

亚胺的不对称催化氢化研究进展

王 东^a 侯传金^{*,a,b} 陈丽凤^a 刘小宁^a 安庆大^{*,a} 胡向平^{*,b}^a 大连工业大学轻工与化学工程学院 大连 116034)^b 中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

摘要 手性胺化合物是重要的有机合成中间体,在农药、医药及精细化学品合成中有着广泛的应用,而通过亚胺的不对称催化氢化是获得手性胺化合物最直接、最高效的方法之一。近二十年来,亚胺的不对称催化氢化取得了重大进展。各种高活性、高立体选择性的手性配体和催化剂被设计并合成出来,各种新的不对称催化方法和策略被发展并得到成功应用,各种特殊及挑战性亚胺底物的氢化取得重要突破。然而亚胺的不对称催化氢化反应依然存在着诸如反应活性低、底物范围窄、反应条件苛刻、催化剂不易回收等问题。因此,发展更加高效、高选择性、环境友好的不对称氢化方法,是未来亚胺的不对称催化氢化发展的方向。从亚胺的类型入手,就环状和非环状的亚胺的不对称催化氢化反应的研究进展进行综述。

关键词 亚胺; 不对称催化; 氢化; 手性配体

Progress on the Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Imines

Wang, Dong^a Hou, Chuanjin^{*,a,b} Chen, Lifeng^a Liu, Xiaoning^aAn, Qingda^{*,a} Hu, Xiangping^{*,b}^a School of Light Industry and Chemical Engineering, Dalian Polytechnic University, Dalian 116034)^b Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023)

Abstract Chiral amines are important synthetic intermediates in the preparation of many physiologically active compounds. Catalytic asymmetric hydrogenation of prochiral imines represents one of the most direct and convenient route to chiral amines and their derivatives. During the past two decades, significant progress has been made in the asymmetric hydrogenation of imines. Many highly enantioselective chiral catalysts have been disclosed, some new methods and strategies have been developed, and some challenging imines substrates have been efficiently hydrogenated in high enantioselectivities. Despite these achievements, catalytic asymmetric hydrogenation of imines still have challenges of low reactivity, narrow substrate scope, harsh hydrogenation conditions and difficulty in catalyst reuse. Therefore, development of new catalyst system with high reactivity and enantioselectivity as well as environmental friendship in the asymmetric hydrogenation of imines is of great interest. This review presents a brief overview on the progress in catalytic asymmetric hydrogenation of cyclic and acyclic imines.

Keywords imines; asymmetric catalysis; hydrogenation; chiral ligand

手性胺化合物是重要的有机合成中间体,在农药、医药及精细化学品合成中有着广泛的应用,因此,近年来手性胺化合物的合成受到了广泛的关注,并取得了很大的进展^[1]。不对称氢化反应,因其原子经济性高,一直备受人们的关注,而通过亚胺的不对称催化氢化是获得手性胺化合物最直接、最高效的方法之一^[2]。1975年,Scorrano 等^[3]报道了首例亚胺的不对称催化氢化,他们

以 Rh-DIOP 为催化剂实现了 *N*-苄基亚胺的不对称氢化,虽然 *ee* 值仅有 22%,但却开创了亚胺不对称催化氢化的先河。1989年, Bakos 等^[4]将 Rh-磺化 BDPP 用于 *N*-苄基亚胺的氢化,得到了最高 96% *ee* 的对映选择性,取得了亚胺不对称催化氢化的突破性进展。此后,各种高活性、高对映选择性的催化剂逐渐被发展,除了 Ir-Xyliphos^[5] 催化剂用于手性除草剂“金都尔”的规模化

* E-mail: houcj@dlpu.edu.cn; anqingda@dlpu.edu.cn; xiangping@dicp.ac.cn

Received November 20, 2012; revised December 15, 2012; published online January 9, 2013.

Project supported by the Planned Science and Technology Project of Dalian City (No. 2011J21DW010), and the Scientific Research Project of Department of Education of Liaoning Province (No. L2010048)

大连市科技局科技计划(No. 2011J21DW010)和辽宁省教育厅科学技术研究(No. L2010048)资助项目。

生产外, Buchwald 等^[6]发展的手性 Ti 催化剂、Pfaltz 等^[7]发展的 Ir-PHOX 催化剂、张绪穆等^[8]发展的 Ir-f-Binaphane 催化剂以及二胺-钌催化剂^[9]等, 作为典型的代表, 在亚胺的不对称催化氢化中具有出色的表现。

在亚胺的不对称催化氢化发展过程中, 亚胺底物的范围也得到了不断的拓展。现在, 不仅非环状的亚胺(如 *N*-芳基亚胺、*N*-烷基亚胺、活化的 *N*-磺酰基亚胺、非保护的 *N*-H 亚胺), 而且环状的亚胺(如 *N*-烷基环状亚胺、苯并杂环亚胺、环状 *N*-磺酰亚胺), 都被广泛的应用于不对称催化氢化反应。本文从亚胺的类型入手, 对近年来亚胺的不对称催化氢化反应的研究进展进行综述^[10]。关于亚胺的不对称转移氢化^[11]和不对称硅氢化^[12], 不在本文综述范围。

1 非环状亚胺的不对称催化氢化

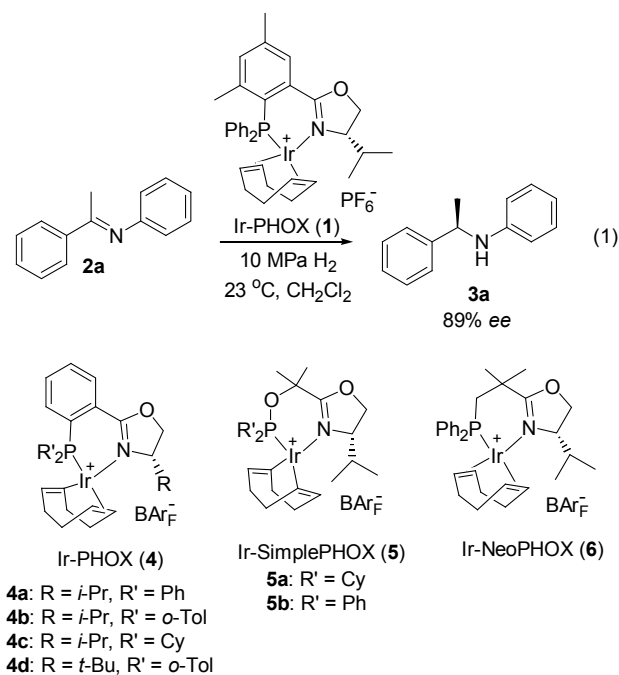
1.1 *N*-芳基亚胺的不对称催化氢化

N-芳基亚胺结构稳定, 易于合成, 而且 *N* 原子上芳基的存在, 可以减缓亚胺 *Z/E* 异构体的互变, 因此, 关于 *N*-芳基亚胺的不对称催化氢化反应目前研究的比较多。手性 P,N-配体、双膦(磷)配体和单齿亚磷酸酯配体等配体的发展, 使 *N*-芳基亚胺的氢化取得了非常好的结果。同时, 亚胺底物的类型也得到了进一步的发展, 不仅简单的 *N*-芳基亚胺的氢化已非常成功, 一些特殊的 α -亚胺酯、含氟亚胺和极具挑战性的高位阻亚胺的氢化也实现了突破。此外, 近年来发展的一些新的不对称催化方法和策略, 使亚胺的不对称催化氢化反应更加高效、高对映选择, 且更加环境友好。

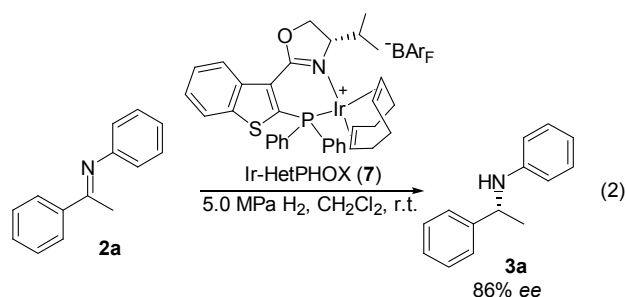
1.1.1 手性 P,N-配体

1997 年, Pfaltz 等^[7]将膦-噁唑啉配体催化剂 Ir-PHOX (1)用于 *N*-芳基亚胺(2a)的不对称氢化, 得到了 89% *ee* 的对映选择性(Eq. 1), 但是, 该反应的缺陷在于氢气压力太高(10 MPa)。此后, Pfaltz 在 Ir-PHOX (1)的基础上, 又制备了 Ir-PHOX (4), Ir-SimplePHOX (5), Ir-NeoPHOX (6)等催化剂(Scheme 1)^[13], 它们可以在较低的氢气压力下(500 kPa), 高对映选择性地氢化 *N*-芳基亚胺(2)(最高 97% *ee*)。此外, Pfaltz 和 Leitner 等又将 Ir-PHOX 类型催化剂应用于超临界二氧化碳^[14]和离子液体^[15]介质中 *N*-芳基亚胺的不对称催化氢化, 以超临界二氧化碳或离子液体代替了传统的有机溶剂, 既绿色环保, 又利于产品分离和催化剂回收利用。

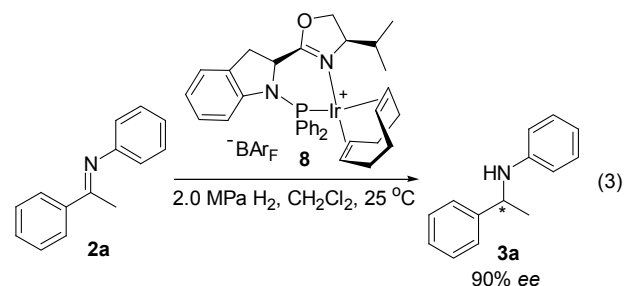
Ir-PHOX 催化剂的成功, 激发了人们对膦-噁唑啉类配体研发的热情^[16]。2003 年, Cozzi 等^[17]合成了含硫杂原子的膦-噁唑啉配体催化剂 Ir-HetPHOX (7), 并将其应用于 *N*-芳基亚胺(2a)的不对称氢化, 得到了 86% *ee* 的对映选择性(Eq. 2)。



Scheme 1

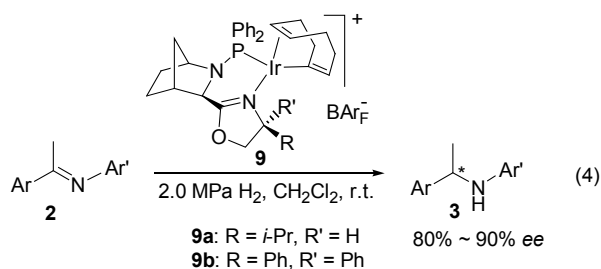


2004 年, Agbossou-Niedercorn 等^[18]合成了氨基膦-噁唑啉配体铱催化剂 8, 该催化剂在 *N*-芳基亚胺(2a)的氢化中, 得到了最高 90% *ee* 的对映选择性(Eq. 3)。

