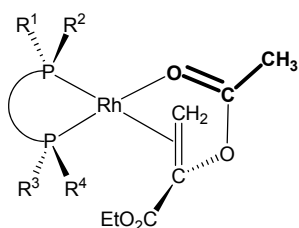
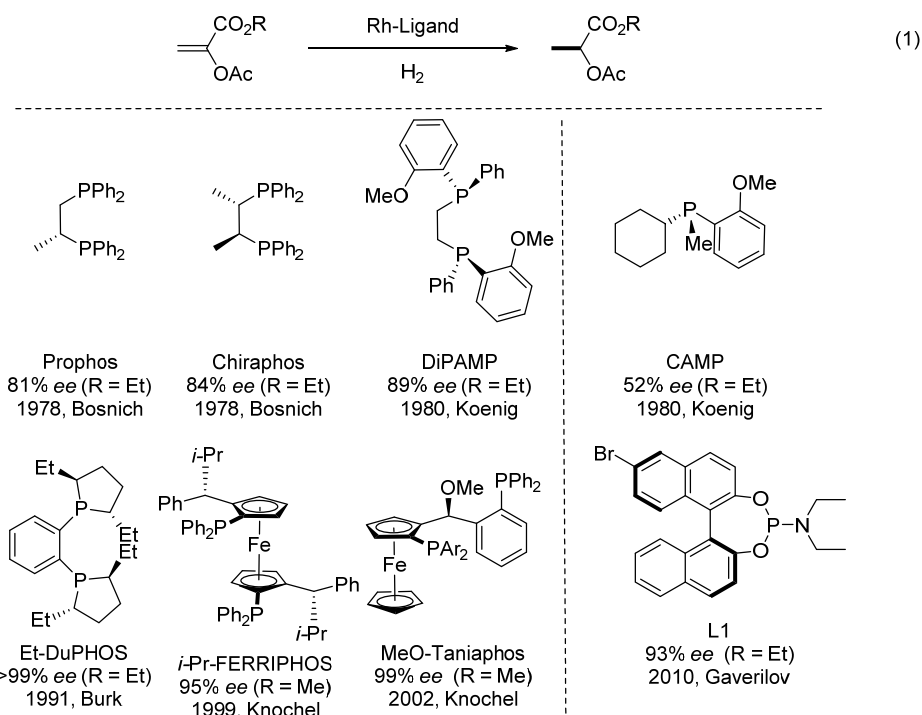


图3 O-乙酰基的螯合配位作用

Figure 3 Chelating function of O-Ac group

1.1.2 单膦配体

单膦配体在该类底物中的应用并不多，早期的磷手性单膦配体和最近的轴手性单亚膦酰胺配体各有一个例子。

1980年，Koenig等^[4]将磷手性单膦配体CAMP应用于 α -酯酰基取代烯醇酯的不对称Rh催化氢化，对 α -乙酰氧基丙烯酸乙酯获得了52%的对映选择性。

2010年，Gavrilov等^[9]将轴手性单亚膦酰胺配体L1应用于 α -酯酰基取代烯醇酯的不对称Rh催化氢化，对 α -乙酰氧基丙烯酸乙酯也能获得93%的对映选择性。

1.2 三取代烯醇酯

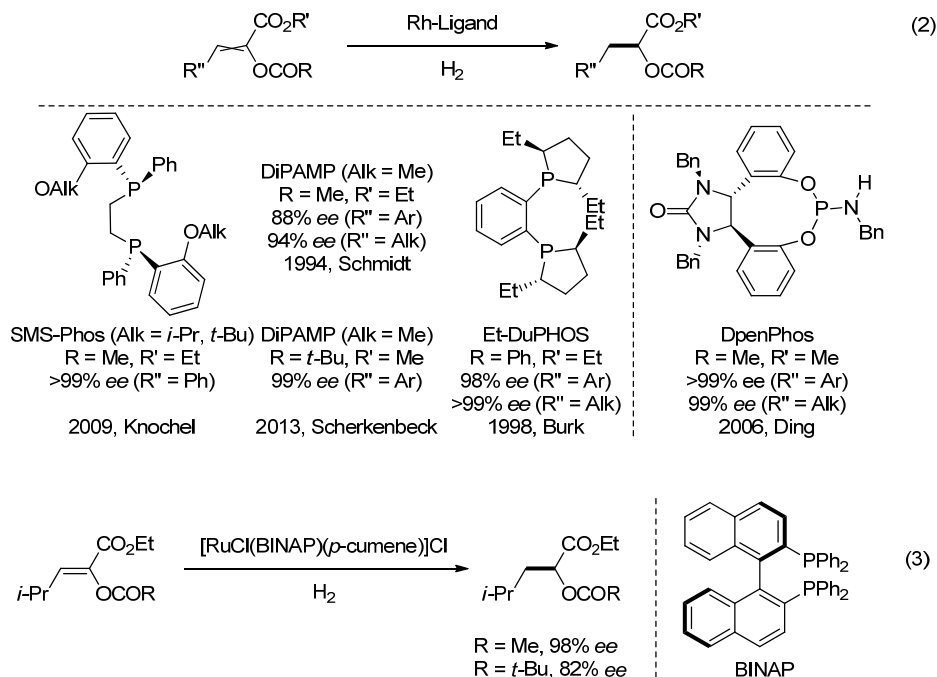
该类底物即 α -酰氧基- β -取代基取代丙烯酸酯可通过 α -酰氧基磷酸酯和醛之间的Wittig反应合成得到^[10]。其不对称氢化主要采用铑催化方式进行(Eq. 2)，但也有钌催化的个例报道(Eq. 3)。

1.2.1 铑(Rh)催化

1.2.1.1 双膦配体

1994年，Schmidt等^[10]首次研究了 α -酯酰基- β -芳基或烷基取代烯醇酯的不对称催化氢化，利用中心手性双膦配体的铑配合物[Rh(DiPAMP)(cod)]BF₄，最高分别获得了88%和94%的对映选择性。研究结果显示，上述催化体系对 β -烷基取代烯醇酯的Z/E异构体的对映选择性相同，而对 β -芳基取代烯醇酯仅有Z构型的底物能够被氢化。另外，对螯合羰基的研究发现，除了OAc和OPiv之外，其它如OSO₂Me、OSO₂Ph、OCONHSO₂Ph、OCONHPh以及OCOCH₂Ph存在底物无法合成或无法被对映选择性氢化的问题。此后，该方法学被应用于更多 α -酯酰基- β -芳基取代烯醇酯的不对称催化氢化，以O-Piv作为螯合基团，获得了69%~99%不等的对映选择性^[11]。2009年，Stephan等^[12]通过将上述配体中的MeO取代基增大为*i*-PrO和*t*-BuO，开发了一系列衍生化的磷手性双膦配体，并将其铑配合物[Rh(SMS-Phos)(MeOH)₂]BF₄应用于 α -酯酰基- β -苯基取代烯醇酯的不对称催化氢化，获得了>99%的对映选择性。

1998年，Burk等^[13]将侧链中心手性双膦配体的铑配合物[Rh(DuPHOS)(cod)]OTf应用于 α -酯酰基- β -芳基或烷基取代烯醇酯的不对称催化氢化，以OBz为配位螯合基团，其中Et-DuPHOS对上述底物分别最高获得



了 98%和>99%的对映选择性. 2009 年, 上述方法学被应用于三个对胺基苯基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 获得了 84%~97%不等的对映选择性^[14].

