

手性氨基酸及其衍生物配体在酮不对称氢转移反应中的应用进展

李小娜 张鹏亮 段 凯 王家喜*

(河北工业大学化工学院 天津 300130)

摘要 前手性酮的不对称氢转移反应(ATH)是获得手性醇的重要方法. 近年来氨基酸及其衍生物在金属 Ru, Rh, Ir 催化酮的 ATH 中的应用引起人们关注. 就氨基酸、氨基酸酰胺、氨基酸硫代酰胺、氨基酸羟胺酸、氨基酸酰肼、氨基酸及氨基酸羟基酰胺等为配体的金属络合物在 ATH 中的催化性能进行了综述.

关键词 手性氨基酸; 氨基酸衍生物; 氨基酸金属络合物; 不对称氢转移

Recent Advance of Amino-acids and Their Derivatives as Chiral Ligands in Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones

Li, Xiaona Zhang, Pengliang Duan, Kai Wang, Jiayi*

(School of Chemical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130)

Abstract The asymmetric transfer hydrogenation (ATH) reaction of prochiral ketones is an important method to produce chiral alcohols. Recently, the application of chiral amino acids and their derivatives as ligands in ATH of prochiral ketones promoted by the ruthenium, rhodium or iridium complexes have been attracted more attentions. Herein the catalytic properties of amino acids, amino acid based amides, thioamides, hydroxamic acids, hydrazides, amino alcohols and hydroxy amides as ligands in the ruthenium, rhodium or iridium catalyzed ATH of prochiral ketones have been overviewed.

Keywords chiral amino acid; derivative of amino acid; metal complex of amino acid; asymmetric transfer hydrogenation

光学活性醇是手性物质中一个重要组成部分, 在医药、农药、香料等精细化工方面的应用十分广泛^[1,2]. 崔建国等^[3]对前手性酮的不对称还原制备手性醇的方法进行了综述, 其中过渡金属络合物催化的酮不对称氢转移反应因催化活性好、操作简单、条件温和而引起学术界及工业界广泛的重视^[4,5]. 常见的催化剂是以 Rh, Ir, Ru 为活性中心, 含氮、磷、硫和氧原子的配体组成, 目前最成功的催化剂为 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2\text{-TsDPEN}$ 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2\text{-}\beta$ 氨基酸的络合物^[6-8]. 催化剂的活性及不对称选择性通常取决于过渡金属络合物上的手性有机配体, Xiao 等^[9]已对这方面的研究进行了综述.

氨基酸是自然界存在的手性物质, 广泛用于光学活性物质的合成. 氨基酸及其衍生物作为手性配体具有很多特点, 如: (1) *L* 构型的氨基酸在自然界存在广泛, 价廉. (2) 氨基酸含有各种侧链基团(极性/非极性、位阻大/位阻小、中性/酸性/碱性等), 结构易于调节, 可设计性强. (3) 氨基酸分子中含有羧基和氨基, 可以在保持手性

的基础上合成出其它手性配体. 氨基酸及其衍生物在不对称合成中的应用已有综述^[10-12], 而氨基酸及其衍生物为配体的金属络合物在酮的不对称氢转移反应中的应用未见文献综述. 基于此本文总结了氨基酸及其衍生物配体在酮的不对称氢转移反应中的应用进展.

1 氨基酸配体

以氨基酸为配体合成金属络合物 $[(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_3\text{Me}_3)\text{-Ru}(\text{L-ala})\text{Cl}]$ 早有报道^[13], 但将其作为不对称氢转移反应的配体还较少见. Furukawa 等^[14]将 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 的 CH_2Cl_2 溶液滴加到氨基酸钾盐的水溶液中合成了一系列催化剂 **1** (Scheme 1). 以 *i*-PrOH 为氢源, **1a** 催化苯乙酮的氢转移反应, 苯乙醇的产率为 72%, 对映体选择性为 81% *ee* (*R*) (Table 1, Entry 1), **1a** 催化还原 1-四氢萘酮时产物产率仅为 8%, 对映体选择性高达 92% *ee* (*R*); **1b** 为催化剂时苯乙醇的产率为 95%, 对映体选择性为 5% *ee* (*R*) (Table 1, Entry 2); 以 **1c** 为催化剂时, 苯乙醇

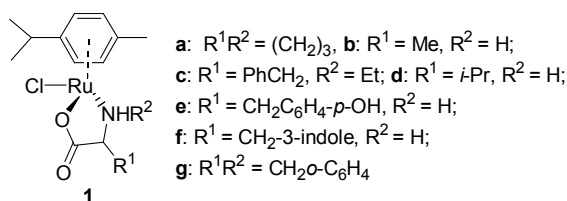
* E-mail: jwang252004@126.com, Tel.: 022-60200441.

Received April 23, 2011; revised June 10, 2011; accepted August 24, 2011.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No. B2011202087).

河北省自然科学基金(No. B2011202087)资助项目.

的产率和对映体选择性分别为 11%, 3% *ee* (*S*) (Table 1, Entry 3); **1d**~**1g** 为催化剂时产物苯乙醇的产率在 50~90%, 对映体选择性在 60% *ee* 左右 (Table 1, Entries 4~7). Carmona 等^[15,16]认为 **1a** 和 **1c** 为催化剂时产物苯乙醇构型不同可能源于苯乙酮的苯基和 *p*-cymene 基团之间 CH/ π 的相互作用, 并对反应过程的机理进行了推测^[17].



Scheme 1

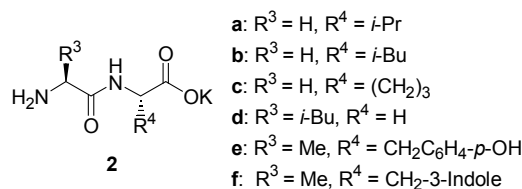
表 1 氨基酸和二肽为配体催化酮的不对称氢转移反应^aTable 1 Amino acids and dipeptides as ligands in the ATH of ketones^a

Entry	Catalyst	<i>T</i> /°C	<i>t</i> /h	Conv./%	Yield/%	<i>ee</i> /%	S/C	Ref.
1	1a	r.t.	24		72	81 (<i>R</i>)	100	[14]
2	1b	r.t.	24		95	5 (<i>R</i>)	100	[14]
3	1c	r.t.	24		11	3 (<i>S</i>)	100	[14]
4	1d	r.t.	24		79	56 (<i>R</i>)	100	[14]
5	1e	r.t.	24		87	57 (<i>R</i>)	100	[18]
6	1f	r.t.	24		51	66 (<i>R</i>)	100	[18]
7	1g	r.t.	24		90	60 (<i>R</i>)	100	[18]
8	2a -[Ru]	r.t.	24		22	27 (<i>S</i>)	100	[18]
9	2b -[Ru]	r.t.	24		33	22 (<i>S</i>)	100	[18]
10	2c -[Ru]	r.t.	24		6	—	100	[18]
11	2d -[Ru]	r.t.	24		90	—	100	[18]
12	2e -[Ru]	r.t.	24		>99	43 (<i>S</i>)	100	[18]
13	2f -[Ru]	r.t.	24		>99	39 (<i>S</i>)	100	[18]
14 ^b	1a	83	1.0	43.3		70 (<i>R</i>)	214	[17]
15 ^b	3	83	1.0	69.9		71 (<i>R</i>)	214	[17]
16 ^b	3	83	1.0	97		75 (<i>R</i>)	100	[19]
17 ^b	4	83	1.0	70		55 (<i>R</i>)	100	[19]
18 ^b	5	83	0.5	49		60 (<i>S</i>)	100	[19]
19 ^{b,c}	3	83	1.0	77		61 (<i>R</i>)	100	[19]
20 ^{b,d}	3	83	1.0	93		56 (<i>R</i>)	100	[19]
21 ^{b,e}	3	83	2.0	60		74 (<i>R</i>)	100	[19]
22 ^{b,f}	3	83	1.0	68		52 (<i>R</i>)	214	[19]

^a [Ru] refers to $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$; S/C is molar ratio of substrate to catalyst; substrate is acetophenone; ^b *i*-PrOH as hydrogen source and solvent; in the presence of KOH; ^c HCOONa as base; ^d substrate is 4-methyl acetophenone; ^e substrate is 4-chloro-acetophenone; ^f substrate is 3-chloro-propionophenone.