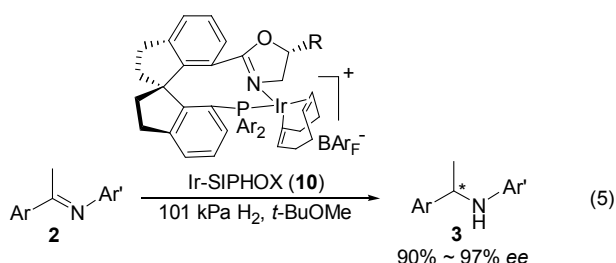


2004 年, Andersson 等^[19]合成了含刚性降冰片骨架的膦-噁唑啉配体铱催化剂 9, 并将其应用于 *N*-芳基亚胺(2)的不对称氢化(Eq. 4), 得到了很好的对映选择性(80%~90% *ee*)。催化剂以及底物的结构对反应的活性和立体选择性均有很大的影响。使用 9a 为催化剂时, 可得到 98% 的转化率和 90% 的 *ee* 值; 而使用 9b 作为催化剂时, 氢化反应无法进行。此外, 在底物的苯环邻位引

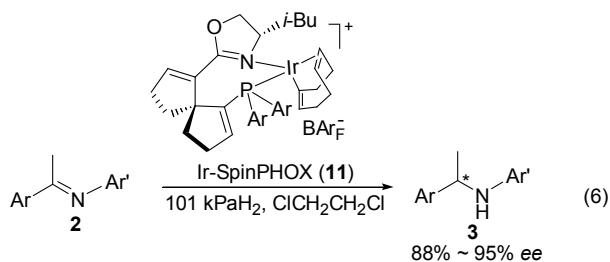
入甲基增大底物的空间位阻时,反应的活性和对映选择性都明显降低。



2006 年, 周其林等^[20]将其发展的螺二氢茚骨架的膦-噁唑啉配体的铱配合物 Ir-SIPHOX (**10**)用于 *N*-芳基亚胺(**2**)的不对称氢化(Eq. 5), 该催化剂可以在常压(101 kPa H₂)下催化 *N*-芳基亚胺的氢化, 对映选择性最高达 97% ee.

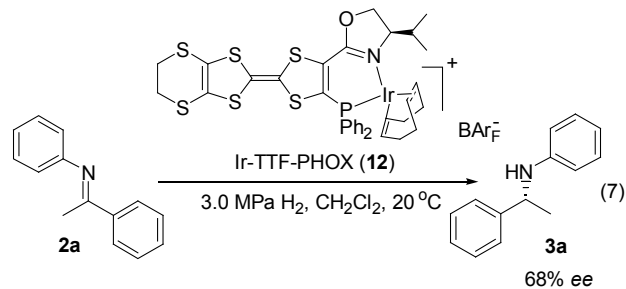


此后, 丁奎岭等^[21]合成了另一类螺环骨架的手性膦-噁唑啉配体催化剂 Ir-SpinPHOX (**11**). 该催化剂在常压下(1 atm H₂)同样可以高效的催化 *N*-芳基亚胺(**2**)的氢化, 对映选择性为 88%~95% ee (Eq. 6).

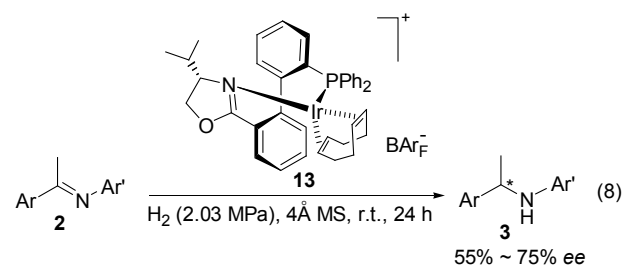


2007 年, Agbossou-Niedercorn 等^[22]报道了四硫富瓦烯膦-噁唑啉配体铱催化剂 Ir-TTF-PHOX (**12**)在 *N*-芳基亚胺(**2a**)的不对称氢化中的应用(Eq. 7), 取得了 68% ee 的对映选择性. 虽然产物的 ee 值不高, 但是, 反应中发现了一个有趣的现象, 产物胺 **3a** 的绝对构型和 Ir-TTF-PHOX 催化剂的构型一致, 即使用 (*R*)-Ir-TTF-PHOX (**12**)为催化剂可以得到(*R*)-构型的产物 **3a**, 因此, 使用该催化剂可以预测产物的构型.

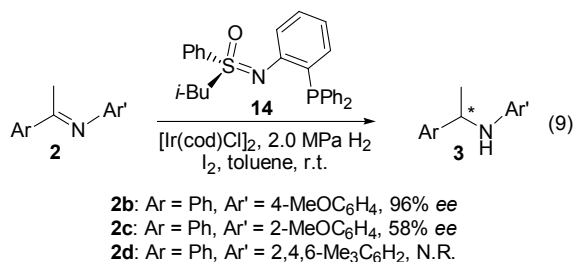
2011 年, 张万斌等^[23]考察了轴不安定联苯类膦-噁唑啉配体的铱配合物 **13** 作为催化剂, 在 *N*-芳基亚胺(**2**)



的不对称氢化中的应用(Eq. 8), 结果表明该催化剂具有很高的催化活性(最高 99%转化率)和较好的对映选择性(最高 75% ee), 底物上的取代基对反应的对映选择性有一定的影响.

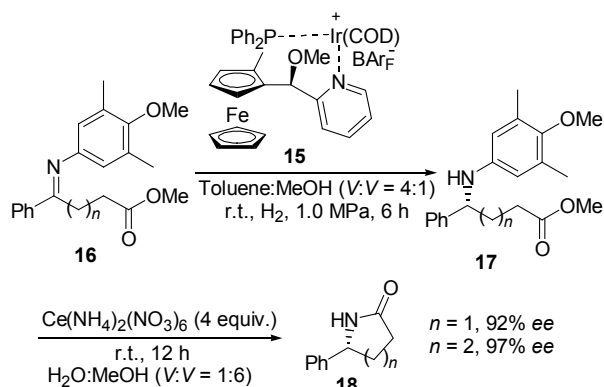


除了膦-噁唑啉配体, 其他 P,N-配体同样在亚胺的不对称催化氢化中具有优异的表现. 2005 年, Bolm 等^[24]合成了一类新的 P,N-配体, 二苯基膦-磺酰亚胺配体 **14**, 将其用于铱催化 *N*-芳基亚胺 **2** 的不对称氢化(Eq. 9), 得到了很好的对映选择性(最高 98% ee). 底物的电子效应对反应的影响不大, 然而底物中 N 原子上取代基 Ar' 的空间效应却对反应有很大影响. 对于 *N*-4-甲氧基苯基亚胺(**2b**), 取得了 96% ee, 对于较大位阻的 *N*-2-甲氧基苯基亚胺(**2c**), 仅取得了 58% ee, 而对于更大位阻的 *N*-2,4,6-三甲基苯基亚胺底物 **2d**, 反应则无法进行.



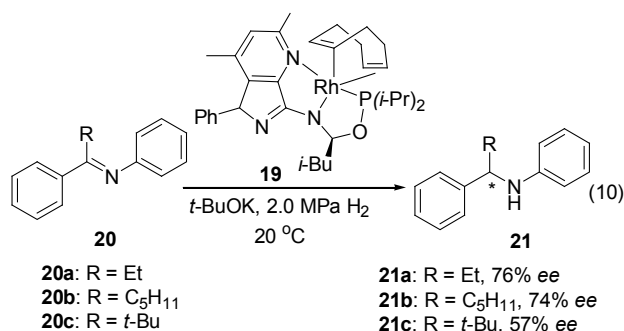
2007 年, Knochel 等^[25]利用二茂铁衍生的 P,N-配体铱催化剂 **15**, 使 *N*-(3,5-二甲基-4-甲氧基)苯基亚胺(**16**)进行氢化反应, 可在温和的条件下高产率地得到 *N*-(3,5-二甲基-4-甲氧基)苯胺(**17**), ee 值高达 99%. 最后, 采用 Ce(NH₄)₂(NO₃)₆对 **17** 进行脱保护, 可制得手性的 γ-和 δ-内酰胺 **18** (Scheme 2).

2010 年, Kempe 等^[26]将三齿 P,N,N-配体/铱配合物



Scheme 2

19 用 *N*-芳基亚胺(2)的不对称氢化, 在 0.1~0.2 mol% 催化剂条件下, 得到了最高 91% *ee* 的对映选择性. 此外, 对于较难反应的 *N*-芳基亚胺(20), 该催化剂同样可以取得较好的对映选择性(Eq. 10).

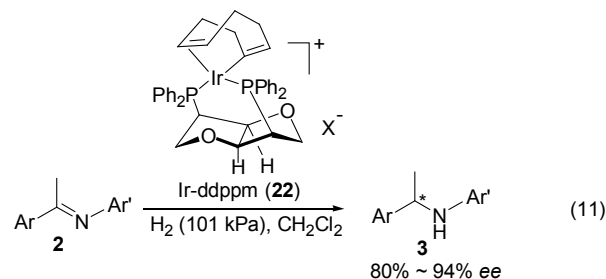


1.1.2 手性双膦(磷)配体

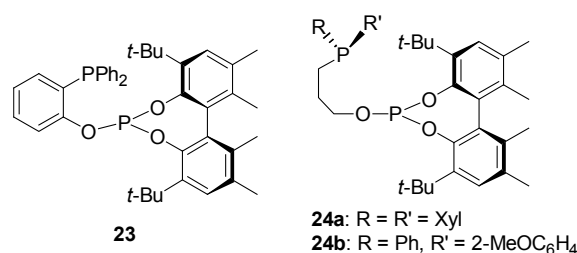
手性双膦(磷)配体因其高催化活性、高对映选择性, 一直以来在不对称氢化反应中发挥着重要作用^[27]. 以下依次介绍手性双膦(磷)配体在普通 *N*-芳基亚胺、挑战性的 α -亚胺酯和含氟亚胺及高位阻 *N*-芳基亚胺氢化中的应用, 然后介绍特殊 P-手性的双膦配体在 *N*-芳基亚胺氢化中的应用, 最后介绍 Noyori 的钌-双膦-双胺催化体系在亚胺不对称氢化中的应用.

2006 年, Dervisi 等^[28]使用手性双膦配体的铱配合物 Ir-ddppm (22), 用于 *N*-芳基亚胺(2)的不对称氢化(Eq. 11), 在常压(101 kPa H₂)下可以高产率的得到手性胺 3, 反应的对映选择性也很好(80%~94% *ee*). 研究表明, 离子型的[Ir(ddppm)(COD)]BF₄ 和[Ir(ddppm)(COD)]PF₆ 催化剂的催化效果很好, 而中性的[Ir(COD)Cl]₂-ddppm 体系催化活性很低(转化率<5%).