1.2.1.2 单膦配体

2006 年, Ding 等^[15]将其开发的中心手性单亚膦酰胺配体 DpenPhos 应用于 α -酯酰基- β -芳基或烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 最高分别获得了>99%和 99%的对映选择性. 作者认为这种高对映选择性可能与手性催化剂中与 Rh 螯合的两个含 NH 基团配体之间形成分子间氢键有关, 该氢键作用的存在在某种程度上弥补了单膦配体和双膦配体之间的差异. 此后, 该方法学被应用于三个 3,4-二酰氧基苯基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 获得了 92%~98%不等的对映选择性^[16].

1.2.2 钌(Ru)催化

1994 年, Schmidt 等^[10]首次报道了 α -酯酰基- β -烷基取代烯醇酯的不对称 Ru 催化氢化, 利用轴手性双膦配体 BINAP, 对 β -异丙基取代烯醇酯和特戊酸酯分别获得了 98%和 82%的对映选择性.

1.3 四取代烯醇酯

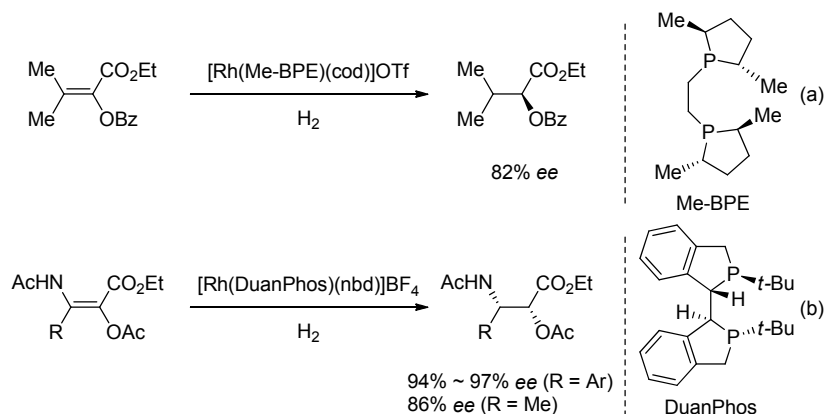
由于该类烯醇酯的碳碳双键上有四个取代基, 使其在配位活化过程中位阻较大, 大大降低了其反应活性和对映选择性, 而且该类底物的制备相对也较难, 所以相关不对称氢化研究很少(Scheme 1).

1998 年, Burk 等^[13]首次报道了 α -酯酰基- β,β -二烷基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 以 O-Bz 为配位螯合基

团, 利用侧链中心手性双膦配体的铑配合物[Rh(Me-BPE)(cod)]OTf, 获得了 82%的对映选择性(Scheme 1a), 而富电子性相对较弱的 DuPHOS 则对该类底物无催化活性.

2014 年, Zhang 等^[17]将多种双膦配体应用于 α -酯酰基- β,β' -二取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化用以制备手性 α -羟基- β -氨基酸衍生物, 利用磷手性双膦配体 Duanphos, 对 β -芳基- β' -乙酰胺基底物获得了 94%~97%的对映选择性, 对 β -甲基- β' -苯甲酰胺基底物获得了 86%的对映选择性(Scheme 1b).

关于 α -酯酰基取代烯醇酯的不对称催化氢化的研究如上所示, 虽然相关实例并不多, 但是包括中心手性、面手性、轴手性以及磷手性等在内的多种双膦和单膦配体均能获得较好的对映选择性, 这与底物自身结构中起螯合作用的酰基有关. 这也同时说明了为什么过渡金属仅有 Rh 和 Ru 的实例而未出现 Ir 和 Pd 等, 因为后者催化的不对称氢化无法利用底物中存在的螯合配位基团. 在众多配体中又以侧链中心手性双膦配体 Et-DuPHOS、C₁ 对称面手性双膦配体 MeO-Taniaphos、具有更大位阻基团的磷手性双膦配体 SMS-Phos 以及具有分子间氢键的单亚膦酰胺配体 DpenPhos 等效果最佳, 获得了近乎完美的对映选择性, 这又充分说明了配体结构中相对刚性的配位骨架以及合适的立体环境区分度是实现该类底物不对称 Rh 催化氢化高对映选择性的关键因素.



图式 1 四取代烯醇酯的不对称铑催化氢化

Scheme 1 Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of tetra-substituted enol esters

2 芳基和烷基取代烯醇酯

与酯酰基相比, 芳基和烷基电负性较弱, 对其所取代的烯醇酯碳碳双键的活化能力降低, 使得实现相应底物的高活性和高对映选择性氢化成为更具挑战性的一项任务. 芳基和烷基取代烯醇酯根据主体结构可以分为非环和环状(包括环内烯基环外氧、环内烯基环内氧、环外烯基环外氧以及环外烯基环内氧四个类型)两大类(图 4).

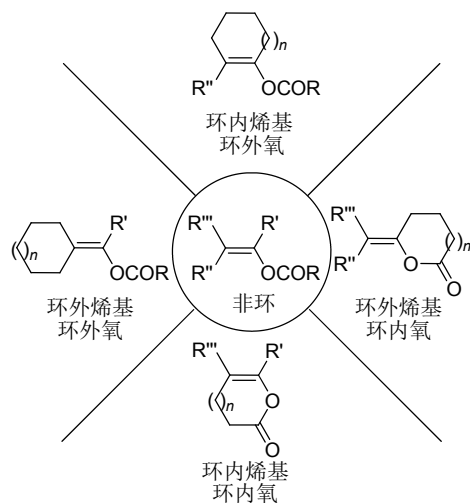


图 4 芳基和烷基取代烯醇酯分类

Figure 4 The classification of aryl/alkyl-substituted enol esters

2.1 非环芳基和烷基取代烯醇酯

该类底物可通过相应的酮或炔在催化剂作用下和酰化试剂反应制备^[18]. 关于该类底物的不对称催化氢化研究较多, 主要采用的是双膦-铑配合物(Eq. 4)和单膦-铑配合物(Eq. 5)的催化体系, 同时也有若干例双膦-钌配合物(Eq. 6)的催化体系.