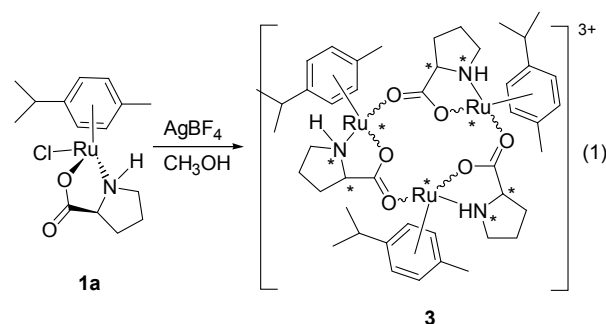
Ohta 等^[18]研究了二肽配体 **2** (Scheme 2)和 $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成的催化剂对苯乙酮的氢转移反应的催化性质. **2a**~**2c**- $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化活性差, 苯乙醇的产率最高 33%, 对映体选择性为 22% *ee* (Table 1, Entry 9); **2d**- $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$ 的催化活性高, 苯乙醇

的产率高达 90%, 产物为外消旋体 (Table 1, Entry 11). **2e**, **2f** 为配体时产物苯乙醇的产率在 99% 以上, 对映体选择性分别为 43%, 39% *ee* (Table 1, Entries 12, 13). 整体而言二肽配体的催化性能不佳.

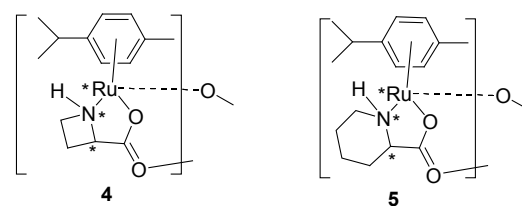


Scheme 2

Carmona 小组^[17,19]将 **1a** 与 $AgBF_4$ 在甲醇溶液中反应合成了三聚体金属配合物 **3** (Eq. 1), **3** 的结构由 X-ray, NMR 确定.



用同样方法合成了催化剂 **4** 和 **5** (Scheme 3). 与 **1a** 相比, 催化剂 **3** 的催化活性高, 反应 1 h 后苯乙酮的转化率达到 69.9% (Table 1, Entries 14, 15), 产物的对映体选择性没有变化; 当底物与催化剂的物质的量比为 100, 以 **3** 和 **4** 为催化剂催化还原苯乙酮时反应 1 h 后的转化率(选择性)分别为 97% (75% *ee*), 70% (55% *ee*) (Table 1, Entries 16, 17); 催化剂 **5** 的反应活性和 **3** 相近, 但产物的对映体选择性由 75% *ee* (*R*) 下降至 60% *ee* (*S*) (Table 1, Entries 16, 18), 说明环的大小不仅影响反应的活性和选择性, 而且影响产物的构型. 催化剂 **3** 催化还原 4-甲基苯乙酮, 1 h 后反应的转化率为 77%, 产物的对映体选择性为 61% *ee* (Table 1, Entry 19), 还原 1-茚酮时, 2 h 后反应的转化率为 60%, 产物的对映体选择性为 74% *ee* (Table 1, Entry 21).



Scheme 3

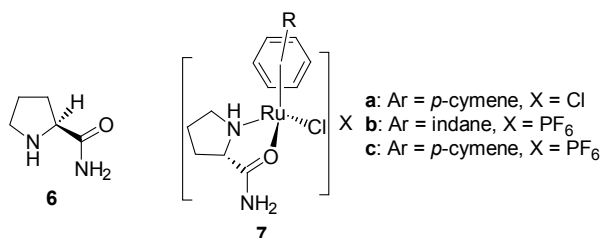
2 氨基酸酰胺配体

2.1 脯氨酸酰胺配体

氨基酸盐在很多有机溶剂中的溶解性不好, 因而氨基酸衍生物为配体的研究引起了关注. Faller 等^[20]在 *i*-PrOH 溶液中以 **6** (Scheme 4) 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ (4 : 1) 原位形成催化剂催化还原苯乙酮, 当底物/金属物质的量比为 25, $-24\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 20 h 后苯乙酮的转化率和产物的光学活性为 90%, 79% *ee* (Table 2, Entry 1); 还原 1-四氢萘酮时产物的对映体选择性高达 93% *ee*. 对底物为含有取代基的苯乙酮而言, $6\text{-}[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂对三氟甲基苯乙酮(含吸电子基团)的反应活性及对映体选择性分别为 94%, 60% *ee*; 当还原对甲氧基苯乙酮(含供电子基团)时反应活性差(35%), 但产物对映体选择性高(93% *ee*), 这归因于催化剂中含有的 Ru-H 的性质, H^- 与含供电子取代基的 *p*-OCH₃ 苯乙酮的反应较慢, 对甲氧基苯乙酮对活性中心的配位选择性高.

Adolfsson 等^[21]将 $6\text{-}[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 在水溶液中以 HCOOLi 为氢源催化还原苯乙酮, 当反应温度由 $28\text{ }^\circ\text{C}$ 提高到 $35\text{ }^\circ\text{C}$ 时反应转化率提高, 产物的对映体选择性几乎不受温度的影响(Table 2, Entries 2, 3). $6\text{-}[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化剂和 $6\text{-}[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 相比, 反应的转化率由 55% 提高到 99%, 但产物对映体选择性由 78% *ee* 下降到 72% *ee* (Table 2, Entries 2, 4). $6\text{-}[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 催化还原芳香酮, 反应的转化率在 46%~99%, 产物的对映体选择性在 46%~88% *ee*, 当底物为 3-甲氧基苯乙酮时催化反应的活性和产物的对映体选择性分别为 98%, 88% *ee*.

Pelagatti 小组^[22]以 **6** 为配体合成了催化剂 **7** (Scheme 4). X-ray, IR, ESI-MS 表征表明配体 **6** 通过 N、O 与金属配位. **7a**, **7c** 催化还原苯乙酮时反应的活性和选择性接近(Table 2, Entries 5, 7), 表明未配位的 X 对催化剂的反应性能没有影响, **7b**, **7c** 为催化剂时产物的对映体选择性分别为 54%, 74% *ee* (Table 2, Entries 6, 7), 表明 *p*-cymene 相对于 indane 有更好的对映体控制能力.



Scheme 4

Chung 小组^[23,24]合成了脯氨酸酰胺配体 **8** (Scheme 5). **8a** 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成催化剂催化还原苯乙酮时反应的活性和选择性高于催化剂 **8a**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 的催化性能(Table 2, Entries 8, 9).

8a- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂在 HCOONa 为氢源的 H_2O 溶液中催化还原苯乙酮时反应的转化率和产物对映体选择性分别为 92.4%, 91.8% *ee* (Table 2, Entry 11). **8b**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂因配体位阻大没有催化活性(Table 2, Entry 12), **8c**, **8d**, **8e**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 的反应活性(对映体选择性)分别为 82% (74.6% *ee*), 76% (74.1% *ee*), 57% (74.2% *ee*), 表明配体中苯环上含有吸电子取代基(F)时反应的活性高(Table 2, Entries 13, 14), 含有供电子取代基(OMe)时反应活性稍差(Table 2, Entry 15), 但配体上的电子效应没有影响产物的对映体选择性. **8a**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂在 $\text{HCOOH}/\text{Et}_3\text{N}$ 为氢源的 CH_2Cl_2 均相溶液中催化还原对甲氧基苯乙酮的转化率和产物对映体选择性分别为 98.4%, 94.8% *ee*, 与以 HCOONa 为氢源在水溶液中反应时反应性能相当^[25]. Zouieueche 等^[26]考察了水溶液中 **8a**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂的循环使用, 当对甲氧基苯乙酮完全转化时, 催化剂连续使用 15 次产物的光学活性在 90% *ee* 以上. **9** (Scheme 5)- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂的反应活性和选择性与 **8a**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 相当(Table 2, Entry 11, 16). Mao 等^[27]将配体 **10** (Scheme 5) 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成的催化剂在水溶液中催化还原苯乙酮, 苯乙酮/催化剂为 40, 体系中加入相转移催化剂十六烷基三甲基溴化铵(CTAB), $40\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 24 h 后苯乙醇的产率和对映体选择性达到 71% (55% *ee*) (Table 2, Entry 17). Zouieueche 等^[28]以 **11**, **12** (Scheme 5) 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成催化剂, 在水溶液中以 HCOONa 为氢源, 苯乙酮完全转化时产物的对映体选择性分别为 48% (*R*), 58% *ee* (*R*) (Table 2, Entries 18, 19). Zhou 等^[29]首次发现了氨基酸衍生物的盐酸盐 **13** (Scheme 5) 与 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 形成的催化剂催化还原苯乙酮的转化率和产物对映体选择性分别为 97.7%, 70.4% *ee* (Table 2, Entry 20). 配体 **8a**, **11**, **12**, **13** 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成的催化剂能有效地催化还原各种芳香酮(Scheme 6), **8a**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂对邻位取代的苯乙酮的催化性能好于对间位和对位含有取代基的苯乙酮的催化性能.