2005 年, Pizzano 等^[29]将膦-亚磷酸酯配体 23 和 24 用于 *N*-芳基亚胺 2a 的氢化反应(Scheme 3), 结果发现, 配体骨架的刚柔性对反应的立体选择性影响很大. 使用刚性较大的苯环桥联的配体 23 时, 仅得到 36% *ee*, 而

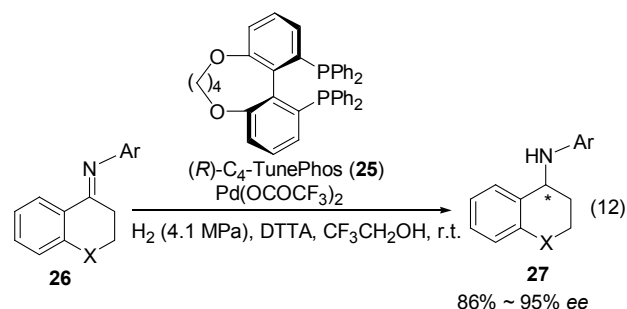


使用柔性的乙烷桥联的配体 24a, 则可得到 84% *ee*. 2006 年, Pizzano 等^[30]又对此反应体系做了进一步的研究, 发现配体的立体构型对催化剂的效果起到重要作用, P-手性的配体 24b 在一系列含各种取代基的 *N*-芳基亚胺 2 的氢化中, 取得了 72%~85% *ee* 的对映选择性.

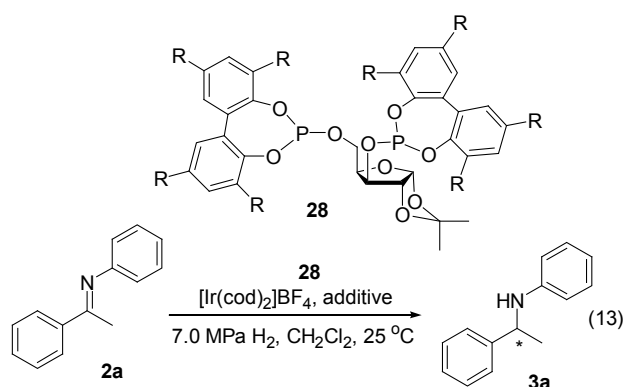


Scheme 3

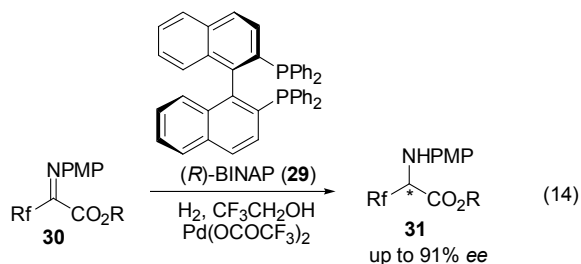
2011 年, 周永贵等^[31]采用 Brønsted 酸 DTTA(二对甲基苯甲酰酒石酸)活化底物的策略, 将 (*R*)-C₄-TunePhos (25)/Pd(OCOCF₃)₂ 用于 *N*-芳基亚胺的不对称氢化(Eq. 12). 虽然对于简单的 *N*-芳基亚胺底物 2, 仅得到了中等的对映选择性(60%~75% *ee*). 但是, 对于含环外双键的 *N*-芳基亚胺底物 26, 得到了非常好的对映选择性(86%~95% *ee*).



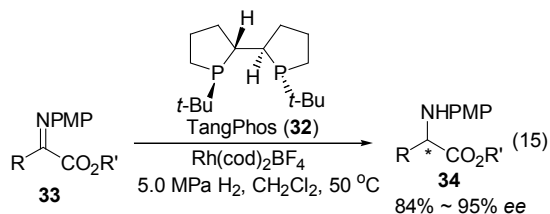
糖类化合物含有丰富的手性碳原子和较为刚性的骨架, 因而成为人们感兴趣的手性源之一. Claver 等^[32]合成了含木糖骨架的手性双亚磷酸酯配体 28, 并将其用于 *N*-芳基亚胺(2a)的氢化反应, 得到了中等的对映选择性(Eq. 13). 配体的位阻效应和添加物对反应的立体选择性有很大影响, 进一步的研究表明, 金属前体同样对反应的立体选择性起决定作用^[33].



α -亚胺酯的不对称氢化是制备手性 α -氨基酸的有效方法之一。虽然有机小分子催化 α -亚胺酯的不对称转移氢化已取得了较大成功^[34], 但是, 关于 α -亚胺酯的不对称氢化, 其成功的例子并不多。2001 年, Uneyama 等^[35]以 (*R*)-BINAP (**29**) 为配体、Pd(OCOCF₃)₂ 为金属前体、CF₃CH₂OH 为溶剂, 实现了氟代 α -亚胺酯 **30** 的不对称氢化 (Eq. 14), 提供了一种高对映选择性的制备 β -氟代- α -氨基酸酯 **31** 的方法 (最高 91% *ee*)。

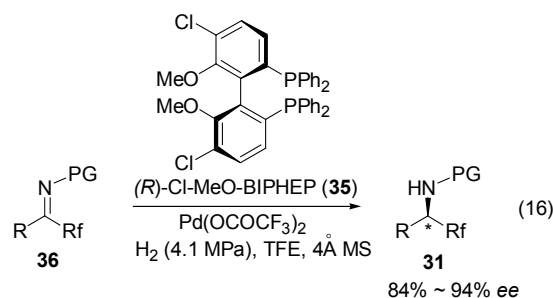


2006 年, 张绪穆等^[36]取得了 α -亚胺酯不对称催化氢化的重要进展。他们发现 TangPhos (**32**) 的铑催化剂能高效的催化 α -亚胺酯 **33** 的氢化, 取得了最高 95% *ee* 的对映选择性 (Eq. 15)。通过一次重结晶可将产物的 *ee* 值提高到 99%, 提供了一种制备手性 α -氨基酸衍生物 **34** 的高效方法。

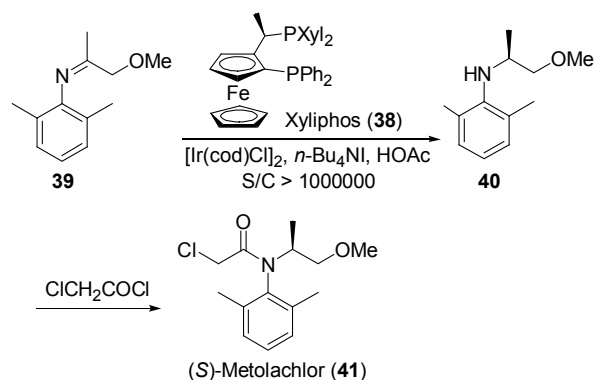


手性含氟胺类化合物作为重要的农药和医药中间体, 近年来逐渐引起了人们的关注。由于含氟化合物的特殊性, 通过含氟亚胺的不对称氢化合成这类手性化合物并不是十分成功。尽管 Uneyama 等实现了对活化的含氟亚胺 **30** 的不称氢化, 而对于非活化的含氟亚胺的

氢化, 文献报道的对映选择性一直都不理想。2010 年, 周永贵等^[37]以 (*R*)-Cl-MeO-BIPHEP (**35**)/Pd(OCOCF₃)₂ 为催化剂、CF₃CH₂OH 为溶剂, 在 4.1 MPa 氢气压力下, 成功实现了简单含氟亚胺 **36** 的不对称氢化 (Eq. 16), 高对映选择性的得到了各种手性含氟胺类化合物 (84% ~ 94% *ee*)。

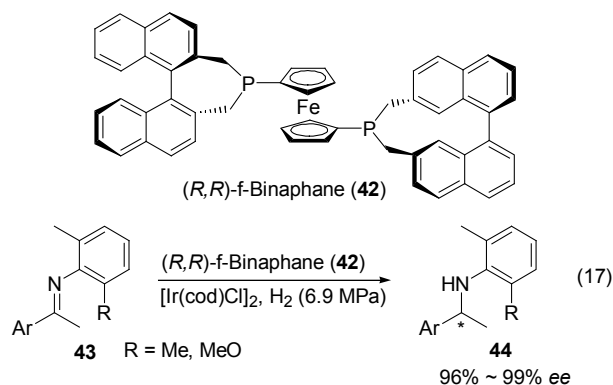


在亚胺不对称氢化中应用最成功的无疑是 Xyliphos 配体 **38**, 该配体在铱催化高位阻的 *N*-芳基亚胺 **39** 的氢化中表现出超高的活性, 反应的 TON 高达 1000000, 氢化产物的 *ee* 值为 79%^[5,38]。这一超高效催化剂已被成功用于年产量万吨的手性除草剂“金都尔”**41** 的工业化生产 (Scheme 4)。

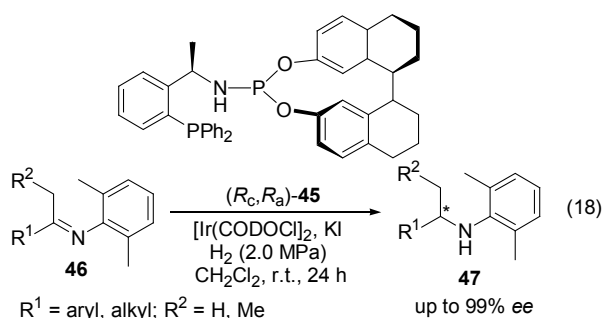


Scheme 4

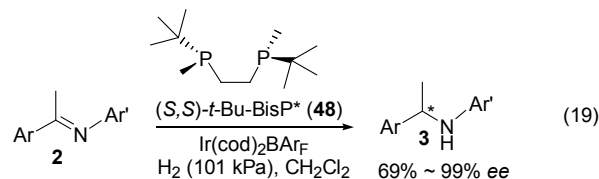
尽管许多高位阻手性芳香胺化合物是有机合成及手性农药、医药等精细化学品的重要中间体, 然而, 高位阻 *N*-芳基亚胺的不对称催化氢化反应却发展缓慢^[39], 存在着诸如反应活性低、底物范围窄、反应条件苛刻等问题。除了 Ir-Xyliphos (**38**) 催化高位阻 *N*-芳基亚胺 **39** 的氢化, 并应用于“金都尔”**41** 的规模化生产外, 在这一领域最引人注目的是张绪穆等^[8]报道的 Ir-f-Binaphane **42** 催化高位阻 *N*-芳基烷基芳基亚胺 **43** 的氢化, 得到了 96% ~ 99% *ee* 的对映选择性 (Eq. 17)。然而, 该反应存在着催化剂活性低的缺点, 尤其对于 *N*-芳基二烷基亚胺的氢化, 其转化率和对映选择性都非常差。



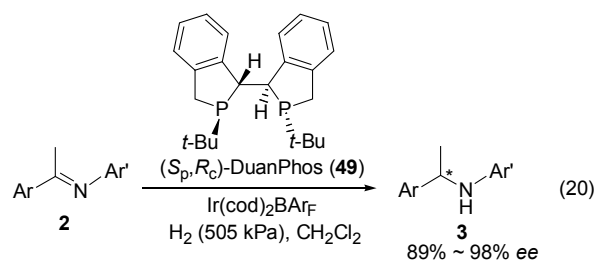
2012年, 我们^[40]将膦-亚磷酸酯配体(R_c, R_a)-**45**应用于铱催化高位阻 *N*-芳基亚胺 **46** 这一具有挑战性底物的不对称氢化反应(Eq. 18). 研究表明膦-亚磷酸酯配体中的 N—H 和 H_8 -联萘骨架对反应的活性和立体选择性有重要影响. 在优化条件下, Ir/(R_c, R_a)-**45** 体系能高效、高立体选择性地催化高位阻 *N*-芳基亚胺 **46** 的氢化, 并显示出广泛的底物适应性, 如对烷基芳基亚胺、二烷基亚胺和 α -亚胺酯等底物的氢化, 均能实现完全转化且得到很好的对映选择性(最高 99% ee). 此外, 我们对该催化剂体系在手性除草剂“金都尔”合成中的应用进行了可行性探索, 结果表明该催化体系对其中关键的亚胺中间体的氢化具有很高的活性. 在 S/C 为 100000 时, 该配体的 Ir 配合物显示出与 Ir/Xyliphos 类似的催化活性和更高的立体选择性.