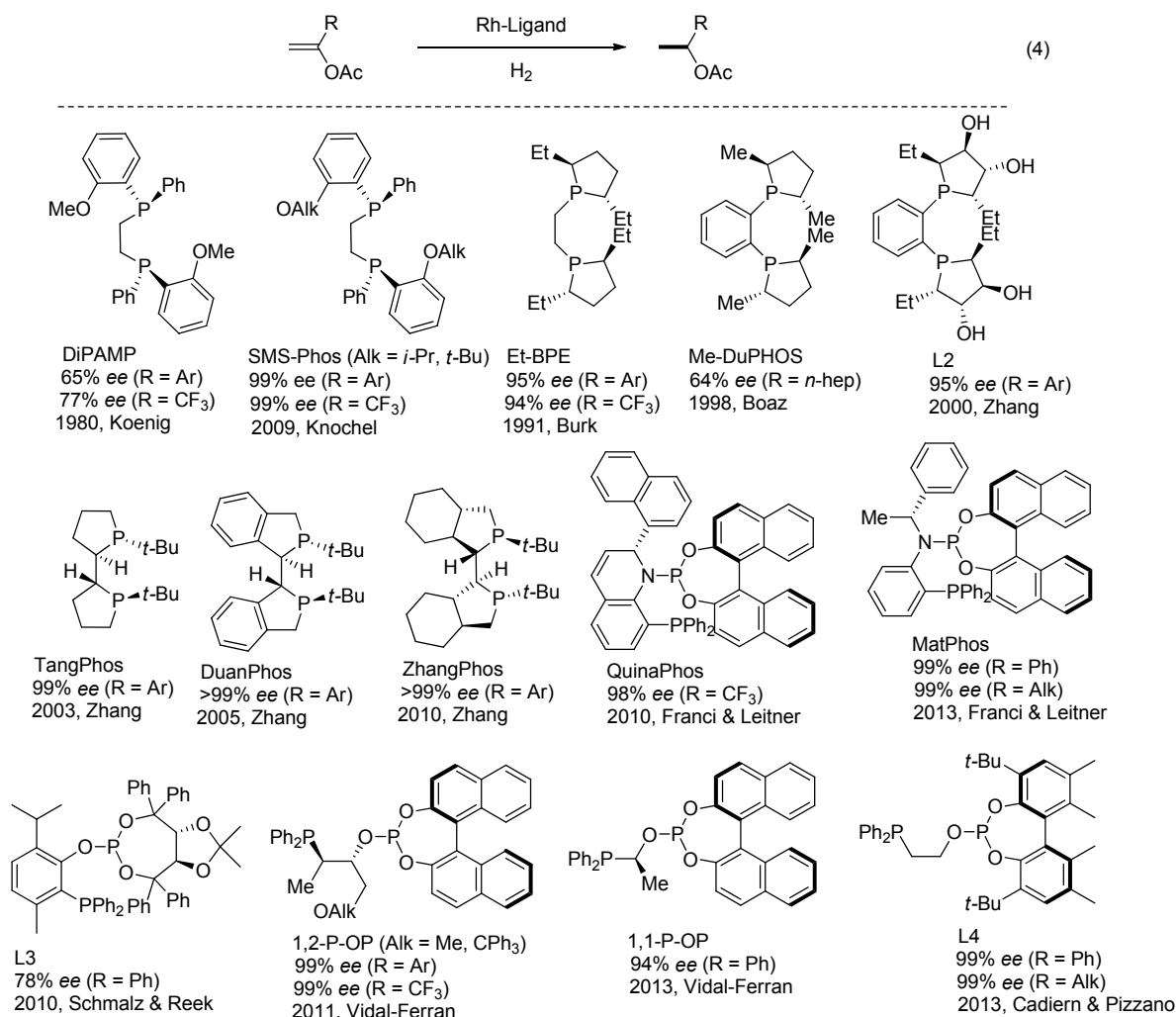
2.1.1 铑(Rh)催化

2.1.1.1 双膦配体

1980 年, Koenig 等^[4]首次研究了 α -芳基和 α -三氟甲基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 利用磷手性双膦配体的铑配合物 $[\text{Rh}(\text{DiPAMP})(\text{cod})]\text{BF}_4$, 最高分别获得了 65% 和 77% 的对映选择性. 研究结果显示, 对映选择性随着取代基团的吸电子能力增加而增加. 2009 年, Stephan 等^[12]开发了一系列取代基位阻更大的磷手性双膦配体, 并将其铑配合物 $[\text{Rh}(\text{SMS-Phos})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ 应用于 α -芳基和 α -三氟甲基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 最高均获得了 99% 的对映选择性.

1991 年, Burk^[6]将其开发的侧链中心手性双膦配体 BPE 和 DuPHOS 的铑配合物应用于 α -芳基和 α -三氟甲基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 利用 $[\text{Rh}(\text{Et-BPE})(\text{cod})]\text{OTf}$, 最高分别获得了 95% 和 94% 的对映选择性. 1998 年, Boaz^[18]首次将侧链中心手性双膦配体 Me-DuPHOS 应用于 α -普通烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对正庚烷取代底物获得了 64% 的对映选择性. 2000 年, Zhang 等^[19]将 DuPHOS 的衍生化配体 L2 应用于 α -芳基烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 最高获得了 95% 的对映选择性.

2003 年, Zhang 等^[20]将其开发的磷手性双膦配体的铑配合物 $[\text{Rh}(\text{TangPhos})(\text{nbd})]\text{SbF}_6$ 应用于 α -芳基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 最高获得了 99% 的对映选择性. 2005 年, Zhang 等^[21]又开发的刚性更强的磷手性双膦配体并将其铑配合物 $[\text{Rh}(\text{DuanPhos})(\text{nbd})]\text{SbF}_6$ 应用于 α -芳基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 获得了优于 TangPhos 的对映选择性. 2010 年, Zhang 等^[22]进一步开发了富电子性更强同时兼具刚性的磷手性双膦配体 ZhangPhos 应用于 α -芳基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 又获得了优于 DuanPhos 的对映选择性.



2010年, Franciò 和 Leitner 等^[23]将其开发的基于二氢喹啉骨架的膦-亚膦酰胺配体的铑配合物[Rh(Quina-Phos)(cod)]BF₄ 应用于 α -三氟甲基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 获得了 98% 的对映选择性。2013年, Leitner 和 Franciò 等^[24]又开发了基于苯胺骨架的膦-亚膦酰胺配体, 并将其铑配合物[Rh(MatPhos)(cod)]BF₄ 应用于 α -普通烷基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 对大部分底物均获得了很好的对映选择性(96%~99%), 仅有 α -取代为环己烷或环丙烷时, 对映选择性略低(80%和 86%), 同时该催化剂对 α -苯基取代底物也能获得 99% 的对映选择性。

2010年, Schmalz 和 Reek 等^[25]将其开发的基于苯酚骨架的膦-亚膦酰胺配体 L3 应用于 α -苯基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 最高获得了 78% 的对映选择性。