2.2 苯丙氨酸酰胺配体

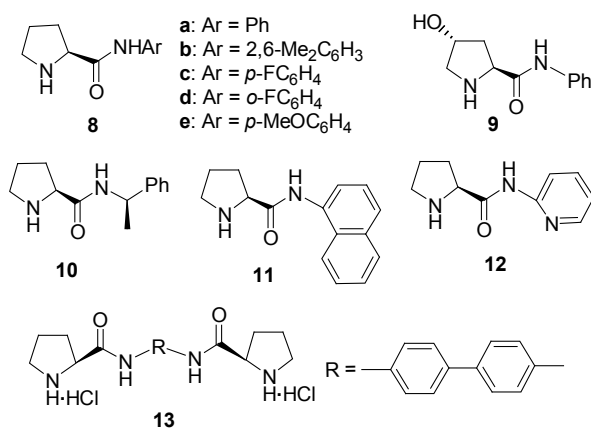
Adolfsson 等^[21]将 **14** (Scheme 7) 和 $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ 原位生成的催化剂在水溶液中以 HCOOLi 为氢源催化还原苯乙酮, 当反应的转化率为 99% 时, 产物的光学活性为 43% *ee* (Table 2, Entry 21). Pelagatti 小组^[22,30]合成了催化剂 **15**, **16** (Scheme 7). X-ray, IR, ESI-MS 表征表明, 阳离子络合物 **15** 通过 N、O 与金属 Ru 配位, 而中性配合物 **16** 通过 N、N 配位. **15** 为催化剂, 苯乙酮/**15** 物质的量

表 2 氨基酸酰胺为配体时催化苯乙酮的不对称氢转移反应^a

Table 2 Amino acid amides as ligands in the reduction of acetophenone

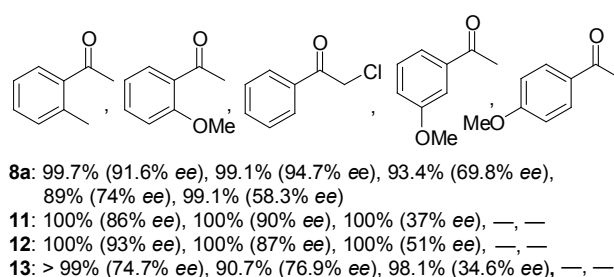
Entry	Catalyst	Solvent	[H]	T/°C	t/h	Conv./%	ee/%	S/C	Ref.
1	6 -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	-24	20	90	79 (<i>R</i>)	25	[20]
2 ^b	6 -[Rh]	H ₂ O	HCOOLi	28	17~22	55	78 (<i>R</i>)	100	[21]
3 ^b	6 -[Rh]	H ₂ O	HCOOLi	35	17~22	99	76 (<i>R</i>)	100	[21]
4 ^b	6 -[Ir]	H ₂ O	HCOOLi	28	17~22	99	72 (<i>R</i>)	100	[21]
5	7a	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	30	0.5	54	76 (<i>R</i>)	200	[22]
6	7b	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	30	0.7	70	54 (<i>R</i>)	200	[22]
7	7c	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	30	0.5	59	74 (<i>R</i>)	200	[22]
8	8a -[Ru]	CH ₂ Cl ₂	HCOOH/Et ₃ N	30	7	96.5	79 (<i>R</i>)	50	[23]
9	8a -[Ru] ₁	CH ₂ Cl ₂	HCOOH/Et ₃ N	30	6	33	54 (<i>R</i>)	50	[23]
10 ^b	8a -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	30	24	12.7	93.1 (<i>R</i>)	100	[24]
11 ^b	8a -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	40	5.5	92.4	91.8 (<i>R</i>)	100	[24]
12	8b -[Ru]	CH ₂ Cl ₂	HCOOH/Et ₃ N	30	24	0	0	50	[23]
13	8c -[Ru]	CH ₂ Cl ₂	HCOOH/Et ₃ N	30	7	82	74.6 (<i>R</i>)	50	[23]
14	8d -[Ru]	CH ₂ Cl ₂	HCOOH/Et ₃ N	30	7	76	74.1 (<i>R</i>)	50	[23]
15	8e -[Ru]	CH ₂ Cl ₂	HCOOH/Et ₃ N	30	6	57	74.2 (<i>R</i>)	50	[23]
16 ^b	9 -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	40	5.5	87.5	94.3 (<i>R</i>)	100	[24]
17 ^{c,e}	10 -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	40	24	71	55 (<i>R</i>)	40	[27]
18	11 -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	30	18	100	48 (<i>R</i>)	20	[28]
19	12 -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	30	24	100	58 (<i>R</i>)	20	[28]
20	13 -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	40	24	97.7	70.4 (<i>R</i>)	100	[29]
21 ^b	14 -[Ir]	H ₂ O	HCOONa	28	17~22	99	43 (<i>R</i>)	100	[21]
22	15 -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	30	0.5	97	30 (<i>R</i>)	200	[22]
23 ^d	16 -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	80	1	80	6 (<i>R</i>)	1000	[30]
24 ^b	17a -[Ir]	H ₂ O	HCOONa	24	17~22	99	71 (<i>R</i>)	100	[21]
25	17b -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	90	0.25	70	30 (<i>R</i>)	100	[31]
26	17c -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	90	0.25	98	30 (<i>R</i>)	100	[31]
27	17d -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	90	0.25	98	23 (<i>R</i>)	100	[31]
28	17e -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	90	0.25	44	45 (<i>R</i>)	100	[31]
29	17f -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	90	0.25	61	12 (<i>S</i>)	100	[31]
30	18 -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	90	0.25	30	—	100	[31]
31	19 -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	90	—	—	—	100	[31]

^a [H] refers to hydrogen source; [Ru] refers to [RuCl₂(*p*-cymene)]₂; [Ru]₁ refers to [RuCl₂(C₆Me₆)]₂; [Rh] refers to [RhCp*Cl₂]₂; [Ir] refers to [IrCp*Cl₂]₂; S/C is molar ratio of substrate to catalyst; in the presence of KOH; ^b In the presence of the surfactant SDS; ^c In the presence of the surfactant CTAB; ^d In the presence of *t*-BuOK; ^e Yield of phenylethanol.



Scheme 5

比为 200, *i*-PrOH 为氢源, 30 °C 反应 0.5 h 后转化率为 97%, 苯乙醇光学活性为 30% *ee* (Table 2, Entry 22); 而

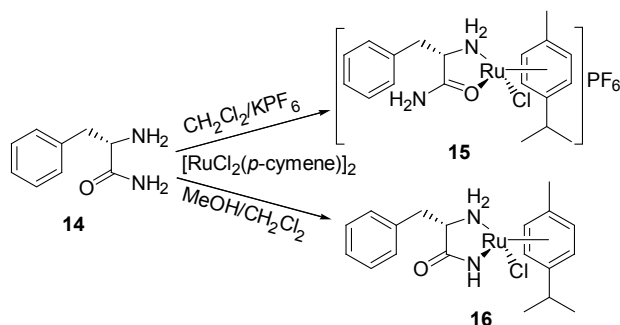


Scheme 6

当 **16** 在 80 °C 催化还原苯乙酮时 TOF 值达到 800 h⁻¹ (S/C=1000), 产物的光学活性仅为 6% *ee* (Table 2, Entry 23).