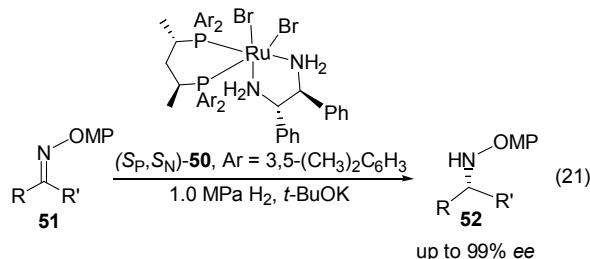
P-手性的膦配体与中心金属配位后, 手性中心离金属更近, 因而有利于控制反应的对映选择性. 2006年, Imamoto 等^[41]以 *P*-手性的双膦配体(S,S)-*t*-Bu-BisP* (**48**)的铱配合物为催化剂, 在常压(101 kPa H_2)下, 研究了 *N*-芳基亚胺 **2** 的氢化反应, 得到了最高 99% ee 的对映选择性(Eq. 19). 底物的电子效应对反应立体选择性的影响十分明显. 对于 *N*-苯基取代的苯乙酮衍生的底物 ($Ar' = \text{Ph}$), 当 Ar 为 4-OMeC₆H₄ 时, 反应仅得到 69% ee, 而 Ar 为 Ph 和 4-FC₆H₄ 时, 反应的 ee 值分别为 86% 和 84%; 对于取代的 *N*-苯基苯乙酮衍生的底物 ($Ar = \text{Ph}$), 当 Ar' 为 4-CF₃C₆H₄ 时, 得到了最高 99% ee 的对映选择性.



2009年, 张绪穆等^[42]将 *P*-手性的富电子手性双膦配体(S_p, R_c)-DuanPhos (**49**)用于 *N*-芳基亚胺 **2** 的氢化反应, 得到了最高 98% ee 的对映选择性(Eq. 20). 该反应具有非常高的活性, TON 高达 10000.

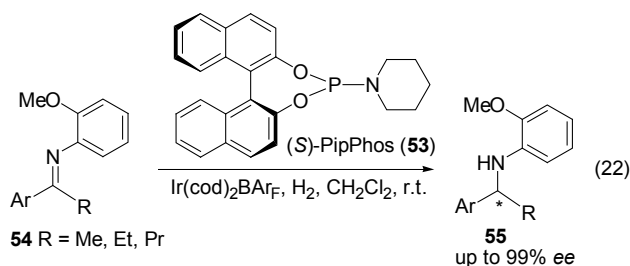


此外, Noyori 等^[43]的钌-双膦-双胺催化体系同样在亚胺的不对称氢化中得到了成功应用. 2012年, Ohkuma 等^[44]将钌-双膦-双胺催化剂(S_p, S_N)-**50** 应用于 *N*-芳基亚胺 **51** 的氢化, 获得了最高 99% ee 的对映选择性(Eq. 21). 该催化剂的活性非常高, 反应的 TON 高达 18000.



1.1.3 手性单膦配体

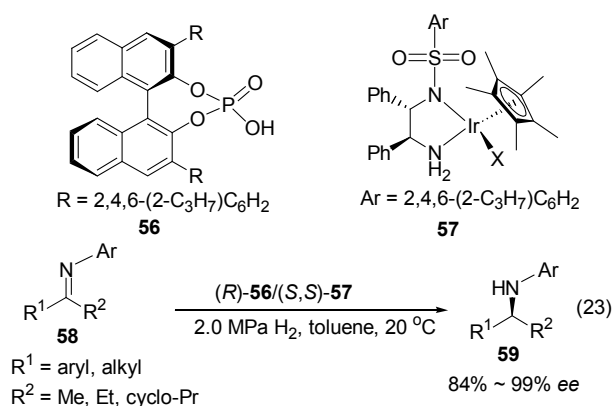
尽管手性单齿膦配体是第一类应用于不对称氢化反应的配体, 但是, 长期以来, 单齿膦配体一直没有引起人们足够的重视. 近年来, 手性单齿膦配体的复兴, 唤起了人们重新认识单齿膦配体在不对称催化氢化反应中的应用, 研究表明单齿手性膦配体在一些不对称氢化中可以获得与双齿手性膦配体相当或更优的对映选择性. 2009年, de Vries 等^[45]将单齿亚磷酸酯配体(*S*)-PipPhos (**53**)应用于 *N*-芳基亚胺 **54** 的氢化, 得到了最高 99% ee 的对映选择性(Eq. 22). 对于 R 为乙基和丙基的亚胺底物(尽管存在着 *Z/E* 异构体), 同样得到了 94% 和 97% 的 ee 值. 2011年, Lyubimov 等^[46]又将 Ir-PipPhos 催化体系成功应用于超临界二氧化碳中 *N*-芳基亚胺的氢化.



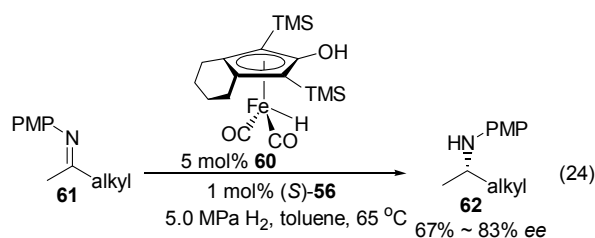
1.1.4 新的不对称催化方法和策略

近年来发展的一些新的不对称催化方法和策略,使亚胺的不对称催化氢化反应也得到了极大发展.

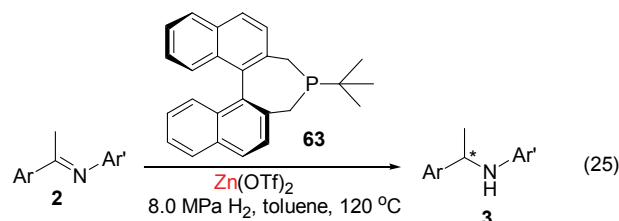
将有机小分子催化剂与手性金属催化剂结合,是近年来发展的一种高效、高选择性的不对称氢化新方法. 2008 年,肖建良等^[47]将有机小分子催化剂手性磷酸 (*R*)-**56** 与 Ts-DPEN 手性铱催化剂 **57** 结合,实现了 *N*-芳基亚胺 **58** 的高对映选择性氢化,得到了最高 99% 的 *ee* 值(Eq. 23). 值得注意的是,该催化剂对于较难的 *N*-芳基二烷基亚胺底物的氢化中也取得了十分优异的结果. 反应中,手性磷酸 **56** 既作为底物活化试剂参与亚胺的活化,又作为手性金属催化剂和活化底物的抗衡离子参与反应的手性诱导.



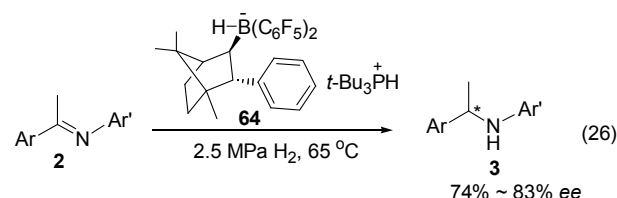
采用价格便宜、环境友好的金属代替贵金属如钌、铑、铱等,是不对称氢化反应的一个新的研究热点. 近来, Beller 等^[48]将 Brønsted 酸(*S*)-**56** 与手性铁催化剂 **60** 相结合,用于 *N*-芳基亚胺 **2** 的氢化,得到了非常好的对映选择性(最高 98% *ee*). 值得注意的是,对于一些具有挑战性的 *N*-芳基二烷基亚胺底物 **61** 的氢化(Eq. 24),该体系同样得到了较好的对映选择性(67%~83% *ee*).



最近, Beller 等^[49]又将价格同样便宜的金属锌应用于 *N*-芳基亚胺 **2** 的氢化(Eq. 25),但反应的对映选择性比较差(7%~27% *ee*).



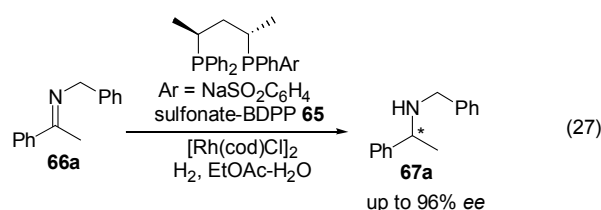
2010 年, Klankermayer 等^[50]将不含金属的“受阻路易斯酸碱对”(FLPs)催化剂 **64**, 应用于 *N*-芳基亚胺 **2** 的氢化(Eq. 26), 得到了较好的对映选择性(74%~83% *ee*). 底物的空间效应和电子效应对反应的活性和立体选择性有很大影响. 进一步研究表明, 这种 FLPs 催化剂回收再利用 4 次, 氢化反应的活性和立体选择性保持不变^[51].



1.2 *N*-烷基亚胺的不对称催化氢化

1.2.1 手性双膦配体

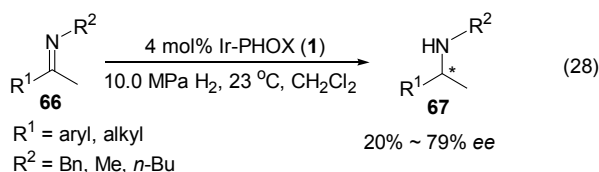
N-烷基亚胺稳定性差、易于分解,且往往存在 *Z/E* 异构体,因此, *N*-烷基亚胺的不对称氢化反应比较困难,大多数的 Ru, Rh, Ir, Ti 等催化剂仅得到中等的对映选择性. 直到 1989 年, Bakos 等^[4]将磺酰化的 BDPP **65**/铑催化剂用于 *N*-苄基亚胺 **66a** 的氢化,得到了最高 96% 的对映选择性(Eq. 27),取得了 *N*-烷基亚胺不对称催化氢化的突破性进展. 进一步的研究表明,配体磺酰化的程度决定着反应的对映选择性^[52]. 近来, BDPP-Rh 催化剂体系又被应用于非均相亚胺的不对称氢化反应,实现了催化剂的回收利用^[53].