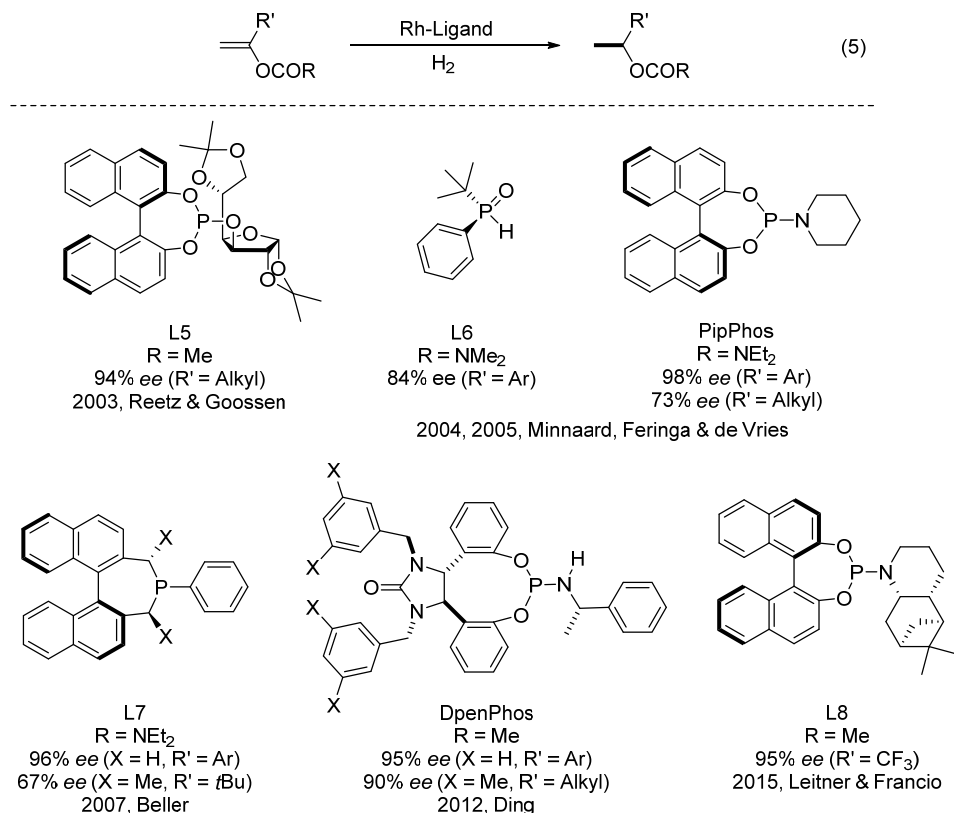
2011年, Vidal-Ferran 等^[26]将其开发的基于手性乙氧基骨架的膦-亚膦酰胺配体 1,2-P-OP 应用于 α -芳基和 α -三氟甲基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 最高均获得了 99% 的对映选择性。而类似的甲氧基骨架的膦-

亚膦酰胺配体 1,1-P-OP 对 α -苯基取代底物则可获得 94% 的对映选择性^[27]。

2013年, Cadierno 和 Pizzano 等^[28]将其开发的基于非手性乙氧基骨架的膦-亚膦酰胺配体 L4 应用于 α -普通烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对大部分底物均获得了很好的对映选择性(95%~99%), 而且对 α -取代为环己烷或环丙烷的底物也能获得 90% 和 96% 的对映选择性, 同时对 α -苯基取代底物也能获得 99% 的对映选择性。

2.1.1.2 单膦配体

2003年, Reetz 和 Goossen 等^[29]将其开发的轴手性单亚膦酰胺配体应用于 α -普通烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 其中 L5 对 α -正丁基和 α -乙基取代的以 O-CO(2-Furanyl)为螯合基团的烯醇酯最高分别获得了 94% 和 89% 的对映选择性。2012年, Gooßen 等^[30]将该配体应用于 α -普通烷基- β -甲基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 以 O-CO(1-Nap)为螯合基团, 最高获得了 98% 的对映选择性, 这是至今为止仅有的一例芳基和烷基三



取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化. 2014 年, Alberico 和 Diéguez 等^[31]再次将该类配体应用于 α -正丁基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 以 O-Bz 作为螯合基团, 最高仅获得 86% 的对映选择性.

2004 年, Minnaard, Feringa 和 de Vries 等^[32]将磷手性二级膦氧 L6 作为配体应用于 α -芳基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 首次采用了 OCONMe₂ 作为螯合基团, 最高获得了 84% 的对映选择性. 2005 年, 他们^[33]又将其开发的轴手性单亚膦酰胺膦配体 PipPhos 应用于 α -芳基和 α -普通烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 以 OCONR₂ 尤其是 OCONe₂ 作为螯合基团可获得明显优于 Ac 的催化活性和对映选择性, 最高分别获得了 98% 和 73% 的对映选择性.

2007 年, Beller 等^[34]开发了轴手性单膦配体 L7 并将其应用于 α -芳基和 α -普通烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 同样以 OCONe₂ 作为螯合基团, 对 α -苯基和 α -叔丁基取代的烯醇酯最高分别获得了 96% 和 67% 的对映选择性.

2012 年, Ding 等^[35]将其开发的苯乙胺衍生的中心手性单亚膦酰胺膦配体 DpenPhos 应用于 α -芳基和 α -普通烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 最高分别获得了 95% 和 90% 的对映选择性.

2015 年, Leitner 和 Francio 等^[36]将其开发的蒽烯衍

生的轴手性单亚膦酰胺配体 L8 应用于 α -三氟甲基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 获得了 95% 的对映选择性.

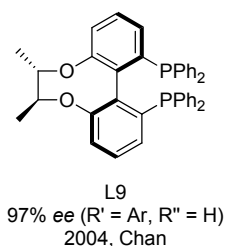
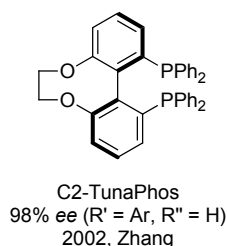
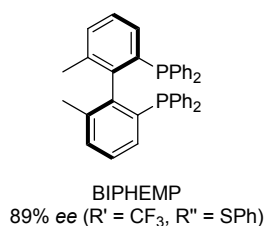
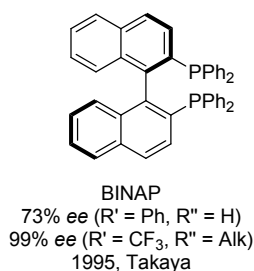
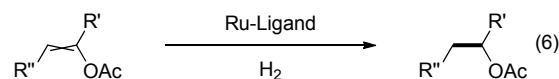
2.1.2 钌(Ru)催化

1995 年, Takaya 等^[37]首次报道了 α -芳基取代烯醇酯的不对称 Ru 催化氢化, 利用轴手性双膦配体 BINAP, 对 α -苯基取代烯醇乙酸酯最高获得了 73% 的对映选择性 (Eq. 6).

2000 年, Iseki 等^[38]将多种双膦配体应用于 α -三氟甲基- β -芳基、烷基或巯基取代烯醇酯的不对称 Ru 催化氢化, 利用轴手性双膦配体 BINAP, 对 α -三氟甲基- β -烷基取代烯醇酯最高获得了 99% 的对映选择性, 而对 β -芳基底物没有催化活性; 利用轴手性双膦配体 BIPHEMP, 对 α -三氟甲基- β -巯基取代烯醇酯获得了 89% 的对映选择性.