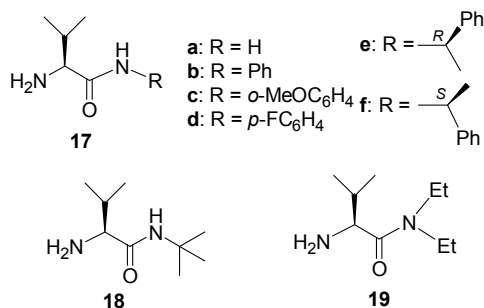
2.3 缬氨酸酰胺配体

Adolfsson 等^[21]以 **17a**-[IrCp*Cl₂]₂ 为催化剂在水溶剂中以 HCOOLi 为氢源催化还原苯乙酮时反应的转化



Scheme 7

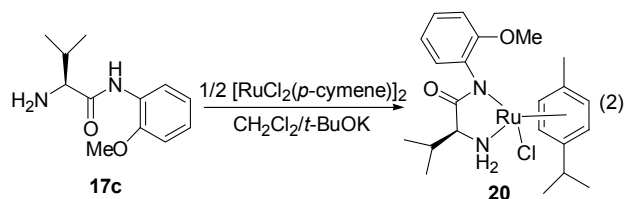
率达到 99%, 产物的对映体选择性为 71% *ee* (Table 2, Entry 24). Pelagatti 等^[31]合成了配体 **17b~17f**, **18**, **19** (Scheme 8). 在 CH_2Cl_2 溶剂中及 *t*-BuOK 存在下 **17c** 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 反应合成了催化剂 **20** (Eq. 2), ^1H NMR 和 ESI-MS 表征催化剂 **20** 是由 *p*-cymene 配体、氯离子及氨基酰胺配体通过 N, N 双齿形式配位的伪八面体结构. **17b~17d** (含有一个手性中心)- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化苯乙酮的还原反应活性较好, TOF 最高达 392 h^{-1} , 产物对映体选择性最高为 30% *ee* (*R*) (Table 2, Entry 26); 在酰胺的胺基部分引入第二个 *R* 构型的手性中心(**17e**), 产物的对映体选择性提高到 45% *ee* (*R*), TOF 值下降到 176 h^{-1} (Table 2, Entry 28). 在酰胺的胺基部分引入第二个 *S* 构型的手性中心(**17f**), 产物的构型与酰胺的胺基上取代基构型相同, 对映体选择性为 12% *ee* (*S*) (Table 2, Entry 29). **18**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化还原苯乙酮, $90\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 15 min 后转化率为 30%, 产物为外消旋体 (Table 2, Entry 30), 配体 **19** 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 组成的催化剂体系没有活性, 说明配体中酰胺基团的质子化特征的重要性. 整体而言 **17b~17f**, **18**, **19** 为配体时产物苯乙醇的 *ee* 值低, 原因可能是在溶液中存在 $R_{\text{Ru}}\text{Sc}$, $S_{\text{Ru}}\text{Sc}$ 两个活性的非对映异构体, 在催化反应中形成构型相反的醇, 另外一种解释为五元螯合环[如 **20** 中 Ru-N-C-C(O)-N]上只含有一个手性中心.



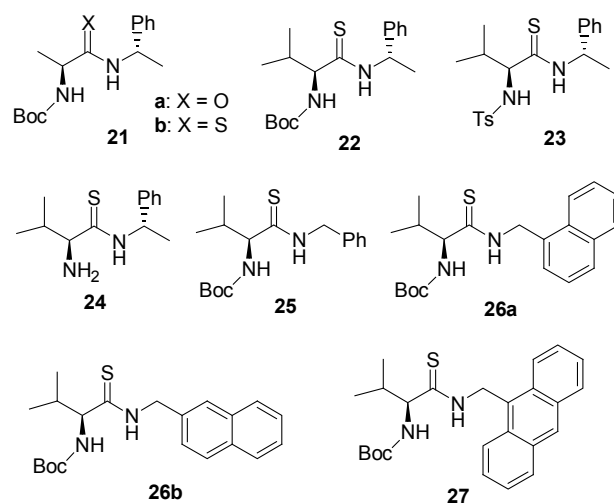
Scheme 8

3 氨基酸硫代酰胺配体

Adolfsson 小组^[32~34]将 Boc 保护的氨基酸酰胺配体



上的羰基 O 用 S 代替合成配体 **21~27** (Scheme 9). 这些配体与金属 Ru, Rh 组成的催化剂在苯乙酮的不对称氢转移反应中表现了不同的反应性能. **21a** 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成催化剂催化还原苯乙酮时反应活性和选择性分别为 7%, 5% *ee* (*S*), **21b** 为配体时反应活性和选择性增加到 45%, 59% *ee* (*R*), 产物构型由 *S* 变为 *R* (Table 3, Entries 1, 2). **22**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 为催化剂时苯乙醇的对映体选择性(81% *ee*)比 **21b**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化体系的高(59% *ee*) (Table 3, Entries 2, 3). **22**- $[\text{RhCl}_2\text{Cp}^*]_2$ 的催化性能好于 **22**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ (Table 3, Entries 3, 4). **22**- $[\text{RhCl}_2\text{Cp}^*]_2$ 催化体系中加入 LiCl, 苯乙醇的对映体选择性由 86% *ee* 增加到 95% *ee* (Table 3, Entries 4, 5). **22**- $[\text{RhCl}_2\text{Cp}^*]_2$ 催化剂催化还原各种芳香酮时得到相应产物醇的对映体选择性在 90% *ee* 以上 (Scheme 10). **23** 为配体时反应几乎没有活性 (Table 3, Entry 6), **24** 为配体时反应活性和选择性比 **22** 为配体的反应体系差 (Table 3, Entries 5, 7). **26a**, **26b**, **27** 与 **25** 相比 C 终端芳烃的位阻增加, 反应的活性和选择性增加 (Table 3, Entries 8~11), **26b**- $[\text{RhCl}_2\text{Cp}^*]_2$ 催化还原苯乙酮时反应的活性和产物的对映体选择性为 81%, 96% *ee*, 反应性能接近 **22** (Table 3, Entries 5, 10), 因而通过调整芳香胺的位阻效应, C 终端无手性中心不影响反应性能.



Scheme 9

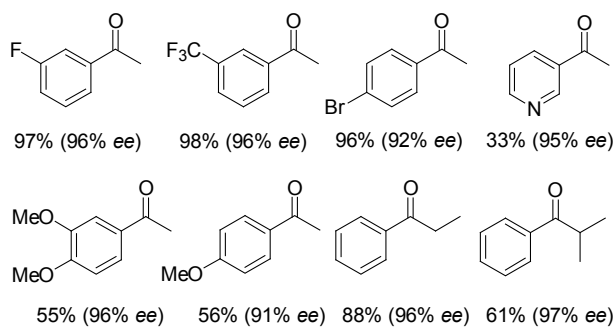
2010 年 Adolfsson 等^[35]合成了氨基酸硫代酰胺配体 **28a~28d** (Scheme 11), **28a~28d** 和 $[\text{RhCl}_2\text{Cp}^*]_2$ 原位生成催化剂催化还原苯乙酮时有非常好的反应活性, 10

表 3 氨基酸硫代酰胺、羟胺酸及酰肼为配体时催化苯乙酮的不对称氢转移反应^a

Table 3 Amino acid based thioamides/ hydroxamic acids/hydrazides as ligands in the ATH of acetophenone

Entry	Catalyst	5 mol% LiCl	t/h	Conv./%	ee/%	S/C	Ref.
1	21a -[Ru]	—	2.0	7	5 (<i>S</i>)	100	[32]
2	21b -[Ru]	—	2.0	45	59 (<i>R</i>)	100	[32]
3	22 -[Ru]	—	2.0	49	81 (<i>R</i>)	100	[32]
4	22 -[Rh]	—	2.0	91	86 (<i>R</i>)	200	[34]
5	22 -[Rh]	+	0.5	88	95 (<i>R</i>)	200	[32]
6	23 -[Rh]	+	2.0	2	—	200	[34]
7	24 -[Rh]	+	0.25	65	49 (<i>R</i>)	200	[34]
8	25 -[Rh]	+	2.0	67	86 (<i>R</i>)	200	[33]
9	26a -[Rh]	+	0.5	85	93 (<i>R</i>)	200	[33]
10	26b -[Rh]	+	0.5	81	96 (<i>R</i>)	200	[33]
11	27 -[Rh]	+	2.0	88	89 (<i>R</i>)	200	[33]
12	28a -[Rh]	+	10 min	76	90 (<i>R</i>)	100	[35]
13	28b -[Rh]	+	10 min	62	89 (<i>R</i>)	100	[35]
14	28c -[Rh]	+	10 min	76	93 (<i>R</i>)	100	[35]
15	28d -[Rh]	+	10 min	73	93 (<i>R</i>)	100	[35]
16	29 -[Rh]	—	0.5	66	82 (<i>S</i>)	200	[36]
17	29 -[Rh]	+	0.5	56	88 (<i>S</i>)	200	[36]
18	30 -[Rh]	—	2.0	45	86 (<i>S</i>)	200	[36]
19	30 -[Rh]	+	2.0	63	92 (<i>S</i>)	200	[36]
20	31 -[Rh]	—	2.0	89	87 (<i>S</i>)	200	[36]
21	31 -[Rh]	+	2.0	82	97 (<i>S</i>)	200	[36]
22	32 -[Rh]	+	2.0	8	53 (<i>R</i>)	200	[34]
23	33 -[Rh]	+	2.0	2	—	200	[34]
24	34 -[Rh]	+	2.0	10	36 (<i>S</i>)	200	[34]
25	35 -[Rh]	+	2.0	11	18 (<i>S</i>)	200	[34]
26 ^b	31 -[Rh]	—	17~22	2	—	100	[34]
27 ^c	36 -[Rh]	—	17~22	99	29 (<i>R</i>)	100	[21]
28 ^c	37 -[Rh]	—	14	99	69 (<i>R</i>)	100	[21]
29	38a -[Rh]	—	2.0	43	80 (<i>S</i>)	200	[34]
30	38a -[Rh]	+	2.0	9	49 (<i>S</i>)	200	[34]
31	38b -[Rh]	—	2.0	30	81 (<i>S</i>)	200	[34]
32	38b -[Rh]	+	2.0	56	91 (<i>S</i>)	200	[34]
33	39a -[Rh]	—	2.0	20	84 (<i>S</i>)	200	[34]
34	39a -[Rh]	+	2.0	7	50 (<i>S</i>)	200	[34]
35	39b -[Rh]	—	2.0	9	28 (<i>S</i>)	200	[34]
36	39b -[Rh]	+	2.0	5	11 (<i>S</i>)	200	[34]