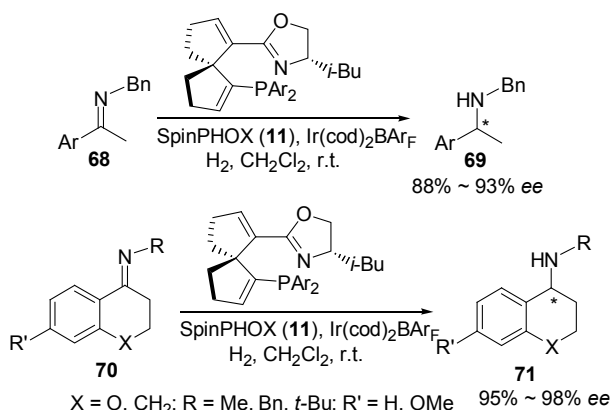
1.2.2 手性 P,N-配体

1997 年, Pfaltz 等^[7]将膦-噁唑啉配体催化剂 Ir-PHOX (**1**)用于 *N*-烷基亚胺 **66** 的不对称氢化(Eq. 28).

在 10.0 MPa 氢气压力和 4 mol% 催化剂条件下, 对 *N*-烷基芳基亚胺和 *N*-烷基二烷基亚胺底物, 得到了最高 79% *ee* 的对映选择性.



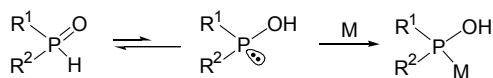
2009 年, 丁奎岭等^[21]合成了一类含螺[4.4]壬二烯骨架的手性螺环磷-噁唑啉配体 SpinPHOX (11). 该配体的铱配合物催化剂对 *N*-烷基取代的亚胺 68 和 70 的不对称氢化都非常有效, 对映选择性最高达 98% *ee* (Scheme 5).



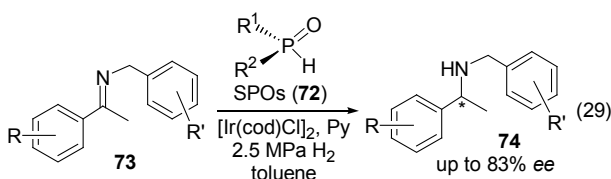
Scheme 5

1.2.3 手性单膦(磷)配体

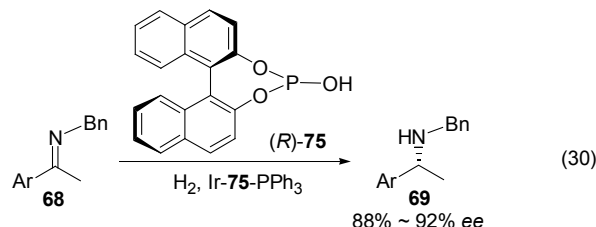
二级膦氧类化合物(SPOs)存在着 5 价磷氧和 3 价磷酸的互变异构形式. 通常情况下, 该类型化合物主要以 5 价磷的形式存在, 因此这类化合物结构稳定, 对水和氧气均不敏感. 但在溶剂中, 5 价磷可异构化为 3 价磷, 从而很容易和金属形成配位(Scheme 6). 2003 年, de Vries 等^[54]将 SPOs 配体 72 应用于 *N*-苄基亚胺 73 的不对称氢化, 以较好的对映选择性(最高 83% *ee*)得到了相应的手性 *N*-苄基胺化合物 74 (Eq. 29). 添加物吡啶有利于提高反应的对映选择性, 同时吡啶也可起到配体的作用.



Scheme 6

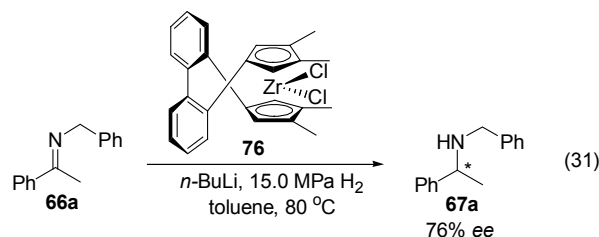


将不同的单齿膦配体混合起来而形成的“混合”配体催化剂, 近来在不对称氢化中也得到了成功应用. 2007 年, Reetz 等^[55]将手性单齿亚磷酸配体(*R*)-75 和非手性的三苯基膦配体“混合”, 在 *N*-苄基亚胺 68 的氢化中取得了 88%~92% *ee* 的对映选择性(Eq. 30). 采用这种“混合”配体的手性催化剂, 可以取得比含同种单膦配体的手性催化剂更高的对映选择性.

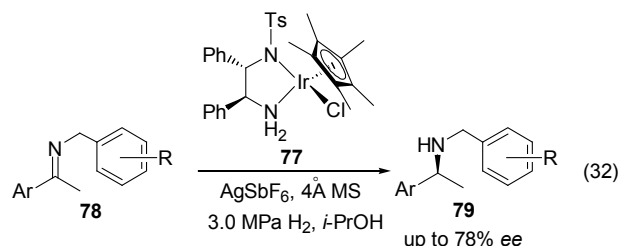


1.2.4 无磷手性催化剂

一些手性膦配体易被氧化的缺陷, 使其在不对称催化中的应用受到一定的限制. 近来, 人们逐渐发展了一些无磷的手性催化剂, 并成功应用于亚胺的不对称氢化反应. 1999 年, Brintzinger 等^[56]将手性锆催化剂 76 用于 *N*-苄基亚胺 66a 的氢化, 得到了 76% *ee* 的对映选择性(Eq. 31), 但是该反应的条件较为苛刻, 需要 15.0 MPa 的氢气压力.

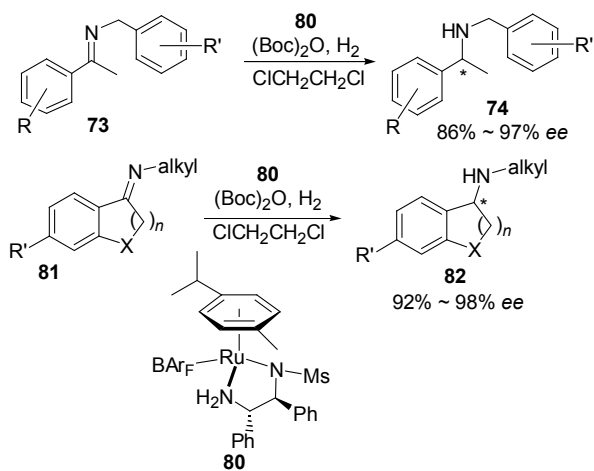


手性二胺配体来源丰富、易于合成且结构稳定, 已经在不对称催化中取得了令人瞩目的成就. 2009 年, Ikariya 等^[57]将手性二胺-铱催化剂 77 用于 *N*-苄基亚胺 78 的氢化(Eq. 32), 结果发现, 添加物 AgSbF6 有利于提高反应的活性和立体选择性.



2011 年, 范青华等^[58]将 Ru-MsDPEN 催化剂 80 应用于 *N*-烷基亚胺 73 和 81 的氢化(Scheme 7), 并详细研究了二胺-钌催化体系中抗衡阴离子对反应的影响, 结果发现使用含非螯合作用的 BARF⁻ 离子可获得较高的对

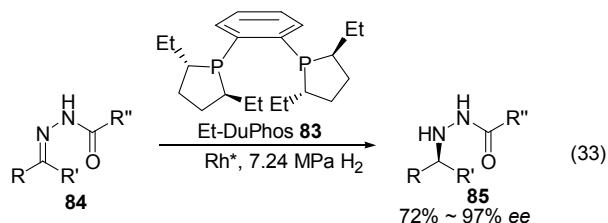
映选择性. 更重要的是, 该反应可以在无溶剂的条件下进行, 且反应的对映选择性基本保持不变.



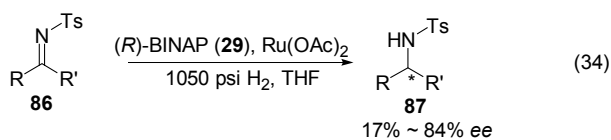
Scheme 7

1.3 活化的 *N*-磺酰基等亚胺的不对称催化氢化

1992 年, Burk 等^[59]在以 Et-DuPhos **83**/Rh 氢化亚胺 **84** 时, 发现底物的 N 原子上羰基的存在对反应起着决定作用, 羰基能活化底物, 提高反应的活性(Eq. 33).

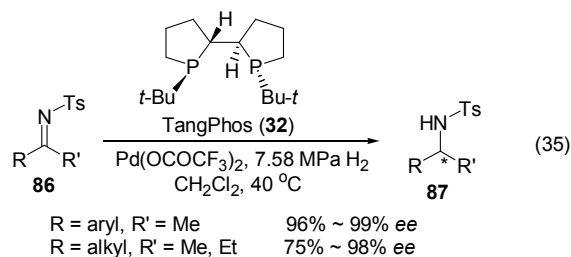


此后, 人们通过在亚胺的 N 原子上引入各种基团, 以达到活化亚胺的目的. 1996 年, Charette 等^[60]以 (*R*)-BINAP (**29**)/Ru(OAc)₂ 为催化剂, 实现了活化的 *N*-磺酰基亚胺 **86** 的氢化(Eq. 34), 但是, 该反应的收率(48%~82%)和对映选择性(17%~84% *ee*)都不是很理想.

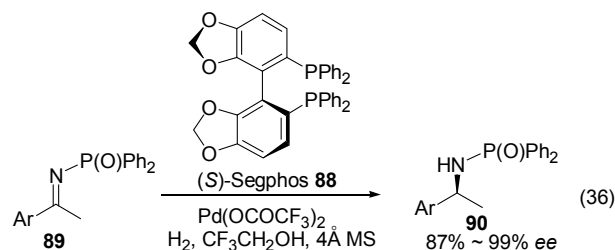


2006 年, 张绪穆等^[61]取得了 *N*-磺酰基亚胺氢化的突破性进展. 他们发现 TangPhos 配体 **32** 对 *N*-磺酰基亚胺 **86** 的氢化非常有效(Eq. 35), 对于大多数烷基芳基亚胺底物都可以取得 99% *ee* 的对映选择性, 对于二烷基亚胺底物, 同样取得了很好的对映选择性(75%~98% *ee*).