2002 年, Zhang 等^[39]将其开发的二面角可调的轴手性双膦配体 TunaPhos 应用于 α -芳基取代烯醇酯的不对称 Ru 催化氢化, 利用两个碳连接的配体 C₂-TunaPhos, 最高获得了 98% 的对映选择性.

2004 年, Chan 等^[40]将其开发的由中心手性诱导的轴手性双膦配体 L9 并将其应用于 α -芳基取代烯醇酯的不对称 Ru 催化氢化, 最高获得了 97% 的对映选择性.



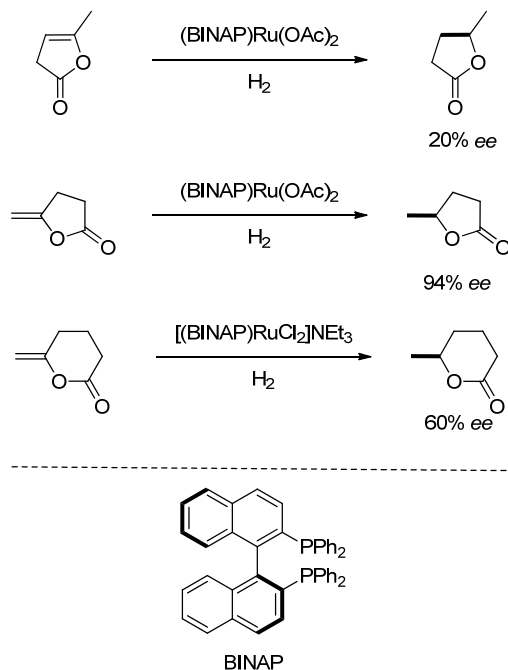
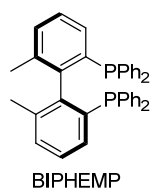
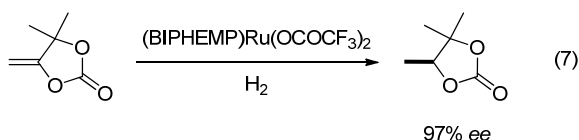
2.2 环状芳基和烷基取代烯醇酯

环状烯醇酯底物的合成相对较难, 而且由于其环状的刚性结构导致配位难度的增加, 其不对称催化氢化的效果也相对较差, 所以相关研究并不多。

2.2.1 钌(Ru)催化

1995年, Takaya等^[37]首次报道了环状烯醇酯的不对称 Ru 催化氢化, 利用轴手性双膦配体 BINAP, 对五元环内双键环内氧类型底物和五元以及六元环外双键环内氧类型底物分别获得了 20%、94%和 60%的对映选择性(Scheme 2)。

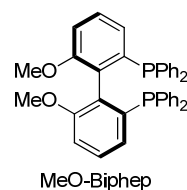
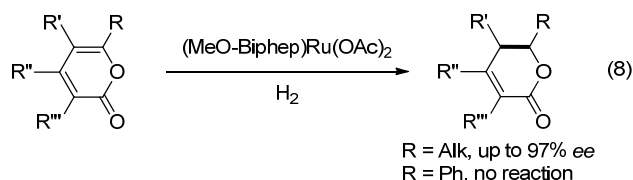
1996年, Bruneau和Dixneuf等^[41]将多种轴手性双膦配体应用于五元环外烯炔环内氧类型烯醇碳酸酯的不对称 Ru 催化氢化, 其中 BIPHEMP 获得了最高 97%的对映选择性(Eq. 7)。



图式 2 Ru-BINAP 催化的环状烯醇酯不对称氢化

Scheme 2 (Ru-BINAP)-catalyzed asymmetric hydrogenation of cyclic enol esters

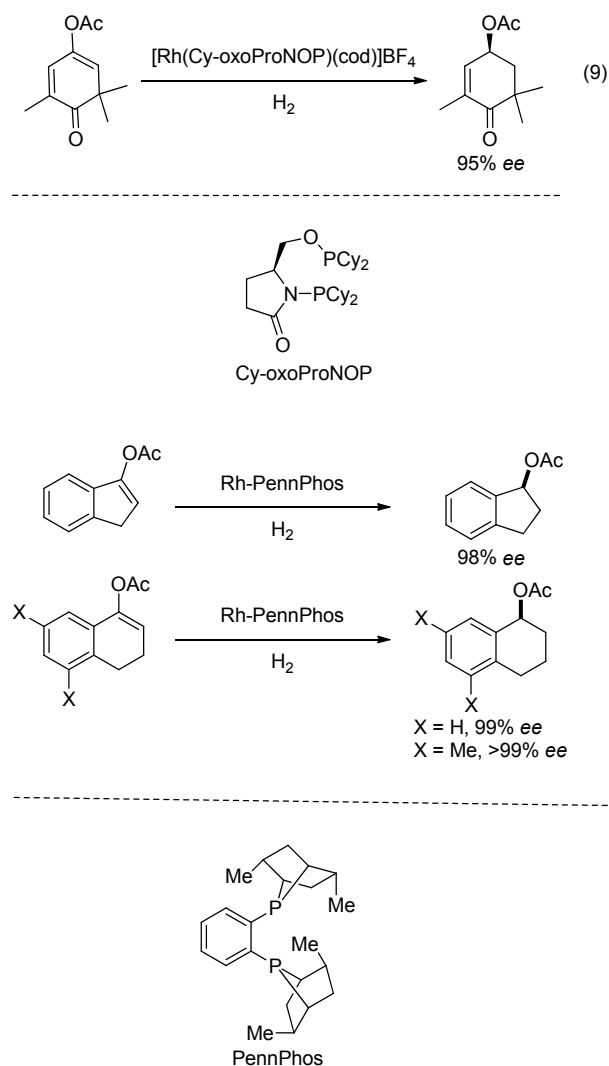
1999年, Consiglio等^[42]将轴手性双膦配体 MeO-Biphep 应用于六元环内烯炔环内氧类型烯醇酯 2-吡喃酮的不对称 Ru 催化氢化, 最高获得了 97%的对映选择性(Eq. 8)。



2.2.2 铑(Rh)催化

1998年, Scalone等^[43]将基于乙醇胺骨架的次亚膦酸酯-次亚膦酰胺配体 AMPP 应用于六元环内烯炔环外氧类型烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 其中的 Cy-oxoProNOP 获得了最高 95%的对映选择性(Eq. 9)。

1999年, Zhang等^[44]将其开发的侧链中心手性双膦配体 PennPhos 应用于环内烯炔环外氧类型烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对五元和六元环底物获得了 98%和 >99%的对映选择性(Scheme 3)。