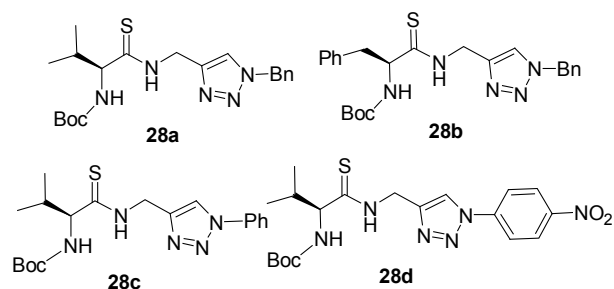
^a [Ru] refers to [RuCl₂(*p*-cymene)]₂; [Rh] refers to [RhCp*Cl₂]₂; S/C is molar ratio of substrate to catalyst; *i*-PrOH as hydrogen donor and solvent, room temperature, 5 mol% *i*-PrONa; ^b HCOONa as hydrogen donor, H₂O as solvent, in the present of 10 mol% SDS; ^c HCOOLi as hydrogen donor, H₂O as solvent, in the present of 10 mol% SDS.



Scheme 10

min 后苯乙酮的转化率达到 60%以上, 产物苯乙醇的对

映体选择性在 90% ee 左右 (Table 3, Entries 12~15). 文中考察了 **28a**-[RhCl₂Cp*]₂ 对各种芳香酮的催化性能, 当还原对三氟甲基苯乙酮时, 10 min 后底物的转化率为

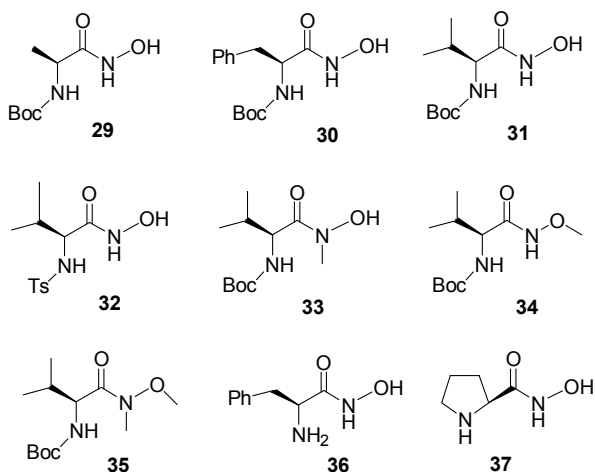


Scheme 11

97%, 产物的对映体选择性为 87% *ee*.

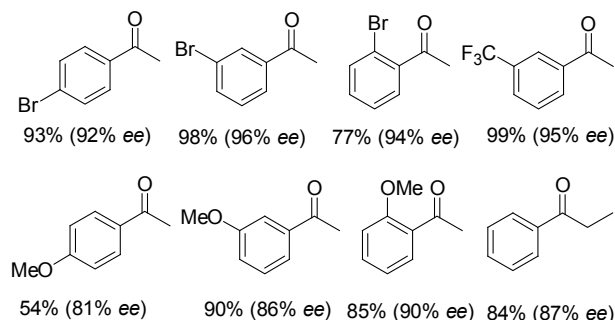
4 氨基酸羟胺酸配体

2007 年 Adolfsson 小组^[36]合成了氨基酸羟胺酸配体 **29**~**31** (Scheme 12). **29**-[RhCl₂Cp*]₂ 为催化剂催化还原苯乙酮 0.5h 后转化率为 66%, 产物光学活性为 82% *ee*, 当在反应体系中加入 LiCl 时产物的对映体选择性提高到 88% *ee* (Table 3, Entries 16, 17). 以 **30**、**31** 为配体时在反应体系中加入 LiCl, 产物的对映体选择性也呈现了增加的趋势 (Table 3, Entries 18~19, 20~21). **31**-[RhCl₂-Cp*]₂ 为催化剂时产物苯乙醇的对映体选择性最好 (97% *ee*), **31**-[RhCl₂Cp*]₂ 催化剂能有效地催化还原各种芳香酮 (Scheme 13). 2009 年 Adolfsson 小组^[34]合成配体 **32**~**35** (Scheme 12), 考察了氨基酸羟胺酸配体上取代基的影响. **32**-[RhCl₂Cp*]₂ (胺基上的取代基为 Ts) 和 **31**-[RhCl₂Cp*]₂ 相比, 催化活性和选择性下降, 且产物的构型相反 (Table 3, Entries 21, 22). **33**~**35**-[RhCl₂Cp*]₂ 催化剂的反应的活性和选择性均较差 (Table 3, Entries 23~25). 以 **34** 为配体时反应性能稍好 (Table 3, Entry 24), 说明胺基上氢的重要性. **31**-[RhCl₂Cp*]₂ 催化剂在水溶液中以 HCOONa 为氢源催化还原苯乙酮时几乎没有反应活性 (Table 3, Entry 26), 可能源于 Boc 保护基团在水溶液中抑制配体与金属形成活性的催化剂. 2011 年 Adolfsson 小组^[21]合成了配体 **36**, **37** (Scheme 12). **36**-[RhCl₂Cp*]₂ 在水溶液中催化还原苯乙酮, 反应转化率为 99% 时产物的对映体选择性为 29% *ee*, 以 **37**-[RhCl₂Cp*]₂ 为催化剂, 反应的转化率为 99% 时产物的光学活性为 69% *ee* (Table 3, Entries 27, 28).



Scheme 12

Adolfsson 小组^[34]详细研究了配体 **22** 和 **31** 在 Rh 催化的酮不对称氢转移反应中得到构型相反产物的原因. 动力学数据及结构-活性研究表明产物构型相反可能是



Scheme 13

两种配体与金属的配位模式不同所致 (Figure 1), **22** 通过 N—S 与金属配位, 催化剂易于形成 (*S_L*, *S_{Rh}*) 构型的铑氢化合物, (*S_L*, *S_{Rh}*)-Rh-**22** 从底物的 *S_i* 面转移质子和氢形成 *R* 构型的醇. **31** 通过 N—N 与金属配位, 催化剂易于形成 (*S_L*, *R_{Rh}*) 构型的铑氢化合物, (*S_L*, *R_{Rh}*)-Rh-**31** 从底物的 *R_e* 面转移质子和氢形成 *S* 构型的醇. Li 离子的作用可能是协助绑定底物. 氨基酸硫代酰胺配体和氨基酸羟胺酸配体与金属形成的络合物催化酮的不对称氢转移反应给我们的启示是从同一氨基酸出发合成不同氨基酸基配体可以得到不同构型的产物.