2006 年, 周永贵等^[62]以 (*S*)-Segphos **88**/Pd(OCO- CF_3)₂ 为催化剂, 成功实现了活化的 *N*-二苯基磷氧亚胺

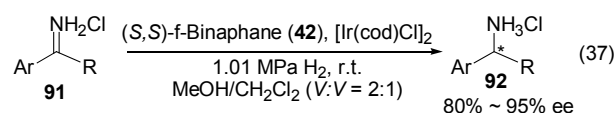


89 的不对称氢化(Eq. 36), 取得了 87%~99% *ee* 的对映选择性.

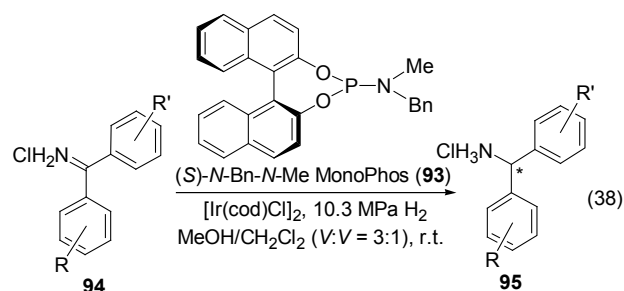


1.4 非保护的 N—H 亚胺的不对称催化氢化

非保护的 N—H 亚胺的氢化一直是不对称催化研究领域的一个挑战^[63]. 2009 年, 张绪穆等^[64]在非保护的 N—H 亚胺的不对称氢化方面取得了突破. 他们采用 (*S,S*)-f-Binaphane (**42**)的铱催化剂催化简单芳基烷基酮衍生的 N—H 亚胺盐酸盐 **91** 的不对称氢化, 获得了 80%~95% *ee* 的对映选择(Eq. 37), 底物的空间位阻对反应的对映选择性有很大影响, 增大底物中 Ar 和 R 的位阻, 反应的对映选择性均明显降低. 这是首例非保护的 N—H 亚胺的不对称催化氢化的例子. 然而, 该体系对于二芳基 N—H 亚胺底物仅给出较低的对映选择性.



2010 年, 张绪穆等^[65]通过进一步的研究发现, 单齿亚磷酸酯配体 (*S*)-*N*-Bn-*N*-Me MonoPhos (**93**)的铱催化剂对二芳基 N—H 亚胺底物 **94** 的不对称氢化非常有效, 得到了高达 98% *ee* 的对映选择性(Eq. 38).

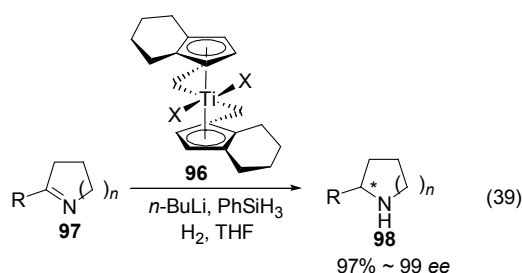


2 环状亚胺的不对称催化氢化

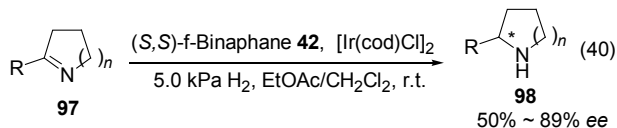
环状亚胺的不对称氢化是合成手性杂环化合物的重要方法. 过去十几年里, 人们对环状亚胺的不对称催化氢化进行了大量的研究, 也取得了一些重要的进展. 到目前为止, 3,4-二氢吡咯等 *N*-烷基环状亚胺, 3*H*-吡啶、3,4-二氢异喹啉、苯并噁嗪等苯并杂环亚胺, 以及环状 *N*-磺酰亚胺等环状亚胺的不对称催化氢化, 都取得了令人满意的结果. 关于喹啉、异喹啉等芳香杂环化合物的不对称催化氢化, 已有专门综述^[66], 不在本文讨论范围.

2.1 *N*-烷基环状亚胺的不对称催化氢化

1992 年, Buchwald 等^[6,67]最先报道了 *N*-烷基环状亚胺的不对称催化氢化. 他们采用手性钛催化剂 **96**, 对五元、六元及七元 *N*-烷基环状亚胺 **97** 进行氢化, 获得了 97%~99% *ee* 的对映选择性(Eq. 39). 但是该反应的条件比较苛刻, 需要加入 10%~15%摩尔分数的丁基锂和硅烷.



2010 年, 张绪穆等^[68]采用(*S,S*)-f-Binaphane **42** 的铱催化剂尝试了这一系列 *N*-烷基环状亚胺 **97** 的氢化反应(Eq. 40), 获得了最高 89% *ee* 的对映选择性, 底物的电子效应、空间效应以及环的大小, 都会对反应的对映选择性产生影响.

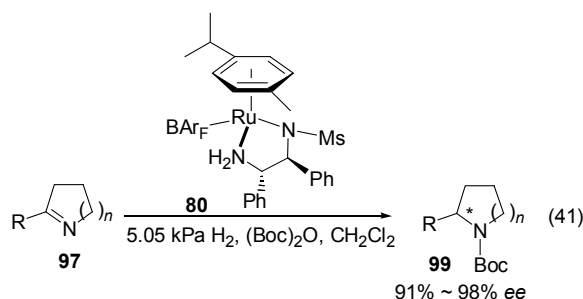


2011 年, 范青华等^[69]将 Ru-MsDPEN 催化剂 **80** 应用于 *N*-烷基环状亚胺 **97** 的氢化, 获得了 91%~98% *ee* 的对映选择性(Eq. 41). 在该反应中, 为了防止生成的含氮产物对催化剂产生毒化作用, 他们在反应中加入当量的(Boc)₂O, 原位将生成的手性胺产物保护起来, 从而使用反应能顺利进行.

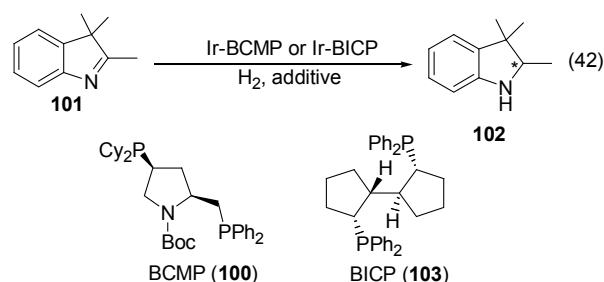
2.2 苯并杂环亚胺的不对称催化氢化

2.2.1 2,3,3-三甲基-3*H*-吡啶

手性二氢吡啶结构广泛存在于天然生物碱及其他合成化合物中, 在医药及农药合成中有着重要作用. 通

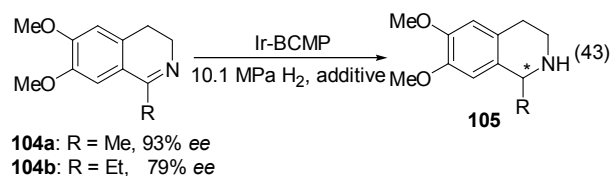


过 2,3,3-三甲基-3*H*-吡啶的不对称氢化, 是获得手性二氢吡啶的重要方法. 1995 年, Achiwa 等^[70]将 BCMP **100** 的铱催化剂用于 2,3,3-三甲基-3*H*-吡啶(**101**)的不对称氢化, 结果发现, 添加物对反应的影响很大, 能提高反应的对映选择性(Eq. 42). 以 BiI₃ 为添加物时, 最高取得 91% *ee* 的对映选择性. 此后, 张绪穆等^[71]以 BICP **103** 的铱催化剂, 加入邻苯二甲酰亚胺作为添加物, 将反应的对映选择性提高到 95% *ee*.



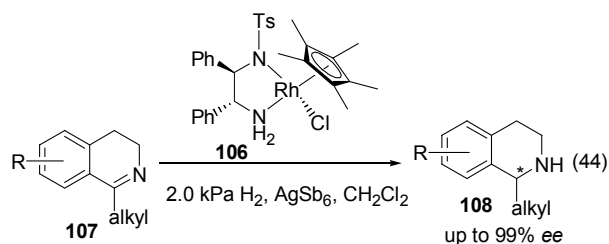
2.2.2 3,4-二氢异喹啉

手性四氢异喹啉是一类具有高生物活性的生物碱, 它们广泛存在于天然产物中. 近年来发展起来的 3,4-二氢异喹啉的不对称氢化, 是获得手性四氢异喹啉最为直接的途径. 1995 年, Achiwa 等^[72]将 BCMP **100** 的铱催化剂用于 3,4-二氢异喹啉 **104** 的氢化, 得到了 79%~93% *ee* 的对映选择性(Eq. 43). 作者详细研究了添加物对反应立体选择性的影响, 结果发现, 五元的环状酰亚胺如邻苯二甲酰亚胺、琥珀酰亚胺等添加物能提高反应的对映选择性.

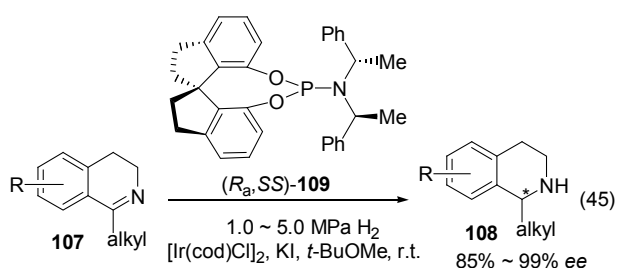


2008 年, 肖建良等^[73]将铑-二胺催化剂 **106** 用于 3,4-二氢异喹啉 **107** 的氢化, 获得了高达 99% *ee* 的对映选择性(Eq. 44).

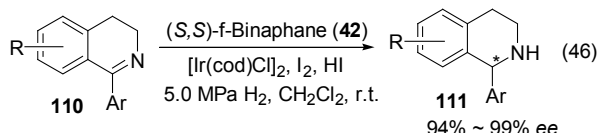
2012 年, 周其林等^[74]将含螺环骨架的单齿亚磷酸酯配体 **109** 用于 3,4-二氢异喹啉 **107** 的氢化, 获得了



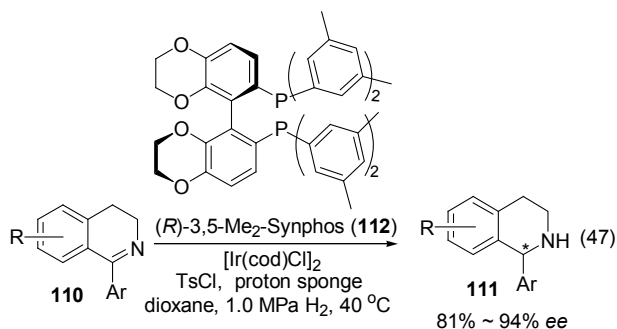
高达 85%~99% *ee* 的对映选择性(Eq. 45). 底物中 1-位烷基的位阻对反应有很大影响, 增大烷基的位阻, 反应的活性和对映选择性均明显下降.