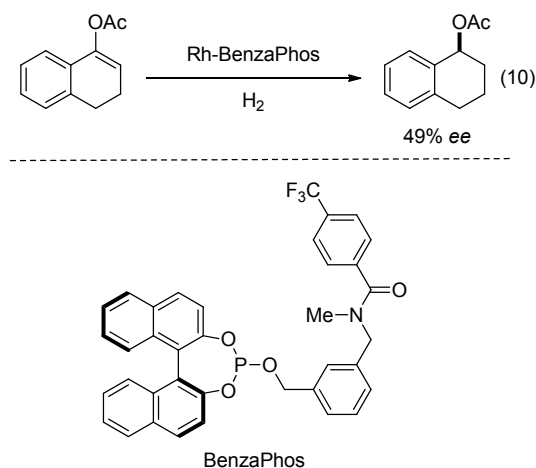


图式3 Rh-PennPhos催化的环状烯醇酯不对称氢化

Scheme 3 (Rh-PennPhos)-catalyzed asymmetric hydrogenation of cyclic enol esters

2012年, Pignataro, Piarulli 和 Gennari 等^[45]将其开发的轴手性单亚膦酸酯配体 BenzaPhos 应用于环内烯烃环外氧类型烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对六元环底物获得了 49% 的对映选择性(Eq. 10).

关于芳基和烷基取代烯醇酯的不对称催化氢化的研究如 Eq. 10 所示, 可以发现研究实例相对较多. 尤其是针对二取代底物的研究, 利用磷手性双膦配体 SMS-Phos 和 TangPhos 系列获得了近乎完美的对映选择性, 而无法获得刚性配位骨架的单膦配体所获得的对映选择性普遍略低. 多取代的芳基和烷基取代烯醇酯的不对称催化氢化研究较少, 至今为止仅两例三取代底物的报道^[30b,38]. 另外, 环状烯醇酯的研究也很少, 而且除了侧链中心手性双膦配体 PennPhos 的铑配合物, 其它催化体系的对映选择性普遍欠佳.



3 磷酰基取代烯醇酯

根据磷酰基取代位置, 该类底物可分为 α -磷酰基取代烯醇酯和 β -磷酰基取代烯醇酯(图 5).



图5 磷酰基取代烯醇酯分类

Figure 5 The classification of phosphoryl-substituted enol esters

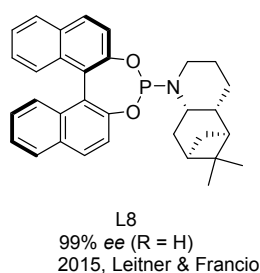
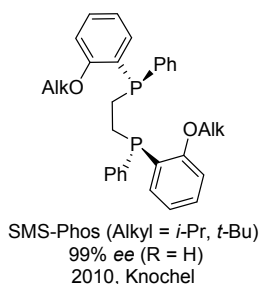
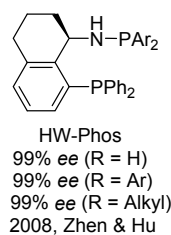
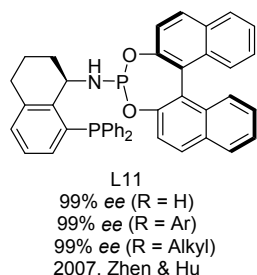
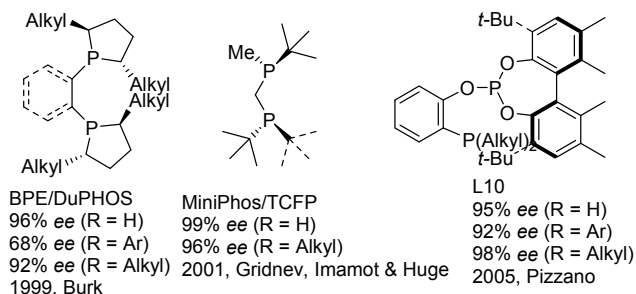
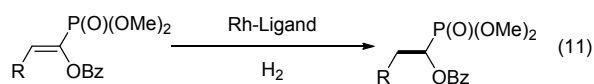
3.1 α -磷酰基取代烯醇酯

该类底物可通过 α -羰基磷酸酯在碱作用下和酰基化试剂反应制备^[46]. 其不对称氢化产物手性 α -羟基磷酸是手性 α -羟基酸的类似物, 应用价值相对广泛, 所以相关研究较多. 其不对称氢化目前仅有铑催化一种类型(Eq. 11).

3.1.1 双膦配体

1999 年, Burk 等^[46]首次利用其开发的侧链中心手性双膦配体 DuPHOS 和 BPE 的铑配合物研究了 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称催化氢化. 以 OBz 作为螯合基团, 当 β 位无取代时, 利用 $[\text{Rh}(\text{Et-DuPHOS})(\text{cod})]\text{OTf}$ 可获得最高 96% 的对映选择性; 当 β 位单取代芳基时, 利用 $[\text{Rh}(\text{Me-BPE})(\text{cod})]\text{OTf}$ 可获得 68% 的对映选择性; 当 β 位单取代烷基时, 利用 $[\text{Rh}(\text{Me-DuPHOS})(\text{cod})]\text{OTf}$ 可获得最高 92% 的对映选择性. 2006 年, Xiao 等^[47]将多种磷配体应用于不同酰基作为螯合基团的 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 其中侧链中心手性双膦配体 Me-DuPHOS 对 β 位无取代和 β 位单取代甲基的底物最高分别获得了 96% 和 94% 的对映选择性.

2001 年开始, Gridnev、Imamoto 和 Hoge 等^[48]前后将多种磷手性双膦配体应用于 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 以 O-Bz 作为螯合基团, 其中利用刚性较强位阻较大的 TCFP 对 β 位无取代底物可获得最



高 99% 的对映选择性, 利用 MiniPhos 对 β 位单取代烷基底物可获得最高 96% 的对映选择性。

2005 年, Pizzano 等^[49]将其开发的基于苯酚骨架的膦-亚膦酸酯配体 L10 应用于 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对 β 位无取代、 β 位单取代芳基和 β 位单取代烷基的底物最高分别获得了 95%、92% 和 98% 的对映选择性。2009 年, Reek 等^[50]将其开发的基于吡啶骨架的膦-亚膦酰胺配体应用于 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 其中 IndolPhos 对 β 位无取代、 β 位单取代苯基和 β 位单取代甲基的底物最高分别获得了 87%、40% 和 46% 的对映选择性。

2007 年, Zheng 和 Hu 等^[51a]将其开发的基于 1-四氢萘胺骨架的膦-亚膦酰胺配体 L11 应用于 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对 β 位无取代、 β 位单取代烷基、 β 位单取代芳基以及 β 位单取代烷氧基的底物最高均获得了 99% 的对映选择性。2008 年, 他们^[51b, 51c]将其开发的基于 1-四氢萘胺的膦-次亚膦酰胺配体 HW-Phos 应用于 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对上述底物同样均获得了 99% 的对映选择性, 而