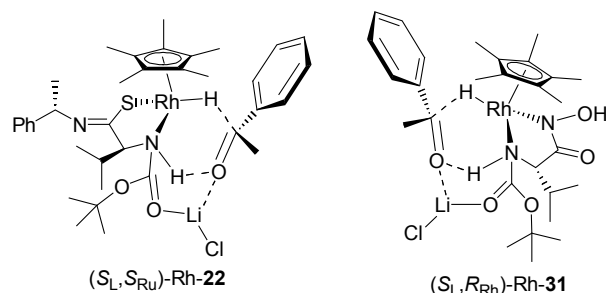


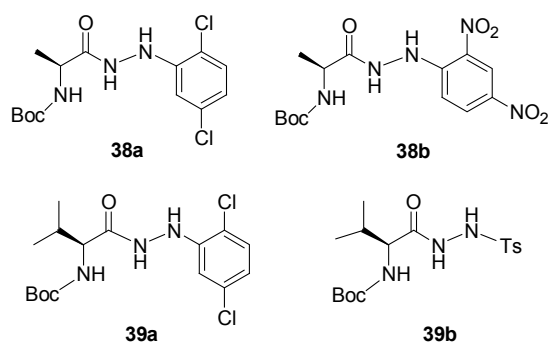
图 1 氨基酸硫代酰胺配体和羟胺酸配体在反应过程中形成的过渡态

Figure 1 Proposed transition state formed with thioamide and hydroxamic acid

5 氨基酸酰肼配体

Adolfsson 等^[34]合成了氨基酸酰肼配体 **38a**, **38b**, **39a**, **39b** (Scheme 14). **38b** 和 [RhCl₂Cp*]₂ 原位生成催化剂催化还原苯乙酮的效果最好, 在室温下反应 2 h 后反应的转化率为 56%, 产物的光学活性为 91% *ee* (Table 3, Entry 32); **39b**-[RhCl₂Cp*]₂ 为催化剂时反应的转化率仅为 9%, 产物的光学活性为 28% *ee* (Table 3, Entry 35). 当将 LiCl 加入到 **38a**, **39a**, **39b** 配体组成的催化剂体系中反应活性和产物的对映体选择性受到抑制 (Table 3, Entries 29~30, 33~34, 35~36), 而 LiCl 对 **38b**-[RhCl₂-Cp*]₂ 的催化体系的活性和选择性有增强作用 (Table 3, Entries 31, 32). 氨基酸酰肼配体和 Rh 形成的络合物催

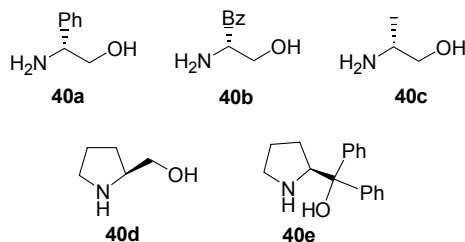
化酮的不对称氢转移反应性能低于氨基酸硫代酰胺配体及氨基酸羟胺配体和 Rh 形成的催化剂催化的反应体系 (Table 3, Entries 32, 5, 21).



Scheme 14

6 氨基醇配体

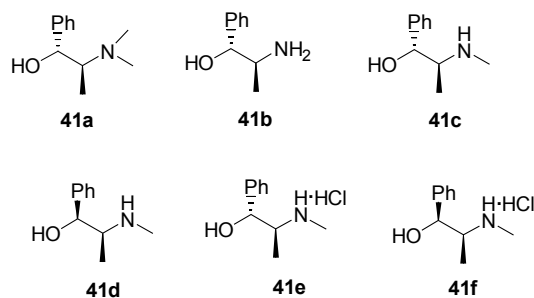
通过手性氨基酸的还原反应可合成手性氨基醇配体, 手性氨基醇配体在不对称合成中的应用已有综述^[37,38]. Lu 等^[39]考察了手性氨基酸衍生的氨基醇配体 **40a**~**40e** (Scheme 15) 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成催化剂在苯乙酮的不对称氢转移反应中的反应性能 (Table 4). 以 HCOONa 为氢源, H_2O 为溶剂, **40c**, **40d**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化还原苯乙酮时几乎没有反应活性 (Table 4, Entries 4, 5). **40e** 和 **40d** 有相同的骨架, 以 **40e** 为配体时反应的活性和选择性能达到 76.5%, 54% *ee* (Table 4, Entry 6). **40d**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 在异丙醇溶液中, 催化还原乙酰乙酸乙酯, 2 h 后反应的转化率为 40%, 产物的对映体选择性为 12% *ee* (*S*)^[40].



Scheme 15

41a~**41f** (Scheme 16) 为天然化合物, 本身也是氨基醇^[41,42]. 以 HCOONa 为氢源, H_2O 为溶剂, **41a**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化还原苯乙酮时, 虽然催化体系的转化率很低, 但产物苯乙醇的对映体选择性能达到 56% *ee* (Table 4, Entry 7); 以 **41b** 为配体, 异丙醇为氢源, 反应 0.5 h 后苯乙酮的转化率为 95%, 产物的光学活性为 77% *ee* (Table 4, Entry 8), **41c**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化还原苯乙酮时产物的对映体选择性达到 89% *ee* (Table 4, Entry 9); 在 H_2O 溶液中, HCOONa 为氢源, 以 **41c**, **41d** 为配体催化还原苯乙酮时反应的活性、选择性

分别为 100%, 76% *ee* (*R*); 33.6%, 31% *ee* (*S*) (Table 4, Entries 11, 12), 说明氨基醇上 Ph 取代基的构型不仅影响反应的活性和选择性, 也影响产物的构型. 此外, Lu 等^[39]考察了 **41e**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 对不同芳香酮的底物适用性, 当催化还原含有邻、间、对位取代的苯乙酮时反应的转化率在 90% 以上, 产物的光学活性在 43%~83% *ee*, 其中 **41e**-Ru 对 4-三氟甲基苯乙酮的催化还原效果最好, 反应的转化率为 96%, 产物的光学活性为 83% *ee*.



Scheme 16

7 氨基酸羟基酰胺配体

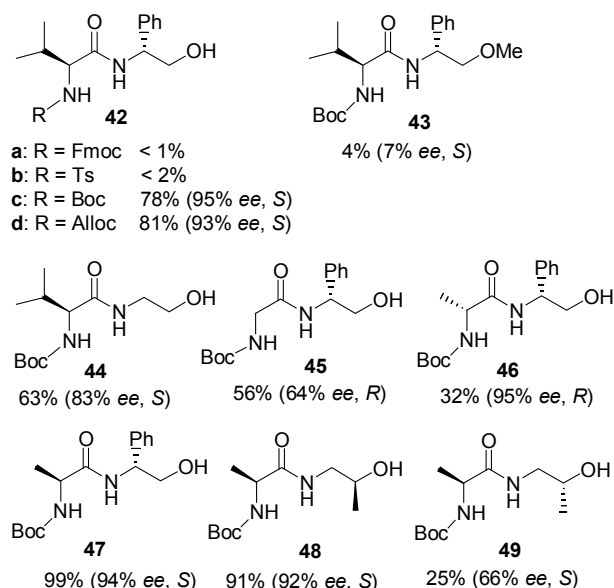
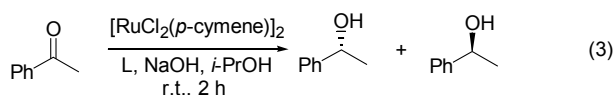
Adolfsson 小组^[43,44]合成了一系列氨基酸羟基酰胺配体 **42**~**49** (Scheme 17) 用于酮的不对称氢转移反应中 (Eq. 3). **42a**, **42b** 和 $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 原位生成的催化剂对苯乙酮还原反应几乎没有催化活性, 而 **42c**, **42d**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 为催化剂时反应的转化率可达到 80% 左右, 产物的对映体选择性增加到 90% *ee* 以上, **43**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 为催化剂时反应的转化率仅为 4%, 选择性为 7% *ee* (*S*), 说明氨基酸部分 N 终端的保护基团和氨基醇部分 C 终端的羟基对于催化反应的性能非常重要; **44** (氨基醇部分无手性中心), **45** (氨基酸部分无手性中心) 和 **42c** 相比反应的活性和选择性分别下降至 63%, 83% *ee* (*S*); 56%, 64% *ee* (*R*)^[45]; **46**~**49** 中含有两个手性中心, 产物的构型由氨基酸部分的构型决定, 氨基酸部分的构型为 *L* 时, 产物的构型为 *S*, 氨基酸部分的构型为 *D* 时, 产物的构型为 *R*. **46**, **47**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂的活性(选择性)分别为 32% (95% *ee*, *R*), 99% (94% *ee*, *S*), 说明对于氨基醇部分的手性中心靠近酰胺基团的配体, *L* 构型的氨基酸和 *R* 构型的氨基醇组成的配体 **47** 反应活性优于 *D* 构型的氨基酸和 *R* 构型的氨基醇组成的配体 **46**. **48**, **49** 为配体的反应结果表明对于氨基醇部分的手性中心靠近羟基的配体, *L* 构型的氨基酸和 *S* 构型的氨基醇组成的配体 **48** 反应性能优于 *L* 构型的氨基酸和 *R* 构型的氨基醇 **49** 组成的配体. **47**, **48**- $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ 催化剂对底物酮的适用范围广 (Scheme 18)^[45~47].