尽管 1-烷基-3,4-二氢异喹啉(**107**)的氢化已经取得了成功, 但是 1-芳基-3,4-二氢异喹啉的氢化仍然面临着巨大挑战, 这可能是由于其相对刚性的结构和独特的空间环境造成的. 2011 年, 张绪穆等^[75]报道了(*S,S*)-f-Binaphane (**42**)的铱催化剂用于 1-芳基-3,4-二氢异喹啉(**110**)的不对称氢化(Eq. 46), 获得了高达 99% *ee* 的对映选择性, 反应的 TON 达到 10000.



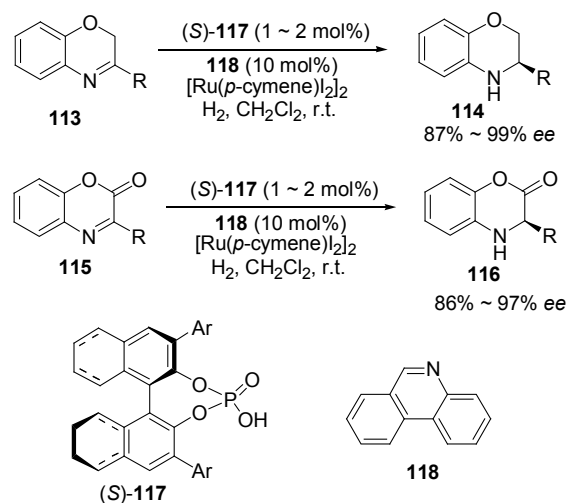
2012 年, Ratovelomanana-Vidal 等^[76]将(*R*)-3,5-Me₂-Synphos (**112**)用于铱催化 1-芳基-3,4-二氢异喹啉(**110**)的不对称氢化(Eq. 47), 获得了 81%~94% *ee* 的对映选择性, 通过一次重结晶可将产物的 *ee* 值提高到 99%.



2.2.3 苯并噁嗪(酮)

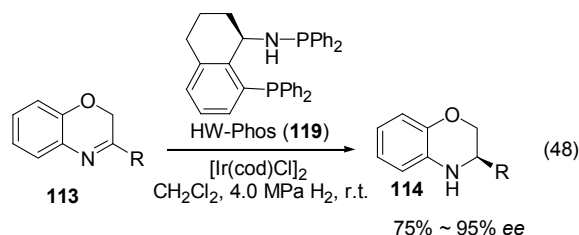
光活性的手性二氢苯并噁嗪(酮)是一类具有多种生

物活性的药物中间体结构单元. 最近, 周永贵等^[77]采用仿生不对称催化氢化的新策略实现了苯并噁嗪(酮)的高效不对称氢化. 他们巧妙的将过渡金属催化的氢化与手性磷酸催化的转移氢化结合起来, 实现了苯并噁嗪 **113** 和苯并噁嗪酮 **115** 的“接力催化”不对称还原, 获得了最高 99% *ee* 的对映选择性(Scheme 8). 此外, 周永贵等^[78]采用(*S*)-Segphos (**88**)/[Ir(cod)Cl]₂/I₂ 体系同样实现了苯并噁嗪 **113** 的不对称氢化.



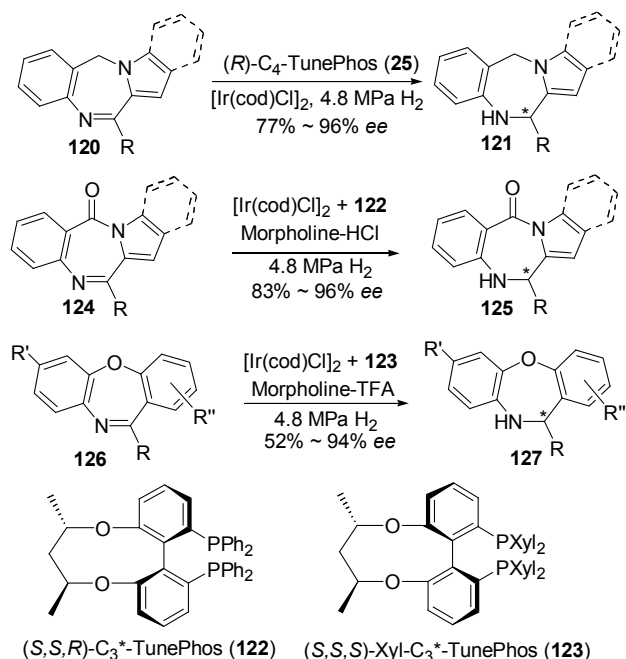
Scheme 8

最近, 我们^[79]将非对称杂化的膦-氨基膦配体 HW-Phos (**119**)应用于苯并噁嗪 **113** 的不对称氢化, 获得了最高 95% *ee* 的对映选择性(Eq. 48), 反应的 TON 高达 5000.



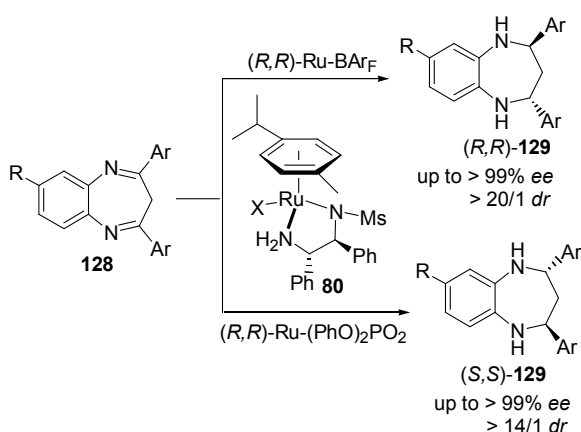
2.2.4 苯并二氮杂草(酮)

手性苯并二氮杂草(酮)是一类重要的七元杂环化合物, 具有广泛的生理和药理活性, 然而, 该类手性杂环化合物的不对称催化合成却鲜有报道. 2012 年, 周永贵等^[80]以(*R*)-C₄-TunePhos (**25**)为配体, [Ir(cod)Cl]₂ 为金属前体, 实现了 1,4-苯并二氮杂草 **120** 的不对称氢化, 获得了 77%~96% *ee* 的对映选择性. 此外, 周永贵等^[81]又以 C₃*-TunePhos 配体 **122** 和 **123** 为配体, [Ir(cod)Cl]₂ 为金属前体、morpholine 为添加物, 分别实现了 1,4-苯并二氮杂草酮(**124**)和二苯并 1,4-氧氮杂草(**126**)的不对称氢化(Scheme 9).



Scheme 9

2012 年, 范青华等^[82]以 Ru-MsDPEN **80** 为催化剂, 实现了 1,5-苯并二氮杂草 **128** 的高效不对称氢化 (Scheme 10), 反应的对映选择性高达 >99% *ee*, 非对映选择性高达 >20/1 *dr*. 研究发现, 通过改变催化剂的抗衡阴离子, 可以实现产物的构型反转, 当以 BA_rF⁻ 为阴离子时, 得到 (*R,R*)-构型产物; 当以 (PhO)₂PO₂⁻ 为阴离子时, 得到 (*S,S*)-构型产物. 这种罕见的抗衡阴离子导致的手性反转现象, 为采用单一手性配体获得高光学纯的一对对映异构体提供了新的途径.

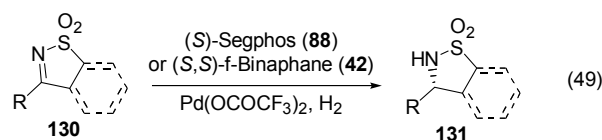


Scheme 10

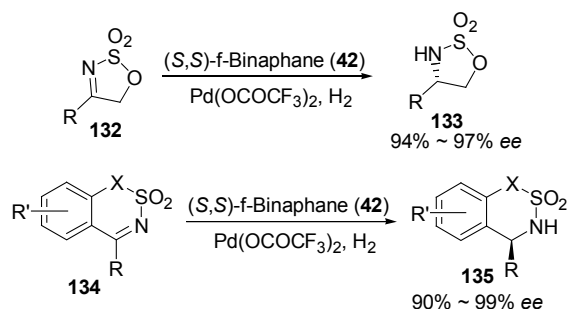
2.3 环状磺酰亚胺的不对称催化氢化

手性环状磺酰胺类化合物是重要的有机合成中间体, 因此, 它们的合成一直受到人们的关注. 通过简单易得的环状磺酰亚胺的不对称催化氢化是获得这类手性化合物最直接、最有效的方法.

2007 年, 周永贵等^[83]将 (*S*)-Segphos (**88**)/Pd(OCOCF₃)₂ 用于五元环状磺酰亚胺 **130** 的不对称氢化 (Eq. 49), 获得了 79%~93% *ee* 的对映选择性. 进一步的研究发现^[84], (*S,S*)-f-Binaphane (**42**)/Pd(OCOCF₃)₂ 催化体系能获得更高的对映选择性 (91%~99% *ee*).

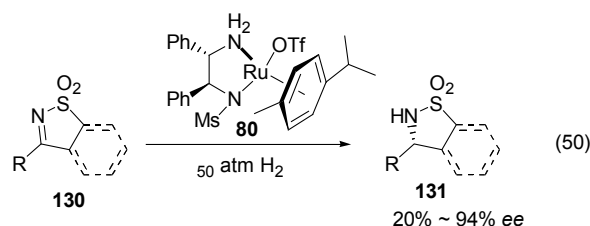


2008 年, 周永贵^[85]等将 (*S,S*)-f-Binaphane **42**/Pd(OCOCF₃)₂ 催化剂应用于五元和六元环状磺酰亚胺 **132**, **134** 的不对称氢化 (Scheme 11), 获得了 90%~99% *ee* 的对映选择性. 反应可以在克级规模条件下进行, 并且在空气中操作依然不影响反应的对映选择性, 这为该类型反应的大规模工业化应用提供了可能性.



Scheme 11

2010 年, 范青华等^[86]将 Ru-MsDPEN (**80**) 催化剂用于环状磺酰亚胺 **130** 不对称氢化 (Eq. 50), 虽然反应的活性比较高, 但是该反应对底物具有一定的依赖性, 大多数底物仅能得到中等的对映选择性.