刚性相对较弱的基于苯乙胺骨架的膦-次亚膦酰胺配体对上述底物的对映选择性略低。

2008 年, Vidal-Ferran 等^[27c, 52]将其开发的基于乙氧基骨架的膦-亚膦酸酯配体 1,2-P-OP 应用于 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 获得了 95% 的对映选择性。

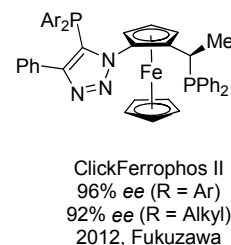
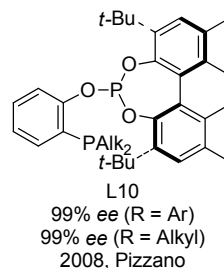
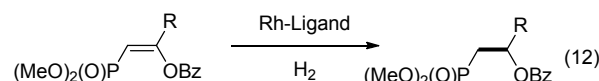
2010 年, Stephan 等^[12b, 12c]将其开发的一系列磷手性双膦配体的铑配合物 $[\text{Rh}(\text{SMS-Phos})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ 应用于 α -磷酰基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 对 β 位无取代底物获得了 >99% 的对映选择性。

3.1.2 单膦配体

2015 年, Leitner 和 Francio 等^[36]将其开发的基于蒽烯的轴手性单亚膦酰胺配体 L8 应用于磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对 β 位无取代底物获得了 99% 的对映选择性。

3.2 β -磷酰基取代烯醇酯

该类底物可通过 β -羰基磷酸酯在碱作用下和酸酐或酰氯反应制备^[53]。关于其不对称催化氢化研究很少, 至今为止仅两例报道(Eq. 12)。



2008 年, Pizzano 等^[53]首次研究了 β -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 利用其开发的基于苯酚骨架的膦-亚膦酸酯配体 L10, 对 α -芳基和烷基取代底物最高均获得了 99% 的对映选择性。

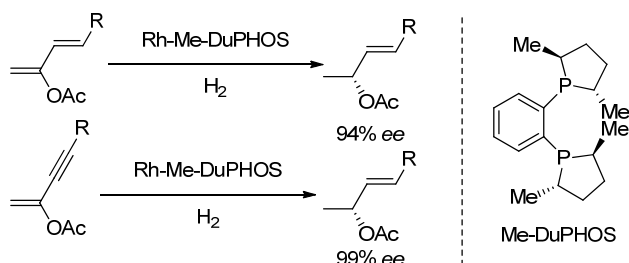
2012 年, Fukuzawa 等^[54]将其开发的面手性双膦配体 ClickFerrophos II 应用于 β -磷酰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 对 α -芳基和甲基取代底物最高获得了 96% 和 92% 的对映选择性。

4 其它取代烯醇酯

除了上述三个章节提到的研究相对较多的 α -酯酰基、芳基、烷基和磷酰基之外, 人们还研究了 α -烯基、 α -炔基、 α -硅烷基、 α -酮羰基以及 α -氰基等烯醇酯的不对称催化氢化, 其中不乏牵涉化学选择性问题的底物, 利用合适的催化剂也获得了一些不错的对映选择性结

果.

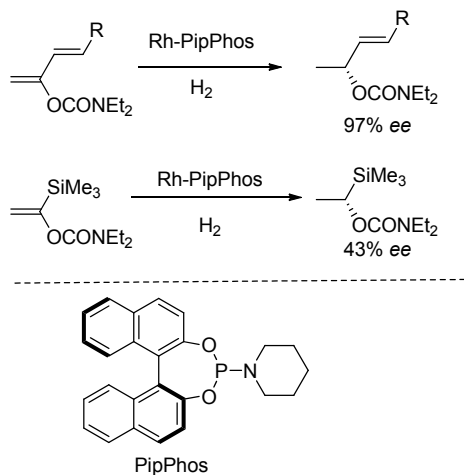
1998年, Boaz^[18]首次研究了 α -烯基和 α -炔基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 利用侧链中心手性双磷配体 Me-DuPHOS 分别以 94% 和 99% 的对映选择性得到了 α -烯基不被还原和 α -炔基被还原为烯基的产物(Scheme 4).



图式 4 Rh-Me-DuPHOS 催化的 α -烯基和 α -炔基取代烯醇酯不对称氢化

Scheme 4 (Rh-Me-DuPHOS)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -alkenyl/alkynyl-substituted enol esters

2005年, Minnaard, Feringa 和 de Vries 等^[32]将多种单亚膦酰胺配体应用于 α -烯基和 α -硅烷基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 以 Et₂NCOO 作为螯合基团, 其中利用 PipPhos 分别可获得 97% 和 43% 的对映选择性 (Scheme 5).

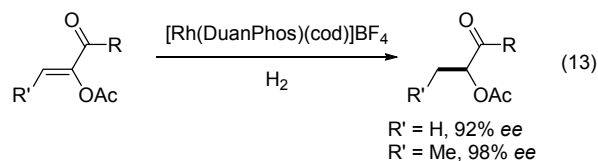


图式 5 Rh-PipPhos 催化的 α -烯基和 α -硅烷基取代烯醇酯不对称氢化

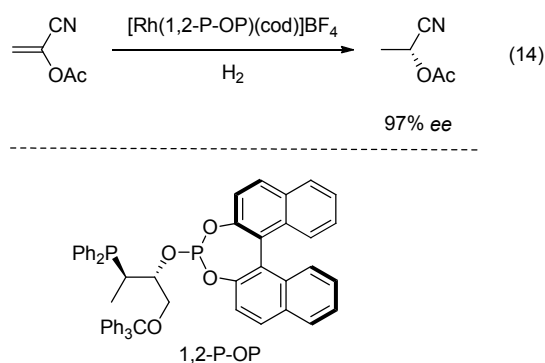
Scheme 5 (Rh-PipPhos)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -alkenyl/silyl-substituted enol esters

2012年, Zhang 等^[55]首次研究了 α -酮羰基取代烯醇酯的不对称催化氢化, 利用[Rh(DuanPhos)(cod)]BF₄, 对 β -无取代和 β -甲基单取代底物最高分别以 92% 和 98% 的对映选择性得到了 α -酮羰基不被还原的产物(Eq. 13).

2012年, Vidal-Ferran 等^[26c]首次报道了 α -氰基取代烯醇酯的不对称 Rh 催化氢化, 利用其开发的基于手性



乙氧基骨架的膦-亚膦酸酯配体 1,2-P-OP, 获得了 97% 的对映选择性(Eq. 14).



5 结论与展望

相比于类似的具有羰基螯合配位基团的 α -脱氢氨基酸酯和衣康酸酯, 烯醇酯的不对称催化氢化研究相对较少, 但是也已经取得了一些很好的成果. 不管是双膦配体还是单膦配体的铑或钌配合物, 针对多种类型的烯醇酯底物都可获得近乎完美的对映选择性, 从而为许多光学纯手性醇的高效合成提供了新的方法. 但是仍有一些类型的烯醇酯底物并没有获得理想的结果, 甚至尚未被研究. 所以, 进一步深入研究相关反应机理, 并在此基础上设计开发更为高效和易得的新型手性配体及催化剂, 拓展该方法学的底物适用范围, 并最终实现相关手性功能分子的产业化应用, 仍将是今后该领域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).
(c) Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2010**.
(d) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 1427 (in Chinese).