表 4 氨基醇为配体催化苯乙酮的不对称氢转移反应^a

Table 4 Amino alcohols as ligands in the ATH of acetophenone

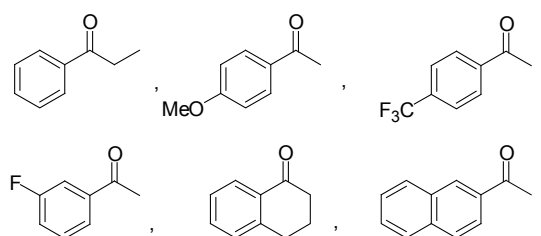
Entry	Catalyst	Solvent	[H]	T/°C	t/h	Conv./%	ee/%	S/C	Ref.
1	40a -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	19.6	27 (R)	40	[40]
2 ^b	40a -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	20	1	85	24 (R)	200	[41]
3	40b -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	22.5	3 (R)	40	[40]
4	40c -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	<1	—	40	[40]
5	40d -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	—	—	40	[40]
6	40e -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	76.5	54 (R)	40	[40]
7	41a -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	2.7	56 (S)	40	[40]
8 ^b	41b -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	20	0.5	95	77 (R)	200	[41]
9 ^b	41c -[Ru]	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrOH	20	0.5	71	89 (R)	200	[41]
10	41c -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	40	3.5	>99	73 (R)	100	[42]
11	41c -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	100	76 (R)	40	[40]
12	41d -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	33.6	31 (S)	40	[40]
13	41e -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	99.3	75 (R)	40	[40]
14	41f -[Ru]	H ₂ O	HCOONa	r.t.	—	99.5	49 (S)	40	[40]

^a [H] refers to hydrogen source; [Ru] refers to [RuCl₂(*p*-cymene)]₂; S/C is molar ratio of substrate to catalyst. ^b In the presence of *t*-BuOK.



Scheme 17

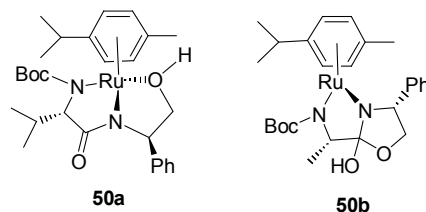
因平衡反应的限制, 异丙醇为氢源时酮的不对称氢转移反应需要在较低的底物浓度下进行(通常底物浓度为 0.1~0.2 mol/L). 2011 年 Adolfsson 小组^[48]以乙醇为氢源考察了配体 **47** 和 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 原位生成催化剂催化酮的不对称氢转移反应. 在底物浓度为 0.5 mol/L, *V*(EtOH): *V*(THF) 为 1:1 的溶剂中催化剂 **47**-[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 对底物有很好的适用性, 反应的转化率为 40%~99%, 产物的光学活性在 90% ee 以上 (Scheme 18).



47 (IPA as [H]): 91% (95% ee), 63% (95% ee), —, 93% (89% ee), 38% (84% ee), 85% (87% ee)
48 (IPA as [H]): 67% (98% ee), 59% (94% ee), —, 87% (96% ee), 47% (96% ee), 96% (97% ee)
47 (Ethanol as [H]): 40% (95% ee), 53% (94% ee), > 99% (93% ee), —, —, 74% (97% ee)

Scheme 18

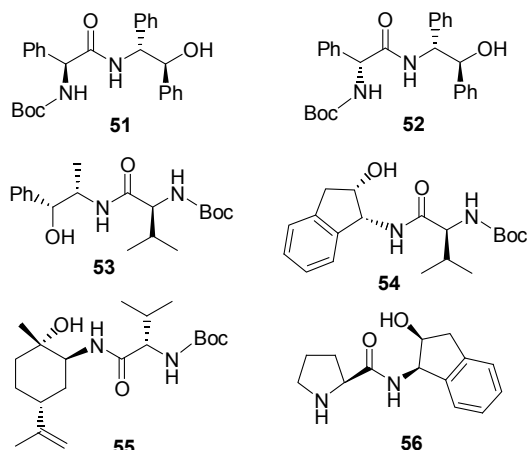
氨基酸羟基酰胺配体和 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 原位生成的催化剂催化酮的不对称氢转移反应中也存在 Li⁺ 离子的活化效应^[49]. Adolfsson 小组^[50]和 Wills 小组^[51]对反应过程的机理进行了推测, 两种机理的不同之处在于形成了不同的中间体 **50a** (Adolfsson 中间体) 和 **50b** (Wills 中间体) (Scheme 19).



Scheme 19

2007 年, Adolfsson 小组^[52]合成了氨基酸部分含有两个取代基的氨基酸羟基酰胺配体 **51**, **52** (Scheme 20), **51**, **52** 和 [RhCl₂Cp*]₂ 原位生成催化剂催化还原苯乙酮,

当 S/C=100, 在室温下反应 2 h 后反应的活性(对映体选择性)分别为 25% (22% *ee*), 31% (62% *ee*); **53**, **54**-[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 催化剂对苯乙酮的还原反应无活性^[51], **55**-[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 催化剂的催化活性差^[53]. Zouiouche 等^[28]采用多底物筛选的方法评价 **56** 和 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 原位生成催化剂在水溶液中对酮的不对称氢转移反应(Scheme 20). 在底物酮完全转化时, 苯乙醇的对映体选择性达到 84% *ee*, 2-氯苯乙醇的对映体选择性为 95.5% *ee*.

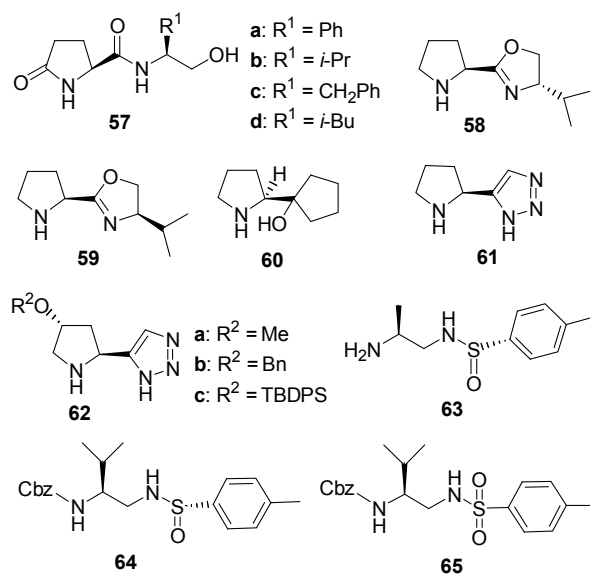


Scheme 20

8 其它氨基酸衍生物配体

O'Leary 等^[54]合成了配体 **57a**~**57d** (Scheme 21), **57c**-[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 催化还原苯乙酮的反应活性和选择性最好, 室温下反应 24 h 后转化率为 35%, 产物对映体选择性为 72% *ee* (Table 5, Entry 3). Guiry 等^[55]合成了配体 **58**, **59** (Scheme 21), **58**-[Ir(COD)Cl₂]₂ 催化还原苯乙酮, 15 h 后转化率达到 91%, 但产物的对映体选择性仅为 37% *ee* (*R*) (Table 5, Entry 5), **59**-[Ir(COD)Cl₂]₂ 为催化剂反应 15 h 后转化率为 81%, 产物的对映体选择性为 38% *ee* (*S*) (Table 5, Entry 6). Karim 等^[56]以脯氨酸为原料合成了配体 **60** (Scheme 21), **60** 与 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 原位生成催化剂室温下催化还原苯乙酮, 5 h 后转化率为 85%, 对映体选择性为 70% *ee* (*R*) (Table 5, Entry 7). Pericàs 等^[57]合成了配体 **61**, **62** (Scheme 21), **61**-[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 催化还原苯乙酮, 反应 7 h 后转化率为 71%, 苯乙醇的光学活性为 41% *ee* (Table 5, Entry 8). **62** 配体中, **62c**-[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 的反应活性和选择性最好, 4 h 后转化率达到 93%, 产物的光学活性为 81% *ee* (Table 5, Entry 11). Adolfsson 等^[58]以 *L*-丙氨酸和缬氨酸为原料合成配体 **63**~**65** (Scheme 21). **63** 和 [RuCl₂(C₆H₆)]₂ 原位生成催化剂催化还原苯乙酮时反应活性高, TOF 值达到 356 h⁻¹, 但产物为外消旋体(Table 5, Entry 12). **64**-

[RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 为催化剂 2 h 后反应转化率为 60%, 苯乙醇的光学活性达到 74% *ee* (Table 5, Entry 13). **65** 在 S 处缺少手性中心, 以其和 [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ 组成的催化剂催化还原苯乙酮时产物苯乙醇为外消旋体(Table 5, Entry 14).