3 总结与展望

与烯烃 (C=C) 和羰基 (C=O) 化合物的不对称催化氢化相比较, 亚胺 (C=N) 的不对称催化氢化存在着以下困难: (1) 很多亚胺化合物稳定性差, 易于分解; (2) 亚胺存在着 *Z/E* 异构体, 异构体氢化时对映选择性不同; (3) 底物和氢化产物易于催化剂发生作用, 从而毒化催化剂阻碍反应进行. 尽管如此, 我们不难看到, 近二十年来, 亚胺的不对称催化氢化取得了重大进展. 各种高活性、

高立体选择性的手性配体和催化剂被设计并合成出来, 各种新的不对称催化方法和策略被发展并得到成功应用, 各种特殊及挑战性亚胺底物的氢化取得重要突破。

此外, 超临界二氧化碳、离子液体及多相不对称氢化的发展, 使亚胺的不对称催化氢化更加绿色环保, 为绿色化学及其工业应用提供了理论基础。然而, 这些绿色的氢化方法依然存在着很多问题, 突出的缺陷是反应的对映选择性较差。因此, 发展更加高效、高选择性、环境友好的不对称氢化方法, 是未来亚胺的不对称催化氢化发展的方向。

References

- [1] Nugent, T. C. *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [2] (a) Blaser, H.-U.; Spinder, F. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Eds.: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Springer, Berlin, **1999**, p. 248.
(b) Spinder, F.; Blaser, H.-U. In *The Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Eds.: de Vries, J. G.; Elsevier, C. J., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**, p. 1193.
(c) Claver, C.; Fernández, E. In *Morden Reduction Methods*, Eds.: Andersson, P. G.; Munslow, I. J., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, p. 237.
- [3] Levi, A.; Modena, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 6.
- [4] (a) Bakos, J.; Heil, B.; Lecomte, L.; Sinou, D. In *5th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed towards Organic Synthesis (OMCOS-V)*, Florence, Italy, **1989**, pp. 1~36.
(b) Bakos, J.; Orosz, A.; Heil, B.; Laghmari, M.; Lhoste, P.; Sino, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1684.
- [5] (a) Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Loers, K.; Hanreich, R.; Jalett, H. P.; Jelsch, E.; Pugin, B.; Schneider, H. D.; Spindler, F.; Wagmann, A. *Chimia* **1999**, 53, 275.
(b) Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spinder, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 103.
- [6] Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7562.
- [7] Schbider, P.; Koch, G.; Pretot, R.; Wang, G.; Bohnen, F. M.; Kruger, C.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 887.
- [8] Xiao, D.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3425.
- [9] (a) He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2497.
(b) Wang, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9773.
- [10] (a) Liu, P.; Jiang, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2004**, 24, 1317 (in Chinese).
(刘鹏, 江焕峰, 有机化学, **2004**, 24, 1317.)
(b) Zhang, J.; Yang, D.; Long, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, 29, 835 (in Chinese).
(张俊芳, 杨定乔, 龙玉华, 有机化学, **2009**, 29, 835.)
(c) Fleury-Bregeot, N.; de la Fuente, V.; Castillon, S.; Claver, C. *ChemCatChem* **2010**, 2, 1346.
(d) Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753.
(e) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 1713.
(f) Xie, J.; Zhou, Q. *Acta. Chim. Sinica* **2012**, 70, 1427 (in Chinese).
(谢建华, 周其林, 化学学报, **2012**, 70, 1427.)
- [11] (a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97.
(b) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2045.
(c) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 226.
(d) You, S.-L. *Chem. Asian J.* **2007**, 2, 820.
(e) Wang, C.; Wu, X.; Xiao, J. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1750.
(f) Wang, Z.; Jiang, Z. *Asian J. Chem.* **2010**, 22, 4141.
- [12] (a) Carpentier, J.-F.; Bette, V. *Curr. Org. Chem.* **2002**, 6, 913.
(b) Riant, O.; Mostefai, N.; Courmarcel, J. *Synthesis* **2004**, 2943.
(c) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, 39, 523.
(d) Arena, C. G. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, 6, 159.
- [13] (a) Baeza, A.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 4003.
(b) Franzke, A.; Voss, F.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2011**, 67, 4358.
- [14] Kainz, S.; Brinkmann, A.; Leitner, W.; Pfaltz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6421.
- [15] Solinas, M.; Pfaltz, A.; Cozzi, P. G.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16142.
- [16] Roseblade, S. J.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 1402.
- [17] Cozzi, P. G.; Menges, F.; Kaise, S. *Synlett* **2003**, 833.
- [18] Blanc, C.; Agbossou-Niedercorn, F.; Nowogrocki, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2159.
- [19] (a) Trifonova, A.; Diesen, J. S.; Chapman, C. J.; Andersson, P. G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3825.
(b) Trifonova, A.; Diesen, J. S.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2318.
- [20] Zhu, S.-F.; Xie, J.-B.; Zhang, Y.-Z.; Li, S.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12886.
- [21] (a) Han, Z.; Wang, Z.; Zhang, X.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5345.
(b) Liu, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Acta. Chim. Sinica* **2012**, 70, 1464-1470 (in Chinese).
(刘龔, 王正, 丁奎岭, 化学学报, **2012**, 70, 1464.)
- [22] Réthoré, C.; Riobé, F.; Fourmigué, M.; Avarvari, N.; Suisse, I.; Agbossou-Niedercorn, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 1877.
- [23] Yao, D.; Tian, F.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 505 (in Chinese).
(姚冬梅, 田丰涛, 张万斌, 有机化学, **2011**, 31, 505.)
- [24] Moessner, C.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7564.
- [25] Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3089.
- [26] Kutlescha, K.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3126.
- [27] Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3029.
- [28] Dervisi, A.; Carcedo, C.; Ooi, L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 175.
- [29] Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2049.
- [30] Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, 25, 961.
- [31] Zhou, X.-Y.; Bao, M.; Zhou, Y.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 84.
- [32] Guiu, E.; Muñoz, B.; Castillón, S.; Claver, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 169.
- [33] Guiu, E.; Aghmiz, M.; Díaz, Y.; Claver, C.; Meseguer, B.; Militzer, C.; Castillón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 627.
- [34] (a) Li, G.; Liang, Y.; Antilla, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5830.
(b) Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1657.
(c) Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2031.
- [35] Abe, H.; Amii, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 3, 313.
- [36] Chang, G.; Yang, Q.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 6360.
- [37] Chen, M.-W.; Duan, Y.; Chen, Q.-A.; Wang, D.-S.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2010**, 12, 5075.
- [38] (a) Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 17.

- (b) Pugin, B.; Landert, H.; Spindler, F.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 974.
- (c) Dorta, R.; Broggini, D.; Stoop, R.; Rüegger, H.; Spindler, F.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 267.
- (d) Dorta, R.; Broggini, D.; Kissner, R.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4546.
- (e) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Thommen, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240.
- [39] (a) Chan, Y. N. C.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400.
- (b) Sablong, R.; Osborn, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3059.
- (c) Schnider, P.; Koch, G.; Pretot, R.; Wang, G.; Bohnen, F. M.; Kruger, C.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887.
- (d) Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Hausel, R.; Jalett, H.-P.; Spindler, F. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 34.
- [40] Hou, C.-J.; Wang, Y.-H.; Zheng, Z.; Xu, J.; Hu, X.-P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3554.
- [41] Imamoto, T.; Iwade, N.; Yoshida, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2289.
- [42] Li, W.; Hou, G.; Chang, M.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3123.
- [43] (a) Kitamura, M.; Noyori, R. In *Ruthenium in Organic Synthesis*, Ed.: Murahashi, S.-I., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, Chapter 2.
- (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- [44] Arai, N.; Utsumi, N.; Matsumoto, Y.; Murata, K.; Tsutsumi, K.; Ohkuma, T. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2089.
- [45] Mršić, N.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; de Vries, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8358.
- [46] Lyubimov, S. E.; Rastorguev, E. A.; Petrovskii, P. V.; Kelbysheva, E. S.; Loim, N. M.; Davankov, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1395.
- [47] Li, C.; Wang, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450.
- [48] Zhou, S.; Fleischer, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5120.
- [49] Werkmeister, S.; Fleischer, S.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2562.
- [50] Chen, D.; Wang, Y.; Klankermayer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9475.
- [51] Ghattas, G.; Chen, D.; Pan, F.; Klankermayer, J. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9026.
- [52] Lensink, C.; de Vries, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 235.
- [53] Margalef-Català, R.; Claver, C.; Salagre, P.; Fernández, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1469.
- [54] Jiang, X.-B.; Minnaard, A. J.; Hessen, B.; Feringa, B. L.; Duchateau, A. L. L.; Andrien, J. G. O.; Boogers, J. A. F.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1503.
- [55] Reetz, M. T.; Bondarev, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4523.
- [56] Ringwald, M.; Stürmer, R.; Bringzinger, H. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1524.
- [57] Shirai, S.; Nara, H.; Kayaki, Y.; Ikariya, T. *Organometallics* **2009**, *28*, 802.
- [58] (a) Chen, F.; Wang, T.; He, Y.; Ding, Z.; Li, Z.; Xu, L.; Fan, Q.-H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1109.
- (b) Chen, F.; Ding, Z.; He, Y.; Qin, J.; Wang, T.; Fan, Q.-H. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5248.
- [59] Burk, M.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266.
- [60] Charette, A. B.; Giroux, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6669.
- [61] Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.; Deng, J.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3832.
- [62] Wang, Y.-Q.; Zhou, Y.-G. *Synlett* **2006**, 1189.
- [63] Yu, Z.; Jin, W.; Jiang, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6060.
- [64] Hou, G.; Gosselin, F.; Li, W.; McWilliams, J. C.; Sun, Y.; Weisel, M.; O'shea, P. D.; Chen, C.; Davies, I. W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9882.
- [65] Hou, G.; Tao, R.; Sun, Y.; Zhang, X.; Gosselin, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2124.
- [66] (a) Lu, S.-M.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *25*, 634 (in Chinese).
- (b) Zhou, Y.-G. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1357.
- (c) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557.
- [67] (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7627.
- (b) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952.
- (c) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703.
- [68] Chang, M.; Li, W.; Hou, G.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3121.
- [69] Chen, F.; Ding, Z.; Qin, J.; Wang, T.; He, Y.; Fan, Q.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4348.
- [70] Morimoto, T.; Nakajima, N.; Achiwa, K. *Synlett* **1995**, 748.
- [71] Zhu, G.; Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2415.
- [72] Morimoto, T.; Achiwa, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2661.
- [73] Li, C.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208.
- [74] Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhang, Q.-Q.; Yuan, K.-X.; Zhou, Q.-L. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 561.
- [75] Chang, M.; Li, W.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10679.
- [76] Berhal, F.; Wu, Z.; Zhang, Z.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3308.
- [77] (a) 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.
- (b) Chen, Q.-A.; Gao, K.; Duan, Y.; Ye, Z.-S.; Shi, L.; Yang, Y.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2442.
- [78] Gao, K.; Yu, C.-B.; Wang, D.-S.; Zhou, Y.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 483.
- [79] Hu, J.; Wang, D.; Zheng, Z.; Hu, X. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2664.
- [80] Gao, K.; Wu, B.; Yu, C.-B.; Chen, Q.-A.; Ye, Z.-S.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3890.
- [81] Gao, K.; Yu, C.-B.; Li, W.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 7845.
- [82] Ding, Z.-Y.; Chen, F.; Qin, J.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5706.
- [83] Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3729.
- [84] Yu, C.-B.; Wang, D.-W.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5633.
- [85] Wang, Y.-Q.; Yu, C.-B.; Wang, D.-W.; Wang, X.-B.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071.
- [86] Chen, F.; Li, Z.; He, Y.; Fan, Q. *Chin. J. Chem.* **2010**, *28*, 1529.

(Li, L.)