- 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.
- (f) Wang, Y.; Zhang, Z.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 528 (in Chinese).
- (王英杰, 张振锋, 张万斌, 有机化学, **2015**, *35*, 528.)
- [2] (a) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- (b) Klingler, F. D. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1367.
- [3] Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5491.
- [4] Koenig, K. E.; Bachman, G. L.; Vineyard, B. D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2362.
- [5] Brown, J. M.; Murrer, B. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1982**, 489.
- [6] Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.
- [7] Lotz, M.; Ireland, T.; Perea, J. J. A.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1839.
- [8] (a) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843.
- (b) Lotz, M.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708.
- [9] Gavrilov, K. N.; Benetsky, E. B.; Boyko, V. E.; Rastorguev, E. A.; Davankov, V. A.; Schäffner, B.; Börner, A. *Chirality* **2010**, *22*, 844.
- [10] Schmidt, U.; Langner, J.; Kirschbaum, B.; Braun, C. *Synthesis* **1994**, 1138.
- [11] Lüttenberg, S.; Ta, T. D.; von der Heyden, J.; Scherkenberk, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1824.
- [12] (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.
- [13] Burk, M. J.; Kalberg, C. S.; Pizzano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345.
- [14] Han, X.; Jiang, X.-J.; Civiello, R. L.; Degnan, A. P.; Chaturvedula, P. V.; Macor, J. E.; Dubowchik, G. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3993.
- [15] Liu, Y.; Sandoval, C. A.; Yamaguchi, Y.; Zhang, X.; Wang, Z.; Kato, K.; Ding, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14212.
- [16] (a) Dong, C.; Wang, Y.; Zhu, Y. Z. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3499.
- (b) Pan, L.-L.; Wang, J.; Jia, Y.-L.; Zheng, H.-M.; Wang, Y.; Zhu, Y.-Z. *Int. J. Mol. Sci.* **2015**, *16*, 628.
- [17] Wang, Q.; Huang, W.; Yuan, H.; Cai, Q.; Chen, L.; Lv, H.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16120.
- [18] Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5505.
- [19] Li, W.; Zhang, Z.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489.
- [20] Tang, W.; Liu, D.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 205.
- [21] Liu, D.; Zhang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 646.
- [22] Zhang, X.; Huang, K.; Hou, G.; Cao, B.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6421.
- [23] Pullmann, T.; Engendahl, B.; Zhang, Z.; Hölscher, M.; Zanotti-Gerosa, A.; Dyke, A.; Franciò, G.; Leitner, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7517.
- [24] Knorad, T. M.; Schmitz, P.; Leitner, W.; Franciò, G. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13299.
- [25] Robert, T.; Abiri, Z.; Sandee, A. J.; Schmalz, H.-G.; Reek, J. N. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2671.
- [26] (a) Etayo, P.; Núñez-Rico, J. L.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13978.
- (b) Etayo, P.; Núñez-Rico, J. L.; Vidal-Ferran, A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6718.
- (c) Núñez-Rico, J. L.; Etayo, P.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3025.
- [27] (a) Fernández-Pérez, H.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3634.
- (b) Fernández-Pérez, H.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15375.
- (c) Lao, J. R.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *Organometallics* **2014**, *33*, 2960.
- [28] (a) Kleman, P.; González-Liste, P. J.; García-Garrido, S. E.; Cadierno, V.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16209.
- (b) Kleman, P.; González-Liste, P. J.; García-Garrido, S. E.; Cadierno, V.; Pizzano, A. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4398.
- [29] Reetz, M. T.; Goossen, L. J.; Meiswinkel, A.; Paetzold, J.; Jensen, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3099.
- [30] Mamone, P.; Grünberg, M. F.; Fromm, A.; Khan, B. A.; Gooßen, L. *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, 3716.
- [31] Alegre, S.; Alberico, E.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 258.
- [32] Jiang, X.-B.; van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2223.
- [33] Panella, L.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4177.
- [34] Enthaler, S.; Erre, G.; Junge, K.; Michalik, D.; Spannenberg, A.; Marras, F.; Gladiali, S.; Beller, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1288.
- [35] Liu, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7581.
- [36] Schmitz, C.; Leiter, W.; Franciò, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2889.
- [37] Ohta, T.; Miyake, T.; Seido, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 357.
- [38] Kuroki, Y.; Asada, D.; Sakamaki, Y.; Iseki, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4603.
- [39] Wu, S.; Wang, W.; Tang, W.; Lin, M.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4495.
- [40] Qiu, L.; Wu, J.; Chan, S.; Au-Yeung, T. T.-L.; Ji, J.-X.; Guo, R.; Pai, C.-C.; Zhou, Z.; Li, X.; Fan, Q.-H.; Chan, A. S. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5815.
- [41] Le Gendre, P.; Braun, T.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8453.
- [42] Fehr, M. J.; Consiglio, G.; Scalone, M.; Schmid, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5768.
- [43] Broger, E. A.; Burkart, W.; Hennig, M.; Scalone, M.; Schmid, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4043.
- [44] Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, Z.; Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 516.
- [45] Pignataro, L.; Bovio, C.; Civera, M.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10368.
- [46] Burk, M. J.; Stammers, T. A.; Straub, J. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 387.
- [47] Liu, H.; Zhou, Y.-G.; Yu, Z.-K.; Xiao, W.-J.; Liu, S.-H.; He, H.-W. *Tetrahedron* **2006**, *60*, 11207.
- [48] (a) Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4631.
- (b) Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 4542.
- (c) Gridnev, I. D.; Yasutake, M.; Imamoto, T.; Beletskaya, I. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5385.
- (d) Imamoto, T.; Yashio, K.; Crépy, K. V. L.; Katagiri, K.; Takahashi, H.; Kouchi, M.; Gridnev, I. D. *Organometallics* **2006**, *25*, 908.
- (e) Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, G.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560.
- (f) Tamura, K.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4400.
- [49] (a) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Commun.*

- 2005, 628.
- (b) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821.
- [50] (a) Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8403.
(b) Wassenaar, J.; Kuil, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6509.
- [51] (a) 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.
(b) Qiu, M.; Hu, X.-P.; Huang, J.-D.; Wang, D.-Y.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Duan, Z.-C.; Zheng, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2683.
(c) Wang, D.-Y.; Huang, J.-D.; Hu, X.-P.; Deng, J.; Yu, S.-B.; Duan, Z.-C.; Zheng, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2011.
- [52] Fernández-Pérez, H.; Pericàs, M. A.; Vidal-Ferran, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1984.
- [53] (a) Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9856.
(b) Chávez, M. Á.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2775.
- [54] Konno, T.; Shimizu, K.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-I. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3318.
- [55] Sun, T.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3211.

(Qin, X.)