Scheme 21

表 5 苯乙酮的不对称氢转移反应^a

Table 5 ATH of acetophenone

Entry	Catalyst	Time/h	Conv./%	<i>ee</i> /%	S/C	Base	Ref.
1	57a -[Ru]	24	30	50 (<i>R</i>)	100	NaOH	[54]
2	57b -[Ru]	24	28	27 (<i>R</i>)	100	NaOH	[54]
3	57c -[Ru]	24	35	72 (<i>R</i>)	100	NaOH	[54]
4	57d -[Ru]	24	27	18 (<i>R</i>)	100	NaOH	[54]
5	58 -[Ir]	15	91	37 (<i>R</i>)	100	<i>i</i> -PrOK	[55]
6	59 -[Ir]	15	81	38 (<i>S</i>)	100	<i>i</i> -PrOK	[55]
7	60 -[Ru]	5	85	70 (<i>R</i>)	50	<i>i</i> -PrONa	[56]
8	61 -[Ru]	7	71	41	17	KOH	[57]
9	62a -[Ru]	18	93	84	17	KOH	[57]
10	62b -[Ru]	18	71	77	17	KOH	[57]
11	62c -[Ru]	4	93	81	17	KOH	[57]
12	63 -[Ru] ₁	0.25	89	—	100	<i>t</i> -BuOK	[58]
13	64 -[Ru]	2	60	74 (<i>S</i>)	50	<i>t</i> -BuOK	[58]
14	65 -[Ru]	18	55%	<5%	50	<i>t</i> -BuOK	[58]

^a [Ru] refers to [RuCl₂(*p*-cymene)]₂; [Ru]₁ refers to [RuCl₂(C₆H₆)]₂; [Ir] refers to [Ir(COD)Cl₂]₂; S/C is molar ratio of substrate to catalyst; *i*-PrOH as hydrogen source and solvent, room temperature.

9 结论与展望

氨基酸及其衍生物配体在 Ru, Rh, Ir 催化的酮不对称氢转移反应中已取得了一定的进展, 但至今为止, 仍没有发现催化活性及立体选择性很高的、广谱的手性氨基酸及其衍生物配体, 大部分催化剂的生产规模仍局限在实验室制备层次上. 由于天然氨基酸配体的结构可调性, 以天然手性氨基酸衍生物为配体的不对称催化反应

还具有很大的调整空间, 有望发现高活性、高选择性、底物适用范围广的催化体系. 这些基础性的研究对酮不对称还原为醇的通用性的合成方案的设计、反应条件的优化具有重要的意义.

References

- [1] Ma, G.; Medonald, R.; Ferguson, M.; Cavell, R. G.; Patrick, B. O.; James, B. R.; Hu, T. Q. *Organometallics* **2007**, *26*, 846.
- [2] Malacea, R.; Poli, R.; Manoury, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 729.
- [3] Cui, J.-G.; Yan, R.-A.; Zeng, H.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **1998**, *18*, 521 (in Chinese).
(崔建国, 晏日安, 曾陇梅, 有机化学, **1998**, *18*, 521.)
- [4] Gladali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226.
- [5] Liu, Y.-H.; Liu, X.-L.; Yuan, D.-M.; Shi, Y.-C.; Jing, X.-B.; Wu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, *28*, 893 (in Chinese).
(刘永红, 刘晓岚, 袁冬梅, 石尧成, 景涌壁, 吴俊, 有机化学, **2005**, *28*, 893.)
- [6] Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562.
- [7] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97.
- [8] Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2045.
- [9] Wang, C.; Wu, X. F.; Xiao, J. L. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1750.
- [10] Mori, A.; Abe, H.; Inoue, S. *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 189.
- [11] Severin, K.; Bergs, R.; Beck, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1634.
- [12] Paradowska, J.; Stodulski, M.; Mlynarski, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4288.
- [13] Carter, L. C.; Davies, D. L.; Duffy, K. T.; Fawcett, J.; Russell, D. R. *Acta Crystallogr.* **1994**, *C50*, 1559.
- [14] Ohta, T.; Nakahara, S. I.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *Chem. Lett.* **1998**, 491.
- [15] Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Dobrinovich, I.; Lahoz, F. J.; Oroa, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 499.
- [16] Carmona, D.; Lamata, M. P.; Oro, L. A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2239.
- [17] Carmona, D.; Lahoz, F. J.; Atencio, R.; Oro, L. A.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; José, E. S.; Vega, C.; Reyes, J.; Joó, F.; Kathó, Á. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1544.
- [18] Ohta, T.; Nakahara, S. I.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *Appl. Organomet. Chem.* **2001**, *15*, 699.
- [19] Kathó, Á.; Carmona, D.; Viguri, F.; Remacha, C. D.; Kovács, J.; Joó, F.; Oro, L. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *593*~*594*, 299.
- [20] Faller, J. W.; Lavoie, A. R. *Organometallics* **2001**, *20*, 5245.
- [21] Ahlford, K.; Adolfsson, H. *Catal. Commun.* **2011**, *12*, 1118.
- [22] Bacchi, A.; Pelagatti, P.; Pelizzi, C.; Rogolino, D. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3200.
- [23] Rhyoo, H. Y.; Yoon, Y. A.; Park, H. J.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5045.
- [24] Rhyoo, H. Y.; Park, H. J.; Suh, W. H.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 269.
- [25] Rhyoo, H. Y.; Park, H. J.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2001**, 2064.
- [26] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J. C.; Zouieueche, L. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *256*, 85.
- [27] Mao, J. C.; Guo, J. *Chirality* **2010**, *22*, 173.
- [28] Zeror, S.; Collin, J.; Fiaud, J. C.; Zouieueche, L. A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 197.
- [29] Zhou, Z. Q.; Wu, L. H. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 2539.
- [30] Pelagatti, P.; Bacchi, A.; Calbiani, F.; Carcelli, M.; Elviri, L.; Pelizzi, C.; Rogolino, D. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4602.
- [31] Pelagatti, P.; Carcelli, M.; Calbiani, F.; Cassi, C.; Elviri, L.; Pelizzi, L.; Rizzotti, U.; Rogolino, D. *Organometallics* **2005**, *24*, 5836.
- [32] Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5129.
- [33] Ahlford, K.; Livendahl, M.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6321.
- [34] Ahlford, K.; Ekström, J.; Zaitsev, A. B.; Ryberg, P.; Eriksson, L.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11197.
- [35] Tinnis, F.; Adolfsson, H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4536.
- [36] Ahlford, K.; Zaitsev, A. B.; Ekström, J.; Adolfsson, H. *Synlett* **2007**, 2541.
- [37] Wen, W.; Zhou, H.-Y.; Fu, H.-X.; Lü, S.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **1998**, *18*, 509 (in Chinese).
(翁文, 周宏英, 傅宏祥, 吕士杰, 有机化学, **1998**, *18*, 509.)
- [38] Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 835.
- [39] Mao, J. C.; Wan, B. S.; Wu, F.; Lu, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7341.
- [40] Everaere, K.; Mortreux, A.; Bulliard, M.; Brussee, J.; Gen, A.; Nowogrocki, G.; Carpentier, J. F. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 275.
- [41] Petra, D. G. I.; Reek, J. N. H.; Handgraaf, J. W.; Meijer, E. J.; Dierkes, P.; Kamer, P. C. J.; Brussee, J.; Schoemaker, H. E.; Leeuwen, P. W. N. M. V. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2818.
- [42] Wu, X. F.; Li, X. H.; McConville, M.; Saidi, O.; Xiao, J. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *247*, 153.
- [43] Pastor, I. M.; Vastila, P.; Adolfsson, H. *Chem. Commun.* **2002**, 2046.
- [44] Bøgevig, A.; Pastor, I. M.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 294.
- [45] Pastor, I. M.; Vastila, P.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4031.
- [46] Vastila, P.; Wettergren, J.; Adolfsson, H. *Chem. Commun.* **2005**, 4039.
- [47] Wettergren, J.; Bøgevig, A.; Portier, M.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1277.
- [48] Lundberg, H.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2754.
- [49] Vastila, P.; Zaitsev, A. B.; Wettergren, J.; Privalov, T.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3218.
- [50] Wettergren, J.; Buitrago, E.; Ryberg, P.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5709.
- [51] Yim, A. S. Y.; Wills, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7994.
- [52] Wettergren, J.; Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2556.
- [53] Watts, C. C.; Thoniyot, P.; Cappuccio, F.; Verhagen, J.; Gallagher, B.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1301.
- [54] Geoghegan, P.; O'Leary, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 867.
- [55] McManus, H. A.; Barry, S. M.; Andersson, P. G.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3405.
- [56] Aitali, M.; Allaoud, S.; Karim, A.; Meliet, C.; Mortreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1367.
- [57] Cambeiroa, X. C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 113.
- [58] Zani, L.; Eriksson, L.; Adolfsson, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4655.

(Cheng, F.; Li, L.)